



MEMOIRE DE MASTER

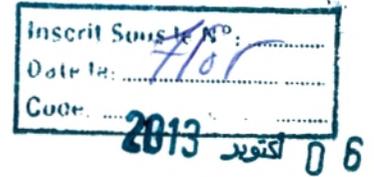
Filière : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option : MICROBIOLOGIE

Présenté par

OUGGAD Hayet

Thème



Evaluation de l'activité antimicrobienne de quelques
pyridones de synthèse



Soutenu le : 02/10/2013

Devant le Jury composé de :

M. Rahmoun N

Président

Maître Assistant (B)

M. Cherrak S.A

Promoteur

Maître Assistant (A)

M. Brixi Senouci M

Examineur

Maître Assistant (A)

Année Universitaire : 2012-2013

REMERCIEMENT

Nous tenons à remercier DIEU qui nous a accordé la santé ainsi que la volonté d'entamer et de continuer nos études.

*Nous remercions Monsieur CHERRAK Sabri, notre promoteur, de sa générosité professionnelle et ses précieux conseils et surtout de sa gentillesse permanente qui
Nous ont permis de réaliser ce projet de fin d'étude.*

Nous remercions les membres du jury d'avoir accepté de juger notre travail.

Merci à tous ceux qui, à un moment ou un autre, nous ont apporté leur savoir faire.

Nous profitons à cette opportunité d'exprimer notre gratitude à tous nos enseignants qui ont contribué par leur collaboration, disponibilité et sympathie durant toute notre formation.

Dédicaces

J'ai l'immense honneur de dédier ce modeste travail :

*A mes très chers parents qui étaient présents pour moi
durant toute ma vie*

A mes deux frères jumeaux

A toute ma grande famille

*A tous les professeurs et enseignants qui ont collaboré à
ma formation depuis mon premier cycle d'étude jusqu'à la
fin de mes études universitaires.*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin durant mes
études.*

OUGGAD Hayet

SOMMAIRE

Introduction	02
Première partie : Synthèse bibliographique	03
1.Généralité sur les Pyridones.....	04
2.Identification chimique des Pyridones.....	04
3.Origine naturelle des Pyridones.....	05
4.Propriétés biologiques.....	06
5.Synthèses des Pyridones.....	09
6.Toxicité.....	11
Deuxième partie : Matériel et méthodes	12
1.Matériel biologique.....	13
1.1 Souches bactériennes.....	13
1.2 Souches fongiques.....	13
1.3 Repiquage, revivification et conservation des souches.....	13
2. Synthèse des pyridones.....	14
3. Evaluation de l'activité antibactérienne.....	15
3.1 Milieux de culture.....	15
3.2 Inoculum.....	16
3.3 Méthode de diffusion des disques sur milieu solide.....	16
4. Activité antifongique.....	17
5. Détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI)	17

Troisième partie : Résultats et discussion	18
1. Evaluation de l'activité antimicrobienne.....	19
1.1 L'évaluation de l'activité antibactérienne.....	19
a) Bactéries à gram positif.....	19
b) Bactéries à gram négatif.....	20
1.1.1 Détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices.....	21
1.2. Evaluation de l'activité antifongique.....	22
1.2.1 Détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices	23
1.3 Discussion.....	23
Quatrième partie : Conclusion générale	26
Conclusion générale.....	27
Cinquième partie : Références bibliographiques	28

Liste des abréviations

ATCC	American Type Culture collection
CAS	Chemical Abstracts Service
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CTP	La Camptothécine
DMSO	Diméthyle sulfoxyde
EUCAST Testing	European Committee for Antimicrobial Susceptibility
NCCLS	National Clinical Comity Laboratory Standard
UFC	Unités Formant Colonie

Liste des tableaux

Tableau N°01 : Structures des différents dérivés pyridones testés.....	14
Tableau N°02 : Diamètre des zones d'inhibition (mm) des produits de synthèse vis-à-vis des bactéries à gram positif.....	19
Tableau N°03 : Diamètre des zones d'inhibition (mm) des produits de synthèse vis-à-vis des bactéries à gram négatif.....	20
Tableau N°04 : CMI (mg/ml) des produits actifs vis-à-vis des bactéries à gram négatif.....	21
Tableau N°05 : CMI (mg/ml) des produits actifs vis-à-vis des bactéries à gram positif.....	22
Tableau N°06 : Diamètre des zones d'inhibition (mm) des produits de synthèse vis-à-vis des souches de levures	22
Tableau N°07 : CMI (mg/ml) des produits actifs vis-à-vis des souches fongique.....	23

Liste des figures

Figure N°01 : Structure de base des pyridones	04
Figure N°02 : structure des dérivés de cyanopyridone.....	05
Figure N°03 : Structure de différents alcaloïdes pyridones de <i>Trewia nudiflora</i>	06
Figure N°04 : Structure chimique des ligands de quinolone	08
Figure N°05 : Structure d'alcaloïde pyridone cytotoxique.....	11
Photos N° 01 : Zone d'inhibition des dérivés de synthèse A vis-à-vis de la souche <i>B. cereus</i>	20
Photos N° 02 : zone d'inhibition des dérivés de synthèse A et U vis-à-vis de <i>A.baumannii</i> et <i>C.freundi</i>	21
Photo N°03 : zone d'inhibition des dérivés de synthèse A vis-à-vis de <i>Candida. albicans</i> IP 444 et <i>Candida albicans</i> ATCC 26790.....	23
Figure N°06 : Structures chimiques des produits de synthèse testés.....	24
Figure N°07 : Structures chimiques de produit de synthèse U.....	24

INTRODUCTION

Les années 1950 à 1970 ont connu un véritable âge d'or pour la découverte des médicaments anti-infectieux. À partir de ce moment là de nombreuses infections graves et potentiellement mortelles pourraient désormais être traitées.

Cependant, ces succès ont encouragé l'usage excessif et inapproprié des antibiotiques. Actuellement, de nombreux microorganismes sont devenus résistants à différents antimicrobiens, et parfois à presque tous. Les bactéries résistantes peuvent conduire à une augmentation de la morbidité et des décès, surtout chez les patients immunodéprimés ou atteints de maladies sous-jacentes graves.

La résistance des microorganismes aux agents antimicrobiens chimiques (antibiotiques, antifongiques, conservateurs...) crée une véritable menace pour les êtres humains. De plus, la prédominance croissante des bactéries multi-résistantes continue à favoriser la recherche et la découverte de nouveaux agents antimicrobiens actifs contre ces microbes pathogènes **(Nassour, 2011)**.

La résistance aux agents antimicrobiens pose des problèmes aussi bien dans la communauté que dans les établissements de santé. Dans les hôpitaux, la transmission des bactéries est amplifiée du fait de la population hautement vulnérable que constituent les patients **(Guery, 2010)**.

De nouvelles approches sont constamment abordées aux laboratoires de recherche et aux compagnies de développement d'antibiotiques dans le monde entier afin d'essayer de fournir de nouveaux agents antimicrobiens pour les prochaines décennies.

Cependant ces nouvelles approches, n'ont pas encore mené à la découverte de nouveaux agents suffisamment actifs **(Payne et al, 2007)**.

La synthèse chimique de nouvelles molécules continue à produire un assez grand nombre de nouveaux agents antimicrobiens potentiels **(Saravolatz et al, 2009)**.

La chimie des composés azotés est la source privilégiée de différents sujets d'étude. L'atome d'azote est présent dans de nombreuses molécules naturelles d'intérêt pharmacologique.

Parmi la grande variété d'hétérocycle qui a été exploré pour développer des molécules pharmaceutiques, les Pyridones ont attiré une attention considérable en raison de leur éventail d'activités pharmacologiques et thérapeutiques.

Ces derniers, se trouvent dans la structure de très nombreuses biomolécules et de nombreux produits naturels. Elles sont considérées comme des dérivés de Pyridines douées de plusieurs activités biologiques **(Ko et al, 2001)**.

Nous nous proposons dans le présent travail d'évaluer l'activité antimicrobienne de quelques pyridones de synthèse, élaborés par l'équipe du professeur Choukchou-Braham Noureddine au laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (**LCSCO**) Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers, Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralité sur les pyridones

Les pyridones constituent une classe importante de composés hétérocycliques azotés, issue de plusieurs composés naturels.

Les pyridones, diversement substituées, constituent le noyau de base de nombreuses substances végétales et thérapeutiques (**Amr et Abdulla, 2006**). Plusieurs méthodes de synthèse de cette classe de molécules ont été rapportées dans la littérature pour diverses applications biologiques et chimiques.

Les différents synonymes des 2-Pyridones (figure N°01) selon l'IUPAC (Union internationale de la nomenclature pure et appliquée de chimie) sont :

2 (1H)-Pyridinone
2(1H)-Pyridone
1-H-Pyridine-2-one
1,2 Dihydro-2-oxopyridine
1H-2-Pyridone
2-Oxopyridone
2-Pyridinol
2-Hydroxypyridine

2. Identification chimique des 2-pyridones

Il s'agit d'un solide cristallin sans couleur, inflammable à 210 °C, son point d'ébullition est de 280°C, son point de fusion est de 107.8 °C avec une densité de 1,39 g.cm³ et d'un pKa de 11,65.

Numéro d'enregistrement CAS : 142-08-5

Masse molaire : 95.10 g/mol

Formule : C₅H₅NO

Les 2-Pyridones sont solubles dans l'eau, le méthanol, le chloroforme, et l'acétone.

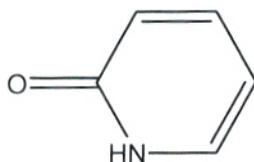


Figure N°01 : Structure de base des pyridones

3. Origine naturelle des pyridones

Parmi la grande variété d'hétérocycles qui ont été explorés pour développer des molécules pharmaceutiques, les Pyridones sont au premier plan.

Ils sont issus de plusieurs composés naturels, tels que la mimosine qui est un dérivé pyridone avec une chaîne latérale d'acide aminé rarement rencontré dans la matière sèche de la plante *Leucaena leucocéphala* (Hegarty et al, 1976).

*Acalypha indica*L, plante originaire des zones méridionales de la Chine et de l'Afrique du Sud, contient un glucoside de cyanopyridone appelé acalyphin (Nahrstedt et al, 1982).

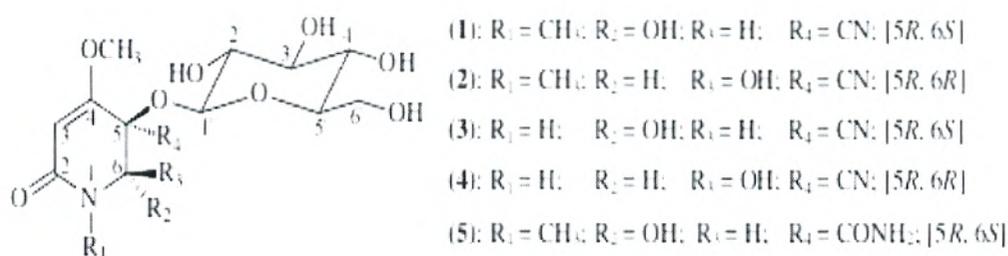


Figure N°2 : structure des dérivés de cyanopyridone

La Camptothécine est un alcaloïde, pentacyclique qui contient un noyau 2-pyridone, isolé pour la première fois à partir d'une plante chinoise *Camptotheca acuminata* en 1966 (Wall et al, 1966).

Trewia nudiflora, plante originaire de L'inde, contient de nombreux alcaloïdes nudiflorines (figure N03), le N-méthyle-5-cyano-2-pyridone (II) dont la structure a été mise en évidence par Mukherjee et Chatterjee, 1966, la ricinidine, et le N-méthyl-3-cyano-2-pyridone (III) dont la structure a été établie par Ganguli, 1970.

La N-méthyl-5-carboxamide-2-pyridone (I) est le composant principal de la fraction méthanolique de la plante (Figure N°3).

Ce composé est un métabolite dérivé d'acide nicotique chez les mammifères et n'a pas été précédemment identifié chez les plantes. La biosynthèse de N-méthyl-5-carboxamide-2-pyridone à partir de l'acide nicotinique et nicotinamide a été établie par Sastry et Waller, 1972.

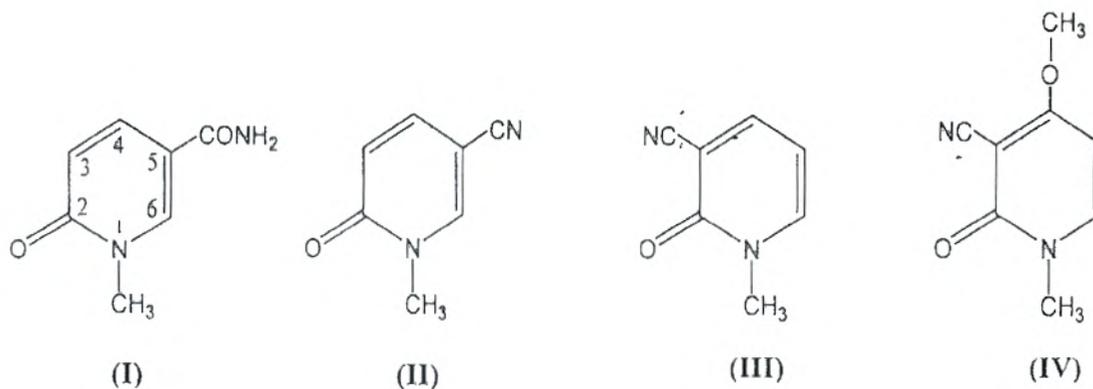


Figure N° 3 : Structure de différents alcaloïdes pyridones de *Trewia nudiflora*

4. Propriétés biologiques des pyridones

Un certain nombre de composés biologiquement actifs possédant des parties de 2-pyridone sont connus [(El-Mariah et al, 2008) ; (Singh et al, 1991) ; (Kikuawa et al, 1995)]. Ils sont utilisés comme intermédiaires clef pour la synthèse d'insecticides développés récemment (Kidwai et Bala, 1993).

Les pyridones possèdent une activité hépato-protectrice (Kurakane et Igarashi, 2006), sont employées également comme agents antioxydants et comme médicaments pour l'angine de poitrine (David, 1968).

Elles possèdent également une activité anti-tumorale, employée contre le cancer du colon et la leucémie [(Wall et al, 1966)].

De plus, les thiazolotriazoles ont des activités antibactériennes, antifongiques (Kulkarnatak et al, 1981), anti-HIV (Sayed et Ali, 2008) et antihelminthiques (Kamal et al, 2008).

Les Pyrazoles fondus sont des composés importants avec beaucoup de dérivés et avec un éventail de propriétés intéressantes, telles que des activités analgésique, antihyperglycémique, anti-inflammatoires, antipyrétiques, antibactériennes, hypoglycémique et sédatif-hypnotiques.

Récemment, on a rapporté que quelques pyrazoles ont une activité inhibitrice de la transcriptase renversé du non-nucléoside HIV-1[(Senga et al, 1975) ; (Lyga et al, 1994)].

Les dérivés cyanopyridone ont des activités antimicrobiennes ainsi que des activités anticancéreuses [(Hammam et al, 2003) ; (Hammam et al, 1997)].

Il a été rapporté que quelques dérivés hétérocycliques nouvellement synthétisés de pyridone ont un effet anti-inflammatoire (Amr et Abdulla, 2006). D'autre dérivés pyridones peuvent servir

comme des peptidomimétiques qui empêchent l'assemblage des pili chez *Escherichia coli* uropathogènes [(**Pinkner et al, 2006**) ; (**Aberg et al, 2006**)].

La synthèse de quelques hétérocycles contenant une partie sulfonamide est intéressante, c'est parce que ces derniers possèdent une activité biologique importante (**Stegelmeier et al, 1984**), comme anticonvulsant, hypoglycémique, antihypertensif, et en tant qu'herbicides [(**El-Mariah et al, 2008**) ; (**Frister et al, 1985**)].

Des études ont indiqué que les dérivés de 2-Pyridone contenant la partie sulfonamide possèdent une activité antimicrobienne élevée sur les bactéries par rapport aux mycètes, et une même activité que celle des antibiotiques standards (**El-Mariah et al, 2008**).

Les Quinolones (figure N°4) (acide quinolonecarboxylique ou 4-quinolones) sont un groupe d'agents antibactériens synthétiques contenant le squelette 4-oxo-1,4-dihydroquinoline utilisés généralement dans le traitement de nombreuses infections.

L'acide oxolinique (figure N° 4a) et la flumequine (figure N° 4b) sont des agents antimicrobiens de première génération des quinolones à spectre large utilisés principalement pour le traitement des infections de l'appareil urinaire et aussi dans la médecine vétérinaire pour le traitement des maladies causées par des bactéries à Gram négatif (**Tarushi et al, 2013**).

Les enrofloxacin (figure N°4c) sont des agents antimicrobiens typiques de seconde génération des quinolones et qui présentent un large spectre d'activité contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif (**Tarushi et al, 2013**), se sont les premiers fluoroquinolones développés pour l'application vétérinaire ils sont habituellement employés dans le traitement de quelques maladies infectieuses de l'appareil urinaire et respiratoire et au niveau de la peau des animaux domestiques et du bétail (**Rees et al, 2004**).

L'intérêt élevé de ces dérivés est lié à la présence du noyau 2-Pyridone ainsi qu'à la nature et la position du substituant sur l'hétérocycle.

La céphalosporine, autre dérivée, avec la partie 1,5-dihydroxy-4-pyridone-2-carboxamide, a une excellente activité antibactérienne in vitro et in vivo contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*.

Le cycle pyridinone dans la structure de ces dérivés de céphalosporine joue un rôle significatif dans l'activité anti-pseudomonas [(**Iwamatsu et al, 1990**) ; (**Ogino et al, 1990**)].

D'autres activités antibactériennes et antifongiques des dérivés de carboxamide (3-hydroxypyranones), (5-hydroxypyranones) et (5-hydroxypyridinones) ont été montrées (**Aytemir et al, 2003**).

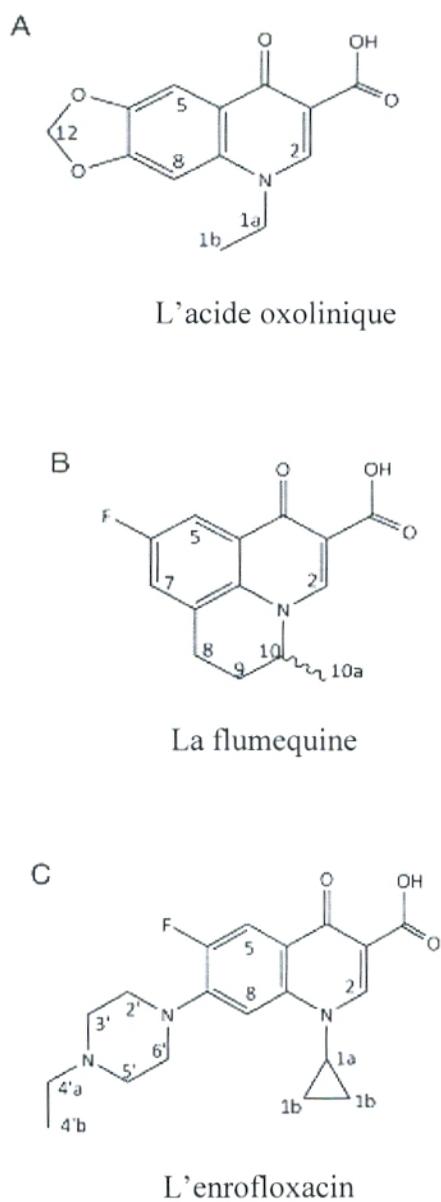
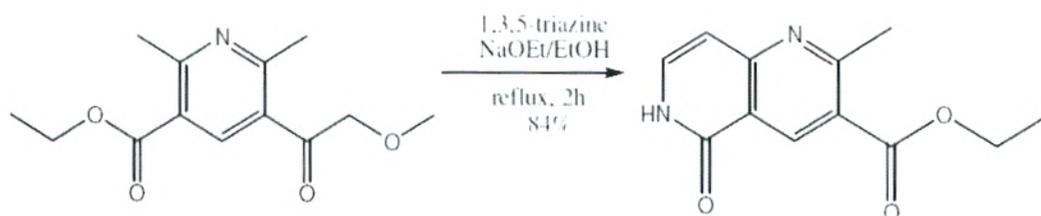


Figure N°4 : Structure chimique des ligands de quinolone (Tarushi et al, 2013).

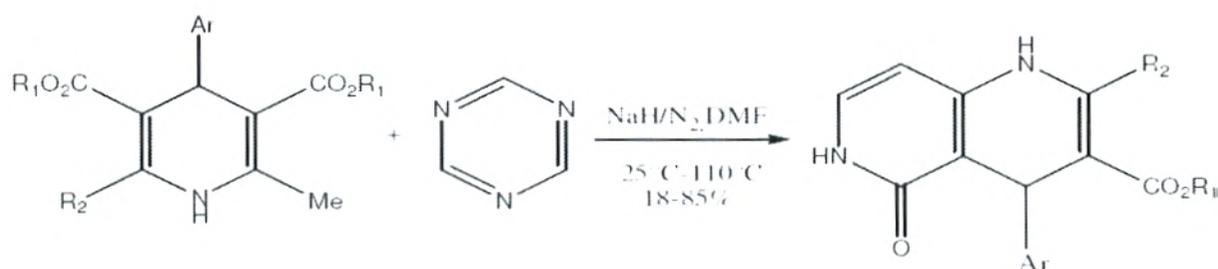
5. Synthèses des 2-Pyridones

La synthèse des 2-Pyridones est un sujet d'actualité auquel s'intéressent de nombreux chercheurs. Cet intérêt accru a permis de développer et d'affiner différentes méthodes de synthèse [(Dragovich et al, 2003) ; (Tremmel et Geyer, 2005) ; (Hamdy et Gamal-Eldeen, 2009)].

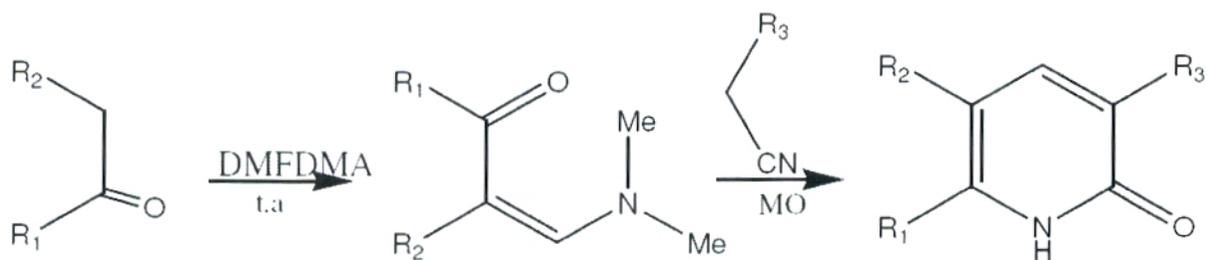
Balogh *et al* ont développé la méthode de synthèse la plus attractive où la 1,6-naphtyridin-5-(6*H*)-one à été préparée par réaction du 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle avec la 1, 3, 5-triazine en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol à reflux (Balogh et al, 1989) :



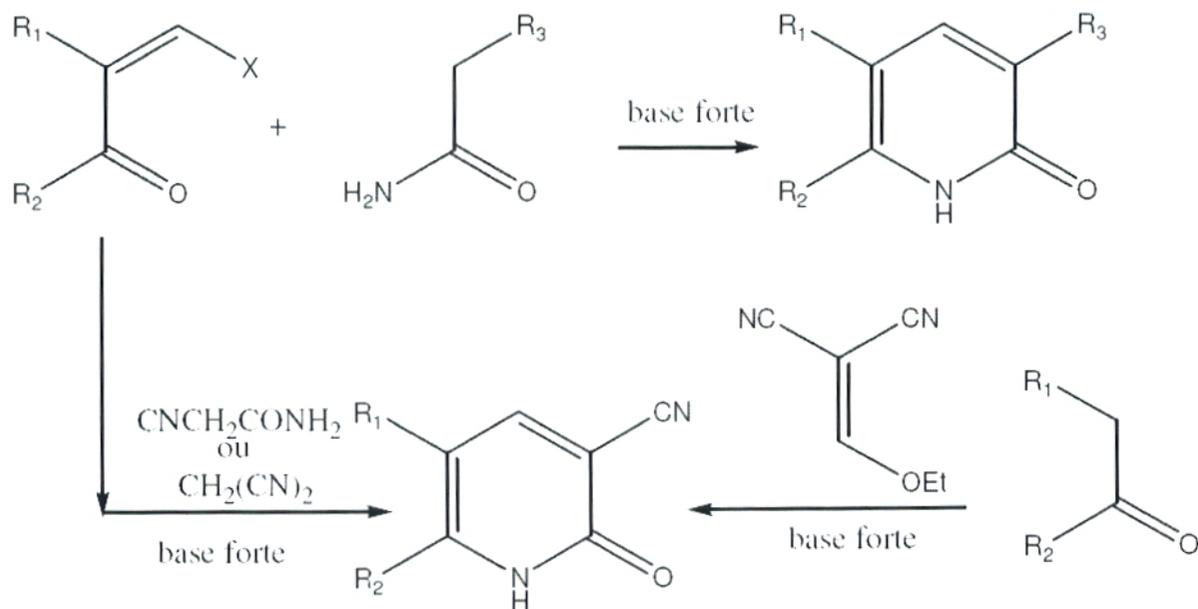
Une méthode semblable avec des conditions réactionnelles plus dures et des rendements variant de 11 % à 85 % a été décrite par Kleinschroen et al. (Kleinschroen et al, 1986). L'ester de l'aryl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate réagit avec la 1, 3,5-triazine dans le DMF en présence d'hydrure de sodium comme base sous atmosphère d'azote :



La voie de synthèse de Nikolay Yu utilise elle le *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal (DMF-DMA) et les méthylènes actifs sous irradiation micro-ondes, cette méthode simple et rapide a donné de bons rendements pour les différents 2-pyridones synthétisées (Yu et al, 2004) :



D'autres voies de synthèses [(Zacharias et Wolfbeis, 1974) ; (Sing, 1985) ; (Fossa et Boggia, 1997)] ont été lancées par plusieurs chercheurs auparavant, elles sont résumées dans le schéma suivant :



X = ONa, OMe, OEt, NMe₂, NHAr

6. Toxicité

L'étude phytochimique et l'évaluation de l'activité biologique de l'extrait chloroformique des tiges de la plante *Pyper aborescens* a conduit à l'isolement et à la caractérisation de trois alcaloïdes pyridones cytotoxiques (figure N° 5), N-(3,4-diméthoxycinnamoyl)-A3-pyridin-2-one, N-(3-méthoxy-4,5-méthylendioxycinnamoyl)-A3-pyridin-2-one, et N-(3, 4,5-triméthoxycinnamoyl)-A3-pyridin-2-one, qui ont montré une activité importante vis-à-vis d'une culture cellulaire (Chang-Yih et al, 1990).

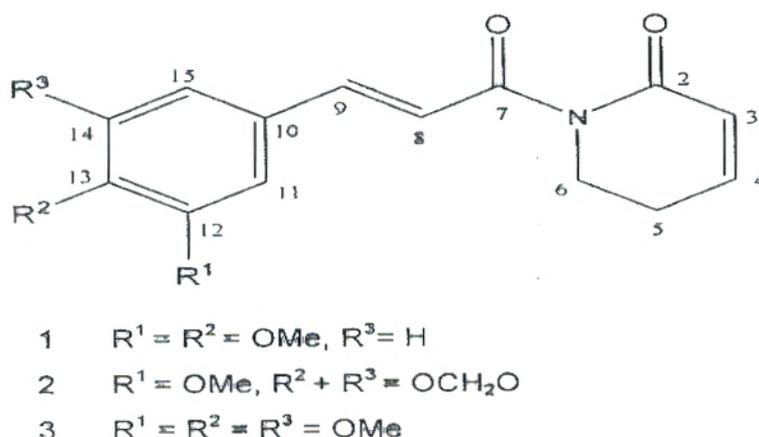


Figure N° 5 : Structure d'alcaloïde pyridone cytotoxique

La 3 hydroxy-4(1H)-pyridone(3,4-DHP) est un dérivé de pyridone qui provient du métabolisme de la momosine un acide aminé rarement rencontré, dans la matière sèche de la plante *Leucaena leucocephala* (Hegarty et al, 1976).

Ce métabolite s'est avéré toxique et provoque des pertes d'appétit, de poids, de poils avec ulcération œsophagienne, hyper-salivation, troubles thyroïdiens et diminution de la fertilité (Jube et al, 2009).

MATERIELS ET METHODES

1. Matériel biologique

Pour l'évaluation de l'activité antibactérienne des 2-pyridones, nous avons utilisé des souches bactériennes de référence.

Les souches bactériennes testées nous ont été fournies par l'équipe de microbiologie du laboratoire Produits Naturels (Laprona), Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers, Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen.

Il s'agit de :

1.1 Les souches bactériennes

Quatre (04) souches à Gram positif

<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC25923
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC49452
<i>Lysteria monocytogenes</i>	ATCC 15313
<i>Bacillus cereus</i>	ATCC10876

Huit (08) souches à Gram négatif

<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC 19606
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 8090
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 35659
<i>Salmonella typhimurium</i>	ATCC13311
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 13047

1.2 Souches fongiques

L'évaluation de l'activité antifongique a été réalisée sur des souches de *Candida albicans*. Les souches de levures testées sont disponibles au laboratoire de recherche Lapsab. Les levures utilisées sont *Candida albicans* IP 444, *Candida albicans* ATCC 26790.

Ces dernières sont entretenues par repiquages successifs puis conservées à 4 °C sur gélose Sabouraud inclinée.

1.3 Repiquage, revivification et conservation des souches

Après l'obtention des souches, un repiquage mensuel a été pratiqué. La procédure de revivification est faite successivement sur bouillon nutritif et sur gélose nutritive. Les souches utilisées dans cette étude sont conservés sur gélose inclinée.

2. Synthèse des 2-pyridones

Les produits à testés sont des dérivés pyridones préparés par l'équipe du professeur Choukchou-Braham Noureddine au laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers, Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen.

La stratégie de synthèse des 2-pyridones implique trois étapes :

Etape 1 : Préparation d'alcène via la condensation de Knoevenagel

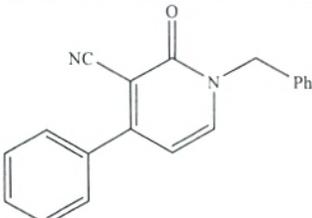
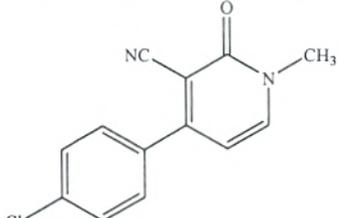
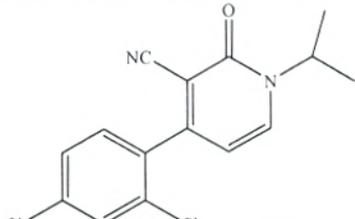
Etape 2 : Préparation d'énaminonitrile en utilisant le diméthylformamide diméthylacétal (DMFDMA)

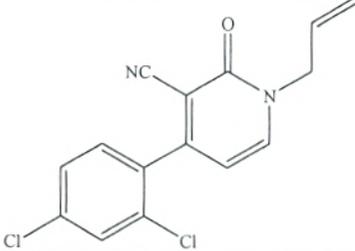
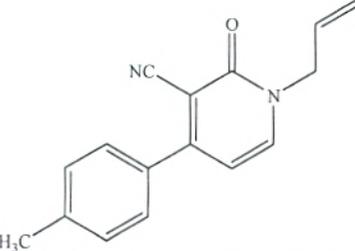
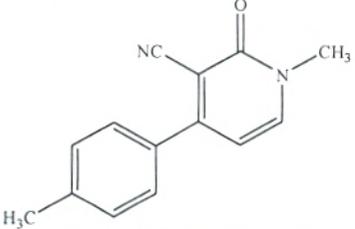
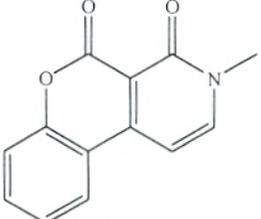
Etape 3 : C

yclisation en 2-pyridones à l'aide de différentes amines

Les produits sont présentés dans le tableau N°01

Tableau N°01 : Structures chimiques des produits de synthèse testés.

Structures	Noms systématiques	codes
	1-benzyl-2-oxo-4-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile	A
	4-(4-chlorophényl)-1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile	E
	4-(2,4-dichlorophényl)-1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile	J

	<p>1-allyl-4-(2,4-dichlorophényl)- 2-oxo-1,2-dihydropyridine-3- carbonitrile</p>	<p>K</p>
	<p>1-allyl-2-oxo-4-p-tolyl-1,2- dihydropyridine-3-carbonitrile</p>	<p>L</p>
	<p>1-méthyl-2-oxo-4-p-tolyl-1,2- dihydropyridine-3-carbonitrile</p>	<p>M</p>
	<p>3-méthyl-3H-chromeno[3,4- c]pyridine-4,5-dione</p>	<p>U</p>

3. Evaluation de l'activité antibactérienne

L'évaluation de l'activité antibactérienne des 2-pyridones de synthèse a été réalisée par la technique de diffusion des disques sur milieu solide.

Cette méthode Permet une bonne estimation du pouvoir antimicrobien. C'est une méthode de choix pour les produits ayant une bonne diffusion en milieu solide (**Bouhfid, 2007**).

3.1 Milieux de culture

Les tests ont été réalisés sur milieu gélosé de Mueller-Hinton qui est considéré comme le milieu de référence pour les tests antimicrobiens selon les recommandations nationales et internationales [(**EUCAST, 2003**) ; (**NCCLS, 2003**)], du fait qu'il contient tout les éléments

requis pour une bonne croissance des bactéries. La préparation du milieu a été réalisée selon les instructions du fabricant (Fluka, 70191).

3.2 Inoculum

La standardisation de l'inoculum est une étape importante pour la reproductibilité des résultats.

L'inoculum est préparé à partir d'une culture de 18-24h sur milieu gélosé non sélectif. 4 à 5 colonies d'une culture pure sont suspendues dans de l'eau physiologique (0,9% de NaCl), ensuite la suspension est ajustée au standard McFarland 0,5 à l'aide d'un spectrophotomètre, ce qui correspond à une densité optique (DO) entre 0,08 et 0,1 à une longueur d'onde de 625nm. Le 0,5 McFarland est équivalent à 10^8 UFC/mL (NCCLS, 2003).

L'inoculum ainsi préparé est utilisé dans la technique de diffusion des disques sur milieu solide.

3.3 Méthode de diffusion des disques sur milieu solide

Cette méthode est réalisée à partir du même principe de l'antibiogramme. Elle est basée sur la diffusion des substances à tester selon un gradient de concentration (Cos et al, 2006).

Des disques en papier filtre type wattman N°3, de 6 mm de diamètre préparés et stérilisés par autoclavage à 120°C pendant 20min, ont été imprégnés par 10 µL de solutions de produits à tester puis mis à sécher. La dose finale sur le disque est de 0,512 mg/disque. Les disques témoins sont imprégnés par 10µL d'eau distillée ou 10µL de diméthylsulfoxyde (DMSO) (Egorashi et Van Staden., 2004).

L'ensemencement est réalisé aseptiquement par inondation. La concentration cellulaire de départ est fixée à 10^8 UFC/mL. A l'aide d'une pince, les disques chargés par les produits à tester sont transférés dans la boîte inoculée. Ils sont espacés de 24mm centre à centre. Les boîtes ainsi préparées sont placées dans une étuve à 37° C pendant 18 à 24h.

La lecture est effectuée par une mesure du diamètre d'inhibition à l'aide d'une règle graduée. Elle est réalisée en prenant la moyenne de trois mesures différentes de diamètre.

L'activité antibactérienne est considérée comme positive à partir d'un diamètre supérieur à 6 mm selon les recommandations de Park et al, 2006 et Nath et al, 2008 :

Très forte activité	:	diamètre \geq 30mm
Forte activité	:	diamètre entre 21-29mm
Moyenne activité	:	diamètre entre 16-20mm
Faible activité	:	diamètre entre 11-15mm
Pas d'activité	:	diamètre de 6mm

4. L'évaluation de l'activité antifongique

Pour évaluer l'activité des produits vis-à-vis des deux souches de *Candida albicans* la méthode de diffusion sur milieu solide inspirée des recommandations du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), a été réalisée.

L'évaluation de l'activité antifongique vis-à-vis de *Candida albicans* a été réalisée de la même façon que celle décrite pour les bactéries sauf que le milieu de culture utilisé est le Muller-Hinton additionné de 2% de glucose (Espinell-Ingroff, 2007).

L'inoculum est ajusté à une DO comprise entre 0,12 à 0,15 à une longueur d'onde de 530nm.

5. Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI)

Le paramètre le plus souvent utilisé pour évaluer l'effet d'un antibiotique est la CMI. Elle correspond à la concentration minimale d'antibiotique qui inhibe la croissance visible du germe en 24H.

La mesure de la CMI a été faite pour les composés jugés actifs avec la technique de diffusion

Un volume de 1 mL de chaque dilution des produits est mélangé avec 19 mL du milieu Mueller Hinton, dans une boîte de pétrie stérile. Les mêmes concentrations utilisées par la méthode précédente sont respectées. Ces boîtes sont maintenues jusqu'à solidification de la gélose. Les boîtes témoins sont préparées en ajoutant respectivement 1 mL d'eau distillée et 1 mL de DMSO.

L'ensemencement se fait par dépôt d'un spot qui contient 10^4 UFC/ mL. La boîte est ensuite séchée et incubée pendant 24h à 37°C.

Cette méthode permet de tester toutes les souches bactériennes en même temps et sur la même boîte. Ceci a l'avantage d'étudier le comportement des substances vis-à-vis de toutes les souches dans des conditions expérimentales identiques.

La CMI de chaque souche est déterminée par l'inhibition de la croissance sur le milieu contenant la plus faible concentration de produits à testés. La méthode de dilution en milieu gélosé, réalisée avec une gamme de concentrations en progression géométrique à raison de 2 est la méthode de référence.

RESULTATS ET DISCUSSION

1. L'évaluation de l'activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne des dérivés pyridones de synthèse peut être détectée en observant la croissance des divers micro-organismes au contact des différents produits testés.

Le choix de la charge du produit à tester est une étape essentielle pour la réalisation des criblages antimicrobiens, qu'il s'agisse de la méthode de diffusion des disques sur milieu solide ou de la méthode des dilutions (Cos et al, 2006).

1.1 L'évaluation de l'activité antibactérienne

a. Bactéries à gram positif

Les résultats relatifs à l'activité des produits de synthèse vis-à-vis des bactéries à gram positif sont regroupés dans le tableau N°02.

Tableau N°02 : diamètre des zones d'inhibition (mm) des produits de synthèse vis-à-vis des bactéries à gram positif.

Produits de synthèse	Diamètre des zones d'inhibition (mm)			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>B. cereus</i>
A	6,0	6,0	6,0	16,0
E	6,0	6,0	6,0	6,0
J	6,0	6,0	6,0	6,0
K	6,0	6,0	6,0	6,0
L	6,0	6,0	6,0	6,0
M	6,0	6,0	6,0	6,0
U	6,0	6,0	6,0	6,0

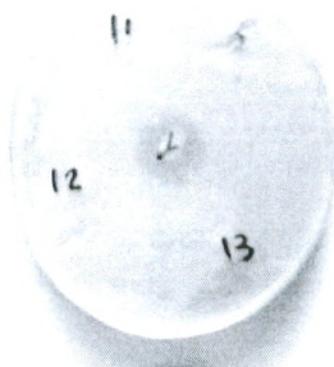


Photo N°01 : Zone d'inhibition des dérivés de synthèse A vis-à-vis de la souche *Bacillus cereus*

Nous constatons que :

Seul le produit A a montré une activité vis-à-vis de la souche *Bacillus cereus* par contre les produits E, J, K, L, M et U se sont révélés inactifs.

Le produit A s'est révélé actif avec un diamètre d'inhibition de 16 mm. Cette activité est jugée moyenne conformément aux recommandations de [(Park et al, 2006) ; (Nath et al, 2008)].

b. Bactéries à gram négatif

Le tableau N°03 regroupe les résultats relatifs à l'activité antibactérienne des produits de synthèse testés vis-à-vis des bactéries à gram négatif.

Tableau N°03 : diamètres des zones d'inhibition (mm) des produits de synthèse vis-à-vis des bactéries à gram négatif.

Produits de synthèse	Diamètre des zones d'inhibition (mm)							
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>En. Cloacae</i>	<i>C. freundii</i>
A	6,0	6,0	6,0	10,0	6,0	6,0	6,0	6,0
E	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
J	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
K	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
L	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
M	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
U	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	14,0



photo N°02 : zones d'inhibition des dérivés de synthèse A et U vis-à-vis de *Acinetobacter baumannii* et *Citrobacter freundii*.

Nous constatons que :

Les produits A et U sont les seuls actifs vis-à-vis des souches testées, par contre les produits E, J, K, L et M se sont révélés inactifs (photo N°02).

Le produit U a donné une activité moyenne vis-à-vis de *Citrobacter freundii* avec un diamètre d'inhibition de 14 mm.

Une faible activité vis-à-vis de la souche *Acinetobacter baumannii* est obtenue avec le produit A.

1.1.1. Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI)

Les tableaux N°04 et 05 représentent les différentes valeurs de CMI pour les produits qui ont donné une activité vis-à-vis des bactéries à Gram positif et négatif.

Tableau N°04 : CMI (mg/ml) des produits actifs vis-à-vis des bactéries à gram positif :

Produits de synthèse	CMI (mg/mL)			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>B. cereus</i>
A	–	–	–	0,0128

Tableau N°05 : CMI (mg/ml) des produits actifs vis-à-vis des bactéries à gram négatif :

Produits de synthèse	CMI (mg/mL)							
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>En. cloacae</i>	<i>C. freundii</i>
A	-	-	-	0,0128	-	-	-	-
U	-	-	-	-	-	-	-	0,021

1.2. Evaluation de l'activité antifongique

L'évaluation de l'activité antifongique a été réalisée vis-à-vis de deux levures de l'espèce *Candida albicans* à savoir : *Candida albicans* IP 444 et *Candida albicans* ATCC 26790. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau N°06.

Tableau N°06 : Diamètre des zones d'inhibition (mm) des produits de synthèse vis-à-vis des souches de levures :

Produits de synthèse	Diamètre des zones d'inhibition (mm)	
	<i>Candida albicans</i> IP 444	<i>Candida albicans</i> ATCC 26790
A	20,0	18,0
E	6,0	6,0
J	6,0	6,0
K	6,0	6,0
L	6,0	6,0
M	6,0	6,0
U	6,0	6,0

*Candida. albicans* IP 444*Candida albicans* ATCC 26790

Photo N°03 : zone d'inhibition des dérivés de synthèse A vis-à-vis de *Candida. albicans* IP 444 et *Candida albicans* ATCC 26790.

1.2.1 Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI)

Nous remarquons que le produit A est actif vis-à-vis des deux levures restés par contre les produits E, J, K, L, M et U sont révélés inactifs. En effet la CMI (tableau N°07) est de l'ordre 04µg/ml.

Tableau N°07 : CMI (mg/mL) des produits actifs vis-à-des deux souches de levures.

Produits de synthèse	CMI (mg/mL)	
	<i>Candida albicans</i> IP 444	<i>Candida albicans</i> ATCC 26790
A	0,004	0 ,004

1.3 Discussion :

Le produit A qui est un dérivé cyanogène a montré une activité antibactérienne vis-à-vis des bactéries testées, probablement due à la présence du groupement phényle dans la structure de ce produit comparativement aux produits E, J, K, L, M qui eux ne se sont pas montrés actifs (figure N°06).

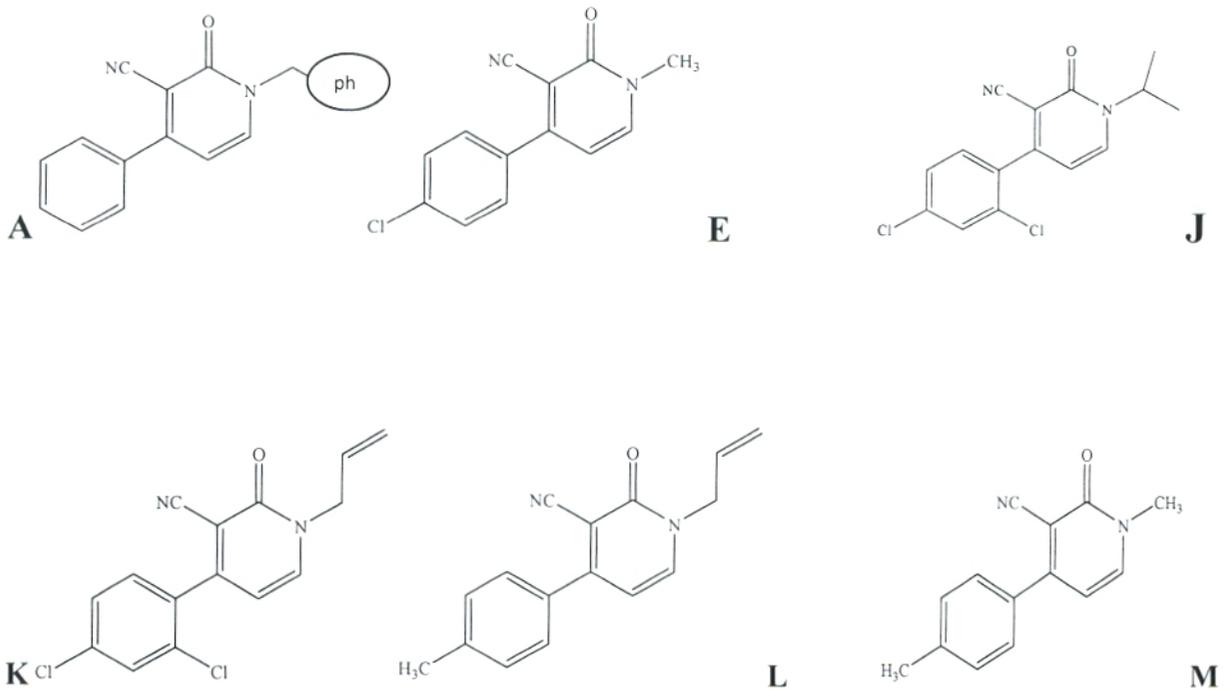


Figure N°06 : Structures chimiques des produits de synthèse testés

On peut également dire que l'activité du produit de synthèse U est probablement due au cycle coumarine de sa structure de base. Ces composés sont connus pour leur pouvoir antimicrobien puissant (Boehm et al, 2000), (figure N°07).

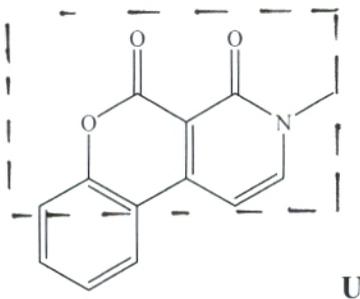


Figure N°07 : Structures chimiques de produit de synthèse U

La résistance montrée par la souche *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium* et *Enterobacter cloacae* était attendue surtout que se sont des souches qui possèdent une résistance intrinsèque à la large gamme de biocides associés à la nature lipopolysaccaridique de sa membrane externe.

Le produit A est le plus actif vis-à-vis de les souches *Bacillus cereus* et *Acinetobacter baumannii* avec une CMI de l'ordre de 12,8µg/ml, suivi du produit U avec une CMI de 21µg/ml.

D'autre part les résultats de l'évaluation de l'activité antifongique mentionnés dans le tableau N°07 montrent que

Le produit A a montré une activité moyenne vis-à-vis les deux souches testées, alors que les produits E, J, K, L, M et U n'ont montré aucune activité vis-à-vis des levures utilisés.

CONCLUSION

Au cours de cette étude nous avons réalisé une évaluation de l'activité antibactérienne et antifongique de sept dérivés 2-pyridones synthétisés au niveau du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique.

Cette activité a été réalisée sur une série de quatre (04) souches bactériennes à Gram positif et huit (08) souches à Gram négatif et deux souches fongiques de l'espèce *Candida albicans*.

Deux produits A et U ont montré une activité antimicrobienne par la méthode de diffusion des disques. La mesure de la CMI de ces deux produits a permis de mettre en évidence des CMI de l'ordre de 0,0128 et 0,021 (mg/mL) vis-à-vis des souches bactériennes et de 0,004 (mg/mL) vis-à-vis des souches fongiques.

Ces produits ont montré des CMI qui sont relativement élevées et que ne sont pas intéressantes dans le domaine médical. Ces composés de synthèse seront surtout recommandés pour le secteur agroalimentaire.

Il serait également intéressant de développer ce travail et de:

- ‡ Tester la toxicité de dérivés de synthèse A et U.
- ‡ Tester ces produits en tant que molécules anticancéreuses.
- ‡ Etendre l'étude sur d'autres souches de levures et champignon pathogènes.
- ‡ Evaluer d'éventuels effets synergiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aberg V., Sellstedt M., Hedenström M., Pinkner J. S., Hultgren S. J., Almqvist F., (2006) *Bioorg. Med. Chem.* 14, 7563. IN Åberg V., Das P., Chorell E., Hedenström M., Pinkner J.S., Hultgren S.J., Almqvist F., (2008) Carboxylic acid isosteres improve the activity of ring-fused 2-pyridone that inhibit pilus biogenesis in *E. Coli*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18, 3536–3540.
2. Amr A. E., Abdulla M. M., Indian J. (2002) *Heterocycl. Chem.* 12, 129. IN Amr A.E., and Abdulla M.M., (2006) Anti-inflammatory profile of some synthesized heterocyclic pyridone and pyridine derivatives fused with steroidal structure. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14, 4341–4352.
3. Amr A.E. and Abdulla M.M., (2006) Anti-inflammatory profile of some synthesized heterocyclic Pyridone and Pyridines derivatives fused with steroidal structure. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 4341-4352.
4. Amr A. E., Indian J., (2000) *Heterocycl. Chem.*, 10, 49. IN Amr A.E., and Abdulla M.M., (2006) Anti-inflammatory profile of some synthesized heterocyclic pyridone and pyridine derivatives fused with steroidal structure. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14, 4341–4352.
5. Amr A. E., Mohamed A. M., Ibrahim A. A., (2003) *Z.Naturforsch* 58b, 861. IN Amr A.E., and Abdulla M.M., (2006) Anti-inflammatory profile of some synthesized heterocyclic pyridone and pyridine derivatives fused with steroidal structure. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14, 4341–4352.
6. Aytemir M.D., Erol D.D., Hider R.C., Ozalp M., (2003) *Turk. J. Chem.* 27, 757–764 IN Fassihi A., Abedi D., Saghale L., Sabet R., Fazeli H., Bostaki G, Deilami O., Sadinpour H., (2009) Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR study of some 3-hydroxypyridine-4-one and 3-hydroxypyran-4-one derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 44, 2145–2157.
7. Balogh M., Hermecz I., Simon K., Pusztay L., (1989) Studies on naphthyridines. Part 2. Synthesis of 4-substituted and 6-substituted 1,6-naphthyridin-5(6H)-ones. *J. Heterocyclic Chem.*, 26, 1755-1769.
8. Bouhfid R., (2007) Synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine et de l'oxindole et évaluation de leurs propriétés biologiques, thèse de doctorat, Université Mohammed V – Agdal, Rabat, N°2341 :1-169, P135.
9. Chang Yih D.H., Yang-Chang W.V. and Shang-Kwei W., (1990) Cytotoxic pyridine alkaloids from *Piper aborescens*. *Phytochem.*, 29 (8), 2689-2691.

10. Cos P., Arnold j. v., Dirk V.B. and Louis M., (2006) Anti-infective potential of natural products; How to develop a stronger in vitro prof of concept'. *J. Ethnopharmacol.*, 106,290-302.
11. David T.N., (1968) A study of the effects of pyridinolcarbamate (P-23) on angina pectoris. *J. Clin. Pharm.*, 8, 259-267.
12. Dragovich P.S., Prins T.J., Zhou R., Johnson T.O., Hua Y.,Luu H.T. and Sakata S.K., (2003) Structure-based desing, synthesis and biological evaluation of irreversible human rhinovirus 3C protease inhibitor. 8. Pharmacological optimization of orally bioavailable 2-Pyridone-containing peptodomimetics. *J. Med. Chem* , 46, 4572-4585.
13. Egorashi E.E.and Van Staden J., (2004) Pharmacological screening of six Amaryllidaceae species. *J. Ethnopharmacol.*, 90, 27-32.
14. El-Mariah, Fatma and Nassar, Ekhlass (2008) 'Synthesis and Antimicrobial of Some Novel-5-carbomethoxy-2-pyridone Derivatives Containing Sulfonamide Moiety', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 183: 12, 3145—3155.
15. Espinel-ingroff. A., (2007).Standardized Disk diffusion Method for yeasts *Clinical microbiology Newsletter* 29: 97-100.
16. Finke P.E., Meurer L.C., Debenham j.S. Toupençe R.B and Walsh T.F.,(2007) Cannabinoid CB1 receptor antagonists' therapeutic and structural perspective. *US. Patent.*, 90-153.
17. Frister H., Kemper K., Boos K.S and Schlinme E., (1985) *Liebigs Ann. Chem.*, 3, 510. IN El-Mariah, Fatma and Nassar, Ekhlass (2008) 'Synthesis and Antimicrobial of Some Novel-5-carbomethoxy-2-pyridone Derivatives Containing Sulfonamide Moiety', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 183: 12, 3145-3155.
18. Ganguli S.N., (1970) Biosynthesis of N-methyl-5 carboxamide-2-pyridone from *Trewia nudiflora*. *Phytochem.*, 9, 16-67.
19. Guery B., (2010) Infection à bactéries Gram positif : quoi de plus en 2010? *Compte-rendu de congrès. Med. Maladies. Infect.*, 40, 724-729.
20. Hamdy N. A., Gamal-Eldeen M.A., (2009) New pyridone, thioxopyridine, pyrazolopyridine and pyridine derivatives that modulate inflammatory mediators in stimulated RAW 264.7 murine macrophage. *European Journal of Medicinal Chemistry* 44, 4547—4556.
21. Hammam A. G., Fahmy A. F. M., Amr A. E., Mohamed A. M., Indian J., (2003) *Chem*, 42B , IN Amr A.E., and Abdulla M.M., (2006) Anti-inflammatory profile of some synthesized heterocyclic pyridone and pyridine derivatives fused with steroidal structure. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14, 4341—4352.

22. Hammam A. G., Zaki M. E. A., El-Assasy M. E. Egypt.J. (1997) Pharm. Sci., 38, 292. IN Amr A.E., and Abdulla M.M., (2006) Anti-inflammatory profile of some synthesized heterocyclic pyridone and pyridine derivatives fused with steroidal structure. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14, 4341–4352.
23. Hegarty M P., Court R.D., Christie G.S. and Lee C.P., (1976) Mimosine in *Leucaena leucocephala* is metabolized to a goitrogen in ruminants. *Aust. Vet. J.*, 52, 490.
24. Iwamatsu K., Atsumi K., Sakagami K., Ogino H., Yoshida T., Tsuruoka T., Shibahara S., Inouye S., Kondo S., (1990) *J. Antibiot.* 43 1450–1463.
25. Jube S., Awaya J., and Bortthakur D., (2009) Expression of rhizobium pydA-pydB fusion gene in *Nicotiana glauca* confers resistance to the toxic aromatic compound 3-hydroxy-4-pyridone. *Biologia. plantarum.*, 53 (2), 355-359.
26. Kamal A., Shankaraiah N., Devaiah V., Reddy K.L., Juvekar A., Sen S., Kurian N. and Zingde S., (2008) Synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrobenzo-diazepine conjugates employing 'click' chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 1468-1473.
27. Kidwai M., Bala R., J., (1993) *Indian Chem. Soc.*, 70(9), 733; IN El-Mariah, Fatma and Nassar, Ekhlash (2008) 'Synthesis and Antimicrobial of Some Novel-5-carbomethoxy-2-pyridone Derivatives Containing Sulfonamide Moiety', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 183: 12, 3145-3155.
28. Kikuawa H., Nishiwaki T.J., *Chem. J., Res., Synop.* 11., (1995). (b) L. Ouerman, S. Tsuboi, J. Roos, G. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 747 (1980) IN El-Mariah, Fatma and Nassar, Ekhlash (2008) 'Synthesis and Antimicrobial of Some Novel-5-carbomethoxy-2-pyridone Derivatives Containing Sulfonamide Moiety', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 183: 12, 3145 — 3155.
29. Kulkarnatak M.V., Patil V.D., Biradar V.N. and Nanjappa S., (1981) Synthesis and biological properties of some 3-heterocyclic substituted coumarins. *Arch. Pharm. Chem. Life. Sci.*, 314, 435-439.
30. Kurakane S. and Igarashi K., (2006) A radical scavenging compound, 3-pyridinol, in instant coffee and its hepatoprotective activity. *Food.Sci. Tech.*, 12, 148-151.
31. Lyga J.W., Patera R.M., Plummer M.J., Halling B.P., Yuhas D.A., (1994) Synthesis, mechanism of action and QSAR of herbicidal 3-substituted-2-aryl-4,5,6,7-tetrahydroindazoles. *Pesticide Science* ; 42 (1):29–36.
32. Mukherjee R. and Chatterjee A., (1966) Structure and synthesis of nudiflorine: A new pyridine alkaloid. *Tetrahedron.*, 22 (4), 1461-1466.

33. Nahrstedt A., Kant J.-D., Wray V., (1982) Acalyphin, a cyanogenic glucoside from *Acalypha indica*. *Phytochemistry* 21, 101–105.
34. Nassour M.A., (2011) évaluation de l'activité antibactérienne et antifongique de nouvelles aminopyridine de synthèse, Mémoire de master, université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen, p02.
35. Nath M., Song X., Eng G. and Kumar A., (2008) Synthesis and spectral studies of organotin (IV) 4-amino-3-alkyl-1,2,4-triazole-5-thionates: *In vitro* antimicrobial activity. *Spectrochim. Acta A.*, 70,766-774.
36. Ogino H., Iwamatsu K., Katano K., Nakabayashi S., Yoshida T., Tsuruoka T., Inouye S., Kondo S., (1990) *J. Antibiot.* 43, 174–188.
37. Park B.S., Lee H.K., Lee S.E., Piao X.L, Takeoka G.R., Wong R. Y., Ahn Y.J. and Kim J.H., (2006) Antibacterial activity of *Tabebuia impetiginosa* martius ex DC (Taheebo) against *Helicobacter Pylori*. *J. Ethnopharmacol.*, 105, 255-262.
38. Payne D.J., Gwynn M.N., Holmes D.J and Pompliano D.L., (2007) Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat. Rev. Drug. Discov.*,6, 29-40.
39. Pinkner J. S., Remaut H., Buelens F., Miller E., Aberg V., Pemberton N., Hedenstrom M., Larsson, A., Seed P., Waksman G., Hultgren S. J., Almqvist F. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103 , 17897.
40. Rees C.A., Boothe D.M., Am J., (2004) *Vet. Med. Assoc.* 224, 1455–1458. IN Tarushi A., Lafazanis K., Kljun J., Turel I., Pantazaki A.A., Psomas G., Kesissoglou D.P., (2013) First- and second-generation quinolone antibacterial drugs interacting with zinc(II): Structure and biological perspectives. *Journal of Inorganic Biochemistry* 121, 53–65.
41. Saravolatz L.D, Stein G.E. and Johnson L.B. (2009) Televancin: a novel lipoglycopeptide. *Clin. Infect. Dis.*, 49, 14-1908.
42. Sastry S.D., and Waller G.R., (1972) Biosynthesis of N-méthyl-5carboxamidezpyridone from *Trewia nudiflora*. *Phytochem.*, 11,2241-2245.
43. Sayed H.H and Ali M.A., (2008) Synthesis of 3-[(4-chloro-phenyl) oxiranyl] thiophen-2-ylpropanone and their reactions with some nucleophilles for antiviral evaluations. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 183, 156-167.
44. Senga K., Novinson T., Springer R.H., Rao R.P., O'brian D.E., Robins R.K, et al., (1975) Synthesis and antitrichomonal activity of certain pyrazolo[1,5- a]pyrimidines. *Journal of Medicinal Chemistry*;18(3):312–4.
45. Singh B., Leshner G.T., and Brundage R.P., (1991) Synthesis, 894; IN El-Mariah, Fatma and Nassar, Ekhllass (2008) 'Synthesis and Antimicrobial of Some Novel-5-carbomethoxy-2-

- pyridone Derivatives Containing Sulfonamide Moiety', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 183: 12, 3145-3155.
46. Stegelmeier H., Nimers E., Rosentereter U., Knorr A., and Garthoff B. (Bayer AG) , D . O S 3309655.Sept. 20 (1984) IN El-Mariah, Fatma and Nassar, Ekhllass(2008) 'Synthesis and Antimicrobial of Some Novel-5-carbomethoxy-2-pyridone Derivatives Containing Sulfonamide Moiety', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 183: 12, 3145 — 3155.
47. Tarushi A., Lafazanis K., Kljun J., Turel I., Pantazaki A.A., Psomas G., Kesissoglou D.P., (2013) First- and second-generation quinolone antibacterial drugs interacting with zinc(II): Structure and biological perspectives.Journal of Inorganic Biochemistry 121, 53–65.
48. Turel I., Coord., (2002) Chem. Rev. 232 27 – 47, IN Tarushi A., Lafazanis K., Kljun J., Turel I., Pantazaki A.A., Psomas G., Kesissoglou D.P., (2013) First- and second-generation quinolone antibacterial drugs interacting with zinc(II): Structure and biological perspectives.Journal of Inorganic Biochemistry 121, 53–65.
49. Wall M.E., Wani M.C., Cook C.E, Palmer K.H., (1966) Plant antitumor agents I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloid leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acumi-nata* , J. Amer. Chem. Soc. 88, 3888 –3890.
50. Yu N., Behrooz G. and Belaj F., (2004) Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-Pyridone libraries. *Tetrahedron.*, 60, 8633-8644.

Résumé

Notre travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation de l'activité antibactérienne et antifongique de quelques dérivés pyridones de synthèse préparés par l'équipe du professeur Chekchou-Braham Noureddine au laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) Faculté des Science de la Nature et de la vie, Science de la terre et de l'Univers, Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen.

Cette étude a été réalisée à l'aide de la méthode de diffusion de disques sur milieu solide et ceci vis-à-vis de huit souches à gram négatif et quatre souches à gram positifs, ainsi que deux souches fongiques de l'espèce *Candida albicans*.

Les composés chimiques A et U se sont révélés actifs. Cette activité antimicrobienne s'est manifestée avec des CMI variant entre 0,004 et 0,021(mg /mL) selon les produits et la souche. Les composés étudiés ont montré une meilleure activité contre *Candida albicans* en comparaison avec d'autres micro-organismes testés.

Abstract

Our work is a part of antibacterial and antifongic activity evaluation of a range of some synthesis pyridones prepared by the team of professor Choukchou-Braham Noureddine at the laboratory of catalysis and synthesis in organic chemistry (LCSCO) Faculty of Science of Nature and life, Science of the ground and the Universe, University Aboubekr Belkaïd Tlemcen.

This study was realized with the method of discs diffusion on solid medium against eight negative gram strains and four positive gram strains and also two fungic strains of the *Candida albicans* species.

The chemicals compounds A and U are found to be active. This antimicrobial activity manifested with a height CMI varied between 0,004 and 0,021(mg/mL).

According to The evaluation results studied compounds showed a better activity against *Candida albicans* in comparison with other micro-organisms tested.

المخلص

يندرج عملنا هذا في اطار تقييم النشاط المضاد للبكتيريا و للفطريات لمجموعة من بيريودين محضرة من طرف البروفيسور شكشو براهيم نور الدين في مخبر البناء و التركيب في الكيمياء العضوية علوم الطبيعة و الحياة و علوم الارض و الكون جامعة ابوبكر بلقايد تلمسان.

النشاط المضاد للميكروبات لهذه المشتقات اختبر ضد (08) انواع من البكتيريا سالبة الجرام و (4) انواع موجبة الجرام بالاضافة الى نوعين من الفطريات من نوع *Candida albicans* باستعمال طريقة الانتشار القرصي في وسط صلب المركبات A و U الكميائية بينت نشاطا فعلا لا و قد قدر التركيز الادنى للتثبيت ما بين (0.04 و 0.021) مغ /مل المركب A بين ضد نشاطا أكبر بالمقارنة مع البكتيريا المختبرة .