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

Mémoire présenté par :

DJEBBAR Safâa **&** BOUMEDIENNE Khawla

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 :

Évaluation de l'activité hémolytique des produits de synthèse : cas des dérivés de la Rhodanine

Soutenu le : 24/06/2026

Devant le jury composé de :

Président	**M^me^ BENARIBA N.**	**Professeur, Université Tlemcen**
Examinateur	**M^r^ EL HACI I.A.**	**Directeur de recherche, CRAPC Tipaza**
Encadrant	**M^me^ MAZARI W.**	**Maître de conférences, Université Tlemcen**

Année Universitaire : 2025/2026

Remerciements

Avant tout, nous remercions **DIEU**, le Tout-Puissant, de nous avoir guidés tout au le 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 l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider ce jury, de participer à l'évaluation de ce travail et de l'enrichir par sa haute compétence scientifique. Nous lui témoignons notre sincère reconnaissance pour sa disponibilité, l'intérêt qu'elle a porté à notre travail ainsi que l'attention qu'elle a bien voulu lui accorder. Qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à Monsieur Dr EL-HACI I.A., Directeur de Recherche au centre de recherche CRAPC, Tipaza, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'examiner et d'évaluer ce travail. Nous lui exprimons notre profonde gratitude pour le temps consacré à l'examen de ce mémoire, ainsi que pour ses remarques, ses observations pertinentes et ses conseils précieux qui ont contribué à l'amélioration de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et de notre reconnaissance.

Nous exprimons nos sincères remerciements et notre gratitude à Dr BENABEDELLAH M., Professeur au département de Chimie, faculté des sciences, Université Abou Bekr Belkaid- Tlemcen, pour 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.

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

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.

Dédicace

Le véritable progrès ne s'obtient que par l'étude menée avec passion, et j'ai toujours aimé ce que je fais. C'est peut-être l'une des raisons pour lesquelles je suis fier de moi aujourd'hui. Par la grâce et la générosité de ***Dieu*** *Tout-Puissant, qui m'a comblé de patience, de force et de santé, j'ai achevé ce modeste ouvrage et je le dédie avec tout mon amour et ma gratitude à :*

Mes chers parents*,*

Mon père *bien-aimé, source de ma force et de ma confiance en moi, et* ***ma chère mère****, secret de ma réussite et source de ma tendresse et de ma générosité. Merci à vous deux pour tout l'amour, les sacrifices et le soutien indéfectible que vous m'avez prodigués. Je prie Dieu de vous protéger et de vous accorder santé et bonheur, et de faire de moi une source de fierté pour vous.*

À mes chères sœurs, Kawthar et Fatima Zahraa*,*

Merci pour votre amour et votre soutien constant. Je prie Dieu de combler vos vies de succès, de prospérité et de bonheur.

À mes chers frères, Hamza, ilyes et Mohammad Nadir*,*

Vous êtes mon soutien et ma fierté. Je prie Dieu d'exaucer tous vos vœux et de vous guider à chaque étape de votre vie.

À mes chères belles-sœurs, Feryel et Nour El Hoda*,*

Avec toute mon affection et ma reconnaissance, je vous souhaite bonheur et prospérité.

Aux jeunes membres de notre famille : Ratil, Muhammad Owais et Muhammad Al-Mahdi*,*

Je vous souhaite un avenir radieux, couronné de succès et d'excellence.

Mon binôme khawla*,*

Merci pour chaque instant de coopération et de soutien partagés lors de la réalisation de ce projet. Je te souhaite un avenir radieux, rempli de succès et de bonheur.

Et à tous ceux que mon cœur aime mais que je n'ai pas mentionnés par écrit,

Je vous dédie les fruits de ce modeste effort, en priant Dieu Tout-Puissant de vous accorder succès et prospérité.

Louange à Dieu, en premier et en dernier, extérieurement et intérieurement, car par sa grâce les bonnes actions sont accomplies et les souhaits sont exaucés.

Safâa

Dédicace

À mes très chers parents, dont les prières ont été mon soutien à chaque étape de mon parcours. Que Dieu les protège et leur accorde une longue vie.

À tous les membres de ma famille, qui m'ont entourée d'amour, de soutien et d'encouragement tout au long de mon cheminement.

À mon amie Safaa, ma partenaire dans la réalisation de ce mémoire, en témoignage de ma profonde reconnaissance pour ses efforts, sa sincère collaboration et sa persévérance tout au long de ce travail.

À mes honorables enseignants, qui ont éclairé mon chemin par leur savoir et leurs précieux conseils.

À toutes les personnes qui m'ont soutenue, de près ou de loin, par un mot bienveillant, un conseil sincère ou une aide discrète.

Et à tous les chercheurs qui poursuivent le savoir et croient que la persévérance est la voie du succès….

Je dédie le fruit de ce modeste travail, en espérant qu'il soit le début d'un parcours encore plus riche au service de la science et de la connaissance.



Résumé

Notre étude s'inscrit dans le cadre de l'évaluation de l'activité hémolytique de trois dérivés de synthèse de la rhodanine (P02, P06 et P13). L'activité hémolytique a été étudiée sur des érythrocytes à deux concentrations (1 et 10 mg/ml) et à différents temps d'incubation afin d'évaluer l'influence de la concentration et du temps sur le comportement hémolytique des composés testés.

Les résultats obtenus dans le cadre de l'évaluation de l'activité hémolytique ont mis en évidence des différences importantes entre les dérivés étudiés. Le composé P06 a présenté l'activité hémolytique la plus élevée. À la concentration de 1 mg/ml, le taux d'hémolyse a augmenté progressivement avec le temps pour atteindre 75 % après 60 minutes d'incubation. À la concentration de 10 mg/ml, une hémolyse totale (100 %) a été observée après une heure d'incubation.

Les composés P02 et P13 n'ont montré aucune activité hémolytique à la concentration de 1 mg/ml. À la concentration de 10 mg/ml, une faible hémolyse a été observée après 60 minutes d'incubation, avec des taux respectifs de 3 % et 3,5 %. Ces résultats mettent en évidence des différences de comportement hémolytique entre les dérivés étudiés en fonction de la concentration, du temps d'incubation et de leur structure chimique.

Les différences d'activité hémolytique observées suggèrent l'existence d'une relation structure–activité. L'effet combiné des groupes OMe et OH dans la structure globale du composé P06 pourrait favoriser son interaction avec la membrane érythrocytaire et expliquer son activité hémolytique plus élevée, contrairement aux autres dérivés qui ont présenté un faible effet hémolytique.

Mots clés : Rhodanine, dérivés soufrés, activité hémolytique, cinétique.

Abstract

Our study was conducted to evaluate the hemolytic activity of three synthetic rhodanine derivatives (P02, P06, and P13). Hemolytic activity was studied in erythrocytes at two concentrations (1 and 10 mg/ml) and at different incubation times to assess the influence of concentration and time on the hemolytic behavior of the tested compounds.

The results obtained in the hemolytic activity evaluation revealed significant differences between the derivatives studied. Compound P06 exhibited the highest hemolytic activity. At a concentration of 1 mg/ml, the rate of hemolysis increased progressively over time, reaching 75% after 60 minutes of incubation. At a concentration of 10 mg/ml, complete hemolysis (100%) was observed after one hour of incubation.

Compounds P02 and P13 showed no hemolytic activity at a concentration of 1 mg/ml. At a concentration of 10 mg/ml, slight hemolysis was observed after 60 minutes of incubation, with respective rates of 3% and 3.5%. These results highlight differences in hemolytic behavior among the studied derivatives depending on concentration, incubation time, and chemical structure.

The observed differences in hemolytic activity suggest the existence of a structure-activity relationship. The presence of OMe and OH groups in compound P06 could promote its interaction with the erythrocyte membrane and explain its higher hemolytic activity, unlike the other derivatives, which exhibited weak hemolytic activity.

Keywords: Rhodanine, sulfur derivatives, hemolytic activity, kinetics.

الملخص

أُجريت دراستنا لتقييم النشاط الانحلالي لثلاثة مشتقات اصطناعية من الرودانين (P02، P06، وP13). دُرِسَ النشاط الانحلالي في كريات الدم الحمراء بتركيزين (1 ملغم/مل و10 ملغم/مل) ولفترات حضانة مختلفة لتقييم تأثير التركيز والوقت على السلوك الانحلالي للمركبات المختبرة.

أظهرت نتائج تقييم النشاط الانحلالي اختلافاتٍ جوهرية بين المشتقات المدروسة. أظهر المركب P06 أعلى نشاط انحلالي. عند تركيز 1 ملغم/مل، ازداد معدل الانحلال تدريجيًا مع مرور الوقت، ليصل إلى 75% بعد 60 دقيقة من الحضانة. عند تركيز 10 ملغم/مل، لوحظ انحلال كامل (100%) بعد ساعة واحدة من الحضانة.

لم يُظهر المركبان P02 وP13 أي نشاط انحلالي عند تركيز 1 ملغم/مل. عند تركيز 10 ملغم/مل، لوحظ انحلال دم طفيف بعد 60 دقيقة من التحضين، بنسب 3% و3.5% على التوالي. تُبرز هذه النتائج اختلافات في السلوك الانحلالي بين المشتقات المدروسة تبعًا للتركيز، ومدة التحضين، والتركيب الكيميائي.

تشير الاختلافات الملحوظة في النشاط الانحلالي إلى وجود علاقة بين التركيب والنشاط. قد يُعزز وجود الميثوكسي (OMe) والهيدروكسيل**(OH)** في المركب P06 تفاعله مع غشاء كريات الدم الحمراء، مما يُفسر نشاطه الانحلالي الأعلى، على عكس المشتقات الأخرى التي أظهرت نشاطًا انحلاليًا ضعيفًا.

الكلمات المفتاحية: رودانين، مشتقات الكبريت، النشاط الانحلالي، الحركية.

Liste des Abréviations

A	Absorbance
Br	Bromine
C	Contrôle
CAS	Chemical Abstracts Service
CI_{50}	Concentration Inhibitrice 50 %
Cl	Chlorine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
EMA	European Medicines Agency
HBA	Hydrogen Bond Acceptor
HBD	Hydrogen Bond Donor
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
Me	Methyl
NaCl	Chlorure de sodium
NO	oxydes d'azote
NS2B-NS3	Non-Structural Protein 2B–Non-Structural Protein 3 Protease Complex
NS3	Non-Structural Protein 3
NS5B	Non-Structural Protein 5B
P	Produit
PBS	Tampon Phosphate Salin
PRL-3	Phosphatase of Regenerating Liver-3
SAR	Structure–Activity Relationship
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SO	Oxydes de soufre
TPSA	Topological Polar Surface Area

Liste des Tableaux

Tableau N°01	Paramètres physico-chimiques de la rhodanine	**07**
Tableau N°02	Structures chimiques des dérivés de la rhodanine.	**17**
Tableau N°03	Réactifs et solutions utilisés pour l'évaluation de l'activité hémolytique	**17**
Tableau N°04	Comparaison structurale des dérivés de rhodanine étudiés	**26**

Liste des figures

Figure N° 01	Structure chimique de la rhodanine et ses principaux centres réactifs	**05**
Figure N° 02	Structures chimique de la 2-thioxothiazolidin-4-one	**06**
Figure N° 03	Dérivés de la rhodanine à activité antidiabétique	**10**
Figure N° 04	Représentation du schéma réactionnel menant à la synthèse des N-allyl-5-arylidène-2-thioxothiazolidin-4-ones (dérivés de la rhodanine)	**16**
Figure N° 05	Protocole de l'activité hémolytique	**20**
Figure N° 06	Évolution du taux d'hémolyse du dérivé P06 en fonction du temps et de la concentration	**22**
Figure N° 07	Évolution du taux d'hémolyse du dérivé P02 en fonction du temps et de la concentration	**23**
Figure N° 08	Évolution du taux d'hémolyse du dérivé P13 en fonction du temps et de la concentration	**24**
Figure N° 09	Structures chimique des produits P02, P06 et P13	**26**

TABLE DES MATIERES

Introduction générale …… 01
Première partie : Synthèse Bibliographique …… 04
1. Les dérivés de la rhodanine…… 05
1.1. Structure chimique de la rhodanine……... 05
1.2. Propriétés physico-chimiques de la rhodanine……. 06
1.2.1. Propriétés physiques …… 06
1.2.2. Propriétés chimiques …… 06
1.2.3. Stabilité thermique…… 07
1.3.Applications pharmacologiques des dérivés de la rhodanines ……. 07
1.3.1. Activité antibactérienne…… 08
1.3.2. Activité anticancéreuse……..... 08
1.3.3. Activité antivirale…….. 08
1.3.4. Activité antifongique……. 09
1.3.5. Activité antidiabétique ……. 09
2. Activité hémolytique…….. 10
2.1. Définition de l'hémolyse…… 10
2.2. Mécanismes de l'hémolyse……. 10
2.3. Facteurs influençant l'hémolyse……. 11
2.4. Importance du test hémolytique ……..…….. 12
3. Relation structure–activité et toxicité des dérivés de la rhodanine……..... 12
3.1. Influence des substituants…….. 12
3.2. Toxicité des dérivés de la rhodanine ……..…….. 13
4. Objectif général……. 14
Deuxième partie : Matériel et Méthodes ……... 15
1. Synthèse de nouveaux N-allyl-5-arylidène-2-thioxothiazolidin-4-ones…… 16
2. Réactifs et solution utilisés pour le test d'hémolyse…….. 17
3. Matériel biologique…… 18
4. Préparation des échantillons…….. 18
4.1. Préparation des solutions mères des dérives de la rhodanine…… 18
4.2. Préparation des différentes concentrations……..... 18
5. Test de l'activité hémolytique…… 18
5.1. Principe……..... 18
5.2. Préparation de la suspension sanguine……... 19
5.3. Mode opératoire……. 19

Troisième partie : Résultats et Discussion ……..... **21**
1. Évaluation de l'activité hémolytique…….. **22**
1.1. Pourcentage d'hémolyse obtenu ……...…… **22**
1.2. Influence de la concentration sur l'activité hémolytique…… **25**
1.3. Étude comparative des dérivés de la rhodanine ……...……..... **25**
2. Discussion des résultats ……..……. **27**
2.1. Relation structure–activité hémolytique ...……. **27**
2.2. Implications pharmacologiques et toxicologiques des substituants…… **28**
Conclusion générale ……..…….. 31
Références bibliographiques ...……..…….. 34
Annexes

INTRODUCTION GENERALE

Le développement de nouvelles molécules bioactives constitue aujourd'hui l'un des piliers fondamentaux de la recherche en chimie médicinale et en pharmacologie **(Nelson, 2021)**. Face à l'augmentation des maladies chroniques, des infections émergentes et de la résistance aux traitements existants, la découverte de composés capables d'interagir de manière spécifique avec des cibles biologiques représente un enjeu majeur de santé publique mondiale **(EMA, 2025)**.

La chimie médicinale joue un rôle central dans cette démarche en concevant, synthétisant et optimisant des structures moléculaires présentant une activité thérapeutique potentielle en cherchant à améliorer simultanément l'efficacité pharmacologique, la sélectivité vis-à-vis de la cible biologique et les propriétés pharmacocinétiques des molécules, tout en réduisant leur toxicité **(Kovacs et al., 2023)**.

Parmi les différentes classes de molécules bioactives étudiées en chimie médicinale, les composés hétérocycliques occupent une place importante en raison de leur large diversité structurale et de leurs nombreuses propriétés pharmacologiques **(Kabir, 2023)**. Les hétérocycliques sont présents dans une proportion importante des médicaments actuellement commercialisés **(Wardab et O'Boyle, 2025)**. Leur capacité à établir des interactions spécifiques avec diverses cibles biologiques (enzymes, récepteurs et acides nucléiques), explique leur intérêt considérable dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques.

Dans ce contexte, plusieurs noyaux hétérocycliques ont été identifiés comme des structures privilégiées en chimie médicinale, servant de base au développement de nouvelles molécules à fort potentiel thérapeutique **(Mermer, 2021).**

Parmi les composés hétérocycliques ayant suscité un intérêt croissant au cours des dernières décennies figurent les dérivés de la rhodanine, les 2-thioxothiazolidin-4-ones **(Mermer, 2021 ; Wardab et O'Boyle, 2025 ; Benabdallah et al., 2026)**. Grâce aux nombreuses modifications pouvant être apportées à cette structure de base, les dérivés de la rhodanine ont fait l'objet de multiples investigations visant à explorer leurs applications potentielles dans le domaine biomédical **(Chaurasyia et al., 2023)**. Plusieurs études ont mis en évidence leurs activités biologiques variées, notamment leurs propriétés antibacteriennes, antifongiques, antivirales, antitumorale, anti-inflammatoires et antidiabétiques **(Mousavi et al., 2019)**.

Ces résultats font des dérivés de la rhodanine des candidats prometteurs pour la conception de nouveaux agents thérapeutiques.

Cependant, l'intérêt pharmacologique d'une molécule ne peut être pleinement apprécié sans une évaluation rigoureuse de sa sécurité biologique **(Gupta et al., 2022)**. L'évaluation de la toxicité constitue une étape essentielle dans le processus de développement de nouveaux

composés chimiques. Elle permet d'identifier précocement les effets indésirables potentiels et de sélectionner les molécules présentant le meilleur rapport efficacité innocuité.

Dans ce contexte, le test d'hémolyse constitue une approche largement utilisée pour évaluer l'effet des substances chimiques sur l'intégrité de la membrane érythrocytaire **(Romo-Sáenz et al., 2026)**. Il fournit des informations précieuses sur leur compatibilité avec les cellules sanguines et contribue à l'identification des composés les plus sûrs pour de futures applications thérapeutiques **(Pagano, 2015 ; Romo-Sáenz et al., 2026).**

Malgré les nombreuses études consacrées aux activités biologiques des dérivés de la rhodanine, les données relatives à leur toxicité hémolytique demeurent limitées. Les modifications structurales introduites lors de leur synthèse peuvent influencer non seulement leurs propriétés pharmacologiques, mais également leurs interactions avec les membranes biologiques **(Danylo et al., 2017)**.

Dans cette perspective, l'évaluation de la toxicité de ces composés vis-à-vis des globules rouges constitue une étape importante pour la caractérisation de leur profil toxicologique.

Cette étude a pour objectif d'évaluer le potentiel hémolytique de différents dérivés de la rhodanine synthétisés, en déterminant leur capacité à induire l'hémolyse à diverses concentrations. Elle vise également à examiner l'impact des modifications structurales apportées au noyau rhodanine sur cette activité, dans le but d'établir d'éventuelles relations entre les caractéristiques moléculaires des composés et leurs effets sur l'intégrité membranaire des globules rouges.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Les dérivés de la rhodanine

1.1. Structure chimique de la rhodanine

La rhodanine, ou 2-thioxothiazolidin-4-one, est un hétérocycle soufré (C1–C5) appartenant à la famille des dérivés de la thiazolidine. Son noyau hétérocyclique contient à la fois des atomes de soufre et d'azote, ce qui lui confère des propriétés chimiques particulières et une grande diversité structurale : la thiazolidine-2,4-dione, la 4-thioxothiazolidin-2-one et la 2-iminothiazolidin-4-one **(Ansari et al., 2023)**.

L'intérêt chimique de la rhodanine réside dans la possibilité de modifier son noyau hétérocyclique en introduisant des substituants destinés à optimiser les propriétés biologiques des molécules synthétisées afin d'obtenir une grande variété de dérivés **(Kamar et al., 2022 ; Ansari et al., 2023) (Figure N°01)**.

Grâce aux nombreuses modifications pouvant être apportées à cette structure de base, les dérivés de la rhodanine ont fait l'objet de multiples études visant à explorer leurs applications potentielles dans le domaine pharmacologique **(Mousavi et al., 2019 ; Chaurasyia et al., 2023)**. Ces résultats font des dérivés de la rhodanine des candidats prometteurs pour la conception de nouveaux agents thérapeutiques.

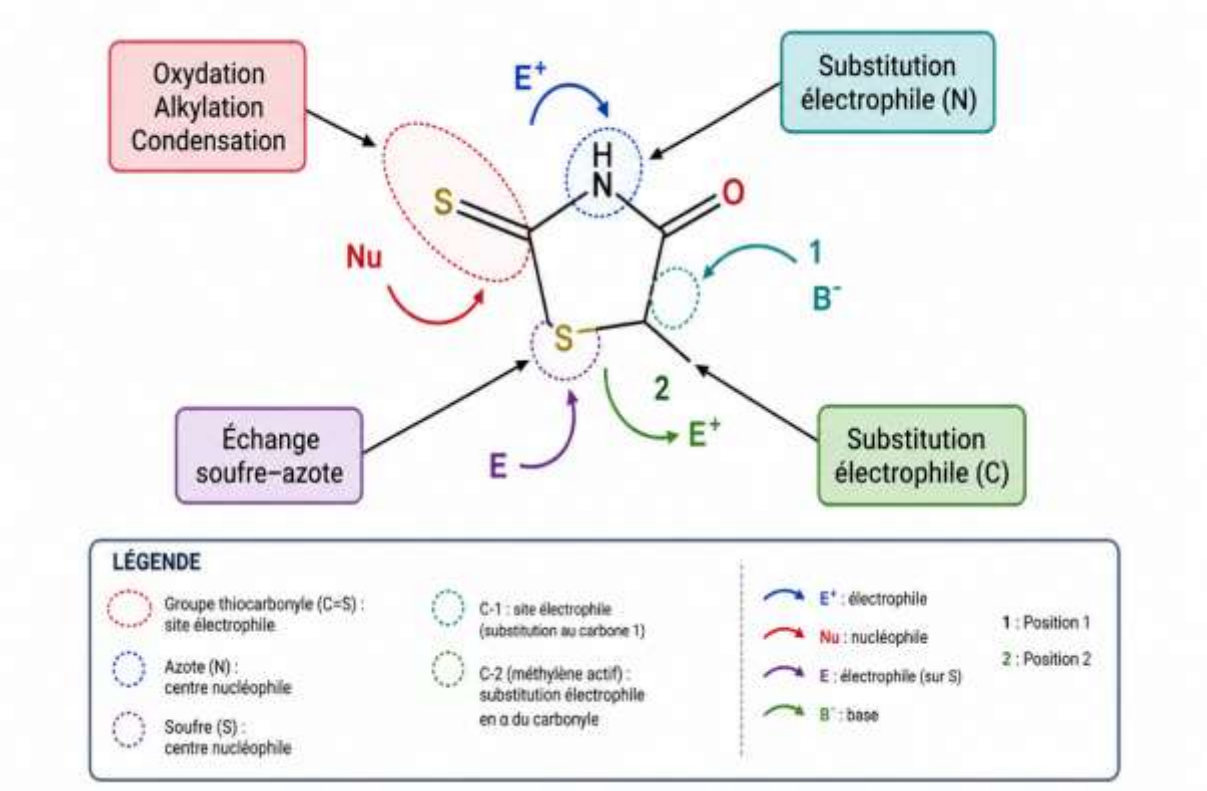


Figure N°01 : Structure chimique de la rhodanine et ses principaux centres réactifs (Rekiba, 2022).

1.2. Propriétés physico-chimiques de la rhodanine

1.2.1. Propriétés physiques

La rhodanine est un composé hétérocyclique soufré appartenant à la famille des thiazolidinones. Son nom systématique selon la nomenclature IUPAC est 2-thioxothiazolidin-4-one **(Figure N°02)**. Elle est identifiée par le numéro CAS 141-84-4**.** Sa formule moléculaire est $C_3H_3NOS_2$**,** correspondant à une masse molaire de 133,20 $g \cdot mol^{-1}$ et à une masse exacte de 132,96560607 Da**.**

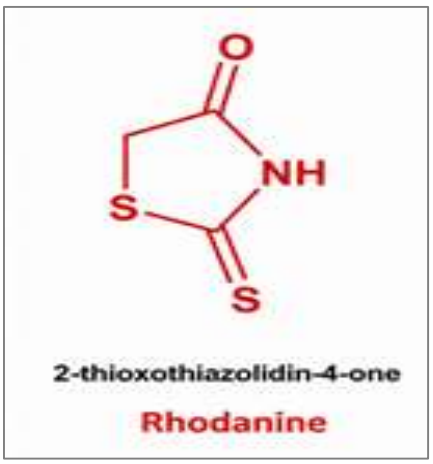


Figure N°02 : Structures chimique de la 2-thioxothiazolidin-4-one.

La rhodanine se présente sous forme de cristaux jaune pâle. Elle peut se cristalliser sous forme de longues aiguilles jaune pâle à partir d'acide acétique glacial ou d'eau, ainsi que sous forme de prismes jaune pâle à partir d'alcool. Sa densité est de 0,868 $g \cdot cm^{-3}$, ce qui est inférieur à celle de l'eau ; elle flotte donc à la surface de celle-ci. Sa densité apparente est de 0,617 et **s**on point de fusion est compris entre 168,5°C et 171 °C.

1.2.2. Propriétés chimiques

La rhodanine est légèrement soluble dans l'eau froide, librement soluble dans l'eau bouillante, soluble dans le méthanol, l'éthanol et le diméthylformamide (DMF), ainsi que dans les solutions alcalines, l'ammoniaque et l'acide acétique chaud. En revanche, elle est insoluble dans l'éther de pétrole.

La rhodanine présente un caractère faiblement acide. Sa constante de dissociation K est de $3x10^{-6}$ à 25 °C, tandis que sa valeur de pKa est de 5,18 à 20 °C **(Tableau N°01)**.

Tableau N°01 : Paramètres physico-chimiques des rhodanines.

Propriété	Valeur
LogP (XLogP3-AA)	0,7
Donneurs de liaison hydrogène (HBD)	1
Accepteurs de liaison hydrogène (HBA)	3
Surface polaire topologique (TPSA)	86,5 $Å^2$
Nombre de liaisons rotatives	0
Charge formelle	0
Complexité moléculaire	122
Caractère acido-basique	Acide faible
Constante de dissociation (K_a)	3×10^{-6} (à 25 °C)
pK_a	5,18 (à 20 °C)

1.2.3. Stabilité thermique

Lorsque la rhodanine est soumise à des températures élevées jusqu'à décomposition, elle libère des fumées hautement toxiques contenant des oxydes d'azote (NO_x) et des oxydes de soufre (SO_x) (PubChem, CID 6967).

1.3. Applications pharmacologiques des dérivés de la rhodanine

En raison de sa structure chimique particulière et de la facilité de sa fonctionnalisation, la rhodanine constitue un noyau important en chimie médicinale. Ses dérivés ont suscité un grand intérêt en raison des diverses activités biologiques et pharmacologiques qu'ils présentent, ce qui les rend prometteurs pour le développement de nouvelles molécules thérapeutiques **(Mermer, 2021 ; Wardab et O'Boyle, 2025)**.

1.3.1. Activité antibactérienne

Les dérivés de la rhodanine présentent une activité antibactérienne prometteuse. Plusieurs de ces composés ont montré une capacité significative à inhiber la croissance des bactéries à Gram positif, y compris des souches résistantes aux antibiotiques telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) **(Akunuri et al., 2022)**. Certains dérivés furanyl-substitués ont démontré leur aptitude à inhiber l'ARN polymérase et à perturber la transcription bactérienne **(Villain-Guillot et al., 2007)**.

De plus, les dérivés de l'acide rhodanine-3-acétique ont présenté une activité remarquable vis-à-vis de plusieurs souches bactériennes multirésistantes **(Patel et Kumari, 2016)**. Certaines molécules ont également montré une activité vis-à-vis des biofilms bactériens tout en présentant une faible cytotoxicité, ce qui souligne l'intérêt du noyau de la rhodanine comme plateforme prometteuse pour le développement de nouveaux agents antibactériens **(Patel et Kumari, 2016).**

1.3.2. Activité anticancéreuse

Les dérivés de la rhodanine présentent également un potentiel important en tant qu'agents anticancéreux, caractérisés par une activité inhibitrice de la prolifération des cellules cancéreuses contre plusieurs lignées cellulaires, notamment les cellules de la leucémie myéloïde chronique K562 et les cellules du cancer du sein MCF-7 **(Trotsko et Szczepański, 2026)**.

Plusieurs composés ont montré une capacité variable à inhiber la croissance des cellules tumorales selon la nature des substitutions chimiques, ce qui met en évidence l'influence de la structure chimique sur l'activité biologique **(Szczepański et al., 2022)**.

Ces composés agissent à travers plusieurs mécanismes principaux, notamment l'induction de l'apoptose ainsi que l'interaction avec des voies de signalisation cellulaire essentielles **(Jung et al., 2018)**. Certains dérivés peuvent également inhiber des cibles moléculaires spécifiques telles que la phosphatase PRL-3, impliquée dans le développement et la progression des cancers **(Lin et al., 2021)**.

1.3.3. Activité antivirale

Les dérivés de la rhodanine suscitent un intérêt croissant en tant qu'échafaudage chimique prometteur présentant une activité antivirale à large spectre tels que le VIH, le virus de l'hépatite C et le virus de la dengue **(Ramkumar et al., 2010 ; Balasubramanian et Patil, 2018 ; Chaurasyia et al., 2023)**. Cette activité est principalement attribuée à leur capacité à inhiber des protéines virales essentielles impliquées dans le cycle de réplication, notamment la protéase

NS3 et la polymérase NS5B du HCV, l'intégrase du VIH ainsi que la glycoprotéine gp41 responsable de l'entrée du virus dans les cellules, en plus de l'inhibition de la protéase NS2B-NS3 du virus de la dengue (**Mousavi et al., 2019)**.

Les dérivés de la rhodanine peuvent interférer avec plusieurs étapes du cycle viral, de l'entrée jusqu'à la réplication, ce qui en fait une plateforme moléculaire prometteuse pour le développement de nouveaux agents antiviraux plus efficaces et plus sélectifs (**Zhang et al., 2020 ; Gentili et al., 2022)**.

1.3.4. Activité antifongique

Les dérivés de la rhodanine présentent un potentiel remarquable en tant que composés à activité antifongique, regroupant différentes familles de molécules actives telles que les dérivés de l'acide rhodanine-3-acétique et les dérivés de la benzylidène-rhodanine **(Doležel et al., 2009)**. Ces composés ont démontré une capacité significative à inhiber la croissance de plusieurs champignons pathogènes, en particulier *Candida albicans* ainsi que d'autres espèces appartenant au genre *Candida* **(Doležel et al., 2009)**. Cet effet biologique est principalement attribué à leur capacité à perturber des mécanismes cellulaires essentiels par l'inhibition de certaines activités enzymatiques cruciales, ce qui entraîne une altération des processus de croissance et de division des cellules fongiques **(Orchard et al., 2004)**.

Par ailleurs, ces dérivés ont montré une activité notable à de très faibles concentrations reflétant ainsi une forte efficacité antifongique **(Orchard et al., 2004 ; Chauhan et al., 2012)**. De plus, certaines molécules ont démontré une activité contre des souches fongiques résistantes aux traitements conventionnels tels que l'amphotéricine B, tout en conservant un bon profil de sécurité et sans cytotoxicité significative sur les cellules de mammifères dans les modèles expérimentaux **(Patel et Kumari, 2016)**.

Certains dérivés de la rhodanine ont également présenté une activité vis-à-vis de la levure *Saccharomyces cerevisiae,* ce qui indique un large spectre d'action antifongique au sein de cette famille chimique **(Arroyo et al., 2011)**. Globalement, les dérivés de la rhodanine constituent une plateforme chimique prometteuse pour le développement de nouveaux agents antifongiques plus efficaces et plus sélectifs **(Paneth et al., 2026)**.

1.3.5. Activité antidiabétique

Plusieurs molécules hybrides associant des noyaux de rhodanine et de phtalimide ont été synthétisées et évaluées pour leur potentiel inhibiteur de l'α-glucosidase une enzyme intervient

dans la dernière étape de la digestion des glucides en favorisant leur transformation en glucose absorbable **(Rekiba, 2022)**.

Les résultats ont mis en évidence un composé particulièrement prometteur **(Figure N°04)**, capable d'inhiber efficacement l'α-glucosidase. Sa valeur de CI_{50} s'est révélée environ deux fois inférieure à celle de l'acarbose, un médicament couramment prescrit dans le traitement du diabète de type 2, ce qui témoigne de son activité antidiabétique remarquable **(Rekiba, 2022)**.

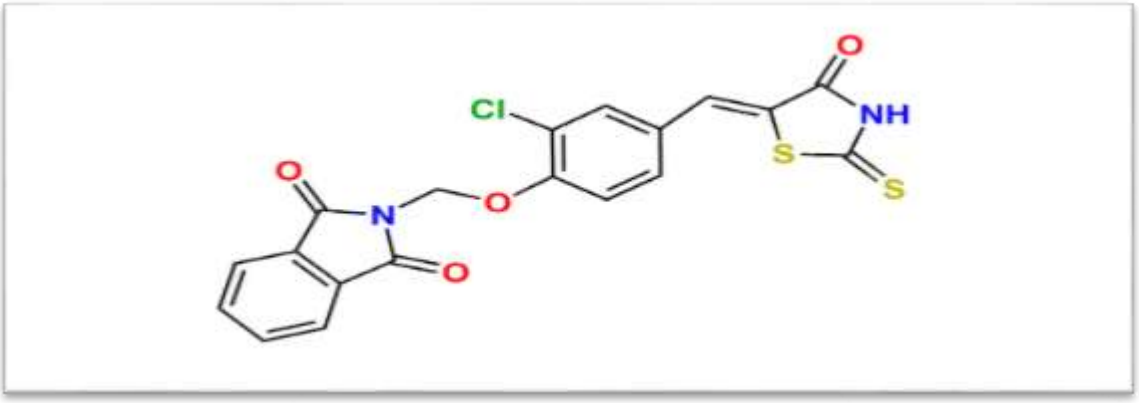


Figure N°03 : Dérivés de la rhodanine à activité antidiabétique (Rekiba, 2022).

2. Activité hémolytique

2.1. Définition

L'hémolyse correspond à la rupture de la membrane des globules rouges, entraînant la libération de l'hémoglobine dans le milieu extracellulaire. Ce phénomène provoque une altération de la structure ou de la perméabilité de la membrane cellulaire **(Sowemimo-Coker, 2002)**.

2.2. Mécanismes de l'hémolyse

L'hémolyse est un phénomène complexe qui fait appel à plusieurs mécanismes contribuant à la destruction des globules rouges : immunologiques, mécaniques, toxiques et infectieuses **(Abramowski, 2021)**. Ces mécanismes peuvent agir de façon isolée ou combinée, et ils diffèrent par leur nature et par leurs conséquences sur l'intégrité des globules rouges **(Sengouga et Dendani, 2019 ; Abramowski, 2021)**.

L'hémolyse mécanique est associée à l'action de forces ou pressions physiques exercées sur les globules rouges, dont l'intensité et la durée d'exposition influencent l'intégrité cellulaire. La compréhension de ces mécanismes a permis d'améliorer les méthodes d'évaluation et de

prédiction des lésions érythrocytaires dans les applications biomédicales **(Faghih et Sharp, 2019 ; Xu et al., 2022)**.

Par ailleurs, le stockage prolongé des globules rouges entraîne des modifications progressives de leur membrane, réduisant leur stabilité et augmentant leur sensibilité à l'hémolyse. Ces altérations se traduisent notamment par une diminution de la déformabilité cellulaire rendant les cellules plus vulnérables aux contraintes osmotiques et mécaniques (**Peris et al., 2025)**.

L'hémolyse chimique peut résulter d'une interaction directe entre certaines substances et les globules rouges, d'un déséquilibre chimique du milieu ou encore de réactions immunologiques induites par la fixation d'anticorps à la surface cellulaire **(Prankerd, 1963)**.

L'hémolyse immunologique survient lorsque des auto-anticorps dirigés contre les antigènes membranaires des globules rouges déclenchent leur destruction, conduisant à une anémie hémolytique auto-immune **(Al-Kuraishy et al., 2022)**. Les altérations structurales et fonctionnelles des globules rouges favorisent également leur reconnaissance par les anticorps, le complément et les cellules phagocytaires, entraînant leur élimination prématurée principalement au niveau de la rate, du foie et de la moelle osseuse **(Frimat et al., 2019)**.

Dans l'ensemble, les données de la littérature indiquent que l'hémolyse est un processus multifactoriel impliquant l'interaction de facteurs mécaniques, chimiques et immunologiques qui compromettent la survie et l'intégrité des globules rouges.

2.3. Facteurs influençant l'hémolyse

Une hémolyse est provoquée par de nombreux facteurs biologiques, chimiques et physiques, qui modifient plus ou moins ses propriétés structurelles et fonctionnelles selon la nature et l'intensité du facteur en cause **(Miller et al., 2003)**.

Une température corporelle élevée, une acidose, un taux élevé de catécholamines, une déshydratation et une concentration sanguine élevée figurent parmi les facteurs pouvant entraîner une hémolyse. Les radicaux libres jouent également un rôle important dans les lésions tissulaires, qui à leur tour endommagent les globules rouges **(Zheng et al., 2019)**.

L'hémolyse est marquée par des altérations, soit transitoires, soit durables, aboutissant à l'émission d'hémoglobine par les hématies **(Chen et al., 2004)**.

L'hémolyse chimique peut être induite par diverses substances hémolytiques, notamment le plomb, le cuivre, les chlorates, l'arsenic, les saponines et certains dérivés cationiques, ces derniers étant associés à une toxicité aiguë plus importante et à un pouvoir hémolytique accru **(Beutler, 2001 ; Chen et al., 2004 ; Zheng et al. 2019)**.

La pression osmotique, la force ionique, le pH et la température constituent également des facteurs susceptibles d'affecter la stabilité des globules rouges en induisant des modifications de leur volume, de leur morphologie et de leur rapport surface/volume. Ces altérations membranaires, lorsqu'elles sont associées à d'autres facteurs de stress, peuvent compromettre l'intégrité cellulaire et conduire à l'hémolyse avec libération d'hémoglobine dans le plasma **(Karabaliev et al., 2025)**.

2.4. Importance du test hémolytique

Les essais de cytotoxicité constituent une étape essentielle dans la caractérisation de nouveaux composés ou matériaux destinés à interagir avec les systèmes biologiques humains **(Yusuf et Nurnahari, 2025)**. Parmi les différentes approches utilisées, les globules rouges représentent un modèle particulièrement pertinent, car ils figurent parmi les premières cellules exposées aux substances administrées par voie intraveineuse, permettant ainsi une évaluation précoce de leur toxicité potentielle **(Tramer et al., 2012)**.

Dans ce contexte, l'une des premières étapes de l'évaluation cytotoxique consiste souvent à déterminer la capacité d'un composé à altérer l'intégrité de la membrane érythrocytaire et à provoquer la libération de son contenu intracellulaire **(Sæbø et al., 2023)**. Le test d'hémolyse repose sur l'étude de l'effet des substances sur les globules rouges et permet d'évaluer leur potentiel à induire une lyse cellulaire **(Santos et al., 2009)**. En raison de sa simplicité et de sa pertinence biologique, ce test constitue un outil important dans les études toxicologiques ainsi que dans le développement de nouveaux médicaments **(Albaayit et al., 2021)**.

L'évaluation de l'activité hémolytique est également largement utilisée pour vérifier la compatibilité hématologique des systèmes d'administration de médicaments, l'intégrité des globules rouges étant considérée comme un indicateur majeur de sécurité avant toute application clinique. De même, l'activité hémolytique représente un paramètre fondamental dans l'évaluation toxicologique des extraits de plantes et dans le processus de développement pharmaceutique **(Sæbø et al., 2023)**.

3. Relation structure–activité et toxicité des dérivés de la rhodanine

3.1. Influence des substituants

L'activité biologique des dérivés de la rhodanine est fortement influencée par la nature et la position des substituants portés par le noyau moléculaire. Les groupes donneurs ou attracteurs d'électrons, tels que OMe, Me, NO_2, Cl, ainsi que la présence de différents hétérocycles, modulent les propriétés électroniques, la lipophilie et les interactions moléculaires, contribuant

ainsi à l'amélioration des activités biologiques **(Kamar et al., 2022 ; Kabir, 2023)**. Les positions de substitution, notamment en C-5 et N-3, jouent un rôle déterminant dans la diversité structurale et pharmacologique des dérivés de la rhodanine, en influençant leur affinité pour les cibles biologiques et leurs propriétés physicochimiques **(Yin et al., 2022 ; Chaurasyia et al., 2023)**.

L'effet des substituants se manifeste dans plusieurs activités biologiques. En cancérologie, l'introduction de groupements aromatiques ou polyméthoxylés favorise les interactions avec les cibles cellulaires et améliore la perméabilité membranaire, ce qui peut renforcer l'activité anticancéreuse **(Tokalı et al., 2026)**. Dans le domaine antifongique, l'augmentation de la lipophilie tend à accroître l'efficacité des composés, bien qu'elle puisse également s'accompagner d'une toxicité plus élevée **(Paneth et al., 2026)**. De même, dans les activités inhibitrices enzymatiques, les substituants halogénés, notamment Cl, Br et F, sont souvent associés à une amélioration de la puissance biologique, tandis que les groupes aryles et alkyles contribuent à moduler la sélectivité et l'affinité de liaison **(Ramkumar et al., 2010 ; Gupta, 2018)**.

Au-delà de leurs effets biologiques, les substituants influencent également l'organisation moléculaire et les interactions supramoléculaires au sein des structures cristallines, affectant ainsi certaines propriétés physicochimiques des composés **(Jones, 2017)**.

3.2. Toxicité des dérivés de la rhodanine

Les études consacrées à l'évaluation biologique des dérivés de la rhodanine ont mis en évidence leur potentiel pharmacologique ainsi que la nécessité d'examiner leur profil de sécurité. L'évaluation de la cytotoxicité constitue une étape essentielle dans le développement de ces composés afin d'optimiser leur efficacité thérapeutique tout en limitant leurs effets indésirables **(Danylo et al., 2017)**.

Par ailleurs, plusieurs dérivés de la rhodanine ont présenté des activités antitumorales associées à des effets cytotoxiques sur différentes lignées cellulaires cancéreuses. Les études de relation structure-activité ont montré que les modifications apportées au noyau rhodanine influencent significativement l'intensité de cette activité, certaines substitutions permettant d'améliorer l'efficacité anticancéreuse tout en modulant le profil toxicologique des composés **(Szczepański et al., 2022)**.

En complément des essais de cytotoxicité, l'évaluation de l'activité hémolytique est fréquemment utilisée pour apprécier la biocompatibilité des dérivés de la rhodanine, la

préservation de l'intégrité des globules rouges constituant un indicateur important de leur sécurité potentielle en vue d'une utilisation clinique.

4. Objectif général

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'activité hémolytique de trois dérivés synthétisés de la rhodanine à travers l'analyse de leurs effets sur l'intégrité membranaire des érythrocytes. Elle vise également à explorer une éventuelle relation structure–activité en corrélant les caractéristiques chimiques de ces composés avec leur potentiel hémolytique.

MATERIEL ET METHODES

Le présent travail vise à étudier l'activité hémolytique de nouveaux dérivés de la rhodanine obtenus par synthèse chimique. Les travaux expérimentaux ont été réalisés au Laboratoire pédagogique de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers (SNV/STU) de l'Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen.

1. Synthèse de nouveaux N-allyl-5-arylidène-2-thioxothiazolidin-4-ones

La préparation des composés évalués pour cette étude a été effectuée par le Pr Mohammed BENABDALLAH, enseignant-chercheur au Département de Chimie de l'Université de Tlemcen. Ces travaux de synthèse ont été réalisés au sein du Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO).

Les composés ont été obtenus par une réaction de condensation entre le *N*-allyl-rhodanine et différents aldéhydes aromatiques, en présence d'acétate d'ammonium ($AcONH_4$) dans l'eau sous reflux pendant 20 minutes **(Figure N°04)**.

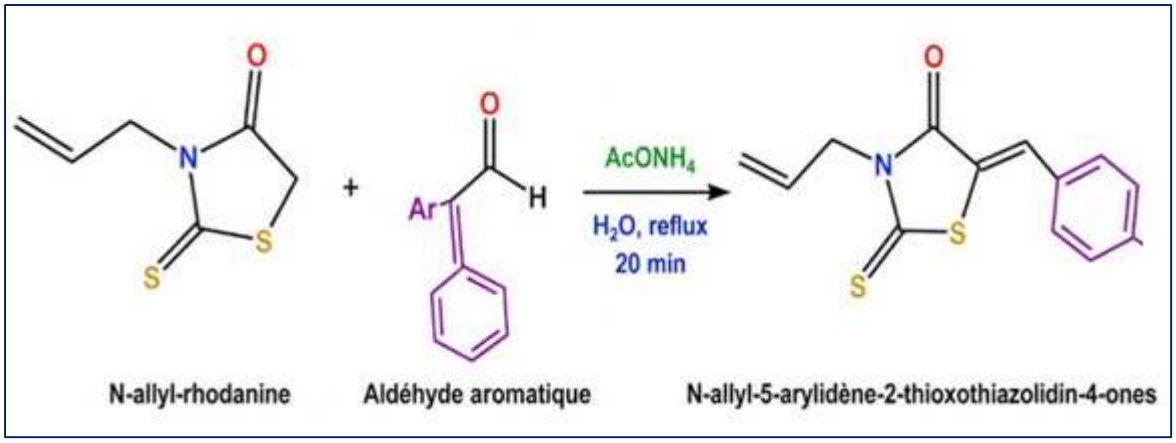
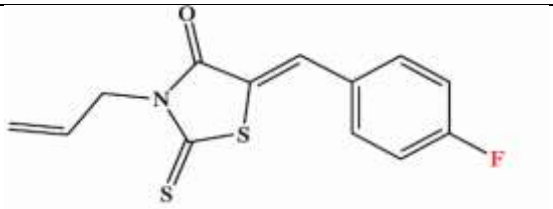
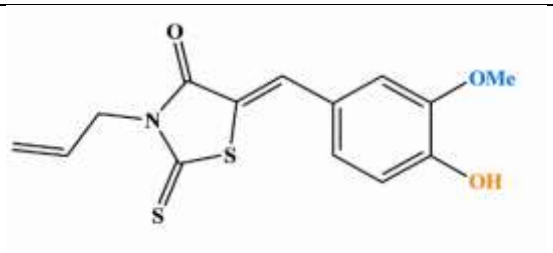
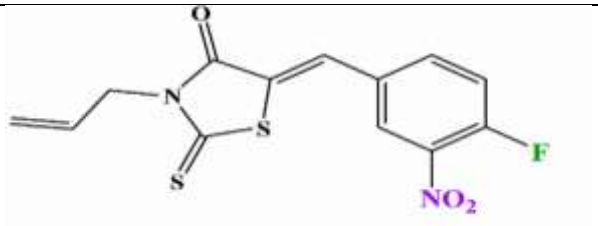


Figure N°04 : Schéma réactionnel menant à la synthèse des *N*-allyl-5-arylidène-2-thioxothiazolidin-4-ones (dérivés de la rhodanine).

Cette méthode a permis d'obtenir plusieurs dérivés de *N*-allyl-5-arylidène-2-thioxothiazolidin-4-one. **Tableau N°02** représente les structures chimiques 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.

Nomenclature chimique	Structure	code
N-Allyl-5-(4-fluorobenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one		P02
N-Allyl-5-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène) -2-thioxothiazolidin-4-one		P06
N-Allyl-5-(4-fluoro-3-nitrobenzylidène)-2-thioxothiazolidin-4-one		P13

2. Réactifs et solution utilisés pour le test d'hémolyse

Le **tableau N°03** présente les réactifs et les solutions utilisés pour l'évaluation de l'activité hémolytique sur les érythrocytes.

Tableau N°03 : Réactifs et solutions utilisés pour l'évaluation de l'activité hémolytique.

Réactif / solution	Nom chimique	Rôle expérimental
Triton X-100	Polyoxyéthylène octylphényl éther	Témoin positif induisant une hémolyse totale des érythrocytes
PBS	Tampon Phosphate Salin	Témoin négatif assurant le maintien de l'intégrité des globules rouges
DMSO	Diméthylsulfoxyde	Témoin de solvant permettant de vérifier l'absence d'effet hémolytique du DMSO sur les érythrocytes.
Nacl 150mM	Chlorure de sodium	Solution saline isotonique utilisée pour la préparation et la dilution des suspensions érythrocytaires.

3. Matériel biologique

Le sang utilisé pour le test hémolytique a été prélevé auprès d'un donneur unique adulte sain, âgé de 28 ans et ne présentant aucune pathologie connue. Le prélèvement a été effectué dans un tube contenant l'anticoagulant EDTA afin de prévenir la coagulation sanguine et de préserver l'intégrité des érythrocytes.

Après le prélèvement, l'échantillon sanguin a été immédiatement acheminé au laboratoire et utilisé le même jour pour la réalisation du test hémolytique. Aucune conservation prolongée n'a été effectuée, afin de maintenir la viabilité et les propriétés physiologiques des globules rouges et d'assurer la fiabilité des résultats obtenus.

4. Préparation des échantillons

4.1. Préparation des solutions mères des dérives de la rhodanine

Les solutions mères des dérivés synthétisés (P02, P06 et P13) ont été préparées en les dissolvant dans le DMSO, sous agitation jusqu'à dissolution complète et obtention d'une solution homogène, ce qui correspond à une concentration de 10 mg/ml pour chaque solution mère.

Le DMSO a été utilisé comme solvant en raison de son efficacité élevée pour la solubilisation des composés organiques et pour assurer l'homogénéité des solutions préparées. Sa concentration finale dans le milieu expérimental a été ajustée de manière à ne pas dépasser 1 %. Ce pourcentage est inclus dans une plage couramment utilisée dans les études biologiques où les données de la littérature indiquent qu'il ne présente pas d'effet hémolytique sur les érythrocytes **(Hoyberghs et al., 2021)**. Un témoin contenant 1 % de DMSO a également été utilisé afin de contrôler l'effet éventuel du solvant et de le distinguer de celui des composés étudiés.

4.2. Préparation des différentes concentrations

Les essais biologiques ont été réalisés à partir de solutions mères des composés synthétisés (10 mg/ml). Chaque dérivé a été évalué dans les mêmes conditions expérimentales à deux concentrations, 1 mg/ml et 10 mg/ml.

5. Test de l'activité hémolytique

5.1. Principe

L'activité hémolytique des produits de synthèse a été évaluée afin d'étudier leur effet sur la membrane des globules rouges humains. Lorsque cette membrane est endommagée, les érythrocytes se lysent et libèrent leur hémoglobine dans le milieu, ce qui entraîne une coloration

du surnageant. Le taux d'hémolyse est ensuite déterminé par mesure de l'absorbance du surnageant. Une absorbance plus élevée indique une plus grande libération d'hémoglobine et, par conséquent, une cytotoxicité plus importante des composés testés.

5.2. Préparation de la suspension sanguine

La suspension érythrocytaire a été préparée selon les étapes suivantes :

- Prélèvement du sang d'un donneur sain dans un tube contenant de l'EDTA ;
- Centrifugation à 3000 tours/min pendant 10 min ;
- Élimination du plasma ;
- Lavage du culot globulaire à trois reprises avec une solution saline à 150 mM
- Préparation d'une suspension sanguine à 20 %.

5.3. Mode opératoire

Le protocole expérimental adopté dans le cadre de cette étude correspond à celui décrit par **Bulmus et al. (2003) (Figure N°05)**.

- Trois produits de synthèse (P02, P06, P13) ont été évalués après leur solubilisation dans le DMSO. Chaque produit a été testé à deux concentrations différentes (1 et 10 mg/ml).
- Les échantillons ont été incubés à 37 °C pendant différentes durées (15, 30, 45 et 60 min) afin d'évaluer l'effet du temps d'incubation sur la réponse biologique (cinétique de l'hémolyse).
- Après incubation, les échantillons ont subi une centrifugation à 3000 rpm pendant 10 min.
- Le surnageant obtenu est récupéré pour mesurer l'absorbance à 550nm.

Les témoins suivants ont été réalisés dans les mêmes conditions :

- Témoin positif : Triton X-100 (hémolyse totale)
- Témoin négatif : PBS (absence d'hémolyse)
- Témoin DMSO : DMSO à 1 % (évaluation de l'effet de solvant).

Les taux d'hémolyse ont été déterminés par l'équation suivante :

$$\textbf{Taux d'hémolyse (\%)} = \frac{\textbf{Absorbance du test} - \textbf{Absorbance du contrôle négatif}}{\textbf{Absorbance du contrôle positif} - \textbf{Absorbance du contrôle négatif}}$$

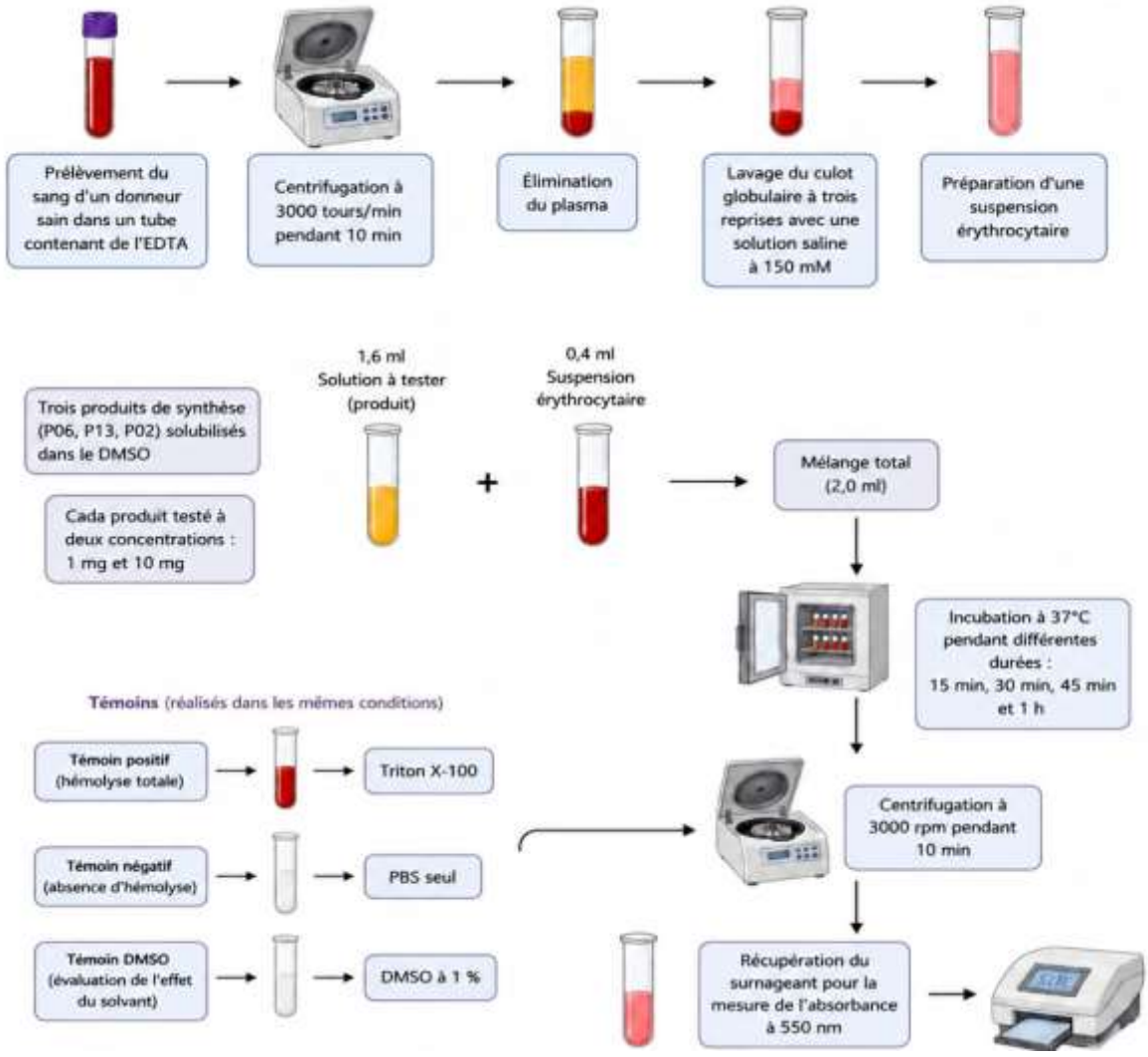


Figure N°05 : Protocole de l'activité hémolytique.

RESULTATS ET DISCUSSION

Notre étude s'est focalisée sur l'évaluation de l'activité hémolytique de trois (03) produits de synthèse dérivés de la rhodanine.

Les composés synthétisés présentent une faible solubilité dans l'eau. Afin de faciliter leur mise en solution, le diméthylsulfoxyde (DMSO) a été utilisé comme solvant. Grâce à sa nature polaire et à son aptitude à dissoudre une large variété de molécules organiques, le DMSO constitue un solvant particulièrement adapté aux applications biologiques **(Thirumala et al., 2010 ; Mazari, 2011 ; Murray et al., 2020 ; Kaiser et al., 2021).**

1. Évaluation de l'activité hémolytique

1.1. Pourcentage d'hémolyse obtenu

D'après les résultats obtenus du test hémolytique, les dérivés de la rhodanine étudiés ont présenté des comportements différents en termes de taux d'hémolyse, en fonction du temps d'incubation et de la concentration.

Le produit P06 a présenté les taux d'hémolyse les plus élevés **(Figure N°06)**.

À la concentration de 1 mg/ml, le taux d'hémolyse a augmenté progressivement au cours du temps pour atteindre environ 75 % après 60 min d'incubation.

À la concentration de 10 mg/ml, les taux d'hémolyse observés étaient systématiquement plus élevés et ont conduit à une hémolyse totale des érythrocytes (100 %) après 60 min, mettant en évidence un effet marqué de la concentration sur l'activité hémolytique de ce dérivé.

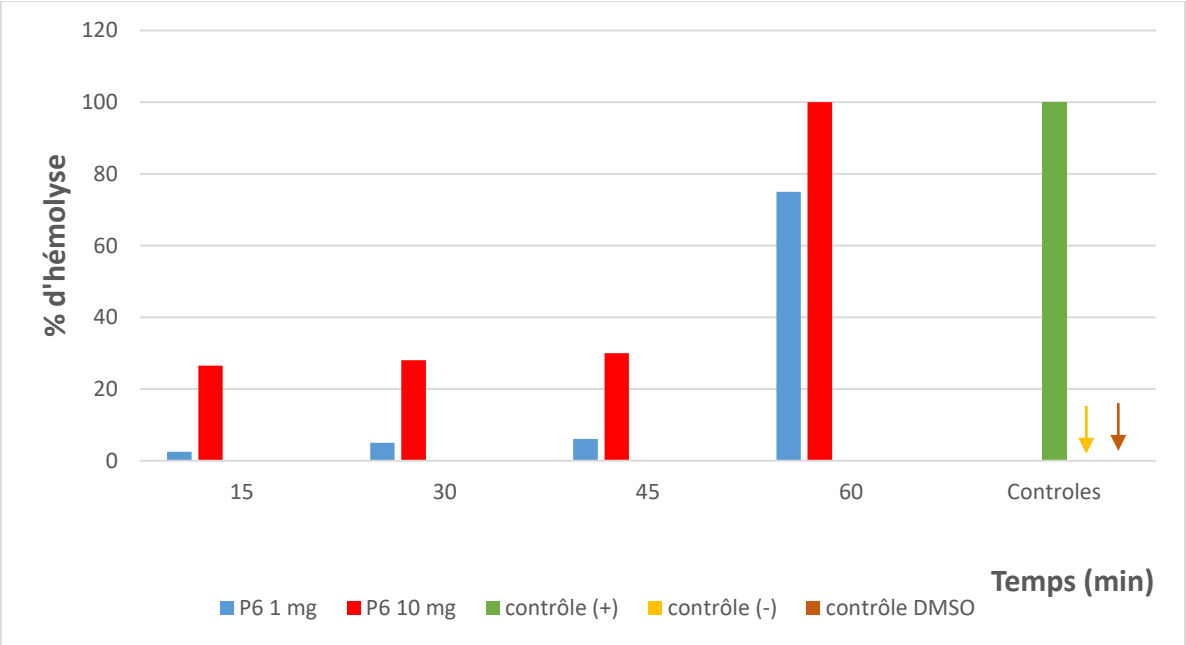


Figure N°06 : Évolution du taux d'hémolyse du produit P06 en fonction du temps et de la concentration.

Concernant le produit de synthèse P02, aucun taux d'hémolyse significatif n'a été observé à la concentration de 1 mg/ml durant toute la période d'incubation **(Figure N°07)**.

À la concentration de 10 mg/ml, aucune hémolyse n'a été détectée durant les 45 premières minutes d'incubation. Une légère hémolyse n'a été observée qu'après 60 min, avec un taux d'hémolyse d'environ 3 %.

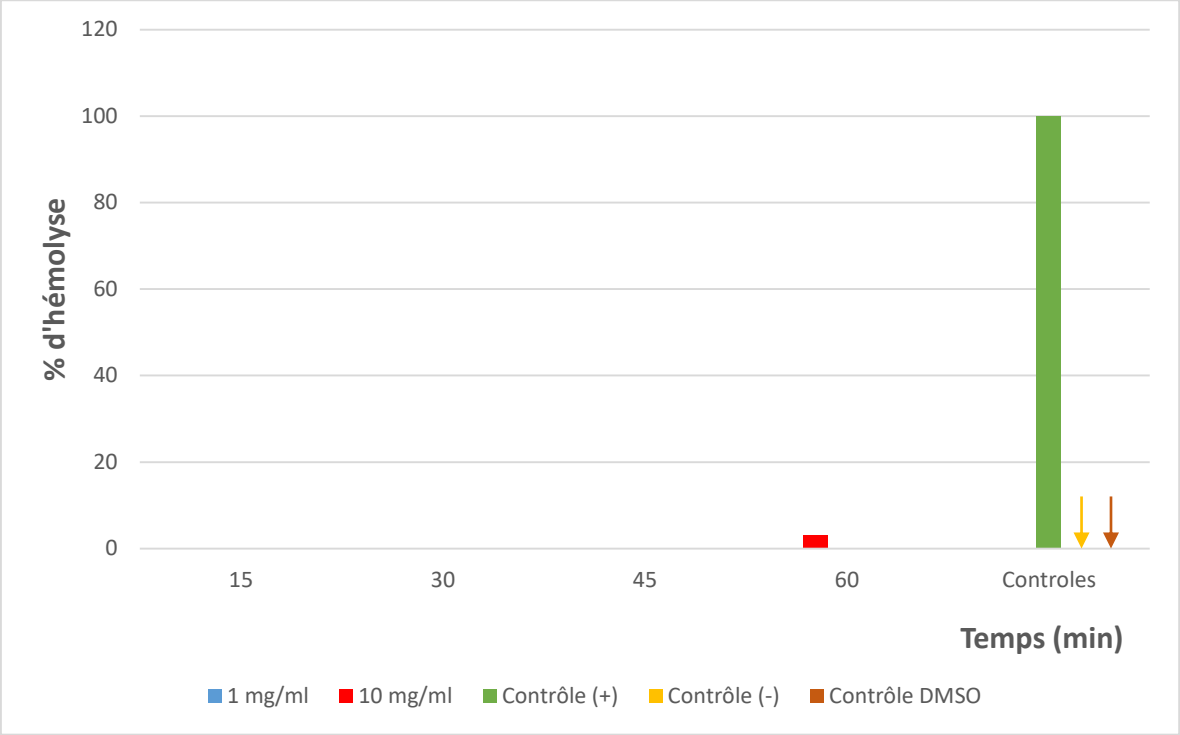


Figure N°07 : Évolution du taux d'hémolyse du dérivé P02 en fonction du temps et de la concentration.

De même, le dérivé P13 n'a induit aucun taux d'hémolyse significatif à la concentration de 1 mg/ml durant toute la période d'incubation **(Figure N°08)**. À la concentration de 10 mg/ml, aucune hémolyse n'a été observée durant les 45 premières minutes d'incubation. Après 60 min d'incubation, le taux d'hémolyse a atteint environ 3,5 %.

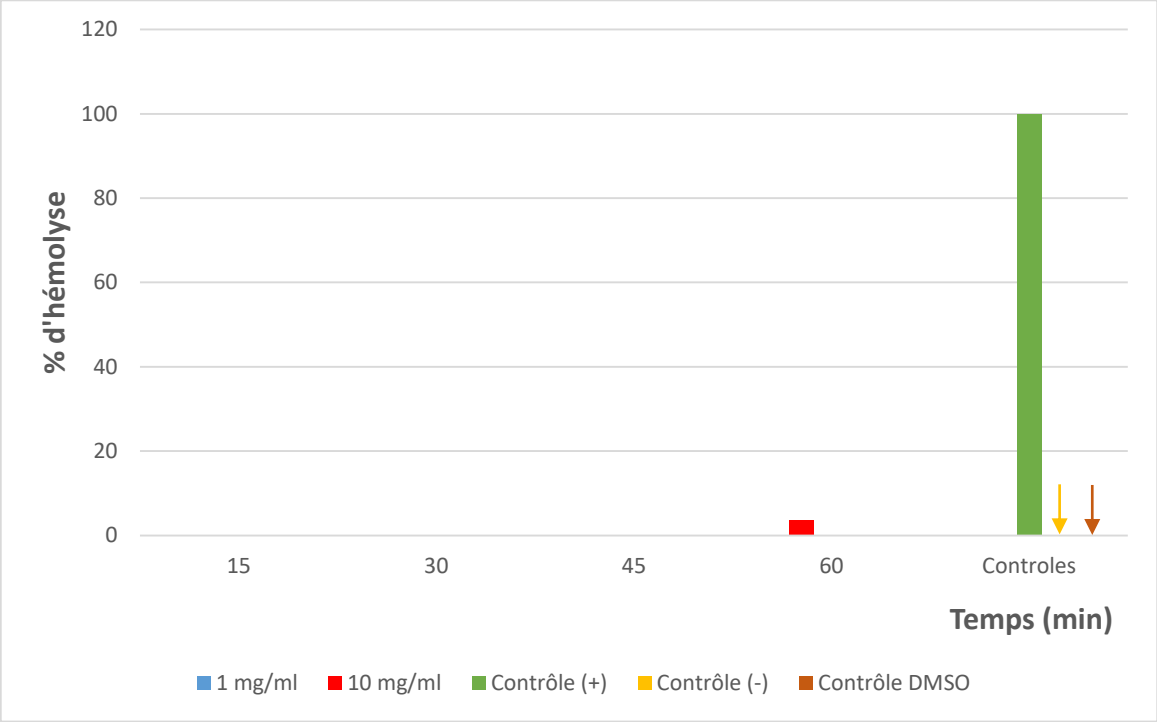


Figure N°08 : Évolution du taux d'hémolyse du dérivé P13 en fonction du temps et de la concentration.

Selon la classification proposée par **Totea et al. (2014)**, les produits présentant un taux d'hémolyse inférieur à 2% sont considérés comme non hémolytiques, ceux dont le taux d'hémolyse est compris entre 2 et 5% sont classés comme légèrement hémolytiques, tandis qu'un taux supérieur à 5% traduit un caractère hémolytique.

Sur cette base, les dérivés P02 et P13 sont classés comme non hémolytiques à la concentration de 1 mg/ml et légèrement hémolytiques à la concentration de 10 mg/ml. En revanche, le dérivé P06 présente un caractère hémolytique aux deux concentrations testées, celui-ci étant plus importante à 10 mg/ml.

La validité des tests a été vérifiée à l'aide de différents témoins. Le Triton X-100 (1%) a été utilisé comme contrôle positif en raison de sa capacité à induire une lyse complète des érythrocytes ; conformément aux données de la littérature, il a provoqué une hémolyse totale (100 %), ce qui confirme la validité de nos résultats **(Singh et al., 2019)**.

À l'inverse, le PBS a été utilisé comme contrôle négatif et il n'a provoqué aucune hémolyse, conformément aux résultats rapportés dans les études d'hémocompatibilité où il est couramment utilisé comme référence de non-hémolyse **(Halevas et al., 2021)**.

Par ailleurs, un control témoin contenant 1 % de DMSO a été inclus afin de vérifier l'absence d'effet hémolytique du solvant utilisé pour la dissolution des dérivés testés. Les résultats ont

montré qu'aucun taux d'hémolyse significatif n'était associé au DMSO, confirmant qu'il n'a pas interféré avec l'évaluation de l'activité hémolytique des dérivés de la rhodanine étudiés, ce qui est conforme aux observations rapportées par **Hoyberghs et al. (2021)**.

Dans l'ensemble, ces résultats montrent que les dérivés de la rhodanine P02 et P13 présentent une bonne hémocompatibilité dans les conditions expérimentales étudiées, contrairement au dérivé P06 qui manifeste un potentiel hémolytique important, particulièrement à forte concentration et après un temps d'exposition prolongé.

1.2. Influence de la concentration sur l'activité hémolytique

Les résultats du test hémolytique montrent que l'effet de la concentration varie selon le dérivé de la rhodanine étudié. A partir les valeurs d'absorbance présentées dans l'annexe I, le composé P06 présente une activité hémolytique qui augmente avec la concentration.

En effet, les absorbances obtenues à 10 mg/ml sont supérieures à celles mesurées à 1 mg/ml pour tous les temps d'incubation, traduisant une augmentation de la lyse des érythrocytes avec l'augmentation de la concentration. Cet effet est particulièrement marqué après 60 minutes d'incubation, où l'absorbance passe de 1,59 à 2,00.

En revanche, les composés P02 et P13 n'ont induit aucune hémolyse aux concentrations testées, les valeurs d'absorbance restant nulles tout au long de l'expérience (annexe I).

Ces observations suggèrent que l'influence de la concentration dépend non seulement de la quantité du produit utilisée, mais également de sa structure chimique, puisque seul le composé P06 présente une activité hémolytique concentration-dépendante.

1.3. Étude comparative des dérivés de la rhodanine

Les dérivés de la rhodanine étudiés (P02, P06 et P13) possèdent tous un même squelette de base de type *N*-allyl-5-arylidène-2-thioxothiazolidin-4-one comme le montre la **(Figure N°09).**

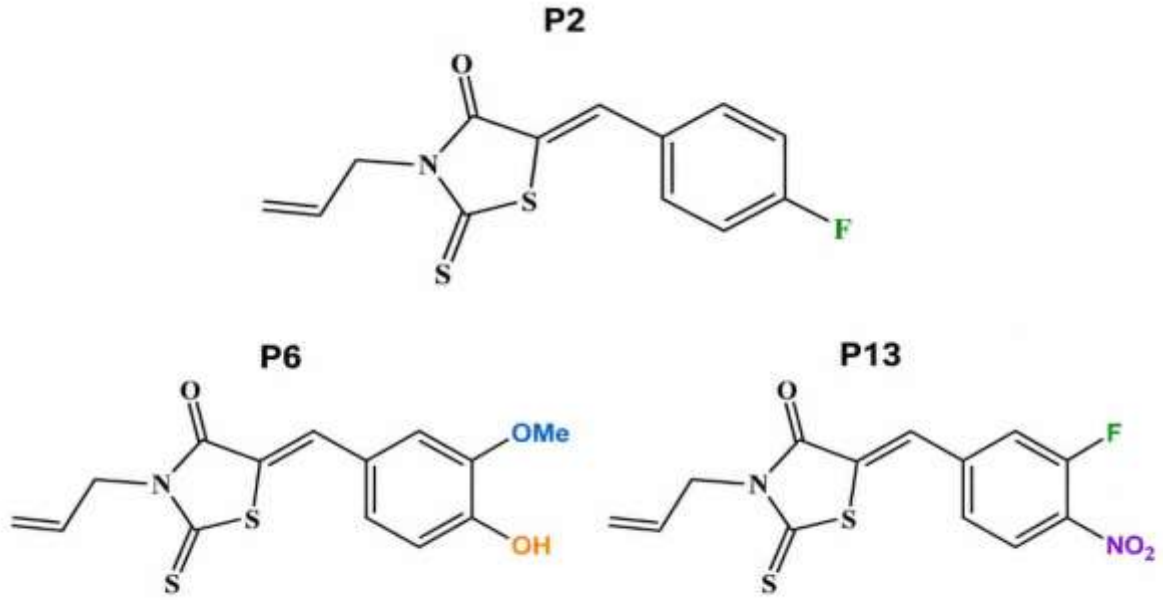


Figure N°09 : Structures chimique des produits P02, P06 et P13.

Toutefois, ces composés se distinguent par la nature des substituants portés par le noyau aromatique, ce qui peut moduler leurs propriétés électroniques, physicochimiques ainsi que leur activité biologique. Les principales différences structurales sont présentées dans le **Tableau N°04.**

Tableau N°04 : Comparaison structurale des dérivés de la rhodanine étudiés.

Produits de synthèse	Substituants sur le noyau aromatique	Effet électronique principal
P02	F	Faiblement attracteur d'électrons
P06	OMe et OH	Donneurs d'électrons
P13	F et NO_2	Fortement attracteurs d'électrons

Les données présentées dans le **Tableau N°4** révèlent que le composé P02, substitué par un atome de fluor, présente un caractère globalement attracteur d'électrons. Le composé P06, portant des groupements méthoxy (-OMe) et hydroxyle (-OH), présente un caractère donneur d'électrons accompagné d'une polarité plus élevée et d'une capacité accrue à établir des interactions par liaisons hydrogène.

En revanche, le composé P13, qui contient simultanément un atome de fluor et un groupement nitro (-NO_2), groupe fortement électronégatif qui se caractérise par un effet électronique fortement attracteur d'électrons, l'ensemble confère au noyau aromatique un caractère plus électro-déficient (pauvre en densité électronique).

Ces différences de distribution électronique entre les dérivés influencent directement leurs propriétés physicochimiques et peuvent influencer sur leur activité biologique, mettant en évidence l'importance de la relation structure–activité (SAR).

2. Discussion des résultats

2.1. Relation structure–activité hémolytique

Pour expliquer les différences observées dans l'activité hémolytique entre les dérivés étudiés, le concept de relation structure-activité (SAR) a été utilisé, qui permet de relier ces différences à la nature des substituants et à leur effet sur les propriétés biologiques des composés.

Le dérivé P06 contient deux groupes, un méthoxy (OMe) et un hydroxyle (OH). Les études de la relation structure –activité (SAR) ont montré que ces substituants peuvent moduler l'activité biologique des composés en fonction de leur nature et de leur position au sein de la structure chimique **(Szczepański et al., 2022)**.

Liew et al. (2020) et **Szczepański et al. (2022)** ont indiqué que les substituants aromatiques tels que OMe et OH peuvent modifier l'activité biologique ainsi que la cytotoxicité des composés, en soulignant que cet effet dépend du contexte structural global de la molécule.

Pawlak et al. (2021) ont montré que l'effet du groupe OMe dépend de sa position dans la molécule et ne conduit pas nécessairement à une augmentation de l'activité biologique, tandis que **Tang et Liu (2007)** ont rapporté que l'effet du groupe OH dépend fortement de sa position structurale.

De plus, **Aidiel et al. (2025)** ont indiqué que le groupe OMe peut influencer l'activité biologique en modifiant certaines propriétés physicochimiques du composé et en augmentant sa lipophilie, notamment en présence d'un groupe OH. La lipophilie joue un rôle déterminant dans l'activité biologique des composés en influençant leur capacité à traverser les membranes cellulaires et à interagir avec leurs cibles biologiques.

Dans le cadre de l'activité hémolytique, une augmentation de la lipophilie favorise généralement l'interaction des molécules avec la membrane lipidique des érythrocytes. Cette interaction peut perturber l'organisation de la bicouche membranaire, entraînant une

augmentation de sa perméabilité et par conséquent la lyse des globules rouges **(Aidiel et al., 2025)**.

La lipophilie constitue un facteur susceptible de moduler l'activité hémolytique des dérivés de la rhodanine et peut contribuer à expliquer les différences d'activité observées entre les composés étudiés. Ces études confirment le rôle important des substituants dans la modulation du comportement biologique des composés.

Cyboran-Mikołajczyk et al. (2026) ont montré que certains composés contenant des groupes OMe présentent une faible activité hémolytique observée après une exposition prolongée et à des concentrations élevées, tandis que **Cordier et al. (2006)** ont rapporté que l'effet hémolytique des composés contenant un groupement OMe ne peut pas être attribué uniquement à ce groupe, mais dépend de la structure chimique globale et de ses métabolites.

Da Silva et al. (2004) ont également montré que les différences structurales entre composés entraînent des variations importantes de l'activité hémolytique. Ainsi, l'activité hémolytique observée pour le dérivé P06 pourrait résulter de l'effet combiné des groupes OMe et OH dans la structure globale de la molécule, plutôt que de la présence d'un seul substituant.

Le dérivé P02 contenant un atome de fluor (F) n'a montré pratiquement aucune activité hémolytique durant la majeure partie de l'incubation, avec une très faible hémolyse uniquement après 60 minutes et à la concentration élevée de 10 mg/ml. Ces résultats concordent avec ceux de **Bogdanov et al. (2019),** qui ont rapporté l'absence de hémotoxicité pour certains composés fluorés. **Wen et al. (2010)** ont également montré que la fluoration peut améliorer la biocompatibilité sanguine et réduire les interactions défavorables avec les cellules sanguines.

De plus, le dérivé P13 contenant du fluor (F) et un groupe nitro (NO_2) n'a présenté aucune activité hémolytique notable pendant la majeure partie de l'incubation, avec une faible hémolyse uniquement à 60 minutes et à la concentration de 10 mg/ml. Cette observation est cohérente avec les résultats de **Roriz et al. (2020),** qui ont montré que les composés contenant un groupe nitro (NO_2) n'induisent pas d'activité hémolytique significative sur les érythrocytes.

La présence du fluor pourrait également contribuer au maintien de la biocompatibilité sanguine, conformément aux résultats de **Wen et al. (2010)** et **Bogdanov et al. (2019)**.

Au regard de l'ensemble des résultats obtenus, notre étude suggèrent que les différences d'activité hémolytique entre les trois dérivés sont liées à la structure chimique globale des composés ainsi qu'à la nature des substituants présents sur le noyau rhodanine. Cela est en accord avec le concept de relation structure–activité (SAR) qui souligne l'importance de l'effet

combiné des facteurs structuraux, physicochimiques et électroniques dans la détermination du comportement biologique des composés. Il est également à noter que l'apparition de l'activité hémolytique peut être influencée par les conditions expérimentales, notamment la durée d'incubation et la concentration testée.

2.2. Implications pharmacologiques et toxicologiques des substituants

L'incorporation du fluor dans les molécules pharmaceutiques constitue une stratégie largement utilisée pour optimiser leurs propriétés physico-chimiques et pharmacologiques. La fluoration peut notamment améliorer la perméabilité membranaire, la stabilité métabolique, la lipophilie ainsi que les propriétés pharmacocinétiques, favorisant ainsi une meilleure efficacité thérapeutique **(Shah et Westwell, 2007 ; Gillis et al., 2015 ; Richardson, 2021)**.

Toutefois, bien que le fluor puisse avoir des effets bénéfiques, une exposition excessive devient toxique. Des doses élevées peuvent induire une fluorose, un stress oxydatif, des perturbations du métabolisme cellulaire et des altérations hématologiques pouvant conduire à une anémie. Des effets toxiques sur plusieurs organes ainsi qu'un potentiel impact sur le matériel génétique ont également été rapportés **(Strunecká et al., 2004 ; Dhar et Bhatnagar, 2009 ; Arpita et Bidyut, 2012 ; Kyzer et Martens, 2021)**.

Par ailleurs, le groupe nitro (-NO_2) est considéré comme une fonction chimique à la fois pharmacologiquement active et potentiellement toxique, largement associé à la mutagénicité et à la génotoxicité tout en présentant diverses activités biologiques telles que des effets anticancéreux, antibactériens et antiparasitaires, ce qui en fait un pharmacophore et un toxicophore **(Nepali et al., 2018 ; Noriega et al., 2022)**.

Malgré leur intérêt thérapeutique, certains composés nitrés sont également limités par leur toxicité potentielle et leur capacité à induire des effets génotoxiques **(Chin Chung et al., 2011; Patterson et Wyllie, 2014)**.

Par ailleurs, selon **Eropkin et al. (2013)** l'augmentation du nombre de groupes OH favorise la solubilité des composés dans l'eau ce qui facilite leur interaction avec les systèmes biologiques et contribue au renforcement de leur activité biologique, tout en maintenant une faible toxicité cellulaire

Les études de relations structure-activité montrent que les groupes OH influencent fortement la solubilité, la biodisponibilité, la pharmacocinétique et les interactions avec les récepteurs et les enzymes **(Bazzini et Wermuth, 2008 ; Gajjar et al., 2015)**.

Cependant, l'effet des groupes OH sur la toxicité dépend fortement de leur position dans la structure moléculaire, pouvant augmenter ou diminuer la toxicité selon les systèmes étudiés **(Wu et al., 2013 ; Deng et al., 2023)**.

Plusieurs études ont montré que les groupements OMe, selon leur position, influencent significativement l'activité anticancéreuse et l'inhibition de la migration cellulaire, avec une augmentation de l'activité biologique liée à leur nombre **(Metwally et al., 2013)**.

De même, les études SAR indiquent que les groupes OH et OMe modulent les activités antioxydantes et antiprolifératives des dérivés du benzothiazole **(Racané et al., 2020)**, ce qui confirme l'importance de ces substituants pour améliorer les propriétés pharmacologiques des composés thérapeutiques **(Hille et al., 2009)**. La toxicité des produits 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

Les données révèlent que l'activité hémolytique 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.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail a porté sur l'évaluation de l'activité hémolytique de trois dérivés synthétisés de la rhodanine (P02, P06 et P13) afin d'apprécier leur innocuité vis-à-vis des érythrocytes et d'étudier l'influence des modifications structurales sur leur comportement biologique.

Les résultats obtenus ont montré des différences notables entre les composés étudiés. Le dérivé P06 a présenté une activité hémolytique importante, qui augmente en fonction de la concentration et du temps d'incubation. À la concentration de 1 mg/ml, le taux d'hémolyse a progressivement augmenté pour atteindre 75 % après 60 minutes d'incubation. À la concentration de 10 mg/ml, une hémolyse totale (100 %) a été observée après une heure, traduisant un effet fortement dépendant de la concentration.

Les dérivés P02 et P13 n'ont montré aucune activité hémolytique à la concentration de 1 mg/ml. À la concentration de 10 mg/ml, seule une faible hémolyse a été observée après 60 minutes d'incubation, avec des taux respectifs de 3 % pour P02 et 3,5 % pour P13. Ces résultats indiquent une meilleure compatibilité de ces deux composés avec les membranes érythrocytaires.

L'ensemble des résultats met en évidence l'influence importante des modifications structurales et de la nature des substituants sur l'activité hémolytique des dérivés de la rhodanine.

Ainsi, l'objectif principal de cette étude a été atteint, puisqu'il a permis d'évaluer et de comparer le comportement hémolytique des différents composés étudiés et d'établir une relation entre leur structure chimique et leur effet sur les érythrocytes.

Les dérivés de la rhodanine constituent une famille de composés d'un grand intérêt en raison de la diversité de leurs propriétés biologiques et physicochimiques.

Au-delà de l'activité hémolytique étudiée dans ce travail, l'exploration des autres activités biologiques pourrait contribuer à une meilleure évaluation de leur potentiel pharmacologique.

Les résultats obtenus dans ce travail ouvrent plusieurs perspectives de recherche. Il serait donc intéressant d' :

- Approfondir l'étude des propriétés physicochimiques et biologiques des dérivés de la rhodanine afin de mieux comprendre leurs mécanismes d'action.
- Explorer leur utilisation comme agents de détection et de dosage.
- Développer des applications pour la détection des métaux lourds dans les échantillons environnementaux.
- Étendre les recherches à de nouveaux dérivés structuraux dans le but d'identifier des composés aux propriétés améliorées et à plus large spectre d'applications.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abramowski, S. W. (2021). Hemolysis: Mechanism and clinico-biological consequences. *Transfusion Clinique et Biologique*, 28(4), 364-366.
2. Aidiel, M., Abdul Mutalib, M., Ramasamy, R., Nik Ramli, N. N., Tang, S. G. H., & Adam, S. H. (2025). Mechanistic Insights into the Anticancer Potential of Methoxyflavones Analogs: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland), 30*(2), 346.
3. Akunuri, R., Unnissa, T., Kaul, G., Akhir, A., Saxena, D., Wajidali, M., Veerareddy, V., Yaddanapudi, V. M., Chopra, S., & Nanduri, S. (2022). Synthesis and antibacterial evaluation of rhodanine and its related heterocyclic compounds against S. Aureus and A. Baumannii. *Chemistry & Biodiversity*, 19(7), e202200213.
4. Albaayit, S. F. A., Maharjan, R., & Khan, M. (2021). Evaluation of hemolysis activity of Zerumbone on rbcs and brine shrimp toxicity. *Baghdad Science Journal*, 18(1), 23.
5. Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Kaushik, A., Kujawska, M., & Batiha, G. E. S. (2022). Hemolytic anemia in COVID-19. *Annals of hematology*, 101(9), 1887-1895.
6. Ansari, B., Khan H., Saeed M. J., Alsharif, K.F., Alzahrani, K.J., Rashid, U., and Pirzada Abdul Saboor. (2023). Synthesis, Characterization, and Pharmacokinetic Studies of Thiazolidine-2,4-Dione Derivatives. Hindawi *Journal of Chemistry*, 11.
7. Arpita, S., & Bidyut, B. (2012). Effect of fluoride toxicity on some clinical, biochemical and physiological aspects of albino rats. *International Journal of Research in Chemistry and Environment,* 2(1), 160-165.
8. Arroyo, J., Hutzler, J., Bermejo, C., Ragni, E., García-Cantalejo, J., Botías, P., Piberger, H., Schott, A., Sanz, A. B., & Strahl, S. (2011). Functional and genomic analyses of blocked protein O-mannosylation in baker's yeast. *Molecular Microbiology*, 79(6), 1529–1546.
9. Balasubramanian, K., & Patil, V. M. (2018). Quantum molecular modeling of hepatitis C virus inhibition through non-structural protein 5B polymerase receptor binding of C5-arylidene rhodanines. *Computational Biology and Chemistry*, 73, 147–158.
10. Bazzini, P., & Wermuth, C. G. (2008). Substituent groups. In *The practice of medicinal chemistry* (pp. 429-463). Academic Press.
11. Benabdallah, M., Touati, Y., Datoussaid, Y., Attar, T., Benchadli A., Yousfi, Y., Choukchou-braham, E. & Choukchou-braham, N. (2026). Green Synthesis of Rhodanine-Derived Inhibitors for Carbon Steel Corrosion Protection: DFT, Thermodynamic, and Surface Analysis. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. Volume 61, pages 1201–1212.
12. Beutler, E. (2001). Hemolytic anemia due to chemical and physical agents. *Williams Hematology*. 6th. New York: mcgraw-Hill, 629-32.
13. Bulmus, V., Woodward, M., Lin, L., Murthy, N., Stayton, P. S., & Hoffman, A. S. (2003). A new pH-responsive and glutathione-reactive, endosomal membrane-disruptive polymeric carrier for intracellular delivery of biomolecular drugs. Journal of Controlled Release, 93(2), 105–120.
14. Chauhan, K., Sharma, M., Singh, P., Kumar, V., Shukla, PK, Siddiqi, M.I., Chauhan, P.M.S. (2012). Discovery of a new class of dithiocarbamates and rhodanine scaffold as potent antifungal agent: synthesis, biology and molecular docking. *Medecinal Chemistry. Communication*. 3, 1104–1110.
15. Chaurasyia, A., Chawla, P., Monga, V., & Singh, G. (2023). Rhodanine derivatives: An insight into the synthetic and medicinal perspectives as antimicrobial and antiviral agents. *Chemical Biology & Drug Design*, 101(3), 500–549.

16. Chen, H. T., Neerman, M. F., Parrish, A. R., & Simanek, E. E. (2004). Cytotoxicity, hemolysis, and acute in vivo toxicity of dendrimers based on melamine, candidate vehicles for drug delivery. *Journal of the American Chemical Society*, 126(32), 10044-10048.
17. Chin Chung, M., Longhin Bosquesi, P., & Leandro dos Santos, J. (2011). A prodrug approach to improve the physico-chemical properties and decrease the genotoxicity of nitro compounds. Current pharmaceutical design, 17(32), 3515-3526.
18. Cordier, S., Garnier, R., Gazin, V., Multigner, L., & Vasseur, P. (2006). Éthers de glycol : nouvelles données toxicologiques. INSERM, Rapport de recherche, 150 p.
19. Cyboran-Mikołajczyk, S., Dejnaka, E., Chlipała, P., Sulecka-Zadka, J., Kaźmierczak, T., Mazur, M., ... & Janeczko, T. (2026). Methoxy topology controls potency and erythrocyte compatibility of 4′-hydroxychalcones: Integrated profiling in two lymphoma-derived cell lines, pbmcs, hemoglobin, and red blood cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 200, 119589.
20. Da Silva, E., Shahgaldian, P., & Coleman, A. W. (2004). Haemolytic properties of some water-soluble para-sulphonato-calix-[n]-arenes. *International journal of pharmaceutics*, *273*(1-2), 57–62.
21. Danylo, K., Ryshchyshyn, A., Lesyk, R. (2017). 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140-542.
22. Deng, H., He, Y., Cao, H., Chen, L., & Teng, H. (2023). New insight into the effect of hydroxyl substituted flavonoids on the cytotoxicity of 2-amino-3-methylimidazo [4, 5-f] quinoline. *Food Frontiers*, 4(1), 289-296.
23. Dhar, V., & Bhatnagar, M. (2009). Physiology and toxicity of fluoride. *Indian Journal of Dental Research*, 20(3), 350-355.
24. Doležel, J., Hirsova, P., Opletalova, V., Dohnal, J., Vejsova, M., Kunes, J., & Jampilek, J. (2009). Rhodanineacetic acid derivatives as potential drugs: Preparation, hydrophobic properties and antifungal activity of (5-arylalkylidene-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl) acetic acids. *Molecules*, 14(10), 4197–4212.
25. European Medicines Agency (EMA). *Human medicines*. 2024-2025.
26. Eropkin, M. Y., Melenevskaya, E. Y., Nasonova, K. V., Bryazzhikova, T. S., Eropkina, E. M., Danilenko, D. M., & Kiselev, O. I. (2013). Synthesis and biological activity of fullerenols with various contents of hydroxyl groups. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47(2), 87-91.
27. Faghih, M. M., & Sharp, M. K. (2019). Modeling and prediction of flow-induced hemolysis: a review. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 18(4), 845-881.
28. Frimat, M., Boudhabhay, I., & Roumenina, L. T. (2019). Hemolysis derived products toxicity and endothelium: model of the second hit. *Toxins*, 11(11), 660.
29. Gajjar, D., Patel, R. M., Patel, V. A., & Patel, P. K. M. (2015). Novel hydroxyl terminated dendrimers as potential drug carriers: Sustained release, hemolysis and cytotoxicity study. *Int. J. Appl. Pharm*, 7(1), 5-9.
30. Gentili, V., Turrin, G., Marchetti, P., Rizzo, S., Schiuma, G., Beltrami, S., Cristofori, V., Illuminati, D., Compagnin, G., Trapella, C., Rizzo, R., Bortolotti, D., & Fantinati, A. (2022). Synthesis and biological evaluation of novel rhodanine-based structures with antiviral activity towards HHV-6 virus. *Bioorganic Chemistry*, 119, 105518.
31. Gillis, E. P., Eastman, K. J., Hill, M. D., Donnelly, D. J., & Meanwell, N. A. (2015). Applications of fluorine in medicinal chemistry. *Journal of medicinal chemistry*, 58(21), 8315-8359.

32. Gupta, R., Polaka, S., Rajpoot, K., Tekade, M., Sharma, M. C., & Tekade, R. K. (2022). Importance of toxicity testing in drug discovery and research. In Pharmacokinetics and toxicokinetic considerations (pp. 117-144). Academic Press.
33. Gupta, S. P. (2018). The medicinal chemistry of antihepatitis agents I: Anti-HAV, anti-HDV, and anti-HEV agents. *In Studies on hepatitis viruses* (pp. 79–96).
34. Halevas, E., Kokotidou, C., Zaimai, E., Moschona, A., Lialiaris, E., Mitraki, A., ... & Pantazaki, A. (2021). Evaluation of the hemocompatibility and anticancer potential of poly (ε-Caprolactone) and poly (3-Hydroxybutyrate) microcarriers with encapsulated chrysin. *Pharmaceutics*, 13(1), 109.
35. Hille, U. E., Hu, Q., Vock, C., Negri, M., Bartels, M., Mueller-Vieira, U., ... & Hartmann, R. W. (2009). Novel CYP17 inhibitors: Synthesis, biological evaluation, structure–activity relationships and modelling of methoxy-and hydroxy-substituted methyleneimidazolyl biphenyls. *European journal of medicinal chemistry*, 44(7), 2765-2775.
36. Hoyberghs, J., Bars, C., Ayuso, M., Van Ginneken, C., Foubert, K., & Van Cruchten, S. (2021). DMSO concentrations up to 1% are safe to be used in the zebrafish embryo developmental toxicity assay. *Frontiers in Toxicology*, 3, 804033.
37. Jones, A. M. (2017). Drug discovery technologies. *In Comprehensive medicinal chemistry III*. Elsevier.
38. Jung, H.-U., Lee, J.-H., Chung, K.-S., Hong, J. Y., Choi, J.-H., Kim, S.-D., Roh, E. J., Shin, K. J., & Lee, K.-T. (2018). Novel rhodanine derivative, 5-[4-(4-fluorophenoxy) phenyl] methylene-3-{4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl) propoxy] phenyl}-2-thioxo-4-thiazolidinone dihydrochloride, induces apoptosis via mitochondria dysfunction and endoplasmic reticulum stress in human colon cancer cells. *Molecules*, 23(11), 2895.
39. Kabir, N. T. (2023). A review on thiazolidinone motif as anticancer drugs: Structures, SAR & synthesis (Bachelor's thesis). BRAC University.
40. 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). A freezing medium containing 5% DMSO Enchances 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.
41. Kamar, A. K. D. Bin A., Lim, J. Y., Chin, T. L., Gan, T. F., & Avupati, V. R. (2022). Rhodanine scaffold: A review of antidiabetic potential and structure–activity relationships (SAR). *Medicine in Drug Discovery*, 15, 100131.
42. Karabaliev, M., Paarvanova, B., Savova, G., Tacheva, B., & Georgieva, R. (2025). In Situ Monitoring of Morphology Changes and Oxygenation State of Human Erythrocytes During Surfactant-Induced Hemolysis. *Cells*, 14(7), 469.
43. Kovács, P.D., Batatia, I., Arany, S.E., Csányi, G. (2023).Evaluation of the MACE force field architecture: From medicinal chemistry to materials science. *The Journal of Chemical Physics*, 159, 044118.
44. Kyzer, J. L., & Martens, M. (2021). Metabolism and toxicity of fluorine compounds. *Chemical Research in Toxicology*, 34(3), 678-680.
45. Liew, S. K., Malagobadan, S., Arshad, N. M., & Nagoor, N. H. (2020). A Review of the Structure-Activity Relationship of Natural and Synthetic Antimetastatic Compounds. *Biomolecules*, 10(1), 138.
46. Lin, L., Lu, L., Yuan, C., Wang, A., Zhu, M., Fu, X., & Xing, S. (2021). The dual inhibition against the activity and expression of tyrosine phosphatase PRL-3 from a rhodanine

derivative. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 41, 127981.

47. Mazari, W. (2011). Évaluation de l'activité antibactérienne de quelques pyridones de synthèse. Mémoire de Master, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen.
48. Mermer, A. (2021). The importance of rhodanine scaffold in medicinal chemistry: A comprehensive overview. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(6), 738-789.
49. Metwally, K., Khalil, A., Sallam, A., Pratsinis, H., Kletsas, D., & El Sayed, K. (2013). Structure–activity relationship investigation of methoxy substitution on anticancer pyrimido [4, 5-c] quinolin-1 (2 H)-ones. *Medicinal Chemistry Research*, 22(9), 4481-4491.
50. Miller, M. W., Battaglia, L. F., & Mazza, S. (2003). Biological and environmental factors affecting ultrasound-induced hemolysis in vitro: medium tonicity. *Ultrasound in medicine & biology*, 29(5), 713-724.
51. Mousavi, S. M., Zarei, M., Hashemi, S. A., Babapoor, A., & Amani, A. M. (2019). A conceptual review of rhodanine: Current applications of antiviral drugs, anticancer and antimicrobial activities. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1), 1132-1148.
52. 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.
53. Nelson, A., & Karageorgis, G. (2021). Natural product-informed exploration of chemical space to enable bioactive molecular discovery. *RSC Medicinal Chemistry*, 12(3), 353-362.
54. Nepali, K., Lee, H. Y., & Liou, J. P. (2018). Nitro-group-containing drugs. *Journal of medicinal chemistry*, 62(6), 2851-2893.
55. Noriega, S., Cardoso-Ortiz, J., López-Luna, A., Cuevas-Flores, M. D. R., & Flores De La Torre, J. A. (2022). The diverse biological activity of recently synthesized nitro compounds. *Pharmaceuticals*, 15(6), 717.
56. Orchard MG, Neuss JC, Galley CM, Carr A, Porter DW, Smith P, Scopes DI, Haydon D, Vousden K, Stubberfield CR, Young K, Page M. Rhodanine-3-acetic acid derivatives as inhibitors of fungal protein mannosyl transferase 1 (PMT1). *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2004, 14, 3975–3978.
57. Pagano, M., & Faggio, C. (2015). The use of erythrocyte fragility to assess xenobiotic cytotoxicity. *Cell biochemistry and function*, 33(6), 351-355.
58. Paneth, A., Szopa, A., Wojtunik-Kulesza, K., Lachowicz-Radulska, J., Serefko, A., Korona-Głowniak, I., Oniszczuk, A., Dzitko, K., & Trotsko, N. (2026). Evaluation of some 3-substituted rhodanine derivatives as anti-Candida agents with ferric reducing capacity. *Applied Sciences*, 16(10),4759.
59. Patel, A. B., & Kumari, P. (2016). Recent advances in the biological importance of rhodanine derivatives. In R. Varala (Ed.), Scope of selective heterocycles from organic and pharmaceutical perspective. Intechopen.
60. Patterson, S., & Wyllie, S. (2014). Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects. *Trends in parasitology*, 30(6), 289-298
61. Pawlak, A., Henklewska, M., Hernández-Suárez, B., Siepka, M., Gładkowski, W., Wawrzeńczyk, C., Motykiewicz-Pers, K., & Obmińska-Mrukowicz, B. (2021). Methoxy-substituted γ-oxa-ε-lactones derived from flavanones—Comparison of their anti-tumor activity in vitro. *Molecules*, 26(20), 6295.
62. Peris, M., Poca, M. A., Ortuño, A., Pons, V., Rodríguez-Borrero, N., Jurado, D., ... &

Sahuquillo, J. (2025). Osmotic Fragility in Leukodepleted Stored Red Blood Cells: Implications for Neurocritical Care Transfusion Strategies. *Cells*, 14(21), 1726.

63. Prankerd, T. A. J. (1963). Hemolytic effects of drugs and chemical agents. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 4(3), 334-350.
64. Racané, L., Ptiček, L., Fajdetić, G., Tralić-Kulenović, V., Klobučar, M., Pavelić, S. K., ... & Starčević, K. (2020). Green synthesis and biological evaluation of 6-substituted-2-(2-hydroxy/methoxy phenyl) benzothiazole derivatives as potential antioxidant, antibacterial and antitumor agents. *Bioorganic chemistry*, 95, 103537.
65. Ramkumar, K., Yarovenko, V. N., Nikitina, A. S., Zavarzin, I. V., Krayushkin, M. M., Kovalenko, L. V., Esqueda, A., Odde, S., & Neamati, N. (2010). Design, synthesis and structure-activity studies of rhodanine derivatives as HIV-1 integrase inhibitors. *Molecules*, 15(6), 3958–3992.
66. Rekiba, N. (2022). Synthèse et caractérisation de composés hétérocycliques à base de thiazoles : Application biologique (Thèse de doctorat, Université Ahmed Ben Bella d'Oran 1, Faculté des sciences exactes et appliquées).
67. Richardson, P. (2021). Applications of fluorine to the construction of bioisosteric elements for the purposes of novel drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(11), 1261-1286.
68. Romo-Sáenz, C. I., Rodríguez-Garza, N. E., Delgado-Miranda, A. L., Clark-Perez, D. L., Castro-Valenzuela, B. E., Quiñones-Flores, C. M., ... & Gomez-Flores, R. (2026). Classical Effective Techniques to Evaluate Biological Compounds and Materials Toxicity Using Red Blood Cells as Biosensors. *Chemosensors*, 14(3), 55.
69. Roriz, B. C., Buccini, D. F., Dos Santos, B. F., de Sousa Silva, S. R., de Campos Domingues, N. L., & Moreno, S. E. (2020). Synthesis and biological activities of a nitro-shiff base compound as a potential anti-inflammatory agent. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 148, 105300.
70. Sæbø, I. P., Bjørås, M., Franzyk, H., Helgesen, E., & Booth, J. A. (2023). Optimization of the hemolysis assay for the assessment of cytotoxicity. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2914.
71. Santos, D. B., Schiar, V. P. P., Paixão, M. W., Meinerz, D. F., Nogueira, C. W., Aschner, M., ... & Barbosa, N. B. V. (2009). Hemolytic and genotoxic evaluation of organochalcogens in human blood cells in vitro. *Toxicology in Vitro*, 23(6), 1195-1204.
72. Sengouga, C., & Dendani, O. (2019). Évaluation de l'activité antifongique et hémolytique des extraits acétate d'éthyle, n-butanol et aqueux des feuilles d'Abies numidica (Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1, Constantine, Algérie).
73. Shah, P., & Westwell, A. D. (2007). The role of fluorine in medicinal chemistry. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 22(5), 527-540.
74. Singh, S., Ponnappan, N., Verma, A., & Mittal, A. (2019). Osmotic tolerance of avian erythrocytes to complete hemolysis in solute free water. *Scientific reports*, 9(1), 7976.
75. Sowemimo-Coker, S. O. (2002). Red blood cell hemolysis during processing. *Transfusion medicine reviews*, 16(1), 46-60.
76. Strunecká, A., Patočka, J., & Connett, P. (2004). Fluorine in medicine. J Appl Biomed, 2, 141-150.
77. Szczepański, J., Tuszewska, H., & Trotsko, N. (2022). Anticancer Profile of Rhodanines: Structure–Activity Relationship (SAR) and Molecular Targets—A Review. *Molecules*,

27(12), 3750.

78. Tang, Y. Z., & Liu, Z. Q. (2007). Insight into the free-radical-scavenging mechanism of hydroxyl-substituent Schiff bases in the free-radical-induced hemolysis of erythrocytes. *Cell biochemistry and function*, 25(6), 701–710.
79. 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.
80. Tokalı F. S., Çelik Turgut G., Şenol A. M., Tokalı P., Çakır F., Şenol H., Şen A., "Design and Synthesis of Polymethoxy Rhodanines as Selective Small-Molecule Candidates for Breast Cancers", *Journal Of Molecular Structure*, cilt.1360, ss.1-20, 2026.
81. Totea, G., Ionita, D., Demetrescu, I., & Mitache, M. M. (2014). In vitro hemocompatibility and corrosion behavior of new Zr-binary alloys in whole human blood. *Central European Journal of Chemistry*, 12(7), 796–803.
82. Tramer, F., Da Ros, T., & Passamonti, S. (2012). Screening of fullerene toxicity by hemolysis assay. In Nanotoxicity: Methods and Protocols (pp. 203-217). Totowa, NJ: Humana Press.
83. Trotsko, N., & Szczepański, J. (2026). Anticancer profile of rhodanines. Encyclopedia. ; (accessed June 19, 2026).
84. Villain-Guillot, P., Gualtieri, M., Bastide, L., Roquet, F., Martinez, J., Amblard, M., Pugniere, M., & Leonetti, J.-P. (2007). Structure–activity relationships of phenyl-furanyl-rhodanines as inhibitors of RNA polymerase with antibacterial activity on biofilms. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(17), 4195–4204.
85. Wardab, M. M., and O'Boyle N. M. (2025) Analysis of the structural diversity of heterocycles amongst European medicines agency approved pharmaceuticals (2014–2023) *RSC Medicinal Chemistry* ,16,4540–4570.
86. Wen, X. W., Pei, S. P., Li, H., Ai, F., Chen, H., Li, K. Y., ... & Zhang, Y. M. (2010). Study on an antifouling and blood compatible poly (ethylene–vinyl acetate) material with fluorinated surface structure. *Journal of materials science*, 45(10), 2788-2797.
87. Wu, Q., Dohnal, V., Kuca, K., & Yuan, Z. (2013). Trichothecenes: Structure-toxic activity relationships. *Current Drug Metabolism*, 14(6), 641-660.
88. Xu, Z., Wang, C., Xue, S., He, F., Hao, P., & Zhang, X. (2022). The erythrocyte destruction mechanism in non-physiological shear mechanical hemolysis. *Physics of Fluids*, 34(11).
89. Yin, L. J., Bin Ahmad Kamar, A. K. D., Fung, G. T., Liang, C. T., & Avupati, V. R. (2022). Review of anticancer potentials and structure-activity relationships (SAR) of rhodanine derivatives. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 145, 112406.
90. Yusuf, M. S., & Nurnahari, N. (2025). A Review of Methodological Standards and Current Practices in Hemolytic Toxicity Testing of Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems. Pharmacon: *Jurnal Farmasi Indonesia*, 259-272.
91. Zhang, Y., Xia, L., Yuan, Y., Li, Q., Han, L., Yang, G., & Hu, H. (2020). Rhodanine derivative LJ001 inhibits TGEV and pdcov replication in vitro. *Virus Research*, 289, 198167.
92. Zheng, S., Wang, Y., Liu, H., Chang, W., Xu, Y., & Lin, F. (2019). Prediction of hemolytic toxicity for saponins by machine-learning methods. *Chemical Research in Toxicology*, 32(6), 1014-1026.

ANNEXE

Annexe I :

Tableau N°01 : Absorbances mesurées lors de l'évaluation de l'activité hémolytique des produits de synthèse en fonction de la concentration et du temps d'incubation.

Echantillons	[C]mg /ml	T (15min)	T (30min)	T (45min)	T (60min)
P06	1	0,05	0,10	0,12	1,59
	10	0,53	0,56	0,6	2
P02	1	0	0	0	0
	10	0	0	0	0,06
P13	1	0	0	0	0
	10	0	0	0	0,07
C (-)	-	0	0	0	0
C (+)	-	0,18	0,21	1,17	2
C (DMSO)	-	0	0	0	0

الملخص

أُجريت دراستنا لتقييم النشاط الانحلالي لثلاثة مشتقات اصطناعية من الرودانين (P02، P06، وP13). دُرِسَ النشاط الانحلالي في كريات الدم الحمراء بتركيزين (1 ملغم/مل و10 ملغم/مل) ولفترات حضانة مختلفة لتقييم تأثير التركيز والوقت على السلوك الانحلالي للمركبات المختبرة.

أظهرت نتائج تقييم النشاط الانحلالي اختلافاتٍ جوهرية بين المشتقات المدروسة. أظهر المركب P06 أعلى نشاط انحلالي. عند تركيز 1 ملغم/مل، ازداد معدل الانحلال تدريجيًا مع مرور الوقت، ليصل إلى 75% بعد 60 دقيقة من الحضانة. عند تركيز 10 ملغم/مل، لوحظ انحلال كامل (100%) بعد ساعة واحدة من الحضانة.

لم يُظهر المركبان P02 وP13 أي نشاط انحلالي عند تركيز 1 ملغم/مل. عند تركيز 10 ملغم/مل، لوحظ انحلال دم طفيف بعد 60 دقيقة من التحضين، بنسب 3% و3.5% على التوالي. تُبرز هذه النتائج اختلافات في السلوك الانحلالي بين المشتقات المدروسة تبعًا للتركيز، ومدة التحضين، والتركيب الكيميائي.

تشير الاختلافات الملحوظة في النشاط الانحلالي إلى وجود علاقة بين التركيب والنشاط. قد يُعزز وجود الميثوكسي (OMe) **و**الهيدروكسيل**(OH)** في المركب P06 تفاعله مع غشاء كريات الدم الحمراء، مما يُفسر نشاطه الانحلالي الأعلى، على عكس المشتقات الأخرى التي أظهرت نشاطًا انحلاليًا ضعيفًا.

الكلمات المفتاحية: رودانين، مشتقات الكبريت، النشاط الانحلالي، الحركية.

Abstract

Our study was conducted to evaluate the hemolytic activity of three synthetic rhodanine derivatives (P02, P06, and P13). Hemolytic activity was studied in erythrocytes at two concentrations (1 mg/mL and 10 mg/mL) and at different incubation times to assess the influence of concentration and time on the hemolytic behavior of the tested compounds.

The results obtained in the hemolytic activity evaluation revealed significant differences between the derivatives studied. Compound P06 exhibited the highest hemolytic activity. At a concentration of 1 mg/mL, the rate of hemolysis increased progressively over time, reaching 75% after 60 minutes of incubation. At a concentration of 10 mg/mL, complete hemolysis (100%) was observed after one hour of incubation.

Compounds P02 and P13 showed no hemolytic activity at a concentration of 1 mg/ml. At a concentration of 10 mg/mL, slight hemolysis was observed after 60 minutes of incubation, with respective rates of 3% and 3.5%. These results highlight differences in hemolytic behavior among the studied derivatives depending on concentration, incubation time, and chemical structure.

The observed differences in hemolytic activity suggest the existence of a structure-activity relationship. The presence of OMe and OH groups in compound P06 could promote its interaction with the erythrocyte membrane and explain its higher hemolytic activity, unlike the other derivatives, which exhibited weak hemolytic activity.

Keywords: Rhodanine, sulfur derivatives, hemolytic activity, kinetics.

Résumé

Notre étude s’inscrit dans le cadre de l’évaluation de l’activité hémolytique de trois dérivés de synthèse de la Rhodanine (P02, P06 et P13). L’activité hémolytique a été étudiée sur des érythrocytes à deux concentrations (1 mg/ml et 10 mg/ml) et à différents temps d’incubation afin d’évaluer l’influence de la concentration et du temps sur le comportement hémolytique des composés testés.

Les résultats obtenus dans le cadre de l’évaluation de l’activité hémolytique ont mis en évidence des différences importantes entre les dérivés étudiés. Le composé P06 a présenté l’activité hémolytique la plus élevée. À la concentration de 1 mg/ml, le taux d’hémolyse a augmenté progressivement avec le temps pour atteindre 75 % après 60 minutes d’incubation. À la concentration de 10 mg/ml, une hémolyse totale (100 %) a été observée après une heure d’incubation.

Les composés P02 et P13 n’ont montré aucune activité hémolytique à la concentration de 1 mg/ml. À la concentration de 10 mg/ml, une faible hémolyse a été observée après 60 minutes d’incubation, avec des taux respectifs de 3 % et 3,5 %. Ces résultats mettent en évidence des différences de comportement hémolytique entre les dérivés étudiés en fonction de la concentration, du temps d’incubation et de leur structure chimique.

Les différences d’activité hémolytique observées suggèrent l’existence d’une relation structure–activité. L’effet combiné des groupes OMe et OH dans la structure globale du composé P06 pourrait favoriser son interaction avec la membrane érythrocytaire et expliquer son activité hémolytique plus élevée, contrairement aux autres dérivés qui ont présenté un faible effet hémolytique.

Mots clés : Rhodanine, dérivés soufrés, activité hémolytique, cinétique.