



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

N° d'ordre :

Série :

**THESE : Présentée en vue de l'obtention du diplôme de
Doctorat troisième cycle (LMD)**

Spécialité : Chimie pharmaceutique

INTITULÉ :

**Synthèse de Chalcones adamantylées, de dérivés
Thiazolylpyrazolines et évaluation de leurs activités
antimicrobienne et anticancéreuse**

Par

M^{me} TABBI Aouatef-BENMERKHI

Soutenue le 08 /05/2017 devant le jury :

Pr. Zahia KABOUCHE	U. frères Mentouri-Constantine	Présidente
Pr. Dahmane TEBBANI	U. frères Mentouri Constantine	Directeur de thèse
Pr. Abbes BOUKHARI	U. Badji Mokhtar-Annaba	Examineur
Pr. Gulhan TURAN-ZITOUNI	U. Anadolu-Turquie	Examinatrice
Pr. Cherif BEHLOUL	U. frères Mentouri-Constantine	Examineur

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

N° d'ordre :

Série :

**THESE : Présentée en vue de l'obtention du diplôme de
Doctorat troisième cycle (LMD)**

Spécialité : Chimie pharmaceutique

INTITULÉ :

**Synthèse de Chalcones adamantylées, de dérivés
Thiazolypyrazolines et évaluation de leurs activités
antimicrobienne et anticancéreuse**

Par

M^{me} TABBI Aouatef-BENMERKHI

Soutenue le 08 /05/2017 devant le jury :

Pr. Zahia KABOUCHE	U. frères Mentouri-Constantine	Présidente
Pr. Dahmane TEBBANI	U. frères Mentouri Constantine	Directeur de thèse
Pr. Abbes BOUKHARI	U. Badji Mokhtar-Annaba	Examineur
Pr. Gulhan TURAN-ZITOUNI	U. Anadolu-Turquie	Examinatrice
Pr. Cherif BEHLOUL	U. frères Mentouri-Constantine	Examineur

Je dédie ce travail

A

La mémoire de mon père

À ma mère

Mon mari

Mes enfants

Mes sœurs

Et à tous ceux qui me sont chers

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (**PHYSYNOR**) du département de chimie, de la faculté des sciences exactes, université des frères Mentouri de Constantine, sous la direction de M^r **Dahmane. TEBBANI**, Professeur à l'université des frères Mentouri de Constantine.

Qu'il me soit permis de le remercier très sincèrement et de lui exprimer ma profonde gratitude pour l'aide précieuse, les orientations et les nombreux conseils qu'il m'a sans cesse prodigués.

J'adresse mes remerciements et ma gratitude à M^{elle} **Zahia. Kaabouche**, Professeur à l'université des frères Mentouri de Constantine, d'avoir accepté de présider ce jury, et à M^r **Abbes. Boukhari**, Professeur à l'université Badji Mokhtar- Annaba, M^r **Chérif. Behloul**, Professeur à l'université des frères Mentouri de Constantine, qui ont accepté de juger ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et mon profond respect à M^{me} **Gulhan. Turan- Zitouni**, professeur à l'université d'Anadolu- Turquie pour toutes les aides précieuses qu'elle avez faites pour moi .Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir accueillie très chaleureusement et donné l'opportunité de réaliser beaucoup de travaux dans votre laboratoire. Vos qualités humaines, scientifiques et professionnelles font de vous une personne d'exception, C'est un honneur pour moi de vous avoir dans le jury de ma thèse.

*Mes plus vifs remerciements s'adressent à M^r **Luca. Rastrelli** et M^{me}. **Carmela. Saturnino** Professeurs à l'université de Salerno -Italie pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser des tests biologiques.*

*Je tiens à remercier du fond du cœur, M^{me} **Fadila. Benayache**, professeur à l'université des frères Mentouri de Constantine, pour l'aide qu'elle m'a apportée. L'occasion se présente à moi pour lui exprimer ma profonde gratitude.*

Enfin je voudrais remercier ma mère et mon mari. Je ne saurais jamais quels sont les bons mots pour vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de m'avoir accompagné tout au long de mes études. Merci pour votre confiance, vos conseils et vos encouragements.

Liste des abréviations

Å : Angström

AcCl : Chlorure d'acétyle

°C : Degré Celsius

CCM : Chromatographie sur couche mince

δ : Déplacement chimique

DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium

DMSO: Diméthylsulfoxyde

E : Ether diéthylique

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

EP : Ether de pétrole

Eq : Équivalent

EIMS : Spectroscopie de masse d'ionisation des électrons

Et : Groupement éthyle

g, mg : Gramme, milligramme

h : Heure

HCV : Virus de l'Hépatite C

HEPES : Acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique)

HIV-1 : Virus de l'immunodéficience humaine de type 1

Hz, MHz : Hertz, mégahertz

IC₅₀ : Concentration inhibitrice médiane

IR : Spectrométrie infrarouge

J : Constante de couplage

Kcal : Kilocalorie

L, ml : Litre, millilitre

Me : Groupement méthyle

Mol, mmol: Mole, millimole

Min : Minute

MS : Spectrométrie de masse

MTT : Bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium

m/z : Unité de masse par charge élémentaire

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique

ORTEP: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot

PEG : Polyéthylène glycol

Pf : Point de fusion

Ph : Phényle

pH : Potentiel hydrogène

ppm : Partie par million

Rdt : Rendement

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RX : Rayons X

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

T.A : Température ambiante

THF : Tétrahydrofurane

TMS : Tétraméthylsilane

Généralités expérimentales

Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur :

- Un spectromètre DRX-600, fonctionnant à 599,19 MHz pour ^1H et 150,858 pour ^{13}C , en utilisant le logiciel UXMNMR pour les expériences de RMN.
- Un spectromètre Bruker 500, fonctionnant à 500 MHz pour ^1H et 125 MHz pour ^{13}C .

Les déplacements chimiques sont donnés en échelle δ et exprimés en partie par million (ppm), le TMS étant utilisé en référence interne ($\delta = 0$). Les spectres sont enregistrés dans le Chloroforme CDCl_3 et le diméthylsulfoxyde DMSO deutérés.

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

J = constante de couplage en Hz, **s** = singulet, **d** = doublet, **t** = triplet, **dd** = doublet de doublets, **td** = triplet de doublets, **tt** = triplet de triplets, **m** = multiplet.

Spectrométrie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu 8400S (Shimadzu, Tokyo, Japon). Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} .

Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil pour point de fusion à capillaire Electrothermal 9100 (melting point apparatus, Weiss-Gallenkamp, Loughborough, UK).

Diffraction des rayons X :

Les analyses cristallographiques ont été effectuées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KAPPA CCD (radiation monochromatique $\lambda \text{K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$).

Chromatographies :

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice Merck 60 (70-230 mesh ASTM), préparatives sur plaques en verre recouvertes de gel de silice HF254, analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F254, épaisseur 0.2 mm) et ont été révélées à l'aide d'une lampe UV réglée à 254 et 365 nm.

Spectroscopie de masse (MS) :

EIMS a été réalisée en utilisant un spectromètre de masse (3200 Q TRAP, AB Sciex Instruments, USA).

Solvants et réactifs utilisés :

- Le benzène, le chlorure d'indium (III) (InCl_3), le chlorure d'aluminium (AlCl_3), le chlorure d'acétyle (AcCl), la triéthylamine (Et_3N), le toluène, l'éther diéthylique, l'éthanol (EtOH) et le méthanol (MeOH) ont été utilisés sans distillation.

- le dichlorométhane (CH_2Cl_2) a été distillé sur P_2O_5 (pentoxyde de phosphore).

- L'éther de pétrole, traité par le permanganate de potassium (KMnO_4) et distillé.

- Les aldéhydes utilisés sont : Benzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, 4-chlorobenzaldehyde, 4-bromobenzaldehyde, 4-méthylbenzaldehyde, 4-méthoxybenzaldehyde, 4-nitrobenzaldehyde, 4-méthylthiobenzaldehyde, 3-chlorobenzaldehyde, 3-nitrobenzaldehyde, 2-nitrobenzaldehyde, 2-chloro-7-fluoroquinoline-3-carboxaldehyde, 2-chloro-quinoline-3-carboxaldehyde, quinoline simple-2-carboxaldehyde, quinoline simple-4-carboxaldehyde.

-Les bromures de phénacyle utilisés sont : 2-Bromoacétophénone, 2-bromo-4'-fluoroacétophénone, 2-bromo-4'-chloroacétophénone, 2-bromo-4'-bromoacétophénone, 2-bromo-4'-méthylacétophénone, 2-bromo-4'-méthoxyacétophénone, 2-bromo-4'-nitroacétophénone, 2-bromo-2',4'-dichloroacétophénone, 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-bromoéthan-1-one, 2-bromo-3'-nitroacétophénone, 2-bromo-2',5'-diméthoxyacétophénone, 2-bromo-2'-hydroxyacétophénone.

Sommaire

Remerciements.....	I
Liste des abréviations.....	III
Généralités expérimentales.....	V
Sommaire.....	VII
Introduction générale.....	1

Partie 1 : Les chalcones adamantylées

Chapitre I : Le noyau adamantane

I. Généralités.....	5
II. Méthode de Synthèse.....	5
III. Composés naturels comportant le noyau adamantane.....	7
IV. Importance biologique	8
IV.1. Activité antivirale, antimicrobienne et antifongique.....	10
IV.1.1. Contre la grippe.....	10
IV.1.2. Contre le virus d'herpes simplex.....	12
IV.1.3. Contre l'hépatite C et le HIV.....	12
IV.2. Activité contre la maladie de Parkinson.....	14
IV.3. Activité contre la maladie d'Alzheimer.....	15
IV.4. Activité anticancéreuse.....	15
V. Utilisation des dérivés d'adamantane comme médicaments.....	17

Chapitre II : Les chalcones

I. Généralités.....	20
II. Méthode de synthèse.....	20
II.1. la condensation de Claisen-Schmidt.....	20
II.2. Acylation de Friedel-Crafts.....	21
II.3. Synthèse des chalcones à partir de flavones.....	21
II.4. Synthèse de Suzuki.....	22
II.5. Synthèse de Sonogashira.....	22

II.6. Synthèse de Witting-Horner.....	23
II.7. Synthèse par irradiation de Micro-ondes.....	23
III. Importance biologique.....	24
III.1. Activité antioxydante.....	24
III.2. Activité anticancéreuse.....	25
III.3. Activité anti inflammatoire.....	26
III.4. Activité antimicrobienne.....	27
III.5. Activité anti ulcéreuse.....	28
III.6. Activité anti paludique.....	28
III.7. Activité anti HIV.....	28
IV. Résultats obtenus.....	30
IV.1. Introduction.....	30
IV.2. Synthèse.....	32
IV.2.1. Synthèse du 1-phényladamantane.....	33
IV.2.2. Synthèse du 4-adamantylacétophénone.....	34
IV.2.3. Synthèse des chalcones adamantylées.....	34
IV.3. Mécanisme.....	34
IV.4. Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.....	36
IV.5. Caractéristiques spectroscopiques des composés synthétisés.....	36
IV.6. Etude cristallographique.....	38
V. Evaluation biologique.....	41
V.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne.....	41
V.1.1. Test antibactérien.....	41
V.1.2. Test antifongique.....	42
V.1.3. Résultats.....	42
V.2. Evaluation de l'activité anticancéreuse.....	44
V.2.1. Test de cytotoxicité.....	45

V.2.2. Résultats.....	45
V.3. Conclusion.....	48
Protocoles expérimentaux.....	49

Partie 2 : Les Thiazolyl-pyrazolines

I. Les hétérocycles.....	65
I.1. Généralités.....	65
I.2. Hétérocycles à intérêt biologiques.....	65

Chapitre I : Les Thiazoles

I. Généralités.....	69
II. Méthode de synthèse.....	69
II.1. Synthèse de Hantzsch.....	69
II.2. Synthèse de Gabriel.....	70
II.3. Synthèse de Cook-Heilborn.....	70
II.4. Autres méthodes de synthèse des thiazoles.....	71
III. Importance biologique.....	72
III.1. Activité antimicrobienne.....	72
III.2. Activité anticancéreuse.....	73
III.3. Activité anticonvulsante.....	73
III.4. Activité antioxydante.....	73
III.5. Activité anti-Alzheimer.....	74
IV. Dérivés de thiazoles utilisés comme médicaments.....	74

Chapitre II : Les Pyrazolines

I. Généralités.....	77
II. Méthode de synthèse.....	77
II.1. Synthèse de Fischer et Knoevenagel.....	77
II.2. Réaction de cyclocondensation.....	77
II.3. Cycloaddition 1,3 dipolaire.....	80

II.4. Irradiation de micro-ondes.....	80
II.5. Irradiation ultrasonique.....	81
II.6. Irradiation U.V.....	81
III. Importance biologique.....	82
III.1. Activité antiépileptique.....	82
III.2. Activité anti-inflammatoire.....	83
III.3. Activité anticancéreuse.....	83
III.4. Activité antioxydante.....	84
III.5. Activité anti HIV.....	84
IV. Dérivés de pyrazolines utilisés comme médicaments.....	85
Chapitre III : Thiazolyl-pyrazolines	
I.Généralités.....	87
II. Méthode de synthèse.....	87
II.1. Réaction de Hantzsch.....	87
II.2. Utilisation du solvant vert (PEG-400).....	90
II.3. Irradiation par les micro-ondes.....	92
III. Importance biologique.....	92
III.1. Activité antimicrobienne.....	92
III.2. Activité antioxydante.....	93
III.3. Activité anticancéreuse.....	94
IV. Résultats obtenus.....	96
IV.1. Introduction.....	96
IV.2. Synthèse.....	96
IV.3. Mécanisme.....	98
IV.4. Caractéristiques physico chimiques des composés synthétisés.....	99
IV.5. Caractéristiques spectroscopiques des composés synthétisés.....	100
V. Evaluation biologique.....	102

V.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne	102
V.1.1. Test antimicrobien et antifongique	102
V.1.2. Résultats.....	102
V.2. Evaluation de l'activité anticancéreuse.....	105
V.2.1. Test de cytotoxicité.....	106
V.2.2. Résultats.....	106
V.3. Conclusion.....	107
Protocoles expérimentaux.....	108
Conclusion générale.....	124
Références bibliographiques.....	127
Annexe.....	137

Introduction générale

Les chalcones occupent actuellement une place importante dans le domaine de la chimie organique en tant qu'intermédiaires de synthèse et en thérapeutique en tant que produits biologiquement actifs, elles sont la base de nombreux principes actifs utilisés dans les médicaments. L'origine de ces composés peut être naturelle, extraits de plantes, hémi-synthétique ou totalement synthétique. Les chalcones sont connues d'avoir une grande variété d'activités biologiques. Elles constituent une classe d'intermédiaires très utiles dans la synthèse d'hétérocycles tels que les pyrazolines et les thiazolyl-pyrazolines.¹

L'incorporation d'un groupement adamantyle dans les composés organiques modifie leurs activités biologiques.² La découverte de cette classe de composés contribue au développement de l'élaboration de médicaments modernes résultant de la modification structurale de la molécule de médicament prototype.³

En tenant compte de l'importance des chalcones tant sur le plan synthèse, que sur le plan activités biologiques, ceci d'une part et d'autre part de l'effet d'introduction du groupe adamantyle sur les composés organiques, nous nous sommes intéressés dans la première partie de la thèse, à l'élaboration de nouvelles chalcones adamantylées et l'étude de leurs activités biologiques.

La chimie hétérocyclique a connu un développement considérable grâce à l'intérêt que présentent les composés hétérocycliques. Ces derniers jouent un rôle très important dans le processus de découverte des médicaments. D'après les dernières statistiques sur les médicaments, mis sur le marché, 68% d'entre eux sont des hétérocycles.⁴ Parmi eux, les hétérocycles à cinq chaînons et particulièrement les azoles, occupent une place unique dans le domaine des médicaments.⁵

Les pyrazolines constituent une classe d'hétérocycles remarquables en raison de leur flexibilité synthétique et leur large spectre d'activités biologiques telles que les activités anti-cancéreuse, anti-oxydante, anti-bactérienne, antifongique, antidépressive, anti-inflammatoire, anticonvulsive, antitumorale, et l'activité analgésique.^{6,7}

Le cycle thiazole se trouve dans de nombreux composés biologiquement actifs. Il a été observé au cours des dernières années que les dérivés de thiazole présentent diverses activités biologiques telles que l'activité anti-HIV, antitumorale et l'activité cytotoxique.⁸

Ainsi, la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux dérivés thiazolyl-pyrazolines ont fait l'objet de beaucoup de travaux de recherche. Ces dérivés présentent, d'une manière remarquable, des propriétés biologiques variées et intéressantes, notamment les activités antimicrobienne, antivirale, anti-inflammatoire, anti-amibienne, anti-cancéreuse, antioxydante.⁹⁻¹⁴

Dans cette optique, nous nous sommes proposés de synthétiser de nouveaux dérivés thiazolyl-pyrazolines et d'évaluer leurs activités antimicrobienne et anticancéreuse.

Le travail réalisé est réparti en deux parties :

Dans une première partie, nous présentons une étude bibliographique compilative sur la synthèse du noyau adamantane et l'intérêt de certains de ces dérivés utilisés dans le domaine de la chimie médicinale. Nous avons également décrit les méthodes de préparation classiques des chalcones et leur importance biologique. Nous rapporterons, dans cette partie, les résultats que nous avons obtenus concernant la synthèse, l'évaluation biologique, notamment l'activité antimicrobienne et anti-cancéreuse des chalcones adamantylées. Cette partie rassemble également les protocoles expérimentaux, précisant les différents modes opératoires ainsi que les caractéristiques spectroscopiques des composés obtenus.

La deuxième partie, est consacrée aux dérivés thiazolylpyrazolines, nous donnerons un aperçu bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse récentes, les plus significatives, rapportées dans la littérature ainsi que l'importance biologique des thiazoles, des pyrazolines et des thiazolylpyrazolines. Au cours de cette partie nous aborderons la synthèse des dérivés thiazolyl-pyrazolines et les résultats des tests sur l'évaluation des activités anticancéreuse et antimicrobienne.

Partie 1

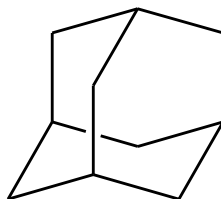
Les Chalcones adamantylées

Chapitre I

Le noyau Adamantane

I. Généralités

La découverte du noyau adamantane dans le pétrole en 1933¹⁵ a lancé un nouveau champ d'études dans la synthèse organique des composés polyédriques. Les dérivés d'adamantane ont trouvé des applications pratiques comme les médicaments, le matériel polymère et les lubrifiants. L'adamantane **1.1** est un composé cristallin, incolore avec une odeur rappelant celle du camphre. De formule brute $C_{10}H_{16}$, c'est un polycyclo-alcane, il est le plus simple des diamandoïdes et aussi le plus stable parmi tous les isomères de formule $C_{10}H_{16}$. La disposition spatiale des atomes de carbone dans la molécule d'adamantane est la même dans le cristal de diamant. Cela motive le nom adamantane, qui est dérivé de l'adamantinos, nom grec.¹⁶



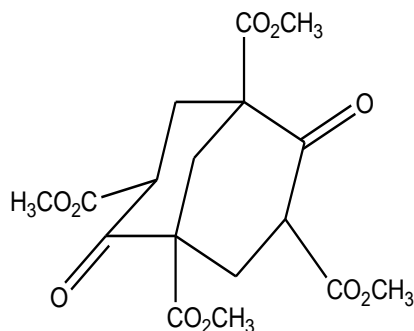
1.1

II. Méthodes de synthèse

La possibilité de l'existence d'un hydrocarbure de formule $C_{10}H_{16}$ et la structure de diamant de la molécule ont été suggérées par H. Decker lors d'une conférence en 1924. Decker a nommé cette molécule décaterpène et il a été surpris qu'elle n'ait pas encore été synthétisée auparavant.¹⁷

La première tentative de synthèse du noyau adamantane a été effectuée par le chimiste allemand Hans Meerwein en 1924 en utilisant la réaction de formaldéhyde avec du malonate de diéthyle en présence de pipéridine. Au lieu d'adamantane, Meerwein a obtenu le 1,3,5,7-tétracarbométhoxybicyclo [3.3.1] nonane-2,6-dione. Ce composé a été nommé plus tard l'ester de Meerwein et il a été utilisé dans les synthèses de l'adamantane et ses dérivés.¹⁸ Plus tard, un autre chimiste allemand D. Bottger a tenté d'obtenir l'adamantane en utilisant l'ester de Meerwein en tant que précurseur. Cependant, le produit polycyclique, un décane tricyclo-[3.3.1.1^{3,7}], a été de nouveau un dérivé d'adamantane.¹⁹

D'autres chercheurs ont tenté de synthétiser l'adamantane en utilisant le phloroglucinol et des dérivés de cyclohexanone, mais aussi sans succès.²⁰



Ester de Meerwein

L'adamantane a été synthétisé par Vladimir Prelog en 1941 à partir de l'ester de Meerwein.^{21,22} Le processus était peu réaliste puisqu'il contenait cinq étapes (schéma 1.1) avec un rendement très faible. Cependant, il a été parfois utilisé pour synthétiser certains dérivés d'adamantane.²⁰

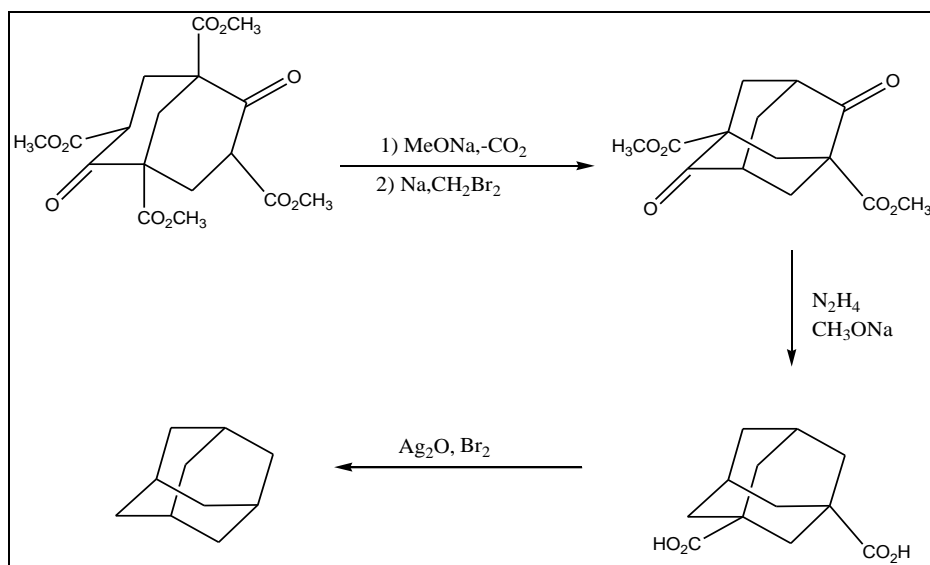


Schéma 1.1

Un procédé plus pratique a été accidentellement trouvé par Paul von Ragué Schleyer en 1957: le dicyclopentadiène a été hydrogéné en présence du dioxyde de platine comme catalyseur, puis transformé en adamantane en utilisant un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium (Schéma 1.2). Cette méthode a augmenté le rendement de 30-40% et a fourni une source abordable de l'Adamantane.^{23, 24} Le rendement de la synthèse de l'adamantane a ensuite été porté à 60%²⁵ et 98% par des ultrasons et des catalyseurs super-acides. De nos jours, l'adamantane est un composé chimique abordable avec un coût raisonnable.

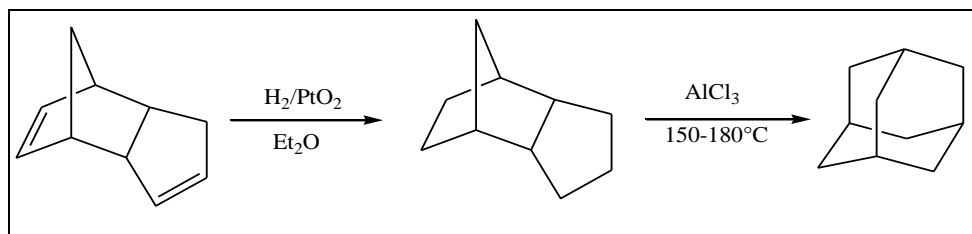
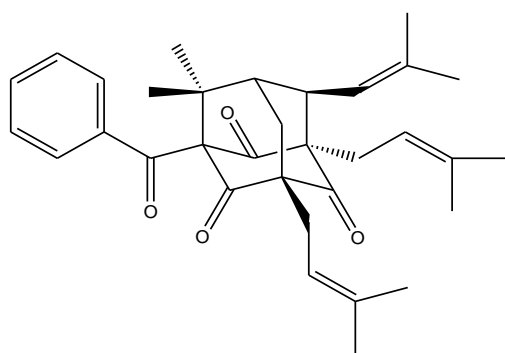
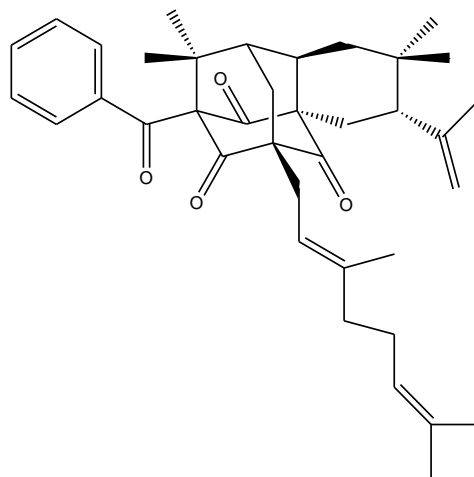
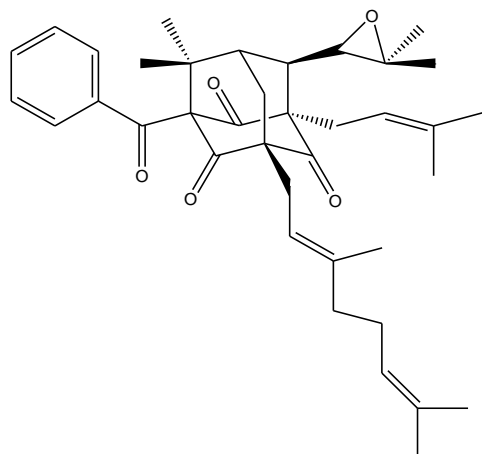


Schéma 1.2

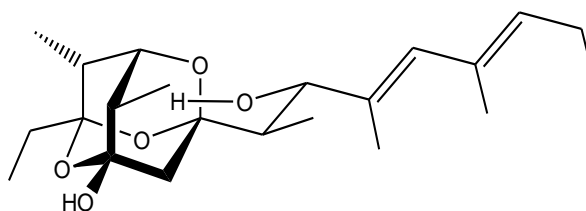
III. Composés naturels comportant le noyau adamantane

La nature est la source principale et la plus ancienne qui a fourni des substances biologiquement actives. Les dérivés de l'adamantane, outre la source principale dans le pétrole, sont présents dans les plantes telles que *Hypericum sampsonii* (Guttiferae) qui est utilisée en médecine traditionnelle chinoise pendant des siècles pour traiter une multitude de maladies, y compris les morsures de serpents, des gonflements, des maux de dos et de la diarrhée.²⁶ Certains dérivés ont été isolés, tels que : Plukentione A **1.2**, Sampsonione I **1.3** et Sampsonione J **1.4** intégrant un groupe adamantane comme noyau central. La Sampsonione I affiche une cytotoxicité contre les lignées cellulaires du cancer P388.²⁷ Muamvatin **1.5**, isolé à partir du mollusque *Siphonaria normalis* et Caloundrin B **1.6** de *Caloundra Siphonaria zelandica* intégrant à la fois un noyau trioxaadamantane densément substitué.²⁸

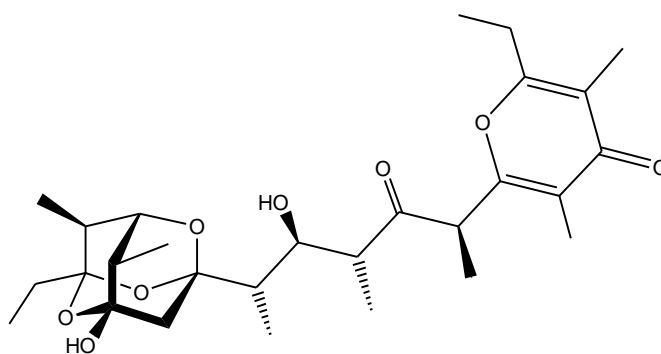
**1.2****1.3**



1.4



1.5



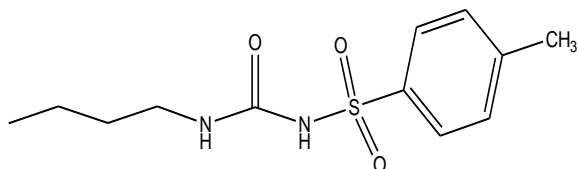
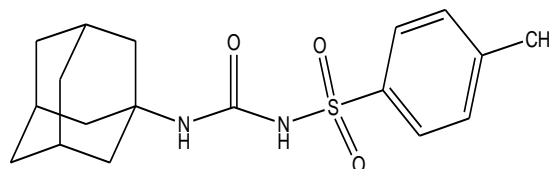
1.6

IV. Importance biologique

Les premières tentatives d'exploitation des propriétés bénéfiques de l'adamantane ont été limitées par sa faible disponibilité. La synthèse de Schleyer de l'adamantane catalysée par un acide de Lewis²⁹ a offert la disponibilité de l'adamantane en grandes quantités et le point de départ de son utilisation et ses dérivés en chimie médicinale. Plusieurs dérivés d'adamantane sont des composés biologiquement actifs avec un large spectre d'activités. Sa structure, son caractère hydrophobe et lipophile lui assurent des conditions favorables pour son transport à travers les membranes cellulaires. L'introduction d'un groupe adamantyle dans les composés organiques améliore leurs activités biologiques.³⁰

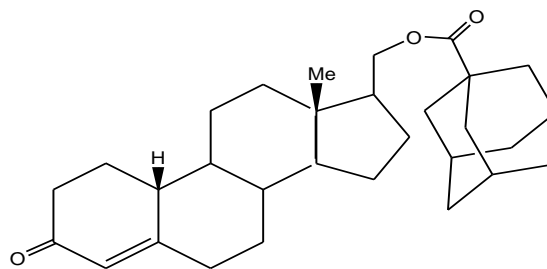
Gerzon et al. ont signalé l'effet de la fixation du fragment adamantyle sur un composé connu pour ses activités thérapeutiques. Ce concept « add-on » a été illustré en remplaçant la chaîne

latérale du n-butyle de la première génération de l'agent hypoglycémiant, le tolbutamide **1.7** par un groupement 1-adamantyle. L'activité du composé **1.8** a été augmentée de 15,5 fois par rapport au composé de départ chez les rats et les chiens avec des effets secondaires toxiques mineurs.²⁷ Une étude clinique chez l'homme a également été réalisée, et a montré une augmentation de l'activité de cinq fois plus que **1.7**.

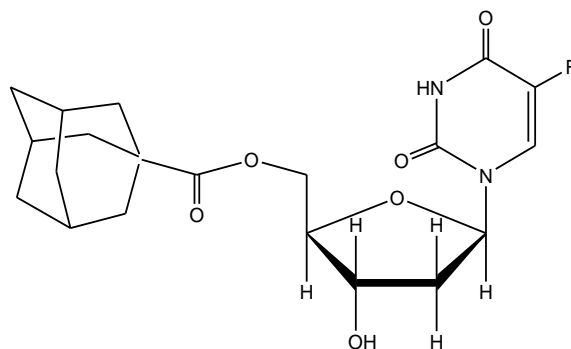
**1.7****1.8**

Exemple du concept « add_on » sur le tolbutamide

Les stéroïdes adamantylés tels que la nortestostérone **1.9** a été prouvée très active par rapport aux analogues non-adamantylés.³¹

**1.9**

Quand on a modifié par addition d'un groupement ester adamantylé, le nucléoside **1.10** affiche une solubilité lipidique améliorée qui s'est avérée cruciale pour les applications médicales. Une série de nucléosides adamantylés a été préparée et leur efficacité contre de nombreux troubles (suspension de la formation d'anticorps, l'activité anti-tumorale, la cytotoxicité, et des propriétés antivirales) a été évaluée dans des expérimentations animales.³² L'introduction du fragment adamantane a donné lieu à une meilleure distribution du composé et une meilleure stabilité métabolique, agissant comme un pharmacophore secondaire. Encore une fois, des changements mineurs dans le fragment d'adamantane ont produit des changements spectaculaires dans l'efficacité des composés.³³

**1.10**

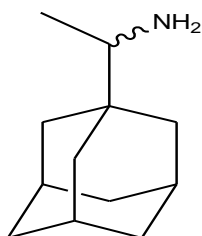
Ces premières contributions à la chimie médicinale de dérivés d'adamantane ont été principalement tirées par un concept "add-on", de remplacement de la chaîne latérale cycloalkyle par un adamantane méthylé, fournissant ainsi le caractère lipophile.²⁸

IV.1. Activité antivirale, antimicrobienne et antifongique

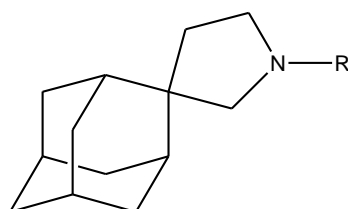
La première classe d'antiviraux développés pour le traitement des virus influenza sont les noyaux adamantanes ; l'amantadine ou 1-adamantamine chlorhydrate, utilisée en 1967, c'était la première application d'un dérivé d'adamantane en chimie médicinale et la rimantadine (α -méthyl-1-adamantaneméthylamine) utilisée en 1993.³⁴ Depuis ces jours il y a eu beaucoup de travaux sur les applications médicales de l'adamantane et ses dérivés. Divers composés d'aminoadamantane ont été préparés et leur activité antivirale contre plusieurs maladies a été étudiée, y compris l'hépatite C et le HIV, les branches de cette recherche ont conduit à des composés ayant un potentiel comme agents antimicrobiens, antifongiques et les antipaludiques.³³

IV.1.1 Contre la grippe

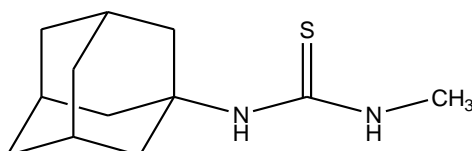
La substitution en position tertiaire du noyau adamantane dans l'amantadine était préjudiciable à l'activité. L'insertion d'un pont d'un ou plusieurs atomes de carbone entre le 1-adamantyle et le groupe amino a conduit à des composés ayant une activité antivirale appréciable, c'est le cas de la rimantadine **1.11** qui a une meilleure activité comparativement à l'amantadine.³⁵

**1.11**

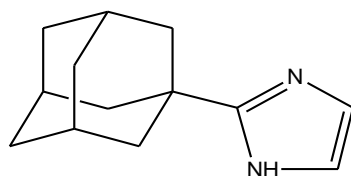
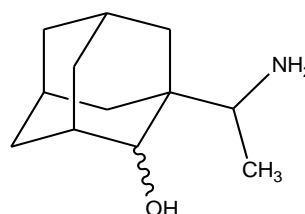
Les adamantanes spiro-3'-pyrrolidines **1.12** (**1.12a** : R = H, **1.12c** : R = C₂H₅) ont montré une activité anti grippale A *in vivo* supérieure à l'amantadine, tandis que l'activité du (**1.12b** : R = CH₃) a été confirmée trois fois plus grande.³⁶

**1.12a-c**

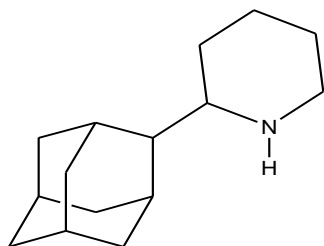
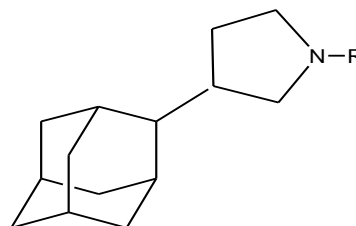
Un certain nombre de N-adamantylthiourées **1.13** ont été également préparés et évalués contre les virus de la grippe A.³⁷

**1.13**

L'imidazole adamantylée **1.14** et les métabolites de la rimantadine **1.15**, isolés de l'urine humaine^{38,39} ont également été testés dans l'inhibition de la grippe A.

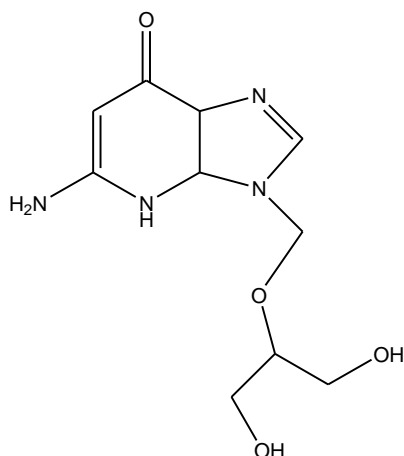
**1.14****1.15**

La pipéridine et pyrrolidine adamantylées **1.16**, **1.17** ont été signalées à avoir une activité anti-grippale A trois à quatre fois plus importantes que l'amantadine et la rimantadine^{40, 41} à faible cytotoxicité.

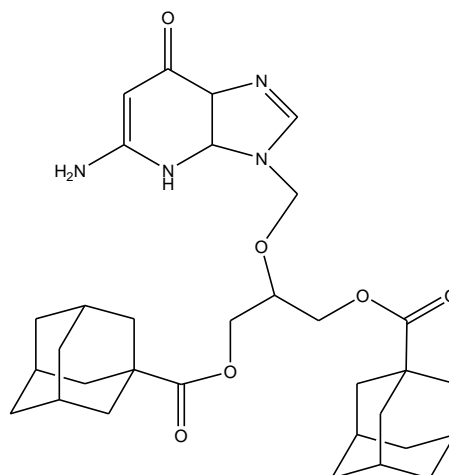
**1.16****1.17**

IV.1.2. Contre le virus d'herpes simplex

L'élaboration de nouveaux dérivés de l'aminoadamantane comme antiviraux, ont été utilisés contre l'un des virus cibles après celui de la grippe, qui est le virus d'Herpes simplex (HSV). L'adamantylation du ganciclovir comme médicament contre le virus d'herpes, le rend plus lipophile, tout en augmentant sa stabilité **1.18**.⁴²



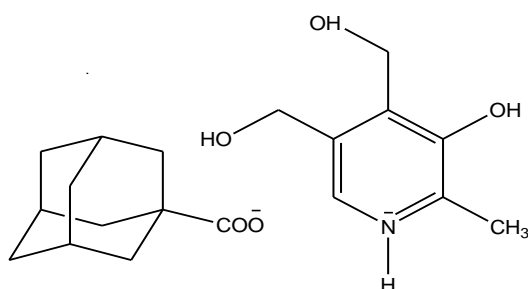
Ganciclovir

**1.18**

IV.1.3. Contre l'hépatite C et le HIV

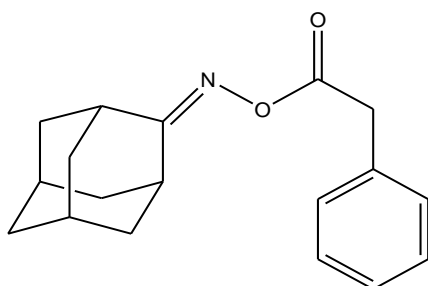
Les travaux sur les activités anti-HIV et anti-HCV ont fait appel à l'utilisation de divers dérivés du noyau adamantane tels que :

La pyridoxine adamantanoate **1.19** ⁴³



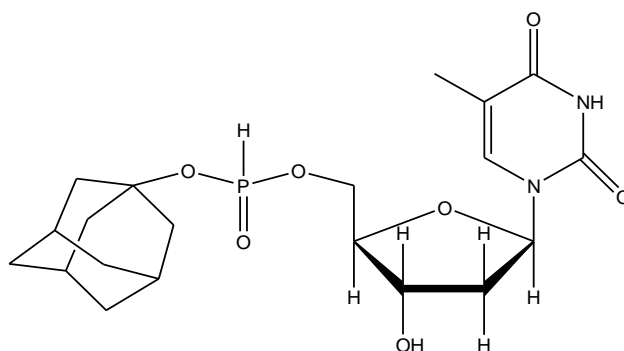
1.19

L'O-acyloximes de 2-adamantanonoxime **1.20** ⁴⁴



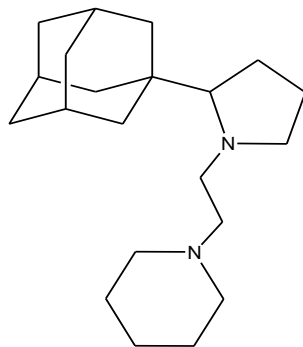
1.20

L'adamantyle nucléosidique 5'-hydrogénophosphates **1.21**. Les composés utilisés, ayant un caractère lipophile, ont montré la capacité d'inhiber la reproduction du virus dans les cultures cellulaires. ³³



1.21

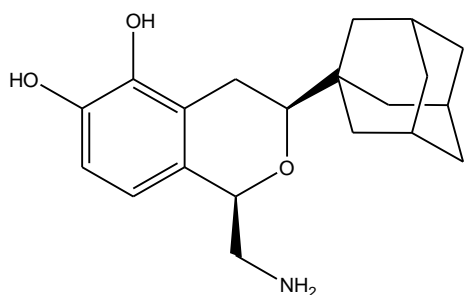
Plusieurs variétés d'amines cycliques adamantantylées étaient également testés **1.22**. Ceux-ci se sont avérés efficaces *in vitro* contre le HIV. ⁴⁵



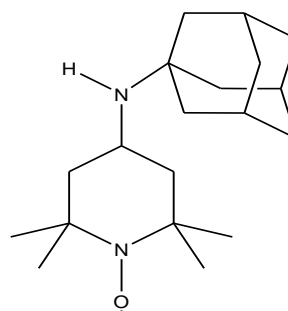
1.22

IV.2. Activité contre la maladie de parkinson

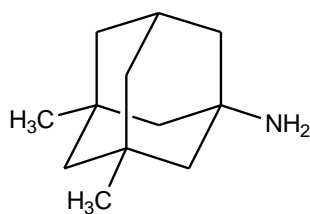
La maladie de parkinson était traitée au début de son apparition par l'amantadine. L'amélioration symptomatique de la maladie était confirmée par le diméthyl-3,5-amino adamantane **1.23** qui a été breveté en tant qu'agent anti Parkinson⁴⁶ ainsi que d'autres composés qui affichent une diminution de la toxicité. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les deux composés **1.24** et **1.25**.²⁸



1.24



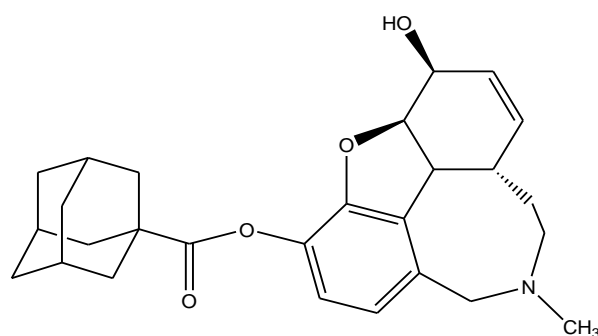
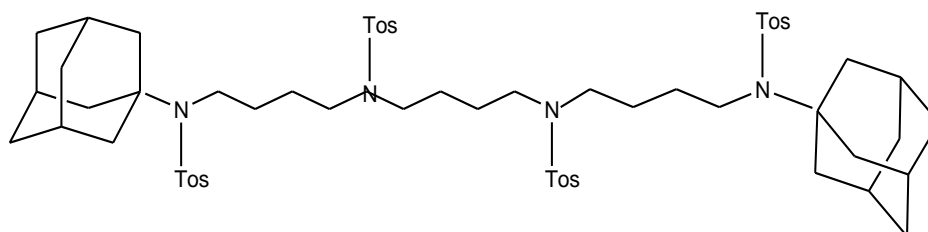
1.25



1.23

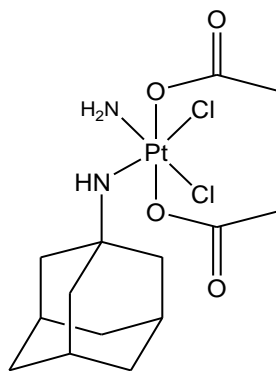
IV.3. Activité contre la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une menace émergente pour la population vieillissante dans les pays industrialisés. Aujourd'hui, la maladie l'Alzheimer est dix fois plus fréquente que le sida. Par conséquent, la recherche scientifique et pharmaceutique dans ce domaine est nécessaire. Plusieurs cibles de médicaments ont été fixées au cours de ces dernières années. Les antagonistes des récepteurs NMDA sont actuellement les seuls médicaments pour la maladie d'Alzheimer,³³ dont plusieurs antagonistes de dérivés d'Adamantane ont été synthétisé **1.26** et **1.27**.⁴⁷

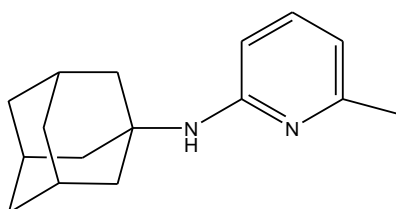
**1.26****1.27**

IV.4. Activité anti cancéreuse

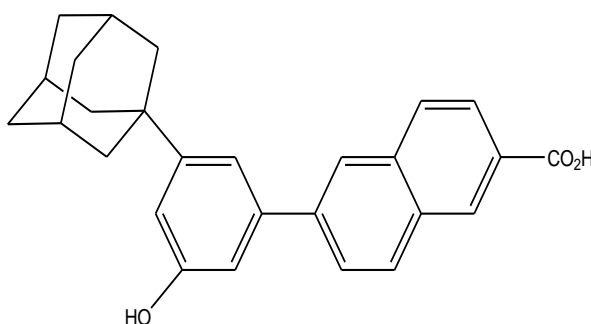
Dans la recherche sur l'élaboration de nouveaux médicaments contre le cancer, les dérivés adamantylés ont montré leur part d'efficacité dans certains cas de cancer. L'analogue Cisplatine **1.28** a été prévu pour être d'une aide dans des lignées cellulaires de cancer résistant au Cisplatine.²⁸

**1.28**

Le composé **1.29** a été soumis à des tests par rapport à son potentiel comme adjuvant pour augmenter l'efficacité des thérapies de vaccin du cancer ou dans le traitement local de certaines tumeurs.⁴⁸

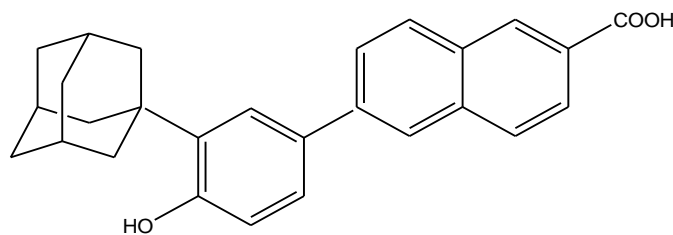
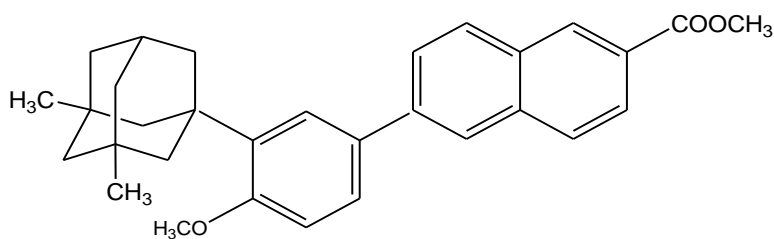
**1.29**

Le composé **1.30** s'est avéré un rétinoïde, un agent prometteur pour la prévention et le traitement de plusieurs cancers humains, notamment du poumon.^{49, 50}

**1.30**

La littérature chimique révèle que seuls deux composés contenant le groupement adamantane ont été signalés à présenter une activité contre le cancer du sein. Ces deux composés sont les suivants : l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]-2-naphtalènegarboxylique (CD437, AHPN) **1.31**, et l'ester adamantylé disubstitué correspondant, 6-[3-(3,5-diméthyl-1-

adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoate **1.32**. Ces composés ont également montré une activité contre d'autres formes de cancer, en particulier la leucémie.³⁰

**1.31****1.32**

V. Utilisation des dérivés d'Adamantane comme médicaments

Le premier dérivé de l'adamantane utilisé comme médicament était l'amantadine (1-aminoadamantane) (Symmetrel®), comme médicament antiviral contre influenza A, puis pour traiter la maladie de Parkinson et il a également montré un potentiel pour le traitement de l'hépatite C.⁵¹ De nombreuses études traitant des modifications structurales du pharmacophore aminoadamantane ont été entreprises. En effet, les composés les plus actifs comme la rimantadine (Flumadine®) ont été identifiés, ils sont utiles pour lutter contre d'autres virus et ils sont avantageux en raison de leurs effets secondaires réduits. La tromantadine pourrait être commercialisé pour le combat de l'herpès simplex (HSV). Les dérivés de l'aminoadamantane ont montré aussi des activités dans les troubles liés au système nerveux central (SNC) et l'identification de la mémantine (chlorhydrate de 1-amino-3,5-diméthyladamantane) en tant qu'un antagoniste des récepteurs NMDA doux, non-compétitif et précieux dans le traitement de La maladie d'Alzheimer.⁵² La vildagliptine⁵³ et saxagliptine⁵⁴ ont été brevetés comme agents antidiabétiques.

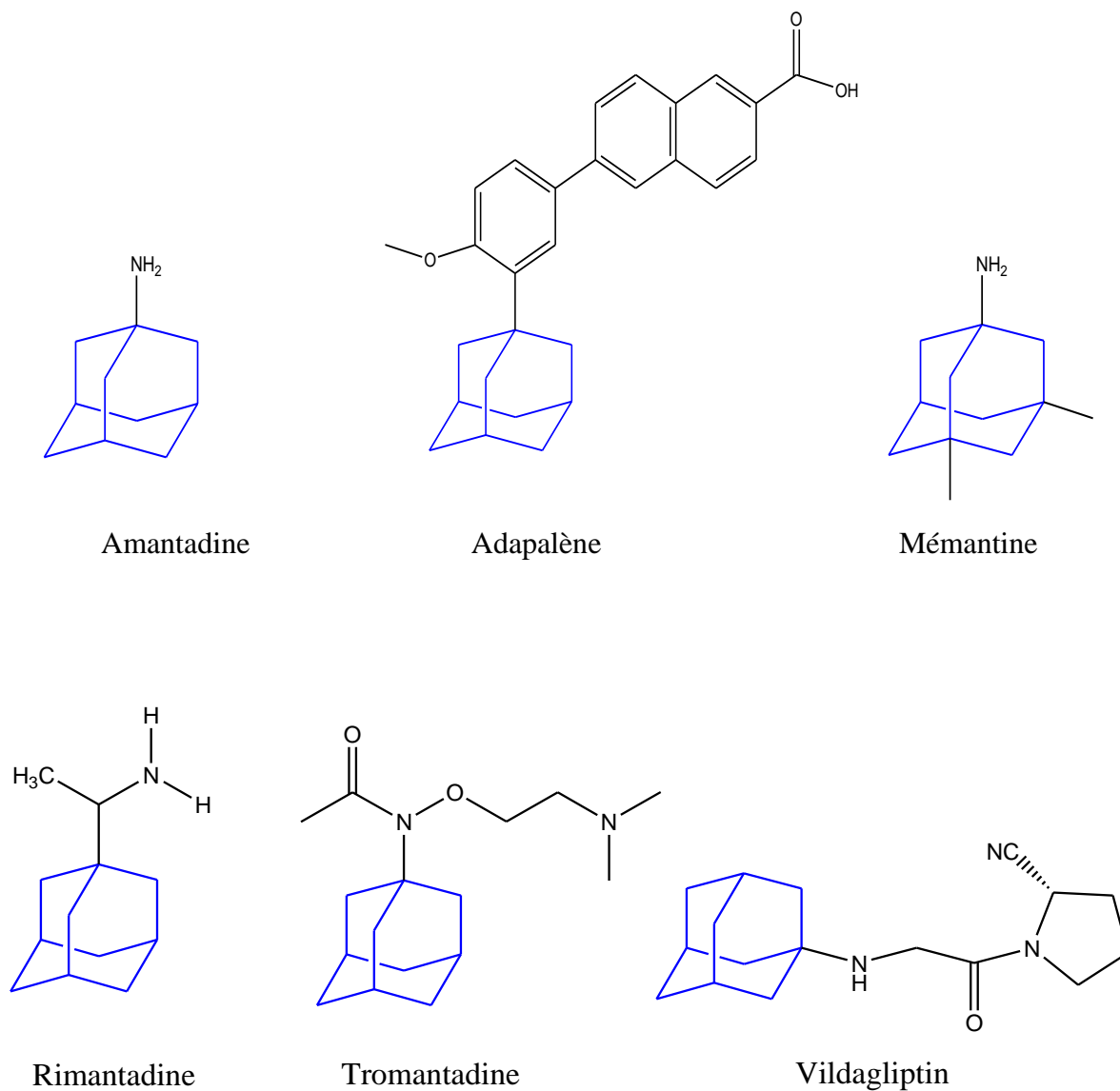


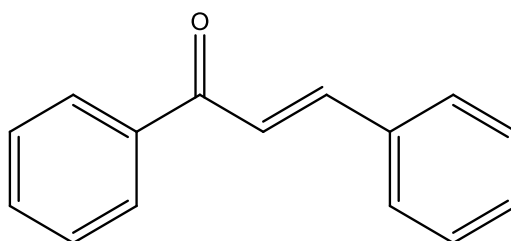
Figure 1.1. Molécules de médicament comportant l'Adamantane

Chapitre II

Les Chalcones

I. Généralités

La chimie des chalcones a fait l'objet de beaucoup d'études dans la littérature. L'intérêt a été principalement focalisé sur leurs méthodes de synthèse et leurs activités biologiques. Les chalcones **1.33** sont des énones aromatiques, à l'état naturel, elles peuvent exister sous forme de deux stéréoisomères *Z* et *E*, les stéréoisomères *E* sont les plus abondants.⁵⁵ Les chalcones ont une grande variété de propriétés biologiques importantes telles que les activités : antibactérienne, fongicide, antitumorale et anti-inflammatoire. De plus, elles sont des précurseurs dans la synthèse des flavonoïdes.⁵⁶ Les chalcones sont aussi utilisées comme précurseurs dans la synthèse d'hétérocycles comme les cyanopyridines les pyrazolines les isoxazoles et la pyrimidine.



1.33

II. Méthodes de synthèse :

II.1. La condensation de Claisen-Schmidt :

La condensation de Claisen-Schmidt entre la 2-hydroxyacétophénone et le benzaldéhyde en milieu alcalin est la réaction la plus ancienne (Schéma 1.3), la plus simple et la plus fréquemment utilisée pour la synthèse des Chalcones. La réaction est effectuée en milieu alcoolique tel que le méthanol ou l'éthanol à température ambiante pendant 24 à 48 heures ou à reflux pendant 1 à 2 heures. Les rendements de la réaction obtenus sont relativement faibles et dépendent des conditions expérimentales utilisées.⁵⁷

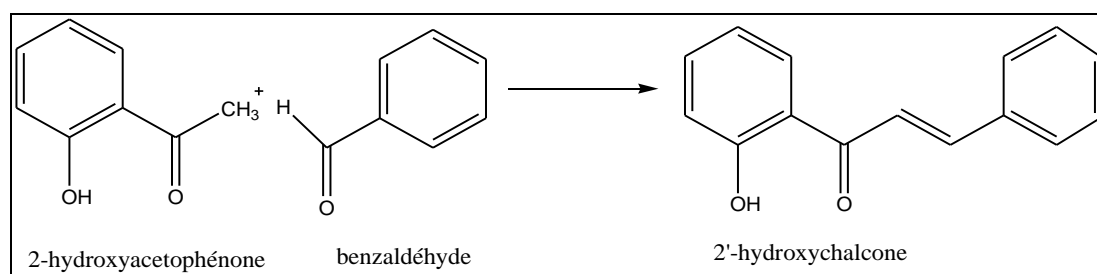


Schéma 1.3

La condensation a été améliorée par la présence du chlorure de triéthyle benzyle ammonium (TEBA) dans des conditions homogènes (NaOH / H₂O / C₂H₅OH / TEBA). De meilleurs rendements ont été obtenus en utilisant une série de catalyseurs tels que l'hydroxyde de baryum partiellement déshydraté, le méthoxyde ou l'éthoxyde de sodium, le borax, le chlorure d'aluminium, le trifluorure de bore ou encore l'acide fluorhydrique.

II.2. Acylation de Friedel-Crafts

Outre la réaction de Claisen-Schmidt, les chalcones peuvent aussi être synthétisées par une acylation directe de Friedel-Crafts d'un phénol. L'acylation du 2,4-diméthyl-1,3,5-trihydroxybenzène **1.34** avec le chlorure de 3-phénylpropényl **1.35** donne la E-3-phényl-1-(2, 4, 6-trihydroxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one **1.36**.⁵⁸ (Schéma 1.4)

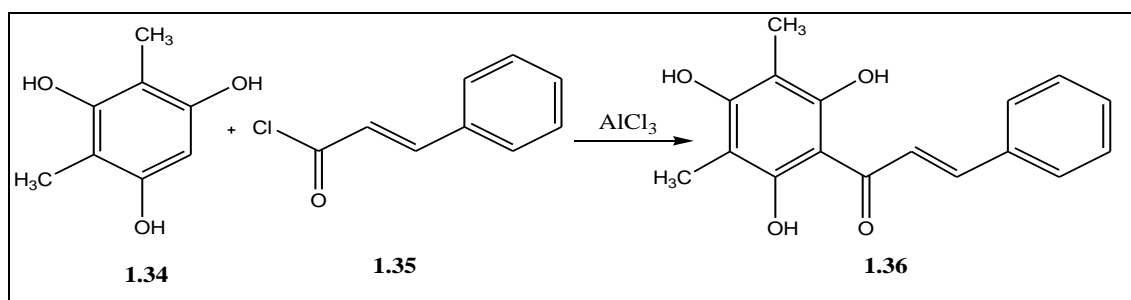


Schéma 1.4

II.3. Synthèse des Chalcones à partir des flavanones :

L'ouverture de l'hétérocycle central des flavanones, au moyen d'acides ou de bases, conduit à l'équilibre entre la flavanone et la 2'-hydroxychalcone correspondante. Cet équilibre dépend en fait de plusieurs facteurs tels que le pH du milieu, la température et le solvant. En règle générale, en milieu alcalin, les flavanones se réarrangent en 2'-hydroxychalcones, par contre

le milieu acide permet la transformation des chalcones en flavanones.⁵⁷

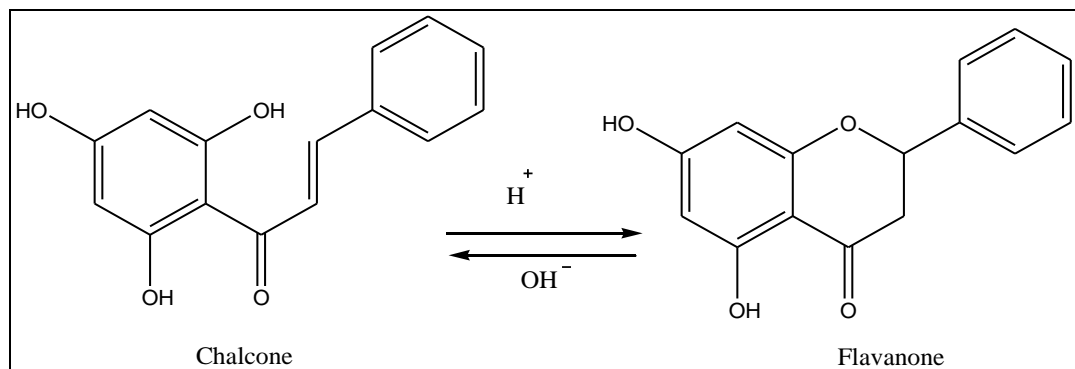


Schéma 1.5

II.4. Synthèse de Suzuki :

La réaction de Suzuki consiste à utiliser⁵⁹ l'acide phénylboronique **1.37** avec le chlorure de cinnamoyle **1.38** pour donner la chalcone **1.39** en présence du palladium (0) (Schéma 1.6). La majorité des rendements obtenus en utilisant cette méthode de synthèse ont été faibles.

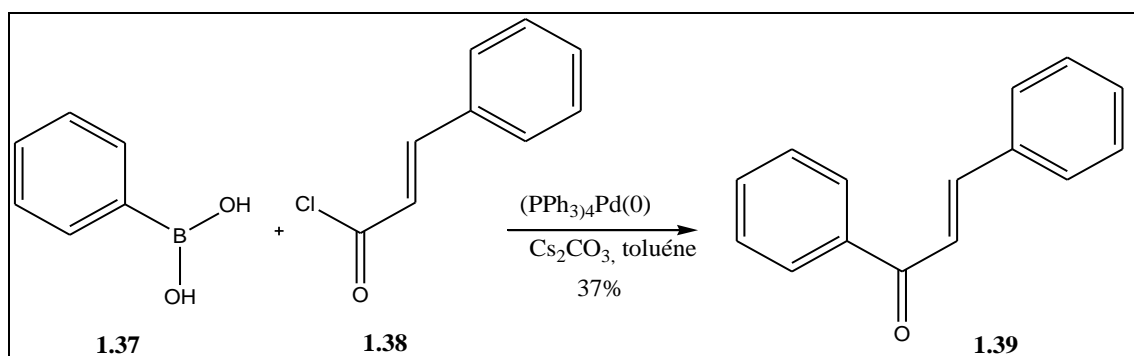


Schéma 1.6

II.5. Synthèse de Sonogashira :

La réaction consiste à utiliser le 1-iodo-4 nitrobenzène **1.40**, l'alcool propargylique **1.41** en présence d'une quantité catalytique de $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ et CuI. Le mécanisme, à travers un transfert d'hydruure permet d'obtenir la chalcone correspondante **1.42**.⁶⁰ (Schéma 1.7)

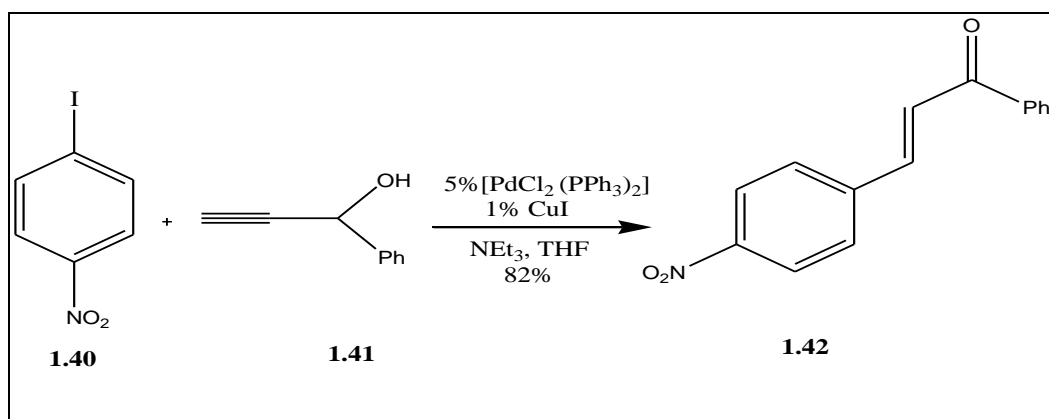


Schéma 1.7

II.6. Synthèse de Wittig-Horner

La réaction de Wittig-Horner a été utilisée comme alternative pour synthétiser des chalcones. Elle consiste à remplacer l'aldéhyde par un phosphonate. Les rendements ne sont pas satisfaisants, ils sont de l'ordre de 40%.⁶¹

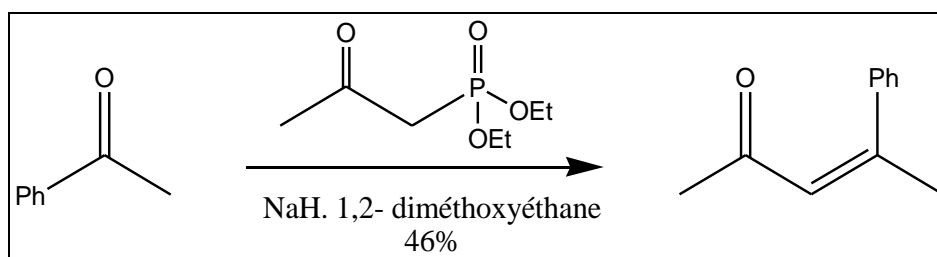


Schéma 1.8

II.7. Synthèse par irradiation de Micro-ondes :

Les irradiations avec les micro-ondes permettent d'obtenir de bonnes conversions avec une grande sélectivité, un temps relativement court et sans solvant. Cette approche s'est avérée bénéfique car elle offre plusieurs avantages par rapport aux techniques classiques de chauffage appliquées aux réactions organiques.⁶²

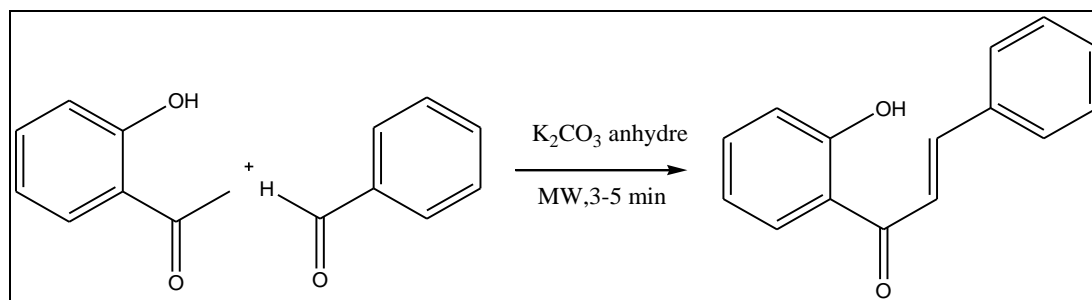


Schéma 1.9

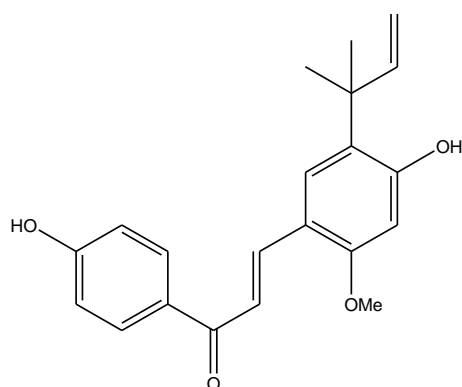
Récemment, des méthodes modifiées pour la synthèse des chalcones ont été rapportées, utilisant différents catalyseurs tels que $SOCl_2$, nitrate de lithium de phosphate, KF/phosphate, liquides ioniques, Na_2CO_3 , eau à hautes températures, l'acide sulfurique sur silice $ZrCl_4$, $NaOH-Al_2O_3$, et le chlorure de silice.⁶³

III. Importance biologique

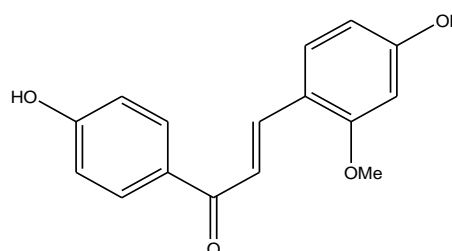
La présence de la double liaison et du groupe carbonyle dans les chalcones leur confère plusieurs activités biologiques.⁶⁴ Parmi ces activités on peut citer :

III.1. Activité antioxydante

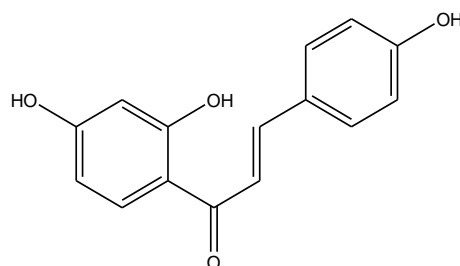
Les chalcones possédant des activités antioxydantes telles que la licochalcone A, l'échinatin et l'isoliquiritigénine ont été isolées de la plante *Glycyrrhiza inflata*.⁶⁵



Licochalcone A

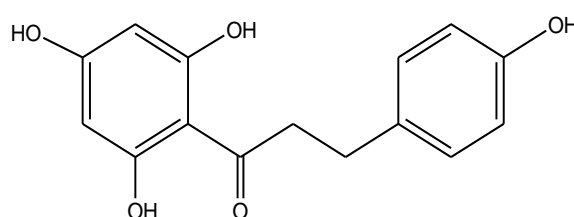


Echinatin

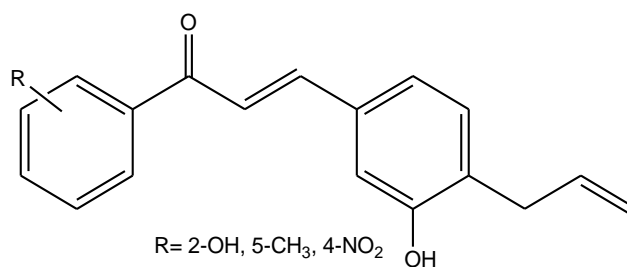


Isoliquiritigénine

La phlorétine **1.43**, une dihydrochalcone, présente une forte activité antioxydante par rapport aux chalcones précédentes, elle permet l'inhibition de la peroxydation lipidique.⁶⁶

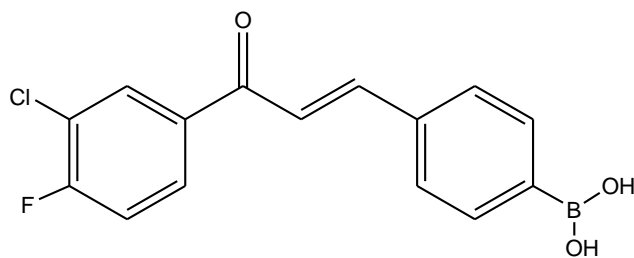
**1.43**

Une variété de chalcones allyliques, synthétisées par Doan et al.⁶⁷ et testées pour leurs activités biologiques, ont montré une excellente activité antioxydante. Parmi les dérivés étudiés, le composé **1.44** était le meilleur anti-oxydant (89,64%).

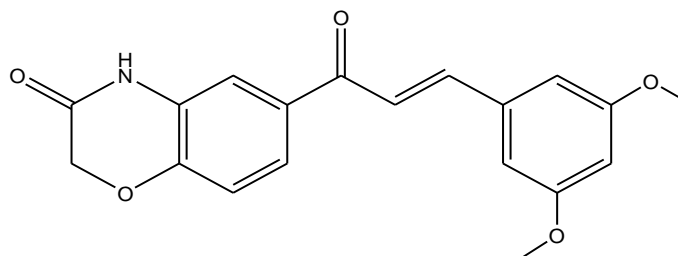
**1.44**

III.2. Activité anti cancéreuse

S. K. Kumar et col.⁶⁸ ont montré, à travers une étude sur les anticancéreux, que les chalcones boroniques **1.45** ont une activité antitumorale du sein chez la femme. Les dérivés des chalcones boroniques sont utilisés aussi comme des détecteurs biologiques de diabète.

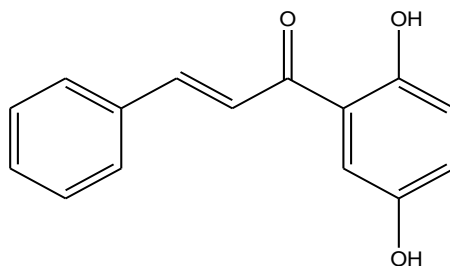
**1.45**

Parmi les composés récents, Zhou et al, ont rapporté la synthèse de la 6-cinnamoyl-2*H*-benzo [b][1,4]oxazin-3(4*H*)-one et son évaluation contre des lignées cellulaires de cancer du poumon (A549).⁶⁹ L'activité la plus importante a été montrée par le composé **1.46** ayant deux groupements OCH₃ en position méta avec une valeur IC₅₀ de 3,29 μM.

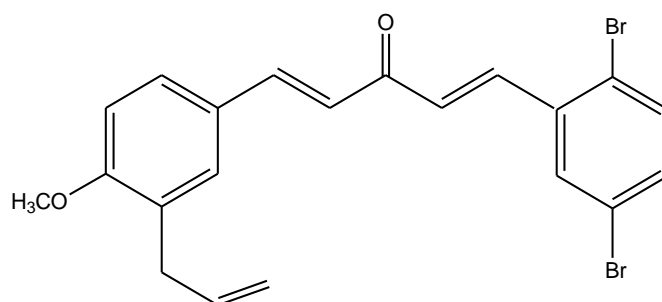
**1.46**

III.3. Activité anti inflammatoire

Les chalcones ont été étudiées pour leur activité anti inflammatoire et aussi pour leur activité inhibitrice de plusieurs facteurs impliqués dans le désordre de l'inflammation. La 2',5'-dihydroxychalcone **1.47** possède une activité anti-inflammatoire.⁷⁰

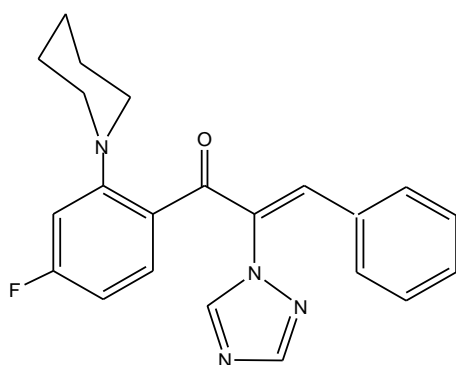
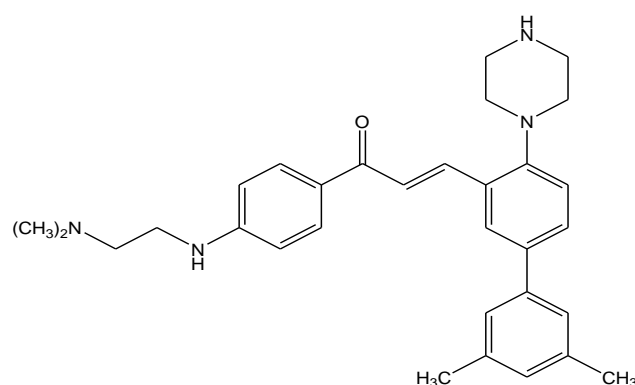
**1.47**

Dans un but de développer d'autres agents anti-inflammatoires plus puissants, une série de dérivés de chalcones-curcumine a été synthétisée par Liu et al⁷¹, et étudiées pour leur activité anti-inflammatoire sur la souris. Le composé **1.48** a montré une meilleure activité.

**1.48**

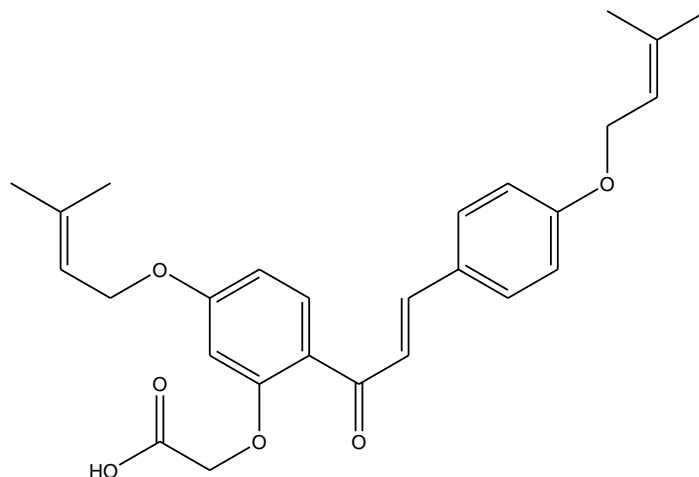
III.4. Activité antimicrobienne

Parmi la variété d'activités biologiques des chalcones, figure l'activité antimicrobienne. Récemment, des chalcones portant le cycle 1,2,4-triazole ont été évaluées contre une série de bactéries telles que : *SARM*, *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Bacillus typhi*, *P. aeruginosa*, *Proteus Bacillus* et de champignons tels que : *Candida albicans*, *Candida mycoderme*. Le composé **1.49** s'est avéré le plus actif avec des valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) comparables ou meilleures que les médicaments de référence : Chloromycine, norfloxacin et le fluconazole.⁷² Dans une autre étude bibliographique, la chalcone **1.50** a montré une bonne activité antibactérienne.⁷³

**1.49****1.50**

III.5. Activité anti ulcéreuse

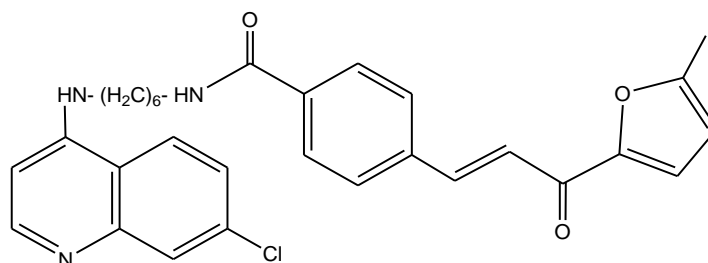
2'-Carboxyméthoxy-4,4'-bis(3-méthyl-2-butenyloxy)chalcone **1.51** ayant comme nom commercial le Sofalcone, a été utilisée en tant qu'agent antiulcéreux.⁷⁴



1.51

III.6. Activité anti paludique

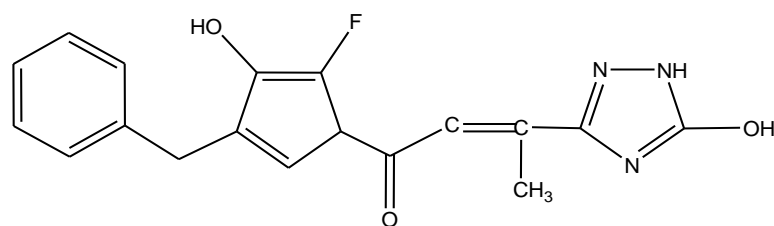
Une étude récente sur une série de chalcones synthétiques, contenant le noyau quinoléinique, a révélé une activité antipaludique intéressante.⁷⁵



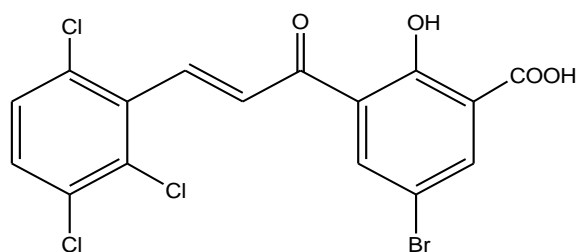
1.52

III.7. Activité anti-HIV

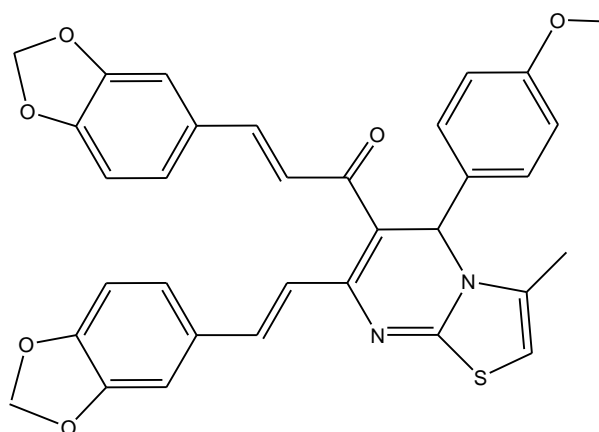
Parmi les chalcones synthétiques biologiquement actives, on peut citer quelques types, le premier est représenté par une chalcone fluorée **1.53** qui a montré une bonne activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV.⁷⁶

**1.53**

Par la suite, de nouvelles chalcones dérivés de l'acide 3-céto salicylique ont été testées pour leur potentiel en tant qu'agents anti-HIV,⁷⁷ tels que : l'acide 5-bromo-2-hydroxy-3-[3-(2,3,6-trichlorophényl)acryloyl]benzoïque **1.54**, elle inhibe la réplication du HIV-1 avec une valeur IC₅₀ de 8,7μM.

**1.54**

Enfin une série de chalcones : (E)-1-(3-méthyl-5-aryl-7-styryl-5H-thiazolo[3,2-a] pyrimidin-6-yl)-3-arylprop-2-èn-1-ones⁷⁸ ont été également évaluées pour leur effet anti HIV. Le composé **1.55** a été le chef de file qui a montré une inhibition significative.

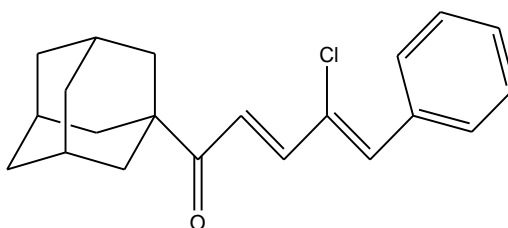
**1.55**

IV. Résultats obtenus

IV.1. Introduction

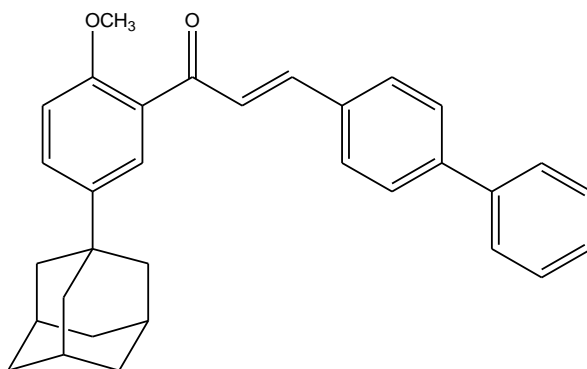
L'introduction du groupe adamantyle sur une variété de molécules leur donne la propriété lipophile, par conséquent, il peut modifier l'activité biologique de ces molécules. Dans presque tous les cas, un composé portant un groupement adamantyle devient plus lipophile que l'analogue correspondant sans adamantyle.⁷⁹ Les dérivés de l'adamantane sont connus depuis longtemps pour leurs activités biologiques variées telles que l'activité antivirale contre le virus grippal A⁸⁰⁻⁸³ et le virus HIV,⁸⁴⁻⁸⁶ l'activité antimicrobiennes.⁸⁷⁻⁹¹ D'autre part, les chalcones sont des composés importants en tant que précurseurs de flavonoïdes et de produits synthétiques, qui possèdent un large spectre d'activités biologiques intéressantes citées précédemment: Anti-inflammatoire,^{92,93} anti-oxydante,⁹⁴ antivirale,⁹⁵ antifongique,⁹⁶ anti-tumorale,⁹⁷ antipaludique,^{98, 99} antileishmania,¹⁰⁰ analgésique,¹⁰¹ antituberculeux,¹⁰² anti-hyperglycémiant¹⁰³ et anti-HIV.¹⁰⁴ Les chalcones ont été synthétisées au cours de la dernière décennie afin d'élaborer des médicaments actifs contre le cancer,¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ le malaria,¹⁰⁸ et les maladies cardiovasculaires.¹⁰⁹ Cependant les chalcones adamantylées n'ont pas fait l'objet de beaucoup d'études dans la littérature chimique, seules quelques chalcones adamantylées ont été synthétisées et leurs cytotoxicité contre différentes lignées de cellules cancéreuses comme celles du sein, du poumon, de la prostate ainsi que le cancer colorectal a été évaluée.

Anderson et al ont synthétisé une série de dérivés de chalcones par une condensation aldolique du 1-adamantyl méthyl cétone avec les cinammaldéhydes substitués dans l'éthanol pour donner le composé **1.56** qui a montré une bonne activité anti cancéreuse.³⁰

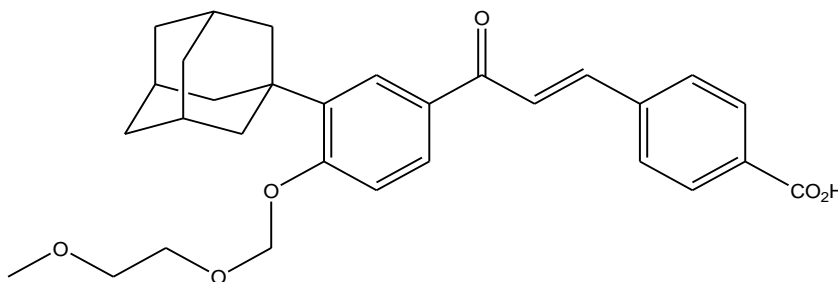


1.56

La chalcone adamantylée **1.57** a permis l'identification de son activité inhibitrice contre des lignées de cellules cancéreuses du sein.³⁰

**1.57**

Santiago Pérez-Rodríguez et al ont synthétisé d'autres chalcones adamantylées **1.58** et ont montré une activité antiproliférative significative contre plusieurs cellules cancéreuses, ceci est en corrélation avec l'induction de l'apoptose.¹¹⁰

**1.58**

Les chalcones ayant dans leurs structures un noyau hétérocyclique, ont montré un potentiel thérapeutique.¹¹¹ Pour cette raison nous avons utilisé des aldéhydes quinoléiniques en plus du groupe adamantyle pour la synthèse de chalcones. Les dérivés de la quinoléine présentent une classe importante d'activités pharmacologiques, telle que l'activité antivirale, anticancéreuse, antibactérienne, antifongique, et anti-inflammatoire.¹¹² Dans le même sens, l'incorporation d'halogènes sur les médicaments les rend généralement plus lipophiles et moins solubles dans l'eau. En conséquence, les atomes d'halogène sont utilisés pour améliorer la pénétration à travers les membranes et les tissus lipidiques avec la tendance pour certains de s'accumuler dans les tissus adipeux telles que la *Loratadine* qui est un antihistaminique du récepteur de l'histamine H1 et permet de traiter les allergies, la *Bromhexine* est un agent mucolytique qui est utilisé pour traiter les troubles respiratoires associés à un mucus visqueux ou excessif.¹¹³ En plus, les chalcones halogénées sont obtenues avec des rendements satisfaisants, ceci nous a incité à utiliser des aldéhydes hétérocycliques halogénés lors de la synthèse des chalcones adamantylées.

IV.2. Synthèse

La stratégie de synthèse des chalcones que nous avons adoptée est représentée dans le schéma 1.10. La chalcone **3** est obtenue en trois étapes. En premier lieu nous avons synthétisé le phényladamantane par une alkylation du 1-bromo adamantane ensuite on a procédé à l'acylation¹¹⁴ du composé **1** par le chlorure d'acétyl en présence de chlorure d'aluminium pour obtenir l'acyle **2**, qu'on a ensuite fait réagir avec une variété d'aldéhydes aromatiques en utilisant la réaction de Claisen-Schmidt en milieu basique dans des solvants polaires. La purification par chromatographie a permis d'accéder à différentes chalcones avec de bons rendements (Figure 1.2).

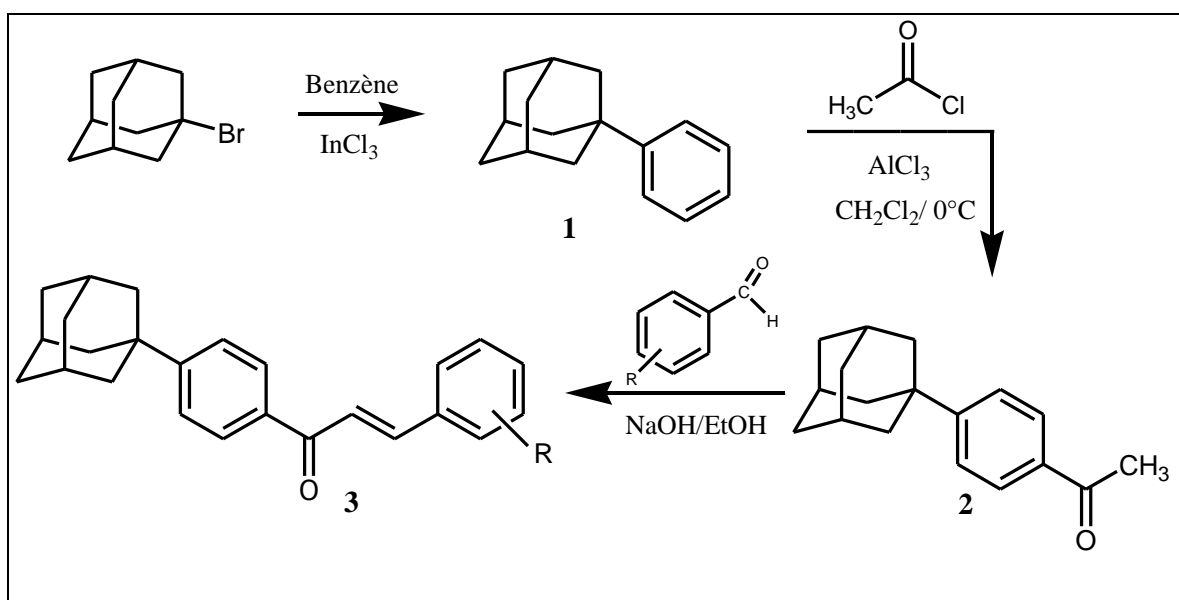


Schéma 1.10. Synthèse des chalcones adamantylées (**3a-o**)

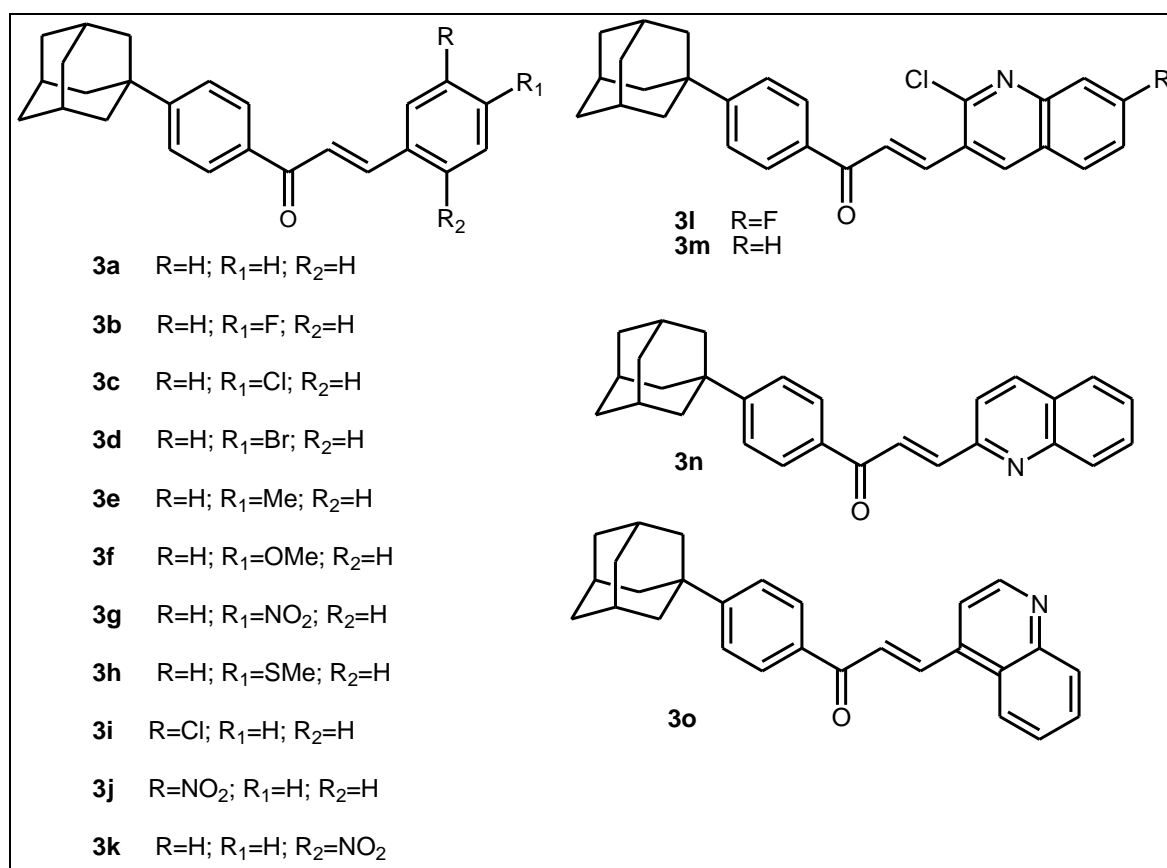


Figure 1.2. Structures des chalcones adamantylées (**3a-o**).

IV.2.1. Synthèse du 1-phényladamantane (**1**)

Afin de synthétiser le 1-phényladamantane par alkylation de Friedel et Craft catalysée par le chlorure d'indium, on a fait réagir le 1-bromoadamantane avec le benzène pendant 24h sous azote, le produit obtenu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'éther de pétrole. (Schéma 1.11)

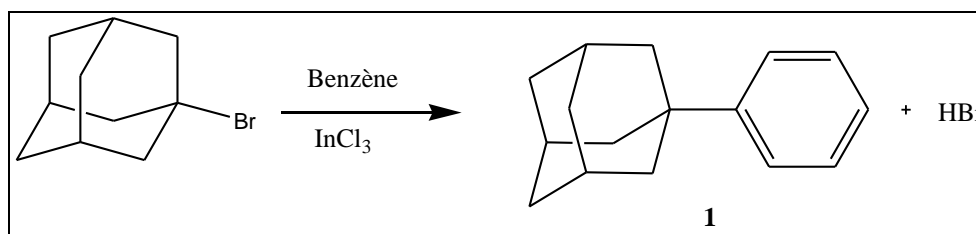


Schéma 1.11

IV.2.2. Synthèse du 4-adamantyl acétophénone (2)

Comme deuxième étape nous avons procédé à l'acylation de Friedel et Craft du phényladamantane par le chlorure d'acétyle et le chlorure d'aluminium comme catalyseur dans le dichlorométhane (Schéma 1.12). Le produit obtenu a été purifié sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther diéthylique) en ajoutant quelques gouttes de triéthylamine à la colonne pour éviter la décomposition du produit par la silice (caractère acide).

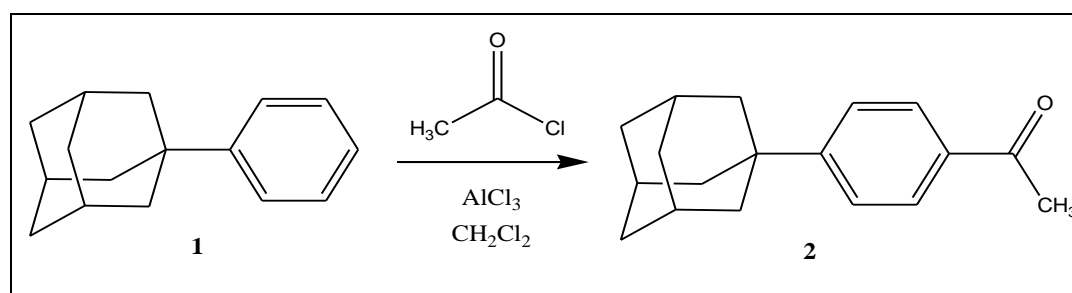


Schéma 1.12

IV.2.3. Synthèse des chalcones adamantylées (3)

Nous avons procédé à la synthèse de la chalcone (3) par la condensation de Claisen-Schmidt du 4-adamantyl acétophénone (2) avec les benzaldéhydes substitués en milieu basique, à température ambiante (Schéma 1.13).

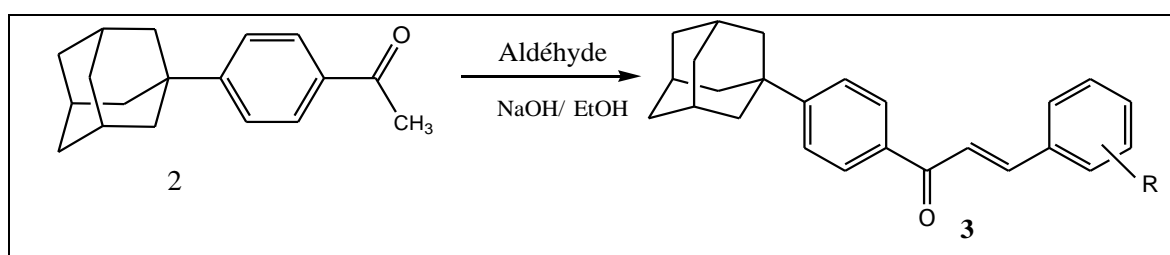


Schéma 1.13

IV.3. Mécanisme

Les chalcones synthétisées ont été obtenues sous forme de cristaux avec de bons rendements. Le mécanisme de la réaction de formation des chalcones (3a-o) fait intervenir une aldolisation mixte qui passe d'abord par une formation de l'énolate de la cétone. (Schéma 1.14)

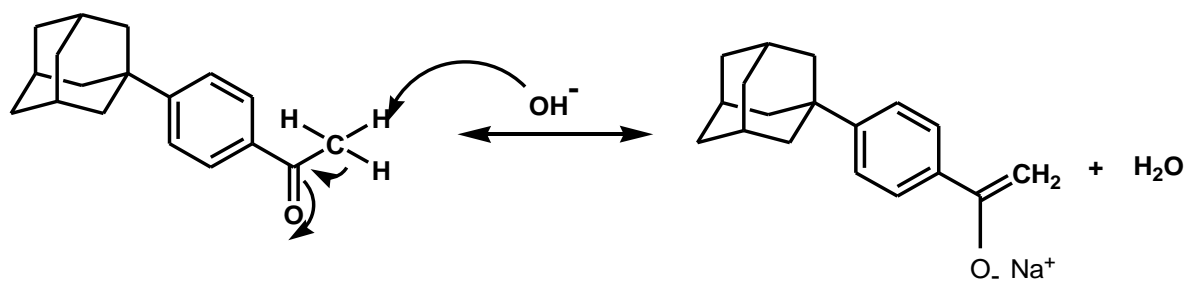


Schéma 1.14

Puis l'addition de cet énolate sur le groupement carbonyle du dérivé du benzaldéhyde.

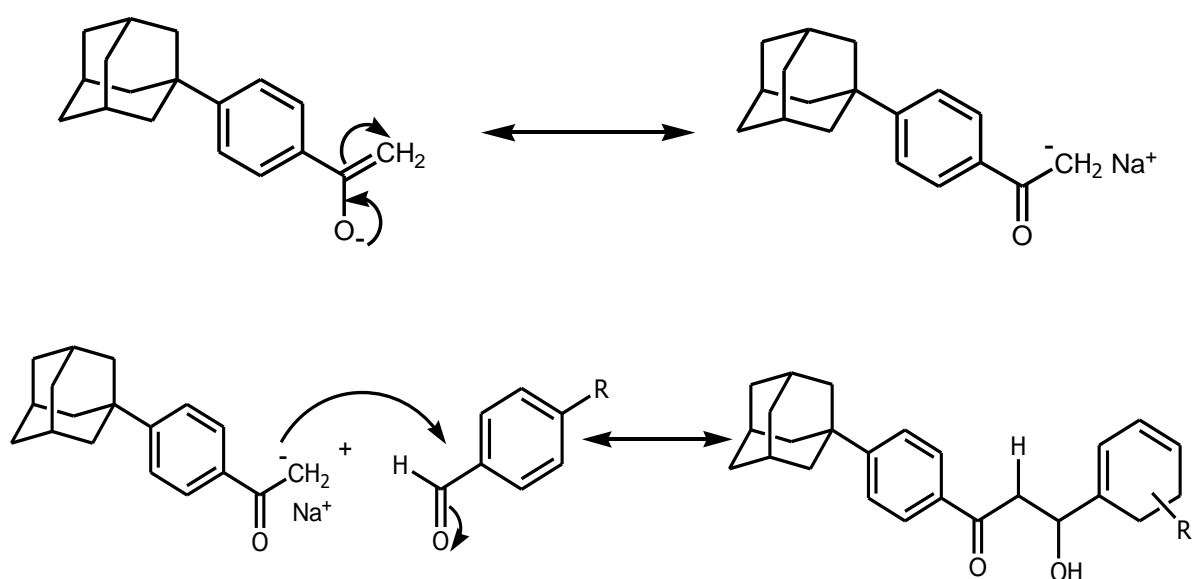


Schéma 1.15

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

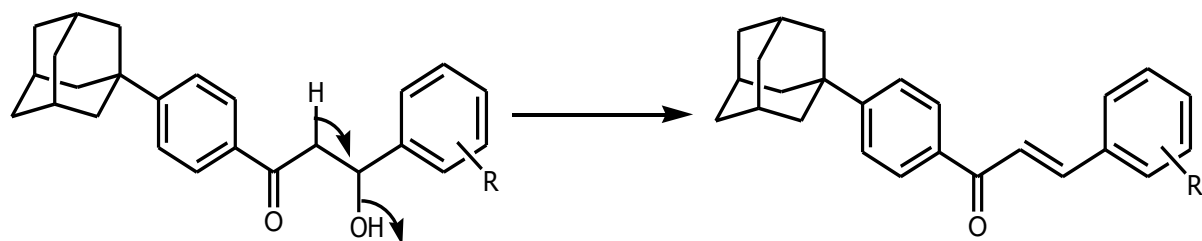


Schéma 1.16

IV.4. Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés

Le **tableau 1.1** rassemble les caractéristiques physico-chimiques des produits synthétisés ainsi que les rendements obtenus.

Composé	Formule brute	Masse(g/mole)	Rdt (%)	Tf (°C)	Aspect et Couleur
2	C ₁₈ H ₂₂ O	254	89.9	110-112	Cristaux blancs
3a	C ₂₅ H ₂₆ O	342	74.3	129-131	Cristaux blancs
3b	C ₂₅ H ₂₅ FO	360	87.7	273-276	Cristaux blancs
3c	C ₂₅ H ₂₅ ClO	377	78.9	214-216	Cristaux blancs
3d	C ₂₅ H ₂₅ BrO	421	90.4	220-222	Cristaux jaunes
3e	C ₂₆ H ₂₈ O	356	64.4	193-195	Cristaux jaunes
3f	C ₂₆ H ₂₈ O ₂	372	77.4	178-180	Cristaux blancs
3g	C ₂₅ H ₂₅ NO ₃	387	89.9	198-200	Cristaux jaunes
3h	C ₂₆ H ₂₈ OS	388	81.6	196-197	Cristaux jaunes
3i	C ₂₅ H ₂₅ ClO	377	91.9	177-179	Cristaux blancs
3j	C ₂₅ H ₂₅ NO ₃	387	60.2	248-250	Cristaux blancs
3k	C ₂₅ H ₂₅ NO ₃	387	52.9	293-295	Cristaux marrons
3l	C ₂₈ H ₂₅ FCINO	447	89.9	197-199	Cristaux jaunes
3m	C ₂₈ H ₂₆ ClNO	427	67.2	136-138	Cristaux jaunes
3n	C ₂₈ H ₂₇ NO	393	74.5	201-203	Cristaux oranges
3o	C ₂₈ H ₂₇ NO	393	52.6	197-199	Cristaux jaunes

IV.5. Caractéristiques spectroscopique des composés synthétisés

Les structures attendues ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN du proton, carbone 13, et masse).

a-Spectroscopie infrarouge :

Les composés synthétisés (**3a-3o**) présentent en spectroscopie **IR** une bande caractéristique de la liaison α, β insaturée dans l'intervalle $[1593-1608] \text{ cm}^{-1}$, le composé **2** présente également une bande caractéristique du groupement carbonyle $\nu \text{ C=O}$ à 1678 cm^{-1} .

b-Résonance magnétique nucléaire du proton :

L'analyse spectrale des composés **2, 3a-3o** en **RMN ^1H** montre la présence des trois signaux caractéristiques du noyau adamantane :

- Un multiplet dans l'intervalle $[2.10-2.20]$ ppm correspondant aux 3H ($\text{H}_3, \text{H}_5, \text{H}_9$) équatoriaux : Chaque H, couple avec les 6H des 3CH_2 voisins (3H axiaux, 3H équatoriaux) avec des constantes de couplage voisines relativement petites. D'où apparition d'un multiplet correspondant aux deux autres CH car ils sont magnétiquement équivalents.
- Un doublet ($J=2.5 \text{ Hz}$) dans l'intervalle $[1.98 -2.01]$ ppm correspondant aux 6H (3CH_2), $\text{H}_2, \text{H}_6, \text{H}_7$.
- 2 doublets larges l'un à 1.80 ppm correspondant aux 3H ($\text{H}_4, \text{H}_8, \text{H}_{10}$) axiaux, l'autre dans l'intervalle $[1.85-1.90]$ ppm correspondant aux 3H ($\text{H}_4, \text{H}_8, \text{H}_{10}$) équatoriaux, ces signaux montrent un effet de toit qui confirme d'une part leur couplage fort et par conséquent le déplacement chimique assez proches. Ces protons ne sont pas magnétiquement équivalents (l'un axial et l'autre équatorial) d'après le signal obtenu (d, 6H, $J=2.5 \text{ Hz}$), il semblerait que le cycle a subi une déformation qui laisse ces protons adopter des positions pseudo axiales et pseudo équatoriales ce qui les rend presque magnétiquement équivalents. De ce fait, le couplage attendu entre eux n'existe plus ou il est très réduit ainsi ces protons et même les 6 protons ne couplent plus qu'avec le proton du CH voisin d'orientation équatoriale. (Figure 1.3)

L'analyse spectrale des composés (**3a-3o**) montre la présence d'un signal correspondant au proton éthylénique β dans l'intervalle $[7.76-8.22]$ ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage de l'ordre de 15,7 Hz. Le proton α résonne dans l'intervalle $[7.35-7.69]$ ppm, et montre la même multiplicité avec la même constante de couplage (d, $J \approx 15.7 \text{ Hz}$). Ces observations prouvent la stéréochimie *E* de la double liaison.

c-Résonance magnétique nucléaire du carbone 13 :

En RMN ^{13}C , les valeurs des déplacements chimiques des carbones du noyau adamantane apparaissent dans les intervalles $\text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_9$ [28.78-28.93], C_1 [36.64-36.80], $\text{C}_4, \text{C}_8, \text{C}_{10}$ [36.68-36.89] et $\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_7$ [42.82-43.03], C_α à [119.98-127.06], C_β à [138.58-144.41] et le carbonyle à [189.20-197.94] confirment les structures des dérivés des chalcones adamantylées synthétisées. (Figure 1.3)

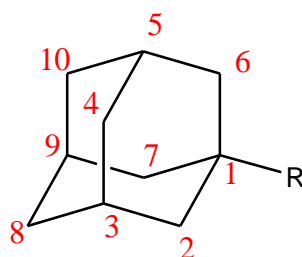


Figure 1.3

d-Les spectres de masse (EIMS) des composés (**2**, **3a-3o**) sont également en accord avec leurs formules moléculaires.

IV.6. Etude cristallographique

L'évaporation lente du dichlorométhane de la solution du produit **3d**, conduit à l'apparition de cristaux jaunes nettement visualisables. Un cristal adéquat mesurant approximativement 0.2×0.14×0.12 mm du produit a été soumis à une étude cristallographique par diffraction des rayons X.

a-Enregistrement des données de diffraction :

Les données cristallographiques ont été collectées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KAPPA CCD (radiation monochromatique $\lambda \text{K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$).

Les intensités diffractées du composé **3d** sont traitées à l'aide des logiciels : DENZO, SCALEPACK. La structure a été résolue par les méthodes directes en utilisant SIR2002¹¹⁵.

L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97¹¹⁶.

Les résultats (Tableaux et figure) ont été obtenues par utilisation de : ORTEP3¹¹⁷ pour Windows, et DIAMOND¹¹⁸. Les conditions d'enregistrement des intensités diffractées, les données cristallographiques sont rassemblés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 1.2. Données cristallographiques du composé 3d

Formule brute	C ₂₅ H ₂₅ OBr
M	421.36
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, P-1
a, b, c (Å)	6.3724(4), 12.6088(8), 12.7705(8)
α, β, γ (°)	72.716(2), 86.765(2), 84.090(2)
V (Å³)	974.19(11)
Z	2
Radiation-type	Mo Kα
μ (mm⁻¹)	2.122
F(000)	436
δ (Mg m⁻³)	1.436
θ range/°	2.71-27.462
R, Rw	0.0446, 0.0667
Δ (e Å⁻³)	0.3

Tableau 1.3. Paramètres géométriques sélectionnés (Å, °) pour le composé 3d

Paramètres	3d
C10-C11	1.228(2)
O1-C9	1.330(3)
Br1-C15	1.896(2)
O1-C9-C10	120.57(18)
C11-C10-H20	119.8
C14-C15-Br1	119.37(17)
C7-C8-C9-O1	1.8(3)
O1-C9-C10-C11	-4.4(3)
C10-C11-C12-C24	-177.3(2)
C13-C14-C15-Br1	178.94(15)

Emplacement des atomes d'hydrogène :

H10 (x=0.5006, y=0.6933, z=0.7053)

H11 (x=0.612, y=0.5848, z=0.6829)

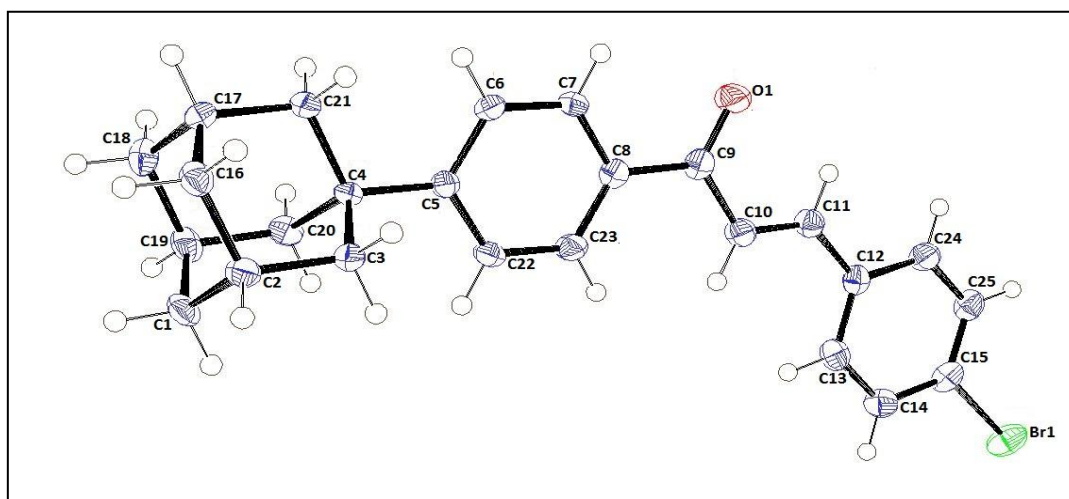
Emplacement des atomes non hydrogénés :

C10 (x=0.2041(3), y=0.8370(17), z=0.10240(16))

C11 (x=0.2256(3), y=0.89077(17), z=-0.00375(16))

Br1 (x=-0.34497(4), y=0.93292, z=-0.00375(16))

O1 (x=0.5358(2), y=0.87699(13), z=0.14468(12))

b- Structure des rayons X :**Figure 1.4 : ORTEP du composé 3d.**

V. Evaluation biologique

V.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne

Les antibiotiques sont produits par des bactéries et des champignons dans le but de se protéger contre les attaques de leur environnement, les antibiotiques constituent un moyen de défense contre les maladies infectieuses. Le champ d'efficacité des antibiotiques varie passablement de l'un à l'autre. Certains sont dits à spectre étroit, c'est-à-dire qu'ils ont une efficacité limitée à une variété précise de micro-organismes. D'autres, sont dits à large spectre, ils agissent contre plusieurs types de pathogènes. L'action d'un antibiotique sur un pathogène peut produire deux types d'effets sur la croissance de ce dernier : il peut être soit bactéricide, soit bactériostatique. Les agents bactériostatiques inhibent la croissance bactérienne d'une façon réversible. Pour leur part, les agents bactéricides tuent l'organisme cible.¹¹⁹

L'essai microbiologique a été réalisé selon la méthode de micro dilution M7-A7 de CLSI.¹²⁰

V.1.1. Test antibatérien

Un bouillon de Mueller-Hinton (Difco) est utilisé pour réaliser une culture bactérienne après une nuit d'incubation à 35 ± 1 °C. L'inoculum de micro-organismes testé est ajusté pour correspondre à la turbidité d'un tube standard de Mac Farland 0,5 déterminée avec spectrophotomètre et la taille finale de l'inoculum est de $0,5-2,5 \times 10^5$ Ufc / mL. Les essais ont été effectués dans le bouillon Mueller-Hinton (Difco) à pH 7 et la technique des dilutions est 2 fois en série a été appliquée. Le dernier puit de microplaques contenant le bouillon inoculé est maintenu seulement en tant que témoin et le dernier puit sans croissance de micro-organisme a été enregistré pour représenter la concentration minimale inhibitrice CMI exprimée en $\mu\text{g} / \text{mL}$. Pour le dosage, les composés ont été dissous dans du DMSO. D'autres dilutions des composés et des médicaments standards en milieu d'essai ont été préparées à des quantités requises de 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13 et 1,63 $\mu\text{g} / \text{mL}$ avec le bouillon de Mueller-Hinton. Chaque expérience dans les tests antimicrobiens a été réalisée à deux reprises afin de définir les valeurs de CMI. La CMI correspond à la plus petite concentration testée qui inhibe complètement la croissance bactérienne.

Lors de nos travaux, nous avons testé huit souches bactériennes (*Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC-29212), *Enterococcus faecalis* (ATCC-51922), *Listeria monocytogenes* ATCC-1911, *Klebsiella pneumoniae* (ATCC-700603),

Pseudomonas aeruginosa (ATCC-27853), *Escherichia coli* (ATCC-35218), *Escherichia coli* (ATCC-25922)), en utilisant Le chloramphénicol comme médicament de référence.

V.1.2 Test antifongique

Le protocole est le même que celui pour le test antibactérien, mais pour ce test le bouillon de Mueller-Hinton (Difco) est remplacé par le milieu Sabouraud dextrose (Difco). Les souches testées sont *Candida albicans* (ATCC-90028), *Candida glabrata* (ATCC-90030), *Candida krusei* (ATCC-6258), and *Candida parapsilosis* (ATCC-22019). Le kétoconazole est utilisé comme contrôle positif pour tester la sensibilité de la souche.

V.1.3 Résultats

L'activité antimicrobienne a été déterminée par la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les composés (**2,3a-o**) ont été testés pour leur activité anti-bactérienne (Tableau 1.4). En comparaison avec le chloramphénicol (CMI = 200 µg/mL), le composé **3o** était le plus efficace contre *E. coli* ATCC 35218 avec une valeur CMI de 50 µg/mL. Les autres composés ont montré la même concentration minimale inhibitrice que le chloramphénicol contre *E. coli* ATCC 35218. Les composés synthétisés (**2,3a-o**) ont été trouvés aussi actifs que le chloramphénicol contre *E. faecalis* 51922 et *E. coli* ATCC 25922. Tous les composés présentent le même niveau d'activité contre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 par comparaison avec le chloramphénicol sauf **3a** et **3l** avec une valeur CMI de 400 µg/mL. D'autre part, les composés synthétisés (**2,3a-o**) n'ont montré aucune activité antibactérienne significative contre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* 29212, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

Dans le tableau 1.5, on résume les résultats de l'activité antifongique des composés (**2,3a-O**). Tous les composés ont montré la même valeur inhibitrice que le kétoconazole contre *Candida glabrata* ATCC 90030, alors qu'ils n'ont montré aucune activité antifongique significative contre *Candida krusei* ATCC 6258.

Tableau 1.4. Activité antibactérienne des composés **2**, **3a-o** (CMI, $\mu\text{g/mL}$)^a.

Composé	A ^b	B	C	D	E	F	G	H
3a	400	200	200	200	200	400	200	200
3b	400	200	200	200	200	200	200	200
3c	400	200	200	200	200	200	200	200
3d	400	200	200	200	200	200	200	200
3e	400	200	200	200	200	200	200	200
3f	400	200	200	200	200	200	200	200
3g	400	200	200	200	200	200	200	200
3h	400	200	200	200	200	200	200	200
3i	400	200	200	200	200	200	200	200
3j	400	200	200	200	200	200	200	200
3k	400	200	200	200	200	200	200	200
3l	400	200	200	200	200	400	200	200
3m	200	200	200	200	200	200	200	200
3n	400	200	200	200	200	200	200	200
3o	100	200	200	200	200	200	50	200
2	400	200	200	200	200	200	200	200
Chloramphénicol^c	6.25	1.625	200	100	50	200	200	200

^a CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) en $\mu\text{g mL}^{-1}$.

^b Souches bactérienne : *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (A), *E. faecalis* 29212, (B), *E. faecalis* 51922 (C), *Listeria monocytogenes* ATCC-1911 (D), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (E), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F), *E. coli* ATCC 35218 (G), *E. coli* ATCC 25922 (H).

^c Contrôle positif (chloramphénicol) pour les souches bactériennes.

Tableau 1.5. Activité antifongique des composés **2**, **3a-o** (CMI, µg/mL)^a.

Composé	A ^b	B	C	D
3a	200	200	100	100
3b	200	200	100	100
3c	200	200	100	100
3d	200	200	100	100
3e	200	200	100	100
3f	200	200	100	100
3g	200	200	100	100
3h	200	200	100	100
3i	200	200	100	100
3j	200	200	100	100
3k	200	200	100	100
3l	200	200	100	100
3m	200	200	100	100
3n	200	200	100	100
3o	200	200	100	100
2	200	200	100	100
Kétoconazole^c	50	200	1.625	50

^a CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) en µg ml⁻¹.

^b Souches de levures : *Candida albicans* ATCC 90028 (A), *Candida glabrata* ATCC 90030 (B), *Candida krusei* ATCC 6258 (C), *Candida parapsilopsis* ATCC 22019 (D).

^c Contrôle positif (kétoconazole) pour les souches de levures.

V.2. Evaluation de l'activité anti cancéreuse

Le cancer est une pathologie maligne, est considéré parmi les causes de mortalité les plus importantes à travers le monde.¹²¹ Parmi les types de cancer, les plus fréquents sont ceux du côlon, du sein, du poumon, de la prostate et de l'estomac.¹²² Actuellement, le défi majeur de la chimie thérapeutique est l'accès à de nouvelles molécules anticancéreuses pour progresser

dans le traitement de cette maladie. Ceci nous a incité à soumettre nos produits à des tests anticancéreux.

V.2.1. Test de cytotoxicité

Les composés **3a-o**, **2** ont été soumis à un test MTT pour évaluer leur activité inhibitrice contre les cellules cancéreuses du pancréas humain **MiaPaca2**. La technique consiste à dissoudre les produits dans le DMSO à différentes concentrations de 12.5 à 200 μM . Les cellules de cancer du pancréas humain MiaPaca2 (Culture American Type Tissue Collection, Rockville, Maryland) ont été cultivées dans du DMEM avec inactivation de la chaleur 10% de FBS, 20 mM de HEPES, 100 mg / mL de pénicilline, 100 mg / mL de streptomycine, 1% de L-glutamine et pyruvate de sodium à 1%. Les cellules ont été cultivées dans une atmosphère humidifiée de 95% d'air / 5% de CO_2 à 37 ° C, et placées dans des plaques à 96 puits avec 100 μL de milieu-DMEM complet. Au bout de 24 h, les cellules ont été traitées avec différentes concentrations (comme rapportés ci-dessus)^{123, 124}. Une série de dilution est réalisée pour les composés testés à partir de la solution mère 10 mg / ml (43,800 μM) dans le DMSO. 6, 39 μl de la solution mère des composés **3a-o**, et **2** a été ajoutée à 1393,61 μl (volume final de 1400 μl) du milieu DMEM substitué avec 10% de sérum de veau fœtal et 1% de pénicilline et de la streptomycine pour avoir une concentration de 200 μM , qui est en outre utilisée pour une série de dilutions. Après fixation des cellules, après 24 h, différentes concentrations de dilutions ont été ajoutées aux cellules dans une plaque à 96 puits et incubés pendant 48 heures. La solution du Tétrazolium [3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthyl-phényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium, sel interne ; MTS] Promega (20 μl de 5 mg / ml) a été ajoutée à chaque puit et l'incubation a été poursuivie pendant 4 heures supplémentaires. Les cristaux bleus foncés de formazan formés dans les cellules saines ont été solubilisés avec du DMSO et l'absorbance a été estimée à l'aide d'un lecteur de microplaques d'ELISA (7520 Micro plate reader, Cambridge technologie, Inc) à 620 nm et l'absorbance a été corrélée avec le nombre de cellules. Les expériences sont réalisées trois fois et les valeurs sont la moyenne de trois expériences indépendantes. La concentration maximale inhibitrice (CI_{50}) testée à 40 μM du composé a été évaluée par le logiciel Graph Pad Prism.

V.2.2. Résultats

Les composés (**2**, **3a**, **3c**, **3d**, **3f**, **3h**, **3l**, **3m**) ont montré une activité cytotoxique sur les cellules MiaPaca2 et les valeurs sont présentées à 40 μM de concentration dans le **Tableau1.6**. Les cellules ont été traitées avec des concentrations croissantes (2 μM , 5 μM ,

10 μ M, 20 μ M, 40 μ M), dans du DMSO. La viabilité cellulaire a été évaluée par la méthode MTT ^{125, 126}.

Dans les graphiques ci-dessous (figure 1.5), on trouve dans l'axe des x la concentration des solutions des composés testés. Dans l'axe des y, nous trouvons le % de la croissance cellulaire. La ligne bleue est liée au contrôle. Le contrôle est la culture cellulaire dans laquelle on a ajouté seulement du sérum et des nutriments. La ligne rouge est liée à la croissance des cellules de la culture dans laquelle on a ajouté du sérum, des nutriments et le composé testé. La ligne verte est liée à la croissance des cellules de la culture dans laquelle on a ajouté du sérum, des nutriments et du DMSO. Le DMSO est le solvant dans lequel on a dissout nos composés pour les tests biologiques. Le même solvant DMSO permet de réduire la croissance cellulaire. Les composés (**2, 3a, 3c, 3d, 3f, 3h, 3l, 3m**) présentent une concentration inhibitrice de la croissance cellulaire. Dans le tableau 1.6, nous présentons le pourcentage de l'activité inhibitrice à la concentration maximale de (40 μ M).

Composé	% d'inhibition (40μM)
3a	74
3c	75
3d	67
3f	84
3h	77
3l	85
3m	77
2	79

Tableau 1.6 le pourcentage de l'activité inhibitrice à la concentration maximale de (40 μ M).

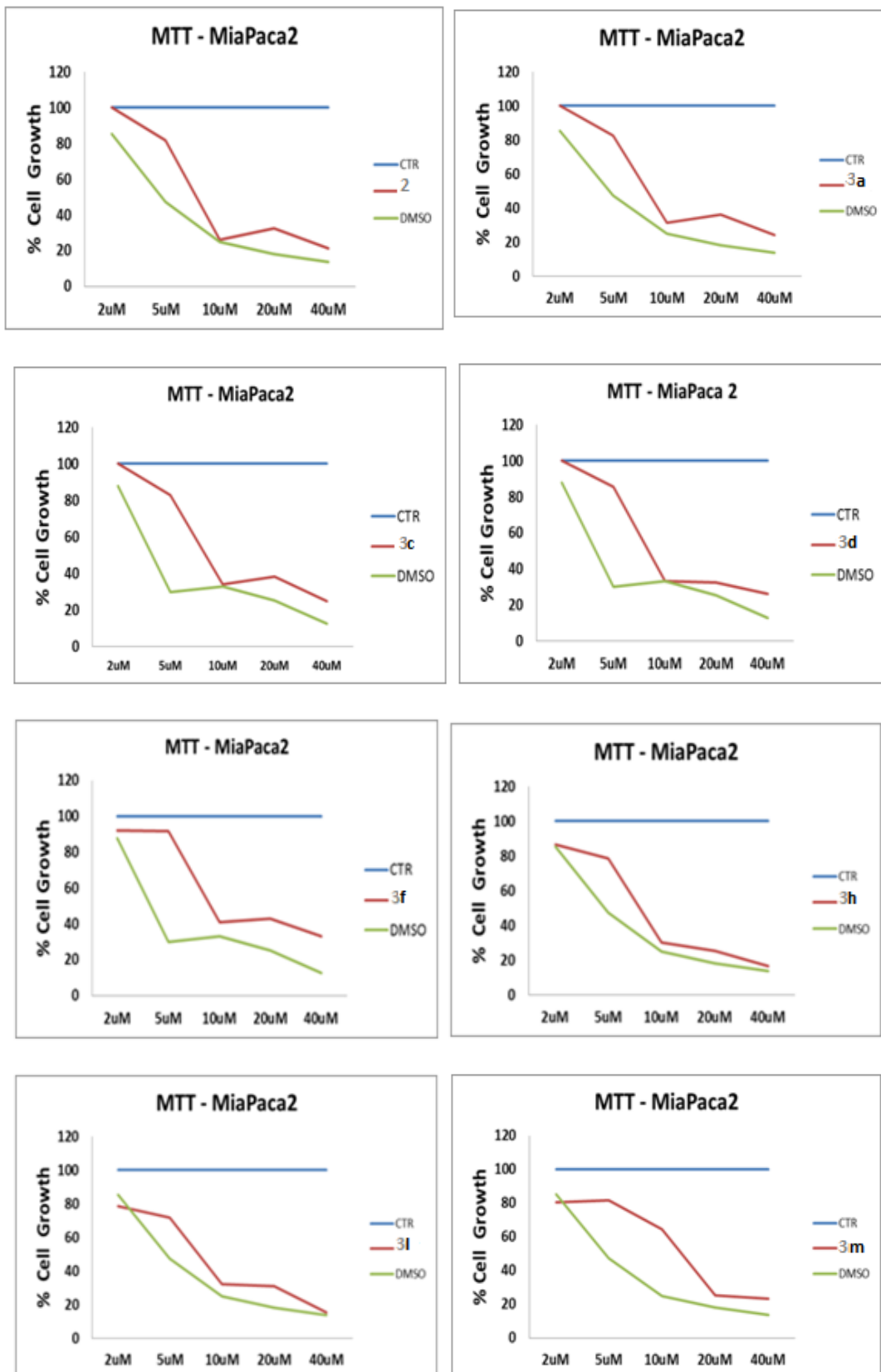


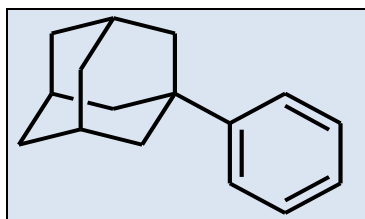
Figure 1.5

V.3. Conclusion

Dans cette partie, on a montré les résultats obtenus concernant la synthèse des chalcones adamantylées, préparées par la condensation de Claisen et Schmidt du 4 adamantyl acétophénone **2** avec différents dérivés du benzaldéhyde. Les structures des composés synthétisés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles ; Infrarouge, RMN ^1H et ^{13}C , MS, on a aussi utilisé la diffraction des Rayons X pour la détermination de la stéréochimie. Tous les composés synthétisés ont été obtenus en quantité suffisante pour les tests biologiques.

Les chalcones adamantylées ont été testées contre un panel de bactéries et de champignons ceci d'une part et contre **MiaPaca2** (cellules de cancer du pancréas humain) d'autre part. Les résultats des tests biologiques ont révélé l'activité antimicrobienne des chalcones adamantylées contre *E.coli* ATCC 35218, *E.faecalis* 51922, *E.coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Candida glabrata* ATCC 90030, ces tests biologiques ont montré également un effet antibactérien très intéressant du produit **3o**, et une activité anticancéreuse remarquable des composés **2**, **3a**, **3c**, **3d**, **3f**, **3h**, **3l**, **3m**. Les résultats mentionnés ci-dessus suggèrent que les chalcones adamantylées ont un potentiel pharmacologique en tant que composés antimicrobiens et anticancéreux qui méritent d'être étudiées davantage, visant à développer de nouveaux médicaments.

Protocoles expérimentaux

1-Phényl adamantane (1):**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 25 ml contenant un barreau aimanté, on introduit 129.1 mg (0.6 mmol) de 1-bromo adamantane avec 6.63 mg (0.03 mmol ; 0.05 éq) de InCl_3 anhydre, On ajoute 1 ml (0.01 mmol ; 0.02 éq) de benzène, on purge à l'azote et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 24 h, on observe un dégagement d'une fumée blanche de HBr. On lave le mélange réactionnel plusieurs fois à l'eau distillée jusqu'à un PH neutre. On évapore le benzène. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant l'éther de pétrole comme éluant. On obtient 110 mg de 1-phényladamantane sous forme de cristaux blancs.

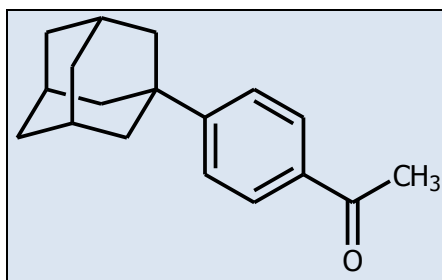
Rdt = 86.25%.

Rf = 0.73 (EP)

Tf = 82°C.

RMN ^1H (599,19 MHz, CDCl_3): δ 1.76 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, $J=12.1$), 1.79 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, $J=12.4$), 1.92 (d, 6H, $J=2.8$ Hz, adamantane-H), 2.07-2.12 (m, 3H, adamantane-H), 7.17 (tt, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (ddm, $J=8.2, 6.8$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J=7.2, 0.8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (150,858 MHz, CDCl_3): δ 29.04, 36.22, 36.88, 43.23 (adamantane-C), 124.84, 125.50, 128.10, 151.34 (aromatique-C).

4-Adamantylacétophénone (2):**Mode opératoire :**

Dans un ballon bicol de 50 ml muni d'un réfrigérant sous atmosphère d'azote, on introduit 200 mg (1.5 mmol) de chlorure d'aluminium, 0.1 ml (1.3 mmol) de chlorure d'acétyle et 2 ml de CH_2Cl_2 . On laisse sous agitation à 0°C pendant 15 min. On ajoute 215.14 mg (1 mmol) de 1-phényl adamantane dissout dans 1 ml de CH_2Cl_2 en goutte à goutte et on laisse le mélange réactionnel à T.A pendant 2h. On lave la solution avec de l'eau acidifiée puis on extrait avec du CH_2Cl_2 , la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : E/EP, 5/95) on obtient 200 mg du produit sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 89.9 %.

Rf = 0.38 (E/EP 5/95).

Tf = 110-112°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 2907 (Ar-H), 1678 (C=O).

RMN ^1H (599,19 MHz, CDCl_3): δ 1.78 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, $J = 12.0$ Hz), 1.84 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, $J = 12.2$ Hz), 2.0 (d, 6H, $J = 2.3$ Hz, adamantane-H), 2.11-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 2.7 (s, 3H, CH_3), 7.5 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.5$ Hz), 7.9 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.5$ Hz).

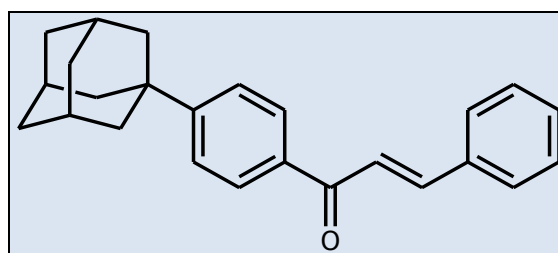
RMN ^{13}C (150,858 MHz, CDCl_3): δ 26.55 (CH_3), 28.81, 36.71, 36.74, 42.90 (adamantane-C), 125.13, 128.33, 134.68, 156.93 (Ar-C), 197.94 (C=O).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 255. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$.

Préparation des chalcones adamantylées (3a-3o) :**Mode opératoire général :**

Dans un ballon de 50 ml, on introduit 0.1g (0.4 mmol) de 4-adamantylacetophenone avec 0.4 mmol d'aldehyde dissout dans 2 ml d'éthanol, on laisse sous agitation à 0 °C pendant 15 min ensuite on ajoute goutte à goutte l'hydroxyde de sodium NaOH (20 mg, 1.2 éq, 2 à 3 gouttes d'eau), on laisse remonter à température ambiante. Après 24 h d'agitation, le mélange réactionnel est lavé avec HCl (10%) jusqu'à PH neutre. Après filtration, le précipité obtenu est lavé à l'eau distillée, séché à l'air libre et recristallisé dans le méthanol pour obtenir un produit pur.

1-(4-Adamantyl phényl)-3-phényl prop-2-èn-1-one (**3a**):



Rdt= 74.3%.

Tf=129–131°C.

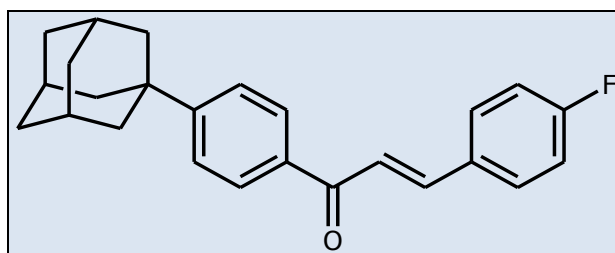
IR (KBr, cm⁻¹): 2908 (Ar-H), 1654 (C=O), 1606(C=C).

RMN ¹H (599,19 MHz, CDCl₃): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, J =11.8 Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, J=12.3 Hz), 1.98 (d, 6H, J =2.1Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.45 (m, 3H, Ar-H), 7.53 (d, 2H, Ar-H, J =8.4 Hz), 7.58 (d, 1H, COCH=, J=15.7 Hz), 7.68 (m, 2H, Ar-H), 7.84 (d, 1H, =CH, J=15.7 Hz), 8.02 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz).

RMN ¹³C (150,858 MHz, CDCl₃): δ 28.84, 36.70, 36.75, 42.93 (adamantane-C), 125.23, 128.41, 128.54, 128.95, 130.40, 135.08, 135.63, 156.71 (Ar-C), 122.26 (COCH=), 144.33 (=CH), 190.14 (C=O).

MS [M+H]⁺: m/z 343. C₂₅H₂₆O

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(4-fluorophényl) prop-2-èn-1-one (**3b**):



Rdt = 87.7%.

Tf = 273–276 °C.

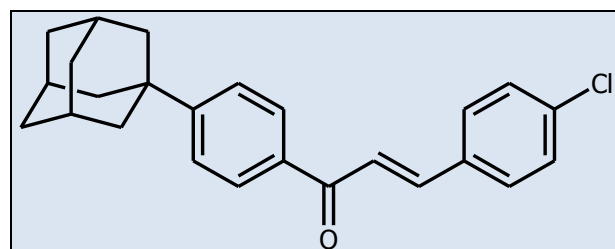
IR (KBr, cm⁻¹): 2903 (Ar-H), 1659 (C=O), 1608 (C=C).

RMN ¹H (599,19 MHz, CDCl₃): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3H_{ax}, adamantane-H, J=12.2 Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3H_{eq}, adamantane-H, J=12.2 Hz), 1.98 (d, 6H, J=1.7 Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.14 (t, 2H, Ar-H, J =8.5Hz), 7.50 (d, 1H, COCH=, J=16.0 Hz), 7.52 (d, 2H, Ar-H, J=8.5 Hz), 7.67 (dd, 2H, Ar-H, J=8.6 Hz, J =5.7 Hz), 7.8 (d,1H , =CH, J=15.7 Hz),8.01 (d, 2H, Ar-H, J=8.2 Hz).

RMN ¹³C (150,858 MHz, CDCl₃): δ 28.78, 36.69, 36.75, 42.93 (adamantane-C), 116.02, 125.25, 128.72, 130.24, 131.34, 135.54, 156.79 (Ar-C), 164.00 (d, C-F, J=251.8 Hz), 121.94 (COCH=), 142.99 (= CH), 189.89 (C=O).

MS [M+H]⁺: m/z 361. C₂₅H₂₅FO.

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(4-chlorophényl) prop-2-èn-1-one (**3c**):



Rdt = 78.9%.

Tf = 214–216 °C.

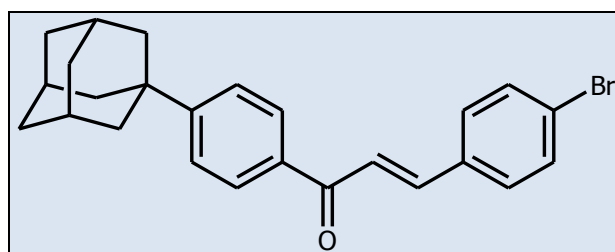
IR (KBr, cm^{-1}): 2900 (Ar-H), 1656 (C=O), 1608 (C=C).

RMN ^1H (599,19 MHz, CDCl_3): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, $J=12.4$ Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, $J=12.25$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2.3$ Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.42 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 7.53 (d, 2H, Ar-H, $J=8.3$ Hz), 7.55 (d, 1H, COCH=, $J=14.2$), 7.61 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 7.76 (d, 1H, =CH, $J=15.7$ Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz).

RMN ^{13}C (150,858 MHz, CDCl_3): δ 28.93, 36.80, 36.89, 43.03 (adamantane-C), 122.67, 125.44, 128.69, 129.37, 129.72, 133.65, 135.53, 136.42, 157.06 (Ar-C), 122.67 (COCH=), 142.98 (=CH), 189.95 (C=O).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 378. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClO}$

3.5 1-(4-Adamantylphényl)-3-(4-bromophényl) prop-2-èn-1-one (**3d**):



Rdt = 90.4%.

Tf = 220–222 °C.

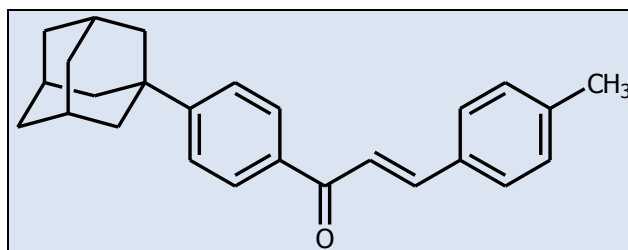
IR (KBr, cm^{-1}): 2901(Ar-H), 1657 (C=O), 1607 (C=C).

RMN ^1H (599,19 MHz, CDCl_3): δ 1.8 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, $J=12.0$ Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, $J=12.3$ Hz), 2.0 (d, 6H, $J=2.5$ Hz, adamantane-H), 2.1-2.2 (m, 3H, adamantane-H), 7.5 (d, 2H, Ar-H, $J=8.6$ Hz), 7.54 (d, 2H, Ar-H, $J=8.6$ Hz), 7.56 (d, 1H, COCH=, $J=15.5$ Hz), 7.58 (d, 2H, Ar-H, $J=8.5$ Hz), 7.76 (d, 1H, =CH, $J=15.7$ Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, $J=8.6$ Hz).

RMN ^{13}C (150,858 MHz, CDCl_3): δ 28.83, 36.68, 36.77, 42.92 (adamantane-C), 124.63, 125.28, 128.54, 129.76, 132.19, 134.0, 135.43, 156.91 (Ar-C), 122.75 (COCH=), 142.85 (=CH), 189.91 (C=O).

MS [M+H]⁺: m/z 422. C₂₅H₂₅BrO

3.6. 1-(4-Adamantyl phényl)-3-(4-méthylphényl) prop-2-èn-1-one (**3e**):



Rdt = 64.4%.

Tf = 193–195 °C.

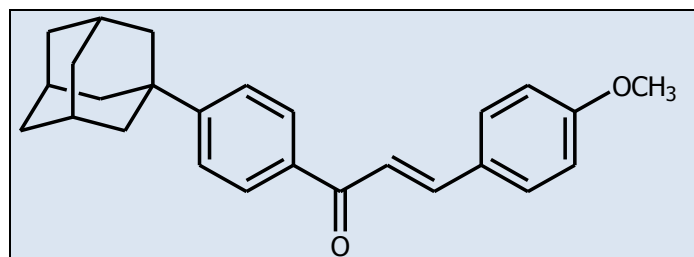
IR (KBr, cm⁻¹): 2905 (Ar-H), 1657 (C=O), 1607 (C=C).

RMN ¹H (599,19 MHz, CDCl₃): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3H_{ax}, adamantane-H, J=12.2 Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3H_{eq}, adamantane-H, J=12.2 Hz), 1.98 (d, 6H, J=2 Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 2.43 (s, 3H), 7.25 (d, 2H, Ar-H, J=7.9 Hz), 7.52 (d, 2H, Ar-H, J=8.2 Hz), 7.54 (d, 1H, COCH=, J=15.9 Hz), 7.58 (d, 2H, Ar-H, J=7.9 Hz), 7.82 (d, 1H, =CH, J=15.6 Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, J=8.2 Hz).

RMN ¹³C (150,858 MHz, CDCl₃): δ 21.53 (CH₃), 28.85, 36.64, 36.71, 42.94 (adamantane-C), 125.18, 128.74, 129.49, 129.69, 132.35, 135.78, 140.90, 156.56 (Ar-C), 121.28 (COCH=), 144.41 (=CH), 190.24 (C=O).

MS [M+H]⁺: m/z 357. C₂₆H₂₈O

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(4-méthoxyphényl) prop-2-èn-1-one (**3f**):



Rdt = 77.4%.

Tf = 178–180 °C.

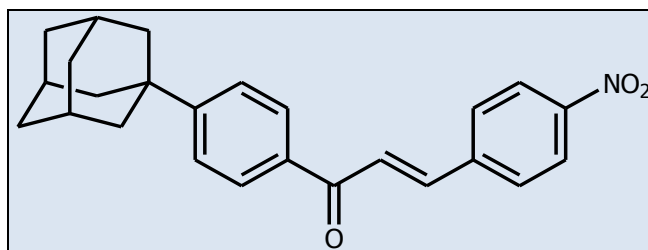
IR (KBr, cm⁻¹): 2903 (Ar-H), 1657 (C=O), 1593 (C=C).

RMN ¹H (599,19 MHz, CDCl₃): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, J=12.1 Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, J=12.1 Hz), 1.99 (d, 6H, J=2.0 Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 3.9 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, Ar-H, J =8.6 Hz), 7.46 (d, 1H, COCH=, J=15.5 Hz), 7.52 (d, 2H, Ar-H, J=8.3 Hz), 7.63 (d, 2H, Ar-H, J =8.6 Hz), 7.81 (d, 1H, =CH, J=15.6 Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, J =8.3 Hz).

RMN ¹³C (150,858 MHz, CDCl₃): δ 28.78, 36.64, 36.71, 42.82 (adamantane-C), 55.42 (OCH₃), 114.42, 125.48, 127.82, 128.44, 130.16, 132.35, 135.91, 156.44, 161.59 (Ar-C), 119.98 (COCH=), 144.16 (=CH), 190.17 (C=O).

MS [M+H]⁺: m/z 373. C₂₆H₂₈O₂

1-(4-Adamantylphényl)-3-(4-nitrophényl) prop-2-èn-1-one (**3g**):



Rdt = 89.9%.

Tf = 198–200 °C.

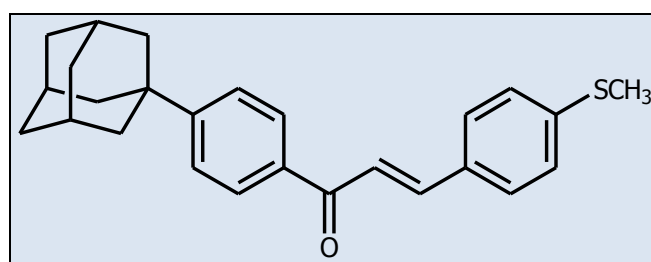
IR (KBr, cm⁻¹): 2901(Ar-H), 1657 (C=O), 1605 (C=C), 1517, 1342 (NO₂).

RMN ¹H (599,19 MHz, CDCl₃): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, J=11.9 Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, J =12.4 Hz), 1.98 (d, 6H, J =2.4 Hz, adamantane-H), 2.14-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.55 (d, 2H, Ar-H, J=8.5 Hz), 7.68 (d, 1H, COCH=, J=15.7 Hz), 7.81 (d, 2H, Ar-H, J=8.9 Hz), 7.86 (d, 1H, =CH, J=15.9 Hz), 8.03 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz), 8.4 (d, 2H, Ar-H, J=8.7 Hz).

RMN ^{13}C (150,858 MHz, CDCl_3): δ 28.81, 36.66, 36.84, 42.90 (adamantane-C), 124.22, 125.43, 128.65, 128.88, 134.98, 141.02, 148.53, 157.42 (Ar-C), 125.94 (COCH=), 141.26 ($=\text{CH}$), 189.20 (C=O).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 388. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3$

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(4-méthylthiophényl) prop-2-èn-1-one (**3h**):



Rdt = 81.6%.

Tf = 196–197 °C.

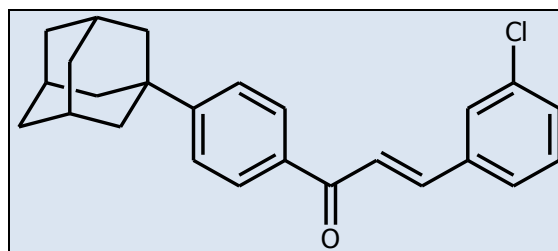
IR (KBr, cm^{-1}): 2901 (Ar-H), 1655 (C=O), 1606 (C=C).

RMN ^1H (599,19 MHz, CDCl_3): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, $J=12.1$ Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, $J=12.1$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2.27$ Hz, adamantane-H), 2.12-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 2.55 (s, 3H, S- CH_3), 7.29 (d, 2H, Ar-H, $J=8.2$ Hz), 7.52 (d, 2H, Ar-H, $J=8.1$ Hz), 7.53 (d, 1H, COCH= , $J=16.4$ Hz), 7.59 (d, 2H, Ar-H, $J=8.3$ Hz), 7.79 (d, 1H, $=\text{CH}$, $J=15.7$ Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz).

RMN ^{13}C (150,858 MHz, CDCl_3): δ 15.21 (S- CH_3), 28.82, 36.70, 36.74, 42.94 (adamantane-C), 125.35, 126.06, 128.78, 129.11, 131.60, 135.73, 142.16, 156.63 (Ar-C), 121.21 (COCH=), 143.79 ($=\text{CH}$), 190.05 (C=O).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 389. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{OS}$

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(3-chlorophényl) prop-2-èn-1-one (**3i**):



Rdt = 91.9%.

Tf = 177–179 °C.

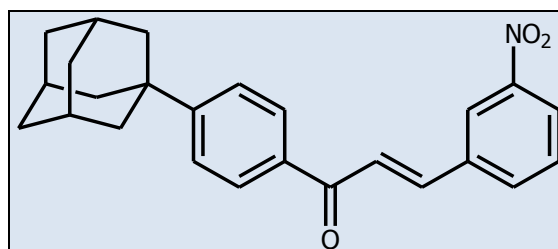
IR (KBr, cm⁻¹): 2900 (Ar-H), 1658(C=O), 1608(C=C).

RMN ¹H (599,19 MHz, CDCl₃): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, J=12.0 Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, J=12.3 Hz), 1.98 (d, 6H, J =2.4 Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.53(d, 3H, Ar-H, J=8.5 Hz), 7.57(d, 1H, COCH=, J=15.7 Hz), 7.66 (s,1H, Ar-H), 7.76 (d, 1H, =CH, J=15.7 Hz), 8.02 (d, 2H, Ar-H, J=8.5 Hz).

RMN ¹³C (150,858 MHz, CDCl₃): δ 28.83, 36.68, 36.78, 42.92 (adamantane-C), 125.30, 126.75, 127.88, 128.58, 130.19, 130.20, 134.97, 135.34, 136.94, 156.99 (Ar-C), 123.44 (COCH=), 142.54 (=CH), 189.68 (C=O).

MS [M+H]⁺: m/z 378. C₂₅H₂₅ClO

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(3-nitrophényl) prop-2-èn-1-one (**3j**):



Rdt = 60.2%.

Tf = 248–250 °C.

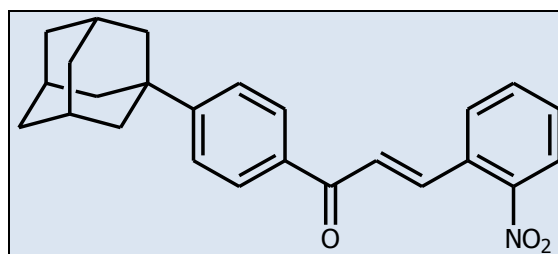
IR (KBr, cm^{-1}): 2902 (Ar-H), 1655 (C=O), 1606(C=C).

RMN ^1H (599,19 MHz, CDCl_3): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, $J=11.9$ Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, $J=12.4$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2.3$ Hz, adamantane-H), 2.14-2.19 (m, 3H, adamantane-H), 7.55 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 7.65(t, 1H, Ar-H, $J=7.9$ Hz), 7.69 (d, 1H, COCH=, $J=15.7$ Hz), 7.85 (d, 1H, =CH, $J=15.7$ Hz), 7.95 (d, 1H, Ar-H, $J=7.7$ Hz), 8.04 (d, 2H, Ar-H, $J=8.5$ Hz), 8.28 (dd, 1H, Ar-H, $J=8.1$ Hz, $J=1.4$ Hz), 8.54 (s, 1H, Ar-H).

RMN ^{13}C (150,858 MHz, CDCl_3): δ 28.81, 36.67, 36.83, 42.90 (adamantane-C), 122.31, 124.54, 125.42, 128.65, 130.01, 134.29, 135.02, 136.86, 148.78, 157.34 (Ar-C), 124.83 (COCH=), 141.14 (=CH), 189.25 (C=O).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 388. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3$

3.12. 1-(4-Adamantyl phényl)-3-(2-nitrophényl) prop-2-èn-1-one (**3k**):



Tf = 293–295 °C.

Rdt = 52.9%.

IR (KBr, cm^{-1}): 2903 (Ar-H), 1655 (C=O), 1606 (C=C).

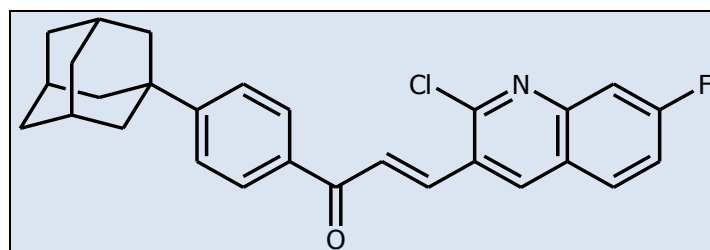
RMN ^1H (599,19 MHz, CDCl_3): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, $J=11.4$ Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, $J=11.4$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2.1$ Hz, adamantane-H), 2.11-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.35 (d, 1H, COCH=, $J=15.6$ Hz), 7.54 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 7.59 (t, 1H, Ar-H, $J=8.0$ Hz), 7.71 (t, 1H, Ar-H, $J=8.0$ Hz).

Hz), 7.77 (d, 1H, Ar-H, J=8.2 Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz), 8.10 (d, 1H, Ar-H, J=8.2 Hz), 8.15 (d, 1H, =CH, J=15.6 Hz).

RMN ^{13}C (150,858 MHz, CDCl_3): δ 28.82, 36.64, 36.68, 42.90 (adamantane-C), 124.90, 125.34, 127.66, 128.87, 129.43, 130.13, 133.50, 134.82, 137.97, 157.13 (Ar-C), 125.11 (COCH=), 139.62 (=CH), 190.12 (C=O).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 388. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3$

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(2-chloro-7-fluoroquinolin-3-yl) prop-2-èn-1-one (**3I**):



Rdt = 89.9 %.

Tf = 197–199 °C.

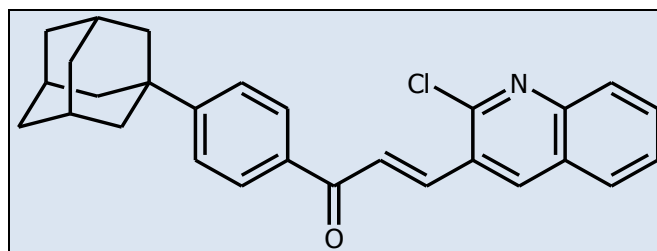
IR (KBr, cm^{-1}): 2903 (Ar-H), 1655(C=O), 1606(C=C).

RMN ^1H (599,19 MHz, CDCl_3): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3Hax, adamantane-H, J=12.1 Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3Heq, adamantane-H, J=12.3 Hz), 1.98 (d, 6H, J=2.3 Hz, adamantane-H), 2.14-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.43 (td, 1H, quinoline-H, J=8.5 Hz, J=2.4 Hz), 7.55 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz), 7.64 (d, 1H, COCH=, J=15.7 Hz), 7.70 (dd, 1H, quinoline-H, J=9.7 Hz, J=2.4 Hz), 7.93 (dd, 1H, quinoline-H, J=9.0 Hz, J=5.9 Hz), 8.05 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz), 8.20 (d, 1H, =CH, J=15.7 Hz), 8.6 (s, 1H, quinoline-H).

RMN ^{13}C (150,858 MHz, CDCl_3): δ 28.81, 36.67, 36.82, 42.91 (adamantane-C), 112.74, 118.25, 124.13, 127.70, 130.21, 135.96, 148.92, 151.76 (quinoline-C), 164.28 (d, C-F, J=253.2 Hz), 125.40, 128.75, 134.97, 157.29 (Ar-C), 126.68 (COCH=), 138.58 (=CH), 189.33 (C=O).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 448. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FCINO}$

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(2-chloroquinolin-3-yl) prop-2-èn-1-one (**3m**):



Rdt = 67.2 %.

Tf = 136–138 °C.

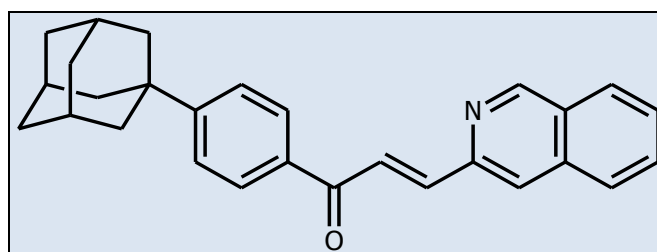
IR (KBr, cm⁻¹): 2900 (Ar-H), 1658 (C=O), 1597 (C=C).

RMN ¹H (599,19 MHz, CDCl₃): δ 1.80 (d large avec un effet de toit, 3H_{ax}, adamantane-H, J=12.2 Hz), 1.85 (d large avec un effet de toit, 3H_{eq}, adamantane-H, J=12.3 Hz), 1.99 (d, 6H, J=2.3 Hz, adamantane-H), 2.14-2.19 (m, 3H, adamantane-H), 7.56 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz), 7.64 (td, 1H, quinoline-H, J=9.0 Hz, J =1 Hz), 7.66 (d, 1H, COCH=, J=15.8 Hz), 7.81 (td, 1H, quinoline-H, J=7.0 Hz, J =1.3 Hz), 7.93 (d, 1H, quinoline-H, J=7.6 Hz), 8.05 (d, 2H, Ar-H, J =8.5 Hz), 8.07 (d, 1H, quinoline-H, J=8.0 Hz), 8.22 (d, 1H, =CH, =15.7 Hz), 8.7 (s, 1H, quinoline-H).

RMN ¹³C (150,858 MHz, CDCl₃): δ 28.82, 36.68, 36.82, 42.91 (adamantane-C), 127.69, 128.01, 128.15, 128.31, 128.52, 131.54, 136.20, 147.89, 150.46 (quinoline-C), 126.70, 128.76, 135.03, 157.23 (Ar-C), 127.06 (COCH=), 138.90 (= CH), 189.44 (C=O).

MS [M+H]⁺: m/z 428. C₂₈H₂₆ClNO

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(quinolin-2-yl) prop-2-èn-1-one (**3n**):



Rdt = 74.5 %.

Tf = 201–203 °C.

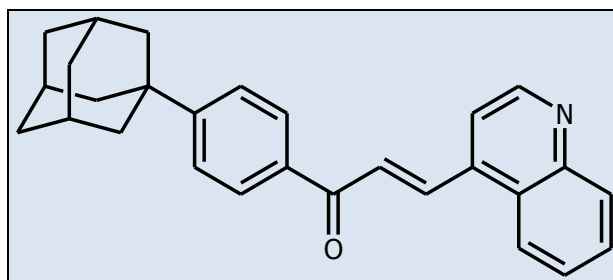
IR (KBr, cm⁻¹): 2903 (Ar-H), 1655 (C=O), 1606 (C=C).

RMN ¹H (599,19 MHz, DMSO-d₆): δ 1.77 (s, 6H, adamantane-H), 1.93 (d, 6H, J=2.7 Hz, adamantane-H), 2.08-2.12 (m, 3H, adamantane-H), 7.61 (d, 2 Ar-H, J=8.5 Hz), 7.67 (td, 1H, quinoline-H, =8.0 Hz, J =1.1 Hz), 7.83 (td, 1H, quinoline-H, J=8.4 Hz, J=1.4 Hz), 7.84 (d, 1H, COCH=, J=15.7 Hz), 8.04 (d, 1H, quinoline-H, J=8.2 Hz), 8.10 (d, 1H, quinoline-H, J=8.5 Hz), 8.14 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz), 8.21 (d, 1H, quinoline-H, J=8.5 Hz), 8.31 (d, 1H, =CH, J=15.7), 8.49 (d, 1H, quinoline-H, J=8.5 Hz).

RMN ¹³C (150,858 MHz, DMSO-d₆): δ 28.68, 36.53, 36.70, 42.68 (adamantane-C), 121.48, 128.51, 128.57, 128.65, 128.76, 128.88, 130.27, 148.08, 156.80 (quinoline-C), 125.88, 129.38, 132.32, 157.48 (Ar-C), 125.50 (COCH=), 135.00 (=CH), 189.07 (C=O).

MS [M+H]⁺: m/z 394. C₂₈H₂₇NO

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(quinolin-4-yl) prop-2-èn-1-one (**3o**):



Rdt = 52.6 %.

Tf = 197–199 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2902 (Ar-H), 1655 (C=O), 1606 (C=C).

RMN ¹H (599,19 MHz, DMSO-d₆): δ 1.77 (s, 6H, adamantane-H), 1.93 (d, 6H, J=2.6 Hz, adamantane-H), 2.08-2.12 (m, 3H, adamantane-H), 7.61 (d, 2 Ar-H, J=8.5 Hz), 7.67 (td, 1H, quinoline-H, J=8.0 Hz, J =1.0 Hz), 7.83 (td, 1H, quinoline-H, J=8.4 Hz, J =1.4 Hz), 7.84 (d, 1H, COCH=, J =15.7 Hz), 8.04 (d, 1H, quinoline-H, J=7.7 Hz), 8.10 (d, 1H, quinoline-H,

J=8.6 Hz), 8.14 (d, 2H, Ar-H, J =8.5 Hz), 8.21 (d, 1H, quinoline-H, =8.5 Hz), 8.31 (d, 1H, =CH, J=15.7), 8.49 (d, 1H, quinoline-H, J=8.5 Hz).

RMN ^{13}C (150,858 MHz, DMSO- d_6): δ 28.65, 36.50, 36.75, 42.67 (adamantane-C) 122.22, 125.40, 126.91, 128.06, 129.71, 146.71, 149.50, 150.00 (quinoline-C), 125.56, 128.48, 130.33, 157.13 (Ar-C), 126.00 (COCH=), 136.96 (=CH), 190.88 (C=O).

MS [M+H] $^+$: m/z 394. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}$

Partie 2

Les Thiazoly-pyrazolines

I. Les hétérocycles

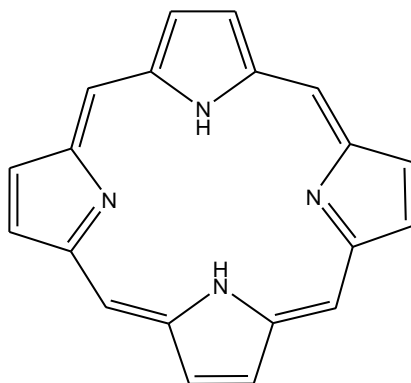
I.1. Généralités

Les hétérocycles sont des molécules cycliques, qui comportent au moins un hétéroatome intracyclique. Dans les hétérocycles, on rencontre le plus souvent des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre.¹²⁷ Les hétérocycles les plus stables comportent cinq ou six atomes.¹²⁸ et les plus fréquents contiennent de l'azote ou de l'oxygène.¹²⁹ Ils peuvent être classés en deux grandes catégories ; les hétérocycles saturés et les hétérocycles insaturés. Les hétérocycles sont des motifs récurrents que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives, pharmaceutiques ou agrochimiques.¹³⁰ De très nombreux principes actifs de médicaments, ainsi que des molécules biologiques, comportent un squelette hétérocyclique.¹²⁷

L'apport de la chimie hétérocyclique dans de multiples domaines est incontestable. En effet, les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels tels que les acides nucléiques, les alcaloïdes, les flavonoïdes. L'industrie chimique a également puisé dans la chimie hétérocyclique, les hétérocycles sont largement utilisés dans les herbicides, fongicides, pesticides ou colorants. La chimie des médicaments représente une très large part d'hétérocycles de synthèse dans les antibiotiques, antiviraux, antidépresseurs anti-hyper tenseurs, anticancéreux, ou au niveau de l'imagerie médicale, dans l'utilisation des hétérocycles possédant un atome radioactif.¹³¹

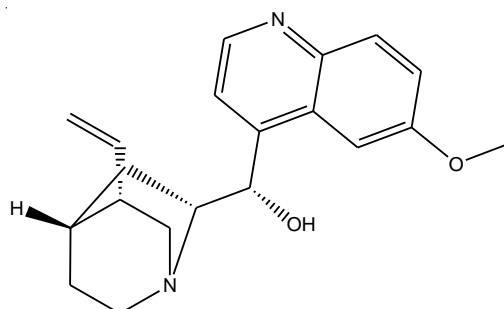
I.2. Hétérocycles à intérêt biologiques :

Le squelette porphine se trouve aussi bien dans l'hème de l'hémoglobine des globules rouges du sang, que dans la chlorophylle des plantes vertes. Il est constitué de quatre pyrroles, reliés par quatre ponts contenant une double liaison. La molécule est stable avec un caractère aromatique. Dans le cas de l'hème, un atome de fer se trouve au centre du système complexé avec les atomes d'azote, dans le cas de la chlorophylle, c'est un atome de magnésium.¹²⁷



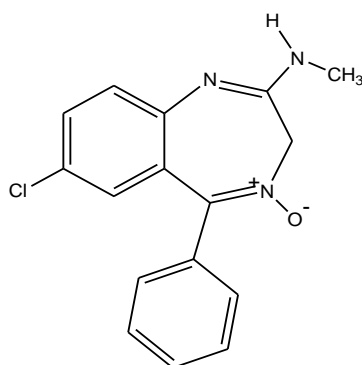
Porphine

La quinoléine constitue le squelette de la quinine, alcaloïde du quinquina, utilisée contre la malaria. Ses dérivés chlorés sont utilisés comme antipaludiques, comme la chloroquine. L'isoquinoléine quant à elle, constitue le squelette de la papavérine, alcaloïde de l'opium. Son dérivé partiellement saturé se trouve dans la morphine.¹²⁷



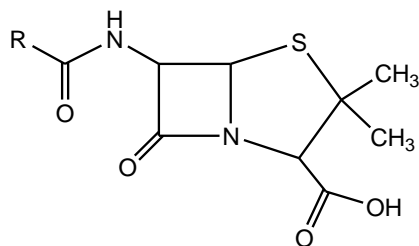
Quinine

Les benzodiazépines constituent le squelette de base de la famille des antidépresseurs. On peut citer à titre d'exemple, la chlorodiazépoxyde comme anxiolytique.¹²⁷



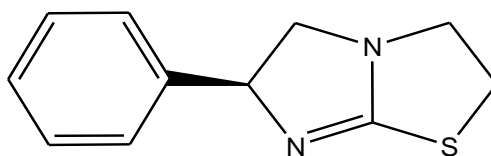
Chlorodiazépoxyde

Le cycle bêtalactame constitue l'hétérocycle de base des antibiotiques, il joue un rôle essentiel dans l'activité biologique.^{132, 133}



Pénicilline

Les composés hétérocycliques jouent un rôle essentiel dans le métabolisme de toutes les cellules vivantes ; la plupart d'entre eux sont des composés à cinq et six chaînons ayant au moins un hétéroatome dans leur noyau et, dans de nombreux cas, sont fusionnés avec d'autres noyaux hétérocycliques. Les systèmes hétérocycliques condensés ont un grand intérêt dans le domaine de la chimie médicinale en raison de leur large spectre d'activités physiologiques tels que l'activité anti-cancéreuse, anti-inflammatoire, antioxydante, antivirale et l'activité antimicrobienne.¹³⁴ Parmi les cycles hétérocycliques condensés à cinq chaînons contenant un atome d'azote commun, le lévamisole est le dérivé commercial le plus populaire. Ce composé, en dehors de ses propriétés anthelminthiques, il appartient à une classe générale d'agents appelés modificateurs de la réponse biologique, il possède des propriétés immunomodulatrice et immuno-stimulantes et il est également utilisé dans le traitement adjuvant du cancer.¹³⁵ Notre projet de recherche se concentre uniquement sur les thiazolyl pyrazolines. Avant d'aborder le chapitre de ces derniers, on donnera un aperçu bibliographique sur les thiazoles et les pyrazolines.



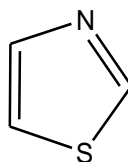
Lévamisole

Chapitre I

Les Thiazoles

I. Généralités

Le noyau 1,3 thiazole **2.1** se trouve dans de nombreux produits naturels tels que la vitamine B1, utilisée dans le fonctionnement normal du système nerveux pour son rôle de synthèse de l'acétylcholine,¹³⁶ ainsi que dans divers produits pharmaceutiques et synthétiques avec de nombreuses applications dans la chimie médicinale.¹³⁷



2.1

II. Méthodes de synthèse

Les dérivés du thiazole sont obtenus à partir d'un certain nombre de méthodes de synthèse, nous décrivons quelques unes :

II.1. Synthèse de Hantzsch :

Elle met en jeu une attaque nucléophile entre une chlorocétone **2.2** et un thioamide **2.3** conduisant à un intermédiaire **2.4**, suivi d'une déshydratation.¹³⁸

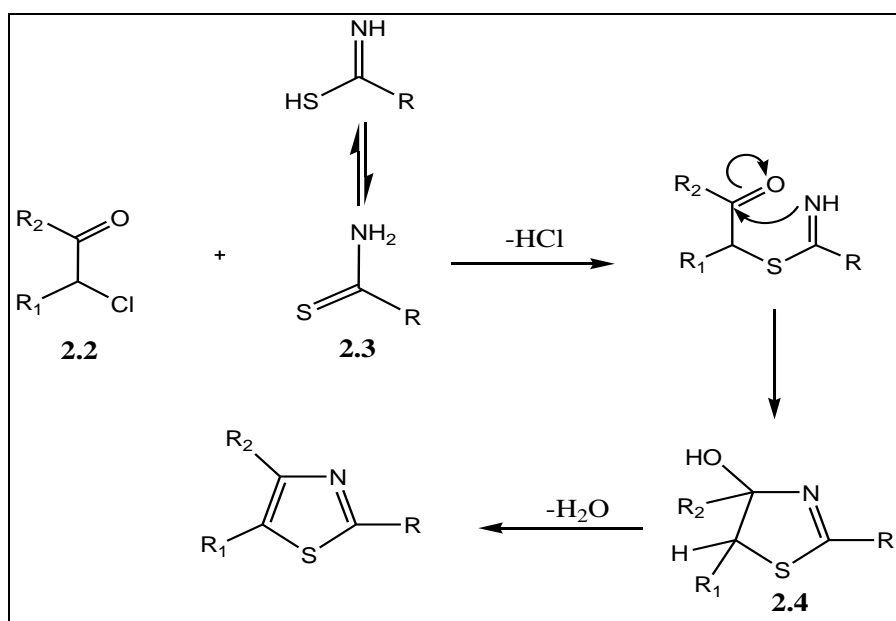


Schéma 2.1 Formation du noyau thiazole par la Synthèse de Hantzsch

II.2. Synthèse de Gabriel :

C'est une méthode largement utilisée, le pentasulfure de phosphore est le réactif clé de la méthode.^{138, 139}

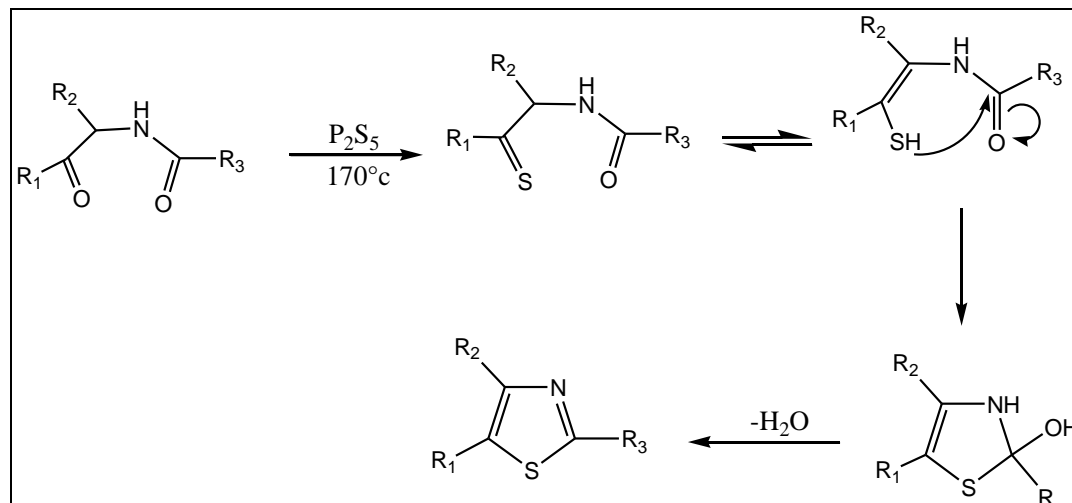


Schéma 2.2 Formation du noyau thiazole par la synthèse de Gabriel

II.3. Synthèse de Cook-Heilborn

Cette méthode est polyvalente pour la synthèse des aminothiazoles substitués. La réaction des aminonitriles avec des dithioacides ou des esters, le disulfure de carbone, le sulfure de carbone et les isothiocyanates dans des conditions douces, conduit à la formation des 5-aminothiazoles **2.5**.¹³⁸

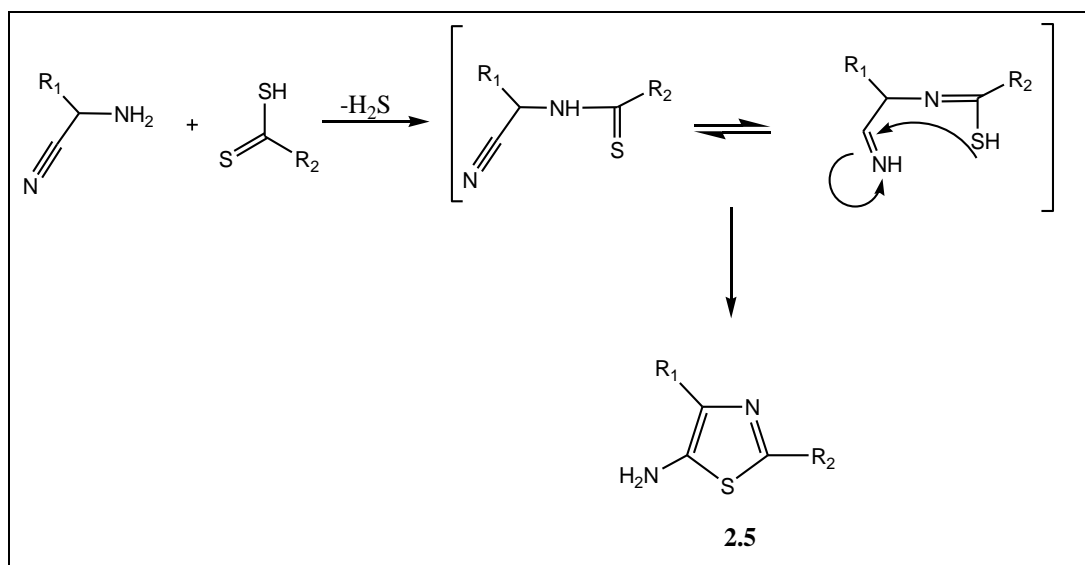


Schéma 2.3 Formation du noyau thiazole par la Synthèse de Cook-Heilborn

II.4. Autres méthodes de synthèse des dérivés de thiazole

La synthèse du N-(4-phénylthiazol-2-yl)-carboximidamides **2.7** (schéma 2.4) se fait à partir des intermédiaires, 4-phénylthiazol-2-amines **2.6** qui sont préparés par irradiation d'un mélange de thiourée et α - bromoacétophénone substitué, dans l'éthanol pendant 15 min avec d'excellents rendements.¹⁴⁰

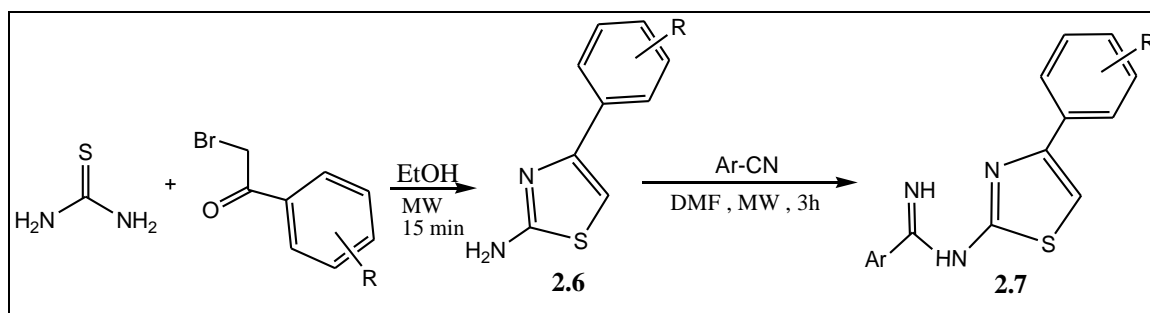


Schéma 2.4

Récemment, une méthode de synthèse des 4-amino-5-cyano-1,3- thiazoles en « one pot » à partir du cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **2.8** a été décrite (Schéma 2.5).¹⁴¹

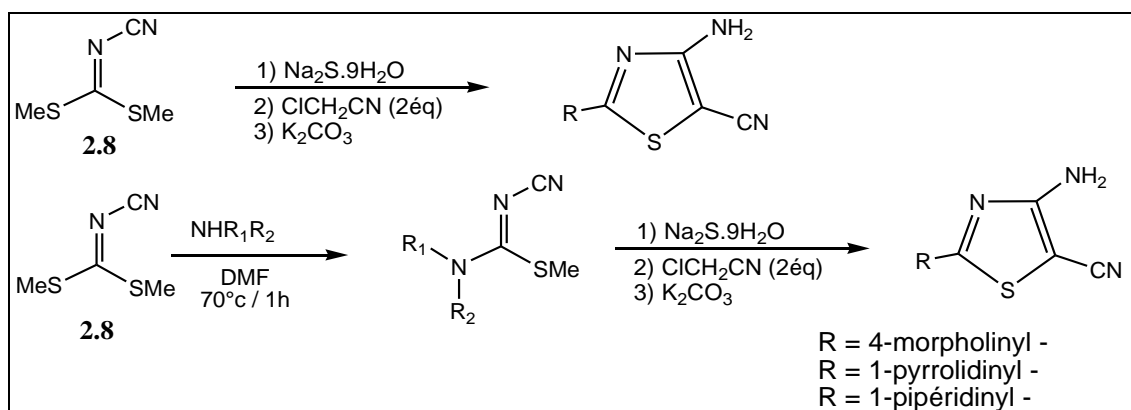


Schéma 2.5

La synthèse de l'hétérocycle thiazole a été effectuée selon la procédure décrite par Meyers (Schéma 2.6). Le thioamide est dissous dans le DME anhydre et la solution est refroidie à -15°C. Le carbonate de potassium ainsi que le bromopyruvate d'éthyle sont successivement additionnés à cette solution. La thiazoline formée est ensuite déshydratée par l'action de

l'anhydride trifluoroacétique en présence de 2,6-lutidine. Le thiazole **2.9** est obtenu avec un rendement quantitatif. L'ester d'éthyle est ensuite séparé par l'hydroxyde de lithium dans un mélange THF/H₂O. La différence d'encombrement stérique entre les deux esters a rendu possible la déprotection sélective de l'acide du thiazole. L'acide désiré **2.10** a été obtenu dans un rendement de 95%.¹⁴²

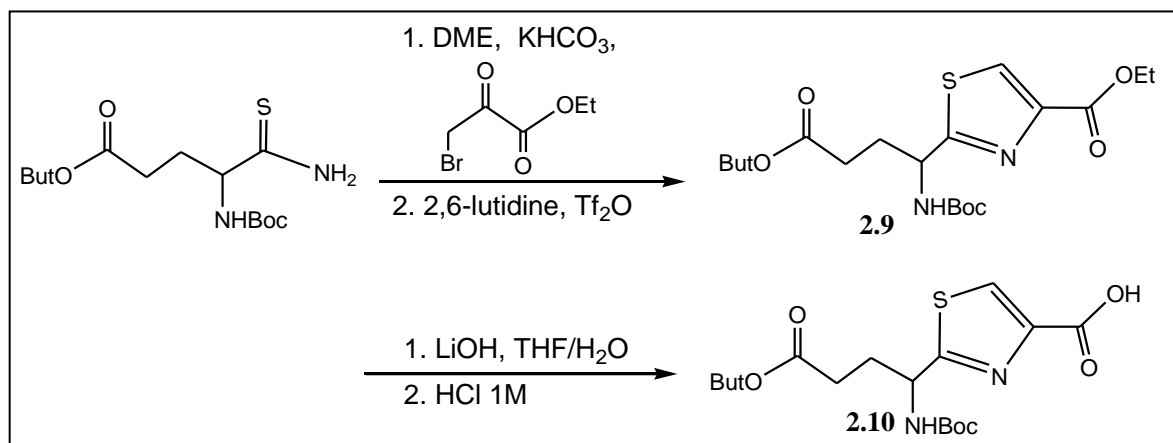
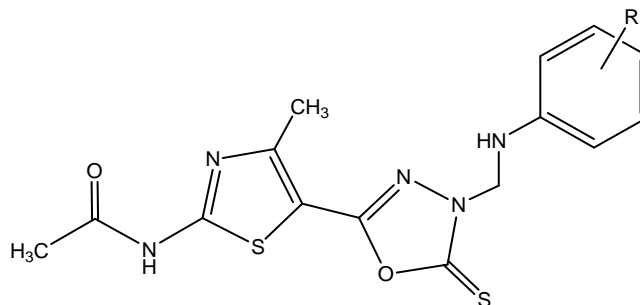


Schéma 2.6

III. Importance biologique

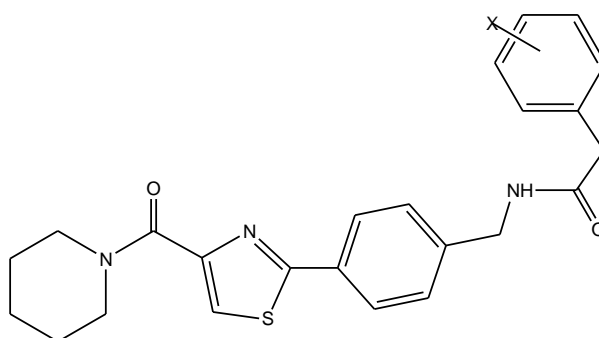
III.1. Activité antimicrobienne

Les dérivés du thiazole **2.11** ont montré une activité antibactérienne *in vitro*. Les résultats ont montré que les composés avec R = F et NO₂ en position para ont une activité antibactérienne nettement meilleure que le chloramphénicol. D'autre part, lorsque le composé est substitué par le groupe méthoxy en position para, il a l'activité antifongique, plus importante que celle du médicament de référence, le kétoconazole.¹⁴³

**2.11**

III.2. Activité anticancéreuse

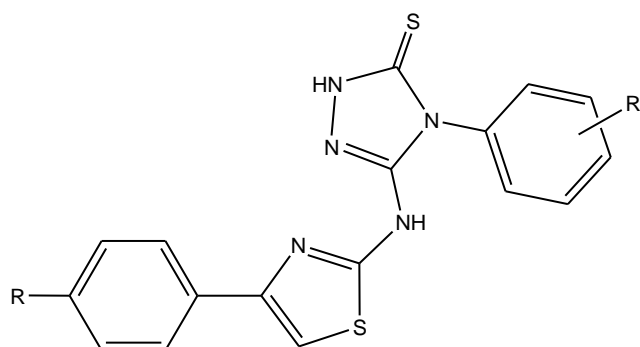
Les dérivés du 2-phényle-thiazole-4-carboxamide **2.12** ont été testés contre trois lignées cellulaires de cancer humain tel que T47D (cancer du sein), Caco-2 (cancer colorectal) et HT-29 (cancer du côlon). D'après les résultats, le composé avec le phényl p-fluoré, a montré une bonne activité cytotoxique contre toutes les lignées cellulaires testées.¹⁴⁴



2.12

III.3. Activité anticonvulsive

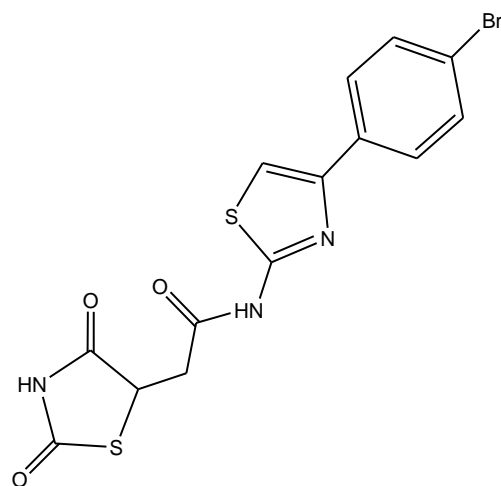
Les dérivés 3-(1,3-thiazol-2-ylamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones **2.13** ont la propriété anticonvulsive.¹⁴⁵



2.13

III.4. Activité antioxydante

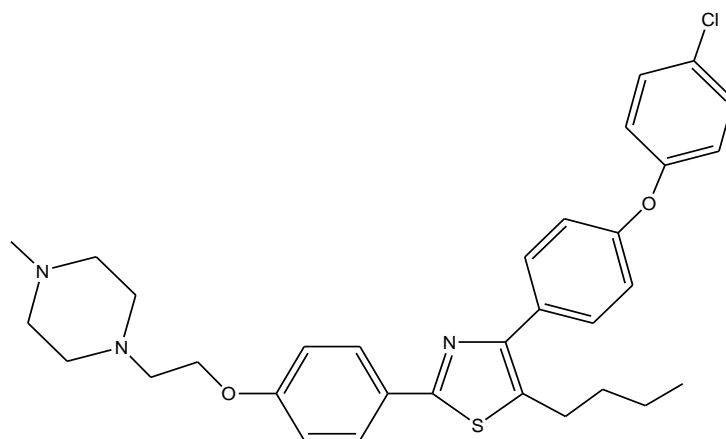
L'activité antioxydante des 2,4-dioxo-1,3-thiazolidine thiazoles **2.14** a été étudiée. Les résultats des tests ont montré un effet anti oxydant élevé par rapport aux médicaments de référence.¹⁴⁶



2.14

III.5. Activité anti Alzheimer

Des dérivés de thiazole ont été largement étudiés et évalués comme antagonistes dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.¹⁴⁷ Le composé **2.15** portant le groupe alkylamino a montré une activité inhibitrice prometteuse.



2.15

IV. Dérivés de thiazoles utilisés comme médicaments :

Le noyau 1,3-thiazole est un pharmacophore important dans de nombreux composés biologiquement actifs et se trouve dans de nombreux médicaments. Le tiazofurin, le dasatinib (médicaments anticancéreux), la penicilline, la micrococcine (antibiotiques), le ritonavir (médicament anti-HIV), le meloxicam et le fentiazac (médicaments anti-inflammatoires) et la nizatidine (médicament antiulcéreux). (Figure 2.1).¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

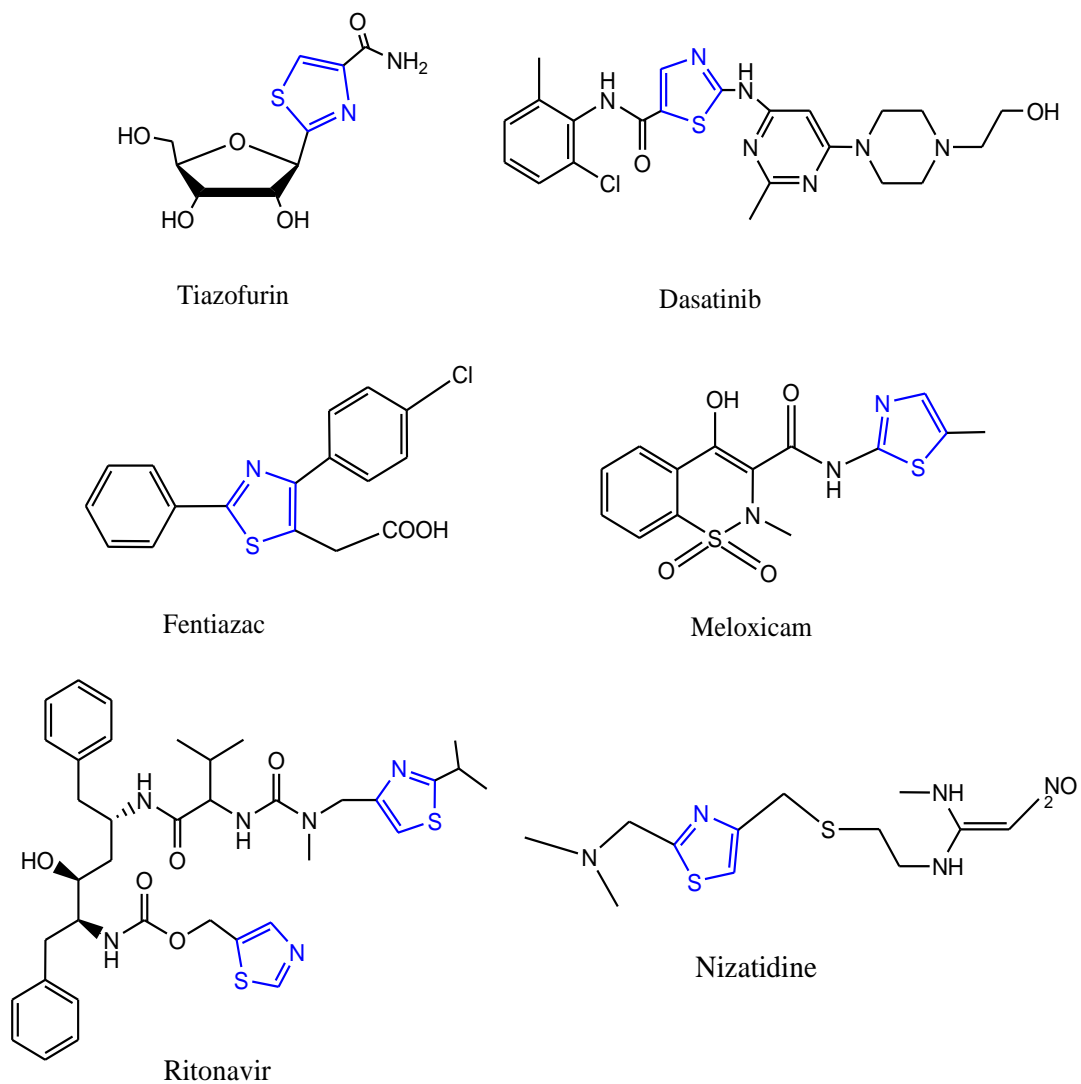


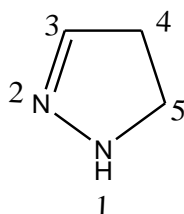
Figure 2.1. Molécules de médicament comportant le noyau thiazole

Chapitre II

Les Pyrazolines

I. Généralités

Les pyrazolines, dérivés du pyrazole, occupent une position privilégiée en tant que synthons utiles en synthèse organique et ayant une grande variété d'activités biologiques et pharmaceutiques.¹⁵¹



4,5-dihydro-1H- pyrazole

II. Méthodes de synthèse des pyrazolines :

II.1. Synthèse de Fischer et Knoevenagel

Les Pyrazolines ont une variété de méthodes de synthèse, la plus utilisée est celle de Fischer et Knoevenagel, elle consiste à faire réagir une cétone α,β -insaturée avec l'hydrazine en milieu acide à reflux.¹⁵²

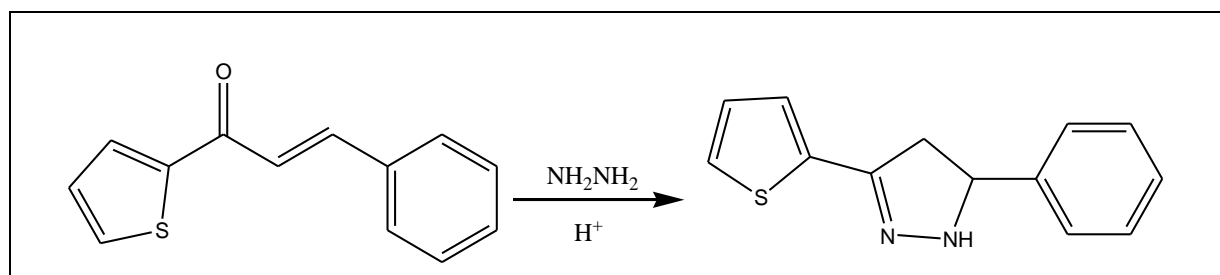


Schéma 2.7

II.2. Réaction de cyclocondensation

La réaction de cyclocondensation entre une cétone α, β -éthylénique et un dérivé de l'hydrazine conduit à la synthèse de pyrazolines (schéma 2.8).

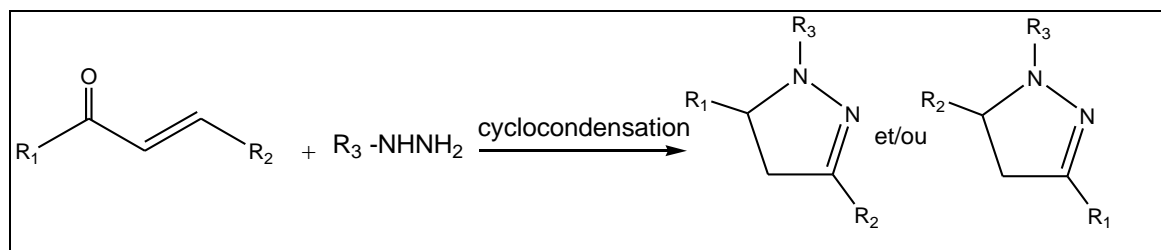


Schéma 2.8

La réaction de cyclocondensation du 4-méthoxy-1,1,1-trifluoro/chloro -4-(substitué)-but-3-èn-2-ones **2.16** et l'isoniazide (INH) conduit à la formation de 3-(substitué)-5-hydroxy-5-trifluoro/chlorométhyl-1*H*-1-isonicotinoyl-4,5-dihydropyrazole **2.17** (schéma 2.9).¹⁵³

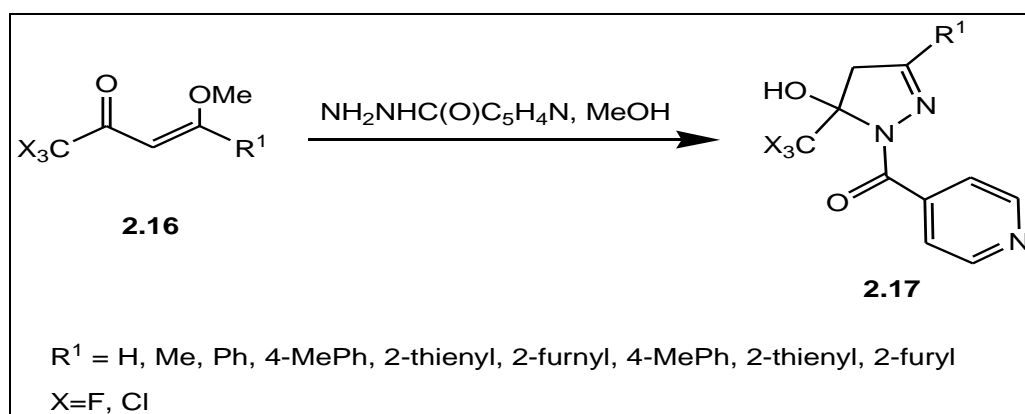


Schéma 2.9

Une série de N-substitué-3-[(2'-hydroxy-4'-prenyloxy)-phényl]-5-phényl-4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazolines **2.18** et **2.19** ont été synthétisés par Fioravanti et al (schéma 2.10).¹⁵⁴

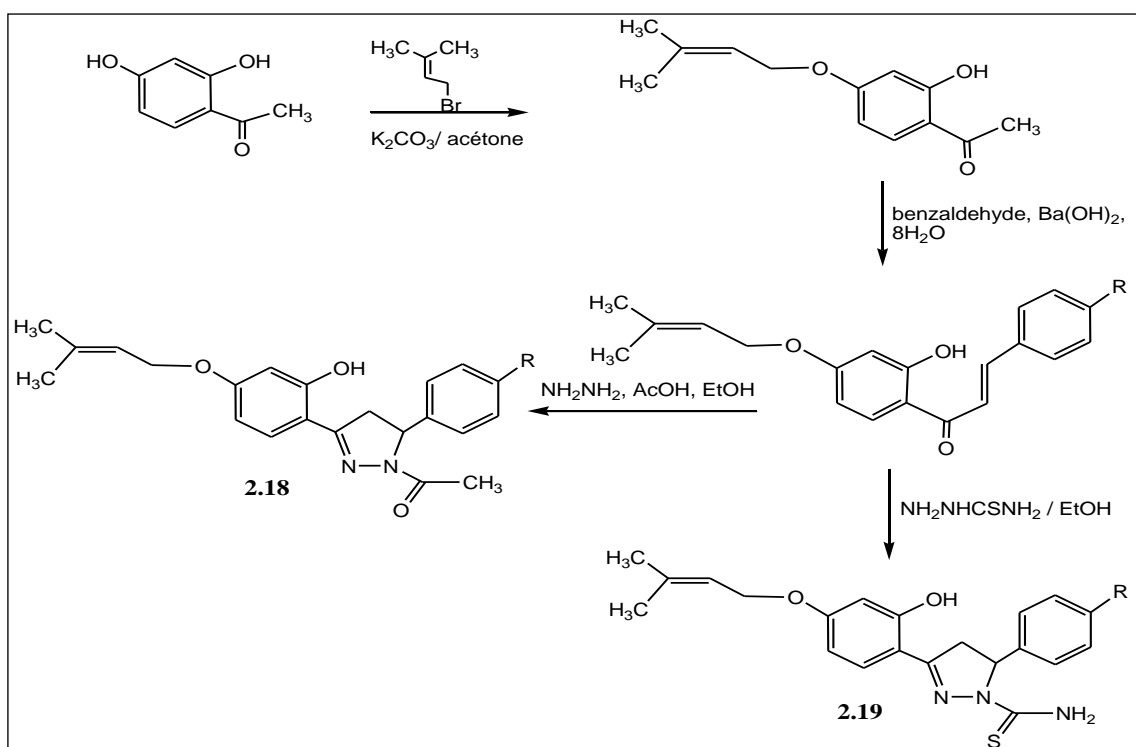


Schéma 2.10

De nouveaux dérivés pyrazolopyrazolines **2.21** ont été obtenus par la réaction des chalcones appropriées **2.20** avec du chlorhydrate de 4-hydrazinobenzènesulfonamide en milieu alcoolique (schéma 2.11).¹⁵⁵

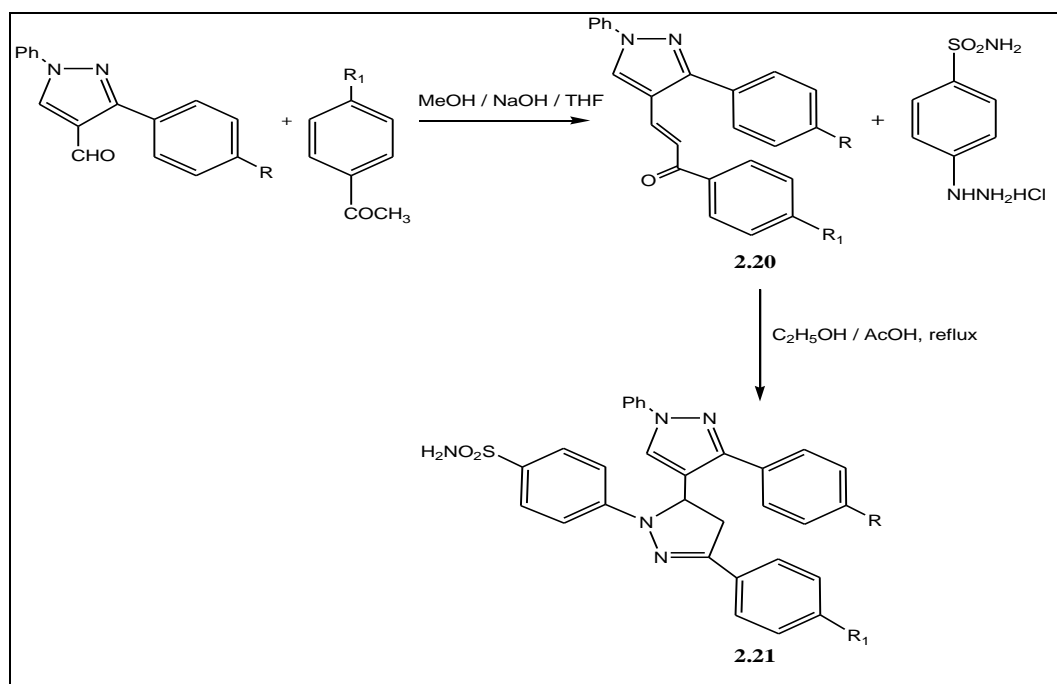


Schéma 2.11

II.3. Cycloaddition 1,3 dipolaire

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcène et des composés 1,3-dipolaires tels que les composés diazo, conduit à la formation des pyrazolines **2.22**.¹⁵⁶

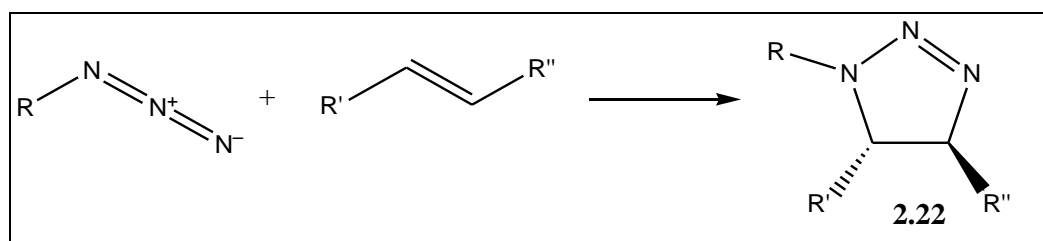


Schéma 2.12

La cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrilimine sur des alcènes monosubstitués **2.23**, permet d'aboutir aux pyrazolines **2.24** et **2.25** (schéma 2.13).¹⁵⁷

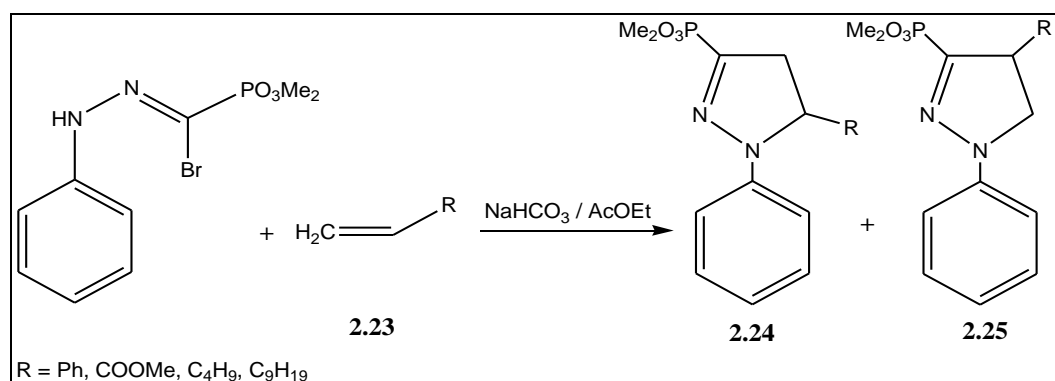


Schéma 2.13

II.4. Irradiation de micro-ondes

Une synthèse one-pot d'hétérocycles azotés à partir de dihalogénures d'alkyle **2.27**, d'amines primaires **2.26** et d'hydrazine se déroule sous irradiation de micro-ondes par une cyclocondensation simple et efficace en milieu basique.¹⁵⁸ (Schéma 2.14)

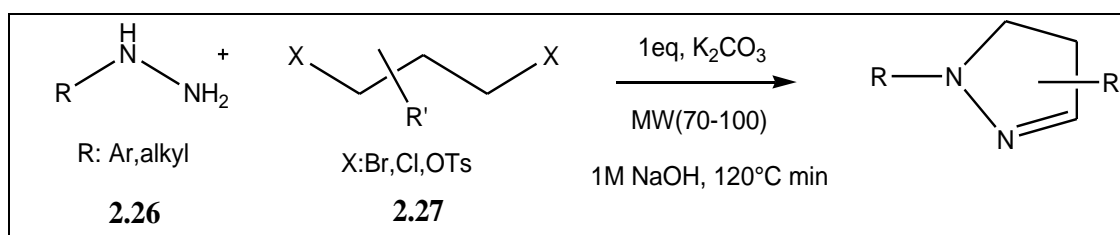


Schéma 2.14

II.5. Irradiation ultrasonique

Les 1,3,5-triphényl-pyrazolines **2.29** sont obtenus par réaction de la chalcone **2.28** avec la phénylhydrazine dans l'acide acétique glacial sous irradiation ultrasonique (schéma 2.15).¹⁵⁹

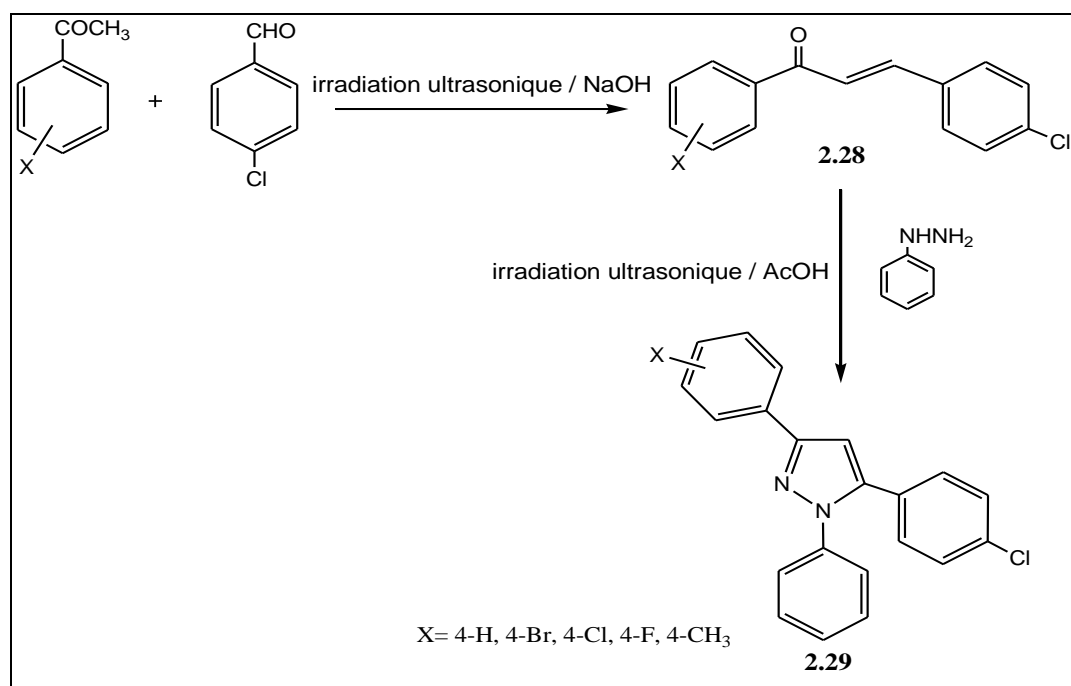


Schéma 2.15

II.6. Irradiation U.V

Récemment, les pyrazolines substituées **2.31** ont été obtenues à partir de la cyclocondensation des 1,5-substitués diphenyl-1,4-pentadièn-3-ones **2.30** avec l'hydrazine hydratée et un agent de cyclisation tel que l'acide acétique dans l'éthanol sous irradiation UV¹⁶⁰ (schéma 2.16).

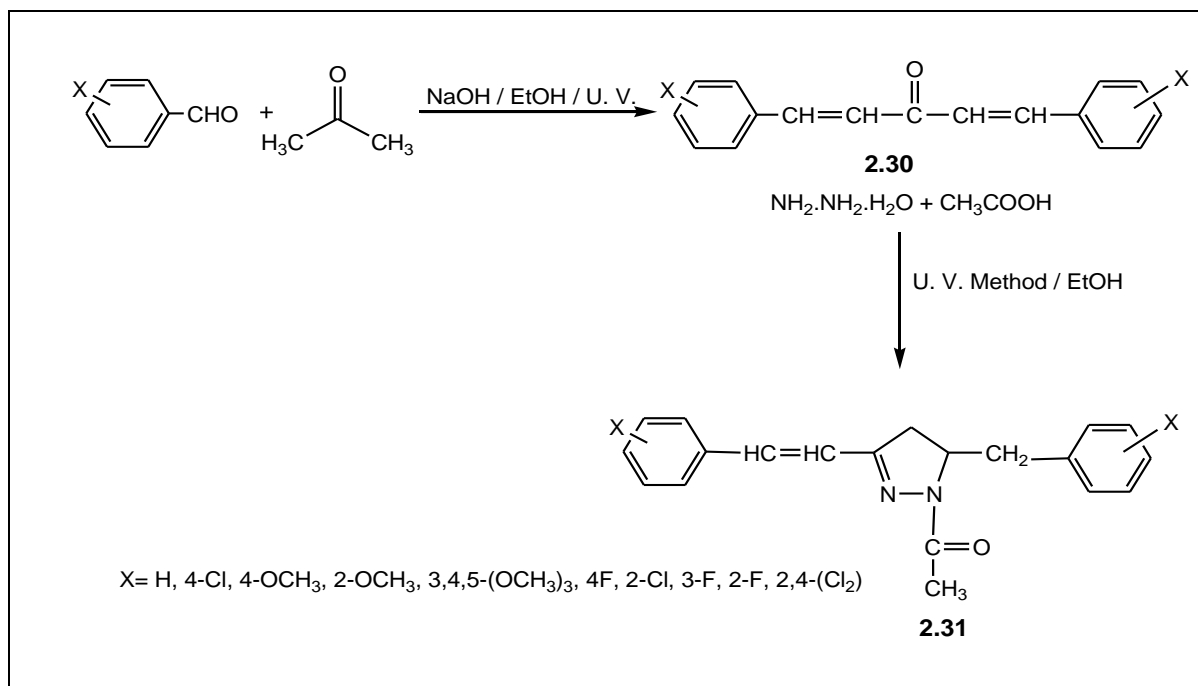


Schéma 2.16

Une méthode intéressante a été rapportée par Alexander V. Shevtsov et al, pour la synthèse de 1-mono et 1,2-diacylpyrazolidines **2.32** ainsi que le 1-arylsulfonyl-2-pyrazolines **2.33**, dans la littérature ¹⁶¹ (schéma 2.17).

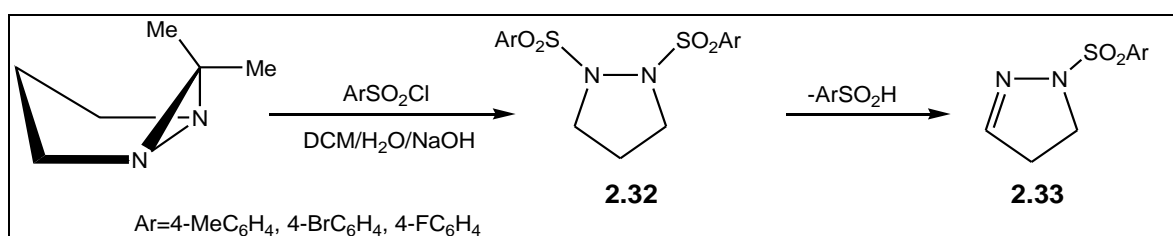


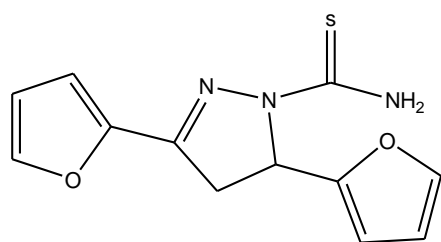
Schéma 2.17

III. Importance biologique

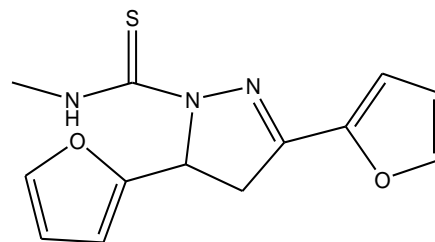
Les pyrazolines, parmi les hétérocycles azotés, ont une variété d'activités biologiques

III.1. Activité antiépileptique

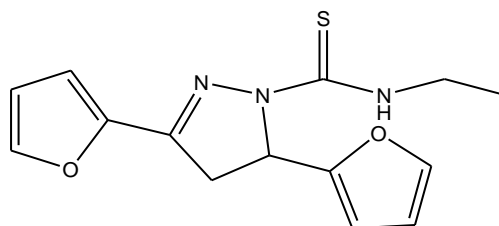
Les pyrazolines **2.34**, **2.35** et **2.36** ont montré un effet antiépileptique.¹⁶²



2.34



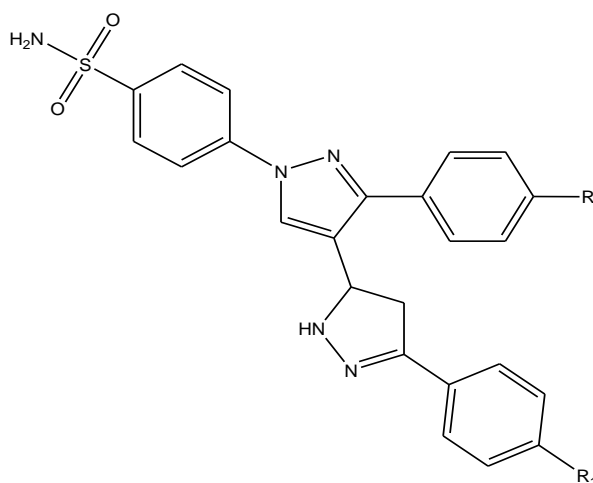
2.35



2.36

III.2. Activité anti-inflammatoire

Les dérivés **2.37** représentent les structures qui ont montré une activité anti-inflammatoire convenable.¹⁶³

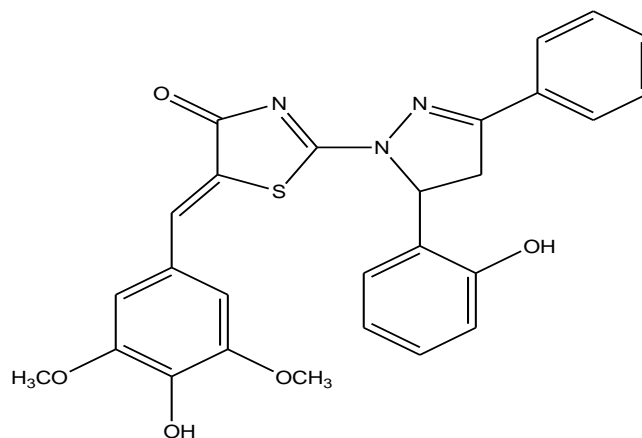


2.37

III.3. Activité anticancéreuse

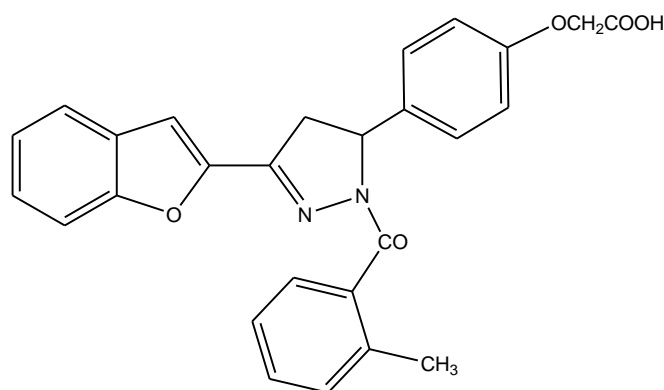
Des thiazolones contenant le groupement 5-aryl-3-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl, ont été testés *in vitro* pour leur activité anticancéreuse. La plupart d'entre eux ont affiché une activité anticancéreuse contre la leucémie, le mélanome, celui poumon, du côlon, du système

nerveux central, de l'ovaire, du rein, de la prostate et du sein. Le plus efficace des composés anticancéreux est le **2.38**, il s'est avéré actif avec une sélectivité sur des lignées cellulaires du cancer du côlon.¹⁶⁴

**2.38**

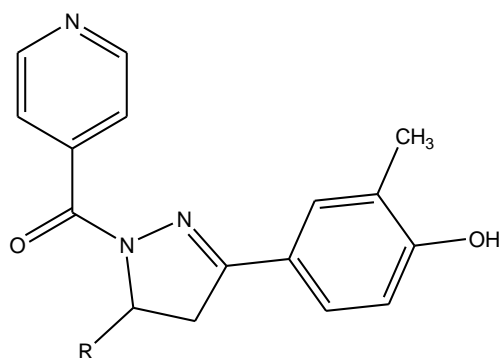
III.4. Activité antioxydante

Le dérivé **2.39** ci-dessous montre une meilleure activité antioxydante par rapport à l'acide ascorbique.¹⁶⁵

**2.39**

III.5. Activité anti HIV

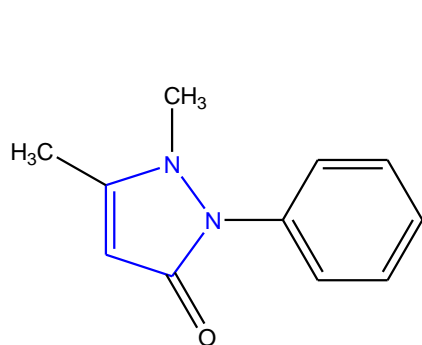
Les nicotinoyl pyrazolines substitués ont montré une activité acceptable contre le HIV. Parmi les composés testés, la pyrazoline **2.40** a montré l'activité la plus élevée.¹⁶⁶



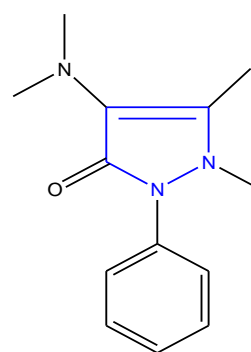
2.40

IV. Dérivés de pyrazoline utilisés comme médicaments

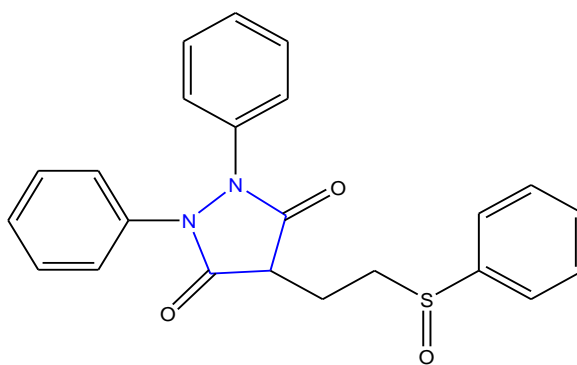
Les pyrazolines sont présentes dans un certain nombre de molécules pharmacologiquement actives telles que la phénazone (anti inflammatoire, analgésique, antipyrétique), amidopyrene (antalgique, antipyrétique), sulfinpyrazon (uricosurique)^{167,168}



Phénazone



Amidopyrene



Sulfinpyrazon

Figure 2.2. Molécules de médicament comportant le noyau pyrazoline

Chapitre III
Thiazolyl-pyrazolines

I. Généralités

La substitution du groupe bêtalactame par un noyau pyrazolidinone dans les pénicillines et les céphalosporines se traduit par une nette amélioration de l'activité antibiotique. L'introduction d'un second atome d'azote dans le cycle à cinq chaînons comme la pyrazoline a également une influence sur les propriétés antibactériennes ou pharmacocinétiques. D'autre part, les hétérocycles azotés et soufrés largement présents dans la nature, dans les alcaloïdes, les vitamines, les pigments, en tant que constituants de cellules végétales et animales possèdent des activités pharmaceutiques.¹⁶⁹ Les structures Thiazolyl-pyrazolines présentent diverses activités biologiques significatives telles que l'activité antimicrobienne, antivirale, antihypertensive, anti-inflammatoire et anticancéreuse.¹⁷⁰

II. Méthodes de synthèse

II.1. Réaction de Hantzsch

Les dérivés 1- (4-aryl-2-thiazolyl) -3- (2-thiényl) -5-aryl-2-pyrazoline **2.43** ont été synthétisés pour la première fois par G.Turan-Zitouni et al en faisant réagir les chalcones 1,3-diaryl-2-propène-1-ones **2.41** avec le thiosemicarbazide conformément à la méthode décrite dans la littérature. Ensuite les dérivés 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-2-pyrazoline **2.42** réagissent avec le bromure de phénacyle dans l'éthanol (schéma 2.18).¹⁷¹

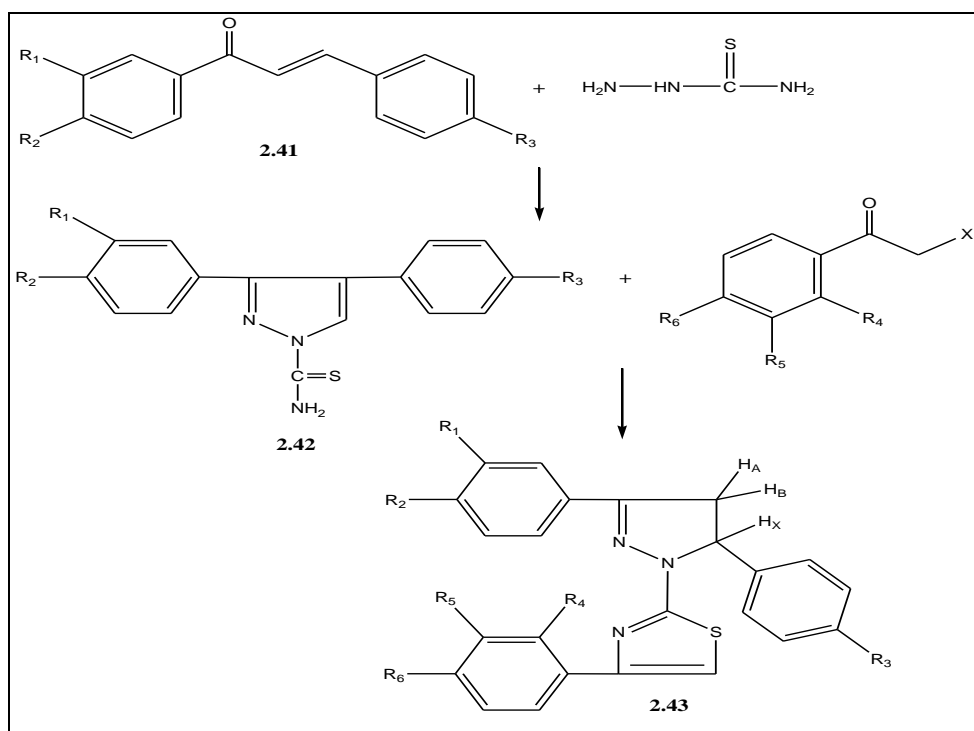


Schéma 2.18

Les dérivés thiazolyl pyrazolines tels que : 2- (3,5-diphényl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl) -4-phénylthiazoles **2.46**, **2.47** ont été préparés par une réaction de cyclocondensation à trois composants à partir d'une variété de chalcones **2.44**, **2.45**, du thiosemicarbazide, et le bromure de phénacyle avec de bons rendements (schéma 2.19).¹⁷²

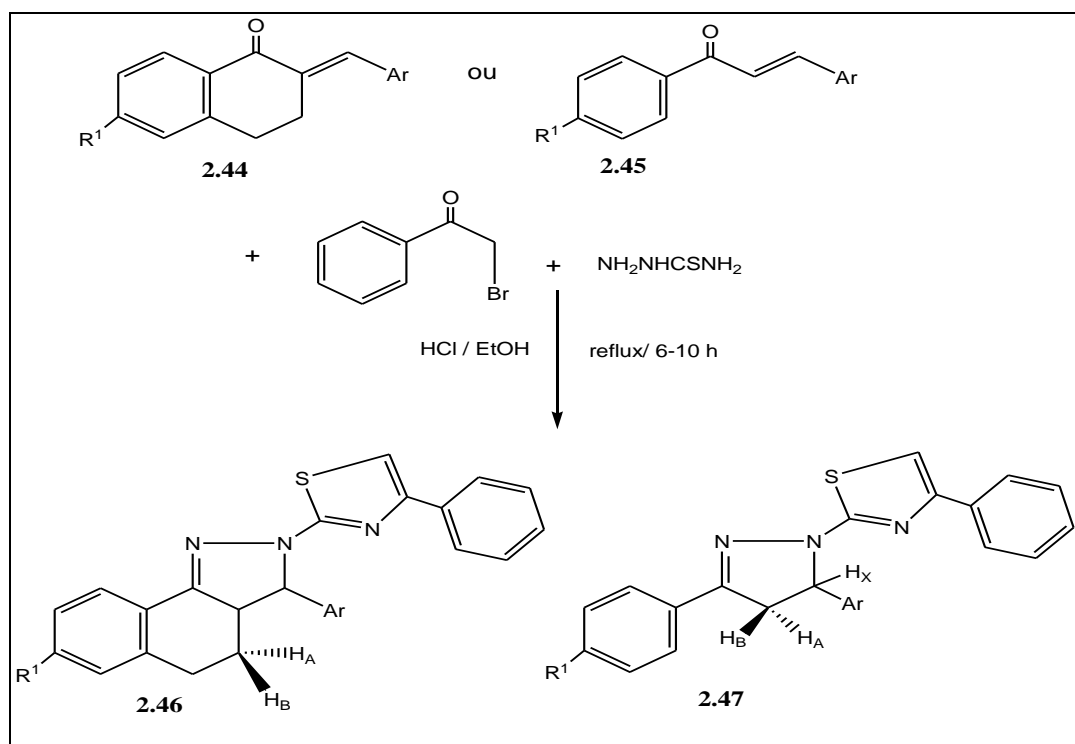


Schéma 2.19

La synthèse des dérivés **2.50** est représentée sur le schéma 2.20. La cyclisation de la chalcone E-1-phényl-3- (thiophén-2-yl) prop-2-èn-1-one **2.48** avec du thiosemicarbazide conduit aux 3-phényl-5-(thiophén-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbothioamides **2.49**. Enfin, les dérivés 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole sont obtenus par condensation avec le 2-bromoacétophénone dans le DMF.¹⁷³

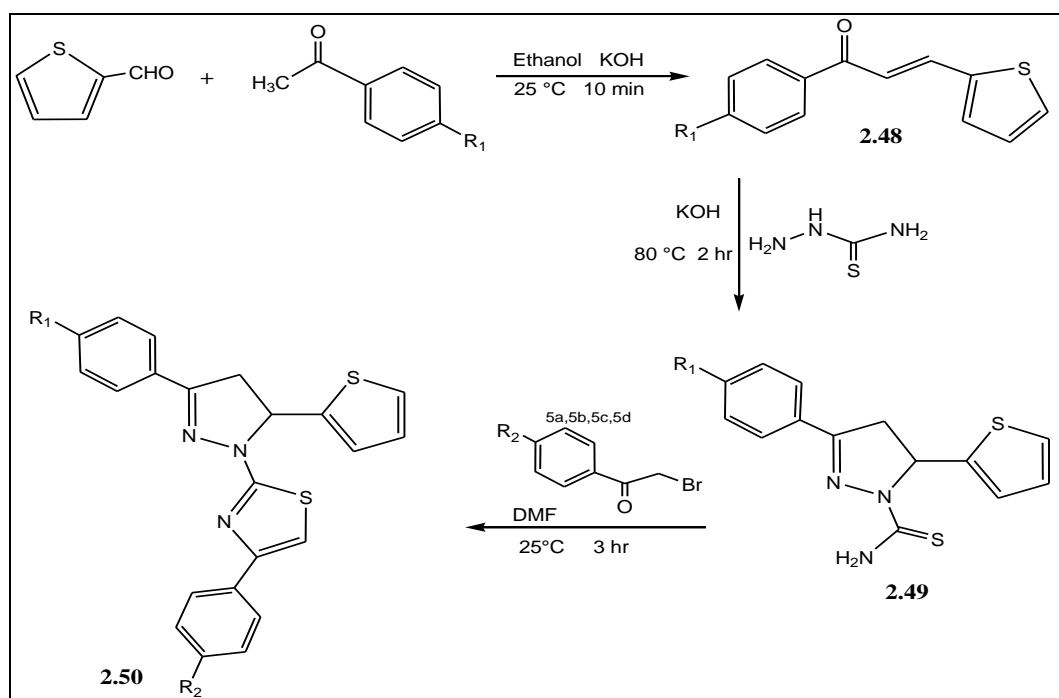


Schéma 2.20

Un autre type de thiazolyl-pyrazolines **2.52** sont obtenus par réaction du ferrocényl chalcone **2.51** et le thiosemicarbazide suivi par condensation avec le 2-bromo-1-aryléthanone avec de bon rendements (48-90%) (Schéma 2.21).¹⁷⁴

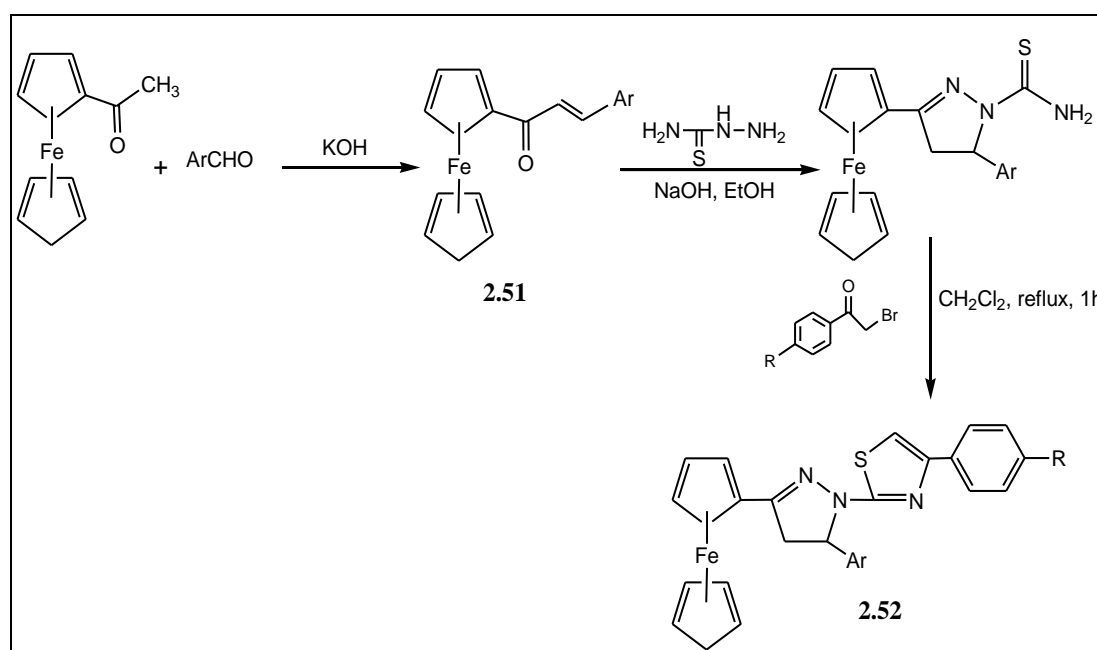


Schéma 2.21

II.2. Utilisation du solvant vert (PEG-400)

L'utilisation des solvants moins dangereux tels que l'eau, les liquides ioniques, les fluorures, les milieux supercritiques et le polyéthylène glycol est en nette croissance. L'utilisation du polyéthylène glycol (PEG-400) a attiré l'attention des chimistes en raison de sa capacité de solvation, son aptitude à agir comme catalyseur de transfert de phase, sa pression de vapeur négligeable, sa facilité de recyclage, et le coût abordable. Pour toutes ces raisons, il est très utilisé comme solvant dans la préparation de composés biologiquement actifs. Nous avons cité quelques travaux sur la synthèse des thiazolyl-pyrazolines en utilisant le PEG comme solvant vert.¹⁷⁵

Les thiophényl-1-thiazolyl-2-pyrazolines trisubstituées **2.54** ont été synthétisées, à partir des chalcones **2.53** dans le PEG-400.¹⁴

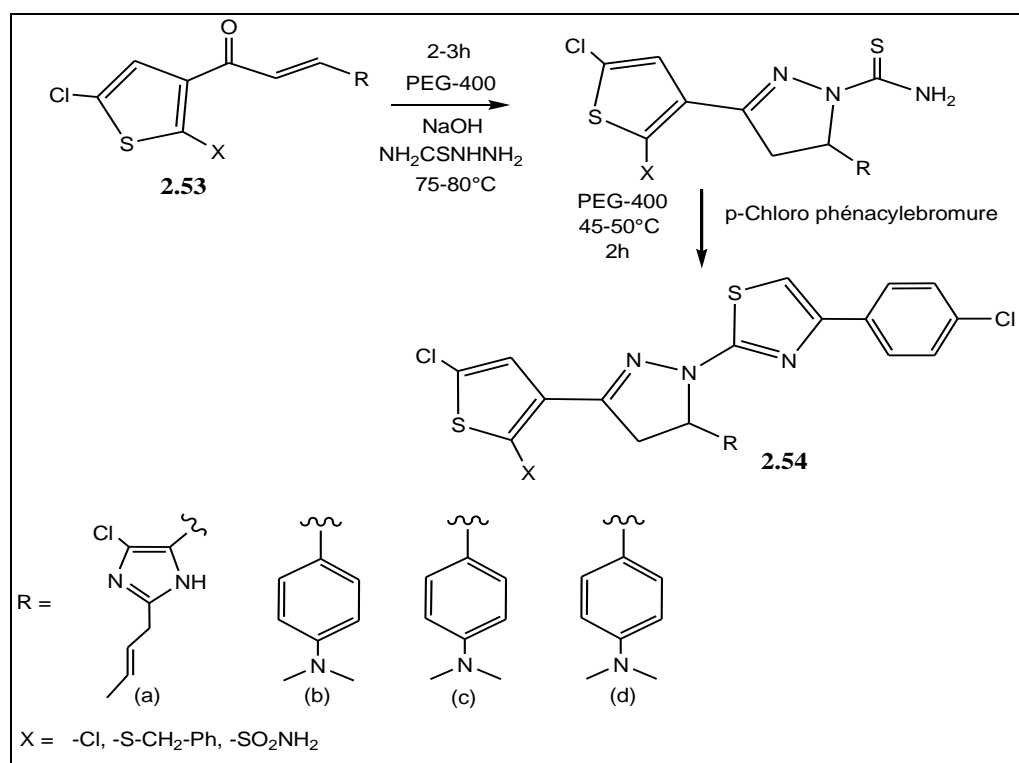


Schéma 2.22

D'autres dérivés **2.57** ont été préparés par réaction des chalcones appropriées **2.56** avec le 4-(4'-chlorophényl)-2-hydrazino-thiazole **2.55** catalysée par une base dans le polyéthylène glycol (PEG-400) en tant que solvant.^{9a}

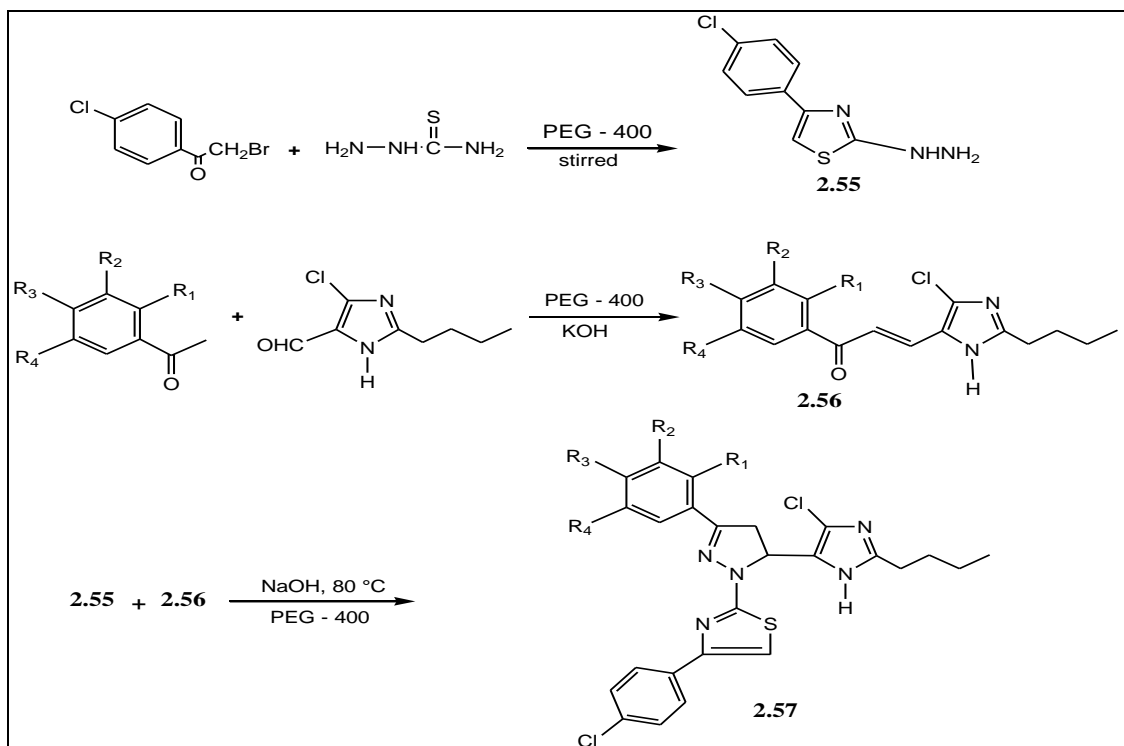


Schéma 2.23

Le schéma 2.24 représente la synthèse de nouveaux dérivés de thiazolyl-pyrazolines **2.58** et en utilisant le PEG-400 comme solvant.¹⁷⁵

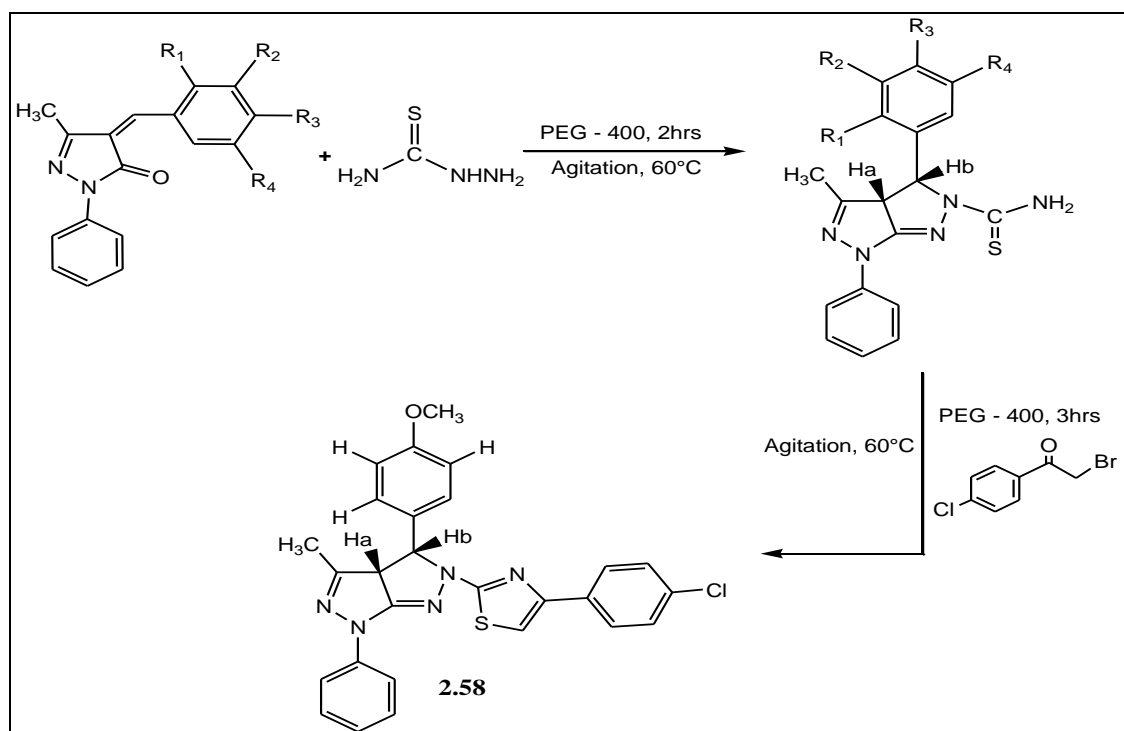


Schéma 2.24

II.3. Irradiation par les micro-ondes

Parmi les différentes méthodes utilisées dans la préparation des thiazolyl-pyrazolines, on peut mentionner l'irradiation de micro-ondes. Les dérivés **2.59** sont obtenus par cette méthode.¹⁷⁰

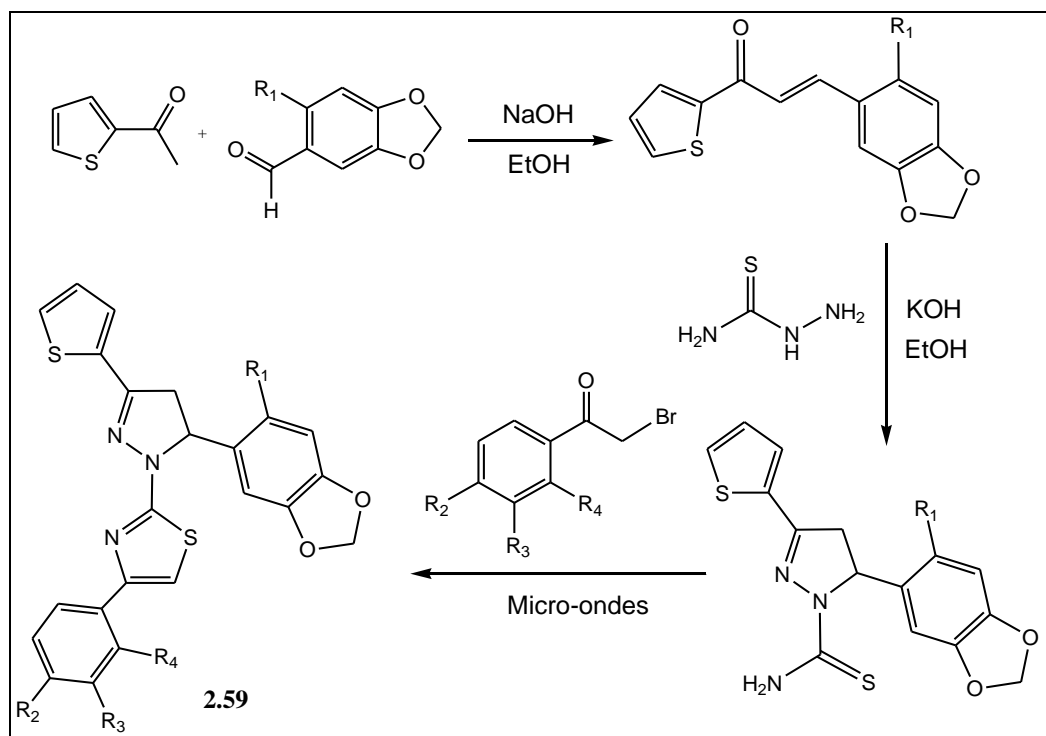
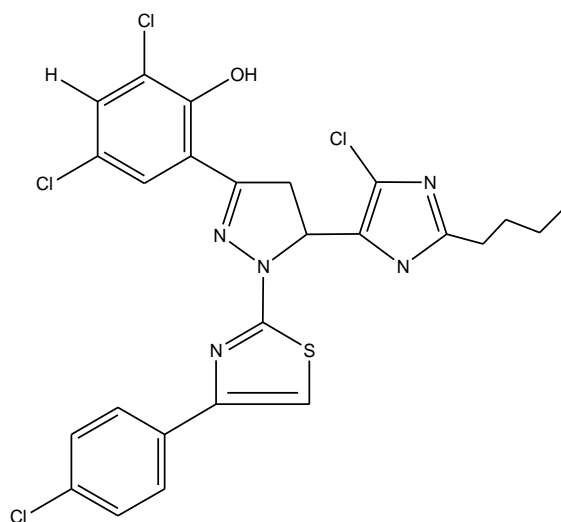


Schéma 2.25

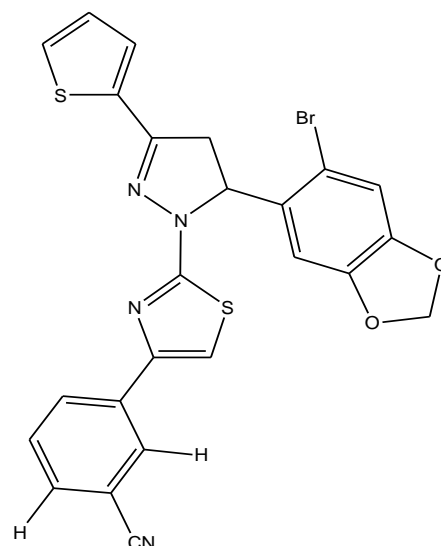
III. Importance biologique

III.1. Activité antimicrobienne

Les dérivés de 1-(4-(4'-chlorophényl)-2-thiazolyl)-3-aryl-5-(2-butyl-4-chloro-1H-imidazol-5-yl)-2-pyrazoline présentent une activité antimicrobienne *in vitro*, On prend comme exemple le composé **2.60**^{9a}, et le composé **2.61** contenant du thiophène et du benzodioxole.¹⁷⁰



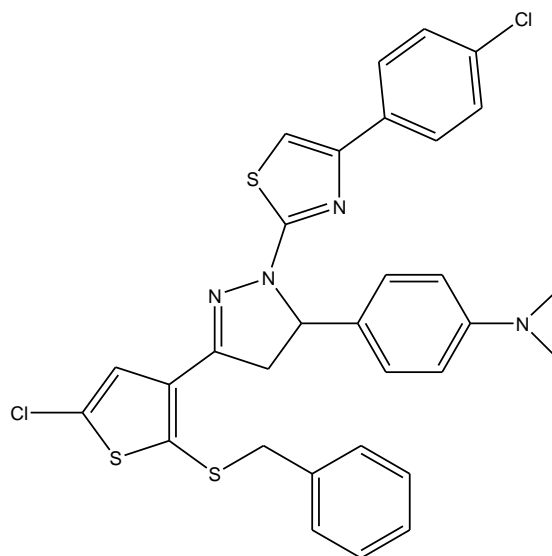
2.60



2.61

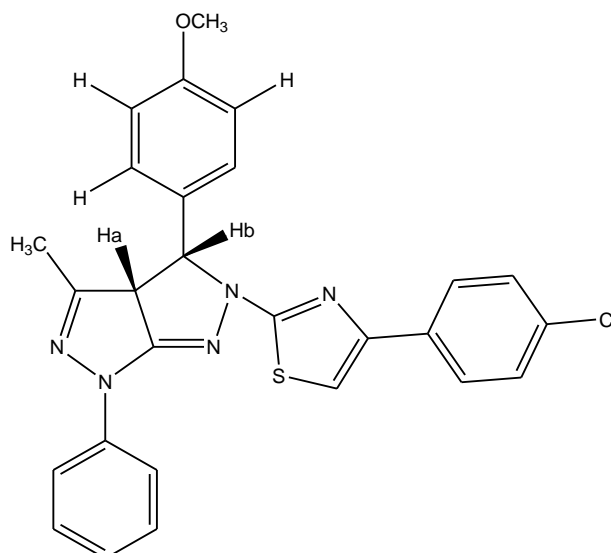
III.2. Activité anti-oxydante

Le composé **2.62** portant le 2-(benzylthio)-5-chloro-thiophén-3-yl a un effet nettement meilleur comparativement à l'allopurinol.¹⁴



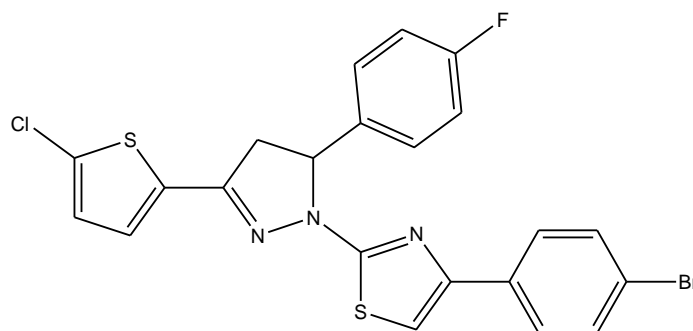
2.62

Le dérivé **2.63** a montré une activité prometteuse en tant que capteur de radicaux libres avec une valeur IC_{50} de $16 \pm 0,52 \mu M$ par rapport à l'acide ascorbique avec la valeur IC_{50} de $11,5 \pm 0,5 \mu M$.¹⁴

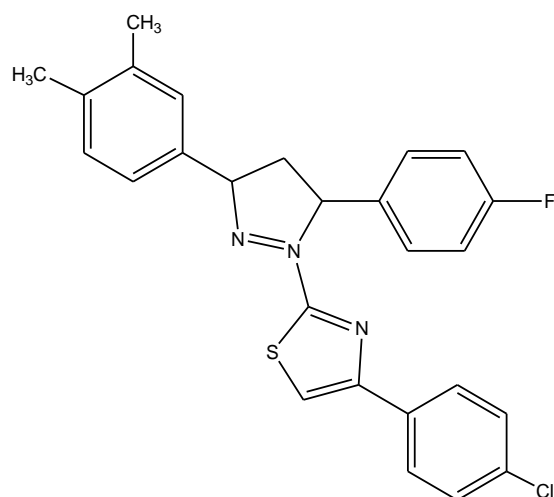
**2.63**

III.3. Activité anticancéreuse

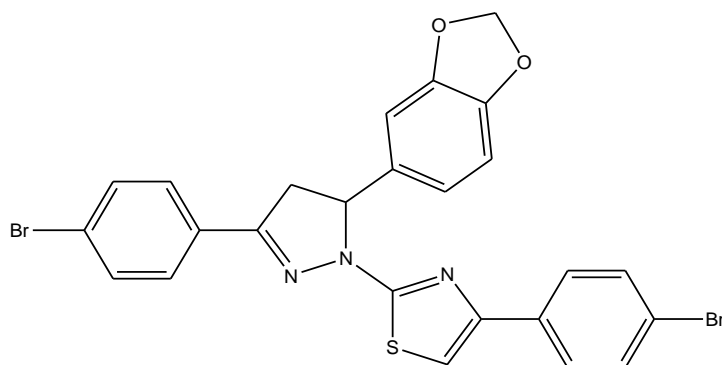
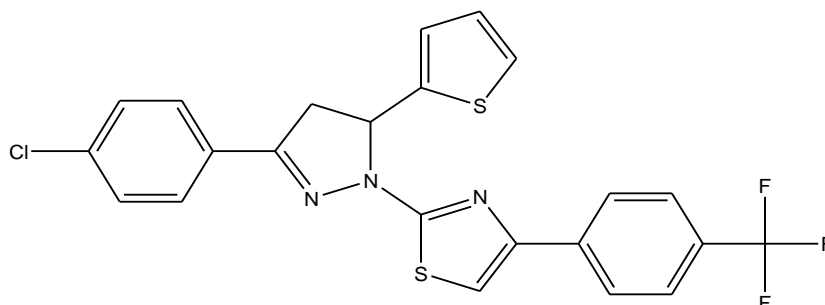
Le composé 2-[5-(4-fluorophényl)-3-(5-chlorothiophén-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]-4-(4-bromophényl) thiazole **2.64** s'est avéré un agent anti-cancéreux le plus actif contre les cellules cancéreuses A549 du poumon en raison de son effet inhibiteur en comparaison avec le cisplatine et une faible cytotoxicité contre les cellules NIH/3T3.¹⁷⁶

**2.64**

Le composé 4-(4-chlorophényl)-2-(3-(3,4-diméthylphényl)-5-p-tolyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl) thiazole **2.65** a montré une activité antiproliférative significative contre les cellules MCF-7 avec une IC_{50} de 0,07 μ M, ceci est comparable au contrôle positif de l'erlotinib (IC_{50} = 0,02 μ M) un médicament de référence, et pourra faire l'objet d'une étude plus approfondie.¹⁷⁷

**2.65**

Les composés 2-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-bromophényl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl) -4-(4-bromophényl) thiazole **2.66** et le **2.67** ont montré une activité antiproliférative élevée contre le cancer du sein MCF-7 et le mélanome B16-F1, WM266.4 *in vitro*, avec des valeurs respectivement IC_{50} de 0,09 et 0,12 μ M.^{13, 173}

**2.66****2.67**

IV. Résultats obtenus

IV.1. Introduction

Les pyrazolines jouent un rôle important en tant que squelette de base pour la conception d'un certain nombre d'antibiotiques, tels que l'échinomycine, l'actinomycine, la bléomycine.¹⁷⁸ L'activité biologique des pyrazolines la plus intéressante est observée pour l'activité antimicrobienne. Le groupe thiazolyle est également d'une grande importance car il apparaît fréquemment dans les structures de divers produits naturels et de composés biologiquement actifs comme la thiamine (vitamine-B) et également dans certains antibiotiques comme la pénicilline, micrococcine.¹⁴⁹ Le thiazole et ses dérivés sont des pharmacophores importants, et couplés avec d'autres composés hétérocycliques ont fourni de nouveaux composés biologiquement actifs.¹⁷⁹ Un intérêt considérable a été également porté au thiazolypyrazolines, en raison de leurs activités biologiques intéressantes.¹⁷⁶ Récemment, des thiazolypyrazolines ont été signalées en tant qu'agents anticancéreux puissants.¹⁸⁰

En tenant compte de l'importance biologique et la faisabilité synthétique des pyrazolines et des thiazoles, nous nous sommes proposés d'élaborer des composés qui regroupent les deux motifs, à savoir les thiazolypyrazolines. La stratégie que nous avons adoptée est la suivante :

IV.2. Synthèse

La synthèse des thiazolyl-pyrazolines a été réalisée selon les étapes décrites dans les schémas 2.26, 2.27. Les produits intermédiaires; 1-(4'-méthoxyphényl)-3-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalène-2-yl)-2-propène-1-one (**1**) et 1-(4'-méthoxyphényl)-3-phénylprop-2-ène-1-one (**2**) ont été synthétisés suivant la condensation de Claisen-Schmidt catalysée par une base du 4-méthoxyacétophénone avec 5,6,7,8-tétrahydronaphthalène-2-carbaldéhyde et le benzaldéhyde, le 3-phényl-1-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalène-2-yl)prop-2-ène-1-one (**3**) a été obtenu par la condensation du 1-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalène-2-yl)éthanone avec le benzaldéhyde. En second lieu, la cyclisation des chalcones (**1-3**) avec le thiosemicarbazide en présence d'hydroxyde de sodium a conduit au 3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalène-2-yl)-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (**4**), 3-(4'-méthoxyphényl)-5-phényl-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (**5**) et 5-phényl-3-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalène-2-yl)-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (**6**).^{171, 181} Enfin, les réactions de **4**, **5** et **6** avec les dérivés de bromure de phénacyle a donné les composés **7a-7j**, **8a**, **8b** et **9a**, **9b**.

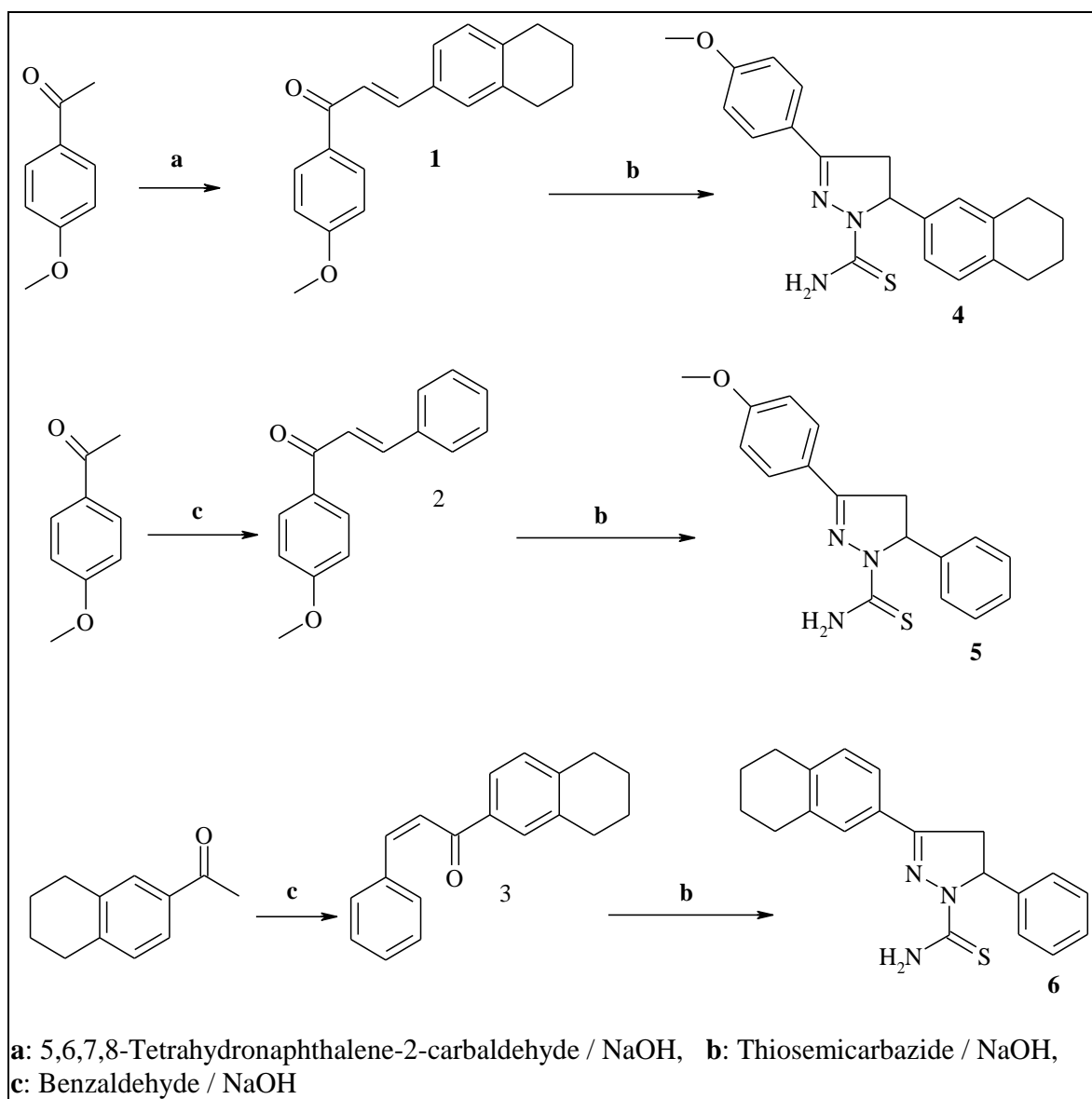
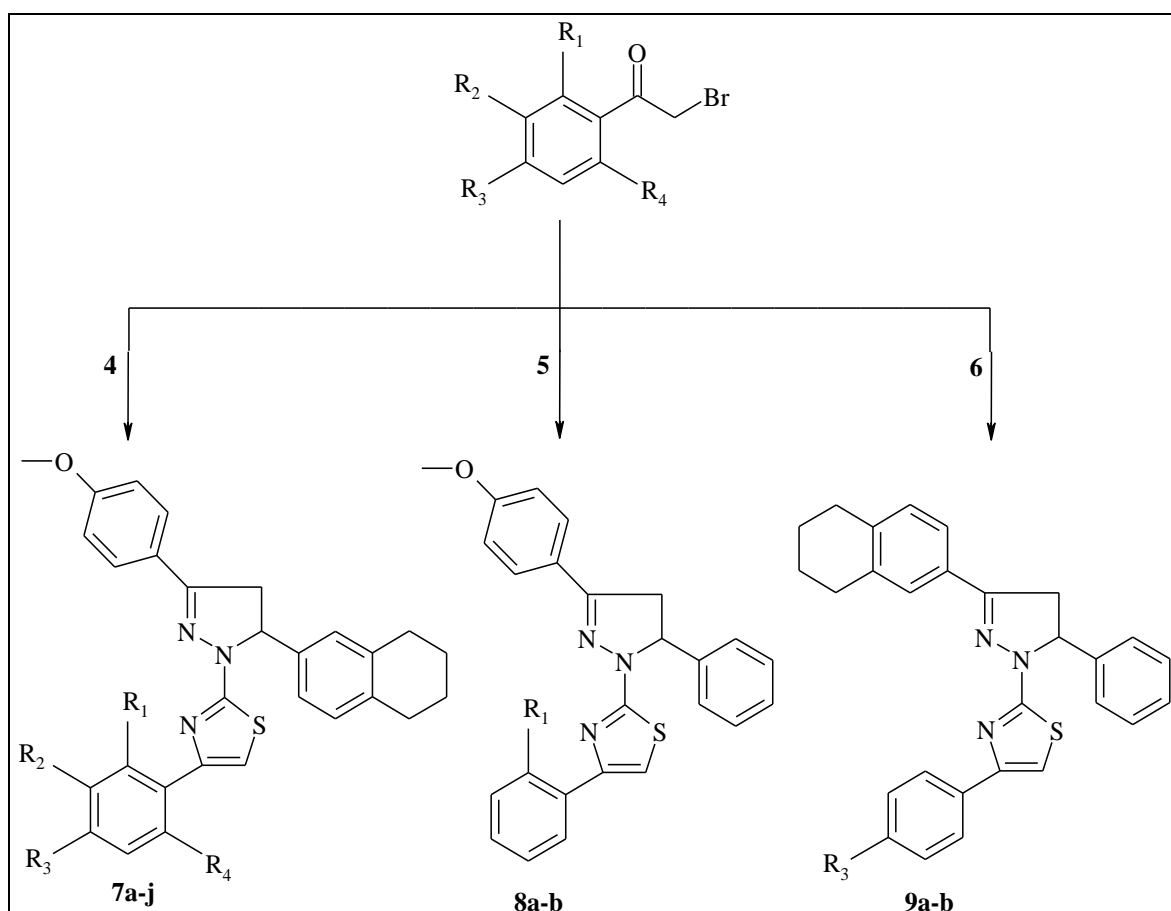


Schéma 2.26. Synthèse des composés intermédiaires 1-3, 4-6

Schéma 2.27. Synthèse des composés **7a-7j**, **8a-8b**, **9a-9b**

IV.3. Mécanisme

Le mécanisme de la réaction de formation des thiazolyl-pyrazolines (**7a-7j**, **8a**, **8b**, **9a**, **9b**) fait intervenir la synthèse de Hantzsch thiazole.

La condensation de la chalcone **1'** avec le thiosemicarbazide conduit à la pyrazoline **4'**, en passant par un intermédiaire **2'** à partir de l'addition 1,2 du thiosemicarbazide sur le groupement carbonyle de la chalcone suivi par la cycloaddition intramoléculaire de N-H sur la double liaison du composé intermédiaire **2'** comme indiqué dans le schéma 2.28.

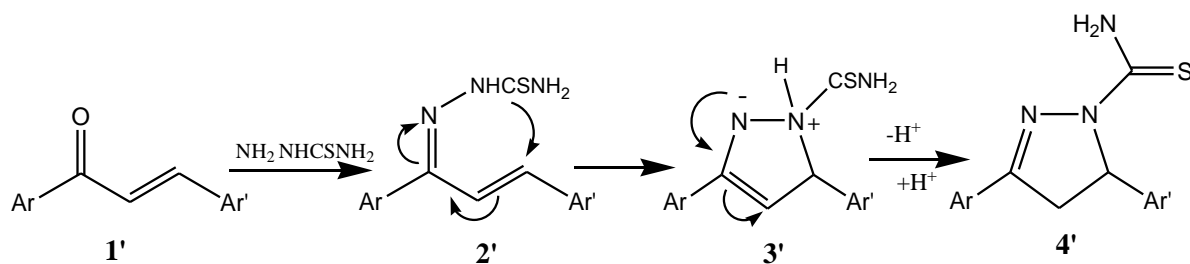


Schéma 2.28

Puis la formation des thiazolyl-pyrazolines **5'** par la synthèse de Hantzsch thiazole en passant par la substitution nucléophile de Br du bromure de phénacyle par l'atome S du thioamide **4'** pour donner l'isothiourée, qui subit ensuite une cyclocondensation puis élimination d'eau conduisant au cycle thiazole (schéma 2.29).

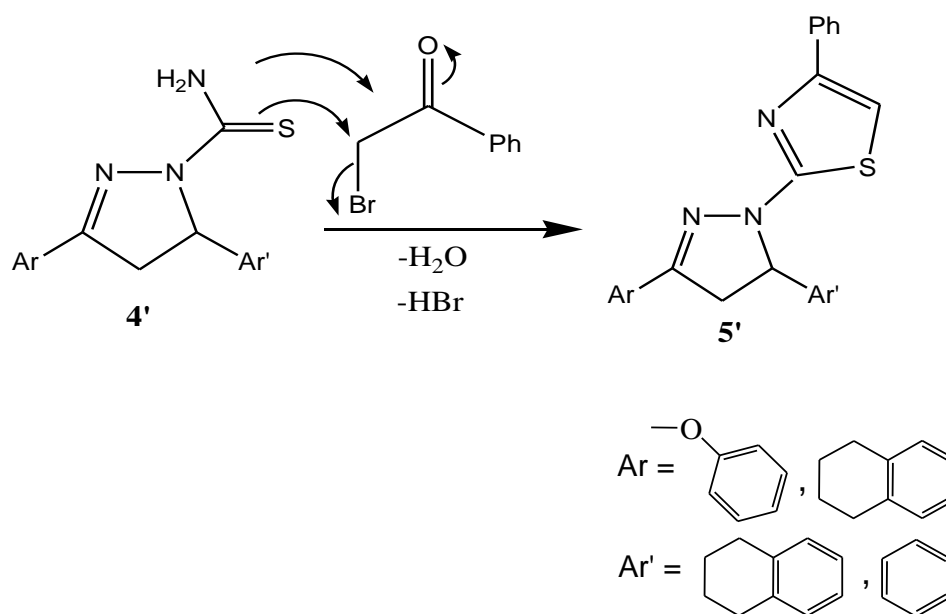


Schéma 2.29

IV.4. Caractéristiques physico chimiques des composés synthétisés

Les caractéristiques physico chimiques des produits synthétisés sont rassemblés dans le **tableau 2.1** suivant :

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Formule brute	Rdt (%)	Tf (°C)
4					C ₂₁ H ₂₃ N ₃ OS	87	230
7a	H	H	F	H	C ₂₉ H ₂₆ FN ₃ OS	89	192
7b	H	H	Cl	H	C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃ OS	91	193
7c	H	H	Br	H	C ₂₉ H ₂₆ BrN ₃ OS	87	187
7d	H	H	CH ₃	H	C ₃₀ H ₂₉ N ₃ OS	82	178
7e	H	H	OCH ₃	H	C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	80	172
7f	H	H	NO ₂	H	C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	91	221
7g	H	Cl	Cl	H	C ₂₉ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ OS	80	171
7h	H	O--CH ₂ -	-O	H	C ₃₀ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	85	194
7i	H	NO ₂	H	H	C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	84	170
7j	OCH ₃	H	H	OCH ₃	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₃ S	88	164
8a	H	H	H	H	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ OS	82	213
8b	OH	H	H	H	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	80	212
9a	H	H	Cl	H	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ S	80	176
9b	H	H	CH ₃	H	C ₂₉ H ₂₇ N ₃ S	78	185

IV.5. Caractéristiques spectroscopiques des composés synthétisés

Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles : IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et MS.

a-Spectroscopie infrarouge

Le spectre IR du composé 3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5, 6, 7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (**4**) présente une bande caractéristique du groupement NH, observée dans l'intervalle [3465-3372] cm⁻¹, les bandes de C=N et C=C ont été observées dans l'intervalle [1562-1435] cm⁻¹. Les composés synthétisés **7a-7j**, **8a-8b** et **9a-9b** présentent en spectroscopie IR une bande caractéristique des groupements C=N et C=C dans

l'intervalle $[1630-1450] \text{ cm}^{-1}$. La bande C-H aromatique caractéristique est observée dans l'intervalle $[3117-3015] \text{ cm}^{-1}$.

b-Résonance magnétique nucléaire du proton

L'analyse spectrale en RMN du proton montre la disparition des protons éthyléniques des cétones α, β insaturées et fait apparaître :

Le système ABX attribué aux protons H_A, H_B (protons géminés non équivalents) qui résonnent sous forme de doublet de doublet (dd) vers $\delta 3.30-3.40 \text{ ppm}$ (H_A), $3.85-3.92 \text{ ppm}$ (H_B). Le proton H_X (proton vicinal) en position 5 du noyau pyrazoline résonne sous forme de doublet de doublet (dd) ou sous forme d'un large singulet à $\delta 5.60-5.68 \text{ ppm}$ en raison du couplage vicinal avec les deux protons magnétiquement non équivalents du groupe méthylène en position 4 de pyrazoline ($J_{AB} = 17.30 - 18.00 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 6,50 - 7,70 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 11.50-12.10 \text{ Hz}$) (figure.2.3). Tous les autres protons aliphatiques et aromatiques ont été observés au niveau des régions attendus. Pour les protons du tétrahydronaphtalène, en position C_6, C_7 résonne sous forme de multiplets à $\delta 1.77-1.83 \text{ ppm}$ et en position C_5, C_8 à $\delta 2.70-2.80 \text{ ppm}$ (figure.2.4).

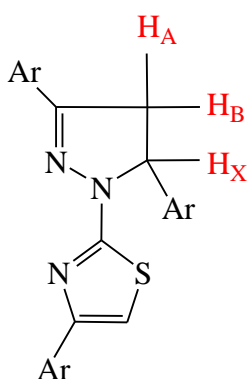


Figure.2.3. Le système ABX du noyau pyrazoline

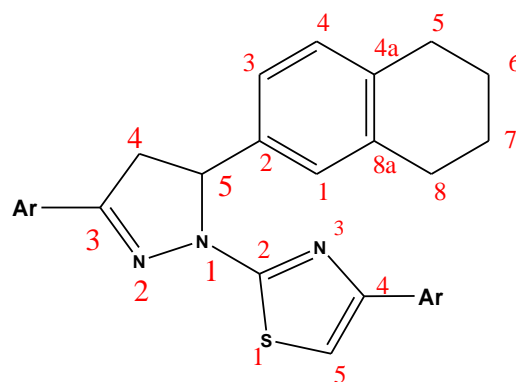


Figure.2.4

c-Résonance magnétique nucléaire carbone 13

En résonance magnétique nucléaire du carbone 13, les valeurs des déplacements chimiques des carbones sont à $43.61-44.62 \text{ ppm}$ (pyrazoline C_4), $64.42-64.88 \text{ ppm}$ (pyrazoline C_5), $101.00-108.21$ (thiazole C_5), $148.20-161.10 \text{ ppm}$ (pyrazoline C_3), et $163.53-165.44$ ($S-C=N$) confirment les structures des dérivés thiazolypyrazolines synthétisés. Tous les autres carbones aliphatiques et aromatiques ont été observés au niveau des régions attendues.

d-Les spectres de masse (EIMS) des composés (**7a-7j**, **8a**, **8b** et **9a**, **9b**) sont également en accord avec leurs formules moléculaires.

V. Evaluation biologique

V.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne

Les maladies infectieuses causées par les bactéries, champignons, virus et parasites restent un problème critique malgré le développement des antibiotiques pour limiter les maladies infectieuses. En outre, la résistance antimicrobienne aux antibiotiques a augmenté de façon spectaculaire de nos jours, ce qui représente une menace pour la santé publique et fait appel à la nécessité de développer de nouveaux antibiotiques efficaces.¹⁸²⁻¹⁸⁵

C'est dans ce sens que les nouveaux composés que nous avons préparés ont été testés. Nous décrivons les résultats des tests ci-après.

V.1.1. Test antibactérien et anti fongique

Nous avons utilisé la même technique utilisée précédemment pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne des chalcones adamantylées.

V.1.2. Résultats

Le test antimicrobien a été réalisé selon la méthode de micro dilution M7-A7 de CLSI.¹⁸⁶ Le chloramphénicol et le kétoconazole ont été utilisés comme médicaments de référence. Les composés (**7a-7j**, **8a-8b** et **9a-9b**) ont été testés pour leur activité antimicrobienne *in vitro* contre *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC-29212), *Enterococcus faecalis* (ATCC-51922), *Listeria monocytogenes* ATCC-1911, *Klebsiella pneumoniae* (ATCC-700603), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), *Escherichia coli* (ATCC-35218), *Escherichia coli* (ATCC-25922), *Candida albicans* (ATCC-90028), *Candida glabrata* (ATCC-90030), *Candida krusei* (ATCC-6258), et *Candida parapsilosis* (ATCC-22019). La comparaison des composés (**7a-7j**, **8a-8b** et **9a-9b**) avec le chloramphénicol (CMI = 200 µg / ml) Tableau 2.2, montre que tous les composés et le chloramphénicol ont le même niveau d'activité contre *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 et *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853). Dans le tableau 2.3 on présente l'activité antifongique des composés (**7a-7j**, **8a-8b** et **9a-9b**). En comparaison avec le kétoconazole (CMI= 200 µg/mL), tous les composés

ont montré le même niveau d'activité que le médicament de référence, contre *Candida albicans* (ATCC-90028), *Candida glabrata* (ATCC-90030).

Tableau 2.2 Activité antibactérienne des composés 7a-7j, 8a-8b, 9a-9b (CMI, µg/ml) ^a

Composé	A ^b	B	C	D	E	F	G	H
7a	400	400	400	400	200	200	400	400
7b	400	400	400	400	200	200	400	400
7c	400	400	400	400	200	200	400	400
7d	400	400	400	400	200	200	400	400
7e	400	400	400	400	200	200	400	400
7f	400	400	400	400	200	200	400	400
7g	400	400	400	400	200	200	400	400
7h	400	400	400	400	200	200	400	400
7i	400	400	400	400	200	200	400	400
7j	400	400	400	400	200	200	400	400
8a	400	400	400	400	200	200	400	400
8b	400	400	400	400	200	200	400	400
9a	400	400	400	400	200	200	400	400
9b	400	400	400	400	200	200	400	400
Chloramphénicol^c	6.25	25	200	25	200	200	200	200

^aCMI (Concentration Minimale Inhibitrice) en µg ml⁻¹

^bSouches bactérienne : *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (A), *E. faecalis* 29212, (B), *E. faecalis* 51922 (C), *Listeria monocytogenes* ATCC-1911 (D), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (E), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F), *E. coli* ATCC 35218 (G), *E. coli* ATCC 25923 (H).

^cContrôle positif (chloramphénicol) pour les souches bactériennes.

Tableau 2.3. Activité antifongique des composés 7a-7j, 8a-8b, 9a-9b (CMI, µg/ml)^a

Composé	A ^b	B	C	D
7a	200	200	100	100
7b	200	200	100	100
7c	200	200	100	100
7d	200	200	100	100
7e	200	200	100	100
7f	200	200	100	100
7g	200	200	100	100
7h	200	200	100	100
7i	200	200	100	100
7j	200	200	100	100
8a	200	200	100	100
8b	200	200	100	100
9a	200	200	100	100
9b	200	200	100	100
Kétoconazole^c	200	200	3.125	3.125

^aCMI (Concentration Minimale Inhibitrice) en µg ml⁻¹

^bSouches de levures : *Candida albicans* ATCC 90028 (A), *Candida glabrata* ATCC 90030 (B), *Candida krusei* ATCC 6258 (C), *Candida parapsilopsis* ATCC 22019 (D).

^cContrôle positif (kétoconazole) pour les souches de levures.

V.2. Evaluation de l'activité anticancéreuse

La maladie du cancer a toujours été et elle est encore une tourmente, malgré les efforts énormes et les couts considérables déployés dans la recherche, dirigés vers le diagnostic, la prévention et la thérapie. Cependant, trouver un remède au cancer reste l'une des tâches les plus difficiles du 21^e siècle, la recherche des agents anticancéreux plus sûrs avec un large spectre de la cytotoxicité des cellules tumorales est une nécessité. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), 7,6 millions de personnes ont été atteintes par le cancer en 2008, conduisant à leur mort. Ces chiffres devraient augmenter d'ici 2030, si aucune solution

radicale ne sera trouvée. Par conséquent, il est d'une importance primordiale de rester attaché à la dure mission d'explorer de nouveaux terrains dans le souci de trouver de nouveaux agents anticancéreux.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

L'activité cytotoxique de nos composés a été évaluée sur la lignée cellulaire de carcinome du poumon humain (A549). Un médicament efficace élimine les cellules ou organismes cibles sans causer de toxicité sur les cellules saines.¹⁹⁰ Pour cette raison, nous avons aussi étudié la cytotoxicité de nos composés sur la lignée cellulaire normale embryonnaire de fibroblastes de la souris (NIH/3T3).

V.2.1. Test de cytotoxicité

Le sel de tétrazolium, MTT (bromure de 3- (4,5-diméthylthiazol-2-yl) -2,5-diphényltétrazolium), est utilisé pour mesurer l'activité métabolique des cellules viables. Les sels de tétrazolium sont réduits en formazan par la succinate déshydrogénase mitochondriale, une enzyme qui est uniquement active dans les cellules avec un métabolisme intact. Le formazan peut être quantifié par photométrie et il est en corrélation avec le nombre de cellules viables.¹⁹¹

La cytotoxicité a été testée en utilisant des cellules A549 (lignée cellulaire de carcinome du poumon humain) et NIH/3T3 (lignée cellulaire embryonnaire de fibroblaste de la souris). Les cellules NIH/3T3 et A549 ont été incubées dans un milieu RPMI (Hyclone, Thermo Scientific, USA) complété avec du sérum de veau fœtal (Hyclone, Thermo Scientific, USA), 100 UI / mL de pénicilline et 100 mg / mL de streptomycine (Hyclone, Thermo Scientific, USA) à 37 ° C dans une atmosphère humidifiée de 95% d'air et 5% de CO₂. Les cellules A549 et NIH/3T3 ont étéensemencées à 10 000 cellules dans chaque puit de plaques à 96 puits. Après 24 heures d'incubation, les milieux de culture ont été enlevés et les composés ont été ajoutés au milieu de culture dans un intervalle de concentration entre 3,9 et 500 µg / mL avec un facteur de dilution égal à 2. Après 24 heures d'incubation, les essais de cytotoxicité ont été réalisés en utilisant le test MTT, qui mesure l'activité mitochondriale des cellules A549 et des cellules NIH/3T3. Tout d'abord 20 µL de solution MTT (5 mg/mL de poudre de MTT dans du PBS) a été ajoutée à chaque puits. Après 3 h d'incubation à 37 ° C, 5% CO₂, les contenus des puits ont été prélevés et 100 µL de DMSO ont été ajoutés à chaque puits. Ensuite, la densité optique (OD) de la plaque a été lue à 540 nm. Le pourcentage d'inhibition a été calculé pour chaque concentration des composés et les valeurs de l'IC₅₀ ont été estimées par analyse de régression non linéaire. Le cisplatine a été utilisé comme référence. Des solutions mères de

composés ont été préparées dans le DMSO et des dilutions supplémentaires ont été effectuées avec un milieu de culture frais. La concentration finale du DMSO était inférieure à 0,1%. Toutes les expériences ont été répétées trois fois.¹⁹¹

V.2.2. Résultats

Les composés synthétisés **7a, 7b, 7c, 7d, 7h, 8a et 8b**, évalués par le test MTT, ont montré une activité cytotoxique contre la lignée cellulaire A549 avec une valeur IC₅₀ de 500 µg / ml. Les concentrations cytotoxiques des produits **7e, 7f, 7g, 7i, 7j, 9a et 9b** sont supérieures aux concentrations inhibitrices (IC₅₀ >500), ceci confirme la non cytotoxicité de ces molécules. La sélectivité des composés a été déterminée en effectuant le test MTT contre la lignée cellulaire NIH/3T3. Selon les résultats de l'essai MTT, les composés **7a, 7b, 7c, 7d et 7h** ont des valeurs IC₅₀ contre la lignée cellulaire NIH/3T3 plus élevées que celles contre la lignée cellulaire A549. D'après ces résultats, ces produits peuvent être considérés comme sélectivement cytotoxiques car ils ne montrent aucune toxicité contre la lignée cellulaire NIH/3T3 tout en montrant la cytotoxicité contre la lignée cellulaire A549. Les valeurs d'IC₅₀ des composés contre les lignées cellulaires sont représentées dans le tableau 2.4.

Tableau 2.4 L'activité cytotoxique des composés contre les lignées cellulaires.

Composé	Valeurs d'IC ₅₀ pour les lignées cellulaires (µg/mL)	
	NIH/3T3	A549
7a	>500	500
7b	>500	500
7c	>500	500
7d	>500	500
7e	>500	>500
7f	>500	>500
7g	>500	>500
7h	>500	500
7i	>500	>500
7j	>500	>500
8a	301.63	500
8b	371.60	500
9a	>500	>500
9b	>500	>500
Cisplatine	ND	73,52

V.3.Conclusion

Dans cette partie, nous avons procédé à la préparation de nouvelles thiazolyl-pyrazolines à partir d'une cyclisation des cétones α , β insaturées avec le thiosemicarbazide en présence d'hydroxyde de sodium, on a obtenu les pyrazolines, la cyclisation de ces dernières avec les dérivés de bromure de phénacyle nous a conduit aux thiazolylpyrazolines. Tous les composés synthétisés ont été obtenus avec de bons rendements et leurs structures ont été identifiées par les différentes méthodes spectroscopiques.

Les tests biologiques effectués sur les thiazolylpyrazolines ont confirmé leur effet antibactérien et antifongique contre *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), *Candida albicans* (ATCC-90028) et *Candida glabrata* (ATCC-90030). L'évaluation de l'activité cytotoxique des thiazolylpyrazolines sur la lignée cellulaire de carcinome du poumon humain (**A549**) et sur la lignée cellulaire normale embryonnaire de fibroblastes de la souris (**NIH/3T3**) a montré la sélectivité des produits **7a**, **7b**, **7c**, **7d** et **7h** d'être cytotoxique contre les cellules cancéreuses (**A549**) sans être toxique contre les cellules saines (**NIH/3T3**). Les molécules **7a**, **7b** et **7c** sont des dérivés halogénés, ceci peut être une raison pour eux d'avoir des valeurs d'IC₅₀ inférieures contre la lignée cellulaire A549 que les autres composés. Les différentes évaluations biologiques réalisées sur ces composés et les résultats prometteurs obtenus ouvrent de nombreuses perspectives au niveau de la biologie et de la synthèse organique.

Protocoles expérimentaux

Préparation des Thiazolyl pyrazolines

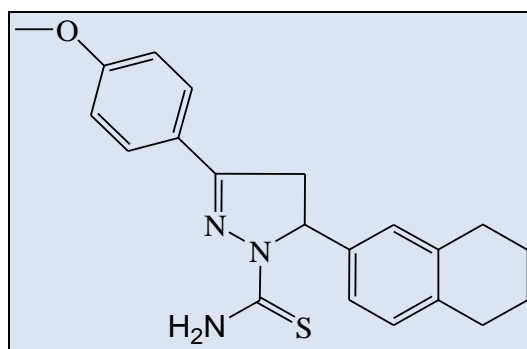
Préparation des chalcones (1, 2, 3)

Dans un ballon de 100 ml on introduit 0.06 mol d'acétophénone, 0.004 mol (0.066 éq) d'aldéhyde et 10 ml d'hydroxyde de sodium NaOH (10%) dans 30 ml d'éthanol. On laisse à T.A pendant 8h, la progression de la réaction est contrôlée par CCM. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacé, le précipité est filtré, lavé à l'eau distillée, séché et recristallisé dans l'éthanol.

Préparation des composés intermédiaires (4, 5, 6)

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 0.01 mol de chalcone, 1.10 g (0.012 mol, 1.2éq) de thiosemicarbazide et 0.4 g (0.01 mol, 1 éq) d'hydroxyde de sodium dans 30 ml d'éthanol, on chauffe à reflux pendant 8 h. le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau distillée, séché et puis recristallisé dans l'éthanol.

3-(4'-Méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (4):



Rdt = 87 %.

Tf = 230 C°.

IR ν_{\max} (cm⁻¹) : 3470.7, 3375.2 (N-H), 1560.9, 1510.4, 1467.5 (C=N et C=C), 1210.2, 1168.0, 1095.5, 1010.0 (C-N et C-H aromatique).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.72-1.83 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{6,7}-H), 2.70-2.78 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{5,8}-H), 3.20 (1H, dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 3.4$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.74 (1H, dd, $J = 17.41$ Hz, $J = 11.31$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.88 (3H, s,

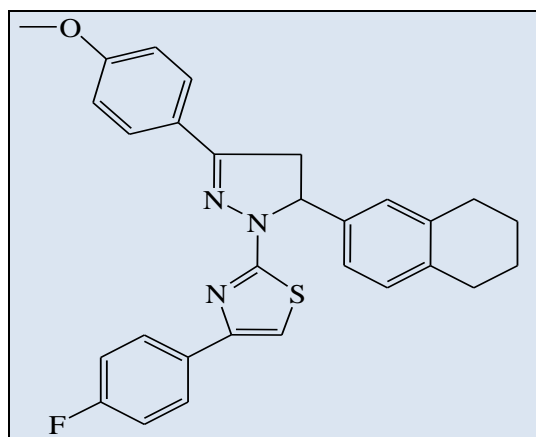
OCH₃), 5.99 (1H, dd, $J = 11.12$ Hz, $J = 2.68$ Hz, pyrazoline C₅-H), 6.91 (1H, s, Ar-H), 6.95 (3H, d, $J = 8.86$ Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d, $J = 7.86$ Hz, Ar-H), 7.70 (2H, d, $J = 8.82$ Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.10, 23.12 (2CH₂), 29.14, 29.48 (2CH₂), 43.32 (CH₂-pyrazoline), 55.46 (OCH₃), 63.24 (CH_x), 114.28, 128.68 (2CH, Ar-C) 122.46, 125.92, 129.62 (Ar-CH), 123.29, 136.51, 137.62, 138.93 (Ar-C), 156.02 (C-pyrazoline), 161.90 (C-OCH₃), 176.25 (C=S).

Préparation des Thiazolyl-pyrazolines (7a-7j)

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 0.36 g (0.001) mol de 3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (**4**) avec 0.001 mol du dérivé de 2-bromoacétophénone approprié dans 20 ml d'éthanol, on chauffe à reflux pendant 4 h. Le mélange réactionnel est refroidi et le précipité obtenu est filtré, lavé et recristallisé dans l'éthanol.

4-(4'-Fluorophényl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7a**):



Rdt = 89 %.

Tf = 192 °C.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3125.7, 3045.3 (C-H aromatique), 1620.9, 1500.3 (C=N et C=C), 1220.4, 1170.1, 1055.2 (C-N et C-H aromatique).

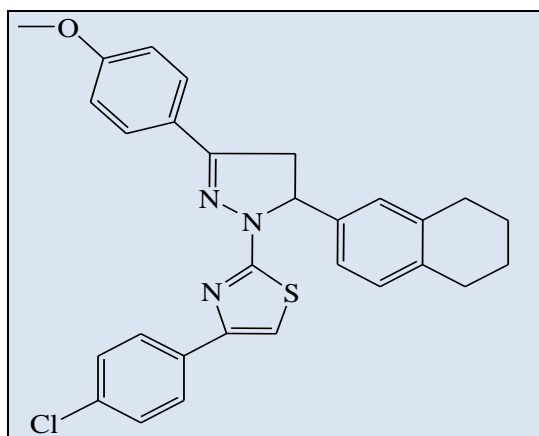
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.75-1.86 (4H, m, tétrahydronaphthalène $\text{C}_{6,7}\text{-H}$), 2.73-2.81 (4H, m, tétrahydronaphthalène $\text{C}_{5,8}\text{-H}$), 3.35 (1H, dd, $J = 17.37$ Hz, $J = 6.42$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 3.89 (1H, dd, $J = 16.75$ Hz, $J = 12.90$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 3.90 (3H, s, OCH_3), 5.62-5.73 (1H, br, pyrazoline $\text{C}_5\text{-H}$), 6.73 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, $J = 8.83$ Hz, Ar-H), 7.02 (2H, d, $J = 8.71$ Hz, Ar-H), 7.08 (2H, d, $J = 8.37$ Hz, Ar-H), 7.17 (1H, d, $J = 6.52$ Hz, Ar-H), 7.70-7.74 (2H, m, Ar-H), 7.75 (2H, d, $J = 8.71$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.16 (2CH_2), 29.15 (CH_2), 29.48 (CH_2), 43.71 (pyrazoline C_4), 55.41 (OCH_3), 64.43 (pyrazoline C_5), 102.46 (thiazole C_5), 114.17, 115.32, 128.09, 129.44 (2CH , Ar-C), 124.14, 130.89, 136.79, 137.40, 138.65 (Ar-C), 123.80 127.61, 127.72 (Ar-CH), 157.37 (C-N thiazole), 161.10 (pyrazoline C_3), 161.39 (C-OCH_3), 163.35 (C-F), 165.27 (S-C=N).

Pour $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{OS}$ calculé : (%) C 72.03, H 5.42, N 8.69 ; trouvé : (%) C 72.08, H 5.38, N 8.56.

MS $[\text{M}+1]^+$: m/z 484.

4.1.1.3.2. 4-(4'-Chlorophényl)- 2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7b**):



Rdt = 91 %.

Tf = 193°C.

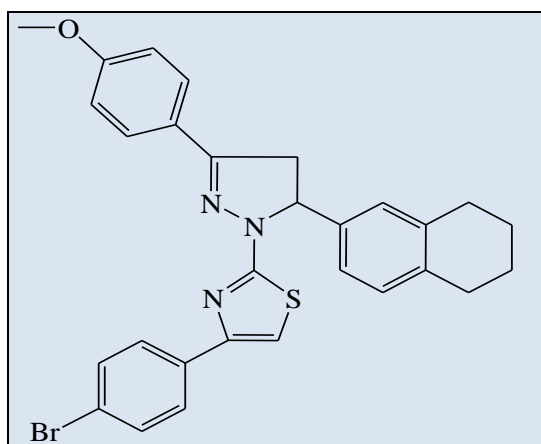
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.75-1.86 (4H, m, tétrahydronaphthalène $\text{C}_{6,7}\text{-H}$), 2.73-2.81 (4H, m, tétrahydronaphthalène $\text{C}_{5,8}\text{-H}$), 3.35 (1H, dd, $J = 17.37$ Hz, $J = 6.42$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 3.72-3.76 (1H, dd, $J = 16.75$ Hz, $J = 12.90$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 3.90 (3H,

s, OCH₃) , 5.62-5.73 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.79 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, $J = 8.83$ Hz, Ar-H), 7.07 (1H, d, $J = 8.38$ Hz, Ar-H), 7.18 (2H, br, Ar-H), 7.32 (2H, d, $J = 8.55$ Hz, Ar-H), 7.68 (2H, d, $J = 8.54$ Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J = 8.89$ Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.16 (2CH₂) , 29.16 (CH₂) , 29.49 (CH₂) , 43.67 (pyrazoline C₄) , 55.41 (OCH₃) , 64.43 (pyrazoline C₅) , 103.35 (thiazole C₅) , 114.17, 127.26, 128.07, 128.52 (2CH, Ar-C), 123.82, 127.68, 129.28 (Ar-CH), 124.16, 133.07, 136.79, 137.38, 138.69 (Ar-C), 149.94 (C-N thiazole) , 152.15 (pyrazoline C₃) , 161.08 (C-OCH₃) , 165.27 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : m/z 500.

4-(4'-Bromophenyl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7c**):



Rdt = 87 %.

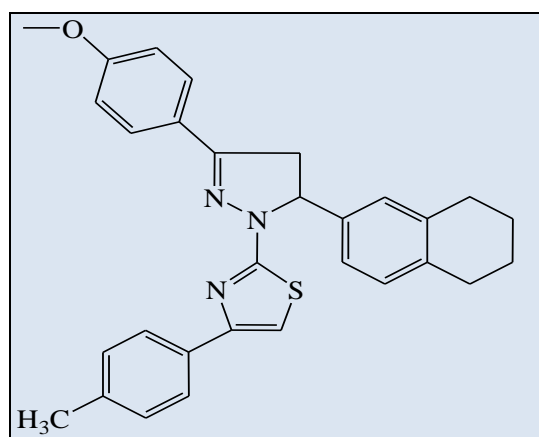
Tf = 187 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.76-1.85 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{6,7}-H), 2.73-2.82 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{5,8}-H), 3.36 (1H, dd, $J = 17.39$ Hz, $J = 6.57$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.87 (1H, dd, $J = 17.39$ Hz, $J = 11.89$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.88 (3H, s, OCH₃) , 5.58-5.67 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.80 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, $J = 8.91$ Hz, Ar-H), 7.06 (1H, d, $J = 8.39$ Hz, Ar-H), 7.17 (2H, m, Ar-H), 7.47 (2H, d, $J = 8.60$ Hz, Ar-H), 7.62 (2H, d, $J = 8.54$ Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J = 8.87$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.16 (2CH_2) , 29.16 (CH_2) , 29.49 (CH_2) , 43.67 (pyrazoline C_4) , 55.41 (OCH_3) , 64.44 (pyrazoline C_5) , 103.48 (thiazole C_5) , 114.17, 127.57, 128.07, 131.46 (2CH , Ar-C), 121.29, 133.76, 136.79, 137.38, 138.66 (Ar-C), 123.82, 127.68, 129.45 (Ar-CH), 149.90 (C-N thiazole) , 152.23 (pyrazoline C_3) , 161.08 (C-OCH_3) , 165.27 (S-C=N).

MS $[\text{M}+1]^+$: m/z 546.

4-(4'-Méthylphényl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7d**):



Rdt = 82 %.

Tf = 178 °C.

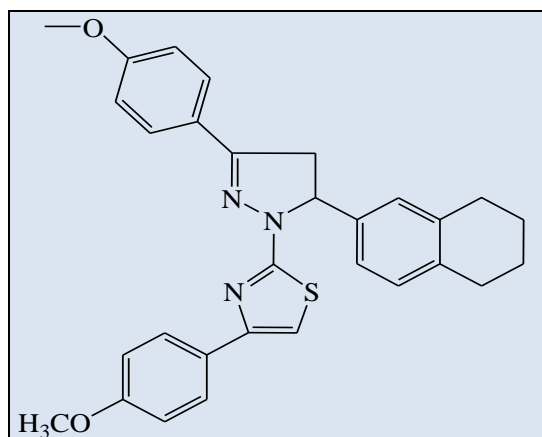
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.75-1.85 (4H, m, tétrahydronaphthalène $\text{C}_{6,7}\text{-H}$), 2.38 (3H, s, CH_3) , 2.72-2.84 (4H, m, tétrahydronaphthalène $\text{C}_{5,8}\text{-H}$), 3.35 (1H, dd, $J = 17.36$ Hz, $J = 6.55$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 3.86 (1H, dd, $J = 17.35$ Hz, $J = 11.91$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 3.88 (3H, s, OCH_3) , 5.59-5.68 (1H, br, pyrazoline $\text{C}_5\text{-H}$), 6.76 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, $J = 8.91$ Hz, Ar-H), 7.06 (1H, d, $J = 8.45$ Hz, Ar-H), 7.17 (2H, d, $J = 8.14$ Hz, Ar-H), 7.18 (1H, s, Ar-H), 7.19 (1H, d, $J = 6.52$ Hz, Ar-H), 7.65 (2H, d, $J = 8.11$ Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J = 8.88$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.25 (CH_3) , 23.18 (2CH_2) , 29.47 (CH_2) , 29.73 (CH_2) , 43.61 (pyrazoline C_4) , 55.40 (OCH_3) , 64.42 (pyrazoline C_5) , 102.19 (thiazole C_5) , 114.15, 123.86, 125.93, 129.41 (2CH , Ar-C), 124.27, 132.06, 136.69, 137.33, 138.76 (Ar-C),

127.72, 128.04, 129.41 (Ar-CH), 151.05 (C-N thiazole) , 152.02 (pyrazoline C₃) , 161.01 (C-OCH₃) , 165.14 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : *m/z* 480.

4-(4'-Méthoxyphényl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7e**):



Rdt = 80 %.

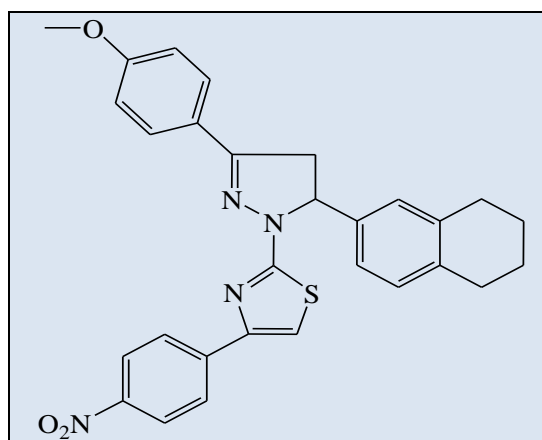
Tf = 172 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.74-1.85 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{6,7}-H), 2.70-2.84 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{5,8}-H), 3.35 (1H, dd, *J* = 17.37 Hz, *J* = 6.36 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.84 (3H, s, OCH₃) , 3.87 (1H, dd, *J* = 17.50 Hz, *J* = 10.00 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.8 (3H, s, OCH₃) , 5.60-5.83 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.67 (1H, s, thiazole-H), 6.90 (2H, d, *J* = 8.80 Hz, Ar-H), 6.97 (2H, d, *J* = 8.84 Hz, Ar-H), 7.06 (1H, d, *J* = 8.20 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, s, Ar-H), 7.19 (1H, d, *J* = 7.00 Hz, Ar-H), 7.70 (2H, d, *J* = 8.79 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, *J* = 8.84 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.15 (2CH₂) , 29.16 (CH₂) , 29.47 (CH₂) , 43.76 (pyrazoline C₄) , 55.30 (OCH₃) , 55.41 (OCH₃) , 64.43 (pyrazoline C₅) , 101.00 (thiazole C₅) , 113.84, 114.18, 123.84, 129.45 (2CH, Ar-C), 127.41, 127.57, 128.18 (Ar-CH), 124.06, 129.36, 136.81, 137.44, 138.55 (Ar-C), 156.41 (C-N thiazole) , 159.32 (pyrazoline C₃) , 161.08 (C-OCH₃) , 161.18 (C-OCH₃) , 165.09 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : *m/z* 496.

4-(4'-Nitrophenyl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7f**):



Rdt = 91 %.

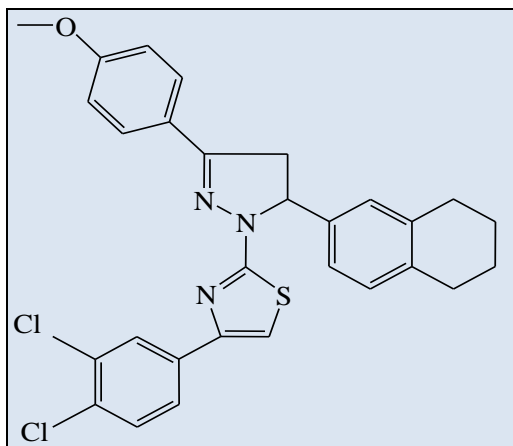
Tf = 221 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.77-1.84 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{6,7}-H), 2.74-2.82 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{5,8}-H), 3.40 (1H, dd, *J* = 17.43 Hz, *J* = 6.15 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.93 (1H, dd, *J* = 17.43 Hz, *J* = 11.76 Hz, pyrazoline C₄-H), 5.76-5.85 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.98 (2H, d, *J* = 8.87 Hz, Ar-H), 7.01 (1H, s, thiazole-H), 7.08 (1H, d, *J* = 8.35 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, s, Ar-H), 7.19 (1H, d, *J* = 6.86 Hz, Ar-H), 7.76 (2H, d, *J* = 8.88 Hz, Ar-H), 7.89 (2H, d, *J* = 8.91 Hz, Ar-H), 8.22 (2H, d, *J* = 8.95 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.11 (2CH₂), 29.15 (CH₂), 29.50 (CH₂), 43.90 (pyrazoline C₄), 55.44 (OCH₃), 64.47 (pyrazoline C₅), 106.91 (thiazole C₅), 114.25, 123.93, 126.55, 128.27 (2CH, Ar-C), 123.76, 127.55, 129.56 (Ar-CH), 123.40, 137.09, 137.57, 138.12, 140.04 (Ar-C), 146.86 (C-N thiazole), 148.20 (pyrazoline C₃), 161.38 (C-OCH₃), 165.37 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : m/z 511.

4-(3',4'-Dichlorophényl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7g**):



Rdt = 80 %.

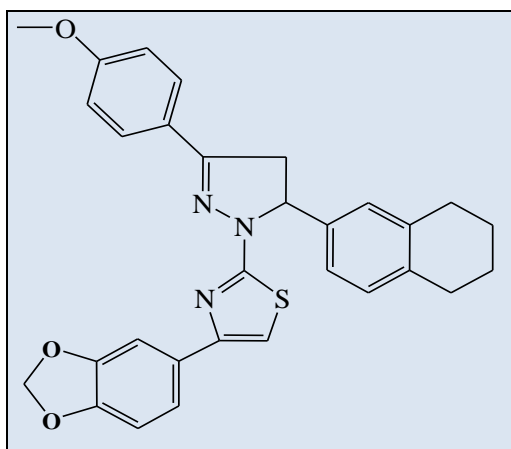
Tf = 171 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.75-1.86 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{6,7}-H), 2.70-2.80 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{5,8}-H), 3.36 (1H, dd, *J* = 17.44 Hz, *J* = 6.77 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.87 (1H, dd, *J* = 17.50 Hz, *J* = 10.00 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.88 (3H, s, OCH₃), 5.19-5.36 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.79 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, *J* = 8.84 Hz, Ar-H), 7.07 (1H, d, *J* = 8.00 Hz, Ar-H), 7.15 (1H, dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 1.62 Hz, Ar-H), 7.19 (1H, s, Ar-H), 7.38 (1H, d, *J* = 8.40 Hz, Ar-H), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.38 Hz, *J* = 2.02 Hz, Ar-H), 7.73 (2H, d, *J* = 8.85 Hz, Ar-H), 7.81 (1H, d, *J* = 1.98 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.14 (2CH₂), 29.15 (CH₂), 29.45 (CH₂), 43.67 (pyrazoline C₄), 55.40 (OCH₃), 64.54 (pyrazoline C₅), 104.31 (thiazole C₅), 114.18, 128.08 (2CH, Ar-C), 123.73, 124.96, 127.89, 128.04, 129.53, 130.24 (Ar-CH), 124.06, 129.57, 131.01, 132.46, 136.89, 137.41, 138.47 (Ar-C), 148.66 (C-N thiazole), 152.47 (pyrazoline C₃), 161.13 (C-OCH₃), 165.28 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : m/z 534.

4-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7h**):



Rdt = 85 %.

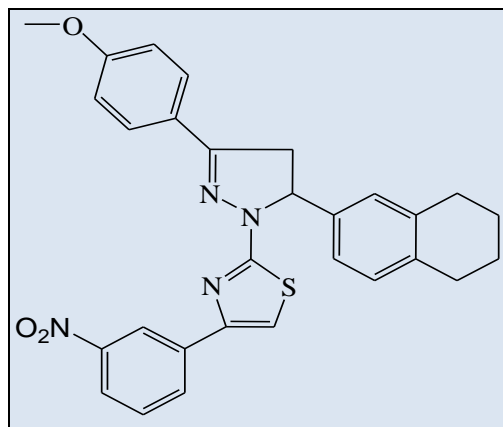
Tf = 194 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.71-1.81 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{6,7}-H), 2.68-2.80 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{5,8}-H), 3.45 (1H, dd, *J* = 17.55 Hz, *J* = 3.55 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.01 (1H, dd, *J* = 17.57 Hz, *J* = 6.45 Hz, pyrazoline C₄-H), 5.95-6.02 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.00 (2H, s, dioxolane), 6.53 (1H, s, thiazole-H), 6.87 (1H, d, *J* = 8.15 Hz, Ar-H), 7.00 (2H, d, *J* = 8.85 Hz, Ar-H), 7.05 (1H, d, *J* = 7.93 Hz, Ar-H), 7.22 (1H, s, Ar-H), 7.25 (1H, s, Ar-H), 7.41 (1H, d, *J* = 8.12 Hz, Ar-H), 7.67 (1H, d, *J* = 8.81 Hz, Ar-H), 7.78 (2H, d, *J* = 9.23 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.99 (2CH₂), 29.17 (CH₂), 29.43 (CH₂), 44.62 (pyrazoline C₄), 55.51 (OCH₃), 64.57 (pyrazoline C₅), 101.43 (thiazole C₅), 107.16 (CH₂-dioxolane), 114.42, 123.74 (2CH, Ar-C), 108.62, 113.99, 123.64, 127.22, 129.18, 129.88 (Ar-CH), 121.64, 128.46, 134.37, 136.91, 138.07 (Ar-C), 144.34 (C-N thiazole), 147.98, 148.73 (2C-dioxolane), 149.84 (pyrazoline C₃), 162.37 (C-OCH₃), 164.64 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : m/z 510.

4-(3'-Nitrophenyl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7i**):



Rdt = 84 %.

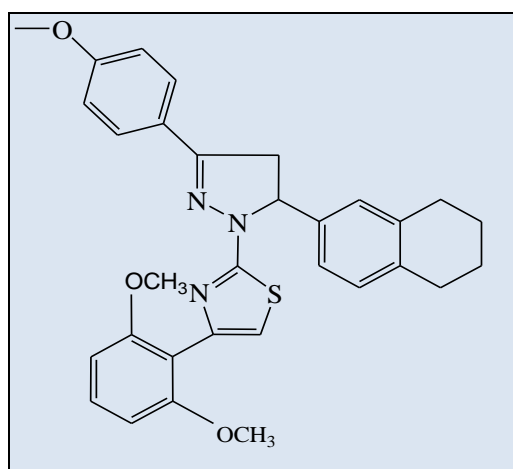
Tf = 170 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.75-1.85 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{6,7}-H), 2.73-2.89 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{5,8}-H), 3.39 (1H, dd, *J* = 17.43 Hz, *J* = 6.69 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.90 (1H, dd, *J* = 17.37 Hz, *J* = 11.94 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.89 (3H, s, OCH₃), 5.57-5.67 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.94 (1H, s, thiazole-H), 6.99 (2H, d, *J* = 8.94 Hz, Ar-H), 7.10 (1H, d, *J* = 8.37 Hz, Ar-H), 7.21 (1H, d, *J* = 6.76 Hz, Ar-H), 7.22 (1H, s, Ar-H), 7.50 (1H, t, *J* = 7.97 Hz, Ar-H), 7.75 (2H, d, *J* = 8.84 Hz, Ar-H), 8.03 (1H, d, *J* = 7.82 Hz, Ar-H), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.15 Hz, *J* = 1.4 Hz, Ar-H), 8.59 (1H, s, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.14 (2CH₂), 29.17 (CH₂), 29.43 (CH₂), 43.75 (pyrazoline C₄), 55.42 (OCH₃), 64.56 (pyrazoline C₅), 105.13 (thiazole C₅), 114.20, 128.10 (2CH, Ar-C), 121.05, 121.92, 123.93, 127.71, 129.21, 129.57, 131.43 (Ar-CH), 124.04, 136.49, 136.96, 137.57, 138.52 (Ar-C), 148.59 (C-NO₂), 148.72 (C-N thiazole), 152.53 (pyrazoline C₃), 161.17 (C-OCH₃), 165.44 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : m/z 511.

4-(2',5'-Diméthoxyphényl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7j**):



Rdt = 88 %.

Tf = 164 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.74-1.85 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{6,7}-H), 2.69-2.82 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{5,8}-H), 3.33 (1H, dd, *J* = 17.43 Hz, *J* = 7.06 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.87 (3H, s, OCH₃), 3.88 (1H, dd, *J* = 15.00 Hz, *J* = 10.00 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.89 (3H, s, OCH₃), 5.57-5.81 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.79 (1H, dd, *J* = 8.87 Hz, *J* = 3.03 Hz, Ar-H), 6.85 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, *J* = 8.94 Hz, Ar-H), 7.04 (1H, d, *J* = 7.83 Hz, Ar-H), 7.19 (1H, s, Ar-H), 7.21 (1H, d, *J* = 8.00 Hz, Ar-H), 7.35 (1H, m, Ar-H), 7.58 (1H, d, *J* = 3.03 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, *J* = 8.60 Hz, Ar-H).

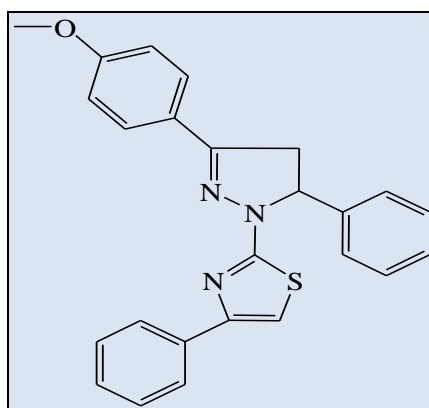
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.16 (2CH₂), 29.17 (CH₂), 29.42 (CH₂), 43.92 (pyrazoline C₄), 55.41 (OCH₃), 55.69 (OCH₃), 56.03 (OCH₃), 64.83 (pyrazoline C₅), 108.21 (thiazole C₅), 114.16, 129.35 (2CH, Ar-C), 112.42, 114.44, 123.92, 127.33, 128.06 (Ar-CH), 124.20, 136.61, 137.44, 138.95 (Ar-C), 151.33 (C-N thiazole), 153.53 (pyrazoline C₃), 161.06 (C-OCH₃), 163.53 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : m/z 526.

Préparation des Thiazolyl-pyrazolines (8a-8b)

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 0.31 g (0.001 mol) de 3-(4'-Méthoxyphényl)-5-phényl-2-pyrazolin-1-carbothioamide (**5**) avec 0.001 mol de 2-bromoacétophénone approprié dans 20 ml d'éthanol, on chauffe à reflux pendant 4 h. Le mélange réactionnel est refroidi, filtré et recristallisé dans l'éthanol.

2-[3-(4'-Méthoxyphényl)-5-phényl-2-pyrazolin-1-yl]-4-phénylthiazole (**8a**)



Rdt = 82 %.

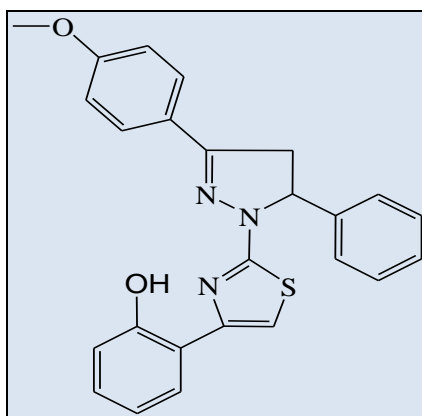
Tf = 213 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.36 (1H, dd, $J = 17.34$ Hz, $J = 6.36$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.93 (1H, dd, $J = 17.34$ Hz, $J = 11.87$ Hz, pyrazoline C₄-H), 5.78-5.89 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.81 (1H, s, thiazole-H), 6.98 (2H, d, $J = 8.91$ Hz, Ar-H), 7.27-7.42 (6H, m, Ar-H), 7.48 (2H, d, $J = 8.37$ Hz, Ar-H), 7.71 (2H, d, $J = 8.47$ Hz, Ar-H), 7.75 (2H, d, $J = 8.89$ Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 43.80 (pyrazoline C₄), 55.42 (OCH₃), 64.62 (pyrazoline C₅), 103.02 (thiazole C₅), 114.20, 126.01, 126.67, 128.13, 128.43, 128.73 (2CH, Ar-C), 126.55, 127.78 (CH), 124.00, 127.66, 141.54 (C), 145 (C-N thiazole), 150.05 (pyrazoline C₃), 161.18 (C-OCH₃), 165.12 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : m/z 412.

2-[2-(3-(4'-Méthoxyphényl)-5-phényl-2-pyrazolin-1-yl)-lthiazol-4-yl] phénole (**8b**):



Rdt = 80 %.

Tf = 212 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.33 (1H, dd, *J* = 17.47 Hz, *J* = 7.06 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.88 (3H, s, OCH₃) , 3.94 (1H, dd, *J* = 17.47 Hz, *J* = 11.83 Hz, pyrazoline C₄-H), 5.56 (1H, dd, *J* = 11.79 Hz, *J* = 7.00 Hz, pyrazoline C₅-H), 6.80 (1H, two d, *J* = 7.10 Hz, *J* = 1.18 Hz, Ar-H), 6.81 (1H, s, thiazole-H), 6.91 (1H, d, *J* = 8.17 Hz, Ar-H), 6.98 (2H, d, *J* = 8.89 Hz, Ar-H), 7.15 (1H, two d, *J* = 7.23 Hz, *J* = 1.61 Hz, Ar-H), 7.33 (2H, d, *J* = 8.88 Hz, Ar-H), 7.35 (1H, m, Ar-H), 7.42 (4H, m, Ar-H), 7.49 (1H, dd, *J* = 7.84 Hz, *J* = 1.56 Hz, Ar-H).

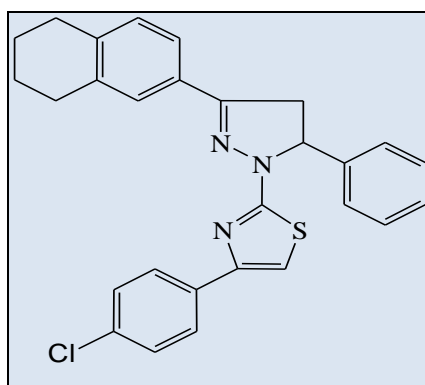
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 44.44 (pyrazoline C₄) , 55.43 (OCH₃) , 64.88 (pyrazoline C₅) , 101.66 (thiazole C₅) , 114.27, 126.10, 128.24, 129.31 (2CH, Ar-C), 117.71, 119.12, 125.80, 128.32, 129.54 (CH), 123.59, 125.93, 140.67 (C), 148.78 (C-N thiazole) , 153.19 (pyrazoline C₃) , 155.73 (C-OH), 161.40 (C-OCH₃) , 164.82 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : m/z 428.

Préparation des Thiazolyl-pyrazolines (**9a-9b**)

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 0.33 g (0.001 mol) de 5-phényl-3-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-carbothioamide (**6**) et 0.001 mol de 2-bromoacétophénone approprié dans 20 ml d'éthanol, on chauffe à reflux pendant 4 h. Le mélange réactionnel est refroidi, filtré et recristallisé dans l'éthanol.

2-[5-Phényl-3-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]-4-(4'-chlorophényl)thiazole (**9a**):



Rdt = 80 %.

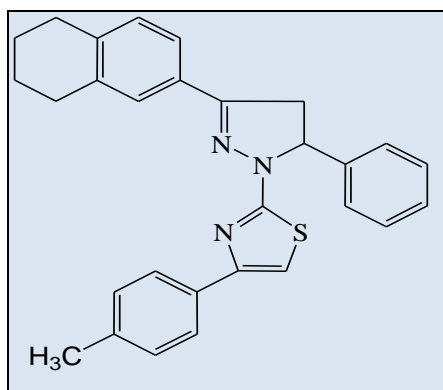
Tf = 176 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.80-1.91 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{6,7}-H), 2.79-2.90 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{5,8}-H), 3.36 (1H, dd, *J* = 17.42 Hz, *J* = 6.42 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.92 (1H, dd, *J* = 17.42 Hz, *J* = 11.92 Hz, pyrazoline C₄-H), 5.72-5.84 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.80 (1H, s, thiazole-H), 7.15 (1H, d, *J* = 7.97 Hz, Ar-H), 7.29 (1H, m, Ar-H), 7.30 (2H, d, *J* = 8.59 Hz, Ar-H), 7.38 (2H, t, *J* = 7.36 Hz, Ar-H), 7.45 (2H, d, *J* = 7.32 Hz, Ar-H), 7.48 (1H, s, Ar-H), 7.53 (1H, dd, *J* = 7.85 Hz, *J* = 1.18 Hz, Ar-H), 7.62 (2H, d, *J* = 8.52 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.02-23.07 (2CH₂-tétrahydronaphthalène), 29.43-29.49 (2CH₂-tétrahydronaphthalène), 43.76 (pyrazoline C₄), 64.59 (pyrazoline C₅), 103.47 (thiazole C₅), 126.60, 127.22, 128.56, 128.72 (2CH, Ar-C), 123.67, 127.18, 127.78, 129.54 (CH), 128.47, 129.23, 133.18, 137.61, 139.77, 141.61 (C), 149.81 (C-N thiazole), 152.81 (pyrazoline C₃), 165.14 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : m/z 470.

2-[5-Phényl-3-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]-4-(4'-méthylphényl)]thiazole (**9b**):



Rdt = 78 %.

Tf = 185 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.80-1.89 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{6,7}-H), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.79-2.88 (4H, m, tétrahydronaphthalène C_{5,8}-H), 3.36 (1H, dd, *J* = 17.42 Hz, *J* = 6.27 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.92 (1H, dd, *J* = 17.40 Hz, *J* = 11.91 Hz, pyrazoline C₄-H), 5.76-5.92 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.75 (1H, s, thiazole-H), 7.13 (1H, s, Ar-H) 7.15 (2H, d, *J* = 8.00 Hz, Ar-H), 7.29 (1H, m, Ar-H), 7.37 (2H, t, *J* = 7.83 Hz, Ar-H), 7.47 (2H, dd, *J* = 8.50 Hz, *J* = 1.15 Hz, Ar-H), 7.48 (1H, s, Ar-H), 7.54 (1H, dd, *J* = 7.91 Hz, *J* = 1.6 Hz, Ar-H), 7.60 (2H, d, *J* = 8.12 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.24 (1H, s, CH₃), 23.03-23.07 (2CH₂-tétrahydronaphthalène), 29.42-29.49 (2CH₂-tétrahydronaphthalène), 43.71 (pyrazoline C₄), 64.58 (pyrazoline C₅), 102.25 (thiazole C₅), 125.92, 126.67, 128.69, 129.11 (2CH, Ar-C), 123.68, 127.19, 127.73, 129.52 (CH), 128.53, 137.39, 137.59, 139.73, 141.70 (C), 149.65 (C-N thiazole), 152.65 (pyrazoline C₃), 164.98 (S-C=N).

MS [M+1]⁺ : m/z 450.

Conclusion générale

Motivés par l'importance tant sur le plan activité biologique ou synthétique, des dérivés adamantylés, des chalcones et des hétérocycles thiazolyl-pyrazolines, nous avons consacré le présent travail à la synthèse de nouvelles chalcones adamantylées et de nouvelles Thiazolylpyrazolines. Une série de nouvelles molécules ont été synthétisées au cours de notre travail de recherche.

Dans une première partie, nous avons synthétisé avec de bons rendements de nouvelles chalcones adamantylées, en utilisant comme produit de départ le 1-Bromo adamantane, l'évaluation pharmacologique des chalcones adamantylées a montré un effet antimicrobien remarquable et une forte activité antitumorale contre les cellules cancéreuses du pancréas humain: **MiaPaca2**.

Dans une deuxième partie, nous avons synthétisé de nouvelles thiazolylpyrazolines à partir de deux différents acyles, on a obtenu des produits purs avec des rendements satisfaisants, lors des tests réalisés pour leur potentiel antimicrobien et antiprolifératif sur la lignée cellulaire tumorale **A549** du poumon humain et sur la lignée cellulaire normale (**NIH/3T3**). Il s'est avéré que les thiazolylpyrazolines ont un bon effet antimicrobien ainsi qu'une activité anticancéreuse modérée tout en étant toxiques contre les cellules tumorales et non toxiques contre les cellules normales.

Nous avons par la suite identifié toutes les structures des produits synthétisés en nous basant sur les méthodes spectrales à savoir : RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, MS et sur d'autres techniques complémentaires comme la diffraction des Rayons X.

Le criblage biologique suggère que les chalcones adamantylées et les Thiazolylpyrazolines pourraient être une nouvelle alternative dans la recherche de nouvelles drogues efficaces contre les maladies infectieuses et le cancer.

Les résultats obtenus ouvrent de larges perspectives dans la préparation de nouveaux composés hétérocycliques à visée thérapeutique potentielle, à partir des chalcones adamantylées telles que les pyrazolines et les oxazolines adamantylées, qui peuvent présenter des propriétés anti microbiennes et anti cancéreuses afin de trouver de nouvelles molécules, avec de nouveaux modes d'action permettant de lutter contre l'émergence grandissante à

l'échelle mondiale du phénomène de résistance bactérienne aux antibiotiques, ainsi que le développement de la chimiorésistance des cellules cancéreuses contre l'apoptose.

Références bibliographiques

- [1] D.-G. Pinto, A.-M. Silva, J.-A. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4, 747-755.
- [2] A.-A. El-Emam, K.-A. Alrashood, M.-A. Al-Omar, A.-M. S. Al-Tamimi, *Molecules.*, **2012**, 17, 3475-3483.
- [3] K. Yuen, Z. Cheng, C.-C. Cheng, *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, 86.
- [4] K. Jadidi, R. Ghahremanzadeh, A. Bazgir, *J. Comb. Chem.*, **2009**, 11, 341-344.
- [5] V. Padmavathi, P. Thriveni, G. Sudhakar Reddy, D. Deepti, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 917-924.
- [6] A. Marella, A.-M. Rahmat, A.-M. Tauquir, R. Saha, O. Tanwar, M. Akhter, M. Shaquiquzzaman, A.-M. Mumtaz, *Mini. Rev. Med. Chem.*, **2013**, 13, 921-924.
- [7] S. Sharma, S. Kaur, T. Bansal, J. Gaba, *Chem. Sci. Trans.*, **2014**, 3, 861-875.
- [8] S.-J. Kashyap, V.-K. Garg, P.-K. Sharma, N. Kumar, R. Dudhe, J.-K. Gupta, *Med. Chem. Res.*, **2012**, 21, 2123-2132.
- [9] a) B.-S. Dawane, S.-G. Konda, G.-G. Mandawad, B.-M. Shaikh, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 387-392. b) A. Özdemir, G.-T. Zitouni, Z.-A. Kaplancıklı, G. Revial, K. Güven, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 403-409.
- [10] O.-I. El-Sabbagh, M.-M. Baraka, S.-M. Ibrahim, C. Pannecouque, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, A.-A. Rashad, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3746.
- [11] R. Aggarwal, S. Kumar, P. Kaushik, D. Kaushik, G.-K. Gupta, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 62, 508-514.
- [12] A. Budakoti, A.-R. Bhat, A. Azam, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 1317-1325.
- [13] H.-H. Wang, K.-M. Qiu, H.-E. Cui, Y.-S. Yang, Y. Luo, M. Xing, X.-Y. Qiu, L.-F. Bai, H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 448-455.
- [14] G.-G. Mandawad, B.-S. Dawane, S.-D. Beedkar, C.-N. Khobragade, O.-S. Yemul, *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 365-372.
- [15] S. Landa, V. Macháček, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1933**, 5, 1.
- [16] A. Senning, *Elsevier's Dictionary of Chemoetymology*, Elsevier., **2006**, 6.
- [17] H. Decker, *Angew. Chem.*, **1924**, 37, 795.
- [18] M.-D. Radcliffe, A. Gutierrez, J.-F. Blount, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 682-687.
- [19] S. Coffey, S. Rodd, *Chemistry of Carbon Compounds.*, **1969**, Vol 2, Part C.
- [20] R.-C. Fort, P.-R. Schleyers, *Chem. Rev.*, **1964**, 64, 277-300.
- [21] V. Prelog, R. Seiwerth, *Berichte.*, **1941**, 74, 1644-1648.
- [22] V. Prelog, R. Seiwerth, *Berichte.*, **1941**, 74, 1769-1772.
- [23] P.-R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 3292.
- [24] P.-R. Schleyer, M.-M. Donaldson, R.-D. Nicholas, C. Cupas, *Org. Synth.*, **1973**, 5, 16.
- [25] G.-A. Mansoori, T.-F. George, L. Assoufid, G. Zhang, *Springer.*, **2007**, 48-55.
- [26] L.-H. Hu, K.-Y. Sim, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7999-8002.

- [27] K. Gerzon, E.-V. Krumalns, R.-L. Brindle, F.-J. Marshall, M.-A. Root, *J. Med.Chem.*, **1963**, *6*, 760-763.
- [28] L.Wanka, K. Iqbal, P.-R. Schreiner, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 3516-3604.
- [29] P.-R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3292.
- [30] G.-L. Anderson, T.-R. Kaimari, *U. S. Patent.*, **2005**, US 6,864,264 B1.
- [31] R.-T. Rapala, R.-J. Kraay, K. Gerzon, *J. Med. Chem.*, **1965**, *8*, 580-583.
- [32] K. Gerzon, D. Kau, *J. Med. Chem.*, **1967**, *10*, 189-199.
- [33] L.Wanka, « γ -Aminoadamantane Carboxylic Acids: Orientating Building Blocks in Peptide Chemistry», Thèse de doctorat, Universität Giessen., **2007**.
- [34] L.-T. Pinilla, B.-P. Holder, Y. Abed, G. Boivin, C.-A. Beauchemin, *J. Virol.*, **2012**, *19*, 10651–10660.
- [35] A.Tsunoda, H.-F. Maassab, K.-W. Cochran, W.-C-. Eveland, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **1965**, *5*, 553-560.
- [36] K. Lundahl, J. Schut, J.-M. Schlatmann, G.-B. Paerels, A. Peters, *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 129-132.
- [37] A. Kreutzberger, H.-H. Schroeders, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *58*, 5101-5104.
- [38] R. Pellicciari, M.-C. Fioretti, P. Cogolli, M. Tiecco, *Arzneimittel-Forsch.*, **1980**, *30*, 2103-2105.
- [39] P.-S. Manchand, R.-L. Cerruti, J.-A. Martin, C.-H. Hill, J.-H. Merrett, E. Keech, R.-B. Belshe, E.-V. Connell, I.-S. Sim, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1992-1995.
- [40] A. Kolocouris, D. Tataridis, G. Fytas, T. Mavromoustakos, G.-B. Foscolos, N. Kolocouris, E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 3465-3470.
- [41] G. Stamatou, A. Kolocouris, N. Kolocouris, G. Fytas, G.-B. Foscolos, J. Neyts, E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2137-2142.
- [42] M.-F. Powell, A. Magill, N. Chu, K. Hama, C.-I. Mau, L. Foster, R. Bergstrom, *Pharm. Res.*, **1991**, *8*, 1418-1423.
- [43] R. Sarbach, J. Mizoule, C. Ricci, D. Yavordios, *Cholagogically-active adamantanecarboxylic acids of pyridoxines, pyridoxamines, or pyridoxals*, DE 69-19206731920673., **1971**.
- [44] C.-R. Kinsolving, V.-S. Georgiev, *Esters of 2-adamantanone oxime*, US 83-5244844486601., **1984**.
- [45] G. Fytas, G. Stamatou, G.-B. Foscolos, A. Kolocouris, N. Kolocouris, M. Witvrouw, C. Pannecouque, E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 1887-1890.
- [46] A. Scherm, D. Peteri, *3,5-Dialkyl-1-aminoadamantanes for the treatment of parkinsonism*, DE 73-23184612318461., **1974**.
- [47] G.-M. Bores, F.-P. Huger, W. Petko, A.-E. Mutlib, F. Camacho, D.-K. Rush, D.-E. Selk, V. Wolf, R.-W. Kosley, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1996**, *277*, 728-738.

- [48] W. Lasek, T. Switaj, J. Sienko, M. Kasprzycka, G. Basak, P. Miklaszewicz, M. Maj, D. Nowis, T. Grzela, J. Golab, I. Mlynarczuk, A. Jalili, B. Kaminska, M. Dziembowska, K. Czajkowski, M. Nowaczyk, A. Gorska, Z. Kazimierczuk, *Cancer. Chemother. Pharmacol.*, **2002**, *50*, 213-222.
- [49] B. Charpentier, J.-M. Bernardon, J. Eustache, C. Millois, B. Martin, S. Michel, B. Shroot, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4993-5006.
- [50] R. Lotan, *J. Biol. Reg. Homeos.*, **2003**, *17*, 13-28.
- [51] J. Liu, D. Obando, V. Liao, T. Lifa, R. Codd, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 1949-1963.
- [52] L. Wanka, C. Cabrele, M. Vanejews, P.-R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *9*, 1474-1490.
- [53] B. Ahrén, R. Gomis, E. Standl, D. Mills, A. Schweizer, *Diabetes Care.*, **2004**, *27*, 2874-2880.
- [54] D. Augeri, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5025-5037.
- [55] S. Padhye, A. Ahmad, N. Oswal, F.-H. Sarkar, *J. Hematol. Oncol.*, **2009**, *2*, 38.
- [56] S.-Z. Hua, J.-G. Luo, X.-B. Wang, J.-S. Wang, L.-Y. Kong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 2728-2730.
- [57] R. Mokrini, « *Mécanismes radicalaires dans la dégradation de composés phénoliques en chimie sous rayonnement : Radiolyse gamma des chalcones et de l'acide ferulique en solutions alcooliques* », Thèse de doctorat, Université de Limoges., **2006**.
- [58] P.-Y. Rajendra, K.-P. Praveen, K.-P. Ravi, R. Srinivasa, *E-J. Chem.*, **2008**, *5*, 144-148.
- [59] S. Eddarir, N. Cotelle, Y. Bakkour, C. Ronaldo, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5359-5363.
- [60] R.-U. Braun, M. Ansorge, T.-J. Müller, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 9081-9094.
- [61] W.-S. Wadsworth, *Org. React.*, **1977**, *25*, 73.
- [62] Y.-K. Srivastava, *Rasayan. J. Chem.*, **2008**, *4*, 884-886.
- [63] M. Baghdad, « *Synthèse et évaluation de l'activité biologique de quelques spiro- [Oxindoles-Pyrrolidines]* », Thèse de magister, Université d'Oran, Es-Senia., **2013**.
- [64] P. Singh, A. Anand, V. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *85*, 758-777.
- [65] H. Haraguchi, H. Ishikawa, K. Mizutani, Y. Tamura, T. Kinoshita, *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, *6*, 339-347.
- [66] B.-M. Rezk, R.-M. Haenen Guido, J.-F. van der Vijgh Wim, A. Bast, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2002**, *295*, 9-13.
- [67] T.-N. Doan, D.-T. Tran, *Pharmacol. Pharm.*, **2011**, *2*, 282-288.
- [68] R.-S. Kumar, S.-M. Rajesh, S. Perumal, D. Banerjee, P. Yogeewari, D. Sriram, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 411-422.
- [69] X.-W. Zhou, H.-L. Ma, X. Zhang, S.-Y. Jing, J.-Y. Miao, B.-X. Zhao, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *79*, 95-101.
- [70] H.-K. Hsieh, T.-H. Lee, J.-P. Wang, J.-J. Wang, C.-N. Lin, *Pharm. Res.*, **1998**, *15*, 39-46.
- [71] Z. Liu, L. Tang, P. Zou, Y. Zhang, Z. Wang, Q. Fang, L. Jiang, G. Chen, Z. Xu, H. Zhang, G. Liang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *74*, 671-682.

- [72] B.-T. Yin, C.-Y. Yan, X.-M. Peng, S.-L. Zhang, S. Rasheed, R.-X. Geng, C.-H. Zhou, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *71*, 148-159.
- [73] S.-F. Nielsen, M. Larsen, T. Boesen, K. Schonning, H. Kromann, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 2667-2677.
- [74] H. Tanaka, S. Nakamura, K. Onda, T. Tazaki, T. Hirano, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2009**, *381*, 566-571.
- [75] F.-J. Smit, D.-D. N'da, *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 1128-1138.
- [76] M. Uenaka, K. Kawata, M. Nagai, T. Endoh, *Chem. Abstr.*, **2001**, *134*, 29421.
- [77] H. Sharma, S. Patil, T.-W. Sanchez, N. Neamati, R.-F. Schinazi, J.-K. Buolamwini, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 2030-2045.
- [78] S. Fatima, A. Sharma, R. Saxena, R. Tripathi, S.-K. Shukla, S.-K. Pandey, R. Tripathi, R.-P. Tripathi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 195-204.
- [79] G. Lamoureux, G. Artavia, *Curr. Med. Chem.*, **2010**, *17*, 2967-2978.
- [80] W.-L. Davies, R.-R. Grunnert, R.-F. Haff, J.-W. Mc Gahen, E.-M. Neumeyer, M. Paulshock, J.-C. Watts, T.-R. Wood, E.-C. Hermann, C.-E. Hoffmann, *Science.*, **1964**, *144*, 862-863.
- [81] V.-G. Vernier, J.-B. Harmon, J.-M. Stump, T.-L. Lynes, M.-P. Marvel, D.-H. Smith, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1969**, *15*, 642-665.
- [82] Y. Togo, R.-B. Hornick, A.-T. Dawkins, *J. Am. Med. Assoc.*, **1968**, *203*, 1089-1094.
- [83] G. Zoidis, N. Kolocouris, E. Naesens, E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 1534-1541.
- [84] K. Van Derpoorten, J. Balzarini, E. De Clercq, J.-H. Poupaert, *Biomed. Pharmacother.*, **1997**, *51*, 464-468.
- [85] A.-A. El-Emam, O.-A. Al-Deeb, M.-A. Al-Omar, J. Lehmann, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 5107-5113.
- [86] J. Balzarini, B. Orzeszko, J.-K. Mauri, A. Orzeszko, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 993-1003.
- [87] K. Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, M. Soković, A. Cirić, J. Glamočlija, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 426-432.
- [88] A. Orzeszko, B. Kaminska, B.-J. Starosciak, *Farmaco.*, **2002**, *57*, 619-624.
- [89] O.-A. Al-Deeb, M.-A. Al-Omar, N.-R. El-Brollosy, E.-E. Habib, T.-M. Ibrahim, A.-A. El-Emam, *Drug. Res.*, **2006**, *56*, 40-47.
- [90] A.-A. Kadi, N.-R. El-Brollosy, O.-A. Al-Deeb, E.-E. Habib, T.-M. Ibrahim, A.-A. El-Emam, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 235-242.
- [91] R. Ficarra, P. Ficarra, A. Tommasini, G. Fenech, F.-C. Pizzimenti, G. Bisignano, *Boll. Chim. Farmaceutico.*, **1984**, *123*, 317-321.
- [92] H.-H. Ko, L.-T. Tsao, K.-L. Yu, C.-T. Liu, J.-P. Wang, C.-N. Lin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 104-111.

- [93] H. Matsuda, T. Morikawa, S. Ando, T. Iwao, Y. Masayuki, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 1995-2000.
- [94] S. Vogel, M. Barbic, G. Jurgenliemk, J. Heilmann, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 2206-2213.
- [95] J.-C. Trivedi, J.-B. Bariwal, K.-D. Upadhyay, Y.-T. Naliapara, S.-K. Joshi, C.-C. Pannecouque, E.-D. Cleroq, A.-K. Shah, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8472-8474.
- [96] S.-N. Lopez, M.-V. Castelli, S.-A. Zacchino, J.-N. Dominguez, G. Lobo, C.-C. Jaime, J.-C. Cortés, J.-C. Ribas, C. Devia, M.-R. Ana, D.-E. Ricardo, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 1999-2013.
- [97] Y. Na, J.-M. Nam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 211-214.
- [98] R. Li, G.-L. Kenyon, F. Cohen, X. Chen, B. Gong, J.-N. Dominguez, E. Davidson, G. Kurzban, R.-E. Millar, E.-Q. Nuzum, P.-J. Rosenthal, J.-H. Mckerrow, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 5031-5037.
- [99] R.-H. Hans, E.-M. Guantai, C. Lategran, P.-J. Smith, B. Wan, S.-G. Franzblau, J. Gut, P.- J. Rosenthal, K. Chibale, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 942-944.
- [100] (a) S.-F. Nielson, S.-B. Christensen, G. Cruciani, A. Kharazini, T. Liljefors, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 4819-4832. (b) J.-C. Aponte, D. Castillo, Y. Estevez, G. Gonzalez, J. Arevalo, G.-B. Hammonda, M. Sauvain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 100-103.
- [101] G.-S. Viana, M.-A. Bandeira, F.-J. Matos, *Phytomedicine.*, **2003**, *10*, 189-195.
- [102] Y.-M. Lin, Y. Zhou, M.-T. Flavin, L.-M. Zhou, W. Nie, F.-C. Chen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 2795-2802.
- [103] P. Shukla, A.-B. Singh, A.-K. Srivastava, R. Pratap, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 799-802.
- [104] S.-F Rizvi, H.-L Siddiqui, M. Johns, M. Detorio, R.-F. Schinazi. *Med. Chem. Res.*, **2012**, *21*, 3741-3749.
- [105] F. Bois, C. Beney, A. Boumendjel, A.-M. Mariotte, G. Conseil, A. Di Pietto, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 4161-4164.
- [106] D.-K. Mahapatra, S.-K. Bharti, V. Asati, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *98*, 69-114.
- [107] K.-V. Sahidhara, A. Kumar, M. Kumar, J. Sarkar, S. Sinha, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 7205-7211.
- [108] M. Liu, P. Wilairat, M.-I. Go, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4443-4452.
- [109] C. Furman, J. Lebeau, J.-C. Fruchart, J.-L. Bernier, P. Duriez, N. Cotelle, E. Teissier, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **2001**, *15*, 270-278.
- [110] S. Pérez-Rodríguez, M.-A. Ortiz, R. Pereira, F. Rodríguez-Barrios, Á.-R. de Lera, F.-J. Piedrafita, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 2434-2446.

- [111] B. Insuasty, A. Montoya, D. Becerra, J. Quiroga, R. Abonia, S. Robledo, I.-D. Vélez, Y. Upegui, M. Noguerras, J. Cobo, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *67*, 252-262.
- [112] F. Hayat, A. Salahuddin, S. Umar, A. Azam, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 4669-4675.
- [113] F. Lefranc, Z. Xu, P. Burth, V. Mathieu, G. Revelant, M.-V. de Castro Faria, C. Noyon, D.-G. Garcia, D. Dufour, C. Bruyère, C.-F. Gonçalves-de-Albuquerque, P. Van Antwerpen, B. Rogister, S. Hesse, G. Kirsch, R. Kiss, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *63*, 213-223.
- [114] Y. Mechehoud, F. Benayeche, S. Benayeche, P. Mosset, *E-J. Chem.*, **2010**, *7S1*, S143- S150.
- [115] M.-C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G.-L. Cascarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, **2003**, *36*, 1103.
- [116] G.-M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **2008**, *A64*, 112-122.
- [117] L.-J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **2012**, *45*, 849-854.
- [118] K. Brandenburg, *DIAMOND, Crystal Impact GbR*, Bonn, Germany., **2006**.
- [119] C. Walsh, *Antibiotics: actions, origins, résistance*, DC: ASM Press, Washington., **2003**.
- [120] A. Ozdemir, M.-D. Altintop, Z.-A. Kaplancikli, G. Turan-Zitouni, H. Karaca, Y. Tunal, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2013**, *346*, 463-469.
- [121] R.-L. Thangapazham, A. Sharma, R.-K. Maheshwari, *AAPS J.*, **2006**, *8*, 443-449.
- [122] J. Ferlay, D.-M. Parkin, E. Steliarova-Foucher, *Eur. J. Cancer.*, **2010**, *46*, 765-781.
- [123] A.-A. Kadi, N.-R. El-Brollosy, O.-A. Al-Deeb, E.-E. Habib, T.-M. Ibrahim, A.-A. El-Emam, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 235-242.
- [124] M.-A. Al-Omar, E.-S. Al-Abdullah, I.-A. Shehata, E.-E. Habib, T.-M. Ibrahim, A.-A. El-Emam, *Molecules.*, **2010**, *15*, 2526-2550.
- [125] K.-H. Chun, J.-W. II. Kosmeder, S. Sun, J.-M. Pezzuto, R. Lotan, W.-K. Hong, H.-Y. Lee, *J. Natl. Cancer. Inst.*, **2003**, *95*, 291-302.
- [126] D. Barkan, L.-H. El Touny, A.-M. Michalowski, J.-A. Smith, I. Chu, A.-S. Davis, J.-D. Webster, S. Hoover, R.-M. Simpson, J. Gauldie, J.-E. Green, *Cancer Res.*, **2010**, *70*, 5706-5716.
- [127] J.-M. Gazengel, A.-M. Orecchioni, *Le préparateur en pharmacie - Guide théorique et pratique.*, **2013**, 2ème édition.
- [128] J.-P. Courtin, *L'homme et les lois de la nature I- Précis de culture générale scientifique.*, **2012**.
- [129] D.-T. Davies, *Chimie des hétérocycles aromatiques*, De Boeck Université., **1997**.
- [130] E. Gayon, «*Stratégies pour l'accès rapide à des hétérocycles azotés à partir d'alcools propargyliques*», Thèse de doctorat, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier., **2012**.
- [131] E. Banaszak, «*Synthèse Organométallique de Composés Bicycliques Aza- π -déficients d'Intérêt Biologique Potentiel*», Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy I., **2007**.
- [132] Hart et Conia, *Introduction à la chimie organique*, Inter Edition, Paris., **1987**.
- [133] P. Sherwood Burge, *Pergamon.*, **1988**, *33*, 47-59.
- [134] M.-L. Fascio, M.-I. Errea, N.-B. D'Accorso, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *90*, 666-683.

- [135] A. Kamal, G.-B. Ramesh Khanna, T. Krishnaji, R. Ramu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 613-615.
- [136] C.-B. Mishra, S. Kumari, M. Tiwari, *Eur.J. Med. Chem.*, **2015**, *92*, 1-34.
- [137] G.-S. Hassan, S.-M. El-Messery, F.-M. Al-Omary, H.-I. El-Subbagh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 6318–6323.
- [138] R.-R. Gupta, M. Kumar, V. Gupta, *Heterocycl. Chem.*, **2005**, vol-II, Springer Publishing Group.
- [139] a) S. Gabriel, *Berichte.*, **1910**, *43*, 1283.
b) S. Gabriel, *Berichte.*, **1910**, *43*, 134.
- [140] E. Deau, C. Dubouilh-Benard, V. Levacher, T. Besson, *Tetrahedron.*, **2014**, *70*, 5532-5540.
- [141] D. Thomae, E. Perspicace, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck, *Tetrahedron.*, **2008**, *64*, 9309-9314.
- [142] E. Aguilar, A.-I. Meyers, *Tetrahedron. Lett.*, **1994**, *35*, 2473-2476.
- [143] N.-C. Desai, N. Bhatt, H. Somani, A. Trivedi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *67*, 54-59.
- [144] A. Aliabadi, F. Shamsa, S.-N. Ostad, S. Emami, A. Shafiee, J. Davoodi, A. Foroumadi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5384-5389.
- [145] N. Siddiqui, W. Ahsan, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 1536-1543.
- [146] S. Koppireddi, J.-R. Komsani, S. Avula, S. Pombala, S. Vasamsetti, S. Kotamraju, R. Yadla, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *66*, 305-313.
- [147] Y.-S. Lee, H. Kim, Y.-H. Kim, E.-J. Roh, H. Han, K.-J. Shin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 7555-7561.
- [148] M.-D. Altıntop, U.-A. Mohsen, H. Karaca, Z. Cantürk, A. Özdemir, *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2014**, *11*, 1199-1203.
- [149] V. Padmavathi, C.-P. Kumari, B.-C. Venkatesh, A. Padmaja, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 5317-5326.
- [150] A. Ayati, S. Emami, A. Asadipour, A. Shafiee, A. Foroumadi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *97*, 699-718.
- [151] A. Ozdemir, G. Turan-Zitouni, Z.-A. Kaplancikli, *Turk .J. Chem.*, **2008**, *32*, 529- 538.
- [152] J.-P. Waldo, S. Mehta, R.-C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6666-6670.
- [153] P.-E. Almeida da Silva, D.-F. Ramos, H.-G. Bonacorso, A.-I. Iglesia, M.-R. de la Oliveira, T. Coelho, J. Navarini, H.-R. Morbidoni, N. Zanatta, M.-A. Martins, *Inter. J. Antimicrob. Agents.*, **2008**, *32*, 139-144.
- [154] R. Fioravanti, A. Bolasco, F. Manna, F. Rossi, F. Orallo, M. Yanez, A. Vitali, F. Ortuso, S. Alcaro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 6479-6482.
- [155] P.-K. Sharma, S. Kumar, P. Kumar, P. Kaushik, D. Kaushik, Y. Dhingra, K.-R. Aneja, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 2650-2655.
- [156] N.-M. Abunada, H.-M. Hassaneen, N.-G. Kandile, O.-A. Miqdad, *Molecules.*, **2008**, *13*, 1011-1024.

- [157] P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, V. Rizzo, C. De Micheli, *Tetrahedron.*, **2007**, *63*, 5554-5560.
- [158] Y. Ju, R.-S. Varma, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 135-141.
- [159] R. Gupta, N. Gupta, A. Jain, *Ind. J. Chem.*, **2010**, *49B*, 351-355.
- [160] V.-N. Pathak, R. Joshi, J. Sharma, N. Gupta, V.-M. Rao, *Phosphorous. Sulfur. Silicon.*, **2009**, *184*, 1854-1865.
- [161] A.-V. Shevtsov, A.-A. Kislukhin, V.-V. Kuznetsov, V.-Y. Petukhova, V.-A. Maslennikov, A.-O. Borissova, K.-A. Lyssenko, N.-N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **2007**, *17*, 119.
- [162] Z. Ozdemir, H.-B. Kandilci, B. Gumusel, U. Calis, A.-A. Bilgin, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 373-379.
- [163] S.-G. Küçüküzgel, S. Senkardes, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *97*, 786-815.
- [164] D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, L. Zaprutko, A. Gzella, R. Lesyk, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *42*, 1-9.
- [165] V.-H. Babu, C. Sridevi, A. Joseph, K.-K. Srinivasan, *Ind. J. Pharm. Sci.*, **2008**, *69*, 470-473.
- [166] M.-A. Ali, M.-S. Yar, A.-A. Siddiqui, D. Sriram, P. Yogeewari, E. De Clercq, *Acta. Pol. Pharm.*, **2007**, *64*, 423-428.
- [167] F. Chimenti, B. Bizzarri, F. Manna, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, A. Granese, D. Rivanera, D. Lilli, M.-M. Scaltrito, M.-I. Brenciaglia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 603-607.
- [168] S. Viveka, Dinesha, P. Shama, G.-K. Nagaraja, S. Ballav, S. Kerkar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *101*, 442-451.
- [169] Z.-A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Ozdemir, G. Revial, K. Guven, *Phosphorus. Sulfur. Silicon.*, **2007**, *182*, 749-764.
- [170] S.-S. Sulthana, S.-A. Antony, C. Balachandran, S.-S. Shafi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 2753-2757.
- [171] G. Turan-Zitouni, P. Chevallet, F.-S. Kiliç, K. Erol, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 635-641.
- [172] B. Sharifzadeh, N.-O. Mahmoodi, M. Mamaghani, K. Tabatabaeian, A.-S. Chirani, I. Nikokar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 548-551.
- [173] M.-Y. Zhao, Y. Yin, X.-W. Yu, C.-B. Sangani, S.-F. Wang, A.-M. Lu, L.-F. Yang, P.-C. Lv, M.-G. Jiang, H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 46-54.
- [174] W.-Y. Liu, Y.-S. Xie, B.-X. Zhao, B.-S. Wang, H.-S. Lv, Z.-L. Gong, S. Lian, L.-W. Zheng, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2010**, *214*, 135-144.
- [175] S.-D. Beedkar, C.-N. Khobragade, S.-S. Chobe, B.-S. Dawane, O.-S. Yemul, *Int. J. Biol. Macromolec.*, **2012**, *50*, 947-956.
- [176] M.-D. Altıntop, A. Ozdemir, G. Turan-Zitouni, S. Iğın, O. Atlı, R. Demirel, Z.-A. Kaplancıklı, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *92*, 342-352.
- [177] P.-C. Lv, D.-D. Li, Q.-S. Li, X. Lu, Z.-P. Xiao, H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 5374-5377.
- [178] Z.-G. Luo, Z.-Y. Liu, Z.-H. Yang, *Chin. Chem. Lett.*, **2014**, *25*, 333-336.

- [179] Y.-K. Abhale, A.-V. Sasane, A.-P. Chavan, K.-K. Deshmukh, S.-S. Kotapalli, R. Ummanni, S.-F. Sayyad, P.-C. Mhaske, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *94*, 340-347.
- [180] F.-M. Awadallah, G.-A. Piazza, B.-D. Gary, A.-B. Keeton, J.-C. Canzoneri, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *70*, 273-279.
- [181] A.-A. Bilgin, E. Palaska, R. Sunal, *Arzneimittel-Forschung.*, **1993**, *43*, 1041-1044.
- [182] K.-D. Olczak, M. Daszkiewicz, K. Slawinska, D.-B. Baginska, D. Gozdowski, P. Daszkiewicz, B. Fronc, K. Semczuk, *J. Oral. Pathol. Med.*, **2012**, *41*, 568-576.
- [183] K. Ehlert, *Curr. Pharm. Des.*, **1999**, *5*, 45-55.
- [184] V. Tomar, G. Bhattacharjee, Kamaluddin, A. Kumar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 5321-5324.
- [185] M. Danishuddin, L. Kaushal, B.-M. Hassan, A.-U. Khan, *GPB.*, **2012**, *10*, 360-363.
- [186] Clinical and Laboratory Standards Institute, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically Approved Standard*, Wayne, PA, USA., **2006**.
- [187] Shamsuzzaman, H. Khanam, A. Mashrai, A. Sherwani, M. Owais, N. Siddiqui, *Steroids.*, **2013**, *78*, 1263-1272.
- [188] C. Jin, Y.-J. Liang, H. He, L. Fu, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 429-432.
- [189] P. Rathore, S. Yaseen, S. Ovais, R. Bashir, R. Yaseen, A.-D. Hameed, M. Samim, R. Gupta, F. Hussain, K. Javed, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 1685-1691.
- [190] S.-K. Mencher, L.-G. Wang, *BMC. Clin. Pharmacol.*, **2005**, *5*, 3.
- [191] M.-V. Berridge, P.-M. Herst, A.-S. Tan, *Biotechnol. Annu. Rev.*, **2005**, *11*, 127-152.

Annexe

الملخص

يهدف هذا العمل إلى الاصطناع العضوي، التعيين البنوي وتحديد النشاط البيولوجي لمركبات جديدة بإمكانها اظهار فعالية بيولوجية.

في الجزء الأول، قمنا بتحضير مجموعة متنوعة من الشالكونات الادمونتيلية بواسطة تفاعل كلينز-شميت بين ال4-ادمونتيل اسيتوفنون وسلسلة من الأدهيدات العطرية بمردودات جيدة. التاكيد من هياكل المركبات تم عن طريق البيانات الطيفية وبالأشعة السينية تم إثبات البنية الكيميائية للمركب **3d**. كما تم اختبار فعالية جميع الشالكونات كمضادات للميكروبات، والتي أظهرت نشاط قوي مضاد للبكتيريا (*Enterococcus faecalis* 29212),

و فعالية بيولوجية مثيرة للاهتمام ضد (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853)، و الفطريات (*Candida glabrata* ATCC 90030). تم ايضا اختبار فعالية هذه المركبات كمضادات للورم. و أظهرت بدورها نشاط جيد ضد الخلايا السرطانية للبنكرياس MiaPaca2.

في الجزء الثاني، قمنا بالاصطناع العضوي للتيازوليل برازولين و ذلك عن طريق التفاعل بين 5،3-دياريل-1-تيوكربمبول-2- برازولين و الفيناسيل بروميد. حددت البنية الكيميائية لهذه المركبات بواسطة التقنيات الطيفية

(IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, MS). كما تمت دراسة الأنشطة المضادة للميكروبات والمضادة لسرطان الرئة A549 والسمية الخلوية اتجاه الخلايا NIH/3T3 و لقد لوحظ وجود قدر كبير من النشاط ضد البكتيري والنشاط ضد سرطان الرئة مع سمية خلوية منخفضة.

الكلمات المفتاحية: الشالكونات الادمونتيلية، تيازوليل بيرازولين، مضادات الميكروبات، النشاط المضاد للسرطان،

RMN، NIH/3T3، A549، MiaPaca2

Résumé

L'objectif de ce travail est la synthèse et l'évaluation biologique des composés originaux potentiellement actifs.

Dans la première partie, nous avons synthétisé une variété de chalcones adamantylées, en utilisant la réaction de Claisen-Schmidt entre le 4-adamantyl acétophénone et une série d'aldéhydes aromatiques avec de bons rendements. Leurs structures ont été confirmées par les données spectroscopiques et la configuration relative du composé 3d a été confirmée par cristallographie aux rayons X. Toutes les chalcones synthétisées ont été testées pour leur activité anti microbienne, elles ont affiché une forte activité antibactérienne contre *Enterococcus faecalis* 29212, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* et une activité antifongique intéressante contre *Candida glabrata* ATCC 90030. L'effet de ces composés a été également testé *in vitro* pour leur pouvoir antitumoral. Les composés ont montré une bonne activité anticancéreuse contre les cellules du cancer du pancréas humain MiaPaca2.

Dans la deuxième partie, nous avons décrit la synthèse de dérivés thiazolyl-pyrazolines par la réaction des 3,5-diaryl-1-thiocarbamoyl-2-pyrazolines substituées avec le bromure de phénacyle. Les structures des composés synthétisés ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , MS). Leurs activités antimicrobienne, anticancéreuse et cytotoxicité ont été étudiées. Un niveau significatif de l'activité antimicrobienne et l'activité anti cancéreuse contre le cancer du poumon humain A549 ont été observées avec une faible cytotoxicité.

Mots-clé : Chalcones adamantylées, Thiazolylpyrazolines, activité antimicrobienne, activité anti cancéreuse, MiaPaca2, A549, NIH/3T3, RMN.

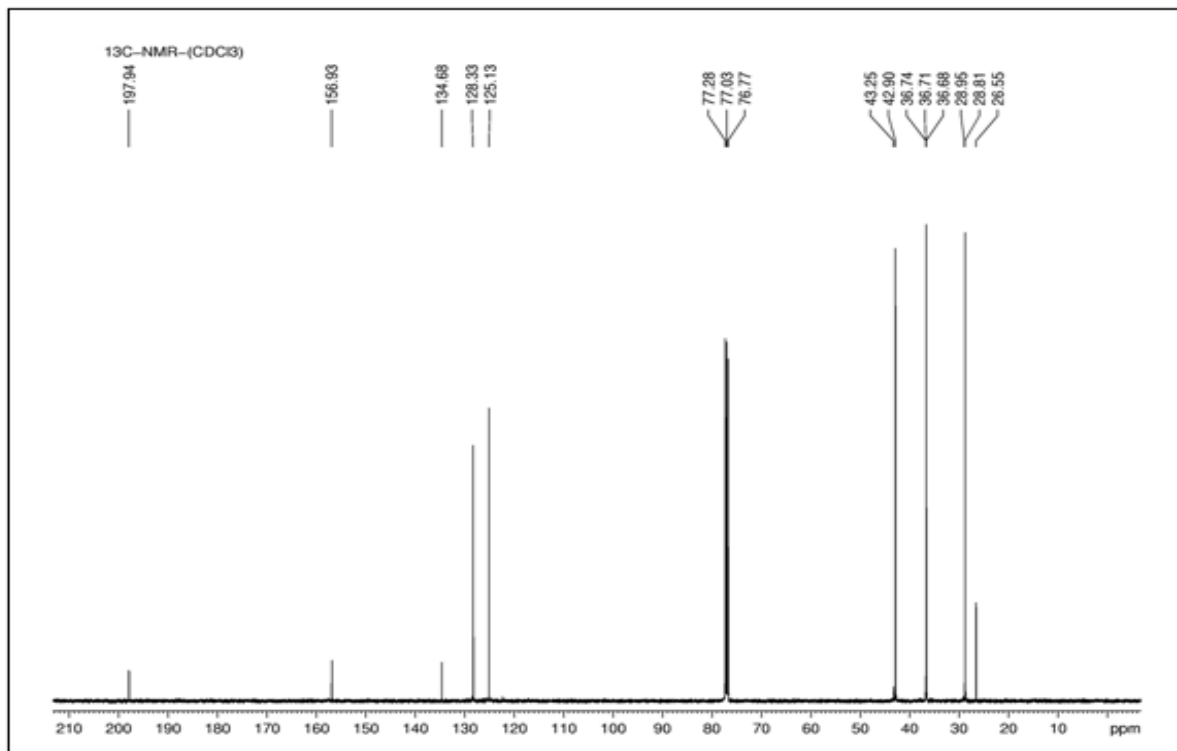
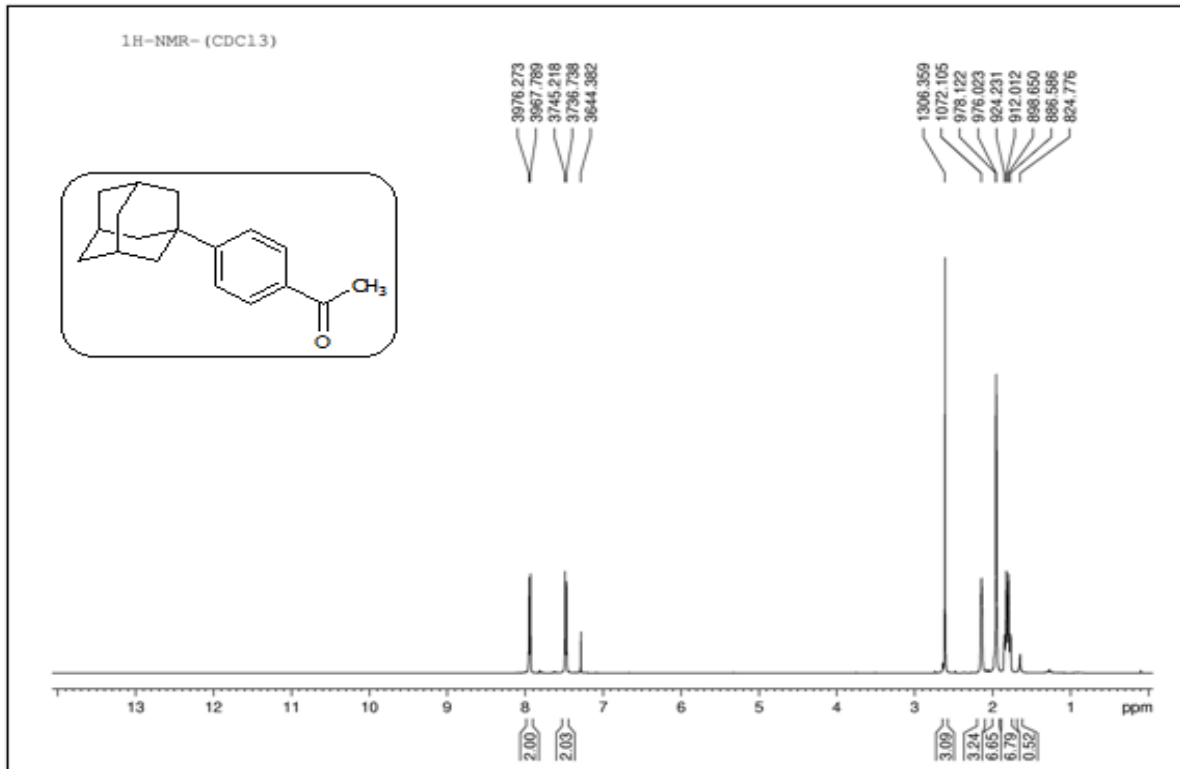
Abstract

The main objective of this work is the synthesis and the biological evaluation of original compounds with medicinal potential.

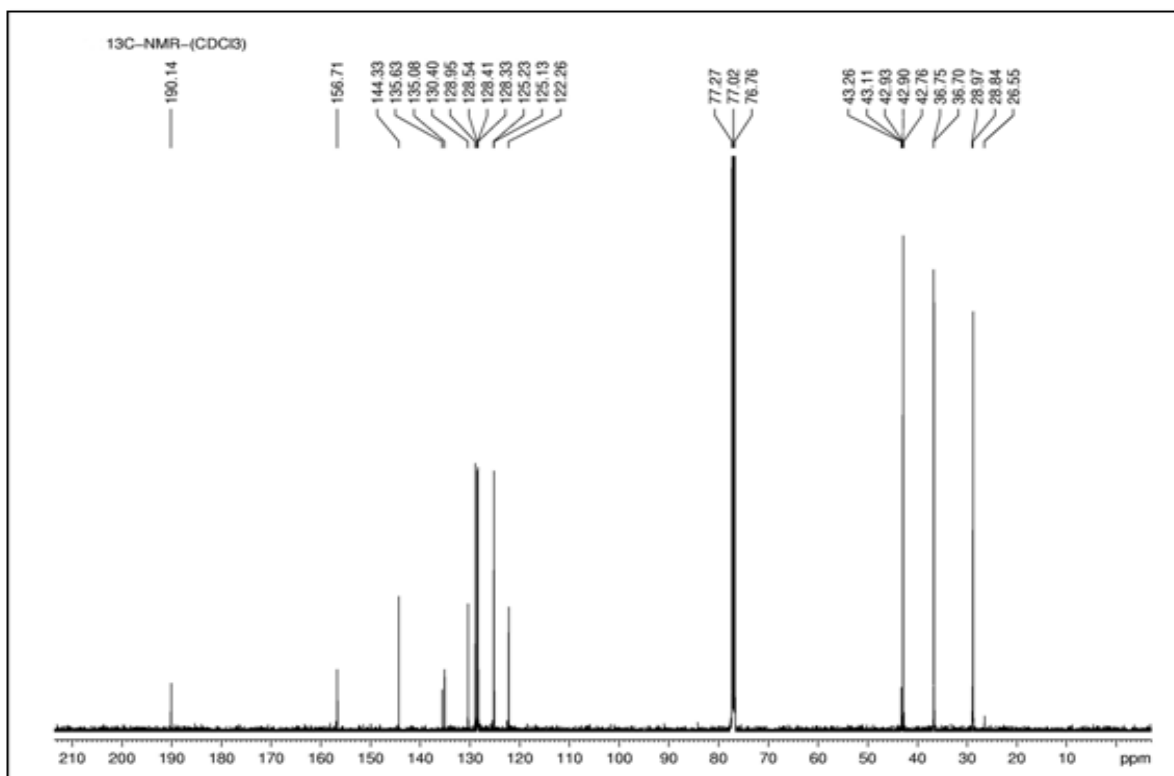
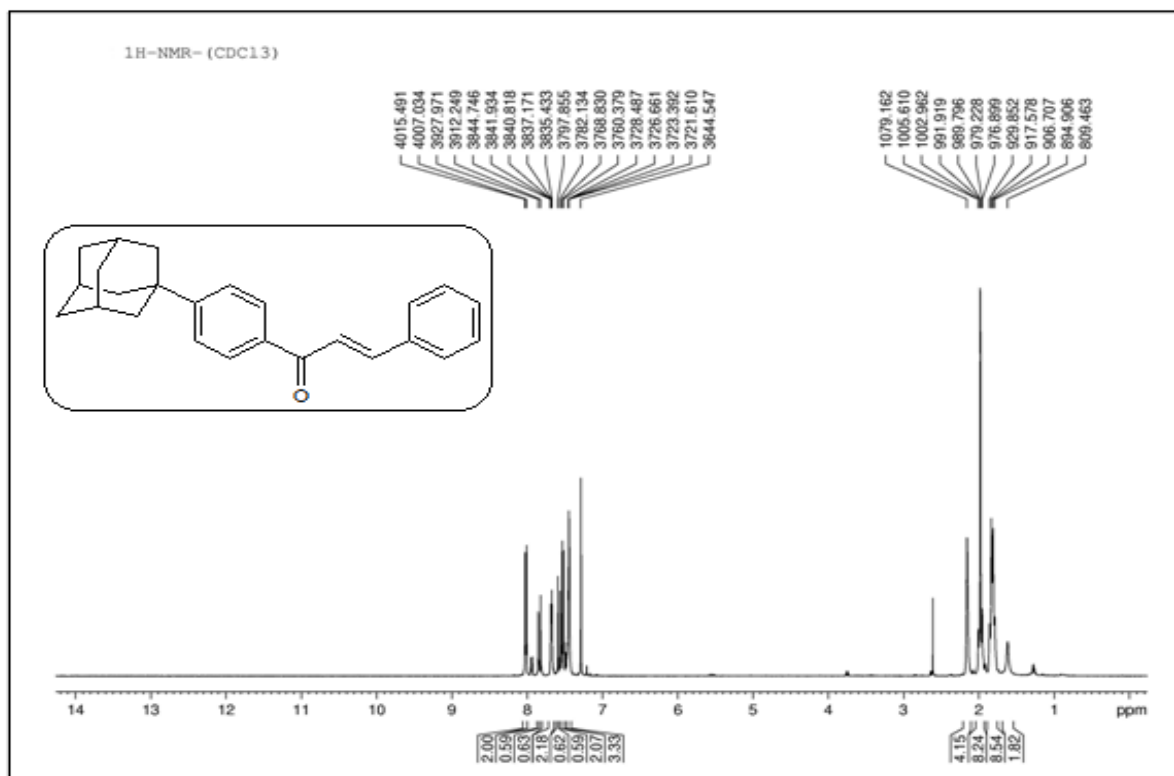
In the first part, a new variety of adamantyl chalcones was efficiently prepared by Claisen-Schmidt reaction of 4-adamantyl acetophenone with a series of aromatic aldehydes in good yields. Their structures were confirmed by spectroscopic data, and the relative configuration of compound **3d** was confirmed by X-ray crystallography. All synthesized chalcones were tested against a panel of Gram-positive and Gram-negative bacteria and pathogenic fungus. They displayed a strong antibacterial activity against *Enterococcus faecali* 29212, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Escherichia coli*, as well as an interesting antifungal activity against *Candida glabrata* ATCC 90030. The effect of these compounds was also tested *in vitro* as antitumor on MiaPaca2 cells. The compounds also showed anticancer activity against human pancreas cancer cell MiaPaca2.

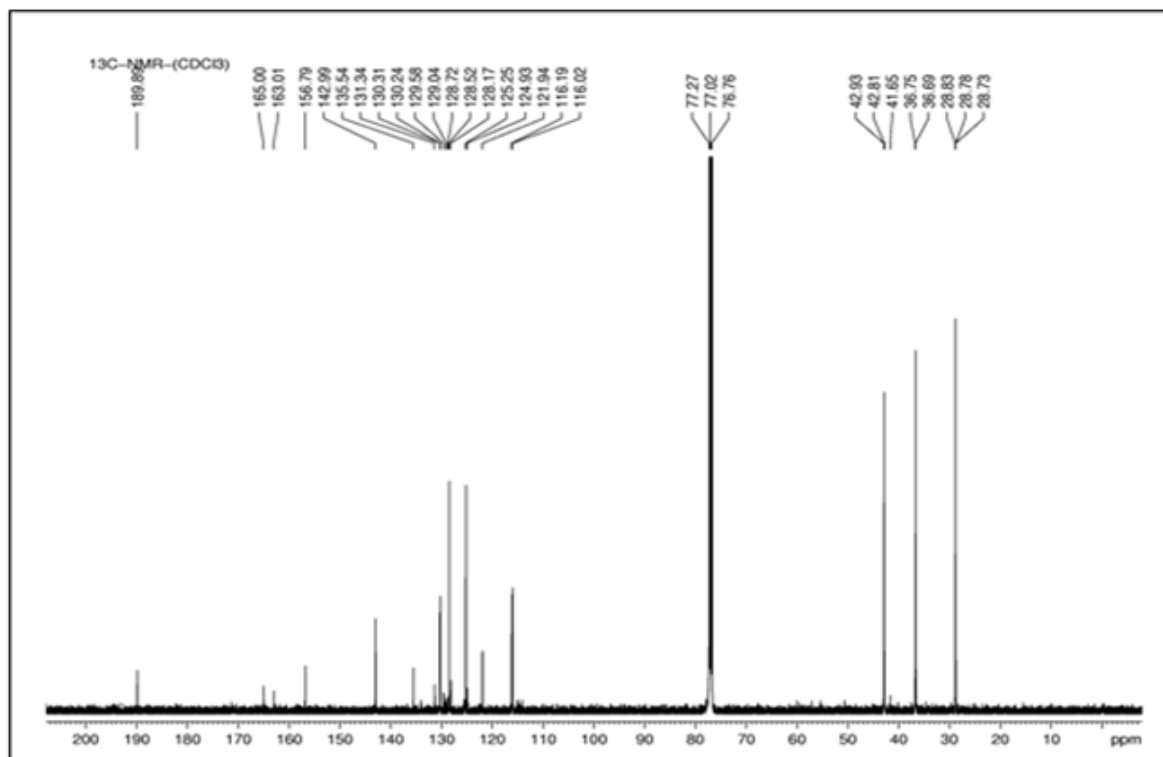
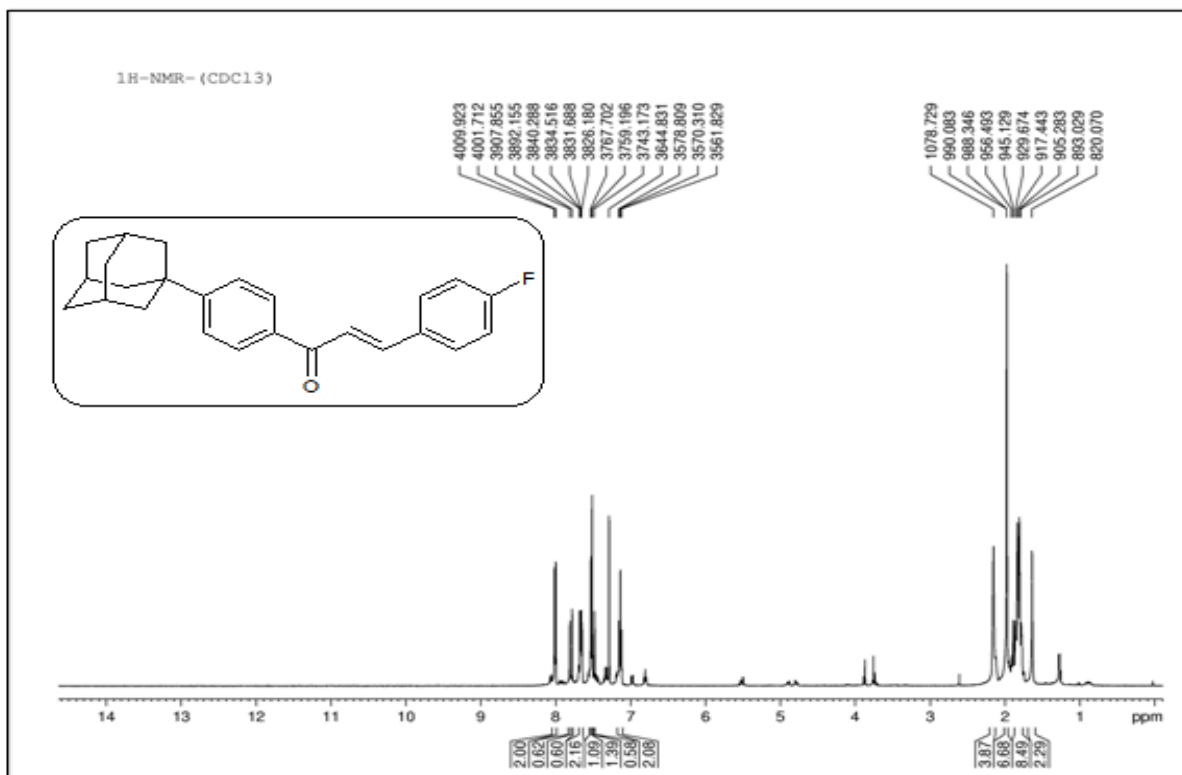
In the second part, several thiazolyl-pyrazoline derivatives were synthesized by reacting substituted 3, 5-diaryl-1-thiocarbamoyl-2-pyrazolines with phenacylbromides. The structures of the synthesized compounds were confirmed by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, and MS spectral data. Their antimicrobial, anticancer activities and cytotoxicity were investigated. A significant level of antimicrobial activity and anticancer activity against A549 human lung carcinoma cell line and low cytotoxicity were observed.

Keywords: adamantylated Chalcones, Thiazolylpyrazoline, antimicrobial activity, anticancer activity, MiaPaca2, A549, NIH/3T3, NMR.

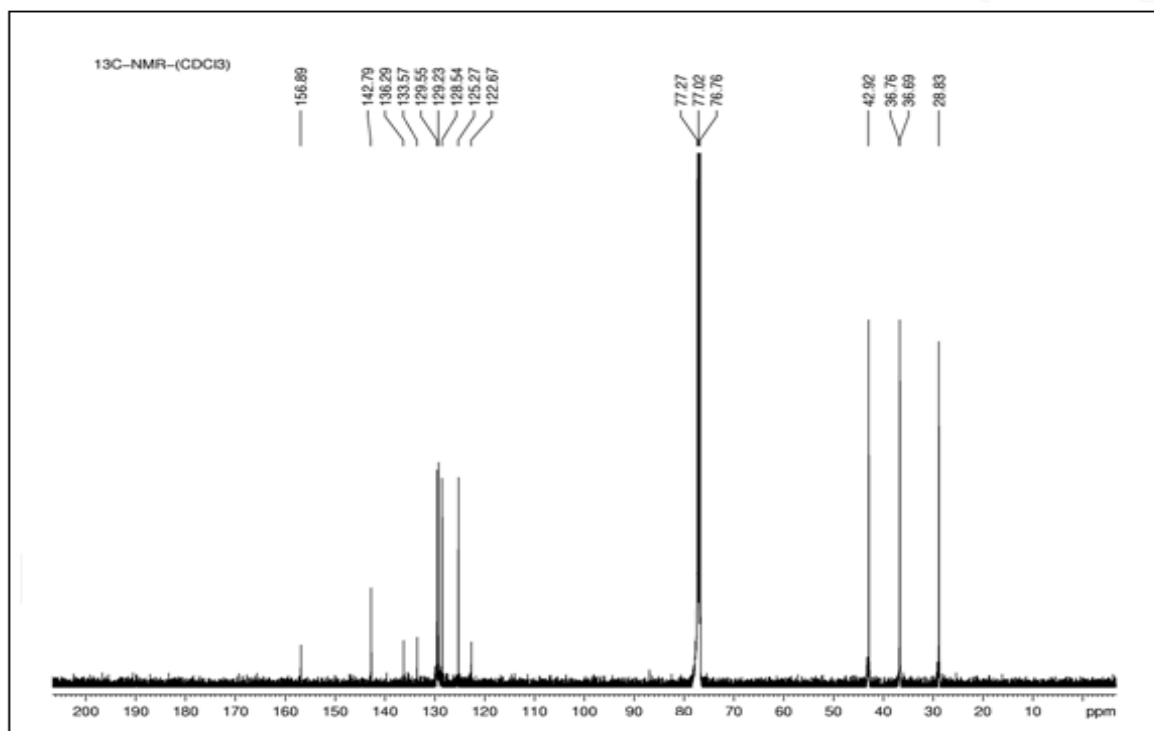
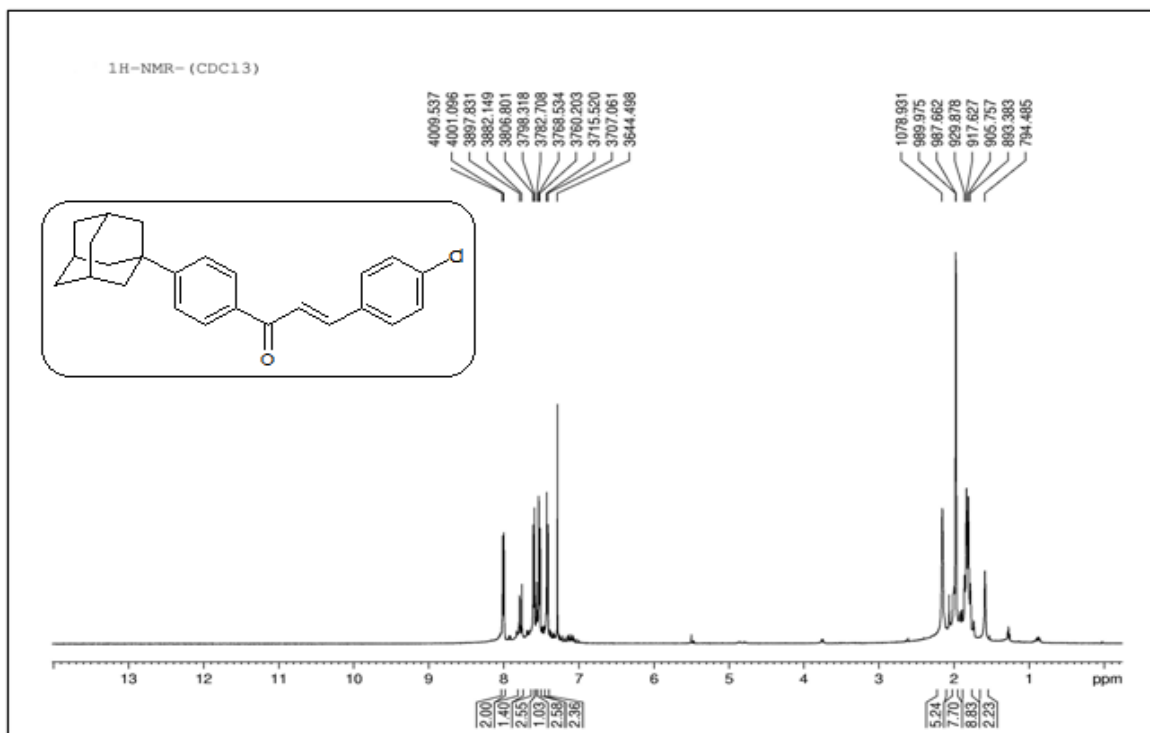
Les spectres RMN ^1H et ^{13}C des Chalcones adamantylées

4-Adamantylacétophénone (2)

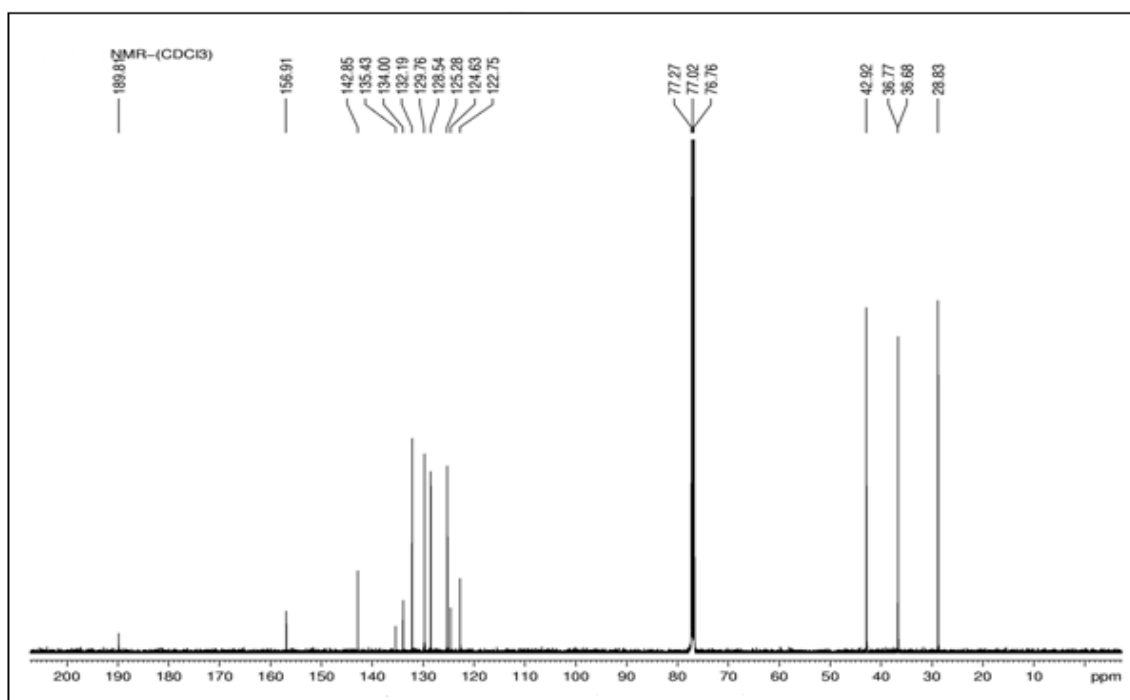
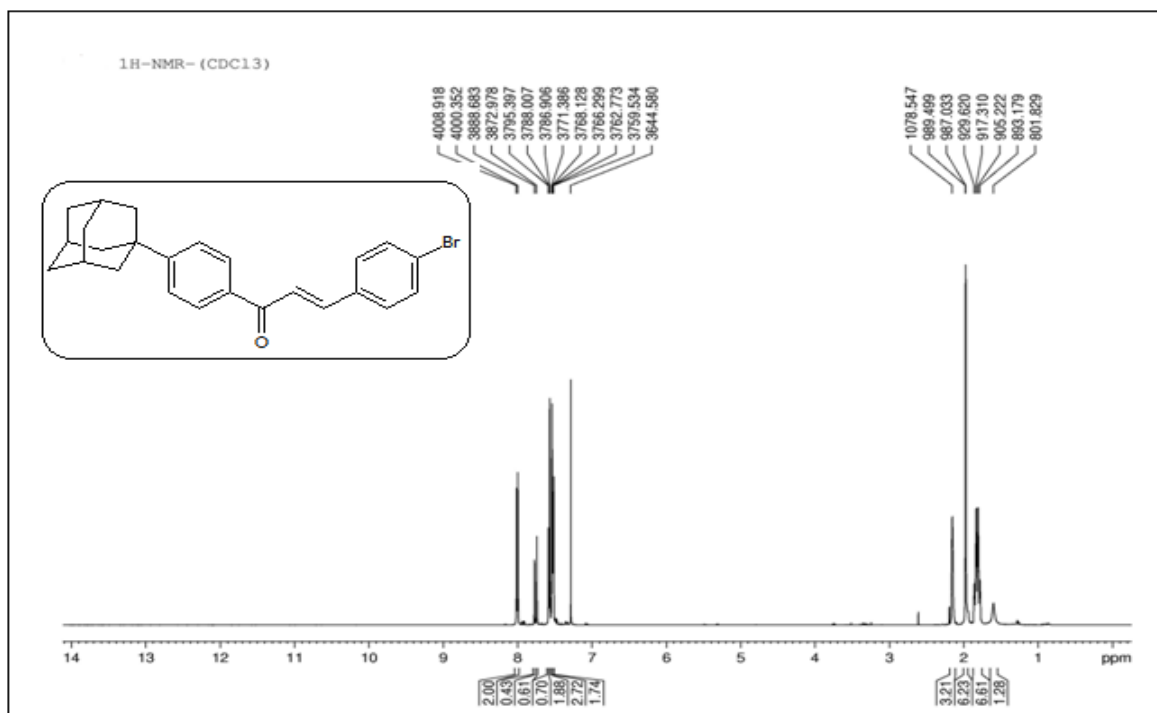
1-(4-Adamantyl phényl)-3-phényl prop-2-èn-1-one (**3a**)



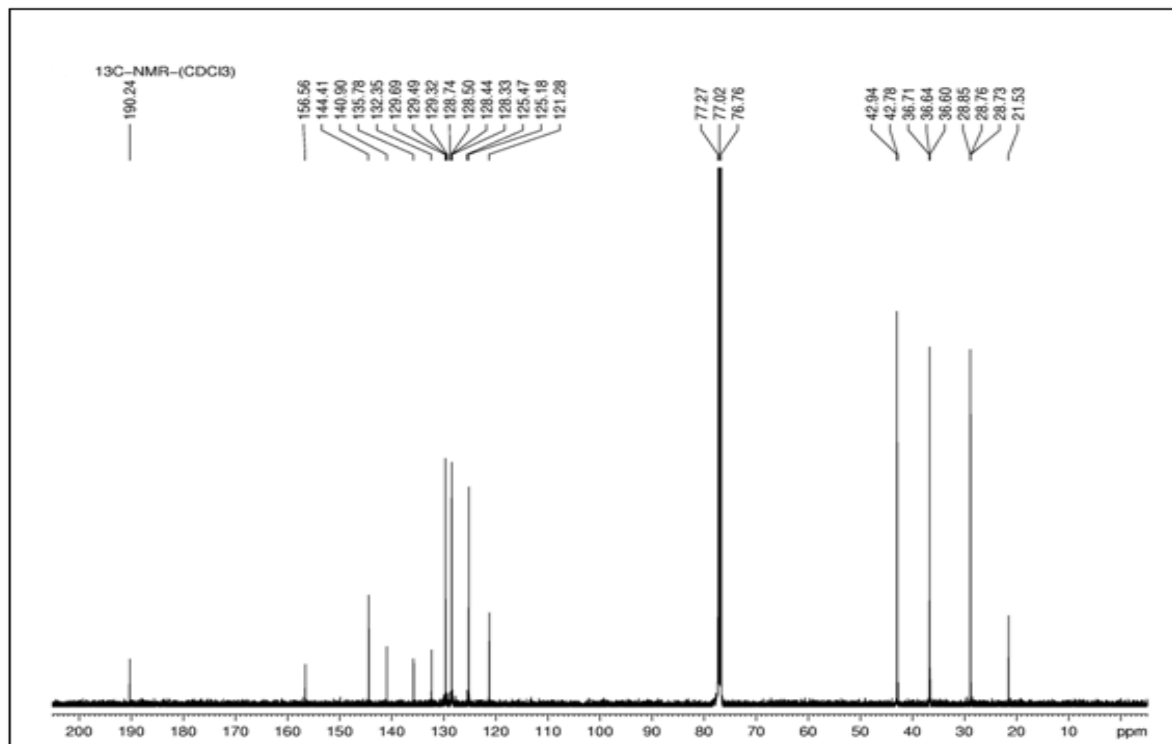
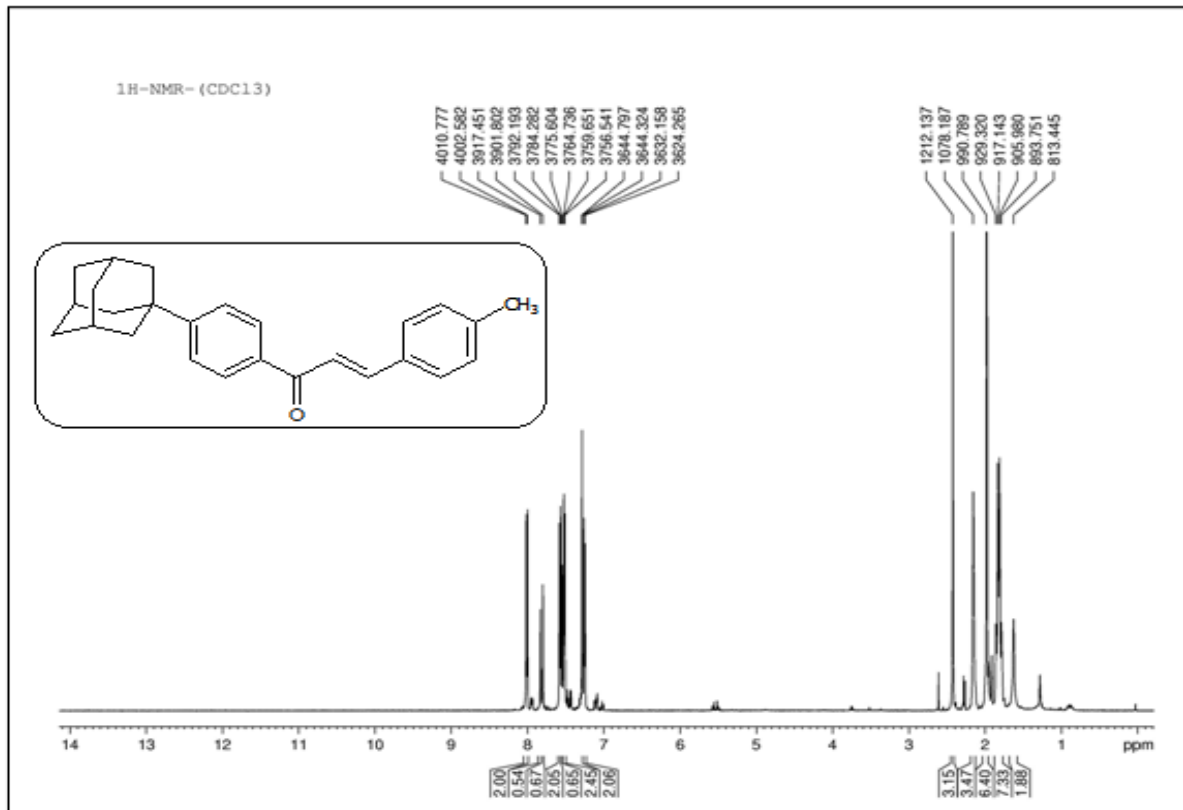
1-(4-Adamantyl phényl)-3-(4-fluorophényl) prop-2-èn-1-one (**3b**)

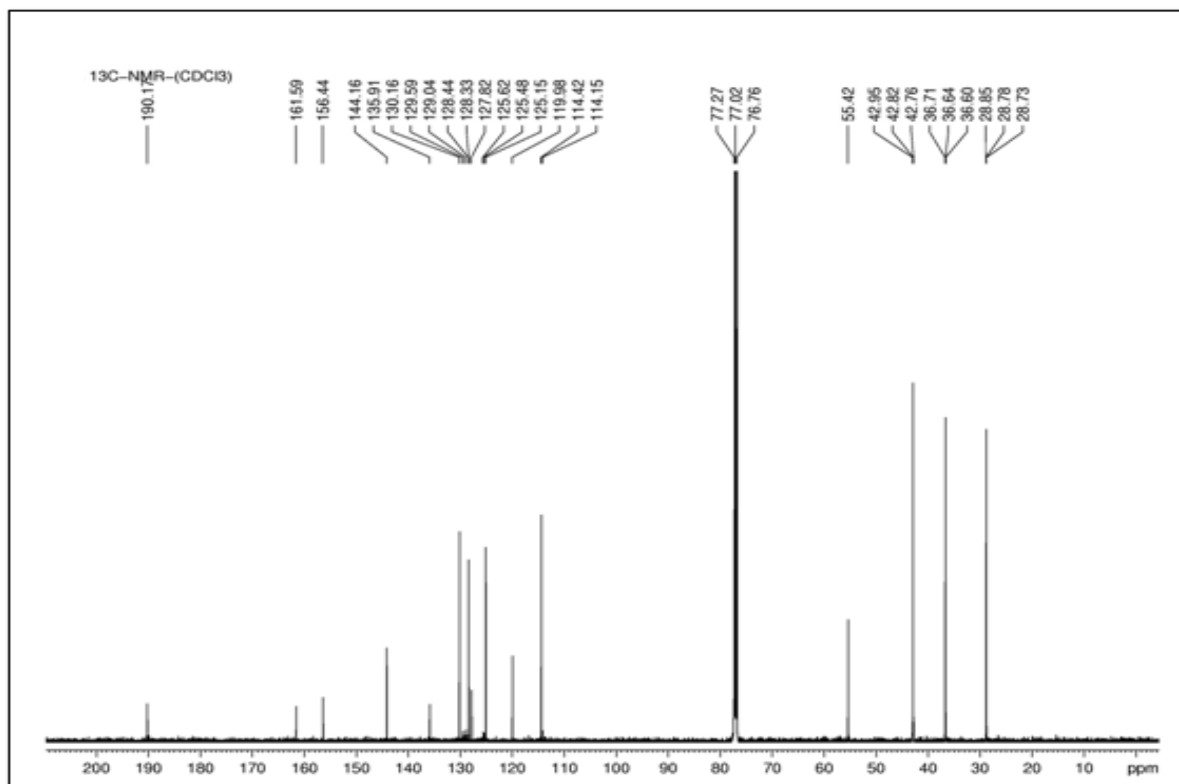
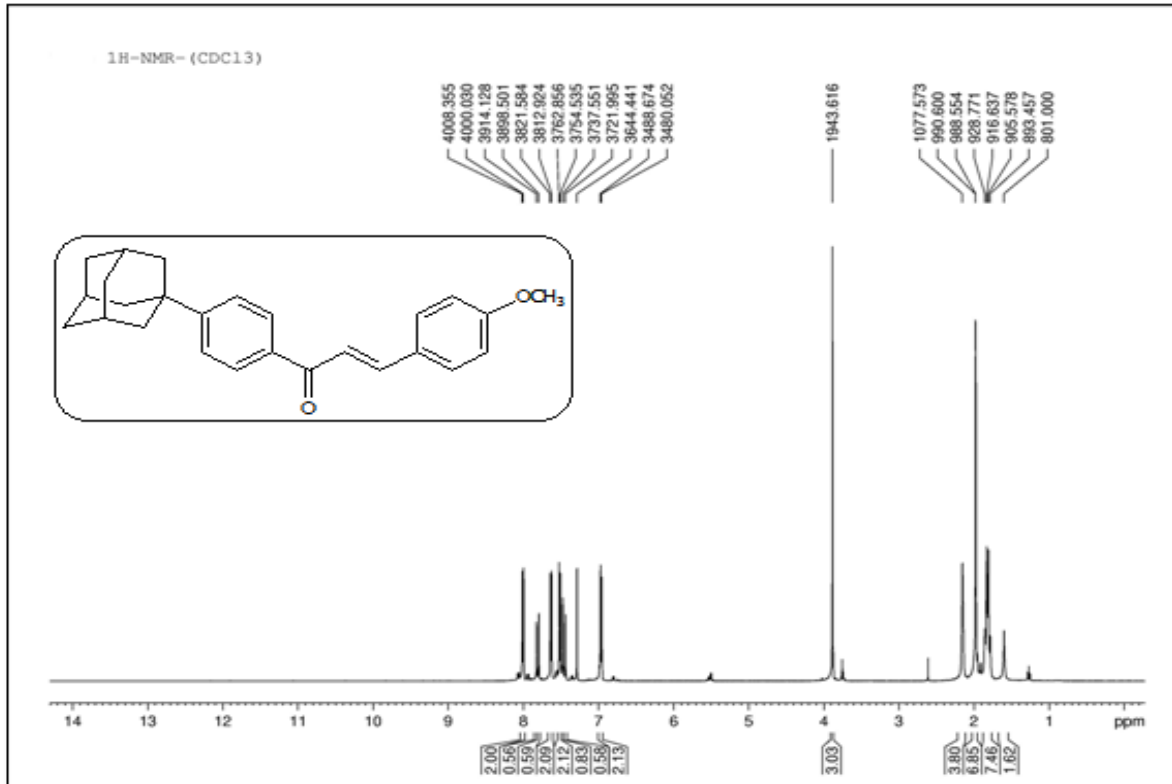


1-(4-Adamantyl phényl)-3-(4-chlorophényl) prop-2-èn-1-one (**3c**)

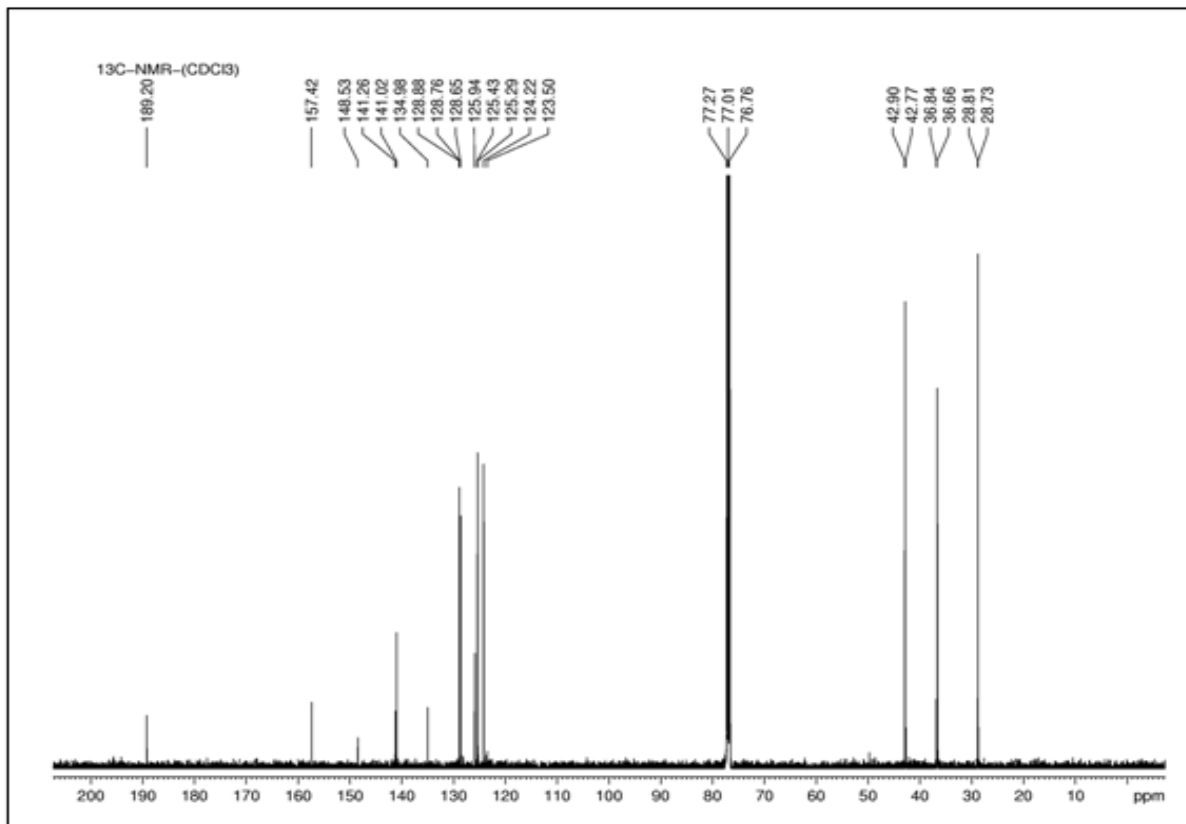
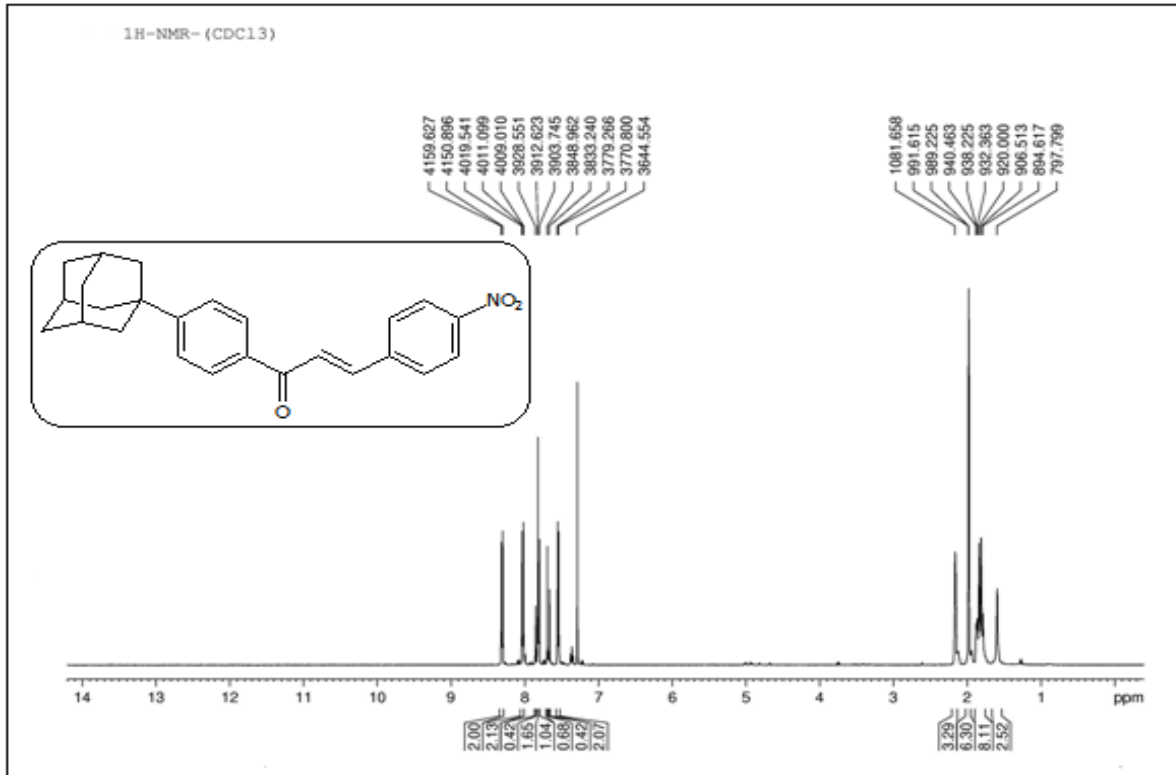


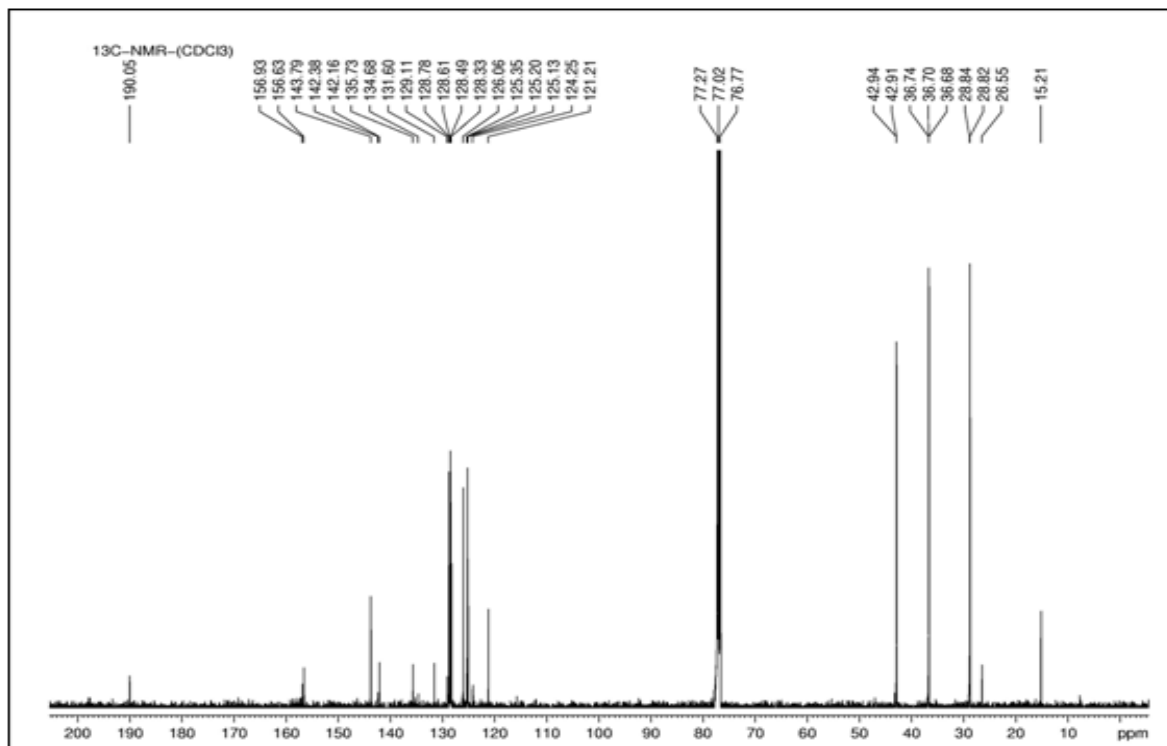
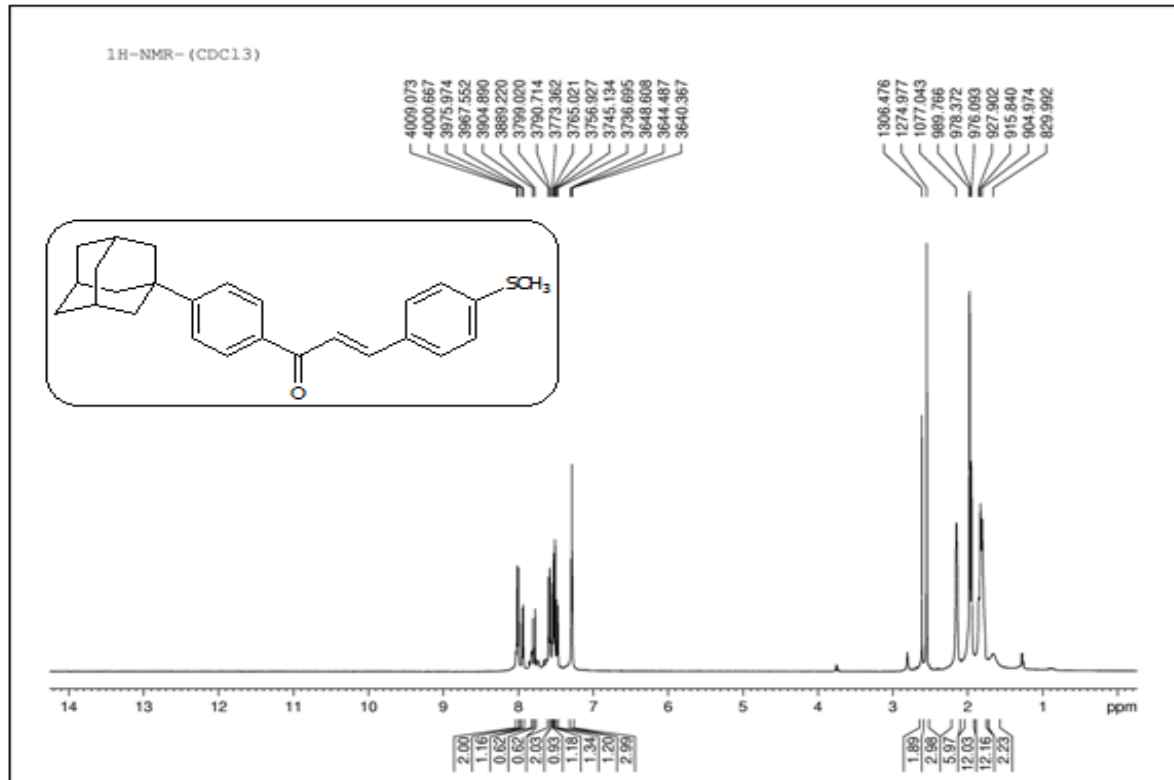
1-(4-Adamantylphényl)-3-(4-bromophényl) prop-2-èn-1-one (**3d**)

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(4-méthylphényl) prop-2-èn-1-one (**3e**)

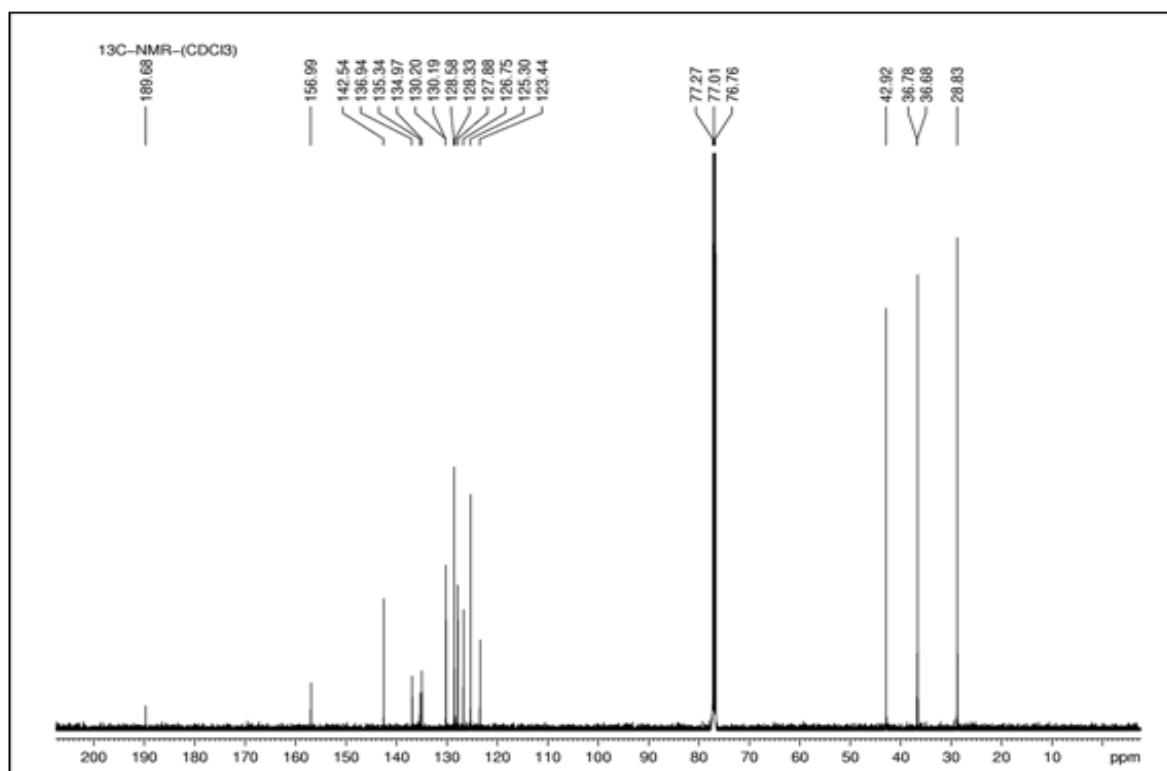
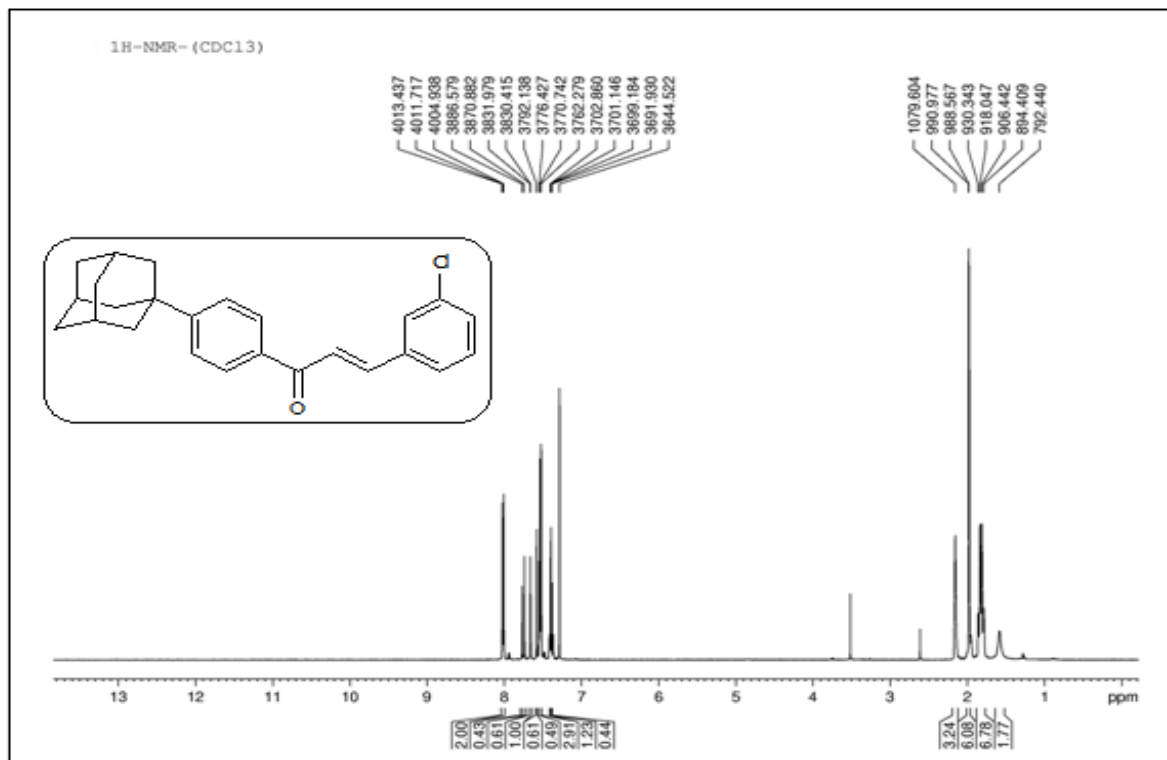


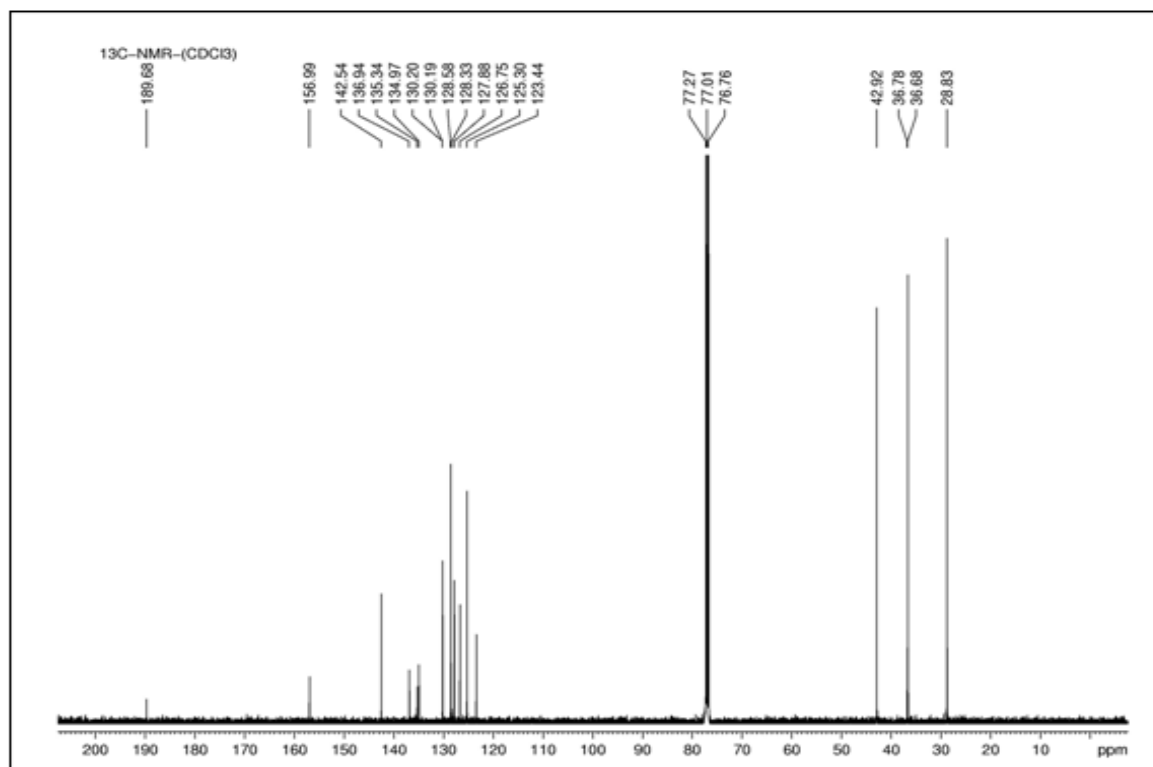
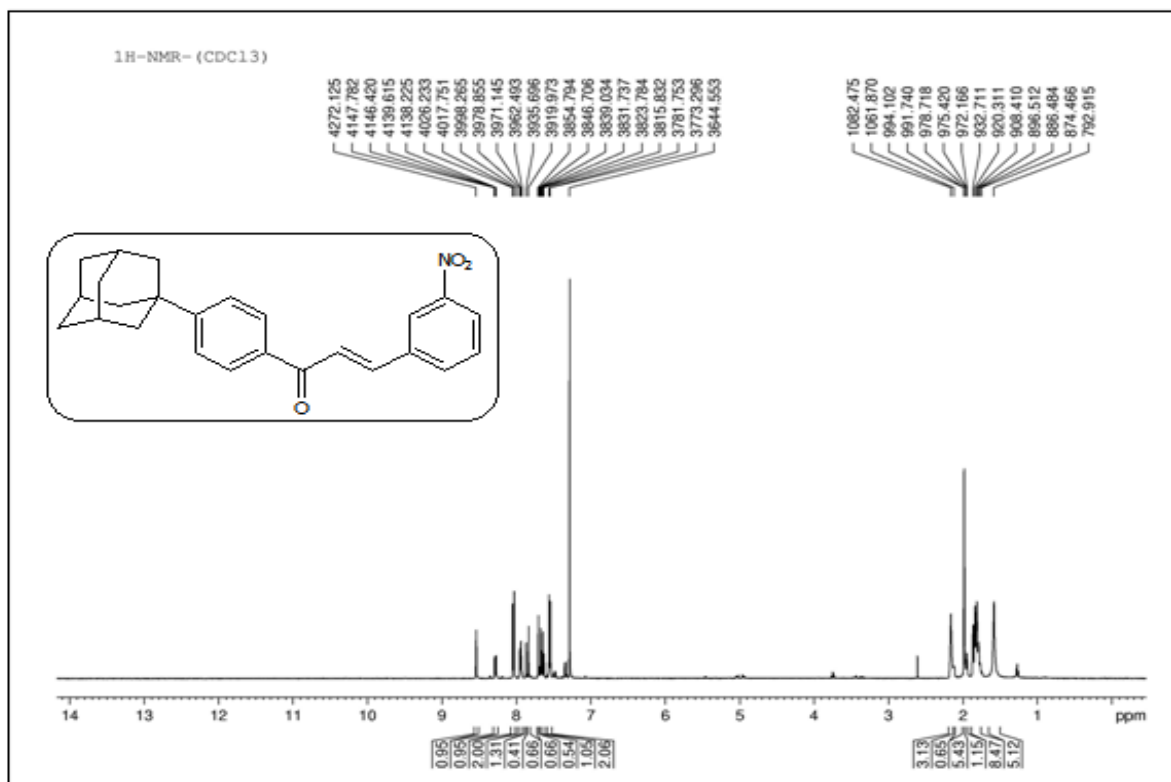
1-(4-Adamantyl phényl)-3-(4-méthoxyphényl) prop-2-èn-1-one (**3f**)

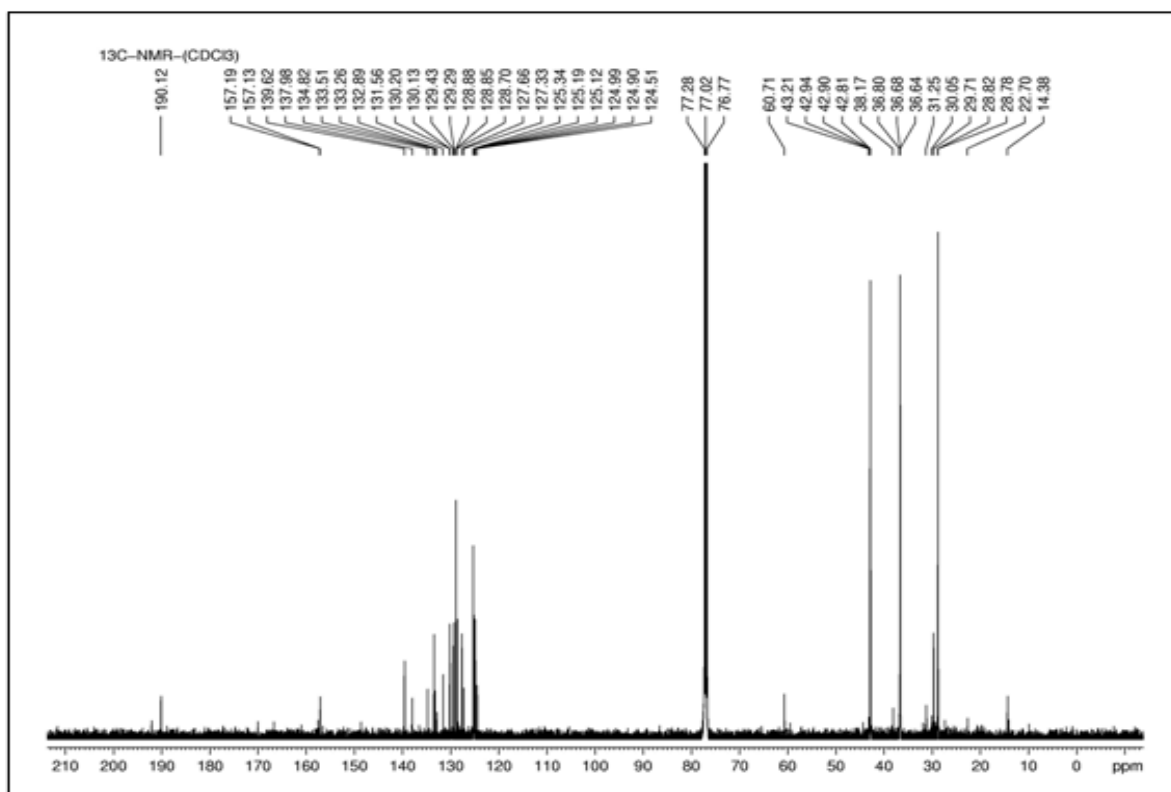
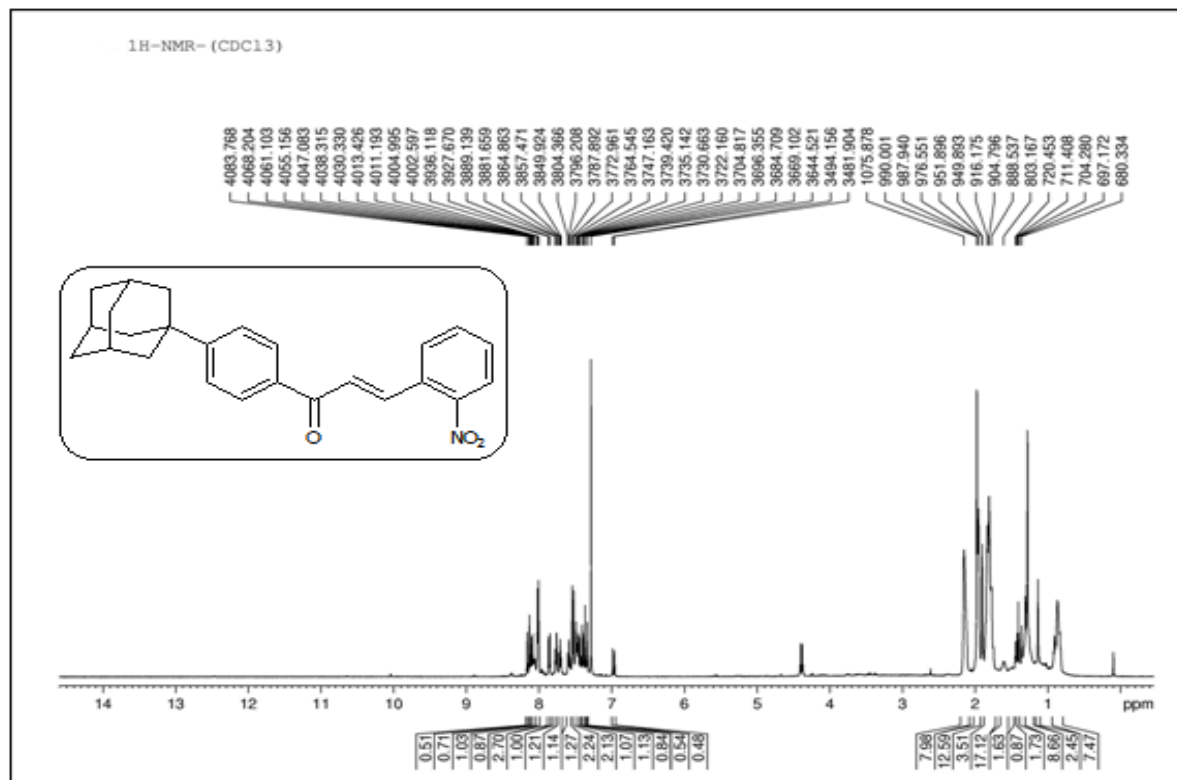
1-(4-Adamantylphényl)-3-(4-nitrophényl) prop-2-èn-1-one (**3g**)



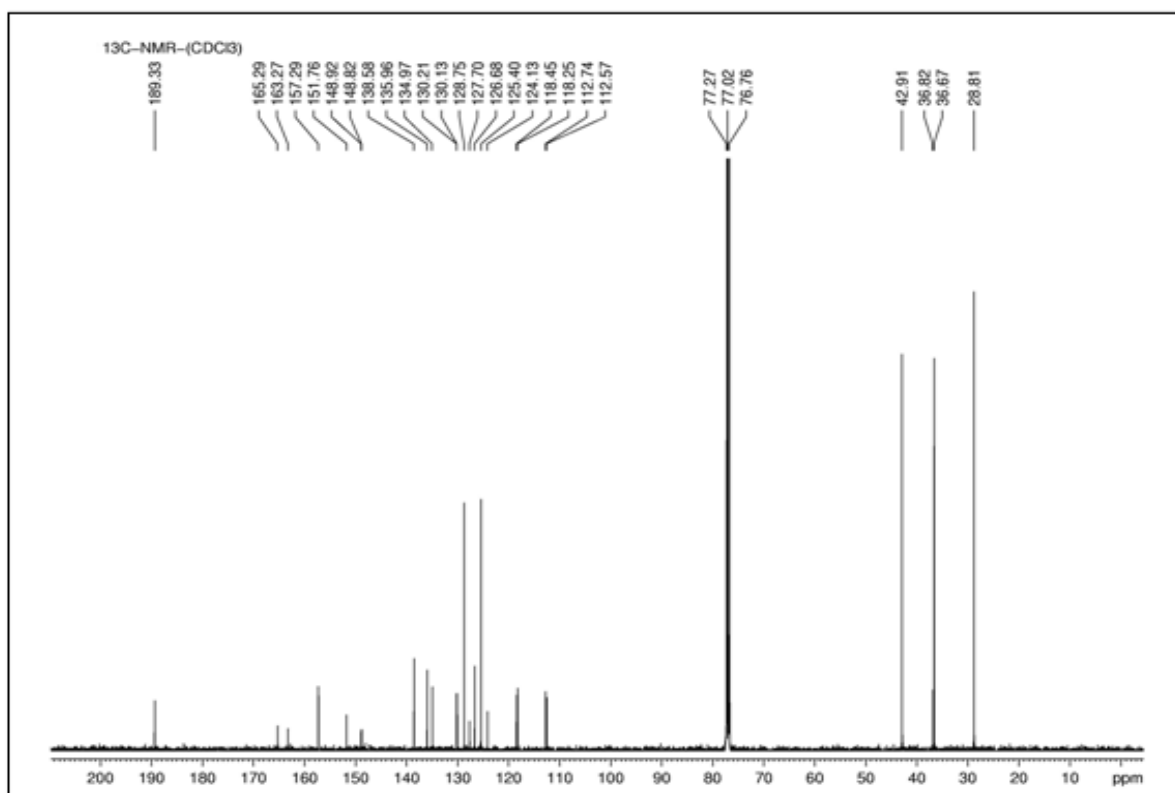
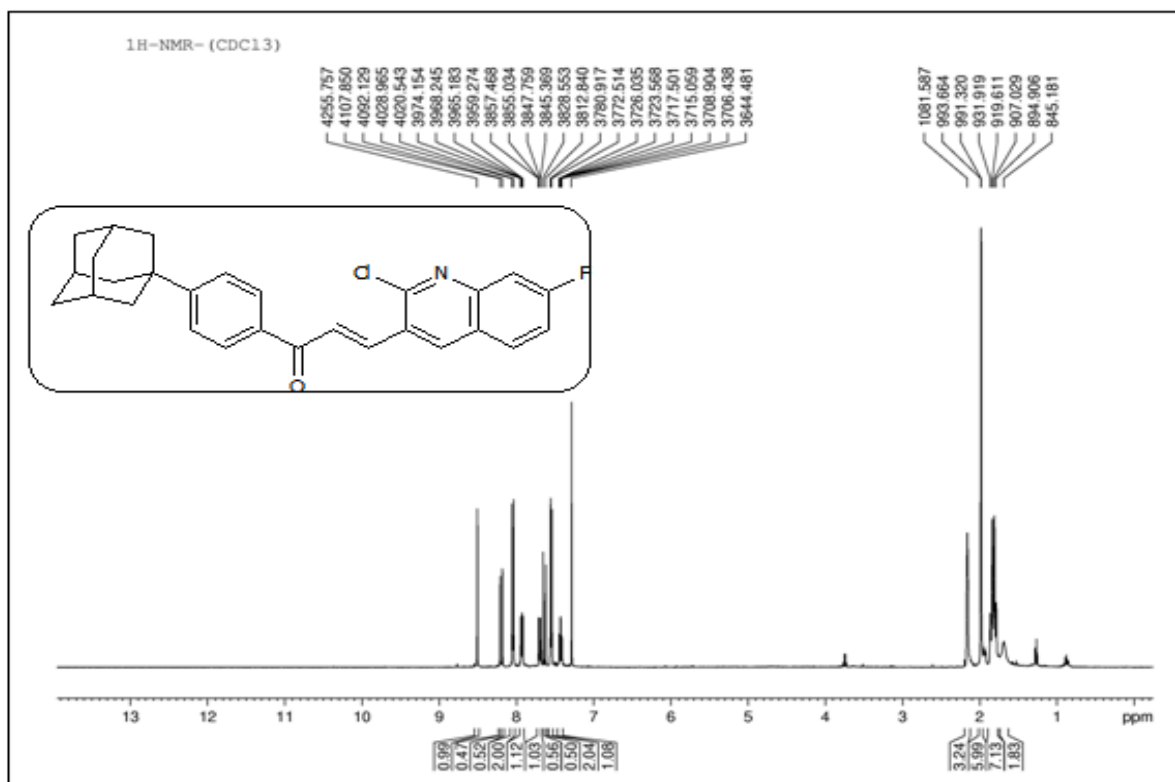
1-(4-Adamantyl phényl)-3-(4-méthylthiophényl) prop-2-èn-1-one (**3h**)

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(3-chlorophényl) prop-2-èn-1-one (**3i**)

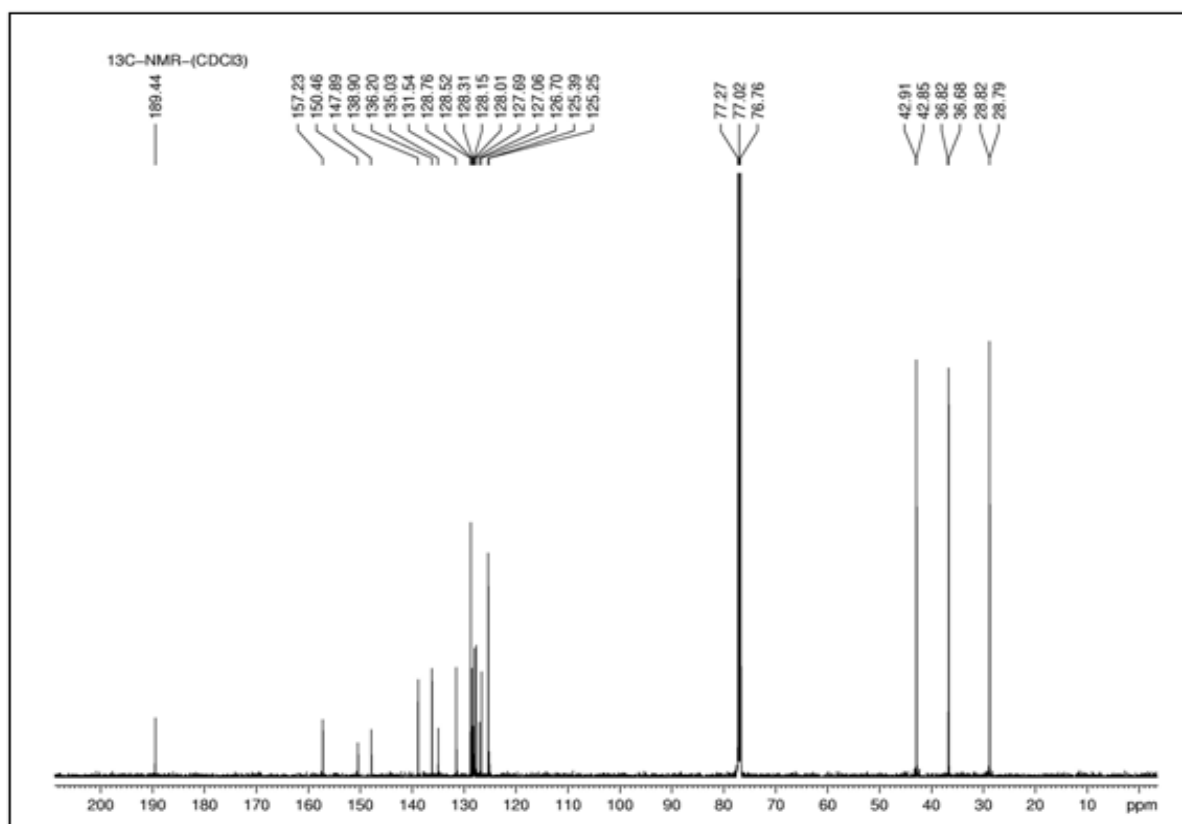
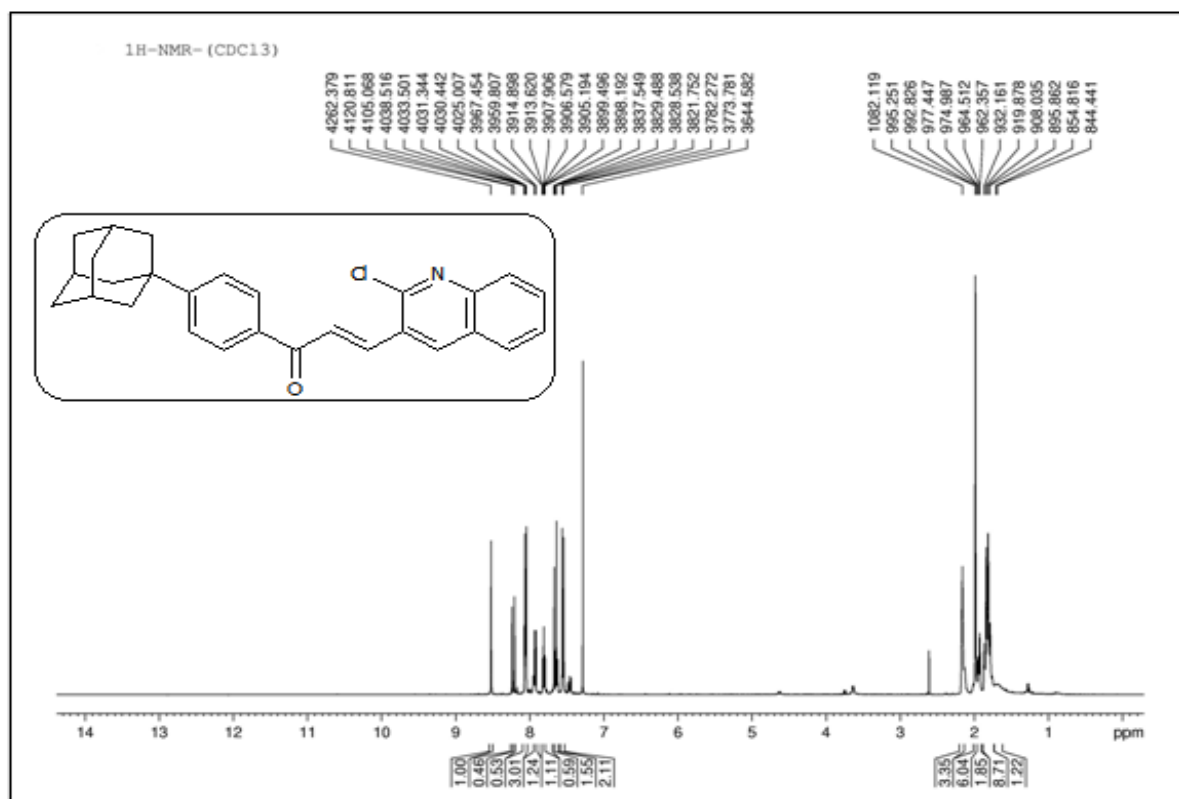
1-(4-Adamantyl phényl)-3-(3-nitrophényl) prop-2-èn-1-one (**3j**)

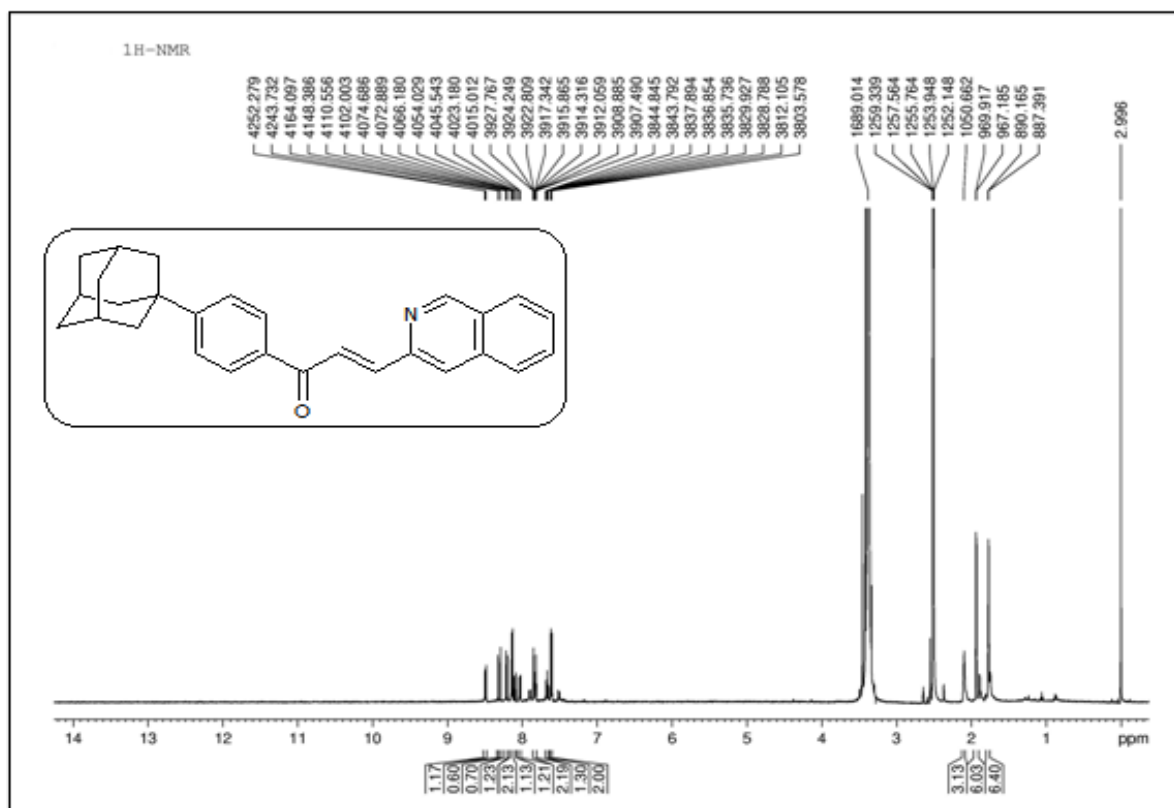
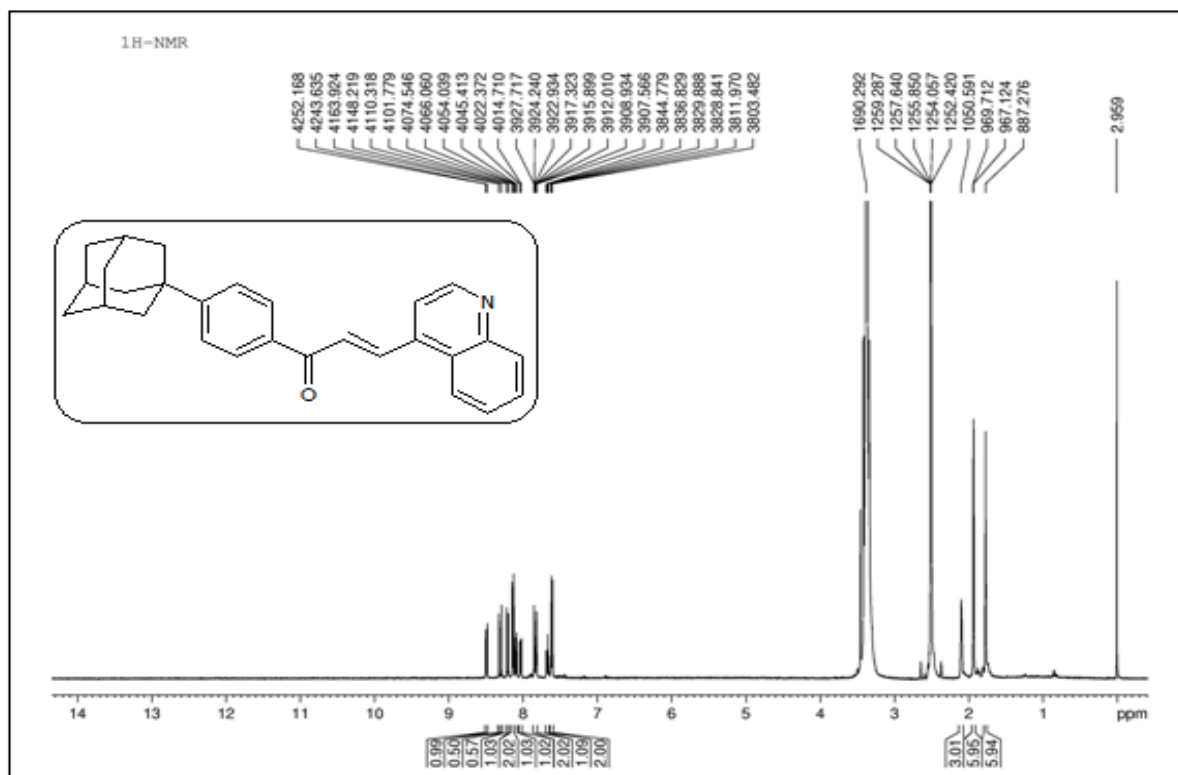


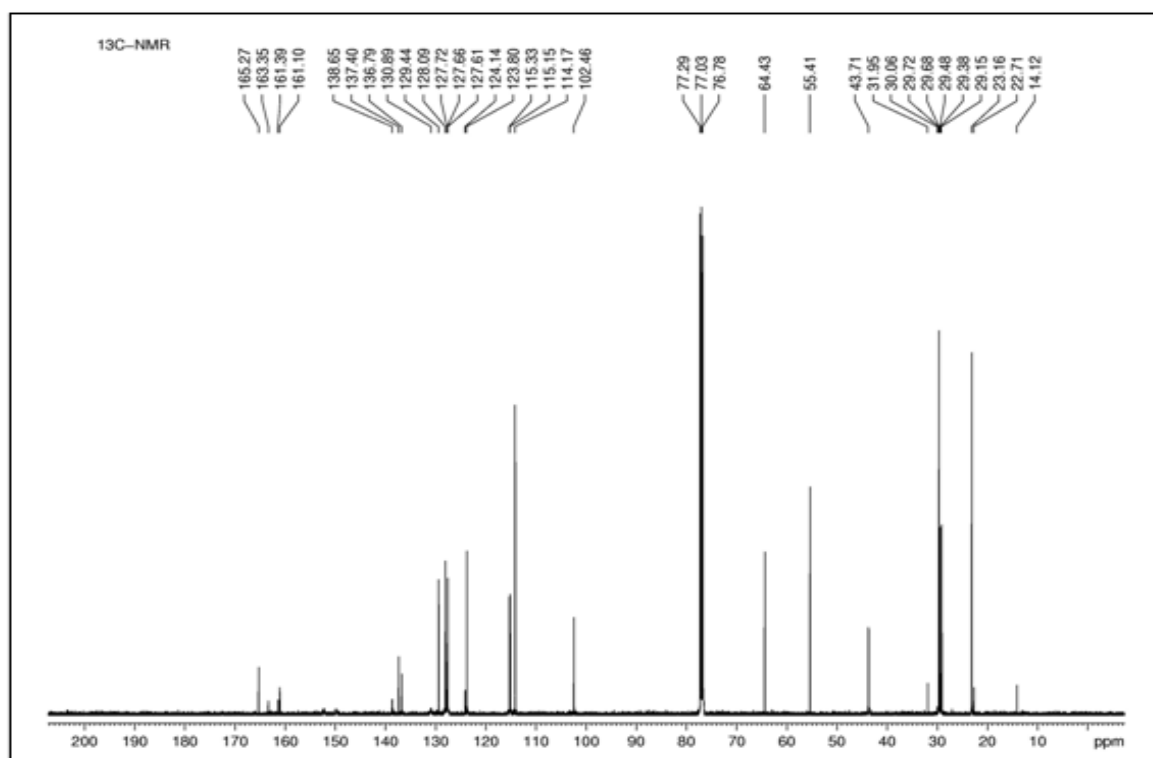
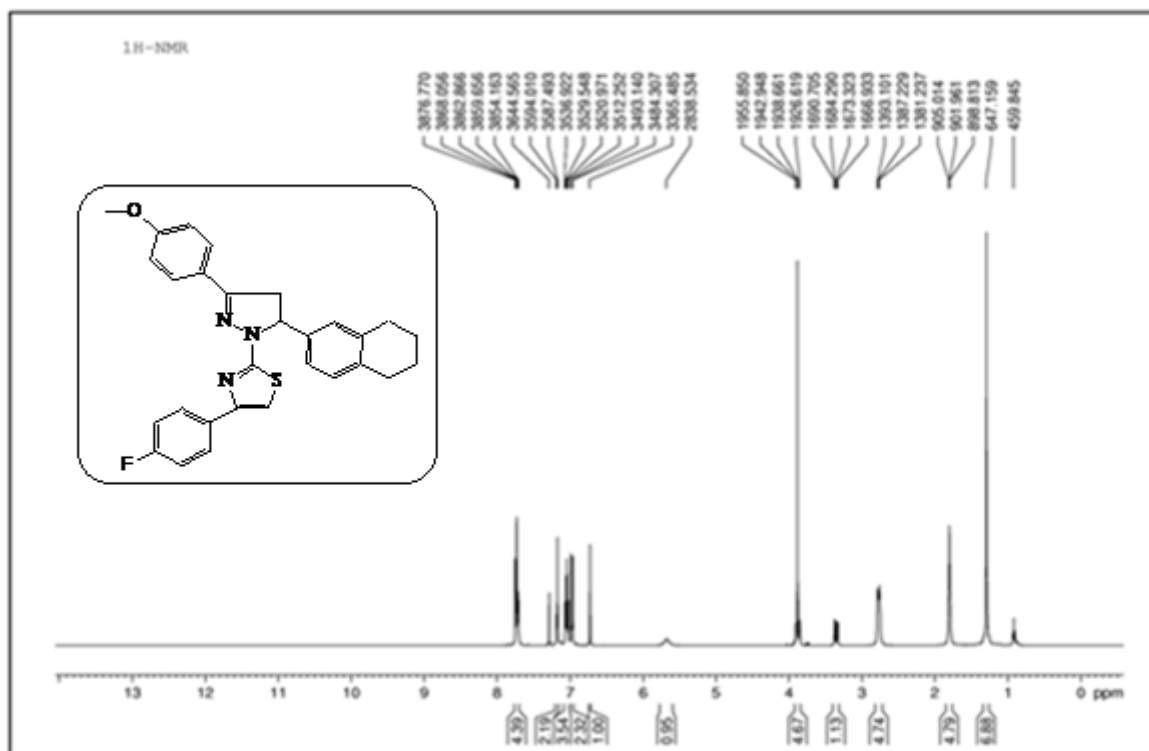
1-(4-Adamantyl phényl)-3-(2-nitrophényl) prop-2-èn-1-one (3k)



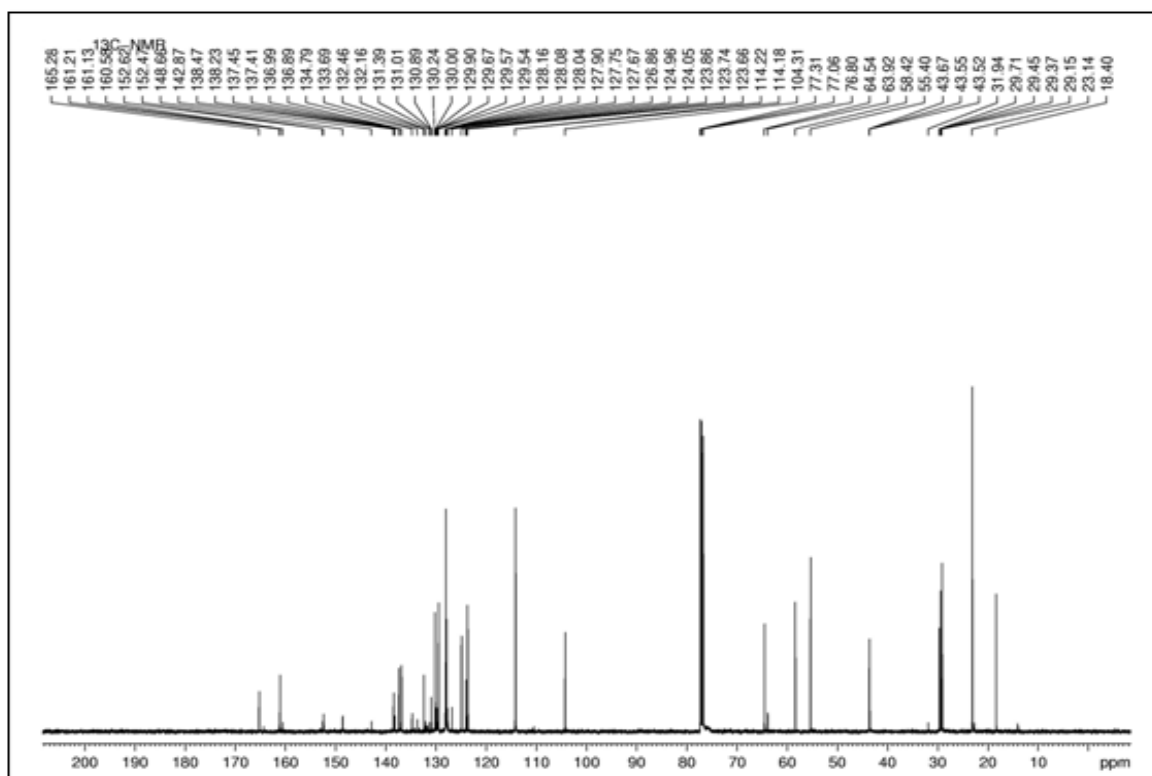
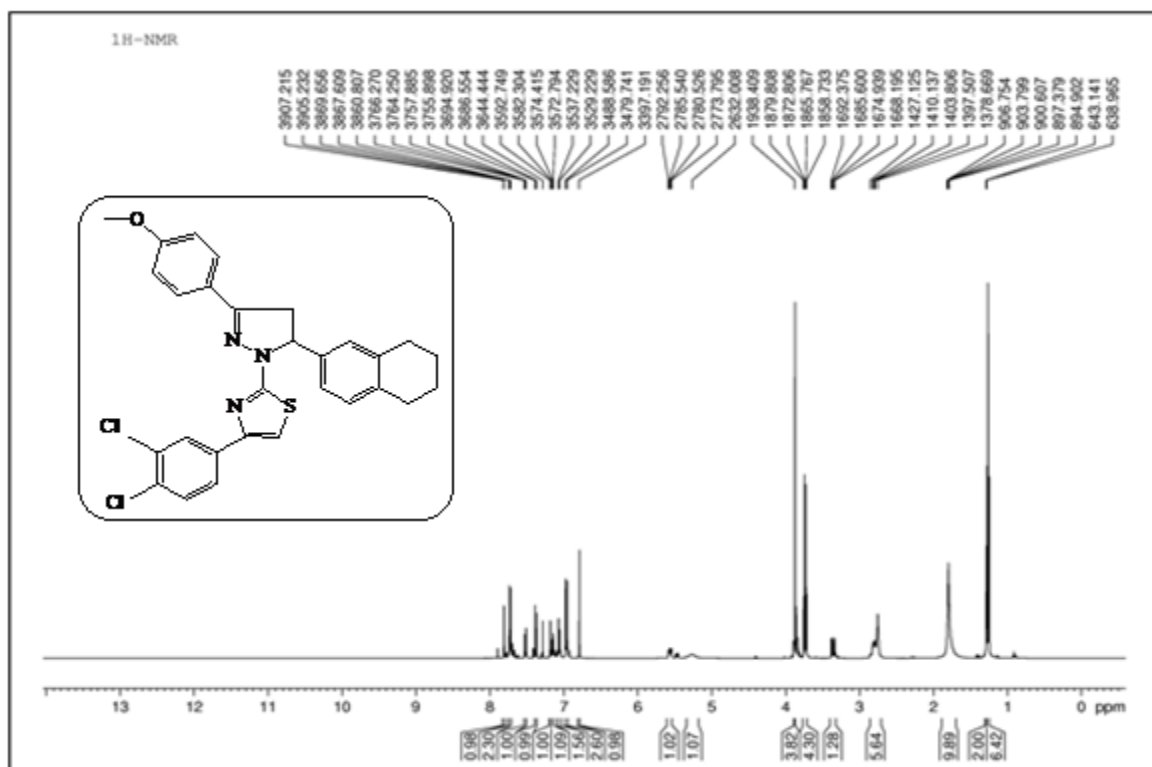
1-(4-Adamantyl phényl)-3-(2-chloro-7-fluoroquinolin-3-yl) prop-2-èn-1-one (**31**)

1-(4-Adamantyl phényl)-3-(2-chloroquinolin-3-yl) prop-2-èn-1-one (**3m**)

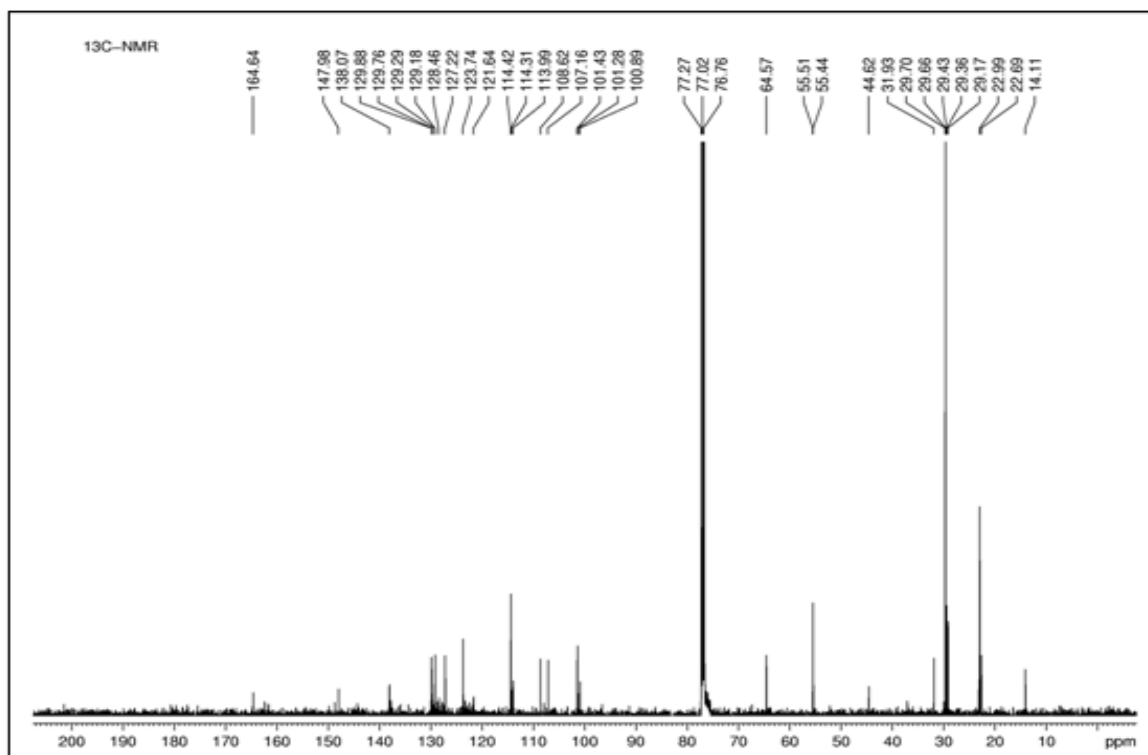
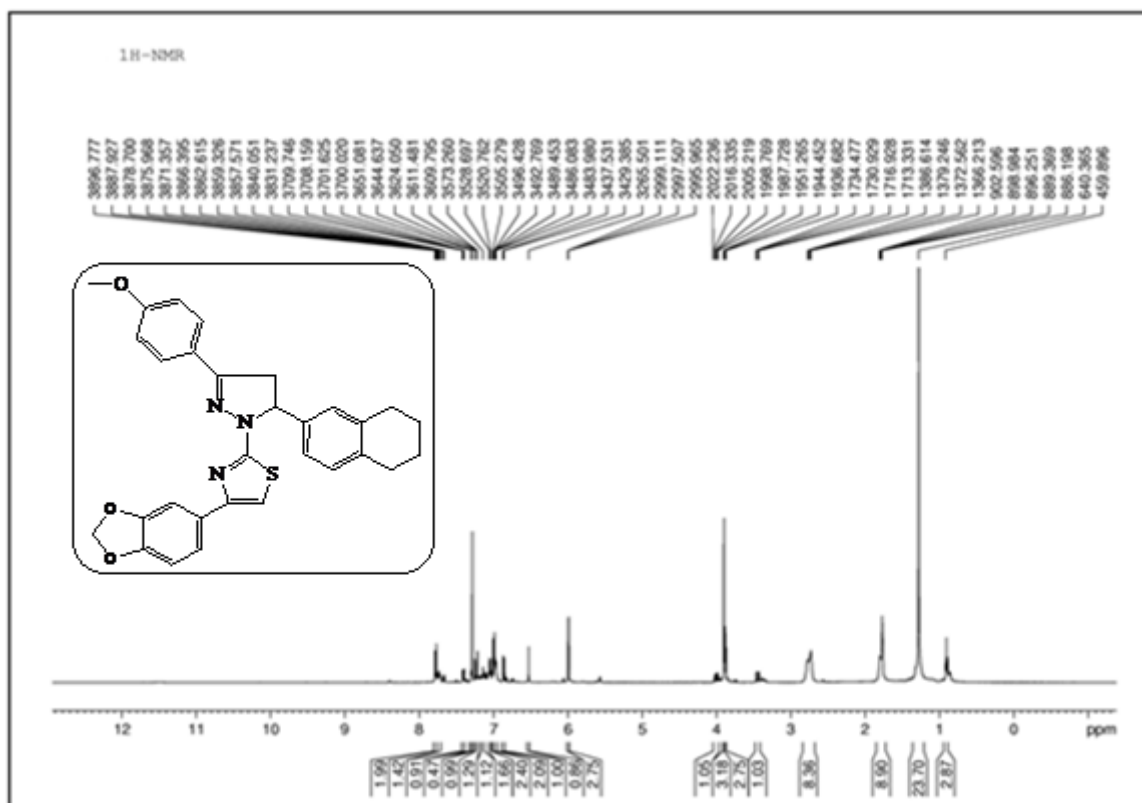
1-(4-Adamantyl phényl)-3-(quinolin-2-yl) prop-2-èn-1-one (**3n**)1-(4-Adamantyl phényl)-3-(quinolin-4-yl) prop-2-èn-1-one (**3o**)

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C des Thiazolyl-pyrazolines

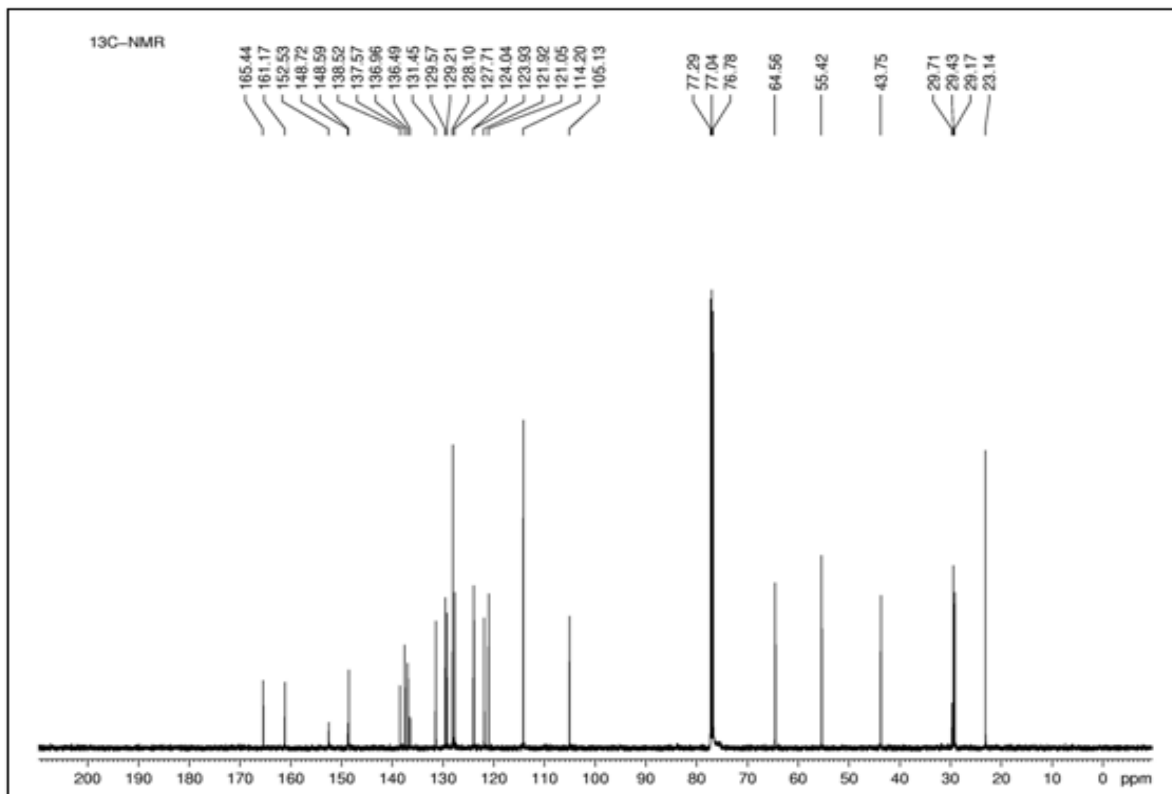
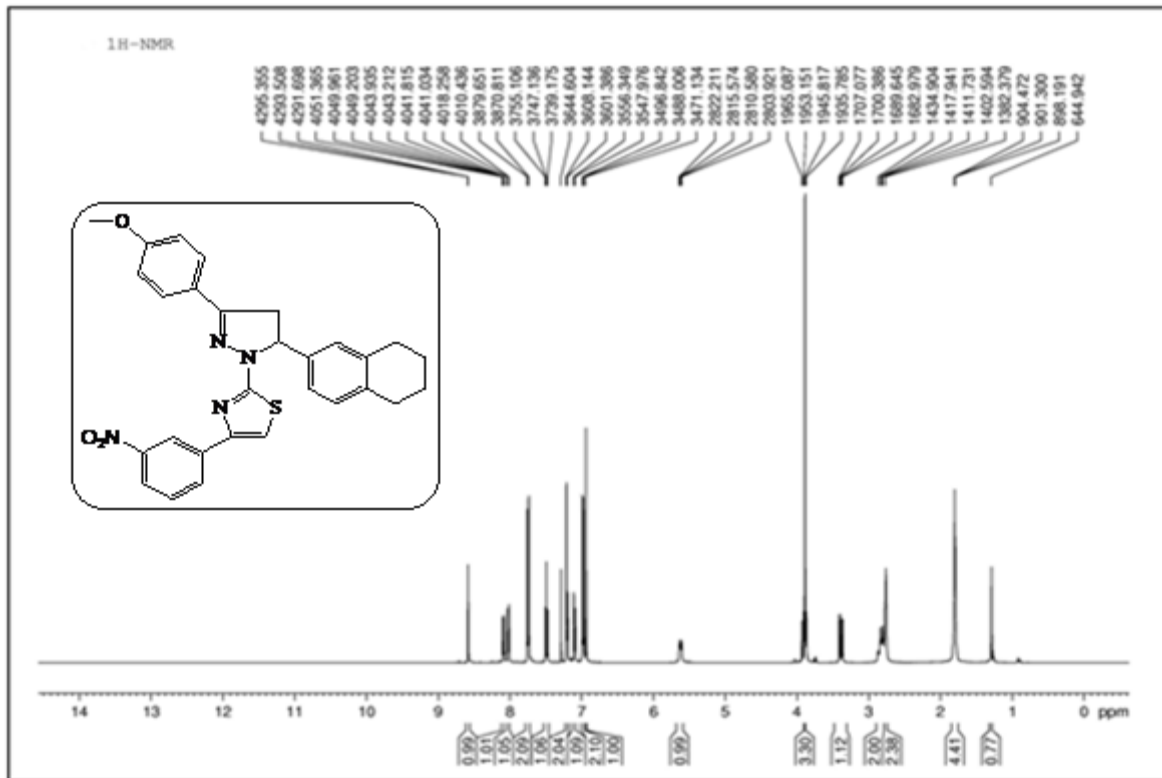
4-(4'-Fluorophényl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7a**)



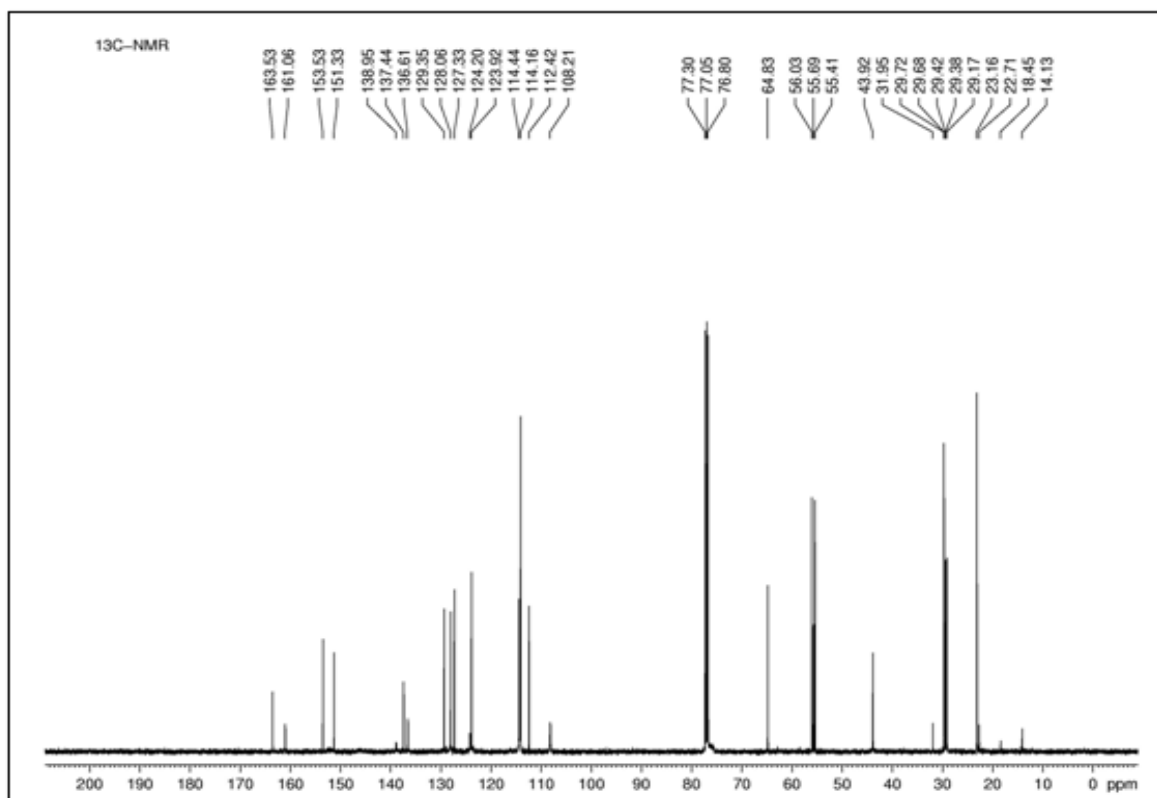
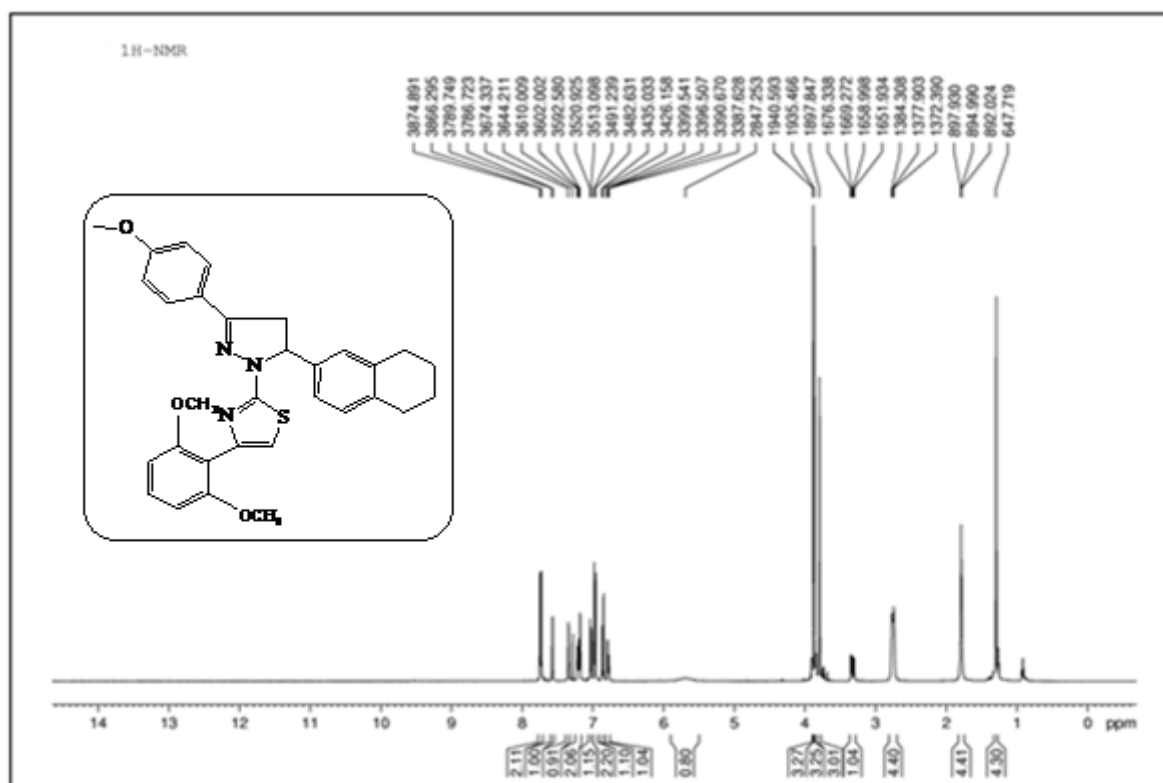
4-(3',4'-Dichlorophényl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7g)



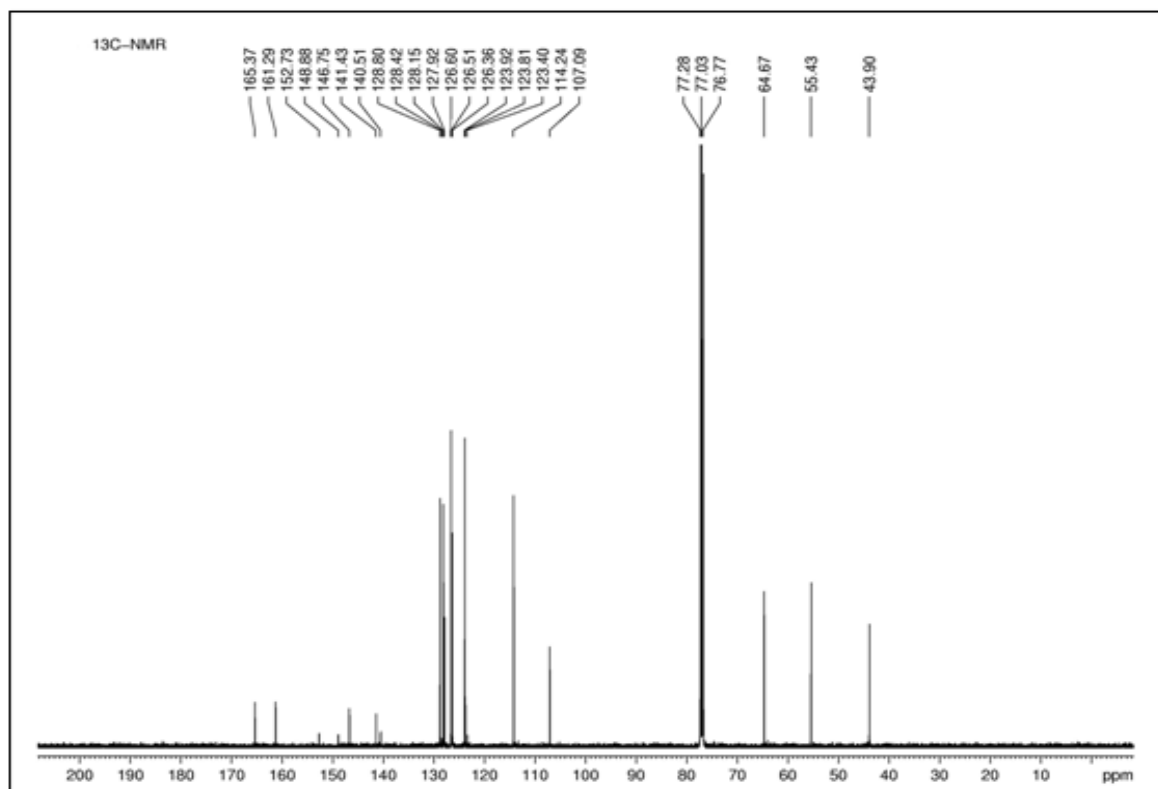
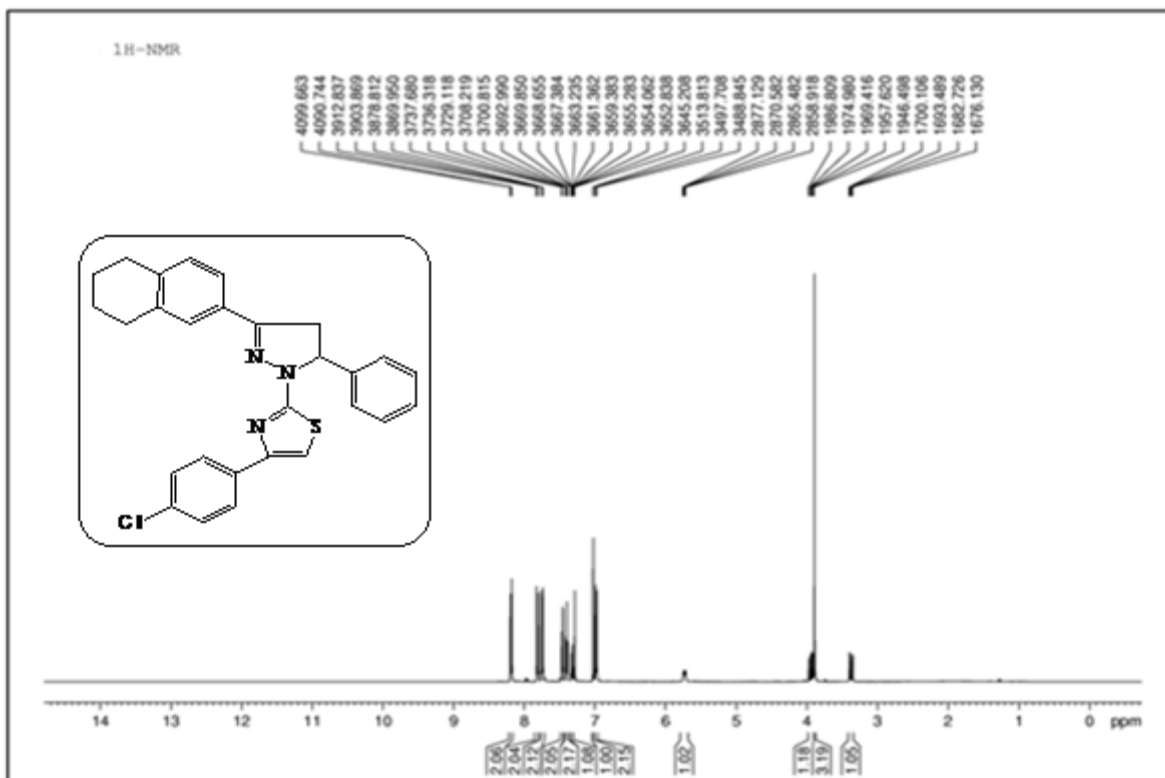
4-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7h**)



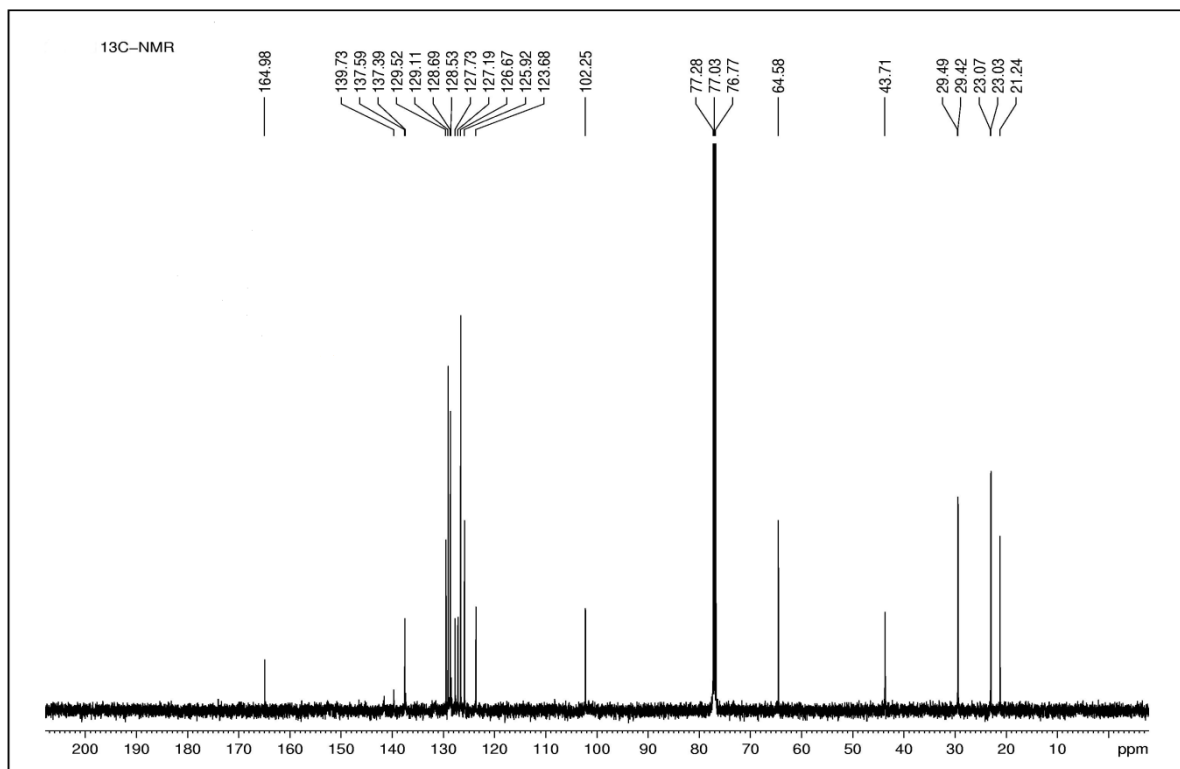
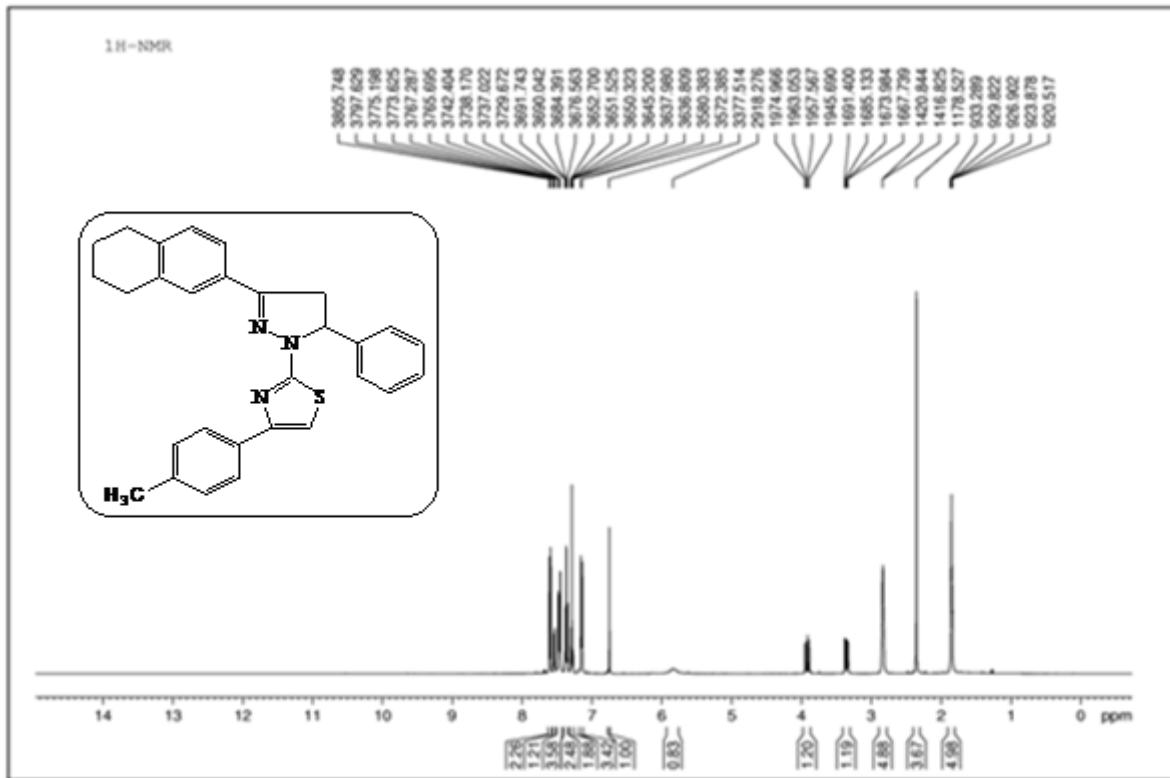
4-(3'-Nitrophényl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (**7i**)



4-(2',5'-Diméthoxyphényl)-2-[3-(4'-méthoxyphényl)-5-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7j)



2-[5-Phényl-3-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]-4-(4'-chlorophényl)thiazole (9a)



2-[5-Phényl-3-(5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]-4-(4'-méthylphényl)thiazole (**9b**)

RESEARCH ARTICLE

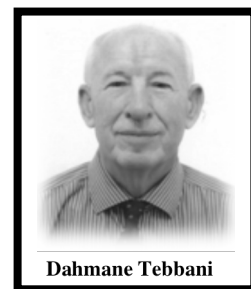
New Adamantyl Chalcones: Synthesis, Antimicrobial and Anticancer Activities

Aouatef Tabbi^a, Dahmane Tebbani^{a,*}, Angelamaria Caporale^b, Carmela Saturnino^b, S.F. Nabavi^c, Palma Giuseppe^c, Claudio Arra^c, Zerrin Cantürk^d, Gülhan Turan-Zitouni^e, Hocine Merazig^f and Luca Rastrelli^b

^aDépartement de chimie, Faculté des sciences exactes, Université des Frères Mentouri, 25000 Constantine, Algérie;

^bDipartimento di Farmacia, University of Salerno, Via Giovanni Paolo II 84084 Fisciano (SA), Italy; ^cNational Cancer Institute IRCSS "Fondazione Pascale", Via Mariano Semmola, Naples, Italy; ^dDepartment of Microbiologie, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Yunus Emre Campus 26470 Eskişehir, Turkey; ^eDepartment of pharmaceutical chemistry, Faculty of pharmacy, Anadolu University, Yunus Emre Campus 26470 Eskişehir, Turkey; ^fUnité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des Frères Mentouri, 25000 Constantine, Algérie

Abstract: A new variety of adamantyl chalcones (**2**, **3a-3o**) were efficiently prepared by Claisen-Schmidt reaction of 4-adamantyl acetophenone **2** with a series of aromatic aldehydes in good yields. Their structures were confirmed by spectroscopic data, and the relative configuration of **3d** was confirmed by X-ray crystallography. All synthesized chalcones were tested against a panel of Gram-positive and Gram-negative bacteria and pathogenic fungus and displayed strong antibacterial activity against *Enterococcus faecalis* 29212, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Escherichia coli* and interesting antifungal activity against *Candida glabrata* ATCC 90030. The effect of these compounds was also tested *in vitro* as antitumor on MiaPaca2 cells. Compounds also showed anticancer activity against human pancreas cancer cell MiaPaca2.



Dahmane Tebbani

ARTICLE HISTORY

Received: July 10, 2015
Revised: October 21, 2015
Accepted: March 26, 2016

DOI: 10.2174/1568026616666160824121935

Keywords: Adamantyl chalcones, antimicrobial activity, antifungal activity, anticancer activity, MiaPaca2, NMR.

1. INTRODUCTION

Chalcones (1,3-diaryl-2-propen-1-ones) are an important group of natural as precursors of flavonoids and synthetic products, which possesses a wide range of interesting biological activities such as anti-inflammatory [1-2], antioxidant [3], antiviral [4], antifungal [5], antitumor [6], antimalarial [7, 8], antileishmanial [9a, b], analgesic [10], antituberculosis [11], antihyperglycemic [12] and anti-HIV [13]. Chalcones bearing non natural substituents have been synthesized during the last decade in order to develop active drugs against cancer [14-16], malaria [17], and cardiovascular diseases [18].

Chalcones are usually synthesized using the Claisen-Schmidt reaction, in basic medium in polar solvents, and purified by separation. Due to their abundance in plants and

ease of synthesis, the chalcone class of compounds have attracted extensive studies. In recent years, the necessity of effective therapies has led to research in novel biologically active agents. In these recent researches, the synthetic chalcones which have in its structure a cyclic and heterocyclic ring have shown therapeutic potential.

In the other hand, the incorporation of an adamantyl moiety into a variety of molecules results in compounds with relatively high lipophilicity, consequently they can modify the biological activity of these molecules. In almost all cases, an adamantyl-bearing compound will be more lipophilic than the corresponding without adamantyl analogue. Beyond increasing partition coefficients, the adamantyl group positively modulates the therapeutic index of many experimental compounds, through a variety of mechanisms [19-20]. Derivatives of adamantane have long been known for their antiviral activity against the influenza A [21-24] and HIV viruses [25-27]. Several adamantane derivatives were also associated with central nervous [28-29] and antimicrobial [30-34] properties.

*Address correspondence to this author at the Department of chemistry, Faculty of sciences, Mentouri University, 25000 Constantine, Algeria; Tel/Fax: 00 (213) 31 81 11 13; 00 (213) 31 81 11 77; E-mail: dtebbani2002@yahoo.fr

We reported herein the synthesis, antimicrobial and anti-cancer activities of a new series of adamantyl chalcones (**2**, **3a-3o**), Fig. (2).

2. MATERIALS AND METHOD

2.1. General Methods

Substituted benzaldehyde named: benzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, 4-chlorobenzaldehyde, 4-bromobenzaldehyde, 4-methylbenzaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde, 4-nitrobenzaldehyde, 4-methylthiobenzaldehyde, 3-chlorobenzaldehyde, 3-nitrobenzaldehyde, 2-nitrobenzaldehyde, 2-chloro-7-fluoroquinoline-3-carboxaldehyde, 2-chloroquinoline-3-carboxaldehyde, quinoline 2-carboxaldehyde, quinoline 4-carboxaldehyde, and all chemicals were purchased from commercial supplier and used without purification. Melting points were determined on an Electrothermal 9100 melting point apparatus (Weiss-Gallenkamp, Loughborough, UK) and are uncorrected. IR spectra were recorded on Shimadzu 8400S spectrophotometer (Shimadzu, Tokyo, Japan). DRX-600 spectrometer, operating at 599.19 MHz for ^1H and 150.858 for ^{13}C , using the UXNMR software package was used for NMR experiments in DMSO and CDCl_3 using TMS as internal standard. ESIMS was performed using a Mass Spectrometer 3200 Q TRAP AB Sciex Instruments. X-ray crystallographic analyses were performed on a Bruker apex 2 ccd_diffn_measurement_device_type (Bruker APEX-II CCD).

2.2. General Procedure for the Synthesis of 4-adamantyl Acetophenone **2**:

Acetyl chloride (0.1 ml, 1.3 mmol) and anhydrous aluminium chloride (200 mg, 1.5 mmol) were taken in dry methylene chloride (2 ml). The reaction mixture was cooled at 0°C and protected from atmosphere moisture. It was stirred continuously from 15 mn. A solution of 1-phenyladamantane (215.14 mg, 1 mmol) in methylene chloride was added drop wise over a period of 5 mn. The reaction mixture was allowed to reach room temperature gradually and then stirred at this temperature over 1-2h. The solution was taken up with methylene chloride and washed with ice-water. The organic layer was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Chromatography on silica-gel, eluting with ether/ petroleum ether 5/95 afforded a pure product as white powder which structure is confirmed by NMR spectra

2.3. General Procedure for the Synthesis of Chalcones (**3a-o**):

To a mixture of 4-adamantylacetophenone **2** (0.1 g, 0.4 mmol) and appropriate substituted benzaldehyde (0.4 mmol) stirred at 0°C for 15 min in ethanol (2 mL) was added NaOH (1.2 eq, 2-3 drops of water) and the mixture was stirred at room temperature for 24 h (TLC monitoring). After the reaction reached completion, the resulting mixture acidified with HCl (10% v/v aqueous solution). The obtained precipitate was filtered and washed with water and dried in air and finally recrystallized with methanol to obtain pure chalcones **3a-o** whose structures were confirmed by NMR spectra as discussed below:

2.4. X-ray Structure

Besides elucidating the structures by the use of spectroscopic techniques, crystal was obtained and the structure **3d** was reconfirmed by crystallographic methods. This crystalline structure was obtained from slow evaporation of the solvent CHCl_3 . The X-ray diffraction study confirmed the olefinic $\text{C}_{10}=\text{C}_{11}$ double bond has E configuration. Drawings of the structure were produced using ORTEP-3 for Windows. Crystal structure data in CIF format from X-ray is given in supplementary material.

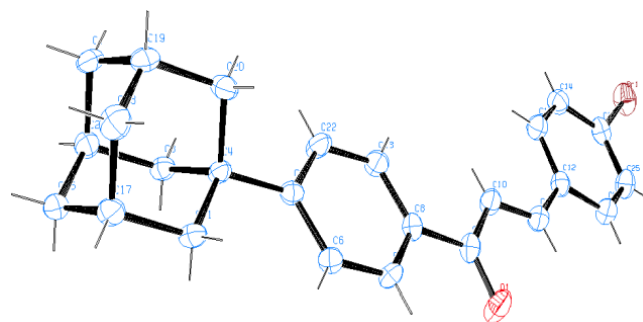


Fig. (1). ORTEP view of 1-(4-adamantyl phenyl)-3-(4-bromophenyl) prop-2-en-1-one (**3d**).

2.5. Biological Assays

2.5.1. Antimicrobial Activity

The cultures were obtained from Mueller-Hinton broth (Difco) for the bacterial strains after overnight incubation at $35 \pm 1^\circ\text{C}$. The yeasts were maintained in Sabouroud dextrose broth (Difco) after overnight incubation $35 \pm 1^\circ\text{C}$. The inocula of test microorganisms adjusted to match the turbidity of a Mac Farland 0.5 standard tube as determined with spectrophotometer and the final inoculum size was $0.5-2.5 \times 10^5$ cfu/mL for antibacterial and antifungal assays. Testing was carried out in Mueller-Hinton broth and Sabouroud dextrose broth (Difco) at pH 7 and the 2-fold serial dilutions technique was applied. The last well on the microplates containing only inoculated broth was kept as controls and the last well with no growth of microorganism was recorded to represent the MIC expressed in $\mu\text{g/mL}$. For both the antibacterial and antifungal assays the compounds were dissolved in DMSO. Further dilutions of the compounds and standard drugs in test medium were prepared at the required quantities of 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13 and 1.63 $\mu\text{g/mL}$ concentrations with Mueller-Hinton broth and Sabouroud dextrose broth. Each experiment in the antimicrobial assays was replicated twice in order to define the MIC values. Chloramphenicol and ketoconazole were used standart chemical.

2.5.2. Cytotoxic Activity

The compounds **3a-o**, **2** were subjected to MTT assay to determine the inhibitory activity.

The compounds were dissolved in DMSO at different concentrations of 12.5-200 μM . MiaPaca2 human pancreas cancer cell (American Type Tissue Culture Collection, Rockville, Maryland) were grown in DMEM with heat-inactivated 10% FBS, 20 mM HEPES, 100 $\mu\text{g/mL}$ penicil-

lin, 100 mg/mL streptomycin, 1% L-glutamine and 1% sodium pyruvate. Cells were grown in a humidified atmosphere of 95% air/5% CO₂ at 37°C.

2.5.3. Cell Viability Assay

The cytotoxicity of the compounds was tested using MiaPaca2 cells. Cells (5×10⁴) were placed in 96-well plates with 100-μL of complete DMEM medium. After 24 h cells were treated with at the different final concentration (as above reported) [33,34]. Compounds were dissolved in DMSO. Serial dilutions were made for the compounds tested from stock solution 10 mg/ml (43,800 μM) in DMSO.

Serial dilutions were made for the compounds tested from stock solution 10 mg/ml (43,800 μM) in DMSO. Compounds **3a-o**, and **2** stock solution 6.39 μl was added to 1393.61 μl (final volume 1400 μl) of DMEM medium substituted with 10% fetal bovine serum and 1% Penicillin and streptomycin to make concentration 200 μM, which is further used for serial dilutions. After attachment of the cells (usually 24h), different concentrations of dilutions were added to cells in 96 well plate and incubated for 48h. Tetrazolium compound [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt; MTS, Promega] solution (20 μl of 5 mg/ml) was added to each well and the incubation was continued for additional 4 h. The dark blue formazan crystals formed within the healthy cells were solubilized with DMSO and the absorbance was estimated in ELISA micro-plate Reader (7520 Micro plate reader, Cambridge technologie, Inc) at 620 nm and the absorbance was correlated with the cell number. Experiments were performed in triplicates and the values are the average of three independent experiments. The inhibitory maximum concentration tested at 40 μM (IC₅₀) of the compound was assessed by Graph Pad Prism software.

3. EXPERIMENTAL

3.1. 4-Adamantylacetophenone (2)

White crystal; mp 110–112 °C; Yield 89.9%; IR (KBr, cm⁻¹) 2907 (Ar-H), 1678 (C=O); ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ 1.8 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, *J*=12.0 Hz), 1.9 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, *J*=12.2 Hz), 2.0 (d, 6H, *J*=2.3 Hz, adamantane-H), 2.1-2.2 (m, 3H, adamantane-H), 2.7 (s, 3H, CH₃), 7.5 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.5 Hz), 7.9 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.5 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ 26.55 (CH₃), 28.81, 36.71, 36.74, 42.90 (adamantane-C), 125.13, 128.33, 134.68, 156.93 (Ar-C), 197.94 (C=O); MS [M+H]⁺: *m/z* 255. C₁₈H₂₂O

3.2. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-phenyl prop-2-en-1-one (3a)

White crystal; mp 129–131 °C; Yield 74.3%; IR (KBr, cm⁻¹) 2908 (Ar-H), 1654 (C=O), 1606 (C=C); ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, *J*=11.8 Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, *J*=12.3 Hz), 1.98 (d, 6H, *J*=2.1 Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.45 (m, 3H, Ar-H), 7.53 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.4 Hz), 7.58 (d, 1H, COCH=, *J*=15.7 Hz), 7.68 (m, 2H, Ar-H), 7.84 (d, 1H, =CH, *J*=15.7 Hz), 8.02 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.4 Hz); ¹³C-NMR

(CDCl₃, ppm): δ 28.84, 36.70, 36.75, 42.93 (adamantane-C), 125.23, 128.41, 128.54, 128.95, 130.40, 135.08, 135.63, 156.71 (Ar-C), 122.26 (COCH=), 144.33 (=CH), 190.14 (C=O); MS [M+H]⁺: *m/z* 343. C₂₅H₂₆O

3.3. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(4-fluorophenyl) prop-2-en-1-one (3b)

White crystal; mp 273–276 °C; Yield 87.7%; IR (KBr, cm⁻¹) 2903 (Ar-H), 1659 (C=O), 1608 (C=C); ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, *J*=12.2 Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, *J*=12.2 Hz), 1.98 (d, 6H, *J*=1.7 Hz, adamantane-H), 2.16 (m, 3H, adamantane-H), 7.14 (t, 2H, Ar-H, *J*=8.5 Hz), 7.50 (d, 1H, COCH=, *J*=16.0 Hz), 7.52 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.5 Hz), 7.67 (dd, 2H, Ar-H, *J*=8.6 Hz, *J*=5.7 Hz), 7.8 (d, 1H, =CH, *J*=15.7 Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.2 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ 28.78, 36.69, 36.75, 42.93 (adamantane-C), 116.02, 125.25, 128.72, 130.24, 131.34, 135.54, 156.79 (Ar-C), 164.00 (d, C-F, *J*=251.8 Hz), 121.94 (COCH=), 142.99 (=CH), 189.89 (C=O); MS [M+H]⁺: *m/z* 361. C₂₅H₂₅OF

3.4. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(4-chlorophenyl) prop-2-en-1-one (3c)

White crystal; mp 214–216 °C; Yield 78.9%; IR (KBr, cm⁻¹) 2900 (Ar-H), 1656 (C=O), 1608 (C=C); ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, *J*=12.4 Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, *J*=12.25 Hz), 1.98 (d, 6H, *J*=2.3 Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.42 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.4 Hz), 7.53 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.3 Hz), 7.55 (d, 1H, COCH=, *J*=14.2), 7.61 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.4 Hz), 7.76 (d, 1H, =CH, *J*=15.7 Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.4 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ 28.93, 36.80, 36.89, 43.03 (adamantane-C), 122.67, 125.44, 128.69, 129.37, 129.72, 133.65, 135.53, 136.42, 157.06 (Ar-C), 122.67 (COCH=), 142.98 (=CH), 189.95 (C=O); MS [M+H]⁺: *m/z* 378. C₂₅H₂₅OCl

3.5. 1-(4-Adamantylphenyl)-3-(4-bromophenyl) prop-2-en-1-one (3d)

Yellow crystal; mp 220–222 °C; Yield 90.4%; IR (KBr, cm⁻¹) 2901 (Ar-H), 1657 (C=O), 1607 (C=C); ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ 1.8 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, *J*=12.0 Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, *J*=12.3 Hz), 2.0 (d, 6H, *J*=2.5 Hz, adamantane-H), 2.1-2.2 (m, 3H, adamantane-H), 7.5 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.6 Hz), 7.54 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.6 Hz), 7.56 (d, 1H, COCH=, *J*=15.5 Hz), 7.58 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.5 Hz), 7.76 (d, 1H, =CH, *J*=15.7 Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.6 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ 28.83, 36.68, 36.77, 42.92 (adamantane-C), 124.63, 125.28, 128.54, 129.76, 132.19, 134.0, 135.43, 156.91 (Ar-C), 122.75 (COCH=), 142.85 (=CH), 189.91 (C=O); MS [M+H]⁺: *m/z* 422. C₂₅H₂₅OBr

3.6. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(4-methylphenyl) prop-2-en-1-one (3e)

Yellow crystal; mp 193–195 °C; Yield 64.4%; IR (KBr, cm⁻¹) 2905 (Ar-H), 1657 (C=O), 1607 (C=C); ¹H-NMR

(CDCl₃,ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, $J=12.2$ Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, $J=12.2$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2$ Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 2.43 (s, 3H), 7.25 (d, 2H, Ar-H, $J=7.9$ Hz), 7.52 (d, 2H, Ar-H, $J=8.2$ Hz), 7.54 (d, 1H, COCH=, $J=15.9$ Hz), 7.58 (d, 2H, Ar-H, $J=7.9$ Hz), 7.82 (d, 1H, =CH, $J=15.6$ Hz), 8.01(d, 2H, Ar-H, $J=8.2$ Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ 21.53 (CH₃), 28.85, 36.64, 36.71, 42.94 (adamantane-C), 125.18, 128.74, 129.49, 129.69, 132.35, 135.78, 140.90, 156.56 (Ar-C), 121.28 (COCH=), 144.41 (=CH), 190.24 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 357. C₂₆H₂₈O

3.7. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (3f)

White crystal; mp 178–180 °C; Yield 77.4% ; IR (KBr, cm⁻¹) 2903 (Ar-H), 1657 (C=O), 1593 (C=C); ¹H-NMR (CDCl₃,ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, $J=12.1$ Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, $J=12.1$ Hz), 1.99 (d, 6H, $J=2.0$ Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 3.9 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, Ar-H, $J=8.6$ Hz), 7.46 (d,1H, COCH=, $J=15.5$ Hz), 7.52 (d,2H, Ar-H, $J=8.3$ Hz), 7.63(d,2H, Ar-H, $J=8.6$ Hz), 7.81(d,1H, =CH, $J=15.6$ Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, $J=8.3$ Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃,ppm): δ 28.78, 36.64, 36.71, 42.82 (adamantane-C), 55.42 (OCH₃), 114.42, 125.48, 127.82, 128.44, 130.16, 132.35, 135.91, 156.44, 161.59 (Ar-C), 119.98 (COCH=), 144.16 (=CH), 190.17 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 373. C₂₆H₂₈O₂

3.8. 1-(4-Adamantylphenyl)-3-(4-nitrophenyl) prop-2-en-1-one (3g)

Yellow crystal; mp 198–200 °C; Yield 89.9% ; IR (KBr,cm⁻¹) 2901(Ar-H), 1657 (C=O), 1605 (C=C), 1517,1342 (NO₂); ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, $J=11.9$ Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, $J=12.4$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2.4$ Hz, adamantane-H), 2.14-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.55 (d, 2H, Ar-H, $J=8.5$ Hz), 7.68 (d, 1H, COCH=, $J=15.7$ Hz), 7.81 (d, 2H, Ar-H, $J=8.9$ Hz), 7.86 (d, 1H, =CH, $J=15.9$ Hz), 8.03 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 8.4 (d, 2H, Ar-H, $J=8.7$ Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ 28.81, 36.66, 36.84, 42.90 (adamantane-C), 124.22, 125.43, 128.65, 128.88, 134.98, 141.02, 148.53, 157.42 (Ar-C), 125.94 (COCH=), 141.26 (=CH), 189.20 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 388. C₂₅H₂₅NO₃

3.9. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(4-methylthiophenyl) prop-2-en-1-one (3h)

Yellow crystal; mp 196–197 °C; Yield 81.6%; IR (KBr, cm⁻¹) 2901 (Ar-H), 1655 (C=O), 1606 (C=C); ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, =12.1 Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, $J=12.1$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2.27$ Hz, adamantane-H), 2.12-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 2.55 (s, 3H, S-CH₃), 7.29 (d, 2H, Ar-H, $J=8.2$ Hz), 7.52 (d, 2H, Ar-H, $J=8.1$ Hz), 7.53 (d, 1H, COCH=, $J=16.4$ Hz), 7.59 (d, 2H, Ar-H, $J=8.3$ Hz), 7.79 (d, 1H, =CH, $J=15.7$ Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃,ppm): δ 15.21 (S-CH₃), 28.82, 36.70, 36.74, 42.94 (adamantane-C), 125.35,

126.06, 128.78, 129.11, 131.60, 135.73, 142.16, 156.63 (Ar-C), 121.21 (COCH=), 143.79 (=CH), 190.05 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 389. C₂₆H₂₈SO

3.10. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(3-chlorophenyl) prop-2-en-1-one (3i)

White crystal; mp 177–179 °C; Yield 91.9% ; IR (KBr, cm⁻¹) 2900 (Ar-H), 1658(C=O), 1608(C=C); ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, $J=12.0$ Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, $J=12.3$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2.4$ Hz, adamantane-H), 2.13-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.53(d, 3H, Ar-H, $J=8.5$ Hz), 7.57(d, 1H, COCH=, $J=15.7$ Hz), 7.66 (s,1H, Ar-H), 7.76 (d, 1H, =CH, $J=15.7$ Hz), 8.02 (d, 2H, Ar-H, $J=8.5$ Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ 28.83, 36.68, 36.78, 42.92 (adamantane-C), 125.30, 126.75, 127.88, 128.58, 130.19, 130.20, 134.97, 135.34, 136.94, 156.99 (Ar-C), 123.44 (COCH=), 142.54 (=CH), 189.68 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 378. C₂₅H₂₅OCl

3.11. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(3-nitrophenyl) prop-2-en-1-one (3j)

White crystal; mp 248–250 °C; Yield 60.2% ; IR (KBr, cm⁻¹) 2902 (Ar-H), 1655 (C=O), 1606(C=C); ¹H-NMR (CDCl₃,ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, $J=11.9$ Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, $J=12.4$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2.3$ Hz, adamantane-H), 2.14-2.19 (m, 3H, adamantane-H), 7.55 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 7.65(t, 1H, Ar-H, $J=7.9$ Hz), 7.69 (d, 1H, COCH=, $J=15.7$ Hz), 7.85 (d, 1H, =CH, $J=15.7$ Hz), 7.95 (d, 1H, Ar-H, $J=7.7$ Hz), 8.04 (d, 2H, Ar-H, $J=8.5$ Hz), 8.28 (dd, 1H, Ar-H, $J=8.1$ Hz, $J=1.4$ Hz), 8.54 (s, 1H, Ar-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ 28.81, 36.67, 36.83, 42.90 (adamantane-C), 122.31, 124.54, 125.42, 128.65, 130.01, 134.29, 135.02, 136.86, 148.78, 157.34 (Ar-C), 124.83 (COCH=), 141.14 (=CH), 189.25 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 388. C₂₅H₂₅NO₃

3.12. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(2-nitrophenyl) prop-2-en-1-one (3k)

Brown crystal; mp 293–295 °C; Yield 52.9% ; IR (KBr, cm⁻¹) 2903 (Ar-H), 1655 (C=O), 1606 (C=C); ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, $J=11.4$ Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, $J=11.4$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2.1$ Hz, adamantane-H), 2.11-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.35 (d, 1H, COCH=, $J=15.6$ Hz), 7.54 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), , 7.59 (t, 1H, Ar-H, $J=8.0$ Hz), 7.71 (t, 1H, Ar-H, $J=8.0$ Hz), 7.77 (d, 1H, Ar-H, $J=8.2$ Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 8.10 (d,1H, Ar-H, $J=8.2$ Hz), 8.15 (d, 1H, =CH, $J=15.6$ Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃,ppm): δ 28.82, 36.64, 36.68, 42.90 (adamantane-C), 124.90, 125.34, 127.66, 128.87, 129.43, 130.13, 133.50, 134.82, 137.97, 157.13 (Ar-C), 125.11 (COCH=), 139.62 (=CH), 190.12 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 388. C₂₅H₂₅NO₃

3.13. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(2-chloro-7-fluoroquinolin-3-yl) prop-2-en-1-one (3l)

Yellow crystal; mp 197–199 °C; Yield 89.9 % ; IR (KBr, cm⁻¹) 2903 (Ar-H), 1655(C=O), 1606(C=C); ¹H-NMR

(CDCl₃, ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, $J=12.1$ Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, $=12.3$ Hz), 1.98 (d, 6H, $J=2.3$ Hz, adamantane-H), 2.14-2.18 (m, 3H, adamantane-H), 7.43 (td, 1H, quinoline-H, $J=8.5$ Hz, $J=2.4$ Hz), 7.55 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 7.64 (d, 1H, COCH=, $J=15.7$ Hz), 7.70 (dd, 1H, quinoline-H, $J=9.7$ Hz, $J=2.4$ Hz), 7.93 (dd, 1H, quinoline-H, $J=9.0$ Hz, $J=5.9$ Hz), 8.05 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 8.20 (d, 1H, =CH, $J=15.7$ Hz), 8.6 (s, 1H, quinoline-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ 28.81, 36.67, 36.82, 42.91 (adamantane-C), 112.74, 118.25, 124.13, 127.70, 130.21, 135.96, 148.92, 151.76 (quinoline-C), 164.28 (d, C-F, $J=253.2$ Hz), 125.40, 128.75, 134.97, 157.29 (Ar-C), 126.68 (COCH=), 138.58 (=CH), 189.33 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 448. C₂₈H₂₅ONFCl.

3.14. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(2-chloroquinolin-3-yl) prop-2-en-1-one (3m)

Yellow crystal; mp 136–138 °C; Yield 67.2 %; IR (KBr, cm⁻¹) 2900 (Ar-H), 1658 (C=O), 1597 (C=C); ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ 1.80 (broad d with a roof effect, 3Hax, adamantane-H, $J=12.2$ Hz), 1.85 (broad d with a roof effect, 3Heq, adamantane-H, $J=12.3$ Hz), 1.99 (d, 6H, $J=2.3$ Hz, adamantane-H), 2.14-2.19 (m, 3H, adamantane-H), 7.56 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 7.64 (td, 1H, quinoline-H, $J=9.0$ Hz, $J=1$ Hz), 7.66 (d, 1H, COCH=, $J=15.8$ Hz), 7.81 (td, 1H, quinoline-H, $J=7.0$ Hz, $J=1.3$ Hz), 7.93 (d, 1H, quinoline-H, $J=7.6$ Hz), 8.05 (d, 2H, Ar-H, $J=8.5$ Hz), 8.07 (d, 1H, quinoline-H, $J=8.0$ Hz), 8.22 (d, 1H, =CH, $J=15.7$ Hz), 8.7 (s, 1H, quinoline-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ 28.82, 36.68, 36.82, 42.91 (adamantane-C), 127.69, 128.01, 128.15, 128.31, 128.52, 131.54, 136.20, 147.89, 150.46 (quinoline-C), 126.70, 128.76, 135.03, 157.23 (Ar-C), 127.06 (COCH=), 138.90 (=CH), 189.44 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 428. C₂₈H₂₆ONCl

3.15. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(quinolin-2-yl) prop-2-en-1-one (3n)

Orange crystal; mp 201–203 °C; Yield 74.5 %; IR (KBr, cm⁻¹) 2903 (Ar-H), 1655 (C=O), 1606 (C=C); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.77 (s, 6H, adamantane-H), 1.93 (d, 6H, $J=2.7$ Hz, adamantane-H), 2.08-2.12 (m, 3H, adamantane-H), 7.61 (d, 2 Ar-H, $J=8.5$ Hz), 7.67 (td, 1H, quinoline-H,

$=8.0$ Hz, $J=1.1$ Hz), 7.83 (td, 1H, quinoline-H, $J=8.4$ Hz, $J=1.4$ Hz), 7.84 (d, 1H, COCH=, $J=15.7$ Hz), 8.04 (d, 1H, quinoline-H, $J=8.2$ Hz), 8.10 (d, 1H, quinoline-H, $J=8.5$ Hz), 8.14 (d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 8.21 (d, 1H, quinoline-H, $J=8.5$ Hz), 8.31 (d, 1H, =CH, $J=15.7$), 8.49 (d, 1H, quinoline-H, $J=8.5$ Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 28.68, 36.53, 36.70, 42.68 (adamantane-C), 121.48, 128.51, 128.57, 128.65, 128.76, 128.88, 130.27, 148.08, 156.80 (quinoline-C), 125.88, 129.38, 132.32, 157.48 (Ar-C), 125.50 (COCH=), 135.00 (=CH), 189.07 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 394. C₂₈H₂₇ON

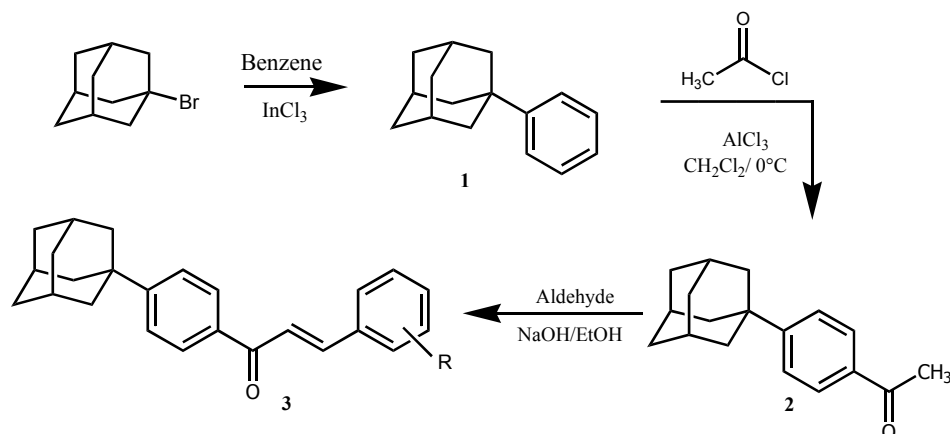
3.16. 1-(4-Adamantyl phenyl)-3-(quinolin-4-yl) prop-2-en-1-one (3o)

Yellow crystal; mp 197–199 °C; Yield 52.6 %; IR (KBr, cm⁻¹) 2902 (Ar-H), 1655 (C=O), 1606 (C=C); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.77 (s, 6H, adamantane-H), 1.93 (d, 6H, $J=2.6$ Hz, adamantane-H), 2.08-2.12 (m, 3H, adamantane-H), 7.61 (d, 2 Ar-H, $J=8.5$ Hz), 7.67 (td, 1H, quinoline-H, $J=8.0$ Hz, $J=1.0$ Hz), 7.83 (td, 1H, quinoline-H, $J=8.4$ Hz, $J=1.4$ Hz), 7.84 (d, 1H, COCH=, $J=15.7$ Hz), 8.04 (d, 1H, quinoline-H, $J=7.7$ Hz), 8.10 (d, 1H, quinoline-H, $J=8.6$ Hz), 8.14 (d, 2H, Ar-H, $J=8.5$ Hz), 8.21 (d, 1H, quinoline-H, $=8.5$ Hz), 8.31 (d, 1H, =CH, $J=15.7$), 8.49 (d, 1H, quinoline-H, $J=8.5$ Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 28.65, 36.50, 36.75, 42.67 (adamantane-C), 122.22, 125.40, 126.91, 128.06, 129.71, 146.71, 149.50, 150.00 (quinoline-C), 125.56, 128.48, 130.33, 157.13 (Ar-C), 126.00 (COCH=), 136.96 (=CH), 190.88 (C=O); MS [M+H]⁺: m/z 394. C₂₈H₂₇ON

4. RESULTS AND DISCUSSIONS

4.1. Synthesis

The adamantyl-4-acetophenone **2** required as starting material, was prepared starting with phenyl-1-adamantane *via* acylation [35] with acetylchloride in the presence of anhydrous aluminium trichloride to yield acyle **2**, which was subsequently reacted with a variety of aromatic aldehydes using the Claisen-Schmidt reaction in basic medium in polar solvents (Scheme 1) and purified by separation, to yield different chalcones in good yields (Fig. 2).



Scheme 1. Synthesis of the novel adamantyl acetophenone (**2**) and corresponding chalcones (**3a-o**).

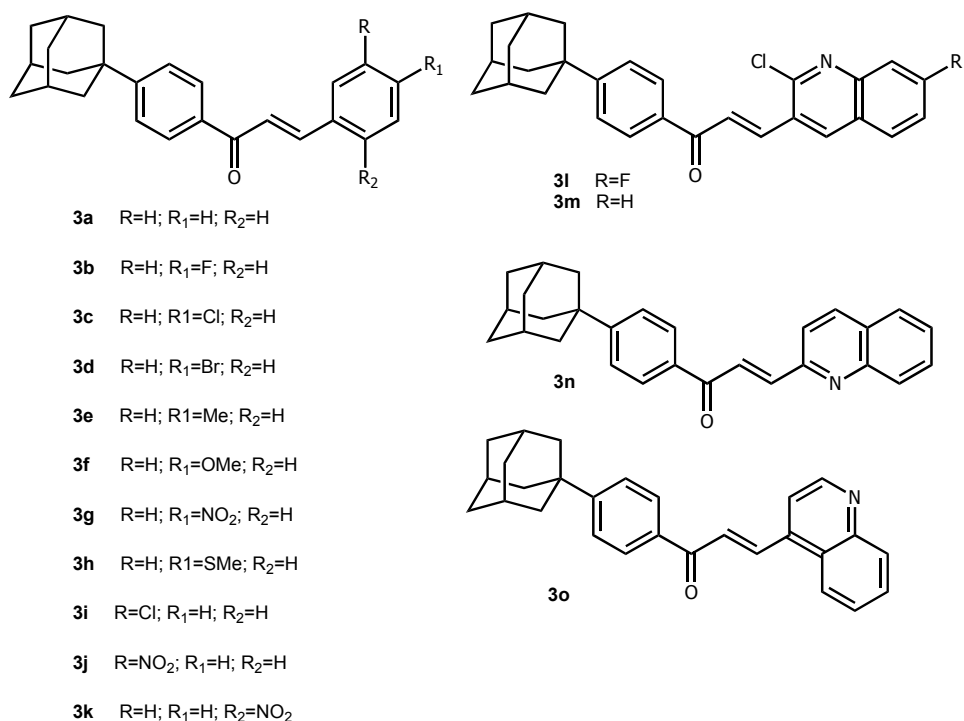


Fig. (2). Structures of adamantyl chalcones (3a-o).

Table 1. Antibacterial activity of compounds 2, 3a-o as MIC values ($\mu\text{g/mL}$)^a.

Comp.	A ^b	B	C	D	E	F	G	H
3a	400	200	200	200	200	400	200	200
3b	400	200	200	200	200	200	200	200
3c	400	200	200	200	200	200	200	200
3d	400	200	200	200	200	200	200	200
3e	400	200	200	200	200	200	200	200
3f	400	200	200	200	200	200	200	200
3g	400	200	200	200	200	200	200	200
3h	400	200	200	200	200	200	200	200
3i	400	200	200	200	200	200	200	200
3j	400	200	200	200	200	200	200	200
3k	400	200	200	200	200	200	200	200
3l	400	200	200	200	200	400	200	200
3m	200	200	200	200	200	200	200	200
3n	400	200	200	200	200	200	200	200
3o	100	200	200	200	200	200	50	200
2	400	200	200	200	200	200	200	200
Control ^c	6.25	1.62	200	100	50	200	200	200

^aMIC (Minimum Inhibitory Concentration) in $\mu\text{g mL}^{-1}$ ^bBacteria strains: Staphylococcus aureus ATCC 25923 (A), E. faecalis 29212, (B), E. faecalis 51922 (C), Listeria monocytogenes ATCC-1911 (D), Klebsiella pneumoniae, ATCC 700603 (E), Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 (F), E. coli ATCC 35218 (G), E. coli ATCC 25922 (H). ^c positive control (chloramphenicol) for bacterial strains.

Table 2. Anticandidal activity of compounds **2** and **3a-o** as MIC values ($\mu\text{g/mL}$)^a.

Compound	A ^b	B	C	D
3a	200	200	100	100
3b	200	200	100	100
3c	200	200	100	100
3d	200	200	100	100
3e	200	200	100	100
3f	200	200	100	100
3g	200	200	100	100
3h	200	200	100	100
3i	200	200	100	100
3j	200	200	100	100
3k	200	200	100	100
3l	200	200	100	100
3m	200	200	100	100
3n	200	200	100	100
3o	200	200	100	100
2	200	200	100	100
Ketoconazole ^c	50	200	1.625	50

^aMIC (Minimum Inhibitory Concentration) in $\mu\text{g mL}^{-1}$ ^bYeasts strains: *Candida albicans* ATCC 90028 (A), *Candida glabrata* ATCC 90030 (B), *Candida krusei* ATCC 6258 (C), *Candida parapsilopsis* ATCC 22019 (D). ^cpositive control (ketoconazole) for yeasts strains.

4.2. Antimicrobial Activity

The antimicrobial activity was determined by minimal inhibitory concentration (MIC) [36]. Compounds (**2,3a-o**) were screened for their antibacterial activity (Table 1). When compared with chloramphenicol (MIC= 200 $\mu\text{g/mL}$), compound **3o**, with the quinolin group, was the most effective compound against *E. coli* ATCC 35218 with a MIC value of 50 $\mu\text{g/mL}$. The other compounds and chloramphenicol showed the same level of activity against *E. coli* ATCC 35218. The synthesized compounds (**2,3a-o**) were found to be as active as chloramphenicol against *E. faecalis* 51922 and *E. coli* ATCC 25922. All compounds exhibited the same level of activity against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 when compared with chloramphenicol except **3a** and **3l** with a MIC value of 400 $\mu\text{g/mL}$. On the other hand, the synthesized compounds (**2,3a-o**) showed no significant antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* 29212, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

In Table 2, the anticandidal activity of the compounds (**2,3a-o**) is summarized. All compound were found to be as active as ketoconazole against *Candida glabrata* ATCC 90030, whereas showed no significant anticandidal activity against *Candida krusei* ATCC 6258.

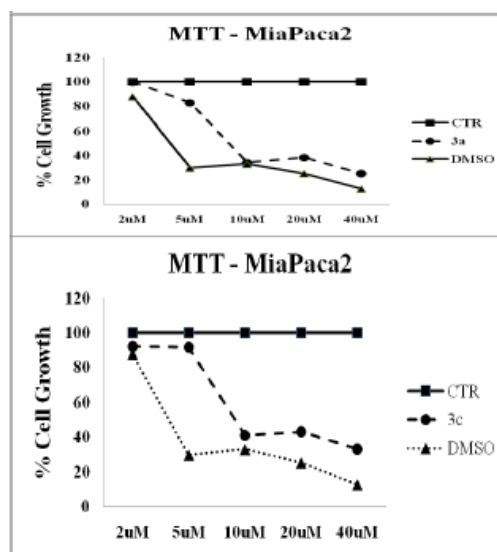
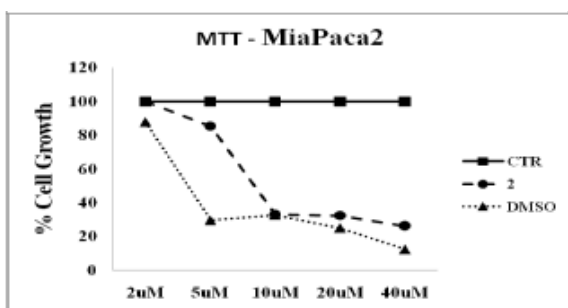
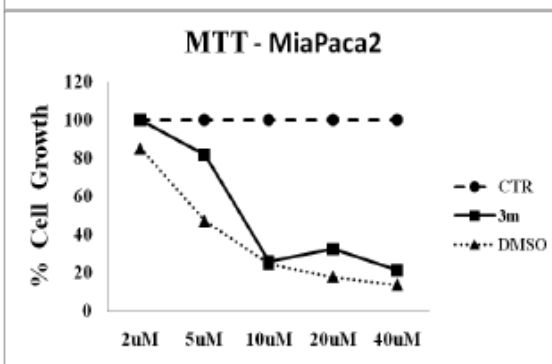
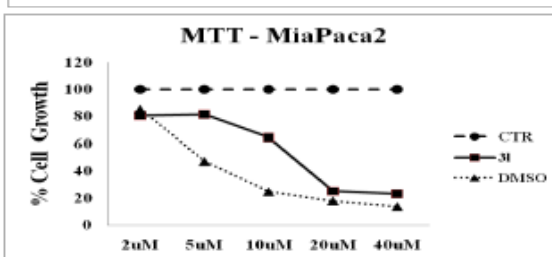
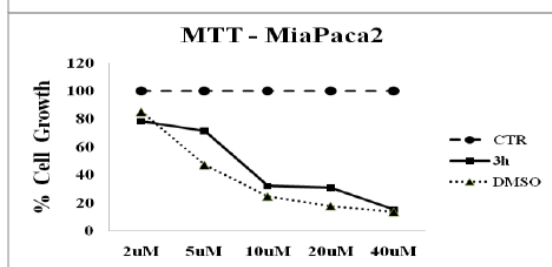
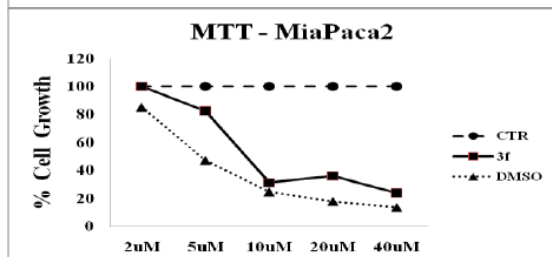
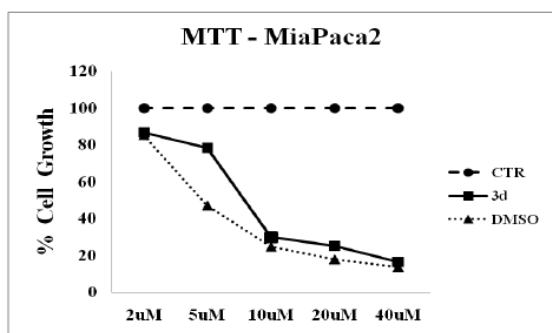
ATCC 700603 (E), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F), *E. coli* ATCC 35218 (G), *E. coli* ATCC 25922 (H). ^cpositive control (chloramphenicol) for bacterial strains.

4.3. Anticancer Activity

All synthesized compounds were evaluated for their in-vitro anticancer activity against human pancreas cancer cell MiaPaca2 provided by American Tissue Cell. The compounds (**2** and **3a-o**) were submitted to MTT assay [37-38] to determine growth inhibitory activity.

The compounds **2,3a**, **3c**, **3d**, **3f**, **3h**, **3l**, **3m** showed cytotoxic activity on MiaPaca2 cells and relative values are presented on 40 μM concentration in Table 3. Analysis of cell proliferation was performed in the presence of different compounds (**2,3a**, **3c**, **3d**, **3f**, **3h**, **3l**, **3m**) and DMSO on cell-lines seeded in 96-Well plates in serum containing media. After 24h of incubation at 37°C, cells were treated with increasing concentrations (2 μM , 5 μM , 10 μM , 20 μM , 40 μM), in DMSO. Cell viability was assessed with MTT method.

In the graphs below, we find in the x-axis the concentration of solutions of tested compounds. In the y-axis we find the % of cell growth. The broken line is related to control. The control is a cell culture in which has been added only serum and nutrients. The solid line is related to cell growth of a culture in which has been added serum, nutrients and tested compound. The dotted line is related to cell growth of a culture in which has been added serum, nutrients and DMSO. DMSO is the solvent in which has been solved our compounds for biological tests. The same solvent DMSO can reduce cell growth. Compounds (**2,3a**, **3c**, **3d**, **3f**, **3h**, **3l**, **3m**) presented cell growth inhibition concentration dependent.



CONCLUSION

In this study, we have prepared and characterized a series of new adamantly chalcones. The majority of synthesized compounds tested against a panel of bacteria, and pathogenic fungi showed strong activity. Compounds also presented good activity against tumoral cells. It is possible that chalcone framework influence positively in the several anticancer receptors, whereas the antifungal activity could be supported by hydrophobic interactions of adamantly framework. These results suggest that new adamantly chalcones are attractive lead compounds that deserve further investigation aiming at developing new drugs to treat microbial diseases and cancer.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank Dr. Fatih Goger from Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy for his help and contributions during Mass spectroscopy analysis and Mr. Guner Saka at Anadolu University, Medicinal Plants, Drugs and Scientific Research Center for his help and contributions during NMR spectroscopy analysis.

REFERENCES

- [1] Ko, H.H.; Tsao, L.T.; Yu, K.L.; Liu, C.T.; Wang, J.P.; Lin, C.N. Structure-activity relationship studies on chalcone derivatives. The potent inhibition of chemical mediators release. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, *11*, 104-111.
- [2] Matsuda, H.; Morikawa, T.; Ando, S.; Iwao, T.; Masayuki, Y. Structural requirements of flavonoids for nitric oxide production inhibitory activity and mechanism of action. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, *11*, 1995-2000.
- [3] Vogel, S.; Barbic, M.; Jurgenliemk, G.; Heilmann, J. Synthesis, cytotoxicity, anti-oxidative and anti-inflammatory activity of chalcones and influence of A-ring modifications on the pharmacological effect. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, *45*, 2206-2213.

- [4] Trivedi, J.C.; Bariwal, J.B.; Upadhyay, K.D.; Naliapara, Y.T.; Joshi, S.K.; Pannecouque, C.C.; Cleroq, E.D.; Shah, A.K. Improved and rapid synthesis of new coumarinyl chalcone derivatives and their antiviral activity. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8472-8474.
- [5] Lopez, S.N.; Castelli, M.V.; Zacchino, S.A.; Dominguez, J.N.; Lobo, G.; Jaime, C.C.; Cortés, J.C.G.; Ribas, J.C.; Devia, C.; Ana, M.R.; Ricardo, D.E. *In vitro* antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1999-2013.
- [6] Na, Y.; Nam, J.M. Synthesis and topoisomerase II inhibitory and cytotoxic activity of oxiranylmethoxy- and thiiranylmethoxy-chalcone derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 211-214.
- [7] Li, R.; Kenyon, G.L.; Cohen, F.; Chen, X.; Gong, B.; Dominguez, J.N.; Davidson, E.; Kurzban, G.; Millar, R.E.; Nuzum, E.Q.; Rosenthal, P.J. Mckerrow, J.H. *In vitro* antimalarial activity of chalcones and their derivatives. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 5031-5037.
- [8] Hans, R.H.; Guantai, E.M.; Lategran, C.; Smith, P.J.; Wan, B.; Franzblau, S.G.; Gut, J.; Rosenthal, P.J.; Chibale, K. Synthesis, antimalarial and antitubercular activity of acetylenic chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 942-944.
- [9] (a) Nielson, S.F.; Christensen, S.B.; Cruciani, G.; Kharazini, A.; Liljefors, T. Antileishmanial of chalcones: statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4819-4832; (b) Aponte, J.C.; Castillo, D.; Estevez, Y.; Gonzalez, G.; Arevalo, J.; Hammonda, G.B.; Sauvain, M. *In vitro* and *in vivo* anti-leishmania activity of polysubstituted synthetic chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 100-103.
- [10] Viana, G.S.; Bandeira, M.A.; Matos, F.J. Analgesic and antiinflammatory effects of chalcones isolated from *Myracrodruon urundeuva* allemão. *Phytomedicine* **2003**, *10*, 189-195.
- [11] Lin, Y.M.; Zhou, Y.; Flavin, M.T.; Zhou, L.M.; Nie, W.; Chen, F.C. Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2795-2802.
- [12] Shukla, P.; Singh, A.B.; Srivastava, A.K.; Pratap, R. Chalcone based aryloxypropanolamines as potential anti hyperglycemic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 799-802.
- [13] Sharma, H.; Patil, S.; Sanchez, T.W.; Neamati, N.; Schinazi, R.F.; Buolamwini, J.K. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2030-2045.
- [14] Bois, F.; Beney, C.; Boumendjel, A.; Mariotte, A.M.; Conseil, G.; Di Pietto, A. Halogenated chalcones with high-affinity binding to P-glycoprotein: potential modulators of multidrug resistance. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4161-4164.
- [15] (a) Debarchi Kar Mahapatra, Sanjay Kumar Bharti, Vivek Asati; Anti-cancer chalcones: structural and molecular target perspectives. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *98*, 69-114;
- [16] Sahidhara, K.V.; Kumar, A.; Kumar, M.; Sarkar, J.; Sinha, S. Synthesis and *in vitro* evaluation of novel coumarin-chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7205-7211
- [17] Liu, M.; Wilairat, P.; Go, M.I. Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones: structure-activity relationship analysis. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4443-4452.
- [18] Furman, C.; Lebeau, J.; Fruchart, J.C.; Bernier, J.L.; Duriez, P.; Cotellet, N.; Teissier, E. Di-tert-butylhydroxylated flavonoids protect endothelial cells against oxidized LDL-induced cytotoxicity. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2001**, *15*, 270-278.
- [19] Lamoureux, G.; Artavia, G. Use of the adamantane structure in medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2967-2978.
- [20] Liu, J.; Obando, D.; Liao, V.; Lifa, T.; Codd, R. The many faces of the adamantyl group in drug design. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1949-1963.
- [21] Davies, W.L.; Grunnert, R.R.; Haff, R.F.; Mc Gahen, J.W.; Neumeyer, E.M.; Paulshock, M.; Watts, J.C.; Wood, T.R.; Hermann, E.C.; Hoffmann, C.E. Antiviral activity of 1-adamantanamine. *Science* **1964**, *144*, 862-863.
- [22] Vernier, V.G.; Harmon, J.B.; Stump, J.M.; Lynes, T.L.; Marvel, M.P.; Smith, D.H. The toxicologic and pharmacologic properties of amantadine hydrochloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1969**, *15*, 642-665.
- [23] Togo, Y.; Hornick, R.B.; Dawkins, A.T. Studies on induced influenza in man. I. Double-blind studies designed to assess prophylactic efficacy of amantadine hydrochloride against a2/Rockville/1/65 strain. *J. Am. Med. Assoc.* **1968**, *203*, 1089-1094.
- [24] Zoidis, G.; Kolocouris, N.; Naesens, E.; De Clercq, E. Design and synthesis of 1,2-annulated adamantane piperidines with anti-influenza virus activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1534-1541.
- [25] Van Derpoorten, K.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Poupaert, J.H. Anti-HIV activity of N-1-adamantyl-4-aminophthalimide. *Biomed. Pharmacother.* **1997**, *51*, 464-468.
- [26] El-Emam, A.A.; Al-Deeb, O.A.; Al-Omar, M.A.; Lehmann, J. Synthesis, antimicrobial, and anti-HIV-1 activity of certain 5-(1-adamantyl)-2-substituted thio-1,3,4-oxadiazoles and 5-(1-adamantyl)-3-substituted aminomethyl-1,3,4-oxadiazoline-2-thiones. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5107-5113.
- [27] Balzarini, J.; Orzeszko, B.; Mauri, J.K.; Orzeszko, A. Synthesis and anti-HIV studies of 2-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 993-1003.
- [28] Abou-Gharbia, M.A.; Childers, Jr. W.E.; Fletcher, H.; McGaughey, G.; Patel, U.; Webb, M.B.; Yardley, J.; Andree, T.; Boast, C.; Kuchark, Jr. R.J.; Marquis, K.; Morris, H.; Scerni, R.; Moyer, J.A. Synthesis and SAR of adatanserin: novel adamantylaryl- and heteroaryl piperazines with dual serotonin 5-HT (1A) and 5-HT(2) activity as potential anxiolytic and antidepressant agents. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5077-5094.
- [29] Owen, J.C.E.; Whitton, P.S. Effects of amantadine and budipine on antidepressant drug-evoked changes in extracellular dopamine in the frontal cortex of freely moving rats. *Brain Res.* **2006**, *1117*, 206-212.
- [30] Omar, K.; Geronikaki, A.; Zoumpoulakis, P.; Camoutsis, C.; Soković, M.; Cirić, A.; Glamočlija, J. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 426-432.
- [31] Orzeszko, A.; Kaminska, B.; Starosciak, B.J. Synthesis and antimicrobial activity of new adamantane derivatives III. *Farmaco* **2002**, *57*, 619-624.
- [32] Al-Deeb, O.A.; Al-Omar, M.A.; El-Brollosy, N.R.; Habib, E.E.; Ibrahim, T.M.; El-Emam, A.A. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl] acetic acids, 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl] propionic acids and related derivatives. *Drug Res.* **2006**, *56*, 40-47.
- [33] Kadi, A.A.; El-Brollosy, N.R.; Al-Deeb, O.A.; Habib, E.E.; Ibrahim, T.M.; El-Emam, A.A. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 235-242.
- [34] Al-Omar, M.A.; Al-Abdullah, E.S.; Shehata, I.A.; Habib, E.E.; Ibrahim, T.M.; El-Emam, A.A. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-4-arylideneamino-3-mercaptop-1,2,4 triazoles and related derivatives. *Molecules* **2010**, *15*, 2526-2550.
- [35] Mechehoud, Y.; Benayeche, F.; Benayeche, S.; Mosset, P. One Pot Synthetic method of new ketodiphenylselenide compounds. *E-J. Chem.* **2010**, *7S1*, S143- S150.
- [36] Ozdemir, A.; Altintop, M.D.; Kaplancikli, Z.A.; Turan- Zitouni G.; Karaca, H.; Tunal, Y. Synthesis and biological evaluation of pyrazoline derivatives bearing an indole moiety as new antimicrobial agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, *346*, 463-469.
- [37] Chun, K.H.; Kosmeder, J.W.II.; Sun, S.; Pezzuto, J.M.; Lotan, R.; Hong, W.K.; Lee, H.Y. Effects of deguelin on the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway and apoptosis in premalignant human bronchial epithelial cells. *J. Nat. Cancer Inst.* **2003**, *95*, 291 - 302.
- [38] Barkan, D.; El Touny, L.H.; Michalowski, A.M.; Smith J.A.; Chu, I.; Davis, A.S.; Webster, J.D.; Hoover, S.; Simpson, R.M.; Gauldie, J.; Green, J.E. Metastatic growth from dormant cells induced by a col-I-enriched fibrotic environment. *Cancer Res.* **2010**, *70*, 5706-5716.

Synthesis of novel thiazolylpyrazoline derivatives and evaluation of their antimicrobial activities and cytotoxicities

Aouatef TABBI¹, Zafer Asım KAPLANCIKLI^{2,*}, Dahmane TEBBANI¹,
Leyla YURTTAŞ², Zerrin CANTÜRK³, Özlem ATLI⁴, Merve BAYSAL⁴,
Gülhan TURAN-ZITOUNI²

¹Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Mentouri University, Constantin, Algeria

²Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, Turkey

³Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, Turkey

⁴Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, Turkey

Received: 04.12.2015

Accepted/Published Online: 03.02.2016

Final Version: 21.06.2016

Abstract: Several novel thiazolylpyrazoline derivatives were synthesized by reacting substituted 3,5-diaryl-1-thiocarbonyl-2-pyrazolines with phenacylbromides. The structures of the synthesized compounds were confirmed by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, and MS spectral data. Their antimicrobial activities against *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC-29212), *Enterococcus faecalis* (ATCC-51922), *Listeria monocytogenes* (ATCC-1911), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC-700603), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), *Escherichia coli* (ATCC-35218), *Escherichia coli* (ATCC-25922), *Candida albicans* (ATCC-90028), *Candida glabrata* (ATCC-90030), *Candida krusei* (ATCC-6258), and *Candida parapsilosis* (ATCC-22019) were investigated. The compounds were also studied for their cytotoxic effects using a MTT assay. Compound **7c** showed the highest antimicrobial activity, possessing the same potential as chloramphenicol against *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *E. coli* (ATCC-25923).

Key words: 2-Pyrazoline, thiazole, thiazolylpyrazoline, antimicrobial activity, cytotoxicity

1. Introduction

It has been reported that the morbidity, mortality, and costs related to the treatment of infectious diseases have been increased by antimicrobial resistance. The threat from resistance (particularly multiple resistance in bacterial strains that have disseminated widely) has never been so great. The main dynamics driving this threat are increased antibiotic use, bigger movement of people, and increased industrial and economic development.¹ The need for novel antibacterial and antifungal agents is greater than ever because of the emergence of multidrug resistance in common pathogens, the quick emergence of new infections, and the potential for use of multidrug-resistant agents in bioweapons.²

Every antimicrobial development candidate is considered “novel” by those who make it, but the multiple approaches to developing new compounds neither carry equal potential to overcome preexisting resistance mechanisms nor are they associated with equal development risk. There is a spectrum of innovation that ranges from developments within established classes, to completely new microbial pharmacophores and molecular targets.³

*Correspondence: zakaplan@anadolu.edu.tr

General sources for novel antimicrobial agents include biological sources as well as large collections of different compounds collected from various laboratories. The recent advance of synthetic libraries represents a major advancement in the discovery of new lead compounds for antimicrobial drug development.⁴

Compounds having heterocyclic ring systems continue to attract considerable interest due to their wide range of biological activities. Amongst them, five-membered heterocyclic compounds, particularly azoles, occupy a unique place in the realm of natural and synthetic organic chemistry.⁵

Pyrazolines constitute a remarkable class of heterocycles due to their actual biological activities such as anticancer, antioxidant, antibacterial, antifungal, antidepressant, anti-inflammatory, anticonvulsant, antitumor, and analgesic properties.^{6,7}

In addition, a thiazole ring is found in many potent biologically active compounds, such as sulfathiazole (antimicrobial drug), ritonavir (antiretroviral drug), abafungin (antifungal drug), bleomycine, and tiazofurin (antineoplastic drug). It has been observed over the years that thiazole derivatives have several biological activities such as antihypertensive, anti-inflammatory, antischizophrenia, antibacterial, anti-HIV, hypnotics, antiallergic, analgesic, antithrombotic, fibrinogen receptor antagonist, bacterial DNA gyrase B inhibitor, anti-tumor, and cytotoxic activities.⁸

Thus, the synthesis and biological activities of novel thiazolylpyrazoline derivatives activated a great deal of research. Remarkably, thiazolylpyrazoline derivatives were reported to display a variety of significant biological importance such as antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, antiamebic, and anticancer activities and β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH), epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR TK) inhibitors, superoxidase inhibitors, and free radical scavengers.^{9–16}

In a recent study, *in silico* molecular docking simulation was performed to position thiazolylpyrazoline derivatives in the DNA topoisomerase IV receptor structure active site to determine the probable binding model.¹⁷ This study revealed that all the molecules showed good binding energy toward the target receptor DNA topoisomerase IV. Thiazolylpyrazoline derivatives have been tested for antimicrobial activity and some compounds showed good activity profiles against tested microbes. In another study, some thiazolylpyrazoline derivatives were synthesized and evaluated for their antifungal activity. According to the *in silico* molecular docking study, the compounds possessed the required binding energy to dock themselves with the binding pocket of Cytochrome P₄₅₀ 14 α -sterol demethylase (CYP51). The synthesized compounds showed significant antifungal activity, which has been fully supported by an *in silico* molecular docking study.¹⁸

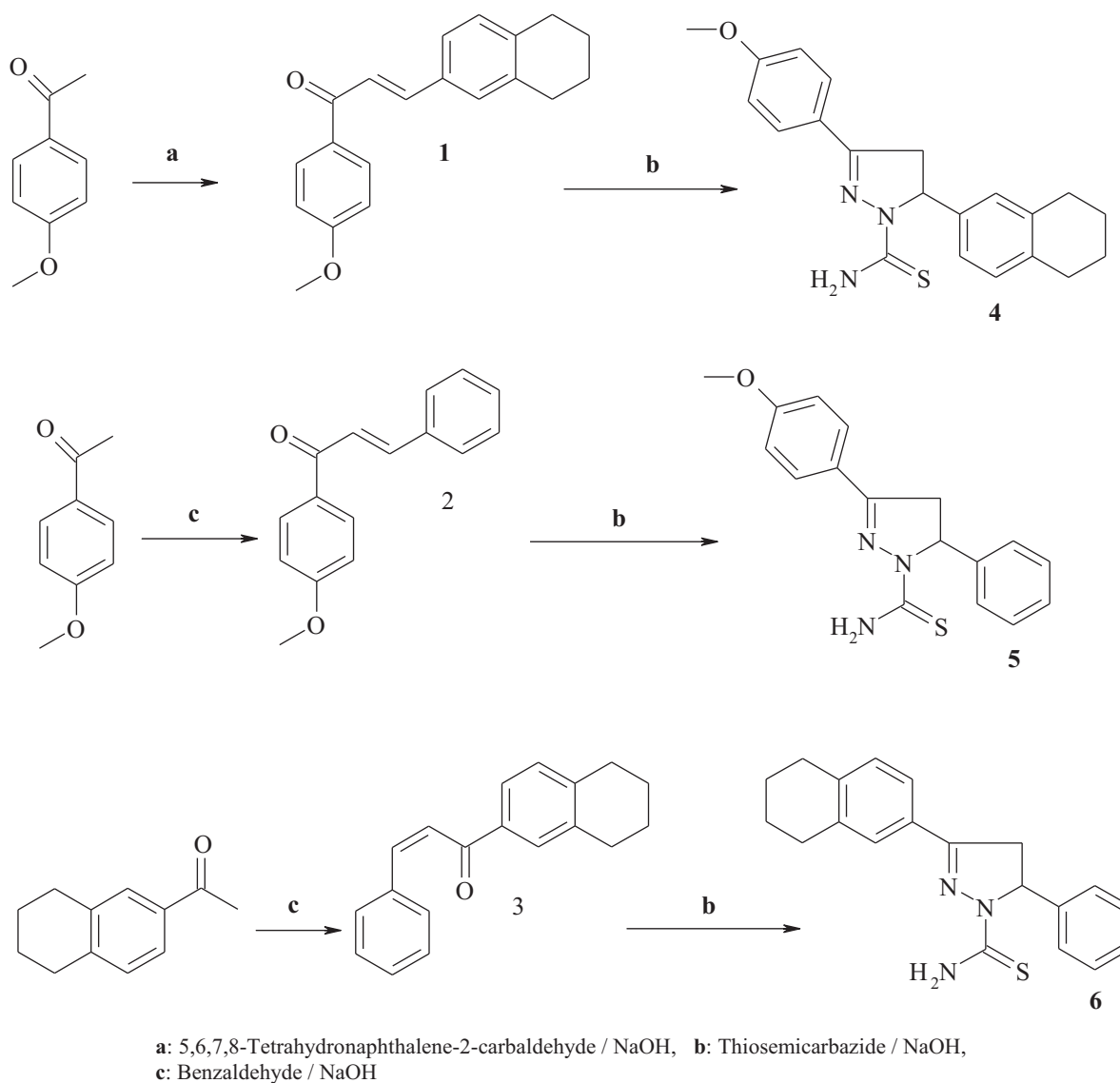
Keeping in view the therapeutic importance of thiazolylpyrazoline derivatives and in continuation of our work on the synthesis of biologically active thiazolylpyrazoline compounds, herein we describe the synthesis and evaluation of the antimicrobial and cytotoxic activities of novel molecules.^{19–24}

2. Results and discussion

2.1. Chemistry

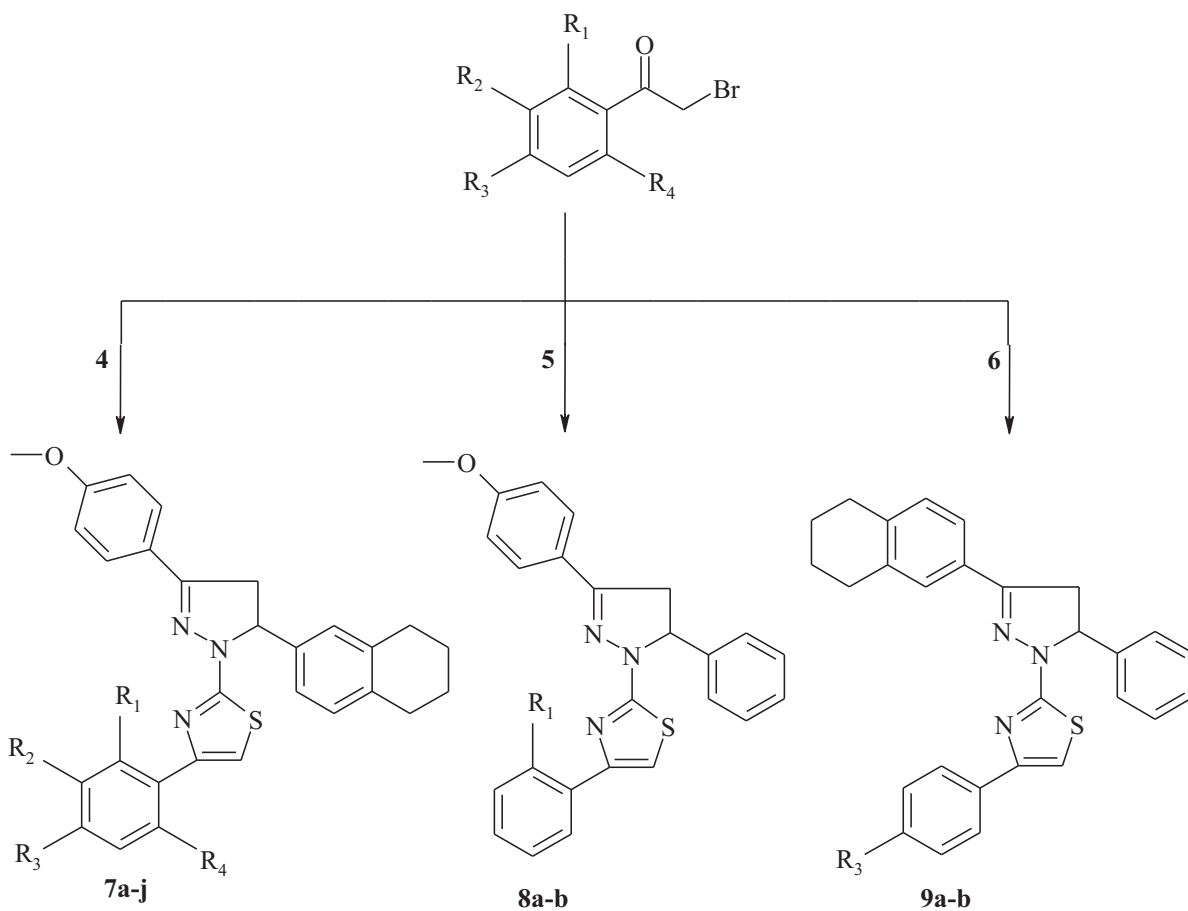
The synthesis of thiazolylpyrazoline derivatives (**7a–7j**, **8a**, **8b**, **9a**, **9b**) was carried out according to the steps outlined in Schemes 1 and 2. The intermediate products, 1-(4'-methoxyphenyl)-3-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-propen-1-one (**1**) and 1-(4'-methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one (**2**), were synthesized via the base-catalyzed Claisen–Schmidt condensation of 4-methoxyacetophenone with 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carbaldehyde and benzaldehyde, respectively. Likewise 3-phenyl-1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-yl)prop-2-en-1-one (**3**) was obtained by the condensation of 1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethanone with benzalde-

hyde. Secondly, the cyclization of chalcones (**1–3**) with thiosemicarbazide in the presence of sodium hydroxide led to 3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (**4**), 3-(4'-methoxyphenyl)-5-phenyl-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (**5**), and 5-phenyl-3-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (**6**), respectively. Finally, reactions of **4**, **5**, and **6** with phenacylbromide derivatives gave compounds **7a–7j**, **8a**, **8b**, **9a**, and **9b** (Table 1).



Scheme 1. Synthesis of intermediate compounds.

The structures of the compounds were elucidated by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, and MS spectral data. The spectral analysis for intermediate original compound **4** was given, but the spectral analysis for compounds **5** and **6**, which were examined in previous studies, was not given.^{19,25} In the IR spectra of the final compounds **7a–7j**, **8a**, **8b**, **9a**, and **9b**, C=N and C=C stretching vibrations were observed in the region 1630–1450 cm^{-1} . The aromatic C–H stretching vibrations gave rise to bands at 3117–3015 cm^{-1} .



Scheme 2. Synthesis of title compounds.

Table 1. Some properties of the compounds.

Compounds	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Molecular formula	Yield (%)	Mp (°C)
7a	H	H	F	H	C ₂₉ H ₂₆ FN ₃ OS	89	192
7b	H	H	Cl	H	C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃ OS	91	193
7c	H	H	Br	H	C ₂₉ H ₂₆ BrN ₃ OS	87	187
7d	H	H	CH ₃	H	C ₃₀ H ₂₉ N ₃ OS	82	178
7e	H	H	OCH ₃	H	C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	80	172
7f	H	H	NO ₂	H	C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	91	221
7g	H	Cl	Cl	H	C ₂₉ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ OS	80	171
7h	H	O-CH ₂ -O		H	C ₃₀ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	85	194
7i	H	NO ₂	H	H	C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	84	170
7j	OCH ₃	H	H	OCH ₃	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₃ S	88	164
8a	H	H	H	H	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ OS	82	213
8b	OH	H	H	H	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	80	212
9a	H	H	Cl	H	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ S	80	176
9b	H	H	CH ₃	H	C ₂₉ H ₂₇ N ₃ S	78	185

In the ¹H NMR spectra, C₆ and C₇ protons resonated as multiplets at δ 1.77–1.83 ppm and C₅ and C₈ protons at 2.70–2.80 ppm, corresponding to tetrahydronaphthalenes; the methylene of the pyrazoline ring

resonated as a pair of doublets of doublets at δ 3.30–3.40 ppm (H_A) and 3.85–3.92 ppm (H_B). The CH proton (H_X) at position 5 of the pyrazoline ring appeared as a doublet of doublets or a broad signal at δ 5.60–5.68 ppm due to vicinal coupling with the two magnetically nonequivalent protons of the methylene group at position 4 of pyrazoline (Figure). All the other aromatic and aliphatic protons were observed at expected regions.

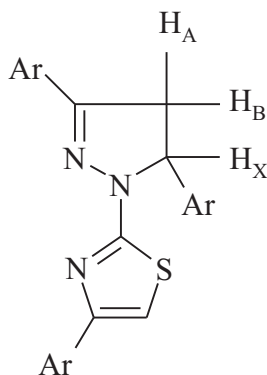


Figure. ABX system of pyrazoline ring.

^{13}C NMR chemical shift values of the carbon atoms at 43.61–44.62 ppm (pyrazoline C_4), 64.42–64.88 ppm (pyrazoline C_5), and about 148.20–161.10 ppm (pyrazoline C_3) corroborate the 2-pyrazoline character deduced from the ^1H NMR data. All the other aromatic and aliphatic carbon atoms were observed at expected regions.

The mass spectra (EIMS) of the compounds (**7a–7j**, **8a**, **8b**, **9a**, and **9b**) are also in agreement with their molecular formula.

2.2. Biology

MICs were recorded as the minimum concentration of a compound that inhibits the growth of tested microorganisms. All of the compounds tested illustrated significant antibacterial and antifungal activity when compared with reference drugs. When compared with chloramphenicol (MIC = 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$), all of the compounds and chloramphenicol showed the same level of activity against *K. pneumoniae* (ATCC-700603) and *P. aeruginosa* (ATCC-27853) (Table 2). A similar result was obtained from *E. coli* (ATCC-25923): compound **7c** showed the same level of activity when compared with chloramphenicol. When compared with ketoconazole (MIC = 2 and 3.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$), all of the compounds showed low activity against the tested fungi.

The necessity when generating a chemotherapeutic agent is to show minimal or no side-effects on healthy cells in patients receiving chemotherapy. The cytotoxic activities of these compounds were evaluated against a normal mouse embryonic fibroblast cell line, NIH/3T3, for determining the selectivity of potential antimicrobial agents.

When we evaluated the effects of the synthesized compounds against the NIH/3T3 cell line (healthy), most of the compounds were found to have higher IC_{50} values (Table 2) than their effective doses (MIC = 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$), which were also the same as the positive control, chloramphenicol, against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. Thus, they may be regarded as nontoxic at their effective antibacterial doses. Only compounds **8a** and **8b** exhibited antimicrobial activity with MIC values lower than their IC_{50} values against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* as a result of cytotoxicity.

Table 2. Antimicrobial activity and cytotoxicity of the compounds ($\mu\text{g/mL}$).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	Cyt.
7a	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
7b	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
7c	400	400	400	400	200	200	400	200	200	200	100	100	> 500
7d	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
7e	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
7f	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
7g	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
7h	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
7i	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
7j	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
8a	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	301.63
8b	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	371.60
9a	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
9b	400	400	400	400	200	200	400	400	200	200	100	100	> 500
Ref.1	6.25	25	200	25	200	200	200	200	-	-	-	-	-
Ref.2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	3.125	3.125	-

A: *S. aureus*, **B:** *E. faecalis* (ATCC-29212), **C:** *E. faecalis* (ATCC-51922), **D:** *L. monocytogenes*, **E:** *K. pneumoniae*, **F:** *P. aeruginosa*, **G:** *E. coli* (ATCC-35218), **H:** *E. coli* (ATCC-25923), **I:** *C. albicans*, **J:** *C. glabrata*, **K:** *C. krusei*, **L:** *C. parapsilopsis*,

Ref.1: Chloramphenicol, **Ref.2:** Ketoconazole, **Cyt** (Cytotoxicity): IC_{50} values for cell lines (NIH3T3)

3. Conclusion

All the synthesized compounds showed antibacterial activity against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*, with a MIC value of $200 \mu\text{g/mL}$. They did not show any cytotoxicity against fibroblasts. The results mentioned above suggest that thiazolylpyrazolines have potential as antibacterial compounds that are worth being investigated further for the development of new drugs to treat infectious diseases.

4. Experimental

4.1. General remarks

All chemicals were purchased from commercial suppliers and used without purification. Melting point (mp) was determined on an Electrothermal 9100 melting point apparatus (Weiss-Gallenkamp, Loughborough, UK) and are uncorrected. Spectroscopic data were recorded with the following instruments: IR, Shimadzu 8400S spectrophotometer (Shimadzu, Tokyo, Japan); NMR, Bruker 500 MHz spectrometer in CDCl_3 using TMS internal standard; and MS, LC/MS/MS Mass Spectrometer (3200 Q TRAP, AB Sciex Instruments, USA).

4.2. Chemistry

Chalcones (**1**, **2**, **3**): All chalcone derivatives were synthesized according to the literature.^{19,25}

4.2.1. General procedure for the synthesis of the intermediate compounds (**4**, **5**, **6**)

A mixture of chalcone (0.01 mol), thiosemicarbazide (0.012 mol), and sodium hydroxide (0.01 mol) was refluxed in ethanol (30 mL) for 8 h. The solution was poured into crushed ice. The precipitated solid was filtered, washed with water, and dried. The product was crystallized from ethanol.

4.2.1.1 3-(4'-Methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (4)

Yield: 87%, mp 230 °C. IR ν_{max} (cm⁻¹): 3470.7, 3375.2 (N-H stretching), 1560.9, 1510.4, 1467.5 (C=N and C=C stretching), 1210.2, 1168.0, 1095.5, 1010.0 (C-N stretching and aromatic C-H bending). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.72–1.83 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{6,7}-H), 2.70–2.78 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{5,8}-H), 3.20 (1H, dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 3.4$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.74 (1H, dd, $J = 17.41$ Hz, $J = 11.31$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.88 (3H, s, OCH₃), 5.99 (1H, dd, $J = 11.12$ Hz, $J = 2.68$ Hz, pyrazoline C₅-H), 6.91 (1H, s, Ar-H), 6.95 (3H, d, $J = 8.86$ Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d, $J = 7.86$ Hz, Ar-H), 7.70 (2H, d, $J = 8.82$ Hz, Ar-H).

4.2.2. General procedure for compounds 7a–7j

A mixture of 3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-1-thiocarbamoyl-2-pyrazoline (4) (0.001 mol) and appropriate 2-bromoacetophenone derivative (0.001 mol) was refluxed in ethanol (20 mL) for 4 h. The reaction mixture was cooled and filtered.

4.2.2.1. 4-(4'-Fluorophenyl)-2-[3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7a)

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3125.7, 3045.3 (aromatic C-H), 1620.9, 1500.3 (C=N and C=C stretching), 1220.4, 1170.1, 1055.2 (C-N stretching and aromatic C-H bending). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.75–1.86 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{6,7}-H), 2.73–2.81 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{5,8}-H), 3.35 (1H, dd, $J = 17.37$ Hz, $J = 6.42$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.89 (1H, dd, $J = 16.75$ Hz, $J = 12.90$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.90 (3H, s, OCH₃), 5.62–5.73 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.73 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, $J = 8.83$ Hz, Ar-H), 7.02 (2H, d, $J = 8.71$ Hz, Ar-H), 7.08 (2H, d, $J = 8.37$ Hz, Ar-H), 7.17 (1H, d, $J = 6.52$ Hz, Ar-H), 7.70–7.74 (2H, m, Ar-H), 7.75 (2H, d, $J = 8.71$ Hz, Ar-H).

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.16 (2CH₂), 29.15 (CH₂), 29.48 (CH₂), 43.71 (pyrazoline C₄), 55.41 (OCH₃), 64.43 (pyrazoline C₅), 102.46 (thiazole C₅), 114.17, 115.32, 128.09, 129.44 (2CH, Ar-C), 124.14, 130.89, 136.79, 137.40, 138.65 (Ar-C), 123.80, 127.61, 127.72 (Ar-CH), 157.37 (thiazole C₂), 161.10 (pyrazoline C₃), 161.39 (C-OCH₃), 163.35 (C-F), 165.27 (S-C=N).

For C₂₉H₂₆FN₃OS calculated: (%) C 72.03, H 5.42, N 8.69; found: (%) C 72.08, H 5.38, N 8.56.

MS [M+1]⁺: m/z 484

4.2.2.2. 4-(4'-Chlorophenyl)-2-[3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.75–1.86 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{6,7}-H), 2.73–2.81 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{5,8}-H), 3.35 (1H, dd, $J = 17.37$ Hz, $J = 6.42$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.72–3.76 (1H, dd, $J = 16.75$ Hz, $J = 12.90$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.90 (3H, s, OCH₃), 5.62–5.73 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.79 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, $J = 8.83$ Hz, Ar-H), 7.07 (1H, d, $J = 8.38$ Hz, Ar-H), 7.18 (2H, br, Ar-H), 7.32 (2H, d, $J = 8.55$ Hz, Ar-H), 7.68 (2H, d, $J = 8.54$ Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J = 8.89$ Hz, Ar-H).

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.16 (2CH₂), 29.16 (CH₂), 29.49 (CH₂), 43.67 (pyrazoline C₄), 55.41 (OCH₃), 64.43 (pyrazoline C₅), 103.35 (thiazole C₅), 114.17, 127.26, 128.07, 128.52 (2CH, Ar-C),

123.82, 127.68, 129.28 (Ar-CH), 124.16, 133.07, 136.79, 137.38, 138.69 (Ar-C), 149.94 (thiazole C₂), 152.15 (pyrazoline C₃), 161.08 (C-OCH₃), 165.27 (S-C=N).

MS [M+1]⁺: *m/z* 500

4.2.2.3. 4-(4'-Bromophenyl)-2-[3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.76–1.85 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{6,7}-H), 2.73–2.82 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{5,8}-H), 3.36 (1H, dd, *J* = 17.39 Hz, *J* = 6.57 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.87 (1H, dd, *J* = 17.39 Hz, *J* = 11.89 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.88 (3H, s, OCH₃), 5.58–5.67 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.80 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, *J* = 8.91 Hz, Ar-H), 7.06 (1H, d, *J* = 8.39 Hz, Ar-H), 7.17 (2H, m, Ar-H), 7.47 (2H, d, *J* = 8.60 Hz, Ar-H), 7.62 (2H, d, *J* = 8.54 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, *J* = 8.87 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.16 (2CH₂), 29.16 (CH₂), 29.49 (CH₂), 43.67 (pyrazoline C₄), 55.41 (OCH₃), 64.44 (pyrazoline C₅), 103.48 (thiazole C₅), 114.17, 127.57, 128.07, 131.46 (2CH, Ar-C), 121.29, 133.76, 136.79, 137.38, 138.66 (Ar-C), 123.82, 127.68, 129.45 (Ar-CH), 149.90 (thiazole C₂), 152.23 (pyrazoline C₃), 161.08 (C-OCH₃), 165.27 (S-C=N).

MS [M+1]⁺: *m/z* 546

4.2.2.4. 4-(4'-Methylphenyl)-2-[3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.75–1.85 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{6,7}-H), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.72–2.84 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{5,8}-H), 3.35 (1H, dd, *J* = 17.36 Hz, *J* = 6.55 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.86 (1H, dd, *J* = 17.35 Hz, *J* = 11.91 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.88 (3H, s, OCH₃), 5.59–5.68 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.76 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, *J* = 8.91 Hz, Ar-H), 7.06 (1H, d, *J* = 8.45 Hz, Ar-H), 7.17 (2H, d, *J* = 8.14 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, s, Ar-H), 7.19 (1H, d, *J* = 6.52 Hz, Ar-H), 7.65 (2H, d, *J* = 8.11 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, *J* = 8.88 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.25 (CH₃), 23.18 (2CH₂), 29.47 (CH₂), 29.73 (CH₂), 43.61 (pyrazoline C₄), 55.40 (OCH₃), 64.42 (pyrazoline C₅), 102.19 (thiazole C₅), 114.15, 123.86, 125.93, 129.41 (2CH, Ar-C), 124.27, 132.06, 136.69, 137.33, 138.76 (Ar-C), 127.72, 128.04, 129.41 (Ar-CH), 151.05 (thiazole C₂), 152.02 (pyrazoline C₃), 161.01 (C-OCH₃), 165.14 (S-C=N).

MS [M+1]⁺: *m/z* 480

4.2.2.5. 4-(4'-Methoxyphenyl)-2-[3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.74–1.85 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{6,7}-H), 2.70–2.84 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{5,8}-H), 3.35 (1H, dd, *J* = 17.37 Hz, *J* = 6.36 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.87 (1H, dd, *J* = 17.50 Hz, *J* = 10.00 Hz, pyrazoline C₄-H), 3.8 (3H, s, OCH₃), 5.60–5.83 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.67 (1H, s, thiazole-H), 6.90 (2H, d, *J* = 8.80 Hz, Ar-H), 6.97 (2H, d, *J* = 8.84 Hz, Ar-H), 7.06 (1H, d, *J* = 8.20 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, s, Ar-H), 7.19 (1H, d, *J* = 7.00 Hz, Ar-H), 7.70 (2H, d, *J* = 8.79 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, *J* = 8.84 Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.15 (2CH_2), 29.16 (CH_2), 29.47 (CH_2), 43.76 (pyrazoline C_4), 55.30 (OCH_3), 55.41 (OCH_3), 64.43 (pyrazoline C_5), 101.00 (thiazole C_5), 113.84, 114.18, 123.84, 129.45 (2CH , Ar-C), 127.41, 127.57, 128.18 (Ar-CH), 124.06, 129.36, 136.81, 137.44, 138.55 (Ar-C), 156.41 (thiazole C_2), 159.32 (pyrazoline C_3), 161.08 ($\underline{\text{C}}\text{-OCH}_3$), 161.18 ($\underline{\text{C}}\text{-OCH}_3$), 165.09 (S-C=N).

MS $[\text{M}+1]^+$: m/z 496

4.2.2.6. 4-(4'-Nitrophenyl)-2-[3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7f)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.77–1.84 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{6,7}\text{-H}$), 2.74–2.82 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{5,8}\text{-H}$), 3.40 (1H, dd, $J = 17.43$ Hz, $J = 6.15$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 3.89 (3H, s, OCH_3), 3.93 (1H, dd, $J = 17.43$ Hz, $J = 11.76$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 5.76–5.85 (1H, br, pyrazoline $\text{C}_5\text{-H}$), 6.98 (2H, d, $J = 8.87$ Hz, Ar-H), 7.01 (1H, s, thiazole-H), 7.08 (1H, d, $J = 8.35$ Hz, Ar-H), 7.18 (1H, s, Ar-H), 7.19 (1H, d, $J = 6.86$ Hz, Ar-H), 7.76 (2H, d, $J = 8.88$ Hz, Ar-H), 7.89 (2H, d, $J = 8.91$ Hz, Ar-H), 8.22 (2H, d, $J = 8.95$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.11 (2CH_2), 29.15 (CH_2), 29.50 (CH_2), 43.90 (pyrazoline C_4), 55.44 (OCH_3), 64.47 (pyrazoline C_5), 106.91 (thiazole C_5), 114.25, 123.93, 126.55, 128.27 (2CH , Ar-C), 123.76, 127.55, 129.56 (Ar-CH), 123.40, 137.09, 137.57, 138.12, 140.04 (Ar-C), 146.86 (thiazole C_2), 148.20 (pyrazoline C_3), 161.38 ($\underline{\text{C}}\text{-OCH}_3$), 165.37 (S-C=N).

MS $[\text{M}+1]^+$: m/z 511

4.2.2.7. 4-(3',4'-Dichlorophenyl)-2-[3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7g)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.75–1.86 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{6,7}\text{-H}$), 2.70–2.80 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{5,8}\text{-H}$), 3.36 (1H, dd, $J = 17.44$ Hz, $J = 6.77$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 3.87 (1H, dd, $J = 17.50$ Hz, $J = 10.00$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 3.88 (3H, s, OCH_3), 5.19–5.36 (1H, br, pyrazoline $\text{C}_5\text{-H}$), 6.79 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, $J = 8.84$ Hz, Ar-H), 7.07 (1H, d, $J = 8.00$ Hz, Ar-H), 7.15 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 1.62$ Hz, Ar-H), 7.19 (1H, s, Ar-H), 7.38 (1H, d, $J = 8.40$ Hz, Ar-H), 7.52 (1H, dd, $J = 8.38$ Hz, $J = 2.02$ Hz, Ar-H), 7.73 (2H, d, $J = 8.85$ Hz, Ar-H), 7.81 (1H, d, $J = 1.98$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.14 (2CH_2), 29.15 (CH_2), 29.45 (CH_2), 43.67 (pyrazoline C_4), 55.40 (OCH_3), 64.54 (pyrazoline C_5), 104.31 (thiazole C_5), 114.18, 128.08 (2CH , Ar-C), 123.73, 124.96, 127.89, 128.04, 129.53, 130.24 (Ar-CH), 124.06, 129.57, 131.01, 132.46, 136.89, 137.41, 138.47 (Ar-C), 148.66 (thiazole C_2), 152.47 (pyrazoline C_3), 161.13 ($\underline{\text{C}}\text{-OCH}_3$), 165.28 (S-C=N).

MS $[\text{M}+1]^+$: m/z 534

4.2.2.8. 4-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-[3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7h)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.71–1.81 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{6,7}\text{-H}$), 2.68–2.80 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{5,8}\text{-H}$), 3.45 (1H, dd, $J = 17.55$ Hz, $J = 3.55$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 3.90 (3H, s, OCH_3), 4.01 (1H, dd, $J = 17.57$ Hz, $J = 6.45$ Hz, pyrazoline $\text{C}_4\text{-H}$), 5.95–6.02 (1H, br, pyrazoline $\text{C}_5\text{-H}$),

6.00 (2H, s, dioxolane), 6.53 (1H, s, thiazole-H), 6.87 (1H, d, $J = 8.15$ Hz, Ar-H), 7.00 (2H, d, $J = 8.85$ Hz, Ar-H), 7.05 (1H, d, $J = 7.93$ Hz, Ar-H), 7.22 (1H, s, Ar-H), 7.25 (1H, s, Ar-H), 7.41 (1H, d, $J = 8.12$ Hz, Ar-H), 7.67 (1H, d, $J = 8.81$ Hz, Ar-H), 7.78 (2H, d, $J = 9.23$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 22.99 (2CH_2), 29.17 (CH_2), 29.43 (CH_2), 44.62 (pyrazoline C_4), 55.51 (OCH_3), 64.57 (pyrazoline C_5), 101.43 (thiazole C_5), 107.16 (CH_2 -dioxolane), 114.42, 123.74 (2CH , Ar-C), 108.62, 113.99, 123.64, 127.22, 129.18, 129.88 (Ar-CH), 121.64, 128.46, 134.37, 136.91, 138.07 (Ar-C), 144.34 (thiazole C_2), 147.98, 148.73 (2C -dioxolane), 149.84 (pyrazoline C_3), 162.37 (C-OCH_3), 164.64 (S-C=N).

MS $[\text{M}+1]^+$: m/z 510

4.2.2.9. 4-(3'-Nitrophenyl)-2-[3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7i)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.75–1.85 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{6,7}$ -H), 2.73–2.89 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{5,8}$ -H), 3.39 (1H, dd, $J = 17.43$ Hz, $J = 6.69$ Hz, pyrazoline C_4 -H), 3.90 (1H, dd, $J = 17.37$ Hz, $J = 11.94$ Hz, pyrazoline C_4 -H), 3.89 (3H, s, OCH_3), 5.57–5.67 (1H, br, pyrazoline C_5 -H), 6.94 (1H, s, thiazole-H), 6.99 (2H, d, $J = 8.94$ Hz, Ar-H), 7.10 (1H, d, $J = 8.37$ Hz, Ar-H), 7.21 (1H, d, $J = 6.76$ Hz, Ar-H), 7.22 (1H, s, Ar-H), 7.50 (1H, t, $J = 7.97$ Hz, Ar-H), 7.75 (2H, d, $J = 8.84$ Hz, Ar-H), 8.03 (1H, d, $J = 7.82$ Hz, Ar-H), 7.74 (1H, dd, $J = 8.15$ Hz, $J = 1.4$ Hz, Ar-H), 8.59 (1H, s, Ar-H).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.14 (2CH_2), 29.17 (CH_2), 29.43 (CH_2), 43.75 (pyrazoline C_4), 55.42 (OCH_3), 64.56 (pyrazoline C_5), 105.13 (thiazole C_5), 114.20, 128.10 (2CH , Ar-C), 121.05, 121.92, 123.93, 127.71, 129.21, 129.57, 131.43 (Ar-CH), 124.04, 136.49, 136.96, 137.57, 138.52 (Ar-C), 148.59 (C- NO_2), 148.72 (thiazole C_2), 152.53 (pyrazoline C_3), 161.17 (C-OCH_3), 165.44 (S-C=N).

MS $[\text{M}+1]^+$: m/z 511

4.2.2.10. 4-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-2-[3-(4'-methoxyphenyl)-5-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]thiazole (7j)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.74–1.85 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{6,7}$ -H), 2.69–2.82 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{5,8}$ -H), 3.33 (1H, dd, $J = 17.43$ Hz, $J = 7.06$ Hz, pyrazoline C_4 -H), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.87 (3H, s, OCH_3), 3.88 (1H, dd, $J = 15.00$ Hz, $J = 10.00$ Hz, pyrazoline C_4 -H), 3.89 (3H, s, OCH_3), 5.57–5.81 (1H, br, pyrazoline C_5 -H), 6.79 (1H, dd, $J = 8.87$ Hz, $J = 3.03$ Hz, Ar-H), 6.85 (1H, s, thiazole-H), 6.97 (2H, d, $J = 8.94$ Hz, Ar-H), 7.04 (1H, d, $J = 7.83$ Hz, Ar-H), 7.19 (1H, s, Ar-H), 7.21 (1H, d, $J = 8.00$ Hz, Ar-H), 7.35 (1H, m, Ar-H), 7.58 (1H, d, $J = 3.03$ Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J = 8.60$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.16 (2CH_2), 29.17 (CH_2), 29.42 (CH_2), 43.92 (pyrazoline C_4), 55.41 (OCH_3), 55.69 (OCH_3), 56.03 (OCH_3), 64.83 (pyrazoline C_5), 108.21 (thiazole C_5), 114.16, 129.35 (2CH , Ar-C), 112.42, 114.44, 123.92, 127.33, 128.06 (Ar-CH), 124.20, 136.61, 137.44, 138.95 (Ar-C), 151.33 (thiazole C_2), 153.53 (pyrazoline C_3), 161.06 (C-OCH_3), 163.53 (S-C=N).

MS $[\text{M}+1]^+$: m/z 526

4.2.3. General procedure for compounds 8a, 8b

A mixture of 3-(4'-methoxyphenyl)-5-phenyl-2-pyrazolin-1-carbothioamide (**5**) (0.001 mol) and 2-bromoacetophenone (0.001 mol) in ethanol (20 mL) was refluxed for 4 h. The reaction mixture was cooled and filtered.

4.2.3.1. 2-[3-(4'-Methoxyphenyl)-5-phenyl-2-pyrazolin-1-yl]-4-phenylthiazole (**8a**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.36 (1H, dd, $J = 17.34$ Hz, $J = 6.36$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.93 (1H, dd, $J = 17.34$ Hz, $J = 11.87$ Hz, pyrazoline C₄-H), 5.78–5.89 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.81 (1H, s, thiazole-H), 6.98 (2H, d, $J = 8.91$ Hz, Ar-H), 7.27–7.42 (6H, m, Ar-H), 7.48 (2H, d, $J = 8.37$ Hz, Ar-H), 7.71 (2H, d, $J = 8.47$ Hz, Ar-H), 7.75 (2H, d, $J = 8.89$ Hz, Ar-H).

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 43.80 (pyrazoline C₄), 55.42 (OCH₃), 64.62 (pyrazoline C₅), 103.02 (thiazole C₅), 114.20, 126.01, 126.67, 128.13, 128.43, 128.73 (2CH, Ar-C), 126.55, 127.78 (CH), 124.00, 127.66, 141.54 (C), 145 (thiazole C₂), 150.05 (pyrazoline C₃), 161.18 (C-OCH₃), 165.12 (S-C=N).

MS [M+1]⁺: m/z 412

4.2.3.2. 2-[2-(3-(4'-Methoxyphenyl)-5-phenyl-2-pyrazolin-1-yl)thiazol-4-yl]phenol (**8b**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.33 (1H, dd, $J = 17.47$ Hz, $J = 7.06$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.88 (3H, s, OCH₃), 3.94 (1H, dd, $J = 17.47$ Hz, $J = 11.83$ Hz, pyrazoline C₄-H), 5.56 (1H, dd, $J = 11.79$ Hz, $J = 7.00$ Hz, pyrazoline C₅-H), 6.80 (1H, two d, $J = 7.10$ Hz, $J = 1.18$ Hz, Ar-H), 6.81 (1H, s, thiazole-H), 6.91 (1H, d, $J = 8.17$ Hz, Ar-H), 6.98 (2H, d, $J = 8.89$ Hz, Ar-H), 7.15 (1H, two d, $J = 7.23$ Hz, $J = 1.61$ Hz, Ar-H), 7.33 (2H, d, $J = 8.88$ Hz, Ar-H), 7.35 (1H, m, Ar-H), 7.42 (4H, m, Ar-H), 7.49 (1H, dd, $J = 7.84$ Hz, $J = 1.56$ Hz, Ar-H).

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 44.44 (pyrazoline C₄), 55.43 (OCH₃), 64.88 (pyrazoline C₅), 101.66 (thiazole C₅), 114.27, 126.10, 128.24, 129.31 (2CH, Ar-C), 117.71, 119.12, 125.80, 128.32, 129.54 (CH), 123.59, 125.93, 140.67 (C), 148.78 (thiazole C₂), 153.19 (pyrazoline C₃), 155.73 (C-OH), 161.40 (C-OCH₃), 164.82 (S-C=N).

MS [M+1]⁺: m/z 428

4.2.4. General procedure for compounds 9a, 9b

A mixture 5-phenyl-3-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-carbothioamide (**6**) and 2-bromoacetophenone (0.001 mol) in ethanol (20 mL) was refluxed for 4 h. The reaction mixture was cooled and filtered.

4.2.4.1. 2-[5-Phenyl-3-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]-4-(4'-chlorophenyl)thiazole (**9a**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.80–1.91 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{6,7}-H), 2.79–2.90 (4H, m, tetrahydronaphthalene C_{5,8}-H), 3.36 (1H, dd, $J = 17.42$ Hz, $J = 6.42$ Hz, pyrazoline C₄-H), 3.92 (1H, dd, $J = 17.42$ Hz, $J = 11.92$ Hz, pyrazoline C₄-H), 5.72–5.84 (1H, br, pyrazoline C₅-H), 6.80 (1H, s, thiazole-H), 7.15 (1H, d, $J = 7.97$ Hz, Ar-H), 7.29 (1H, m, Ar-H), 7.30 (2H, d, $J = 8.59$ Hz, Ar-H), 7.38 (2H, t, $J = 7.36$ Hz, Ar-H), 7.45 (2H, d, $J = 7.32$ Hz, Ar-H), 7.48 (1H, s, Ar-H), 7.53 (1H, dd, $J = 7.85$ Hz, $J = 1.18$ Hz, Ar-H), 7.62 (2H, d, $J = 8.52$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.02–23.07 (2CH_2 - tetrahydronaphthalene), 29.43–29.49 (2CH_2 -tetrahydronaphthalene), 43.76 (pyrazoline C_4), 64.59 (pyrazoline C_5), 103.47 (thiazole C_5), 126.60, 127.22, 128.56, 128.72 (2CH , Ar-C), 123.67, 127.18, 127.78, 129.54 (CH), 128.47, 129.23, 133.18, 137.61, 139.77, 141.61 (C), 149.81 (thiazole C_2), 152.81 (pyrazoline C_3), 165.14 (S-C=N).

MS $[\text{M}+1]^+$: m/z 470

4.2.4.2. 2-[5-Phenyl-3-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-pyrazolin-1-yl]-4-(4'-methylphenyl)thiazole (9b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.80–1.89 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{6,7}$ -H), 2.36 (3H, s, CH_3), 2.79–2.88 (4H, m, tetrahydronaphthalene $\text{C}_{5,8}$ -H), 3.36 (1H, dd, $J = 17.42$ Hz, $J = 6.27$ Hz, pyrazoline C_4 -H), 3.92 (1H, dd, $J = 17.40$ Hz, $J = 11.91$ Hz, pyrazoline C_4 -H), 5.76–5.92 (1H, br, pyrazoline C_5 -H), 6.75 (1H, s, thiazole-H), 7.13 (1H, s, Ar-H) 7.15 (2H, d, $J = 8.00$ Hz, Ar-H), 7.29 (1H, m, Ar-H), 7.37 (2H, t, $J = 7.83$ Hz, Ar-H), 7.47 (2H, dd, $J = 8.50$ Hz, $J = 1.15$ Hz, Ar-H), 7.48 (1H, s, Ar-H), 7.54 (1H, dd, $J = 7.91$ Hz, $J = 1.6$ Hz, Ar-H), 7.60 (2H, d, $J = 8.12$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.24 (1H, s, CH_3), 23.03–23.07 (2CH_2 - tetrahydronaphthalene), 29.42–29.49 (2CH_2 -tetrahydronaphthalene), 43.71 (pyrazoline C_4), 64.58 (pyrazoline C_5), 102.25 (thiazole C_5), 125.92, 126.67, 128.69, 129.11 (2CH , Ar-C), 123.68, 127.19, 127.73, 129.52 (CH), 128.53, 137.39, 137.59, 139.73, 141.70 (C), 149.65 (thiazole C_2), 152.65 (pyrazoline C_3), 164.98 (S-C=N).

MS $[\text{M}+1]^+$: m/z 450

4.3. Microbiology

The microbiological assay was carried out according to the CLSI reference M7-A7 broth microdilution method.²⁶ Chloramphenicol and ketoconazole were used as reference drugs. In the current work, thiazolylpyrazoline derivatives (**7a–7j**, **8a**, **8b**, **9a**, and **9b**) were tested for their in vitro antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *E. faecalis* (ATCC-29212), *E. faecalis* (ATCC-51922), *L. monocytogenes* (ATCC-1911), *K. pneumoniae* (ATCC-700603), *P. aeruginosa* (ATCC-27853), *E. coli* (ATCC-35218), *E. coli* (ATCC-25922), *C. albicans* (ATCC-90028), *C. glabrata* (ATCC-90030), *C. krusei* (ATCC-6258), and *C. parapsilosis* (ATCC-22019) (Table 2).

4.4. Cytotoxicity

Cytotoxicity tests were performed using the MTT assay. The tetrazolium salt MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] is used to measure the metabolic activity of viable cells. Tetrazolium salts are reduced to formazan by mitochondrial succinate dehydrogenase, an enzyme that is only active in cells with an intact metabolism. The formazan can be quantified photometrically and it is in correlation with the number of viable cells.²⁷ Cytotoxicity was tested using NIH3T3 (mouse embryonic fibroblast cell line) cells. NIH3T3 cells were incubated in RPMI medium (Hyclone, Thermo Scientific, USA) supplemented with fetal calf serum (Hyclone, Thermo Scientific, USA), 100 IU/mL penicillin and 100 mg/mL streptomycin (Hyclone, Thermo Scientific, USA) at 37 °C in a humidified atmosphere of 95% air and 5% CO_2 . NIH3T3 cells were seeded at 10,000 cells into each well of 96-well plates. After 24 h of incubation, the culture media were removed and compounds were added to culture medium in the range between 3.9 and 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ concentrations

with a dilution factor of 2. After 24 h of incubation, 20 μL of MTT solution (5 mg mL^{-1} MTT powder in PBS) was added to each well. After 3 h of incubation at 37 °C, 5% CO_2 , contents of the wells were removed and 100 μL of dimethyl sulfoxide (DMSO) was added to each well. Then OD of the plate was read at 540 nm. Inhibition% was calculated for each concentration of the compounds and IC_{50} values were estimated by nonlinear regression analysis. Stock solutions of compounds were prepared in dimethyl sulfoxide (DMSO) and further dilutions were made with fresh culture medium. The final DMSO concentration was under 0.1%. All experiments were performed in triplicate (Table 2).²⁷

References

- Hawkey, P. M.; Jones, A. M. *J. Antimicrob. Chemother.* **2009**, *64*, i3-i10.
- Spellberg, B.; Powers, J. H.; Brass, E. P.; Miller, L. G.; Edwards, J. E. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 1279-1286.
- Gwynn, M. N.; Portnoy, A.; Rittenhouse, S. F.; Payne, D. J. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2010**, *1213*, 5-19.
- Blondelle, S. E.; Pérez-Payá, E.; Houghten, R. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1067-1071.
- Padmavathi, V.; Thriveni, P.; Sudhakar Reddy, G.; Deepti, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 917-924.
- Marella, A.; Ali, M. R.; Alam, M. T.; Saha, R.; Tanwar, O.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 921-924.
- Sharma, S.; Kaur, S.; Bansal, T.; Gaba, J. *Chem. Sci. Trans.* **2014**, *3*, 861-875.
- Kashyap, S. J.; Garg, V. K.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Dudhe, R.; Gupta, J. K. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 2123-2132.
- Dawane, B. S.; Konda, S. G.; Mandawad, G. G.; Shaikh, B. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 387-392.
- El-Sabbagh, O. I.; Baraka, M. M.; Ibrahim, S. M.; Pannecouque, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Rashad, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3746-3759.
- Aggarwal, R.; Kumar, S.; Kaushik, P.; Kaushik, D.; Gupta, G. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 508-514.
- Budakoti, A.; Bhat, A. R.; Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1317-1325.
- Wang, H. H.; Qiu, K. M.; Cui, H. E.; Yang, Y. S.; Luo, Y.; Xing, M.; Qiu, X. Y.; Bai, L. F.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 448-455.
- Yang, Y. S.; Zhang, F.; Gao, C.; Zhang, Y. B.; Wang, X. L.; Tang, J. F.; Sun, J.; Gong, H. B.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4619-4624.
- Lv, P. C.; Li, D. D.; Li, Q. S.; Lu, X.; Xiao, Z. P.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5374-5377.
- Mandawad, G. G.; Dawane, B. S.; Beedkar, S. D.; Khobragade, C. N.; Yemul, O. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 365-372.
- Sulthana, S. S.; Antony, S. A.; Balachandran, C.; Shafi, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2753-2757.
- Bano, S.; Alam, M. S.; Javed, K.; Dudeja, M.; Das, A. K.; Dhulap, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 96-103.
- Turan-Zitouni, G.; Chevallet, P.; Kiliç, F. S.; Erol, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 635-641.
- Turan-Zitouni, G.; Özdemir, A.; Güven, K. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, *338*, 96-104.
- Turan-Zitouni, G.; Özdemir, A.; Kaplancıklı, Z. A.; Chevallet, P.; Tunali, Y. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 2717-2724.
- Kaplancıklı, Z. A.; Turan-Zitouni, G.; Özdemir, A.; Revial, G.; Güven, K. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 749-764.
- Özdemir, A.; Turan-Zitouni, G.; Kaplancıklı, Z. A.; Revial, G.; Güven, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 403-409.
- Özdemir, A.; Turan-Zitouni, G.; Kaplancıklı, Z. A.; Revial, G.; Demirci, F.; İşcan, G. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2010**, *25*, 565-571.

25. Bilgin, A. A.; Palaska, E.; Sunal, R. *Arzneimittel-Forschung* **1993**, *43*, 1041-1044.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically Approved Standard*; Wayne, PA, USA, 2006.
27. Berridge, M. V.; Herst, P. M.; Tan, A. S. *Biotechnol. Annu. Rev.* **2005**, *11*, 127-152.