

Remerciements

Avant tout, je tiens à remercier Dieu le tout puissant pour ma avoir donné la force, la volonté, la patience et le courage nécessaire pour réaliser ce travail.

*Ce travail a été effectué au Laboratoire **LPOM** de l'**UNIMMO**.*

Nos remerciements vont :

*Je tiens à remercier en premier lieu Mme **IGHALARRIZ** Karima Maitres de Conférences classe B, à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, pour avoir accepté de m'encadrer et de me diriger, pour son guide, sa disponibilité et ces conseils tout au long de cette formation et de faire avancer ce travail.*

*Je tiens à remercier aussi ma co-promotrice Mme **MARALOUFI-CHEBLI** Malika professeur à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour avoir accepté de prendre aussi en charge le Co-encadrement et de me diriger, pour son soutien, ses encouragements, les critiques et conseils qui ont toujours été constructifs et pertinents qui m'ont permis d'évoluer tout au long de cette formation et de faire avancer ce travail.*

*Mes Remerciements vont aussi à Mme **ANMAR** Anissa Maitres de Conférences classe A, à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour l'honneur qu'elle m'a fait en présidant mon jury et pour son aide précieuse au cours de mon parcours.*

*Je remercie Mme **HAKEM-OUKACHA** Djamilia, maître de conférence A, à l'université de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou d'avoir accepté d'examiner ce travail. Merci pour vos conseils, d'avoir toujours cru en moi et pour vos encouragements dans les moments où j'en avais le plus besoin, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.*

*Je remercie aussi Mme **HALIT** Sabrina pour sa disponibilité et son aide précieuse afin de terminer ce travail.*

Pour finir, nous adressons nos remerciements à toutes les personnes qui, de près ou de loin nous ont apportés leur soutien, leur conseil et leur contribution dans la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

A ma chère mère

*Aucune dédicace ne serait exprimer mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être.
Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis mon enfance j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.*

Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifice puisse dieu tout puissant t'accorde santé bonheur et une longue vie.

A mon cher père

Ma réussite a été et est toujours ton souci permanent, tes conseils et tes prières m'ont toujours accompagné. Je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer tout mon Amour, ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour les sacrifices consentis, tu es et tu resteras toujours mon modèle et mon héros.

A mes frères et sœurs

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous, merci pour votre soutien infini et votre aide incessante, je vous souhaite beaucoup de réussite dans vos vies.

A mes petites nièces

Que j'aime tant et à qui je souhaite une longue vie remplie de bonheur et de réussite dans tout ce que vous entreprendrez.

A tous mes amis et tous ceux que j'aime.

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

B. Hamida

Sommaire

Introduction générale	1
Chapitre I : Etude bibliographique	
I. Chalcone.....	3
I.1. Introduction	3
I.2. Synthèse de la chalcone	3
I.2.1. La condensation de Claise-Schmidt.....	3
I.2.2. Réaction de carbonylation de couplage de HECK	4
I.2.3. Couplage de Suzuki-Miyaura	4
I.2.4. Synthèse de Sonogashira	5
I.2.5. La réaction de Friedel et Crafts	5
I.3. Intérêt biologique des chalcones.....	6
I.3.1. Activité anti-cancéreuse	6
I.3.2. Activité anti-inflammatoire	7
I.3.3. Activité anti-oxydant	7
I.3.4. Activité anti-microbienne.....	7
I.3.5. Activité anti-paludique.....	8
I.3.6. Activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV.....	8
I.3.7. Activité anti-fongique.....	9
II. Base de Schiff	10
II.1. Introduction.....	10
II.2. Formation d'une base de Schiff.....	10
II.3. Intérêt biologique des bases de Schiff.....	11
II.3.1. Activité anti-oxydante.....	11

II.3.2. Activité anti-inflammatoire.....	11
II.3.3. Activité enzymatique.....	12
II.3.4. Activité anti-malarique.....	12
II.3.4. Activité analgésique.....	13
II.4. Conclusion.....	14

Chapitre II : Synthèse et caractérisation

II. Introduction.....	15
II.1. Synthèse des chalcones à partir de la 4-acétylpyridine.....	15
II.1.1. Mécanisme de réaction.....	16
II.1.2. Analyse par chromatographie sur couche mince.....	17
II.1.3. Analyse par spectrophotométrie UV-Visible.....	18
II.1.4. Analyse par spectroscopie IR.....	19
II.2. Synthèse des bases de schiff à partir de la 4-acétylpyridine	21
II.2.1. Mécanisme de réaction.....	22
II.2.2. Résultats de l'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM).....	23
II.2.2. Analyse par spectrophotométrie UV-Visible.....	23
II.2.3. Analyse par spectroscopie IR.....	24
II.3. Partie expérimentale.....	25
II.3.1. Appareillages et techniques analytiques.....	25
II.3.1.1. Point de fusion.....	25
II.3.1.2. Chromatographie sur couche mince (CCM).....	25
II.3.1.3. Spectroscopie infrarouge.....	25
II.3.1.4. Spectrophotométrie UV-Visible	25
II.3.1.4. Réactif	25

II.3.2. Manipulations.....	26
II.3.2.1. Synthèse des chalcones à partir de la 4-acétylpyridine.....	26
II.3.2.2. Synthèse des bases de Schiff à partir de la 4-acétylpyridine.....	26

Chapitre III : Etude biologique

III.1. Introduction.....	31
III.2. Activité anti-oxydant.....	31
III.2.1. Principe de l'activité anti-oxydant.....	31
III.2.2. Mode opératoire.....	32
III.2.3. Résultats et interprétations	32
III.2.4. Détermination de l'IC 50 (CE 50).....	36
III.3. Activité anti-bactérienne.....	38
III.3.1. Mode opératoire.....	38
III.3.2. Activité anti-bactérienne des chalcones (3a-h).....	39
III.3.3. Activité antibactérienne des bases de schiff (5a-d).....	40
III.4. Etude in silico	41
III.4.1. Propriétés physico-chimiques.....	42
III.4.1.1. Règle de Lipinski (règle des 5).....	42
III.4.1.2. La règle de Veber.....	42
III.4.2. Résultats de la prédiction des propriétés ADME.....	42
III.4.2.1. Propriétés physico-chimiques.....	42
III.4.3. Analyse de similarité médicamenteuse in silico.....	43
III.4.4. Propriétés pharmacocinétiques.....	44
III.4.4.1. Absorption.....	44
III.4.4.1.1. Absorption gastro-intestinale (GI).....	44
III.4.4.1.2. Caco-2 perméabilité.....	44
III.4.4.2. Distribution.....	44
III.4.4.2.1. Perméabilité BHE.....	44

III.4.4.2.2. P-glycoprotéine substrat, inhibiteur.....	45
III.4.4.3. Métabolisme.....	45
III.4.4.3.1. Cytochrome CYP3A4 substrat.....	45
III.4.4.4. Toxicité.....	45
III.4.4.4.1. Ames Toxicité.....	45
III.4.4.4.2. Cancérogénicité	45
III.4.4.5. Human ether-a-go-go-related gene (hERG) inhibition.....	45
III.5. Conclusion.....	46
Conclusion générale.....	47

Annexe

Résumé

Liste des figures

Figure I.1. Structure générale des chalcones.....	1
Figure I.2 . Chalcone à activité anticancéreuse.....	6
Figure I.3 . Chalcone de l'activité anti-inflammatoire.....	7
Figure I.4. Chalcone de l'activité antioxydant.....	7
Figure I.5. Chalcone de l'activité antimicrobienne.....	8
Figure I.6. Molécule à une activité anti-paludique.....	8
Figure I.7. Molécule à une activité anti-HIV.....	9
Figure I.8. Molécule à une activité anti-fongique.....	9
Figure I.9. Structure générale d'une base de Schiff.....	10
Figure I.10. Molécule à une activité anti-oxydante.....	11
Figure I.11. Molécule à une activité anti-inflammatoire.....	12
Figure I.11. Molécule à une activité anti-inflammatoire.....	12
Figure I.12. Molécule à une activité enzymatique.....	12
Figure I.13. Molécule à une activité anti-malarique.....	13
Figure I.14. Molécule à une activité analgésique.....	13
Figure II.1a. Spectre UV-visible du composé 3a dans le DMSO.....	19
Figure II.1b. Spectre UV-visible du composé 3b dans le DMSO.....	Annexe
Figure II.1c. Spectre UV-visible du composé 3c dans le DMSO.....	Annexe
Figure II.1d. Spectre UV-visible du composé 3d dans le DMSO.....	Annexe
Figure II.1e. Spectre UV-visible du composé 3e dans le DMSO.....	Annexe
Figure II.1f. Spectre UV-visible du composé 3f dans le DMSO.....	Annexe
Figure II.1g. Spectre UV-visible du composé 3g dans le DMSO.....	Annexe
Figure II.1h. Spectre UV-visible du composé 3h dans le DMSO.....	Annexe
Figure II.1i. Spectre UV-visible du composé 5a dans le DMSO.....	23

Figure II.1j. Spectre UV-visible du composé 5b dans le DMSO.....	Annexe
Figure II.1k. Spectre UV-visible du composé 5c dans le DMSO.....	Annexe
Figure II.1l. Spectre UV-visible du composé 5d dans le DMSO.....	Annexe
Figure II.2a. Spectre IR du composé 3a	20
Figure II.2b. Spectre IR du composé 3b	Annexe
Figure II.2c. Spectre IR du composé 3c	Annexe
Figure II.2d. Spectre IR du composé 3d	Annexe
Figure II.2e. Spectre IR du composé 3e	Annexe
Figure II.2f. Spectre IR du composé 3f	Annexe
Figure II.2g. Spectre IR du composé 3g	Annexe
Figure II.2h. Spectre IR du composé 3h	Annexe
Figure II.2i. Spectre IR du composé 5a	24
Figure II.2j. Spectre IR du composé 5b	Annexe
Figure II.2k. Spectre IR du composé 5c	Annexe
Figure II.2l. Spectre IR du composé 5b	Annexe
Figure III.1. Densité Optique en fonction de la concentration des composés 3a-h et AA.....	33
Figure III.2. Densité Optique en fonction de la concentration des composés 5a-d et AA.....	33
Figure III.3. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de l'acide ascorbique AA.....	35
Figure III.4. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de 3a	35
Figure III.5. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de composé 3b	35
Figure III.6. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de 3c	35
Figure III.7. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de composé 3d	35

Figure III.8. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de 3e	35
Figure III.9. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de composé 3f	35
Figure III.10. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de 3g	35
Figure III.11. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de composé 3h	36
Figure III.12. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de 5a	36
Figure III.13. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de composé 5b	36
Figure III.14. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de 5c	36
Figure III.15. Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de composé 5d	36
Figure III.16. Histogramme d'IC50 des produits 3a-h , 5a-d et l' AA	38
Figure III.17. Souches bactéries <i>S.aureus</i> , <i>E.coli</i> , <i>P.aeruginosa</i>	39
Figure III.18. Résultats de l'activité antibactérienne des chalcones (3a-h) et (5a-d) testées contre <i>S.aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	41

Liste des schémas

Schéma I.1 : Réaction de Claise-Schmidt.....	4
Schéma I.2 : Réaction de carbonylation de couplage de HECK.....	4
Schéma I.3 : Réaction de couplage de suzuki.....	5
Schéma I.4 : Réaction de Synthèse de Sonogashira.....	5
Schéma I.5 : Réaction de Friedel et Crafts.....	6
Schéma II.1 : Réaction de synthèse des chalcones à partir de la 4-acétylpyridine.....	15
Schéma II.2 : Mécanisme réactionnel de la Synthèse des chalcones.....	17
Schéma II.3 : Réaction de synthèse des bases de Schiff à partir de la 4-acétylpyridine.....	21
Schéma II.4 : Mécanisme de la synthèse des bases de Schiff	22
Schéma III.1 : Réaction de réduction du radical libre de la DPPH.....	32

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Rendements et points de fusion des chalcones 3a-h	16
Tableau II.2 : Rapports frontaux des différentes chalcones 3a-h	18
Tableau II.3 : Résultats de la spectrophotométrie UV-Visible des composés 3a-h	18
Tableau II.4 : Résultats de la spectroscopie IR des chalcones 3a-h	19
Tableau II.5 : Rendements et points de fusion des bases de Schiff 5a-d	22
Tableau II.6 : Rapports frontaux des composés 5a-d	22
Tableau II.7 : Résultats de la spectrophotométrie UV-Visible des composés 5a-d	23
Tableau II.8 : Résultats de la spectroscopie IR des composés 5a-d	24
Tableau III.1 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH des produits 3a-h, 5a-d et AA	34
Tableau III.2 : Résultats de IC50 des produits 3a-h, 5a-d et AA	37
Tableau III.4 : Diamètres des zones d'inhibition (mm) des composés (3a-h) et du médicament standard à 5,12 mg/ml.....	39
Tableau III.5 : Diamètres des zones d'inhibition (mm) des composés (5a-d) et du médicament standard à 5,12 mg/ml.....	40
Tableau III .6 : Propriétés physico-chimiques des composés 3a-h et 5a-d prédites avec SwiSADME.....	43
Tableau III.7 : Evaluation des paramètres pharmacocinétiques avec admetSAR des composés 3a-h et 5a-d	45

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acide Ascorbique

Å : Angström

Abs : Absorption

ATP : Adénosine triphosphate

ADME : Propriétés d'absorption, de distribution,

de métabolisme, d'excrétion et de toxicité

ATCC : American Type Culture Collection

BHE : Barrière hématoencéphalique

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CI 50 / CE50 : Concentration Inhibitrice

/Concentration efficace

Caco-2 : Dérivée d'un carcinome colorectal humain

CR% : Pourcentage capture radical

¹³C : Carbone 13

DMSO : Dimethylsulfoxyde

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

E.Coli : *Escherichia.Coli*

GI : Absorption gastro-intestinale

Herg: Human ether-a-go-go-related gene

IR : Infra Rouge

Kv11.1 : Sous-unité du canal potassique

LogP : Coefficient de partage

P.aeruginosa : *Pseudomonas .Aeruginosa*

Pf : Point de fusion

Pf litt : Point de fusion de la littérature

PSA : Polar surface area

QSAR : Quantitative Structure Activity Relationship

Rf : Rapport frontal

Rdt : Rendement

SNC : Système nerveux central

S.Aureus : *Staphylococcus.Aureus*

UV-Visible : Ultra-Violet-Visible

λ : Longueur d'onde



Introduction générale

Introduction générale

Les hétérocycles sont des structures essentielles en chimie organique. Leurs propriétés uniques en font des composants importants dans pratiquement tous les domaines de la chimie organique, y compris les produits pharmaceutiques, la science des matériaux et la synthèse organique.

Les chalcones (1,3-diaryl-2-propène-1-ones) occupent actuellement une place importante dans le domaine de la chimie organique en tant qu'intermédiaires dans la synthèse, et en chimie thérapeutique comme des produits biologiquement actifs. Elles sont la base de nombreux principes actifs utilisés dans les médicaments. L'origine de ces composés peut être naturelle, extraits de plantes, héli-synthétique ou totalement synthétique. Elles sont connues par leur grande variété d'activités biologiques, elles constituent une classe d'intermédiaires très utiles dans la synthèse d'hétérocycles tels que les pyrazolines.

Les bases de Schiff présentent un domaine très large d'activités biologiques, notamment des propriétés anti-fongiques, anti-bactériennes, anti-paludiques, anti-prolifératives, anti-inflammatoires, anti-virales et anti-pyrétiques. En plus, ils ont des propriétés intéressantes dans plusieurs domaines : électrochimique, catalytique, corrosion et inhibition, domaine des polymères. Leur synthèse très facile permet de les exploiter à grande échelle. Ils sont aussi des intermédiaires organiques qui sont souvent utilisés dans la synthèse chimique et dans le domaine d'extraction des ions métalliques.

Notre présent travail est axé sur la synthèse, la réactivité et l'étude physico-chimique des composés hétérocycliques qui dérivent de la 4-acétylpyridine. Ces derniers sont bien connus pour leurs applications dans des domaines variés tels que la biologie, la pharmacologie et l'industrie.

Le travail que nous présentons dans ce mémoire est réparti en trois chapitres :

Le premier chapitre du manuscrit porte sur la mise au point bibliographique sur les chalcones, l'isoniazide, les bases de Schiff.

Le deuxième chapitre illustre la synthèse et la caractérisation de molécules synthétisées (chalcones et base de Schiff) par différentes méthodes d'analyses spectroscopiques IR et UV-visible.

Introduction générale

Nous avons évalué dans le troisième chapitre, l'activité anti-oxydante et anti-bactérienne de tous les produits synthétisés. Une étude in silico ADMET pour l'ensemble des molécules a été réalisée.

Enfin, nous achèverons ce mémoire par une conclusion générale.



Chapitre I : Synthèse bibliographique

I. Chalcone

I.1. Introduction

La chimie des chalcones (figure I.1) a donné lieu à des études scientifiques intensives dans le monde entier. Les chalcones (1,3-diaryl-2-propène-1-one) sont considérées comme des précurseurs des flavonoïdes et des iso-flavonoïdes. Elles sont abondantes dans les plantes comestibles, et affichent un éventail diversifié d'activité pharmacologique [1].

Les chalcones sont une catégorie principale des produits naturels avec une large distribution dans les fruits, les légumes, les épices et le thé [2]. Elles ont été récemment d'un grand intérêt pour leurs activités pharmacologiques intéressantes telles que : l'anti-diabétique [3], l'anti-néoplasique [4], l'anti-hypertenseur [5], l'anti-rétroviral [6], l'anti-inflammatoire [7], l'anti-histaminique [8], l'anti-oxydant [9], l'anti-paludisme [10] ... etc.

Toutefois, il est intéressant de noter que les chalcones constituent également les matières premières pour de nombreuse famille de composés hétérocycliques tels que des pyrano quinolines [11], des oximes [12], des pyrazoles [13].

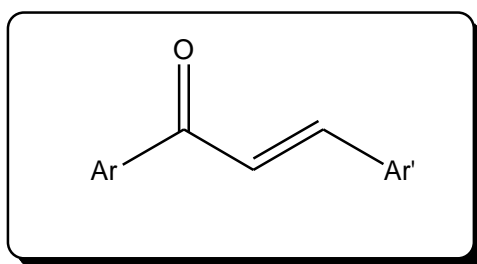


Figure I.1 : Structure générale des chalcones.

I.2. Synthèse de la chalcone

Les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune. Cette voie de biosynthèse passe d'abord par l'obtention des chalcones pour ensuite conduire aux autres classes de flavonoïdes [14]. S'il n'y a qu'une seule voie de biosynthèse pour les chalcones, il y a en revanche une plus grande diversité quant à leur mode de synthèse ; en voici quelques synthèses.

I.2.1. Condensation de Claisen-Schmidt

La condensation de Claisen-Schmidt est probablement la plus simple et la plus couramment utilisée des méthodes de synthèse des chalcones [15]. Il s'agit d'une réaction d'aldolisation-

crotonisation, entre une acétophénone et un benzaldéhyde, qui peut être catalysée par une base ou un acide, dans un solvant polaire [16] (figure I.2).

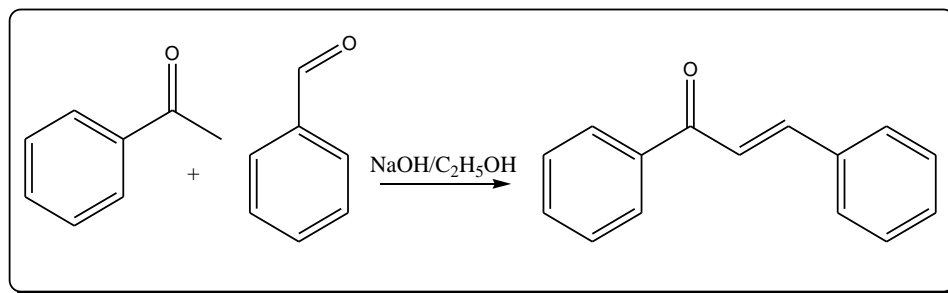


Schéma I.1 : Réaction de Claise-Schmidt.

I.2.2. Réaction de carbonylation de couplage de HECK

Dans le cadre du couplage de Heck, la réaction, catalysée au palladium, se déroule entre un halogénure d'aryle et un styrène en présence de monoxyde de carbone. Cette réaction est notamment décrite dans les travaux de Wu et *coll.* où elle est employée dans la synthèse d'une trentaine de chalcones [17].

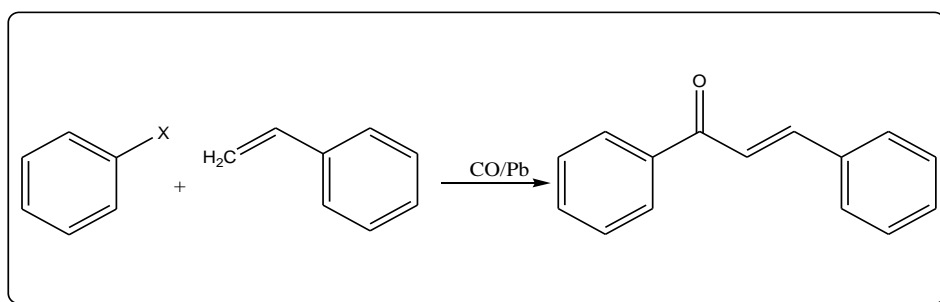


Schéma I.2: Réaction de carbonylation de couplage de HECK.

I.2.3. Couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage Suzuki a été signalé pour la première fois en 1979 par Akira Suzuki ; mais ce couplage Suzuki-Miyaura est notamment rapportée par Selepe et *coll.* [18].

Cette réaction est catalysée par le palladium, entre un dérivé d'acide boronique et un dérivé chloré, en présence de base dans le toluène anhydre.

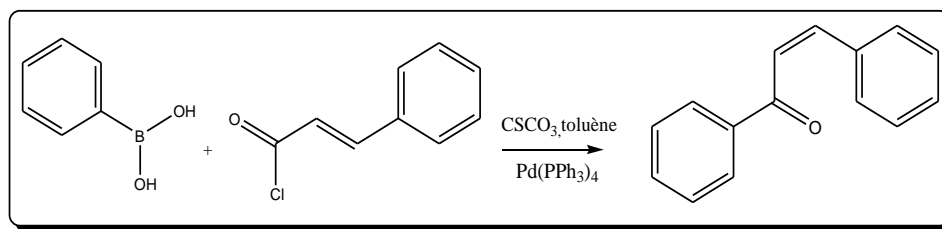


Schéma I.3 : Réaction de couplage de Suzuki.

I.2.4. Synthèse de Sonogashira

Les travaux de Schramm et al, rapportent la synthèse de chalcones via le couplage de Sonogashira. La réaction s'effectue entre un halogénure d'aryle et un alcool propargylique (1-phénylprop-2-yn-1-ol). La réaction est catalysée par le palladium et activée par irradiations microondes, en présence de triéthylamine et d'iodure de cuivre [19].

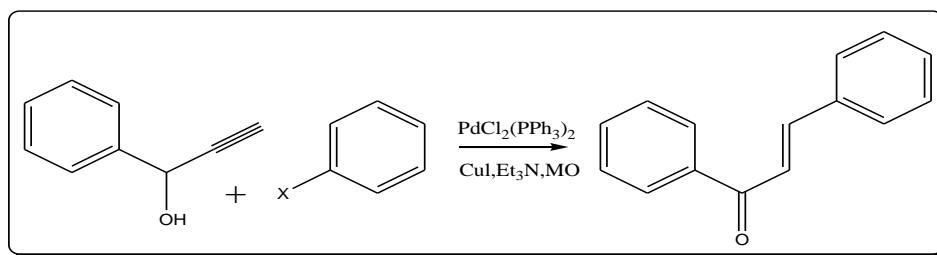


Schéma I.4 : Réaction de Synthèse de Sonogashira.

I.2.5. Réaction de Friedel et Crafts

La réaction de Friedel et Crafts [20] de manière générale cette méthode a lieu entre le phénol et le chlorure de cinnamoyl. L'acylation se fait en position ortho ou para dans le cas d'une réaction sur le phénol suite à l'effet mésomère donneur de l'hydroxyle et peut donc conduire à deux chalcones différentes.

Néanmoins, le site d'acylation dépend de la présence éventuelle d'autres substituants sur le dérivé phénolique.

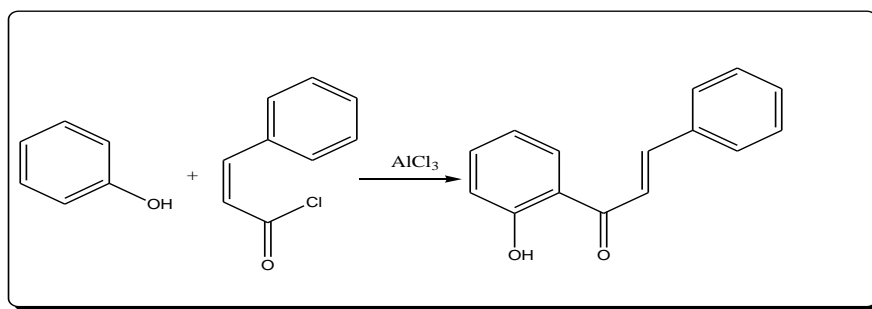


Schéma I.5 : Réaction de Friedel et Crafts.

I.3. Intérêt biologique des chalcones

Les chalcones représentent un groupe essentiel de produits naturels et synthétiques et certains d'entre eux possèdent une large gamme d'activité pharmacologique.

I.3.1. Activité anti-cancéreuse

Les dérivés de la chalcone agissent sur diverses cibles, telles que l'aromatase, le membre 2 de la sous-famille G de la cassette de liaison à l'ATP (ABCG2), la protéine résistante au cancer du sein (BCRP), le facteur de croissance nucléaire activé des cellules B (NF- κ B), le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et les récepteurs tyrosine kinase (récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et facteur de transition épithéliale mésenchymateuse (MET)), montrant des activités importantes (figure I.7) *in vitro* et *in vivo* dans les cancers sensibles et résistants aux thérapies [21,22].

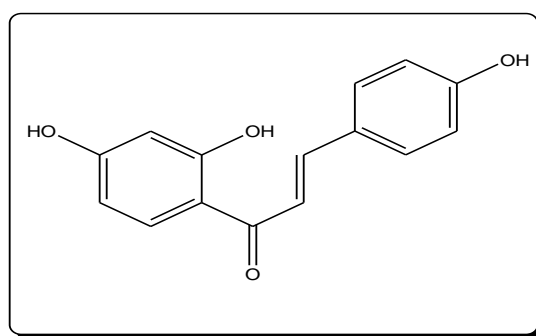


Figure I.2 : Chalcone à activité anticancéreuse.

I.3.2. Activité anti-inflammatoire

Les chalcones ont été étudiées pour une activité anti-inflammatoire Herencia et *coll.* [23, 24] ont testé une série de dérivés de chalcones pour un effet anti-inflammatoire possible (figure I.8).

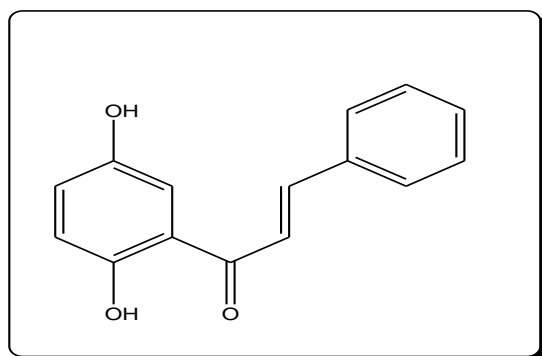


Figure I.3 : Chalcone de l'activité anti-inflammatoire.

I.3.3. Activité anti-oxydant

Beaucoup de chalcones ont été isolés à partir de sources naturelles avec impressionnant propriétés anti-oxydantes. Par exemple (figure I.9) la Karanjapin a été isolée à partir des écorces de racines de pongamia pinnata [25].

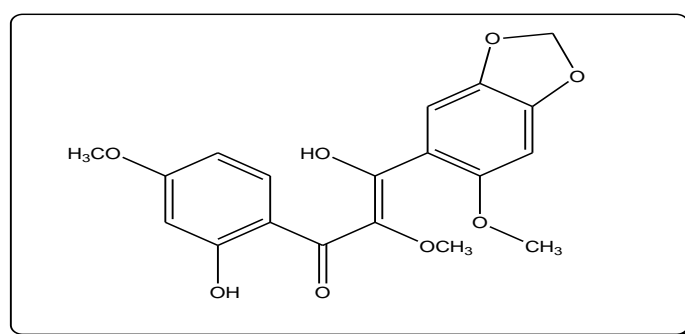


Figure I.4 : Chalcone de l'activité antioxydant.

I.3.4. Activité anti-microbienne

Salem et *Coll.* [26] ont étudié les chalcones, cette activité anti- microbienne des chalcones est reliée à la présence de la double liaison et de la fonction carbonyle. Des tests in vivo ont montré

que la (*E*)-1-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)-3-(2-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one possède une action anti-microbienne élevée.

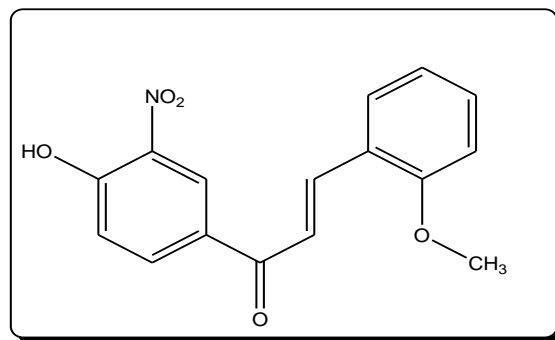


Figure I.5 : Chalcone de l'activité antimicrobienne.

I.3.5. Activité anti-paludique

En 2011, un groupe des chercheurs ont synthétisé une série de chalcones contenant le noyau quinoléinique, qui possède une bonne activité anti-paludique [27].

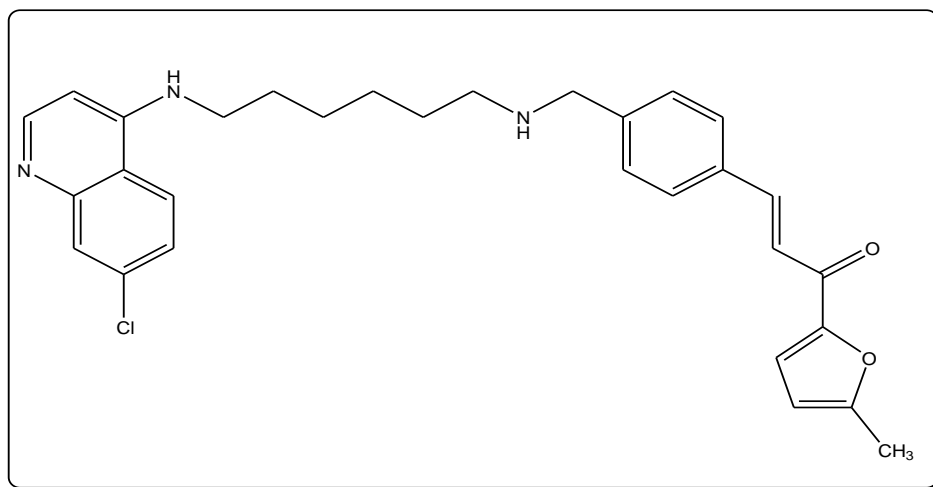


Figure I.6 : Molécule à une activité anti-paludique.

I.3.6. Activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV

Parmi les chalcones synthétiques biologiquement actives, on peut citer quelques dérivés des chalcones de l'acide 3-céto-salicylique, qui ont montré une bonne activité contre le virus de l'immunodéficience humaine HIV, tels que : l'acide 5-bromo-2-hydroxy-3-[3-(2,3,6

trichlorophényl)acryloyl] benzoïque, elle inhibe la réplication du HIV-1 avec une valeur IC50 de 8,7 μ M [28].

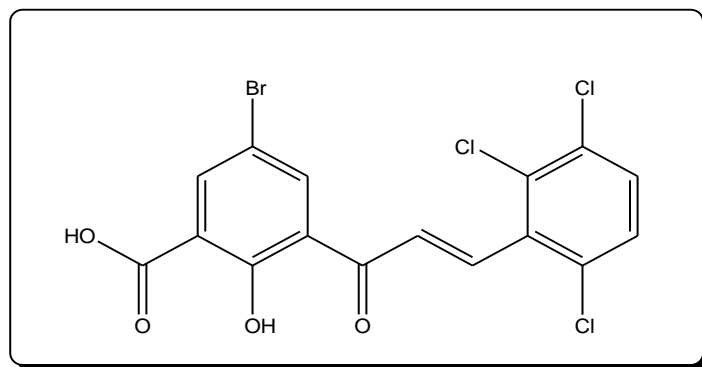


Figure I.7 : Molécule à une activité anti-HIV.

I.3.7. Activité anti-fongique

Shuai Chen et *coll.* ont rapporté la synthèse d'un certain nombre de dérivés de chalcones ayant une bonne activité anti-fongique [29].

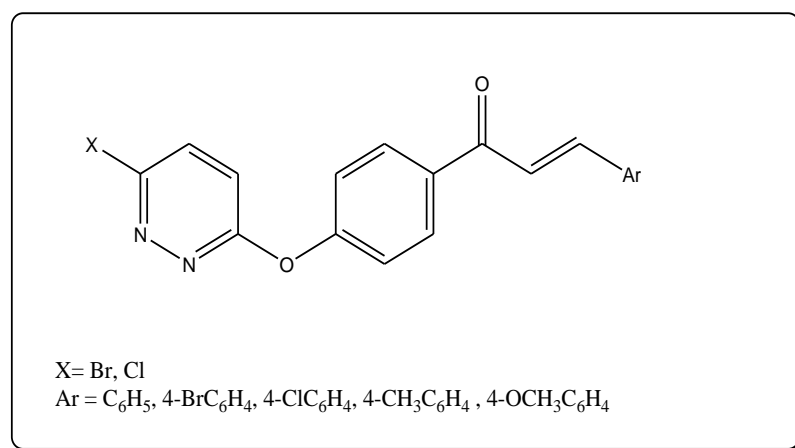


Figure I.8 : Molécule à une activité anti-fongique.

II. Base de Schiff

II.1. Introduction

Les succès de la thérapeutique moderne, sont les conséquences de nombreuses recherches, ces dernières ont été développées dans les domaines de synthèse, d'analyse et de contrôle des produits pharmaceutiques.

Les bases de Schiff ont été découvertes en 1864 par un chimiste Allemand du nom d'Hugo Schiff (1834-1915). Au sens large, les bases de Schiff ont une formule générale de type $R_2R_3C=NR_1$. Le grand intérêt accordé à ces composés est principalement dû à leur facilité de synthèse, réalisé en général en une seule étape leur obtention avec de bons rendements, leur grande stabilité thermique [30].

D'après Hugo Schiff, la synthèse des bases de Schiff a donné naissance à d'autres recherches et découvertes. Durant ces dernières années, les bases de Schiff ont connu beaucoup d'évolution et d'amélioration dans leurs synthèses et leurs applications [31].

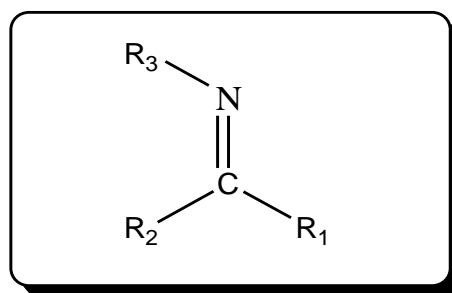


Figure I.9 : Structure générale d'une base de Schiff.

II.2. Formation d'une base de Schiff

Une base de Schiff est définie comme étant le produit résultant de la condensation d'une amine primaire avec une cétone ou aldéhyde, comportant une double liaison (C=N) avec l'atome d'azote lié à un groupe aryle ou alkyle. La chaîne carbonée sur l'atome d'azote fait des bases de Schiff une imine stable [32].

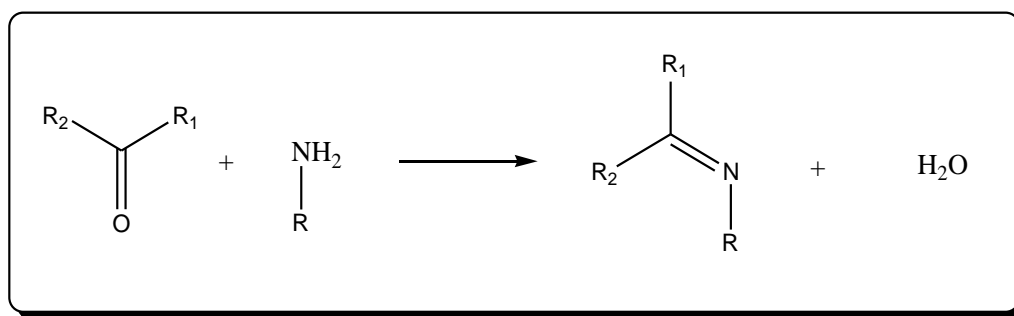


Schéma I.6 : Réaction générale de formation de base de Schiff.

II.3. Intérêt biologique des bases de Schiff

Vu l'importance des nombreuses propriétés des bases de Schiff et leurs complexes en médecine, Il a été observé que l'activité biologique des bases de Schiff augmente ou diminue avec la chélation des ions métalliques. Elles sont utilisées comme anti-bactérienne, anti-tuberculose, anti-cancéreux et aussi des applications industrielles [33, 34].

II.3.1. Activité anti-oxydante

Shasha Yu et *coll.* ont rapporté la synthèse d'un certain nombre de dérivés ayant une bonne activité anti-oxydante [35].

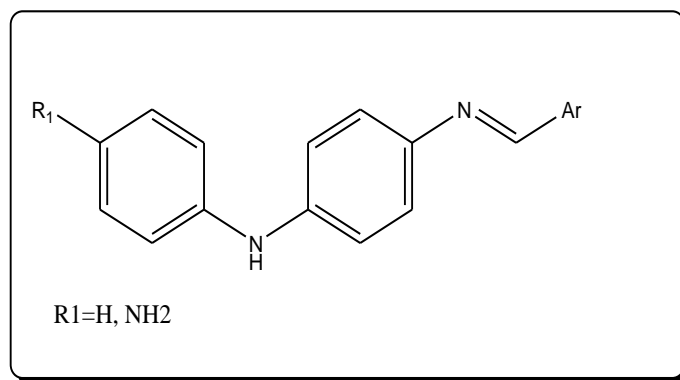


Figure I.10 : Molécule à une activité anti-oxydante.

II.3.2. Activité anti-inflammatoire

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement prescrits en raison de leur efficacité dans la prise en charge de la douleur, de la fièvre, de l'inflammation et des troubles rhumatismaux.

Munawar et *coll.* ont montré que les dérivées de base de Schiff de 2- (2,6-dichloroanilino) et 4-amino-1,5-diméthyl-2-phénylpyrazol-3-one ont une excellente activité anti-inflammatoire [36].

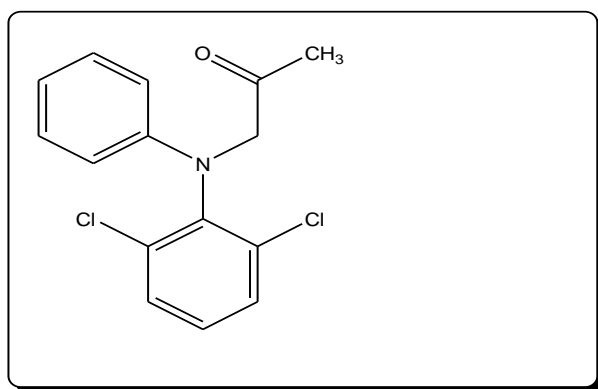


Figure I.11 : Molécule à une activité anti-inflammatoire.

II.3.3. Activité enzymatique

Les bases de Schiff dérivées de la glycine et de tryptophane jouent un double rôle ; inhibiteur et activateur pour des enzymes spécifiques [37].

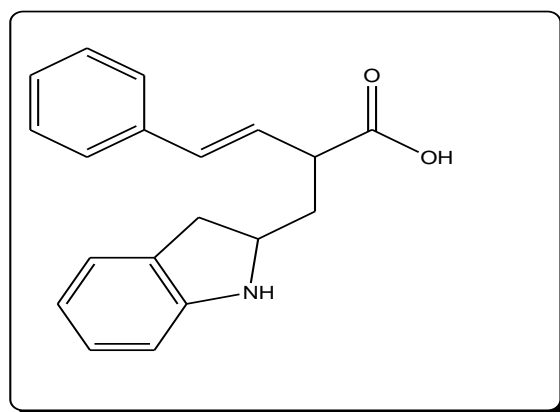


Figure I.12 : Molécule à une activité enzymatique.

II.3.4. Activité anti-malarique

Les infections liées à des parasites de la malaria sont responsables de plusieurs décès chaque année. Les plasmodiums falciparum et plasmodiums vivax sont des parasites les plus meurtriers de la malaria humaine. La 2-hydroxy-1-naphthylaldéhyde isonicotinoylhydrazone présente une activité anti-malarique intéressante [38].

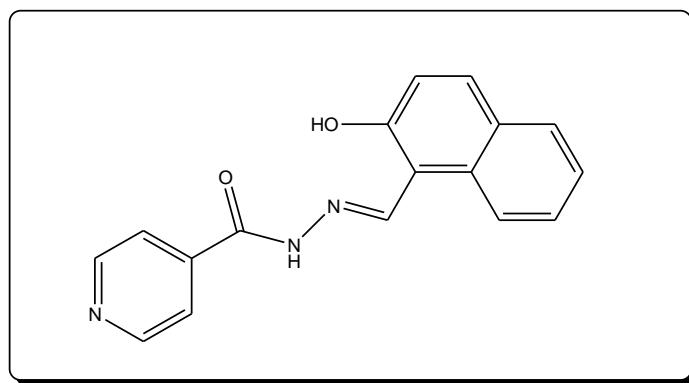


Figure I.13 : Molécule à une activité anti-malarique.

II.3.5. Activité analgésique

Les études réalisées par K. Karrouchi et coll, sur la base de Schiff, ont montré une bonne activité analgésique par rapport au standard acide Acétylsalicylique. Ils ont constaté que le composé ayant un groupe nitro, représentent une meilleure activité analgésique par rapport aux composés ayant des groupements d'halogènes [39].

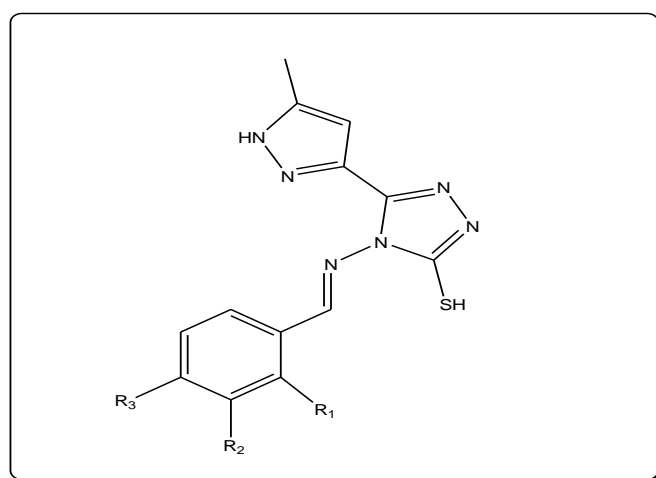


Figure I.14 : Molécule à une activité analgésique.

II.4. Conclusion

Les modifications structurales de la structure des chalcones et des bases de schiff ont permis l'apparition de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activité biologique.

Les études antérieures ont montré que la modification structurale sur des chalcones et des bases de schiff, permet d'améliorer son profil pharmacologique lui conférant des propriétés sédatives, anti-convulsivantes, anti-inflammatoires, anti-oxydant, anti-cancéreux, anti-bactérienne, anti-fongique, etc.

Compte tenue les activités biologiques que présentent ces molécules, l'objectif de notre travail sera consacré à la synthèse et la réactivité de deux séries (chalcones et base de schiff) ainsi qu'à l'étude de leurs activités biologiques.



Chapitre II : Synthèse et caractérisation

II. Introduction

Les chalcones, considérés comme les précurseurs des flavonoïdes et des isoflavonoïdes, sont abondants dans les plantes comestibles, et il a également été démontré qu'ils présentent un large éventail d'activités pharmacologiques. L'objectif de cette étude est de fournir une vue d'ensemble de l'activité pharmacologique des chalcones synthétiques.

Dans ce travail, nous avons synthétisé dans un premier temps une série des chalcones via la condensation de Claisen-Schmidt. La réaction consiste à la condensation de la 4-acétylpyridine avec le benzaldéhyde et ses dérivés en présence d'un catalyseur basique (NaOH), dont on a obtenu une sélectivité totale vers ces composés chalcones. La deuxième étape de ce travail, nous avons synthétisé des bases schiff à partir de la condensation 4-acétylpyridine et une série d'hydrazide.

II.1. Synthèse des chalcones à partir de la 4-acétylpyridine

En 2022, K. Ould Lamara et *coll.* ont synthétisé une série de chalcone à partir de la condensation de la 4-acétylpyridine et une série d'aldéhyde dans un milieu basique (NaOH) pendant 1h à 0°C après à 1h température ambiante [12]. Dans notre travail, nous avons repris la même réaction avec les mêmes conditions pour la synthèse d'une série de huit produits **3a-h** dont les données physico-chimiques : point de fusion, rendement sont reportés dans le tableau II.1, ci-dessous.

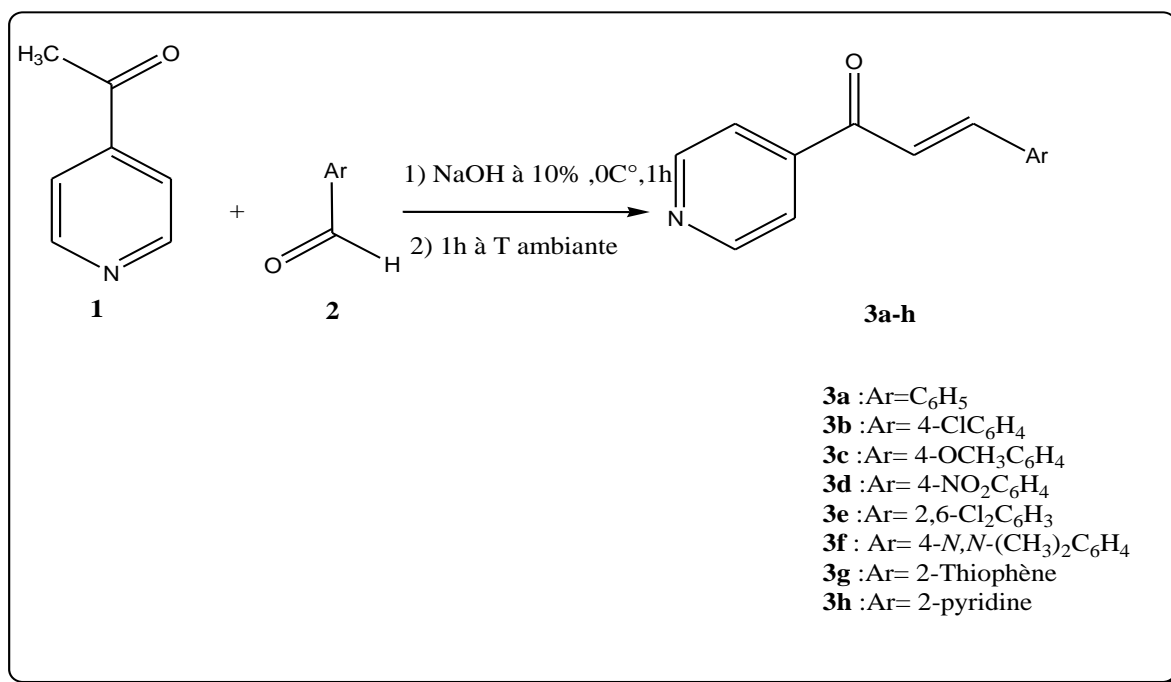


Schéma II.1 : Réaction de synthèse des chalcones à partir de la 4-acétylpyridine.

Tableau II.1 : Rendements et points de fusion des chalcones **3a-h**.

N° Composé	Ar	Rdt (%)	Pf(°C)	Pf(°C) litt
3a	C ₆ H ₅	74	175-178	172-174
3b	4-ClC ₆ H ₄	80	145-148	143-146
3c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	78	117-120	117-120
3d	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	66	99-100	100-102
3e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	85	171-174	170-172
3f	4- <i>N,N</i> -(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	50	120-125	119-123
3g	2-Thiophène	81	112-115	110-112
3h	2-Pyridine	41	180-181	-

Les résultats montrent que les rendements des produits **3a-h** dépendent de la nature du radical et de sa position. Le meilleur rendement est de 85% est obtenu avec le nitro (un groupement attracteur) en position para (**3e**) contrairement au composé **3f** qu'est obtenu avec un rendement de 50% qui possède un groupement donneur *N,N*-(CH₃)₂ en position para. En position 2,6 des chlores, le rendement du composé **3d** est inférieur à celui de **3b** où le chlore est en position 4 (50% contre 80%). Cette différence de rendement est due à l'encombrement stérique des chlores.

II.1.2 Mécanisme de réaction

Le mécanisme de la réaction de Claisen-Schmidt passe d'abord par la formation de l'entité énolate formée par déprotonation d'un hydrogène en alpha du carbonyle de la 4-acétylpyridine par l'ion hydroxyde fournit par la base NaOH. L'énolate ainsi formée se condense sur le carbonyle de l'aldéhyde pour donner un composé β-hydroxycétone qui se déshydrate sous l'effet de la température en une cétone α, β-insaturé E (composés **3a-h**).

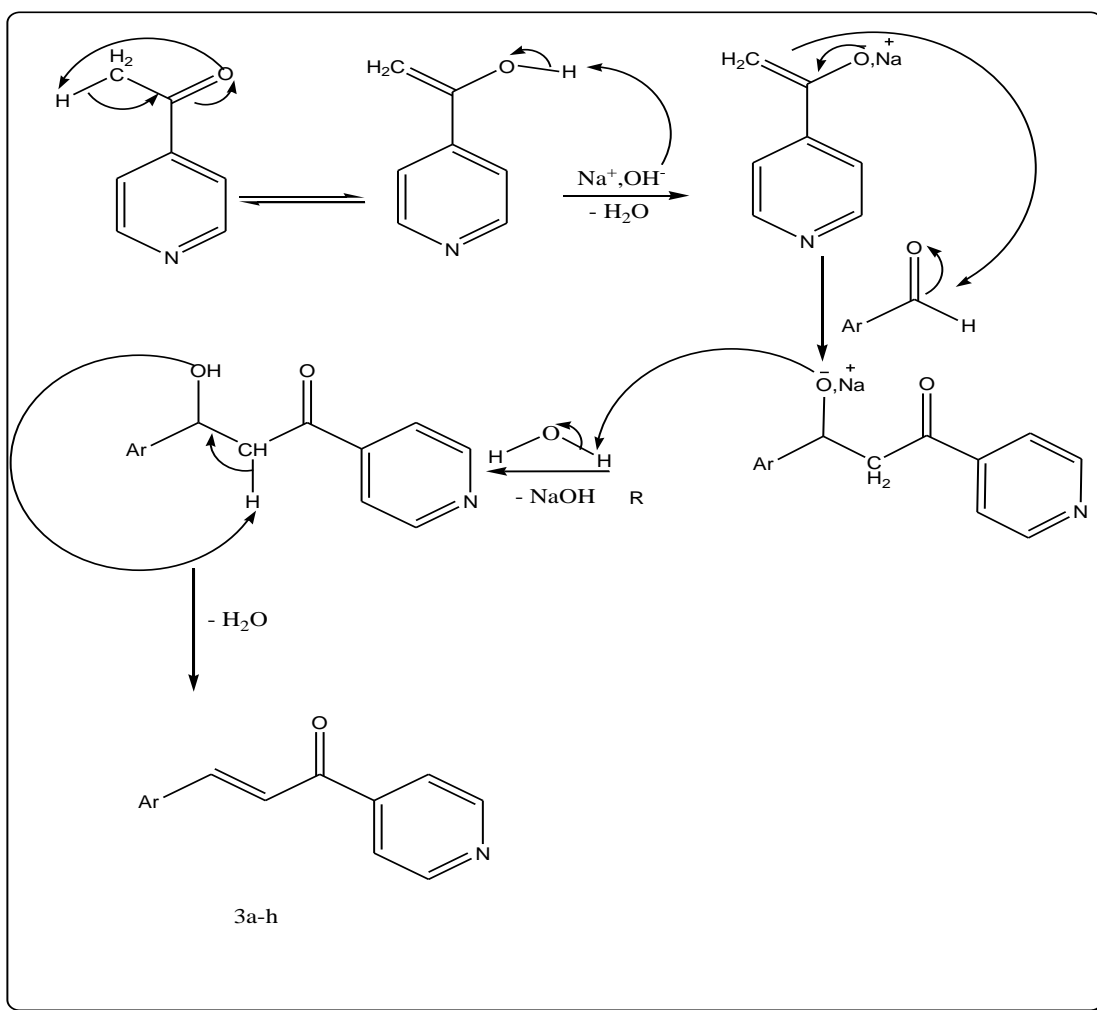


Schéma II.2 : Mécanisme réactionnel de la Synthèse des chalcones.

II.1.3. Analyse par chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique analytique rapide, simple et peu coûteuse. Elle permet aussi le suivi d'une réaction chimique. La CCM des composés **3a-h** a été réalisée dans un éluant constitué d'un mélange de chloroforme /méthanol (3 ml / 13 gouttes). Nous avons obtenu une seule tache différente de celle du produit de départ.

$$R_f = h/H$$

h : Distance parcourue la substance analyser.

H : Distance parcourue par l'éluant.

Les R_f des chalcones **3a-h** calculés sont représentés dans le tableau III.3 ci-dessous :

Tableau II.2 : Rapports frontaux des différentes chalcones **3a-h**.

Composé	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
Rf	0,65	0,70	0,76	0,85	0,68	0,70	0,75	0,45

II.1.4. Analyse par spectrophotométrie UV-Visible

Les spectres UV-Visible ont été enregistrés en solution dans le DMSO à température ambiante du laboratoire, à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible au laboratoire de LPCM de l'UMMTO.

L'analyse par spectrophotométrie UV-Visible pour les chalcones **3a-h** synthétisées dans le DMSO à une concentration de 3×10^{-5} M, montre deux bandes dans le domaine UV. La première bande apparaît dans l'intervalle de 211-232 nm avec une faible intensité attribuée à la transition $\pi-\pi^*$ du groupement imine (C=N, aromatique) de la pyridine et la deuxième bande très intense à 316-353 nm attribuable à la transition $n-\pi^*$ du groupement carbonyle (C=O). Les spectres de l'analyse par spectrophotométrie UV-Visible des composés **3a-h**, sont illustrés en annexe les valeurs des bandes enregistrées et sont donnée dans le tableau II.3.

A titre d'exemple, on représente le spectre UV-Visible du composé **3a**.

Tableau II.3 : Résultats de la spectrophotométrie UV-Visible des composés **3a-h**.

Composés	Ar	λ abs (nm)	Transitions
3a	C ₆ H ₅	217	$\pi-\pi^*$
		317	$n-\pi^*$
3b	4-ClC ₆ H ₄	218	$\pi-\pi^*$
3c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	232	$\pi-\pi^*$
		353	$n-\pi^*$
3d	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	217	$\pi-\pi^*$
3e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	214	$\pi-\pi^*$
		294	$n-\pi^*$
3f	4-N,N-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	341	$n-\pi^*$
3g	2-Thiophène	229	$\pi-\pi^*$
3h	2-Pyridine	212	$\pi-\pi^*$

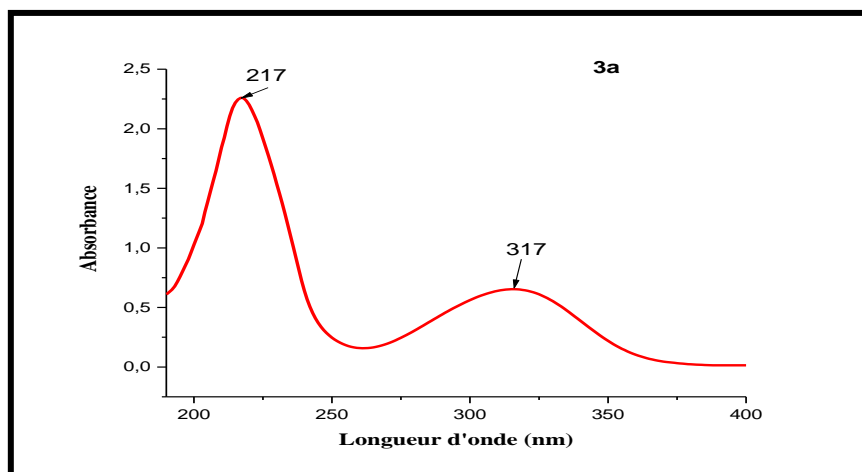


Figure II.1a : Spectre UV-visible du composé **3a** dans le DMSO.

II.1.5. Analyse par spectroscopie IR

Les différentes bandes de vibration IR des composés **3a-h** montrent l'apparition des bandes caractéristique des chalcones, l'apparition de la fréquence de vibration caractéristique de la fonction cétone (C=O) et l'apparition d'une bande caractéristique de la liaison HC=CH ce qui confirme la formation des cétones α , β -insaturées (chalcones synthétisées) et l'apparition de deux nouvelles bandes attribuables aux vibrations d'élongation (C=N). Les principales bandes obtenues sont données dans le tableau II.4 et les spectres infrarouges enregistrés **3a-h** sont représentés en annexe.

Tableau II.4 : Résultats de la spectroscopie IR des chalcones **3a-h**.

Composé	C=O (cm^{-1})	C=N (cm^{-1})	HC=CH (cm^{-1})	C-H (cm^{-1})
3a	1681	1595	1424	819
3b	1667	1585	1495	805
3c	1676	1500	1415	814
3d	1681	1594	1415	819
3e	1686	1557	1433	857
3f	1676	1595	1400	828
3g	1691	1598	1409	823
3h	1671	1500	1410	814

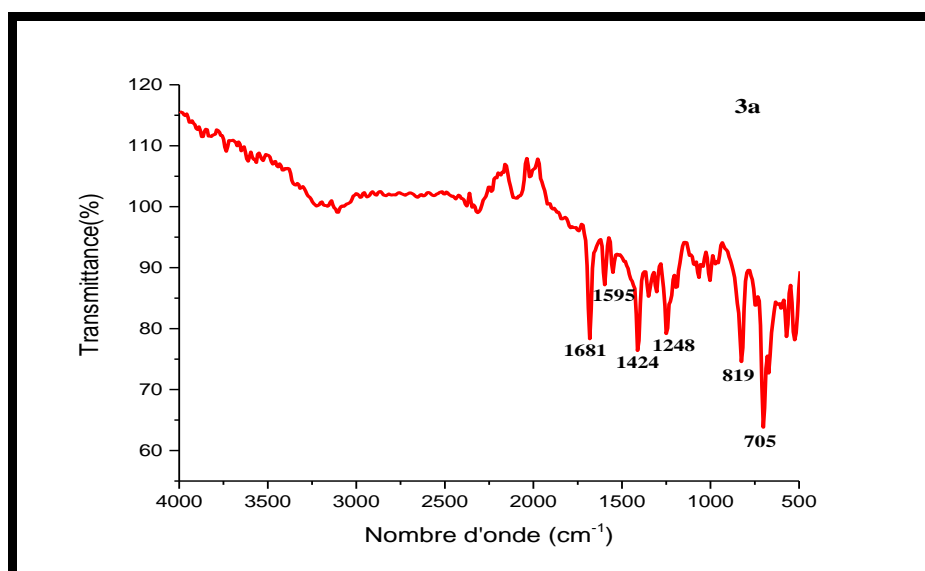


Figure II.2.a : Spectre IR du composé 3a.

II.2. Synthèse des bases de Schiff à partir de la 4-acétylpyridine

La réaction de synthèse des bases de Schiff est souvent caractérisée par la présence des molécules d'eau qui pourraient conduire à une réaction réversible (hydrolyse). Cette réaction est réalisée habituellement dans un milieu alcoolique ou parfois à reflux [41]. On note que dans cette réaction, l'élimination de l'eau est nécessaire pour pouvoir déplacer l'équilibre vers la formation de la fonction iminiques ; qui est la base de Schiff. La mobilité des hydrogènes liés à l'azote permet également des condensations avec les aldéhydes aliphatiques ; il se forme des imines stables « les bases de Schiff » dans notre travail nous avons synthétisé une nouvelle série de base de Schiff, non décrit dans la littérature (Figure II.2). La réaction consiste à la condensation de la 4-acétylpyridine avec une série de dérivé d'hydrazine en présence de HCl dans le méthanol à reflux. Les données physico-chimiques des quatre produits **5a-d** sont récapitulées dans le tableau II.5.

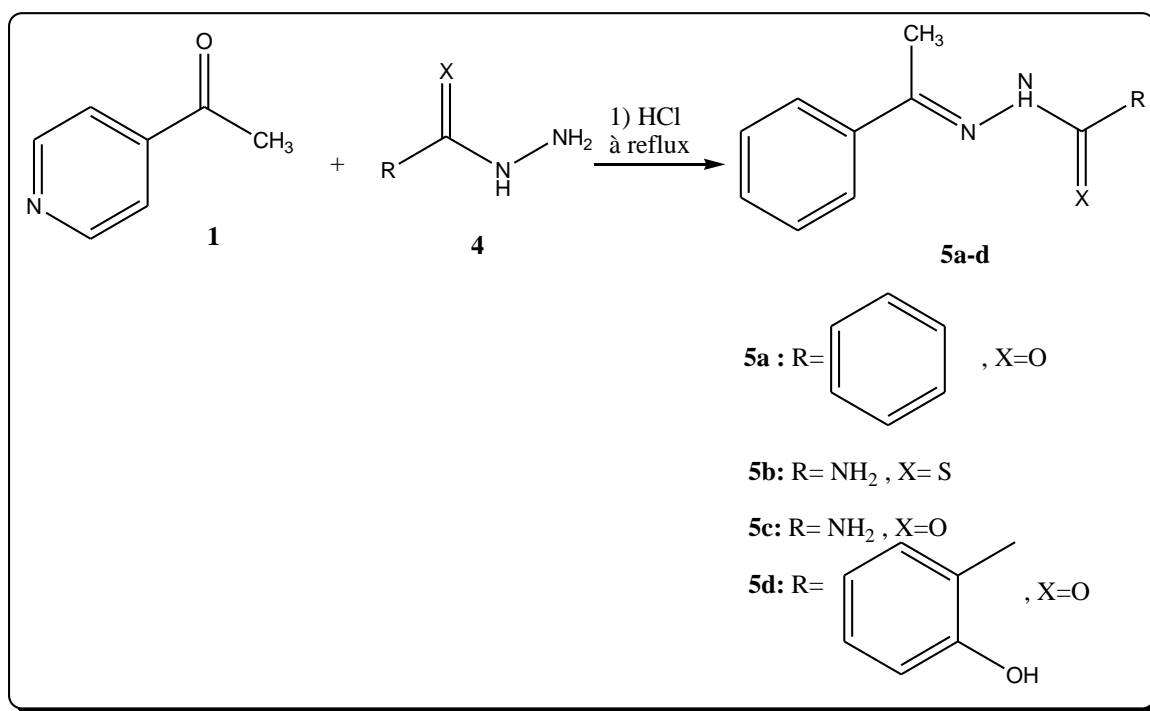


Schéma II.3 : Réaction de synthèse des bases de Schiff à partir de la 4-acétylpyridine.

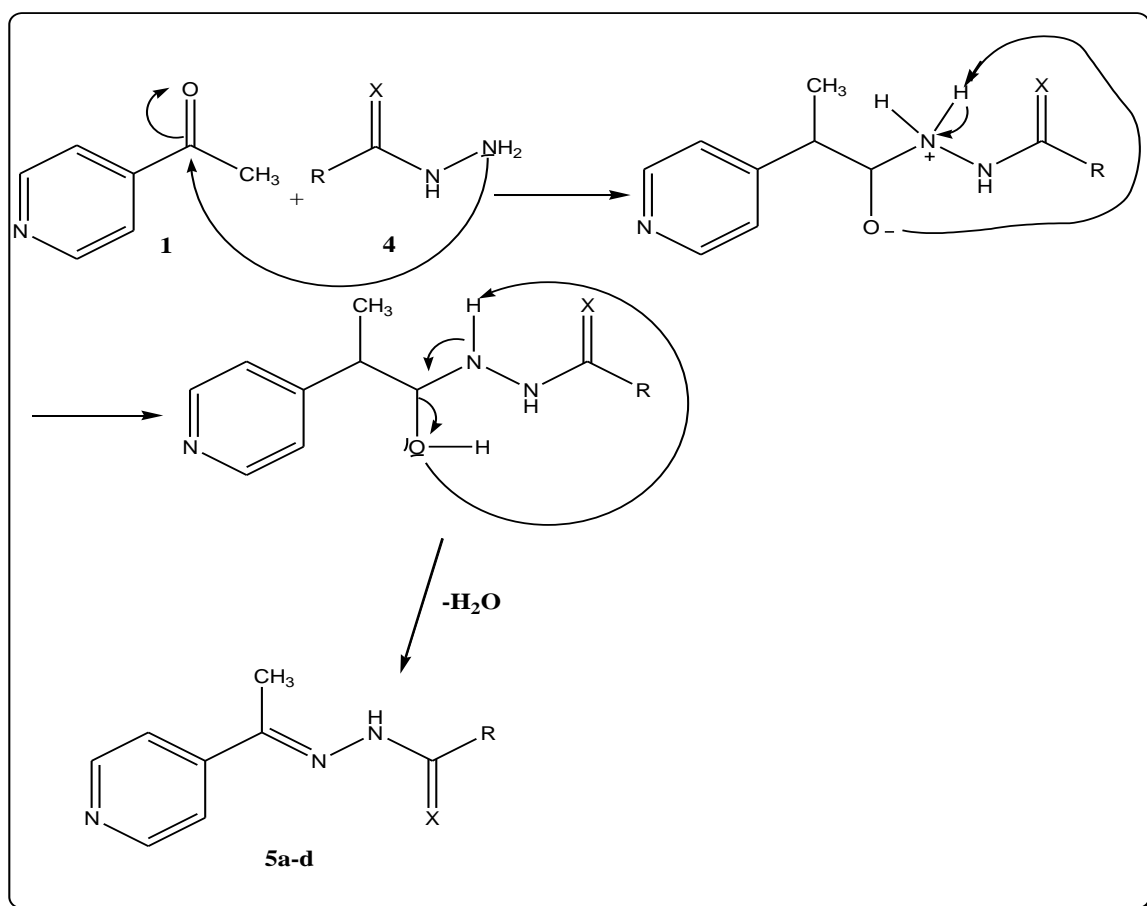
Tableau II.5 : Rendements et points de fusion des bases de Schiff **5a-d**.

Composé	X	R	Rdt (%)	Pf (°C)
5a	O	pyridine	94	249
5b	S	NH ₂	80	273
5c	O	NH ₂	50	258
5d	O	2-hydroxyphenyle	60	238

Les résultats montrent que les rendements des produits **5a-d** varient entre 50-95%. Le meilleur rendement est obtenu avec le composé **5a** (94%).

II.2.1. Mécanisme de réaction

Mécanisme de cette réaction c'est la condensation de la 4-acétylpyridine avec une série d'hydrazide dans un milieu à reflux à température ambiante pendant quelques heures.

**Schéma II.4 :** Mécanisme de la synthèse des bases de Schiff

II.2.2. Résultats de l'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince (CCM) des bases de Schiff en utilisant un éluant constitué d'un mélange de solvants chloroforme-méthanol (3 ml / 13 gouttes) a révélé la présence d'une seule tache pour tous les produits (**5a-d**) avec des Rf représentés dans le tableau II.6 ci-dessous.

Tableau II.6 : Rapports frontaux des composés **5a-d**.

Composés	5a	5b	5c	5d
Rf	0,88	0,63	0,83	0,65

II.2.2. Analyse par spectrophotométrie UV-Visible

L'analyse par spectroscopie UV-Visible des bases de Schiff synthétisées **5a-d** est réalisée dans le DMSO comme solvant et à une concentration de 3×10^{-5} M. Les spectres de nos composés enregistrés montrent l'apparition de deux bandes d'intensités différentes. La 1^{er} est observée 212 à 214 nm correspond au chromophore C=N du noyau pyridinique et la 2^{ème} moins intense allant de 316 à 351 nm qui ne peut être attribuée qu'au groupement C=N (imine) des bases de Schiff ce qui confirme la structure des produits **5a-d**. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II.7.

Les spectres de l'analyse par spectrophotométrie UV-Visible des composés 5a-d sont donnés dans l'annexe.

Tableau II.7 : Résultats de la spectrophotométrie UV-Visible des composés **5a-d**.

Composés	λ abs (nm)	attribution
5a	212	π - π^*
	248	π - π^*
	351	n- π^*
5b	212	π - π^*
	316	n- π^*
5c	214	π - π^*
	327	n- π^*
5d	212	π - π^*
	320	n- π^*

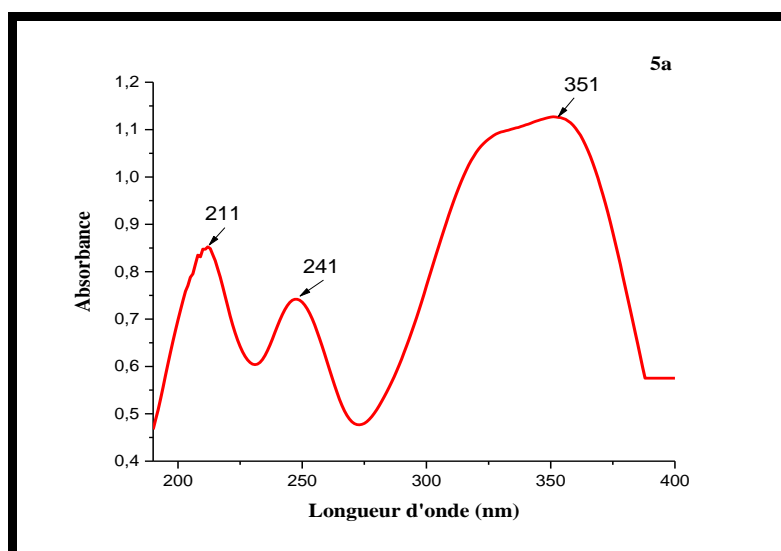


Figure II.1i : Spectre UV-visible du composé **5a** dans le DMSO.

II.2.3. Analyse par spectroscopie IR

Les spectres infrarouges des composés **5a-d** représentés dans l'annexe, ils mettent en évidence les principales bandes de vibration correspondant aux liaisons C=N, C-N, C=O, C=S comme c'est illustré dans le tableau ci-dessous.

Si nous considérons les analyses spectroscopiques du composé **5a**, le spectre Infrarouge de ce composé révèle deux bandes d'absorption caractéristiques à 1595 et à 1548 cm^{-1} qui peuvent être attribuées respectivement aux vibrations d'absorption du groupe C=N et du groupe carbonyle de la fonction amide. Une bande large observée à 3147 cm^{-1} est attribuable aux vibrations des groupes NH (Figure II.2).

Tableau II.8 : Résultats de la spectroscopie IR des composés **5a-d**.

Composés	C=O (cm^{-1})	C=S (cm^{-1})	C=N (cm^{-1})	C-N (cm^{-1})	C-H (cm^{-1})	N-N (cm^{-1})
5a	-	1642	1595	1233	814	2533
5b	1671	-	1538	1272	819	2362
5c	1691	-	1557	1151	814	2338
5d	1652	-	1548	1281	829	2328

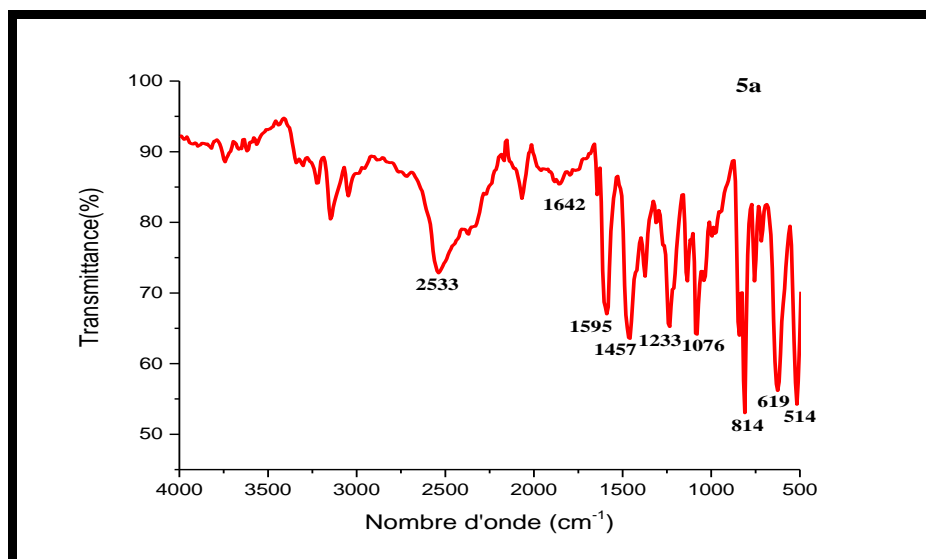


Figure II.2i : Spectre IR du composé 5a.

II.3. Partie expérimentale

II.3.1. Appareillages et techniques analytiques

II.3.1.1. Point de fusion

Les points de fusion des chalcones et des Bases de schiff ont été mesurés à l'aide d'un appareil digital de type melting point apparatus SMP30 au laboratoire de chimie pharmaceutique de la faculté des sciences.

II.3.1.2. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) a été effectuée sur des plaques en aluminium. La phase stationnaire est constituée d'une couche mince uniforme de 0,25mm d'épaisseur, d'une substance séchée et finement pulvérisée, appliquée sur un support approprié ; dans notre cas, nous avons utilisé des plaques de gel de silice 60 F254 (phase normale) prêtent à l'emploi à support en aluminium, La phase mobile ou éluant (généralement un mélange binaire ou ternaire de solvant) migre à la surface de la plaque par capillarité. Les produits sont dissous dans le méthanol et l'acétate d'éthyle, l'éluant utilisé est un mélange de chloroforme /méthanol (3 ml / 13 gouttes). La révélation des produits a été effectuée en utilisant l'iode sublimé.

II.3.1.3. Spectrophotométrie UV-Visible

Les spectres UV-Visible ont été enregistrés en solution dans le DMSO à température ambiante du laboratoire, à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible de type Thermo Scientifique EVOLUTION 220 relié à un ordinateur, au laboratoire de l'UMMTO.

II.3.1.4. Spectroscopie infrarouge

Les résultats de l'IR ont été obtenus à l'aide d'un spectrophotomètre FT-IR BRUKER TENSOR 27 IR Spectromètre. Les nombres d'onde $\bar{\nu}$ sont donnés en cm^{-1} .

II.3.1.5. Réactif

Les solvants utilisés : éthanol, méthanol apportés par Honeywell, pour ce qui est du chloroforme, acétate d'éthyle, diéthylether, dimethylsulfoxyde (DMSO) sont apportés par SIGMA-ALDRICH.

Les réactifs utilisés : la 4-acétylpyridine apporté par RIEDEL-DE HAEN AG SEELZE-HANNOVER, pour l'hydroxyde de sodium, aldéhydes aromatiques : benzaldéhyde, le 4-

chlorobenzaldéhyde, le 4-hydroxybenzaldéhyde, le paraméthoxybenzaldéhyde sont apporté par SIGMA-ALDRICH, le *N,N*-diméthylbenzaldéhyde par ALDRICH, le 3-nitrobenzaldéhyde et le 4-nitrobenzaldéhyde par Fluka, le 2,6-dichlorobenzaldéhyde par MERECK-Schuchardt et enfin l'acétate de sodium fabriqué par Panreac.

II.3.2. Manipulations

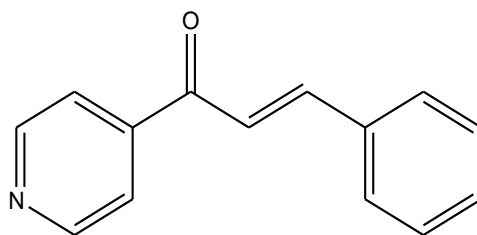
II.3.2.1. Synthèse des chalcones à partir de la 4-acétylpyridine

Méthode A : À une solution refroidie de NaOH à 10 %, on ajoute 1,0 équivalent d'aldéhydes liquides. A cette solution, on a ajouté goutte à goutte 1,0 équivalent de 4-acétylpyridine sur une période de 30 minutes. La solution a été maintenue à 0°C pendant une heure, puis on l'a laissée sous agitation magnétique à température ambiante. Après un certain temps, un solide s'est séparé. La solution a été encore agitée pendant environ 1h. Le solide a été filtré et ensuite recristallisé à partir de méthanol ou d'éthanol pour donner des cristaux de chalcones.

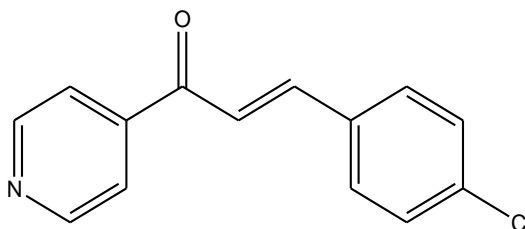
Méthode B : Dans le cas des aldéhydes à l'état solide, l'aldéhyde (1 éq) a d'abord été dissous dans une quantité minimale d'éthanol ou de méthanol (environ 10 mL), puis une solution de NaOH à 10 % (environ 100 mL) a été ajoutée pour obtenir une solution claire. La solution a été refroidie jusqu'à 0°C en appliquant un bain de glace en dessous. Ensuite, 1 équivalent de 4-acétylpyridine a été ajoutée goutte à goutte en 30 minutes. La solution a été maintenue à 0°C pendant 1 heure et a ensuite été laissée à remuer à température ambiante. Après un certain temps, un solide a commencé à se séparer. Celui-ci a été agité pendant environ une heure. Le solide a été filtré et ensuite recristallisé à partir de méthanol ou d'éthanol pour donner des cristaux de chalcones.

II.3.2.2. Synthèse conventionnelle des bases de Schiff à partir de la 4-acétylpyridine

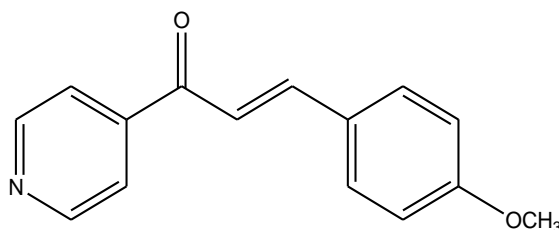
Dans un ballon de 50ml, on introduit 1mmol de la 4-acétylpyridine, 1 mmol d'un hydrazides, 10ml de l'éthanol et 20 gouttes d'acide acétique glacial (le solide se forme dès l'addition des premières gouttes de HCl). Ce mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures et 30min. Après refroidissement et filtration le résidu est recristallisé dans l'éthanol.

II.1 (E)-3-phenyl-1-(pyridin-4-yl) prop-2-en-1-one (3a)

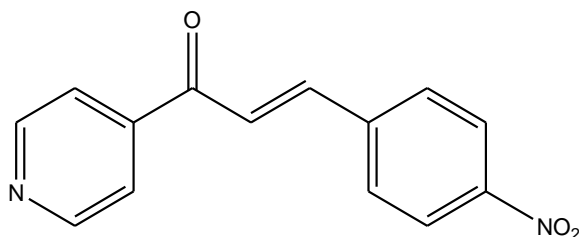
Poudre fine beige ; Rendement : 74 % ; mp : 175-178 °C (lit. [12] mp : 175-177 °C) ; FT-IR (cm^{-1}) : (C-H), 1681 (C=O), 1595 (C=C aromatique), 1424 (C=N), 984 (-CH=CH- trans), 819 (C-H vibration de flexion de déformation du cycle benzénique des 5 atomes d'hydrogènes adjacents) ; UV/Vis : λ abs(nm) 217-317 ; masse molaire : 209.24 g/mol.

II.2. (E)-3-(4-chlorophenyl) -1-(pyridin-4-yl) prop-2-en-1-one (3b)

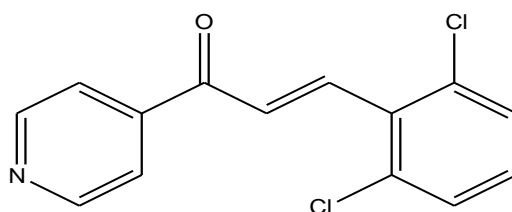
Poudre fine jaunâtre ; Rendement : 80 % ; mp : 145-147 °C (lit. [12] mp : 143-145 °C) ; FT-IR (cm^{-1}) : 1667 (C=O), 1585 (C=C aromatique), 1495 (C=N), 805 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique p-substitué (C-Cl)), UV/Vis : λ abs(nm) 218 ; masse molaire : 243.69 g/mol.

II.3. (E)-3-(4-methoxyphenyl)-1-(pyridin-4-yl) prop-2-en-1-one (3c)

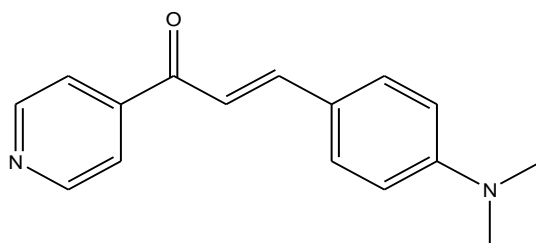
Poudre cristalline jaunâtre ; Rendement : 78 % ; mp : 117-110 °C (lit. [12] mp : 115-117 °C) ; FT-IR (cm^{-1}) : 1676(C=O), 1500 (C=C aromatique), 1415 (C=N), 814 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique p-substitué (-OCH₃)) ; UV/Vis : λ abs(nm) 232-353 ; masse molaire : 239.27 g/mol.

II.4. (E)-3-(4-nitrophenyl)-1-(pyridin-4-yl) prop-2-en-1-one (3d)

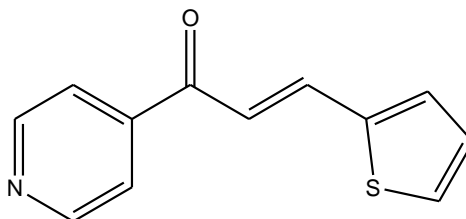
Poudre fine moutarde ; Rendement : 83 % ; mp : 171-174 °C (lit. [12] mp : 170-172 °C) ; FT-IR (cm⁻¹) : 1681 (C=O), 1594 (C=C aromatique), 1480 (C=N), 1415 (C-NO₂), 814 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique p-substitué) ; UV/Vis : λ abs (nm) 217 ; masse molaire : 256.26 g/mol.

II.5. (E)-3-(2,6-dichlorophenyl)-1-(pyridin-3-yl) prop-2-en-1-one (3e)

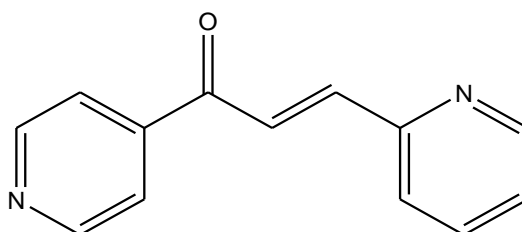
Poudre fine, blanc cassé ; Rendement : 66% ; mp : 99-100 °C (lit. [12] mp : 100-102) ; FT-IR (cm⁻¹) : 1686 (C=O), 1557 (C=C aromatique), 1376 (C=N), 825 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique substitué (C-Cl)) ; UV/Vis : λ abs(nm) : 214-294 ; masse molaire : 278.13 g/mol.

II.6. (E)-3-(4-(diméthylamino) phenyl)-1-(pyridin-4-yl) prop-2-en-1-one (3f)

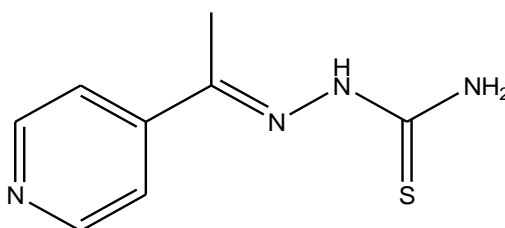
Poudre fine, orange ; Rendement : 50% ; mp : 120-125 °C (lit. [12] mp : 119-123) ; FT-IR (cm⁻¹) : 1676 (C=O), 1595 (C=C aromatique), 1400 (C=N), 828 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique substitué) ; UV/Vis : λ abs(nm) : 34 ; masse molaire : 251.32g/mol.

II.7. (E)-1-(pyridin-4-yl)-3-(2-(thiophen-2-yl) phenyl) prop-2-en-1-one (3g)

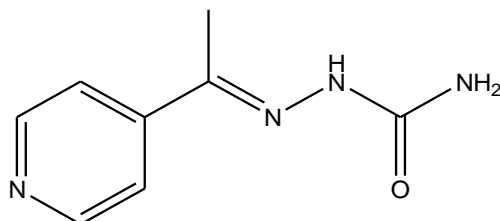
Poudre fine, marron ; Rendement : 81% ; mp : 112-115 °C (lit. [12] mp : 110-112) ; FT-IR (cm^{-1}) : 1691 (C=O), 1598 (C=C aromatique), 1409 (C=N), 828 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique substitué) ; UV/Vis : λ abs(nm) : 229 ; masse molaire : 292.37 g/mol.

II.8. (E)-3-(pyridin-2-yl) -1-(pyridin-4-yl) prop-2-en-1-one (3h)

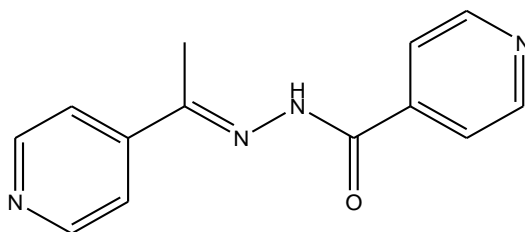
Poudre fine, blanche ; Rendement : 41% ; mp : 180-181°C ; FT-IR (cm^{-1}) : 1671 (C=O), 1500(C=C aromatique), 1410 (C=N), 828 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique substitué) ; UV/Vis : λ abs(nm) : 212 ; masse molaire : 210.23g/mol.

II.9. (E)-1-(1-phenylethylidene) thiosemicarbazide (5a)

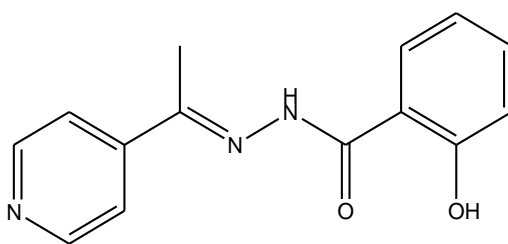
Poudre fine, jaunâtre ; Rendement : 94% ; mp : 249°C ; FT-IR (cm^{-1}) : 1595 (C=N), 1233 (C-N), 2533 (N-N), 1642 (C=S), 814 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique substitué) ; UV/Vis : λ abs(nm) : 212-248-351, masse molaire : 193.27 g /mol.

II.10. (E)-1-(1-phenylethylidene) semicarbazide (5b)

Poudre fine, moutarde ; Rendement : 60% ; mp : 273°C ; FT-IR (cm⁻¹) : 1671 (C=O), 1538 (C=N), 1272 (C-N), 2362 (N-N), 819 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique substitué) ; UV/Vis : λ abs(nm) : 212-316, masse molaire : 177.20 g/mol.

II.11. (E)-N'-(1-phenylethylidene) isonicotinohydrazide (5c)

Poudre Cristallin, rose ; Rendement : 49% ; mp : 258°C ; FT-IR (cm⁻¹) : 1691 (C=O), 1557 (C=N), 1151 (C-N), 814 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique substitué) ; UV/Vis : λ abs(nm) : 214-327, masse molaire : 239.27 g/mol.

II.12. (E)-2-hydroxy-N'-(1-phenylethylidene) benzohydrazide (5d)

Poudre fine, moutarde ; Rendement : 55% ; mp : 238°C ; FT-IR (cm⁻¹) : 1652 (C=O), 1548 (C=N), 1281 (C-N), 829 (C-H vibration de flexion du cycle benzénique substitué) ; UV/Vis : λ abs(nm) : 212-320, masse molaire : 254.28 g/mol.



Chapitre III : Activités biologiques

III.1. Introduction

Les activités biologiques des produits **3a-h** et **5a-d** préparés ont été évaluées au regard des activités existantes pour des structures analogues. En effet, les chalcones sont des agents antibactériens et anti-oxydants potentiels selon la littérature, tandis que les bases de schiff sont plutôt connues pour leur effet antibactérien. Pour cette raison, nous avons vérifié les chalcones et les bases de Schiff contre les souches bactériennes.

III.2. Activité anti-oxydant

L'étude de l'activité anti-oxydant a été réalisée au laboratoire de LPCM UMMTO.

L'activité anti-oxydant est une activité de piégeage des radicaux libres, évaluée par un test dit anti-radicalaire. Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est connu comme un des tests de mesure de cette activité. Les composés anti-radicalaires réduisent la couleur des radicaux libres de DPPH· du violet au jaune et l'intensité de la décoloration est mesurée par un spectrophotomètre UV /Visible à 518 nm.

III.2.1. Principe de l'activité anti-oxydant

La méthode du DPPH est basée sur la réduction d'une solution alcoolique de l'espèce radicalaire stable DPPH. En présence d'un antioxydant donneur d'hydrogène (AH), qui aboutit à la formation d'une forme non- radicalaire, le DPPH-H.

La réduction du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle, initialement violet foncé sous sa forme libre, devient jaune pâle après transfert de proton par des composés antioxydants.

$$(\%) \text{ inhibition} = [(A0 - A1) / A0] \times 100 \quad \text{Eq. (1)}$$

A0 : Absorbance à 518 nm du standard (contient tous les éléments mais sans aucun échantillon).

A1 : Absorbance à 518 nm de l'échantillon après une heure de temps.

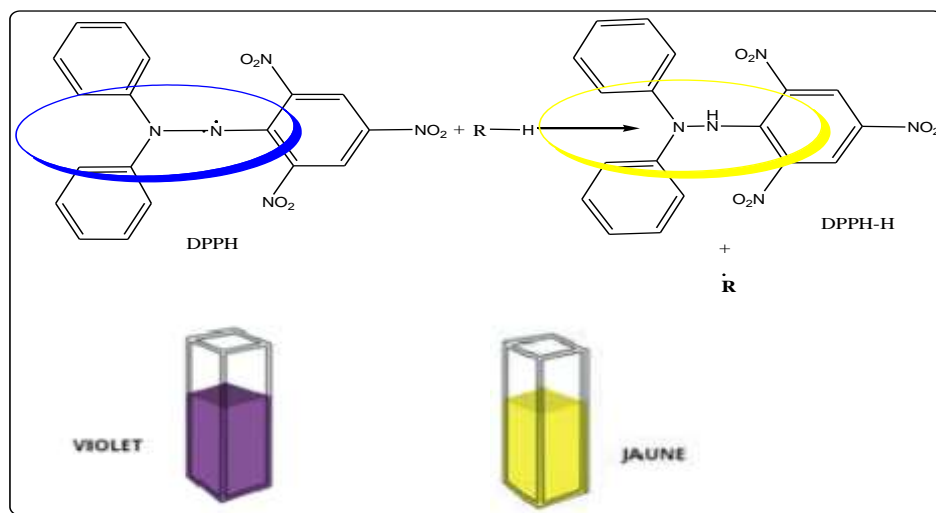


Schéma III.1: Réaction de réduction du radical libre de la DPPH.

III.2.2. Mode opératoire

Les produits **3a-h** et **5a-d** préparés à des concentrations de 10^{-1} mol/L dans le DMSO puis dilués à un demi pour avoir des concentrations de 5×10^{-2} M ; $2,5 \times 10^{-2}$ M ; $1,25 \times 10^{-2}$ M et $6,25 \times 10^{-3}$ M. Quant à la solution de DPPH, elle est préparée en solubilisant 4 mg de DPPH dans 100 mL de méthanol.

Un volume de 40 μ L, de chaque échantillon de chacune des concentrations est ajouté à 2 ml d'une solution de radicaux DPPH dissoute dans le méthanol. Le mélange est secoué énergiquement et laissé pendant une heure à température ambiante et à l'abri de la lumière. L'absorbance du DPPH est déterminée par spectrophotométrie visible à 518 nm.

Les résultats obtenus pour chaque produit testé sont comparés à ceux obtenus pour l'acide ascorbique pris comme contrôle positif. Le blanc ou le standard est préparé à partir de 2 ml de la solution méthanolique du radical DPPH et 40 μ L de DMSO puis laissé à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant une heure.

III.2.3. Résultats et interprétations

L'acide ascorbique est un excellent antioxydant, les résultats obtenus le confirme, car même à des faibles concentrations les pourcentages de piégeage des antis radicalaires restent très élevés, ce résultat ainsi que le changement de couleur vont nous servir de référence pour déterminer l'activité anti-oxydante des produits **3a-h** et **5a-d** synthétisés.

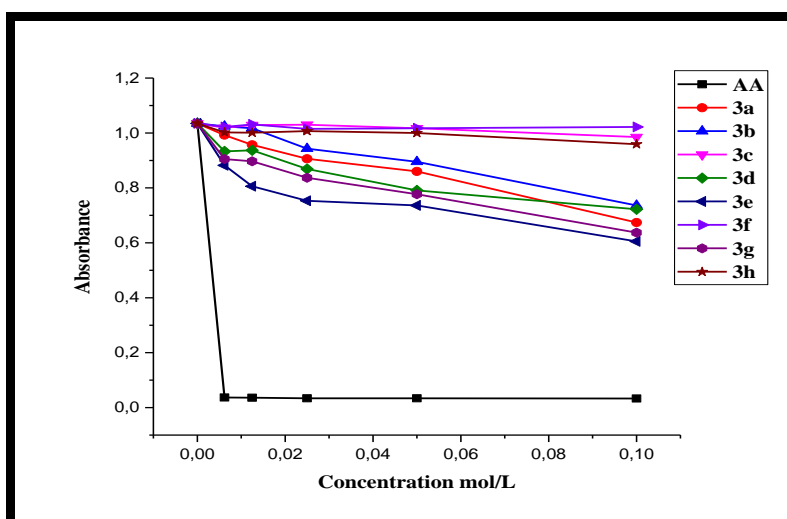


Figure III.1 : Densité Optique en fonction de la concentration des composés **3a-h** et **AA**.

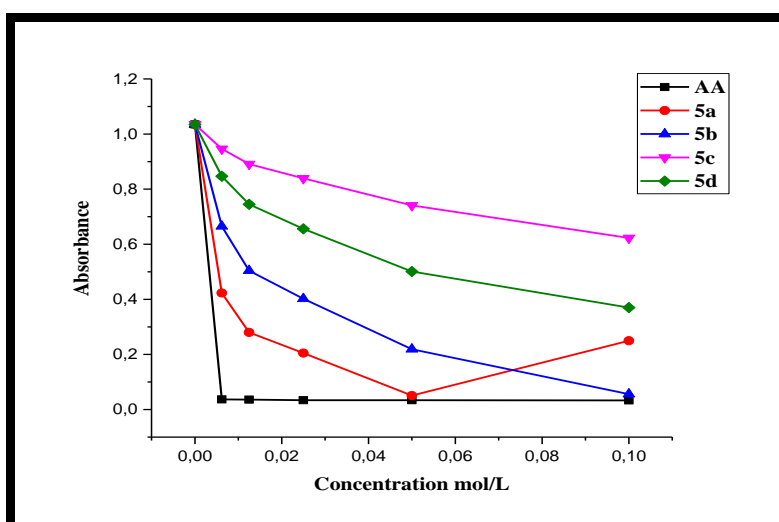


Figure III.2 : Densité Optique en fonction de la concentration des composés **5a-d** et **AA**.

La Densité Optique des produits **3a-h**, **5a-d** et l'**AA** en fonction de la concentration sont représentés dans les deux figures III.1 et III.2. Cette représentation illustre bien que les produits **3a-h** et **5a-d** présente une activité antioxydant envers le radical DPPH. Le pourcentage de capture du radical DPPH (CR %) ou le pourcentage d'inhibition est calculé par l'équation (1).

Abs de standard = 1,035.

Tableau III.1 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH des produits **3a-h**, **5a-d** et **AA**.

Concentration mol/L	C0 = 0,1	C1 = 0,05	C2 = 0,025	C3 = 0,0125	C4 = 0,0062	C5 = 0,0031	C6 = 0,00156
AA	96,65	96,55	96,59	96,56	96,27	66,82	37,16
3a	34,33	16,55	11,96	7,28	3,79		
3b	28,22	12,87	8,60	1,34	0,75		
3c	4,38	1,19	0,54	0,48	1,34		
3d	29,63	23,16	15,63	9,25	9,52		
3e	40,81	28,56	25,81	21,87	14,57		
3f	2,16	0,15	0,013	-1,87	-1,89		
3g	36,69	24,26	18,71	7,71	12,50		
3h	6,75	2,74	2,35	3,15	2,95		
5a	75,37	95,28	80,37	72,43	58,95		
5b	94,59	78,82	61,06	51,06	35,72		
5c	39,66	28,26	18,73	13,62	8,54		
5d	64,18	51,39	36,48	28,03	18,19		

D'après les résultats de ce tableau III.1 nous remarquons que les composés **5a-d** (bases de Schiff) montrent une très bonne activité antioxydant par rapport aux produits **3a-h** (chalcones). Ces produits **5a-d** ont une activité proche de celle de l'acide ascorbique pris comme référence à la concentration de 10^{-1} M. En effet leur pourcentage d'inhibition est de 76 %, 94 %, 40 %, 64% respectivement à la concentration 10^{-1} M, et de 95 %, 78 %, 28 %, 51,5% respectivement à la concentration 5×10^{-2} M.

Les pourcentages d'inhibition trouvés pour les produits **3a**, **3b**, **3c** et **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h** à la concentration de 10^{-1} M sont de 34 %, 29%, 4,8 % et 30,2%, 41,5%, 1,3 %, 7,3% respectivement. Ces résultats montrent que ces composés présentent une faible activité antioxydant.

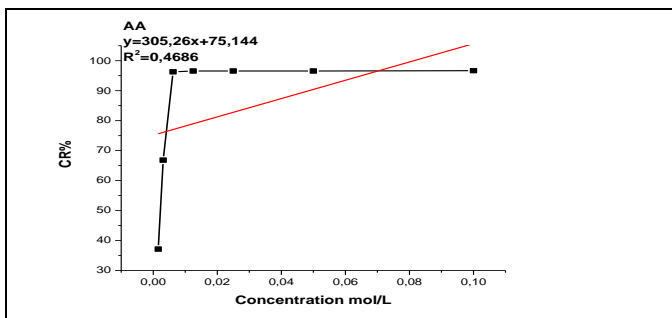


Figure III.3: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de l'acide ascorbique AA.

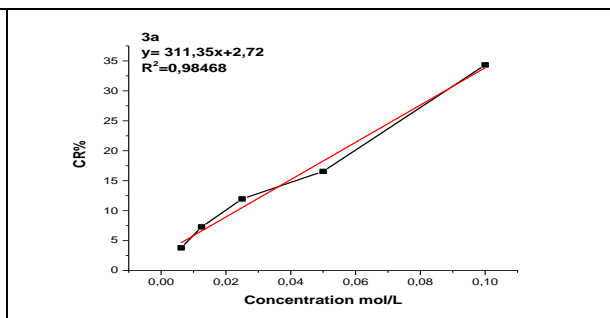


Figure III.4: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de 3a.

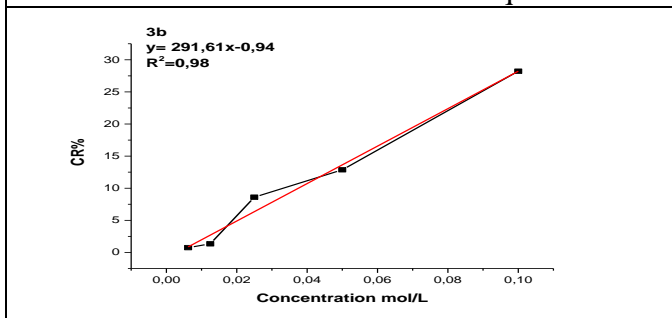


Figure III.5: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de composé 3b.

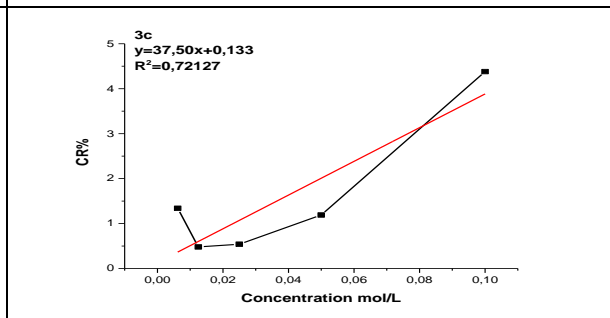


Figure III.6: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de 3c.

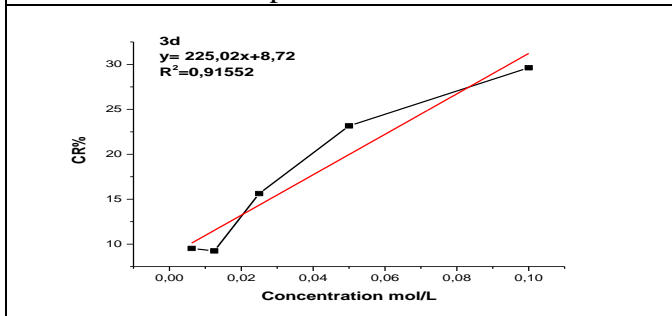


Figure III.7: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de composé 3d.

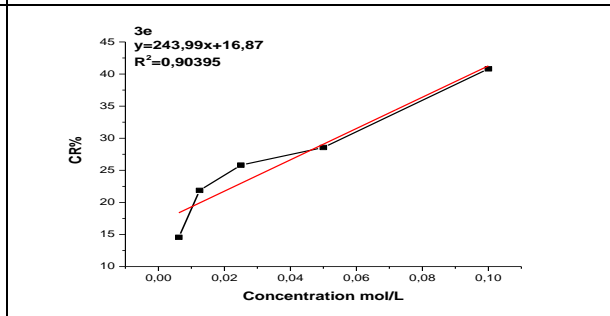


Figure III.8: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de 3e.

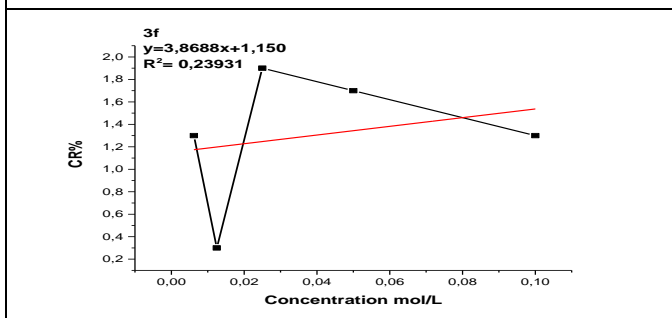


Figure III.9: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de composé 3f.

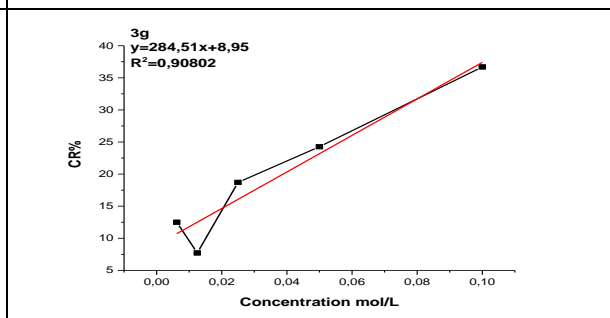
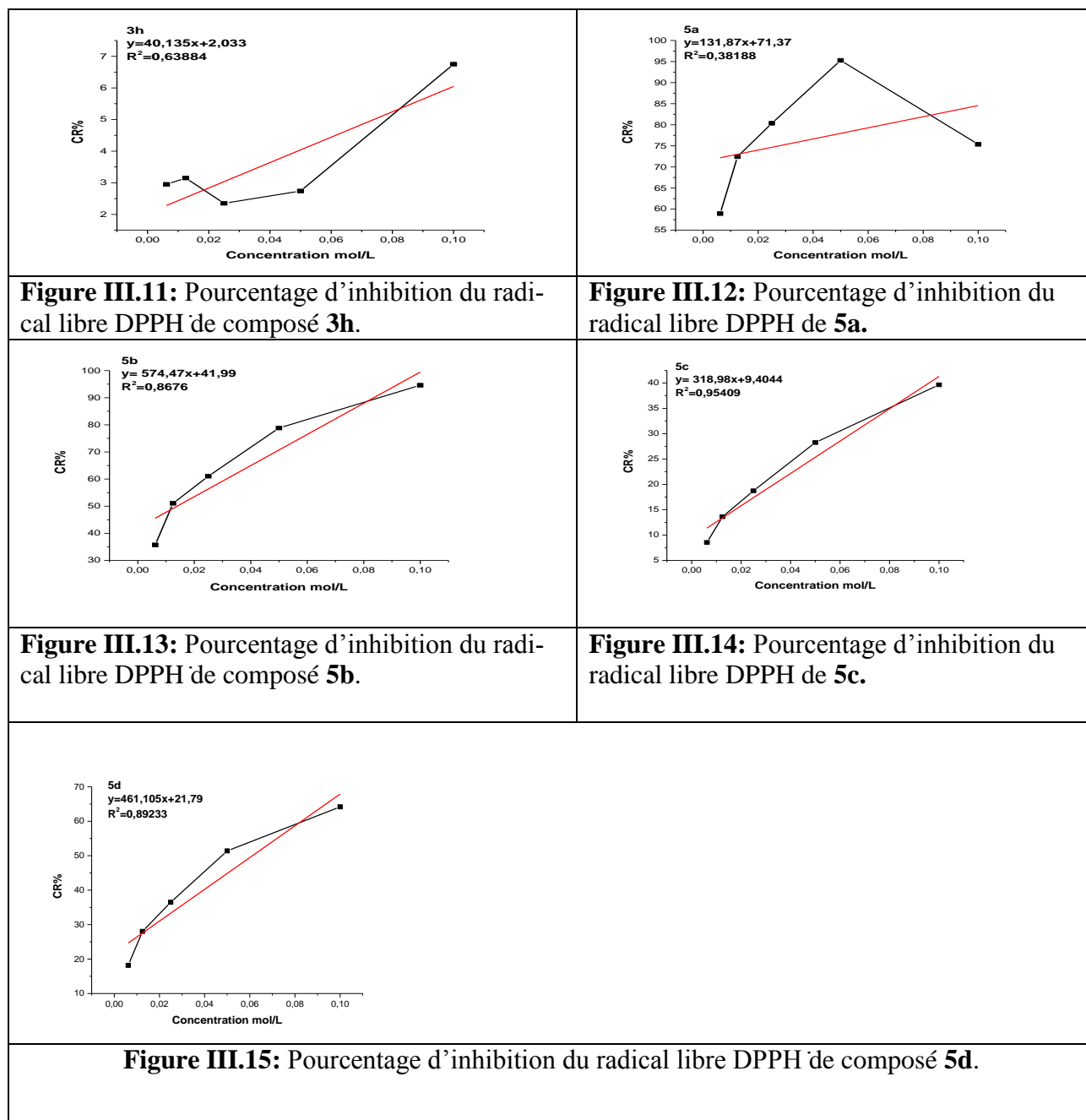


Figure III.10: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de 3g.



III.2.4. Détermination de l'IC 50 (CE 50)

La concentration efficace (CE 50) est inversement liée à la capacité antioxydant d'un composé, car elle exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50 %. Plus la valeur de CE 50 est basse, plus l'activité antioxydant d'un composé est grande. La concentration inhibitrice (IC50) est estimée par extrapolation à %CR= 50% en traçant la courbe % CR en fonction de la concentration ou bien en utilisant la formule de la droite % CR en fonction de la [C], $y = a [C] + b$, où **a** est la pente de cette droite.

Tableau III.2 : Résultats de IC50 des produits 3a-h, 5a-d et AA.

Composés	IC50 (mol /L)
Série 1 : Composés 3a-h	
3a	0,152
3b	0,175
3c	1,328
3d	0,183
3e	0,136
3f	1,235
3g	0,146
3h	1,194
Série 2 : Composés 5a-d.	
5a	0,011
5b	0,014
5c	0,127
5d	0,061
AA	0,003

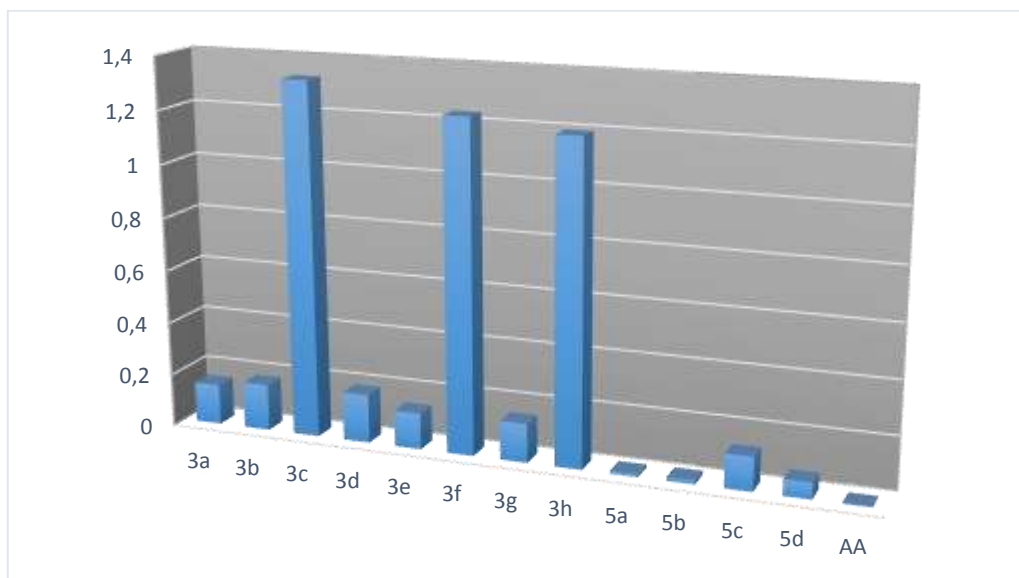


Figure III.16: Histogramme d'IC50 des produits **3a-h**, **5a-d** et l'**AA**.

Les résultats de l'activité anti-oxydante révèlent que les bases de Schiff sont plus actives que les chalcones. Le produit **5a** et **5b** et **5d** révèle l'activité anti-oxydant la plus efficace avec les plus petites valeurs d'IC50 parmi les produits testés qui est de 0,011 et 0,014 et 0,061mol/L respectivement, par contre les produits **3a**, **3b**, **3e**, **3d**,**3g** montrent activité anti-oxydant moyenne et les produits **3c**, **3h**, **3f** montrent une faible activité.

On peut classer l'activité anti-oxydante de nos produits selon l'ordre décroissant suivant :

$$AA > 5a > 5b > 5d > 5c > 3e > 3g > 3d > 3a > 3b > 3h > 3f > 3c$$

III.3. Activité anti-bactérienne

L'activité anti-bactérienne de nos produits a été réalisée au service de microbiologie du centre hospitalier universitaire de Tizi-Ouzou, en Algérie.

Les bactéries et les virus sont les principales causes de maladies qui existent dans l'environnement. Par conséquent, les agents antibactériens sont définis pour leurs capacités à tuer des populations microbiennes.

L'activité antibiotique fait donc référence à la capacité d'une substance à agir sur les micro-organismes nocifs principalement dans le corps humain.

III.3.1. Mode opératoire

Les échantillons ont été préparés dans le DMSO à une concentration de 5,12 mg/ml et 20 µL de chaque échantillon ont été prélevés et immergés dans des disques en papier de 6 mm de diamètre, les disques ont été placés sur des plaques préalablementensemencées.

Les boîtes pétries inoculées ont été préparées en utilisant la suspension de spores de 10^6 cfu /mL (colony forming unit /ml) préalablement préparée dans de l'eau physiologique stérile à 0,9% avec une densité optique de 0,08 lue à 625 nm.

Pour l'activité antibactérienne, les souches *S.aureus*, *E.coli* et *P.aeruginosa* ont été incubés à 35-37°C pendant 24-48h.

La zone claire autour de chaque disque a été mesurée en mm. Les disques standards de Rifampicine, de Cotrimoxazole et de Colistine (agents antibactériens) ont été utilisés comme témoins positifs. Toutes les expériences ont été réalisées en triplicata et les données représentent la valeur moyenne.



Figure III.17 : Souches bactéries *S.aureus*, *E.coli*, *P.aeruginosa*.

III.3.2. Activité anti-bactérienne des chalcones 3a-h

Les chalcones hétérocycliques synthétisées ont été testées pour leur activité anti-bactérienne contre trois bactéries *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25923) et *P. aeruginosa* (ATCC 27853) en utilisant la méthode de diffusion de disque. Les diamètres de diffusion (mm) sont indiqués dans tableau III.4.

Tableau III.4 : Diamètres des zones d'inhibition (mm) des composés (3a-h) et du médicament standard à 5,12 mg/ml.

Souche bactérienne	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	Médicament standard*
<i>S. aureus</i>	-	-	+	++	+++	-	-	-	+++
<i>E. coli</i>	+	-	+	+	-	-	-	-	+++
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	++

La sensibilité des micro-organismes vis-à-vis des composés testés a été identifiée de la manière suivante : (≤ 6 mm), légèrement actif ($6 < + < 9$ mm), modérément actif ($9 < ++ \leq 12$ mm) et très actif ($+++ \leq 27$ mm)

*Le médicament standard est la Rifampicine pour *S. aureus* (5,12 mg/ml), le Cotrimoxazole pour *E. coli* (5,12 mg/mL) et la Colistine pour *P. aeruginosa* (5,12 mg/ml).

Dans le cas de la souche bactérienne Gram-positif *S. aureus*, il a été observé que le produit **3e** a montré le meilleur pouvoir d'inhibition (+++) suivi du composé **3d** qui a une inhibition moyenne (++) . Les composés **3a-b** et **3f-h** sont inactifs (-). Cependant, les chalcones : **3a**, **3d**, **3c** ont montré une légère inhibition contre la bactérie à Gram-négatif *E. coli*.

Les composés **3a-h** ne montre aucune activité inhibitrice (-) vis-à-vis de la souche bactérienne *P. aeruginosa*.

III.3.3. Activité antibactérienne des bases de schiff 5a-d

Les bases de schiff synthétisées ont été testées pour leur activité antibactérienne contre trois bactéries *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25923), *P. aeruginosa* (ATCC 27853) en utilisant la méthode de diffusion de disque. Les diamètres des zones d'inhibition sont donnés dans tableau III.5.

Tableau III.5 : Diamètres des zones d'inhibition (mm) des composés (**5a-d**) et du médicament standard à 5,12 mg/ml.

Souche bactérienne	5a	5b	5c	5d	Médicament standard*
<i>S. aureus</i>	-	+	-	-	++
<i>E. coli</i>	+	+	-	-	+
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	++

Il a été observé que tous les produits **5c-d** n'avaient aucune activité anti-bactérienne pour les souches bactériennes *E. coli*, *S. aureus* et *P. aeruginosa*. Le composé **5b** a une faible activité vis-à-vis des souches bactériennes *E. coli*, et *S. aureus*. Le composé **5a** est inactif vis-à-vis des souches bactériennes *S. aureus* et *P. aeruginosa*.

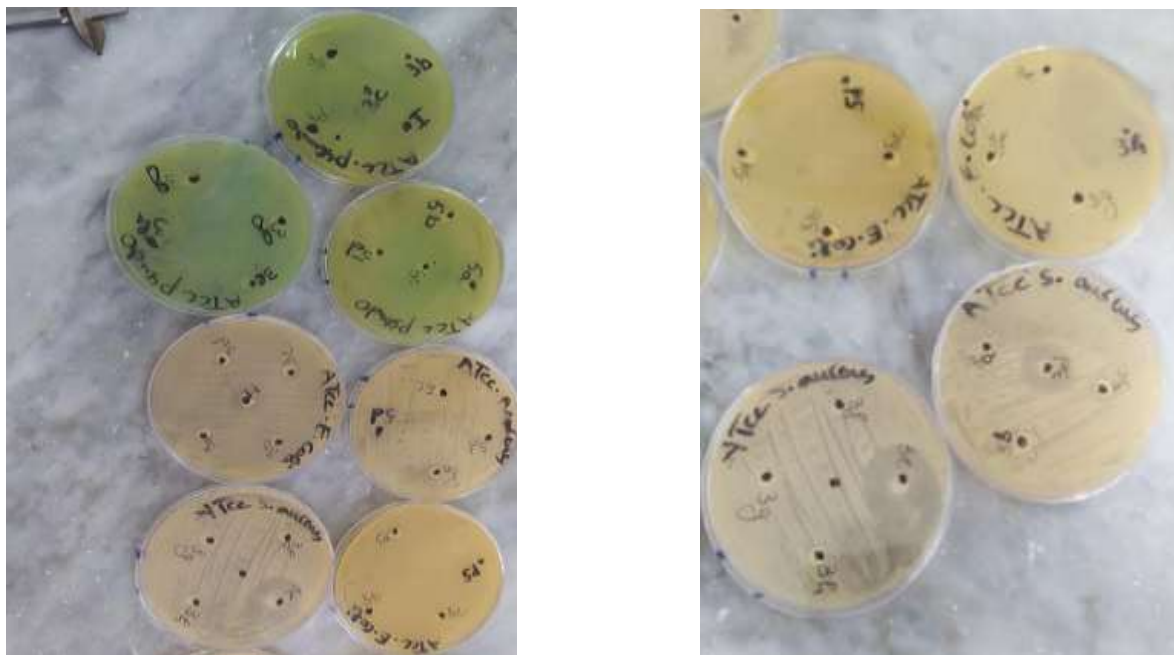


Figure III.18 : Résultats de l'activité antibactérienne des chalcones (3a-h) et (5a-d) testées contre *S.aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*.

III.4. Etude in silico

Les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité (ADMET) des médicaments candidats ou des produits chimiques environnementaux jouent un rôle clé dans la découverte de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux.

Pour être efficace en tant que médicament, une molécule puissante doit atteindre sa cible dans le corps en concentration suffisante et y rester sous une forme bioactive assez longtemps pour que les événements biologiques attendus se produisent. Le développement de médicaments implique l'évaluation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) de plus en plus tôt dans le processus de découverte, à un stade où les composés considérés sont nombreux mais où l'accès aux échantillons physiques est limité [42].

Les modèles informatiques sont une alternative valable à l'expérimentation. Nous avons utilisé l'outil Web SwissADME, qui offre un accès gratuit à un ensemble de modèles prédictifs rapides et puissants pour les propriétés physicochimiques, la pharmacocinétique (l'absorption, distribution, métabolisme, l'excrétion, la toxicité). Il a été développé en 2012 contenant 27 modèles prédictifs.

AdmetSAR a été développé comme une ressource complète et un outil gratuit pour prédire les propriétés chimiques de l'ADMET, qui se concentre sur l'extension et l'optimisation des mo-

dèles existants, a considérablement amélioré à la fois la quantité et la qualité des données d'entraînement. Aujourd'hui, 47 modèles sont disponibles pour la découverte de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux, qui a été largement utilisé en chimie et en pharmacie depuis sa première publication.

III.4.1. Propriétés physico-chimiques

III.4.1.1. Règle de Lipinski (règle des 5)

Une molécule candidat-médicament doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés d'ADMET de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain.

- le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da),
- le logarithme décimal du coefficient de partage noté logP doit être inférieur à 5,
- le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5,
- le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10,

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne respectent pas au moins 2 règles sont les plus susceptibles de présenter des problèmes d'absorption et de permutation.

Le coefficient de partage (LogP) est utilisé pour prédire la solubilité du médicament par voie orale. Quand LogP augmente, la solubilité dans l'eau diminue donc l'absorption diminue. D'autre part, une valeur positive pour le log P indique que le composé est trop lipophile. Ainsi, il a une bonne perméabilité à travers la membrane biologique [43].

III.4.1.2. La règle de Veber

En outre, Veber a introduit deux critères supplémentaires pour ce qui est maintenant communément appelé la "règle de 5". D'après l'étude de 1100 composés candidats médicaments chez GlaxoSmithKline, la surface polaire (PSA, polar surface area) du composé doit être inférieur à 140 \AA^2 et le nombre de liaisons de rotation ("rotatable bonds" en anglais) doit être inférieur à 10 pour une bonne biodisponibilité par voie orale chez le rat [44].

III.4.2. Résultats de la prédiction des propriétés ADME

III.4.2.1. Propriétés physico-chimiques

Un objectif important de la découverte de médicaments est de comprendre pleinement les propriétés moléculaires qui limitent la biodisponibilité orale et facilitent le développement de nouveaux candidats-médicaments viables. Lorsqu'il est administré par voie orale, la quantité de médicament qui atteint la circulation systémique dépend de nombreux facteurs différents. Il était généralement admis que la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale était principalement déterminée par leurs propriétés physico-chimiques.

III.4.3. Analyse de similarité médicamenteuse in silico

Une molécule candidat-médicament doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés d'ADME de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain.

Les composés **3a-h** et **5a-d** synthétisés ont été vérifiés in silico pour leurs propriétés à l'aide du serveur Web SwissADME. Les résultats obtenus sont représentés dans les tableaux **III.6** et **III.7**.

Tableau III .6 : Propriétés physico-chimiques des composés **3a-h** et **5a-d** prédites avec SwissADME.

Propriétés Produits	MM (g/mol)	Solubilité (log S)	Log P	AH	DH	TPSA (Å ²)	Lipinski	Veber	
Série 1	3a	209,24	Soluble	1,86	2	0	29,96	Oui	Oui
	3b	243,69	Soluble	2,39	2	0	29,96	Oui	Oui
	3c	239,27	Soluble	1,51	3	0	39,19	Oui	Oui
	3d	254,24	Soluble	0,71	4	0	75,78	Oui	Oui
	3e	278,14	Soluble	2,91	2	0	29,96	Oui	Oui
	3f	252,31	Soluble	1,76	3	0	33,20	Oui	Oui
	3g	215,27	Soluble	1,37	3	0	58,20	Oui	Oui
	3h	210,23	Soluble	0,72	2	0	42,85	Oui	Oui
Série 2	5a	194,26	Très soluble	-0,14	2	2	95,39	Oui	Oui
	5b	177,20	Très soluble	1,38	2	2	67,48	Oui	Oui
	5c	240,26	Soluble	0,53	4	1	65,26	Oui	Oui
	5d	255,27	Soluble	2,53	4	2	74,58	Oui	Oui
Série 1 : les composés 3a-h , Série 2 : les composés 5a-d MM : Masse moléculaire ; AH : Accepteur de proton, DH : Donneur de proton									

D'après ce tableau on constate les points suivants :

- La masse moléculaire des chalcones **3a-h** et **5a-d** est inférieure à 500
- Les composés **3a-h** et **5a-d** présentent un coefficient de partage Log P > 0, ce qui donne de très bons résultats et indique que ces composés sont facilement absorbés par l'organisme.
- Les chalcones **3a-h** et les bases de schiff **5a-d** ont un nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène : ≤ 10 et un nombre de donneurs de liaisons hydrogène ≤ 5.
- La surface polaire de la molécule (TPSA) de nos produits est < 140 Å².
- Les composés testés répondent à la règle de Lipinski et à la règle de Veber.

III.4.4. Propriétés pharmacocinétiques

Les progrès de l'immuno-informatique ont permis de nouvelles molécules et de prédire leurs propriétés physico-chimique, pharmacocinétique et pharmacodynamique. Dans notre étude, nous avons évalué le profil pharmacocinétique et la toxicité de deux séries **3a-h** et **5a-d** synthétisées à l'aide du logiciel admet SAR.

Dans la plupart des cas, les principaux facteurs qui déterminent la biodisponibilité orale d'un médicament sont probablement le métabolisme et l'absorption au niveau intestinal. Une diminution de la surface polaire est mieux corrélée à une augmentation de la perméabilité, et une augmentation du nombre de liaisons rotationnelles affecte négativement la perméabilité.

III.4.4.1. Absorption

III.4.4.1.1. Absorption gastro-intestinale (GI)

Ce descripteur indique la capacité d'un composé à traverser la barrière gastro-intestinale pour accéder au sang. Elle se caractérise essentiellement par l'un des trois mécanismes qui comprennent la diffusion facilitée, la diffusion passive, et le transport actif.

III.4.4.1.2. Caco-2 perméabilité

Les taux de transport de médicaments dans les cellules Caco-2, la lignée cellulaire Caco-2 (dérivée d'un carcinome colorectal humain) est le modèle utilisé in vitro pour l'évaluation de l'absorption d'un composé à travers la paroi intestinale.

L'essai sur cellules **Caco-2** permet d'évaluer la perméabilité intestinale d'un composé chimique, c'est à dire sa capacité à traverser la paroi intestinale pour rejoindre la circulation sanguine et se distribuer dans l'organisme.

In total, 674 drug or drug-like molecules with Caco-2 permeability values were used. The dataset was collected from Hai Pham The et al. The model is built by AtomPairs with Support vector machine.

III. 4.4.2. Distribution

III.4.4.2.1. Perméabilité BHE

La barrière hématoencéphalique (BHE) protège le système nerveux central (SNC) en séparant le tissu cérébral de la circulation sanguine. Il est principalement formé par l'endothélium cérébral, qui peut empêcher les molécules plus grosses et les petites molécules de pénétrer dans le SNC et permettre le transport uniquement de molécules solubles dans l'eau et des lipides et de molécules de transport sélectif [45]. Dans l'analyse ADME, il est possible de prédire les données in vivo sur les taux de pénétration de la BHE.

III.4.4.2. P-glycoprotéine substrat, inhibiteur

III.4.4.3. Métabolisme

III.4.4.3.1. Cytochrome CYP3A4 substrat

Les cytochromes sont des protéines essentielles pour que les cellules produisent de l'énergie. Il participe à la chaîne respiratoire des cellules en tant que transporteur d'électrons, permettant la synthèse d'ATP (adénosine triphosphate) qui est une source d'énergie cellulaire.

Les enzymes du cytochrome P450 sont essentielles pour le métabolisme de nombreux médicaments et composés endogènes. La famille CYP3A est la sous-famille des isoformes CYP la plus abondante dans le foie. Il existe au moins quatre isoformes : 3A4, 3A5, 3A7 et 3A43, dont la 3A4 est la plus importante [46].

Le plus important système enzymatique du métabolisme est le cytochrome CYP450 (CYP3A4), Dans notre travail, nous avons utilisé la CYP3A4

III.4.4.4. Toxicité

III.4.4.4.1. Ames Toxicité : est un test biologique permettant de déterminer le potentiel mutagène d'un composé chimique suggérée par le Dr Bruce Ames [47].

III.4.4.4.2. Cancérogénicité : est une toxicité qui provoque le cancer dans le corps.

III.4.4.5. Human ether-a-go-go-related gene (hERG) inhibition

La protéine hERG, principalement exprimée par les cardiomyocytes, constitue une sous-unité du canal potassique Kv11.1. La modélisation in silico peut être utilisée pour prédire le potentiel d'interaction d'une drogue ou d'une petite molécule envers Kv11.1.

Tableau III.7 : Evaluation des paramètres pharmacocinétiques avec admetSAR des composés **3a-h** et **5a-d**.

Propriétés / Produits		HIA	PCaco-2	BHE	CYP 3A4	Herg	AMES Toxicité	Cancérogénicité
Série 1	3a	+	0,9159	Pénétrer	Oui	Weak	Non	Non
	3b	+	0,8462	Pénétrer	Non	Weak	Non	Non
	3c	+	0,8764	Pénétrer	Oui	Weak	Non	Non
	3d	+	0,8451	Pénétrer	Non	Weak	Oui	Non
	3e	+	0,8685	Pénétrer	Oui	Weak	Non	Non
	3f	+	0,8898	Pénétrer	Oui	Weak	Non	Non
	3g	+	0,9070	Pénétrer	Oui	Weak	Non	Non
	3h	+	0,8721	Pénétrer	Non	Weak	Oui	Non
Série 2	5a	+	0,8765	Pénétrer	Non	Weak	Oui	Non
	5b	+	0,8557	Pénétrer	Non	Weak	Non	Non
	5c	+	0,8060	Pénétrer	Non	Weak	Oui	Non
	5d	+	0,8317	Pénétrer	Non	Weak	Non	Non

Série 1 : les composés **3a-h**, Série 2 : les composés **5a-d**

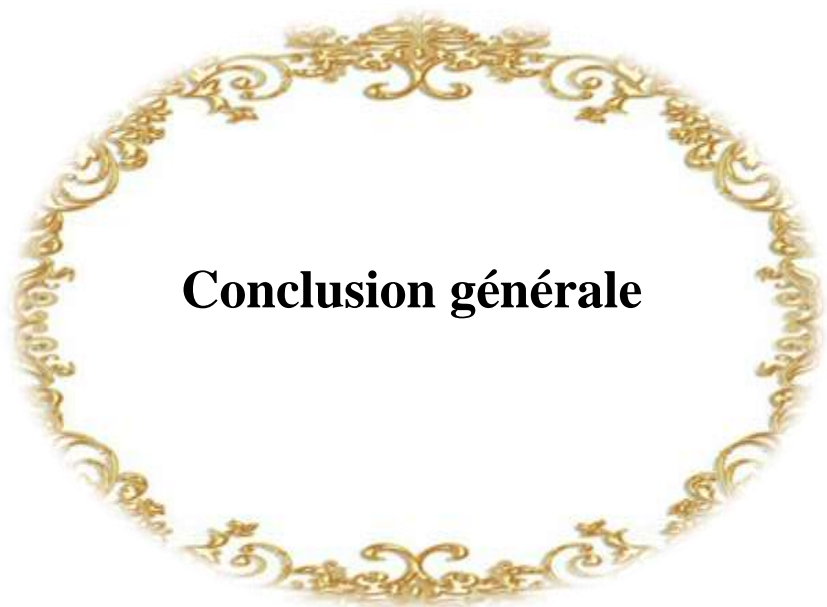
Les résultats montrent que huit produits **3a-c**, **3e-g**, **5b** et **5d** présentent un test d'Ames négatif contrairement aux composés **3d**, **3h**, **5a** et **5c**. Pour ce qui est du test de carcinogénicité, aucun pouvoir cancérigène n'a été observé pour les deux séries.

Pour le paramètre de la perméabilité BHE, tous les composés **3a-h** et **5a-d** se sont révélés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et sont donc capables d'atteindre le système nerveux central (SNC). D'autre côté, les molécules **3a-c** et **3e-g** sont métabolisées de l'enzyme CYP2C19 contrairement aux composés **3d**, **3h** et **5a-d** qui ne sont pas non métabolisés de l'enzyme CYP2A19. Ceci montre que l'élimination de ce composé par l'organisme est donc difficile.

III.5. Conclusion

L'activité antibactérienne a été déterminée sur trois souches bactériennes pour les chalcones **3a-h** et **5a-d** la méthode de diffusion de disques. Les chalcones dérivés de la 4-acétylpyridine composés **3a-h** possèdent une activité antimicrobienne contre les souches à GRAM positif *Staphylococcus aureus* et résistantes vis à vis des souches à GRAM négatif *Escherichia coli*. Par contre dans le cas des bases de Schiff les souches bactériennes *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* se sont révélées résistantes pour tous les composés **5a-d**.

L'activité antioxydante de ces composés **3a-h** et **5a-d** évalués par la méthode de DPPH, montrent que les chalcones ne possédant pas de groupement donneur de radical proton, cependant ne présentent aucune activité. Par contre bases de Schiff montrent une très bonne activité.



Conclusion générale

Conclusion générale

Au terme de ce travail, le but que nous avons fixé, à savoir la synthèse de deux séries hétérocycliques (chalcones et base de schiff) à partir de la 4-acétylpyridine a été atteinte.

Nous avons synthétisé une série des chalcones 3a-h à partir de la 4-acétylpyridine avec les différents aldéhydes aromatiques par la condensation de Claisen-Schmidt. Ces derniers ont été isolés avec des bons rendements.

La condensation de la 4-acétylpyridine avec les dérivés d'hydrazine aboutit à une nouvelle série de base de Schiff 5a-d avec de bon rendement. Tous les produits synthétisés (3a-h et 5a-d) ont été caractérisés par les différentes techniques d'analyses structurales et qualitatives (Pf, CCM, IR et UV/Visible). La pureté de nos produits a été confirmée par la CCM.

L'évaluation de l'activité biologique de nos composés (**3a-h et 5a-d**) a été faite par l'étude de l'activité anti-oxydante par la méthode du piégeage du radical DPPH., dont les résultats ont montré que les produits **5a-d** (bases de schiff) montrent une très bonne activité antioxydant par rapport aux produits 3a-h (chalcone). Le produit **5a** révèle l'activité antioxydant la plus efficace avec la plus petite valeur d'IC50.

L'étude anti-bactérienne des composés synthétisés **3a-h** a montré que seul les composés **3c-e** et **5b** qui possèdent un pouvoir d'inhibition vis-à-vis de la souche *s. aureus*. Les composés **3a,3c-d et 5a-b** ont une légère inhibition contre la souche *E. coli*. Tous nos composés sans inactif vis-à-vis de la souche *P. aeruginosa*.

L'étude in silico a résultats de la prédiction des propriétés physico-chimiques ont révélé que les composés synthétisés (**3a-h et 5a-d**) ont un bon profil ADME, car ils répondent et respectent les règles de Lipinski et Veber, avec une facilité d'absorption et de perméabilité dans le corps sans poser de problèmes acceptables. Nous pouvons donc exploiter ces composés à des fins thérapeutiques.

Quant aux perspectives de ce travail, elles peuvent s'articuler autour des points suivants :

- Compléter la caractérisation avec d'autres techniques d'analyse comme la RMN de 1H et 13 C.
- Approfondir l'étude biologique de nos produits : testé d'autre souches bactériennes et d'autres microorganismes ainsi que d'autres activités.
- Elaboration de la relation structure- activité (QSAR).

Références bibliographiques

- [1] R. Hannache, Mémoire de Magister, « Synthèse de quelques dérivés de chalcone », Université de Mohamed Seddik Ben Yahia, Jijel, 2012.
- [2] D. G. Carlo, N. Mascolo, A. A. Izzo, F. Capasso, “Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs”, *Life Sci.*, 65(4), 337-353, 1999. DOI: [10.1016/s0024-3205\(99\)00120-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00120-4).
- [3] T. Kahyo, S. Ichikawa, T. Hatanaka, M. K. Yamada, M. Setou, “A novel chalcone polyphenol inhibits the deacetylase activity of SIRT1 and cell growth in HEK293T cells”, *J. Pharmacol. Sci.* 108, 3, 364-371, 2008.
- [4] C. Seidel, M. Schnekenburger, C. Zwergel, F. Gaascht, A. Mai, M. Dicato, Gilbert Kirsch, S. Valente, M. Diederich, “Novel inhibitors of human histone deacetylases: design, synthesis and bioactivity of 3-alkenoylcoumarines”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24(16), 3797-801, 2014.
- [5] S. Ropero et M. Esteller, “The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer” *Mol. Oncol.* 1(1):19-25, 2007.
- [6] Y. S. Kim, V. Kumar, S. Lee, A. Iwai, L. Neckers, S. V. Malhotra, J. B. Trepel, “Methoxychalcone inhibitors of androgen receptor translocation and function” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22(5): 2105–2109, 2012. DOI: [10.1016/j.bmcl.2011.12.141](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.12.141).
- [7] W.B. Pratt, “Interaction of Hsp90 with steroid receptors: organizing some diverse observations and presenting the newer concepts”, *Mol. Cell. Endocrinol.* 74(1):C69-76, 1990. DOI: [10.1016/0303-7207\(90\)90198-h](https://doi.org/10.1016/0303-7207(90)90198-h).
- [8] Y. Fang, A. E. Fliss, D. M. Robins, A. J. Caplan, “Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity in vivo”, *J. Biol. Chem.* 271(45):28697-702, 1996. DOI:[10.1074/jbc.271.45.28697](https://doi.org/10.1074/jbc.271.45.28697).
- [9] K. Shimizu, R. Kondo, K. Sakai, S. Buabarn, U. Dilokkunanant, “5 α -Reductase inhibitory component from leaves of *Artocarpus altilis*”, *J. Wood sci.* 46, 385-389, 2000. <https://doi.org/10.1007/BF00776401>.
- [10] Y. Chen, N. J. Clegg, H. I. Scher, “Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target”. *Lancet Oncol.* 10(10): 981–991, 2009. DOI: [10.1016/S1470-2045\(09\)70229-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70229-3).

- [11] J. Machhi, J. Patel, “New Class of Antibiotics from Some Modified Pyrano Quinoline”, *Chem. Sci. Rev. Lett.* 2018, 7(26), 501-508, 2018.
- [12] L. Kamilia, thèse de doctorat, « synthèse et évaluation biologique de série de composés hétérocyclique », Université Mouloud Mammeri, Tizi Ouzou ,2022.
- [13] R. Al-Saheb, S. Makharza, F. Al-battah, R. Abu-El-Halawa, T. Kaimari, and O. S. Abu Abed, Synthesis of new pyrazolone and pyrazole-based adamantyl chalcones and antimicrobial activity, *Biosci Rep.* 2020 Sep 30;40(9):BSR20201950. doi: 10.1042/BSR20201950.
- [14] J. Bruneton, Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales, 5ème éd. Technique & Documentation Lavoisier Paris, 461-462, 2016.
- [15] Z. Wang, “Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents”, Organic Chemistry John Wiley, 145, 660-664, 2009.
- [16] J.P.J. Marais, D. Ferreira, D. Slade, “Stereoselective synthesis of monomeric flavonoids” *Phytochem.*, 66 (18), 2145-2176, 2005.
- [17] R. Mestres, “A green look at the aldol reaction” *Green Chem.*, 6 (12), 583-603, 2004.
- [18] M.A. Selepe, F.R.V. Heerden, “Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids”, *Molecules*, 18, 4739-4765, 2013. DOI: 10.3390/molecules18044739.
- [19] O.G. Schramm, Thèse de Doctorat, “Multi-component Heterocycle Syntheses Based upon Sonogashira Coupling Isomerization (Dissertation), Université de Ruprecht-Karls, Heidelberg, Germany, 2006.
- [20] S.N.A. Bukhari, M. Jasamai, I. Jantan, W. Ahmad, “Reviews of methods and various catalysts used for chalcone *synthesis*”, *Mini Rev. Org. Chem.*, 10 (1), 73-83, 2013.
- [21] V. Peyrot, D. Leynadier, M. Sarrazin, C. Biand, A. Rodriguez, J. M. Nieto, J. M. Andreu “Interaction of tubulin and cellular microtubules with the new antitumor drug MDL 27048. A powerful and reversible microtubule inhibitor”, *J. Biol. Chem.*, 264, 21296, 1989.
- [22] H.Ishitsuka, Ninomiya Y. T., Ohsawa C., Fujiu M., Suhara Y., “Direct and specific inactivation of rhinovirus by chalcone Ro 09-0410”, *Antimicrob. Agents Chemother*, 22(4), 617-621, 1982.

- [23] Yu. D. Churkin, L. V. Panfilova, E. I. Boreko, M. M. Timofeeva; V. I. Votyakov, “Biologically active thiophene derivatives. IV. Synthesis and antiviral activity of unsaturated ketones of the thiophene series”. *Pharm. Chem. J.*, **16**, 103–105, 1982.
- [24] H.N. Oh, M. Lee, E. Kim, G. Yoon, J. I. Chae, S. Jung-Hyun, “Licochalcone B inhibits growth and induces apoptosis of human non-small-cell lung cancer cells by dual targeting of EGFR and MET”. *Phymed.*, **63**, 153014, 2019.
- [25] F. Gao, G. Hung, J. Xiao, “Chalcone hybrids as potential anticancer agents: Current development, mechanism of action, and structure-activity relationship”. *Med. Res. Rev.* **40**, 2049-2084, 2020.
- [26] M. Feldman, S. Tenabe, F. Epifano, S. Genovese, M. Curini, D. Grenier, “Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benefits”. *J Nat Prod*, **74**, 1, 26-31, 2011. DOI: 10.1021/np100547b.
- [27] L. Zhao, V. D. La, D. Grenier, “Antibacterial, antiadherence, antiprotease, and anti-inflammatory activities of various tea extracts: potential benefits for periodontal diseases”. *J. Med. Food* **16**(5): 428-436. 2013. DOI: [10.1089/jmf.2012.0207](https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0207).
- [28] H. Sharma, S. Patil, T. W. Sanchez, N. Neamati, R. F. Schinazi, J. K. Buolamwini, “Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors” *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 2030-2045, 2011.
- [29] S. Chen, M. Zhang, S. Feng, C. Gong, Y. Zhou, L. Xing, B. He, Y. Wu, W. Xue, “Design, synthesis and biological activity of chalcone”. *Arab. J. Chem.*, **16**, 104852, 2003.
- [30] B. Salma, « Validation du dosage de l’Isoniazide et du Pyrazinamide dans le plasma par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) pour le suivi thérapeutique pharmacologique », 17\05\2010, FET Fès.
- [31] M. Kamel, K. Ahlem & C. Noureddine, J. Mar, « chim. Heterocycl », **19**, 4, 16-22, 2020.
- [32] A. Prakash, & Adhikari, D. “Application of Schiff bases and their metal Complexes- A Review”. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, **3**(4), 1891-1896, 2011.
- [33] R. Vadivel, Jayakumar, “Promising Antibacterial Activity of Simple Schiff Bases; Organic and medicinal chemistry” **5**(3), 1-6, 2018.

- [34] M. Doucoure, Mémoire de fin d'étude, « Synthèse de nouveaux ligands Bases de Schiff et de leurs complexes avec le cuivre, le nickel et le fer : Etudes spectroscopiques », Université Assane Seck de Ziguinchor, Sénégal, 2020.
- [35] P.G. Kulkarni, G.B. Avaji, Bagihalli, S.A Patil, P.S. Badami, "Journof Coord Chem",2009.
- [36] S. Yu, Yishan Wang, Shengpei Wang, Jia Zhu, and Shenggao Liu, Ind. Eng. Chem. Res., "the Antioxidant Activity and Catalytic Mechanism of Schiff Base Diphenylamines at Elevated Temperatures" 2020.
- [37] K.S. Munawar , S.M.Haroon , Hussain S A, et Raza H, "Schiff Bases: Multipur-pose Pharmacophores with Extensive Biological Applications. Basic and applied sciences", 14, 217-229,2018.
- [38] Z. A. Kaplancikli, Altintop, M. D., Ozdemir, A., Zitouni, G. T., Khan, S.I., Atli, O., Gokalp, I. A., Lett. Drug Design & Discovery, 9, 310, 2012.
- [39] K.Karrouchi, L. Chemlal, J. Taoufik, Y. Cherrah, S. Radi, M. El-Abbes Faouzi, M. Ansa "Synthesis, antioxidant and analgesic activities of Schiff bases of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives containing a pyrazole moiety", Ann Pharm Fr (2016).
- [40] F. KERMA, Mémoire de Master académique, « Synthèse de quelques bases de Schiff », page 7-14, Université Ziane Achour, Djelfa, 11/2015.
- [41] Y.Imene et R.Kenza ,Mémoire de magister, « Etude par docking moléculaire de l'effet anti-inflammatoire des métabolites secondaires d'Ephedra alata », page 18-36, Université Mohamed Khider de Biskra, 29 juin 2022 .
- [42] S. Schultes, C. GraafHaaksma, E. Iwan, O. J. "Kramer Drug Discovery Today: Technologies",7, 157,2010.
- [43] J.Med, Chem."Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates " 2002 6 ;45(12) :2615-23.DOI: [10.1021/jm020017n](https://doi.org/10.1021/jm020017n)
- [44] N.Joan.Abbott , L.Rönnbäck, E.Hansson ;7(1):41-53,"Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier", 2006. DOI: [10.1038/nrn1824](https://doi.org/10.1038/nrn1824)

[46] Ince I, Knibbe CA, Danhof M, et *al*, “Developmental changes in the expression and function of cytochrome P450 3A isoforms: evidence from in vitro and in vivo investigations. *Clinical Pharmacokinetics*”,2013.

[47] Proc. Nat. Acad. Sci, “Carcinogens as Frameshift Mutagens: Metabolites and Derivatives of 2-Acetylaminofluorene and Other Aromatic Amine Carcinogens”,USA Vol. 69,. 3128-3132, November 1972.

Annexe

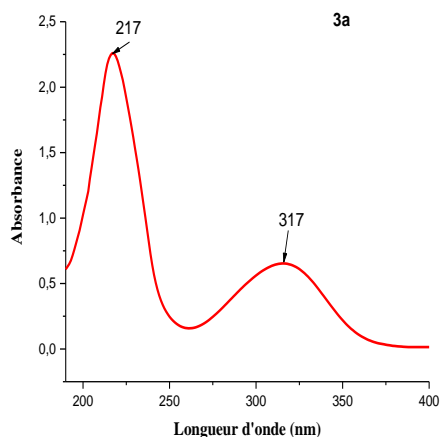


Figure II.1a : Spectre UV-visible du composé **3a** dans le DMSO.

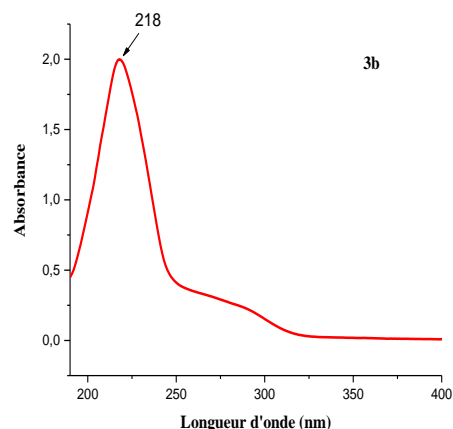


Figure II.1b: Spectre UV-visible du composé **3b** dans le DMSO.

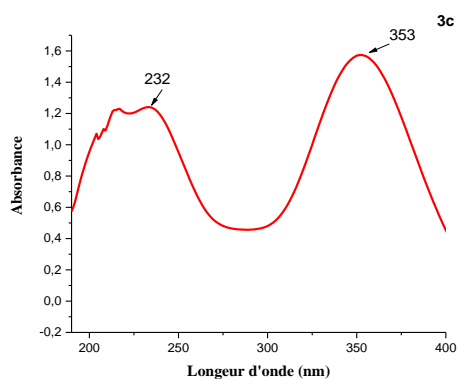


Figure II.1c : Spectre UV-visible du composé **3c** dans le DMSO.

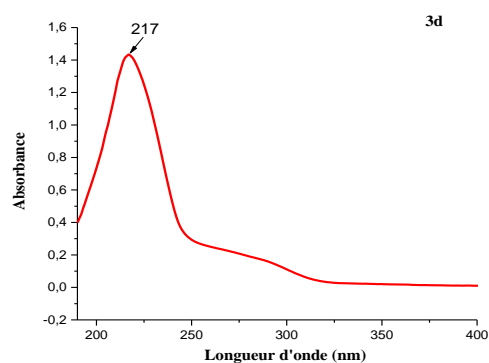


Figure II.1d : Spectre UV-visible du composé **3d** dans le DMSO.

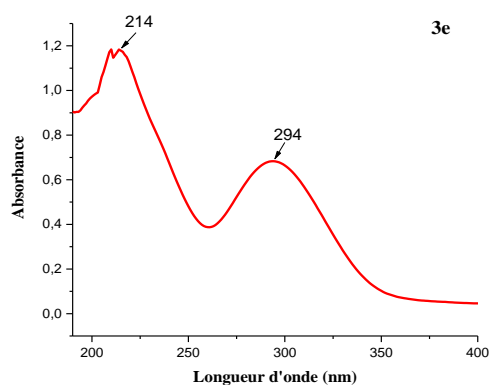


Figure II.1e : Spectre UV-visible du composé **3e** dans le DMSO.

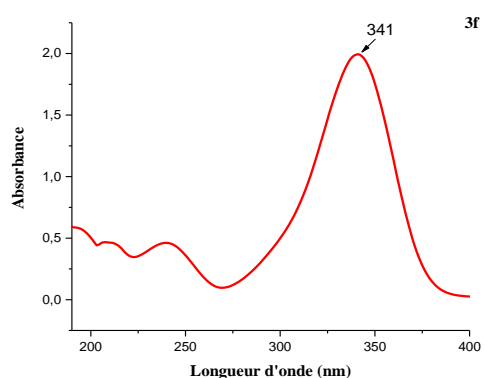


Figure II.1f : Spectre UV-visible du composé **3f** dans le DMSO.

Annexe

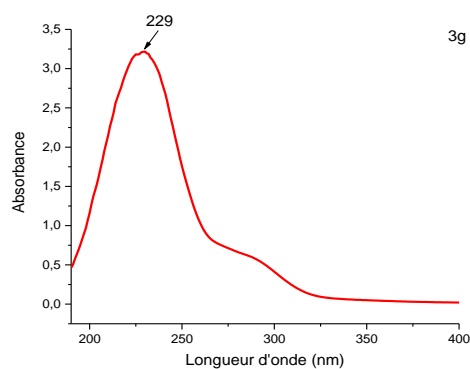


Figure II.1g : Spectre UV-visible du composé **3g** dans le DMSO.

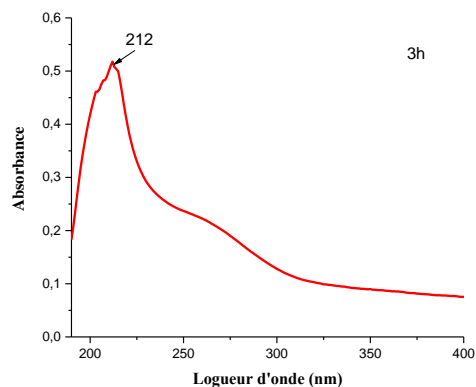


Figure II.1h : Spectre UV-visible du composé **3h** dans le DMSO.

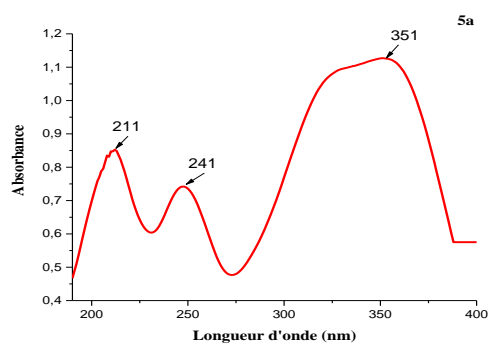


Figure II.1i : Spectre UV-visible du composé **5a** dans le DMSO.

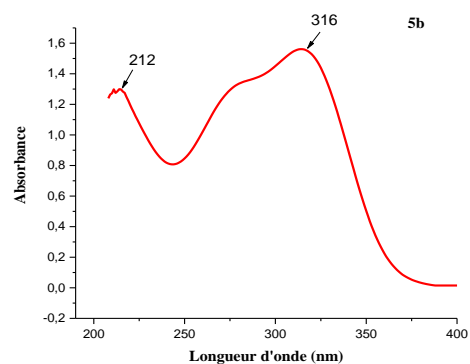


Figure II.1j : Spectre UV-visible du composé **5b** dans le DMSO.

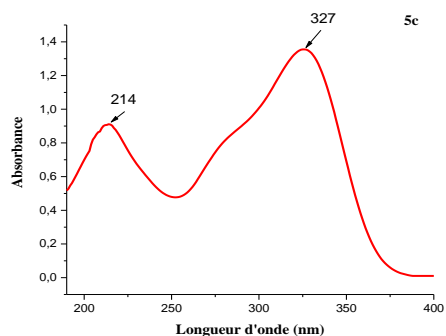


Figure II.1k : Spectre UV-visible du composé **5c** dans le DMSO.

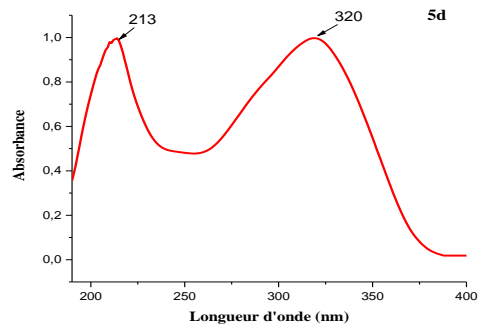


Figure II.1l : Spectre UV-visible du composé **5d** dans le DMSO.

Annexe

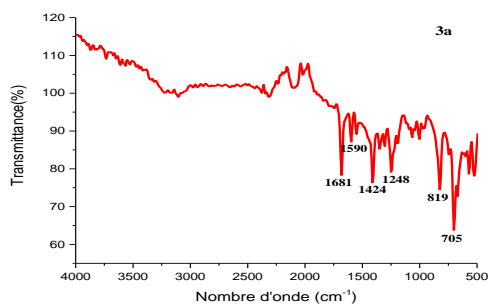


Figure II.2a : Spectre IR du composé 3a.

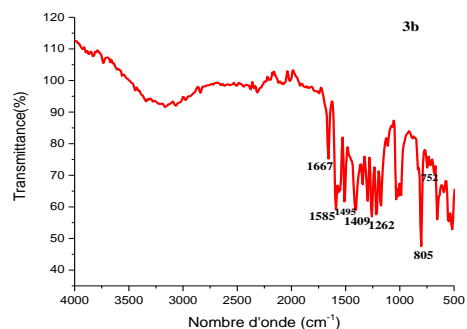


Figure II.2b : Spectre IR du composé 3b.

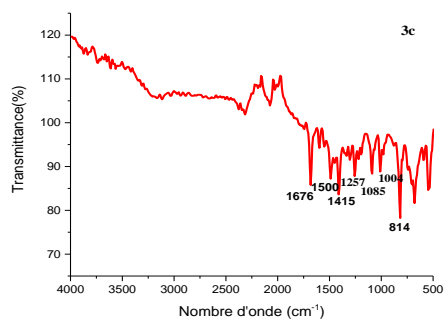


Figure II.2c : Spectre IR du composé 3c.

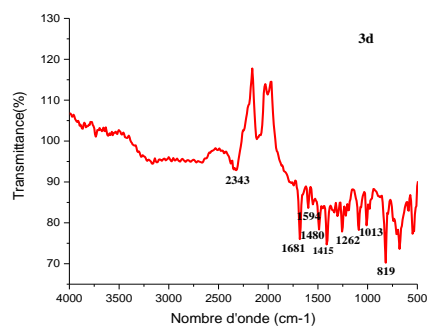


Figure II.2d : Spectre IR du composé 3d.

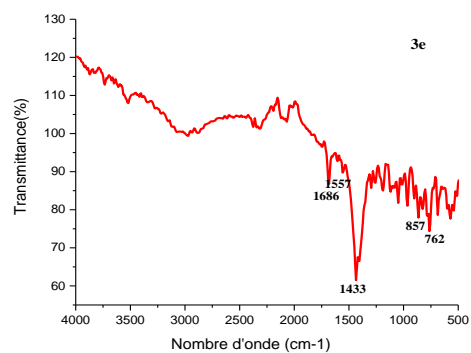


Figure II.2e : Spectre IR du composé 3e.

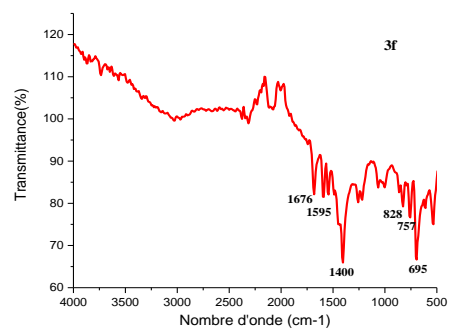


Figure II.2f : Spectre IR du composé 3f.

Annexe

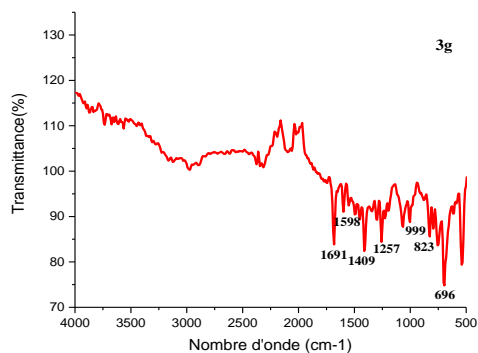


Figure II.2g : Spectre IR du composé 3g.

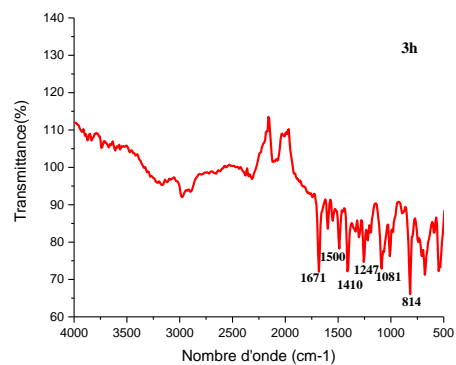


Figure II.2h : Spectre IR du composé 3h.

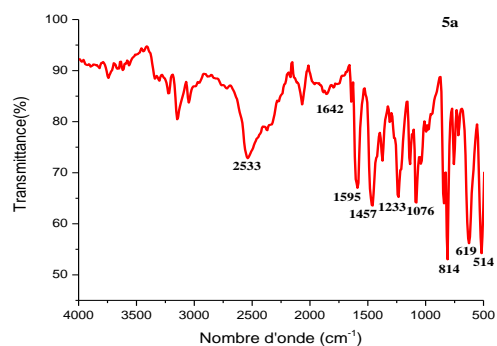


Figure II.2i : Spectre IR du composé 5a.

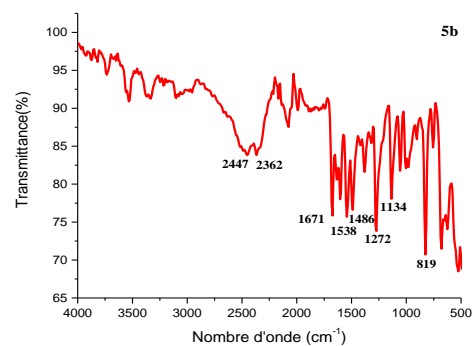


Figure II.2j : Spectre IR du composé 5b.

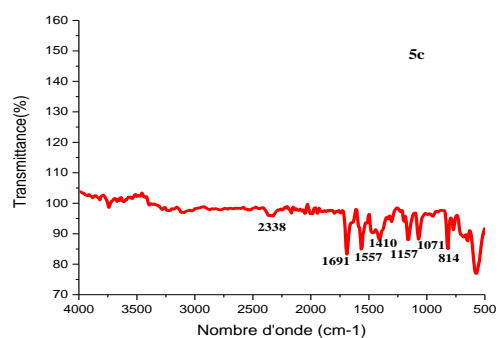


Figure II.2k : Spectre IR du composé 5c.

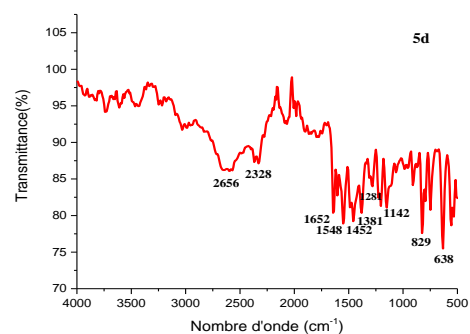


Figure II.2l : Spectre IR du composé 5b.

Résumé

La synthèse de nouvelles molécules organiques hétérocycliques susceptibles de présenter une ou plusieurs activités biologiques, en ayant recours à des méthodes simples et efficaces est d'une importance capitale pour la compréhension de phénomènes biologiques de toutes sortes.

Le présent travail porte dans un premier temps sur la synthèse et la réactivité de nouveaux dérivés cétones α , β -insaturés à savoir les chalcones avec la 4-acétylpyridine obtenus par la condensation de Claisen Schmidt en faisant varier les aldéhydes aromatiques et dans un second temps sur la réactivité de nouvelle série de bases de Schiff par la condensation de la 4-acétylpyridine avec les dérivés d'hydrazide. La caractérisation des produits est réalisée par plusieurs techniques spectroscopiques (UV-Visible, IR). L'évaluation de leurs activités biologiques antioxydante et antimicrobienne est aussi accomplie.

Mots clés : Chalcone, condensation de Claisen-Schmidt, base de Schiff, activité antioxydante, activité antimicrobienne.

Abstract

The synthesis of new heterocyclic organic molecules likely to exhibit one or more biological activities, using simple and efficient methods is of paramount importance for the understanding of biological phenomena of all kinds.

The present work focuses firstly on the synthesis and reactivity of new α , β -unsaturated ketone derivatives namely chalcones with 4-acetylpyridine obtained by Claisen Schmidt condensation varying the aromatic aldehydes and secondly on the reactivity of new series of Schiff bases by condensation of 4-acetylpyridine with hydrazide derivatives. The products are characterized using a range of spectroscopic techniques (UV-Visible, IR). Their biological antioxidant and antimicrobial activities are also assessed.

Key words: Chalcone, Claisen-Schmidt condensation, Schiff base, antioxidant activity, antimicrobial activity.