



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

Université BLIDA 1

Faculté des Sciences

Département de Chimie

Mémoire de master

Spécialité : Chimie Appliquée

Thème :

**Synthèse des analogues à la curcumine et
étude leurs activités biologique**

Présenté par :

AIT CHIKH Lilia

KHARROUS Roumaissa

Soutenu le : 30/06/2

Devant le jury composé de :

Mme. Amel Nasri	MAA	U.S. D-Blida 1	Présidente
Mr. Abderrahmane Mezrag	MCA	U.S.D-Blida1	Examineur
Mr. Sofiane Benreka	MCB	U.S.D-Blida1	Encadreur

Année Universitaire : 2024/2025

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous remercions ALLAH, le Tout-Puissant, de nous avoir accordé le succès et de nous avoir donné la santé, la patience et la force pour mener à bien ce travail.

C'est avec grand plaisir que nous exprimons nos sincères remerciements, notre plus grand respect à notre promoteur Dr BENREKA Sofiane, d'abord pour avoir accepté de diriger et de superviser nos travaux, ainsi que pour sa patience et ses précieux conseils, pour sa simplicité et sa confiance qu'elle nous a accordée.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à Madame Nasri Amel, Présidente du jury, ainsi qu'à Monsieur Mezrag Abderrahmane, examinateur, pour l'attention qu'ils ont portée à mon travail et pour leurs remarques constructives.

Je tiens remercier à exprimer ma profonde gratitude monsieur ZAIBEK Toufik et ABIDI Mohamed pour leur accompagnement attentif, leur disponibilité et leur conseils éclairés tout au long mon travail au sein du laboratoire d'analyses de l'hôpital de Koléa.

Lilia et Roumaissa



DEDICACES

Je dédie ce modeste travail,

*A ma chère mère, pour son soutien, ses encouragements et ses sacrifices,
qu'elle Trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

*A mon cher père pour l'intérêt qu'il a porté à mes études durant tout
mon parcours.*

Mes très chers frères Abed Raouf et Abed Mouiz

*À mon cher mari, pour la patience et le soutien dont il a fait preuve
pendant toute la durée de ce travail et à qui je voudrais exprimer mes
affections et mes gratitude.*

A mon binôme Lilia avec qui j'ai passé l'une des meilleures années



durant mon cursus université

Roumaïssa

DÉDICACES

Tout d'abord, je remercie ALLAH, notre créateur de m'avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Je dédie ce modeste travail et ma gratitude à tous ceux qui m'offrir les conditions propices à ma réussite :

A ma chère maman **HAKIMZ NACHEF**

Ma reine, ma guerrière silencieuse. Celle qui m'a portée dans ses bras quand je n'avais plus la force de me porter moi-même. Si aujourd'hui je suis debout, c'est parce que tu as tenu le monde pour deux.

A mon cher papa **KARIM AIT-CHIKH**

L'homme de peu de mots mais de grands gestes. Tes sacrifices n'ont jamais eu besoin de discours ils parlaient d'eux-mêmes. Tu m'as appris la dignité dans l'effort, et la fierté dans le silence. Merci d'avoir cru en moi sans le dire, mais en le prouvant.

A ma famille,

Pour les sourires dans les jours gris, les petites attentions qui m'ont tenue debout. Dans mes veines, c'est votre amour qui coule.

A mon cher binôme,

Romaissa Pour son entente et sa sympathie.

A mes vrais amis,

Les vrais de vrais. Ceux qui ont tenu ma main dans l'ombre, qui ont ramené des fous rires dans mes tempêtes mentales. Vous avez ma famille choisie, mes lampadaires dans les nuits noires.

ملخص

هذه الأطروحة جزء من بحث حول الكركمين، وهو مركب نشط يُستخرج من نبات الكركم الطويل، والمعروف بخصائصه العلاجية: مضاد للالتهابات، ومضاد للأكسدة، ومضاد للبكتيريا، وحتى مضاد للسرطان. إلا أن انخفاض التوافر الحيوي وانخفاض العائد من الاستخلاص الطبيعي يحدان من استخدامه الصيدلاني. تضمن العمل تخليقاً كيميائياً لمشتقات الكركمين المختلفة بهدف:

تحسين إنتاجية المنتج

تحسين الخصائص البيولوجية (نشاط مضاد للميكروبات ومضاد للأكسدة)

استكشاف هياكل مماثلة جديدة من المرجح أن تتفوق على الكركمين الطبيعي في الفعالية

والتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء، والرنين المغناطيسي النووي TLC تم توصيف المنتجات المُخلقة باستخدام تقنية أحادي التكافؤ

تم اختبار نشاطها البيولوجي :

ضد عدة سلالات ميكروبية (موجبة وسالبة الجرام)

لإزالة الجذور الحرة لنشاط مضاد للأكسدة. تُظهر النتائج أن عائدات عمليات التخليق المختلفة DPPH وباستخدام اختبار نشاطاً مضاداً (DBP2 و DBC2 وخاصة) تختلف باختلاف ظروف التشغيل والكواشف. أظهرت بعض المشتقات هو المشتق الأكثر واعدًا، حيث يجمع بين الفعالية عند الجرعات المنخفضة والنشاط DBC2 للميكروبات جيداً، كما أن الأقصى عند التركيزات العالية، مما يجعله مرشحاً جيداً لتطبيقات مضادات الأكسدة المستقبلية.

Résumé

Ce mémoire s'inscrit dans le cadre de la recherche sur la curcumine, un composé actif extrait du *Curcuma longa*, connu pour ses propriétés thérapeutiques : anti-inflammatoires, antioxydantes, antibactériennes, et même anticancéreuses. Toutefois, la faible biodisponibilité et les faibles rendements d'extraction naturelle limitent son exploitation pharmaceutique. Le travail a consisté à synthétiser chimiquement différents dérivés de la curcumine pour :

- Améliorer les rendements de production.
- Optimiser les propriétés biologiques (activité antimicrobienne et antioxydante).
- Explorer des nouvelles structures analogues susceptibles de surpasser la curcumine naturelle en efficacité.

Les produits synthétisés ont été caractérisés par CCM, spectroscopie IR et RMN 1H.

Leur activité biologique a été testée :

- Contre plusieurs souches microbiennes (Gram⁺ et Gram⁻).
- Et par le test de piégeage du radical DPPH pour l'activité antioxydant.

Les résultats montrent que les rendements des différentes synthèses varient selon les conditions opératoires et les réactifs. Certains dérivés (notamment DBC2 et DBP2) ont montré une bonne activité antimicrobienne et aussi DBC2 est le dérivé le plus prometteur, combinant efficacité à faible dose et activité maximale à haute concentration, ce qui en fait un bon candidat pour des applications antioxydantes futures.

Abstract

This memory is part of ongoing research on curcumin, an active compound extracted from *Curcuma longa*, known for its therapeutic properties: anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, and even anticancer. However, its low bioavailability and poor natural extraction yields limit its pharmaceutical application.

The objective of this work was to chemically synthesize various curcumin derivatives in order to:

- Improve production yields.
- Optimize biological properties (antimicrobial and antioxidant activity).
- Explore new analog structures that could outperform natural curcumin in terms of efficacy.

The synthesized compounds were characterized using Thin Layer Chromatography (TLC), Infrared Spectroscopy (IR), and Proton Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR).

Their biological activity was evaluated through:

- Testing against several microbial strains (Gram-positive and Gram-negative).
- And the DPPH radical scavenging assay for antioxidant activity.

The results showed that the synthesis yields varied depending on operational conditions and the reagents used. Some derivatives, particularly DBC2 and DBP2, exhibited good antimicrobial activity. Moreover, DBC2 emerged as the most promising derivative, combining high efficacy at low doses with maximum activity at higher concentrations, making it a strong candidate for future antioxidant applications.

Liste des abréviations

BLSE : beta-lactamases à spectre étendu

CCM : Chromatographie sur couche mince

DBC1 : DiBenzylidèneCyclohexanone

DBC2 : 2-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène) cyclohexan-1-one

DBA1 : DiBenzalacétone

DBA2: 4-(4-hydroxyphenyl-3-methoxy) -3-butene-2-one

DBP1: 2,5-(hydroxy(phényle)méthyl) cyclopentanone

DBP2: 2,5-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene) cyclopentanone

DBCt: (8E)-8-Benzylidene-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4-phenylquinazoline-2(1H)-Thione

DPPH: 2,2-Diphenylpicrylhydrazyl

HC: hydrazinocurcumine

IR: Spectroscopie infrarouge

KOH: hydroxide de potassium

KBr: Bromure de potassium

LDL: Low-Density lipoprotein

pH : Potentiel d'hydrogène

Rdt : Rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la métiqueilline

THC : Tetrahydrocurcumine

Liste des figures

Figure 1 : Schémas et photographie de la plante Curcuma long L.....	4
Figure2 : Le rhizome de Curcuma long.....	4
Figure 3 : Structure de la curcumine et de ses principaux dérivés.....	5
Figure 4 : Structure chimique de la curcumine.....	7
Figure 5 : La curcumine, ingrédient actif de la plante curcuma long.....	8
Figure 6 : Tautomérie cétoénolique de la curcumine.....	8
Figure 7 : Les analogues naturels de la curcumine	12
Figure.8 : Les analogues synthétiques de la curcumine	17
Figure 9 : Structures chimiques de la tétrahydrocurcumine (THC).....	23
Figure 10 : Les cristaux de DBC1.....	28
Figure 11 : Synthèse d'une seule étape.....	36
Figure 12 : Représentation la méthode de diffusion des disques.....	42
Figure 13 : Photo représentative des zones d'inhibition des produits obtenues par la méthode des puits.....	42
Figure 14 : Photos représentatives des zones d'inhibition des produits sur les différentes souches testées.....	46

Figure 15 :	Chromatogramme de DBC.....	50
Figure 16 :	Chromatogramme de DBC t	50
Figure 17 :	Spectre IR du DBC.....	51
Figure 18 :	Spectre IR du DBC t.....	52
Figure 19 :	Spectre RMN1H du DBC t (300 MHz, CDCl ₃ δ ppm).....	53
Figure 20 :	Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBC1 sur les différentes souches.....	54
Figure 21 :	Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBC2 sur les différentes souches.....	55
Figure 22 :	Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBA1 sur les différentes souches.....	55
Figure 23 :	Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBA2 sur les différentes souches.....	56
Figure 24 :	Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBP1 sur les différentes souches.....	56
Figure 25 :	Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBP2 sur les différentes souches.....	57
Figure 26 :	Représentation graphique diamètre des zones d'inhibition (mm) de DBCt sur les différentes souches.....	57
Figure 27 :	Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche la souche d' <i>Escherichia coli</i>	58
Figure 28 :	Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche la souche de <i>Streptococcus groupe A</i>	59
Figure 29 :	Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche la souche de <i>klebsiella</i>	60

Figure 30 : Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche la souche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	61
Figure 31 : Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche de <i>Providencia pneumoniae</i>	61
Figure 32 : Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche la souche de <i>Staphylococcus aureus</i>	61
Figure 33 : Diagramme représentant l'évolution de l'activité antioxydante (%) en fonction de la concentration pour chaque composé, comparée à la vitamine C.....	62
Figure 34 : Le graphique représentant l'activité antioxydante des différents composés, mesurée par leurs valeurs IC50.....	63

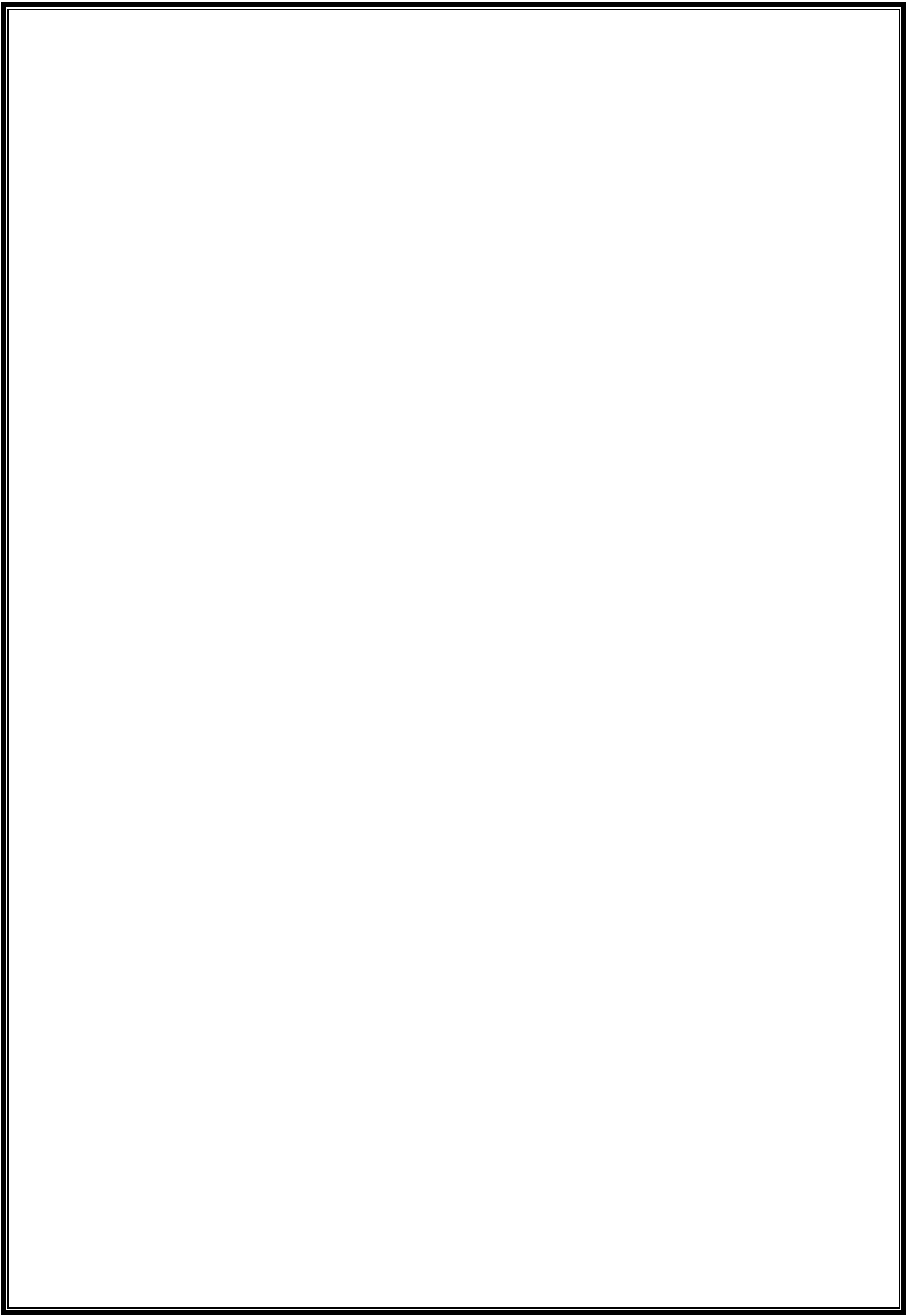
Liste des schémas

Schéma 1 : Synthèse de la curcumine à partir de l'acétylacétone et de la vanilline.....	14
Schéma 2 : synthèse de la démethoxy-curcumine par micro-ondes.....	15
Schéma 3 : Synthèse de curcumine selon Lampe (1918).....	19
Schéma 4 : Synthèse de curcumines selon Pavolini.....	19
Schéma 5 : Schéma général de la méthode Pabon.....	20
Schéma 6 : Schéma détaillé de Pabon.....	21
Schéma 7 : Dérivés de la curcumine synthétisés.....	22
Schéma 8 : Synthèse de DiBenzylidèneCyclohexanone (DBC).....	28
Schéma 9 : Mécanisme réactionnel de la préparation de DBC1.....	29
Schéma 10 : Synthèse de 2-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène) cyclohexan-1-one (DBC2).....	30
Schéma 11 : Synthèse de la (DBA1).....	31
Schéma 12 : Condensation aldolique de la vanilline avec l'acétone.....	32

Schéma 13 : Synthèse de (DBP1) et (DBP2).....	33
Schéma 14 : Synthèse de DBC t.....	34
Schema15 : Mécanisme réactionnel de la préparation de (DBC)t.....	35
Schéma16 : Synthèse de (DBC)t par une seule étape.....	37
Schéma 17. Mécanisme général de réduction de 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH).....	42

Liste des tableaux

Tableau1 : Sources et cibles des analogues naturels de la curcumine.....	13
Tableau 2 : Comparaison du rendement entre les deux DBCt.....	38
Tableau 3 : Les différentes souches utilisées dans l'évaluation de l'activité antimicrobienne.....	44
Tableau 4 : Comparaison δ ppm théorique / δ ppm expérimentale.....	52
Tableau 5 : Résultats de CMI des dilutions préparées sur les différentes souches.....	58
Tableau 6. Variation des absorbances et du taux de piégeage de DPPH en fonction des différentes concentrations des produits et de l'étalon antioxydant.....	61
Tableau 7. Valeurs IC ₅₀ des produits (DBC1, DBC2, DBA1, DBA2, DBP1, DBCt) et standard VitamineC.....	62



SOMMAIRE

Remerciements

Dédicace

ملخص

Résumé

Abstract

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des schémas

Liste des tableaux

Introduction généraleError! Bookmark not defined.

Chapitre 1 : Synthèse bibliographique

I. Curcuma	3
I .1. Histoire de curcuma.....	3
I.2 Définition du curcuma	3
I.3. Les principaux composés du curcuma.....	6
I.4.Utilisations du curcuma	6
I.4.1Usages traditionnels :	6
I.4.2Usage alimentaire :.....	7
I.4.3Usage cosmétique :.....	7
I.4.4Usages thérapeutiques	7
II. La curcumine.....	7
II.1. Histoire de la curcumine	7
II.2. Définition de la curcumine	8

II.3. Propriétés physico-chimiques :.....	8
II.4. Aspect et structure de la curcumine	9
II.5. Propriété biologique de la curcumine	9
II.6. Les analogues structuraux de la Curcumine	12
II.6.2 Synthèse chimique de la curcumine :.....	14
B. Méthodes non conventionnelles :	15
II.6.3 Les analogues synthèses de la curcumine :	16
II.7. La toxicité de la curcumine	18
II.8. Synthèse de la curcumine :.....	19
- Méthode 3 : synthèse par Pabon (1964) :	20
II.9. Synthèses dérivées de la curcumine :.....	22

Chapitre 2 : partie expérimentale

I. Synthèse et caractérisation des analogues à la curcumine	25
I.1.Réactifs :	25
II.2 Technique de caractérisation :	26
II.2.2 Caractérisation par Infrarouge :	27
III. Synthèse des Analogues de la curcumine	27
III.1. Synthèse de DiBenzylidèneCyclohexanone (DBC1)	27
III.2 Synthèse de 2-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène) cyclohexan-1-one (DBC2) :	30
III.3 Synthèse de DiBenzalacétone (DBA1)	31
III.4. Synthèse de 4-(4-hydroxyphenyl-3-methoxy) -3-butene-2-one (DBA2)	31
III.5. Synthèse de 2,5-(hydroxy(phényle)méthyl) cyclopentanone (DBP1) et de 2,5-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene) cyclopentanone (DBP2)	32
IV. Synthèse de DBC, DBA, DBP substituée par thio-urée.....	33
V. Synthèse d'une seule étape (one – pot).....	34
VI. Nouvelle synthèse	36
II. Evaluation de l'activité Biologique	37

II.1 Activité antimicrobienne	37
II.1.5.2 Matériels utilisés :	42
II.5.1.3 Les Composées testée : les seuls composés testés dans cette évaluation antibiotique sont les produits finaux d'une série d'analogues de curcumine synthétique (BDC1/ DBC2/ DBP1/DBP2/ DBA1/ DBA2).....	42
Chapitre 3 : Résultats et discussions	
II.1.6 Concentration minimale d'inhibition (CMI) :	44
II.2 l'activité antioxydant :.....	45
I. Analyse par Chromatographie sur Couche Mince (CCM)	47
II.Analyse par spectroscopie IR	49
III.Spectre RMN 1H.....	50
IV. Résultats de l'activité antimicrobien	52
V. Résultats de l'activité antioxydant.....	61
Conclusion	65
Bibliographie.....	66
ANNEXE.....	70

INTRODUCTION

Introduction générale

Depuis des milliers d'années, l'homme se sert des plantes naturelles pour soigner et traiter diverses infections. L'emploi des plantes dans le domaine de la phytothérapie remonte à longtemps et attire actuellement un large public, d'après l'Organisation mondiale de l'OMS en 2003, environ 65-80% de la population mondiale se sert des médecines traditionnelles pour répondre à ses besoins primaires en matière de santé, du fait de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne [1].

Le curcuma (*Curcuma longa*) est une plante rhizomateuse de la famille des Zingibéracées, originaire du sud de l'Asie. Son rhizome, une tige souterraine, est la partie utilisée pour ses propriétés médicinales et culinaires. La couleur jaune-orangée intense du curcuma provient de la curcumine, son principal composant actif, responsable de nombreuses de ses propriétés bénéfiques [2]. Le curcuma est utilisé depuis des millénaires dans les médecines traditionnelles indienne et chinoise pour ses vertus : anti-inflammatoires, La curcumine inhibe plusieurs voies inflammatoires clés, réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires et modulant l'activité des enzymes impliquées dans le processus inflammatoire. Des études ont démontré son efficacité dans la gestion de diverses infections inflammatoires, telles que l'arthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin. Son mécanisme d'action implique l'inhibition de la cyclooxygénase (COX-2) et de la 5-lipoxygénase (5-LOX), enzymes clés dans la synthèse des médiateurs inflammatoires.

Antioxydantes, La curcumine est un puissant antioxydant, capable de neutraliser les radicaux libres, molécules instables qui endommagent les cellules et contribuent au vieillissement et à diverses maladies chroniques. et antibactériennes, La curcumine a été étudiée pour ses propriétés antibactériennes et antimicrobiennes. Les recherches montrent qu'elle agit contre plusieurs souches de bactéries, notamment *Staphylococcus aureus* et *Cutibacterium acnés*, responsables de l'acné. La curcumine inhibe la croissance bactérienne en interférant avec la fluidité de la membrane cellulaire. Cette interférence provoque des fuites de composants cellulaires, entraînant la mort cellulaire [3].

Introduction générale

Mais nous avons été confrontés au problème que les rendements étaient faibles. Pour surmonter ces problèmes, de nombreuses approches de recherche sont utilisées. L'une des stratégies la plus courante est la synthèse.

La synthèse chimique offre la possibilité d'optimiser les rendements tout en permettant de créer des analogues qui pourraient présenter des caractéristiques supérieures à celles des molécules initiales [4].

Plusieurs curcumas et d'autres Zingibéracées contiennent le principe actif de la curcumine, une molécule chef de file de la famille des diarylheptanoïdes. La curcumine possède de nombreuses caractéristiques pharmacologiques exceptionnelles. Elle est largement tolérée. La curcumine, qui est particulièrement prisée par la communauté scientifique internationale, fait l'objet d'études en pharmaco-modulation et formulation [5].

Ce travail de thèse a été réalisé dans le but d'améliorer le rendement avec différentes synthèses de dérivés de curcumine.

- Le premier chapitre : nous avons réalisé une étude bibliographique sur la plante curcuma et curcumine ainsi que leurs voies de synthèse.
- Le deuxième chapitre : représente la partie expérimentale (Synthèse et caractérisation des dérivés de la curcumine et étude de leurs activités biologiques.
- Le troisième chapitre : qui englobe les résultats obtenus.
- Conclusion générale.

I. Curcuma

I.1. Histoire du curcuma

L'Atharvaveda est le premier texte Hindou en rapport avec la médecine, faisant état de causes « vitales » de la maladie et non erratiques. Il relate qu'il y a 6 000 ans le curcuma était utilisé pour « chasser » la jaunisse. Dans son journal de bord, Marco Polo a récemment retracé la circulation du curcuma entre la Chine et l'Inde en 1280. Au cours de ce siècle, les marchands arabes se sont adressés au marché européen en provenance de l'Inde. Plus tard, au commencement de la colonisation indienne par les Anglais (XVe siècle), le curcuma fut associé notamment au cumin et à la coriandre pour former ce que l'on appelle le curry.

Le pays d'origine du Curcuma n'est pas clairement identifié aujourd'hui. On peut penser qu'il est originaire d'Inde ainsi que les autres espèces du genre curcuma mais les différents rapports traitant de *Curcuma longa* L. depuis 1810 ne font état que de sa culture agricole à des fins industrielles. Il existe une théorie établissant que le curcuma est originaire de Cochinchine (aujourd'hui représenté géographiquement par le sud du Vietnam) et qu'il aurait été exporté dans le Nord Est de l'Inde par des tribus Bouddhistes durant la période post-Buddha [6].

I.2 Description du curcuma longa L

Le curcuma (*Curcuma longa*) est une plante rhizomateuse appartenant à la famille des Zingibéracées, originaire du sud de l'Asie. Cultivé depuis des millénaires, il est reconnu pour sa racine tubérisée de couleur jaune-orangée, riche en curcuminoïdes, notamment la curcumine, responsable de ses propriétés colorantes et thérapeutiques. Son utilisation s'étend de la cuisine, où il sert d'épice et de colorant alimentaire, à la médecine traditionnelle [7]. (Figure 1)

Curcuma longa L. est une plante persistante qui peut mesurer de 60 à 100 cm de hauteur, pourvue d'une tige courte et de longues feuilles engainantes. Les feuilles sont très longues,

Avec des lames elliptiques disposées en touffes, pouvant mesurer jusqu'à 1 m ou plus et dont le pétiole, effilé à la base, peut être aussi long que la lame (Figure 1).

Les fleurs sont généralement jaunes et assemblées en épi. Elles mesurent entre 10 à 15 cm de long et leur pédoncule mesure 15 cm mais il est généralement caché par les gaines des pétioles. Quand il fleurit, les bractées clair deviennent violettes [8].



Figure 1 : Schémas et photographie de la plante *Curcuma longa* L.

Le rhizome (**Figure 2**) se compose de plusieurs parties . Le rhizome commercialisé est le rhizome primaire, il est ovale, communément appelé « ampoule » ou curcuma « rond ». Les rhizomes secondaires sont plus cylindriques, mesurent 4 à 7 cm de long pour 1 à 1,5 cm de large et sont appelés « doigts ». Ils sont de jaunâtre à brun-jaunâtre à l'extérieur et jaune ou jaune orange à l'intérieur. Leur odeur est aromatique, leur goût chaud et légèrement amer [6].



Figure2 : Le rhizome de *Curcuma long* L

I.3. Les principaux composés du curcuma

Le curcuma contient effectivement de nombreux micronutriments, et son ingrédient actif principal est la curcumine, qui est un curcuminoïde et un pigment poly-phénolique. Le curcuma contient également d'autres curcuminoïdes tels que la déméthoxy-curcumine et la bis-déméthoxy-curcumine [9].(figure3)

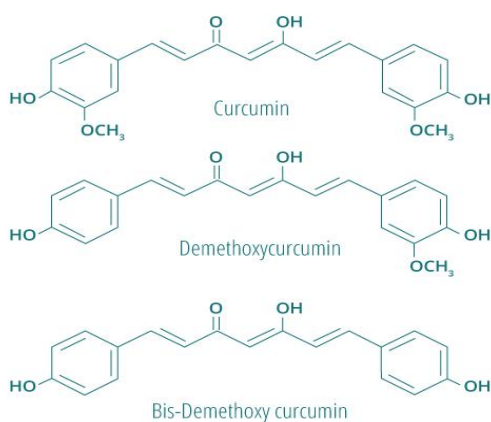


Figure 3 : Structure de la curcumine et de ses principaux dérivés.

I.4.Utilisations du curcuma

- **Usages traditionnels :**

Le curcuma a été utilisé dans les médicaments traditionnels comme remède pour diverses maladies, y compris les troubles biliaires, l'anorexie, la toux, les plaies diabétiques, les troubles hépatique [10].

- **Usage alimentaire :**

Le curcuma est largement utilisé dans les aliments pour sa saveur ; sa couleur et sa capacité à conserver la fraîcheur, la sapidité et la valeur nutritive et aussi comme un bon additif alimentaire pour ses propriétés de coloration aromatiques et nutritives [11].

- **Usage cosmétique :**

Le curcuma est effectivement traditionnellement utilisé comme un produit de beauté naturel et économique. Il est reconnu pour ses propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes, ce qui en fait un excellent choix pour traiter l'acné, réduire la croissance des poils du visage et améliorer le teint de la peau. De plus, il hydrate, illumine et atténue les imperfections cutanées [12].

- **Usages thérapeutiques**

L'importance du curcuma en thérapeutique à changer considérablement depuis qu'on a découvert les propriétés médicinales de ses composés, cette importance est confirmée par des études effectuées in vitro et in vivo montrent que les molécules bioactives du curcuma possèdent des activités thérapeutiques intéressantes pour la santé humaine, Les principales activités biologiques du curcuma sont l'activité antioxydante, anti-inflammatoire, antifongiques et antibactérienne [13].

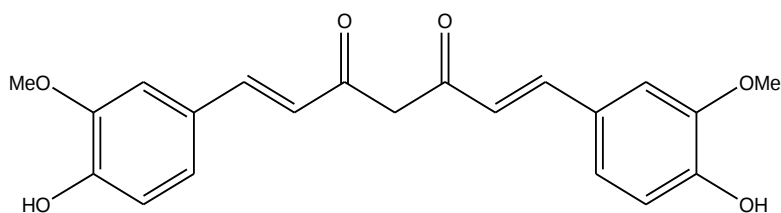
II. La curcumine

II.1. Histoire de la curcumine

La découverte de la curcumine, un composé actif du curcuma, remonte effectivement à 1815, lorsque les chimistes Vogel et Pelletier ont isolé cette « matière colorante jaune » des rhizomes de curcuma. Leur étude, intitulée « Examen chimique de la racine de Curcuma », a été publiée dans le Journal de Pharmacie et Sciences, et c'est à partir de cette recherche qu'ils ont nommé cette substance "curcumine" [14].

La curcumine est un composé organique naturel présent dans le curcuma, une épice couramment utilisée dans la cuisine indienne. En 1842, Vogel pense avoir produit de la

curcumine de synthèse pure, mais il n'en publie pas la formule précise. Ce n'est qu'en 1910 après l'émission de diverses conjectures, que Milobedzka et Lampe identifient la structure chimique de la curcumine, 1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl) -1,6-heptadiène-3,5-dione (Figure 4). Ils en publient la synthèse en 1913. Par la suite, Srinivasan sépare et quantifie les composants du curcuma par chromatographie [15].



chimique de la curcumine



Figure 4 : Structure

II.2. Définition de la curcumine

La curcumine est un pigment de la famille des polyphénols qui donne sa couleur jaune au curcuma et est utilisée depuis des centaines d'années comme épice et en médecine traditionnelle [15]. (figure5)

Figure 5 : la curcumine, ingrédient actif de la plante curcuma longa

II.3. Propriétés physico-chimiques :

C'est une poudre cristalline, jaunâtre et inodore, très peu soluble dans l'eau, l'éther de pétrole et le benzène. Soluble dans l'alcool éthylique, l'acide acétique glacial et le propylène glycol, et très soluble dans l'acétone et l'éther éthylique [16].

II.4. Aspect et structure de la curcumine

La curcumine présente une coloration qui varie en fonction du pH : elle apparaît jaune-orange dans une plage de pH de 2,5 à 7 et devient rouge à un pH supérieur à 7. Dans des conditions physiologiques, elle existe sous deux formes : une forme énonique à pH acide et une forme dicétonique à pH basique. Cette variation de forme peut influencer de manière significative la sélectivité de la liaison de la curcumine aux protéines, ce qui est crucial pour ses interactions biologiques [17].

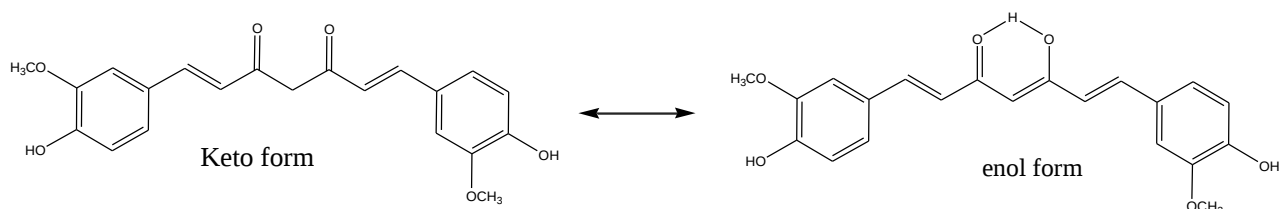


Figure 6 : Tautomérie cétoénolique de la curcumine.

II.5. Propriétés biologiques de la curcumine

II.5.1 Introduction

La curcumine, un composé actif du curcuma, présente une faible biodisponibilité, ce qui signifie qu'une petite quantité de la substance est absorbée par l'organisme après ingestion. Pour améliorer cette absorption, certaines formules ont été développées dans des compléments alimentaires. Ces formules peuvent inclure des agents tels que la pipérine (extrait de poivre noir), qui a montré sa capacité à augmenter la biodisponibilité de la curcumine, ou encore des formulations liposomales qui facilitent son assimilation [18].

Utiliser ces compléments spécifiques peut aider à garantir un apport suffisant de curcumine dans l'organisme, maximisant ainsi ses potentiels bienfaits pour la santé.

A-Activité antioxydante :

Les radicaux libres sont des molécules instables et réactives formées par l'organisme en réponse à des facteurs externes comme le stress, la pollution ou une alimentation déséquilibrée. Une surproduction de radicaux libres que l'organisme n'arrive pas à détruire entraîne un stress oxydatif qui peut endommager l'ADN et accélérer le vieillissement cellulaire [19].

La curcumine, un composé présent dans le curcuma, a des propriétés antioxydantes qui permettent de neutraliser les radicaux libres et de renforcer la réponse antioxydante de l'organisme face au stress oxydatif. Cela en fait un composé intéressant pour la prévention et le traitement de maladies liées à l'oxydation, comme la stéatose hépatique qui se caractérise par une accumulation de graisses dans le foie [19].

B Activité anti inflammatoire :

La curcumine, le composé principal du curcuma, possède en effet des propriétés anti-inflammatoires bien établies. Plusieurs mécanismes ont été identifiés pour expliquer cet effet :

- Inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique et donc de la synthèse des prostaglandines inflammatoires.
- Inhibition de l'activité accrue des enzymes lysosomiales impliquées dans les processus inflammatoires.
- Interférence avec la réponse des granulocytes (globules blancs) aux stimuli liés à l'inflammation.
- Inhibition de la formation d'oxyde nitrique, un médiateur de l'inflammation.
- Inhibition de l'activité de phospholipases spécifiques, des enzymes impliquées dans la réponse inflammatoire.

Ces différents mécanismes d'action permettent à la curcumine d'exercer ses propriétés anti-inflammatoires bien documentées. L'effet antioxydant de la curcumine contribue également à ses effets bénéfiques en limitant les dommages liés au stress oxydatif, qui jouent un rôle important dans les processus inflammatoires [16].

C- Activité antibactérienne :

La curcumine, a en effet démontré une efficacité prometteuse contre une large gamme de bactéries pathogènes, y compris des souches résistantes aux antibiotiques. De nombreuses

études in vitro et in vivo ont mis en évidence ses propriétés antibactériennes, notamment contre des bactéries à Gram positif comme *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), ainsi que des bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli* productrice de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Ces résultats encourageants ouvrent la voie à l'utilisation potentielle de la curcumine dans le traitement des infections bactériennes, en particulier celles causées par des souches résistantes aux antibiotiques conventionnels [20].

D- Les bienfaits cardio-vasculaires :

Le curcuma, en raison de sa principale substance active, la curcumine, a montré des effets bénéfiques sur le métabolisme lipidique. Il agit principalement en augmentant l'élimination du cholestérol LDL, souvent désigné comme le « mauvais cholestérol », ce qui est crucial pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires [21].

Actions du Curcuma sur le Cholestérol :

- **Augmentation du Métabolisme du Cholestérol :** Le curcuma stimule le métabolisme lipidique, ce qui aide à réduire les niveaux de cholestérol LDL dans le sang.
- **Stimulation des Sécrétions Biliaires :** Grâce à son effet cholérétique, il favorise la sécrétion de bile, facilitant ainsi la digestion et l'excrétion du cholestérol alimentaire.
- **Prévention des Troubles Associés au Cholestérol :** Sa consommation régulière peut prévenir des conditions telles que l'athérosclérose, l'hypercholestérolémie, et le syndrome métabolique, qui sont tous des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires [21].

E-Les bienfaits pour la peau :

Le curcuma est effectivement reconnu pour ses propriétés bénéfiques sur la peau. Voici un résumé de ses principaux avantages [21] :

- **Propriétés anti-inflammatoires :** le curcuma aide à calmer les inflammations cutanées comme l'acné, l'eczéma ou le psoriasis.
- **Régulation de la production de sébum et désobstruction des pores :** le curcuma permet de réguler la sécrétion de sébum et de déboucher les pores.
- **Activité antibactérienne :** le curcuma limite la prolifération de bactéries sur la peau.
- **Propriétés antioxydantes :** le curcuma aide à combattre le vieillissement cutané et favorise la régénération cellulaire.

- Protection contre les agressions extérieures : le curcuma protège la peau des effets néfastes de la pollution, des rayons UV, du froid, etc.
- Eclaircissement et fermeté de la peau : grâce à sa teneur en vitamine C, le curcuma peut estomper les taches, illuminer le teint et maintenir l'élasticité de la peau.
- Cicatrisation des petites lésions : le curcuma apaise et favorise la cicatrisation des petites plaies cutanées [21].

F- Propriétés anticancéreuses du curcuma :

Des recherches prometteuses suggèrent que la curcumine possède des propriétés anticancéreuses. Elle interagit avec plusieurs voies de signalisation impliquées dans la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses, inhibant ainsi leur développement. Des études in vitro et in vivo ont montré des effets anticancéreux sur différents types de cancer, notamment le cancer du côlon, du sein et du poumon. Cependant, il est important de noter que ces résultats sont encore préliminaires et que des études cliniques à grande échelle sont nécessaires pour confirmer pleinement ces propriétés anticancéreuses chez l'homme. L'utilisation du curcuma ne doit pas se substituer à un traitement médical conventionnel contre le cancer [22].

II.6. Les analogues structuraux de la Curcumine

II.6.1. Les analogues naturels de la curcumine

Plusieurs analogues de la curcumine ont été identifiés à partir d'autres plantes, dont : le 6- et 8-gingérol, le 6-paradol, la cassumunine, les galangals, les diarylheptanoïdes, les Yakuchinones, l'isoeugénol et le débenzolé-méthane (Figure 7, tableau1). Bien que ces analogues manifestent des activités similaires à la curcumine [23]. Il n'a pas été établi s'ils sont plus ou moins puissants que la curcumine. Les yakuchinones sont des inhibiteurs plus puissants de la production de l'acide 5-hydroxyeicosatétraénoïque (5-HETE) que la curcumine. Les cassumunines synthétiques montrent une plus forte activité protectrice contre la mort cellulaire oxydative induite par le peroxyde d'hydrogène. Le garcinol est plus puissant que la curcumine pour inhiber les cellules tumorales. Le potentiel anticancer des galangas est comparable à celui de la curcumine. Enfin, la curcumine est plus cytotoxique que l'isoeugénol, le bis-eugénol et l'eugénol [24]

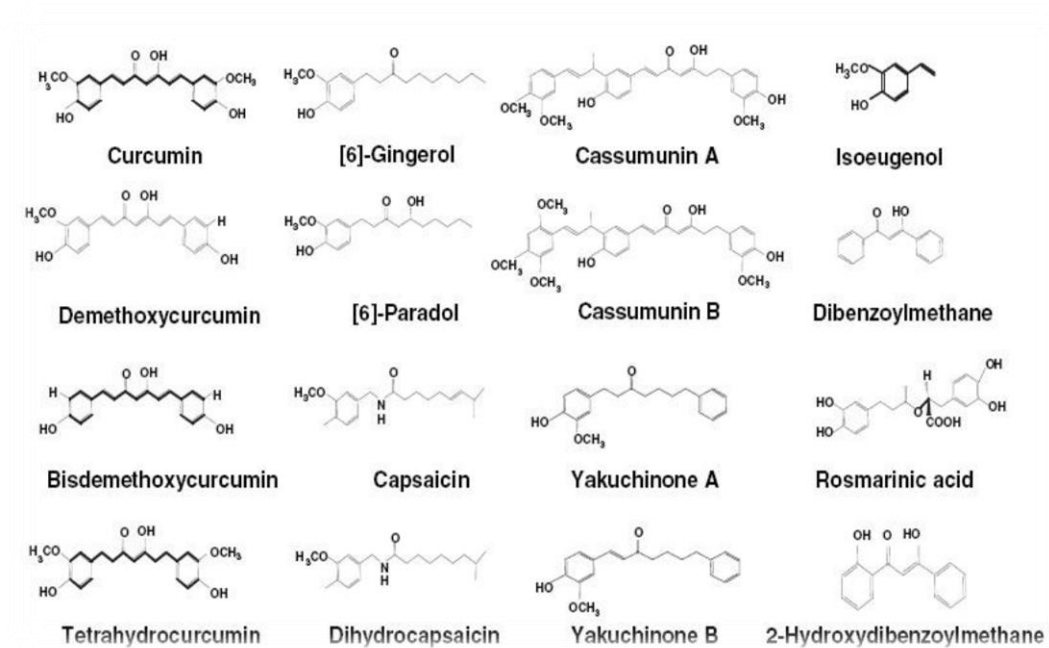


Figure 7 : Les analogues naturels de la curcumine

Tableau.1 : Sources et cibles des analogues naturels de la curcumine

Analogues	Source	Cible
6-Gingérol	Gingembre (Z. officinale)	TNF, NF- κ B, AP-1, COX2, iNOS, p38MAPK, antifongique
8-Gingérol	Gingembre (Z. officinale)	
6-Paradol	Gingembre (Z. officinale)	Activation des caspases
Shogaol	Gingembre (Z. officinale)	Helicobacter pylori
Cassumunine A et B	Gingembre (Z. cassumunar)	Antioxydant
Diarylheptanoïdes	Gingembre (Zingiber sp.)	PGE2
Dibenzoylméthane	Réglisse (Glycyrrhiza échinât)	COX2, VEGF
Galangals A et B	Gingembre (Z. mioga)	Caspase 3, BCL 2
Garcinol	Garcinia (Garcinia indica)	NF- κ B, COX-2, iNOS, HAT
Isoeugénol	Giroflier (Eugenia caryophyllés)	NF- κ B, antioxydant
Yakuchinone A et B	Galanga (Alpinia officinarum)	PG synthétase, COX2, iNOS, NF- κ B, Insecticide, molécules d'adhésion, TNF, AP-1, 5-HETE

II.6.2 Synthèse chimique de la curcumine :

A. Méthodes conventionnelles

La curcumine peut être obtenue par une réaction de condensation de type aldol condensation. Conventionnellement, la condensation aldolique est réalisée par l'addition d'un catalyseur basique homogène tel que NaOH, KOH, l'oxyde de magnésium ou le dioxyde de zirconium supporté par une silice [25].

La réaction suivante est la plus utilisée pour synthétiser la curcumine à partir de l'acétylacétone et la vanilline (aldéhyde aromatique) en présence de trioxyde de bore [26].

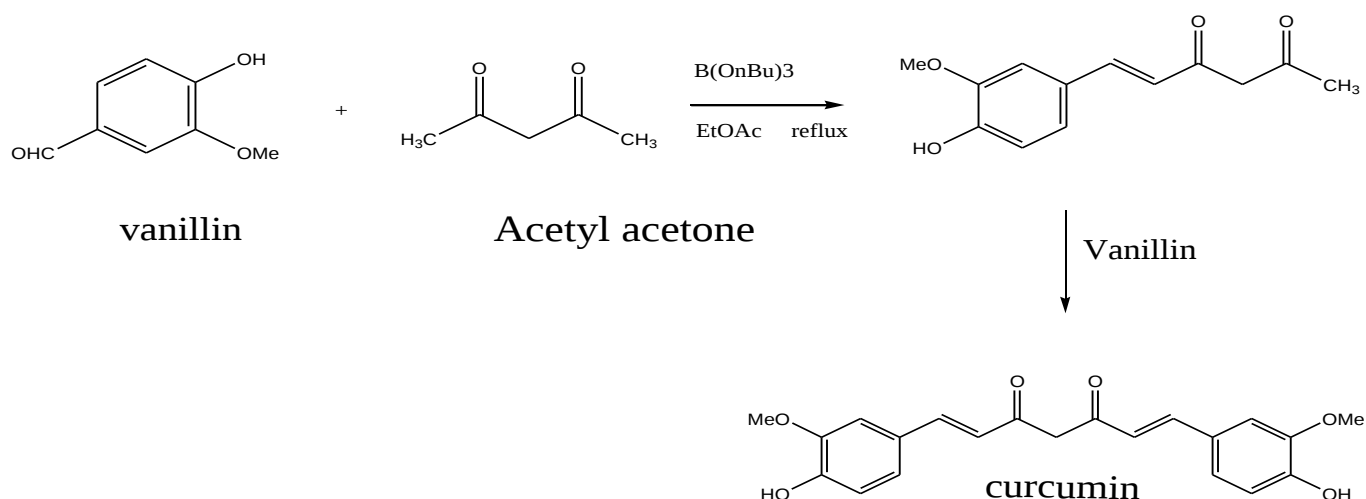


Schéma 1 : Synthèse de la curcumine à partir de l'acétylacétone et de la vanilline

Inconvénients :

- Durée de la Réaction : La synthèse peut prendre un temps considérable.
- Quantité de Solvants : La nécessité d'utiliser des solvants en grande quantité peut poser des problèmes environnementaux et économiques.
- Conditions de Réaction : Les conditions de réaction peuvent être rigoureuses, nécessitant un contrôle précis de divers paramètres.

Ces facteurs peuvent inciter les chercheurs à explorer des méthodes alternatives ou plus durables pour la synthèse de la curcumine, afin de surmonter les limitations des procédés conventionnels [27]. (schéma 2)

B. Méthodes non conventionnelles :

La méthode assistée par micro-ondes est une technique de synthèse organique qui utilise l'énergie des micro-ondes pour accélérer les réactions chimiques. Dans le cas spécifique décrit dans la question, Pore et ses collègues ont utilisé cette méthode pour synthétiser un composé appelé 1,7-Bis(4-hydroxyphényl) hepta-1,6-diène-3,5-dione [28].

La synthèse a impliqué la condensation d'une β -dicétone avec le 4-hydroxybenzaldéhyde sur un support solide d'alumine. Cette réaction a permis d'obtenir le composé cible avec de meilleurs rendements que pour d'autres analogues synthétisés par la même équipe [27].

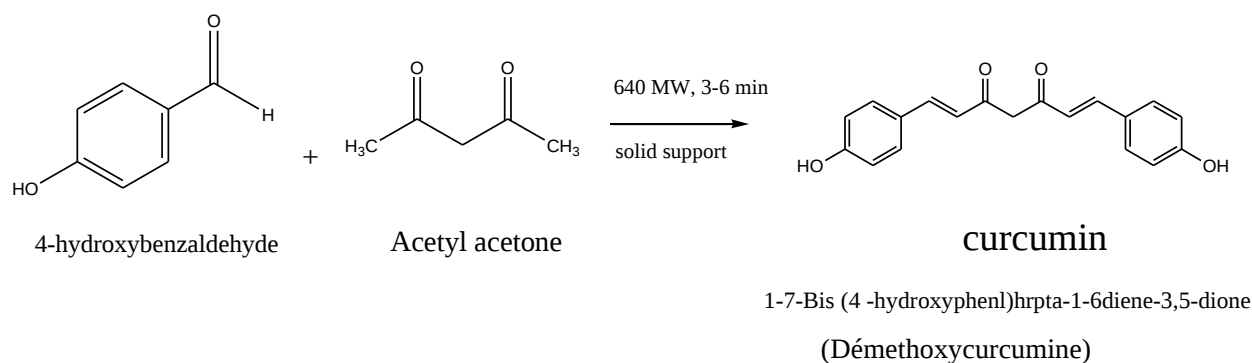


Schéma2 : Synthèse de la demethoxy-curcumine par micro-ondes

II.6.3 Les analogues synthétique de la curcumine :

Les curcuminoïdes, extraits des rhizomes de *Curcuma longa* L., se composent principalement de trois composés :

- Curcumine : 77%
- Déméthoxycurcumine : 17%
- Bisdéméthoxycurcumine : 3%

La curcumine et la déméthoxycurcumine présentent une efficacité comparable en tant qu'inhibiteurs de la promotion tumorale induite par le TPA sur la peau de souris, tandis que la bisdéméthoxycurcumine est légèrement moins active

En plus de la curcumine, divers analogues ont été synthétisés et évalués. Parmi eux :

- ❖ Tétrahydrocurcumine : dérivée de la curcumine par hydrogénation, elle agit comme un antioxydant et offre une protection contre le stress oxydatif, particulièrement chez les lapins alimentés avec un régime riche en cholestérol.
- ❖ Ester méthylique de l'acide 4-hydroxy-3-méthoxybenzoïque (HMBME) : ce composé cible les voies de signalisation AKT et NF-κB, montrant une capacité à inhiber la prolifération des cellules de cancer de la prostate.

L'effet protecteur du bis-1,7-(2-hydroxyphényl) -hepta-1,6-diène-3,5-dione sur la peroxydation lipidique hépatique et le statut antioxydant a été démontré lors d'une étude sur des rats Wistar mâles, où il a montré des propriétés chémopréventives contre le cancer colique induit par l'1,2-diméthyl-hydrazine. Cet analogue de la curcumine agit en modulant la biotransformation des enzymes hépatiques et le statut antioxydant, avec des effets similaires à ceux de la curcumine.

Les chercheurs ont noté que le groupe hydroxyle dans le cycle aromatique est probablement responsable de cet effet protecteur, plutôt que le groupe méthoxy. De plus, les propriétés antitumorales et cytotoxiques de divers chélates métalliques de curcuminoïdes synthétiques ont également été examinées, incluant des chélates de cuivre de différents composés dérivés de la curcumine [23].

Dérivé hydrazinocurcumine (HC), ainsi que les analogues pyrazole et isoxazole des curcuminoïdes, présentent des propriétés intéressantes dans le cadre de l'inhibition des enzymes COX-1 et COX-2.

L'hydrazinocurcumine a montré une capacité notable à inhiber la prolifération des cellules endothéliales aortiques bovines à des concentrations nano moléculaires, tout en n'induisant aucune cytotoxicité. Cela suggère un potentiel thérapeutique pour des applications cardiovasculaires ou anti-inflammatoires [23].

Les analogues pyrazole et isoxazole, quant à eux, se sont révélés avoir une sélectivité significative pour les enzymes COX-1 et COX-2, accompagnée d'une activité antioxydante améliorée. Les études moléculaires indiquent qu'ils peuvent interagir efficacement avec les sites actifs de ces enzymes, ouvrant la voie à la conception de nouveaux inhibiteurs puissants qui pourraient surpasser les traitements actuels [23].

En comparant plusieurs analogues de la curcumine, il a été démontré que la curcumine, le 1,7-bis-(3-fluoro-4-hydroxyphényl) -1,6-heptadiène-3,5-dione et le 2,6-bis-(3-fluoro-4-hydroxybenzylidène) -cyclohexanone étaient les plus puissants inhibiteurs de la COX-2. Les

Dérivés tricycliques 2,6-bis-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène) -cyclohexanone, 2,6-bis-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxybenzylidène) -cyclohexanone et le 2,5-bis-(4-hydroxy-3,5-Diméthoxybenzylidène) -cyclopentanone ont inhibé l'expression de la COX-2 induite par les Lipopolysaccharides et l'expression de l'iNOS dans des macrophages murins, avec un pouvoir Égal à la curcumine [23].

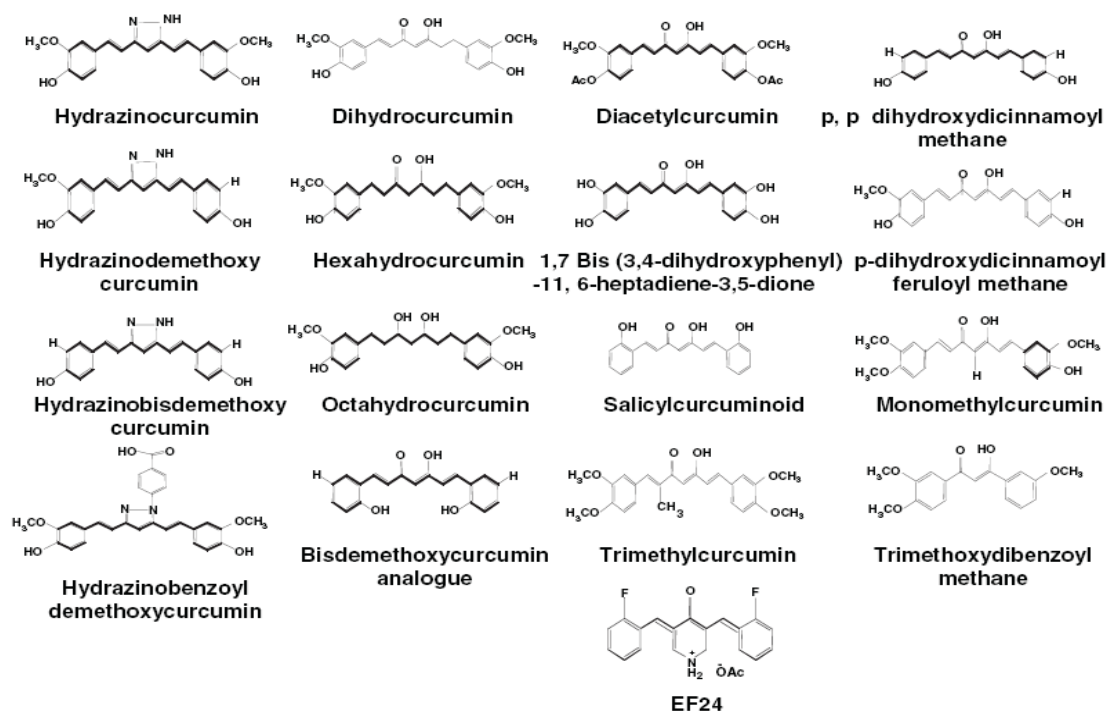


Figure.8 : Les analogues synthétiques de la curcumine.

II.7. La toxicité de la curcumine

Des études sur indiquent qu'elle est généralement sans danger tant pour la consommation animale qu'humaine. Des recherches impliquant des rats, des cobayes et des singes ont montré que la curcumine peut être administrée à des doses élevées sans effets indésirables significatifs.

Chez les humains, la curcumine est largement consommée comme épice, en particulier dans la cuisine indienne, où la personne moyenne consomme environ 2-2,5 grammes de curcuma par jour, ce qui correspond à environ 60-100 mg de curcumine. Malgré cette utilisation courante, la curcumine a une faible biodisponibilité, ce qui signifie que des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour obtenir des effets thérapeutiques.

Des études d'escalade de dose ont systématiquement indiqué que la curcumine n'exhibe pas de toxicité limitant la dose. Par exemple, un essai clinique précoce de phase I impliquant des patients présentant des lésions à haut risque ou prémalinantes n'a montré aucune toxicité à des doses de 4 grammes et 8 grammes. De plus, des études ultérieures impliquant des volontaires en bonne santé ont encore soutenu le profil de sécurité de la curcumine.

Dans l'ensemble, bien que la curcumine soit considérée comme sûre, sa faible biodisponibilité nécessite une attention particulière concernant le dosage pour obtenir des résultats thérapeutiques efficaces [29].

II.8. Synthèse de la curcumine :

Le besoin d'obtenir de la curcumine pure et en quantités suffisantes afin de mieux évaluer ses activités biologiques, a obligé les scientifiques à se pencher sur une voie de synthèse chimique, dès 1910 [12].

Méthode 1 : Synthèse de curcumine selon Lampe (1918) :

On retrouve dans la littérature des synthèses comportant de nombreuses et fastidieuses étapes. Ce fut Lampe, en 1918, qui décrit la première synthèse de la curcumine en 5 étapes (schéma 3). Cette synthèse propose de commencer par la condensation d'un dérivé de l'acide férulique, le chlorure de carbométhoxyféruloate 15 et l'acétoacétate d'éthyle 16 qui donnent l'acétyloxopentenoate d'éthyle 17. Ensuite une saponification et une décarboxylation mènent à un produit intermédiaire 18, qui est de nouveau engagé dans une condensation avec du chlorure de carbométhoxyféruloate. Ce dernier produit de condensation de type « carbométhoxy diféruloyl acétone 19 » est ensuite hydrolysé en milieu acide dilué à chaud pour former la curcumine.⁴⁵ Cette première synthèse est menée de telle manière que l'on peut, lors d'études de pharmacomodulation, engager des féruloates diversement substitués en début et en fin de synthèse [6].

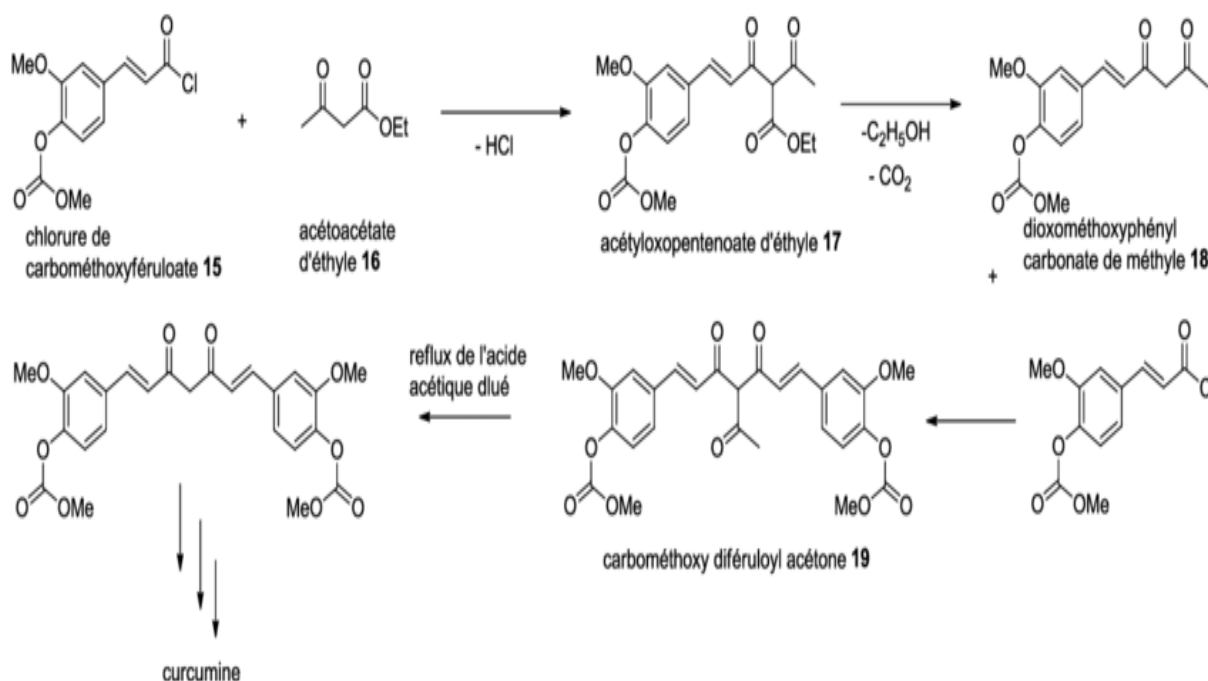


Schéma 3 : Synthèse de curcumine selon Lampe (1918).

Méthode 2 : Synthèse « one step » de Pavolini (1950) :

Cette synthèse se fait en une seule étape. Elle a un rendement de 10% pour un temps de réaction de 30 minutes seulement. Pavolini utilise un équivalent d'acétylacétone avec deux équivalents de vanilline, le tout en présence du trioxyde de bore (B_2O_3) [12].

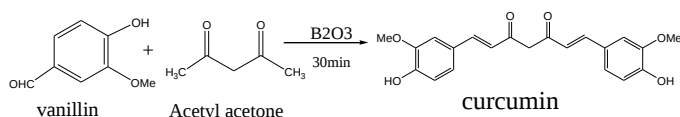


Schéma 4 : synthèse de curcumine selon Pavolini

- Méthode 3 : synthèse par Pabon (1964) :

Pabon a synthétisé de la curcumine en utilisant de l'acétylacétone et des aldéhydes aromatiques substitués en présence de trioxyde de bore (B_2O_3) [30].

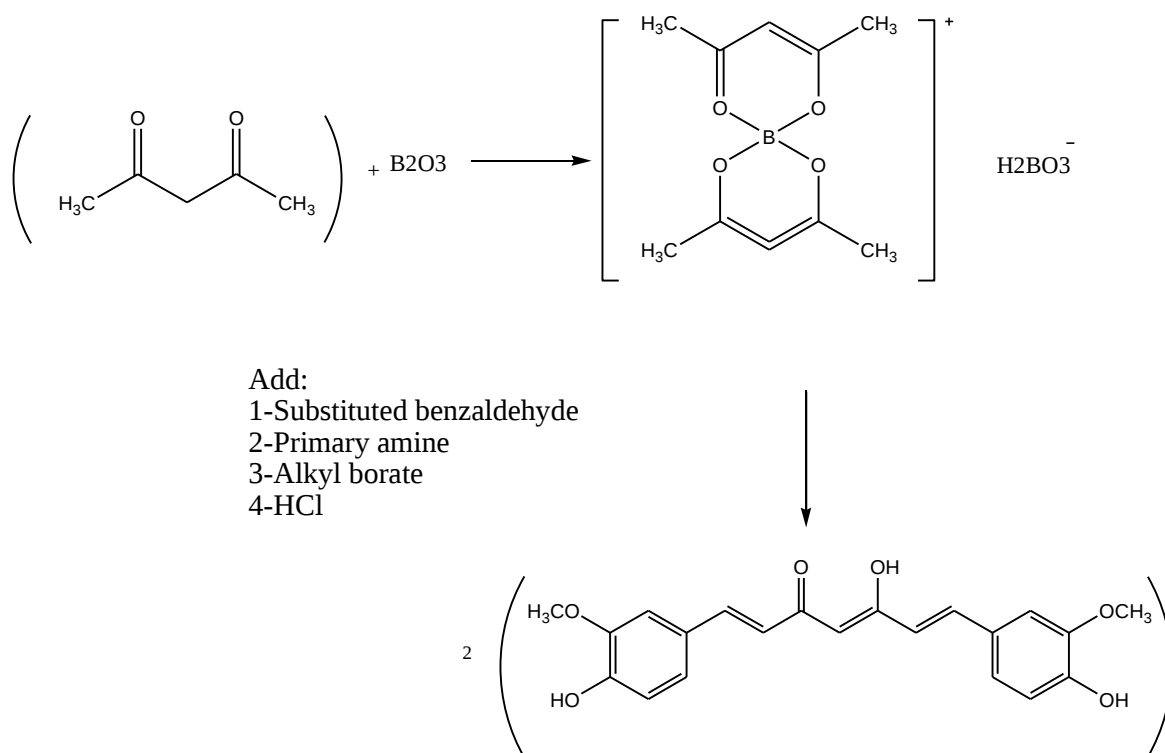


Schéma 5 : Schéma général de la méthode Pabon

La synthèse détaillée de Pabon a plusieurs étapes :

La première étape est la réaction de 2,4-dicétones avec des aldéhydes aromatiques substitués. Pour empêcher la participation des dicétones aux condensations de Knoevenagel, le dicétone est complexé avec du bore. Des amines primaires et secondaires sont utilisées comme catalyseurs pour fournir la basicité nécessaire à la déportation des groupes alkyle du dicétone [30].

Pour éliminer l'eau produite lors de la réaction de condensation, des capteurs d'eau tels que les borates d'alkyle sont employés. L'eau non éliminée peut réagir avec le complexe dicétone, réduisant ainsi le rendement en curcumine. Le complexe borique se dissocie en curcumine dans des conditions légèrement acides (ajout de HCl). De ce mélange réactionnel, la curcumine est séparée par cycles répétés de lavage et précipitation, puis isolée sur colonne chromatographique de gel de silice [30].

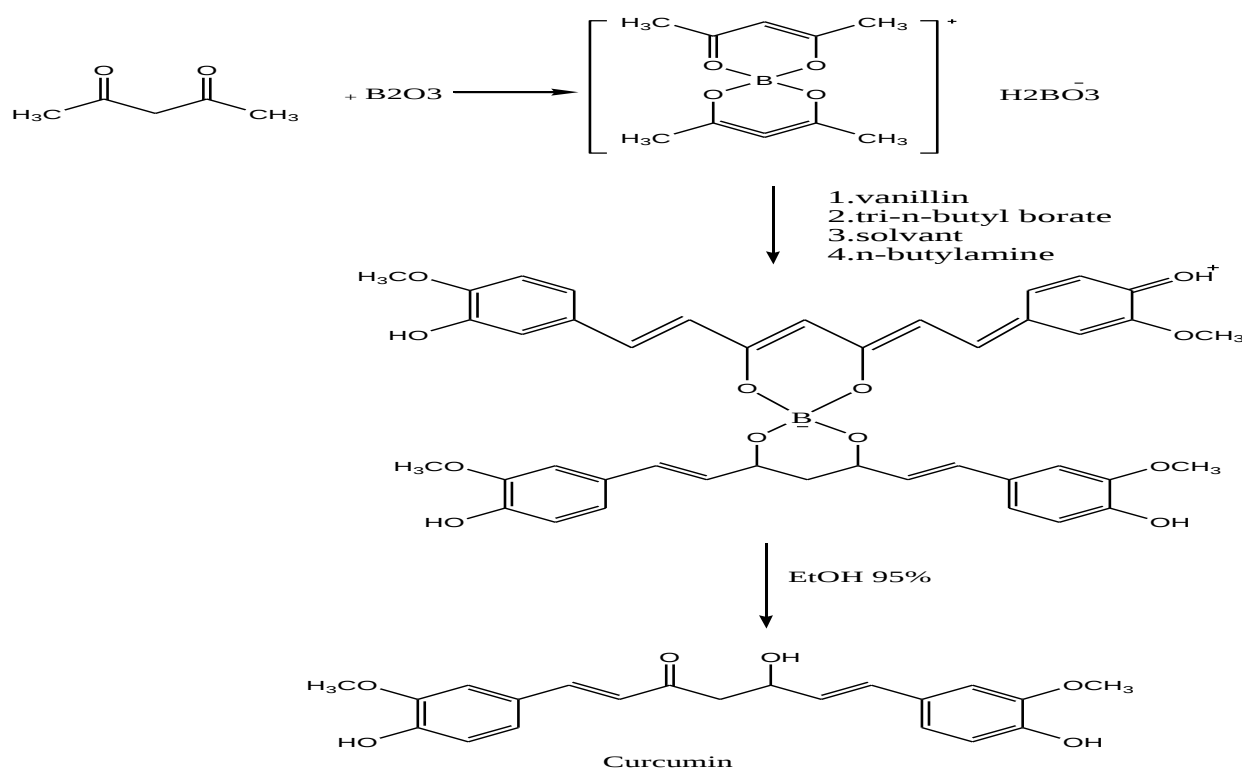


Schéma 6 : Schéma détaillé de Pabon

II.9. Synthèses dérivées de la curcumine :

II.9.1 Hydrazinocurcumine (HC) :

Nous avons développé plusieurs nouveaux dérivés synthétiques de la curcumine pour améliorer l'activité biologique, en particulier l'activité anti-angiogénique du composé. Les potentiels des dérivés de curcumine nouvellement synthétisés ont été évalués à l'aide de plusieurs tests d'angiogenèse, notamment la prolifération des cellules endothéliales, la chimio invasion, la formation de tubes capillaires et l'angiogenèse in vivo de la membrane chorioallantoïque de l'embryon de poulet. Parmi les dérivés synthétiques, l'hydrazinocurcumine (HC) a montré l'activité inhibitrice la plus puissante contre la prolifération des BAEC. La synthèse, la détermination de la structure et l'activité anti-angiogénique de HC seront décrites [31].

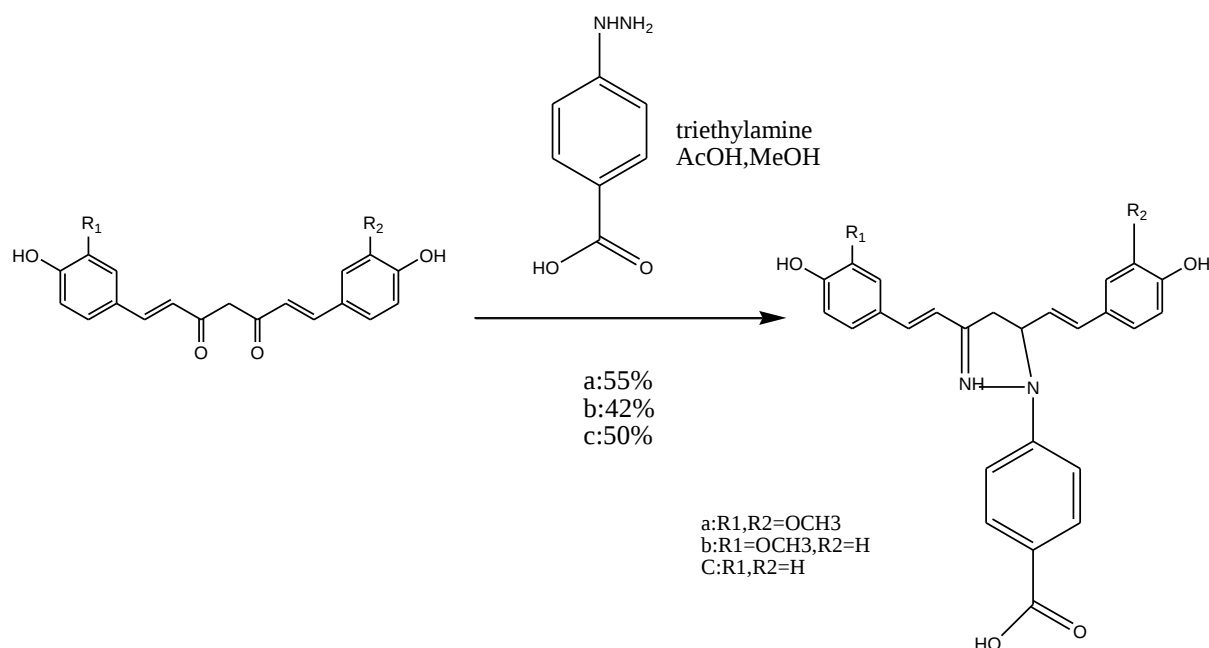


Schéma 7 : Dérivés de la curcumine synthétisés

II.9.2Tétrahydrocurcumine (THC) :

La tétrahydrocurcumine (THC), l'un des métabolites actifs de la curcumine, possède des activités pharmacologiques similaires à celles de la curcumine, telles que des effets hypoglycémiants, hypolipidémiants et antioxydants [32].

Le THCu commercial est généralement préparé par réduction d'hydrogène du CUR avec un catalyseur d'ajout d'hydrogène comme le catalyseur au nickel de Raney activé, le catalyseur au platine (PtO₂) et le catalyseur au palladium (Pd/C). Le CUR a une solubilité limitée dans les solvants non polaires. Certains solvants polaires sont utilisés pour l'hydrogénation comme l'acétone, le méthanol, l'éthanol, etc[33].

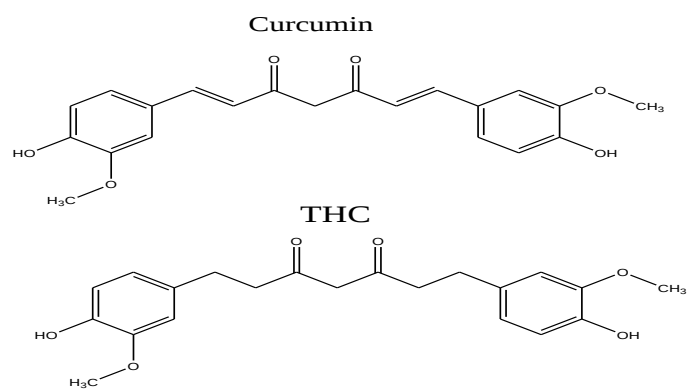
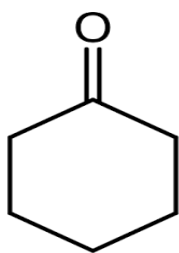


Figure.9 : Structures chimiques de la tétrahydrocurcumine (THC)

I. Synthèse et caractérisation des analogues à la curcumine**I.1.Réactifs :**

Les solvants utilisés : L'éthanol, Chloroforme, dichlorométhane.

Les réactifs utilisés : Le cyclohexanone, L'acétone, Le cyclopentanone et les aldéhydes aromatiques diversement substitués.



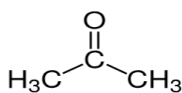
cyclohexanone

Masse volumique : 948
kg/m³

Solubilité : Eau

Masse molaire : 98,15
g/mol

Formule : C₆H₁₀O

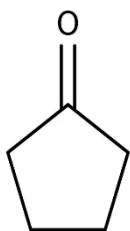


Acétone

Masse molaire : 58.079 g/mol

Solubilité : miscible avec l'eau

Formule : C₃H₆O

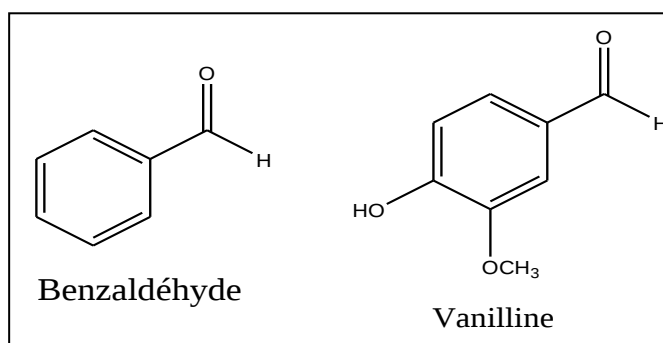


Masse molaire : 84,116
g/mol

Formule : C₅H₈O

Cyclopentanone

Les aldéhydes aromatiques substitués :



II.2 Technique de caractérisation :

II.2.1 Chromatographie sur Couche Mince (CCM) :

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation et de contrôle de la pureté d'une substance. Elle est basée sur le phénomène "adsorption solide-liquide". Dans cette méthode la phase stationnaire est une substance absorbante solide revêtue sur des plaques de verre ou d'aluminium. Entant que matériau adsorbant, tout solide et substances utilisées en chromatographie sur colonne (alumine, gel de silice, cellulose) peuvent être utilisés. La phase mobile se déplace vers le haut à travers la phase stationnaire, le solvant parcourt la mince plaque imbibée de solvant par capillarité [34].

II.2.2 Caractérisation par Infrarouge :

La spectroscopie infrarouge est une technique basée sur les vibrations des atomes dans une molécule. Un spectre infrarouge est généralement obtenu en faisant passer un rayonnement infrarouge dans un échantillon et en déterminant quelle fraction du rayonnement incident est absorbée à une énergie particulière. L'énergie à laquelle tout pic du spectre d'absorption apparaît correspond à la fréquence de vibration d'une partie de la molécule échantillon [35].

II.2.3 Caractérisation par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

La spectroscopie RMN exploite les propriétés magnétiques de certains noyaux possédant un spin, par exemple ^1H et ^{13}C . Généralement en métabonomie, RMN ^1H ou RMN du proton est utilisée. Les spectromètres RMN utilisent des supraconducteurs pour générer un fort champ magnétique. Une charge en rotation placée dans un tel champ magnétique produit deux états de spin : un en haut, aligné avec le champ magnétique ; et un en bas, aligné contre le champ magnétique. La différence d'énergie entre les deux états de spin est influencée par l'environnement électronique local, qui agit pour protéger le noyau [36].

III. Synthèse des Analogues de la curcumine**III.1. Synthèse de DiBenzylidèneCyclohexanone (DBC1)****III.1.1 mode opératoire :**

Dans un erlenmeyer, on dissout 4g de KOH dans 100 ml d'éthanol. Ce mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à dissolution totale. On rajoute à ce mélange 0.98g (10mmol, 1eq) de cyclohexanone et 2.12g (20mmol, 2eq) de benzaldéhyde.

Après 30 min d'agitation. Un solide jaune se forme

Placer l'erlenmeyer dans un cristalliseur pour qu'il refroidisse.

- **Filtration :**

On filtre le mélange obtenu à l'aide d'un entonnoir qui contient du papier filtre.

- **Recristallisation :**

Dissoudre le composant dans une petite quantité d'éthanol et filtrons.

- **Séchage :**

On met le papier filtre contenant le produit final dans un endroit sec pendant quelques jours.

A la fin on obtient notre produit qui est la DiBenzylidénecyclohexanone sous forme des cristaux de colleur jaune.

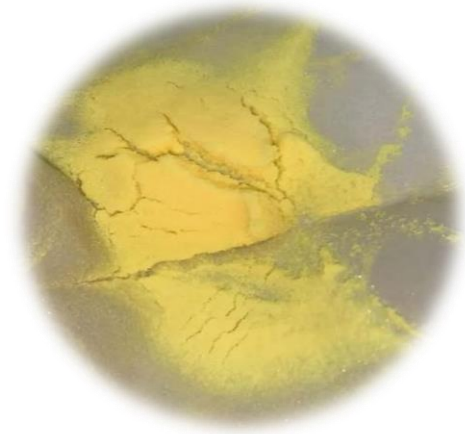


Figure.10. Les cristaux de DBC1

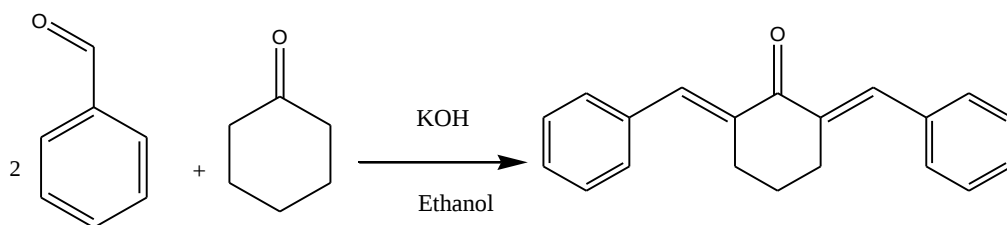
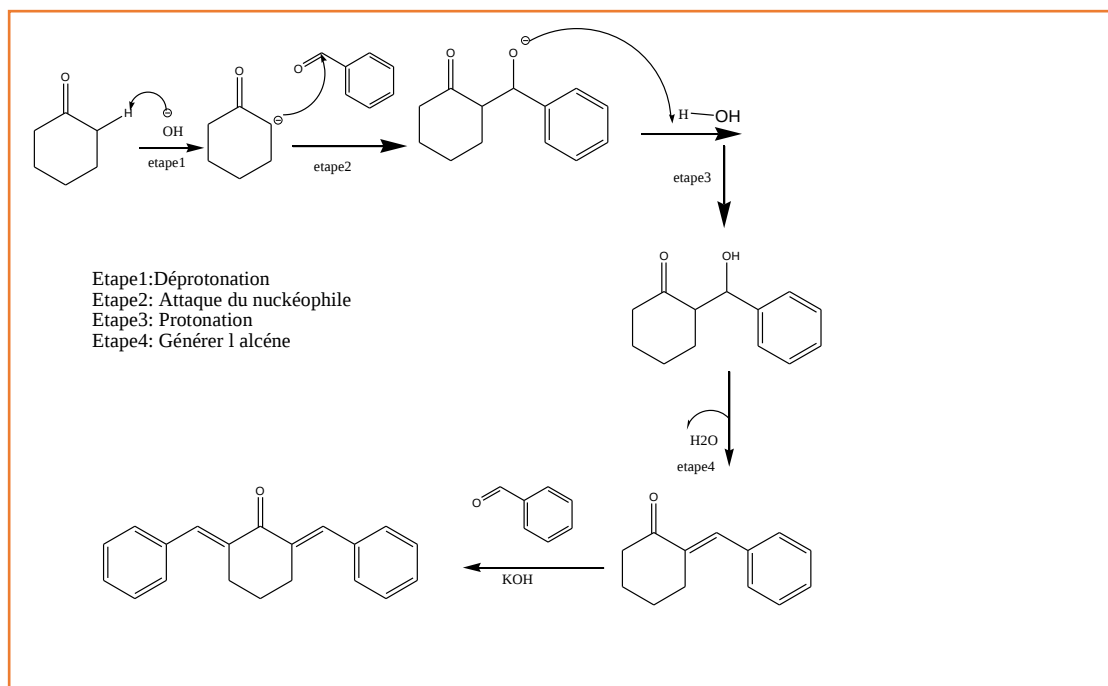
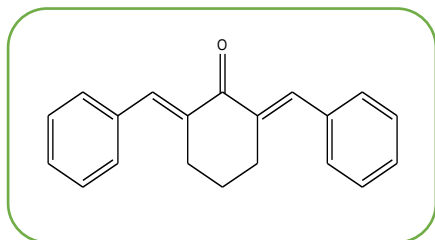


Schéma 8. Synthèse de DiBenzylidèneCyclohexanone (DBC₁)

III.1.2 Mécanisme réactionnel :

Schéma 9. Mécanisme réactionnel de la préparation de DBC₁III.1.3 Description de la DiBenzylidèneCyclohexanone (DBC₁) :Formule brute : C₂₀H₁₈O

Masse molaire : 274g/mol

Aspect : cristaux jaunes

T_f : 127 °C

R_f : 0.91

R=76.92%

III.2 Synthèse de 2-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène) cyclohexan-1-one (DBC2) :

Lors de la synthèse du DBC2, lors du mélange du cyclohexanone avec la vanilline, nous avons rencontré un problème dans lequel le mélange s'est solidifié.

Et aussi .Nous avons également constaté le problème de la difficulté de récupération du produit.

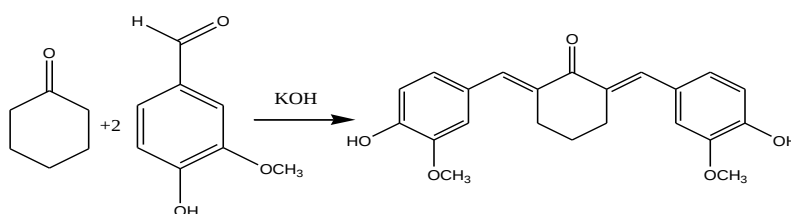


Schéma 10. Synthèse de 2-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène) cyclohexan-1-one (DBC2)

III.2.2 Description de 2-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène) cyclohexan-1-one (DBC2)

Formule brute : C₂₂H₂₂O₅

Masse molaire : 366 g/mol

Aspect : cristaux Violet

T_f : 211 °C

R_f = 0.5

R= 12.8 %

III.3 Synthèse de DiBenzalacétone (DBA1)

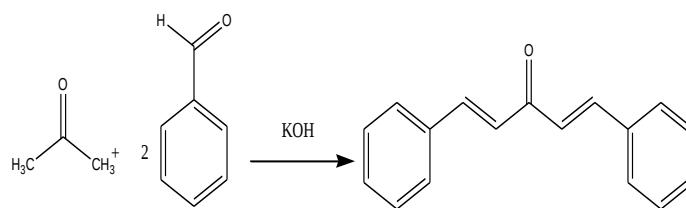


Schéma11.Synthèse de la (DBA1)

III.3.2 Description de DiBenzalacétone (DBA1)

Formule brute : C₁₇H₁₄O

Masse molaire : 234 g/mol

Aspect : cristaux jaunes

Tf : 125 °C

R_f = 0.87

R = 44.15%

III.4. Synthèse de 4-(4-hydroxyphenyl-3-methoxy) -3-butene-2-one (DBA2)

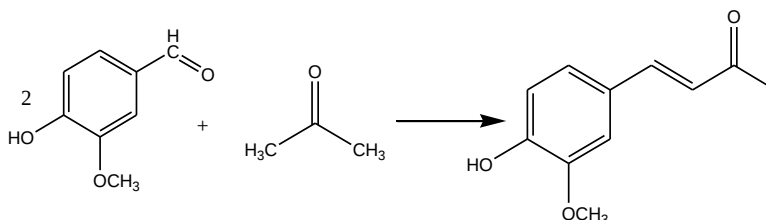


Schéma 12. Condensation aldolique de la vanilline avec l'acétone

III.4.2 Description de 4-(4-hydroxyphenyl-3-methoxy) -3-butene-2-one (DBA2)

Formule brute : C₁₉H₁₈O₅

Masse molaire : 326 g/mol

Aspect : cristaux Violet

Tf : 210 °C

R_f = 0.75

R= 15.8%

III.5. Synthèse de 2,5-(hydroxy (phényle) méthyl) cyclopentanone (DBP1) et de 2,5-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene) cyclopentanone (DBP2)

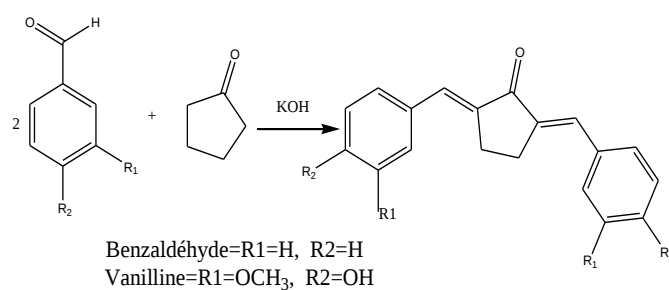


Schéma 13. Synthèse de (DBP1) et (DBP2)

III.5.2 Description de (DBP1) et (DBP2)

(DBP1)

Formule brute : C₁₉H₁₆O

Masse molaire : 260 g/mol

Aspect : cristaux jaunes

Tf : 124 °C

Rf : 0.9

R= 67.56%

(DBP2)

Formule brute : C₂₁H₂₀O₅

Masse molaire : 352 g/mol

Aspect : cristaux violets

Tf : 224 °C

Rf : 0.67

R= 70.17%

IV. Synthèse de DBC, DBA, DBP substituée par thio-urée

IV.1 Mode opératoire

Dans erlenmeyer de 250 ml, on introduit 5.4 g de DiBenzylidèneCyclohexanone (DBC1) (20 mmole) et 1.5 g de thio-urée (20 mmole) et 4 g de KOH dans 100 ml d'éthanol.

Le mélange est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 2h-3h, La réaction est suivie par CCM.

On laisse refroidir à température ambiante, le précipité obtenu est filtré puis séché, a la fin recristallise avec éthanol.

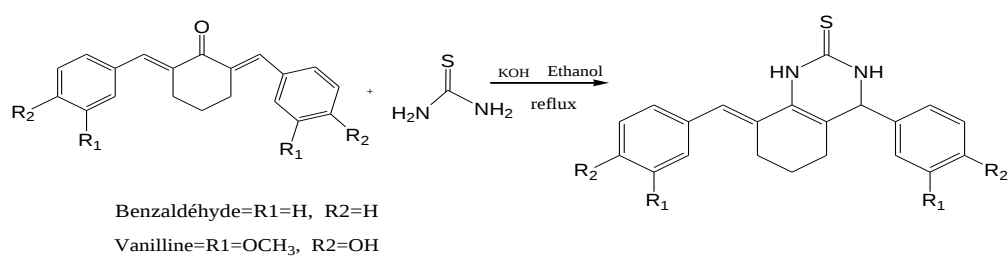
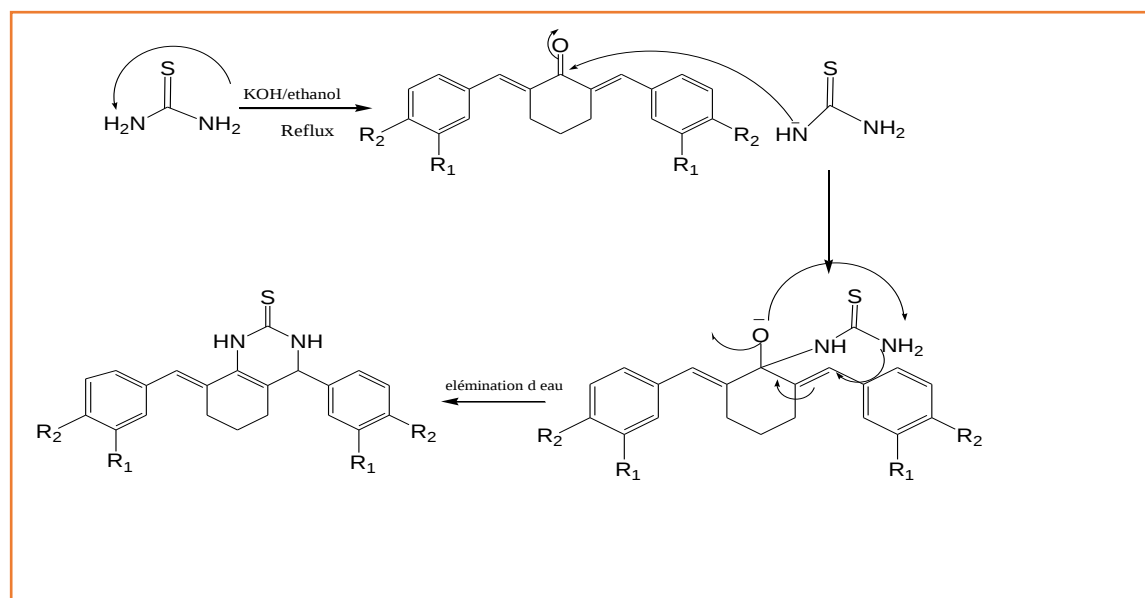


Schéma 14. Synthèse de DBC_t

IV.2 Mécanisme réactionnel



Schema15. Mécanisme réactionnel de la préparation de (DBC)t**IV.3. Description de la (DBC) t**

Formule brute : C₂₁H₂₀N₂S

Masse molaire : 332 g/mol

Aspect : cristaux jaunes

R_f = 0.8

R = 41.26%

V. Synthèse d'une seule étape (one – pot)

En chimie, une synthèse monotope ou synthèse d'une seule étape est une synthèse chimique dans laquelle un réactif subit plusieurs réactions successives et/ou simultanées dans un seul mélange réactionnel (un seul réacteur, par exemple), donc en évitant les longs processus de séparation et de purification des composés intermédiaires. Ce type de réaction est activement recherché par les chimistes car il leur permet de gagner du temps et d'augmenter le rendement chimique global [37].

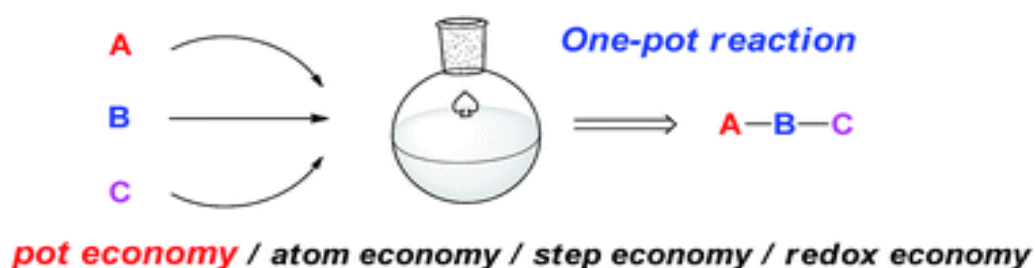


Figure 11. Synthèse d'une seule étape

V.1.Mode opératoire

- Dans erlenmeyer de 250 ml, on introduit 0.98 g de Cyclohexanone (10mmole) et 2.1 g de Benzaldéhyde (10mmole) et 0.76 g de Thio-urée (10mmole) et 4 g de KOH dans 100 ml d'éthanol.

- Le mélange est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 2h-3h, La réaction est suivie par CCM.
- On laisse refroidir à température ambiante, le précipité obtenu est filtré puis séché, à la fin recristallise avec éthanol.

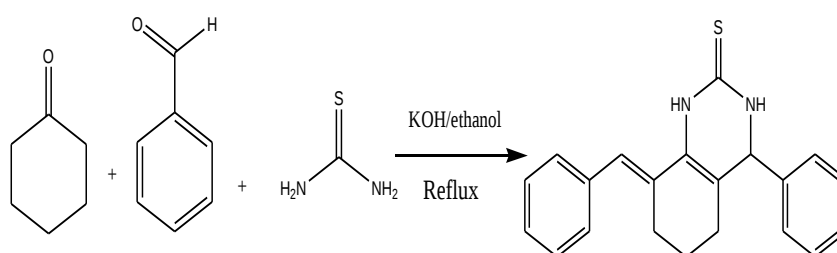


Schéma16. Synthèse de (DBC)_t par une seule étape

V.2. Description de la (DBC) _t synthétisée par une seule étape

Formule brute : C₂₁H₂₀N₂S

Masse molaire : 332 g/mol

Aspect : cristaux jaunes

R_f = 0.82

R = 73.79%

Remarque :

Nous avons observé que le DBC_t préparé par la synthèse d'une seule étape présente un rendement supérieur à celui du premier DBC _t. Comme l'illustrent le tableau (2). Cette différence suggère que l'adoption de la synthèse de One Pot a contribué à améliorer l'efficacité globale du processus tant au niveau de la réaction chimique que des conditions opératoires, ce qui en fait une option plus performante dans ce contexte.

Tableau 2. Comparaison du rendement entre les deux DBC_t

Produits	Synthèse de préparation	Rendement (%)
DBC _t	Synthèse classique	41.26%
DBC _t	Synthèse d'une seule étape	73.79%

VI. Nouvelle synthèse

VI.1. Mode Opérateur

Dans un erlenmeyer, on dissout 4g de la potasse KOH dans 100 ml d'éthanol. Ce mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à obtention d'une solution transparente. On rajoute à ce mélange 0.9g (9mmol) de benzaldéhyde et 1.3g (9mmol) de vanilline. Mélanger jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Après on rajoute 1.9g (20mmole) de cyclohexanone a ce mélange. Après 30 min d'agitation. Un solide jaune se forme

Placer l'erlenmeyer dans un cristalliseur pour qu'il refroidisse.

- **Filtration** : On filtre le mélange obtenu à l'aide d'un entonnoir qui contient du papier filtre.
- **Recristallisation** : Dissoudre le composant dans une petite quantité d'éthanol et filtrons.

Nous avons suivi la réaction par CCM et constaté que c'est le benzaldéhyde qui réagit avec la cyclohexanone à cause de (La Gêne Stérique).

Conclusion :

La gêne stérique désigne l'encombrement spatial causé par la présence de groupes volumineux autour d'un site réactif dans une molécule. Cela ralentit ou empêche certaines réactions chimiques car les réactifs ne peuvent pas s'approcher correctement [38].

Dans la réaction entre :

- **Cyclohexanone** : forme l'énolate
- **Vanilline** : aldéhyde activé mais encombré (gêne stérique)
- **Benzaldéhyde** : aldéhyde simple (moins encombré)
 - La vanilline présente plus de gêne stérique que le benzaldéhyde, à cause de ses groupes OH et OCH₃.

Cela peut : ralentir son attaque par l'énolate du cyclohexanone. Par contre le benzaldéhyde pas de groupes encombrants près des groupements carbonyle il y a une réaction rapide et efficace.

- La vanilline est réactive chimiquement son état solide constitue un frein physique qui ralentit le processus. Par contre le benzaldéhyde étant liquide est plus réactif en pratique surtout à température ambiante, car il est immédiatement disponible pour réagir.
- La vitesse de réaction (cinétique) du benzaldéhyde est plus élevée que celle de la vanilline en raison :
De sa forme liquide, de sa structure moins encombrée.

II. Evaluation de l'activité Biologique

II.1 Activité antimicrobienne

II.1.1 Principe :

Face à l'augmentation des résistances antibiotiques, cette étude explore de nouveaux agents antimicrobiens dérivés d'analogues de curcumine. Ces composés, sturax hybrides (DBC1, DBC2, DBP1, DBP2, DBA1, DBA2), sont évalués pour leur potentiel contre des bactéries Gram+/ Gram-

II.1.2 Rappel bibliographique sur la bactérie :

II.1.2.1 Définition d'une bactérie :

Les bactéries sont des organismes unicellulaires microscopiques. Elles font partie des premières formes de vie connue sur terre. Elle en existe des milliers type dans différentes, et elles vivent dans tous les environnements possibles, partout dans le monde [39]. Les bactéries possèdent une paroi entourant leur membrane. La structure de cette paroi permet de différencier les bactéries Gram positif (à paroi épaisse) des bactéries Gram négatif (à paroi fine) [40].

II.1.2.2 Il existe les différentes formes de bactéries :

- les bactéries sphériques appelées coques, de 1 à 2 μm (micromètre) de diamètre.
- les bactéries en forme de bâtonnets surnommées bacilles de 1 à 10 μm de diamètre.
- les bactéries incurvées nommées vibrions.
- les bactéries en forme de fuseau appelées aussi fusiformes.

- les bactéries spirilles [41].

II.1.2.3 Les bactéries à Gram positif et négatif :

Les bactéries à Gram positif sont classées en fonction de leur couleur. Ceci est absorbé en réponse à un processus chimique connu sous le nom de couleur Gram. Si cette couleur est utilisée, la couleur des bactéries gram positives sera mauve. (Les autres bactéries sont colorées roses. Ils doivent être à Gram négatif) [41].

La différence de couleur entre les bactéries à Gram négatif et à Gram positives est due aux différences dans les parois cellulaires. Il s'agit également d'une cause de nombreux types d'infections est sensible aux différents types d'antibiotiques [41].

II.1.3 Méthodes des tests antimicrobiens :

Deux méthodes différentes sont couramment utilisées pour évaluer cette activité. La méthode la plus utilisées c'est la diffusion de disque.

a. Méthode de diffusion de disque :

Cette méthode est également connue sous le nom de méthode d'aromatogramme ou d'antibiotiques. Bien que reconnue comme fiable et reproductible, elle est principalement utilisée comme une étape préliminaire vers des études plus approfondies, pour permettre l'accès à des résultats essentiellement qualitatifs. Il s'agit d'utiliser des tranches de papier imprégnées de diverses substances à tester. Les tranches sont placées à la surface de l'ingrédient actif uniformément saturé avec une suspension de bactéries à tester. Tous les antibiotiques ou diffuses de la douleur au sein des bactéries déterminent la zone d'inhibition en fonction de la concentration de l'antibiotique ou de la substance. Les bactéries poussent à travers la surface de l'agar. Cependant, à moins que vous ne rencontriez suffisamment de concentrations

d'antibiotiques pour inhiber la croissance. Une zone circulaire est observée autour de la fenêtre et est appelée zone d'inhibition (Figure 12). Plus le diamètre de cette zone est grand, plus le tronç sera plus élevé. Plus les bactéries sont petites, plus les bactéries sont résistantes [41].

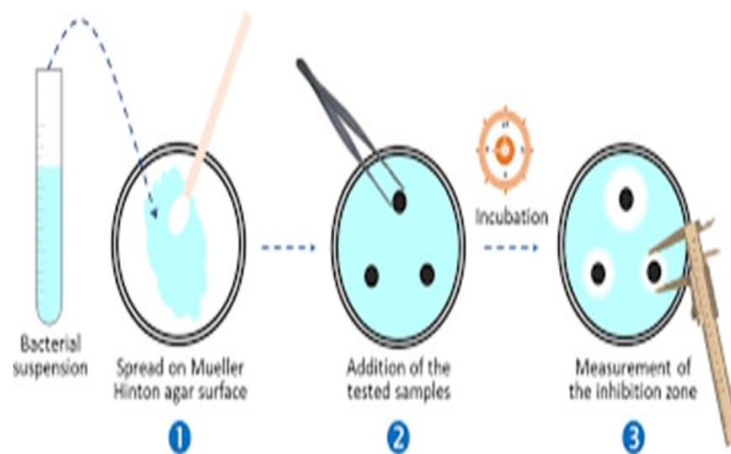


Figure 12 : Représentation la méthode de diffusion des disques

a.2- méthode des puits :

Cette méthode est utilisée pour évaluer l'activité antimicrobienne d'une substance. Elle consiste à ensemencer la suspension par un écouvillon sur le MH, puis créer les puits pour les remplir par les dilutions testées, après incuber dans l'étuve pendant 18 heures à 24 heures [41]. (figure13)

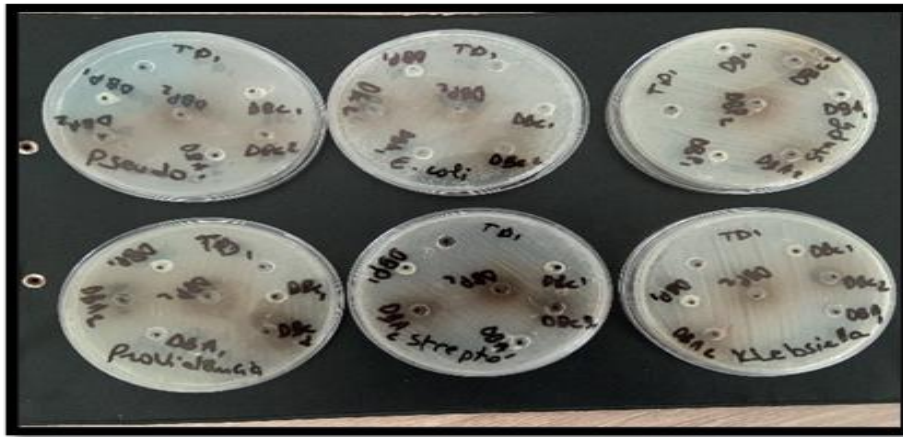
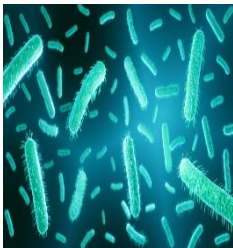
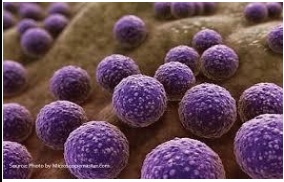


Figure 13 : Photo représentative des zones d’inhibition des produits obtenues par la méthode des puits

II.1.4 Micro-organismes étudiés :

Dans cette étude, les micro-organismes utilisés sont : *Staphylococcus aureus*, *providencia*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *streptocoque* du groupe A. Ces dernières sont généralement résistantes aux antibiotiques. Elles sont également présentes dans des environnements alimentaires, elles peuvent effectuer à la contamination.

Tableau 3 : les différentes souches utilisées dans l'évaluation de l'activité antimicrobienne.

Souches	Gram	Référence	Disque antibiotique	Allures
<i>Escherichia coli</i>	Négatif	ATCC 25922	Amoxicilline	
<i>Providencia Rettgeri</i>	Négatif	Pus	Amoxicilline	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Positif	25923	kanamycine	

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Négatif	27853	Ceftazidime	
<i>Streptococcus groupe A</i>	Positif	Gorge	Gentamicine (GEN)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Positif	Urine	Cefotaxime (CTX)	

II.1.5 le Protocole :

II.1.5.1 Produits utilisés :

- Mueller Hinton : Milieu nutritif pour les souches bactériennes.
- Ethanol : solvant de dilution.
- DMSO : solvant qui dissoudre, diluer et mélanger des substances organiques.
- Eau distillé.

II.1.5.2 Matériels utilisés :

- Boîtes des pétrie.
- Disque virage diamètre 6mm.
- Pipettes Pasteur.
- Etuve.
- Bec benzène.
- Ecouvillon.
- Micropipette.
- embout micropipette.
- Pince.
- Disque.

II.5.1.3 Les Composées testée : les seuls composés testés dans cette évaluation antibiotique sont les produits finals d'une série d'analogues de curcumine synthétique (BDC1/ DBC2/ DBP1/DBP2/ DBA1/ DBA2).

II.1.5.1 Test d'évaluation des activités antimicrobienne (antibactérienne et antifongique)

L'étude faite dans laboratoire d'analyse à l'hôpital de koléa. Les extraits ont été dilué dans de l'eau distillé puis complétée par l'ajoute de DMSO afin d'assurer leur solubilité, après le MH a été ensemencé à l'aide d'un écouvillon. Puis les 5 disques ont été déposés par biote, les quatre imprégné des différents extraits à tester et un autre imprégné d'un antibiotique (témoins positif). Prend 15 μ L de DBC1 (20 g/ml) par micropipette et le vers sur le premier disque et les mêmes étapes pour les autres extraits. Finalement incubé dans l'étuve à 37° pendant 18 à 24 heures.





Figure 14 : photos représentatives des zones d'inhibition des produits sur les différentes souches testées

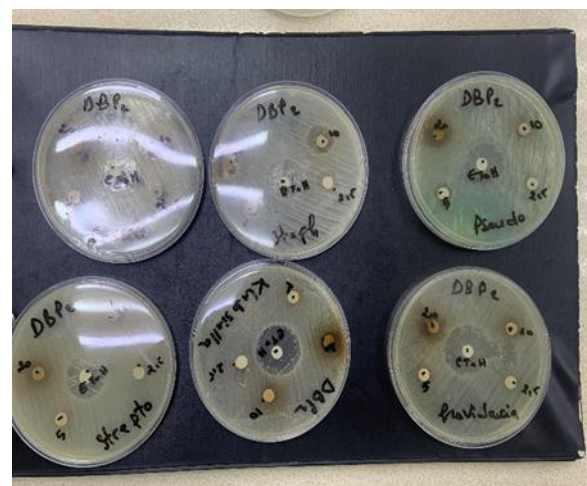
II.1.6 Concentration minimale d'inhibition (CMI) :

La CMI constitue un élément essentiel de la relation entre un antibiotique et des micro-organismes. Elle se définit comme la plus petite concentration d'un antibiotique permettant d'inhiber une bactérie et permet de mesurer la sensibilité de l'agent pathogène à un antibiotique [42]. Les CMI sont utilisées pour mesurer la sensibilité d'un agent pathogène à un éventuel traitement antibiotique in vitro :

- Une CMI faible indique une plus grande sensibilité à l'antibiotique.
- Une CMI élevée indique une sensibilité plus faible et un risque de résistance vis-à-vis de l'antibiotique.

II.1.6.1 Le mode opératoire :

En utilisant une microplaque stérile de 96 puits. Distribué 90 μ L de diluant bouillon nutritif (BHIB) dans les sept lignes réservées aux extraits testés et une ligne destinée au témoin (positive, négative) et l'autre ligne consacrée à l'antibiotique. Pour chaque extrait 90 μ L de la solution



mère (concentration de 20 mg/ml), ont été ajoutée au premier puits de la ligne correspondante, Une dilution en série binaire (1/2) a été réalisée en transférant successivement 90 μL d'un puits au suivant, jusqu'au dernier, en changeant de micropipette ou d'embout stérile à chaque transfert. Cette procédure a été répétée pour les sept extraits ainsi que pour l'antibiotique témoin. Puis, un volume de 10 μL de la suspension bactérienne a été ajouté dans chacun des puits contenant les extraits, ainsi que dans ceux des témoins positifs. Ensuite a été incubé à 37 °C pendant 18 heures dans une étuve. Après incubation 30 μL de résazurine (colorant indicateur) ont été ajoutés dans chaque puits. La microplaque a été remplacée dans l'étuve pour une incubation complémentaire de 1 à 2 heures, l'apparition d'une couleur rose au lieu de bleu initial indique une activité métabolique bactérienne. A l'inverse l'absence de changement de couleur traduit une inhibition de la croissance bactérienne par l'extrait ou l'antibiotique.

II.2 l'activité antioxydante DPPH :

Pour évaluer l'effet antioxydant des différents composés synthétisés. Nous avons procédé au test de piégeage par le radical libre DPPH (2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyl).

II.2.1 Test de piégeage du radical libre DPPH :

II.2.1.1 Principe

Le radical DPPH (2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyl) est une molécule stable à température ambiante, reconnaissable à sa couleur rose-violacée caractéristique. Lorsqu'il entre en contact avec des antioxydants présents dans un extrait, il est réduit, ce qui provoque un changement de couleur vers le jaune. Cette décoloration est mesurable par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 517 nm, indiquant une diminution de l'absorbance. La méthode est généralement calibrée à l'aide d'un antioxydant de référence, en l'occurrence vitamine C dans notre cas [44].

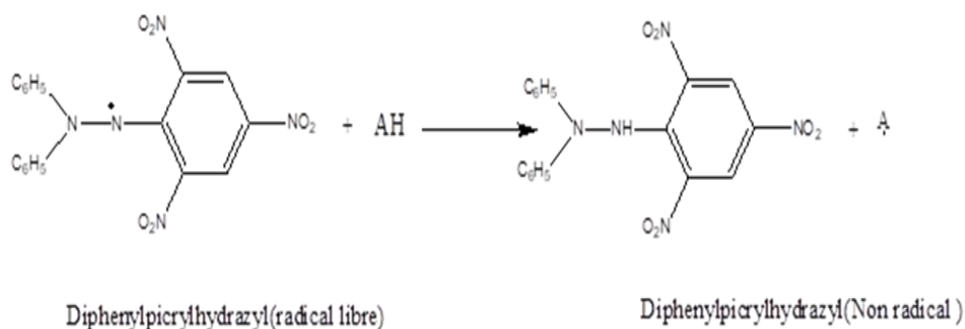


Schéma 17. Mécanisme général de réduction de 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH).

II.2.1.2 Appareillage et réactifs :

Le matériel suivant a été utilisé pour l'évaluation de l'activité antioxydante des produits :

- Un spectrophotomètre UV-visible de marque Chimadzu type 1605 à double faisceau.
- Une balance sensible de marque Scaltec type OSI 9001, avec une précision de 0.01 mg.

II. 2.1.3 Mode opératoire

- Le DPPH (2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) est solubilisé dans le méthanol absolu pour avoir une solution de concentration de 0.004%, en raison de 4 mg de DPPH dissout dans 100 ml de méthanol.
- Les échantillons ont été dilués dans le chloroforme (solution).
- Les solutions ont été préparées par dissolution de 0.5 mg de chaque solution dans 1.5 ml de méthanol. Cette solution dite solution mère, subit ensuite des dilutions pour en avoir différentes concentrations de l'ordre de mg par ml.
- En parallèle, une solution méthanolique, de la vitamine, a été préparée par dissolution de 0.2 mg de standard dans 1.5 ml de méthanol. L'absorbance est mesurée dans les mêmes conditions que l'échantillon testé.
- Dans des tubes secs et stériles, on introduit 1.5ml du méthanol et les différentes concentrations de la solution à tester, on ajoute 1.5 ml de la solution DPPH.
- Les tubes sont placés à l'obscurité, à une température ambiante (25°C) pendant 30 min. Pour chaque concentration. La lecture est effectuée par la mesure d'absorbance à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible, en utilisant des cuves en quartz de 3 ml.
- Pour chaque dilution, on prépare un blanc, constitué de 1.5 ml méthanol et 1.5 ml de la solution DPPH.

La caractéristique principale d'un antioxydant est sa capacité de capter les radicaux libres. Pour se renseigner sur la vitesse de réduction du radical et la puissance d'un antioxydant, nous avons réalisé un suivi de la réaction de réduction par mesure de l'abaissement d'absorbance dans le temps, de nos produits, ainsi que l'étalon d'antioxydant à la concentration qui correspond à la valeur de IC50.

La valeur IC50 est définie comme étant la concentration du substrat qui cause la perte de 50% de l'activité de DPPH (couleur).

Pour mieux caractériser le pouvoir antioxydant, nous avons introduit deux paramètres :

- La concentration efficace du substrat qui cause la réduction de 50% du DPPH en solution (IC₅₀).
- Le pouvoir antiradicalaire (APR) qui est inversement proportionnel à l'IC₅₀.

II.2.1.4 Détermination du pouvoir antioxydant

Pour obtenir la concentration efficace qui réduit la concentration initiale de DPPH à 50%(IC₅₀) les résultats sont exprimés en activité antioxydante, qui exprime la capacité dépiégeage du radical libre et elle est estimée par le pourcentage de décoloration du DPPH en solution dans le méthanol. L'activité antioxydante « AA% » est donnée par la formule suivante.

$$\% \text{ Inhibition} = (\text{Abs control} - \text{Abs test}) / \text{Abs control} * 100$$

Soit :

AA : Activité antioxydante.

Abs : Absorbance à la longueur d'onde de 517 nm.

Abs control : Absorbance à la longueur d'onde de 517 nm de la solution méthanol + DPPH.

Abs test : Absorbance à 517 nm de l'échantillon.

I. Analyse par Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

A. La chromatographie sur couche mince (CCM) de composé DiBenzylidénecyclohexanone utilisant un éluant constitué de solvant le dichlorométhane a révélé la présence de deux taches.

A= cyclohexanone

B= Benzaldéhyde

C=produit finale (DiBenzylidénecyclohexanone)

Les résultats de Rf pour les différents produits sont obtenus :

Rf de benzaldéhyde : $R_f = 3.2 / 3.5 = 0.97$

Rf de DBC1 : $R_f = 3.4 / 3.5 = 0.91$



Figure 15.

Chromatogramme de DBC1

B. Une chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur le produit (DBCt), en utilisant le dichlorométhane comme éluant.

Rf de DBCt=0.8



Figure16 : Chromatogramme de DBC t

II. Analyse par spectroscopie IR

La structure de DiBenzylidèneCyclohexanone (DBC) est confirmée par IR

➤ IR (KBr, cm⁻¹) ;

1668 (C=O)

1271(C=C) aromatique ; 769 (CH=CH)

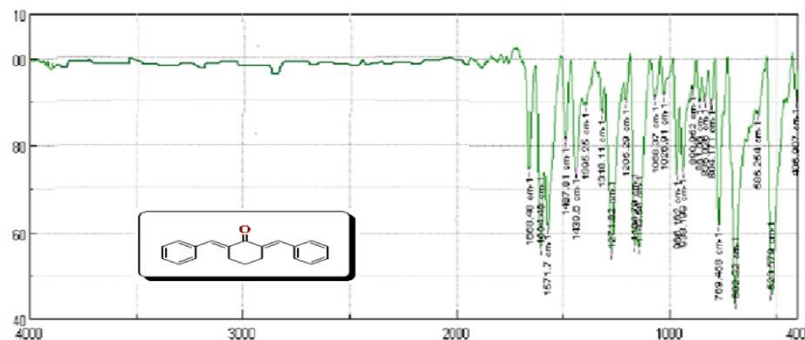


Figure 17 : spectre IR du DBC1

La structure de DBC t est confirmée par IR et RMN ^1H

➤ IR (KBr, cm^{-1})

3449 (N-H); 1216 (C=C) aromatique; 1280 (C=S); 764 (CH=CH); 682 (CH) aromatique

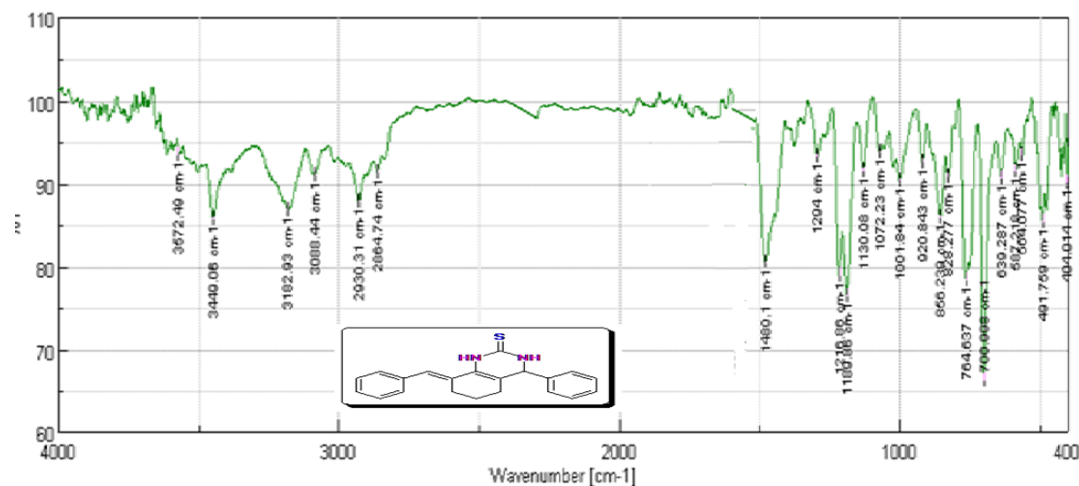


Figure 18 : spectre IR du DBC t

III. Spectre RMN ^1H

Le spectre de RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

$\delta_{\text{ppm}} = 7.37 - 7.32$ (m, 10H_{ar}); 6.30 (s, 1H, H₂); 4.47 (s, 1H, H₄); 2.21 (t, 4H, NH); 1.9 (t, 4H, H₆); 1.3 (quint, 2H, H₅)

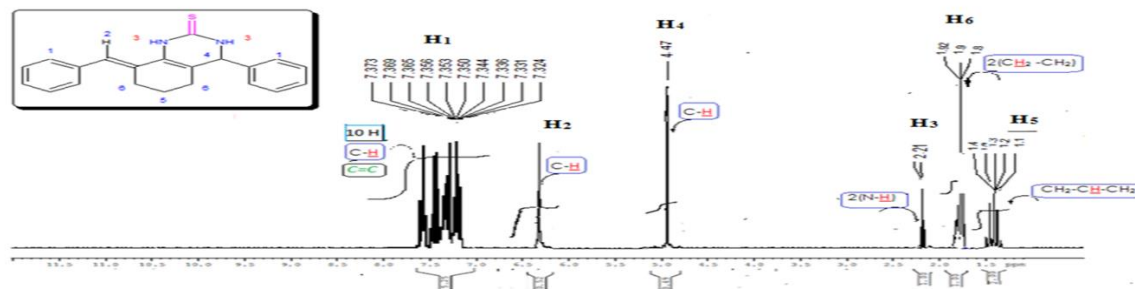


Figure19 : Spectre RMN1H du DBC t (300 MHz, CDCl_3 δ ppm)

Tableau 4 : Comparaison δ ppm théorique / δ ppm expérimentale

Composés	δ ppm des signaux	Attribution des signaux
	7.32-7.37	(m, 10H _{ar})
	6.30	(s, 1H, H ₂)
	4.47	(s, 1H, H ₄)
	2.21	(s, 4H, NH)
	1.90	(t, 4H, H ₆)
	1.30	(Quint, 2H, H ₅)

IV. Résultats de l'activité antimicrobienne

La lecture des antimicrobiens se fait en mesurant les diamètres des zones d'inhibition autour des disques à l'aide d'un pied à coulisse.

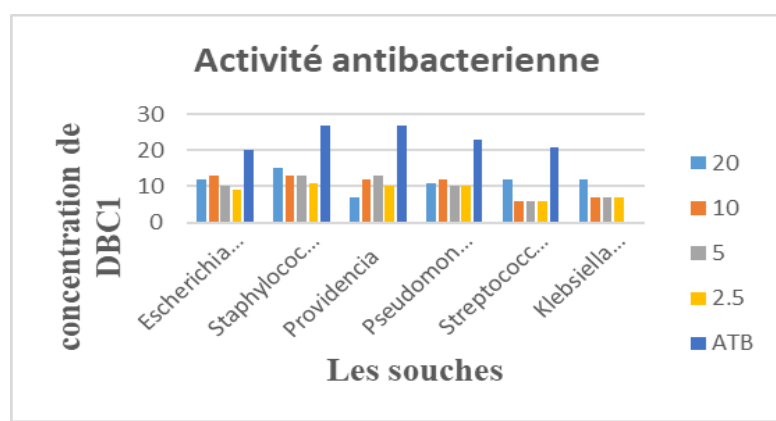


Figure20 : Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBC1 sur les différentes souches

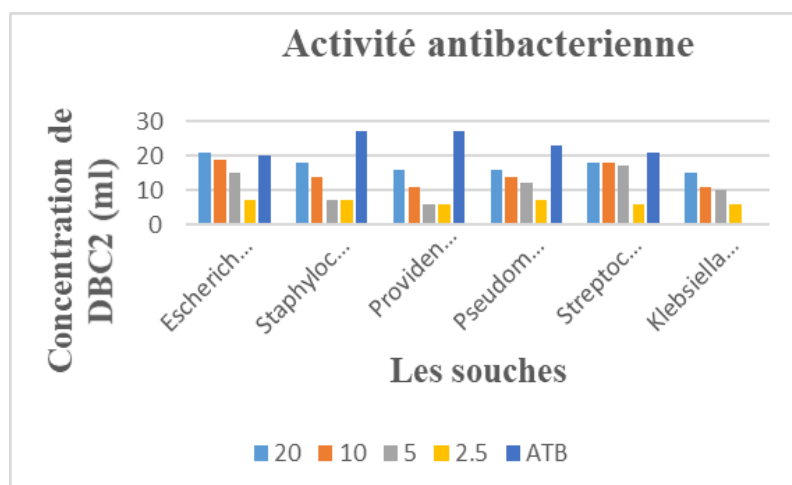


Figure 21 : Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBC2 sur les différentes souches

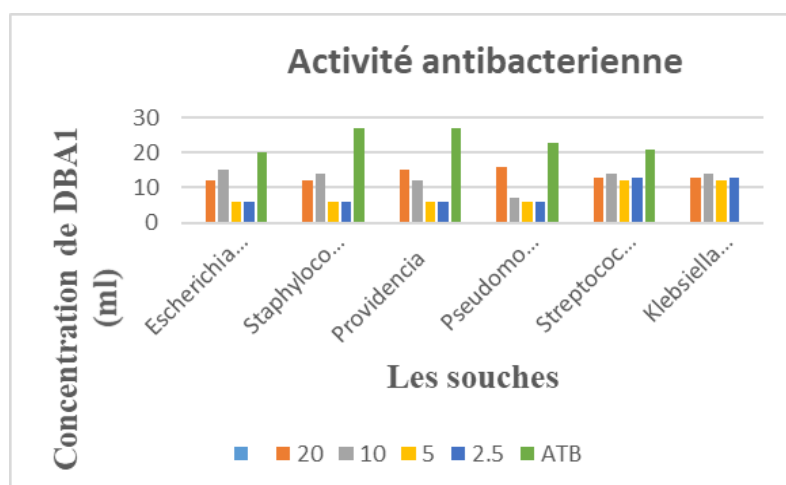


Figure 22 : Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBA1 sur les différentes souches

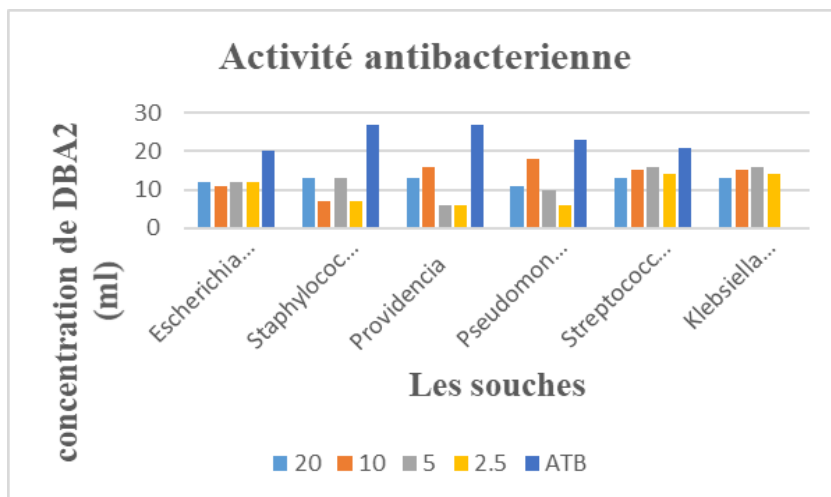


Figure 23 : Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBA2 sur les différentes souches.

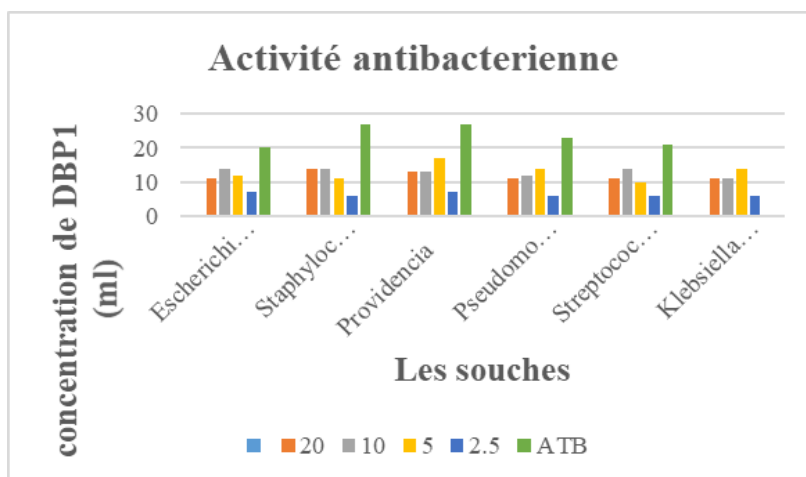


Figure24 : Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBP1 sur les différentes souches

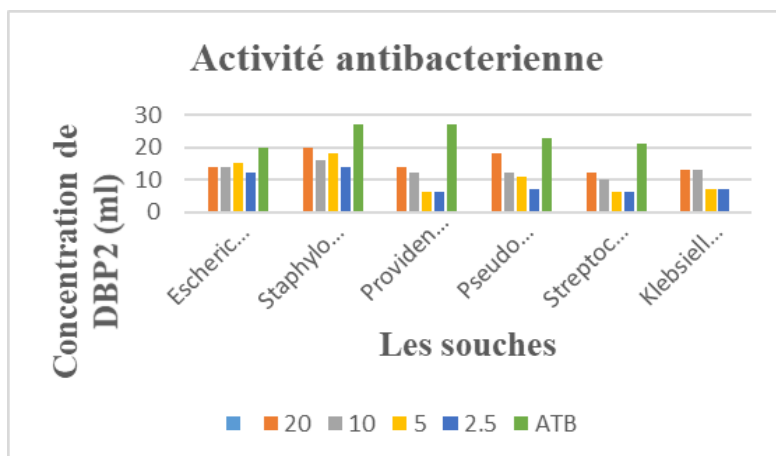


Figure 25 : Représentation graphique diamètres des zones d'inhibition (mm) de DBP2 sur les différentes souches

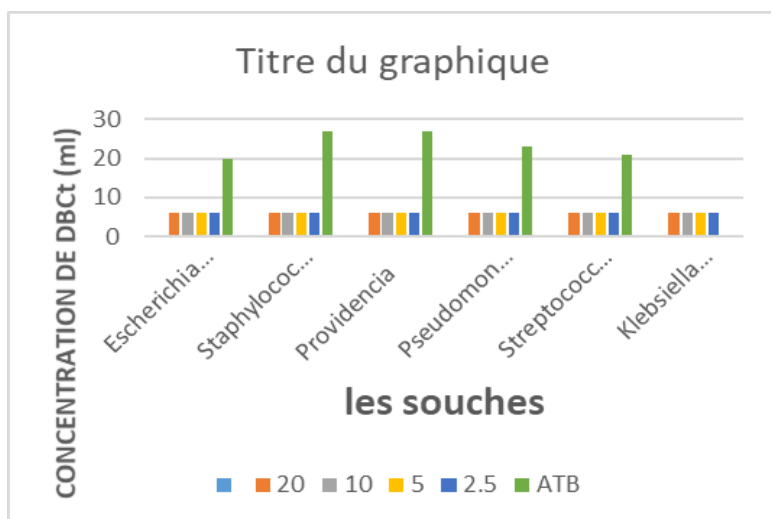


Figure26 : Représentation graphique diamètre des zones d'inhibition (mm) de DBCt sur les différentes souches

Tableau 5 : résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des dilutions préparées sur les différentes souches bactériennes.

Les extraits / les souches	<i>Streptococcus</i> groupe A	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>klebsiella</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Providencia pneumoniae</i>
DBC1	20	20	20	20	20	20
DBC2	10	5	2.5	5	2.5	5
DBA1	20	20	20	20	20	20
DBA2	5	2.5	2.5	2.5	2.5	5
DBP1	20	20	20	20	20	20
DBP2	2.5	2.5	2.5	2.5	5	2.5
DBC _t	20	20	20	20	20	20

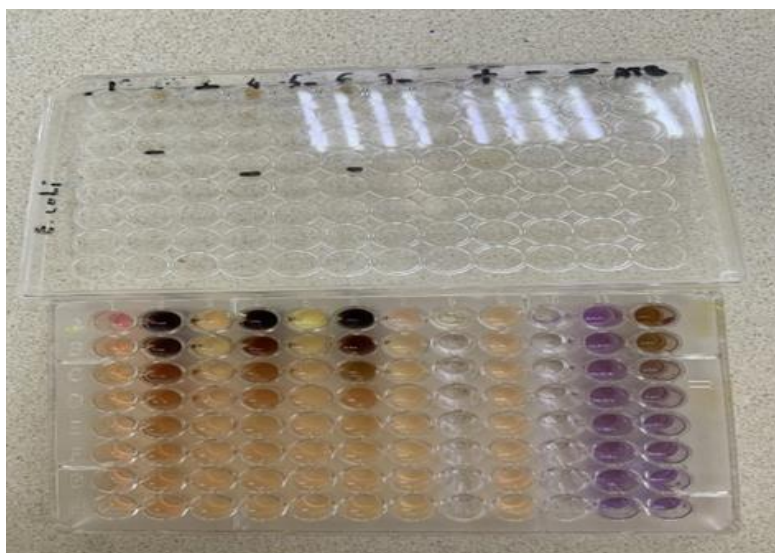


Figure 27 : Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche la souche d'*Escherichia coli*

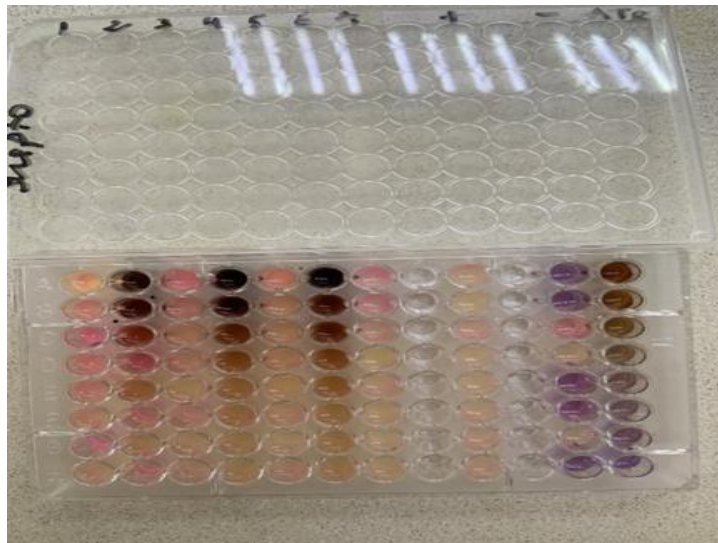
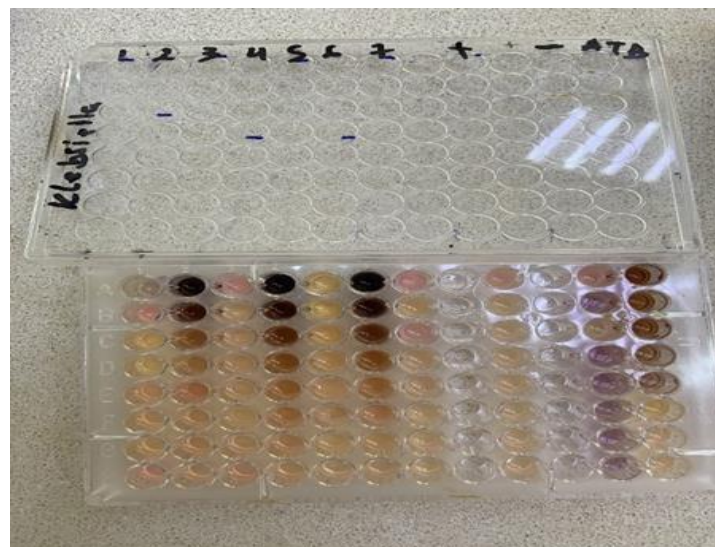


Figure 28 : Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche la souche de *Streptococcus* groupe A



Conclusion générale

Figure 29 : Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche
la souche de *klebsiella*

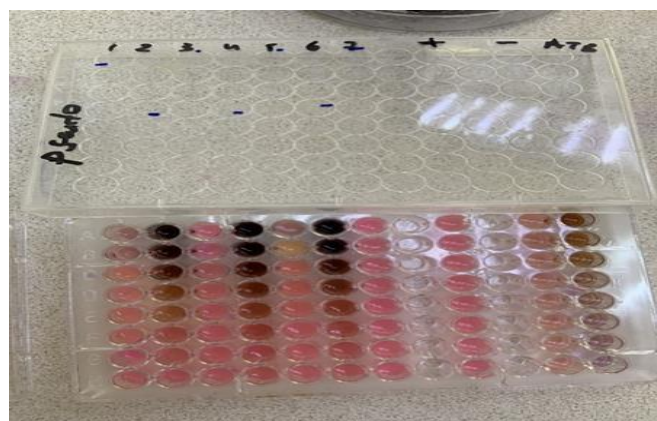


Figure30 : Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche la souche de *Pseudomonas aeruginosa*

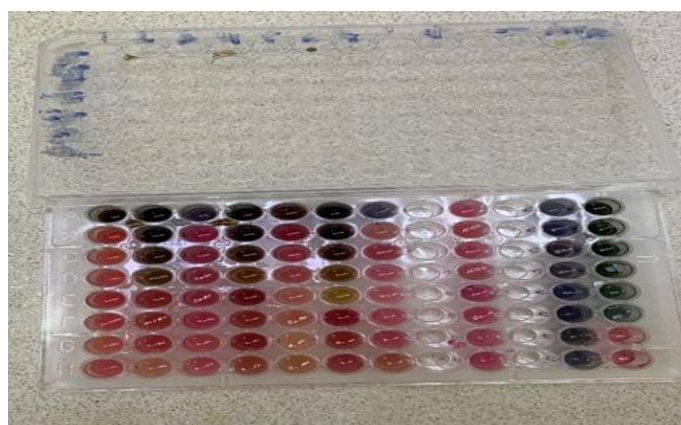
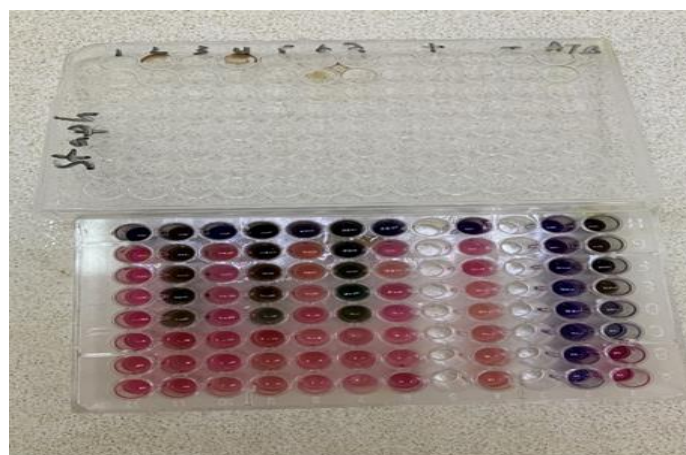


Figure 31 : Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche de *Providencia pneumoniae*



Conclusion générale

Figure 32 : Résultat de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits sur la souche
la souche de *Staphylococcus aureus*

V. Résultats de l'activité antioxydant

Nos produits ont présenté un très pouvoir antioxydant, ce qui est confirmé par la bibliographie.

Pour montrer la capacité antioxydant des produits :

(DBC1, DBC2, DBA1, DBA2, DBP1, DBCt), on a effectué un test du taux de piégeage de radical libre DPPH sur la vitamine C.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 6.

Tableau 6. Variation des absorbances et du taux de piégeage de DPPH en fonction des différentes concentrations des produits et de l'étalon antioxydant.

Concentration (µg/ml)	AA% DBC1	AA% DBC2	AA% DBA1	AA% DBA2	AA% DBP1	AA% DBCt	VIT C
12	5.45	38.18	0	5.45	9.09	9.09	83.63
25	27.27	61.81	18.18	43.63	27.27	27.27	83.63
50	45.45	81.81	45.45	70.90	63.63	63.63	98.18
100	81.81	94.54	65.45	87.27	83.63	83.63	98.18
200	89.09	98.18	81.81	90.90	89.09	94.54	98.18

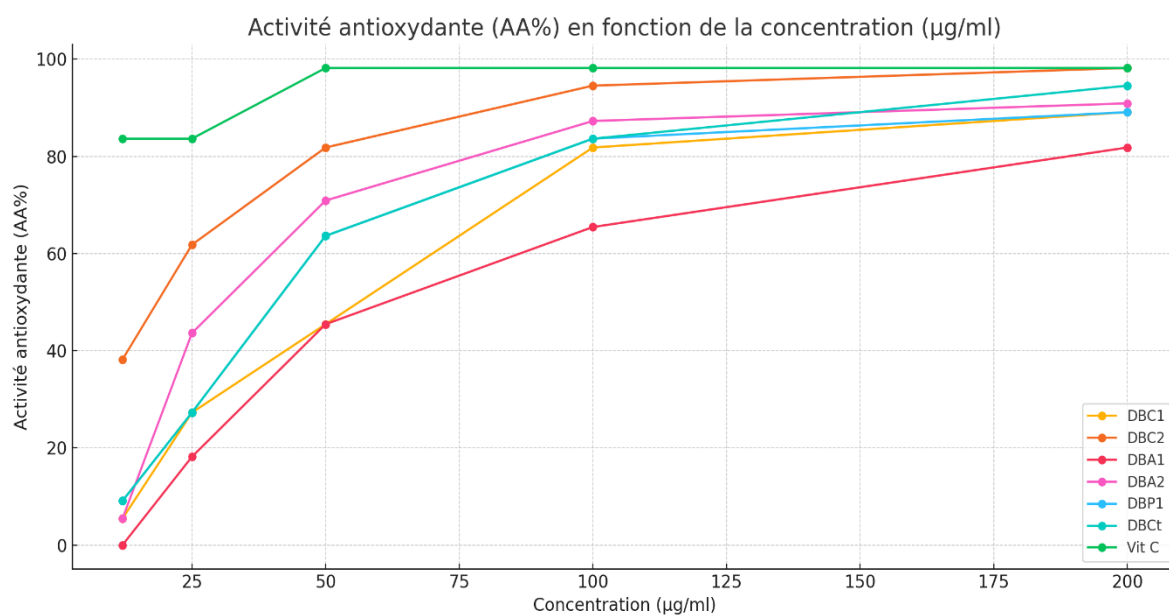


Figure 33. Diagramme représentant l'évolution de l'activité antioxydante (%) en fonction de la concentration pour chaque composé, comparée à la vitamine C.

V.1 La détermination de la valeur IC50

IC50 a été apparemment introduit par Brand-Williams et ses collaborateurs et elle été ensuite employée par plusieurs groupes de chercheurs pour représenter leurs résultats. Elle définit la concentration efficace de substrat qui cause la perte de 50% de l'activité du radical libre «DPPH » [45].

Tableau 7. Valeurs IC50 des produits (DBC1, DBC2, DBA1, DBA2, DBP1, DBCt) et standard Vit C.

Composées	IC50 ($\mu\text{g/ml}$)
Vit C	0.3
DBC1	61.64
DBC2	10.72

Conclusion générale

DBA1	72.63
DBA2	47.31
DBP1	55.02
DBCt	53.87

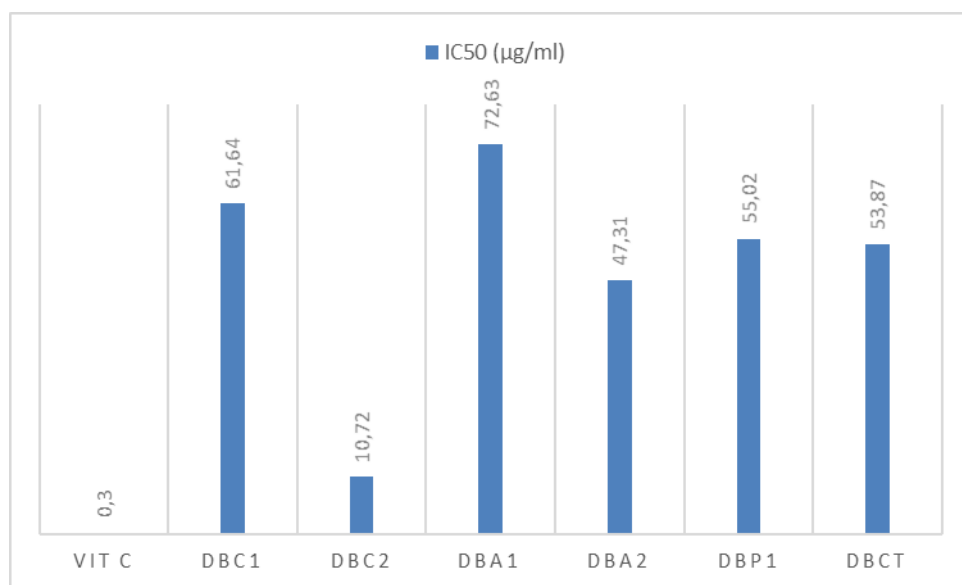


Figure 34. Le graphique représentant l'activité antioxydante des différents composés, mesurée par leurs valeurs IC50.

Résultats :

- On observe une tendance dose-dépendante pour tous les composés : plus la concentration augmente, plus l'activité antioxydante augmente
- DBC2 est le composé le plus performant, atteignant 98.18% à 120 µg/ml, une valeur presque équivalente à celle de la vitamine C. Il montre également une forte activité dès 25 µg/ml (61.81%), indiquant une grande efficacité même à faibles doses.
- DBC1, DBP1 et DBCt présentent des profils similaires, avec une activité modérée à faible concentration, mais qui devient significative à partir de 50 µg/ml.
- Parmi les dérivés testés, DBC2 se distingue avec une IC50 de 10.72 µg/ml, indiquant une excellente activité antioxydante, proche de celle de la vitamine C. Ce résultat suggère que DBC2 pourrait être un candidat prometteur pour des applications pharmacologiques.

Conclusion générale

Conclusion

Dans ce mémoire, nous nous sommes intéressées à la valorisation de la curcumine à travers la synthèse de plusieurs analogues dans le but d'améliorer ses propriétés biologiques. Bien que la curcumine soit dotée de nombreuses vertus thérapeutiques (antioxydantes, anti-inflammatoires, antibactériennes...), son utilisation reste limitée en raison de sa faible biodisponibilité et de son instabilité. Pour répondre à cette problématique, nous avons entrepris la synthèse de différents dérivés structuraux de la curcumine à partir de composés carbonylés et d'aldéhydes aromatiques. Ces composés ont été caractérisés par chromatographie sur couche mince (CCM), spectroscopie infrarouge (IR) et résonance magnétique nucléaire du proton (^1H RMN).

L'évaluation de leur activité biologique a révélé que certains dérivés, notamment le DBC2 présentent une activité antimicrobienne notable contre plusieurs souches bactériennes Gram + et Gram –.

L'ensemble des dérivés testés montrent une activité antioxydante croissante avec l'augmentation de la concentration. DBC2 se distingue par une forte activité, proche de la vitamine C.

Ce travail nous a également permis de renforcer nos compétences en synthèse organique, en techniques analytiques et en expérimentation biologique, contribuant ainsi à notre formation scientifique et professionnelle dans le domaine de la chimie appliquée.

Perspectives :

Dans la continuité de ce travail, plusieurs perspectives peuvent être envisagées :

- Élargir la gamme des dérivés synthétisés en testant d'autres aldéhydes ou cétones afin d'explorer de nouvelles structures plus actives.
- Effectuer des études de toxicité *in vitro* et *in vivo* pour évaluer la sécurité d'utilisation des composés les plus prometteurs.
- Tester les composés sur d'autres types d'activités biologiques, comme antifongique ou anticancéreux.

Les résultats prometteurs obtenus ouvrent la voie à de futures recherches axées sur le développement de formulations topiques stables (crèmes, pommades, gels) à base des dérivés les plus actifs.

Bibliographie

- [1] A. K. HANI, *Extraction et caractérisation des huiles*, 2019.
- [2] R. Y. L. c. :. v. e. b. Lemaire Véronique., *Le curcuma : vertus et bienfai*, france: Les éditions Trédaniel , 2010.
- [3] Pauline, «Toutes les informations à connaître sur le curcuma.,» 17 05 2023. [En ligne]. Available: https://www.typology.com/carnet/toutes-les-informations-a-connaître-sur-le-curcuma?srsId=AfmBOooZT47_UsGl9eDtPnW0QlqMTr0d8n2zy_bXQx8KrO3S3Xs_AhlM.
- [4] N. Desroy, *Synthèse de bêta-lactames polycycliques et du fragment C15-C30 des dolabélides*, l'Université Pierre et Marie Curie, 2004.
- [5] Z. C. ALI, *Études chimiques et biologiques d'Aframomum sceptrum (Zingiberaceae) et de la curcumine*, UNIVERSITÉ PARIS-SUD, 2012.
- [6] J.-P. Jourdan, *Curcuma et curcumine : de l'histoire aux intérêts thérapeutiques*, 2015.
- [7] Delaveau, «Dieti Natura,» [En ligne]. Available: <https://www.dieti-natura.com/plantes-actifs/curcuma.html>.
- [8] Lydie, «Curcuma longa - Curcuma curry,» 23 04 2022. [En ligne]. Available: <https://www.promessedefleurs.com/vivaces/vivaces-de-a-a-z/curcuma-longa-curcuma.html>.
- [9] B. A. Djilali, *Etude de l'effet de la curcumine sur les propriétés photocatalytiques de ZnO vis-à-vis d'un polluant organique*, 2021.
- [10] S. P. J. K. S. P. L. W. I. P. B. A. S.C. Gupta, Artist, *Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies*. [Art]. Nat.prod.Rep.2011 Nov;28.
- [11] K. B. U. B. e. R. K. B. Ishita Chattopadhyay, «Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications,» *Current Science*, pp. 44-53, 2004.

Références bibliographiques

- [12] L. Houdheifa, *Extraction, étude par DFT, Docking moléculaire et évaluation des propriétés biologiques de la curcumine et ses dérivés*, 2023.
- [13] P. M. D.K. Agrawal, Artist, *urcumin and its analogues: potential anticancer agents*, [Art]. Med. Res. Rev. 30 (2010) 818–860.
- [14] Y. K. H. S. J. S. D. Shetty, «Éliminer le cœur grâce à la molécule de curcumine : les imitateurs de la curcumine monocarbonyl (MAC),» 24 12 2014. [En ligne]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4312668/#sec1>.
- [15] H. B. E. Schraufstatter, «Antibacterial Action of Curcumin and Related Compounds,» 1949. [En ligne].
- [16] N. P. P. P. Y. R.-E. a. Roberta Re, Artist, *Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay*. [Art].
- [17] G. P. L. N. B. J. U. R. S. Fusheng Yang, «Curcumin Inhibits Formation of Amyloid β Oligomers and Fibrils, Binds Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo,» *ournal of Biological Chemistry (JBC)*, pp. 5892-5901, 2005.
- [18] «Découvrez les propriétés et bienfaits de la curcumine,» Récupéré sur Laboratoire effinov, 2023. [En ligne]. Available: <https://www.effinov-nutrition.fr/blog/decouvrez-les-propriétés-et-bienfaits-de-la-curcumine-n103>.
- [19] H. F. M. e. al, «Curcumin in liver diseases : a systematic review on the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective,» *Nutrients*, p. 855, 2018.
- [20] B. K. W. D. J. Lutomski, Effect of an alcohol extract and of active ingredients from *Curcuma longa* on bacteria and fungi (author's transl), *Planta Med*, 26 (1974) .
- [21] L. r. Aroma-Zone, «Le Curcuma : ses bienfaits, ses propriétés et nos conseils,» 06 11 2024. [En ligne]. Available: <https://www.aroma-zone.com/page/curcuma-bienfaits-utilisation-recette>.
- [22] A. I. V. R. S. G. D. A. A. & M. Allegra, «Activité anticancéreuse de la curcumine et de ses analogues : études précliniques et cliniques,» *Cancer Investigation* , 35 (1), pp. 1-22, 2016.

Références bibliographiques

- [23] C. HOMBOURGER, *Le Curcuma, De l'épice au médicament*, FACULTE DE PHARMACIE, 2010.
- [24] I. D. B. H. I. K. S. A. G. S. S. K. S. C. N. N. S. a. S. S. Bharat B. Aggarwal, «Curcumin — Biological and Medicinal Properties,» *Turmeric: The Genus Curcuma*, pp. 341-342, 2006.
- [25] T. M. Nader Ghaffari Khaligh, «Aldol condensations of a variety of different aldehydes and ketones under ultrasonic irradiation using poly(N-vinylimidazole) as a new heterogeneous base catalyst under solvent-free conditions in a liquid-solid system,» *Chinese Journal of Catalysis*, pp. 2167-2173, 2013.
- [26] H. Pabon, «A synthesis of curcumin and related compounds,» *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, pp. 379-386, 1964.
- [27] B. SOUFIANE, *Synthèse d'analogues de la curcumine et évaluation de leur activités biologiques*, 2022.
- [28] A. R. P. A. A. R. ., K. U. a. B. S. Pore D, «Solid-phase microwave-assisted synthesis of curcumin analogs,» *LettOrg Chem*; 9, pp. 447-450., 2012.
- [29] S. S. H. P. W. S. S. I.-N.-A. P. Chanin Nantasenamat, *ELUCIDATING THE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF CURCUMIN AND ITS BIOLOGICAL ACTIVITIES*.
- [30] R. Leroy., *La curcumine: provenance et potentiels thérapeutiques.*, Sciences pharmaceutiques., 2019.
- [31] K. D. H. J. H. J. K. J. H. L. D. S.-K. L. K.-W. K. A. J. W. J.-S. Y. J.-R. R. S. J. K. H. J. Shim J. S., «L'hydrazinocurcumine, un nouveau dérivé synthétique de la curcumine, est un puissant inhibiteur de la prolifération des cellules endothéliales,» *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, pp. 2987-2992, 2002.
- [32] M. X. W. Z. D. Fanyu Tian, «New solid forms of tetrahydrocurcumin with improved solubility†,» *CrystEngComm*, 2024.
- [33] Y. X. J. F. Y. W. Y. L. X. C. Linjiang Zhu, «La tétrahydrocurcumine comme dérivé stable et hautement actif de la curcumine : revue de la synthèse, de la bioconversion, de la détection et de l'application,» *Food Bioscience*, 2023.

Références bibliographiques

- [34] R. & S. B. & F. T. Al-Asadi, «Molecular structure,vibrational spectroscopic and HOMO/LUMO studies of some organotellurium compounds by quantum chemical investigations.,» *Eurioean Journal of Chemistry* , n° %16, pp. 248-253, 2015.
- [35] W. K. O. Koch, «Approximation of the time-dependent electronic Schrodin equation by MCTDHF,» *applied Mathematics and Computation* , vol. 173, pp. 960-976, 2006.
- [36] B. G. e. B. J-L, *Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications. Méthodes chromatographiques, électrophorèses et method spectrales*, TEC & DOC p 26, 27, 2002.
- [37] R. S. H. J. M. M. M. F. a. S. T. Mark Cameron, «One-Pot Preparation of 7-Hydroxyquinoline,» *Organic Process Research & Development*, p. 149–152, 2006, 10, 1.
- [38] N. G. e. S. W. Jonathan Clayden, *Organic Chemistry*, Deuxième édition, 2012.
- [39] «bactérie(latin scientifique bacterium, du grec baktêrion, petit bâton),» [En ligne]. Available: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/bact%C3%A9rie/25038>.
- [40] «Vikidia,» Bactérie, 6 12 2006. [En ligne]. Available: <https://fr.wikidia.org/wiki/Bact%C3%A9rie>. [Accès le 4 03 2025].
- [41] M. F. C. E. Larry M. Bush, «LE MANUEL MSD,» Présentation des bactéries Gram positives, 03 2023. [En ligne]. Available: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-gram-positives/pr%C3%A9sentation-des-bact%C3%A9ries-gram-positives>.
- [42] L. M. Bush, «LE MANUEL MSD,» résentation des bactéries, 08 2022. [En ligne]. Available: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-pr%C3%A9sentation/pr%C3%A9sentation-des-bact%C3%A9ries>. [Accès le 09 2022].
- [43] «BIOMERIEUX,» Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et aide à la prescription, 15 11 2023. [En ligne]. Available: <https://diag-innov.biomerieux.fr/pourquoi-concentration-minimale-inhibitrice-cmi-est-indicateur-important-pour-guider-le-clinicien-dans-sa-prescription/#:~:text=La%20CMI%20constitue%20un%20%C3%A9l%C3%A9ment,agent%20pathog%C3%A8ne%20%C3%A0%20un%20antibioti>.

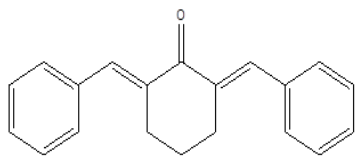
Références bibliographiques

[44] M. C. B. W. Brand-Williams, « Utilisation d'une méthode de radicaux libres pour évaluer l'activité

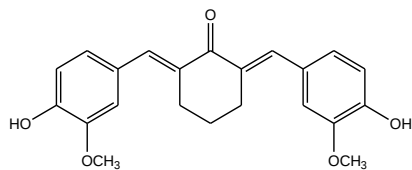
Antioxydante, » LWT-Sciences et technologies alimentaires, vol. 28, n° 11, pp. 23-30, 1995.

[55] M. C. B. W. Brand-Williams, « Utilisation d'une méthode de radicaux libres pour évaluer l'activité antioxydante, » Sciences et technologies alimentaires, vol. 28, pp. 25-30, 1995.

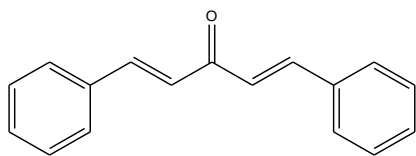
ANNEXE



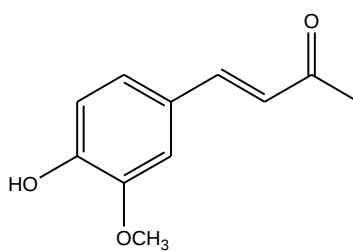
DBC1



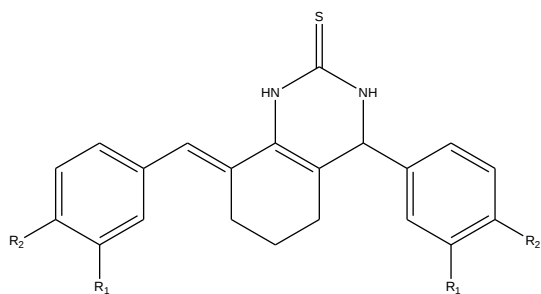
DBC2



DBA1



DBA2



DBCt