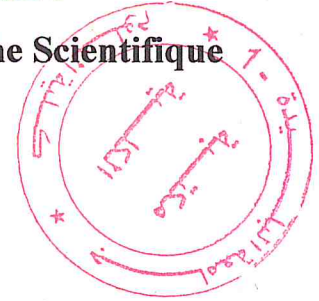


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université BLIDA 1
Faculté des Sciences
Département de Chimie



Mémoire présenté par

Belalia Hamza

En vue d'obtenir le diplôme de Master

Domaine : Science de la matière

Filière : Chimie

Option : Chimie des Substances Naturelles

Titre

**Synthèse de la Bis(benzylidene)cyclopentanone
et de leurs dérivés. Détermination de l'activité
biologique**

Soutenu publiquement le 29 septembre 2015 devant le jury composé de :

A.Badis	Pr	Président	Université de Blida 1
Dr.Touafek	MCB	Examineur	Université de Blida 1
S. Kasmi	MCA	Promotrice	Université de Blida 1

Promotion 2014-2015

Remerciements

Ce travail a été réalisé principalement entre le laboratoire de Chimie des Substances Naturelles à l'université de Blida1 et le laboratoire d'hygiène de Blida.

Mes premier remerciement vont a Dieu le tout puissant, qui grâces avons eu la force et le courage pour accomplir ce modeste travail.

Mes plus vifs remerciement a Mme S.Kasmi , maitre de Conférences A à l'université de Blida1 pour son encadrement, ses conseils, ses commentaires et sa bienveillance. Qu'elle soit assurée de ma profonde gratitude pour m'avoir guidé et aidé tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Mes sincères remerciements vont également à Monsieur. A.Badis professeur à l'Université Saad Dahlab, qui m'a honoré en acceptant de présider ce jury .et surtout pour sa gentillesse et son soutien durant les deux années d'étude.

Je remercie Dr.Touafek qui ma fait l'honneur de juger ce travail en tant qu'examineur

Nous profitons a cette opportunité d'exprimer notre gratitude a toute l'équipe toute l'équipe pédagogique du master option « Chimie des Substances Naturelles » : Pr Y.Daghbouche, Pr. E.Mouhamed, Mme Benhamida et Dr. N. Bouzidi qui ont contribue par leur collaboration, disponibilité, sympathie durant toute notre formation

Pour finir, je tien a remercier de tout mon cœur tous ceux qui, de loin ou de prés, m'ont aidé dans ce travail. Je leur exprime ma profonde gratitude, plus particulièrement à mes amies Aissa Bouchaila , ElarbiRabah et Chicar Youcef.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à ma mère et mon père pour l'éducation qu'ils m'ont prodiguée; avec tous les moyens et au prix de tous les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard, pour le sens du devoir qu'ils m'ont enseigné depuis mon enfance

A mes frères et ma sœur.

A l'ensemble des enseignants qui ont contribué à ma formation durant mes années d'étude.

A tous mes amis d'étude.

ملخص

توضح هذه الدراسة طريقة اصطناع والتطبيقات الدوائية المحتملة لبيز(بنزلييدان) سيكلو الكانون. هذا الأخير معزز بفاعلية دوائية ملحوظة فهو مضاد قوي للا التهابات 'كما انه مضاد للسرطان و هو عامل قوي ضد ألا كسدة على وجه الخصوص .

البيز(بنزلييدان)سيكلو بنتانون هو مشتق من البيز(بنزلييدان)سيكلو الكانون ' حيث سيكلو الكانون هنا هو سيكلو بنتانون .و يتم التحصل عليه بتكثيف الدهيد عطري مع كيتون حلقي كل الجزيئات المصنعة تم التعرف عليها بواسطة الطرق الطيفية المختلفة الأشعة تحت الحمراء (IR) والرنيم المغناطيسي ($^1\text{RMNH}$).

كما قمنا بدراسة بيولوجية لمختلف الجزيئات المصنعة مع مجموعة من البكتيريا والفطريات وهي:

ايشيريشيا كولي (-) بسودوموناس ايروجينزا (-): ستافيلوكوكوس اوروس (+) باسيليس سوبتيليس (+) بالنسبة للبكتيريا 'أما بالنسبة للفطريات فكانت التجارب على كانديدا البيكان و اسبرجيليس نيجرو.و قد تمت هذه الدراسة البيولوجية بمخبر النظافة لولاية البلدة.

لقد أظهرت النتائج المحصل عليها في هذه الدراسة أن كل الجزيئات المصنعة لها فاعلية ضد البكتيريا و الفطريات . كما كان للجزيئين b2 و c2 فاعلية معتبرة بالمقارنة مع الجزيئين a2 و d2.

تقييم الفعالية ضد الأكسدة بطريقة ال DPPH اظهر بان فقط الجزيئين b2 و c2 و اللذان يحتويان على الهيدروكسي و/ أو الميثوكسي في تركيبتهما بان لهما فعالية ملحوظة ضد ألا كسدة بالمقارنة مع الفيتامين E.

الكلمات الرئيسية: النشاط البيولوجي ,النشاط المضاد للأكسدة .

Résumé

Ce manuscrit décrit la synthèse et les applications pharmacologiques potentielles des dérivées de bis(benzylidene)cycloalcanone.

Le bis(benzylidene)cycloalcanone douée d'activités pharmacologiques remarquables : c'est un puissant agent anti-inflammatoire, anticancéreux. La principale action de bis(benzylidene)cycloalcanone est son pouvoir antioxydant vis-à-vis de la formation d'espèces oxygénées actives comme le radical hydroxyle.

Les bis(substituée benzylidene)cyclopentanone sont des dérivées de bis(substituée benzylidene) Cycloalcanone, ou le cycloalcanone est un cyclopentanone. Ils sont obtenus à partir de la condensation d'un aldéhyde aromatique et d'une cétone cyclique, Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par les différentes méthodes spectroscopiques tels que : IRTF, RMN¹H.

Une étude biologique a été réalisée sur ces produits vis-à-vis de quelques bactéries : *Escherichia coli* (Gram⁻), *Pseudomonas aeruginosa* (Gram⁻), *Staphylococcus aureus* (Gram⁺), *Bacillus subtilis* (Gram⁺) pour l'activité antibactérienne, et *Candida albicans*, *Aspergillus niger* pour l'activité antifongique. Ces tests ont été effectués au niveau de laboratoire d'hygiène de Blida.

Les résultats obtenus dans cette étude ont révélé que les composés synthétisés présentaient des activités antibactériennes et antifongiques. Les produits 2b et 2c exercent une activité antibactérienne et antifongique importantes par rapport aux autres produits 2a et 2d.

L'évaluation de l'activité anti-oxydante par la méthode du DPPH a montré que seuls les composés 2b et 2c comportant un groupe hydroxy et /ou méthoxy dans leur structure présentent une activité antioxydante appréciable par rapport au contrôle positif de la vitamine E.

Mots clés : bis(benzylidene)cyclopentanone, Activités biologiques, Activité antioxydante

Abstract

This manuscript describes the synthesis and pharmacological applications of a bis(substituted benzylidene)cycloalkanone

Bis (substituedbenzylidene) cycloalkanone endowed with remarkable pharmacological activity are powerful anti-inflammatory agent, anti-cancer, and the main action of a (substituedbenzylidene) cycloalkanone is its antioxidant vis-à-vis the active oxygen species formation.

Bis (substituedbenzylidene) cyclopentanone are drifts of bis (benzylidene) cycloalcanon Or cycloalkanone is cyclopentanone .They are obtained from condensation of aromatic aldehydes with cyclopentanone. All synthesized products is characterized by different spectroscopic methods : IR, RMN H¹.

A biological study was carried out on the synthesized products of some bacteria: Escherichia coli (gram -), Pseudomonas aeruginosa (gram-), Staphylococcus aureus (Gram +), Bacillus subtilis (Gram +) for the antibacterial activity, and Candida albicans, Aspergillus niger for antifungal activity. These testes were carried out hygiene laboratory of Blida.

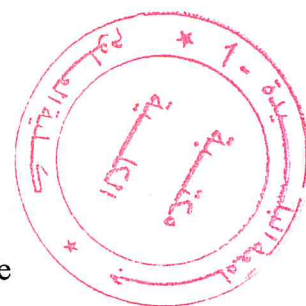
The results obtained in this study revealed that the synthesized compounds exhibited Antibacterial activity and exhibits no antifungal activity .The products 2b and 2c exert antibacterial activity better than the product 2a and 2d.

Evaluation of the antioxidant activity by the DPPH method showed that only the compounds 2b and 2c which contain methoxy group and / or hydroxy group in their structure have a significant antioxidant activity compared to the positive control of vitamin E .

Keyword: bis(benzylidenecyclo)cyclopentanone, antioxidant activity, biological activity.

Liste des abréviations

CCM	: Chromatographie sur Couche Mince
BBCP	: Bis(Benzylidene)Cyclopentanone
BVCP	: Bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone
BHCP	: Bis(2- hydroxybenzylidene)cyclopentanone
BXCP	: Bis(2- carboxybenzylidene)cyclopentanone
DMSO	: Dimethylsulfoxyde
DPPH	: 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
CH₂Cl₂	: Dichlorométhane
EtOH	: Ethanol
KBr	: Bromure de potassium
C	: Concentration
IRTF	: Infrarouge à Transformateur de Fourier
ppm	: Partie Par Million
m	: Multiplet
nm	: Nanomètre
Rdt	: Rendement
R_f	: Rapport Frontal
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
t	: Triplet
T_a	: Temperature Ambiante
T_f	: Température de Fusion
s	: Singulet
SM	: Spectrométrie de Masse



UV- Vis : Ultra - Violet- Visible

μm : Micromètre

Liste des figures

Figure 01 : Bis(benzylidene)cycloalcanone	01
Figure 02 : drivées bis(benzylidene)cycloalcanone testes pour l'activiste anti-inflammatoire	
Figure 03 : Drivées de bis(benzylidene)cycloalcanone testes pour l'activité toxique.....	16
Figure 04 : Drivées de bis(benzylidene)cyclo)alcanone testes pour activiste anti-oxidante..	17
Figure 05 : Drivées de bis(benzylidene)cycloalcanone testes pour activité anticancéreux...	17
Figure 06 : La cyclopentanone.....	18
Figure 07 : Les aldéhydes aromatiques utilisés.....	18
Figure 08 : Spectre RMN ¹ H du bis(benzylidene)cyclopentanone.....	22
Figure 09 : Spectre IR du composes 3a.....	23
Figure 10 : Spectre IR du composes 3b.....	25
Figure 11 : Spectre IR du composes 3c.....	26
Figure 12 : Spectre IR du composes 3d	27
Figure 13 : Illustration de la méthode des aromatogrammes sur boite de pétri	28
Figure 14 : Gélose fusionne dans des boites de pétri	31
Figure 15 : Ensemencement de la suspension bactérienne.....	31
Figure 16 : Dépôt de disques.....	32
Figure 17 : Aromatogramme d'E. Coli avec les produits 3a.3b.3c.3d.....	33

Figure 18 : Aromatogramme de S.typhi avec les produits 3a, 3b, 3c, 3d.....	33
Figure 19 : Aromatogramme de P.aureus avec les produits 3a, 3b, 3c, 3d	33
Figure 20 : Aromatogramme de B.Subtilis avec les produits 3a, 3b, 3c, 3d	33
Figure 21 : Aromatogramme d'Aspergillus niger avec les produits 3a, 3b, 3c, 3d	34
Figure 22 : Aromatogramme de C.albicans avec les produits 3a, 3b, 3c, 3d.....	34
Figure 23 : Histogramme représentant l'étude comparative de l'activité antibactérienne pour les produits 2a, 2b, 2c, 2d.....	35
Figure 24 : Histogramme représentant l'étude comparative de l'activité antifongique	36
Figure 25 : Structure chimique du radical libre DPPH (2,2DiPhenyl-1-Picryl-Hydrazyle...)	37
Figure 26 : Forme libre et réduite du DPPH	38
Figure 27 : Variation du taux de piégeage du DPPH par la vitamine C, les produits : 2a, 2b, 2c, 2d. En fonction des différentes concentrations	41

Liste des schémas

Schéma 1 : Bis (benzylidene)cycloalcanone analogue de la curcumine	03
Schéma 2 : Synthèse de bis(benzylidene)cycloalcanone par la réaction de Claisen-Shmidt catalysée par une base forte NaOH.....	04
Schéma 3 : Synthèse de bis(benzylidene)cycloalcanone par la réaction de Claisen-Shmidt catalysée par une base forte KOH.....	04
Schéma 4 : Synthèse de bis(benzylidene)cycloalcanone par la réaction de Claisen-Shmidt catalysée par un acide fort.....	06
Schéma 5 : Synthèse de bis(benzylidene)cyclopentanone catalysée par l'acide sulfonique supportée par un polymère (NKC-9)	06
Schéma 6 : Synthèse de bis(benzylidene)cyclopentanone/cyclohexanone catalysée par SOCl ₂	
Schéma 7 : Synthèse de bis(4-diméthylaminobenzylidene)cyclopentanone catalysée par l'hydroxyde de baryum octahydraté.....	08
Schéma 8 : Synthèse de bis(benzylidene)cyclopentanone /cyclohexanone sans solvant.....	08
Schéma 9 : Synthèse de bis(benzylidene)cyclopentanone assistée au micro-onde.....	08
Schéma 10 : Synthèse de 3,5-bis(2-hydroxybenzylidene)piperid-4-one	09
Schéma 11 : Synthèse de 2,6-bis(benzylidene)3-méthylcyclohexanone	09
Schéma 12 : Synthèse de bis(benzylidene)tetrahydropyran-4-one et dbis(benzylidene)1-méthylpiperidin-4-one.....	10
Schéma 13 : Synthèse d'un copolymère par condensation de deux monomères 2,5-bis (4-hydroxybenzylidene)cyclopentanone et 2,5-bis(4-hydroxy-3 -méthoxybenzylidene) Cyclopentanone.....	11
Schéma 14 : Synthèse d'un polyamide	11
Schéma 15 : Synthèse de composés dispiro à partir de bis(benzylidene)cyclopentanone.....	12

Schéma 16 : Synthèse de dérivées pyrazole a partir 2,6-bis(benzylidene-3-methyl)cyclohexanone.....	13
Schéma 17 : réduction de bis(benzylidene)cyclopentanone	13
Schéma 18 : Hydrogénation de 2,5-bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone..	14
Schéma 19 : Synthèse de dérivées de bis(benzylidene)cyclopentanone.....	20
Schéma 20 : Synthèse de composés 3a	21
Schéma 21 : Synthèse de composés 3b	24
Schéma 22 : Synthèse de composés 3c	25
Schéma 23 : Synthèse de composés 3d.....	27

SOMMAIRE

Remercîments.....	
ملخص.....	
Résumé.....	
Abstract.....	
Liste des abréviations.....	
Liste des figures.....	
Liste des schémas.....	
Introduction générale.....	01
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
I.1.Introduction	03
I.2.Synthèse de la bis(benzylidene)cycloalcanone.....	04
I.2.1.Synthèse de la bis(benzylidene)cycloalcanone par la réaction de Claisen-Schmidt.....	04
I.2.1.1.Synthèse de la bis(benzylidene)cycloalcanone catalysée par une base forte.....	04
I.2.1.2.Synthèse de la bis(benzylidene)cycloalcanone catalysée par un acide fort.....	06
I.2.1.3.Synthèse de bis'benzylidene)cycloalcanone par d'autre catalyseurs.....	06
I.2.1.4.Synthèse écologique	08
I.2.1.5.Cétone utilisées	09
I.2.2.Réactivité de la bis(benzylidene)cycloalcanone	11
I.2.2.1.Synthèse des polymères	11
I.2.2.2.Synthèse de composés dispiro	12
I.2.2.3.Synthèse des dérivés pyrazole	13
I.2.2.4.Réduction des bis(benzylidene)cyclopentanon	13

I.2.2.5. Hydrogénation de la bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone	14
I.3. Propriétés biologique	15
I.3.1. Activité anti-inflammatoire	15
I.3.2. Citotoxicité.....	16
I.3.3. Activité anti-oxydante	16
I.3.4. Activité anticancéreuse	17
 Chapitre II : Synthèse et caractérisation des produits	
II.1. Synthèse et caractérisation des produits	18
II.1.1. Réactifs utilisées	18
II.1.2. Technique de caractérisation	18
II.1.2.1. Chromatographie sur Couche Mince (CCM)	18
II.1.2.2. Caractérisation par Infrarouge à Transformée de Fourier	19
II.1.2.3. Caractérisation par Résonance Magnétique Nucléaire	19
II.1.3. Synthèse de la bis(benzylidene)cyclopentanone (3a)	20
II.1.3.1. Mode opératoire	20
II.1.3.2. Mécanisme général	21
II.1.3.3. Description de la bis(benzylidene)cyclopentanone	21
II.1.3.4. Spectre RMN ¹ H	22
II.1.3.5. Spectre IR	22
II.1.4. Synthèse de la bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone (3b)	23
II.1.4.1. Mode opératoire	23
II.1.4.2. Description de la bis(4-hydroxy-3-methoxy)benzylidene)cyclopentanone	24
II.1.4.3. Spectre IR	25

II.1.5.Synthèse de la bis(2-hydroxybenzylidene)cyclopentanone	25
II.1.5.1.Mode opératoire	25
II.1.5.2.Description de la bis(2-hydroxybenzylidene)cyclopentanone	26
II.1.5.3.Spectre IR	26
II.1.6.Synthèse de la bis(2-carboxybenzylidene)cyclopentanone	27
II.1.6.1.Mode opératoire	27
II.1.6.3.Spectre IR	27
Chapitre III : Etude de l'activité biologique	
III.1.Introduction	28
III.2.Etude de l'activité antimicrobienne	28
III.2.1.Souches microbiennes choisies	28
III.2.2.Les produits a testé	29
III.2.3.Principe	30
III.2.4.Méthode	30
III.2.5.Mode opératoire	30
III.2.6.Résultats et discussions	32
III.2.7.Conclusion	35
III.3.Etude de l'activité anti-oxydante par la méthode de DPPH	37
III.3.1.Introduction	37
III.3.2.Méthode	37
III.3.2.1.Principe de la méthode	37
III.3.3.Matériels et réactifs	38
III.3.3.1.Préparation des solutions	38

III.3.4.Mise en œuvre l'opération	39
III.3.4.1.Lecture	39
III.3.4.2.L'évaluation du pouvoir antioxydant	39
III.3.5.1.Résultats et discussions	40
III.3.5.2.Détermination de la valeur EC50	41
III.3.5.3.Comparaisons entre les EC50	42
III.3.5.4.Interprétation des résultats	42
Référence bibliographique	43
Conclusion général	46

Introduction générale

Introduction générale

Les produits naturels ont joué un rôle vital dans le processus de découverte de médicaments et environ 67% des médicaments sur le marché clinique aujourd'hui sont inspirés par ou dérivés de sources naturelles [1] notamment les composés polycycliques ayant des substituants oxygénés [2].

Et pour cela et dans le cadre de ce master option « Chimie des Substances Naturelles », nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés de la bis(benzylidène)cyclopentanone qui font une partie des bis(benzylidène)cycloalcanones qui sont des analogues mono-carbonylés de la curcumine [3]. Une molécule naturelle possédant de nombreuses propriétés biologiques et plus particulièrement un puissant pouvoir antioxydant.

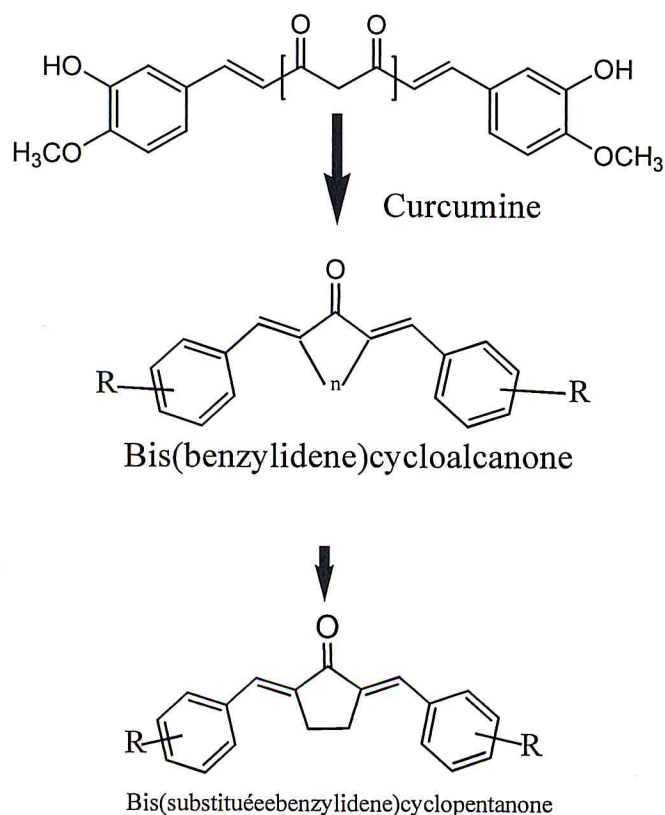


Figure 1 : les bis(benzylidène)cycloalcanone

Notre objectif est de synthétiser de la Bis(Benzylidène)Cyclopentanone, Bis(4-Hydroxy-3-Methoxybenzylidène)Cyclopentanone, Bis(2-HydroxyBenzylidène)Cyclopentanone et la Bis(2-CarboxyBenzylidène)Cyclopentanone, d'intérêt biologique comportant un groupe méthoxy et/ou un groupe hydroxy, et un groupe carboxy, ces composés ont été largement

décrit dans la littérature en raison des diverses applications que constitue ces dérivés. et par la suite étudier leur, activité antibactérienne , antifongique et anti-oxydante.

Ce mémoire est structuré en trois chapitres :

Chapitre I : Synthèse bibliographique.

Chapitre II : Synthèse et caractérisations des produits.

Chapitre III : Etude de l'activité biologique.

Enfin, une conclusion générale regroupant les résultats obtenue clôturera ce travail.

Chapitre I :

Synthèse bibliographique

I.1.Introduction :

Les bis(benzylidene)cycloalcanone constituent une classe importante de composés carbonyles α - β insaturé car ils jouent un rôle important en synthèse organique [4] et sont les matières de départ pour la synthèse de différents systèmes de noyaux hétérocycliques saturés et partiellement saturés [5] .Ce sont des précurseurs importants pour la synthèse de dérivés de pyrimidines bioactifs et des intermédiaires de synthèse pour fonctionnaliser position α - β au cours de la synthèse totale de produits naturelle comme cystodytins [6]

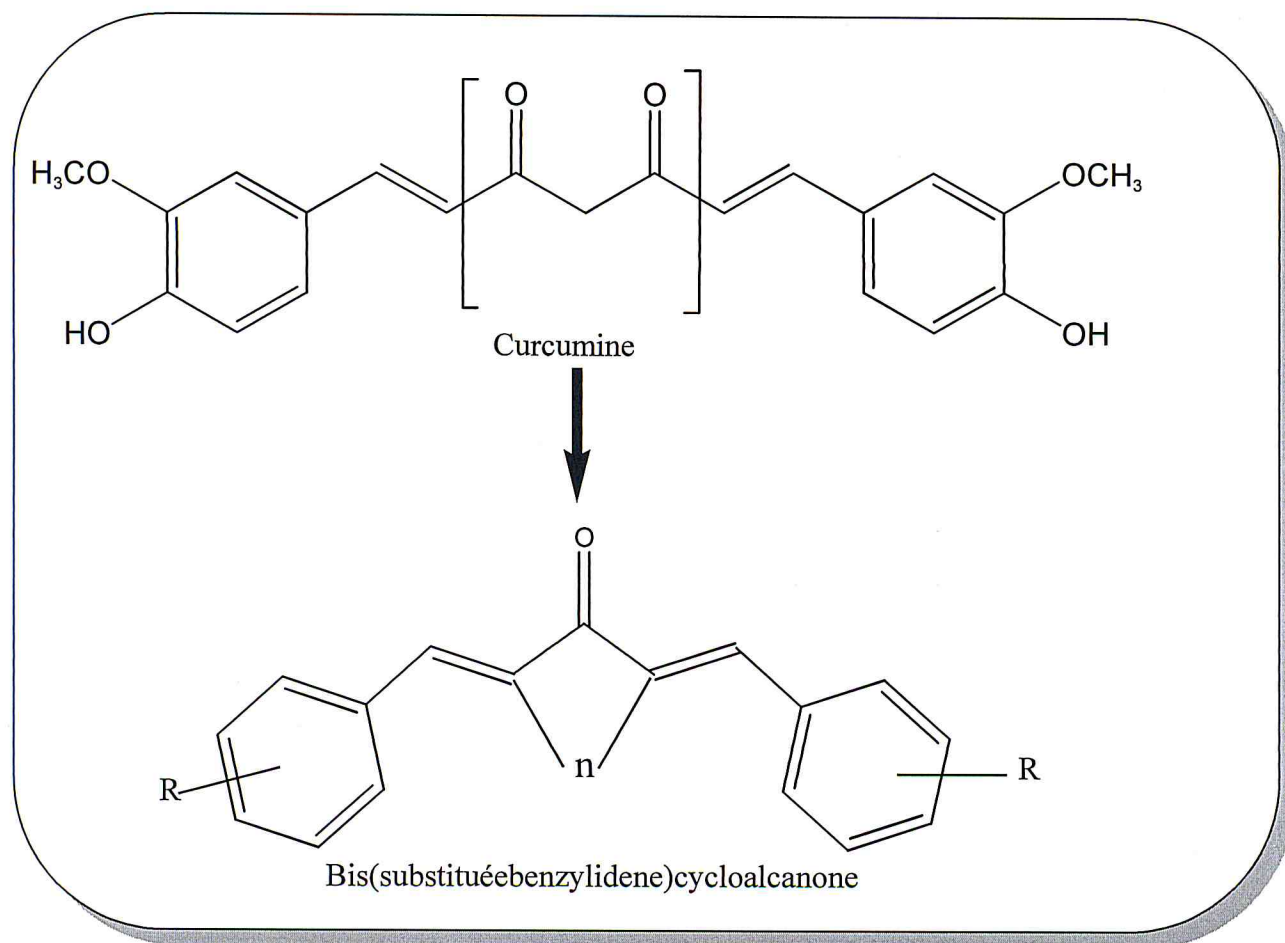


Schéma 1 : Bis (substituéebenzylidene)cycloalcanone analogue de la curcumine

Ce Sont des analogues à la curcumine [3] molécule naturelle connue pour leur propriété biologique surtout les propriétés anti oxydantes.

I.2 Synthèse des bis(benzylidene)cycloalcanone :

I.2.1.Synthèse de la bis(benzylidene)cycloalcanone par la réaction de Claisen-Schmidt :

La synthèse des bis(benzylidene)cycloalcanone) est basé sur la réaction de la cétone cyclique avec des aldéhydes appropriés par la réaction de condensation aldolique (Claisen-Schmidt)[4]. Plusieurs rapports existent pour leur synthèse impliquant l'utilisation de différents types de catalyseurs [7].

I.2.1.1.Synthèse de la bis(benzylidene)cycloalcanone catalysée par une base forte :

Beaucoup de bases sont impliquées dans la synthèse des bis(benzylidene)cyclopentanone mais les plus utilisées sont l'hydroxyde de sodium [8] et l'hydroxyde de potassium [9] dans l'éthanol

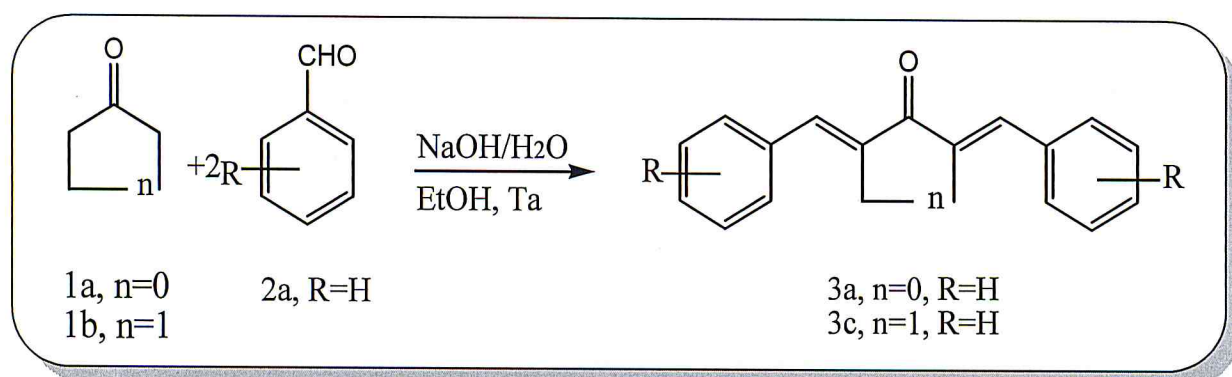


Schéma 2 : Synthèse de bis(benzylidene)cycloalcanone par la réaction de Claisen-Schmidt catalysée par une base forte NaOH.

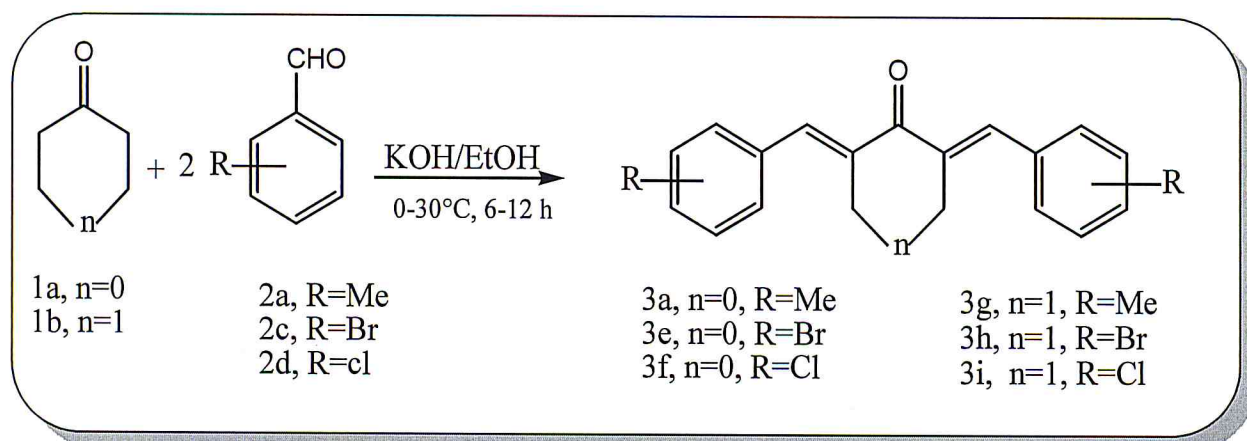
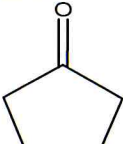
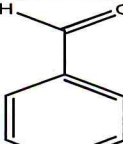
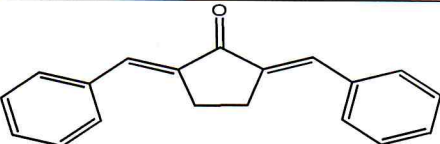
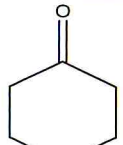
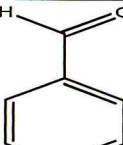
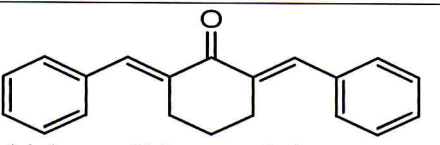
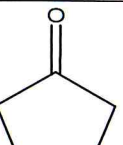
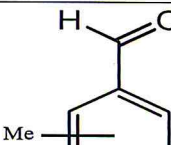
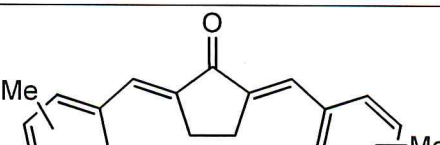
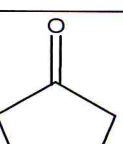
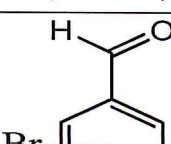
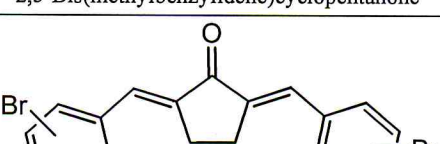
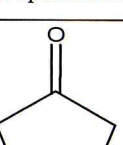
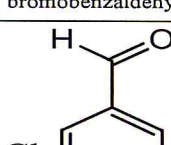
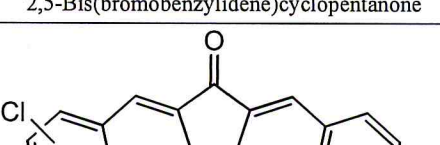
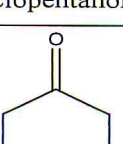
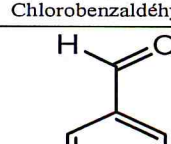
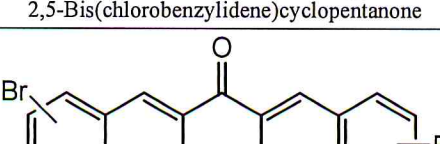
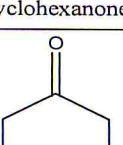
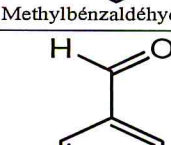
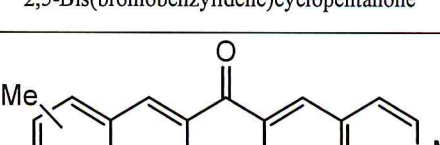
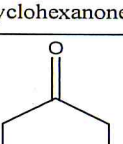
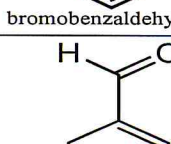
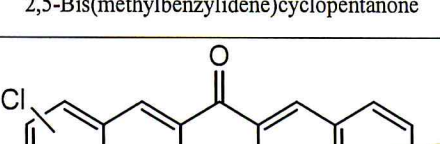


Schéma 3 : Synthèse de bis(benzylidene)cycloalcanone par la réaction de Claisen-Schmidt catalysée par une base forte KOH.

Tableau 1 : réaction des cyclopentanones et des cyclohexanones avec les aldéhydes aromatiques catalysée par des bases fortes.

Cétone	Aldéhyde	Base	Produits
 cyclopentanone	 benzaldehyde	NaOH	 bisbenzylidenecyclopentanone
 cyclohexanone	 benzaldehyde	NaOH	 bisbenzylidenecyclohexanone
 cyclopentanone	 Methylbénzaldéhyde	KOH	 2,5-Bis(methylbenzylidene)cyclopentanone
 cyclopentanone	 bromobenzaldehyde	KOH	 2,5-Bis(bromobenzylidene)cyclopentanone
 cyclopentanone	 Chlorobenzaldehyde	KOH	 2,5-Bis(chlorobenzylidene)cyclopentanone
 cyclohexanone	 Methylbénzaldéhyde	KOH	 2,5-Bis(bromobenzylidene)cyclopentanone
 cyclohexanone	 bromobenzaldehyde	KOH	 2,5-Bis(methylbenzylidene)cyclopentanone
 cyclohexanone	 Chlorobenzaldehyde	KOH	 2,5-Bis(chlorobenzylidene)cyclopentanone

I.2.1.2.Synthèse de la bis(benzylidene)cycloalcanone catalysée par un acide fort [10] :

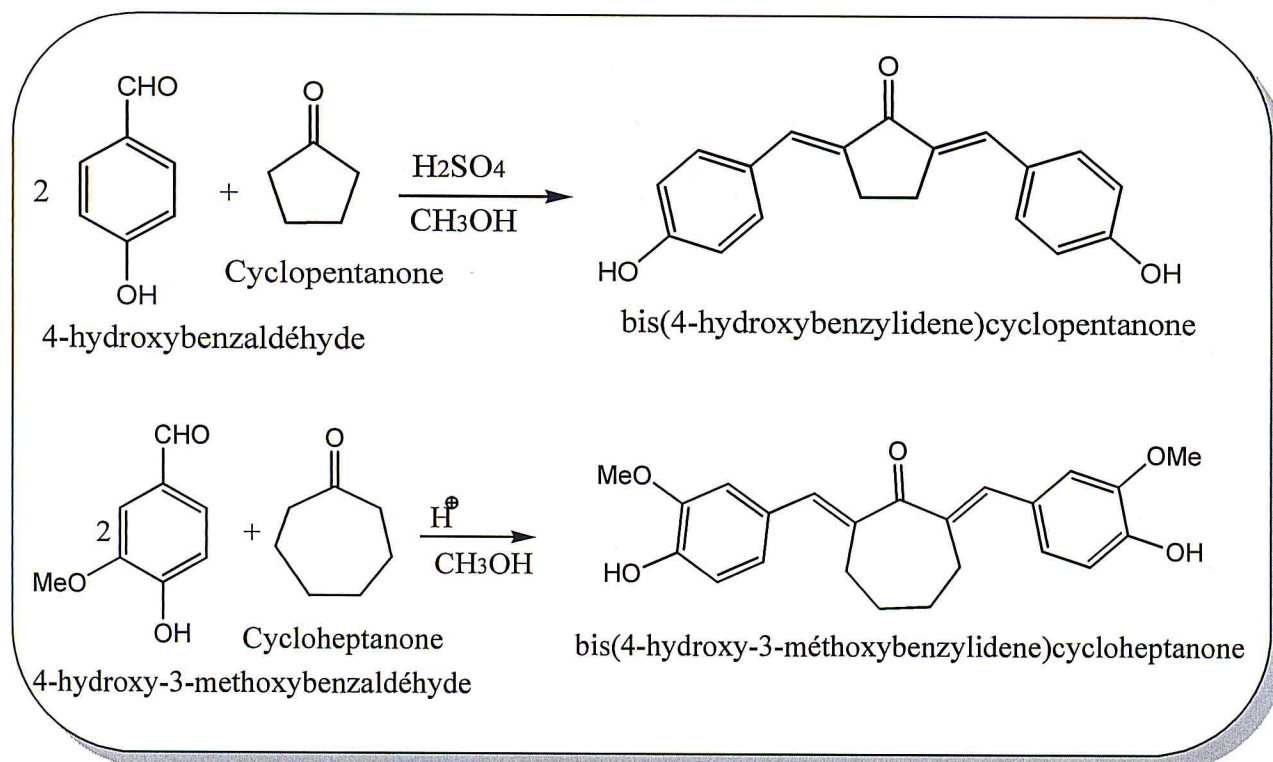


Schéma 4 : Synthèse de bis(benzylidene)cycloalcanone par la réaction de Claisen-Schmidt Catalysée par un acide fort

I.2.1.3.Synthèse de la bis(benzylidene)cycloalcanone par d'autre catalyseurs :

Li-Tao AN et ces collaborateurs [11] ont utilisée l'acide sulfonique supporté par polystyrène qui a catalysée efficacement la condensation, Ce catalyseur peut récupéré et réutilisé simplement.

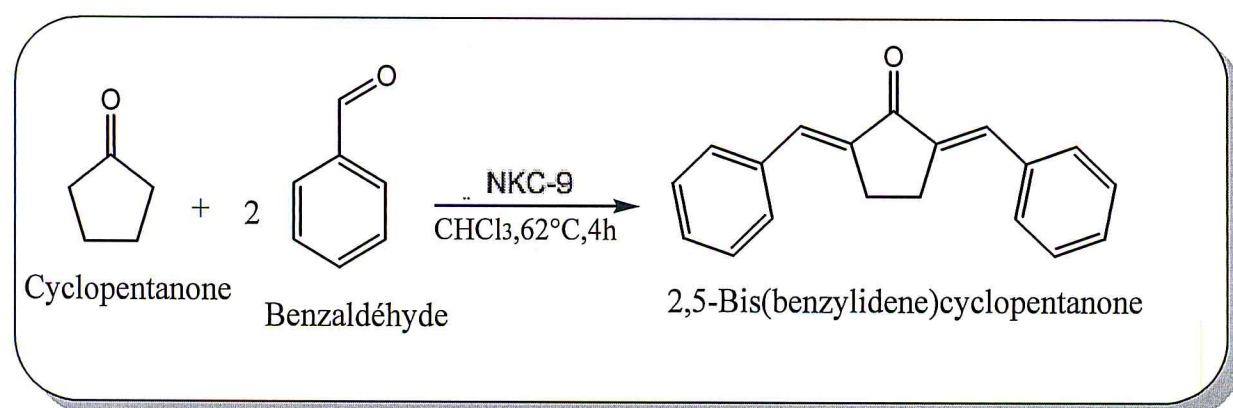


Schéma 5 : Synthèse de bis(benzylidene)cyclopentanone catalysée par l'acide sulfonique supportée par un polymère (NKC-9).

Zhi Guo Hu et Jun Liu [12] ont préparée des bis(benzylidene)cyclopentanone et des bis(benzylidene)cyclohexnone a partir d'une condensation aldolique de cyclo hexanone, cyclopentanone avec du benzaldéhyde ou l'aldéhyde cinnamique en présence de SOCl_2 comme catalyseur.

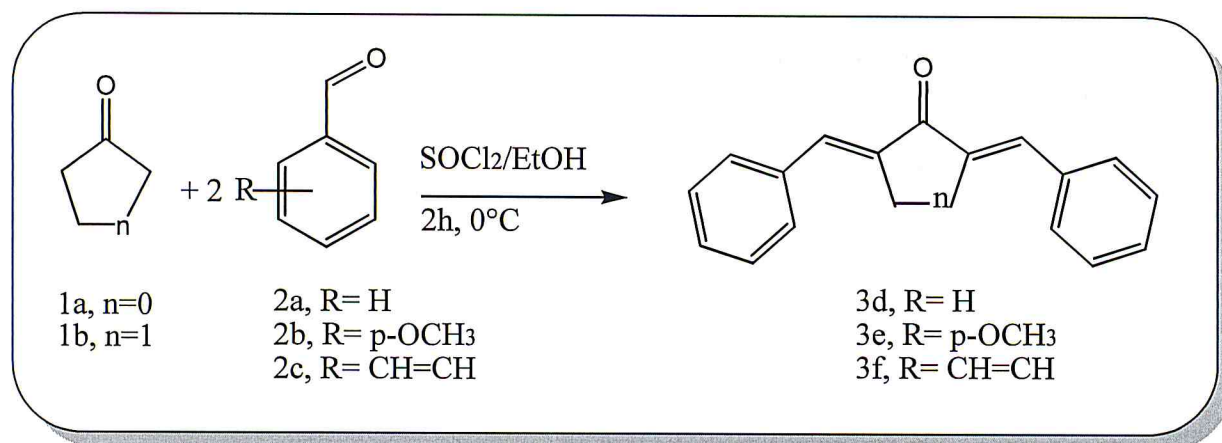


Schéma 6: synthèse de bis(benzylidene)cyclopentanone/cyclohexanone catalysée par SOCl_2

Tableau 2 : Réaction de cyclopentanone et cyclohexanone avec des aldéhydes aromatiques catalysés par SOCl_2

Cétones	Aldéhydes	Catalyseur	Produits
 cyclopentanone	 benzaldehyde	SOCl_2	 bisbenzylidene cyclopentanone
 cyclohexanone	 4-methoxybenzaldehyde		 2,6-bis(4-methoxybenzylidene)cyclohexanone
 cyclohexanone	 3-vinylbenzaldehyde		 2,6-bis(3-vinylbenzylidene)cyclohexanone

Yum Eryanti et ces collaborateurs [13] ont utilisée l'hydroxyde de baryum comme catalyseur pour la préparation de bis(4-diméthylaminobenzylidene)cyclopentanone a partir de cyclopentanone et de 4-diméthylaminobenzaldéhyde

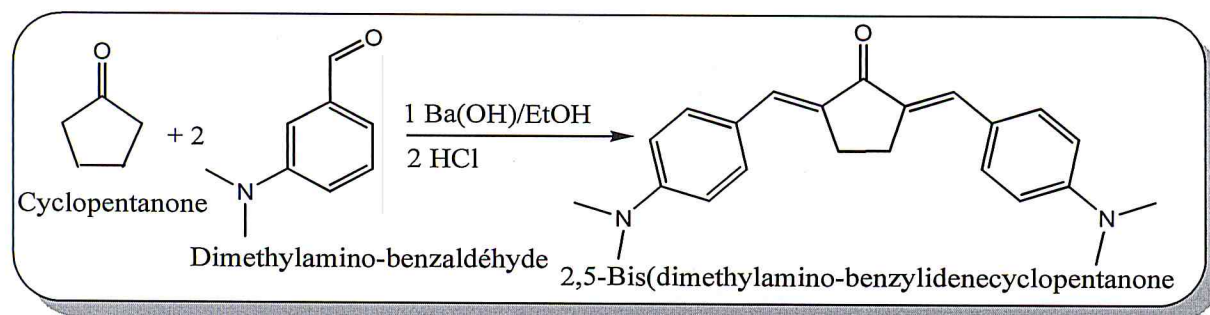


Schéma 7 : Synthèse de bis(4-diméthylaminobenzylidene)cyclopentanone catalysée par l'hydroxyde de baryum.

I.2.1.4.Synthèse écologique :

Une procédure écologique et efficace pour la synthèse-bis (benzylidene) cycloalcanones a été développé par A.F.M. Motiur Rahman et ces collaborateurs [14] par broyage des aldéhydes aromatique avec des cycloalcanones en présence de NaOH), dans un mortier et pilon en sans utilise aucun solvant.

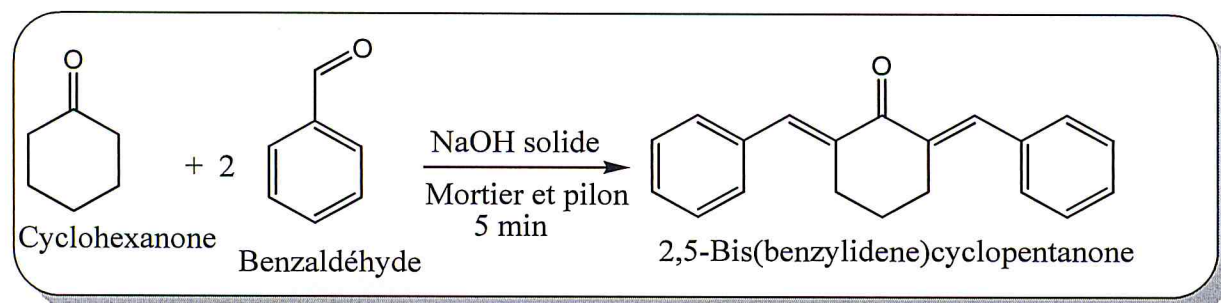


Schéma 8 : Synthèse de bis(benzylidene)cyclohexanone /cyclohexanone sans l'utilisation de solvant

Une synthèse de bis(benzylidene)cycloalcanone a assistée par micro-onde a été réalisée Par Kirat Rawal et ces collaborateurs [15]

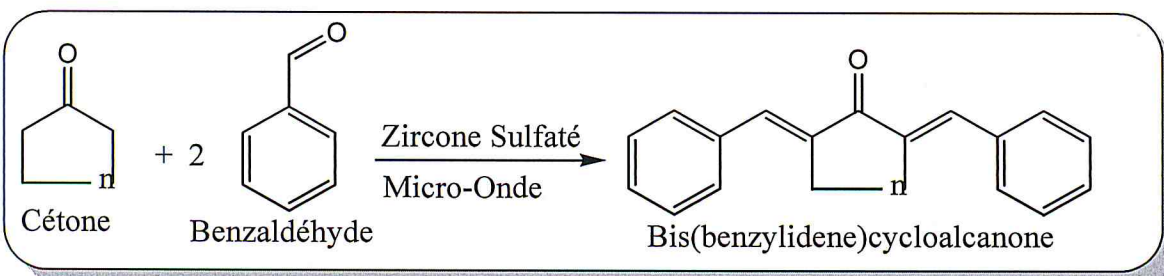


Schéma 9 : Synthèse de bis(benzylidene)cycloalcanone assistée au micro-onde.

I.2.1.5.Cétone utilisée : Différents types de cétones cycliques sont utilisées.

Yum Eryanti [16] a préparée la 3,5bis(2-hydroxybenzylidene)piperid-4-one (c) par la réaction de 4-piperidone (a) (cétone cyclique) et de 2-hydroxybenzaldéhyde (b) sous irradiation de micro-onde en présence d'une solution de NaOH à 10%.

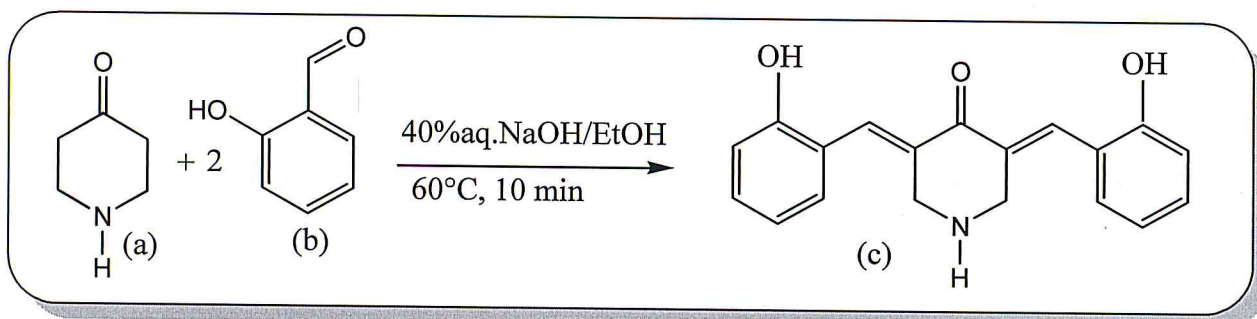


Schéma 10 : Synthèse de 3,5-bis(2-hydroxybenzylidene)piperid-4-one

Usama W.Hawas et ces collaborateurs [17] ont utilisée une cétone cyclique substituée qui est la 3-méthylcyclohexanone avec des aldéhydes aromatiques substituée pour préparer la 2,6-bis(substituedbenzylidene)3-méthyl cyclohexanone .

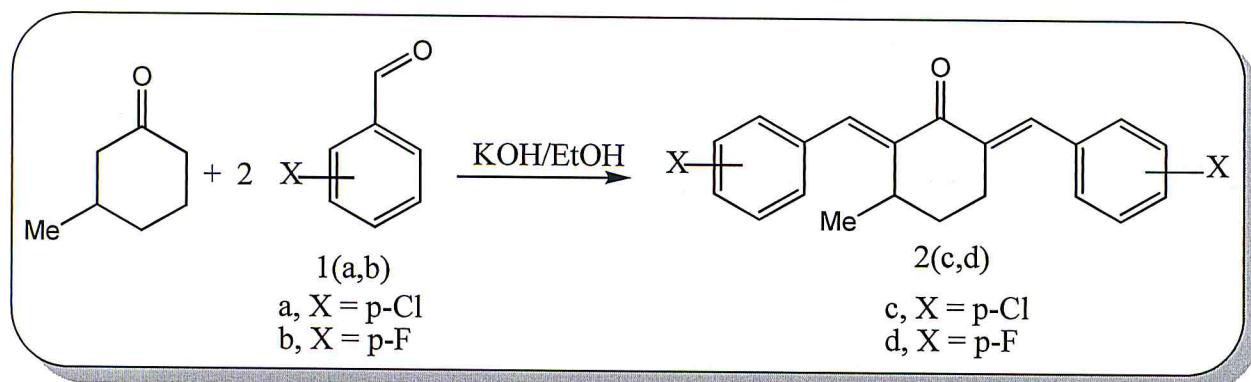
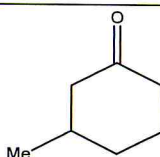
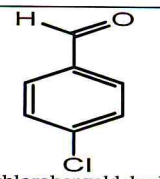
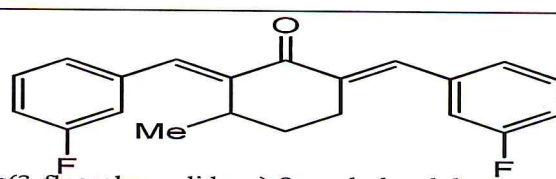
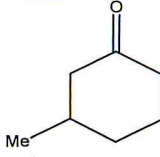
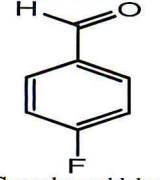
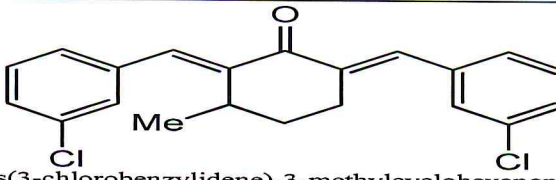


Schéma 11 : Synthèse de 2,6-bis(chlorobenzylidene)3-méthylcyclohexanone.

Tableau 3: Synthèse de 2,6-Bis(benzylidene)3-méthylcyclohexanone

Cétones	Aldéhydes	Produits
 3-méthylcyclohexanone	 4-chlorobenzaldehyde	 2,6-bis(3-fluorobenzylidene)-3-méthylcyclohexanone
 3-méthylcyclohexanone	 4-fluorobenzaldehyde	 2,6-bis(3-chlorobenzylidene)-3-méthylcyclohexanone

Brian k Adams. [18] a préparée une série de bis(benzylidene)Cycloalcanone par la condensation de différent cétones cyclique contenant des hétéroatome dans leurs structures avec des aldéhydes aromatiques substitués.

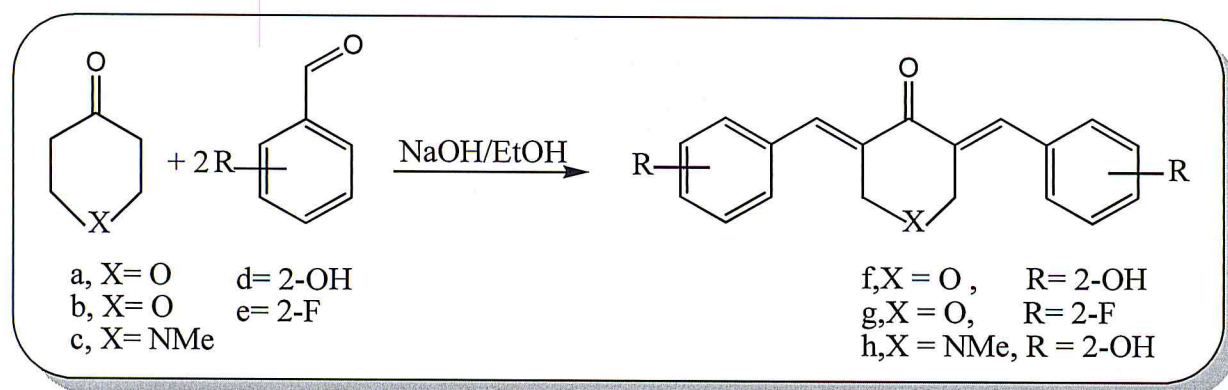
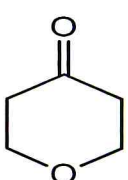

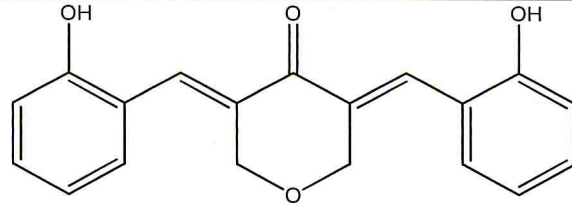
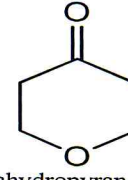

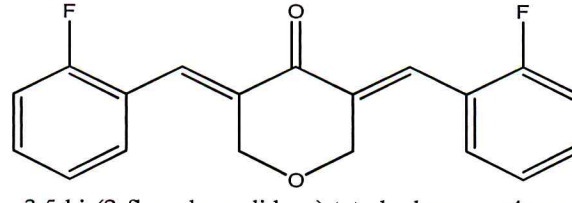
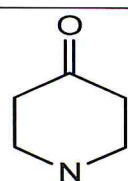
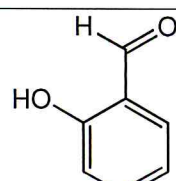
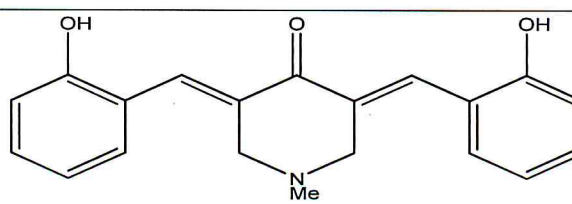


Schéma12: Synthèse de Bis(2-hydroxybenzylidene)tetrahydropyran-4-one ,

Bis(2-fluorobenzylidene)tetrahydropyran-4-one.

Bis(2-hydroxybenzylidene)1methylpiperidin-4-one .

Tableau 4: Synthèse de Bis(2-hydroxybenzylidene)tetrahydropyran-4-one ,

Cétones	Aldéhydes	Produits
 tetrahydropyran-4-one	 2-hydroxybenzaldehyde	 3,5-bis(2-hydroxybenzylidene)-tetrahydropyran-4-one
 tetrahydropyran-4-one	 2-fluorobenzaldehyde	 3,5-bis(2-fluorobenzylidene)-tetrahydropyran-4-one
 1-methylpiperidin-4-one	 2-hydroxybenzaldehyde	 3,5-bis(2-hydroxybenzylidene)-1-methylpiperidin-4-one

I.2.2. Réactivité de bis(benzylidène)cycloalcanone :

I.2.2.1. Synthèse du polymère :

Un copolyester insaturés, a été synthétisés par polycondensation d'un mélange contenant une mole de deux unités monomères 2,5-bis (4-hydroxybenzylidène) cyclopentanone (1a) et 2,5-bis (4-hydroxy-3 -methoxybenzylidène) cyclopentanone (1b) [19]

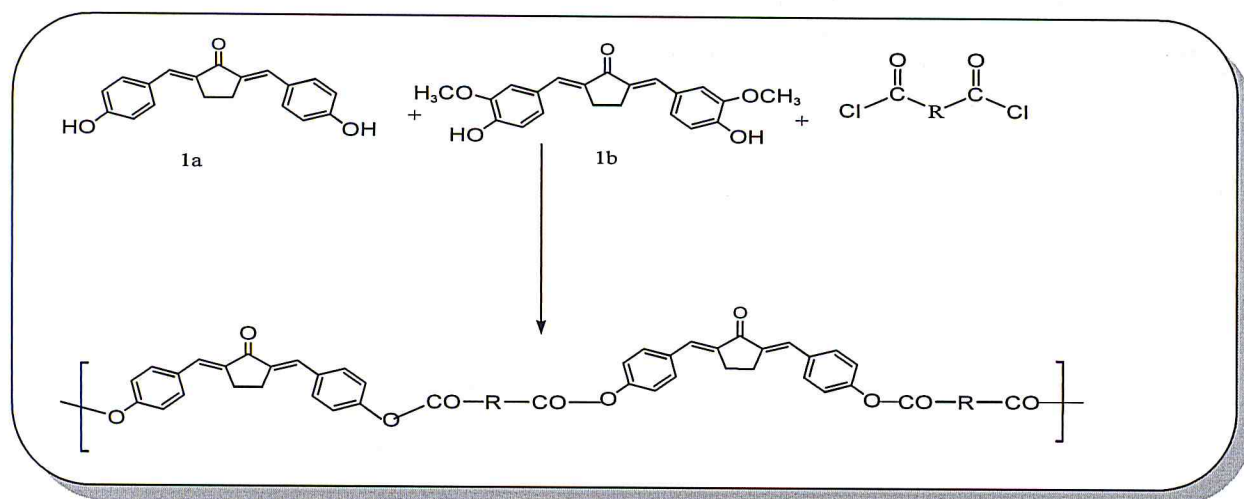


Schéma 13 : Synthèse d'un coopolyester par condensation de deux monomères (1a) 2,5-bis (4-hydroxybenzylidène)cyclopentanone et (1b) 2,5-bis(4-hydroxy-3 -methoxybenzylidène) Cyclopentanone.

Synthèse d'un polyamide à partir de bis(3-nitrobenzylidène)cyclopentanone et de 2,7-Dichloroformylthianthrene-5 ,5', 10,10` - tetraoxide. [20]

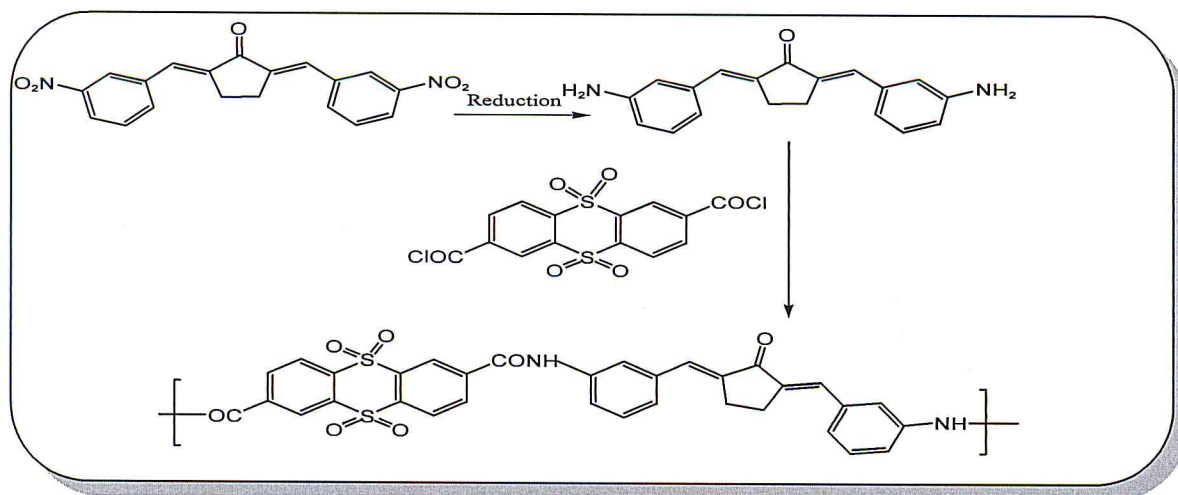


Schéma 14 : Synthèse d'un polyamide

I.2.2.2. Synthèse de composés dispiro :

Une série de composés dispiro a été synthétisée par la réaction de l'ylure avec oxosulfonium produits d'addition de bis(benzylidene)cyclopentanone en présence d'un catalyseur de transfert de phase.[21]

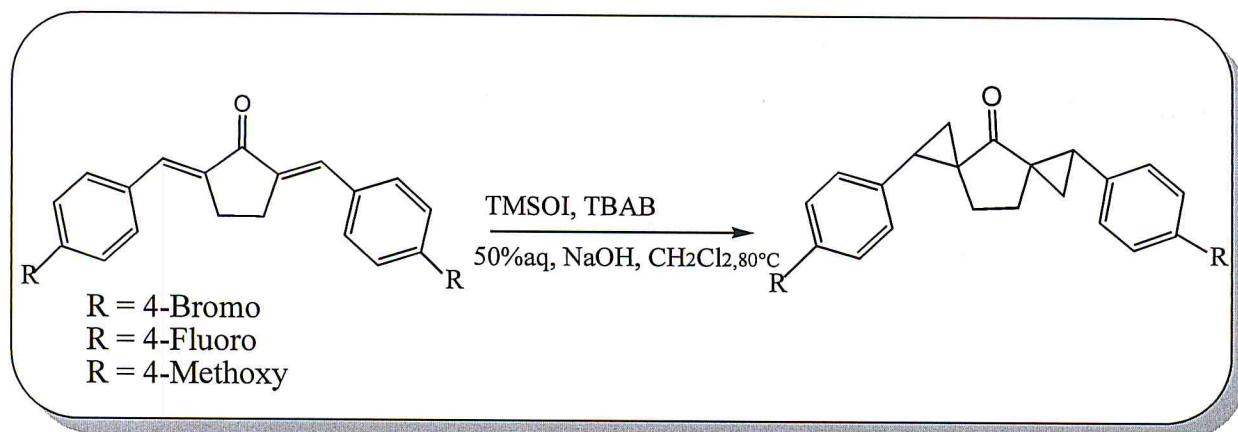
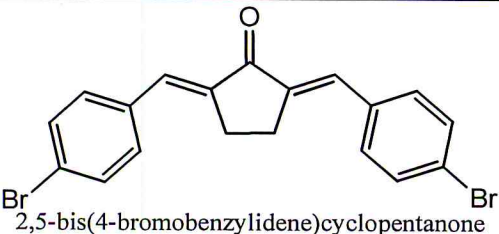
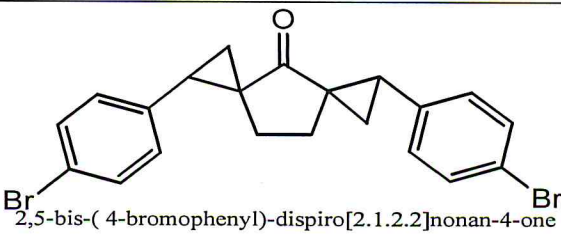
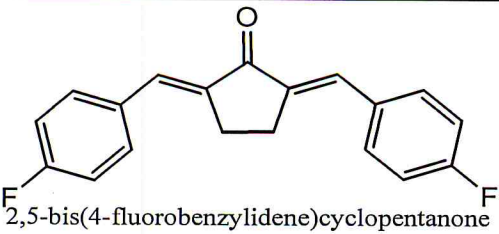
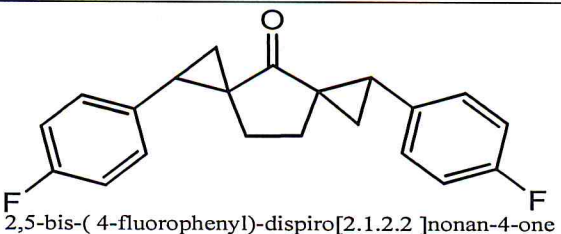
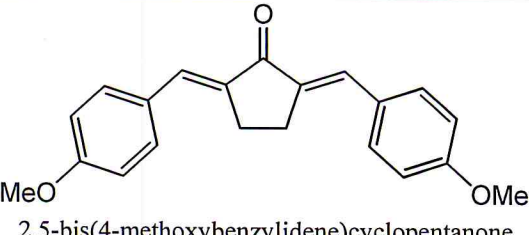
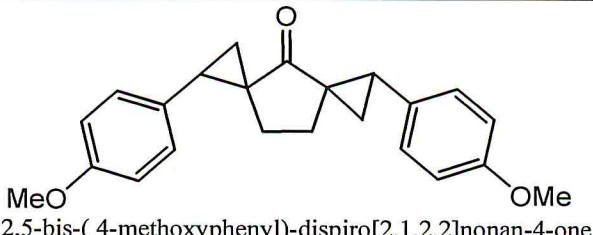


Schéma 15 : Synthèse de composés dispiro à partir de bis(benzylidene)cyclopentanone.

Tableau 5 : Synthèse de composés dispiro à partir de bis(benzylidene)cyclopentanone

Bis(benzylidene)cyclopentanone substituée	Produits
 <p>2,5-bis(4-bromobenzylidene)cyclopentanone</p>	 <p>2,5-bis-(4-bromophenyl)-dispiro[2.1.2.2]nonan-4-one</p>
 <p>2,5-bis(4-fluorobenzylidene)cyclopentanone</p>	 <p>2,5-bis-(4-fluorophenyl)-dispiro[2.1.2.2]nonan-4-one</p>
 <p>2,5-bis(4-methoxybenzylidene)cyclopentanone</p>	 <p>2,5-bis-(4-methoxyphenyl)-dispiro[2.1.2.2]nonan-4-one</p>

I.1.2.2.3. Synthèse de dérivés de Pyrazole :

Mohamed A. Al-Omar et ces collaborateurs [22] ont préparée deux dérivés de pyrazole par réaction de 2,6-bis(benzylidene-3-méthyl)cyclohexanone avec le 1-phenylhydrazine

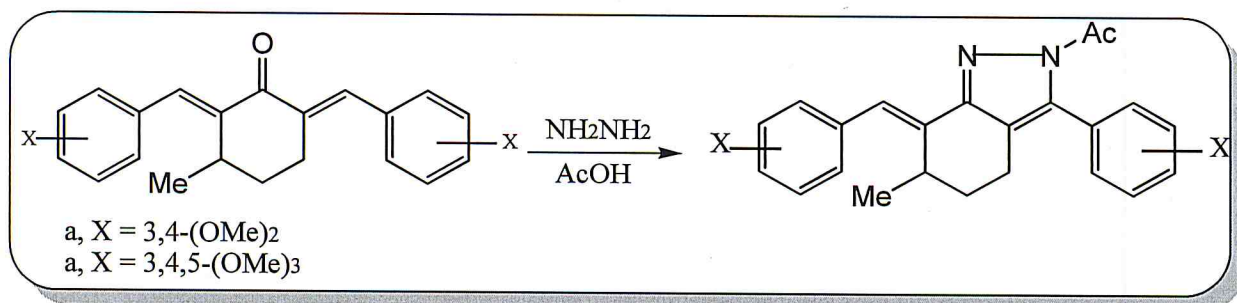


Schéma 16 : Synthèse de dérivés pyrazole à partir de 2,6-bis(substituéebenzylidene)-3-méthylcyclohexanone.

Tableau 6 : Synthèse de dérivés pyrazole

Bis(benzylidene)3-méthylcyclohexanone substituée	Produits
<p>2,6-bis(3,4-diméthoxybenzylidene)-3-méthylcyclohexanone</p>	
<p>2,6-bis(2,3,4-triméthoxybenzylidene)-3-méthylcyclohexanone</p>	

I.2.2.3. Réduction des bis(benzylidene)cyclopentanone :

Nimisha Singh et ces collaborateurs [23] ont préparée de bis(benzylidene)cyclopentanol Par réduction de 2,5-bis(benzylidene)cyclopentanone par NaBH₄

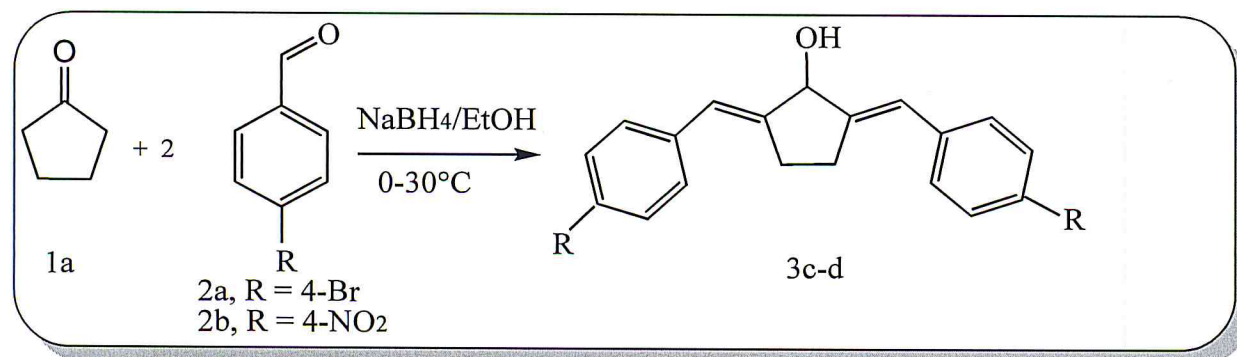
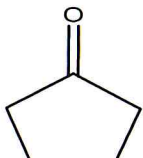
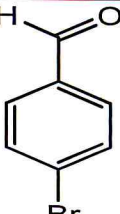
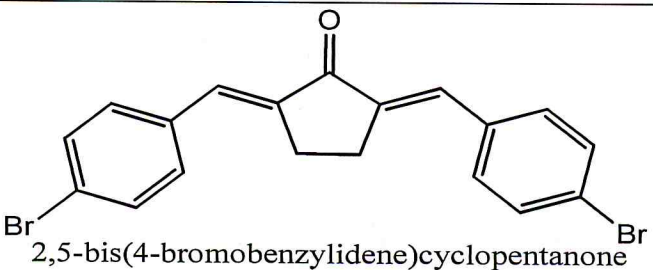
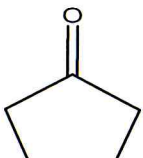
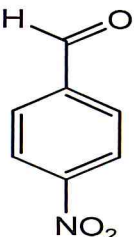
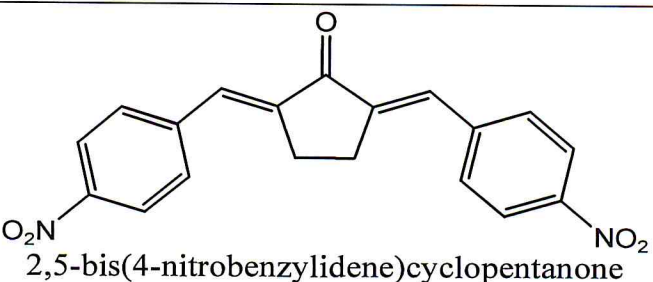


Schéma 17 : réduction des bis(benzylidene)cyclopentanone.

Tableau 7 : réduction des bis(benzylidene)cyclopentanone.

Cétones	Aldéhydes	Produits
 cyclopentanone	 4-bromobenzaldehyde	 2,5-bis(4-bromobenzylidene)cyclopentanone
 cyclopentanone	 4-nitrobenzaldehyde	 2,5-bis(4-nitrobenzylidene)cyclopentanone

I.2.2.4. Hydrogénation de 2,5-bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone :

Ritmaleni et ces collaborateurs [24] ont appliquée une Réaction d'hydrogénation sur la 2,5-bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone par l' utilisation de palladium sur carbone comme catalyseur et de l'hydrogène gazeux en tant que source de l'hydrogène à température ambiante pendant 2 - 3,5 heure

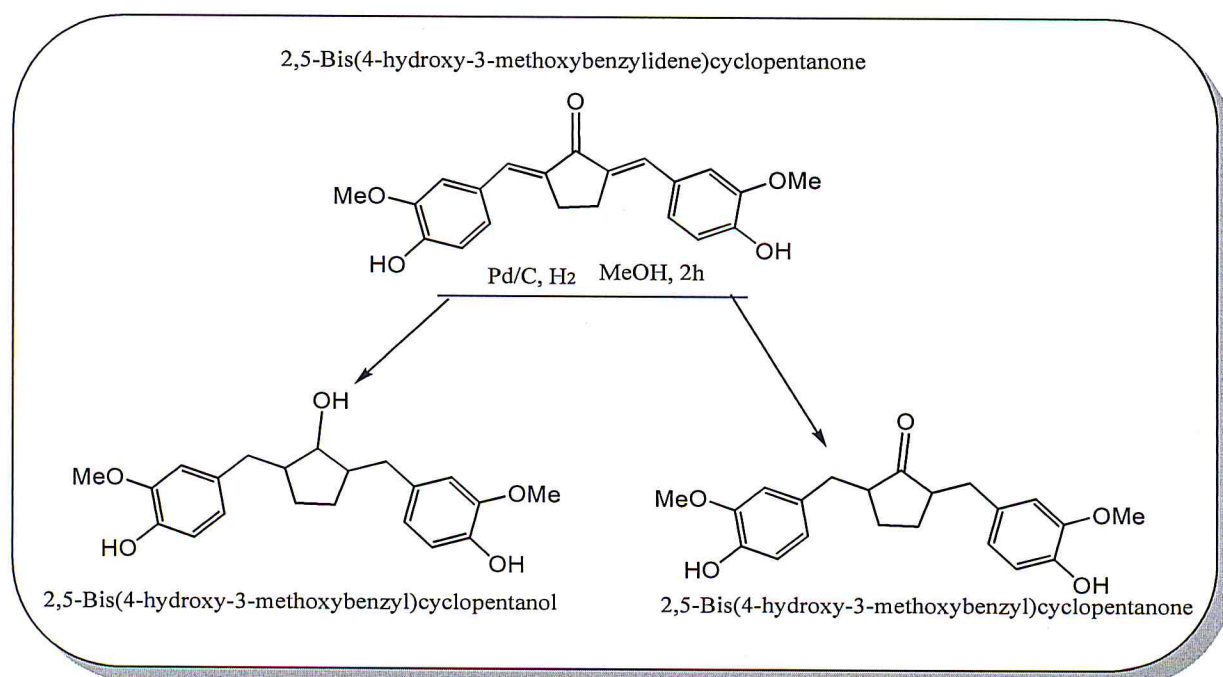


Schéma 18 : Hydrogénation de 2,5-bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone

I.3. Propriétés biologiques :

I.3.1 Activité anti inflammatoire :

Les cytokines pro-inflammatoire sont impliquée dans la pathogenèse d'une variété de maladies telles que les maladies immunitaires et l'inflammation. par exemple, le facteur-alpha de nécrose tumoral (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6) [25] sont deux cytokines pro-inflammatoire multifonctionnels impliquée dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires et le cancer

Guang Liang et ces collaborateurs [26] ont démontrée l'activité anti-inflammatoire de bis(4-fluorobenzylidene)cyclobutanone (1) et bis(4-fluorobenzylidene)cycloheptanone(2) provoque l'inhibition de la migration et de la prolifération des cellules pro-inflammatoires et inhibe la lipoxygénase et la cyclooxygénase.

L'action pharmacologique de bis(4-hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzylidene) cyclopentanone (3) Et de bis(4-hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzylidene)cyclohexanone (4) en tan qu' agents anti-inflammatoires ont été examinés par Guang Liang [27] Dans ce travail, les auteurs ont rapporté que les composé (3) et (4) ont été efficace contre les modèles d'inflammation chronique. La puissance de ces compose est à peu près égale à la phénylbutazone.

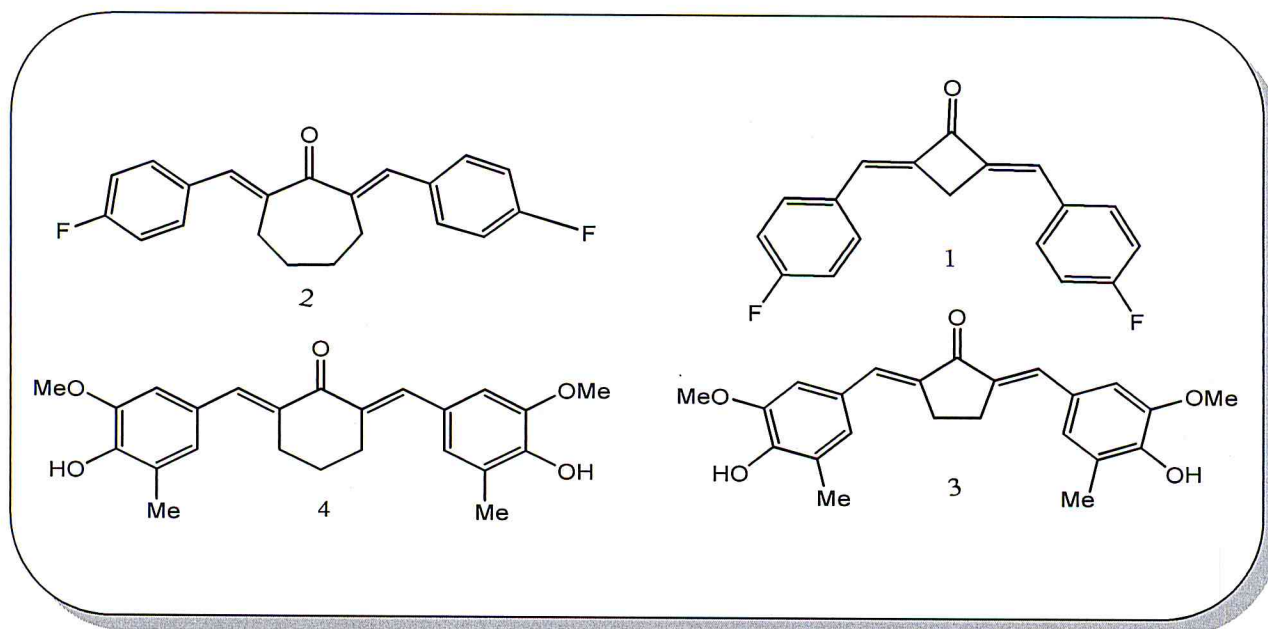


Figure 2 : dérivés bis(benzylidene)cycloalcanone testés pour l'activité anti-inflammatoire

I.3.2.Citotoxicité:

La toxicité peut être décrite comme les effets d'avoir un élément ou un composé pénétrer dans le corps d'un organisme pour un montant dépassant le montant qui peut être tolérée par l'organisme. La toxicité est également définie comme la capacité d'une substance qui a des caractéristiques de cellules destructrices en particulier en relation avec le processus d'une cellule dans le système immunitaire du corps ou des médicaments antinéoplasiques qui peut sélectivement tuer les cellules [28].

Yum Eryanti et ces collaborateurs [29] ont étudiée les propriétés toxique de bis(benzylidene)cyclopentanone (5) et de bis(4-diméthylaminobenzylidene)cyclopentanone(6)

Et ils ont trouvée que ces composés sont très toxiques.

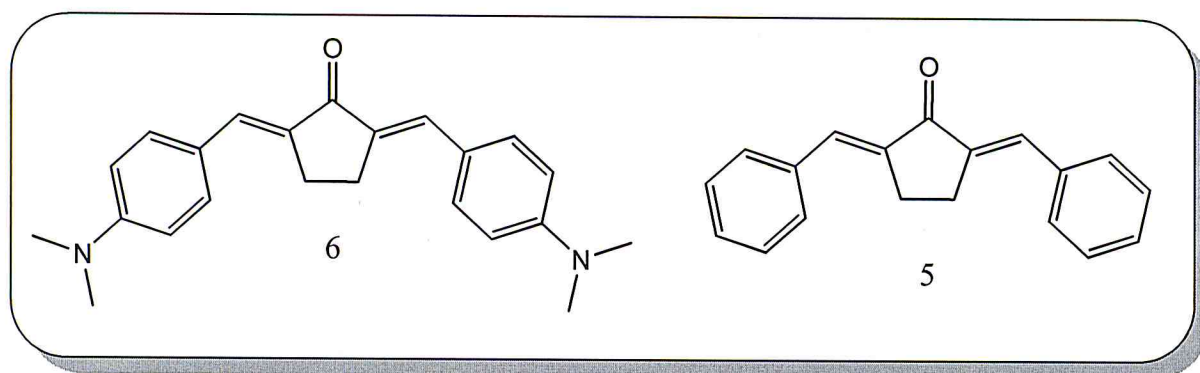


Figure 3 : Dérivées de bis(benzylidene)cycloalcanone testées pour l'activité toxique

I.3.3.Activité anti-oxydante :

Les radicaux libres sont impliqués, en tant que médiateurs dans la progression de nombreuses maladies chroniques et dans le vieillissement des cellules en général. Les radicaux sont des espèces réactives vis-à-vis des constituants organiques et des structures cellulaires [30]

Ya.jing Shang et ces collaborateurs [31] dans une étude comparative ont étudiée les propriétés anti-oxydante de drivées de bis(benzylidene)cyclopentanone (7), (8), (9) et de drivées de bis (benzylidene) cyclohexanone (10), (11), (12) et la curcumine et ils ont trouvée que les composés (8), (9), (12) ont une activité anti-oxydante très importante par apport a la curcumine

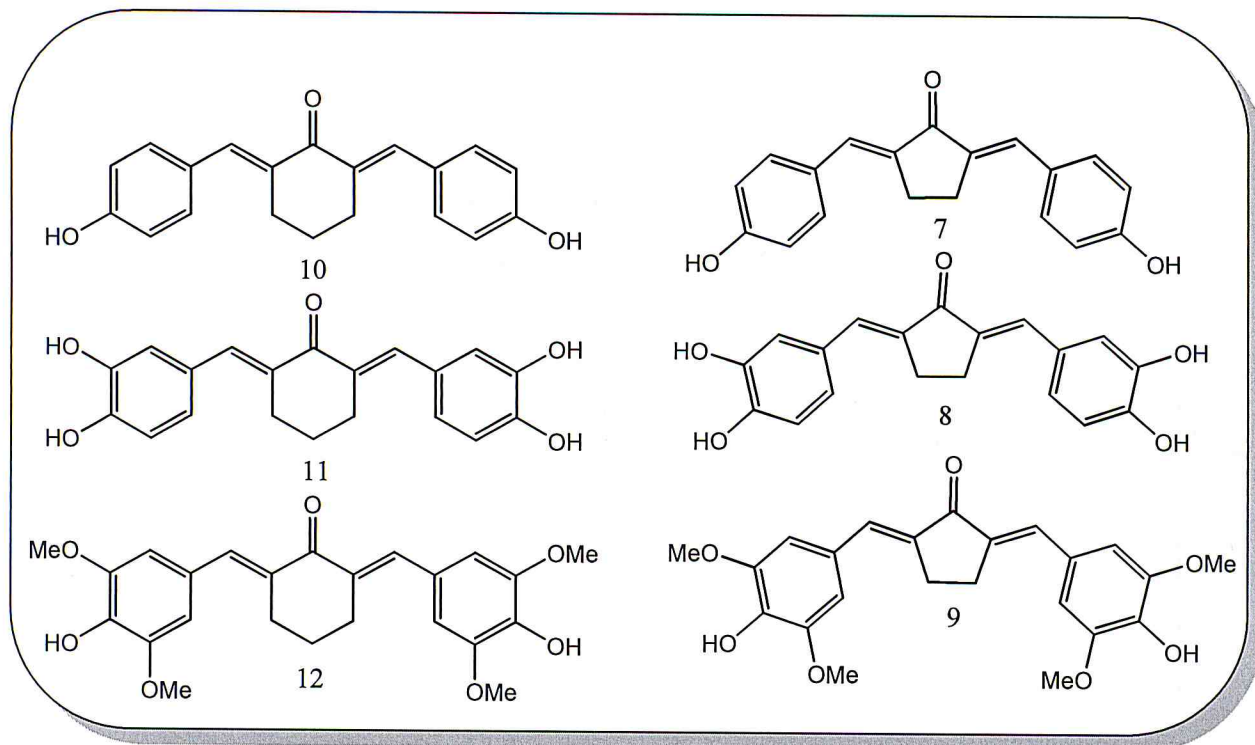


Figure 4 : Dérivées de bis(benzylidene)cyclo)alcanone testées pour activité anti-oxydante

I.3.4. activité anticancéreuse :

La bis(2-hydroxybenzylidene)tetrahydro-4H-pyranne-4-one (13) et la bis(2-fluorobenzylidene)tetrahydro-4H-pyranne-4-one (14) ont été étudiés par réflexion K. Adams et al [32]. Ces composés présentent une activité anticancéreuse. Ces composés inhibent la croissance des cellules tumorales avec une puissance plus élevée que l'autre médicament de médicaments chimio-thérapeutiques (cis-platine). Le composé (13) peut potentiellement être un agent efficace et montre une valeur de $IC_{50}=0.7\mu M$.

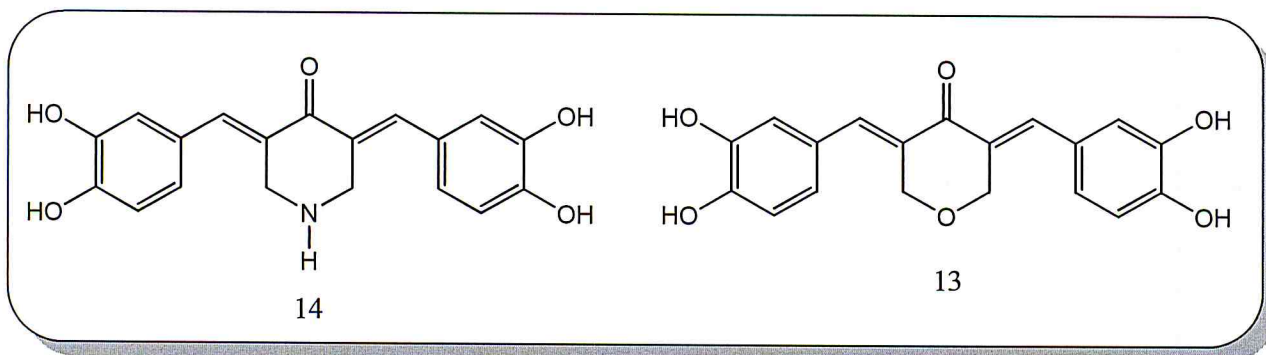


Figure 5 : Dérivées de bis(benzylidene)cycloalcanone testées pour activité anticancéreuse

Chapitre II :

**Synthèse et caractérisation
de dérivés de la
bis(benzylidène)cyclopentanone**

II.1. Synthèse et caractérisation de dérivés de la bis(benzylidène)cyclopentanone :

II.1.1. Réactifs utilisés :

Les réactifs utilisés sont : la cyclopentanone et les aldéhydes aromatiques substitués qui sont : benzaldéhyde le 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde (vanilline) le 2-hydroxybenzaldéhyde, le 2-carboxybenzaldéhyde.

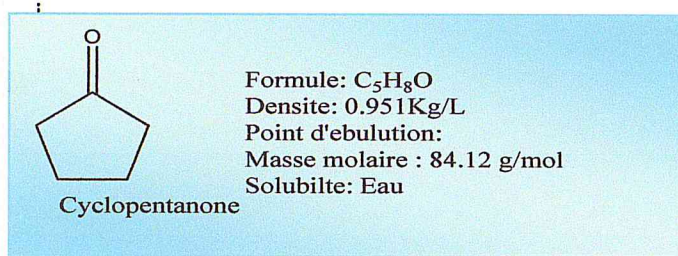


Figure 6 : la cyclopentanone

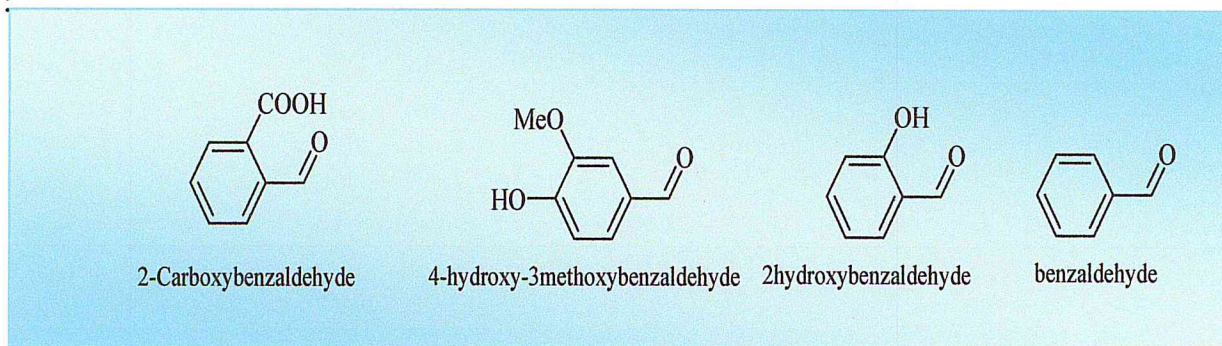


Figure 7 : Les aldéhydes aromatiques substitués

Les solvants utilisés sont : L'éthanol absolu, acétone, dichlorométhane, méthanol,

II.1.2. Techniques de caractérisation ;

II.1.2.1. Chromatographie sur Couche Mince (CCM) :

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique analytique rapide, simple dont le principe est basé sur le phénomène d'adsorption. Elle est extrêmement utile, on l'utilise en générale pour suivre l'avancement des réactions, connaître la composition des

fractions séparées sur colonne ou contrôler la pureté des produits [33]. Nous avons utilisé la chromatographie pour suivre les réactions et pour vérifier la pureté des produits synthétisés. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées, en utilisant des feuilles d'aluminium Al_2O_3 . Les révélations ont été effectuées dans un bain de sable iodé. La caractérisation structurale sera réalisée grâce aux techniques spectroscopiques classiques (IRTF et RMN).

II.1.2.2. Caractérisation par Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF)

La spectrophotométrie infrarouge, est l'un des outils les plus puissants dont dispose tout scientifique, qu'il soit chimiste, biologiste, médecin ou autre, dans l'analyse structurale et qualitative [34].

Les radiations infrarouges constituent la partie du spectre électromagnétique dont les longueurs d'ondes sont supérieures à celle du visible et inférieure à celle des ondes radio ultracourte (entre 1 et $100\mu\text{m}$) [35]. La région infrarouge peut être divisée en trois domaines principaux : le proche infrarouge (région des harmoniques), de 0,8 à $2,5\mu\text{m}$, le proche infrarouge (région des vibrations-rotations), de $2,5$ à $50\mu\text{m}$ et l'infrarouge lointain (région des rotations), de 50 à $100\mu\text{m}$ [36]. Le domaine du moyen infrarouge est plus riche en informations sur les structures des composés examinés. De ce fait, il est très utilisé comme procédé non destructif pour identifier les composés moléculaires organiques dont il permet de garder une sorte d'empreinte .

II.1.2.3. Caractérisation par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire est une technique très polyvalente. Dans des conditions appropriées, sous un champ magnétique, un échantillon peut absorber une radiation électromagnétique dans la gamme des radiofréquences (rf) à des fréquences régies par les caractéristiques de l'échantillon. L'absorption est fonction de certains des noyaux présents dans la molécule [37]. En effet, pour qu'un noyau soit étudiable en RMN, il faut que son spin nucléaire, noté I ou S, soit différent de 0, sans quoi il ne peut s'orienter dans un champ magnétique (c'est le cas du ^{12}C et de l' ^{16}O dont les spins nuls rendent l'observation de ces noyaux impossible) [38]. En pratique, les atomes les plus faciles à étudier sont ceux possédant un moment de spin $I = 1/2$, or la plupart des atomes couramment retrouvés dans des molécules, qu'elles soient d'origine chimique ou naturelle ont au moins un isotope qui se trouve dans ce cas (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ...) [39]. En synthèse organique, les deux atomes les plus étudiés sont l'hydrogène et le carbone 13.

II.1.3. Synthèse de la bis (benzylidène)cyclopentaaone (3a) :

II.1.3.1. Mode opératoire :

Dans un erlenmeyer de 100 ml, on dissout (10 mmol) de la potasse KOH dans un mélange de (50ml d'éthanol a (96%)+ 5 ml d'eau) .Ce mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à obtention d'une solution transparente , on ajoute cette solution un mélange de 0.8412g (10mmol,1eq) de cyclopentanone et 2,124g (20mmol,2eq) de benzaldéhyde qui est préparé au préalable, puis on ajoute la solution de KOH ,on observe un changement de couleur de la solution vers le jaune après presque 3 minutes d'agitation .Après 1 heure, un solide jaune se forme..

- **Filtration :**

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

On lave abondamment avec de l'eau froide pour éliminer l'excès de KOH

- **Recristallisation :**

Recristallisation de notre produit dans l'éthanol puis filtration

- **Séchage :**

On met le papier filtre contenant le produit final dans un endroit sec pendant quelques jours. Après le séchage on obtient notre produit qui est la bis(benzylidène)cyclopentaaone sous forme de cristaux jaune.

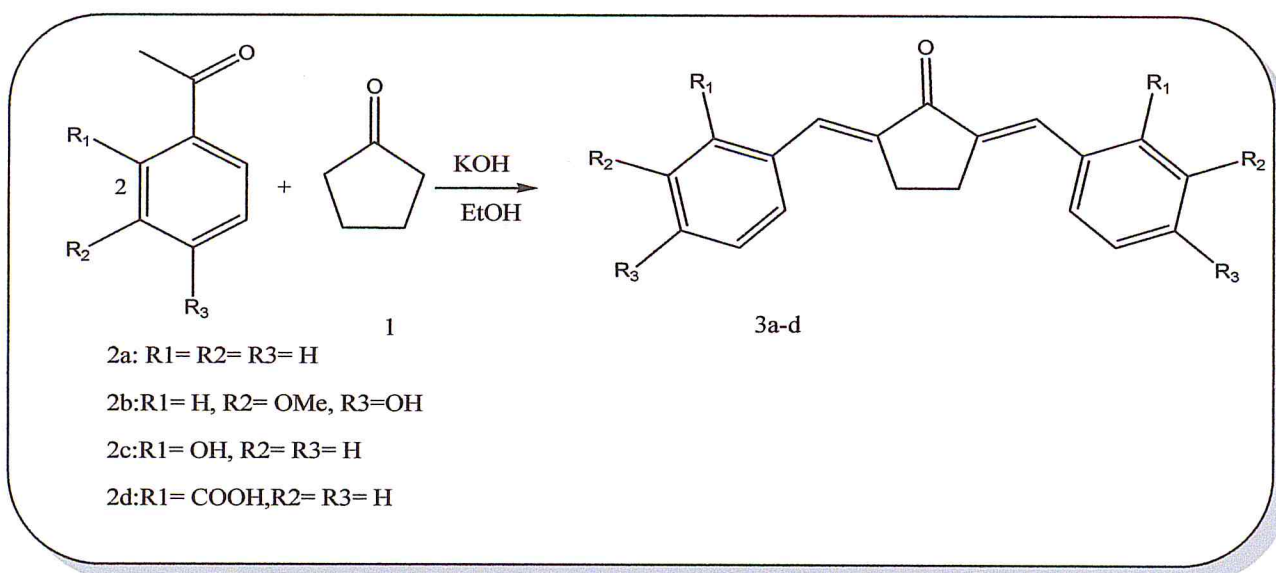


Schéma 19 : Synthèse de dérivés de bis(benzylidène)cyclopentaaone

II.1.3.2. Mécanisme réactionnel générale :

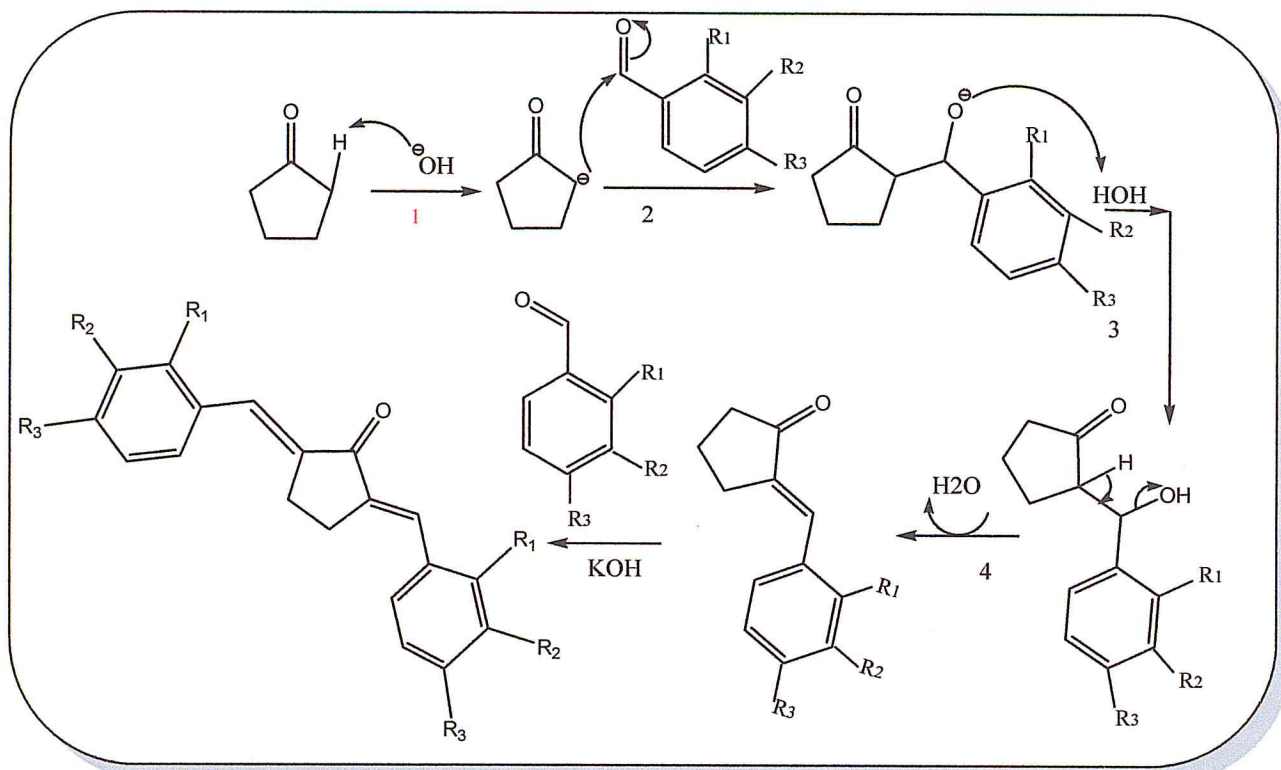
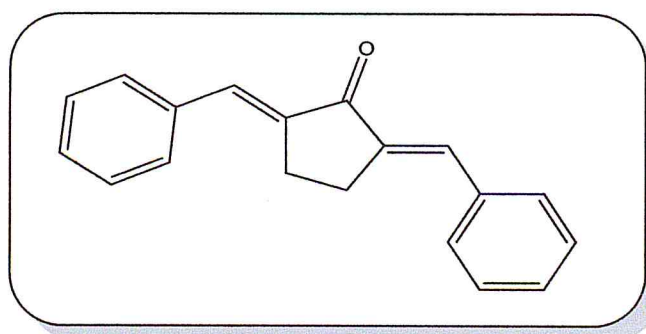


Schéma 20 : Mécanisme réactionnel générale pour la préparation de : 3a, 3b, 3c, 3d

II.1.3.3. Description de la Bis(benzylidene)cyclopentanone :



Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}$

Masse moléculaire: $260.34 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect = cristaux jaunes

Tf = $192 \text{ }^\circ\text{C}$ Rf(CH_2Cl_2) = 0.78

Rdt = 90%

II.1.3.4. Spectre RMN¹H :

Le spectre de RMN¹H (CDCl₃/TMS) :

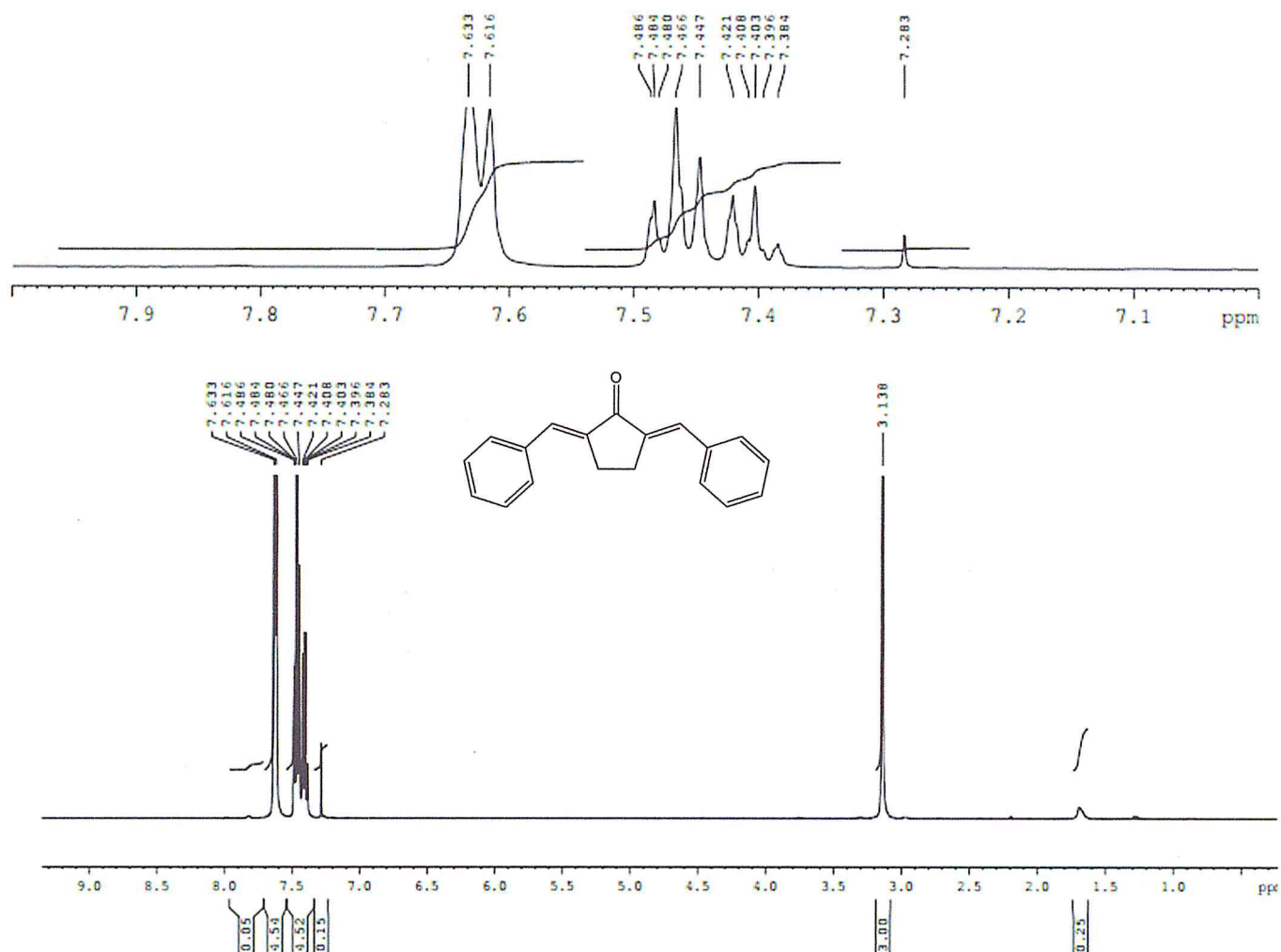


Figure 8 : Spectre RMN¹H du bis(benzylidene)cyclopentanone

L'examen de ce spectre RMN proton réalise en France appelle aux commentaires suivants

- Les 2 hydrogènes des alcènes se trouvent entre 7,61-7,63ppm.
- Les 10 hydrogènes aromatiques se trouvent entre 7.48- 7.28 ppm.
- On observe un signal sous forme d'un singlet vers 3.13 ppm attribuable au 4 hydrogènes de cyclopentanone

II.1.3.5. Spectre IR :

➤ IR (KBr, cm^{-1});

1691 (CO); 1602, 1489, 1447 (C=C) aromatique; 766 (CH=CH); 679 (CH) aromatique

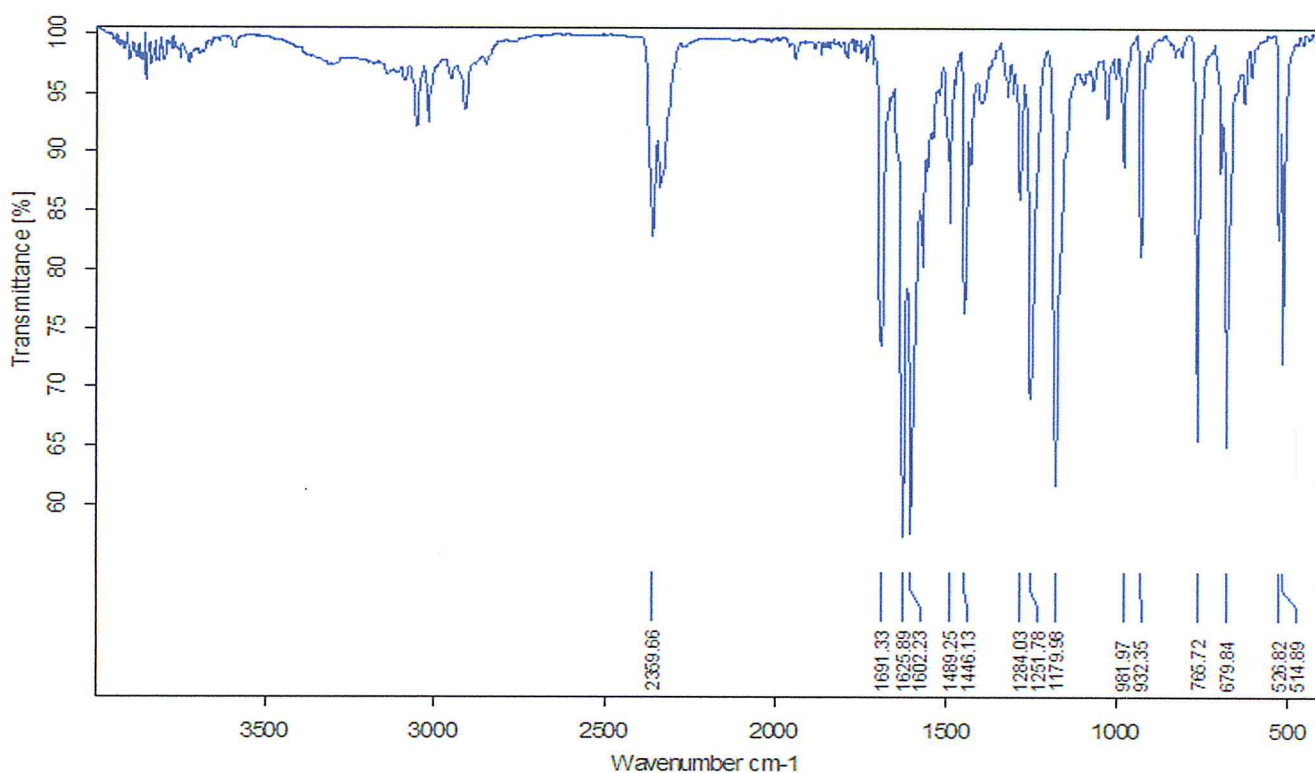


Figure 9: spectre IR de (3a)

II.1. 4. Synthèse de la bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone (3b) :

II.1.4.1. Mode opératoire :

Dans un erlenmeyer de 100 ml, on fait dissoudre 21 mmol (3.195g) de 4-hydroxy-3-methoxy benzaldéhyde et 10 mmol (0.8412g) de cyclopentanone dans 10 ml d'éthanol absolu, à ce mélange on ajoute une solution de 10% en NaOH (60 mmol) (2.4g), (de qu'on ajoute la solution de NaOH formation d'un solide jaune qui disparaît avec l'agitation au bout de quelque minute avec un changement de couleur vers le rouge pourpre), Le mélange réactionnelle a été agitée à température ambiante pendant 4 heures, cette solution résultante est neutralisée avec 100 ml de HCl (N=1) formation d'un solide jaune

Filtration : On filtre le mélange obtenu à l'aide d'un entonnoir de Büchner qui contient du papier filtre. Ensuite on le lave abondamment avec l'eau distillée froide. on le laisse sécher sous vide pendant quelque heures.

Recristallisation : on recristallise notre produit dans l'éthanol puis on filtre et on le laisse sécher dans l'étuve (40°C) pendant 24 heures

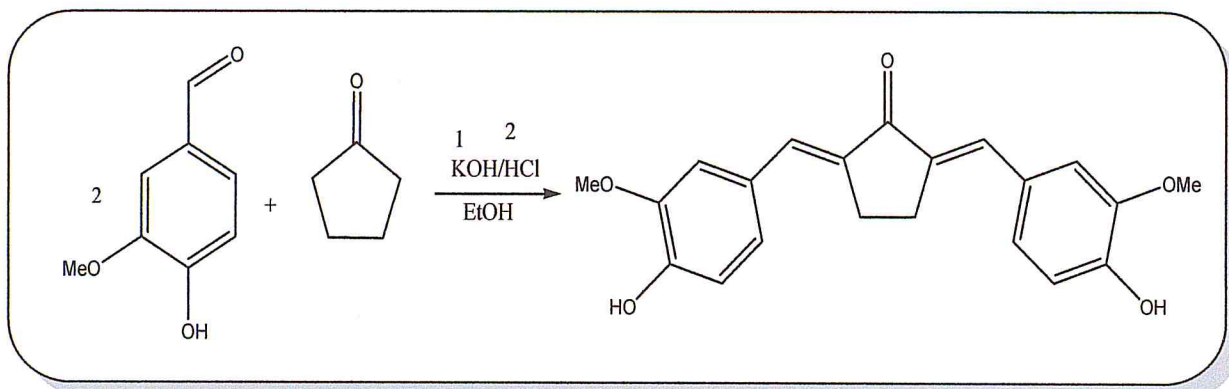
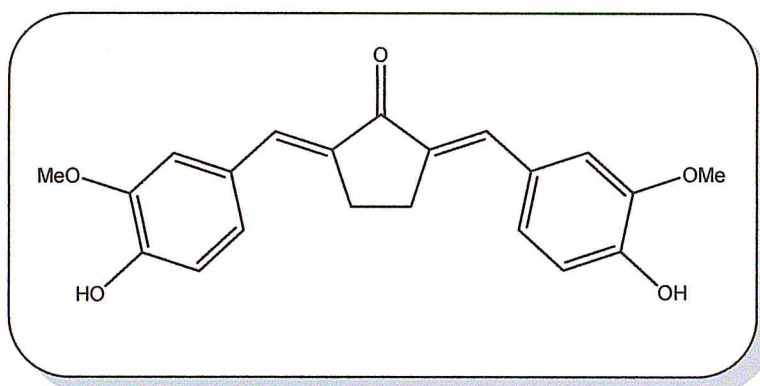


Schéma 21 : Synthèse de la bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone (3b)

II.1.4.2. Description de la Bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone:



Formule brute : $C_{21}O_5H_{12}$

Masse moléculaire: 354 g.mol^{-1}

Aspect = cristaux jaune verdâtre

Tf= $209 \text{ }^\circ\text{C}$

Rf($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHOH}$: 9.9/0.1) = 0.76

Rdt = 62%

II.1.4.3. Spectre IR:

➤ IR(KBr , cm^{-1}) : 1694(CO); 3300 (O-H) ; 1514,1464,1427 (C=C) aromatique

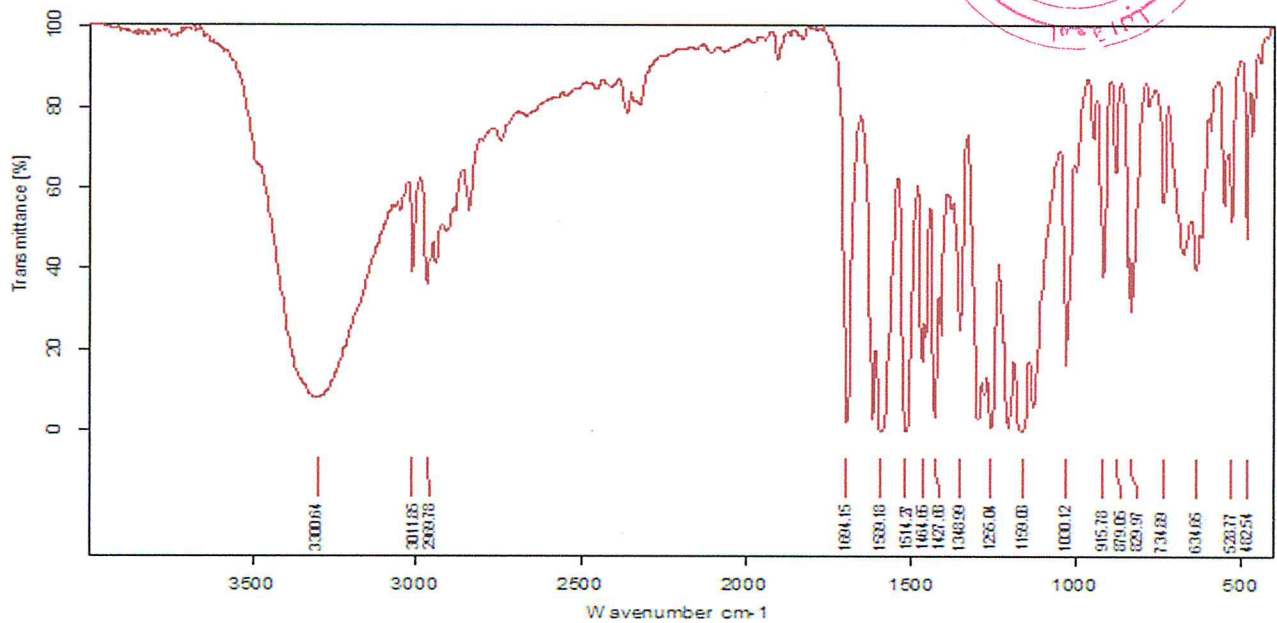


Figure 10 : spectre IR de (3b)

II.1.5. Synthèse de la bis(2-hydroxybenzylidene)cyclopentanone (3c) :

II.1.5.1 Mode opératoire :

Un mélange de cyclopentanone 15mmol et de 2-hydroxybenzaldéhyde 30 mmol a été dissous dans 15 ml d'éthanol absolue, à ce mélange une solution de KOH (3.6g KOH/15 ml d'éthanol). le contenu a été agitée à une température ambiante pendant 4 heures, la solution pourpre résultante a été neutralisée avec HCl (N=1)

Filtration : le précipité jaune a été filtré à l'aide d'un entonnoir Büchner puis lavée avec l'eau distillée glacée et on le laisse sécher pendant quelque heures .

Recristallisation ; le produit a été purifié par recristallisation dans l'éthanol, le produit a été filtré puis le laisse sécher dans un endroit sec pendant 48 heures

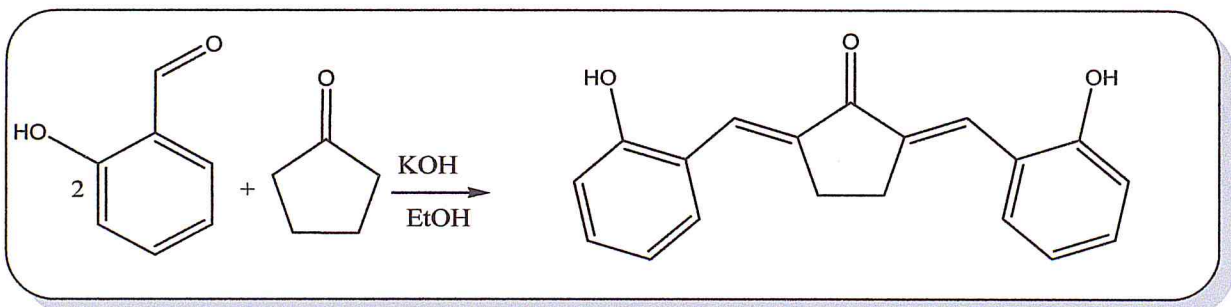
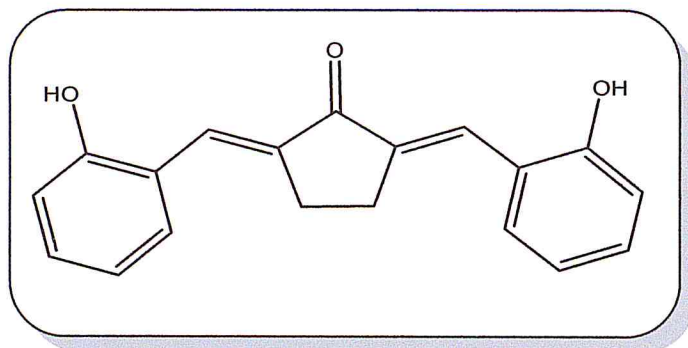


Schéma 22 : Synthèse de la bis(2-hydroxybenzylidene)cyclopentanone (3c)

II.1.5.2. Description de la Bis(2-hydroxybenzylidene)cyclopentanone :



Formule brute : $C_{19}H_{18}O$

Masse moléculaire: 292 g.mol^{-1}

Aspect = cristaux jaune motarde

Tf= $203 \text{ }^{\circ}\text{C}$

Rf(CH₂Cl₂)= 0.62

Rdt = 73%

II.1.5.3. Spectre IR:

➤ **IR (KBr , cm^{-1}) :**

1640 (CO); 3402(OH); 1403(C=C) aromatique ; 745 (CH) aromatique

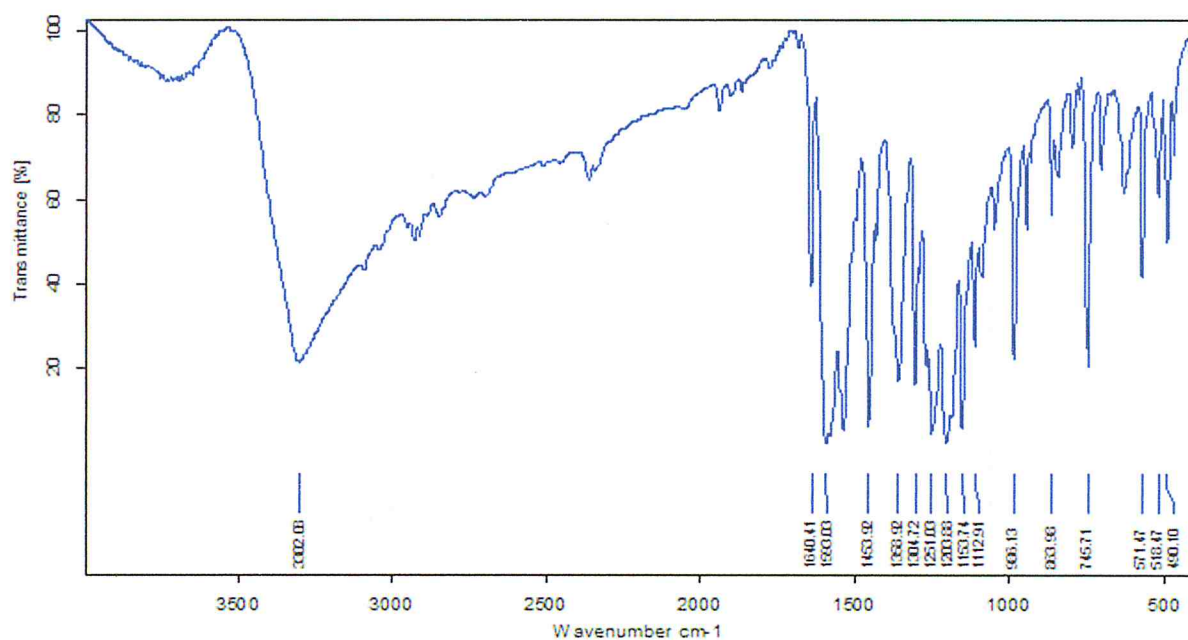


Figure 11: spectre IR de (3c)

II.1.6.Synthèse de la bis(2-carboxybenzylidene)cyclopentanone (3d) :

II.1.6.1.Mode opératoire :

4- hydroxy-3-methoxy benzaldéhyde et 10 mmol (0.8412g) de cyclopentanone dans 10 ml d'éthanol absolu ,a ce mélange on ajoute une solution de 10% en NaOH (60 mmol) (2.4g),(de qu'on ajoute la solution de NaOH formation d'un solide jaune qui disparaître avec l'agitation au bout de quelque minute avec un changement de couleur ver le rouge pourpre), Le mélange réactionnelle a été agitée a température ambiante pendant 4 heure, cette solution résultante est neutralisée avec 100 m de HCl (N=1) formation d'un solide jaune

le mélange obtenu à été filtrée l'aide d'un entonnoir de Büchner qui contient du papier 1 filtre. Puis recristallisée dans l'éthanol

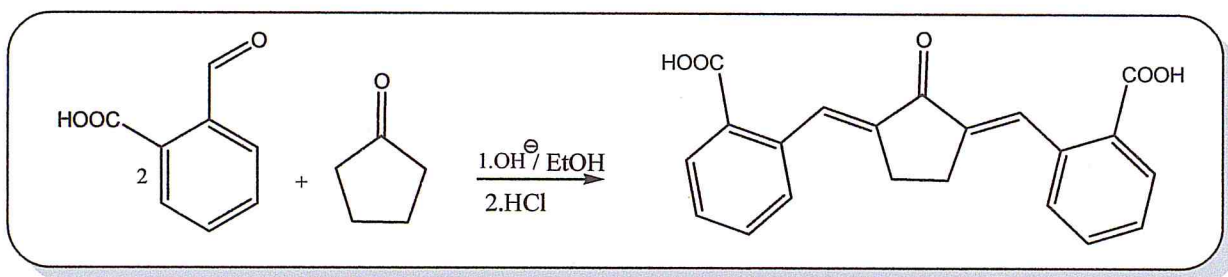


Schéma 23 : synthèse de la bis(2-carboxybenzylidene)cyclopentanone (3d)

II.1.6.2.Spectre IR:

1680(CO) cétone, 1769(CO) acid, 3064(OH) acid, 1596, 1447, 1361,(C=C) aromatique.

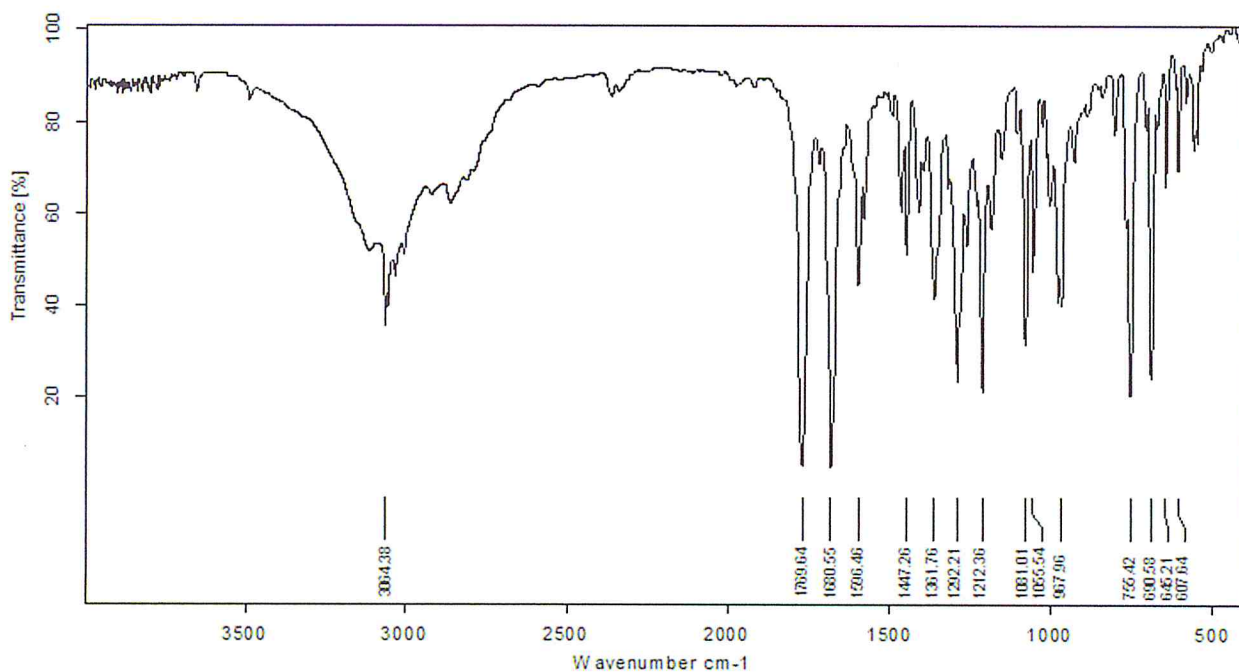


Figure 12 : spectre IR de (3d)

Chapitre III :

Etude de l'activité biologique

III.1. Introduction :

De nos jours, la résistance des micro-organismes aux antibiotiques est considérée comme un problème majeur de santé publique. L'antibiotique est responsable de ce que l'on appelle une pression de sélection « une bactérie devenue résistante à un antibiotique va se développer prioritairement », Des dérivés mono carbonyles sont connus pour leur effet antibactérien pour cette raison une série de dérivés de bis(benzylidene)cyclopentanone a été synthétisée.

III.2. Etude de l'activité antimicrobienne ;

C'est une méthode de mesure *in vitro* du pouvoir antibactérien. Différents types d'aromatogrammes, en milieu solide, liquide, sont exploitables. Cependant, en pratique quotidienne, c'est le milieu solide qui est le plus simple et facilement reproductible [40].

L'aromatogramme représente cependant un point de repère essentiel puisque sa technique est identique à celle utilisée pour mesurer l'activité bactéricide des antibiotiques. Le travail est réalisé au niveau de laboratoire d'hygiène de Blida. Les tests biologiques sont effectués sur cinq souches microbiennes et pathogènes :

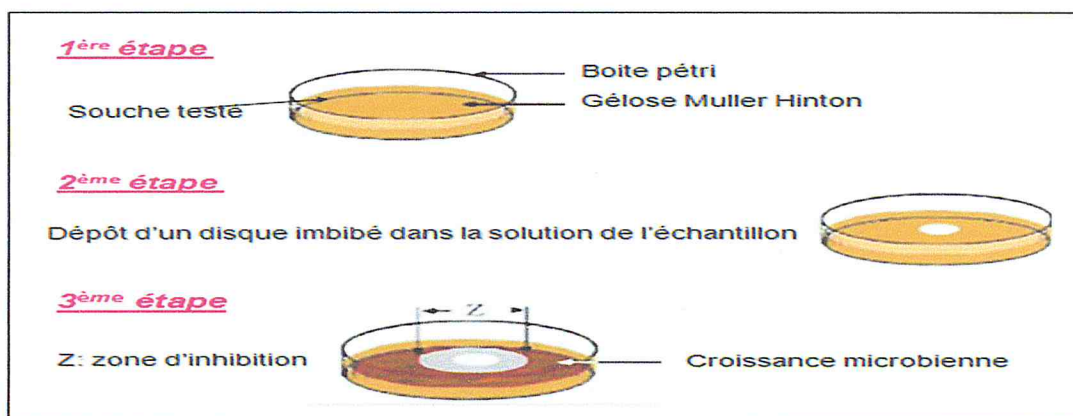


Figure 13 : Illustration de la méthode des aromatochromes sur boîte de Pétri.

III.2.1. Souches microbiennes choisies :

Les souches utilisées pour les tests antimicrobiens sont : *Escherichia coli* (Gram⁻) (Gram⁻) *Staphylococcus aureus* (Gram⁺) , *Bacillus subtilis* (Gram⁺) et *Pseudomonas aeruginosa* (Gram⁻) pour l'activité antimicrobiens , et *Candida albicans*, *Mucor ramannianus* pour l'activité antifongique, qui ont été utilisées dans les tests d'antibiogrammes au niveau de l'unité de bactériologie clinique de laboratoire centrale de l'Etablissement Public Hospitalier de Blida

Tableau 8 : Référence des souches microbiennes étudiées

Souche bactérienne	Référence	Gram
Escherichia coli	ATCC 25922	-
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853	-
Staphylococcus aureus	ATCC 25923	+
Bacillus subtilis	ATCC 663	+
Candida albicans	ATCC 24433	Champignon
Aspergillus niger	ATCC 2035	Champignon

III.2.2. Les produits à testé :

Bis(Benzylidene)Cyclopentanone (3a)

Bis(4-Hydroxy Cyclopentanone (3d -3-Methoxy)Cyclopentanone (3b),

Bis(hydroxyBenzylidene)Cyclopentanone 3c) ,

Bis(2-NitroBenzylidene))

Les produits ont été solubilisés dans le DMSO pour obtenir des concentrations de 25 et 50 mg/ml.

III.2.3. Principe :

L'activité des produits synthétisés a été estimée en comparant les zones d'inhibition des micro-organismes à des concentrations connues avec 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.

III.2.4. Méthode :

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. Pendant l'incubation le produit va diffuser à partir du centre du disque.

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), cette dernière est le critère qui détermine la résistance ou la sensibilité de la bactérie vis-à-vis de la substance antibiotique.

III.2.5. Mode opératoire :

L'activité antimicrobienne de nos produits a été déterminée selon le procédé indiqué précédemment dans la littérature [41].

Repiquage des espèces bactériennes : les différentes espèces bactériennes ont été repiquées par la méthode des stries, puis incubées à 37 °C afin d'obtenir des colonies isolées qui vont servir à la préparation de l'inoculum.

Préparation de l'inoculum : A partir d'une culture pure de 18 heures sur milieu d'isolement on prépare une suspension bactérienne dans l'eau physiologique stérile (0,9 %), son opacité doit être équivalente à une D.O de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm. Pour les méthodes de diffusion en milieu solide la suspension bactérienne est diluée au 1/100^{ème}

Préparation de 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 de

boîtes de pétri a raison de 4 ml d'épaisseur par boîte, après le coulages de tous les boîtes on les laisse sécher à une température ambiante pendant 30 min.



Figure 14 : Gélose fusionne dans des boîtes de pétri.

Stérilisation des disques : Des disques de 9 mm , sont stérilisée pendant 20 min a 120 °c

Ensemencement : On Plonge un écouvillon stérile dans une suspension bactérienne et on laisse s'imbiber. On sorte l'écouvillon du tube en l'essorant doucement sur la paroi. Puis on ensemence la boîte de Muller-Hinton dont l'épaisseur de la gélose est de 4 mm, en frottant l'écouvillon sur sa surface et en tournant la boîte 3 fois de 60° afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum. Laisser sécher les boîtes pendant 15 à 20 min



Figure15 : Ensemencement de la suspension bactérienne

Application des disques : Les disques imbibés avec des solutions de nos produits à différente concentration 5 et 10 mg/ml (3: BBCP ,3b : BVCP ,3c : BHCP, 3d : BXCP) ont été appliqués à l'aide d'une pince bactériologique (une fois appliquée le disque ne doit pas être déplacé).



Figure16 : Dépôt de disques

Incubation :

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

Lecture :

La lecture se fait par la mesure du diamètre de zone d'inhibition avec une précision à l'aide d'un pied à coulisse

III.2.6. Résultats et discussions :

Les résultats qualitatifs concernant les diamètres des zones d'inhibition du développement des différentes souches bactériennes testées, sont regroupés dans le tableau 5.

Tableau 9: Les valeurs de diamètre des zones d'inhibition (mm)

Souche bactérienne	La zone d'inhibition							
	3a		3b		3c		3d	
	5	10	5	10	5	10	5	10
<i>Escherichia coli</i>	-	9mm	-	9mm	-	12mm	-	13mm
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	9mm	-	13mm	-	14mm	-	<9mm
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	10mm	-	<9mm	-	10mm	-	10mm
<i>Bacillus subtilis</i>	-	10mm	-	13mm	-	10mm	-	<9mm



Figure 17 : Aromatogramme d'E. Coli
avec les produits 3a.3b.3c.3d.

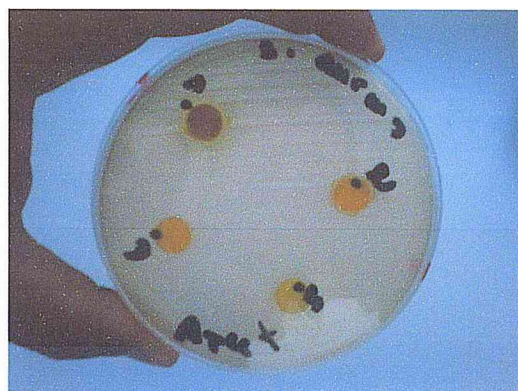


Figure 18 : Aromatogramme de S.typhi
avec les produits 3a, 3b, 3c,3d

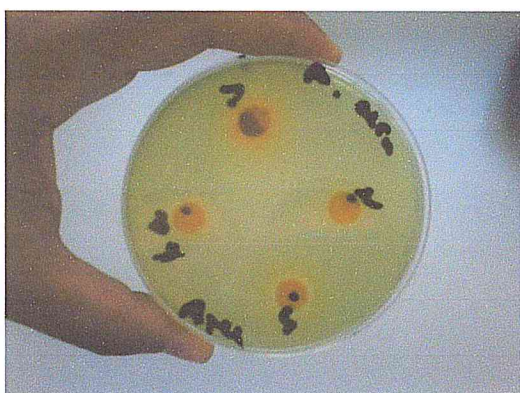


Figure 19: Aromatogramme de P.aureus
avec les produits 3a. 3b.3c. 3d

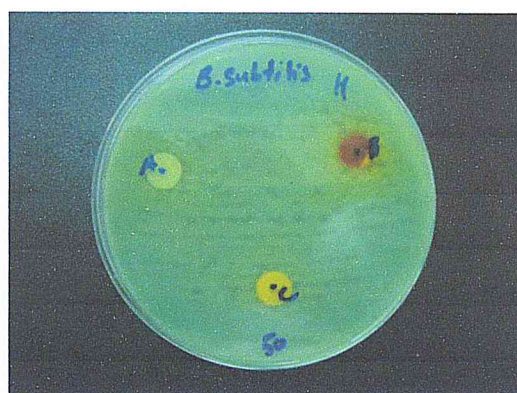


Figure 20 : Aromatogramme de B.Subtilis
avec produits 3a, 3b, 3c, 3d.

Tableau 10 : Zones d'inhibition des produits testés vis a vis les levures

Levures	La zone d'inhibition			
	3a	3b	3c	3d
Candida albicans	13mm	-	-	-
Aspergillus niger	13mm	-	13mm	-

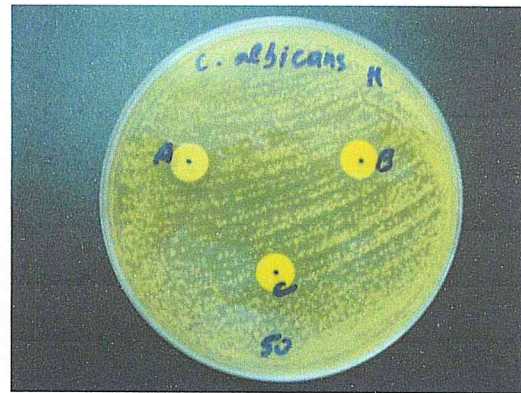
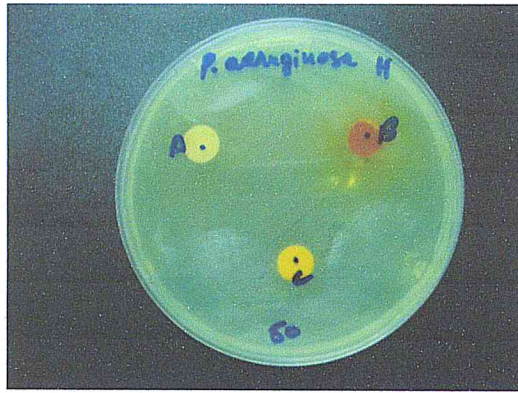


Figure 21 : Aromatogramme d'Aspergillus niger **Figure 22** : Aromatogramme de C.albicans

L'estimation de l'activité antibactérienne est basée sur une échelle de mesure, le pouvoir antibactérien est classée, en fonction des diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne en quatre classes [42] :

Tableau 11 : Relation entre le diamètre d'inhibition et la sensibilité des souches

Diamètre d'inhibition (mm)	Sensibilité des souches
0-8 mm	non sensible
9-14 mm	Sensible
15-19 mm	très sensible
> 20 mm	extrêmement sensible

Pour la concentration de 25 mg/ml les souches bactériennes était résistante a nos produit testée

Pour la concentration de 50 mg/ml :

La bactérie *Escherichia coli* sensible aux produits 3c et 3d avec un diamètre (12mm, 13mm), respectivement et elle est non sensible aux produits 3a et 3b avec des diamètres (<9 mm),

La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* sensible aux produits 3c et 3d avec des diamètres de (13 mm, 14mm) respectivement, et non sensible aux produits s 3a et 3b.

La bactérie *S. aureus* elle est peu sensible aux produits 3a, 3c, 3d avec une zone d'inhibition 10mm pour chaque composé et 12 mm et non sensible au produit 3b.

La bactérie *B. subtilis* sensible au produit 3d avec un diamètre (13 mm), et légèrement sensible au produits 3b et 3c avec des diamètres de 10 mm pour chaque produit et elle n'est pas sensible à le produit 3a avec une zone d'inhibition de (<9mm).

Pour les champignons :

A une concentration de 25 mg/ml la *Candida albicans* n'est pas sensible au quatre produits.

A une concentration de 50mg/ml La *Candida albicans* est sensible au produit 3a avec un diamètre de (13) mm Et n'est pas sensible aux produits 3b, 3c, 3d.

A une concentration de 25mg/ml, la *Aspergillus niger* n'est pas sensible aux quatre produits.

A une concentration de 50mg/ml, la *Aspergillus niger* est sensible aux produits 3a, 3c avec un diamètre d'inhibition de (13mm) pour les deux.

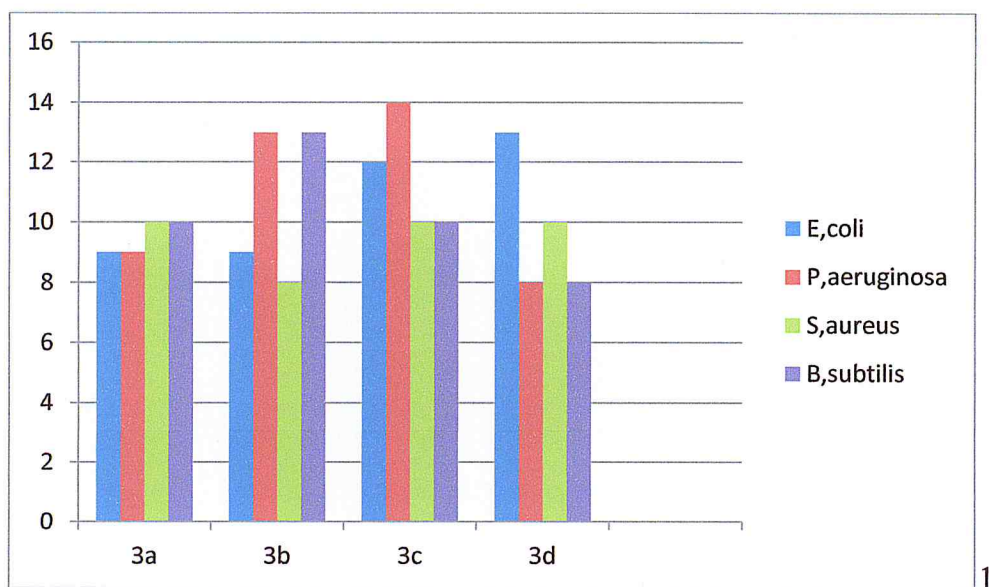


Figure 23 : Histogramme représentant l'étude comparative de l'activité antibactérienne des produits 3a, 3b, 3c, 3d

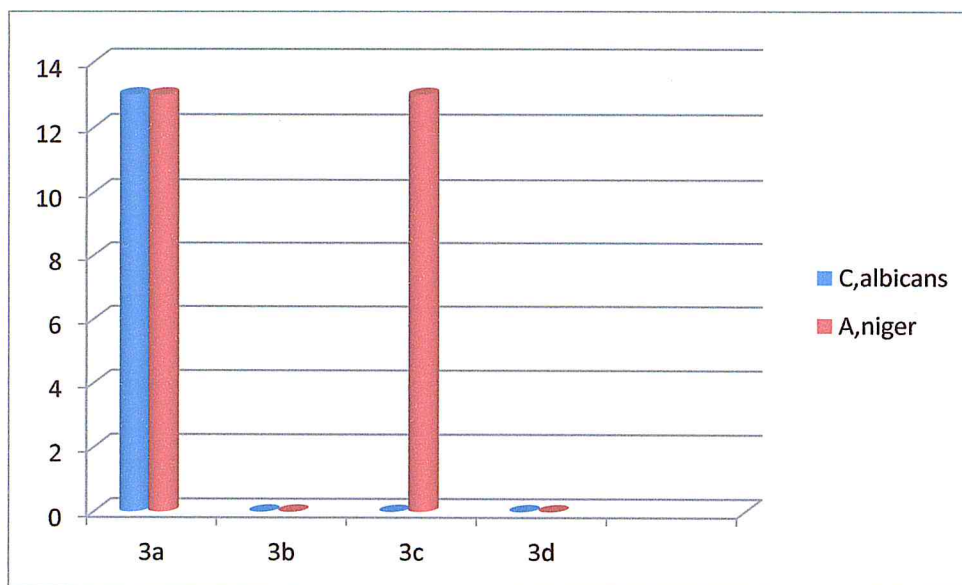


Figure 24 : Histogramme représentant l'étude comparative de l'activité antifongique

II.2.2.7. Conclusion :

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que nos produits synthétisés ont une activité antibactérienne et une activité antifongique.

Le pouvoir antibactérien sur les souches *E coli*, *P. aureus*, apparaît plus chez les produits 3b et 3c par contre chez les produits 3a et 3d. Donc on peut dire que les produits 3b et 3c ont un pouvoir antibactérien plus fort que le 3a et 3d.

Le pouvoir antifongique sur les souches *Candida albicans* et *Aspergillus niger* apparaît chez les produits 3a, 3c par contre chez les composés 3b, 3d, n'apparaît pas. Donc on peut dire que les produits 3a, 3c ont un pouvoir antifongique par contre les composés 3a, 3d, n'ont pas un pouvoir antifongique.

III.3. Etude l'activité a anti-oxydante par la méthode de DPPH :

III.3.1. Introduction :

Dans ce travail nous avons étudié l'activité antioxydante de nos produits de synthèse et nous les avons comparée a celle de la vitamine C.

L'activité antioxydant d'un composé correspond à sa capacité à résister à l'oxydation. Les antioxydants les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques. En effet, la Plupart des antioxydants de synthèse ou d'origine naturelle possèdent des groupes hydroxy dans leurs structures et les propriétés antioxydant s sont attribuées en partie, à la capacité de ces composés naturels a piéger les radicaux libres tels que les Radicaux hydroxyles (OH)[43].

III.3.2. Méthode :

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer, in vitro et in vivo, l'activité anti-oxydante par piégeage de radicaux différents, la plus utilisée c'est la méthode de piégeage du radical libre DPPH

III.3.2.1. Principe de la méthode

Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (α,α -diphényl- β -picrylhydrazyle) fut l'un des premiers radicaux libres utilisé pour étudier la relation structure-activité Antioxydant des composés phénoliques [44]. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. Du fait de cette délocalisation, les molécules du radical ne forment pas des dimères, Le DPPH reste dans sa forme monomère relativement stable à température ordinaire

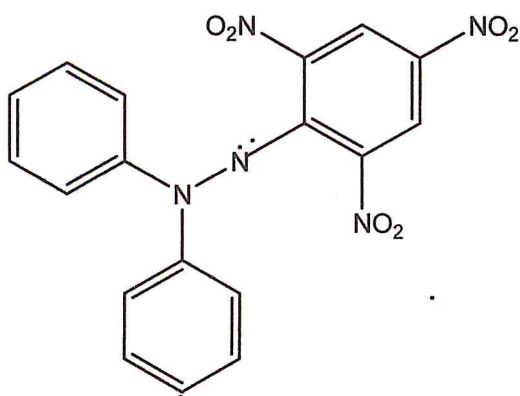


Figure 25 : Structure chimique du radical libre DPPH (2,2DiPhenyl-1-Picryl-Hydrazyle)

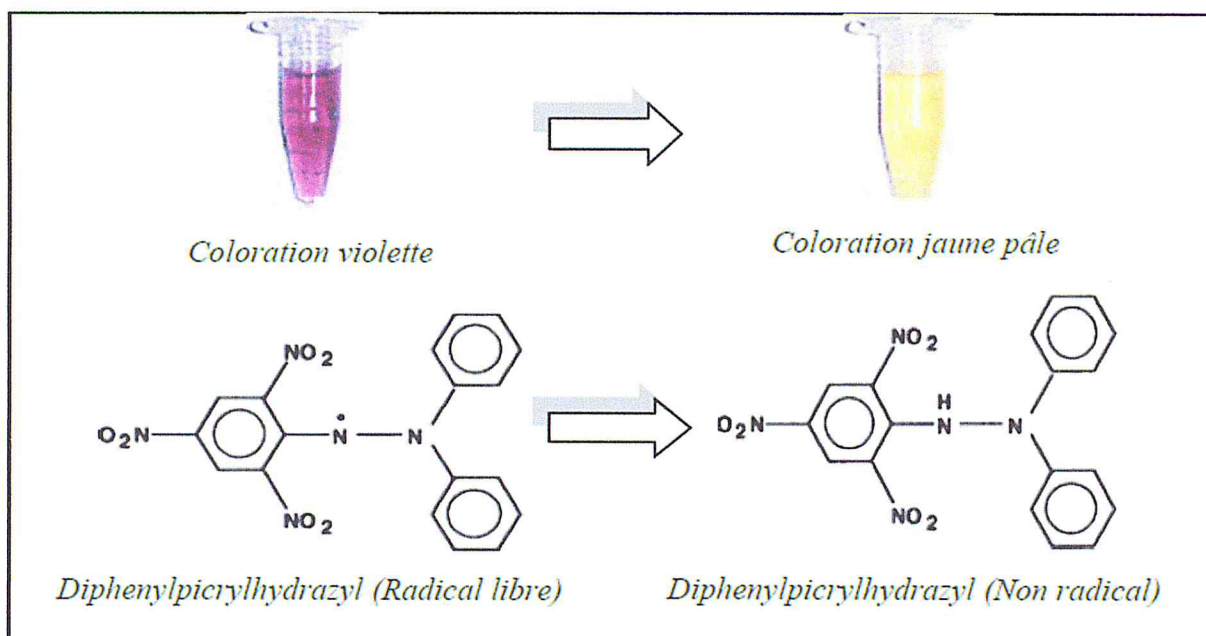


Figure 26 : Forme libre et réduite du DPPH [45]

III.3.3. Matériel et réactifs

Matériel utilisé :

- Technique utilisée : spectrophotomètre UV-visible de marque Chimadzu type 1605 à double faisceau.
- Une balance sensible (Scaltec type OSI 9001, avec une précision de 0.01 mg).
Des tubes à essais avec leurs supports.
- Deux pipettes de 1ml graduées et une micropipette (pipette de précision).
- Une Fiole de 100 ml pour préparer la solution de DPPH
- Papier aluminium, pour préserver les solutions à l'abri de la lumière.
- Réactif et solvant : Le DPPH (2,2DiPhenyl-1-Picryl-Hydrazyle), et le méthanol comme un solvant

III.3.3.1. Préparation des solutions :

- **Solution de DPPH** : on faire dissoudre 4 mg DPPH (2, 2- diphenyl-1-picrylhydrazyl) dans 100 ml du méthanol absolu pour avoir une solution de concentration de 0.004%,
- **Les solutions des produits à tester** : ont été préparées par dissolution de 1 mg de chaque produit dans 1 ml de méthanol. C'est la solution mère, celle la aussi est diluée pour avoir différentes concentrations de l'ordre de mg par ml.

- **Solution de la vitamine C** : en même temps on prépare une solution de vitamine C, et sa par dissolution de 0.2 mg de standard dans 1ml de méthanol.
- **Le blanc** : Pour chaque dilution, on prépare un blanc, constitué de 1 ml méthanol et 1 ml de la solution DPPH. Qui sert de témoin.

III.3.4. Mise en œuvre de l'opération :

Dans des tubes secs et stériles, on introduit 1ml du méthanol et les différentes concentrations des solutions à tester y compris la vitamine E, on ajoute 1 ml de la solution DPPH. Les tubes sont placés à l'obscurité, à une température ambiante (25°C) pendant 30 min. Pour chaque concentration.

III.3.4.1. Lecture :

après 30 minutes on lit l'absorbance de chaque concentration (l'absorbance est mesurée 517 nm) à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible, en utilisant des cuves en quartz de 2 ml

nous avons réalisé un suivi de la réaction de réduction par mesure de l'abaissement d'absorbance dans le temps.

Pour s'affranchir de l'influence de la concentration, la réactivité est estimée par la concentration effective EC50(ou l'inverse 1/EC50) de l'antioxydant, qui correspond à une réduction de 50% de l'activité (de l'absorbance) du DPPH dans le milieu réactionnel. La capacité antioxydante d'un composé est d'autant plus élevée que sa EC50 est petite. L'indice EC50 montre les concentrations de l'antioxydant qui sont nécessaires pour faire décroître la concentration initiale du DPPH avec 50% (exprimée en mg Antioxydant/mg DPPH).

III.3.4.2. L'évaluation du pouvoir antioxydant :

Pour obtenir la concentration efficace qui réduit la concentration initiale de DPPH à 50% (EC50), les résultats sont exprimés en activité antioxydante « AA% » est donnée par la formule suivante :

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

Soit :

AA : Activité antioxydante.

Abs control: Absorbance de la solution méthanol + DPPH.

Abs test : Absorbance de l'échantillon

Les résultats peuvent être aussi exprimés en puissance anti-radicalaire [46].

$$ARP = 1/EC_{50}$$

RP : Puissance anti radicalaire

EC₅₀ : Concentration de la solution nécessaire pour réduire à 50% la concentration initiale du

III.3.5.1. Résultats et discussions

Les résultats obtenus de nos produits y compris la vitamine sont regroupés dans le tableau 8.

Tableau 12 : Variation des absorbances et du taux de piégeage du DPPH en fonction des différentes concentrations des produits et de l'étalon antioxydant

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	AA% (Vit C)	AA% (3a)	AA% (3b)	AA% (3c)	AA% (3d)
2.5	29.76	4.33	1.85	0.65	0.61
5	50.96	11.73	3.52	0.82	0.79
10	72.10	19.07	6.11	2.35	2.41
30	86.30	60.18	24.63	8.11	7.99
50	90.30	77.40	58.40	14.25	15.11
70	90.31	83.51	48.75	16.77	15.85
90		86.11	58.51	19.81	19.03
110		87.40	65.72	20.52	21.22
130		87.03	72.78	20.74	22.03
150		88.33	79.89	23.17	22.83
170		89.07	85.18	24.33	25.03
190		89.06	85.23	28.14	25.91

Pour une bonne exploration de nos résultats, on va tracer un graphe qui représente les pourcentages d'inhibition calculés en fonction des différentes concentrations utilisées pour les produits étudiés

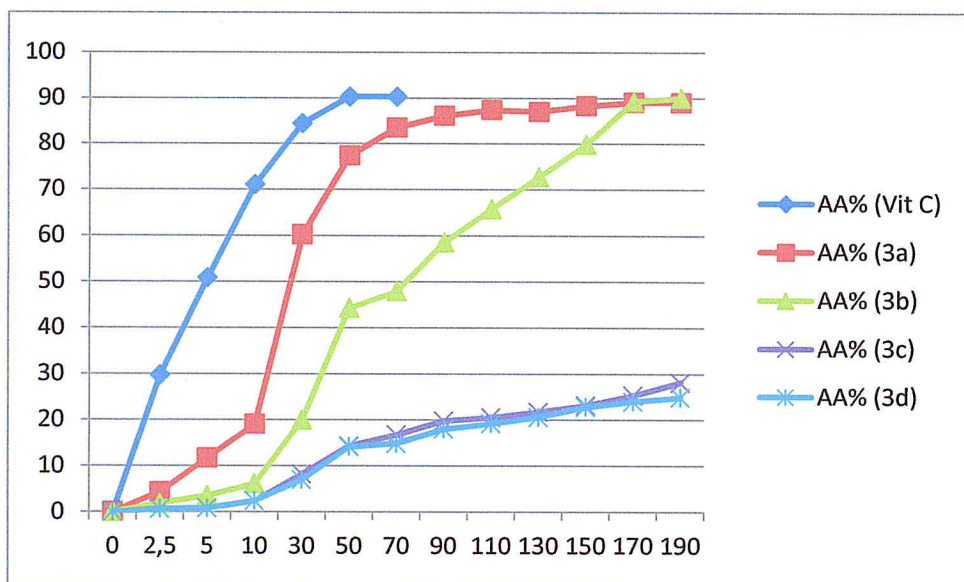


Figure 27: Variation du taux de piégeage du DPPH par la vitamine C, les produits : 3a, 3b, 3c, 3d. En fonction des différentes concentrations.

La figure 22 montre que les produits présentent une bonne activité comme des capteurs de radicaux par rapport à Vit C

III.3.5.2. La détermination de la valeur EC50 :

Les EC50 des produits et l'antioxydant standard sont déterminés graphiquement, dont l'abscisse représente la concentration des produits et l'ordonnée représente l'activité antioxydante en (%). Les résultats déduits sont regroupés dans le tableau.

Tableau 13 : Valeurs EC50 des produits 3a, 3b, 3c, 3d, et standard Vit C antioxydante

Composé	EC50 (µg./ml)
Vit C	4.9
3b	28.5
3c	45.4
3a	>190
3d	>190

III.3.5.3. Comparaison entre les EC50 :

La capacité antioxydante des différents composés a été déterminée à partir des EC₅₀. Plus la valeur d'EC₅₀ est petite, plus l'activité du composé étudié est grande.

Comme il montre le tableau, la Vitamine possède une forte activité antioxydante T les EC₅₀ sont comprises entre 4.9 et >190 µg/ml. Suivant ce paramètre, les capacités de piégeage du radical libre sont classées dans l'ordre suivant :

$$\text{Vit C} > \mathbf{3b} > \mathbf{3c} > \mathbf{3a} > \mathbf{3d}.$$

III.3.6. Interprétation des résultats ;

La capacité antioxydante des produits sont largement dépendant de la composition des ces structures.

La valeur de EC₅₀ a également montré que les produits 3a et 3b ont de puissantes activités anti-oxydantes contrairement les produits 3c et 3d qui ils ont une activité anti oxydante très faible comparons a la vitamine C.

Cette forte activité antioxydante de produits 3a et 3b est due a la présence de groupements hydroxy et methoxy

L'activité antioxydante augmente quand la concentration de l'échantillon augmente donc elle est proportionnelle à la concentration.

Référence bibliographique

- [1] Newman, D. J.J. *Med. Chem.* 2008, 51, 2589.
- [2] Ya-Jing Shang, Xiao-Ling Jin, Xian-Ling Shang, Jiang-Jiang Tang, Guo-Yun Liu, Fang Dai, Yi-Ping Qian, Gui-Juan Fan, Qiang Liu, Bo Zhou, *Food Chemistry* 119 (2010) 1435–1442
- [3] Sunny Manohar, Shabana I. Khan, Shamseer Kulangara Kandi, Kranthi Raj, Guojing Sun, Xiaochuan Yang, Angie D. Calderon Molina, Nanting Ni, Binghe Wang, Diwan S. Rawat *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23 (2013) 112–116
- [4] Z. Han, S. Uehara, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7854. b) S. Kobayashi, K. Kakumoto, M. Sugiura, *Org. Lett.* 2002, 4, 1319.
- [5] F. Fulop, G. Bernath, K. Pihlaja, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1998, 69, 349.
- [6] M.A. Ciufolini, N.E. Byrne, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8016.
- [7] El-Gohary, N.S. (2014) *Arylidene Derivatives as Synthons in Heterocyclic Synthesis*. *Open Access Library Journal*, 1:e367. <http://dx.doi.org/10.4236/oalib.1100367>
<http://www.elsevier.com/locate/ejmech>
- [8] Guang Lianga, b, Shulin Yangb, Huiping Zhouc, Lili Shaoa, Kexin Huang, Jian Xiaoa, Zhifeng Huang, Xiaokun Lia.
- [9] Itokawa h, Shi q, Akiyama ., Morris-Natschke S., Lee k-h. Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chinese Medicine* 2008, 3:11.
- [10] V. Kannapan and D. Reuben Jonathan *J. Chem. Pharm. Res.*, 2013, 5(4):382-386
- [11] Li-Tao An, Jian-Ping Zou, Li-Li Zhang. *Catalysis Communications* 9 (2008) 349–354
- [12] Zhi Guo Hua, Jun Liu, Ping Li Zengband Zhi Bing Dong, *Journal of chemical research* 2004 january, 55–56
- [13] Yum Eryanti Yuana Nurulita, Rudi Hendra, Yuharmen, Jufrizal Syahri, and Adel Zamri Makara, *sains*, vol. 15, no. 2, november 2011: 117-123 117.
- [14] A. F. M. Motiur Rahman, Roushown Ali, Yurngdong Jahng and Adnan A. Kadi *Molecules* 2012, 17, 571-583
- [15] Kirat Rawal, Manish Kumar Mishra*, Manish Dixit, Meka Srinivasarao *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 18 (2012) 1474–148.
- [16] Yum Eryanti, Tati Herlina, Adel Zamri, Siti Nadiyah Abdul Halim, Yoshihito Shiono Yana M. Syah, Khalijah Awang and Unang Supratman.

- [17] Usama W. Hawas, Mohamed A. Al-Omar, Abdel Galil E. Amr Abu El-Ftough G. Hammam. *Arabian journal of chemistry* (2012) 5, 509-515.
- [18] K.Adams,Eva M. Ferstl,Matthew C. Davis,Marika Herold,Serdar Kurtkaya,Richard F. Camalier, Melinda G. Hollingshead,Gurmeet Kaur,Edward A. Sausville,Frederick R. Rickles ,James P. Snyder,Dennis C. Liottaand Mamoru Shoji.*Bioorganic& Medicinal Chemistry* 12 (2004) 3871–3883
- [19] Mayavathi M, Sathish P, Reuben Jonathan D and Roopsingh. (IJIRSE) *International Journal of Innovative Research in Science & Engineering* ISSN (Online) 2347-3207.
- [20] Nayef S. Al-Muaikel, *British Journal of Applied Science & Technology*, 4(29): 4223-4238, 2014.
- [21] Singh, N.; Pandey, J.; Yadav, A.; Chaturvedi, V.; Bhatnagar, S.; Gaikwad, A. N.; Sinha, S. K.; Kumar, A.; Shukla, P. K.; Tripathi, R. P. *Eur. J Med. Chern.* 2009, 44, 1705.
- [22] Mohamed A. Al-Omar, Abdel Galil E. Amr Abu El-Ftough G. Hammam, Usama W. Hawas. *Arabian journal of chemistry* (2012) 5, 509-515.
- [23]Ritmaleni,Sardjiman,Fransiska Ayuningtyas WidyastaniSepti Embun SariArdinova,Junita Dwi Andhini, *Chemistry and Materials Research* ISSN 2224- 3224 (Print) ISSN 2225- 0956 (Online) Vol.3 No.8, 2013.
- [24] Ritmaleni; Sardjiman; Fransiska; Ayuningtyas; Widyastan; Septi; Embun; Sari Ardinova; Junita Dwi Andhini; *Chemistry and Materials Research* www.iiste.orgISSN 2224- 3224 (Print) ISSN 2225- 0956 (Online) Vol.3 No.8, 2013
- [25] Guang Liang, Shulin Yang, Huiping Zhou, Lili ShaoKexin Huang, Jian Xiao, Zhifeng, *European Journal of Medicinal Chemistry* 44 (2009) 915e919
- [26] K.A. Papadakis, S.R. Targan, *Inflamm. Bowel. Dis.* 6 (2000) 303e313.
- [27] Guang Liang, Shulin Yang, Huiping Zhou, Lili Shao Kexin Huang, Jian Xiao Zhifeng Huang, Xiaokun Li, *European Journal of Medicinal Chemistry* 44 (2009) 915e919.
- [28] B.C. Clayman, In: *Medical* (Ed.), *The American Medical Association Encyclopedia of Medicine*, Random House, New York, 1989, p.1156.
- [29] Yum Eryanti, Yuana Nurulita, Rudi Hendra, Yuharmen, Jufrizal Syahri, and Adel Zamri *MAKARA, SAINS, VOL. 15, NO. 2, NOVEMBER 2011: 117-123.*
- [30] Y.Sasaki; H.Goto; C. Tohda; F. Hatanaka; N.Shibahara; Y.Shimada ; K.Terasawa; *Biologica And Pharmaceutical Bulletin.*2003, 1135.
- [31] Ya-Jing Shang, Xiao-Ling Jin, Xian-Ling Shang, Jiang-Jiang Tang, Guo-Yun Liu, Fang Dai, Yi-Ping Qian,Gui-Juan Fan, Qiang Liu, Bo Zhou. *Food Chemistry* 119 (2010) 1435–1442.

- [32] Deepak Phogat, Rajeev K Singla. *Pharmacologyonline* 2: 1055-1071 (2011)
- [33] Brian K. Adams, Eva M. Ferstl, Matthew C. Davis, bMarika Herold, bSerdar Kurtkaya, Richard F. Camalier, Melinda G. Hollingshead, cGurmeet Kaur, Edward A. Sausville, Frederick R. Rickles, James P. Snyder, Dennis C. Liotta and Mamoru Shoji *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12 (2004) 3871–3883
- [34]. I. Parejo; F. Viladomat; J. Bastida; A. Rosas-Romero; N. Flerlage; J. Burillo and C. Codina. Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and nondistilled Mediterranean herbs and aromatic plants. *J. Agric. Food. Chem.*, 50, 2002, 6882.
- [35] W. Usama; Hawars ; D.Mohamed ; A.Al-Omar; E.abd elgalil; E.Amr; G.Hammam *ARBIAN JOURNAL OF CHEMISTRY* 2012 509
- [36] W. Brand-Williams; M.E. Cuvelier ; and C. Berset; Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel-Wissenschaft and Technology*, 28, 1995, 25
- [36] J.Mendham; R.C.Denney; J.D.Barnes; M.J.K.Thomas, *Analyse Chimique Quantitative De Vogel* Ed. Boeck & Larcier. 2006, 134
- [37] J. C. Smith, M. Karplus; *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 805., 1992.
- [38] T. Shimanouchi; *Pure Appl. Chem*, 7, 131. 1963.
- [39] Frankie Tristram; Viviane Durier; Gérard Vergoten; *Journal of Molecular Structure.*, 378, 249-256 1996.
- [40] M.K.Krackov; H.Bellis; *Brevet PCT* WO 97/16403 (1997). *Chemical Abstracts*; 1997, 17480
- [41] A. Rohman, S. Riyanto, *Majalah Farmasi Indonesia* 3 (2005) 136.
- [41] E. Jawetz; J.-L. Melnick; E.-A. Adelberg; « *Microbiologie médicale* », Presses, Université Laval, 1973, 629
- [42] E. Hanani, A. Mun'im, R. Sekarini, *Majalah Ilmu Kefarmasian* 2 (2005) 127.
- [43] B.N. Meyer, N.R. Ferrigni, J.E. Putnam, L.B. Jacobsen, D.E. Nichols, J.L. McLaughlin, *J. Plant Med.* 45 (1998) 31.
- [44] I. Parejo; F. Viladomat; J. Bastida; A. Rosas-Romero; N. Flerlage; J. Burillo and C. Codina. Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of. *J. Agric. Food. Chem.*, 50, 2002, 6882.
- [45] W. Brand-Williams; M.E. Cuvelier ; and C. Berset; Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel- Wissenschaft and Technology*, 28, 1995, 25.
- [46] I.Parejo; F. Viladomat; J. Bastida; A. Rosas-Romero; N. Flerlage; J. Burillo and Codina. Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and no distilled Mediterranean herbs and aromatic plants. *J. Agric. Food Chem* 50, 2002, 6882

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé un quatre produits : la (BBCP) et trois dérivées comportant de groupement carboxy(BXCP), hydroxy(BHCP), hydroxy et methoxy a la fois (BVCP).

L'identification structurale des produits synthétisés a été caractérisée par les méthodes spectroscopiques (IR, RMN H^1).

Nous avons également réaliser une étude biologique sur les produit synthétisée vis-à-vis de quelques bactéries : *Escherichia coli* (Gram⁻) *Pseudomonas aeruginosa* (Gram⁻) *Staphylococcus aureus* (Gram⁺) , *Bacillus subtilis* (Gram⁺) pour l'activité antibactérienne , *Candida albicans* et *Aspergillus niger* pour l'activité antifongique. Ces tests ont été effectués au niveau de laboratoire d'hygiène de Blida

Les résultats obtenus dans cette étude ont révélé que les produits synthétisés présentaient des activités antibactériennes et présentent des activités antifongiques. Les produits 3b et 3c exercent une activité antibactérienne importante par rapport aux composés 3a et 3d, ainsi que les produits 3a, 3c, présentent une activité antifongique par contre pour les produits 3b, 3d.

L'évaluation de l'activité anti-oxydante par la méthode du DPPH a montré que seuls les produits 3b et 3c comportant de groupe hydroxy et groupe methoxy dans leur structure présentent une activité antioxydante appréciable par rapport au contrôle positif de la vitamine C.