

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abou Bekr Belkaïd -Tlemcen-
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de Biologie



Laboratoire :

Antibiotiques Antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité biologique

Mémoire présenté par :

BIREM IKram & BOUTERFAS Sabrina

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

**Evaluation de l'activité biologique des dérivés
de la Rhodanine**

Soutenu le : 26/06/2025

Devant le jury composé de :

Présidente	M^{me} BENARIBA Nabila	Professeur, Université Tlemcen
Examineur	M^r BENABDELLAH Mohammed	Maître de conférences, Université Tlemcen
Encadrante	M^{me} MAZARI Wissame	Maître de conférences, Université Tlemcen

Année Universitaire : 2024/2025

Remerciements

Avant tout, nous remercions **Dieu**, le Tout-Puissant, de nous avoir guidés tout au long de nos années d'études et de nous avoir donné la volonté, la patience et le courage pour mener à bien ce travail ce travail.

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements à **Dr MAZARI W.**, Maître de conférences au département de Biologie, faculté SNV/STU, Université Abou Bekr Belkaid- Tlemcen, pour nous avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail, pour son dynamisme pour la recherche scientifique qui a été pour nous une source de motivation. Nous la remercions pour tous le savoir qui nous a transmis, pour ses précieux conseils et ses discussions qui ont enrichis notre travail expérimental et notre rédaction et surtout pour sa gentillesse permanente. Qu'elle soit assurée de notre profonde gratitude.

Nous remercions vivement **Dr BENARIBA N.**, Professeur au département de Biologie, faculté SNV/STU, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen pour nous faire l'honneur de présider ce jury, de participer à l'évaluation de ce travail et de l'enrichir de sa haute compétence scientifique. Qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect.

Nous exprimons nos sincères remerciements et notre gratitude à **Dr BENABEDELLEH M.**, Maître de conférences au département de Chimie, faculté des sciences, Université Abou Bekr Belkaid- Tlemcen, d'avoir accepté d'évaluer ce travail et de l'intérêt qu'il lui a accordé en fournissant les produits de synthèse pour cette étude. Qu'il trouve ici l'assurance de notre estime et notre profond respect.

Nous remercions également le **Dr EL-HACI I.A.**, Directeur de recherche au Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques à Tipaza, pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

Nous remercions vivement **Dr BOUSSELHAM A.**, Maître de conférences au département de Médecine, faculté de médecine, Université Abou Bekr Belkaid- Tlemcen et Chef service de microbiologie au CHU de Tlemcen pour avoir accepté notre intégration au sein du laboratoire de microbiologie pour la réalisation d'un stage de formation de courte durée. Qu'elle trouve dans ce mémoire l'expression de notre profond respect, de notre sincère reconnaissance et de notre vive gratitude.

Nos remerciements s'adressent également à **Mr ELOUKILI A.** Ingénieur de laboratoire de microbiologie à la faculté SNV/STU, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen avoir facilité l'accès au laboratoire, de nous confier tout le matériel disponible à notre égard, pour sa disponibilité et pour son aide variée.

Nos remerciements s'adressent également à nos amies **BOUANANI Nesrine**, **BERES Chahra** et **DERFOUF Nour-djihen** pour l'ambiance conviviale, leur aide précieuse et leur complicité scientifique.

Nous souhaitons également exprimer notre profonde gratitude à l'ensemble de nos professeurs de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de de l'université de Tlemcen, qui nous ont accompagnés et soutenus tout au long de ces cinq années de parcours universitaire.

En fin nous adressons nos remerciements à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

DEDICACE

On ne fait des progrès notables que dans les études qu'on fait avec amour. J'ai toujours aimé ce que je fais et c'est probablement l'une des raisons pour lesquelles je suis si fière de moi aujourd'hui.

Avec la générosité et l'aide d'ALLAH Le majestueux qui m'a donné la patience, le courage et la santé, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie à :

Mes très chers parents ;

***Mon père**, qui m'a donné toujours le courage, l'espoir et la chance d'atteindre mes butes, qui m'a toujours et d'un grand secours par son soutien et son encouragement pendant les moments difficiles.*

***Ma mère**, ma raison de réussite, l'exemple parfait de la femme idéale qui son effort, son amour son soutien et qui n'a cessé de m'encourager et m'enseigner persévérance durant toutes mes années d'études. Merci d'être le parfait exemple d'efforts et de sacrifices. Que dieu, le tout puissant, vous préserve et vous accorde le bonheur, la santé et une longue vie.*

*Mes chères sœurs " **Farida** et **Wafaa** " que j'aime tant beaucoup, qui m'ont toujours aidé dans ma vie et qui n'ont cessé de m'encourager et la motivation que vous m'avez donné pour compléter ce travail et de me soutenir tout au long de mes études.*

*Mon cher frère unique " **Mohamed Yacine** ", je vous souhaite beaucoup de bonheur et plein de succès dans votre vie.*

*Aux petits enfants de ma famille " **Ritadj, Israa, aymen, louay** "*

*Mon binôme " **Sabrina** " avec qui j'ai partagé les bons et les durs moments.*

*Mes amies proches " **Nesrine** et **Chahra** " qui ont partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie et avec elles j'ai passé des années inoubliables.*

A toute ma famille et mes amis...

À tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.

BIREM IKRAM

DEDICACE

À tous ceux qui me sont chers, à ceux qui je dois mon succès :

*À **Dieu** avant tout...*

Merci Dieu de m'avoir donné la vie, la foi, les prières exaucées pour m'y arriver.

*À **moi-même** pour ma patience et ma persévérance, qui m'ont permis d'atteindre mon objectif.*

*À celui qui, un jour, m'a dit que j'étais la prune de ses yeux... À celui qui voyait dans chacune de mes petites réussites une immense victoire... À l'homme qui a façonné celle que je suis devenue aujourd'hui : **mon Père**.*

Dans ses yeux, je lis la fierté, celle qu'il a pour moi. Grâce à lui, j'ai appris à être cette fille qui ne cesse de se battre pour le rendre heureux et fier.

*À celle dont ses paroles m'accompagnent depuis que j'étais petite, la première Femme Forte, courageuse qui a souffert sans nous laisser souffrir, celle qui m'a appris à être une fille forte et qui cherche toujours à achever ses objectifs à tout prix celle qui m'a encouragé à poursuivre mes rêves même les obstacles semblaient insurmontables. Mon ange gardien ton amour et ta présence dans ma vie et le fait d'être **ma Mère** continueront d'éclairer mon chemin.*

*À ma chère grande sœur **Imane**, pour sa présence et son amour constant qui m'ont toujours encouragé à aller de l'avant.*

*À ma sœur **Dr Sihem** dont le parcours exemplaire et les précieux conseils ont été une véritable source d'inspiration tout au long de mes études et à son mari **Professeur ADJED Mohammed Arabi** pour ses conseils et ses encouragements.*

*À mes chères sœurs, **Khadidja et Amira** et mon petit frère **Zakaria**, je n'oublierai jamais vos encouragements permanents et votre soutien moral. Votre présence dans mon cœur est un trésor inestimable.*

*À ma chère binôme **Ikram**, Pour son soutien constant, sa rigueur et son esprit de collaboration. Merci pour les moments partagés, les efforts conjoints et cette belle aventure scientifique que nous avons vécue ensemble.*

*À ma meilleure amie, **Amani**, Merci d'avoir toujours été là, dans les moments de doute comme dans les moments de joie.*

*À toutes **mes amies**, précieuses rencontres de mon chemin universitaire, qui ont rendu cette aventure plus belle et inoubliable.*

BOUTERFAS Sabrina

Résumé

Notre étude s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouveaux agents antibactériens et antioxydants parmi treize (13) dérivés de synthèse de la Rhodanine. Deux méthodes expérimentales ont été mises en œuvre : la méthode de diffusion sur disque vis-à-vis de quatre souches bactériennes, et la méthode de réduction de fer (FRAP *Ferric Reducing Antioxidant Power*).

Les résultats obtenus dans le cadre de l'évaluation de l'activité antibactérienne ont mis en évidence une faible activité des composés P02 et P13 vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* avec des diamètres de zone d'inhibition respectifs de 7mm et de 8mm. Le produit P06 est le seul composé chimique qui a montré une activité inhibitrice de l'ordre de 9mm vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* et d'*Escherichia coli*. Les autres produits de synthèse n'ont pas été actifs.

Par ailleurs, une étude comparative a été menée afin d'évaluer l'effet d'une association du composé P06 avec la ciprofloxacine. Les résultats indiquent que cette combinaison ne permet pas l'amélioration de l'activité antibactérienne vis-à-vis des quatre souches testées.

Les résultats relatifs à l'évaluation de l'activité antioxydante testée par la méthode FRAP montrent une grande variabilité de l'activité antioxydante en fonction des dérivés testés. Le produit P06 a démontré le plus grand potentiel de réduction indiquant une bonne activité antioxydante. En revanche, les produits P07, P08, P10 et P12 ont présenté une activité antioxydante plus faible, ce qui se traduit par une faible capacité à réduire le complexe ferrique.

Mots clés : Rhodanine, dérivés soufrés, antibactérien, antioxydant.

Abstract

Our study focuses on the search for new antibacterial and antioxidant agents among thirteen (13) synthetic derivatives of Rhodanine. Two experimental methods were implemented: the disc diffusion method against four bacterial strains, and the Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) assay.

The results obtained in the evaluation of antibacterial activity revealed a low activity of compounds P02 and P13 against *Staphylococcus aureus*, with inhibition zone diameters of 7 mm and 8 mm, respectively. Compound P06 was the only chemical compound that showed inhibitory activity of approximately 9 mm against both *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. The other synthetic products were inactive.

Furthermore, a comparative study was conducted to evaluate the effect of combining compound P06 with ciprofloxacin. The results indicate that this combination does not enhance antibacterial activity against the four tested strains.

Results related to the evaluation of antioxidant activity, tested by the FRAP method, showed considerable variability depending on the derivatives tested. Compound P06 demonstrated the greatest reducing potential, indicating strong antioxidant activity. Conversely, compounds P07, P08, P10, and P12 exhibited weaker antioxidant activity, reflected by a low ability to reduce the ferric complex.

Keywords: Rhodanine, sulfur derivatives, antibacterial, antioxidant.

الملخص

تندرج دراستنا في إطار البحث عن عوامل جديدة مضادة للبكتيريا ومضادة للأكسدة من بين ثلاثة عشر (13) مشتقًا كيميائيًا من الرودانيين. تم تطبيق طريقتين تجريبتين: طريقة الانتشار على الأقراص ضد أربع سلالات بكتيرية، وطريقة ارجاع الحديد بتقنية FRAP (اختبار القدرة المضادة للأكسدة).

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في تقييم النشاط المضاد للبكتيريا نشاطًا ضعيفًا للمركبين P02 و P13 اتجاه *Staphylococcus aureus* مع قطر منطقة تثبيط بلغ 7 ملم و 8 ملم على التوالي. المنتج P06 هو المركب الكيميائي الوحيد الذي أظهر نشاطًا مثبطًا بقطر منطقة تثبيط حوالي 9 ملم تجاه كل من *Staphylococcus aureus* و *Escherichia coli* , أما المنتجات الكيميائية الأخرى لم تظهر أي نشاط.

علاوة على ذلك، أجريت دراسة مقارنة لتقييم تأثير دمج المركب P06 مع السيبروفلوكساسين. تشير النتائج إلى أن هذا التركيب لا يؤدي إلى تحسين النشاط المضاد للبكتيريا تجاه السلالات الأربع المختبرة.

أما النتائج المتعلقة بتقييم النشاط المضاد للأكسدة الذي تم اختباره بواسطة طريقة FRAP ، فقد أظهرت تباينًا كبيرًا في النشاط حسب المشتقات المختبرة. أظهر المنتج P06 أكبر قدرة على ارجاع الحديد، مما يدل على نشاط مضاد أكسدة قوي. وعلى العكس، أظهرت المركبات P07 , P08 , P10 و P12 نشاطًا مضادًا للأكسدة أضعف، مما يعكس قدرة منخفضة على تقليل المركب الحديدي.

الكلمات المفتاحية: رودانيين، مشتقات الكبريت، مضاد للبكتيريا، مضاد للأكسدة.

Liste des Abréviations

A	Absorbance
AOA	Activité antioxydante
ATB	Antibiotique
ATCC	American Type Culture Collection
BMR	Bactéries multi résistantes
CAS	Chemical Abstracts Service
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DMSO	Diméthyle sulfoxyde
DPP	2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle
EOR	Espèces radicalaires oxygénées
FeCl ₃	Chlorure de fer
FRAP	Ferric Reducing antioxidant Power
K ₃ Fe(CN) ₆	Ferricyanure de potassium
RAM	Résistance aux antimicrobiens
ROS	Radicaux libres oxygénés
TCA	Acide trichloracétique
UFC	Unités Formant Colonie
WHO	World Health Organization

Liste des Tableaux

Tableau N°01	Caractéristiques physico-chimiques des Rhodanines.	07
Tableau N°02	Structures chimiques des dérivés de la Rhodanine.	14
Tableau N°03	Diamètre des zones d'inhibition (mm) des produits de synthèse de la Rhodanine actifs.	21
Tableau N°04	Diamètres des zones d'inhibition de la ciprofloxacine à 1 mg/mL	29

Liste des figures

Figure N° 01	Structure de la Rhodanine	06
Figure N° 02	Structure de l'Epalrestat	08
Figure N° 03	P-Dimethylamino benzylidene-rhodanine	09
Figure N° 04	Schéma réactionnel de la synthèse des <i>N</i> -allyl-5-arylidène-2-thioxothiazolidin-4-ones (Dérivés de la Rhodanine)	13
Figure N° 05	Structure chimique de la ciprofloxacine	22
Figure N° 06	Diamètres des zones d'inhibition des produits P02, P06 et P13 vis-à-vis d' <i>E. coli</i> et <i>S. aureus</i> .	23
Figure N° 07	Structure chimique d'un dérivé de la Rhodanine	24
Figure N° 08	Structures des produits P01, P02 et P03	25
Figure N° 09	Structures des produits P12 et P13	25
Figure N° 10	Structures des produits P02 et P13	26
Figure N° 11	Structures des produits P11 et P06	27
Figure N° 12	Diamètres des zones d'inhibition de la ciprofloxacine à 0.005mg/mL et à 1mg/mL	30
Figure N° 13	Diamètres des zones d'inhibition de la ciprofloxacine et P06+Ciprofloxacine vis-à-vis de <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et <i>P. aeruginosa</i>	31
Figure N° 14	Pouvoir réducteur des produits P06, P07, P10 et P12.	32
Figure N° 15	Pouvoir réducteur des produits P06, P07, P10 et P12 à concentration de 1 mg/mL.	33
Figure N° 16	Position de groupement -OH et -OCH ₃ dans le produit P06.	34
Figure N° 17	Structure des produits P07, P10 et P12.	35

TABLE DES MATIERES

Introduction générale	01
Première partie : Synthèse Bibliographique	04
1. Généralités	05
2. La Rhodanine	05
2.1. Caractéristiques chimiques	05
2.2. Propriétés Biologiques	08
2.3. Toxicité des Rhodanines	09
3. Objectif de travail	10
Deuxième partie : Matériel et Méthodes	11
1. Matériel biologique	12
1.1. Souches bactériennes	12
1.2. Repiquage, Revivification et conservation des souches	12
2. Synthèse de Nouveaux N-allyl-5-arylidène-2-thioxothiazolidin-4-ones	12
3. Evaluation de l'activité antibactérienne	16
3.1. Milieux de culture	16
3.2. Inoculum	16
3.3. Méthode de diffusion des disques sur milieu solide	16
3.4. Détermination de l'activité antibactérienne des dérivés de la Rhodanine associées à la ciprofloxacine	17
4. Evaluation de l'activité antioxydante	17
4.1. Réduction du Fer: FRAP (Ferric Reducing antioxidant Power)	17
Troisième partie : Résultats et Discussion	19
1. Evaluation de l'activité antibactérienne	20
1.1. Charge du disque	20
1.2. Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de Rhodanine par la méthode de diffusion des disques	20
1.3. Etude comparative de l'activité antibactérienne de la ciprofloxacine et le produit de synthèse P06 à la concentration de 1mg/mL	28
1.4. Evaluation de l'activité antibactérienne de l'association de dérivé de synthèse P06 avec la ciprofloxacine	30
2. Evaluation de l'activité antioxydante	32
2.1. Pouvoir réducteur du fer (FRAP)	32
Conclusion générale	38
Références bibliographiques	41
Annexes	

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La résistance aux antibiotiques (ou l'antibiorésistance) représente une menace sanitaire mondiale majeure (**WHO, 2020**). Sa progression constante et silencieuse s'aggrave lentement, rendant les infections bénignes plus difficiles à traiter (**levin et Rozan., 2006**). L'usage excessif et inapproprié des antibiotiques favorise l'émergence et la dissémination de bactéries multi résistantes (BMR) capables de survivre et de résister à l'action de plusieurs agents antimicrobiens engendrant une augmentation inquiétantes du nombre de décès (**Muylaert et Mainil, 2012 ; Ventola, 2015 ; WHO, 2020 ; Carrié et al., 2025**).

En réaction aux infections bactériennes, l'organisme mobilise son système immunitaire, entraînant une production massive des radicaux libres par les cellules immunitaires (macrophages, neutrophiles...) afin de détruire les bactéries. Lorsque la production de ces molécules dépasse la capacité des systèmes antioxydants de l'organisme cela conduit un déséquilibre entre la production des radicaux libres et la capacité antioxydante de l'organisme en endommageant les membranes cellulaires et aggravant l'inflammation, c'est le stress oxydatif (**Favier, 2003 ; Haleng et al., 2007 ; Teleanu et al., 2022 ; Bahloul, 2024**).

Ce phénomène impliqué dans de nombreuses pathologies chroniques (cancer, diabète, etc) module également la réponse bactérienne aux antibiotiques, favorisant certaines mutations de résistance (**Imlay, 2013 ; Dwyer et al., 2014**).

L'antibiorésistance et le stress oxydatif représentent aujourd'hui des défis majeurs de santé publique à l'échelle mondiale. Ces phénomènes sont notamment aggravés par le développement limité de nouvelles molécules thérapeutiques (**Boerlin et White, 2006 ; Muylaert et Mainil, 2012 ; Dinh et al., 2024**) ce qui suscite, face à cette double menace - infection bactérienne résistante et dommages oxydatifs- le développement de molécules innovantes à double intérêt : antimicrobien et antioxydant. Ce concept repose sur l'idée qu'une molécule capable d'inhiber la croissance bactérienne, tout en neutralisant les radicaux libres, pourrait limiter à la fois les infections et les effets délétères de l'inflammation oxydative.

Dans ce contexte, le développement des molécules à double activité représente une stratégie novatrice et pertinente pour faire face à la crise de l'antibiorésistance et à l'impact du stress oxydatif dans les infections. Cette approche pourrait non seulement améliorer l'efficacité thérapeutique, mais aussi réduire la pression

Introduction générale

sélective favorisant la résistance, en agissant sur plusieurs cibles biologiques simultanément (**Suresh et al., 2019 ; Gupta et al., 2021**).

La synthèse organique, un outil fondamental de la chimie médicinale joue un rôle central dans l'élaboration de nouveaux médicaments, et offre la possibilité de concevoir des composés hybrides ou multifonctionnels combinant des groupes pharmacophores actifs (**Macarron et al., 2011 ; Hua, 2013**).

Les structures hétérocycliques (triazoles, oxadiazoles, benzothiazoles...) sont parmi les structures les plus explorées en raison de leur polyvalence biologique (**Walsh et Wencewicz, 2014 ; Danylo et al., 2017 ; Kabir et al., 2022**). Certaines molécules synthétiques, telles que les dérivés de coumarine, ont démontré une efficacité antimicrobienne prometteuse couplée à un fort pouvoir antioxydant (**Wang et al., 2019 ; Konidala et al., 2021**).

La synthèse chimique permet de produire une grande diversité de composés susceptibles d'avoir des activités biologiques quand le criblage moléculaire (ou *screening*) intervient ensuite pour identifier et sélectionner ceux qui présentent une activité prometteuse et un potentiel thérapeutique efficace (**Brahmbhatt et al., 2015**).

Partant de ces données, nous avons entrepris cette étude qui consiste à évaluer les activités antibactérienne et antioxydante de nouveaux dérivés de synthèse de la Rhodanine afin de mettre en évidence leur potentiel en tant que molécules bioactifs multifonctionnels.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralités :

Le développement de nouvelles molécules chimiques bioactives constitue aujourd'hui une priorité stratégique en chimie médicinale, en réponse aux limitations croissantes des traitements existants. L'émergence rapide de souches microbiennes résistantes compromet l'efficacité thérapeutique des médicaments classiques et représente une menace majeure pour la santé publique à l'échelle mondiale. Dans ce contexte, le développement de nouvelles molécules bioactives d'intérêt médical devient indispensable.

Les composés hétérocycliques jouent un rôle majeur dans de nombreuses applications thérapeutiques en raison de leur diversité structurale et de leurs propriétés pharmacologiques différentes, qui les rendent particulièrement attrayants pour la conception de nouvelles molécules thérapeutiques. Parmi ces molécules prometteuses, le thiazolidin-4-one est considéré comme une structure de base potentielle pour le développement de nouveaux agents en chimie médicinale (**Walsh et Wencewicz, 2014 ; Danylo et al., 2017 ; Kabir et al., 2022**).

Les dérivés thiazolidinones sont des composés à cinq chaînons revêtant une grande importance en chimie hétérocyclique, impliqués dans de nombreux domaines de la science et de la technologie. Parmi ces dérivés, le noyau Rhodanine est largement présent dans de nombreuses molécules biologiques actives en raison de sa faible toxicité corrélé à sa structure chimique (**Ahn et al., 2006 ; Tomašić et Mašič., 2009**).

2. La Rhodanine :

2.1. Caractéristiques chimiques

La Rhodanine, appelée également 2-thioxo-4-thiazolidinone, est un hétérocycle à cinq chaînons qui présente des atomes comme le soufre et l'azote en première et troisième positions, respectivement ainsi qu'une fonction carbonyle (**Figure N°01**).

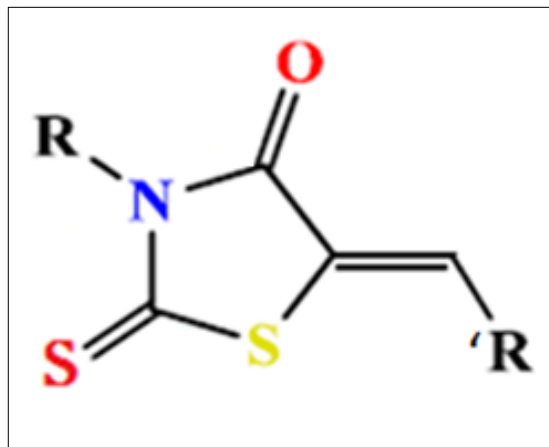
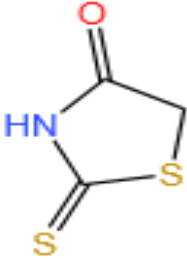


Figure N°01 : Structure de la Rhodanine

Les principales caractéristiques des Rhodanines sont résumées dans le tableau N°01.

Tableau N°01 : Caractéristiques physico-chimiques des Rhodanines*

Nom	Rhodanine
Structure générale	
Synonymes	2-Thiazolidinone-4-dione Thiazolidin-2,4-dione
Formule générale	$C_3H_3NOS_2$
CAS	141-84-4
Densité	0.868
Poids moléculaire	133,22 g/mol.
Solubilité	Méthanol, chloroforme, éthanol...
PKa	$P_k(25^\circ)=5.52$
Point de fusion	165-169°C
Point d'ébullition	entre 250 et 350 °C
Température de stockage	-20°C
Couleur	Jaune clair a Beige

*Chemical Book
www.chemicalbook.com

Cette molécule est également utilisée dans la prise en charge de l'obésité, de la maladie d'Alzheimer, de la fibrose kystique, de la thrombocytopénie, des troubles liés au sommeil ainsi que de l'inflammation chronique (**Tomašić et Mašič., 2009 ; Djukic et al., 2018 ; Dominika et al., 2021**).

Les Rhodanines sont connues également en tant qu'agents antiviraux (virus de l'hépatite C et le VIH) (**Tomašić et Mašič., 2012**).

Selon **Danylo et al., (2017) et Suresh et al., (2019)**, les dérivés de synthèse de Rhodanine possèdent une forte activité inhibitrice de la croissance des bactéries pathogènes multi résistantes.

En chimie analytique, la Rhodanine est employée comme un détecteur des métaux : l'argent, le mercure et le platine (**Bobtelskey et Eisentadter., 1957**).

Le p-diméthylamino benzylidène-Rhodanine est la molécule la plus couramment employée pour la détection de l'or (**Figure N°03**).

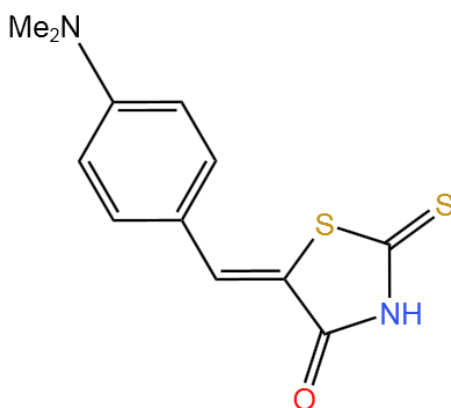


Figure N°03: P-Diméthylamino benzylidène-rhodanine

2.3. Toxicité des Rhodanines

Des études sur les Rhodanines, notamment en oncologie, montrent que la plupart des dérivés actifs sont bien tolérés par les cellules normales et elles ne présentent pas de mutagénicité significative (**Zeiger et al., 1987 ; Danylo et al., 2017**).

La toxicité des molécules de synthèse est liée généralement à la structure de chaque composé spécifique et ne peut pas être définie uniquement à l'existence d'un substituant particulier.

3. Objectif de travail

La présente étude vise à évaluer les activités antibactérienne et antioxydante de nouveaux dérivés de synthèse de la Rhodanine. L'évaluation de l'activité biologique a été réalisée au sein du laboratoire pédagogique de microbiologie, Faculté SNV/STU, Université de Tlemcen.

MATERIEL ET METHODES

L'évaluation de l'activité biologique des treize dérivés de la Rhodanine a été réalisée au sein du laboratoire pédagogique de microbiologie, Faculté SNV/STU, Université de Tlemcen.

1. Matériel biologique :

1.1. Souches bactériennes :

Pour l'évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de Rhodanine, nous avons utilisé des souches bactériennes de référence. Les quatre souches bactériennes testées ont été fournies par le Professeur Belyagoubi Larbi, Département de Biologie, Université de Tlemcen).

- Trois souches à Gram négative :

Escherichia coli ATCC 35118

Klebsiella pneumoniae ATCC 700603

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

- Une souche à Gram positif :

Staphylococcus aureus ATCC 29213

La sélection des souches repose sur leurs caractéristiques pariétales distinctes (Gram positif et Gram négatif), sur leur implication dans des infections cliniques majeures.

1.2. Repiquage, Revivification des souches :

Après l'obtention des souches, La procédure de revivification est effectuée de manière successive sur bouillon nutritif et sur gélose nutritive.

Afin de garantir la validité des résultats obtenus, un contrôle de qualité a été réalisé par la mise en œuvre d'un antibiogramme sur les souches de référence, en utilisant la ciprofloxacine comme antibiotique témoin, conformément aux recommandations du *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2011)*.

2. Synthèse de Nouveaux *N*-allyl-5-arylidène-2-thioxothiazolidin-4-ones :

La synthèse des produits testés a été réalisée par le Dr BENABDALLAH Mohammed, enseignant chercheur au Département de Chimie, Université de Tlemcen au sein du laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) (**Figure N°04**).

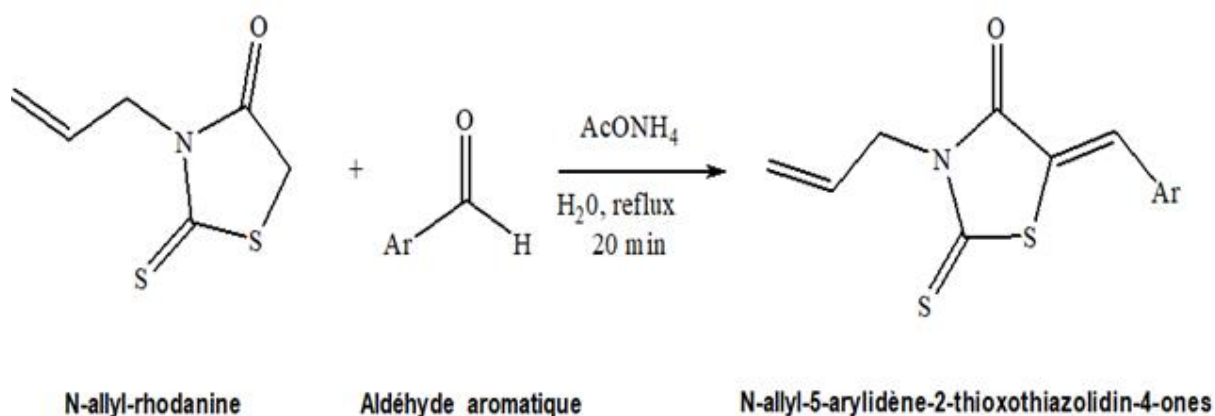
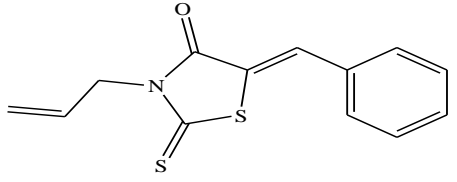
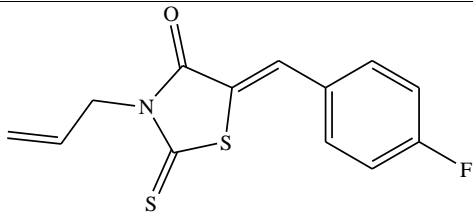
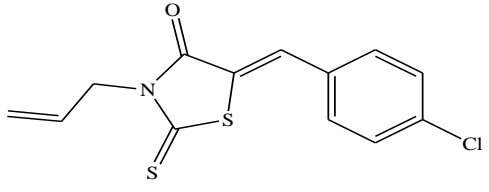
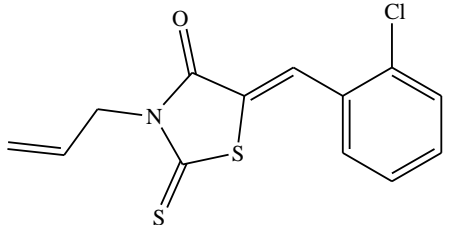
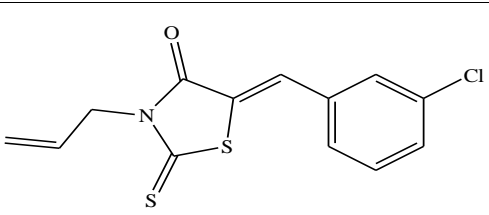
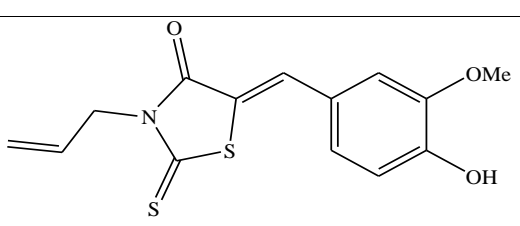
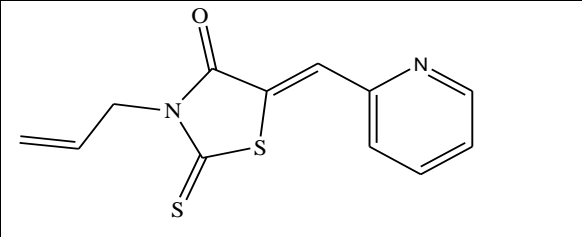
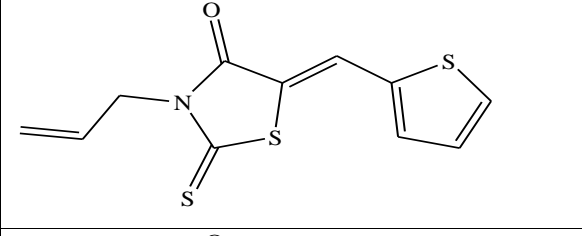
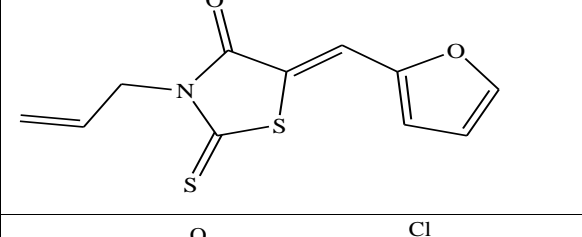
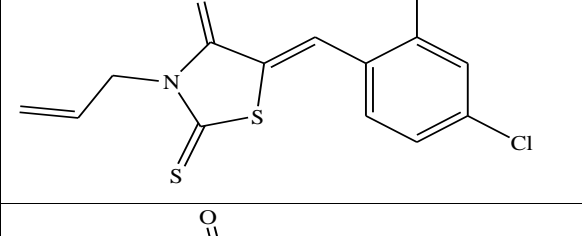
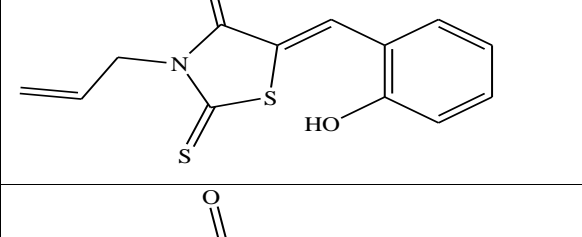
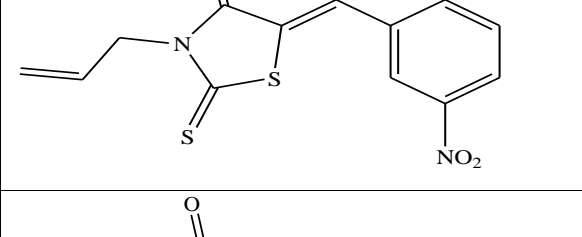
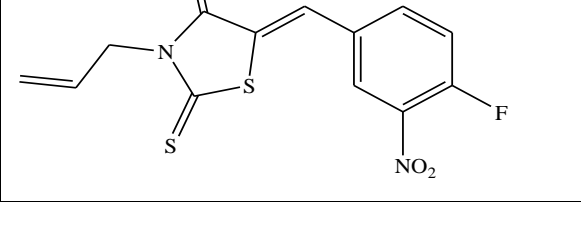


Figure N°04 : Schéma réactionnel de la synthèse des *N*-allyl-5-arylidène-2-thioxothiazolidin-4-ones (Dérivés de la Rhodanine)

Le tableau N°02 représente les structures des produits de synthèse dérivés de la Rhodanine qui ont fait l'objet de notre étude. Toutes les molécules possèdent une stéréochimie E.

Tableau N°02 : Structures Chimiques des dérivés de la Rhodanine

Structure	Nomenclature chimique	Code
	<i>N</i> -Allyl-5-benzylidène-2-thioxothiazolidin-4-one	P01
	<i>N</i> -Allyl-5-(4-fluorobenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P02
	<i>N</i> -Allyl-5-(4-chlorobenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P03
	<i>N</i> -Allyl-5-(2-chlorobenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P04
	<i>N</i> -Allyl-5-(3-chlorobenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P05
	<i>N</i> -Allyl-5-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P06

	<i>N</i> -Allyl-5-(pyridin-2-ylméthylène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P07
	<i>N</i> -Allyl-5-(thiophèn-2-ylméthylène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P08
	<i>N</i> -Allyl-5-(furan-2-ylméthylène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P09
	<i>N</i> -Allyl-5-(2,4-dichlorobenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P10
	<i>N</i> -Allyl-5-(2-hydroxybenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P11
	<i>N</i> -Allyl-5-(3-nitrobenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P12
	<i>N</i> -Allyl-5-(4-fluoro-3-nitrobenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one	P13

3. Evaluation de l'activité antibactérienne

L'évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de la Rhodanine a été réalisée par la technique de diffusion des disques sur milieu solide.

3.1. Milieux de culture

Les tests ont été réalisés sur un milieu gélosé de Mueller-Hinton, un milieu standard pour l'évaluation de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens conformément aux recommandations internationales (**CLSI, 2011**) en raison de sa composition garantissant une croissance optimale des bactéries et ses caractéristiques physico-chimiques optimales pour les tests de diffusion en gélose.

La préparation du milieu a été réalisée selon les instructions du fabricant (Fluka, 70191) (voir **annexe I**).

3.2. Inoculum

Afin de garantir la reproductibilité et la validité des résultats obtenus la standardisation de l'inoculum est une étape cruciale.

L'inoculum est préparé à partir d'une culture pure de 18 à 24 heures, cultivée sur un milieu gélosé non sélectif. À partir de cette culture, quelques colonies bien isolées sont prélevées et resuspendues dans de l'eau physiologique stérile (NaCl 0,9 %).

La densité cellulaire de la suspension bactérienne est ensuite ajustée pour correspondre au standard de McFarland 0.5, à l'aide d'un spectrophotomètre. Cette référence correspond à une densité optique comprise entre 0,08 et 0,1 à une longueur d'onde de 625 nm, équivalente à environ 1×10^8 UFC/mL (**CLSI, 2011**).

L'inoculum ainsi préparé est utilisé pour la méthode de diffusion sur gélose (méthode des disques).

3.3. Méthode de diffusion des disques sur milieu solide

En raison de la simplicité, de la reproductibilité et de la valeur comparative dans les études de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques connus, la méthode de diffusion des disques est choisie afin d'évaluer la sensibilité bactérienne aux produits de synthèse étudiés (**Cos et al., 2006 ; CLSI, 2011**).

Des disques de papier filtre type wathman n° 02 de 6 mm, préparés et stérilisés par autoclavage à 120°C pendant 20min, ont été imprégnés par 10 µL de produit à tester

puis placés sur la gélose préalablement ensemencée par la suspension bactérienne préparée.

Les boîtes sont ensuite incubées à 37°C pendant 18 à 24 heures. À l'issue de l'incubation, on mesure le diamètre des zones d'inhibition à l'aide d'une règle gradué autour de chaque disque (CLSI, 2011).

Ces diamètres sont évalués suivant les critères établis par Park et al. (2006) et Nath et al. (2008), selon lesquels l'activité antibactérienne des produits de synthèse est considérée comme significative lorsque le diamètre d'inhibition dépasse 6 mm.

Conformément aux normes CLSI (2024), les diamètres d'inhibition de la ciprofloxacine (antibiotique de référence) déterminent le profil des souches de référence si sensible (S), intermédiaire (I) ou résistant (R) (Annexe N° II).

Les disques d'antibiotiques sont imprégnés par la ciprofloxacine aux concentrations respectives 0.005 mg/mL et 1 mg/mL.

3.4. Détermination de l'activité antibactérienne des dérivés de Rhodanine associées à la ciprofloxacine

Dans cette étude, nous avons également exploré l'effet de l'association des produits de synthèse avec l'antibiotique de référence, la ciprofloxacine. À cette fin, des mélanges ont été préparés en combinant des volumes équivalents de chaque solution, de manière à obtenir une concentration finale de 1 mg/mL pour chacun des deux. Cette approche vise à évaluer la capacité des produits testés à amplifier l'efficacité de l'antibiotique vis-à-vis des souches bactériennes testées.

4. Evaluation de l'activité antioxydante :

4.1. Réduction du Fer: FRAP (*Ferric Reducing antioxidant Power*) :

Afin d'évaluer la capacité antioxydante de nos produits de synthèse, nous avons étudié leur pouvoir réducteur du fer basée sur la réduction d'un complexe ferrique (Fe^{3+}) en ion ferreux (Fe^{2+}). Cette réaction est mise en évidence par l'utilisation du $FeCl_3$ qui forme avec le fer ferreux (Fe_2^+) un complexe de couleur bleu-vert, dont l'intensité est proportionnelle à la capacité antioxydante. L'absorbance du milieu réactionnel est déterminée à 700 nm (El-Haci et al., 2021).

L'un des principaux avantages de la méthode FRAP est sa simplicité, sa rapidité et sa bonne reproductibilité. Elle peut être appliquée à une grande variété d'échantillons biologiques, des extraits aqueux et organiques de plantes, de médicaments, d'aliments etc (**Sadeer et al., 2020**).

Mode opératoire

1 mL de produit à tester à des différentes concentrations (1mg/mL, 0.5mg/mL et 0.25mg/mL) est mélangé avec 500µl d'une solution tampon phosphate (0.2 M ; pH 6.6) et 500µl d'une solution de ferricyanure de potassium $K_3Fe(CN)_6$ à 1 %. L'ensemble est incubé à 50 °C pendant 20 min, puis refroidi à la température ambiante. 500µl d'acide trichloracétique à 10 % sont ajoutés pour stopper la réaction, puis les tubes sont centrifugés à 3000 rpm pendant 10 min. 500µl du surnageant sont ajoutés à 500µl d'eau distillée et 100 µL d'une solution de chlorure du fer ($FeCl_3, 6H_2O$) à 0.1 % sont ajoutés au mélange.

L'acide ascorbique est utilisé comme contrôle positif aux mêmes concentrations choisies et dans les mêmes conditions opératoires.

RESULTATS ET DISCUSSION

Notre étude s'est focalisée sur l'évaluation de l'activité antibactérienne et l'activité antioxydante de treize (13) dérivés de Rhodanine de synthèse.

1. Evaluation de l'activité antibactérienne

Les produits de synthèse présentent une faible solubilité dans l'eau, pour cette raison nous avons utilisé le diméthylsulfoxyde (DMSO) afin de les solubiliser. Le DMSO est particulièrement adapté pour les applications biologiques grâce à sa nature polaire et à sa capacité à dissoudre une large gamme de molécules organiques (**Cos et al., 2006 ; Thirumala et al., 2010 ; Mazari, 2011 ; Murray et al., 2020 ; Kaiser et al., 2021**).

1.1. Charge du disque

Le choix de la charge du produit à tester constitue une étape cruciale dans la mise en œuvre des criblages antimicrobiens par la méthode de diffusion sur milieu solide (**Cos et al., 2006**).

Dans le cadre de cette étude dont l'objectif est d'évaluer l'activité antibactérienne des dérivés de synthèse de la Rhodanine, nous avons opté pour une concentration de 1 mg/disque dans la méthode de diffusion sur milieu solide. Cette concentration s'inscrit dans l'intervalle validée par la littérature, garantissant une comparaison pertinente des résultats obtenus (**Brown-Elliott et al., 2007 ; Özçelik et al., 2009 ; Luo et al., 2008; Sah et al., 2011**).

La ciprofloxacine est l'antibiotique de référence utilisé pour cette étude, le choix été basé sur son utilisation fréquente dans le traitement des infections à Gram négatif et à Gram positif (**Emmerson et Jones, 2003 ; Mitscher, 2005 ; Aldred et al., 2014**).

Pour cette raison, deux concentrations différentes de l'antibiotique ont été employées : 0.005 mg/mL (le standard clinique) et 1 mg/mL (étude comparative).

1.2. Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de la Rhodanine par la méthode de diffusion des disques

Les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau N°3**.

Tableau N°3 : Diamètres des zones d'inhibition (mm) des dérivés de synthèse de la Rhodanine actifs.

Produits de synthèse (1mg/mL)	Diamètre des zones d'inhibition (mm)			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
P02	07	06	06	06
P06	09	07	06	06
P13	08	06	06	06
Ciprofloxacine (0.005 mg/mL)	06	25	09	08
Ciprofloxacine (1mg/mL)	38	33	38.5	41

Nous remarquons que les produits de synthèse 2 et 13 présentent une activité inhibitrice sélective vis-à-vis des bactéries à Gram positif (*S. aureus*), tandis que le produit de synthèse 6 présente un spectre d'action plus large agissant à la fois sur les bactéries à Gram positif (*S. aureus*) et les bactéries à Gram négatif (*E. coli*).

Le dérivé de synthèse P06 se distingue des autres produits de synthèse par son efficacité vis-à-vis des souches bactériennes à Gram positif et à Gram négatif.

Les autres produits de synthèse P01, P03, P04, P05, P07, P08, P09, P10, P11 et P12 se sont révélés inactifs sur toutes les souches bactériennes testées (**voir Annexe III**).

Pour évaluer l'intensité de l'inhibition de nos produits, nous avons classé les diamètres des zones d'inhibition selon les recommandations décrites par **Park et al., 2006** et **Nath et al., 2008**.

D'après les résultats obtenus, les produits P02, P13 et P06 sont classés parmi les produits à faible activité vis-à-vis de *S. aureus* avec des diamètres d'inhibition de 7, 8, et 9mm respectivement.

Le produit 6 montre également une faible activité vis-à-vis d'*E. Coli* avec un diamètre d'inhibition de 7mm.

Aucun des produits de synthèse testés n'a montré une activité significative vis-à-vis de *K. pneumoniae* et de *P. aeruginosa*, les diamètres des zones d'inhibition étant de 6 mm (**Annexe III**)

Nous déduisons que les composés synthétisés P02, P06 et P13 démontrent une activité antibactérienne, notamment sur les bactéries à Gram positif.

Le contrôle des souches de références a été réalisé avec la ciprofloxacine (0.005mg/mL) conformément aux recommandations du **CLSI (2011)**.

L'antibiogramme a permis de vérifier la conformité des souches de référence, de valider la fiabilité des manipulations et d'établir une comparaison avec les résultats des produits de synthèse.

Les diamètres des zones d'inhibition de la ciprofloxacine, mesurés sur les souches bactériennes de référence étudiées, ont été comparés aux seuils cliniques définis par le CLSI. Cette comparaison a permis de classer les bactéries comme sensibles, intermédiaires ou résistantes, conformément aux critères établis par ce référentiel (**voir Annexe N° II**).

Ces classifications sont essentielles pour guider les cliniciens dans le choix des antibiotiques les plus appropriés pour le traitement des infections bactériennes. En choisissant l'antibiotique approprié en fonction de la sensibilité de la bactérie, on peut optimiser le traitement et réduire le risque de résistance aux antibiotiques.

Les résultats ont été comparés à ceux de la ciprofloxacine (antibiotique de référence) (**Figure N°05**).

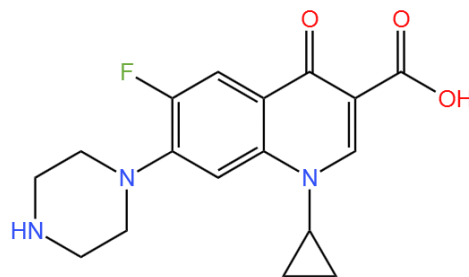


Figure N°05 : Structure chimique de la ciprofloxacine

Après l'application des critères de sélection définis par les recommandations du CLSI, nous avons constaté des différences de sensibilité à l'antibiotique selon les espèces, notamment entre *E. coli* et les autres bactéries.

En effet, *E. coli* présente une sensibilité intermédiaire à la ciprofloxacine à 0.005mg/mL avec un diamètre d'inhibition de 25mm (**Photo N°1**). Les autres souches bactériennes sont considérés résistantes à l'antibiotique avec des diamètres d'inhibition inférieurs à 9 mm (**Figure N°06**).

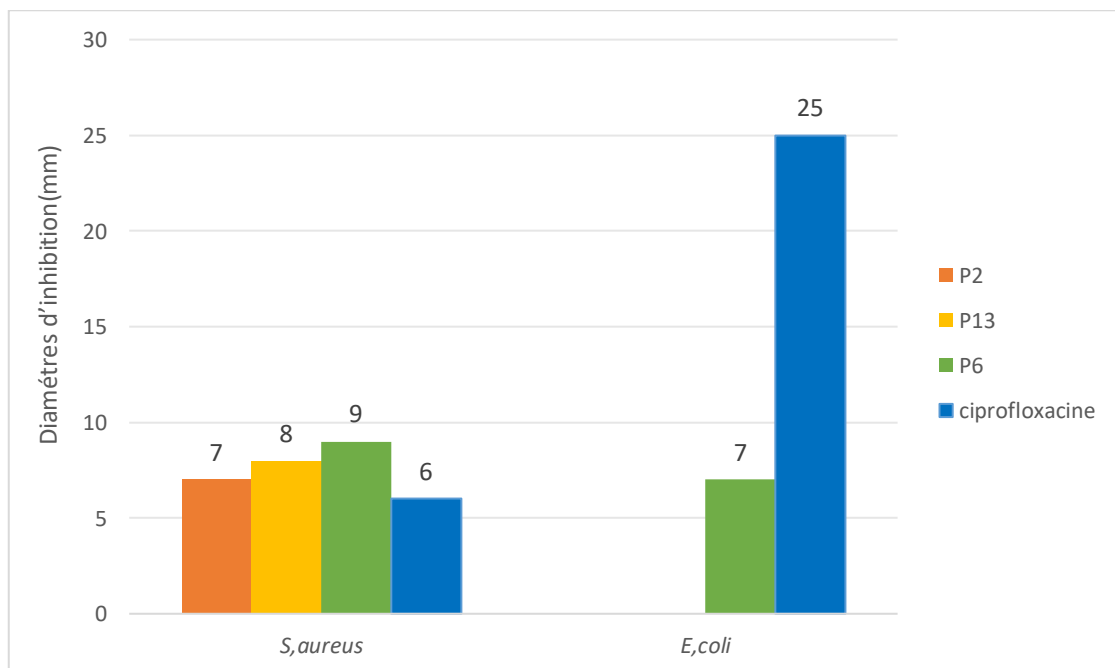


Figure N°06 : Diamètres des zones d'inhibition des produits P02, P06 et P13 vis-à-vis d'*E. coli* et *S. aureus*

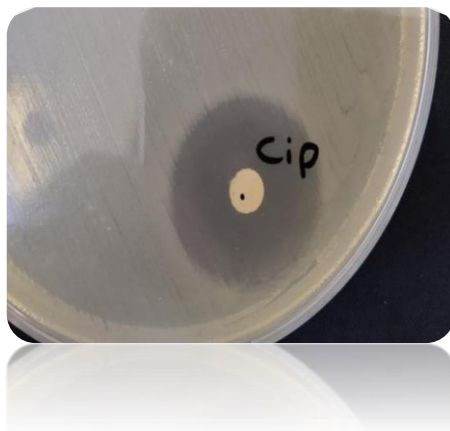


Photo N°01 : Diamètre de zone d'inhibition de ciprofloxacine à 0.005 mg/mL vis-à-vis d'*E. coli*

La comparaison de l'activité antibactérienne du produit P06 avec celle de la ciprofloxacine révèle que cette dernière est significativement plus efficace vis-à-vis d'*E. coli* que le produit P06.

En revanche, la ciprofloxacine (0.005 mg/mL) ne présente aucune activité inhibitrice sur *S. aureus* contrairement aux composés P02, P06 et P13 qui démontrent une activité antibactérienne sur *S. aureus*, malgré leurs faibles diamètres d'inhibition.

Afin d'étudier la relation structure/ activité et comparer l'emplacement des radicaux au niveau des molécules étudiées, nous avons proposé le schéma explicatif suivant (Figure n°07).

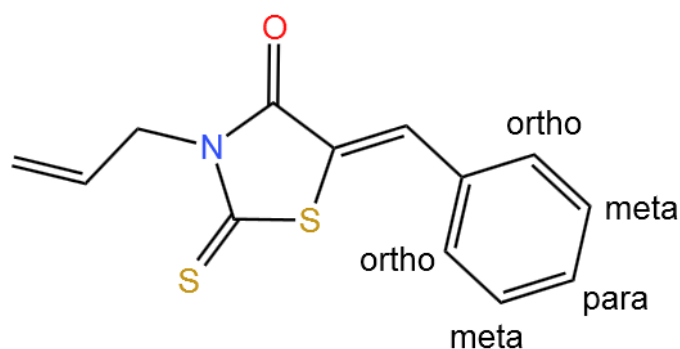


Figure N°07 : Structure chimique d'un dérivé de la Rhodanine

La comparaison de la molécule P02 avec ses analogues P01 et P03 qui ne sont pas actifs révèle que la présence de l'atome de Fluor (F) en position para participe à l'augmentation de son activité (**Figure N°08**).

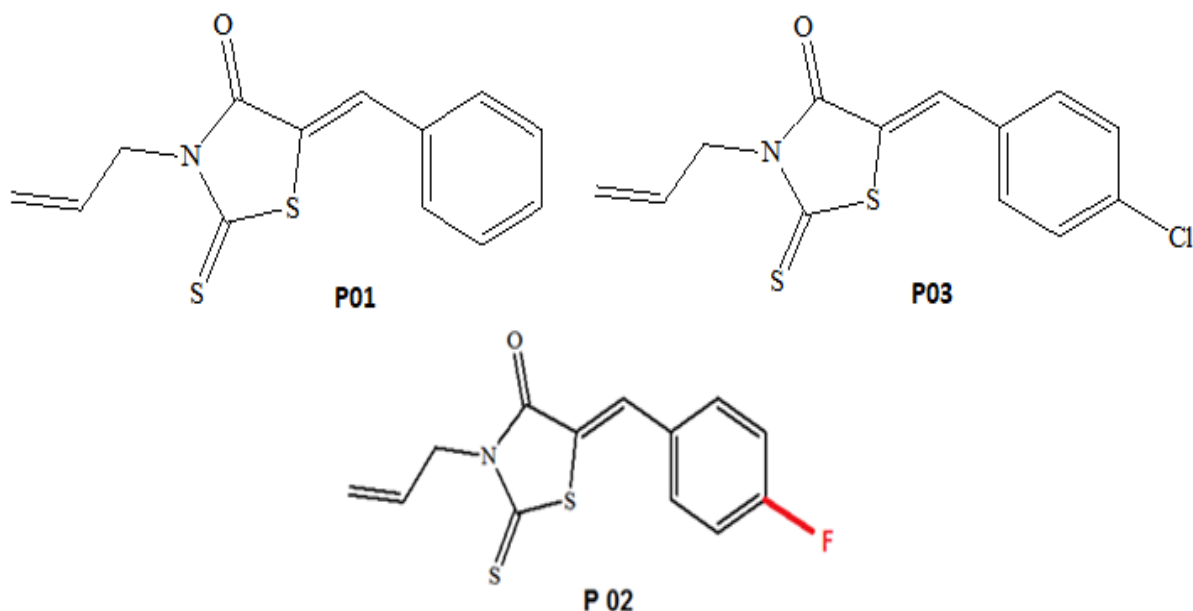


Figure N°08 : Structures des produits P01, P02 et P03

- La comparaison de la molécule P13 avec son analogue P12 qui n'est pas actif révèle que la présence de l'atome de Fluor (F) en position para au niveau du noyau aromatique participe à l'augmentation de son activité inhibitrice (**Figure N°09**).

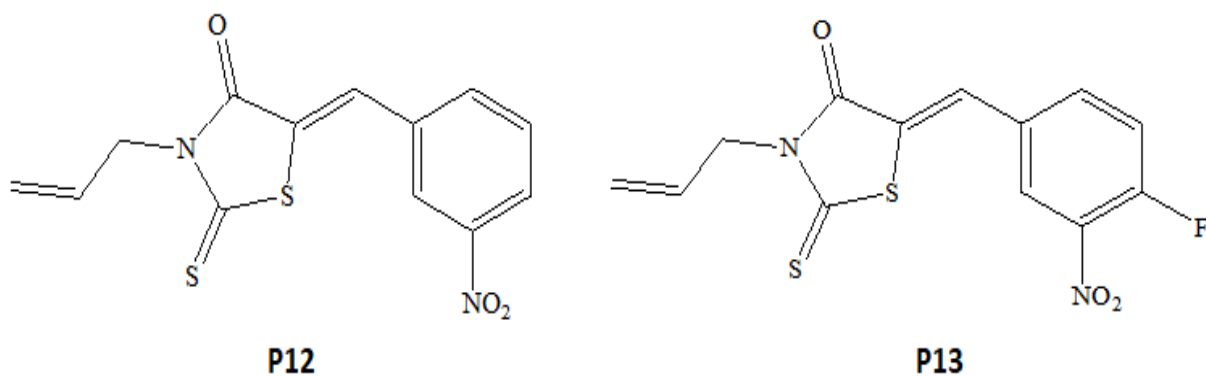


Figure N°09 : Structures des produits P12 et P13

- En comparant la molécule P02 avec la P13, nous remarquons qu'elles portent un atome de Fluor (F) à la même position sachant que les molécules P02 et P13 présentent une activité inhibitrice modérée vis-à-vis de *S. aureus* (**Figure N°10**).

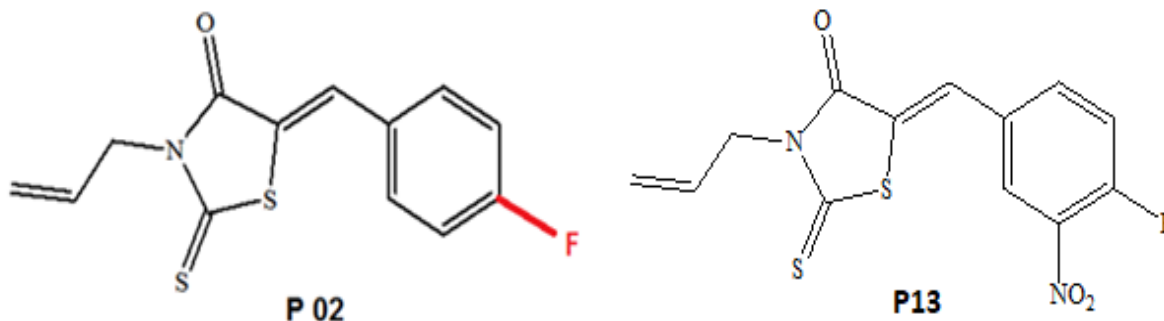


Figure N°10 : Structures des produits P02 et P13

Cela signifie que probablement l'atome de fluor (F) qui est présente dans la même position para dans les produits P02 et P13 confère cette activité inhibitrice de la croissance de *S. aureus*.

De plus, la substitution du groupement dioxyde d'azote en position méta avec la présence de l'atome de Fluor améliore l'activité inhibitrice du produit P13.

- La comparaison de la molécule P06 avec son analogue P11 qui n'est pas actif révèle que la présence de groupement méthoxyl (-OMe = -OCH₃) dans la position méta et la présence du groupement hydroxyle (-OH) dans la position para ont amélioré son activité par rapport au produit P11 qui contient un seul groupement hydroxyle (-OH) en position ortho (**Figure N°11**)

Par ailleurs, le produit 6, contenant à la fois un groupe méthoxyle et un hydroxyle, a montré la meilleure activité dans la série, suggérant que la présence combinée de ces groupes peut favoriser les interactions hydrogène avec des enzymes bactériennes, un résultat cohérent avec les observations de **Krátky et al. (2017)** qui ont noté une bonne activité des composés contenant des motifs hydroxylés.

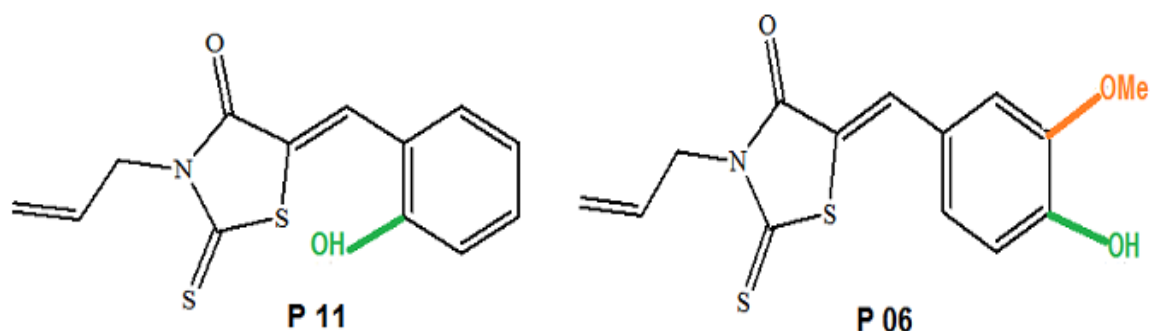


Figure N°11 : Structures des produits P11 et P06

L'activité des produits de synthèse, particulièrement 2 et 13 peut être expliquée par la présence de groupement Fluor dans la position para dans les deux molécules. L'activité de produit 06 peut être influencée par la présence combinée de groupe méthoxy (OMe) dans la position méta et le groupe hydroxyle (OH) en position para fixés sur le cycle aromatique de la Rhodanine.

Nous pouvons conclure que le groupement fluor (F) substitué en position para du radical phényle des produits P02 et P13 et les groupements : méthoxyl (OMe) et hydroxyle (OH) liés en position méta et para respectivement au radical phényle du P06 sont des groupements fonctionnels importants qui ont révélé une activité antibactérienne par rapport aux autres produits testés (leurs analogues).

La modification de la structure des dérivés de Rhodanine à travers les produits P02, P06 et P13 par rapport aux autres dérivés a permis l'amélioration de l'activité antibactérienne. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Krátky' et al. (2017)**.

Selon **Krátky' et al. (2017)** et **Tarahomi et al. (2019)**, les substituants halogénés tels que le fluor peuvent faciliter la traversée des membranes cellulaires (améliore la diffusion membranaire), alors que les groupes hydroxyles et méthoxyles favorisent les liaisons hydrogène avec les protéines cibles.

En 2016, Krátky' et al. ont élaboré des dérivés d'amides de la Rhodanine qui comprennent des substituants tels que de longues chaînes alkyles, des halogènes (Cl, Br), des groupes dioxydes d'azote (-NO₂), des méthoxy (-OCH₃) et des hydroxyles (-OH).

Ces substituants ont démontré un impact semblable sur l'activité antibactérienne, validant la nécessité de ces changements structuraux pour améliorer l'effet antimicrobien. De plus, une forte activité avec des dérivés portant à la fois des substituants électroattracteurs (comme tri-fluoro-méthyl $-CF_3$) et des groupements amines, ce qui renforcerait l'interaction avec les cibles bactériennes.

Dans notre étude, les dérivés actifs présentent des substituants spécifiques sur le cycle aromatique, Ces groupements électro-donneur ou électro-attracteur influencent la lipophilie, la solubilité et l'interaction moléculaire avec les cibles bactériennes **(Tarahomi et al., 2019)**.

1.3. Etude comparative de l'activité antibactérienne de la ciprofloxacine et le produit de synthèse P06 à la concentration de 1mg/mL

Cliniquement, en raison de la résistance de *S. aureus* à la ciprofloxacine à la concentration de 0.005mg/mL, soit un antibiotique alternatif est recommandé ou bien une dose plus élevée pourrait être envisagée.

Dans ce contexte, nous avons opté à augmenter la concentration de la ciprofloxacine à 1 mg/mL pour une étude comparative avec nos produits de synthèse (1 mg/mL).

Les analyses préliminaires révèlent une inhibition significativement supérieure que celle observée avec les produits de synthèse testés à la même concentration (1mg/mL) **(Tableau N°04)**.

Tableau N°04 : Diamètres des zones d'inhibition de la ciprofloxacine à 1mg/mL

Produits de synthèse (1mg/mL)	Diamètre des zones d'inhibition (mm)			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
P02	07	06	06	06
P06	09	07	06	06
P13	08	06	06	06
Ciprofloxacine (0,005mg/mL)	06	25	09	08
Ciprofloxacine (1mg/mL)	33	38	38.5	41

Une efficacité remarquable est observée vis-à-vis de *S. aureus* (33 mm), *E. coli* (38 mm), *K. pneumoniae* (38,5 mm) et *P. aeruginosa* (41 mm) (**Figure N°12**).

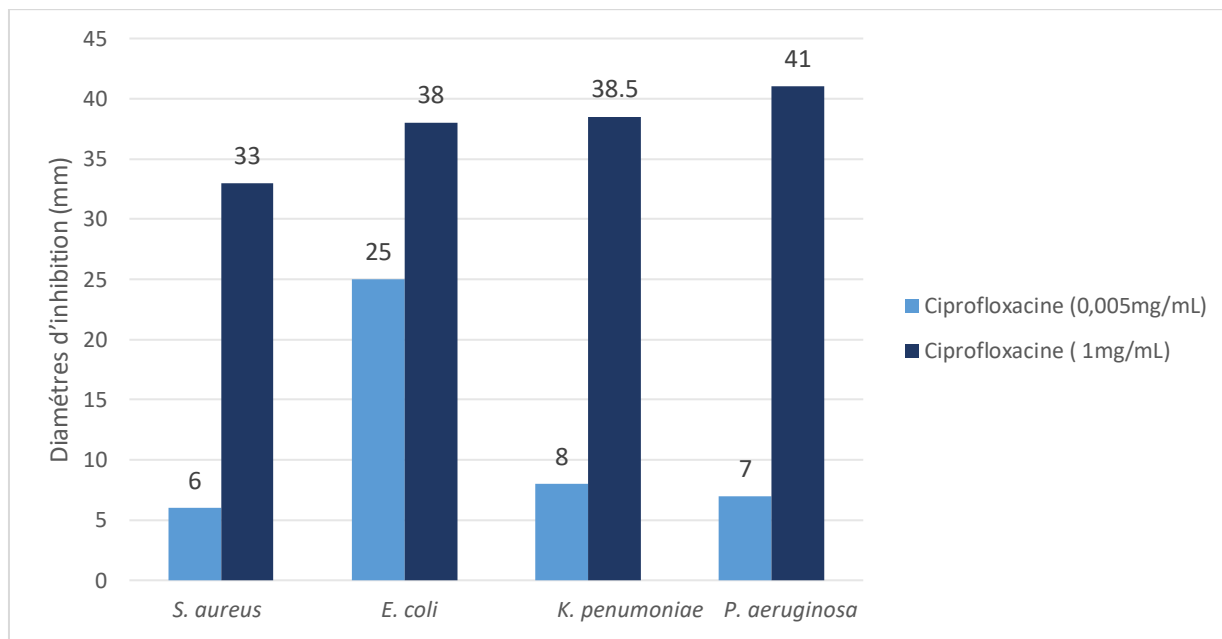


Figure N°12 : Diamètres des zones d'inhibition de la ciprofloxacine à 0.005 mg/mL et à 1 mg/mL.

Ces diamètres de zones d'inhibition permettent de classer cet antibiotique, à la concentration de 1mg/mL, dans la catégorie « très sensible » selon les critères du *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).

Nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature, confirmant le large spectre d'action de la ciprofloxacine à une concentration de 1 mg/mL (Aldred et al., 2014 ; Ribeiro et al., 2024).

1.4. Evaluation de l'activité antibactérienne de l'association de dérivé de synthèse P06 avec la ciprofloxacine :

La mesure qualitative de l'association de produit de synthèse P06 avec la ciprofloxacine est effectuée en utilisant la méthode de diffusion des disques.

La même procédure d'évaluation de l'activité antibactérienne citée précédemment a été utilisée dans cette étude.

Les résultats de la détermination de l'activité antibactérienne de l'association de produit P06 à la ciprofloxacine sont représentés dans la **Figure N°13 (Voir annexe N°IV)**. Les valeurs indiquées sont les moyennes de trois tests.

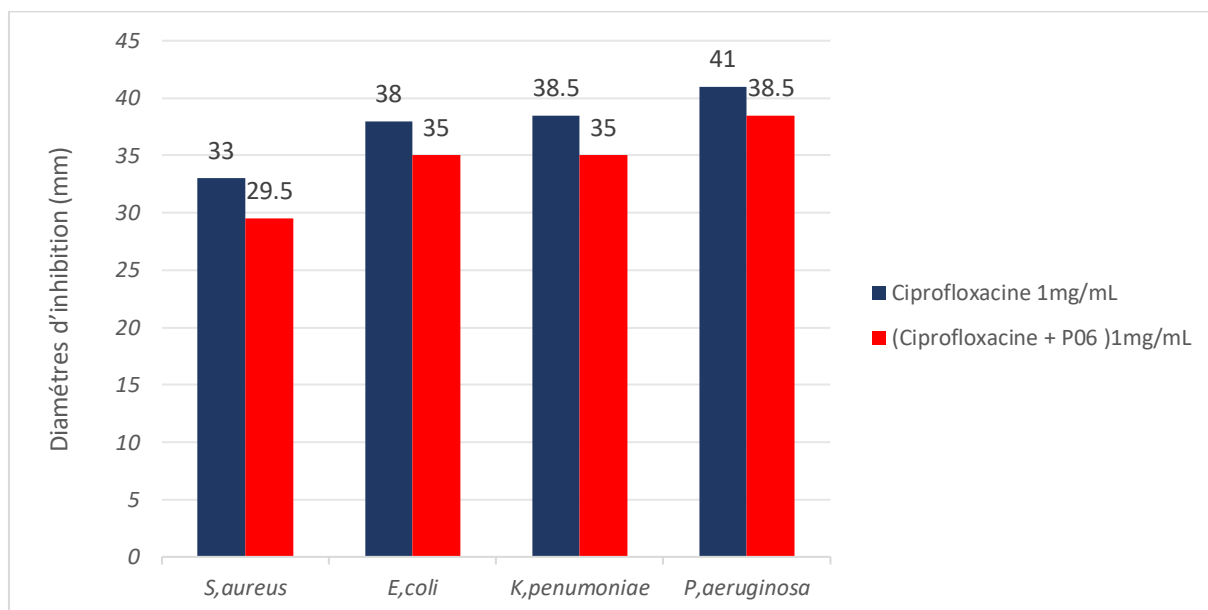


Figure N°13 : Diamètres des zones d'inhibition de la ciprofloxacine et P06+Ciprofloxacine vis-à-vis de *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*.

Les résultats montrent que l'association de la ciprofloxacine avec le composé synthétique P06 à une concentration finale de 1 mg/mL entraîne une diminution modérée des diamètres des zones d'inhibition bactérienne, comparativement à l'activité antibactérienne de la ciprofloxacine seule.

En ce qui concerne *E. coli*, une réduction de la zone d'inhibition de 38 mm à 35 mm a été observée, soit une diminution de 3 mm. Cette variation peut suggérer une interaction chimique entre les deux molécules étudiées ou une compétition pour l'accès aux cibles intracellulaires bactériennes (Ocampo et al., 2014)

Une tendance comparable est relevée pour *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* et *S. aureus*.

Les résultats obtenus révèlent que la combinaison du composé P06 à la ciprofloxacine ne démontre pas une amélioration significative de l'efficacité antibactérienne, et n'indique pas d'effet synergique remarquable.

Ces résultats suggèrent que des interactions moléculaires antagonistes peuvent survenir lors de la combinaison conjointe de la ciprofloxacine et de P06. Par conséquent, il est essentiel d'approfondir l'étude de ces interactions afin d'évaluer

leur impact potentiel sur l'efficacité thérapeutique globale, notamment en ce qui concerne des mécanismes d'antagonisme ou de compétition au niveau cellulaire.

2. Evaluation de l'activité antioxydante :

2.1. Pouvoir réducteur du Fer (FRAP)

L'évaluation du potentiel antioxydant des dérivés de Rhodanine s'est effectuée grâce au test FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*), une technique colorimétrique qui évalue la capacité des substances à transformer l'ion ferrique (Fe^{3+}) en ion ferreux (Fe^{2+}).

En raison de la faible solubilité des produits synthèse dans l'eau, Nous n'avons sélectionné que les produits suivants : P06, P07, P10 et P12.

L'évaluation de l'activité antioxydante, consiste à comparer l'absorbance de nos produits de synthèse à celles de l'acide ascorbique (contrôle positif) aux concentrations suivantes : 1mg/mL, 0.5mg/mL et 0.25mg/mL.

La figure N°14 représente le pouvoir réducteur des produits de synthèse des dérivés de Rhodanine à différentes concentrations comparé à celui de l'acide ascorbique.

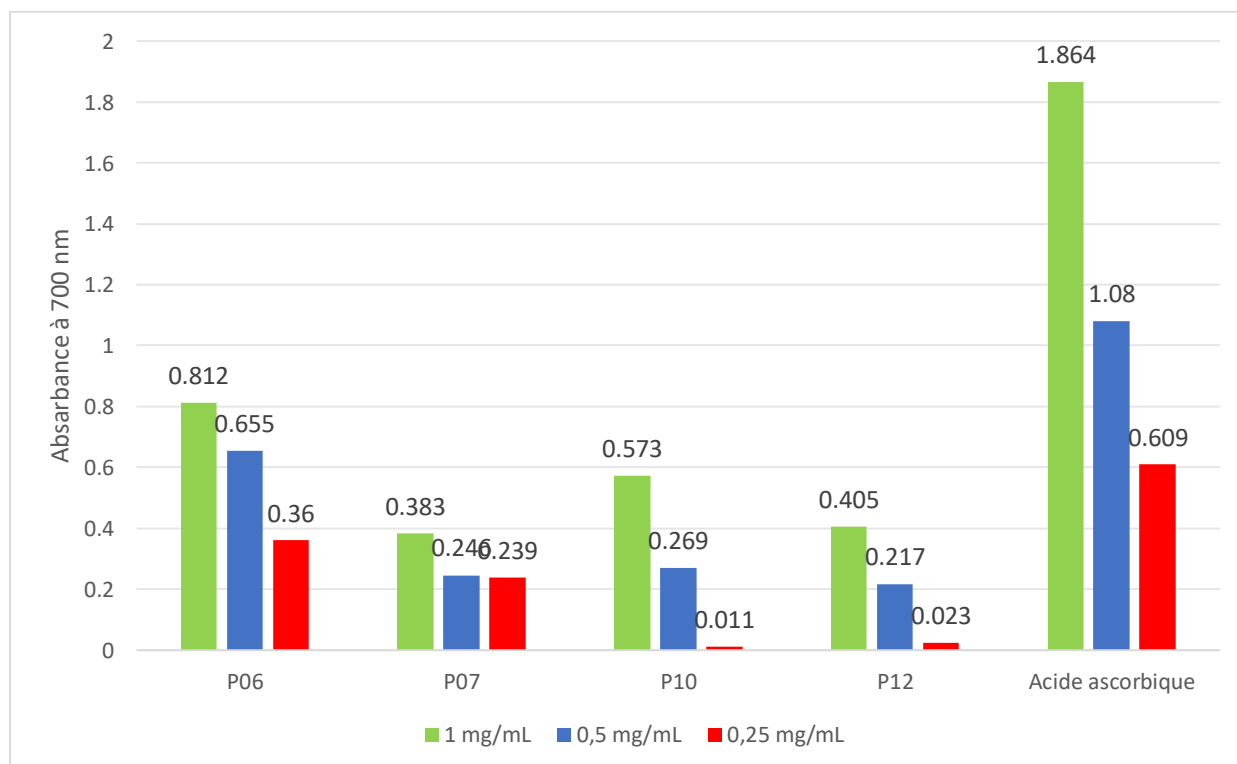


Figure N°14 : Pouvoir réducteur des produits P06, P07, P10 et P12

Les résultats obtenus montrent une variabilité de l'activité antioxydante des dérivés de synthèse testés. Le produit P06 a montré le plus grand potentiel de réduction avec une absorbance de 0.812, qui présente quasiment la moitié de la valeur du contrôle positif utilisé ($A=1.864$), signalant une bonne activité antioxydante. Cependant, les produits P07, P10 et P12 ont démontré une activité antioxydante moins forte avec des absorbances de 0.383, 0.573 et 0.405 respectivement. Ce qui se traduit par une capacité faible à réduire le complexe ferrique (**Figure N°15**).

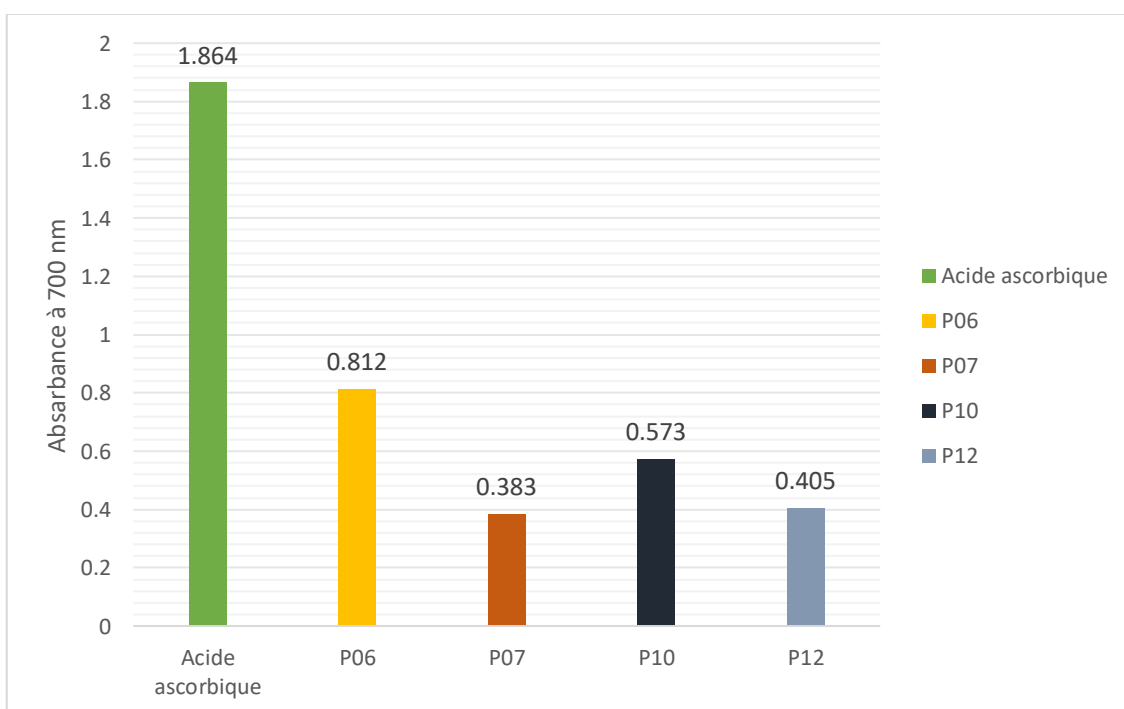


Figure N°15 : Pouvoir réducteur des produits P06, P07, P10 et P12 à concentration de 1 mg/mL

On peut établir une corrélation directe entre cette variation d'activité et la structure chimique des dérivés. Le produit P06, présentant l'activité antioxydante la plus significative avec une absorbance de 0,812 à 700 nm, renferme un groupement hydroxyle (-OH) et un groupement méthoxyle (-OCH₃) sur le cycle aromatique aux positions para et méta (**Figure N°16**). Ces deux groupements sont connus pour leur aptitude à libérer des électrons, favorisant ainsi la réduction du fer ferrique lors de test FRAP (Djukic et al., 2018).

Leur configuration chimique favorise également la stabilisation des radicaux générés suite au transfert d'électrons, augmentant ainsi l'efficacité antioxydante du produit (Djukic *et al.*, 2018).

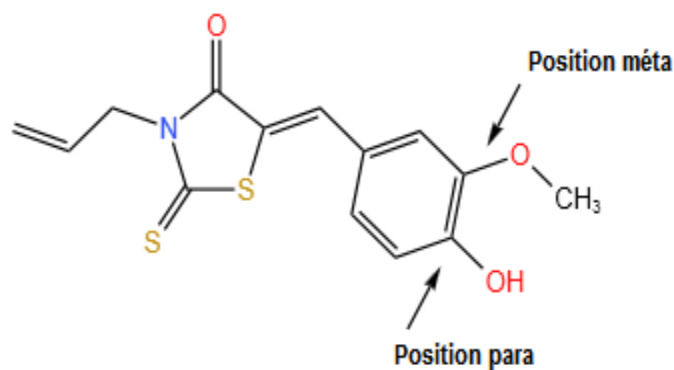


Figure N°16 : Position de groupement -OH et -OCH₃ dans le produit P06

En revanche, le produit P07 (substitué par un noyau pyridyl), et le produit P10 (di chloré) et le produit P12 (substitué par le dioxyde d'azote) (**Figure N°17**) ont démontré une activité antioxydante réduite. Cette faible activité est peut être justifiée par l'absence de groupements donneurs d'électrons ou par la présence de substituants électroattracteurs (tels que le NO₂ ou les halogènes) qui diminuent la densité électronique sur le cycle aromatique, ce qui réduit la capacité générale de ces produits à s'engager dans un transfert d'électrons.

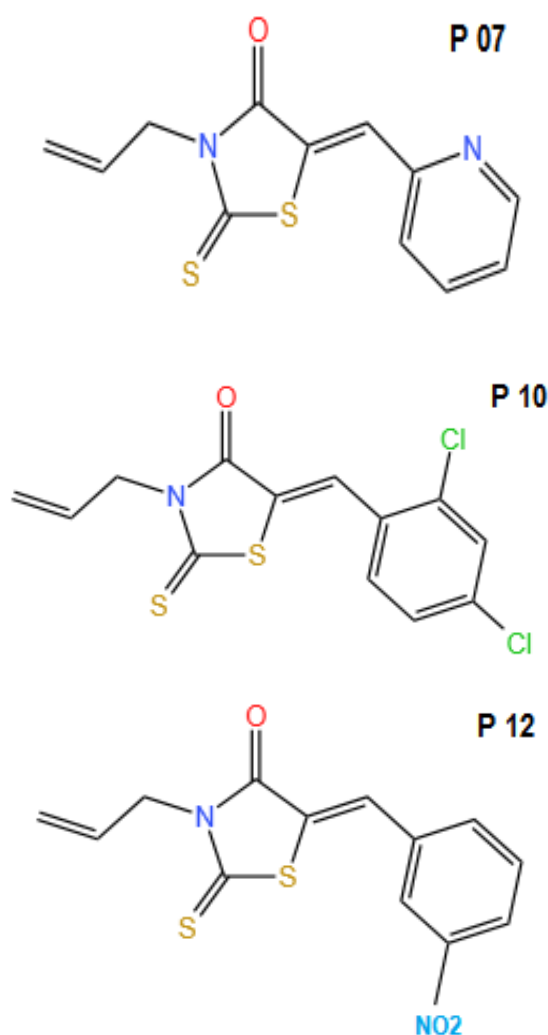


Figure N°17 : Structures des produits P07, P10 et P12

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Djukic et al. (2018)** qui ont mesuré l'activité antioxydante de neuf dérivés de la thiazolidinone portant un groupe hydroxyle (-OH) en position para et un groupe méthoxyle (-OCH₃) en position méta sur leur cycle aromatique. Et qui ont confirmé que ces substituants sont réputés pour leur capacité à donner des électrons, ce qui contribue à la stabilisation des radicaux créés suite au transfert d'électrons (processus principal dans le test FRAP).

Par contre, les composés P07, P08, P10 et P12 qui sont dépourvus ou peu riches en groupes donneurs d'électrons (ou qui contiennent des groupes électro-attracteurs comme -NO₂ ou pyridine), présentent une activité antioxydante diminuée, ce qui correspond aux observations de **Djukic et al. (2018)** où les dérivés sans substitués

phénoliques ou comportant des halogènes ont montré une activité antioxydante faible.

De plus, **Dominika et al. (2021)** mettent en évidence que les dérivés de thiazolidin-4-ones affichent souvent des propriétés antioxydantes qui varient en fonction de la nature et de la position des substituants, appuyant ainsi notre théorie concernant l'influence des groupes fonctionnels sur l'efficacité antioxydante.

Toutefois, la performance de nos composés indique qu'un ajustement structurel pourrait être indispensable pour rehausser leur activité.

En effet, comme le soulignent **Chinchilli et al. (2023)**, dans son étude qui met en évidence le potentiel pharmacologique des Rhodanines dans la modulation de l'activité enzymatique, l'introduction de groupes électroattracteurs, de cycles azotés ou de chaînes latérales polaires optimise l'interaction des dérivés de la Rhodanine avec leurs cibles biologiques.

Les données révèlent que l'activité biologique de ces composés dépend étroitement de la nature chimique et de la position des substituants sur le noyau aromatique, ce qui fait des dérivés de la Rhodanine des candidats particulièrement intéressants pour des modifications chimiques futures visant à améliorer leurs propriétés redox.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail a porté sur l'évaluation de l'activité antibactérienne et l'activité antioxydante de treize dérivés de Rhodanine synthétisés au niveau du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique.

Cette étude démontre que :

- Les résultats relatifs à l'évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de Rhodanine montrent que le produit P06 est le seul produit qui a montré une activité inhibitrice de la croissance bactérienne vis-à-vis de *S. aureus* et d'*E. coli* et qui est jugée faible avec un diamètre d'inhibition de 9mm et 7mm respectivement. Les produits P02 et P13 ont montré une légère activité vis-à-vis de *S. aureus* avec des diamètres respectifs de l'ordre de 7 et 8 mm.
- L'association du composé synthétique P06 à la ciprofloxacine a conduit à une réduction de l'activité inhibitrice de cette dernière sur la croissance bactérienne, suggérant une possible interaction antagoniste.
- Une considérable activité antioxydante est révélée pour le produit P06. Ce dernier a exprimé une absorbance de l'ordre de 0.812 pour une concentration de 1mg/mL, qui est comparable à celle de 1mg/mL de l'acide ascorbique ($A= 1.864$).
- Le produit P06 montre une efficacité biologique dans un double contexte antibactérien et antioxydant.
- L'absence d'activité des composés inactifs souligne l'importance des substituants polaires ou électro-donneurs dans l'optimisation de l'activité antibactérienne et antioxydante.
- Ces résultats renforcent l'idée qu'une modification ciblée des groupements fonctionnels peut significativement moduler l'efficacité des dérivés de la Rhodanine.

La N-allyl-Rhodanine est une molécule polyvalente qui suscite un intérêt croissant dans différents domaines de la recherche. Ses propriétés et ses applications potentielles en font un sujet d'étude passionnant pour les chimistes et les biologistes.

Pour compléter ce travail, des études supplémentaires sont nécessaires.

Il serait donc intéressant d' :

- Étendre cette étude à un panel plus large de souches bactériennes et fongiques ;
- Optimiser la structure des dérivés synthétiques de la Rhodanine afin d'élargir leur spectre d'activité biologique.
- Étudier les effets synergiques de ces composés en association avec d'autres agents antibactériens ou antifongiques, en vue d'améliorer leur indice thérapeutique.
- Étudier leurs mécanismes d'action en déterminant leurs cibles moléculaires ;
- Évaluer leur profil de toxicité par des études *in vitro* et *in vivo*.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ahn, J.H., Kim, S.J., Park, W. S., Cho, S.Y., Du Ha, J., Kim, S.S., Kim, H.M. (2006). Synthesis and biological evaluation of rhodanine derivatives as PRL-3 inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(11), 2996-2999.
2. Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Osheroff, N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565–1574.
3. Bahoul, A. (2024). Synthèse assistée par micro-ondes, caractérisation et applications de nanoparticules de cuivre et étude de la relation structure-activité antioxydante d'acides phénoliques. *Thèse de doctorat*, Université 8 Mai 1945 Guelma.
4. Barros, C.D., Amato, A.A., De Oliveira, T.B., Iannini, K.B R., Da Silva, A.L., Da Silva, T.G., Leite, E.S., Hernandez, M.Z., De Lima, M. C. A., Galdino, S. L., et al. (2010). Synthesis and anti-inflammatory activity of new arylidene-thiazolidine-2, 4-diones as PPAR γ ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18, 3805–3811.
5. Bobtelskey, M., Eisentadter, J. (1957). The micro-heterometric determination of silver with dimethylamino-benzylidene-rhodanine direct determination of traces of silver in alloys and solutions. *Chromatographic analysis of organic peroxides*, (17), 503.
6. Boerlin, P., & White, D.G. (2006). Antimicrobial resistance and its epidemiology. In S. Giguère, J. F. Prescott, J. D. Baggot, R. D. Walker, & P. M. Dowling (Eds.), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, Fourth Edition*, 27-43.
7. Bouregghda, C., Boulcina, Y., Vincent, D., Fobienne, B., Bertrand., Dabache, A. (2021). Facile synthesis of 5-arylidene rhodanine derivatives using Na₂ SO₃ as an eco-friendly catalyst. Access to 2-mercapto-3-aryl-acrylic acids and a benzoxaborole derivative. *Tetrahedron Letters*, 62, 152690.
8. Brahmhatt, H., Molnar, M., Pavić V., Rastija, V. (2015). Synthesis, Characterization, Antibacterial and Antioxidant Potency of N-Substituted-2-Sulfanylidene-1, 3-Thiazolidin-4-one Derivatives and QSAR Study. *Medicinal Chemistry*, 15(8), 750–760.

9. Brown-Elliott, B.A., Cohen, S. & Wallace, R.J. (2007). Susceptibility testing of mycobacteria, in antimicrobial susceptibility testing protocols, Edition Taylor and Francis. *New York*, 243-270.
10. Carrié, J., Mongeau, M., Mabilie, C., Joseph, C., Eden, A., Lanoix, J.P. (2025). Connaissances patients et soignants sur la résistance bactérienne aux antibiotiques : tout à apprendre!. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, 4 (2), S38.
11. Chinchilli, K. K., Akunuri, R., Ghouse, S. M., Soujanya, D., Angeli, A., Parupalli, R., Arifuddin, M., Yaddanapudi, V. M., Supuran, C. T., & Nanduri, S. (2023). Design, synthesis, and structure-activity studies of new rhodanine derivatives as carbonic anhydrase II, IX inhibitors. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 356(9). 23002005.
12. CLSI. (2011). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-first informational supplement (CLSI document M100-S21). *Clinical and Laboratory Standards Institute*.
13. CLSI M100. (2024). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 34th Edition.
14. Cos, P., Arnold, J. V., Dirk, V.B. & Louis, M. (2006). Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger *in vitro* 'proof-of-concept'. *Journal of Ethnopharmacology*. 106, 290-302.
15. Danylo, K., Ryshchyshyn, A., Lesyk, R. (2017). 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140-542.
16. Dinh, A., Bouchand, F., & Vallée, M. (2024). Actualités sur les durées de traitement et la désescalade antibiotique en infectiologie urinaire. *Progrès en urologie-Formation Médicale Continue*, 34(3), F82-F87.
17. Djendi, M. L., Benzaid, C., Bouguerra, K., & Djebien, M. (2023). Evaluation de l'activité antimicrobienne l'huile essentielle de la lavande (lavandula stoechas). *Revue des Sciences et de la Technologie*, 29(1), 1-5.
18. Djukic, M., Fesatidou, M., Xenikakis, I., Geronikaki, A., Angelova, V.T., Savic, V., Pasic, M., Krilovic, B., Djukic, D., Gobeljic, B., et al. (2018). *In vitro* antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1, 3-thiazole and 1, 3, 4-thiadiazole. *Chemico-Biological Interactions*, 286, 119–131.

19. Dominika, M., Antomina, K., Nazar, T. (2021). The Bioactivity of Thiazolidin-4-Ones: A Short Review of the Most Recent Studies, *International journal of Molecular sciences*, 22(11533), 1-5.
20. Dwyer, D. J., Belenky, P., Yang, J. H., MacDonald, I. C., Martell, J. D., Takahashi, N., & Collins, J. J. (2014). Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(20), E2100–E2109.
21. El-Haci, I.A., Mazari, W., Atik-Bekkara, F. (2021). Effect of *Ammodaucus leucotrichus* Coss.Dur. Essential Oil on the viability of Erythrocytes and its antiradical activity assessment. *Journal of Natural Product Reasearch and Application*, 1(2) : 45-53.
22. Emam, M. E. M. (2001). Thermal stability of some textile dyes. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 66(2), 583-591.
23. Emmerson, A.M., Jones, A.M. (2003). The quinolones: Decades of development and use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51 (1) 13– 20.
24. Favier, A. (2003). Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhensio des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Mécanisme Biochimique*.108–115.
25. Ghafoori, H., Rezaei, M., & Mohammadi, A. (2017). Anti-inflammatory effects of novel thiazolidinone derivatives as bioactive heterocycles on RAW264.7 cells. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 16(1), 28–38.
26. Gupta, R., Srivastava, D., Sahu, M., Tiwari, S., Ambasata, R. K., & Kumar, P. (2021). Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Molecular Diversity*, 25(3), 1315-1360.
27. Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.O., Charlier, C., Chapelle, J.P. (2007). Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège*. 62 : 10 : 628-638.
28. Hua, D.H. (2013). Design, synthesis, and evaluation of bioactive small molecules. *Chemistry Record*, 13(1), 60-69.
29. Imlay, J. A. (2013). The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: lessons from a model bacterium. *Nature Reviews Microbiology*, 11(7), 443–454.
30. Jabeen, S., Palmer, R.A., Potter, B.S., Helliwell, M., Dines, T.J., Chowdhry, B.Z. (2009). Low temperature crystal structures of tworhodanine derivatives 3-amino

- rhodanine and 3-methyl rhodanine: geometry of the rhodanine ring, *Journal of Chemical Crystallography*, 39, 151-156.
31. Kabir, E., Uzzaman, M. (2022). A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry*, 4, 100606.
 32. Kaiser, D., Otto, N. M., McCallion, O., Hoffmann, H., Zarrinrad, G., Stein, M., Beier, C., Matz, I., Herschel, M., Hester, J., Moll, G., Issa, F., Reinke, P., & Roemhild, A. (2021). Freezing Medium Containing 5% DMSO Enhances the Cell Viability and Recovery Rate After Cryopreservation of Regulatory T Cell Products *ex vivo* and *in vivo*. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9,750286.
 33. Khodair, A. I., Al-Zahrani, F. M., Awad, M. K., et al. (2023). Design, synthesis, molecular modelling and antitumor evaluation of S-glucosylated rhodanines through topo II inhibition and DNA intercalation. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 38(1), 2163996.
 34. Konidala S.K., Kotra, V., Reddy Danduga, R.C. S., 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, 103154.
 35. Krátky, M., Vinšová, J., & Stolaříková, J. (2017). Antimicrobial activity of rhodanine-3-acetic acid derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 25(6), 1839-1845.
 36. Kumar, G., Parasuraman, P., Sharma, S. K., Banerjee, T., Karmodiya, K., Surolia, N., & Surolia, A. (2007). Discovery of a rhodanine class of compounds as inhibitors of Plasmodium falciparum enoyl-acyl carrier protein reductase. *Journal of medicinal chemistry*, 50(11), 2665-2675.
 37. Levin, B.R., Rozan, D.E., (2006). Non-inherited antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 4 : 556–562.
 38. Lim, J., Ahmed, K.D., Gan, T.F., Chin, T.L., Vasudeva, R.A. (2022). Review of anticancer potentials and structure –activity relationship (SAR) of Rhodanine derivatives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 1-39.
 39. Liu, H., Sun, D., Du, H., Zheng, C., Li, J., Piao, H., & Sun, L. (2019). Synthesis and biological evaluation of tryptophan-derived rhodanine derivatives as PTP1B inhibitors and anti-bacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 172, 163-173.

40. Luo, W., Meng, X., Xiang, J., Duan, Y., Cheng, G. & Ji, Z., (2008) Synthesis, characterization and bioactivity of four novel trinuclear copper (II) and nickel (II) complexes with pentadentate ligands derived from N-acylsalicylhydrazide. *Inorganica Chimica Acta*, 361, 2667-2676.
41. Macarron, R., Banks, M. N., Bojanic, D., Burns, D. J., Cirovic, D. A., Garyantes, T., Green, D. V. S., Hertzberg, R. P., Janzen, W. P., Paslay, J. W., Schopfer, U., & Sittampalam, G. S. (2011). Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10 (3), 188–195.
42. Mazari, W. (2011). Évaluation de l'activité antibactérienne de quelques pyridones de synthèse. Mémoire de Master, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen.
43. Mitscher, L.A. (2005) Bacterial topoisomerase inhibitors: Quinolone and pyridone antibacterial agents, *Chemical Reviews*, 105, 559– 5922.
44. Murray, A., Tomás, R. M. F., & Gibson, M. I. (2020). Low DMSO cryopreservation of stem cells enabled by macromolecular cryoprotectants. *ACS Applied Bio Materials*, 3(9), 5455–6528.
45. Muylaert, A., & Mainil, J.G. (2012). Bacterial antimicrobial résistances : the mechanisms and their contagiousness. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 156(2), 109-123.
46. Nath, M., Song, X., Eng, G., & Kumar, A. (2008). Synthesis and spectral studies of 4-amino-3-alkyl-1, 2, 4-triazole-5-thionates d'organoétain (IV): In *vitro* antimicrobial activity. *Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70(3), 766–774.
47. Ocampo, P. S., Lázár, V., Papp, B., Arnoldini, M., zur Wiesch, P. A., Busa-Fekete, R., Fekete, G., Pál, C., Ackermann, M., & Bonhoeffer, S. (2014). Antagonism between bacteriostatic and bactericidal antibiotics is prevalent. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(8), 4573–4582.
48. Özçelik, B., Gürbüz, I., Karaoglu, T & Yeşilad, E. (2009). Antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *Microbiological Reserach*, 164 (5), 545-52.
49. Park, B.S., Lee, H.K., Lee, S.E., Piao, X.L., Takeoka, G.R., Wong, R.Y., Ahn, Y.J et Kim, J.H. (2006). Activité antibactérienne de *Tabebuia impetiginosa martius* ex DC (Taheebo) contre *Helicobacter pylori*. *Journal of Ethnopharmacology*, 105, 255-262.

50. Ramirez, M. A., & Borja, N. L. (2008). Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 28(5), 646-655.
51. Ribeiro, A. C. da S., Santos, F. F., Valiatti, T. B., Lenzi, M. H., Santos, I. N. M., Neves, R. F. B., Moses, I. B., Meneses, J. P. de, Di Sessa, R. G. de G., Salles, M. J., & Gales, A. C. (2024). Comparative in vitro activity of Delafloxacin and other antimicrobials against isolates from patients with acute bacterial skin, skin-structure infection and osteomyelitis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 28(6), 103867.
52. Sadeer, N.B., Montesano, D., Albrizio, S., Zengin, G. & Mahomoodally, M.F. (2020) The Versatility of Antioxidant Assays in Food Science and Safety. *Chemistry Applications Strengths, and Limitations*, 9(8), 709.
53. Sah, P., Saraswat, N. & Seth, M., (2011). Synthesis of phthalyl substituted imidazolones and schiff bases as antimicrobial agents. *E-Journal of Chemistry*, 8 (1), 427-434.1.
54. Steele, J.W., Faulds, D., Goa, K.L. (1993). Epalrestat: A review of its pharmacology and therapeutic potential in late-onset complications of diabetes mellitus. *Drug Aging*, 13,532-55.
55. Suresh, M., Sridevi, G., Sreekantha, B.J. (2019). Drug screening of rhodanine derivatives for antibacterial activity. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 203-229.
56. Tarahomi, M., Baharfar, R., & Mohseni, M. (2019). Synthesis and antibacterial activity evaluation of novel rhodanine based amide derivatives. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 4(1), 1–5.
57. Teleanu, D. M., Niculescu, A.-G., Lungu, J. I., Radu, C. I., Vladâcenco, O., Roza, E & Teleanu, R. I. (2022). An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 5938.
58. Thirumala, S., Gimble, J. M., & Devireddy, R. V. (2010). Cryopreservation of stromal vascular fraction of adipose tissue in a serum free freezing medium. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 4(3), 224–232.
59. Tomašić, T., et Mašič, L.P. (2009). Rhodanine as a Privileged Scaffold in Drug Discovery, *Current Medicinal Chemistry*, 16, 1596-1629.

60. Tomašič, T., et Mašič, L.P. (2012). Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation, University of Ljubljana, *Expert Opinion*, 7(7).549-560.
61. Trotsko, N. (2021). Antitubercular properties of thiazolidine-4-ones-A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 215, 113266.
62. Trotsko, N., Kosikowska, U., Paneth, A., Wujec, M., Malm, A. (2018). Synthesis and antibacterial activity of new (2, 4-dioxothiazolidin-5- yl/ylidene) acetic acid derivatives with thiazolidine-2,4-dione, rhodanine and 2-thiohydantoin moieties. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26,568–577.
63. Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277–283.
64. Walsh, C. T., & Wencewicz, T. (2014). Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. *Journal of Antibiotics (Tokyo)*, 67(1), 7-22.
65. Wang, Y.H., Jiang, S.C., Chen, Y., Guo, T., Xia, R.J., Tang, X., He, M., Xue, W. (2019). Synthesis and antibacterial activity of novel chalcone derivatives bearing a coumarin moiety. *Chemical Papers*, 73, 2493–2500.
66. World Health Organization (WHO). (2020). *Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline*.
67. Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., & Speck, W. (1987). Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 9(S9), 1–110.

Annexes

Annexe I : Milieux de culture

Bouillon Nutritif (BN, Fluka, BioChemika) (Formule (en g/L))

Extrait de viande	3,0
Peptone	5,0
Chlorure de sodium	5,0
Eau Distillée	qsp 1L

Ph= 7,2 (\pm 0,2) à 37°C

Suspendre 13g de la poudre dans un litre d'eau distillée, en suite stériliser par autoclavage à 121°C pendant 15min

Gélose Nutritive (GN, Fluka, BioChemika, 70148) Formule (en g/L)

Extrait de viande de boeuf	1,0
Extrait de levure	2,0
Peptone	5,0
Chlorure de sodium	5,0
Agar	15,0
Eau Distillée	qsp 1L

PH = 7,2 (\pm 0,2) à 37°C

Suspendre 28g de la poudre dans un litre d'eau distillée ensuite chauffer sous agitation jusqu'à ébullition pour la dissolution totale du milieu et stériliser par autoclavage à 121°C pendant 15min

Gélose Mueller Hinton (Fluka, BioChemika, 70191) Formule (en g/L)

Infusion de viande de boeuf	4,0
Hydrolysate de caseine	17,5
Amidon	1,5
Agar	15,0
Eau Distillée	qsp 1L

PH = 7,2 (\pm 0,2) à 37°C.

Suspendre 38g de poudre dans un litre d'eau distillée ensuite chauffer sous agitation jusqu'à ébullition pour la dissolution totale du milieu et stériliser par autoclavage à 121°C pendant 15min.

Annexe II :

Critères CLSI (2024) pour la ciprofloxacine (0.005 mg/ disque)

Critères CLSI (2024)	Entérobactéries : (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , etc.)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Staphylocoques (<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , etc.)
Sensible (S)	diamètre ≥ 31 mm	diamètre ≥ 25 mm	diamètre ≥ 21 mm
Intermédiaire (I)	diamètre 21–30 mm	diamètre 20–24 mm	–
Résistant (R)	diamètre ≤ 20 mm	diamètre ≤ 19 mm	diamètre ≤ 15 mm

- : pas de catégorie intermédiaire pour les staphylocoques.

Annexe III

Tableau N°5 : Diamètre des zones d'inhibition des treize produits de synthèse de la Rhodanine et de la ciprofloxacine.

Produits de synthèse 1mg/disque	Diamètre des zones d'inhibition (mm)			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
P01	06	06	06	06
P02	06	07	06	06
P03	06	06	06	06
P04	06	06	06	06
P05	06	06	06	06
P06	07	09	06	06
P07	06	06	06	06
P08	06	06	06	06
P09	06	06	06	06
P10	06	06	06	06
P11	06	06	06	06
P12	06	06	06	06
P13	06	08	06	06
Ciprofloxacine (0.005mg/disque)	25	06	9	8
Ciprofloxacine (1mg/disque)	38	33	38.5	41
Ciprofloxacine +P06 (1mg)	35	29.5	35	38.5

Annexe IV



Photo N°2 : Zone d'inhibition du produit P06 vis-à-vis de *S. aureus*



Photo N° 3 : Zones d'inhibition de la ciprofloxacine (c) et le P06+ Ciprofloxacine (d) vis-à-vis d'*E.coli*



Photo N° 3 : Zones d'inhibition de la ciprofloxacine et le P06+ Ciprofloxacine vis-à-vis de *P. aeruginosa*



Photo N° 4 : Zones d'inhibition de la ciprofloxacine (c) et le P06+ Ciprofloxacine (d) vis-à-vis de *S. aureus*.



Photo N° 5 : Zones d'inhibition de la ciprofloxacine (c) et le P06+ Ciprofloxacine (d) vis-à-vis de *K. pneumoniae*

Résumé

Notre étude s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouveaux agents antibactériens et antioxydants parmi treize (13) dérivés de synthèse de la Rhodanine. Deux méthodes expérimentales ont été mises en œuvre : la méthode de diffusion sur disque vis-à-vis de quatre souches bactériennes, et la méthode de réduction de fer (FRAP *Ferric Reducing Antioxidant Power*).

Les résultats obtenus dans le cadre de l'évaluation de l'activité antibactérienne ont mis en évidence une faible activité des composés P02 et P13 vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* avec des diamètres de zone d'inhibition respectifs de 7mm et de 8mm. Le produit P06 est le seul composé chimique qui a montré une activité inhibitrice de l'ordre de 9mm vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* et d'*Escherichia coli*. Les autres produits de synthèse n'ont pas été actifs.

Par ailleurs, une étude comparative a été menée afin d'évaluer l'effet d'une association du composé P06 avec la ciprofloxacine. Les résultats indiquent que cette combinaison ne permet pas l'amélioration de l'activité antibactérienne vis-à-vis des quatre souches testées.

Les résultats relatifs à l'évaluation de l'activité antioxydante testée par la méthode FRAP montrent une grande variabilité de l'activité antioxydante en fonction des dérivés testés. Le produit P06 a démontré le plus grand potentiel de réduction indiquant une bonne activité antioxydante. En revanche, les produits P07, P08, P10 et P12 ont présenté une activité antioxydante plus faible, ce qui se traduit par une faible capacité à réduire le complexe ferrique.

Mots clés : Rhodanine, dérivés soufrés, antibactérien, antioxydant.

Abstract

Our study focuses on the search for new antibacterial and antioxidant agents among thirteen (13) synthetic derivatives of Rhodanine. Two experimental methods were implemented: the disc diffusion method against four bacterial strains, and the Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) assay.

The results obtained in the evaluation of antibacterial activity revealed a low activity of compounds P02 and P13 against *Staphylococcus aureus*, with inhibition zone diameters of 7 mm and 8 mm, respectively. Compound P06 was the only chemical compound that showed inhibitory activity of approximately 9 mm against both *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. The other synthetic products were inactive.

Furthermore, a comparative study was conducted to evaluate the effect of combining compound P06 with ciprofloxacin. The results indicate that this combination does not enhance antibacterial activity against the four tested strains.

Results related to the evaluation of antioxidant activity, tested by the FRAP method, showed considerable variability depending on the derivatives tested. Compound P06 demonstrated the greatest reducing potential, indicating strong antioxidant activity. Conversely, compounds P07, P08, P10, and P12 exhibited weaker antioxidant activity, reflected by a low ability to reduce the ferric complex.

Keywords: Rhodanine, sulfur derivatives, antibacterial, antioxidant.

الملخص

تندرج دراستنا في إطار البحث عن عوامل جديدة مضادة للبكتيريا ومضادة للأكسدة من بين ثلاثة عشر (13) مشتقًا كيميائيًا من الرودانيين. تم تطبيق طريقتين تجريبتين: طريقة الانتشار على الأقراص ضد أربع سلالات بكتيرية، وطريقة ارجاع الحديد بتقنية FRAP (اختبار القدرة المضادة للأكسدة).

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في تقييم النشاط المضاد للبكتيريا نشاطًا ضعيفًا للمركبين P02 و P13 اتجاه *Staphylococcus aureus* مع قطر منطقة تثبيط بلغ 7 ملم و 8 ملم على التوالي. المنتج P06 هو المركب الكيميائي الوحيد الذي أظهر نشاطًا مثبطًا بقطر منطقة تثبيط حوالي 9 ملم تجاه كل من *Staphylococcus aureus* و *Escherichia coli*، أما المنتجات الكيميائية الأخرى لم تظهر أي نشاط.

علاوة على ذلك، أجريت دراسة مقارنة لتقييم تأثير دمج المركب P06 مع السيبروفلوكساسين. تشير النتائج إلى أن هذا التركيب لا يؤدي إلى تحسين النشاط المضاد للبكتيريا تجاه السلالات الأربع المختبرة.

أما النتائج المتعلقة بتقييم النشاط المضاد للأكسدة الذي تم اختباره بواسطة طريقة FRAP، فقد أظهرت تباينًا كبيرًا في النشاط حسب المشتقات المختبرة. أظهر المنتج P06 أكبر قدرة على ارجاع الحديد، مما يدل على نشاط مضاد أكسدة قوي. وعلى العكس، أظهرت المركبات P07، P08، P10 و P12 نشاطًا مضادًا للأكسدة أضعف، مما يعكس قدرة منخفضة على تقليل المركب الحديدي.

الكلمات المفتاحية : رودانيين، مشتقات الكبريت، مضاد للبكتيريا، مضاد للأكسدة.