الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة فرحات عباس سطيف

UNIVERSITE FERHAT ABBAS - SETIF 1

كلية العلوم

FACULTE DES SCIENCES

قسم الكيمياء

DEPARTEMENT : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

DOMAINE : Sciences de la matière

FILIERE : Chimie fondamentale

SPECIALITE : Chimie Pharmaceutique

Thème :

Synthèse, caractérisation et évaluation biologique d'un nouveau composé : Acide isoindoline-1.3-dione 4-(1,3-dioxisoindoline-2-yl) butanoique

Présenté par : Devant le jury composé de :

M^elle^ Boudib Fatma Zahra — Pr. KABOUB Lakhemici — Président

M^elle^ Zeghouani Charifa Kaouther — Dr. MESSESMA Zakia — Examinatrice

Dr. MERBET Layachi — Encadrant

Année universitaire : ***2024/2025***

الملخص

أدت هذه الدراسة إلى تصميم إيزويندولين-1،3-ديون جديد ومعقداته مع النحاس والكوبالت والزنك. استُخدمت مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية والأشعة تحت الحمراء للتأكد من هذه المركبات. على الرغم من أن نشاطها المضاد للأكسدة منخفض في الاختبارات التقليدية ABTSوDPPH، إلا أن النتائج الكهروكيميائية واعدة وخاصة بالنسبة للمركبات ZnL و CoL وأثبتت المعقدات أيضًا، خاصة مركب CuL أنها مثبطات قوية لإنزيم اليوريا، وأظهرت نشاطًا مقبولا مضادًا للبكتيريا.

الكلمات المفتاحية: إيزوإندولين-1،3-ديون، فيتالاميد، مضاد للأكسدة، مضاد للبكتيريا، مضاد للأنزيمات

Résumé

Cette étude a permis de préparer un nouveau ligand de type isoindoline-1,3-dione et ses complexes avec le cuivre, le cobalt et le zinc. Ces composés ont été bien caractérisés par UV, IR et RMN. Bien que leur activité antioxydant soit faible dans les tests classiques (ABTS, DPPH), les résultats électrochimiques sont prometteurs, notamment pour les complexe ZnL et CoL qui ont manifesté un bon caractère réducteur. Les complexes se révèlent également de puissants inhibiteurs de l'uréase, en particulier CuL. Quelques complexes présentent aussi une activité antibactérienne modérée et ciblée.

Mots Clés : Isoindoline-1,3-dione, Phtalimide, activité antioxydant, activité antibactérienne, activité enzymatique

SOMMAIRE

Introduction Générale

Introduction Generale **5**

CHAPITRE I: Rappel bibliographique

I. 1 introduction Erreur ! Signet non défini.

I.2 Généralités sur les dérivés de isoindoline-1,3-diones **Erreur ! Signet non défini.**

I.3 Définition de l'isoindoline-1,3-diones 6

1.4 Propriétés structurales **Erreur ! Signet non défini.**

I.5 Les tendances actuelles des dérivés isoindoline-1,3-diones **Erreur ! Signet non défini.**

I.6 Procédés pour la synthèse de dérivés de isoindoline-1,3-dione 8

I.6.1 Synthèse du N-hydroxyméthylphtalimide 8

I.6.2. Synthèse de la 2-(3-substitué aryl)-5-sulfanyl-4H-1,2,4-trizole-4-yl) amino)methyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione. **Erreur ! Signet non défini.**

I.6.3. Synthèse de2-(4-(2,6-dimethylpiperidinn-1-yl) but-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione 9

I.6.4 synthèse de N-[4-(2-azepan-1-yl)-but-2-yn-1-yl] isoindoline-1,3-dione……. **Erreur ! Signet non défini.**

I.6.5 synthase de 2-[4-piperidine-1-yl]-but-2-yn-I-yl] isoindole-1,3-dione..... **Erreur ! Signet non défini.**

I.6.6 synthase de 2-[4-(4-pyrrolidin-1-yl)]but-2-yn-1-yl]-IH-isoindole-1,3-dione..... 10

I.6.7 synthés de 2.[(morpholin-4-yl)méthyl]-2,3-dihydro-IH-isoindol-1,3-dion.... **Erreur ! Signet non défini.**

I.7 Propriétés physiques et chimique **Erreur ! Signet non défini.**

I.8 Réactivité chimique **Erreur ! Signet non défini.**

I.9 activité biologiques ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.1 Intérêt thérapeutique Les isoindoline-1,3-diones ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.1.1 activité antibactérienne..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.1.2.les bactéries ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.1.3. Quelques souches bactériennes ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.2 Activité anti-inflammatoire des isoindoline-1,3-diones .. **Erreur ! Signet non défini.**
I .9.2.1 Anti-inflammatoires stéroïdiennes (AIS) ou glucocorticoïdes .. **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.2.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.2.3 Types d'inflammation..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.2.3.1 Inflammation aiguë..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.2.3.2 Inflammation chronique ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.2.3.3 Œdèmes inflammatoires ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.3 Activité antioxydante..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.3.1 Définition ..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.3.2. Radicaux libres..... **Erreur ! Signet non défini.**
I.9.3.3. Le stress oxydatif ..... **Erreur ! Signet non défini.**

CHAPITRE II: Synthèse , caractérisation du dérive isoindoline-1.3-dione 4-(1,3-dioxisoindoline-2-yl) butanoic acide (BLA)

-Partie Expérimentale-

II.1 Introduction ……..…… 20
II.2 Généralités sur les méthodes de caractérisation exploitées .. **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.1 La chromatographie..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.1.1 Présentation de la technique ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II .2.1.2 Chromatographie sur couche mince ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II .2.1.3 Chromatographie sur colonne..... **Erreur ! Signet non défini.**
II .2.1.3.1 Types de chromatographie sur colonne .. **Erreur ! Signet non défini.**
II .2.1.3.2 Principe chromatographie sur colonne.... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.2 Spectrophotométrie UV-Visible..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.2.1 Définition..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.2.2 Principe ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.2.3 Loi d'absorption de la lumière - La loi de Beer-Lambert .. **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.2.4 Différents types de transitions électroniques ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.2.5 Effet de l'environnement sur les transitions ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II .2.3. Spectroscopie infrarouge IR..... **Erreur ! Signet non défini.**
II .2.3.1. Introduction..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.3.2. Principe de la spectroscopie infrarouge ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.3.3 Instrumentation ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.3.4 Types de spectres..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.3.5 Régions spectrales..... **Erreur ! Signet non défini.**

II.2.3.6 Interprétation des spectres ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.3.7 Applications ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.4 Résonance magnétique nucléaire (RMN) ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.4.1 Introduction ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.4.2 Principe de la RMN ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.2.4.3 Domaines d'application 30
II.2.4.4 Interprétation du spectre RMN 30
II.2.4.5 Avantages de la RMN 31
II.2.5 Point de fusion ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3 Préparation d'un dérivé de 4-(1,3-dioxisoindoline-2-yl) butanoic acide : (BLA) et ses complexes de coordination ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.1 Matériels et produits ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.1.1 Les instruments de verrerie et autres équipements utilisés. **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.1.2 Les Produits et solvants……..….32
II.3.2 Synthèse du ligand de type : isoindoline-1,3-dione (BLA)..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.2.1 Mode opératoire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.3 Caractéristiques physico-chimiques de (BLA) ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.3.4 Mécanisme réactionnel ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.4 Préparation des complexes de coordination ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.4.1 Complexe de $Cu(Ac)_2$ ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.4.2 Complexe de $ZnSO_4$ ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.4.3Complexe de $CoSO_4$ ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5. Résultats et discussion ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.1. Spectroscopie UV-visible ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.2 Spectres UV-Vis des complex (CuL, ZnL et CoL) ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.3 Spectroscopie IR 41
II .5.3.1. Spectre IR du composé BLA et ses complexes 41
I.5.4 Spectroscopie RMN ..... **Erreur ! Signet non défini.**
II.5.4.1 Analyse par spectroscopie RMN du proton ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Conclusion ..... Erreur ! Signet non défini.

CHAPITRE III:Étude biologique

III.1 Introduction ..... Erreur ! Signet non défini.
III.2 Etude des propriétés biologiques ..... Erreur ! Signet non défini.
III.2.1 Activité antioxydante ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Introduction ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Evaluation de l'activité antioxydante ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Pouvoir antioxydant 50
III.2.2 Test de réduction de DPPH ..... **Erreur ! Signet non défini.**

III.2.2.1 Définition ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.2.2 Principe de la réaction ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.2.3 Instruments utilisés ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.2.4 Réactifs utilisés ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.2.5 Mode opératoire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.2.5.1 Préparation de la DPPH ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.2.5.2 Préparation de produit ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.2.5.3 Procédure du remplissage de micro plaque ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.3 Test ABTS ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.3.1 Principe ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.3.2 Instrument utilisé ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.3.3 Réactifs utilisés ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2. 3.4 Mode opératoire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.3.4.1 Préparation d'ABTS ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.3.4.2 Procédure ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.4 Test de Phénanthroline ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.4.1 Principe ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.4.2 Instrument utilisé ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.4.3 Réactifs utilisés ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.4.4 Préparation ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.2.5 Résultats ..... **Erreur ! Signet non défini.**
a- Test ABTS 54
b- Test DPPH ..... **Erreur ! Signet non défini.**
c- Test SNP ..... **Erreur ! Signet non défini.**
d- Test Phénanthroline ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.4 Activité enzymatique : ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.4.1Activité inhibitrice de l'α-amylase ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.4.2 Activité inhibitrice de l'uréase ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.4.3 Résultats ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.4.4 Inhibition de l'uréase ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.5 Evaluation de l'Activité antioxydante par voie électrochimique 60
III.5.1 Principe 60
III.5.2. Mode opératoire et conditions de travail 60
III.5.3. Résultats 61
III.6 Activité anti bactérienne ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.6.1 Introduction ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.6.2 Souches bactériennes ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.6.3 Le choix des bactéries ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.6.4 Mode opératoire ..... **Erreur ! Signet non défini.**
III.6.5 Résultat et déscussion ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Conclusion générale 74

Perspectives 75
Résumé 75