

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**Synthèse d'une série de bases de Schiff :
Applications biologiques**

Présenté par : M^{elle} BENAMROUCHE Safia et M^{elle} OUSADOU Meriem

Soutenu publiquement, le 11 / 07 / 2019, devant le Jury composé de :

<i>M^{me} KICHOU Noura</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENTE</i>
<i>M^{me} HIKEM Djamilia</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>ENCADRANT</i>
<i>M^{me} AMAR Anissa</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Co- ENCADRANT</i>
<i>M^{me} BENAZZOZ Amina</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATRICE</i>
<i>M^{me} IGHILAHIZ Karima</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATRICE</i>

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions Dieu, le tout puissant de nous avoir donné le courage, la patience et la volonté pour réaliser ce travail.

*Nous exprimons nos respectueux remerciements et notre sincère gratitude à notre promotrice Madame **HIKEM Djamila**, Maitre de conférences B à l'université Mouloud MAMMERRI de Tizi-Ouzou pour son encadrement, son engagement à nos côtés, sa grande disponibilité et tous les efforts qu'elle a déployé afin d'accomplir à bon terme ce travail. Soyez assurée Madame, de toute notre estime et notre profond respect.*

*Nos remerciements vont aussi à notre co-promotrice Madame **AMAR Anissa** pour sa précieuse aide qu'elle a su nous apporter durant ce travail.*

*Nous adressons nos remerciements les plus sincères à Madame **KICHOU Noura** qui nous a fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail et de présider ce jury. Trouvez ici Madame, l'expression de notre profonde reconnaissance.*

*Toute notre gratitude à Mesdames **BENAZZOUC Amina** et **IGHILAHIRIZ Karima** de nous avoir fait l'honneur de participer à ce jury.*

Notre profonde reconnaissance va aux ingénieures de laboratoire de Thermodynamique, et toutes les personnes qui ont contribué à accomplir ce travail au sein de ce laboratoire.

Nous adressons nos immenses remerciements, à tous nos enseignants, qui nous ont donné les bases de la science et tous les apports nécessaires pour l'accomplissement de notre formation.

Enfin, il nous est agréable de terminer en remerciant toutes les personnes qui ont participé à notre encadrement, et tous ceux qui, de près ou de loin nous ont apporté leur soutien, leur conseil et leur contribution pour achever ce travail dans les meilleures conditions.

DEDICACE



À nos chers et précieux parents

À nos familles

À nos amis

À tous ceux qui nous sont chers



INTRODUCTION GENERALE	1
-----------------------------	---

CHAPITRE 1 : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE

1. BASES DE SCHIFF	2
1.1. Définition	2
1.2 Protocole générale de synthèse d'une base de Schiff	2
1.3. Activités biologiques des bases de Schiff.....	3
1.3.1 : Activité antibactérienne	3
1.3.2 : Activité antifongique	4
1.3.3 : Activité antipaludique	4
1.3.4 : Activité antivirale	5
2. CHALCONES	5
2.1. Définition.....	5
2.2. Importance biologique des chalcones	6
2.2.1. Activité antioxydante	7
2.2.2. Activité antibactérienne	7
2.2.3. Autres activités biologiques des chalcones	8
3. PYRAZOLINES	9
3.1. Définition.....	9
3.3. Importance biologique des pyrazolines	9
3.4. Exemples de médicaments contenant le noyau pyrazoline	9

CHAPITRE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE

1. PRODUITS CHIMIQUES	11
2. APPAREILLAGES ET TECHNIQUES ANALYTIQUES	11
2.1. Point de fusion	11
2.2. Chromatographie sur couche mince (CCM)	12
2.3. Spectrophotométrie UV-Visible	12
2.4. Spectroscopie infrarouge	12
3. MANIPULATIONS.....	12
3.1. Synthèse d'une série de base de Schiff (composés 2a-g)	12
3.2. Synthèse des chalcones (composés 3a-g)	13
3.3. Synthèse des pyrazolines (composés 4a-b)	13
4. ETUDE DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DES BASES DE SCHIFF, CHALCONES ET PYRAZOLINES	13
4.1. Activité antioxydante	13
4.1.1. Principe	13
4.1.2. Mode opératoire	14
4.2. Activité antibactérienne	15
4.2.1. Souches bactériennes	15
4.2.2. Réalisation de l'antibiogramme	15
4.2.2.1 Préparation de l'inoculum.....	15
4.2.2.2 Ensemencement et dépôt des disques	15

4.2.2.3. Incubation	15
---------------------------	----

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS
--

1. INTRODUCTION	16
2. SYNTHESE DES BASES DE SCHIFF 2a-g	16
2.1 Résultats de l'analyse par CCM des composés 2a-g :	17
3. SYNTHESE DES CHALCONES 3a-g	18
3.1 Résultats de l'analyse par CCM des composés 3a-g	19
4. SYNTHESE DES PYRAZOLINES 4a-b	19
4.1 Résultats de l'analyse par CCM des composés 4a-b	20
5. MECANISME REACTIONNEL DE FORMATION DES COMPOSES 2a-g , 3a-g et 4a-b	20
6. RESULTATS DES ANALYSES SPECTROSCOPIQUES	23
6.1. Résultats de l'analyse par spectroscopie UV/visible	23
6.2. Résultats de l'analyse par spectroscopie IR.....	23
7. ETUDE THEORIQUE DE LA STABILITE DES COMPOSES SYNTHETISES	24
8. RESULTATS DES ACTIVITES BIOLOGIQUES	27
8.1. Résultats de l'activité Anti-Oxydante	27
8.1.1. Piégeage du radicale DPPH•.....	27
8.1.2. Détermination de la CE50 ou la IC50.....	29
8.1.3. Densité optique	30
8.2. Résultats de l'activité antibactérienne	31
9. CONCLUSION.....	33
CONCLUSION GENERALE	34
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	36
ANNEXES	

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1.1 : Structure générale des bases de Schiff.	2
Figure 1.2 : Structure de <i>N</i> -2 (Salicylidène)-2hydroxyaniline	3
Figure 1.3 : <i>N</i> - benzylidene-4-morpholinobenzenamine	4
Figure 1.4 : Structure de l'ancitrocladidine	4
Figure 1.5 : Structure de l'hydroxyguanidine tosylate	5
Figure 1.6 : Structure générale des chalcones	5
Figure 1.7 : Structure de la Phlorétine	7
Figure 1.8 : Structure de la tetrahydroxychalcone.....	7
Figure 1.9 : Structure de la 3'- nitro-4' hydroxy-2-méthoxychalcone	7
Figure 1.10 : Structure de la 2',5'-dihydroxychalcone	8
Figure 1. 11 : Structure du Sofalcone	8
Figure 1.12 : Structure d'une molécule à effet anti paludique	8
Figure 1.13 : Structure de 6-cinnamoyl-2 <i>H</i> - benzo[b][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-one	8
Figure 1.14 : Structure du noyau pyrazoline	9
Figure 1.15 : Structure de la phénazone	10
Figure 1.16 : Structure de l'amidopyrine.....	10
Figure 1.17 : Structure de la 5,7-dinitroindazol.....	10
Figure 1.18 : Structure de l'édaravone	10
Figure 3.1 : Conformations Z et E des composés 2a-g	25
Figure 3. 2 : Conformations Z et E des composés 4a-b	25
Figure 3.3 : Structures optimisées des deux conformations Z et E du composé 2a	26
Figure 3.4 : Résultat de l'activité antioxydante des composés 2a-g	27
Figure 3.5 : Résultats de l'activité antioxydante des composés 3a-g	28
Figure 3.6 : Résultat de l'activité antioxydante du composé 4a	28
Figure 3.7 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH' du composé 4a	29
Figure 3.8 : Densité optique en fonction de la concentration du composé 4a	30
Figure 3.9 : Densité optique en fonction de la concentration de l'acide ascorbique	30
Figure 3.10 : Effet inhibiteur des différents produits sur les souches bactériennes	32
Figure 3.11 : Antibiogrammes réalisés avec <i>Escherichia Coli</i> ATCC 25922.....	32
Figure 3.12 : Antibiogrammes réalisés avec <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	32

LISTE DES SCHEMAS

	Page
Schéma 1.1: Schéma général de synthèse d'une base de Schiff	2
Schéma 1.2 : Différents hétérocycles synthétisés à partir d'une chalcone	6
Schéma 2.1 : Mécanisme réactionnel de la réduction du DPPH'	13
Schéma 3.1. Synthèse des bases de Schiff 2a-g	16
Schéma 3.2 Synthèse des chalcones 3a-g à partir des différentes bases de Schiff 2a-g	18
Schéma 3.3 : Synthèse des pyrazolines 4a-b	19
Schéma 3.4 Mécanisme réactionnel de formation des composés 2a-g, 3a-g et 4a-b	22

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 3.1 : Résultats et propriétés physiques des bases de Schiff obtenues.....	17
Tableau 3.2 : Rapports frontaux des différents produits	17
Tableau 3.3 : Résultats et propriétés physiques des chalcones obtenues	18
Tableau 3.4 : Rapports frontaux des différentes chalcones	19
Tableau 3.5 : Résultats et propriétés physiques des pyrazolines obtenues.....	20
Tableau 3.6 : Rapports frontaux des composés 4a-b	20
Tableau 3.7 : Résultats d'analyses des spectres UV/vis.	23
Tableau 3.8 : Résultats d'analyses par spectroscopie IR	23
Tableau 3.9 : Enthalpies de formation des composés étudiés	26
Tableau 3.10 : Résultats de l'activité antibactérienne des produits 2a-g , 3a-g et 4a	31

LISTE DES ABREVIATIONS

Abs	Absorbance
Ar	Aryle
ATCC	American Type Culture Collection
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
Cp	composé
DMSO	Dimethylsulfoxyde
DO	Densité optique
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
E.coli	Escherichia Coli
Eq	Equivalent
IC50/CE50	Concentration inhibitrice
IR	infra rouge
MF	MC Farland
Rf	Rapport frontal
S.aureus	Staphylococcus aureus
Tmax	Température maximal
UV-Visible	Ultra-Violet-Visible



**INTRODUCTION
GENERALE**

L'étude des composés bases de Schiff (imines) a connu un essor considérable durant les trois dernières décennies, suite à la mise en évidence de leurs diverses applications dans plusieurs domaines, et à la mise en évidence de leurs activités pharmacologiques. De même ils se sont avérés d'excellents agents antimicrobiens et antiviraux qui conduisant plusieurs chercheurs à entreprendre des recherches dans ce domaine [1]. Les modifications structurales de ces substances ont permis de mettre au point des produits de plus en plus actifs. D'un autre côté, certaines bases de Schiff portant des groupes aryles ou un résidu hétérocyclique possèdent d'excellentes activités biologiques et leurs interaction avec d'autres substances conduit à la formation d'autres composés telle que les chalcones.

Les chalcones sont parmi les composés α , β -insaturés qui possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes. Elles occupent actuellement une place importante dans le domaine de la chimie organique en tant qu'intermédiaires de synthèse et en thérapeutique en tant que produits biologiquement actifs, elles sont la base de nombreux principes actifs utilisés dans les médicaments. L'origine de ces composés peut être naturelle, extraits de plantes, hémisynthétique ou totalement synthétique. Elles constituent une classe d'intermédiaires très utiles dans la synthèse d'hétérocycles tels que les pyrazolines ;

Ces composés qui ont vivement attiré l'intérêt de la recherche scientifique en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, occupent aujourd'hui une place prépondérante principalement en industrie pharmaceutique due à la mise en évidence biologique ainsi que leur impact dans le domaine thérapeutique ; pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important. D'après les dernières statistiques sur les médicaments mis sur le marché, 68% d'entre eux sont des hétérocycles [2].

Il nous a donc paru intéressant de poursuivre les recherches dans ce domaine en examinant la synthèse d'une série de bases de Schiff, chalcones et pyrazoline et d'effectuer une étude théorique de la stabilité de ces composés et enfin d'évaluer leurs activités antioxydante et antibactérienne.

Ce travail est subdivisé en trois chapitres :

❖ Le premier chapitre est consacré à la synthèse bibliographique portant sur les bases de Schiff, chalcones et pyrazolines, quelques intérêts biologiques sont cités en donnant des exemples de médicaments contenant ces molécules.

❖ Le deuxième chapitre décrit les différentes techniques expérimentales et les procédés utilisés pour la synthèse et la caractérisation de nos produits.

❖ Le troisième chapitre quant à lui présente les résultats obtenus et les commentaires qui en découlent.



CHAPITRE 1 :
MISE AU POINT
BIBLIOGRAPHIQUE

1. BASES DE SCHIFF

1.1. Définition

Les bases de Schiff se définissent comme étant des produits chimiques comportant un ou plusieurs groupements imines (-C=N). C'est en 1864 que la première synthèse des composés iminiques fut réalisée par le chimiste allemand Hugo Schiff. C'est ainsi que ces composés ont pris ensuite son nom (bases de Schiff) [3].

Les bases de Schiff au sens large ont une formule générale de type $\text{R}_1\text{R}_2\text{C=NR}_3$ (figure 1.1), dont les radicaux R_1 , R_2 et R_3 peuvent être des groupements alkyles, cycloalkyles ou des noyaux aromatiques. Le plus souvent, R_1 ou R_2 est un atome d'hydrogène [4].

Le groupement imine C=N est lié à travers l'atome d'azote à un groupement aryle ou alkyle et non pas à un hydrogène : ce sont les imines secondaires [5].

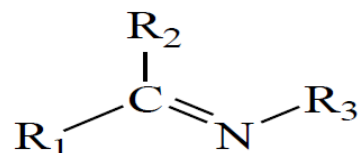


Figure 1.1 : Structure générale des bases de Schiff.

1.2. Protocole générale de synthèse d'une base de Schiff

Une base de Schiff est le produit de la réaction entre une amine primaire et un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) accompagnée par l'élimination d'une molécule d'eau (Schéma 1.1) [6].

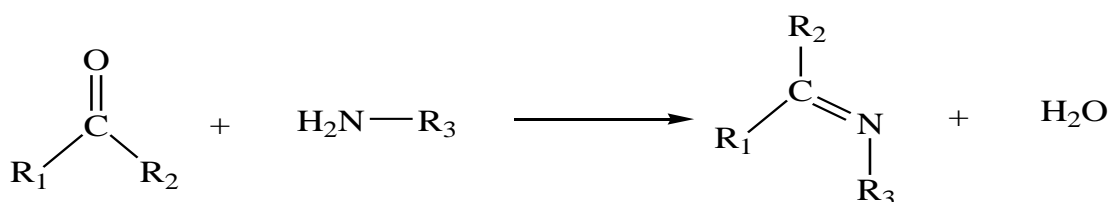


Schéma 1.1: Schéma général de synthèse d'une base de Schiff [7].

Les bases de Schiff contenant des substituants aromatiques sont généralement plus stables que celles ne contenant que des substituants aliphatiques (alkyles ou cycloalkyles) et cela pour des raisons de la délocalisation du système π . Cependant la basicité des bases de Schiff aliphatiques est largement supérieure à celle des bases de Schiff aromatiques, mais elles se prêtent facilement au phénomène d'hydrolyse et se dégradent donc rapidement en milieu aqueux par l'effet de la réaction inverse donnant les réactifs de départ [8].

1.3. Activités biologiques des bases de Schiff

Les bases de Schiff se trouvent avoir diverses caractéristiques qui aboutissent à leur applications en biologie [9].

Pendant longtemps, l'activité pharmacologique, en particulier l'activité antibactérienne est l'un des plus grands domaines de recherche des composés de bases de Schiff.

En outre, et plus récemment, de nombreuses bases découvertes avaient une bonne activité antibactérienne, [10] cependant, peu d'entre elles sont utilisées dans des applications cliniques : il est nécessaire de faire des études plus approfondies en particulier les études systématiques sur la relation structure- activité, un rapport important dans la recherche de nouveaux agents antibactériens pour une utilisation clinique.

1.3.1. Activité antibactérienne :

Les bases de schiff ont été révélées comme agents antibactériens prometteurs, par exemple le *N*-2(Salicylidène)-2hydroxyaniline (figure 1.2) est efficace contre le *mycobacterium tuberculosis* [11].

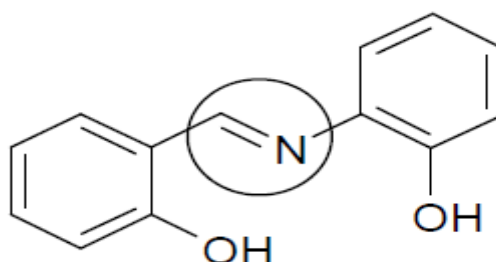


Figure 1.2: Structure de la *N*-2(Salicylidène)-2hydroxyaniline

Les bases de schiff dérivées de l'isatine ont été signalées ayant une activité antibactérienne importante [12]

En 2005, Panneerselvam et al [13] ont décrit la synthèse et l'activité antibactérienne in vitro de onze bases de Schiff dérivées de la morpholine montrant une activité notable vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus apidermidis* et *Escherichia.coli*.

La synthèse d'une série de bases de Schiff à partir d'une condensation de 5-chloro-salicylaldéhyde avec les amines primaires ainsi que l'évaluation antibactérienne a été rapportée en 2007 [14].

1.3.2. Activité antifongique

Une augmentation significative des infections fongiques systémiques a été rapportée et elles ne se limitent plus aux tissus superficiels [15]. La recherche et développement d'agents antifongiques efficaces sont obligatoires [16]. Dans une étude Panneerselvam et al [14] ont montré que la croissance de *Candida albicans* et *Aspergillus niger* a été compromise par le traitement avec le composé ci après (figure 1.3), de ce fait certaines bases de Schiff sont connues pourtant être des antifongiques prometteurs.

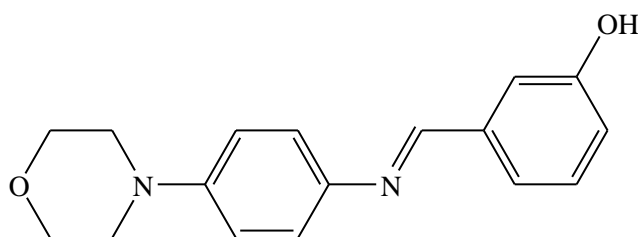


Figure 1.3 : N- benzylidene-4-morpholinobenzenamine

1.3.3. Activité antipaludique :

Le paludisme est une maladie qui provoque encore de graves problèmes de santé publique. Le paludisme humain est principalement causé par quatre espèces de Plasmodium (*P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae*), la moustique femelle du genre anophèle est le vecteur du plasmodium [17].

Il a été démontré que les bases de Schiff présentent d'intéressants fragments dans la conception structurelle des agents antipaludiques.

L'ancitrocladidine (figure 1.4) est un métabolite secondaire produit par les plantes de la famille *Ancistrocladaceae* et *Dioncophyllaceae* présentant un groupe imine dans la structure moléculaire, montré actif contre le *P.falciparum* [18].

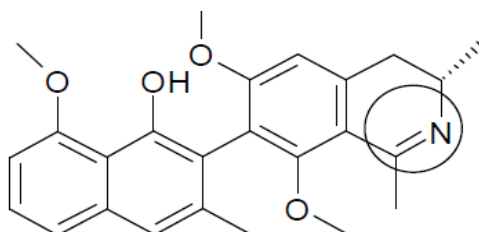


Figure 1.4 : Structure de l'ancitrocladidine

1.3.4. Activité antivirale

L'utilisation des vaccins permet l'éradication des virus pathogènes causant des maladies comme la variole, la poliomyélite et la rubéole.

Actuellement, les agents antiviraux disponibles ne sont pas encore pleinement efficaces, probablement en raison du taux élevé de mutation du virus. Les bases de Schiff à base de salicylaldehyde dérivées de la 1-amino-3-hydroxyguanidine tosylate sont une bonne plate forme pour la conception de nouveaux agents antiviraux [19-20]. En fait à partir d'un ensemble de bases de schiff dérivées de 1-amino-3-hydroxyguanidine tosylate, le composé (figure 1.5) s'est avéré très efficace contre le virus de l'hépatite murine (MHV).

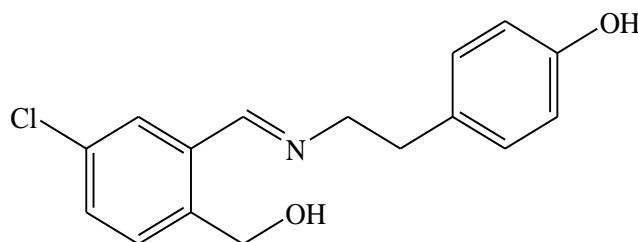


Figure 1.5 : Structure de l'hydroxyguanidine tosylate

2. CHALCONES

2.1. Définition

La chalcone, un nom inventé par Kastanecki et tambor pour le 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one [21], C'est une énone aromatique qui appartient à la famille des flavonoïdes, Elle est constituée d'une molécule de prop-2-èneal ou acroleïne liée à chaque extrémité à un groupe phényle. (Figure 1.6)

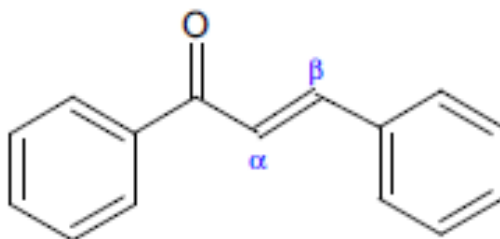


Figure 1.6: Structure générale des chalcones

A l'état naturel, les chalcones peuvent exister sous forme de deux stéréoisomères *Z* et *E*, en fonction de la disposition des substituants autour de la double liaison centrale, cependant les stéréoisomères *E* sont les plus abondants.

Les chalcones sont aussi utilisées comme précurseurs dans la synthèse d'hétérocycles comme les pyrazoles, les cyanopyridines, les isoxazoles et les pyrimidines [21] comme montré dans le (Schéma 1.2) suivant :

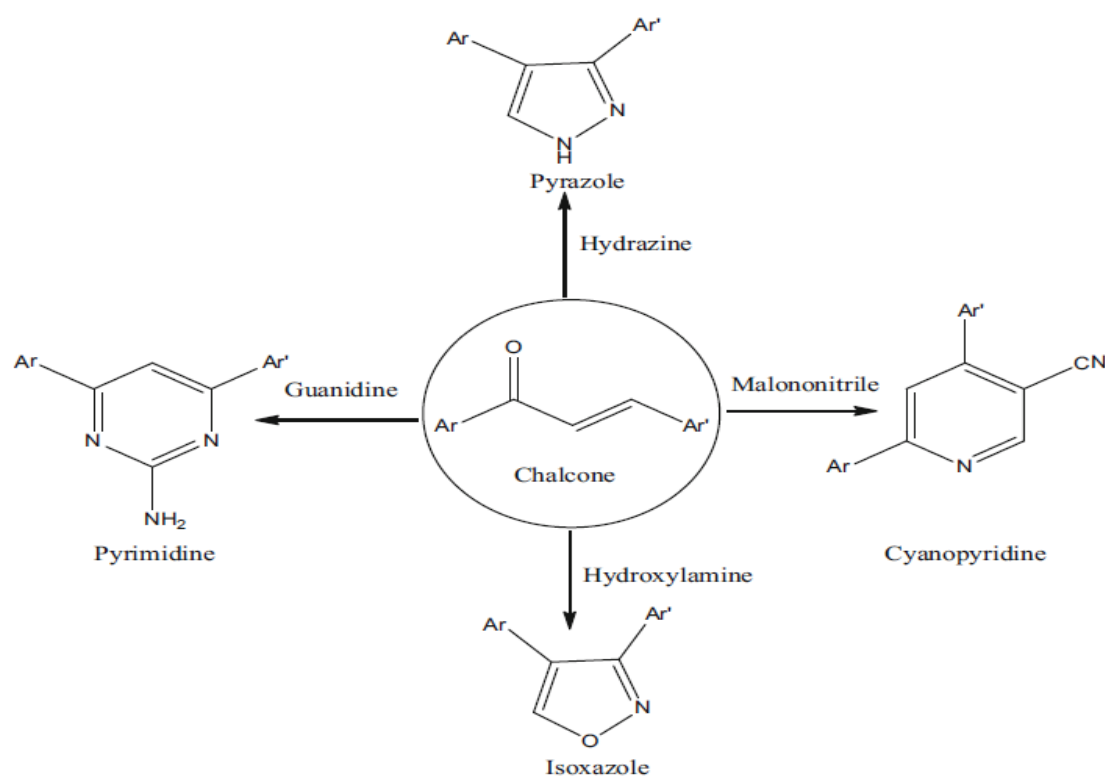


Schéma 1.2 : Différents hétérocycles synthétisés à partir d'une chalcone

2.2. Importance biologique des chalcones

La présence de la double liaison et du groupe carbonyle dans les chalcones leur confère plusieurs activités biologiques [22]. Leurs propriétés dépendent du nombre et de la position des substituants greffés sur les deux cycles aromatiques, de la présence ou non de la double liaison ainsi que des groupements fixés sur la chaîne aliphatique [23]. Parmi ces activités on peut citer :

2.2.1. Activité antioxydante

Les chalcones possèdent une activité antioxydante très importante telles que la phlorétine (Figure 1.7) qui permet l'inhibition de la peroxydation lipidique, [24] et les tetrahydroxychalcones, (Figure 1.8), qui ont révélé une bonne activité inhibitrice de la xantine oxydase [23].

Ce pouvoir antioxydant dépend de la position et du nombre des groupements hydroxyles greffés sur les deux cycles aromatiques.

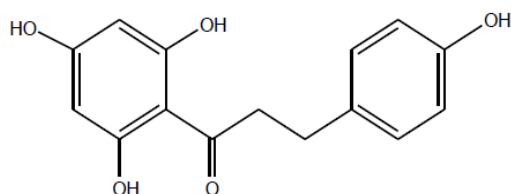


Figure 1.7 : Structure de la phlorétine

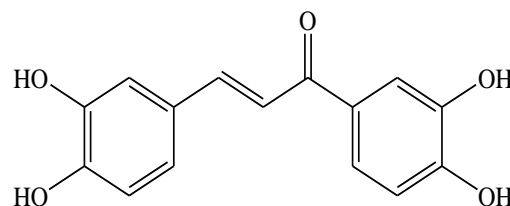


Figure 1.8 : Structure de la tetrahydroxychalcone

Plusieurs chalcones (2'-hydroxychalcone, 2',4'-dihydroxychalcone et 2-hydroxy-2'-carboxy-chalcone) possèdent également une activité antifongique importante [23].

2.2.2. Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne des chalcones est associée à la présence, à la fois de la double liaison et de la fonction carbonyle.

L'amélioration de l'activité antibiotique dépend de la substitution de la double liaison. Des tests *in vivo* ont montré que 3'-nitro-4' hydroxy-2-méthoxychalcone (Figure 1.9) possède une action antibactérienne élevée [23].

Les chalcones substituées par des halogènes (chlore, brome, iode et fluor) sur les cycles aromatiques ont également des activités antibactériennes intéressantes [23].

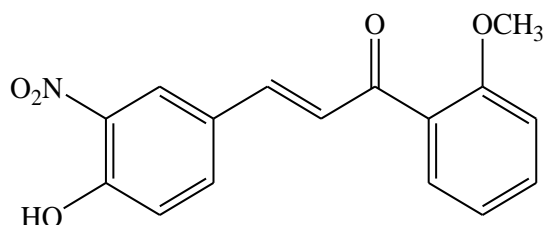


Figure 1.9: Structure de la 3'-nitro-4' hydroxy-2-méthoxychalcone

2.2.3. Autres activités biologiques des chalcones

Les chalcones ont été étudiées pour leur activité anti inflammatoire.

La 2',5'-dihydroxychalcone (Figure 1.10) possède une importante activité anti inflammatoire. [25]

Le 2'-Carboxyméthoxy-4,4'-bis(3-méthyl-2-butenyloxy)chalcone (Figure 1.11) ayant comme nom commercial le Sofalcone, a été utilisée en tant qu'agent antiulcéreux. [26]

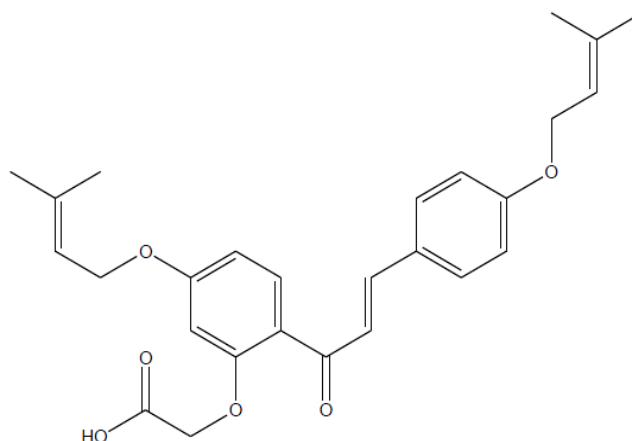
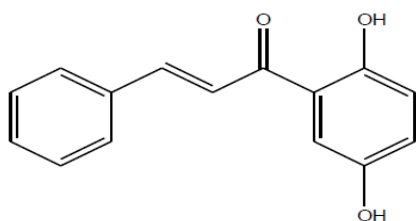


Figure 1.10 : Structure de la 2',5'-dihydroxychalcone **Figure 1.11** : Structure du Sofalcone

Une étude récente sur une série de chalcones synthétiques, contenant le noyau quinoléinique, (Figure 1.12) a révélé une activité antipaludique intéressante [27].

Parmi les composés récents, Zhou et al, [28] ont rapporté la synthèse de la 6-cinnamoyl-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (Figure 1.13), composé ayant deux groupements OCH₃ en position méta, qui a montré une activité antitumorale très importante

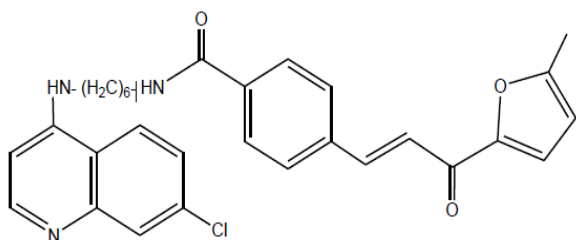


Figure 1.12 : Structure d'une molécule ayant un effet anti paludique

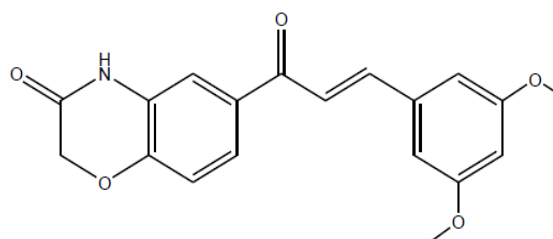


Figure 1.13: Structure de 6- cinnamoyl-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-one

3. PYRAZOLINES

3.1. Définition

La pyrazoline est un composé organique qui se présente sous forme d'un hétérocycle, caractérisé par une structure de cycle à 5 chaînons avec trois atomes de carbone et deux atomes d'azote en positions adjacentes, (Figure 1.14), [29]. Les pyrazolines, occupent une position privilégiée en synthèse organique et ayant une grande variété d'activités biologiques et pharmaceutiques [30].

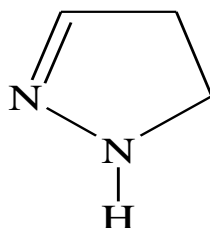


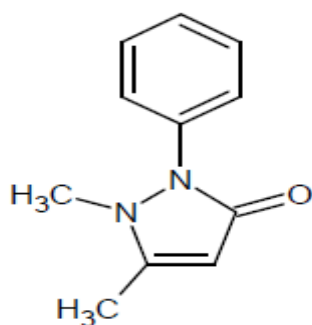
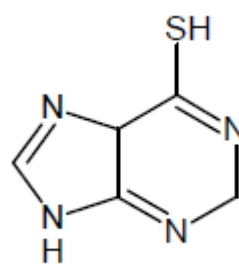
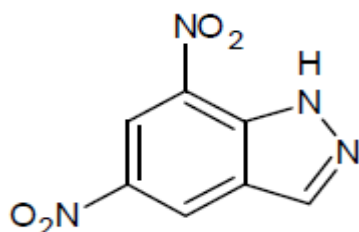
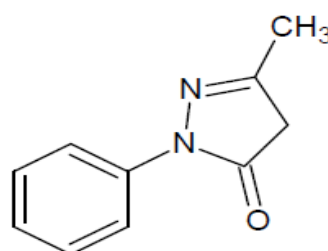
Figure 1.14: Structure du noyau pyrazoline

3.2. Importance biologique des pyrazolines

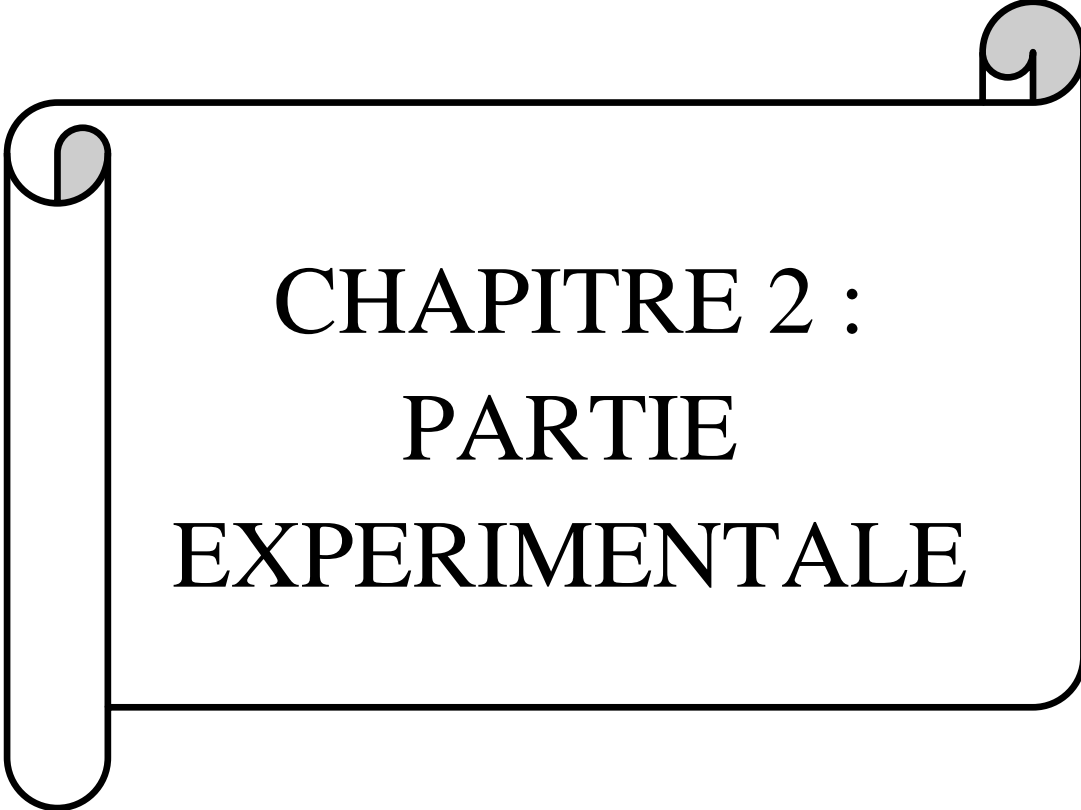
En raison de leurs multiples utilisations, les pyrazolines atteignent une popularité considérable, particulièrement dans le domaine de la synthèse organique dans le but du développement de nouvelles molécules actives. Ils constituent la structure de base de nombreux composés biologiquement actifs présentant diverses applications dans différents domaines. Les dérivés Pyrazoliques représentent l'une des classes les plus actives, qui se caractérise par un large spectre d'activités pharmacologiques comme des agents antimicrobiens, anticonvulsivants, anticancéreux, analgésiques, anti-inflammatoires, antituberculeux, antihypertensives [31,32].

3.3. Exemples de médicaments contenant le noyau pyrazoline

Les pyrazolines sont présentes dans un certain nombre de molécules pharmacologiquement actives [33]. telles que la phénazone (anti inflammatoire, analgésique, antipyrétique) (Figure 1.15), amidopyrine (antalgique, antipyrétique), (Figure 1.16) 5,7-dinitroindazole (anti-bactérien) (Figure 1.17); édaravone (neuroprotecteur) (Figure 1.18).

**Figure 1.15:** Structure de la phénazone**Figure 1.16:** Structure de l'amidopyrine**Figure 1.17:** Structure de la 5,7-dinitroindazole**Figure 1.18:** Structure de l'édaravone

Les changements dans leur structure ont offert un haut degré de diversité qui a fait ses preuves utiles pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques ayant une meilleure activité et une toxicité moindre. [34,35]



CHAPITRE 2 :
PARTIE
EXPERIMENTALE

Ce présent travail s'inscrit dans le cadre de la préparation d'un mémoire de Master en Chimie Pharmaceutique à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, et ce dans le but de synthétiser des séries de différents produits à intérêt thérapeutique (bases de Schiff, chalcones et pyrazolines) et d'évaluer certaines de leurs activités biologiques.

Il est constitué de deux parties : la partie synthèse réalisée au niveau du laboratoire thermodynamique, et la partie analyse effectuée aussi en plusieurs étapes, l'activité anti oxydante au sein du laboratoire de physique et chimie des matériaux, et l'activité anti bactérienne au laboratoire de chimie physique.

1. PRODUITS CHIMIQUES

Les solvants utilisés : éthanol, méthanol, chloroforme, diméthylsulfoxyde (DMSO) sont apportés par, Riedel- de Haën , SIGMA –ALDRICH respectivement.

Les réactifs utilisés : 3-aminoacétophénone, Benzaldéhyde, 4-nitobenzaldéhyde, 4-diméthylaminobenzaldéhyde, 4-méthoxybenzaldéhyde, 2,4-dichlorobenzaldéhyde, 2,6-dichlorobenzaldéhyde, 3-hydroxybenzaldéhyde, *N*-méthylbenzohydrazide, 2-hydroxybenzohydrazide.

Le catalyseur utilisé : acide sulfurique, fabriqué par SIGMA –ALDRICH.

Bases utilisées : hydroxyde de sodium, acétate de sodium fournis par Riedel- de Haën et PANREAC respectivement.

Autres : Eau physiologique, eau distillée, milieu gélosé, DPPH.

2. APPAREILLAGES ET TECHNIQUES ANALYTIQUES

2.1. Point de fusion

Les points de fusion des bases de schiff, chalcones et des pyrazolines ont été mesurés en tubes capillaires à l'aide d'un appareil digital ($T_{max} = 301^{\circ}\text{C}$) de type melting point apparatus, SMP30 au laboratoire pharmaceutique pédagogique du département de chimie, UMMTO.

2.2. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La pureté des produits a été contrôlée par chromatographie sur couche mince en utilisant des plaques prêtes à l'emploi en gel de silice de type 60 **F254** à support en aluminium (épaisseur 0,2mm). Les produits sont dissous dans l'éthanol et l'éluant utilisé est un mélange de chloroforme – méthanol (5 ml / 5 gouttes). La révélation des produits a été effectuée en utilisant l'iode sublimé.

2.3. Spectrophotométrie UV-Visible

Les spectres UV-Visible réalisés pour nos échantillons 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.

2.4. Spectroscopie infrarouge

Les résultats de l'IR ont été obtenus à l'aide d'un spectrophotomètre **FT-IR** BRUKER TENSOR 27 IR Spectrometer. Les nombres d'onde sont donnés en cm^{-1} . La dispersion d'une petite quantité de nos produits bien séchés sans **KBr** nous a permis d'obtenir les spectres IR.

3. MANIPULATIONS

3.1. Synthèse des base de Schiff 1-(3-(arylebenzylideneamino) phenyl)ethanone (2a-g).

Dans un réacteur, on solubilise 1eq de 3-aminoacétophénone dans 5ml d'éthanol puis on rajoute 1eq d'aldéhyde aromatique (différemment substitués), ensuite, on rajoute 6 gouttes d'acide sulfurique à 95%. On maintient la réaction à température ambiante pendant 5 heures. Après refroidissement et filtration, les produits obtenus sont séchés à l'air libre.

3.2. Synthèse des chalcones 1-(3-(arylebenzylideneamino)phenyl)-3-(4nitrophenyl) prop 2-en-1-one (3a-g).

Dans un réacteur muni d'un bain de glace, on introduit 1 eq de la base de Schiff précédemment préparée (composés **2a-g**) dans 5ml d'éthanol, on rajoute 10 ml de NaOH à 10%. Après une heure, on rajoute 1 eq de 4-nitrobenzaldéhyde. On maintient la réaction sous agitation, à froid, pendant 6 heures.

3.3. Synthèse des pyrazolines (4a-b)

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant et muni d'une agitation magnétique, on introduit 1eq de la chalcone (**3a** et **3c**) et 1,5eq de dérivé de l'hydrazide (2-hydroxybenzohydrazide et le *N*-méthylbenzohydrazide) respectivement et 1eq d'acétate de sodium, on rajoute 5ml d'éthanol, le mélange est porté à reflux pendant 6 heures.

4. ETUDE DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DES BASES DE SHIFF, CHALCONES ET PYRAZOLINES

4.1. Activité antioxydante

4.1.1. Principe

Le test DPPH[•] permet de mesurer le pouvoir antiradicalaire de molécules pures ou d'extraits végétaux dans un système modèle (solvant organique, température ambiante). Il mesure la capacité d'un antioxydant (AH, composés phénoliques généralement) à réduire le radical chimique DPPH[•] (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) par transfert d'un hydrogène. Le DPPH[•] initialement violet, se transforme en DPPH-H jaune pâle.

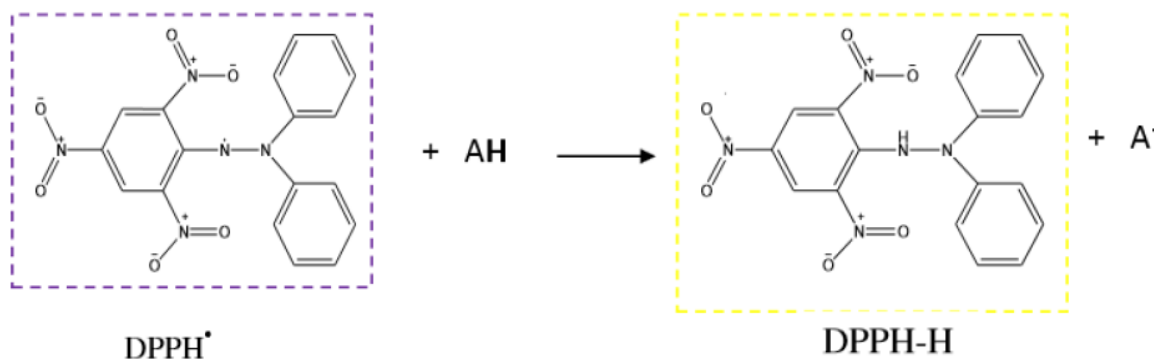


Schéma 2.1 : Mécanisme réactionnel de la réduction du DPPH[•]

La réduction de DPPH[•] est facilement mesurée par spectrophotométrie à 517nm (λ_{\max} DPPH[•]) la réaction est plus au moins rapide selon la nature de l'antioxydant, et la quantité de DPPH-H formée dépendra de la concentration en antioxydant.

L'activité antioxydante, qui exprime la capacité de piéger le radical libre est généralement estimée par le pourcentage d'inhibition donné par la relation suivante :

$$\text{\% d'inhibition} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100. \text{ (1)}$$

A₀ : Absorbance à 517 nm du standard (contient tous les éléments mais sans aucun échantillon).

A₁ : Absorbance à 517 nm de l'échantillon après une heure de temps.

Le pourcentage d'inhibition est exprimé ensuite par la valeur d'IC₅₀, sachant que la IC₅₀ est la concentration de l'échantillon nécessaire pour l'obtention de 50 % de la forme réduite du radical DPPH[•] [36]

4.1.2. Mode opératoire

Les produits testés sont 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 4mg de DPPH dans 100ml de méthanol. Le mélange est secoué énergiquement et laissé pendant une heure à température ambiante et à l'abri de la lumière.

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.

Les résultats obtenus pour le produit ayant une très bonne activité antioxydante, sont comparés à ceux obtenus pour l'acide ascorbique pris comme contrôle positif.

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.

4.2. Activité antibactérienne

4.2.1. Souches bactériennes

- *Escherichia coli* ATCC 25922 : c'est une bactérie intestinale à gram négatif des mammifères, très commune chez l'être humain. En effet, elle compose environ 80 % de notre flore intestinale aérobie. *E.coli* représente la bactérie la plus impliquée dans les infections aiguës de l'appareil urinaire [37].
- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 : ce sont des cocci à gram positif, de forme non sporulée, qui tendent à se grouper en paires (petites chaînes). Elles sont habituellement non capsulées ou possèdent des capsules limitées, elles sont anaérobies facultatives. Elles sont responsables des infections postopératoires de blessures, endocardite aigue, et des intoxications alimentaires [38].

4.2.2. Réalisation de l'antibiogramme

4.2.2.1 Préparation de l'inoculum

Les souches bactériennes sontensemencées dans la gélose nutritive et incubées à 37°C pendant 18h, pour optimiser leur croissance. On racle à l'aide d'un écouvillon quelques colonies bien isolées et identiques de chacune des souches bactériennes à tester. Ensuite bien décharger l'écouvillon dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0.9 % puis homogénéiser la suspension bactérienne. On admet une densité optique (DO) de 0,08 à 0,10 équivalente à 0.5 MF lue à 625nm [38].

4.2.2.2 Ensemencement et dépôt des disques

L'ensemencement est réalisé par écouvillonnage sur boîtes de pétri préalablement préparées en ajoutant de la gélose Muller-Hinton, un écouvillon est trempé dans la suspension bactérienne. L'écouvillon est frotté sur la totalité de la surface gélosée, de haut en bas en stries serrées en tournant la boîte à chaque fois de 60°. Tout en travaillant dans une zone d'asepsie au tour du bec benzène.

Les disques imprégnés de 10µl de l'échantillon à tester sont déposés délicatement sur la surface de la gélose inoculée à l'aide d'une pince stérile.

- Les échantillons à tester ont été dissouts dans le DMSO à une concentration de 10^{-1} mol/l
- Le milieu de culture, les disques en papier Wattman, les tubes à essai utilisés dans la préparation des solutions bactériennes ont été stérilisés à l'autoclave pendant 2h.

4.2.2.3. Incubation

Les boîtes de pétri sont ensuite fermées et mise à l'étuve à 37°C pendant 24h.



CHAPITRE 3 :
RESULTATS ET
DISCUSSIONS

1. INTRODUCTION

La préparation de bases de Schiff a fait l'objet de plusieurs travaux au cours de ces dernières années. Les données de la littérature indiquent que ces bases de Schiff possèdent un large champ d'activités biologiques [39]. Elles peuvent être utilisées comme matières premières pour la synthèse de nombreux produits à intérêt thérapeutique notamment les chalcones.

Toutefois, la synthèse des chalcones a attiré une attention considérable des chimistes en raison de leurs propriétés pharmacologiques ainsi que pour leur utilisation comme intermédiaire réactionnel notamment pour la synthèse des pyrazolines [21].

Les pyrazolines sont une classe très importante des hétérocycles. Leur synthèse représente un point très intéressant dans le domaine pharmaceutique et agrochimique [40]. Elles sont des agents biologiques intéressants, pour lesquelles l'activité antioxydante a été démontrée et comparée à celle des médicaments comme l'acide ascorbique.

Pour notre étude, la synthèse d'une série de sept bases de Schiff a été le point de départ de la synthèse d'une série de chalcones, qui sont à leur tour utilisées pour la synthèse de deux pyrazolines.

2. SYNTHÈSE DES BASES DE SCHIFF 2a-g

Les bases de Schiff sont obtenues par une simple réaction de condensation entre la 3-aminoacétophénone et des aldéhydes aromatiques (différemment substitués) dans l'éthanol en

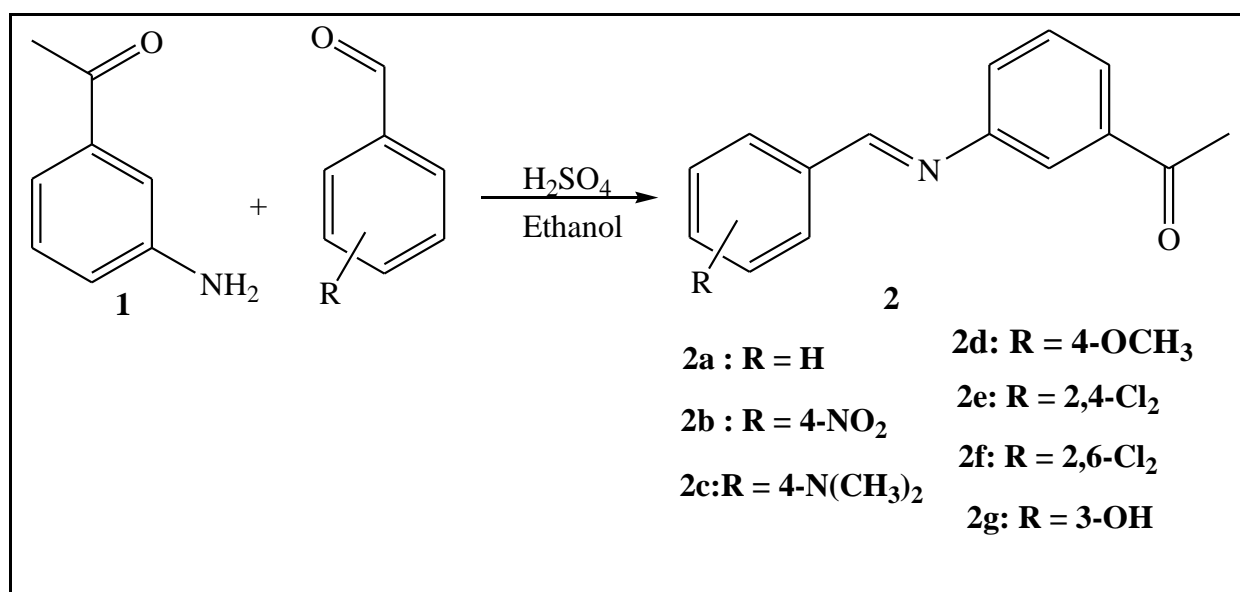


Schéma 3.1. Synthèse des bases de Schiff 2a-g.

Dans les conditions opératoires choisies, nous avons préparé une série de sept produits **2a-g** dont les données physiques (températures de fusion et rendements) sont reportées dans le tableau suivant :

Tableau 3.1 : Résultats et propriétés physiques des bases de Schiff obtenues

Composé	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Aspect et couleur
2a	72	85	Poudre beige
2b	57	75	Poudre marron
2c	53	96	Poudre orange
2d	70	149	Poudre jaune
2 e	36	120	Poudre Beige grisâtre
2f	45	117	Poudre Beige grisâtre
2g	94	67	Poudre marron

D'après les résultats représentés dans le tableau 3.1 ci-dessus, nous remarquons l'obtention de bons rendements notamment pour les produits **2a**, **2d**, **2g**, de moyens rendements pour les autres produits, cela est dû au groupement R. Ce dernier exerce un effet donneur mésomère (cas de OCH₃, OH) ce qui rend la protonation plus facile par augmentation de la charge partielle sur le carbone.

2.1 Résultats de l'analyse par CCM des composés 2a-g :

La chromatographie sur couche mince (CCM) des composés en utilisant un éluant constitué d'un mélange de solvants chloroforme - méthanol (5 ml / 5 gouttes) a révélé la présence d'une seule tache pour tous les produits ce qui vérifie éventuellement leur pureté.

Les R_f sont représentés dans le tableau 3.2 ci-dessous.

Tableau 3.2 : Rapports frontaux des différents produits

Composé	R _f
2a	0,70
2b	0,62
2c	0,69
2d	0,45
2 e	0,65
2f	0,68
2g	0,65

Les rapports frontaux obtenus des composés **2a-g** sont tous différents de ceux des produits de départ, nous pouvons alors déduire que la réaction a eu lieu.

3. SYNTHÈSE DES CHALCONES **3a-g**

Les chalcones ont été préparées en faisant réagir les bases de Schiff (**2a-g**) préalablement préparées avec le 4-nitrobenzaldéhyde dans l'éthanol, en milieu basique,

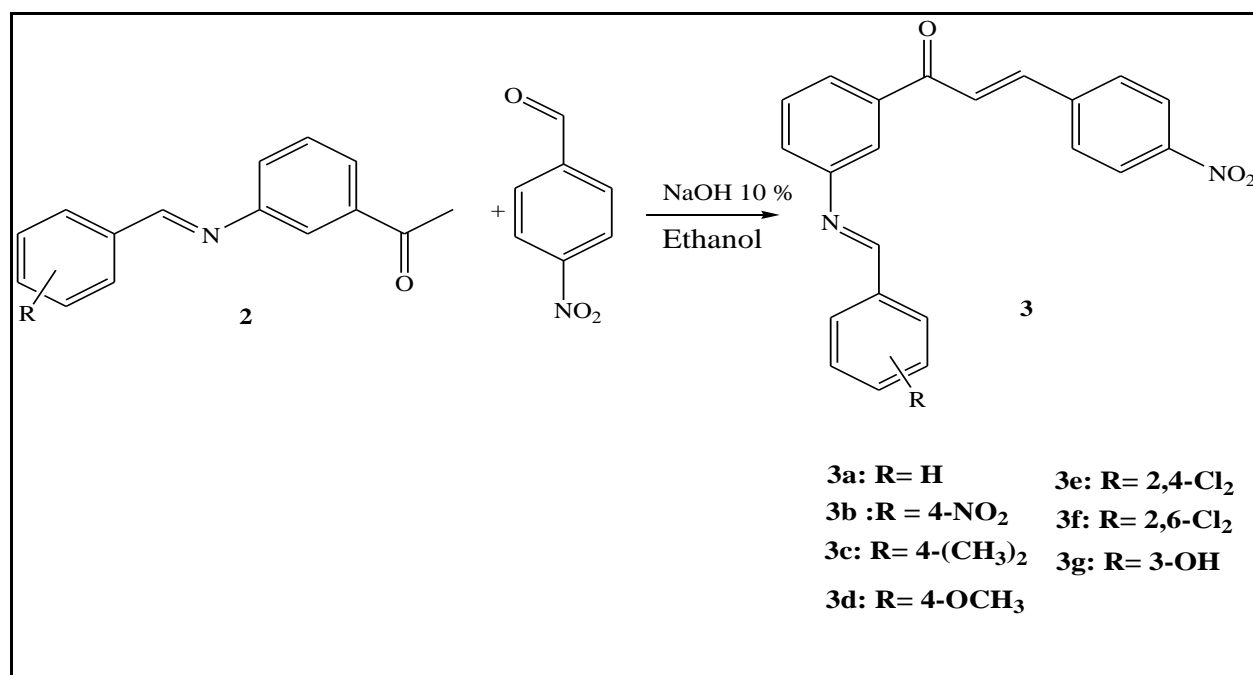


Schéma 3.2 Synthèse des chalcones **3a-g** à partir des différentes bases de Schiff **2a-g**

Les propriétés physiques des produits obtenus sont données dans le tableau suivant :

Tableau 3.3 : Résultats et propriétés physiques des chalcones obtenues

Composé	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Aspect et couleur
3a	95	96	Poudre beige
3b	77	116	Poudre beige
3c	66	50	Poudre jaune foncé
3d	41	76	Poudre jaune
3e	56	100	Poudre jaune verdâtre
3f	89	77	Poudre jaune
3g	24	83	Poudre beige

Nous remarquons l'obtention de très bons rendements, notamment pour les produits **3a**, **3b** et **3f** et de moyens rendements pour les autres produits.

3.1 Résultats de l'analyse par CCM des composés 3a-g

La chromatographie sur couche mince (CCM) de ces composés a révélé la présence d'une seule tache pour tous les produits ce qui vérifie éventuellement leur pureté.

Les R_f sont représentés dans le tableau 3.4 ci-dessous.

Tableau 3.4 : Rapports frontaux des différentes chalcones

Composé	R _f
3a	0,44
3b	0,41
3c	0,67
3d	0,64
3e	0,7
3f	0,66
3g	0,71

4. SYNTHÈSE DES PYRAZOLINES 4a-b

La synthèse des composés **4a-b** consiste à faire réagir les chalcones **3a** et **3c** avec le 2-hydroxybenzohydrazide et le *N*-méthylbenzohydrazide respectivement, dans l'éthanol en présence de l'acétate de sodium, à reflux.

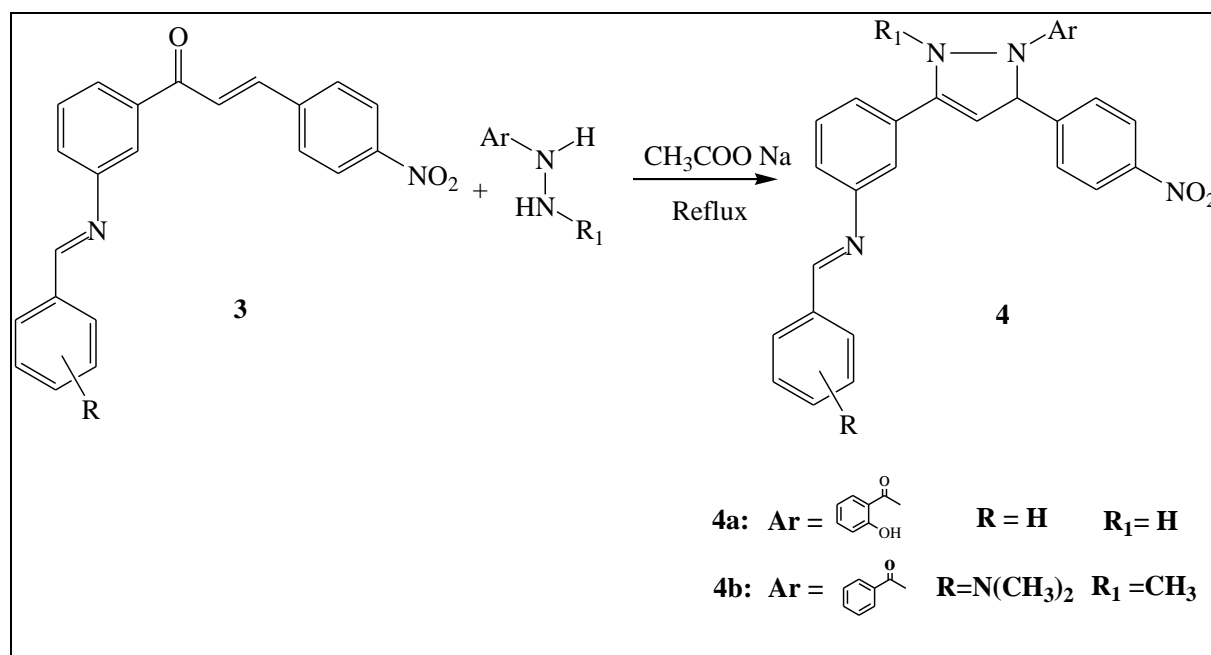


Schéma 3.3 : Synthèse des pyrazolines **4a-b**

Les propriétés physiques des produits obtenus sont données dans le tableau suivant :

Tableau 3.5 : Résultats et propriétés physiques des pyrazolines obtenues

Composé	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Aspect et couleur
4a	42	300,9	Poudre orange
4b	38	96	Poudre beige

Nous remarquons l'obtention de moyens rendements pour les deux produits.

4.1 Résultats de l'analyse par CCM des composés 4a-b

La chromatographie sur couche mince (CCM) des composés a révélé la présence d'une seule tache pour les deux composés ce qui vérifie éventuellement leur pureté.

Les Rf sont représentés dans le tableau 3.6 ci-dessous.

Tableau 3.6 : Rapports frontaux des composés 4a-b

composé	Rf
4a	0,69
4b	0,66

5. MECANISME REACTIONNEL DE FORMATION DES COMPOSES 2a-g, 3a-g et 4a-b

La première étape de ce mécanisme réactionnel consiste en la formation de la base de Schiff (imine). Cette réaction est une addition nucléophile de l'amine sur l'aldéhyde aromatique conduisant aux composés **2a-g** après une déshydratation.

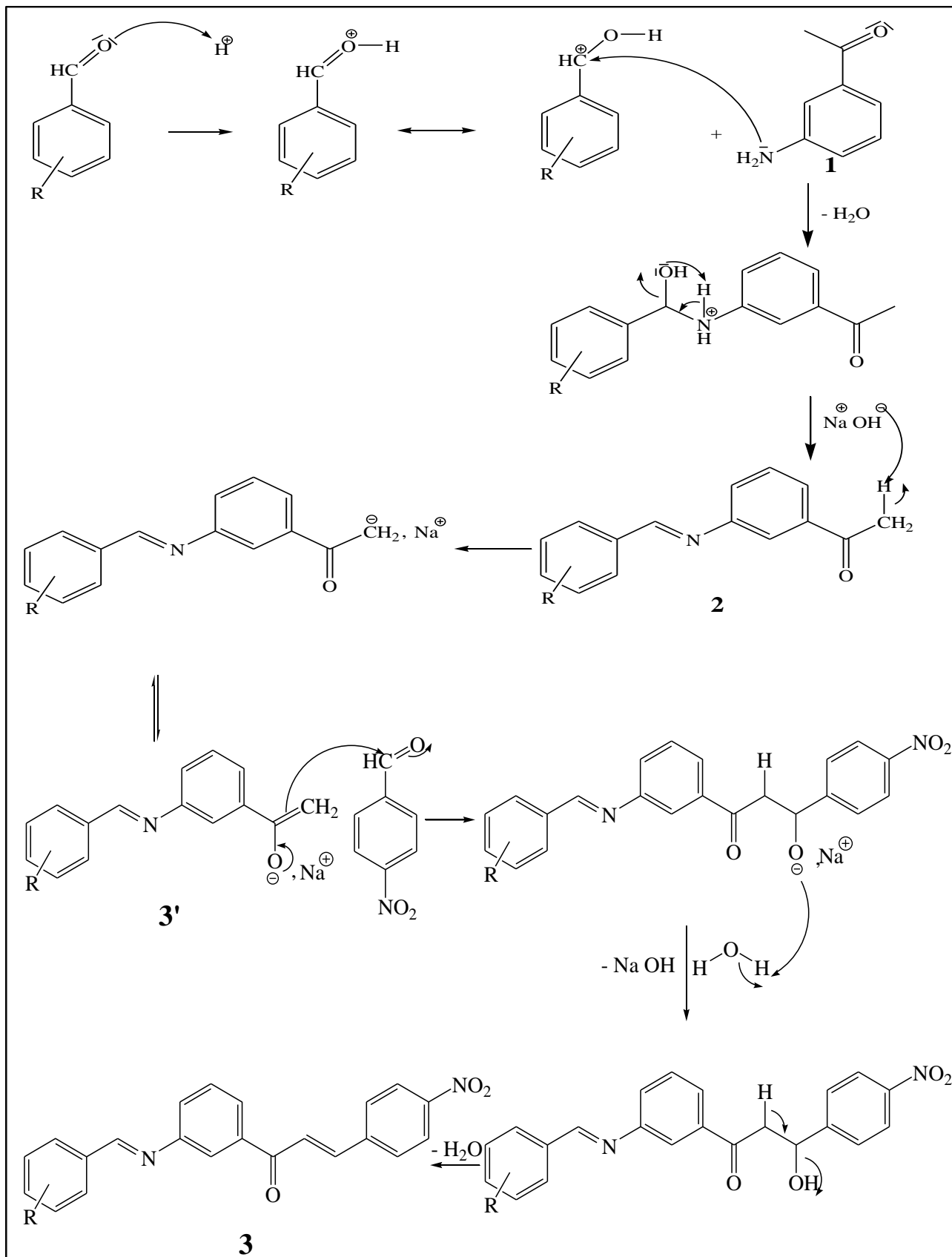
La deuxième étape concerne la formation des chalcones (Composés **3a-g**), la littérature révèle que ce type de réaction est favorisé au milieu basique.

Vu la mobilité du proton du groupement méthyle du composé 2, celui-ci est arraché par la base (OH^-), formant ainsi l'anion **3**. Ce dernier à son tour attaque le carbone de la fonction carbonyle du 4-nitrobenzaldéhyde, conduisant à la chalcone.

La troisième étape, est la synthèse des pyrazolines (Composés **4a-b**):

La réaction est initiée par l'arrachement du proton acide du dérivé de l'hydrazide (celui de NH) par la base (CH_3COO^-) conduisant à la formation d'un anion. Ce dernier s'additionne sur la chalcone selon une addition de Michael pour donner l'intermédiaire **4'**, qui à son tour subit une condensation intramoléculaire par l'attaque de l'azote (NH_2) sur le groupement carbonyle, pour conduire à la formation des pyrazolines (composé 4).

Le mécanisme détaillé des réactions est représenté dans le schéma 3.4 suivant :



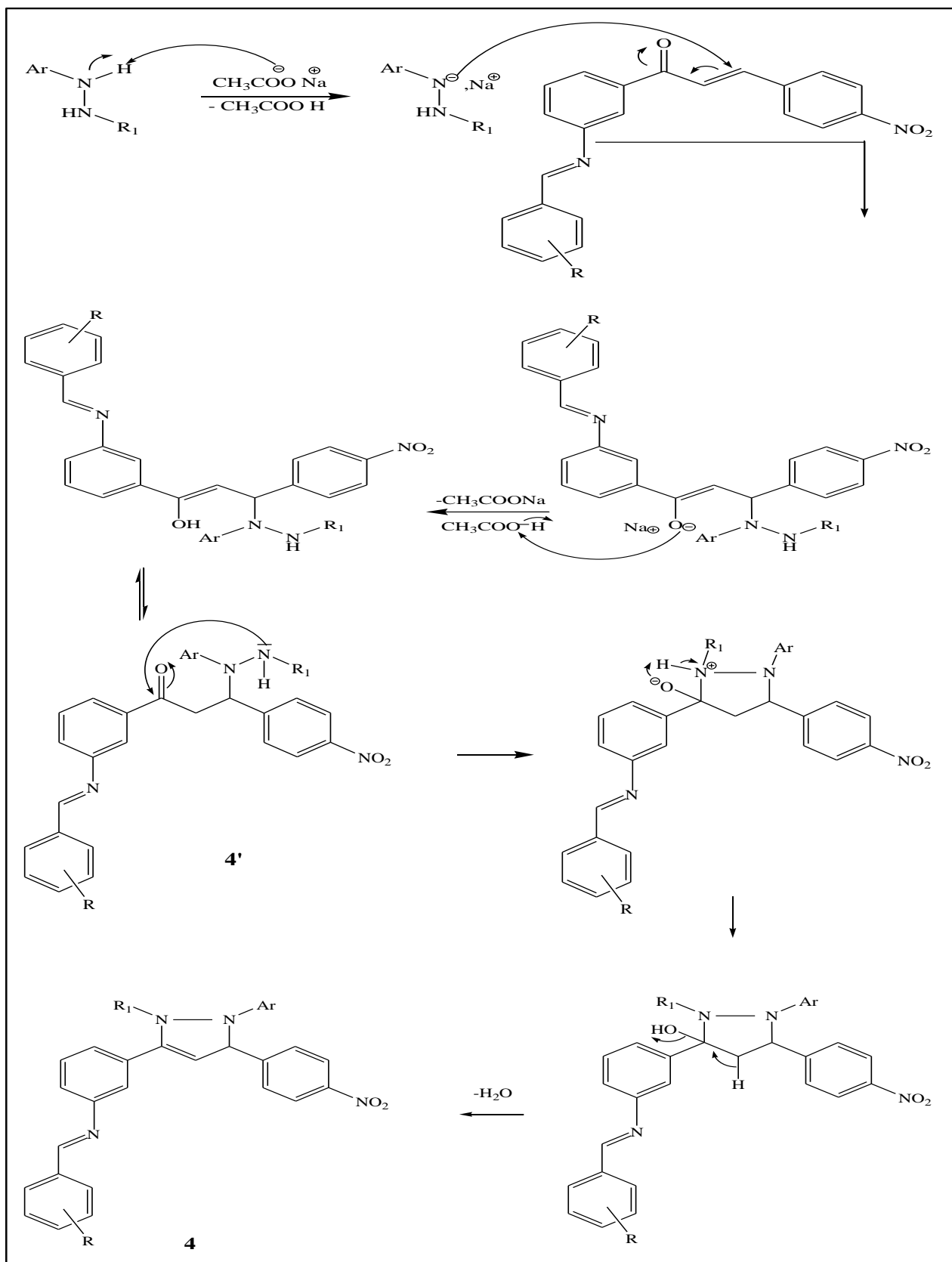


Schéma 3.4 Mécanisme réactionnel de formation des composés 2a-g, 3a-g et 4a-b

6. RESULTATS DES ANALYSES SPECTROSCOPIQUES

6.1. Résultats de l'analyse par spectroscopie UV/visible

Les spectres d'absorption ont été réalisés juste après dissolution des produits dans le DMSO à 10^{-6} M. Le balayage a été effectué sur un intervalle de 200 à 800 nm ; les graphes obtenus nous permettent d'attribuer deux bandes d'absorption pour l'ensemble des composés **3b**, **3c**, **3d** et **4a**. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 3.7 ci-dessous [41].

Tableau 3.7 : Résultats d'analyses des spectres UV/vis.

Composé	λ abs (nm)	Transition électronique
3b	301	$n - \pi^*$
	263	$\pi - \pi^*$
3c	357	$n - \pi^*$
	260	$\pi - \pi^*$
3d	341	$n - \pi^*$
	269	$\pi - \pi^*$
4a	332	$n - \pi^*$
	255	$\pi - \pi^*$

6.2. Résultats de l'analyse par spectroscopie IR

L'analyse par spectroscopie IR confirme l'obtention des produits **2b**, **3f**, **4a**, **4b** par apparition de leurs bandes caractéristiques correspondant à la vibration d'élongation ν des liaisons suivantes : 1580 (N=C) pour la base de Schiff **2b**, 1700(C=O) et 1680(C=C) pour la chalcone **3f** et 3450 (N-H), 1420 (C-N) pour les pyrazolines **4a**, **4b** [42].

Les principales bandes obtenues sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 3.8 : Résultats d'analyses par spectroscopie IR

Composé	Bandes caractéristiques enregistrées (cm^{-1})
2b	1680 (C=O) ν ; 1580 (C=N) ν ; 1490(C=C) aromatique ν ; 1370(C-NO ₂) ν ; 1300(C-H) alcane γ ; 730(C-H) aromatique γ .
3f	1700 (C=O) ν ; 1680(C=C) alcène ν ; 1490 (C=N) ν ; 1380(C-H) alcane γ ; 800 (C-Cl) ν ; 730 (C-H) aromatique γ .
4a	3450 (N-H) amine ν ; 3290 (O-H) phénol ν ; 1600(C=O) ν ; 1570 (C=C) aromatique ν ; 1490 (C=N) ν ; 1420 (C-N) ν ; 1370 (C-NO ₂) ν ; 1190(C-O) ν ; 800(C-H) aromatique γ .
4b	1620(C=O) ν ; 1570 (C=C) aromatique ν ; 1500(N=C) ν ; 1400(C-N) ν ; 1370(C-H) alcane γ ; 1270(C-NO ₂) ν ; 700(C-H) aromatique γ .

7. ETUDE THEORIQUE DE LA STABILITE DES COMPOSES SYNTHETISES

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée [43].

En chimie, les calculs portent généralement sur des grosses molécules, qui ne peuvent être traitées rigoureusement par les méthodes *ab-initio*. Les méthodes semi empiriques ne prennent en compte que les électrons de valence, diminuant ainsi le nombre d'orbitales atomiques et négligent la plus part des intégrales de répulsion électroniques. Les méthodes semi empiriques ont été proposées afin de réduire le coût des calculs *ab-initio*, qui demeurent élevés malgré la performance de l'outil informatique.

l'enthalpie de formation [44] est donnée par la relation semi empirique suivante :

$$\Delta H_{f,296}^{\circ}(\text{molécule}) = \left[E_{el}^T(\text{molécule}) - \sum_{i=1}^N E(\text{atome}_i) \right] + \sum_{i=1}^N \Delta H_{f,298}^{\circ}(\text{atome}_i)$$

$E_{el}^T(\text{molécule})$ est l'énergie totale de la molécule.

Où $\left[\sum_{i=1}^N E(\text{atome}_i) \right]$: Energies électroniques calculées des différents atomes.

$\sum_{i=1}^N \Delta H_{f,298}^{\circ}(\text{atome}_i)$: Enthalpies de formation expérimentales des atomes.

Dans le but de déterminer théoriquement la conformation la plus stable pour chaque composé, nous avons effectué une optimisation de géométrie sur tous les composés, au moyen de la méthode PM3 (PamaticMethod 3) en utilisant la chaîne de programmes Gaussian09.

La variation de l'angle dièdre C - N - \hat{C} - C de 0° à 180° dans les composés **2a-g** et **4a-b** engendre deux conformations (figures 3.1 et 3.2), correspondant aux angles dièdres : C - N - \hat{C} - C = 0° (Conformation Z) et = 180° (Conformation E).

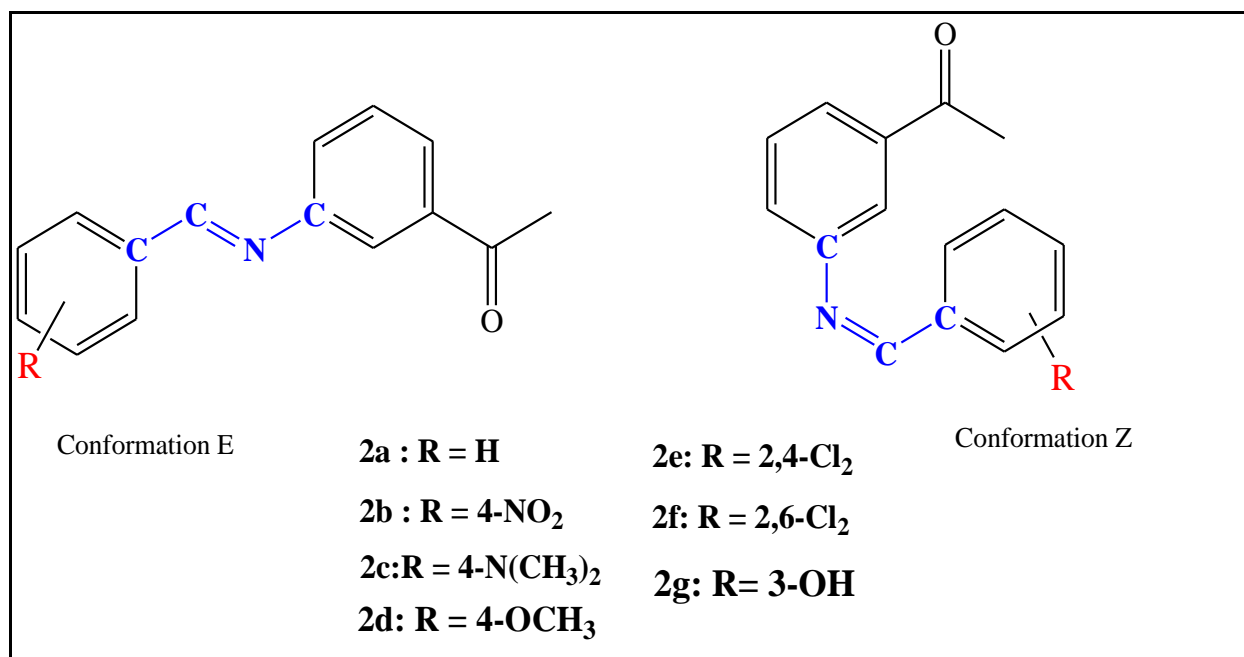


Figure 3.1 : Conformations Z et E des composés 2a-g

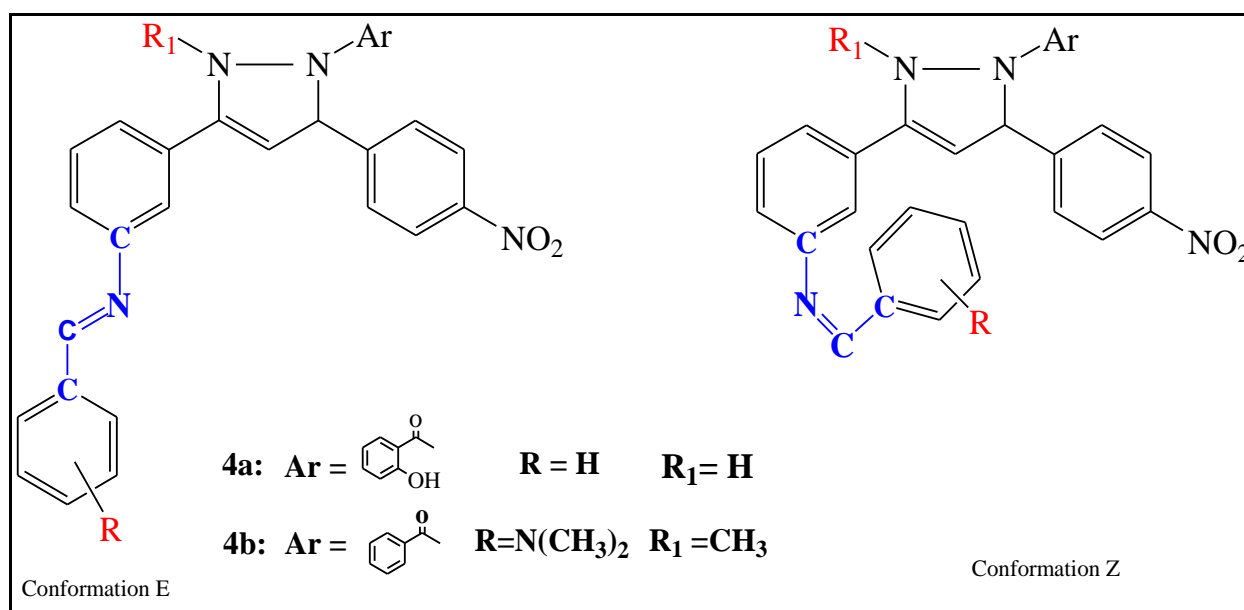


Figure 3.2 : Conformations Z et E des composés 4a-b

La comparaison des résultats obtenus montrent que les enthalpies de formations calculées pour les deux conformations des composés 2a-g et 4a-b sont très proches, Toutefois nous notons que la conformation 'E' est plus stable que la conformation 'Z' et ce, quel que soit la nature du substituant R. En effet, l'enthalpie de formation calculée pour la conformation 'E' est plus faible que celle calculée pour la conformation 'Z', ceci s'explique par l'encombrement stérique existant dans le cas de la Z.

Nous donnons dans la figure 3.3 suivante, les structures optimisées des deux conformations Z et E du composé **2a** et dans le tableau 3.8, ci après, les enthalpies de formation ΔH_f (en Kcal/mol) de tous les composés.

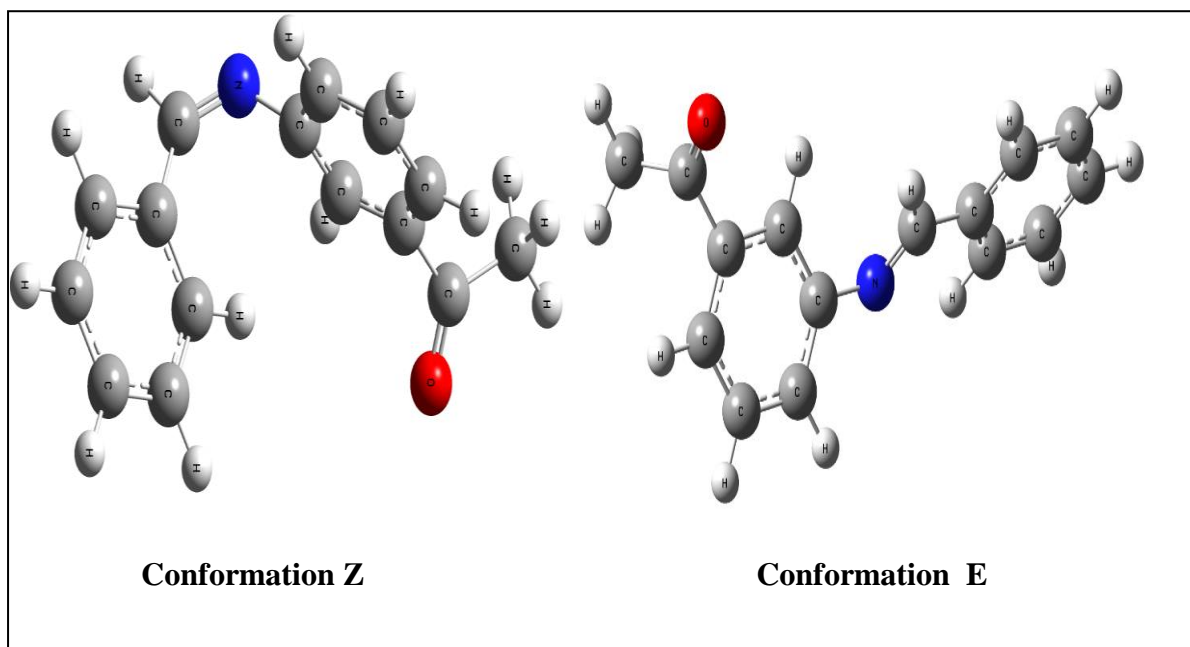


Figure 3.3 : Structures optimisées des deux conformations Z et E du composé **2a**

Tableau 3.9: Enthalpies de formation des composés étudiés

Composé	Configuration	ΔH_f (Kcal/mol)
2a	E	27.35
	Z	27.61
2b	E	26.98
	Z	27.61
2c	E	25.11
	Z	25.45
2d	E	2.51
	Z	3.01
2e	E	23.21
	Z	23.84
2f	E	17.64
	Z	17.66
2g	E	-10.04
	Z	-9.41
4a	E	78.85
	Z	79.06
4b	E	114.83
	Z	115.46

8. RESULTATS DES ACTIVITES BIOLOGIQUES

8.1. Résultats de l'activité Antioxydante

La présence des radicaux libres dans le corps humain peut être la cause de plusieurs maladies (cancer, vieillissement, diabète...), pour cela, l'usage d'un antioxydant que ça soit dans le domaine médicale où agroalimentaire est devenu une nécessité préalable [45].

Pour évaluer l'activité antioxydante des produits synthétisés, plusieurs méthodes sont utilisées parmi lesquelles on cite la méthode du DPPH•, utilisée pour notre travail.

8.1.1. Piégeage du radicale DPPH•

Dans notre étude, nous avons analysé la capacité de piégeage du radicale DPPH• pour tous les produits synthétisés (les bases de Schiff, les chalcones et les pyrazolines) et les dilutions qui conviennent pour les produits où l'activité a été aperçue.

Selon les résultats illustrés dans les figures 3.4 et 3.5 les produits **2c**, **3f** et **3g** présentent une légère activité antiradicalaire. Et nous avons observé que les autres produits ont montré une couleur bleue au lieu du violet ou du jaune qui caractérise le DPPH-H. Généralement, une délocalisation sur le DPPH• provoque cette couleur et cela peut induire à une interaction entre ce dernier et les composés [36].

Les absorbances sont proches de celles du standard, mais d'une longueur d'onde différente de ce dernier. Cette différence peut être due aux interactions induites par la délocalisation. Toutefois, il est possible que nos produits possèdent une activité antiradicalaire mais on n'a pas pu l'identifier dans ce présent travail.

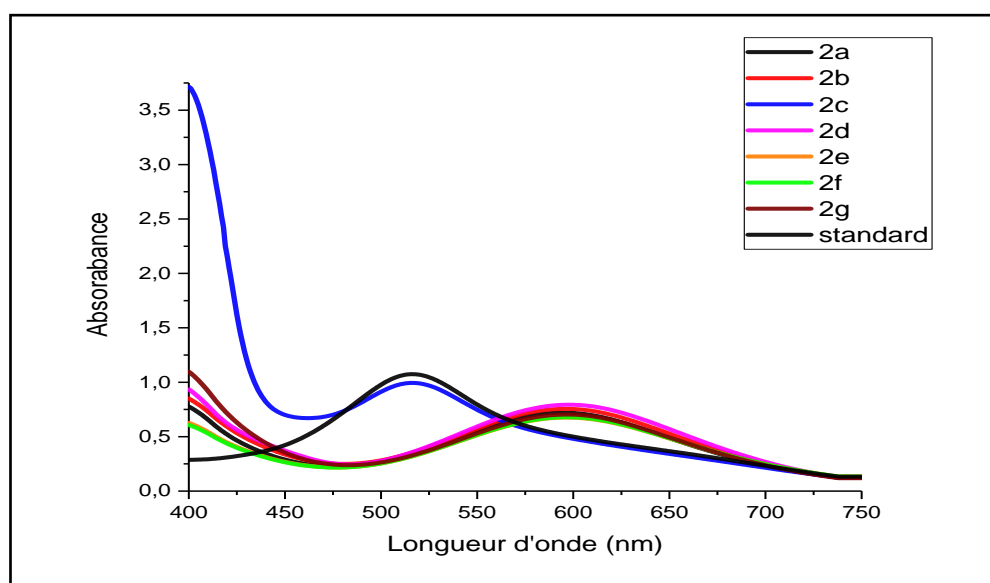


Figure 3.4 : Résultats de l'activité antioxydante des composés **2a-g**

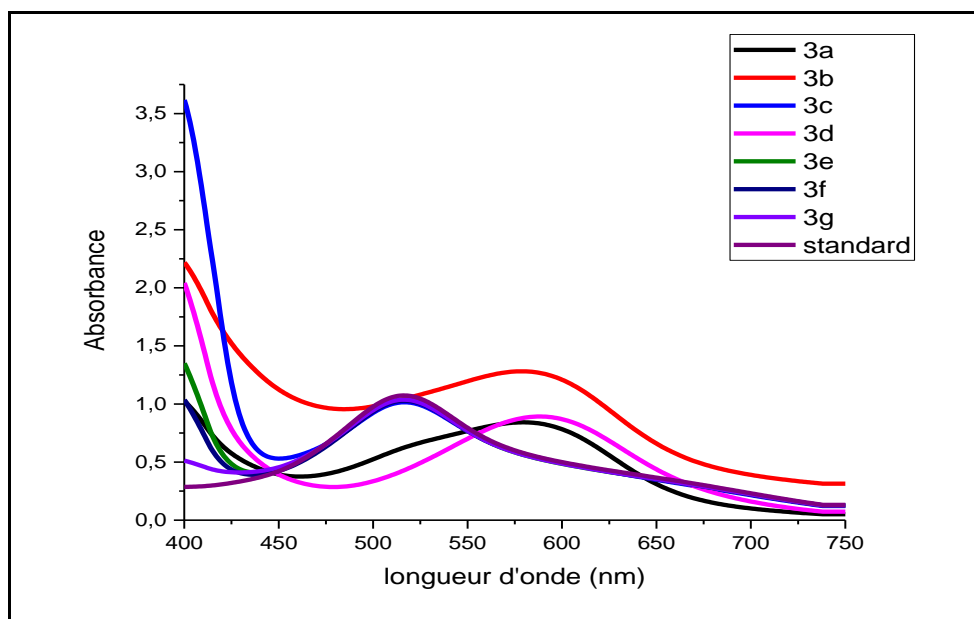


Figure 3.5: Résultats de l'activité antioxydante des composés **3a-g**

Par ailleurs, le produit **4a** a montré une très bonne activité antiradicalaire comme le montre la figure 3.6 ci-dessous, Cela est dû à la présence du groupement O-Hen position ortho du noyau aromatique et N-H dans le noyau pyrazoline.

Pour mieux caractériser le pouvoir antiradicalaire, nous avons effectué plusieurs dilutions à fin de déterminer la quantité minimale d'antioxydant capable de décroître la concentration initiale du DPPH[•].

On note que : plus l'absorbance est moindre, plus l'activité antioxydante est importante.

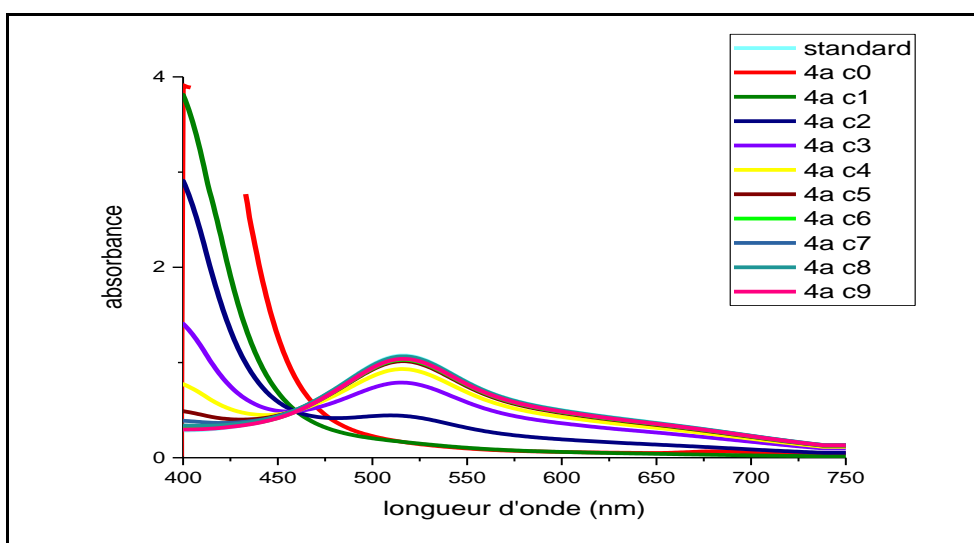


Figure 3.6: Résultats de l'activité antioxydante du composé **4a**

Les résultats illustrés dans la figure 3.7 représentant les pourcentages d'inhibition de DPPH• en fonction de la concentration du composé **4a**. Ils montrent une bonne activité antioxydante avec un pourcentage d'inhibition de presque 90% pour les concentrations de 10^{-1} mol/l et $5 \cdot 10^{-2}$ mol/l.

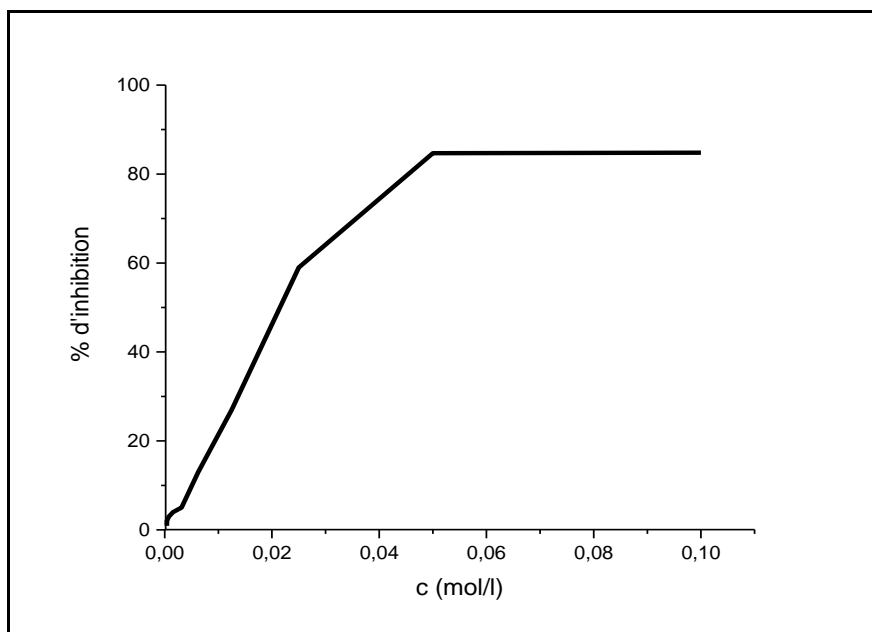


Figure 3.7 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH• du composé **4a**.

8.1.2. Détermination de la CE50 ou l'IC50

La concentration efficace (CE50) est inversement liée à la capacité antioxydante d'un composé, car elle exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50 %. Plus la valeur de CE50 est basse, plus l'activité antioxydante de ce composé est importante. La concentration inhibitrice minimale (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.

Dans notre travail, nous avons opté pour la méthode d'extrapolation, on a obtenu le résultat suivant : CE50=0.022mol/l pour le composé **4a**.

8.1.3. Densité optique

La densité optique du produit **4a** en fonction de la concentration est représentée dans la figure 3.8 et comparée à celle de l'acide ascorbique illustrée dans la figure 3.9.

On remarque d'après ces résultats, que la densité optique diminue avec l'augmentation de la concentration.

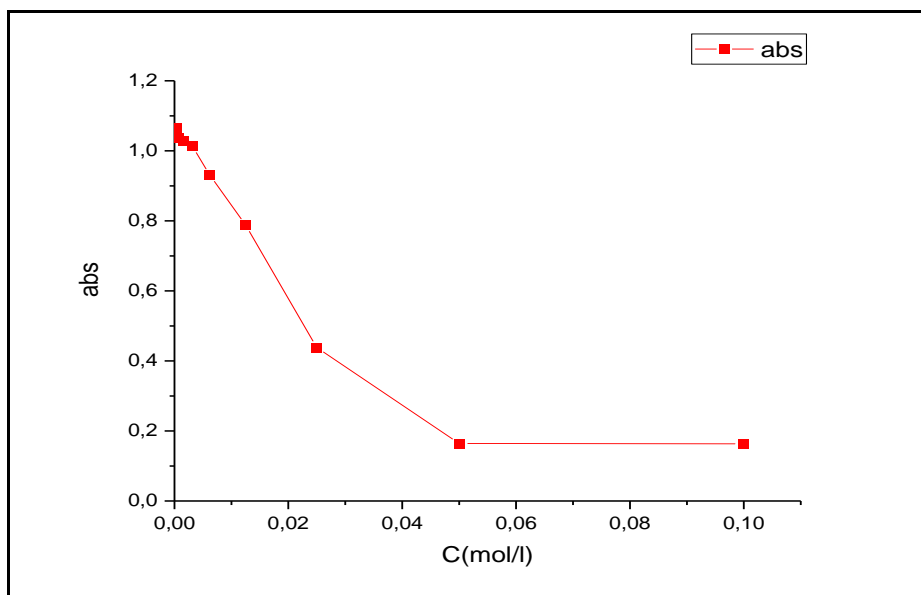


Figure 3.8 : Densité optique en fonction de la concentration du composé **4a**

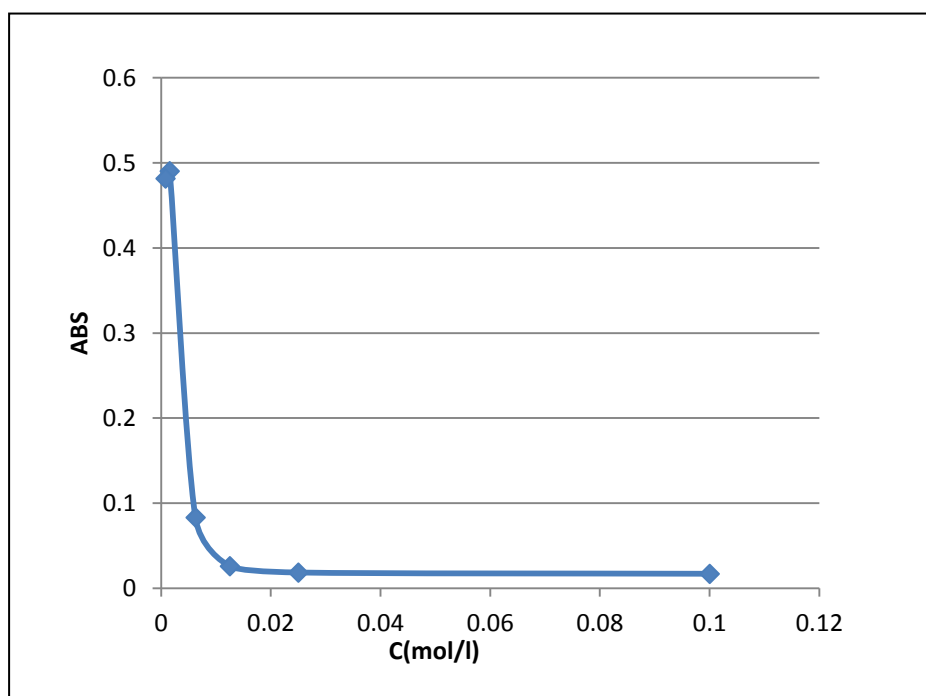


Figure 3.9: Densité optique en fonction de la concentration de l'acide ascorbique

8.2. Résultats de l'activité antibactérienne

Les bases de Schiff, chalcones et pyrazolines possèdent un large spectre d'applications biologiques et/ou thérapeutiques. Ainsi elles sont étudiées pour leurs propriétés antibactérienne, antipaludique, antivirale, et antioxydante [39-40].

Dans ce travail, nous avons choisi d'évaluer le potentiel antibactérien des composés synthétisés vis-à-vis de deux souches bactériennes *E.coli* et *S.aureus* par la méthode de diffusion sur disque ; des antibiogrammes sont réalisés afin de mettre au point cette évaluation.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant et illustrés dans les figures 3.10, 3.11, et 3.12.

Tableau 3.10 : Résultats de l'activité antibactérienne des produits **2a-g**, **3a-g** et **4a**

Diamètres des zones d'inhibition															
Cp	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	4a
Souches bactériennes															
<i>E-coli</i>	6	6	6	6	6	6	6	11	6	6	6	6	6	13	6
	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
<i>S-aureus</i>	6	6	6	6	10	6	6	6	6	10	6	6	11	11	6
	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-

La sensibilité aux différents produits est déterminée selon le diamètre des zones d'inhibition comme suit :

(-) : Non sensible, si le diamètre est inférieur à 8mm [46].

(+) : Sensible, si le diamètre est compris entre 9 et 14mm [46].

(+ +) Très sensible pour un diamètre entre 15 à 19 mm [46].

(+ + +) Extrêmement sensible pour un diamètre supérieur à 20 mm [46].

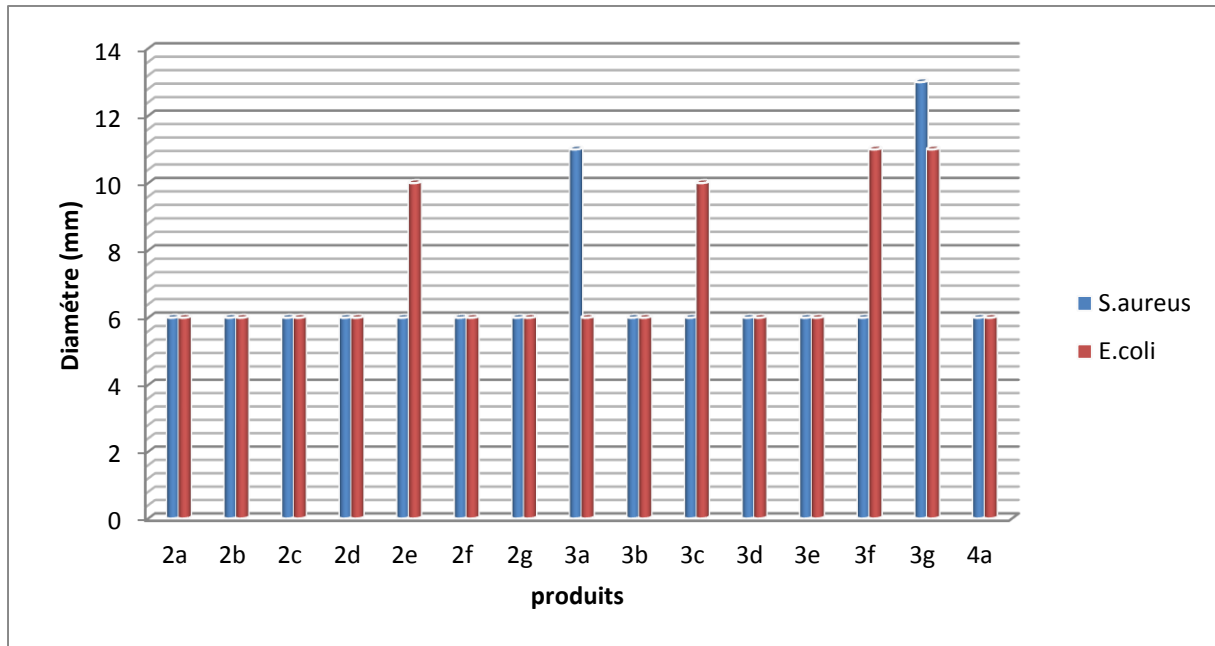


Figure 3.10 : Effet inhibiteur des différents produits sur les souches bactériennes



Figure 3.11 : Antibioigrammes réalisés avec la souche *Escherichia Coli* ATCC 25922



Figure 3.12 : Antibioigrammes réalisés avec la souche *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

D'après les résultats de l'étude (*in-vitro*) obtenus, les souches bactériennes se comportent différemment vis-à-vis des produits testés. La bactérie à gram négatif *Escherichia Coli* s'est révélée être sensible à plus de produits que celle de *Staphylococcus aureus* (bactérie à Gram positif), qui ne possède pas de membrane externe.

La souche *Escherichia Coli* est sensible vis-à-vis des produits **2e**, **3c**, **3f** et **3g** avec des zones d'inhibition de 10 à 11mm de diamètre ; cela est dû à la présence de différents groupements (OH, N(CH₃)₂ et Cl).

La souche *Staphylococcus aureus* est sensible uniquement vis-à-vis des deux produits **3a** et **3g** qui inhibent légèrement la croissance de la bactérie avec des diamètres d'inhibition de respectivement 13 mm et 11 mm grâce à la présence du groupement Cl.

Les autres produits n'ont montré aucune sensibilité vis-à-vis de la souche bactérienne cela est peut être due au fait que la diffusion dans la gélose est nettement lente, ou à cause de l'effet de solubilité, ou à la résistance de ces souches bactériennes.

9. CONCLUSION

La synthèse d'une série de dérivés de (bases de Schiff, chalcones et pyrazolines) a été effectuée.

On remarque que la nature des substituants liés aux noyaux benzéniques influent sur les rendements des réactions.

L'étude de différentes données spectroscopiques nous a permis de conclure la formation de ces dérivés, qui sont décrits dans la littérature comme agents thérapeutiques.

L'étude théorique de la stabilité des composés **2a-g** et **4a-b**, indique que la conformation 'E' est plus stable que la conformation 'Z' et ce, quel que soit la nature du substituant R.

L'évaluation de l'activité anti oxydante par la méthode du DPPH• a montré que les composés **2c**, **3f**, **3g** et **le 4a** sont dotés d'un pouvoir anti oxydant, notamment pour le composé **4a** qui montre un pouvoir antiradicalaire modéré et qui est comparé à celui de l'acide ascorbique.

Les tests biologiques effectués sur les composés synthétisés ont confirmé leur effet antibactérien contre *Escherichia coli* ATCC 25922 pour les produits **2e**, **3c**, **3f** et **3g** et contre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 pour les produits **3a** et **3g**.



**CONCLUSION
GENERALE**

Au terme de ce mémoire, nous avons pu synthétiser une série de sept bases de Schiff, une série de sept chalcones et deux pyrazolines.

Dans un premier temps, Nous avons fait réagir la 3-aminoacétophénone avec les aldéhydes aromatiques différemment substitués dans l'éthanol, afin d'obtenir une série de bases de Schiff **2a-g**. Le traitement de ces dernières avec le 4-nitrobenzaldéhyde dans un milieu basique a permis d'accéder aux différents dérivés de chalcones **3a-g**. Par la suite, nous avons fait réagir les chalcones **3a** et **3c** avec le 2-hydroxybenzohydrazide et le 4-méthylbenzohydrazide respectivement afin d'obtenir les deux dérivés pyrazolines **4a-b**.

Le succès de ces synthèses est jugé par les rendements obtenus au cours des réactions. Les résultats obtenus sont satisfaisants dans les conditions opératoires choisies.

Certains des produits synthétisés ont été caractérisés par les différentes techniques d'analyses structurales et qualitatives (UV/Visible et IR).

L'étude par spectrophotométrie UV-Visible des composés **3b**, **3c**, **3d** et **4a** a permis de confirmer l'obtention du produit et l'absence d'impuretés et de déterminer le type de liaison. L'étude par spectroscopie IR des composés **2b**, **3f**, **4a** et **4b**, permet quant à elle d'identifier les groupements fonctionnels présents dans les produits et le mode de vibration des liaisons chimiques ; en effet, chaque bande est associée à une liaison simple ou multiple entre deux atomes. Les principales bandes des produits révélées par les spectres sont celles des groupements **C=N**, **C=O**, **C=C**, **N-C** et **N-H**.

L'étude théorique de la stabilité des composés **2a-g** et **4a-b**, indique que la conformation 'E' est plus stable que la conformation 'Z' et ce, quel que soit la nature du substituant R.

L'activité antioxydante des composés a été évaluée par la méthode de DPPH \cdot . Cette dernière a montré que certains composés possèdent une activité antioxydante notamment les composés **2c**, **3f**, **3g** et le **4a**. Cependant le composé **4a** montre l'activité antioxydante la plus grande, elle a été comparée à celle de l'acide ascorbique. Cela est dû à la présence de deux groupements **O-H** en position ortho du noyau aromatique et **N-H** dans le noyau pyrazoline.

L'activité antibactérienne a été évaluée *in vitro* pour quinze produits ; Elle a été déterminée sur deux souches bactériennes par la méthode de diffusion sur disques. Les produits **2e**, **3c**, **3f** et **3g** ont révélés une activité antibactérienne vis-à-vis d'*Escherichia Coli*, tandis que la souche *Staphylococcus aureus* est sensible uniquement vis-à-vis des deux produits **3a** et **3g**.

La réalisation du présent travail nous a permis de se familiariser avec les manipulations et la méthodologie en synthèse organique en général.

Perspectives

Afin d'approfondir les aspects entrevus dans ce travail et pour bien l'accomplir, un certains nombres de perspectives peuvent être envisagés :

- Mener une étude plus approfondie avec d'autres techniques d'analyse spectroscopiques notamment la résonance magnétique nucléaire (RMN) de ^1H et ^{13}C , la spectroscopie de masse et l'analyse élémentaire afin de bien confirmer les résultats obtenus.
- Elargir la gamme de souches bactériennes testées.
- Utiliser d'autres méthodes pour évaluer l'activité anti oxydante.
- Identification des composés responsables des différentes activités biologiques et l'élaboration de la relation structure activité.
- Etude de nouvelles activités biologiques plus précisément l'activité anti-inflammatoire et anti-cancéreuse.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] M. RAHMOUNE, Z. OUADJENE; Mémoire de Master en chimie pharmaceutique et substances naturelles ; Synthèse, caractérisation et étude des propriétés antibactériennes des bases de Schiff à base de 2-amino-5-nitro-phénols ; Université Djilali Bounaâma - Khemis Miliana ; **2016**.
- [2] K. JADIDI, R. GHAREMANZADEH, A. BAZGIR ; *J. Comb. Chem* ; 11, 341-344; **2009**.
- [3] F. FENANIR ; Mémoire de Magister en génie pharmaceutique; Synthèse et caractérisation de nouvelles molécules à effet thérapeutique contenant des ligands (Base de Schiff); Université Ferhat Abbas de Sétif; **2009**.
- [4] T.T TIDWELL, H. SCHIFF, bases de Schiff et synthèse de b-lactamcenturie , *Chem. Int.Ed.* 47,1016–1020; **2008**.
- [5] H. SCHIFF, Bases de Schiff: Une enquête sur une courte chimie outil Evergreen , Justus Liebig, *génie Chimique*, 92–137 série 140; **1866**.
- [6] P. VOGEL, Chimie organique, méthodes et modèle, **1997-1998**.
- [7] S.DYAGI, Y.DEGANI; The chemistry of the carbone –nitrogen double band, 71, **1970**.
- [8] H. SCHIFF, En ce qui concerne l'effet du phosphore sur einigeanorganische Säuren Super chlorure (en allemand) , Justus Liebig. *En génie Chimique*, 102, 111-118, **1857**.
- [9] C. RHODES, Schiff base forming drugs: mechanisms of immune potential and therapeutic potential [J].*J.Mol.Med*, 74:497-504; **1996**.
- [10] F. GIALDI, R. PONCI, Antibacterial activity of derivatives of quinoline VI.Preparation of some Schiff bases from quinoline -8- aldehyde, [J].*Chem Commun*, 3:1664-1665; **2003**.
- [11] A. DE SOUZA, F. GALETTI, C. SILVA, L. BICALHOB, M. PARMA, S. FONSECA, et al, Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds, *Quim Nova*; 30 (7); 1563-6; **2007** .
- [12] S. PANDEYA, D. SRIRAM, G. NATH, E. DE CLERCQ, Synthesis and antimicrobial activity of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with pyrimidine. *IL Farmaco*; 54(9):624-8; **1999**.
- [13] P. PANNEERSELVAM, R.NAIRR, G. VIJAYALAKSHMI, et al ; Synthesis of Schiff bases of 4-(4- aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents [J]. *J.Med.Chem.*; 40:225-229; **2005**.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

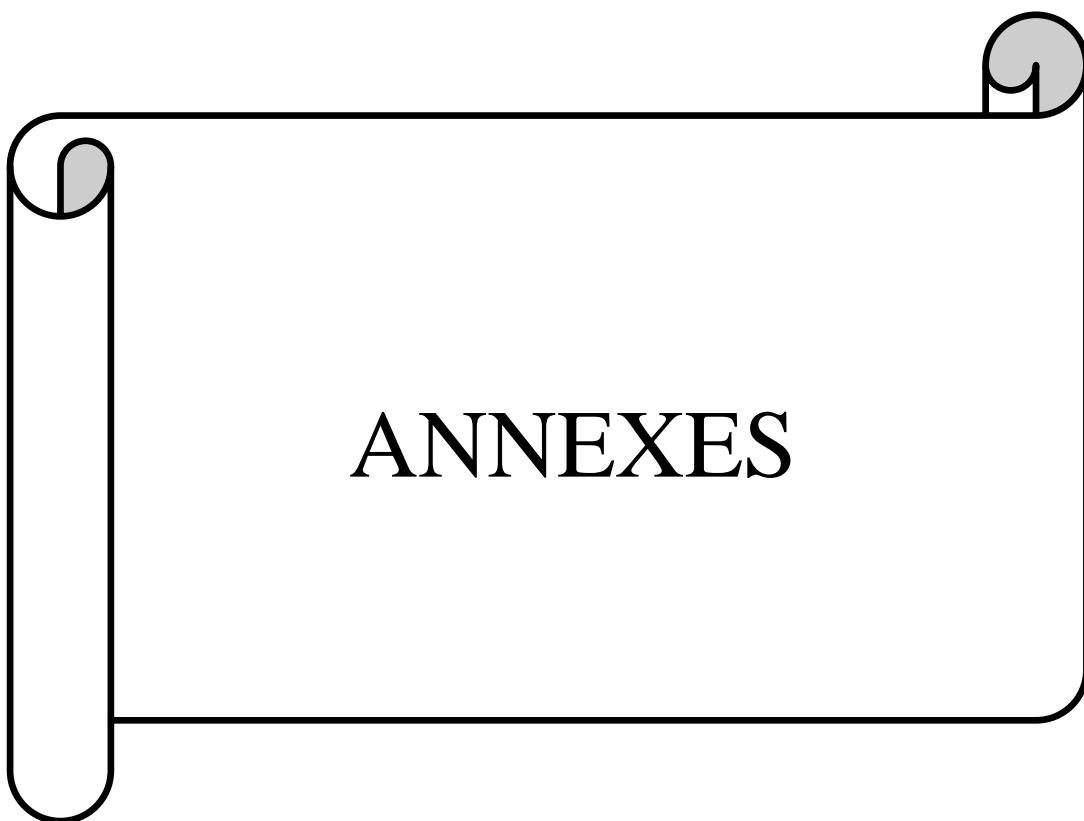
- [14] SHI L, GE HM, TAN SH, LI HQ, SONG YC, ZHU HL, et al; Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5- chloro-salicylaldehyde . *Eur. J. Med.Chem*, 42(4):558-64; **2007**.
- [15] S. SUNDRIYAL, RK. SHARMA, R .JAIN, Current advances in antifungal targets and drug development,*Curr Med Chem*; 13(11); 1321-35; **2006**.
- [16] C. MARTINS, D. SILVA, A. NERES, E. MAGALHA, G. WATANABE, L. MODOLO et al, Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. *J. Antimicrob. Chemother*, 63(2):337-9 ; **2009**.
- [17] C. MARTINS, D. RESENDE, D. SILVA, E. MAGALHA, L. MODOLO, RA. PILLI, et al. In vitro studies of anticandidal activity of goniothalmin enantiomers. *J.Appl- Microbiol*, 107 (4):1279-86; **2009**.
- [18] O. KAYSER, A. KIDERLEN, S. CROFT, Natural products as Potentiel antiparasitic drugs. *Parasitol Res*, 90 (Suppl 2):S55-62; **2003**.
- [19] P. WANG, J. KECK, EJ. LIEN, M. LAI, Design, synthesis, testing and quantitative structure- activity relationship analysis of substituted salicylaldehyde Schiff bases of 1-amino-3-hydroxyguanidine tosylate as new antiviral agents against coronavirus. *J. Med.Chem* 33(2):608-14; **1990**.
- [20] D. SRIRAM, P. YOGESWARI, NS. MYNEEDU, V. SARAAWAT, Abacavir prodrugs: microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti- HIV activities. *Bioorg Med Chem Lett* 16(8):2127-9; **2006**.
- [21] L. SANTOSH, U. GAONKARI, N. VIGNESH; Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review; *Research on Chemical Intermediates* , 43:60436077, **2017**.
- [22] P. SINGH, A. ANAND, V. KUMAR, *Eur. J. Med. Chem*, 85, 758-777, **2014**.
- [23] F. KHEDDAR ; Mémoire de Master en Chimie (Matériaux Organiques) ; Synthèse, caractérisation et étude de la réactivité des cétones α , β -insaturée (chalcones) vis-à-vis le thiosemicarbazide : Application à la synthèse des pyrazoles, université dr moulay tahar – saïda ; **2017**.
- [24] B. REZK, R. HAENEN GUIDO, J. VAN DER, A. VIJGH WIM, Bast, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 295, 9-13, **2002**.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

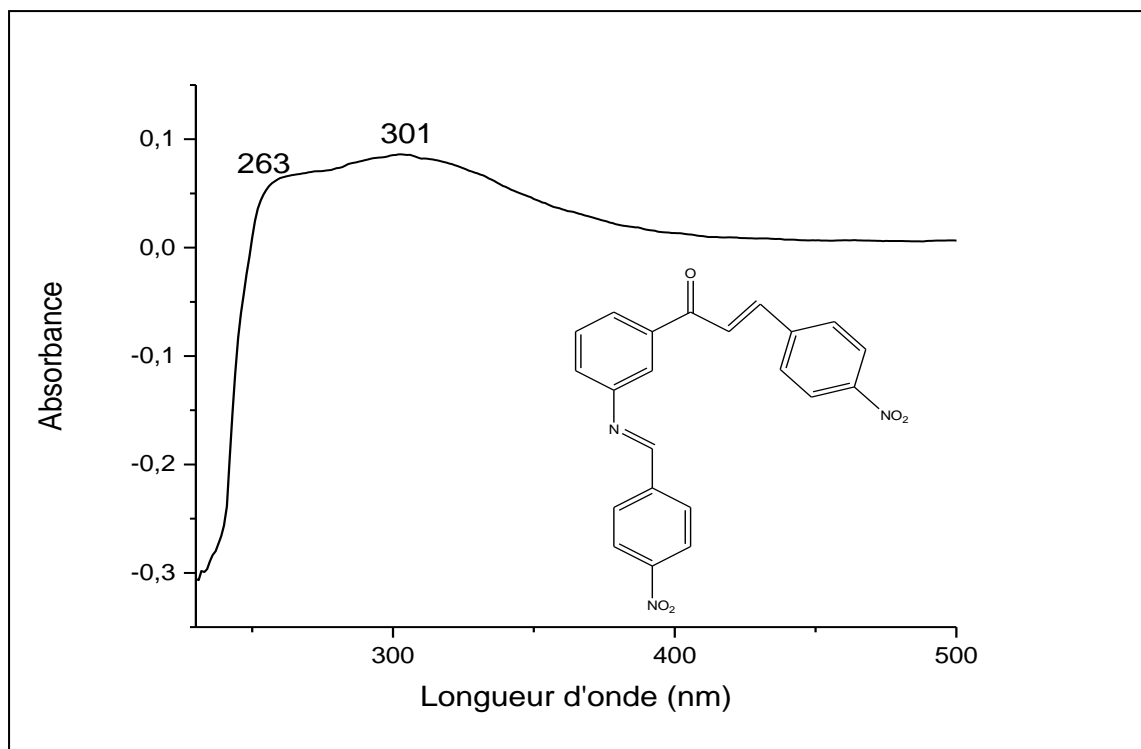
- [25] A. TABBI; Thèse de Doctorat (LMD) Spécialité : Chimie pharmaceutique ; Synthèse de Chalcones adamantylées, de dérivés Thiazolylypyrazolines et évaluation de leurs activités antimicrobienne et anticancéreuse, université des frères mentouri-constantine ; **2017**.
- [26] H. TANAKA, S. NAKAMURA, K. ONDA, T. TAZAKI, T. HIRANO, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 381, 566-571, **2009**.
- [27] F. SMIT, D. N'DA, *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 1128-1138, **2014**.
- [28] X. ZHOU, H. LMA, X. ZHANG, S. JING, J. MIAO, B. ZHAO, *Eur. J. Med. Chem*, 79, 95-101, **2014**.
- [29] J. JASINSKI, A. GOLEN, S. SAMSHUDDIN, B. NARAYANA, H.YATHIRAJAN, *crystals*, 2; 1108; **2012**.
- [30] A. OZDEMIR, G. TURAN-ZITOUNI, Z.-A. KAPLANCIKLI, *Turk .J. Chem.*, 32, 529-538; **2008**.
- [31] H . EL-MARZOUQI, thèse de Doctorat en pharmacie ; étude de l'activité antidiabétique et antioxydante in vitro d'une nouvelle série de dérivés pyrazoliques ; université mohammed v-rabat ; **2018**.
- [32] S. DEEPAK, A. RARSHIT, V. RITU; *the Pharma. Innovation Journal*, 3; 10; 05; **2014**.
- [33] E. SHARSHIRA, N. HAMMADA; *American journal of organic chemistry*; 2; 3; 69; **2012**.
- [34] M .ABU BAKER, L. OSMAN, H. AZHARI, N. DAFFALLAH, A. HASSAN, A. OSMAN, A. SAEED; *Der Pharmacia Letter*; 8; 1; 8; **2016**.
- [35] S.BENUPANI; Mémoire de Master; synthesis, characterisation and biological evaluation of pyrazoline derivatives ; Université de Jadavpur Inde; **2011**.
- [36] C . POPOVICI , I .SAYKOVA , B. TYLKOWSKI ; évaluation de l'activité antioxydante des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH ; *Revue de Génie Industriel*, ; 1111-1117, **2015**.
- [37] S. PERCIVAL; *Microbiology of water bornediseases*. ed. Amsterdam, Boston :Elsevier Academic Press, 480 , **2004**.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

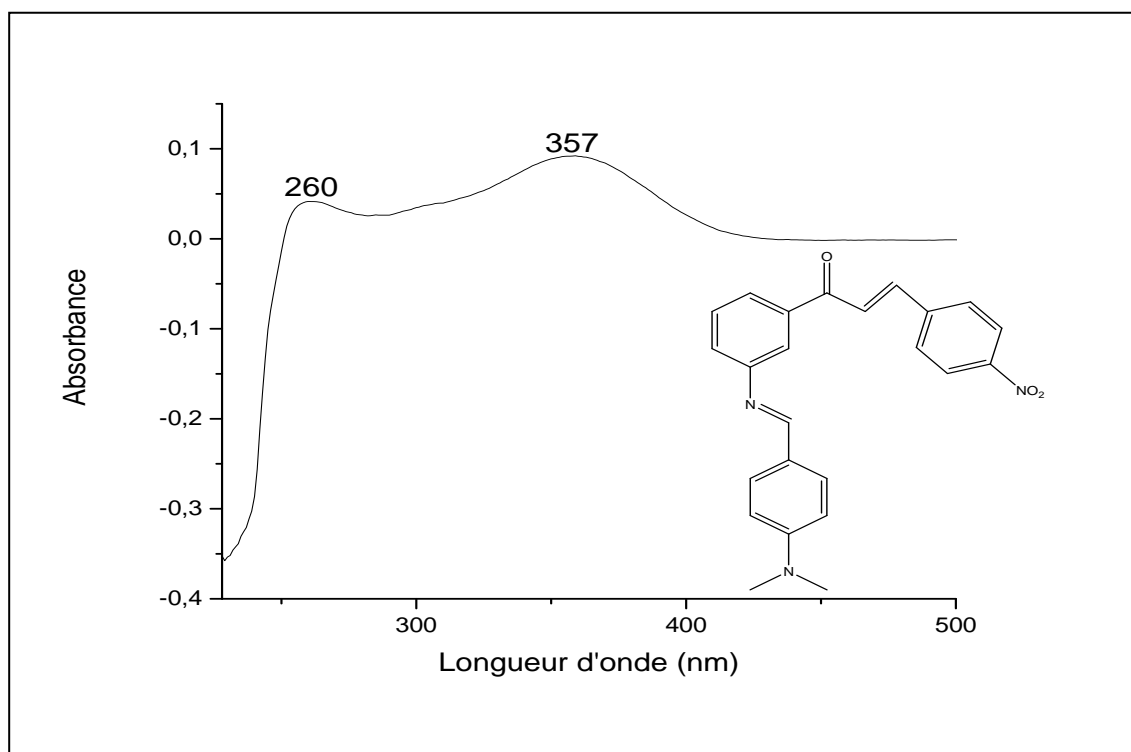
- [38] M. DWORK, S. FALKOW; *Microbes at Work: From Wastes to Resources*. ed. New York : Springer, 1248, **2006**.
- [39] K. BENALLAL ; mémoire de Magister en chimie, spécialité : chimie organique ; synthèse et activité biologique in vitro de 3,3'(alcanediyl)-bis[2-(2-hydroxyphenyl),4-oxothiazolidines] et de leurs précurseurs les bis-imines; université d'Oran ; **2011**.
- [40] A. KEDJADJA ; Thèse de Doctorat en Chimie Organique, synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés de chalcone, bischalcone, pyrazoline et bispyrazolinequinoleiques à objectif thérapeutique ; université 08 mai 45 – guelma, **2013**.
- [41] H. SMAIN; méthodes d'analyse spectroscopiques en chimie organique, ed 5740, **2017**.
- [42] <https://phychim.ac-versailles.fr/IMG/pdf/Documents-formation-spectroscopies.pdf>
- [43] <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/987/5/chapitre2-Mostffaoui-Larbi.pdf>
- [44]- C. J. Cramer, *Essential of Computational Chemistry Theories and models*, John Wiley & Sons, England, **2004**.
- [45] H. TALBI, A .BOUMAZA, K. EL-MOSTAFA, J. TALBI, A. HILALI, Evaluation de l'activité antioxydante et la composition physico-chimique des extraits méthanoliques et aqueux de la *Nigella sativa* L. *Mater. Environ. Sci.* 1111-1117, **2015**.
- [46] J. AVRIL, H. DABERNAT, F. DENIS, H. MONTEIL, *Bactériologie clinique*. 2^{ème} édition. 9 ; **1992**.



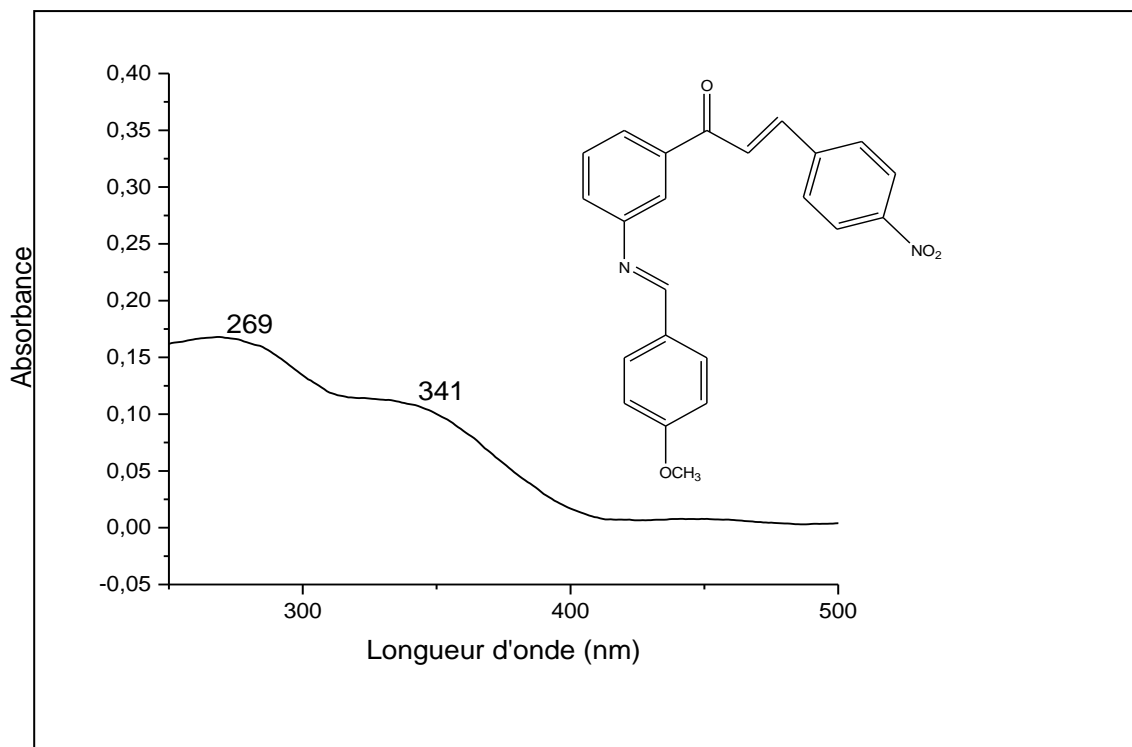
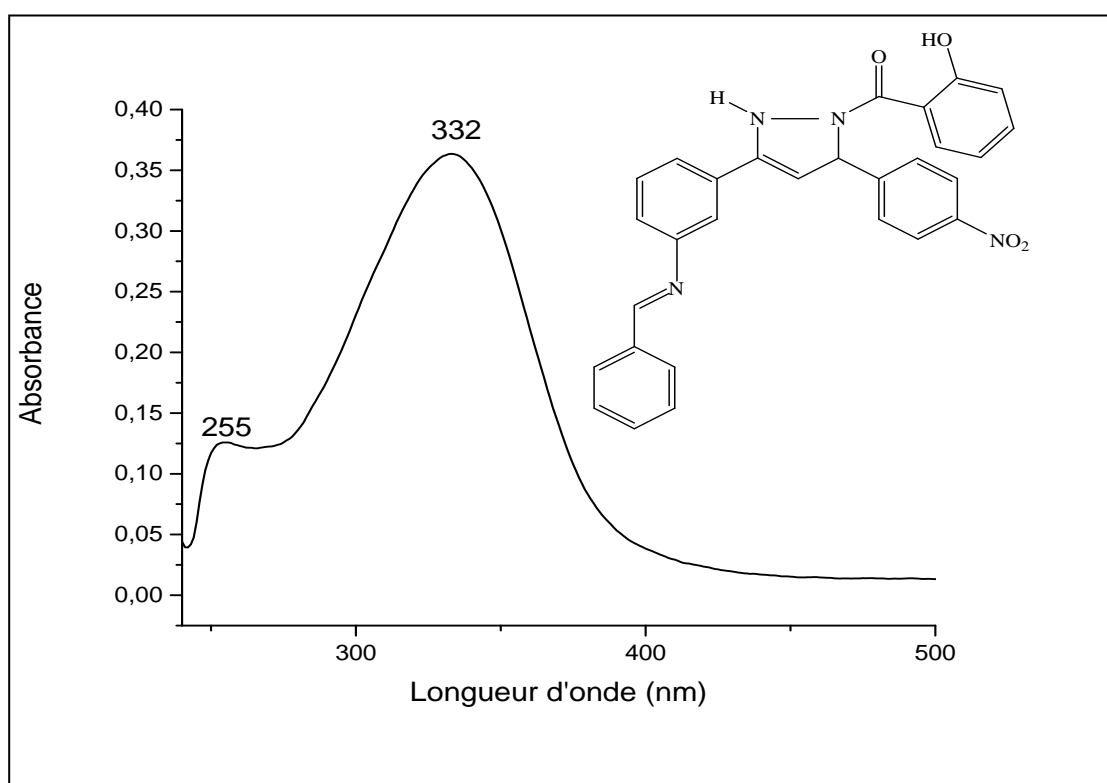
ANNEXES

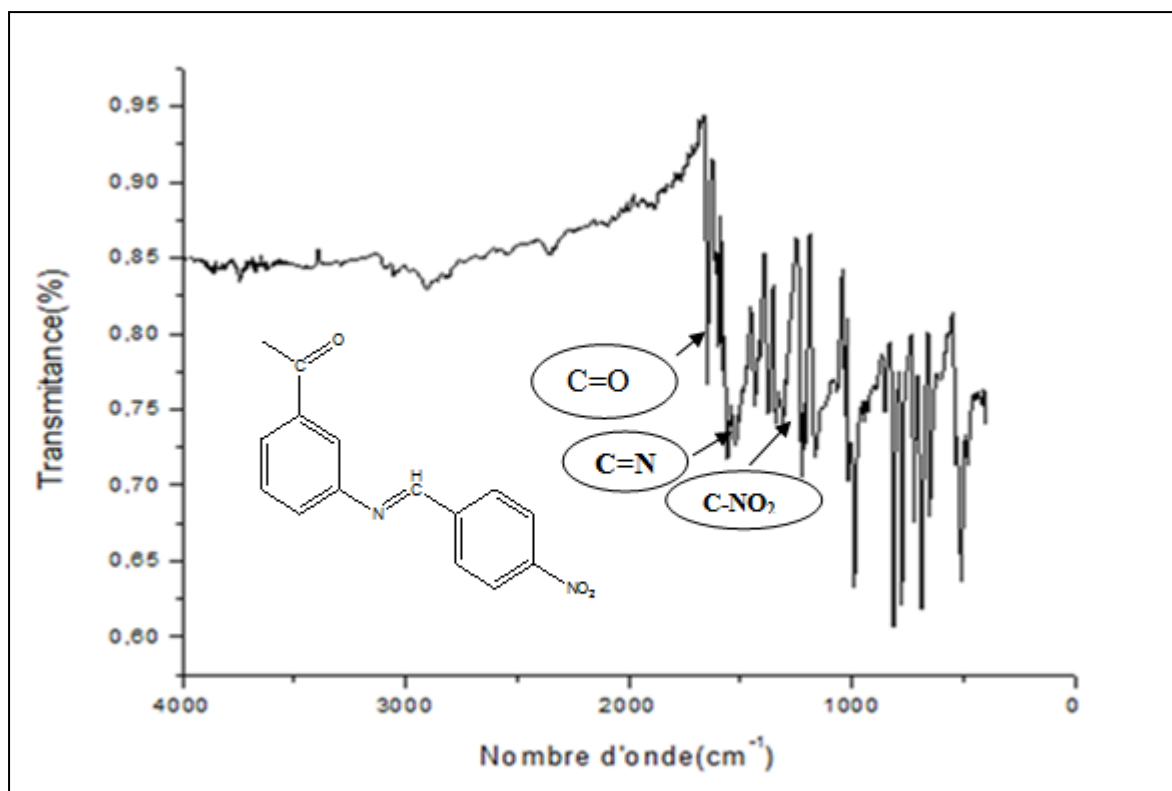


Spectre UV- Visible du composé 3b

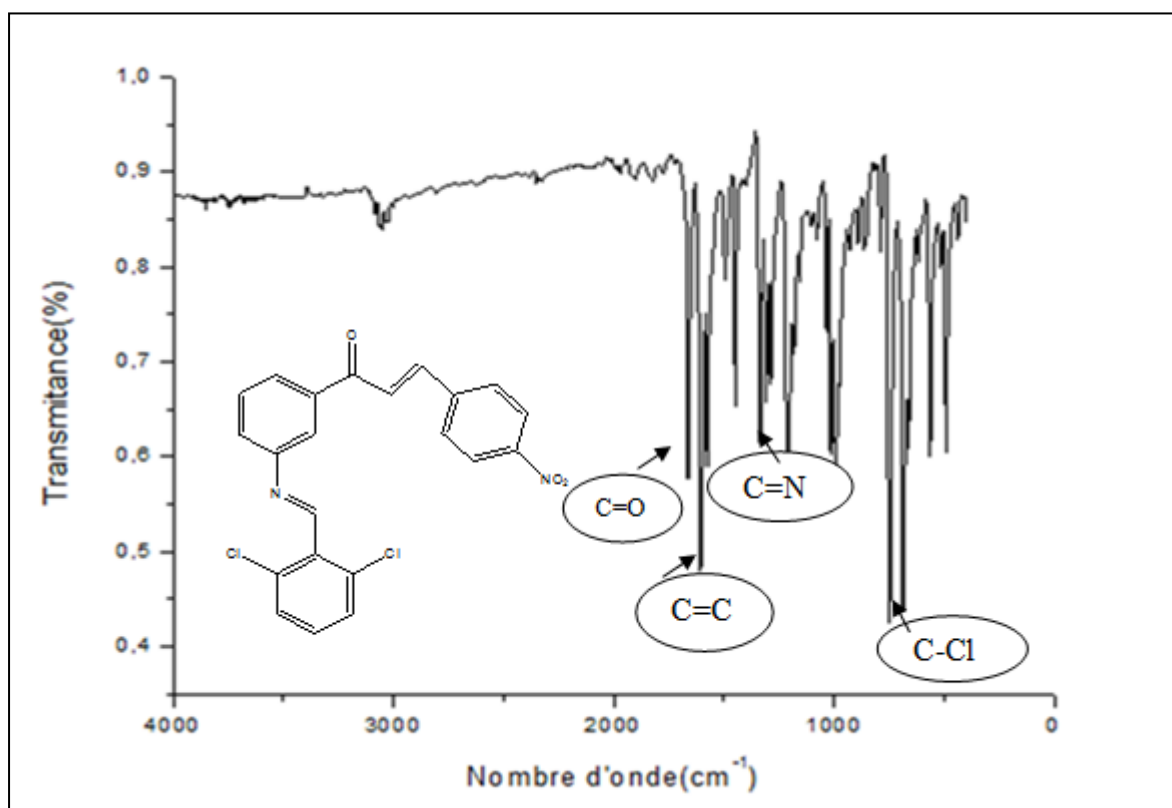


Spectre UV- Visible du composé 3c

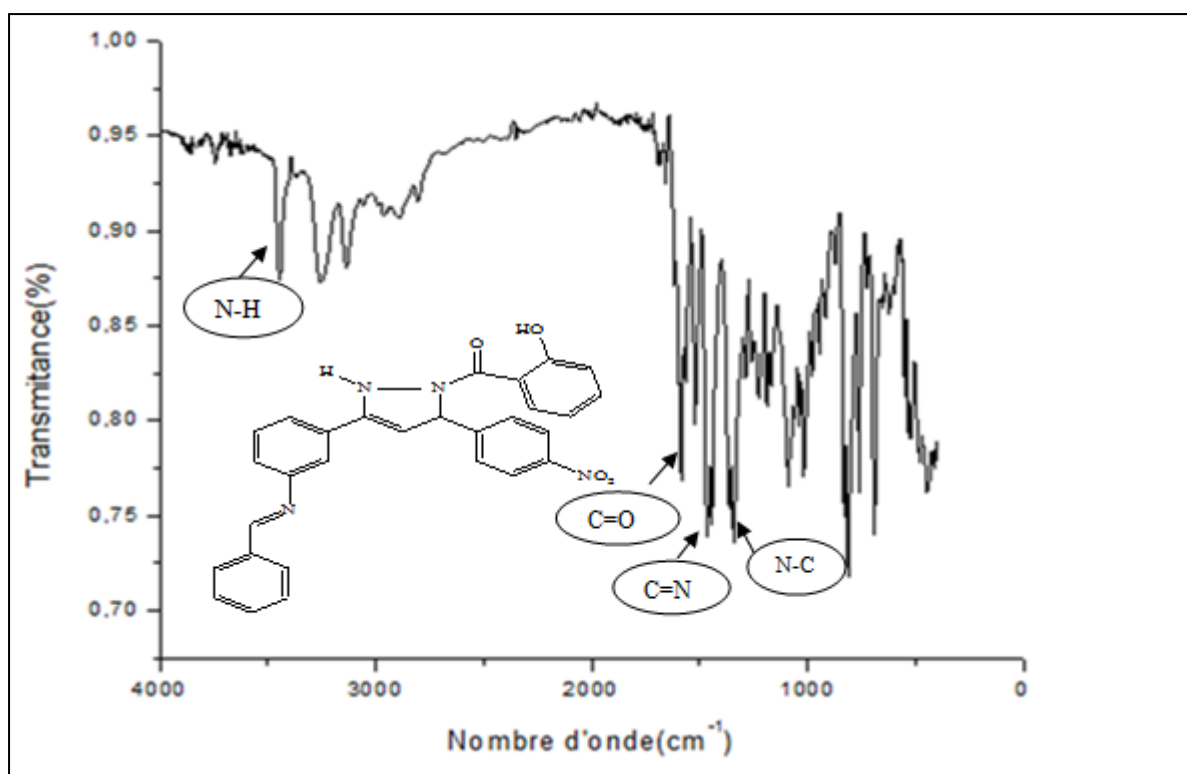
**Spectre UV- Visible du composé 3d****Spectre UV- Visible du composé 4a**



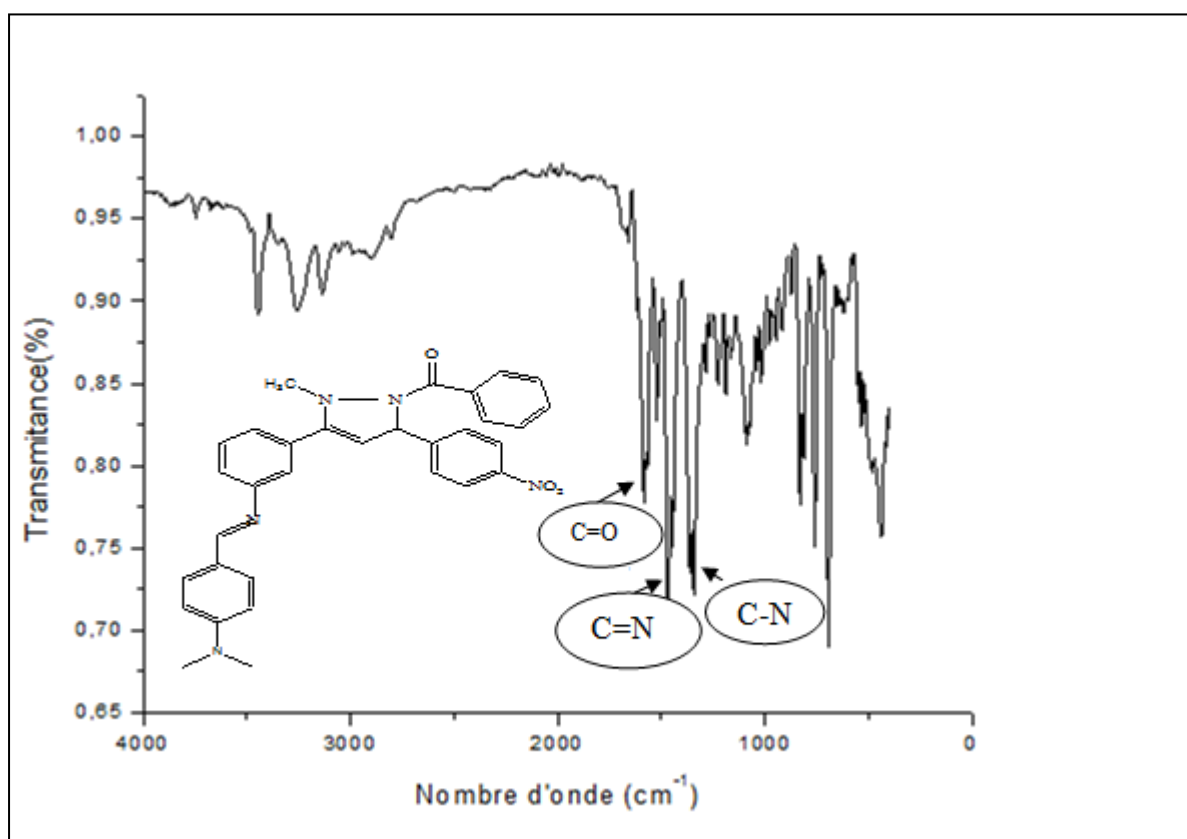
Spectre infrarouge du composé 2b



Spectre infrarouge du composé 3f



Spectre infrarouge du composé 4a



Spectre infrarouge du composé 4b

Le travail réalisé dans ce mémoire a été entrepris dans le but de préparer une série de bases de Schiff, une série de chalcones et deux pyrazolines.

Les bases de Schiff ont été les produits de la réaction entre la 3-aminoacétophénone avec des aldéhydes aromatiques différemment substitués, dans l'éthanol en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur, à température ambiante.

Les chalcones sont préparées en faisant réagir les bases de Schiff préalablement synthétisées avec le 4-nitrobenzaldéhyde dans l'éthanol en présence de NaOH à froid.

Les deux pyrazolines sont obtenues par réaction de deux chalcones avec le 2-hydroxybenzohydrazide et le *N*-méthylbenzohydrazide respectivement dans l'éthanol, en présence de l'acétate de sodium, à reflux.

L'étude théorique de la stabilité des bases de Schiff et des deux pyrazolines a été effectuée, dans le but de déterminer la conformation la plus stable pour chaque composé.

Les composés synthétisés sont caractérisés par les techniques spectroscopiques UV-Visible et IR. L'évaluation de leurs activités biologiques ; antioxydante et antibactérienne a été discutée.

Mots clés : Base de Schiff, chalcone, pyrazoline, étude théorique, activité antioxydante, activité antibactérienne.

Abstract

The work done in this thesis was undertaken with the aim of preparing a series of Schiff bases, a series of chalcones and two pyrazolines.

The Schiff bases were the products of the reaction between 3-aminoacetophenone with differently substituted aromatic aldehydes in ethanol in the presence of sulfuric acid as a catalyst at room temperature.

Chalcones are prepared by reacting the previously synthesized Schiff's bases with 4-nitrobenzaldehyde in ethanol in the presence NaOH, in cold.

The two pyrazolines are obtained by reaction of two chalcones with 2-hydroxybenzohydrazide and *N*-methylbenzohydrazide respectively in ethanol, in the presence of sodium acetate, at reflux.

The theoretical study of the stability of the schiff bases and the two pyrazolines was performed in order to determine the most stable conformation for each compound.

The synthesized compounds are characterized by UV-visible and IR spectroscopic techniques. The evaluation of their biological activities; antioxidant and antibacterial has been discussed.

Key words: Schiff base, chalcone, pyrazoline, theoretical study, antioxidant activity, antibacterial activity.