



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

Présenté et soutenu par :

FERHAT Khadidja et ZEROUNI Boutheina

Le : samedi 27 septembre 2020

Synthèse Et Caractérisation Des Molécules Hétérocycliques Bioactives

Jury :

Dr. H. LARAOU	(M.CB)	Université Med Khider de Biskra	Présidente
Dr. A. FETTAH	(M.CB)	Université Med Khider de Biskra	Promotrice
Dr. CH. BOUBEKRI	(M.CA)	Université Med Khider de Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2019-2020



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

Présenté et soutenu par :

FERHAT Khadidja et ZEROUNI Boutheina

Le : samedi 27 septembre 2020

Synthèse Et Caractérisation Des Molécules Hétérocycliques Bioactives

Jury :

Dr. H. LARAOU	(M.CB)	Université Med Khider de Biskra	Présidente
Dr. A. FETTAH	(M.CB)	Université Med Khider de Biskra	Promotrice
Dr. CH. BOUBEKRI	(M.CA)	Université Med Khider de Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2019-2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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 nous remercions notre encadreur, **M^{me} 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.

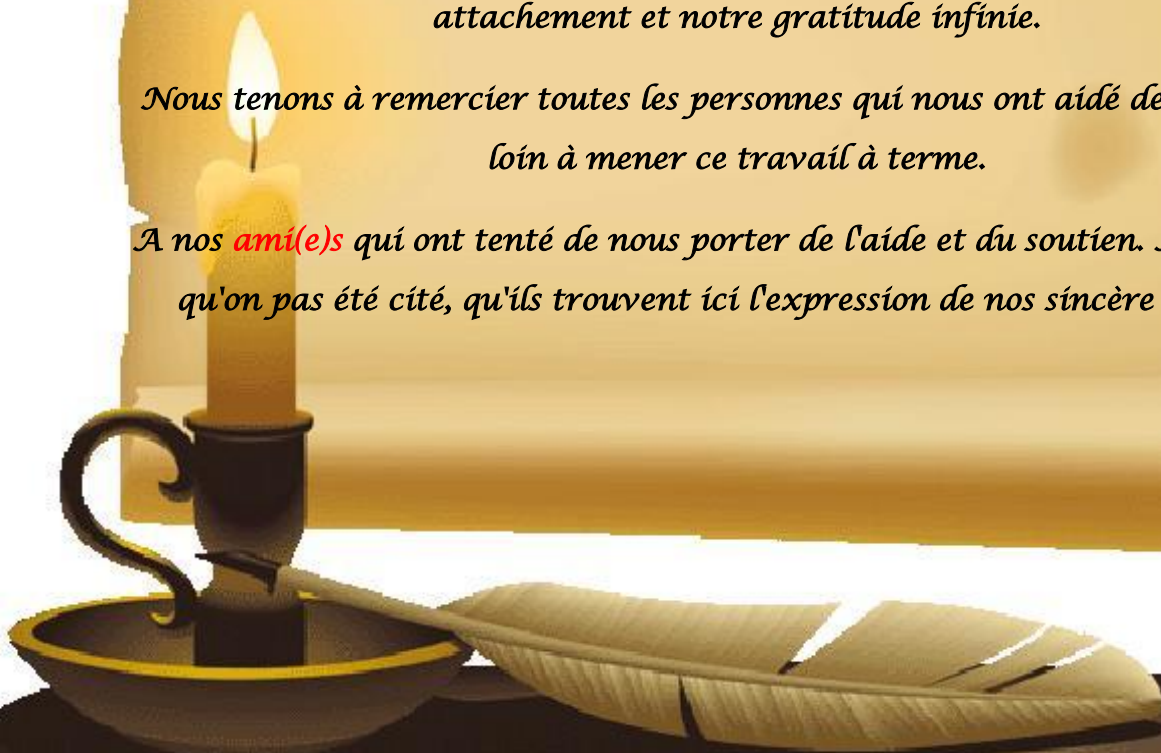
Nous remercions vivement **M^{me} LARAOUI HABIBA** et **M^{me} BOUBEKRI CHERIFA** qui ont bien voulu juger ce travail.

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** trouvent ici l'expression de notre plus profond attachement et notre gratitude infinie.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui nous ont aidé de près 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 gratitud





Dédicace:

Je dédie ce travail :

A mes tendres Mères rabia et khadidja : Vous représentez pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager.

A Mon très cher Père Ali : 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 Atef, Azize, Salah, et Sif et ma sœurs Hind et son marie Youcef et leurs enfants Manissa, Mahedi-brahim et Nahyla.

A mon oncle nacer.

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

Sans oublier tous mes ami(e)s

Merci à tous

Zerouni bouthaina





Dédicace:

Je dédie ce modeste travail :

A ma chère maman RABIAA qui n'a jamais cessé de ménager ses efforts pour que j'atteigne ce niveau. Ses sacrifices et privations ne l'ont pas empêché d'accomplir son devoir de mère soucieuse de l'avenir de ses enfants.

A mon cher papa YUCEF qui a su se montrer patient, compréhensif et encourageant, sa chaleur paternelle a été et sera toujours pour moi d'un grand réconfort. 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 MOUNIR, OUSSAMA et ACHRAF BADR EDDINE et mes sœurs SOUMIA, DALAL et son mari HASSAN et Leurs enfants MOUATAZ BILLAH et MOUATASSIM.

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

A tous mes ami(e)s.

KHADIDJA FERHAT



Liste des figures

Chapitre I

FIGURE	LE TITRE	PAGE
Figure I. 1	Hétéroatomes à dénomination triviale	09
Figure I. 2	Exemples de monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome	10
Figure I. 3	Exemples de monocycles comportant plusieurs hétéroatomes	10
Figure I. 4	Exemples de monocycles où il faut spécifier la position d'un hydrogène	11
Figure I. 5	Hétérocycles bicycliques à dénomination triviale	11
Figure I. 6	Composé avec cycle benzénique et hétérocycle à dénomination triviale	12
Figure I. 7	Hétérocycles bicycliques à dénomination non triviale	12
Figure I. 8	Numérotation des hétérocycles bicycliques à dénomination non triviale	13
Figure I. 9	Exemples d'hétérocycles liés entre eux	14
Figure I. 10	Exemples de nomenclature de remplacement	14
Figure I. 11	Structures de la cytosine 1, la guanine 2 et l'adénine 3	16
Figure I. 12	Structures de la nicotine 4, la pénicilline G 5 et la thiamine 6	16
Figure I. 13	Structures de l'oxazole 7 et le thiazole 8	16
Figure I. 14	Structure de la khelline 9	17
Figure I. 15	Structures du Fluotrimazole 10, du Ribavirine 11 et du Fluconazol 12	17

Chapitre II

FIGURE	LE TITRE	PAGE
Figure II. 1	Structure de quelques composés carbonylés α , β - insaturés	20
Figure II. 2	Noyau de base des oxazole	28
Figure II. 3	Les oxazoles possédant les activités antibactériennes	29
Figure II. 4	Les oxazoles possédant les activités antituberculeuses	30
Figure II. 5	Les oxazoles possédant les activités antifongiques	30
Figure II. 6	Curcumine	32
Figure II. 7	a) Curcumine, $IC_{50} = 37,2 \mu M$ / b) Analogue, $IC_{50} = 1,6 \mu M$	32
Figure II. 8	Inhibition du facteur $NF\kappa B$ par : a) Curcumine, $IC_{50} = 8,2 \mu M$ / b) Analogue, $IC_{50} = 3,4 \mu M$ / c) Analogue, $IC_{50} = 4,2 \mu M$	33
Figure II. 9	Les pyrazolines possédant les activités oxydantes	34
Figure II. 10	Les pyrazolines possédants l'activité anti-inflamatoire	35
Figure II. 11	Les pyrazolines possédant les activités anticancéreuses	35
Figure II. 12	Structure générale de la chalcone	36
Figure II.13	Chalcones à activité antioxydants	37
Figure II. 14	Chalcones à activité anticancéreuse	38
Figure II. 15	Chalcones à activité anti-inflammatoire	38
Figure II.16	Noyau de base des pyrimidinones	39
Figure II.17	Pyrimidinones à activité anticancéreuse	40
Figure II. 18	Pyrimidinones à activité anti-inflammatoire	40
Figure II. 19	Pyrimidinone à activité antibactérienne	41

Chapitre III

FIGURE	LE TITRE	PAGE
Figure III. 1	Plan général de la partie expérimentale	43
Figure III. 2	Montage à reflux	44
Figure II. 3	Filtration sous pression réduite	45
Figure III. 4	BANC DE KOFLER	47
Figure III. 5	Appareil spectroscopie infrarouge	47
Figure III. 6	étape de l'éluant	49
Figure III. 7	étape de révélation.	49
Fugire III. 8	Préparation de l'acétylglycine	51
Figure III. 9	CCM de l'acétylglycène	52
Figure III. 10	étapes de préparation de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one	53
Figure III. 11	CCM de l'oxazole	53
Figure III. 12	étapes de préparation de DBA	55
Figure III. 13	CCM de DBA	56
Figure III. 14	étapes de preparation de 1,5-diphényle-3-stérile-2-pyrazoline	57
Figure III. 15	CCM de pyrazoline	57
Figure III. 16	CCM de chalcone	59
Figure III. 17	étapes de préparation de 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H) one	60
Figure III. 18	CCM de pyrimidinone	61

Chapitre IV

FIGURE	LE TITRE	PAGE
Figure IV. 1	Mesure de point de fusion d'acétylglycine	65
Figure IV. 2	Résultat d'analyse par CCM d'acétylglycine	65
Figure IV. 3	Spectre IR d'acétylglycine	66
Figure IV. 4	Résultat d'analyse par CCM de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one	69
Figure IV. 5	Spectre IR de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one	70
Figure IV. 6	Résultat d'analyse par CCM de DBA	73
Figure IV. 7	Spectre IR de dibenzalacétone	74
Figure IV. 8	Résultat d'analyse CCM de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline	77
Figure IV. 9	Spectre IR de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline	77
Figure IV. 10	Résultat d'analyse par CCM de chalcone	80
Figure IV. 11	Spectre IR de chalcon	81
Figure IV. 12	Résultat d'analyse CCM de 4, 6-diphényl-5, 6 dihydropyrimidine-2(1H) one	85
Figure IV. 13	Spectre IR de 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H) one	85

Liste des Tableaux

Chapitre I

TABLEAU	LE TITRE	PAGE
Tableau I. 1	Préfixes correspondant à certains hétéroatomes, par ordre décroissant de préséance	08
Tableau I. 2	Suffixes par grandeur de cycle et degré de saturation	08
Tableau I. 3	Préfixes correspondant à certains hétérocycles	13

Chapitre IV

TABLEAU	LE TITRE	PAGE
Tableau IV. 1	Quantités de matière initiales des réactifs de réaction de Synthèse d'acétylglycine	63
Tableau IV. 2	Quantités de matière initiales des réactifs de réaction de sythèse de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one	67
Tableau IV. 3	Quantités de matière initiales des réactifs de réaction de synthèse de DBA	71
Tableau IV. 4	Quantités de matière initiales des réactifs de réaction de Synthèse de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline	75
Tableau IV. 5	Quantités de matière initiales des réactifs de réaction de synthèse de chalcone	78
Tableau IV. 6	Quantités de matière initiales des réactifs de réaction de Synthèse 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H) one	82

Liste des Schémas

Chapitre II

SHCEMA	LE TITRE	PAGE
Schéma II. 1	Mécanisme général de la condensation aldolique.	21
Schéma II. 2	Exemples d'une addition et d'une condensation aldoliques.	22
Schéma II. 3	Réaction aldol	23
Schéma II. 4	Mécanisme de la crotonisation d'un aldol en catalyse acide	24
Schéma II. 5	Mécanisme de la réaction aldolique en catalyse basique	25
Schéma II. 6	Réaction de cyclo addition [2+2]	26
Schéma II. 7	Réaction de cyclo addition [3+2]	26
Schéma II. 8	Les trois isomères de la pyrazoline	33
Schéma II. 9	Hydrogénation catalytique de pyrazoline, puis à pyrazoline	33

Chapitre III

SHCEMA	LE TITRE	PAGE
Schéma III. 1	Réaction de synthèse de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one à partir de l'acétylglycine	50
Schéma III. 2	Réaction de synthèse de 1, 5-diphényl-3-stérile-2-pyrazoline à partir de acétone dibenzylidène	54
Schéma III. 3	Réactions de synthèse de 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H)one	58

Chapitre IV

SHCEMA	LE TITRE	PAGE
Schéma IV. 1	Réaction de Synthèse d'acétylglycine	63
Schéma IV. 2	Mécanisme réactionnel de synthèse se acétylglycine	64
Schéma IV. 3	Réaction de sythèse de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one	67
Schéma IV. 4	Mécanisme réactionnel de synthèse de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one	68
Schéma IV. 5	Réaction de Synthèse de DBA	71
Schéma IV. 6	Mécanisme réactionnel de synthèse de DBA	72
Schéma IV. 7	Réaction de Synthèse de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline	75
Schéma IV. 8	Mécanisme réactionnel de synthèse de 1, 5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline	76
Schéma IV. 9:	Réaction de synthèse de chalcone	78
Schéma IV.10	Mécanisme réactionnel de synthèse chalcone	79
Schéma III. 11	Réaction de Synthèse 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H) one	82
Schéma IV. 12	Mécanisme réactionnel de synthèse de 4, 6-diphényl-5, 6 dihydropyrimidine-2(1H) one	84

Liste des Abréviations et Symboles:

A		I	
ARN	acide ribonucléique	IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
ADN	acide désoxyribonucléique	IRTF	Infrarouge par transformation de fourrier
AP	active protéine	I₂	Iode
C		IR	Spectrométrie infrarouge
CCM mince	chromatographie sur couche mince	IC50	Concentration inhibitrice médiane
Cm⁻¹	centimètres -1	K	
C₂H₃NaO₂	acétate de sodium	KBr	bromure de potassium
CH₄N₂O	urée	KCN	cyanure de potassium
°C	degré Celsius	K	potassium
C₁₀H₁₁N₃O₃S	sulfaméthoxazole	KOH	Hydroxyde de potassium
C₁₄H₁₈N₄O₃	triméthoprime	L	
D		LCR	liquide céphalo-rachidien
DBA	dibenzalacétone	M	
DL50	dose létale médiane	MeOH	méthanol
DHPMS	dihydropyrimidinone	mL	Millilitre
D sub	distance parcourue par le substance	mmol	Millimole
D sol	distance parcourue par le solvant	mg	Milligramme
E		MCF-7	Michigan Cancer Foundation – 7
EtOH	Ethanol	Min	minute
E	Trans	N	
F		Na +	ion de sodium
FTIF	Fourier Transforme infrarouge	Nm	nanomètre
G		NaOH	Hydroxyde de sodium
g. mol⁻¹	gramme /mol	NAOME	Méthanolate de sodium
g/kg	gramme / kilogramme	Nf	facteur nucléaire
H			
H₂O	Eau		
H	heure		

O
ORL oto-rhino-laryngologie

OH- hydroxyde

P
Pf Point de fusion

PMS Pyrimidonones

% pourcentage

PABA acide paraaminobenzoïque

PH Potentiel hydrogène

R
Rf Rapport frontal

S
SLA sclérose latérale amyotrophique

SMX sulfaméth oxazole

T
Tf température de fusion

THF tétrahydrofurane

TMP triméthoprime

U
U.V ultraviolet

μM micromètre

V
VIH virus de l'immunodéficience humaine

Z
Z Cis

Glossaire:

Diels-Alder : est une réaction chimique utilisée en chimie organique, dans laquelle un alcène (diénophile) s'additionne à un diène conjugué pour former un dérivé du cyclohexène.

Peptidomimétiques : sont des molécules organiques souvent utilisées en pharmacologie comme substitut de peptides actifs.

Maladie génétique : est une maladie due à une ou plusieurs anomalies sur un ou plusieurs chromosomes qui entraînent un défaut de fonctionnement de certaines cellules de l'organisme.

Bactérie a Gram négatif et positif : sont mises en évidence par une technique de coloration appelée coloration de Gram. Les bactéries à Gram négatif apparaissent alors roses au microscope. Par contre : Les bactéries à Gram positif apparaissent alors mauves au microscope. La coloration au Gram est un facteur déterminant dans la taxonomie

Dénomination triviales : nom trivial est le nom non-systématique donné à une substance chimique, c'est-à-dire n'importe quel nom donné couramment à cette substance ne faisant pas partie d'un système de nomenclature chimique tel celui de l'IUPAC.

Pharmacologie : est une discipline scientifique du vivant, subdivision de la biologie, qui étudie les mécanismes d'interaction entre une substance active et l'organisme dans lequel elle évolue, de façon à pouvoir ensuite utiliser ces résultats à des fins thérapeutiques, comme l'élaboration d'un médicament (principalement) ou son amélioration .

Pharmacocinétique : étude de devenir médicament dans l'organisme.

Hyperuraturie : présence excessive d' acide urique (ou de ses sels : urates) dans les urines, secondaire à une hyperuricémie ou à la prise de médicaments favorisant son excrétion (comme l' aspirine à forte dose).

Étude in vitro : s'applique à toute activité expérimentale réalisée sur micro-organismes, organes ou cellules en dehors de leur contexte naturel (en dehors de l'environnement, de l'organisme vivant ou de la cellule) et en conditions définies et contrôlées.

L'hyperkaliémie : est un trouble hydroélectrolytique défini par un excès de potassium dans le plasma sanguin.

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des schémas

Liste des abréviations et symboles

Glossaire

Introduction générale 02

Chapitre I : Généralités sur les hétérocycles et quelques applications

I. 1. Introduction 05

I.2. Historique et quelques dates importantes 05

I. 3 .Définition d'un hétérocycle 07

I. 4 .Nomenclature 07

I. 4. 1. Règles de nomenclature de Hantzsch-Widman 07

I. 4. 2. Nomenclature de remplacement ou nomenclature «a» 14

I. 4. 3. Nomenclature spécifique semi- systématique ou semi-triviale15

I.5. Classification15

I. 6. Applications de quelques hétérocycles15

I. 7. Conclusion18

Chapitre II : Activité biologique de cétone α , β -insaturés

II. 1. Introduction20

II. 2. Définition cétones α , β -insaturées20

II. 3. Intérêt thérapeutique20

II. 4. Méthodes de synthèse des cétones α , β -insaturées21

II. 4. 1. Condensation aldolique21

II. 4. 2. Mécanisme générale21

II. 4. 3. Aldolisation22

II. 4. 4. Cyclo addition	25
II. 5. Acétylglycine	26
II. 6. Oxazole	28
II. 7. La dibenzalacétone	30
II. 8. Les 2-pyrazolines	33
II. 9. Chalcones	36
II. 10. Pyrimidinones	38
II. 11. Conclusion	41

Chapitre III : Partie expérimentale

III. 1. Introduction	43
III. 2. Techniques expérimentales	44
III. 3. Méthode d'identification	46
III. 4. Méthode de purification	47
III. 5. Synthèse de l'oxazole	50
III. 5. 1. Première expérience : Préparation d'acétylglycine	50
III. 5.2. Deuxième expérience : Préparation de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one	52
III. 6. Synthèse de pyrazoline	54
III. 6. 1. Première expérience : Préparation de cinnamone (dibenzalacétone)	54
III. 6. 2. Deuxième expérience : Préparation de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline	56
III. 7. Synthèse de pyrimidinone	58
III. 7. 1. Première expérience : Préparation de la chalcone	58
III. 7. 2. Deuxième expérience : Préparation de 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H) one..	60
III. 8. Caractérisation organoleptique.....	61

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV. 1. Introduction	63
IV. 2. Synthèse de l'oxazole	63

IV. 2. 1. Première expérience : Synthèse d'acétylglycine	63
IV. 2. 2. Deuxième expérience : Synthèse de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one	67
IV. 3. Synthèse de Pyrazoline	71
IV. 3. 1. Première expérience : Synthèse de cinnamone	71
IV. 3. 2. Deuxième expérience : Synthèse de 1,5-diphényle-3-stérile-2-pyrazoline	75
IV. 4. Synthèse de pyrimidinone	78
IV. 4. 1. Première expérience : Synthèse de la chalcone	78
IV. 4. 2. Deuxième expérience: Synthèse 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H) one	82
IV. 5. Application pharmaceutique des hétérocycles synthétisés	87
IV. 5. 1. Quelques médicaments contiennent la Sulfamethoxazole et Trimethoprim	87
IV. 5. 2. Quelques médicaments contiennent pyrazoline	88
IV. 5. 3. Quelques médicaments contiennent unité de pyrimidine	89
IV. 6. Conclusion	90
Conclusion générale	92
Référence	95
Résumé	99
Annexe.....	102

Introduction

Générale



La chimie des hétérocycles est l'une des branches les plus complexes en chimie organique. Elle est à la fois intéressante pour ces implications théoriques, la diversité dans ces méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt industriel des composés hétérocycliques. Les hétérocycles constituent plus que la moitié des composés organiques connus ce qui les rend d'une très grande importance vis-à-vis leur activité biologique et leur application dans divers domaines. Les fractions hétérocycliques sont omniprésentes dans une classe importante de composés naturels tels que les vitamines, les aminoacides, les hormones, les alcaloïdes et les antibiotiques. Elles sont aussi largement répandues dans les produits pharmaceutiques, les herbicides, les fongicides, les insecticides, les colorants et même dans les composés destinés à la protection des métaux contre la corrosion.

Parmi les différentes classes de composés hétérocycliques, les structures principalement azotées sont présentes dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse. Ces structures sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. Un certain nombre de composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote, de soufre et/ou d'oxygène, a montré une activité pharmacologique remarquable. Ce type de composé présente l'avantage de remplacer les produits existants souvent toxiques avec une meilleure efficacité.

C'est pourquoi les scientifiques ont consacré énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces pour une grande variété de composés hétérocycliques. Souvent des réactions de cycloadditions, utilisées dans la synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles par combinaison de deux molécules.

Il nous a donc apparu intéressant de poursuivre les recherches où nous intéressons à la conception et à la synthèse de séries d'hétérocycles biologiquement actifs.

Le travail exposé dans ce mémoire sera essentiellement consacré à la synthèse des composés possédant un groupement carbonyle α,β -insaturé par la méthode de condensation aldolique dans un milieu basique ensuite préparer les dérivés oxazoliques, pyrazoliniques, pyrimidinoniques à partir de la méthode de cycloaddition-1,3-dipolaire.

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



✧ Le premier chapitre se rapporte à une mise au point bibliographique qui traite des généralités sur les hétérocycles (historique, définition, nomenclature, classification et application).

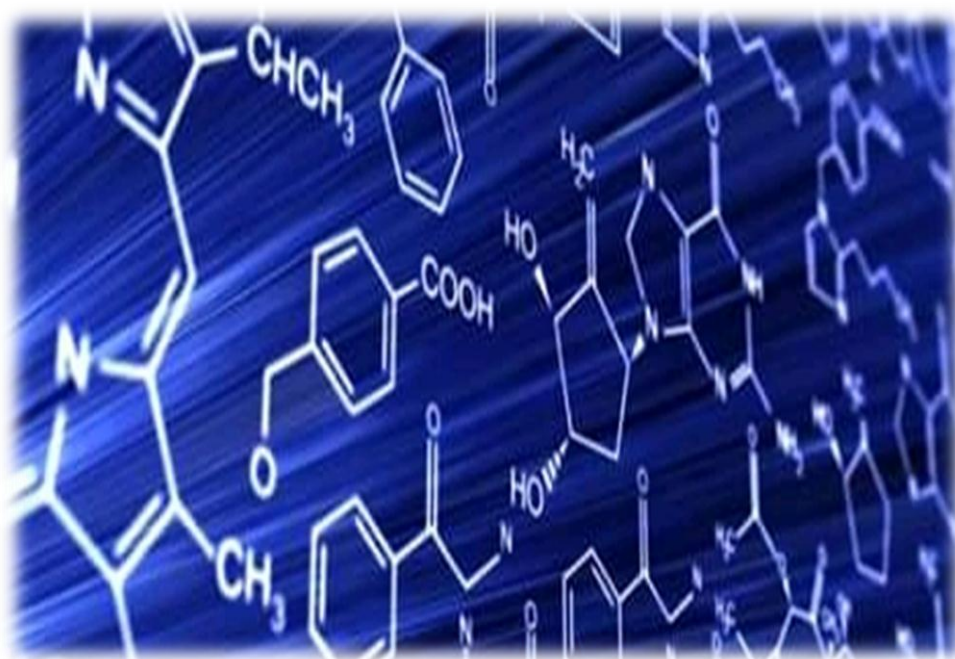
✧ Le deuxième chapitre traite des généralités sur les hétérocycles synthétisés et un rappel sur les méthodes de synthèse des groupements carbonyles α , β -insaturés et leurs activités biologiques.

✧ Le troisième chapitre concerne la partie expérimentale, on décrira tous les protocoles expérimentaux utilisés pour préparer et caractériser les composés concernés.

✧ Le quatrième chapitre est consacré aux résultats obtenus, nous exploitons leurs interprétations par : l'étude des mécanismes réactionnels, l'analyse par IRTF, le contrôle par CCM ainsi que les grandeurs physico-chimiques.

Une conclusion générale viendra enfin clore ce manuscrit, en résumant ses points les plus essentiels et en dégagant à la lumière des résultats obtenus certaines perspectives à venir.

Chapitre I
*Généralités sur les
hétérocycles et quelques
applications*





I.1. Introduction :

La chimie des hétérocycles est l'une des branches les plus complexes en chimie organique. Elle est à la fois intéressante pour ces implications théoriques, la diversité dans ces méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt industriel des composés hétérocycliques. Les hétérocycles constituent plus que la moitié des composés organiques connus ce qui les rend d'une très grande importance vis-à-vis leur activité biologique et leur application dans divers domaines. Les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels ou synthétiques tels que les vitamines, les aminoacides, les hormones, les alcaloïdes et les antibiotiques. Elles sont aussi largement répandus dans les produits pharmaceutiques, les herbicides, les colorants. [1]

I.2. Historique et quelques dates importantes :

1776 : découverte de l'acide urique par **Scheel**

1833 : extraction du pyrrole et de la quinoléine du goudron de houille

1851 : **Anderson** découvre la **pyridine**

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

1869-1870 : Les structures de la pyridine et de la quinoléine par **Koerner** et **Dewar**

1877 : **Ramsey** réalise la synthèse de la pyridine à partir d'acétylène et d'acide cyanhydrique

1879 : **Koenigs** synthétise la quinoléine à partir d'allylaniline (10 ans après élucidation de sa structure, 46 ans après son extraction)

1880 : synthèse de la quinoléine par **Skraup**

1880 : synthèse de l'**indigo** par **Baeyer**

1881 : synthèse de la quinoléine par **Doebner-Miller**

1882 : **Limpricht** isole le furane

1882 : synthèse de la pyridine par **Hantzsch** (31 ans après sa découverte)

1882 : synthèse de la quinoléine par **Friedländer**



1882 : découverte du thiophène dans le goudron de houille par **Meyer**

1883-1888 : structure de la **papaverine** par **Goldschmied**

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

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

1886 : synthèse du premier alcaloïde par **Ladenburg**

1886 : synthèse de l'indole et de la quinoléine par **Fischer**

1890 : synthèse du pyrrole de **Hantzsch**

1892-1893 : La structure de la nicotine par **Pinner**

1893 : synthèse de l'isoquinoléine par **Bischler** et **Napieralski**

1897 : synthèse des purines par **Fischer** (caféine et théobromine)

1897 : synthèse de l'indole par **Reisert**

1900 : synthèse des flavones par **Kostanecki**

1904 : synthèse des purines par **Traube**

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

1912 : découverte de la thiamine par **Funk**

1913 : synthèse des barbituriques (le véronal) par **Horlein**

1915 : synthèse de la riboflavine ou vitamine B2

1917 : synthèse de la tropinone par **Robinson**

1935 : synthèse de la riboflavine par **Karrer**

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

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

1939 : synthèse de la pyridoxine par **Harris** et **Folkers**

1940 : la biotine est isolée du foie par du **Vignaud**, la même substance est isolée des oeufs par **Kölg**



1944 : synthèse de la quinine par **Woodward** et **Doering**

1946 : structure et synthèse de l'acide folique par **Angier**

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

1948 : la vitamine B12 est isolée par **Folkers** d'une part et, **Smith**, d'autre part

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

1971 : synthèse de l'acide cobayrique par **Woodward** (synthèse totale de la vitamine B12)
[2]

I.3. Définition d'un hétérocycle :

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

- ☞ Les hétérocycles aromatiques
- ☞ Les hétérocycles saturés [3]

I. 4. Nomenclature:

I. 4. 1. Règles de nomenclature de Hantzsch-Widman :

La nomenclature des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry. Deux principaux types de règles IUPAC sont utilisées: celles de Hantzsch-Widman et celles dites de remplacement.

Les règles de nomenclature selon Hantzsch-Widman s'appliquent à de nombreux composés et en particulier aux hétérocycles dont le nombre d'atomes du cycle est compris entre trois et dix. Pour les hétérocycles dont le nombre d'atomes cycliques est supérieur à 10, plus rares, une autre nomenclature a été proposée.



I. 4. 1. 1. Règles concernant la dénomination des hétérocycles : Préfixes et suffixes

À chaque hétéroatome est attribué un préfixe. Ces préfixes sont ordonnés selon une convention pour la dénomination d'un hétérocycle. Dans le tableau I.1 sont indiqués les préfixes et leur ordre relatif (préséances des atomes $O > S > Se > N \dots$, soit de haut en bas dans une colonne du tableau périodique, puis de droite à gauche). Par exemple, un hétérocycle qui possède dans son cycle un atome d'azote et un atome d'oxygène aura un nom dans lequel les préfixes seront, successivement, oxa (O), puis aza (N) car $O > N$. Pour que le nom soit lu plus facilement, on écrira non pas «oxaaza» mais oxaza, avec élision du «a» terminal du préfixe devant une voyelle.

Tableau I.1 : Préfixes correspondant à certains hétéroatomes, par ordre décroissant de préséance.

Hétéro éléments	Préfixes	Hétéro éléments	Préfixes
oxygène (O)	Oxa	Bismuth (Bi)	Bisma
soufre (S)	Thia	silicium (Si)	Sila
sélénium (Se)	Selena	germanium (Ge)	Germa
azote (N)	Aza	étain (Sn)	Stanna
phosphore (P)	Phospha	plomb (Pb)	Plomba
arsenic (As)	Arsa	bore (B)	Bora
antimoine (Sb)	Stiba	mercure (Hg)	Mercura

Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par un suffixe. Il existe deux possibilités de suffixe pour chaque grandeur de cycle : un suffixe pour les composés insaturés, un suffixe pour les composés saturés (voir le tableau II.2). Dans le cas particulier des cycles saturés à 3, 4 ou 5 chaînons, on doit en plus différencier, par le suffixe approprié, si le cycle contient ou non un (des) atome(s) d'azote.

Tableau I. 2 : Suffixes par grandeur de cycle et degré de saturation.

Nbre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		Non azote	Contenant Un ou plusieurs N
3	Irène, irine (avec 1 N)	Irane	Iridine
4	Ete	Etane	Etidine
5	Ole	Olane	Olidine



6 (série A)	Ine	Ane
6 (série B)	Ine	Inane
6 (série c)	Inine	Inane
7	Epine	Epane
8	Ocine	Ocane
9	Onine	Onane
10	Ecine	Ecnae

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

Pour un cycle à 6 chaînons, l'hétéroatome détermine à quelle série (A, B ou C) le cycle appartient pour ensuite déterminer quel sera le suffixe approprié. Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celles des règles énoncées précédemment. C'est le cas, par exemple, pour le furanne (oxole), le pyrrole (azole), la pyrrolidine (azolidine), la pyridine (azine) et la pipéridine (azinane) (figure I.1). À ces règles de base, il faut ajouter celles qui sont spécifiques à différents types d'hétérocycles présentés ci-après.

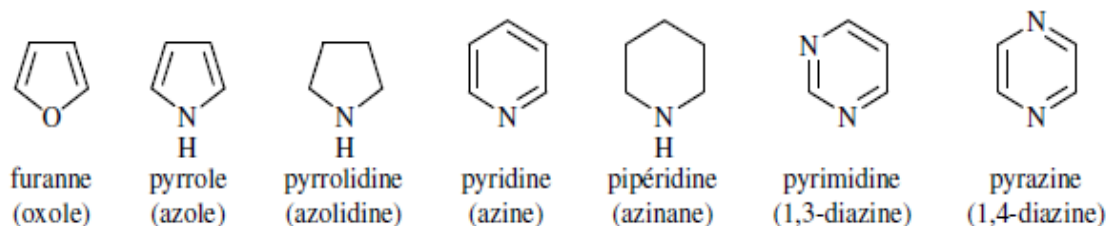


Figure I. 1 : Hétéroatomes à dénomination triviale.

I. 4. 1. 2 : Monocycles comportant un maximum de doubles liaisons conjuguées :

La dénomination de tels cycles suit les règles normales de nomenclature des hétérocycles, en utilisant le suffixe de la colonne des cycles insaturés du tableau I.2 (*vide supra*).

I. 4. 1. 3. Monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome :

Pour les monocycles saturés, s'il n'existe pas de dénomination triviale, les suffixes du tableau I.2 sont utilisés. Les monocycles partiellement saturés sont nommés en utilisant le suffixe du cycle insaturé du tableau I.2, incluant en plus les préfixes dihydro,



tétrahydro... précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations. Les préfixes dihydro, tétrahydro,... précèdent immédiatement le nom de l'hétérocycle (*e.g.* 5-bromo-3-méthyl-2,3-dihydrofuranne, figure I.2). La numérotation débute toujours à partir de l'hétéroatome. La rotation autour du cycle est ensuite fonction des positions des substituants. Le sens de rotation est alors celui qui fournit la somme la plus faible des chiffres des positions des substituants. La figure 3.2 donne quelques exemples.

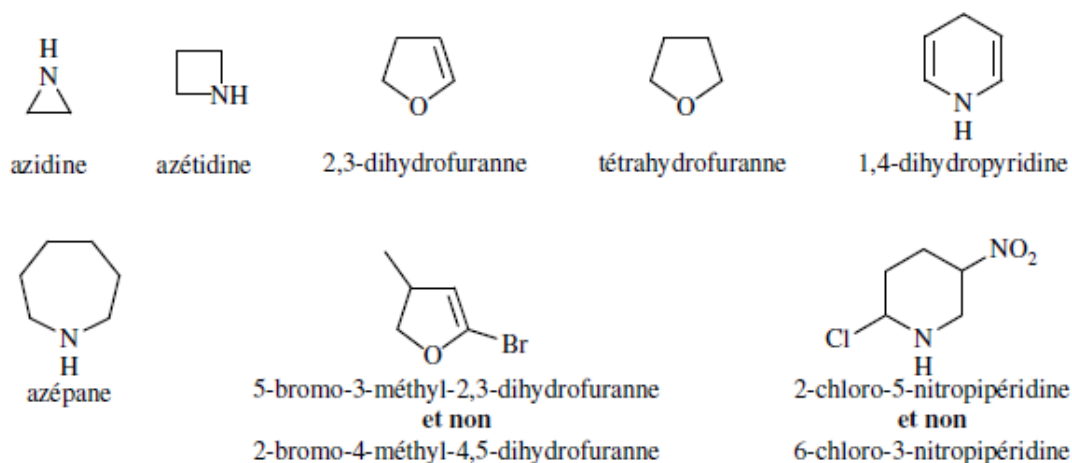


Figure I.2. Exemples de monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome.

I. 4. 1. 4 Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes :

Les monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de même nature sont nommés en indiquant le nombre d'hétéroatomes par les préfixes di-, tri-, tétra... Les chiffres signalant les positions de ces atomes sont placés au tout début du nom et sont choisis de telle sorte que leur somme soit la plus faible possible (figure I.3).

Les monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de nature différente (figure I.3) sont nommés en fonction de la présence des préfixes de chaque hétéroatome et du nombre de chacun d'entre eux (tableau 3.2). La position 1 revient à celui qui a la présence supérieure par rapport aux autres (O > S > N...) et le suffixe de l'hétérocycle revient à l'hétéroatome qui a le rang le plus faible.

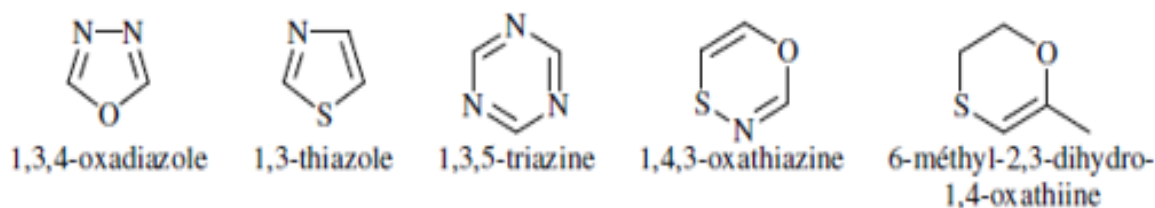


Figure I. 3 : Exemples de monocycles comportant plusieurs hétéroatomes.



Lorsque plusieurs isomères ont pour différence entre eux la position d'un hydrogène dans le cycle, celle-ci est indiquée par un «*H*» en italique précédé de la position de l'atome auquel il est lié (voir les 1, 2,4-thiadiazines, figure I.4).

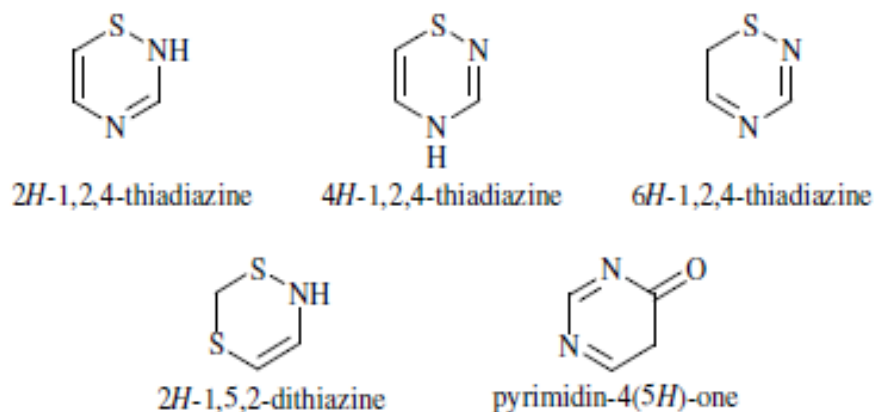


Figure I. 4 : Exemples de monocycles où il faut spécifier la position d'un hydrogène.

I. 4. 1. 5. Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique

Dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole...etc), figure I.5 présente des composés hétérocycles bicycliques.

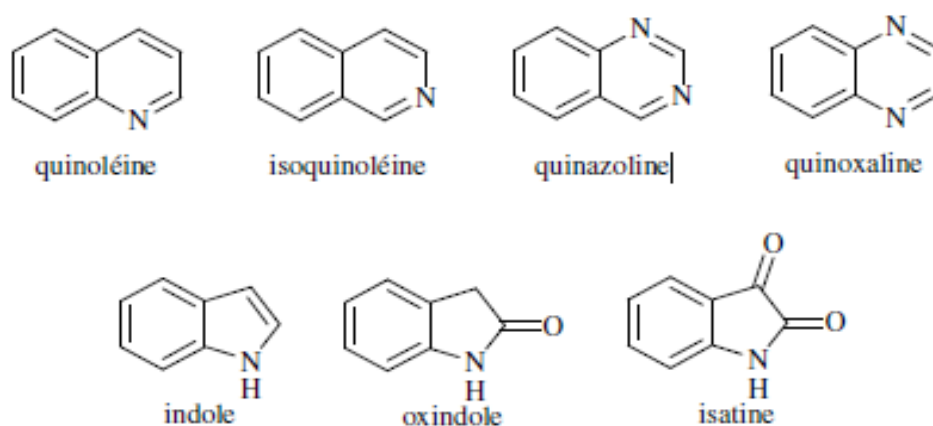


Figure I.5 : Hétérocycles bicycliques à dénomination triviale.

Pour les composés possédant un cycle benzénique accolé à un hétérocycle à dénomination triviale, ou pour un système ne comportant qu'un hétéroatome, chaque liaison de l'hétérocycle est alors désignée par une lettre en partant de «*a*» pour la liaison hétéroatome-carbone la plus proche du cycle benzénique.



Le nom de l'hétérocycle est précédé du préfixe «benzo» (avec élision du «o» devant une voyelle) suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définie à partir de l'hétérocycle (figure I.6).

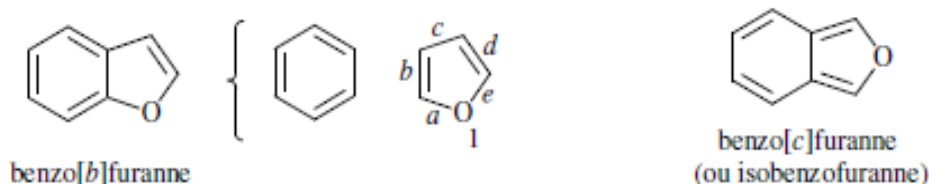


Figure I. 6 : Composé avec cycle benzénique et hétérocycle à dénomination triviale.

Pour un système bicyclique comportant un hétérocycle à plusieurs hétéroatomes, on nomme d'abord l'hétérocycle suivant les règles décrites pour les monocycles. On attribue ensuite les lettres *a*, *b*, *c*...aux liaisons de l'hétérocycle en partant de l'hétéroatome à préséance supérieure (figure I.7). L'endroit où le cycle benzénique est attaché à l'hétérocycle est désigné par cette lettre. Le nom devient donc : benzo [*lettre*] [positions des hétéroatomes] nom de l'hétérocycle.

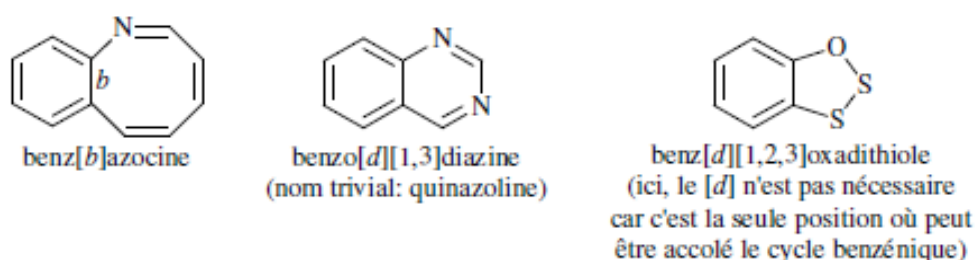


Figure I. 7 : Hétérocycles bicycliques à dénomination non triviale.

Quand il faut préciser la position de substituants sur le composé bicyclique, ou encore la position de «H» sur l'hétérocycle, on doit tout d'abord numéroter le composé en entier. Cette numérotation, malheureusement, n'a rien à voir avec la numérotation des hétéroatomes utilisée pour nommer l'hétérocycle. Ce sont deux numérotations indépendantes. Pour numéroter le composé bicyclique, on dessine le composé avec les cycles à l'horizontale puis on trace une croix sur le cycle benzénique. On identifie le quadrant principal où se situe l'hétérocycle à préséance supérieure et contenant le maximum d'hétéroatomes. On débute la numérotation par l'hétérocycle, en attribuant la position 1 à l'atome attaché à la jonction de cycle dans le quadrant principal. On continue



la numérotation de tous les atomes de l'hétérocycle puis du cycle benzénique de façon continue, en sautant les atomes des jonctions de cycle s'ils sont des carbones.

Un carbone à la jonction de cycle porte le numéro de l'atome qui le précède, suivi de la lettre *a* (figure I.8).

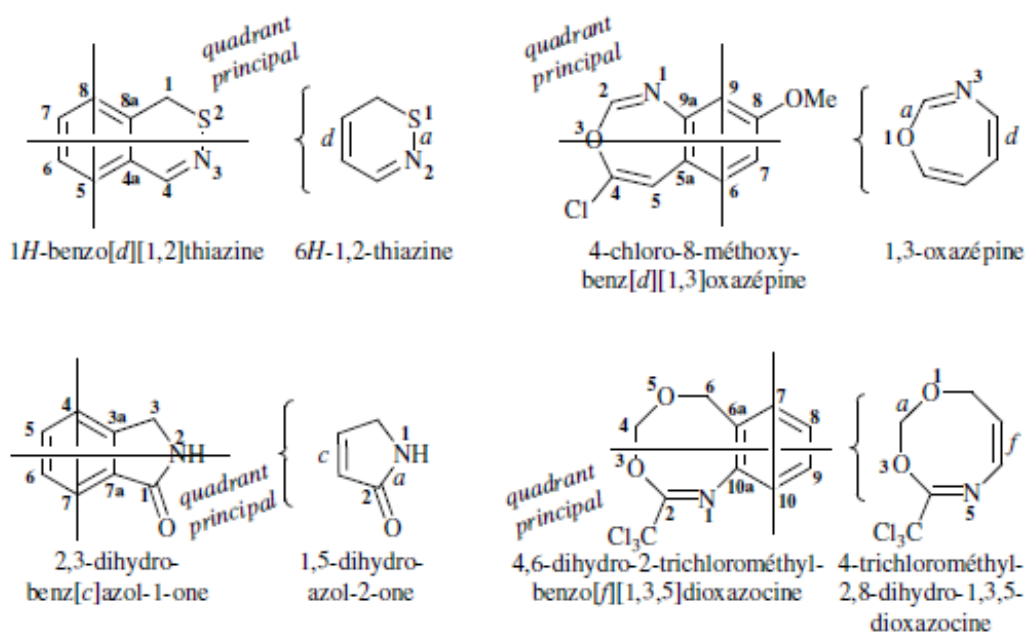


Figure I. 8 : Numérotation des hétérocycles bicycliques à dénomination non triviale.

I. 4. 1. 6. Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés :

Ces molécules qui sont souvent complexes nécessitent l'usage de nombreuses règles particulières. D'abord il faut définir la structure qui sera considérée comme la base de la construction moléculaire. Elle sera précédée du préfixe qui désigne l'hétérocycle «secondaire» dont quelques-unes sont indiquées dans le tableau I.3.

Tableau I. 3 : Préfixes correspondant à certains hétérocycles.

Hétérocycle	Préfixe
Pyrrole	Pyrrolo
furane	furo
thiophène	thièno
imidazole	imidazo
pyridine	pyrido
quinoléine	quino
isoquinoleine	isoquino



I. 4. 1. 7. Hétérocycles identiques liés entre eux :

Quand plusieurs hétérocycles de même nature sont liés entre eux par une ou des liaisons, le système hétérocyclique est nommé en indiquant d'abord les numérotations des atomes qui forment les liaisons entre hétérocycles. La numérotation du premier hétérocycle est en chiffres normaux, celle du second en chiffres primés, le troisième en chiffres doublement primés, etc. Ensuite, on indique le nombre d'hétérocycles qui sont liés par le préfixe bi, ter, quater, etc. selon le cas (figure I.9).

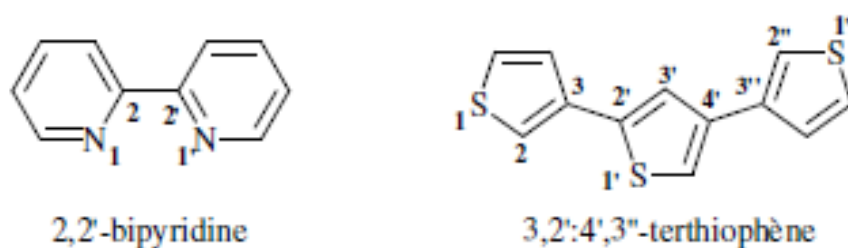


Figure I.9. Exemples d'hétérocycles liés entre eux.

I. 4. 2. Nomenclature de remplacement ou nomenclature «a» :

Dans cette nomenclature, on considère que l'hétérocycle est formé par le remplacement d'un ou plusieurs atomes de carbone d'un système cyclique carboné par un ou plusieurs hétéroatomes (figure I.10). Comme tous les préfixes du tableau 2.1 se terminent par la lettre «a», la nomenclature de remplacement est aussi connue comme nomenclature «a».

On identifie d'abord le nom du cycle carboné. Devant le nom, on écrit les préfixes correspondants aux hétéroatomes figurant dans l'hétérocycle selon les préséances déjà indiquées, et les positions respectives des hétéroatomes suivis d'un tiret.

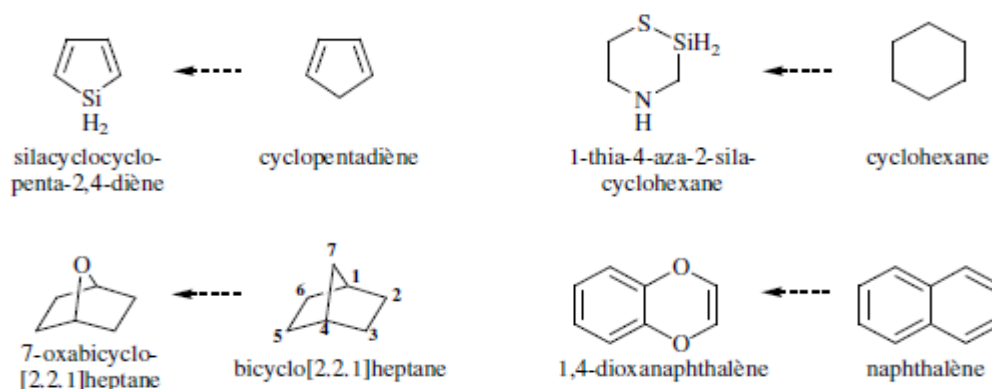


Figure I. 10 : Exemples de nomenclature de remplacement.



I. 4. 3. Nomenclature spécifique semi- systématique ou semi-triviale :

Pour de nombreux composés naturels découverts bien avant la publication des règles de l'IUPAC, des nomenclatures spécifiques restent souvent en usage (nomenclature triviale). C'est le cas pour certaines structures (pyrrole, pyridine, quinoléine...) et des produits naturels dont un grand nombre d'alcaloïdes (morphine, cocaïne.....). Certaines nomenclatures sont dites semi-systématiques ou semi-triviales dans la mesure où une partie du nom fait référence à un suffixe systématique: *pyrrolidine*, *morphinane*, *tropane*, *tropanol*, *tropinone*. [4 ,5]

I. 5. Classification :

- Par la nature de l'hétéroatome: les hétérocycles oxygénés, soufrés et azotés sont les plus importants.
- Par le nombre de chaînons : les hétérocycles à 5 et 6 chaînons sont les plus stables et les plus fréquents.
- par le degré d'insaturation (analogie avec les composés carbocycliques): hétérocycles saturés, hétérocycles éthyléniques (partiellement saturés), hétérocycles aromatiques (insaturés) [6]

I. 6. Applications de quelques hétérocycles :

Les résultats bibliographiques les plus récents révèlent un intérêt grandissant pour les hétérocycles du fait de leurs applications dans les domaines les plus divers telles la biologie, la pharmacologie ou la chimie industrielle.

Nous citerons dans ce qui suit quelques exemples de molécules hétérocycliques les plus utilisées et les plus connues ainsi que ceux qui se rapportent de près ou de loin à nos propres molécules.

Les composés des séries pyrroliques et indoliques sont fréquents dans la composition du vivant. En effet, le noyau pyrrolique entre dans la composition de deux substances naturelles particulièrement importantes, à savoir l'hémoglobine, pigment rouge du sang et la chlorophylle, pigment vert dans les végétaux.

La cytosine 1 par exemple, la guanine 2 et l'adénine 3 sont des composés hétérocycliques se trouvant dans la composition de l'ARN et l'ADN.

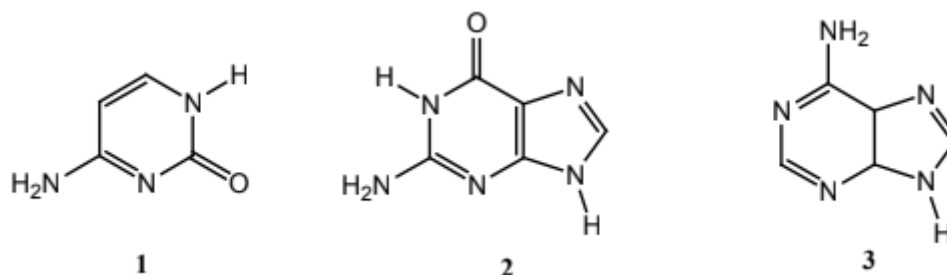


Figure I. 11 : Structures de la cytosine 1, la guanine 2 et l'adénine 3.

Les alcaloïdes constituent par ailleurs une classe de composés azotés hétérocycliques rencontrés essentiellement dans le règne végétal. Ainsi, la nicotine 4 est connue pour sa toxicité, la pénicilline G 5 (antibiotique naturel) et la vitamine B1 (thiamine) 6 sont dotées de propriétés thérapeutiques fortes importantes.

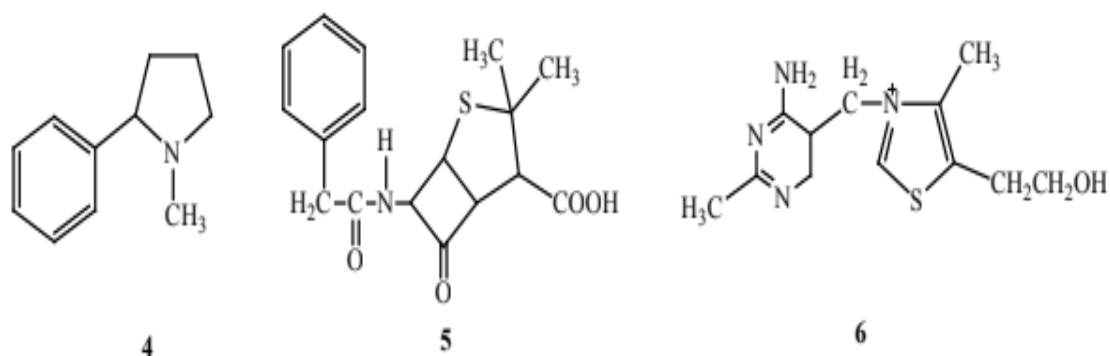


Figure I. 12 : Structures de la nicotine 4, la pénicilline G 5 et la thiamine 6.

L'oxazole 7 et le thiazole 8 sont présents dans plusieurs espèces d'aliments tels (Cassis, Echalote, Fenouil...), ces hétérocycles sont utilisés dans le domaine des arômes.

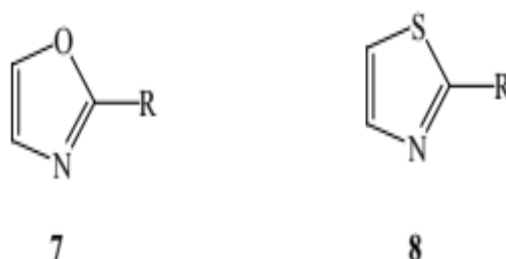


Figure I. 13 : Structures de l'oxazole 7 et le thiazole 8.

La khelline 9 est un produit naturel ayant trouvé une application chimique dans le traitement de l'asthme bronchique et constitue un produit de départ dans la synthèse de nombreuses hormones présentant des propriétés biologiques importantes.

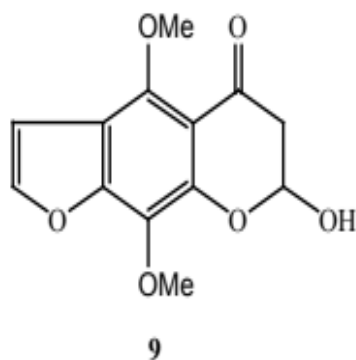


Figure I. 14 : Structure de la khelline 9.

De même le triazole est utilisé comme un agent thérapeutique essentiel dans la préparation de plusieurs médicaments tels que le Fluotrimazole 10, le Ribavirine 11 et le Fluconazol 12.

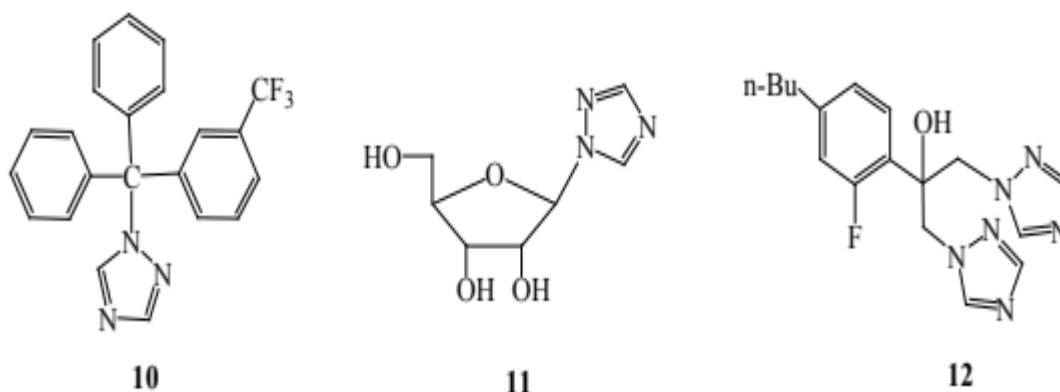


Figure I. 15 : Structures du Fluotrimazole 10, du Ribavirine 11 et du Fluconazol 12.

Des hétérocycles azotés pentagonaux du type imidazole, oxadiazoles, triazoles, Thiadiazoles..., sont utilisés dans des domaines aussi disparates que celui des colorants, des substances naturelles, des produits cosmétiques ou pharmacologiques.

Les triazoles ainsi que les thiadiazoles passent pour des hétérocycles dotés de nombreuses vertus pharmacologiques et utilisés comme agents antifongiques, anti-tumoraux, antibactériens, anti-tuberculoses, anti-inflammatoires, etc...

Des hétérocycles tels les thiadiazoles sont par ailleurs utilisés dans le domaine des colorants, de la photographie, médecine, agriculture ou de la corrosion.



L'incorporation des fonctions thiol et amine dans ces hétérocycles devrait améliorer leurs propriétés biologiques, thérapeutiques et industrielles comme cela est indiqué dans la littérature. [7]

I. 7. Conclusion :

On s'intéresse dans ce chapitre à l'étude bibliographique portant sur l'historique de début des composés hétérocycliques et la nomenclature de ces hétérocycles et leur classification ce qui nous permet d'écrire et désigner plus facilement ces composés, et enfin une application de façon générale sur ces hétérocycles dans les domaines les plus divers telles que la biologie, la pharmacologie ou la chimie industrielle.

Chapitre II

Activité biologique des cétones α , β insaturés et les composés synthétisés





II. 1. Introduction :

La chimie des dérivés carbonyles α , β -insaturée est d'une grande actualité et présente un intérêt considérable depuis la découverte des dérivés à haute activité biologique.

Les différentes applications de ces molécules ont suscité un grand Intérêt de la part des chimistes par la recherche de nouvelles molécules biologiquement actives et par la mise au point de nouvelles méthodes conduisant à ce genre de composés. [8 ,9]

II. 2. Définition cétones α , β -insaturées

Les composés carbonyles α , β - insaturés sont des composés bi-fonctionnels. Ils sont qualifiés des cétones ou des aldéhydes α , β - insaturés, ou également des énones (ène+one) [10]. La plupart de ces produits, obtenus par voie synthétique ou par extraction des plantes [11 ,12], ont des odeurs très agréables et entrent souvent dans la composition des produits naturels contenus dans des plantes parfumées, prenons par exemples les produits suivants : le citral, la vaniline, la benzylidèneacétone et la cinamaldéhyde (**figure II. 1**).

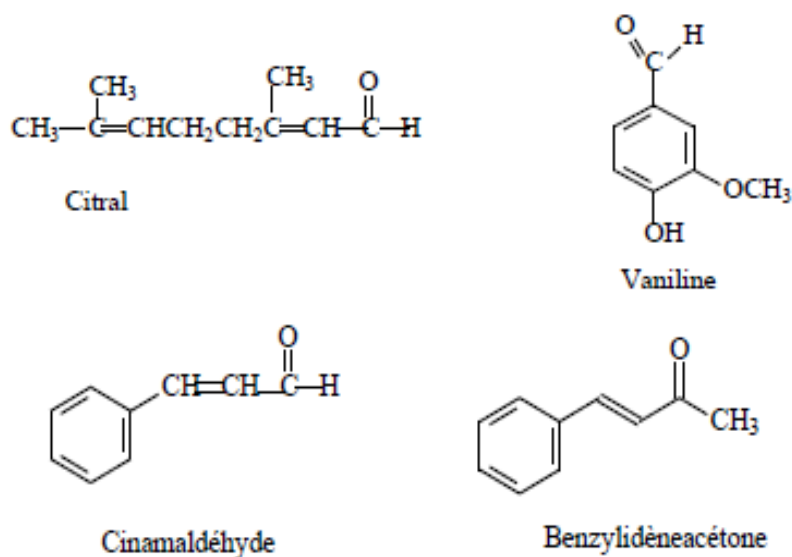


Figure II. 1 : Structure de quelques composés carbonyles α , β - insaturés

II. 3. Intérêt thérapeutique :

Dernièrement, la chimie organique s'est enrichie par la diversité des dérivés carbonyles α , β -insaturés biologiquement actif, leur efficacité a été démontrée contre plusieurs maladies notamment le cancer [13] et le rhumatisme. [14, 15]



II. 4. Méthodes de synthèse des cétones α , β -insaturées :

Les méthodes de synthèse des cétones et des aldéhydes α , β -insaturées sont diverses cependant la plus répandue est la condensation aldolique.

II. 4. 1. Condensation aldolique :

La condensation aldolique est une réaction de condensation qui se produit entre deux cétones et / ou aldéhydes. La réaction de condensation conduisant d'abord à une β -hydroxycétone ou β -hydroxyaldéhyde, puis, elle est suivie de crotonisation (déshydratation).

La crotonisation est le traitement d'un composé β hydroxylé par une base pour éliminer « H_2O » afin de donner des énones.

En effet, c'est cette perte d'eau qui est responsable du nom de condensation pour la réaction d'aldolisation, puisque l'eau se condense lors de la réaction.

On l'appelle souvent aldolisation, s'il y a formation d'un aldéhyde alcool : l'aldol – c'est le cas de la condensation aldéhyde + aldéhyde ou la cétoaldolisation s'il y a formation d'une cétone- alcool : l'acétol c'est le cas de condensation aldéhyde + cétone et cétone + cétone.

On notera que les anglais – saxons utilisent les termes « aldol » et « aldolisation » pour désigner tous ces composés carbonyles β - hydroxylés et les réactions de condensation qui leur donnent naissance [16].

II. 4. 2. Mécanisme générale :

La condensation aldolique est une auto condensation acido ou baso catalysée d'un aldéhyde ou d'une cétone disposant d'un hydrogène sur le carbone α (aldéhyde ou cétone énolisable). Le produit de la réaction subit d'autres transformations selon les conditions thermodynamiques [17, 18, 19, 20] (souvent associées à un chauffage avec des cétones ou spontanément avec des aldéhydes), lorsqu'il reste un atome d'hydrogène en position α on obtiendra alors un produit carbonyle α , β - insaturé d'après le schéma suivant :

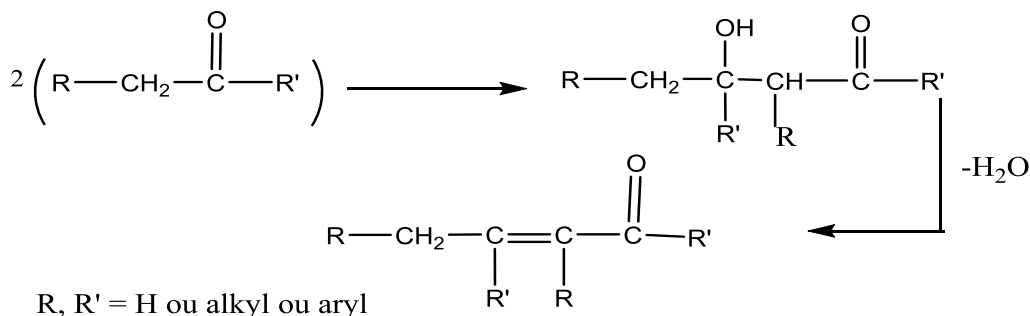


Schéma II. 1 : Mécanisme général de la condensation aldolique.

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

II. 4. 3. Aldolisation :

L'**aldolisation** (appelée aussi cétolisation dans le cadre des cétones) est une réaction de formation de liaisons carbone-carbone importante en chimie organique [21][22][23]. Elle implique généralement l'addition nucléophile d'un énolate sur un aldéhyde (ou une cétone), pour former une β -hydroxycétone ou aldol (aldéhyde + alcool), une unité structurale présente dans de nombreuses molécules naturelles et médicaments [24][25][26]. Parfois, le produit de l'addition aldolique perd une molécule d'eau durant la réaction, pour former une cétone α, β -insaturée. Ceci peut avoir lieu notamment lorsque le produit final est particulièrement stable et le processus (aldolisation + élimination) est appelé crotonisation [27].

Une réacio aldol

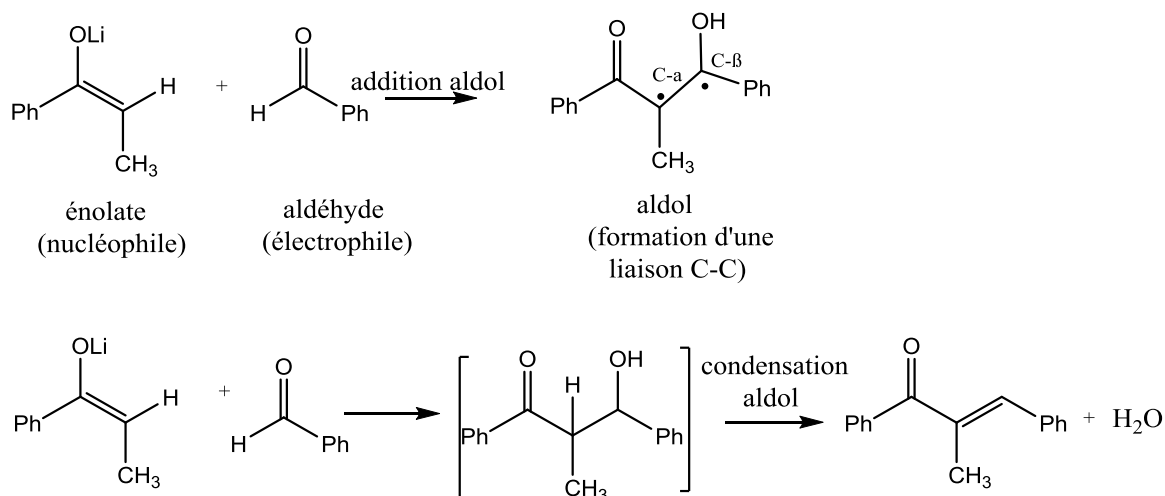


Schéma II. 2 : Exemples d'une addition et d'une condensation aldoliques.



II. 4. 3. 1. Mécanisme :

La réaction aldolique peut se faire par le biais de deux mécanismes fondamentalement différents. Les composés carbonylés, tels les aldéhydes et cétones, peuvent être transformés en énols ou éthers d'énol. Ces composés, étant nucléophiles au niveau du carbone α , peuvent attaquer les carbonyles protonés particulièrement réactifs tels que des aldéhydes protonés. Ceci est le mécanisme de type énolique.

Les énols peuvent également être déprotonés pour former des énolates, qui sont bien plus nucléophiles que les éthers d'énol et peuvent de ce fait attaquer des électrophiles directement. Les électrophiles sont généralement des aldéhydes, puisque les cétones sont moins réactives. Ceci est le mécanisme de type énolate.

Si les conditions de réaction sont particulièrement dures (par exemple : NaOMe, MeOH, chauffage à reflux), la condensation peut avoir lieu. Ceci peut habituellement être évité par l'utilisation de réactifs moins forts et de températures douces (exemple : diisopropylamide de lithium, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$). Bien que l'addition aldolique soit généralement quasi complète, cette réaction n'est pas irréversible, puisque le traitement des aldols avec des bases fortes peut généralement donner lieu à la réaction inverse (et redonner les réactifs de départ). Les condensations aldoliques sont, quant à elles, irréversibles.

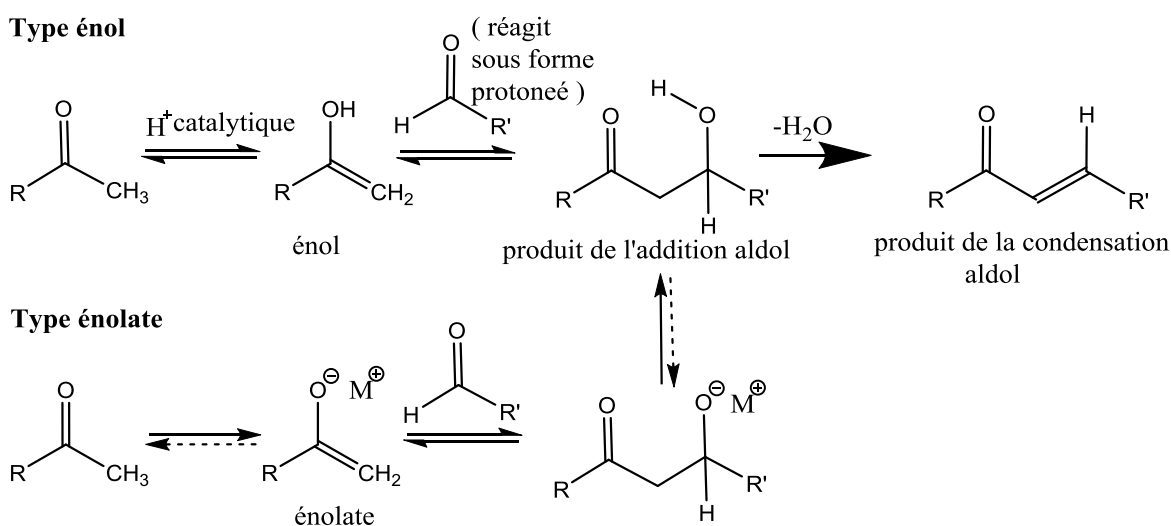


Schéma II. 3 : Réaction aldol

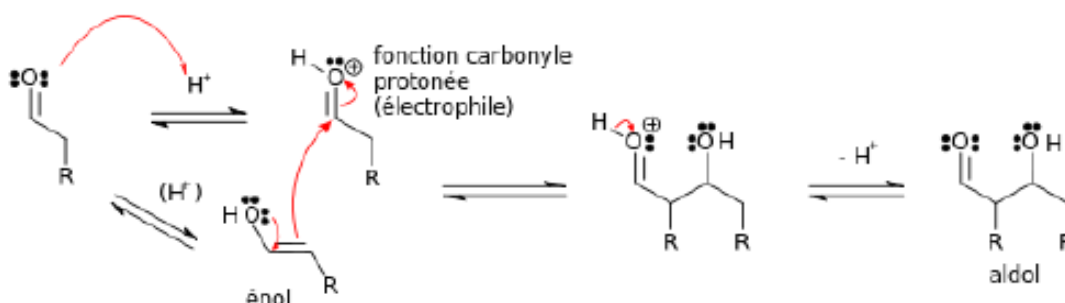
II. 4. 3. 2. En milieu acide :



Chapitre II: Activité biologique des cétones α, β insaturée et les composés synthétisés

Quand un catalyseur acide est utilisé, la première étape du mécanisme réactionnel sera la tautomérisation de la fonction carbonyle en l'énol, catalysée par l'acide. L'acide sert également à activer la fonction carbonyle d'une autre molécule par protonation, la rendant plus électrophile. L'énol est le nucléophile, au niveau du carbone α . Il va pouvoir attaquer la molécule portant la fonction carbonyle activée, ce qui donnera l'aldol après une déprotonation. Cet aldol va généralement perdre une molécule d'eau pour donner le composé carbonyle insaturé (crotonisation).

➤ Mécanisme de la réaction aldolique en catalyse acide



➤ Mécanisme de la crotonisation d'un aldol en catalyse acide

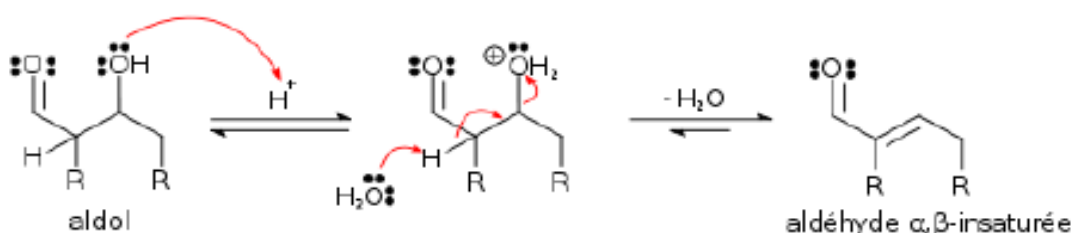


Schéma II. 4 : Mécanisme de la crotonisation d'un aldol en catalyse acide

II. 4. 3. 3. En milieu basique :

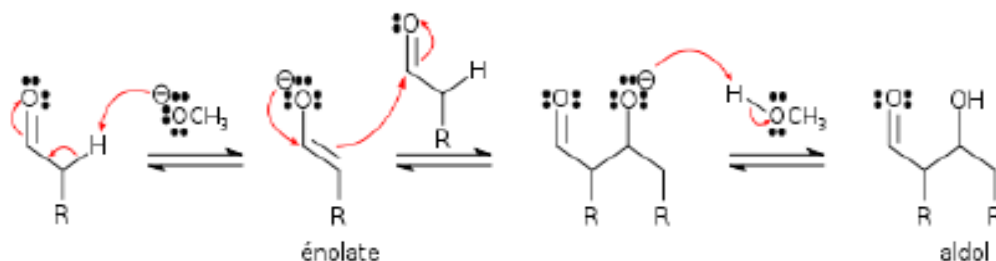
Si le catalyseur est une base de force moyenne tel un ion hydroxyde (OH^-) ou alcoolate (OR^-), la réaction aldolique va se faire via attaque nucléophile de l'énolate stabilisé par mésomérie sur le groupement carbonyle d'une autre molécule. Le produit formé sera l'alcoolate de l'aldol final. L'aldol lui-même est ensuite formé, et il peut réaliser



Chapitre II: Activité biologique des cétones α, β insaturée et les composés synthétisés

la crotonisation pour donner le composé carbonylé insaturé. L'image suivante montre le mécanisme de la réaction d'un aldéhyde avec lui-même, en catalyse basique.

- **Mécanisme de la réaction aldolique en catalyse basique** (avec $-\text{OCH}_3$ comme base)



- **Mécanisme de la crotonisation d'un aldol en catalyse basique** (parfois écrit en une seule étape)

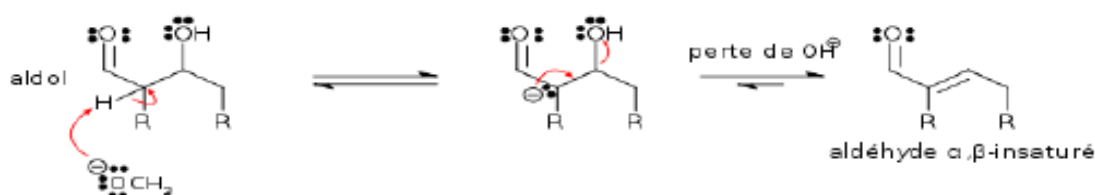


Schéma II. 5 : Mécanisme de la réaction aldolique en catalyse basique

Le composé carbonylé α, β -insaturées qui nous intéresse dans notre mémoire est l'acétylglycine, le cinnamone et lachalcone.

II. 4. 4. Cyclo addition :

Si la plupart des synthèses hétérocycliques reposent sur des réactions de cyclisations, les approches synthétiques fondées sur des réactions de cycloaddition ont pris ces dernières années une importance considérable. Les raisons en sont d'une part, les progrès décisifs réalisés dans la compréhension du mécanisme des réactions concertées (règles de Woodward Hoffmann) [28] et d'autre part, la grande sélectivité des réactions tant au niveau de la régiochimie que de la stéréochimie du produit obtenu.

II. 4. 4. A. Définition de la cyclo addition :



C'est une réaction de cyclisation intermoléculaire se fait en général à chaud pour mobiliser les liaisons entre deux molécules possédant des doubles liaisons (sites diéophile) afin de créer des liaisons simples qui donnent naissance d'un cycle.

II. 4. 4. B. Les types de cyclo addition :

➤ Réaction de cyclo addition [2+2] :

C'est une cyclisation intermoléculaire entre deux alcènes exemple la dimérisation catalysée par U.V des alcènes conduit aux cyclobutane en une étape. **Schéma II-6.**

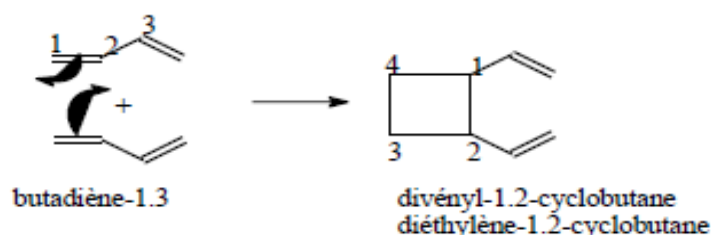


Schéma II. 6 : Réaction de cyclo addition [2+2]

➤ Réaction de cyclo addition [3+2] : Ozonisation, formation d'ozonide.

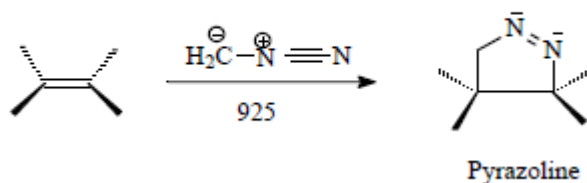


Schéma II. 7 : Réaction de cyclo addition [3+2]

➤ Réaction de cyclo addition dipolaire [4+2] : [29]

C'est une réaction d'addition d'un alcène (diéophile) à un diène conjugué pour former un cycle. Parmi ce genre de cycloaddition on classe une réaction très importante connue sous le nom de réaction de Diels-Alder.

Les réactions de cycloaddition constituent l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse des cycles et hétérocycles comme oxazoles, pyrazolines, pyrimidinones.

II. 5. Acétylglycine :

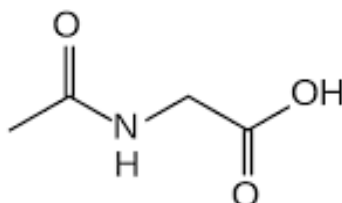
II. 5. 1. Définition :



L'acide acéturique ou N-acétylglycine est un dérivé acétylé de l'acide aminé glycine. Ces sels sont appelés acéturates [30].

II. 5. 2. Propriétés d'acétylglycine :

- **La formule chimique :** $C_4H_7NO_3$



- **La structure chimique :**
- **Formule moléculaire brute :** $C_4H_7NO_3$
- **Nom UPAC :** Acide 2-acétamidoacétique
- **Autre nom :** Acide acétamidoacétique, acide acéturique
- **Fonction :** Ingrédient nutritionnel
- **Masse molaire :** 117,1033 g/mol
- **T d'ébullition :** $>300\text{ }^\circ\text{C}$
- **T de fusion :** $206\text{--}209\text{ }^\circ\text{C}$
- **Aspect :** Solide blanc

II. 5. 3. Activité biologique :

La N-acétylglycine est utilisée en recherche biologique de peptidomimétiques. Elle est utilisée comme blocage de l'extrémité N-terminale pour préparer des acides aminés et leurs analogues inhabituels, ainsi que des peptides modifiés. Les analogues N-substitués de la glycine sont largement utilisés pour les peptidomimétiques et la recherche sur les médicaments. Des quantités excessives d'acides aminés N-acétylés, y compris la N-acétylglycine (ainsi que la N-acétylsérine, la N-acétylglutamine, le N-acétylglutamate, la N-acétylalanine, la N-acétylméthionine et de plus petites quantités de N-acétylthréonine, N-acétylléucine, N-acétylvaline et N-acétylisoleucine) peuvent être détectés dans l'urine des personnes présentant un déficit en acylase I, une maladie génétique. Cette enzyme est impliquée dans la dégradation des protéines N-acylées. Les personnes atteintes par ce trouble subissent des convulsions, une perte auditive et des difficultés d'alimentation [31].



II. 6. Oxazole

II. 6.1. Définition :

Oxazole est un composé organique hétérocyclique qui a une structure moléculaire cyclique de cinq atomes, C_3H_3ON , contenant trois atomes de carbone, un atome d'oxygène, et un atome d'azote. C'est un liquide jaunâtre avec une odeur comme la pyridine. Il est soluble dans alcool et éther et légèrement soluble dans l'eau. Oxazole et ses dérivés sont employés comme précurseurs pour des produits biochimiques et pharmaceutiques aussi bien que dans d'autres applications industrielles telles que les pesticides, les colorants, les agents de blanchiment, des auxiliaires de textile et des plastiques [32].

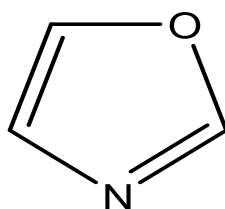
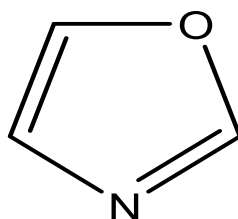


Figure II. 2 : Noyau de base des oxazole

II. 6. 2. Propriétés de dibenzalacétone :

- La formule chimique : C_3H_3NO
- La structure chimique :



- Formule moléculaire brute : C_3H_3NO
- Nom IUPAC : 1,3-oxazole



Chapitre II: Activité biologique des cétones α, β insaturée et les composés synthétisés

- **Masse molaire :** 69,062 g/mol
- **T d'ébullition :** 69 à 70 °C
- **T de fusion :** -87 à -84 °C
- **Solubilité :** Méthanol : légèrement soluble
Eau : soluble
- **Risque :** Corrosion cutanée/irritation cutané

II. 6. 3. Activité biologique :

II. 6. 3. 1. Activité antibactérienne :

La prévalence en augmentation spectaculaire des infections microbiennes multirésistantes au cours des dernières décennies tâche importante et difficile pour les chimistes médicaux de développer de nouveaux agents antimicrobiens avec de nouveaux produits chimiques les structures et les oxazoles sont des composants importants dans la découverte de médicaments antibactériens. Chokkappagari et al synthétisé une nouvelle classe de bisoxazoles, de bithiazoles et de bisoxazoles liés à l'amidosulfonamido méthane bisimidazoles dans des méthodologies de synthèse simples et polyvalentes. Les composés de plomb ont été analysés pour déterminer l'antimicrobienne activité [33].

Il est à noter que les composés testés contenant de l'oxazole dans leur structure présentent des propriétés antibactériennes comparables activité vis-à-vis des bactéries gram-négatives et des bactéries gram-positives par rapport aux (figure II. 3). Oxazole contenant un composé peut devenir une classe prometteuse d'agents antibactériens.

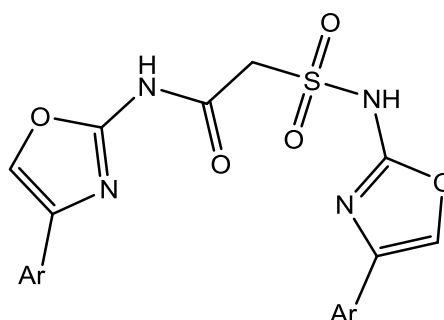


Figure II. 3 : Les oxazoles possédant les activités antibactériennes

II. 6. 3. 2. Activité antituberculeuse :



Nagarajan et al ont rapporté la synthèse de dérivés de 2,3-dihydro-6-nitroimidazo [2,1-b] oxazoles [34], parmi les dérivés synthétisés, deux composés de (figure II. 4) ont montré une excellente activité antimycobactérienne in vivo et in vitro qui sont comparables pour certains médicaments antituberculeux standard tels que l'isoniazide et l'éthambutol.

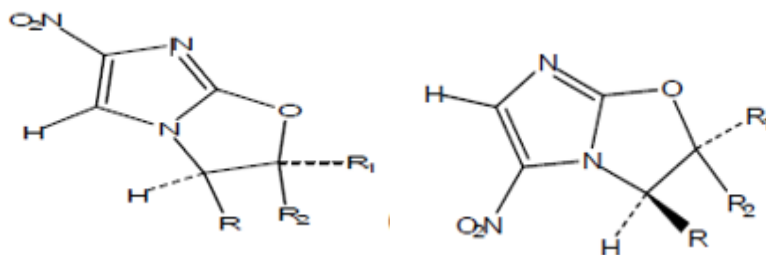


Figure II. 4 : Les oxazoles possédant les activités antituberculeuses

II. 6. 3. 3. Activité antifongique :

Il existe un besoin émergent de développer de nouveaux médicaments antifongiques dotés de nouvelles structures chimiques et d'un nouveau mécanisme d'action. Mulder et al. Préparé des analogues de l'agent antifongique puissant, le bengazole A, et les a évalués par rapport à *Candida* spp. Utilisant à la fois des tests de dilution microbrothique et de diffusion sur disque [35]. Une bonne activité a été observée dans certains composés analogues du bengazole A tels que le composé (figure II. 5) qui contenait un ou deux cycles 1,3-oxazole mais aucun n'était plus puissant que le bengazole A.

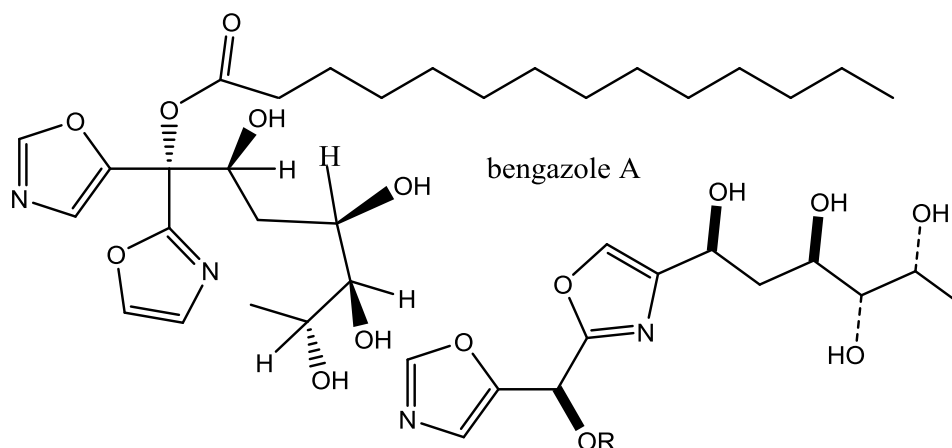


Figure II. 5 : Les oxazoles possédant les activités antifongiques.

II. 7. Dibenzalacétone :

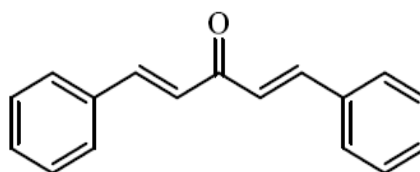


II. 7. 1. Définition :

La dibenzylidèneacétone ou dibenzalacétone, abrégé en DBA, est un composé organique. C'est un solide de couleur jaune vif qui est insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'éthanol. La dibenzylidèneacétone est utilisée dans la composition de crème solaire et comme ligand dans la chimie organométallique, par exemple dans du tris (dibenzylidèneacétone) dipalladium. Dans ce cas, c'est un ligand labile qui est facilement déplacé par des ligands plus forts comme la triphénylphosphine, où il sert de point d'entrée utile dans la chimie du palladium. [36]

II. 7. 2. Propriétés de dibenzalacétone :

- **La formule chimique :** $C_{17}H_{14}O$



1,5-diphénylpenta-1,4-dien-3-one

- **La structure chimique :**
 - **Formule moléculaire brute :** $C_{17}H_{14}O$
 - **Nom IUPAC :** (1E, 4E)-1,5-diphénylpenta-1,4-dien-3-one
 - **Autre nom :** Dibenzalacétone
 - **Fonction :** Cétone (R-CO-R')
 - **Masse molaire :** 234,29 g.mol⁻¹
 - **T d'ébullition :** Se décompose avant de bouillir
 - **T de fusion :** 113 °C
 - **Aspect :** Solide jaune
 - **Solubilité à 20°C :**
 - éthanol : légèrement soluble
 - Éther : soluble
 - Acide acétique : soluble
 - Eau : insoluble
- **Risque :** Irritant pour la peau
- **Stabilité :** Stable. Incompatible avec des agents oxydants puissants. Combustible



II. 7. 3. Application médicale :

Les dérivés de l'acétone dibenzylidène peuvent trouver des applications intéressantes dans le domaine de la chimie médicinale, notamment comme analogues de la curcumine.

La curcumine (Figure II. 6) est une molécule naturelle utilisée en tant qu'épice et colorant alimentaire, possédant de nombreuses activités biologiques : antioxydante, anti-inflammatoire, anticancéreuse, anti-VIH.

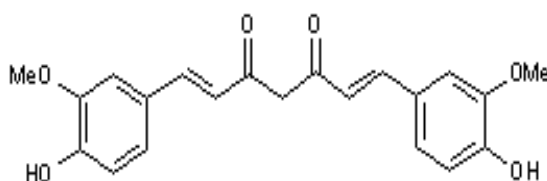


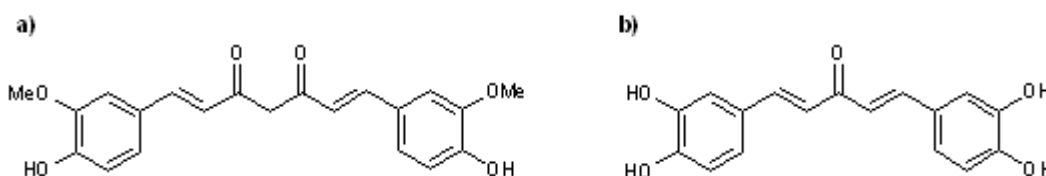
Figure II. 6 : Curcumine

Les α -glucosidases sont des enzymes membranaires localisées dans l'intestin grêle, en partie responsables de la digestion des sucres.

Il a été démontré que ces enzymes jouent un rôle dans la diffusion dans l'organisme du virus du VIH et que des inhibiteurs de ces enzymes pourraient ralentir l'infection.

De plus, ces enzymes, intervenant dans le contrôle de la glycémie sanguine, sont des cibles thérapeutiques possibles pour le traitement du diabète.

Un analogue de la curcumine, de type acétone dibenzylidène, s'est révélé plus actif in vitro que la molécule naturelle pour son action inhibitrice des α -glucosidases :



Figur II. 7 : a) Curcumine, $IC_{50} = 37,2 \mu M$ / b) Analogue, $IC_{50} = 1,6 \mu M$

Il existe dans le corps humain un facteur de transcription, le NF κ B, impliqué dans la régulation de la réponse inflammatoire. Récemment, il a été démontré une implication de ce facteur de transcription dans le contrôle de l'apoptose (mort programmée de la cellule) et de la migration des cellules cancéreuses.

En effet, l'activation de ce facteur protège les cellules cancéreuses de l'apoptose induite par certains agents thérapeutiques et favorise la formation de métastases.



Des analogues de la curcumine, inhibant ce facteur ont été préparés et présentent une activité in-vitro intéressante : [37]

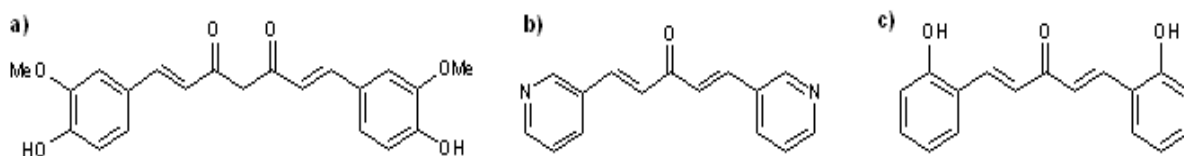


Figure II. 8 : Inhibition du facteur NF κ B par : a) Curcumine, $IC_{50} = 8,2 \mu M$ / b) Analogue, $IC_{50} = 3,4 \mu M$ / c) Analogue, $IC_{50} = 4,2 \mu M$

II. 8. Pyrazolines :

II. 8. 1. Définition :

Les pyrazolines constituent une classe importante des composés hétérocycliques. Leur structure est constituée de deux atomes d'azote adjacents et trois atomes de carbone formant un motif hétérocyclique à cinq chaînons. Il n'a qu'une seule double liaison endocyclique à un caractère basique. [38]

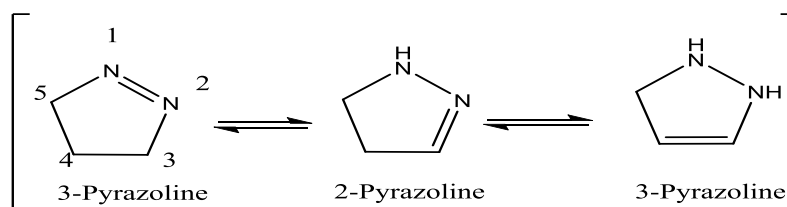


Schéma II. 8 : les trois isomères de la pyrazoline

Le pyrazole est une base faible présente un caractère aromatique. Il est très résistant à l'oxydation et à la réduction, mais peut être hydrogéné catalytiquement, d'abord à pyrazoline, puis à pyrazolidine. Les deux composés sont des bases plus fortes que le pyrazole. Les pyrazolidines possèdent des propriétés réductrices fortes et donnent facilement l'hydrogène pour former les pyrazolines. [39]

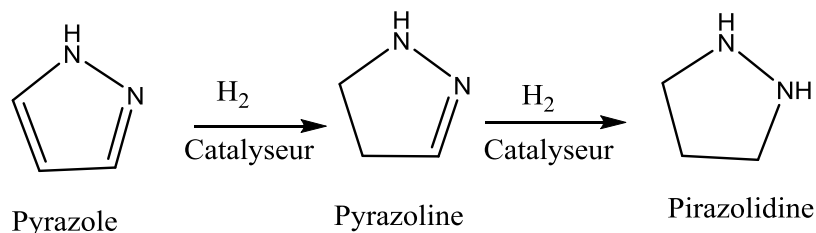
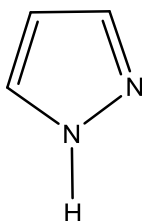


Schéma II. 9 : hydrogénation catalytique de pyrazol à pyrazoline, puis à pirazolidine

II. 8. 2. Propriétés de dibenzalacétone :

➤ 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 : 68,0773 g.mol⁻¹

➤ T d'ébullition : 186–188 °C

➤ T de fusion : 67–70 °C

➤ Solubilité : Moins soluble dans les solvants organiques

➤ Risque : Nocif pour la santé

II. 8. 3. 1. Activité antioxydante :

Babu et ses collaborateurs ont synthétisé et évalué l'activité antioxydante d'une série de dérivés de 2-pyrazoline à des concentrations 1000, 500, 250, 100, 1, 50, 25 et 10 mg.ml⁻¹ par comparaison avec l'acide ascorbique (vitamine C) comme médicament de référence. Parmi 30 composés testés, sept ont montré une excellente activité antioxydante. [Exemple : le composé 1 présenté par la structure suivante]. [40]

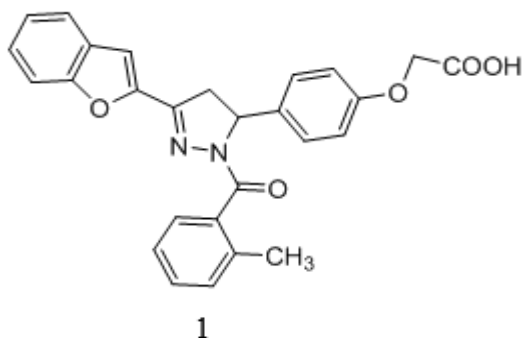


Figure II. 9 : Les pyrazolines possédant les activités oxydantes.

II. 8. 3. 2. Activité anti-inflammatoire :

Le pouvoir anti-inflammatoire de 2-pyrazolines (Figure II-8) a été mis en exergue dans denombreux travaux. On peut citer :

Les dérivés de la bis-(3-aryl-4 ,5-dihydro-1-H-pyrazole-1-carboxamide), comme le composé 2 possède une activité anti-inflammatoire remarquable par rapport à l'indométacine, comme référence standard, avec une baisse valeur d'indice d'ulcère.

Le composé 3 qui porte un groupe nitro (substituant attracteur d'électrons) dans le cycle aryle, a montré une bonne activité anti-inflammatoire comparable avec celle des médicaments classiques pentazocine et diclofinac sodique. [41]

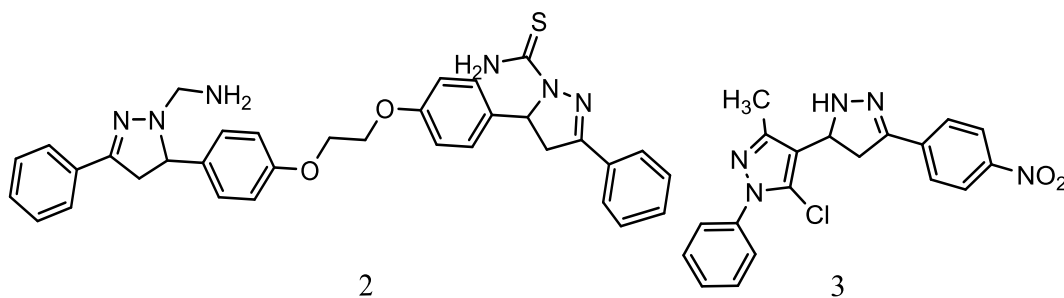


Figure II. 10 : pyrazolines possédants une activité anti-inflamatoire

II. 8. 3. 3. Activité anticancer :

Un travail récent rapporté par Yenes-Minguez et Torrens-Jovera montré que les pyrazolines possédantes les structures 4 et 5 pourraient être employées avec succès dans le traitement ou la prophylaxie de nombreux types de cancers du cerveau, d'os, de la bouche,



de l'oesophage, de l'estomac, du foie, de la vessie, du pancréas, col de l'utérus, du poumon, du sein, du côlon, du rectum ou de cancers de la prostate. [42]

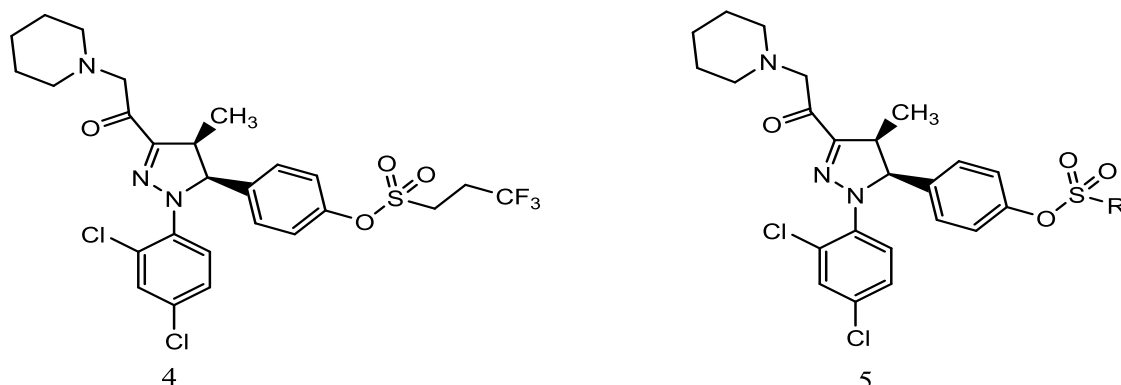


Figure II. 11 : pyrazolines possédant des activités anticancéreuses

II. 9. Chalcones :

II. 9. 1. Définition :

Les chalcones sont des énones aromatiques qui appartiennent à la famille des flavonoïdes, Elle est constituée d'une molécule de prop-2-èneal ou acroléine liée à chaque extrémité à un groupe phényle, qui peuvent exister sous forme de deux stéréo-isomères Cis Z et Trans E en fonction de la disposition des substituants autour de la double liaison centrale., dont les stéréo-isomères E sont les plus abondants, Les chalcones ont des propriétés biologiques importantes telles que les activités: antibactérienne, antifongique, antitumorale et anti-inflammatoire. De plus, elles sont des précurseurs dans la synthèse des flavonoïdes comme indiqué dans le schéma ci-dessus (Figure II. 12). [43]

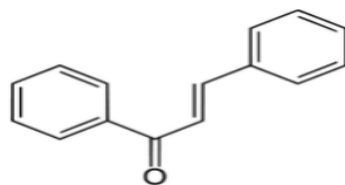


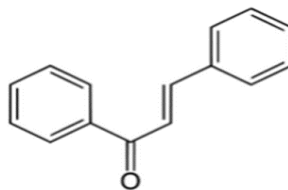
Figure II. 12 : Structure générale de la chalcone.

II. 9. 2. Propriétés de chalcone :

➤ La formule chimique : $C_{15}H_{12}O$



➤ La structure chimique :



- **Formule moléculaire brute :** $C_{15}H_{12}O$
- **Nom IUPAC :** 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one
- **Autre nom :** Benzylidèneacétophénone, phénylstyrylcétone
- **Masse molaire :** 208,2552 g/mol
- **Fonction :** Cétone (R-CO-R')
- **T d'ébullition :** 346,5 °C
- **T de fusion :** 57,5 °C
- **Aspect :** prismes jaune pâle
- **Solubilité :**
 - Eau : Insoluble
 - Éther : soluble
 - Chloroforme : soluble
 - Éthanol : Peu soluble

II. 9. 3. Activité biologique des chalcones :

II. 9. 3. 1. Activité antioxydant :

Beaucoup de chalcones ont été isolés à partir de sources naturelles avec une activité antioxydant importante. La Karanjapin 1 et paratocarpin 2 , ont été isolée à partir des écorces de racines de pongamiapinnata [44].



Figure II. 13 : Chalcones à activité antioxydants.

II. 9. 3. 2. Activité anticancéreuse :



Les dérivés de la chalcone sont utilisés pour lutter contre les différents types de cancers.

En effet, ils sont capables d'empêcher la prolifération des cellules tumorales et d'inhiber l'activité des interleukines-5 (qui stimulent les globules blancs). Ils se révèlent particulièrement efficaces contre les cancers des ovaires, de l'utérus et du sein [45]. L'Isoliquiritigenin **3**, le Flavokawain **4** et l'hamilcone **5**, sont des exemples de composés anticancéreux.

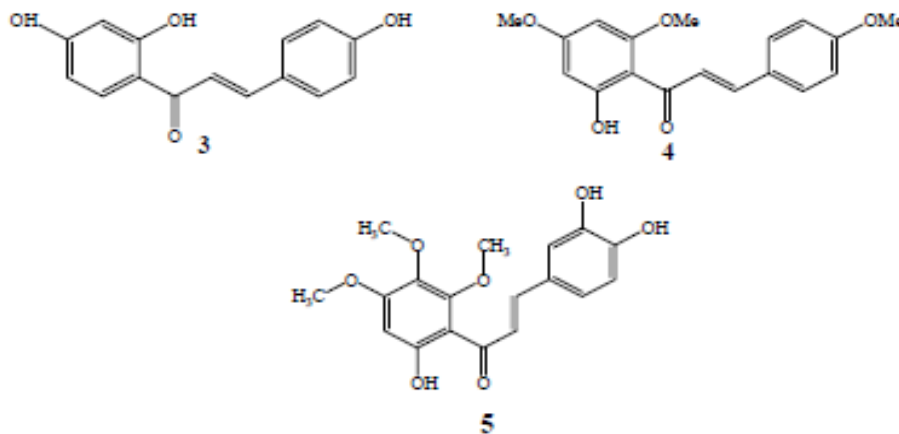


Figure II. 14 : Chalcones à activité anticancéreuse.

II. 9. 3. 3. Activité anti-inflammatoire :

La 4-Hydroxycorodoine **6** qui est rapporté à se produire dans *Lonchocarpus neuroscapha* possède un effet anti-inflammatoire qui réduit l'activation du facteur nucléaire KB (nf-kb) et active les voies de la protéine-1 (AP-1). Le Flavokawain **7** est un puissant anti-inflammatoire qui a été isolé à partir d'*Alpinia pricei* [46,47].

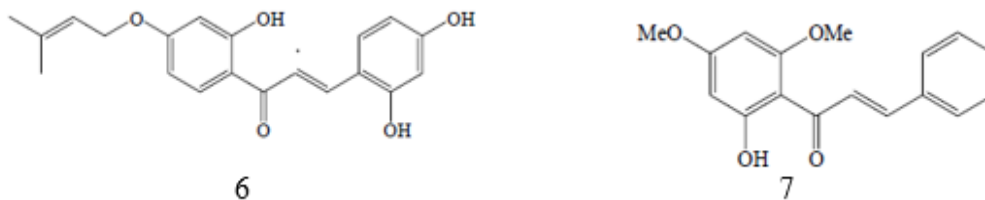


Figure II. 15 : Chalcones à activité anti-inflammatoire.



II. 10. Pyrimidinones :

II. 10. 1. Définition :

Les pyrimidinones (PMs) sont des composés hétérocycliques importants, qui ont été bien décrits dans la littérature en raison de leurs intérêts biologiques. Ils présentent plusieurs propriétés pharmaceutiques et thérapeutiques [48,49].

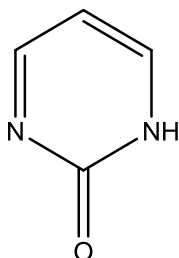
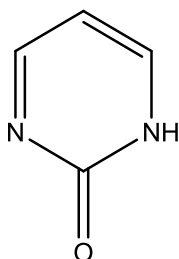


Figure II. 16 : Noyau de base des pyrimidinones

II. 10. 2. Propriétés de dibenzalacétone :

- La formule chimique : $C_4H_4N_2$
- La structure chimique :



- Formule moléculaire brute : $C_4H_4N_2$
- Nom IUPAC : Pyrimidine
- Autre nom : 1,3-diazine
- Masse molaire : 80,088 g.mol⁻¹
- T d'ébullition : 123-124 °C
- T de fusion : 20 à 22 °C
- Solubilité : Eau : soluble
- Stabilité : Ce produit est instable dans les conditions suivantes : Il absorbe l'humidité de l'air (hygroscopique)



II. 10. 3. Activité biologiques des pyrimidinones :

II. 10. 2. 1. Activité anticancéreuse :

Le Monastrol **1** perméable aux cellules malignes, se fixe sur les branches bipolaires S'opposant à la division cellulaire empêchant ainsi le développement anarchique de cellules malignes. Ce qui fait du Monastrol le chef de file d'une nouvelle classe d'anticancéreux. Les nouveaux produits de Biginelli de structure générale **2** possèdent une activité anticancéreuse contre les cellules MCF-7 [50,51].

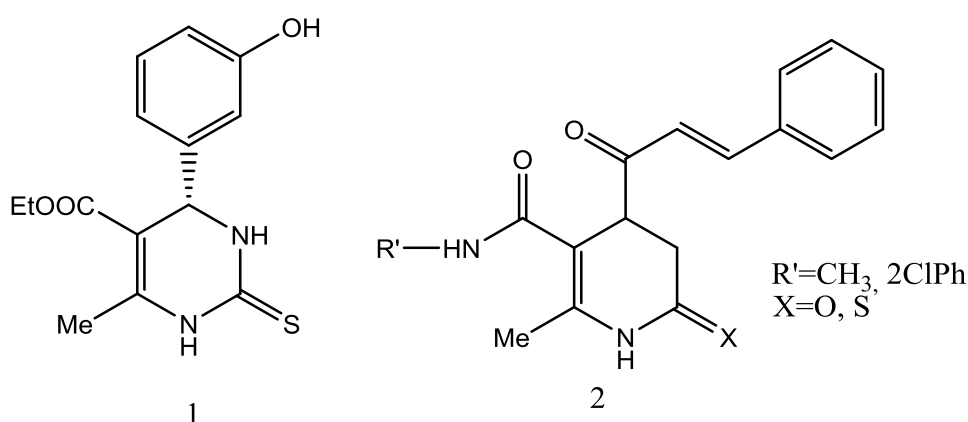


Figure II. 17 : Pyrimidinones à activité anticancéreuse.

II. 10. 3. 2. Activité anti-inflammatoire :

Les DHPMs condensés avec d'autres hétérocycles comme la thiazolo[3,2-a] pyrimidine **3** et la pyrimido[2,1-b][1,3]thiazine **4** ont des propriétés anti-inflammatoires [52].

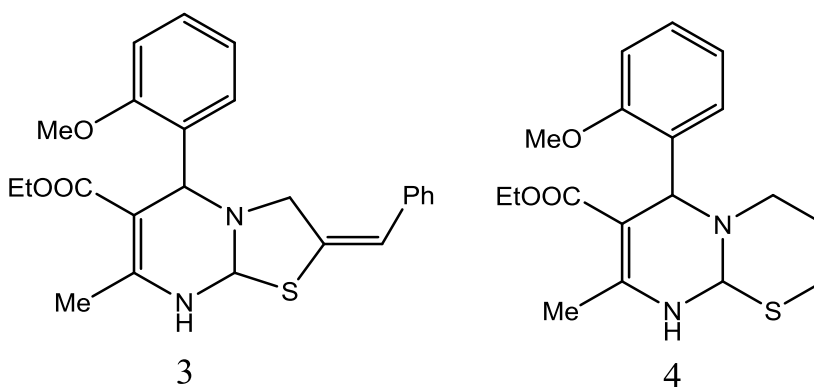


Figure II. 18 : Pyrimidinones à activité anti-inflammatoire.



II. 10. 3. 3. Activité antibactérienne :

La Nitractin 5 qui a une excellente activité contre les virus du trachome exhibe également une activité antibactérienne modérée [53].

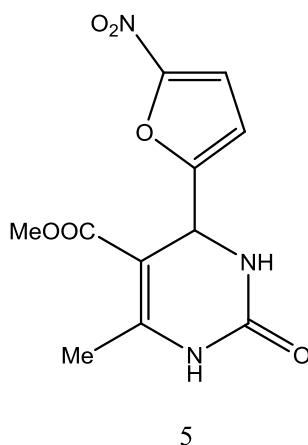


Figure II. 19 : Pyrimidinone à activité antibactérienne.

II. 11. Conclusion :

En conclusion, nous avons élaboré des méthodes générales sur la synthèse de carbonyles α , β -insaturés et leur importance dans la synthèse organique et thérapeutique. De plus, nous avons décrit un rappel bibliographique sur les définitions et les activités biologiques de produits synthétisés et leurs propriétés chimiques.

Chapitre III

Partie expérimentale





III. 1. Introduction :

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.

Vu cette importance, notre travail est orienté vers la synthèse et la caractérisation de trois hétérocycles ayant des multiples applications.

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 Med Khider Biskra.

Cette partie est consacrée au côté expérimental de notre travail, qui consiste à préparer, d'abord, l'acétylglycine à partir de la glycine, le cinnamone et la chalcone à partir de benzaldéhyde, ensuite, préparer l'oxazole, le pyrazoline et le pyrimidinone, et enfin la caractérisation des produits obtenus. Cette démarche est résumée par le schéma suivant :

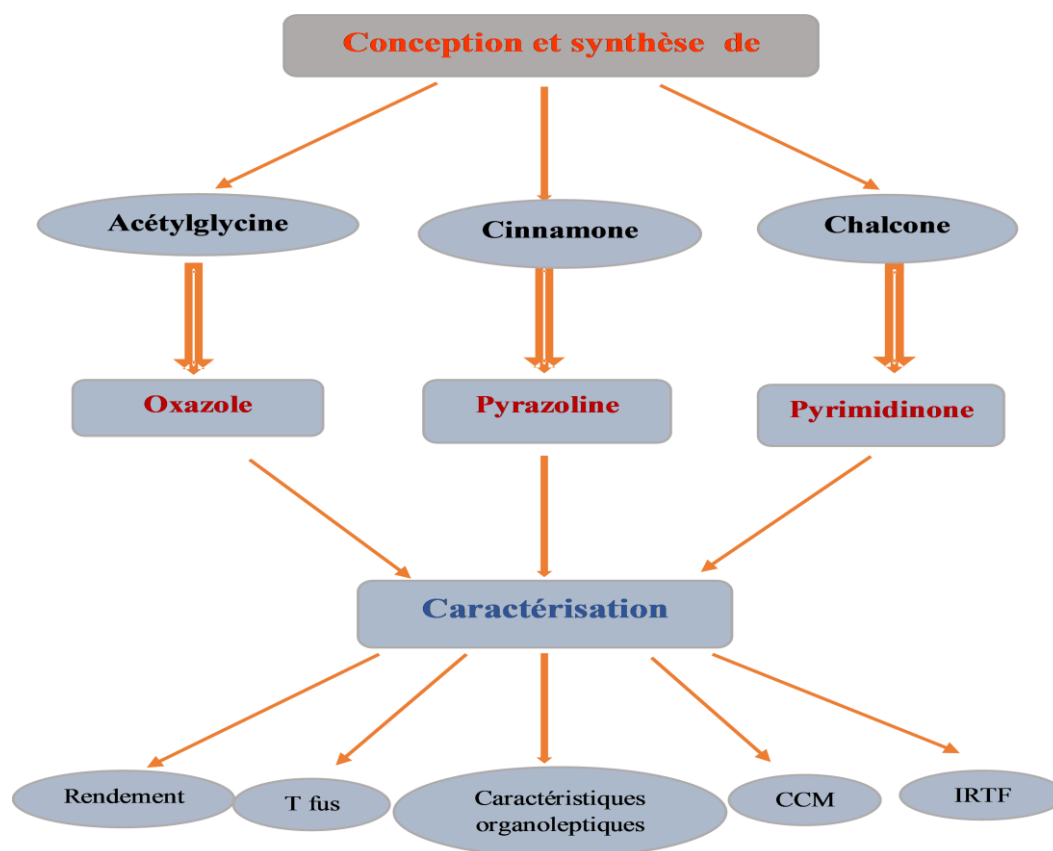


Figure III.1 : Plan général de la partie expérimentale.



Chapitre III: Partie expérimentale

III. 2. Techniques expérimentales :

III. 2. 1. Chauffage à reflux :

➤ **Principe :**

Cette technique permet d'augmenter la durée de contact entre les réactifs, à chaud, sans perte de matière (réactifs ou produits de la réaction). Elle est fréquemment utilisée en chimie organique pour synthétiser une espèce chimique. Les réactions en chimie organique sont fréquemment lentes, d'où l'obligation de chauffer .

Le réacteur chauffé par un chauffe-ballon est surmonté d'un réfrigérant provoquant la condensation des réactifs et des produits de la réaction. L'ébullition est régularisée par quelques grains de pierre ponce. Le brassage naturel du milieu dispense de l'emploi d'un dispositif d'agitation lorsque les réactifs sont miscibles entre eux ou réduits miscibles par l'emploi d'un solvant commun. Le réfrigérant est dans la majorité des cas un réfrigérant à boules monté verticalement ; l'arrivée de l'eau de réfrigération se faisant par le bas et le retour à l'évier par le haut .[54]

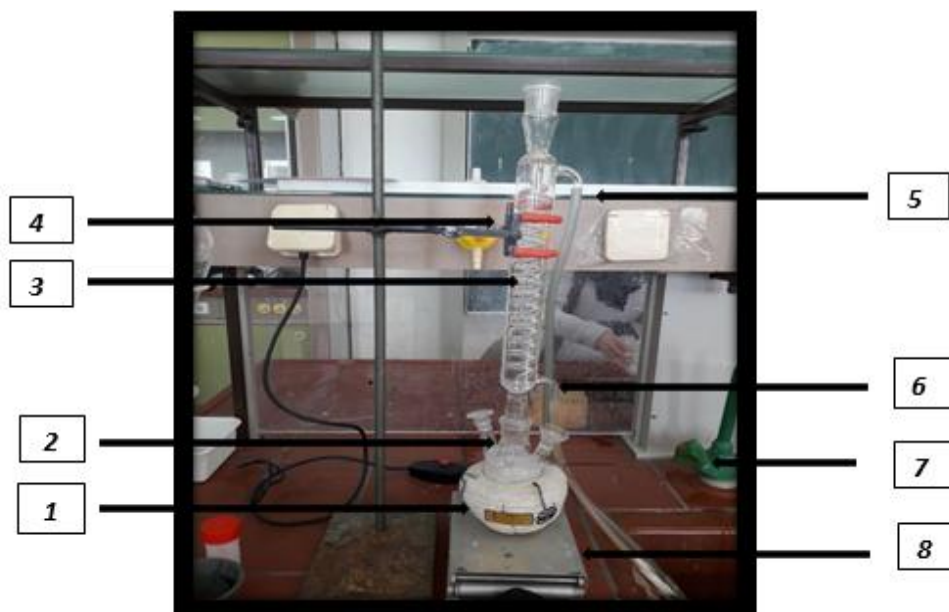


Figure III.2 : Montage à reflux

1- Chauffe ballon	5- Sorti d'eau
2- Ballon tricol	6- Entrée d'eau
3- Réfrigèrent serpentin	7- Robinée
4- Pince métallique	8-Support élévateur



Chapitre III: Partie expérimentale

III. 2. 2. Filtration :

La filtration est un procédé de séparation permettant de séparer les constituants d'un mélange hétérogène qui possède une phase liquide et une phase solide au travers d'un milieu poreux. Elle repose sur l'utilisation d'un filtre qui est une structure constituée de mailles plus ou moins resserrées laissant s'écouler le liquide mais retenant les particules solides dont les dimensions sont supérieures à celle des mailles.

La filtration est souvent utilisée en complément d'autres techniques de séparation afin de purifier une solution.

Son objectif peut être:

- ✓ de récupérer un solide (formé par exemple lors d'une synthèse)
- ✓ de récupérer la phase liquide (par exemple dans le but d'obtenir une boisson)

✧ **Filtration sous pression réduite :**

Lorsque l'écoulement du liquide à travers le filtre est trop long alors le processus peut être accéléré en réalisant une filtration sous pression réduite.

La pression dans le récipient recueillant le filtrat y est diminuée (à une pression inférieure à la pression atmosphérique). La différence de pression entre l'extérieur et l'intérieur permet d'obtenir un effet d'aspiration qui accélère l'écoulement.[55]



Figure III.3 : Filtration sous pression réduite

III. 2. 3. Recristallisation :

La recristallisation est l'ensemble des opérations permettant de purifier un composé contenant des impuretés physiques ou chimiques. La technique est basée sur le fait que la solubilité d'un solide dans un solvant donné augmente avec la température.

Les différentes étapes sont:

1. la solubilisation à chaud dans un minimum de solvant
2. la filtration à chaud pour éliminer les impuretés insolubles à chaud
3. la recristallisation par refroidissement de la solution



Chapitre III: Partie expérimentale

4. la filtration à froid pour éliminer les impuretés solubles à froid

En pratique, le composé à purifier est placé dans un ballon avec le minimum de solvant. Le montage est complété avec un réfrigérant à boule, un chauffe-ballon et un élévateur (montage à reflux) et parfois dans un bécher. Le solvant est porté à ébullition, lorsque la totalité de la substance est solubilisée, on effectue la filtration à chaud dans un bécher. Il est parfois nécessaire de chauffer l'entonnoir pour éviter que le produit cristallise dans l'entonnoir. On refroidit ensuite le bécher pour faire cristalliser le composé. Ce dernier est ensuite filtré une dernière fois à froid puis séché. La recristallisation est généralement suivie d'un calcul de rendement.[56]

III. 3. Méthode d'identification :

III. 3. 1. Point de fusion :

Le point de fusion (Pf) ou la température de fusion (Tf) d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique fond c'est-à-dire passe de l'état solide à l'état liquide.[57]

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 où le réseau cristallin s'effondre.

Le point de fusion est utilisé dans la recherche et le contrôle qualité afin de vérifier la pureté d'un vaste éventail de substances cristallines ; en comparant son pf à celui d'un échantillon de référence. [58]

Dans cette étude on a réalisé les mesures de fusion par l'appareil de **Banc kofler** (Figure III.4). Cet appareil constitué d'une plaque métallique chauffée électriquement de manière à produire un gradient de température (la température varie régulièrement d'une extrémité à l'autre). Quelques cristaux d'échantillon sont déposés sur la plaque et déplacés vers les températures les plus élevées.[59]



Figure III.4 : BANC DE KOFLER

III. 3. 2. Spectroscopie infrarouge IR :

La spectroscopie infrarouge (parfois désignée comme spectroscopie IR) est une classe de spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique. Elle recouvre une large gamme de techniques, la plus commune étant un type de spectroscopie d'absorption. Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, elle peut être employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon. Les tables de corrélation de spectroscopie infrarouge sont largement présentes dans la littérature scientifique.

Le domaine infrarouge entre 400 cm^{-1} et 4000 cm^{-1} correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules. L'appareil utilisé est FTIR de marque (Shimadzu FTIR -8300 S). Le produit utilisé est le KBr. [60]



Figure III.5 : Appareil spectroscopie infrarouge

III. 4. Méthode de purification :

III. 4. 1. Chromatographie :

La chromatographie est une méthode physique de séparation basée sur les différences d'affinité des substances à analyser à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile. Selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des



Chapitre III: Partie expérimentale

composants entraînés par la phase mobile, résulte soit de leur adsorption et leur désorption sur la phase stationnaire, soit de leur différente solubilité dans chaque phase. On peut classer les méthodes chromatographiques selon la nature des phases utilisées ou celle des phénomènes mis en œuvre dans la séparation. [61]

III. 4. 1. 1. Chromatographie sur couche mince :

a) Définition :

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'adsorbant. 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 utilisé pour l'analyse de substances basique.

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.

b) Facteur de rétention :

Le R_f d'une substance est une constante et constitue une de ses caractéristiques physique. On peut donc se servir de cette valeur pour identifier une substance inconnue, tout en sachant bien ce pendant qu'on ne peut utiliser cette seule donnée en effet deux composés différents peuvent avoir, dans les mêmes conditions chromatographiques, des R_f semblables.

$$R_f = \frac{d_{\text{sub}}}{d_{\text{sol}}} = \frac{\text{Distance parcourue par le compose}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant}}$$

c) Eluant :

C'est une étape nécessaire et obligatoire dans la CCM. L'éluant doit être choisi de telle sorte que produits et réactifs aient des R_f différents, afin de pouvoir les distinguer sur plaque. [62]



Figure III.6 : étape de l'élution

d) Révélation :

Lorsque les taches sont invisibles, on utilise un révélateur soit une lampe UV double bande ou un réactif chimique ou bien un mélange des solvants pour l'apparition des taches. Pour nos expériences, nous avons réalisé la CCM avec une révélation sous une lampe UV double bande ($\lambda = 254$ et 365 nm) et un bain d'iode pour confirmer nos résultats.



Lampe UV

Bain d'iode

Figure III.7 : étape de révélation.

e) Technique expérimentale :

Les principales étapes d'une chromatographie sur couche mince sont :

- a) Préparation de la plaque CCM : Les plaques CCM sont étalées une couche mince uniforme de gel de silice (la phase stationnaire) sur un support d'aluminium.
- b) Préparation de l'éluant et de la cuve
- c) Déposition des échantillons inconnus et des standards
- e) Éluant de la plaque
- f) Séchage de la plaque



Chapitre III: Partie expérimentale

g) Révélation des taches sous la lumière UV ou par mettre la plaque séchée dans une cuve ou flacon contenant de l'iode

h) Calcul des Rf et interprétation des résultats.

III. 5. Synthèse de l'oxazole :

La préparation de ce produit est effectuée par les techniques expérimentales usuelles de chimie organiques, en se basant sur le chauffage à reflux et la filtration sous vide ainsi que les méthodes de purification et de identification tels que la recristallisation, la chromatographie sur couche mince et l'infra-rouge.

L'**oxazole** ou 4-BENZYLIDENE-2-METHYLOXAZOL-5-ONE est synthétisé en deux étapes la première est consacrée à la formation de l'acétylglycine et la deuxième inclut la condensation de ce dernier avec du benzaldéhyde pour former l'hétérocycle. Pour cela on a suivi l'enchaînement ci-dessous.

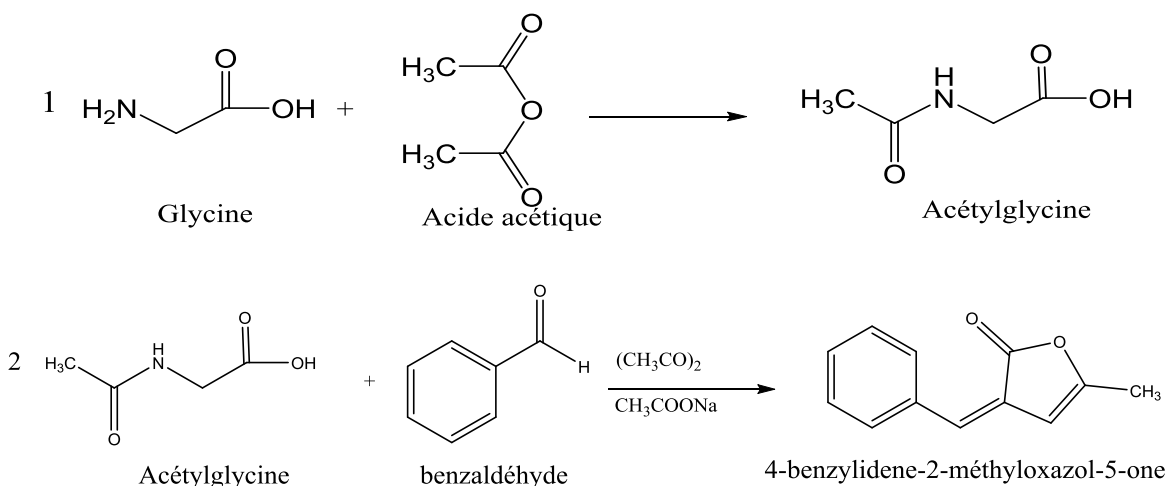


Schéma III.1 : Réactions de synthèse de 4-benzylidene-2-méthyloxazol-5-one

III. 5. 1. Première expérience :

III. 5. 1. 1. Préparation d'acétylglycine :

L'**acétylglycine** est synthétisé par réaction de l'anhydride acétique avec un acide aminé (la glycine) selon le mode opératoire suivant.

➤ Mode opératoire :

Dans un ballon a fond rond (50ml), on dissolvé 0.0125 mole de glycine dans 5 ml d'eau distillée. À ce mélange, on ajoute 0.025 mole d'anhydride acétique en une portion



Chapitre III: Partie expérimentale

suivi d'une agitation vigoureuse pendant 15 à 20 min. La solution devient chaude et de l'acétylglycine peut cristalliser. Le mélange est refroidi (de préférence au réfrigérateur). Les cristaux de produit doivent apparaître dans une fiole. On filtre le produit sur un entonnoir Buchner suivi d'un lavage à l'eau froide jusqu'à pH=7 du filtrat.

Le produit brut obtenu doit être recristallisé dans 10 ml d'eau bouillante (chauffer au reflux). verser ensuite la solution chaude dans un petit bécher et refroidir dans un bain de glace (cristallisateur avec de la glace et de l'eau).

Après filtration sur un entonnoir Buchner et séchage à l'air dans une boîte de pétri, on pèse le produit final.

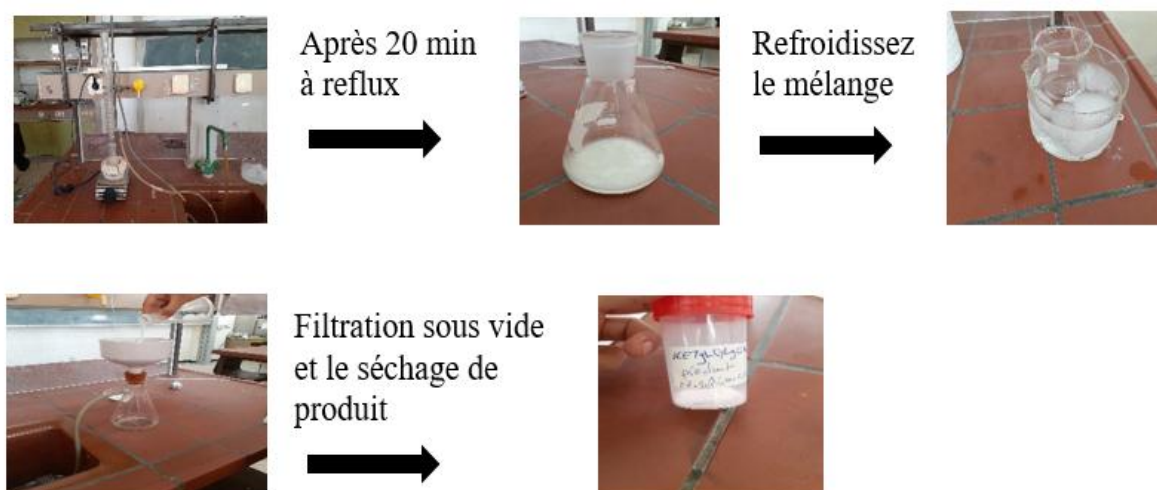


Figure III.8 : étape de préparation de l'acétylglycine

III. 5. 1. 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 dépôts suivants :

- ☞ **A:** glycine diluée dans le méthanol.
- ☞ **B:** acétylglycine diluée dans méthanol.

- éluier avec un mélange chloroforme / méthanol (80%/20%)

- révéler sous la lampe UV puis dans un bain diode.

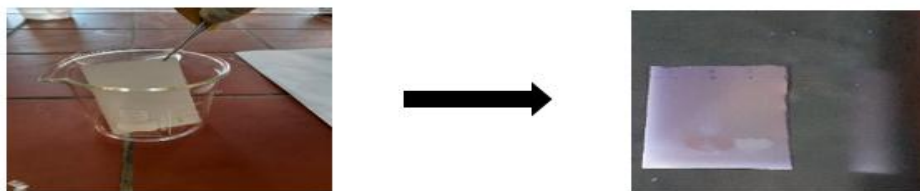


Figure III.9 : CCM de l'acétylglycine

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 : $T_{\text{fus}} = 205^{\circ}\text{C}$.

c) Analyse par spectroscopies d'infrarouge IRTF :

L'analyse par spectroscopie infrarouge IRTF de l'acétylglycine, que l'on a mélangé avec le KBr sous forme de pastille. On a obtenu un spectre qui montre des bandes caractéristiques.

III. 5. 2. Deuxième expérience :

III. 5. 2. 1. Préparation de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one :

L'**oxazole** ou 4-BENZYLIDENE-2-METHYLOXAZOL-5-ONE est synthétisé par condensation du benzaldéhyde avec l'acétylglycine en présence de l'acétate de sodium. La réaction est effectuée selon le mode opératoire suivant:

➤ Mode opératoire :

Dans un ballon à fond rond (100ml), on met l'acétylglycine, le benzaldéhyde. Acétate de sodium dans ce mélange. On dépose soigneusement 6 ml d'anhydride acétique.

On place le réfrigérant et chauffer à reflux pendant 1 heure. Refroidissez la solution (de préférence pendant une nuit) et les cristaux de produit doivent apparaître dans une fiole. Agiter la masse solide de cristaux jaunes avec 6 ml d'eau froide. Transférer dans un entonnoir Buchner et bien laver avec de l'eau froide à pH = 7 de filtrat. Si l'odeur de benzaldéhyde est toujours apparente, lavez avec un peu d'éther.



Chapitre III: Partie expérimentale

Recristalliser le produit dans le chloroforme. Filtrer sur un entonnoir Buchner puis sécher à l'air dans une boîte de pétri. Peser le produit final.

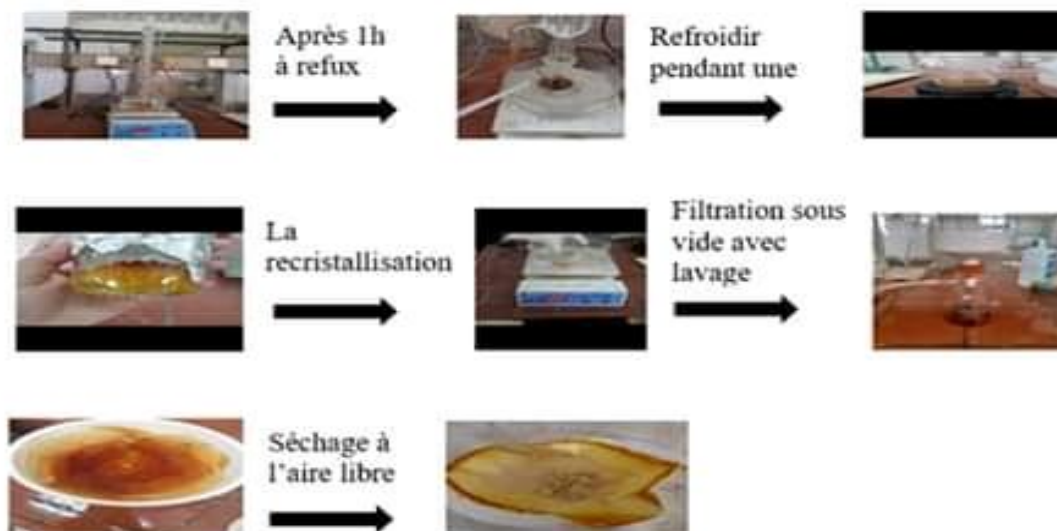


Figure III.10 : étapes de préparation de 4-benzylidene-2-méthyloxazol-5-one

III. 5. 2. 2. Caractérisation physique :

- **Contrôle par CCM :**

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

- ☞ **P:** Produit oxazole diluée dans le méthanol
- ☞ **A:** Produit acétylglycine diluée dans le méthanol

- éluer avec un mélange chloroforme / méthanol (80%/20%)

- révéler sous la lampe UV puis dans un bain diode.

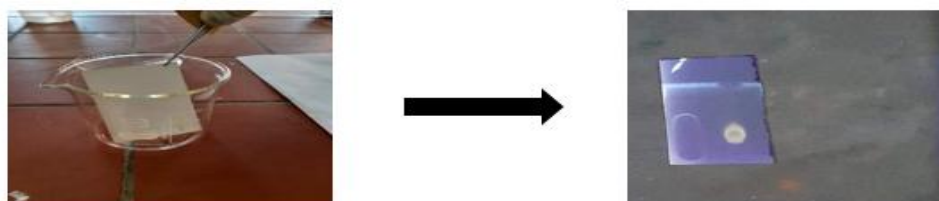


Figure III.11 : CCM de l'oxazole



Chapitre III: Partie expérimentale

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 : $Pf = 150^{\circ}\text{C}$

c) Analyse par spectroscopies d'infrarouge IRTF :

L'analyse par spectroscopie infrarouge IRTF de l'oxazole, que l'on mélangé avec le KBr sous forme de pastille. on a obtenu un spectre qui montre des bandes caractéristiques.

III.6. Synthèse de pyrazoline :

Les pyrazoline sont des composés hétérocycliques azotés. A cause de leur bioactivité, l'attention croissante a été concentrée sur ce système en anneau. Les 2 pyrazolines paraissent être fréquemment les plus connues dans ce groupe de

composés. En conséquence, plusieurs méthodes ont été utilisées pour leur synthèse.

Dans notre étude, la préparation de la pyrazoline est réalisée en deux étapes comme illustre le schéma III.2 :

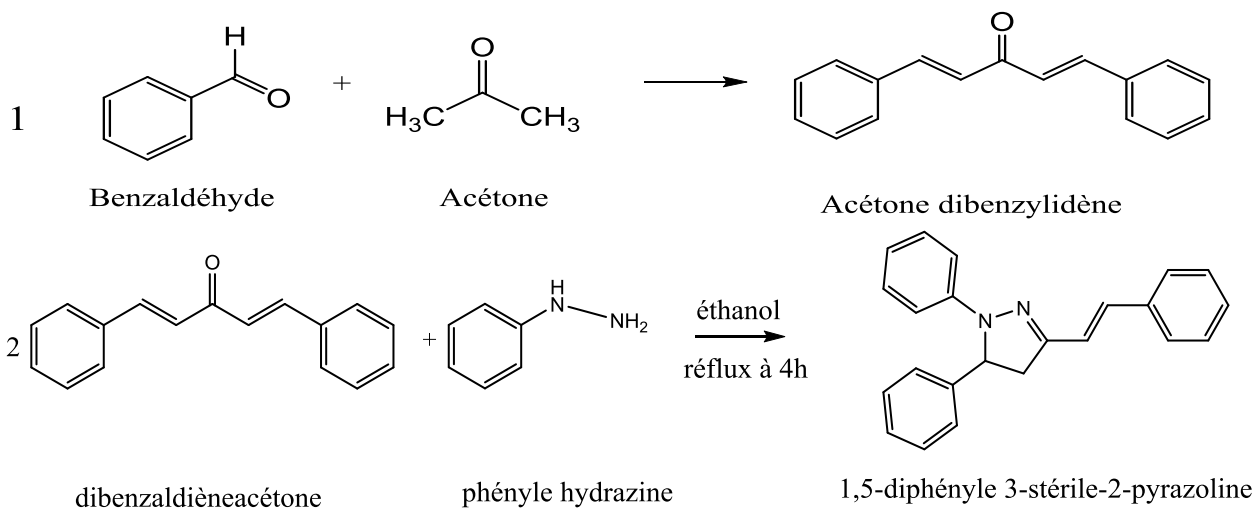


Schéma III.2 : Réactions de synthèse de 1, 5-diphényle 3-stérile-2-pyrazoline

III. 6. 1. Première expérience :

III. 6. 1. 1. Préparation de cinnamone (dibenzalacétone) :

Le **dibenzalacétone** (DBA) est préparé en une étape par condensation d'une molécule d'acétone avec deux molécules de benzaldéhyde en milieu basique, selon une réaction de double aldolisation pour cela on a suivi le protocole expérimental suivant :



Chapitre III: Partie expérimentale

➤ Mode opératoire :

Dans un réacteur de 250 ml équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, on prépare une solution de 6.25g de NaOH dans 62.5ml d'eau et 50ml d'éthanol. Il est préférable d'ajouter l'éthanol à la solution aqueuse après refroidissement.

On prépare un mélange de 6.625g de benzaldéhyde et 1.85g d'acétone. A la solution de NaOH maintenue entre 20 et 25 °C, en ajoutant fortement la moitié du mélange benzaldéhyde-acétone. On attend 15 min, puis on ajoute le reste du mélange.

Après filtration sur Buchner, le précipité est lavé avec l'eau glacée. On contrôle les lavages avec des papiers indicateurs PH jusqu'à la neutralité. Puis séché le produit.

La recrystallisation de ce produit est effectuée dans l'acétate d'éthyle, après filtration sur Büchner puis séchage. On pose le produit final.



Figure III.12 : étapes de préparation de DBA

III. 6. 1. 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 dépôts suivants :

- ☞ **A** : Dibenzalacétone diluée dans l'acétate d'éthyle.
 - ☞ **B** : Benzaldéhyde diluée dans l'acétate d'éthyle.
- éluier avec un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (70%/30%)



Chapitre III: Partie expérimentale

- révéler sous la lampe UV puis dans un bain diode.

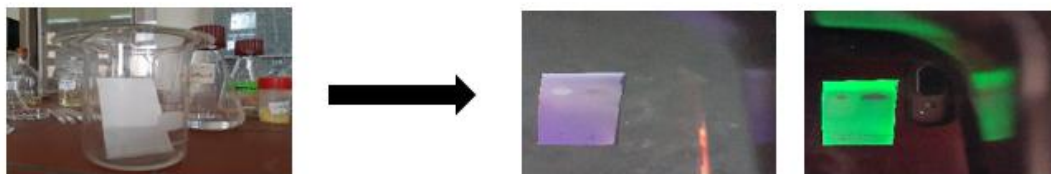


Figure III.13 : CCM de DBA

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 : $Pf = 112\text{ }^{\circ}\text{C}$.

c) Analyse par spectroscopies d'infrarouge IRTF :

L'analyse par spectroscopie infrarouge IRTF de dibenzalacétone, que l'on mélangé avec le KBr sous forme de pastille. on a obtenu un spectre qui montre des bandes bien distincts.

III. 6. 2. Deuxième expérience :

III. 6. 2. 1. Préparation de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline :

Les pyrazolines constituent une classe importante des composés hétérocycliques. Leur structure est constituée de deux atomes d'azote adjacents et trois atomes de carbone formant un motif hétérocyclique à cinq chaînons. Il n'a qu'une seule double liaison endocyclique à un caractère basique. L'importance des 2-pyrazolines 3, 4 ressort de différentes applications dans beaucoup de domaines importants.

Une procédure particulièrement connue est basée sur la réaction des cétones insaturées avec les hydrazines pour offrir les 2-pyrazolines selon le protocole suivant :

➤ Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 250ml équipé d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant, on introduit 3g de dibenzaldienacétone et 30ml d'éthanol, on porte la solution à reflux jusqu'à la dissolution complète de DBA puis on ajoute goutte à goutte 2,76ml de phényle hydrazine à l'aide d'une ampoule à coulée. Après l'ajout complet on porte la solution à reflux, pendant 4 heures, on passe le produit au lavage à l'eau glacée, puis séché le produit.



Chapitre III: Partie expérimentale

Recristallisée le produit brut dans éthanol, filtrée sur Büchner puis séchée. Peser le produit final.

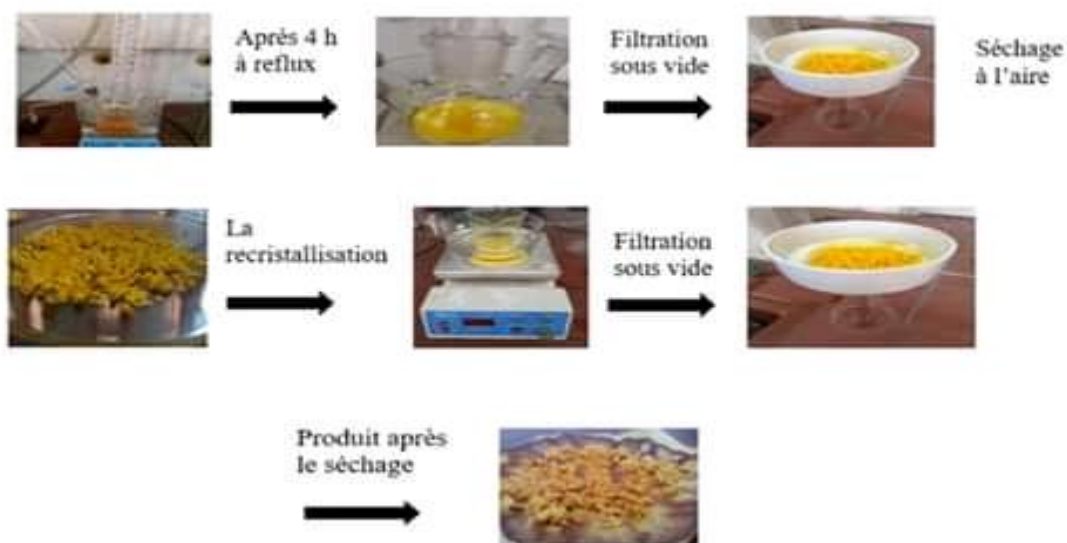


Figure III.14 : étapes de préparation de 1,5-diphényle-3-stérile-2-pyrazoline

III. 6.2. 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 dépôts suivants :

D : Dibenzalaldéhyde dilué dans éthanol.

P : 1,5-diphényle-3-stérile-2-pyrazoline dilué dans éthanol.

- élué avec un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (70%/30%)

- révéler sous la lampe UV puis dans un bain diode.

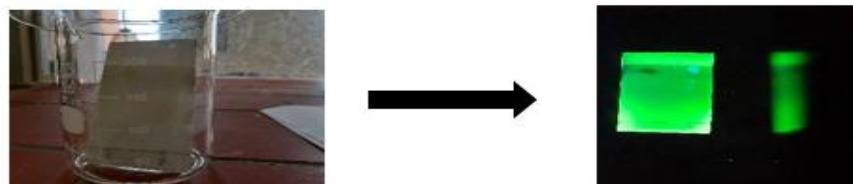


Figure III.15 : CCM de pyrazoline



Chapitre III: Partie expérimentale

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 : Pf = 120 °-C.

c) Analyse par spectroscopies d'infrarouge IRTF :

L'analyse par spectroscopie infrarouge IRTF du pyrazoline que l'on mélangé avec le KBr sous forme de pastille. on a obtenu un spectre qui montre des bandes caractéristiques.

III. 7. Synthèse de pyrimidinone :

La synthèse de pyrimidinone se fait en deux étapes, la première contient la préparation de la chalcones et la deuxième inclut la condensation de ce dernier avec l'urée pour former l'hétérocycle. Pour cela on a suivi l'enchaînement ci-dessous.

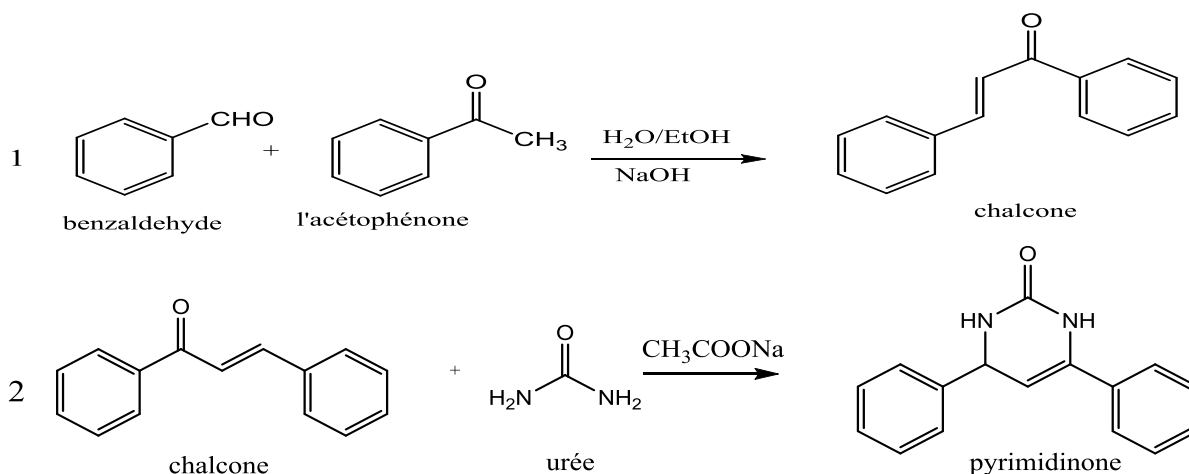


Schéma III.3 : Réactions de synthèse de 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H) one

III. 7. 1. Première expérience :

III. 7. 1. 1. Préparation de la chalcone :

chalcones ou cétones α , β -insaturés utilisés comme entités électrophiles pour la préparation des hétérocycles sont obtenus par condensation de *Claisen-Schmidt* en faisant réagir l'acétophénone (nucléophile) avec des aldéhydes substitués comportent comme centres électrophiles.

➤ Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 250 ml, dissoudre 2.5g d'hydroxyde de potassium dans 15 ml d'eau. Ajouter ensuite 10 ml, d'éthanol absolu. Ajouter 6 g d'acétophénone puis 5.3 g de



Chapitre III: Partie expérimentale

benzaldéhyde pur. Adapter un réfrigérant à reflux. Chauffer au bain-marie en agitant pendant 4 heures.

Refroidir le mélange réactionnel dans un bain de glace, tout en agitant. La chalcone se précipite. Au bout de 30 min, gratter les parois du ballon avec une baguette de verre si le produit est huileux. Filtrer les cristaux obtenus sur Buchner. Laver avec de l'eau distillée glacée jusqu'à PH neutre, puis avec un peu d'éthanol glacé. Sécher le produit puis recristalliser dans l'éthanol.

III. 7. 1. 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 dépôts suivants :

- ☞ **P:** chalcone diluée dans l'éthanol
- ☞ **B:** benzaldéhyde diluée dans l'éthanol
- ☞ **A:** l'acétophénone diluée dans l'éthanol
- éluer avec un mélange toluène / acétate d'éthyle (40%/10%)
- révéler sous la lampe UV puis dans un bain diode.



Figure III.16 : CCM de la chalcone

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 : $P_f = 57^\circ\text{C}$.

c) Analyse par spectroscopies d'infrarouge IRTF :

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



Chapitre III: Partie expérimentale

III. 7. 2. Deuxième expérience :

III. 7. 2. 1. Préparation de 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H) one :

Pour cette réaction, on appliqué le protocole générale permettant la synthèse des pyrimidinones. C'est une réaction de cyclisation d'un α , β -insaturés par l'urée.

➤ Mode opératoire :

Suivant le même protocole de préparation de chalcone, on a fait réagir 2.08 g (0.01mol) de benzylidèneacétophénone et 0.72 g (0.012 mol) d'urée dans 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 30 % et 30 ml d'éthanol cette méthode fournit 0.56 g de produit brut la recrystallisation dans un mélange eau-éthanol donne la pyrimidinone sous forme de cristaux jaunes .

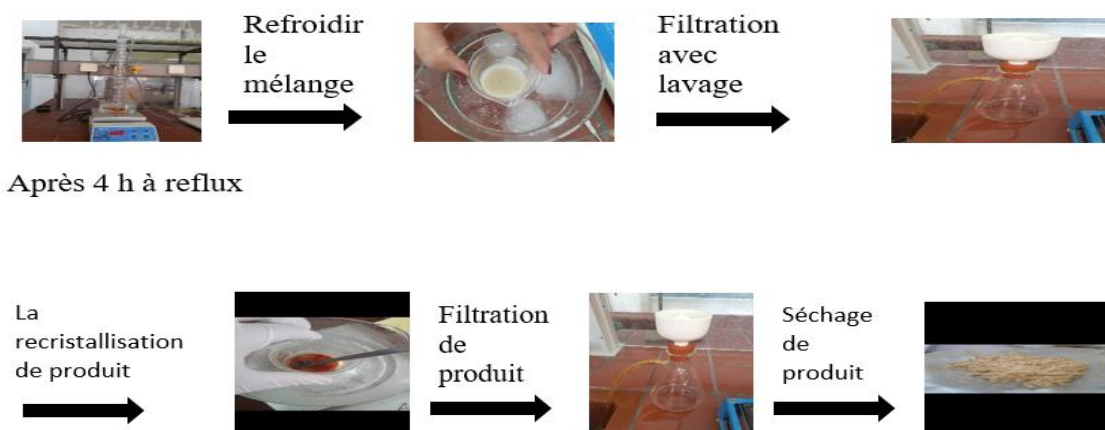


Figure III.17 : étapes de préparation de 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H) one

III. 7. 2. 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 dépôts suivants :

- ☞ **P:** pyrimidinone diluée dans l'éthanol.
- ☞ **Ch:** chalcone diluée dans l'éthanol.
- éluier avec un mélange toluène / acétate d'éthyle (80%/20%)
- révéler sous la lampe UV puis dans un bain diode.

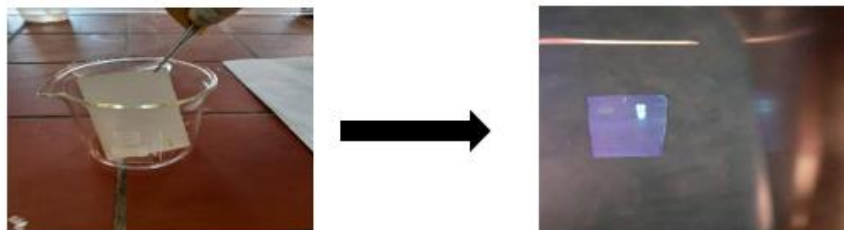


Figure III.18 : CCM de pyrimidinone

▪ **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 : $Pf = 45^{\circ}\text{C}$.

c) Analyse par spectroscopies d'infrarouge IRTF :

L'analyse par spectroscopie infrarouge IRTF du pyrimidinone, que l'on mélange avec le KBr sous forme de pastille. on a obtenu un spectre qui montre des bandes caractéristiques.

III. 8. 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.

Chapitre IV

Résultats et discussions





IV. 1. Introduction :

Nous exposerons dans ce qui suit les résultats obtenus dans la synthèse de composé de cétone α,β -insaturé et les composés cycliques, qui ont illustrés préalablement par les méthodes de synthèse les plus utilisées, suivis de discussion de ces résultats par le calcul de rendement et le rapport frontale de produits synthétisés ainsi que l'interprétation de leurs spectres IR.

IV. 2. Synthèse de l'oxazole

IV.2. 1. Première expérience : Synthèse d'acétylglycine

La synthèse d'acétylglycine est effectuée par addition nucléophile de glycine avec acide acétique comme illustre le schéma IV. 1.

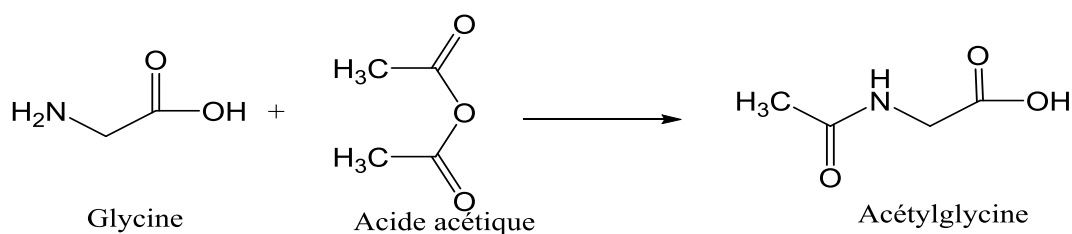


Schéma IV. 1 : Réaction de Synthèse d'acétylglycine

IV. 2. 1. 1. Rendement :

☞ **Calcul de quantités de matière initiales des réactifs :**

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Glycine	0.94	75.07	0.012
Acide acétique	1.50	60.052	0.025

Tableau IV. 1 : quantités de matière initiales des réactifs de réaction de Synthèse d'acétylglycine

☞ **Déterminer la nature du réactif limitant :**

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que l'acide acétique étant en excès, la glycine 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 acétylglycine égale à celle de la glycine.

La quantité de matière en acétylglycine attendue est : $n = 0.012$ mol



Chapitre IV: Résultats et discussions

☞ Déterminer la masse de produit attendue :

$$m = n \times M \gg m = 0.012 \times 117.10 \gg m = 1.40 \text{ g}$$

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

$$\eta = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{0.63}{1.40} \times 100 = 45 \%$$

IV. 2. 1. 2. Mécanisme réactionnel:

Ce type de réaction très commun et important est appelé une addition nucléophile et connu sous le nom de réaction d'aldol. Le nucléophile est azote d'amine qui attaque le carbonyle est formé un carbanion stabilisé par résonance.

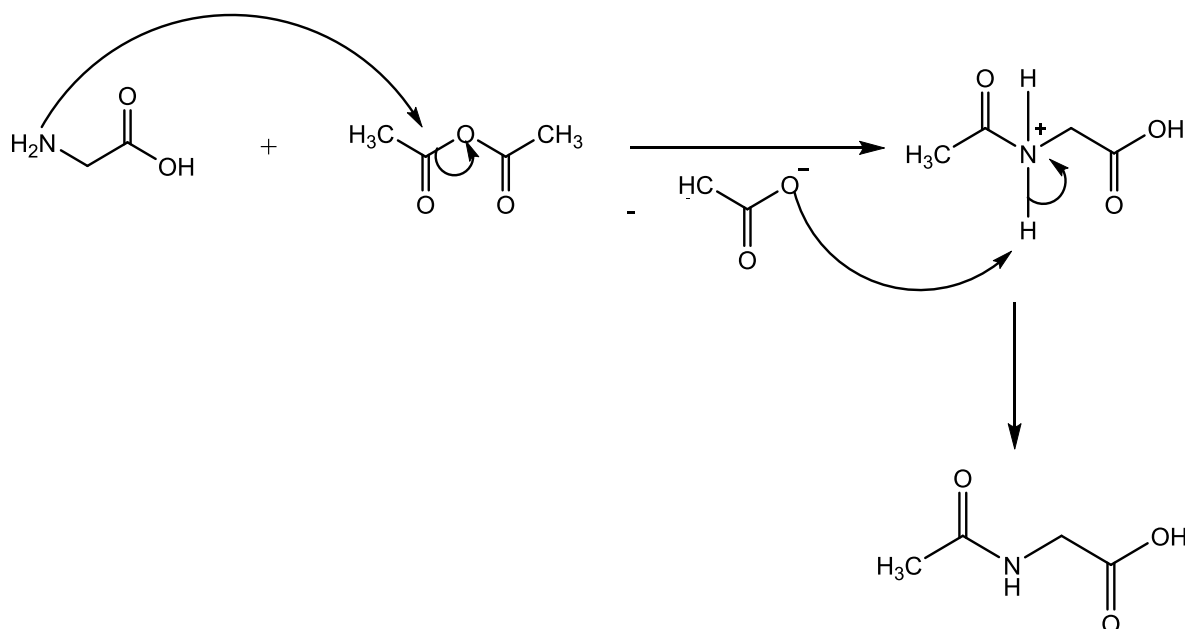


Schéma IV. 2 : Mécanisme réactionnel de synthèse d'acétylglycine

IV. 2. 1. 3. Caractéristiques organoleptiques:

- ☞ Odeur : faible
- ☞ Aspect physique: cristaux
- ☞ Couleur : blanc





Chapitre IV: Résultats et discussions

IV. 2. 1. 4. Caractérisation physique :

a) Point de fusion :

La mesure de point de fusion de l'acétylglycine donne une valeur qui se situe dans l'intervalle théorique.

☞ Intervalle théorique : 207-208°C

☞ Valeur observée : 205°C



Figure IV. 1: Mesure de point de fusion d'acétylglycine

b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

L'application de cette technique chromatographique, d'une manière systématique ou sélective permet à coup sûr d'obtenir des produits purs. A ce stade, le degré de pureté est apprécié par les résultats de différents contrôles chromatographiques effectués sur les produits préparés. Ce contrôle doit nécessairement être effectué dans un système de solvant. Ce n'est qu'à ce moment que les produits analysés seront enfin prêts (purs et propres) pour l'opération d'identification structurale.

Le contrôle par CCM de l'acétylglycine après élution et révélation donne les résultats suivants:

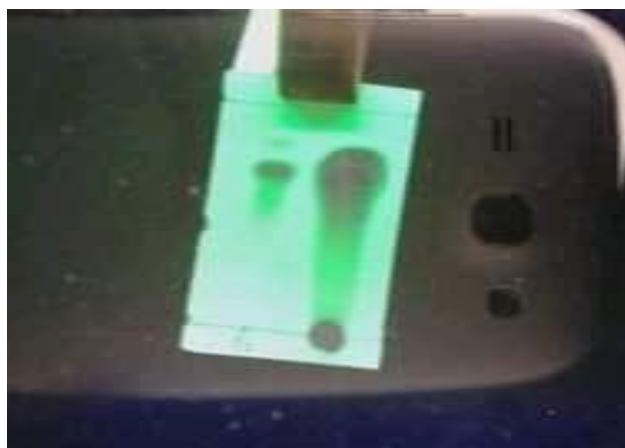


Figure IV. 2: Résultat d'analyse par CCM d'acétylglycine



Chapitre IV: Résultats et discussions

☞ R_f (glycine) = 0,69

☞ R_f (acétylglycine) = 0,77

Ce chromatogramme montre la formation d'un autre produit différent de produit de départ ceci confirme que la réaction d'acétylation de la glycine a lieu.

c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF :

Un spectre IR est constitué d'un grand nombre de pics et contient des informations sur la nature du groupement fonctionnel présent mais aussi sur la structure de la molécule. Dans l'analyse courante, on se limite cependant à l'identification de quelques groupements fonctionnels caractéristiques.

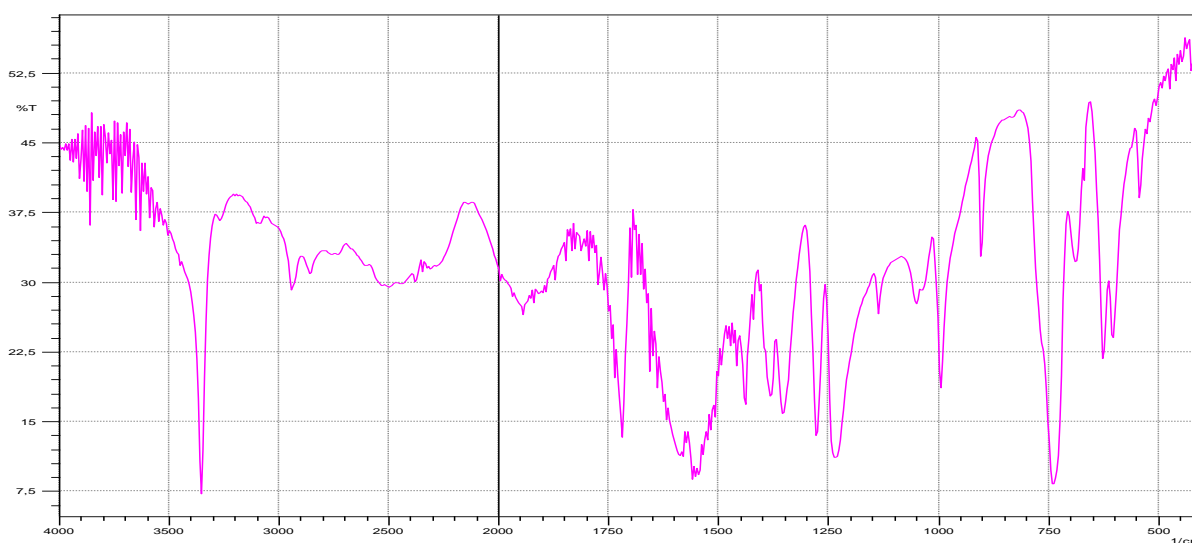


Figure IV. 3: Spectre IR d'acétylglycine

D'après le spectre IR de l'acétylglycine qui est proche au spectre de référence (voir l'annexe 3), on peut tirer les bandes caractéristiques suivantes :

- ✓ La bande fine de forte intensité à 3350 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation de liaison (N-H) amide.
- ✓ La bande fine de moyenne intensité à 1725 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation de liaison carbonyle (C=O) aliphatique.
- ✓ La bande large de forte intensité à 1230 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations ddéformation de liaison (C-N).
- ✓ La bande large de forte intensité à 1545 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation de liaison (O-H) carboxyle
- ✓ La bande fine de forte intensité à 750 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations déformation de liaison (C-H) aromatique.



Chapitre IV: Résultats et discussions

IV.2. 2. Deuxième expérience : Synthèse de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one

La synthèse de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one par condensation benzaldéhyde avec acétylglycine en présence d'anhydride acétique.

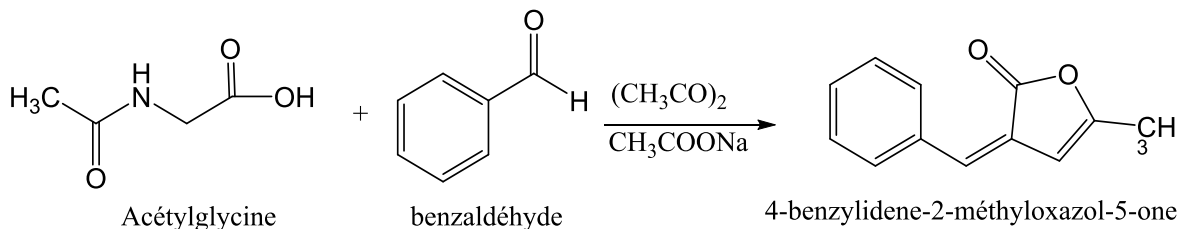


Schéma IV. 3 : Réaction de synthèse de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one

IV. 2. 2. 1. Rendement :

☞ **Calcule de quantités de matière initiales des réactifs :**

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Acétylglycine	0.99	117.10	0.0085
Benzaldéhyde	1.27	106.12	0.012

Tab
lea
u

IV. 2 : quantités de matière initiales des réactifs de réaction de sythèse de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one

☞ **Déterminer la nature du réactif limitant :**

En comparant les quantités initiales des réactifs pour détermine le réactif limitant on remarque que benzaldéhyde étant en excès, l'acétylglycine 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 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one égale à celle de l'acétylglycine.

La quantité de matière en 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one attendue est :

$$n = 0.0085 \text{ mol}$$

☞ **Déterminer la masse de produit attendue :**

$$m = n \times M \gg m = 0.0085 \times 187 \gg m = 1.59 \text{ g}$$

☞ **Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :**

$$\eta = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{0.9}{1.59} \times 100 = 56.60 \%$$



Chapitre IV: Résultats et discussions

IV. 2. 2. Mécanisme réactionnel:

La réaction de base est la condensation de la fonction hydroxyle de l'acétylglycine (1) sur le groupement carboxylique d'anhydride acétique (2) avec élimination d'une molécule d'eau (3).

Le produit obtenu (4) va pouvoir réagir avec le carbonyle du benzaldéhyde (5) pour former un composé intermédiaire (6) qui, par protonation, donne un aldol (7) qui va subir une réaction de déshydratation en milieu basique. Ce dernier (8) va subir une condensation intramoléculaire pour conduire à la formation 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one (10).

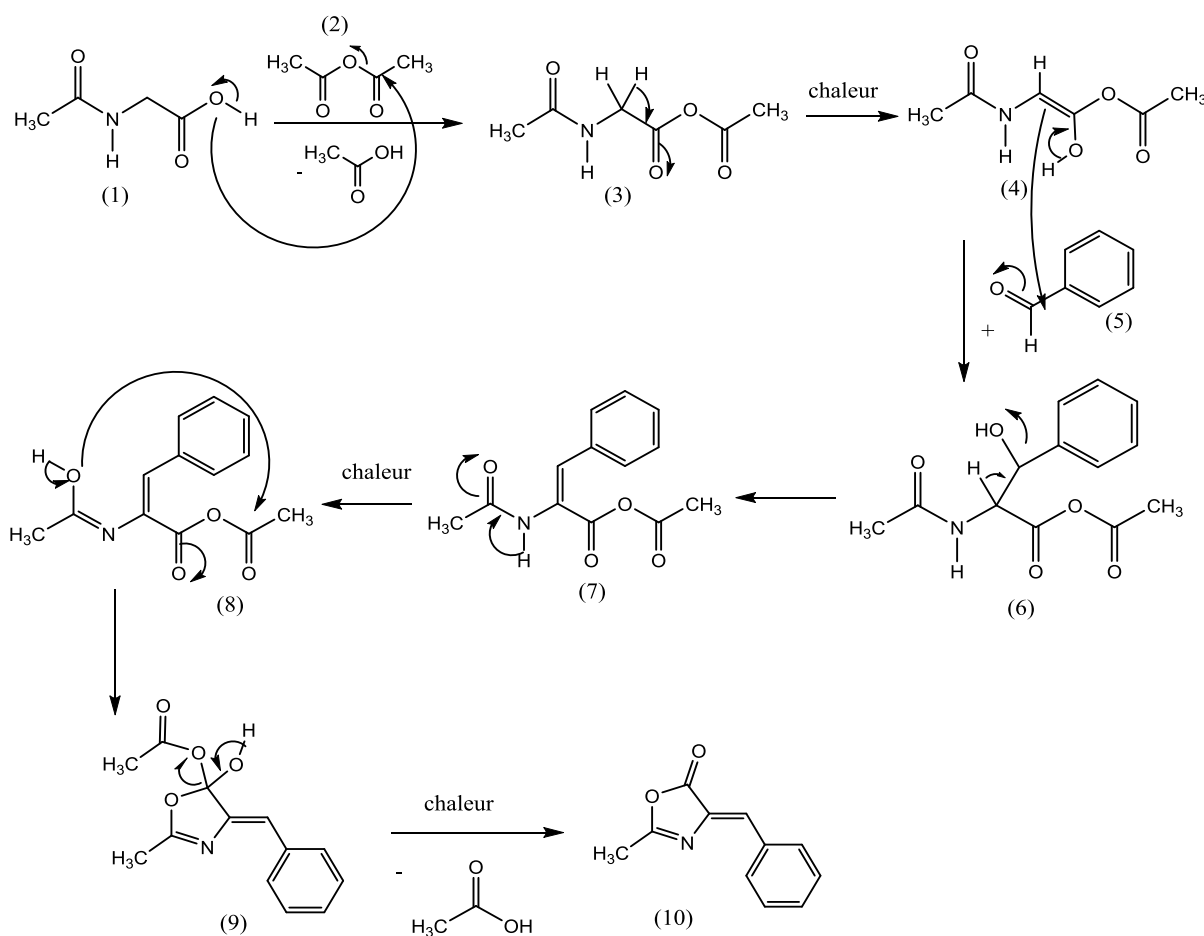


Schéma IV. 4: Mécanisme réactionnel de synthèse de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one



IV. 2. 2. 3. Caractéristiques organoleptiques:

- ☞ Odeur : forte
- ☞ Aspect physique: cristaux
- ☞ Couleur : jaunes



IV. 2. 2. 4. Caractérisation physique :

a) Point de fusion :

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

- ☞ Valeur théorique : 207-208°C
- ☞ Valeur observée : 208°C

b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Le contrôle par CCM de l'oxazole après élution et révélation donne les résultats suivants:



Figure IV. 4: Résultat d'analyse par CCM d'oxazole

- ☞ R_f (acétylglycine) = 0,58
- ☞ R_f (oxazole) = 0.42

Ces résultats montrent bien la formation d'autres composés dont la réaction de cyclisation de l'acétylglycine a lieu.



c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF :

Le spectre est ci-dessous :

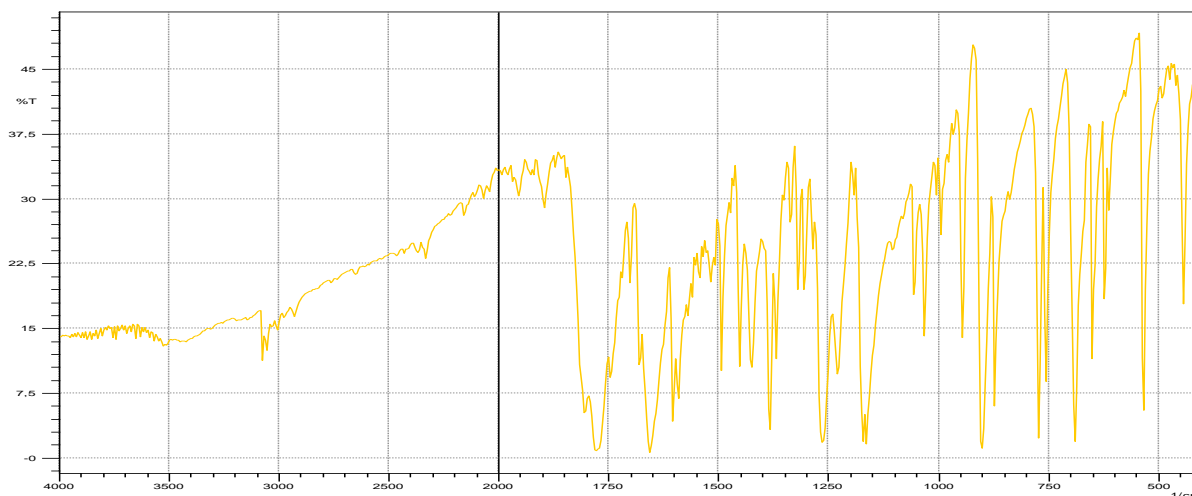


Figure IV. 5: Spectre IR de 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one

D'après le spectre IR de l'oxazole qui est proche au spectre de référence (voir l'annexe 3), on peut tirer les bandes caractéristiques suivantes :

- ✓ La bande fine de faible intensité à 3090 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation de liaison (C=C) alcène
- ✓ La bande large de forte intensité à 1650 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation de liaison d'élongation (C=O)
- ✓ La bande fine de forte intensité à 1225 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations déformation de liaison (C-O) ester.
- ✓ La bande fine de forte intensité à 695 et 775 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations déformation de liaison (C-H) aromatique.
- ✓ La bande fine de forte intensité à 750 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations déformation de liaison (C-H) alcène



IV. 3. Synthèse de pyrazoline :

IV.3. 1. Première expérience : Synthèse de cinnamone ou dibenzalacétone :

La réaction du benzaldéhyde avec l'acétone conduit à la formation de l'acétone dibenzalidène (Schéma IV. 5)

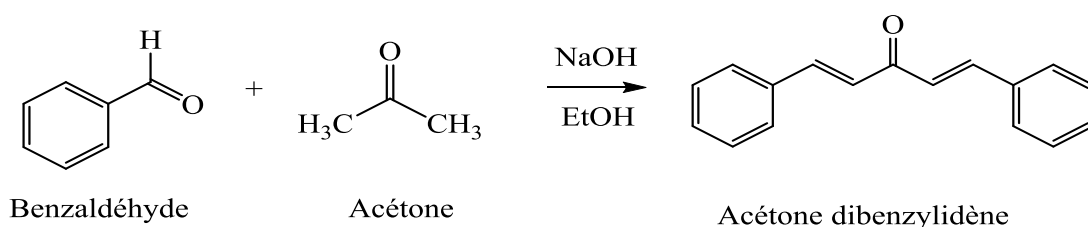


Schéma IV. 5 : Réaction de Synthèse de DBA

IV. 3. 1. 1. Rendement :

☞ **Calcul de quantités de matière initiales des réactifs :**

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Benzaldéhyde	6.625	106.122	0.062
Acétone	1.85	58.08	0.031

Tableau IV. 3 : quantités de matière initiales des réactifs de réaction de synthèse de 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, l'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 de l'acétone.

La quantité de matière en DBA attendue est : $n = 0.031 \text{ mol}$

☞ **Déterminer la masse de produit attendue :**

$$m = n \times M \gg m = 0.031 \times 234.29 \gg m = 7.26 \text{ g}$$

☞ **Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :**

$$\eta = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{7}{7.26} \times 100 = 94.41\%$$



Chapitre IV: Résultats et discussions

IV. 3. 1. 2. Mécanisme réactionnel:

Il s'agit d'une réaction de double aldolisation (car on fait réagir deux molécules de benzaldéhyde avec une d'acétone) croisée (car on fait réagir deux molécules différentes – un aldéhyde et une cétone), suivie de déshydratation.

La réaction se déroule comme suit:

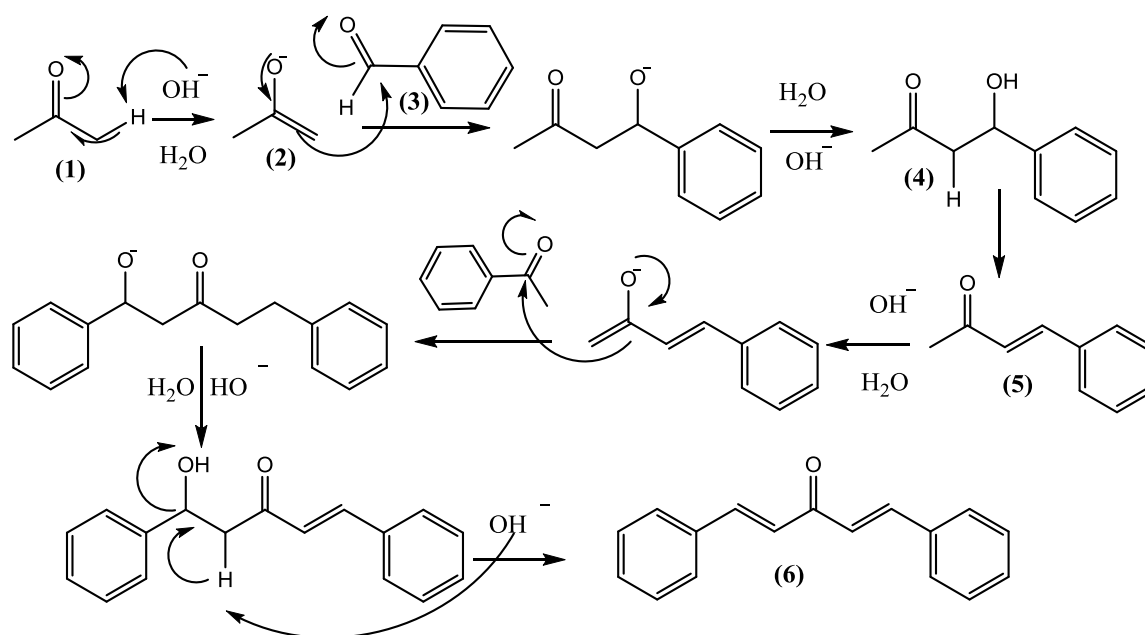


Schéma IV. 6 : Mécanisme réactionnel de synthèse de DBA

L'acétone 1 présente des protons acides qui peuvent être arrachés par une base forte pour donner l'énolate 2. Cet énolate va pouvoir réagir avec le carbonyle du benzaldéhyde 3 pour former un composé intermédiaire qui, par protonation, donne l'aldol 4. Cette β-hydroxycétone va subir une réaction de déshydratation en milieu basique (on parle de crotonisation) pour donner la 4-phénylbut-3-èn-2-one intermédiaire 5.

Ce composé va subir la même série de réactions (déprotonation, addition sur l'aldéhyde, protonation, déshydratation) pour conduire à l'acétone dibenzylidène 6.

IV. 3. 1. 3. Caractéristiques organoleptiques:

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





Chapitre IV: Résultats et discussions

IV. 3. 1. 4. Caractérisation physique :

a) Point de fusion :

La mesure de point de fusion donne une valeur qui est très proche à la valeur théorique.

☞ Valeur théorique : 113°C

☞ Valeur observe : 112°C

b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

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

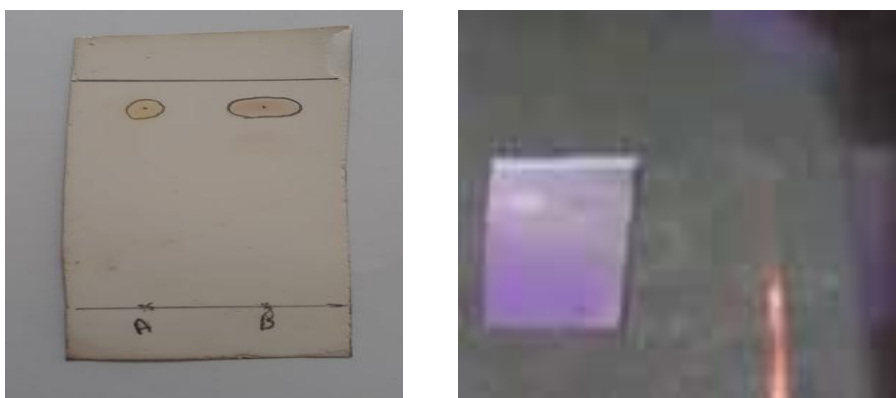


Figure IV. 6 : Résultat d'analyse par CCM de DBA

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

☞ Rf (Dibenzalacétone) = 0,88

☞ Rf (Banzaldéhyde) = 0,87

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



c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF :

Le spectre est ci-dessous :

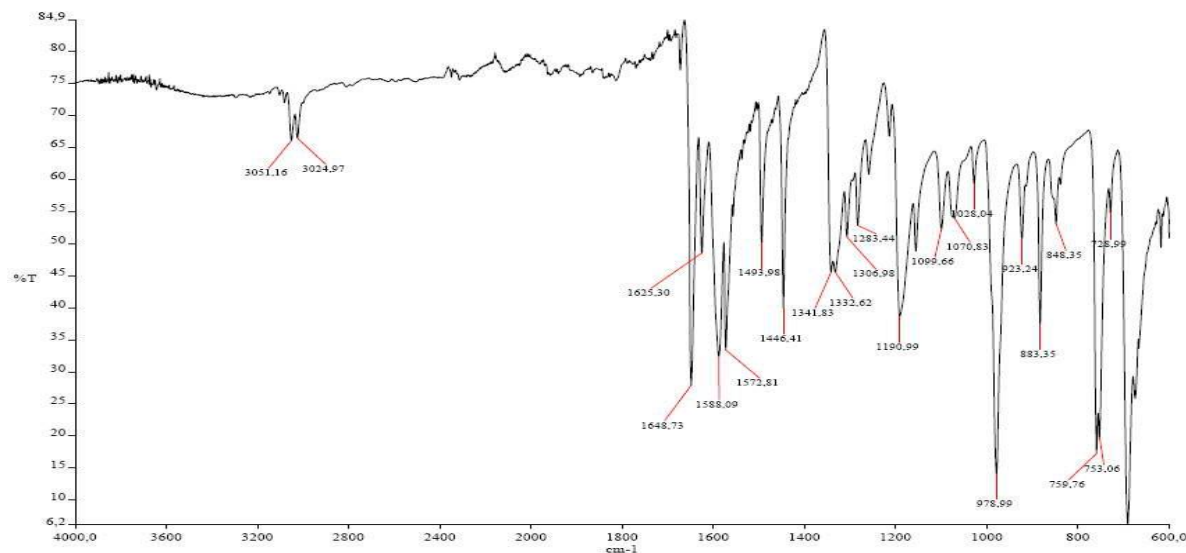


Figure IV. 7: Spectre IR de dibenzalacétone

D'après le spectre IR de DBA qui est identique au spectre de référence (voire l'annexe 3), on peut tirer les bandes caractéristiques suivantes :

- ✓ La bande fine à 1670 cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation du carbonyle ($\nu\text{C}=\text{O}$), conjugué avec les liaisons doubles.
- ✓ Les bandes très visibles à 1650 et 1620 cm^{-1} respectivement correspondent aux vibrations d'élongation ($\nu\text{C}=\text{C}$) des doubles liaisons conjuguées avec le carbonyle.
- ✓ Les bandes fine de moyenne intensité à 1580, 1500 et 1450 cm^{-1} respectivement correspondent aux vibrations d'élongation ($\nu\text{C}=\text{C}$) du système aromatique.
- ✓ La bande fine de forte intensité à 980 cm^{-1} correspond à la vibration de déformation ($\delta\text{C-H}$) éthyléniques.
- ✓ Les bandes fine de forte intensité à 770 et 730 cm^{-1} respectivement correspondent aux vibrations de déformation ($\delta\text{C-H}$) aromatiques.



Chapitre IV: Résultats et discussions

IV. 3. 2. Deuxième expérience : Synthèse de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline :

La réaction du phényle hydrazine avec le dibenzaldienneacétone dissout préalablement dans l'éthanol conduit à la formation d'un produit jaune qui est 1,5-diphényle-3-stérile-2-pyrazoline

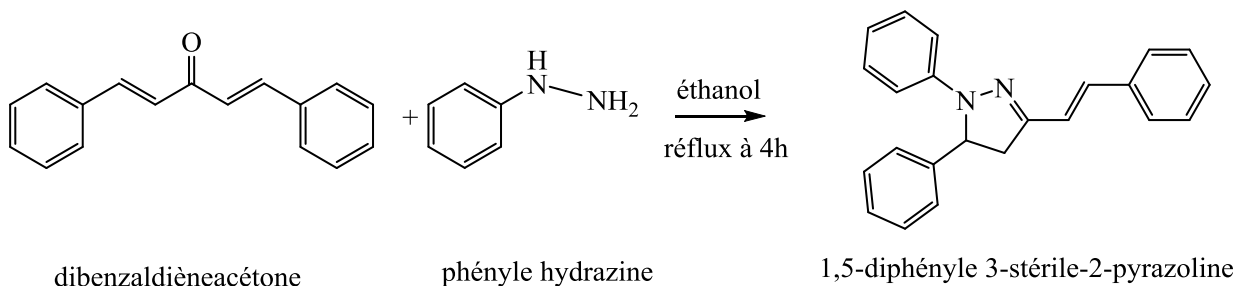


Schéma IV. 7 : Réaction de Synthèse de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline

IV. 3. 2. 1. Rendement :

☞ **Calcule de quantités de matière initiales des réactifs :**

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Dibenzaldienacétone	3	234.29	0.012
Phényl hydrazine	2.70	108.14	0.025

Tableau IV. 4 : quantités de matière initiales des réactifs de réaction de Synthèse de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline

☞ **Déterminer la nature du réactif limitant :**

En comparant les quantités initiales des réactifs pour détermine le réactif limitant on remarque quephényl hydrazine étant en excès, le dibenzaldienacétone est le réactif limitant

☞ **En déduire la quantité de matière en produit attendu :**

On en déduit la quantité de matière en produit attendue, en supposant que la réaction est totale donc la quantité de matière en 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline égale à celle du dibenzaldienacétone.

La quantité de matière de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline attendu est : $n = 0.012$ mol

☞ **Déterminer la masse de produit attendue :**

$$m = n \times M \quad \gg \quad m = 0.012 \times 315 \quad \gg \quad m = 3.78 \text{ g}$$

☞ **Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :**

$$\eta = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{1.973}{3.78} \times 100 = 52.19 \%$$



Chapitre IV: Résultats et discussions

IV. 3. 2. Mécanisme réactionnel:

La réaction est initiée par la protonation d'oxygène de DBA qui conduit à la formation d'un carbocation. Par la suite une addition nucléophile de phényle hydrazine sur le carbocation conduisant à la formation d'un intermédiaire. Ce dernier va subir une condensation intramoléculaire pour conduire à la formation 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H) one, le mécanisme est détaillé ci-dessous :

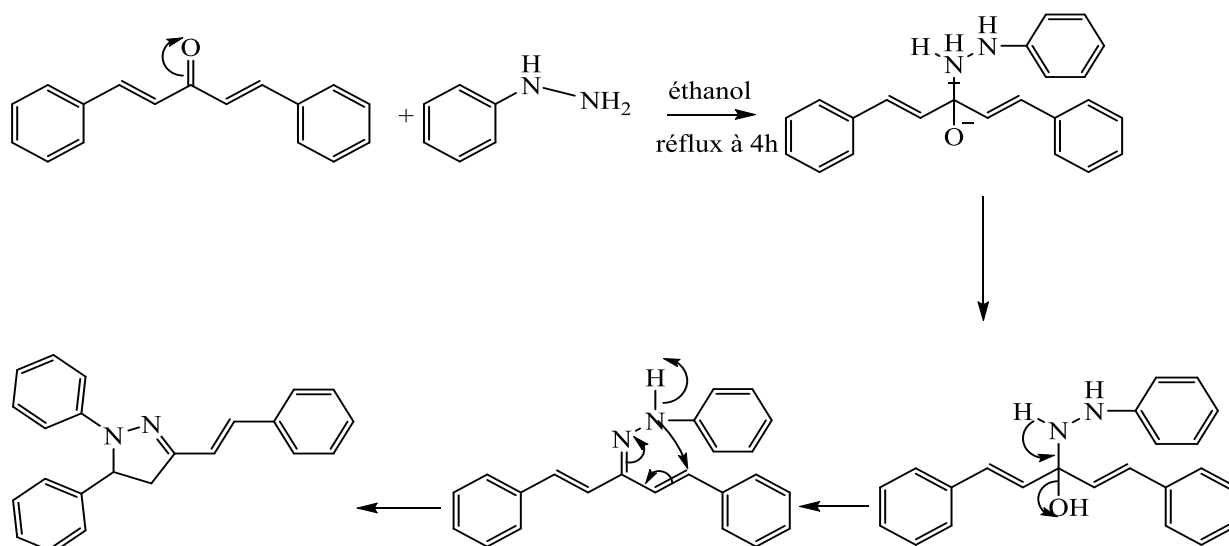


Schéma IV. 8 : Mécanisme réactionnel de synthèse de 1, 5-diphényle 3-stérile-2-pyrazoline

IV. 3. 2. 3. Caractéristiques organoleptiques:

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



IV. 3. 2. 4. Caractérisation physique :

a) Point de fusion :

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

- ☞ Valeur théorique : 113°C
- ☞ Valeur observe : 113°C



b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Le contrôle par CCM de 1, 5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline après élution et révélation donne les résultats suivants:

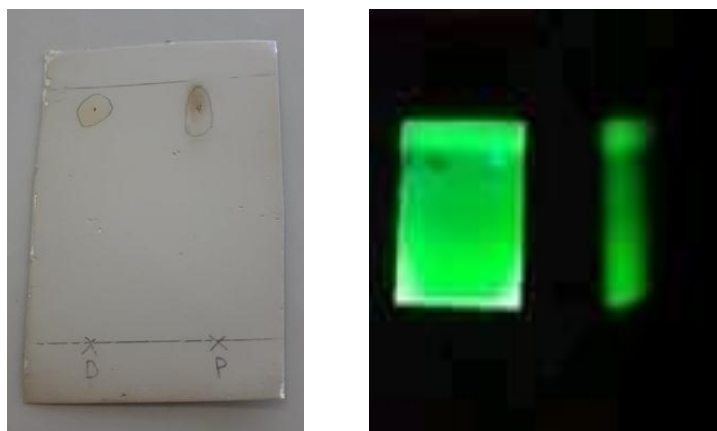


Figure IV. 8. Résultat d'analyse CCM de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline

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.

$$R_f(1,5\text{-diphényle3-stérile-2-pyrazoline}) = 0,92$$

$$R_f(\text{dibenzalacétone}) = 0,94$$

Ces résultats montrent bien la formation d'autre composé donc la réaction de cyclisation de chalcone a lieu.

c)Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF :

Le spectre est ci-dessous :

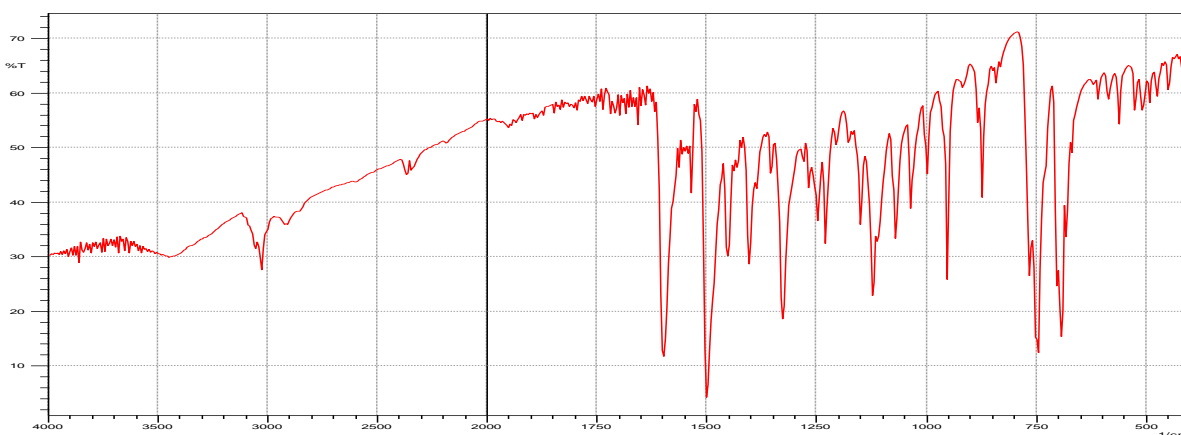


Figure IV. 9: Spectre IR de 1,5-diphényle3-stérile-2-pyrazoline



Chapitre IV: Résultats et discussions

D'après le spectre IR de pyrazoline qui est identique au spectre de référence (voir l'annexe 3), on peut tirer les bandes caractéristiques suivantes :

- ✓ Les bandes fine de forte intensité à 750 et 617 cm^{-1} respectivement correspondent aux vibrations de déformation ($\delta\text{C-H}$) aromatiques.
- ✓ La bande fine de forte intensité à 1500 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation ($\nu\text{C=C}$) du système aromatique.
- ✓ La bande fine de forte intensité à 1600 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation de la fonction imine ($\nu\text{C=N}$).
- ✓ La bande large de faible intensité à 1645 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation ($\nu\text{C=C}$) de double liaison.

IV. 4. Synthèse de pyrimidinone:

IV. 4. 1. première expérience : Synthèse de la chalcone:

Pour notre étude, la synthèse chalcone a été le point de départ de synthèse de pyrimidinone. Le produit est obtenu par une simple réaction de condensation aldolique entre le benzaldéhyde et l'acétophénone qui possède des hydrogènes α mobile seulement d'un côté. La réaction catalysée par une base (la soude) et été effectuée dans l'eau à haute température (entre 200 et 350 $^{\circ}\text{C}$).

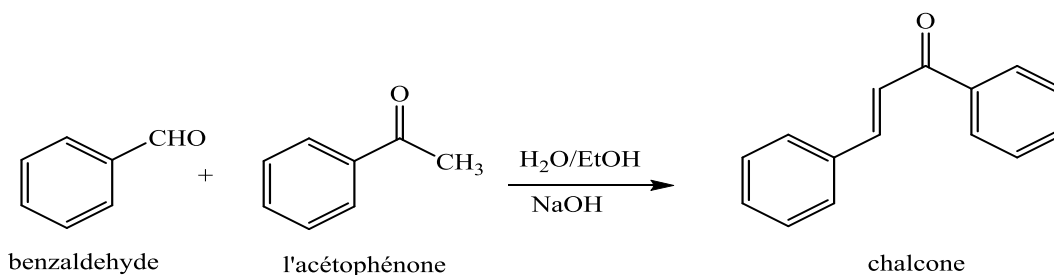


Schéma IV. 9: Réaction de synthèse de chalcone.

IV. 4. 1. 1. Rendement :

☞ **Calcul de quantités de matière initiales des réactifs :**

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Benzaldéhyde	5.3	120.15	0.044
Acétophénone	6	106.122	0.056

Tableau IV. 5 : quantités de matière initiales des réactifs de réaction de synthèse de chalcone



☞ Déterminer la nature du réactif limitant :

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que l'acétophénone étant en excès, le benzaldéhyde 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 chalcone égale à celle du benzaldéhyde.

La quantité de matière en chalcone attendue est : $n = 0.044 \text{ mol}$

☞ Déterminer la masse de produit attendue :

$$m = n \times M \quad \gg \quad m = 0.044 \times 208,26 \quad \gg \quad m = 9.16 \text{ g}$$

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

$$\eta = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{5.86}{9.16} \times 100 = 64 \%$$

IV. 4. 1. 2. Mécanisme réactionnel:

Ce type de réaction est favorisé dans le milieu basique. Le mécanisme de réaction Claisen Schmidt décrit ci-dessous passe d'abord par la formation de l'intermédiaire formée par l'arrachement de proton du groupement méthyle de l'acétophénone qui est très mobile, par la base (OH⁻), formant ainsi l'anion de l'acétophénone. Ce dernier à son tour attaque le carbone de la fonction carbonyle du benzaldéhyde, qui donner un composé β -hydroxycétone qui se déshydraté sous l'effet de la température en une cétone α,β -insaturé ou chalcone désirée.

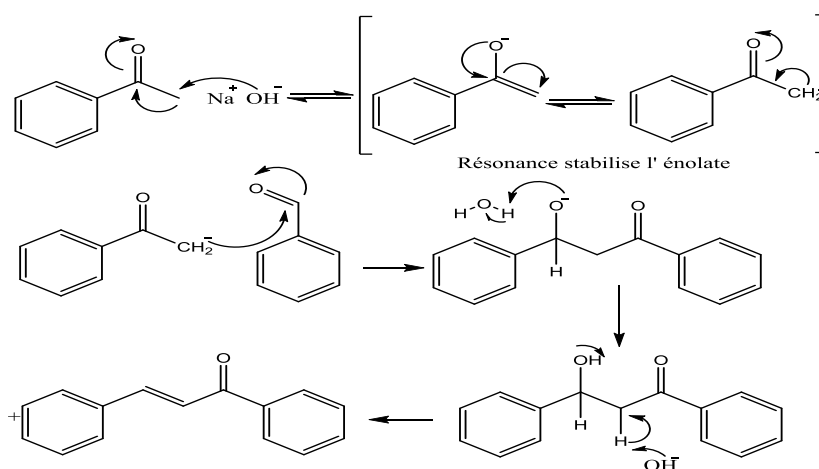


Schéma IV. 10 : Mécanisme réactionnel de synthèse chalcone



Chapitre IV: Résultats et discussions

IV. 4. 1. 3. Caractéristiques organoleptiques:

- ☞ Odeur : forte
- ☞ Aspect physique: Cristaux
- ☞ Couleur : jaune-pale



IV. 4. 1. 4. Caractérisation physique :

a) Point de fusion :

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

- ☞ Valeur théorique : 59 °C
- ☞ Valeur observe :60°C

b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

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

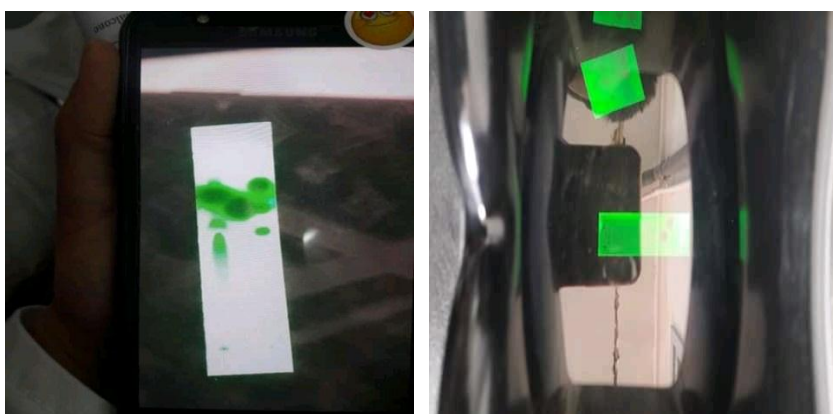


Figure IV. 10: Résultat d'analyse par CCM de chalcone

Les résultats illustrés sur le chromatogramme montre bien la différenciation dans la composition des dépôts analysés et ceci confirme le déroulement de la réaction de préparation de la chalcone

- ☞ Rf (benzaldéhyde) = 0,88
- ☞ Rf (l'acétophénone) =0,77
- ☞ Rf (chalcone) =0,91



c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF :

Le spectre est ci-dessous :

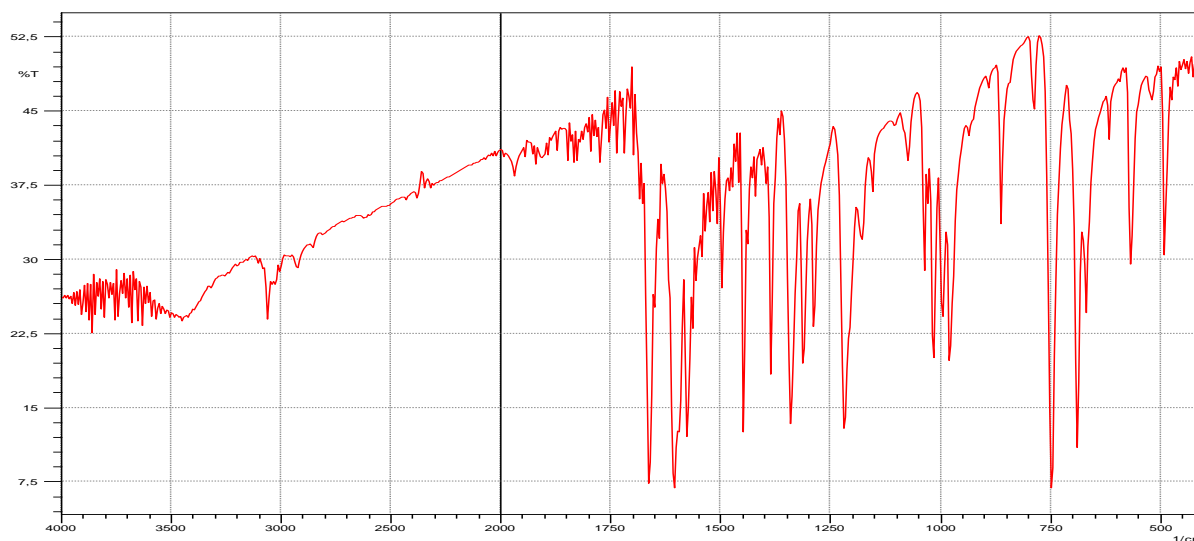


Figure IV.11 : Spectre IR de chalcone

D'après le spectre IR de chalcone qui est semblable au spectre de référence (voire l'annexe 3), on peut tirer les bandes caractéristiques suivantes :

- ✓ La bande fine de forte intensité à 750 cm^{-1} correspondant aux vibrations déformation (C-H) aromatique.
- ✓ La bande fine de moyenne intensité à 990 cm^{-1} correspondant aux vibrations déformation (c-H) alcène.
- ✓ Les bandes fine de forte intensité à 1590-1560 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation (c=c) des doubles liaisons aromatiques.
- ✓ La bande fine de forte intensité à 1660 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation de carbonyle (C=O).
- ✓ La bande fine de faible intensité à 3050 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation de (c=c) alcène.



Chapitre IV: Résultats et discussions

IV. 4. 2. Deuxième expérience : Synthèse 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H)one

Cette synthèse a été effectuée à partir des chalcones préparées et l'urée au reflux dans l'éthanol pendant six heures, en présence de l'acétate de sodium comme catalyseur.

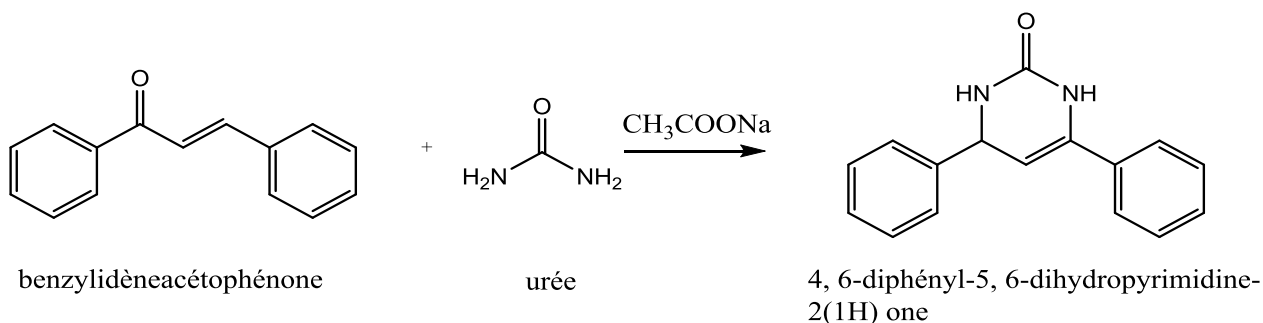


Schéma III. 11 : Réaction de Synthèse 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H)one

IV. 4. 2. 1. Rendement :

☞ **Calcul de quantités de matière initiales des réactifs :**

Molécule	Masse (g)	Masse molaire (g/mol)	Quantité de matière (mol)
Benzylidèneacétophénone	2.08	208.26	0.001
Urée	0.72	60.06	0.012

Tableau IV. 6 : quantités de matière initiales des réactifs de réaction de Synthèse 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H)one

☞ **Déterminer la nature du réactif limitant :**

En comparant les quantités initiales des réactifs pour déterminer le réactif limitant on remarque que l'urée étant en excès, Benzylidèneacétophénone 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 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H)one égale à celle du benzylidèneacétophénone.

La quantité de matière en 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H)one attendue est :

$$n = 0.001 \text{ mol}$$



Chapitre IV: Résultats et discussions

☞ **Déterminer la masse de produit attendue :**

$$m = n \times M \gg m = 0.01 \times 252 \gg m = 2.52 \text{ g}$$

☞ **Rappeler l'expression du rendement d'une synthèse :**

$$\eta = \frac{\text{masse de produit obtenue}}{\text{masse de produit attendue}} = \frac{0.45}{2.25} \times 100 = 17 \%$$

IV. 4. 2. 1. Mécanisme réactionnel:

Ce type de réaction est favorisé dans le milieu acide. Le mécanisme de formation de 4, 6-diphényl-5, 6 dihydropyrimidine-2(1H) one se traduit comme suit :

La réaction est initiée par l'arrachement du proton du groupement amine de urée par la base (CH_3COONa), suivie d'une addition électrophile puis est la protonation d'oxygène de chalcone qui conduit à la formation d'un carbocation. Par la suite une addition nucléophile de l'urée sur le carbocation et le benzaldéhyde conduisant à la formation d'un intermédiaire. Ce dernier va subir une condensation intramolécule pour conduire à la formation de pyrimidinone. Ce mécanisme est détaillé ci-dessous :

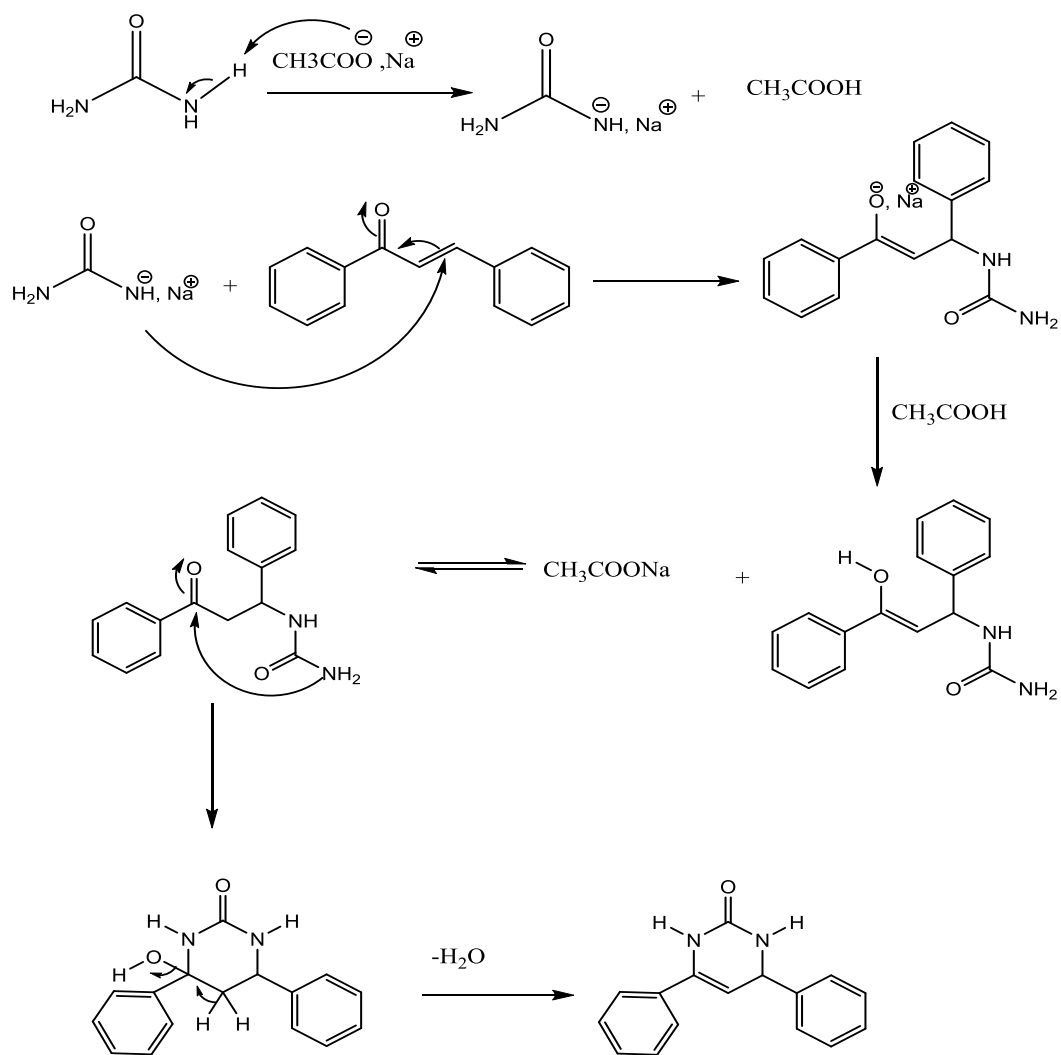
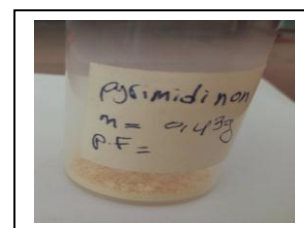


Schéma IV. 12 : Mécanisme réactionnel de synthèse de 4, 6-diphényl-5, 6 dihydropyrimidine-2(1H) one

IV. 4. 2. 3. Caractéristiques organoleptiques:

- ☞ Odeur : forte
- ☞ Aspect physique: cristaux
- ☞ Couleur: jaune pale



IV. 4. 2. 4. Caractérisation physique :

a) Point de fusion :

La mesure de point de fusion indique une valeur qui est semblable avec la valeur citée dans la littérature.

- ☞ Valeur théorique : 70-73°C
- ☞ Valeur observe : 72°C



Chapitre IV: Résultats et discussions

b) Analyse par chromatographie sur couche mince :

Après élution et révélation on obtient la plaque suivante :

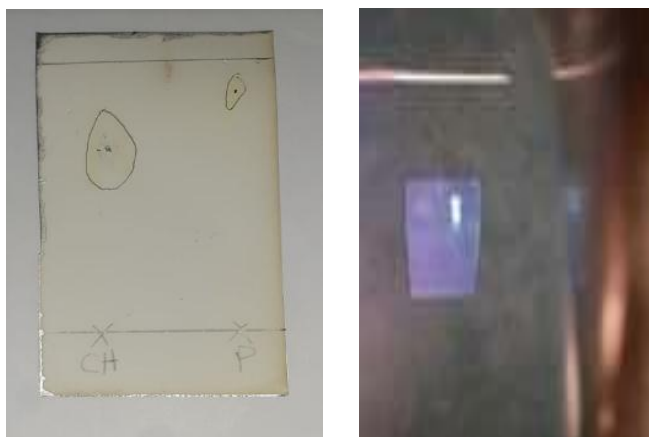


Figure IV. 12: Résultat d'analyse CCM de 4, 6-diphényl-5, 6 dihydropyrimidine-2(1H) one

Ce contrôle montre la présence de deux taches de différents R_f indique la formation de 4, 6-diphényl-5, 6 dihydropyrimidine-2(1H)

$$\text{☞ } R_f(\text{Chalcone}) = 0,67$$

$$\text{☞ } R_f(4, 6\text{-diphényl-5, 6 dihydropyrimidine-2(1H) one}) = 0,86$$

c) Analyse par spectroscopie infrarouge IRTF :

Le spectre est ci-dessous :

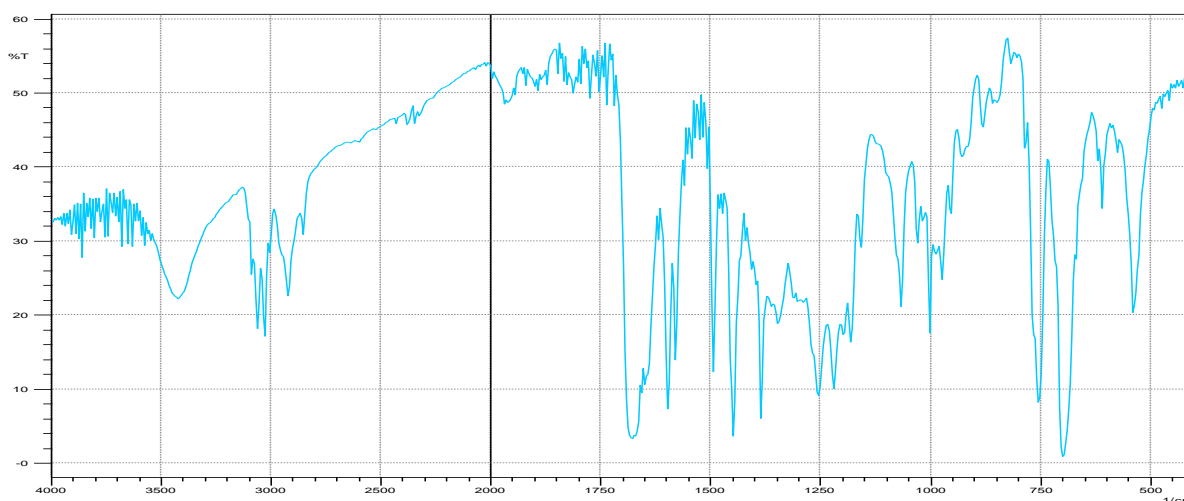


Figure IV. 13: Spectre IR de 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H) one



Chapitre IV: Résultats et discussions

D'après le spectre IR de pyrimidinone qui est peut quasi identique au spectre de référence (voire l'annexe 3), on peut tirer les bandes caractéristique suivantes :

- ✓ Les bandes fine de forte intensité à 750 et 700 cm^{-1} respectivement correspondent aux vibrations de déformation ($\delta\text{C-H}$) aromatiques.
- ✓ La bande fine de faible intensité à 1165 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations déformation de liaison (C-N).
- ✓ La bande fine de forte intensité à 1559 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation de liaison (c=c) aromatique
- ✓ La bande large de forte intensité à 1675 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation de liaison carbonyle (C=O)
- ✓ Les bandes de faible intensité à 2299,3050 ,3055 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation de liaison (C-H)
- ✓ La bande large de faible intensité à 3460 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation de liaison (N-H) pyrimidinone.



IV. 5. Application pharmaceutique des hétérocycles synthétisés :

IV. 5. 1. Quelques médicaments contiennent la Sulfaméthoxazole et Triméthoprim :

Le triméthoprim et le sulfaméthoxazole appartiennent tous deux à la classe de médicaments appelés antibiotiques. On utilise cette combinaison de médicaments pour traiter les infections causées par certaines bactéries. On l'utilise le plus souvent pour traiter les infections de la vessie, des oreilles, des sinus, de la peau, des intestins et des poumons. Elle agit en tuant les bactéries qui causent ces infections. [62]

IV. 5. 1. 1. Bactrim® Adultes 20 comprimés :

Indications thérapeutique

- ✓ Des infections urinaires hautes et basses de la femme ; notamment traitement mono dose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans.
- ✓ Des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique.
- ✓ De certaines infections broncho-pulmonaires.
- ✓ Des infections digestives, et de la fièvre typhoïde.



Principe actif : Sulfaméthoxazole et Triméthoprim [63]

IV. 5. 1. 2. Primazol® 400Mg / 80 Mg

Indication thérapeutique :

- ✓ Diverses maladies infectieuses notamment des infections respiratoires, ORL, digestives, urinaires ou de la prostate et fièvre typhoïde.
- ✓ Traitement des pneumocystoses (pneumonie à *Pneumocystis carinii*) et la prévention de cette infection chez les patients immunodéprimés (greffe de moelle osseuse, transplantation d'organe, VIH).



Principe actif : Sulfaméthoxazole et Triméthoprim [64]

IV. 5. 1. 3. Sultrian®

Indications thérapeutiques

Traitement des infections respiratoires, digestives,





Chapitre IV: Résultats et discussions

urogénétales et cutanées dues à des germes sensibles au triméthoprime et au sulfaméthoxazole.

Principe actif : Sulfamethoxazole et Trimethoprime [65]

IV. 5. 2. Quelques médicaments contiennent pyrazoline:

Les 2-pyrazolines affichent un large spectre d'activités pharmacologiques potentielles et ils sont présents dans un certain nombre de molécules pharmacologiquement actives ; telles que :

IV. 5. 2. 1. Radicava® (edaravone)

Indications thérapeutiques

Un médicament qui pourrait permettre de traiter les personnes atteintes de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Lou Gehrig.

Principe actif : Edaravone [66]



IV. 5. 2. 2. Allopurinol Mylan 100mg

Indications thérapeutiques

Le médicament Allopurinol Mylan 100 mg est indiqué dans le traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémopathies, néphropathies, hyperuricémies iatrogènes) et dans le traitement de la goutte : goutte tophacée, crise de goutte récidivante, arthropathie uratique même lorsqu'elle s'accompagne d'hyperuraturie, de lithiase urique ou d'insuffisance rénale.

Principe actif : l'allopurinol [67]



IV. 5. 2. 3. Fluvermal® (Flubendazole)

Indications thérapeutiques

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





Chapitre IV: Résultats et discussions

Principe actif : Flubendazole[68]

IV. 5. 3. Quelques médicaments contiennent unité de pyrimidine:

❖ Les médicaments antipyrimidiques :

Sont des médicaments anticancéreux de synthèse qui agit en s'opposant à la synthèse des bases pyrimidiques dans l'organisme.[69]

IV. 5. 3. 1. Capécitabine (Xeloda®)

Indications thérapéutique

- ✓ Cancer du côlon au stade III après résection de la tumeur.
- ✓ Cancer colorectal métastatique.
- ✓ Cancer gastrique avancé.
- ✓ Cancer du sein localement avancé ou métastatique.

Principes actifs: Capécitabine[70]



IV. 5. 3. 2.5-Fluorouracile (Fluorouracile®)

Indications thérapéutique

Traitement palliatif de plusieurs formes de cancer en monothérapie ou en association dans le cancer colorectal et le cancer du sein. Également dans les tumeurs malignes de l'œsophage, de l'estomac, de la glande pancréatique, du foie, des métastases hépatiques, du cancer anal. Cancer de l'ovaire, du col de l'utérus, de la vessie et de la prostate. Tumeurs de la tête et du cou.[71]



Principes actifs: Fluorouracile

IV. 5. 3. 3. Gemcitabine (Gemzar®)

Indications thérapéutique

- ✓ Cancer de la vessie.
- ✓ Adénocarcinome du pancréas.
- ✓ Cancer bronchique non à petites cellules.
- ✓ Carcinome épithélial de l'ovaire.
- ✓ Cancer du sein.

Principes actifs :Gemcitabine[72]





IV. 6. Conclusion :

Dans ce travail, nous avons entrepris la synthèse de six produits : l'acétylglycine, le cinnamone, la chalcone et ses homologues, le 4-benzylidene-2-méthylloxazol-5-one, le 1,5-diphényl-3-styryle-2-pyrazoline et le 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H) one.

Les rendements obtenus sont relativement bons, 45%, 56.60 %, 94.41% , 52.19%, 64%, 17% respectivement.

Les produits synthétisés ont été élucidés par quelques techniques telles que le point de fusion (Pf), la chromatographie sur couche mince (CCM) et le spectroscopique infrarouge (IR). A la fin de ce chapitre on trouve l'application médicale de ces produits.

*Conclusion générale et
perspective*



Conclusion générale et perspective

Le monde de la chimie pharmaceutique est saisi d'un véritable engouement pour l'étude des composés hétérocycliques et ceci se traduit par le nombre de publications exécutées. Les diverses activités présentées par ces composés incitent de plus en plus les chimistes à orientés vers leurs synthèse et d'étudier à travers ces derniers de nouvelles activités.

L'objectif recherché à travers ce manuscrit est axé sur la préparation et la caractérisation de trois hétérocycles connus par leurs multiples applications.

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé, par addition nucléophile d'un équivalent glycine avec un équivalent acide acétique conduit à l'acétylglycine avec un rendement acceptable 45.02 %. La condensation de l'acétylglycine obtenu avec le benzaldéhyde, nous a permis d'obtenir un dérivé oxazolique avec un bon rendement de 56.60%.

La condensation aldolique mixte d'une équivalente acétone avec deux équivalents benzaldéhydes dans un milieu protique en présence d'une base forte conduit à la formation dibenzaldiéneacétone avec un bon rendement de 85.40%. La réaction de cyclo addition 1, 3-dipolaire de la dibenzaldiéneacetone préparée avec la phénylhydrazine, donne lieu à un dérivé pyrazolinique avec un rendement satisfaisant de 52.19%.

La réaction de Claisen Shmidt d'un équivalent de benzaldéhyde avec un équivalent d'acétophénone dans un milieu protique en présence d'une base forte conduit à la chalcone avec un bon rendement de 64%. Une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de la chalcone synthétisée avec l'urée, nous a permis d'obtenir un dérivé pyrimidinonique avec un faible rendement de 17%.

L'identification des produits obtenus a été établie par la méthode spectroscopique disponible au laboratoire l'infrarouge (IR), la chromatographie sur couche mince (CCM) et les grandeurs physico-chimiques Tels que les points de fusion. Les résultats obtenus sont en accord avec les résultats de la littérature.

De plus, nous avons décrit les différentes applications pharmaceutiques et médicinales ainsi que les activités biologiques de ces produits.

Afin de bien confirmer les résultats obtenus des analyses RMN et SM sont nécessaires pour bien accomplir le travail rapporté.

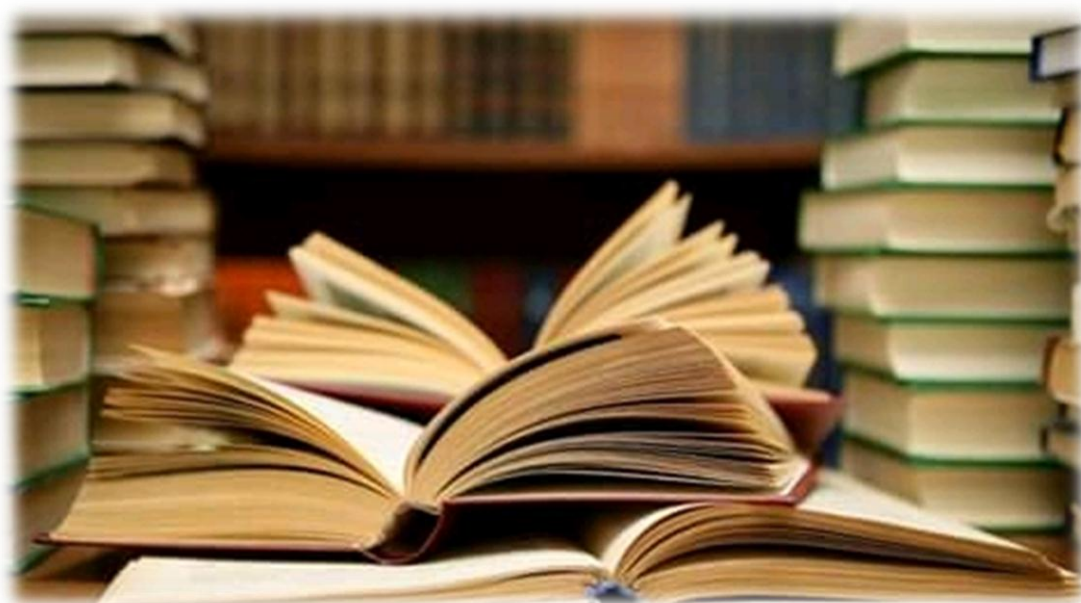


Conclusion générale et perspective

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

Et pour valoriser les produits préparés, il est très intéressant de faire une optimisation des conditions de travail, étudier l'efficacité des produits comme agent inhibiteur ou de les soumettre à d'autres applications ainsi que l'étude de la relations structure-activité.

Liste de Référence





- [1]- Dr. ZAOUI Manel (2017/2018 page 1) Nomenclature des composés hétérocycliques et leurs différentes méthodes de synthèse
- [2]-Professeur Guillaume Bélanger (2009) chimie organique hétérocyclique 706.
- [3]- Belazizia, I., Boudjamaa, B., & Mokhtari, M. (2015). Synthèse, activité et structure de la cinnamone et analogue.
- [4]-Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels; Milcent, R.; Éd. EDP Sciences: France, 2003, 845 pages.
- [5]-Kouamé, F. B. K. (2012). Valorisation de quatre plantes médicinales ivoiriennes: étude phytochimique (Doctoral dissertation, Thèse unique de doctorat de l'Université de Nantes et de l'Université de Cocody-abidjan).
- [6]-Bounhas, R. Approche qualitative de la relation structure activité dans des dérivés bioactives de 1, 2, 3-triazine (Doctoral dissertation).
- [7]-Melle AOUMEUR Nabila. (2011) Synthèse des Hétérocycles Azotés Penta-atomique à partir des dérivés de l'hydrazine. Application Biologique. (Magister)
- [8]-www.passeportsante.net/fr/Nutrition/.../Fiche.aspx?doc=cannelle_nu
- [9]-<http://gfev.univ-tln.fr/FoncMixt/POLYFONC.htm>.
- [10]- Spielman et coll, J.Chem.Soc, (1948), 70, 4189-4190.
- [11]- J. Murry, D.Christophe, U. Jaques, chimie organique, les grands principes ,338-340
- [12]- J.Fisher J-R. P. Arnol, L'essentiel en chimie pour biologistes, 139-145
- [13]- S. Ducki, J.A. Hadfield, N.J. Lawrence, X. Zhang and A.T.MC Gown, Planta media, (1995), 61, 586-589.
- [14]- Dorvault, L'officine, XX^e édition, (1982), 965-969.
- [15]- R.H. Erichson, K.J. Natalie and Jr. W. Boeck, J.Med. Chem. (1992), 35, 1526 – 1535.
- [16]- J.D.Roberts, C.M.Caserio, chimie organique moderne, 356-359
- [17]- A. J. Nelson, W.J. Houlihan, org React, (1973), 232-236
- [18]- R.L. Reeves, chemistry of the carbonyl group, S.Patai edition, New York, (1981), 760-765.
- [19]- R.Didier, J. Fournier, Manuel de chimie organique, (Mc graw-Hill Paris), (1983).
- [20]- M.B.Smith, Organic synthesis, (1994), 51, 2001-2010.
- [21]- (en) Wade, L. G., Organic Chemistry, Upper Saddle River (New Jersey), Prentice Hall, 2005 (6^e éd.) (ISBN 0-13-169957-1), p. 1056-1066
- [22]- (en) Smith, M. B.; March, J., Advanced Organic Chemistry, New York, Wiley Interscience, 2001 (5^e éd.) (ISBN 0-471-58589-0), p. 1218–1223



- [23]- (en) Mahrwald, R., *Modern Aldol Reactions*, Volumes 1 et 2, Weinheim (Allemagne), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004 (ISBN 3-527-30714-1), p. 1218–1223
- [24]- (en) Heathcock, C. H., *Comp. Org. Syn.*, Oxford, Pergamon, 1991 (ISBN 0-08-040593-2), p. 133–179
- [25]- (en) T. Mukaiyama, « The Directed Aldol Reaction », *Org. React.*, vol. 28, 1982, p. 203-331. 56
- [26]- (en) I. Paterson, « New Asymmetric Aldol Methodology Using Boron Enolates », *Chem. Ind.*, vol. 12, 1988, p. 390-394
- [27]- (en) Stanley H. Pine, *Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Co., 1987 (ISBN 0-07-100242-1)
- [28]- *J. Med. chem.*, (1992), 1527 – 1534.
- [29]- O. Paul Hermann, K. Alder, *Cours de biochimie* (1950).
- [30]- https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_ac%C3%A9turique.
- [31]- <https://foodb.ca/compounds/FDB022100>
- [32]- Mellaoui, M. (2014). *Analyse des relations structures propriétés pour des dérivés de la céphalosporine et de l'Oxazole* (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- [33]- P. Chokkappagari, S. Dandu, S. Akula, S. G. V. Ramana, P. Venkatapuram, *J. Heterocycl. Chem.*, 2014, 49, 1458 – 1461.
- [34]- K. Nagarajan, *Eur. J. Med. Chem.*, 1989, 24, 631–633.
- [35]- R. J. Mulder, C. M. Shafer, D. S. Dalisay, T. F. Molinski, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 2009, 19, 2928–2930.
- [36]- Klein, Ernest, *A Comprehensive Etymological Dictionary of the Hebrew Language for Readers of English*, University of Haifa, Carta, Jerusalem, p. 589.
- [37]- <http://www.exchem.fr/Dibenzylideneacetone-DBA.htm>.
- [38]- Fernando, B. ; David, G. L. ; Luis, M. A. ; Ibon, A. ; José, E. *StructChem.* **2013**, 24, 421-432.
- [39]- Jean-Louis, B. ; Ahmed, A. ; D. ; David, M. ; Fatiha, A. *Chimie analytique en solution: Principes et applications*. 2e édition. **2011**.
- [40]- (Babu, V. H. ; Sridevi, C. ; Joseph, A.; Srinivasan, K. *Indian J Pharm Sci.* 2007, 69, 470-473.)
- [41]- Barsoum, F. F. ; Adel S. Girgis, A, S. *Eur J Med Chem.* **2009**, 44, 2172-2177.
- [42]- (Yenes-Minguez, S. ; Torrens-Jover, A. *Span ES2341522A120100621*: 2010.)



Med Chem. 2000, 35, 635-41.)

[43]-Kheddar Fadéla (2017) Synthèse, caractérisation et étude de la réactivité des cétones α , β -insaturée (chalcones) vis-à-vis le thiosemicarbazide : Application à la synthèse des pyrazoles, (Diplôme de MASTER)

[44]-HORDE P.2015. chalcone-définition. Journal des femmes santé.

[45]-NIELSEN S.F., CHRISTENSEN S.B., CRUCIANI G, KHARAZMI A., LILJEFORS T.

1998. Antileishmanial chalcones: statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. J Med Chem, 41, pp 4819-4832.

[46]-XIAOLIN Z.I., ANNE R., Simoneau. 2005. Flavokawian A, a Novel Chalcone from Kava Extract, Induces Apoptosis in bladder Cancer Cells by Involvement of Bax Protein-Dependent and Mitochondria-Dependent Apoptotic Pathway and Suppresses Tumor Growth in Mice. Cancer Research, 65, pp 3479-3486.

[47]-FELDMAN M., TENABE S., EPIFANO F., GENOVESE S., CURINI M., GRENIER D.2011. Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benefits. J Nat Prod, 74, 1, pp26-31.

[48]-SHARMA A.K., JAYAKUMAR S., HUNDAL M.S., MAHAJAN M.P. 2002. Tandem sigmatropic shift in [4+2] cycloaddition reactions of 1, 3- diazabuta-1,3-dienes with butadienylketene: synthesis of pyrimidinone derivatives. J Chem Soc Perkin Trans.: 1, pp774–784.

[49]-KHOSROPOUR A.R., MOHAMMADPOOR-BALTORK I., GHORBANKHANI H. 2006. Bi (TFA)₃ immobilized in [nbpy]FeCl₄: an efficient catalyst system for the one-pot synthesis of 4,6-diarylpyrimidin-2(1H)- ones. Catal. Commun. 7, pp13–716.

[50]-MENNANA I. 2014. Etude d'une nouvelle catalyse: la co-catalyse vis-à-vis des réactions a composants multiples de hantzsch et de biginelli. [Thèse de doctorat] : Chimie Pharmaceutique : Université Constantine 1.

[51]-TAFER R. 2014. Synthèse d'hétérocycles à intérêt biologique : Préparation des 3,4-dihydropyrimidinomes quinoléique et 4-aryl-1,4-dihydropyridines. [Mémoire magistrale] : Synthèse organique : Université Mentouri-Constantine.

[52]-COBURN A.R., WIERZBA M., SUTO M.J., SOLO A.J., Triggle A.M., Triggle D.J. 1988. 1,4-Dihydropyridine antagonist activities at the calcium channel: a quantitative structure-activity relationship approach. J. Med. Chem, 31, 11, pp 2103-2107.



- [53]-GHALEM W.2016. Synthèse de molécules d'intérêt biologique : Préparation des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone et de la 1,4-dihydropyridine par des réactions à composants multiples. [Thèse].
- [55]-isabelle claverie, mareille panet, biochimie, 2^e édition, prophyre, 2008, page 84-85
- [56]- mémoire présenter par Mlle Fatiha KERMA année 11/2015 Synthèse de quelques bases de Schiff.
- [57]-chavanne.m,a.jullien , chimie organique expérimentale 1991).
- [58]-Journées de formation TS – Juin 2012, Mann.j.f,b.c.saunders, practical organic chemistry , london , 1944).
- [59]-Samahi Hadjer Le : dimanche 7 juillet 2019synthèse et caractérisationdes complexes bases de Schiff d'étain et du nickel.
- [60]-MAHDJAR Salha (2013) Contribution à l'Etude de la compositionchimique de la plante Matricaria pubescens et à l'évaluation de son activité Antioxydante.
- [61] (G. Burgot, Jean, Louis Burgot. Introduction instrumentales d'analyse chimique et application, Ed.médicales internationales 2002.)
- [62]-<https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/teva-sulfamethoxazole-trimethoprim>
- [63]-<https://www.pharma-gdd.com/fr/bactrim-adultes-comprimés>
- [64]-<https://www.saidalgroup.dz/fr/nos-produits/infectiologie/item/295-primazol%C2%AE>
- [65]-<http://www.vetoprice.com/apoquel-36mg-20cp-zoetis-c2x19325133>
- [66]-<https://docplayer.fr/108726354-Monographie-de-produit-incluant-les-renseignements-pour-le-patient-sur-le-medicament-solution-d-edaravone-pour-injection.html>
- [67]-<https://www.pharma-gdd.com/fr/allopurinol-mylan-100-mg-28-comprimés>
- [68]-https://www.pharmashopi.com/fluvermal-suspension-buvable-vermifuge-flacon-de-30ml-xml-704_756_758-3705.html
- [69]-<https://www.cordial.fr/dictionnaire/definition/antipyrimidique.php>
- [70]-<https://www.doctissimo.fr/medicament-XELODA.htm>
- [71]-<http://ferron-pharma.com/id/produit/chemoterapeutique/5-fluorouracil>
- [72]-<https://www.doctissimo.fr/medicament-GEMZAR-200-MG.htm#:~:text=La%20gemcitabine%20est%20indiqu%C3%A9e%20dans,pancr%C3%A9as%20localement%20avanc%C3%A9%20ou%20m%C3%A9tastatique.>

Résumé :

Vu l'importance des hétérocycles en chimie organique, du fait de leur réactivité d'une part et de leur présence dans un grand nombre de molécule d'origine naturelle et synthétique d'autre part. En effet ils jouent un rôle important dans le domaine pharmaceutique et qui ont un intérêt biologiquement fort et intéressant en médecine.

Pour cela nous choisissons dans ce travail la synthèse des composés hétérocycliques connus par leurs bio-activités avec des méthodes conventionnelle.

Ce manuscrit comprend deux étapes principales, la première est consacrée la synthèse d'acétylglycine, de dibenzylidèneacétone (DBA) et de chalcone. La deuxième comporte la synthèse d'oxazole, pyrazoline et pyrimidinone. En faisant réagir le benzaldéhyde, le phynél hydrazine et l'urée sur l'arrangement synthétisés précédemment.

L'ensemble des produits préparés ont été caractérisés par chromatographie sur couche mince, points de fusion et la spectroscopie infrarouge IRTF.

Mots clés: hétérocycles, oxazole, pyrazoline, pyrimidinone, spectroscopie IRTF.

ملخص:

نظرا لأهمية الحلقات غير المتجانسة في الكيمياء العضوية وذلك بسبب تفاعلاتها من جهة، وتواجدها في عدد كبير من الجزيئات ذات مصدر طبيعي واصطناعي من جهة اخرى. فهي تلعب دور مهم و فعال في المجال الصيدلي وكذا المجال الطبي الناتج من نشاطها البيولوجي الكبير. ومن اجل ذلك فقد اخترنا في هذا العمل تخليق مركبات حلقيه ذات فعالية بيولوجية بطرق مألوفة .

تشمل هذه المذكرة مرحلتين رئيسيتين، الأولى تتضمن تركيب أسيتيل جليسين، داي بنزال اسيتون وشالكون من خلال التفاعل على الترتيب مع البنزالديهايد ، فينيل هيدرازين ويوريا. والثانية تهدف الى تصنيع أوكسازول وبيرازولين وبيريميدينون بواسطة الأسيتيل جليسين و داي بنزال اسيتون وشالكون من خلال التفاعل على الترتيب والتي تم تصنيعها مسبقاً. جميع هذه المركبات المصنعة تميزت باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، درجة الانصهار والتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء.

الكلمات المفتاحية: الحلقات الغير متجانسة، أوكسازول، بيرازولين ، بيريميدينون ، التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء.

Abstract

Allows the importance of heterocycles in organic chemistry due to their reactivity of a share and their presence in a large number of molecules of natural and synthetic origin on the other hand. Indeed they play an important role in the pharmaceutical field and which have abiologically very interesting interest in medicine .

For this we choose in this work the synthesis of heterocyclic products with conventional methods.

This manuscript includes two main stages, the first is devoted to the synthesis of acetylglycine, DBA and chalcones by reacting on arrangement with a benzaldehyde, phynel hydrazine and urea. The second involves the synthesis of oxazole, pyrazoline and pyrimidinone in arrangement from acetylglycine, DBA and chalcones synthesized previously. All of the products prepared were characterized by thinlayer chromatography, melting points and infrared IR spectroscopy.

Key words: heterocycles, oxazole, pyrazoline, pyrimidinone, IRTF spectroscopy

ANNEXE

ANNEXE 1

Matériel et produits utilisés

Récipients et verreries	Accessoires	Produits	Appareillage
<ul style="list-style-type: none"> • Ballon tricol (250 ml) • Ballon à fond rond (50 et 100 ml) • Réfrigérant serpentin • Büchner • Entonnoir Büchner • Entonnoir simple • Eprouvettes graduées • Bêchers gradués • Fioles erlenmeyer • Ampoule de coulée • Fioles à jauge • Tube capillaire • Tube à essais • Cristalliseur 	<ul style="list-style-type: none"> • Support métalliques • Pince • Spatule en acier • Spatule en verre • Tuyaux • Pipette • Pierre ponce • Papier paraffine • Papier filtre • Papier PH • Verre de montre • Thermomètre • Chronomètre • Plaque de gel de silice • Support élévateur • Bouchons en plastiques • Barro magnétique • Couverture • Baguette de verre 	<ul style="list-style-type: none"> • Eau distillé • Ethanol • Benzaldéhyde • Acétone • Urée • Acétophénone • Hydroxyde de potassium • Hydroxyde de sodium • Glycine • Anhydride acétique • Chloroforme • Méthanol • Acétat de sodium • Ether d'éthylique 	<ul style="list-style-type: none"> • Chouffe ballon • Plaque chauffante • Agitateur magnétique • Lampe UV • BANC KOFLER • Etuve • Spectromètre IRTF

ANNEXE 2

✚ Généralité sur certains solvants et produits chimiques utilisés

➤ Solvants :

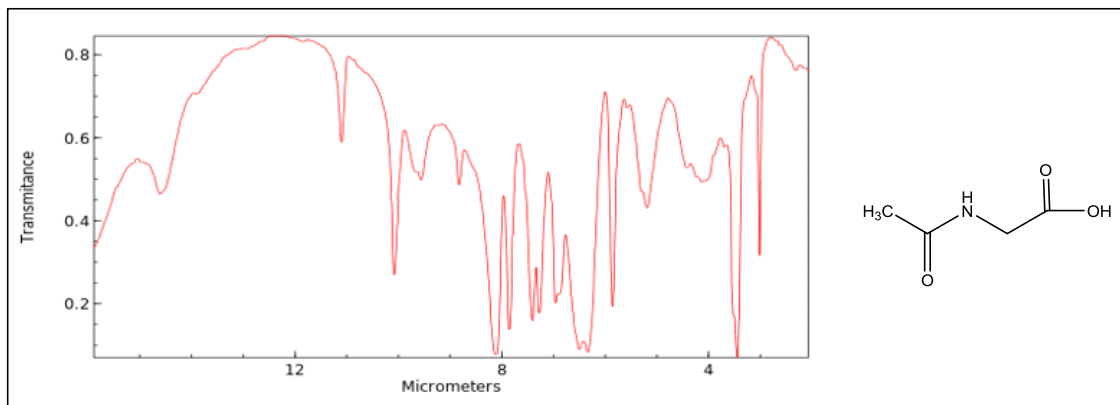
Désignation	Formule	Point d'ébullition°C	Densité	Risque
Benzaldéhyde	C ₇ H ₆ O	179	1.046	Inflammable, toxique, nocif
Acétone	C ₃ H ₆ O	56.05	0.784	Inflammable, Irritant
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	78.4	0.789	Facilement inflammable
Méthanol	CH ₃ OH	64,7	0,791	Très toxique, inflammable
Ether diéthylique	C ₄ H ₁₀ O	34.6	0,714	Inflammable, toxique
Chloroforme	CHCl ₃	61.2	1,478	Toxique, Nocif

➤ Produits chimiques :

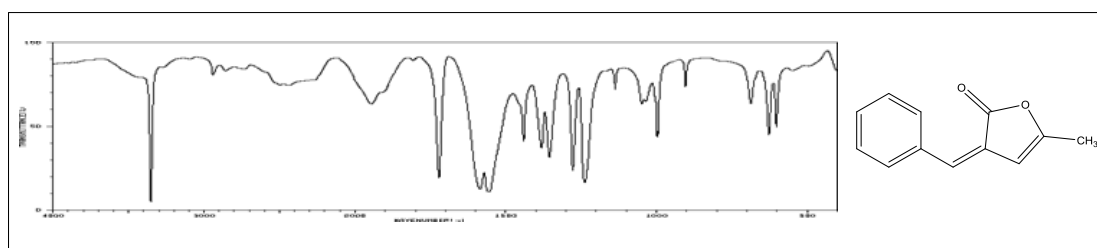
Désignation	Formule	Point d'ébullition°C	Densité	Risque
Urée	CH ₄ N ₂ O	132à135	1.33	Non toxique
Glycine	C ₂ H ₅ NO ₂	375,7	1,161	Toxique
Acétate de sodium	C ₂ H ₃ NaO ₂	120	1,53	Nocif

ANNEXE 3

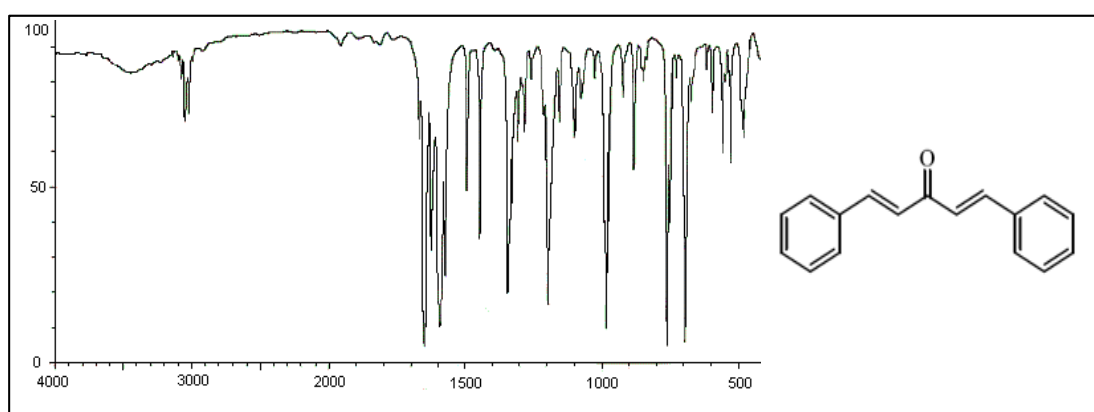
Les spectres infrarouges théoriques de produit synthétisés



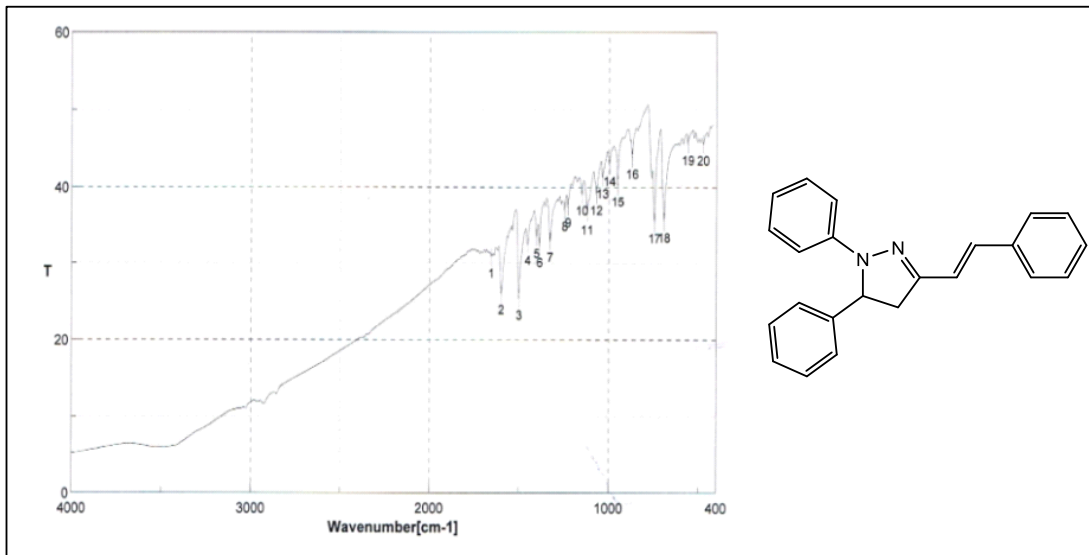
Spectre IR de composé acétylglycine



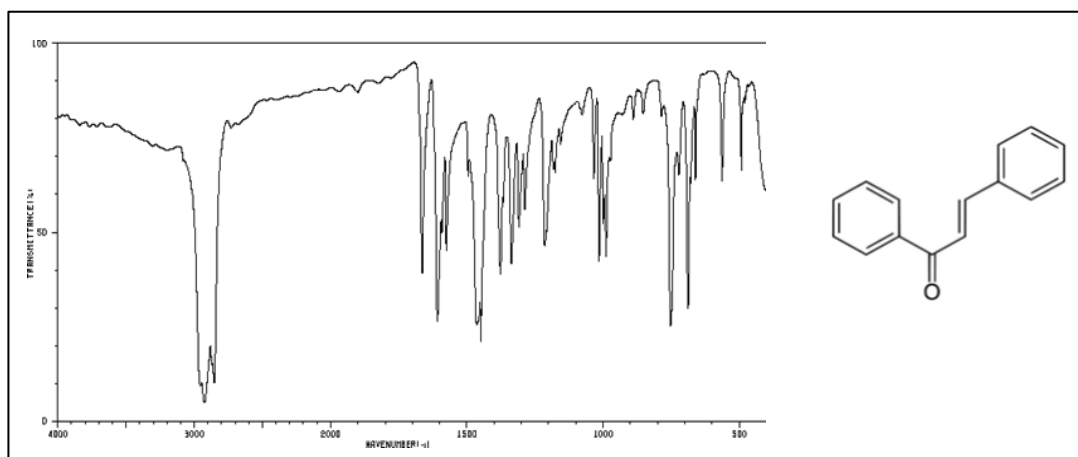
Spectre IR de composé 4-benzylidene-2-méthyl-5-oxazolone



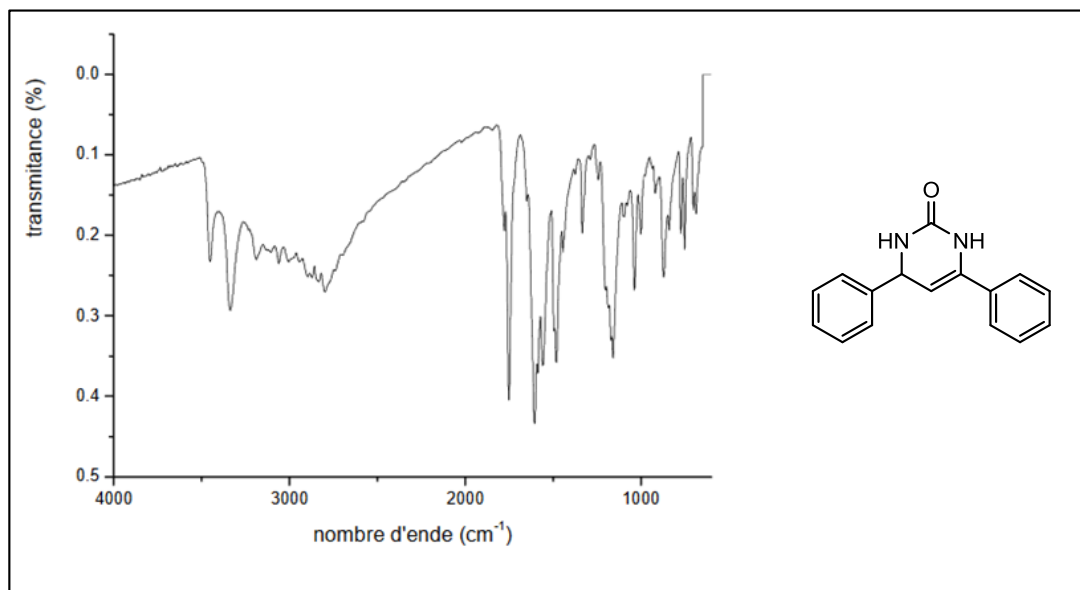
Spectre IR de composé DBA



Spectre IR de composé 1, 5-diphényle-3-stérile-2-pyrazoline



Spectre IR de composé chalcone



Spectre IR de composé 4, 6-diphényl-5, 6-dihydropyrimidine-2(1H) one