

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة مولاي الطاهر، سعيدة  
Université MOULAY Tahar, Saïda



كلية العلوم

Faculté des Sciences

قسم الكيمياء

Département de Chimie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master

En Chimie

Spécialité : Chimie organique

Thème

N° d'Ordre

**Synthèse et étude des propriétés antioxydantes et antibactériennes**

**D'une série des molécules chalcones portant le noyau coumarine**

Présenté par :

- M<sup>elle</sup> : OUCI Kheira Hadjer
- M<sup>elle</sup> : ITIM Malika

Soutenu le : 26. 06 .2024

Devant le jury composé de :

Président

Mr GUENDOUZI Abdelkrim

PR Univ MT Saïda

Examinatrice

Mm BOUTALEB Nadia

MCA Univ MT Saïda

Rapporteur

Mr OUCI Houari Boumediene

PR Univ MT Saïda

Année universitaire 2023/2024

# **Remerciement**

*Au terme de ce travail, nous remercions Allah, le tout puissant et le  
mésicordieux de nous avoir donné la patience et le courage à réaliser  
ce travail*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements, notre gratitude et notre  
grande reconnaissance à notre encadrant **Pr. OUICI Houari  
Boumediene**, professeur à l'université Dr. Moulay TAHAR, pour son  
aide si précieuse, ses orientations et son suivie ainsi que sa  
disponibilité et nous exprimons notre gratitude à lui pour son soutien  
bienveillant et pour tous les précieux conseils qu'il nous a donné et  
pour le temps qu'il a consacré pour réussir ce travail*

*Et nous exprimons notre profonde gratitude à **Mlle Rania ADDADI**  
pour sa contribution à la réalisation de ce travail. Merci pour votre  
soutien et votre écoute attentive, ainsi que pour vos conseils qui ont  
contribué au succès de ce mémoire*

*A Monsieur **BOUDOU Farouk**, nous vous remercions  
chaleureusement pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce  
travail. Nous vous sommes reconnaissants pour votre soutien et vos  
conseils. Nous vous souhaitons tous le succès possible*

*Aux membres de jury, merci de votre présence pour évaluer et  
examiner ce mémoire. Merci pour votre présence et votre soutien*

*Merci à tous les enseignants de département de chimie, pour votre  
aide, votre soutien. Merci pour tous les efforts que vous avez déployés  
pour nous*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail*

*A ma mère tu m'as donné la vie, la tendresse pour réussir*

*Tous ce que je peux t'offrir ne pourra l'amour et la reconnaissance que je te  
porte*

*A mon père, pour son soutien, son affection et leurs conseils, pour son amour,  
ses sacrifices et ses encouragements.*

*A ma grande mère pour son amour, ses encouragements et pour ses soutiens  
moraux*

*Je te souhaite une bonne santé. Je t'aime à l'infini*

*A mes sœurs Djihad et Asmaa*

*A mes frères Tayeb, Mourad, Khaled, Bouzid et mohammed*

*A toute ma grande famille O.U.F.C.I et N.A.D.R.I entre lesquelles  
j'ai grandi*

*A ma chère binôme Malika et toute sa famille*

*A mes chers amis merci pour votre soutien et vos aides je vous aime à l'infini*

*Hadjer*

## *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire à :*

*Mes chers parents en leurs disant :*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritées en remerciement pour les sacrifices que vous n'avez pas cessé de faire depuis ma naissance, durant mon enfance et tout au long de mon cursus scolaire.*

*Vous avez fait tous ce que les parents peuvent faire et même plus pour me guider vers la réussite et je vous en suis reconnaissante.*

*Je vous dédie ce travail en guise de témoignage de mon amour pour vous en espérant que vous seraiènt fière de moi. Puisse dieu vous protège et vous accorde une longue vie.*

*Je n'oublie surtout pas mes amis avec qui j'ai passé des années en or durant tout mon cursus universitaire.*

*Je remercie également ma chère binome Hadjer et sa famille*

*Malika*

## Sommaire

Introduction générale.....	1
Chapitre I :Etude bibliographique sur les chalcones et les coumarines et les chalcones coumarines hybrides.....	3
I.1.Introduction.....	4
I.2.Les chalcones.....	4
I.2.1.Définition.....	4
I.2.2. Méthodes de synthèse de chalcone.....	5
I.2.2.1.La condensation de Claisen-Schmidt.....	5
I.2.2.2.La réaction de Friedel et crafts.....	5
I.2.2.3.Réaction de Suzuki.....	6
I.2.2.4.Réaction de couplage de Heck.....	6
I.2.2.5.Réaction de Wittig-Horner.....	6
I.2.3.Intérêt biologique des chalcones.....	6
I.2.4.Les chalcones dans la biosynthèse.....	8
I.3.Les coumarines.....	9
I.3.1.Définition.....	9
I.3.2. Classification des coumarines.....	10
I.3.2.1. Coumarines simples.....	10
I. 3. 2. 2. Coumarines complexes.....	11
I. 3. 2. 2a. Furanocoumarines.....	11
I. 3. 2. 2b. Pyranocoumarines.....	12
I. 3. 4. Méthodes de synthèses des coumarines.....	12
I. 3. 4. 1. Synthèse de coumarines par réaction de Pechmann.....	12
I. 3. 4 .2. Synthèse des coumarines par réaction de Perkin.....	13
I. 3. 4. 3. Synthèse des coumarines par réaction de wittig.....	13
I.3.4. 4. Synthèse des coumarines par réaction de Knoevenagel.....	14
I.3.4.5.Synthèse des coumarines par réaction de Reformatsky.....	14
I.3.4.6.Synthèse des coumarines par réaction de Kostanecki-Robinson.....	14
I.3.5.Intérêt biologique des coumarines.....	15
I.3.6.Propriétés physico-chimiques des coumarines.....	15
I.4.Les chalcones- coumarines hybrids.....	16
I.4.1.Définition.....	16
I.4.2. Méthodes de synthèse des chalcones-coumarines hybrides.....	17

I.4.3. Intérêt biologique de coumarine-chalcone.....	19
I. 5. Conclusion.....	21
CHAPITRE II : Etude bibliographique sur l'activité biologique.....	27
I. 1. Introduction.....	28
II. 2. Activité biologique.....	28
II. 2. 1. Activité anti-oxydante.....	28
II. 2. 1. 2. Stress oxydatif.....	29
II. 2. 1. 2. Origine de stress oxydatif.....	29
II. 2. 1. 3. Mécanismes pro-oxydants.....	29
II. 2. 1. 4. Définition d'un radical libre.....	30
II. 2. 2. Les radicaux libres dans les systèmes biologiques.....	30
II. 2. 2. 1. Rôles biologique des radicaux libres.....	30
II. 2. 2. 2. Les conséquences du stress oxydant.....	31
II. 2. 3. Les antioxydants.....	31
II. 2. 3. 1. Classification des antioxydants.....	32
II. 2. 3. 1a. Classification des antioxydants par rapport à leur mécanisme d'action.....	32
II. 2. 3. 1b. Classification des antioxydants suivant la nature chimique.....	32
II. 2. 3. 2. Mécanisme d'action des antioxydants.....	33
II. 2. 3. 3. Evaluation de l'activité antioxydante.....	33
II. 2. 3. 4. Test du piégeage du radical libre DPPH.....	33
II. 2. 3. 5. Expression des résultats.....	34
II. 2. 3. 6. Calcul des concentrations inhibitrices à 50 % " IC 50".....	34
II.2.3.7. Activité antioxydante des chalcones-coumarines.....	35
II. 2. 4. Activités antibactérienne.....	35
II. 2. 4. 1. Les bactéries.....	35
II.2. 4. 2. Choix et origines des souches microbiennes testées.....	36
II. 2. 5. Lecture des résultats.....	38
II.3. Activité de la coumarine et des chalcones-coumarines.....	38
CHAPITRE III : Synthèse et études de l'activité Antioxydant et antibactérienne des hétérocycles chalcones-coumarines .....	44
III. 1. Introduction .....	45
III. 2. Description générale de la synthèse des chalcones-coumarines hybrides .....	45
III. 2. 1. Synthèse du 3-acétyl -2H-chromen-2-one (coumarine).....	46
III. 2. 2. Synthèse des dérivés chalcones-coumarines hybrides .....	47

III. 3. Protocoles expérimentales de la synthèse des chalcones-coumarines hybrides.....	49
III. 3. 1. Synthèse de 3-acétyl-2H-chromen-2-one.....	49
III. 3. 2. Synthèse des chalcones à partir de 3-acétyl coumarine et quelques dérivés de benzaldéhyde.....	51
III.4.Evaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne des chalcone-coumarine .....	54
III.4.1.Evaluation de l'activité antioxydant .....	54
III.4.1.1.Test du piégeage du radical libre DPPH .....	54
III.4.1.2.Résultats et discussions .....	54
III. 4. 2. Evaluation de l'activité antibactérienne.....	55
III. 4. 2. 1. Les souches testées.....	55
III. 4. 2. 2. Préparation des puits .....	55
III. 4. 2. 3. Préparation de l'inoculum.....	56
III. 4. 2. 4. L'ensemencement.....	56
III. 4. 2. 5. L'application des puits .....	56
III. 4. 2. 6. Lecture des résultats.....	57
III. 4. 1. Interprétation des résultats de l'activité antioxydantes et antibactériennes.....	59
Conclusion générale.....	70

## Liste des figures

### Chapitre I

Figure. I.1. Structure générale d'une chalcone.....	4
Figure. I. 2. Structure de l'échinatin.....	7
Figure. I. 3. Structure de quercétine.....	7
Figure. I. 4. Structure des chalcones (1a-1b).....	7
Figure.I. 5. Structure des cétones $\alpha,\beta$ -insaturés associées à un noyau quinoléine.....	8
Figure. I. 6. Structure de dérivé de bis-chalcone.....	8
Figure. I.7. Plante Fève tonka ( <i>Dipteryx odorata</i> Willd, Fabaceae).....	10
Figure. I. 8. Structure moléculaire de coumarine.....	10
Figure. I. 9. Structure générale de coumarine simple.....	10
Figure.I. 10. Structure de quelques furanocoumarines.....	12
Figure. I. 11. Structure de quelques pyranocoumarines.....	12
Figure. I. 12. Structure de quelques dicoumarines.....	12
Figure. I .13. Structure de Calanolide A et la Warfarine.....	15
Figure. I. 14. Les activités pharmacologiques des chalcones-coumarines hybrides.....	16
Figure I. 15. Chalcone-coumarine possède une activité antioxydante.....	19
Figure I. 16. Chalcone-coumarine possède une activité antimicrobienne.....	19
Figure I. 17. Chalcone-coumarine possède une activité antibactérienne.....	20
Figure I. 18. Chalcone-coumarine possède une activité anticancéreuse.....	20
Figure. I.19. Chalcone-coumarine possède une activité antidiabétique.....	20
Figure I. 20. Chalcone-coumarine possède une activité trypanocidale.....	21
Figure I. 21. Chalcone-coumarine possède une activité animalerie (plasmodium falciparium).....	21

### Chapitre II

Figure. II .1. Mécanisme de réduction du radical libre DPPH par un antioxydant.....	34
Figure. II.2. Appareil de spectrophotométrie UV-visible.....	34
Figure II. 3. Quelques chalcones-coumarines à activité antioxydante.....	35
Figure. II.4. Vue sous le microscope électronique de bactérie <i>Listeria monocytogenes</i> .....	36
Figure II. 5. Vue sous le microscope électronique de bactérie <i>Escherichia coli</i> .....	37

Figure II. 6. Vue sous le microscope électronique de bactérie <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	37
Figure II. 7. Vue sous le microscope électronique de bactérie <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	37
Figure II. 8. Molécules chalcone-coumarine hybrides à activité antibactérienne.....	38

### Chapitre III

Figure. III. 1. Structure correspondante au coumarine (3-acétyl-2H-chromen-2-one) synthétisé .....	49
Figure. III. 2. Spectre IR de la molécule de 3-acétyl-2H-chromen-2-one( <i>CMR</i> ).....	50
Figure. III. 3. Spectre UV-visible de la molécule de 3-acétyl-2H-chromen-2-one( <i>CMR</i> ).....	50
Figure. III. 4. Spectre IR de la molécule (E)-3-(3-(2-hydroxyphenyl) acryloyl) -2H-chromen-2-one ( <i>CHS</i> ).....	53
Figure. III. 5. Spectre UV-visible de la molécule (E)-3-(3-(2-hydroxyphenyl) acryloyl) -2H-chromen-2-one( <i>CHS</i> ).....	53
Figure . III.6. Représentation des puits.....	56
Figure. III.7. Préparation de l'inoculum.....	56
Figure. III. 8. Résultats de l'activité antibactérienne.....	58





## Liste des schémas

### Chapitre I

Schéma. I. 1. Synthèse d'une chalcone par réaction de Claisen-Schmidt.....	5
Schéma. I. 2. Synthèse des chalcones par réaction de Friedel et Crafts.....	5
Schéma. I.3. Synthèse de chalcone par couplage de Suzuki.....	6
Schéma. I. 4. Synthèse de chalcone par couplage de Heck.....	6
Schéma. I. 5. Synthèse de chalcone par réaction de Wittig.....	7
Schéma. I.6. Conversion de 2-hydroxychalcone à différents flavonoïdes.....	9
Schéma. I. 7. Condensation de Pechmann à partir de phénol.....	13
Schéma. I. 8. Synthèse des coumarines par réaction de Perkin.....	13
Schéma. I. 9. Synthèse des coumarines par réaction de Wittig.....	14
Schéma. I. 10. Synthèse des coumarines par réaction de Knoevenagel.....	14
Schéma. I. 11 : Synthèse des coumarines par réaction de Reformatsky.....	14
Schéma. I. 12. Synthèse des coumarines par réaction de Kostanecki-Robinson.....	15
Schéma. I. 13. Synthèse de chalcone-coumarine E à partir de 7-hydroxycoumarine.....	17
Schéma. I. 14. Synthèse de chalcone-coumarine H à partir de 3-acétylcoumarine avec un aldéhyde aromatique.....	17
Schéma. I. 15. Synthèse de chalcone-coumarine à partir de salicylaldéhyde.....	18
Schéma. I. 16. Synthèse de chalcone-coumarine à partir de 3-acétyl coumarine avec P-Nitrobenzaldéhyde.....	18
Schéma. I. 17. Synthèse de chalcone-coumarine M à partir de 3-acétyl coumarine avec aryloxybenzaldéhyde.....	18
Schéma. I. 18. Synthèse de chalcone-coumarine N à partir de Salicylaldéhyde.....	19

## Chapitre III

Schéma III. 1. Synthèse du 3-acétyl-2H-chromen-2-one .....	45
Schéma III. 2. Synthèse des chalcone-coumarine hybrides.....	45
Schéma III. 3. Mécanisme de formation de 3-acétyl-2H-chromen-2-one.....	47
Schéma III.4. Mécanisme réactionnel de chalcone-coumarine .....	48

## Liste des tableaux

### CHAPITRE I

Tableau. I. 1. Quelques exemples de génines.....	11
Tableau. I. 2. Quelques exemples d'hétérosides.....	11

### CHAPITRE II

Tableau II.1.Sensibilité et degré d'activité selon le diamètre d'inhibition: .....	38
--	----

### CHAPITRE III

Tableau III. 1. Détails spectraux du 3-acétyl-2H-chromen-2-one .....	51
Tableau. III. 2. Les chalcones-coumarines hybrides synthétisés.....	51
Tableau III. 3. Détails spectraux du 3-acétyl-2H-chromen-2-one.....	54
Tableau. III. 4. Activité antioxydante de coumarine et les chalcones-coumarines.....	55
Tableau. III. 5. Souches bactériennes utilisées .....	55
Tableau. III. 6. Diamètre de la zone d'inhibition*(mm).....	57
Tableau. III. 7. Résultat de l'activité antibactérienne.....	58

## Liste des abréviations

**CCM** : *Chromatographie sur couche mince.*

**CPG** : *La chromatographie en phase gazeuse*

**HPLC** : *Chromatographie en phase liquide à haute performance*

**UV/vis** : *Ultraviolet-visible.*

**DPPH** : *2,2-diphényl 1-1-picrylhydrazyl.*

**μl** : *micro litre.*

**CMR** : *3-acétyl-2H-chromen-2-one*

**CHB** : *(E)-3-(3-phenylprop-2-enoyl)-2H-chromen-2-one*

**CHV** : *(E)-3-(3-(3-methoxy, 4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl)-2H-chromen-2-one*

**CHS** : *(E)-3-(3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl)-2H-chromen-2-one*

**CHN** : *(E)-3-(3-(3-nitrophenyl)prop-2-enoyl)-2H-chromen-2-one*

**CHT** : *3,3'-((2E,2'E)-3,3'-(,4-phenylene)bis(acryloyl))bis(2H-chromen-2-one)*

**CHA** : *(E)-3-(3-(4-diméthylamino)phenylprop-2-enoyl)-2H-chromen-2-one*

# **Introduction Générale**

## *Introduction générale*

---

Les molécules organiques hybrides sont des composés synthétiques qui combinent un ou plusieurs unités structurales de différents éléments moléculaires bioactifs pour exploiter les synergies potentielles entre leurs diverses activités biologiques. Les molécules organiques hybrides tel que les chalcones-coumarines possèdent une large gamme d'activités biologiques en tant que anticancéreuses, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antioxydantes, antipaludiques, antidiabétiques, neuroprotectrices et antivirales. L'importance biologiques et pharmacologiques de ce type de molécules organiques hybrides d'origine synthétique ou naturel inspire la communauté scientifique à obtenir des molécules hybrides basées sur différents types de composés naturels aux structures diverses et aux effets biologiques polyvalents.

La coumarine et la chalcone sont deux classes importantes de produits naturels bioactifs largement étudiés par les chimistes médicaux. La coumarine est un grand groupe de lactones vitales contenant du benzène fondu et des squelettes de 2-pyrone qui sont largement répandus dans les plantes. Des molécules naturelles et synthétiques à base de squelette de coumarine ont été utilisées comme agents médicaux en raison de leur potentiel thérapeutique exceptionnel tel que les activités anticancéreuses, anticoagulantes, antituberculeuses, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, anti-VIH, analgésiques, anticonvulsivants, antiplaquetaires, antifongiques, antivirales, antibactériennes et antipaludéens. La chalcone (1,3-diaryl-2-propen-1-ones), l'un des métabolites secondaires bioactifs appartenant à la famille des flavonoïdes, suscite d'énormes intérêts pour son large spectre de propriétés biologiques, telles que les activités anticancéreuses, anti-inflammatoires, anti-neurodégénératives, antibactériennes, antipaludiques et antioxydants.

Les caractéristiques multifonctionnelles de la coumarine et du chalcone en font des blocs idéaux pour créer une structure hybride offrant des propriétés pharmacologiques intéressantes. À cette fin, des efforts considérables ont été déployés pour la conception et la synthèse de nouvelles molécules chalcones-coumarines hybrides. Vu l'importance de ces dérivés, des recherches ont été effectuées afin d'élaborer des méthodes de synthèse permettant de les obtenir dans les meilleures conditions opératoires. Ces méthodes sont principalement basées sur les réactions de condensations tels que condensation de Pechmann, Knoevenagel, Perkin, Reformatsky.... Nous portons, dans ce travail, un intérêt particulier à la préparation des dérivés chalcones-coumarines hybrides à partir de 3-acétyl-2H-chromen-2-one et un dérivé de

benzaldéhyde par la condensation de Knoevenagel. On premier temps la synthétise du 3-acétyl-2H-chromen-2-one est effectuée par la réaction de Knoevenagel. Ce procédé nous permettons d'obtenir d'autres dérivés de chalcones-coumarines hybrides par la condensation de 3-acétyl coumarine préalablement préparer sur quelques dérivés de benzaldéhyde. Les molécules chalcones-coumariniques hybrides ainsi obtenues sont soumis à une évaluation et étude biologique en tant que agents antioxydants et antibactériens.

Somme tout ; Le travail que nous présentons dans ce mémoire comporte trois chapitres :

**Chapitre I :** Est consacré à une synthèse bibliographique sur les coumarines, un bref aperçu est donné sur l'origine de la molécule, les différentes classes, les différentes méthodes de synthèse des coumarines, quelques exemples et ainsi l'intérêt biologique des coumarines. Ce chapitre montre aussi une étude bibliographique sur la synthèse et les propriétés biologiques des chalcones. Par la suit le chapitre présente des informations sur les chalcone-coumarine et leurs dérivés.

**Chapitre II :** Présente un aperçu général sur l'activité biologique, plus particulièrement l'activité antioxydante et l'activité antibactérienne avec des exemples récents sur les propriétés biologiques et pharmacologiques des dérivés chalcones-coumarines hybrides.

**Chapitre III :** La synthèse organique de 3-acétyl coumarine et la synthèse des dérivés chalcone-coumarines hybrides par la condensation aldolique, les tests biologiques de l'activité antioxydante et antibactérienne sont présentes dans ce chapitre avec discussions des résultats.

## **Chapitre I :**

### **Etude bibliographique sur les chalcones coumarines hybrides**

## **I.1.Introduction**

En chimie organique, les chalcones occupent actuellement une place importante en tant qu'intermédiaire de synthèse et en thérapeutique en tant que produits biologiquement actifs, Ces composés peuvent provenir de sources naturelles, d'extrait de plantes, héli-synthétique ou totalement synthétique. Elles sont un groupe de composés polyphénoliques d'origine végétale appartenant à la classe des flavonoïdes qui possèdent un grand intérêt pour leurs activités pharmacologiques intéressantes [1].

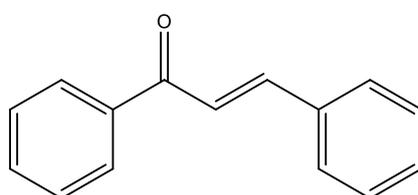
D'autre part, les coumarines appartiennent à la famille des benzopyrones. Présentant une grande variété d'activités biologiques, offrant un profil thérapeutique étendu. Leurs caractéristiques structurales corrélées à leurs propriétés physico-chimiques définissent leurs réponses biologiques[2].

Les caractéristiques multifonctionnelles de la coumarine et du chalcone en font des blocs idéaux pour créer un échafaudage hybride offrant des propriétés pharmacologiques intéressantes.

## **I.2.Les chalcones**

### **I.2.1. Définition**

Le mot chalcone vient de grec « chalcos » qui signifie « bronze » a été donné en 1921 par Kostanecki et Tambor, qui résulte des couleurs de la plupart des chalcones naturelles. Les chalcones ont une structure chimique commune en 1,3-diaryl-2- propèn-1-one (**Figure. I.1**), également connue sous le nom de chalconoïdes, qui existe sous la forme d'isomères trans et cis, l'isomère trans étant thermodynamiquement plus stables elles sont présentées sous forme de deux cycles benzéniques liés entre eux par une chaîne carbonée cétonique  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés [3-4].



**Figure. I.1. Structure générale d'une chalcone.**

## I.2.2. Méthodes de synthèse de chalcone

Les chalcones ont une structure simple qui permet une multiplicité de substitutions avec une synthèse facile. Actuellement, une variété de méthodes est disponible pour la synthèse des dérivés du chalcone. Dans chacune de ces méthodes, la partie la plus importante est la condensation entre un aldéhyde aromatique qui sert comme l'entité électrophile avec une cétone aromatique qui joue le rôle d'un nucléophile en présence d'une base qui souvent l'hydroxyde de sodium ou potassium dans un solvant polaire comme l'éthanol.

### I.2.2.1. La condensation de Claisen-Schmidt

C'est une méthode classique de synthèse des chalcones qui consiste à mettre en réaction l'acétophénone avec un aldéhyde aromatique en présence d'une base [5]. Il s'agit d'une réaction d'aldolisation en milieu basique suivie d'une crotonisation pour conduire à une cétone  $\alpha, \beta$ -insaturée (Schéma. I.1)

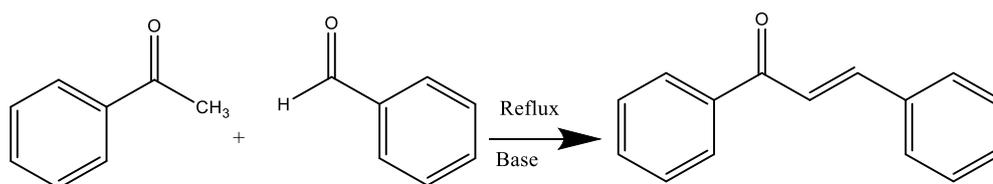


Schéma. I. 1. Synthèse d'une chalcone par réaction de Claisen-Schmidt.

### I.2.2.2. La réaction de Friedel et crafts

Acylation d'un dérivé phénolique selon la réaction de *Friedel* et *Crafts* peut également être une méthode efficace pour synthétiser les chalcones [6]. Dans cette réaction le phénol réagit avec 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 (schéma I.2). Toutefois, le site d'acylation dépend de la présence éventuelle d'autre substituant sur le dérivé phénolique.

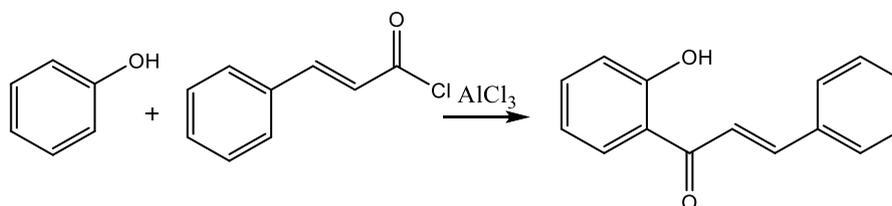


Schéma. I. 2. Synthèse des chalcones par réaction de Friedel et Crafts.

### I. 2. 2. 3. Réaction de Suzuki

Il s'agit d'une réaction de couplage entre l'acide phénylboronique et le chlorure de cinnamoyle en présence d'un catalyseur palladique pour obtenir la 1,3-diphénylpropène (Schéma. I.3) [7].

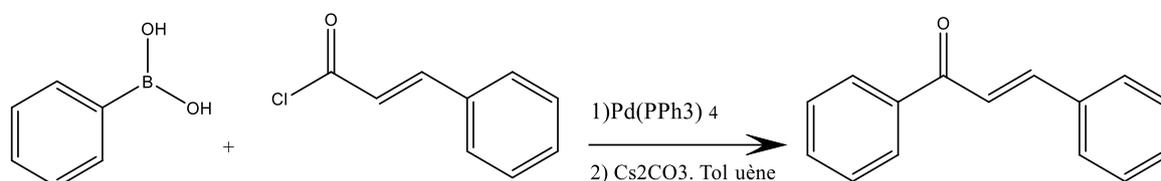


Schéma. I.3. Synthèse de chalcone par couplage de Suzuki.

### I.2.2.4. Réaction de couplage de Heck

Le couplage de Heck est une réaction pallado-catalysée, entre un halogénure d'aryle et le styrène en présence de monoxyde de carbone pour donner la chalcone (Schéma. I.4)[8].

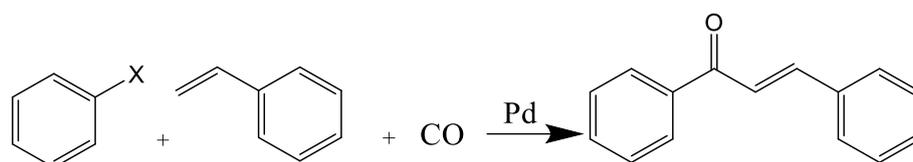


Schéma. I. 4. Synthèse de chalcone par couplage de Heck.

### I.2.2.5. Réaction de Wittig-Horner

La réaction de Wittig est une méthode simple pour créer des composés alcènes[9]. La chalcone est un modèle d'alcène raisonnable pour la réaction de Wittig. La première tentative a été utilisée du triphényl(benzoylméthylène)phosphorane et du benzaldéhyde et il a fallu presque 3 jours de reflux dans le benzène ou 30 heures dans le THF (Schéma. I.5).

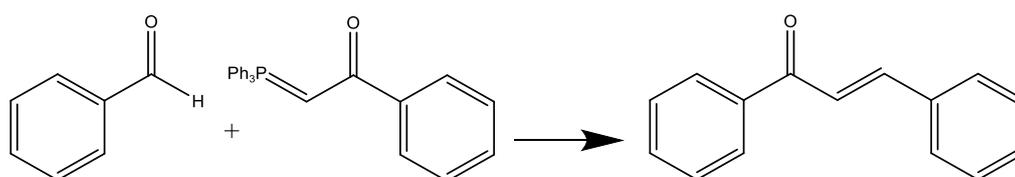


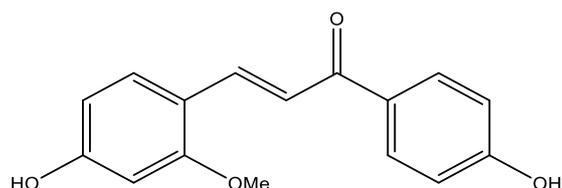
Schéma. I. 5. Synthèse de chalcone par réaction de Wittig.

### I.2.3. Intérêt biologique des chalcones

La famille des chalcones a suscité un vif intérêt, non seulement du point de vue de la synthèse, mais également en raison de ses activités biologiques importantes. De nombreux dérivés carbonyles  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés se sont révélés efficaces dans le domaine médical et thérapeutique. Nous examinerons quelques exemples significatifs, notamment leurs propriétés

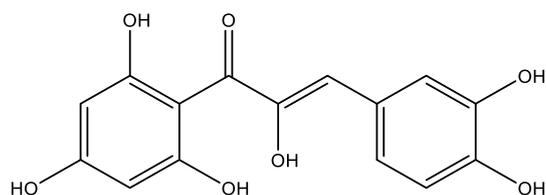
Anticancéreuses [10], anti-inflammatoires [11], anti-oxydantes [12], antipaludique [13], antibactérienne et antivirales [14], antidiabétiques [15], anti-angiogéniques et anti tumorales [16].

L'echinatin (**Figure. I.2**) est un composé bioactif extrait des plantes *Glycyrrhiza* (régliasse). Présente divers effets thérapeutiques sur les maladies inflammatoires et le cancer, l'ischémie, fibrose et lésion hépatiques [17, 18].



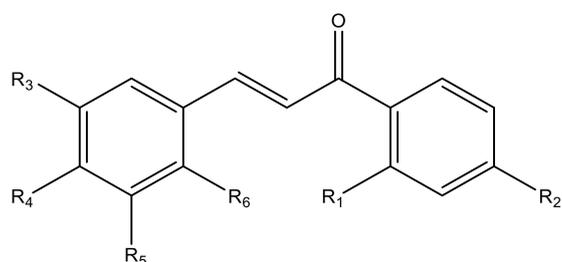
**Figure. I. 2. Structure de l'echinatin.**

La quercétine (**Figure. I.3**) est considérée comme la chalcone le plus largement diffusé dans la nature, elle incluse dans l'alimentation humaine depuis longtemps. L'utilisation de la quercétine a été associées à un grand nombre de bienfaits pour la santé, notamment antioxydants, antiviraux, antitumorales, ainsi qu'à une fonction de soulager certaines maladies cardiovasculaires [19].



**Figure. I. 3. Structure de quercétine.**

Y.R. Prasad et coll. [20] ont préparés les chalcones (**1a-1b**) par une réaction de condensation de type Claisen-Schmidt de dérivés de l'acétophénone avec des aldéhydes aromatiques, en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium et d'éthanol à la température ambiante. Ces composés possèdent des propriétés antimicrobiennes (**FigureI.4**).

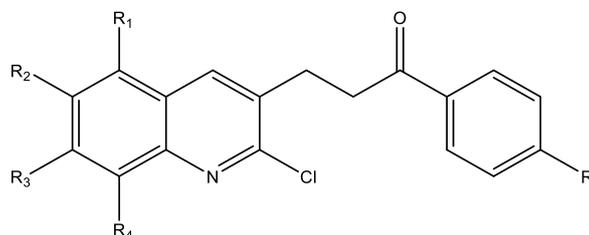


1a- R1=R3=R5=R6=H, R2=Br., R4=Cl

1b- R1=R5=R6=H, R2=Br., R3=R4=Cl

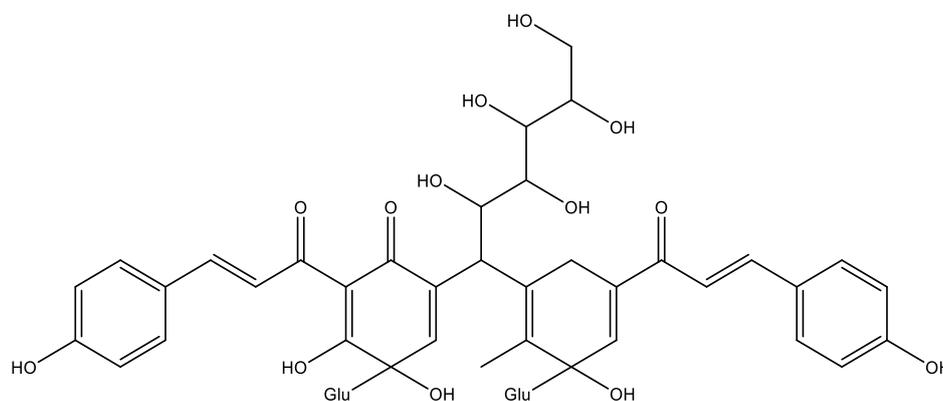
**Figure. I. 4. Structure des chalcones (1a-1b)**

Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés associées à un noyau quinoléine (**Figure. I.5**) ont prouvé leur efficacité biologique et thérapeutique. Les quinoléines chalcones sont utilisées en clinique pour diverses conditions médicales telles que l'activité inhibitrice du cancer, l'activité antifongique, antiplasmodiale [21].



**Figure. I. 5. Structure des cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés associées à un noyau quinoléine.**

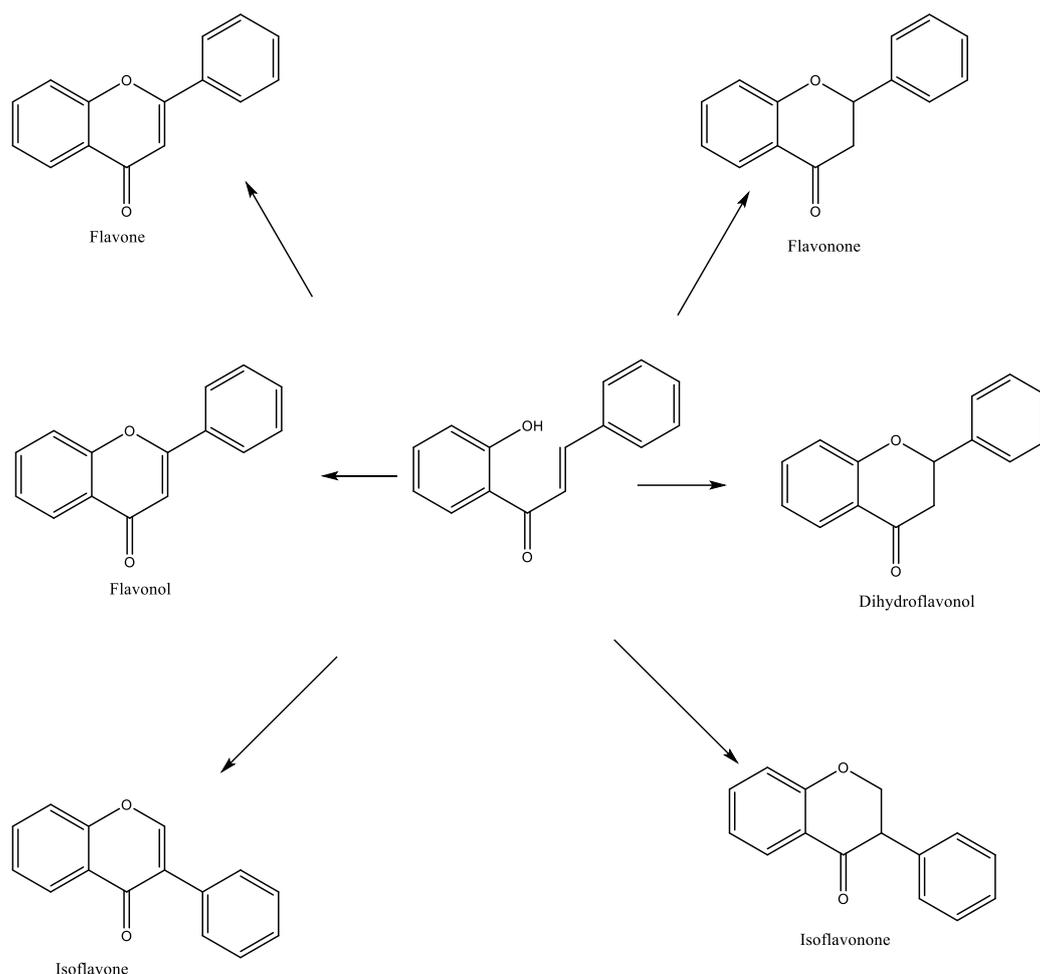
Un autre exemple des chalcone est le dérivé de bischalcones (**Figure. I.6**) extrait de *Garthamustinctorius*, qui utilise dans le traitement de rhumatismes [22].



**Figure. I. 6. Structure de dérivé de bis-chalcone.**

#### **I.2.4. Les chalcones dans la biosynthèse**

Les chalcones et les chalcones substituées ; sont des intermédiaires-clé dans la synthèse d'une large variété des produits naturels, elles sont les métabolites principaux dans la biosynthèse des flavonoïdes, des substances très répandues dans les plantes et qui ont un rôle biologiques important.



**Schéma. I.6. Conversion de 2-hydroxychalcone à différents flavonoïdes**

Les 2-hydroxychalcones peuvent notamment conduire aux autres flavonoïdes. De plus, grâce à la réaction du motif carbonyle  $\alpha$ - $\beta$  insaturé, les chalcones permettent de synthétiser des composés hétérocycliques [23].

### I.3. Les coumarines

#### I.3. 1. Définition

Le nom coumarine vient de « coumaru », qui est un mot en vieux français signifiant l'arbre tonka (**Figure. I.7**). La coumarine est un composé chimique présent dans plusieurs plantes comme la fève Tonka, la cannelle ou le mélilot. Elle est notamment utilisée pour son parfum doux et sucré, ainsi que pour ces propriétés anticoagulantes. Le nom coumarine évoque donc à la fois l'origine botanique de cette molécule et son utilisation dans la parfumerie et la médecine.



Figure. I. 7. Plante Fève tonka (*Dipteryx odorata* Willd., Fabaceae).

La coumarine est un composé aromatique de formule chimique ( $C_9H_6O_2$ ) (Figure. I. 8). Sa structure peut être décrite comme une molécule de benzène avec deux atomes d'hydrogène adjacents remplacés par une chaîne de type lactone  $-(CH)=CH-(C=O)-O-$ , formant un deuxième hétérocycle à six chaînons qui partage deux carbones avec le cycle benzénique [24, 25].

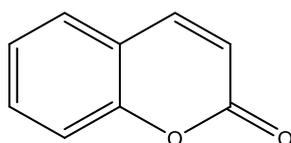


Figure. I. 8. Structure moléculaire de coumarine.

### I.3.2. Classification des coumarines

Les coumarines sont substituées par un hydroxyle ou plus sur les six positions disponibles. La majorité des coumarines sont substituées en C-7 par un hydroxyle. Les auteurs ont classé les coumarines selon la nature des substituants sur leurs structures en deux catégories:

#### I.3.2.1. Coumarines simples

Ce sont les coumarines les plus répandues dans le règne végétal. Il existe deux types : Les génines et les hétérosides [26]. Le tableau I. 1 et I. 2 résume quelques-unes de leurs structures.

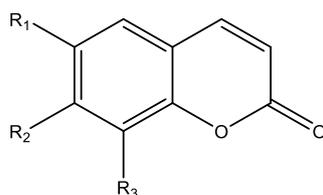


Figure. I. 9. Structure générale de coumarine simple.

Tableau. I. 1. Quelques exemples de génines.

Coumarines	R1	R2	R3
Ombeliférone	H	OH	H
Esculétol	OH	OH	H
Scopolétol	OCH <sub>3</sub>	OH	H
Herniarine	H	OCH <sub>3</sub>	H
Fraxétol	OCH <sub>3</sub>	OH	OH

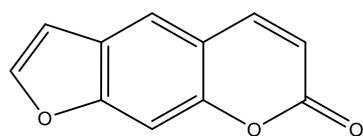
Tableau. I. 2. Quelques exemples d'hétérosides.

Coumarines	R1	R2	R3
Esculoside (Esculine)	O-Glu	OH	H
Cichorioside (Cichorine)	OH	O-Glu	H
Scopuloside (Scopoline)	OCH <sub>3</sub>	O-Glu	H
Fraxoside	OCH <sub>3</sub>	O-Glu	OH

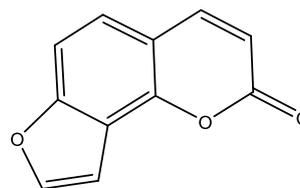
### I. 3. 2. 2. Coumarines complexes

Les coumarines complexes se déclinent en plusieurs variétés, parmi lesquelles nous mentionnons les suivantes :

**I. 3. 2. 2a. Furanocoumarines :** Les furocoumarines (appelées encore furanocoumarines) constituent une famille de composés synthétisés par certaines espèces de végétaux supérieurs. Elles dérivent principalement de l'Ombelliféracée par condensation isopronoïdes en C5, et souvent liposolubles. Le cycle furane peut être fusionné au cycle benzénique dans deux positions linéaires (dérivant de la molécule de psoralène), angulaire basées sur la structure de l'angélicine (**Figure. I. 10**). De nombreux dérivés de ces structures de base existent avec des ajouts de résidus sur les carbones des positions 2,5 et /ou 8. Ces résidus peuvent être assez simple, comme dans les cas des hydroxypsoralènes et méthoxypsoralènes, ou bien plus complexes comme par exemple pour l'athamantine et lacolumbianadine. La plupart des furocoumarines ont cependant des dénominations reprenant le nom des plantes dans lesquelles elles ont été décrites pour la première fois (le bergaptène présent dans citrus bergamia. La rutarétine ou la rutarine dans Rutagraveolens), ou bien encore liées à leurs propriétés (la xanthoxine pour sa couleur et son activité biologique). On désigne dans certains cas l'isomère linéaire ou angulaire d'une molécule par le préfixe iso-comme par exemple dans le cas de l'isopimpinelline [27].



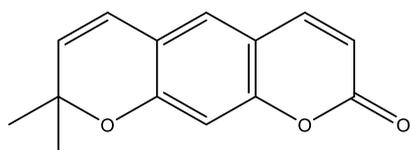
Psoralène



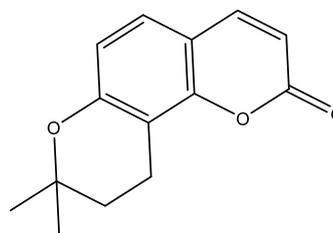
Angélicine

Figure. I. 10. Structure de quelques furanocoumarines.

I. 3. 2. 2b. **Pyranocoumarines** : Formés par la fusion d'un hétérocycle pyrane avec la coumarine, les pyranocoumarines sont des composés appartenant aussi aux coumarines. Les plus connues sont le xanthylétine dans la série linéaire, la séséline et la visnadine dans la série angulaire (Figure. I. 11) [27].



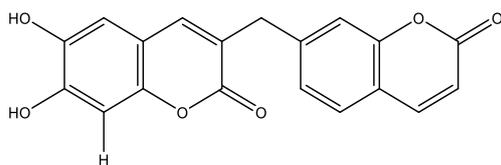
Xanthylétine



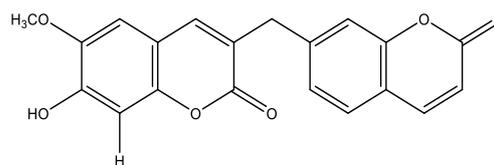
Séséline

Figure. I. 11. Structure de quelques pyranocoumarines.

I. 3. 2. 2c. **Polycoumarines** : Ce sont des composés formés par la liaison de deux (dicoumarines) (Figure I. 12) ou trois coumarines (tricoumarines) unités coumariniques. On les obtient par extraction dans les plantes ou par synthèse [27].



Edgeworthine



Daphnoretine

Figure. I. 12. Structure de quelques dicoumarines.

#### I. 3. 4. Méthodes de synthèses des coumarines

Quelques méthodes couramment utilisées pour synthétiser des composés renfermant le noyau coumarinique, à savoir les réactions de *Pechmann*, de *Perkin*, de *Wittig*, de *Knoevenagel* et de *Reformatsky*.

##### I. 3. 4. 1. Synthèse de coumarines par réaction de Pechmann

Parmi les méthodes les plus simples et les plus utilisées pour la synthèse des coumarines, on trouve la réaction classique de *VonPechmann*, le processus consiste à la condensation d'un phénol avec un dérivé  $\beta$ -céto-ester en présence des divers réactifs donne de bons rendement des coumarines substitués en position 4. Plusieurs catalyseurs acides ont été utilisés dans cette réaction incluant  $H_2SO_4$ ,  $HClO_4$ ,  $P_2O_5$ ,  $CF_3COOH$ . Dans d'autres méthodes, des chercheurs ont utilisé des liquides ioniques et irradiation par micro-ondes, mais ces méthodes génèrent également des sous-produits fortement acides et/ou ils utilisent des agents très coûteux et non récurrent. Récemment, un certain nombre de catalyseur hétérogène tels que Nafion-H, zéolite HBETA, Amberlyst-15, argile montemorillonite, silice avec l'acide sulfurique, alumine, l'irradiation par ultra-sons ont été employés dans la condensation *Pechmann*. Au cours des dernières années, la direction de la science et de la technologie s'est déplacée vers des ressources écologiques, des produits naturels et des catalyseurs réutilisables [28].

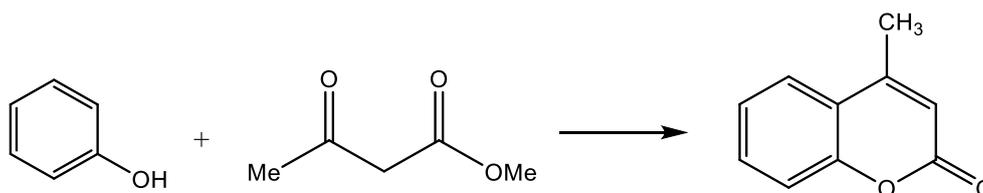


Schéma. I. 7. Condensation de Pechmann à partir de phénol

#### I. 3. 4. 2. Synthèse des coumarines par réaction de Perkin

*W.H. Perkin* a décrit une synthèse de la coumarine en chauffant le sel de sodium de salicylaldéhyde avec l'acide acétique. Une étude plus approfondie a conduit à une nouvelle découverte pour la préparation de l'acide cinnamique et ses analogues au moyen d'une synthèse, d'application très générale, qui est devenue connue sous le nom de la réaction de *Perkin*. De nombreux études sont effectuées sur cette réaction et sont décrites. Elle démarre à partir d'un aldéhyde aromatique [29].

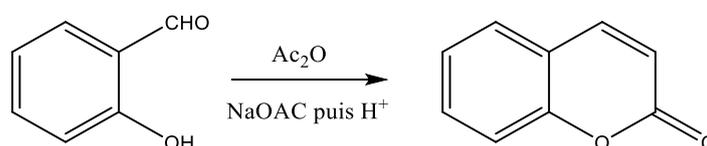
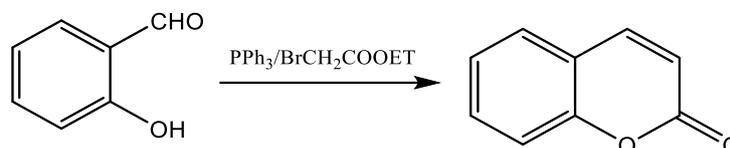


Schéma. I. 8. Synthèse des coumarines par réaction de Perkin.

#### I.3.4. 3. Synthèse des coumarines par réaction de Wittig

La réaction de *Wittig* est considérée comme une addition nucléophile. Dans cette réaction le réactif de *Wittig* qui est un ylure de phosphore (appelé aussi phosphorane) qui agit par addition sur un composé carbonyle pour former des composés éthyléniques [30]. Cette

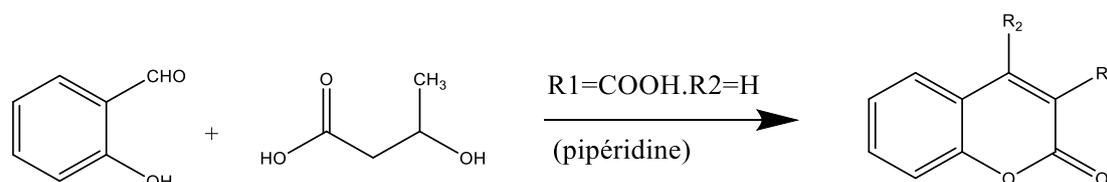
réaction fut développée par *Bare* et ces collaborateurs, en faisant réagir l'aldéhyde salicylique avec l'éthoxycarbonyl méthylène triphénylphosphorane dans le but de synthétiser les coumarines (**Schéma. I.9**).



**Schéma. I. 9. Synthèse des coumarines par réaction de Wittig.**

#### I.3.4. 4. Synthèse des coumarines par réaction de Knoevenagel

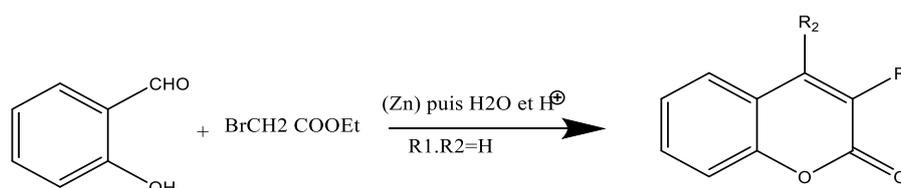
La réaction de *Knoevenagel* parmi les méthodes les plus utilisées pour la synthèse des doubles liaisons C=C. Ce type de réaction se produit entre aldéhyde et un autre méthylène actif, par exemple : l'acide malonique ou un ester de l'acide malonique, nécessitant la présence d'une base faible comme catalyseur. Elle donne des composés  $\alpha, \beta$ -insaturés par déshydratation intramoléculaire [31]. Cette méthode a été appliquée pour la préparation des molécules coumariniques (**Schéma. I.10**)



**Schéma. I. 10. Synthèse des coumarines par réaction de Knoevenagel**

#### I.3.4.5. Synthèse des coumarines par réaction de Reformatsky

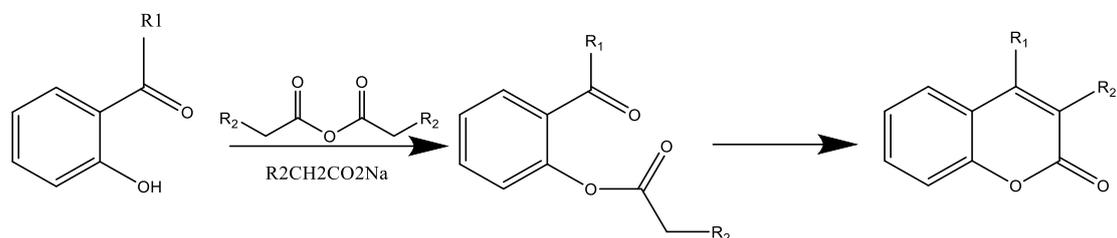
Cette réaction qui se déroule entre un composé carbonyle tel qu'un aldéhyde, un cétone ou un ester et un  $\alpha$ -halogénoïde, en présence du zinc dialkyle ou un halogénure de zinc allylique. Le processus crée une nouvelle liaison carbone-carbone et implique une trans-estérification suivie d'une déshydratation par des acides dilués (**Schéma. I. 11**) [32].



**Schéma. I.11 : Synthèse des coumarines par réaction de Reformatsky.**

#### I.3.4.6. Synthèse des coumarines par réaction de Kostanecki-Robinson

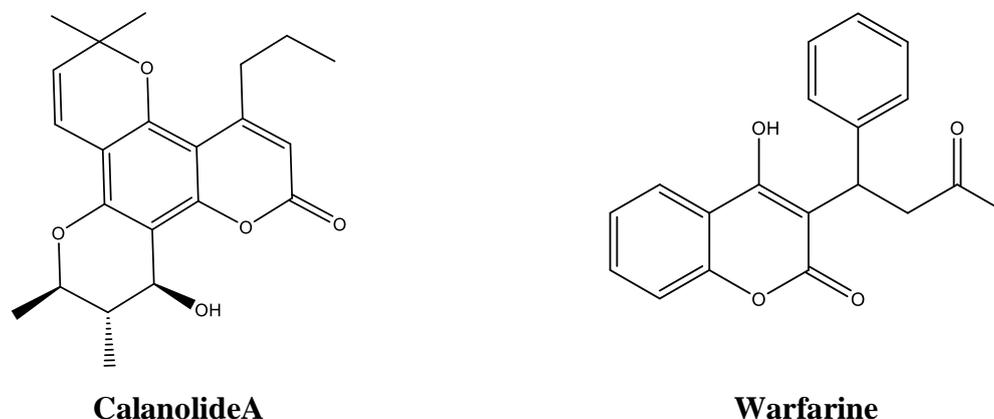
La formation de coumarines, généralement 3-coumarines et 4-coumarines substituées, par cette réaction survenue par acylation des orthohydroxyarylcétones avec l'acide aliphatique anhydrides, suivie d'une cyclisation (**Schéma. I. 12**) [33].



**Schéma. I. 12. Synthèse des coumarines par réaction de Kostanecki-Robinson.**

### I. 3.5. Intérêt biologique des coumarines

Les coumarines possèdent de nombreuses propriétés biochimiques et pharmacologiques et leurs activités dépendent de la structure et de la nature des substituants. On peut citer : l'activité antifongique, antibactérienne, anti-inflammatoire, antioxydant, anti-cholinestérase, antidiabétique, antinéoplasiques, anti HIV, anticoagulante, ainsi que l'activité anticancéreuse [34-41]. Par exemple, la coumarine naturelle Calanolide A (**Figure. I.13**), extrait de l'espèce *calophyllum*, a montré une activité anti-VIH intéressante [42]. La Warfarine (**Figure. I.13**) est un anticoagulant synthétique qui bloque la formation de caillots sanguins [43].



**Figure. I.13. Structure de Calanolide A et la Warfarine.**

### I.3.6. Propriétés physico-chimiques des coumarines

**Caractères organoleptiques :** On général, les coumarines se présentent soit sous forme de poudre, soit sous forme de solides cristallisés blanc ou jaunâtre; elles ont une saveur amère.

**Solubilité :** La coumarine est très soluble dans l'éthanol le chloroforme et les huiles alors qu'elle est soluble en petite quantité dans l'eau bouillante et légèrement soluble dans l'eau à 20°C.

**Fusion :** Les dérivés de la coumarine sont caractérisés par leur point de fusion élevé, le point de fusion de la coumarine simple se situant vers 68-70°C.

**Fluorescence :** Les coumarines hydroxylées possèdent une intense fluorescence bleue en lumière ultraviolette. Leur spectre UV est également caractéristique et sert à leur identification.

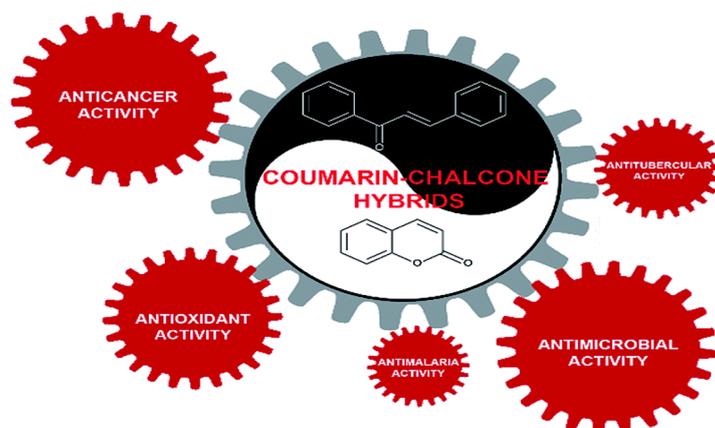
**Propriétés chimiques :** Les propriétés chimiques sont principalement dues à la fonction lactone insaturée, notamment à l'ouverture de l'anneau lactonique en milieu alcalin.

**Stabilité thermique :** Les furanocoumarines sont des molécules relativement stables à très haute température. Cette stabilité diminue lorsqu'elles sont exposées à un rayonnement UV. Les différentes propriétés physico-chimiques sont modulées par l'introduction de substituants portés par le noyau coumarine des furocoumarines ; ces possibilités de substitution peuvent être mise en évidence par différentes techniques d'analyses (CCM, CPG, HPLC) [44].

#### **I.4. Les chalcones- coumarines hybrides**

##### **I.4.1. Définition**

La définition des chalcones-coumarines hybrides est équivoque en raison de la forte variation de leur forme de combinaison et peut principalement être classée en deux catégories : (1) les entités complètes de coumarine et de chalcone (ou leurs dérivés, par exemple la bicoumarine, la dihydrocoumarine et la dihydrochalcone) sont fusionnées ou combinées; (2) le squelette de la coumarine est fusionné avec une partie du fragment chalcone (par exemple le benzaldéhyde et le styrène). Les hybrides de cette classe possèdent des activités pharmacologiques diverses et impressionnantes, telles que des activités anticancéreuses, antimicrobiennes, antipaludiques, antioxydantes et antituberculeuses, ce qui indique la valeur de développement et le potentiel thérapeutique des hybrides coumarine-chalcone [45-47].



**Figure. I. 14. Activités pharmacologiques des chalcones-coumarines hybrides.**

### I.4.2. Méthodes de synthèse des chalcones-coumarines hybrides

Plusieurs groupes de recherche ont tenté avec succès la synthèse des molécules chalcones-coumarines hybrides en utilisant différentes approches. La synthèse du nouvel chalcone-coumarine hybride **E** a été réalisée par Amin et al. (2013) (Schéma. I.13) [48]. La synthèse de précurseur chalcone **C** a commencé par la conversion de la 7-hydroxycoumarine **A** en coumarine acétylée **B**, suivie d'une acétylation/désacétylation pour donner la molécule **C**. La méthylation de **C** a donné le composé **D**. La condensation aldolique de **D** avec divers aldéhydes aromatiques a donné de la chalcone-coumarine **E**.

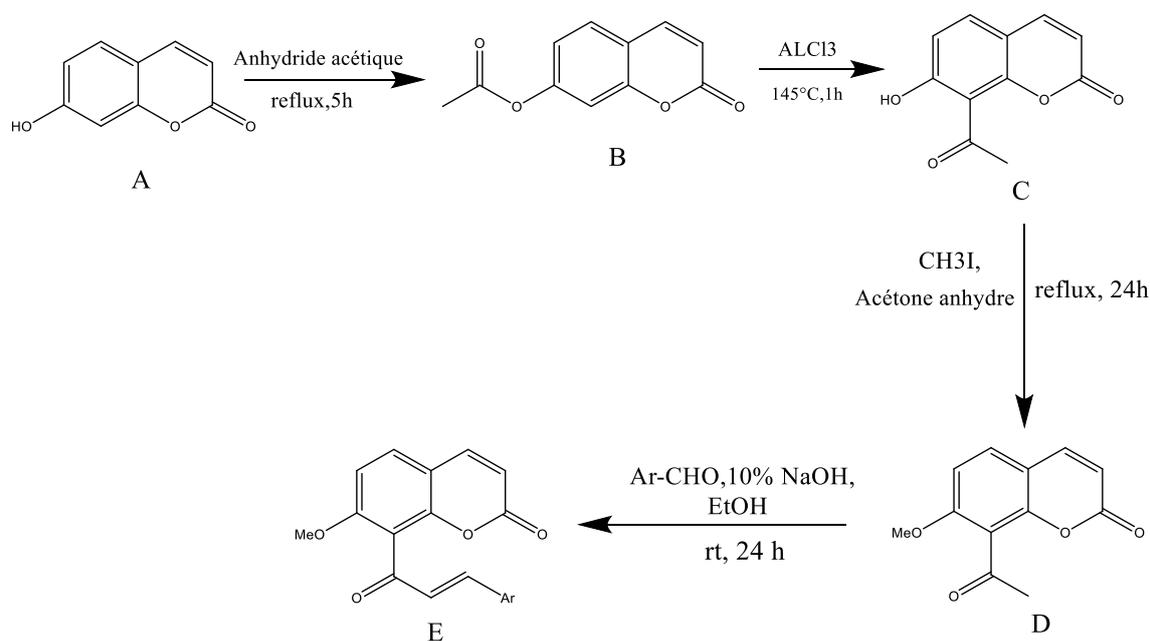
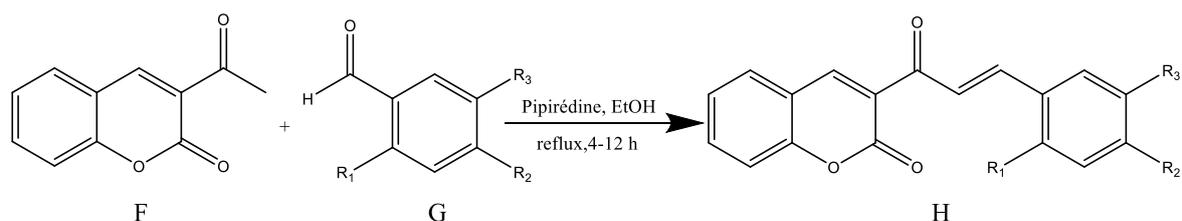


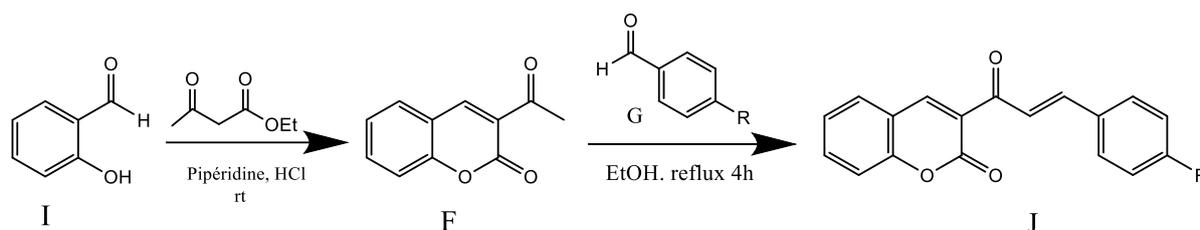
Schéma. I. 13. Synthèse de chalcone-coumarine **E** à partir de 7-hydroxycoumarine.

Rodriguez (2015) a synthétisé des dérivés chalcone-coumarine selon un processus en deux étapes, en commençant par la préparation de la 3-acétylcoumarine **F** via une réaction de *Knoevenagel*. Les chalcones coumarines finales **H** obtenue par condensation de *Claisen-Schmidt* entre **F** et des aldéhydes aromatiques **G**, donnant des rendements bons à excellents 60-96% (Schéma. I.14) [49].



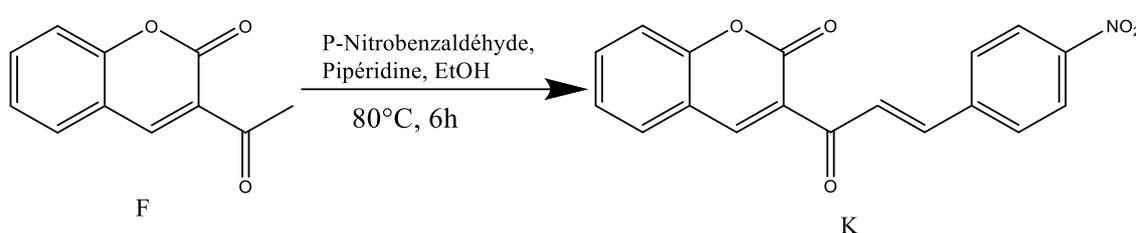
**Schéma. I.14. Synthèse de chalcone-coumarine H à partir de 3-acétylcoumarine avec un aldéhyde aromatique.**

*Patil et coll. (2019)* ont synthétisé des dérivés chalcone-coumarine en faisant réagir le salicylaldéhyde **I** avec l'acétoacétate d'éthyle pour donner 3-acétylcoumarine **F** qui, lors de la réaction avec les aldéhydes aromatiques **G** a donné les composés carbonyles  $\alpha, \beta$  insaturés **J** avec des rendements modérés 48-58 (Schéma I.15) [50].



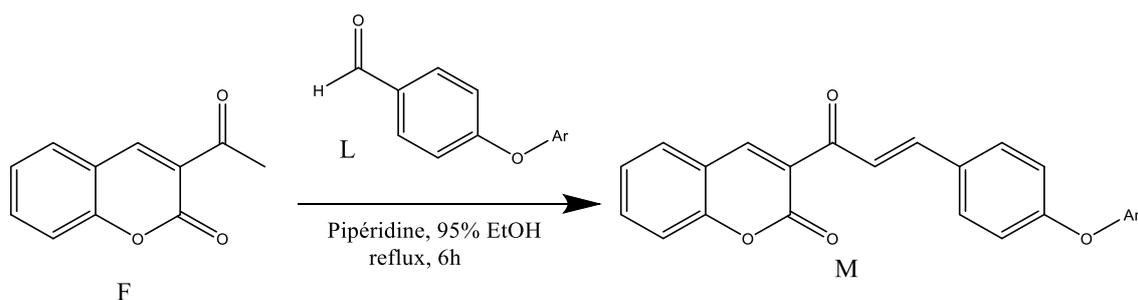
**Schéma. I. 15. Synthèse de chalcone-coumarine à partir de salicylaldéhyde.**

*Kurt et coll. (2020)* ont synthétisé de nouveaux dérivés chalcone-coumarine (Schéma I.16) [51]. Par condensation de Claisen-Schmidt entre la 3-acétylcoumarine **F** et le p-nitrobenzaldéhyde pour donner le dérivé chalcone-coumarine **K**.



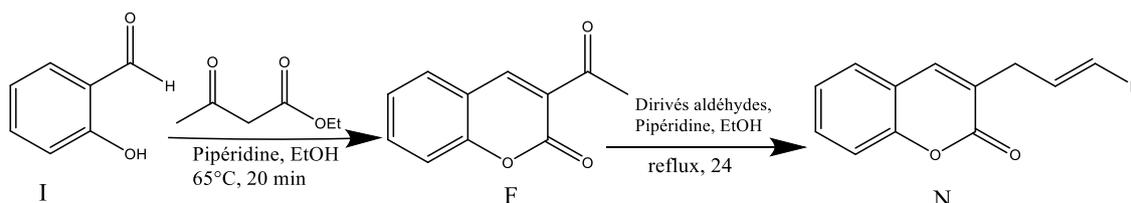
**Schéma. I. 16. Synthèse de chalcone-coumarine à partir de 3-acétylcoumarine avec P-Nitrobenzaldéhyde.**

*Emam et coll. (2021)* ont préparé des dérivés chalcone-coumarine via la voie de synthèse décrite dans le (Schéma. I.17) [52]. Le processus impliquait la condensation *Claisen-Schmidt* de la 3-acétylcoumarine **F** avec des aryxybenzaldéhydes **L** pour donner des dérivés coumarine-chalcone **M** avec rendement de 52% à 61%.



**Schéma. I. 17. Synthèse de chalcone-coumarine M à partir de 3-acétyl coumarine avec aryloxybenzaldéhyde.**

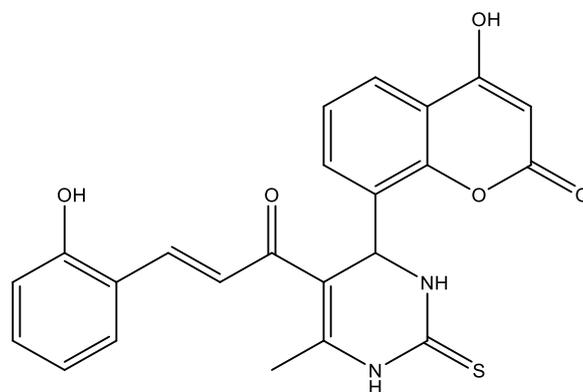
Les dérivés chalcone-coumarine ont été synthétisés avec succès par Hu et al. (2022) via la réaction du salicylaldéhyde **I** avec l'acétoacétate d'éthyle pour donner la 3-acétylcoumarine **F** ; Ensuite, la condensation aldolique ultérieure avec divers aldéhydes a donné des dérivés coumarine-chalcone **N** avec des rendements modérés (**Schéma. I.18**) [53].



**Schéma. I.18. Synthèse de chalcone-coumarine N à partir de Salicylaldéhyde.**

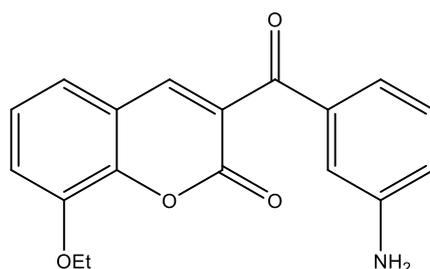
**I.4.3. Intérêt biologique de coumarine-chalcone**

Les chalcones-coumarines hybrides possèdent nombreuse activités biologique tel que: - -  
**Activité antioxydante :** La méthode de criblage de l'activité antioxydante des chalcones-coumarines hybrides matraquée développée par Konidala et al. (2021) [54]. Les résultats ont indiqué que le composé (**Figure. I. 15**) présentait l'activité antioxydante la plus puissante.



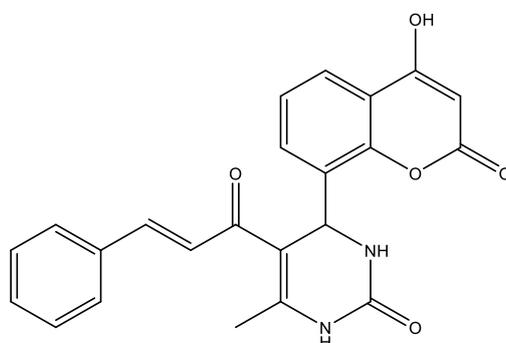
**Figure. I.15. Chalcone-coumarine possède une activité antioxydante.**

- **Activité antibactérienne :** Le dépistage de l'activité antimicrobienne des chalcones-coumarines hybrides développé par Vazquez-Rodriguez et al (2015) ont été examinés in vitro pour les souches de *T. maritimum* [55]. Toutes les souches de *T. maritimum* étaient très sensibles au composé (**Figure. I. 16**)



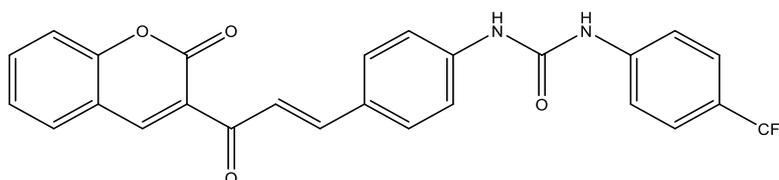
**Figure. I.16. Chalcone-coumarine possède une activité antimicrobienne.**

Les chalcone-coumarine hybrides développées par Konidala et al. (2021) [54] ont également été évaluées in vitro en utilisant la méthode de diffusion par puits. Le composé (**Figure. I.17**) était le plus puissant, avec une valeur CMI de 10  $\mu$ M contre une bactérie Gram-positive (*Staphylococcus aureus*), une valeur CMI de 8  $\mu$ M contre une bactérie Gram-négative (*Escherichia coli*) et une activité antifongique valeur CMI de 10  $\mu$ M contre *Aspergillus niger*.



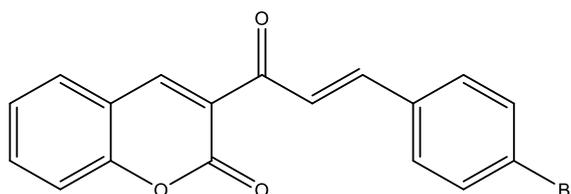
**Figure. I.17. Chalcone-coumarine possède une activité antibactérienne.**

- **Activité anticancéreuse** : L'activité anticancéreuse des chalcones-coumarines hybrides testée par Amin et al. (2013) [48] contre une lignée cellulaire de cancer du colon humain. Ont montré que le composé (**Figure. I. 18**) présentait excellente activité anticancéreuse.



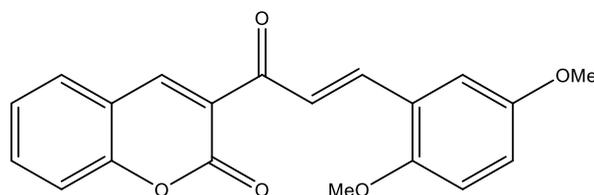
**Figure. I.18. Chalcone-coumarine possède une activité anticancéreuse.**

- **Activité antidiabétique** : Le composé (**Figure. I. 19**) est parmi les dérivés chalcone-coumarine développés par Hu et al. (2022) en tant qu'inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase [53].



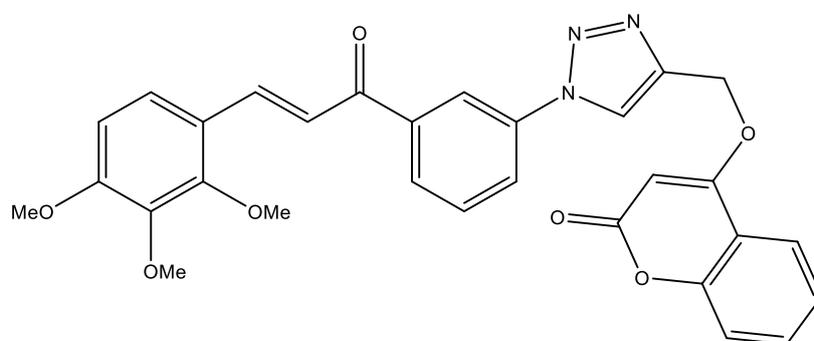
**Figure. I.19. Chalcone-coumarine possède une activité antidiabétique.**

- **Autres Activités :** Les dérivés de la chalcone-coumarine développés par Rodríguez (2015) ont été testés aux stades épimastigote, trypomastigote et amastigote du parasite *T. cruzi* [49]. Les résultats montrent que le composé (**Figure. I. 20**) est le trypanocide le plus puissant.



**Figure. I.20. Chalcone-coumarine possède une activité trypanocidale**

Pingaen et al. (2014) ont développé des chalcones-coumarines hybrides et évalué leur activité antipaludique contre *plasmodiumfalciparium* [56]. Le composé (**Figure. I.21**) qui s'est révélé être le composé le plus puissant.



**Figure. I. 21. Chalcone-coumarine possède une activité animalerie (*plasmodium falciparium*)**

### **I. 5. Conclusion :**

La synthèse coumarine-chalcone hybrides et leurs applications comme agents antioxydants et antibactérienne représentent une avancée passionnante dans le domaine de la chimie médicinale. Les coumarines et les chalcones possèdent toutes les deux des activités biologiques notables, et leurs composés hybrides sont synthétisés pour combiner ces propriétés, ce qui pourrait conduire à des effets thérapeutiques améliorés. L'objectif de ce travail est basé sur la synthèse de quelques dérivés coumarine-chalcone hybrides pour exploiter pleinement leurs potentiel antioxydant et antibactérien.

### **Références Bibliographiques**

- [1] Sahu, U., Panda, N.C., Ravikumar, B.V.V., & Kumar, A. (2014). Activity of chalcone and its derivatives-a Review. *PharmaTutor.*, 2(1), 62-75.
- [2] Kontogiorgis, C., Detsi, A., & Hadjipavlou-Litina, D. (2012). Coumarin-based drugs: a patent review (2008-present). *Expert opinion on therapeutic patents*, 22(4), 437-454.
- [3] K Sahu, N., S Balbhadra. S., Choudhary. J. & v Kohli, D. (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Current medicinal chemistry*, vol. 19(2), 209-225.
- [4] Aksöz, B. E., & Ertan, R. (2011). Chemical and structural properties of chalcones I. *Fabad J Pharm Sci*, 36, 223-242.
- [5] Sharma, B., Agrawal, S.C., & Gupta, K. C. (2008). Colour reactions of chalcones and their mechanism (a review). *Oriental Journal of chemistry*, 24(1), 289.
- [6] Nasir Abbas Bukhari, S., Jasamai, M., Jantan, I., & Ahmed, W. (2013). Review of methods and various catalysts used for chalcone synthesis. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10(1), 73-83.
- [7] Eddarir, S., Cotellet, N., Bakkour, Y., & Rolando, C. (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron letters*, 44(28), 5359-5363.
- [8] Wu, X-F., Neumann, H., Spannenberg, A., Schulz, T., Jiao, H., & Beller, M. (2010). Development of a general palladium-catalyzed carbonylative Heck reaction of aryl halides. *Journal of the American Chemistry Society*, 132(41), 14596-14602.
- [9] Donaire-Arias, A., Poulsen, M.L., Ramón-Costa, J., Montagut, A.M., Estrada-Tejedor, R., Borell, J.I. (2023). Synthesis of chalcones: An Improved High-Yield and substituent-Independent protocol for an Old Structure. *Molecules*, 28(22), 7576.
- [10] Lim, Y. H., Oo, C. W., Koh, R. Y., Voon, G. L., Yew, M. Y., Yam, M. F., & Loh, Y. C. (2020). Synthesis, characterization, and anti-cancer activity of new chalcone derivatives containing naphthalene and fluorine moieties. *Drug development research*, 81(8), 994-1003.
- [11] Yadav, V. R., Prasad, S., & Aggrawal, B. B. (2011). The role of chalcones in suppression of NF-κB-mediated inflammation and cancer. *International immunopharmacology*, 11(3), 295-309.
- [12] Bandgar, B. P., Patil, S. A., Gacche, R. N., Korbadi, B. L., Hote, B. S., Kinkar, S. N., & Jalde, S. S. (2010). Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones as possible anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(2), 730-733.

- [13] Ouattara, M., Sissouma, D., Yavo, W., & Kone, M. W. (2015). Synthèse et criblage antiplasmodial de quelques benzimidazolyl-chalcones. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 9(3), 1697-1710.
- [14] Tang, X., Su, S., Chen, M., He, J., Xia, R., Guo, T. ... & Xue, W. (2019). Novel chalcone derivatives containing a 1, 2, 4-triazine moiety: design, synthesis, antibacterial and antiviral activities. *RSC advances*, 9(11), 6011-6020.
- [15] Rocha, S., Ribeiro, D., Fernandes, E., Freitas, M. (2020). A Systematic Review on Anti-diabetic Properties of Chalcones. *CurrMedChem*, 27(14), 2257-2321.
- [16] Lee, Y. S., Lim, S.S., Shin, K.H., Kim, Y.S., Ohuchi, K., & Jung, S. H. (2006). Anti-angiogenic and anti-tumor activities of 2-hydroxy-4-methoxychalcone. *Biological and pharmaceutical Bulletin*, 29(5), 1028-1031.
- [17] Xu, G., Fu, S., Zhan, X., Wang, Z., Zhang, P., Shi, W., ... & Xiao, X. (2021). Echinatin effectively protects against NLRP3 inflammasome-driven diseases by targeting HSP90. *JCI insight*, 6(2).
- [18] Kwak, A. W., Lee, J. Y., Lee, S. O., Seo, J. H., Park, J. W., Choi, Y. H., ... & Shim, J. H. (2023). Echinatin induces reactive oxygen species-mediated apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway in colorectal cancer cells. *Phytotherapy Research*, 37(2), 563-577.
- [19] Wang, W., Sun, C., Mao, L., Ma, P., Liu, F., Yang, J., & Gao, Y. (2016). The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. *Trends in food science & technology*, 56, 21-38.
- [20] Prasad, Y. R., Rao, A. L., & Rambabu, R. (2008). Synthesis and antimicrobial activity of some chalcone derivatives. *Journal of Chemistry*, 5, 461-466.
- [21] Atukuri, D., Vijayalaxmi, S., Sanjeevamurthy, R., Vidya, L., Prasannakumar, R., & Raghavendra, M. M. (2020). Identification of quinoline-chalcones and heterocyclic chalcone-appended quinolines as broad-spectrum pharmacological agents. *Bioorganic Chemistry*, 105, 104419.
- [22] Wang, Y., Chen, P., Tang, C., Wang, Y., Li, Y., & Zhang, H. (2014). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of extract and two isolated flavonoids of *Carthamus tinctorius* L. *Journal of ethnopharmacology*, 151(2), 944-950.
- [23] Gueye, R., Pouget, C., Champavier, Y., Buxeraud, J., Duroux, J. L., & Fagnère, C. (2014). Synthetic strategies to 2'-hydroxy-4'-methylsulfonylacetophenone, a key compound for the preparation of flavonoid derivatives. *Comptes Rendus. Chimie*, 17(5), 443-449.
- [24] Jean, B. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.)*, 307-313.

- [25] Matos, m. J., Santana, L., Uriarte, E., Abreu. O.A., Molina, E., & Yordi, E. G. (2015). Coumarin-an important class of phytochemicals. *Phytochemicals-isolation, characterisation and role in human health*, 25, 533-538.
- [26] Murray, R. D. H. (1978). Naturally occurring plant coumarins.
- [27] Stefanou, V., Matiadis, D., Melagraki, G., Afantitis, A., Athanasellis, G., Igglessi-Markopoulou, O., ... & Markopoulos, J. (2011). Functionalized 4-hydroxy coumarins: novel synthesis, crystal structure and DFT calculations. *Molecules*, 16(1), 384-402.
- [28] Alheety, K. A., Jamel, N. M., & Ahmed, B. J. (2019). Synthesis of coumarin by Pechman reaction-A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(9), 3344-3347.
- [29] Rabbani, G. (2018). A concise introduction of Perkin reaction. *Org. Chem.: Curr. Res*, 7(2.10),4172.
- [30] Upadhyay, P. K., & Kumar, P. (2009). A novel synthesis of coumarins employing triphenyl ( $\alpha$ -carboxymethylene) phosphorane imidazolide as a C-2 synthon. *Tetrahedron Letters*, 50(2), 236-238.
- [31] Valizadeh, H., & Gholipour, H. (2010). Imidazolium-based phosphinite ionic liquid (IL-OPPh<sub>2</sub>) as reusable catalyst and solvent for the Knoevenagel condensation reaction. *Synthetic Communications®*, 40(10), 1477-1485.
- [32] Hintermann, L. (2010). *Comprehensive organic name reactions and reagents*. By Zerong Wang. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(15), 2659-2660.
- [33] Hwang, I. T., Lee, S. A., Hwang, J. S., & Lee, K. I. (2011). A facile synthesis of highly functionalized 4-aryl coumarins via Kostanecki reactions mediated by DBU. *Molecules*, 16(8), 6313-6321.
- [34] Fylaktakidou, K. C., Hadjipavlou-Litina, D. J., Litinas, K. E., & Nicolaidis, D. N. (2004). Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/antioxidant activities. *Current pharmaceutical design*, 10(30), 3813-3833.
- [35] Lake, B. G. (1999). Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. *Food and chemical toxicology*, 37(4), 423-453.
- [36] Hu, X. L., Xu, Z., Liu, M. L., Feng, L. S., & Zhang, G. D. (2017). Recent developments of coumarin hybrids as anti-fungal agents. *Current topics in medicinal chemistry*, 17(29), 3219-3231.
- [37] Gao, F., Xiao, J., & Huang, G. (2019). Current scenario of tetrazole hybrids for antibacterial activity. *European journal of medicinal chemistry*, 184, 111744.

- [38] Thomas, V., Giles, D., PM Basavarajaswamy, G., Kumar Das, A., & Patel, A. (2017). Coumarin derivatives as anti-inflammatory and anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 17(3), 415-423.
- [39] Mustafa, Y. F., Mohammed, E. T., & Khalil, R. R. (2020). Antioxidant and antitumor activities of methanolic extracts obtained from Red Delicious and Granny Smith apples' seeds. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(4), 570-576.
- [40] Turkecul, K., Colpan, R. D., Baykul, T., Ozdemir, M. D., & Erdogan, S. (2018). Esculetin inhibits the survival of human prostate cancer cells by inducing apoptosis and arresting the cell cycle. *Journal of Cancer Prevention*, 23(1), 10.
- [41] Song, X., Fan, J., Liu, L., Liu, X., Gao, F. (2020). Coumarin derivatives with anticancer activities: An update. *Arch. Pharm.* 2020,353, e2000025.
- [42] Kostova, I. (2005). Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 5(1), 29-46.
- [43] Gebauer, M. (2007). Synthesis and structure–activity relationships of novel warfarin derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(6), 2414-2420.
- [44] Bruneton, J. (1999). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 3ème éd. *Lavoisier, Paris*, 1120.
- [45] Sashidhara, K. V., Kumar, A., Kumar, M., Sarkar, J., & Sinha, S. (2010). Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin–chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(24), 7205-7211.
- [46] Pingaew, R., Saekee, A., Mandi, P., Nantasenamat, C., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, V. (2014). Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel chalcone–coumarin hybrids as anticancer and antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 65-76.
- [47] Xue, Y., An, L., Zheng, Y., Zhang, L., Gong, X., Qian, Y., & Liu, Y. (2012). Structure and electronic spectral property of coumarin–chalcone hybrids: A comparative study using conventional and long-range corrected hybrid functionals. *Computational and Theoretical Chemistry*, 981, 90-99.
- [48] Amin, K. M., Eissa, A. A., Abou-Seri, S. M., Awadallah, F. M., & Hassan, G. S. (2013). Synthesis and biological evaluation of novel coumarin–pyrazoline hybrids endowed with phenylsulfonyl moiety as antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 187-198.

- [49] Rodriguez, S. V., Guíñez, R. F., Matos, M. J., Azar, C. O., Maya, J. D., Santana, L., & Borges, F. (2015). Synthesis and trypanocidal properties of new coumarin-chalcone derivatives. *Med. Chem*, 5, 173-177.
- [50] Patil, S., Rajput, S., Hospete, S., & Ircal, S. (2019). Synthesis of coumarin-Chalcone Derivatives. *IOSR J. Appl. Chem.(IOSR-JAC)*, 12, 46-51.
- [51] Kurt, B. Z., Kandas, N. O., Dag, A., Sonmez, F., & Kucukislamoglu, M. (2020). Synthesis and biological evaluation of novel coumarin-chalcone derivatives containing urea moiety as potential anticancer agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 1120-1129.
- [52] Emam, S. H., Sonousi, A., Osman, E. O., Hwang, D., Kim, G. D., & Hassan, R. A. (2021). Design and synthesis of methoxyphenyl-and coumarin-based chalcone derivatives as anti-inflammatory agents by inhibition of NO production and down-regulation of NF- $\kappa$ B in LPS-induced RAW264. 7 macrophage cells. *Bioorganic Chemistry*, 107, 104630.
- [53] Hu, C. M., Luo, Y. X., Wang, W. J., Li, J. P., Li, M. Y., Zhang, Y. F., ... & Li, C. (2022). Synthesis and evaluation of coumarin-chalcone derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Frontiers in Chemistry*, 10, 926543.
- [54] Konidala, S. K., Kotra, V., Danduga, R. C. S. R., Kola, P. K., Bhandare, R. R., & Shaik, A. B. (2021). Design, multistep synthesis and in-vitro antimicrobial and antioxidant screening of coumarin clubbed chalcone hybrids through molecular hybridization approach. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(6), 103154.
- [55] Vazquez-Rodriguez, S., López, R. L., Matos, M. J., Armesto-Quintas, G., Serra, S., Uriarte, E., ... & Santos, Y. (2015). Design, synthesis and antibacterial study of new potent and selective coumarin–chalcone derivatives for the treatment of tenacibaculosis. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 23(21), 7045-7052.
- [56] Pingaew, R., Saekee, A., Mandi, P., Nantasenamat, C., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, V. (2014). Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel chalcone–coumarin hybrids as anticancer and antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 65-76.

## **CHAPITRE II**

### **Etude bibliographique sur l'activité biologique**

## **I. 1. Introduction**

Les chalcones-coumarines hybrides intègrent deux unités pharmacophoriques qui possédant des modes d'action différents [1]. Les attributs multifonctionnels de ces hybrides offrent des activités biologiques multiples intéressantes, une sélectivité élevée, et une pharmacocinétique favorable [2]. La majorité des chalcones coumariniques ont été soumises à de profondes investigations dans le but d'évaluer leurs effets sur la santé humaine, les recherches ont montré qu'elles peuvent être des agents anticancéreux [3], antimicrobiens [4], antidiabétiques [5], antipaludéens [6], antioxydants [7], et antituberculeux [8]. Tous les composés synthétisés ont été vérifiés pour leurs propriétés biologiques (antioxydants, antibactériennes).

## **II .2.Activité biologique**

L'activité biologique est "la capacité d'une entité moléculaire spécifique à obtenir un effet biologique défini" sur une cible donnée [9]. Elle est mesurée en termes de puissance ou de concentration de l'entité moléculaire nécessaire pour produire l'effet [10]. Une activité biologique est déterminée au moyen d'un test biologique. Un essai biologique est une expérience qui détermine l'activité biologique d'une substance en fonction de son effet sur une cible spécifique, par rapport à celui d'une préparation standard [11]. C'est également le processus par lequel la puissance d'un agent est mesurée en termes de réactions d'une cible médicamenteuse spécifique.

### **II. 2. 1. Activité anti-oxydante**

De nos jours, il existe un intérêt croissant vis-à-vis de la biologie des radicaux libres. Ce n'est pas seulement dû à leur rôle dans des phénomènes aigus tels que le traumatisme ou l'ischémie, mais aussi à leur implication dans de nombreuses pathologies chroniques associées au vieillissement tels que le cancer, les maladies cardiovasculaires et inflammatoires ainsi la dégénérescence du système immunitaire [12]. L'oxydation fait partie d'une réaction d'oxydoréduction qui transfère des électrons d'une substance vers un agent oxydant. Bien que les réactions d'oxydation soient nécessaires à la vie, elles peuvent aussi produire des radicaux libres qui entraînent des réactions en chaîne destructrices. Les radicaux libres sont générés naturellement au cours du métabolisme normal de l'oxygène in vivo en très faible quantité mais peuvent être libérés suite à un stress oxydatif [13] les antioxydants font l'objet de nombreuses recherches et une nouvelle haleine vers l'exploitation des métabolites secondaires généralement et les polyphénols particulièrement tant dans la santé et vis-à-vis des maladies pernicieuses (cancer) que dans l'industrie agro-alimentaire. Ces composés qui sont représentés par la famille des Flavonoïdes, Coumarines, Chalcone et les chalcones-

coumarines sont largement recherchés pour leurs propriétés biologiques: antioxydantes, anti-inflammatoires, antifongiques et anti-carcinogènes. Notons que l'efficacité puissante de ces substances à stopper les réactions radicalaires en neutralisant les radicaux libres est due principalement à leurs structures phénoliques avec la présence des groupements hydroxyles.

### **II. 2. 1. 2. Stress oxydatif**

Le stress oxydatif est le déséquilibre entre la génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la capacité du corps à les neutraliser et à réparer les dommages oxydatifs. Il correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire. La production des ERO est normale pour tous les organismes vivants et ne constitue pas en soi une situation de stress oxydant. Cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense contre les radicaux libres (ERO), la cellule dispose d'un système de détoxification comprenant des enzymes comme les superoxydes dismutases, les catalases, la glutathion peroxydase, la glutathion réductase et de petites molécules telles que la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes, certains polyphénols .... Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydant ou par suite d'une surproduction des radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant » [14].

### **II. 2. 1. 2. Origine de stress oxydatif**

Les Radicaux libres, les espèces réactives d'oxygène (ERO), le stress oxydant et antioxydants deviennent des termes de plus en plus familiers pour les professionnels de la santé et même pour le grand public. Ces notions ne sont toutefois pas nouvelles puisqu'il faut rappeler que dans le milieu des années 50, Gerschman puis Hartman évoquaient déjà la toxicité de l'oxygène et la « free radical theory » pour expliquer le processus du vieillissement. En 1969, les Américains McCord et Fridovich isolent à partir de globules rouges humains un système enzymatique antioxydant superoxyde dismutase « SOD », démontrant ainsi pour la première fois que notre organisme produit des espèces réactives d'oxygène « ERO » dont il doit se protéger. Cette découverte sera le point de départ d'une intense recherche scientifique dans le monde entier sur le stress oxydant et les antioxydants [14].

### **II. 2. 1. 3. Mécanismes pro-oxydants**

La production de radicaux libres est un phénomène permanent au sein de la matière vivante. La chaîne respiratoire mitochondriale, les leucocytes et la NAD(P) H oxydase, sont les principales sources biologiques de radicaux libres. Un radical libre est une espèce chimique (atomes ou molécules) possédant un électron célibataire ou plusieurs sur sa couche périphérique [15]. Dans les phénomènes de stress oxydant, les radicaux libres qui

interviennent ont une propriété caractéristique commune, celle d'avoir un électron célibataire sur un atome d'oxygène. Parmi les radicaux libres, l'anion superoxyde, le radical hydroxyle, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, le monoxyde d'azote et le radical hydroxyle sont les plus connus. L'avènement de la biologie moléculaire a permis de montrer que les espèces oxygénées activées (EOA) ont un rôle physiologique important en agissant à faible concentration comme des messagers secondaires capables :

De réguler le phénomène d'apoptose qui est un suicide programmé des cellules évoluant vers un état cancéreux [16].

D'activer des facteurs de transcription (NFkB, p38-MAP kinase, ...) eux-mêmes responsables de l'activation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire [17].

De moduler l'expression de gènes de structure codant pour les enzymes antioxydantes [18].

De détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires [19].

Par contre, si les espèces oxygénées activées sont produites en quantité trop importante, elles auront des effets néfastes en induisant un phénomène d'apoptose dans des cellules saines, ou en activant divers gènes codant pour l'expression de cytokines pro inflammatoires ou de protéines d'adhésion.

#### **II. 2. 1. 4. Définition d'un radical libre**

Un radical libre est défini comme toute molécule possédant un ou plusieurs électrons non appariés [20], cette molécule est très instable et réagit rapidement avec d'autres composants, essayant de capturer l'électron nécessaire pour acquérir la stabilité, une réaction en chaîne débute lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui arrachant son électron, et la molécule attaquée devient elle-même un radical libre [21].

#### **II. 2. 2. Les radicaux libres dans les systèmes biologiques**

##### **II. 2. 2. 1. Rôles biologique des radicaux libres**

Le paradoxe des radicaux libres en biologie est qu'ils constituent des espèces extrêmement dangereuses, susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies, tout en étant des espèces indispensables à la vie. Ils remplissent en effet de très nombreuses fonctions utiles qui à part la phagocytose, ont été découvertes récemment. Les radicaux libres participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes, à la

production énergétique, au règlement de la croissance des cellules et à la signalisation intracellulaire [22].

### **II. 2. 2. Les conséquences du stress oxydant**

L'attaque des radicaux libres au sein des doubles liaisons lipidiques membranaires, induit des processus de peroxydations en cascade aboutissant à la désorganisation complète de la membrane, altérant de ce fait ses fonctions d'échange, de barrière et d'information [23]. La toxicité des EOR s'exerce également sur les protéines. Les EOR sont en effet capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines, altérant également leur fonction. Les plus sensibles à leur action sont le tryptophane, la tyrosine, l'histidine, la cystéine et la méthionine. Les EOR sont aussi capables de couper des liaisons peptidiques et de former ainsi, es fragments protéiques. L'ADN, qu'il soit nucléaire ou mitochondrial, est également une cible majeure des EOR. Ceux-ci peuvent en effet interagir avec les désoxyriboses de l'ADN, mais aussi avec ses bases puriques et pyrimidiques. Ces altérations structurales lorsqu'elles ne sont pas « réparées » entraînent à long terme des altérations géniques [24]. Les conséquences biologiques du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire. De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que de forts stress provoqueront une nécrose et des stress violents désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant des lyses immédiates. De nombreuses autres anomalies biologiques sont induites par le stress oxydant : mutation, carcinogénèse, malformation des fœtus (tératogénèse), dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés, immunosuppressions [25].

### **II. 2. 3. Les antioxydants**

Dans les systèmes biologiques, un antioxydant est une substance qui, en faible concentration comparativement à la quantité des substances oxydables telles les espèces oxygénées réactives (ERO), retarde significativement ou prévient l'oxydation des substrats comme les lipides, les protéines, les DNA et les carbohydrates. Son rôle est d'intercepter les radicaux libres avant qu'ils ne réagissent avec le substrat [26]

Les antioxydants incluent le système de réparation, les enzymes antioxydantes, les facteurs affectant l'homéostasie vasculaire, le signal de la transduction et l'expression des gènes. Les antioxydants empêchent globalement l'apparition du stress oxydatif. Les antioxydants les plus connus sont : l'acide ascorbique (vitamine C), la vitamine E, les polyphénols, les caroténoïdes [27].

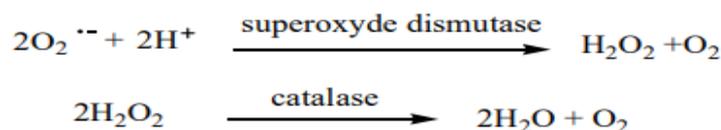
### **II. 2. 3. 1. Classification des antioxydants**

#### **II. 2. 3. 1a. Classification des antioxydants par rapport à leur mécanisme d'action**

Indépendamment de leur localisation, les antioxydants peuvent agir à deux niveaux : en prévenant la formation de radicaux libres oxygénés (groupe 1) ou en épurant les radicaux libres oxygénés formés (groupe 2). En complément de cette double ligne de défense, l'organisme est en outre capable de réparer ou d'éliminer les molécules endommagées par l'attaque radicalaire [27].

#### **Groupe I : Les antioxydants primaires**

La cellule est pourvue d'enzymes antioxydants qui sont des systèmes de défense très efficaces. Cette ligne de défense est constituée de super oxyde dismutase (SOD), de catalase et de peroxydase (glutathion et ascorbate) [28]. Ces enzymes antioxydants permettent l'élimination des radicaux libres primaires, selon les réactions suivantes :



De ce fait elles préviennent la formation de radicaux libres organiques à partir des lipides membranaires notamment et contribuent donc à la protection des membranes de la peroxydation lipidique [29].

#### **Groupe II : Les antioxydants secondaires**

Ce sont des molécules exogènes. Contrairement aux enzymes antioxydants, une molécule d'antioxydant piège un seul radical libre. Pour pouvoir fonctionner à nouveau, cette molécule d'antioxydant doit donc être régénérée par d'autres systèmes [4]. Plusieurs substances pouvant agir en tant qu'antioxydants in vivo ont été proposés. Elles incluent: la vitamine E (tocophérols et des tocotriénols), l'acide ascorbique, le  $\beta$ -carotène, les flavonoïdes, les composés phénoliques, etc. [30].

#### **II. 2. 3. 1b. Classification des antioxydants suivant la nature chimique**

##### **Les antioxydants naturels**

Plusieurs substances peuvent agir en tant qu'antioxydants in vivo. Elles incluent le bêta carotène, l'albumine, l'acide urique, les œstrogènes, les polyamines, les flavonoïdes, l'acide ascorbique, les composés phénoliques, la vitamine E. Elles peuvent stabiliser les membranes en diminuant leur perméabilité et elles ont également une capacité de lier les acides gras libres [31].

##### **Les antioxydants enzymatiques**

Les antioxydants enzymatiques sont principalement représentés par trois enzymes, le super oxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx). Ces enzymes ont une action complémentaire sur la cascade radicalaire au niveau de l'O<sub>2</sub> et du HO<sub>2</sub>, conduisant finalement à la formation de l'eau et de l'oxygène moléculaire [32].

### **Les antioxydants non enzymatiques**

Contrairement aux enzymes antioxydants, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie d'antioxydant nous retrouvons les oligoéléments, la glutathion réduit (GSH), les vitamines E et C et les polyphénols. Dans l'industrie alimentaire, les antioxydants synthétiques, tel que le butylhydroxyanisole (BHA), butylhydroxytoluène (BHT), gallate propylée (PG) et le tétrabutylhydroquinone (TBHQ), sont largement utilisés parce qu'ils sont efficaces et moins chers que les antioxydants naturels. Cependant, leur sécurité est très discutée [33]. Cependant, il a été montré que ces antioxydants de synthèse pouvaient être toxiques [34]. En effet, le BHA convertirait certains produits ingérés en substances toxiques ou carcinogènes en augmentant la sécrétion des enzymes microsomaux du foie et des organes extra-hépatiques. Il est aussi rapporté que le BHT présenterait des effets carcinogènes chez le rat [34,35].

### **II. 2. 3. 2. Mécanisme d'action des antioxydants**

Les principaux mécanismes d'activité antioxydante sont [36]:

Le piégeage direct des EOR

L'inhibition des enzymes impliquées dans le stress oxydant et la chélation des traces métalliques responsables de la production des EOR ;

Protection des systèmes de défense antioxydants

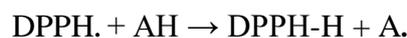
Les antioxydants sont classés selon leur mode d'action : éliminateurs de radicaux libres, chélateurs d'ions métalliques, piègeurs d'oxygène dans des systèmes fermés.

### **II. 2. 3. 3. Evaluation de l'activité antioxydante**

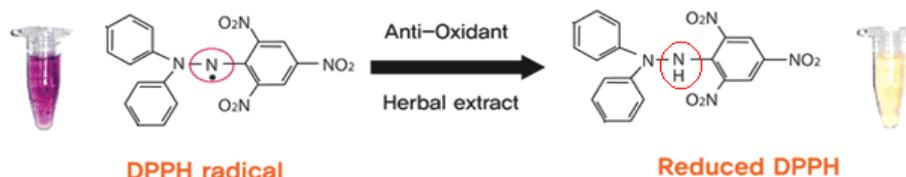
L'activité anti-radicalaire des différents composés chimiques a été évaluée in vitro, par le test du piégeage du radical DPPH\* (2,2-diphényl 1-1-picrylhydrazyl).

### **II. 2. 3. 4. Test du piégeage du radical libre DPPH**

La réduction du radical libre DPPH par un antioxydant peut être suivie par spectrophotométrie UV-visible, en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm provoquée par la présence des solutions éthanoïques de chalcone-coumarine et ses dérivés [37,38] Le DPPH initialement violet, se décolore lorsque l'électron libre s'apparie selon la réaction suivante :



Où AH est un composé capable de donner un H<sup>+</sup> au radical DPPH (**Figure II.1**). Cette décoloration est représentative de la capacité des solutions à piéger ces radicaux libres. Dans ce test, le substrat est un radical stable qui, en réagissant avec une molécule antioxydante se transforme en DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazine) avec perte de son absorbance caractéristique à 517 nm. Les réactions ont lieu en milieu éthanolique à température ambiante, cela permet une bonne solubilisation de la plupart des antioxydants. Ce test est très utilisé car il est rapide, facile et non couteux [39,40].



**Figure. II .1. Mécanisme de réduction du radical libre DPPH par un antioxydant**

### II. 2. 3. 5. Expression des résultats

L'activité antioxydant, qui exprime la capacité de solutions éthanoliques de chalcone-coumarine ou de ses dérivés à piéger le radical libre DPPH est donnée par la formule suivante [41].

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

Avec : Abs control : Absorbance du control négatif à longueur d'onde 515 nm ; Abs test : Absorbance de l'échantillon à la longueur d'onde 515 nm.

### II. 2. 3. 6. Calcul des concentrations inhibitrices à 50 % " IC 50"

**IC50** (Concentration inhibitrice de 50 %), aussi appelée EC50 (Concentration efficace 50), est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH. Les IC50 sont calculées graphiquement par des pourcentages d'inhibition en fonction de Différentes concentrations des échantillons testées [42].



**Figure. II.2. Appareil de spectrophotométrie UV-visible**

### II.2.3.7. Activité antioxydante des chalcones-coumarines

Les chalcones coumariniques sont des composés qui ont montré une activité antioxydante significative dans diverses études. Par exemple, certaines études ont démontré que des dérivés de chalcones coumariniques possèdent une bonne activité antioxydante et pourraient être des candidats potentiels pour des études *in vitro*. D'autres recherches ont identifié des composés spécifiques, comme le composé (**Figure II. 3**), qui ont présenté une activité antioxydante très efficace. Cependant, il est important de noter que l'activité antioxydante peut varier en fonction de la structure spécifique du composé coumarinique et de la méthode d'évaluation utilisée [43].

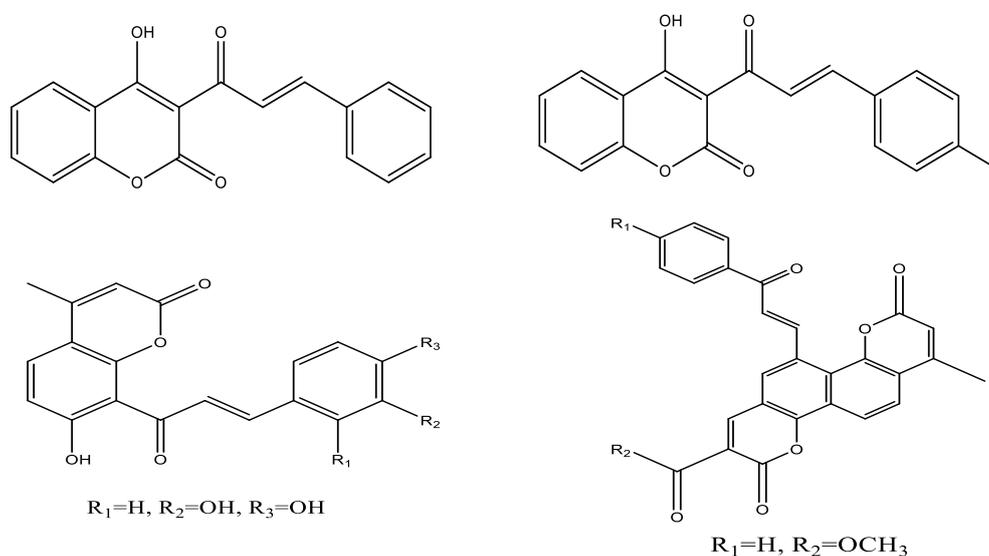


Figure II. 3. Quelques chalcones-coumarines à activité antioxydante.

## II. 2. 4. Activités antibactérienne

### II. 2. 4. 1. Les bactéries

Les bactéries sont des organismes vivants unicellulaires et procaryotes présents dans tous les milieux. La plupart des bactéries possèdent une paroi cellulaire glucidique. Les bactéries les plus grosses mesurent plus de 2  $\mu\text{m}$  et, jusqu'au début du XXI<sup>e</sup> siècle, les spécialistes considéraient que les plus petites mesuraient 0,2  $\mu\text{m}$ , mais il existe des «ultramicrobactéries», y compris en eau douce [44]. Les bactéries présentent de nombreuses formes : sphériques (coques), allongées ou en bâtonnets (bacilles), des formes plus ou moins spiralées. Pour distinguer entre les bactéries au microscope optique, une méthode importante et largement utilisée en bactériologie, c'est "la coloration de Gram". Elle consiste à traiter des bactéries fixées à la chaleur, par un colorant basique (violet de gentiane) puis une solution iodo-iodurée (mordançage), toutes les cellules se colorent en violet. Soumises ensuite à

l'action de l'alcool éthylique elles se répartissent en : cellules qui conservent la coloration violette dites à gram positif et qui sont décolorées, appelées à gram négatif. Pour mieux distinguer ces deux catégories, le frottis bactérien est finalement traité par de la fuchsine basique, les bactéries à gram négatif sont roses et celles à gram positif restent violettes [45].Après leurs réactions avec les différents colorants utilisés par cette méthode, les bactéries se divisent en deux groupes majeurs : bactéries à gram positif (colorées en violet), bactéries à gram négatif (colorées en rose). Cette distinction de réponse à la coloration de gram est due à la différence qui existe dans la composition des parois bactériennes, celles des bactéries à gram négatif laissent passer la solution alcoolique, tandis que celles des bactéries à gram positif représentent une véritable barrière que la solution alcoolique ne peut franchir.

#### **II.2. 4. 2. Choix et origines des souches microbiennes testées**

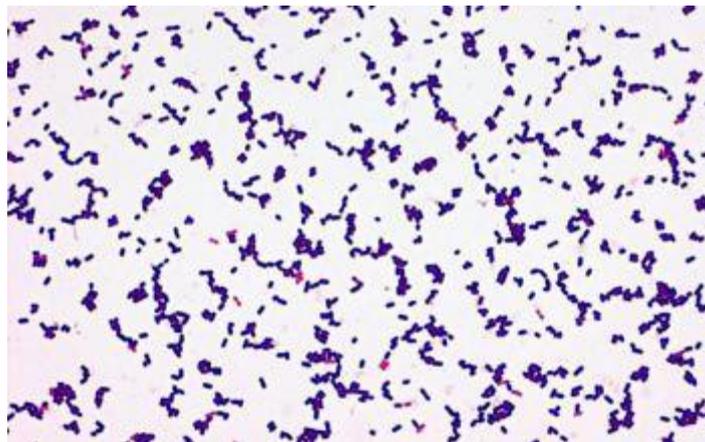
Le choix des bactéries a été porté sur quatre souches fréquentes en pathologie humaine.

Bactéries à Gram positif : **Listeria monocytogenes**

Bactéries à Gram négatif : **Escherichia coli** et **Klebsiella pneumoniae** et **Acinetobacter baumannii**

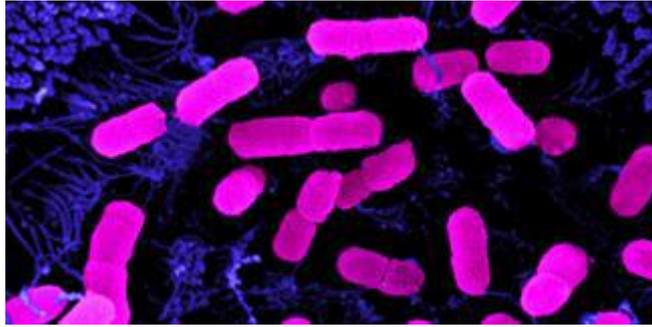
#### **Listeria monocytogenes (bacille à gram positif)**

*Listeria monocytogenes* est une bactérie pathogène qui cause la listériose, une maladie d'origine alimentaire qui peut avoir des conséquences graves chez les personnes immunodéprimées ou âgées, ou les femmes enceintes, en provoquant par exemple des méningites ou des fausses couches [46].



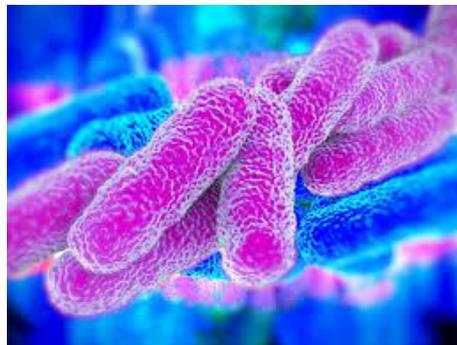
**Figure. II.4. Vue sous le microscope électronique de bactérie Listeria monocytogenes  
Escherichia coli (bacille à Gram négatif)**

Commensal du tube digestif, est la bactérie la plus fréquemment impliquée dans les infections urinaires. Elle peut aussi provoquer des diarrhées par des mécanismes très divers, ainsi que diverses infections communautaires ou nosocomiales [47]



**Figure II. 5. Vue sous le microscope électronique de bactérie Escherichia coli  
Klebsiella pneumoniae (Gram négatif)**

Commensal du tube digestif et des voies aériennes supérieures. Germe opportuniste impliqué dans des infections nosocomiales, généralement des infections urinaires, des pneumopathies, des septicémies et de la méningite [48].



**Figure II. 6. Vue sous le microscope électronique de bactérie Klebsiella pneumoniae  
Acinetobacter baumannii (bacille à gram négatif)**

*Acinetobacter baumannii* est une bactérie nosocomiale opportuniste qui touche particulièrement les personnes hospitalisées en soins intensifs ou de longue durée (par exemple sous ventilation mécanique, avec des traumatismes ou grands brûlés). Elle peut provoquer des infections respiratoires [49].



**Figure II. 7. Vue sous le microscope électronique de bactérie Acinetobacter baumannii**

## II. 2. 5. Lecture des résultats :

L'apparition d'une zone claire autour des puits (à l'intérieur du quel aucune croissance Bactérienne n'est observée) indique l'action antibactérienne des solutions éthanoïques de coumarine et des chalcones-coumarines vis-à-vis la souche bactérienne testée. Les diamètres de la zone claire sont mesurés à l'aide d'une règle graduée, et les résultats obtenus sont exprimés en millimètre. Les bactéries seront classées selon le diamètre d'inhibition dans l'une des catégories suivantes : résistance, sensibilité limitée, sensibilité moyenne et très sensible [50].

Tableau II.1.Sensibilité et degré d'activité selon le diamètre d'inhibition:

Diamètre d'inhibition(x)	Degré de sensibilité des grames	Résultat
$X \leq 8$ mm	Résistance	-
$8 \text{ mm} < X < 14$ mm	Sensibilité limité	+
$14 \text{ mm} < X < 20$ mm	Sensibilité moyenne	++
$X \geq 20$ mm	Très sensible	+++

## II.3.Activité de la coumarine et des chalcones-coumarines

L'hybridation des molécules organiques qui possèdent des propriétés pharmacologiques notamment l'activité antibactérienne augmente la valeur de développement du potentiel thérapeutique tel que les dérivés chalcones-coumarines hybrides. Les coumarine-chalcones hybrides donné dans la (Figure. III. 8) ont montré une activité contre une gamme de souches bactériennes, notamment les bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Cela en fait des candidats potentiels pour développer de nouveaux antibiotiques [51].

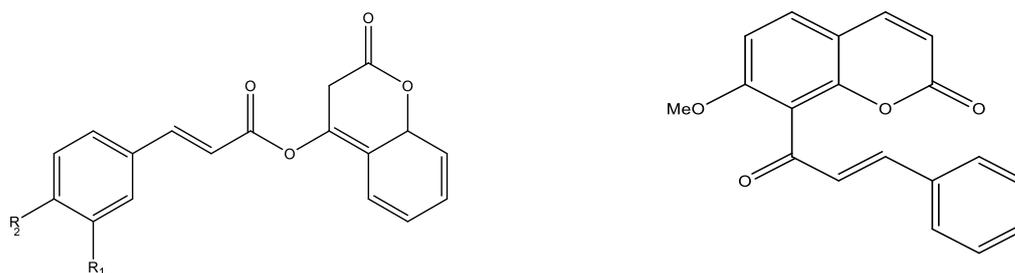


Figure. II. 8. Molécules chalcone-coumarine hybrides à activité antibactérienne

## Références Bibliographiques

- [1] Viegas-Junior, C., Danuello, A., da Silva Bolzani, V., Barreiro, E. J., & Fraga, C. A. M. (2007). Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Current medicinal chemistry*, 14(17), 1829-1852.
- [2] Sandhu, S., Bansal, Y., Silakari, O., & Bansal, G. (2014). Coumarin hybrids as novel therapeutic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 22(15), 3806-3814.
- [3] Sashidhara, K. V., Kumar, A., Kumar, M., Sarkar, J., & Sinha, S. (2010). Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin–chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(24), 7205-7211.
- [4] Vazquez-Rodriguez, S., López, R. L., Matos, M. J., Armesto-Quintas, G., Serra, S., Uriarte, E., ... & Santos, Y. (2015). Design, synthesis and antibacterial study of new potent and selective coumarin–chalcone derivatives for the treatment of tenacibaculosis. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 23(21), 7045-7052.
- [5] Hu, C. M., Luo, Y. X., Wang, W. J., Li, J. P., Li, M. Y., Zhang, Y. F., ... & Li, C. (2022). Synthesis and evaluation of coumarin-chalcone derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Frontiers in Chemistry*, 10, 926543.
- [6] Pingaew, R., Saekee, A., Mandi, P., Nantasenamat, C., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, V. (2014). Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel chalcone–coumarin hybrids as anticancer and antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 65-76.
- [7] Konidala, S. K., Kotra, V., Danduga, R. C. S. R., Kola, P. K., Bhandare, R. R., & Shaik, A. B. (2021). Design, multistep synthesis and in-vitro antimicrobial and antioxidant screening of coumarin clubbed chalcone hybrids through molecular hybridization approach. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(6), 103154.
- [8] Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Shingate, B. B., Kalam Khan, F. A., Sangshetti, J. N., Khedkar, V. M., ... & Shinde, S. S. (2016). Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel coumarin incorporated triazoles as antitubercular, antioxidant and antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 25, 790-804.
- [9] Jackson, M., Stadthagen, G. et Gicquel, B. (2007). Lipides multiples à longue chaîne contenant des acides gras méthylés de Mycobacterium tuberculosis : biosynthèse, transport, régulation et activités biologiques. *Tuberculose*, 87(2), 78-86.
- [10] Pelikan, E. W. (1995). *Glossary of terms and symbols used in pharmacology*. Boston University School of Medicine, Pharmacology & Experimental Therapeutics.
- [11] McNaught, A. D. (1997). *Compendium of chemical terminology* (Vol. 1669). Oxford: Blackwell Science.

- [12] Guinebert, E., Durand, P., Prost, M., Grinand, R., & Bernigault, R. (2005). Mesure de la résistance aux radicaux libres. *Acte du 6ème Journées de la Recherche Avicole, S Malo, les, 30*, 554-558.
- [13] Delattre, J., Beaudoux, J. L., & Bonnefont-Rousselot, D. (2005). *Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques* (pp. 87-108). Editions Tec & Doc.
- [14] Gardès-Albert, M., & Jore, D. (2005). Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène. *Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier*, 1-23.
- [15] Curtin, J. F., Donovan, M., & Cotter, T. G. (2002). Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. *Journal of immunological methods*, 265(1-2), 49-72.
- [16] Owuor, E. D., & Kong, A. N. T. (2002). Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways. *Biochemical pharmacology*, 64(5-6), 765-770.
- [17] Holgrem, A. (2002). Redox regulation of genes and cell function. *Critical review of oxidative stress and aging*, 2, 102-11.
- [18] Levesque, E. (2006). oligo-éléments et stress oxydant. *Alimentation & Santé. Actualités IMAAGE*, 1-5.
- [19] Jacques, B., & André, R. (2004). Biochimie métabolique Ed ellipses. *Paris. pp*, 217-219.
- [20] Martinez-Cayueta, M. (1995). Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*, 77(3), 147-161.
- [21] Ardestani, A., & Yazdanparast, R. (2007). Antioxidant and free radical scavenging potential of Achillea santolina extracts. *Food chemistry*, 104(1), 21-29.
- [22] Koechlin-Ramonatxo, C. (2006). Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20(4), 165-177.
- [23] Behera, B. C., Verma, N., Sonone, A., & Makhija, U. (2006). Determination of antioxidative potential of lichen *Usnea ghattensis* in vitro. *LWT-Food Science and Technology*, 39(1), 80-85.
- [24] Aya, H., & Hafersses Rahma, T. A. (2021). Effet de l'environnement sur quelque paramètres biochimiques dont le stress oxydatif chez les végétaux (cas de *Vicia faba*).
- [25] Tiwari, A. K. (2004). Antioxydants : base thérapeutique de nouvelle génération pour le traitement des troubles polygéniques. *Science actuelle*, 1092-1102.
- [26] Gardès-Albert, M., Bonnefont-Rousselot, D., Abedinzadeh, Z., & Jore, D. (2003). Espèces réactives de l'oxygène. *L'actualité chimique*, 91.
- [27] A. Favier, "Le stress oxydant," *L'actualité Chim.*, vol. 108, no. 10, pp. 832–863, 2003.

- [28] Dacosta, Y. (2003). *Les phytonutriments bioactifs: 669 références bibliographiques*. Ed. Yves Dacosta.
- [29] Kohen, R., & Nyska, A. (2002). Invited review: oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology*, 30(6), 620-650.
- [30] Svoboda, K. P., & Hampson, J. B. (1999). Bioactivity of essential oils of selected temperate aromatic plants: antibacterial, antioxidant, antiinflammatory and other related pharmacological activities. *Plant Biology Department, SAC Auchincruive, Ayr, Scotland, UK., KA6 5HW*, 16, 1-7.
- [31] Lehucher-Michel, M. P., Lesgards, J. F., Delubac, O., Stocker, P., Durand, P., & Prost, M. (2001). Stress oxydant et pathologies humaines: Bilan et perspectives préventives. *La Presse médicale (1983)*, 30(21), 1076-1081.
- [32] Wang, L., Yen, J. H., Liang, H. L., & Wu, M. J. (2003). Antioxidant effect of methanol extracts from lotus plumule and blossom (*Nelumbo nucifera* Gertn.). *Journal of food and drug Analysis*, 11(1), 3.
- [33] Yu, R., Mandlekar, S., & Kong, A. N. T. (2000). Molecular mechanisms of butylated hydroxyanisole-induced toxicity: Induction of apoptosis through direct release of cytochrome c. *Molecular pharmacology*, 58(2), 431-437.
- [34] Barlow, S. M. (1990). Toxicological aspects of antioxidants used as food additives. In *Food antioxidants* (pp. 253-307). Dordrecht: Springer Netherlands.
- [35] Ito, N., Fukushima, S., & Tsuda, H. (1985). Carcinogenicity and modification of the carcinogenic response by BHA, BHT, and other antioxidants. *CRC Critical reviews in Toxicology*, 15(2), 109-150.
- [36] Kebbab, R. (2014). *Etude du pouvoir antioxydant des polyphénols issus des margines d'olives de la variété Chamlal: Evaluation de l'activité avant et après déglycosylation* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- [37] Hahn, M. W., Lünsdorf, H., Wu, Q., Schauer, M., Höfle, M. G., Boenigk, J., & Stadler, P. (2003). Isolation of novel ultramicrobacteria classified as Actinobacteria from five freshwater habitats in Europe and Asia. *Applied and environmental microbiology*, 69(3), 1442-1451.
- [38] Wu, C. R., Huang, M. Y., Lin, Y. T., Ju, H. Y., & Ching, H. (2007). Antioxidant properties of Cortex Fraxini and its simple coumarins. *Food chemistry*, 104(4), 1464-1471.

- [39] Hadbaoui, Z. (2012). *Evaluation de l'activité antioxydante des fractions lipidiques, protéiques et phénoliques de sorgho et de mil locaux* (Doctoral dissertation, Thèse de Doctorat: Université de Kasdi Merbah OUARGLA-ALGERIE).
- [40] Burits, M., & Bucar, F. (2000). Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy research*, 14(5), 323-328.
- [41] Torres, R., Faini, F., Modak, B., Urbina, F., Labbé, C., & Guerrero, J. (2006). Antioxidant activity of coumarins and flavonols from the resinous exudate of *Haplopappus multifolius*. *Phytochemistry*, 67(10), 984-987.
- [42] Thorat, I. D., Jagtap, D. D., Mohapatra, D., Joshi, D. C., Sutar, R. F., & Kapdi, S. S. (2013). Antioxidants, their properties, uses in food products and their legal implications. *International Journal of Food Studies*, 2(1).
- [43] Wei, H., Ruan, J., & Zhang, X. (2016). Coumarin–chalcone hybrids: promising agents with diverse pharmacological properties. *RSC advances*, 6(13), 10846-10860.
- [44] Leclerc, H., Gaillard, J. L., & Simonet, M. (1995). *Microbiologie générale: la bactérie et le monde bactérien*. Doin.
- [45] Chalmers, R., Gray, N. F., Percival, S. L., Williams, D. W., & Yates, M. V. (2014). *Microbiology of Waterborne Diseases: Microbiological Aspects and Risks*. Elsevier/Academic Press.
- [46] Jonquieres, R., Bierne, H., Fiedler, F., Gounon, P., & Cossart, P. (1999). Interaction between the protein InlB of *Listeria monocytogenes* and lipoteichoic acid: a novel mechanism of protein association at the surface of Gram-positive bacteria. *Molecular microbiology*, 34(5), 902-914.
- [47] Huertas, N. D. J., Rivera Monroy, Z. J., Fierro Medina, R., & Garcia Castaneda, J. E. (2017). Antimicrobial activity of truncated and polyvalent peptides derived from the FKRRWQWRMKKGLA sequence against *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *Molecules*, 22(6), 987.
- [48] Tsai, S. S., Huang, J. C., Chen, S. T., Sun, J. H., Wang, C. C., Lin, S. F., ... & Huang, Y. Y. (2010). Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in community-acquired and nosocomial infections in diabetic patients. *Chang Gung Med J*, 33(5), 532-9.
- [49] Ruppé, É., Woerther, P. L., & Barbier, F. (2015). Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Annals of intensive care*, 5, 1-15.
- [50] Alhassane Ilatou Ismaghil, G. B. (2021). Composition chimique et activités biologiques de l'huile essentielle du *Juniperus phoenicea*.

[51] Rohman, N., Ardiansah, B., Wukirsari, T. et Judeh, Z. (2024). Tendances récentes de la synthèse et de la bioactivité des hybrides moléculaires coumarine, coumarine-chalcone, et coumarine-triazole. *Molécules*, 29(5), 1026.

## **CHAPITRE III**

### **Synthèse et études de l'activité Antioxydant et antibactérienne des hétérocycles chalcones-coumarines**

### III. 1. Introduction

Les chalcones-coumarines hybrides et leurs dérivés sont caractérisés par une excellente réactivité chimique et différentes bio activités. Leur potentiel biologique remarquable est la raison qui pousse les chercheurs à synthétiser de nombreux produits chalcones-coumariniques hybridés, convenables pour les applications dans la thérapie moderne. Dans ce contexte, nous portons dans notre travail, un intérêt particulier aux chalcone-coumarine hybrides et leurs évaluations biologiques en tant que antioxydantes et antibactériennes. Les molécules chalcones-coumarines hybrides utilisées dans ce travail ont été obtenues par la réaction de condensation de Knoevenagel. L'étude de l'activité antioxydant a été réalisée en fais intervenir la méthode du piégeage du radical libre DPPH. L'activité antibactérienne a été évaluée en utilisant la méthode de diffusion sur gélose (méthode de puits).

### III. 2. Description générale de la synthèse des chalcones-coumarines hybrides

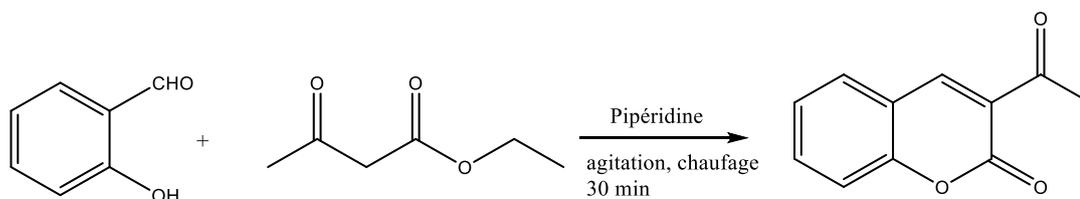
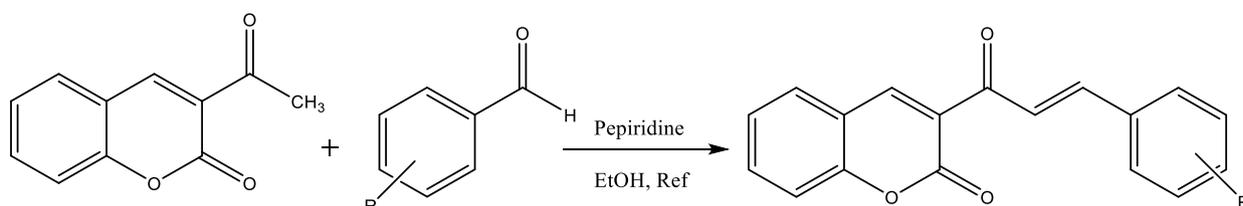
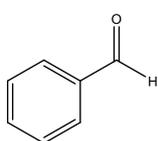


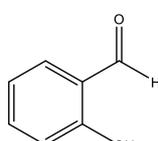
Schéma III. 1. Synthèse du 3-acétyl-2H-chromen-2-one



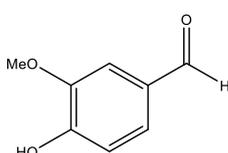
Benzaldéhyde



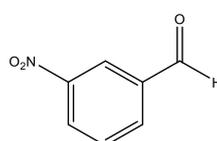
Salicylaldéhyde



Vanilline



3-nitroben aldéhyde



Terephthaldéhyde

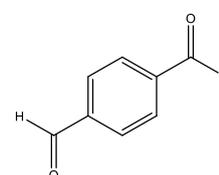


Schéma III. 2. Synthèse des chalcone-coumarine hybrides.

La synthèse des dérivées chalcones-coumarines hybrides testés dans ce travail comme antioxydants et antibactériens est réaliser en deux étapes. La première étape est consacrée à la préparation d'un dérivé coumarinique en faisant réagir un dérivé de salicylaldéhyde avec

un  $\beta$ -cétoester en présence d'un catalyseur basique (**Schéma III. 1**). La coumarine ainsi obtenue est subit dans la deuxième étape une réaction de condensation en utilisant différents dérivés de benzaldéhyde, tels que (benzaldéhyde, vaniline, salicylaldehyde, nitrobenzaldéhyde, téréphtalaldéhyde, 4-diméthylaminobenzaldéhyde) (**Schéma III. 2**). La préparation des chalcones sont effectuées dans l'éthanol en présence de la pipéridine comme base qui sert à arracher le proton de la fonction acétyle de la coumarine pour fournir l'anion correspondant qui va réagir avec le dérivé aldéhydique pour donner des dérivées chalcones-coumarines hybrides, qui vont être testés par la suite comme agents antioxydants et antibactériens.

### **III. 2. 1. Synthèse du 3-acétyl-2H-chromen-2-one (coumarine)**

Le motif coumarinique de départ à savoir ; le 3-acétyl-2H-chromen-2-one a été préparé en faisant réagir le 2-hydroxybenzaldéhyde (salicylaldehyde) et le 3-oxabutanoate éthyle (ou éthyle acétoacétate) par réaction de Knoevenagel. Le mécanisme de formation de la coumarine passe par deux étapes ; dont la première étape est la condensation de Knoevenagel pour former le dérivé arylidène (**I**) qui se cyclise spontanément en coumarine (**II**) avec le départ d'une molécule d'éthanol comme le montre le (**Schéma. III.3**).

#### **✓ Mécanisme de synthèse du 3-acétyl-2H-chromen-2-one**

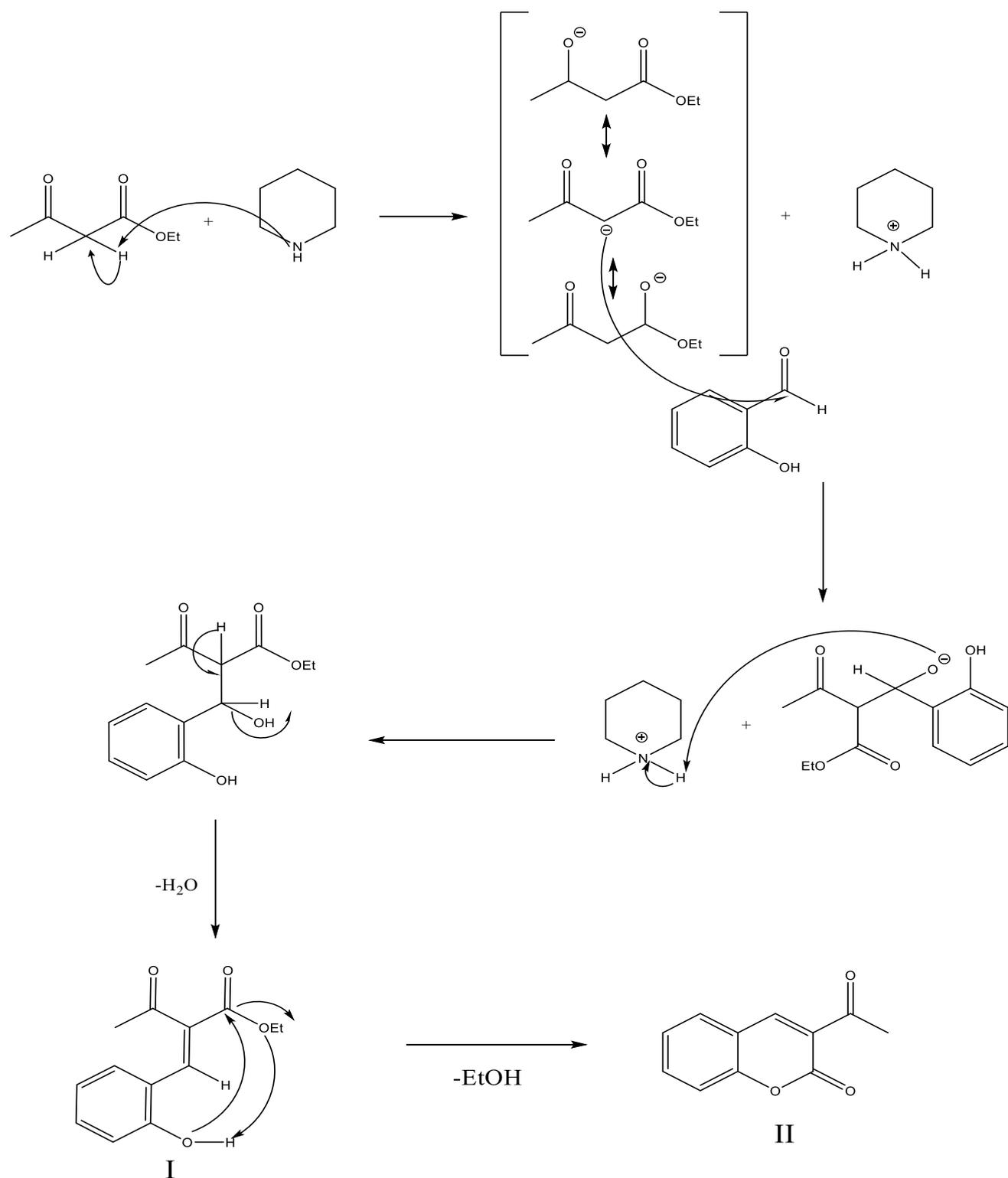


Schéma III. 3. Mécanisme de formation de 3-acétyl-2H-chromen-2-one

### III.2.2. Synthèse des dérivés chalcones-coumarines hybrides

La réaction des dérivés chalcones-coumarines hybrides ont été réalisées par réaction de la 3-acétyl-2H-chromen-2-one avec des quelques dérivés de benzaldéhyde en chauffant le mélange réactionnel à reflux dans l'éthanol en présence de la pipéridine comme base. Il s'agit

d'une réaction d'aldolisation en milieu basique suivie d'une crotonisation pour conduire à une cétone  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturée (**Schéma III.4.**). La chalcone-coumarine synthétisée par réaction de condensation entre la 3-acétyl coumarine avec le dérivé de benzaldéhyde dans l'éthanol en présence de pipéridine nécessite un chauffage à reflux pendant 6h-8h et une agitation pendant une nuit à température ambiante. Le mécanisme de cette réaction est une condensation aldolique entre la coumarine et le dérivé de benzaldéhyde, la base (pipéridine) arrache le proton de la fonction acétyle de la coumarine pour former un anion énolate qui réagit sur le carbonyle de l'aldéhyde pour former un intermédiaire  $\beta$ -hydroxy cétone, qui sous l'action de la base pipéridine est transformé en cétone  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé ou chalcone après une déshydratation du dérivé  $\beta$ -hydroxy cétone avec l'élimination d'une molécule d'eau (**Schéma. III. 4.**).

✓ Mécanisme réactionnel de la synthèse de chalcone-coumarine hybride

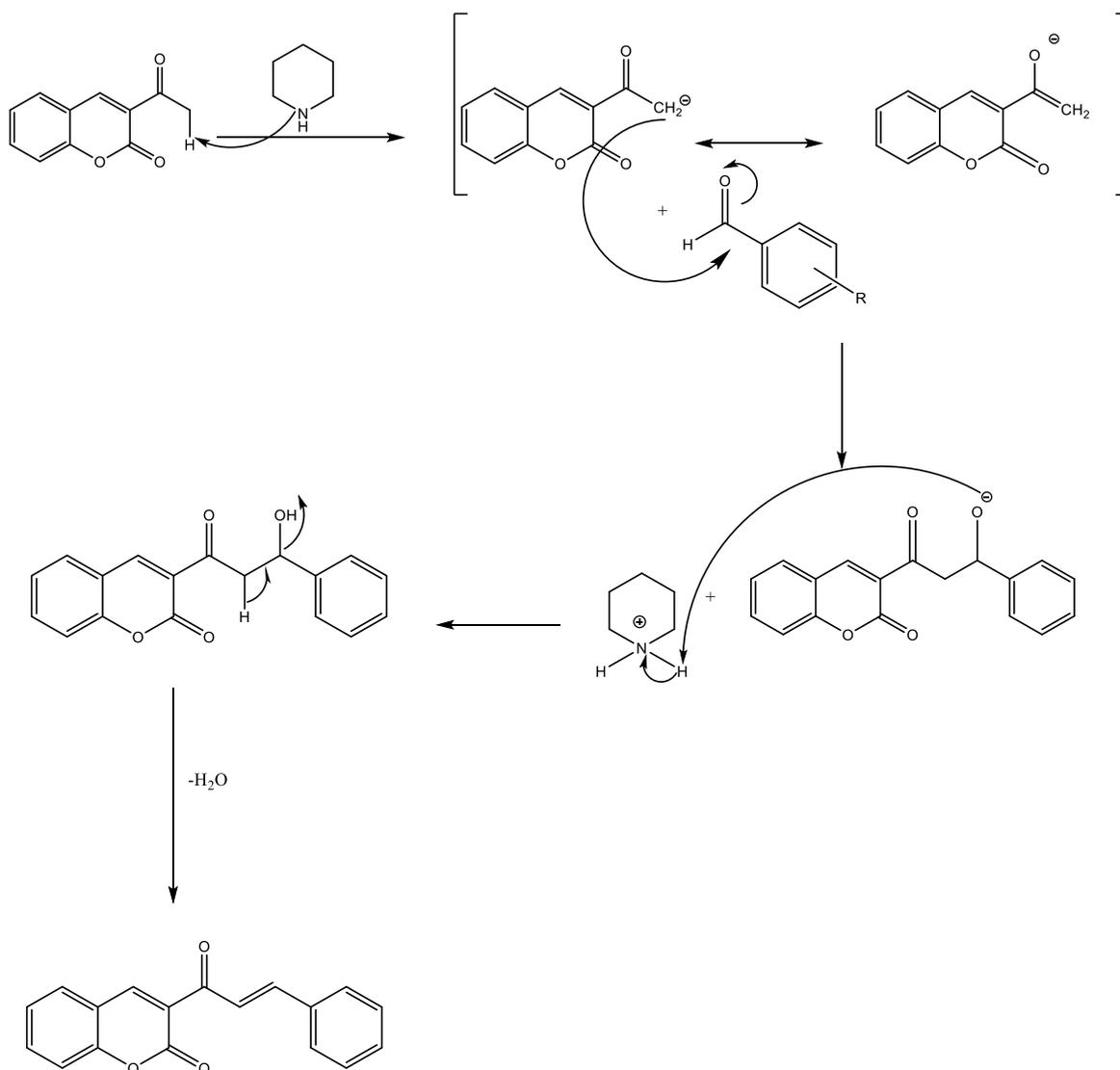
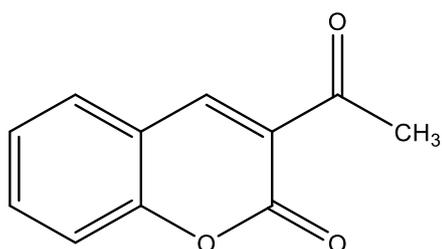


Schéma. III.4. Mécanisme réactionnel de chalcone-coumarine

### III. 3. Protocole expérimentale de synthèse des chalcone-coumarines hybrides

#### III. 3. 1. Synthèse de 3-acétyl-2H-chromen-2-one (Schéma. III. 1)

Dans un erlenmeyer équipé d'un chauffage et une agitation magnétique, on introduit 6g de 2-hydroxybenzaldéhyde (salicylaldéhyde) et 5g acétoacétate d'éthyle et 7 gouttes de la pipéridine. Le mélange est porté sous agitation et chauffage inférieur à 50°C pendant 30-40min. A la fin de ce temps un précipité jaune est formé. Le produit ainsi forme est lavé avec une solution d'acide chlorhydrique 1%, puis avec de l'eau distillée. Le produit brut est filtré, séché puis recristallisé dans l'éther de pétrole. Le 3-acétyl-2H-chromen-2-one est obtenue sous forme des cristaux jaunes avec un rendement de **Rt=91.53%**



*Acétyle coumarine ou 3-acétyl-2H-chomen-2-one*    *Solide Jaune ; Rt=91.53% Tf=118-122 °C*  
(CMR)

**Figure. III. 1. Structure correspondante au coumarine (3-acétyl-2H-chromen-2-one) synthétisé**

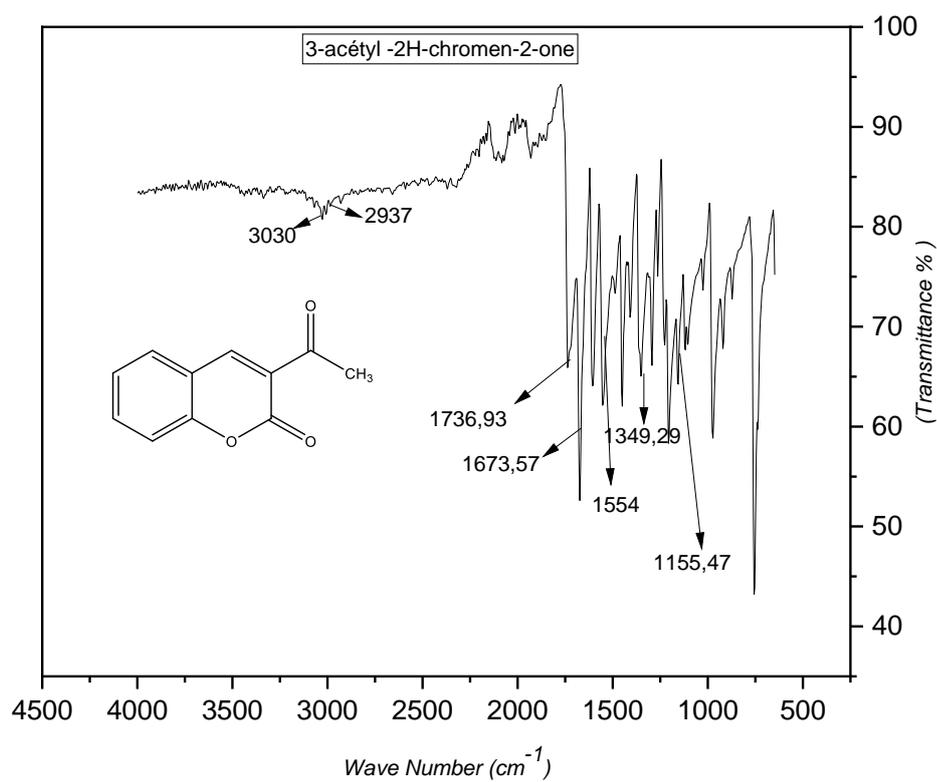


Figure. III. 2. Spectre IR de la molécule de 3-acétyl-2H-chromen-2-one(CMR)

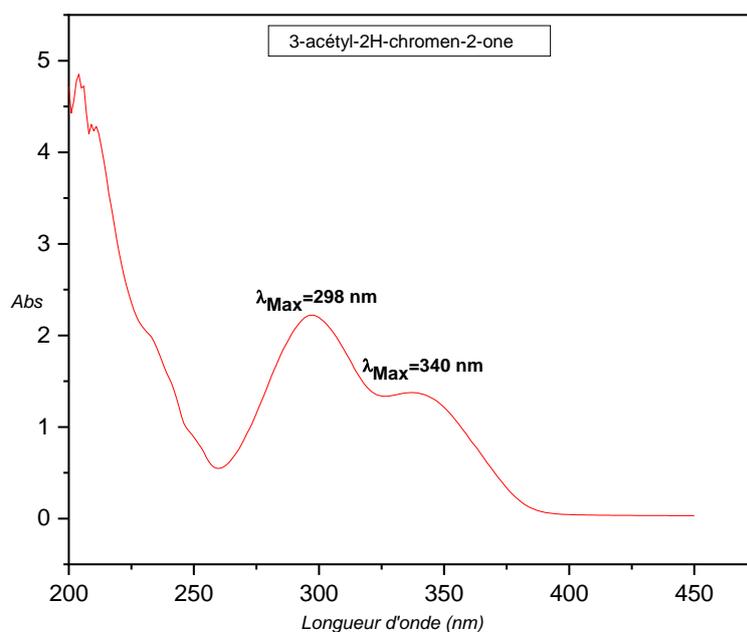


Figure. III. 3. Spectre UV-visible de la molécule de 3-acétyl-2H-chromen-2-one(CMR)

Tableau III. 1. Détails spectraux du 3-acétyl-2H-chromen-2-one

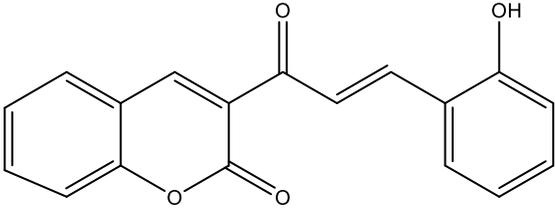
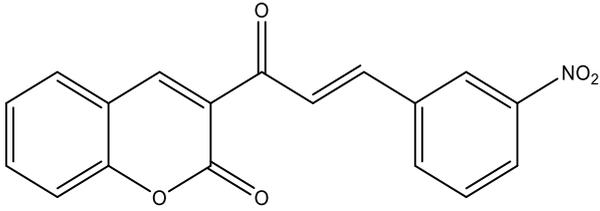
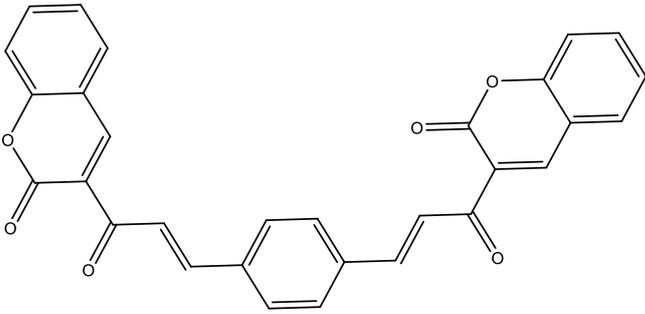
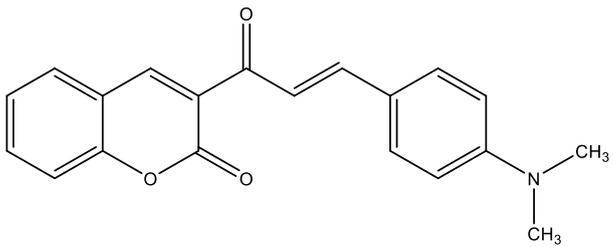
UV-visible ( $\lambda_{\max}$ : nm)	298 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ transition), 340 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ transition),
IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	C-H $\text{sp}^3$ [3030-3063 $\text{cm}^{-1}$ ], H-C=C-H [2937-3000 $\text{cm}^{-1}$ ], C=O ester (1736.93 $\text{cm}^{-1}$ ), C=O cétone (1673.57 $\text{cm}^{-1}$ ), C=C aromatique [1554-1602 $\text{cm}^{-1}$ ], C-C (1348.29 $\text{cm}^{-1}$ ), C-O [1155.47-1203.93 $\text{cm}^{-1}$ ],

III. 3. 2. Synthèse des chalcones à partir de 3-acétyl coumarine et quelques dérivés de benzaldéhyde (Schéma. III. 2)

Dans un montage à reflux équipé d'un bicol de 250ml et d'un réfrigérant, on dissout (3g, 0.016 mole) de 3-acétyl coumarine dans 35 ml d'éthanol. Après on ajoute quelques gouttes de pipéridine et on introduit une quantité équivalente de benzaldéhyde (1.7g, 0.016 mole) ou ces dérivés (nitrobenzaldéhyde, salicylaldéhyde, vaniline, 4-diméthylaminobenzaldéhyde, teréphthalaldéhyde). Le mélange est porté à reflux pendant 8h et une nuit sous agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé en suite dans l'eau glacé pour former un précipité après quelques minutes. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée. Le produit brut est recristallisé dans le cyclohexane. La structure, l'aspect, la température de fusion (**Tf**) ainsi que le rendement (**Rt**) des chalcone-coumarines hybrides préparés sont récapitulés dans le (Tableau. III.2).

Tableau. III. 2. Les chalcones-coumarines hybrides synthétisés

Structure	Aspects	Tf (°C)	Rt (%)
<p><i>(E)</i>-3-(3-phenylprop-2-enoyl)-2H-chromen-2-one(CHB)</p>		118-120	63.38
<p><i>(E)</i>-3-(3-(3-methoxy, 4-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl)-2H-chromen-2-one(CHV)</p>		118-120	18.53

 <p><b>(E)-3-(3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoyl)-2H-chromen-2-one (CHS)</b></p>		110-112	54.45
 <p><b>(E)-3-(3-(3-nitrophenyl)prop-2-enoyl)-2H-chromen-2-one (CHN)</b></p>		120-122	75
 <p><b>3,3'-((2E,2'E)-3,3'-(4-phenylene)bis(acryloyl))bis(2H-chromen-2-one) (CHT)</b></p>		120-122	35.41
 <p><b>(E)-3-(3-(4-diméthylamino)phenylprop-2-enoyl)-2H-chromen-2-one (CHA)</b></p>		88-90	55.05

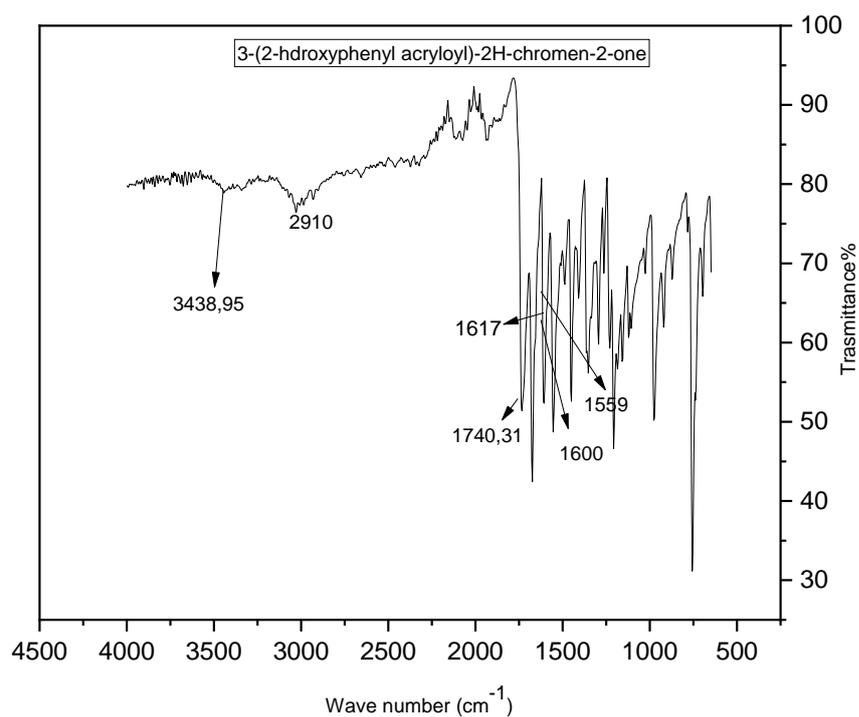


Figure. III. 4. Spectre IR de la molécule (E)-3-(3-(2-hydroxyphenyl) acryloyl) -2H-chromen-2-one (CHS).

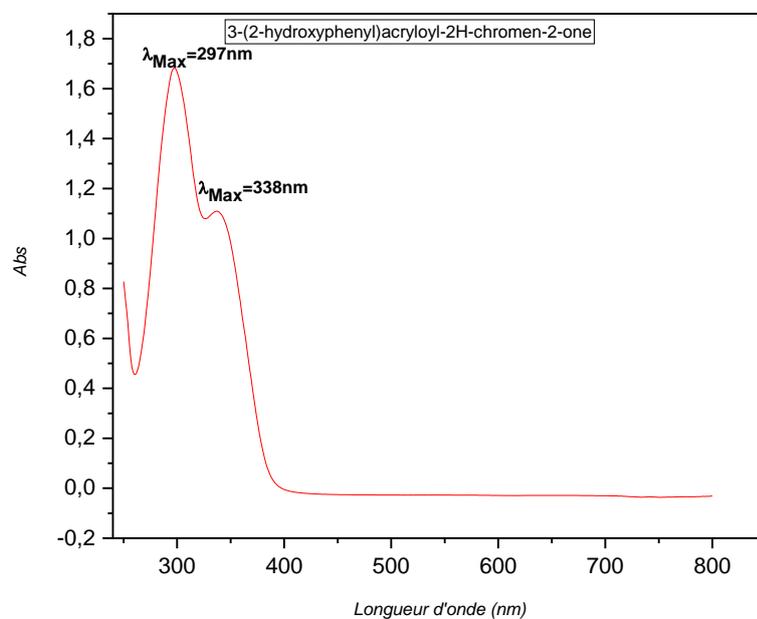


Figure. III. 5. Spectre UV-visible de la molécule (E)-3-(3-(2-hydroxyphenyl) acryloyl) -2H-chromen-2-one (CHS).

**Tableau III. 3. Détails spectraux du 3-acétyl-2H-chromen-2-one**

<b>UV-visible (<math>\lambda_{\max}</math> : nm)</b>	297 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ transition), 338 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ transition),
<b>IR (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>	C-H $\text{sp}^3$ [3030-3063 $\text{cm}^{-1}$ ], H-C=C-H [2910-3000 $\text{cm}^{-1}$ ], C=O coumarine (1740.31 $\text{cm}^{-1}$ ), C=O $\alpha$ , $\beta$ insaturé (1617 $\text{cm}^{-1}$ ), C=C $\alpha$ , $\beta$ insaturé [1600-1630 $\text{cm}^{-1}$ ], C=C aromatique (1559 $\text{cm}^{-1}$ ),

### **III. 4. Evaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne des chalcone-coumarine**

Evaluation de l'activité biologique des molécules coumariniques synthétisées s'articule sur deux axes principaux : La première partie est consacrée à l'activité antioxydante des différentes solutions éthanoïques des chalcones-coumarine en utilisant la méthode du piégeage du radical libre DPPH. La deuxième partie. Consiste à l'évaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion sur gélose (méthode de puits).

#### **III. 4. 1. Evaluation de l'activité antioxydant**

L'activité anti-radicalaire des différents composés chimiques a été évaluée in vitro, par le test du piégeage du radical DPPH\*.

##### **III. 4. 1.1. Test du piégeage du radical libre DPPH**

Le DPPH est solubilisé dans le méthanol ou l'éthanol à raison de 0.025g/l ;

Différentes concentrations des solutions de coumarine et des chalcones-coumarines (5, 2.5, 1.25, 0.625, et 0.312 mg/ml) sont préparées dans l'éthanol.

Le mélange réactionnel est constitué de 50 $\mu$ l de chaque solution ou de coumarine et de ses dérivés ajoutées à 1,95ml de la solution alcoolique de DPPH ;

Le mélange est vigoureusement agité, puis incubés à température ambiante et à l'obscurité pendant 30 minutes ;

Un contrôle négatif, est préparé dans les mêmes conditions en remplaçant l'échantillon par 50 $\mu$ l d'éthanol.

L'absorbance des mélanges réactionnels des échantillons et du contrôle sont lus à une longueur d'onde de 515 nm par un spectrophotomètre.

Toutes les expériences sont répétées deux fois.

##### **III. 4. 1.2. Résultats et discussions**

$$= (\text{Abs control} - \text{Abs test}) \times 100 / \text{Abs control}$$

**Tableau. III. 4. Activité antioxydante de coumarine et les chalcones-coumarines**

<b>Molécule</b>	<b>Inhibition%</b>
<i>CMR</i>	---
<i>CHB</i>	---
<i>CHV</i>	---
<i>CHS</i>	---
<i>CHN</i>	---
<i>CHT</i>	---
<i>CHA</i>	---

**(---) Résultats négatives**

### **III. 4. 2. Evaluation de l'activité antibactérienne**

#### **III. 4. 2. 1. Les souches testées**

Les souches testées proviennent de laboratoire de microbiologie de l'Université de Saida elles sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau. III. 5. Souches bactériennes utilisées**

<b>SOUCHE</b>	<b>GRAM</b>
Escherichia coli	Négatif
Klebsiellapneumoniae	Négatif
Listeria monocytogenes	Positif
Acinetobacterbaumanni	Négatif

#### **III. 4. 2. 2. Préparation des puits**

L'activité antibactérienne des différentes solutions éthanoïques de la coumarine et les chalcones-coumarines a été étudiée pour chaque souche bactérienne. A partir d'une culture de 18 à 20h (10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> UFC/mL). L'ensemencement de l'inoculum de 1 mL est réalisé en surface du milieu Mueller Hinton préalablement coulé dans des boîtes de Pétri. Après 15 mn, des puits ont été découpés à l'aide de pipettes Pasteur (l'extrémité épaisse de 6 mm). Le fond des puits est obturé par une goutte de gélose Mueller Hinton pour limiter la diffusion des produits sous la gélose. Ensuite, 50 ul du produit dilué est distribué dans chaque puit. Après diffusion (20mn), les cultures sont incubées dans des étuves à la température de 37 °C pendant 24 h, et les auréoles d'inhibition sont mesurées par un pied à coulisse. Le diamètre du puits (8 mm) est inclus dans les tableaux des résultats.

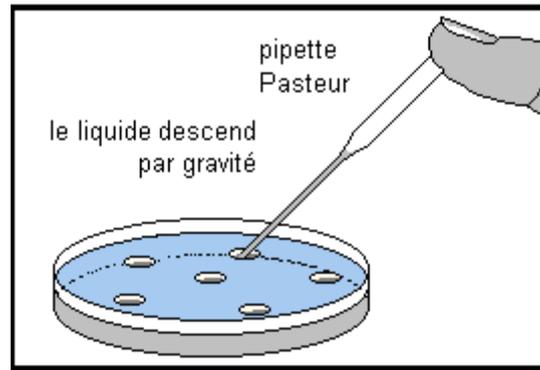


Figure. III. 6. Représentation des puits

### III. 4. 2. 3. Préparation de l'inoculum

L'ensemencement des souches bactériennes sur la gélose nutritive et l'incubateur à 37°C pendant 24h. Ont prélevé à l'aide d'une anse de platine ou d'une pipette pasteur scellée, 3 à 5 colonies bien isolées. Décharger l'anse ou la pipette pasteur dans 5 ml d'eau physiologique stérile, bi homogénéisée la suspension bactérienne (la DO de suspension bactérienne entre 0.08 à 0.12 à 625 nm).

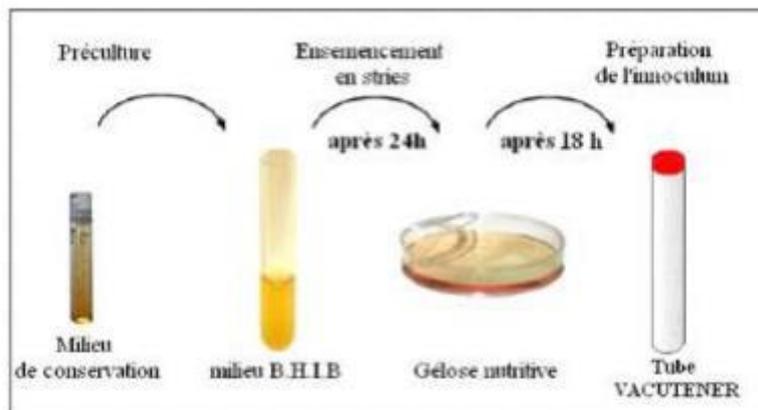


Figure. III. 7. Préparation de l'inoculum

### III. 4. 2. 4. L'ensemencement

La culture se fait dans un milieu stérile en présence de bec benzène ;

Immerge un écouvillon stérile dans la suspension bactérienne ;

En fait frotter l'écouvillon sur les boîtes pétries qui contient la gélose nutritif (Mueller Hinton) ;

L'opération doit se faire deux fois en tournant la boîte de pétrie d'un angle de 60° à chaque fois sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même.

Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose [38].

### III. 4. 2. 5. L'application des puits

Une fois les géloses Muller-Hinton sont ensemencées, les puits sont trouvés sur la surface de la gélose à l'aide d'une pince stérilisée au bec benzène, en effet, on prélève 10µl du produit et

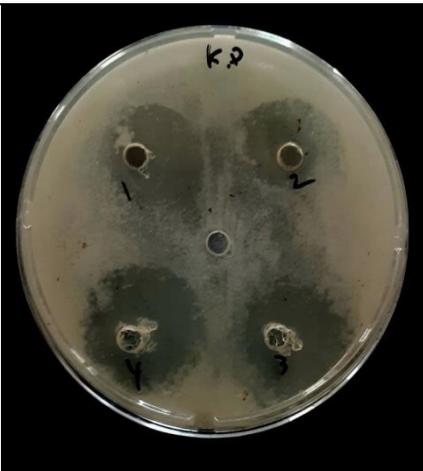
on le met dans les puits. (Dans chaque boîte quatre puits ont été réalisés à une seule concentration (C=0.05mg/ ml) pour le contrôle négatif (témoin) on le met dans à côté de la dihydropyridine dans la première boîte pétrie. En fin, les boîtes de pétri sont laissées dans l'incubateur (37C° pour les bactéries).

**Lecture des résultats :** Les résultats des tests antibactériens des différentes molécules chalcone-coumarines hybrides synthétisées sur les souches bactériennes mentionnées dans le (Tableau. III. 6) est résumé dans le (Tableau. III. 7).

**Tableau. III. 6. Diamètre de la zone d'inhibition\*(mm)**

Coumarines synthétisées	Escherichia coli	Klebsiellapneumoniae	Listeria monocytogenes	Acinetobacterbaumanni
Coumarine(CMR)	2.6	<u>16.6</u>	10.37	---
Benzaldéhyde (CHB)	5.19	10.37	10.89	---
Vaniline(CHV)	<u>13</u>	<u>15.56</u>	10.37	---
Salicylaldéhyde (CHS)	6.75	<u>15.56</u>	<u>13</u>	---
Nitrobenzaldéhyde (CHN)	6.42	4.66	2.59	11.93
Téréphtalaldéhyde (CHT)	<u>12.84</u>	6.22	<u>11.41</u>	<u>31.12</u>
4,4-diméthylaminobenzaldéhyde (CHA)	---	7.26	5.18	10.9

<b>Escherichia coli</b>	
	
<b>CHV(3)</b>	<b>CHT(G)</b>

<b>Klebsiella pneumonia</b>	
	
<b>CMR(1), CMS(4)</b>	
<b>Listeria monocytogenes</b>	

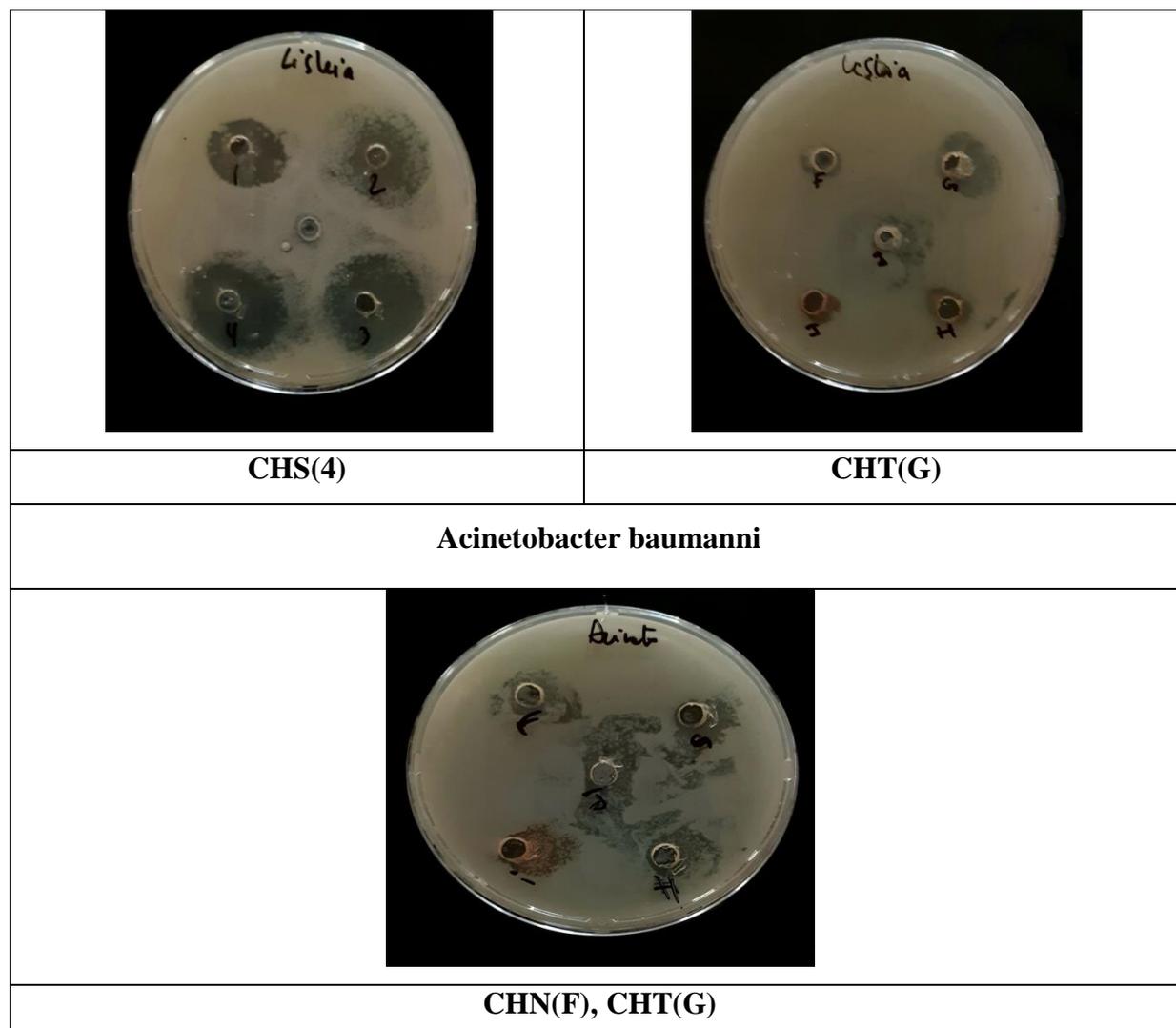


Figure. III. 8 Résultats de l'activité antibactérienne

#### III. 4. 1. Interprétation des résultats de l'activité antioxydantes et antibactériennes

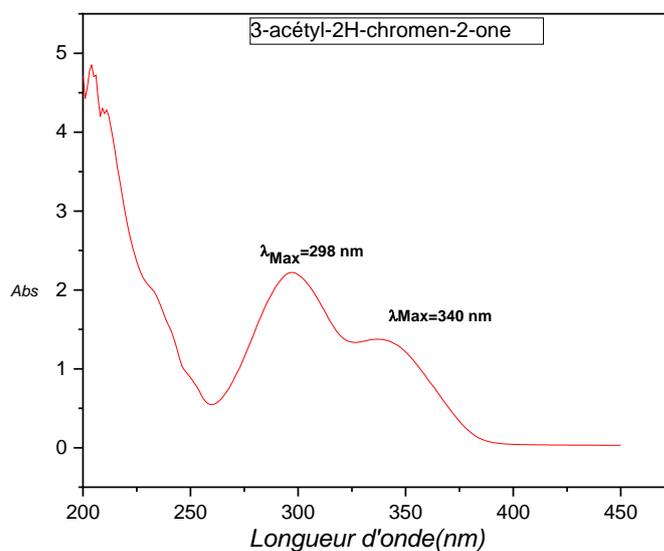
La synthèse de la coumarine de base par réaction de salicylaldéhyde avec le l'éthyle acétoacétate donne un accès à la synthèse de nouvelles molécules chalcone-coumarines hybrides via la condensation de Claisen-Schmidt qui nous permet non seulement d'accéder aux dérivés de chalcone ; mais aussi de combiner les propriétés chimiques et structurales des coumarines avec les chalcone afin d'étudier leurs activités biologiques, notamment l'activité antioxydantes et antibactériennes. Les composés préparés à savoir ; (E)-3-(3-phenylprop-2-enoyl) -2H-chromen-2-one, ... ont testés comme antioxydant et antibactérien. Les résultats obtenus montrent clairement que les molécules chalcone-coumarines hybrides ne présentent aucune activité vis-vis le piégeage de radical libre DPPH. Cette constatation a été observée pour les tests de l'activité antioxydante sur toutes molécules préparées ; même pour les concentrations en levées des échantillons (chalcone-coumarines + DPPH) testées. Par ailleurs ; nous avons remarqué que les différentes molécules chalcone-coumarines

synthétisées montrent une très bonne activité antibactérienne sur toutes les souches bactériennes testées. Donc ; la meilleure activité antibactérienne obtenu correspondante a la molécule chalcone-coumarine hybride téréphtalaldéhyde(CHT) pour la souche bactérienne **Acinetobacter baumannii** avec un diamètre d'inhibition voisin de 31.12 mm Aussi une activité antibactérienne importante a été observé dans le cas des molécules chalcone-coumarine hybrides de vanilline (CHV) et téréphtalaldéhyde (CHT) contre la souche **Escherichia coli** avec un diamètre d'inhibition égale à 13 mm et 12.84 mm ; respectivement. Pour les autres souches bactériennes les fortes activités antibactériennes sont marquées pour les molécules suivantes : coumarine CMR (16.6 mm) ; chalcone-coumarine hybrides de vanilline CHV (15.56 mm) et coumarine hybrides de salicylaldéhyde CHS (15.56 mm) pour la souche **Klebsiellapneumoniae**. Pour la souche **Listeria monocytogenes** la coumarine hybrides de salicylaldéhyde CMR donne un diamètre de (13 mm) et celle de téréphtalaldéhyde CHT donne un diamètre de (11.41 mm). Des résultats similaires à celles obtenus ont été observées dans des travaux utilisent la même famille des molécules chalcone-coumarine hybrides [1-4].

***Références Bibliographiques***

- [1] Sashidhara, K. V., Kumar, A., Kumar, M., Sarkar, J., & Sinha, S. K. (2012).
- [2] Medizinische Universite at Wien assignee; Patent WO2012013725 A1; 2012.
- [3] Valente, S., Bana, E., Viry, E., Bagrel, D., & Kirsch, G. (2010). Synthesis and biological evaluation of novel coumarin-based inhibitors of Cdc25 phosphatases. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(19), 5827-5830.
- [4] Boik, J. (1996). Cancer & natural medicine: a textbook of basic science and clinical research, p.155.

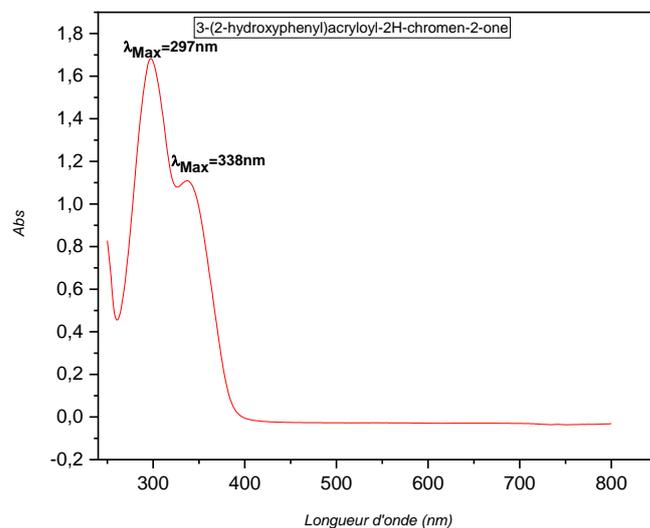
# **Annexe**



**Figure1. Spectre d'absorption UV-visible de la molécule 3-acétyl-2H-chromen -2-one**

$\lambda_{1Max}=298\text{nm}$  ;

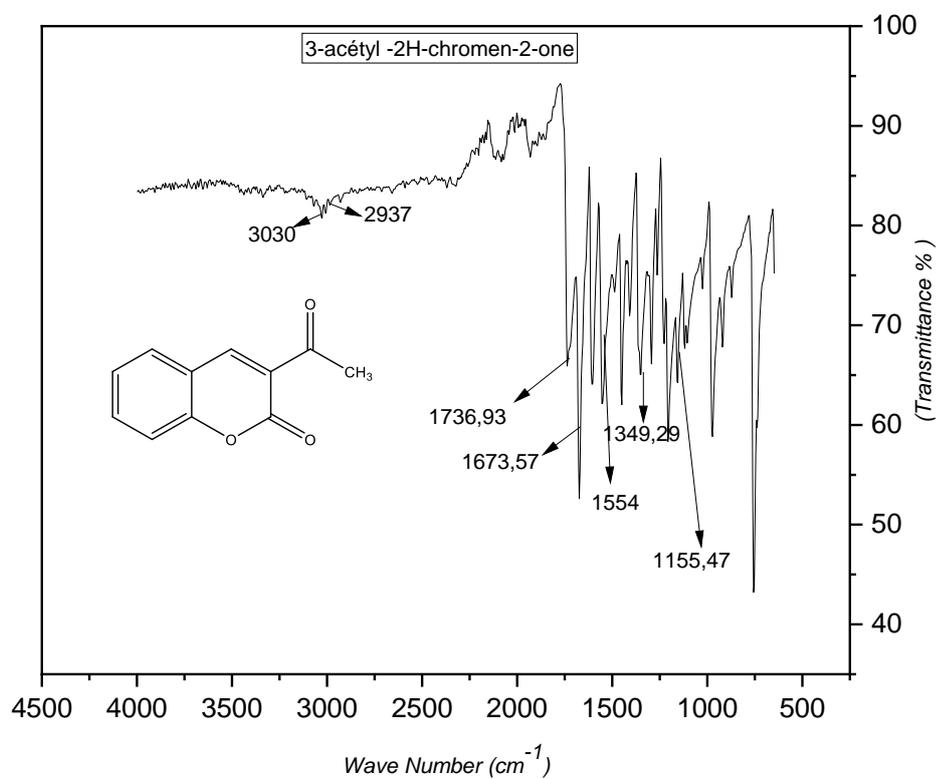
$\lambda_{2Max}=340\text{nm}$  ;



**Figure2. Spectre d'absorption UV-visible de le molécule 3-(2-hydroxyphenyl) acryloyl-2H-chromen-2-one**

$\lambda_{1Max}=297\text{nm}$  ;

$\lambda_{2Max}=338\text{nm}$  ;



**Figure3. Spectre IR de la molécule 3-acétyl-2H-chromen-2-one**

***C-H  $sp^3$  ( $3030 \text{ cm}^{-1}$ );***

***H-C=C-H ( $2937 \text{ cm}^{-1}$ );***

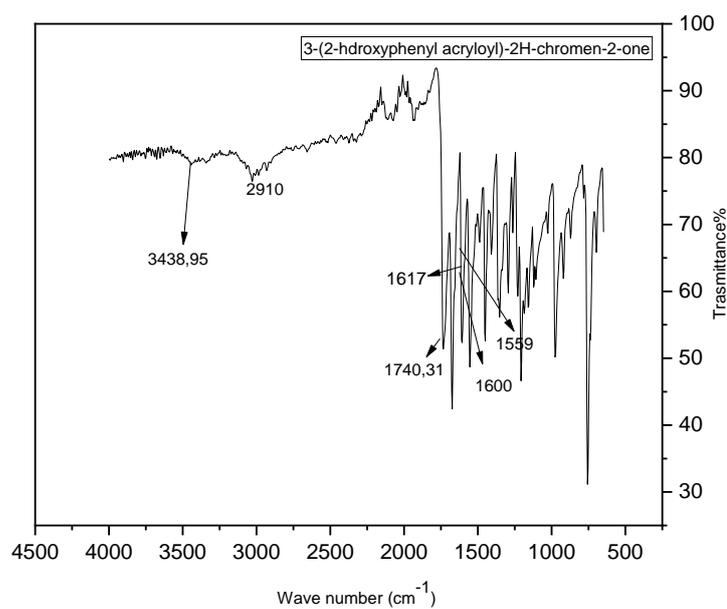
***C=O ester ( $1736.93 \text{ cm}^{-1}$ );***

***C=O cétone ( $1673.57 \text{ cm}^{-1}$ );***

***C=C aromatique [ $1554-1602 \text{ cm}^{-1}$ ];***

***C-C ( $1349.23 \text{ cm}^{-1}$ );***

***C-O [ $1155.47-1203.93 \text{ cm}^{-1}$ ];***



**Figure 4. Spectre IR de la molécule 3-(2-hydroxyphenylacryloyl)-2H-chromen-2-one**

***O-H (3438.95 cm<sup>-1</sup>);***

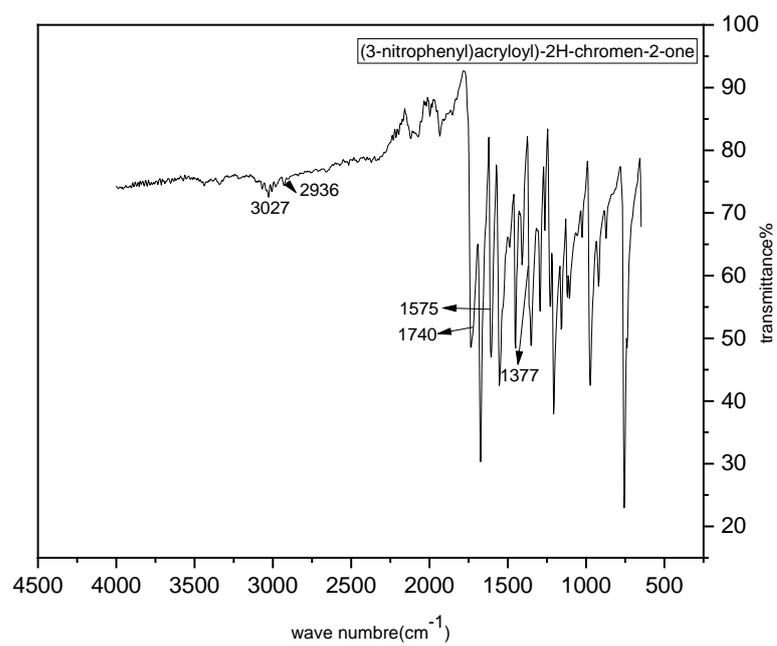
***CH<sub>3</sub> sp<sup>3</sup> (2910 cm<sup>-1</sup>);***

***C=O ester (1740.31 cm<sup>-1</sup>);***

***C=O α, β insaturé (1617 cm<sup>-1</sup>);***

***C=C α, β insaturé (1600 cm<sup>-1</sup>);***

***C=C aromatique (1559 cm<sup>-1</sup>);***



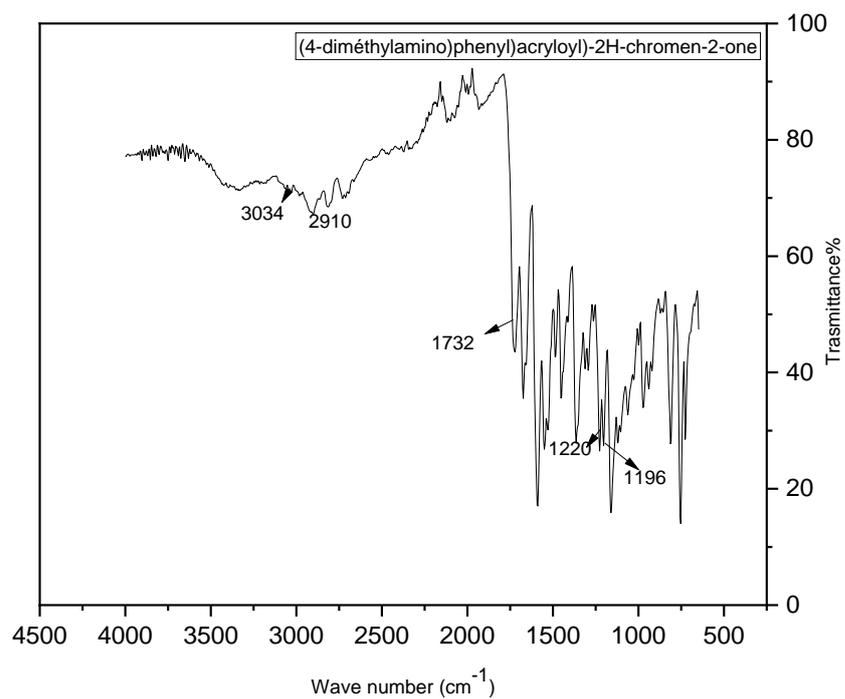
**Figure 5. Spectre IR de la molécule 3-(nitrophenylacryloyl) -2H-chromen-2-one**

***CH<sub>3</sub> sp<sup>3</sup> ( $3027\text{cm}^{-1}$ );***

***C=O ester ( $1740\text{cm}^{-1}$ );***

***N-O ( $1377\text{cm}^{-1}$ );***

***H-C=C-H ( $2936\text{cm}^{-1}$ )***



**Figure 6. Spectre IR de la molécule 4-diméthylaminophenyl acryloyl-2H-chromen-2-one**

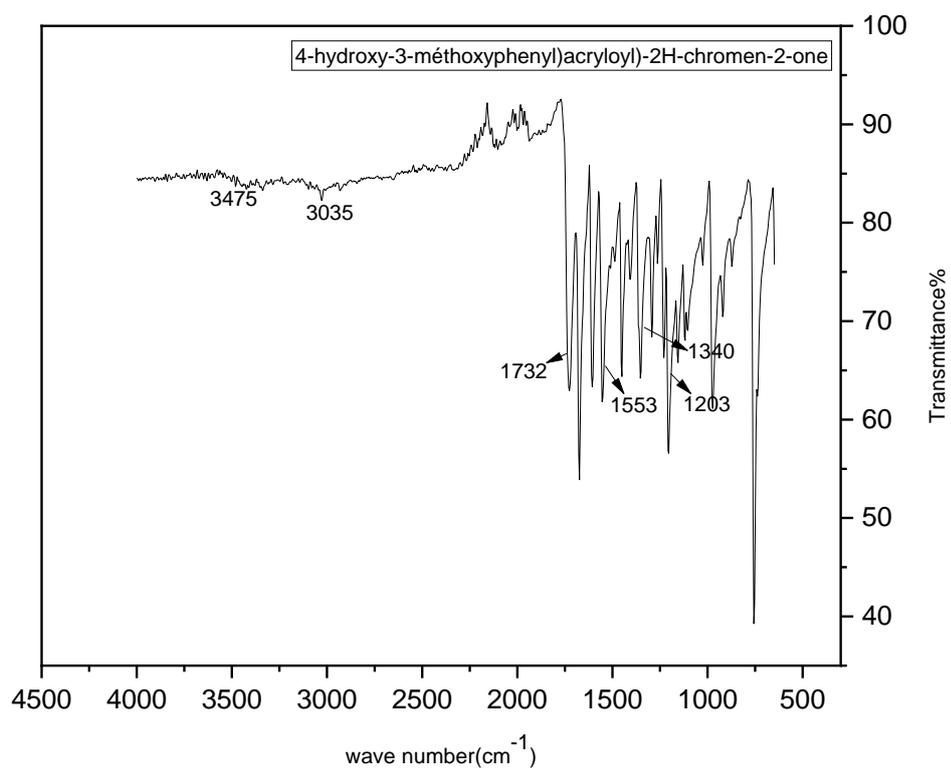
***CH<sub>3</sub> sp<sup>3</sup> (3034cm<sup>-1</sup>);***

***H-C=C-H (2910cm<sup>-1</sup>);***

***N-C (1220cm<sup>-1</sup>);***

***C-O (1196cm<sup>-1</sup>);***

***C=O ester (1732cm<sup>-1</sup>);***



**Figure 7. Spectre IR de la molécule (4-hydroxy-3méthoxyphenyl)acryloyl-2H-chromen-2-one**

***O-H (3475 $\text{cm}^{-1}$ );***

***CH<sub>3</sub> sp<sup>3</sup> (3035  $\text{cm}^{-1}$ );***

***C=C aromatique (1553 $\text{cm}^{-1}$ );***

***C-C (1340 $\text{cm}^{-1}$ );***

***C-O (1203 $\text{cm}^{-1}$ );***

## *Conclusion générale*

---

Ce travail que nous avons présenté ici porte sur la synthèse et l'évaluation de l'activité biologique de quelques dérivés chalcones contenant le noyau coumarinique. Le choix de cette classe de molécules hybrides réside dans le fait que ce type de composés organiques présente un large spectre d'activité biologique et/ou pharmacologiques, notamment l'activité antioxydante et l'activité antibactérienne. D'une manière générale ce travail s'articule sur deux axes principaux. Le premier axe est consacré à la synthèse des molécules chalcone-coumarines hybrides, et le deuxième axe est consacré à l'évaluation de l'activité biologique des molécules synthétisées.

La préparation des chalcone-coumarines hybrides effectuées en étapes, dont la première étape est consacrée à la synthèse de la molécule de base 3-acétyl-coumarine qui sert comme précurseur utilisé dans la suite de ce travail pour accéder aux dérivés de la chalcone-coumarines hybrides. Le 3-acétylcoumarine a été synthétisé par réaction de *Knoevenagel* entre le 2-hydroxybenzaldehyde (salicylaldehyde) et un dérivé  $\beta$ -cétoester (éthyle acétoacétate) pour former un intermédiaire réactionnel de type arylidène, qui se cyclise spontanément sous l'action de la base pipéridine en formant le 3-acétyl coumarine souhaité avec un rendement similaire voir enlevé avec ceux que trouver dans la littérature. La deuxième étape dans cette synthèse est la réaction entre le 3-acétyl coumarine et quelques dérivés de benzaldéhyde pour conduire aux chalcone-coumarines hybrides. Ces derniers sont obtenus par réaction de condensation de Claisen-Schmidt entre 3-acétyl coumarine et les dérivés de benzaldéhyde à savoir, le p-nitrobenzaldehyde, salicylaldehyde, 4-diméthylamino benzaldéhyde, vanilline, terphthalaldéhyde en présence de la pipéridine comme base, cette condensation conduit en premier temps un intermédiaire  $\beta$ -hydroxycétone qui subit une déshydratation pour donner des dérivés chalcone-coumarines hybride.

L'évaluation de l'activité biologique des molécules synthétisées chalcone-coumarines subdivise en deux parties; la première est l'évaluation de l'activité antioxydante par l'utilisation de DPPH comme radicale libre et qui peut facilement être piégé par les composés qui ont un potentiel antioxydant. La deuxième partie consiste à étudier l'activité antibactérienne sur quatre genres de bactéries à savoir; l'*Escherichia Coli* à gram négatif, *Klebsiella pneumoniae* à gram négatif, *Listeria monocytogenes* à gram positif et *Acinetobacter baumannii* à gram négatif. Les résultats obtenus à partir de cette étude expérimentale permettent de tirer les conclusions suivantes :

1) Le précurseur 3-acétyla-2H-chromen-2-one ont a été préparé avec condensation de Knoevenagel avec d'excellent rendement (91%) et avec bonne pureté. La caractérisation de cette molécule par spectroscopie FT-IR et UV-visible montre que les données spectrales de ce composé sont en bon accord avec ceux trouvé dans la littérature, ce qui indique clairement le bon déroulement de cette synthèse et la grande pureté de la coumarine obtenue.

2) Les chalcone-coumarines hybrides obtenus par réaction de Claisen-Schmidt montres des propriétés physico-chimiques (température de fusion, aspect et couleur) similaire avec les chalcones habituels ; en effet les spectres infra rouges de ces molécules présentent une légère modification par rapport au spectre de coumarine de départ ; ce qui indique la formation probable de ces molécules. Aussi le spectre UV-visible de la chalcone-coumarine hybride correspond au salicyaldéhyde présente des longueurs d'ondes inférieur à celle de la coumarine de départ ; tel changement indique la formation d'une nouvelle molécule de la chalcone-coumarine hybride.

3) Les tests de l'activité antioxydant effectués sur tous les dérivés coumariniques avec le DPPH montrent que ces molécules possèdent un faible potentiel antioxydant, même à des concentrations enlevées le pouvoir antioxydant est presque nul.

4) Les tests de l'activité antibactérienne réalisé sur les molécules ciblées en utilisant l'**Escherichia Coli** à gram négatif, **Klebsiella pneumoniae** à gram négatif, **Listeria monocytogenes** positif et **Acinetobacter baumannii** à gram négatif révèlent que les chalcone-coumarines hybrides ont un potentiel antibactérien intéressant, notamment dans le cas de coumarine (CHV, 13 mm) et la coumarine (CHT, 12.84 mm) pour **Escherichia Coli** ; coumarine (CMR, 16.6 mm) et coumarine (CHS, 15.56 mm) pour **Klebsiella pneumoniae**; coumarine (CHS, 13 mm) et coumarine (CHT, 11.41 mm) pour **Listeria monocytogenes** ; et coumarine (CHN, 11.93 mm) et coumarine (CHT, 31.12 mm) pour **Acinetobacter baumannii**.

Qui montré un pouvoir antibactérien l'inhibition assez important vis-à-vis l'inhibition de d'une manière générale le pouvoir antibactérien des chalcones-coumarines hybride sont classées comme suit :

**E. coli : CHV > CHT > CHS > CHN > CHB > CMR**

**K.P : CMR > CHV = CHS > CHB > CHA > CHT > CHN**

**Listeria : CHS > CHT > CHB > CHV = CMR > CHA > CHN**

**Acétobacter : CHT > CHN > CHA**

## **Résumé**

Au cours de ce travail, nous avons abordé quelques dérivés chalcones-coumarines, ont été synthétisés et évalués la molécule 3-acétyl-2H-chromen-2-one et quelques dérivés chalcone à partir de 3-acétyl coumarine et quelques dérivés de benzaldéhyde (p-nitrobenzaldehyde, terphthalaldehyde, 4-amino, diméthylbenzaldehyde, vaniline, salicylaldehyde). Ces molécules ont été évalués en tant qu'agents antioxydants et antibactériens contre quatre différentes genres de bactéries tels que *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* et *Acinetobacter baumannii*. Les composés synthétisés à savoir la 3-acétyl coumarine et les dérivés chalcones-coumarines ont été caractérisés par FT-IR et UV-visible. Ces composés testés comme agents antioxydants en utilisant le DPPH montrent une faible activité antioxydantes vis-à-vis le piégeage de radical libre DPPH ; L'activité antibactérienne révèle que toutes les molécules chalcones-coumariniques ont un pouvoir antibactérien important. La zone d'inhibition montre que la chalcone-coumarine a base de terphthalaldehyde (CHT) et de vaniline (CHV) et de salicylaldehyde (CHS) donnent un potentiel antibactérien assez élevé contre les quatre souches bactériennes utilisées.

Enfin, nous avons constaté que les dérivés chalcones-coumarines hybrides présentent une activité antibactérienne très intéressante en comparaison à l'activité antioxydante presque nulle.

## **Abstract**

During this study, we synthesized and evaluated the molecule 3-acetyl-2H-chromen-2-one and various chalcone derivatives derived from 3-acetyl coumarin and benzaldehyde derivatives (p-nitrobenzaldehyde, terphthalaldehyde, 4-amino, dimethylbenzaldehyde, vanillin, salicylaldehyde). These molecules were assessed for their antioxidant and antibacterial properties against four different bacterial strains: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, and *Acinetobacter baumannii*. The synthesized compounds, including 3-acetyl coumarin and chalcone-coumarin derivatives, were characterized using FT-IR and UV-visible spectroscopy. The antioxidant activity of these compounds was evaluated using the DPPH assay, revealing low antioxidant activity in trapping DPPH free radicals. However, the antibacterial activity demonstrated significant effectiveness in all chalcone-coumarin molecules. The inhibition zone assay indicated that chalcone-coumarin based on terphthalaldehyde (CHT), vanillin (CHV), and salicylaldehyde (CHS) exhibited high antibacterial potential against the four bacterial strains tested. Lastly,

we observed that the hybrid chalcone-coumarin derivatives showed notably strong antibacterial activity compared to almost negligible antioxidant activity.

## ملخص

خلال هذه الدراسة قمنا بتركيب و تقييم جزيء 3-استيل-H2- كرومين-2-اون ومشتقات الشالكون المركبة من 3-استيل كومارين و مشتقات البنزالدهيد (نيترو بنزالدهيد. ساليسالدهيد تريفتالدهيد.4-امينوديميثيل بنزالدهيد. فانيلين). تم تقييم هذه الجزيئات لخصائصها المضادة للاكسدة و المضادة للبكتيريا ضد اربع سلالات بكتيرية مختلفة و هي ايشيريشيا كولي. كليبيشيا بنومونيا. ليستيريا مونوسيتوجين. اسينيتو باكتر بنوموني. تم توصيف هذه المركبات بما في ذلك 3-استيل كومارين و مشتقات الشالكون-كومارين باستخدام الاشعة تحت الحمراء و الفوق البنفسجية تم تقييم نشاط الاكسدة لهذه المركبات باستخدام اختبار DPPH مما اظهر نشاط اكسدة منخفض في امتصاص الجذور الحرة ل DPPH . و مع ذلك اظهر نشاط المضاد للبكتيريا فعالية في جميع جزيئات الشالكون-كومارين اظهر اختبار منطقة الايقاف ان الشالكون - كومارين القائم على ترفثالدهيد (CHT) و فانيلين و ساليسالدهيد اظهرت امكانيات مضادة قوية ضد السلالات البكتيرية الاربعة. و اخيرا لاحظنا ان المشتقات الهجينة للشالكون -كومارين اظهرت نشاطا مضادا للبكتيريا بشكل كبير و مهم على عكس نشاط مضاد الاكسدة الذي يكاد يعدم في هذه المركبات