#### REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

# UNIVERSITE FERHAT ABBAS SETIF-1 FACULTE DE TECHNOLOGIE

# **THESE**

Présentée au Département de Génie des Procédés.

Pour l'obtention du diplôme de

# **DOCTORAT EN SCIENCES**

Filière : Génie des Procédés Option : Génie des polymères

Par

## Melle SEBTI Fouzia

# **THEME**

# Synthèse, Caractérisation et activités biologiques d'un ligand chélateur des ions métalliques

Soutenue le..../2018 devant le Jury:

BENANIBA M. Tahar	Professeur	Univ. F A Sétif 1	Président
<b>CHAREF</b> Noureddine	Professeur	Univ. F A Sétif 1	Directeur
GHERRAF Noureddine	Professeur	Univ. L B Oum El Bouaghi	Examinateur
ARRAR Lekhmici	Professeur	Univ. F A Sétif 1	Examinateur
ZELLAGUI Amar	Professeur	Univ. L B Oum El Bouaghi	Examinateur
AKKAL Salah	Professeur	Univ. F M Constantine 1	Examinateur

#### **REMERCIEMENTS**

Je tiens tout d'abord à remercier beaucoup Dieu de m'avoir aidée à atteindre mon but et pour la patience et la volonté sans les quelles mon travail n'aurait jamais pu voir la lumière de ce jour.

En tout premier lieu, J'adresse mes vifs remerciements à Monsieur Noureddine Charef, Professeur à la faculté des sciences de la nature et de la vie, l'université F. Abbas-Sétif-1, Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans ses conseils, ses encouragements, ses corrections et son soutien incontestable. Je le remercie pour toutes nos discutions et ses suggestions qui m'ont permis d'obtenir mon Doctorat, ainsi que pour le temps qu'il a toujours pris pour répondre à mes nombreuses questions. Qu'il trouve, dans cette thèse, l'expression de mon plus profond respect.

Je remercie vivement l'ensemble du jury :

**Pr. Mohamed Tahar Benaniba** Professeur à la faculté de technologie, l'université F. Abbas-Sétif-1 de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma soutenance.

Je remercie chaleureusement **Pr. Arrar Lekhmici**, Professeur à l'Université F. Abbas- Sétif-1. **Pr. Zellagui Amar, Pr. Gherraf Noureddine** Professeurs à l'Université Oum-El-Bouaghi et **Pr. Akkal Salah** Professeur à l'Université Constantine 1, d'avoir accepté de juger mon travail en tant qu'examinateurs et d'apporter leur expertise et leur attention.

Je remercie vivement toutes les personnes du laboratoire Biochimie appliquée de Setif qui m'ont apporté leur aide et leur amitié.

J'en profite également pour remercier mes collègues et mes amis pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Un dernier mais chaleureux merci à ma mère pour son soutien pendant toutes ces années et pour leur aide.

#### **DEDICACES**

Je dédie ce travail

À

La mémoire de

MON Père et Ma Sœur.

#### **SOMMAIRE**

REMERCIEMENTS	I
DEDICACES	II
SOMMAIRE	III
LISTE DE FIGURES	VI
LISTE DE TABLEAUX	VIII
LISTE D'ABBREVIATIONS	IX
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I: LES COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF	
I. COMPLEXES BASE DE SCHIFF	3
I.1. BASE DE SCHIFF	3
I.1.2.GENERALITE ET HISTORIQUE	3
I.1.3. DEFINITION D'UN LIGAND DE BASE DE SCHIFF	3
I.1.4. SYNTHESE DES LIGANDS DE BASE DE SCHIFF	4
I.1.5. CLASSIFICATION DES LIGANDS BASE DE SCHIFF	6
I.2. COMPLEXES BASE DE SCHIFF	6
I. 3. APPLICATIONS DES COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF	8
I. 3. 1. APPLICATIONS THERAPEUTIQUES	8
I. 3. 1. 1. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE	9
I. 3. 1. 2. ACTIVITE ANTIOXYDANTE	13
I. 3. 1. 3. ACTIVITE ANTIFONGIQUE	14
I. 3. 1. 4. ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE	15
I. 3. 1. 5. ACTIVITE ANTITUBERCULEUS	16
I. 3. 1. 6- ACTIVITE CYTOTOXIQUE	17
I. 3. 1. 7- ACTIVITE ANTICANCEREUSE	18
I. 3. 1. 8- ACTIVITE ANTIVIRALE	19
I. 3. 1. 9- ACTIVITE ANALGESIQUE	20
I. 3. 1. 10. ACTIVITE ENZYMATIQUE	21
I. 3. 2. AUTRES APPLICATIONS DES COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF	21

I. 3. 2. 1. CATALYSES CHIMIQUES	21
I. 3. 2. 2. POLYMERES	22
I. 3. 2. 3. TRAITEMENT DES EAUX USEES	23
CHAPITRE II: ACTIVITES BIOLOGIQUES	
II. ACTIVITES BIOLOGIQUES	24
II. 1. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE	24
II.1.1. MICROBES	24
II.1.2. GENERALITE SUR LES BACTERIES	25
II.1.3. STRUCTURE BACTERIENNE	25
II.1.3.1. CYTOPLASME	25
II.1.3.2. MEMBRANE CYTOPLASMIQUE	25
II.1.3.3. PAROI	26
II.1.3.4. PLASMIDES	26
II.1.3.5. CAPSULE	26
II.1.3.6. APPENDICES EXTERNES	26
II.1.3.7. SPORES	27
II.1.4. CROISSANCE DES BACTERIES	28
II.1.5. INFECTIONS BACTERIENNES	28
II.1.6. ANTIBIOTIQUES	29
II.1.6.1. DEFINITION DES ANTIBITIQUES	29
II.1.6.2. PRINCIPALES FAMILLES DES ANTIBIOTIQUES	30
II.1.6.3. ACTIONS DES ANTIBIOTIQUES SUR LES BACTERIES	30
II.1.6.4. EFFET BACTERIOSTATIQUE ET BACTERICIDE DES ANTIBIOTIQUES	32
II.1.6.5. EFFETS SECONDAIRES DES ANTIBIOTIQUES	32
II.1.7. RESISTANCE ANTIBACTERIENNE	33
II.1.8. EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE IN VITRO	34
II. 1. 8. 1. METHODES DE DILUTION	35
II. 1. 8. 2. METHODES DE DIFFUSION	35
II 2 ACTIVITE ANTIOXYDANTE	36

II.2.1. STRESS OXYDANT	36
II.2.2. RADICAUX LIBRES	37
II.2.3. MECANISME DE PRODUCTION DES RADICAUX LIBRES	38
II.2.4. ANTIOXYDANTS	39
II. 2. 4. 1. ANTIOXYDANTS SYNTHETIQUES	40
II. 2.4. 2. ANTIOXYDANTS NATURELS	40
II. 2. 5. ANTIOXYDANTS ENDOGENES	40
II. 2. 6. ANTIOXYDANTS EXOGENES	40
II. 2. 7. MECANISMES D'ACTION DES ANTIOXYDANTS	41
II. 2. 7. 1. ANTIOXYDANTS PRIMAIRES OU ANTI-RADICALAIRES	41
II. 2. 7. 2. ANTIOXYDANTS SECONDAIRES OU PREVENTIFS	41
II. 2. 8. METHODES D'EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE	42
CHAPITRE III : PARTIE EXPEREMENTALE	
III. 1. MATERIELS	43
III. 1. 1. PRODUITS CHIMIQUES	43
III. 1. 2. MATERIELS ET TECHNIQUES	43
III. 1. 3. SOUCHES BACTERIENNES	43
III. 2. METHODES DE SYNTHESE ET DE CARACTERISATION	44
III. 2. 1. SYNTHESE DE BASE DE SCHIFF	44
III. 2. 2. SYNTHESE DES COMPLEXES BASE DE SCHIFF	44
III. 2. 2. 1. COMPLEXE BASE DE SCHIFF NICKEL(II)	45
III. 2. 2. 2. COMPLEXE BASE DE SCHIFF ZINC(II)	46
III. 2. 2. 3. COMPLEXE BASE DE SCHIFF CUIVRE(II)	46
III. 2. 2. 4. COMPLEXE BASE DE SCHIFF FER(II)	47
III. 2. 2. 5. COMPLEXE BASE DE SCHIFF MANGANESE(II)	47
III. 2. 3. CHROMATOGRAPHIE <i>SUR</i> COUCHE MINCE (CCM)	48
III. 2. 4. MESURE DE POINT DE FUSION	49
III. 2. 5. ANALYSE ELEMENTAIRE	49
III. 2. 6. SPECTROPHOTOMETRIE UV-VISIBLE	49

III. 2. 7. SPECTROSCOPIE INFRA ROUGE TRANSFORME DE FOURRIER(IRTF)	50
III. 2. 8. SPECTROSCOPIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (RMN)	50
III. 2. 9. SPECTROMETRIE DE MASSE HAUTE RESOLUTION (SM-ESI)	50
III. 2. 10. DIFFRACTION DES RAYONS X	50
III. 2. 10. 1. ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE DES COMPLEXES DE CUIVRE(II) ET DE NICKEL(II)	51
III. 2. 10. 2. ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE DE COMPLEXE DE ZINC(II)	51
III. 3. ACTIVITES BIOLOGIQUES	54
III.3.1. ACTIVITES ANTIOXYDNATES	54
III. 3.1.1. TEST AU DPPH	54
III. 3.1.2. TEST DU BLANCHISSEMENT DE β-CAROTENE	55
III.2.12. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE	56
III.2.13. ANALYSE STATISTIQUE	58
CHAPITRE IV : RESULTAS ET DISCUSSIONS	
IV. RESULTATS ET DISCUSSIONS	59
IV .1 SYNTHESE DE LIGAND BASE DE SCHIFF	59
IV. 1. 1. MECANISME REACTIONNEL DE BASE DE SCHIFF	59
IV. 1. 2. CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE DU LIGAND BS	61
IV.1.3.CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE DE LIGAND BS	61
IV. 2. SYNTHESE DES COMPLEXES BASE DE SCHIFF ET DES IONS	
METALIQUES	61
IV. 2. 1. CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE DES COMPLEXES	62
IV. 2. 2. CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE DES COMPLEXES	62
IV. 3. ANALYSE ELEMENTAIRE	63
IV. 4. ETUDE SPECTROSCOPIQUE IRTF	63
IV. 5. ETUDE SPECTROSCOPIQUE RMN	70
IV. 6. SPECTROPHOTOMETRIE UV-VISIBLE	75
IV. 7. SPECTROMETRIE DE MASSE	77
IV. 8. ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE PAR DRX	77
IV 9 1 COMDIEVES DI NICKEI ET DE CHIVDE	78

IV. 4. 2. COMPLEXE DE ZINC(II)	81
IV. 9. ACTIVITES BIOLOGIQUES	85
IV. 9. 1. ACTIVITE ANTIOXYDANTE	85
IV. 9. 1.1. METHODE DE PIEGEAGE DES RADICAUX DPPH	85
IV. 9. 1.1. METHODE DE BLANCHISSEMENT DU β-CAROTENE	89
IV. 10. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE	92
CONCLUSION	98
REFERENCESBIBLIOGRAPHIQUES	100
SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, X-RAY STRUCTURES, AND BIOLOGICAL ACTIVITY	
OF SOME METAL COMPLEXES OF THE SCHIFF BASE 2,2 '-(((AZANEDIYLBIS(PROPANE-	
3,1DIYL))BIS(AZANYLYLIDENE))BIS(METHANYLYLIDENE)) DIPHENOL	110

## LISTE DE FIGURES

Figure	Page
Figure 1: Réaction générale de formation de base de Schiff.	3
Figure 2: Mécanisme réactionnel de formation de base de Schiff.	4
<b>Figure 3:</b> Réaction déshydratation d'une base de Schiff catalysé par un acide.	5
<b>Figure 4:</b> Différents voix de synthèse du complexe de base de Schiff.	6
Figure 5: Structure des complexes de Palladium(II).	9
<b>Figure 6:</b> Structure de ligand salicylalidene -4-iminoantipyrinyl-2-iminothiazole.	10
<b>Figure 7:</b> Structure de ligand de base de Schiff synthétisé par Chaudhary et al.	11
Figure.8: Structures de ligand de base Schiff dérivé de sulphametrole	11
<b>Figure 9:</b> Structure de base de Schiff préparée par Zayed et al.	12
Figure 10: Structure de base de Schiff quinazoline-2,4-dionesynthétisée par Zaranappa et al.	14
Figure 11: Structure du complexe dérivé de 2-amino-benzoique acide thiazole.	14
Figure 12: Structure du ligand de base de Schiff type malonyldihydrazide.	15
Figure 13: Structures des bases de Schiff 2-(2,6-dichloroanilino) et 4-amino-1,5-dimeth-yl-2	
phenylpyrazol-3-one.	15
Figure 14: Structures des bases de Schiff synthétisés par Sachdeva et al.	16
Figure 15: Structure de base de Schiff fluorobenzothiazole.	16
<b>Figure 16:</b> Structure de complexe de base de Schiff 8-formyl-7-hydroxy-4-methylcoumarin et 2-	
hydrazino benzothiazole.	17
<b>Figure 17:</b> Structure de base de Schiff préparée par Thirunavukkarasu et al.	17
<b>Figure 18:</b> Structures des complexes de base de Schiff préparés par Zong et al.	18
<b>Figure 19:</b> Structure de base de Schiff 3,3'-(hydrazine-1,2-diylidene) bis (5-methylindolin-2-one).	19
Figure 20: Structure de base de Schiff ayant une activité antivirale.	19
Figure 21: Structure de base de Schiff dérivée de 1-amino-3- hydroxyguanidine tosylate.	20
<b>Figure 22:</b> Structure de base de Schiff 3-(4-(4-Hydroxy3-méthoxylbenzylidène amino) phénylimino)	
indoline-2-one.	20
Figure 23: Structure de base de Schiff préparée par Shan et al.	20
Figure 24: Structures des bases de Schiff ayant une activité enzymatique.	21
Figure 25: Structure standard d'une cellule bactérienne.	27
Figure 26: Mécanisme d'action des principaux antibiotiques.	31
Figure 27: Mécanismes de résistance aux antibiotiques.	34
Figure 28: Différents maladies liés aux espèces réactives oxygénées ERO.	37
Figure 29: Différentes espèces oxygénées réactivées et des antioxydants régulateurs.	39
<b>Figure 30:</b> Synthèse de ligand 2,2'-(((azanediylbis(propane-3,1-diyl))bis(azanylylidene))bis	
(methanylylidene)).	44
Figure 31: Réaction de complexation de ligand de base de Schiff N,N'-bis(salicylidene)	
bis(3-aminopropylamine) avec l'ion métallique (M).	45
Figure 32: Structure du complexe de Nickel(II).	45
Figure 33: Structure du complexe de Zinc(II	46
Figure 34: Structure du complexe de Cuivre(II).	47
Figure 35: Structure du complexe de Fer(II).	47
Figure 36: Structure du complexe de Manganèse(II).	48
Figure 37: Structures de DPPH durant l'oxydation.	54
Figure 38: Principe de la méthode de diffusion par disques.	58

Figure 39:	Mecanisme reactionnel de ligand N, N'-bis (salicylidene) bis(3-aminopropylamine)	
	synthétisé.	60
Figure 40:	Spectre infrarouge de ligand de base de Schiff.	64
Figure 41:	Spectre infrarouge du complexe de Zinc(II).	65
Figure 42:	Spectre infrarouge du complexe de Cuivre(II).	66
Figure 43:	Spectre infrarouge du complexe de Nickel(II).	67
Figure 44:	Spectre infrarouge du complexe de Manganèse(II).	68
Figure 45:	Spectre infrarouge du complexe de Fer(II).	69
Figure 46:	Spectre RMN <sup>1</sup> H de ligand de base de Schiff dans la DMSO-d <sub>6</sub> .	71
Figure 47:	Spectre RMN <sup>13</sup> C de ligand de base de Schiff dans la DMSO-d <sub>6</sub> .	73
Figure 48	: Spectres électroniques d'absorption UV-vis du ligand de base de Schiff (trait plein) et du	
	complexe du Zinc(II) (Ligne pointillée).	76
Figure 49	: Vue en perspective de l'unité asymétrique des complexes Nickel(II) (I) et Cuivre(II) (II).	<b>78</b>
Figure 50	: Structures cristallographiques des atomes du complexe de Zinc(II).	
	en ordre (I) et en désordre (II).	82
Figure 51:	Liaisons intermoléculaires dans la structure cristallographique du complexe de Zinc(II)	
	le désordre est omis. Les atomes d'hydrogène sont omis par raison de clarté.	83
Figure 52:	Pourcentage d'inhibition de la base de Schiff en fonction de concentration par rapport	
	au BHT.	86
Figure 53:	Inhibition des complexes de Fer(II) (I) et de Nickel(II) (II) en fonction de concentration	
	par rapport au BHT.	87
Figure 54	: Pourcentage d'inhibition du ligand base de Schiff et ses complexes métalliques.	87
Figure 55:	Effet d'inhibition du radical DPPH (IC <sub>50</sub> ) par la base de Schiff et ses complexes, Chaque	
	valeur représente la moyenne ± SD (n=3);comparant avec BHT. p < 0.001.	89
Figure 56:	Pourcentage d'inhibition du blanchissement de β-carotène en fonction du temps par la base	
	de Schiff et ses complexes métalliques comparant avec BHT. MOH et H <sub>2</sub> O.	90
Figure 57:	Pourcentage d'inhibition du blanchissement de β-carotène après 48 heures par la base de	
	Schiff et ses complexes métalliques. Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ SD (n=3);	
	p<0.001, comparant avec BHT. MeOH. H <sub>2</sub> O.	91
Figure 58	: Antibiogramme de ligand de base de Schiff et complexe du Fer(II).	93
Figure 59:	Antibiogramme des complexes de Zinc(II) et de Manganèse(II).	94
Figure 60:	Antibiogramme des complexes de Nickel(II) et de Cuivre (II).	95

## LISTE DE TABLEAUX

Tableau	Page
Tableau 1: Représente les différents types de base de Schiff.	7
<b>Tableau 2:</b> Températures de fusion des complexes métalliques préparés.	49
<b>Tableau 3:</b> Données cristallographiques et conditions d'enregistrement des complexes	50
synthétisés.	52
<b>Tableau 4:</b> Données cristallographiques et conditions d'enregistrement de complexe du Zinc(II).	53
Tableau 5: Caractérisations physicochimiques de ligand base de Schiff.	61
Tableau 6: Caractérisations physicochimiques des complexes base de Schiff.	62
Tableau 7: Analyse élémentaire des complexes métalliques élaborés.	63
<b>Tableau 8:</b> Principales bandes infrarouges caractéristiques du ligand et ses complexes métalliques.	70
<b>Tableau 9:</b> Principaux déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup> H (400 MHz) du ligand de base	70
de Schiff dans la DMSO-d <sub>6</sub> .	71
<b>Tableau 10:</b> Principaux déplacements chimiques en RMN <sup>13</sup> C (400 MHz) du ligand de base	
de Schiff dans la DMSO-d <sub>6</sub> .	72
<b>Tableau 11:</b> Principaux déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) du complexe de Zinc dans la DMSO-d <sub>6</sub> .	73
<b>Tableau 12:</b> Principaux déplacements chimiques en RMN <sup>13</sup> C (300 MHz) du complexe de Zinc dans la DMSO-d <sub>6</sub> .	74
<b>Tableau 13:</b> Résultats de $\lambda_{max}(nm)$ et $\epsilon_{max}(M^{\text{-l}}.cm^{\text{-l}})$ par l'analyse UV-vis des complexes métalliques synthétisés.	75
<b>Tableau 14:</b> Résultats obtenus par l'SM-ESI (m/z) du ligand de base de Schiff et ses complexes métalliques.	77
Tableau 15: Distances et angles interatomiques des complexes de Cuivre et de Nickel.	<b>79</b>
<b>Tableau 16:</b> Longueurs (Å) et angles (°) des liaisons intermoléculaires des monocristaux des complexes de Cuivre(II) et de Nickel(II).	80
Tableau 17: Distances et angles interatomiques de complexe de Zinc(II).	82
Tableau 18: Longueurs (Å) et angles (°) des liaisons hydrogènes intermoléculaires du	
complexe de Zinc(II).	84
<b>Tableau 20:</b> Diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne induite par le ligand de base de Schiff et ses complexes correspondants et l'antibiotique	
standard le Gentamicine.	92

#### LISTE D'ABREVIATIONS

ADN Acide désoxyribonucléique BHT Butylated hydroxytoluene

**BS** Base de Schiff

BS-Cu(II) Complexe de Cuivre-base de Schiff
 BS-Fe(II) Complexe de Fer-base de Schiff
 BS-Ni(II) Complexe de Nickel-base de Schiff
 BS-Zn(II) Complexe de Zinc-base de Schiff

**BS-Mn(II)** Complexe de Manganèse–base de Schiff

CID Dissociation induite par collision

DPPH 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl

ERN Espèce Réactive de l'azote

EOR Espèce Réactive de l'oxygène

**FRAP** Réduction de pouvoir ferreux d'antioxydant

**GM** Gentamicine

**ESI-MS** Spectrométrie de masse haute résolution

I % Pourcentage d'inhibition

IC<sub>50</sub> % Concentration inhibitrice de 50 %

IRTF Spectroscopie infrarouge transformé de fourrier

LM Complexe Ligand-ion métallique
CMI Concentration minimale d'inhibition

NO' Monoxyde d'azote
O2' Anion superoxide
OH' Radical hydroxyle
ONOOH Nitroperoxyde

**ORAC** Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène

**SD** Standard deviation **SOD** Superoxide dismutase

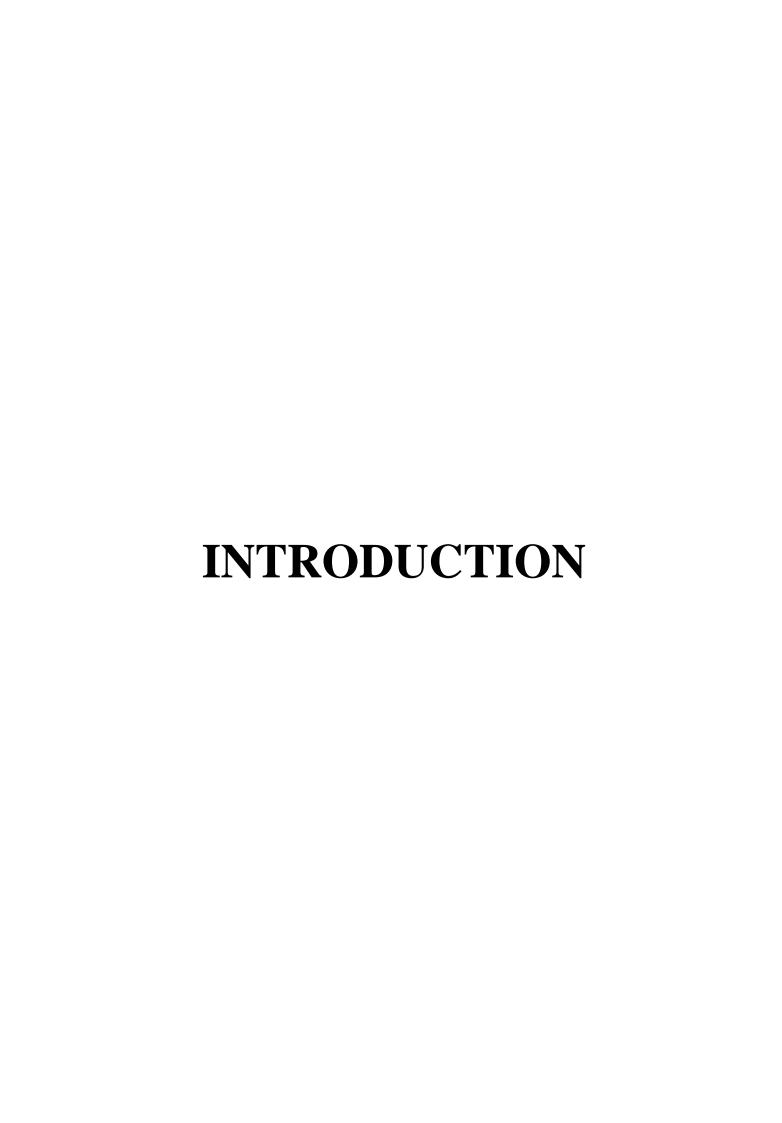
**TAH** Antioxydant transfert d'hydrogène

**TEAC** Capacité antioxydante équivalente de trolox

TES Antioxydant transfert d'électron TMS Tétraméthylsilane (CH<sub>3</sub>)4Si

TOSC Capacité du piégeage des oxy -radicaux totaux

**TRAP** Paramètre du piégeage du radical total



#### INTRODUCTION

Les bases de Schiff représentent une classe des ligands très intéressante, car elles contiennent une variété d'atomes de donneurs, tels que l'azote, l'oxygène et le soufre. Au cours de ces dernières années, les chercheurs ont donné une grande importance à la synthèse et la caractérisation des ligands de base de Schiff et leurs complexes métalliques, en utilisant des différentes méthodes physicochimiques et biologiques, ces composés sont largement exploités en chimie médicale et en chimie de coordination, et ça due à la simplicité de leur synthèse avec un très bon rendement, et la diversité de leurs applications vis à vis la stabilité relative de leurs complexes avec la majorité des métaux de transition. Cette catégorie des composés chimiques présentent des intérêts potentiels très variées dans des nombreux domaines de la vie, notamment dans le système biologique, où ils ont été utilisés comme des bactéricides, fongicides, anticancéreux, antituberculeux, anti-inflammatoires, antivirales, et anti-VIH, et dans le traitement de plusieurs maladies incurables. Ils en résultent un parfait modèle de médicaments.

Le développement des nouvelles bases de Schiff de caractère chimio-thérapeutique attire maintenant l'attention des chimistes, plusieurs groupes de recherche ont été impliqués dans la synthèse et le criblage biologique des bases de Schiff, à partir d'aldéhyde salicylique et des diverses amines, en particulier les ligands de base de Schiff polydentéss. Ces derniers sont de fait beaucoup plus intéressants à cause des plusieurs liaisons de coordination établies avec les métaux de transition via les groupes donneurs, et en plus particulièrement l'azote de l'azométhine. Les complexes de base de Schiff formés ayant une stabilité accrue, induite par la sphère de coordination qui entoure parfaitement l'ion métallique produisant des complexes avec des propriétés chimiques, physiques et des activités bactériologiques améliorées.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse et la caractérisation physicochimique et l'évaluation de l'activité biologique de ligand de base de Schiff 2,2'- (((azanediylbis (propane-3,1-diyl))bis(azanylylidène))bis(méthanylylidène)) diphénol pentadenté, ainsi que ses complexes avec les métaux de transitions dont le cuivre(II), le fer(II), le manganèse(II), le Nickel(II) et le Zinc(II). Notre travail est organisé en deux parties essentielles, une partie théorique et une partie expérimentale, la partie théorique est constituée de deux chapitres dont le premier est consacré à l'étude bibliographique des complexes de base de Schiff; leurs différentes structures et leurs différents domaines d'application tels que

la catalyse, les polymères, la biologie, et la médecine, en focalisant sur leurs applications dans le domaine biologique, raison pour laquelle on a présenté un rappel concernant les nouveaux ligands de base de Schiff et ses complexes métalliques ainsi leurs résultats obtenus avec les différentes activités biologiques, tels que les activités antibactériennes, antioxydantes, antivirales, anticancéreuses, antituberculeuses, anti-inflammatoires et analgésiques. Le second chapitre est consacré aux activités biologiques qui comprend un aperçu général sur les bactéries; leurs morphologies; leurs infections ainsi un rappel théorique sur les antibiotiques et leur mode de fonctionnement et leur toxicité, a fin de terminer par expliquer les différentes méthodes utilisées pour mesurer les activités biologiques, nous focalisons sur les activités antibacteriennes et antioxydantes. Les méthodes employées et les résultats obtenus sont présentés dans La partie expérimentale, comprend le troisième et le quatrième chapitre. Dans le troisième chapitre on a résumé l'essentiel concernant les méthodes de préparation et de caractérisation en citant la spectroscopie infrarouge transformée de fourrier IRTF, la spectroscopie de résonance magnétique RMN, la spectroscopie de masse haute résolution SM-ESI, l'analyse élémentaire et la diffraction des rayons X DRX. Le quatrième et le dernier chapitre comporte les résultats obtenus et leurs discussions.

# CHAPITRE I COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF

#### I. COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF

#### I.1. BASE DE SCHIFF

Les ligands de base de Schiff et leurs complexes de métaux de transition représentent une classe importante de chélates dans la chimie de coordination moderne (Leelavathy et Arylantony, 2013). Près d'un siècle et demi plus tard, ces composés sont toujours d'actualité et interviennent dans différents domaines de recherche et d'application, tels que la médecine l'industrie alimentaire, la catalyse, et surtout la chimie pharmaceutique ou ils sont utilisés en particulier comme agent anti-inflammatoire, anti-tumorale, anti-VIH, anticancéreux, et dans le traitement des maladies diverses (accumulation du cuivre dans le foie, le cerveau, et les reins) (Tadele, 2017; Pervaiz et al., 2018). En effet, des efforts considérables ont été déployés pour développer les méthodes de synthèse de ces composés, utilisant des différentes méthodes physicochimiques et biologiques (Munawar et al., 2018).

#### I.1.2.GENERALITE ET HISTORIQUE

Les premières synthèses de ce type de composés ont été réalisé en 1864 par Hugo Schiff, est une molécule comportant une double liaison C=N avec l'atome d'azote, ce sont généralement préparés par la condensation d'une amine primaire avec un composé carbonyle actif (Vadivel et al., 2018; Munawar et al., 2018).

$$R_1$$
  $R_2$   $R_2$   $R_2$   $R_3$   $R_4$   $R_4$   $R_5$   $R_6$   $R_7$   $R_8$   $R_9$   $R_9$ 

Figure 1: Réaction générale de formation de base de Schiff (Vadivel et al., 2018).

Les bases de Schiff au sens large ont une formule générale de type  $R_1R_2C=NR_3$ , où R est une chaine organique aliphatique ou aromatique (El ajaily et al., 2018).

#### I.1.3. DEFINITION D'UN LIGAND DE BASE DE SCHIFF

Le mot Ligand vient du verbe latin 'ligare' qui veut dire lier, donc les ligands base de Schiff sont des composés ayant toujours un doublet libre d'électrons porté par l'atome d'azote qui lui confère un caractère nucléophile très fort, permet d'attaquer facilement les centres actifs de faibles densité électronique tels que l'atome de carbone du groupement carbonyle et les ions des métaux de transitions (Tadavi et al., 2017; Shaygan et al., 2018). Ainsi notons que ces électrons de ces métaux de transition occupent l'orbital vide (d) en donnant un type de

liaison connu sous le nom de liaison de coordination. En synthèse organique, les réactions base de Schiff sont utiles dans faire liaisons carbone-azote (Al Zoubi, 2013; Ejidike et al., 2016).

#### I.1.4. SYNTHESE DE LIGAND DE BASE DE SCHIFF

Le mécanisme réactionnel de base de Schiff est résumé en deux réactions essentielles l'une est la réaction d'addition suivie par une deuxième réaction d'élimination.

Figure 2: Mécanisme réactionnel de formation de base de Schiff (Tadele, 2017).

En général, la réversibilité de cette réaction impose souvent l'élimination de l'eau du milieu réactionnel afin de déplacer l'équilibre vers la droite ou vers la formation de la base de Schiff. Ceci est réalisable par l'emploi d'un montage couramment appelé « Dean-Stark ». La première étape dans cette réaction c'est l'attaque nucléophile de l'atome d'azote de l'amine sur le carbone de carbonyle, qui conduit à un intermédiaire instable dont un atome de carbone est porteur de deux fonctions électroattractrices; la fonction hydroxyle et la fonction amine NHR. Enfin, lorsque le groupe hydroxyle se trouve éliminé, la fonction imine C=N est aussitôt formée (Rudrapal et al., 2013) et la base de Schiff est alors obtenue. Il est à noter que beaucoup de facteurs peuvent affecter au cours de cette réaction de condensation tel que le pH de solution (Pervaiz et al., 2018), l'effet stérique ainsi que les effets électroniques. Comme l'amine est basique, elle est rapidement protonnée dans le milieu acide faisant en sorte qu'elle ne peut plus fonctionner comme agent nucléophile et par conséquent la réaction ne peut pas avoir lieu. En outre, dans un milieu fortement basique, la réaction est empêchée à cause de l'absence de protons dans le milieu réactionnel qui provoquent l'attaque de l'hydroxyle du carbinolamine conduisant à la formation de la base da Schiff et de l'eau (El ajaily et al., 2018).

Généralement les aldéhydes réagissent plus vite que les cétones dans cette réaction de condensation puisque la base de Schiff résultante de l'aldéhyde présente moins de gênes stériques que ceux d'une cétone. De plus, la densité électronique sur l'atome de carbone du groupe carbonyle est plus faible dans le cas de la cétone que dans le cas de l'aldéhyde (Tadele, 2017). La réaction de condensation peut adopter le chemin inverse conduisant à la formation des produits de départ, c'est effectivement le cas ici et afin d'assurer l'attaque nucléophile de l'amine il faut employer des quantités infimes de catalyseur soit un acide ou une base dans un solvant organique sinon la base de Schiff ne serait jamais formée (El ajaily et al., 2018).

$$R_2$$
C  $R_2$ C  $R_3$ C  $R_4$ C  $R_2$ C  $R_3$ C  $R_4$ C  $R_4$ C  $R_4$ C  $R_5$ C

**Figure 3 :** Réaction déshydratation d'une base de Schiff catalysé par un acide (Abu-Dief et al., 2015; Tadele, 2017).

Les bases de Schiff sont généralement des solides qui précipitent au fur et à mesure de leur formation dans le milieu réactionnel facilitant ainsi leur éventuelle séparation qui peut être aisément réalisée par filtration.

Les bases de Schiff les plus étudiées, sont celles qui obtenues par condensation de l'aldéhyde salicylique ou de ses dérivés avec une diamine, ces ligands symétriques ont été décrits avec différents substituants en ortho et en para des fonctions phénols ainsi qu'avec des connecteurs variés (Habibi, 2007; Tadele, 2017). Par extension des complexes correspondants sont appelés des complexes symétriques, ils sont connus pour être de bons chélateurs de métaux (Malik et al., 2015). En effet, la déprotonation des deux fonctions phénol du ligand fournit deux charges négatives, ce qui permet d'obtenir des complexes neutres à partir de dications. Il existe plusieurs chemins réactionnels permettant d'accéder à ce type de composés en citant cinq voix de synthèse comme montre la **figure 4** suivante (Tadele, 2017; tang et al., 2017).

R1

1)Y= H; M(OR)<sub>n</sub>

2) Y= H; M(NR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>

R2

R1

OY

R1

A) Y= H; M(OAc)<sub>n</sub>

R2

R1

A) Y= H; M(OAc)<sub>n</sub>

R1

$$X = OR, NR_2, R, OAc;$$

C1, Br

Figure 4: Différents voix de synthèse des complexes de base de Schiff (Tadele, 2017).

#### I.1.5. CLASSIFICATION DES LIGANDS DE BASE DE SCHIFF

Les bases de Schiff sont généralement des ligands mono, bi, tri, tétra, pentadentés et polydentés selon le nombre de site de coordination avec l'ion métallique, le **tableau 1** ci-après représente les principaux types des bases de Schiff.

#### I.2. COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF

Un complexe est un édifice polyatomique constitué d'un atome ou d'un cation central auquel sont liés des molécules ou ions appelés ligands qui peuvent se présenter sous forme de différents types de coordinats. Il est caractérisé par sa géométrie qui dépend de son indice de coordination. La classification des complexes est basée sur le nombre d'ions centraux qu'ils comportent. Si les ligands sont organisés autour d'un seul ion central on parle de complexes monométalliques ou mononucléaires, si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions métalliques on la désigne par les termes bimétalliques, tri-métallique,... . En cas général si l'entité complexe de coordination comporte plus qu'un seul centre métallique on parle de complexes polymétalliques (Cotton, 1982).

Tableau 1 : Représente les différents types de base de Schiff.

D 1 0 1 'CC 1 4 /	D 1 C 1:CC1:1 //		
Base de Schiff monodentée (Ramadan et al.,2014).	Base de Schiff bidentée (Wu et al., 2017).		
$O = \bigcup_{CH_3}^{H}$	OH N-R		
Base de Schiff tridentée (Egekenzeet al., 2018).	Base de Schiff tetradentée (Wu et al., 2017).		
R OH N	OH HO		
Base de Schiff pentadentée (Charef et al., 2010).	Base de Schiff hexadentée (Ekmekcioglu, 2015).		
NH NH NH	SH SH		
Bases de Schiff heptadentées (Salehzadeh et al., 2009; Zamani et al., 2012)			
$(H_2C)_n$ $(CH_2)_m$ $(CH_2)_p$ $N$			

Le complexe est souvent coloré car le ligand venant s'attacher dessus, perturbe sa structure électronique à cause de la variation d'énergie. Les anions sont des ligands plus forts car l'ion métallique est chargé positivement. Les chélates sont des complexes qui contiennent souvent de l'azote. Les ligands des chélates sont polydentés, c'est à dire qu'ils se lient un certain nombre de deux à six fois avec l'ion métallique et ceci augmente la force de la liaison et les rendent très stables. Les propriétés physico-chimiques des ligands et des métaux de transition sont multipliées (Al Zoubi, 2013). Ils sont largement utilisés en médecine et en industrie ils peuvent fournir plusieurs informations sur les modèles biologiques existants et facilite les études de la structure des biomolécules et les processus biologiques (Fasina, 2012).

#### I. 3. APPLICATIONS DES COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF

La chimie de coordination a connu un essor formidable durant ces dernières décennies. les complexes impliquant des métaux de transition de la première ligne du tableau périodique ont été les premiers à être décrits et sont aujourd'hui certainement les plus connus et les mieux compris, au vu de la multitude de complexes utilisant des métaux et des ligands différents on trouve beaucoup de chercheurs s'intéressent à la synthèse et la caractérisation des base de Schiff, plus de 500 articles scientifiques concernant l'étude de ces derniers et leurs complexes ont été publiés chaque an (Munawar et al., 2018). Ces complexes de base de Schiff métal sont exploités dans divers domaines de la vie, parmi les quels on cite leurs utilisations.

#### I. 3.1. APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

les bases de Schiff jouent un rôle très important dans plusieurs domaines, la présence d'une paire isolée d'électron dans un orbite hybride Sp² d'un groupe azote de groupe azométhine présente un intérêt primordiale dans le système biologique (Munawar et al., 2018), les bases de Schiff en servant des ligands chélations dans les groupes principaux et de chimie de coordination des métaux de transition, en raison de leur stabilité dans différentes conditions oxydatives et réductrices, l'interaction de ligands de base de Schiff donneurs et des ions métalliques donne des complexes de différentes géométries où des études bibliographiques révèlent que ces complexes sont des composés biologiquement plus actifs tels que anticancéreux, antifongique, antibactérien, antipaludéen, anti-inflammatoire, antiviral et antipyrétique(Vadivel et al., 2018), il convient de noter que la chélation des métaux peut améliorer d'une façon intensive le comportement antimicrobien/bioactif des ligands organiques.

Au cours des dernières années, l'infection bactérienne et leur résistance à des nombreux agents antibactériens sont un problème croissant. Bien qu'il existe déjà plusieurs classes d'agents antibactériens, il existe une résistance émergente considérable chez la plupart des bactéries pathogènes contre ces médicaments (Shaygan, 2018). Pour la prévention de ce problème médical grave, il est nécessaire de développer de nouveaux agents antibactériens ou d'augmenter la bioactivité des médicaments précédemment utilisés. Les composés antibactériens à base de métal semblent être une recherche prometteuse pour concevoir une nouvelle méthodologie thérapeutique de nouveaux médicaments antibiotiques pour contrôler et prévenir la croissance de souches bactériennes (Pasdar, 2017), dans ce contexte on peut citer quelques travaux intéressants.

#### I. 3.1. 1. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

De nombreux agents antibactériens à base des complexes de base de Schiff ont été développés par les chercheurs. Muche et al., (2018) ont synthétisé des complexes de Palladium(II) avec des bases de Schiff dérivées ortho-vanilline et acide L-glutamic ou L-tyrosine. Ces complexes ont été caractérisés par les techniques spectroscopiques RMN et IR et par l'analyse élémentaire et l'activité antibactérienne vis à vis des bactéries Gram positives (*Staphylococcus epidermidis, Micrococcus luteus et Bacillus subtilis*) et Gram négatives (*Bordetella bronchiseptica*). Les composés ont montré un effet bactéricide très intéressant avec une CMI = 125-500 μg/mL par rapport aux bases de Schiff libres par contre l'étude de cytotoxicité de ces derniers avec les cellules L929 a démontrée l'absence de la cytotoxicité de complexes palladium jusqu'à une concentration égale 200 μM (Muche et al., 2018).

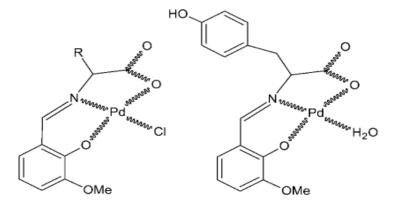


Figure 5: Structure des complexes de Palladium(II) (Muche et al., 2018).

Une autre étude qui a été effectuée par Palanimurugan et al., (2018) pour but de la préparation et la caractérisation des complexes de base de Schiff Salicylalidene -4-

iminoantipyriny 1-2-iminothiazole de la formule generale C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>5</sub>S par cinq métaux de transition dont le Cuivre(II), Cobalt(II), Nickel(II), Vodanium(II) et Zinc(II). L'activité a également été vérifiée par une analyse antibactérienne *in vitro* contre des bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae et Salmonella typhi*) et deux types à Gram positif (*Staphylococcus aureus et Bacillus subtilis*). Selon les valeurs obtenues de (CMI) les complexes montrent une activité antibactérienne très intéressante par rapport au ligand correspondant (Palanimurugan, 2018).

**Figure 6:** Structure de ligand salicylalidene-4-iminoantipyrinyl-2-iminothiazole (Palanimurugan, 2018).

Des nouveaux complexes de Cobalt(II), Nickel(II), Cuivre(II) et Zinc(II) ont été synthétise avec des bases de Schiff dérivées d'amoxicilline et picolinaldehyde obtenus par Chaudhry et al (2017) développent une activité antibactérienne considérable envers quatre bactéries pathogènes (Vadivel, 2018). En outre, les bases de Schiff synthétisés par la condensation des 2-(hydroxylnaphthaldehyde et sulfonamides ont été cribles pour leurs activités antibactériennes contre les bactéries pathogènes à Gram positif (*Staphylococcus aureus, Enterococcus facelis*) et Gram négatives (*Streptococcus pyogènes, Salmonella typhi, Shigellady senteriae, Shigella flexneri, Klebsiella pneumonia*), les résultats révèlent une excellente résistance de ces bases de Schiff par rapport à une référence et la concentration minimale d'inhibition varies entre CMI =32-128 μg/mL, tandis que les sulfonamides sont inactives avec une (CMI >512 μg/mL) (Chaudhary et al., 2018).

**Figure 7:** Structure de ligand de base de Schiff synthétisé par Chaudhary et al (Chaudhary et al., 2018).

En 2018, Tadavi et ces collaborateurs ont préparés une nouvelle série de bases de Schiff par une réaction de condensation de 2-hydroxy-6-isopropyl-3-methylbenzaldehyde et 1, 2-diamino propane avec un rapport molaire (2/1). Et leurs complexes avec le Magnésium(II), Cobalt(II), Nickel(II), ces composés ont été testés via l'activité antibactérienne envers les souches bactériennes diverses dont (*Echerichia colli, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Pseudomonas aeruginosa*). Ces composés se sont avérés inhiber la croissance bactérienne, les complexes ont montré des meilleurs effets inhibiteurs avec une CMI= 500µg/mL pour (Echerichia colli et *Pseudomonas aeruginosa*) et le ligand de base de Schiff a révélé une activité antibactérienne significative que celle de certains standards tel que l'ampicilline (Tadavi et al., 2018).

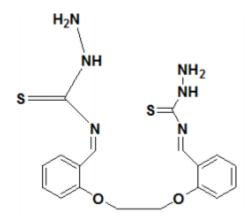
D'autres complexes synthétisés à base de sulphametrole montrent une bonne résistance antibactérienne contre les bactéries suivantes (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa et Staphylococcus pyogones*), ce qui rendent utile dans le traitement de certain maladies causés par ce type de bactéries (Vadivel et al., 2018).

Figure 8:Structures de ligand de base Schiff dérivé de sulphametrole (Vadivel et al., 2018).

Parmi les complexes développés en citant, la base de Schiff 1-((3-nitrophenylimino) méthyl) naphthalen-2-olate) et leurs complexes métalliques avec le Zinc(II) et le Cobalt(II) qui ont été synthétisés et caractérisés *in vivo* par l'activité antibactérienne ; l'inhibition enzymatique; cytotoxique et antidiabétique, ces composés ont été identifiés actifs (Shabbir et al., 2017).

Jaganathan et al., (2017), ont Synthétisés une série de nouvelles bases de Schiff sulfonamide, le 4-(benzylideneamino)benzenesulfonamide et 4-((methylbenzylidene) amino) benzène sulfonamide de benzaldehyde. Les résultats obtenus montrent une excellente résistance contre les bactéries; Le complexe de zinc de base de Schiff a été caractérisé contre les bactéries pathogènes à Gram positif (*Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Bacillus cereus*), ensuite contre les bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Xanthomonas campestris*) en utilisant la méthode de diffusion sur agar *in vitro*, l'activité antibactérienne montre une résistance moins efficace pour les composés métalliques de Zinc chargés des nanoparticules que celui des composés métalliques de Zinc seuls(Jaganathan et al., 2017).

La nouvelle série base de Schiff mentionnée dans la **Figure 9** ont été préparée par Zayed et al. (2015), leurs activités biologiques ont été évaluées *in vitro* contre les bactéries; (*Escherichia coli, Proteus vulgaris, Bacillissubtilieset Staphylococcus aurous*) afin de déterminer leur activité antibactérienne, les propriétés des liaisons ADN et les caractéristiques cytotoxiques. (Zayed et al., 2015).



**Figure 9**: Structure de base de Schiff préparée par Zayed et al (Zayed et al., 2015).

#### I. 3.1. 2. ACTIVITE ANTIOXYDANTE

La recherche dans le domaine des complexes et leur activité antioxydante est devenu très intéressante ces dernières années afin d'identifier un grand nombre de molécules ayant une capacité élevée de piéger les radicaux libres produits par les maladies ou les troubles associés à des dommages oxydatifs provoqués par les espèces réactives d'oxygène (ERO). Les antioxydants synthétiques sont largement utilisés à cause de leur efficacité et leur prix minimum par rapport aux antioxydants naturels. Actuellement plusieurs complexes métalliques base de Schiff ayant une résistance élevée aux espèces réactives d'oxygène, et agissent comme des antioxydants (Abu-Dief et al., 2015). Les ligands de base de Schiff et leurs complexes métalliques ont montré une excellente activité antioxydante. Par ailleurs, la combinaison de groupes fonctionnels antioxydants est toujours améliorée le potentiel antioxydant, donc on cherche toujours d'améliorer les propriétés antioxydantes de celui déjà synthétisés et synthétisé d'autres nouveaux complexes portent des groupes fonctionnels antioxydants et avec des propriétés améliorées (Tadele, 2017).

La base de Schiff N,N'-bis(4-nitrophenylmethylene)hexane-1,6-diamine est synthétisée et caractérisée par Guillaume et al (2017), utilisant les méthodes spectroscopiques IRTF, RMN et les rayons X, puis l'activité antioxydante (DPPH). 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzo thiazoline-6-sulfonicacid) (ABTS)), ce composé révèle une activité antioxydante remarquable mais reste inférieure à celle de vitamine C (Guillaume et al ; 2017).

Une nouvelle base de Schiff N-(2-hydroxylacetophenone)-3-oxapentane-1,5-diamine et son complexe métallique avec le Nickel(II) (Ni<sub>2</sub>(L)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ont été synthétisés et caractérisés en utilisant l'activité antioxydante, les complexes ont montré une activité inhibitrice remarquable où la diminution du radical OH augmente avec l'augmentation de la concentration du complexe, d'ailleurs, le vitamine C et le mannitol ont été employés comme contrôle positif pour la comparaison et selon les résultats obtenus ils ont observé une inhibition du complexe de Nickel avec (IC<sub>50</sub> = 8.1  $\pm$  0.078  $\mu$ M), tandis que l'inhibition de mannitol est présente une (IC<sub>50</sub> = 9.6 $\mu$  M), alors que le ligand de base de Schiff est dépourvu d'activité antioxydante (Kajalet al., 2013). Cette excellente résistance antioxydante est due à la présence des groupes 4-nitro, 4-methyl et 3-nitro respectivement par contre le composé qui porte le groupe 4-hydroxy ne révèle aucune résistance. On peut conclure que les substituants nitro, 4-alkyl, peut enjoindre une activité antioxydante élevée induite par le mécanisme de transfert d'un électron (Kajal et al., 2013).

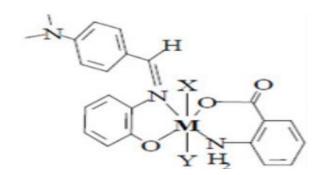
Zaranappa et coll. (2012), ont réussi à synthétiser une nouvelle série de bases de Schiff quinazoline-2,4-dione. Ensuite ils ont caractérisés leur activité antioxydante en utilisant la méthode du DPPH et la réduction de pouvoir ferreux (FRAP).

Les résultats ont montré que le quinazoline-2,4-dione est un antioxydant actif allant de 70% d'inhibition avec le DPPH, cette activité importante associe principalement à la présence des groupes nitro, chloro et fluro.

**Figure 10:** Structure de base de Schiff quinazoline-2,4-dione (Zaranappa et al., 2012).

#### I. 3.1. 3. ACTIVITE ANTIFONGIQUE

Concernant l'activité antifongique, les bases de Schiff 2-amino-benzoique acide thiazole et leurs complexes ont été testés contre la croissance des champignons pathogènes dont (Aspergillus. flavus, Aspergillus niger, Alternaria alternata, Rhizopus stolonifer) utilisant la méthode de diffusion en milieu agar, les résultats récoltés ont montré une activité antifongique significative contre la plus part de ces champignons, Par ailleurs, il a été observée que les complexes sont plus actifs que leur ligand correspondant. (El-ajaily et al., 2018).



**Figure 11:** Structure du complexe dérivé de 2-amino-benzoique acide thiazole (El-ajaily et al., 2018).

Autre série des complexes base de Schiff de type malonyldihydrazide ont été analysés contre la croissance de deux champignons à savoir (Aspergillus. flavus et Aspergillus niger)

les données obtenues ont manifesté une augmentation de l'activité antifongique chez les complexes par comparaison à celle de base de Schiff (El ajaily et al., 2018).

**Figure 12:** Structure de ligand de base de Schiff type malonyldihydrazide (El-ajaily et al., 2018).

#### I. 3. 1. 4. ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

La structure chimique des anti-inflammatoires présente une grande diversité; certain d'entre eux sont des alkyl ou aryl ou acide carboxyliques porteurs de substituant variés. Des dérivées de base de Schiff de 2- (2,6-dichloroanilino) et 4-amino-1,5-dimeth-yl-2-phenylpyrazol-3-one ont montré une excellente activité anti-inflammatoire (Munawar et al, 2018).

**Figure 13:** Structures des bases de Schiff 2-(2,6-dichloroanilino) et 4-amino-1,5-dimeth-yl-2-phenylpyrazol-3-one (Munawar et al., 2018).

Récemment, Sachdeva et al., (2013) ont synthétisés des dérives de base de Schiff où Ils ont trouvé que l'addition de groupes Cl et OCH<sub>3</sub> dans le cycle phényle augmente l'activité anti-inflammatoire des composés alors que dans les dérivés triazole, la substitution à la position para est plus puissante qu'aux positions ortho et méta. (Munawar et al., 2018)

**Figure 14:** Structures des bases de Schiff synthétisées par Sachdeva et al (Munawar et al., 2018).

Sathe et al., (2011) ont trouvés que les bases de Schiff fluorobenzothiazole représentent une activité anti-inflammatoire importante avec des valeurs thérapeutiques très intéressantes et une toxicité minimale en comparaissant avec l'ibuprofène utilisé comme un antibiotique standard (Munawar et al., 2018)

Figure 15: Structure de base de Schiff fluorobenzothiazole (Munawar et al ; 2018).

#### I. 3. 1. 5. ACTIVITE ANTITUBERCULEUSE

De nombreuses littératures montrent que les composés contenant du benzothiazole sont plus actifs vis à vis les maladies bactériennes selon cette hypothèse des bases de Schiff de formule 8-formyl-7-hydroxy-4-methylcoumarin et 2-hydrazinobenzothiazole et leurs complexes avec le Cobalt(II), Nickel(II) et le Cuivre(II) (**figure 16**), ont été synthétisés et analysés par l'activité antituberculeuse contre la bactérie tuberculose Mycobacterium en utilisant la méthode MicroplateAlmar Blue Assay (MABA). L'ensemble des complexes révèle une activité antituberculeuse très puissante avec une (CMI = 0,8 μg/mL) comparativement avec le contrôle positif Streptomycine (CMI = 6,25 μg/mL). Et le ligand de base de Schiff correspondant (Shailaja et al., 2018).

**Figure 16:** Structure de complexe de base de Schiff 8-formyl-7-hydroxy-4-methylcoumarin et 2-hydrazino benzothiazole (Shailaja et al., 2018).

#### I. 3. 1.6 -ACTIVITE CYTOTOXIQUE

Le ligand de base de Schiff N<sup>2</sup>,N<sup>3</sup>-bis(anthracen-9-ylmethylene)pyridine-2,3-diamine et ses complexes Lanthanides ont été également étudiés en évaluant leur activité cytotoxique contre trois lignées cellulaires de cancers. Les résultats ont indiqué une excellente activité cytotoxique de ces derniers contre la majorité des lignées cellulaires de cancer testées. Ces composés donc pourraient être un meilleur agent antitumeur dans le futur à cause de leur stabilité leur compatibilité et leur flexibilité de créer des liaisons envers d'autres biomolécules (Andiappan, 2018).

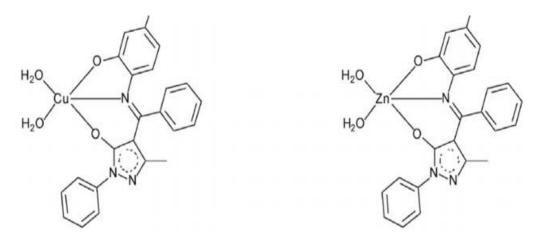
L'étude de cytotoxicite de ligand de base de Schiff 4-(diethylamino)-3-quinoline-3-yliminomethyl-2-phenol et son complexe de cuivre a été évalué contre deux lignées cellulaire de cancer (cancer du poumon et cancer du sein). Les résultats obtenus montrent une excellente cytotoxicite de complexe de cuivre par rapport au ligand correspondant qui avère une activité modérée (Thirunavukkarasu et al., 2018).

**Figure 17:** Structure de base de Schiff préparée par Thirunavukkarasu et al (Thirunavukkarasu et al., 2018).

#### I. 3. 1.7. ACTIVITE ANTICANCEREUSE

Le développement de ces nouveaux agents thérapeutiques ont permis de cibler préférentiellement les cellules cancéreuses et de diminuer les effets toxiques liés à la destruction des cellules saines. Des nouvelles voies de recherches ont ainsi été développées et elles présentent un intérêt potentiel dans le traitement du cancer. Deux types de complexes de Lanthanide Ln(HL)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>OH)<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>OH où le Ln = La dans le premier complexe et Ln=Ce dans le deuxième ont été obtenus par la condensation de 2-acetylpyridine et isonicotinohydrazone dans l'éthanol. Les deux complexes présentent une considérable activité cytotoxique contre trois lignées cellulaires cancéreuses (lignée cellulaire cancéreuse du cancer du poumon humain, et lignée cellulaire cancéreuse gastrique humaine), les résultats obtenus peuvent être potentiellement utiles pour des applications biomédicales en particulier dans le domaine thérapeutique du cancer humain (Xie et al., 2017).

D'autre travaux ont été publie par Zong et al. (2018), ils ont synthétisés et testés des complexes de base de Schiff 4-[(Z)-(2-hydroxy-4-methylphenylamino)phenylmethylene]-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. Les complexes du Zinc et du cuivre montrent une activité anticancéreuse appréciable envers les cellules cancéreuses humaines de sein avec une diminution de la viabilité cellulaire de 2% à concentration de 60µM (Zong et al., 2018).



**Figure 18**: Structures des complexes de base de Schiff préparés par Zong et al (Zong et al., 2018).

Un nouveau ligand de base de Schiff 3,3'-(hydrazine-1,2-diylidene)bis(5-methylindolin-2-one) a été évalué *in vitro* et *in vivo* a fin de vérifiée son activité antitumorale contre la croissance des cellules tumorales des plusieurs souris infectées. Ces composés sont trouvés également très actifs.

**Figure 19:** Structure de base de Schiff 3,3'-(hydrazine-1,2-diylidene)bis(5-methylindolin-2-one) (Liang et al., 2014).

#### I. 3.1. 8. ACTIVITE ANTIVIRALE

L'utilisation de vaccins pour le traitement des virus peut conduire à l'éradication de pathogènes viraux, tels que la variole, la polio et la rubéole. Cependant, les virus des maladies d'immunodéficiences humaines et les virus de l'hépatite C, ont été l'inconvénient des approches vaccinales, Les bases de Schiff ont été rapportées pour être des composés antiviraux actifs de nature, en citant les bases de Schiff dérivées de 1-amino-3-l'hydroxyguanidine tosylate, qui sont révélés une excellente activité antivirale même ils ont été utilisé avec succès dans le traitement du VIH. En outre, une série de ces derniers ont été synthétisées et évaluées leur cytotoxicité et leur antivirale, ces composés ont démontrés une meilleure activité antivirale associé à la présence du groupe hydroxyle en position ortho (Munawar et al., 2018).

**Figure 20:** Structure de base de Schiff ayant une activité antivirale (Munawar et al., 2018).

Les différentes bases de Schiff dérivées de 1-amino-3-hydroxyguanidine tosylate sont trouvés, aussi très actifs envers le virus de l'hépatite de la souris (MHV) (Munawar et al., 2018).

**Figure 21:** Structure de base de Schiff dérivée de 1-amino-3- hydroxyguanidine tosylate (Munawar et al., 2018).

#### I. 3.1. 9. ACTIVITE ANALGESIQUE

Les études réalisées par Chinnasamy et al., (2010), sur la base de Schiff 3- (4- (4- Hydroxy3-méthoxyl benzylidèneamino) phénylimino) indoline-2-one, ont montré une bonne activité analgésique par rapport au standard pentazocine. Ils ont constaté que les composés ayant des groupes donneurs d'électrons ils représentent une meilleure activité analgésique par rapport aux composés ayant des groupes attracteurs d'électrons qui explique l'activité de base de Schiff synthétisée (Munawar et al., 2018).

**Figure 22:** Structure de base de Schiff 3-(4-(4-Hydroxy3-méthoxylbenzylidène amino) phénylimino)indoline-2- one (Munawar et al., 2018).

Shan et al., (2016).ont étudiés *in vivo* l'activité analgésique du base de Schiff montrée dans la **figure 23.** Les résultats obtenus montrent une activité analgésique très importante et proche à celle de diclofénac sodium qui a été utilisé comme un antibiotique standard (Shan et al., 2016).

Figure 23: Structure de base de Schiff préparée par Shan et al (Shan et al., 2016).

#### I. 3.1. 10. ACTIVITE ENZYMATIQUE

Les bases de Schiff dérivées de la glycine et de tryptophane joue un doble rôle; inhibiteur et activateur pour des enzymes spécifiques, les activités enzymatiques effectues sur ces bases de Schiff ont montrées leur potentiel enzymatique à des faibles concentrations (Munawar et al., 2018)

**Figure 24**: Structures des bases de Schiff ayant une activité enzymatique (Munawar et al., 2018).

Par ailleurs, il nous parait important de signaler la diversité des applications liées au complexes de base de Schiff notamment dans l'activité biologique, ces composés, associant les propriétés d'un métal avec celles de ligand, présentent un intérêt autant fondamental. La plus parts des travaux de recherches cités sont montrés que les complexes de base de Schiff englobe à la fois plusieurs activités biologiques, ces propriétés importantes est imputable à la facilité de leur synthèse et leur versatilité structurale.

#### I. 3.2. AUTRES APPLICATIONS DES COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF

Plus de leurs utilisation potentiel dans le domaine biologique, les complexes de base de Schiff présentent plusieurs centres d'intérêt dans des domaines intéressantes de la vie tels que :

#### I. 3. 2. 1. CATALYSES CHIMIQUES

Les complexes de base de Schiff représentent une excellente activité catalytique (Munawar et al., 2018) dans très nombreuses réactions chimiques et surtout à des températures élevées supérieurs à 100 °C, et avec un taux d'humidité elevé . Depuis plusieurs années les chercheures se sont intéressés à étudier l'application des complexes de base de Schiff dans le domaine de catalyse homogène et hétérogène et cela dépends de plusieurs facteurs tels que, le type d'ion métallique, les sites de coordination, et le ligand de base de

Schiff (Abu-Dief et al., 2015). Ces complexes étudiés ont démontré un progrès spectaculaire dans la polymérisation des oléfines, qui conduit a un développement exceptionnel dans l'industrie des plastiques (Gupta, 2008). L'intérêt porté à ces composés s'est intensifié dans les années 1990, lorsque les groupes de Jacobsen et Katsuki ont découvert que l'époxydation énantiosélective d'alcènes non fonctionnalisé pouvait être catalysée par des complexes chiraux de type (salen), depuis ce temps, de nombreuses réactions de nature extrêmement variée catalysées par ce type de complexes ont été décrites, parmi ces nombreuses réactions catalysées, les plus représentatives sont les cyclopropanations et sulfimidations (complexes de ruthénium), des aziridinations (complexes de cuivre), des cyanations d'aldéhyde (complexes de vanadium), des hétéro-diels-alder et ouvertures de cycles époxydes (complexes de chrome) et bien d'autres encore (Jacobsen, 1991; Zulauf, 2010).

En outre, les bases de Schiff aromatiques et leurs complexes sont utilisés comme catalyseur dans différentes oxydation catalytique des hydrocarbures qui sont diversifiés suivant la nature de fonction chimique portée par ces composés organiques, tels que l'oxydation des alcools (Mirkhani et al., 2004), carboxylation des halogénures (Orlandi et al., 2001; Debabrata et al., 2004;), oxydation des amines primaire (Isse et al., 2003), hydrolyse, électro-réduction, ainsi les réactions de décomposition (Costes, 1997). Les complexes de cuivre dérivés d'aminoacides ont augmenté de 10 à 50 fois le taux d'hydrolyse comparable avec l'ion simple de cuivre. Aussi les complexes de fer à base de Schiff démontrés une activité catalytique via électro-réduction d'oxygène (Gupta, 2008; kumar et al., 2009). D'autres bases de Schiff dérivés de l'hydroxybenzaldéhyde et leurs complexes avec des métaux notamment le Cobalt(II), le Fer(III) et le Ruthénium(III) sont utilisés dans l'oxydation du cyclohexane en cyclohexanole et cyclohexanone en présence de peroxyde d'hydrogène (Prakash et Adhikari, 2011).

#### **I. 3. 2. 2. POLYMERES**

Les complexes de base de Schiff organocobalte joue un rôle d'initiateur de la polymérisation et la copolymérisation en émulsion des monomères de dienyl et vinyle. Par exemple; les complexes de fer(III) et de cobalt(II) à base de Schiff bis(imine)pyridine ont présenté une excellente activité dans la polymérisation d'éthylène et dans la copolymérisation de l'éthylène et l'1-hexene (kumar et al, 2009; Abu-Dief et al., 2015).d'autre emplois très important des bases de Schiff dans les polymères de coordination. Ces polymères ayant une architecture métallo-organique, résultant de l'assemblage entre un ligand organique et un ion métallique, où le centre métallique permet d'y introduire de nombreuses propriétés physiques

(optique, redox, magnétique...). Ainsi, de nombreuses structures, finies ou infinies, cette catégorie de polymères a été énormément développé durant la dernière décennie grâce notamment à leur chimie très riche et à leurs nombreuses applications significatives dans plusieurs domaines scientifiques tels que la chimie organique et inorganique, la biologie, la science des matériaux, l'électrochimie et la pharmacologie (Yaghi, 2003).on peut citer aussi l'application des bases de Schiff gluoxal dans la Photodégradation de Caoutchouc naturel pour augmenter sa résistance au vieillissement.

#### I. 3. 2. 3. TRAITEMENT DES EAUX USEES

Les bases de Schiff peuvent avoir une large utilisation pour la protection de l'environnement (Zangadea, 2015), précisément dans le domaine d'épuration des eaux usées à cause de leur grande capacité de complexation des plusieurs métaux de transition notamment les métaux lourds dans les effluents nocifs industriels et les éléments radioactifs dans les déchets nucléaires on citons comme exemple les extractants base de Schiff magnétiques (oxide de ferroferric/base de Schiff composite). Ces molécules présentent une forte affinité pour les métaux de transition précisément l'Uranium(VI) et elles sont très efficaces en tant que ligands (Abu-Dief et al., 2015).

# CHAPITRE II ACTIVITES BIOLOGIQUES

#### II. ACTIVITES BIOLOGIQUES

Le développement des nouvelles méthodologies de synthèse, et la recherche de nouvelles molécules possédant une activité thérapeutique potentielle constituent une préoccupation majeure et permanente pour de nombreux chercheurs (Balouiri et al., 2016). D'ailleurs, plusieurs activités biologiques sont largement exploitées dans le domaine de biologie précisément dans l'évaluation thérapeutique des nouvelles molécules naturelles ou synthétiques ,parmi les activités intéressantes nous citons: les activités antioxydantes, antibactériennes, anticancéreuses, antivirales, analgésiques, anti-inflammatoires cytotoxiques ces différentes activités biologiques restent des tests fiables et utilisables dans tous les laboratoires de recherche depuis long temps et jusqu' à nos jours.

#### II. 1. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

La thérapeutique des infections bactériennes est basée principalement sur l'usage des antibiotiques, tandis que La prescription à grande échelle et parfois inappropriée de ces agents peut entraîner la sélection de souches multirésistantes qui induit l'augmentation de taux de mortalité; d'où l'importance d'orienter les recherches vers la découverte de nouvelles voies qui constituent une source d'inspiration des nouveaux agents antibiotiques avec un mécanisme d'action très efficace contre les pathologies à fort taux de mortalité (Da Silva et al., 2011; Qiao, 2018).

#### II.1.1. MICROBES

Un microbe ou micro-organisme, fait partie d'un groupe large et extrêmement divers d'organismes. Ces organismes sont regroupés sur la base d'une seule propriété; ils sont si petits qu'ils ne peuvent être visualisés sans l'aide d'un microscope. Les microbes sont indispensables à la vie. Parmi leurs nombreux rôles, ils sont nécessaires au cycle géochimique et la fertilité de sols. Ils sont utilisés pour produire des aliments ainsi que des composants pharmaceutiques et industriels. D'un autre côté, ils peuvent être la cause de nombreuses maladies végétales et animales et des contaminations alimentaires (Nicklin et al., 2000). L'étude des microorganismes et des maladies a également fait progressée la connaissance du système immunitaire, et la façon dont un agent responsable d'une maladie peut éviter une nouvelle infection. Les bactéries sont les formes de vie les plus anciennes, les plus simples et les plus abondantes ce sont les seuls organismes également avec une organisation cellulaire procaryote (Raven et al., 2017).

#### II. 1. 2. GENERALITE SUR LES BACTERIES

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes (dépourvue de noyau), car ils ne possèdent pas de membrane nucléaire ni d'appareil mitotique et ne possèdent qu'un seul chromosome, elles ne disposent pas de mitochondrie par contre elle contient dans leur cytoplasme de nombreux ribosomes (constituée de protéines et de brins d'ADN) (Prescott et al., 2018). Les cellules procaryotes sont divisées en deux types, les bactéries proprement dites (Bacteria) qui comportent toutes les bactéries pathologiques et les bactéries primitives (Archaea). Par ailleurs, on distingue des autres organismes unicellulaires classés parmi les eucaryotes (champignons, algues, protozoaires), qui sont caractérisés par la présence de noyau (Baum et al., 2017).

#### II.1.3. STRUCTURE BACTERIENNE

Les bactéries ont généralement 1000 fois plus grosses qu'un virus leur taille et de l'ordre de quelque micromètre, entre 0.1 à 10 µm. Toutes les bactéries se retrouvent sous une forme végétative, une forme sur la quelle elles peuvent se nourrir se multiplier et libérer sous produits de leur métabolisme qui peuvent être utiles, nuisibles ou dangereux pour l'être humain. Les bactéries sont présentes dans tous les environnements imaginables sur le globe (Isawa et al., 2018), et pour les identifier sommairement on a recours à l'observation microscopique, qui montre plusieurs formes et arrangements bactériens moins communs : Les vibrions rassemblent plus à des bâtonnés incurvée en virgule. Les spirilles sont des cellules spirales rigides, Les spirochètes sont des bactéries spiralées flexibles, certaines bactéries sont pléomorphes, car elles changent de forme et n'ont pas une seule forme caractéristique (Prescott et al., 2018).

#### II.1.3.1. CYTOPLASME

Le cytoplasme des bactéries généralement constitué d'une matrice semi fluide appelée cytoplasme où baignent essentiellement des nombreux ribosomes et un chromosome, les sucres et les acides amines nécessaires aux diverses activités de la cellule (Baum et al., 2017; Raven et al., 2017).

#### II.1.3.2. MEMBRANE CYTOPLASMIQUE

La membrane cytoplasmique entoure le cytoplasme, elle à la structure lipidoprotidique de toutes les membranes cellulaires, comme elle contrôle les échanges de la cellule de l'intérieur vers l'extérieur et vis versa par des protéines de transport qui sont localisés dans la

membrane cytoplasmique et aident les molécules et les ions à traverser la membrane plasmique (Raven et al., 2017).

#### II. 1. 3. 3. PAROI

La paroi est une structure rigide est souvent complexe, contient de nombreuses couches, elle est responsable de la géométrie des bactéries, et leur permettant de résister à la lyse osmotique. Elle est présentée chez toutes les bactéries, à l'exception des mycoplasmes. La paroi entoure la bactérie et constitue la structure constante la plus externe, elle consiste au minimum en peptidoglycane, polymère propre aux bactéries. Il existe deux types de parois, les parois épaisses et denses et les parois fines et lâches. Selon la coloration de Gram (Scheffers et al., 2005), un premier test de classification des bactéries, qui consiste a effectuer une coloration inventée par danois Hans Christian Gram en 1884, les bactéries sont traitées dans un premier temps par du violet de gentiane, puis de l'alcool et enfin de la fuchsine. Les bactéries dont la paroi résiste à l'alcool restent colorées par le violet de gentiane et sont dites à Gram positif, les bactéries dont la paroi est perméable à l'alcool perdent leur coloration par le violet de gentiane et sont colorées en rouge par la fuchsine, ce sont les bactéries à Gram négatif (Raven et al., 2017).

#### **II. 1. 3. 4. PLASMIDES**

Les plasmides ne sont généralement pas essentiels pour la cellule bactérienne se compose des ADN circulaires, trouves naturellement en dehors de l'appareil nucléaire. Ils ont la propriété de pouvoir s'intégrer dans le génome bactérien et dans certain cas lors de l'excision du plasmide et celui-ci peut emporter avec lui une partie de chromosome. Ce sont eux, qui confèrent des multiples résistances aux antibiotiques (Gaudriault et al., 2009).

#### **II. 1. 3. 5. CAPSULE**

La capsule est une structure extérieure souvent épaisse non constante. Elle entoure la bactérie. Sa constitution est le plus souvent polysaccharidique, parfois protéique. La capsule joue un rôle important dans le pouvoir pathogène de certaines espèces bactériennes, elle augmente donc la faculté des bactéries d'entrainer des maladies (Prescott et al., 2018).

#### II. 1. 3. 6. APPENDICES EXTERNES

De nombreuses bactéries possèdent des appendices de surface ce sont des éléments facultatifs, et on distingue de types :

- 1. Flagelles: Ce sont des organes de structure filamenteuse de nature protéique faisant saillie à la surface de la cellule et servant à la locomotion. Les bactéries peuvent nager à des vitesses atteignant septante fois la longueur cellulaire par seconde en faisant tourner leurs flagelles comme des vis (Raven et al., 2017).
- **2. Pili** ou **fimbriae** (**pilus = poil**): Ce sont des éléments rigides plus courts que les flagelles et moins épais, de nature protéique sont fixés à la bactérie Gram négative, Les pili sont plus importants pour la fixation que pour le déplacement et jouent aussi un rôle dans l'échange des informations génétiques (Maillet, 2006; Raven et al., 2017)

#### II. 1. 3. 7. SPORES

Certaines bactéries à Gram positif, en particulier des bactéries du sol sont capables de se différencier en spores lorsqu'elles se trouvent dans des conditions défavorables. Les spores sont produites en réponse à une détérioration des conditions environnementales, élévation de température, dessiccation ou carence sévère en nutriments. Les spores résistent à la chaleur et aux radiations élevées. Elles peuvent persistées très longtemps dans l'environnement, sa qualité thermorésistante explique les températures qu'il faut atteindre au cours de la procédure de stérilisation (121°C dans un autoclave). Dans des conditions favorables les spores redonnent naissance à des formes végétatives au cour de processus de germination (Prieur, 2014).

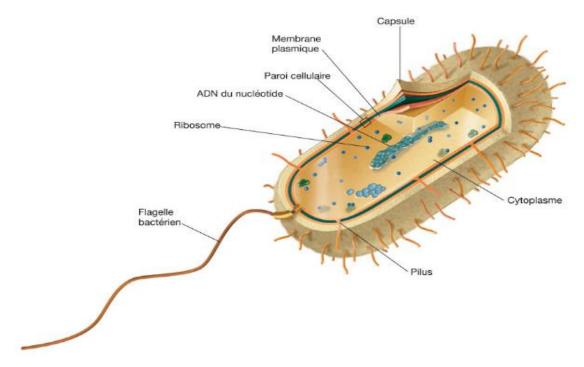


Figure 25: Structure standard d'une cellule bactérienne (Isawa et al., 2018).

#### II. 1. 4. CROISSANCE DES BACTERIES

Les bactéries sont cultivées sur différents substrats ou milieux de culture en fonction de leurs exigences. Les milieux de cultures complexes contiennent des composants indéfinis comme des peptones (d'hydrolysats enzymatiques de viande), des extraits de viande et des extraits de levure, elles servent de sources d'énergie de carbone et d'azote. Ces milieux peuvent être liquides (bouillons) ou solidifié par un agent comme l'agar. Trois milieux complexes sont souvent utilisés: le bouillon nutritif, le bouillon au Soja et la gélose. Les milieux liquides et les milieux solidifiés sont utilisés de manière routinière en laboratoire; Les milieux solidifies sont particulièrement importants parce qu'ils permettent d'isoler différents micro-organismes les uns des autres de manière à obtenir des cultures pures, l'agar est l'agent solidifiant le plus communément utilisé; c'est un polymère sulfaté composé principalement de D-galactose, de 3.6 anhydro-L-galactose et d'acide D-glucuronique. Il est constitué généralement d'un extrait d'algues rouges (Raven et al., 2017; Prescott et al., 2018).

En milieu liquide, les bactéries se dispersent librement et leur multiplication se traduit par un trouble, le plus souvent homogène. Sur un milieu solide, lorsque la quantité de bactéries est faible, chaque bactérie va pouvoir se multiplier sur place jusqu'à former un amas de bactéries visible à l'œil nu, que l'on appelle colonie, de forme parfois très compliquée; Si la densité bactérienne est trop élevée dans l'échantillon ensemencé, les colonies sont confluentes et forment une nappe. (Nauciel et al., 2005).

#### II. 1. 5. INFECTIONS BACTERIENNES

Les infections bactériennes sont causées par différents micro-organismes et sont la cause principale des maladies les plus fatales et des épidémies les plus répandues, ce sont la conséquence du développement des microorganismes pathogènes dans un organisme sain, tels que les bactéries, les parasites, les virus ou autres. Elles résultent de la rupture d'équilibre qui existe entre le germe et l'homme. Ce déséquilibre provient donc soit d'une diminution des défenses du sujet (congénitale ou acquise), soit d'un accroissement de virulence des germes (yala et al., 2001). Ces bactéries peuvent être transmises à l'hôte de diverses modalités:

- 1. Ingestion d'eau ou d'aliments contaminés (voie digestive).
- 2. Inhalations d'aérosols ou des particules associés à des bactéries (voie respirations).
- 3. Inoculation cutanées par contact direct ou indirecte (voie cutanés).
- **4.** Inoculation muqueuse directe par la salive ou la sécrétion sexuelle

**5.** Inoculation transcutanées par les insectes (Yersinia pestis, Rickettsia, Borreli).

Une bactérie pathogène est susceptible d'induire, lorsqu'elle infecte un hôte, une maladie se traduisant par des signes anormaux, l'un des plus constants étant la fièvre, mais il faut distinguer, les pathogènes authentiques qui déclenchent régulièrement une maladie chez des individus aux défenses immunitaires normales, des pathogènes dits opportunistes qui, dans la grande majorité des cas, ne sont à l'origine d'infections que chez des sujets aux défenses immunitaires altérées (Leclerc et al., 1995).

Le pouvoir pathogène des bactéries est lié principalement à des plusieurs facteurs : l'agressivité de la bactérie, la réceptivité de l'hôte (âge, état physiologique, immunité) et l'environnement (climat, secteur geographique,...) (Delarras, 2014).

#### II.1.6. ANTIBIOTIQUES

#### II.1.6.1. DEFINITION DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont des molécules qui inhibent sélectivement certaines voies métaboliques des bactéries (antibiotique antibactérien) ou des champignons (antibiotique antifongique), sans exercer habituellement des effets toxiques pour les organismes supérieurs des produits microbiens ou leurs dérivés, cependant, ils sont capables de tuer les microorganismes sensibles ou d'inhiber leur croissance (Pasdar, 2017; Prescott et al., 2018). Leur action étant spécifique et dirigée contre les micro-organismes, ils ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes, donc le rôle principal de ces derniers est d'abaisser la quantité des bactéries présentées aux sites infectieux pour permettre aux défenses immunitaires d'assurer leur rôle, cette propriété distingue des antiseptiques (Delarras, 2014). Les antibiotiques, au sens strict, sont des produits élaborés par des micro-organismes, mais on inclut généralement parmi eux les dérivés semi synthétiques et les produits entièrement synthétiques (Delarras, 2014). Actuellement on compte environ 250 antibiotiques disponibles (Guillemot, 2005).

L'activité des antibiotiques *in vitro* peut être mesurée en déterminant leur capacité d'inhiber la croissance bactérienne (Concentration minimale inhibitrice (CMI)) par des méthodes de dilution ou leur capacité de tuer les bactéries (concentration minimale bactéricides (CMB)).

#### II. 1. 6. 2. PRINCIPALES FAMILLES DES ANTIBIOTIQUES

A chaque fois qu'une nouvelle famille d'antibiotiques était découverte cela stimulait la recherche par d'autres firmes pharmaceutiques de microorganisme produisait des molécules assez proches appartiennent à la même famille dont elle pourrait également tirer parti en les commercialisant. La plupart du temps le progrès médical était également au rendez vous avec la naissance des nouveaux membres des familles antibiotiques avaient sur leurs ancêtres des avantages certains en termes de puissance destructrice sur les bactéries, facile d'utilisation ou de moindre toxicité (Tibon-Andremont et al., 2006). Il existe plusieurs classifications des antibiotiques, elles sont basées sur le spectre d'action, la cible ou la famille chimique Cette dernière est la plus fréquemment rencontrée (Laguerre et al., 2007; Delarras, 2014; Sharma, 2016). Les principales familles chimiques des antibiotiques sont:

- 1. Famille bêtalactamines: carboxypénicilline et céphalosporines.
- 2. Famille aminosides ou aminoglycosides.
- **3. Famille cyclines:** tétracyclines, doxycycline.
- 4. Famille macrolides: érythromycine, oléandomycine.
- **5. Famille diaminopyrimidines:** trimethoprime
- **6. Famille polypeptides:** Polymyxine B

#### II. 1. 6. 3. ACTIONS DES ANTIBIOTIQUES SUR LES BACTERIES

Le mode d'action des antibiotiques est connu par son développement en fonction de leur cible, c'est à dire de l'effet destructeur désiré. On les classe selon leur mécanisme de destruction de la cellule bactérienne on retrouve:

- 1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne.
- 2. Antibiotiques inhibant la synthèse de la membrane cytoplasmique.
- 3. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique.
- **4.** Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques et de la synthèse de l'ADN.
- **5.** Antibiotiques agissant par inhibition compétitive (Yousif et al., 2017; Prescott et al., 2018).

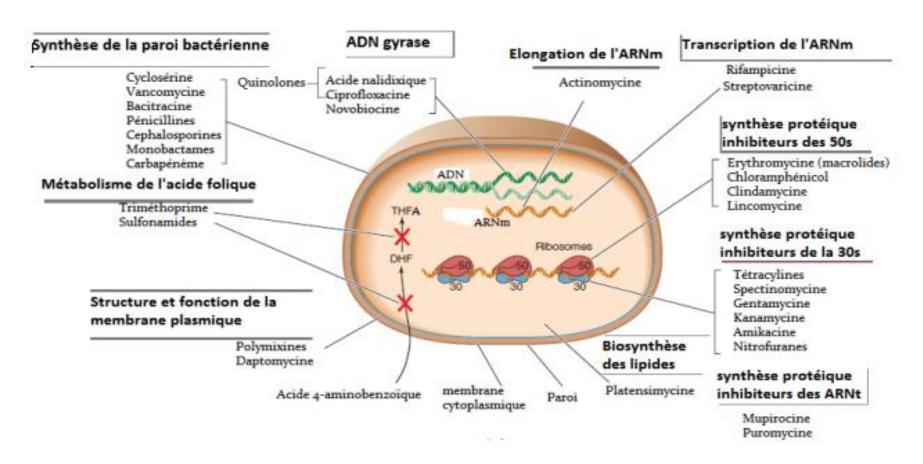


Figure 26: Mécanisme d'action des principaux antibiotiques (Madigan et al., 2012).

#### II. 1. 6. 4. EFFET BACTERIOSTATIQUE ET BACTERICIDE DES ANTIBIOTIQUES

Aux concentrations habituellement obtenues chez l'homme, certains antibiotiques ont un effet bactéricide. C'est à dire ayant une action létale sur les bactéries, qu'ils tuent au moins 99.99 % des bactéries présentes Apres 24 heures d'exposition. Cependant il s'agit d'une définition en vitro dont la pertinence clinique est parfois difficile à établir. Parmi les antibiotiques utilisés, on peut donc distinguer :

- 1. Les Antibiotiques Considères Comme Bactéricides: les β-lactamines (pénicillines, céphalosporines), les fluoroquinolones, les aminosides injectables, pour les champignons de telles substances elles sont fongicides.
- 2. Les antibiotique considères comme bactériostatiques: c'est-à-dire ayant une action inhibitrice sur la croissance des bactéries tels que les macrolides, les synergistines, les telithromycines, les cotrimoxazoles, pour les champignons de telles substances elles sont fongistatiques. (Bouvet, 2010; Delarras, 2014).

#### II. 1. 6. 5. EFFETS SECONDAIRES DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont des médicaments antibactériens d'origine naturelle, produits à partir des champignons ou des bactéries où obtenus par synthèse ou semi-synthèse. Ils ont en principe une toxicité sélective, c'est-à-dire qu'ils sont toxiques pour les bactéries mais non pour l'organisme; ce qui malheureusement n'est pas toujours vrai. Comme pour tout médicament actif, les antibiotiques sont susceptibles de provoquer des accidents plus ou moins importants. Il faut cependant signaler que du fait de leur mode d'administration qui se fait souvent par voie générale, les antibiotiques constituent une classe relativement peu toxique (Merad et al., 2001). Cette toxicité se manifeste la plupart du temps quand la dose administrée est trop élevée ou lorsque le traitement est de longue durée. Par ailleurs, certains antibiotiques peuvent augmenter les effets thérapeutiques et toxiques d'autres médicaments en inhibant leur fixation, ou leur inactivation dans l'organisme (Hamilton, 2004).

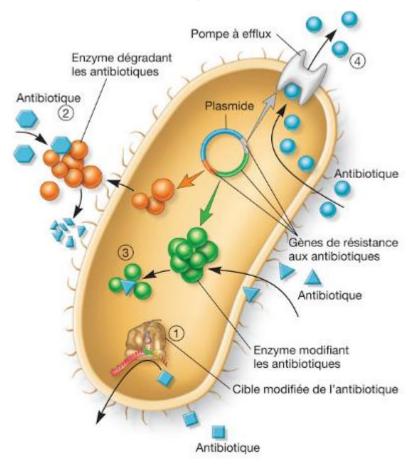
Il faut noter que les troubles toxiques causés par les antibiotiques sont différents d'une famille à l'autre, et même dans une famille il y a des discordances entres les antibiotiques, il peut y avoir une molécule très toxique et l'autre dépourvue de toxicité ou peu toxique (Carbon et al., 1994).

#### II. 1. 7. RESISTANCE ANTIBACTIRIENNE

La découverte des antibiotiques fût un grand évènement dans l'histoire de l'humanité. Cependant, l'utilisation massive des antibiotiques dans la médecine moderne a entraîné l'émergence de phénomènes de tolérance et de résistance limitant l'efficacité des soins (Pasdar, 2017; Mion et al., 2018). En effet, la résistance aux antibiotiques est apparue rapidement après leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses. Par ailleurs, les bactéries ont la capacité à s'adapter aux changements de leur environnement en développant des mécanismes pour se protéger des attaques (Witte et al., 2008; Sjölund, 2008). La dissémination des pathogènes résistants aux médicaments est l'une des plus sérieuses menaces pour la sante publique, aujourd'hui environs 700.000 décès par an dans le monde ce chiffre va s'augmenter vers 10 millions de décès en 2050 si la situation se propage (Betts et al., 2018). De ce fait, la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques apparaît bien comme un enjeu majeur de santé et pour bien maitriser cette dernière c'est d'abord comprendre les mécanismes qui la déterminent, plusieurs mécanismes de résistance ont été développés par les bactéries en citant; La résistance par mutation de gène apparait dans toute population bactérienne et la résistance par acquisition de gène de résistance; donc il existe deux types de résistance: naturelle et acquise. Un exemple de la résistance naturelle est celui de la résistance à la pénicilline des mycoplasmes dépourvus de paroi cellulaire, qui interfère avec la synthèse du peptidoglycane. De même de nombreuses bactéries à Gram négatif sont non affectées par la pénicilline car celle-ci ne peut pas pénétrer dans la membrane bactérienne externe. La résistance acquise apparait lorsqu'il y a une modification dans le génome d'une bactérie qui la convertit d'une bactérie sensible à un antibiotique à une bactérie qui est maintenant devenue résistante (Mac Gowanet al., 2017; Yousif et al 2017; Prescott et al., 2018).

La résistance des bactéries aux antibiotique est inquiétante quand elle est acquise, le traitement d'une infection due à une bactérie jusqu' à la sensible n'est plus actif, la résistance se définit alors par l'inefficacité de la dose d'antibiotique au niveau des sites infectieux. La concentration d'antibiotique est très inferieure a la CMI permettent d'arrêter la croissance de la bactérie mais la résistance peut poindre sans qu'elle soit à un niveau préjudiciable à l'efficacité de la thérapeutique, il est cependant plus important de la détecter car elle peut évoluer vers des niveaux plus élevées rendant ensuite la bactérie inaccessible à la thérapeutique cet aspect a été développé a propos de la résistance du pneumocoque à la pénicilline (Briand, 2012). Mais les mécanismes de la résistance peuvent être subtils. Le stress

causé par un antibiotique peut provoquer des résistances à d'autres antibiotiques, ainsi les aminosides (Prescottet al., 2018; Briand, 2012).



Figue 27: Mécanismes de résistance aux antibiotiques (Prescott et al., 2018). Les bactéries peuvent résister à l'action des antibiotiques: ① en empêchant l'accès a la cible de l'antibiotique ou en la modifiant ② en dégradant l'antibiotique ③ en modifiant l'antibiotique ④ en éjectant rapidement l'antibiotique

#### II. 1. 8. EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE IN VITRO

En mesure l'activité antibacterienne *in vitro* pour déterminer la puissance d'un agent antibactérien en solution. La détermination de l'efficacité antibactérienne a l'égard d'organismes pathogènes spécifiques est important pour une thérapie appropriée, l'analyse peut indiquer à quels agents un germe pathogène est le plus sensible et donne une estimation de la dose thérapeutique appropriée. Cependant, on peut se servir d'une des deux methodes principales: dilution ou diffusion. Utilisant un organisme de test standard approprié et un echantillon de medicament connu pour la comparaison.

#### II. 1. 8. 1. METHODES DE DILUTION

On peut determiner les valeurs de la CMI et de la CML grace aux cettes methodes qui consistent en l'incorporation des quantités graduées de substance antimicrobiennes dans des milieux bacteriologiques liquides ou solides (en gelose et en bouillon), pour la dilution en bouillon en perpare une serie de tubes de bouillon (habituellement du milieu Mueller–Hinton) contenant des concentrations variant entre 0.1 à 128 µg/mL (dilutions de 2 en 2) puis on inocule des bacteries de test dans le milieu que l'on incube. La concentration la plus faible de l'antibiotique qui inhibe la croissance aprés 16 à 20 heures d'incubation est la CMI. On determine la CML en transferant un echantillon des tubes ne montrant pas de croissance dans un milieu frais depourvu d'antibiotique. La concentration la plus faible à la quelle les bacteries ne se developpent pas dans ce nouveau milieu est la CML. La methode en gelose est trés semblable. Les boites de petri contenant de la gelose Mueller–Hinton et des quantités differentes d'antibiotique sont inoculées et examinées pour verifie la croissance (Prescott et al., 2018).

#### II. 1. 8. 2. METHODES DE DIFFUSION

Lors de teste des microbes à croissance rapide comme staphylococcus aureus à Gram positif on peut utiliser la technique de diffusion de disques. Le principe sous-tendant de la technique est relativement simple, moins chére avec la possibilite de tester une enourme quantité des microorganismes ainsi facile a interpereter les resultats. Lorsque 'un disque de papier filtre contenent des quantités mesurées d'antibiotique est placé sur un milieu solide qu'on largement ensemencé d'organisme de test (Balouiri et al., 2016; Prescott et al., 2018;). Après incubation le diamètre de la zone d'inhibition claire entourant le dépôt d'antibiotique contre l'organisme de test, La lecture s'effectue par la mesure du diamètre d'inhibition observé. Le résultat de cette activité est exprimé par le diamètre de la zone d'inhibition en mm. Plus la zone entourant est étendue plus le germe pathogène est sensible. Le diamètre de la zone d'inhibition varie avec la concentration initiale de l'antibiotique sa solubilité, et sa vitesse de diffusion à travers le milieu, La méthode de diffusion la plus couramment utilisée est la méthode de Kirby-Bauer qui a été mise au point au début des années 1960 (Prescott et al., 2018).

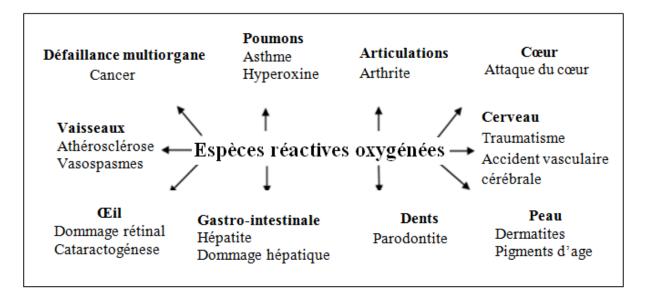
#### II. 2. ACTIVITE ANTIOXYDANTE

La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé notre compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable; mais la production peut devenir excessive ou résulter de phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants (Favier, 2003). Le stress oxydatif, survenant lors de déséquilibres entre la production de radicaux libres et d'enzymes antioxydants, est en relation avec l'apparition des maladies telles que l'alzheimer et Parkinson (Anastassopoulou et al., 2018), les maladies coronaires et le cancer (Turan, 2018), et les maladies auto-immunes. Les études épidémiologiques ont identifié un certain nombre de nutriments antioxydants protecteurs, ce sont le sélénium, les vitamines C et E, le β-carotene et d'autre caroténoïdes, et divers composés polyphenoliques provenant d'aliments végétaux (Bender et al., 2017). La génération des espèces réactives de l'oxygène dénommées (ERO) se produit naturellement au cours de la respiration cellulaire, la plupart des cellules sont capables de produire des radicaux superoxydes (Migdal et al., 2011). L'appellation (ERO) n'est pas restrictive. Elle inclut les radicaux libres de l'oxygène et certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante (Favier, 2003; Anastassopoulou et al., 2018). Ces derniers endommagent la vie cellulaire en causant l'oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN (Turan, 2018). L'évolution de cette oxydation semble être la cause de nombreux phénomènes pathogènes et toxiques et accélèrent le processus de vieillissement (Dbonnefont-Rousselot, 2007; Belaïch, 2016).

#### II. 2. 1. STRESS OXYDANT

En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydant comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des (ERO), (L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène), suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue de (ERO), soit à une diminution de la capacité de défenses antioxydantes. Le stress oxydatif réfère à une perturbation dans la balance métabolique cellulaire durant laquelle, la génération d'oxydants accable le système de défenses antioxydantes d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire. (Lushchak, 2014; Espinoza, 2017;). Ce phénomène est induit par des défaillances nutritionnelles, des carences ou des excès en antioxydants (Favier, 2003). La surproduction endogène d'agents prooxydants d'origine inflammatoire (Siti et al., 2015), ou même une exposition

environnementale à des facteurs pro-oxydants (la pollution) (tabac, alcool, médicaments, rayons gamma, rayons ultraviolets, herbicides, ozone, amiante, métaux toxiques) (Galano, 2015). Une augmentation de stress oxydant chez un individu est potentiellement une cause d'apparition de diverses pathologies comme les maladies cardio-vasculaires, le cancer ou le diabète sucré. Pour se prévenir contre ces pathologies, il est important de disposer de défenses antioxydantes adéquates qui doivent nous être apportées par une alimentation saine, particulièrement riche en fruits et légumes (Laguerre et al., 2007; Haleng et al., 2007).



**Figure 28:** Différents maladies liés aux espèces réactives oxygénées ERO. (Yehey et al., 2015).

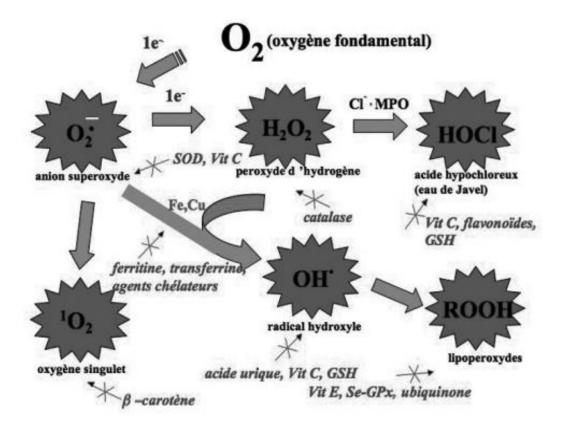
#### II. 2. 2. RADICAUX LIBRES

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules très réactives possédant un électron non apparié (électrons célibataires). Ils ont une existence très brève de l'ordre de 10-9 à 10-12 sec avant d'entrer en collision avec une autre molécule et de soit capturer soit donner un électron pour devenir stable (Pisoschi et al., 2015; Bender et al., 2017). Réparties en espèces réactives de l'oxygène (ERO) et en espèces réactives de l'azote (ERN) (Belaïch et al., 2016). Ce faisant, ils génèrent un nouveau radical à partir de la molécule avec laquelle ils sont entres en collision. Les radicaux libres se forment dans le corps dans les conditions normales, Ils causent des dommages aux acides nucléiques, aux protéines et aux lipides des membranes cellulaire quelle que soit la toxine à l'origine du processus (Bender et al., 2017). Les radicaux libres les plus dévastateurs des systèmes biologiques présents dans les cellules aérobies, notamment les cellules humaines; sont les espèces radicalaires de l'oxygène, notamment les anions superoxydes, les radicaux hydroxyles, les peroxydes d'hydrogène et les métaux de

transition. Les radicaux hydroxyles sont les espèces les plus agressives et donc les plus dommageables du stress oxydant, tandis que, les radicaux superoxydes semblent peu réactifs. (Favier, 2003; Galano, 2015;). Les lésions tissulaires causées par l'oxygène radicalaire sont souvent appelées dommages oxydatifs et les facteurs qui protègent contre les lésions par l'oxygène radicalaire sont appelés antioxydants (Bender et al., 2017).

#### II. 2. 3. MECANISME DE PRODUCTION DES ESPECES OXYDANTS

La production des espèces oxydantes est une conséquence du métabolisme aérobie. En effet, toute réaction impliquant de l'O<sub>2</sub> et un système réducteur de transfert d'électrons est susceptible de libérer des espèces oxydantes. C'est ainsi que la chaîne respiratoire provoque une libération importante d'espèces oxygénées réactives, mais dont l'intensité demeure controversée. D'autres activités enzymatiques fournissent aussi des radicaux libres ainsi, la mitochondrie, la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique sont les sièges principaux de libération d'espèces oxydants (Barouki, 2006). Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde O<sub>2</sub> et le radical hydroxyle OH, ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO. D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet l'O<sub>2</sub>, le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ou le nitroperoxyde (ONOOH), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux (Pisoschi et al., 2015; Favier, 2003)



**Figure 29:** Différentes espèces oxygénées réactivées et des antioxydants régulateurs (Haleng et al., 2007).

#### II. 2. 4 ANTIOXYDANTS

Autour de cette ambiguïté entre danger et nécessité de l'oxygène et des radicaux libres, la nature a développé de puissant système de défenses antioxydantes permettant de contrôler et de maîtriser le plus précisément possible ce métabolisme (Leverve, 2009). Un antioxydant est une molécule naturelle ou synthétique qui est capable d'inhiber l'oxydation. Ces molécules en intervenant à différents stades du processus d'oxydation. Il peut agir de différentes façons: piéger les composés qui initient la réaction radicalaire, piéger les ions métalliques, neutraliser l'anion superoxyde pour éviter la formation de peroxydes, terminer la réaction de propagation dans la réaction radicalaire mise en place où réduire la concentration en oxygène (Yehye et al., 2015). Il existe une grande variabilité des antioxydants parmi eux les antioxydants naturels et synthétiques:

#### II.2.4. 1. ANTIOXYDANTS SYNTHETIQUES

Présentent la plus part des antioxydants. Ils sont les plus utilisés surtout dans l'industrie alimentaire parce qu'ils sont représentés les antioxydants les plus efficaces et les moins chers tels que l'hydroquinone, pyrogallol, acide gallique et gallate et le butylhydroxytoluène (Yehye et al., 2015).

#### II.2.4.2. ANTIOXYDANTS NATURELS

On distingue deux sources d'antioxydants naturels l'une est apportée par l'alimentation sous forme de fruits et légumes riches en vitamines C, E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion ou acide lipoïque; l'autre est endogène et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), de protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) et de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydantes. (Haleng et al., 2007; Laguerre et al; 2007).

#### **II.2.5. ANTIOXYDANTS ENDOGENES** (enzymatiques)

Ce sont des enzymes ou protéines antioxydantes (Superoxyde dismutase, Catalase et Glutathion peroxydase, la glutathion réductase) élaborés par l'organisme humain à l'aide de certains minéraux. Elles sont présentes en permanence dans l'organisme mais leur quantité diminue avec l'âge (Yehey et al., 2015; Pisoschi et al., 2015).

#### **II.2.6. ANTIOXYDANTS EXOGENES** (non enzymatiques)

Les antioxydants exogènes ou non-enzymatiques sont nombreux et de divers types, vu leur efficacité, leur faible coût et leur disponibilité. Ils sont largement utilisés dans les aliments comme additifs dans le but de prévenir la rancidité. Cependant, leur sécurité est très discutée car ils génèrent un besoin de recherche comme matières de substitution d'après des sources naturelles comme antioxydants de la nourriture (Wang et al., 2003). Plusieurs substances peuvent agir en tant qu'antioxydant *in vivo* ont était proposés. Elles incluent : la vitamine E, l'acide ascorbique, le β-carotène, les flavonoïdes, les composés phénoliques. Elles peuvent stabiliser les membranes en diminuant leur perméabilité et elles ont également une capacité de lier les acides gras libres (Laguerre et al., 2007; Yehey et al., 2015; Pisoschi et al., 2015).

#### II. 2. 7. MECANISMES D'ACTION DES ANTIOXYDANTS

Les mécanismes d'action des antioxydants sont divers, incluant le captage de l'oxygène singulier, la désactivation des radicaux par réaction d'addition covalente, la réduction de radicaux ou de peroxydes, la chélation des métaux de transition. D'une manière générale, un antioxydant peut empêcher l'oxydation d'un autre substrat en s'oxydant lui-même plus rapidement que celui-ci. Un tel effet résulte d'une structure de donneurs d'atome d'hydrogène ou d'électrons souvent aromatiques, le cas de dérivés du phénol. En plus leurs radicaux intermédiaires sont relativement stables du fait de la délocalisation par résonance et par manque de positions appropriées pour être attaqué par l'oxygène moléculaire. (Favier, 2006; Pisoschi et al., 2015). Selon leur mode d'action, les antioxydants sont classés en deux catégories :

#### II. 2.7.1. ANTIOXYDANTS PRIMAIRES OU ANTI-RADICALAIRES

Ces antioxydants capables d'interrompre la chaîne autocatalytique de l'oxydation en agissant comme piégeurs des radicaux libres lipidiques, par transfert d'un atome d'hydrogène. L'antioxydant devient alors lui-même porteur d'un radical, mais à la différence des radicaux lipidiques, il est peu réactif, ce qui stoppe la propagation radicalaire. Ce groupe des antioxydants est constitue presque exclusivement de composés phénoliques en raison de la grande stabilité apportée par leur cycle aromatique. On trouvera ainsi dans ce groupe les additifs antioxydants, BHA, BHT, TBHQ, gallates, mais aussi les tocopherols (vitamine E) et les polyphenols végétaux (flavonoïdes, acides phénoliques, diterpenoides). (Cuvelier et Maillard, 2012; Galano, 2015).

#### II.2.7.2. ANTIOXYDANTS SECONDAIRES OU PREVENTIFS

Ces antioxydants capables d'inhiber de la production des radicaux libre, en agissant par des mécanismes indirect comprennent plusieurs actions: la chélation des métaux promoteurs d'oxydation type fer et cuivre comme l'acide citrique et les lécithines, la décomposition de l'hydroperoxyde en espèces non radicalaires en alcool, des thiols (glutathion, acides aminés soufrés) ou les disulfures, la réparation des antioxydants primaires par l'hydrogène ou le don d'électrons, la désactivation de l'oxygène singulet et de séquestrant d'oxygène triplet comme l'acide ascorbique le  $\beta$ -carotène et le lycopene., l'absorption des rayonnements ultraviolet comme les carotènes (Galano, 2015; Yehey et al., 2015; Pisoschi et al., 2015).

#### II. 2. 8. METHODES D'EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

L'activité antioxydante est considérée comme la capacité à piéger les radicaux libres, par rapport d'un atome d'hydrogène ou d'un électron et la stabilisation des espèces formées. Plusieurs méthodes sont disponibles pour mesurer l'activité antioxydante dans le système biologique *in vitro* mais il reste très compliquées *in vivo* (Siti et al., 2015). Elles peuvent être classées en deux groupes selon deux mécanismes: soit par le transfert d'atome d'hydrogène, soit par le transfert d'un simple électron. Parmi ces techniques, nous citons:

- 1. La méthode d'ORAC (Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène).
- 2. La méthode TEAC (Capacité antioxydante équivalente de Trolox).
- 3. La méthode FRAP (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants).
- **4.** La méthode du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).
- 5. La méthode TRAP (Paramètre du piégeage du radical total).

Ces méthodes sont largement exploitées dans la détermination des activités antioxydantes des aliments et des matières premières. Il existe d'autres méthodes à pouvoir plus puissant utilisées dans le système biologique comme plasma sanguin, sérum ou erythrocytes (Siti et al., 2015; Yehey et al., 2015). La présence ou l'addition d'antioxydant se marque par un effet-retard ou un ralentissement dans l'apparition de l'oxydation, cet effet étant en fonction de la nature de l'antioxydant et de sa concentration. En effet, il ne s'agit pas d'une suppression totale de l'oxydation car une fois les antioxydants consommes, la chaine de réactions peut se poursuivre (Cuvelier et Maillard, 2012).

## CHAPITRE III PARTIE EXPÉRIMENTALE

#### III. PARTIE EXPERIMENTALE

#### III. 1. MATERIELS

#### III. 1. 1. PRODUITS CHIMIQUES

N¹-(3-aminopropyl)propane-1,3-diamine et aldéhyde salicylique ont été fournis par Acros Organics (Geel, Belgium). Les ions métalliques ont été commercialisés par Fluka sous forme sel de métal., acétate de Cuivre (II) dihydraté (98%), acétate de Nickel(II) tetrahydraté, acétate de Zinc(II) dihydrate, acétate de Fer(II) tetrahydraté, acétate de Magnésium(II) tetrahydraté, dichlorométhane, éthanol, dimethylsulfoxide (DMSO), méthanol et KOH, ont été fournis par Prolabo. 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), acide linoléique, β-carotène, Butylatehydrxytoluène (BHT) et tween 40 proviennent de chez Sigma-Aldrich. Gentamicine, Bouillon nutritif Mueller Hinton et Bouillon nutritif proviennent de Conda.

#### III. 1. 2. MATERIELS ET TECHNIQUES

Etuve de séchage, Réfrigérant, Boîtes de pétri, Pipettes pasteur stériles, Eau physiologique, Eau distillée, Disques blancs stériles non imprégnés de 6 mm de diamètre; Micropipettes. Balance de précision. Ecouvillons. Emboues stériles. Vortex. Plaques en gel de silice (E. Merck Kiesegel 60 F254 avec une épaisseur de 0.25 mm). Spectromètre de résonance magnétique RMN de type Bruker DPX 300 MHz, Bruker Ascend<sup>TM</sup> 400 MHz. Spectromètre infrarouge rouge de type Nicolet-MAGNA-IR-560. Spectrophotomètre UV-Vis 8500. Spectrophotomètre UV (20 Genesys<sup>TM</sup>). Analyseur élémentaire (EuroVector EA3000). Spectrométrie de Masse (ESI-MS) (Bruker APEX-4 (7 Tesla)). Diffractomètre automatique Oxford diffraction Xcalibur. Diffractomètre Bruker Kappa Apex II Duo.

#### III. 1. 3. SOUCHES BACTERIENNES

L'activité antibactérienne de la base de Schiff et ses complexes métalliques a été testée sur des souches bactriennes dont certaines (*Staphylococcus aureus ATCC 25923*) provient de l'American Type Culture Collection (ATCC), tandis que les autres (*Acinetobacter baumanii ATCC 19606*, *Bacillus cereus ATCC 10876*, *Enterobacter faecalis ATCC 49452*, *Citrobacter freundii ATCC 8090*) ont été fournis par le laboratoire de bactériologie du CHU de Sétif.

#### III. 2. METHODES DE SYNTHSE ET DE CARACTERISATION

#### III. 2. 1. SYNTHESE DE BASE DE SCHIFF

Pour préparer la base de Schiff 2,2'-(((azanediylbis(propane-3,1-diyl))bis (azanylylidene))bis(methanylylidene))diphenol , On dissout 50.7 g (0.416 mol) d'aldéhyde salicylique dans un 250 mL de l'éthanol absolu que l'on place dans un ballon de 100 mL. Cette solution est soumise à une agitation magnétique. Ensuite, on ajoute 30 mL (0.208 mol) de N¹-(3-aminopropyl) propane-1,3-diamine goûte à goûte avec une pipette pasteur au aldéhyde salicylique. Dès que le contact des deux composés est réalisé, on observe une coloration jaune. Ensuite, le montage est porté au reflux pendant une heure à 50°C. Après on élimine l'éthanol par évaporation sous pression réduite. Ainsi le ligand résultant est obtenu sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune. Le rendement de la réaction est 95%.

**Figure 30:** Synthèse de ligand 2,2'-(((azanediylbis(propane-3,1-diyl))bis(azanylylidene)) bis(methanylylidene))diphenol (Charef et al., 2010).

La structure de base de Schiff est confirmée à l'aide de différent tests spectroscopiques, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, SM, et DRX. Les différents résultats obtenus sont identiques avec celles mentionnés dans la littérature (Charef et al., 2010).

#### III. 2. 2. SYNTHESE DES COMPLEXES BASE DE SCHIFF

Les complexes métalliques de base de Schiff pentadentés ont été préparés selon la méthode proposée par Raman et al., (2004) (Raman et al., 2004). Nous citons le complexe de Fer(II), de Nickel(II), de Zinc(II), de Cuivre(II) et de Manganèse(II), selon la réaction chimique de complexation suivante :

**Figure 31**: Réaction de complexation de ligand de base de Schiff N,N'-bis(salicylidene) bis(3-aminopropylamine) avec l'ion métallique (M).

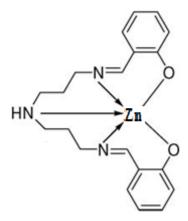
#### III. 2. 2. 1. COMPLEXE DE NICKEL(II)

On dissout 0.678 g (2 mmoles) de base de Schiff N,N'-bis(salicylidene)bis(3-amino propylamine) [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>] dans un 25 mL du mélange éthanol absolu/eau distillée (1/1) (v/v). Cette solution est soumise à une agitation magnétique. Après on ajoute le KOH de (0.1%) dans le méthanol pour ajuster le pH de la solution entre 7-8. Avec une pipette pasteur on l'ajoute goûte à goûte de 1.244 g (1 mmole) d'acétate de Nickel(II) tetrahydratée [C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>NiO<sub>4</sub>, 4H<sub>2</sub>O] dissout dans un 25 mL d éthanol absolu/ eau distillée (1/1) (v/v). Cette solution est soumise à une agitation magnétique, il y a coloration verte de solution, on met le mélange au reflux pendant 4 heures. Après la filtration et le lavage de précipite obtenu avec une grande quantité de l'éthanol absolu/ eau distillée (1/1) (v/v) chaud, ensuite on fait un séchage a l'air libre, puis il est recristallisé dans un mélange d'éthanol/ eau distillée (1/1) (v/v). Des monocristaux verts clairs sont obtenus par évaporation lente du solvant.

**Figure 32**: Structure du complexe de Nickel(II).

#### III. 2. 2. 2. COMPLEXE DE ZINC(II)

On dissout 0.678 g (2 mmole) de base de Schiff N,N'-bis(salicylidene)bis(3-aminopropylamine) [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>] dans un 25 mL du mélange éthanol absolu/eau distillé (1/1) (v/v). Cette solution est soumise à une agitation magnétique. Après, on ajoute le KOH de (0.1%) dans le méthanol pour ajuster le pH de la solution entre 7-8. Avec une pipette pasteur on l'ajoute goûte à goûte de 1.097 g (1 mmole) d'acétate de Zinc(II) dihydratée [C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>ZnO<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>O] dissout dans 25 mL d'éthanol. Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures, Après refroidissement à température ambiante, la solution est concentrée sous pression réduite et un précipité jaune est obtenu. Celui-ci est filtré puis lavé avec une grande quantité chaude de l'éthanol absolu/eau distillée (1/1) (v/v). Celui-ci est séché à l'air libre. Il est ensuite recristallisé dans un mélange d'éthanol/eau distillée (1/1) (v/v). Des monocristaux jaunes sont obtenus par évaporation lente du solvant.



**Figure 33**: Structure du complexe de Zinc(II).

#### III. 2. 2. 3. COMPLEXE DE CUIVRE(II)

On dissout 0.678 g (2mmoles) de base de Schiff N,N'-bis(salicylidene)bis(3-amino propylamine) [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>] dans 25 mL du mélange éthanol absolu/ d'eau distillé (1/1) (v/v). Cette solution est soumise à une agitation magnétique. Après on ajoute le KOH (0.1%) dans le méthanol pour ajuster le pH de la solution entre 7-8. Avec une pipette pasteur on l'ajoute goûte à goûte 0.17 g (1 mmole) d'acétate de cuivre (II) dihydratée [C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>CuO<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>O] dissout dans 25 mL d'éthanol. On met le mélange à reflux pendant 3 heures, il y a une coloration en vert foncé. Après filtration et lavage avec l'éthanol absolu/eau distillée, on sèche à l'air libre. Le précipité obtenu est recristallisé dans un mélange d'éthanol/eau distillée (1/1) (v/v). Des monocristaux verts foncés sont obtenus.

**Figure 34**: Structure du complexe de Cuivre(II).

#### III. 2. 2. 4. COMPLEXE DE FER(II)

On dissout 0.678 g (2mmole) de base de Schiff N,N'-bis(salicylidene)bis(3-amino propylamine) [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>] dans 25 mL du mélange éthanol absolu/ eau distillé (1/1) (v/v). Cette solution est soumise à une agitation magnétique. Après on ajoute le KOH (0.1%) dans le méthanol pour ajuster le pH de la solution entre 7-8. Ensuite on ajoute goûte à goûte de 0.198g (1 mmole) d'acétate de Fer(II) tetrahydratée [C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>FeO<sub>4</sub>, 4H<sub>2</sub>O], dissout dans 25 mL d'éthanol absolu. Ensuite le mélange est porté à reflux pendant 3 heures, Après refroidissement à température ambiante, un complexe violet précipite. Celui-ci il est filtré et lavé avec une grande quantité de l'éthanol/eau distillée chaud, ensuite est séché par évaporation lente du solvant.

**Figure 35**: Structure du complexe de Fer(II).

#### III. 2. 2. 5. COMPLEXE DE MANGANESE(II)

On dissout 0.678 g (2 mmole) de base de Schiff N,N'-bis(salicylidene)bis(3-amino propylamine) [ $C_{20}H_{23}N_3O_2$ ] dans 25 mL du mélange éthanol absolu/eau distillé (1/1) (v/v).

Cette solution est soumise à une agitation magnétique. Le pH est ajusté à 7-8 avec quelques gouttes de solution d'hydroxyde de potassium KOH (0.1%) dissout dans le méthanol. Avec une pipette pasteur on l'ajoute goûte à goûte de 0.845g (1mmole) de sulfate de Magnésium(II) [MnSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O] dissout dans 25 mL d'éthanol. Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante. Un précipité marron se forme. Il est filtré et lavé à l'éthanol puis séché sous pression réduite.

Figure 36: Structure du complexe de Manganèse(II).

Les complexes métalliques synthétisés et purifiés, sont analysés par plusieurs méthodes de caractérisation nous citons : les méthodes spectroscopiques (spectroscopie infrarouge transformée de Fourrier IRTF, spectroscopie de résonance magnétique de proton RMN <sup>1</sup>H et de carbone et RMN <sup>13</sup>C, spectroscopie ultraviolet et ultraviolet visible UV-UV vis), l'analyse élémentaire et la spectrométrie de masse à haute résolution ESI-MS, diffraction des rayons X DRX, à fin de confirmer leurs structures. Et pour évaluer leur pouvoir biologique des activités biologiques ont été effectuées à savoir des activités antioxydantes et l'activité antibactérienne.

#### III. 2. 3. CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE (CCM)

La pureté du ligand base de Schiff et ses complexes métalliques a été vérifiée à l'aide d'une méthode chromatographique qui nous a permet de suivre le progrès de la réaction. Les analyses par chromatographie sur couche mince ont été effectuées avec des plaques de verre recouvertes de gel de silice de type (E. Merck Kiesegel 60 F254) de 0.25 mm d'épaisseur l'éluant étant un mélange dichlorométhane/méthanol avec un rapport de (9/1) (v/v). Après développement dans des cuves en verre (Canmag), les plaques ont été observées à la lumière du jour. Une tache jaune concentrée relative au ligand base de Schiff synthétisée est observée avec un facteur de rétention de 0,60.

#### III. 2. 4. MESURE DE POINT DE FUSION

Les températures de fusion des complexes de base de Schiff ont été mesurées en tube capillaire ouvert sur un appareil électrothermique digital de type Stuart Scientific. Les résultats obtenus ont été mentionnés dans le **tableau 2** suivant :

Complexes	Complexe	Complexe	Complexe	Complexe
Métalliques	de Cuivre(II)	de Nickel(II)	de Zinc(II)	de Fer(II)
Point de fusion C°	107-110	270-271	149-151	112-115

**Tableau 2 :** Températures de fusion des complexes métalliques préparés.

#### III. 2. 5. ANALYSE ELEMENTAIRE

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le laboratoire de chimie organique du département de chimie, université de Jordan, les résultats obtenus ont été effectuées par l'analyseur de type EuroVector EA3000.

#### III. 2. 6. SPECTROPHOTOMETRIE UV-VISIBLE

La spectrophotométrie d'absorption UV-visible consiste à mesurer l'atténuation de la lumière traversant un milieu contenant les substances absorbantes, notre étude s'effectue dans la région ultraviolette qui s'étend de 10 nm à 400 nm et de 400 nm à 800 nm pour la région du visible. Les spectres de nos composés ont été réalisés dans un spectrophotomètre de type Techcomp 8500 dans l'éthanol en utilisant des cuves de quartz de 1 cm d'épaisseur.

## III.2.7. SPECTROSCOPIE INFRAROUGE A TRANSFORMEE DE FOURRIER (IRTF)

La technique de spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier est utilisée pour la détermination des groupements fonctionnels permettant de proposer la structure de nos composés. Chaque liaison présente des vibrations caractéristiques de fréquence bien déterminée. Les analyses ont été effectuées sur des pastilles de KBr à l'aide d'un spectrophotomètre de type Nicolet-MAGNA-IR-560, les spectres infrarouge de ligand base de Schiff et ses complexes métalliques ont été enregistrés dans un domaine de fréquences allant de 400 cm<sup>-1</sup> à 4000 cm<sup>-1</sup>.

#### III. 2. 8. SPECTROSCOPIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE(RMN)

La technique de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire est la plus performante technique vis à vis les autres techniques spectroscopiques courantes. Elle est basée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques. Les analyses de RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre de type Bruker DPX 300 MHz, et Bruker Ascend <sup>TM</sup> 400 MHz, sur le ligand base de Schiff et ses complexes en utilisant le DMSO-d<sub>6</sub> comme solvant et le tétraméthylsilane (TMS) comme un standard. Les résultats obtenus sont représentés en ppm.

#### III. 2. 9. SPECTROMETRIE DE MASSE HAUTE RESOLUTION (SM-ESI)

La spectrométrie de masse est une technique analytique permettant de déterminer le rapport masse-sur-charge (m/z) d'un ion en phase gazeuse, elle pourrait être exploitée comme technique analytique pour la caractérisation d'espèces inorganiques et organométalliques. Les spectres de masse haute résolution ont été obtenus avec une analyse de solutions de complexes métalliques par spectrométrie de masse couplée à une source d'ions de type Electrospray (électronébulisation) (SM-ESI) suivie d'une activation par le mode CID (Dissociation induite par collision) sur un spectromètre de type Bruker APEX-4 (7 Tesla). Les complexes métalliques synthétisés ont été dissout dans l'acétonitrile dilué de l'ordre de 10<sup>-6</sup> à 10<sup>-4</sup>mol l<sup>-1</sup>dans une solution de pulvérisation contient (méthanol/eau distillée de rapport (1/1) (v/v) contenant 0,1% d'acide formique). Une solution d'échantillon à analyser est infusée par une seringue à un débit constant, typiquement de 2 mL min<sup>-1</sup>. La calibration de masse externe a été réalisée avec des amas d'arginine monoprotonés sur une gamme de masse allant de 175 (m/z) à 871(m/z).

#### III. 2. 10. DIFFRACTION DES RAYONS X

La diffraction des rayons X (DRX) est une technique universellement utilisée pour identifier la phase cristalline dans un produit. Cette étape expérimentale permet à l'aide d'un diffractomètre d'obtenir le diffractogramme. Celui-ci nous donne les paramètres de mailles a, b, c, α, β et γ et génère un fichier h k l après un calcul. L'étude de diffraction des rayons X (DRX) sur les monocristaux obtenus a été réalisée dans deux diffractomètres différents. Les complexes de métaux de transition de Cuivre(II) et de Nickel(II) sont traités par le diffractomètre automatique Oxford diffraction Xcalibu, par contre, les monocristaux de complexe de Zinc(II) sont analysés à l'aide d'un diffractomètre Bruker Kappa Apex II Duo.

### III. 2.10.1. ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE DES COMPLEXES DE CUIVR(II) ET DE NICKEL(II).

Les monocristaux de complexes métalliques de Nickel(II), et de Cuivre(II) ont été analysés au moyen d'un diffractomètre automatique Oxford Xcalibur. La radiation utilisée est la raie Mo de longueur d'onde  $\lambda$ = 0.71073 Å, à température T= 273±2K. L'affinement de la maille et la réduction des données ont été effectués en utilisant le programme CrysAlisPro (CrysAlisPro, 2012). Les corrections d'absorption sont réalisées à l'aide d'une méthode empirique. Ces deux complexes cristallisent dans le système cristallin monoclinique avec le groupe d'espace P21/c. Les structures cristallines de complexe de Nickel(II) et de Cuivre(II) peuvent être décrits comme des unités asymétriques avec un métal coordonné au ligand base de Schiff, ces structures ont été obtenues avec des valeurs de R de 0,0354 et 0,0445 respectivement, Les structures ont été résolues à l'aide de programme Olex2 (Dolomanov, 2009) et les affinements réalisés par une méthode des moindres carrés (MatriceF²) utilisant le logicielle SHELX-97(Sheldrick, 2008). Les atomes d'hydrogène ont été localisés et affinés isotropiquement. Tous les paramètres cristallographiques ont été obtenus à l'aide du programme Olex. Les Données cristallographiques et les paramètres de la maille des complexes de Nickel(II), de Cuivre(II) sont représentés dans le **tableau 3**.

#### III. 2. 10. 2. ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE DE COMPLEXE DE ZINC(II).

Pour le complexe de Zinc(II) les enregistrements ont été réalisés sur un diffractomètre Bruker Kappa APEX II Duo équipé d'un détecteur APEX II, sur un monocristal de dimension  $(0.27 \text{ x } 0.22 \text{ x } 0.05 \text{ mm}^3)$ . La radiation utilisée est la raie Mo K $\alpha$  de longueur d'onde  $\lambda = 0.71073$  Å à température  $T=150\pm 2$  K. Le rayonnement est filtré par un monochromateur en graphite. Le complexe est cristallise en espace monoclinique  $P2_1/n$ . Les paramètres structuraux ont été affinés en utilisant suite de programme SHELX (Sheldrick, 2008). Les paramètres de maille obtenus après l'affinement sont les suivants: a=14.6594(8) Å, b=11.6908(7) Å, c=23.2790 (14) Å,  $\beta=105.520(3)$  et V=3844.1(4) ų. Une correction d'absorption a été faite a partir du programme (SADABS). Les affinements des coordonnées et des facteurs d'agitation thermique isotropiques et anisotropiques sont réalisés par la méthode de moindres carrés (MatriceF²).

**Tableau 3**:Données cristallographiques et conditions d'enregistrement des complexes synthétisés.

Données	Complexe	Complexe	
cristallographiques	de Nickel(II)	de Cuivre(II)	
Formule brute	$C_{20}H_{23}N_3O_2Ni$	$C_{20}H_{23}N_3O_2Cu$	
Masse molaire (g mol <sup>-1</sup> )	366.77	400.97	
Système cristallin	Monoclinique	Monoclinique	
Couleur et forme du cristallin	Plaques vertes	Blocs verts foncés	
Groupe d'espace	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c	
Dimensions du cristal (mm)	0.75 x 0.49 x 0.02	0.60 x 0.37 x 0.22	
a(Å)	12.0058 (4)	10.6912 (6)	
b (Å)	14.0488 (6)	16.5434 (15)	
c (Å)	11.3176 (4)	10.7214 (9)	
β (°)	101.477 (4)	98.680 (6)	
Volume A <sup>3</sup>	1870.7 (2)	1874.6 (3)	
Z	2	1	
Densité calculée (mg. m <sup>-3</sup> )	1.302	1.150	
Absorption μ (mm <sup>-1</sup> )	0.57	0.10	
F(000)	776	127	
$\theta_{min}; \theta_{max}$	3.43-25.00°	3.12-25.00°	
Limite des h, k, l	±14,-16 à 15, ±13	-12 à 5,-10 à 19, -10 à 11	
Réflexions mesurées	6779/3298	5138/2898	
R <sub>int</sub>	0.0322	0.0163	
Data/restreintes/ Paramètres	3298/0/239	2998/0/239	
GOF on F <sup>2</sup>	1.028	1.056	
R1 finale, WR <sub>2</sub> [I >2sigma(I)]	0.0354, 0.0740	0.0594, 0.1114	
R1(all data); wR2 (all data)	0.0526, 0.0824	0.0445, 0.1023	

Tous les atomes, autres que les hydrogènes, ont été affinés anisotropiquement, alors que les atomes d'hydrogène ont été placés sur des positions géométriques et affinés isotropiquement sauf pour les deux liaisons -N et -O associe à la liaison hydrogène de (H<sub>2</sub>O) ont été affinés pour tous les paramètres. Les Données cristallographiques et les paramètres de la maille du complexe de Zinc (II), sont représentés dans le **tableau 4**.

**Tableau 4**: Données cristallographiques et conditions d'enregistrement de complexe du Zinc(II).

Données cristallographiques	Complexe de Zinc(II)
Formule brute	$C_{20}H_{25}N_3O_3Zn$
Masse molaire (g mol <sup>-1</sup> )	420.80
Système cristallin	Monoclinique
Couleur et forme du cristallin	Plaques sans couleur
Groupe d'espace	P2 <sub>1</sub> /n
Dimensions du cristal (mm)	0.27 x 0.22 x 0.05
a(Å)	14.6594 (8)
b (Å)	11.6908(7)
c (Å)	23.2789 (14)
β (°)	105.520 (3)
Volume A <sup>3</sup>	3844.1(4)
Z	8
Densité calculée (mg. m <sup>-3</sup> )	1.454
Absorption μ (mm <sup>-1</sup> )	1.303
F(000)	1760
$\theta$ min; $\theta$ max	1.48–27.63°
Limite des h, k, l	-19 à 18,0 à 15,0 à 30
Réflexions mesurées	68663
R <sub>int</sub>	0.0326
Data/restreintes/Paramètres	9173/32/528
GOF on F <sup>2</sup>	1.063
R1 finale, $WR_2[I > 2 \text{sigma}(I)]$	0.0331, 0.0824
R1 (all data); wR2 (all data)	0.0458, 0.0945

#### III. 3. ACTIVITES BIOLOGIQUES

#### III. 3. 1. ACTIVITES ANTIOXYDNATES

La mise en évidence du pouvoir antioxydant de nos échantillons a été réalisée par deux tests chimiques qui consiste à:

- -Mesurer de l'activité de balayage d'un radical libre puissant DPPH (2,2 diphényle-1-picrylhydrazyl)
- Evaluer la dégradation du β-carotène en présence de l'acide linoléique.

#### III. 3. 1. 1.TEST AU DPPH

En présence des piégeurs de radicaux libres, le DPPH (2.2' diphenyl 1 picrylhydrazyl) de couleur violette se réduit à la forme 2.2 Diphenyl 1 picryl hydrazine de couleur jaune en acceptant un atome d'hydrogène (Brand-Williams et al., 1995). Selon la réaction suivante :

$$DPPH \cdot + (AH)_n \longrightarrow DPPH \cdot H + (A)_n$$

(AH) représente un composé capable de céder un hydrogène au radicale DPPH pour le transformer en Diphenylpicryl hydrazine. Le test au DPPH est simple, très rapide et indépendant de la polarité des échantillons ce qui peut expliquer cette hiérarchie (Athamena, 2010).

$$O_2N$$
 $O_2N$ 
 $O_2N$ 

Figure 37: Structures de DPPH durant l'oxydation (Zangade et al., 2015).

#### Mode opératoire

Selon le protocole de Mansouri et ses collaborateurs (Mansouri et al., 2005), la solution de DPPH est préparée par la solubilisation de 4 mg de DPPH dans 100 mL de méthanol. Ensuite, différentes concentrations de base de Schiff et ses complexes à testés sont préparés dans un 50 µLd'éthanol, et par la suite ont été ajoutés à 1250 µLde la solution de DPPH preparée. Après une agitation par un vortex, les tubes sont placés dans un endroit obscur à température ambiante pendant 30 minutes. La décoloration des mélanges par rapport au

contrôle négatif contenant uniquement la solution de DPPH est mesurée à 517 nm en utilisant un spectrophotomètre UV-Vis. Les résultats exprimés en tant qu'activité anti-radicalaire où inhibition des radicaux libres, ces derniers sont calculés en pourcentages (I %) par la formule suivante :

$$I \% = \frac{A_{blanc} - A_{echantillon}}{A_{blanc}} \times 100$$

Avec:

I%: Pourcentage d'inhibition.A blanc: Absorbance du blanc

A échantillon: Absorbance de l'échantillon.

La concentration des échantillons synthétisés provoquant 50% d'inhibition (IC<sub>50</sub>) du radical DPPH, est déterminée graphiquement par la régression linéaire à partir du graphe des pourcentages d'inhibition en fonction de concentrions des échantillons.

#### III. 3. 1. 2.TEST DU BLANCHISSEMENT DE β-CAROTENE

Le potentiel antioxydant des produits synthétisés à savoir le ligand base de Schiff et ses complexes est mesuré en utilisant le test du blanchissement de  $\beta$ -carotène. Dans ce test, l'autoxydation de l'acide linoléique dans un système émulsion aqueuse génère à partir de groupements méthylènes diallyliques des radicaux libres dérivés d'hydroperoxydes, ces radicaux vont par la suite oxyder le  $\beta$ -carotène hautement insaturé qui perd ses doubles liaisons entrainât ainsi la disparition de sa couleur rouge en résultant le blanchiment du  $\beta$ -carotène qui est suivie par spectrophotomètre à 490 nm. (Dapkevicius et al., 1998, Athemna, 2010). Cette méthode est sensible, rapide et simple (Laguerre et al., 2007)

#### Mode opératoire

La solution d'émulsion de  $\beta$ -carotène/acide linoléique est préparée par solubilisation de 0,5 mg de  $\beta$ -carotène dans un 1 mL du chloroforme, Ensuite, on ajoute de 25  $\mu$ Lde l'acide linoléique et 200 mg de Tween 40. Après l'évaporation complète du chloroforme utilisant un rot à vapeur, 100 mL d'eau distillée saturée en oxygène ont été ajoutés, le mélange réactionnel d'émulsion résultant est agité vigoureusement. Par la suite, on prépare plusieurs tubes à essai où dans chaque tube à essai on met un volume de 350  $\mu$ Ldu produit préparé à savoir le ligand base de Schiff et ses complexes ((2 mg/mL) dans le DMSO) puis on ajoute 2500  $\mu$ L du mélange réactionnel d'émulsion précédent. En Parallèle, l'antioxydant de référence (BHT) est solubilisé dans le méthanol (2 mg/mL), et utilisant comme un contrôle positif, et le méthanol

ou l'eau distillé comme des contrôles négatifs. Ces derniers sont préparés en exploitant la même méthode précédente.

Les absorbances ont été lues à 490 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis avec incubation de 0, 1, 2, 4, 6, 24, 48 heures à température ambiante et à l'obscurité, à Fin de calculer le pourcentage de l'activité antioxydante (I %) par la formule suivante :

$$I\% = \frac{A_p}{A_c} \times 100$$

Avec:

**I**% : Pourcentage d'inhibition.

 $\mathbf{A}_p$  : absorbance en présence de produit préparé.

**A**<sub>c</sub>: absorbance en présence du contrôle positif BHT.

#### III. 3. 2. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

L'activité antibactérienne de base de Schiff et ses complexes métalliques a été déterminée vis à vis de cinq souches bactériennes, deux souches à Gram négatif (Acinetobacter baumanii ATCC 19606, Citrobacter freundii ATCC 8090), et trois souches à Gram positif (Bacillus cereus ATCC 10876, Enterococcus faecalis ATCC 49452, Staphylococcus aureus ATCC 25923). Une fois l'effet est obtenu, il est systématiquement quantifié. Différentes techniques sont utilisées pour étudier cet effet. La plus simple est la méthode des disques dont le principe est basé sur la diffusion des substances testées du disque vers le milieu de culture solide. La sensibilité des bactéries envers la base de Schiff synthétisée et ses complexes métalliques est testée par la technique de diffusion sur l'agar. L'activité antibactérienne obtenue avec ces composés est comparée à celle d'antibiotique standard. Cette approche fournit une meilleure preuve de l'action antibactérienne des composés testés vis à vis les souches bactériennes utilisées.

La technique consiste à étaler uniformément sur le milieu un inoculum de bactéries de telle sorte que, après culture, elles forment des colonies isolées. Aussitôt après l'ensemencement, les disques d'antibiotiques choisis sont déposés à équidistance à la surface du milieu. Après incubation durant 16 à 24 heures, un examen attentif des boites de Pétri révèle l'importance de l'inhibition (Meddour et al., 2013). Cette technique utilisée, permet de mesurer *in vitro* le diamètre du halo d'inhibition (zone claire) qui représente la zone de non croissance bactérienne. Plus le diamètre d'inhibition est grand, plus l'activité antimicrobienne est importante (OMS, 2005). Dans la technique de diffusion il y a une compétition entre la croissance du microorganisme et la diffusion du composé à tester (Meddour et al., 2013)

# III. 3. 2. 1. Préparation des disques

À l'aide d'une perforeuse on a préparé les disques dont leurs diamètres est de 6 mm à partir du papier Wattman, ils sont mis dans un tube à essai et sont stérilisées dans l'autoclave pendant 30 min.

# III. 3. 2. 2. Préparation des milieux de culture

# 1. Préparation de bouillon nutritif

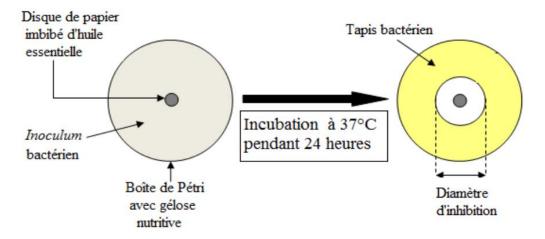
Mettre en suspension 8 gr du milieu dans un litre d'eau distillée, bien mélanger, laisser reposé jusqu'à obtenir une suspension uniforme. Faire bouillir pendant une ou deux minutes puis, stériliser à l'autoclave à 121°C pendant 15 min.

# 2. Préparation du bouillon nutritif Mueller Hinton

Mettre en suspension 38 gr du milieu dans un litre d'eau distillée et bien mélanger, ensuite laisser reposé jusqu'à obtenir une suspension uniforme. Faire bouillir pendant 30 sec ou deux minutes, puis stériliser à l'autoclave à 121°C pendant 15 min.

# III. 3. 2. 3. Mode opératoire

Pratiquement, une suspension bactérienne d'une opacité de 0.5 Mac Farland est préparée à partir d'une culture jeune (âgée de 18 heures) et a été faite dans une solution isotonique de chlorure de sodium. Cette opacité, correspond à une absorbance de 0.08-0.1 mesurée à 625 nm (OMS, 2005). Un inoculum est prélevé de cette suspension et immédiatement ensemencé sur des boites de Pétri contenant une couche de gélose Mueller Hinton de 4 mm d'épaisseur. L'ensemencement est effectué par écouvillonnage qui consiste à tremper un écouvillon stérile dans le tube contenant la suspension bactérienne précédemment préparée et à le frotter sur la totalité de la surface gélosée de façon à former des stries serrées. Le frottement de l'écouvillon sur la même boite de pétri doit être répété à trois reprises en tournant à chaque fois la boite d'un angle de 60°en vue d'assurer une distribution homogène de l'inoculum. Enfin, on écouvillonné partout autour du bord de la surface de la gélose. Une fois l'ensemencement effectué, des disques de 6 mm de diamètre préparés à partir de papier Whatman stériles sont imprégnés de 20 µL de base de Schiff et ses complexes (la base de Schiff et ses complexes sont préparés dans l'éthanol avec une concentration 50 µg mL<sup>-1</sup>). Les disques des contrôles négatifs sont imprégnés de l'éthanol, et les disques standard contenant l'antibiotique de référence (Gentamicine, 10 µg par disque). Ces derniers sont déposés sur la surface de la gélose ensemencée suivie d'une incubation de 24 heures à 37°C. Chaque boite de Pétri est réalisée en duplicata et comprend quatre disques dont deux sont imprégnés du même composés préparés et les deux autre sert de disque contrôle. Après le temps d'incubation, les diamètres des zones d'inhibition produites par les composés synthétisés sont mesurés en (mm) et comparés à ceux obtenus avec les antibiotiques standards.



**Figure 38:** Principe de la méthode de diffusion par disques.

# III. 3. 3. ANALYSE STATISTIQUE

L'étude statistique a été réalisée par le logiciel statistique Graph Pad Prism 5 Demo. Les résultats des tests effectués *in vitro* sont exprimés en moyenne  $\pm$  SD. Les valeurs IC<sub>50</sub> (concentration inhibitrice à 50%) sont calculées par la méthode de régression linéaire à partir de la courbe (inhibition %= f (concentrations)). Les résultats des différents tests (DPPH, blanchissement de  $\beta$ -carotène) sont analysés par le test de Student pour les comparaisons simples. Les valeurs p inférieur à 0.05 sont considérées statistiquement significatives.

# CHAPITRE IV RESULTATS ET DISCUSSIONS

#### IV. RESULTATS ET DISCUSSIONS

#### IV .1 SYNTHESE DE LIGAND BASE DE SCHIFF

Dans notre travail nous nous sommes intéressés plus particulièrement par la synthèse et la caractérisation d'une base de Schiff pentadentée et ses complexes métalliques. Ce ligand base de Schiff est obtenue par une simple réaction de condensation d'aldéhyde salicylique sur une triamine. Ce type de ligand dérivé d'aldéhyde salicylique est parmi les premiers dérivés connus dans le domaine de synthèse organique et le plus important dans le domaine biologique.

#### IV. 1. 1. MECANISME REACTIONNEL DE BASE DE SCHIFF

La base de Schiff 2,2'- (((azanediylbis(propane- 3,1- diyl))bis(azanylylidène))bis (méthanylylidène)) diphénol, ou selon la nomenclature IUPAC 2-[({3-[(3-{[(2-hydroxy phenyl) methylidene]amino} propyl)amino]propyl} imino) methyl] phenol} est synthétisée par une réaction de condensation de l'aldéhyde salicylique et la N¹- (3-aminopropyl) propane-1,3-diamine dans un rapport 2/1 en présence de l'éthanol absolu, selon une procédure publiée dans la littérature (Raman et al., 2004).

Cette réaction est très efficace due à la présence de deux groupes hautement électrophile (groupe carbonyle) et un groupe amine de caractère nucléophile également élevé. Elle se déroule en deux étapes essentielles, la première est une addition nucléophile sur le carbonyle du l'aldéhyde salicylique, et la seconde est une déshydratation pour former une imine (la fonction principale de base de Schiff) par la transposition d'un hydrogène à partir de l'azote, cet intermédiaire formé libère par la suite une molécule d'eau (Da Silva et al., 2011) selon le mécanisme réactionnel suivant :

**Figure 39**: Mecanisme reactionnel de ligand N,N'-bis(salicylidene)bis(3-aminopropylamine) synthétisé.

# IV. 1. 2. CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE DU LIGAND BS

La pureté du ligand N,N'-bis(salicylidene)-bis(3-aminopropylamine) a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant des plaques en gel de silice, l'éluant étant un mélange dichlorométhane/méthanol avec un rapport de (9/1) (V/V), une tache jaune concentrée relative au ligand synthétisée est observée avec facteur de rétention de 0,6.

# IV.1.3.CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE DE LIGAND BS

Les caractérisations physicochimiques de ligand base de Schiff synthétisé ont été effectuées après la confirmation de leur pureté, en utilisant la chromatographie couche mince CCM. Les résultats obtenus sont représentés dans le **tableau 5** ci-dessous.

Tableau 5: (	Caractérisations	physicoc	himiques du	ligand I	base de Schiff.

Formule Générale	Abréviation	Morphologie	Masse moléculaire (m/z) (g/mol)	Solvant
C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	BS	Huile visqueux jaune	340.20250	EtOH

# IV. 2. SYNTHESE DES COMPLEXES BASE DE SCHIFF ET DES IONS METALIQUES

Les complexes synthétisés sont obtenus par la complexation de base de Schiff pentadentée (NNNOO) préparée avec plusieurs métaux de transition dont le Fer(II), le Nickel(II), le Zinc(II), le Cuivre(II) et le Manganèse(II), (Raman et al., 2004). La complexation est une réaction chimique d'affinité entre deux entités chimiques, elle consiste à offrir des doublets non liants de l'atomes d'azote du groupe azométhine et de groupe  $-NH_2$  aux cases vacantes du métal, pour former des liaisons datives entre les orbitales vides du métal et les doublets non liants, en outre des liaisons covalentes ont été établis entre les électrons de l'orbitale (P) des deux groupes de phényle (O) et l'orbitale (d) du métal (Harinath; 2013). Ce type des bases de Schiff polydentées sont communément connues pour former aisément des complexes avec les métaux de transition surtout les bases de Schiff qui portent la fonction (OH) ou la fonction (SH) proche de sa fonction azométhine (Ashref et al., 2011) comme montre notre ligand de synthèse. Ces groupes de coordination sont largement étudiés et couramment utilisés à cause de leur sélectivité et affinité vis à vis les métaux de

transition (Charef et al., 2010; Mater et al., 2015). Les complexes synthétisés ont été obtenus sous forme de solides purs et des cristaux stables à l'air libre, ils sont solubles dans un mélange équimolaire de l'éthanol et l'eau distillée.

#### IV. 2. 1. CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE DES COMPLEXES

La pureté des complexes base de Schiff a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant le même éluant que précédemment.

# IV. 2. 2. CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE DES COMPLEXES.

Les caractérisations physicochimiques des complexes métalliques synthétisés ont été effectuées après la confirmation de leur pureté en utilisant la chromatographie couche mince CCM mentionnée précédemment. Les résultats obtenus sont représentés dans le **tableau 6.** 

**Tableau 6:** Caractérisations physicochimiques des complexes base de Schiff.

Formule Générale	Abréviation	Morphologie	Masse moléculaire (m/z) (g/mol)	Point de fusion (C°)	Solvant
C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cu	BS-Cu(II)	Cristaux vert foncé	401.11590	107-110	EtOH/H <sub>2</sub> O (v/v)
C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Zn	BS-Zn(II)	Cristaux jaune claire	402.11545	149-151	EtOH/H <sub>2</sub> O (v/v)
C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Ni	BS-Ni(II)	Cristaux vert claire	396.12165	270-271	EtOH/H <sub>2</sub> O (v/v)
C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Fe	BS-Fe(II) Solide viollet		393.11342	112-115	EtOH/H <sub>2</sub> O (v/v)
C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Mn	BS-Mn(II)	précipité marron	392,20646	_	EtOH/H <sub>2</sub> O (v/v)

Les valeurs des points de fusions obtenus pour les complexes sont généralement en accord avec ceux publiés dans la littérature ils sont tous stables à la température ambiante et peuvent être stockes pendant une longue période (Charef et al., 2010).

Le ligand base de Schiff préparée et ses complexes nouvellement synthétisés ont été caractérisés par la suite à l'aide de l'analyse élémentaire, spectroscopiques IRTF, RMN, (SM-ESI). Et la diffraction des rayons X DRX, et ainsi les activités biologiques.

#### IV. 3. ANALYSE ELEMENTAIRE

Les résultats obtenus lors de la caractérisation par analyse élémentaire du ligand base de Schiff et ses complexes métalliques résumés dans le **tableau 7**. Les résultats montrent que Les valeurs expérimentales obtenues pour les atomes de carbone, d'hydrogène et d'azote s'avèrent en parfait accord avec les valeurs établies théoriquement avec une incertitude égale  $\pm 0.4\%$  et qu'ils ont permet d'établir les formules brutes de ces composés.

Tableau 7: Analyse élémentaire des complexes métalliques élaborés.

Complexes métalliques	% Elément	% Expérimental	% Théorique
	С	70.69	70.77
Ligand de	Н	7.38	7.42
base de Schiff	N	12.32	12.38
	О	9.61	9.43
Complexe	С	59.91	59.72
de Cuivre	Н	5.78	5.73
	N	10.48	10.35
	С	60.41	60.41
Complexe de Nickel	Н	5.92	5.92
	N	10.78	10.78
G .	С	60.96	61.08
Complexe de Fer	Н	5.97	5.89
	N	10.52	10.69
	С	56.98	57.08
Complexe de Zinc	Н	6.03	5.99
	N	10.17	9.99

# IV. 4. ETUDE SPECTROSCOPIQUE IRTF

Les spectres infrarouges et les résultats obtenus présentent ci-après, ont permis d'exposer les principales bandes caractéristiques de vibration qui concernent le ligand base de Schiff et ses complexes métalliques.

Le spectre infrarouge représenté sur la **figure 41** ci-après, montre une intense bande d'absorption au voisinage de 1650 cm<sup>-1</sup>correspond au groupe azométhine (C=N) ceci confirme

la formation de ligand base de Schiff, et une large bande d'intensité moyenne dans la gamme 3100–3800 cm<sup>-1</sup> attribuée aux liaisons inter et intramoléculaires des groupes phénoliques (OH.....NH) (Nisaht et al., 2003). On observe ainsi une bande moyenne à 1548 cm<sup>-1</sup> montrée la vibration d'élongation de la double liaison aromatique (C=C) et une bande d'intensité moyenne observée vers 1200 cm<sup>-1</sup> représente la vibration d'élongation de la liaison (C-O). L'absence des bandes caractéristiques aux vibrations (C=O et NH<sub>2</sub>) des deux groupements aldéhyde salicylique et dipropylenetriamine persiste la formation de ligand base de Schiff (Charef et al., 2010), comme on observe aussi un pic moyen vers 3100 cm<sup>-1</sup> indiqué la vibration de (C-H) aromatique et deux pics situés au voisinage de 2940 cm<sup>-1</sup> correspondants à la vibration d'élongation de (C-H) asymétriques et symétriques, une autre bande intense au voisinage de 1400 cm<sup>-1</sup> attribuée à la vibration d'élongation (C-N).

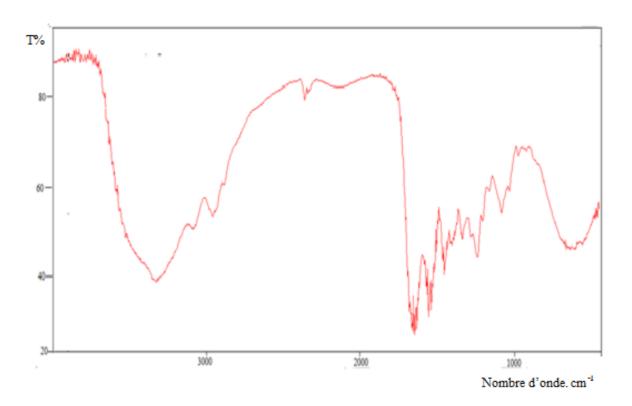
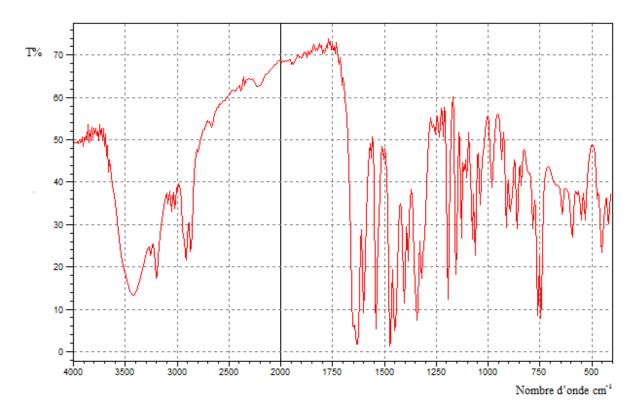


Figure 40: Spectre infrarouge de ligand base de Schiff.

Le spectre infrarouge du complexe de Zinc(II) présente des nouvelles bandes d'absorption caractéristiques par rapport à celles de ligand correspondant. On observe une intense bande au voisinage de 1640 cm<sup>-1</sup> représente la vibration d'élongation de la liaison (C=N), montrant toujours la formation du ligand de base de Schiff; cette valeur d'intensité est déplacée vers les fréquences les plus basses ceci indique qu'après métalation du ligand, cette bande d'absorption subit un léger bathochromique de l'ordre de 10 cm<sup>-1</sup> dû à un élargissement

de la surface de délocalisation électronique par les électrons de sous-couches «d» du métal. La présence du métal au centre du complexe joue le rôle d'un pont reliant les différents noyaux aromatiques. Cette délocalisation électronique va donc entraîner la diminution de la constante de force (k) de liaison (C=N). Ce résultat confirme la coordination du métal de Zinc(II). Cette coordination est confirmée par la présence d'une nouvelles bandes d'intensité élevées observées à 550 et 600 cm<sup>-1</sup> correspond aux vibrations (Zn-N) et (Zn-O) respectivement qui confirme la formation du complexe désiré. On remarque aussi une large bande située à 3400 cm<sup>-1</sup>, qui exprime la présence d'eau ou d'alcool (éthanol) dans le réseau cristallin du complexe. On observe aussi une bande de forte intensité à 1550 cm<sup>-1</sup> due aux vibrations d'élongation de la double liaison aromatique (C=C) et une bande intense au voisinage de 1400 cm<sup>-1</sup> attribuée à la vibration d'élongation (C-N), deux autres pics d'intensité moyenne apparaissent à 2950 cm<sup>-1</sup> montrent les vibrations d'élongations des liaisons (C-H) asymétriques et symétriques,



**Figure 41:** Spectre infrarouge du complexe de Zinc(II).

Le spectre infrarouge du complexe de Cuivre(II) montre une intense bande au voisinage de 1640 cm<sup>-1</sup> dû à la vibration de la liaison (C=N) du groupe azomethine, cette bande est déplacée vers les fréquences les plus basses montrant la coordination de l'atome azote à l'ion de cuivre, outre on observe l'absence de la bande caractéristique (OH) aromatique ce qui

indique la formation de la liaison (Cu–O) confirmée par l' apparition des bandes d'intensité élevées observées à 525 et 580 cm<sup>-1</sup> correspond aux vibrations (Cu– O) et (Cu– N) respectivement. La présence d'une bande large aux alentours de 3100 cm<sup>-1</sup> correspondant aux vibrations de la liaison (N–H), et une bande intense à 1550 cm<sup>-1</sup> due aux vibrations de la double liaison aromatique (C=C), on remarque aussi des fortes bandes au voisinage de 1400 cm<sup>-1</sup> attribuées à la liaison(C–N), et d'autres au voisinage de 1350 cm<sup>-1</sup> attribuées à la liaison (C–O) et deux pics d'intensité forte apparaissent à 2925 cm<sup>-1</sup> montrent les vibrations d'élongations des liaisons aliphatiques (C–H).On a observé aussi l'apparition des bandes d'absorption similaires avec ceux mentionnés précédemment, et ceci observé avec tous les autres complexes métalliques synthétisés.

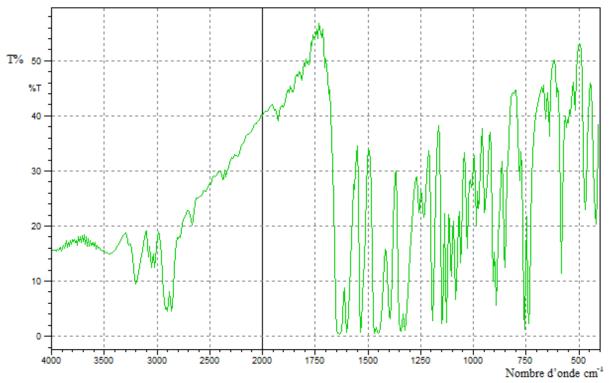


Figure 42: Spectre infrarouge du complexe de Cuivre(II).

Le spectre infrarouge du complexe de Nickel(II) montre une absence de la bande caractéristique (OH) aromatique ce qui confirme la formation de la liaison (Ni–O). Cette formation du complexe est confirmée par l'apparition des bandes intenses vers 475 et 600 cm<sup>-1</sup> qui est typique des vibrations du groupement (Ni–N) et (Ni–O) respectivement, et qui confirme la formation du complexe de Zinc. On observe toujours le déplacement de la bande caractéristique aux vibrations du groupe azométhine vers 1625 cm<sup>-1</sup> par rapport au ligand base de Schiff correspondant, ce qui persiste la coordination de l'azote avec l'ion Nickel.

On remarque aussi une bande large à 3400 cm<sup>-1</sup> indiquée la vibration d'élongation de la liaison (C-N). D'autres vibrations d'élongation ont été observées; des liaisons aliphatiques (C-H) à 2925 cm<sup>-1</sup>, des liaisons aromatiques (C=C) à 1500 cm<sup>-1</sup> et des liaisons (C-O) à 1350 cm<sup>-1</sup>.

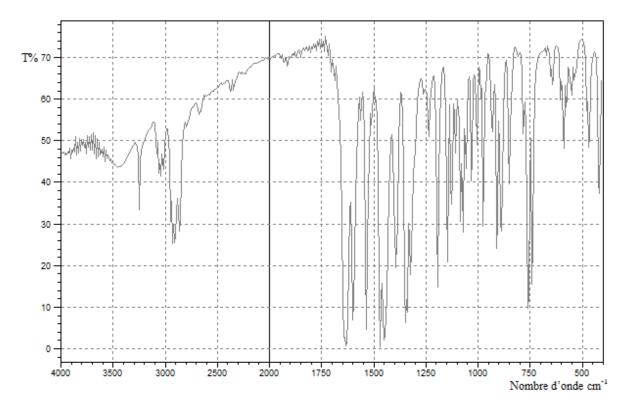


Figure 43: Spectre infrarouge du complexe de Nickel(II).

Le spectre infrarouge du complexe de Manganèse(II) montre un large pic compris entre 3000 cm<sup>-1</sup> et 3800 cm<sup>-1</sup>détermine la bande d'élongation OH de l'eau ou de l'éthanol comme expliqué précédemment. La formation du complexe est confirmée par l'apparition de la bande intense vers 450 cm<sup>-1</sup> et 640 cm<sup>-1</sup> du groupement (Mn=N) et (Mn-O) respectivement, et par Le déplacement de la bande intense attribuée à la vibration de la liaison (C=N) vers 1625 cm<sup>-1</sup>. Des vibrations d'élongation des liaisons (C-O) ont été aussi observées vers 1300 cm<sup>-1</sup>.

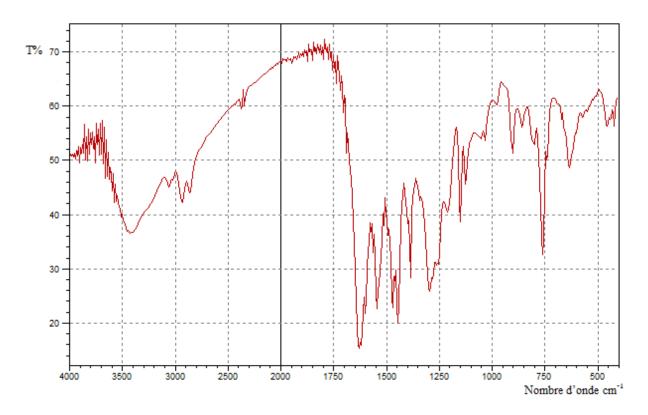


Figure 44: Spectre infrarouge du complexe de Manganèse(II).

Le spectre infrarouge du complexe de Fe(II) représenté dans la **figue 45**, montre une absence de la bande caractéristique (OH) aromatique ce qui confirme la formation de la liaison (Fe-O), La formation des complexes est confirmée par l'apparition de la bande intense vers 440 et 600 cm<sup>-1</sup> qui est due à la vibration du groupement (M-N) et (M-O) respectivement, et qui confirme la formation du complexe désiré.

Pour bien comprendre les liaisons établies entre le ligand base de Schiff et le métal on va faire une étude comparative entre le spectre infrarouge du ligand base de Schiff et celui de ses complexes métalliques, tous les spectres infrarouges des complexes métalliques présentent des changements significatifs par rapport au ligand seul. La diminution de l'intensité de la bande dans la gamme 3100–3800 cm<sup>-1</sup>dans les spectres des complexes indique l'absence de la liaison (O–H) phénolique par rapport au spectre de ligand, qui est une bande large, aussi un déplacement de la bande de vibration d'élongation de la liaison (C=N) vers les faibles fréquences à 1625–1640 cm<sup>-1</sup>, (Nishat, 2003) confirmant que l'atome d'azote du groupe azométhine est coordiné avec l'ion métallique, donc la participation de cette dernière dans la formation du complexe (Gwaram et al., 2012).

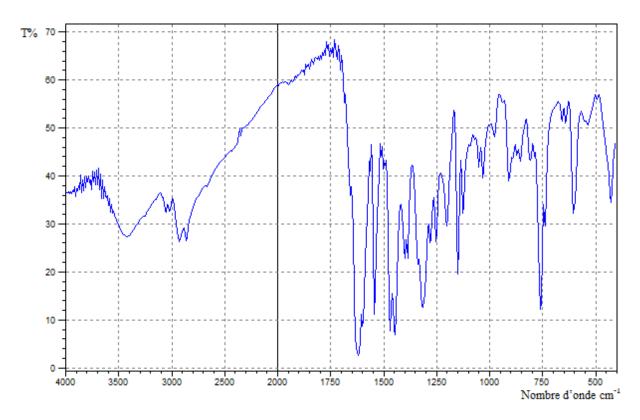


Figure 45: Spectre infrarouge du complexe de Fer(II).

Ce qui est confirmé par l'apparition de nouvelles bandes dans la région de 440 -550 cm<sup>-</sup> <sup>1</sup> (Rizwana et al., 2012) et 580–600 cm<sup>-1</sup> attribuées aux nouvelles liaisons covalentes formées (ion métallique avec l'azométhine) (M-N). En ce qui concerne, les bandes de vibrations d'élongation des liaisons (C-O), on observe un déplacement vers les fréquences les plus élevées 1200-1350 cm<sup>-1</sup>, ce qui montre que la vibration de valence (C-O) des deux groupements salicylidènes subit l'effet inverse par rapport aux (C=N) du ligand base de Schiff car un léger déplacement hypsochromique est observé. Ceci s'explique par l'électronégativité de l'atome d'oxygène exerçant un effet électroattracteur sur le centre métallique conduisant à une augmentation de la densité électronique sur la liaison(C-O) qui entraîne l'augmentation de la valeur de la constante de force de liaison. Ce phénomène renforce donc la coordination du métal de transition avec les oxygènes des deux phénolates. Les bandes de vibrations des liaisons (M-O) apparaissent dans les spectres des complexes dans la région 440-600 cm<sup>-1</sup>, ce qui confirme la structure proposée. Par ailleurs, l'information spectrale infrarouge est un support de soutien portant la suggestion de la coordination d'atome d'azote de la fonction imine et l'oxygène phénolique aux ions de métaux de transition. Le tableau 8 résume les principales bandes de vibration du ligand base de Schiff et ses complexes correspondants.

Bande d'absorption v (cm<sup>-1</sup>) Composés Synthétisés (C=N)(C-O)(O=H)(C=C)(C-H)(M-O)(M-N)Ligand base de Schiff Complexe de Cu(II) Complexe de Ni(II) Complexe de Zn(II) 

**Tableau 8**: Principales bandes infrarouges caractéristiques du ligand de base de Schiff et ses complexes métalliques.

# IV. 5. ETUDE SPECTROSCOPIQUE RMN

Complexe de F(II)

Complexe de Mn(II)

Dans la littérature, la méthode spectroscopie de résonance magnétique RMN est une méthode très fiable pour établir la nature et la structure de nombreuses bases de Schiff, ainsi que leurs complexes métalliques dans les solutions (Ashraf et al., 2011), Les spectres RMN du ligand de base de Schiff et le complexe de Zinc ont été enregistrés dans une solution de DMSO-d<sub>6</sub> et à l'aide d'un appareil de type Bruker avec 400 MHz. Les déplacements chimiques sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane comme référence interne (TMS), et sont exprimés en ppm. Les valeurs de déplacements chimiques des composés et la multiplicité de chacun des carbones sont déterminées par des séquences DEPT. Les abréviations utilisées sont les suivantes: s: singulet, d: doublet, t: triplet, , dd: doublet dédoublé, m: multiplet, J: constante de couplage (en Hertz), ppm: partie par million.

Le spectre RMN<sup>1</sup>H du ligand de base de Schiff confirme que notre ligand synthétisé est symétrie et donne sept principaux déplacements chimiques. Le déplacement chimique situé à 8.36 ppm (2H, s) attribuée aux deux groupements azométhine (CH=N), et à 6.85 ppm (6H, m) désignés les protons vinyliques (CH=C) des deux cycles aromatiques. Tandis que Les déplacements chimiques situés à 3.55 ppm (4H, m) représentent les protons des groupes (CHNCH<sub>2</sub>), cependant, qui apparaît à 1,7 ppm (4H, m) est relative aux deux groupements (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH). Celui de groupement (NH) apparaît à 2,45 ppm (1H, s) et de groupe (CH<sub>2</sub>NH) résonne à 2.15 ppm. D'autres singulet apparaissent à 4.10 et 4.05 ppm et qui correspondent

aux protons des groupements (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) aliphatiques, Les signaux correspondants aux protons des groupements hydroxyle phénolique apparait à 7.30 ppm (1H, m) attribués aux deux groupements (OH). Mettant en évidence l'absence du pic relatif au groupe correspondant au proton(-NH<sub>2</sub>) dont le signal a repéré dans la gamme de 4-6 ppm sous forme singulet et qui confirme la formation de notre ligand de base de Schiff (Ashref et al., 2011). Les résultats de RMN<sup>1</sup>H obtenus sont regroupés dans le **tableau 9** suivant.

**Tableau 9:** Principaux déplacements chimiques en RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) du ligand de base de Schiff dans la DMSO-d<sub>6</sub>.

Déplacement chimique δ (ppm)	Multiplicité	Attribution	
8.36	S	2H, <u>CH</u> =N	
7.30	m	H, OH phenol	
6.85	m	6H, <u>CH</u> =C aromatique	
3.55	m	4Н, СНN <u>СН<sub>2</sub></u>	
2.45	S	1H, NH	
2.15	m	4H, <u>CH</u> 2NH	
1.7	m	5H <u>,CH</u> 2CH2NH	

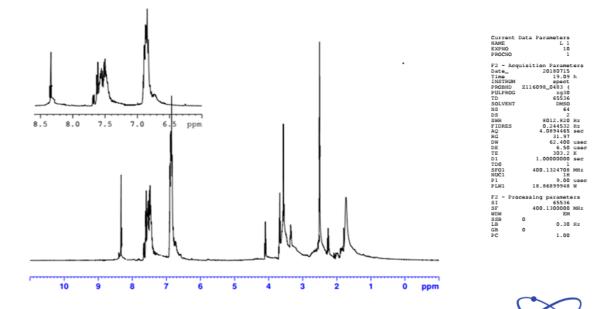


Figure 46: Spectre RMN<sup>1</sup>H de ligand de base de Schiff dans la DMSO-d<sub>6</sub>.

Le spectre RMN <sup>13</sup>C de ligand de base de Schiff révèle la présence de 10 pics correspondants aux nombre de carbones existes dans notre composé, et aussi la disparition du groupe carbonyle d'aldéhyde salicylique, le déplacement chimique situé à 29.68 ppm désigne le groupe (-CH<sub>2</sub>--) et celui qui est localisé à 40.63 ppm et à 57.53 ppm correspondant au (NH-C) et (=N-C) respectivement, les déplacements chimiques observés à 118.77 ppm, 119.62 ppm, 131.97 ppm, 132.76 ppm, 133.80 ppm, 161.42 ppm représentent les carbones aromatiques, cependant le pic apparait à 167 ppm correspondant au carbone azométhine. Les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 10** ci-après.

**Tableau 10:** Principaux déplacements chimiques en RMN<sup>13</sup>C (100 MHz) du ligand de base de Schiff dans la DMSO-d<sub>6</sub>.

Déplacement chimique δ (ppm)	Attribution
29.68 (C2)	-CH <sub>2</sub> -
40.63(C1)	(NH-C)
57.53(C3)	(=N-C)
118.77	
119.62	
131.97	CH=C aromatique
132.76	(C5-C10)
133.80	
161.42	
167(C4)	(HC=N).

Il est enfin à signaler que l'ensemble des déplacements chimiques obtenus confirme la structure du ligand de base de Schiff élaborée et s'avère en parfait accord avec ceux décrits dans la littérature. Les résultats des spectres de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, obtenus, du complexe de Zinc(II) sont regroupés dans les **tableaux 11** et **12** suivants:

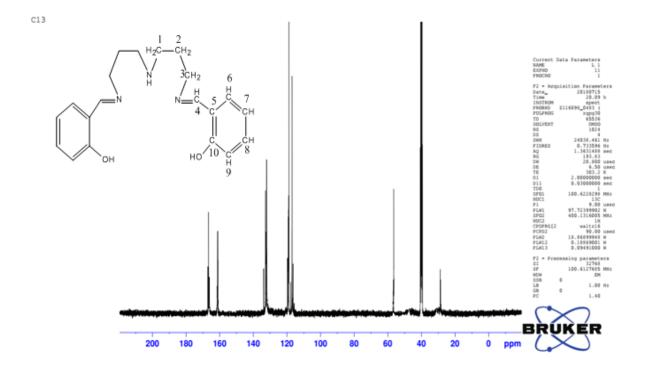


Figure 47: Spectre RMN <sup>13</sup>C du ligand de base de Schiff dans la DMSO-d<sub>6</sub>.

**Tableau 11**: Principaux déplacements chimiques en RMN<sup>1</sup>H (300 MHz) du complexe de Zinc(II) dans la DMSO-d<sub>6</sub>.

Déplacement chimique δ (ppm)	Multiplicité	Couplage J (Hz)	Attribution
8.04	S	_	2H, −CH=N
7.14	t	6.9	2H, СН= <u>СН</u> -СН
7.02	dd	1.6	2H, <u>CH</u> -C=N
6.74	d	8.5	2H, CH= <u>CH</u> − O
6.47	t	7.1	2H,СН= <u>СН</u> –СН
4.46	m	_	4H, CH=N <u>CH</u> <sub>2</sub>
2.93-3.39	m	_	4H, <u>CH</u> <sub>2</sub> –N
1,84	m	_	5H, <u>CH</u> <sub>2</sub> –CH <sub>2</sub> –N

**Tableau 12:** Principaux déplacements chimiques en RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) du complexe de Zinc(II) dans la DMSO-d<sub>6</sub>.

Déplacement chimique δ (ppm)	Attribution
29. 8	-CH <sub>2</sub> -
49.5	(NH–CH <sub>2</sub> )
59.2	(=N-CH <sub>2</sub> )
113.2	
119.1	
123.2	CII_C anamatique
133.4	CH=C aromatique
134.9	
168.3	
171.4	(HC=N).

Par comparaison des résultats obtenus du complexe de Zinc(II) et de ligand de base de Schiff correspondant, on observe la disparition de pic correspondant au déplacement chimique de groupe hydroxyle des deux aldéhydes salicylciliques et le pic de protons (–NH) par rapport au complexe métallique de Zinc(II). Ces résultats sont associés au déprotonation de (OH), ensuite les anions oxygène formés forment des liaisons avec l'ion métallique. La même observation pour l'atome de l'azote qui dépose leur doublet non liant et coordinné avec le métal constituant encore une confirmation supplémentaire de la formation du complexe désiré. On remarque aussi des variations dans les déplacements chimiques des carbones et des protons liés à la coordination au centre métallique, Dans le spectre RMN <sup>1</sup>H, le déplacement chimique observé à environ 8.36 ppm, dans le ligand de base de Schiff, leur signal se trouve blindé de 8.04 ppm dans le complexe correspondant, mais il est moins important (Raman et al., 2004; Al-Sha'alan, 2007). Et pour le spectre de RMN <sup>13</sup>C on observe les déplacements chimiques de ligand seul sont deblindés comparativement au complexe correspondant due au transfert de charge (densité électronique) de groupe donneur vers le métal. (Kumar et al., 2018).

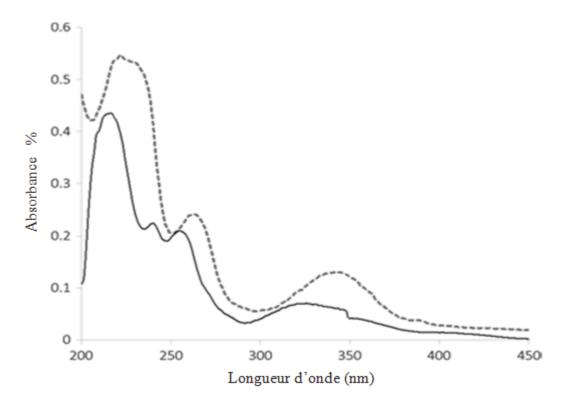
# IV. 6. SPECTROPHOTOMETRIE UV-VISIBLE

Les différents spectres UV-visible des complexes sont enregistrés en solution dans l'éthanol. Les spectres électroniques ont été tracés dans l'intervalle de 200 à 700 nm.

Le Spectre électronique du ligand de base de Schiff a montré l'existence de trois bandes d'absorption à 216, 240-252 et 325 nm, La bande d'absorption de faible intensité par rapport aux autres bandes est observée à 325 nm correspondant aux transitions  $(n-\pi^*)$  du groupe chromophore azométhine, les autres transitions sont  $(\pi - \pi^*)$  du groupe phénolique et du groupe azométhine. Les complexes métalliques sont dominés par des transitions de transfert de charge ligand-métal (intra-ligand) (Arulantony et al., 2013) due aux groupes fonctionnels portés par le ligand de base de Schiff. On observe aussi une bande d'absorption intense environ 222, 244, 268 et 365 nm pour le complexe de Cuivre(II) et 222, 244, 272 et 365 nm pour le complexe de Nickel(II) et 225, 260 et une large bande de faible intensité à 344 nm pour le complexe du Zinc(II). Les bandes de l'absorption électronique observées dans la gamme 210–280 nm correspondent aux transitions  $(\pi - \pi^*)$  du groupe aromatique de phényle et du groupe azométhine, par contre Les bandes moins intenses que les premières apparaissent au voisinage de 330-375 nm pour les complexes métalliques sont attribuables aux transitions  $(n-\pi^*)$  correspondant aux groupes chromophore azométhine (CH=N). D'un autre cote on observe dans le spectre de Nickel(II) l'apparition des nouvelles bandes faibles et larges dans le domaine du visible à 525-730 nm qui sont attribuées aux transitions électroniques (d-d) des orbitales métalliques, ce qui montre qu'il y a eu une complexation de ligand de base de Schiff avec le métal. L'essentiel des résultats et des données de spectres sont regroupés dans le tableau 13 suivant.

**Tableau 13:** Résultats de  $\lambda_{max}(nm)$  et  $\epsilon_{max}(M^{-l}.cm^{-l})$  par l'analyse UV-vis des complexes métalliques synthétisés.

Complexes Métalliques	Complexe de Cuivre	Complexe de Zinc	Complexe de Nickel	Complexe de Fer	Complexe de Manganèse
$\lambda_{max}(nm)$	600	500 600		500	498
$\varepsilon_{\text{max}}(\text{M}^{\text{-l}}.\text{cm}^{\text{-l}})$	641	1.41	23.3	2145	7980



**Figure 48:** Spectres électroniques d'absorption UV-vis du ligand de base de Schiff (trait plein) et du complexe du Zinc(II) (Ligne pointillée).

Les spectres électroniques du ligand de base de Schiff et ses complexes correspondants montrent un déplacement bathochrome vers des énergies plus faibles observé pour les complexes métalliques dans le solvant éthanol. Ce phénomène est associé principalement au transfert de charge ligand—métal consiste un transfert de doublet non liant de l'azote et l'électron de l'oxygène vers la case vacante de l'orbitale (d) du métal, pour former la liaison de coordination, par conséquence une forte conjugaison apparaît après la complexation de l'ion métallique (densité électronique élevée localisée autour de l'ion métallique) (Arulantony et al., 2013; Harinath et al., 2013). Ces données récoltées par l'analyse électronique UV-vis confirment la formation des liaisons de coordination entre le métal et le ligand de base de Schiff pour tous les complexes synthétisées. Ces résultats sont en accord avec ceux de la RMN et les spectres IRTF, donc les spectres électroniques donnent une confirmation supplémentaire de coordination des métaux de transition avec le ligand de base de Schiff.

# IV.7. SPECTROMETRIE DE MASSE

La spectrométrie de masse est une technique microanalytique nécessite seulement quelques nanomoles de l'échantillon pour déterminer la masse moléculaire d'un composé et nous fournit également de précieuses informations relatives à sa structure et leur poids moléculaire. Son concept est relativement simple, un composé est ionisé, les ions sont séparés selon leur rapport masse/charge (m/z) et le nombre d'ions de chaque (unité) masse/charge (m/z) est enregistré sous la forme d'un spectre (Malik et al., 2015). Les spectres de masse haute résolution ont été obtenus avec une analyse de solutions de complexes métalliques par spectrométrie de masse couplée à une source d'ions de type Electrospray (SM-ESI) suivie d'une activation par le mode CID. Les résultats obtenus sont enregistrés dans le **tableau 14**. Ils montrent que les spectres de masse sont en parfait accord avec les masses moléculaires de nos composés. Ces résultats des spectres de masse du ligand de base de Schiff et ses complexes correspondants corrélés avec les résultats de l'IRTF réveillent les bandes d'absorption IRTF des différents groupes fonctionnels existants dans les structures de nos composés, ce qui confirme la formation de nos composés désirés.

**Tableau 14:** Les résultats obtenus par l'SM-ESI (m/z) du ligand de base de Schiff et ses complexes métalliques.

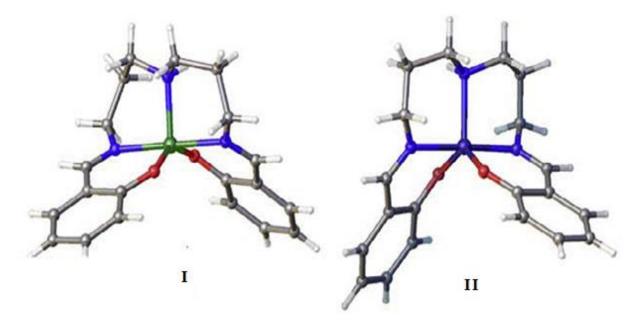
Complexes Métalliques	Ligand BS	Complexe de Cuivre	Complexe du Nickel	Complexe du Zinc	Complexe du Fer
SM-ESI (m/z) [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> theo	340.20250	401.12645	396.12220	402.1160	393.11397
SM-ESI (m/z) [M+ H]+exp	340.20293	401.11590	396.12165	402.11545	393.11342

# IV. 8. ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE PAR DRX

De toutes les synthèses effectuées, Nous avons pu obtenir des monocristaux pour quelques complexes. Le fait d'obtenir un monocristal nous a permis d'identifier leur structure moléculaire par diffraction des rayons X DRX. Nous avons donc pu connaître la géométrie de leurs structures moléculaires et l'isomérie configurationnelle de leur ligand de base de Schiff après la complexation, ainsi que la nature des atomes coordinateurs. Nous avons subdivisé notre étude structurelle en deux parties, une première partie on a étudie les deux complexes de Nickel(II) et de Cuivre(II) et la deuxième partie consiste à l'étude structurelle du complexe de Zinc(II).

# IV. 8. 1. COMPLEXES DE NICKEL(II) ET DE CUIVRE(II).

Nous avons trouvé que les complexes de Nickel(II) et de Cuivre(II) cristallisent dans le système cristallin monoclinique avec le groupe d'espace P21/c, La maille contient deux molécules de complexes. Dans les deux complexes préparés, le ligand de base de Schiff agit comme une espèce pentadentée avec cinq sites de complexation, trois atomes d'azotes et deux atomes d'oxygène. Les structures cristallines de deux complexes de Nickel et de Cuivre peuvent être décrites comme des unités asymétriques avec un métal coordinné au ligand de base de Schiff (C20H23N3O2), ces structures des complexes de Nickel(II) et de Cuivre(II) ont été obtenues avec des valeurs de R de 0,0354 et 0,0445, respectivement. Les structures cristallines ont été résolues à l'aide de programme l'Olex2 (Dolomanov, 2009) et affinées avec des cycles complets de la matrice des moindres carrés par le programme F<sup>2</sup>SHELXL-97 (Sheldrick, 2008). Les positions des atomes d'hydrogène ont été déterminées dans des positions idéales et affiné isotropiquement. Tous les paramètres cristallographiques ont été obtenus à l'aide du programme Olex. Une vue en perspective des molécules de ces complexes donnée dans la figure 50. Et les distances et les angles interatomiques sont regroupés dans le tableau 15.



**Figure 49:** Vue en perspective de l'unité asymétrique des complexes Nickel(II) (**I**) et Cuivre(II) (**II**).

**Tableau 15 :** Distances et angles interatomiques des complexes de Cuivre (II) et de Nickel(II).

Liaison	Longueur de liaison	Angle	Angle de liaison
	Complex	xe de Cuivre(II)	
Cu(1)—N(1)	1.936(3)	N(1)—Cu(1)—O(2)	91.75(12)
Cu(1)—O(2)	1.959(2)	N(1)—Cu(1)—N(2)	177.57(18)
Cu(1)—N(2)	1.972(4)	O(2)—Cu(1)—N(2)	86.86(13)
Cu(1)—O(1)	2.031(2)	N(1)—Cu(1)—O(1)	92.32(12)
Cu(1)—N(12)	2.175(4)	O(2)—Cu(1)—O(1)	134.13(12)
O(2)—C(20)	1.303(4)	N(2)—Cu(1)—O(1)	87.23(15)
N(2)—C(7)	1.279(8)	N(1)—Cu(1)—N(12)	89.97(16)
N(2)—C(8)	1.442(8)	O(2)—Cu(1)—N(12)	116.83(13)
C(14)—N(1)	1.267(5)	N(2)—Cu(1)—N(12)	92.4(2)
N(12)—C(11)	1.462(7)	O(1)—Cu(1)—N(12)	108.85(12)
N(12)—C(10)	1.483(7)	C(11)—N(12)—C(10)	110.4(5)
N(1)— C(13)	1.477(5)		
	Comple	xe de Nickel(II)	
Ni(1)—O(2)	1.9611(19)	O(2)—Ni(1)—O(1)	146.40(8)
Ni(1)—O(1)	1.9828(17)	O(2)—Ni(1)—N(1)	90.70(8)
Ni(1)—N(1)	2.011(2)	O(1)—Ni(1)—N(1)	92.98(8)
Ni(1)—N(2)	2.020(2)	O(2)—Ni(1)—N(2)	86.98(8)
Ni(1)—N(12)	2.045(2)	O(1)—Ni(1)—N(2)	88.98(8)
N(2)—C(7)	1.274(3)	N(1)—Ni(1)—N(2)	177.67(8)
N(2)—C(8)	1.454(3)	O(2)—Ni(1)—N(12)	110.93(9)
O(2)—C(20)	1.306(3)	O(1)—Ni(1)—N(12)	102.31(9)
O(1)—C(1)	1.314(3)	N(1)—Ni(1)—N(12)	91.94(8)
N(1)—C(14)	1.280(3)	N(2)—Ni(1)—N(12)	88.87(9)
N(1)—C(13)	1.473(3)	C(10)—N(12)—C(11)	112.4(2)
N(12)—C(10)	1.476(3)		
N(12)—C(11)	1.479(3)		

Dans la sphère de coordination des complexes, les trois atomes d'azote et les deux atomes d'oxygène interviennent dans la coordination entourent l'ion métal, les deux complexes sont coordinés dans le plan équatorial à un atome d'azote amine (NH) et deux atomes d'oxygène (O1 et O2) situés dans un plan carré. Les distances et les angles du ligand de base de Schiff sont en accord avec celles publiées en littérature concernant le ligand base de Schiff—sel de chlorure (Bis{(E)-3-[(2-hydroxybenzylidene)-amino]propyl}ammonium chloride) (AlDamen, 2012). Pour les complexes de Nickel(II) et de Cuivre(II), l'ion métallique central présente une coordinence égale à cinq et adopte une géométrie moléculaire bipyramidale à base trigonale avec un centre chromophore stéréospécifique (N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>). Les longueurs des liaisons (M-N) et (M-O) et les angles de liaisons dans les deux complexes sont en accord avec les valeurs rapportées dans la littérature (Atakol, 2003; Sheela, 2006). La cohésion du réseau cristallin est assurée par la présence des liaisons intermoléculaires dont les caractéristiques sont données dans le **tableau 16.** 

**Tableau 16:** Longueurs (Å) et angles (°) des liaisons intermoléculaires des monocristaux des complexes de Cuivre(II) et de Nickel(II).

Métal	Liaison 1 <sup>a</sup>	Liaison 2 <sup>b</sup>	N12M	Angle 1 <sup>c</sup>	Angle 2 <sup>d</sup>	Angle 3 <sup>e</sup>	
Cuivre	1.955	1.995	2.176(3)	89.49	89.59	102.02	
Nickel	2.016	1.972	2.045(2)	89.84	89.98	98.51	
	N12 N1,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,						
			n 1 = (N1M) + (N1M				
<sup>c</sup> Angle $1 = \frac{(N1M02) + (O1MN2)}{2}$							
<sup>d</sup> Angle $2 = \frac{(N1M01) + (O2MN2)^{\circ}}{2}$							
eAngle $3 = \frac{(N1MN12) + (N2MN12) + (O1MN12) + (O2MN12)}{4}$							

Les angles 1 et 2 pour les deux complexes sont proches à 90° (89.49° et 89.59°) pour le complexe du Cuivre et (89.84° et 89.98°) pour le complexe de Nickel, ce qui est cohérent avec une géométrie bipyramidale trigonale déformée. Les angles dièdres forment entre les deux plans (N–N–N–M) et (N–N–O–O) sont 85.29° et 86,64° pour les complexes de Nickel(II) et de Cuivre(II) respectivement, confirmant la géométrie bipyramidale trigonale distordue qui conduit à une valeur de l'indice  $\tau$  (Gwaram, 2012) égale à  $\tau$  = 0,52 et 0,72 pour les deux complexes de Nickel et de Cuivre respectivement, par contre il est de l'ordre de 0,67 pour une géométrie bipyramidale trigonale idéale. Dont le paramètre  $\tau$ , appelé indice de trigonalité, permet d'apprécier le type de distorsion autour du centre métallique :

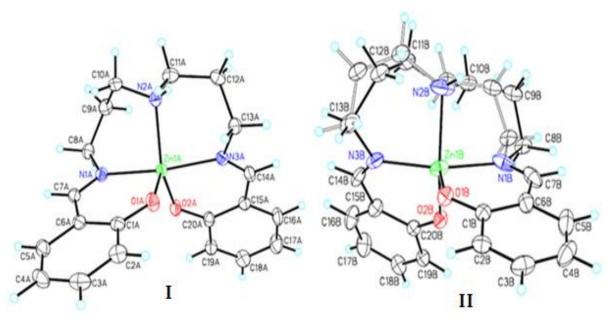
$$\tau = \frac{(\beta - \alpha)}{60}$$

où  $\alpha$  et  $\beta$  sont les angles croisés formés à partir de métal et de deux des quatre proches voisins de la sphère de coordination du métal,  $\tau=0$  pour une pyramide à base carrée parfaite et  $\tau=1$  pour une bipyramide trigonale parfaite (Anjos et al., 2005).

# IV .4.2. COMPLEXE DE ZINC(II)

La collection des données a été réalisée sur un monocristal de dimensions  $(0.27 \times 0.22 \times 0.05 \text{ mm}^3)$  à  $(150 \pm 2 \text{ K})$ . Tous les atomes, autres que les hydrogènes, ont été affinés anisotropiquement, alors que les atomes d'hydrogène ont été placés sur des positions géométriques et affinés isotropiquement sauf pour les deux liaisons (-N) et (-O) associe à la liaison hydrogène de  $(H_2O)$  ont été affinées pour tous les paramètres.

Les résultats collectés mettent en évidence que le complexe de Zinc cristallise dans un système monoclinique avec un groupe d'espace P2<sub>1</sub>/n ayant huit molécules par maille. Les valeurs des angles et des longueurs des liaisons de la sphère de coordination de l'ion Zinc(II) mentionnés dans le **tableau 17** révèlent que le réseau cristallin est constitué d'ion de Zinc(II) pentacoordinné dans un environnement constitue de cinq chromophores, deux atome d'oxygène (carboxylate) et trois atomes d'azotes (amine et amide). L'étude montre que la maille comporte deux types des molécules géométriquement symétriques et semblables présentent des distances interatomiques très proches avec des légères différences dans leurs paramètres géométriques. La structure moléculaire du complexe de Zinc(II), avec numérotation des atomes, représente dans la **figure 50**, où on observe les deux unités symétriques avec et sans désordre.



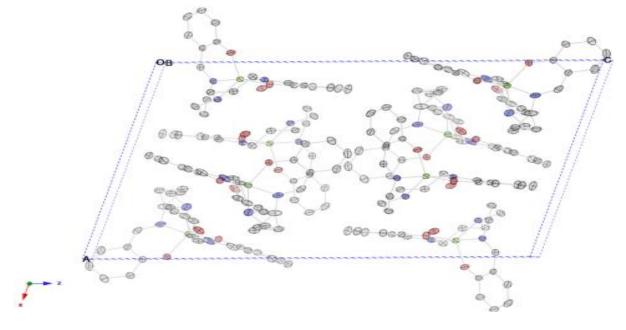
**Figure 50:** Structures cristallographiques des atomes du complexe de Zinc(II) en ordre (**I**) et en désordre (**II**).

Tableau 17 : Distances et angles interatomiques de complexe de Zinc(II).

Molécule I		Molécule II	
Zn1I — O1I	1.9909 (18)	Zn1II— O1II	1.9642(18)
Zn1I—O2I	1.9888 (18)	Zn1II —O2II	2.0122(18)
Zn1I—N1I	2.092 (2)	Zn1II —N1II	2.084(3)
Zn1I—N2I	2.148 (2)	Zn1II —N2II	2.180(3)
Zn1I—N3I	2.091 (2)	Zn1II —N3II	2.087(2)
O2I—Zn1I—O1I	116.08 (8)	O1II— Zn1II—O2II	113.32(8)
O1I—Zn1I—N1I	91.05 (8)	O1II—Zn1II—N1II	91.95(9)
O2I—Zn1I—N1I	92.82 (8)	O2II— Zn1II—N1II	87.20(8)
O1I—Zn1I—N3I	92.16 (8)	O1II—Zn1II—N3II	104.45(8)
O1I—Zn1I—N2I	116.39 (8)	O1II—Zn1II—N2II	117.16(12)
N3I—Zn1I—N2I	85.50 (8)	N3II—Zn1II—N2II	86.27(11)
O2I—Zn1I—N2I	127.50 (9)	O2II—Zn1II—N2II	128.74(12)
N3I—Zn1I—N1I	173.63(8)	N1II—Zn1II—N3II	163.19(9)
N1I—Zn1I—N2I	88.14(8)	N1II—Zn1II—N2II	82.91(12)
O2I—Zn1I—N3I	90.71(8)	O2II—Zn1II—N3II	89.61(8)

Les distances et les angles interatomiques obtenus sont en accord avec celles observées dans les complexes contenant le même ligand de base de Schiff de cycle salicylate (Matar, 2015; AlDamen, 2012). Le complexe est constitué de deux unités quasi- perpendiculaires de 2 hydroxybenzylamine avec une distance moyenne de 1,989 A° et 2,114 A° pour (Zn–O) et (Zn–N), respectivement. Les distances moyennes entre (C6–C7) et (C14–C15) sont de 1,447 A°, ceci est conforme avec l'état d'hybridation sp²– sp² associe au système conjugue (aromaticité) du ligand de base de Schiff. Les atomes carbones du groupe relativement flexible dipropylènetriamine était positionnée de manière désordonnée avec un désordre d'origine dynamique et un taux d'occupation de 0.53–0.57. Cette structure peut être vue comme une pyramide à base carrée déformée, Le plan de base est composé de trois atomes d'azote et un atome d'oxygène (O2–N1–N2–N3), l'angle moyen de ce carré est de 94,586°, alors que l'angle moyen entre (O1) et cette unité est de 98,629°. Ce qui confirme le caractère désordonné de la structure.

Dans la structure cristalline, les molécules sont reliées par des liaisons hydrogènes intermoléculaires (N-H···O) et (O-H···O) en impliquant la molécule d'eau de coordination. dont la plus forte est celle qui met en jeu l'atome d'oxygène O1 (O1W-H1P···O1B<sup>ii</sup>). La liaison hydrogène est une interaction entre donneur et accepteur impliquant spécifiquement des atomes d'hydrogène pour l'objectif d'assurer la cohésion et renforçant la stabilité du réseau cristallin comme montré la **figure 51**.



**Figure 51:** Liaisons intermoléculaires dans la structure cristallographique du complexe de Zinc(II) le désordre est omis. Les atomes d'hydrogène sont omis par raison de clarté.

Les longueurs et les angles des liaisons hydrogènes intermoléculaires sont rassemblées dans le **tableau 18**. On définit cette liaison par trois variables: La distance donneur-hydrogène: D-H. L'interaction hydrogène-accepteur: H...A. L'angle donneur-hydrogène-accepteur: D-H...A. Il existe une relation entre l'interaction H...A et l'angle D-H...A; plus l'interaction H...A est forte plus l'angle D-H...A est grand et plus la liaison hydrogène est faible plus l'angle est petit. Ces types de liaisons hydrogènes peuvent être intramoléculaires quand le donneur et l'accepteur font partie de la même molécule et intermoléculaires lorsqu'ils font partie de deux molécules différentes.

**Tableau 18 :** Longueurs (Å) et angles (°) des liaisons hydrogènes intermoléculaires du complexe de Zinc(II).

D-HA	D–H	HA	DA	D-HA
N2A-H2NA···O2 W	0.83 (4)	2.15 (4)	2.965 (3)	168 (3)
N2A-H2NB···O1W <sup>i</sup>	0.85 (4)	2.20 (4)	2.988 (4)	154 (3)
O1W-H1O···O1A	0.62(3)	2.32 (4)	2.907(3)	158 (4)
O1W–H1P···O1B <sup>ii</sup>	0.89(5)	2.06 (5)	2.941(3)	171 (4)
O2W–H2O···O1A <sup>ii</sup>	0.84(4)	2.08 (4)	2.887(3)	161 (4)
O2W–H2P···O1B	0.75(3)	2.09 (3)	2.821(3)	165 (3)
Codes de symétrie	(i) x-1,y,z		(ii) -x+3/2,y+1/2, -z+3/2	

L'étude structurelle des complexes métalliques monocristallins, montre que les deux complexes de Nickel et de Cuivre cristallisent dans, le groupe d'espace P2<sub>1</sub>/c , par contre le complexe de Zinc cristallise dans le groupe d'espace P2<sub>1</sub>/n. Ces trois complexes mononucléaires formés d'une base de Schiff coordinée à un ion métal dont le Zn(II), Ni(II), Cu(II), via cinq sites de complexation; deux atomes d'oxygène et trois atomes d'azote, et dans deux géométries moléculaires différentes, l'une est bipyramidale à base trigonalaire distordue et l'autre pyramide a base carrée déformée dont la cohésion du réseau cristallin est assurée par les liaisons intera et intermoléculaires et des liaisons hydrogènes dans le cas du complexe de Zinc.

# IV. 9. ACTIVITES BIOLOGIQUES

# IV. 9. 1. ACTIVITE ANTIOXYDANTE

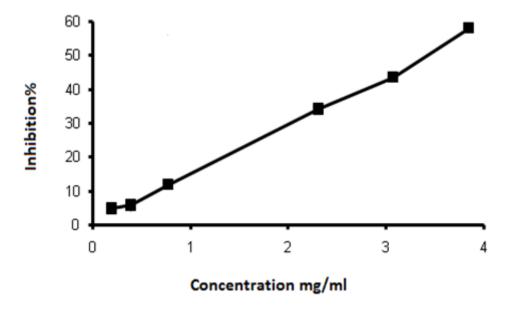
Les antioxydants peuvent piéger les radicaux par deux mécanismes majeurs: transfert d'hydrogène (TAH) ou transfert d'électron (TES), les méthodes basées sur (TAH) sont assez rapides (généralement terminées en quelques secondes à quelques minutes), elles mesurent la capacité classique d'un antioxydant pour éteindre les radicaux libres par la donation d'atome hydrogène. Sur d'autre part, les méthodes basées sur (TES) détectent la capacité de potentiel antioxydant à transférer un électron pour réduire un composé oxydant; ces méthodes sont lentes et nécessitent beaucoup de temps pour atteindre l'achèvement (Prior, 2005). Les données obtenues dans cette étude démontrent clairement que les composés testés sont capables de piéger une large gamme des radicaux libres.

Nous avons étudié les propriétés antioxydantes du ligand de base de Schiff et ses complexes métalliques en appliquant différentes méthodes *in vitro* pour comparer les résultats et établir des relations structure—activité pour chaque méthode (Baghiani et al., 2010). En Effet le groupe imine ou azométhine présent dans ces composés s'est révélé d'être essentiel pour leurs activités biologiques. Par ailleurs, les propriétés biologiques des bases de Schiff peuvent être attribuées à différents groupements présents dans leurs structures à savoir, l'hydroxyle, le methoxyle, les halogènes ainsi qu'à certains hétéroatomes constituant les parties cycliques de la molécule, tels que l'azote, l'oxygène et le soufre (Kumar et al., 2009). L'activité anti-radicalaire a été effectuée avec différentes concentrations de base de Schiff et ses complexes métalliques en comparant avec celle d'autres antioxydants tels que le BHT.

#### IV. 9. 1. 1. METHODE DE PIEGEAGE DES RADICAUX LIBRES DPPH.

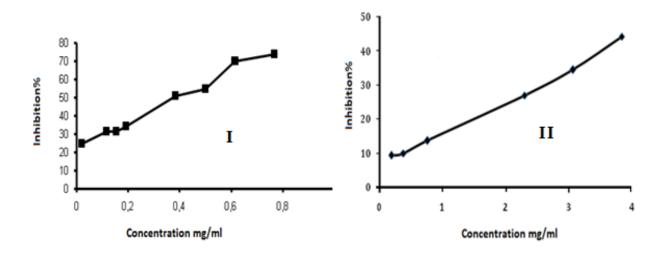
Le test antioxydant au DPPH est simple, très rapide, et indépendant de la polarité des échantillons (Athemna et al., 2010), il implique l'utilisation du radical libre Le 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH), ce dernier est un radical libre stable de couleur violette utilisé pour mesurer l'activité de piégeage des radicaux libres; les antioxydants réagissent avec le DPPH, et le transforme en 1,1-diphényl-2-picrylhydrazine incolore, le degré de décoloration indique l'activité antioxydante de piéger un radical libre. En conséquence, nous avons déterminé la capacité de réduction d'un antioxydant en mesurant la diminution de l'absorbance par spectrophotométrie à 517 nm. Le contrôle positif BHT est représenté par une solution d'un antioxydant standard; Les pourcentages de piégeage ont été

calculés puis représentés en fonction de la concentration (Duh, 1999; Matthaeus, 2002). Tous les essais ont été effectués trois fois afin de vérifier la reproductibilité. L'effet inhibiteur de DPPH par la base de Schiff et ses complexes métalliques synthétisés en fonction de la concentration est représenté ci-après.



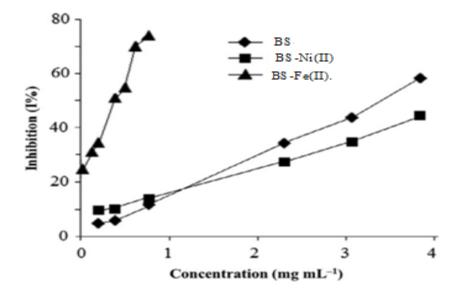
**Figure 52:** Pourcentage d'inhibition de la base de Schiff en fonction de concentration par rapport au BHT.

On observe une augmentation proportionnelle des pourcentages d'inhibition de la base de Schiff en fonction de concentration, le ligand de base de Schiff présente une activité à piéger le radical DPPH supérieure à 50 % à partir de la concentration 3.5 mg/mL et une inhibition maximum atteint le 60 % à 3.8 mg/mL. Cette activité est liée au mobilité de l'atome hydrogène de ligand de base de Schiff en présence d'un radical libre DPPH, l'atome H est transféré sur ce dernier pour le transformer en une molécule stable DPPH, ceci provoque une diminution de la concentration du radicaux libres et également la diminution de l'absorbance au cours du temps de réaction jusqu'a l'épuisement de l'antioxydant donneur d'hydrogène (Khoudali et al., 2014).



**Figure 53 :** Inhibition des complexes de Fer(II) (**I**) et de Nickel(II) (**II**) en fonction de concentration par rapport au BHT.

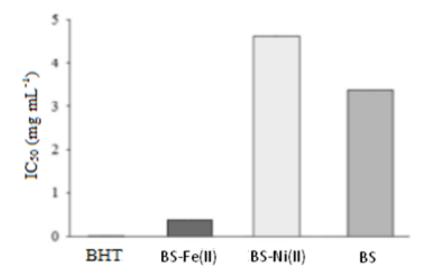
Pour les complexes métalliques. On observe une augmentation proportionnelle des pourcentages d'inhibition du complexe de Fer et de Nickel en fonction de concentration, le complexe de fer présente une activité à piéger le radical libre supérieure à 20 % à partir de la concentration 0.02 mg/mL et une activité antioxydante dépasse le 50% à partir de 0.5 mg/mL avec une inhibition maximum atteint le 74% à 0.8 mg/mL, tandis que le complexe de Nickel présente une activité supérieure à 10 % à partir de la concentration 0.02 mg/mL.et une activité antioxydante maximale égale 45% à 0.38 mg/mL.



**Figure 54:** Pourcentage d'inhibition du ligand de base de Schiff et ses complexes métalliques.

Les résultats obtenus réveillent que le pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH augmente avec l'augmentation de la concentration soit pour le ligand de base de Schiff ou les complexes métalliques. On observe que le pourcentage d'inhibition du complexe de Fer est supérieur à celui de base de Schiff et du complexe de Nickel et pour toutes les concentrations, par contre le pourcentage d'inhibition de ce dernier est supérieur à celui de la base de Schiff pour les concentrations inferieures à 1 mg/mL. Les résultats du pouvoir antioxydant de base de Schiff et ses complexes métalliques représentés dans la **figure 55** montrent que le pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH de ces composés présentent une activité à piéger le radical libre supérieure à 20 % à partir de la concentration 2.5 mg/mL et une meilleur activité antioxydante est celle observée avec le complexe de Fer(II), ce dernier ayant un pourcentage supérieur à 74 % à des concentrations de l'ordre de 0.8 mg/mL en tant que piégeur des radicaux libres comparativement avec le ligand de base de Schiff et le complexe de Nickel(II) qui sont dotés d'un pouvoir antioxydant modéré. L'action de ces composés synthétisés est supposée être due à leur capacité de donation d'atomes d'hydrogène ou d'un électron.

Les résultats représentés dans la **figure 55** ci-dessous, montrent la variation IC<sub>50</sub> (mg mL<sup>-1</sup>) de base de Schiff et ses complexes en comparaison avec le BHT. L'IC<sub>50</sub> est inversement proportionnel à la capacité antioxydante d'un composé, parce qu'il exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50%. Plus la valeur d'IC<sub>50</sub> est petite, plus l'activité antioxydante d'un composé est intéressante. Les résultats obtenus montrent une valeur d'IC<sub>50</sub> du complexe de fer de 0,393 mg/mL montrant une activité très importante qui est relativement proche à celle de BHT (0.032 mg/mL) par rapport aux autres composés, tandis que les autres valeurs de la base de Schiff (3,380 mg/mL) et du complexe de Nickel (4.617 mg/mL) restent également faibles.



**Figure 55:** Effet d'inhibition du radical DPPH (IC<sub>50</sub>) par la base de Schiff et ses complexes, Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SD (n=3);comparant avec BHT.p < 0.001.

Ces valeurs sont en accord avec les précédentes études de complexes métalliques rapportées en littérature (Bukhari, 2009; Halli, 2012), dans lesquels les complexes métalliques sont plus actifs que le ligand de base de Schiff. Les ions métalliques de transition, tels que le Nickel(II), le Cuivre(II) et le Zinc(II) peuvent présenter des valeurs (IC<sub>50</sub>) différentes conduit à une bonne capacité de piéger les radicaux libres. On conclue que les complexes de fer(II) et de cuivre(II) ont été mentionnés comme les plus puissants piégeurs des radicaux libres par rapport aux autres complexes de Zinc(II) et de Nickel(II). D'après ces résultats on prouve que le complexe du Fer(II) reste l'antioxydant le plus efficace avec un IC<sub>50</sub> de 0.393 mg/mL par rapport aux autres composés étudiés.

# IV. 9. 1. 2. METHODE DE BLANCHISSEMENT DU β-CAROTENE

Cette méthode est basée sur l'inhibition des radicaux libres dérivés d'hydroperoxydes provenant de l'oxydation de l'acide linoléique qui par la suite attaquent le β-carotène hautement insaturé (11 paires de doubles liaisons), provoquant une diminution de l'absorbance à 470 nm. En présence d'un composé antioxydant dans le milieu, ce dernier diminue l'oxydation de β-carotène en neutralisant les hydroperoxydes et d'autres espèces radicalaires formées à l'intérieur de ce système. Dans notre étude la base de Schiff et ses complexes métalliques sont testés avec un gradient de concentrations, ce qui permet l'obtention d'une courbe montre la variation de l'inhibition en fonction du temps. Les résultats obtenus sont présentés dans les **figures 56 et 57**.

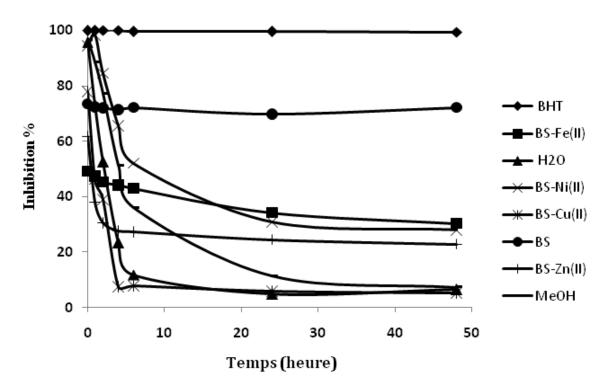


Figure 56: Pourcentage d'inhibition du blanchissement de  $\beta$ -carotène en fonction du temps par la base de Schiff et ses complexes métalliques comparant avec BHT, MOH et  $H_2O$ .

On remarque la diminution progressive et rapide du pourcentage d'inhibition de base de Schiff et ses complexes correspondants à différents intervalles de temps, ensuite une certaine stabilité observée à partir de 24 heures. La plus part des composés testés inhibent le blanchiment du β-carotène à différentes valeurs par le piégeage des radicaux libres, les valeurs enregistrées sont montrées une activité antioxydante supérieure en comparaison avec celles de contrôles négatifs (MeOH et H<sub>2</sub>O). Malgré cette inhibition l'activité des composés préparés reste significativement inferieure par rapport au contrôle positif BHT qui caractérise par une stabilité à 100 % d'absorbance durant toute la période d'incubation.

Les résultats présentés montrent que le ligand de base de Schiff et ses complexes inhibent l'oxydation couplée du  $\beta$ -carotène/acide linoléique. Après une réaction de 48 heures, on a trouvé que l'activité antioxydante du ligand de base de Schiff est la plus élevée avec un pourcentage d'inhibition de (I = 69,72 ± 1,00 %), suivi par le complexe de Fer(II), ensuite le complexe de Nickel(II) avec des pourcentages d'inhibition de (I = 34,29 ± 2,08% et de I = 30,77 ± 1,91 %), respectivement, et le faible pourcentage est observé avec le complexe de Zinc (II) de l'ordre de (I = 23 %), tandis que le complexe de Cuivre(II) n'a présenté aucune activité antioxydante  $\beta$ -carotène/acide linoléique, on peut conclure que la base de Schiff

est le plus performant antioxydant comparativement avec ses complexes métalliques correspondants.

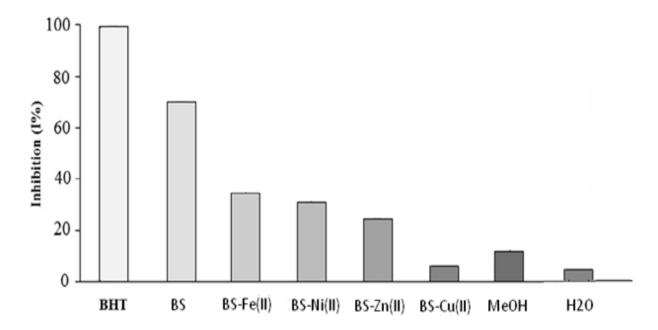


Figure 57: Pourcentage d'inhibition du blanchissement de β-carotène après 48 heures par la base de Schiff et ses complexes métalliques. Chaque valeur représente la moyenne ± SD (n=3); p<0.001, comparant avec BHT. MeOH. H<sub>2</sub>O.

En conclusion, L'étude de l'activité antioxydante de nos composés testés mis en évidence l'activité considérable remarquée par l'ensemble des composés. Le ligand de base de Schiff montre une faible activité antiradicalire vis à vis le radical DPPH par contre il possède une activité inhibitrice de l'oxydation couplée de β-carotène/acide linoléique, d'une autre part, le complexe de Fer (II) montré une activité antioxydante appréciable observée dans les deux tests effectués, mais cette activité reste significativement inférieure à celle du contrôle positif. Ces résultats peuvent être lié à la présence de groupes hydroxyle dans le noyau phényle de la structure du ligand de base de Schiff qui provoque une activité antioxydante importante nous a permis de l'utilisé comme un médicament puissant dans le traitement des maladies causés par les radicaux libres. Cependant, dans une étude récente réalisée par Liu, a rapporté l'effet protecteur du groupe hydroxyle des bases Schiff vis à vis la peroxydation induite par les radicaux libres de la trioléine dans les micelles, l'hémolyse des globules rouges humains et dans l'oxydation de l'ADN (Liu, 2007).

# IV. 10. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

L'augmentation du taux de mortalité associée à des maladies infectieuses est directement liée à des bactéries, qui présentent une résistance multiple aux antibiotiques, et pour surmonter le problème de résistance des microorganismes vis à vis les différents antibiotiques, la plupart des travaux sont actuellement orientés vers la recherche des autres agents antimicrobiens possédants un mode d'action tout à fait spécifique. (Kumar et al., 2009; Da Silva et al., 2011). L'activité antibactérienne de ligand de base de Schiff et ses complexes métalliques a été déterminée par la technique de diffusion sur agar en utilisant cinq souches bactériennes de différentes cibles à Gram positif et à négatif; cette méthode est basée sur la présence ou l'absence de zone d'inhibition en comparaison avec celle de l'antibiotique standard. Les résultats obtenus sont représentés dans le **tableau 20.** 

**Tableau 20:** Diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne induite par le ligand de base de Schiff et ses complexes métalliques correspondants et l'antibiotique standard le Gentamicine.

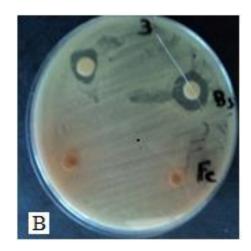
Diamètres des zones d'inhibitions (mm)							
Bactéries	BS	BS- Fe	BS- Zn	BS- Mn	BS- Cu	BS- Ni	GM
Acinetobacter. baumanii ATCC 19606 ( <b>A</b> )	_	_	9	_	_	9	11
Staphylococcus. aureus ATCC 25923 ( <b>B</b> )	14	_	12.5	8.5	12	10.5	33
Bacillus.cereus ATCC 10876 ( <b>C</b> )	-	_	12.5	8.5	10	9.5	18
Enterobacter. faecalis ATCC 49452 ( <b>D</b> )	10	_	11.5	8	_	8	30
Citrobacter. freundii ATCC 8090 ( <b>E</b> )	_	_	10	_	9.5	8.5	13

(A,E): Bactéries Gram negatives. (B, C, D): Bactéries Gram positives.

Le ligand base de Schiff a montré une activité inhibitrice envers uniquement la croissance de *S. aureus et E. faecalis*. En effet, cette base de Schiff a produit des zones d'inhibition d'un diamètre d'environ 14 mm et 10 mm avec *S. aureus et E. faecalis* respectivement. Cet effet d'inhibition est nettement inférieur que celui produit par l'antibiotique standard le Gentamicine qui fournit des diamètres d'inhibition de 33 mm et 30

mm avec S. aureus et E. faecalis respectivement, Selon les valeurs de référence, fournies par

l'institut standard des laboratoires cliniques (CLSI) (CLSI, 2012), toutes les souches bactériennes testées dans cette étude sont considérées résistantes avec une zone d'inhibition de diamètre ≤14 mm, Cependant, le ligand de base de Schiff et ses complexes sont considérés comme actifs s'ils produisent des diamètres d'inhibition supérieurs ou égaux à 14 mm.et avec un diamètre de 14 mm la base de Schiff représente la meilleur activité antistaphylococcus comparativement avec ses complexes correspondants



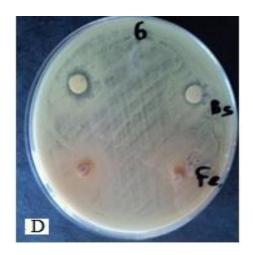


Figure 58: Antibiogramme de ligand de base de Schiff et complexe du Fer(II).

Les complexes du Zinc (II) et du Nickel (II), ont également induits des effets inhibiteurs importants envers la croissance de toutes les souches testées à Gram positif et à Gram négatif et en comparaison avec les autres complexes métalliques. Ils ont produit des zones d'inhibition de 9 mm, 12.5 mm, 12.5 mm, 11.5 mm, 10 mm de diamètre pour le complexe du Zinc(II), et de 9 mm, 10.5 mm, 9.5 mm, 8 mm, et 8.5 mm de diamètre pour le complexe du Nickel(II) vis à vis les bactéries testées: *A. baumanii, S. aureus, B. cereus, E. faecalis, et C. freundii* respectivement. On peut conclure, que le complexe de Zinc(II) est considéré le plus actif complexe contre *B. cereus et S. aureuse*.

Le complexe du Cuivre(II) n'a montré aucun effet d'inhibition vis à vis A. baumanii et E. faecalis. Par contre, il a démontré des zones d'inhibition ayant des diamètres d'environ 12 mm, 10 mm, et 9.5 mm avec S. aureus, B. cereus et C. freundii respectivement. Cependant, le complexe du Cuivre(II) est le plus actif contre S. aureus. Par contre le complexe Manganèse (II) n'a montré aucune activité vis à vis A. baumanii et C. Freundii. Tandis qu'il a produit des zones d'inhibition d'un diamètre d'environ 8.5 mm, 8.5 mm et 8 mm avec S. aureus, B. cereus, et E. faecalis respectivement, et par conséquent, il présente la plus faible

activité vis à vis l'ensemble des bactéries suivi par le complexe du Fer(II) qui ne présente aucune activité antibactérienne vis à vis l'ensemble des souches bactériennes testées.

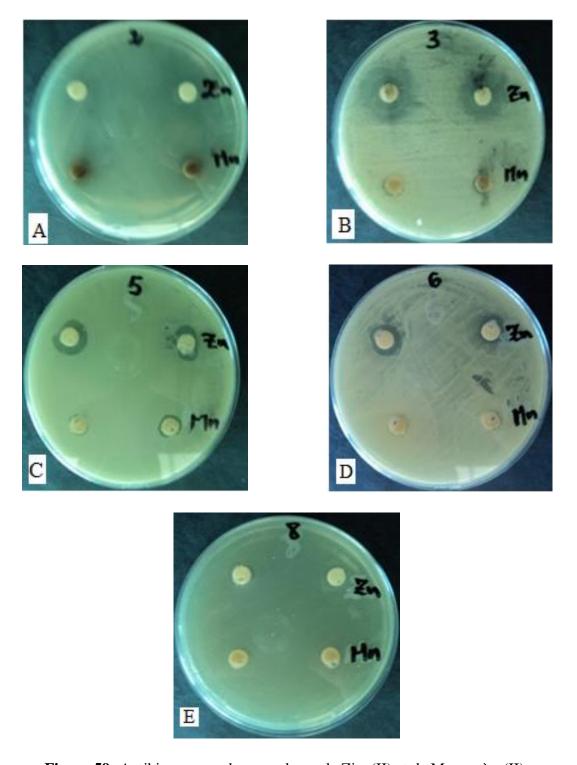


Figure 59: Antibiogramme des complexes de Zinc(II) et de Manganèse(II).

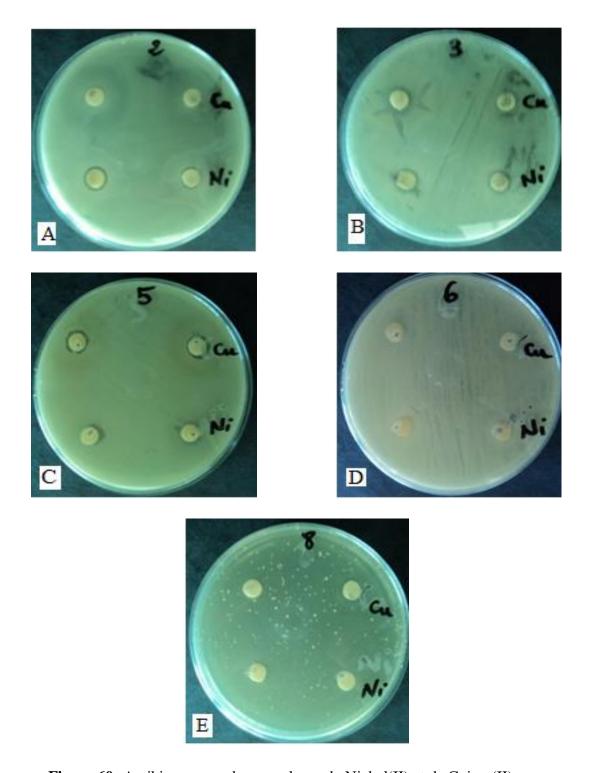


Figure 60: Antibiogramme des complexes de Nickel(II) et de Cuivre(II).

En conclusion, L'évaluation de l'activité antibactérienne de base de Schiff est ses complexes métalliques vis à vis plusieurs souches bactériennes réveille que la bactérie Staphylococcus est la bactérie la plus sensible parmi toutes les souches bactériennes testées, Le ligand de base de Schiff à démontré donc la meilleur activité par rapport aux complexes avec un diamètre d'inhibition de 14 mm vis à vis S. aureus , mais cette activité appréciable

reste inférieur à celle obtenue avec l'antibiotique standard, qui est le gentamicine, vient ensuite les complexes de Zinc(II) et de Nickel(II) qui ont montré un effet d'inhibition important vis à vis les bactéries à Gram positif et négatif et en dernier lieu le complexe de Fer qui n' a aucun effet antimicrobien.

En conséquent, les complexes métalliques montrent une activité antibactérienne plus importante que celle obtenue avec le ligand de base de Schiff correspondant. La complexation a donc favorisé l'activité antibactérienne qui pourrait être expliquée par la théorie de chélation. Cette théorie affirme que la coordination est diminuée la polarité de l'ion métal par le fait de partager sa charge positive avec les groupes donneurs de base de Schiff résultant la délocalisation de la densité électronique sur toute le sphère de coordination qui induit par la suite une augmentation du caractère lipophile du complexe, ce qui assure une meilleure pénétration à travers la membrane lipidique de cellule (Chandra et al., 2009). Cette activité significative est observée vis à vis les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif. Cette différence de sensibilité entre les deux espèces bactériennes pourrait être lié à la différence morphologique de la structure de ces micro-organismes, dont Les bactéries à Gram négatif ont une membrane plus complexe constituée de deux membranes plasmiques séparées par une couche de peptidoglycane contient des charges négatives, qui empêchent la diffusion des molécules hydrophobes, et des porines qui bloquent le passage des molécules à haut poids moléculaire, ces propriétés rendent ensuite la paroi cellulaire imperméable aux substances antimicrobiennes. Tandis que la structure de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif qui comporte une seule membrane cellulaire et une couche de peptidoglycane, rend toutefois les bactéries plus sensibles à l'action des antibiotiques (Nostro, 2000; Tadeg, 2005). Cette activité appréciable observée par l'ensemble des complexes métalliques pourrait être classé en quatre modes d'action selon quelque travaux de recherche en littérature qui reste pas claire en attendant des autres études biochimiques seraient effectuées.

- 1- les complexes seraient capables par l'effet de Chélation de provoquer des altérations dans la morphologie de la bactérie qui serait peut être le résultat d'une perturbation de la division cellulaire provocant leur solubilisation. Ensuit une déstabilisation de la structure de la membrane plasmique et une modification de sa perméabilité vis à vis les complexes métalliques (Nair et al., 2012)
- 2- Le métal coordiné avec le ligand de base de Schiff peut bloquer l'activité enzymatique de la cellule ou bien il peut catalyser des réactions toxiques parmi les constituants cellulaires provoquant la mort de la cellule.

- **3-** les complexes pourrait former des liaisons hydrogènes entre le groupe azométhine et les centres actifs de la membrane lipidique de la bactérie ou encore par une liaison directe au peptidoglycane.
- **4-** Les groupements des complexes métalliques peuvent probablement faire des interactions avec la membrane cytoplasmique ce qui conduit à l'inhibition de la consommation de l'oxygène et à l'altération de la chaîne respiratoire (Chandra et al., 2009; Mater et al., 2015;).



### **CONCLUSION**

Au cour de cette étude nous avons synthétisé une nouvelle base de Schiff de type 2,2'-(((azanediylbis(propane-3,1-diyl))bis(azanylylidène))bis(méthanylylidène)) diphénol par la réaction de condensation d'aldéhyde salicylique avec la N<sup>1</sup>-(3-aminopropyl) propane-1,3diamine dans l'éthanol absolu. La réaction de coordination de ligand de base de Schiff obtenu avec des sels métalliques appropriés; Cuivre(II), Fer(II), Nickel(II), Zinc(II) et de Manganèse(II), donne la naissance des complexes métalliques avec la formule générale ML. Ces complexes de métaux de transition ont été caractérisés à l'aide de diverses méthodes physico-chimiques à fin de confirmer la structure du ligand de base de Schiff et de ses complexes métalliques ML. Les données spectroscopiques et cristallographiques montrent bien que la coordination des ions métalliques s'effectuée avec les sites donneurs de l'azote du groupement azométhine et le groupement hydroxyle phénolique, représentant deux géométries cristallographiques différentes, l'une est bipyramide à base trigonale distordue et l'autre est pyramidale à base carrée modifié. Le ligand de base de Schiff et ses complexes ML ont été testés in vitro pour évaluer leur activité antioxydante à l'aide des méthodes de piégeage des radicaux libres dont le test de DPPH et le blanchissement du β-carotène, d'autre part des tests antibactériens ont été réalisés vis à vis certain nombre de souches bactériennes à Gram positif et négatif.

Les résultats obtenus montrent que le complexe de Fer(II) présente la plus forte activité de piégeage des radicaux libres DPPH avec (IC $_{50}$ = 0,39 ± 0.001 mg/mL), suivi par le ligand de base de Schiff avec (IC $_{50}$ = 3,38 ± 0.01 mg/mL) et enfin le complexe de Nickel(II) avec (IC $_{50}$ = 4,61 ± 0.04 mg/mL), tandis que l'essai de blanchiment du  $\beta$ -carotène/acide linoléique a révélé que les complexes de base de Schiff ayant une activité antioxydante significative; les résultats regroupés ont démontré que l'activité antioxydante la plus élevée était celle de la base de Schiff avec un pourcentage d'inhibition de (I= 70.06 ± 1.001 %), suivi par le complexe de Fer(II) et le complexe Nickel(II) avec (I= 34.29 ± 2.08 %) et (30.77 ± 1.91 %), respectivement. L'activité antibactérienne de la base de Schiff et ses complexes métalliques ont été étudié au moyen de technique de diffusion sur disques avec cinq souches bactériennes, deux souches à Gram négatif (*Citrobacter freundii, Acinetobacter baumanii*) et trois souches bactériennes à Gram positif (*Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Enterococcus faecalis*) les complexes de Zinc(II) et de Nickel(II) exercent une activité inhibitrice élevée contre la croissance de toutes les souches bactériennes testées avec des diamètres d'inhibition allant de 8 à 14 mm. En outre, le ligand base de Schiff montre une zone

d'inhibition environ 14 et 10 mm vis à vis les bactéries (*Staphylococcus. aureus et Enterobacter faecalis*) respectivement, alors que le complexe de Fer(II) n'a montré aucun effet inhibiteur contre les souches bactériennes testées.

En conclusion, ce travail nous a permis de mettre en évidence la synthèse des nouveaux complexes de base de Schiff dont les différentes méthodes d'analyse physicochimiques et spectroscopiques montrent que ces composés sont purs et en accord avec la littérature, l'étude cristallographique par la diffraction des rayons X montre des bons résultats confirmant la pureté des composés synthétisés. Ces nouveaux complexes de base de Schiff représentent une activité antioxydante considérable peuvent être utilisés pour traiter les maladies qui nécessitent le piégeage des radicaux libres et l'inhibition de la peroxydation lipidique, de plus toutes les souches bactériennes à Gram positif et à Gram négatif testées dans cette étude sont sensibles à l'ensemble des complexes métalliques.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abu-Dief M A, et Mohamed I A (2015). A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases. *Journal of basic and applied sciences*, 4, 1-15.
- AlDamen M A, et Haddad S F (2012). Bis  $\{(E)\text{-}3\text{-}[(2\text{-hydroxybenzylidene}) amino] propyl} ammonium chloride.$ *Acta crystallographica*section, E 68, 1-8.
- Al-Sha'alan N (2007). Antimicrobial Activity and Spectral, Magnetic and Thermal Studies of Some Transition Metal Complexes of a Schiff base hydrazone containing a quinoline Moiety. *Molecules*, 12, 1080-1091.
- Al-Zoubi W (2013). Biological Activities of Schiff Bases and their complexes: A review of recent works. *International journal of organic chemistry*, 3, 73-95.
- Anastassopoulou J, Kyriakidou M, Kyriazis S, Mavrogenis A F (2018). Oxidative stress in ageing and disease development studied by FT-IR spectroscopy. *Mechanisms of ageing and development*1, 72, 107-114
- Andiappan K, Sanmugam A, Deivanayagam E, Karuppasamy K (2018). *In vitro* cytotoxicity activity of novel Schif base ligand–lanthanide complexes. *Scientific reports*, 8, 3054-3066.
- Anjos A, Bortoluzzi A J, Szpoganicz B, M S.B. Caro M S B (2005). Synthesis, characterization and structure of a new zinc(II) complex containing the hexadentate N,N',N,N'-bis [(2-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzyl) (2-pyridylmethyl)]- ethylene diamine ligand: Generation of phenoxyl radical species. *Inorganica chimica acta*, 358; 3106–3114.
- Ashraf M A, Mahmood K, Wajid A (2011). Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Bases. *International conference on chemistry and chemical process*, IACSIT Press, Singapore. 10, 1-7.
- Atakol O, Nazir H, Arici C, Durmus S, Svoboda I, et Fuess H (2003). Some new Ni and Zn heterodinuclear complexes: square-pyramidal nickel (II) coordination, *Inorganica chimica acta*, 342,193-201.
- Atakol O, Nazir H, Arici C, Durmus S, Svoboda I, Fuess H (2003). Some new Ni/Zn heterodinuclear complexes: square-pyramidal nickel(II) coordination. *Inorganica chimica acta*, 342, 295-300.
- Athamena S, Chalghem I, Kassah-Laouar A, Laroui S, et Khebri S (2010). Activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits de cuminum cyminum L, *Lebanese science journal*, 11(1), 69-81.
- Baghiani A, Boumerfeg S, Belkhiri F, Khennouf S, Charef N, Harzallah D, Arrar L, et AbdelWahhab M. (2010). Antioxidant and radical scavenging properties of carthamus caeruleus L. extracts grow wild in the Algeria flora. *The comunicata scientiae*. 1, 128-136.
- Balouiri M, Sadiki M, et Ibnsoud S K (2016). Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity. *Journal of pharmaceutical analysis*. 6, 71–79.

- Barouki R (2006). Stress oxydant et vieillissement. *Médecine sciences*, 22(3), 266-772.
- Baum M, Favor L (2017). Bacteria. 1<sup>ere</sup>edition. The Rosen Publishing Group, New yourk.
- Belaïch R. et Boujraf S (2016). Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. *Médecine des maladies métaboliques*, 10, 38-42.
- Bender D A, Botham M, Kennelly J P, Rodwell V W, et Weil A (2017). Biochimie de Harper. De boeck superieur, Louvain-la-Neuve. 09/2017 (6ème édition).
- Betts, J W, Hornsey, M, et Roberto M (**2018**). La ragione novel antibacterials: Alternatives to Traditional Antibiotics. *Advances in microbial physiology*, http://dx.doi. org /10.1016/bs.
- Bouvet E (2010). Guide d'antibiothérapie pratique. Lavoisier, Paris.
- Brand-Williams W, Cuvelier M E, Berset C (1995). Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity. *Food science technology*, 28, 25-30.
- Briand Y M (2012). Aspects de la résistance bactérienne aux antibiotiques. L'Harmatann, Paris.
- Bukhari S B, Memon S, Mahroof-Tahir M, et Bhanger M I (2009). Synthesis, characterization and antioxidant activity copper-quercetin complex. *Spectrochimica acta A: Molecular and biomolecular spectroscopy*, 71(5), 1901-1906.
- Carbon C, Regnier B, Saimot G (1994). Médicaments anti-infectieux, *Paris Flammarion* 223-235.
- Chandra S, Jain D, Sharma K.A, et Sharma P (2009). Coordination modes of a Schiff base pentadentate derivative of 4-aminoantipyrine with cobalt(II), nickel(II) and copper(II) metal ions: synthesis, spectroscopic and antimicrobial studies. *Molecules*, 14(1), 174-90.
- Charef N, Arrar L, Ourari A, Zalloum R, et Mubarak M S (2010). Synthesis and chelating properties of polystyrene supported Schiff base (N, N' disalicylidene propylenetriamine) Resin toward some divalent metal ions. *Journal of macromolecular science*. *Part A*, 47(2), 177-184.
- Chaudhary K, et Mishra P (2018). Bioactivity of some divalent M(II) complexes of penicillin based Schiff base ligand: Synthesis, spectroscopic characterization, and thermal study. *Journal saudi chemical society*, 22(5), 601-613.
- Clinical Laboratory Standards Institute (2012). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. *Approved standard*, 32 (2).
- Costes J P, Dahan F, Dupuis A, et Laurent J P (1997). A general route to strictly dinuclear Cu(II)/Ln(III) complexes. Structural determination and magnetic behavior of two Cu(II)/Gd(III) complexes. *Inorganic chemistry*, 36(16), 3429–3433.
- Cotton F A et Walton R A (1982). Multiple bonds between metal Atoms. Wiley, New York. CrysAlis PRO (2012). Agilent. Agilent Technologies, Yarnton, England.

- Cuvelier M E, Maillard M N (2012). Stabilite des huiles alimentaires au cours de leur stockage. *Oilseeds and fats, Crops and Lipids*, 19(2), 125-132.
- Da Silva C M, Da Silva D L, Modolo L V, et Alves R B (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2, 1–8.
- Dapkevicius A, Venskutonis R, Beek V T A, et Linssen J P H (1998). Antioxidant Activity of Extracts Obtained by Different Isolation Procedures from some Aromatic Herbs Grown in Lithuania . *Journal of the science of food and agriculture*, 77, 140-146.
- Dbonnefont-Rousselot D (2007). Stress oxydant et vieillissement. Spectra biology, (157).
- Debabrata C, Anannya M, Rex E S, (2004). Oxo-transfer catalysis from t-BuOH with C-H bond insertion using tridentate Schiff-base-chelate complexes of ruthenium(III). *Inorganica chimica acta*, 357, 980–990.
- Delarras C (2014). Pratique de microbiologie de laboratoire, recherche des bactéries et de levures –moisissure. Lavoisier, Paris.
- Dolomanov O V, Bourhis L J, Gildea R J, Howard J A K, Puschmann H (2009). OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of applied crystallography*, 42, 339-341.
- Duh D, Tu Y Y, et Yen G C (1999). Antioxidant activity of water extract of Harng Jyur (Chrysanthemum morifolium Ramat). *Lebensmittel-wissenschaft technologie*, 32 (5), 269-277.
- Egekenze R N, Gultneh Y, Butcher R (2018). Mn(III) and Mn(II) complexes of tridentate Schiff base Ligands; Synthesis, characterization, structure, electrochemistry and catalytic activity. *Inorganica chimica acta*. https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.01.027.
- Ejidike I P, et Ajibade P A (2015). Synthesis, characterization and biological studies of metal (II) complexes of (3E)-3-[(2-{(E)-[1-(2, 4-dihydroxyphenyl) ethylidene] amino} ethyl) imino]-1-phenylbutan-1-one Schiff base. *Molecules*, 20, 9788-9802.
- Ekmekcioglu P, Karabocek N, Karabocek S, Emirik M (2015). Synthesis, structural and biochemical activity studies of a new hexadentate Schiff base ligand and its Cu(II), Ni(II), and Co(II) complexes. *Journal of molecular structure*, 1099, 189-196.
- El-ajaily M, Maihub A, Mahanta U, et Badhei k (2018). Mixed ligand complexes containing Schiff bases and their biological activities. *Rasayan journal of chemistry*, 11(1), 166-174.
- Espinosa J P, Jesus M, Lopez-Olvera J R, et Raez-Bravo A (2017). Evaluation of oxidant/antioxidant 'balance in Iberian ibex (Capra pyrenaica) experimentally infested with Sarcoptess cabiei, *Veterinary parasitology*, 242, 63-70.
- Fasina T M, Ogundele O, et Ejiah F N (**2012**). Biological activity of copper (II), cobalt(II) and Nickel (II) compexes of Schiff base derived from O-phenylenediamine and 5-bromosalicyl aldehyde. *International journal of biological chemistry*, 6(1), 24-30.
- Favier A (2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 108-115.

- Favier A (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. Annales pharmaceutiques françaises, (64). 390-396.
- Galano A (2015). Free radicals induced oxidative stress at a molecular level: the current status, challenges and perspectives of computational chemistry based protocols. *Journal of the mexican chemical society*, 59 (4), 231-262.
- Gaudriault S, Vincent R (2009). Génomique. Editions De Boeck université Bruxelles, Bruxelles.
- Guillemot D (2005). Consommation d'antibiotiques et résistance des bactéries. *Pour la science*, 331, 82-87.
- Gupta K C, et Sutar A K (2008). Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. *Coordination chemistry reviews*, 252(12-14), 1420-1450.
- Gwaram N S, Ali H M, Khaledi H, Abdulla M A, Hadi A H A, Lin T K, Ching C L, et Qoi C L (2012). Antibacterial evaluation of some Schiff bases derived from 2-acetylpyridine and their metal complexes. *Molecules*, 17(5), 5952-5971.
- Habibi M H, Mokhtari R, Harrington R W, et Clegg W (2007). N, N'-Bis (6-methoxysalicylidene)-1, 3-diaminopropane] nickel(II). *Acta crystallographica section*, E 63 Part 9, **m** 2304.
- Haleng J, Pincemail J, Defraigne J O, Charlier C, et Chapelle J P (2007). Oxidative stress, *Revue médicale de Liège*, 62(10), 628-638.
- Halli M B, Sumathi R B, Kinni M (2012). Synthesis, spectroscopic characterization and biological evaluation studies of Schiff's base derived from naphthofuran-2-carbohydrazide with 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl coumarin and its metal complexes. *Spectrochimica acta. Part A: molecular and biomolecular spectroscopy* 9, 46-56.
- Halli M B, Sumathi R B, Kinni M (2012). Synthesis, spectroscopic characterization and biological evaluation studies of Schiff's base derived from naphthofuran-2-carbohydrazide with 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl coumarin and its metal complexes. *Spectrochimica acta. Part A*, 99, 46-56.
- Hamilton-Miller J M T (**2004**). Antibiotic resistance from two perspectives: man and microbe. *International journal of antimicrobial agents*, 23-3, 209-212.
- Harinath Y, Harikishore Reddy Kumar D, Naresh Kumar B, Apparao C H (2013). Synthesis, spectral characterization and antioxidant activity studies of a bidentate Schiff base, 5-methyl thiophene-2-carboxaldehyde-carbohydrazone and its Cd(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes. *Spectrochimica acta part A: Molecular and biomolecular spectroscopy*, 101, 264–272.
- Isawa J, Marchall W (2018). Biologie cellulaire et moléculaire de Karp. Editeur De Boeck Supérieur (4ème édition), Louvain-la-Neuvel.
- Isse A A, Grazia Ferlin M., Gennaro A (2003). Homogeneous electron transfer catalysis in the electrochemical carboxylation of arylethyl chlorides. *Journal of electroanalytical chemistry* 541, 93-/101.

- Jacobsen E N, Zhang W, Muci A R, Ecker J R, Deng L (1991). Highly enantioselective epoxidation catalysts derived from 1, 2-diaminocyclohexane. *Journal of the american chemical society*, 113 (18), 7063–7064.
- Jaganathan V, Mahalingam S, Venugopal T, et Govindasamy M (2017). Thermal decomposition and kinetic analyses of sulfonamide Schiff's bases in oxygen atmosphere-A comparative study. *Chemical data collections*, 9-10. 229-243.
- Kajal A, Bala S, Kamboj S, Sharma N et Saini V (2013). Schiff Bases: A Versatile pharmacophore. *Journal of catalysts*, 1-15.
- Khoudali S, Benmessaoud left D, Essaqui A, Zertoubi M, Azzi M (2014). Étude de l'activité antioxydante et de l'action anti corrosion de l'extrait méthanolique des feuilles du palmier nain (Chamaerops humilis L) du Maroc. *Journal of materials and* environmental science, 5 (3), 887-898.
- Kumar S, Nath M (2018). New diorganotin(IV) complexes of salicylaldehyde based hydrazones bearing furan heterocycle moiety: X-ray structural investigation of dimethyltin(IV) and diphenyltin(IV) complexes. *Organometallic chemistry*, 856, 87-99 kumar S, NathDhar D, et Saxena P N (2009). Applications of metal complexes of Schiff bases, *Journal of scientific and industrial research* 68(3), 181-1870.
- Laguerre M, López-Giraldo L J, Lecomte J, Pina M et Villeneuve P (2007). Outils d'évaluation *in vitro* de la capacité antioxydante. *Oilseeds and fats, Crops and Lipids*, 14(5), 278-292.
- Leclerc H, Gaillard J L, Simonet M (1995). Microbiologie générale, la bactérie et le monde bactérien. Doin Editeurs, Paris.
- Leelavathy C, Arulantony S (2013). Synthesis, spectral characterization and biological activity of metal(II) complexes with 4-aminoantipyrine derivatives, *Spectrochimica acta part A: Molecular and biomolecular spectroscopy*, 113, 346-355.
- Leverve X (2009). Stress oxydant et antioxydants?. Cahiers de nutrition et de diététique, 44, 219-224.
- Liang C, Xia J, Lei D, Li X, Yao Q, Gao J (2014). Synthesis, *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of symmetrical bis-Schiff base derivatives of isatin. *European journal of medicinal chemistry*, 74, 742-750.
- Liu Z Q (2007). How Many Free Radicals can be Trapped by (Hydroxylphenylimino) methyl phenol in the Free-Radical-Induced Peroxidation of Triolein in Micelles?. *QSAR & combinatorial science* 26.
- Lushchak V I (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-biological interactions*, 224, 164-175.
- MacGowan A, Macnaughton E (2017). Antibiotic resistance, Medicine.
- Madigan M T, Martinko J M, Stahl D A, Clark D P (**2012**). Brock biology of microorganisms. 13<sup>éme</sup> edition. Hardcover, ISBN-13 978-0-321-64963-8.
- Maillet M (2006). Biologie cellulaire. Elsevier Masson, Paris.

- Malik S, Singh A, et Ahmed N (2015). Spectral characterization and thermal behavior of Schiff base metal complex derived from 2-aminobenzimidazole. *Advances in applied science research*, 6(8), 199-204.
- Mansouri A, Embarek G, Kokkalou E, Kefalas P (2005). Phenolic profile and antioxidant activity of the Algerian ripe date palm fruit (Phoenix dactylifera). Food chemistry, 89, 411-420.
- Matar S A, Talib W H, Mustafa M S, Mubarak M S, et AlDamen M A (2015). Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of Schiff bases derived from benzaldehydes and 3,3'-diaminodipropylamine. *Arabian journal of chemistry*, 8 (6), 850-857.
- Matthaeus B (2002). Antioxidant activity of extracts obtained from residues of different oilseeds. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50 (12), 3444–3452.
- Meddour L A, Yahia M, Benkiki N, Ayachi A (2013). Etude de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits d'un ensemble des parties de la fleur du capparis spinosa. *Lebanese science journal*, 14(1), 49-60.
- Merad M et Merad R (2001). Toxicités des antibiotiques. *Médecine du Maghreb* (91).
- Migdal C, Serres M (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences* 27, 405-12.
- Mion S, Rémy B, Plener L, et Chabrière E (2018). Empêcher les bactéries de communiquer : diviser pour mieux soigner. *Annales pharmaceutiques Françaises*.
- Mirkhani V, Tangestaninejad S, Moghadamb M, et Moghbel M (**2004**). Cytochrome P-450 dependent monooxygenases model system: rapid and efficient oxidation of primary aromatic amines to azo derivatives with sodium periodate catalyzed by manganese(III) Schiff base complexes. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12 4673–4677.
- Muche S, Harms K, Biernasiuk A, et Malm A (2018). New Pd(II) Schiff Base complexes derived from ortho-vanillin and *L*-tyrosine or *L*-glutamic acid: Synthesis, characterization, crystal structures and biological properties. *Polyhedron*, 151, 465-477.
- Munawar K S, Haroon S M, Hussain S A, et Raza H (2018). Schiff Bases: Multipurpose Pharmacophores with Extensive Biological *Applications*. *Basic and applied sciences*, 14, 217-229.
- Nair M S, Arish D, Joseyphus R S (2012). Synthesis, characterization, antifungal, antibacterial and DNA cleavage studies of some heterocyclic Schiff base metal complexes. *Journal of saudi chemical society*, 16, 83–88.
- Nauciel C ,et Vildé J L (2005). Bactériologie médicale, conaissance et pratique. 2<sup>éme</sup> edition. Masson, Paris.
- Nicklin J, Graeme K C, Paget R.T, killingtons R, (2000). Essentiel en microbiologique. Edition berti, Paris.

- Nishat N, Rahis-ud-din, Haq M M, et Siddiqi K S (2003). Synthesis and characterization of new 13 and 14-membered macrocycles and their transition metal complexes. *Transition metal chemistry*, 28, 948-953.
- Nostro A, Germanò M P, Angelo V D, Marino A, et Cannatelli M A (2000). Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Letters in Applied Microbiology*, 30(5), 79-84.
- OMS (2005). Standardisation de l'antibiogramme en médecine humaine à l'echelle nationale selon les recommandations de. Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. 3<sup>ème</sup> edition.
- Orlandi M, Rindone B, Molteni G, Rummakkoc P, et Brunow G (2001). Asymmetric biomimetic oxidations of phenols: the mechanism of the diastereo- and enantioselective synthesis of dehydrodiconiferyl ferulate (DDF) and dehydrodiconiferyl alcohol (DDA). *Tetrahedron*, 57(2) 371-378.
- Palanimurugan A, Kulandaisamy A (2018). DNA, *in vitro* antimicrobial/anticancer activities and biocidal based statistical analysis of Schiff base metal complexes derived from salicylalidene -4-imino-2, 3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one and 2-aminothiazole, *Organic metallic chemistry*, 861, 263-274.
- Pasdar H (**2017**). Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Novel 1,3-Diethyl-1,3-bis (4-nitrophenyl)urea and Its Metal(II) Complexes. *Molecules*, 22 (12). 2125
- Patel N B, Patel S D, Patel A L, Patel J C, et Patel J N (2011). Synthesis and antimicrobial studies of Schiff bases of fluoroquinolone. *Indian journal of chemistry*, 50B, 1645-1657.
- Pervaiz M, Yousaf M, Ahmad I, et Munawar A (2018). Synthesis, spectral and antimicrobial studies of amino acidderivative Schiff base metal (Co, Mn, Cu, and Cd) complexes. *Spectrochimica acta part A: Molecular and biomolecular spectroscopy*, (In Press, Corrected Proof), http://dx. doi:10.1016/j.saa.2018.05.057.
- Pisoschi A M, et Pop A (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74.
- Prakash A, et Adhikari D (2011). Application of Schiff bases and their metal complexes. A Review. *International Journal of chemistry technology research*, 3(4), 1891-1896.
- Prescott D M, Willey J M, Sherwood L M, et Woolverton C J (**2018**). Microbiologie. 5<sup>eme</sup> edition. (Traduction de Coyette J., Jeseleau J.P. et Perraud R). De Boeck Supérieur, Louvain-la-Neuve.
- Prieur D (2014). Les bactéries de l'extrème. De Boeck Supérieur, Louvain-la-Neuve.
- Prior R L, Wu X, et Schaich K (2005). Standardized Methods for the Determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary Supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 4290-302.
- Qiao M, Ying G G, Singer A C, et Zhu Y G (2018). Review of antibiotic resistance in China and its environment, *Environment International*, 110, 160–172.

- Ramadan R M, Abu Al-Nasr A K, et Noureldeen A F H (2014)., Synthesis, spectroscopic studies, antimicrobial activities and antitumor of a new monodentate V-shaped Schiff base and its transition metal complexes, *Spectrochimica Acta*, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.04.151">http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.04.151</a>
- Raman N, Ravichandran S, et Thangaraja C (2004). Copper (II), cobalt (II), nickel (II) and zinc (II) complexes of Schiff base derived from benzil-2, 4-dinitrophenylhydrazone with aniline. *Journal of chemical sciences*, 116(4), 215-9.
- Ranjan S, Dasgupta N, Saha P, Rakshit M, et Ramalingam C (2012). Comparative study of antibacterial activity of garlic and cinnamon at different temperature and its application on preservation of fish. *Applied science research*, 3(1), 495-501.
- Raven P H, Mason K A, Johnson G B, et Losos J B (2017). Biologie. 4ème édition. (Traduction de Bouharmont J., Masson P.L.et Van Hove C). De Boeck Supérieur, Louvain-la-Neuve.
- Rizwana B, et Santha L S (2012). Synthesis, Characterisation and antimicrobial studies of Zn(II), Ni(II) and Cu(II) Complexes of a Schiff base derived from o-vanillin and N-Allyl Thiourea. *International journal of chemistry technique research*, 4(1), 464-473.
- Rudrapal M, et Biplab D (2013). Chemistry and biological importance of heterocyclic Schiff's bases. *International research journal of pure & applied chemistry*, 3(3), 232-249.
- Salehzadeh S, Bayat M, Davoodi L, et Golbedaghi R (**2016**). Synthesis and characterization of a heptadentate (N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) Schiff base ligand and associated La(III), Sm(III) and Gd(III) complexes, et a theoretical study. *Chemical society of Ethiopia*, 24(1), 59-66.
- Salehzadeh S, Ward M D, Adams H (2009). A novel chelate-assisted CC bond formation on a Cd(II) complex of an asymmetric heptadentate(N<sub>7</sub>) tripodal Schiff base ligand. *Inorganic Chemistry Communications*, 12, 433–435.
- Scheffers J, Pinho M G (2005). Bacterial cell wall synthesis. *Microbiological and molecular biology reviews*, 69(4), 585-607.
- Shailaja S J, Sangamesh A P, et Shivakumar S T (**2018**). Synthesis and characterization of heteroleptic Schiff base transition metal complexes: a study of anticancer, antimicrobial, DNA cleavage and anti-TB activity. *Coordination chemistry*, 71(2), 271-283.
- Shan P M, Namsheer B, Harindran D, Beena T S, et Sebastian M k (2016). Evaluation of analgesic and anti oxidant activities of Schiff bases. *European journal of pharmaceutical and medical research*, 3(4), 418-424.
- Sharma V K, Johnson N, Cizmas L, et Thomas J (**2016**). A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Chemosphere*, 150, 702-714.
- Shaygan S (2018). Cobalt (II) complexes with Schiff base ligands derived from terephthalaldehyde and ortho-substituted anilines: synthesis, characterization and antibacterial activity. *Applied sciences*, 8, 85, 1-12.

- Sheela C.D, Gomathi A, Ravichandran S et Tharmaraj P (2006). Studies on Schiff base complexes of salicylaldehyde with sulphamethoxazole and their antimicrobial activities. *Journal of Chemistry*, 80 (11), 1781-1787.
- Sheldrick G M (2008). A short history of SHELX, *Acta crystallographica section A*, 64, 112–122.
- Siti H N, Kamisah Y ,et Kamsiah J (2015). The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease. *Vascular pharmacology*, 71, 40–56.
- Sjölund M, et Bonnedahl J (2008). Dissemination of Multidrug-Resistant Bacteria into the Arctic. *Emerging infectious diseases*, 14 (1), 70–72.
- Tadavi S K, Yadav A A, et Bendre R S (2018). Synthesis and characterization of a novel Schiff base of 1, 2-diaminopropane with substituted salicyaldehyde and its transition metal complexes: Single crystal structures and biological activities transition metal chemistry. *Journal of molecular structure*, 1152, 223-231.
- Tadeg H, Mohammed E, Asres K, et Gebre-Mariam T (2005). Antimicrobial activities of some selected traditional Ethiopian medicinal plants used in the treatment of skin disorders, *Journal of ethnopharmacology*, 100 (1-2), 168-75.
- Tadele (2017), Antioxidant Activity of Schiff Bases and Their Metal Complexes: A Recent Review. *Journal of pharmaceutical and medicinal research*, 3 (1), 73-77.
- Thirunavukkarasu T, Sparkes H A, Natarajan K ,et Gnanasoundari V G (2018). Synthesis, characterization and biological studies of a novel Cu(II) Schiff base complex. *Inorganica chimica acta*, 473, 255-262.
- Tibon-Andremont A, Tibon-Cornillot M (2006). Le triomphe des bactéries: La fin des antibiotiques. Max Milo, France.
- Turan N, Buldurun K (**2018**). Synthesis, characterization and antioxidant activity of Schiff base and its metal complexes with Fe(II), Mn(II), Zn(II), and Ru(II) ions: catalytic activity of ruthenium(II) complex. *European journal of chemistry*, 9 (1), 22-29.
- Vadivel R, et Jayakumar R (2018). Promising Antibacterial Activity of Simple Schiff Bases; *Organic and medicinal chemistry* 5(3), 1-6.
- Wang Z, Yang Q (2003). Study on physico-chemical properties of the pigment in flowers of Mallow [J]. *Chemistry and industry of forest products*, 23(3), 102–104.
- Witte W, Cuny C, Klare I, Nubel U, Strommenger B, et Werner G (2008). Emergence and spread of antibiotic-resistant Gram-positive bacterial pathogens. *International journal of* medical *microbiology* 298, 365–377.
- Wu F, Wang C J, Lin H, Jia AQ, et Zhang Q F (2017). Syntheses, structures and catalytic properties of ruthenium(II) nitrosyl complexes with bidentate and tetradentate Schiff base ligands, *Inorganica chimica acta*. https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.12.004.

- Xie J, Shen S, Chen R, Xu J (2017). Synthesis, characterization and antitumor activity of Ln(III) complexes with hydrazone Schiff base derived from 2-acetylpyridine and isonicotinohydrazone. *Oncology letters*, 13(6), 4413–4419.
- Yaghi O M, O'Keeffe M, Ockwig N W, Chae HK, Eddaoudi M, et Kim J (2003). Reticular synthesis and the design of new materials. *Nature*, 423 (6941), 705-14.
- Yala D, Merad A S, Mohamedi D, et Ouar Korich M N (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du maghreb* (91),5-12.
- Yehye W A, Rahman N A, Ariffin A, et Abd Hamid S B (2015). Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT). *European journal of medicinal chemistry*, 101, 295-312.
- Yousif E, Majeed A, Al-Sammarrae K, Salih N, et Salimon J (2017). Metal complexes of Schiff base: Preparation, characterization and antibacterial activity. *Arabian journal of chemistry*, 10, 1639–1644.
- Zamani H.A, Reza M G, Faridbod F, Niasar M S (2012). Heptadentate Schiff-base based PVC membrane sensor for Fe(III) ion determination water samples. *Materials science* and engineering C, 32, 564-568.
- Zangade S B, Shinde A, Chavan, et Vibhute Y (2015). solvent-free, environmentally benign syntheses of some imines and antioxidant activity, source: orbital. *The* electronic journal of chemistry, 7 (3), 208-214.
- Zayed E M, et Desawy M E (2015). Preparation and structure investigation of novel Schiff bases using spectroscopic, thermal analyses and molecular orbital calculations and studying their biological activities, *Spectrochimica acta part A: molecular and biomolecular spectroscopy*, 134, 155-164.
- Zong Z, Wei X, Yan X, et Fan Y (2018). Structures and anticancer activities of five novel pyrazoloneenamine transition metal complexes with 4-benzoyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. *Molecular structure*, 1171, 333-339.
- Zulauf A, Mellah M, Hong X, et Schulz E (2010). Recoverable chiral salen complexes for asymmetric catalysis: recent progress. *Dalton transactions*, 39(30), 6911-6935.

#### RESUME

Dans ce travail, nous avons réalisé la synthèse et la caractérisation de ligand et ses complexes base de Schiff pentadentés de type 2,2'(((azanediylbis(propane-3,1-diyl))bis(azanylylidene))bis(methanylylidene))diphenol. Les complexes sont obtenus en opérant les mêmes conditions opératoires que celle de ligand, et en utilisant essentiellement des sels d'acétates des métaux tels que le Manganèse(II), le Fer(II), le Nickel(II), le Zinc(II) et le Cuivre(II). La caractérisation de ligand et ses complexes a été réalisée par plusieurs méthodes d'analyse en citant la spectroscopie IRTF, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, la spectroscopie de masse MS et la spectroscopie photomètre UV-Vis aussi l'analyse élémentaire. De plus trois complexes de Cuivre, de Nickel et de Zinc ont été caractérisés par la diffraction des rayons X. L'activité antibactérienne et antioxydante de ligand de base de Schiff et ses complexes métalliques ont été étudiés in vitro. L'activité antioxydante a été évaluée en utilisant le test de DPPH et le test de blanchiment du β-carotène/acide linoléique. Les complexes de Fer(II) ont montré une très forte activité anti-radicalaire vis à vis le radical libre DPPH avec (IC<sub>50</sub>= 0.39 ± 0.01 mg mL<sup>-1</sup>), ensuite la base de Schiff avec (IC<sub>50</sub>= 3.38 ± 0.01 mg mL<sup>-1</sup>), Cependant, La base de Schiff a inhibé la peroxydation couplée du β-carotène/acide linoléique avec (I=  $94.21 \pm 0.003\%$ ), suivi par les complexes de Fer(II) et de Nickel(II) avec (I=  $34.29 \pm 2.08\%$  et I=  $30.77 \pm$ 1.91%), respectivement. Tandis que, l'activité antibactérienne est évaluée par la méthode des disques où les complexes de base de Schiff de Zinc(II) et de Nickel(II) ont fortement inhibé la croissance de toutes les souches bactériennes avec des zones d'inhibition variées entre 8 et 14 mm.

Mots clés: Base de Schiff, ligand, complexes métalliques, activité antibactérienne, activité antioxydante.

#### **ABSTRACT**

A pentadentate Schiff base, 2,2'-(((azanediylbis(propane-3,1-diyl))bis(azanylylidene))bis(methanylylidene)) diphenol, has been synthesized via the reaction of salicylaldehyde with N<sup>1</sup>-(3-aminopropyl)propane-1,3-diamine in absolute ethanol. Refluxing a mixture of Schiff base with the hydrated acetate salts of Nickel(II), Zinc(II), Iron(II), Manganese(II), and copper(II) affords each of the expected Metal(II)-Schiff base complexes. These complexes have been characterized by means of FTIR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, and mass spectrometry MS as well as UV-Vis spectrophotometry and elemental analysis. In addition, the molecular structures of the Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) complexes were determined by means of X-ray crystallography. Antioxidant and antibacterial activities of Schiff base and its complexes were evaluated in vitro. Highest DPPH radical-scavenging activity was observed for the complex of Iron(II) with an IC<sub>50</sub> of 0.39 mg mL<sup>-1</sup>, followed by Schiff base (IC<sub>50</sub> =  $3.38 \pm 0.01$  mg/mL). Use of the  $\beta$ -carotene/linoleic acid bleaching assay revealed that Schiff base has the highest antioxidant activity and has significant inhibition of lipid peroxidation with I% of (I= 94.21 ± 0.003%), followed by the complexes of Iron(II) and Nickel(II) with I% of (I=  $34.29 \pm 2.08\%$  and I=  $30.77 \pm 1.91\%$ ) respectively. Antibacterial activity of Schiff base and its transition-metal complexes was investigated by use of disk diffusion assay. The complex of Zinc(II) and Nickel(II) exert a high inhibition of the growth of all bacterial strains with inhibition diameters ranging from 8 to 14 mm.

Key words: Schiff base, ligand, Metal complexes, Antibacterial activity, Antioxidant activity.

يهتم هذا العمل بتحضير قاعدة شيف (((azanediylbis(propane-3,1-diyl))bis(azanylylidene))bis(methanylylidene))diphenol) يهتم هذا العمل بتحضير قاعدة شيف خماسية المخالب وكذلك معقدات المعادن الانتقالية لهذه القاعدة.حيث تحصلنا على المعقدات في نفس الظروف المعملية المتحصل بها على قاعدة شيف مستعملين بذلك أملاح الأستات لكل من: الحديد, النيكل, الزنك, المنغناز والنحاس. تشخيص هذه المركبات المصنعة تم باستعمال عدة طرق فيزيوكيميائية من بينها الطرق الطيفية مثل طيف تحت الحمراء, طيف الطنين المغناطيسي النووي للبروتون والكربون, طيف الكتلة وطيف الأشعة فوق البنفسجية و المرئية و كذلك التحليل العنصري بالإضافة إلى تحليل كل من معقدات النحاس و النيكل والزنك باستعمال الأشعة السينية. كما تمت أيضا دراسة النشاطية المضادة للأكسدة وللأحياء الدقيقة لمركب قاعدة شيف ومعقداته المعدنية. أبن تم تقييم النشاطية المضادة للأكسدة لهذه المركبات باستعمال اختبارات DPPH و ابيضاض البيتاكاروتان/حمض اللينوليك ومن خلال النتائج المتحصل عليها يتضح أن معقد الحديد يملك قدرة عالية على تثبيط الجذر الحر DPPH بقيمة (0.39=0.39 ميليغرام/مل) ثم تأتى قاعدة شيف ب: (3.30 = 3.38 ± 0.01 ميليغرام/مل) وقد تم تأكيد هذه النشاطية المضادة للأكسدة باختبار ابيضاض البيتاكار وتين/حمض اللينوليك أين تبين أن هذه المركبات قادرة أيضا على تثبيط أكسدة البيتاكاروتان/حمض اللينوليك و بنسب معتبرة تعادل ( $1 = 94.21 \pm 0.003$ ) بالنسبة لقاعدة شيف و ب: ( $1 = 34.2 \pm 3.02$  % ) لمعقد الحديد أما بالنسبة المعقد النيكل فقدرت ب:  $1.97 \pm 30.77 = 1.91 %) أما النشاطية المضادة للأحياء الدقيقة فقد بينت أن كل من معقد الزنك ومعقد النيكل$ يمتلكون قوة مضادة معتبرة نحو نمو كل السلالات البكتيرية المدروسة حيث تراوحت أقطار التثبيط المسجلة بين 8 مم إلى 14مم. كلمات مفتاحيه: قاعدة شيف, سند, معقد, النشاطية المضادة للبكتيرية, النشاطية المضادة للأكسدة.