

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME :

SYNTHESE DES CHALCONES ET ANALOGUES HETEROCYCLIQUES :
Application des ultrasons de basse fréquence.

Présenté par : **TABHERITI Moustafa**
ZIAD Abdelmalik

Soutenu le : 18/10/2020

Le Jury

Président :

Pr. BENSAID Okkacha. Professeur en chimie

Membres :

Dr. BENGHANEM Soumia. Maitre-assistante en chimie thérapeutique
Dr. GUENDOZ Souhila. Maitre-assistante en pharmacie galénique
Dr. BEGHDADI Sara . Maitre-assistante en chimie thérapeutique

Encadreur

Dr. LOUZIM Habiba. Maitre-assistante en chimie thérapeutique

« Le hasard favorise les esprits préparés »,

Louis PASTEUR

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé, en majeure partie, au niveau du laboratoire de Chimie Thérapeutique, à la faculté de médecine Tlemcen [Université Abou Bekr Belkaid]

Avant toute chose, nous remercions **Allah** le tout puissant de nous avoir accordé la force et les moyens afin de pouvoir réaliser ce travail.

Nous tenons d'abord à remercier respectueusement **Dr. LOUZIM Habiba**, maitre assistante en Chimie Thérapeutique, de nous avoir accueilli au sein du laboratoire, d'avoir dirigé ce travail, pour ses conseils et ses orientations, ainsi que pour sa rigueur scientifique.

Nous remercions également **Pr.BENSAID Okkacha**, professeur en chimie d'avoir accepté de présider ce jury et de nous enrichir avec ses avis scientifiques.

Nous présentons nos sincères remerciements à **Dr MERZOUG Soumia**, maitre assistante en Chimie thérapeutique, **Dr.GUENDOOUZ Souhila**, maitre assistante en pharmacie industrielle, **Dr. BEGHDADI Sara** maitre assistante en chimie thérapeutique d'avoir accepté d'examiner et de discuter ce modeste travail.

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

On tient à remercier énormément Pr **MOKHTARI Malika**, directrice du laboratoire de recherche de chimie inorganique et environnement à l' université Tlemcen. Ainsi que son équipe.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail

A ceux qui ont consacré leur vie pour mon éducation et ma réussite, vous êtes la source de l'amour, la tendresse, le courage et l'espoir ; pour vous je porte tout mon amour. Que dieu vous gardes pour moi.

A mon très cher frère WALID.

A mes très chères sœurs : SOUMIA et NOUR EL HOUDA.

A ma chère Rahma.

Et à tous les membres de la famille.

A mes chers amis : Djamel, Abderezzak, Raïd, Chamsou,

Amine MED Amine.

A tous mes chers amis et collègues, de loin ou de près ; avec lesquels j'ai partagé des moments spéciales et inoubliables pendant les études.

A tous ceux que j'aime et m'aime.

ZIAD Abdelmalik

J'ai l'immense plaisir de dédier ce travail :

À mes parents Brahim et Fatima,

Mes chers Parents je vous remercie pour votre présence et votre soutien tout au long de ma vie et durant la période de mes études dans les meilleurs moments comme dans les mauvais pour devenir ce que je suis.

À mon frère Ayyoub et mes sœurs Farah et Nawal,

Merci de m'avoir accompagné pendant toute ma vie, d'être toujours là pour moi et de m'avoir supporté. Je vous aime tous.

À mes grands-mères,

À mon binôme Ziad Abdelmalek,

Pour toutes ces années passées ensemble, tous les moments vécus ensemble, pour ton amitié et pour ton soutien. Tu auras toujours une place spéciale dans ma vie.

À mes très chers amis,

À tous mes Ami(e)s de promo et de la fac ;

Merci pour l'ambiance, le soutien dans les moments de joies et les moments un peu plus difficiles.

Enfin à tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

TABHERITI Moustafa

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE	4
Chapitre I : La chimie verte :.....	5
1. Définition :.....	5
2. Les douze principes de la chimie verte ³ :.....	5
3. Applications de l'utilisation de la chimie verte dans les synthèses organiques.....	8
4. La sonochimie	10
Chapitre II :L les chalcones	19
1. Structure et nomenclature :.....	19
2. Présentation dans la nature :	21
3. Biosynthèse	24
4. Méthodes de synthèse des chalcones.....	26
5. Réactivité des chalcones	32
6. Activités biologiques :.....	38
PARTIE PRATIQUE : synthèse et identification des chalcones et analogues heterocycliques.....	50
REACTIFS, MATERIELS ET METHODES.....	51
1. Synthèse.....	53
1.1. Préparation des chalcones	53
1.2. Préparation des produits de condensation :.....	58
1.2.1. Réaction mise en jeu :.....	58
1.2.2. Matériels :.....	58
1.2.3. Méthode :.....	58
2. Caractérisation	59

2.1. Caractères organoleptiques :	59
2.2. Test de solubilité :	59
2.3. Mesure des points de fusion :	59
RESULTAS	60
1. Préparation et identification des chalcones.....	61
2. Préparation des produits de condensation :	66
DISCUSSION.....	69
1. Préparation des chalcones :	70
1.1. Méthode conventionnelle :	70
1.2. Méthode à ultrason :	71
1.3. Comparaison entre les deux méthodes :	71
2. Préparation des produits de condensation :	72
3. Identification des composés synthétisés :	72
4. Recherche de l'activité antimicrobienne :	73
CONCLUSION	74
ANNEXES	76
RESUMÉ.....	81
ABSTRACT	82
ملخص.....	83
REFERENCES	84

Liste des schémas

Schéma 1 : Synthèse des dérivés de Rhodanines dans l'eau et sous ultra-sons ⁴	8
Schéma 2 : La catalyse du Cu(I) zéolite dans la réaction de cycloaddition. ⁸	10
Schéma 3: Synthèse de tétrahydropyrazolopyridines et de pyranopyrazoles par ultrason. ³¹ ...	16
Schéma 4 : Méthode sans catalyseur pour la synthèse des 2-amino-4,6 diphénylnitriles dans l'eau et sous irradiation ultrasonique. Adapté de Safari et al. ³³	17
Schéma 5 : Synthèse de dérivés de la quinolone sous irradiation ultrasonique. ³⁸	18
Schéma 6 : Exemple de synthèse des dérivés de lactone sesquiterpéniques. ³⁹	18
Schéma 7 : Structure générale des chalcones et flavonoïdes ⁴¹	19
Schéma 8 : Analogues hétérocycliques des chalcones. ⁴⁴	20
Schéma 9: Nomenclature des chalcones basée sur le système British Chemical Society.	20
Schéma 10:Nomenclature des chalcones basée sur le système American Chemical Society..	21
Schéma 11: Conformation des chalcones. ⁴⁵	21
Schéma 12 : Biosynthèse des chalcones et flavonoïdes. ⁵⁷	25
Schéma 13 : Réaction générale de la condensation de Claisen-Schmidt ⁶⁰	26
Schéma 14 : Mécanisme réactionnel de la condensation de Claisen-Schmidt.....	27
Schéma 15 : Synthèse des chalcones par la réaction de Suzuki. ⁶¹	27
Schéma 16 : Synthèse des chalcones par la réaction de Heck. ⁶²	28
Schéma 17 : Synthèse des chalcones par la réaction de Wittig ⁶³	28
Schéma 18 : Acylation de Friedel-Crafts.	29
Schéma 19 : Synthèse des Cis-Chalcones.	29
Schéma 20 : Application de l'irradiation micro-ondes dans la synthèse des chalcones ⁶⁵	30
Schéma 21 : Préparation solvant-free sous micro-ondes des chalcones. ^{66,67}	30
Schéma 22 : Préparation des chalcones par la réaction de Claisen-Schmidt sous ultra-son ⁷⁰ . 31	
Schéma 23 : Oxydation des chalcones ^{72,73}	32
Schéma 24 : Réduction des chalcones.	32
Schéma 25 : Réaction d'addition sur l'insaturation des chalcones. ⁷⁴⁻⁷⁷	33
Schéma 26 : Réaction d'addition sur le carbonyle des chalcones ^{78,79}	34
Schéma 27 : Addition de l'urée et de thiourée sur les chalcones selon Abbas et al. ⁸¹	35
Schéma 28 : Addition de l'urée et de thiourée sur les chalcones selon Elarfi et al. ⁸²	35
Schéma 29 : Réaction de cyclisation des chalcones à cinq chaînons. ^{83,84}	36
Schéma 30 : Réaction de cyclisation des chalcones à six chaînons.....	37
Schéma 31 : Réaction de cyclisation des chalcones à sept chaînons. ⁸⁰	37

Schéma 32: Chalcone halogéné à activité antibactérienne ⁹⁴	40
Schéma 33: Structures des trois chalcones actives sur <i>Hymenolepis nana</i> . ¹⁰⁴	42
Schéma 34 : Structures des chalcones thiosemicarbazones actives sur <i>L.amazonensis</i> ¹⁰⁵	42
Schéma 35: Chalcones à activité antimalarique ¹⁰⁶⁻¹¹²	45
Schéma 36 : Dérivés fluorés de chalcones à activité anticancéreuse ¹¹⁵	46
Schéma 37: Structure générale de chalcones liées à des 1,2,3-triazoles. ¹¹⁶	47
Schéma 38: 3-(4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)phenyl)-1-(4-méthoxyphényl)prop-2-en-1-one. ¹¹⁶	47
Schéma 39: Structures des composés hybrides indolizine-chalcone à activité anticancéreuse. ¹¹⁷	48
.....	48
Schéma 40 : Chalcones à activité anti-VIH ¹²⁴	49
schéma 41 : Schéma générale des synthèses réalisées	52

Liste des figures

Figure 1 : Les douze principes de la chimie verte ³	7
Figure 2 : Spectre de fréquence des ondes sonores avec des régions d'intérêt sélectionnées. ¹²	11
Figure 3: Montage employé dans la synthèse des chalcones par agitation magnétique.	56
Figure 4 : Montage employé dans la synthèse des chalcones	57
Figure 5 : Produit A1C.....	61
Figure 6 : Produit A2C.....	61
Figure 7 : Chalcones récupérées après la synthèse par ultrason.....	62
Figure 8 : Résultat obtenu pour le composé T2.....	66

Liste des Tableaux

Tableau I :Influence des ultrasons sur les rendements de synthèse des dérivés de la rhodanine dans différents solvants, adaptée par Rostamnia et Lamei.....	8
Tableau II: Comparaison des durées des quelques réactions de synthèse utilisant les micro-ondes et le chauffage par méthodes conventionnelles.	9
Tableau III : Exemples de quelques chalcones présentes dans les plantes à chalcones.	22
Tableau IV : Exemple de chalcones à activité antibactérienne.	39
Tableau V : Activité antifongique de quelques chalcones.	41
Tableau VI : Etudes évaluant l'activité anti-malarique des chalcones.....	43
Tableau VII : Aldéhyde et cétones aromatiques utilisés.	54
Tableau VIII : Réactifs communs aux synthèses.....	54
Tableau IX : Quantités de réactifs et solutions utilisées dans la réaction.	55
Tableau X : Codes des chalcones synthétisées.....	57
Tableau XI : Réactifs de condensation utilisés.....	58
Tableau XII : Code des hétérocycles synthétisés.	58
Tableau XIII : Rendements obtenus par la synthèse avec agitation magnétique (ancienne méthode).....	61
Tableau XIV : Tableau résumant le déroulement de la synthèse avec les modifications effectuées.....	62
Tableau XV : Rendements de synthèse des chalcones par ultrason.	63
Tableau XVI : Observation des produits de synthèse des chalcones à l'œil nu et à grossissement 2x10.....	64
Tableau XVII : Résultats de test de solubilité des chalcones.....	65
Tableau XVIII : Rendements des produits de condensation.	66
Tableau XIX : Observation des produits de condensation à l'œil nu et à grossissement 2x10.	67
Tableau XX : Résultats de test de solubilités des produits de condensation.....	68

INTRODUCTION

Le XXe siècle a été fortement marqué par le développement de l'industrie chimique, qui a été à l'origine d'un grand succès dans le développement de médicaments à base de composés organiques¹. Malheureusement, la synthèse des médicaments nécessite l'utilisation de nombreux procédés (produits chimiques et solvants) qui sont très polluants, toxiques et consommateurs d'énergie, coûteux, et génère une grande quantité de déchets.

Les industries chimiques et pharmaceutiques sont alors face à de graves problèmes environnementaux. Ainsi, au cours de la dernière décennie, de nombreux laboratoires pharmaceutiques ont commencé à utiliser des pratiques de chimie verte pour la découverte et le développement de médicaments².

En effet, la chimie verte est un nouveau concept développé dans le domaine de la chimie et la biotechnologie qui vise à améliorer les procédés conventionnels existants en les rendant à la fois économiquement et écologiquement acceptables. Les ultrasons constituent un bon exemple, jouant également sur la réactivité et la cinétique de certains procédés.

Ce concept est utilisé pour la synthèse des chalcones qui forme une classe chimique d'origine naturelle, avec de grandes potentialités thérapeutiques (antibactérienne, antitumorale, antioxydante...) et souvent synthétisées suivant des anciens modes opératoires avec de longues durées et de grandes quantités des solvants.

-L'objectif principal de cet humble travail est de synthétiser et identifier deux chalcones par deux procédés (le premier : synthèse de Claisen-Schmidt, le deuxième : synthèse par sonochimie), sur lesquelles des condensations avec l'urée et la thiourée sont réalisées par la méthode classique.

Il est à signaler que les synthèses par agitation magnétiques (méthode conventionnelle) étaient réalisées au niveau du laboratoire de chimie thérapeutique, de la faculté de médecine alors que les synthèses par ultra-sons étaient réalisées au niveau du laboratoire de recherche : Chimie inorganique et environnement (LCIE) Pole Imama.

-Accessoirement à cela, notre objectif secondaire était de rechercher une éventuelle activité antibactérienne et/ou antifongique, programmée d'être réalisée au niveau des laboratoires de microbiologie médicale et parasitologie, au niveau du CHU Tlemcen.

¹ Talaviya, S. ; Falguni, M. Green Chemistry : A tool in Pharmaceutical Chemistry. *NHL J. Med. Sci.* **2012**, 1, 8–13.

² Tucker, J.L. ; Faul, M.M. Industrial research: Drug companies must adopt green chemistry. *Nature* **2016**, 534, 27–29.

Le manuscrit est présenté en deux parties :

- Une partie théorique qui donne quelques notions sur la chimie verte et la sonochimie dans un premier chapitre, et l'essentiel sur les chalcones dans un deuxième chapitre (structure et nomenclature, présentation dans la nature, biosynthèse, synthèse et réactivité et activités biologiques associées).
- Une partie pratique portant sur la synthèse des chalcones aussi bien par la condensation de Claisen Schmidt conventionnelle que par la méthode des ultrasons, sur lesquelles des condensations sont réalisées, suivies de l'identification des composés obtenus et la vérification de leur pureté.

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

REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre I : La chimie verte :

1. Définition :

Appelée aussi chimie durable ou chimie écologique, la chimie verte est un concept qui a été développé aux Etats-Unis vers les années 1990 dans le but de limiter voire prévenir la pollution liée aux activités chimiques.

La chimie verte est définie comme : « *l'invention, la conception et l'application des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la production de substances dangereuses* »³. Le qualificatif « dangereuses » est pris au sens le plus large : le danger peut être physique (substance inflammable, explosive...), toxicologique (cancérigène, mutagène...) ou globale (destruction de la couche d'ozone, changement climatique...). L'idéologie de la chimie verte fait appel au développement de nouvelles réactivités chimiques et conditions de réaction qui peuvent fournir des avantages pour les synthèses chimiques en termes d'efficacité des ressources, d'efficacité énergétique, de sélectivité des produits, de simplicité opérationnelle, et de sécurité sanitaire et environnementale.³

2. Les douze principes de la chimie verte ³:

Les douze (12) principes de la chimie verte sont considérés comme des règles de conception qui aident les chimistes à atteindre l'objectif de la durabilité.

2.1. Prévention :

Il vaut mieux produire moins de déchets que de les nettoyer ou de les éliminer après leurs formations. La production de toute matière qui n'a pas de valeur réelle ou la perte d'énergie inutilisée peut être considérée comme un déchet. Ils peuvent prendre de nombreuses formes et peuvent avoir un impact différent sur l'environnement selon leur nature, leur toxicité, leur quantité ou la façon dont ils sont rejetés.

2.2. Economie d'atome :

Les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final. L'économie d'atome est mesurée comme étant le rapport du poids moléculaire du produit souhaité sur les poids moléculaires de tous

³P. T. Anastas and J. C. Warner. *Green Chemistry : Theory and Practice*. Oxford Science Publications, Oxford (1998).

les réactifs utilisés dans la réaction. Il s'agit d'une valeur théorique destinée à évaluer rapidement l'efficacité d'une réaction.

2.3. Synthèses chimiques moins nocives :

Les méthodes de synthèses doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxiques pour les humains et sans conséquences sur l'environnement.

2.4. Conception de produits chimiques plus sécuritaires :

Les produits chimiques doivent être conçus de manière à préserver l'efficacité de la fonction tout en réduisant leur toxicité.

2.5. Solvants et auxiliaires plus sécuritaires :

Lorsque c'est possible, il faut supprimer l'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation...) ou utiliser des substances inoffensives.

2.6. Amélioration du rendement énergétique :

Les besoins énergétiques des procédés chimiques ont des répercussions sur l'économie et l'environnement dont il faut tenir compte et qu'il faut minimiser. Il faut mettre au point des méthodes de synthèses dans les conditions de température et de pression.

2.7. Utilisation de matières premières renouvelables :

Lorsque la technologie et les moyens financiers le permettent, les matières premières utilisées doivent être renouvelables plutôt que non-renouvelables.

2.8. Réduction de la quantité de produits dérivés :

Lorsque c'est possible, toute déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/déprotection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée car ces étapes nécessitent des réactifs additionnels et peuvent générer des déchets.

2.9. Catalyse :

Les réactifs catalytiques sont plus efficaces que les réactifs stœchiométriques. Il faut favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possibles.

2.10. Conception de substances non-persistantes :

Les produits chimiques doivent être conçus de façon à ce qu'à la fin de leur fonction, ils se décomposent en produits de dégradation inoffensifs et ne persistent pas dans l'environnement.

2.11. Analyse en temps réel de la lutte contre la pollution :

Les méthodes d'analyse doivent être développées pour permettre la surveillance et le contrôle en temps réel et en cours de la production avant la formation de substances dangereuses.

2.12. Chimie essentiellement sécuritaire afin de prévenir les accidents :

Les substances et la forme des substances utilisées dans un procédé chimique doivent être choisies de manière à minimiser les risques d'accidents chimiques, y compris les rejets, les explosions et les incendies.

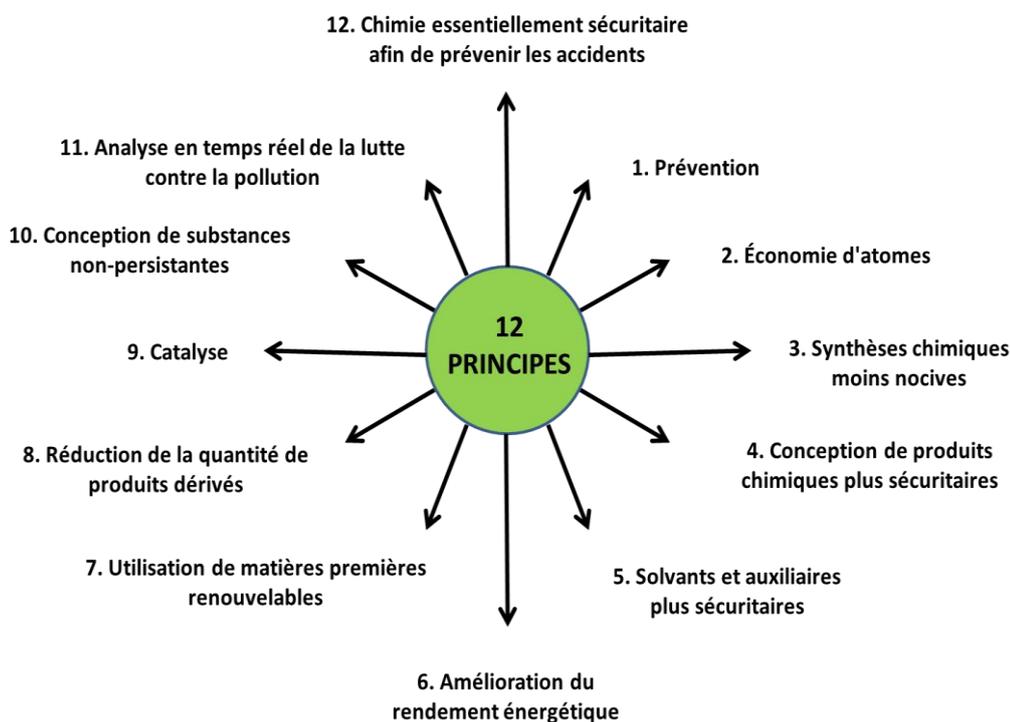


Figure 1 : les douze principes de la chimie verte³.

3. Applications de l'utilisation de la chimie verte dans les synthèses organiques

3.1. Synthèse par les ultrasons⁴:

Les Rhodanines possèdent des propriétés fascinantes et un très large spectre de propriétés biologiques. Rostamnia et Lamei ont mis au point un protocole de synthèse de dérivés de la Rhodanine dans l'eau et sous irradiation ultrasonique, sans catalyseur et dans un seul récipient

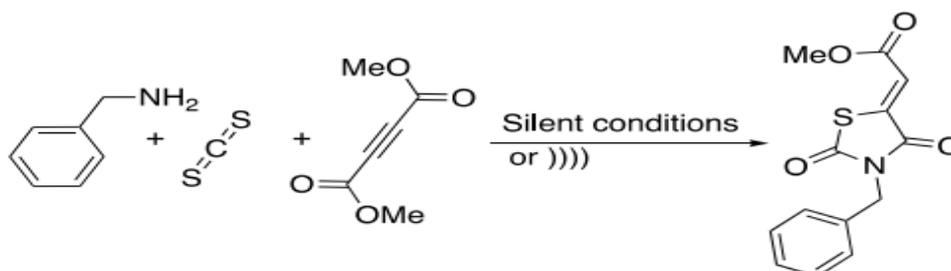


Schéma 1 : Synthèse des dérivés de Rhodanines dans l'eau et sous ultra-sons⁴.

Les produits de départ (l'acétylène-dicarboxylate de diméthyle, le disulfure de carbone et la benzylamine) ont été utilisés comme réactifs d'une réaction modèle qui a été réalisée sous irradiation ultrasonique et dans des conditions silencieuses dans divers solvants. Quoi que ce soit le solvant utilisé, la réaction a été achevée en 3 minutes avec un rendement élevé. Le meilleur rendement a été obtenu dans l'eau sous 3 min d'irradiation ultrasonique. Dans ces conditions, la diminution du volume d'eau de 40 à 10 mL a eu un effet négligeable.

Tableau I :Influence des ultrasons sur les rendements de synthèse des dérivés de la rhodanine dans différents solvants, adaptée par Rostamnia et Lamei.⁵

Solvant	Sans ultrasons	Avec ultrasons
H ₂ O	<10	94
EtOH	<10	90
EtOH-H ₂ O (1 :1)	<10	93
THF	<10	91

⁴Draye, M., Chatel, G., & Duwald, R. (2020). Ultrasound for Drug Synthesis: A Green Approach. *Pharmaceuticals*, 13(2), 23.

⁵Rostamnia, S.; Lamei, K. A Rapid, Catalyst-Free, Three-Component Synthesis of Rhodanines in Water Using Ultrasound. *Synthesis* 2011, 19, 2030–2032.

3.2. Synthèse par micro-ondes⁶:

Les micro-ondes peuvent accélérer la vitesse de réaction, fournir de meilleurs rendements et une plus grande pureté, un chauffage uniforme et sélectif avec une moindre consommation d'énergie, une plus grande reproductibilité des réactions, et aider à développer des voies de synthèse pratiques et plus propres.

Tableau II: Comparaison des durées des quelques réactions de synthèse utilisant les micro-ondes et le chauffage par méthodes conventionnelles.⁷

Composé synthétisé	Durée de la réaction (Avec micro-ondes)	Durée de la réaction (Méthode conventionnelle)
Benzoate de méthyle	5 minutes	8 heures
4-nitrobenzyl ester	2 minutes	1.5 heures
Zéolites	30 secondes	60 minutes
NaAlH ₄	2 heures	8 heures
CuBi ₂ O ₄	5 minutes	18 heures
Ag ₃ In	2 minutes	48 heures

3.3. synthèses par un catalyseurs⁸ :

La synthèse des triazoles nécessite des conditions opératoires rigoureuses. Cette cycloaddition [3+2] conduisait à des mélanges de régioisomères dans des proportions et des rendements variables.

Le cuivre(I) peut catalyser cette cycloaddition entre les alcynes et les azides à température ambiante, produisant de manière régiosélective des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués.

Mais, en raison de leur instabilité et de leur faible solubilité, les sels de cuivre(I) doivent être utilisés en présence de support d'adsorption dans ces réactions telle la zéolite qui permet la stabilisation des ions de cuivre(I) par immobilisation.

⁶Grewal, A. S., Kumar, K., Redhu, S., & Bhardwaj, S. (2013). Microwave assisted synthesis: a green chemistry approach. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 3(5), 278-285.

⁷Severa, J.; Bár, J. *Handbook of Radioactive Contamination and Decontamination*; Elsevier: Oxford, UK, 1991; p. 126.

⁸Chassaing, S., Alix, A., Boningari, T., Sido, K. S. S., Keller, M., Kuhn, P., & Pale, P. (2010). Copper (I)-zeolites as new heterogeneous and green catalysts for organicsynthesis. *Synthesis*, 2010(09), 1557-1567.

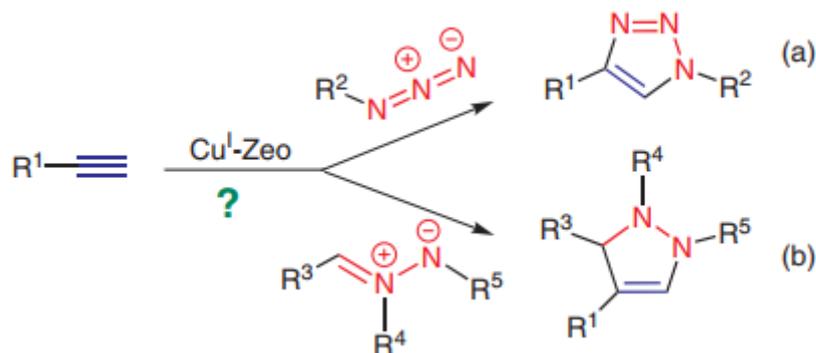


Schéma 2 : La catalyse du Cu(I) zéolite dans la réaction de cycloaddition.⁸

4. La sonochimie

4.1. Définition :

La sonochimie est la science de l'utilisation des ondes sonores pour opérer des changements chimiques/physiques induits sur la matière par des actions mécaniques et chimiques à n'importe quelle fréquence^{9,10}. Cependant, parmi toutes les fréquences sonores utilisables, l'ultrason offre la meilleure combinaison possible entre une énergie suffisante pour permettre des effets ultérieurs sur les systèmes chimiques.¹¹

La sonochimie implique l'utilisation de la technique des ultrasons pour promouvoir les réactions chimiques. Elle est largement utilisée dans la chimie organique, offrant une voie polyvalente et facile pour une grande variété de synthèses. L'étude de la sonochimie vise à comprendre l'effet des ondes soniques et des propriétés des ondes sur les systèmes.

Les ultrasons sont la partie du spectre sonore, qui s'étend de 20 KHz à 10 MHz environ et peut être subdivisé en trois régions principales :

- Les ultrasons à basse fréquence et à haute puissance (20-100 kHz)
- Les ultrasons à haute fréquence et de puissance moyenne (100 kHz-1 MHz).
- Les ultrasons à haute fréquence et faible puissance (1-10 MHz).

Ainsi, un grand nombre de réactions organiques peuvent être réalisées sous irradiation ultrasonique, donnant de bons rendements, avec des temps de réaction courts.

⁹Suslick KS (1988) Ultrasound, Its Physical, Chemical and Biological Effects.

¹⁰Leighton TG (1994) The acoustic bubble. Academic Press, London.

¹¹Lepoint T, Lepoint-Mullié F (1998) Theoretical bases. In: Luche JL (ed) Synthetic organic sonochemistry. Chap. 1, pp 1-5

L'application des ondes ultrasoniques permet d'augmenter la vitesse de réaction et le rendement des produits.^{12,13,14,15,16,17} Donc, la sonochimie est une méthode alternative pour une mise en œuvre rapide et facile des procédés chimiques.

La synthèse organique assistée par ultrasons (Ultrasonic-assisted organic synthesis UAOS) est une approche puissante et écologique qui est de plus en plus utilisée pour accélérer la synthèse des composés organiques.¹⁸

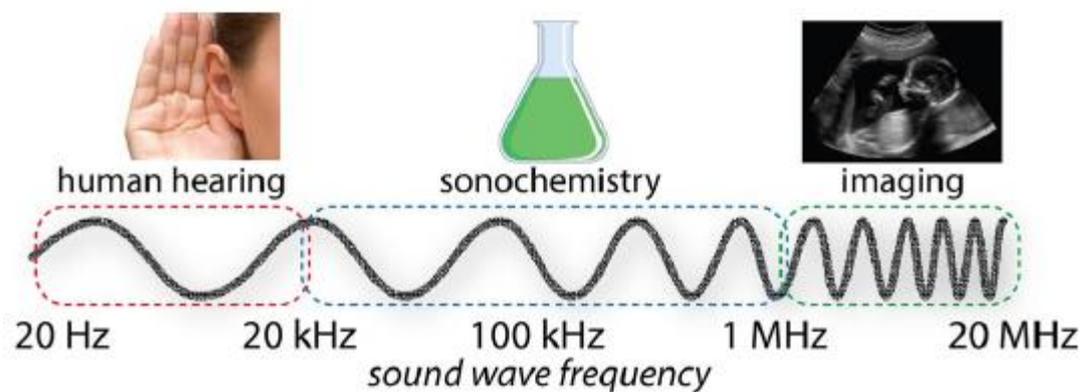


Figure 2 : Le spectre de fréquence des ondes sonores avec des régions d'intérêt sélectionnées.¹²

Les ultrasons n'interagissent pas directement avec les liaisons chimiques. L'irradiation ultrasonique provoque un mouvement moléculaire accru, résultant de la cavitation.

La cavitation acoustique se produit lors d'une irradiation par un son de forte intensité ou par des ultrasons. Elle est définie par la formation, la propagation et l'effondrement implosif de bulles irradiées par le son, ce qui est à l'origine de la sonochimie et de la sonoluminescence.

¹² A.K. Sinha, B.P. Joshi, A. Sharma, V. Kumar, R. Acharaya, Microwave-assisted mild conversion of natural dihydrotagetone into 5-Isobutyl-3-methyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanone, an analogue of whisky lactone, *Aust. J. Chem.* 60 (2007) 124–127.

¹³ A.K. Sinha, A. Sharma, B.P. Joshi, One-pot two-step synthesis of 4-vinylphenols from 4-hydroxy substituted benzaldehydes under microwave irradiation: a new perspective on the classical Knoevenagel–Doebner reaction, *Tetrahedron* 63 (2007) 960–965.

¹⁴ V. Kumar, A. Sharma, M. Sharma, U.K. Sharma, A.K. Sinha, DDQ catalyzed benzylic acetoxylation of arylalkanes: a case of exquisitely controlled oxidation under sonochemical activation, *Tetrahedron* 63 (2007) 9718–9723.

¹⁵ N.M.A. Rahman, T.S. Saleh, M.F. Mady, Ultrasound assisted synthesis of some new 1,3,4-thiadiazole and bi(1,3,4-thiadiazole) derivatives incorporating pyrazolonemoiety, *Ultrason. Sonochem.* 16 (2009) 70–74.

¹⁶ E.K. Goharshadi, Y. Ding, N.M. Jorabachi, P. Nancarrow, Ultrasound-assisted green synthesis of nanocrystalline ZnO in the ionic liquid [hmim][NTf₂], *Ultrason. Sonochem.* 16 (2009) 120–123.

¹⁷ G.H. Mahdavinia, S. Rostamizadeh, A.M. Amani, Z. Emdadi, Ultrasound promoted greener synthesis of aryl-14-H-dibenzo [a, j] xanthenes catalyzed by NH₄H₂PO₄/SiO₂ in water, *Ultrason. Sonochem.* 16 (2009) 7–10.

¹⁸ R. Patil, P. Bhoir, P. Deshpande, T. Wattamwar, M. Shirude, P. Chaskar, Relevance of sonochemistry or ultrasound (US) as a proficient means for the synthesis of fused heterocycles, *Ultrasonics Sonochemistry* 20 (2013) 1327–1336.

La compression des bulles pendant la cavitation est plus rapide que le transport thermique, qui génère un point chaud localisé de courte durée. Ces cavitations peuvent créer des conditions physiques et chimiques extrêmes dans les liquides froids.

Il existe diverses applications de la sonochimie dans la synthèse chimique, l'industrie pharmaceutique, l'industrie alimentaire et des polymères, la galvanoplastie, la décontamination, etc.

4.2. *Appareillages*¹⁹:

L'émission des ultrasons est une émission d'ondes de pression. Le principe est la transformation d'une énergie électrique en une énergie mécanique de vibration.

Les appareils à ultrasons sont constitués de trois parties inséparables : un générateur, transducteur (un convertisseur) et un émetteur (sonotrode). La majorité des générateurs modernes utilisent les propriétés piézo-électriques des cristaux de quartz ou de certaines céramiques.

Chaque partie de l'équipement (générateur/transducteur/sonotrode) a un rôle différent :

- Le générateur permet de transformer l'énergie électrique de basse fréquence (secteur) en énergie électrique de haute fréquence utilisable par le piézo-électrique ;
- Le convertisseur électromécanique ou transducteur contient l'élément piézo-électrique qui est en général à base de céramiques du type titanate de baryum. Il permet de convertir l'énergie électrique de haute fréquence en énergie de vibration mécanique de même fréquence. L'élément piézo-électrique est placé entre deux pièces métalliques, une de faible section et l'autre section pour permettre l'amplification des vibrations ainsi créées ;
- L'émetteur est une pièce mécaniquement liée au piézo-électrique qui diffuse les vibrations au milieu.
 - A l'échelle industriel, Il existe différentes façons d'appliquer les ultrasons, soit au niveau du laboratoire, soit sur le terrain.
 - A l'échelle du laboratoire, il y a une application directe ou indirecte en présence d'un liquide de couplage (bac à ultrasons).

¹⁹ H.HARZALI , Thèse de doctorat de l'université de Toulouse , titre :Cristallisation de $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ sous ultrasons : étude expérimentale et étude microscopique ,2011

Dans le cas du bac à ultrasons, la sonification est réalisée par l'intermédiaire d'un liquide de couplage qui sert à transmettre les ultrasons au milieu réactionnel contenu dans une cuve. La fréquence est comprise entre 20 et 60 kHz et la puissance est de quelques W.cm^{-2} .

Contrairement au bac à ultrasons, dans la transmission directe les sondes sont toujours en contact direct avec le milieu irradié. L'onde ultrasonore est transmise au milieu par l'émetteur. La surface vibrante se présente sous forme d'un disque dont le diamètre reste variable. Ce type de sonde permet une propagation axiale des ondes ultrasonores, une amplification des vibrations et une augmentation de l'intensité ultrasonore.

Il existe également des « sonitubes » qui permettent un travail continu en faisant circuler le fluide à l'intérieur du tube dont les parois vibrent radialement. Dans ce cas, on travaille à haute puissance et la fréquence est de 20 kHz.

L'application des ultrasons directement dans le milieu permet d'obtenir des effets plus intenses, mais plus localisés qu'avec une application indirecte. La dissipation de l'énergie dans le milieu ne se fait pas de façon homogène et cela représente une des plus grandes difficultés de l'utilisation de ces appareils à l'échelle industrielle.

À l'échelle industrielle, les transducteurs collés aux parois de la cuve sont les plus utilisés.

4.3. *Applications des ultrasons*

4.3.1. **Nettoyage:**

Le nettoyage est l'une des premières applications des ultrasons en milieu industriel, pour le nettoyage de lentilles photographiques, d'instruments médicaux, de pièces de moteur...

Les bulles de cavitation permettent selon la nature du contaminant, de le disperser dans le milieu, de le solubiliser ou, pour des graisses, de former une émulsion. Un désavantage majeur des ultrasons, en plus du gain de temps, est la possibilité de réaliser des nettoyages de pièces de géométrie très complexe ou comportant de nombreuses aspérités, ce qui est très difficile voire irréalisable par d'autres techniques²⁰.

²⁰Shoh, A. 1988. *Ultrasound, its chemical, physical, and biological effects*. K. s. suslickedn. VCH Publishers.

4.3.2. Chimie:

L'application des ultrasons à la chimie est très récente. Bien que dès 1927, Richards et Loomis²¹ aient décrit deux types de réactions accélérées par les ultrasons (l'hydrolyse du sulfate de diméthyle et l'oxydation de l'ion sulfite), l'intérêt des chimistes par les ultrasons a été très limité jusqu'à la fin des années 70. Désormais, nombreux sont les travaux étudiant l'influence des ultrasons sur les réactions chimiques. En effet, les ultrasons, via le phénomène de cavitation, fournissent aux chimistes un nouveau moyen d'améliorer la réactivité chimique.

L'application des ultrasons à la chimie des matériaux est largement utilisée, comme pour la synthèse des métaux amorphes²² tels que $\text{Ca}_{50}\text{Mg}_{20}\text{Cu}_{30}$ et $\text{Ca}_{55}\text{Mg}_{18}\text{Zn}_{11}\text{Cu}_{16}$.

Les ultrasons peuvent modifier le parcours des réactions chimiques, ce qui permet d'obtenir non seulement des rendements plus élevés et des produits plus purs, mais aussi des dérivés qui ne seraient plus synthétiser autrement et ce dans bien des cas, sous des conditions plus douces. Un des effets les plus spectaculaires est que l'irradiation ultrasonore peut totalement changer le parcours d'une réaction, ce qui est élégamment appelé commutation chimique²³.

L'application d'ultrasons peut permettre d'obtenir un polymorphe différent de celui obtenu dans les mêmes conditions thermodynamiques mais sans ultrasons²⁴.

4.3.3. Extraction :

Au cours des dernières années, l'industrie alimentaire fait de plus en plus appel aux ultrasons. Les ultrasons de puissance sont utilisés pour la stérilisation, la filtration ou l'extraction, car ils peuvent réduire la durée de ces processus tout en augmentant leur efficacité. Ils peuvent aussi favoriser les réactions d'oxydation ou détruire les microorganismes.

Les ultrasons de diagnostic sont non-destructifs et sont utilisés pour fournir des informations sur les propriétés physico-chimiques telles que la structure, la composition, l'état physique ou la vitesse de l'écoulement.

²¹Richards, W.T., & Loomis, A.L. 1927. The chemical effects of high frequency sound waves. *Journal of the Acoustical Society of America*, **49**, 3086–3100.

²²Zhang, Z., Keppens, V., Senkov, O. N., & B. Miracle, Daniel. 2007. Elastic properties of Ca-based bulk metallic glasses studied by resonant ultrasound spectroscopy. *Materials Science and Engineering*, **471**, 151–154.

²³L.A. Crum, T.J. Mason, J.L. Reisse K.S. Suslick (Eds.). 1997. Sonochemistry and Sonoluminescence. In : *Proceedings of the NATO Advanced Study Institute on Sonoluminescenc*.

²⁴Baillon, F. 2002. *Procédé de synthèse du dioxyde de titane : analyse et modélisation des solutions Titane-sulfate ; influence des ultrasons sur la précipitation*. Ph.D. thesis, doctorat de l'école des mines de Paris.

Li et al²⁵ ont utilisé les ultrasons pour l'extraction de manganèse de produits phosphatés. D'autres, tel que Roldan-Gutiérrez et al²⁶ ont comparé l'extraction assistée par ultrasons, l'extraction par vapeur et l'extraction par liquide surchauffé de ces mêmes composés. Le rendement d'extraction par ultrasons est toujours supérieur à celui de l'extraction sans ultrasons.

4.3.4. Mélange:

Dans le domaine des nano-composites, Anand et al²⁷ ont utilisé la méthode de dissolution-évaporation assistée par ultrasons, permettant ainsi une meilleure dispersion du PET (Polyéthylène téréphthalate) dans le SWNT (single walled carbon nanotubes) par rapport aux autres méthodes de préparation.

En formant des micro-bulles de cavitation, de l'ordre du micron, les ultrasons engendrent des gradients de vitesse à l'échelle microscopique ce qui facilite le mélange, et par la suite le contact des différents réactifs du réacteur, les ultrasons favorisent aussi les réactions chimiques, au moins du point de vue cinétique²⁸.

4.4. Applications des ultrasons dans le domaine pharmaceutique :

- Pyrazoles et leurs dérivés :

Ils constituent des molécules biologiquement actives importantes : le Celebrex®²⁹ et le Viagra®³⁰ sont des exemples de médicaments à base de ces molécules. Plusieurs protocoles sont disponibles pour leur synthèse mais souvent non sélectifs, donnent de faibles rendements ou des sous-produits, et parfois nécessitent des températures de chauffage élevées, des temps de réaction importants, des solvants toxiques ou des réactifs coûteux.

²⁵ Li, H., Zhang, Z., Tang, S., Li, Y., & Zhang, Y. 2008. Ultrasonically assisted acid extraction of manganese from slag. *Ultrasonics Sonochemistry*, **15**, 339–343.

²⁶ Roldan-Gutiérrez, J. M., Ruiz-Jiménez, J., & Luque de Castro, M. D. 2008. Ultrasound-Assisted dynamic Extraction of valuable compounds from aromatic plants and flowers as compared with steam distillation and superheated liquid extraction. *Accepted manuscript*.

²⁷ Anand, A., A., U. S., Nisal, A., & Joseph, R. 2007. PET-SWNT nanocomposites through ultrasound assisted dissolution-evaporation. *European Polymer Journal*, **43**, 2279–2285.

²⁸ Baillon, F. 2002. *Procédé de synthèse du dioxyde de titane : analyse et modélisation des solutions Titane-sulfate ; influence des ultrasons sur la précipitation*. Ph.D. thesis, doctorat de l'école des mines de Paris.

²⁹ Penning, T.D. ; Talley, J.J. ; Bertenshaw, S.R. ; Carter, J.S. ; Collins, P.W. ; Docter, S. ; Graneto, M.J. ; Lee, L.F. ; Malecha, J.W. ; Miyashiro, J.M. ; et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347–1365.

³⁰ Terrett, N.K. ; Bell, A.S. ; Brown, D. ; Ellis, P. Sildenafil (VIAGRA™), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1819–1824.

Shabalala et al³¹ ont développé un protocole de synthèse simple, il s'agit d'une synthèse monopote (synthèse one-pot) de pyrazoles dans l'eau sous l'irradiation ultrasonique à l'aide d'un bain à ultrason

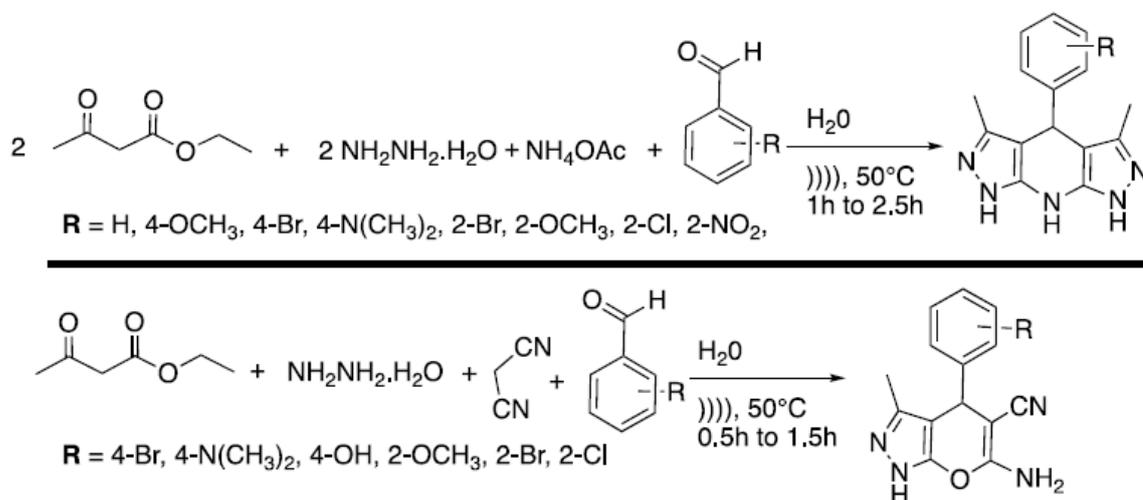


Schéma 3: Synthèse de tétrahydropyrazolopyridines et de pyranopyrazoles par ultrason.³¹

Par rapport aux méthodes conventionnelles, les tétrahydropyrazolopyridines ont été obtenues sélectivement deux à quatre fois plus vite sous irradiation ultrasonique, avec d'excellents rendements supérieurs à 90%. Les pyranopyrazoles ont été obtenus sélectivement 2,5 à 6 fois plus vite, avec des rendements supérieurs à 90%. Les résultats tendent alors à prouver que les ultrasons augmentent la cinétique et le rendement de la réaction.

- Dérivés de la 2-amino-pyridine :

Ils ont été identifiés comme des dérivés potentiels pour le traitement des maladies à prions³², comme antagonistes des récepteurs A2A de l'adénosine et comme puissants inhibiteurs de l'intégrase VIH-1³³ et comme agents antituberculeux³⁴.

³¹Shabalala, N.G.; Pagadala, R.; Jonnalagadda, S.B. Ultrasonic-accelerated rapid protocol for the improved synthesis of pyrazoles. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 423–429.

³²Guo, K.; Mutter, R.; Heal, W.; Reddy, T.P.K.; Cope, H.; Pratt, S.; Thompson, M.J.; Chen, B. Synthesis and evaluation of a focused library of pyridine dicarbonitriles against prion disease. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 93–106.

³³Safari, J.; Banitaba, S.H.; Khalili, S.D. Ultrasound-promoted an efficient method for one-pot synthesis of 2-amino-4,6-diphenylnicotinonitriles in water: A rapid procedure without catalyst. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 1061–1069.

³⁴Chunxia, C.; Minghui, L.; Zhihui, L.; Junting, W.; Zhengchao, T.; Tianyu, Z.; Ming, Y. Synthesis and Evaluation of 2-Amino-4H-Pyran-3-Carbonitrile Derivatives as Antitubercular Agents. *Open J. Med. Chem.* **2013**, *3*, 128–135.

Malgré le grand nombre de procédés disponibles pour la synthèse des 2-amino-3-cyanopyridines, la plus courante utilise des étapes multiples, des réactions de longue durées, l'utilisation de solvants toxiques et d'un catalyseur, des températures élevées, et conduisent à des rendements modestes³⁵. Safari et al³³ ont également mis au point une méthode sans catalyseur pour la synthèse en un one-pot de 2-amino-4,6-diphénylnitriles dans l'eau et sous irradiation ultrasonique, les rendements et les durées de réaction sont améliorés par l'utilisation d'ultrasons, sans qu'il soit nécessaire de recourir à un catalyseur.

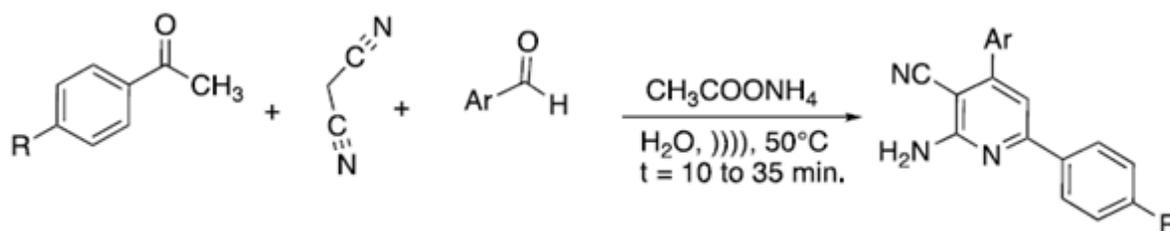


Schéma 4 : Méthode sans catalyseur pour la synthèse des 2-amino-4,6 diphénylnitriles dans l'eau et sous irradiation ultrasonique. Adapté de Safari et al.³³

- Les quinazolinones :

Ils constituent une classe de composés hétérocycliques azotés biologiquement actifs avec de fortes potentialités thérapeutiques. En effet, ils possèdent une large gamme d'activités biologiques^{36,37}, Purkhosrowa et al³⁸ ont décrit la synthèse en un seul pot, sans solvant ni catalyseur, de nouveaux dérivés de la quinolone sous irradiation ultrasonique, Il est intéressant de noter que sous irradiation ultrasonique, 90% des produits de condensation ont été obtenus en 1 minute seulement.

³⁵Altundas, A.; Gül, B.; Çankaya, M.; Atasever, A.; Gülçin, I. Synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives and investigation of their carbonic anhydrase inhibition effects. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2017**, 31, 1–8.

³⁶Asif, M. Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, 1–27.

³⁷Tiwary, B.K.; Pradhan, K.; Nanda, A.K.; Chakraborty, R. Implication of Quinazoline-4(3H)-ones in Medicinal Chemistry: A Brief Review. *J. Chem. Biol. Ther.* **2015**, 1, 1–7.

³⁸Purkhosrowa, A.; Khalilib, A.; Chih Hod, A.; Haghighie, S.M.; Fakhera, S.; Khalafi-Nezhade, A. Highly Efficient, One Pot, Solvent and Catalyst, Free Synthesis of Novel Quinazoline Derivatives under Ultrasonic Irradiation and Their Vasorelaxant Activity Isolated Thoracic Aorta of Rat. *Iran. J. Pharm. Res.* **2019**, 18,607–619.

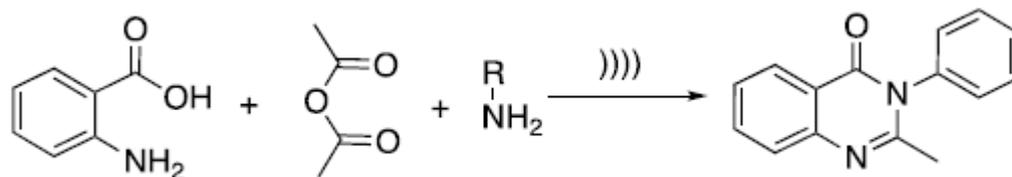


Schéma 5 : Synthèse de dérivés de la quinolone sous irradiation ultrasonique.³⁸

- Les dérivés de lactone sesquiterpéniques :

Ils sont des éléments de base intéressants pour la synthèse totale de produits naturels. Pedro et al³⁹ ont rapporté le clivage réducteur assisté par ultrasons de plusieurs γ -enonelactones. La première étude utilisant le chlorure d'aluminium nickel ou le chlorure de zinc nickel comme catalyseurs hétérogènes n'a pas donné les produits attendus de l'hydrogénolyse. Cependant, lorsque les réactions ont été réalisées dans un mélange d'acide acétique et d'eau en présence d'un excès de poussière de zinc sous irradiation ultrasonique, les produits d'hydrogénolyse ont été obtenus avec des rendements modérés à bons.

Par rapport aux méthodes habituelles où les acides sesquiterpéniques sont préparés dans un procédé en deux étapes par épimérisation de la trans-lactone en cis-lactone, cette méthode permet de travailler directement avec l'isomère trans.

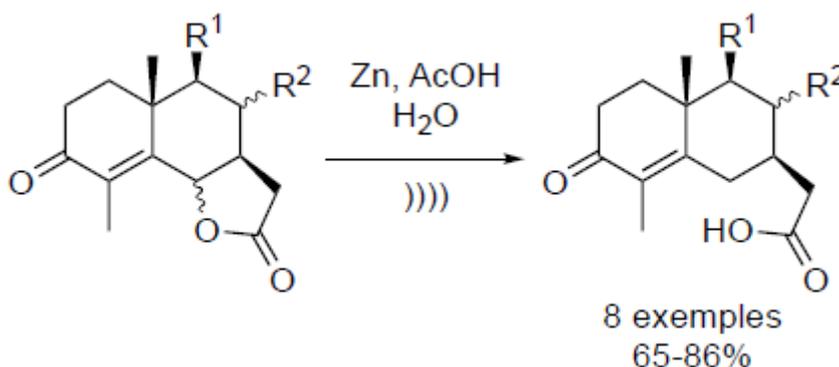


Schéma 6 : Exemple de synthèse des dérivés de lactone sesquiterpéniques.³⁹

³⁹ Blay, G.; Bargaes, V.; Cardona, L.; García, B.; Pedro, J.R. Ultrasound assisted reductive cleavage of eudesmane and guaiane -enonelactones. Synthesis of 1_,7_,10_H-guaian-4,11-dien-3-one and hydrocolorenone from santolin. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9719–9725.

Chapitre II : Les chalcones

1. Structure et nomenclature :

Les chalcones sont des composés cétones aromatiques α , β -insaturées à structure *trans*-1,3-diaryl-2-propen-1-one. Le nom « chalcones », dérivant du mot Grec « *chalcos* » (= bronze)⁴⁰, qui désigne cette famille des composés. Elles sont appelées aussi benzalacétophénone ou benzylidène acétophénone.⁴¹

La structure de base des chalcones comporte deux cycles benzéniques reliés par un système carbonyle à chaîne ouverte de trois carbones α , β insaturée. Les chalcones et les flavanones sont des isomères de structure, tous les deux des classes de produits naturels, appartenant à la famille des flavonoïdes.⁴² La présence du chromophore (-CO-CH=CH-) et d'auxochromes donnent la couleur jaune vif et ses dérivés à ces composés.⁴³

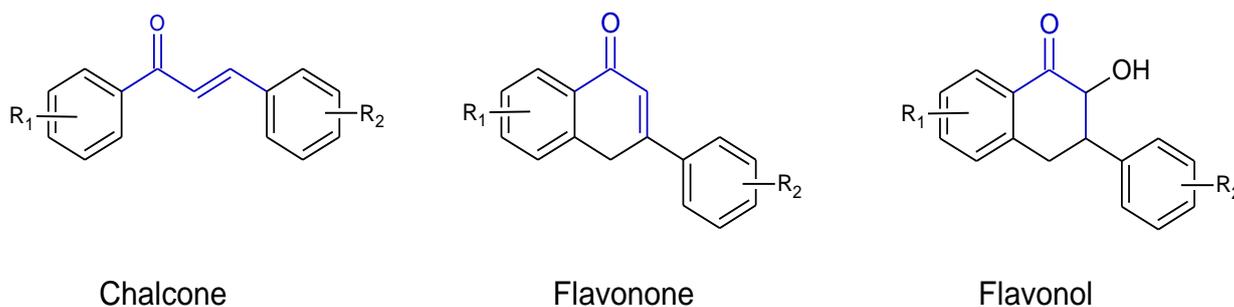


Schéma 7 : Structure générale des chalcones et flavonoïdes⁴¹.

Une large activité biologique est conférée aux chalcones grâce à la présence du groupement énone lié au système aromatique.⁴

⁴⁰Ninomiya, M., & Koketsu, M. (2013). Minor flavonoids (chalcones, flavanones, dihydrochalcones, and aurones). *Natural Products*, 1867-1900.

⁴¹Jalal Hasan Mohammed, Biological activities importance of chalcone derivatives, *International Journal of Chemical and Biomolecular Science*, (2015) 1(3)

⁴²Rosa, G. P., Seca, A. M., Barreto, M. D. C., Silva, A., & Pinto, D. C. (2019). Chalcones and flavanones bearing hydroxyl and/or methoxy groups: synthesis and biological assessments. *Applied Sciences*, 9(14), 2846.

⁴³Al Hammouri, S. (2019). Synthesis and Biological Evaluation of Chalcones, Isoxazole and Pyrazole Derivatives Attached with Adamantyl Substituent.

Des séries d'analogues de chalcones sont obtenues par des synthèses chimiques, en remplaçant un des cycles de benzène par un hétérocycle azoté ou oxygéné riche en électrons, ainsi que de thiophène (soufre).⁴⁴

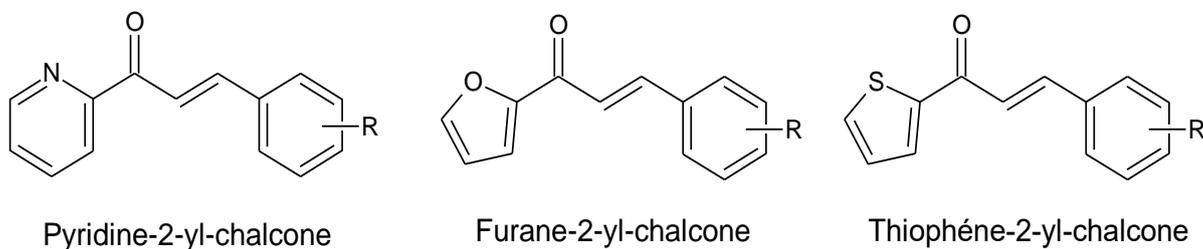


Schéma 8 : Analogues hétérocycliques des chalcones.⁴⁴

Dans le système américain, la nomenclature de la chalcone repose sur l'attribution de nombres premiers au cycle phényle, qui est le plus proche du groupe carbonyle.

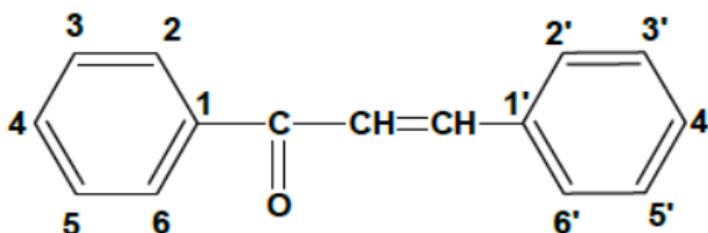


Schéma 9: Nomenclature des chalcones basée sur le système British Chemical Society.

Cependant, le British Chemical Abstracts et le Journal of Chemical Society utilisent une méthode différente qui consiste à donner des nombres premiers au cycle phényle, qui a la double liaison plus proche.

⁴⁴Tran, T. D., Nguyen, T. T. N., Do, T. H., Huynh, T. N. P., Tran, C. D., & Thai, K. M. (2012). Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic chalcone analogues alone and in combination with antibiotics. *Molecules*, 17(6), 6684-6696.

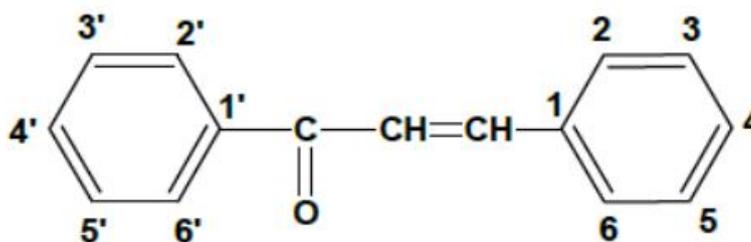


Schéma 10: Nomenclature des chalcones basée sur le système American Chemical Society.

Grace à la présence de la double liaison entre les deux carbone α et β (groupe énone), on peut noter deux configurations (E) et (Z), cela permet à ces molécules de se présenter sous diverses conformations en prenant en considération les substituants portés par les cycles aromatiques et le motif cétonique α , β -insaturé. Cette fonction cétone a un rôle important dans la stabilité de ces composés. La conformation cis (E) est la plus isolée et la plus stable.⁴⁵

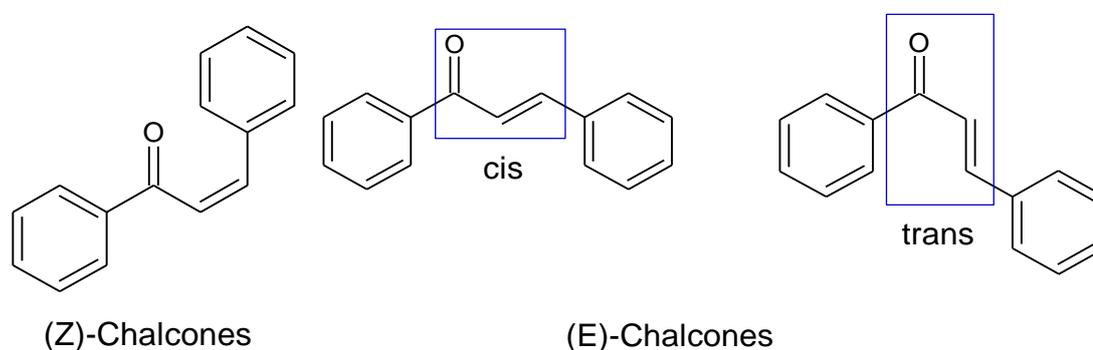


Schéma 11: Conformation des chalcones.⁴⁵

2. Présentation dans la nature :

Les chalcones appartiennent à la classe des flavonoïdes l'une de plus grandes classes de métabolites secondaires des plantes et sont considérés comme leurs précurseurs⁴⁶.

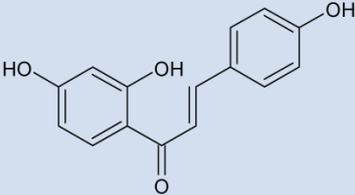
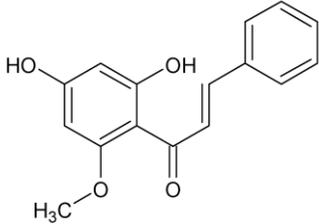
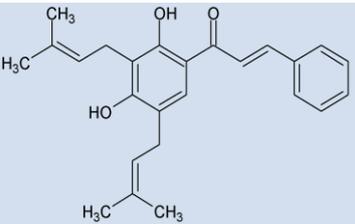
⁴⁵MT Albuquerque, H., MM Santos, C., AS Cavaleiro, J., & MS Silva, A. (2014). Chalcones as Versatile Synthons for the Synthesis of 5- and 6-membered Nitrogen Heterocycles. *Current Organic Chemistry*, 18(21), 2750-2775.

⁴⁶Panche AN, Diwan AD and Chandra SR: Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Sciences* 2016; 5(47): 1-15.

Elles servent aux mécanismes de défense des plantes pour lutter contre les attaques de micro-organismes, d'insectes et d'animaux⁴⁷, ses molécules interviennent aussi comme agents de protection contre les rayons ultraviolets⁴⁸

Les chalcones constituent un groupe important de composés naturels qui sont particulièrement abondants dans les fruits (les agrumes, les pommes), les légumes (les tomates, les échalotes, les pousses de haricots, les pommes de terre) et diverses plantes et épices (la réglisse), dont beaucoup sont utilisées depuis des siècles en phytothérapie traditionnelle⁴⁹.

Tableau III : Exemples de quelques chalcones présentes dans les plantes à chalcones.

Chalcone	Structure	Source naturelle
L'isoliquiritigénine		<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.⁵⁰
Cardamonine		<i>Piper aduncum</i> L⁵¹
Spinochalcone A		<i>Aeschynomene fascicularis</i>⁵²

⁴⁷Katsori AM and Litina HD: Recent progress in therapeutic applications of chalcones. Expert Opinion on Therapeutic Patents 2011; 21(10): 1575-96.

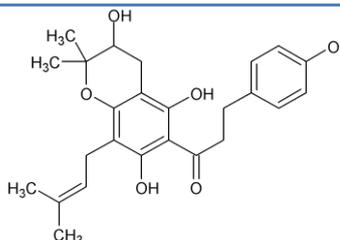
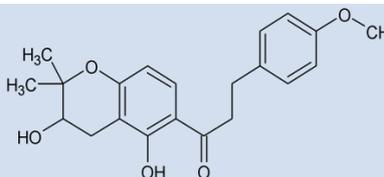
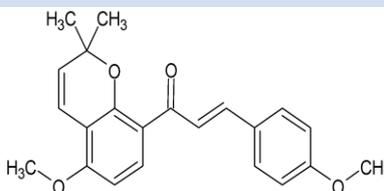
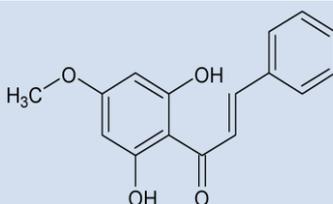
⁴⁸Albuquerque H., Santosa C., Cavaleiroa J., Silva A., Chalcones as versatile synthons for the synthesis of 5- and 6-membered nitrogen heterocycles. Current Organic Chemistry, (2014) **18**.

⁴⁹Ramya KuberBanoth * and Ashwini Thatikonda ,A REVIEW ON NATURAL CHALCONES AN UPDATE , Banoth and Thatikonda,IJPSR, 2020; Vol. 11(2): 546-555.

⁵⁰Peng, Fu & Du, Qiaohui& Peng, Cheng & Wang, Neng& Tang, Hailin&Xie, Xiaoming& Shen, Jian gang & Chen, Jianping. (2015). A Review: The Pharmacology of Isoliquiritigenin: A Review: The Pharmacology of ISL. Phytotherapy research : PTR. 29. 10.1002/ptr.5348.

⁵¹de Castro, C. C.; Costa, P. S.; Laktin, G. T.; de Carvalho, P. H.; Geraldo, R. B.; de Moraes, J.; Pinto, P. L.; Couri, M. R.; Pinto, P. F.; Da Silva Filho, A. A. Cardamonin, a schistosomicidal chalcone from *Piper aduncum* L. (Piperaceae) that inhibits *Schistosoma mansoni* ATP diphosphohydrolase. Phytomedicine 2015, 22, 921–928.

⁵²Caamal-Fuentes, E. E.; Peraza-Sanchez, S. R.; Torres-Tapia, L.W.; Moo-Puc, R. E. Isolation and Identification of Cytotoxic Compounds from *Aeschynomenefascicularis*, a Mayan Medicinal Plant. Molecules 2015, 20, 13563–13574.

Fleminchalcone A*Flemingia philippinensis*⁵³**Fleminchalcone B***Flemingia philippinensis*⁵⁴**millepachine***Millettia pachycarpa*⁵⁵**Pinostrobin chalcone***Alpinia mutica*⁵⁶

⁵³ Kim, J. Y., Wang, Y., Song, Y. H., Uddin, Z., Li, Z. P., Ban, Y. J., & Park, K. H. (2018). Antioxidant Activities of Phenolic Metabolites from FlemingiaphilippinensisMerr. et Rolfe and Their Application to DNA Damage Protection. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4), 816. <https://doi.org/10.3390/molecules23040816>

⁵⁴ Kim, J. Y., Wang, Y., Song, Y. H., Uddin, Z., Li, Z. P., Ban, Y. J., & Park, K. H. (2018). Antioxidant Activities of Phenolic Metabolites from FlemingiaphilippinensisMerr. et Rolfe and Their Application to DNA Damage Protection. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4), 816. <https://doi.org/10.3390/molecules23040816>

⁵⁵ Wu W, Ye H, Wan L, et al. Millepachine, a novel chalcone, induces G2/M arrest by inhibiting CDK1 activity and causing apoptosis via ROS-mitochondrial apoptotic pathway in human hepatocarcinoma cells in vitro and in vivo. *Carcinogenesis*. 2013 ;34(7) :1636-1643. Doi :10.1093/carcin/bgt087

⁵⁶ Malek SN, Phang CW, Ibrahim H, Norhanom AW, Sim KS. Phytochemical and cytotoxic investigations of Alpinia mutica rhizomes. *Molecules*. 2011 ;16(1) :583-589. Published 2011 Jan 14. doi:10.3390/molecules16010583

3. Biosynthèse

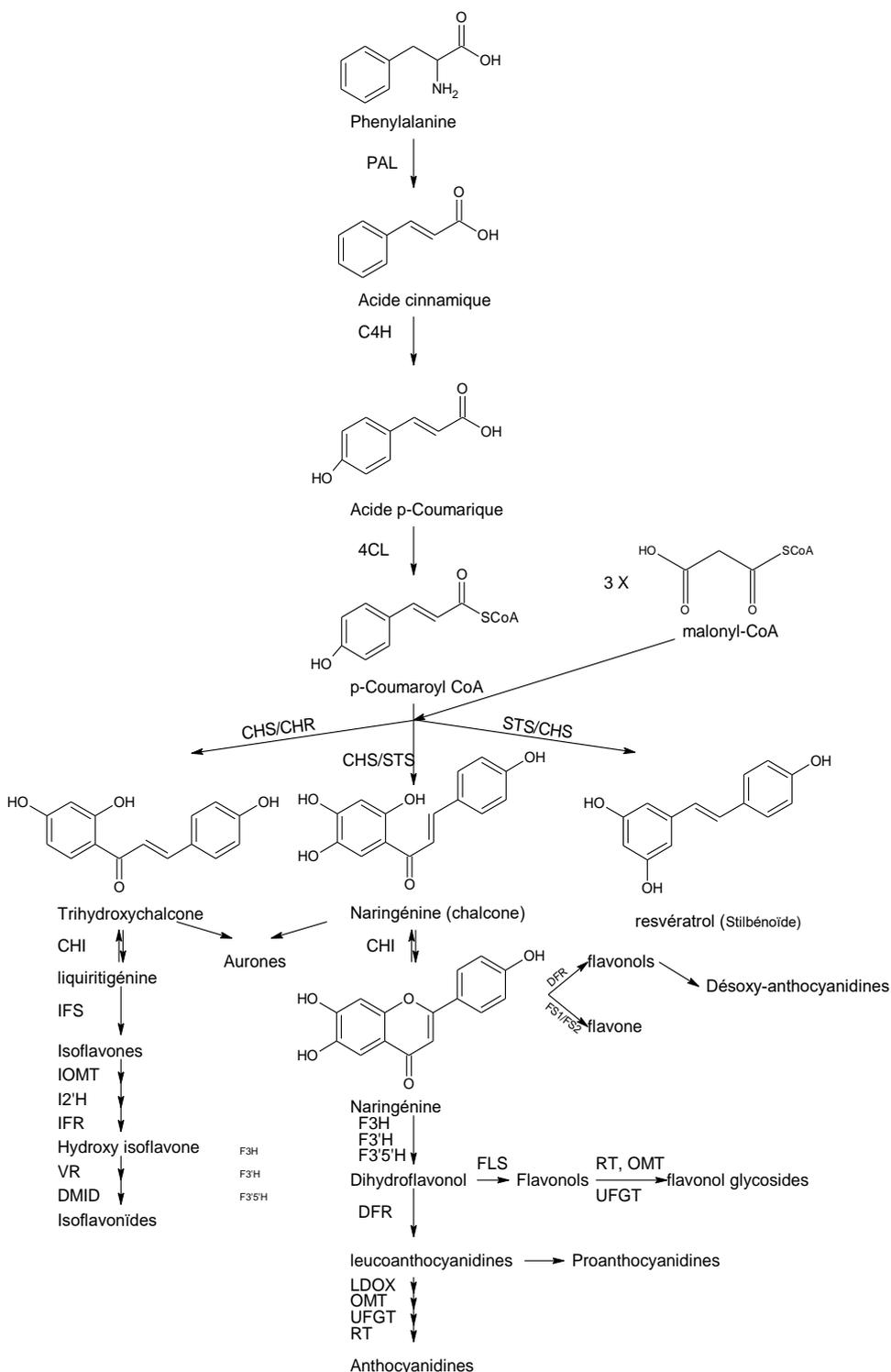
Dans les plantes supérieures, les chalcones sont synthétisées par l'enzyme chalcone synthase à partir d'une molécule de p-coumaril-CoA et de trois molécules de malonyl-CoA. L'acide aminé L-phénylalanine, qui se forme dans la voie de l'acide shikimique, est converti en p-coumaril-CoA par la voie des phénylpropanoïdes, entraînant la formation du cycle B aromatique et du pont 3C de la chalcone (C₆-C₃-).

Le cycle A aromatique est formé après la condensation de trois molécules de malonyl-CoA (-C₆). Une fois synthétisée, la chalcone a trois destinations principales dans le métabolisme des plantes :

- Produire des aurones par l'Aureusidin synthase.
- Former des glycosylées conjugués, qui sont des pigments de fleurs jaunes qui s'accumulent dans les plantes ; et dans la plupart des cas.
- Être convertie en naringénine par l'action de la chalcone-isomérase.

La chalcone isomérase "type I" trouvée généralement dans les plantes supérieures (à l'exception des légumineuses) produit la 5-hydroxyflavanone naringénine, qui est le précurseur biosynthétique de pratiquement tous les flavonoïdes (flavones, isoflavones, flavonols, tanins condensés et anthocyanes) ⁵⁷

⁵⁷Banoth RK and Thatikonda A: A review on natural chalcones an update. Int J Pharm Sci & Res 2020; 11(3): 546-55. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(3).546-55



PAL: phenylalanine ammonialyase

C4H: Cinnamate-4-hydroxylase

4CL :4-Coumarate-CoA ligase

CHS: Chalcone synthase

STS: Stilbène synthase

CHI: Chalcone isomérase

F3H :Flavone 3-hydroxylase

F3'H:Flavonoïde 3'hydroxylase

F3'5'H:Flavonoïde 3'5'hydroxylase

DFR: Dihydroflavonol 4-réductase

LDOX:Leucoanthocyanidine dioxygénase

OMT : O-méthyltransférase

UFGT:Uridine diphosphate flavonoïde glucosyltransférase

RT : Rhamnosyl transférase

FLS : Flavonol synthase

FS1/FS2 : flavone synthase

IFS : Isoflavone synthase

IOMT: Isoflavone O-méthyltransférase

I2'H : Isoflavone 2'-hydroxylase

IFR : Isoflavone réductase

VR : Vestitone réductase

DMID:7,2'-dihydroxy,4'méthoxyisoflavanol déshydratase

Schéma 12 : Biosynthèse des chalcones et flavonoïdes.⁵⁷

4. Méthodes de synthèse des chalcones

4.1. Réactions de Claisen-Schmidt :

Au laboratoire, les chalcones et leurs dérivés sont synthétisés suivant la réaction de Claisen-Schmidt. Cette réaction représente un procédé simple de préparation, dans lesquelles des dérivés d'acétophénone et d'aldéhyde subissent une condensation en présence d'une base forte (la soude ou la potasse) c'est l'aldolisation mixte. La réaction s'effectue dans un solvant polaire type éthanol (milieu alcoolique) à température ambiante pendant 24 à 48 heures ou à reflux pendant 1 à 2 heures.⁵⁸

D'autres catalyseurs peuvent être utilisés, tels que le nitrite de sodium dopé au phosphate de sodium et l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium hydraté.⁵⁹

En effet les hydrogènes en α du CO sont acides et les bases sont aptes à les arracher pour former des ions énolates. L'arrachement de l'hydrogène par une base forte donne deux entités intermédiaires (ion énolate) qui vont constituer le nucléophile qui ira s'ajouter sur un autre carbonyle. Cette réaction peut avoir lieu avec les cétones.⁶⁰

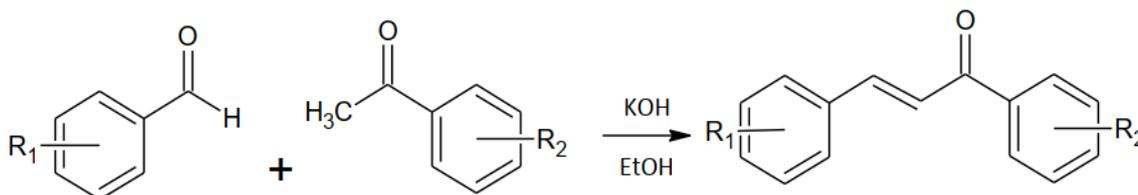


Schéma 13 : Réaction générale de la condensation de Claisen-Schmidt⁶⁰.

⁵⁸Albuquerque H., Santosa C., Cavaleiroa J., Silva A., Chalcones as versatile synthons for the synthesis of 5- and 6-membered nitrogen heterocycles. *Current Organic Chemistry*, (2014)

⁵⁹Srinivasa Rao. D et al., Chalcones -Versatile and Emerging Lead Molecules: Synthesis, structure diversity: A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*.

⁶⁰KEDJADJA, A. (2013). *SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE DÉRIVÉS NOUVEAUX DE CHALCONE, BISCHALCONE, PYRAZOLINE ET BISPYRAZOLINE QUINOLEIQUES A OBJECTIF THÉRAPEUTIQUE* (Doctoral dissertation).

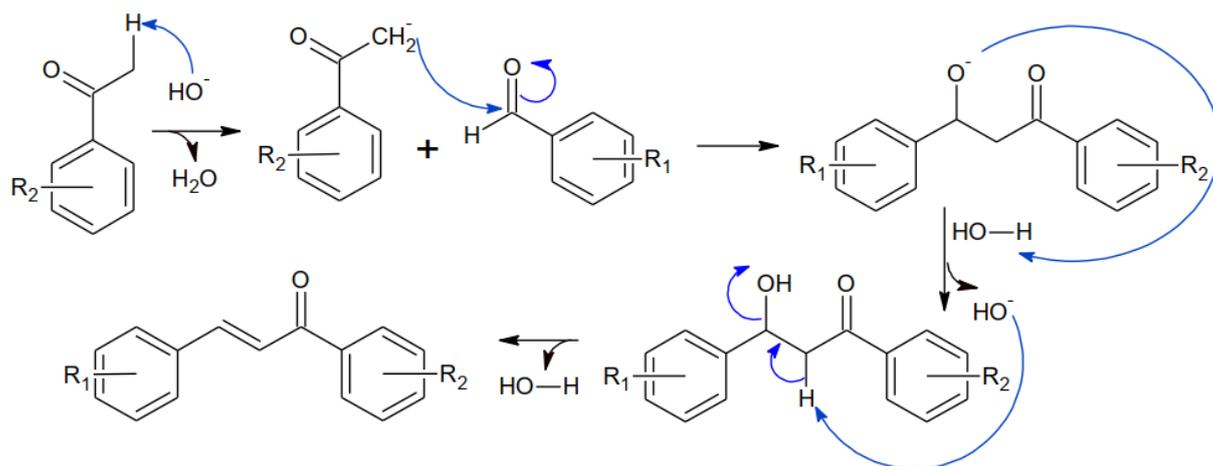


Schéma 14 : Mécanisme réactionnel de la condensation de Claisen-Schmidt.

4.2. Autres réactions de synthèse des E-chalcones

4.2.1. Réaction de Suzuki :

Les chalcones peuvent être obtenues par la réaction de Suzuki. En générale c'est une réaction entre l'acide phénylboronique et le chlorure de cinnamyle ou entre le chlorure de benzoyle et l'acide phénylvinylboronique, dans des conditions opératoires basiques et en présence du palladium comme catalyseurs.⁶¹

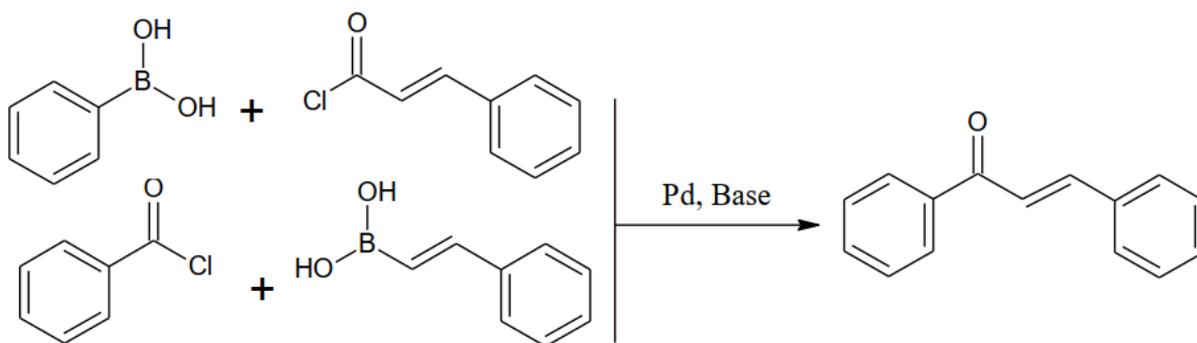


Schéma 15 : Synthèse des chalcones par la réaction de Suzuki.⁶¹

⁶¹Gaonkar, S. L., & Vignesh, U. N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on chemical intermediates*, 43(11), 6043-6077.

4.2.2. Réaction de Heck :

C'est une réaction du couplage entre l'halogénure d'aryle et le styrène en présence du palladium comme catalyseur et de monoxyde de carbone.⁶²

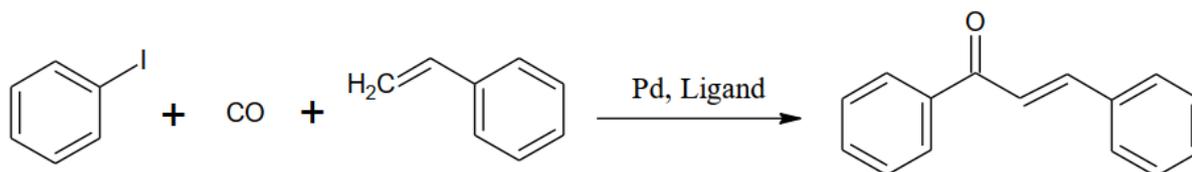


Schéma 16 : Synthèse des chalcones par la réaction de Heck.⁶²

4.2.3. Réaction de witting :⁶³

C'est une réaction qui fait réagir des ylures de phosphore stables avec un aldéhyde ou une cétone, permettant d'introduire une double liaison C=C. En plus du carbonyle, cette réaction peut se faire en présence de fonction, ester, éther, alcène, alcyne et autres halogènes. Cette méthode est utilisée pour synthétiser divers composés avec sélectivité positionnelle totale.

La bétaine et l'oxaphosphétane sont des espèces intermédiaires de cette réaction dont l'oxaphosphétane qui joue un rôle important et prépondérant sur la stéréosélectivité.

Cette réaction est, particulièrement, utilisée dans la préparation de composés oléfiniques de géométrie contrôlée et dans la synthèse de produits naturels tel que le β -carotène ou la vitamine A.

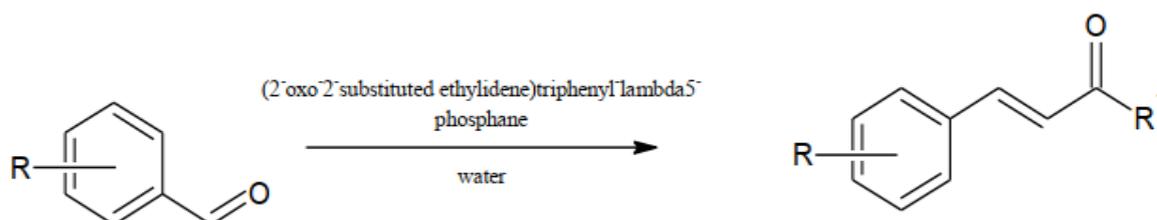


Schéma 17 : synthèse des chalcones par la réaction de Wittig⁶³.

⁶²Wu XF., Neumann H., Spannenberg A., Schulz T., Jiao H., Beller M., Development of a general palladiumcatalyzed carbonylative Heck reaction of aryl halides, *J. Am. Chem. Soc.*, (2010) 132: 14596–14602

⁶³Dhankhar, K., & Pathak, D. P. (2019). Methods of Synthesis of Chalcones with Green methods and Recent updates in Anti Cancer and Anti HIV activities of Chalcones : A Review.

4.2.4. Acylation de Friedel-Crafts :

Des chalcones fortement substituée peuvent être synthétisée utilisant cette réaction, mais reste la méthode la moins utilisée. C'est une acylation des éthers aromatiques avec du chlorure de cinnamoyl en présence d'un catalyseur puissant, l'acide de Lewis $AlCl_3$.

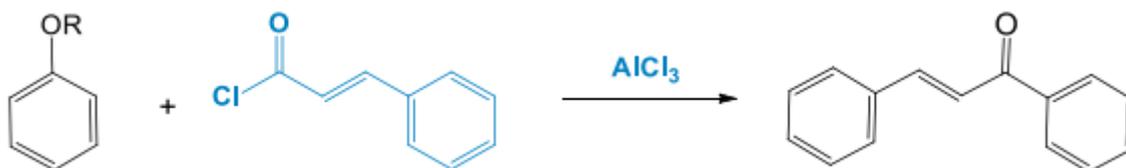


Schéma 18 : Acylation de Friedel-Crafts.

4.3. Synthèse de Z-chalcones :

La plupart des chalcones rapportées, soit d'origine naturelle ou synthétique, se trouvent uniquement sous forme *Trans*, car la forme *Cis* n'est pas stable sur le plan thermodynamique.

Le procédé général de la synthèse des *Cis-Chalcones* consiste à une photo-isomérisation des isomères *Trans* correspondants, mais avec des rendements faibles.

Différentes Z-chalcones ont été facilement et rapidement obtenues stéréosélectivement utilisant les siloxypropynes. Lorsque les arylsiloxypropynes ont été traités avec la quantité catalytique de tert-butoxyde de potassium dans des conditions très douces, ils donnent un produit intermédiaire, les siloxyallènes, qui ont été traités avec du H_2SO_4 concentré dans du 1,2-diméthoxyéthane pour produire des cis-chalcones avec un excellent rendement et une plus grande énantiosélectivité.⁶⁴

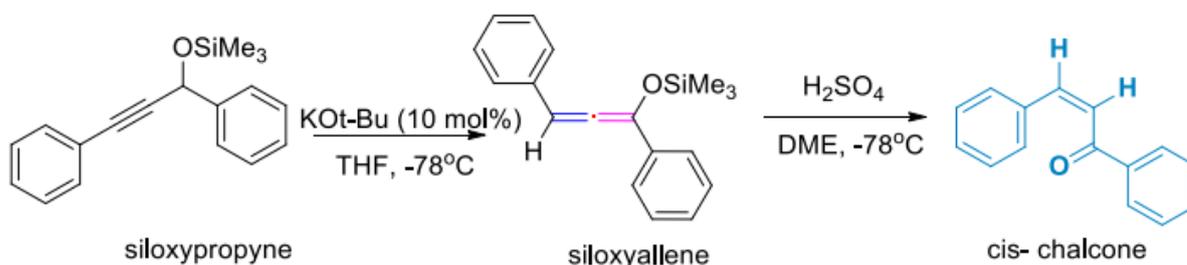


Schéma 19 : synthèse des Cis-Chalcones.

⁶⁴Rammohan, A., Reddy, J. S., Sravya, G., Rao, C. N., & Zyryanov, G. V. (2020). Chalcone synthesis, properties and medicinal applications : a review. *Environmental Chemistry Letters*, 1-26.

4.4. Application de la chimie verte dans la synthèse des chalcones

4.4.1. L'irradiation micro-ondes :

La technique d'irradiation par micro-ondes est aujourd'hui une technique bien connue dans la synthèse organique. Cette technique a plus d'avantages que les autres méthodes car elle réduit le temps de réaction, les sous-produits, l'évaporation des solvants et, surtout, elle permet d'améliorer les rendements.⁶⁵

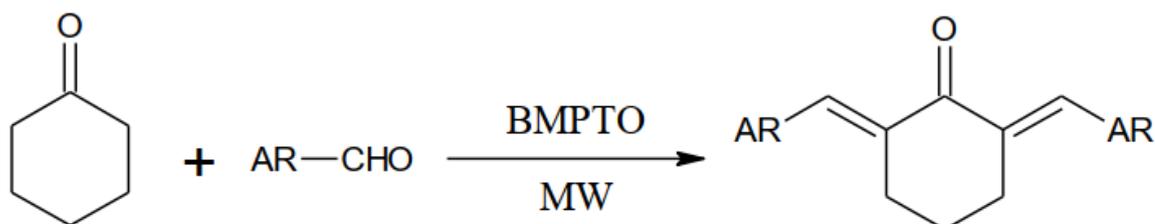


Schéma 20 : Application de l'irradiation micro-ondes dans la synthèse des chalcones⁶⁵.

Des méthodes de synthèses sur support solide (solvant-free) ont été adaptées, utilisant l'iode moléculaire imprégné sur de l'alumine neutre ($I_2 - Al_2O_3$), qui permis la préparation en 80 secondes de polyhydroxychalcones en faisant réagir de l'acétophénone et le benzaldéhyde tous deux hydroxylés sans protection préalable, ce qui est impossible à mener dans les réactions à catalyse alcaline.⁶⁶

Une nouvelle classe à base de carbazole a été adaptée utilisant du KOH en poudre dans des conditions de micro-ondes solvant-free, avec des rendements de produits améliorés.⁶⁷

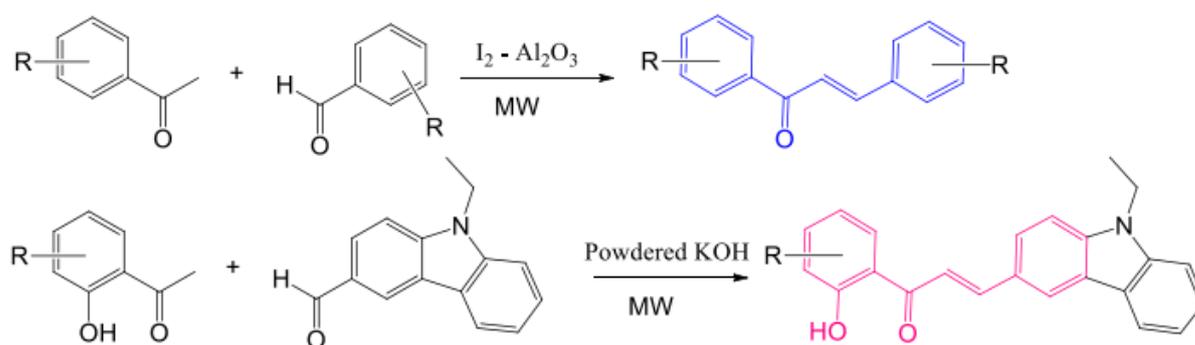


Schéma 21 : Préparation solvant-free sous micro-ondes des chalcones.^{66,67}

⁶⁵Gupta, P., & Mahajan, A. (2019). Sustainable approaches for steroidsynthesis. *Environmental Chemistry Letters*, 17(2), 879-895.

⁶⁶Kakati, D., & Sarma, J. C. (2011). Microwaveassisted solvent free synthesis of 1, 3-diphenylpropenones. *Chemistry central journal*, 5(1), 8.

⁶⁷Ashok, D., Ravi, S., Ganesh, A., Lakshmi, B. V., Adam, S., & Murthy, S. D. S. (2016). Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of carbazole-based chalcones, aurones and flavones. *Medicinal Chemistry Research*, 25(5), 909-922.

4.4.2. L'irradiation ultra-sons:

C'est une autre technique utilisée dans la chimie verte pour la synthèse des chalcones permettant d'accélérer la réaction de Claisen-Schmidt et d'améliorer leurs rendements. Des catalyseurs hétérogènes sont utilisés avec succès dans cette technique tels K_2CO_3 , Al_2O_3 , $Ba(OH)_2$, $KF-Al_2O_3$ et une zéolite amino-greffé⁶⁸. Des rendements dépassant 90% ont été marqués dans l'obtention des dinitrochalcones utilisant la K_2CO_3 , et dans de brefs délais (5 min).⁶⁹

Avec la même technique, des rendements exceptionnels (80-96%) ont été marqués, utilisant une synthèse solvant-free avec l'argile acide KSF¹¹. Autres chalcones sont préparées en utilisant du $KOH/EtOH$ (sans catalyseur, 52-97%) et du $KF/MeOH$ (avec la présence de Al_2O_3 , 83-98%) avec une procédure d'ultrasons dans des conditions de température modérée.⁷⁰

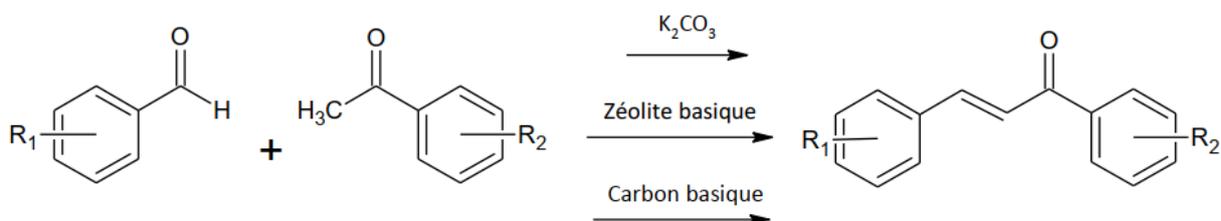


Schéma 22 : préparation des chalcones par la réaction de Claisen-Schmidt sous ultra-son⁷⁰.

⁶⁸Chtourou, M., Abdelhédi, R., Frikha, M. H., & Trabelsi, M. (2010). Solvent free synthesis of 1, 3-diaryl-2-propenones catalyzed by commercial acid-clays under ultrasound irradiation. *Ultrasonic Sonochemistry*, 17(1), 246-249.

⁶⁹Wang Wei, Wu Qunrong, Ding Liqin, Zhang Aiqing, Wang Duoyuan, Synthesis of dinitrochalcones by using ultrasonic irradiation in the presence of potassium carbonate, *Ultrasonic Sonochemistry*, (2005)

⁷⁰Calvino, V., Picallo, M., López-Peinado, A. J., Martín-Aranda, R. M., & Durán-Valle, C. J. (2006).

Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: A green route to chalcones. *Applied Surface Science*, 252(17), 6071-6074.

5. Réactivité des chalcones

5.1. Réactions d'oxydation :

Les chalcones subissent naturellement une réaction d'oxydation donnant des flavones correspondantes, c'est la bio-oxydation⁷¹.

En chimie, l'acide trichloro isocyanurique (TCICA)⁷² et le N-chloropyrazinamide (NCPZA)⁷³ peuvent agir comme agents oxydants sur les chalcones, provoquant une destruction de la molécule et leur transformation en acide benzoïque et phénylacétaldéhyde, produits de départ.

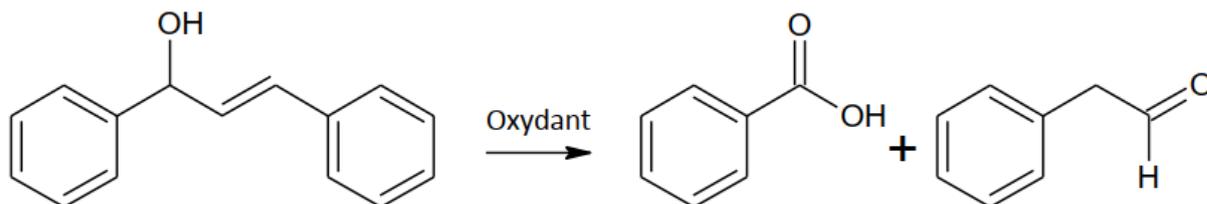


Schéma 23 : Oxydation des chalcones^{72,73}.

5.2. Réactions de réduction :

La réduction des chalcones est faite principalement sur le motif α, β -insaturées. La présence de ce motif donne, chimio-sélectivement, deux types de réduction, une (1,2) sur la fonction carbonyle et l'autre (1,4) sur l'insaturation. L'agent réducteur, les conditions opératoire (durée de la réaction) et le milieu réactionnel (solvant et catalyseur) jouent un rôle très important dans la sélectivité chimique du type de réduction.

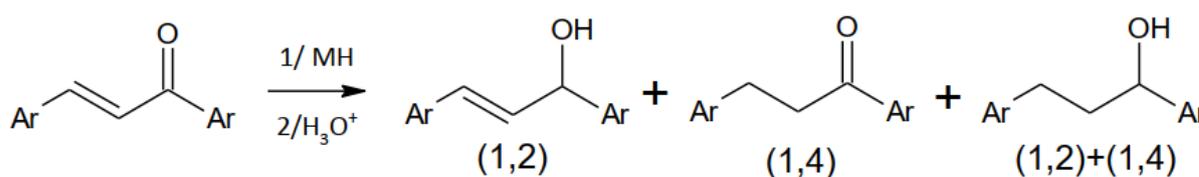


Schéma 24 : réduction des chalcones.

⁷¹ Benjamin Boucherle, Marine Peuchmaur, AHCÈNE Boumendjel, Romain Haudecoeur, Occurrences, biosynthesis and properties of aurones as high-end evolutionary products, *Phytochemistry*, Volume 142, 2017, Pages 92-111, ISSN 0031-9422, <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.06.017>.

⁷² Anilkumar J., Sondu S., Kinetics and mechanism of oxidation of chalcones by trichloroisocyanuric acid [TCICA] in HOAc-HClO₄ medium., *Indian.J.Chem*

⁷³ ParimalaVaijayanthi S., Mathiyalagan N., N-Chloropyrazinamide Oxidation of Chalcones: Kinetics And Mechanistic Studies, *Int.J. ChemTech Res.*, (2014)

5.3. Réactions d'addition (sur la double liaison) :

Plusieurs réactions d'addition peuvent se produire grâce à l'insaturation présente sur le motif α , β -insaturés : L'halogénéation (bromures à activité antitumorale), addition de dérivés acétoacétates⁷⁴, de carbamate⁷⁵, de l'eau oxygénée⁷⁶ et nitroalcane⁷⁷.

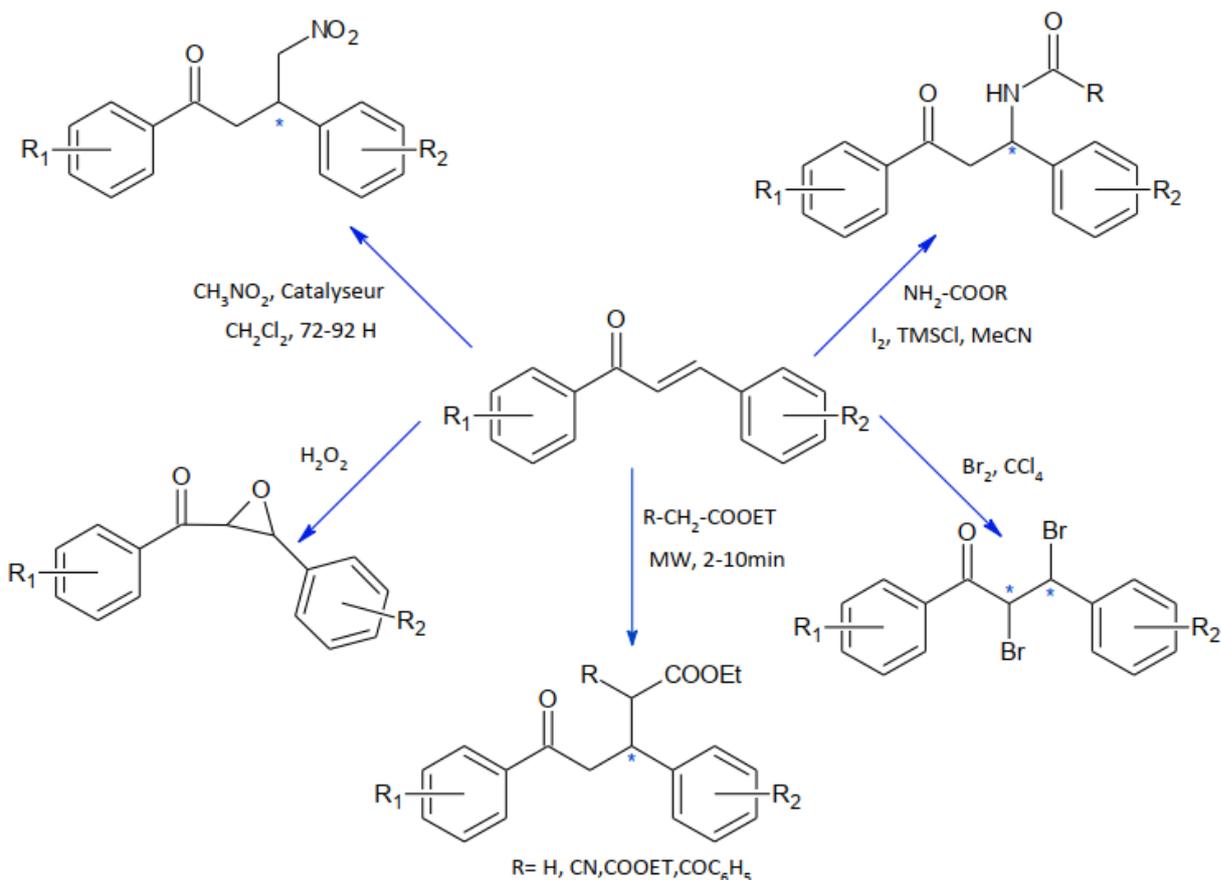


Schéma 25 : Réaction d'addition sur l'insaturation des chalcones.⁷⁴⁻⁷⁷

⁷⁴Hassan Elatta Mohamed S., Synthesis of Some N-Formyl Pyrazoline Derivatives, A Thesis Submitted For The Partial Fulfillment For The Requirements Of M.Sc. Chemistry Sudan University of Science and Technology (2014).

⁷⁵Deuri S., Kataki D. and Phukan P., Iodine catalysed Aza-Michael addition of carbamate to chalcones., *Indian.J.Chem.*, (2012) 51B: 1163-1167.

⁷⁶Al-Sabawi A.H., Synthesis of some new chalcone derivatives from application of phase transfer catalysis technique., *Tikrit Journal of Pure Science.*, (2008) 13(2): 122-128.

⁷⁷Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chemical reviews*, 117(12), 7762-7810.

5.4. Réactions d'addition/élimination (sur la fonction carbonyle)

Ses réactions d'addition/élimination sont liées à la fonction carbonyle qui réagit avec les amines en milieu aqueux donnant des étamines⁷⁸ et avec l'acide barbiturique en présence d'acide acétique glacial donnant des barbitons⁷⁹.

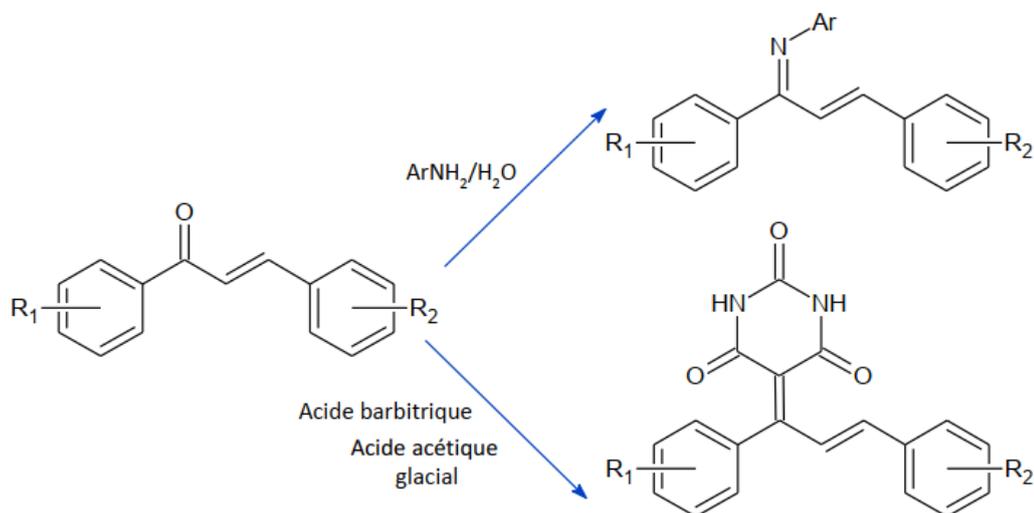


Schéma 26 : Réaction d'addition sur le carbonyle des chalcones^{78,79}.

5.5. Réaction d'addition/cyclisation :

La littérature a noté que les chalcones sont utilisées comme précurseurs dans la synthèse d'hétérocycles de structures diversifiées et diversement substituées (selon le réactif de condensation employé): hétérocycles à cinq, six et sept chaînons, azotés, oxygéné soufrés, porteurs d'un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents.⁸⁰

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

⁷⁸Lonkar S.M., Moke S.S., Vibhute A.Y and Vibhute Y.B., Green approach for the synthesis of some new α,β -unsaturated ketimines under water suspension., *Orbital.Elec.J.Chem.*, (2011) 3(4): 197-203.

⁷⁹Sangani H.G., Bhimani K.B., Khunt R.C and Parikh A.R., Synthesis and characterization of barbitones as antimicrobial agent ., *J.Serb.Chem.Soc.*, (2006) 71(6): 587-591.

⁸⁰Kedjadja, a. (2013). *Synthèse et caractérisation de dérivés nouveaux de chalcone, bischalcone, pyrazoline et bispyrazoline quinoléiques a objectif thérapeutique* (doctoral dissertation).

D'une autre part, pour les mêmes réactifs, plusieurs composés peuvent être obtenus en modifiant les conditions opératoires. Des additions de l'urée et thiourée ont été réalisées :

- Sur les chalcones à base du furfural et d'acétophénone substituée donnant des pyridines.⁸¹
- Sur des chalcones à base de benzaldéhyde substitué et d'acétophénone donnant des oxazines et des thiazines avec l'urée et la thiourée respectivement.⁸²

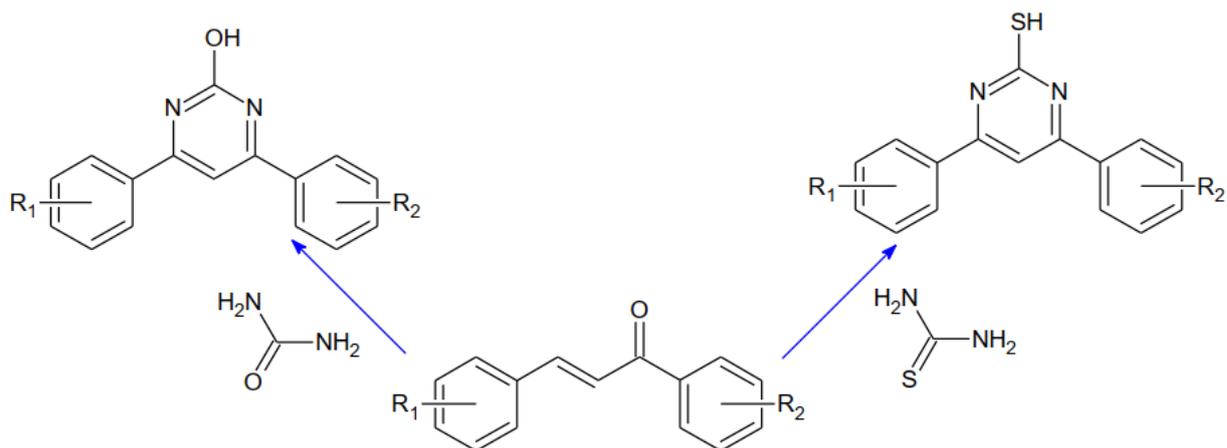


Schéma 27 : Addition de l'urée et de thiourée sur les chalcones selon Abbas et al.⁸¹

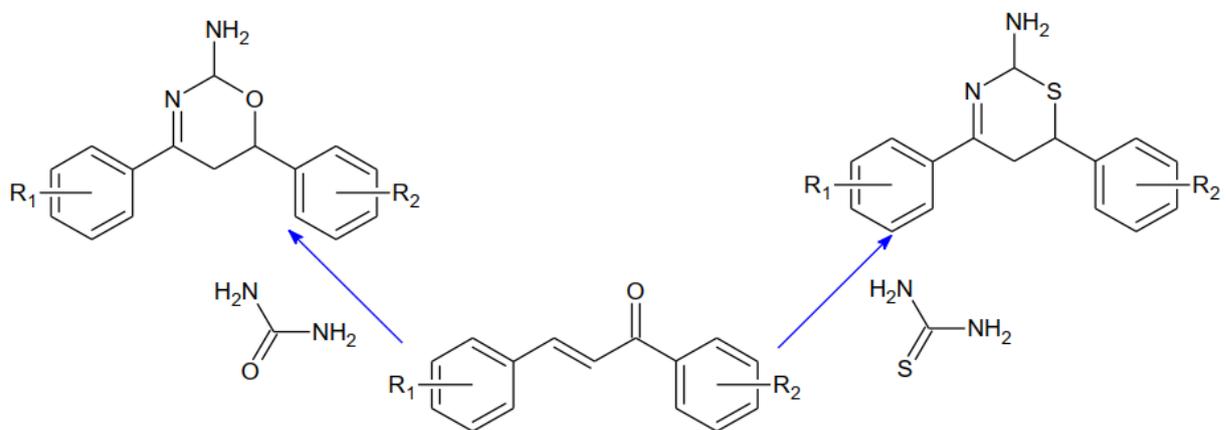


Schéma 28 : Addition de l'urée et de thiourée sur les chalcones selon Elarfi et al.⁸²

⁸¹Abbas A.F., Turki A.A., Hameed A.J., Synthesis, characterization and computational study of some heterocyclic compounds derived from 1-(biphenyl-4-yl)-3-(furan-2-yl)prop-2-en-1-one, *J. Mater. Environ. Sci.*, (2012)

⁸²Elarfi M.J. And Al-Difar H.A., Synthesis of some heterocyclic compounds derived from chalcones, *Sci. Revs.Chem. Commun.*, (2012)

Des héptacycles sont synthétisés tel le 1,5-benzothiazépines⁸³ et le 1,5-benzodiazépines⁸⁴ à partir du 1,2-diaminobenzène, avec des rendements qui dépassent 45%.

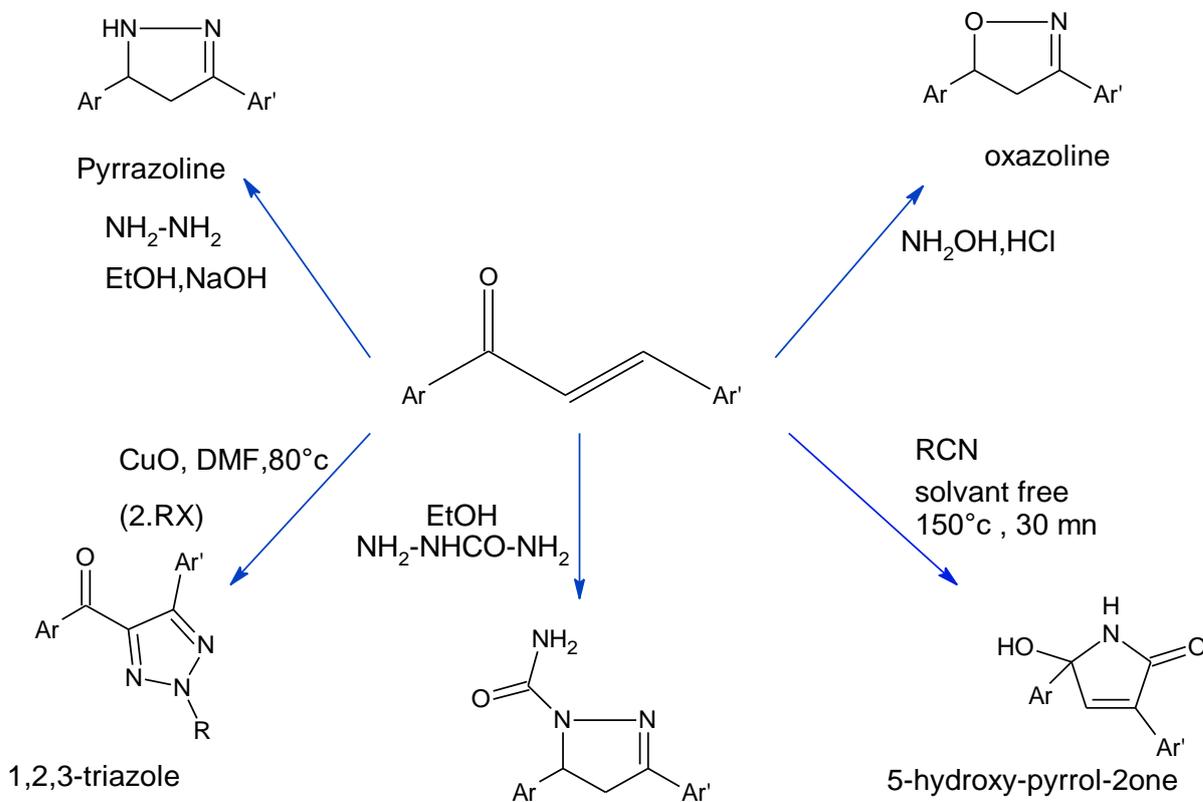


Schéma 29 : Réaction de cyclisation des chalcones à cinq chaînons.^{83,84}

⁸³Dao T.T.H., Linthorst H.G.M., Verpoorte R., Chalcone synthase and its functions in plant resistance, *Phytochem. Rev.*, (2011)

⁸⁴Vishal D. Joshi, Mahendra D. Kshirsagar, Sarita Singhal, Synthesis and biological evaluation of some novelisoxazoles and benzodiazepines, *J. Chem. Pharm. Res.*, (2012)

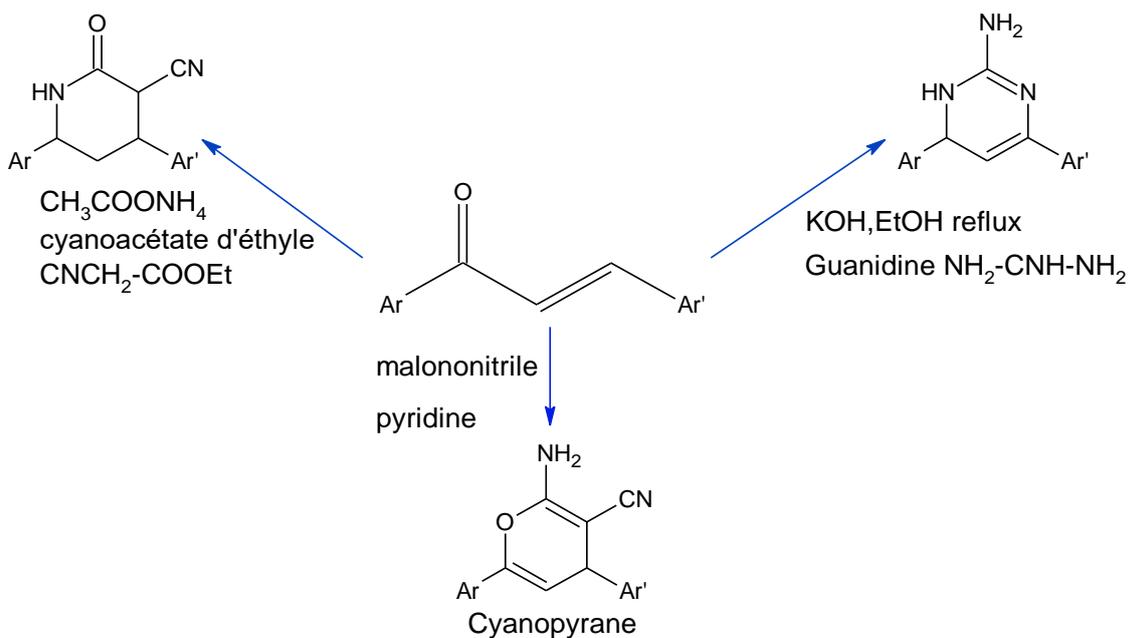


Schéma 30 : Réaction de cyclisation des chalcones à six chaînons.

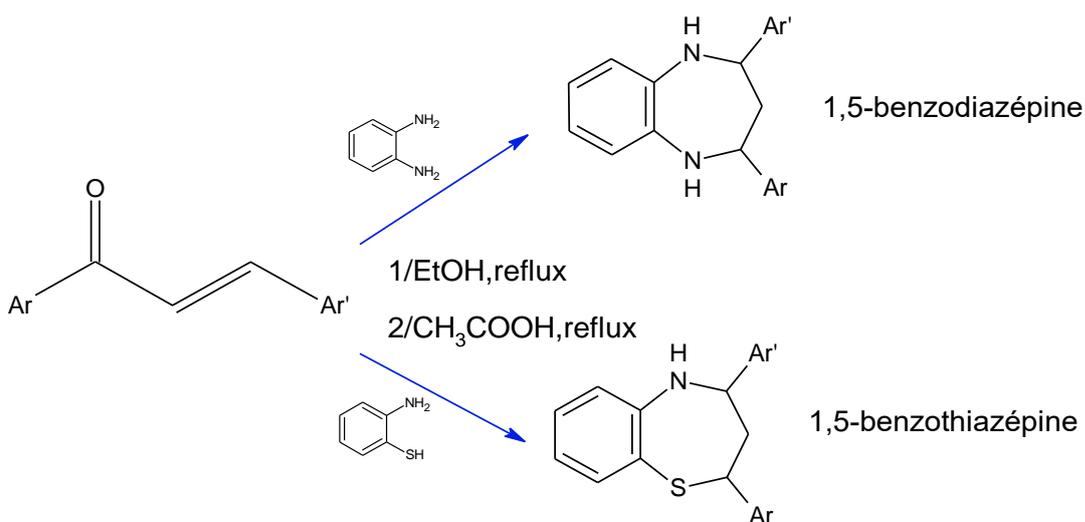


Schéma 31 : Réaction de cyclisation des chalcones à sept chaînons.⁸⁰

6. Activités biologiques :

Les Chalcones ont constitué un domaine de grand intérêt ces dernières années. De nombreux documents de recherche ont été publiés dans lesquels les chalcones continuent de montrer des signes prometteurs. Les chercheurs ont découvert une série d'effets biologiques et pharmacologiques. Les chalcones et ses dérivés ont montré des propriétés antimicrobiennes, antifongiques, antipaludiques, antivirales, anti-inflammatoires, antioxydantes, antitumorales.

6.1. Activités antibactériennes:

Plusieurs études sont faites sur le pouvoir antibactérien des chalcones^{85,86,87}.

On attribue l'activité antimicrobienne des chalcones à la fonction carbonyle α , β insaturée en réagissant avec les nucléophiles cellulaires^{88,89}.

Božić et Al⁹⁰ ont synthétisé trois chalcones qui présentent un effet anti-SARM significatif et une synergie avec des antibiotiques non β -lactamines. Le composé le plus efficace était la 1,3-Bis-(2-hydroxy-phényl)-propénone. Ces résultats fournissent des informations utiles pour la recherche future sur l'application possible des chalcones en combinaison avec la thérapie anti-MRSA conventionnelle comme nouveaux agents antimicrobiens prometteurs.

⁸⁵ ; Muhammad Imran Abdullah a,†, AsifMahmood b, MurtazaMadni c, Sara Masood d, Muhammad Kashif a Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorganic Chemistry*, 2014, 54, 31-37. [.10.1016/j.bioorg.2014.03.006](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2014.03.006)

⁸⁶Louise DomeneghiniChiaradia, PriscilaGrazielaAlves Martins, Marlon Norberto SechiniCordeiro, Rafael VictorioCarvalho Guido, Gabriela Ecco, Adriano DefiniAndricopulo, Rosendo Augusto Yunes, Javier Vernal, Ricardo José Nunes, and HernánTerenzi. *Journal of Medicinal Chemistry***2012**55 (1), 390-402. DOI: 10.1021/jm2012062

⁸⁷Mascarello A., Chiaradia L.D., Vernal J., Villarino A., Guido R.V.C., Perizzolo P., Poirier V., Wonge D., Martins P.G.A., Nunes R.J., Yunes R.A., Andricopulo A.D., Av-Gay Y., Terenzi H., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, 18 (11), 3783-3789. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.04.051>

⁸⁸Nandedkar N., Jagdale D., Arote Y., Patel M., Kadam V., Recent developments in synthesis and application of multifaceted chalcone compounds. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, (2013) 3(9).

⁸⁹Rammohan, A., Reddy, J.S., Sravya, G. *et al.* Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Environ Chem Lett***18**, 433–458 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10311-019-00959-w>

⁹⁰Božić D., Milenković M., Ivković B., Ćirković I., Antibacterial activity of three newly-synthesized chalcones& synergism with antibiotics against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Indian J Med Res*, (2014) 140: 130-137.

Tableau IV : Exemple de chalcones à activité antibactérienne.

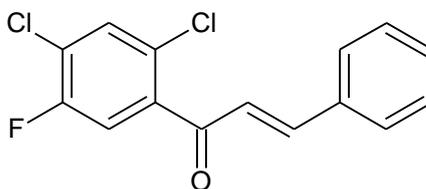
Etudes	Molécules	Germes	Conclusion
M.I.Abdullah et Al ⁹¹	<p>Ar :</p> <p>Y₁= H , Br Y₂= H , O-CH₃ Y₃= O-CH₃ , Cl</p> <p>X= H , Br</p> <p>Y₁= H , CH₃ , Br , Cl Y₂= H , CH₃ Y₃= H , Br</p>	<ul style="list-style-type: none"> *Bacillus subtilis *Staphylococcus aureus *Streptococcus pyogenes *Escherichia coli *Klebsiella aerogenes *Salmonella typhimurium 	<p>En général, l'activité antibactérienne est augmentée par la substitution des cycles aromatiques par des groupes attracteurs d'électrons et est réduite par l'incorporation de groupes méthyle donneurs d'électrons.</p>
Shen F et Al ⁹²	licochalcone	Staphylococcus aureus	Licochalcone a été signalée comme ayant une activité antibactérienne et a montré une bonne activité contre 21 souches de S. aureus biofilm et les cellules planctoniques testées
Zheng C.J. et Al ⁹³	Analogues hétérocycliques des chalcones : Pyrimidine, Quinoline, Furane substitué, Thiophène substitué	<ul style="list-style-type: none"> *Pseudomonas aeruginosa, *Escherichia coli, *Staphylococcus aureus, *staphylococcus methicillin 	<p>-Meilleure activité de la pyrimidine rapport aux autres analogues.</p> <p>-Analogues à furane sont plus actifs que ceux à thiophène et à quinoline.</p>

⁹¹Abdullah MI, Mahmood A, Madni M, Masood S, Kashif M. Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorg Chem.* 2014;54:31-37. doi:10.1016/j.bioorg.2014.03.006

⁹²Shen F, Tang X, Wang Y, et al. Phenotype and expression profile analysis of Staphylococcus aureus biofilms and planktonic cells in response to licochalcone A. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(1):359-373. doi:10.1007/s00253-014-6076-x

⁹³Zheng CJ., Jiang SM., Chen ZH., Ye BJ., Piao HR., Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic chalcone derivatives bearing thiofuran, furan and quinoline moieties. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, (2011) **344**: 689-695.

Karthikeyan et al⁹⁴ ont signalé que le composé 3-aryl-1-(2,4-dichloro-5-fluorophényl)-2-propène-1-one présentait une activité antimicrobienne, étant conclu que les halogènes possèdent des propriétés lipophiles favorables nécessaires à l'activité antimicrobienne.



3-aryl-1-(2,4-dichloro-5-fluorophényl)-2-propène-1-one

Schéma 32: Chalcone halogéné à activité antibactérienne⁹⁴.

Les études chimiques et microbiologiques s'intéressant à ce pouvoir chez les chalcones ont fournis assez de données permettant aux études computationnelles de modélisation moléculaire de prendre le relais, donnant l'exemple des modélisations de type QSAR visant à établir une relation structure-activité pour cette classe⁹⁵.

L'activité antituberculeuse fait objet de plusieurs études et elle donne de très bons résultats^{96,97}. Yar et Al⁹⁸ montrent clairement que la présence de chalcones substituées par des diméthylamino phényles entraîne une amélioration remarquable de l'activité antituberculeuse.

6.2. Activité antifongique

De nombreuses études montrent une activité antifongique pour les chalcones. Elles ont été beaucoup plus actives sur le germe *Candida albicans* avec une structure plus ou moins simple tout en gardant les deux cycles benzène.

⁹⁴M.S. Karthikeyan, B.S. Holla, N.S. Kumari, Eur. J. Med. Chem. 42(1), 30–36 (2007).

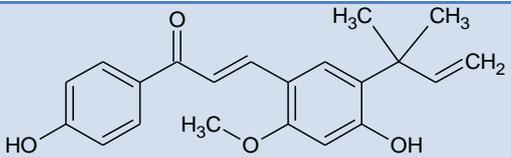
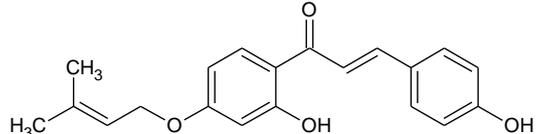
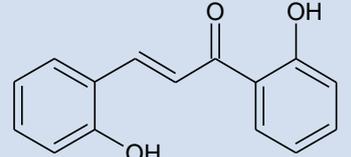
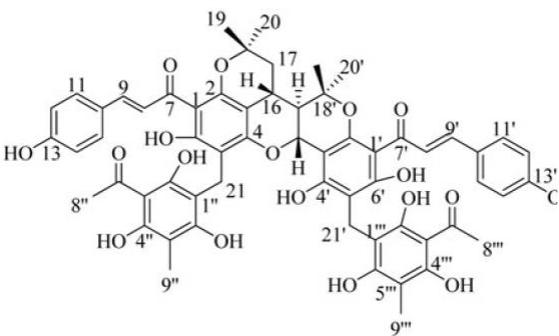
⁹⁵ Gomes, Marcelo N et al. "QSAR-driven design, synthesis and discovery of potent chalcone derivatives with antitubercular activity." *European journal of medicinal chemistry* vol. 137 (2017): 126–138. doi:10.1016/j.ejmech.2017.05.026

⁹⁶Castaño LF, Cuartas V, Bernal A, et al. New chalcone-sulfonamide hybrids exhibiting anticancer and antituberculosis activity. *Eur J Med Chem.* 2019;176:50-60. doi:10.1016/j.ejmech.2019.05.013

⁹⁷ Gomes MN, Braga RC, Grzelak EM, et al. QSAR-driven design, synthesis and discovery of potent chalcone derivatives with antitubercular activity. *Eur J Med Chem.* 2017;137:126-138. doi:10.1016/j.ejmech.2017.05.026

⁹⁸Yar M.S., Siddiqui A.A., Ali M.A., Synthesis and antimycobacterial activity of novel heterocycles. *J. Serb. Chem. Soc.*, (2007) 72(1): 5-11

Tableau V : Activité antifongique de quelques chalcones.

Molécule	Structure	Germes	Références
Lichochalcone-A		Trichophyton rubrum Candida albicans	99 100
4-hydroxycordoin		Candida albicans	101
2,4-dihydroxychalcone		Candida albicans	102
Kamalachalcone E		Aspergillus fumigatus Cryptococcus neoformans	103

⁹⁹Cantelli, B.A.M.; Bitencourt, T.A.; Komoto, T.T.; Belebony, R.O.; Marins, M.; Fachin, A.L. Calcium acid andlichochalcone A interfere with the glyoxylate cycle of Trichophytonrubrum. Biomed.Pharmacother.**2017**, 96, 1389–1394.

¹⁰⁰Seleem, D.; Benso, B.; Noguti, J.; Pardi, V.; Murata, R.M.In vitro and in vivo Antifungal Activity ofLichochalcone-A against Candida albicans Biofilms.PLoS ONE **2016**, 11, e0157188.

¹⁰¹Messier, C.; Epifano, F.; Genovese, S.; Grenier, D. Inhibition of Candida albicans biofilm formation andyeast-hyphal transition by 4-hydroxycordoin. Phytomedicine**2011**, 18, 380–383.

¹⁰²Gabriela, N.; Rosa, A.M.; Catiana, Z.I.; Soledad, C.; Mabel, O.R.; Esteban, S.J.; Veronica, B.; Daniel, W.;Ines, I.M. The Effect of Zuccagniapunctata, an Argentine Medicinal Plant, on Virulence Factors from Candida Species.Nat. Prod. Comm. **2014**, 9, 1934578X1400900.

¹⁰³Kulkarni, R.R.; Tupe, S.G.; Gamble, S.P.; Chandgude, M.G.; Sarkar, D.; Deshpande, M.V.; Joshi, S.P. Antifungaldimerichalcone derivative kamalachalcone E fromMallotusphilippinensis. Nat. Prod. Res. **2013**, 28, 245–250.

6.3. Activité antiparasitaire :

José Tomás Díaz-Carrillo et Al¹⁰⁴ ont trouvé trois chalcones à forte activité contre *Hymenolepis nana*. Dont l'activité est meilleure comparer au médicament témoin Praziquantel évalué à la même dose. Au moins une substitution par un groupement hydroxyle sur le cycle B des chalcones était essentielle pour l'activité anti-*H.nana*, ils ont notés aussi que la substitution en méta était associée aux activités les plus élevées .

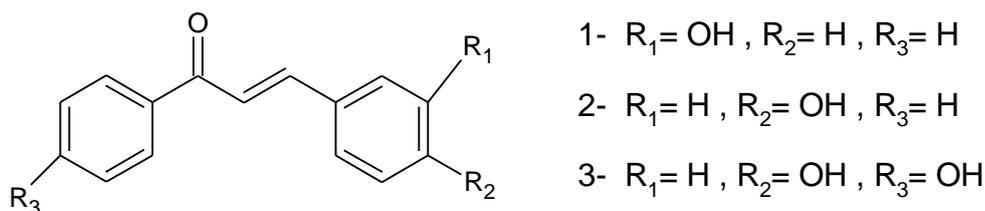


Schéma 33: Structures des trois chalcones actives sur *Hymenolepis nana*.¹⁰⁴

E. Mendes et al¹⁰⁵ ont travaillé sur une série sept chalcone-thiosemicarbazones (3a-3g) contre *Leishmania amazonensis*, les résultats ont révélé que les sept molécules testées sont actives, le composé (3e) révèle le plus d'intérêt.

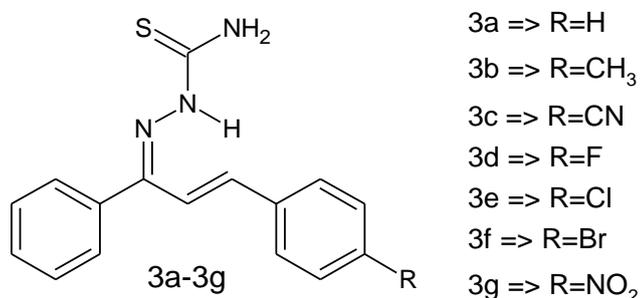


Schéma 34 : Structures des chalcones thiosemicarbazones actives sur *L.amazonensis*¹⁰⁵

¹⁰⁴J. Tomás Díaz-Carrillo ,S. Páz Díaz-Camacho ,F. Delgado-Vargas ,I. A. Rivero ,G. López-Angulo ,J. Ignacio Sarmiento-Sánchez ,J. Montes-Avila , Synthesis of leading chalcones with high antiparasitic, against *Hymenolepis nana*, and antioxidant activities . Braz. J. Pharm. Sci. vol.54 no.3 São Paulo 2018 Epub Nov 29, 2018 .
https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502018000300610

¹⁰⁵Mendes EP, Goulart CM, Chaves OA, et al. Evaluation of Novel Chalcone-Thiosemicarbazones Derivatives as Potential Anti-*Leishmaniaamazonensis* Agents and Its HSA Binding Studies.*Biomolecules*. 2019;9(11):643. Published 2019 Oct 23. doi:10.3390/biom9110643

Les chalcones sont active aussi sur le genre *Plasmodium sp.* Plusieurs études évaluent l'activité anti malarique.

De façons général, les chalcones naturelles prouvent son efficacité, après il y a eu des études sur des composés synthétisés en effectuant plusieurs modifications :

- Substitution sur le cycle benzène (OH)
- Substitution de cycle benzène en entier par un hétérocycle
- Augmentation de la taille de la molécule en passant en chalcone stéroïdienne

Tableau VI : Etudes évaluant l'activité anti-malarique des chalcones

Etudes	Molécules	Résultats
Ichi et al ¹⁰⁶	Chalcones naturelles	Découverte de la licochalconeA et la cajachalcone.
Lim et al ¹⁰⁷	La dihydrochalcone, analogue de cette dernière	La substitution en para par un groupement attracteur d'électrons => augment l'activité
Guantai et al ¹⁰⁸	analoguesquinoléniques et pipéraziniques	Les analogues pipéraziniques sont plus solubles que les analogues quinoléniques
Sisodiaet. al. ¹⁰⁹	Analogues stéroïdiens des chalcones	Les chalcones à base de l'acide gallique sont les plus actives. Les dérivés tri- méthoxylés sont plus actifs que les di-méthoxylés.

¹⁰⁶Mi-Ichi F, Miyadera H, Kobayashi T, et al. Parasite mitochondria as a target of chemotherapy: inhibitory effect of licochalcone A on the Plasmodium falciparum respiratory chain. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1056:46-54. doi:10.1196/annals.1352.037

¹⁰⁷Soon, S. L., Kim, H. S., & Lee, D. U. (2007). In vitro antimalarial activity of flavonoids and chalcones. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 28(12), 2495-2497. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2007.28.12.2495>

¹⁰⁸Guantai E.M., Ncokazi K., Egan T.J., Gut J., Rosenthal P.J., Bhampidipati R., Kopinathan A., Smith P.J., Chibate K., Enone- and chalcone- chloroquinoline hybrid analogs: In silico- guided design, synthesis, antiplasmodial activity, in vitro metabolism, and mechanistic studies. *J. Med. Chem.*, (2011) **54**(10): 3637-3649.

¹⁰⁹Sisoda BS., Negi AS., Darokar MP., Dwivedi UN., Khanuja SP., Antiplasmodial activity of steroidal chalcones: evaluation of their effect on hemozoin synthesis and the new permeation pathway of *Plasmodium falciparum* infected erythrocyte membrane. *Chem. Bio. Drug.Des.*, (2012) **79**: 610-615.

Yadav et al ¹¹⁰	Chalcones di-méthoxylées substituées en para par des hétérocycles azotés	<p>Le dérivé de la chalcone 1-(4-Benzimidazol-1-yl-phényl)-3-(2,4-diméthoxy-phenyl)-propen-1-one et le plus actif</p> <p>la présence de deux groupes méthoxy en position 2 et 4 a été constatée pour être optimale pour l'activité antipaludique, suivie de 3, 4 diméthoxy et 2, 5 diméthoxy avec une activité modérée. En outre, le 3, 4, 5-triméthoxy</p> <p>amontre une activité plus faible</p>
Diminguez et al ¹¹¹	Chlorovinyl-sulfones analogues de chalcones	Les dérivés 3', 4'-Méthylendioxy et les 2'-chloroquinolinyll donnent les meilleurs résultats
Thillainayagam et al. ¹¹²	<p>chalcones substituées d'un hétérocycle azoté :</p> <p>*Exploration de la liaison chalcone-récepteur FP-2.</p>	

¹¹⁰Yadav N., Dixit S.K., Bhattacharya A., Mishra L.C., Sharma M., Awasthi S.K., Bhasin V.K., Antimalarial activity of newly synthesized chalcone derivative in vitro. *Chem. Biol. Drug Des.*, (2012) **80**: 340-347.

¹¹¹ Dominguez J.N., Leon C., Rodriguez J., Dominguez N.G., Gut J., Rosenthal P.J., Synthesis of chlorovinylsulfones as structural analogs of chalcones and their antiplasmodial activities. *Eur. J. Med. Chem.*, (2009) **44**: 1457-1462.

¹¹²Thillainayagam M., Anbarasu A., Ramaiah S., Comparative molecular field analysis and molecular docking studies on novel arylchalcone derivatives against an important drug target cysteine protease in *Plasmodium falciparum*. *Journal of Theoretical Biology*, (2016) **403**: 110-128.

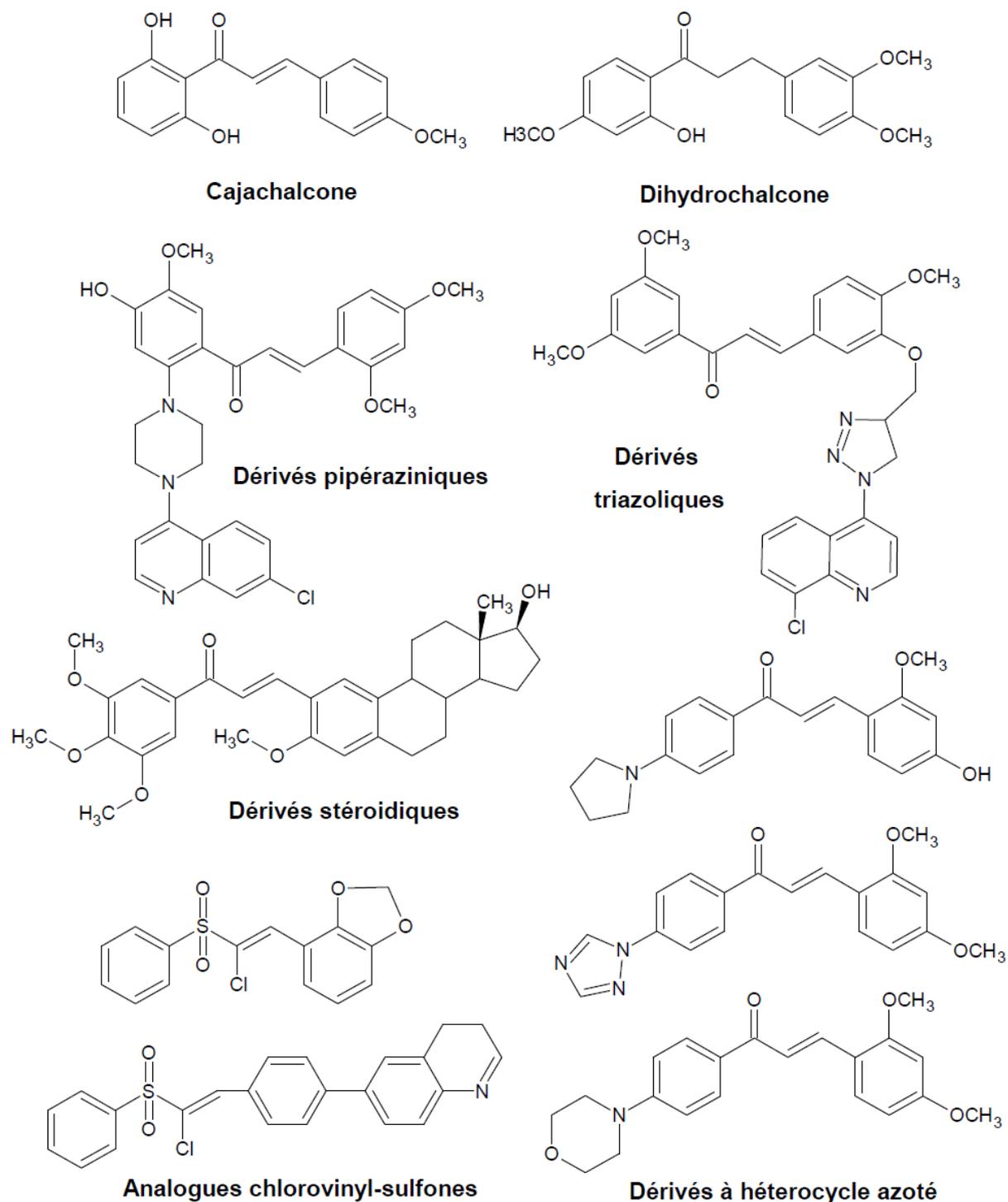


Schéma 35: Chalcones à activité antimalarique¹⁰⁶⁻¹¹²

Etant prometteuses, les chalcones anti malariques ont fait l'objet d'études computationnelles visant à comprendre les relations structure-activité et créer de nouvelles molécules¹¹³⁻¹¹⁴.

¹¹³MahalakshmiThillainayagam, AnandAnbarasu, SudhaRamaiah, Comparative molecular field analysis and molecular docking studies on novel arylchalcone derivatives against an important drug target cysteine protease in *Plasmodium falciparum*, *Journal of Theoretical Biology*, (2016) **403**: 110–128

6.4. Activité antitumorale

Ces dernières années, les chalcones et leurs dérivés sont devenus un domaine de recherche privilégié des scientifiques du monde entier en raison des preuves de plus en plus nombreuses de leur pouvoir antitumoral.

Des dérivés fluorés de chalcones, ont montré des activités cytotoxiques importantes contre la cellule 4T1 du cancer du sein, avec un indice de sélectivité plus élevé et une inhibition plus faible de la cellule fibroblastique NIH-3T3, par rapport au cisplatine, médicament commercialisé et principalement utilisé dans la chimiothérapie du cancer du sein¹¹⁵.

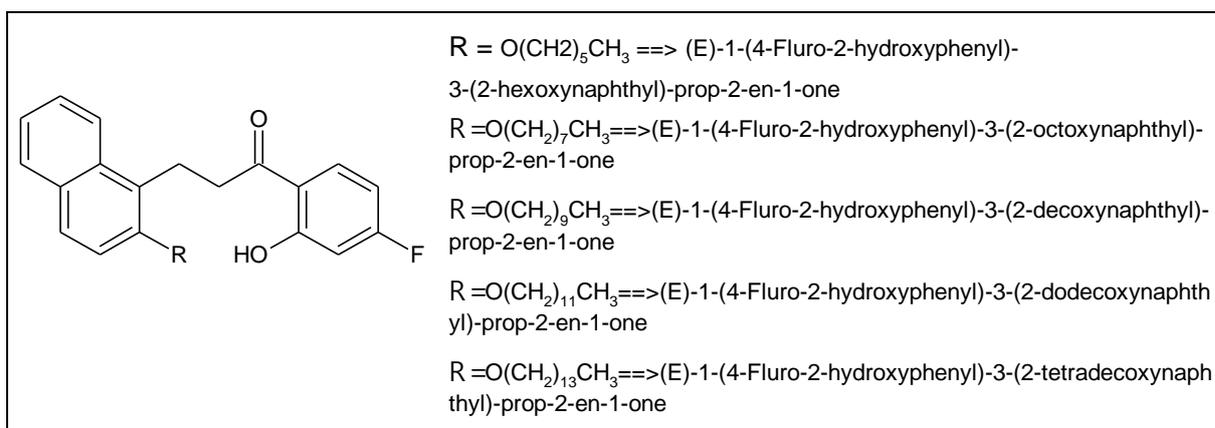


Schéma 36 : Les dérivés fluorés de chalcones à activité anticancéreuse¹¹⁵

Une série des chalcones liées à des 1,2,3-triazoles ont été testées sur un panel de quatre lignées cellulaires cancéreuses humaines (MCF-7, MIA-Pa-Ca-2, A549, HepG2) pour vérifier leur potentiel anticancéreux. Le composé 4a s'est avéré le plus actif contre toutes les lignées cellulaires cancéreuses testées. L'analyse du cycle cellulaire a révélé que ce composé induit l'apoptose et l'arrêt de G2/S dans les cellules MIA-Pa-Ca-2. ce composé déclenche une perte de potentiel mitochondrial dans les cellules MIA-Pa-Ca-2 du cancer du pancréas.

En outre, ce composé déclenche également le clivage de la caspase-3 et de la PARP-1, qui augmente de manière proportionnelle à la dose¹¹⁶.

¹¹⁴Jyoti, Gaur R, Kumar Y, et al. Synthesis, molecular modelling studies of indolylchalcone derivatives and their antimalarial activity evaluation [published online ahead of print, 2019 Dec 4]. *Nat Prod Res.* 2019;1-8. doi:10.1080/14786419.2019.1696788.

¹¹⁵Lim YH, Oo CW, Koh RY, et al. Synthesis, characterization, and anti-cancer activity of new chalcone derivatives containing naphthalene and fluorine moieties [published online ahead of print, 2020 Jul 28]. *Drug Dev Res.* 2020;10.1002/ddr.21715. doi:10.1002/ddr.21715

¹¹⁶Yadav P, Lal K, Kumar A, Guru SK, Jaglan S, Bhushan S. Green synthesis and anticancer potential of chalcone linked-1,2,3-triazoles. *Eur J Med Chem.* 2017;126:944-953. doi:10.1016/j.ejmech.2016.11.030

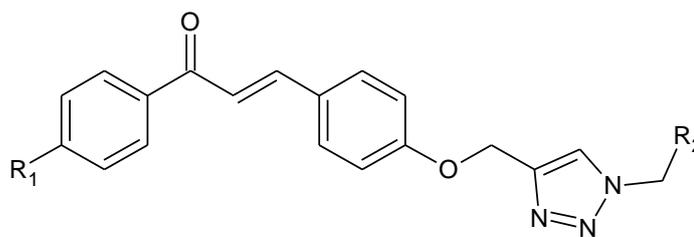


Schéma 37: Structure générale de chalcones liées à des 1,2,3-triazoles.¹¹⁶

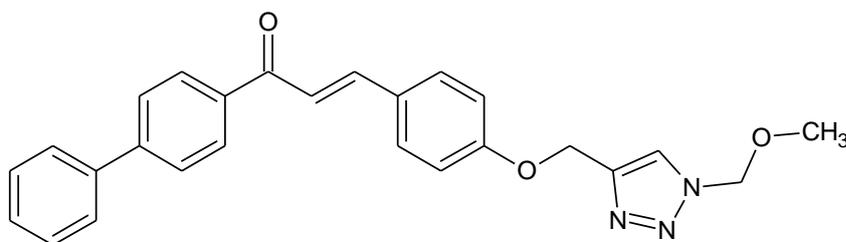
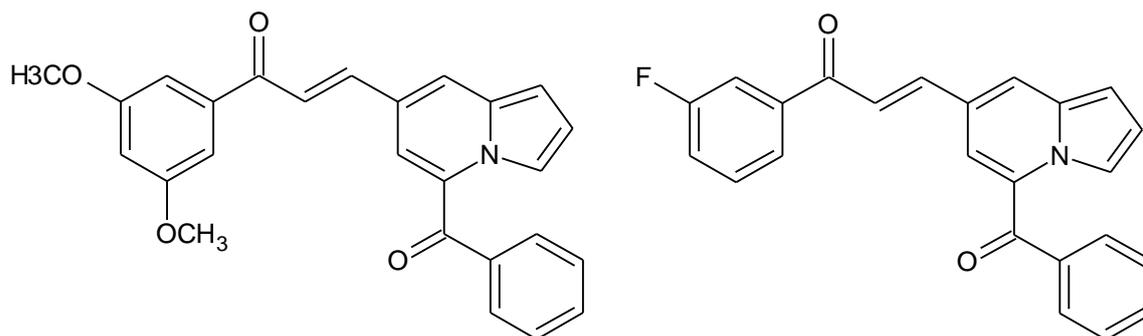


Schéma 38 : 3-(4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)phenyl)-1-(4-méthoxyphényl)prop-2-en-1-one.¹¹⁶

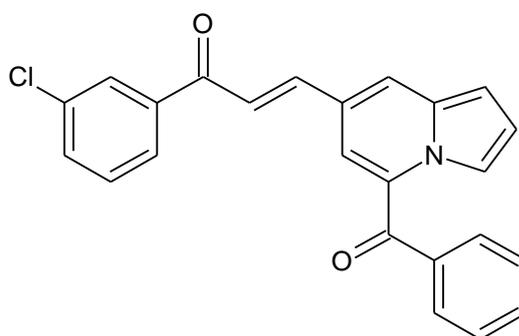
Sujin Park et Al¹¹⁷ dans une étude sur composés hybrides indolizines-chalcones, L'évaluation biologique a révélé que les hybrides de l'indolizine-chalcone avec le groupe 3,5-diméthoxyphényle (4h) ou l'halogène en position méta (4j et 4l) pourrait avoir le potentiel d'induire l'apoptose caspase-dépendante des cellules de lymphome humain, suggérant que l'hybride indolizine-chalcone en soi pourrait être un bon pharmacophore pour la conception de nouvelles thérapies anticancéreuses.

¹¹⁷Park S, Kim EH, Kim J, Kim SH, Kim I. Biological evaluation of indolizine-chalcone hybrids as new anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2018;144:435-443. doi:10.1016/j.ejmech.2017.12.056



4h:(E)-1-(5-Benzoyl-6-methylindolizin-7-yl)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one

4j:(E)-1-(5-Benzoyl-6-methylindolizin-7-yl)-3-(3-fluorophenyl)prop-2-en-1-one



4l:(E)-1-(5-Benzoyl-6-methylindolizin-7-yl)-3-(3-chlorophenyl)prop-2-en-1-one

Schéma 39: Structures des composés hybrides indolizine-chalcone à activité anticancéreuse.¹¹⁷

6.5. *Activité anti-inflammatoire*

Haroune et Al¹¹⁸ dans une étude, se concentrent sur les effets anti-inflammatoires des chalcones, causés par leur action inhibitrice principalement contre les activités et les expressions de quatre médiateurs inflammatoires clés, à savoir la cyclo-oxygénase, prostaglandine E2, NO synthase inductible, et facteur nucléaire κ B, ils ont mentionné que la fonction carbonyle α , β insaturée des chalcones est la clé de l'action anti-inflammatoire.

¹¹⁸Haroonur Rashid, Yiming Xu, Nasir Ahmad, Yaseen Muhammad, Lisheng Wang, Promising anti-inflammatory effects of chalcones via inhibition of cyclooxygenase, prostaglandin E2, inducible NO synthase and nuclear factor κ B activities, *Bioorganic Chemistry*, Volume 87, 2019, Pages 335-365, ISSN 0045-2068, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.033>.

La substitution des chalcones joue un rôle primordial sur l'activité par exemple :

- Une analyse SAR détaillée a indiqué que les chalcones contenant un groupement -OCH₃ sont des inhibiteurs de COX-2 plus puissants¹¹⁹.
- La substitution par des hétérocycles (laphénylsulfonylurée, de la méthylsulfone et de la pipéridine) dans le cycle A des chalcones provoque l'inhibition du COX.
- Introduction des groupes polaires dans la structure des chalcones renforce le potentiel inhibiteur des dérivés contre la production de NO¹²⁰. Il faut noter que l'introduction du groupe méthoxy sur C-2' peut augmenter la capacité d'inhibition des chalcones synthétisées contre la production de NO¹²¹ les chalcones prénylées sont également de puissants inhibiteurs de la production de NO¹²².
- L'introduction de l'hydroxyle dans les chalcones conduit à une inhibition de la voie NF- κ B induite par TNF α ¹²³.

6.6. Activité anti-VIH

Des chalcones O-benzyle substituées ont été identifiées comme agents anti-VIH prometteurs pour des recherches futures, notamment deux chalcones A et B présentent le meilleur indice de sélectivité.¹²⁴

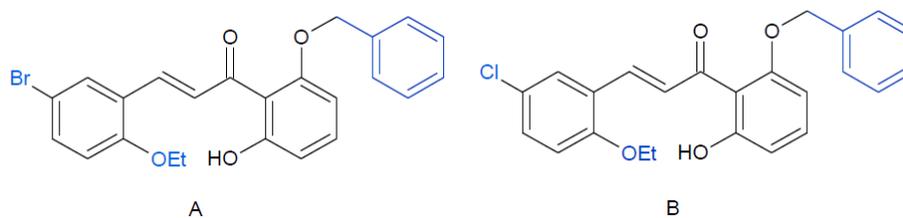


Schéma 40 : Chalcones à activité anti-VIH¹²⁴

¹¹⁹S.N.A. Bukhari, W. Ahmad, A.M. Butt, N. Ahmad, M.W.B. Amjad, M.A. Hussain, V.H. Shah, A.R. Trivedi, Synthesis and evaluation of chalcone analogues and pyrimidines as cyclooxygenase (COX) inhibitors, *African J. Pharm. Pharmacol.* 6(14) (2012) 1064–1068.

¹²⁰D.K. Mahapatra, S.K. Bharti, V. Asati, Chalcone derivatives: anti-inflammatory potential and molecular targets perspectives, *Curr. Top. Med. Chem.* 17 (28)(2017) 3146–3169.

¹²¹X.Y. Jin, S.H. Lee, P.H. Park, J. Hur, S.A. Kim, H.S. Kim, D.H. Sohn, 2'-Methoxy-4'6'-Bis (Methoxymethoxy) chalcone inhibits nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 106 (6) (2010) 454–460.

¹²²D.H. Kim, H. Li, Y.E. Han, J.H. Jeong, H.J. Lee, J.-H. Ryu, Modulation of inducible nitric oxide synthase expression in LPS-stimulated BV-2 Microglia by prenylated chalcones from *Cullen Corylifolium* (L.) Medik. through inhibition of I- κ B α degradation, *Molecules* 23 (1) (2018) 109, <https://doi.org/10.3390/molecules23010109>.

¹²³B. Orlikova, D. Tasdemir, F. Golais, M. Dicato, M. Diederich, The aromatic ketone 4'-hydroxy chalcone inhibits TNF α -induced NF- κ B activation via proteasome inhibition, *Biochem. Pharmacol.* 82 (6) (2011) 620–631.

¹²⁴Cole AL, Hossain S, Cole AM, Phanstiel O 4th. Synthesis and bioevaluation of substituted chalcones, coumaranones and other flavonoids as anti-HIV agents. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(12):2768-2776. doi:10.1016/j.bmc.2016.04.045

**PARTIE PRATIQUE : SYNTHÈSE ET
IDENTIFICATION DES CHALCONES ET
ANALOGUES HÉTÉROCYCLIQUES.**

REACTIFS, MATERIELS ET METHODES

Cette partie a pour objectif la synthèse de 2 chalcones par deux procédés (le premier à l'aide d'un agitateur magnétique et le deuxième par agitation sous ondes ultrasonores), sur lesquelles des condensations avec l'urée et la thiourée sont faites donnant 4 composés de condensation.

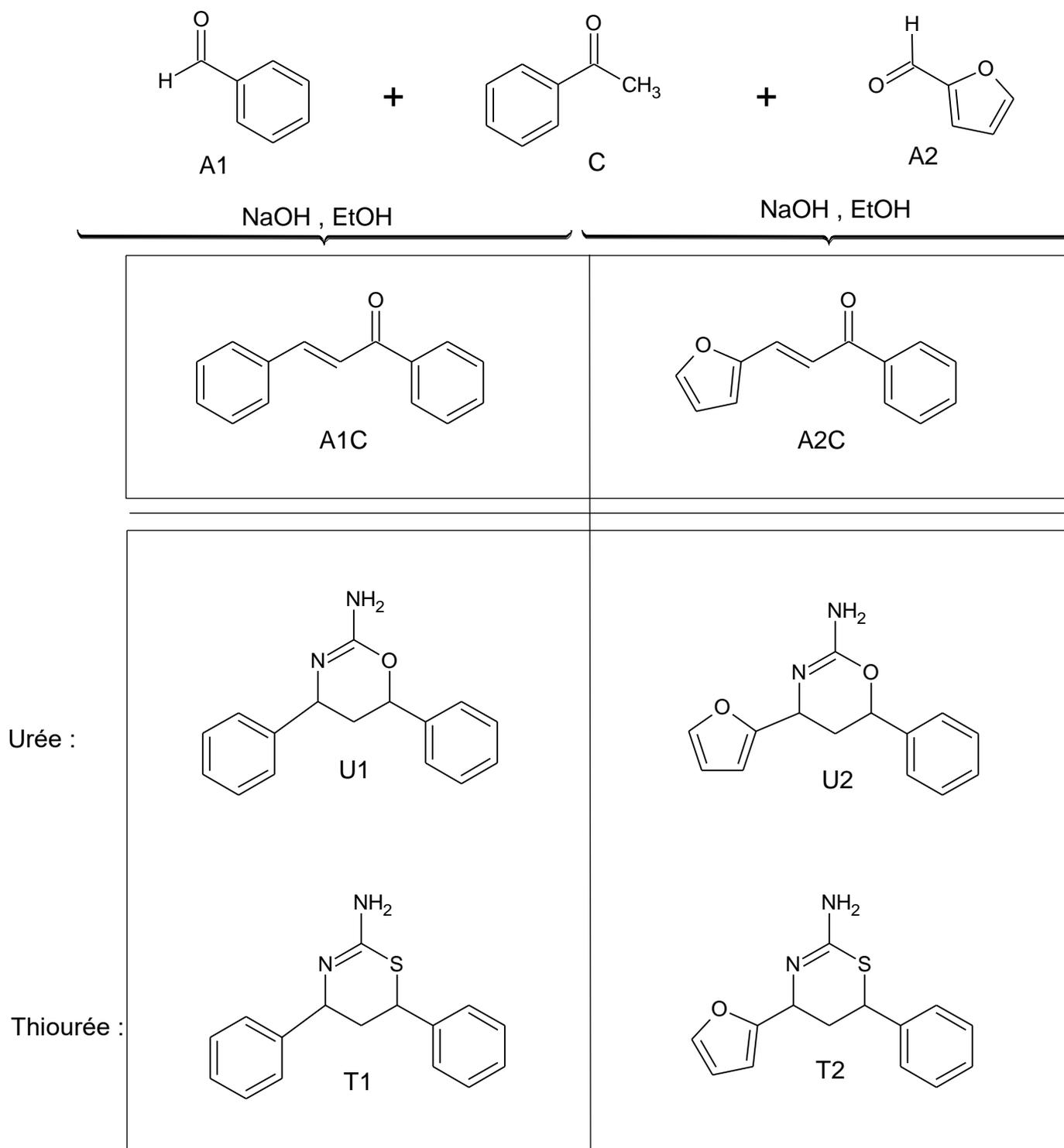
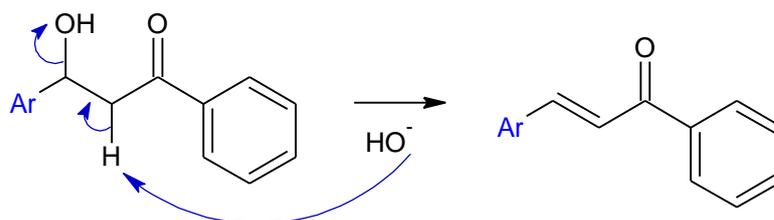


Schéma 41 : Schéma général des synthèses réalisées.

La crotonisation de cet intermédiaire conduit à une cétone α , β -insaturée aromatique : la chalcone correspondante.



1.1.2. Réactifs :

Tableau VII : Aldéhyde et cétones aromatiques utilisés.

Réactifs	Code	Structure	Masse molaire	Masse volumique
Benzaldéhyde	A1	C ₇ H ₆ O	106,12 g/mol	1,04 g/cm ³
Furfural	A2	C ₅ H ₄ O ₂	96,08 g/mol	1,16 g/cm ³
Acétophénone	C	C ₈ H ₈ O	120,15 g/mol	1,03 g/cm ³

Tableau VIII : Réactifs communs aux synthèses

	Structure chimique	Masse molaire
Hydroxyde de sodium	NaOH	40 g/mol
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46 g/mol

1.1.3. Matériels :

- Montage de synthèse :

Appareil à ultrasons (synthèse sous ultrasons), barreau magnétique (synthèse conventionnelle), Ballon de 250 mL, réfrigérant vigreux, cristalliseur, pipettes de 2 mL, pipettes de 5 mL, éprouvettes de 50 mL, béchers de 500 mL.

-Montage de filtration :

Fiolle à vide, entonnoir Buchner, papier filtre.

- Recristallisation :

Becher de 500 mL, plaque chauffante agitatrice, barreau magnétique.

1.1.4. Méthodes :

Tableau IX : Les quantités de réactifs et solutions utilisées dans la réaction.

	Nombre de mole	Quantité (g)	Volume (mL)
A1	0.03	3.20	3.1
	0.02	2.12	2.04
	0.01	1.06	1.02
A2	0.03	2.90	2.50
	0.02	1.92	1.65
	0.01	0.96	0.80
C	0.03	3.60	3.50
	0.02	2.40	2.33
	0.01	1.2	1.2
Alcool absolu	0.03		25
(Éthanol)	0.02		50
	0.01		75
NaOH 1M	0.03		3.75 mL + 71.25 mL d'eau distillé
	0.02		2.50 mL + 72.5 mL d'eau distillé
	0.01		1.25 mL + 73.75 mL d'eau distillé

1.1.4.1. Synthèse par agitation magnétique :

Les manipulations étaient réalisées au sein du laboratoire de chimie thérapeutique de la faculté de Médecine de Tlemcen, pour une durée d'une semaine, allant du 01/03/2020 au 11/03/2020

Le protocole suivi est comme suit :

Dans un ballon de 250 mL, l'aldéhyde aromatique et la cétone aromatique sont dissouts dans l'éthanol. On met le ballon dans le bain Marie tout en introduisant un barreau magnétique. Une solution d'hydroxyde de sodium est ajoutée par petites fractions en mélangeant. L'agitation est maintenue pendant 03 heures.

Au mélange réactionnel obtenu, 100 mL d'eau distillée froide est versé en maintenant l'agitation pendant 30 minutes. Des cubes de glaces sont ajoutés, le volume total est complété jusqu'à 400 mL. Le mélange est gardé dans le réfrigérateur pendant une nuit. Le précipité formé est filtré, lavé 2 fois à l'eau froide puis recristallisé dans l'éthanol.



Figure 3: montage employé dans la synthèse des chalcones par agitation magnétique.

1.1.4.2. Synthèse par ultrasons :

Les manipulations de synthèse étaient réalisées au sein du laboratoire de recherche : Chimie inorganique et environnement, Université de Tlemcen, pour une durée de deux semaines, allant du 17/11/2019 au 28/11/2019 Novembre.

La filtration et la recristallisation était réalisées au sein du laboratoire de chimie thérapeutique de la faculté de Médecine de Tlemcen.

Le même protocole est suivi, la différence réside dans le type de l'agitation : la plaque chauffante agitatrice avec bain Marie et barreau magnétique sont remplacés par le bain à ultrason. La durée de la synthèse a été réduite (un maximum de 1H30min).

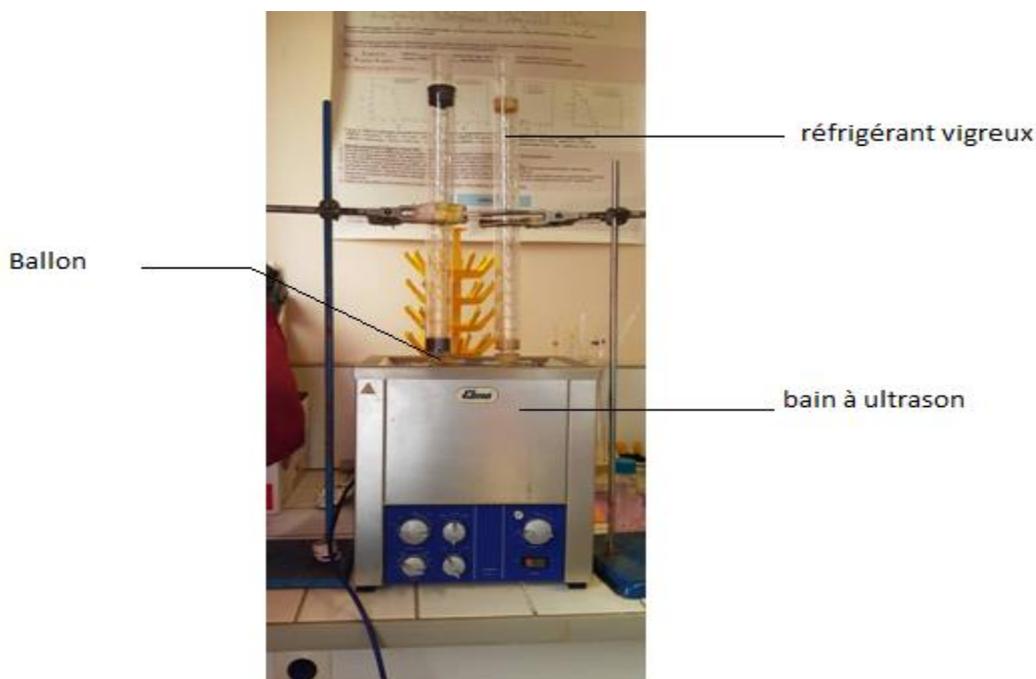


Figure 4 : Montage employé dans la synthèse des chalcones

N.B. :

- Un réfrigérant de type vigreux est adapté au ballon afin de minimiser le dégagement des vapeurs.
- Les quantités utilisées sont mentionnées dans le tableau.

Tableau X : Codes des chalcones synthétisées.

	C
A1	A1C
A2	A2C

1.2. Préparation des produits de condensation :

1.2.1. Réaction mise en jeu :

La condensation de l'urée / thiourée sur les chalcones est une addition à la fois (1,2) et (1,4), permettant par cyclisation et suite à plusieurs éliminations, la formation d'un hétérocycle azoté ou soufré respectivement.

Tableau XI : réactifs de condensation utilisés.

	Code	Formule chimique	Masse molaire
Urée	U	NH ₂ -CO-NH ₂	60.06 g/mol
Thiourée	T	NH ₂ -CS-NH ₂	76.12/mol

1.1.1. Matériels :

- **Montage de synthèse** : Ballon de 100 mL, réfrigérant vigreux, cristalliseur, plaque agitatrice, barreau magnétique, éprouvettes de 10 mL et de 50 mL, béchers de 250 mL.
- **Montage de filtration** : fiole à vide, entonnoir Buchner, papier filtre.
- **Recristallisation** : Becher de 50 mL, plaque chauffante agitatrice, barreau magnétique.

1.2.2. Méthode :

Dans un ballon de 100 mL, la chalcone (0.01 mol) et l'urée/thiourée (0.01 mol) sont dissoutes dans 5 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium. L'agitation est maintenue pendant 2 heures. Le mélange obtenu est versé dans 50 mL d'eau froide en maintenant l'agitation pendant 30 minutes puis gardé dans le réfrigérateur pendant une nuit. Le précipité formé est filtré sous vide, lavé à l'eau froide et recristallisé dans l'éthanol.

NB : la condensation est réalisée par agitation magnétique seulement.

Tableau XII : Code des hétérocycles synthétisés.

	Urée	Thiourée
A1C	U1	T1
A2C	U2	T2

2. Caractérisation :

2.1. Caractères organoleptiques :

La couleur et l'aspect de chacun des composés synthétisés sont déterminés à l'œil nu puis à l'aide d'une loupe à grossissement 2x10.

2.2. Test de solubilité :

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

2.3. Mesure des points de fusion :

La mesure du point de fusion des produits synthétisés préalablement purifié est réalisée sur banc Koffler préalablement étalonné.

RESULTATS

1. Synthèse et identification des molécules

1.1. Préparation et identification des chalcones

1.1.1. Synthèse par l'ancienne méthode :

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

Le produit A₁C a été synthétisé et récupéré.

Contrairement au produit A₂C, un changement de la couleur a été remarqué au sein du ballon, sans pouvoir récupérer des cristaux



Figure 6 : Produit A1C



Figure 5 : Produit A2C

- Le rendement :

Tableau XIII : Rendements obtenus par la synthèse avec agitation magnétique (ancienne méthode).

Structure	Masse molaire	Nombre de mole utilisé	Masse pratique	Rendement
<p>A₁C</p>	208	0.03 mol	3.92g	62.82 %

1.1.2. synthèse par ultrasons :

Le protocole proposé (Partie : matériels et méthodes) a été bien respecté. Néanmoins, certaines modifications quantitatives du protocole initial étaient effectuées qui touche la prise d'essai et le temps de réactions.



Figure 7 : Les chalcones récupérées après la synthèse par ultrason.

Tableau XIV : Tableau résumant le déroulement de la synthèse avec les modifications effectuées.

	Produit	Prise d'essai (mol)	Fréquence des ultrasons	T°C	Durée de réaction	Masse pratique	Rdt
J1	A ₁ C	2x0.01	25 KHz	35° C	30 min	2.15 g	51.68 %
J2	A ₁ C	2x0.01	45 KHz	35° C	1H30min	3.04 g	73.07 %
J3	A ₁ C	0.03	25 KHz	35° C	1H30min	2.14 g	34.29 %
	A ₂ C	0.03				échec	/
J4	A ₂ C	0.03	25 KHz	35° C	1H30	2.58 g	43.43 %
		0.03				3.06 g	51.51 %
J5	A ₁ C	0.03	25 KHz	35° C	1H	1.81 g	29.01 %
	A ₂ C	0.01				échec	/
J6	A ₂ C	0.03	25 KHz	35° C	1H	3.44 g	57.91 %
		0.03			1H30	4.47 g	75.25 %

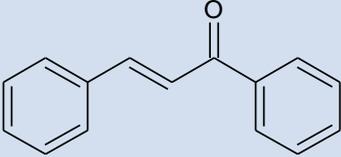
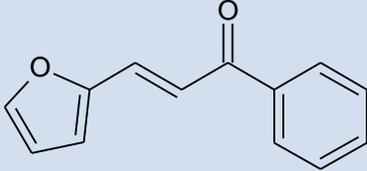
Remarques lors de la synthèse :

- 1- Le réactif codé C (acétophénone) était cristallisé, un chauffage a été effectué dans une étuve à 37° pendant quelques minutes.
- 2- Une panne de l'appareil ultrason à la fréquence 45 KHz a eu lieu lors des synthèses.
- 3- Une différence dans la répartition des ondes dans le bain de l'appareil a été notée au cours des manipulations.

- **Le rendement :**

Les composés synthétisés ont été obtenus avec des rendements allant de 29 à 73 %, avec des différences notées en fonction de la durée et de la fréquence utilisée.

Tableau XV : Les rendements de synthèse des chalcones par ultrason.

Structure	MM	Fréquence utilisée	Nombre de mole utilisé	Durée de la réaction	Masse pratique	Rdt %
	208	25 KHz	0.02	30 min	2.15 g	51.68 %
			0.03	01 H	1.81 g	29.01 %
			0.03	01H 30	2.14 g	34.29 %
			45 KHz	0.02	01H30	3.04 g
	198	25 KHz	0.03	01 H	3.44 g	56.73 %
			0.09	01H 30	10.11 g	57.91 %

1.1.3. Caractérisation des chalcones :

- Caractère organoleptique :

L'aspect et la couleur des poudres obtenues sont déterminées à l'œil nu puis par une loupe avec un grossissement X20. Les remarques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVI : observation des produits de synthèse des chalcones à l'œil nu et à grossissement 2x10

	À l'œil nu	Grossissement 2x10	Description
			Poudre cristalline jaune brillante
A1C			poudre cristalline jaune brillante (probablement impure : produit de dégradation)
A2C			Poudre cristalline brune
			Poudre cristalline brune
			Poudre cristalline brune (Probablement impure : produit de dégradation)

L'odeur prononcée (amande amère ...) des produits synthétisés diminue suite aux lavages et recristallisation.

- Test de solubilité :

Les résultats de la solubilité des produits en étude dans différents solvants sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVII : Résultats de test de solubilité des chalcones.

		Eau froide	Eau chaude	Ethanol	Méthanol	Acétone
A ₁ C	J1 et 3	✗	✗	✓	✓	✓
	J2	✗	✗	✓	✓	✓
	J5	✗	✗	✓	Peu soluble	✓
	J7	✗	✗	✓	✓	✓
A ₂ C	J6	✗	✗	✓	✓	✓
	J4	✗	✗	✓	✓	✓

- Points de fusion

En raison de panne de l'appareil au niveau du laboratoire de chimie thérapeutique, ce test n'a pas été réalisé.

La pandémie Covid-19 d'un côté, et la fusion voire la détérioration probable de plusieurs composés d'un autre coté ont empêché de réaliser de test ailleurs.

N.B. : L'IR et la RMN n'ont pas été réalisés pour les mêmes raisons.

1.2. Préparation des produits de condensation :

1.2.1. Déroulement et suivi du protocole de synthèse :

Seule la méthode conventionnelle a été utilisée. Le protocole a été bien respecté.

La synthèse des composés U1, T1, U1 et U2 a permis d'obtenir des précipités. Par contre, aucun produit solide T2 n'a été récupéré.

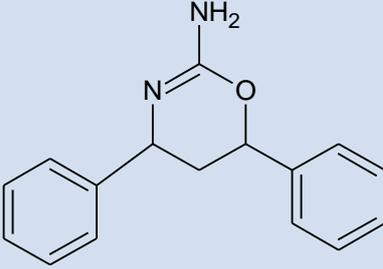
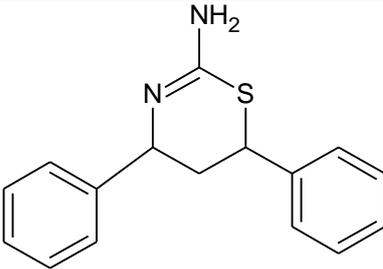
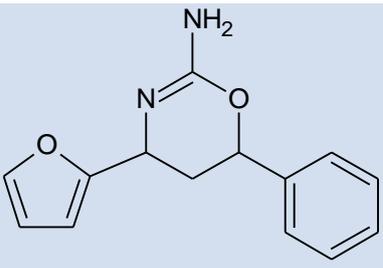


Figure 8 : Résultat obtenu pour le composé T2

Remarque : Au cours de la condensation, le produit T1 est attaché au barreau.

1.2.2. Rendements des synthèses :

Tableau XVIII : Rendements des produits de condensation.

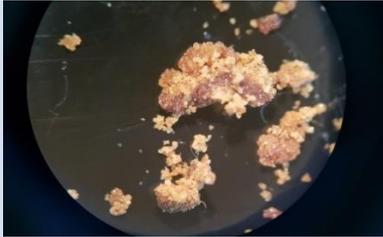
	Structure	Masse molaire	Masse pratique	rendement
U1		252	1.85	73.41 %
T1		268	2.11 g	78.73 %
U2		242	1.65 g	68.18 %

1.2.3. Caractérisation des composés de condensation:

- Caractère organoleptique:

Les remarques concernant l'aspect et la couleur des poudres obtenues sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIX : Observation des produits de condensation à l'œil nu et à grossissement 2x10.

	À l'œil nu	Grossissement 2x10	Description
U1			Poudre cristalline blanchâtre opaque
T1			Poudre cristalline brune opaque (possibilité de fusion à température ambiante)
U2			Poudre cristalline brune opaque

L'odeur prononcée (amande amère ...) des produits synthétisés diminue suite aux lavages et recristallisation.

- Test de solubilité :

Tableau XX : résultats de test de solubilités des produits de condensation.

	Eau froide	Eau chaude	Ethanol	Méthanol	Acétone
U1	✗	✗	✓	✓	✓
T1	✗	✗	✓	✓	✓
U2	✗	✗	✓	✓	✓

- Points de fusion

En raison de panne de l'appareil au niveau du laboratoire de chimie thérapeutique, ce test n'a pas été réalisé.

La pandémie Covid-19 d'un côté, et la fusion voire la détérioration probable de plusieurs composés d'un autre coté ont empêché de réaliser de test ailleurs.

N.B. :

l'IR et la RMN n'ont pas été réalisés pour les mêmes raisons.

DISCUSSION

Les molécules synthétisées, étant non substituées, sont des chalcones et des produits de condensation de structure basique dans cette vaste classe chimique. Ce choix a été orienté par la disponibilité des réactifs.

Aucune purification n'a été réalisée en raison du bon état de conservation des réactifs de départ (tous les flacons étaient cachetés) à l'exception du furfural dont la purification est délicate.

1. Préparation des chalcones :

1.1. Méthode conventionnelle :

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

Plusieurs auteurs suggèrent que l'agitation (réaction proprement dite) doit durer toute une nuit pour un maximum de rendement. En parallèle, il a été remarqué que les trois premières heures sont les plus importantes. C'est la raison pour laquelle le protocole de notre travail consiste à une agitation de 3 heures seulement.

L'étude de K.C. Ameta et al a donné des rendements allant de 55 à 70% tandis que celle de Y. Rajendra et al a donné des rendements de 65 à 90%, pour une agitation d'une nuit avec filtration immédiate. De là, on peut tirer que le rendement avec lequel le composé A_1C a été obtenu est considéré comme satisfaisant (62% ,82%).

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

L'impossibilité de récupérer le composé A_2C sous forme solide suggère deux possibilités, soit un échec de synthèse soit un défaut de récupération de produit (les produits de départ pour le A_2C sont liquide de poids moléculaire moyen pouvant donner à température ambiante des composés liquide). Des méthodes d'extraction ou de condensation seront proposées en cas de réussite de la synthèse.

1.2. Méthode à ultrason :

Le même protocole est suivi pour la synthèse à ultrason, la différence réside dans le type de l'agitation. Les modifications apportées concernent essentiellement la durée et la fréquence des ultrasons de chaque étape de la réaction.

La littérature mentionne que les résultats les plus spectaculaires sont associées aux fréquences les plus hautes (45KHz, 100 KHz ...), dans notre cas la fréquence 25 KHz a été imposée pour la majorité des synthèses suite à une panne de l'appareil de bain à ultrason.

Les deux chalcones synthétisées sont obtenues avec des rendements variant de 29% à 75%.

Pour le produit A₁C le meilleur rendement (73,07%) est obtenu à 45 KHz et de 01H30min, confirmant le choix des hautes fréquences dans littérature.

Pour le produit A₁C à 25 KHz, plus la durée augmente plus le rendement est élevé (comparaison entre la synthèse de 1H et de 1h30) mettant en valeur l'intérêt de l'agitation dans cette réaction.

Une contradiction a été remarquée pour la synthèse qui a duré 30 min, le Rendement élevé dans ce cas peut être due à l'emplacement des ballons dans le bain lors de synthèse (panne de l'appareil).

Le produit A₁C a été synthétisé à 2 fréquences différente 25 et 45 KHz, il a été noté que pour une même durée d'agitation 1h30 min, le rendement augmente proportionnellement avec la fréquence, ce qui coïncide avec la littérature.

Le produit A₂C a été synthétisé en modifiant la durée de la réaction pour une même fréquence 25 KHz, il a été remarqué que plus la durée augmente plus le rendement augmente, mais la différence est peu significative pouvant être justifiée par le problème d'emplacement dans l'appareil. Cela suggère que le maximum de rendement est obtenu à 30 minutes environ.

1.3. Comparaison entre deux méthodes :

En comparant le rendement des deux méthodes, la synthèse à ultrasons donne un meilleur rendement en réduisant le temps sur deux.

En comparant l'aspect de poudre : l'agitation mécanique brise les cristaux formés ce qui justifie l'aspect fin de la poudre avec l'ancienne méthode.

2. Préparation de produit de condensation :

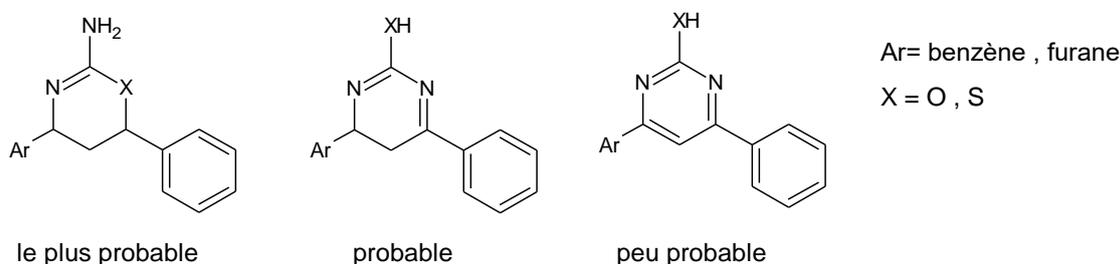
Le protocole suivi pour les réactions de condensation sur les chalcones est inspiré des travaux d'Elarfi et al. (M. J. Elarfi et al., Sci. Revs. Chem. Commun.: 2(2), 2012, 103-107).

Les rendements avec lesquels les produits de condensations ont été obtenus sont considérés comme satisfaisants, sauf pour le composé T2 où aucune poudre n'a été récupérée malgré le changement de la couleur dans le ballon réactionnel. Cela peut être dû à un échec au cours de sa synthèse ou de sa récupération. La condensation ou l'extraction liquide/liquide sont des alternatives pouvant permettre la récupération du produit s'il est formé.

3. Identification des composés synthétisés :

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

Concernant les produits de condensation, plusieurs mécanismes ont été proposés dans la littérature, selon lesquelles les résultats possibles de structure des composés sont en nombre de trois :



(N.B. : seules les méthodes spectrales peuvent trancher, malheureusement, il a été impossible de les réaliser dans les circonstances actuelles).

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

L'atténuation de l'odeur prononcée des chalcones suppose qu'elle a des impuretés comme origine, à savoir l'aldéhyde et/ou cétone de départ.

Le caractère hydrophobe des noyaux aromatiques justifie l'insolubilité des composés obtenus dans l'eau aussi bien froide que chaude.

La solubilité des composés dans l'éthanol justifie leur utilisation dans la synthèse et la recristallisation. Etant un alcool, le méthanol présente les mêmes propriétés que l'éthanol.

L'acétone est connue comme étant un solvant pour la majorité des composés organiques.

La détermination du point de fusion n'a pas été réalisée par manque de moyens et de temps.

Il a été remarqué qu'après une certaine durée à température ambiante dans le laboratoire (mois de juillet et Aout), une modification de l'aspect voire une fusion touchant essentiellement les produits à base de A2. Cela suggère que le point de fusion de ces composés avoisine les 50°C.

Voire leurs états concernés, les composés à base de A1 présentent probablement des températures de fusion supérieures à celles des analogues à base de A2. La littérature¹²⁵ attribue une température de 57-58°C pour le composé A₁C.

4. Recherche de l'activité antimicrobienne :

Les données de la littérature attribuent de telles activités aux composés substitués. L'impossibilité de synthétiser de tels produits à notre échelle d'un côté, et la volonté d'étudier la RSA de cette classe de l'autre côté nous ont incité à proposer d'étudier l'activité antimicrobienne de ces composés malgré leurs structures basiques au sein de cette vaste classe chimique.

¹²⁵ Site web : www.chemspider.com consulté le 17.09.2020

CONCLUSION

Les chalcones représentent l'une des plus importantes classes de flavonoïdes connus pour leur large spectre d'activités biologiques, plusieurs études sont réalisées sur les dérivés synthétiques et leurs analogues par modification des substituent des cycles benzènes, leurs remplacements par des hétérocycles simples ou condensés.

Cette étude visait à présenter une vision globale de l'utilisation des ultrasons pour la synthèse des chalcones. En raison des intérêts que présentent cette méthode et la chimie verte en général.

Les rendements des deux synthèses sont considérés comme satisfaisants pour les deux chalcones A1C et A2C, même remarques pour les produits de condensation U1, T1 et U2,

La différence entre les deux méthodes de synthèses réalisées est significative sur le plan de la durée de synthèse, les quantités des solvants utilisées et l'aspect organoleptiques de poudres obtenues.

Cet humble travail n'est qu'une étude préliminaire, il doit être optimisé et surtout complété par la synthèse d'autres molécules et l'étude de l'activité biologique (antibactérienne, antifongique, antitumorale ...)

ANNEXES

1. FILTRATION SOUS VIDE :

Principe :

La filtration sous vide ou essorage est une technique de séparation d'un mélange de phase liquide et de phase solide en retenant cette dernière.

Constitution :

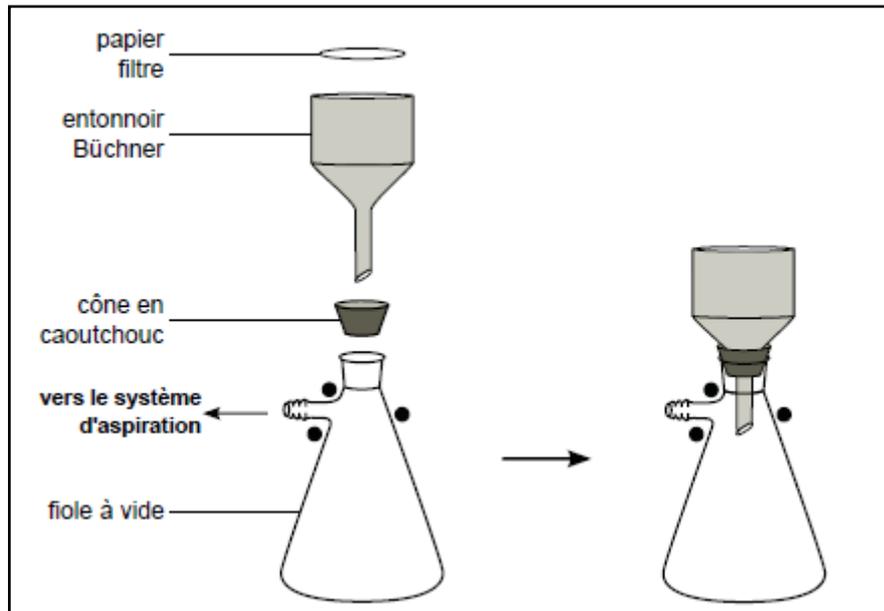


Figure : Constituants du montage de filtration sous vide

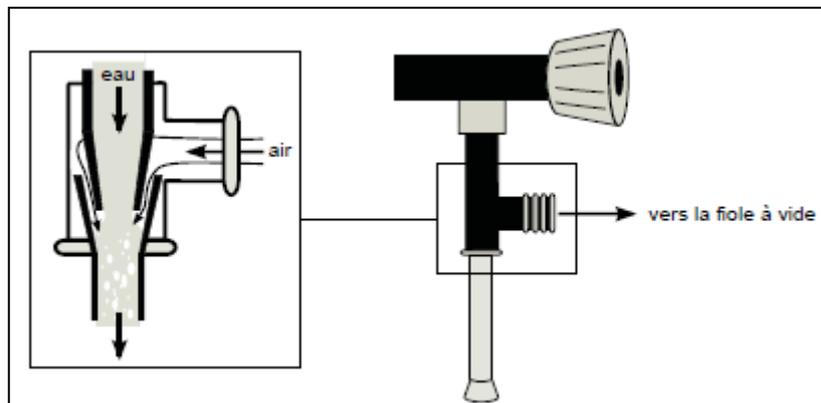


Figure : Trompe à vide

Procédé :

- Après la mise en marche du système créateur du vide (pompe ou trompe), verser le mélange hétérogène dans le Buchner muni de papier filtre préalablement mouillé par de l'eau distillée: la phase liquide s'écoule ne laissant que la phase solide en dessus.

- Une fois la totalité du mélange est versé, le vide est maintenu quelque temps pour permettre l'élimination du maximum de la phase liquide. Cette dernière sera récupérée une fois le liquide ne s'écoule plus.
- Un lavage par l'eau distillée s'avère important.

Intérêts :

- Le séchage est plus efficace dans un temps réduit.
- L'état du solide récupéré est préservé (les cristaux ne sont pas abimés).
- Le rendement est meilleur (la technique évite les pertes).
- L'eau distillée permet d'éliminer des impuretés (solvants).

2. RECRISTALLISATION :

Principe :

La recristallisation est une technique de purification des produits de synthèse solide en se basant sur la différence de solubilité de la substance synthétisée et les impuretés à froid et à chaud dans un solvant ou mélange de solvants.

Démarche :

En réalisant une recristallisation, le rendement de la synthèse diminue en raison des pertes causées lors de la re-solubilisation/filtration. La purification doit être bien justifiée, réalisée de préférence après une identification révélant la présence des impuretés (détermination du point de fusion ou CCM).

Le choix du bon solvant conditionne le résultat final de la purification, il doit solubiliser les impuretés à froid et à chaud et ne solubiliser le produit impur qu'à chaud.

En chimie organique, la haute température constitue une barrière face aux techniques de purification du fait de la thermo-sensibilité des molécules organiques. Donc, les solvants utilisés pour la recristallisation doivent avoir de préférence une température d'ébullition peu élevée.

Cette technique consiste à solubiliser à chaud le produit de synthèse impur dans un minimum de solvant approprié dans lequel ce produit est insoluble à froid.

Le refroidissement permet de recristalliser le composé synthétisé, les impuretés restent toujours en solution dans le solvant, éliminées donc par filtration.

Le refroidissement se fait préférentiellement à température ambiante afin d'éviter que le composé se cristallise en emprisonnant des impuretés lors un refroidissement rapide (Ex : bain de glace). Après retour à la température ambiante, un refroidissement dans un bain de glace permet d'homogénéiser la croissance des cristaux.

N.B :

- Dans certaines situations, le solvant solubilise le composé impur à chaud sans solubiliser les impuretés, dans ce cas, une filtration sous vide à chaud permet de les éliminer.
- Si le composé ne se cristallise pas après refroidissement, l'ajout d'un autre solvant dans lequel il est peu soluble déplace la réaction vers la formation des cristaux.

3. BANC KOFLER :

Principe :

Le banc KOFFLER est un appareil servant de détermination sous graduant de température croissante les points de fusion des composés solides.

Constitution :

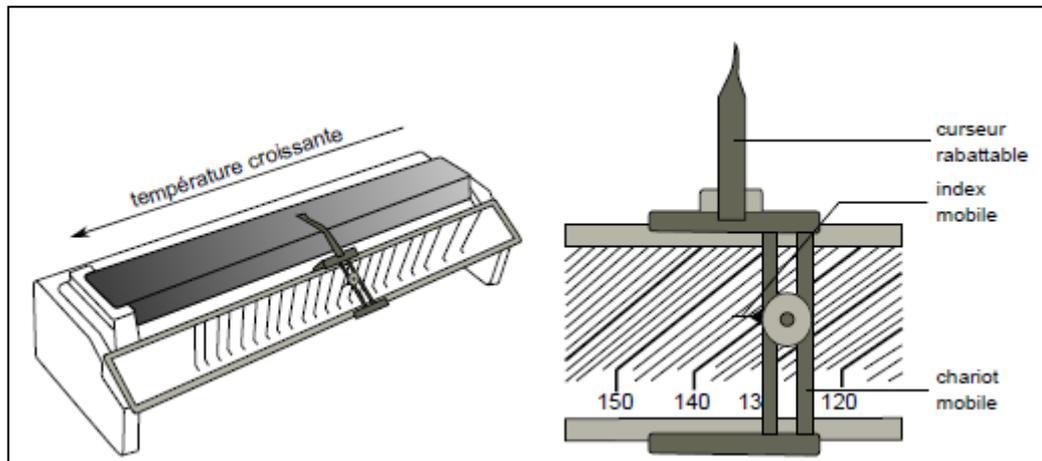


Figure : Banc Koffler

Procédé :

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

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

Le calibrage utilisant une gamme de produits à températures de fusion connues (étalons) permet de bien placer l'index mobile.

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

Intérêts :

- L'identification des composés en se basant sur leurs températures de fusion.
- La vérification de leurs puretés : la présence des impuretés modifie la température de fusion.

RESUMÉ

Dans le but d'appliquer les notions de la chimie verte sur la synthèse des chalcones, un procédé avec agitation à ultrason a été utilisé tout en réalisant la synthèse classique avec agitation magnétique.

Les chalcones étaient synthétisées par condensation de Claisen-Schmidt entre le benzaldéhyde (A1) ou le furfural (A2) avec l'acétophénone (C). Les deux molécules obtenues (A1C et A2C) ont fait l'objet de condensation (classique seulement) avec l'urée (U) et la thiourée (T).

Les composés en étude ont été obtenus avec des rendements allant de 29% à 73% pour les chalcones, les meilleurs résultats sont attribués à la méthode avec ultrason. Concernant les composés de condensation, les rendements obtenus sont entre 68% et 78 % avec un échec, de synthèse ou de récupération de composé T2.

Comparant les deux procédés, la différence réside dans la durée de synthèse, la quantité de solvants utilisée et sur l'aspect des composés (cristaux), tous en faveur de la méthode d'agitation par ultrasons.

Mots-clés :

Synthèse, chalcones, hétérocycles, chimie verte, sonochimie

ABSTRACT

In order to apply the notions of green chemistry to the synthesis of chalcones, a process with ultrasonic agitation was used while carrying out the classical synthesis with magnetic agitation.

Chalcones were synthesized by Claisen-Schmidt condensation using benzaldehyde (A1) or furfural (A2) with acetophenone (C). The two obtained molecules (A1C and A2C) were condensed (only classical method) with urea (U) and thiourea (T).

The compounds under study were obtained with yields ranging from 29% to 73% for chalcones, the best results are attributed to the ultrasound method. Concerning the condensation compounds, the yields obtained are between 68% and 78% with a possible failure in the synthesis or the recovery of T2 compound.

Comparing the two processes, the difference lies in the synthesis duration, the quantity of the used solvents and the aspect of the compounds (crystals), all in favor of the ultrasonic agitation method.

Keywords:

Synthesis, chalcones, heterocycles, green chemistry, sonochemistry

ملخص

من أجل تطبيق مفاهيم الكيمياء الخضراء في إصطناع الشالكون تم استخدام الموجات فوق الصوتية . في حين تم الإصطناع الكلاسيكي عن طريق التحريض المغناطيسي .

تم تصنيع الشالكون بواسطة تكتيف Claisen-Schmidt باستخدام البنزaldehid أو الفيرفورال مع الأستوفينون . تم تكتيف الجزينتين اللتين تم الحصول عليهما بالطريقة الكلاسيكية فقط مع اليوريا والثيو يوريا.

تم الحصول على المركبات قيد الدراسة بإنتاجية تتراوح من 29% إلى 73% للشالكون ، وترجع أفضل النتائج إلى طريقة التحريض بالموجات فوق الصوتية. فيما يتعلق بمركبات التكتيف ، فإن الإنتاجية التي تم الحصول عليها تتراوح بين 68% و 78% مع فشل محتمل في إصطناع أوإسترجاع المركب T2.

بمقارنة العمليتين ، يكمن الاختلاف في مدة التصنيع، وكمية المذيبات المستخدمة ، وشكل المركبات (البلورات) ، وكل ذلك لصالح طريقة التحريض بالموجات فوق الصوتية.

الكلمات المفتاحية :

تصنيع , شالكون , مركبات حلقة غير متجانسة , كيمياء خضراء , موجات فوق الصوتية

REFERENCES

1. Talaviya, S. ; Falguni, M. Green Chemistry : A tool in Pharmaceutical Chemistry. *NHL J. Med. Sci.* **2012**, 1,8–13.
2. Tucker, J.L. ; Faul, M.M. Industrial research: Drug companies must adopt green chemistry. *Nature* **2016**, 534,27–29.
3. P. T. Anastas and J. C. Warner. *Green Chemistry : Theory and Practice*. Oxford Science Publications, Oxford (1998).
4. Draye, M., Chatel, G., & Duwald, R. (2020). Ultrasound for Drug Synthesis: A Green Approach. *Pharmaceuticals*, 13(2), 23.
5. Rostamnia, S.;Lamei, K. A Rapid, Catalyst-Free, Three-Component Synthesis of Rhodanines in Water Using Ultrasound. *Synthesis* **2011**, 19, 2030–2032.
6. Grewal, A. S., Kumar, K., Redhu, S., & Bhardwaj, S. (2013). Microwave assisted synthesis: a green chemistry approach. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 3(5), 278-285.
7. Severa, J.; Bár, J. *Handbook of Radioactive Contamination and Decontamination*; Elsevier: Oxford, UK, 1991; p. 126.
8. Chassaing, S., Alix, A., Boningari, T., Sido, K. S. S., Keller, M., Kuhn, P., & Pale, P. (2010). Copper (I)-zeolites as new heterogeneous and green catalysts for organic synthesis. *Synthesis*, 2010(09), 1557-1567.
9. Suslick KS (1988) Ultrasound, Its Physical, Chemical and Biological Effects.
10. Leighton TG (1994) The acoustic bubble. Academic Press, London.
11. Lepoint T, Lepoint-Mullié F (1998) Theoretical bases. In: Luche JL (ed) Synthetic organic sonochemistry. Chap. 1, pp 1–5
12. A.K. Sinha, B.P. Joshi, A. Sharma, V. Kumar, R. Acharaya, Microwave-assisted mild conversion of natural dihydrotagetone into 5-Isobutyl-3-methyl-4,5- dihydro-2(3H)-furanone, an analogue of whisky lactone, *Aust. J. Chem.* 60 (2007) 124–127.
13. A.K. Sinha, A. Sharma, B.P. Joshi, One-pot two-step synthesis of 4-vinylphenols from 4-hydroxy substituted benzaldehydes under microwave irradiation: a new perspective on the classical Knoevenagel–Doebner reaction, *Tetrahedron* 63 (2007) 960–965.
14. V. Kumar, A. Sharma, M. Sharma, U.K. Sharma, A.K. Sinha, DDQ catalyzed benzylic acetoxylation of arylalkanes: a case of exquisitely controlled oxidation under sonochemical activation, *Tetrahedron* 63 (2007) 9718–9723.
15. N.M.A. Rahman, T.S. Saleh, M.F. Mady, Ultrasound assisted synthesis of some new 1,3,4-thiadiazole and bi(1,3,4-thiadiazole) derivatives incorporating pyrazolone moiety, *Ultrason. Sonochem.* 16 (2009) 70–74.
16. E.K. Goharshadi, Y. Ding, N.M. Jorabachi, P. Nancarrow, Ultrasound-assisted green synthesis of nanocrystalline ZnO in the ionic liquid [hmim][NTf₂], *Ultrason. Sonochem.* 16 (2009) 120–123.
17. G.H. Mahdavinia, S. Rostamizadeh, A.M. Amani, Z. Emdadi, Ultrasound promoted greener synthesis of aryl-14-H-dibenzo [a, j] xanthene catalyzed by NH₄H₂PO₄/SiO₂ in water, *Ultrason. Sonochem.* 16 (2009) 7–10.
18. R Patil, P Bhoir, P Deshpande, T Wattamwar, M Shirude, P Chaskar , Relevance of sonochemistry or ultrasound (US) as a proficient means for the synthesis of fused heterocycles, *Ultrasonics Sonochemistry* 20 (2013) 1327–1336 .
19. H.HARZALI , Thèse de doctorat de l'université de Toulouse , titre : Cristallisation de ZnSO₄.7H₂O sous ultrasons : étude expérimentale et étude microscopique ,2011
20. Shoh, A. 1988. *Ultrasound, its chemical, physical, and biological effects*. K. s. suslick edn. VCH Publishers.
21. Richards, W.T., & Loomis, A.L. 1927. The chemical effects of high frequency sound waves. *Journal of the Acoustical Society of America*, **49**, 3086–3100.

22. Zhang, Z., Keppens, V., Senkov, O. N., & B. Miracle, Daniel. 2007. Elastic properties of Ca-based bulk metallic glasses studied by resonant ultrasound spectroscopy. *Materials Science and Engineering*, **471**, 151–154.
23. L.A. Crum, T.J. Mason, J.L. Reisse K.S. Suslick (Eds.). 1997. Sonochemistry and Sonoluminescence. In : *Proceedings of the NATO Advanced Study Institute on Sonoluminescence* .
24. Baillon, F. 2002. *Procédé de synthèse du dioxyde de titane : analyse et modélisation des solutions Titane-sulfate ; influence des ultrasons sur la précipitation*. Ph.D. thesis, doctorat de l'école des mines de Paris.
25. Li, H., Zhang, Z., Tang, S., Li, Y., & Zhang, Y. 2008. Ultrasonically assisted acid extraction of manganese from slag. *Ultrasonics Sonochemistry*, **15**, 339–343.
26. Roldan-Gutiérrez, J. M., Ruiz-Jiménez, J., & Luque de Castro, M. D. 2008. Ultrasound-Assisted dynamic Extraction of valuable compounds from aromatic plants and flowers as compared with steam distillation and superheated liquid extraction. *Accepted manuscript*.
27. Anand, A., U. S., Nisal, A., & Joseph, R. 2007. PET-SWNT nanocomposites through ultrasound assisted dissolution-evaporation. *European Polymer Journal*, **43**, 2279–2285.
28. Baillon, F. 2002. *Procédé de synthèse du dioxyde de titane : analyse et modélisation des solutions Titane-sulfate ; influence des ultrasons sur la précipitation*. Ph.D. thesis, doctorat de l'école des mines de Paris.
29. Penning, T.D. ; Talley, J.J. ; Bertenshaw, S.R. ; Carter, J.S. ; Collins, P.W. ; Docter, S. ; Graneto, M.J. ; Lee, L.F.; Malecha, J.W.; Miyashiro, J.M.; et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347–1365.
30. Terrett, N.K. ; Bell, A.S. ; Brown, D. ; Ellis, P. Sildenafil (VIAGRA™), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1819–1824.
31. Shabalala, N.G.; Pagadala, R.; Jonnalagadda, S.B. Ultrasonic-accelerated rapid protocol for the improved synthesis of pyrazoles. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 27, 423–429.
32. Guo, K.; Mutter, R.; Heal, W.; Reddy, T.P.K.; Cope, H.; Pratt, S.; Thompson, M.J.; Chen, B. Synthesis and evaluation of a focused library of pyridine dicarbonitriles against prion disease. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 93–106.
33. Safari, J.; Banitaba, S.H.; Khalili, S.D. Ultrasound-promoted an efficient method for one-pot synthesis of 2-amino-4,6-diphenylnicotinonitriles in water: A rapid procedure without catalyst. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, 19, 1061–1069.
34. Chunxia, C.; Minghui, L.; Zhihui, L.; Junting, W.; Zhengchao, T.; Tianyu, Z.; Ming, Y. Synthesis and Evaluation of 2-Amino-4H-Pyran-3-Carbonitrile Derivatives as Antitubercular Agents. *Open J. Med. Chem.* **2013**, 3, 128–135.
35. Altundas, A.; Gül, B.; Çankaya, M.; Atasever, A.; Gülçin, I. Synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives and investigation of their carbonic anhydrase inhibition effects. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2017**, 31, 1–8.
36. Asif, M. Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, 1–27.
37. Tiwary, B.K.; Pradhan, K. ; Nanda, A.K.; Chakraborty, R. Implication of Quinazoline-4(3H)-ones in Medicinal Chemistry: A Brief Review. *J. Chem. Biol. Ther.* **2015**, 1, 1–7.
38. Purkhosrowa, A.; Khalilib, A.; Chih Hod, A.; Haghighe, S.M.; Fakhera, S.; Khalafi-Nezhade, A. Highly Efficient, One Pot, Solvent and Catalyst, Free Synthesis of Novel

- Quinazoline Derivatives under Ultrasonic Irradiation and Their Vasorelaxant Activity Isolated Thoracic Aorta of Rat. *Iran. J. Pharm. Res.* **2019**, 18,607–619.
39. Blay, G.; BARGUES, V.; Cardona, L.; García, B.; Pedro, J.R. Ultrasound assisted reductive cleavage of eudesmane and guaiane -enonelactones. Synthesis of 1_,7_,10_H-guaian-4,11-dien-3-one and hydrocolorenone from santonin. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9719–9725.
 40. Ninomiya, M., & Koketsu, M. (2013). Minor flavonoids (chalcones, flavanones, dihydrochalcones, and aurones). *Natural Products*, 1867-1900.
 41. Jalal Hasan Mohammed, Biological activities importance of chalcone derivatives, *International Journal of Chemical and Biomolecular Science*, (2015) **1**(3)
 42. Rosa, G. P., Seca, A. M., Barreto, M. D. C., Silva, A., & Pinto, D. C. (2019). Chalcones and flavanones bearing hydroxyl and/or methoxyl groups: synthesis and biological assessments. *Applied Sciences*, 9(14), 2846.
 43. Al Hammouri, S. (2019). Synthesis and Biological Evaluation of Chalcones, Isoxazole and Pyrazole Derivatives Attached with Adamantyl Substituent.
 44. Tran, T. D., Nguyen, T. T. N., Do, T. H., Huynh, T. N. P., Tran, C. D., & Thai, K. M. (2012). Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic chalcone analogues alone and in combination with antibiotics. *Molecules*, 17(6), 6684-6696.
 45. MT Albuquerque, H., MM Santos, C., AS Cavaleiro, J., & MS Silva, A. (2014). Chalcones as Versatile Synthons for the Synthesis of 5- and 6-membered Nitrogen Heterocycles. *Current Organic Chemistry*, 18(21), 2750-2775.
 46. Panche AN, Diwan AD and Chandra SR: Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Sciences* 2016; 5(47): 1-15.
 47. Katsori AM and Litina HD: Recent progress in therapeutic applications of chalcones. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2011; 21(10): 1575-96.
 48. Albuquerque H., Santosa C., Cavaleiro J., Silva A., Chalcones as versatile synthons for the synthesis of 5- and 6-membered nitrogen heterocycles. *Current Organic Chemistry*, (2014) **18**.
 49. Ramya Kuber Banoth * and Ashwini Thatikonda, **A REVIEW ON NATURAL CHALCONES AN UPDATE**, Banoth and Thatikonda, *IJPSR*, 2020; Vol. 11(2): 546-555.
 50. Peng, Fu & Du, Qiaohui & Peng, Cheng & Wang, Neng & Tang, Hailin & Xie, Xiaoming & Shen, Jian gang & Chen, Jianping. (2015). A Review: The Pharmacology of Isoliquiritigenin: A Review: The Pharmacology of ISL. *Phytotherapy research* : PTR. 29. 10.1002/ptr.5348.
 51. de Castro, C. C.; Costa, P. S.; Laktin, G. T.; de Carvalho, P. H.; Geraldo, R. B.; de Moraes, J.; Pinto, P. L.; Couri, M. R.; Pinto, P. F.; Da Silva Filho, A. A. Cardamonin, a schistosomicidal chalcone from *Piper aduncum* L. (Piperaceae) that inhibits *Schistosoma mansoni* ATP diphosphohydrolase. *Phytomedicine* 2015, 22, 921–928.
 52. Caamal-Fuentes, E. E.; Peraza-Sanchez, S. R.; Torres-Tapia, L.W.; Moo-Puc, R. E. Isolation and Identification of Cytotoxic Compounds from *Aeschynomene fascicularis*, a Mayan Medicinal Plant. *Molecules* 2015, 20, 13563–13574.
 53. Kim, J. Y., Wang, Y., Song, Y. H., Uddin, Z., Li, Z. P., Ban, Y. J., & Park, K. H. (2018). Antioxidant Activities of Phenolic Metabolites from *Flemingia philippinensis* Merr. et Rolfe and Their Application to DNA Damage Protection. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4), 816.
<https://doi.org/10.3390/molecules23040816>
 54. Kim, J. Y., Wang, Y., Song, Y. H., Uddin, Z., Li, Z. P., Ban, Y. J., & Park, K. H. (2018). Antioxidant Activities of Phenolic Metabolites from

- Flemingiaphilippinensis Merr. et Rolfe and Their Application to DNA Damage Protection. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4), 816.
<https://doi.org/10.3390/molecules23040816>
55. Wu W, Ye H, Wan L, et al. Millepachine, a novel chalcone, induces G2/M arrest by inhibiting CDK1 activity and causing apoptosis via ROS-mitochondrial apoptotic pathway in human hepatocarcinoma cells in vitro and in vivo. *Carcinogenesis*. 2013 ;34(7) :1636-1643. Doi :10.1093/carcin/bgt087
 56. Malek SN, Phang CW, Ibrahim H, Norhanom AW, Sim KS. Phytochemical and cytotoxic investigations of *Alpinia mutica* rhizomes. *Molecules*. 2011 ;16(1) :583-589. Published 2011 Jan 14. doi:10.3390/molecules16010583
 57. Banoth RK and Thatikonda A: A review on natural chalcones an update. *Int J Pharm Sci & Res* 2020; 11(3): 546-55. doi: 10.13040/ IJPSR.0975-8232.11(3).546-55
 58. Albuquerque H., Santosa C., Cavaleiroa J., Silva A., Chalcones as versatile synthons for the synthesis of 5- and 6-membered nitrogen heterocycles. *Current Organic Chemistry*, (2014)
 59. Srinivasa Rao. D et al., Chalcones -Versatile and Emerging Lead Molecules: Synthesis, structure diversity: A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*.
 60. KEDJADJA, A. (2013). *SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE DERIVÉS NOUVEAUX DE CHALCONE, BISCHALCONE, PYRAZOLINE ET BISPYRAZOLINE QUINOLEIQUES A OBJECTIF THERAPEUTIQUE* (Doctoral dissertation).
 61. Gaonkar, S. L., & Vignesh, U. N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on chemical intermediates*, 43(11), 6043-6077.
 62. Wu XF., Neumann H., Spannenberg A., Schulz T., Jiao H., Beller M., Development of a general palladium catalyzed carbonylative Heck reaction of aryl halides, *J. Am. Chem. Soc.*, (2010) 132: 14596–14602
 63. Dhankhar, K., & Pathak, D. P. (2019). Methods of Synthesis of Chalcones with Green methods and Recent updates in Anti Cancer and Anti HIV activities of Chalcones : A Review.
 64. Rammohan, A., Reddy, J. S., Sravya, G., Rao, C. N., & Zyryanov, G. V. (2020). Chalcone synthesis, properties and medicinal applications : a review. *Environmental Chemistry Letters*, 1-26.
 65. Gupta, P., & Mahajan, A. (2019). Sustainable approaches for steroid synthesis. *Environmental Chemistry Letters*, 17(2), 879-895.
 66. Kakati, D., & Sarma, J. C. (2011). Microwave assisted solvent free synthesis of 1, 3-diphenylpropenones. *Chemistry central journal*, 5(1), 8.
 67. Ashok, D., Ravi, S., Ganesh, A., Lakshmi, B. V., Adam, S., & Murthy, S. D. S. (2016). Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of carbazole-based chalcones, aurones and flavones. *Medicinal Chemistry Research*, 25(5), 909-922.
 68. Chtourou, M., Abdelhédi, R., Frikha, M. H., & Trabelsi, M. (2010). Solvent free synthesis of 1, 3-diaryl-2-propenones catalyzed by commercial acid-clays under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, 17(1), 246-249.
 69. Wang Wei, Wu Qunrong, Ding Liqin, Zhang Aiqing, Wang Duoyuan, Synthesis of dinitrochalcones by using ultrasonic irradiation in the presence of potassium carbonate, *Ultrasonics Sonochemistry*, (2005)
 70. Calvino, V., Picallo, M., López-Peinado, A. J., Martín-Aranda, R. M., & Durán-Valle, C. J. (2006). Ultrasound accelerated Claisen–Schmidt condensation: A green route to chalcones. *Applied Surface Science*, 252(17), 6071-6074.

71. ¹Benjamin Boucherle, Marine Peuchmaur, AhcèneBoumendjel, Romain Haudecoeur, Occurrences, biosynthesis and properties of aurones as high-end evolutionary products, *Phytochemistry*, Volume 142, 2017, Pages 92-111, ISSN 0031-9422, <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.06.017>.
72. Anilkumar J., Sondu S., Kinetics and mechanism of oxidation of chalcones by trichloroisocyanuric acid [TCICA] in HOAc-HClO₄ medium., *Indian.J.Chem*
73. ParimalaVaijyanthi S., Mathiyalagan N., N-Chloropyrazinamide Oxidation of Chalcones: Kinetics And Mechanistic Studies, *Int.J. ChemTech Res.*, (2014)
74. Hassan Elatta Mohamed S., Synthesis of Some N-Formyl Pyrazoline Derivatives, A Thesis Submitted For The Partial Fulfillment For The Requirements Of M.Sc. Chemistry Sudan University of Science and Technology (2014).
75. Deuri S., Kataki D. and Phukan P., Iodine catalysed Aza-Michael addition of carbamate to chalcones., *Indian.J.Chem.*, (2012) 51B: 1163-1167.
76. Al –Sabawi A.H., Synthesis of some new chalcone derivatives from application of phase transfer catalysis technique., *Tikrit Journal of Pure Science.*, (2008) 13(2): 122-128.
77. Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chemical reviews*, 117(12), 7762-7810.
78. Lonkar S.M., Moke S.S., Vibhute A.Y and Vibhute Y.B., Green approach for the synthesis of some new α,β -unsaturated ketimines under water suspension., *Orbital.Elec.J.Chem.*, (2011) 3(4): 197-203.
79. Sangani H.G., Bhimani K.B., Khunt R.C and Parikh A.R., Synthesis and characterization of barbitones as antimicrobial agent ., *J.Serb.Chem.Soc.*, (2006) 71(6): 587-591.
80. Kedjadja, a. (2013). *Synthèse et caractérisation de dérivés nouveaux de chalcone, bischalcone, pyrazoline et bispyrazoline quinoléiques à objectif thérapeutique* (doctoral dissertation).
81. Abbas A.F., Turki A.A., Hameed A.J., Synthesis, characterization and computational study of some heterocyclic derived from 1(biphenyl-4-yl)-3-(furan-2-yl)prop-2-en-1-one, *J. Mater. Environ. Sci.*, (2012)
82. Elarfi M.J. And Al-Difar H.A., Synthesis of some heterocyclic compounds derived from chalcones, *Sci. Revs.Chem. Commun.*, (2012)
83. Dao T.T.H., Linthorst H.G.M., Verpoorte R., Chalcone synthase and its functions in plant resistance, *Phytochem. Rev.*, (2011)
84. Vishal D. Joshi, Mahendra D. Kshirsagar, Sarita Singhal, Synthesis and biological evaluation of some novel isoxazoles and benzodiazepines, *J. Chem. Pharm. Res.*, (2012)
85. ; Muhammad Imran Abdullah a , AsifMahmood b , MurtazaMadni c , Sara Masood d , Muhammad Kashif a Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorganic Chemistry*, 2014, 54, 31-37 .[10.1016/j.bioorg.2014.03.006](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2014.03.006)
86. Louise Domeneghini Chiaradia, Priscila Graziela Alves Martins, Marlon Norberto Sechini Cordeiro, Rafael Victorio Carvalho Guido, Gabriela Ecco, Adriano Defini Andricopulo, Rosendo Augusto Yunes, Javier Vernal, Ricardo José Nunes, and Hernán Terenzi . *Journal of Medicinal Chemistry* 2012 55 (1), 390-402 .DOI: 10.1021/jm2012062

87. Mascarello A., Chiaradia L.D., Vernal J., Villarino A., Guido R.V.C., Perizzolo P., Poirier V., Wonge D., Martins P.G.A., Nunes R.J., Yunes R.A., Andricopulo A.D., Av-Gay Y., Terenzi H., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, 18 (11), 3783-3789. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.04.051>
88. Nandedkar N., Jagdale D., Arote Y., Patel M., Kadam V., Recent developments in synthesis and application of multifaceted chalcone compounds. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, (2013) 3(9).
89. Rammohan, A., Reddy, J.S., Sravya, G. *et al.* Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Environ Chem Lett* **18**, 433–458 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10311-019-00959-w>
90. Božić D., Milenković M., Ivković B., Ćirković I., Antibacterial activity of three newly-synthesized chalcones & synergism with antibiotics against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Indian J Med Res*, (2014) 140: 130-137 .
91. Abdullah MI, Mahmood A, Madni M, Masood S, Kashif M. Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorg Chem.* 2014;54:31-37. doi:10.1016/j.bioorg.2014.03.006
92. Shen F, Tang X, Wang Y, et al. Phenotype and expression profile analysis of *Staphylococcus aureus* biofilms and planktonic cells in response to licochalcone A. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(1):359-373. doi:10.1007/s00253-014-6076-x
93. Zheng CJ., Jiang SM., Chen ZH., Ye BJ., Piao HR., Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic chalcone derivatives bearing thiofuran, furan and quinoline moieties. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, (2011) **344**: 689-695.
94. M.S. Karthikeyan, B.S. Holla, N.S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.* 42(1), 30–36 (2007).
95. Gomes, Marcelo N et al. “QSAR-driven design, synthesis and discovery of potent chalcone derivatives with antitubercular activity.” *European journal of medicinal chemistry* vol. 137 (2017): 126-138. doi:10.1016/j.ejmech.2017.05.026
96. Castaño LF, Cuartas V, Bernal A, et al. New chalcone-sulfonamide hybrids exhibiting anticancer and antituberculosis activity. *Eur J Med Chem.* 2019;176:50-60. doi:10.1016/j.ejmech.2019.05.013
97. Gomes MN, Braga RC, Grzelak EM, et al. QSAR-driven design, synthesis and discovery of potent chalcone derivatives with antitubercular activity. *Eur J Med Chem.* 2017;137:126-138. doi:10.1016/j.ejmech.2017.05.026
98. ¹Yar M.S., Siddiqui A.A., Ali M.A., Synthesis and antimycobacterial activity of novel heterocycles. *J. Serb. Chem. Soc.*, (2007) **72**(1): 5-11
99. Cantelli, B.A.M.; Bitencourt, T.A.; Komoto, T.T.; Belebony, R.O.; Marins, M.; Fachin, A.L. Ca_v2 acid and licochalcone A interfere with the glyoxylate cycle of *Trichophyton rubrum*. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, 96, 1389–1394.
100. Seleem, D.; Benso, B.; Noguti, J.; Pardi, V.; Murata, R.M. In vitro and in vivo Antifungal Activity of Licochalcone-A against *Candida albicans* Biofilms. *PLoS ONE* **2016**, 11, e0157188.
101. Messier, C.; Epifano, F.; Genovese, S.; Grenier, D. Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation and yeast-hyphal transition by 4-hydroxycordoin. *Phytomedicine* **2011**, 18, 380–383.
102. Gabriela, N.; Rosa, A.M.; Catiana, Z.I.; Soledad, C.; Mabel, O.R.; Esteban, S.J.; Veronica, B.; Daniel, W.; Ines, I.M. The Effect of *Zuccagniapunctata*, an Argentine Medicinal Plant, on Virulence Factors from *Candida* Species. *Nat. Prod. Comm.* **2014**, 9, 1934578X1400900.

103. Kulkarni, R.R.; Tupe, S.G.; Gample, S.P.; Chandgude, M.G.; Sarkar, D.; Deshpande, M.V.; Joshi, S.P. Antifungaldimericchalcone derivative kamalachalcone E from *Mallotus philippinensis*. *Nat. Prod. Res.* **2013**, *28*, 245–250.
104. J. Tomás Díaz-Carrillo, S. Páz Díaz-Camacho, F. Delgado-Vargas, I. A. Rivero, G. López-Angulo, J. Ignacio Sarmiento-Sánchez, J. Montes-Avila, Synthesis of leading chalcones with high antiparasitic, against *Hymenolepis nana*, and antioxidant activities. *Braz. J. Pharm. Sci.* vol.54 no.3 São Paulo 2018 Epub Nov 29, 2018. https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502018000300610
105. Mendes EP, Goulart CM, Chaves OA, et al. Evaluation of Novel Chalcone-Thiosemicarbazones Derivatives as Potential Anti-*Leishmania amazonensis* Agents and Its HSA Binding Studies. *Biomolecules*. 2019;9(11):643. Published 2019 Oct 23. doi:10.3390/biom9110643
106. Mi-Ichi F, Miyadera H, Kobayashi T, et al. Parasite mitochondria as a target of chemotherapy: inhibitory effect of licochalcone A on the *Plasmodium falciparum* respiratory chain. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1056:46-54. doi:10.1196/annals.1352.037
107. Soon, S. L., Kim, H. S., & Lee, D. U. (2007). In vitro antimalarial activity of flavonoids and chalcones. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 28(12), 2495-2497. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2007.28.12.2495>
108. Guantai E.M., Ncokazi K., Egan T.J., Gut J., Rosenthal P.J., Bhampidipati R., Kopinathan A., Smith P.J., Chibate K., Enone- and chalcone- chloroquinoline hybrid analogs: In silico- guided design, synthesis, antiplasmodial activity, in vitro metabolism, and mechanistic studies. *J. Med. Chem.*, (2011) **54**(10): 3637-3649.
109. Sisoda BS., Negi AS., Darokar MP., Dwivedi UN., Khanuja SP., Antiplasmodial activity of steroidal chalcones: evaluation of their effect on hemozoin synthesis and the new permeation pathway of *Plasmodium falciparum* infected erythrocyte membrane. *Chem. Bio. Drug.Des.*, (2012) **79**: 610-615.
110. Yadav N., Dixit S.K., Bhattacharya A., Mishra L.C., Sharma M., Awasthi S.K., Bhasin V.K., Antimalarial activity of newly synthesized chalcone derivative in vitro. *Chem. Biol. Drug Des.*, (2012) **80**: 340-347.
111. Dominguez J.N., Leon C., Rodriguez J., Dominguez N.G., Gut J., Rosenthal P.J., Synthesis of chlorovinylsulfones as structural analogs of chalcones and their antiplasmodial activities. *Eur. J. Med. Chem.*, (2009) **44**: 1457-1462.
112. Thillainayagam M., Anbarasu A., Ramaiah S., Comparative molecular field analysis and molecular docking studies on novel arylchalcone derivatives against an important drug target cysteine protease in *Plasmodium falciparum*. *Journal of Theoretical Biology*, (2016) **403**: 110–128.
113. Mahalakshmi Thillainayagam, Anand Anbarasu, Sudha Ramaiah, Comparative molecular field analysis and molecular docking studies on novel arylchalcone derivatives against an important drug target cysteine protease in *Plasmodium falciparum*, *Journal of Theoretical Biology*, (2016) **403**: 110–128
114. Jyoti, Gaur R, Kumar Y, et al. Synthesis, molecular modelling studies of indolylchalcone derivatives and their antimalarial activity evaluation [published online ahead of print, 2019 Dec 4]. *Nat Prod Res.* 2019;1-8. doi:10.1080/14786419.2019.1696788.
115. Lim YH, Oo CW, Koh RY, et al. Synthesis, characterization, and anti-cancer activity of new chalcone derivatives containing naphthalene and fluorine moieties [published online ahead of print, 2020 Jul 28]. *Drug Dev Res.* 2020;10.1002/ddr.21715. doi:10.1002/ddr.21715

116. Yadav P, Lal K, Kumar A, Guru SK, Jaglan S, Bhushan S. Green synthesis and anticancer potential of chalcone linked-1,2,3-triazoles. *Eur J Med Chem.* 2017;126:944-953. doi:10.1016/j.ejmech.2016.11.030
117. Park S, Kim EH, Kim J, Kim SH, Kim I. Biological evaluation of indolizine-chalcone hybrids as new anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2018;144:435-443. doi:10.1016/j.ejmech.2017.12.056
118. Haroonur Rashid, Yiming Xu, Nasir Ahmad, Yaseen Muhammad, Lisheng Wang, Promising anti-inflammatory effects of chalcones via inhibition of cyclooxygenase, prostaglandin E2, inducible NO synthase and nuclear factor κ b activities, *Bioorganic Chemistry*, Volume 87, 2019, Pages 335-365, ISSN 0045-2068, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.033>.
119. S.N.A. Bukhari, W. Ahmad, A.M. Butt, N. Ahmad, M.W.B. Amjad, M.A. Hussain, V.H. Shah, A.R. Trivedi, Synthesis and evaluation of chalcone analogues and pyrimidines as cyclooxygenase (COX) inhibitors, *African J. Pharm. Pharmacol.* 6(14) (2012) 1064–1068.
120. D.K. Mahapatra, S.K. Bharti, V. Asati, Chalcone derivatives: anti-inflammatory potential and molecular targets perspectives, *Curr. Top. Med. Chem.* 17 (28)(2017) 3146–3169.
121. X.Y. Jin, S.H. Lee, P.H. Park, J. Hur, S.A. Kim, H.S. Kim, D.H. Sohn, 2'-Methoxy-4'6'-Bis (Methoxymethoxy) chalcone inhibits nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 106 (6) (2010) 454–460.
122. D.H. Kim, H. Li, Y.E. Han, J.H. Jeong, H.J. Lee, J.-H. Ryu, Modulation of inducible nitric oxide synthase expression in LPS-stimulated BV-2 Microglia by prenylated chalcones from *Cullen Corylifolium* (L.) Medik. through inhibition of I- κ B α Degradation, *Molecules* 23 (1) (2018) 109, <https://doi.org/10.3390/molecules23010109>.
123. B. Orlikova, D. Tasdemir, F. Golais, M. Dicato, M. Diederich, The aromatic ketone 4'-hydroxy chalcone inhibits TNF α -induced NF- κ B activation via proteasome inhibition, *Biochem. Pharmacol.* 82 (6) (2011) 620–631.
124. Cole AL, Hossain S, Cole AM, Phanstiel O 4th. Synthesis and bioevaluation of substituted chalcones, coumaranones and other flavonoids as anti-HIV agents. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(12):2768-2776. doi:10.1016/j.bmc.2016.04.045
125. Site web : www.chemspider.com consulté le 17.09.2020