

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Université de Guelma

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études
Master



Spécialité : Chimie physique

Présentée par :

Boukharouba samah

Merabti fatma

Intitulé

**SYNTHESE ET CARACTERISATION DE NOUVELLES
MOLECULES A EFFET BIOLOGIQUE CONTENANT DES
LIGANDS SALICYLALDIMINE**

Sous la Direction de :

Dr SERIDI Saida

Juin 2023



Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers

*À la lumière de mes jours, la source de mes efforts **Ma chère maman**, tu m'as tout appris dans la vie pour que je me puisse être une fille unique compétente avec une grande volonté. Tu m'encourage beaucoup, aucune dédicace ne saurait capable d'exprimer mon respect envers toi, je vous remercie pour tout le soutien et l'effort fournit, jour et nuit, pour mon éducation et mon bien être.*

Sans vous rien n'auriez pu être fait, tous est grâce à vous.

*Je dédie cette graduation à l'âme de **mon cher père**, que Dieu lui fasse miséricorde*

Mon cher mari

Pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert, Je te dédis ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien et optimisme. Tu es un modèle d'honnêteté, de loyauté et de force de caractère. J'espère te combler et te rendre toujours heureux.

*À **mes chères sœurs**, pour leurs appuis et leurs encouragements, que dieu vous protège et vous garde pour moi.*

*À **mon cher frère**, que dieu vous protège et vous garde pour moi.*

*À **ma chère sœur SAMAH** : ma binôme, intime, la plus douce fille au Monde que j'ai connais avec toutes ses capacités rendant tous les obstacles assez amusants, Je lui souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.*



Je dédie ce modeste travail en signe de respect, de reconnaissance et de Gratitude à :



A mon très cher père, tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension. Je t'aime papa et j'implore le tout -puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue.

Ma mère, chère à mon cœur, tu es la lumière de mes jours et de mon bonheur. Merci pour ton amour, ta tendresse, ta joie en moi, les efforts que tu as faits pour moi et ta présence à mes côtés en tout. Je t'aime maman et j'implore le tout -puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue.

Ma sœur est vraiment la meilleure sœur, merci d'être là quand ça ne va pas, merci de me prêter ton épaule quand j'en ai de besoin, que dieu te protège ma très chère sœur, et exauce tous mes souhaits.

À mes chers frères, pour leurs appuis et leurs encouragements, que dieu vous protège et vous garde pour moi.

A la personne la plus chère qui m'ont soutenu dans toutes les situations, merci pour votre amour et votre confiance en moi.

A mes amies souleɓ, sausene je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs, que dieu vous protège mes chers.

*À ma chère sœur **FATMA**, mon binôme, que j'ai partagé avec elle des jours et des années pleines de joies et bonheur, Puisse Dieu le puissant, te préserver et t'accorde santé, Bonheur et longue vie.*



Samah

Remerciements



Cette thèse n'aurait pas pu être ce qu'elle est, sans l'aide d'ALLAH source de toute connaissance qui m'a donné la force afin de l'accomplir

فَاللَّهُمَّ كَمَا نَسْتَعِينُكَ لِلْجَلَاءِ وَجَمْعِكَ وَعَظِيمِ سُلْطَانِكَ

Je tiens à exprimer mes remerciements les plus cordiaux et ma vive reconnaissance à mon directeur de thèse, Mme SERIDI SAÏDA, Docteure l'Université de Guelma pour son encouragement, ses conseils précieux, sa disponibilité, ses suggestions pertinentes ses critique constructives et surtout pour sa patience tout au long de ce projet.

J'adresse mes vifs remerciements à Mme DR. ASSOUS D.Z, responsable du laboratoire d'analyse médicale BOSTOPF, Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans ses conseils, ses encouragements, et son soutien incontestable. Je la remercie pour le temps qu'elle a toujours pris pour répondre à mes questions.

Je remercie vivement Monsieur (madame) le (a) président (e) du jury. Ainsi que tous les membres qui auront à apporter leurs soins

Mes remerciements vont également à :

Tous les membres du laboratoire LCA.

Monsieur Dr. Drabla Tahar, Melle Ben Mabrouk Marwa et Melle Chiheb Nadia pour leurs aides.

Je remercie vivement toutes les personnes du laboratoire d'analyse médicale Bioscope 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.

ABSTRACT

Our work is part of the synthesis and characterization of new antibacterial agents.

Two compounds were synthesized, a 2-(((4-hydroxy phényle) imino) méthyl) phénol (**PR1**) **71.45%**, and 2,2'-((1,4phenylene bis (azaneylylidene)) bis (methaneylylidene)) (**PAS**) **67.46%**.

These synthesized compounds are identified and characterized using the usual physicochemical methods such as ultraviolet, infrared, and CCM. During the implementation of these analytical techniques, we have been able to demonstrate the structures of the synthesized compounds, while appreciating their purity.

As regards the application of these compounds in the field of biology, our choice has been focused on antimicrobial and antifungal activity. The evaluation of the antibacterial effect of our compounds shows a bacterial sensitivity towards the five strains tested: *Escherichia coli* and, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Morganella morganii* *from Gram négative* et *Staphylococcus aureus* from gram positive. The antibacterial effect is proportional to the concentration of the compounds.

The study of the antifungal activity was demonstrated by the diameter of inhibition of the *Candida albicans* and *Candida SPP*. The compounds synthesized exerted moderate activity against the fungal strain tested.

Key words: Schiff base; antifungal; antibacterial activity; CCM -.

Résumé :

Notre travail s'inscrit dans le cadre de la synthèse et la caractérisation de nouveaux agents antibactériens.

Deux composés ont été synthétisés ; le 2-(((4-hydroxy phényle) imino) méthyl) phénol (**PR1**) **71.45%**, et le 2,2'-((1,4phenylene bis (azaneylylidene)) bis (methaneylylidene)) (**PAS**) **67.46%**.

Ces composés sont identifiés et caractérisés au moyen des méthodes physico- chimiques habituelles comme l'ultraviolet, l'infrarouge et CCM. Lors de la mise en œuvre de ces techniques d'analyse, nous avons pu mettre en évidence les structures des composés synthétisés, tout en appréciant leur pureté.

Pour ce qui est de l'application de ces composés dans le domaine de la biologie, notre choix a été porté sur les activités antimicrobienne et antifongique. L'évaluation de l'effet antibactérien montre une sensibilité bactérienne vis-à-vis des cinq souches testés *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Morganella morganii* du Gram négative et *Staphylococcus aureus* du gram positive. L'effet antibactérien est proportionnel à la concentration des composés.

L'étude de l'activité antifongique a montré que les composés synthétisés ont exercé une activité modérée vis-à-vis la souche fongique testée.

Mots clés : Base de Schiff, Activité antibactérienne, antifongique, CCM.

الملخص

يندرج هذا العمل في إطار تحضير مركبات جديدة من نوع قواعد شيف.

تم تصنيع مركبين؛ 2 - ((4-هيدروكسي فينيل) إيمينو) ميثيل) فينول (71.45% (PR1) ، و 2،2)) - ، 4 ،
فينيلين ثنائي ((azaneylylidene) مكرر (ميثانيليلدين) (PAS) 67.46
هذين المركبين تم التعرف عليها بواسطة الدراسات الطيفية المختلفة مثل (طيف الأشعة فوق البنفسجية،
طيف الأشعة تحت الحمراء).

قمنا بتطبيق هذه المركبات في المجال البيولوجي، حيث تركز اختيارنا على دراسة مضادات البكتيريا،
مضادات الفطريات. تقييم النشاط المضاد للبكتيريا لمركباتنا اظهر حساسية بكتيرية بالنسبة لكل من السلالات
البكتيرية الخمسة المختبرة .

وعموما، أظهرت نتائج جد مهمة على البكتيريا المختبرة .

دراسة النشاط المضاد الفطريات لمركبين على السلالة الفطرية
، اعطت مساحة التنشيط تزيد كلما زاد تركيز كل من المركبات .

الكلمات المفتاحية:

قاعدة شيف، الفعالية المضادة للبكتيريا، الفعالية المضادة للفطريات .

Sommaire

REMERCEIMENTS

DEDICACE

RESUME

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES SCHEMAS

LISTE DES ABREVIATIONS.

INTRODUCTION GENERALE..... 1

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 2

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LES BASES DE SCHIFF

I.1. Introduction.....	4
I.2. Définition d'une base de Schiff.....	4
I.3. Préparation.....	4
I.4. Mécanisme de formation des imines.....	5
I.5. Synthèse de base de Schiff.....	6
I.6. Classification des bases de Schiff.....	6
I.6.1. Classification selon la liaison aldéhyde ou cétone.....	7
I.6.2. Classification selon le nombre d'atomes donneurs.....	8
I.6.2.a. Base de Schiff monodenté.....	8
I.6.2.b. Base de Schiff bidenté.....	8
I.6.2.c. Base de Schiff tridenté.....	9
I.6.2.d. Base de Schiff tétradenté.....	10

I.6.2.d.1. Type NNOO (N ₂ O ₂) donneurs.....	10
I.6.2.d.2. Type NNNO (N ₃ O) donneurs.....	10
I.6.2.e. Base de Schiff pentadenté.....	11
I.6.2.e.1. Type NNOOO donneurs (N ₂ O ₃)	11
I.6.2.e.2. Type NNNOO donneurs (N ₃ O ₂)	11
I.6.2.f. Base de Schiff hexadenté.....	11
I.7. Tautomérie des bases de Schiff.....	12
I.8. Propriétés spectroscopiques des bases de Schiff : (caractérisation des bases de Schiff.....	12
I.9. Propriétés complexantes des bases de Schiff	13
I.10.L'importance des bases de Schiff.....	13
I.11.Application des bases de Schiff.....	15
I.11.1. En catalyse.....	15
I.11.2. En biologie.....	15
I.11.3. En polymère.....	16
I.11.4. En magnétisme.....	16
I.11.5. En pharmacologie.....	16
Conclusion.....	16
Références bibliographiques	17

CHAPITRE II

ACTIVITES BIOLOGIQUES

II.1. Utilisation des bases de Schiff.....	21
II.2 En biologie.....	21
II.2.1. Activité antibactérienne.....	21
II.2.2.1. Microbes.....	24
II.2.2.2. Bactéries.....	24
II.2.2.2.1. Structure bactérienne.....	25
II.2.2.2.2. Espèces bactériennes.....	31

II.2.2.2.3. Antibiotique.....	34
II.2.2.2.3.1. Principales familles des antibiotiques.....	34
II.2.2.2.4 Antibiogramme.....	35
II.2.2.2.5 Actions des antibiotiques sur les bactéries.....	35
II.2.3 Activité antifongique.....	36
II.2.3.1 Les champignons.....	36
II.2.3.2. Classification.....	37
II.2.3.3. Les levures.....	38
II.2.3.4.1. Les champignons à filaments septés.....	39
II.2.3.4.2. Les champignons à filaments aseptés.....	39
II.2.4. Activité antioxydante.....	39
II.2.4.1. Les antioxydants.....	40
II.2.4.2. Méthodes d'étude de l'activité antioxydante.....	40
II.2.5. Activités anticancéreuses.....	41
II.2.6. Activité anti-inflammatoire.....	42
Conclusion.....	42
Références bibliographiques	43

CHAPITRE III :

PARTIE EXPERIMENTALE

But.....	47
Partie A : Synthèse et caractérisation	
III.1. Produits utilisés.....	49
III.1.1. Réactifs.....	49
III.1.2. Solvants.....	50
III.2. Matériels utilisés.....	51
III.3. Techniques et appareillages utilisés.....	51
♦ La pesé.....	51
♦ Point de fusion.....	51
♦ Filtration.....	52

◆ Recristallisation.....	53
◆ Rendement.....	53
◆ Chromatographie sur couche mince CCM.....	53
◆ Spectroscopie UV-visible.....	54
◆ Spectroscopie infrarouge IR.....	55
◆ Gauss View 05.....	56
III.A.4. Montage expérimental.....	56
III.5. Méthodologie.....	57
III.5.1. Procédure de synthèse de ligand base de Schiff.....	57
III.5.1.1. Synthèse des ligands.....	57
III.6. Purification par recristallisation.....	58
Partie B : activité biologique	
III.1. Matériels biologiques.....	59
A. Instruments.....	59
B. Microorganismes testés.....	59
C. Milieu de culture utilisée.....	61
D. Condition d'incubation.....	61
III.2. Activité antibactérienne.....	61
❖ Préparation des disques.....	61
❖ Préparation de la souche du milieu.....	61
III.2.1 Méthode de diffusion sur gélose.....	62
III.3 Activité antifongique.....	63
III.3.1 L'activité antifongique par la méthode de diffusion sur gélose.....	63
Références bibliographiques	65

CHAPITRE IV :

RESULTATS ET DISCUSSION

Partie A : Synthèse et caractérisation

IV.1. Caractérisations des ligands obtenus.....	67
IV.1.1. Caractérisations physico-chimiques des ligands PAS et PR1.....	67
IV.1.2. Chromatographie sur couche mince.....	68
IV.2. Caractérisation spectroscopique des ligands.....	69
IV.2.1. Caractérisation par UV-Visible.....	69
◆ Interprétation des spectres UV-Visibles des ligands.....	70

IV.2.2. Analyse par Infrarouge.....	71
-------------------------------------	----

Partie B : activité biologique

IV.1 L'activité antimicrobienne.....	75
IV.1.1 Activité antibactérienne.....	75
a) Activité antibactérienne de ligand PAS.....	75
b) Activité antibactérienne de ligand PR1	78
IV.2. L'activité antifongique.....	81

Liste des figures

Chapitre I : Généralités sur les bases de Schiff

Figure I.1 : Structure générale des bases de Schiff.....	3
Figure I.2 : Schéma d'une Réaction générale de formation d'une base de Schiff (cétone ou aldéhyde)	4
Figure.I.3 : Exemples de bases de Schiff monodenté.....	7
Figure.I.4 : Complexe de Pd à base de Schiff monodenté.....	7
Figure.I.5 : Exemples de bases de Schiff bidentés.....	7
Figure.I.6 : Exemple de base de Schiff bidenté NO donneurs.	8
Figure.I.7 : Exemple de Base de Schiff tridenté (ONO donneurs).	8
Figure.I.8 : Exemple de base de Schiff tridenté (NON donneurs).	8
Figure.I.9 : Exemple d'une base de Schiff tétradenté (NNOO donneurs)	9
Figure.I.10 : Exemple de base de Schiff tétradenté (NNNO donneurs).	9
Figure.I.11 : Exemple de base de SCHIFF pentadenté (N ₂ O ₃ donneurs).	9
Figure.I.12 : Exemple de base de Schiff pentadenté (N ₃ O ₂ donneurs).	10
Figure.I.13 : Exemple de base de Schiff hexadenté.....	10
Figure.I.14 : N, N'-bis(salicylidène) éthylènediamine.....	13
Figure.I.15 : 2,9-bis(2-hydroxyphényl) -1,10-phénanthroline.....	13

Chapitre II : Activités biologiques

Figure II.1 : Structure des complexes de Palladium (II).....	22
Figure II.2 : Structure de ligand salicylalidene-4-iminoantipyrinyl-2-iminothiazole.....	22
Figure II.3 : Bases de Schiff décrites par L.W. Henri et coll. à effet antibactérien.....	24

Liste des figures

Figure II.4 : type de microbe.....	24
Figure II.5: Structure générale d'une bactérie.....	25
Figure II.6 : Schéma des deux types de paroi.....	26
Figure II.7 : la membrane plasmique chez les bactéries.....	27
Figure II.8 : Les deux flèches montrent un élément dans le cytoplasme d'une bactérie E. Coli.....	27
Figure II.9 : matériel génétique présent dans une bactérie.....	28
Figure II.10 : Pili à la surface d'E. Coli.....	28
Figure II.11 : Différentes formes de bactéries.....	29
Figure II.12 : Structure de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif.....	30
Figure II.13 : Classification Simplifiée des Bactéries.....	30
Figure II.14 : Escherichia coli sous microscope.....	31
Figure II. 15 : Pseudomonas aeruginosa sous microscope.....	31
Figure II.16 : Staphylococcus aureus sous microscope.....	32
Figure II.17 : Morganella morganii sous microscope.....	32
Figure II.18 : Enterococcus faecalis sous microscope.....	33
Figure II.19 : Klebsiella pneumoniae sous microscope.....	33
Figure II.20 : Mécanisme d'action des principaux antibiotiques.....	35
Figure II.21 : Structure de ligand de base de Schiff type malonyldihydrazide.....	36
Figure II.22 : Structure de la paroi cellulaire et de la membrane cytoplasmique d'une cellule fongique.....	37
Figure II.23 : Levure.....	38
Figure II.24 : Champignons filamenteux.....	38
Figure II 25 : Structure de base de Schiff quinazoline-2,4-dione.....	40

Chapitre III : Partie expérimentale

Figure III.1 : Organigramme général de la procédure expérimentale.....	48
Figure. III.2 : balance de types OHAUS.....	51
Figure. III.3 : Appareil de Banc Kofler.....	52
Figure. III.4 : Montage de filtration simple.....	53
Figure. III.5 : Chromatographie CCM.....	54
Figure. III.6 : Image photographique de spectrophotomètres UV-Visible Shimadzu model UV1800.....	55
Figure III.7 : Image photographique de montage au reflux.....	56
Figure III.8 : photo du Protocole expérimental de l'essai de l'activité antibactérienne de chaque composé.....	62
Figure III.9 : schéma de Réalisation de la gamme de dilution de base de Schiff.....	63
Figure III.10 : réalisation de la gamme de dilution de base de Schiff.....	64
Figure III.11 : Protocole expérimentale de l'essai de l'activité antibactérienne et antifongique de chaque composé synthétisé.....	64

Chapitre IV Résultats et Discussion

Figure.IV.1 : Identification de ligand sur la plaque CCM.....	68
Figure.IV.2 : Plaque CCM.....	69
Figure.IV.3 : Spectre UV-Vis du S_{pr1} expérimentale et théorique.....	69
Figure.IV.4 : Spectre UV-Vis du S_{PAS} ($10^{-3}M$) expérimental et théorique.....	70

Liste des figures

Figure IV.5 : Spectre IR du PR1 (expérimental et théorique)	72
Figure IV.6 : Spectre IR du PAS (théorique et expérimental)	73
Figure IV.7 : Antibiogramme du ligand PAS.....	77
Figure IV.8 : Les diamètres d'inhibition des souches en fonction de la concentration du PAS.....	78
Figure IV.9 : Les diamètres d'inhibition des souches en fonction de la concentration du PR1.....	80
Figure IV.10 : Antibiogramme de ligand de base de Schiff PR1.....	81
Figure IV.11 : Les diamètres d'inhibition des souches fongiques en fonction de la concentration de PAS.....	83
Figure IV.12 : Les diamètres d'inhibition des souches en fonction de la concentration de PR1.....	84
Figure IV.13 : Antibiogramme des souches fongiques de ligand de base de Schiff PR1.....	84

Liste des tableaux

Chapitre III : Partie expérimentale

Tableau III.1: Réactifs et leurs propriétés.....	49
Tableau III. 2 : Propriétés physicochimique de l’Ethanol.....	50
Tableau. III.3 : Domaines du spectre IR.....	55

Chapitre IV Résultats et Discussion

Tableau IV.1 : Caractéristiques physico-chimique des bases de Schiff élaborées.....	67
Tableau IV.2: Le rapport frontal de ligand.....	68
Tableau IV.3 : Longueurs d’onde expérimentales et théorique du ligand.....	71
Tableau IV.4 : Principales bandes caractéristiques de l’IR pour PR1.....	73
Tableau IV.5 : Principales bandes caractéristiques (théorique et expérimental) de l’IR pour PAS.....	74
Tableau IV.6 : Activité antibactérienne de base de Schiff synthétisée PAS, contre les Bactéries à Gram positif et à Gram-négatif [zone d'inhibition (mm)]	75
Tableau IV.7 : Activité antibactérienne de base de Schiff synthétisée PR1, contre les bactéries à Gram positif et à Gram-négatif [zone d'inhibition (mm)]	79
Tableau IV.8 : Les résultats des diamètres d’inhibition de l’activité antifongique de nos composés PR1	82

Chapitre I : Généralités sur les bases de Schiff

Schéma I.1 : Mécanisme réactionnel général de formation d'une base de Schiff.....4

Schéma I.2 : équilibre tautomérique enol-imine et céto-amine en solution.....11

Chapitre II : Activités biologiques

Schéma II.1 : Structure chimique du radical libre 2,2-diphényl-1-picryl hydrazyl et de sa forme réduite.....41

Chapitre III : Partie expérimentale

Schéma. III. A.1 : Réaction de Synthèse de ligand PR1.....57

Schéma III.A.2 : Réaction de Synthèse de ligand PAS.....57

Liste des Abréviations

PAS	2, 2((1, 4-phenylenebis(azaneylylidene)) bis(methaneylylidene)) diphenol
PR1	2-(((4-hydroxy phenyl) imino) methyl) phenol
CCM	Chromatographie Sur Couche Mince
DMSO	Diméthylsulfoxyde
KBr	Le bromure de potassium
R_f	Rapport Frontal
Rdt %	Rendement
ε	Coefficient d'extinction molaire
λ	Longueur d'Onde
UV	Ultra-Violet
VIS	Visible
IR	Infrarouge
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
A	Absorbance
Modèle PCM	Polarized continuum model
DFT	La théorie de la fonctionnelle de la densité
TD DFT	la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps
L_{PAS}	ligand PAS
L_{PR1}	ligand PR1
OH	Alcool
ETOH	Ethanol
H₂O	l'eau
Pd	palladium
P	Para
°C	degré Celsius
g	gramme

Liste des Abréviations

cm	centimètre
nm	nanomètre
ml	millilitre
µm	micromètre
µg	microgramme
zi	Zone d'inhibition.
cmi	Concentration minimal d'inhibition.
Pv	prélèvement vaginal
Ecbu	examen cytbactériologique des urines

La lutte contre les maladies infectieuses constitue de nos jours un enjeu planétaire de la plus haute importance. Les problèmes infectieux demeurent en effet des plus préoccupants, du fait du surcote hospitalier qui en découle, de l'émergence de bactéries multi-résistantes et du taux de mortalité dont elles sont responsables. Pour cela, la recherche de nouvelles molécules dotées de propriétés antibactériennes, antifongiques et anti-inflammatoires demeure un sujet d'actualité, qui revêt une importance sans cesse grandissante avec le temps.

Le développement des nouvelles méthodologies de synthèse, et la recherche des nouvelles molécules possédant une activité thérapeutique potentielle constituent une préoccupation majeure et permanente pour de nombreux chercheurs. 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 polydentés.

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.

Les bases de Schiff sont considérés comme un groupe important de composés, capables d'effectuer des activités biologiques cruciales qui peuvent être développées après complexation avec des ions de métaux de transition, donc la conception, la synthèse et la caractérisation structurale des complexes de salicylaldimine sont un sujet d'intérêt actuel en raison de leurs propriétés structurales, magnétiques, spectrales, catalytiques et redox intéressantes.

L'amélioration de leur synthèse et leur application leur confier des intérêts incontournables, prenons comme exemple leur intérêt biologique d'une part et complexant d'autre part, on trouve que leur activité biologique augmente par complexation, tandis que leur toxicité diminue [1-2].

Le travail que nous avons traité dans ce mémoire se situe dans le cadre de la synthèse, la caractérisation et l'évaluation de l'effet antibactérien et antifongique de deux bases de Schiff.

Ce manuscrit est composé de quatre chapitres :

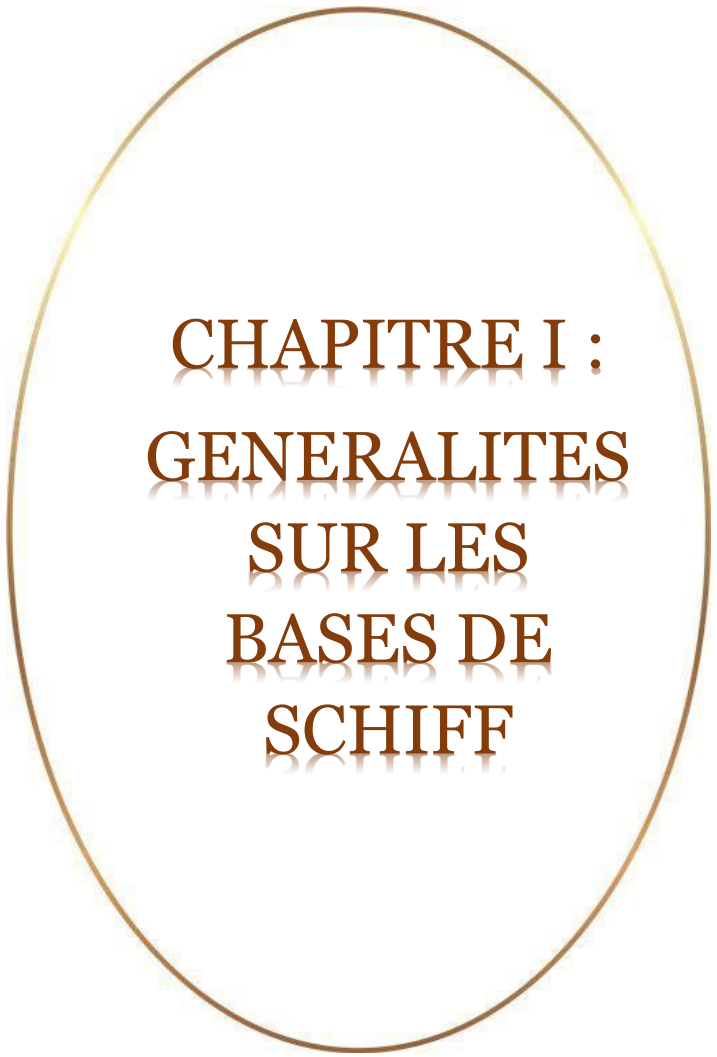
- ✓ **Le premier chapitre** est consacré à un rappel bibliographique sur les bases de Schiff : définition et Historique, réaction de formation, leurs types et leurs domaines d'applications.
- ✓ **Le deuxième chapitre** présente des rappels bibliographiques sur l'activité biologique spécifiquement l'activité antibactérienne et antifongique.
- ✓ **Le Troisième chapitre** parle de la description des techniques et protocole expérimental mis en œuvre pour réaliser ce travail.
- ✓ **Le quatrième chapitre** est réservé à l'interprétation et la discussion des résultats obtenus.

Ce mémoire sera achevé par une conclusion générale qui résume l'objectif de ce travail.

Références :

[1]: D, Z, Obadovic. D, M, Petrovic. V, M, Levac. Caric. J.them.Anal, **36, 1990**, 99-108.

[2]: M, N, Abbou Sekkina. M, G, Abou El-Azm. Thermchim. Acta, **79, 1998**, 47-5.



CHAPITRE I :
GENERALITES
SUR LES
BASES DE
SCHIFF

I.1. Introduction :

Les bases de Schiff constituent un domaine de recherche en plein essor du fait du rôle important qu'elles aient joué dans le développement de la chimie de coordination. Cette dernière a attiré l'attention de nombreuses équipes de recherche à travers le monde, que ce soit sur le plan universitaire ou industriel. Cela peut être associé essentiellement à l'importance et à la diversité des applications de ce type de composés.

I.2. Définition d'une base de Schiff :

Une base de Schiff définie comme tout produit comportant une fonction imine d'ont l'un des constituants sur le carbone ou sur l'azote, est un groupement aromatique ^{[1][2]}.

Dans cette définition, la base de Schiff est synonyme (d'azométhine) lorsque le carbone n'est lié qu'à un seul hydrogène et possèdent donc pour formule générale $RCH=NR'$. Le groupement imine $C=N$ est lié à travers l'atome d'azote à un groupement aryle ou alkyle et non pas à un hydrogène : ce sont les imines secondaires (figure 1) ^[3].

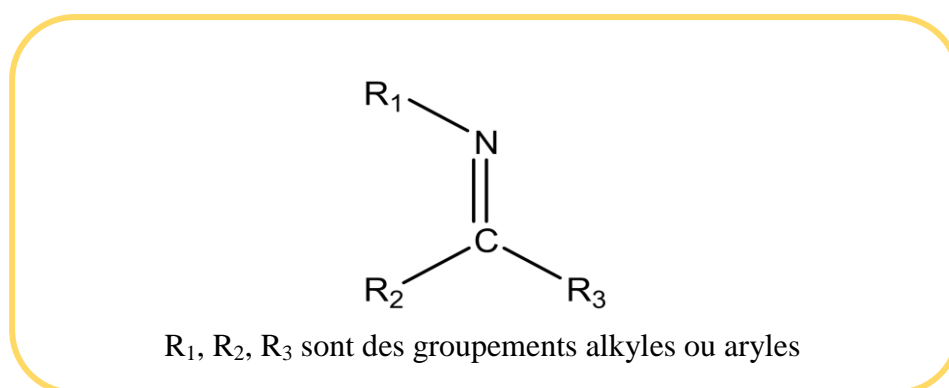


Figure I.1 : Structure générale des bases de Schiff.

I.3. Préparation :

La formation des bases de Schiff est le produit de la réaction entre une amine primaire et un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) accompagnée par l'élimination d'une molécule d'eau ^[4]. Les bases de Schiff contenant des substituant aromatiques sont généralement plus stables que ceux ne contenant que des substituant aliphatiques (alkyles ou cyclo alkyles) et cela pour des raisons de la délocalisation du système π ^[5].

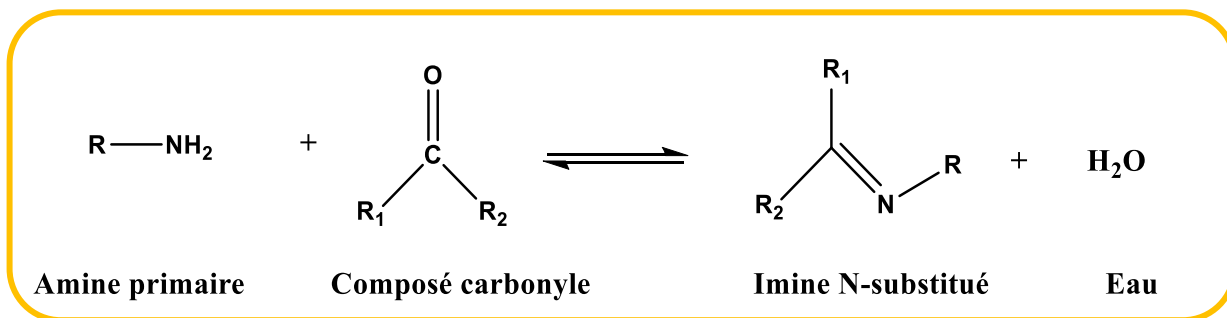


Figure I.2 : Schéma d'une Réaction générale de formation d'une base de Schiff (cétone ou aldéhyde) ^[5].

I.4. Mécanisme de formation des imines :

Le mécanisme réactionnel est résumé en deux réactions essentielles l'une est la réaction d'addition suivie par une deuxième réaction d'élimination ^[6].

Le produit obtenu suivant la séquence réactionnelle ci-dessous, renferme une fonction iminique :

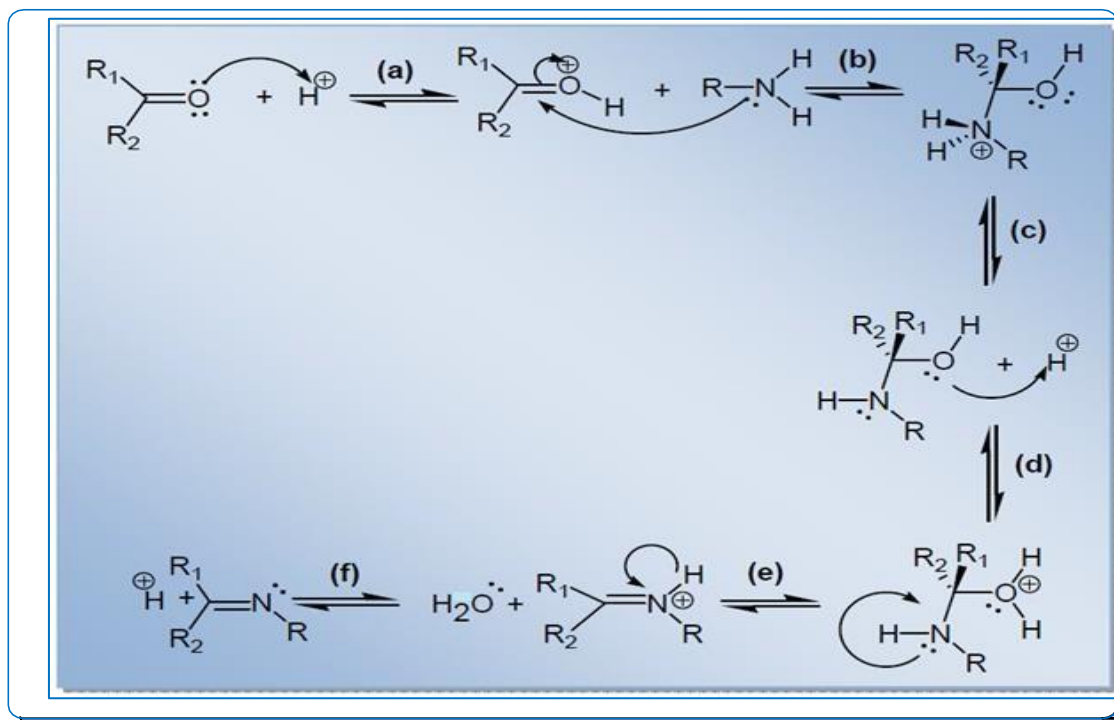


Schéma I.1 : Mécanisme réactionnel général de formation d'une base de Schiff ^[7].

- a.** Activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène.

- b. Attaque nucléophile de l'amine sur le dérivé carbonyle protoné.
- c. Déprotonation.
- d. Protonation de l'atome d'oxygène.
- e. Elimination d'eau.
- f. Déprotonation de l'imine ^[8].

Généralement les aldéhydes réagissent plus vite que les cétones dans cette réaction de condensation parce que la base de Schiff résultante de l'aldéhyde présente moins de gênes stériques que ceux d'une cétone.

I.5. Synthèse de base de Schiff :

La réaction de synthèse des bases de Schiff est souvent caractérisée par la présence des molécules d'eau qui pourraient conduire à une réaction réversible (hydrolyse). Cette réaction est appliquée habituellement dans un milieu alcoolique et à reflux ^[9].

La formation des bases de Schiff à partir d'un aldéhyde ou une cétone est une réaction réversible et s'effectue généralement sous catalyse acide ou basique, ou par chauffage ^[10].

La formation est conduite à son terme par séparation du produit ou élimination de l'eau, ou les deux. Ceci est réalisable par l'utilisation d'un montage communément appelé « Dean-stark » ^[11].

La première étape dans cette réaction c'est l'attaque nucléophile (l'atome d'azote de l'amine) sur le carbone du carbonyle, qui conduit à un intermédiaire instable dont un atome de carbone est porteur de deux fonctions électro attractrices ; la fonction hydroxyle et la fonction amine NHR. Enfin, lorsque le groupe hydroxyle se trouve éliminé, la fonction imine C=N est aussitôt formée et la base de Schiff est alors obtenue. ^[6]

Les bases de Schiff sont 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.

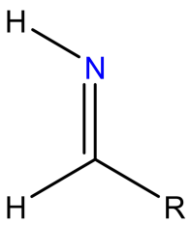
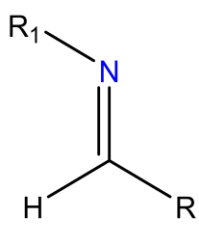
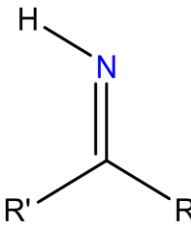
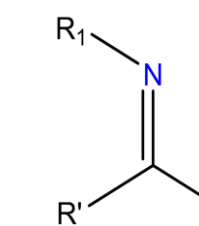
I.6. Classification des bases de Schiff :

Les bases de Schiff (imines) sont des analogues de composés carbonylés (aldéhydes et cétones), qui peuvent être classés comme suit

- ❖ Classé par liaison aldéhyde ou liaison cétone : aldimine, cétimine.

- ❖ Classés selon le nombre d'atomes donneurs : monodentés, bidentés, à trois dents, à plusieurs dents.

I.6.1. Classification selon la liaison aldéhyde ou cétone :

Aldimine	Exemple
<p>Est une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote porte un groupe alkyle et un atome d'hydrogène. Lorsque l'atome d'azote est lié à un atome d'hydrogène ou à un groupement hydrocarboné, il est appelé respectivement « A : aldimine primaire » ou « B : aldimine secondaire » ^[12].</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>A</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>B</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">Aldimine ^[13].</p>
Cétimine	Exemple
<p>Les imines dans lesquelles le carbone attaché à l'azote est attaché à deux groupes alkyle sont appelées cétimines. Aussi, selon la nature du substituant de N, il est appelé « A : cétimine primaire » ou « B : cétimine secondaire » ^[12].</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>A</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>B</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">Cétimine ^[13].</p>

I.6.2. Classification selon le nombre d'atomes donneurs :

I.6.2.a. Base de Schiff monodenté :

C'est une molécule avec un site attaché à un atome du métal, qui produit création d'un doublet non liant avec une liaison au métal central. L'exemple suivant illustre cette base, à savoir la réaction de la méthyle-amine avec le benzaldéhyde suivie d'une déshydratation ^[14].

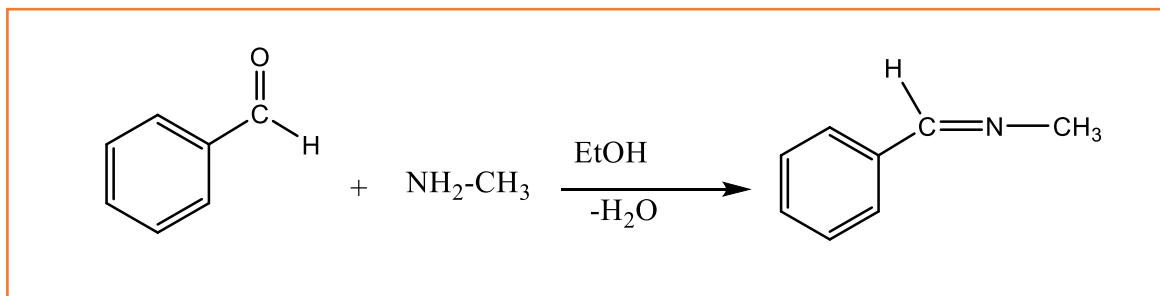


Figure I.3 : Exemples de bases de Schiff monodenté ^[14].

Notons cependant que dans ce type de ligands, la présence d'un seul atome d'azote (N) comme donneur d'électron ne stabilise pas le complexe.

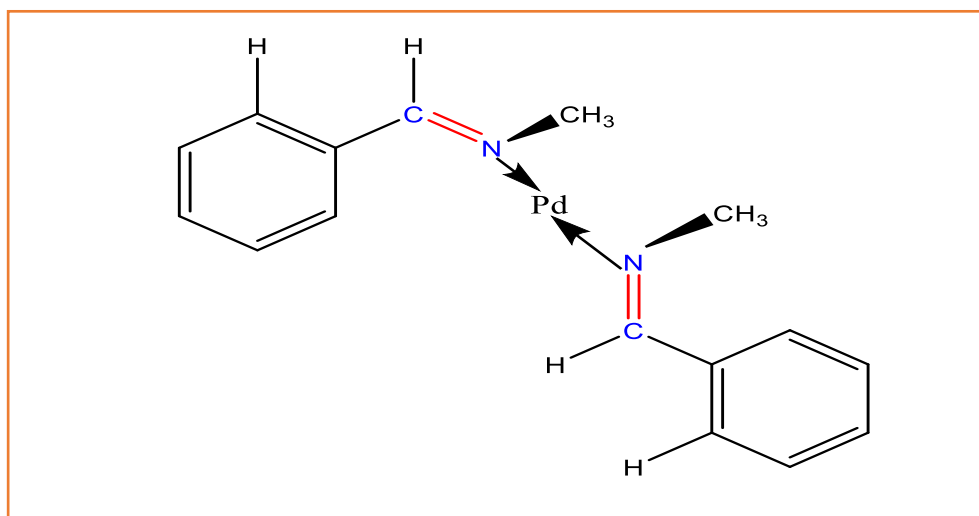


Figure I.4 : Complexe de Pd à base de Schiff monodenté.

I.6.2.b. Base de Schiff bidenté :

Ce genre de base de Schiff peut exister sous plusieurs formes. Dents doubles peut être O, O ou N, N comme les composés suivants :

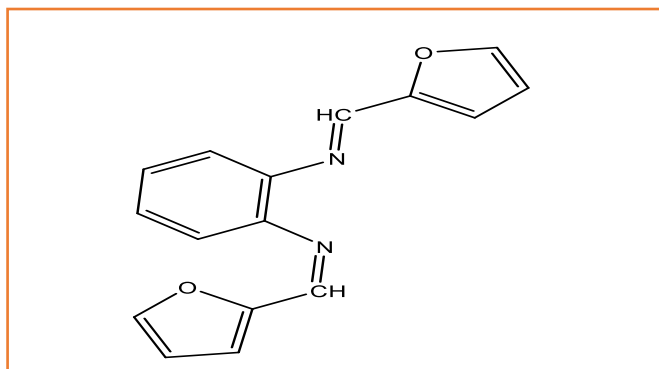


Figure I.5 : Exemples de bases de Schiff bidentés.

De plus, on peut trouver des ligands bases de Schiff contenant des sites N, O donneurs ^[15].

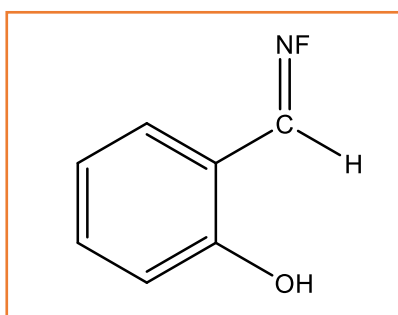


Figure I.6 : Exemple de base de Schiff bidenté NO donneurs. ^[16].

I.6.2.c. Base de Schiff tridenté :

L'utilisation du ligand tridenté dans la chimie de coordination fournit une approche simple pour stabiliser les métaux de transition et éléments donneurs en utilisant des effets de chélation ^[17]. Les ligands tridentés avec des sites donneurs (ONO) réagissent avec les métaux de transition pour générer des hétérocycles stables ^[18].

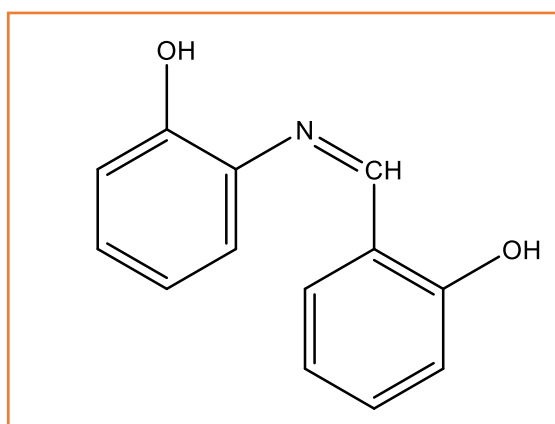


Figure I.7 : Exemple de Base de Schiff tridenté (ONO donneurs) ^[19].

On peut également trouver une base de Schiff tridentate (NON), qui peut être obtenue en faisant réagir le salicylaldéhyde avec l'éthylènediamine dans un rapport 1 :1. ^[20]

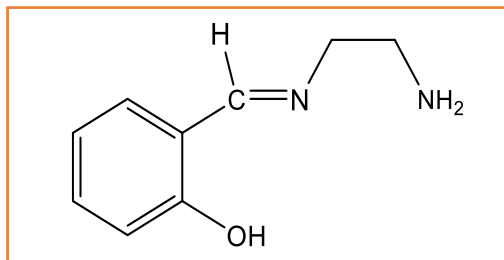


Figure I.8 : Exemple de base de Schiff tridenté (NON donneurs) ^[20].

I.6.2.d. Base de Schiff tétradenté :

Les bases de Schiff tétradentate sont les plus étudiées en vue de l'obtention des complexes car elles présentent une grande habilité à chélater les ions métalliques, et les complexes ainsi formés s'avèrent être stabilisé par leur structures relatives.

I.6.2.d.1. Type NNOO (N2O2) donneurs :

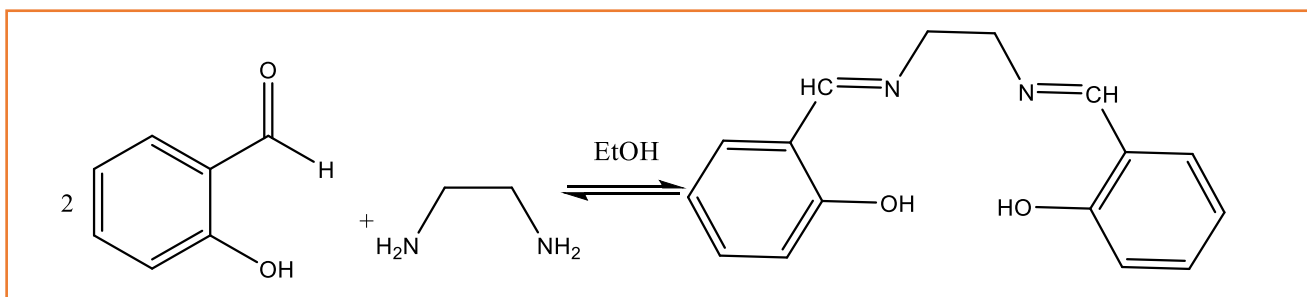


Figure I.9 : Exemple d'une base de Schiff tétradenté (NNOO donneurs) ^[21].

I.6.2.d.2. Type NNNO (N3O) donneurs :

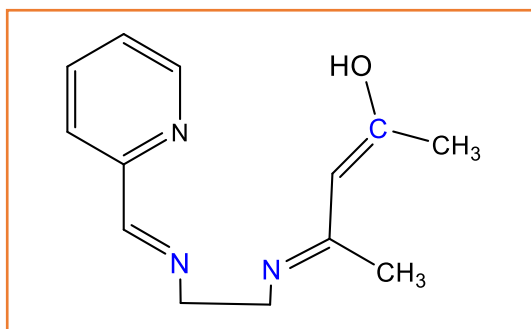


Figure I.10 : Exemple de base de Schiff tétradenté (NNNO donneurs) ^[15].

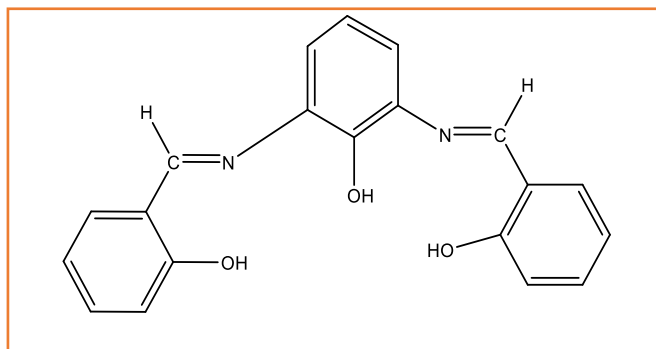
I.6.2.e. Base de Schiff pentadenté :**I.6.2.e.1. Type NNOOO donneurs (N_2O_3) :**

Figure I.11 : Exemple de base de Schiff pentadenté (N_2O_3 donneurs) ^[21].

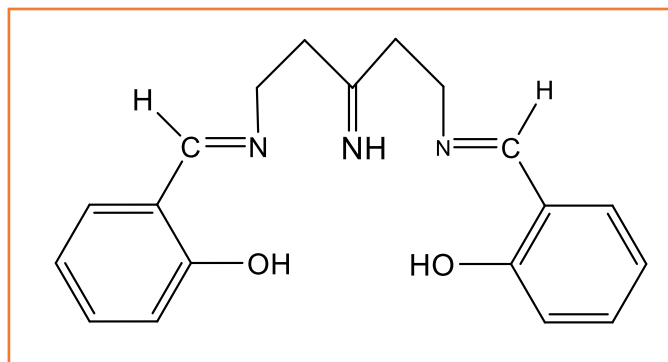
I.6.2.e.2. Type NNNOO donneurs (N_3O_2) :

Figure I.12 : Exemple de base de Schiff pentadenté (N_3O_2 donneurs) ^[15].

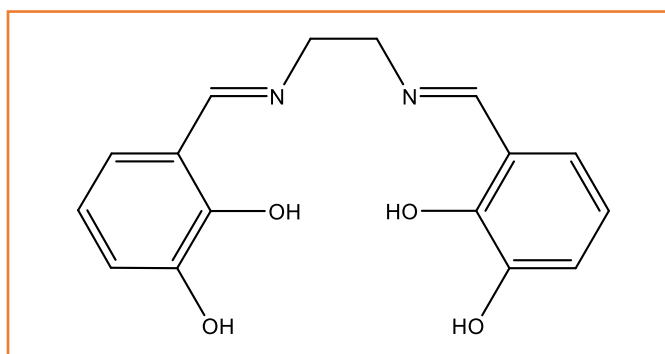
I.6.2.f. Base de Schiff hexadenté :

Figure I.13 : Exemple de base de Schiff hexadenté ^[22-23].

I.7. Tautomérie des bases de Schiff :

Tautomérie des hydroxy bases de Schiff dont le groupe -OH par rapport au groupe imine à la fois en solution et à l'état solide ont été étudié par spectroscopie UV-Visible et des techniques cristallographiques rayon-X ^[24].

Les bases de Schiff peuvent présenter une tautomérie à l'état solide ou en solution. Cela dépend des liaisons hydrogène intramoléculaires. Le transfert de proton intramoléculaire entre la forme énol (forme OH), stable est jaune, et la forme cétone orange-rouge (forme NH) est à l'origine de ces propriétés photochromes et thermochromes. En solution, par exemple, salicyaldimine produit généralement un équilibre tautomérie dominés par la forme énol-imine ; comme indiqué dans le schéma ci-dessous : ^[25].

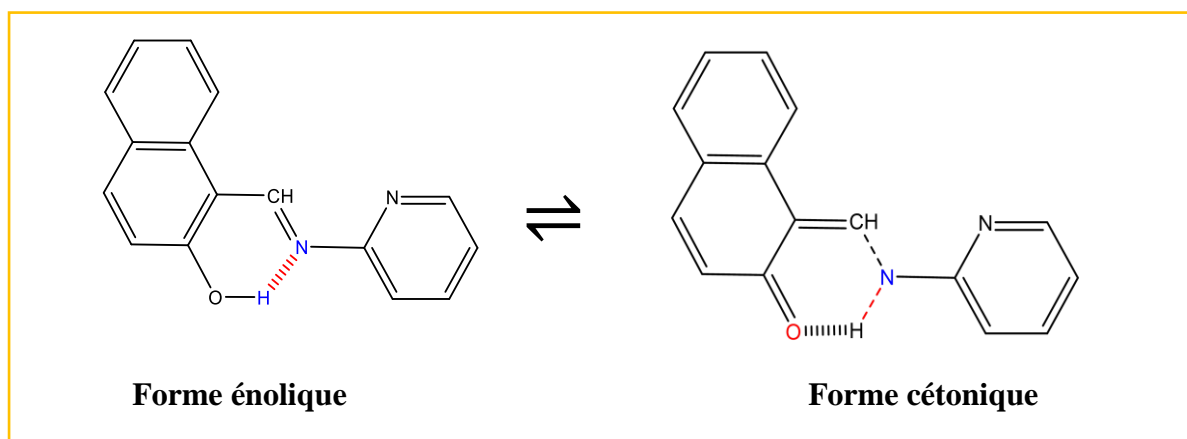


Schéma I.2 : Équilibre tautomérique enol-imine et céto-amine en solution ^[25].

I.8. Propriétés spectroscopiques des bases de Schiff : (caractérisation des bases de Schiff) :

Les techniques d'analyse spectrales couramment utilisées pour la caractérisation des bases de Schiff sont les spectroscopies : infra rouge, UV-Visible et la RMN du proton. En générale, les fréquences de vibration en infrarouge du groupe azomithine (C=N) se situent dans l'intervalle $1603-1680\text{ cm}^{-1}$. Des déplacements plus ou moins importantes ($10-15\text{ cm}^{-1}$) peuvent avoir lieu selon la nature des substituent sur les deux atomes de carbone et d'azote ou suite à une réaction de complexation avec des ions métalliques. Les deux bandes d'absorption du C-O ($1238-1288\text{ cm}^{-1}$) et O-H (3400 cm^{-1}) sont caractéristiques des Bases de Schiff dérivées de salicylaldehyde. Les équilibres tautomériques de type céto-enol et thione-thiole sont souvent élucidable par R.M.N du proton ^[14].

Les spectres UV-visible des composés contenant des groupes chromophores conjugués se caractérisent par des bandes d'absorption dues à des transitions de type $n \rightarrow \pi^*$ localisées dans la zone 235–272 nm. Cependant, la conjugaison avec une alcène ou un aryl conduira à des changements remarquables des spectres résultant des transitions de type $\pi \rightarrow \pi^*$ ^[26].

I.9. Propriétés complexantes des bases de Schiff :

Les propriétés complexantes des bases de Schiff sont étroitement liées à leur structure, leur stabilité et leur caractère basique ou acide.

Beaucoup de travaux et ouvrages ont illustré le pouvoir complexant des bases de Schiff vis-à-vis de toutes sortes de cations métalliques, aussi bien en solution qu'à l'état solide.

Ces dernières années, le développement de cette chimie de coordination s'est orienté vers la synthèse et la caractérisation de ce type de complexes.

◆ Ce dernier est lié principalement avec leur définition qui est :

Les complexes organométalliques sont composés de centres métalliques (cation central) entouré de groupes donneurs d'électrons (ions ou molécules) appelés ligands. Il est relié à l'atome centrale par une liaison chimique^[27].

Selon la nature et la charge des composants du complexe, il peut être neutre, chargé positivement ou négativement^[28].

Les propriétés chimiques de l'assemblage qui en résulte dépendent de sa structure et de l'arrangement géométrique de ceux-ci autour de l'ion central, lui-même contrôlé par les propriétés électroniques de l'ion et des ligands^[29].

Lorsque les ions sont entourés de ligands pour former des complexes, cela s'appelle complexation. Ces réactions provoquent souvent un changement de couleur, indiquant les propriétés électroniques du complexe différent de celles des réactifs de départ^[29].

I.10. L'importance des bases de Schiff :

Les bases de Schiff dans les métaux de transition jouent un rôle crucial, en particulier dans la médecine, biosystèmes et industrie. La communauté médicale a été témoin augmente le nombre de complexes à valeur thérapeutique, tels que :

a. Comme nucléase artificielle :

Actuellement, il existe un intérêt considérable au développement des nucléases synthétiques. L'utilité de tels composés s'étend de leur emploi comme outils en biologie moléculaire du développement de nouveaux médicaments potentiels à visée anticancéreuse ou antivirale. A titre d'exemple les dérivés du salène *N, N'*- bis (salicylidène) éthylènediamine (Figure I-14) complexés à différents métaux, constituent des nucléases artificielles.

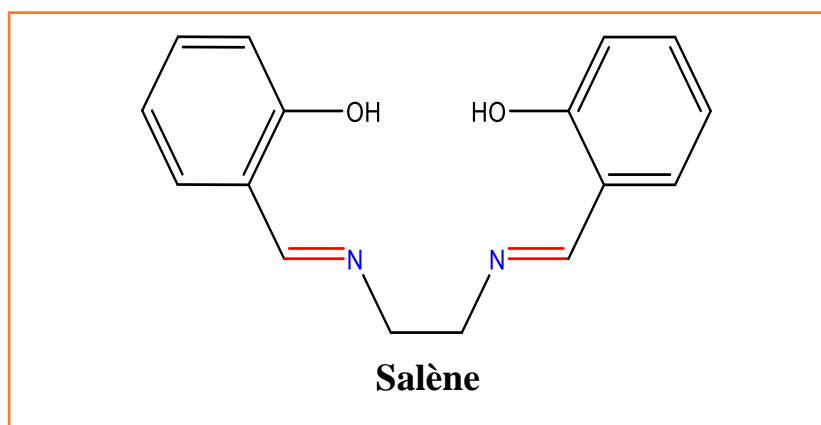


Figure I.14 : *N, N'*-bis(salicylidène) éthylènediamine.

Ces molécules sont connues pour être de bons chélateurs des métaux. La déprotonation des fonctions du ligand salénique fournit une double charge négative qui, avec des cations doublement chargés permet d'obtenir des complexes neutres. Des aménagements fonctionnels peuvent être réalisés au niveau du noyau aromatique. Ce caractère visait conférer aux salènes une meilleure affinité pour les acides nucléiques^[14].

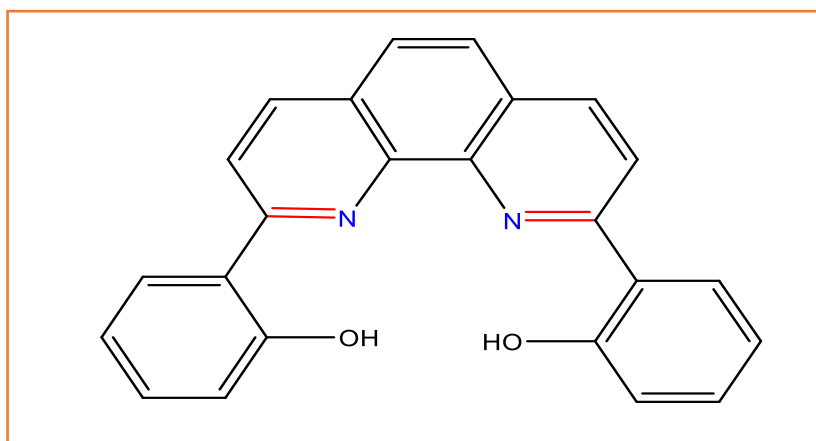


Figure I.15 : 2,9-bis(2-hydroxyphényl) -1,10-phénanthroline.

b. Comme catalyseur chimique :

Les complexes base de Schiff de (vanadyle) sont surtout utilisés en chimie comme Catalyseur dans la transformation de divers composés, notamment :

- L'électroréduction de O_2 en H_2O [30,31].
- L'époxidation des oléfines [32].
- L'oxydation énantiosélective de sulfure en sulfoxyde [33].
- L'addition asymétrique de cyanure de triméthylesilyle sur des aldéhydes [34].

I.11. Application des bases de Schiff :

L'importance des bases de Schiff réside dans leur utilisation comme agents antibactériens, antifongiques, antituberculeux, anticancéreux et anti tumeurs, ainsi que dans leur capacité à capturer les ions métalliques. Les bases de Schiff jouent un rôle important en chimie analytique et industrielle car elles sont utilisées pour résister à la corrosion des métaux [35].

I.11.1. En catalyse :

Les bases de Schiff ou leurs complexes avec des métaux sont employés dans plusieurs types de réactions, on cite par exemple : des réactions d'époxydation, d'hydrolyse et des réactions de décomposition. Des complexes de Co (II) avec la base de Schiff sont utilisés dans l'époxydation d'oléfines. Certains complexes de cuivre, attaches à des acides amines, augmentent le taux d'hydrolyse (de 10 à 50 fois) plus que l'ion de cuivre (II) seul [36].

I.11.2. En biologie :

Ils possèdent plusieurs applications, parmi lesquelles, leur application comme antimicrobien ; les bases de Schiff d'acide aminé et leurs complexes avec Le Co et Fe montrent une activité bactériostatique vers *B. Sublitis*, *E. Coli* et *S. Aureus*. Cependant, les complexes de Zn (II), Cd (II), Ni (II) et Cu (II) avec les bases de Schiff composés du furfural, semi-carbazide et avec la diamine furfuralidene montrent une activité antibactérienne. D'autres applications biologiques peuvent être citées : antifongique, antiviral, insecticide, anti-inflammatoires, anti-tumeur et cytotoxique [37].

I.11.3. En polymère :

Ils sont utilisés notamment dans la dégradation de résines (gomme) naturelle, comme initiateur d'émulsion polymérique et la copolymérisation des monomères de diényl et vinyle [14].

I.11.4. En magnétisme :

Ils sont utilisés comme aimants moléculaires (de tailles étendues) ou molécules à haut spin (de tailles nanométriques) [38]. G. Leniec et al ont déterminé des interactions antiferromagnétiques fortes entre les complexes de Gd (III) et la diminution de moment magnétique avec la diminution de la température [39].

I.11.5. En pharmacologie :

La pharmacologie est une science de la vie qui étudie les mécanismes des interactions médicamenteuses. Substances actives et organismes. En fait, les complexes sont largement utilisés par leurs propriétés : anti-inflammatoire, antifongique, antivirale, antitumorale Cytotoxicité [40]. Certains chercheurs, comme Khairul I. Ansari et ses collaborateurs [41] ont analysé l'activité Effets antitumoraux de plusieurs complexes Mn(salen) et Mn(salphen).

Conclusion :

Au cours de cette partie bibliographique nous avons présenté la définition et la méthode de synthèse des bases de Schiff, ainsi que leurs applications surtout dans le domaine biologique qui méritent une étude plus approfondie.

D'autre part, nous avons cité quelques exemples sur les complexes de base de Schiff, aussi on a discuté l'importance de ces derniers qu'ils occupent une place appréciable dans plusieurs domaines en pharmaceutique, en catalyse, en biotechnologie, en corrosion, et en médecine.

Références :

- [1] : R. H. Holm, G. N. Evrett, A. Chakavorty, Prog. Inorg. Chem.7(1971)83.
- [2] : R. H. Holm, M. J. O' Connor ; Prog. Inorg. Chem.14(1971)241.
- [3] : D. Simha, A.K. Tiwari, S. Singh, G. Shukla, P. Mishra, H. Shandra, European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43,160.
- [4] : FZC. Fellah, Thèse de Doctorat en Chimie.Universités de Toulouse et de Tlemcen.2008.
- [5]: H. Tazoki, Miyano, KJ. Chem.Soc. (Vol.22). P9769.1959.
- [6] : F. Sebti, Synthèse Caractérisation et activités biologiques d'un ligand chélateur des ions métalliques.2018.
- [7] : G. Tennant, Chimie organique globale. Dans Comprehensive Organic Chemi Sutherland, I. O, Ed. Pergamon : Oxford. UK ; 2 : 385–590.1979.
- [8] : L. Fensterbank, Et Jullien L : Document D'accompagnement De Chimie Organique, Université Pierre Et Marie Curie PCEM 1.p 109-171.2007.
- [9] : W. Buo, J. Guo, Y. Wang, Un bloc de construction tétracarboxylate polyvalent en forme de V pour construction mixte Co-ligand (II) et Mn (II) incorporant avec divers Co- ligands N-donateurs. Renseignements supplémentaires électroniques. 2000.
- [10] : R. Abdul, Synthesis and biological studies of some Schiff base compounds and their transition metal complexes. Thèse de doctorat, Bahauddin Zakariya University, Multan.2005.
- [11] : W. Derafa, Synthèse de nouveaux complexes de base de Schiff de métaux de transition non symétriques (manganèse ou fer) contenant un résidu moléculaire électropolymérisable. Thèse de doctorat.2014.
- [12] : IUPAC, Compendium of Chemical Terminology 1997.
- [13] : F. Mouafki, Synthèse de quelques bases de Schiff Et leurs dérivées.2015.
- [14] : H. Tedjani, H. Touansa, MB, Synthèse, caractérisation et application biologique des ligands base de SCHIFF.2018.
- [15] : M. Amirnasr, K.J. Schenk, S. Meghdani, et M. Morshedi ; Polyhedron. 2005.

- [16] : E.M. McGarrigle, D.G. Gilheany, Chem. Rev.2005, 104 in press.
- [17] : W. Zhang, J.L. Loebach, S.R. Wilson, E. N. Jacobsen, J.Am. Chem. Soc. 1990 112, 2801.
- [18] : R. Iric, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, Tetrahedron. Lett.1990, 31, 7345.
- [19] : D. Katsuki, T.J. Mol. Cat. A : Chem. 1996, 113, 87.
- [20] : F. Chiboub Fellah, Jean-Pierre Costes, Françoise Dahan, Carine Duhayon. Polyhedron 52 (2013) 1065–1072.
- [21] : S. ebastien Dhers, Jean. Pascal Sutter, Raghunathan Rajamani, S. Ramasesha, Jean. Pierre Costes, Carine Duhayon, and Laure Vendier, Inorg. Chem. 2009, 48, 5820–5828.
- [22] : L. Salmon et all ; Chem. Com, 762.2003.
- [23] : T. Le Borgne et all ; Chem, Eur, J. 8, 773.2002.
- [24] : H. Ünver, M. Yildiz, A. Kiraz, O. Ozgen, J. Chem, Crystallography, 39.1, 2009, 17.
- H. Ünver, M. Yildiz, Spectroscopy Letters, 43.2, 2010, 114.
- [25] : Ch. Boukhalfa, N. Aroub, Préparation et caractérisation de bases de Schiff bi et tridentées.2019.
- [26] : Y. Ma, Y. Fan, D.Y. Wang, « Synthèse de nouvelle base de SCHIFF Complexes et leurs applications », International Journal of Applied Research et Studies ISSN 2278 – 9480, Abstr, 143série 3996, 2005.
- [27] : E. W. R. Manduit, Dunod. Paris, 2008.
- [28] : Y. Jean, Ecole polytechnique. 2003.
- [29] : M. Doucoure, Synthèse de nouveaux ligands Bases de Schiff et de leurs complexes avec le cuivre, le nickel et le fer : Etudes spectroscopiques.2020.
- [30] : Y. N. Belokon, B. Green, N. S. Ikonikkov, M. North et T. Pansons ; Optimizing catalysts for the asymmetric addition of trimethyl cyanid to aldehyde and ketones, Tetrahedron, 57, 71-779 .2001.
- [31] : Z. Liu et F. C. Anson, SCHIFF base complexes of vanadium (III, IV, V) as catalysts for.

- [32] : K. Nakajima, M. Nojima, Toriumi et K. Fujita ; Crystal structures of [VO (sal-L- ala (OCH₃) (CH₃OH)] (sal-L-ala=N-salicydene-L-Laminate) and [(VO (sal-L'ala)]₂O)·2CH₂Cl₂, and the catalytic activity of these and related complexes on asymmetric oxidation of methyl phenyl sulphide with t-butyl hydroperoxide, Bull. Chem. Soc. Jpn., 62, 67- 769 .1989.
- [33] : C.J. Chans, J.A. Labinger et H.B. Gray, Aerobic epoxydation of olefins catalyzed by electronegative vanadyl salen complexes, Inorg. Chem., 36, 5827-5930. 1997.
- J. Halpern et K.N. Raymond ; "At the interface of inorganic chemistry and biology," Proc Natl Acad. Sci., U S A, 100(7), 3526 .2003.
- [34] : H.B. Gray, "Biological inorganic chemistry at the beginning of the 21st century." Proc Natl Acad. Sci., U S A, 100(7), 3563-3568 .2003.
- [35] : S. Dutta et A. Chakravorty, « hydrosolubles manganese (iii) et manganese (iv) complexes de tridenté ono ligands polyèdre », polyhedron, 13 séries 1811 .1994.
- [36] : A. Nishinaga, T. Yamada, H. Fujisawa, K. Ishizaki, J. MolCatal., « synthèse et caractérisation de deux bases de SCHIFF », 48, 249-64 .1988.
- [37] : Z. Chiboub Fellah, thèse de doctorat, « Synthèse et détermination structurale de complexes », Université de Tlemcen, Algérie. 2008.
- [38] : C.Y. Wong et R. McDonald, « Boronates dimères issus de la réaction de bases de SCHIFF et des acides boroniques », Chimie inorganique. 35, 325. 1996.
- [39] : Y. Li, Y. Liu, W. Buo, J. Guo et Y. Wang, « Synthèse et caractérisation de nouvelles molécules à effet thérapeutique contenant des ligands (base de SCHIFF) », mise en commun 155. 2000.
- [40] : Y. Ma, Y. Fan, D. y. Wang, Chem.Abstr.2005, 143,3996.
- [41] : K. I. Ansari, S. Kasiri, Dalton Trans, 2009, 85, 8525.



Chapitre II :
Activité
biologique

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 multi résistantes 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.

II.1. Utilisation des bases de Schiff

L'importance des bases de Schiff réside dans leurs utilisations comme antibactérienne, antifongique, anti tuberculose, anticancéreuses et anti tumeurs, ainsi que leurs capacités de capturer des ions métalliques. Les bases de Schiff jouent un rôle important dans la chimie analytique et industrielle, comme elles ont l'habitude de résister à la corrosion des métaux

II.2 En biologie

Leur utilisation potentielle comme agents biologiquement actifs, les bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont été souvent utilisés comme des produits radios pharmaceutiques pour le ciblage du cancer et de produits agrochimiques. Ils constituent une classe intéressante de chélateurs capables de former des liaisons de coordination avec les ions métalliques qui servent de modèles pour les systèmes biologiques.

II.2.1. Activité antibactérienne

De nombreux agents antibactériens à base des complexes de base de Schiff ont été développés par les chercheurs ont synthétisé des complexes de Palladium (II) avec des bases de Schiff dérivées ortho-vanilline et acide L-glutamic ou Ltyrosine. Ces complexes ont été caractérisés par les techniques spectroscopiques RMN, 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 [1].

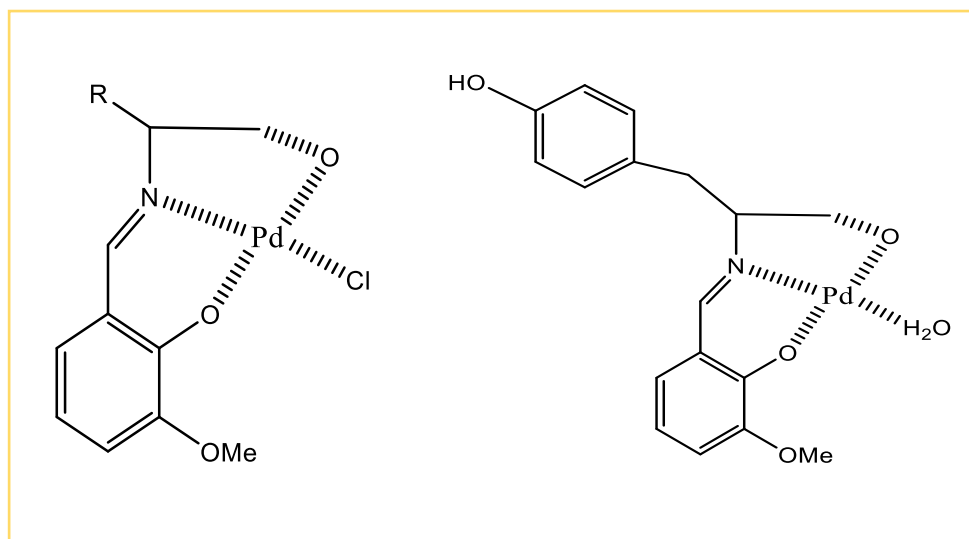


Figure II.1 : Structure des complexes de Palladium (II)

Une autre étude qui a été effectuée par les chercheurs (2018) pour but de la préparation et la caractérisation des complexes de base de Schiff Salicylalidene -4-iminoantipyriny 1-2-iminothiazole de la formule générale $C_{21}H_{18}ON_5S$ par cinq métaux de transition, le Cuivre (II), Cobalt (II), Nickel (II), Vanadium (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.

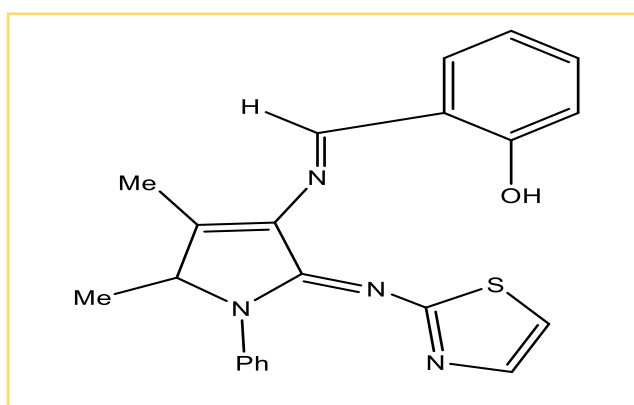


Figure II. 2 : Structure de ligand salicylalidene-4-iminoantipyriny 1-2-iminothiazole

Des nouveaux complexes de Cobalt (II), Nickel (II), Cuivre (II) et Zinc (II) ont été synthétisés avec des bases de Schiff dérivées d'amoxicilline et picolinaldéhyde obtenus en développant une activité antibactérienne considérable contre quatre bactéries pathogènes.

En outre, les bases de Schiff synthétisés par la condensation des 2-(hydroxynaphthaldehyde et sulfonamides ont été criblés pour leurs activités antibactériennes contre les bactéries pathogènes à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) et Gram négatives (*Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhi*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae*), les résultats révèlent une excellente résistance de ces bases de Schiff par rapport à une référence et la concentration minimale d'inhibition varie entre CMI = 32-128 µg/ml, tandis que les sulfonamides sont inactives avec une (CMI > 512 µg/ml)

En 2018, les chercheurs ont préparés une nouvelle série de bases de Schiff par une réaction de condensation de 2-hydroxy-6-isopropyl-3-méthylbenzaldehyde 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 par les souches bactériennes diverses (*Escherichia coli*, *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 = 500 µg/ml pour (*Escherichia coli* 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 [2].

D'autres complexes synthétisés à base de sulfaméthoxazole montrent une bonne résistance antibactérienne contre les bactéries suivantes (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus pyogenes*), ce qui rend utile dans le traitement de certaines maladies causées par ce type de bactéries.

Jagannath et al, (2017), ont synthétisés une série de nouvelles bases de Schiff sulfonamide, le 4-(benzylidèneamino) benzenesulfonamide et 4-((méthylbenzylidène) amino) benzène sulfonamide de benzaldéhyde. 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.

La nouvelle série base de Schiff été préparée, leurs activités biologiques ont été évaluées in vitro contre les bactéries ; (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*) afin de déterminer leur activité antibactérienne, les propriétés des liaisons ADN et les caractéristiques cytotoxiques [3].

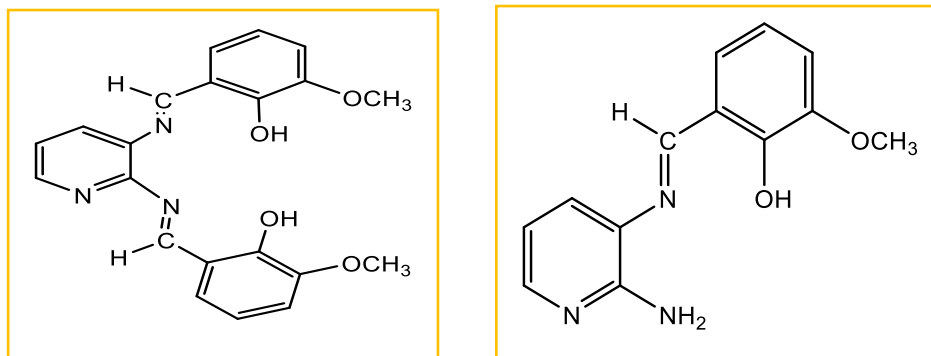


Figure II.3 : Bases de Schiff décrites par L.W. Henri et coll. à effet antibactérien.

II.2.2.1 Microbes

Le terme microbe signifie « petite vie ». Il a été inventé par le chirurgien français Charles-Emmanuel Sédillot en 1878 pour désigner tous les êtres vivants qui ne se voient qu'au microscope et qui provoquent des maladies.

Il mélange en effet des micro-organismes très différents :

bactéries, virus, protozoaires, algues unicellulaires, champignons...etc. Les premières bactéries observées avaient des formes de bâton [4].

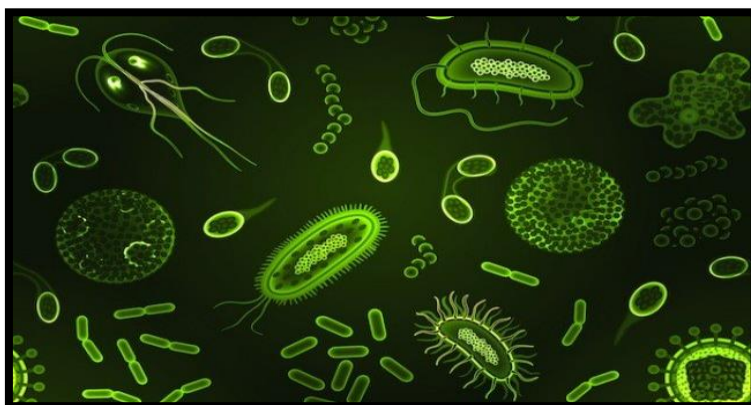


Figure II.4 : type de microbe.

II.2.2.2 bactéries :

Les bactéries sont des êtres vivants microscopiques, donc des microbes, constitués d'une unique cellule entourée d'une paroi et dépourvue de noyau (elles font partie des organismes procaryotes). Elles mesurent autour de 1 μm et sont le plus souvent en forme de bille ou de bâtonnet. Les bactéries sont les premières formes de vie apparues sur Terre, il y a plus de trois milliards d'années et elles colonisent encore la totalité des milieux terrestres.

Beaucoup d'entre elles ne sont pas nocives, certaines s'avèrent même bénéfiques pour l'Homme (elles nous aident à digérer, par exemple), mais d'autres sont à l'origine de maladies graves comme la peste, le choléra, la tuberculose, l'angine. Les antibiotiques empêchent la multiplication des bactéries [5].

II.2.2.2.1 Structure bactérienne :

Une bactérie n'est composée que d'une seule cellule, elle possède un fonctionnement autonome. Elles ne possèdent pas de noyau, ce sont donc des cellules procaryotes. Une bactérie est composée majoritairement d'eau, elle contient également des molécules de carbone, d'oxygène, d'azote, d'hydrogène et de phosphore.

Pour absorber ces nutriments, la bactérie sécrète des enzymes, afin d'accélérer la dégradation des grosses molécules en molécules plus simples, plus faciles à assimiler. Il y a deux types d'enzymes : les enzymes exo cellulaires et les enzymes endo cellulaires [4].

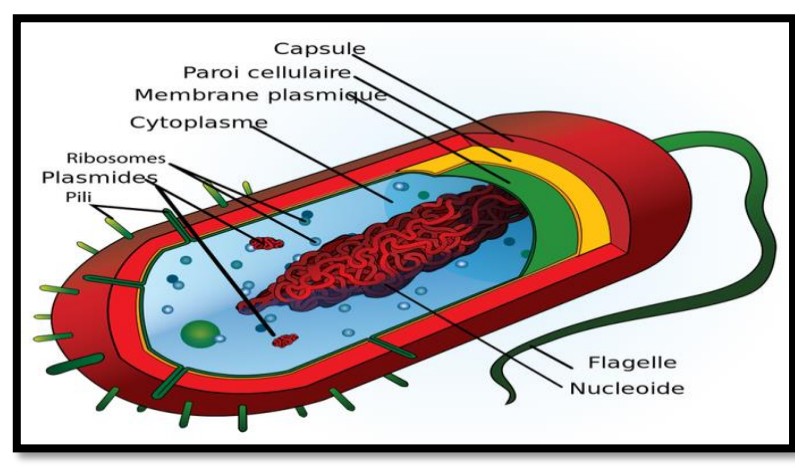


Figure II.5: Structure générale d'une bactérie.

Pour comprendre le métabolisme des bactéries, il est nécessaire de connaître les différentes structures des bactéries [4].

A) Paroi :

La paroi entoure la bactérie, et elle est responsable de sa forme. Il existe deux types de paroi :

A.1) parois épaisses et denses :

Les parois épaisses et denses sont principalement constituées de peptidoglycane, ou de muréine. Ces parois présentent une structure lamellaire, faite de chaînes glucidiques reliées entre elles par des peptides [4].

A.2) parois fines et lâches :

Les parois fines sont constituées d'une couche de mucopeptide (plus lâche qu'une paroi épaisse). Mais les parois fines doivent être recouvertes d'une membrane externe. La paroi est séparée de la membrane par l'espace périplasmique [4].

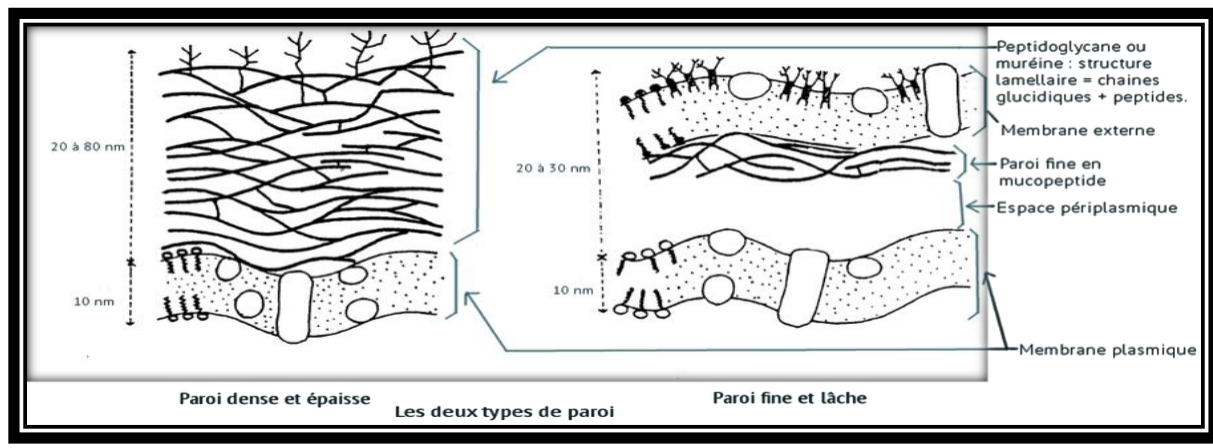


Figure II.6 : Schéma des deux types de paroi

B) membrane plasmique :

La membrane contrôle les échanges entre la bactérie et le milieu extérieur. Elle entoure le cytoplasme. D'après le modèle de la "mosaïque fluide" de Singer et Nicolson, la membrane plasmique est constituée d'une bicouche lipidique, mais aussi de protéines et de glucides associés de diverses manières à la bicouche lipidique.

On explique l'expression de "mosaïque fluide" par la présence de composants très hétérogènes, et par le fait que les protéines membranaires peuvent se mouvoir dans le plan de la membrane [4].

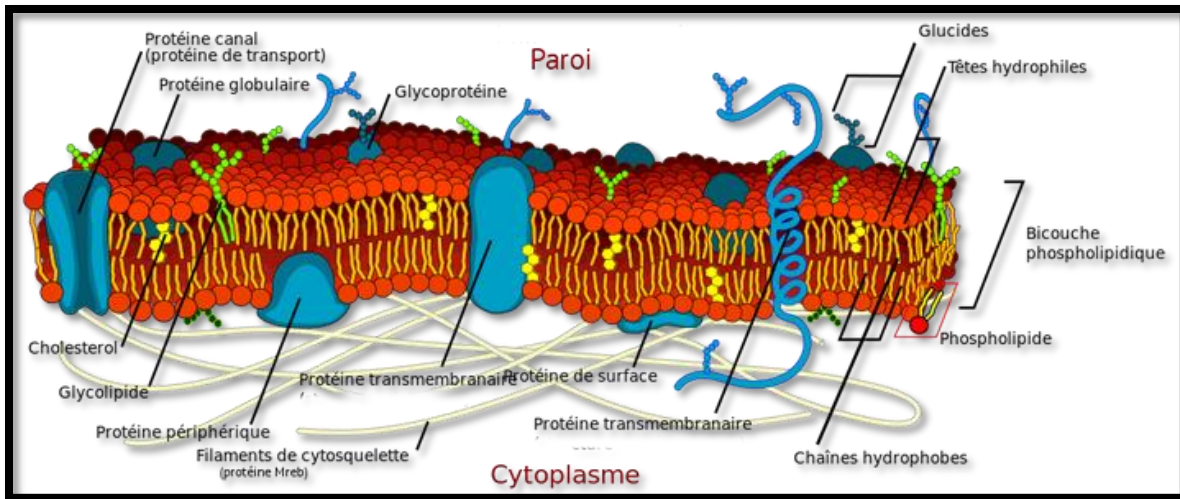


Figure II.7 : la membrane plasmique chez les bactéries.

C) Cytoplasme :

Le cytoplasme est une substance ressemblant à un gel. Il tient tous les composants d'une cellule procaryote, c'est à dire tous les composants de la bactérie [4].

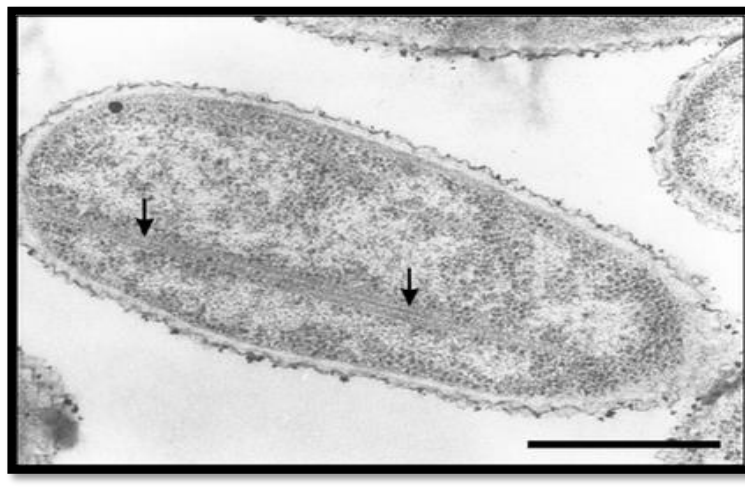


Figure II.8 : Les deux flèches montrent un élément dans le cytoplasme d'une bactérie E. Coli.

D) Le matériel génétique :

Une bactérie est procaryote, elle ne possède pas de vrai noyau. Son information génétique est donc contenue dans un unique chromosome (1) sous forme d'un filament d'ADN.

En plus du chromosome, les bactéries contiennent un ou plusieurs plasmides (2) qui sont des molécules d'ADN extra-chromosomiques. Ce sont ces plasmides qui confèrent à la bactérie ses avantages, comme la résistance. Les plasmides sont pour la plupart des filaments d'ADN

double brin de forme circulaire. Ils peuvent être transmis d'une bactérie à une autre lors de la conjugaison [4].

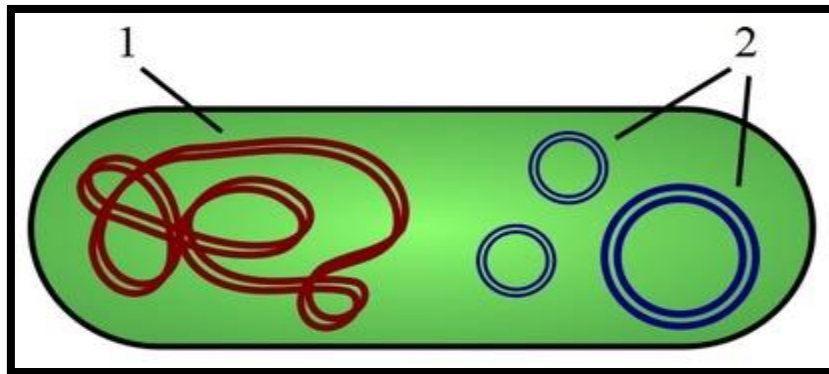


Figure II.9 : matériel génétique présent dans une bactérie

E) pili :

Il existe deux types de pili :

- Les pili communs ou fimbriae, qui mesurent plusieurs μm de long. Courts et cassants, ils permettent à la bactérie d'adhérer à l'interface, et plus particulièrement aux muqueuses ou aux cellules intestinales. Ils sont faits de piline.
- Les pili sexuels sont plus longs que les pili communs, mais moins nombreux (en dénombre rarement plus de trois). Les pili sexuels permettent à deux bactéries de se relier, et sont donc des voies d'échanges de matériel génétique entre les bactéries.

Les bactéries portant des pili sexuels sont qualifiées de "males" par contraste avec les bactéries "femelles" qui ne sont pas capables d'en produire [4].

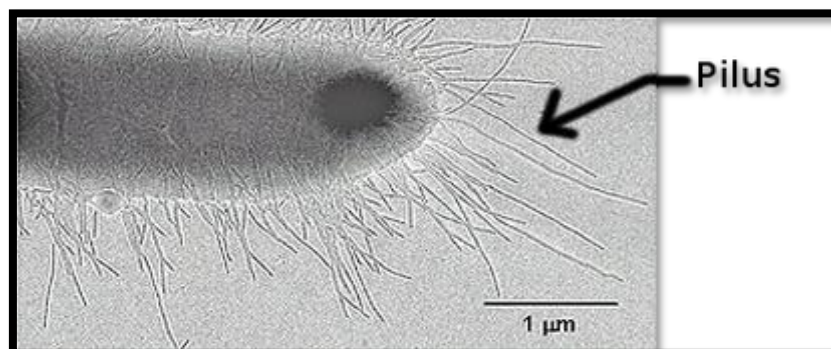


Figure II.10 : Pili à la surface d'E. Coli

F) capsule :

La capsule est une structure extérieure qui protège la bactérie.

Sa composition est souvent polysaccharidique (< du mot saccharose = plusieurs sucres reliés entre eux) et parfois protéique (faite de protéines).

La capsule permet à la bactérie de survivre, puisqu'elle l'empêche d'être phagocytée (détruite par les globules blancs). La capsule est d'ailleurs antigénique : elle produit les antigènes K [6].

G) Classifications bactériennes :

Il existe différents types de classifications des bactéries.

La classification de Linné permet de distinguer différents niveaux : le règne, l'embranchement, la famille, le genre et l'espèce. En pratique, ce sont les noms d'espèces et de genres qui sont utilisés pour les désigner.

La forme de la cellule bactérienne varie beaucoup d'une espèce bactérienne à l'autre. Les plus courantes sont :

- Bactéries de forme arrondies « coques ou Cocci », isolées, en chaînette, en amas (nombre variable de cellules) : Staphylocoques, Streptocoques ...
- Bactéries de forme allongées « bâtonnets ou bacilles », isolés, en chaînette ou amas, de longueur et diamètre variables : *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Bacillus* etc... Les bacilles également n'ont pas exactement la même forme, certains bacilles sont fusiformes ou s'incurvent « vibrions » et « spiralée », comme *Treponema*.
 - Un groupe particulier de bactéries de forme filamenteuse se rapprochant des moisissures : les Actinomycètes [7].

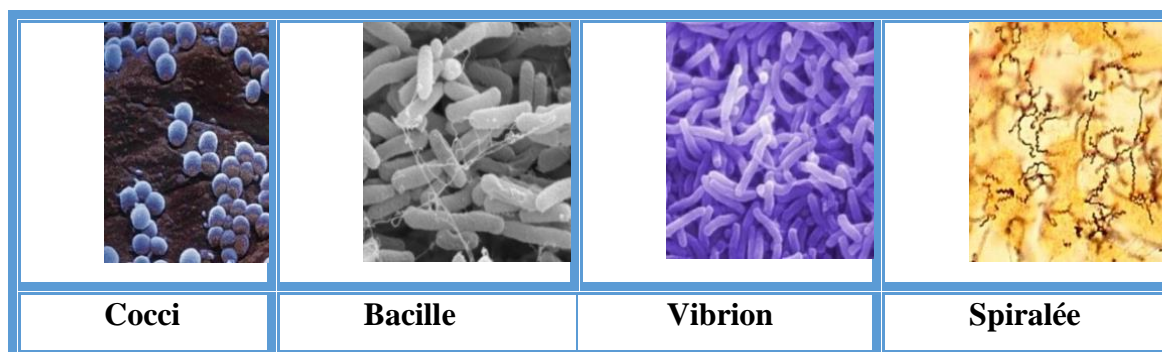


Figure II.11 : Différentes formes de bactéries.

La plupart prennent la coloration de Gram, Après la coloration on distingue deux types de bactéries : bactéries à Gram positif en bleu-violet, et bactéries à Gram négatif en rosé.

La différence entre ces deux types se trouve au niveau de leur paroi et membrane, chez les Gram-Positives à une paroi cellulaire épaisse et continue (20 à 80 nm), qui sont composée en grande partie de peptidoglycane qui est lié de manière covalente à d'autres polymères de paroi cellulaire, tels que les acides téchoïques, les polysaccharides et Phospholipides. Les Gram négatives ont une couche mince de peptidoglycane (5 nm à 10 nm) et une autre structure de membrane externe à l'extérieur de la couche [8].

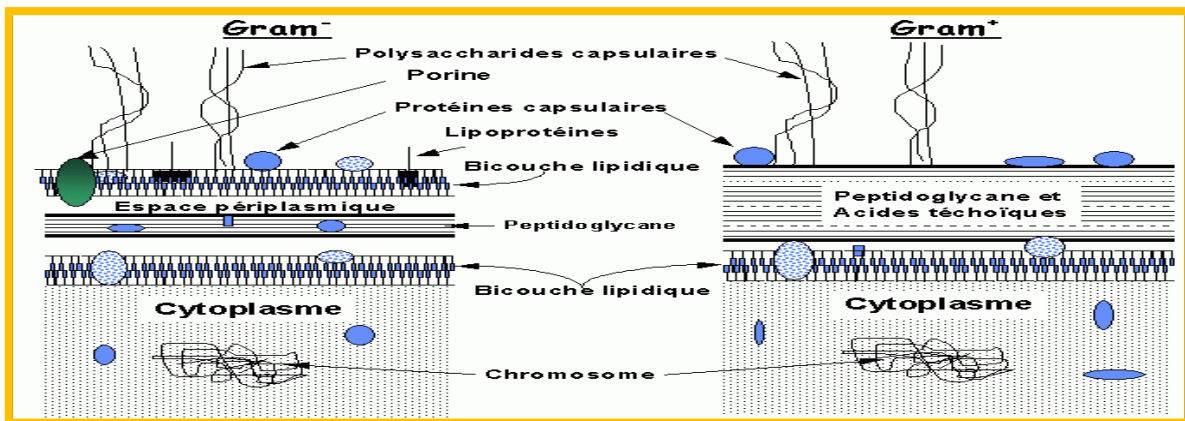


Figure II.12 : Structure de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

Une classification Simplifiée des Bactéries montrée dans la figure suivante :

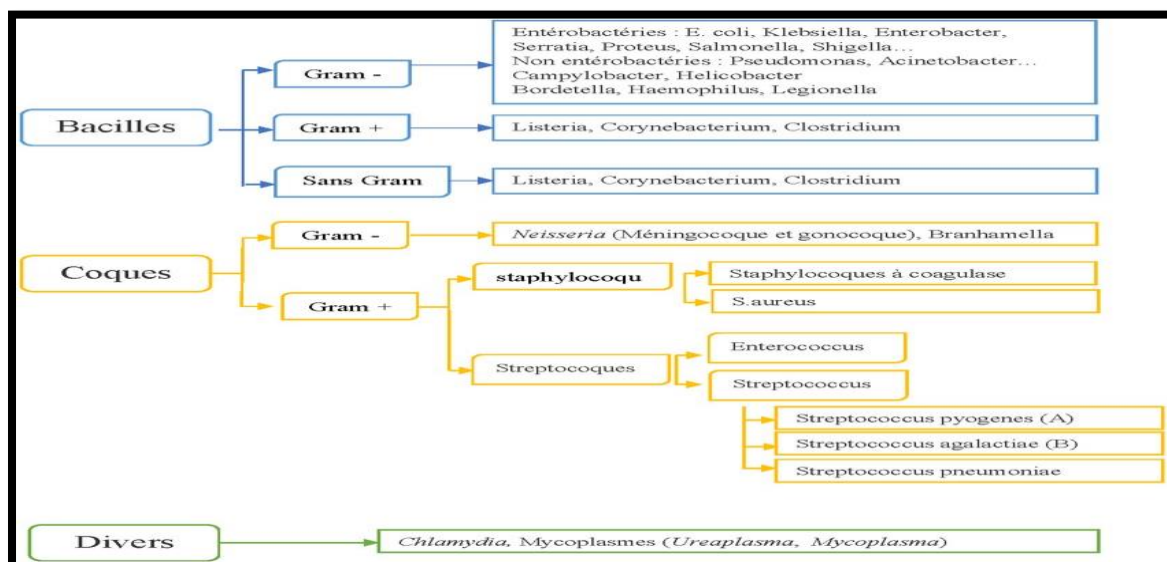


Figure II.13 : Classification Simplifiée des Bactéries.

II.2.2.2 Espèces bactériennes :

Les espèces pathogènes fréquemment rencontrées dans les infections nosocomiales sont :

➤ **Escherichia coli :**

C'est un germe de la famille des Enterobacteriaceae de Gram-négatif, il se développe en 24 heures à 37°C sur les milieux géloses en donnant des colonies rondes, lisses, à bords réguliers. Il a un pouvoir pathogène sur les infections intestinales (diarrhées) et les infections extra-intestinales (infections urinaires, méningites) [9].



Figure II.14 : Escherichia coli sous microscope.

➤ **Pseudomonas aeruginosa :**

Ce sont des bâtonnets à gram-négatif, de la famille des pseudomonadeceae. Ils se cultivent facilement sur les milieux ordinaires à la température de 30°C en colonies larges. Il a un pouvoir pathogène sur les infections de la peau chez les brûlés et se développe dans les poumons des individus atteints de mucoviscidose. Il peut aussi provoquer des infections urinaires et des infections des bronches [10].



Figure II. 15 : Pseudomonas aeruginosa sous microscope.

➤ **Staphylococcus aureus :**

Ce sont des coques à Gram positif (environ 1µm de diamètre) de la famille des Micrococcaceae. Cette souche croît abondamment sur milieu gélose (colonies de 1 à 2 mm de diamètre). La culture est obtenue en 18 à 24 heures à 37 °C. L'espèce *S. aureus* est considérée le plus fréquemment comme pathogène pour l'homme, ils sont commensaux de la peau et des muqueuses de l'homme et des animaux. Il s'agit le plus souvent d'abcès cutanés et muqueux et qui peuvent être superficiels ou profonds. Leur toxine cause des pneumonies nécrosantes responsables de toxi-infections alimentaires [11].

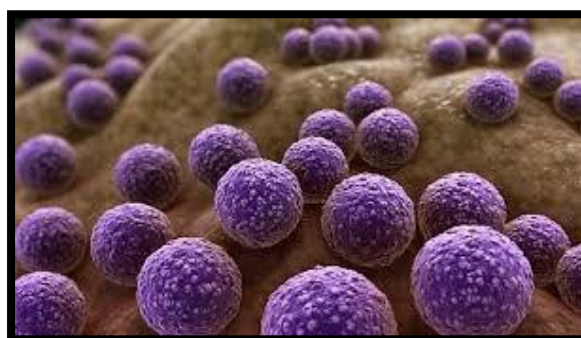


Figure II.16 : Staphylococcus aureus sous microscope.

➤ **Morganella morganii :**

Bacille à Gram-négatif de famille d'Enterobacteriaceae, mobile, aéro-anaérobie facultatif. Cette bactérie est commensale du tractus digestif de divers animaux. En effet, *Morganella morganii* a été isolée de l'intestin des mammifères (notamment de l'homme et du chien). Elle est aussi responsable d'infections extra intestinales beaucoup plus que les infections urinaires. Elle est très répandue dans divers environnements tels que : les sols et les eaux d'égout [12].

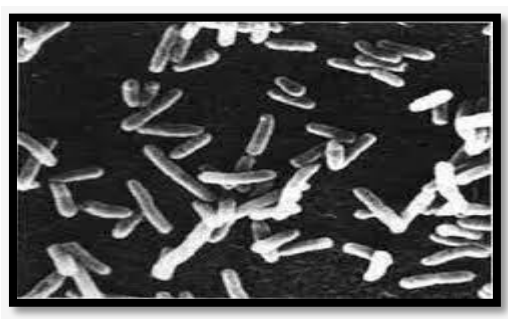


Figure II.17 : Morganella morganii sous microscope.

➤ **Enterococcus faecalis :**

C'est une bactérie à Gram-positif de la famille des Streptococcaceae, sous forme de cellule ovoïde, se cultive bien sur milieux ordinaires, les colonies sont assez larges, légèrement bombées, blanches ou gris-blanc. Les Enterococcus faecalis sont retrouvés partout dans l'environnement et signent une contamination fécale et au niveau des téguments et des muqueuses de l'homme et des animaux où ils vivent à l'état commensal (bouche et intestin), responsable d'infections du tractus urinaire, d'endocardites et d'infections intra-abdominales [13].

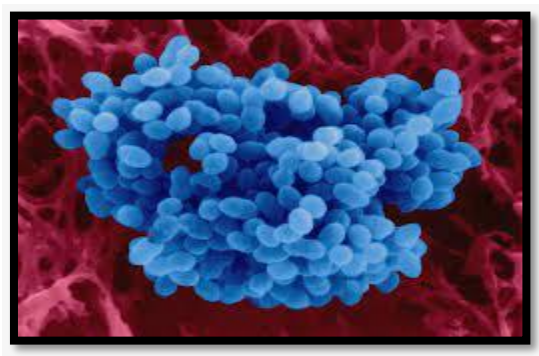


Figure II.18 : Enterococcus faecalis sous microscope.

➤ **Klebsiella pneumoniae :**

L'espèce Klebsiella pneumoniae est un bacille à Gram négatif, immobile, non sporulé, anaérobie facultatif et qui appartient à la famille des Enterobacteriaceae. La croissance est obtenue sur les milieux non sélectifs et des milieux sélectifs lactosés ; ceci après 24 heures d'incubation à 37°C. Isolée des eaux de surface, des eaux usées, des effluents industriels, du sol, du bois, de végétaux divers et des aliments, la Klebsiella provoque des infections urinaires et des surinfections des bronches chez les bronchitiques chroniques, voir des abcès du poumon [14].



Figure II.19 : Klebsiella pneumoniae sous microscope.

➤ **Staphylococcus coagulas-négative :**

Les staphylocoques sont des Cocci à Gram positif classiquement disposés en amas, immobiles, non sporulés. Actuellement on distingue 44 espèces. L'espèce *Staphylococcus*, se distingue généralement des autres staphylocoques appelés staphylocoques à coagulase négative (SCN) par la présence d'une coagulase. Les staphylocoques se développent bien sur gélose au sang ordinaire en donnant des colonies distinctes, isolées. La majorité des staphylocoques à coagulase négative sont des bactéries opportunistes essentiellement responsables d'infections nosocomiales [6].

II.2.2.2.3 Antibiotique :

Toute substance chimique produite par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes. Un antibiotique est une molécule toxique microbiostatique, ou microbiocide pour un groupe cible de micro-organismes (bactéries, champignons, virus, parasites eucaryotes...etc.). Généralement synthétisé par un micro-organisme mais souvent modifié chimiquement ou même synthétisé entièrement par les chimistes dont l'activité spécifique se manifeste à dose faible, de l'ordre du microgramme/ cm³ sur un micro-organisme. Chaque antibiotique a un spectre d'activité, limité ou large qui correspond aux différentes espèces microbiennes susceptible d'être sensibles à son action [12].

II.2.2.2.3.1 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.

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. Les principales familles chimiques des antibiotiques sont :

1. Famille bêta-lactamines : carboxypénicilline et céphalosporines.
2. Famille aminosides ou aminoglycosides.

3. Famille cyclines : tétracyclines, doxycycline.
4. Famille macrolides : érythromycine, oléandomycine.
5. Famille diaminopyrimidines : triméthoprime
6. Famille polypeptides : Polymyxine B [15].

II.2.2.2.4 Antibiogramme :

La détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques est une tâche délicate pour le laboratoire. L'information doit être correcte, précise et reproductible. Sur le plan technique, il existe plusieurs manières de faire un antibiogramme, le test de diffusion et la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) sont les méthodes les plus fréquemment utilisées [17].

II.2.2.2.5 Actions des antibiotiques sur les bactéries :

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 [18].

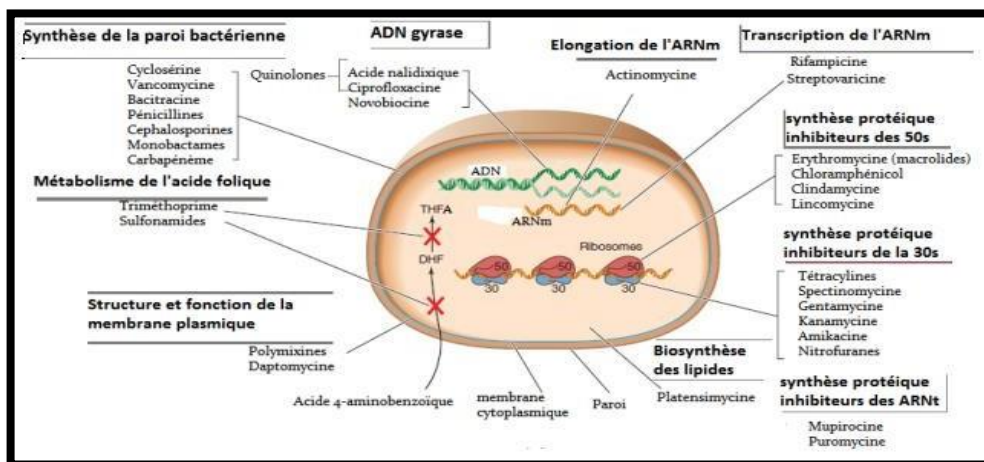


Figure II.20 : Mécanisme d'action des principaux antibiotiques.

II.2.3 Activité antifongique :

Concernant l'activité antifongique, les bases de Schiff, 2-amino-benzoïque acide thiazole et leurs complexes ont été testés contre la croissance des champignons pathogènes dont (*Aspergillus. Flavus*, *Aspergillus niger*, *Alternaria alternata*, *Rhizopus stolonifer*), en utilisant la méthode de diffusion en milieu agar, les résultats récoltés ont montré une activité antifongique significative contre la plupart de ces champignons. Par ailleurs, il a été observé que les complexes sont plus actifs que leur ligand correspondant [19].

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 [1].

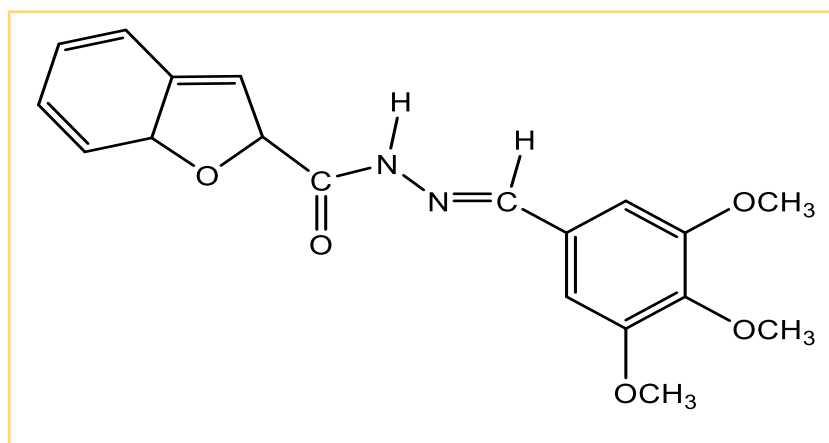


Figure II.21 : Structure de ligand de base de Schiff type malonyldihydrazide [20].

II.2.3.1 Champignons :

Les champignons, ou les mycètes, sont des organismes eucaryotes uni- ou pluricellulaires, incluant des espèces macroscopiques (macro mycètes) et d'autres microscopiques (micromycètes) d'aspect filamenteux ou lévuriforme. Ces derniers peuvent devenir visibles lorsque leur développement est important.

Ces champignons sont appelés couramment « moisissures », véritables agglomérats de filaments mycéliens et d'organes fructifères capables de coloniser des substrats très divers (végétaux, papier, cuir, murs...). Il s'agit d'organismes hétérotrophes (nécessitant une source de carbone et d'azote pour leur développement). Certains champignons sont unicellulaires (les levures) ou pluricellulaire dans le cas des champignons filamenteux. Ils forment des

hyphes, sortes de tuyaux plus ou moins larges contenant le cytoplasme. Les hyphes se développent par croissance de leurs extrémités. Elles se ramifient et forment ainsi une sorte de toile colonisant le substrat où elle dit :

Le mycélium. Les champignons se multiplient en général avec des spores [21].

Ces spores sont de deux types :

Les spores asexuées, servant la plupart du temps à la prolifération en masse du champignon, et des spores sexuées, souvent spores de résistance permettant au champignon de survivre des périodes désavantageuses.

L'enveloppe de la cellule fongique est constituée d'une paroi et d'une membrane, tout comme la cellule végétale ; la paroi fongique est composée à 80% de polysaccharides antigéniques et est formée de 3 couches :

1 : La couche interne, constituée de chitine, assure le maintien et la rigidité de la paroi.

2 : La couche intermédiaire, constituée de β -(1,3)-glucane, qui confère une certaine élasticité, à la paroi, est aussi le lieu d'ancrage des manoprotéines.

3 : La couche externe, constituée de manoprotéines [22].

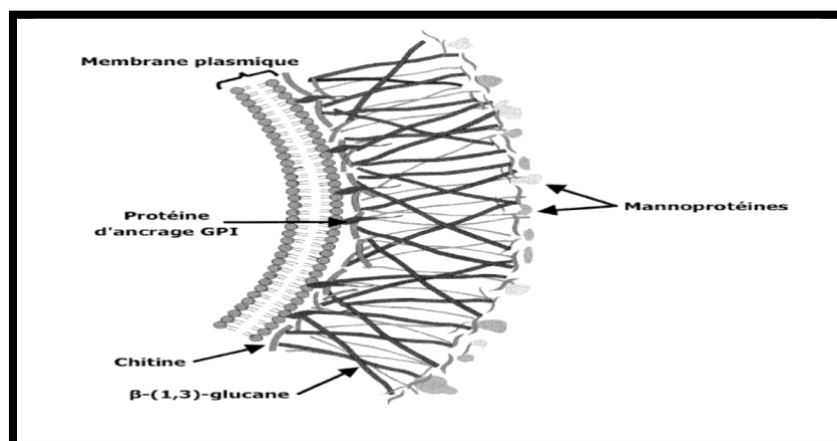


Figure II.22 : Structure de la paroi cellulaire et de la membrane cytoplasmique d'une cellule fongique.

Les champignons se divisent en deux groupes essentiels ; pathogènes et phytopathogènes.

II.2.3.2. Classification :

En mycologie médicale, il est pratique de distinguer plusieurs catégories de champignons potentiellement pathogènes pour l'homme, en fonction de leur morphologie.

II.2.3.3. Les levures :

Ce sont des organismes microscopiques, unicellulaires, à multiplication asexuée par bourgeonnement (blastospores), qui produisent parfois du mycélium et du pseudo-mycélium.

Il s'agit d'organismes hétérotrophes ; qui ne peuvent se développer qu'en présence de matières organiques [23].

Elles sont représentées essentiellement par *Candida*, mais il y a aussi *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Malassezia* et *Saccharomyces* [24].

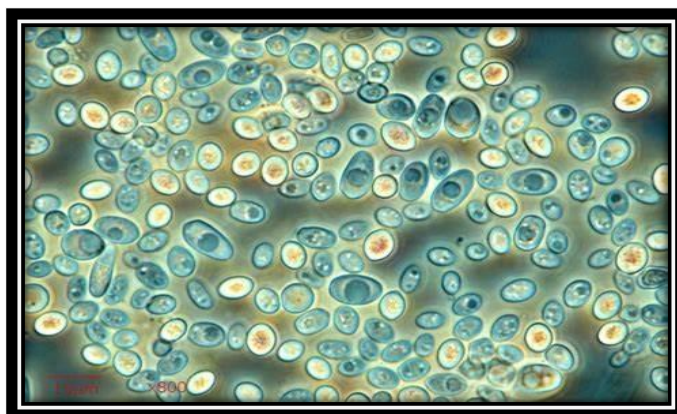


Figure II.23 : Levure

II.2.3.4 Les champignons filamenteux :

Ces organismes ont un système de filaments : des hyphes. Ils sont à multiplication asexuée par production de spore et fragmentation des hyphes [25].

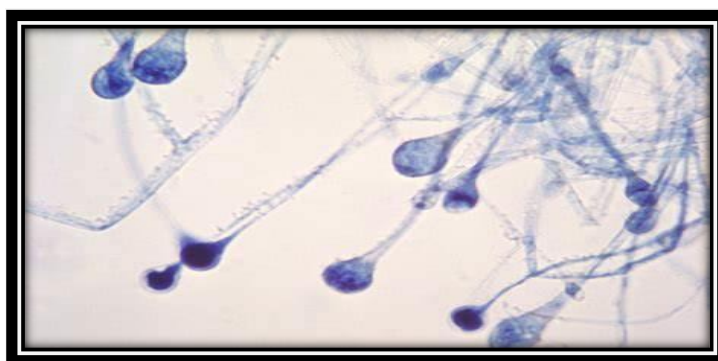


Figure II.24 : Champignons filamenteux

On en distingue deux types :

II.2.3.4.1 Les champignons à filaments septés :

✓ *Aspergillus*, *Fusarium*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium* ...etc.

✓ Les dermatophytes : qui sont des champignons kératinophiles, représentés par trois (03) genres : *Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton* [26].

II.2.3.4.2 Les champignons à filaments aseptés :

Ils sont représentés par la classe des zygomycètes (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*...etc.) Responsables des mucormycoses [24].

II.2.4 Activité antioxydant :

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.

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.

La base de Schiff N, N'-bis (4-nitrophenylmethylene) hexane-1,6-diamine est synthétisée et caractérisée par Guillaume (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.

Une nouvelle base de Schiff N-(2-hydroxyacetophenone)-3-oxapentane-1,5-diamine et son complexe métallique avec le Nickel(II) ($Ni_2(L)_2(NO_3)_2$), 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 ($IC_{50} = 8.1 \pm 0.078 \mu M$), tandis que l'inhibition de mannitol est présente une ($IC_{50} = 9.6 \mu M$), alors que le ligand de base de Schiff est dépourvu d'activité antioxydant. Cette excellente résistance antioxydante est due à la présence des groupes 4-nitro, 4-méthyl 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 enjoinde une activité antioxydante élevée induite par le mécanisme de transfert d'un électron.

Les chercheurs (2012), ont réussi à synthétiser une nouvelle série de bases de Schiff quinazoline-2,4-dione. Ensuite ils ont caractérisé 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 fluoro [26].

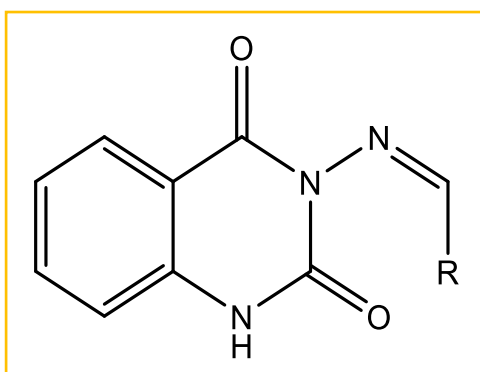


Figure II 25 : Structure de base de Schiff quinazoline-2,4-dione.

II.2.4.1 Les antioxydants :

Les antioxydants sont des molécules naturelle ou synthétiques qui possèdent la propriété de protégés les tissus vivants d'être endommager par les radicaux libres. Donc inhibe les processus d'oxydation dans ces phases initiales.

Le Pouvoir antioxydant est un caractère déterminant la tendance d'une molécule de piéger les radicaux libres en faible concentration et de grande efficacité [27].

II.2.4.2 Méthodes d'étude de l'activité antioxydante :

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité antioxydante in vitro par le piégeage de différents radicaux libres, ainsi que la méthode utilisant le radical libre DPPH• (diphénylpicrylhydrazyle) [28].

Parmi ces techniques, nous citons :

Le piégeage du radical libre DPPH• :

Le DPPH• (2,2-diphénylhydrazyl-1-picrylhydrazyl) est un radical libre stable de couleur violacée qui absorbe à 517 nm. En présence de composés anti-radicalaires, le radical DPPH• est réduit et change de couleur en virant au jaune. Les absorbances mesurées à 517 nm servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH•, qui est proportionnel au pouvoir antiradicalaire de l'échantillon [29].

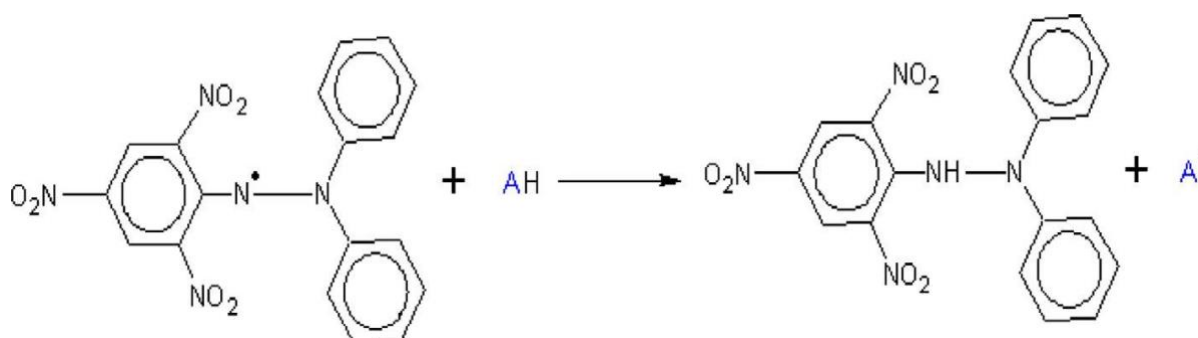


Schéma II.1 : Structure chimique du radical libre 2,2-diphényl-1-picryl hydrazyl et de sa forme réduite

II.2.5 Activités anticancéreuses :

Par définition, Le cancer est une tumeur maligne qui est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, conduisant à l'envahissement des tissus voisins par une croissance illimitée, l'invasion et la métastase des cellules. Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde, particulièrement dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires. Les bases de Schiff ont été présentées comme agents anticancéreux prometteurs.

En 2016 les chercheurs ont rapporté la synthèse et l'activité anticancéreuse des trois complexes de Fe (II), Cd (II) et Zn (II) avec une base de Schiff dérivée de la 2-amino-3 hydroxy pyridine et du 3-méthoxysalicylaldéhyde. Les auteurs ont montré que les résultats de la cytotoxicité indiquent que tous les complexes testés ont démontré une cytotoxicité puissante (IC₅₀ = 4,55-8,44 µg/ml) vis-à-vis des cellules cancéreuses HCT-116 et une

cytotoxicité puissante ($IC_{50} = 1,45-6,75 \mu\text{g/ml}$) contre les cellules cancéreuses HepG-2. Le complexe Cadmium a présenté l'effet de cytotoxicité le plus élevé avec une valeur CI_{50} de $4,55 \mu\text{g/ml}$, suivi du complexe avec une valeur de CI_{50} de $5,46 \mu\text{g/ml}$ et ensuite complexe avec une valeur de CI_{50} de $8,44 \mu\text{g/ml}$ dans le cas de cellules cancéreuses HCT- 116. Le complexe de cadmium a présenté l'effet de cytotoxicité le plus élevé avec une valeur de CI_{50} de $1,45 \mu\text{g/ml}$, suivi du complexe avec une valeur de CI_{50} de $1,76 \mu\text{g/ml}$ puis complexe avec une valeur de CI_{50} de $6,75 \mu\text{g/ml}$ dans le cas de cellules cancéreuses Hep- 2. Il a été repéré également que tous les complexes sont plus puissants que le ligand libre [30].

II.2.6 Activité anti-inflammatoire :

Les réactions inflammatoires sont induites par les infections microbiennes et virales ; l'exposition aux allergènes, les radiations et les produits chimiques toxiques, les maladies auto-immunes et chroniques, l'obésité, la consommation d'alcool, l'utilisation de tabac, et une alimentation riche en calories.

Plus récemment, en 2015 les chercheurs. Ont rapporté la synthèse et in vitro activité anti-inflammatoire des bases de Schiff de dérivés de quinazolinone [31].

Conclusion :

Au cours de cette étude bibliographique nous avons mis en évidence l'importance et l'activité des bases de Schiff et leurs complexes en biologie, ce qui montre que leur synthèse ne cesse de s'accroître. Toutefois, l'activité biologique des composés bases de Schiff mérite une étude plus approfondie. Bien que la recherche sur ce sujet soit à son début, un certain nombre de rapports qui tentent de divulguer les effets des bases de Schiff sur les agents pathogènes d'intérêt clinique ont été récemment augmentés. Les bases de Schiff se sont révélées être des pistes prometteuses pour la conception d'agents antimicrobiens plus efficace. Les progrès dans ce domaine, nécessitent une analyse des relations structure-activité des bases de Schiff, ainsi que le mécanisme d'action de ces composés.

References:

[1]: S. Muche, K. Harms, A. Biernasiuk 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...

[2]: S K. Tadavi, A.A. Yadav, et R.S. Bendre (2018), Synthesis and characterization of a novel Schiff base of 1, 2-diaminopropane with substituted salicylaldehyde and its transition metal complexes: Single crystal structures and biological activities transition metal chemistry. *Journal of molecular structure*, 1152, 223-231.

[3]: E M. Zayed, M.E. Desawy (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.

[4] : S. pasteur site web antibiotique .eu

[5] : Site web futura-sciences.com

[6] : C M. Da Silva, D L. Da Silva, L V. Modolo et R B Alves (2011), Schiff bases : A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2, 1–8.

[7] : JP. Flandrois. *Bactériologie Médicale*. Collection Azay. Puf. 2000.

[8] : M. mounira, these de doctorat (Synthèse, Caractérisation et Application Biologique de Nouveaux Ligands Bases de Schiff et Leurs Complexes métalliques) université ferhat abbas-sétif-1 faculté de technologie.

[9] : J.L. Avril, H. Daberbat, F. Denis, H. Montiel, *Bactériologie clinique*. 2ème édition, ellipses, Paris (1992). P375.

[10] : Jean-Pierre Dedet, *La microbiologie de ses origines aux maladies émergentes* 2ème édition Dnm Paris, 2007. P.20, 201

[11]: V. K. Singh, S. Utaida, L. S. Jackson, R. K. Jayaswal, B. J. Wilkinson and N. R. Chamberlain, *Microbiologie*, 153, 3162, 2007.

[12] : Favet, *Antibiotique et résistance bactérienne : offenses et contre – offensives*. Séminaire de bactériologie 7, 2013, P 1.

[13] : Alice de Chalvet de rochemonteix, Thèse doctorat vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'alfort -france (2009).

[14]: M. Perilli, A. Felici, A. Oratore, G. Cornaglia, G. Bonfiglio, G.M. Rossolini, G. Amico-sante, Characterization of the chromosomal cephalosporinases produced by *Acinetobacter lwoffii* and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 40 (1996) 715-719.

[15] : M. Laguerre, L.J. López-Giraldo, J. Lecomte, M. Pina et P. Villeneuve (2007), Outils d'évaluation in vitro de la capacité antioxydante. *Oilseeds and fats, Crops and Lipids*, 14(5), 278-292.

[16]: J Isawa, W Marchall (2018). *Biologie cellulaire et moléculaire de Karp*. Editeur De Boeck Supérieur (4ème édition), Louvain-la-Neuve

[17] : N. Guezlane–Tebibel., B Kahlouche., S. Athmani- Guemouri, *Microbiologie : Travaux pratique*.Office.p : des publications universitaire, 2009, P. 139.

[18] : E. Yousif, A. Majeed, K. Al-Sammarrae, N. Salih et J Salimon (2017), Metal complexes of Schiff base : Preparation, characterization and antibacterial activity. *Arabian journal of chemistry*, 10, 1639–1644.

[19]: M. El-ajaily, A. Maihub, U. Mahanta et k. Badhei (2018), Mixed ligand complexes containing Schiff bases and their biological activities. *Rasayan journal of chemistry*, 11(1), 166-174.

[20] : C. Tabuc, Thèse de Doctorat flore fongique de différents substrats et conditions optimales de production des mycotoxines l'institut national polytechnique de Toulouse P16-18, 24-25 38-43. 2007.

[21] : C. Basset, Recherche de composés antifongiques issus de bois durables amazoniens, Recherche de composés antifongiques issus de bois durables amazoniens, Université des Antilles et de la Guyane, 2011.

[22]: C.P. Selitrennikoff, Antifungal proteins, *Applied and environmental microbiology*, 67 (2001) 2883-2894.

[23] : J. Bouchara, M. Pihet, L. De Gentile, B. Cimon, D. Chabasse, Les levures et levures, *Cahier de Formation Biologie Médicale*, 44 (2010) 76-167.

- [24] : J. Chevrant-Breton, S. Chevrier, 37Infections fongiques systémiques, (2008).
- [25] : E. Denes, Les infections fongiques systémiques, Actualités pharmaceutiques hospitalières,1 (2005) 12-14.
- [26] : D. Chabasse, D. Martin, C. Guiguen et Richard-Lenoble, (2007). Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales Edition Anofel Elsevier Masson. 321 pages
- [27] : J. Pincemail, K. Bonjean, K. Cayeux, J.O. Defraigne, (2002), Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. Nutrition clinique et métabolisme, 16(4) : 233-239.
- [28] : C. Popovici, I. Saykova, B. Tylkowski, Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. Revue de génie industriel, 2009 4: P 2539.
- [29]: I. Parejo, V. Francesc, J. Bastida, A. rosas-romero, N. Flerlage, J. Burillo, C. Codina, Comparison between the Radical Scavenging Activity and Antioxidant Activity of Six Distilled and Nondistilled Mediterranean Herbs and Aromatic Plants, J. Agric. Food Chem, 2002, 50: 6882-6890.
- [30]: K. Hamid Musa, A. Abdullah, A. Al-Haiq, Determination of DPPH free radical scavenging activity: Application of artificial neural networks. Food Chemistry, 2016, 194 : 705–711.
- [31] : R. Imen, these de doctorat (synthèse et l'étude des propriétés bactériologique d'une série des bases de Schiff fluorées et pénicilliniques) UNIVERSITE kasdi merbah – Ouargla faculté des sciences appliquées département de génie des procédés.



CHAPITRE III :
PARTIE
EXPERIMENTALE

❖ But :

Le but de ce travail :

- ✚ La première partie, est consacré à réaliser :
 - ✓ La synthèse de deux ligands bases de Schiff.
 - ✓ Caractérisation et identification de leur structures par les méthodes spectroscopiques notamment spectrométrie UV/ visible, spectrométrie IR.
- ✚ Dans la deuxième partie :
 - ✓ L'étude du pouvoir antibactérien des bases de Schiff vis-à-vis des souches bactériennes (Gram (+) / Gram (-)) par la méthode de diffusion de disque.
 - ✓ L'étude du pouvoir antifongique des bases de Schiff.

Les réactions de synthèse de nos composés ont été réalisées au niveau du laboratoire pédagogique de Chimie, département des sciences de la matière. Université 08 Mai 1945, Guelma.

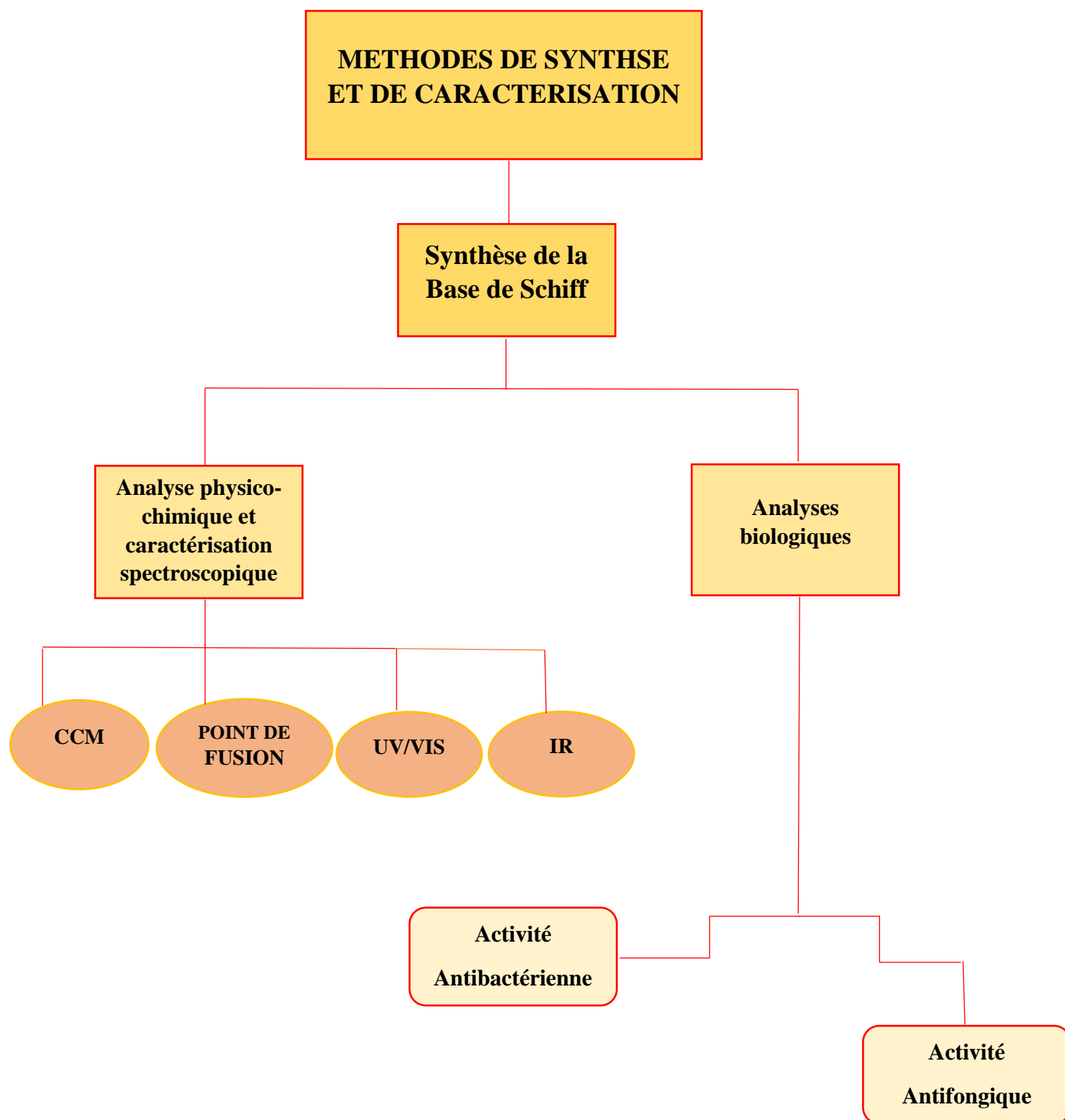


Figure III.1: Organigramme général de la procédure expérimentale.

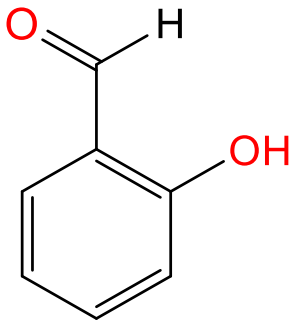
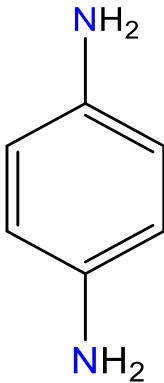
Partie A : Synthèse et caractérisation.

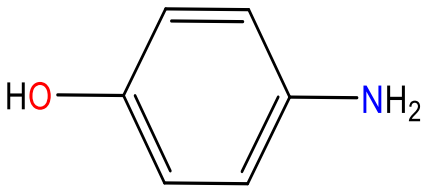
III.1. Produits utilisés :

III.1.1. Réactifs :

Les réactifs utilisés pour la synthèse des ligands sont :

Tableau III. 1 : Réactifs et leurs propriétés.

<i>Réactifs</i>	<i>Structures</i>
<p>Salicyaldéhyde :</p> <p>Autre nom : 2-hydroxybenzaldéhyde.</p> <p>Formule brute : C₇H₆O₂</p> <p>Masse molaire : 122.12 g/mol</p> <p>Masse volumique : 1,17 g/cm³</p> <p>Forme : liquide</p> <p>Couleur : jaune</p> <p>T° fusion : -7 C°</p>	
<p>Para-phénylènediamine :</p> <p>Autre nom : benzène-1,4-diamine.</p> <p>Formule brute : C₆H₈N₂</p> <p>Masse molaire : 108.14 g/mol</p> <p>Masse volumique : 1,14 g/cm³</p> <p>Forme : solide</p> <p>Couleur : noir</p> <p>T° fusion : 140.85 C°</p>	

P-aminophénol :	
Autre nom : 4-Aminophénol	
Formule brute : C ₆ H ₇ NO	
Masse molaire : 109.13 g/mol	
Masse volumique : 1,29 g/cm ³	
Forme : solide (poudre)	
Couleur : blanc	
T° fusion : 187,5 C°	
	

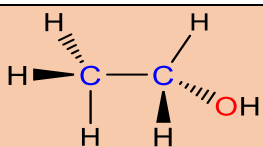
Ces produits ont été utilisés comme réactifs de départ dans la synthèse des bases de Schiff étudiés dans ce travail.

III.1.2. Solvants :

Le solvant utilisé dans notre synthèse est l'Ethanol.

Ethanol : ou alcool éthylique, est un alcool de formule semi-développée CH₃-CH₂-OH. C'est un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible dans l'eau.

Tableau III. 2 : Propriétés physicochimique de l'Ethanol :

 <p>Ethanol :</p>	
Formule brute :	C ₂ H ₆ O
Masse molaire :	46.068 g/mol
Masse volumique :	0.78 g/cm ³
Forme :	liquide
T° fusion :	-114 C°

III.2. Matériels utilisés :

Le matériel utilisé dans ces expériences est représenté dans le tableau suivant :

Matériels

Réfrigérant, Ballon Bicol (250 ml), barreau magnétique, plaque chauffante, pipettes pasteurs, Entonnoir à filtres, papiers filtres, plaques CCM, cristalliseur, thermomètre, verre de montre, béchers, éprouvette, agitateur magnétique. Spatule, balance, Etuve, banc kofler, poire, pince.

III.3. Techniques et appareillages utilisés :

◆ La pesé :

La précision du pesage est la base de résultats analytiques fiables. À cette fin, nous avons utilisé la balance électronique analytique de précision OHAUS pour peser les réactifs, et sa précision est de 10^{-4} g.



Figure. III. 2 : balance de types OHAUS.

◆ Point de fusion :

Ce terme signifie le changement d'état d'un matériau quand celui-ci passe d'un état solide à un état liquide. Le point de fusion est la température exacte nécessaire à cette transformation et sa détermination est très importante puisqu'elle est hautement dépendante de la pureté du matériel testé. Cette technique est donc utilisée pour définir la qualité d'une substance. ^[1]

Les points de fusion ont été déterminés par un appareil de banc Kofler. Ce dernier est défini comme suit, est une plaque constituée d'un alliage métallique recouvert d'un acier anticorrosion. L'alimentation électrique permet le chauffage d'une des extrémités à environ 260°C. L'autre extrémité n'est pas chauffée, il s'établit donc un gradient de température le long de la plaque.



Figure.III.3 : Appareil de Banc Kofler.

◆ **Filtration :**

La filtration et l'essorage consistent à séparer les phases liquide et solide d'un mélange hétérogène. Ces techniques reposent sur le même principe physique et ne diffèrent que par la nature de la phase d'intérêt. ^[2] Il existe plusieurs types de filtration, mais nous avons utilisé dans ce travail filtration simple

Filtration simple :

Elle se fait en utilisant la gravité pour filtrer le mélange. Le mélange est versé par le haut sur du papier filtre installé sur un entonnoir et le liquide coule au fond. Le solide est laissé sur le papier filtre.

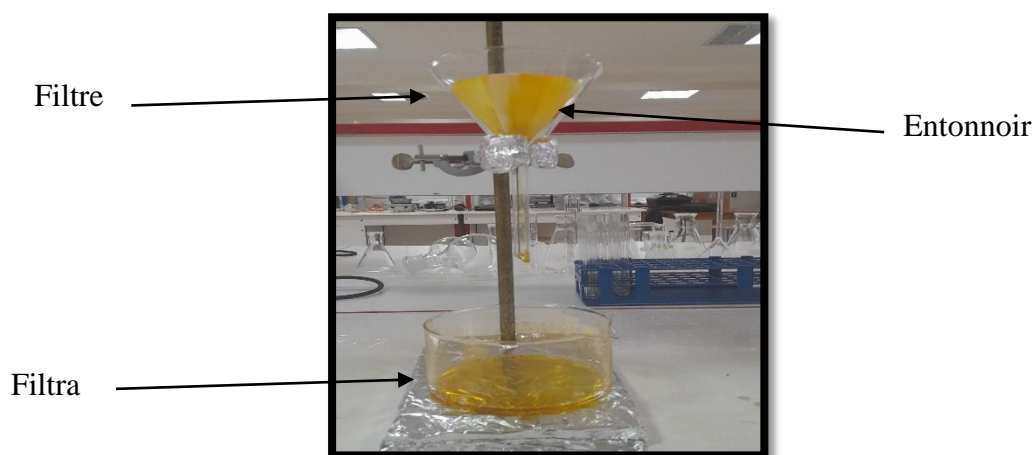


Figure.III.4 : Montage de filtration simple

◆ Recristallisation :

Le processus de recristallisation est utilisé pour purifier les composés organiques solides des impuretés, c'est-à-dire la cristallisation du composé dans un solvant adapté et ce procédé se fait en dissolvant la matière première (impure) dans le moins du solvant possible chaud, où il se dépose sous forme de cristaux par refroidissement.

◆ Rendement :

Le rendement chimique rend compte de l'efficacité de la réaction chimique étudiée. Le rendement désigne le rapport entre la quantité du produit obtenue et la quantité maximale qui serait obtenue si la réaction était totale. ^[3] Le rendement exprimé en %.

Pourcentage du rendement = (rendement réel / rendement théorique) * 100.

La masse théorique : est la masse obtenue lorsque tous les réactifs sont consommés.

◆ Chromatographie sur couche mince CCM :

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique d'analyse qualitative. Elle a pour but de séparer les produits d'un mélange et permet d'identifier un composé, de vérifier sa pureté ou de suivre l'avancement d'une réaction en analysant des prélèvements successifs du milieu réactionnel afin de mettre en évidence l'apparition du produit ou la disparition des réactifs. ^[4]

Elle repose sur le phénomène d'adsorption, où la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvant (éluant) et d'une phase stationnaire, du gel de silice immobilisé sur une plaque de verre ou une feuille semi-rigide d'aluminium. Les substances à analyser sont

déposées sur les plaques en question sur lesquelles les substances déposées migrent chacune à une vitesse spécifique à sa propre structure moléculaire qui dépend en fait de sa polarité, l'éluant utilisé et le type de plaques CCM employé. Ainsi, chaque point observé sur la plaque a sa constante physique, exprimée en facteur de rétention (R_f), définie par le rapport suivant :

$R_f = \text{distance parcourue par le soluté} / \text{distance parcourue par le front de solvant}.$

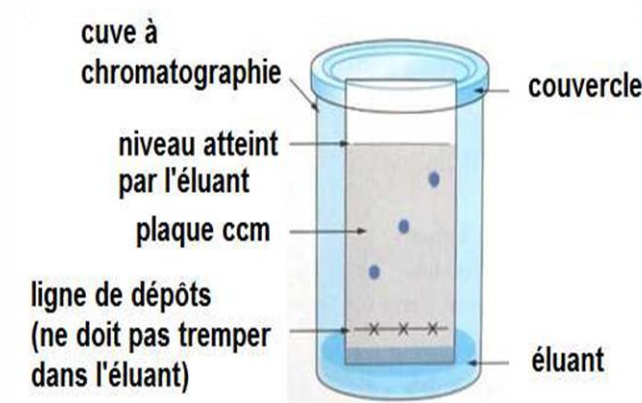


Figure.III.5 : Chromatographie CCM.

◆ Spectroscopie UV-visible :

Un spectre ultraviolet est une courbe, précisant les variations d'absorption d'énergie d'une substance soumise au rayonnement ultraviolet : Le tracé de cette courbe représente en effet l'intensité de l'absorption en fonction de la longueur d'onde.

La région UV du spectre s'étend de 10 à 400 nm, mais l'appareil usuel ne permet le tracé des spectres que pour des longueurs d'ondes supérieures à 190 nm. ^[5] La région visible s'étend de 400 à 800 nm.

Pour enregistrer le spectre UV visible d'une substance, on prépare une solution diluée de concentration définie que l'on introduit dans une cuve en verre (ou en quartz pour les longueurs d'ondes inférieures à 350 nm). Le solvant doit être transparent dans la zone de longueurs d'onde choisie. ^[6]

Les mesures spectrophotométriques ont été réalisées à température ambiante, par rapport au même solvant à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à double faisceau Shimadzu model UV1800 relié à un micro-ordinateur doté d'un programme d'analyse des Spectres. Nos

mesures ont été pratiquées au laboratoire de chimie appliquée (LCA) de l'université 08 Mai 1945 Guelma.



Figure. III.6 : Image photographique de spectrophotomètre UV-Visible Shimizu model UV1800.

◆ Spectroscopie infrarouge IR :

La spectroscopie infrarouge (parfois désignée comme spectroscopie IR) est une classe de spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique. Elle recouvre une large gamme de techniques, la plus commune étant un type de spectroscopie d'absorption. Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, elle peut être employée pour l'identification des composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon. Les tables de corrélation de spectroscopie infrarouge sont largement présentes dans la littérature scientifique. Le domaine infrarouge entre 4000cm^{-1} et 400cm^{-1} . [7]

Les rayons infrarouges sont divisés en trois domaines, comme indiqué le tableau suivant :

Tableau. III.3 : Domaines du spectre IR.

Domaine	Longueur d'onde (μm)	Nombre d'onde (cm^{-1})
IR proche	0,8 à 2,5	12500 – 4000
IR moyen	2,5 à 25	4000 – 400
IR lointain	25 à 1000	400 – 10
Le plus utilisé	2,5 à 15	400 - 670

◆ Gauss View 05 :

Les informations structurales et géométriques des molécules sont devenues de nos jours un complément indispensable aux études classiques expérimentales très utiles.

- Dans cette partie de l'étude théorique, qui est basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Ces études sont menées dans la programmation de Gaussian 09 W. et la fonctionnelle employée dans cette étude est couramment utilisée dans la littérature (Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr, **B3LYP**).
- La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une méthode de calcul quantique permettant l'étude de la structure électronique, en principe de manière exacte, très utilisée par précision raisonnable pour faible coût de calcul et meilleure précision souhaitée pour l'état fondamental (van der Waals, corrélation forte) et les états excités (excitations multiples).
- La méthode TD-DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps) a également été effectuée au même niveau de calcul B3LYP dans le modèle PCM, dans cette méthode de calcul, nous avons utilisé le DMSO comme solvant.

III.A.4. Montage expérimental :

Le montage expérimental exploité pour la synthèse est le montage à reflux, dont le but est de chauffer jusqu'à l'ébullition sans perte de matière. Il est constitué des éléments suivants : (Un agitateur magnétique, réfrigérant, ballon Bicol, barreau magnétique, pince plate) (Figure III.7).



Figure III.7 : Image photographique du montage à reflux.

III.5. Méthodologie :

III.5.1. Procédure de synthèse des ligands base de Schiff :

III.5.1.1. Synthèse des ligands :

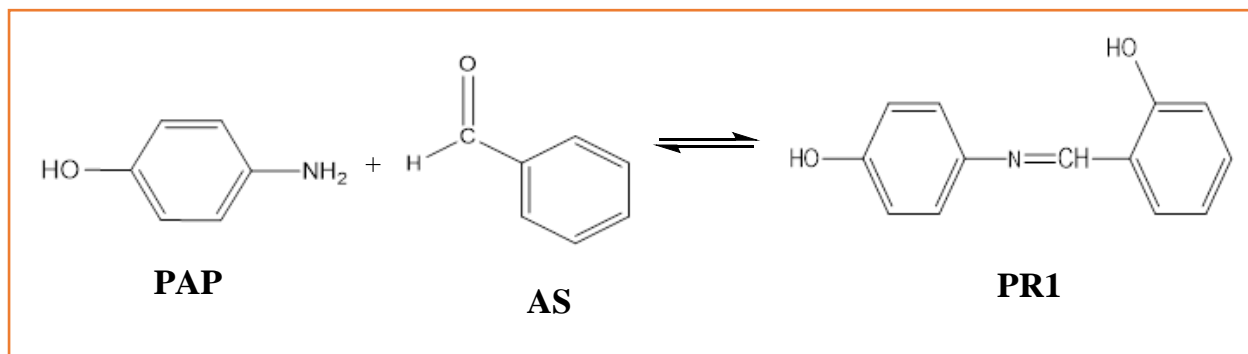


Schéma III.1. Réaction de Synthèse du ligand PR1.

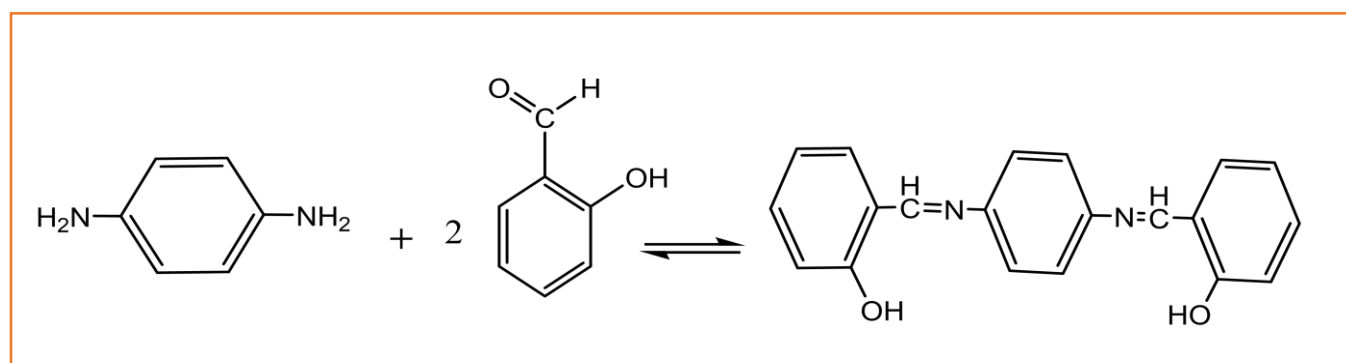


Schéma III.2. Réaction de Synthèse du ligand PAS.

Les ligands (PAS, PR1) utilisés dans ce travail ont été synthétisés selon la méthode opératoire classique, par condensation directe dans l'éthanol à reflux. Un mélange équimolaire de l'aldéhyde salicylique avec Para-phénylènediamine pour (PAS), pour le deuxième (PR1) nous avons utilisé le mélange de l'aldéhyde salicylique avec P-aminophénol. L'ensemble de chaque ligand est maintenu à reflux et sous agitation magnétique pendant environ deux heures. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante, lavé plusieurs fois à l'éthanol, puis concentré par élimination du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif ou filtration simple. Le produit obtenu, a été isolée sous forme de solide, est enfin de purifié par recristallisation et leur pureté a été vérifiée par CCM.

Une fois élaborée, la base de Schiff a été caractérisée par spectroscopies infra-rouge et UV-Visible.

III.6. Purification par recristallisation :

La recristallisation est une technique de purification d'un solide. Son principe repose sur la différence de solubilité, à chaud et à froid, du solide et de ses impuretés dans un ou plusieurs solvants. La solubilité d'un solide augmente généralement avec la température. Ainsi, lorsqu'il est solubilisé dans un solvant chaud, sa recristallisation peut être provoquée par le refroidissement de la solution. La recristallisation consiste à dissoudre le solide brut dans un solvant (ou un mélange de solvants) à chaud, puis à refroidir la solution pour provoquer la cristallisation du solide que l'on isole par filtration.

Partie B : activité biologique

Au cours de ce travail de fin d'étude, les molécules synthétisées ont été exploitées pour leurs activités biologiques, notamment leurs activités antibactérienne et antifongique au niveau du laboratoire d'analyses médicales « BIOSCOPE » Dr. ASSOUS D.Z, Bouchegouf, Guelma.



III.1. Matériels biologiques :






A. Instruments :

Les moyens utilisés pour les essais biologiques sont : étuve, autoclave, un réfrigérateur, micropipette, bain marie, bec bunsen, tubes à essai, flacons stériles, boîtes de Pétri, disques à papier buvard, disque de vancomycine (10 μ g), l'ampicilline, écouvillon, anse de platine, éprouvette.

B. Microorganismes testés :

➤ Cinq souches bactériennes référentielles de l'American type culture collection (ATCC), qui constitue d'excellents modèles pour la recherche des effets Antibactériens et/ou Antifongiques des différentes substances, notamment ;

Microorganismes testés	Photo de l'échantillon	Source de l'échantillon	Contrôle positif	Contrôle négatif
Escherichia coli ATCC 25922 (Bacilles Gram Négatif)		ECBU	Imipénem	DMSO
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 (Bacilles Gram Négatif)		ECBU	Cefepime	DMSO

<p>Klebsiella pneumoniae (Bacilles Gram Négatif)</p>		<p>ECBU</p>	<p>Imipénem</p>	<p>DMSO</p>
<p>Morganella morganii (Bacilles Gram Négatif)</p>		<p>ECBU</p>	<p>L'AMPICILLINE</p>	<p>DMSO</p>
<p>Staphylococcus aureus (Coccus Gram Positif)</p>		<p>ECBU</p>	<p>Imipénem</p>	<p>DMSO</p>
<p>Candida albicans</p>		<p>PV</p>	<p>/</p>	<p>DMSO</p>
<p>Candida spp</p>		<p>PV</p>	<p>/</p>	<p>DMSO</p>

Ces microorganismes sont pathogènes, responsables de certaines maladies infectieuses graves, elles proviennent du laboratoire d'analyses médicales « BIOSCOPE » Dr. ASSOUS D.Z de Bouchegouf, Guelma.

C. Milieu de culture utilisée

Les milieux de culture utilisés pour l'étude de l'activité antimicrobienne et antifongique de nos produits sont :

- Gélose Muller Hinton (MHA) pour les bactéries.
- Gélose Sabouraud Dextrose (SDA) pour les Champignons.

D. Condition d'incubation

- Les boites ont été inversées et incubées pendant 24 h à 37°C dans l'étuve.
- La sensibilité a été évaluée sur la base du diamètre de la zone d'inhibition contre les souches bactériennes à Gram positif et à Gram négatif.
- Les diamètres des zones d'inhibition ont été mesurés et comparés avec ceux du contrôle.

III.2. Activité antibactérienne :

L'évaluation de l'effet antibactérien des bases de Schiff est testée par la méthode de la diffusion sur gélose selon les recommandations NCCLS ^[8]. La méthode des disques est une méthode de diffusion des produits à tester à partir d'un disque de papier buvard qui permet de mesurer qualitativement la sensibilité des souches aux effets antimicrobiens.

La méthode des disques est choisie dans cette étude pour sa fiabilité et sa simplicité.

Cette méthode nous fournit des résultats préliminaires sur la sensibilité des souches et les activités antibactériennes du produit, grâce aux diamètres des zones d'inhibition apparaissant autour des disques mesurés en millimètres.

❖ Préparation des disques :

On utilise le papier buvard coupé en disque de 6 mm, ces derniers avoir un contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesurer.

Les disques une fois préparés, sont placés dans des tubes d'essai.

❖ Préparation de la souche du milieu :

Faire fondre le milieu Muller-Hinton (MH) dans un bain marie à 95 C°.

Verser lentement la souche de milieu en surfusion dans des boites de pétri de 4mm épaisseur.

Laisser refroidir et solidifier sur la paille.

III.2.1 Méthode de diffusion sur gélose

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 d'eau distillé stérile.

Cette opacité, correspond à une absorbance de 0.08-0.1 mesurée à 625 nm (OMS, 2005) ^[9]. Un inoculum est prélevé de cette suspension et immédiatementensemencé 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, ont 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 buvard stériles sont imprégnés de 10 µL de base de Schiff.

Les disques des contrôles négatifs sont imprégnés de DMSO, et le contrôle positif utilisé est un agent antibactérien standard qui est l'imipénem, L'ampicilline, cefepim.

Ces derniers sont déposés sur la surface de la gélose ensemencée suivie d'une incubation de 24 heures à 37°C.

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.

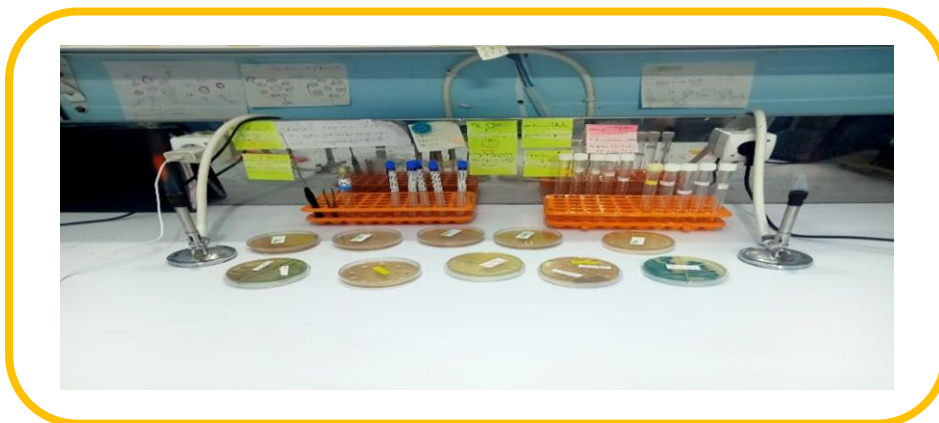


Figure III.8 : photo du Protocole expérimental de l'essai de l'activité antibactérienne de chaque composé.

III.3 Activité antifongique :

L'évaluation de l'effet antifongique des bases de Schiff est testée presque comme de l'activité antibactérienne avec quelques modifications.

III.3.1 L'activité antifongique par la méthode de diffusion sur gélose :

La souche fongique à tester est reprise dans un milieu nutritif agar non inhibiteur Sabouraud Dextrose Agar (SDA) afin d'obtenir des colonies isolées.

Après incubation à 37°C pendant une nuit, 4 à 5 colonies bien isolées sont transférées dans une solution saline dans un tube à essai.

La suspension fongique est ajustée en comparaison à un standard Mc Farland 0,5 (~10⁸ UFC/ml). Après l'ajustement, un écouvillonnage est réalisé et la surface fongique est laissée sécher pendant au moins 30 min.

Des disques de papier buvard de 6mm de diamètre sont placés sur le tapis fongique à l'aide d'une pince stérile en appliquant une légère pression sur l'agar, puis des prises de 15 µl des différentes concentrations des bases de Schiff sont déposées sur les disques.

Le contrôle négatif utilisé est le solvant DMSO pour la souche fongique. L'incubation se fait à 37°C pendant 24h.

Le résultat est exprimé en diamètre d'inhibition, les zones d'inhibition claires autour des disques indiquent la présence d'une activité antifongique. Le test a été exécuté en double.

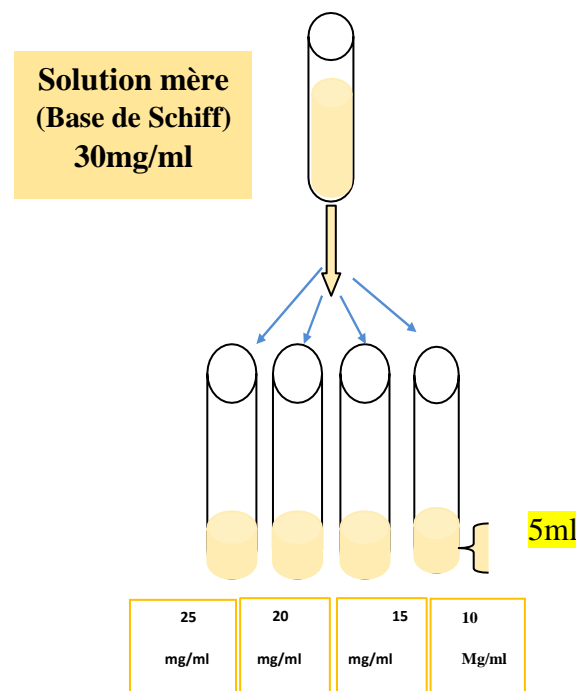


Figure III.9 : schéma de Réalisation de la gamme de dilution de base de Schiff



Figure III.10 : réalisation de la gamme de dilution de base de Schiff.

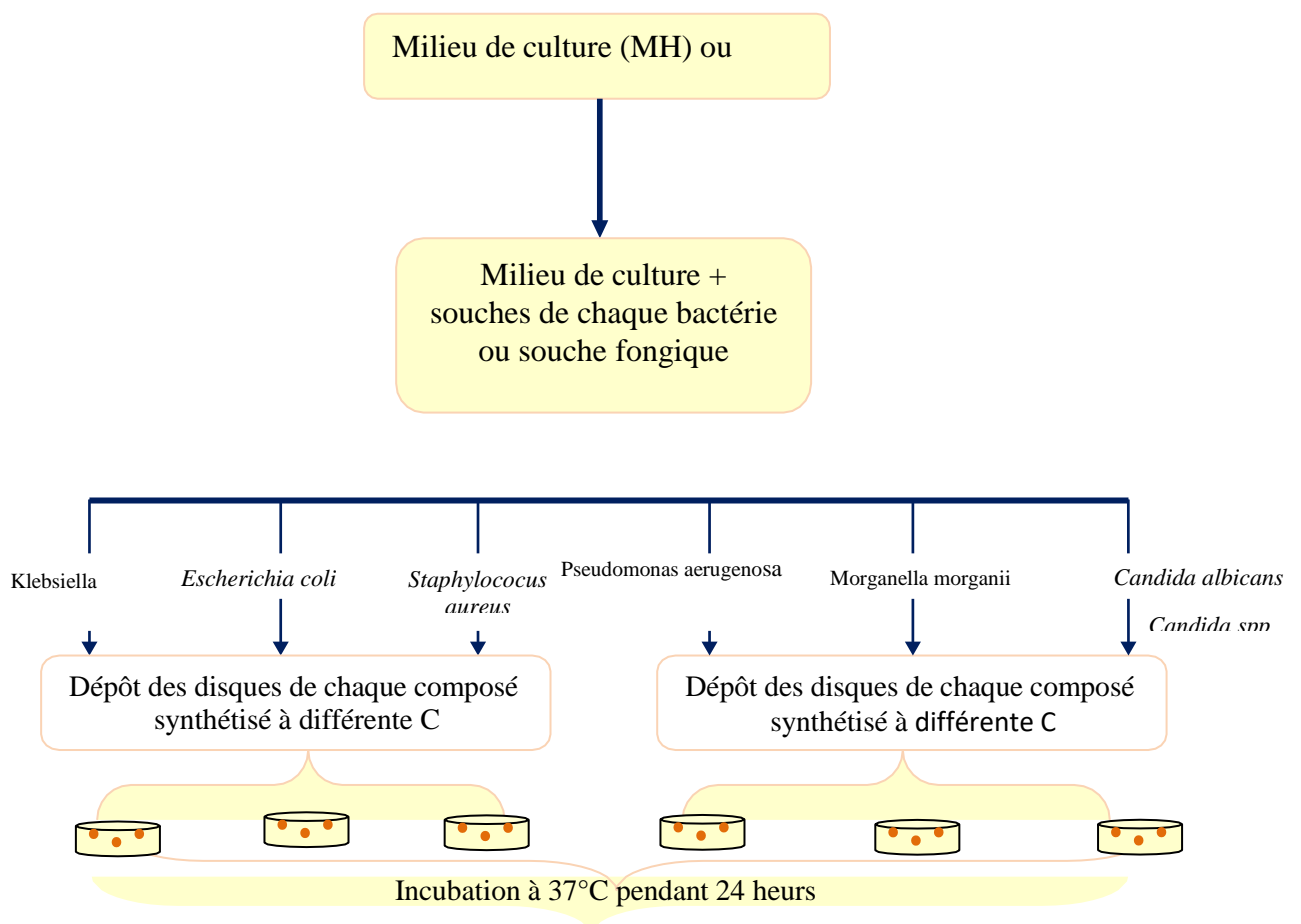



Figure III.11 : Protocole expérimentale de l'essai de l'activité antibactérienne et antifongique de chaque composé synthétisé.

Références :

- [1] : Bruice, P. Yurkanis, Chimie organique : fondements and applications, Ed., (2012).
- [2]: Scalepack, D. Otwinowski, Z. Minor, W. Methods de Enzymology. (Vol.276). Macromolecular Crystallography, cademic Press. P307.1997.
- [3] : Basdevant, J. Bataille, X. Fleury, P. Kohl, P. Robert, J. Dictionnaire de physique et de chimie, coll. Dictionnaires thématiques. Nathan. P346.2014.
- [4] : S. Boukhalat. Synthèse et Caractérisation d'une Nouvelle Série des Complexes M (II)-Azométhin-O-acétyl- β -DGlucosamine (Zn, Ni et Co). Diss. Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila, 2018. Partie II ,40 p
- [5] : M. Chavanne, A. Jullien et G.J. Odermato ; Chimie organique expérimentale, (1991).
- [6] : Boubab, mémoire de magister, université Ferhat Abbas-Sétif, (2011).
- [7] : H. Samahi, Synthèse et caractérisation des complexes bases de Schiff d'étain et du nickel. Mémoire de master. P19. 2019.
- [8]: P. Wayne, National committee for clinical laboratory standards. Performances standards for antimicrobial disc susceptibility testing, 2002. 12.
- [9] : OMS (2005). Standardisation de l'antibiogramme en médecine humaine à l'échelle nationale selon les recommandations de. Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. 3ème edition.



**CHAPITRE
IV :
Résultats et
Discussion**

Partie A : Synthèse et caractérisation :

La caractérisation des ligands a été réalisée à l'aide des méthodes suivantes :

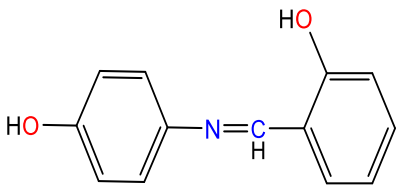

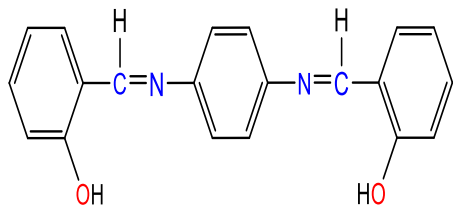

- ✓ Point de fusion.
- ✓ UV-Vis.
- ✓ L'avancement de la réaction a été suivi par CCM.
- ✓ Infra-rouge.

IV.1. Caractérisations des ligands obtenus :

IV.1.1. Caractérisations physico-chimiques des ligands PAS et PR1 :

Toutes les propriétés physico-chimiques des produits synthétisés sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.1 : Caractéristiques physico-chimique des bases de Schiff élaborées.

Base de Schiff	Rdt %	Aspect et couleur	T de fusion C°	Mode de purification
 <p>2-(((4-hydroxyphenyl)imino)methyl)phenol Chemical Formula: C₁₃H₁₁NO₂</p>	71.45	 <p>Cristaux jaune brun (PR1)</p>	142	Recristallisation dans l'éthanol
 <p>2,2'-((1,4-phenylenebis(azanelylidene))bis(methaneylylidene))d Chemical Formula: C₂₀H₁₆N₂O₂</p>	67.46	 <p>Cristaux oranges (PAS)</p>	131	Recristallisation dans l'éthanol

D'après les résultats du tableau ci-dessus, on peut dire que la synthèse effectuée s'est très bien déroulée dans les conditions opératoires utilisées, avec de bons rendements.

IV.2.2. Chromatographie sur couche mince :

Nous avons suivi les réactions par des tests de CCM.

- On a préparé des petites plaques CCM (5×7cm) sur lesquelles on a déposés des taches des produits obtenus et celle des produits de départ (réactifs)
- On a utilisé comme système d'éluion le n-hexane/chloroforme avec un rapport de V/V, 1/ 1
- La révélation des produits a été effectuée par une lampe 250 nm.



Figure IV.1 : Identification de ligand sur la plaque CCM.

Les produits finaux sont caractérisés par les rapports frontaux suivants :

Tableau IV.2: Le rapport frontal du ligand.

<i>Ligand</i>	<i>R_f = R_x/R</i>	<i>L'éluant</i>
PAS	1.6/4.3 = 0.37	n-hexane/chloroforme Le rapport 0.5/1.5
PR1	2.8/3.2 = 0.87	n-hexane/chloroforme Le rapport 1/1

Selon les résultats, les produits obtenus migrent en une seule tâche qui indique leurs pureté et avec des R_f différent qui indique l'efficacité de la réaction et l'obtention des produits désirées.

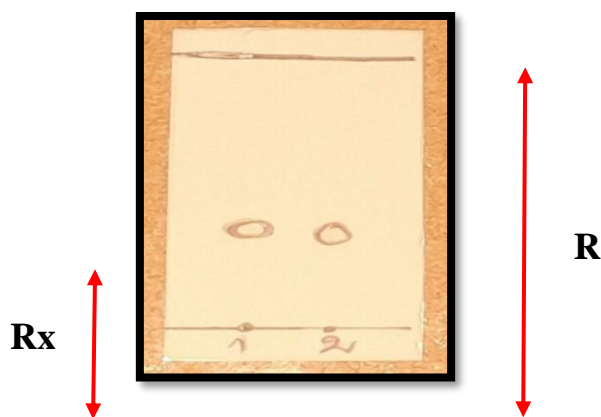


Figure.IV.2 : Plaque CCM.

IV.3. Caractérisation spectroscopique des ligands :

IV.3.1. Caractérisation par UV-Visible :

Les spectres UV-Vis sont le plus souvent utilisés en analyse quantitative par application de la loi de Beer Lambert, ce qui permet de calculer le coefficient d'absorption molaire ϵ .

Les spectres ont été enregistrés au Laboratoire (LCA) à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible Shimadzu model (RF-5301 PC) relié à un ordinateur sous Windows XP doté du logiciel Personal Software version 2.43. Les spectres UV-Vis des produits synthétisés, sauvegardés dans le domaine (200-800) nm. Tout le travail est effectuée par une solution diluée en utilisant le DMSO comme solvant pour ligand PAS et chloroforme pour ligand PR1 (Figures IV.3 et IV.4).

Pour les spectres électroniques théoriques nous avons utilisé la méthode TD DFT avec le niveau de calcul B3LYP/6-311+g (d, p) dans le modèle PCM (Polarized continuum model), en utilisant DMSO comme solvant pour L_{PAS} et chloroforme pour L_{PR1} .

◆ Interprétation des spectres UV-Visibles des ligands :

✚ Ligand PR1 :

Le spectre électronique du ligand montre l'existence de trois bandes à 240, 270 et 349 nm.

- La bande d'absorption à 349 nm correspondant à la transition ($n-\pi^*$) du groupe chromophore azométhine ($C=N$). Cette bande est observée à 360 nm dans le spectre théorique.
- Les autres transitions (240 et 270 nm) pour le spectre expérimental et 253 nm dans le spectre théorique ; sont ($\pi-\pi^*$) du groupe phénolique et du groupe azométhine.

✚ Ligand PAS :

Les spectres électroniques (théorique et expérimental) du ligand montrent deux bandes intenses d'haute énergie et absorption élevée ; une bande à 373 nm dans le spectre expérimental et 558 nm dans le spectre théorique ; correspondant à la transition ($n-\pi^*$) du groupe chromophore azométhine (C=N).

- La transition ($\pi-\pi^*$) est observée à 279 et 281 nm dans les spectres expérimental et théorique respectivement.

Il existe une petite différence dans le domaine visible due au système conjugué présent dans la structure des ligands, Il est important à signaler qu'un déplacement chromophore de la longueur d'onde du deuxième ligand nommé PAS par rapport au premier PR1 avec une augmentation de l'intensité de l'absorbance.

Le tableau ci-dessous rassemble la totalité des transitions de ces composés, obtenues expérimentalement et par modélisation moléculaire.

Tableau IV.3 : Longueurs d'onde expérimentales et théorique du ligand.

Composé	Expérimental			Théorique	Transitions
	λ_{\max} (cm ⁻¹)	Absorbance	ϵ (l.mol ⁻¹ . Cm ⁻¹)		
PR1	240	0,7048	7048	253	$\pi-\pi^*$
	270	0,3874	3874		$\pi-\pi^*$
	349	0,7891	7891	360	$n-\pi^*$
PAS	279	0.2920	2920	281	$\pi-\pi^*$
	373	0.7950	7950	558	$n-\pi^*$

Ainsi les calculs obtenus théoriquement sont approximativement les mêmes que ceux obtenus expérimentalement.

IV.3.2. Analyse par Infrarouge :

✚ Ligand PR1 :

Les spectres IR des produits synthétisés ont été réalisés à l'aide d'une spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), Nos échantillon sont traitée se forme d'une poudre est soumis à l'analyse IR par pastillage dans le bromure de potassium (KBr) :

- L'apparition d'un pic à 1258 cm^{-1} correspond à la fonction iminique (base de Schiff) c.-à-d. la présence de vibration d'élongation (C-N) et un pic à 1625 cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation (C=N). Dans les spectres théoriques ces pics sont observés à 1284 et 1677 cm^{-1} respectivement.

- En outre, la vibration de valence du groupe OH est apparue à 3418 cm^{-1} dans le spectre expérimental et à 3834 cm^{-1} dans le spectre théorique.

- La fréquence de vibration de la liaison C-O est observée respectivement à 1017 et 1188 cm^{-1} dans les spectres expérimental et théorique, et on remarque l'absence d'un pic de carbonyle C=O de $1670-1820\text{ cm}^{-1}$ c.-à-d. la présence de la fonction alcool.

Le tableau suivant résume les principales bandes de vibration :

Tableau IV.4 : Principales bandes caractéristiques de l'IR pour PR1.

Formules	Bande d'absorption (cm^{-1}) (Expérimental)	Bande d'absorption (cm^{-1}) (Théorique)	Intensité
O-H	3418	3834	Forte
C-H (aromatique, déformation)	787-839	762	Forte
C=N	1625	1677	Forte
C-N	1258	1284	Forte
C=C (aromatique)	1515	1537	Forte
C-O (alcool)	1017	1188	Faible

✚ Ligand PAS :

Le spectre IR du ligand PAS est constitué de plusieurs bandes. Chaque bande provient d'élongation ou déformation d'une liaison chimique.

L'analyse de ces spectres montre l'apparition d'une bande large d'intensité grande vers 3200 cm^{-1} , elle correspond au groupement phénolique (OH). Dans le spectre théorique cette bande est observée 3600 cm^{-1} .

Un pic est observé à 1662 cm^{-1} dans le spectre expérimental et à 1670 cm^{-1} dans le spectre théorique, il est dû à la vibration d'élongation de la liaison C=N.

De faible bande apparaissent à 750 cm^{-1} (spectre expérimental) et 766 cm^{-1} (spectre théorique) correspondent la vibration de déformation de liaison C-H aromatique.

La fréquence de vibration de la liaison C-O est observée respectivement à 1189 et 1128 cm^{-1} dans les spectres expérimental et théorique.

Les principales bandes de vibrations expérimentales et théoriques du PAS sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau IV.5 : Principales bandes caractéristiques (théorique et expérimental) de l'IR pour PAS.

Formules	Bande d'absorption (cm^{-1}) (Expérimental)	Bande d'absorption (cm^{-1}) (Théorique)	Intensité
O-H	3200	3838	Forte
C-H (aromatique, déformation)	750	766	Faible
C=N	1662	1670	Forte
C-N	1399	1214	Forte
C=C (aromatique)	1609	1525	Forte
C-O (alcool)	1189	1128	Faible

Partie B : Activité biologique

IV.1 Activité antimicrobienne :

L'activité antibactérienne des ligands base de Schiff a été déterminée par la technique de diffusion sur agar en utilisant cinq souches bactériennes e 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 IV-6.

L'échelle d'estimation de l'activité antimicrobienne est donnée par Barros et collaborateur. Ils ont classé les diamètres des zones d'inhibition (D) de la croissance microbienne en 5 classes :

- Très fortement inhibitrice : $D \geq 15$ mm
- Fortement inhibitrice : $12 \text{ mm} \leq D \leq 15$ mm
- Modérément inhibitrice : $10 \text{ mm} \leq D \leq 11.9$ mm.
- Légèrement inhibitrice : $7 \text{ mm} \leq D \leq 9.9$ mm.
- Non inhibitrice : $D < 7$ mm.

A) Activité antibactérienne du ligand PAS :

Tableau IV.6 : Activité antibactérienne du produit PAS, contre les Bactéries à Gram positif et à Gram-négatif [zone d'inhibition (mm)].

	diamètres	D'inhibition	(Mm)			
Concentration (µg/ml)	300	250	200	150	100	TEMOIN (+)
Escherichia coli	8 ± 0.1	36 ± 0.2	6	6	6	40 ± 0.2
Pseudomonas aeruginosa	25 ± 0.5	13 ± 0.1	28 ± 0.3	17 ± 0.3	7.5 ± 0.2	30 ± 0.3
Klebsiella pneumoniae	6	15 ± 0.1	6	6	6	40 ± 0.3
Morganella morganii	6	32 ± 0.2	6	6	6	37 ± 0.2
Staphylococcus aureus	6	6	6	6	6	56 ± 0.3

A partir des résultats du test, on constate clairement que le composé n'a présenté aucune activité inhibitrice pour *Escherichia coli* aux concentrations de 200 et 100 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* et *Morganella morganii* aux concentrations de 300, 200, 150, 100 $\mu\text{g/ml}$ et *Staphylococcus aureus* à toutes les concentrations.

Une légère activité a une concentration de 100 $\mu\text{g/ml}$ dans le cas de *Pseudomonas aeruginosa* et une concentration de 300 $\mu\text{g/ml}$ dans le cas d'*Escherichia coli*.

Les micro-organismes les plus sensibles étaient, *Escherichia coli* et *Morganella morganii* à une concentration de 250 $\mu\text{g/ml}$, le diamètre d'inhibition est égal à 36 mm pour *Escherichia coli* et 32 mm dans le cas de *Morganella morganii*.

Suite à ces résultats, le PAS est jugé modérément active contre les souches *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*, avec diamètre d'inhibition de 15 et 13 mm à des concentrations de 250 $\mu\text{g/ml}$ respectivement.

La figure IV.7 montre les diamètres d'inhibition en fonction des différentes concentrations de la base de Schiff PAS.

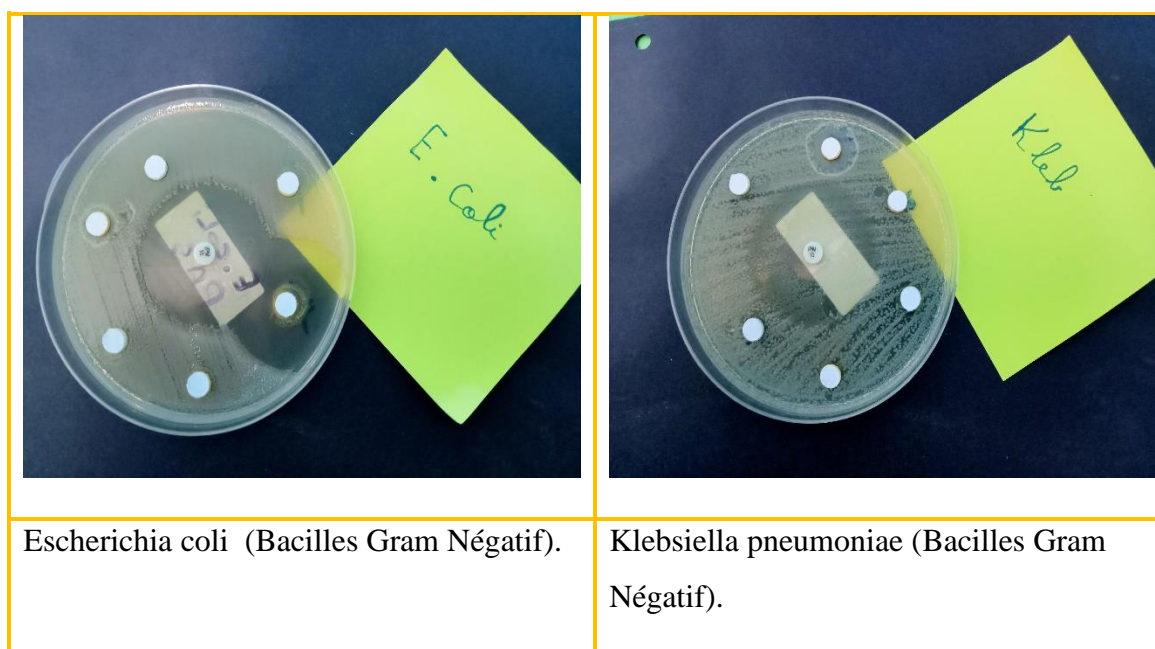




Figure IV.7 : Antibiogramme du ligand PAS.

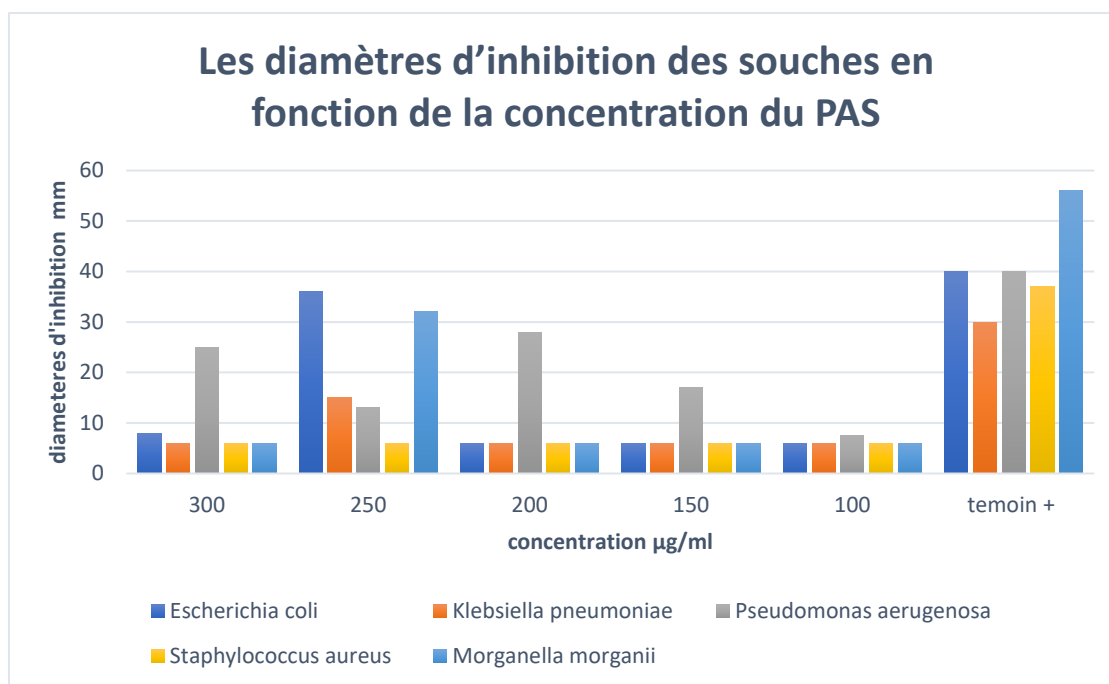


Figure IV.8 : Les diamètres d'inhibition des souches en fonction de la concentration du PAS

En conclusion, L'évaluation de l'activité antibactérienne du ligand PAS vis à vis plusieurs souches bactériennes montre que la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* est la bactérie la plus sensible parmi toutes les souches bactériennes testée, mais cette activité appréciable reste inférieure à celle obtenue avec l'antibiotique standard.

b) Activité antibactérienne du ligand PR1.

Le test de sensibilité bactérienne à notre composé PR1 est regroupé dans le Tableau IV.7. Les valeurs indiquées sont les moyennes de trois mesures. L'action inhibitrice se traduit par l'apparition d'une zone d'inhibition autour du disque de papier imprégné par le composé testé.

Tableau IV.7 : Activité antibactérienne du ligand PR1, contre les bactéries à Gram positif et à Gram-négatif [zone d'inhibition (mm)].

	diamètres	D'inhibition (mm)				
Concentration (µg/ml)	300	250	200	150	100	TEMOIN (+)
Escherichia coli	20 ± 0.2	6	6	6	6	42 ± 0.2
Pseudomonas aeruginosa	19 ± 0.1	14 ± 0.3	12 ± 0.1	14 ± 0.1	10 ± 0.2	37 ± 0.3
Klebsiella pneumoniae	6	6	13	14	15	40 ± 0.3
Morganella morganii	6	9 ± 0.2	15 ± 0.1	6	6	37 ± 0.2
Staphylococcus aureus	6	6	6	6	6	12 ± 0.3

Le ligand PR1 a montré une zone d'inhibition modérée avec *Pseudomonas aeruginosa* à une concentration de 100 µg/ml, le diamètre d'inhibition est égal à 10 mm

Une faible activité avec *Morganella morganii* à une concentration de 250 µg/ml, le diamètre d'inhibition est égal à 9 mm, et n'a montré aucune activité sur *Staphylococcus aureus* à toutes les concentrations préparées.

Le composé PR1 est eu une bonne activité contre *E. coli* à une concentration de 300 µg/ml le diamètre d'inhibition est égal à 20 mm, *Morganella morganii* à la concentration de 200 µg/ml le diamètre d'inhibition est égal à 15 mm

Les micro-organismes les plus sensibles à ce composé étaient avec *Pseudomonas aeruginosa* aux concentrations 300, 250, 200, 150 µg/ml, les diamètres d'inhibition sont égaux à 18, 14, 14, 12, mm

La figure IV.10 montre les diamètres d'inhibition en fonction des différentes concentrations de la base de Schiff PR1.

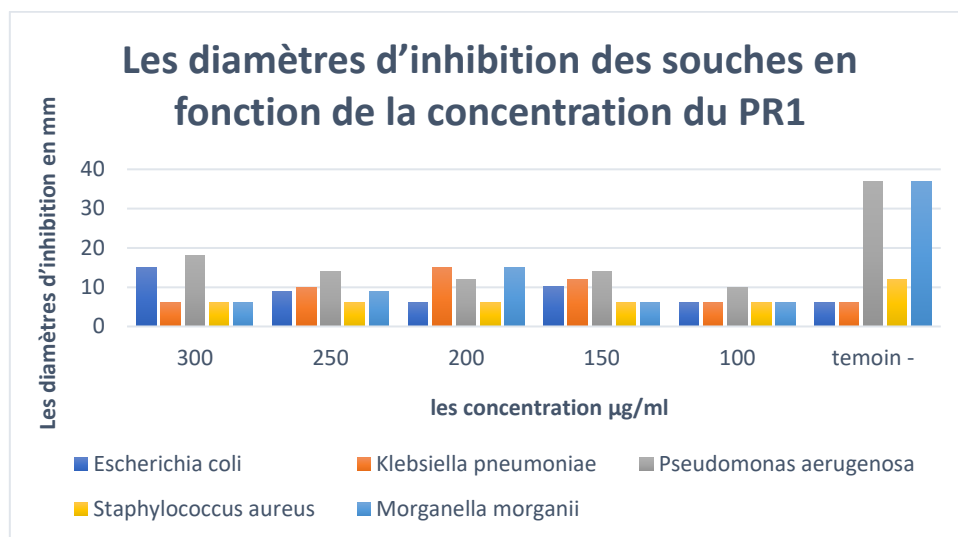
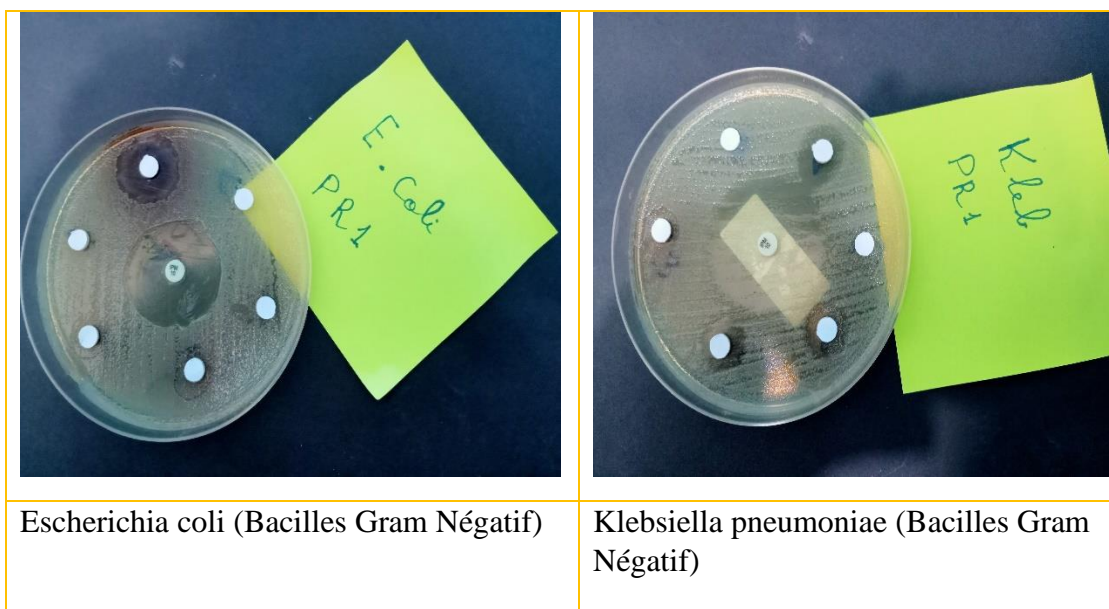


Figure IV.9 : Les diamètres d'inhibition des souches en fonction de la concentration du PR1.



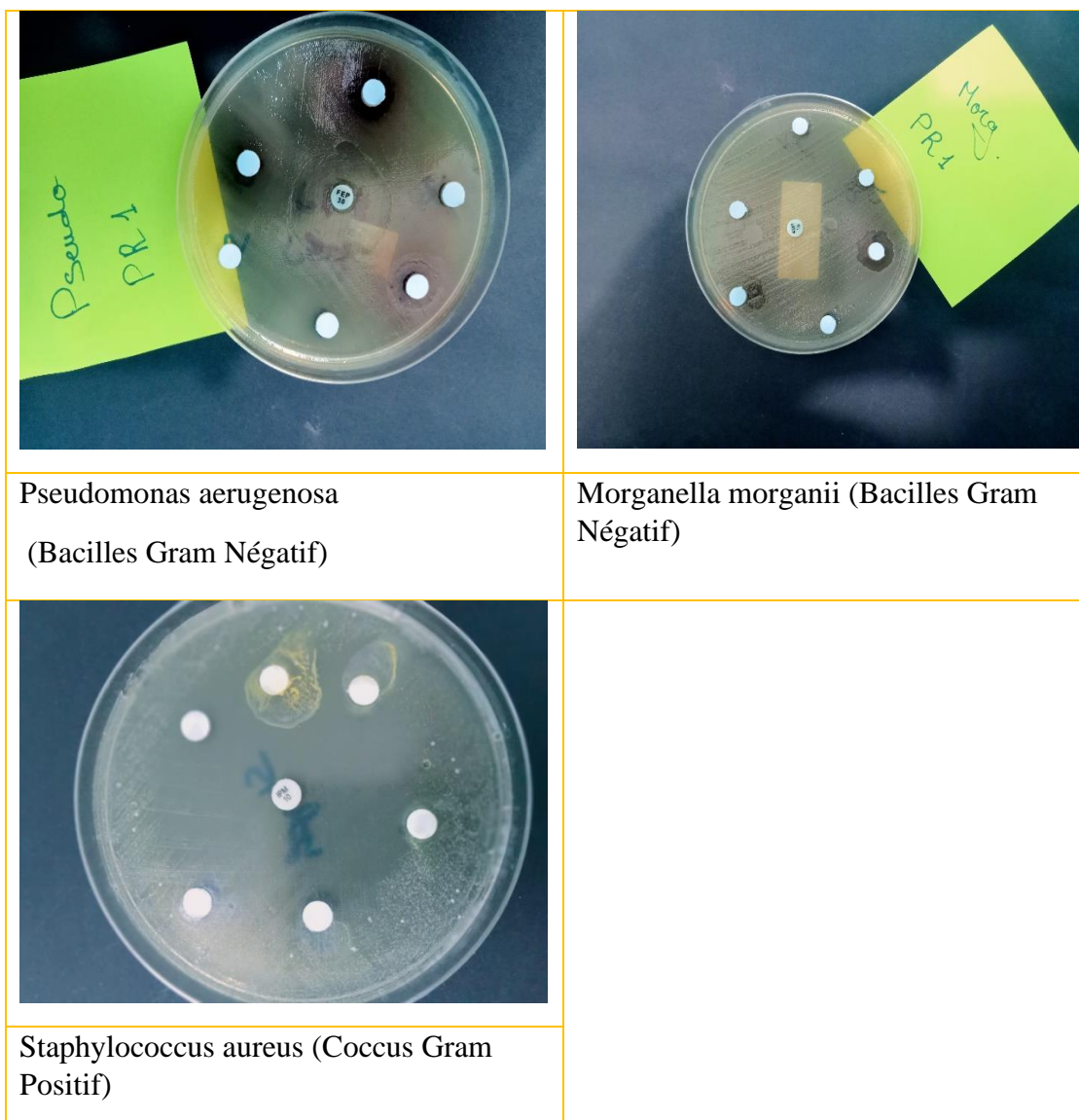


Figure IV.10 : Antibiogramme de ligand de base de Schiff PR1

IV.2. L'activité antifongique

Les résultats des diamètres d'inhibition de l'activité antifongique de nos composés PR1, et PAS sont indiqués dans le tableau IV.8 :

Tableau IV.8 : Les résultats des diamètres d'inhibition de l'activité antifongique de nos composés PR1.

	diamètres d'inhibition mm				
Concentration	300	250	200	150	100
µg/ml					
Candida Albicans (PAS)	15 ± 0.2	9 ± 0.1	6	10.1 ± 0.1	6
Candida spp (PAS)	6	10 ± 0.1	15 ± 0.1	12 ± 0.1	6
Candida Albicans (PR1)	20 ± 0.1	15 ± 0.1	16 ± 0.2	10 ± 0.1	6
Candida spp (PR1)	15 ± 0.1	6	6	10 ± 0.1	6

Les résultats ont révélé que ces composés présentent des degrés variables d'effets inhibiteurs sur la croissance de la souche *Candida albicans*. La base de Schiff PAS est le composé PR1 présentait une activité modérée avec des diamètres des zones d'inhibition allant de 8 à 14 mm, pour la concentration 150 µg/ml du PR1 et des concentrations de 150,250 µg/ml du PAS le diamètre d'inhibition est de (10) (10.1 et 9) mm respectivement.

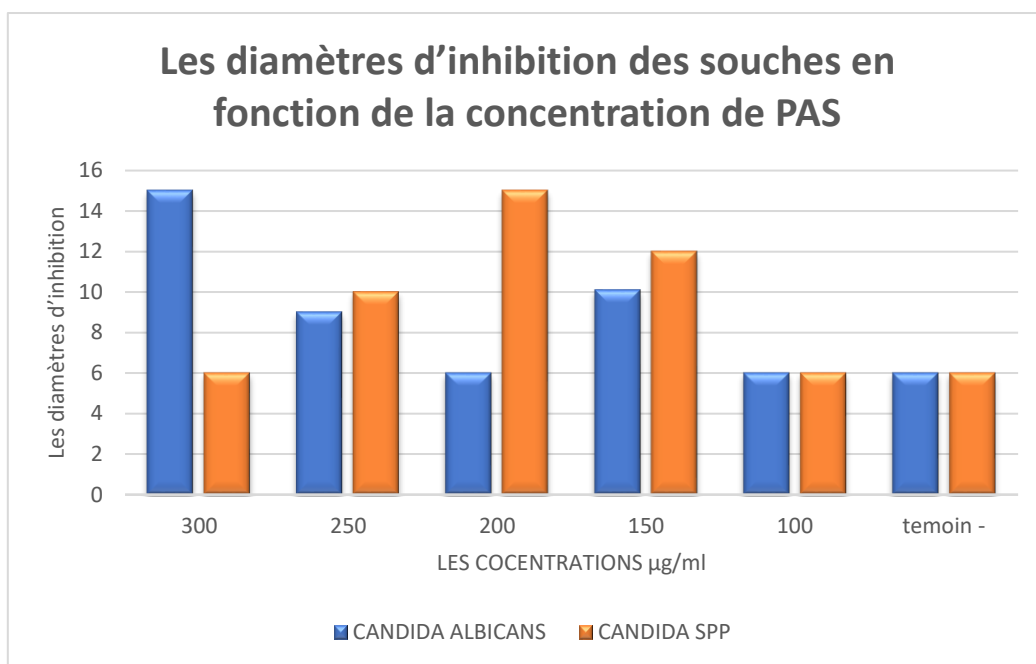
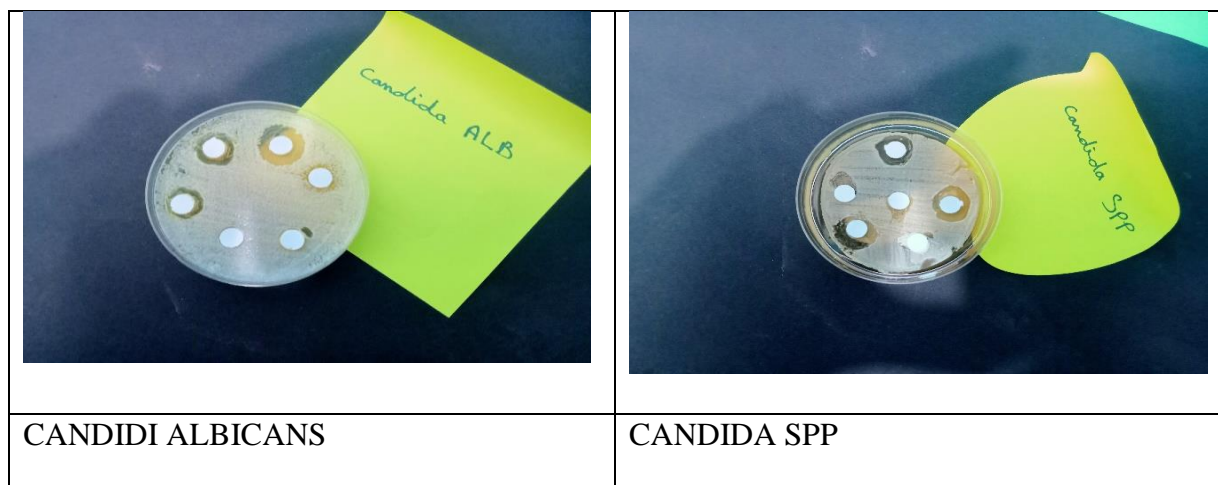


Figure IV.11 : Les diamètres d'inhibition des souches fongiques en fonction de la concentration de PAS.



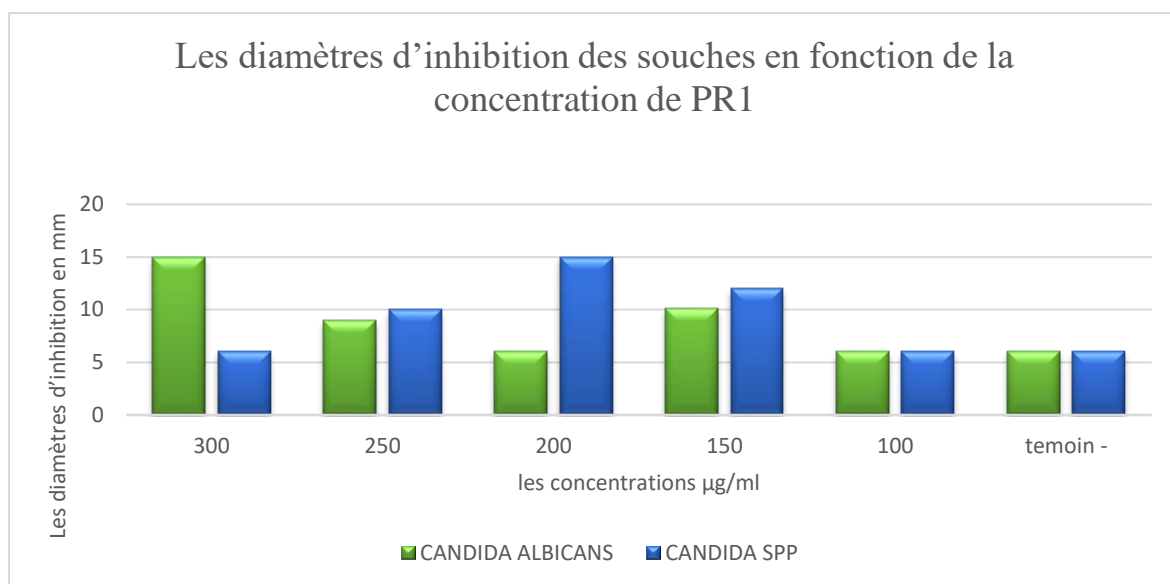


Figure IV.12 : Les diamètres d’inhibition des souches en fonction de la concentration de PR1.

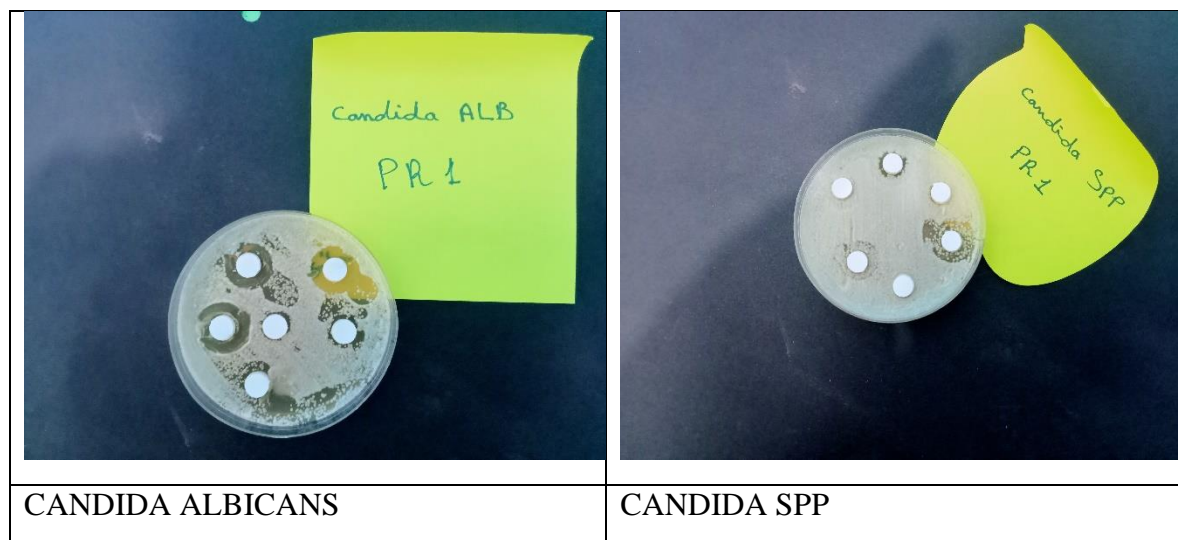


Figure IV.13 : Antibiogramme des souches fongiques de ligand de base de Schiff PR1.

Alors que la base de Schiff PAS n’a présenté aucune activité inhibitrice pour Candida Albicanes et Candida SPP dans les concentrations 100, 200 et 300,100 µg/ml respectivement et présente une légère activité à une concentration de 150,200 et 250 µg / ml avec Candida SPP de diamètre d’inhibition 12,15, 10 mm respectivement.

Aussi une très fortement inhibitrice de diamètre d’inhibition est égal à 20, 15,16 mm a les concentrations, 300, 250,200 µg/ml et de diamètre 15 mm a la concentration 300µg/ml dans le cas de Candida SPP pour le ligand PR1.

Et diamètre d'inhibition est égal à 15 mm à la concentration 300 µg/l dans le cas de *Candida albicans* pour le ligand PAS.

Comme vu précédemment, l'action antimicrobienne de nos composés PAS et PR1 peut être facilement attribuée à la structure de base ; des chromophores azométhine

Globalement, Les composé PAS, PR1 ont présenté un large spectre d'action sur les bactéries et les souches fongique testées. Notons que le pouvoir antibactérien de la base de Schiff PAS s'est révélé plus important que PR1.