

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 présenté par

ERREBAI Hocine

En vue d'obtenir le diplôme de Master

Domaine : Science de la matière

Filière : Chimie

Option : Chimie des Substances Naturelles

Titre

Synthèse et étude biologique de quelques dérivés de thiazolidin-4-ones

Soutenu devant le jury : Septembre 2014 :

M. El hattab	Pr	Président	Université de Blida
H. Boutoumi	MCA	Examineur	Université de Blida
S. Benhaoua	MCB	Promotrice	Université de Tiaret
S. Kasmi	MCA	Co-promotrice	Université de Blida

Année Universitaire 2013-2014

Résumé :

Avec l'augmentation entre autres des maladies inflammatoires chroniques, des cancers, et la maladie d'Alzheimer....., les chercheurs s'intéresse à la synthèse de nouveaux produits ayant des propriétés biologiques diverses, selon cette thématiques nous avons réalisé le présent travail qui est la synthèse de nouveaux composés spiraux dérivés de la rhodanine analogues à la curcumine.

Le premier chapitre est consacré à un rappel bibliographique dans un premier temps concernant la famille des thiazolidinones décrite dans la littérature, et dans un second temps à la curcumine et son pouvoir pharmacologique intéressant.

Le deuxième chapitre est consacré à la synthèse de nos produits cibles avec un rappel bibliographique sur l'intérêt des rhodanines, nos produits sont en cours de caractérisation par la RMN ; l'IR effectué confirme les différentes bandes caractéristiques.

Une étude antibactérienne a été réalisée sur nos produits vis-à-vis de quelques bactéries (*Escherichia coli*, *Bacillus ceureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typi* et *Bacillus subtilis*). Il ressort de cette étude que le composé 3 ainsi que le composé 4 présentent une activité ont une activité antibactérienne moyenne à des concentrations de 5, 10 et 30mg.

Mots clés : rhodanine, thiazolidinones, curcumine, activité antibactérienne, activité antifongique.

Abstract:

With increasing among other chronic inflammatory diseases, cancer, and Alzheimer disease, researchers are interested in the synthesis of new products having different biological properties, as we have realized this thematic this work is the synthesis of new compounds spiral rhodanine analogs derivatives curcumin.

The first chapter is devoted to a bibliographical recall initially on family thiazolidinones described in the literature, and a second time to curcumin and its interesting pharmacological power, a plant that is talked about so much by researchers.

The second chapter is devoted to the synthesis of our target products with a reminder of bibliographic interest rhodanines, our products are being characterized by NMR; IR performed confirm the various characteristic bands.

Antibacterial study was performed on products vis-a-vis some bacteria (*Escherichia coli*, *salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* and *Bacillus ceureus*). It appears from this study that compound 3 and compound 4 showed activity have an average antibacterial activity at concentrations of 5, 10 and 30mg.

Keywords: rhodanine, thiazolidinones, curcumine, antibacterial activity, antifongique activity.

المخلص:

مع زيادة بين غيرها من الأمراض المزمنة التهابات والسرطان ومرض الزهايمر،الباحثين المهتمين في انتاج مركبات جديدة لها خواص بيولوجية مختلفة، من أجل هذه الإشكالية قمنا بهذا العمل وهو تخليق مركبات جديدة دوامة نظيرة الـ رودانين مشتقات الكركمين.

ويخصص الفصل الأول إلى التذكير البيولوجرافي في البداية على أسرة thiazolidinones في مجال البحث، ثانيا الكركمين وقوتها الدوائية المثيرة للاهتمام، وهي نبت لا طالما تحدث عنها الكثير من الباحثين . أما الفصل الثاني فيخصص إلى المركبات الجديدة المستهدفة مع التذكير بفائدة الـ رودانين ، يجري تمييز منتجاتنا عن طريق تقنية NMR . IR المنجز يؤكد مختلف العصابات المميزة.

تم إجراء تقييم لنشاط ضد البكتيريا من خلال طريقة النشرعلى الوسط الصلب للخلايا الجرثومية: *Bacillus ceureus*، *Escherichia coli*، *Pseudomonas aeruginosa*، *bacillus subtilus* و *Salmonilatypi*. وأظهرت كل من المركبات 3 و 4 وجود نشاط معتدل مضاد لهذه البكتيريا وذلك في التركيزات التالية : 5,10,30 ملغرام في الملتر.

الكلمات المفتاحية : الـ رودانين، الكركمين، النشاط المضاد للبكتيريا، النشاط المضاد للفطريات.

Remerciements

Avant tous, Je remercie « ALLAH » tous puissant de m'avoir donnée la force, le courage, la santé et la volonté pour pouvoir accomplir ce modeste travail.

Je remercie tout d'abord le directeur du Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles pour m'y avoir accueillie. Je vous remercie également pour votre rigueur qui ont permis indéniablement d'améliorer la qualité de ce travail.

Je désire aussi remercier le Pr. M. ELHATTAB pour toute sa disponibilité et son aide et son soutien sur le plan scientifique et humain.

Toutes mes reconnaissances et mes remerciements s'adressent Mme KASMI. S pour tous les conseils quelle a pu me fournir pendant toute la durée de ce mémoire. Je la remercie également pour la grande confiance qu'elle m'a toujours témoignée avec son enthousiasme, son dynamisme et son investissement quotidien dans son travail.

Je remercie vivement ma promotrice Melle BENHAOUA.S pour avoir dirigé mon travail avec un grand intérêt, pour avoir toujours été disponible pour discuter des problèmes rencontrés et des orientations à suivre, et pour tous les moyens qu'elle a mis à ma disposition pour la réalisation de ce travail.

Je teins aussi à remercier Mr M. EL HATTAB qui a accepté de présider le jury comme je ne cesse de remercier Mr H. BOUTOUMI d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements vont aussi à tous les enseignants qui m'ont encadré durant mes années d'études.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à M. TEFAHI.D de m'avoir permis de réaliser les tests d'activité antimicrobienne au sein du laboratoire.

Merci à monsieur DEHBI, le doyen de l'université de Tiaret d'avoir accepté que je réalise une partie de mon travail dans le laboratoire de chimie de la faculté des sciences de la matière

Enfin j'adresse vivement mes remerciement à mes chers parents qui m'ont entouré de leur amour, leurs sacrifices, leur protection et de leur générosité durant toute la durée de mes études.

Un grand remerciement à toutes les personnes qui m'ont aidées de près ou de loin.



Dédicace

A ma tendre et sacré mère :Hathat.a

A mon brave père : Errebai.b

A mon adorable Sœur

A toute ma famille.

Et à tous mes amis et amies.

Et bien sur spécialement

à mes amis de C.S.N

*Enfin à tous mes enseignants
depuis le primaire jusqu'à l'université.*

Hocine

Table des matières

Liste des abréviations et symboles.....	I
Liste des figures.....	III
Liste des schémas.....	VI
Liste des tableaux	VII
Introduction générale	2
 CHAPITRE I : SYNTHES BIBLIOGRAPHIQUES	
A. Rappel sur les dérivés des thiazoles.....	5
A.I Introduction	5
A.II Activités antimicrobiale, antibactérienne et antifongique.....	5
A.III Activité antidiabétique.....	7
A.IV Activité anti-inflammatoire.....	8
A.V Activité anti-cancéreuse.....	8
A.VI Activité anti-virale.....	9
A.VII LES VOIES DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE THIAZOLIDINONES.....	9
A.VII.1 Par réaction de cycloaddition d'une base de Schiff et l'acide thioglycolique.....	9
A.VII.2 A partir d'un thiosemicarbazide.....	10
A.VII.3 Par une réaction de couplage de Suzuki.....	10
A.VII.4 Par la réaction de Hantzsch	10
A.VIII LA CHIMIE DU CYCLE THIAZOLE.....	11
A.VIII.1 Introduction.....	11
A.VIII.2 L'état naturel du cycle thiazole.....	11
A.VIII.3 Réactivité du cycle thiazole.....	12
A.VIII.4 Données spectrales du cycle thiazole.....	12
A.VIII.5 Les thiazolidin-4-ones.....	13

A. VIII.6 La chimie des 4-thiazolidinones.....	14
A. VIII.6-1 Les voies de synthèses des dérivés de thiazolidinones.....	14
A. VIII.6.1.a A partir de l'aldéhyde, thiosemicarbazides.....	14
A. VIII.6.1.b A partir d'un isothiocyanate et amine.....	16
A. IX LA CURCUMINE.....	16
A. IX.1 Introduction.....	16
A. IX.2 Etymologie.....	16
A. IX.3 Historique.....	17
A. IX.4 Structure et propriétés chimique.....	17
A. IX.5 Propriétés pharmacologiques.....	19
A. IX Conclusion.....	19
 B. SYNTHESE DES DERIVES DE LA RODHANINE ANALOGUE DE LA CURCUMINE	
B.1 Introduction.....	20
B.2 Stratégie de synthèse.....	20
B.3 RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE MOTIF RODHANINE.....	20
B.3.1 Introduction.....	20
B.3.2 Les voies de synthèses des Rhodanines.....	21
B.3.2.1 Réaction de cyclo-condensation.....	21
B.3.2.2 A partir d'une amines et hydrazides.....	21
B.3.2.3 A partir d'un isothiocyanate et de l'acide a-mercaptoacétique.....	22
B.3.4 Propriétés biologiques.....	22
B.3. 5 Réactivité de la rhodanine.....	23

B.3.6 Préparation de la rhodanine.....	24
B.4 RAPPEL SUR LE DIBENZYLIDENE ACETONE.....	24
B.4.1 Introduction.....	24
B.4.2 Préparation de DBA.....	25
B.4.3 Application.....	25

PARTIE EXPERIMENTALE

1. SYNTHÈSE DES MOLECULES CIBLES.....	28
1.1 Introduction.....	28
2. Techniques de caractérisation.....	28
2.1 Chromatographie sur couche mince (CCM).....	28
2.2 Infrarouge (IR).....	29
2.3 Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	29
3. Températures de fusion.....	29
4. Réactifs utilisés.....	29
5. Préparation de nos produits.....	30
5.1 Mode opératoire général.....	30
5.2 Le produit 1.....	30
5.3 Le produit 2.....	31
5.4 Le produit 3.....	31
5.5 Le produit 4.....	32
6. Mécanisme réactionnel.....	34
7. Test de solubilité.....	35
8. Détermination structurale des composés 1 à 4.....	36

8.1 L'étude par RMN ¹ H.....	36
8.2 L'étude de spectre IR de composé 1.....	40
8.3 L'étude de spectre IR de composé 2.....	41
8.4 L'étude de spectre IR de composé 3.....	42
8.5 L'étude de spectre IR de composé 4.....	43
9. ETUDE DES ACTIVITES BIOLOGIQUES.....	44
9.1 Introduction.....	44
9.2 Etude de l'activité antimicrobienne.....	44
9.3 Principe générale.....	44
9.3.1 1 ^{er} technique.....	44
9.3.2 2 ^{eme} technique.....	45
9.4 Matériels utilisés.....	45
9.5 Provenance des germes étudiés.....	46
9.6 Protocole expérimental.....	46
9.6.1 Préparation des milieux de culture.....	46
9.6.2 Préparation de l'inoculum.....	47
9.6.3 Ensemencement.....	47
9.6.4 Dépôts des disques.....	48
9.6.5 Préparation des puits.....	49
9.6.5 Incubation.....	49
9.7 RESULTATS ET DISCUSSION.....	49
9.7.1 Activité antibactérienne.....	49
9.7.2 Activité antifongique.....	55
CONCLUSION GENERALE.....	60

Liste des abréviations et symboles

pH : Potentiel d'hydrogène

Rd : Rendement

R_f : Rapport frontal

s : Singulet

m: Multiplet

t : Triplet

T_f : Température de fusion

μl : Microlitre

RMN 1H : Résonance Magnétique Nucléaire proton

RMN 13C : Résonance Magnétique Nucléaire carbone 13

DBA : dibenzylidène Acétone

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

DMSO : Dimethylsulfoxyde

CDC25 : inhibiteur de phosphatase

HIV : virus de sida

MO : micro onde

DMF : diméthyl furane

ppm : partie par million

ATCC: American Type Culture Collection

MH: Muller Hinton

SAB : Sabouraud



Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de la curcumine	2
Figure 2 : structure de Rhodanine et l'Epalrestat	3
Figure 3 : Structures des principaux dérivés de thiazoles	5
Figure 4 : Structures des rhodanines	6
Figure 5 : structures de dérivés de Rhodanine	6
Figure 6 : Exemple de molécules à activité antidiabétique	7
Figure 7 : Inhibiteur de l'aldose réductase	7
Figure 8 : Composé à activité anti-inflammatoire	8
Figure 9 : Exemple de molécules à un fort potentiel d'inhibition	8
Figure 10 : Exemple de composé anticancéreux	9
Figure 11 : Exemple de composé antiviral	9
Figure 12 : 1.3 thiazole	11
Figure 13 : les formes mésomères	11
Figure 14 : La thiamine	11
Figure 15 : le cation azolium	12
Figure 16 : la sulfonation de thiazole	12
Figure 17 : l'attaque de thiazole	12
Figure 18 : La RMN ^1H , ^{13}C du cycle Thiazole	13
Figure 19 : Exemples sur l'activité biologique des thiazolidinone	13
Figure 20 : structure de 4-thiazolidinone et Thiazolidine	14
Figure 21 : Structure chimique de la curcumine	17

Figure 22 : Structure chimique des curcuminoïdes	18
Figure 23 : Isolement, extraction, structure, usages et changement de couleur en fonction du Ph	18
Figure 24 : La forme énol de la curcumine	19
Figure 25 : Stratégie de synthèse des molécules cibles	20
Figure 26 : inhibiteur de l'aldolase réductase	22
Figure 27 : Quelques activité biologiques de la rhodanine	23
Figure 28 : Le dibenzylidène acétone	24
Figure 29 : Des dérivés du DBA	26
Figure 30 : les caractéristiques de composé 1	36
Figure 31 : les caractéristiques de composé 2	37
Figure 32 : les caractéristiques de composé 3	38
Figure 33 : les caractéristiques de composé 4	39
Figure 34 : Spectre IR de composé 1	40
Figure 35 : Spectre IR de composé 2	41
Figure 36 : Spectre IR de composé 3	42
Figure 37 : Spectre IR de composé 4	43
Figure 38 : Aromatogramme sur boite de pétri à diffusion linéaire à partir d'un disque imprégné par produit	45
Figure 39 : Gélose fusionne dans des biotes de pétri	47
Figure 40 : Ensemencement de la suspension bactérienne sur les milieux gélosés	48
Figure 41 : Dépôt des disques sur le milieu gélosé	48
Figure 42 : l'imbibé des produits	49

Figure 43 : Zones d'inhibition des produits testés pour les cinq souches	51
Figure 44 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition de composé 1 relatif aux différentes souches bactériennes	51
Figure 45 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition de composé 2 relatif aux différentes souches bactériennes	52
Figure 46 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition de composé 3 relatif aux différentes souches bactériennes	52
Figure 47 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition de composé 4 relatif aux différentes souches bactériennes	53
Figure 48 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition de composé 1 relatif aux différentes souches de champignons	56
Figure 49 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition de composé 2 relatif aux différentes souches de champignons	56
Figure 50 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition de composé 3 relatif aux différentes souches de champignons	57
Figure 51 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition de composé 4 relatif aux différentes souches de champignons	57
Figure 52 : Zones d'inhibition des produits testés pour les deux champignons	58
Figure 53 : Nos produits cibles	60

Liste des schémas

Schéma 1 : Synthèse par réaction de cycloaddition	9
Schéma 2 : Synthèse à partir de thiosemicarbazide	10
Schéma 3 : Couplage de Suzuki	10
Schéma 4 : Réaction de Hantzsch	11
Schéma 5 : Synthèse de 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones	14
Schéma 6 : La synthèse de thiazolidinone-4 en présence du $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$	15
Schéma 7 : La synthèse de thiazolidinone-4 en présence d'une cétone	15
Schéma 8 : Synthèse de deux d'isomères de 2-imino 4-thiazolidine	16
Schéma 9 : Méthode de Krus	21
Schéma 10 : Méthode de Holmberg	21
Schéma 11 : la synthèse de Yarovenko	21
Schéma 12 : la synthèse de Sing	22
Schéma 13 : Réactivité de la rhodanine	23
Schéma 14 : Préparation de la rhodanine	24
Schéma 15 : Préparation du DBA	25
Schéma 16 : Synthèse des molécules cibles	28
Schéma 17 : Synthèse de produit1	30
Schéma 18 : Synthèse de produit2	31
Schéma 19 : Synthèse du produit 3	31
Schéma 20 : Synthèse du produit 4	32
Schéma 21 : Mécanisme proposé pour la réaction	34

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les molécules cibles	33
Tableau 2: les résultats de solubilité	35
Tableau 3 : Provenance des germes étudiés	46
Tableau 4 : Les valeurs de diamètre des zones d'inhibition (mm) de nos composés 1 à 4 relatifs aux souches bactériennes testées	50
Tableau 5 : Les valeurs de diamètre des zones d'inhibition (mm) de nos composés 1 à 4 relatifs aux souches des champignons testées	55

Introduction Générale

Il existe un certain nombre de méthodes de synthèse et de voies d'accès à des systèmes hétérocycliques polyfonctionnalisés[1], en particulier en série thiazolique, iminothiazolique et iminosucres permettant d'obtenir ensuite des composés d'intérêt biologique important.

Dans cette thématique nous nous sommes intéressés à la synthèse des analogues de la curcumine incorporant un cycle thiazolique (rhodanine).

Le curcumin est une plante vivace appartenant à la même famille des Zingibéracées. L'un des constituants du curcumin est la curcumine : utilisée en tant qu'épice et colorant alimentaire, possédant de nombreuses activités biologiques : antioxydante, anti-inflammatoire, anticancéreuse, anti-VIH. [2](Figure 1).

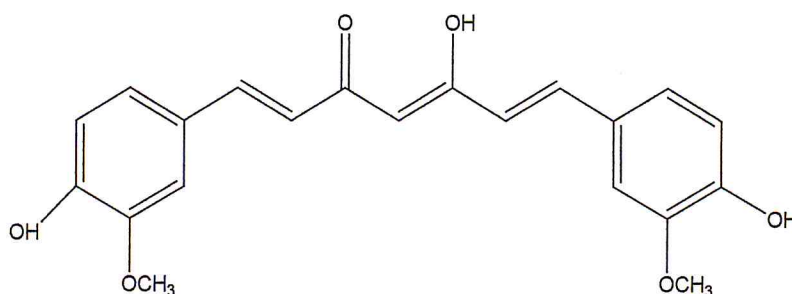


Figure 1 : Structure chimique de la curcumine
1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxy-phényl) hepta-1,6-diène-3,5-dione

Avec l'augmentation entre autres des maladies inflammatoires chroniques, des cancers, et la maladie d'Alzheimer, le monde occidental s'est intéressé de plus en plus à cette épice ces dernières années [3].

La rhodanine est un composé hétérocyclique à fort potentiel biologique, Nous citons le cas du médicament déjà commercialisé : l'Epalrestat est utilisé pour réduire les symptômes de la neuropathie diabétique. [4](Figure 2).

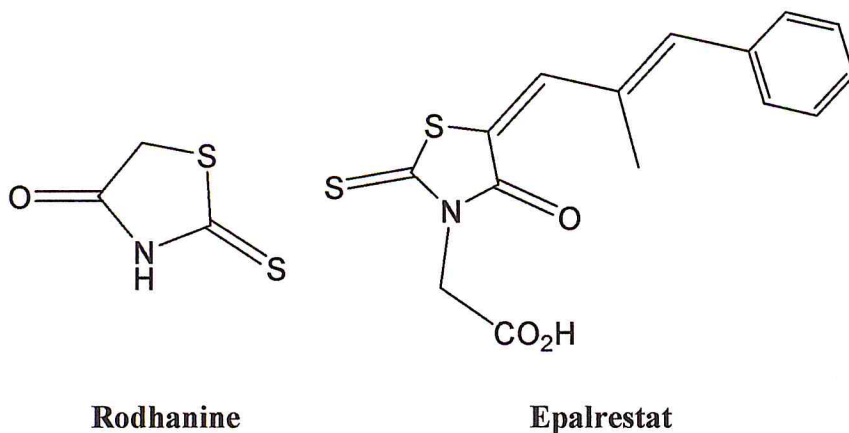


Figure 2: structure de Rhodanine et l'Epalrestat

Afin de préparer de nouvelles molécules potentiellement actives nous avons combiné entre l'activité biologique de la rodhanine et celle de la curcumine.

Nous avons pensé introduire quelques modification en utilisant le DBA à la place de la curcumine afin d'éviter le problème du cout du produit.

Nous dresserons au début de ce manuscrit l'intérêt du cycle thiazole et thiazolidinone en précisant ses propriétés biologiques et chimiques comme nous présentons un rappel bibliographique sur la curcumine et son intérêt.

Le second chapitre sera consacré à la synthétise des molécules cibles, après études des propriétés biologiques, le manuscrit sera clôturé par une conclusion générale.

CHAPITRE I :

SYNTHESES

BIBLIOGRAPHIQUES

A. RAPPEL SUR LES DERIVES DES THIAZOLES

A.I INTRODUCTION

L'objectif de la chimie médicinale réside dans la découverte de structures nouvelles ayant des activités biologiques. Nous nous sommes intéressés alors au cycle thiazolidine, et plus particulièrement ses dérivés carboxyles (figure 3).

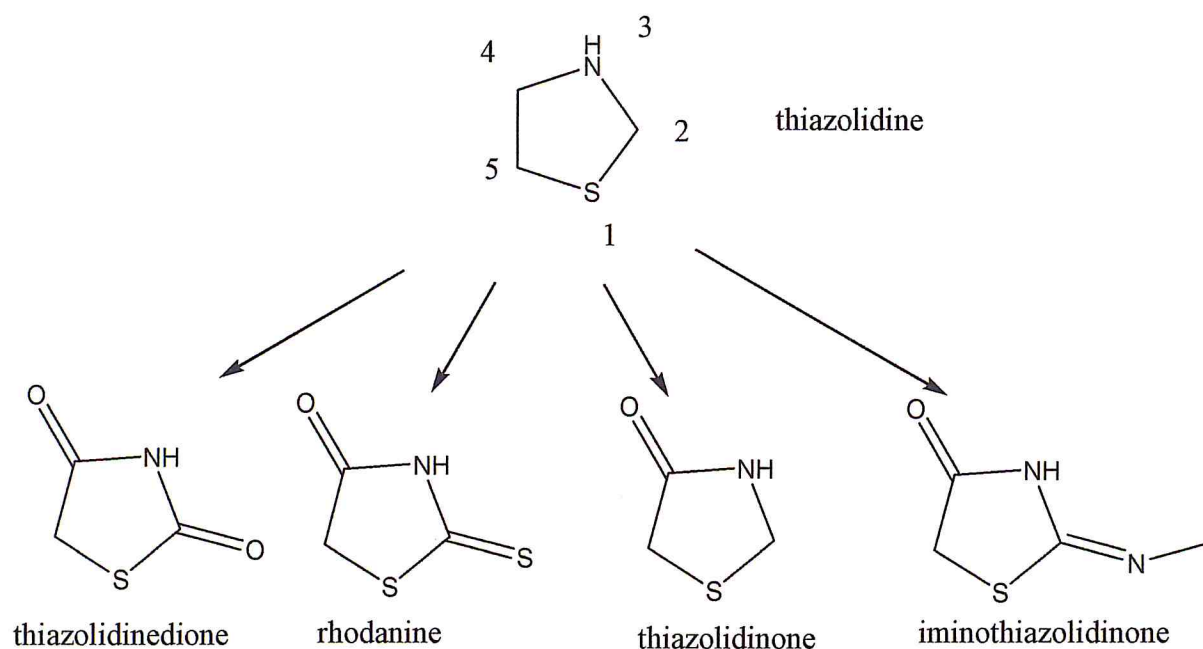


Figure 3 : Structures des principaux dérivés de thiazoles

En effet, les composés incluant ces différents hétérocycles présentent dans une très large mesure, des activités biologiques aussi prometteuses que variées (antimicrobienne, antidiabétique, anti-inflammatoire et anti-tumorale).

A.II Activités antimicrobienne et antifongique

Les dérivés de thiazolidine ont très souvent été étudiés pour des activités contre les micro-organismes. Les plus fréquemment utilisés dans les essais sont *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* (bactérie Gram +), *Aspergillus niger* et *Candida tropicalis* (levure).

Un premier exemple de synthèse ayant des activités antimicrobiales est la rhodanine portant un substituant thiazole ou thiazolopyrimidine en position 5 (Figure 4, Composé I et III). [5]

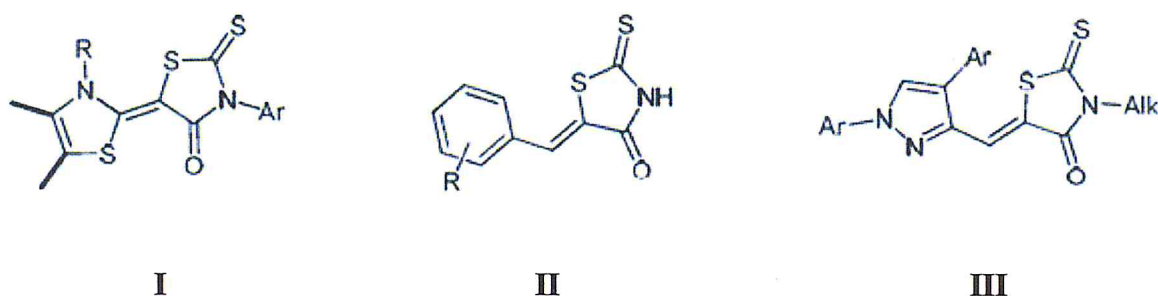


Figure 4 : Structures des rhodanines

Dans les deux cas, un allongement de la chaîne latérale a été apporté à la structure par l'ajout d'un atome de carbone au niveau du substituant en position 5.

De plus, la nature du substituant au niveau de l'atome d'azote a été nettement modifiée. Ces changements ont permis d'obtenir des activités similaires à celle de l'ampicilline (antibiotique classique), en particulier avec les composés possédant des atomes de chlore sur les cycles aromatiques (composé II, figure 4).

Cette augmentation de l'activité antimicrobiale chez les composés comportant des substituants chlorés, et plus généralement halogénés, a également été mise en évidence dans le cas des autres dérivés de thiazolidines. Ainsi, des thiazolidinediones possédant différents types de substituants hétérocycliques en position 5 (tout en gardant la flexibilité précédemment évoquée, (Figure 5, Composé I et II), ont montré des activités légèrement inférieures à celle des antibiotiques usuels (ampicilline et ketoconazole), les plus actifs étant ceux portant un 4-halogénoaryl, quelque soit sa position (sur le thiazole ou sur la thiazolidine) [6-7].

D'autre part, Geronikaki *et al.* se sont intéressés à différentes iminothiazolidin-4-ones (Figure 5, Composés III) portant un groupement (hétéro) arylidène en position 5, et là encore les dérivés chlorés se sont révélés les plus actifs[8].

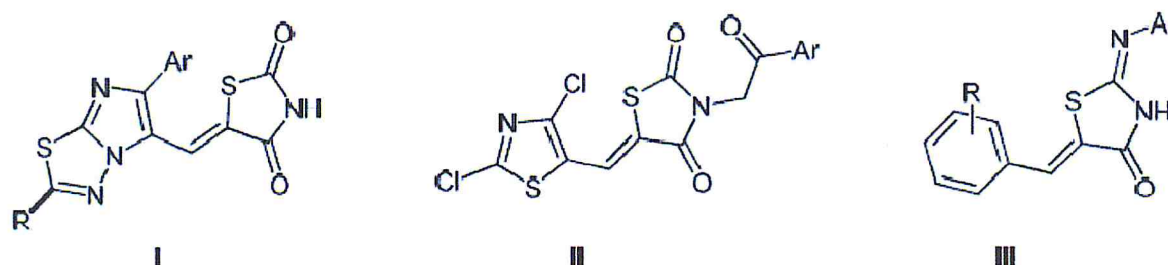


Figure 5 : structures de dérivés de Rhodanine

A.III Activité antidiabétique

Le diabète est une pathologie liée à un dysfonctionnement des systèmes de régulation de la glycémie qui touche près de 250 millions de personnes dans le monde. Les dérivés de thiazolidine qui nous intéressent ici sont essentiellement impliqués dans le traitement du diabète de type II, qui n'est pas lié à l'insuline comme le diabète de type I mais a pour conséquence commune une hyperglycémie chronique.

Une première série de dérivés de glitazones (Figure 6 Composé I) ayant subi une réduction de la double liaison en position 5, a par exemple montré un fort potentiel antihyperglycémique avec un minimum d'effets indésirables. [9]Cependant, d'autres analogues du glitazone ont omntré une forte activité anti diabétique (figure 6, Composé II, III, IV).

L'aldose réductase est une enzyme intervenant dans la conversion du glucose en sorbitol. Certains dérivés de type rhodanine, comme l'epalrestat [10](Figure 7), sont déjà commercialisés comme inhibiteurs de cette enzyme.

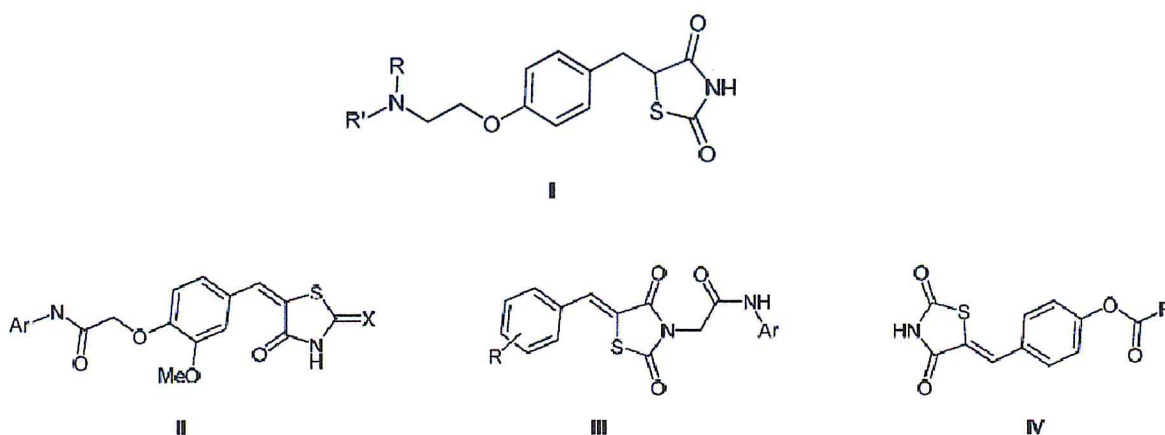


Figure 6 : Exemple de molécules à activité antidiabétique

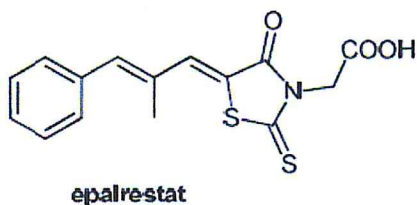


Figure 7 : Inhibiteur de l'aldose réductase

A. IV Activité anti-inflammatoire

Le processus inflammatoire est présent dans 90% des pathologies et peut entraîner un certain nombre de pathologies secondaires indésirables. Le développement de composés présentant une activité anti-inflammatoire est donc nécessaire et les dérivés de thiazolidine ont été décrits comme des solutions potentielles.

Barros *et al.* ont donc décrit la synthèse et l'évaluation de thiazolidinediones substituées en position 3 et 5, avec des résultats équivalents en terme d'activité anti-inflammatoire, voire meilleurs pour un des composés (Figure 8).[11]

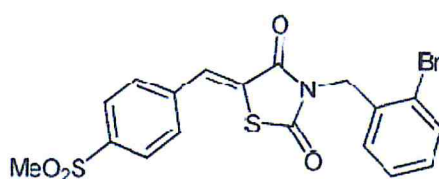


Figure 8 : Composé à activité anti-inflammatoire

Un fort potentiel d'inhibition a pu être observé lors de l'évaluation de deux séries : l'une constituée de 2,3-diarylthiazolidinone (Figure 9, Composé I) [12], l'autre présentant des chaînes latérales plus longues du fait de la présence d'une fonction imino en position 2 et arylidène en position 5 (Figure 9, Composé II). [13]

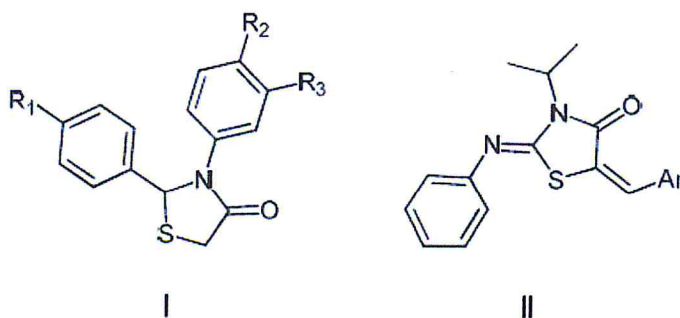


Figure 9 : Exemple de molécules à un fort potentiel d'inhibition.

A.V Activité anticancéreuse

Un certain nombre de brevets ont été déposés sur l'activité anti-cancéreuse des rhodanines et des thiazolidinediones (Figure 10). Par exemple, une série de composés associant un cycle pyrazolique et une thiazolidinedione (Figure 10) a été décrite en 2006 présentant un potentiel inhibiteur des phosphatases CDC25, qui interviennent dans la multiplication des cellules entraînant ainsi un arrêt du développement des lignées de cellules tumorales. [14]

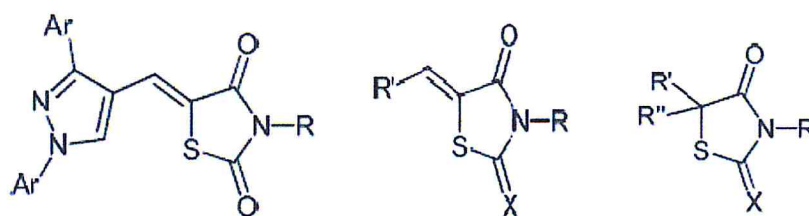


Figure 10 : Exemple de composé anticancéreux

A.VI Activité antivirale

Barreca et ces collaborateurs [15] ont montré qu'un dérivé de la thiazolidinone présente une bonne activité antivirale contre le virus HIV, il s'agit du 2,5-diphényl-1,3thiazolin-4-one (Figure 11).



Figure 11 : Exemple de composé antiviral

A.VII LES VOIES DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE THIAZOLIDINONES

Plusieurs voies de synthèse ont été développées pour la préparation des dérivés thiazolidinones, nous décrivons ici quelques unes :

A.VII.1 Par réaction de cycloaddition d'une base de Schiff et l'acide thioglycolique

Cette méthode décrite par Soleiman et al [16] en 2002 est une cycloaddition hétérocyclique entre l'acide thioglycolique et une base de Schiff (Schéma 1).

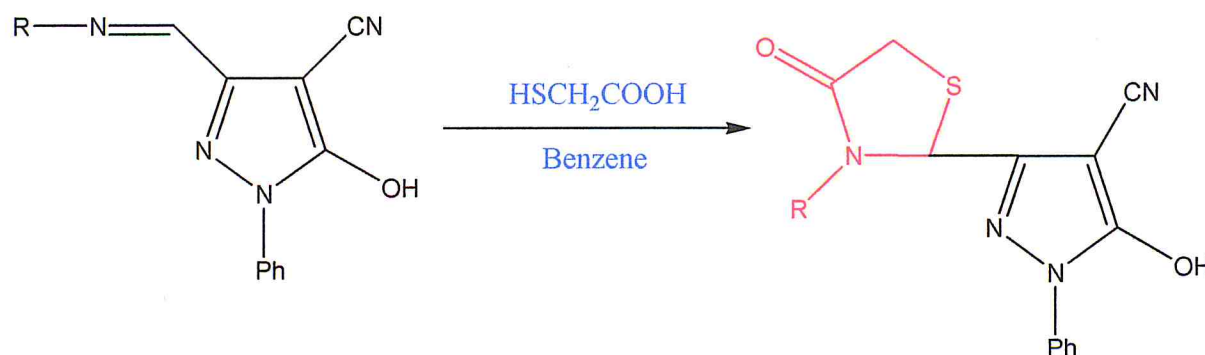


Schéma 1 : synthèse par réaction de cycloaddition

A.VII.2 A partir d'un thiosemicarbazide

En 2008 Cecilia Saiz et ses collaborateurs [17] ont rapporté la synthèse des 2-hydrazolyl thiazolidinones par la méthode de tandem. La réaction consiste à faire réagir 3 composants en one pot : un thiosemicarbazide, l'aldéhyde et l'anhydride maléique sous activation micro-onde. (Schéma 2).



Schéma 2 : synthèse à partir thiosemicarbazide

A.VII.3 Par une réaction de couplage de Suzuki

Des thiazolidinones sont obtenues par une réaction d'un couplage de Suzuki en faisant réagir le poly éthylène glycol, l'aldéhyde en présence de l'aniline ; après couplage ; une condensation de Knoevenegal se produit pour former les dérivés thiazolidinones [18] (Schéma3).

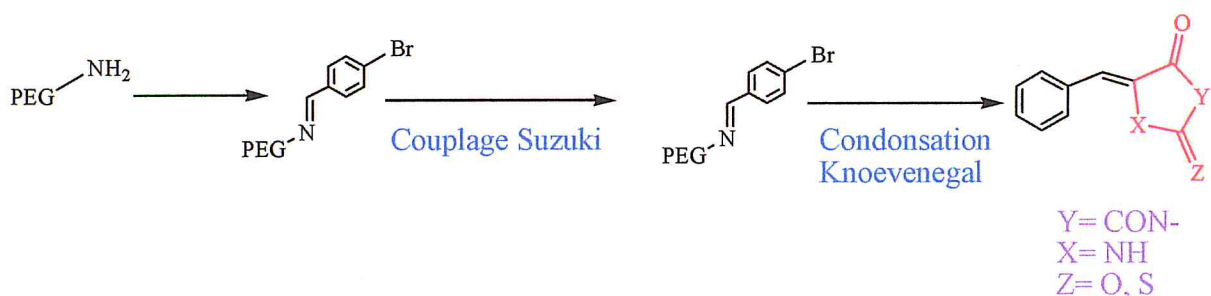


Schéma 3 : Couplage de Suzuki

A.VII.4 Par la réaction de Hantzsch

La synthèse d'un aminothiazole se produit à partir de bromoacétophénone et de thiourée via la méthode classique de Hantzsch [19] (Schéma 4).

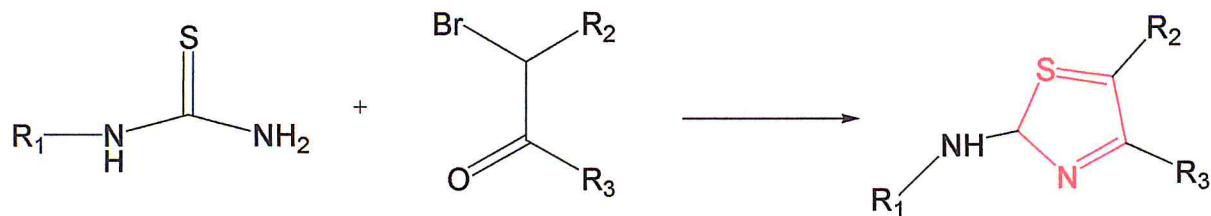


Schéma 4 : Réaction de Hantzch

A.VIII LA CHIMIE DU CYCLE THIAZOLE

A.VIII.1 Introduction

Le thiazole est un composé hétérocyclique aromatique à cinq chaînons comportant à la fois un atome d'azote et un atome de soufre. Il s'agit du 1.3 thiazole (Figure 12).

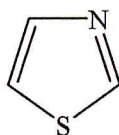


Figure 12 : 1.3 thiazole

Le thiazole est aromatique puisque il peut se trouver sous les formes mésomères suivantes (Figure 13):

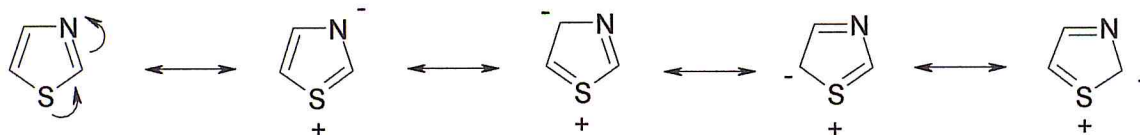


Figure 13 : Les formes mésomères

A.VIII.2 L'état naturel du cycle thiazole

Le cycle thiazole se trouve naturellement dans la thiamine qui est une vitamine (Figure 14).

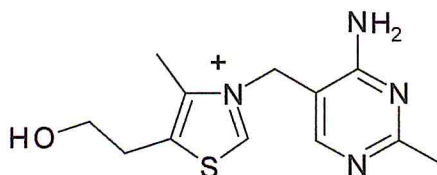


Figure 14 : La thiamine

Un certain nombre de thiazoles comme le 2 méthylthiazole , 4 méthylthiazole , 5 méthylthiazole , et 5 butylthiazole , se trouvent tous dans des cacahuètes grillées . Ils sont

formés dans les aliments par l'action d'acides aminés contenant du soufre qui interagissent avec des hydrates de carbone. Il existe également des thiazoles qui contribuent à l'arôme du café infusé.

A.VIII.3 Réactivité du cycle thiazole

Thiazole n'est pas aussi réactif que thiophène vers la substitution aromatique électrophile. En présence de l'acide, l'azote est protoné en formant le cation azolium (Figure 15).

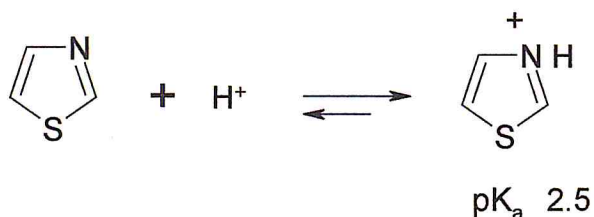


Figure 15 : le cation azolium.

L'attaque électrophile est régiosélective en position 5. A température élevée s. que la nitration ou la sulfonation est plus favorisée que la nitration (Figure 16).

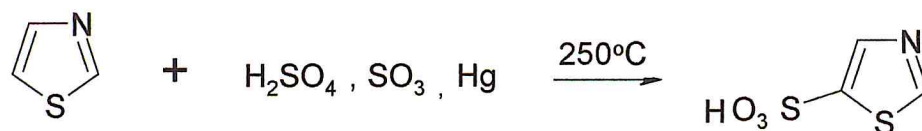


Figure 16 : la sulfonation de thiazole.

Les groupements donneurs d'électrons sur le noyau augmentent la vitesse d'attaque qui peut se produire dans des conditions beaucoup plus douces (température ambiante proche) (Figure17).

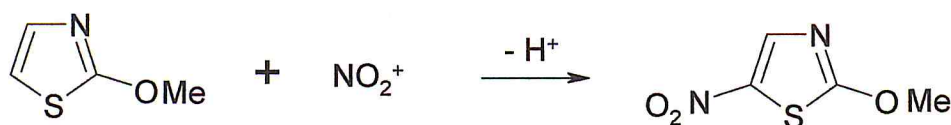


Figure 17 : l'attaque de thiazole.

A.VIII.4 Données spectrales du cycle thiazole

La RMN 1H montre les déplacements chimiques suivants: H-2 8,88 ppm, H-4 7,98 ppm, H-5 et 7,41 ppm (Figure 18 composé 1). Les valeurs vers les champs faibles sont typiques des hydrogènes aromatiques. La poursuite du déplacement vers les champs faibles pour H-2 par rapport aux autres des atomes d'hydrogène est due au déblindage causés par les effets combinés de l'électro-attracteurs d'azote et de soufre étant adjacente à elle. La RMN du

^{13}C révèle trois pics: C-2 153,4 ppm, C-4 143,7 ppm, et C-5 119,7 ppm (Figure 18, composé 2).

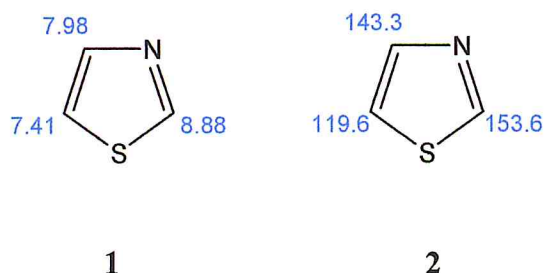


Figure 18 : La RMN ^1H , ^{13}C du cycle Thiazole.

A.VIII.5 Les thiazolidin-4-ones

Les thiazolidin-4-ones sont doués d'activités biologiques importantes, en tant que antibactérien [20], antifongique [21], anti-inflammatoire [22], antiviral [23], anti-cancéreuse [24], anti diabétique [25] ,.....

La figure suivante donne un aperçu de quelques thiazolidin-4-ones et leurs applications thérapeutiques.

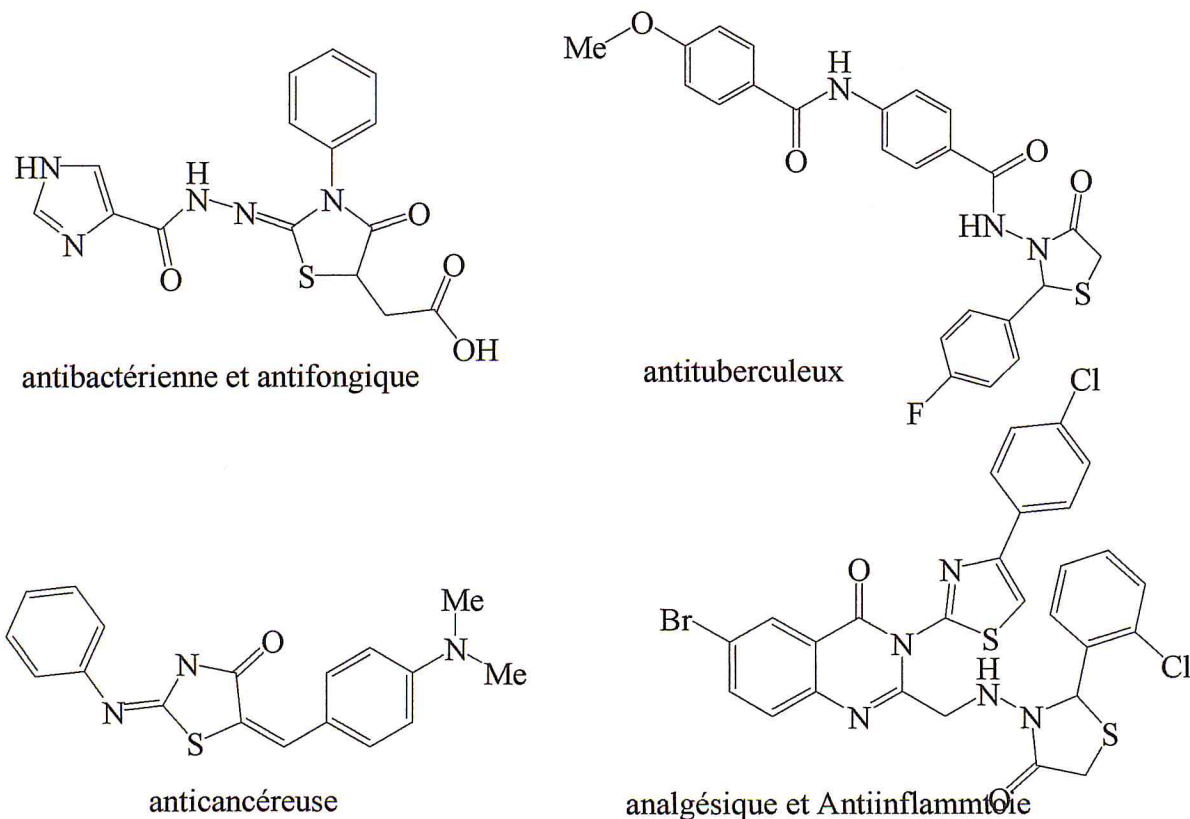
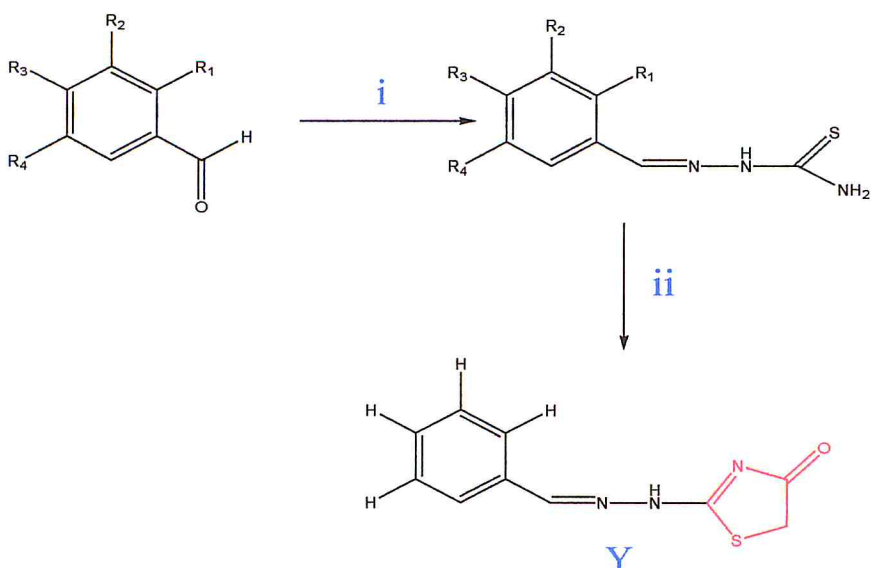


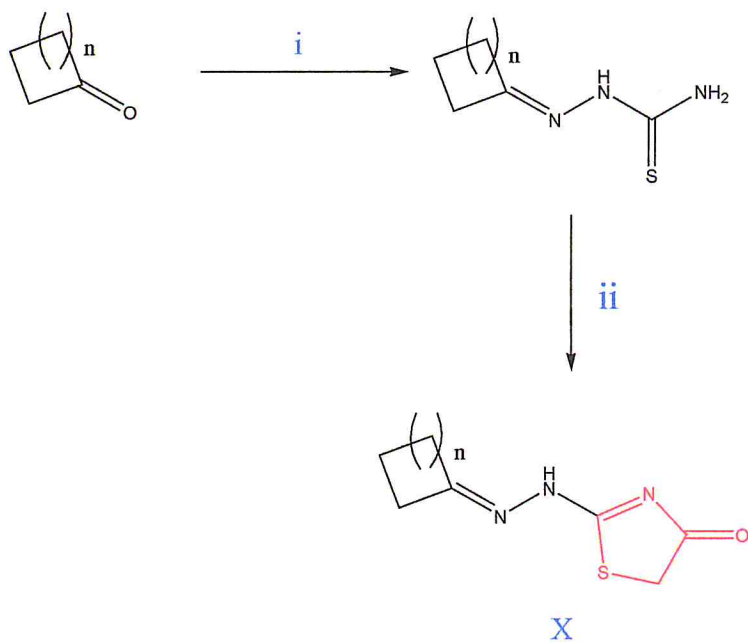
Figure 19 : exemples sur l'activité biologique des thiazolidinone



(i) thiosemicarbazide, 2-propanole, acide acétique; (ii) $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, AcONa , EtOH .

Schéma 6 : La synthèse de thiazolidinone-4 en présence du $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$

Cette réaction peut se faire avec une cétone à la place d'un aldéhyde c'est le cas du (schéma7) ²⁴[24].



(i)thiosemicarbazide, 2-propanole, acide acétique; (ii) $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, AcONa , EtOH .

Schéma 7 : La synthèse de thiazolidinone-4 en présence d'une cétone

A.VIII.6. 1. b A partir d'un isothiocyanate et amine

La réaction d'un aryle ou un alkyle en isothiocyanate avec une amine primaire fournit la thiourée, qui a été directement cyclisée par traitement avec de l'acide acétique halogéné pour donner deux correspondants d'isomères de 2- imino 4- thiazolidine [28] (schéma 8).

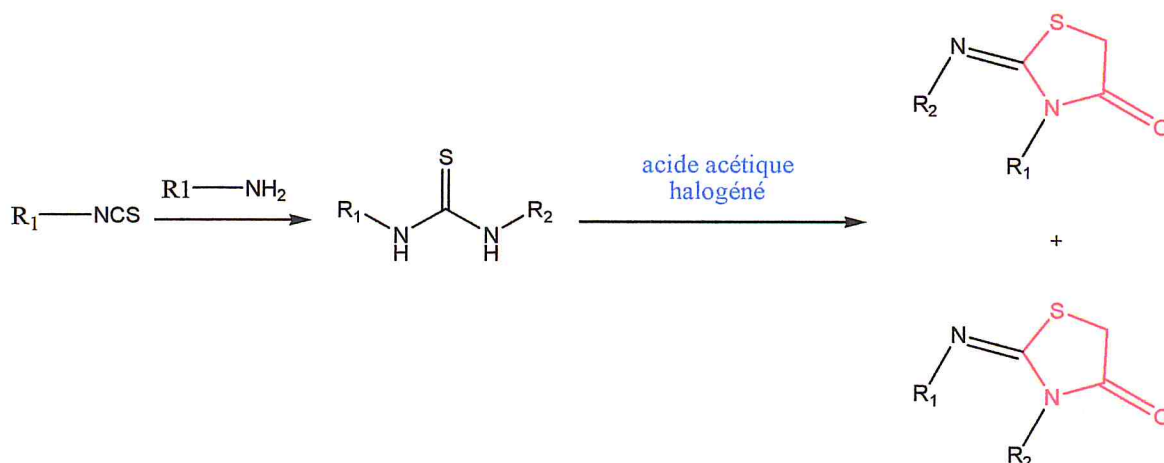


Schéma 8 : Synthèse de deux d'isomères de 2- imino 4- thiazolidine

A.IX. LA CURCUMINE

A.IX.1 Introduction

Le curcuma, *Curcuma longa* L., est une plante appartenant à la famille des *Zingiberaceae*. Il est cultivé sous les tropiques, précisément en Inde et en Asie du Sud-est. Les racines du curcuma (rhizome) sont la partie utilisée de la plante en tant qu'épice alimentaire pour renforcer la saveur des aliments et les conserver, et comme colorant des aliments et des textiles. On l'utilise depuis des siècles en médecine traditionnelle Indienne et Chinoise.

Le constituant le plus important et la plus étudiée du curcuma est la. Elle a été isolée en 1815, cristallisée en 1870 [29], et synthétisé en 1910 par Lampe [30].

A.IX.2 Etymologie

Le terme « CURCUMA » est d'origine Irano-Indienne. Il dérive du sanscrit *kartouma* qui a donné *kurkum* en Perse, *kourkoum* en arabe et curcuma en latin. En langue française C'est le « *Curcuma* » et en anglais il est connu sous le nom de *turmeric*.

A.IX.3 Historique

Le curcuma fait l'objet d'échanges commerciaux depuis tellement longtemps [31]. Son emploi, en Asie, en Afrique et au Proche et Moyen-Orient, remonte à plus de 4000 ans. Dès cette époque, le curcuma est utilisé en tant qu'épice, mais aussi comme agent de coloration de plusieurs aliments, tels que le cari et la moutarde. De même cette substance a servi dans la production de cosmétiques, de teintures et de médicaments [32].

Vers 2600 av J-C, Sheng Nung mentionne le Curcuma dans le traitement des douleurs rhumatoïdes [33]. Du monde asiatique, il passe par la voie commerciale en Grèce. Au cours du moyen âge, les marchands arabes introduisent largement ce curieux produit.

A.IX.4 Structure et propriétés chimique

Le curcuma renferme 2 à 6 % d'huile essentielle et 45 à 55% d'amidon, ces huiles lui confèrent son arôme [34].

Les constituants actifs du curcuma sont les curcumanoids qui lui donnent la couleur jaune vif. Ces derniers sont la curcumine (Figure 21). (70-75%), la déméthoxycurcumine (15-20%) et le bisdéméthoxycurcumine (3%) [35] ces composés forment 3 à 6% de la poudre du curcuma (Figure 21).

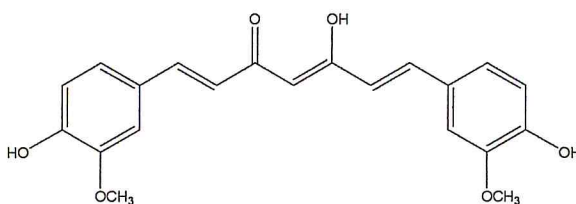


Figure 21: Structure chimique de la curcumine

1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxy-phényl) hepta-1,6-diène-3,5-dione . [36]

Curcuminoïdes	R1	R2
Curcumine	OMe	OMe
Deméthoxycurcumine	OMe	H
Bis-deméthoxycurcumine	H	H

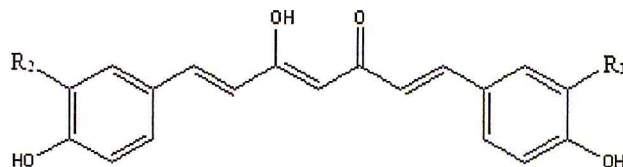


Figure 22 : Structure chimique des curcuminoïdes

La curcumine est insoluble dans l'eau et l'éther mais soluble dans l'éthanol, le diméthylsulfoxyde et l'acétone. Elle a une formule moléculaire $C_{21}H_{20}O_6$, un poids moléculaire de 368,37 g/mol, et un point de fusion de 183°C. En spectroscopie UV-Visible, la curcumine présente une longueur d'onde maximum dans le méthanol à 430 nm et dans l'acétone entre 415 à 420 nm [37]. À pH acide, la curcumine est jaune brillante et à pH basique, elle est rouge (Figure 23).

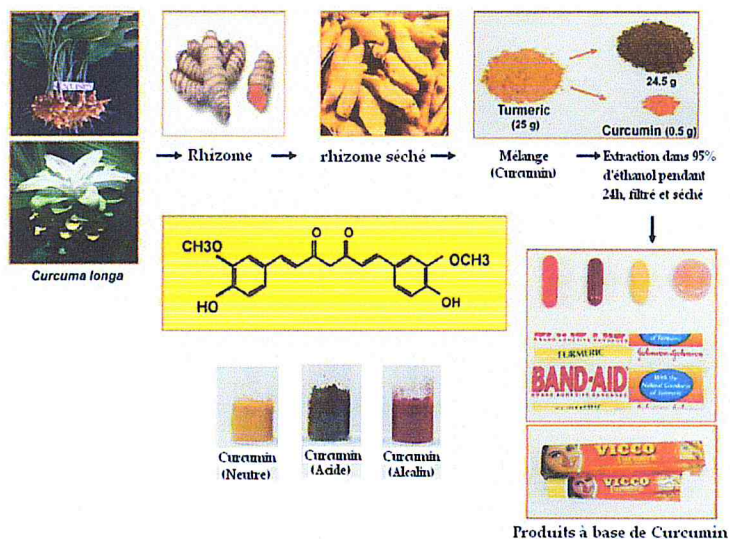


Figure 23 : Isolement, extraction, structure, usages et changement de couleur en fonction du pH [38].

La forme énolique de la curcumine lui donne une importante capacité à capter les radicaux libres (Figure 24).

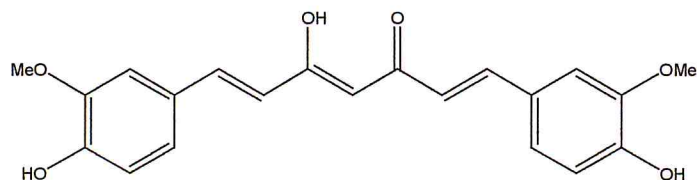


Figure 24 : La forme énol de la curcumine [39].

A.IX.5 Propriétés pharmacologiques

Puisque la curcumine est la molécule la plus active du Curcuma, ses propriétés permettent d'entrevoir des pistes de développement de nouvelles thérapies.

La curcumine démontre des activités anti-inflammatoires directes. [40-41] Comme c'est un agent anticancéreux important. [42] La curcumine améliore les lésions hépatiques aiguës et subaiguës. [43]

A.X Conclusion

Nous avons pu voir dans ce chapitre que les thiazolidinones forment une classe très importante de composés hétérocycliques. Ils possèdent des activités pharmacologiques et biochimiques très diverses et intéressantes. Nous nous sommes focalisés particulièrement sur les dérivés de la rhodanine (2-thioxo thiazolidin-4-one) car ces molécules présentent un profil biologique très riche puisque de nombreuses molécules naturelles appartenant aux alcaloïdes marins, comportent des structures d'un ou de plusieurs cycles thiazoles, comme l'épothilone B, issu de la bactérie *Sorangium cellulosum* qui présente une activité anticancéreuse, le Méliothiazole F issue de la bactérie *Myxococcus stipitatus*, utilisé comme antifongique et antioxydant.

Comme nous avons vu dans cette partie que la curcumine présente des activités biologiques très intéressantes, qui a poussé les chercheurs à dire que c'est une plante qui a fait beaucoup parler d'elle. Nous avons alors pensé de combiner entre la curcumine et le 2-thioxo thiazolidin-4-one.

La suite de ce travail fait l'objet du chapitre 2 : qui consiste à synthétiser des analogues à la curcumine possédant un cycle 2-thioxo-thiazolidin-4-one. Des composés intermédiaires seront utilisés déjà préparés par l'équipe organique du laboratoire. Une fois les composés sont purifiés, des tests biologiques seront entamés en collaboration avec l'équipe biologiste.

B. SYNTHESE DES DERIVES DE LA RHODANINE ANALOGUE DE LA CURCUMINE

B.1 INTRODUCTION

Le rappel bibliographique montre clairement l'importance des rhodanines. Notre connaissance du dibenzylidène acétone nous a suggéré son utilisation afin d'accéder à de nouveaux produits incorporant le motif thiazolidinone, par une simple réaction de condensation obtenue dans les conditions simples.

Notre objectif alors est de combiner entre la réactivité de deux produits importants : la rodhanine et le dibenzylacétone (dérivé de la curcumine).

B.2 STRATEGIE DE SYNTHESE

Pour aboutir à nos molécules cibles, nous avons utilisé une réaction de condensation du dérivé rhodanine avec le dibenzylidène acétone. Le schéma retro synthétique envisagé est le suivant :

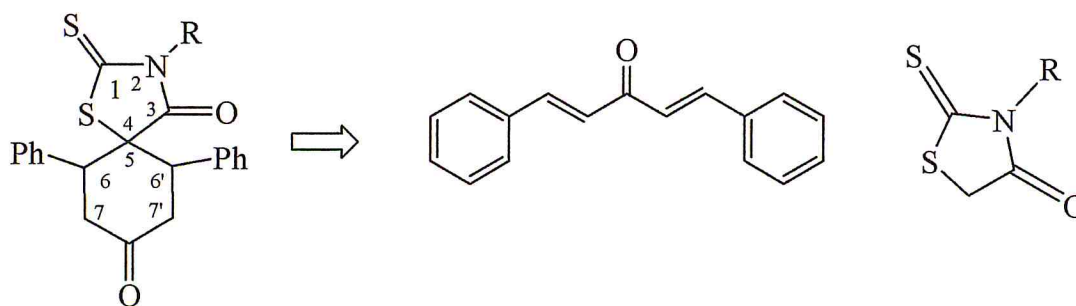


Figure 25 : stratégie de synthèse des molécules cibles.

B.3 RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE MOTIF RODHANINE

B.3.1 Introduction

Le motif rodhanine est présent dans de nombreuses molécules à propriétés pharmacologiques importante. Découvert en 1982 [44], l'acide 4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinone possède une très grande activité inhibitrice de l'aldose réductase et ouvre de nouvelles perspectives dans le traitement des complications liées au diabète (cataracte, neuropathie....). [45]

B.3.2 Les voies de synthèses des Rhodanines

Il existe plusieurs voies d'accès aux rhodanines, nous citons quelques exemples :

B.3.2.1 Réaction de cyclo-condensation

C'est une réaction classique et efficace entre une nucléophile et une électrophile, Krus et ses collaborateurs [46] ont appliqué la méthode du dithiocarbamate en utilisant le chlorure chloroacétyl (Schéma 9).

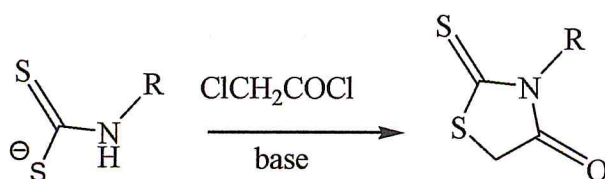


Schéma 9 : Méthode de Krus.

La méthode de Holmberg [47] consiste à faire réagir l'acide thiocarbonyl bistioglycolique sur différentes amine dans l'éthanol (Schéma 10).

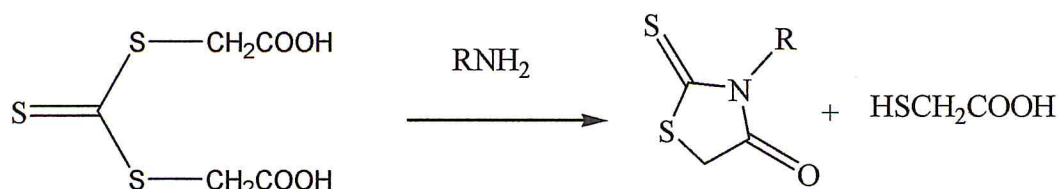


Schéma 10 : Méthode de Holmberg.

B.3.2.2 A partir d'une amines et hydrazides

Cette méthode décrit la synthèse des rhodanines N-substituées : c'est une condensation des amines avec des hydrazides et l'acide trithiocarbonyl diglycolique [48] (Schéma 11).

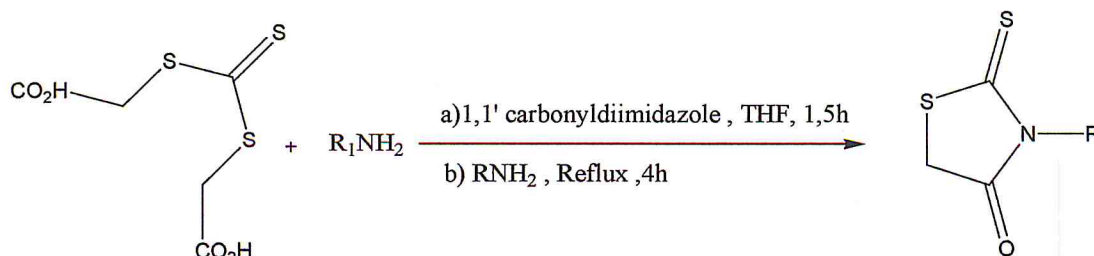


Schéma 11 : la synthèse de Yarovenko.

B.3.3.3 A partir d'un isothiocyanate et de l'acide α -mercaptoacétique

Cette méthode consiste à condenser le méthyl thioglycolate sur l'isothiocyanate à température ambiante [49](Schéma 12).

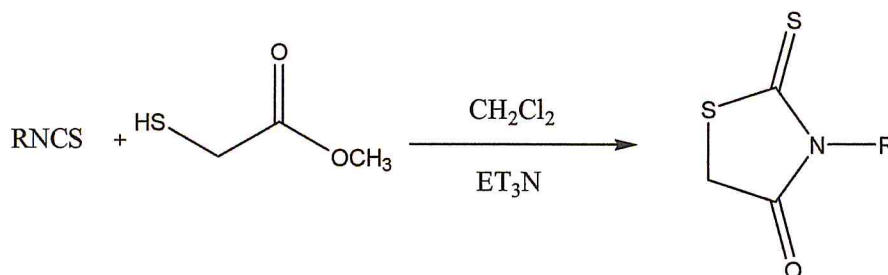


Schéma 12 : la synthèse de Sing.

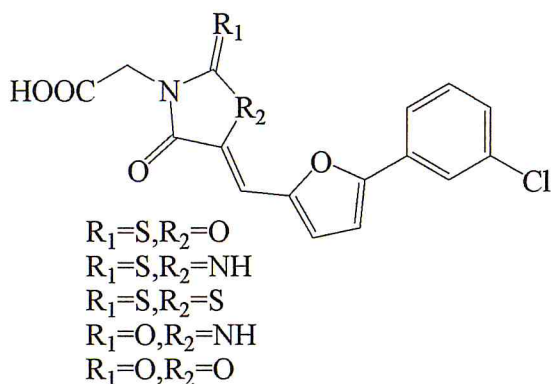
B.3.4 Propriétés biologiques

La rodhanine est à l'origine de nombreuses études pharmacologiques, chimiques et physicochimiques et a contribué au développement de nouveaux agents thérapeutiques. Comme c'est déjà indiqué, l'Epalrestat est utilisé comme un inhibiteur de l'aldolase réductase, c'est un traitement antidiabétique (Figure 26).

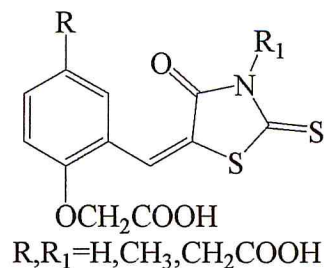


Figure 26 : Inhibiteur de l'aldolase réductase.

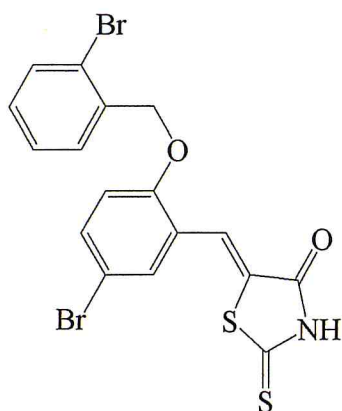
Nous citons autres exemples qui seront résumé dans la figure suivante :



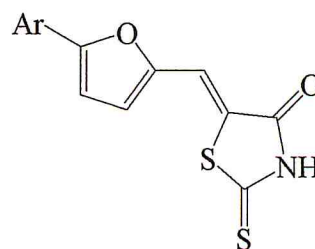
Inhibiteur d'agrégation dans les Cellules de Tauopathie responsable de la maladie d'Alzheimer



Inhibiteur de l'Aldose-Reductase Responsable du diabète



Inhibiteur du protéine Tyrosine Phosphatase PTP Anti-Cancereux



Inhibiteur sélectif contre les toxines bactériennes

Figure 27 : Quelques activités biologiques de la rhodanine.

B.3.5 Réactivité de la rhodanine

Les positions les plus réactives dans la molécule des sont 3 et 5, elles déterminent les directions majeurs pour les modifications du cycle de la rhodanine. La rhodanine se comporte comme un à méthylène actif grâce à la réactivité du C5 (Schéma 13).

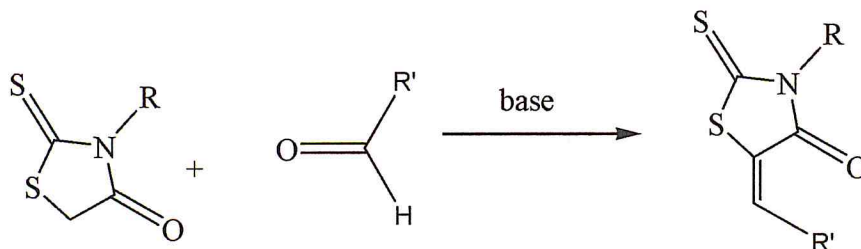


Schéma 13 : Réactivité de la rhodanine.

B.3.6 Préparation de la rhodanine

Nous avons préparé les rhodanines selon la méthode de Singh [50](Schéma 14).

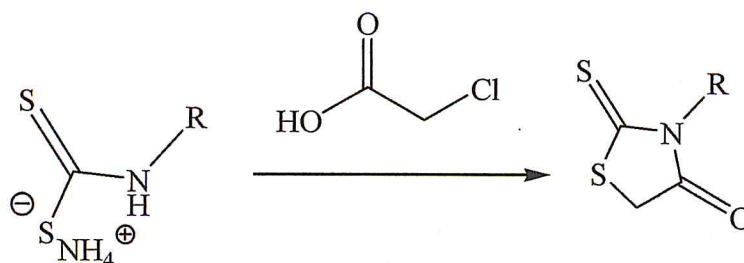


Schéma 14 : Préparation de la rhodanine.

B.4 RAPPEL SUR LE DIBENZYLIDENE ACETONE

B.4.1 Introduction

Le dibenzylidène acétone est une molécule structurellement simple qui va nous permettre de développer la réaction d'aldolisation croisée à partir de l'acétone et du benzaldéhyde, et dont les dérivés peuvent trouver des applications en catalyse, dans le domaine médical et en chimie organique.

La molécule d'acétone dibenzylidène est symétrique et composée d'une cétone, de deux doubles liaisons C=C et de deux noyaux benzéniques (Figure 28).

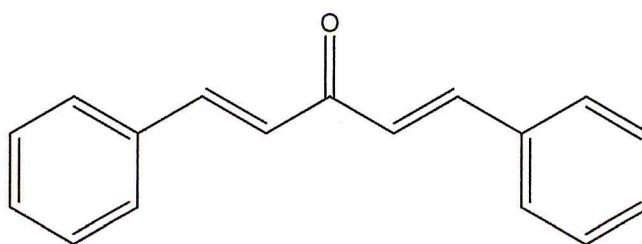


Figure 28 : Le dibenzylidène acétone.

Cette molécule est nommée selon la nomenclature IUPAC, il s'agit de la (1E,4E)-1,5-diphényl-penta-1,4-diène-3-one.

B.4.2 Préparation de DBA

Le DBA se prépare en une étape par condensation d'une molécule d'acétone avec deux molécules de benzaldéhyde en milieu basique, selon une réaction de double aldolisation [51](Schéma 15).

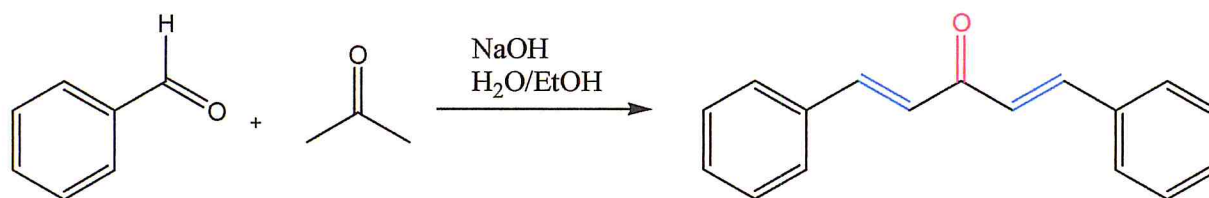


Schéma 15 : Préparation du DBA.

B.4.3 Application

Les dérivés de cette molécule sont utilisés en catalyse organométallique et le domaine de la chimie médicinale.

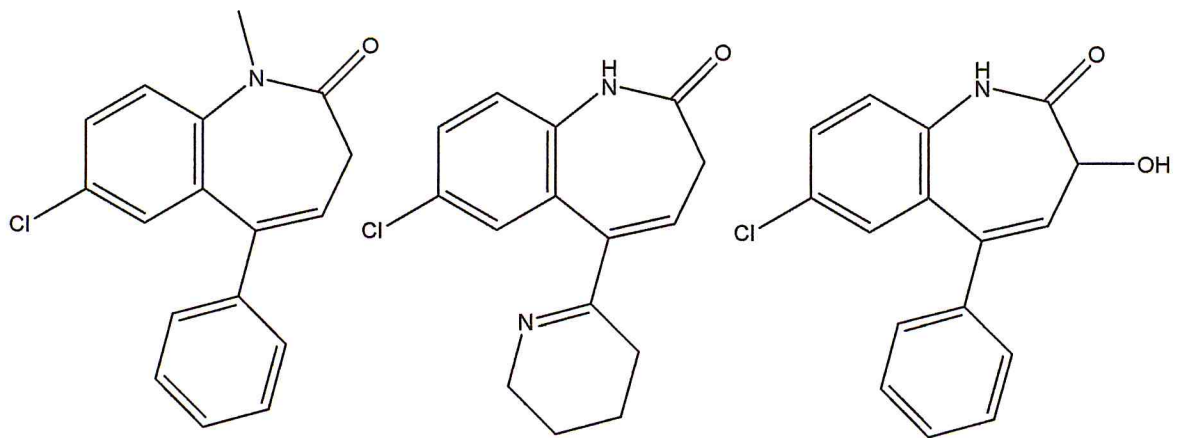
a. La catalyse

Le Pd₂(dba)₃ est un catalyseur contenant du palladium au degré d'oxydation 0, stable à l'air et aisément manipulable. Il s'obtient facilement à partir de DBA et d'un sel de palladium. Il peut être employé dans différentes réactions organométalliques. [52]

b. En chimie organique

Les réactions faisant intervenir les dérivés de l'acétone dibenzylidène sont nombreuses. Nous pouvons cependant citer un exemple récent :

La synthèse d'azocinone par réaction domino : une cycloaddition [2+2] suivie d'un réarrangement de Cope [53], Ces dérivés présentent une certaine ressemblance avec les benzodiazépines, utilisées en traitement de certaines maladies du système nerveux central [54] (Figure 29).



Diazépam (VALIUM®)

Bromazépam (LEXOMIL®)

Lorazépam (TEMESTA®)

Figure 29 : Des dérivés du DBA.

PARTIE

EXPEREMENTALE

1. SYNTHÈSE DES MOLECULES CIBLES

1.1 Introduction

En vue d'obtention de nouvelles molécules, nous avons condensé des dérivés de la rhodanine avec le dibenzylidène acétone (DBA) par un simple chauffage classique pendant une nuit en présence d'une base (Schéma 16).

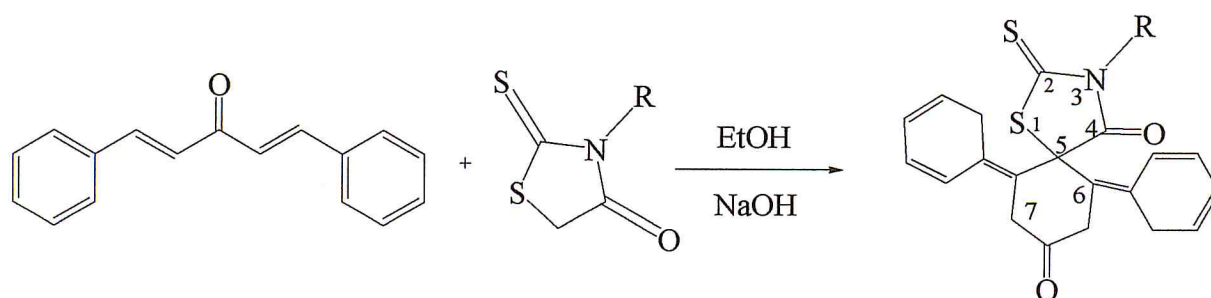


Schéma 16 : Synthèse des molécules cibles.

Au cours de ce travail nous avons utilisé les techniques suivantes

2. Techniques de caractérisation

La caractérisation structurale est réalisée grâce aux techniques spectrométriques classiques (RMN et IR)

2.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince est une technique analytique simple, rapide et peu coûteuse. Elle repose principalement sur les phénomènes d'adsorption et de partage, où les molécules à séparer s'adsorbent à la surface d'une fine couche (100-200 nm) de phase stationnaire, généralement à base de gel de silice, déposée sur une plaque rectangulaire de verre, de plastique ou d'aluminium, de quelques centimètres de côté, et seront entraînées à travers la phase stationnaire par un éluant (phase mobile) ; donc la séparation est fonction des différences d'adsorption des composants de l'échantillon sur la phase stationnaire et des différences de leur solubilité dans la phase mobile. On l'utilise cette technique pour suivre l'avancement des réactions ou contrôler la pureté des produits. [62]

Nous avons utilisé la chromatographie pour suivre les réactions et pour vérifier la pureté des produits synthétisés.

2.2 Infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge est une technique de caractérisation Utilisé dans l'analyse structurale et qualitative [63] . Pour identifier des groupements moléculaires et obtenir de nombreuses informations microscopiques sur la conformation et leurs éventuelles interactions du produit synthétisé. Le domaine de fréquence le plus couramment utilisé est de 650 à 4000 cm^{-1} . correspond à des vibrations. Ces vibrations peuvent être des vibrations d'élongation ou de déformation [64].

Les spectres infrarouges ont été réalisés soit sur un spectromètre α -Breker ATR, soit sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-IR Baragon 1000PC.

2.3 Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique spectroscopique permettant d'identifier la structure de composés (liquide ou solide), de caractériser leur enchaînement atomique, et d'obtenir des informations sur l'environnement (nature des voisins proches) des noyaux atomiques. Cette méthode d'analyse est puissante et très performante [65].

3. Températures de fusion

Les points de fusion (P_f), exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$), sont mesurés sur un appareil SMP3 Stuart Scientific.

4. Réactifs utilisés

Les réactifs utilisés pour la préparation des produits sont KOH, différentes Rhodanines déjà synthétisées et caractérisées, le DBA a été déjà préparé au sein de laboratoire pédagogique « Chimie des Substances Naturelles ».

Les solvants utilisés dans notre travail sont EtOH absolu et le MeOH, eau, Hexane, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMSO.

5. Préparation de nos produits

5.1 Mode opératoire général

Un mélange de 6 mmoles de KOH 5 ml d'eau et 15 ml d'éthanol est laissé sous agitation à température ambiante pendant 5 min, on introduit 2 mmoles de (3-méthyl-2-thioxothiazolidin-5-one) et 2 mmoles de (1,5-diphénylpenta-1,4-dien-3-one). Le mélange est mis sous reflux pendant 10 h à 12 h. Après, avoir ajouté un excès d'éthanol, le produit précipite ensuite filtré et recristallise dans l'éthanol.

5.2 Le produit 1

Ce produit est synthétisé selon le mode opératoire décrit ci-dessus selon le schéma 17.

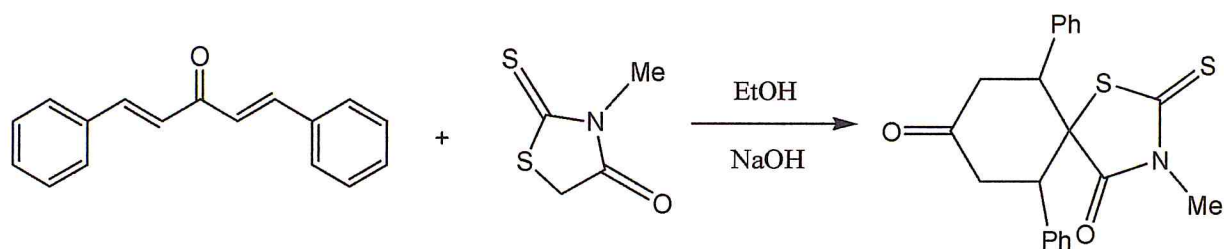
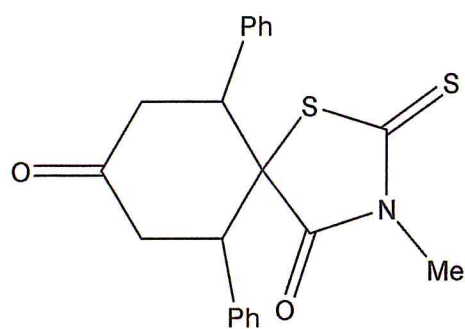


Schéma 17 : Synthèse du produit 1



- Masse exacte ($C_{21}H_{19}NO_2S_2$) : $381.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Aspect : solide orange.
- $R_d = 33\%$.
- $T_f = 159^\circ\text{C}$.
- $R_f = 0.72$

5.3 Le produit 2

Ce produit est synthétisé selon le mode opératoire décrit ci-dessus selon le schéma 18.

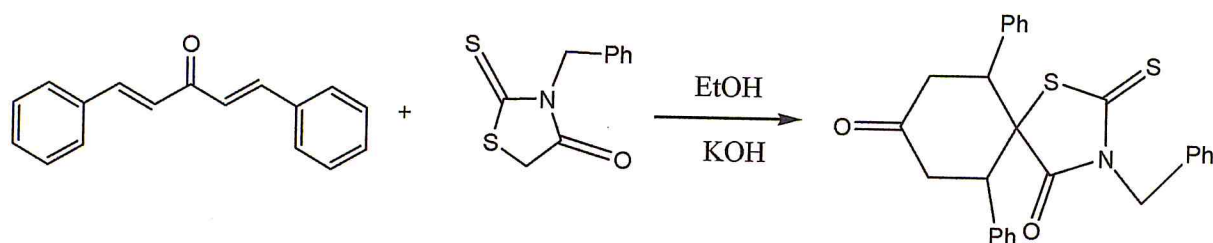
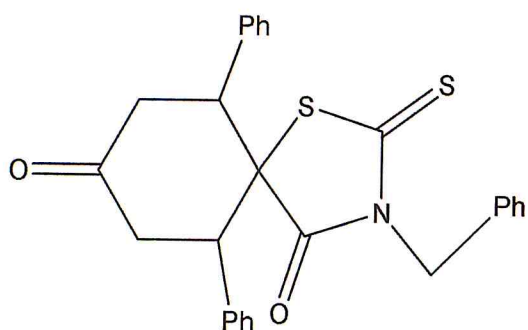


Schéma 18 : Synthèse du produit 2.



- Masse exacte ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$) : $457.61 \text{ g.mol}^{-1}$.
- Aspect : solide marron.
- $R_d = 20\%$.
- $T_f = 179^\circ\text{C}$.
- $R_f = 0.73$

5.4 Le produit 3

Ce produit est synthétisé selon le mode opératoire décrit ci-dessus selon le schéma réactionnel 19.

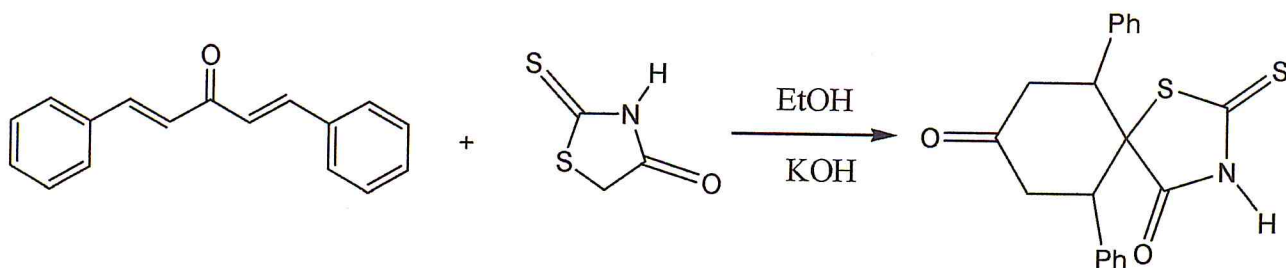
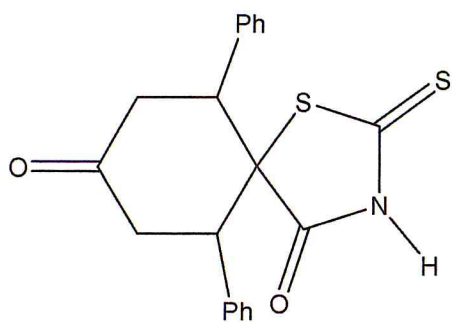


Schéma 19 : Synthèse du produit 3



- Masse exacte ($C_{20}H_{17}NO_2S_2$) : $367.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Aspect : solide marron.
- $R_d = 10\%$.
- $T_f = 208^\circ\text{C}$.
- $R_f = 0.73$

5.5 Le produit 4

Ce produit est synthétisé selon le mode opératoire décrit ci-dessus selon le schéma réactionnel 20.

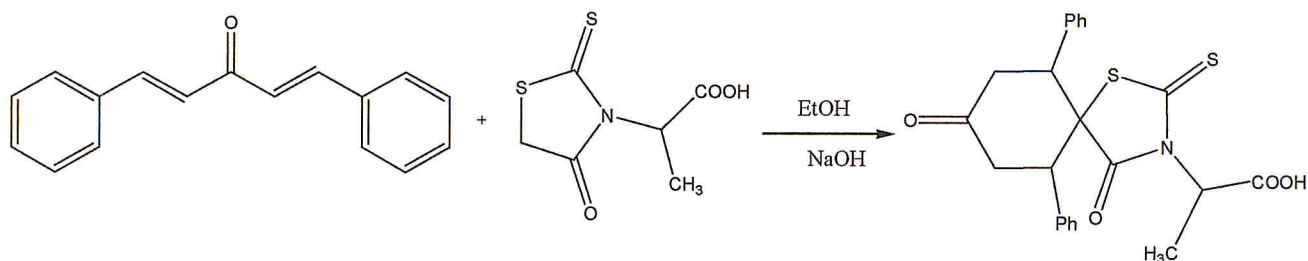
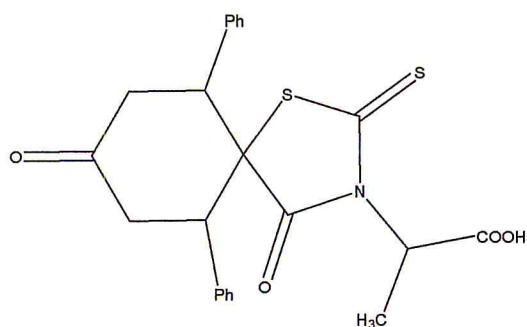


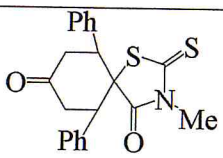
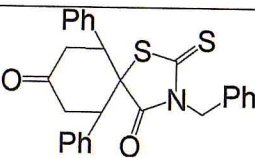
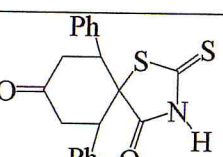
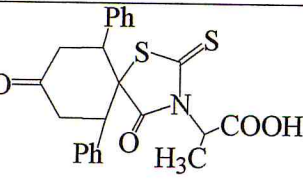
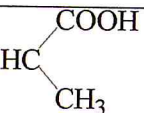
Schéma 20 : Synthèse du produit 4.



- Masse exacte ($C_{23}H_{21}NO_4S_2$) : $439.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Aspect : solide jaune.
- $R_d = 46\%$.
- $T_f = 208^\circ\text{C}$.
- $R_f = 0.75$

Les conditions opératoires ainsi que les caractéristiques sont répertoriés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Les molécules cibles

Composés	R	Rendement	T _f °C	R _f
 <p style="text-align: center;">1</p>	Me	33%	159	0.72
 <p style="text-align: center;">2</p>	CH ₂ Ph	20%	179	0.73
 <p style="text-align: center;">3</p>	H	10%	208	0.73
 <p style="text-align: center;">4</p>		46%	208	0.75

6. Mécanisme réactionnel

Dans un premier temps, la base arrache le proton du C5 de la rhodanine pour conduire à centre nucléophile. Celui-ci attaque le DBA pour former (I.1). De la même manière le C5 attaque le DBA formant ainsi l'intermédiaire (I.2) ensuite le composé souhaité est obtenu (Schéma 21).

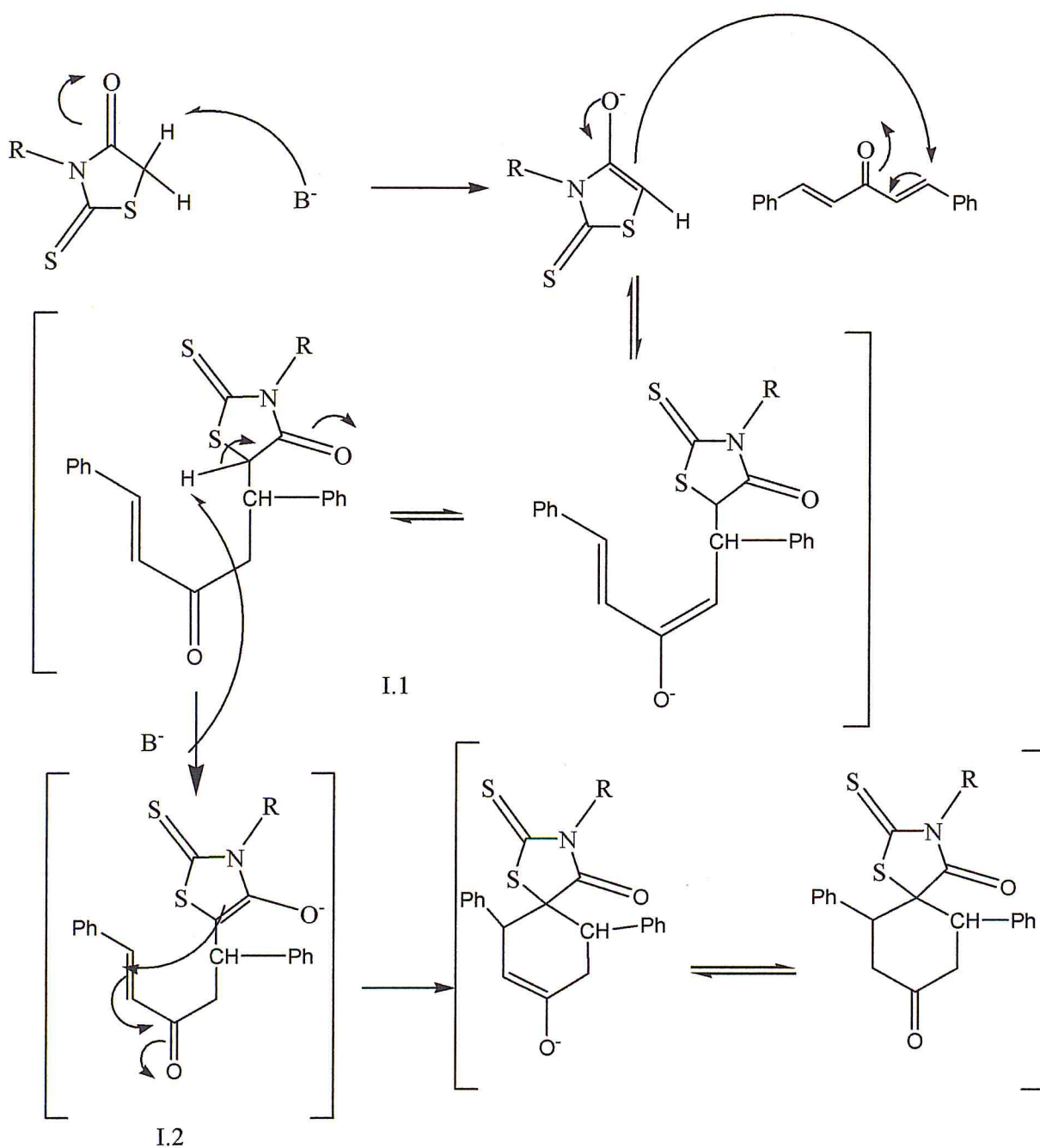


Schéma 21: Mécanisme proposé pour la réaction.

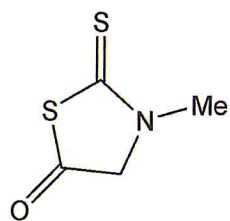
7. Test de solubilité

Nous avons effectué des tests de solubilité de (1mg/ml) avec nos produits dans différents solvants, les résultats sont présentés dans le tableau 2

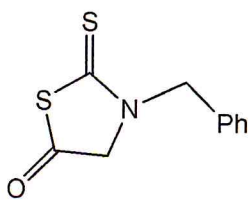
Tableau 2 : les résultats de solubilité.

Composés	Solvants					
	CH ₃ Cl	CH ₂ Cl ₂	EtOH	MeOH	DMSO	H ₂ O
1	+	+	+	+	+++	-
2	+	+	+	+	+++	-
3	+	+	+	+	+++	-
4	+	+	+	+	+++	-
Rhodanine(1)	-	-	+	+	+++	-
Rhodanine(2)	-	-	+	+	+++	-
Rhodanine(3)	-	-	+	+	+++	-
Rhodanine(4)	-	-	+	+	+++	-
DBA	+	+	+	+	+++	-

- (insoluble) ; + (peu soluble) ; ++ (soluble) ; +++ (très soluble).



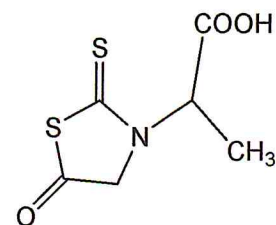
Rhodanine(1)



Rhodanine(2)



Rhodanine(3)



Rhodanine(4)

8. Détermination structurale des composés 1 à 4

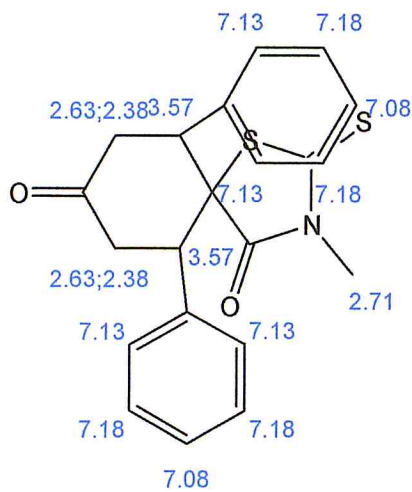
Nos produits sont en cours de caractérisation par la RMN ^1H , ^{13}C .

8.1 L'étude par RMN ^1H

Les caractéristiques théoriques de la RMN sont répertoriées dans les schémas (22-23-24-25)

Composé 1

ChemNMR H-1 Estimation



Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough

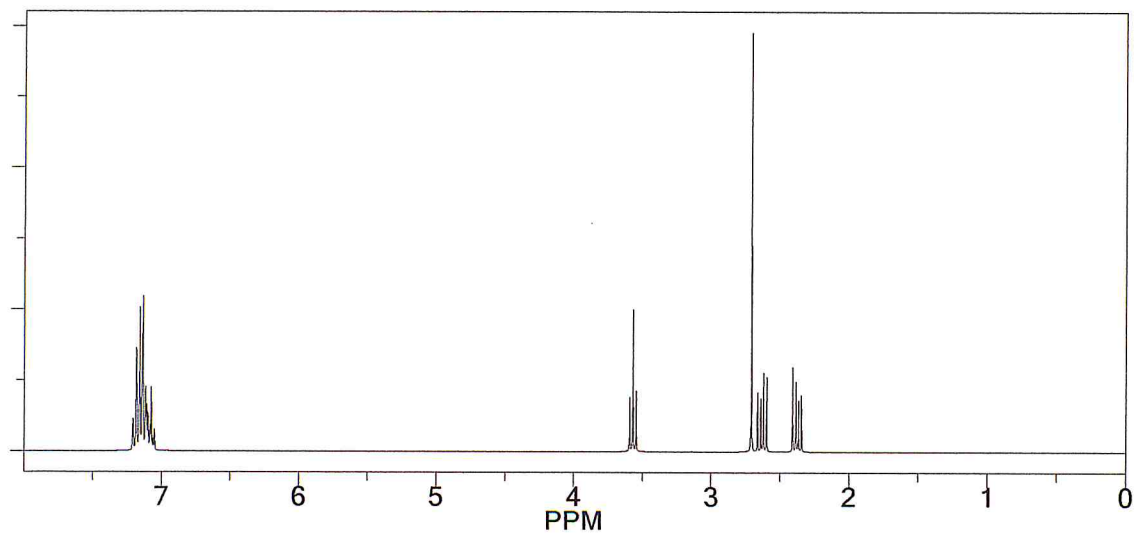
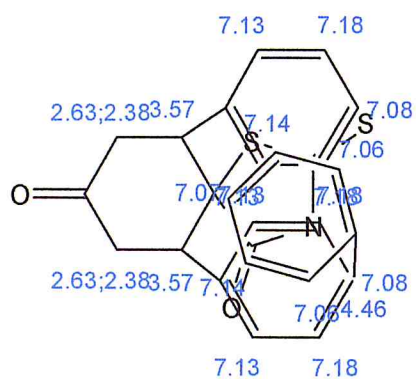


Figure 30 : les caractéristiques de composé 1

Composé 2

ChemNMR H-1 Estimation



Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough

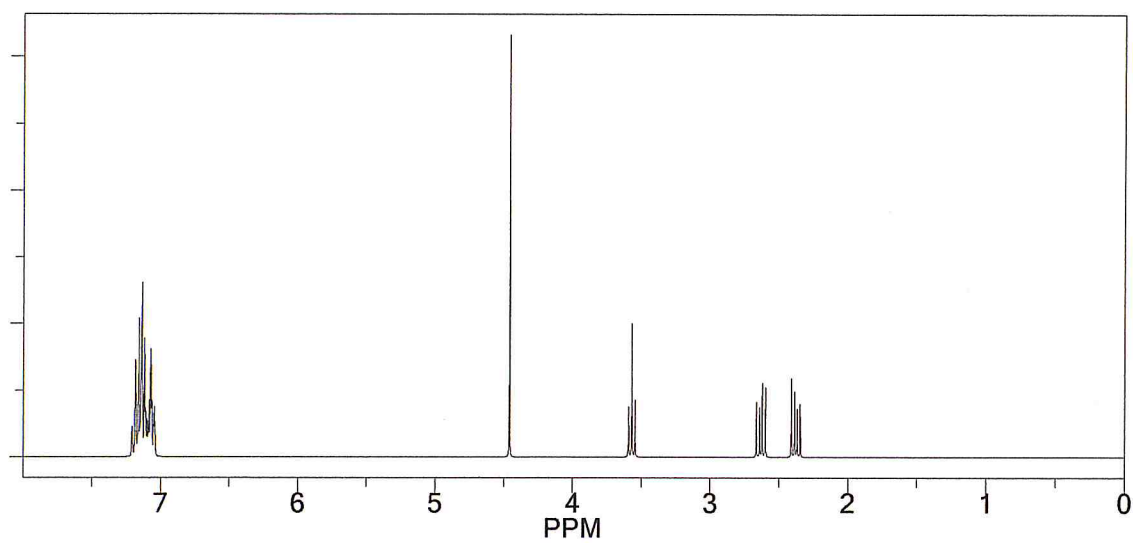
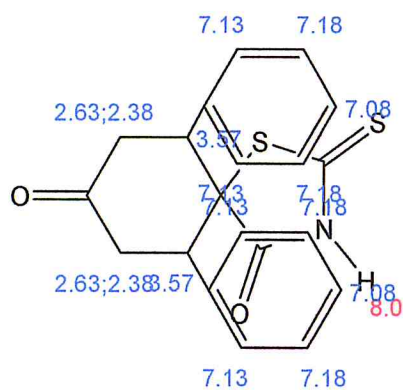


Figure 31 : les caractéristiques de composé 2

Composé 3

ChemNMR H-1 Estimation



Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough

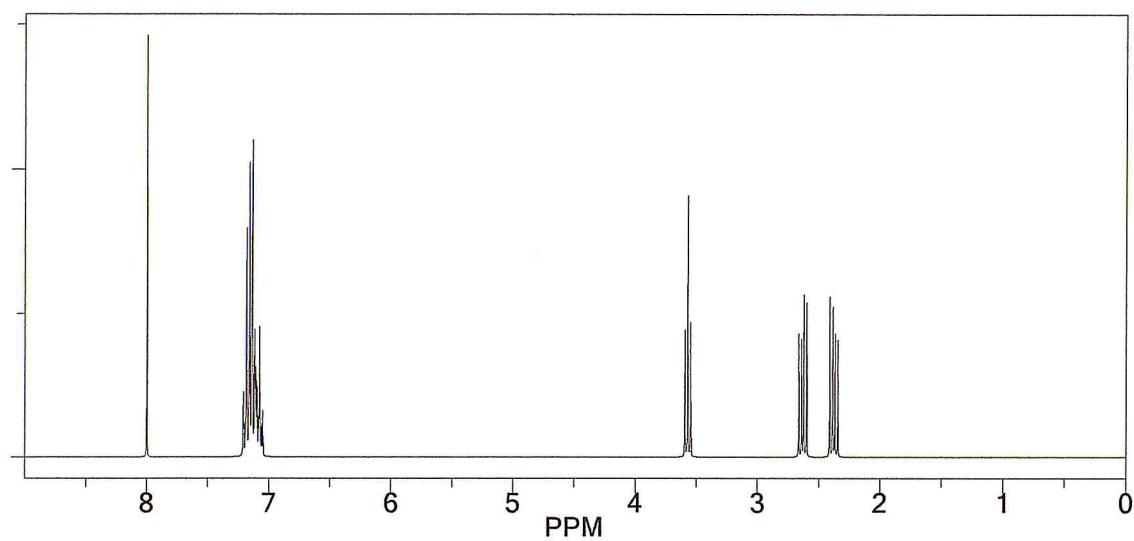
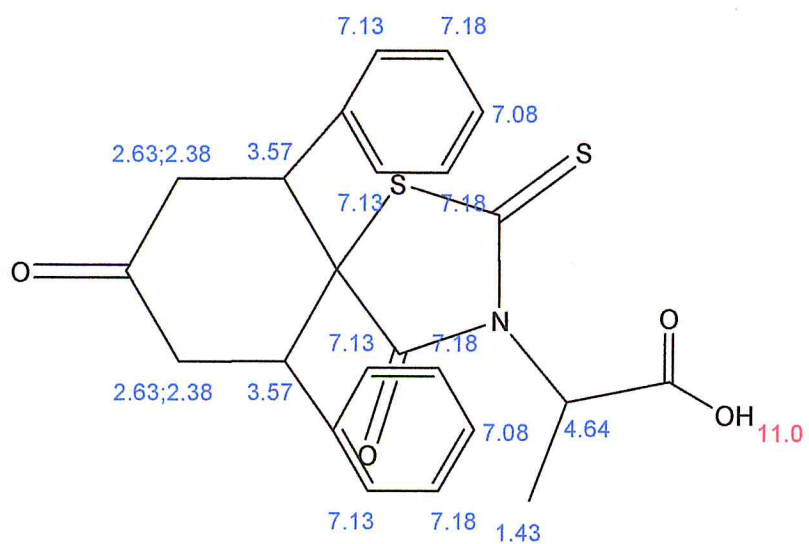


Figure 32 : les caractéristiques de composé 3

Composé 4

ChemNMR H-1 Estimation



Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough

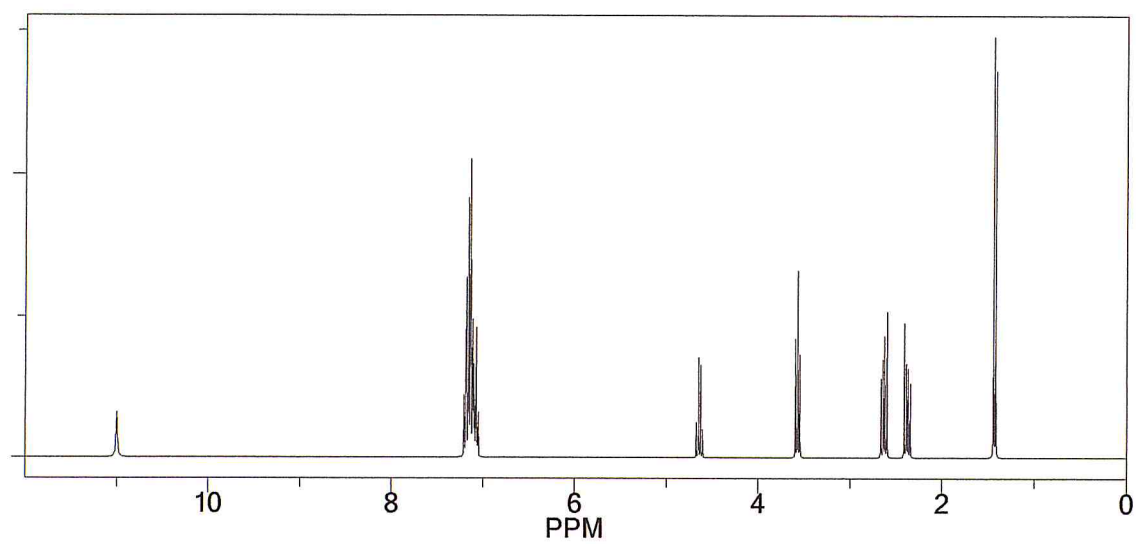


Figure 33 : les caractéristiques de composé 4

8.2 L'étude de spectre IR de composé 1

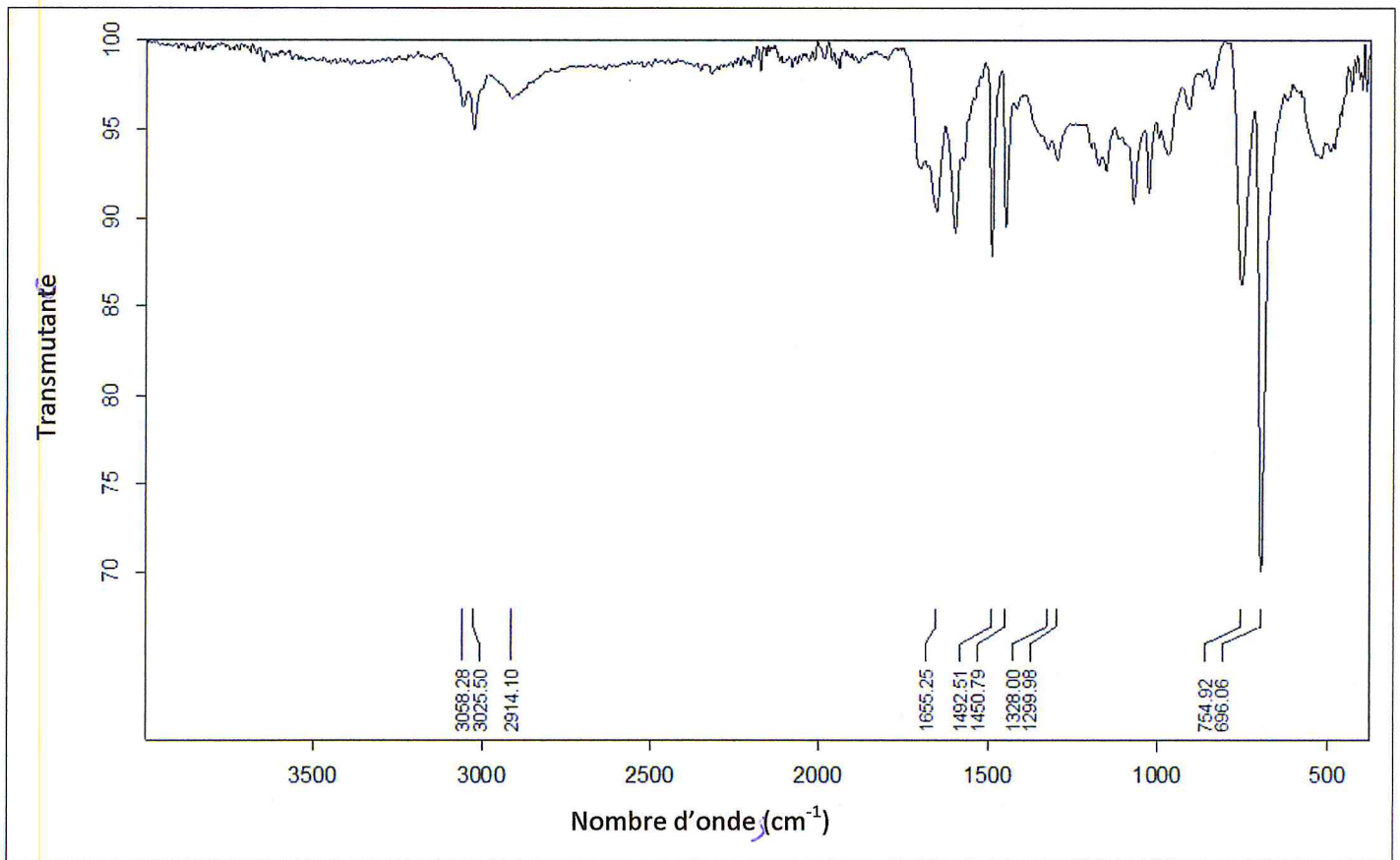


Figure 34 : Spectre IR de composé 1

- Des bandes vers 3058 et 3025 cm⁻¹, confirme la présence de plusieurs insaturations.
- bande d'élongation à 2915 cm⁻¹ caractéristique de groupement CH₂.
- La présence de la bande vers 1655 cm⁻¹ bande de la liaison C=O d'élongation.
- Des bandes moyennes dans la région de 1492 et 1450 cm⁻¹, indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.
- Une zone des bandes vers 1328 et 1299 cm⁻¹, caractéristique de la liaison C-N.
- Une bande située à 1074 cm⁻¹ indique la présence de la liaison C-S.
- La présence de la bande vers 696 et 754 cm⁻¹ de C-H.

8.3 L'étude de spectre IR de composé 2

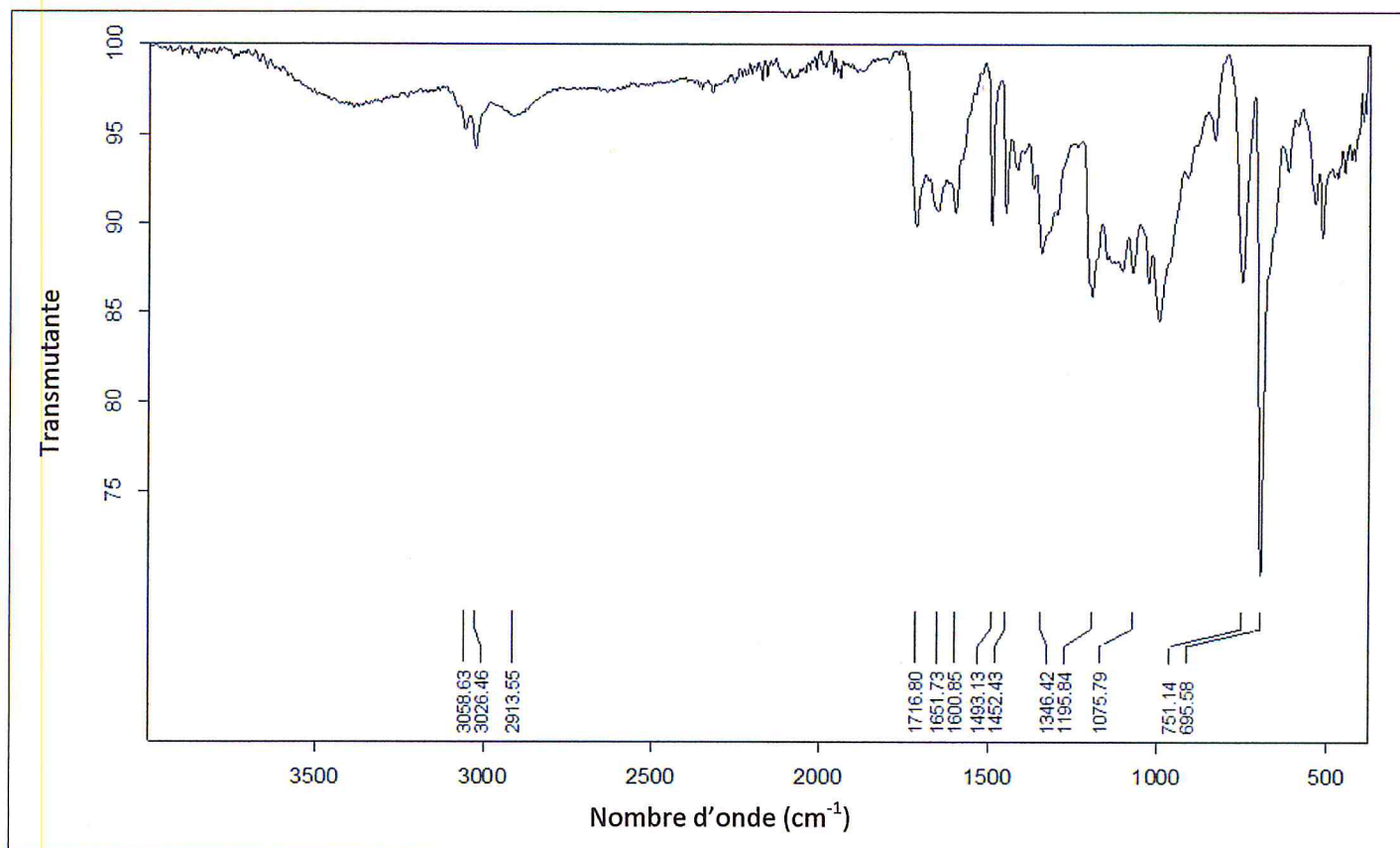


Figure 35 : Spectre IR de composé 2

- La présence des bandes vers 3058 cm⁻¹ et 3026 cm⁻¹, caractéristique de C-H aromatiques.
- bande d'élongation à 2913 cm⁻¹ caractéristique de groupement CH₂.
- Deux bandes à 1713 cm⁻¹, 1651 cm⁻¹, présentent la liaison C=O d'élongation.
- Une zone des bande vers 1600 cm⁻¹, 1493 cm⁻¹ et 1452 cm⁻¹, indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.
- Une bande 1195 cm⁻¹, caractéristique de la liaison C-N.
- Une bande situé à 1075 cm⁻¹, indique la présence de la liaison C-S.
- On peut constater la présence des bandes vers 695 cm⁻¹ et 751 cm⁻¹ caractéristique de C-H.

8.4 L'étude de spectre IR de composé 3

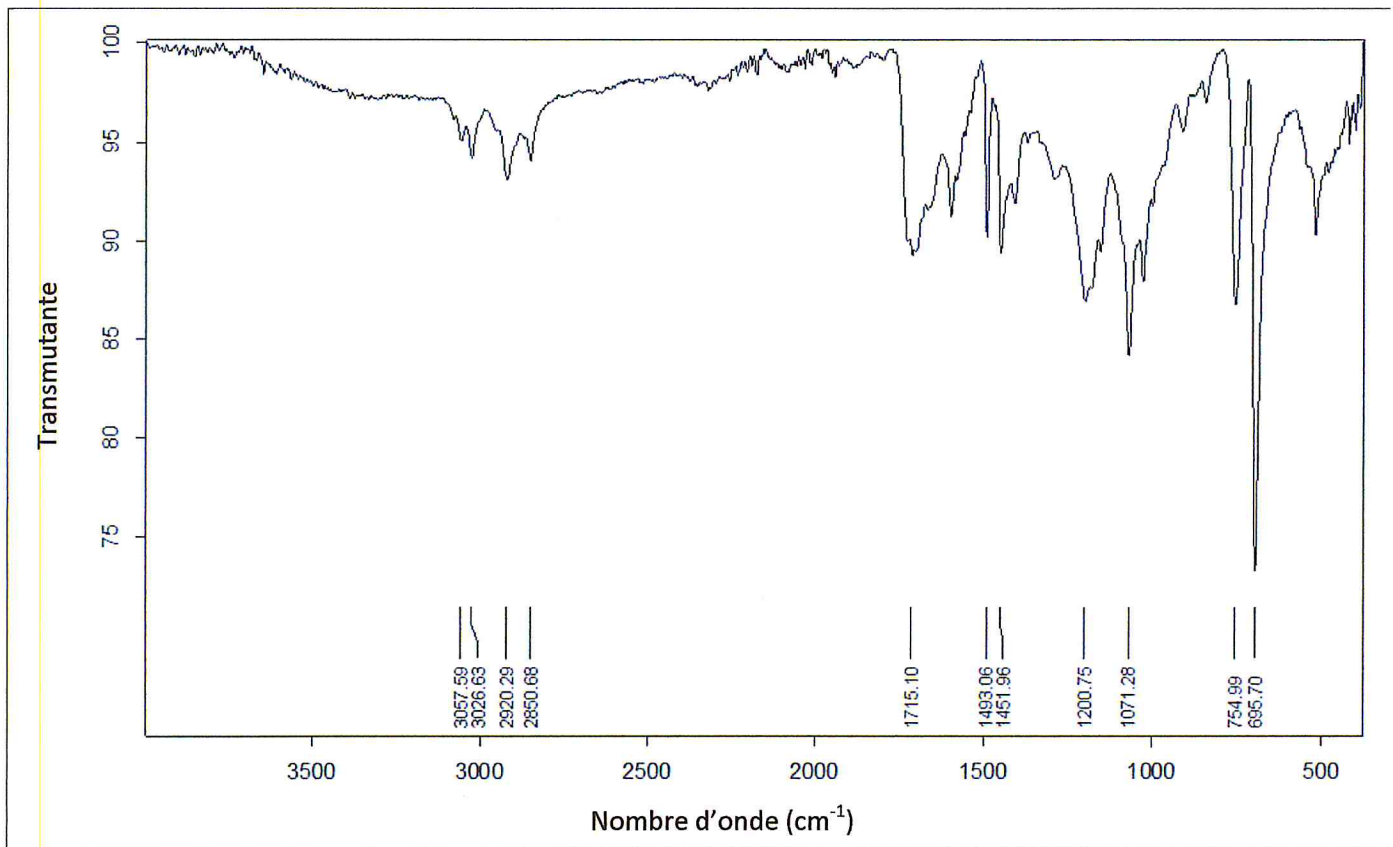


Figure 36 : Spectre IR de composé 3

- La présence des bandes vers 3057 cm⁻¹ et 3026 cm⁻¹, caractéristique de C-H aromatiques.
- Deux bandes d'élongation à 2920 et 2850 cm⁻¹ caractéristique de groupement CH₂.
- Deux bandes à 1715 cm⁻¹ présentent la liaison C=O d'élongation.
- Deux bandes à 1493 cm⁻¹ et 1451 cm⁻¹, indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.
- Une bande vers 1200 cm⁻¹ caractéristique de la liaison C-N
- Une bande située à 1071 cm⁻¹, indique la présence de la liaison C-S.
- On peut constater la présence des bandes vers 695 cm⁻¹ et 754 cm⁻¹ caractéristique de C-H.

8.5 L'étude de spectre IR de composé 4

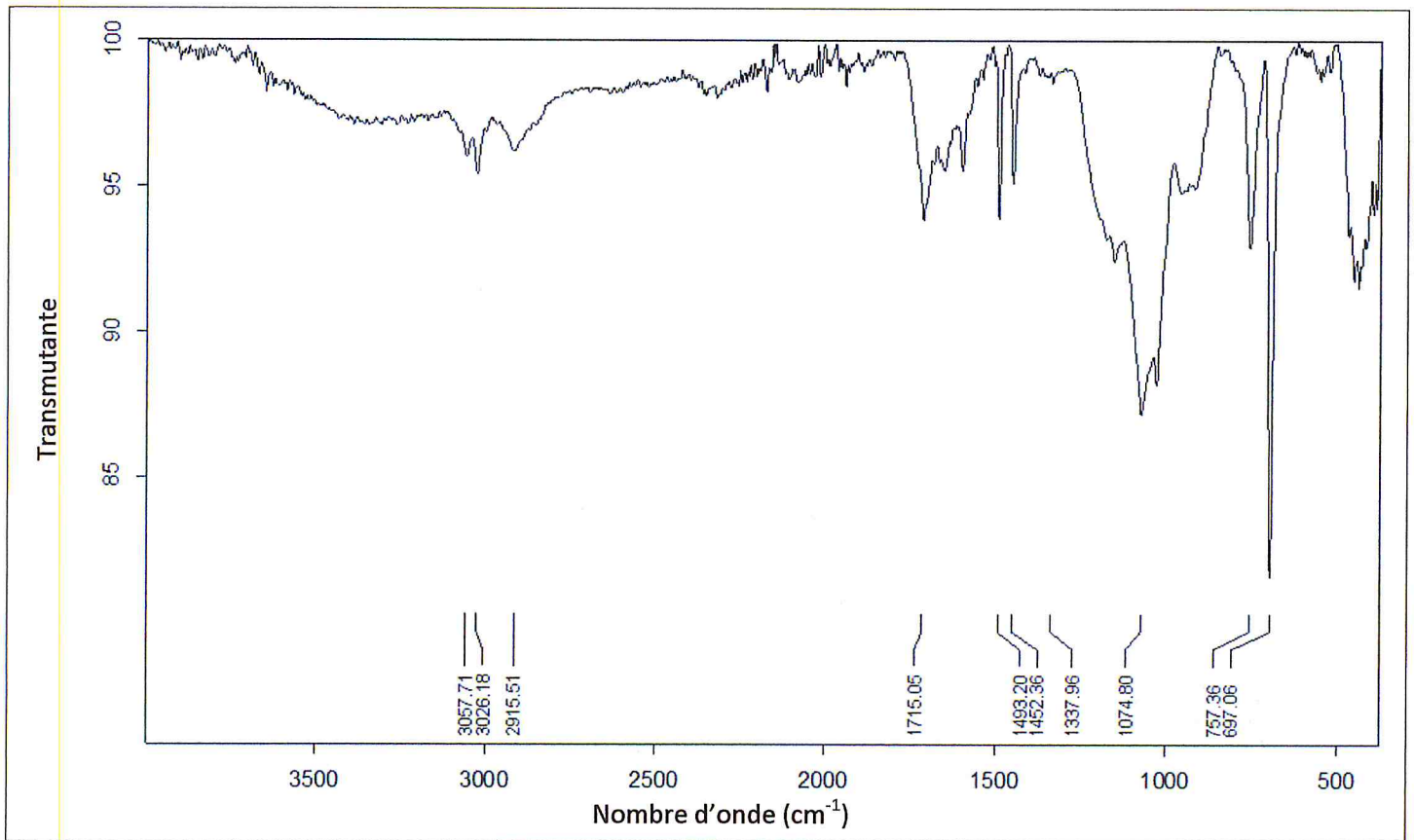


Figure 37 : Spectre IR de composé 4

- La présence des bandes vers 3057 cm^{-1} et 3026 cm^{-1} , caractéristique de C-H aromatiques.
- Une bande d'élongation à 2915 cm^{-1} caractéristique de groupement CH₂.
- Une bande à 1715 cm^{-1} présente la liaison C=O d'élongation.
- Une zone des bandes vers 1493 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} 1377.96 cm^{-1} indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.
- Une bande à 1337 cm^{-1} caractéristique de la liaison C-N
- Une bande situé à 1074 cm^{-1} , indique la présence de la liaison C-S.
- On peut constater la présence des bandes vers 697 cm^{-1} et 757 cm^{-1} caractéristique de C-H.

9. ETUDE DES ACTIVITES BIOLOGIQUES

9.1 Introduction

Il est toujours nécessaire de développer de nouveaux antibiotiques puisque les bactéries développent une résistance aux antibiotiques existants. Des dérivés de 4-thiazolidinone sont connus pour leurs effets antibactériens et antifongiques. Pour cette raison, une variété de composés et des intermédiaires à base de 4-thiazolidinone ont été préparés dans cette étude. Les caractéristiques biologiques de ces études sont présentées ci-dessous :

9.2 Etude de l'activité antimicrobienne

Les tests antibactériens ont pour but de connaître l'effet antimicrobien de nos composés synthétisés contre de différentes bactéries et champignons.

Le travail est réalisé au niveau de laboratoire d'hygiène de Blida. Les tests biologiques sont effectués sur cinq souches microbiennes et pathogènes :

L'activité antimicrobienne des quatre produits synthétisés a été déterminée vis-à-vis des cinq bactéries suivantes : *Escherichia coli*, *Bacillus ceureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi* et 2 champignons : *Candida albicans* et *Aspergillus flavus*. par les deux méthodes de diffusion (disques et puits).

Les composés ont été solubilisés dans le DMSO pour obtenir des concentrations de 5, 10 et 30 mg/ml.

9.3 Principe générale

L'activité des composés synthétisés a été estimée en comparant les zones d'inhibition des micro-organismes à des concentrations connues des composés synthétisés et les antibiotiques à large spectre comme référence standards. Et en fonction du diamètre de cette dernière, la souche du microorganisme sera qualifiée comme sensible, intermédiaire ou résistante.

9.3.1 1^{er} technique

L'aromatogramme est un test qui permet de mesurer la capacité d'un composé à inhiber la croissance bactérienne.

Cette méthode appelée méthode par diffusion consiste à déposer un disque stérile en cellulose (diamètre : 9 mm) imprégnés avec une quantité de produits synthétisés.

Les disques sont déposés sur la surface d'une gélose uniformément ensemencé d'une suspension de bactérie à étudier (0.5 MCF).[55-56] Pendant l'incubation le produit va diffuser à partir du centre du disque. [57]

La lecture des résultats se fait par la mesure du diamètre en (mm) de la zone claire autour du disque, appelée : zone d'inhibition (diamètre d'inhibition) [58], cette dernière est le critère qui détermine la résistance ou la sensibilité de la bactérie vis-à-vis de la substance antibiotique.

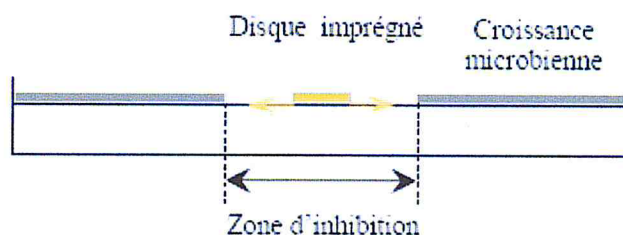


Figure 38 : Aromatogramme sur boîte de pétri à diffusion linéaire à partir d'un disque imprégné par produit

9.3.2 2^{ème} technique

La sensibilité des souches aux produits synthétisés a été réalisée par la technique de diffusion en milieu gélosé. Les milieux de Mueller Hinton ont été ensemencés par inondation. A l'aide d'un emporte-pièce stérile, des puits d'environ 6mm de diamètre ont été effectués dans la gélose. Chaque puits a reçu de 40 à 80 μ l de la substance à tester aux concentrations 30, 10 et 5 mg/ml. Après 30 min de diffusion à la température du laboratoire, les boîtes de Pétri ont été incubées à 37 °C pendant 18 à 24 h. La présence ou non d'une zone d'inhibition a été observée [59]. L'interprétation a été faite selon Duraffourd *et al.*[60], Ponce *et al.* [61]

9.4 Matériels utilisés

Les souches microbiennes référencées ATCC (American Type Culture Collection) proviennent du Laboratoire d'antibiothérapie et d'hygiène de l'institut Pasteur d'Algérie à Dely Brahim.

Les milieux de culture utilisés sont Muller Hinton pour les bactéries et Sabouraud pour les champignons.

Les disques stériles de papier de Wathman de 9 mm de diamètre et des écouvillons stériles. Des biotes de pétri et des pipetes pasteur.

9.5 Provenance des germes étudiés

Le tableau suivant représente le code et la provenance des différentes souches microbiennes utilisées dans notre étude.

Tableau 3 : Provenance des germes étudiés.

	Souches utilisées		Code de la souche	Provenance
Bactéries	Bactéries à Gram (+)	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 9372	Laboratoire d'antibiothérapie et d'hygiène de l'institut Pasteur d'Algérie à Dely Brahim
		<i>Bacillus ceureus</i>	ATCC 10876	
		<i>Salmonella typhi</i>	ATCC 6538	
	Bactéries à Gram (-)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	Laboratoire d'antibiothérapie et d'hygiène de l'institut Pasteur d'Algérie à Dely Brahim
		<i>Escherichia col</i>	ATCC 25922	
champignons	<i>Candida albicans</i>		ATCC 24433	Laboratoire d'antibiothérapie et d'hygiène de l'institut Pasteur d'Algérie à Dely Brahim
	<i>Aspergillus flavus.</i>		ATCC 2035	

9.6 Protocole expérimental

9.6.1 Préparation des milieux de culture

Dans un bain marie infuser les milieux gélosée (MH pour les bactéries et SAB pour les levures), sont mis en surfusion et sont coulés dans des boites de pétri a raison de 20 ml par boite ensuite séchés 10-20 mn/35°C (Figure 35).

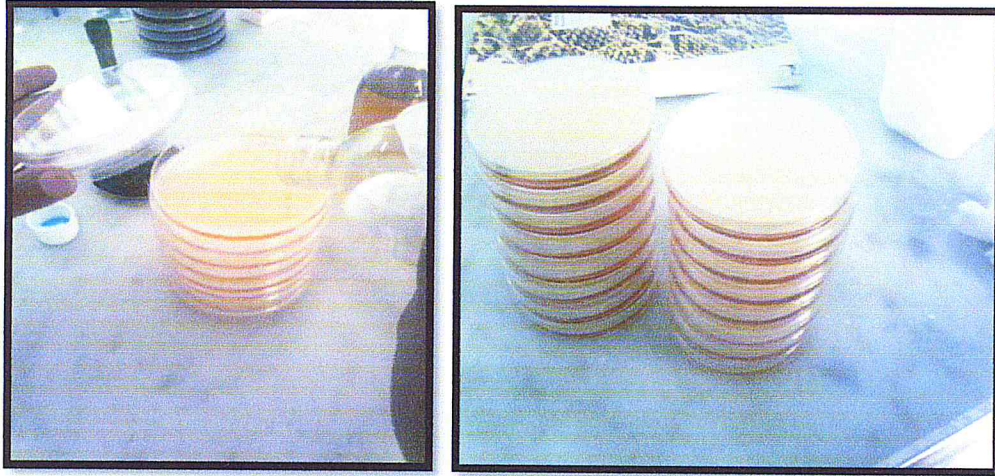


Figure 39 : Gélose fusionne dans des biotes de pétri.

9.6.2 Préparation de l'inoculum

Les suspensions bactériennes ont été réalisées par prélèvements de 3 à 4 colonies, isolées d'une culture pure de 18 h pour les bactéries et 48 h pour les levures. Elles sont diluées dans 10 ml d'eau physiologique stérile, puis agitées pour obtenir une suspension légèrement opale.

9.6.3 Ensemencement

A l'aide d'un écouvillon stérile trempé dans la solution bactérienne, étaler la surface gélosée en tournant sur la paroi interne du tube, afin de le décharger au maximum. L'écouvillon est frotté sur la totalité de la surface gélosée, sèche, de haut en bas, en stries serrées, en répétant l'opération deux fois, en tournant la boîte de Pétri de 60° à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose.

L'écouvillon est rechargé à chaque fois dans le cas où on ensemence plusieurs boîtes de Pétri avec la même souche. (Figure 36).



Figure 40 : Ensemencement de la suspension bactérienne sur les milieux gélosés.

Dans cette étape on choisie une seule technique ou bien les deux :

9.6.4 Dépôts des disques

Des disques stériles de 9 mm de diamètre sont déposés sur la surface gélosé. Le volume pris est de l'ordre de 40 μ l après diffusion de produit dans la gélose pendant 30 min à température ambiante, (Figure 37 et 38)



Figure 41 : Dépôt des disques sur le milieu gélosé.

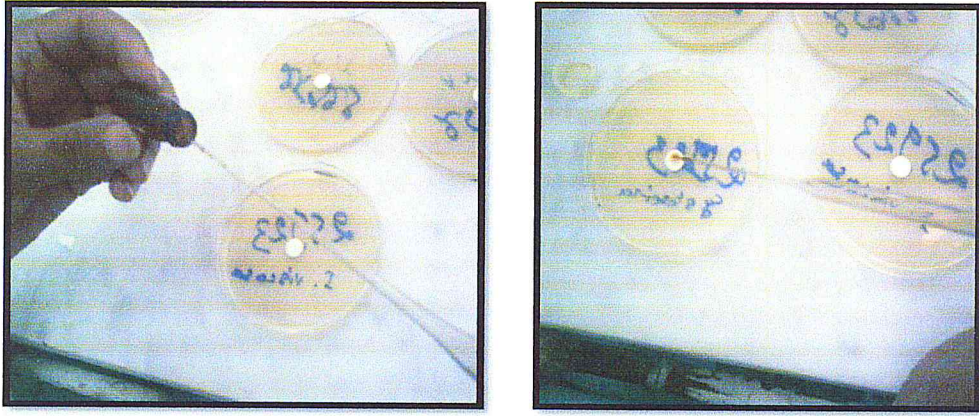


Figure 42 : l'imbibé des produits.

9.6.5 Préparation des puits

A l'aide d'une pipete pasteur stérile on effectue des puits d'environ 6 mm de diamètre dans la gélose. Chaque puits a reçu 40 à 80 μ l de la substance à tester.

9.6.6 Incubation

Les boites sont incubées à 37°C pendant 24 heures pour les bactéries et à 25°C pendant 48 heures à 5 jours pour les champignons.

9.6.7 Lecture

La lecture s'effectue par la mesure du diamètre de zone d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse.

9.7 Résultats et discussion

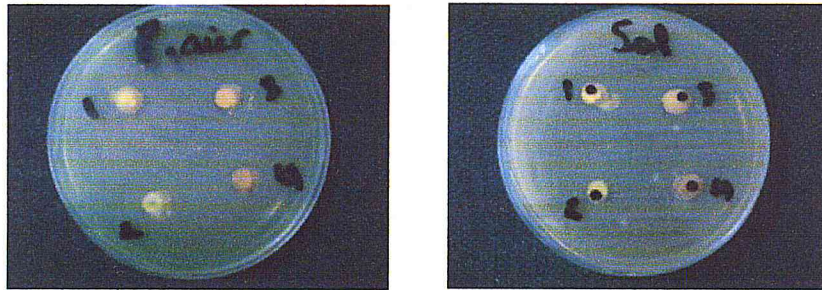
9.7.1 Activité antibactérienne

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Les valeurs de diamètre des zones d'inhibition (mm) de nos composés 1 à 4 relatifs aux souches bactériennes testées.

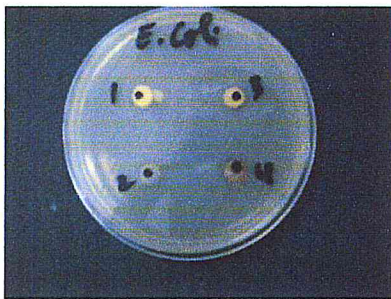
Composés	Gram positif						Gram négatif								
1	Diamètre de zone d'inhibition en mm, la concentration en mg/ml														
	<i>B.subtilis</i>			<i>B.ceureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>E.Coli</i>			<i>S.typi</i>		
	5	10	30	5	10	30	5	10	30	5	10	30	5	10	30
	-	-	-	-	-	-	-	8	11	-	-	-	-	-	-
2	Diamètre de zone d'inhibition en mm, la concentration en mg/ml														
	<i>B.subtilis</i>			<i>B.ceureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>E.Coli</i>			<i>S.typi</i>		
	5	10		5	10		5	10		5	10		5	10	
	-	-		-	-		-	-		-	-		-	-	
3	Diamètre de zone d'inhibition en mm, la concentration en mg/ml														
	<i>B.subtilis</i>			<i>B.ceureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>E.Coli</i>			<i>S.typi</i>		
	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15
	8	12	13	-	11	12	-	9	9	-	-	-	-	-	-
4	Diamètre de zone d'inhibition en mm, la concentration en mg/ml														
	<i>B.subtilis</i>			<i>B.ceureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>E.Coli</i>			<i>S.typi</i>		
	5	10	30	5	10	30	5	10	30	5	10	30	5	10	30
	13	14	15	11	12	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Les résultats de l'activité antimicrobienne de nos produits obtenus par la mesure des diamètres d'inhibition de la croissance des microorganismes sont illustrés graphiquement par les figures : 43, 44, 45, 46 et 47. (Après 24 h d'incubation à 37°C).

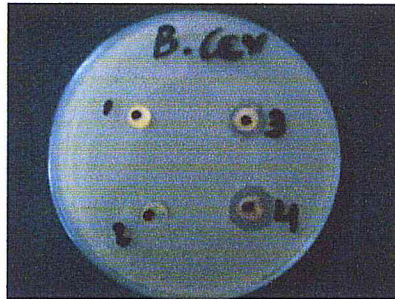


Pseudomonas aeruginosa

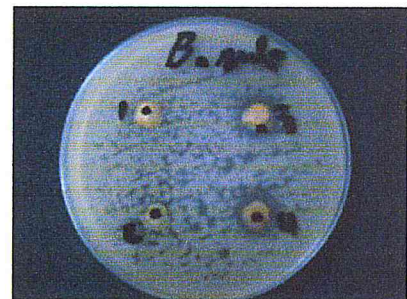
Salmonella typhi



Escherichia coli



Bacillus ceureus



Bacillus subtilis

Figure 43 : Zones d'inhibition des produits testés pour les cinq souches

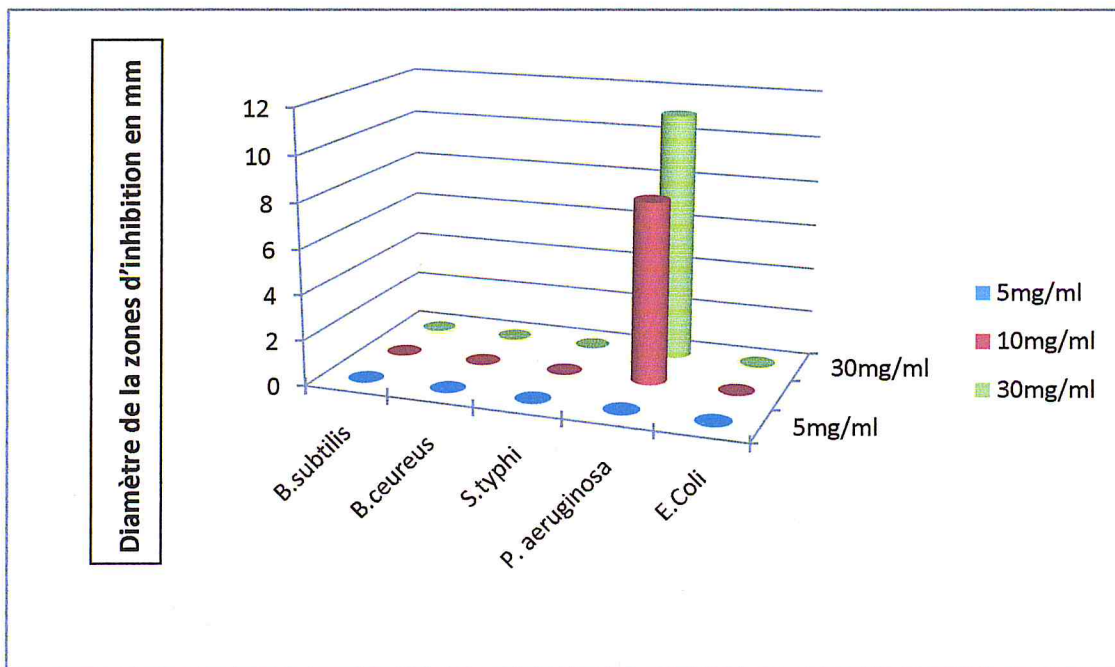


Figure 44 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition de composé 1 relatif aux différentes souches bactériennes

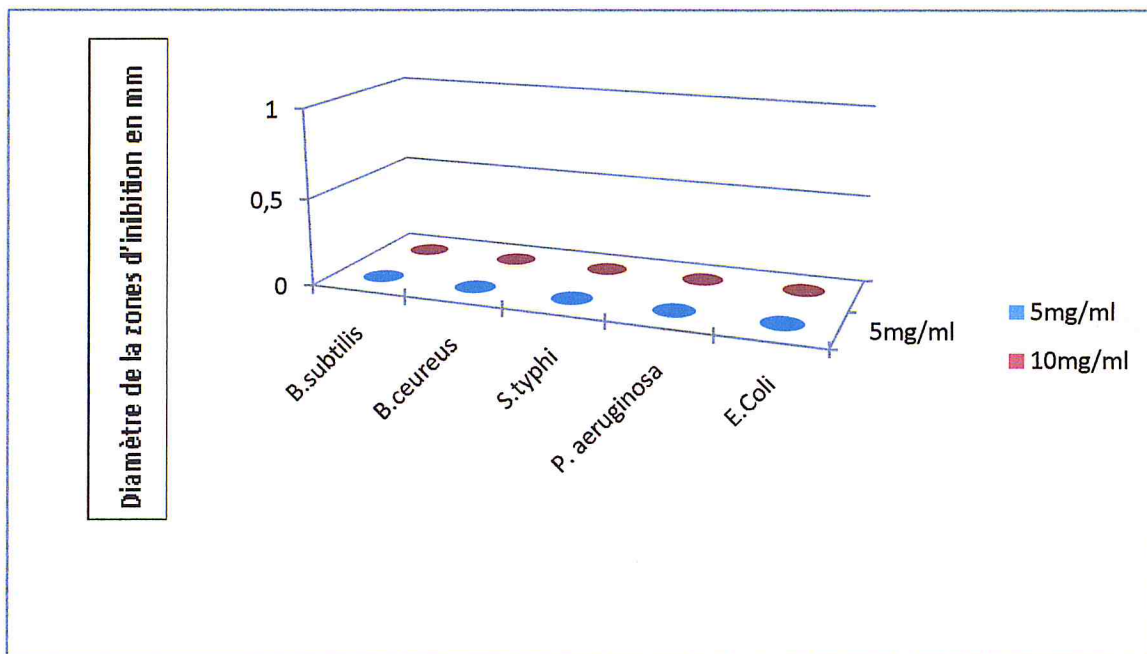


Figure 45 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition de composé 2 relatif aux différentes souches bactériennes

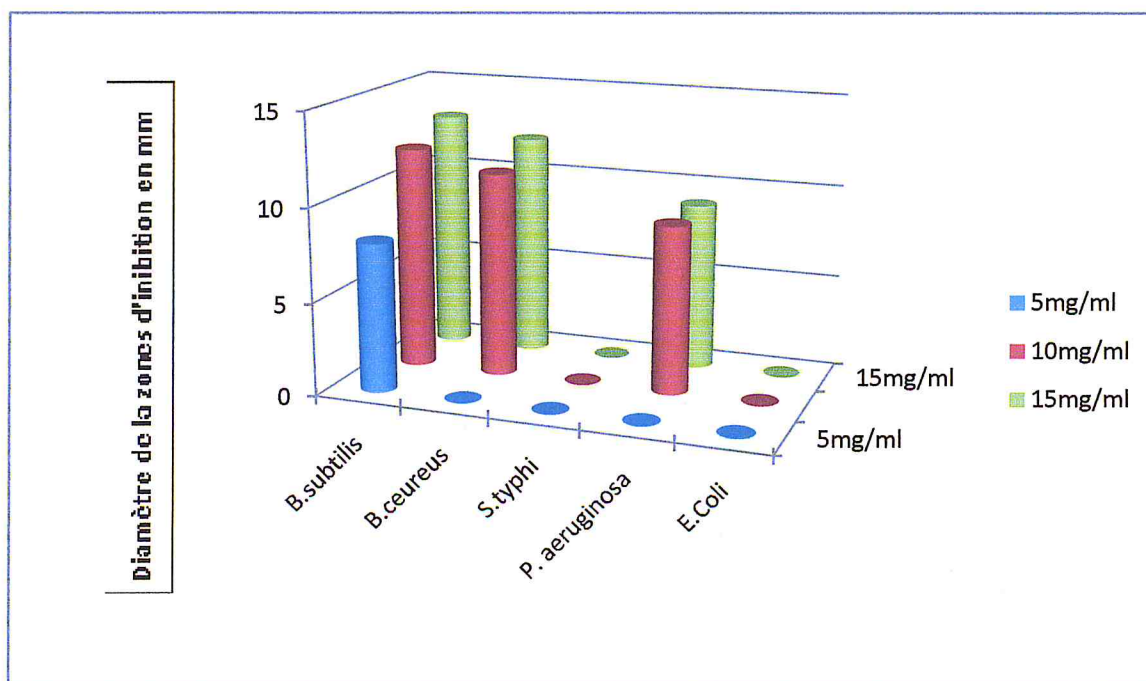


Figure 46 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition du composé 3 relatif aux différentes souches bactériennes

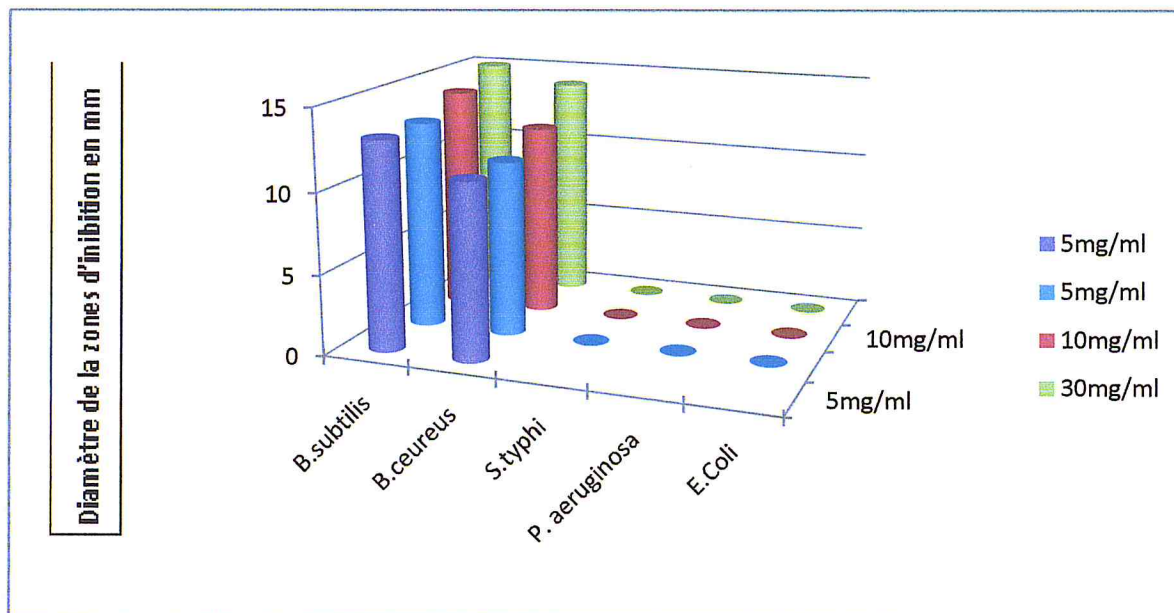


Figure 47 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition du composé 4 relatif aux différentes souches bactériennes

L'estimation de l'activité antibactérienne est basée sur une échelle de mesure, ils ont classé le pouvoir antibactérien, en fonction des diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne en cinq classes :

- Fortement inhibitrice lorsque le diamètre de la zone d'inhibition ≥ 20 mm.
- Modérément inhibitrice lorsque le diamètre de la zone d'inhibition varie entre 15 et 20 mm.
- Moyennement inhibitrice lorsque le diamètre de la zone d'inhibition varie entre 10 et 15 mm.
- L'égerment inhibitrice lorsque le diamètre de la zone d'inhibition varie entre 6 et 10 mm.
- Non inhibitrice lorsque le diamètre de la zone d'inhibition < 6 mm.

Selon l'échelle de mesure de l'activité antibactérienne on constate que :

D'après le tableau 4, les figures 39 et 40 on remarque que le **composé 1** a une activité inhibitrice légère contre la bactérie *P. aeruginosa* avec une zone d'inhibition de 8 mm à la concentration 10 mg/ml et 11mm à 30 mg/ml et un effet bactériostatique à la concentration

5mg/ml qui diminue la multiplication de la bactérie , c'est résultats amène à dire que notre produit a un faible effet inhibiteur vis-à-vis de cette bactérie et par conséquence les souches *B.subtilis* , *B.ceureus*, *E.Coli* et *s.typi* sont moins sensibles au produit, on remarque qu'il ya un effet bactériostatique contre les deux bactérie *E.Coli* et *s.typi* qui diminue la multiplication de la bactérie.

D'après le tableau 4 et les figures 39 et 41, les souches *P. aeruginosa*, *B.ceureus* et *S.typi* ont montré une grande résistance au **composé 2** avec une absence totale de zone d'inhibition, Cependant les souches *E.Coli* et *B.subtilis* apparaissent un effets bactériostatique qui diminue la multiplication de ces bactéries. (Ces résultats obtenus sont à la concentration 5 et 10 mg/ml, aucun autre test n'as été fait à cause de la non disponibilité du produit, Rd=10%).

Les résultats présenté par le tableau 4 et la figure 39 et 42 révèlent que le **composé 3**, présentent une activité antibactérienne moyenne à des concentrations de 5, 10 et 15 mg/ml vis-à-vis des souches à Gram positif : *B.subtilis* et *B.ceureus*, ces bactéries présentant des zones d'inhibition à la concentration 10 mg/ml de 12 mm et 11 mm respectivement et 13mm et 12mm respectivement à la concentration 15 mg/ml. Avec un effet bactériostatique contre ces souches à la concentration 5 mg/ml. Un effet l'égerment inhibiteur à montrer contre la bactérie *P. aeruginosa* par une zone d'inhibition de 9 mm à la concentration 10 et 15 mg/ml. Par contre ce composé à un effet antibactérien nul contre les bactéries *E.Coli* et *S.typhi*.

Les résultats présentés dans le tableau 4 et les figure 39 et 43 révèlent que le **composé 4** exerce un effet antibactérien considérable seulement contre les bactéries à Gram positif (*B.subtilis* et *B.ceureus*) avec des zones d'inhibitions suivantes :

- 13 mm et 11 mm à la concentration de 5 mg/ml.
- 14 mm et 12 mm à la concentration 10mg/ml.
- 15 mm et 14 mm à la concentration 30mg/ml.

Ce qui nous amène à dire que notre composé a un effet moyennement inhibiteur vis-à-vis de ces bactéries.

9.7.2 Activité antifongique

Nous avons effectués des tests sur nos produits synthétisés contre deux champignons sont le *Candida albican* et *Aspergillus flavus*. Les résultats expérimentaux sont présentés dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Les valeurs de diamètre des zones d'inhibition (mm) de nos composés 1 à 4 relatifs aux souches des champignons testées.

Composés	Diamètre de zone d'inhibition en mm, la concentration en mg/ml	
	Aspergillus flavus	Candida albicans
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	-	-

Les résultats de l'activité antifongique des composés sont obtenus par la mesure des diamètres d'inhibition de la croissance des microorganismes qui sont illustrés graphiquement par les figures suivantes. (Après 48 h d'incubation à 25°C).

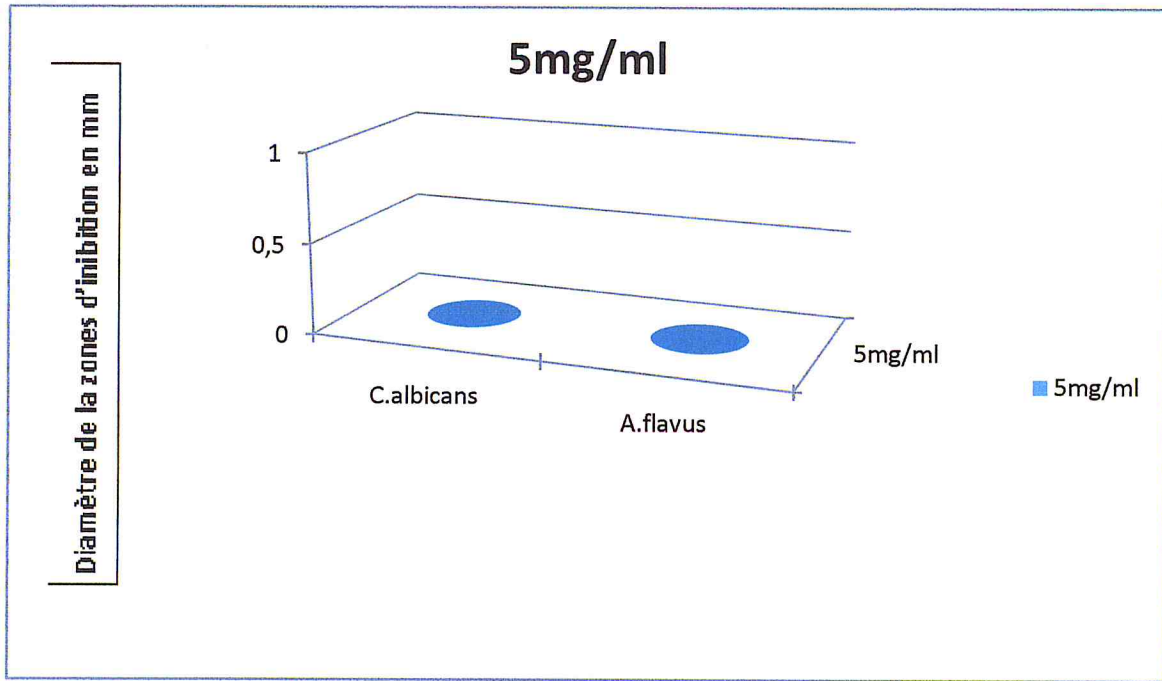


Figure 48 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition du composé 1 relatif aux différentes souches de champignons

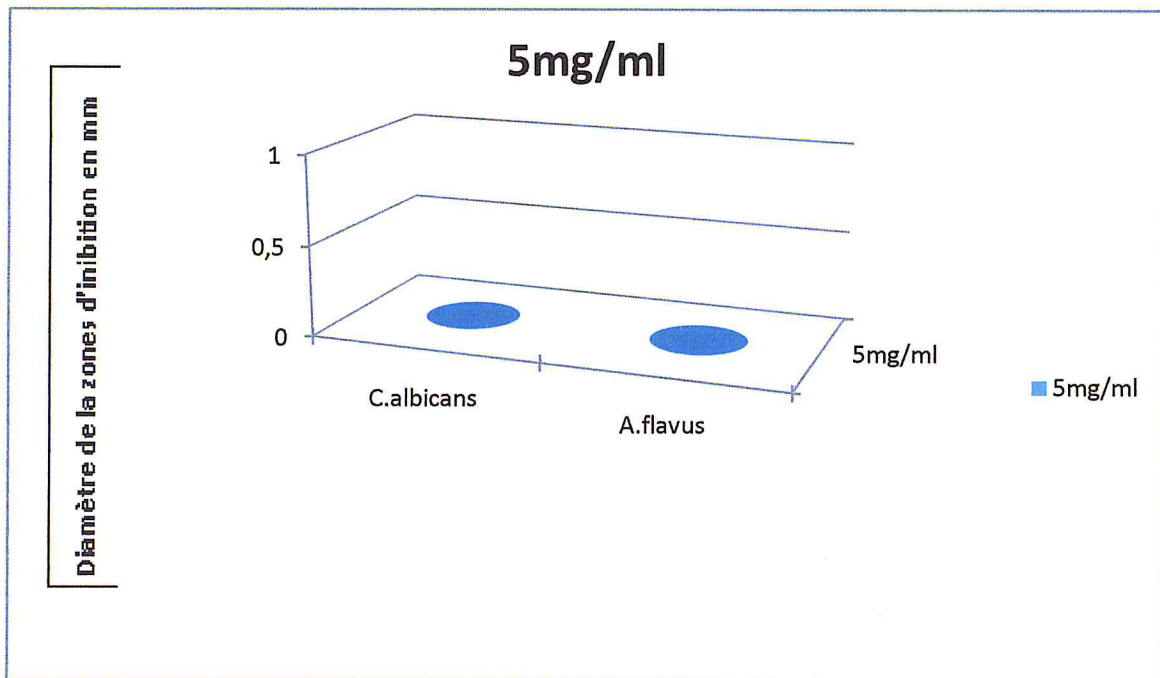


Figure 49 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition du composé 2 relatif aux différentes souches de champignons

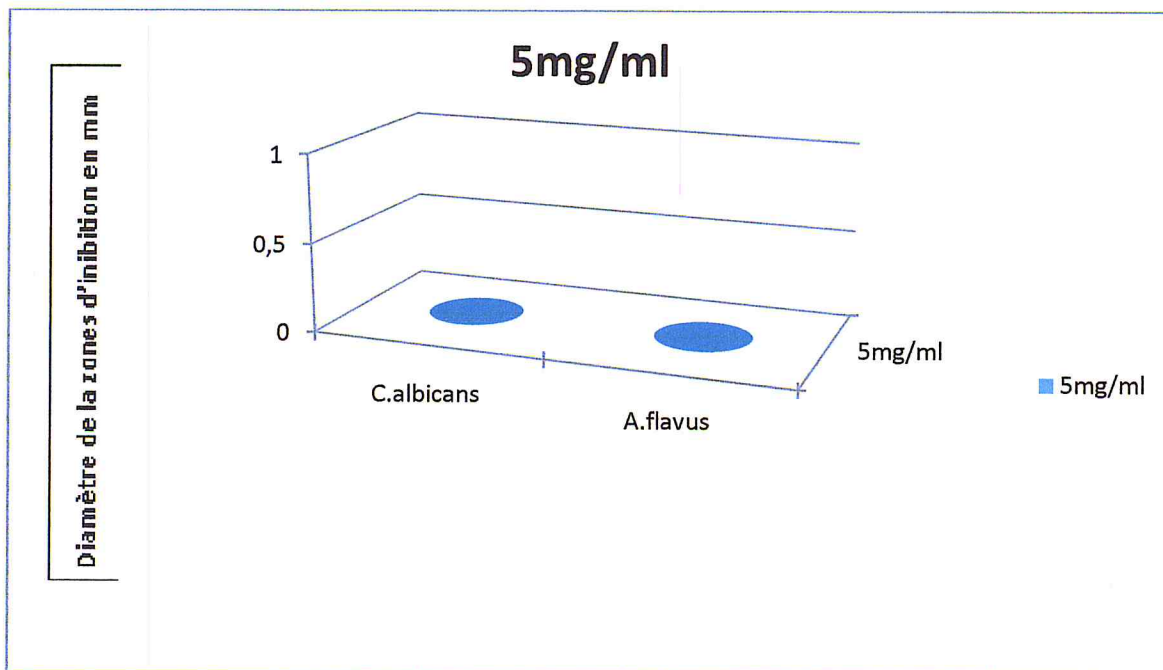


Figure 50 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition du composé 3 relatif aux différentes souches de champignons

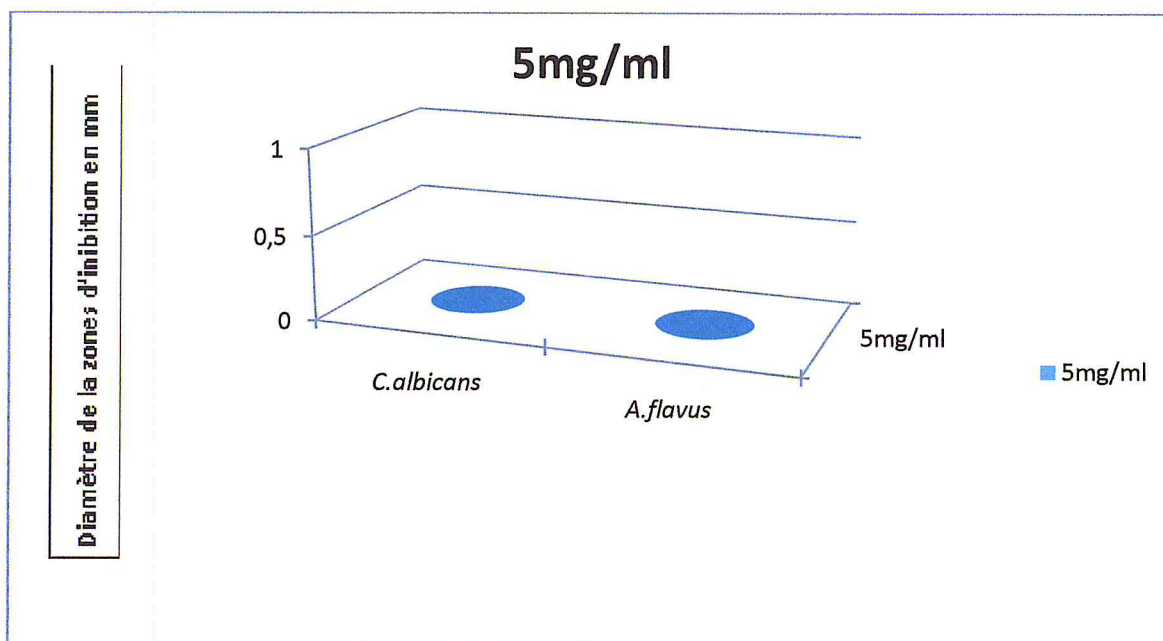
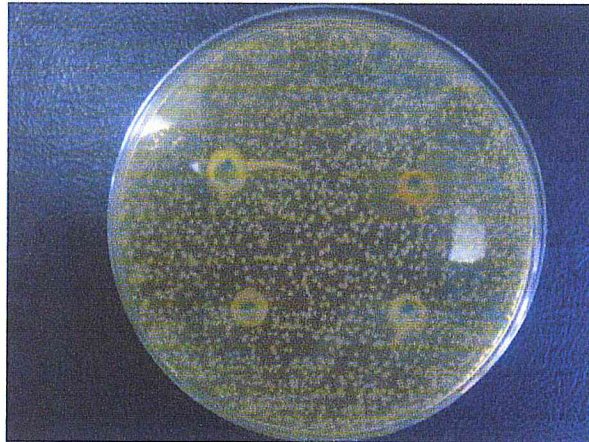
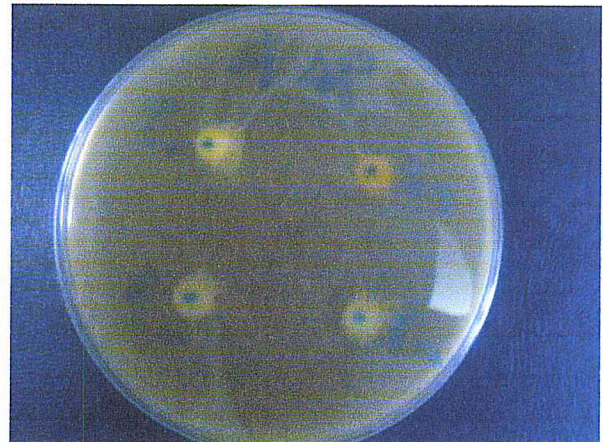


Figure 51 : Histogramme des diamètres des zones d'inhibition du composé 4 relatif aux différentes souches de champignons



Candida albicans



Aspergillus flavus

Figure 52 : Zones d'inhibition des produits testés pour les deux champignons.

D'après les figures : 48, 49, 50, 51 et 52 ainsi que et le tableau 5 : les 4 composés ne montrent aucune zone d'inhibition mais il se peut qu'il ya un effet fongistatique qui diminue la multiplication des champignons.

Conclusion Générale

Au cours de ce travail, nous avons mis au point une nouvelle condensation entre un méthylène activé d'un cycle thiazolique qui est la rhodanine et le dibenzylidène acétone pour aboutir à des composés spiraux. Les quatre produits originaux obtenus sont en cours de caractérisation par les différentes techniques spectroscopiques : (RMN du ^1H et ^{13}C) ~~est en cours de réalisation~~, l'IR a confirmé les bandes caractéristiques de nos produits.

Les rendements sont moyennement satisfaisants pour des essais préliminaires, sauf dans le cas du composé 3 (Figure 53).

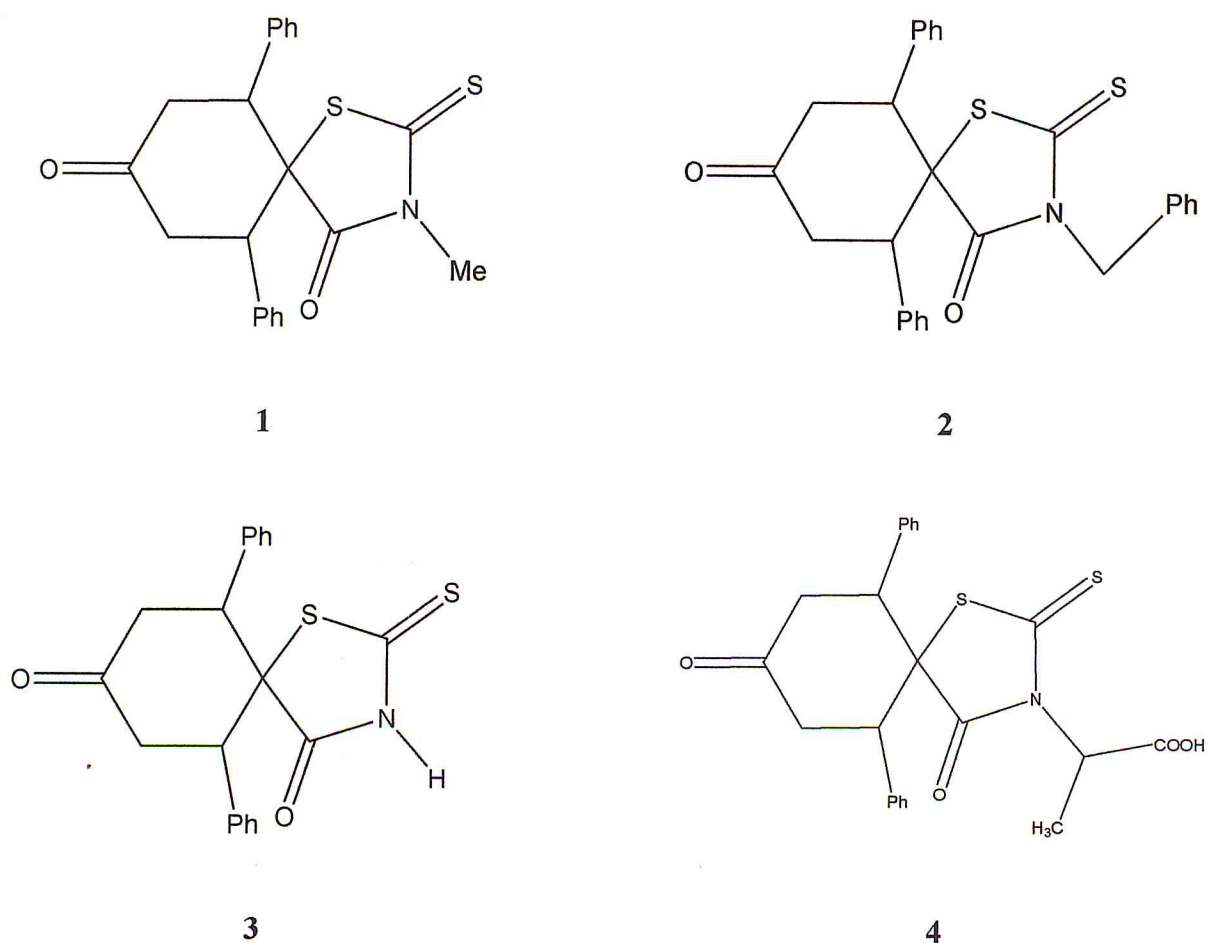


Figure 53 : Nos produits cibles.

Une étude antibactérienne a été réalisée sur nos produits vis-à-vis de quelques bactéries (*Escherichia coli*, *Bacillus ceureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *salmonella typi* et *Bacillus subtilis*).

Il ressort de cette étude que le composé 3 ainsi que le composé 4 présentent une activité antibactérienne moyenne à des concentrations de 5, 10 et 30mg vis-à-vis des souches à Gram positif : *B.subtilis* et *B.ceureus*.

Aucune activité antibactérienne important n'est montrée avec les composés 1 et 2.

Concernant l'activité antifongique, nos quatre produits sont inactifs à des concentrations de 5 mg et 10 mg.

Tous fois pour lever toute ambigüité concernant l'activité antibactérienne et antifongique une étude à des concentrations plus élevée est nécessaire.

Comme il est intéressant de reprendre ce travail pour changer les conditions opératoires afin d'augmenter les rendements (vu le manque du temps).

Référence :

- [1] A-Thèse de doctorat, dec 2006, S. Kasmi ; b- thèse de doctorat, oct 2013, C. Benhaoua
- [2] a-Sreejayan S., Rao M.N.A. ; *J. Pharm. Pharmacol.*, 1994, 46, 1013, b-Sreejayan S., Rao M.N.A. ; *Int. J. Pharm.*, 1993, 100, 93. ; Reddy A.C., Lokesh B.R. ; *Food Chem. Toxicol.*, 1994, 32, 279, c- Nurfina A.N., Reksohadiprodjo M.S., Timmerman H, Jenie U.A., Sugiyanto D., Van der Goot H. ; *Eur. J. Med. Chem.*, 1997, 32, 321, d- Shao Z.M., Shen Z.Z., Liu C.H., Sartippour M.R., Go V.L., Heber D., Nguyen M. ; *Int. J. Cancer*, 2002, 10, 234.
- [3] A.A.Kowluru r, M. Kanwar ,*Nutr Metab (Lond)*. 2007; 4: 8.
- [4] R. Maccari, A. Del Corso, M. Giglio, R. Moschini, U. Mura, R. Ottana *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21,200-203 .
- [5] N. S. Habib, S. M. Rida, E. A. M. Badawey, H. T. Y. Fahmy, H. A. Ghozlan *Eur. J. Med. Chem.* 1997, 32,759-762.
- [6] O. Bozdag-Dündar, O. Ozgen, A. Mentese, N. Altanlar, O. Ath, E. Kendi, R. Ertan *Bioorg. Med. Chem.* 2007,15, 6012-6017.
- [7] K. R. Alagawadi, S. G. Alegaon *Arabian J. of Chem.* 2011, 4, 465-472
- [8] a-P. Vicini, A. Geronikaki, K. Anastasia, M. Incerti, F. Zani *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 3859-3864. b- P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti, F. Zani, J. Dearden, M. Hewitt *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 3714-3724. c- K. Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, M. Sokovic, A. Ciric, J. Glamoclija *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 426-432.
- [9] B. C. C. Cantello, M. A. Cawthorne, G. P. Cottam, P. T. Duff, D. Haigh, R. M. Hindley, C. A. Lister, S. A. Smith, P. L. Thurlby *J. Med. Chem.* 1994, 37, 3977-3985.
- [10] R. Maccari, A. Del Corso, M. Giglio, R. Moschini, U. Mura, R. Ottana *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21,200-203
- [11] C. D. Barros, A. A. Amato, T. B. de Oliveira, K. B. R. Ianinni, A. L. da Silva, T. G. da Silva, E. S. Leite, M.Z. Hernandez, M. do Carmo Alves de Lima, S. L. Galdino, F. de Assis Rocha Neves, I da Rocha Pitta *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 3805-3811.
- [12] S. Shukla, M. Chogle, I. Vaidya *Internat. J. of Curr. Pharm. Res.* 2011, 4, 85-88.
- [13] R. Ottana, R. Maccari, M. L. Barreca, G. Bruno, A. Rotondo, A. Rossi, G. Chiricosta, R. Di Paola, L. Sautebin, S. Cuzzocrea, M. G. Vigorita *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 4243-4252.
- [14] Korea Research Institute of Chemical Technology *Patent WO2006/101307*, 2006.
- [15] M.L.Barrecaa,A.Chimirria,L.Lucaa, A.Monforteb,*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volume 11, Issue 13*, 2001, Pa.1793–1796 .

- [16] Soleiman, H.A.; Abdel-Latif, F.M; Khalil, M.A.;Elazab, I.H., Phosphours, Sulfur and Silicon,**2002**,177,1001.
- [17] Cecilia S., Chiara P., Eduardo M., Peter W. and S. Graciela S.M., *Tetrahedron lett*,**2009**, Vol.50, Issue 8. Pages 901-904.
- [18] Zhang L., Yue H., Wei Z., Lanping M., Jingya L., Xin W., Jia L. and JingkangS., *J. Comb. Chem.*, **2008**,10 (5), pp 632-636.
- [19] A. Hantzsch *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1889**, 250, 257-273.
- [20] Liesen, A. P.; Aquino, T. M.; Carvalho, C. S.; Lima, V. T.; Araujo, J. M.; Lima, J. G.; Faria, A. R.; Melo, E. J. T.; Alves, A. J.; Alves, E. W.; Alves, A. Q.; Goes, A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3685
- [21] Kucukguzel, S. G.; Oruc, E. E.; Rollas, S.; Sahin, F.; Ozbek, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 197.
- [22] Zhou, H.; Wu, S.; Zhai, S.; Liu, A.; Sun, Y.; Li, R.; Zhang, Y.; Ekins, S.; Swaan, P. W.; Fang, B.; Zhang, B.; Yan, B. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1242.
- [23] Kumar, A.; Rajput, C. S.; Bhati, S. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3089.
- [24] Shiradkar, M. R.; Ghodake, M.; Bothara, K. G.; Bhandari, S. B.; Nikalje, A.; Akula, K. C.; Desai, N. C.; Burange, P. J. *ARKIVOC* **2007**, XIV, 58.
- [25] Terzioglu, N.; Karali, N.; Gursoy, A.; Pannecouque, C.; Leysen, P.; Paeshuyse, J.; Neyts, J.; Clercq, E. *ARKIVOC* **2006**, I, 109.
- [26] S.Cecilia , P.Chiara , M.Eduardo , W.Peter and S. Graciela S.M., *Tetrahedron lett* , Vol.50, Issue 8. **2009** Pages 901-904.
- [27] Peng-Cheng Lv, Chang-Fang Zhou, Jin Chen, Peng-Gang Liu, Kai-Rui Wang, Wen-Jun Mao,Huan-Qiu Li, Ying Yang, Jing Xiong, Hai-Liang Zhu * ,*Bioorganic & Medicinal Chemistry* **18 (2010)** 314–319
- [28] M.H.Bolli, S.Abele ; C.Binkert, R.Bravo, S.Buchmann, D.Bur, J.Gatfield, P.Hess, C.Kohl, C.Mangold, B.Mathys, M.Menyhart, C.Meuller, O.Nayler, M.Scherz, G.Schmidt, V.Sippel, B.Steiner, D.Strasser, A.Treiber,T.J.Weller, *Med. Chem.* **2010**, 53, 4198.
- [29] Aggarwal BB, et al. Curcumin–biological and medicinal properties. *Turmeric: the genus Curcuma*. Taylor and Francis Group; **2006**. p. 297–368.
- [30] Lampe V., Milobedzka. J. Studien fiber Curcumin. *Ber Deutsch Chem Ges* **1913**;46:2235.
- [31] Penso G ; *Les plantes médicinales dans l’art et l’histoire*. Paris : Roger Da Costa ed., **1986**.

- [32] PERRY M.-C. Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales. Mémoire : Chimie : Montréal : **2008**.
- [33] Penso G. Les plantes médicinales dans l'art et l'histoire. Paris : Roger Da Costa ed., **1986**.
- [34] Jansen P.C.M., et al ; Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins. Wageningen , Pays-Bas : PROTA, **2005**.-238p.
- [35] Anand et al, Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises; Molecular Pharmaceutics VOL. 4, NO. 6, 807–818.
- [36] Jayaprakasha G.K. et al. Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. Food Chemistry 98. **2006**; 720-724.
- [37] Aggarwal BB, et al; Anticancer potential of curcumin : preclinical and clinical studies. Anticancer Res **2003**; 23:363-98.
- [38] Anand P, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. Biochem Pharmacol.**2008** Dec 1;76(11):1590-611.
- [39] Itokawa H. et al; Recent advances in the investigation of curcuminoids; Chinese Medicine **2008**, 3:11.
- [40] a-Ammon HP, Wahl MA (1991) Pharmacology of Curcuma longa. Planta Med 57: 1-7.
- [41] Mukhopadhyay A, Basu N, Ghatak N, et al. (1982) Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. Agents Actions 12: 508-15.
- [42] Surh Y-J, et al. (2000) Inhibitory effects of curcumin and capsaicin on phenol ester-induced activation of eukaryotic transcription factor, NF-kB and AP-L Biofactors ~2:107-112.
- [43] AGGARWAL B.B., SUNDARAM C., MALANI N., ICHIKAWA H. Curcumin: the Indian solid gold. Adv. Exp. Med. Biol., **2007**; 595: 1 – 75.
- [44] <http://www.cas.org/sciencefinder>
- [45] Thèse de doctorat, Mme Kasmi, **2006**.
- [46] Krus, K ; Masias, A ; Beletskaya, I.P. Zhur.Org.Chim. 967, 24, 2024.
- [47] Holmberg.B ; Psilanderhimer, B ; Chem.Zentr. 1911, 1, 296.
- [48] V.N.Yarovenko.,A.S.Nikitina,I.V.Zavarzin,M.M .Krayushkin,L.V.Kovalenko,*synthesis*, **2006**,1246
- [49] W.T.Sing, C.L.Lee,S.L. Yeo,S.P.Lim,M.M.Sim,*Bioog,Med.Chem.Lett.* ,**2001**,11,91
- [50] Singh, S.P; P, S.S; Raman, K; Setenherb, V.I. hem. Phar. Bull.**1981**, 81 ,175
- [51] Conard C.R., Dolliver M.A. ; *Organic Syntheses, Coll. Vol. 2*, **1943**, 167.

- [52] Liebeskind L.S., Riesinger S.W. ; *J. Org. Chem.*, **1993**,58, 408, **b-** Bozell J.J., Vogt C.E. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2655, **c-**Nukui S., Sodeoka M., Shibasaki M.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4965, **d-**Tani K., Ono N., Okamoto S., Sato F.; *Chem. Com.*, **1993**, 4, 386.
- [53] Singh P., Bhargava G., Mahajan M.P., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11267
- [54] Kirkiacharian S. ; *Guide de chimie thérapeutique*, **1996**, Ellipses
- [55] BAUER A.W., KIRBY W.M.M., SHERRIS T.C., and TRUCK M. (**1966**), Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method, *American Journal of Clinical Pathology*, **45**, p. 493 - 496.
- [56] BARRY A.L. and THORNSBERRY C., (**1985**), Susceptibility test, diffusion test procedure, *American Journal of Clinical Pathology*, **19**, p. 492 - 500.
- [57] ADESOKAN A. A., AKANJI M.A., and YAKUBU M.T, (**2007**), Antibacterial potentials of aqueous extract of *Enantia chlorantha* stem bark, *African Journal of Biotechnology*, **6** (22), p. 2502 - 2505.
- [58] DOUGHARI J.H., PUKUMA M.S., and DE N. (**2007**), Antibacterial effects of *Balanites aegyptiaca* L. Drel. and *Moringa oleifera* Lam. on *Salmonella typhi*, *African Journal of biotechnology*, **6** (19), p. 2212 - 2215.
- [59] Bssaibis F., Gmira N. et Meziane M., Activité antibactérienne de *Dittrichia viscoa* (L.) W. Greuter. *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn*, **3** (1), (**2009**), 44-45.
- [60] Duraffourd C., D'Hervicourt L. et Lapraz J. C., *Cahiers de phytothérapie clinique. Examen de laboratoire galénique, Eléments Thérapeutiques Synergiques. 2ème Edition*, Masson (Paris), (**1990**), 87 p.
- [61] Ponce A. G., Fritz R., del Valle C., and Roura S. I., Antibacterial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard. *Society of Food Science and Technology* (Elsevier), **36**, (**2003**), 679-684
- [62] K. Randerath, *Chromatographie sur couche mince. Ed. G. Villars. 1971.*
- [63] D.A Skoog, D.M. West, Et F.J. Holler, *De Boeck*, (**1991**).
- [64] M.J.D. Low, *Infrared Fourier transforms spectroscopy. anl.chem*, **41**, **1969**, 97-108
- [65] S. Webster, Kiemle,, *2^{ème} Edition De Boeck Université*, (**2007**).