

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

People's Democratic Republic of Algeria

The Minister of Higher Education and Scientific Research

ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY TLEMCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

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

THÈME :

**Synthèse et Identification de Molécules à Intérêt Biologique :
Étude de l'Influence du Groupement Thiosemicarbazide sur les Propriétés
Anti-oxydantes des Chalcones**

Présenté par :

- **BASSAID Mohammed Issam**
- **SEKKAL Nabil Islam**

Soutenu le : **10/06/2024**

Jury

Président :

Dr. KENNICHE Assia

Maitre de conférences A en chimie

Membres :

Dr. AOUNALLAH Aicha Houaria

Maitre-assistante en chimie thérapeutique

Dr. BOUKLI HACENE Mohamed Nassim

Maitre-assistant en Pharmacologie

Encadrant :

Dr LOUZIM Habiba

Maitre-assistante en chimie thérapeutique

Année universitaire : 2023-2024

الحمد لله و الصلاة و الإسلام على رسول الله و على آله و صحبه و من إتبع هداه
أما بعد :

قال الله تعالى :

« يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ »
(المجادلة 11)

و قال تعالى أيضا:

« وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا »

(طه 114)

وَعَنْ أَبِي الدَّرْدَاءِ، قَالَ: سَمِعْتُ رَسُولَ اللَّهِ ﷺ، يَقُولُ " مَنْ سَلَكَ طَرِيقًا يَبْتَغِي فِيهِ عِلْمًا سَهَّلَ اللَّهُ لَهُ طَرِيقًا إِلَى الْجَنَّةِ، وَإِنَّ الْمَلَائِكَةَ لَتَتَّصِعُ أَجْنِحَتَهَا لَطَالِبِ الْعِلْمِ رِضًا بِمَا يَصْنَعُ، وَإِنَّ الْعَالِمَ لَيَسْتَغْفِرُ لَهُ مَنْ فِي السَّمَوَاتِ وَمَنْ فِي الْأَرْضِ حَتَّى الْحَيْتَانِ فِي الْمَاءِ، وَفَضَلَ الْعَالِمُ عَلَى الْعَابِدِ كَفَضْلِ الْقَمَرِ عَلَى سَائِرِ الْكَوَاكِبِ، وَإِنَّ الْعُلَمَاءَ وَرَثَةُ الْأَنْبِيَاءِ وَإِنَّ الْأَنْبِيَاءَ لَمْ يُوْرَثُوا دِينَارًا وَلَا دِرْهَمًا وَإِنَّمَا وَرَثُوا الْعِلْمَ، فَمَنْ أَخَذَهُ أَخَذَ بِحِطِّ وَافِرٍ "

قد كانت هذه الآيات الكريمات و هذا الحديث الشريف حافزنا الأساسي في إنجاز هذا العمل راجين من
المولى أن يكون علما ينتفع به.

باسعيد محمد عصام

سقال نبيل

Remerciements

À notre encadrante Dr LOUZIM Habiba,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail et vous nous avez permis, grâce à vos compétences, de le mener à terme. En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements et reconnaissance, Nous espérons vous satisfaire.

À notre présidente de jury Dr KENNICHE Assia,

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, nous vous en remercions et vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.

Aux membres de notre jury, Dr BOUKLI HACENE Nassim, Dr AOUNELLAH

Vous avez accepté de siéger parmi nos juges Soyez assurés de notre respectueuse considération.

Aux membres de laboratoire de recherches COSNA, Doctorante Manel,

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance, votre présence a été primordiale en contribuant à notre épanouissement et à l'atteinte de nos objectifs

Aux ingénieurs de laboratoire de chimie thérapeutique et chimie minérale de la faculté de médecine Tlemcen,

De nous avoir offert l'opportunité d'effectuer nos expériences. Cette expérience enrichissante nous a permis d'acquérir de nouvelles compétences pratiques et de mettre en pratique nos connaissances théoriques

Dédicaces

Louange à Allah, le Tout-Puissant, Qui nous guide sur le droit chemin, Qui nous accorde Sa miséricorde infinie. Alhamdulillah pour chaque épreuve et chaque succès.

À ma chère maman bien-aimée,

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance pour toi, ton amour inconditionnel, tes sacrifices et ton soutien ont été les fondations sur lesquelles j'ai construit mon parcours. Je te dois ce que je suis. Qu'Allah te procure santé, bonheur et prospérité.

À mon cher papa,

Tes conseils avisés, tes encouragements constants et tes sacrifices ont été les pierres angulaires de mon parcours académique. Je te dédie ce mémoire en gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu es une source de motivation et de force. Merci de m'avoir inspiré à donner le meilleur de moi-même.

À ma chère sœur et mon seul frère,

Votre amour, votre soutien et votre encouragement m'ont accompagné tout au long de ce parcours. Vous avez toujours été là pour moi, me donnant la force et la motivation nécessaires pour persévérer et atteindre mes objectifs. Je vous aime.

À mes chers amis, Nazim, Sohaib, Aymen, Houda, Tadjou, Sanaa, Yousra, Hadjer,

Je vous suis profondément reconnaissant pour tous les moments partagés, les rires, et les précieux souvenirs. Merci pour votre amitié, je vous souhaite un avenir brillant rempli de succès.

À mon cher binôme Nabil,

Merci pour ton soutien et ta collaboration tout au long de ce projet. Ton engagement a été essentiel à notre réussite.

À l'équipe de la pharmacie MERZOUK, Azzedine, Naila et Akram,

Merci pour votre accueil chaleureux, votre soutien et vos encouragements. Travailler à vos côtés a été une expérience enrichissante et agréable.

Merci à tous ceux qui ont fait partie de cette aventure et qui ont enrichi ces années par leur présence et leur soutien.

BASSAID Mohammed Issam.

Louange à Allah, le Tout Puissant, pour Sa guidance et Ses bénédictions infinies qui m'ont permis de réaliser ce travail.

À la mémoire de mon père, ton amour, ton soutien inébranlable et ta sagesse continuent de guider mes pas chaque jour. Ce mémoire est dédié à toi, pour tout ce que tu as fait pour moi. Puisse cet accomplissement t'honorer et perpétuer ton héritage d'excellence et de détermination. Repose en paix, cher papa en sachant que ton héritage continue de vivre à travers mes réalisations.

À ma mère bien-aimée, ton amour, ta patience et ton soutien indéfectible m'ont permis de réaliser ce travail. Ta sagesse et ta force m'ont toujours inspiré et m'ont donné la détermination nécessaire pour atteindre mes objectifs. Ce mémoire est dédié à toi, en reconnaissance de tout ce que tu as sacrifié et fait pour moi. Avec toute ma gratitude et mon amour éternel, mille mercis chère maman.

À ma défunte chère grand-mère, ce mémoire est le fruit de ton encouragement et de la force que tu m'as transmise. Repose en paix, chère mima.

À mes chères deux sœurs et mon cher frère, votre amour et votre soutien ont été mes plus grands atouts. Ce mémoire est dédié à notre lien indéfectible et à notre soutien mutuel. Merci pour tout.

À mon beau-frère et ma belle-sœur, avec toute ma gratitude et mon affection sincère.

À mes nièces et neveu adorés, votre amour illumine ma vie. Je vous dédie ce travail en espérant que votre parcours soit empreint de succès et d'accomplissements.

À mes tantes et oncles, votre soutien a été inestimable. Merci.

À tous mes amis, votre amitié est précieuse. Merci.

Aux responsables et équipes des deux pharmacies MEGHILI et ISLAM, merci pour votre patience, votre disponibilité et pour m'avoir donné l'opportunité de faire un stage au sein de votre entreprise. Votre professionnalisme et votre bienveillance resteront gravés dans ma mémoire.

À toutes les personnes qui ont contribué à ma réussite, votre soutien, vos encouragements et votre présence ont été des cadeaux inestimables dans mon parcours. Même si vous n'êtes pas mentionnés ici, vous êtes chers et vos contributions sont infiniment appréciées.

À mon cher binôme Issam, notre collaboration a été la clé de notre succès. Ce mémoire est dédié à notre partenariat solide et à nos réalisations communes.

À un parcours remarquable et aux succès à venir.

Nabil Islam SEKKAL.

Résumé :

Ce travail explore la synthèse et l'évaluation des propriétés anti-oxydantes de nouveaux dérivés issus de la condensation de chalcones et de thiosemicarbazides. En chimie organique, les chalcones jouent un rôle crucial en tant qu'intermédiaires de synthèse et substances biologiquement actives. Elles sont des précurseurs des flavonoïdes et isoflavonoïdes, avec une variété d'activités pharmacologiques les rendant des candidats médicaments très étudiés. Les thiosemicarbazides, qui dépendent de l'hydrazine de l'acide thiocarbamique, ont également diverses propriétés biologiques, telles que des propriétés anticancéreuses, antimicrobiennes et anti-oxydantes.

Les méthodes de synthèse des chalcones et des thiosemicarbazides, leurs réactivités et leurs différentes activités biologiques sont exposées dans la partie théorique. L'aspect pratique de ce travail porte sur la production de diverses molécules de chalcones substituées, essentiellement hydroxylées. Ensuite, une condensation est réalisée avec le thiosemicarbazide afin d'obtenir de nouveaux produits, dont on évalue ensuite les activités anti-oxydantes. Les rendements varient, le but des synthèses est la préparation d'une quantité suffisante pour l'identification et l'évaluation de l'activité antioxydante par test au DPPH.

Mots clés : Chalcones, Thiosemicarbazides, Addition, Propriétés pharmacologiques, Antioxydants

ملخص :

يستكشف هذا العمل تخليق وتقييم الخصائص المضادة للأكسدة للمشتقات الجديدة المشتقة من تكثيف الكالكونات والثيوسيميكاربازيدات. في الكيمياء العضوية، تلعب الكالكونات دورًا حاسمًا في الكيمياء العضوية كمواد وسيطة للتخليق ومواد نشطة بيولوجيًا. وهي سلائف للفلافونويدات والإيسوفلافونويدات، مع مجموعة متنوعة من الأنشطة الدوائية التي تجعلها مرشحة للدواء المدروس كثيرًا. كما أن للثيوسيميكاربازيدات، التي تعتمد على هيدرازين حمض الثيوكارباميك، مجموعة متنوعة من الخصائص البيولوجية، مثل الخصائص المضادة للسرطان ومضادات الميكروبات ومضادات الأكسدة. يتم وصف طرق تخليق الكالكونات والثيوسيوكاربازيدات وتفاعلاتها وأنشطتها البيولوجية المختلفة في القسم النظري. يتعلق الجانب العملي من هذا العمل بإنتاج جزيئات الكالكون المختلفة المستبدلة من الكالكون، خاصةً الهيدروكسيلية. يتم بعد ذلك إجراء التكثيف مع ثيوزيميكاربازيد للحصول على منتجات جديدة يتم تقييم أنشطتها المضادة للأكسدة بعد ذلك. تختلف المرودات، ولكن الهدف من التوليفات هو تحضير كمية كافية لتحديد وتقييم النشاط المضاد للأكسدة بواسطة DPPH

الكلمات الرئيسية : الكالكونات - ثيوزيميكاربازيدات - مضادات الأكسدة - الخواص الدوائية

Abstract:

This work explores the synthesis and antioxidant properties of new derivatives derived from the condensation of chalcones and thiosemicarbazides. In organic chemistry, chalcones play a crucial role as synthesis intermediates and biologically active substances. They are precursors of flavonoids and isoflavonoids, with a variety of pharmacological activities making them much-studied drug candidates. Thiosemicarbazides, which depend on the hydrazine of thiocarbamic acid, also have diverse biological properties, such as anticancer, antimicrobial and antioxidant properties.

Methods for synthesizing chalcones and thiosemicarbazides, their reactivities and their various biological activities are outlined in the theoretical part. The practical aspect of this work focuses on the production of various substituted chalcone molecules, mainly hydroxylated. Condensation is then carried out with thiosemicarbazide to obtain new products, whose antioxidant activities are then evaluated. Yields vary, but the aim of the syntheses is to prepare a sufficient quantity for identification and evaluation of antioxidant activity by DPPH assay.

Key-words : Chalcones, Addition, Thiosemicarbazides, Pharmacological properties, Antioxydants .

Liste des abréviations :

- Ald x – Cet y : Chalcones synthétisés
- BHT : Hydroxytoluène butylé
- Bmim : 1-N-butyl3-méthylimidazolium
- BZN : benznidazole
- CAE : éther chiral Azacrown
- CC : cytotoxicité
- CHI : Chalcones reductase
- CHR : Chalcone reductase
- CHS : Chalcone synthase
- DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
- IC : Indice de croissance
- T (x,y) : Chalcones-thiosemicarbazides synthétisés
- TBAB : tétrabutylamonium
- TBATB : tribromure de tétrabutylamonium
- TEA : triéthylamine
- XN : Xanthohumol

Table des Matières

INTRODUCTION	1
REVUE DE LA LITTERATURE	1
CHAPITRE 01 : LES CHALCONES	2
1. Structure et nomenclature :	3
2. Sources naturelles des chalcones :	3
2.1. Isoliquiritigenin :	3
2.2. Licochalcone A :	4
2.3. Xanthohumol :	4
2.4. Nardoaristolones :	4
2.5. Isobavachalcones :	4
2.6. Xanthoangelol :	5
3. Biosynthèse des chalcones :	6
4. Synthèse des chalcones :	7
4.1. Condensation de Claisen- Schmidt :	7
4.2. La réaction de Friedel Crafts :	7
4.3. Couplage de Suzuki :	8
4.4. Synthèse de Sonogashira :	8
4.5. Réaction de Heck :	9
4.6. Réaction de Wittig :	9
5. Propriétés Chimiques :	10
5.1. Oxydation des chalcones :	10
5.1.1. Oxydation des chalcones par Algar-Flynn :	10
5.1.2. Époxydation des chalcones :	11
5.2. Réaction de substitution des chalcones :	11
5.2.1. Réaction de S-alkylation :	11
5.2.2. Réaction de O-alkylation :	12
5.3. Réaction de condensation des chalcones :	12
5.4. Réaction de cyclisation des chalcones :	13
5.5. Réaction d'addition des chalcones :	13
5.5.1. Réaction de Michael :	13
5.5.2. Bromation des chalcones :	15
5.5.3. Réaction de Diels-Alder :	15
5.5.4. Addition des chalcones avec les ortho-aminothiophénols et de l'o-phénylènediamine :	16
5.5.5. Réaction d'addition avec le chlorobenzène :	17
5.5.6. Réaction d'addition avec le cyanure de sodium :	17
5.5.7. Réaction d'addition avec le thiocyanate :	18
6. Propriétés physiques des chalcones :	18
7. Activités biologiques des chalcones :	20
7.1. Activité anti-cancéreuse :	20
7.2. Activité anti-oxydante :	20
7.3. Activité anti-inflammatoire :	21
7.4. Activité anti-microbienne :	22

CHAPITRE 02 : LES DERIVES CHALCONES

THIOSEMICARBAZIDES 24

1. Thiosemicarbazide : 25

- 1.1. Synthèse des Thiosemicarbazides : 25
 - 1.1.1. À partir d'isothiocyanates substitués : 25
 - 1.1.2. Hydrazinolyse du thiocyanate de potassium : 25
 - 1.1.3. À partir de 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde : 26
 - 1.1.4. Préparation de Thiocarbonylhydrazines : 26
 - 1.1.5. Synthèse des Thiosemicarbazides Substitués : 27
 - 1.1.6. Synthèse de dérivés thiosemicarbazide d'Isoniazide : 27
 - 1.1.7. À partir d'acide hydrazide : 28
- 1.2. Réactivité des Thiosemicarbazides : 29
 - 1.2.1. Réaction de condensation : 29
 - 1.2.1.1. Avec les aldéhydes : 29
 - 1.2.1.2. Avec les cétones : 29
 - 1.2.2. Réaction de cyclisation : 29
- 1.3. Activité biologique des Thiosemicarbazides et ses dérivées : 32

2. Chalcone-thiosémicarbazide 33

- 2.1. Propriété physique : 33
- 2.2. Activité biologique : 35
 - 2.2.1. Activité anti-proliférative : 35
 - 2.2.2. Activité anti-parasitaire : 36

PARTIE PRATIQUE..... 38

MATERIELS ET METHODES 41

1. Synthèse des dérivés de chalcone : 42

2. Matériels et réactifs : 42

- 2.1. Réactifs : 42
- 2.2. Matériels : 43
- 2.3. Mode opératoire générale : 43
 - 2.3.1. Synthèse du (2E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one 44
 - 2.3.2. Synthèse du : (2E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (produit Ald (2)-Cet (1)) : 44
- 2.4. Synthèse du (2E)-1-(3-aminophenyl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (produit Ald (1) – Cet (2)) : 45
 - 2.4.1. Synthèse du (2E)-1-(3-aminophenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (Produit Ald (2) – Cet (2)) : 45

3. Synthèse des dérivés chalcone-thiosémicarbazide..... 46

- 3.1. Réactifs : 46
- 3.2. Mode opératoire générale : 46
 - 3.2.1. Synthèse de T (1.1) 47
 - 3.2.2. Synthèse de T (2.1) : 47
 - 3.2.3. Synthèse de T (1.2) : 47
 - 3.2.4. Synthèse de T (2.2) : 48

4. Caractérisation : 48

- 4.1. Caractères organoleptiques : 48
- 4.2. Test de solubilité : 48
- 4.3. Détermination du point de fusion : 48
- 4.4. Test au FeCl₃ : 49
- 4.5. Spectre IR : 49

Table des Matières

5. Test de l'activité anti-oxydante :	49
RESULTATS	51
1. Synthèse des dérivés des chalcones	52
1.1. Déroulement et suivi du protocole :	52
1.2. Caractéristique chimique	52
1.3. Caractéristiques organoleptiques :.....	53
1.4. Mesure des points de fusions :	55
1.5. Test au FeCl ₃ :.....	55
1.6. Test de solubilité :	56
2. Synthèse des dérivés chalcone-thiosémicarbazide :	57
2.1. Caractéristique chimique :.....	57
2.2. Caractéristique organoleptique :.....	58
2.3. Mesure des points de fusions :	59
2.4. Test de solubilité :	59
3. Test de l'activité anti-oxydante :	61
DISCUSSION	63
1. Synthèse et identification des composés :	64
1.1. Préparation et identification des chalcones :	64
2. Préparation et identification des produits de condensations :	65
3. Test de l'activité anti-oxydante :	66
CONCLUSION	68
ANNEXE	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	73

Liste des figures

Liste des figures

Figure 1 : Structure générale des chalcones (7).	3
Figure 2 : Structure de base du squelette des flavonoïdes et de leurs classes (12).	5
Figure 3 : Structures chimiques de chalcones <i>trouvées</i> dans des sources naturelles (13).	5
Figure 4 : Biosynthèse des chalcones et voies en aval (8).	6
Figure 5 : Réaction global de Claisen-Schmidt.	7
Figure 6 : Réaction générale de Friedel Crafts.	8
Figure 7 : Réaction du chlorure de cinnamoyle avec l'acide phénylboronique.	8
Figure 8 : Réaction du chlorure de benzoyle avec l'acide phénythylboronique.	8
Figure 9 : Réaction globale de Sonogashira.	9
Figure 10 : Synthèse des chalcones par réaction de Heck.	9
Figure 11 : Synthèse des chalcones par la réaction de Wittig.	10
Figure 12 : Réaction d'oxydation des chalcones (29).	10
Figure 13 : Réaction d'oxydation des chalcones (29).	11
Figure 14 : Époxydation des chalcones (31).	11
Figure 15 : Réaction de S-alkylation des mercapto chalcones.	12
Figure 16 : Réaction d'O-alkylation des Hydroxychalcones avec les dibromoalcanes (33). ...	12
Figure 17 : Réaction de condensation des chalcones(35).	13
Figure 18 Formation des Flavonones (36).	13
Figure 19 : Réaction des chalcones avec le 2-nitro-propane (37).	14
Figure 20 : Réaction des chalcones avec le nitométhane (37).	14
Figure 21 : Réaction d'addition des composés thiourées cycliques aux chalcones (37).	15
Figure 22 : Réaction de bromation (39).	15
Figure 23 : Réaction de Diels-Alder avec micro-onde et à température ambiante (42).	16
Figure 24 : Réaction d'addition des chalcones avec des o-aminothiophénols (42).	16
Figure 25 : Réaction d'addition des chalcones avec l'O-phénylènediamine (42).	17
Figure 26 : Réaction des chalcones avec AlCl ₃ et le Chlorobenzène (44).	17
Figure 27 : Réaction d'addition des chalcones avec HCN (40).	18
Figure 28 : Réaction d'addition des chalcones avec le thiocyanate (45).	18
Figure 29 : Chalcones à activité anti cancéreuse (50).	20
Figure 30 : Methoxy chalcones anti-inflammatoires.	22
Figure 31 : Structure d'un chalcone contenant du pyrazole et de la morphine.	22
Figure 32 : Structure chimique du quinoxaliny chalcone.	23
Figure 33 : Synthèse des Thiosemicarbazide substitués (58).	25
Figure 34 : Synthèse d'Aroylthiosemicarbazide (59).	26
Figure 35 : Synthèse de 3,4-dih(60)ydronaphthalen-2-yl)methylene)-N (61).	26
Figure 36 : Synthèse de Thiocarbonylhydrazines (64).	27
Figure 37 : Synthèse des Thiosemicarbazides Substituées (66).	27
Figure 38 : Synthèse les N-(4-aryl/cyclohexyl)-2-(pyridin-4-ylcarbonyl) hydrazinecarbothioamides (67).	28
Figure 39 : Synthèse des Thiosemicarbazides Fluorés (68).	28
Figure 40 : Réaction avec les aldéhydes (72).	29
Figure 41 : Réaction avec les cétones (74).	29
Figure 42 : Synthèse des dérivés des chalcones-thiosemicarbazides (76).	31
Figure 43 : Les composés a activité antiproliférative.	36

Liste des figures

Figure 44 : Composé a activité Anti-Leishmaniose.....	37
Figure 45 : Réaction de condensation des chalcones avec les thiosemicarbazides.....	39
Figure 46 : Synthèse des dérivés des chalcones.....	44
Figure 47 : Synthèse du produit Ald (1) – Cet (1).	44
Figure 48 : Synthèse du produit Ald (2) – Cet (1).	44
Figure 49 : Synthèse du produit Ald (1) – Cet(2).	45
Figure 50 : Synthèse du produit Ald (2) –Cet (2).	45
Figure 51 : Réaction générale de la synthèse des dérivés chalcone-thiosémicarbazide.....	47
Figure 52 : Synthèse du produit T (1.1).	47
Figure 53 : Synthèse du produit T (2.1).	47
Figure 54 : Synthèse du produit T (1.2).	48
Figure 55 : Synthèse du produit T (2.2).	48
Figure 56 : Solution de dpph et son absorbance.....	50
Figure 57 : Echantillons mesurés	62

Liste des tableaux

Tableau I : Propriétés physiques des chalcones.	19
Tableau II : Activité anti-oxydante des chalcones.	21
Tableau III : Les dérivés méthoxy de 4-amino chalcones testés.	23
Tableau IV : Propriétés physique des chalcones-thiosemicarbazides.	35
Tableau V : Valeurs IC50 et CC50 de l'activité trypanocide et de la cytotoxicité des thiosemicarbazones dérivés de la chalcone.	37
Tableau VI : Produits synthétisés.	40
Tableau VII : Aldéhydes et cétones aromatique utilisé.	42
Tableau VIII : Réactifs communs à la synthèse.	43
Tableau IX Code des chalcones synthétiser.	45
Tableau X volume et masse utilisés pour la synthèse des dérivés chalcone-thiosémicarbazide	46
Tableau XI : Information générale sur les chalcones synthétisés.	53
Tableau XII : Récapitulatif des caractéristiques organoleptiques.	54
Tableau XIII : Points de fusions.	55
Tableau XIV : Test au FeCl3.	55
Tableau XV : Test de solubilité.	56
Tableau XVI : Information générale sur les dérivés chalcone-thiosémicarbazide synthétisés.	57
Tableau XVII : Récapitulatif sur les caractères organoleptique des produits de condensation synthétisés.	58
Tableau XVIII : Points de fusion.	59
Tableau XIX : solubilité des produits de condensation.	60
Tableau XX : L'absorbance et le pourcentage d'inhibition du dpph des différents produits à 0.5 mg/ml et 1 mg/ml.	62

INTRODUCTION

Introduction

Les chalcones sont des molécules d'origine naturelle, précurseurs des flavonoïdes et des isoflavonoïdes ; qui occupent actuellement une place essentielle en chimie organique comme intermédiaires de synthèse et en thérapeutique en tant que substances biologiquement actives. Ces composés peuvent être d'origine naturelle, extraits de plantes, hémisynthétiques ou entièrement synthétiques. En plus de leurs activités biologiques variées, elles sont des intermédiaires très précieux dans la synthèse d'hétérocycles tels que les pyrazolines et les thiazolyl-pyrazolines(1).

La découverte de cette classe de composés a grandement contribué au développement de médicaments modernes par la modification structurelle de la molécule prototype.

La liaison énone présente dans leur structure de base joue un rôle crucial pour l'activité des chalcones et de leurs dérivés. Les membres de la famille des chalcones et des flavonoïdes ont suscité beaucoup d'intérêt grâce à leur activité antibactérienne, antifongique, anti-inflammatoire, antihyperglycémique, anti-VIH et anticancéreuse. Récemment, une molécule de chalcone a été identifiée comme une nouvelle classe d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1(2).

Les hétérocycles ont joué un rôle crucial société grâce à leurs activités biologiques et industrielle. Parmi elles, les composés contenant du soufre et de l'azote, tels que les thiosemicarbazides et les thiosemicarbazones qui attirent une attention significative dans le domaine de la chimie médicinale et qui possèdent de grandes potentialités pharmacologiques(3).

Le thiosemicarbazide ($\text{NH}_2\text{-NH-CSNH}_2$) est le dérivé hydrazine le plus simple de l'acide thiocarbamique (4). Le comportement chimique du thiosemicarbazide est similaire à celui de son correspondant, le semicarbazide, mais le groupe thione présente une adaptabilité chimique supérieure par rapport au groupe cétone, ce qui explique le comportement plus diversifié du thiosemicarbazide(5).

La chimie des dérivés de l'hydrazine, tels que le thiosemicarbazide et ses hydrazones, est d'une grande importance en raison de leurs vastes applications synthétiques et analytiques ainsi que de leurs activités biologiques. Les thiosemicarbazides et leurs dérivés présentent des activités biologiques intéressantes, y compris des propriétés anticancéreuses,

Introduction

antimicrobiennes, anti-VIH, antivirales, insecticides, antiscabotiques, antioxydantes et antiparasitaires(4,6) .

Le but de ce travail est d'explorer la synthèse de dérivés par condensation de chalcones et de thiosemicarbazides afin d'évaluer leur potentiel antioxydant comparé à celui des chalcones de départ. Cette étude contribuera à enrichir les connaissances sur les chalcones et les thiosemicarbazides et à ouvrir de nouvelles perspectives pour le développement de composés antioxydants efficaces.

Ayant séparément de grande potentialité thérapeutique, la question qui se pose, en réalisant cette condensation sur les chalcones hydroxylées, connues comme ayant une activité antioxydante, le motifs thiosemicarbazide a-il une influence sur ce pouvoir ?

Pour répondre à cette question, ce travail est divisé en deux volets ; une partie théorique et une partie pratique.

La partie théorique est composée de deux chapitres :

- Le premier chapitre présente une mise au point sur les différentes méthodes de synthèse des chalcones, ses réactivités ainsi que leurs différentes activités biologiques.
- Le deuxième chapitre comprend les stratégies de synthèse des thiosemicarbazides, les propriétés physico-chimiques des chalcones-thiosemicarbazides et leurs activités biologiques.

La partie pratique vise à synthétiser plusieurs molécules de chalcones substituées, sur lesquelles sont effectuées des condensations avec la thiosemicarbazide pour obtenir des produits de condensation.

En dernier, une conclusion générale a été faite.

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE 01 : LES CHALCONES

1. Structure et nomenclature :

Les chalcones sont des molécules chimiques ayant comme structure commune de 1,3-diphényl-2-propène-1-one. Le terme "chalcone" provient du mot grec "Chalcos", signifiant bronze.

Les chalcones peuvent présenter deux formes isomères, soit (cis) et (trans), parmi lesquelles l'isomère trans est considéré comme étant thermodynamiquement favorable.

La fraction cétone alpha-insaturée est à l'origine des activités biologiques variées observées, car l'élimination de cette structure conduit à une perte de bioactivité. En maintenant cette moitié intacte, des modifications sur les deux anneaux ont permis la synthèse de nouvelles molécules bioactives de type chalcone (Figure 1) (7–11)

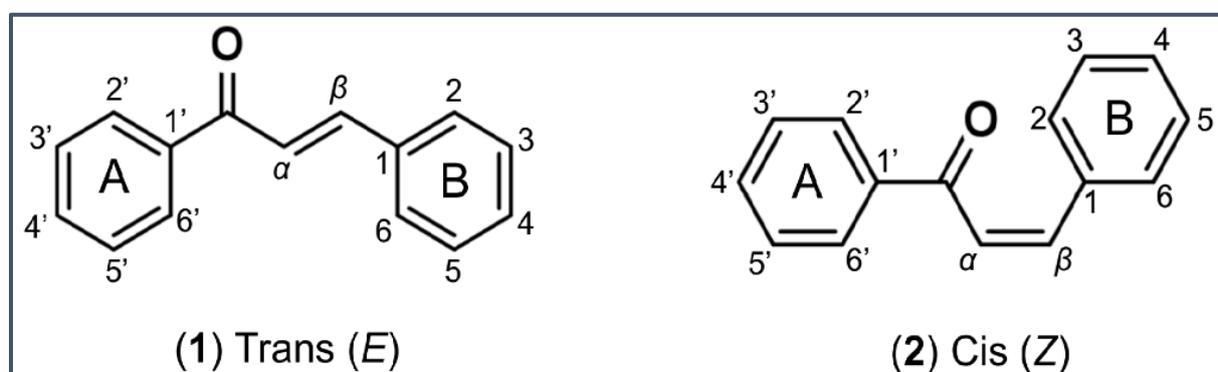


Figure 1 : Structure générale des chalcones (7).

2. Sources naturelles des chalcones :

Les chalcones représentent des composés fondamentaux au sein de diverses molécules biologiquement actives. D'origine végétale, ces composés suscitent l'intérêt de la communauté scientifique depuis de nombreuses années (8). Leur présence est notable dans divers fruits tels que les tomates, les poires, les fraises, ainsi que dans d'autres produits dérivés du blé. Ces composés appartiennent à la sous-classe des flavonoïdes, caractérisée par l'ouverture du cycle C (Figure 2) (12). Des recherches approfondies ont été menées sur l'extraction des dérivés naturels de chalcones, tels que les licochalcones, xanthoangelol, isobavachalcones, xanthohumol, isoliquiritigenin, et nardoaristolone A. (Figure 3) (13) :

2.1. Isoliquiritigenin :

L'extraction de l'isoliquiritigenin peut se faire à partir des racines de *Glycyrrhiza*, elle fait partie des dérivés les plus importants de cette plante en raison de ces activités biologiques

dont les plus cités sont les effets antidiabétique, anti-angiogénique, antispasmodique et anticancéreuse (14)

2.2.Licochalcone A :

Licochalcone A est extraite à partir des racines de *Glycyrrhiza* responsable des effets anticancéreuse dont elle est mentionné dans le traitement de cancer gastrique , et de la prostate et aussi possède des activité antibactérienne (15,16) .

2.3.Xanthohumol :

Xanthohumol fait partie des chalcones prenylés, c'est le flavonoïde le plus abondant des inflorescences femelles du *Humulus lupulus*. Le composé exhibe une sécurité thérapeutique ainsi que diverses bioactivités, comprenant des propriétés telles que l'anticancéreux, l'antidiabétique, l'anti-inflammatoire, l'antioxydant et l'antibactérien. Au cours des récentes années, un nombre croissant d'études a mis en évidence un large éventail d'activités anticancéreuses du XN, couvrant le cancer du poumon, le carcinome hépatocellulaire, le cancer du sein, la leucémie, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas, le cancer du côlon et le glioblastome (17) .

2.4.Nardoaristolones :

Nardoaristolone A et B font partie des chalcones les plus complexes, ce sont des chalcones terpenoïdes isolés des parties souterraines *Nardostachys chinensis*. Les recherches ont décrit plusieurs applications de Nardoaristolone A dans le traitement de plusieurs types de cancer comme le cancer de la peau et de l'endomètre. Sont aussi utilisés dans la préparation des médicaments visant à accroître la quantité de globules rouges, ou ceux qui favorisent le péristaltisme de l'intestin grêle, ou d'un médicament antituberculeux (13) .

2.5.Isobavachalcones :

L'isobavachalcone (IBC), une chalcone d'origine naturelle, est principalement extraite des graines de *Psoralea corylifolia* Linn. Elle exhibe diverses activités pharmacologiques, incluant des propriétés anticancéreuses, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antioxydantes, neuroprotectrices (18)

2.6. Xanthoangelol :

Xanthoangelol est isolé à partir *Angelica keiskei*, connu pour ces capacité à induire une apoptose des cellules humaines dans les neuroblastomes et les leucémies (19) et ses activité antibactériennes (20).

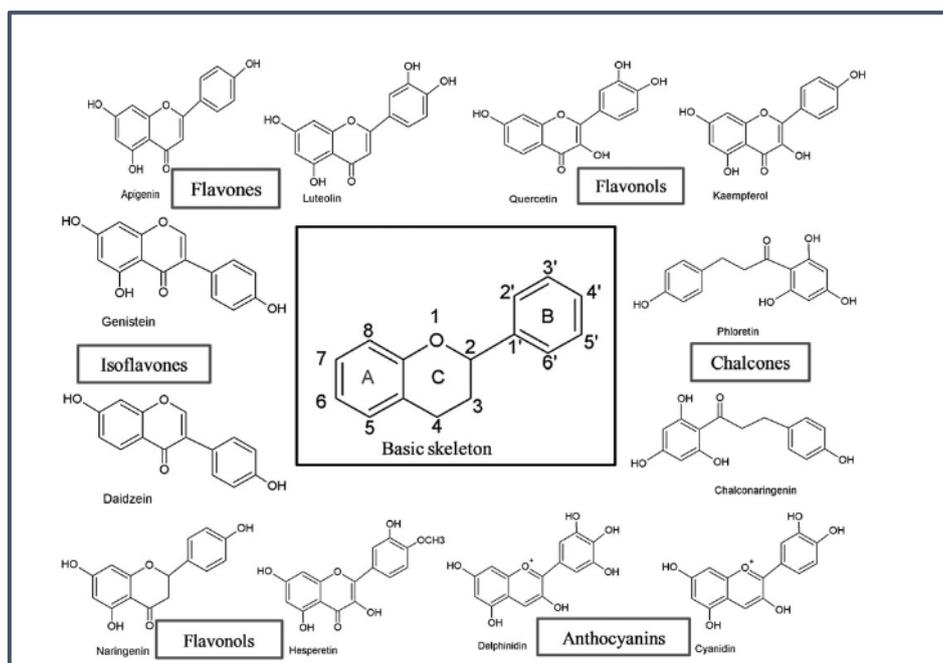


Figure 2 : Structure de base du squelette des flavonoïdes et de leurs classes (12).

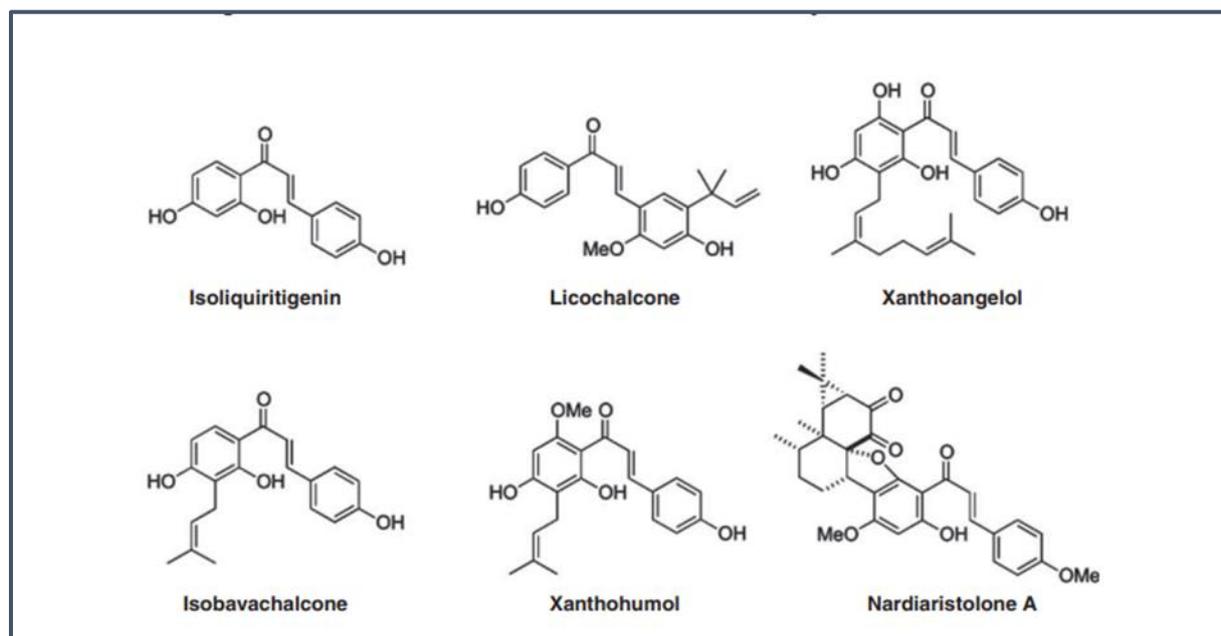


Figure 3 : Structures chimiques de chalcones trouvées dans des sources naturelles (13).

3. Biosynthèse des chalcones :

La biosynthèse des chalcones se fait grâce une enzyme appelé CHS et d'autres enzymes appartenant à la famille « CHS-like ». La CHS est omniprésente dans les plantes supérieurs, mais également détecté dans plusieurs plantes inférieures comme *Marchantia polymorpha* .

CHS produit les chalcones en transférant un fragment coumaroyl d'une 4-coumaroylcoenzyme A (CoA) à Cys164 dans un premier temps.

Suite à la réaction des polycétides un intermédiaire des trois Thio-ester de malonyl-CoA . après la génération d'un tetracétides lié au Thio-ester ,une cyclisation regio-spécifique type claisen se produit pour générer des naringenin chalcone , qui suite à une réduction par la chalcones réductase « CHR » et la CHS se forme la 6'-deoxynaringenin chalcone (Isoliquiritigenin) (Figure 4) (8) .

Les chalcones sont aussi connus comme des précurseurs directes des dérivés flavonoïdes comme les flavones, aurones, flavanones, isoflavones, flavononols (21)

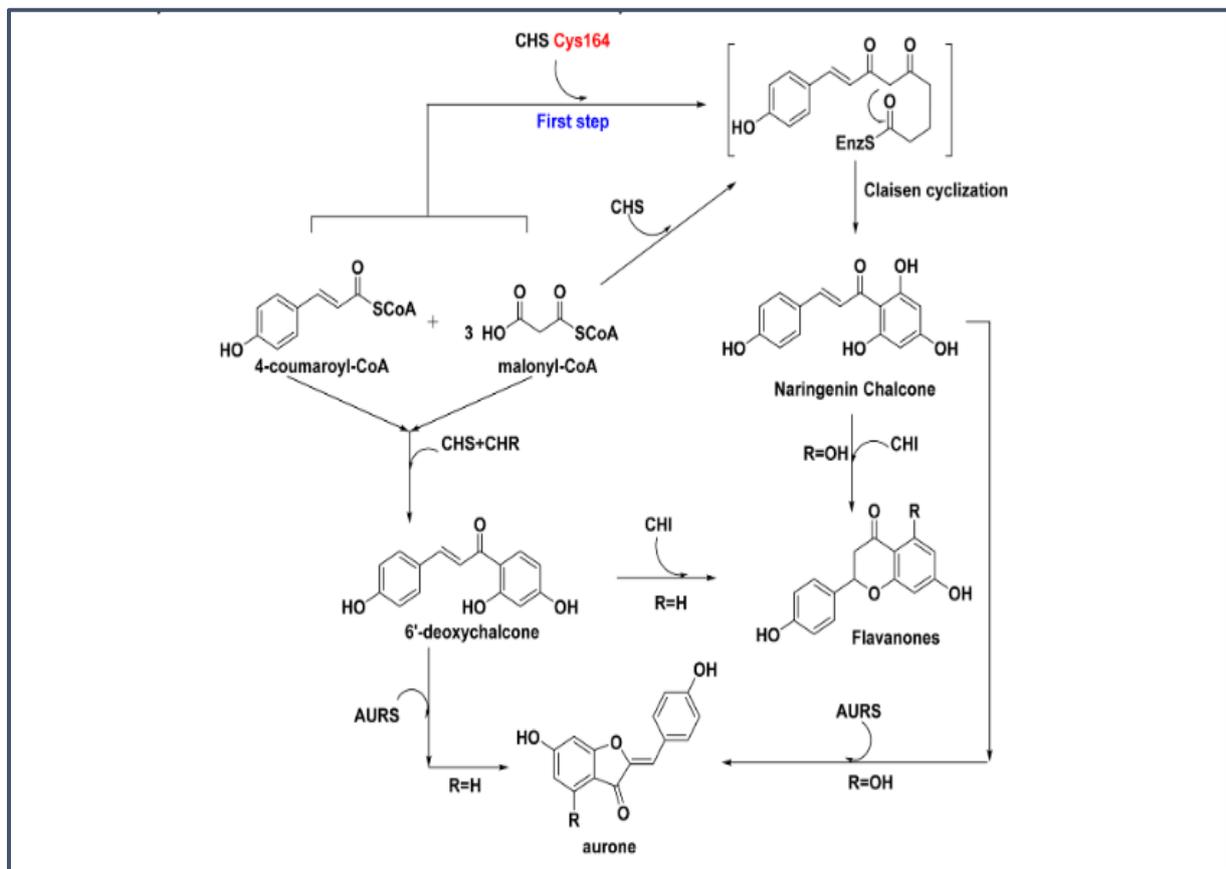


Figure 4 : Biosynthèse des chalcones et voies en aval (8).

4. Synthèse des chalcones :

Les chalcones sont habituellement produites par des réactions de condensation avec une catalyse acide ou basique. Les chalcones, en tant que cétone α,β -insaturée facilement synthétisable, ont vu l'émergence de nouvelles techniques et procédures en raison de leurs activités biologiques intéressantes et du développement de divers catalyseurs ou conditions réactionnelles (8). Les stratégies synthétiques, les méthodologies générales, ainsi que les catalyseurs et conditions utilisés dans la synthèse des échafaudages de chalcone sont résumés ci-dessous. :

4.1. Condensation de Claisen- Schmidt :

La réaction de Claisen-Schmidt, dénommée en l'honneur des chercheurs R. L. Claisen et J. G. Schmidt, consiste en la condensation d'un benzaldéhyde et d'une acétone sous l'influence de catalyseurs. Cette réaction, récemment reconnue pour être catalysée par un mécanisme anionique, occupe une place prééminente parmi les réactions classiques en chimie organique (Figure 5). Elle peut être réalisée par l'emploi de bases fortes ou d'acides comme catalyseurs dans un milieu alcoolique pendant 1h30min. En cas de catalyse basique, la chalcone se forme par la déshydratation de l'aldol produit, suivant un mécanisme d'énolate. En revanche, une catalyse acide induit la génération de la chalcone à travers un mécanisme d'énol. (8,22,23).

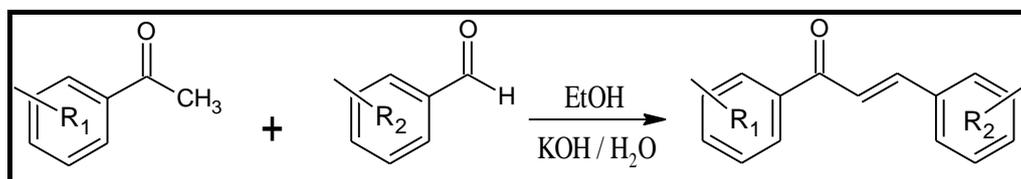


Figure 5 : Réaction globale de Claisen-Schmidt.

4.2. La réaction de Friedel Crafts :

La synthèse des chalcones par acylation de Friedel-Crafts avec le chlorure de cinnamoyl, en utilisant un catalyseur acide de Lewis puissant tel que le trichlorure d'aluminium, implique l'acylation de Friedel-Crafts d'un éther aromatique avec le chlorure de cinnamoyl. Cette méthode, initialement rapportée par Shotter et al. en 1978, a permis la production de quatre chalcones avec des rendements satisfaisants. Malgré ces résultats prometteurs, l'application généralisée de cette réaction pour la synthèse des chalcones n'a pas été observée (Figure 6) (8).

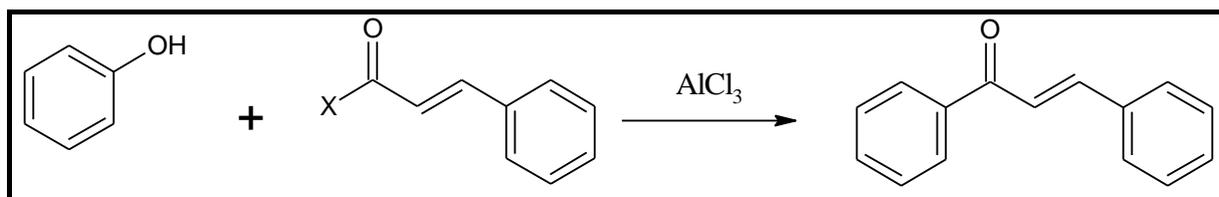


Figure 6 : Réaction générale de Friedel Crafts.

4.3. Couplage de Suzuki :

La synthèse de chalcones par la réaction de Suzuki-Miyaura a été démontrée pour la première fois par Eddarir et ses collaborateurs en 2006 (24).

Selon l'analyse rétrosynthétique, deux approches sont possibles pour la synthèse des chalcones : la réaction du chlorure de cinnamoyle avec l'acide phénylboronique (Figure 7) et la réaction du chlorure de benzoyle avec l'acide phénylvinylboronique (Figure 8). Ces deux méthodes requièrent l'utilisation du palladium en tant que catalyseur (25).

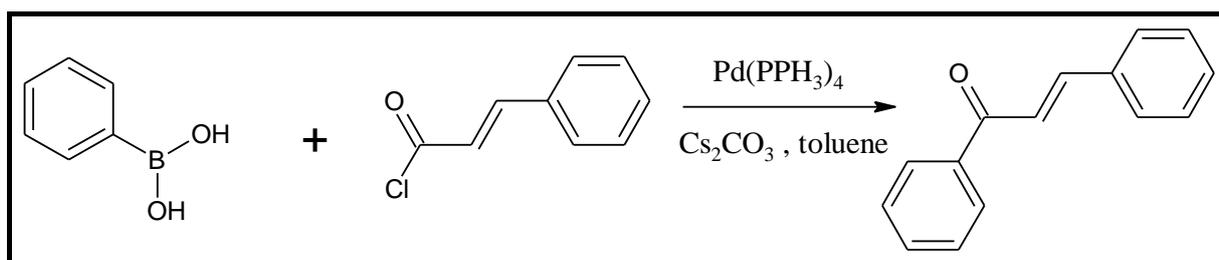


Figure 7 : Réaction du chlorure de cinnamoyle avec l'acide phénylboronique.

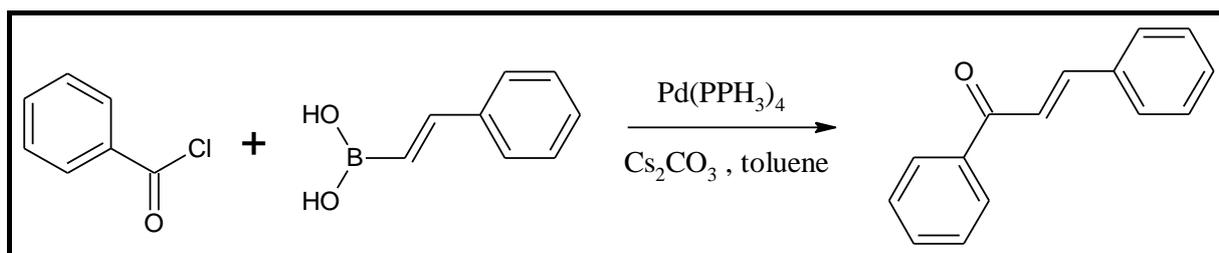


Figure 8 : Réaction du chlorure de benzoyle avec l'acide phénylvinylboronique.

4.4. Synthèse de Sonogashira :

La réaction de Sonogashira, un couplage catalysé par le palladium, consiste en la liaison entre un halogénure d'aryle ou d'alkyle et un alcyne terminal, conduisant à la formation d'un alcène conjugué. Cette méthode trouve une application significative dans la synthèse des chalcones.

Après la réaction de Sonogashira, une isomérisation base-catalysée est entreprise pour produire le chalcone, Cette réaction spécifique est activée par la présence de triéthylamine et d'iodure de cuivre (Figure 9) (26).

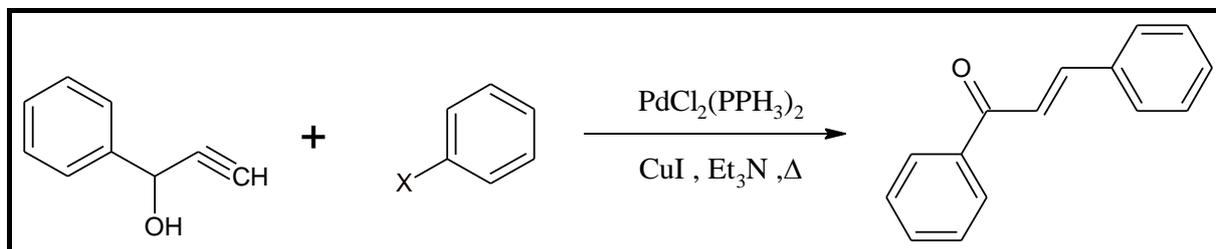


Figure 9 : Réaction globale de Sonogashira

4.5. Réaction de Heck :

Sur le plan structural, la chalcone présente une parenté avec le stilbène, pouvant être engendrée par la réaction classique de Heck entre un acide arylboronique ou un aryle iodure et une cétone insaturée, en présence d'une base et d'un catalyseur au palladium. La première synthèse des arylvinylcétones et le couplage direct avec des iodures d'aryle ont été rapportés par Cavarischia et al. Ces réactions ont permis d'obtenir rapidement des dérivés de chalcone avec d'excellents rendements (75-96%) sous des conditions catalytiques [Pd(OAc)₂, Ph₃P, CH₃CN, TEA] (Figure 10) (8).

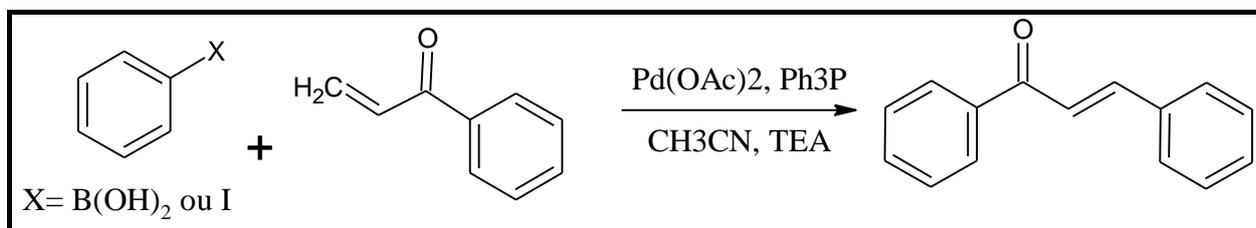


Figure 10 : Synthèse des chalcones par réaction de Heck.

4.6. Réaction de Wittig :

La réaction de Wittig, également connue sous le nom d'oléfination de Wittig, constitue une méthode aisée pour la synthèse de composés alcènes, la chalcone servant de modèle d'alcène dans cette stratégie. La première tentative de cette réaction a employé le triphénylbenzoylméthylène phosphorane et le benzaldéhyde (Figure 11), nécessitant un reflux de 3 jours dans le benzène ou de 30 heures dans le THF, aboutissant à un rendement satisfaisant de 70 %. Des avancées ultérieures ont démontré qu'une amélioration significative

de la vitesse de réaction pouvait être obtenue par irradiation aux micro-ondes, conduisant à un rendement ultérieur dépassant les 80 % (8).

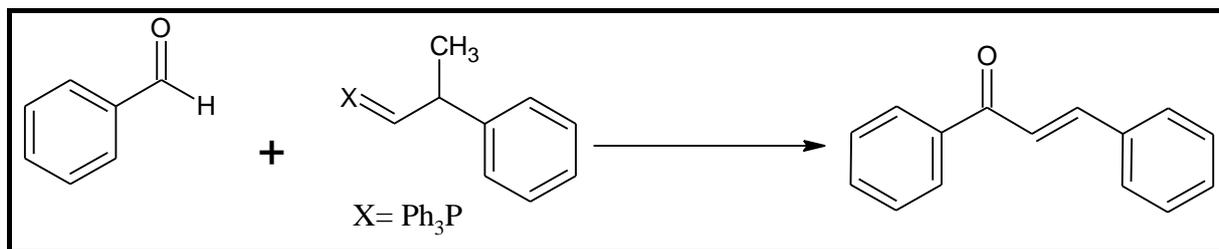


Figure 11 : Synthèse des chalcones par la réaction de Wittig.

5. Propriétés Chimiques :

Les chalcones peuvent être utilisés comme produit initial pour la synthèse de nombreux composés qui présentent plusieurs activités pharmacologiques très importantes.

5.1. Oxydation des chalcones :

5.1.1. Oxydation des chalcones par Algar-Flynn :

Les chalcones manifestent une réactivité distinctive selon les conditions réactionnelles. En présence de dioxyde de sélénium, elles subissent une transformation aboutissant à la synthèse de 6-acétaminoflavones. Parallèlement, lorsque ces chalcones sont exposées à un environnement contenant du peroxyde d'hydrogène alcalin, elles donnent naissance à des 6-flavonols. Cette réaction est caractérisée par l'oxydation d'Algar-Flynn qui accompagne le processus (27). De plus, la combinaison I₂/DMSO se révèle être un réactif d'oxydation efficace dans la synthèse des flavones (Figure 12) (28,29).

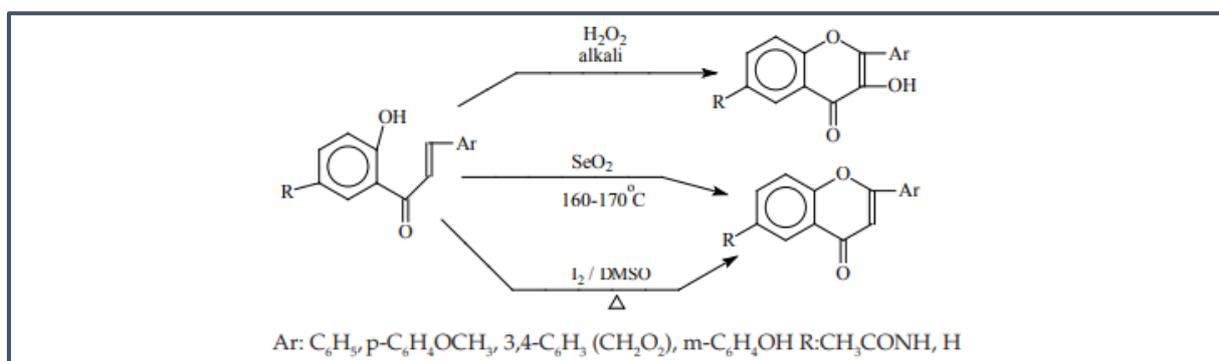


Figure 12 : Réaction d'oxydation des chalcones (29).

Les dérivés de flavones sont obtenus en faisant réagir les 2'-hydroxy chalcones par un reflux en présence d'acide acétique glacial (Figure 13) (28).

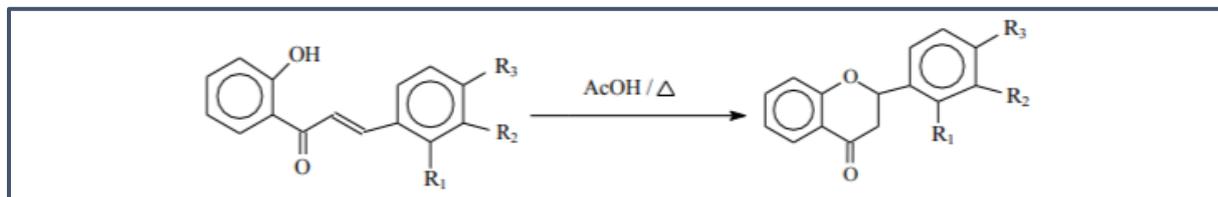


Figure 13 : Réaction d'oxydation des chalcones (29).

5.1.2. Époxydation des chalcones :

L'époxydation des groupes éthyléniques présents dans des composés naturels tels que la chromone, la chalcone et l'isoflavone se déroule de manière rapide et efficace lorsqu'elle est réalisée avec du peroxyde d'hydrogène et elle présente un rendement élevé lorsqu'elle est effectuée en présence du tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthyl imidazolium (BF₄) (Figure 14) (30).

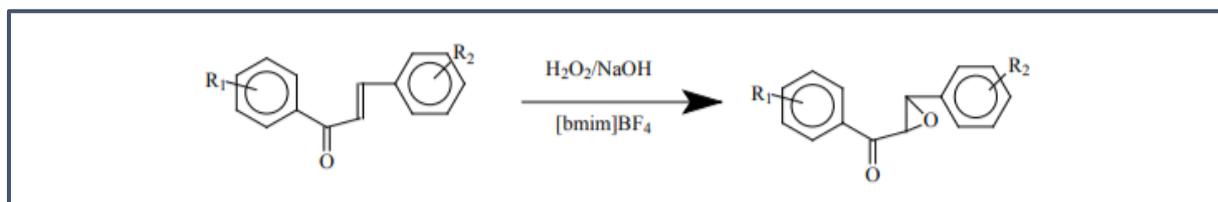


Figure 14 : Époxydation des chalcones (31).

5.2. Réaction de substitution des chalcones :

5.2.1. Réaction de S-alkylation :

La s-alkylation est réalisée en faisant réagir des (E)-4-mercaptochalcones avec des dibromoalcanes dans du N,N-Diméthylformamide en présence de triéthylamine (TEA) à température ambiante (Figure 15) (32).

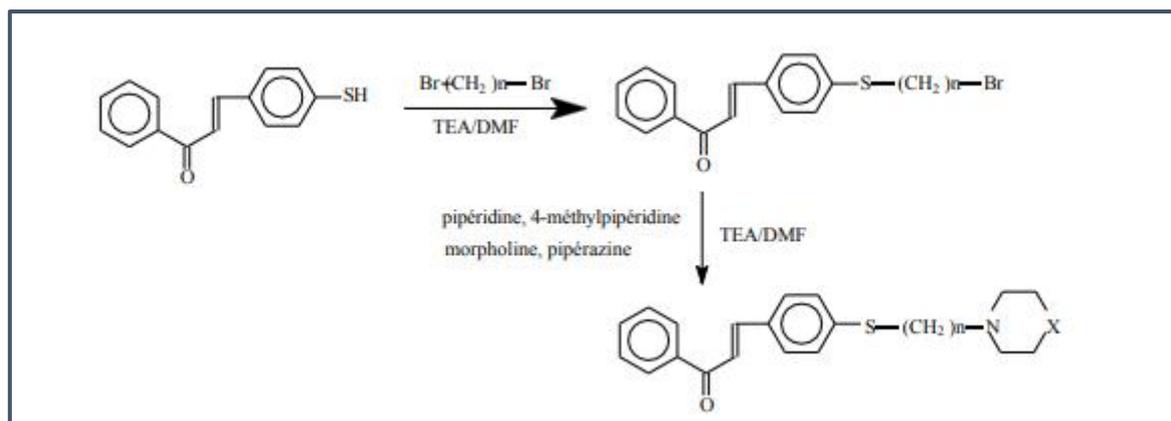


Figure 15 : Réaction de S-alkylation des mercapto chalcones.

5.2.2. Réaction de O-alkylation :

L'O-alkylation survient lors du chauffage des (E)-4-hydroxychalcones avec des dibromoalcanes dans de l'acétone anhydre en présence de carbonate de potassium anhydre (Figure 16)

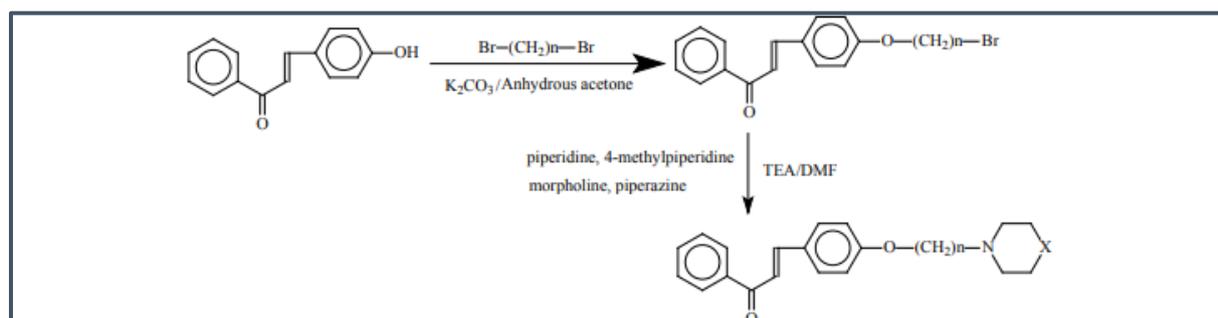


Figure 16 : Réaction d'O-alkylation des Hydroxychalcones avec les dibromoalcanes (33).

5.3. Réaction de condensation des chalcones :

Les dérivés de 1,2,4-triazolo(3,4-b)(1,3,4)thiadiazépine sont obtenus par réaction de condensation entre les chalcones et le 4-amino-5-éthyltriazolo-3-mercaptop en présence d'acide o-toluensulfonique (p-TsOH) sous irradiation micro-ondes (Figure 17) (34).

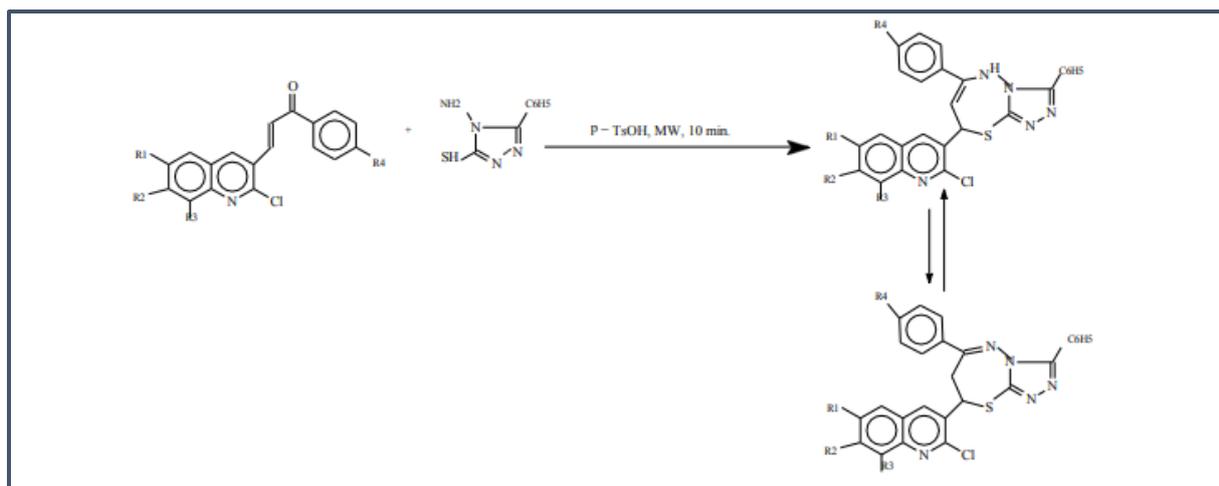


Figure 17 : Réaction de condensation des chalcones(35).

5.4.Réaction de cyclisation des chalcones :

Les flavonones, isomères des chalcones, se forment par la réaction des chalcones avec 1 à 2 % de catalyseurs acides ou basiques, suivie de la fermeture du cycle en dihydropyranne. On utilise généralement 1,5 à 2,5 % de NaOH comme catalyseur basique. Ethanol H2SO4 éthanolique, HCl dilué et H3PO4 éthanolique sont utilisés comme catalyseurs acides. La synthèse de la flavanone à partir du benzaldéhyde et de l'acétophénone 2-hydroxy acétophénone avec H-ZSM-5, Mg-ZSM-5 et BaZSM-5 à 140°C implique deux étapes (Figure 18) (35) :

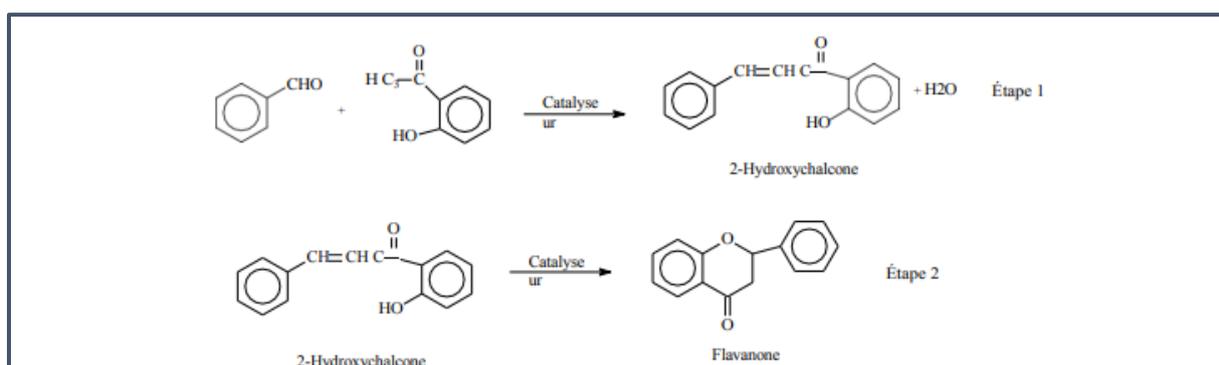


Figure 18 Formation des Flavonones (36).

5.5.Réaction d'addition des chalcones :

5.5.1. Réaction de Michael :

L'addition de Michael est généralement réalisée dans des conditions basiques fortes. Les chalcones substituées donnent lieu à une réaction d'addition de Michael énantiosélective avec le 2-nitropropane en utilisant l'éther chiral Azacrown (CAE) comme catalyseur (Figure 19).

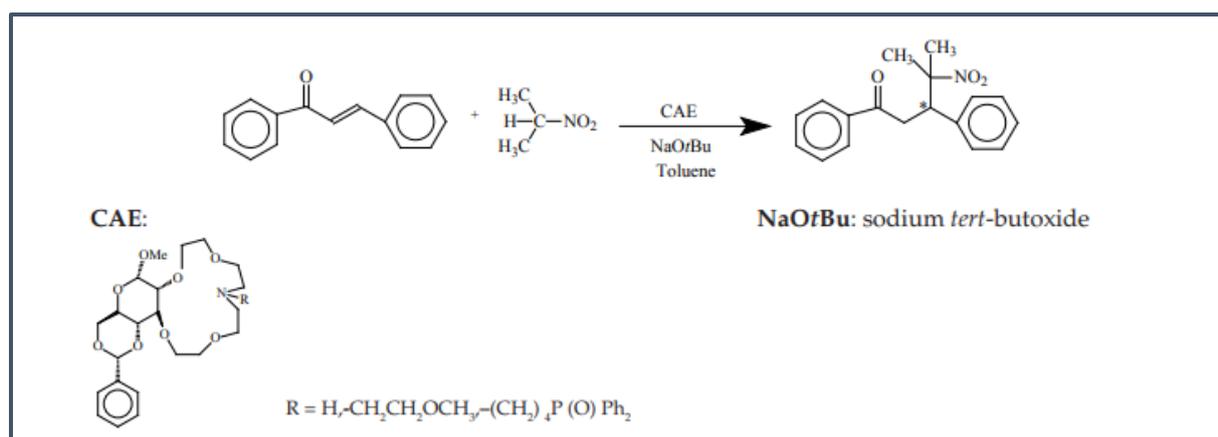


Figure 19 : Réaction des chalcones avec le 2-nitro-propane (37).

La 1- (1-Alkyl-benzimidazole-2-yl) -4-nitro-3-aryl-butan-1-one est synthétisée par addition de nitrométhane à l'atome de β -carbone du benzimidazole chalcone en présence de K₂CO₃ et de bromure de tétrabutylamonium (TBAB) (Figure 20).

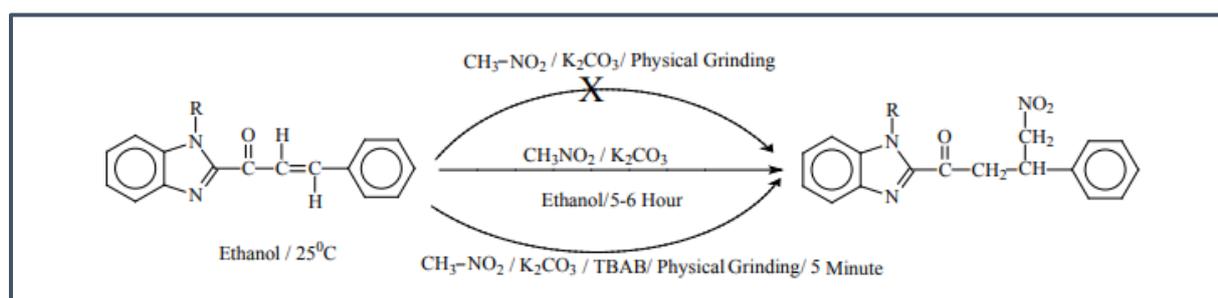


Figure 20 : Réaction des chalcones avec le nitométhane (37).

Cependant, si la réaction se produit dans des conditions fortement basiques, de nombreux produits seront composés comme les produits des réactions de déshydratation. Cette réaction de synthèse peut être réalisée avec une méthode simple, efficace et rapide en présence de K₂CO₃ et de TBAB sans solvant dans un pilon (36).

L'addition de composés de thiourée cyclique aux chalcones et la réaction de cyclo déshydratation qui s'ensuit (addition de Michael) donnent lieu à la formation d'un cycle imidazo[2,3-b] 1,3-thiazine (Figure 21) (37).

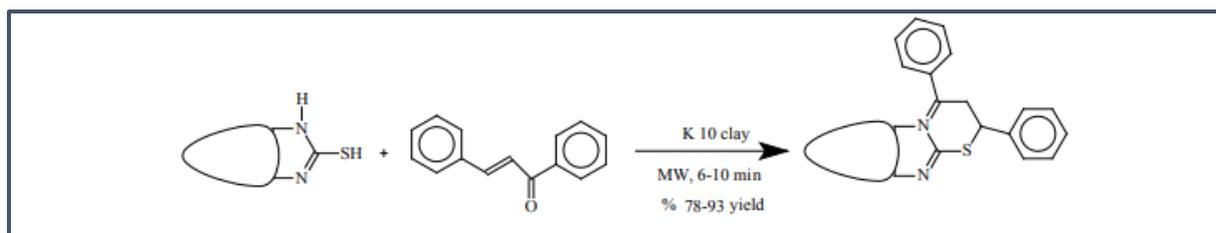


Figure 21 : Réaction d'addition des composés thiourées cycliques aux chalcones (37).

5.5.2. Bromation des chalcones :

La bromation des chalcones peut être réalisée avec une substance de départ pure, des réactifs spéciaux et des applications de micro-ondes (2450 MHz). L'utilisation d'expériences par micro-ondes sans solvant les rend réalisables pour la synthèse de composés organiques bromés. Le tribromure de tétrabutylamonium (TBATB) est utilisé comme réactif de bromation afin d'éviter les dommages liés à l'utilisation du brome moléculaire. Réaction de bromation de chalcones dans des conditions de micro-ondes (en 50 secondes) se déroule avec un rendement de 87% en présence de TBATB et sans solvant (Figure 22) (38).

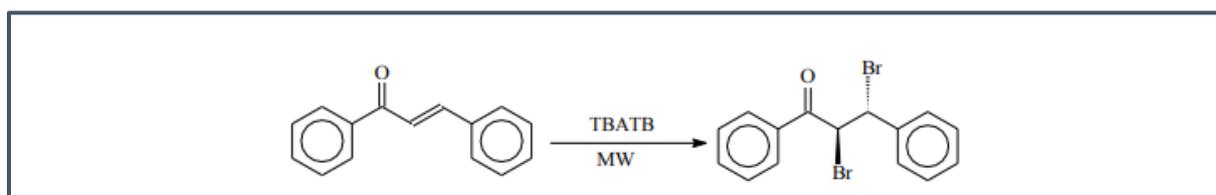


Figure 22 : Réaction de bromation (39).

5.5.3. Réaction de Diels-Alder :

L'une des caractéristiques chimiques les plus marquantes des chalcones est leur action en tant que diénophile dans les réactions de Diels Alder catalysées par les enzymes. Diènes qui entrent dans les réactions d'adduction de Diels-Alder sont de structure simple comme l'isoprène, les composés monoterpéniques, les coumarines et d'autres groupes de flavonoides (40). L'addition de Diels Alder se produit entre les chalcones et le cyclopentadiène avec la polymérisation qui se compose de l'ouverture inversée des cycles. La plupart des chalcones donnent des produits d'addition endo et exo avec un rendement élevé par la réaction du cyclopentadiène avec le furfurylidène-acétone et le N,N-diéthylaminobenzylidène- (4-hydroxy) acétophénone. Les réactions de chalcone peuvent être effectuées dans des conditions de température ambiante et de micro-ondes. Les chalcones sont dissoutes dans le toluène et mélangées au cyclopentadiène en présence de quantités de catalyseurs d'AlCl₃ à température

ambiante pendant trois jours. La même procédure peut être réalisée en 3 minutes en utilisant le micro-ondes (Figure 23) (41).

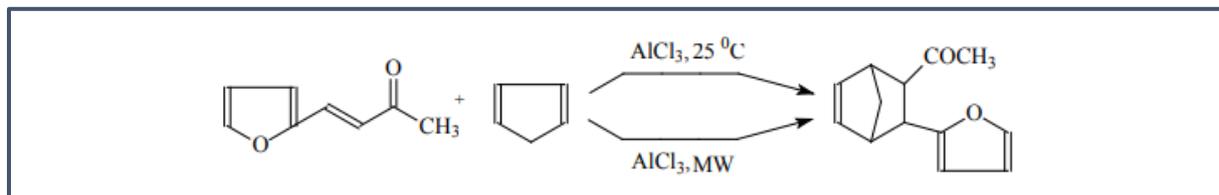


Figure 23 : Réaction de Diels-Alder avec micro-onde et à température ambiante (42).

5.5.4. Addition des chalcones avec les ortho-aminothiophénols et de l'o-phénylènediamine :

Les 1,5-benzothiazépines sont synthétisées par la réaction des chalcones avec les O-aminothiophénols dans des conditions acides et basiques (Figure 24). La réaction commence par l'addition de 1,4-Michael du groupe SH sur la liaison C-C et se poursuit par la condensation du groupe NH₂ sur le groupe carbonyle. Les chalcones donnent des 1,5-benzothiazépines avec de l'O-phénylènediamine dans des liquides ioniques acides (Figure 25). Cette méthode est reconnue comme une méthode de préparation facile et bon marché (42).

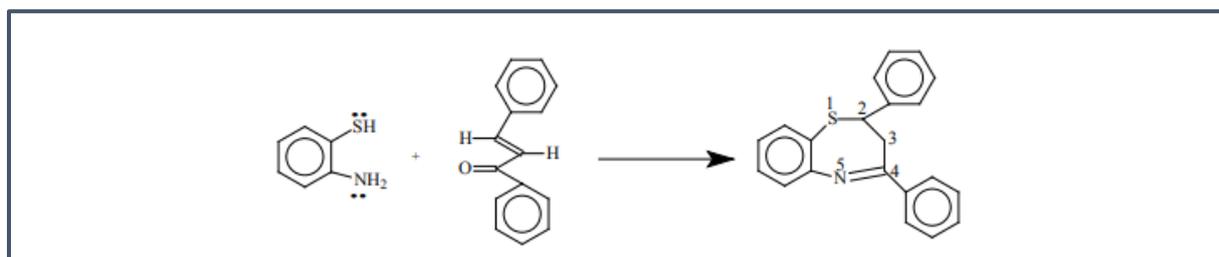


Figure 24 : Réaction d'addition des chalcones avec des o-aminothiophénols (42).

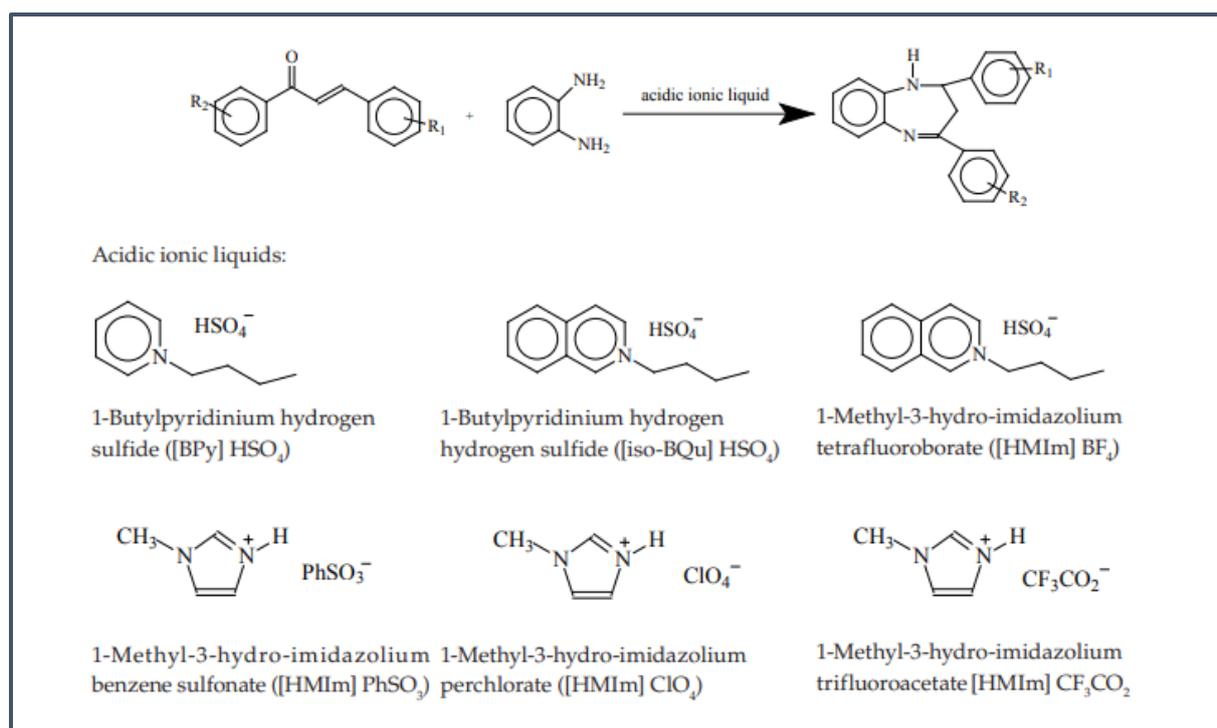


Figure 25 : Réaction d'addition des chalcones avec l'O-phénylènediamine (42).

5.5.5. Réaction d'addition avec le chlorobenzène :

Lorsque le 4,4'-dichlorochalcone est mélangée avec du chlorobenzène en présence de chlorure d'aluminium à température ambiante, on obtient un produit d'addition conjugué (Figure 26) (43).

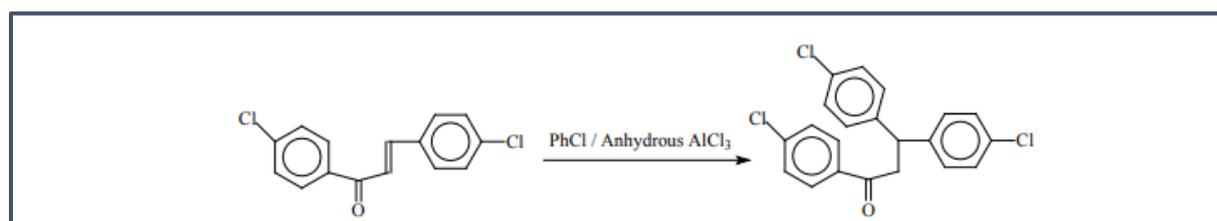


Figure 26 : Réaction des chalcones avec AlCl₃ et le Chlorobenzène (44).

5.5.6. Réaction d'addition avec le cyanure de sodium :

Les β-cyanocétones sont produites avec un rendement élevé par réaction d'addition conjuguée du cyanure de sodium (NaCN) avec les chalcones (Figure 27) (39).

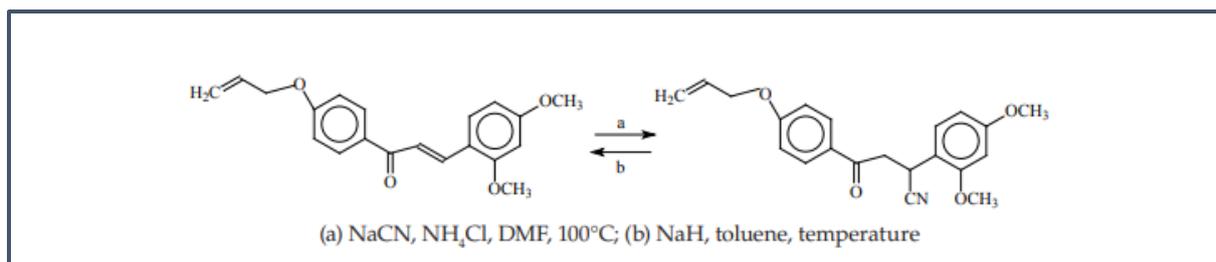


Figure 27 : Réaction d'addition des chalcones avec HCN (40).

5.5.7. Réaction d'addition avec le thiocyanate :

Les β-thiocyanate sont composées par la réaction d'hydrothiocyanation de chalcones avec le thiocyanate de 1-N-butyl-3-méthylimidazolium ([bmim] SCN) qui est l'un des liquides ioniques (Figure 28) (44).

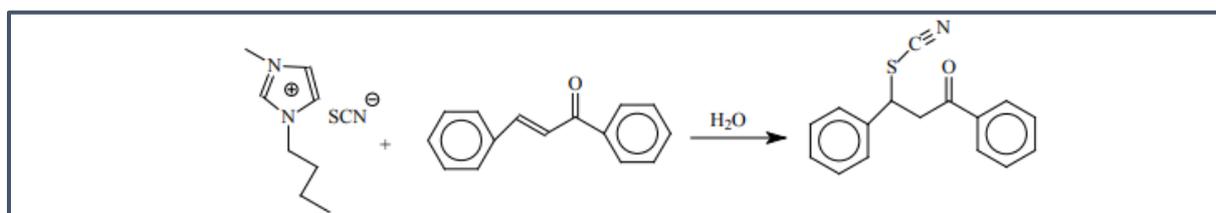


Figure 28 : Réaction d'addition des chalcones avec le thiocyanate (45).

6. Propriétés physiques des chalcones :

Les chalcones, également connues sous le nom de benzylidèneacetophenones, sont des composés organiques solide de couleur jaune qui possèdent plusieurs propriétés physiques distinctives. Ces caractéristiques sont cruciales pour comprendre le comportement et les applications de ces composés dans divers domaines, notamment en chimie organique et en pharmacologie. Examinons de plus près ces propriétés physiques spécifiques des chalcones.

La température de fusion des chalcones est généralement située dans la plage de 57.5 à 59°C. Cette température représente le point auquel ces composés passent de l'état solide à l'état liquide. La connaissance de cette température est essentielle pour déterminer les conditions de manipulation, de stockage et de transformation des chalcones.

En ce qui concerne la température d'ébullition, les chalcones présentent une valeur significative de 346.5°C. Cette température représente le point auquel ces composés passent de l'état liquide à l'état gazeux. La haute température d'ébullition indique une stabilité thermique élevée, ce qui peut être un aspect important lors de processus de synthèse ou d'applications industrielles nécessitant des conditions de température élevée.

La solubilité des chalcones est également une caractéristique importante. Ces composés présentent une solubilité de 92.9 mg/l dans l'eau à 25°C. Cette information est cruciale pour comprendre la capacité des chalcones à se dissoudre dans les milieux aqueux, ce qui peut avoir des implications sur leur biodisponibilité et leur capacité à interagir avec d'autres composés dans des environnements biologiques.

La masse volumique des chalcones est mesurée à 1.071 g/cm³. Cette propriété physique fournit des informations sur la densité des chalcones, ce qui peut être important pour évaluer leur poids par unité de volume, ainsi que pour des considérations de formulation lors de la préparation de diverses solutions ou formulations.

Enfin, la pression de vapeur saturante des chalcones est de l'ordre de $1,07 \times 10^{-4}$ mmHg. Cette valeur indique la pression à laquelle la phase gazeuse des chalcones est en équilibre avec leur phase liquide à une température donnée. La connaissance de cette pression est cruciale pour comprendre le comportement de vaporisation des chalcones dans des conditions spécifiques.

En conclusion, les propriétés physiques des chalcones, telles que leur température de fusion, température d'ébullition, solubilité, masse volumique et pression de vapeur saturante, fournissent des informations essentielles pour la manipulation, la synthèse et l'application de ces composés dans divers contextes scientifiques et industriels. Ces données sont des outils précieux pour les chercheurs et les professionnels cherchant à exploiter les propriétés uniques des chalcones dans des domaines tels que la chimie médicinale et la conception de médicaments (Tableau I) (45,46) .

Tableau I : Propriétés physiques des chalcones.

Description physique	Solide , couleur jaune
Point d'ébullition	346.50°C
Point de fusion	57.5°C
Pression de vapeur saturante	$1,07 \times 10^{-4}$ mm Hg
Solubilité	92.9 mg.l ⁻¹ d'eau a 25°C
Masse volumique	1.071 g.cm ⁻³

7. Activités biologiques des chalcones :

La chalcone, en tant que cétone aromatique, forme le noyau centrale de plusieurs composé a activité biologique, dont cette dernière diffèrent selon les substituions effectués sur la structure de base (47). Ces dérivés issus de ces substituions sont connues pour leurs activité anti-cancéreuse, anti-oxydante, anti-microbienne, anti-inflammatoire etc...(11,48,49).

7.1.Activité anti-cancéreuse :

Similairement aux chalcones naturelles, la présence de groupes hydroxy et méthoxy à des positions spécifiques sur les anneaux phényles semble favoriser l'activité anticancéreuse de ces composés. Des recherches suggèrent également que d'autres substituants, tels que le diméthylamino, les cycles aryle/hétéroaryle fusionnés ou substitués (Figure 29), sont bien tolérés. De plus, il a été constaté que la chalcone agit comme un inhibiteur de kinases à cibles multiples, manifestant une activité inhibitrice, bien que modeste, à l'égard de divers récepteurs tyrosine kinases, dont le récepteur du VEGF, Tie-2, le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF), l'EphB2, le récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGF), et les récepteurs du facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1) (50).

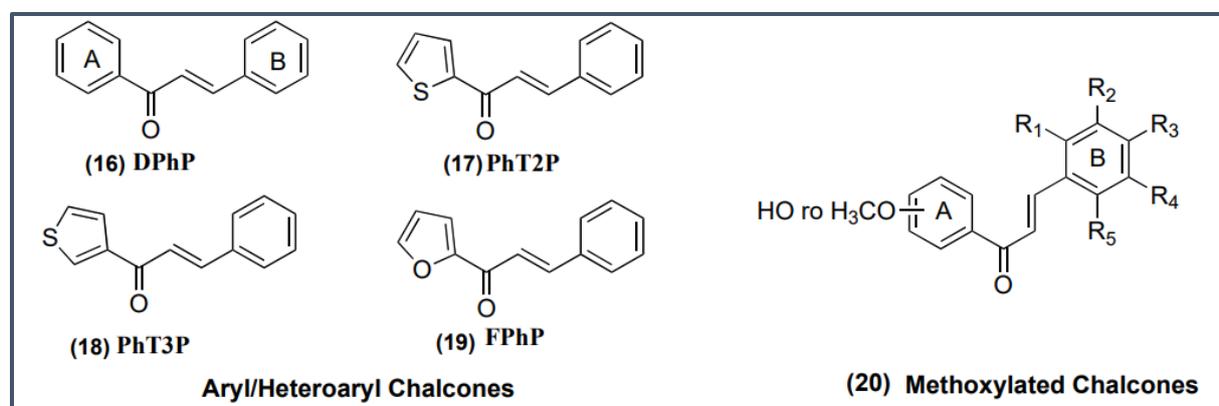
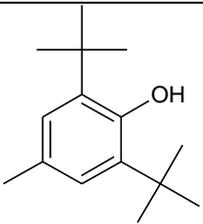
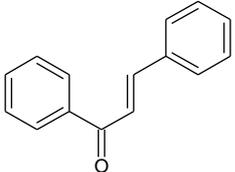
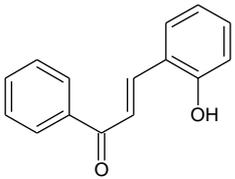
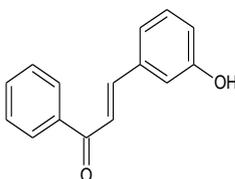
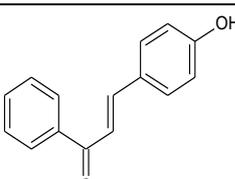


Figure 29 : Chalcones à activité anti cancéreuse (50).

7.2.Activité anti-oxydante :

Les antioxydants sont des composés qui entravent le processus d'oxydation, permettant ainsi de prévenir ou ralentir les dommages causés aux cellules par les radicaux libres (51). Une étude a révélé que les chalcones munis d'un groupe hydroxyle en position 2 ou 4 du cycle B présentent une activité anti-oxydante significativement supérieure à celle du Hydroxytoluène butylé (BHT) (Tableau II), soulignant ainsi leur potentiel remarquable dans la protection contre les effets néfastes de l'oxydation (52).

Tableau II : Activité anti-oxydante des chalcones.

Composés		Oxydation		
		n	K_{inh} [$\times 10^4 M^{-1}.s^{-1}$]	Anti-oxydation ratio [%]
BHT		1.7	1.7	44
Chalcone		0	-	0
2-hydroxy chalcone		1.8	2.0	60
3-hydroxy-chalcone		0.4	4.1	23
4-hydroxy-chalcone		2.5	2.8	76

n=nombre des radicaux libre neutraliser K_{inh} = constante de vitesse de piégeage des radicaux

7.3. Activité anti-inflammatoire :

Certains dérivés de chalcones, caractérisés par des substitutions méthoxy sur les deux cycles, ont été associés à une activité anti-inflammatoire (Figure 30) (53). Des chalcones contenant du pyrazole et de la morpholine ont été signalées pour leur activité anti-inflammatoire (Figure31). Certains des composés testés ont démontré une efficacité notable par rapport au médicament standard, le diclofénac (51).

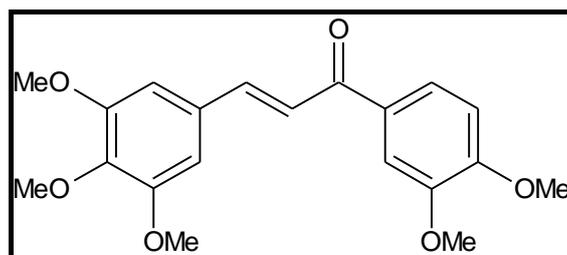


Figure 30 : Methoxy chalcones anti-inflammatoires.

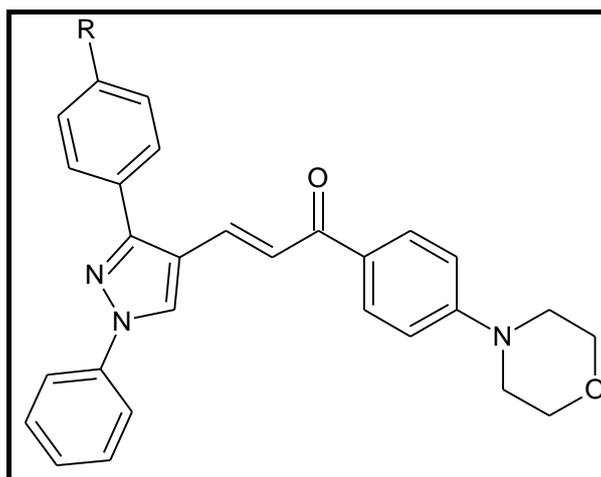


Figure 31 : Structure d'un chalcone contenant du pyrazole et de la morphine.

7.4. Activité anti-microbienne :

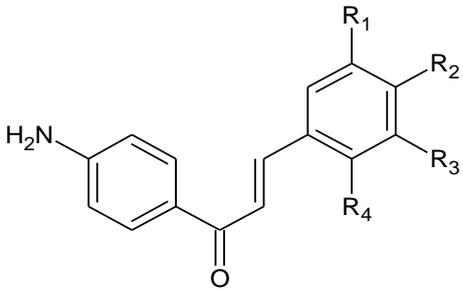
Face au sérieux problème mondial de la résistance aux antibiotiques, l'impératif d'élaborer de nouveaux traitements se fait pressant. Dans cette optique, les récents progrès dans la recherche sur les chalcones sont prometteurs, visant spécifiquement le développement d'agents antimicrobiens innovants (51).

Les dérivée méthoxy de 4-amino chalcones ont été soumis à des essais in vitro (Tableau III), révélant des résultats prometteurs quant à leurs activités antimicrobiennes contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* (54).

Les quinoxaliny chalcones (figure 32), des composés dévoilant un potentiel thérapeutique considérable. Ces molécules se distinguent par leur activité antimicrobienne remarquable, éradiquant efficacement *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Candida albicans*. De manière tout aussi prometteuse, leur impact anticancéreux sur la lignée cellulaire MCF-7 offre des perspectives intrigantes. Et aussi Les études de docking moléculaire mettent en lumière une forte affinité de ces quinoxaliny chalcones pour l'enzyme enoyl ACP

réductase de *Mycobacterium tuberculosis*, ouvrant ainsi des perspectives d'inhibition significative (55).

Tableau III : Les dérivés méthoxy de 4-amino chalcones testés.



	R1	R2	R3	R4
1				O-Me
2			O-Me	
3		O-Me		
4			O-Me	O-Me
5		O-Me		O-Me
6	O-Me			O-Me

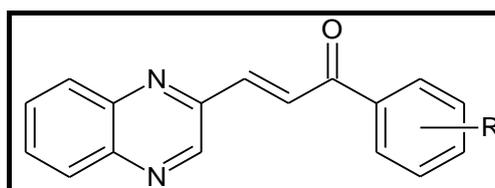


Figure 32 : Structure chimique du quinoxalinylyl chalcone.

CHAPITRE 02 : LES DERIVES CHALCONES
THIOSEMICARBAZIDES

1. Thiosemicarbazide :

1.1.Synthèse des Thiosemicarbazides :

La méthode générale implique la préparation de thiosemicarbazides par des additions nucléophiles d'amines ou de carbhydrazides à des isothiocyanates ou du CS₂.

1.1.1. À partir d'isothiocyanates substitués :

En utilisant à la fois des méthodes traditionnelles (agitation à température ambiante) et assistées par micro-ondes, des thiosemicarbazides aryles ou alkyles ont été obtenus à partir de la réaction d'isothiocyanates aryles ou alkyles avec de l'hydrazine hydratée ou de la phénylhydrazine dans le toluène (Figure 33) (56,57).

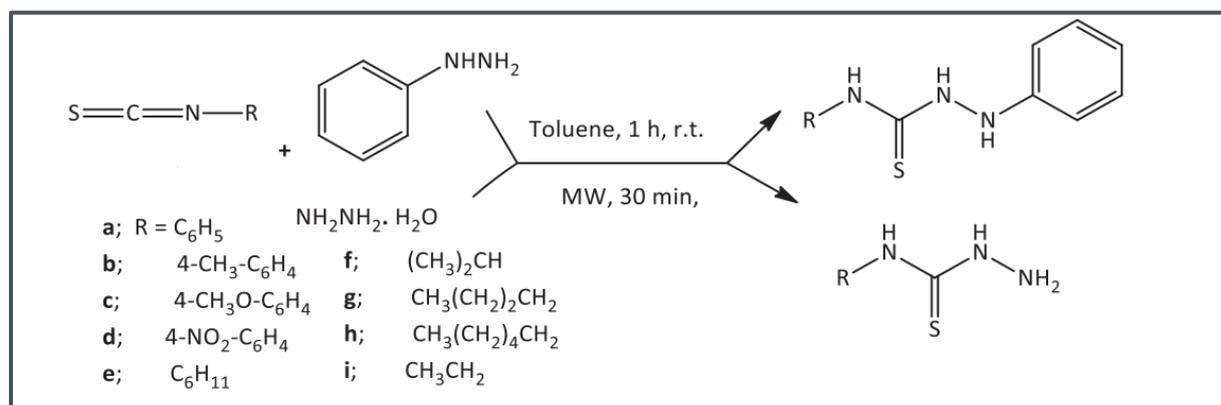


Figure 33 : Synthèse des Thiosemicarbazide substitués (58).

1.1.2. Hydrazinolyse du thiocyanate de potassium :

Les aroylthiosémicarbazides ont été formés par la réaction entre des hydrazides substitués et du thiocyanate de potassium dans de l'eau ou du méthanol acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré (Figure 34) (59,60).

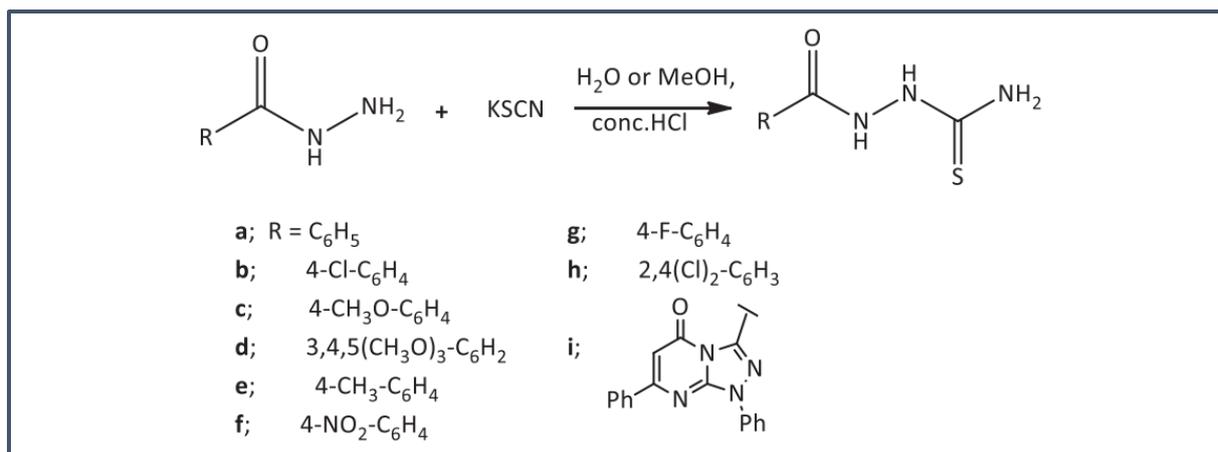


Figure 34 : Synthèse d'Aroylthiosemicarbazide (59).

1.1.3. À partir de 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde :

En deux étapes successives, la première a été réalisée en condensant le 1-chloro-3,4-dihydronaphthalène-2-carbaldehyde avec de l'hydrazine hydratée dans de l'éthanol pour obtenir la base de Schiff. Ensuite, le composé a été ajouté à l'isothiocyanate de phényle dans le dioxane bouillant, ce qui a donné le (E)-2-((1-chloro-3,4-dihydronaphthalén-2-yl)méthylène)-N-phénylhydrazinecarbothioamide (Figure 35) (61,62).

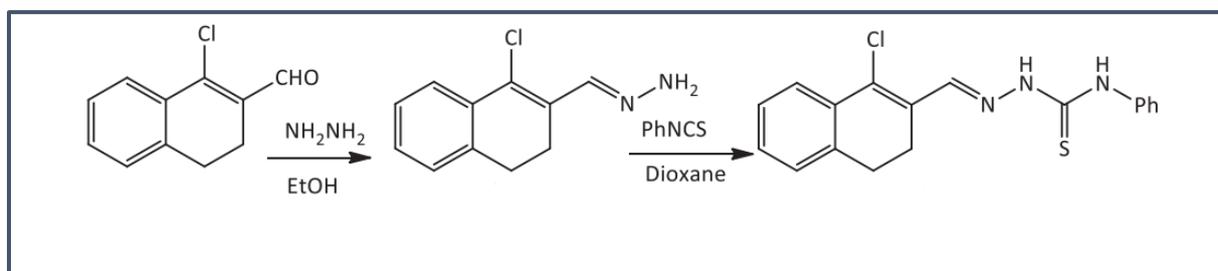


Figure 35 : Synthèse de 3,4-dih(60)ydronaphthalen-2-yl)méthylène)-N (61).

1.1.4. Préparation de Thiocarbonylhydrazines :

Les thiocarbonylhydrazines ont été préparées à partir d'acides thiocarbamoyle thioacétiques et d'hydrazine hydratée (100%), comme illustré dans le schéma. L'acides thiocarbamoyle thioacétiques lui-même a été préparés à partir de la réaction d'amines secondaires et de CS₂ dans une solution de KOH pour former des thiocarbamates 3, suivie d'une alkylation avec de l'acide chloroacétique (Figure 36) (63).

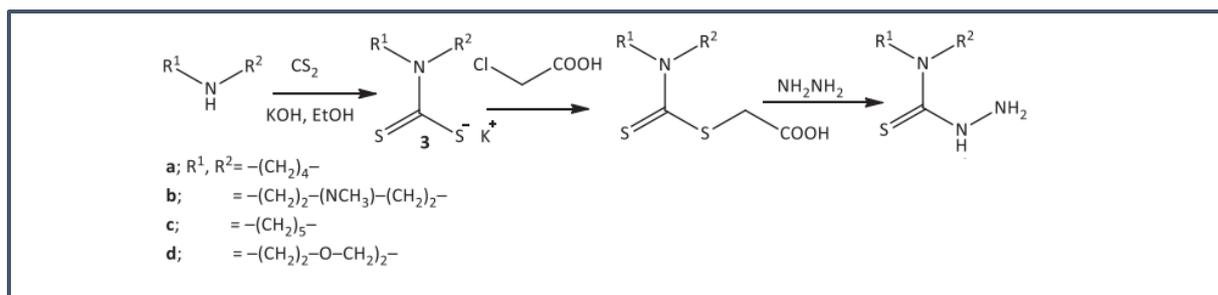


Figure 36 : Synthèse de Thiocarbonylhydrazines (64).

1.1.5. Synthèse des Thiosemicarbazides Substitués :

Les thiosemicarbazides ont été préparés par réaction en une seule étape d'amines substituées dans de l'ammoniac avec du CS_2 dans de l'éthanol absolu, suivie par l'addition d'une solution de carbonate de sodium et d'acide monochloroacétique dans de l'eau distillée. Par la suite, l'addition d'hydrazine hydratée au mélange réactionnel a donné des thiosemicarbazides substitués (Figure 37) (65).

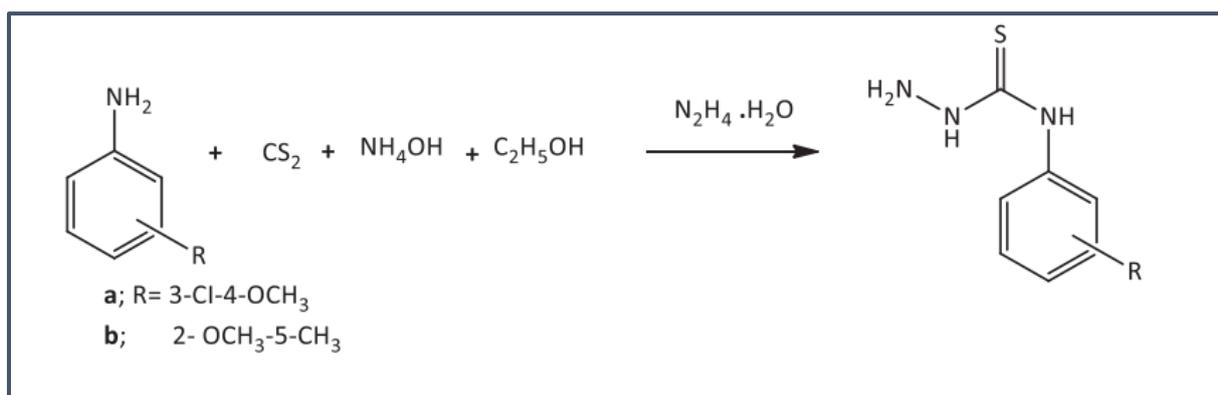


Figure 37 : Synthèse des Thiosemicarbazides Substituées (66).

1.1.6. Synthèse de dérivés thiosemicarbazide d'Isoniazide :

Le dérivé de l'isonicotinylhydrazide a été traité avec des isothiocyanates de phényle/cyclohexyle substitués appropriés en présence d'éthanol absolu pour donner les N-(4-aryl/cyclohexyl)-2-(pyridin-4-ylcarbonyl)hydrazinecarbothioamides en une seule étape (Figure 38) (66).

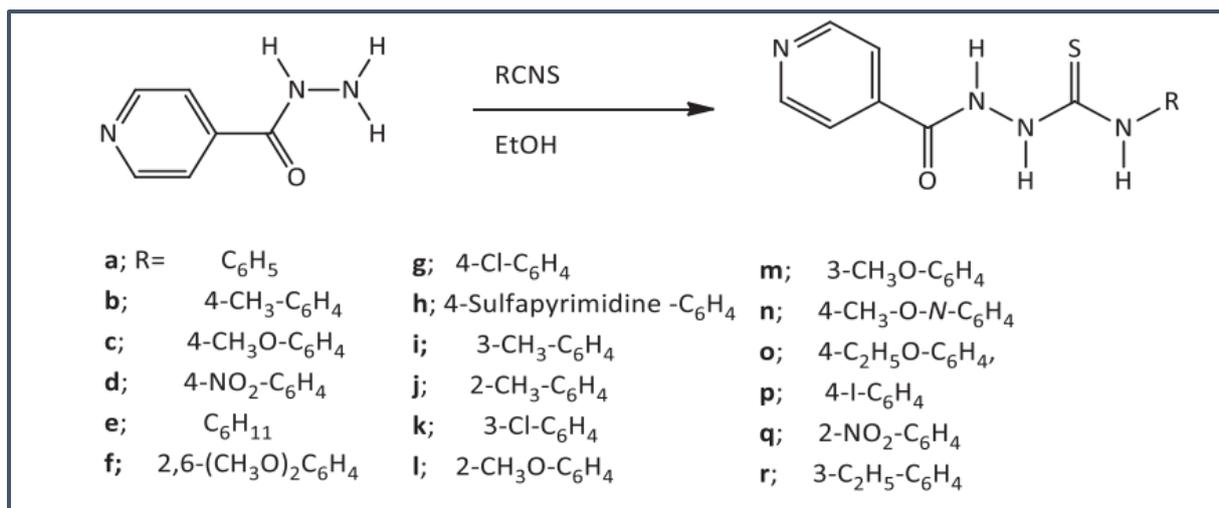


Figure 38 : Synthèse les N-(4-aryl/cyclohexyl)-2-(pyridin-4-ylcarbonyl) hydrazinecarbothioamides (67).

1.1.7. À partir d'acide hydrazide :

La synthèse d'une série de dérivés de thiosemicarbazide fluorés a été réalisée par la réaction de l'hydrazide acide fluoré avec des isothiocyanates aryles dans de l'éthanol en reflux (Figure 39) (67).

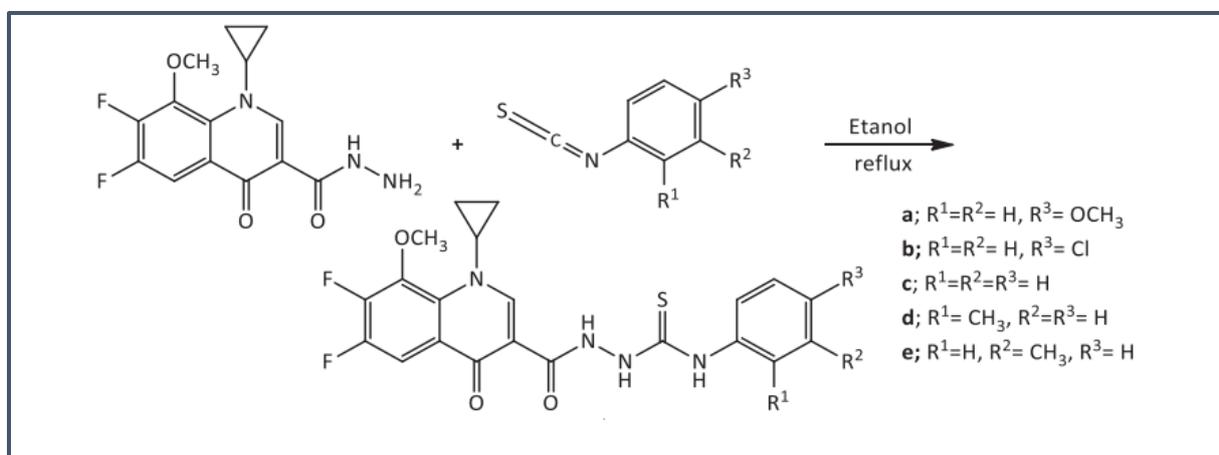


Figure 39 : Synthèse des Thiosemicarbazides Fluorés (68).

1.2. Réactivité des Thiosemicarbazides :

1.2.1. Réaction de condensation :

1.2.1.1. Avec les aldéhydes :

La réaction de condensation des aldéhydes avec des thiosemicarbazide substitués dans de l'éthanol bouillant a permis d'obtenir des thiosemicarbazides (Figure 40). Ces réactions sont très utiles (68–71).

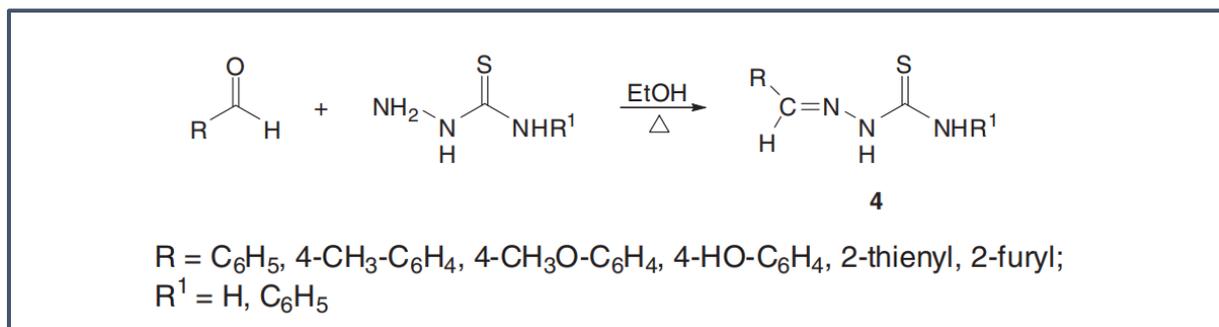


Figure 40 : Réaction avec les aldéhydes (72).

1.2.1.2. Avec les cétones :

De manière similaire, la condensation de cétones avec des thiosemicarbazide substitués donne des dérivés de thiosemicarbazides (Figure 41) (73).

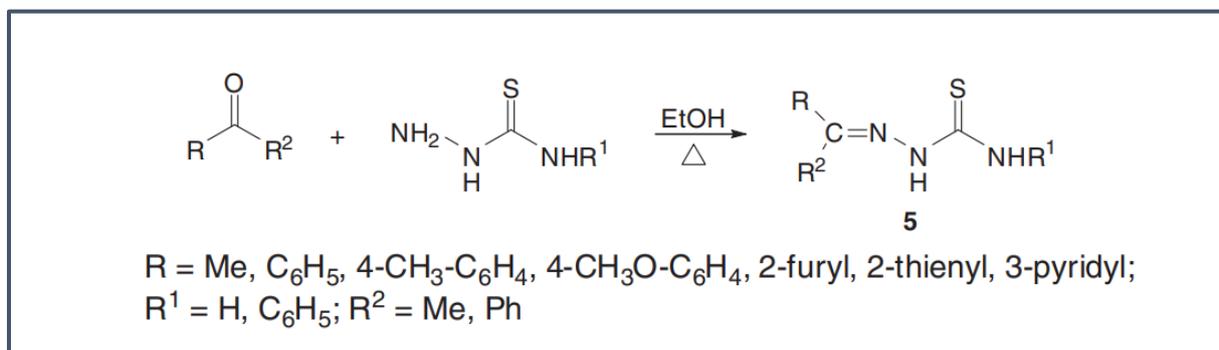


Figure 41 : Réaction avec les cétones (74).

1.2.2. Réaction de cyclisation :

La cyclisation des dérivés de thiosemicarbazide conduit à des dérivés de 1,2,4-triazole dans un milieu alcalin(74,75), tandis que dans un milieu acide , elle donne des dérivés de 1,3,4-thiadiazole(76).

Il a été indiqué que la réaction de cyclisation était influencée non seulement par le pH du milieu, mais également par la nature des substituants dans les dérivés de thiosemicarbazide,

La cyclisation des dérivés de thiosemicarbazide d'acides formique et nicotinique en milieu alcalin et en milieu acide conduit à des dérivés de 1,2,4-triazole. Dans la réaction de cyclisation des dérivés de thiosemicarbazide d'acide benzoïque en présence de milieu alcalin, un système de 1,2,4-triazole est obtenu, tandis qu'en milieu acide, des dérivés de 1,3,4-thiadiazole sont obtenus.

Le 4-phényl-4H-1,2,4-triazole-3-thione, qui peut exister sous deux formes tautomériques a été utilisé comme matériau de départ pour la synthèse. Dans diverses réactions, selon les conditions utilisées, ce composé peut conduire soit aux dérivés S, soit aux dérivés N.

Grâce à l'analyse élémentaire et spectrale ainsi qu'à la cristallographie aux rayons X, il a été révélé et confirmé que la réaction conduit à la formation du dérivé S. Ce composé a été converti en hydrazide, puis en réaction avec des isothiocyanates, des dérivés appropriés de thiosemicarbazide ont été obtenus (Figure 42) (76).

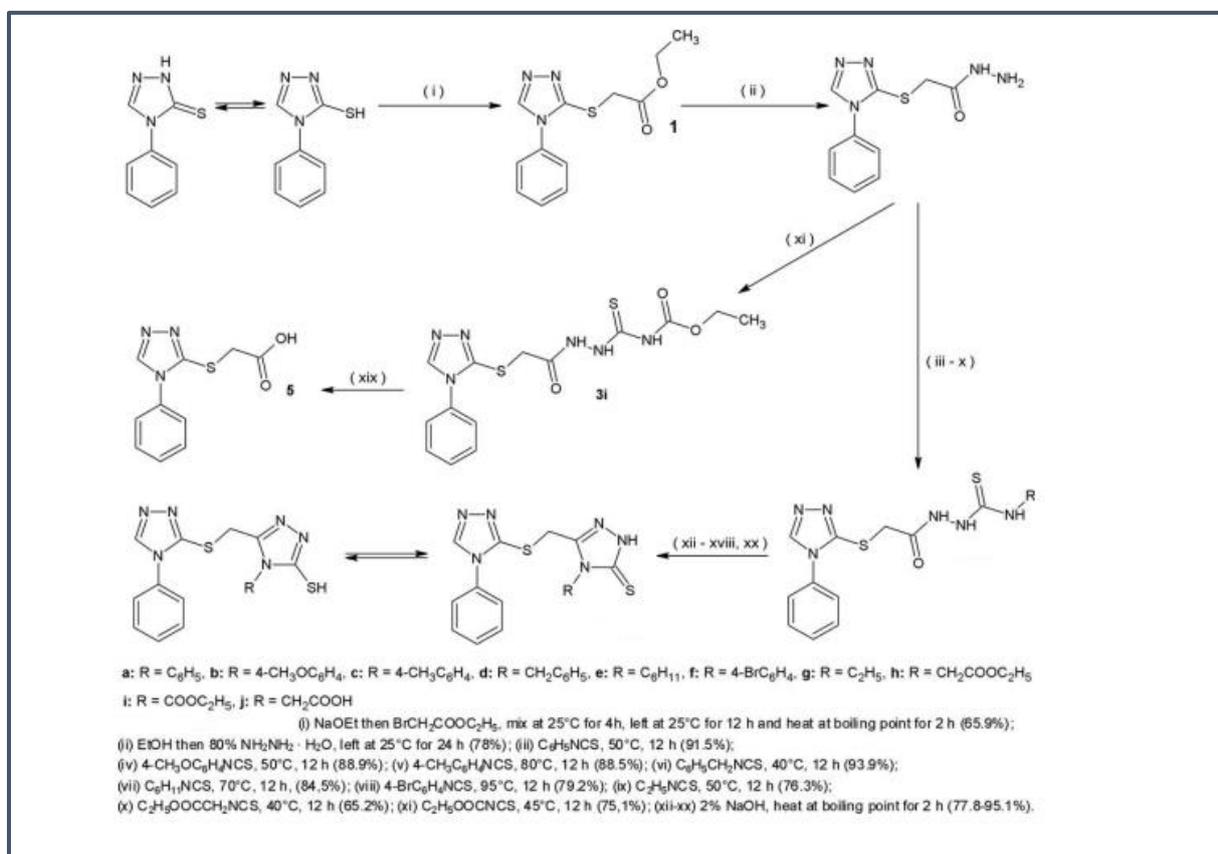


Figure 42 : Synthèse des dérivés des chalcones-thiosemicarbazides (76).

1.3. Activité biologique des Thiosemicarbazides et ses dérivées :

Les interactions donneur-accepteur d'électrons revêtent une grande importance dans le domaine des mécanismes de liaison des récepteurs de médicaments, du stockage d'énergie solaire, ainsi que dans de nombreux domaines biologiques. Elles ont également été utilisées avec succès dans l'analyse pharmaceutique et en optique non linéaire (77).

Les thiosemicarbazides présentent un potentiel prometteur dans le traitement de nombreuses maladies telles que le cancer. Les applications des thiazoles ont été trouvées dans le développement de médicaments en tant qu'agonistes des récepteurs de la dopamine ou pour le traitement des infections par le VIH, des tumeurs, des inflammations et des infections bactériennes. Il a récemment été rapporté que les thiazoles portant un groupe hydrazine présentaient une activité antibactérienne significative contre divers microorganismes (78).

La chimie des thiosemicarbazides a suscité un intérêt considérable en raison de sa capacité à inhiber la croissance de plusieurs agents pathogènes (79).

Les thiosemicarbazides, un vaste groupe de dérivés de la thiourée, présentent diverses activités biologiques et ont donc suscité un intérêt pharmaceutique considérable. Ils ont été évalués comme thérapeutiques antivirales, antibactériennes et anticancéreuses au cours des 50 dernières années. Une série de composés thiosemicarbazides de type chalcone a été synthétisée, et leurs activités biologiques ont également été évaluées en tant qu'inhibiteurs puissants de la polymérisation anticancéreuse et en tant qu'activité antiproliférative contre les cellules carcinomateuses hépatocellulaires humaines (HepG₂) (80). Les thiosemicarbazides N-phényl synthétisées ont été criblées pour leur activité inhibitrice de l'uréase (81).

Tous les acétylhydrazine-carbothioamides contenant du 5H-dibenzo[a,d]annulène ont été étudiés pour leurs activités biologiques concernant la régulation de la croissance du blé et l'activité de croissance des racines en utilisant la méthode phytobiologique sans cytotoxicité (82).

2. Chalcone-thiosémicarbazide

2.1. Propriété physique :

Les chalcones-thiosemicarbazides sont des composés organiques appartenant à la famille des Chalcones et présentent des propriétés physiques générales uniques qui sont importantes pour leur caractérisation et leur compréhension en tant qu'entités moléculaires (Tableau IV).

La densité de ces composés a été mesurée à $1,1 \pm 0,1$ g/cm³, ce qui indique que le poids moléculaire moyen se situe dans une certaine plage, ce qui facilite une identification précise. Cette propriété physique est essentielle pour déterminer la compacité de la molécule dans l'espace et peut influencer ses interactions avec d'autres composés.

Le point d'ébullition mesuré à $453,5 \pm 38,0$ °C sous une pression de 760 mmHg reflète la température à laquelle ces chalcone thiosemicarbazones passent de l'état liquide à l'état gazeux. Cette propriété est d'une grande importance pour diverses applications, notamment celles liées à la synthèse et à la purification chimiques, où la manipulation des conditions de température est souvent nécessaire.

Le point d'éclair est de $228,1 \pm 26,8$ °C et représente la température la plus basse à laquelle ces composés peuvent émettre des vapeurs inflammables en présence d'une source d'inflammation. Ces informations sont importantes pour évaluer la sécurité et la stabilité des chalcones-thiosemicarbazides pendant le stockage et l'utilisation dans des environnements spécifiques.

En outre, la pression de vapeur saturée de $0,0 \pm 1,1$ mmHg à 25 °C indique la tendance de la chalcone-thiosémicarbazide à passer de l'état liquide à l'état gazeux à une certaine température. Ces données sont importantes pour comprendre les propriétés volatiles de ces composés et peuvent avoir des implications pratiques dans des domaines tels que les formulations de médicaments et de chimiothérapies.

En conclusion, ces propriétés physiques générales des chalcones-thiosemicarbazides fournissent des informations importantes pour la caractérisation et l'application de ces composés dans divers domaines scientifiques et technologiques. Leur compréhension approfondie permet d'optimiser ses avantages tout en garantissant des méthodes de manipulation et de stockage sûres dans les environnements de laboratoire et industriels(83).

Tableau IV : Propriétés physique des chalcones-thiosemicarbazides.

Densité	1.1±0.1 g/cm ³
Point d'ébullition	453.5±38.0 °C à 760 mmHg
Point d'éclaire	228.1±26.8 °C
Pression de vapeur saturante	0.0±1.1 mmHg à 25°C

2.2. Activité biologique :

L'hybridation de chalcones et de thiosemicarbazides aboutit à des compositions moléculaires capables de générer de nouvelles molécules intéressantes avec une bonne activité biologique. Ces dernières années, certaines chalcone-thiosemicarbazone auraient de bonnes activités biologiques, telles que des activités anticancéreuses (84) et antityrosinase (85) et anti-parasitaire (86,87). En outre, plusieurs complexes métalliques bioactifs chalcone-thiosemicarbazone ont également été signalés (88,89).

2.2.1. Activité anti-proliférative :

Les composés thiosemicarbazide synthétisés (Figure 43) ont été évalués pour leur capacité à exercer des activités antiprolifératives contre les cellules humaines de carcinome hépatocellulaire du foie (HepG₂). Un certain nombre de composés chalcone-thiosemicarbazone ont montré des effets remarquables sur les activités antiprolifératives. Parmi eux, le composé « 16 » a montré l'activité inhibitrice la plus puissante.

Les relations structure-activité de ces dérivés chalcone-thiosemicarbazide ont montré que les composés avec une substitution en position méta « 5-7 » présentaient des activités plus puissantes que ceux avec une substitution en position ortho « 1-4 » et para « 8-15 » dans l'anneau. Une comparaison des substitutions en position méta sur l'anneau « A » a montré qu'un méta halogène « 5 » a légèrement amélioré l'activité antiproliférative. Cependant, une perte significative d'activité a été observée lorsque le substituant halogène a été déplacé de la position méta à la position ortho « 1-3 » ou para « 8-10 » dans l'anneau A (84)

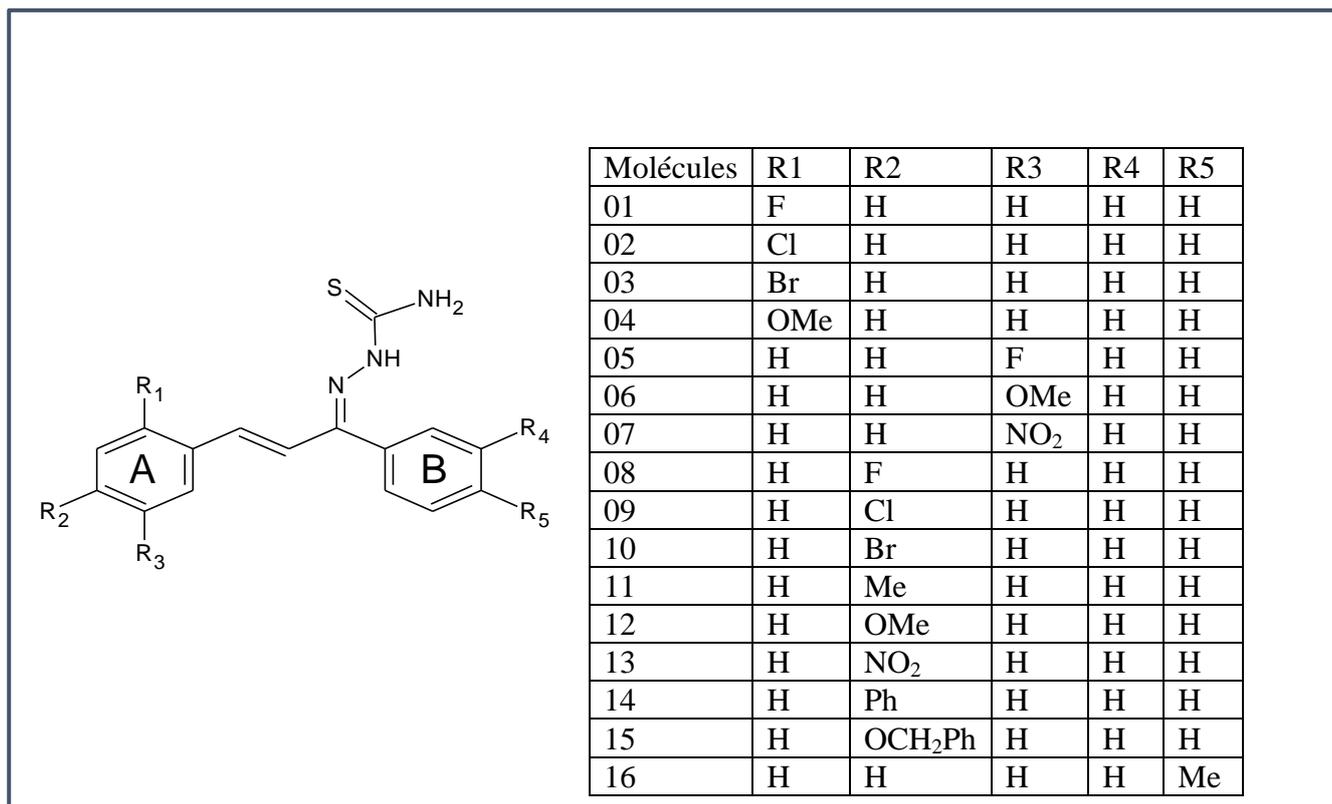


Figure 43 : Les composés a activité antiproliférative.

2.2.2. Activité anti-parasitaire :

Quelques dérivés chalcones-thiosemicarbazides ont prouvé une activité antiparasitaire face à *trypanosoma cruzi* responsable de la maladie de chagas et aussi contre *Leshmania amazonensis*.

Le traitement de *L. amazonensis* par les dérivés chalcones-thiosemicarbazides « 1-7 » (Figure 44) a démontré que la plupart d'entre eux ont causé une inhibition de croissance du parasite sauf ceux qui sont substitués par groupement (CN) « 3 » et (NO₂) « 7 ». Les chalcones thiosemicarbazones substitués par le chlore « 5 » ont été les plus actives (87).

Les données du (Tableau V) montrent que le dérivé 8 présente une valeur IC50 remarquable par rapport au benznidazole (médicament standard utilisé dans le traitement de la maladie de chagas). En comparant les composés 8 et 9, analogues structuraux substitués à la même position par différents atomes d'halogène, on observe que le composé contenant l'atome d'halogène le plus électro-négatif, 10, est environ trois fois plus efficace que le composé 9.

De même, le remplacement de l'atome de chlore par un groupe méthoxy, le composé 10, n'a pas amélioré l'activité. En outre, en augmentant le nombre de substitutions par des groupes méthoxy, les composés 11 et 12, l'activité a été maintenue ou diminuée par rapport au

composé 10 monosubstitué. En ce qui concerne les valeurs CC_{50} , il est possible de vérifier que les groupes périphériques des chalcones-thiosemicarbazide jouent un rôle sur la cytotoxicité. Par conséquent, bien que les composés étudiés ici aient montré de faibles indices de sélectivité, il a été possible de vérifier que l'activité et la cytotoxicité peuvent être ajustées par des modifications de leur structure (86).

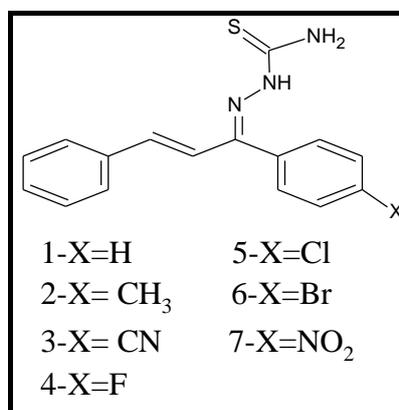
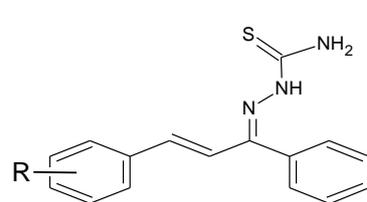


Figure 44 : Composé a activité Anti-Leishmaniose.

Tableau V : Valeurs IC_{50} et CC_{50} de l'activité trypanocide et de la cytotoxicité des thiosemicarbazones dérivés de la chalcone.



Composé	IC_{50}	CC_{50}
8	12.25	39.89
9	46.42	45.12
10	31.96	65.17
11	30.40	80.49
12	40.59	36.03
BZN	5.64	204.00

8-R=Cl 11-R=3,4-diOMe
 9-R=Br 12-R=3,4,5-triOMe
 10-R=OMe

IC= Indice de croissance CC= cytotoxicité
 BZN = benznidazole

PARTIE PRATIQUE

Partie pratique

En procédure de synthèse expérimentale en collaboration entre le laboratoire de recherches COSNA et la fac de médecine durant la période de 10 mars au 14 mai 2024.

Cette partie a pour objectif la synthèse de 4 chalcones substituées, sur lesquelles des condensations avec la thiosemicarbazide sont faites donnant 4 composés de condensation, les 8 produits sont représentés dans le Tableau VI

L'ensemble des molécules synthétisées fait l'objet d'une évaluation des propriétés anti-oxydante.

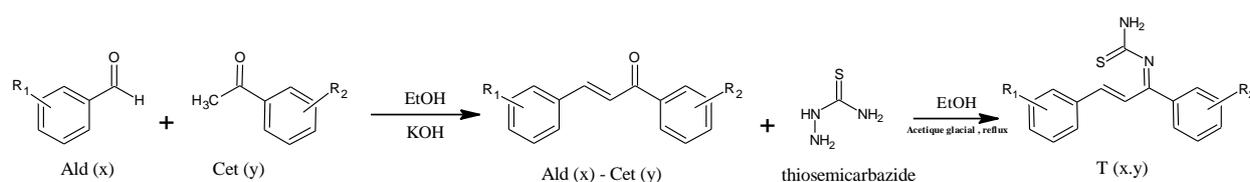
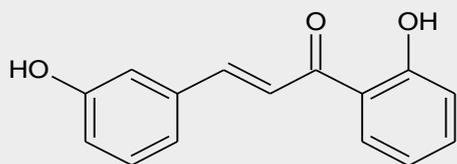


Figure 45 : Réaction de condensation des chalcones avec les thiosemicarbazides.

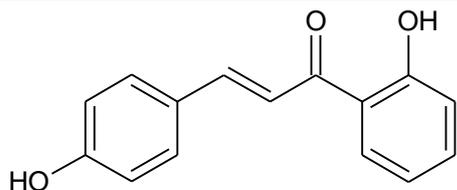
Partie pratique

Tableau VI : Produits synthétisés.

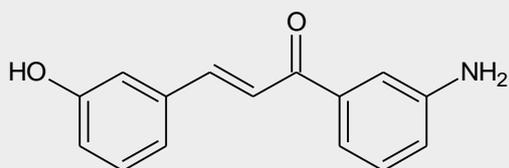
CHALCONE



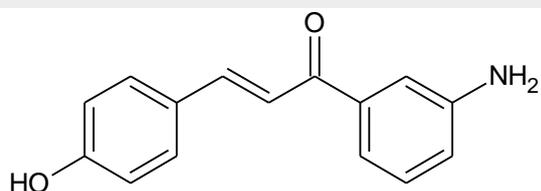
ALD (1) - CET (1)



ALD (2) - CET (1)

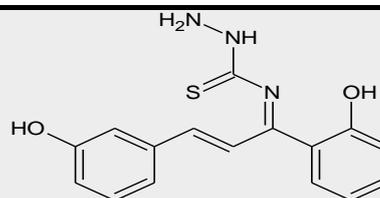


ALD (1) - CET (2)

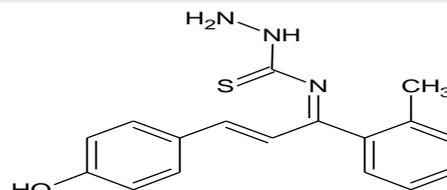


ALD (2) - CET (2)

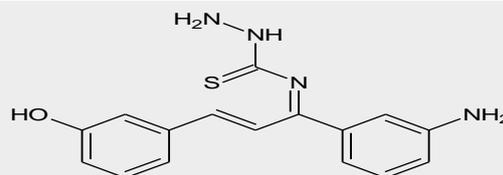
CONDENSATION AVEC LA THIOSEMICARBAZIDE



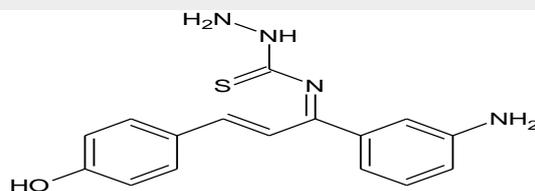
T (1-1)



T (2-1)



T (1-2)



T (2-2)

MATERIELS ET METHODES

1. Synthèse des dérivés de chalcone :

la chalcone peut être synthétisée par le biais de la réaction de Claisen-Schmidt, impliquant la réaction entre des composés d'acétophénone ou leurs dérivés et du benzaldéhyde ou leurs dérivés, en présence de bases fortes telles que NaOH ou KOH... etc (Figure 46) (90).

Nous nous sommes intéressés à synthétiser les dérivés de chalcone suivantes (Tableau IX) :

- **Le produit (Ald (1) – Cet (1))** : (2E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
- **Le produit (Ald (2) – Cet (1))** : (2E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
- **Le produit (Ald (1) – Cet (2))** : (2E)-1-(3-aminophenyl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
- **Le produit (Ald (2) – Cet (2))** : (2E)-1-(3-aminophenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one

2. Matériels et réactifs :

2.1. Réactifs :

Les réactifs utilisés sont présentés dans les deux Tableaux VII-VIII

Réactif	Code	Formule brute	Masse molaire (g/mol)	Masse volumique
3-Hydroxy benzylaldehyde	Ald (1)	C ₇ H ₆ O ₂	122.12	Poudre
4-Hydroxy benzylaldehyde	Ald (2)	C ₇ H ₆ O ₂	122.12	Poudre
2'-Hydroxy acetophenone	Cet (1)	C ₈ H ₈ O ₂	136.15	1.133 g/mL (20°C) 1.131 g/mL (25°C)
3'-Amino acetophenone	Cet (2)	C ₈ H ₉ NO	135.16	Poudre

Tableau VII : Aldéhydes et cétones aromatique utilisé

Tableau VIII : Réactifs communs à la synthèse.

Réactifs	Formule brute	Masse molaire (g/mol)
Hydroxyde de potassium analytique	KOH	56.11
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46.00
Eau distillé	H ₂ O	18.00

2.2. Matériels :

- **Montage de synthèse** : Ballon, réfrigérant, cristalliseur, plaque agitatrice, barreau magnétique, éprouvettes, béchers.
- **Montage de filtration** : Pompe à vide, fiole à vide, entonnoir Buchner, papier filtre.
- **Recristallisation** : Becher, plaque chauffante agitatrice, barreau magnétique.

2.3. Mode opératoire générale :

1. Dans un ballon de réaction, nous avons introduit 5 mL d'éthanol.
2. À cette solution, nous avons ajouté 0,05 mol de l'aldéhyde (désigné par "Ald (x)") suivi de l'addition de 0,05 mol de la cétone (désignée par "Cet (y)").
3. Par la suite, nous avons procédé à l'addition goutte à goutte d'une solution de KOH à 50% préalablement préparée, ce processus s'est étendu sur une durée de 1h30 à température ambiante.
4. Après cette étape, nous avons incubé le mélange réactionnel à température ambiante pendant une période de 20 à 24 heures.
5. Suite à l'incubation, nous avons filtré les produits obtenus. Ensuite, quelques gouttes d'acide chlorhydrique (HCl) ont été ajoutées jusqu'à atteindre un pH de 7.
6. Nous avons ensuite incubé la solution résultante pendant 20 heures supplémentaires, ce qui a entraîné la formation de différentes phases.
7. Après cette période, nous avons éliminé le surnatant et filtré la phase située en dessous pour obtenir les produits finaux.

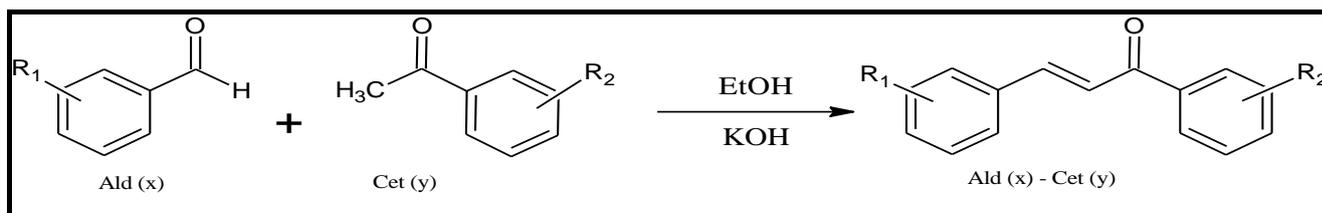


Figure 46 : Synthèse des dérivés des chalcones.

2.3.1. Synthèse du (2E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one

Le produit (Ald (1) – Cet (1)) a été synthétisé par la condensation aldolique de 3-hydroxybenzaldehyde et 2'-hydroxyacetophenone en milieu basique à température ambiante (Figure 47)

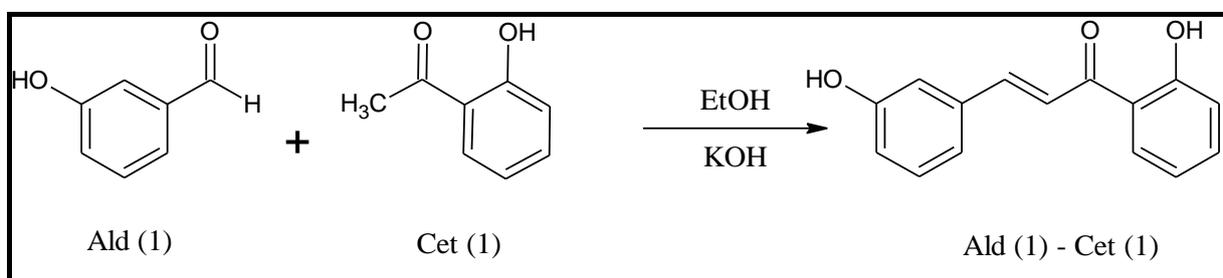


Figure 47 : Synthèse du produit Ald (1) – Cet (1).

2.3.2. Synthèse du : (2E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (produit Ald (2)-Cet (1)) :

Le produit (Ald (1) – Cet (1)) a été synthétisé par la condensation aldolique de 4-hydroxybenzaldehyde et 2'-hydroxyacetophenone en milieu basique à température ambiante (Figure 48).

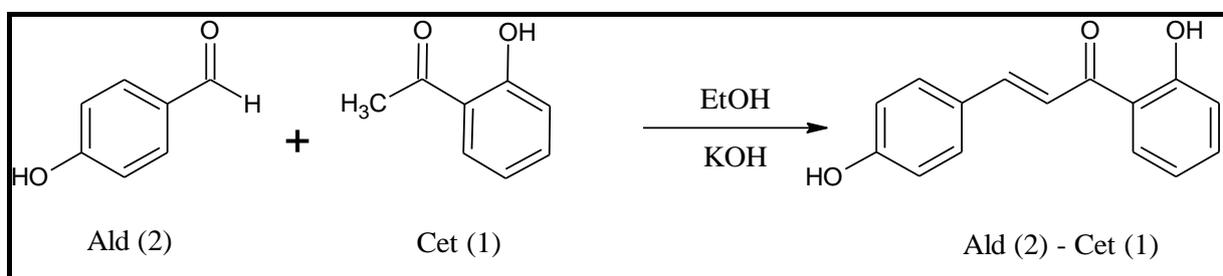


Figure 48 : Synthèse du produit Ald (2) – Cet (1).

2.4.Synthèse du (2E)-1-(3-aminophenyl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (produit Ald (1) – Cet (2)) :

Le produit (Ald (1) - Cet (2)) a été synthétisé par une condensation entre 3-Hydroxybenzaldehyde et le 3-Amino-acetophenone à une température ambiante et en milieu basique (Figure 49).

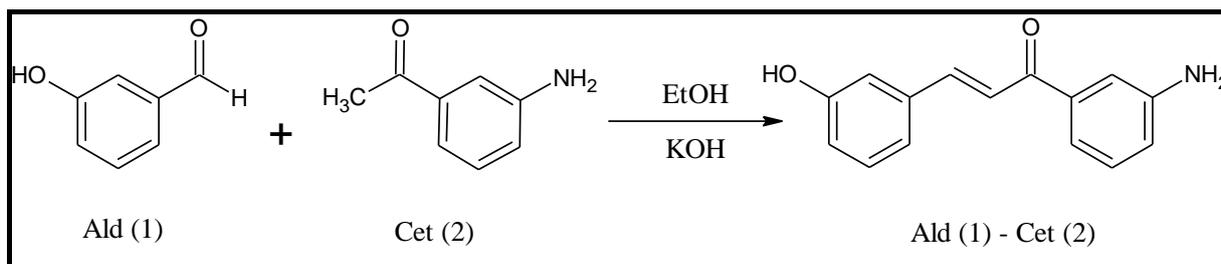


Figure 49 : Synthèse du produit Ald (1) – Cet(2).

2.4.1. Synthèse du (2E)-1-(3-aminophenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (Produit Ald (2) – Cet (2)) :

Le produit (Ald (2)-Cet (2)) a été obtenu par une réaction entre 4-Hydroxybenzaldehyde et le 3-Amino-acetophenone à une température ambiante et en milieu basique (Figure 50) :

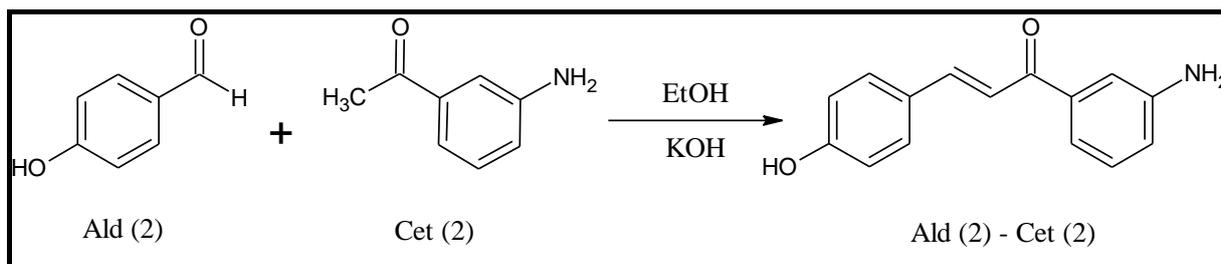


Figure 50 : Synthèse du produit Ald (2) –Cet (2).

Tableau IX Code des chalcones synthétiser

	CET (1)	CET (2)
ALD (1)	ALD (1) - CET (1)	ALD (1) - CET (2)
ALD (2)	ALD (2) – CET (1)	ALD (2) - CET (2)

3. Synthèse des dérivés chalcone-thiosémicarbazide

Nous avons synthétisé les dérivés chalcone-thiosémicarbazide conformément à une méthode modifiée précédemment rapportée dans la littérature. Cette procédure implique l'utilisation de chalcone et du thiosémicarbazide comme réactifs de départ (Figure 51) (91–93)

3.1. Réactifs :

Les réactifs et les volumes utilisés sont représentés dans le Tableau X :

Tableau X volume et masse utilisés pour la synthèse des dérivés chalcone-thiosémicarbazide

	Ald (x) – Cet (y)	Thiosémicarbazide	Ethanol	Acétique glacial
T (1.1)	3.60g (0.015mol)	1.37g(0.015mol)	1.5 ml	0.9 ml
T (2.1)	1.2g(0.005mol)	0.46g(0.005mol)	5 ml	0.3 ml
T (1.2)	3.59g(0.015mol)	1.37g(0.015mol)	1.5 ml	0.9 ml
T (2.2)	2.39g(0.010mol)	0.91g(0.010mol)	5 ml	0.6 ml

3.2. Mode opératoire générale :

1. Dissolution du thiosémicarbazide (n mol) dans l'éthanol chaud
2. Ajout de (n mol) de Ald (x) –Cet (y) et d'une quantité d'acide acétique glacial à la solution.
3. Mise a reflux du mélange réactionnel pendant 3 à 6 heures.
4. Refroidissement du contenu à température ambiante après la période de reflux.
5. Filtration du précipité résultant.

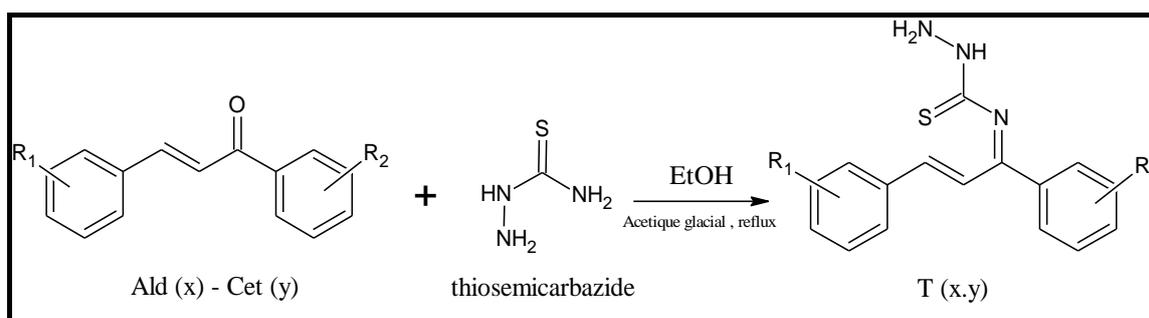
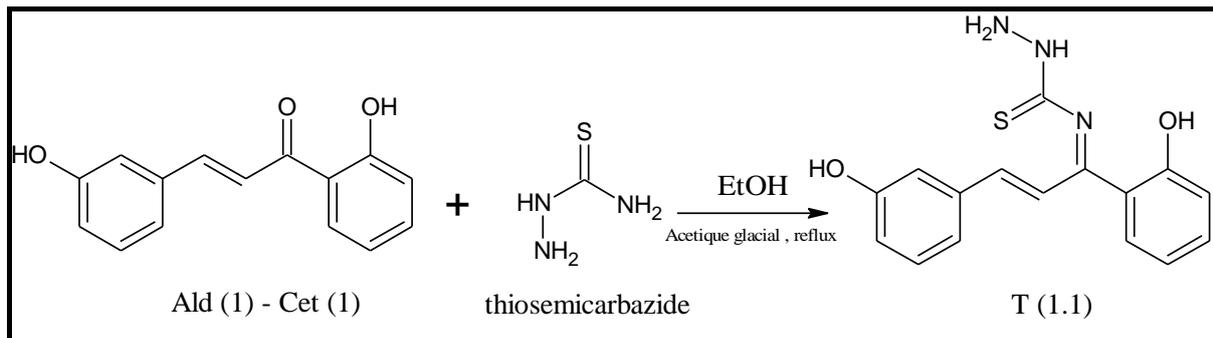
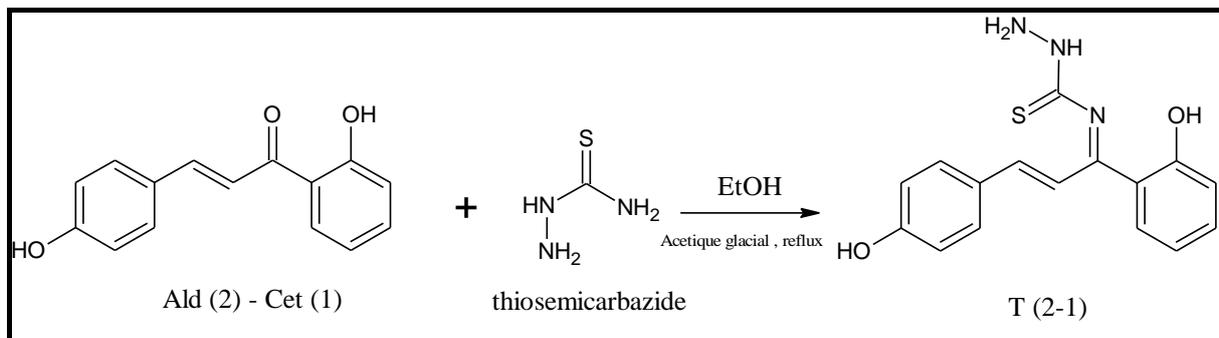


Figure 51 : Réaction générale de la synthèse des dérivés chalcone-thiosemicarbazide.**3.2.1. Synthèse de T (1.1)**

La synthèse du produit T (1.1) a été synthétiser par condensation du thiosemicarbazide sur la fonction carbonyle de la chalcone Ald (1) – Cet (1) en présence d'alcool et l'acétique glacial à température ambiante (Figure 52).

**Figure 52 : Synthèse du produit T (1.1).****3.2.2. Synthèse de T (2.1) :**

La synthèse du produit T (2.1) a été synthétiser par condensation du thiosemicarbazide sur la fonction carbonyle de la chalcone Ald (2) – Cet (1) en présence d'alcool et l'acétique glacial à température ambiante (Figure 53).

**Figure 53 : Synthèse du produit T (2.1).****3.2.3. Synthèse de T (1.2) :**

La synthèse du produit T (1.2) a été synthétisé par condensation du thiosemicarbazide sur la fonction carbonyle de la chalcone Ald (1) – Cet (2) en présence d'alcool et l'acétique glacial à température ambiante (Figure 54).

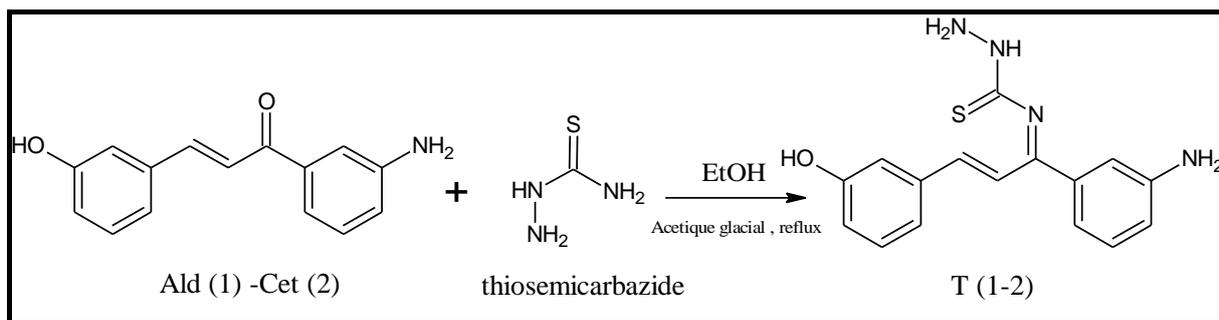


Figure 54 : Synthèse du produit T (1.2).

3.2.4. Synthèse de T (2.2) :

La synthèse du produit T (2.2) a été synthétisé par condensation du thiosemicarbazide sur la fonction carbonyle de la chalcone Ald (2) – Cet (2) en présence d'alcool et l'acétique glaciale à température ambiante (Figure 55).

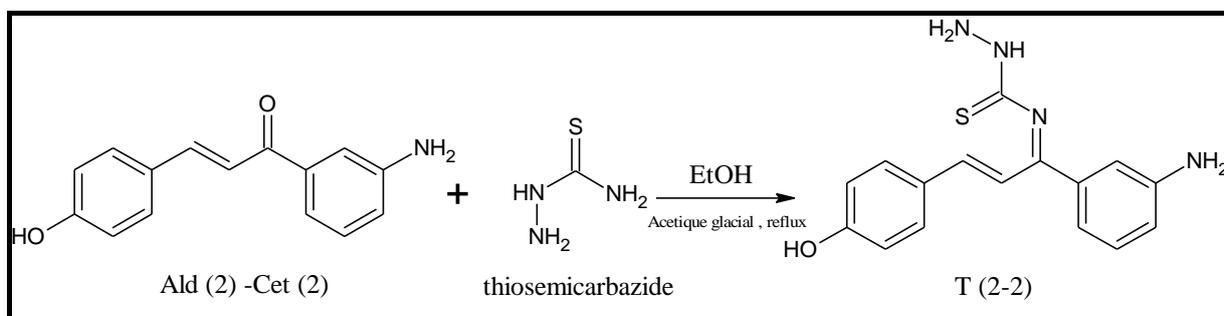


Figure 55 : Synthèse du produit T (2.2).

4. Caractérisation :

4.1. Caractères organoleptiques :

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

4.2. Test de solubilité :

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

4.3. Détermination du point de fusion :

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

Principe :

Le point de fusion est une constante physique caractérisant un composé solide, il s'agit de la température à partir de laquelle un composé passe de l'état solide à l'état liquide.

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

Démarche :

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

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

4.4. Test au FeCl₃ :

Ce test implique l'utilisation d'une solution de chlorure ferrique à 1 %, neutralisée par de la soude jusqu'à l'apparition d'un précipité de FeO(OH), permettant ainsi de visualiser la présence de phénols ou d'énols par un changement de couleur caractéristique ou la formation d'un précipité (94).

4.5. Spectre IR :

Les spectres IP des chalcones et des produits d'addition sont réalisés par le biais d'un spectrophotomètre ATR, permettant l'analyse des produits liquides et solides.

5. Test de l'activité anti-oxydante :**Principe :**

Le test de l'activité anti-oxydante en utilisant le DPPH est basé sur des mesures spectrophotométriques de la capacité des antioxydants à piéger les radicaux DPPH

Démarche :

Pour évaluer l'activité anti-oxydante des différents dérivés synthétisés, nous avons suivi le protocole suivant (95) :

- Préparation de la Solution de DPPH : Nous avons préparé une solution de DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) à une concentration de 0.008 mg dans 200 mL d'éthanol

pur. Après dissolution complète, nous avons mesuré l'absorbance de cette solution à une longueur d'onde de 517 nm en utilisant un spectrophotomètre. L'absorbance obtenue était de 0,073 (Figure 56).

- Préparation des Échantillons : Les échantillons des dérivés synthétisés ont été préparés à une concentration de 1 mg/mL dans de l'éthanol. Pour chaque test, nous avons ajouté 3mL de la solution de DPPH à chaque échantillon préparé.
- Incubation : Les mélanges (échantillon + DPPH) ont été incubés à température ambiante pendant 30 minutes à l'abri de la lumière pour éviter toute dégradation photochimique du DPPH.
- Lecture de l'Absorbance : Après l'incubation, nous avons mesuré l'absorbance de chaque mélange à 517 nm à l'aide du spectrophotomètre. Les variations d'absorbance ont été notées pour déterminer l'activité anti-oxydante des échantillons.
- Calculer le pourcentage d'inhibition avec la formule suivante :

$$\text{Pourcentage d'inhibition} = \frac{A(0) - A(t)}{A(0)} \times 100$$

- ❖ A (0) : est l'absorbance de la solution de DPPH sans échantillon
- ❖ A (t) : est l'absorbance de la solution de DPPH avec l'échantillon après incubation.

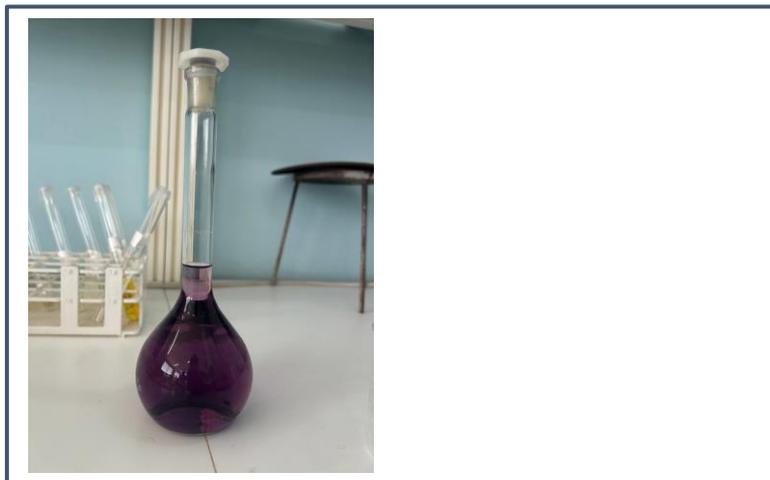


Figure 56 : Solution de dpph et son absorbance

RESULTATS

1. Synthèse des dérivés des chalcones

Au cours de notre projet de recherche, nous avons synthétisé plusieurs chalcones en utilisant une série de réactions de condensation aldolique entre les aldéhydes et les cétones tous les deux aromatiques, ayant au moins une fonction hydroxyle. Les résultats de nos synthèses sont résumés comme suit :

1.1. Déroulement et suivi du protocole :

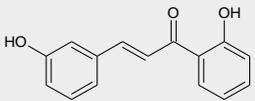
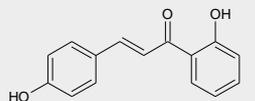
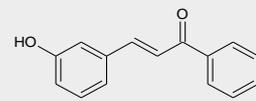
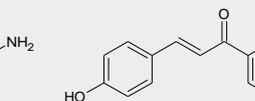
Le protocole indiqué dans la section 'Matériels et Méthodes' a subi une modification concernant la dilution du KOH. La synthèse des composés Ald (1) – Cet (1), Ald (2) – Cet (1), Ald (1) – Cet (2), Ald (2) – Cet (2) a été réussite.

1.2. Caractéristique chimique

Les caractéristiques chimiques sont représentées dans le Tableau X I

Après filtration, les composés Ald x – Cet y ont eu un rendement entre 13.74% et 94.75%.

Tableau XI : Information générale sur les chalcones synthétisés.

	Ald (1) – Cet (1)	Ald (2) – Cet (1)	Ald (1) – Cet (2)	Ald (2) – Cet (2)
Structure				
Formule brute	C ₁₅ H ₁₂ O ₃	C ₁₅ H ₁₂ O ₃	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂
Nom	(2E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	(2E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	(2E)-1-(3-aminophenyl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	(2E)-1-(3-aminophenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
Masse molaire	240.25	240.25	239.27	239.27
Masse obtenue	11.38	1.65	12.84	3.23
Rendement	94.75%	13.74 %	80%	27%

1.3. Caractéristiques organoleptiques :

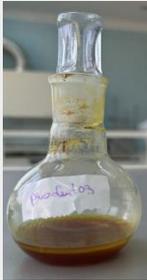
Les composés ALD (1) – CET (1), ALD (2) – CET (1), ALD (1) –CET (2), et ALD (2) – CET (2) ont présenté des aspects différents avant et après le processus de filtration résumé dans le Tableau XII.

Initialement, ALD (1) – CET (1) se manifeste avec une phase organique de couleur rouge brique, après filtration, s'avère qu'il a un aspect huileux de couleur marron caramel. De son côté, ALD (2) – CET (1) présente avant la filtration 3 phase dont la plus dense est de couleur noire et celle de densité moyenne est beige, et concernant la phase de faible densité est de couleur rouge brique, et après filtration et séchage nous avons obtenu une poudre blanche grisée.

Quant à ALD (1) – CET (2), il est caractérisé avant filtration par une phase organique de couleur orange rougeâtre et garde son aspect huileux de couleur marron orangé après filtration.

Enfin, ALD (2) –CET (2) montre une couleur jaune avec des pigmentations beige et marron avant la filtration, et une poudre beige marron après ce processus.

Tableau XII : Récapitulatif des caractéristiques organoleptiques.

	Ald (1) – Cet (1)	Ald (2) – Cet (1)	Ald (1) – Cet (2)	Ald (2) – Cet (2)
Avant filtration				
	2 phases avec une phase organique Rouge brique	3 phases, la plus dense est de couleur noir, celle de densité moyenne est beige, la plus faible est rouge brique	2 phases avec une phase organique Orange rougeâtre	Jaune avec des pigmentation beige et marron
Après filtration				
	Aspect huileux de couleur Marron caramel	Poudre Blanche grisée	Aspect huileux de couleur Marron orangé	Poudre Beige marron

1.4. Mesure des points de fusions :

Les dérivés des chalcones solides qui ont fait objet de mesure de point de fusion présentent les résultats notés sur le tableau XIII

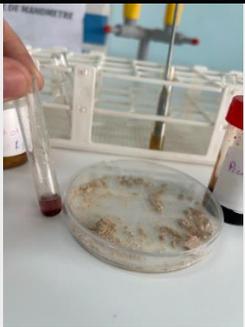
Tableau XIII : Points de fusions.

	Ald (1) – Cet (1)	Ald (2) – Cet (1)	Ald (1) – Cet (2)	Ald (2) – Cet (2)
Point de Fusion	-	120°C	-	155°C

1.5. Test au FeCl₃ :

Le produit Ald (1) – Cet (1) a affiché un résultat positif avec une teinte noir violacé. De même, le produit Ald (2) – Cet (1) a également présenté un résultat positif, avec une couleur violet intense. En revanche, le produit Ald (1) – Cet (2) a montré un changement de couleur peu prononcé, ce qui pourrait indiquer une réactivité moindre avec le FeCl₃. Enfin, le produit Ald (2) – Cet (2) a exhibé une teinte chamois distincte lors du test, suggérant une réaction différente des précédentes.

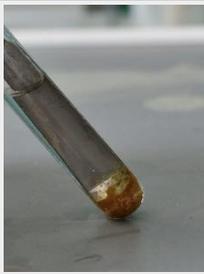
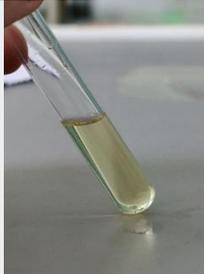
Tableau XIV : Test au FeCl₃.

	Ald (1) – Cet (1)	Ald (2) – Cet (1)	Ald (1) – Cet (2)	Ald (2) – Cet (2)
Test au FeCl₃				
	Noir violacé	Violet	Changement peu prononcé	Chamois

1.6. Test de solubilité :

Les dérivés des chalcones sont très solubles dans les alcools et dans l'acétone (Tableau XV)

Tableau XV : Test de solubilité.

	Eau chaude	Eau Froide	Méthanol	Ethanol	Acétone
Ald(1)-Cet(1)					
	Insoluble	Insoluble	Soluble	soluble	soluble
Ald(2)-Cet(1)					
	Insoluble	Insoluble	Soluble	Soluble	Soluble
Ald(1)-Cet(2)					
	Insoluble	Insoluble	Soluble	Soluble	soluble
Ald(2)-Cet(2)					
	insoluble	insoluble	Peu soluble	Peu soluble	Soluble

2. Synthèse des dérivés chalcone-thiosémicarbazide :

Après avoir synthétisé les différents dérivés de chalcones, on a effectué une condensation sur leurs fonction carbonyle par la thiosémicarbazide, les résultats étaient comme suit :

2.1. Caractéristique chimique :

Les produits de condensation présentent les caractéristiques chimiques résumé dans le Tableau XVI

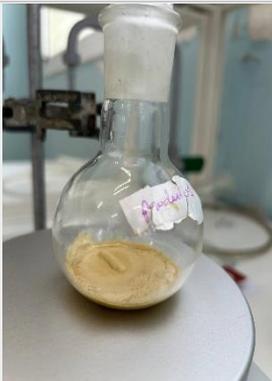
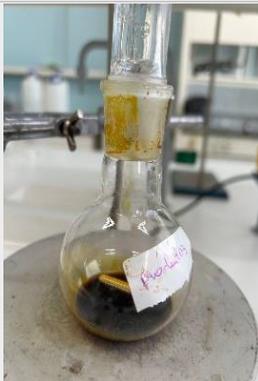
Tableau XVI : Information générale sur les dérivés chalcone-thiosémicarbazide synthétisés.

	T (1-1)	T (2-1)	T (1-2)	T (2-2)
Structure				
Formule brute	$C_{16}H_{15}N_3O_2S$	$C_{16}H_{15}N_3O_2S$	$C_{16}H_{16}N_4OS$	$C_{16}H_{16}N_4OS$
Nom	<i>N</i> -[(1 <i>E</i> ,2 <i>E</i>)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-ylidene]hydrazinecarbothioamide	<i>N</i> -[(1 <i>E</i> ,2 <i>E</i>)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-ylidene]hydrazinecarbothioamide	<i>N</i> -[(1 <i>E</i> ,2 <i>E</i>)-1-(3-aminophenyl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-ylidene]hydrazinecarbothioamide	<i>N</i> -[(1 <i>E</i> ,2 <i>E</i>)-1-(3-aminophenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-ylidene]hydrazinecarbothioamide
Masse molaire	313.37	313.37	312.39	312.39

2.2. Caractéristique organoleptique :

Les produits synthétiser T (1-1), T (2-1), T (1-2), T (2-2) ont présenté des aspects différents selon les résultats mentionnés dans le tableau XVII, le produit T (1-1) a présenté un aspect crémeux de couleur beige vanille avant la filtration, et après il s'est montré avec un aspect plus ou moins pâteux de couleur beige argile. Le produit T (2-1) a gardé le même aspect avant et après filtration avec un changement léger de couleur en passant d'un jaune pâle au beige vanille. La même chose pour le produit T (1-2) qui a gardé le même aspect huileux mais en changeant sa couleur du marron foncé au marron chocolat. Enfin le produit T (2-2) est de couleur brune avec un aspect huileux avant et après filtration.

Tableau XVII : Récapitulatif sur les caractères organoleptique des produits de condensation synthétisés.

	T (1-1)	T (2-1)	T (1-2)	T (2-2)
Avant filtration				
	Aspect crémeux Beige vanille	Aspect crémeux Jaune pale	Aspect huileux Marron foncé	Aspect huileux Brun cuivreux
Après filtration				
	Aspect pâteux Beige argile	Aspect crémeux Beige vanille	Aspect huileux Marron chocolat	Aspect huileux Brun acajou

2.3. Mesure des points de fusions :

Les produits de condensation présentent les points de fusions suivants (Tableau XVIII) :

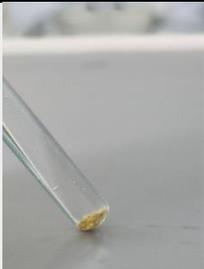
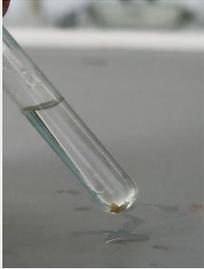
Tableau XVIII : Points de fusion.

	T(1-1)	T(2-1)	T(1-2)	T(2-2)
Point de Fusion	192°C	250°C	118°C	205°C

2.4. Test de solubilité :

Les produits de condensation sont très solubles dans les alcools et dans l'acétone (Tableau XIX)

Tableau XIX : solubilité des produits de condensation

	Eau chaude	Eau froide	Méthanol	Ethanol	Acétone
T (1-1)					
	Insoluble	Insoluble	Soluble	Soluble	Soluble
T (2-1)					
	Insoluble	Insoluble	Soluble	Soluble	Soluble
T (1-2)					
	Insoluble	Insoluble (changement de couleur – blanche grisâtre)	Soluble	Soluble	Soluble
T (2-2)					
			Soluble	Soluble	Soluble

	Insoluble	insoluble	Soluble	Soluble	soluble
--	-----------	-----------	---------	---------	---------

3. Test de l'activité anti-oxydante :

La totalité des produits (Figure 57) ont présenté des absorbances et pourcentages d'inhibition différents à deux concentration distinctes.

Concernant l'absorbance, l'acide ascorbique notre anti oxydant de référence a donné une absorbance de 0.007 à une concentration de 0.5 mg/ml et 0.004 pour 1mg/ml. Les chalcones Ald 1 – Cet 1, Ald 2 – Cet 1, Ald 1 – Cet 2, Ald 2 – Cet 2 avec une concentration de 0.5 mg/ml ont donné respectivement les absorbances suivantes : 0.026 – 0.092 - 0.128 - 0.063. Et a une concentration de 1 mg/ml : 0.017 – 0.076 – 0.089 - 0.049. Les échantillons de concentration 0.5 mg/ml contenant les produits de condensation T (1.1), T (2.1), T (1.2), T (2.2), leurs absorbances respectives sont de : 0.018- 0.012- 0.014- 0.055, et pour les échantillons de 1mg/ml : 0.019- 0.018- 0.003- 0.019.

Pour le pourcentage d'inhibition du dpph, l'acide ascorbique a 0.5mg/ml a donné un résultat de 90.41% et 94.52% à 1mg/ml. Les échantillons de 0.5 mg/ml contenant les chalcones Ald 1 – Cet 1, Ald 2 – Cet 2 ont donné respectivement un pourcentage d'inhibition de : 64.38%- 13.70%, et les échantillons de 1mg/ml le résultat était de : 76.71%- 32.88%, Les chalcones Ald 2 – Cet 1, Ald 1 – Cet 2 ont donnée des résultats non significatifs. Les chalcones-thiosemicarbazides T (1.1), T (2.1), T (1.2), T (2.2), avec une concentration de 0.5 mg/ml leurs pourcentage d'inhibition sont de : 75.34%- 83.561%- 80.82%- 24.65%, et avec 1mg/ml sont de : 73.97%- 75.34%- 95.89%- 73.97%.

Les résultats sont résumés dans le tableau XX

Tableau XX : L'absorbance et le pourcentage d'inhibition du dpph des différents produits à 0.5 mg/ml et 1 mg/ml

	Absorbance		Pourcentage d'inhibition (%)	
	0.5 mg / ml	1 mg / ml	0.5 mg / ml	1 mg / ml
Acide ascorbique	0.007	0.004	90.41	94.52
Ald 1 - Cet 1	0.026	0.017	64.38	76.71
Ald 2 - Cet 1	0.092	0.076	Résultats non significative	
Ald 1 - Cet 2	0.128	0.089		
Ald 2 - Cet 2	0.063	0.049	13.70	32.88
T 1.1	0.018	0.019	75.34	73.97
T 2.1	0.012	0.018	83.56	75.34
T 1.2	0.014	0.003	80.82	95.89
T 2.2	0.055	0.019	24.65	73.97



Figure 57 : les échantillons mesurés

DISCUSSION

1. Synthèse et identification des composés :

1.1. Préparation et identification des chalcones :

Afin de mieux contrôler la réaction et assurer une bonne stabilité des produits, un changement au niveau du protocole opératoire proposé dans la littérature (90) a été effectué en changeant la concentration du KOH à 50% au lieu de 70%

Les rendements obtenus ont été entre 13.74% et 94.75%, ce qui a été suffisant pour effectuer une condensation et le test de l'activité anti-oxydante.

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

En raison de leur nature aromatique et fortement conjuguée, les chalcones présentent des couleurs plus ou moins intenses, ce qui est justifié (96).

Les points de fusion observés concordent avec les données de la littérature (97), attribuant des températures de fusion élevées aux chalcones contenant des substituants hydroxyle et amine. Cela est dû à la formation possible de ponts hydrogène, avec environ 120°C pour les dérivés hydroxyle et environ 150°C pour les dérivés amine.

En ce qui concerne la solubilité, l'insolubilité des chalcones dans l'eau est expliquée par la nature hydrophobe de leurs noyaux aromatiques (98).

Pour le teste au FeCl_3 qui a pour but d'identifier qualitativement la présence des groupement phénols, l'interprétation est faite selon l'étude citée dans la littérature (94).

- **Produit Ald (1) – Cet (1)**

- **Observation** : Teinte noir violacé.
- **Interprétation** : La coloration noir violacé indique une interaction significative entre le FeCl_3 et les composés présents, suggérant la présence de groupes phénoliques ou de structures aromatiques conjuguées. Les phénols réagissent typiquement avec FeCl_3 pour former des complexes intensément colorés.

- **Produit Ald (2) – Cet (1)**

- **Observation** : Couleur violet intense.

- **Interprétation** : La couleur violet intense confirme également la présence de groupes phénoliques. Ces réactions intenses sont caractéristiques des phénols qui forment des complexes colorés avec les ions ferriques, confirmant leur présence dans l'échantillon.
- **Produit Ald (1) – Cet (2)**
 - **Observation** : Changement de couleur peu prononcé.
 - **Interprétation** : Une variation de couleur peu prononcée suggère une moindre réactivité, probablement due à une faible concentration de groupes phénoliques ou la formation des liaisons éther qui a réduit le nombre des fonctions hydroxyles capable de réagir avec FeCl₃.
- **Produit Ald (2) – Cet (2)**
 - **Observation** : Teinte chamois distincte.
 - **Interprétation** : La teinte chamois distincte suggère une interaction différente par rapport aux autres produits. Cela peut être dû à des substituants spécifiques sur les aldéhydes ou les cétones, influençant leur capacité à former des complexes avec FeCl₃. Ces variations dans les substituants peuvent entraîner des réponses de couleur distinctes.

2. Préparation et identification des produits de condensations :

Afin d'augmenter la solubilité des réactifs pour la synthèse des produits T (1.2) et T (2.2) nous avons augmenté le volume d'éthanol par rapport à ce qui a été reporté dans le protocole opératoire des littératures (91–93).

En raison de manque d'études sur ces dérivés chalcone-thiosemicarbazide, il n'est pas possible de comparer les résultats obtenus avec ceux d'autres recherches. Cependant, selon l'étude citée dans la littérature (99), la différence d'aspect entre les dérivés contenant la cétone « **2'-Hydroxyacetophénone** » et ceux de « **3'-Aminoacetophénone** » est justifié.

Les résultats observés :

- **Produits avec Cet 1 (2'-Hydroxyacetophénone)** : Aspect pâteux.
- **Produits avec Cet 2 (3'-Aminoacetophénone)** : Aspect huileux.

Après condensation et formation des dérivés de chalcone-thiosemicarbazide, les liaisons hydrogène intermoléculaire peuvent encore se produire, et ces dernières sont d'autant plus fortes avec les groupements hydroxyles qu'avec les groupements amines ce qui justifie un

aspect plus au moins rigide des produit T (1.1) et T (2.1) comparé à celui des T (1.2) et T (2.2).

Les points de fusion concordent parfaitement avec ce qui a été cité précédemment concernant la rigidité des molécules. On observe que les molécules les plus rigide possèdent les points de fusion les plus élevé ce qui est conforme avec l'étude de la littérature (100).

Comme Les chalcones, les produits de condensation présentent une solubilité importante dans les solvants organiques, et sont insolubles dans l'eau chaude et froide et ceci à cause du caractère hydrophobe de leurs noyaux aromatiques (98).

N.B :

Les spectres IR des chalcones synthétisées et de leurs produits d'addition ont montré des bandes caractéristiques :

Pour les chalcones : En plus des bandes caractéristiques de la fonction hydroxyle aromatique (3100), et des bandes alcènes aromatiques (1700-1400), la réussite du mode opératoire suivi est confirmé grâce à l'apparition des bandes suivantes :

- Bandes C=O et C=C caractéristiques des la cétones α,β -insaturée
- Bandes N-H et C-N pour les chalcones portant une fonction amine

Pour les produits d'addition : Tout en gardant les bandes caractéristiques de la fonction hydroxyle aromatique (3100), et des bandes alcènes aromatiques (1700-1400), la suppression de bande C=O est l'apparition da bande C=N résultant de l'addition assure le bon déroulement de la réaction. D'autres bandes spécifiques du motif thiosemicarbaside sont mises en évidence. (Voir annexe)

3. Test de l'activité anti-oxydante :

Le résultat obtenu indique une inhibition qualitative de l'activité anti-oxydante. Bien que nous n'ayons pas pu quantifier précisément l'activité anti-oxydante en raison de contraintes expérimentales, la disparition de la couleur violette par la totalité des produits de condensation ce qui a induit a une diminution de l'absorbance du dpph demeure un indicateur fiable de la présence d'une certaine activité anti-oxydante (95). Cette observation suggère que nos échantillons possèdent des composés capables d'interagir avec les radicaux libres, entraînant une réduction visible de leur coloration. En future recherche, des mesures

quantitatives complémentaires seraient nécessaires pour évaluer plus précisément l'efficacité anti-oxydante de ces composés.

CONCLUSION

Les chalcones hydroxylées sont bien connues pour leurs remarquables propriétés anti-oxydantes, attribuées à leur structure chimique unique qui favorise l'élimination des radicaux libres. Leur activité anti-oxydante a été largement documentée dans la littérature, démontrant leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques dans la prévention et le traitement des maladies liées au stress oxydatif.

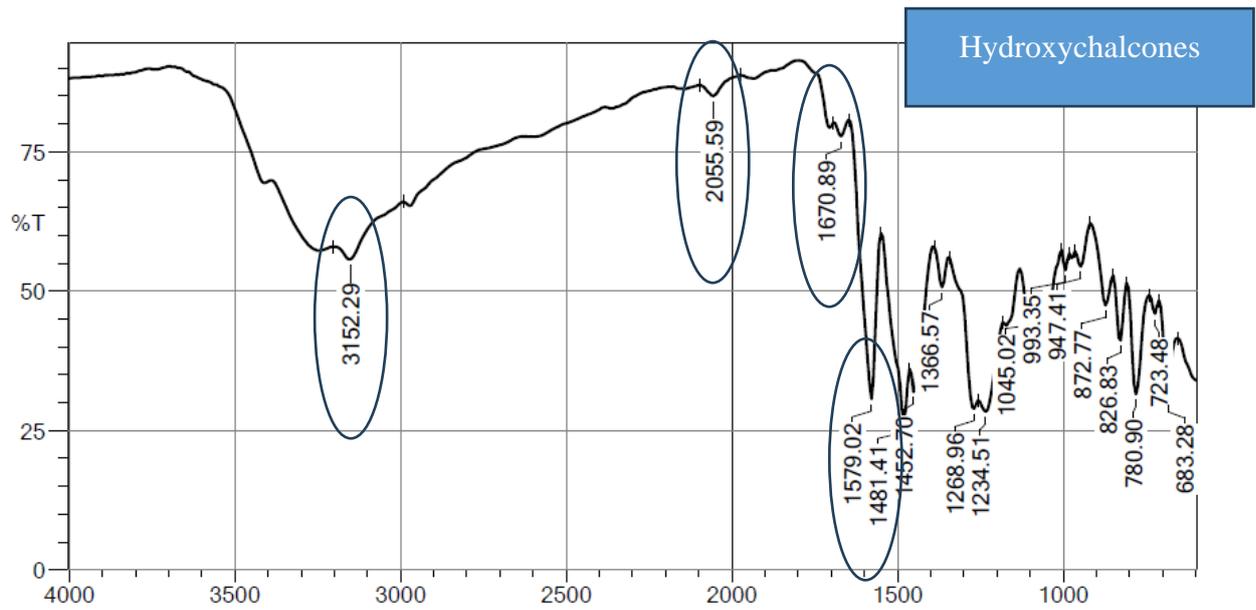
L'objectif de cette étude était d'examiner l'influence de la condensation d'un groupement thiosemicarbazide sur l'activité anti-oxydante des chalcones sur leur, connue pour être significative. En raison de contraintes expérimentales, il n'a pas été possible de quantifier l'inhibition du radical DPPH de manière précise. Cependant, une évaluation qualitative a révélé une activité anti-oxydante notable des produits de condensation.

La disparition de la couleur violette du DPPH, ainsi que les variations observées dans l'absorbance des solutions de DPPH, indiquent que les chalcones modifiées par thiosemicarbazide possèdent effectivement des propriétés anti-oxydantes. Ces observations suggèrent que la modification structurelle apportée par la condensation pourrait renforcer ou au moins maintenir l'activité anti-oxydante des chalcones.

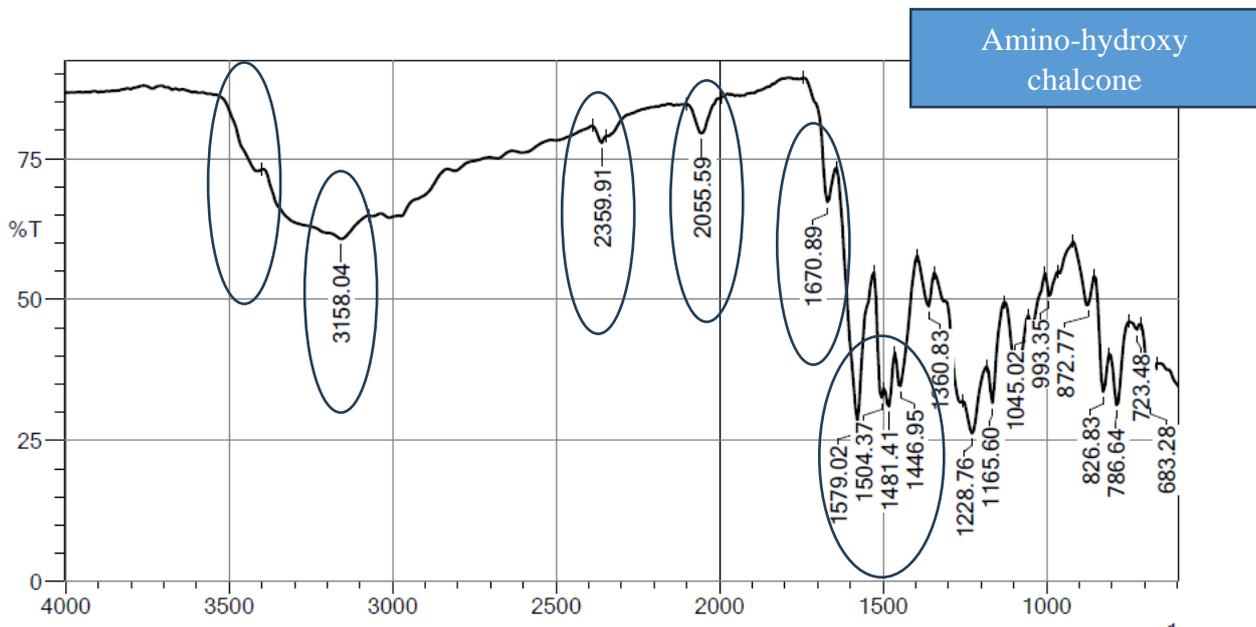
Malgré l'absence de données quantitatives précises, les résultats qualitatifs obtenus constituent une base prometteuse pour des recherches ultérieures. Il serait pertinent de réaliser des études supplémentaires avec des méthodes de quantification plus précises pour confirmer ces observations et mieux comprendre le mécanisme d'action des chalcones thiosemicarbazides. Ces futures recherches pourraient potentiellement ouvrir la voie à la conception de nouveaux composés antioxydants efficaces, contribuant ainsi au développement de nouvelles thérapies ou à la prévention des maladies liées au stress oxydatif.

En conclusion, bien que notre étude ait été limitée par des contraintes expérimentales, les résultats obtenus confirment l'activité anti-oxydante des produits de condensation et suggèrent des perspectives intéressantes pour les recherches futures dans ce domaine.

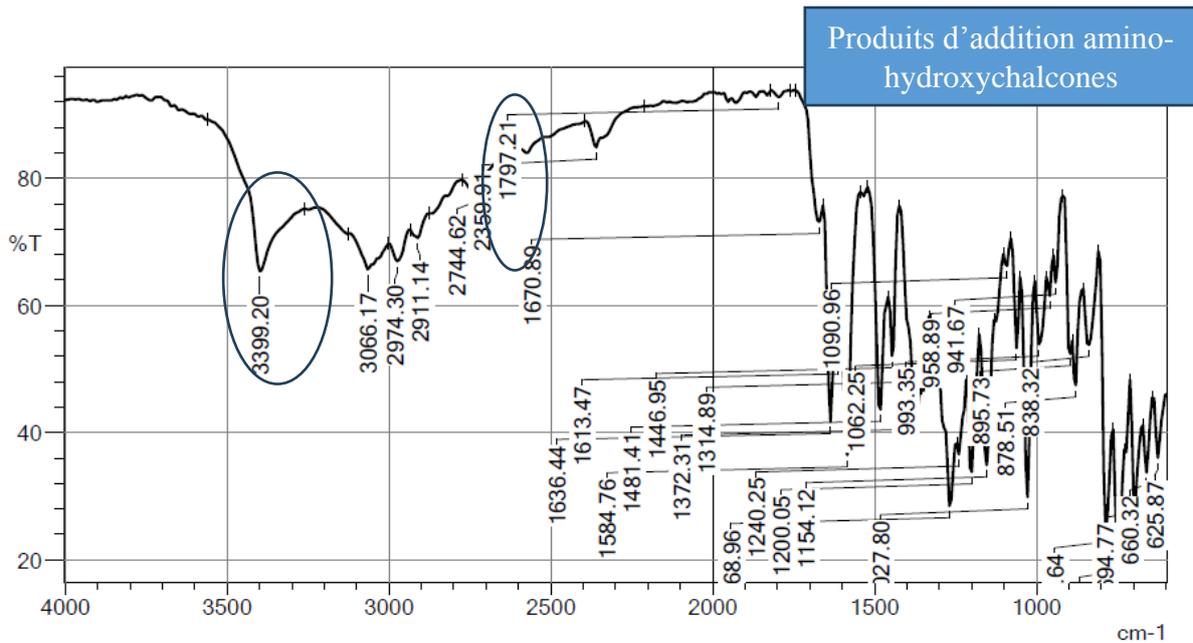
ANNEXE



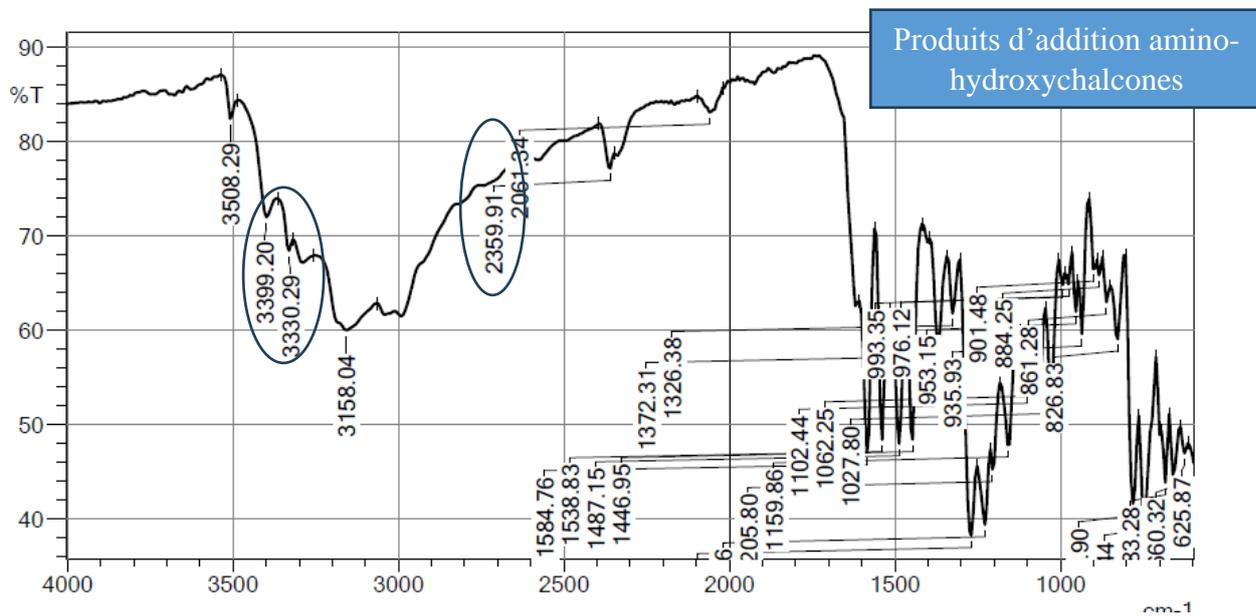
3152	Fonction alcool : O-H aromatique
2055	Fonction cétone : C-O
1670	Fonction cétone : C=O
1579, 1482	Liaison alcène : C=C



3400	Fonction amine : N-H aromatique
3152	Fonction alcool : O-H aromatique
2359	Fonction Amine : C-N
2055	Fonction cétone : C-O
1670	Fonction cétone : C=O
1579	Liaison alcène : C=C
1481	Liaison alcène : C=C



3399	Fonction Caractéristique Carabazide
3066	Fonction alcool : O-H
2744	Fonction amine : C-N
2359	Fonction cétone : C-O
1797	Fonction caractéristique Carbaside



3508	Fonction amine
3399	Fonction caractéristique thiosmicarbaside
3330	Fonction caractéristique de l'addition : C=N
3158	Fonction alcool : O-H
2067	Fonction amine : C-N
2359	Fonction cétone : C-O
1797	Fonction caractéristique thiosemicarbaside

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Références Bibliographiques

1. Pinto DCGA, Silva AMS, Cavaleiro JAS, Elguero J. New Bis(chalcones) and Their Transformation into Bis(pyrazoline) and Bis(pyrazole) Derivatives. *Eur J Org Chem.* févr 2003;2003(4):747- 55.
2. K. Sahu N, S. Balbhadra S, Choudhary J, V. Kohli D. Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. *Curr Med Chem.* 1 janv 2012;19(2):209- 25.
3. García-Valverde M, Torroba T. Sulfur-Nitrogen Heterocycles. *Molecules.* 28 févr 2005;10(2):318- 20.
4. Bhat MA, Khan AA, Ghabbour HA, Quah CK, Fun HK. Synthesis, characterization, x-ray structure and antimicrobial activity of N-(4-chlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylcarbonyl)hydrazinecarbothioamide. *Trop J Pharm Res.* 5 sept 2016;15(8):1751.
5. Keri RS, Chand K, Budagumpi S, Balappa Somappa S, Patil SA, Nagaraja BM. An overview of benzo [b] thiophene-based medicinal chemistry. *Eur J Med Chem.* sept 2017;138:1002- 33.
6. Gazieva G, Poluboyarov P, Popov L, Kolotyorkina N, Kravchenko A, Makhova N. A Novel Synthesis of Thioglycolurils by Ring Contraction of 5,7-Dialkyl-3-thioxoperhydroimidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin-6-ones. *Synthesis.* 5 sept 2012;44(21):3366- 70.
7. K. Sahu N, S. Balbhadra S, Choudhary J, V. Kohli D. Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. *Curr Med Chem.* 1 janv 2012;19(2):209- 25.
8. Zhuang C, Zhang W, Sheng C, Zhang W, Xing C, Miao Z. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem Rev.* 28 juin 2017;117(12):7762- 810.
9. Aksöz BE, Ertan R. Chemical and Structural Properties of Chalcones I. 2011;
10. Nasir Abbas Bukhari S, Jasamai M, Jantan I. Synthesis and Biological Evaluation of Chalcone Derivatives (Mini Review). *Mini Rev Med Chem.* 1 nov 2012;12(13):1394- 403.
11. Ha ST, Low YW. Synthesis and Phase Transition Behaviours of New Chalcone Derivatives. *J Chem.* 2013;2013:1- 6.
12. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.* 2016;5:e47.
13. Matos MJ, Vazquez-Rodriguez S, Uriarte E, Santana L. Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review (from June 2011 – 2014). *Expert Opin Ther Pat.* 4 mars 2015;25(3):351- 66.
14. Peng F, Du Q, Peng C, Wang N, Tang H, Xie X, et al. A Review: The Pharmacology of Isoliquiritigenin. *Phytother Res.* juill 2015;29(7):969- 77.
15. Tsukiyama RI, Katsura H, Tokuriki N, Kobayashi M. Antibacterial Activity of Licochalcone A against Spore-Forming Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2002;46(5):1226- 30.

Références Bibliographiques

16. Wang J, Zhang YS, Thakur K, Hussain SS, Zhang JG, Xiao GR, et al. Licochalcone A from licorice root, an inhibitor of human hepatoma cell growth via induction of cell apoptosis and cell cycle arrest. *Food Chem Toxicol.* oct 2018;120:407- 17.
17. Constantinescu T, Lungu CN. Anticancer Activity of Natural and Synthetic Chalcones. *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(21):11306.
18. Wang M, Lin L, Lu JJ, Chen X. Pharmacological review of isobavachalcone, a naturally occurring chalcone. *Pharmacol Res.* mars 2021;165:105483.
19. Tabata K, Motani K, Takayanagi N, Nishimura R, Asami S, Kimura Y, et al. Xanthoangelol, a Major Chalcone Constituent of *Angelica keiskei*, Induces Apoptosis in Neuroblastoma and Leukemia Cells. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(8):1404- 7.
20. Inamori Y, Baba K, Tsujibo Hi, Taniguchi M, Nakata K, Kozawa M. Chemical Components of *Angelica keiskei* Koidzumi, Part VI. Antibacterial Activity of Two Chalcones, Xanthoangelol and 4-Hydroxyderricin, Isolated from the Root of *Angelica keiskei* Koidzumi. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1991;39(6):1604- 5.
21. Wong E. The role of chalcones and flavanones in flavonoid biosynthesis. *Phytochemistry.* oct 1968;7(10):1751- 8.
22. Guida A, Lhouty MH, Tichit D, Figueras F, Geneste P. Hydrotalcites as base catalysts. Kinetics of Claisen-Schmidt condensation, intramolecular condensation of acetonylacetone and synthesis of chalcone. *Appl Catal Gen.* déc 1997;164(1- 2):251- 64.
23. Septianingtyas D, Zafira N, Zulhipri, Kurniadewi F, Dianhar H. Green synthesis of chalcones derivatives. In Jakarta, Indonesia; 2021 [cité 5 janv 2024]. p. 040020. Disponible sur: <https://pubs.aip.org/aip/acp/article/986288>
24. Selepe MA, Van Heerden FR. Application of the Suzuki-Miyaura Reaction in the Synthesis of Flavonoids. *Molecules.* avr 2013;18(4):4739- 65.
25. Eddarir S, Cotelte N, Bakkour Y, Rolando C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.* juill 2003;44(28):5359- 63.
26. braun2006.pdf.
27. Raval AA, Shah NM. Chalcones and Related Compounds Derived from 2-Hydroxy-5-acetaminoacetophenone II. Flavones and Flavonols. *J Org Chem.* mars 1957;22(3):304- 6.
28. Cabrera M, Simoens M, Falchi G, Lavaggi ML, Piro OE, Castellano EE, et al. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure–activity relationships. *Bioorg Med Chem.* mai 2007;15(10):3356- 67.
29. Huang WH, Chien PY, Yang CH, Lee AR. Novel Synthesis of Flavonoids of *Scutellaria baicalensis* GEORGI. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2003;51(3):339- 40.
30. Bernini R, Mincione E, Coratti A, Fabrizi G, Battistuzzi G. Epoxidation of chromones and flavonoids in ionic liquids. *Tetrahedron.* janv 2004;60(4):967- 71.

Références Bibliographiques

31. Aksöz BE, Ertan R. Chemical and Structural Properties of Chalcones I. 2011;
32. Nowakowska Z, Kędzia B, Schroeder G. Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones. *Eur J Med Chem.* avr 2008;43(4):707- 13.
33. Wang J, Zhang YS, Thakur K, Hussain SS, Zhang JG, Xiao GR, et al. Licochalcone A from licorice root, an inhibitor of human hepatoma cell growth via induction of cell apoptosis and cell cycle arrest. *Food Chem Toxicol.* oct 2018;120:407- 17.
34. Raghavendra M, Bhojya Naik HS, Ravikumar Naik TRR, Sherigara BS. *p*-TsOH Catalysed a Facile One-Pot Synthesis of Some New Substituted [1,2,4]Triazolo[3,4- *b*][1,3,4] thiadiazepines under Microwave Irradiation in Solvent-Free Conditions. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 14 juin 2007;182(8):1823- 31.
35. Harborne JB, Mabry TJ. *The Flavonoids: Advances in Research.* Springer; 2013. 751 p.
36. P.K. Dubey, P.V.V. Prasada Reddy, K. Srinivas. An Expeditious « Green » Michael Addition of Nitro Methane to Benzimidazole Chalcones in the Presence of TBAB as Surface Catalyst. *Lett Org Chem.* 1 sept 2007;4(6):445- 7.
37. Paul S, Gupta M, Singh PP, Gupta R, Loupy A. A Mild, Efficient, and Green Procedure for Michael Addition of Active Methylene Compounds to Chalcones Under Microwave Irradiation. *Synth Commun.* janv 2005;35(2):325- 32.
38. Alimenla B, Kumar A, Jamir L, Sinha D, Sinha UB. Microwave-induced reactions: an alternative route for chemical synthesis. *Radiat Eff Defects Solids.* déc 2006;161(12):687- 93.
39. Nielsen SF, Kharazmi A, Christensen SB. Modifications of the α,β -Double bond in chalcones only Marginally affect the antiprotozoal activities. *Bioorg Med Chem.* juill 1998;6(7):937- 45.
40. Andersen OM, Markham KR. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications.* CRC Press; 2005. 1254 p.
41. Kamakshi R, Reddy BSR. Synthesis of chalcone- based fluorescent polymers: Diels-Alder reaction of chalcones and their polymerization through ROMP. *J Polym Sci Part Polym Chem.* 15 févr 2008;46(4):1521- 31.
42. Du Y, Tian F, Zhao W. [BPy]HSO₄ Acidic Ionic Liquid as a Novel, Efficient, and Environmentally Benign Catalyst for Synthesis of 1,5- Benzodiazepines under Mild Conditions. *Synth Commun.* juill 2006;36(12):1661- 9.
43. Singh SP, Ansari WH, Lemièrre G, Jonckers T, Dommissse R. Bifunctional derivative of *p,p'*-dichlorochalcone. *Eur J Med Chem.* janv 2002;37(1):63- 7.
44. Yadav LDS, Patel R, Rai VK, Srivastava VP. An efficient conjugate hydrothiocyanation of chalcones with a task-specific ionic liquid. *Tetrahedron Lett.* oct 2007;48(44):7793- 5.
45. Techno-Science.net [Internet]. [cité 4 déc 2023].  Chalcone - Définition et Explications. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Chalcone.html>

Références Bibliographiques

46. PubChem. Chalcone [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/637760>
47. Chavan BB, Gadekar AS, Mehta PP, Vawhal PK, Kolsure AK, Chabukswar AR. Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones- A Review. *Asian J Biomed Pharm Sci.* 2016;
48. Anto RJ, Sukumaran K, Kuttan G, Rao MNA, Subbaraju V, Kuttan R. Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds. *Cancer Lett.* oct 1995;97(1):33- 7.
49. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of AChalcone Derivative. *J Sci Technol.* 30 juill 2020;(Volume 5):335- 43.
50. Karthikeyan C, S. H. Narayana Moorthy N, Ramasamy S, Vanam U, Manivannan E, Karunakaran D, et al. Advances in Chalcones with Anticancer Activities. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 1 janv 2015;10(1):97- 115.
51. Tekale S, Mashele S, Pooe O, Thore S, Kendrekar P, Pawar R. Biological Role of Chalcones in Medicinal Chemistry. Claborn D, Bhattacharya S, Roy S, éditeurs. 3 juin 2020 [cité 25 nov 2023]; Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/vector-borne-diseases-recent-developments-in-epidemiology-and-control/biological-role-of-chalcones-in-medicinal-chemistry>
52. Ohkatsu Y, Satoh T. Antioxidant and Photo-antioxidant Activities of Chalcone Derivatives. *J Jpn Pet Inst.* 2008;51(5):298- 308.
53. Zhang Y, Wu J, Ying S, Chen G, Wu B, Xu T, et al. Discovery of new MD2 inhibitor from chalcone derivatives with anti-inflammatory effects in LPS-induced acute lung injury. *Sci Rep.* 27 avr 2016;6(1):25130.
54. Suwito H, Ni'matuzahroh, Kristanti AN, Hayati S, Dewi SR, Amalina I, et al. Antimicrobial Activities and In silico Analysis of Methoxy Amino Chalcone Derivatives. *Procedia Chem.* 2016;18:103- 11.
55. Desai V, Desai S, Gaonkar SN, Palyekar U, Joshi SD, Dixit SK. Novel quinoxaliny chalcone hybrid scaffolds as enoyl ACP reductase inhibitors: Synthesis, molecular docking and biological evaluation. *Bioorg Med Chem Lett.* mai 2017;27(10):2174- 80.
56. Reis CMD, Pereira DS, Paiva RDO, Kneipp LF, Echevarria A. Microwave-Assisted Synthesis of New N1,N4-Substituted Thiosemicarbazones. *Molecules.* 20 déc 2011;16(12):10668- 84.
57. Cunha S, Macedo Jr. FCD, Costa GAN, Neves DC, Souza Neta LCD, Vencato I, et al. Guanylation of thiosemicarbazones: a new synthetic route to polysubstituted guanylhydrazones with antimicrobial activity. *J Braz Chem Soc.* 2009;20(4):627- 34.
58. Reis CMD, Pereira DS, Paiva RDO, Kneipp LF, Echevarria A. Microwave-Assisted Synthesis of New N1,N4-Substituted Thiosemicarbazones. *Molecules.* 20 déc 2011;16(12):10668- 84.

Références Bibliographiques

59. TESE Thiago David dos Santos Silva.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/27696/1/TESE%20Thiago%20David%20dos%20Santos%20Silva.pdf>
60. Ali KA, Ragab EA, Farghaly TA, Abdalla MM. SYNTHESIS OF NEW FUNCTIONALIZED 3-SUBSTITUTED [1,2,4]TRIAZOLO [4,3-a]PYRIMIDINE DERIVATIVES: POTENTIAL ANTIHYPERTENSIVE AGENTS.
61. Serra S, Moineaux L, Vancraeynest C, Masereel B, Wouters J, Pochet L, et al. Thiosemicarbazide, a fragment with promising indolamine-2,3-dioxygenase (IDO) inhibition properties. *Eur J Med Chem.* juill 2014;82:96- 105.
62. Bondock S, Khalifa W, Fadda AA. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde. *Eur J Med Chem.* juill 2007;42(7):948- 54.
63. Dar'in D, Khoroshilova O, Kantin G, Krasavin M. Realizing the Trifunctional Potential of Alkyl 4-Chloro-2-diazo-3-oxobutanoates: Convenient Assembly of 6,7-Dihydro-4H-[1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]thiazine Core. *Synthesis.* avr 2020;52(08):1266- 72.
64. Dar'in D, Khoroshilova O, Kantin G, Krasavin M. Realizing the Trifunctional Potential of Alkyl 4-Chloro-2-diazo-3-oxobutanoates: Convenient Assembly of 6,7-Dihydro-4H-[1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]thiazine Core. *Synthesis.* avr 2020;52(08):1266- 72.
65. Pareek AK, Joseph PE, Seth DS. Convenient Synthesis, Characterization of Some Novel Substituted 3-Methyl-2-Pyrazoline-5-ones and Substituted 3,5-Dimethyl Pyrazoles. 2010;1467- 71.
66. Bhat MA, Khan AA, Khan S, Al-Omar MA, Parvez MK, Al-Dosari MS, et al. Synthesis and anti-Candidal activity of N-(4-aryl/cyclohexyl)-2-(pyridine-4-yl carbonyl) hydrazinecarbothioamide. *Bioorg Med Chem Lett.* mars 2014;24(5):1299- 302.
67. Shelke S, Mhaske G, Gadakh S, Gill C. Green synthesis and biological evaluation of some novel azoles as antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem Lett.* déc 2010;20(24):7200- 4.
68. Sci-Hub | Simple and Efficient Method for Synthesis of Novel 4-Substituted 1-Acylthiosemicarbazides via One-Pot Multicomponent Reactions. *Synthetic Communications*, 39(20), 3668–3676 | 10.1080/00397910902796110 [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1080/00397910902796110>
69. Sci-Hub | 5-Nitrofuranyl derivatives: Synthesis and inhibitory activities against growing and dormant mycobacterium species. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(4), 1152–1154 | 10.1016/j.bmcl.2008.12.088 [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.088>
70. Saiz C, Pizzo C, Manta E, Wipf P, Mahler SG. Microwave-assisted tandem reactions for the synthesis of 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett.* févr 2009;50(8):901- 4.
71. Chieh C. Synthesis and structure of dichlorobis(thiosemicarbazide)mercury(II). *Can J Chem.* 1 mai 1977;55(9):1583- 7.

Références Bibliographiques

72. Muthukumar VA, George S, Vaidhyalingam V. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 1-(1-((Substituted)methyl)-5-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-4-(substituted pyridin-2-yl)thiosemicarbazide. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(7):1461- 4.
73. Muthukumar VA, George S, Vaidhyalingam V. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 1-(1-((Substituted)methyl)-5-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-4-(substituted pyridin-2-yl)thiosemicarbazide. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(7):1461- 4.
74. Gülerman NN, Doğan HN, Rollas S, Johansson C, Çelik C. Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities. *Il Farm. déc* 2001;56(12):953- 8.
75. Pitucha M, Wujec M, Dobosz M. Synthesis of 3- (Pyridin- 4- Ylmethyl)- 4- Substituted- 1,2,4- Triazoline- 5- Thione. *J Chin Chem Soc.* févr 2007;54(1):69- 73.
76. Maliszewska-Guz A, Wujec M, Pitucha M, Dobosz M, Chodkowska A, Jagiełło-Wójtowicz E, et al. Cyclization of 1-[[4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetyl]thiosemicarbazides to 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Their Pharmacological Properties. *Collect Czechoslov Chem Commun.* 2005;70(1):51- 62.
77. Zhang HJ, Qian Y, Zhu DD, Yang XG, Zhu HL. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents. *Eur J Med Chem.* sept 2011;46(9):4702- 8.
78. Aly [] AA, Ishak [] EA, El Malah T, Brown AB, Elayat WM. Synthesis of Potentially Antioxidant and Antibacterial Biologically Active Thiazolidines: Thiosemicarbazones, Arylidenemalononitriles, Dihydrothiazoles, Antioxidant, Antibacterial Activities. *J Heterocycl Chem.* nov 2015;52(6):1758- 64.
79. Elkanzi NAA, Morsy NM, Aly AA, Brown AB, Ramadan M. New Pyrimidine- 2- thiones from Reactions of Amidrazonethiols with 2- Amino- 1,1,2- ethenetricarbonitrile and Investigation of Their Antitumor Activity. *J Heterocycl Chem.* nov 2016;53(6):1838- 42.
80. Zhang HJ, Qian Y, Zhu DD, Yang XG, Zhu HL. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents. *Eur J Med Chem.* sept 2011;46(9):4702- 8.
81. Hameed A, Khan KM, Zehra ST, Ahmed R, Shafiq Z, Bakht SM, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of N-phenyl thiosemicarbazones as urease inhibitors. *Bioorganic Chem.* août 2015;61:51- 7.
82. Socea L, Apostol T, Şaramet G, Bărbuceanu Ş, Draghici C, Dinu M. Synthesis and root growth activity of some new acetylhydrazinecarbothioamides and 1,2,4-triazoles substituted with 5H-dibenzo[a,d]annulene moiety. *J Serbian Chem Soc.* 2012;77(11):1541- 9.
83. <http://www.chemspider.com/> [Internet]. (2Z)-2-[(2E)-1,3-Diphenyl-2-propen-1-ylidene]hydrazinecarbothioamide. Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.26612071.html?rid=b5df715e-9f2f-485e-bd04-f87b23509560>

Références Bibliographiques

84. Zhang HJ, Qian Y, Zhu DD, Yang XG, Zhu HL. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents. *Eur J Med Chem.* sept 2011;46(9):4702- 8.
85. Liu J, Chen C, Wu F, Zhao L. Microwave- Assisted Synthesis and Tyrosinase Inhibitory Activity of Chalcone Derivatives. *Chem Biol Drug Des.* juill 2013;82(1):39- 47.
86. Da Silva AA, Maia PIDS, Lopes CD, De Albuquerque S, Valle MS. Synthesis, characterization and antichagasic evaluation of thiosemicarbazones prepared from chalcones and dibenzalacetones. *J Mol Struct.* mai 2021;1232:130014.
87. Mendes EP, Goulart CM, Chaves OA, Faiões VDS, Canto-Carvalho MM, Machado GC, et al. Evaluation of Novel Chalcone-Thiosemicarbazones Derivatives as Potential Anti-Leishmania amazonensis Agents and Its HSA Binding Studies. *Biomolecules.* 23 oct 2019;9(11):643.
88. Da Silva JG, Recio Despaigne AA, Louro SRW, Bandeira CC, Souza-Fagundes EM, Beraldo H. Cytotoxic activity, albumin and DNA binding of new copper(II) complexes with chalcone-derived thiosemicarbazones. *Eur J Med Chem.* juill 2013;65:415- 26.
89. Da Silva JG, Perdigão CCH, Speziali NL, Beraldo H. Chalcone-derived thiosemicarbazones and their zinc(II) and gallium(III) complexes: spectral studies and antimicrobial activity. *J Coord Chem.* 1 févr 2013;66(3):385- 401.
90. Septianingtyas et al. - 2021 - Green synthesis of chalcones derivatives.pdf.
91. Purohit S, Koley AP, Prasad LS, Manoharan PT, Ghosh S. Chemistry of molybdenum with hard-soft donor ligands. 2. Molybdenum(VI), -(V), and -(IV) oxo complexes with tridentate Schiff base ligands. *Inorg Chem.* sept 1989;28(19):3735- 42.
92. Matsa R, Makam P, Kaushik M, Hoti SL, Kannan T. Thiosemicarbazone derivatives: Design, synthesis and in vitro antimalarial activity studies. *Eur J Pharm Sci.* sept 2019;137:104986.
93. Zhang HJ, Qian Y, Zhu DD, Yang XG, Zhu HL. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents. *Eur J Med Chem.* sept 2011;46(9):4702- 8.
94. Gibbs HD. Phenol Tests. I. A Classification of the Tests and a Review of the Literature. *Chem Rev.* 1 oct 1926;3(3):291- 319.
95. Gulcin İ, Alwasel SH. DPPH Radical Scavenging Assay. *Processes.* 26 juill 2023;11(8):2248.
96. Dangles O, Fenger JA. The Chemical Reactivity of Anthocyanins and Its Consequences in Food Science and Nutrition. *Molecules.* 7 août 2018;23(8):1970.
97. Yalkowsky SH, Alantary D. Estimation of Melting Points of Organics. *J Pharm Sci.* mai 2018;107(5):1211- 27.
98. Hill AP, Young RJ. Getting physical in drug discovery: a contemporary perspective on solubility and hydrophobicity. *Drug Discov Today.* août 2010;15(15- 16):648- 55.

Références Bibliographiques

99. Kolev SK, Petkov PSt, Rangelov MA, Vayssilov GN. Density Functional Study of Hydrogen Bond Formation between Methanol and Organic Molecules Containing Cl, F, NH₂, OH, and COOH Functional Groups. *J Phys Chem A*. 8 déc 2011;115(48):14054- 68.
100. Godavarthy SS, Robinson RL, Gasem KAM. An Improved Structure–Property Model for Predicting Melting-Point Temperatures. *Ind Eng Chem Res*. 1 juill 2006;45(14):5117- 26.