

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

Réalisé par :

TEBANI Roumaïssa

BOUCHAHED Zeyneb

Intitulé

**SYNTHESE, CARACTERISATION ET ETUDE DU
POUVOIR ANTIOXYDANT DES LIGANDS A BASE DE
SALICYLALDIMINE**

Sous la Direction de :
Dr SERIDI Saida

Juin 2024

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profonde gratitude à Dieu Tout-Puissant de nous avoir donné la force, la foi et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous adressons ensuite nos plus vifs remerciements à Mme SERIDI Saïda, Docteur à l'Université de Guelma, pour sa direction éclairée, ses conseils avisés et sa disponibilité constante tout au long de ce projet. Sa bienveillance et son exigence nous ont permis de progresser et d'accomplir ce travail avec rigueur.

Nous remercions également les membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce mémoire et de l'enrichir de leurs remarques précieuses.

Notre reconnaissance s'étend aux directeurs du laboratoire LCA où nous avons effectué les caractérisations UV-vis.

Un immense merci à Manel CHETTIBI, doctorante en deuxième année de chimie à l'université de Guelma, pour son aide précieuse et son temps consacré. Nous lui souhaitons tout le bonheur et la réussite possible dans ses projets futurs.

Nous sommes particulièrement reconnaissants à Dr. Drabla Tahar et Melle Chiheb Nadia pour leur aide précieuse et leur disponibilité.

Enfin, nous remercions tous les enseignants du département "Sciences de la matière" pour leur contribution à notre formation tout au long de notre cursus universitaire.

Merci à tous ceux qui nous ont soutenus et encouragés tout au long de ce parcours.



Dédicace

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

A ma très chère mère : je vous te remercie pour tout le soutien et l'amour qui vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Je te dédie ce travail en témoignages de mon profond amour.

A mon très cher père : aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours en pour vous. Ce travail est le fruit de des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes frères : Louaï et Mouatez belleh.

A ma petite sœur : Razane.

Toute ma grande famille.

Mes belles amies.

Dounia, Ikram, Manel, Rania, Belkís, Amir, Mouhmed, Merci pour votre soutien moral et encouragements vous m'avez appris la patience et la concentration sur mon travail.

Et une dédicace spéciale à-moi-même et à mon adorable binôme Roumaïssa.

Sans oublier toutes les personnes qui je porte dans mon cœur.

Zeyneb

Dédicace

À travers ces mots, je souhaite exprimer ma gratitude envers mes proches qui ont été mes soutiens inconditionnels tout au long de mon parcours.

*À mes chers parents, **Maman Ferial et Papa Messaoud,***

Vous avez été mes guides et mes sources d'inspiration, m'encourageant à poursuivre mes rêves avec détermination. Ce mémoire vous est dédié en témoignage de ma reconnaissance pour votre amour inconditionnel.

*À mon mari bien-aimé, **Sofiane,***

Je te remercie pour ton soutien constant et ta patience durant la réalisation de ce projet. Tu as été ma force et mon rocher, me motivant à aller de l'avant même dans les moments difficiles.

*À mes enfants adorés, **Nedjla et Youcef Fakhir Eddine,***

Je vous dédie ce mémoire avec l'espoir qu'il vous inspire à poursuivre vos rêves avec courage et détermination. Vous êtes ma plus grande fierté et ma source de bonheur infini.

*A mes chers frères, **Houssem et Mehdi,***

Je vous remercie pour votre soutien indéfectible et votre amitié sincère.

*À la mémoire de mes chères grand-mères, **Mami Hadda et Mama Chama,** Votre souvenir demeure une source de réconfort et de force dans ma vie.*

*À **Zeyneb,** ma précieuse binôme,*

Merci pour ton soutien, ta collaboration exemplaire et ton amitié sincère. Ton enthousiasme, ta rigueur et tes compétences ont été essentiels à notre réussite.

Je suis fière de ce que nous avons accompli ensemble et reconnaissante d'avoir partagé cette expérience avec toi.

Et à tous ceux qui m'ont soutenu et aimé, je vous exprime ma profonde gratitude.

Roumaïssa

Sommaire

Sommaire

Remerciements

Dédicace

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des schémas

Liste des abréviations

Résumé

Abstract

الملخص

Introduction générale..... 1

Références bibliographiques 3

Chapitre I :

Etude bibliographique sur les bases de Schiff

Introduction 5

I.1. Préparation des bases de Schiff..... 5

I.2. Mécanisme réactionnel de la formation des bases de Schiff 7

I.3. Propriétés physiques et chimiques des bases de Schiff 8

I.3.1. Propriétés Physiques 8

I.3.1.1. Aspect 8

I.3.1.2. Point de Fusion 8

I.3.1.3. Rotation de la Double Liaison 8

I.3.1.4. Conjugaison 8

I.3.2. Propriétés Chimiques 8

Sommaire

I.3.2.1. Stabilité	8
I.3.2.2. Réactivité	9
I.3.2.3. Conformation	9
I.4. Classification des bases de Schiff	9
I.5. Méthodes de synthèse des bases de Schiff	12
I.5.1. Réaction des aldéhydes et des cétones avec les amines primaires	13
I.5.1.1. Synthèse par reflux	13
I.5.1.2. Synthèse assistée par micro-onde	13
I.5.1.3. Synthèse par broyage	14
I.5.1.4. Synthèse par irradiation par ultrasons	15
I.5.1.5. Synthèse par irradiation infrarouge	15
I.5.1.6. Synthèse d'imines par Condensation	16
I.5.1.7. Synthèse de bases de Schiff à l'aide de catalyseurs naturels	17
I.5.2. Réaction de composés organométalliques avec des nitriles	18
I.5.3. Réaction des phénols et des éthers de phénols avec des nitriles	19
I.5.4. Méthode de synthèse oxydative aérobie	19
I.5.5. Réaction des amides métalliques	20
I.6. Complexes métalliques de bases de Schiff	20
I.6.1. Formation de complexes stables	20
I.6.2. Méthodes de synthèse des complexes métalliques	21
I.7. Activité biologique des bases de Schiff	21
I.7.1. Propriétés Biologiques des Bases de Schiff	21
I.7.2. Rôle des bases de Schiff dans la Biosynthèse des Acides Aminés	22
I.7.3. Exemples d'Activité Biologique	22

Sommaire

I.8. Applications des bases de Schiff.....	22
I.8.1. En synthèse organique.....	22
I.8.2. Catalyse	23
I.8.3. Industrie des Colorants.....	24
I.8.4. Industries Alimentaire	24
I.8.5. Industrie Agrochimique.....	24
I.8.6. Applications Analytiques	26
I.8.7. Applications en chimio-sensibilité	26
I.8.8.Applications Biomédicales.....	26
Conclusion.....	27
Références bibliographiques	27

Chapitre II :

le stress oxydant

Introduction	35
II.1. Espèces Réactives de l'Oxygène	35
II.1.1. Définition	35
II.1.2. Causes de la production d'Espèces Réactives de l'Oxygène	36
II.1.3. Sites de production d'Espèces Réactives de l'Oxygène dans l'organisme	37
II.1.4. Rôle et dangers des Espèces Réactives de l'Oxygène sur l'organisme humain.....	38
II.2. Stress oxydant.....	39
II.2.1. Introduction au stress oxydant	40
II.2.2. Conséquences du stress oxydant	40
II.3. Antioxydants.....	40
II.3.1. Introduction	41

Sommaire

II.3.2. Classification des antioxydants	41
II.4. Différentes méthodes de mesure du pouvoir antioxydant	47
II.4.1. Caractéristiques des méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant	48
II.4.2. Méthodes utilisant les mécanismes de transfert d'électron (SET)	48
II.4.2.1. TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity)	49
II.4.2.2. DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl)	49
II.4.2.3. FRAP (Ferric reducing antioxidant power)	50
II.4.3. Méthodes utilisant les mécanismes de transfert d'hydrogène (HAT)	51
II.4.3.1. ORAC (Oxygen radical absorbance capacity)	51
Conclusion	52
Références bibliographiques	53

Chapitre III :

Partie expérimentale

Introduction	57
III.1. Matériels utilisés	57
III.2. Techniques et appareillages utilisés	58
III.2.1. Chromatographie sur couche mince CCM	58
III.2.2. Point de fusion	58
III.2.3. Spectroscopie d'absorption UV-Visible	59
III.2.4. Spectroscopie Infrarouge (IR)	60
III.3. Logiciels	61
III.3.1. Gauss View 06	61
III.3.2. Chem Draw	61
III.4. Synthèse des bases de Schiff	62

Sommaire

III.4.1. Synthèse par la méthode conventionnelle	62
III.4.1.1. Montage expérimental.....	62
III.4.1.2. Procédure de synthèse de ligand base de schiff :	63
III.5. Activité antioxydante	63
III.5.1. Test de piégeage du radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)	63
III.5.2. Pouvoir réducteur du fer (Ferricreducingantioxidant power FRAP)	65
Référence bibliographique	67

Liste des figures

Chapitre I :

Etude bibliographique sur les bases de Schiff

Figure I.1: Représentation générale des bases de Schiff.	5
Figure I.2: Réaction de Schiff pour la préparation d'imines.	6
Figure I.3: Formation du carbinolamine.	7
Figure I.4: Mécanisme réactionnel général de formation des Imines.	7
Figure I.5: Structure de l'oxime et phenylhydrazone.	9
Figure I.6: Conformation préférée des bases de Schiff.	9
Figure I.7: Synthèse assistée par Micro-ondes de N-sulfonylimines	14
Figure I.8: Synthèse quantitative solide-solide d'azométhines.	15
Figure I.9: Formation de N-benzylidenanilines par irradiation par Infrarouge.	16
Figure I.10: Synthèse de bases de Schiff en milieu aqueux.	17
Figure I.11: Synthèse de bases de Schiff catalysées par des produits naturels.	18
Figure I.12: Addition de réactifs organométalliques aux nitriles.	19
Figure I.13: Réaction des phénols avec nitriles.	19
Figure I.14: Synthèse oxydative des imines à partir d'alcools et d'amines.	20
Figure I.15: Synthèse oxydative des imines à partir des amines.	20
Figure I.16: Exemple de complexe métallique de base de Schiff.	21
Figure I.17: Exemples de bases de Schiff biologiquement actives.	22
Figure I.18: L'application des bases de Schiff en tant que matériau de départ dans la synthèse organique.	23
Figure I.19: 4-bromobenzonitrile avec l'acide phenylboranique.	24

Liste des figures

Chapitre II :

le stress oxydant

Figure II.1: Causes de la production d'Espèces Réactive de l'Oxygène	36
Figure II.2: Génération des Espèces Réactives de l'Oxygène	37
Figure II.3: Antioxydants contre les radicaux libres	41
Figure II.4: Structure chimique de la vitamine C.	43
Figure II.5: Structure chimique de la vitamine E.	43
Figure II.6: Structure chimique du glutathione.	44
Figure II.7: Structure chimique de β -carotène.	44
Figure II.8: Structure chimique des flavones	45
Figure II.9: Vitamine E dans les noix et β -carotène dans les carottes	46
Figure II.10: Structure chimique du BHT.	46
Figure II.11: Oxydo-réduction de l'ABTS en ABTS+	49
Figure II.12: Radical DPPH et sa forme réduite	50
Figure II.13: Réaction de la méthode FRAP	51

Chapitre III :

Partie expérimentale

Figure III.1: Chromatographie sur couche mince.	58
Figure III.2: Image photographique de Banc Kofler.	59
Figure III.3: Spectrophotomètre UV-Visible.	60
Figure III.4 : Spectrophotomètre Infrarouge.	61
Figure III.5: Image photographique de montage au reflux.	63
Figure III.6: Structure de DPPH* durant la réduction.	64

Liste des figures

Liste des tableaux

Chapitre I :

Etude bibliographique sur les bases de Schiff

Tableau I.1: Classification des bases de Schiff.	10
---	----

Chapitre II :

Etude sur le stress oxydant

Tableau II.1: Rôle et dangers des Espèces Réactives de l'Oxygène sur l'organisme humain .	39
---	----

Tableau II.2: Avantages et inconvénients des antioxydants naturels et synthétiques.	46
--	----

Tableau II.3: Caractéristiques des méthodes SET et HAT.....	48
---	----

Liste des schémas

Chapitre I :

Etude bibliographique sur les bases de Schiff

Schéma I.1: Classification des bases de Schiff.	10
Schéma I.2: Méthodes de synthèses de bases de Schiff.	12

Liste des abréviations

Abréviations	Signification
FRAP	Ferric reducing-antioxydant power
DPPH	2,2- diphényl-1-picrylhydrazyl
CUPRAC	La capacité antioxydante par réduction du cuivre
TRAP	Procédure d'amplification de répétition de télomères
ABTS	Acide 2,2'-azino-bis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
Fe²⁺	Ion ferreux
Fe³⁺	Ion ferrique
FeCl₃	Chlorure ferrique
K₃Fe(CN)₆	Ferricyanure de potassium
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
IC₅₀	Concentration inhibitrice médiane
EDTA	Éthylènediaminetétraacétique
RMgX	Réactif de Grignard.
NaCl	Chlorure de sodium
HCL	Acide Chlorhydrique
DO	Densité optique
SAM	Synthèse assistée par micro-ondes.
DMSO	Diméthylsulfoxyde
PH	Potentiel hydrogène
LDL	Lipoprotéine de basse densité.
AND	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
SOD	Superoxyde dismutase.
GPx	Glutathion peroxydase.
HAT	Transfert d'atome d'hydrogène
SET	Transfert d'électron.
OH	Groupe hydroxyle
TCA	Trichloroacide Acétique
O₂^{•-}	Radical superoxyde
CCM	Chromatographie sur couche mince

Liste des abréviations

DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité.
B3LYP	Becke-3 parameters-Lee, Yang, Parr.
UV-VIS	Ultraviolet/Visible
R²	Coefficient de corrélation
I%	Pourcentage d'inhibition
%	Pourcentage
C°	Degré Celcius
M	Molaire (mol/l)
mM	Milli molaire
λ	Longueur d'onde.
mg	Milligramme
μg/ml	Microgramme par Millilitre
μl	Microlitre
nm	Nanomètre
RT	Room température
ε	Coefficient d'extinction molaire.
AAs	Acide ascorbique.
BS	Base de Schiff
MO	Micro-ondes
g	Gramme
KBr	Bromure de potassium.
PAV	4-(((4-hydroxyphenyl) imino) methyl)-2-methoxyphenol.
PSM	2-(((4-hydroxyphenyl) imino) methyl) phenol.
BS	Base de schiff
PS I	Photosystème I
PS II	Photosystème II

Résumé

L'objectif de ce travail est de synthétiser, caractériser et évaluer l'activité antioxydante des ligands à base de salicylaldimine.

Nous avons synthétisé deux bases de Schiff par la méthode conventionnelle **à reflux**. Les rendements obtenus pour le 1^{er} ligand **PAV** et pour le 2^{ème} ligand **PSM** sont respectivement de 72% et 71.4%.

Ensuite, nous avons utilisé diverses techniques de caractérisation et d'analyse, comprenant l'évaluation des propriétés physico-chimiques, la chromatographie sur couche mince (CCM), la détermination du point de fusion, ainsi que l'analyse spectrale UV-vis et IR, afin d'établir de manière fiable la structure et les propriétés des composés synthétisés.

De plus que la synthèse organique, nous avons testé l'activité antioxydante *in vitro* de ces deux ligands en prenant l'acide ascorbique comme antioxydant de référence par les méthodes :

DPPH et FRAP.

Les résultats ont montré que les deux ligands présentaient une activité antioxydante, avec **PAV** légèrement **plus actif** que **PSM**.

Mots clés : bases de Schiff, activité antioxydante, DPPH, FRAP.

Abstract

The objective of this work is to synthesize, characterize, and evaluate the antioxidant activity of salicylaldehyde-based ligands.

We synthesized two Schiff bases using the conventional reflux method. The yields obtained were 71.4% for the first ligand (PAV) and 58% for the second ligand (PSM).

Subsequently, we used various characterization and analysis techniques, including the evaluation of physicochemical properties, thin-layer chromatography (TLC), melting point determination, as well as UV-vis and IR spectral analysis, to reliably establish the structure and properties of the synthesized compounds.

In addition to organic synthesis, we tested the *in vitro* antioxidant activity of these two ligands using ascorbic acid as the reference antioxidant by the following methods: DPPH and FRAP.

The results showed that both ligands exhibited antioxidant activity, with PAV being slightly more active than PSM.

Keywords : Schiff bases, antioxidant activity, DPPH, FRAP.

المخلص

الهدف من هذا العمل هو تخليق، تمييز وتقييم النشاط المضاد للأكسدة لليجانداات المستندة إلى ساليسيل ألدمين. قمنا بتخليق قاعدتين من شيف باستخدام طريقة الارتجاع التقليدية. كانت العوائد المحصلة 71.4% لليجاندا الأول (PAV) و58% لليجاندا الثاني (PSM).

بعد ذلك، استخدمنا تقنيات مختلفة للتمييز والتحليل، بما في ذلك تقييم الخصائص الفيزيائية والكيميائية، والكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، وتحديد نقطة الانصهار، وكذلك التحليل الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية وتحت الحمراء، لتحديد هيكل وخصائص المركبات المحضرة بشكل موثوق.

بالإضافة إلى التخليق العضوي، قمنا باختبار النشاط المضاد للأكسدة في المختبر لهذين الليجاندين باستخدام حمض الأسكوربيك كمضاد للأكسدة المرجعي بالطرق التالية DPPH و: FRAP.

أظهرت النتائج أن كلا الليجاندين أظهر نشاطاً مضاداً للأكسدة، مع كون PAV أكثر نشاطاً قليلاً من PSM.

الكلمات الرئيسية: قواعد شيف، النشاط المضاد للأكسدة، DPPH، FRAP

Introduction générale

Introduction générale

Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive des radicaux oxygénés toxiques.

Actuellement, il est bien admis que même si un stress oxydant n'est pas une maladie en soi, il est potentiellement impliqué dans de nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications lors de leur évolution comme dans le cas du diabète, le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurodégénérative.

Ces dommages sont réalisés par l'attaque des espèces réactives de l'oxygène sur de diverses biomolécules, en particulier les protéines, les lipides et l'ADN, ayant finalement comme conséquence la dégradation et la mort de cellules. [1]

Pour cette raison, les chercheurs s'intéressent aux molécules antioxydantes synthétiques et naturelles qui interviennent afin de limiter la production des radicaux libres, elles constituent donc un mécanisme pour prévention contre ces pathologies[2].

Parmi les composés à fort potentiel antioxydant, les bases de Schiff car elles contiennent une variété d'atomes de donneurs, tels que l'azote, l'oxygène et le soufre.

Leurs structures moléculaires riche en électrons π -conjugués leur confère une capacité à neutraliser les radicaux libres et à prévenir les dommages cellulaires associés au stress oxydatif[3]

Le développement des nouvelles bases de Schiff de caractère chimio-thérapeutique attire maintenant l'attention des chimistes où plusieurs groupes de recherche ont été impliqués dans la synthèse et le criblage biologique des bases de Schiff, à partir d'aldéhyde salicylique et de diverses amines. [4]

Dans ce contexte, notre étude se concentre sur la synthèse, la caractérisation et l'évaluation du potentiel antioxydant de deux bases de Schiff, à savoir PAV et PSM, à base de silylaldimine.

Ce travail s'articule autour de quatre chapitres :

❖ *Le premier chapitre :*

Propose une revue bibliographique détaillée sur les bases de Schiff, mettant en lumière leurs structures, leurs méthodes de synthèse, ainsi que leurs propriétés chimiques et biologiques.

❖ *Le deuxième chapitre :*

Explore en profondeur le stress oxydatif, ses mécanismes fondamentaux et les méthodes de mesure du pouvoir antioxydant. Cette section offre un aperçu complet des techniques utilisées pour évaluer l'activité antioxydante des composés.

❖ *Le troisième chapitre :*

Décrit en détail la partie expérimentale de notre étude, en mettant l'accent sur les méthodes de synthèse des bases de Schiff PAV et PSM, ainsi que sur les principes fondamentaux des tests FRAP et DPPH utilisés pour mesurer le pouvoir antioxydant des composés.

❖ Enfin, *le quatrième chapitre :*

Constitue le cœur de notre mémoire, où nous présentons les résultats de la caractérisation des ligands synthétisés, discutons de leur activité antioxydante et analysons les mesures du pouvoir antioxydant obtenues par les tests FRAP et DPPH.

Ce mémoire se conclura par une synthèse globale qui récapitulera l'objectif et les résultats de cette étude.

Références bibliographiques

- [1] J. K. Moon and T. Shibamoto, “Antioxidant assays for plant and food components,” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 57, no. 5. pp. 1655–1666, Mar. 11, 2009. doi: 10.1021/jf803537k.
- [2] N.Akroud , K.Mechtar , and S.Rebai, “Activités antioxydante et antihémolytique de substances organiques (naturelle et synthétique),” Université 8 Mai 1945 Guelma , GUELMA, 2023.
- [3] F.Sebti , “Synthèse, Caractérisation et activités biologiques d’un ligand chélateurdes ions métalliques,” 2018.
- [4] C. M. Da Silva *et al.*, “Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities,” *Journal of Advanced Research*, vol. 2, no. 1. pp. 1–8, Jan. 2011. doi: 10.1016/j.jare.2010.05.004.

Chapitre I

*Etude bibliographique sur
les bases de Schiff*

Introduction

Les bases de Schiff (Imines) ont été rapportées et nommées pour la première fois par Hugo Joseph Schiff, chimiste allemand naturalisé italien (1834 – 1915)[1].

En Italie, Schiff a d'abord obtenu un poste à Pise, où, en 1864, il étudie l'action de l'aniline sur les aldéhydes, l'acétaldéhyde, le valéraldéhyde, le benzaldéhyde et le cinnamaldéhyde, et il a découvert que les imines étaient formées[2].

Les bases de Schiff sont des composés de formule générale $R_1R_2C=NR_3$ dont les radicaux R_1 , R_2 et R_3 peuvent être des groupements alkyles, cyclo-alkyles ou des noyaux aromatiques [3].

L'étude de ces composés a connu un essor considérable durant les trois dernières décennies, suite à la mise en évidence de leurs diverses applications dans plusieurs domaines, et à la mise en évidence de leurs activités pharmacologiques [4-5].

En 1933 Pfeiffer et ses collaborateurs [6] ont réalisé la première synthèse des complexes bases de Schiff avec des ligands tétra-dentés portant un pont éthyldène.

Leur découverte et leur développement ont ouvert de nouvelles voies de recherche dans de nombreux domaines scientifiques, offrant des opportunités d'innovation et de découverte continue.

I.1. Préparation des bases de Schiff

Une base de Schiff est un composé qui possède une double liaison (C=N), où l'atome d'azote est lié à un groupement aryle ou alkyle. (**Figure I.1**)

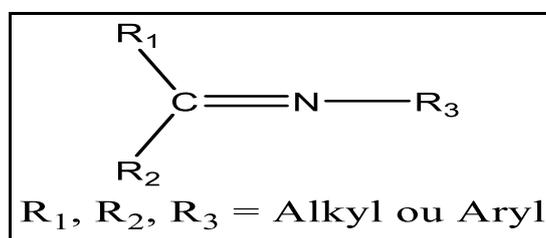


Figure I.1: Représentation générale des bases de Schiff.

La méthode la plus courante pour la préparation des imines est la réaction rapportée par Hugo Schiff en 1864[7],[8].

Les bases de Schiff sont formées par une réaction de condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone sur l'amine primaire qu'elle soit aliphatique ou aromatique accompagnée par l'élimination d'une molécule d'eau [9] comme cela est illustré dans la **Figure I.2** suivante:

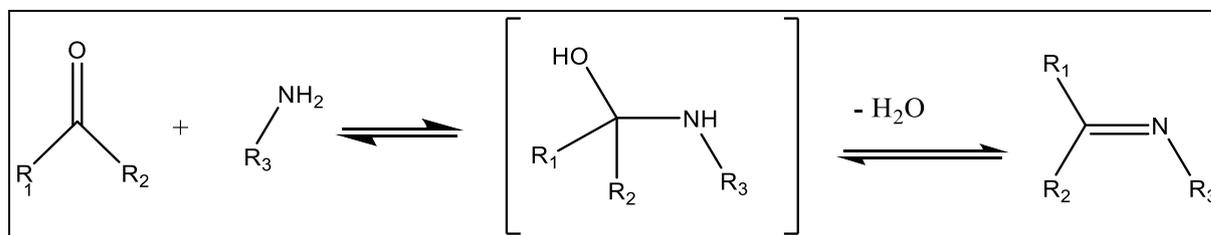


Figure I.2: Réaction de Schiff pour la préparation d'imines.

On note dans cette réaction que l'élimination de l'eau est nécessaire pour déplacer l'équilibre vers la formation de la fonction imine, utilisant comme solvant l'éthanol absolu qui forme un mélange azéotropique avec l'eau permettant le déplacement d'équilibre vers la formation de l'eau et cette opération est appelée **autocatalyse**.

Les bases de Schiff issues de la condensation des aldéhydes aliphatiques sont moins stables et facilement polymérisables [10]. D'ailleurs les aldéhydes aromatiques ayant une véritable conjugaison sont plus stables.

En général, les aldéhydes réagissent plus rapidement que les cétones dans les réactions de condensation, car le centre de réaction des aldéhydes est stériquement moins gêné que celui de la cétone [11].

De plus, le carbone supplémentaire de la cétone donne une densité électronique au carbone d'azométhine et rend ainsi la cétone moins électrophile comparée aux aldéhydes[12].

Les bases de Schiff **les plus étudiées**, sont obtenues par condensation de salicylaldéhyde ou de ses dérivés avec une diamine en raison de leurs caractéristiques photochromiques intéressantes et thermo-chromiques à l'état solide [7].

Récemment, un certain nombre d'innovations et de nouvelles techniques pour la préparation de bases de Schiff ont été rapportées, y compris sans solvant, l'irradiation d'argile, ou de micro-onde, la synthèse à l'état solide, tamis moléculaires, cristaux liquides, milieu de suspension d'eau, rayonnement infrarouge et ultrasonore [13].

I.2. Mécanisme réactionnel de la formation des bases de Schiff

La formation d'une base de Schiff (une Imine) comporte deux étapes principales :

- **La première étape** : [14].

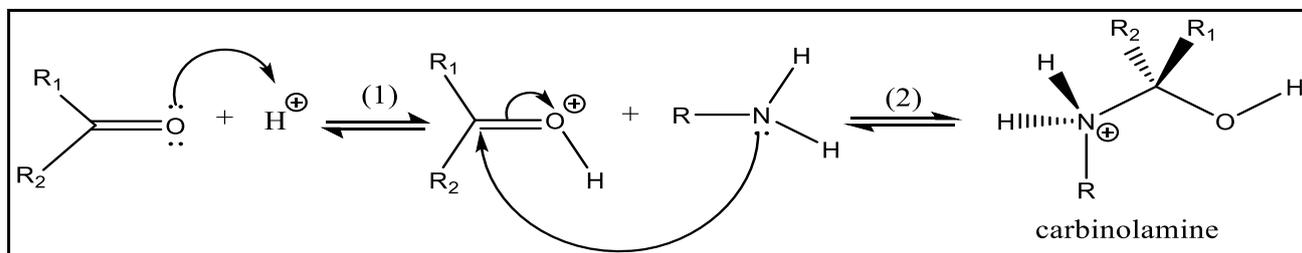


Figure I.3: Formation du carbinolamine.

(1) : Activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène et formation de carbocation.

(2) : Attaque nucléophile de l'amine sur le carbocation et formation de carbinolamine.

- **La deuxième étape** :

La protonation de l'atome d'oxygène de carbinolamine qui transforme l'hydroxyle (-OH) en un groupement partant (-OH₂⁺) qui peut être éliminé par le basculement du doublet électronique libre de l'azote.

L'ion iminium ainsi formé conduit à l'imine par simple déprotonation. (Figure I.4) [14].

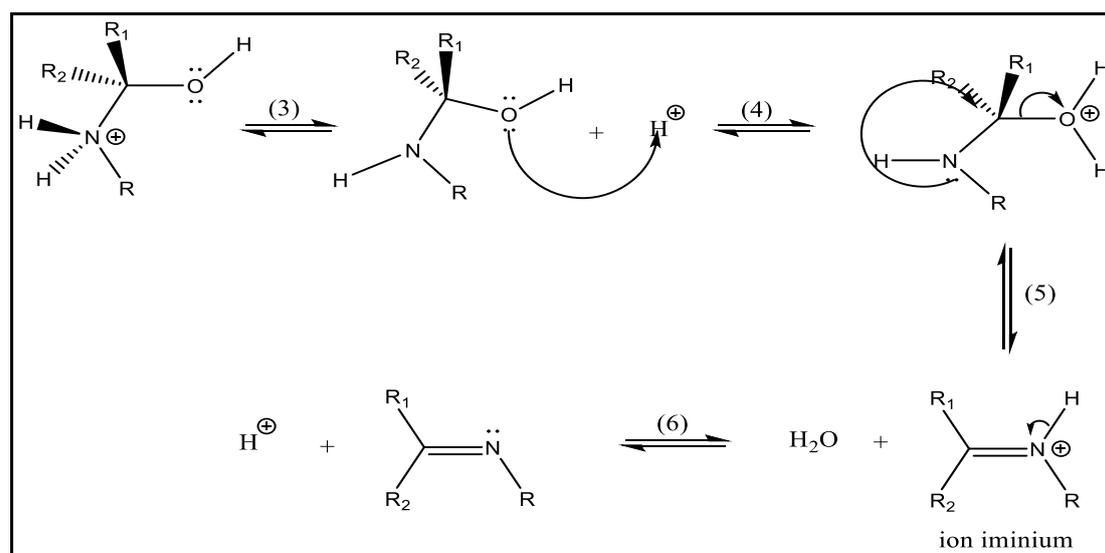


Figure I.4: Mécanisme réactionnel général de formation des Imines.

(3) :Déprotonation ;(4) : Protonation de l'atome d'oxygène. ;(5) : Eliminationintramoléculaire d'eau. ; (6) : Déprotonation de l'iminium.

I.3. Propriétés physiques et chimiques des bases de Schiff

I.3.1. Propriétés Physiques

I.3.1.1. Aspect

Les bases de Schiff sont généralement des solides colorés ou bien transparents, bien que leur apparence puisse varier en fonction de leur composition chimique spécifique.[1].

I.3.1.2. Point de Fusion

Elles présentent des points de fusion précis, ce qui les rend utiles dans la détermination des quantités de métaux et dans l'identification des composés carbonylés.

I.3.1.3. Rotation de la Double Liaison

La double liaison carbone-azote dans les bases de Schiff tourne plus facilement que la double liaison carbone-carbone, ce qui permet aux stéréoisomères de se transformer les uns en les autres.

I.3.1.4. Conjugaison

Les bases de Schiff présentent un système π (C=N) qui est un chromophore faible, mais la conjugaison avec des groupes phényles déplace leur absorption vers la région visible.[7].

I.3.2. Propriétés Chimiques

I.3.2.1. Stabilité

La stabilité du composé azométhine augmente avec la présence d'un groupe électro-négatif, ce qui rend les oximes (1) et les phénylhydrazones (2)(**Figure I.5**) plus stables à l'hydrolyse que les bases de Schiff portant des substituants alkyles ou aryles.

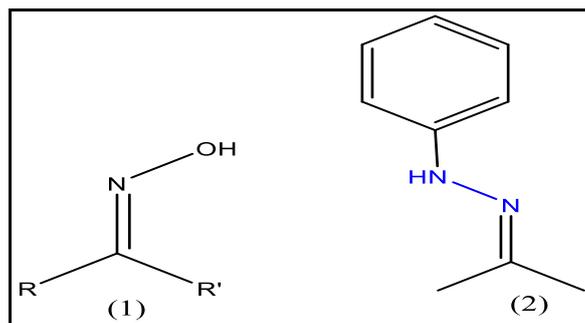


Figure I.5: Structure de l'oxime et phenylhydrazone.

I.3.2.2. Réactivité

La réaction de formation des bases de Schiff est réversible et favorisée par l'élimination de l'eau du milieu.

I.3.2.3. Conformation

Les structures des bases de Schiff sont influencées par des transformations tautomères, qui dépendent de la polarité du solvant et des liaisons hydrogène dans la molécule.

La conformation préférée en termes de stabilité des bases de Schiff est la structure non plane vue à la **Figure I.6**. Cette conformation a également été confirmée par des calculs de mécanique quantique[1].

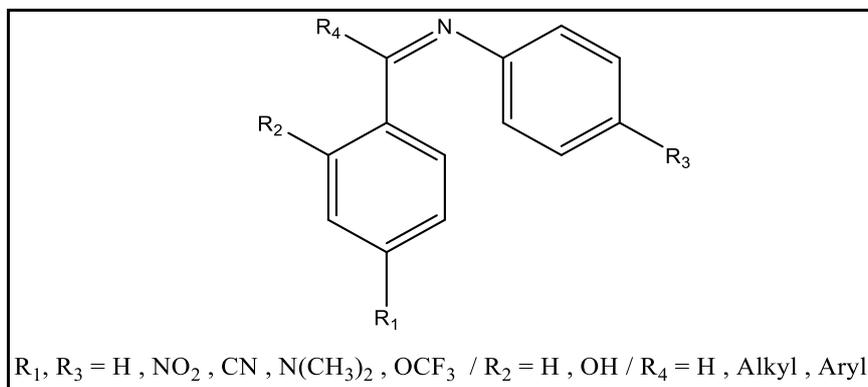


Figure I.6: Conformation préférée des bases de Schiff.

I.4. Classification des bases de Schiff

On peut classer les bases de Schiff selon la nature des radicaux aliphatiques, aromatiques ou mixtes, comme on peut classer les ligands bases de Schiff selon plusieurs structures : monodentées, bidentées, tridentées, tétra dentées...etc.

Les bases de Schiff de formule générale $R-CH=N-R'$, d'où R et R' sont des radicaux peuvent être aliphatique (alkyle) ou aromatique (aryle).

Pour cela on va suivre l'organigramme (**Schéma I.1**) et le tableau (**Tableau I.1**) ci-dessous.[6]

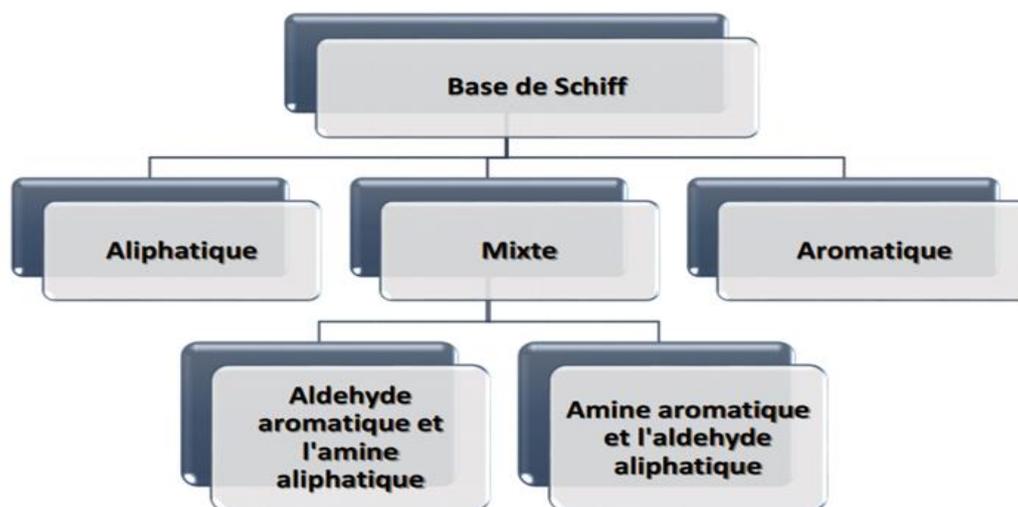
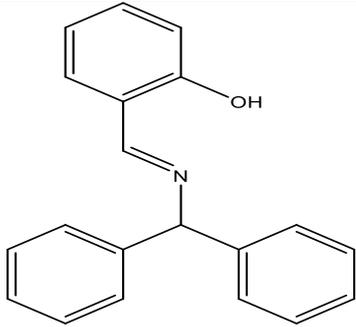
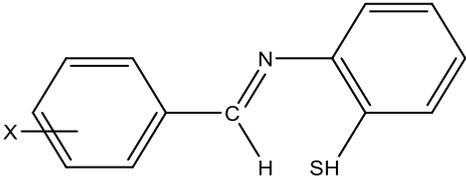
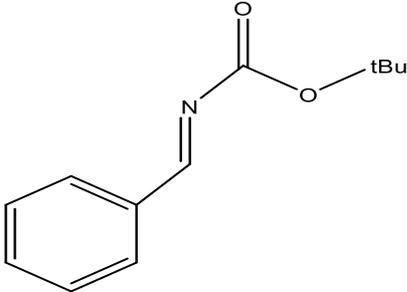
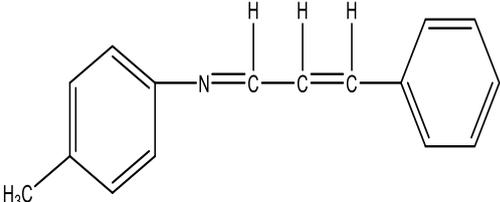


Schéma I.1: Classification des bases de Schiff.

Tableau I.1: classification des bases de Schiff.

Bases de Schiff	Exemples
<p>1- Bases de Schiff aliphatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formule générale $R-CH=N-R'$ Où R et R' sont des radicaux de nature aliphatique. • Adoptent une forte basicité qui affirme qu'ils sont <u>lesmoins stables</u>[15] 	<p style="text-align: center;">R=H; CH₃</p> <p style="text-align: center;">[13]</p>

<p>2- Bases de Schiff aromatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les bases de Schiff ayant des substituants aryle sont appelés imines aromatiques. • Formule générale Ar-CH=N-Ar. • Les bases de Schiff qui contiennent un substituant aryle sont sensiblement plus stables et plus facilement synthétisées que celles qui contiennent des substituants alkyles. [6], [16] • La présence d'un ou de plusieurs noyaux aromatiques a pour effet de diminuer la basicité du système, mais lui confère par contre une stabilité plus élevée [17]. 	 <p>[18]</p>  <p>X = H, p-NO₂(CH₃)₂, p-Cl, p-OH et p-CH₃</p> <p>[10]</p>
<p>3- Les bases de Schiff mixtes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il y a deux possibilités de les former : Soit l'aldéhyde est aromatique et l'amine aliphatique ou l'amine est aromatique et l'aldéhyde aliphatique. a- Dans le cas où la base de Schiff est mixte avec la partie aldéhydrique est aromatique : • La formule générale de la base est Ar-CH=N-R, où R est un radical de nature aliphatique. b- Les bases de Schiff mixtes dans le cas où l'amine est aromatique et l'aldéhyde est aliphatique ; • La formule générale de la base est 	 <p>[19]</p>  <p>[20]</p>

R-CH=N-Ar , avec un radical R de nature aliphatique.	
---	--

I.5. Méthodes de synthèse des bases de Schiff

De nombreuses études ont été menées sur la synthèse des bases de Schiff, utilisant à la fois des méthodes synthétiques conventionnelles et des méthodes écologiques.[15], [21]. (Schéma I.2).

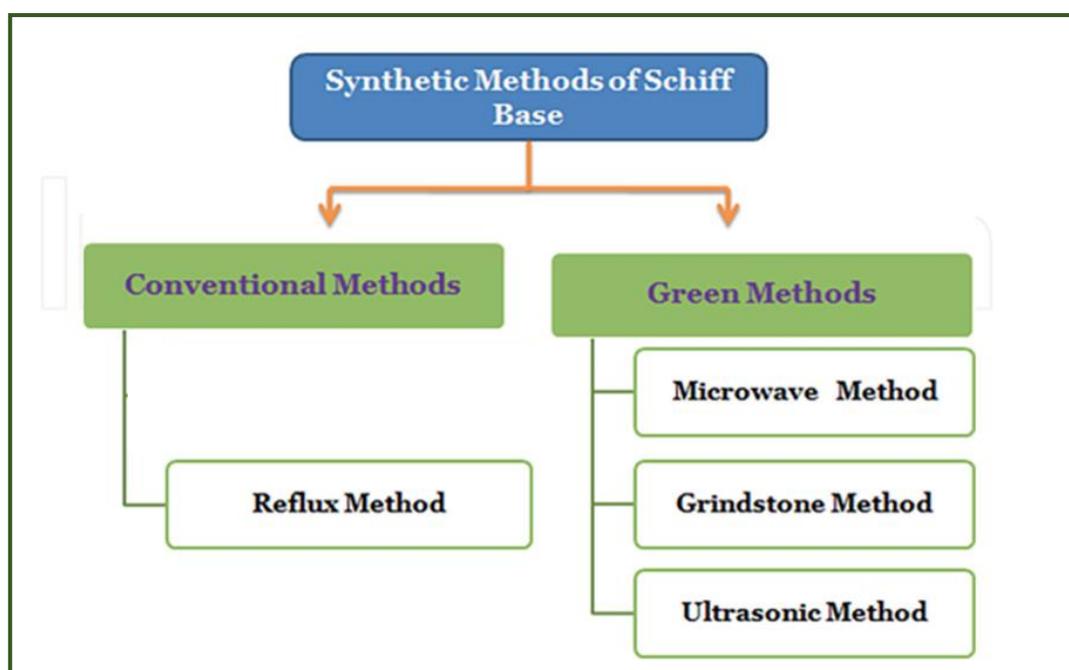


Schéma I.2:Méthodes de synthèses de bases de Schiff.

La chimie verte fait référence aux outils et procédures offrant des avantages environnementaux et financiers par rapport aux approches synthétiques conventionnelles. Les approches écologiques visent :

- À améliorer la sélectivité,
- À réduire le temps de réaction,
- Et à simplifier l'isolement du produit par rapport aux méthodes conventionnelles.

I.5.1. Réaction des aldéhydes et des cétones avec les amines primaires

I.5.1.1. Synthèse par reflux

La réaction des amines primaires avec les composés carbonyles est généralement réalisée par reflux. L'eau formée dans le milieu réactionnel doit être retirée pour éviter l'hydrolyse, ce qui est généralement accompli à l'aide de l'appareil de Dean-Stark ou d'agents de déshydratation tels que le sulfate de sodium ou le tamis moléculaire[13].

Des méthodes utilisant des solvants comme l'orthosilicate de tétraméthyle ou l'orthoformiate de triméthyle, qui éliminent l'eau du milieu réactionnel, ont également été rapportées.[10], [13].

La réaction peut être accélérée par une catalyse acide, utilisant des acides minéraux tels que H₂SO₄ ou HCl ou organiques l'acide p-toluène sulfonique, le p-toluènesulfonate de pyridinium ou une résine acide, ainsi que des acides de Lewis ZnCl₂, TiCl₄, SnCl₄[22] ,[23].

L'ordre de vitesse de réaction varie selon les composés carbonyles utilisés : **aldéhyde aromatique > aldéhyde aliphatique > cétone aliphatique > cétone aromatique**. [21], [24].

I.5.1.2. Synthèse assistée par micro-onde

La synthèse assistée par micro-ondes des bases de Schiff constitue une avancée majeure dans le domaine de la chimie organique. Cette méthode offre des avantages considérables, notamment :

- La réduction du temps de réaction,
- L'amélioration de la conversion des réactifs en produits,
- En plus, en utilisant les micro-ondes, il est possible d'obtenir des températures élevées de manière rapide et efficace, ce qui permet d'accélérer les réactions chimiques.

a. Principe de Fonctionnement de la SAM :

La synthèse assistée par micro-ondes (SAM) repose sur l'interaction des micro-ondes avec les molécules présentes dans le milieu réactionnel.

Les micro-ondes induisent un mouvement rotationnel des molécules, générant ainsi de la chaleur et accélérant les réactions chimiques de manière contrôlable.[25]

b. Popularité et Application de la Technique :

La synthèse assistée par micro-ondes est devenue de plus en plus populaire en raison de sa simplicité et de son efficacité. Largement utilisée dans divers domaines de la recherche, notamment en chimie médicinale, en catalyse et en synthèse de composés organiques complexes. Cette méthode est particulièrement appréciée pour la préparation rapide et efficace de différentes bases de Schiff et de leurs dérivés.

c. Exemples de Synthèse Assistée par Micro-Ondes :

Par exemple, Des études ont démontré le succès de la synthèse d'imines et d'énamines catalysée par l'argile ou la montmorillonite sous irradiation micro-ondes. Les travaux de Vass et al. [26] ont démontré la synthèse réussie des N-sulfonylimines, catalysée par la montmorillonite sous irradiation par micro-ondes.(figure I.7).

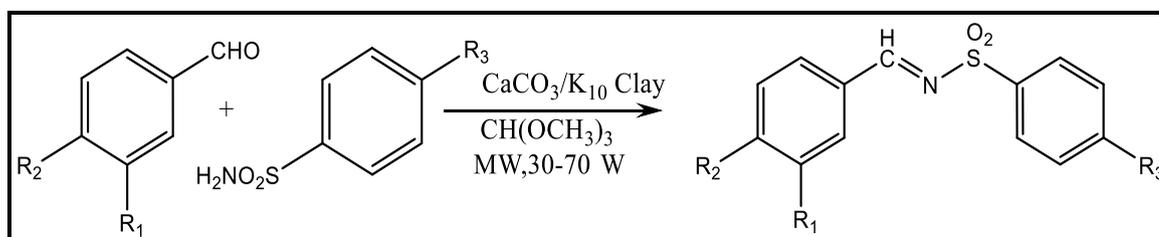


Figure I.7: Synthèse assistée par MO de N-sulfonylimines

I.5.1.3. Synthèse par broyage

a. Technique de Broyage (Meule):

La technique de broyage crée de la chaleur locale en broyant des cristaux de substrat et de réactif avec un mortier et un pilon. Ce processus démarre les réactions en transmettant une quantité relativement faible d'énergie par friction.

Dans certaines circonstances, un mélange de réactifs peut former une substance vitreuse[27].

b. Avantages de la Réaction à l'État Solide :

Les réactions à l'état solide sont simples à manipuler, éliminent les polluants et sont relativement moins coûteuses à exploiter. Elles peuvent être considérées comme plus économiques et respectueuses de l'environnement en chimie.

c. Efficacité des Réactions à l'État Solide :

En raison de l'organisation serrée et régulière des molécules dans un cristal, les réactions à l'état solide sont plus efficaces et sélectives que les réactions en solution[28].

d. Exemple de Synthèse à l'État Solide :

Schmeyers et al. ont [28] rapporté la synthèse à l'état solide de divers dérivés de la benzylidèneaniline sans passer par des phases liquides.

Les réactions solides-solides ont été réalisées en broyant ensemble un mélange équimolaire d'aniline pure et d'aldéhyde dans un mortier à température ambiante pendant 2 h. (**Figure I.8**)

Ces condensations solides-solides se déroulent sans déchets, contrairement à la synthèse d'imine en solution.



Figure I.8: Synthèse quantitative solide-solide d'azométhines

I.5.1.4. Synthèse par irradiation par ultrasons

En 2007, Guzen et al. [6]. Ont développé un protocole léger et amélioré pour la préparation d'imines par irradiation par ultrasons. Une large gamme d'aldéhydes aromatiques et hétéro-aromatiques ont été utilisés et toutes les imines ont été obtenus dans d'excellents rendements.

a. Principe de cette méthode:

La méthode par ultrasons utilise des ondes ultrasonores pour créer des cavitations dans la solution réactionnelle, ce qui génère des conditions locales de température et de pression extrêmes favorables aux réactions chimiques.

b. Efficacité de la Méthode :

La réaction s'est avérée très efficace à grande échelle, avec l'avantage d'un travail très simple et d'un temps de réaction court de seulement 10 minutes. Cependant, le procédé a nécessité l'utilisation d'un catalyseur pour l'activation et d'un solvant de réaction.

I.5.1.5. Synthèse par irradiation infrarouge

Une méthode alternative respectueuse de l'environnement pour la préparation de dérivés substitués de la N-benzylidèneaniline a été développée. (**Figure I-9**) [29].

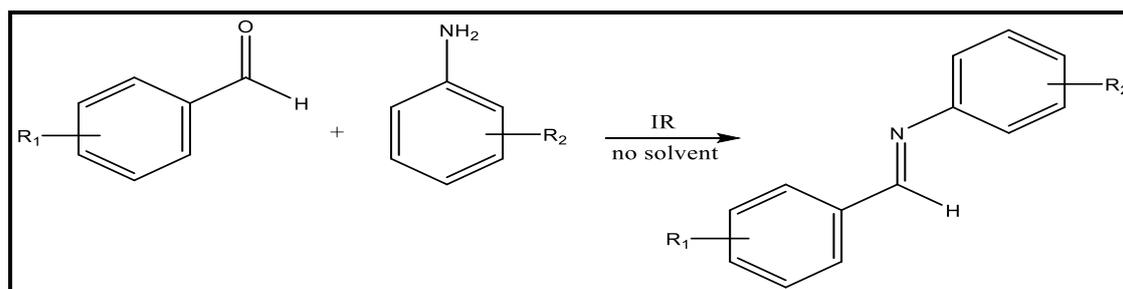


Figure I.9: Formation de N-benzylideneanilines par irradiation par IR.

Cette méthode implique la condensation de plusieurs benzaldéhydes et anilines par irradiation infrarouge dans des conditions sans solvant.

a. Principe de cette méthode:

Le principe de travail de la méthode d'irradiation infrarouge repose sur l'utilisation de rayonnements infrarouges pour chauffer directement les réactifs et catalyser les réactions chimiques. Lorsque les molécules absorbent l'énergie des rayonnements infrarouges, leurs vibrations moléculaires augmentent, ce qui entraîne une augmentation de la température et de l'activité moléculaire. Cela facilite les interactions entre les réactifs et accélère les réactions chimiques.

b. Avantages de cette méthode :

Les réactions se sont déroulées avec de bons rendements et dans des temps considérablement plus courts que ceux précédemment rapportés dans des conditions thermiques classiques. Cette approche offre des avantages supplémentaires de coût inférieur, de facilité de travail, et le fait que l'activation de la réaction par un catalyseur acide était inutile.[12], [24]

I.5.1.6. Synthèse d'imines par Condensation

Tanaka et Shiraishi ont rapporté une méthode simple et écologique pour la synthèse d'imines.[26] .Le processus implique la réaction de condensation des aldéhydes et des amines dans un milieu en suspension d'eau à température ambiante.

Les réactions se déroulent rapidement, à haut rendement, et les produits sont isolés par filtration.

a. Utilisation de l'Eau comme Solvant :

L'eau est un milieu non toxique, sûr et peu coûteux. Son utilisation comme solvant élimine le besoin de catalyse, d'un excès important de solvants aromatiques ou de l'élimination azeotropique de l'eau.

b. Application de cette méthode à la Synthèse de bases de Schiff

Rao et al. [10], [30] ont également utilisé cette méthode pour la synthèse de bases de Schiff en milieu aqueux.

La réaction implique la condensation du 1,2-diaminobenzène avec divers aldéhydes aromatiques substitués. (**Figure I.10**).

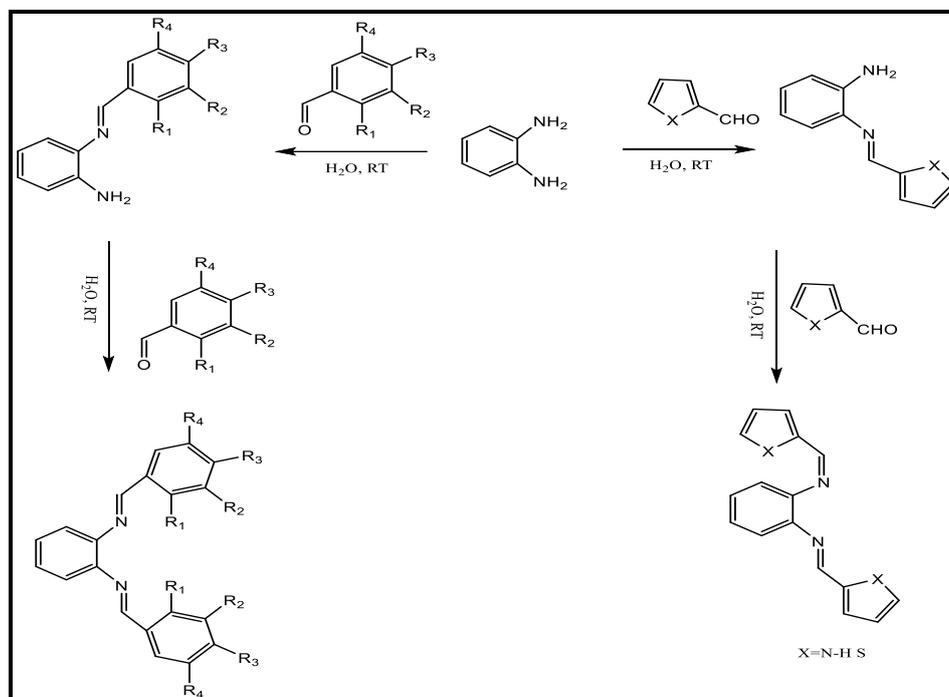


Figure I.10: Synthèse de bases de Schiff en milieu aqueux.

I.5.1.7. Synthèse de bases de Schiff à l'aide de catalyseurs naturels

Une méthode verte utilise des acides naturels extraits de tamarin et de jus de citron comme catalyseurs pour la synthèse de bases de Schiff.

Nous prenons l'exemple de la condensation du benzaldéhyde avec l'aniline et avec l'urée. (**Figure I.11**) [31].

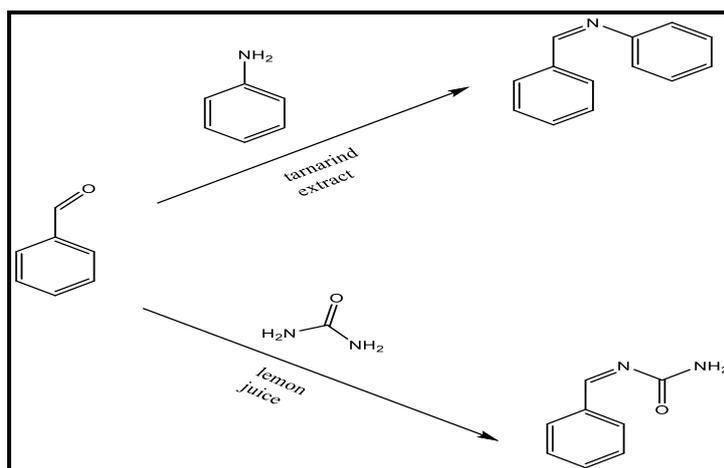


Figure I.11: Synthèse de bases de Schiff catalysées par des produits naturels.

- **Rôle des Catalyseurs naturels:**

L'extrait de tamarin et le jus de citron agissent comme catalyseurs importants pour la formation des bases de Schiff.

Dans ces réactions, le catalyseur agit en abaissant l'énergie d'activation requise pour que la réaction chimique se produise.

- **Avantages de cette Méthode:**

- Cette méthode est économique et donne un rendement élevé du produit final.
- Une méthode verte pour la synthèse de bases de Schiff utilisant des acides naturels trouvés dans l'extrait de tamarin et le jus de citron comme catalyseur.

I.5.2. Réaction de composés organométalliques avec des nitriles

Les réactifs de Grignard peuvent réagir avec les nitriles pour former des cétimines. De l'acide chlorhydrique anhydre ou de l'ammoniac anhydre est ajouté au milieu réactionnel pour éviter l'hydrolyse des produits intermédiaires en cétones.

Avec cette méthode, les produits intermédiaires peuvent être isolés avec une efficacité de 50 à 90% (**Figure I.12**) [32].

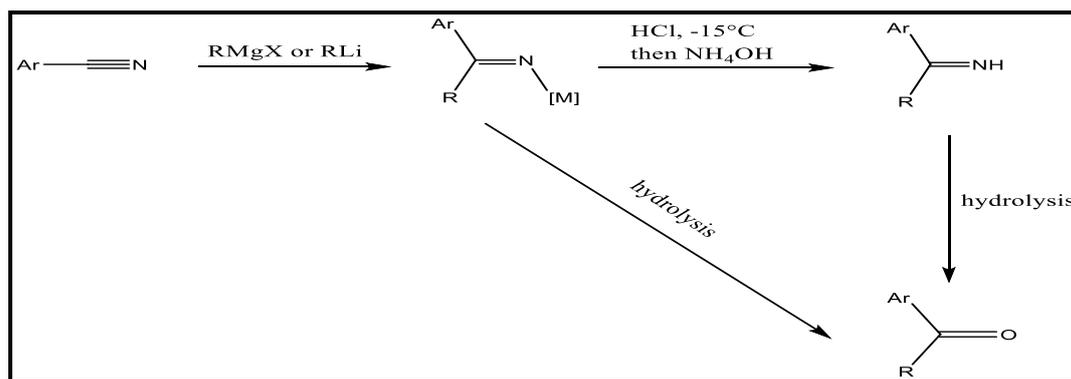


Figure I.12: Addition de réactifs organométalliques aux nitriles.

I.5.3. Réaction des phénols et des éthers de phénols avec des nitriles

Les nitriles réagissent avec les phénols et les éthers de phénols avec une grande efficacité sous catalyse acide pour former des cétimines [33].

La réaction est effectuée en saturant une solution de nitrile et de phénol dissous dans l'éther avec du gaz HCl . ZnCl_2 devrait être utilisé dans les réactions avec des phénols de moindre réactivité (Figure I.13).

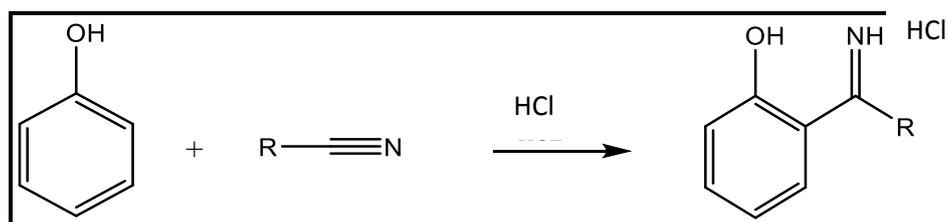


Figure I.13: Réaction des phénols avec nitriles.

I.5.4. Méthode de synthèse oxydative aérobie

Étant donné que les aldéhydes et les cétones peuvent être obtenus à partir de leurs alcools correspondants par des méthodes oxydatives, il est également possible de préparer des imines à partir d'alcools et d'amines en utilisant des procédés oxydatifs (Figures I.14 et I.15)[21]

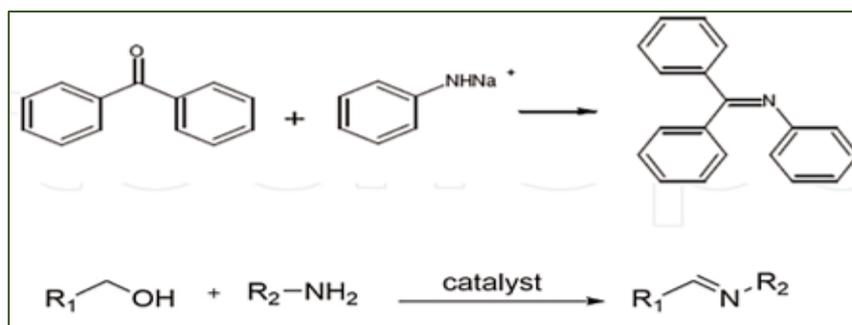


Figure I.14: Synthèse oxydative des imines à partir d'alcools et d'amines.

Suivant cette approche générale, Huang et Largeton ont développé de nouveaux processus catalytiques qui convertissent les amines primaires et secondaires en imines par oxydation aérobie dans des conditions douces.[33], [34]

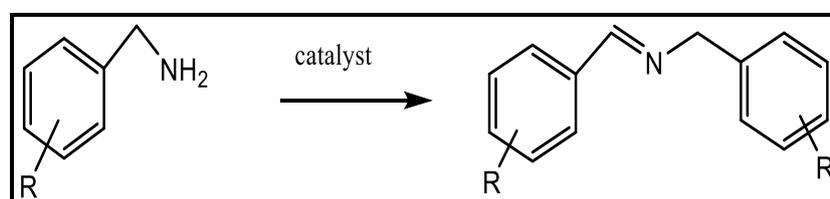


Figure I.15: Synthèse oxydative des imines à partir des amines.

I.5.5. Réaction des amides métalliques

Les sels de calcium ou de métaux alcalins des amines primaires réagissent avec les cétones aromatiques pour former des bases de Schiff [35].

I.6. Complexes métalliques de bases de Schiff

Les bases de Schiff sont couramment utilisées comme ligands en chimie de coordination. Elles agissent en tant que donneurs d'électrons à l'atome central et forment des complexes avec divers métaux de transition.

Le groupe azométhine, contenant un atome d'azote lié par une double liaison, est le principal site de liaison dans la base de Schiff. Il présente à la fois des fonctions donneuses σ et accepteuses π , conférant ainsi une stabilité aux complexes métalliques formés.[36]

I.6.1. Formation de complexes stables

Pour former des complexes stables en tant que ligand, un groupe fonctionnel proche du groupe azométhine doit être présent, permettant ainsi l'enlèvement facile de l'atome d'hydrogène.

- Les ligands avec des groupes tels que OH et SH, adjacents à la liaison azométhine, forment des complexes stables avec le métal. (**Figure I.16**)
- Les propriétés des complexes dépendent du ligand et de l'ion métallique utilisé.
- Les substituants dans la structure des ligands peuvent modifier leur basicité et donc influencer la stabilité des complexes métalliques.[37]

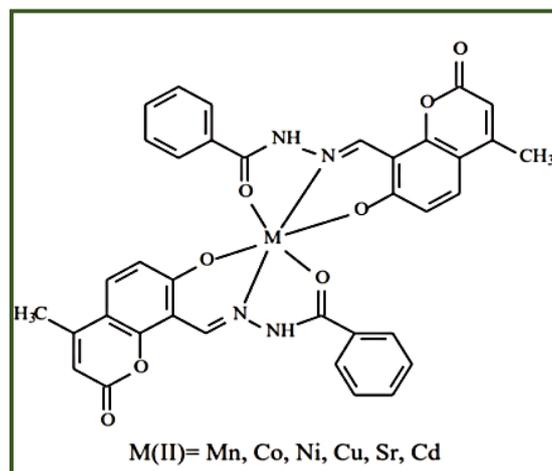


Figure I.16: Exemple de complexe métallique de base de Schiff.

I.6.2. Méthodes de synthèse des complexes métalliques

Trois méthodes principales sont utilisées pour synthétiser les complexes métalliques de bases de Schiff, notamment :

- Interaction directe du sel métallique avec la base de Schiff.[8]
- Condensation d'un aldéhyde, d'une amine et d'un sel métallique.[38]
- Condensation de complexes d'aldéhyde avec des amines.[39]

I.7. Activité biologique des bases de Schiff

I.7.1. Propriétés Biologiques des Bases de Schiff

Les bases de Schiff et les complexes métalliques sont étudiés pour leurs propriétés bénéfiques dans divers domaines biologiques, notamment leur capacité à combattre le cancer, à neutraliser les radicaux libres en tant qu'antioxydants. [40], et à agir contre les agents pathogènes tels que les bactéries. [5], les champignons [41], et les virus. [4],

I.7.2. Rôle des bases de Schiff dans la Biosynthèse des Acides Aminés

Dans le processus de biosynthèse des acides aminés, les bases de Schiff agissent comme des intermédiaires essentiels[41].

Elles facilitent les réactions de transamination qui convertissent les acides aminés excédentaires en ceux dont l'organisme a besoin pour la synthèse des protéines.

I.7.3. Exemples d'Activité Biologique

Les bases de Schiff participent à de nombreux processus biologiques, comme en témoignent les exemples illustratifs de composés biologiques où elles sont impliquées.

Ces exemples mettent en évidence la diversité des rôles que peuvent jouer les bases de Schiff dans les systèmes biologiques. (Figure I.17)

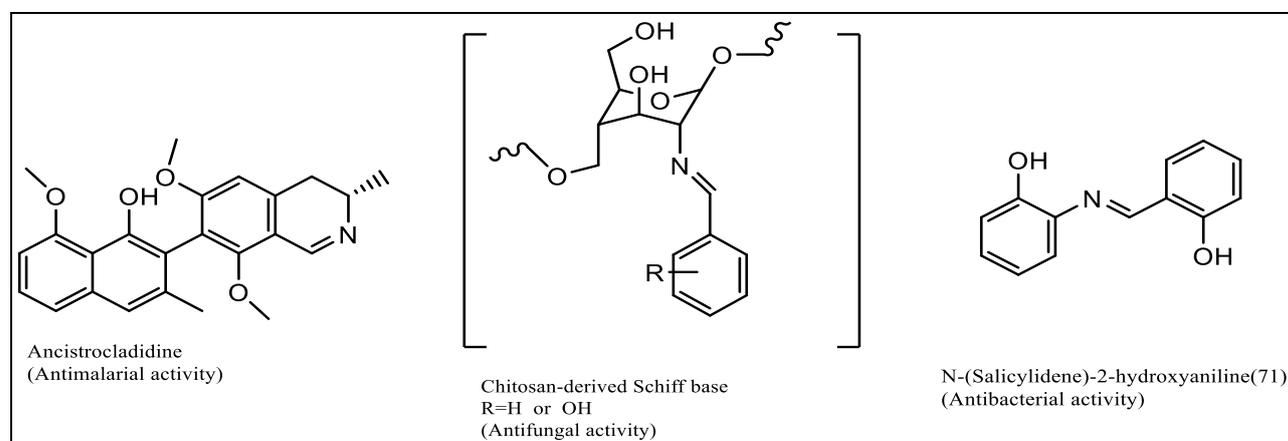


Figure I.17: Exemples de bases de Schiff biologiquement actives[43].

I.8. Applications des bases de Schiff

I.8.1. En synthèse organique

Nous pouvons classer les réactions dans lesquelles les bases de Schiff sont utilisées comme précurseurs en quatre groupes comme le montre (Figure I.18).[42]

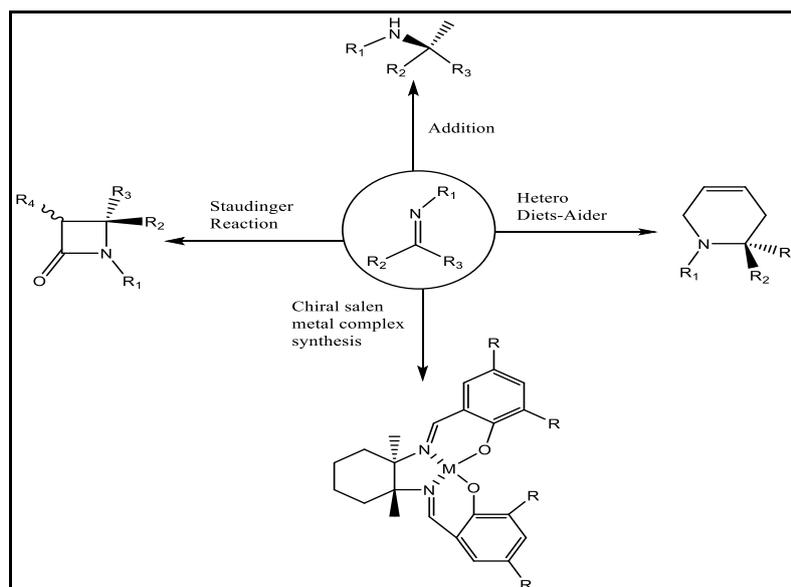


Figure I.18: L'application des bases de Schiff en tant que matériau de départ dans la synthèse organique.

- a. Addition d'un réactif organométallique ou d'un hydrure à la liaison C=N pour former une liaison C-C asymétrique. [45][46]
- b. Réaction de Diels-Alder hétérocyclique pour produire des composés hétérocycliques contenant de l'azote à six chaînons.[47], [48]
- c. Utilisation de complexes métalliques de salen chiraux dans la synthèse asymétrique. [51]
- d. Réaction de Staudinger avec la cétène pour fournir des β -lactames biologiquement importants.[51], [52]

I.8.2. Catalyse

Les complexes de métaux de bases de Schiff agissent comme des catalyseurs efficaces, améliorant l'activité catalytique dans les réactions homogènes et hétérogènes. La sélection des ligands, des sites de coordination et des ions métalliques est cruciale pour déterminer l'efficacité catalytique de ces complexes.

- Les complexes métalliques de bases de Schiff catalysent une large gamme de réactions, incluant :
 - La polymérisation,
 - La polymérisation par ouverture d'anneau,
 - L'oxydation,
 - L'époxydation,

- L'alkylation allylique,
- La réduction des cétones,
- L'hydrazination des acétophénonnes,
- La réaction d'addition de Michael,
- La décomposition du peroxyde d'hydrogène,
- La réaction d'annulation,
- La réaction de Heck,
- La réaction de carbonyle
- Et la réaction de Diels-Alder

L'activité catalytique des complexes de bases de Schiff est évaluée de manière critique à travers diverses réactions telles que la décomposition du peroxyde d'hydrogène, la réaction d'annulation, la réaction de Heck, la réaction de carbonyle, etc.

Les métaux de transition de la première rangée, tels que les complexes SB-Cobalt, émergent comme des alternatives prometteuses aux catalyseurs conventionnels, offrant des avantages en termes de coût, de disponibilité et de durabilité environnemental.[40], [53]

La réaction entre le 4-bromobenzonitrile et l'acide phénylboranique : une réaction de couplage croisé catalysée par un complexe de cobalt (II). [43]

Cette réaction est souvent utilisée dans la synthèse organique pour former des liaisons carbone-carbone à partir de composés organohalogénés et de composés organoboranes.(**Figure I.20**).

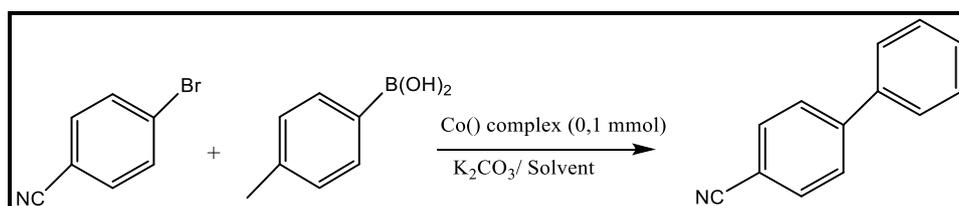


Figure I.19: 4-bromobenzonitrile avec l'acide phénylboranique.

I.8.3. Industrie des Colorants

La technique de teinture utilise un large éventail de bases de Schiff et de complexes, notamment comme mordants. Des complexes de métaux de transition comme le fer (III), le nickel (II), le cobalt (II) et le cuivre (II) ont été préparés à partir de diverses bases de Schiff et utilisés dans l'industrie des colorants.[17]

Les groupes aldéhyde, y compris les colorants azo, sont utilisés pour synthétiser des liaisons azométhine avec des amines amorceurs, notamment dans l'industrie textile pour colorer une variété de matériaux.

Les bases de Schiff sur le fluorène présentent des propriétés intéressantes, notamment une sensibilité au pH, une stabilité thermique et colorée, et sont prometteuses en tant que matériaux de pigment fonctionnels pour la fabrication d'encre à base d'eau.[54][4]

I.8.4. Industries Alimentaire

Des recherches récentes se concentrent sur la production de matériaux naturels et actifs pour les applications d'emballage alimentaire.

Les films de Schiff à base de chitosane offrent une action antibactérienne, prolongeant ainsi la durée de conservation des aliments, tout en offrant une saveur bien acceptée par les consommateurs.

Les films composites bio-poly lactique (PLA) modifiés par la base de Schiff et renforcés par le dioxyde de zirconium sont envisagés comme des alternatives aux matériaux synthétiques polluants pour l'environnement.

Pour des applications d'emballage actif, le film de poly lactique (PLA) modifié par la base de Schiff peut fournir des propriétés de barrière et antifongiques améliorées. [44], [55].

I.8.5. Industrie Agrochimique

Les complexes de métaux associés à divers ligands de base de Schiff ont récemment suscité l'intérêt des chimistes en raison de leurs applications agricoles, notamment en tant que pesticides, nématicides et insecticides.

Des bases de Schiff asymétriques telles que le glyoxal salicylaldéhyde succinate dihydrazide et ses complexes avec Ni(II), Co(II), Zn(II) et Cu(II) ont été synthétisés et étudiés.

À des concentrations plus élevées, ils démontrent une action insecticide significative [56], [57]. Une base de Schiff à base de coumarine et ses complexes métalliques terrestres ont été employés pour traiter les ravageurs tels que *Tribolium castaneu* et les vers comme *Meloidogyne incognita*.

I.8.6. Applications Analytiques

Les bases de Schiff sont largement utilisées comme sondes ou réactifs analytiques par les chercheurs, en particulier pour l'analyse des amines primaires, des composés carbonyles et des groupes fonctionnels. Elles forment des liaisons azométhines dans les complexes, ce qui permet des réactions de formation de complexes ou des variations de propriétés spectroscopiques en fonction du pH et du solvant.[56].

Ces bases sont efficaces pour l'extraction sélective et efficace de certains ions métalliques, grâce à leurs capacités de chélation.

Comme exemple ; des ions Cu^{2+} peuvent être détectés à l'aide de la base de Schiff fluorescente *4-(1-phényl-1-méthylcyclobutane-3-yl)-2-(2-hydroxy-5-bromobenzylidène)aminotiazole*, qui fonctionne dans la région visible, possède une large plage de fonctionnement dynamique et peut être utilisée sur une large plage de pH.[58]

I.8.7. Applications en chimio-sensibilité

Des sondes fluorescentes basées sur les bases de Schiff ont été récemment développées pour la détection et le suivi de divers analytes dangereux dans les systèmes biologiques.

Ces composés de Schiff présentent une coordination riche en azote-oxygène en tant que site récepteur, offrant ainsi une plateforme stable pour la détection de fluorescence avec des changements de couleur significatifs et visibles.

Les capteurs à base de Schiff sont utilisés pour détecter une gamme d'ions métalliques avec différents mécanismes dans des échantillons spécifiques, ce qui les rend attrayants pour diverses applications.

Au cours de la dernière décennie, des sondes à base de Schiff ont été utilisées pour l'imagerie cellulaire en direct, permettant la détection des ions métalliques tels que Co^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} , Ag^+ et Al^{3+} . [5], [30]

I.8.8. Applications Biomédicales

Dans les systèmes biologiques, l'azote azométhine des bases de Schiff agit comme un site de liaison pour les ions métalliques, leur permettant de se lier à diverses biomolécules telles que les protéines et les acides aminés, conférant ainsi une activité antibactérienne.

Diverses études visent à améliorer les biofonctions des bases de Schiff et de leurs complexes métalliques, en explorant leurs applications potentielles dans la lutte contre le cancer, les champignons, les germes, les ulcères et les virus, en fonction des ions de métaux de transition qu'elles contiennent .[25][59]

Conclusion

Au terme de ce chapitre, nous avons parcouru une vue d'ensemble détaillée des bases de Schiff, en mettant en lumière leurs différentes classifications ainsi que les diverses stratégies de synthèse disponibles.

Nous avons également examiné les nombreux intérêts des bases de Schiff et de leurs complexes métalliques, en mettant particulièrement en évidence leur pertinence dans le domaine biologique.

Cette exploration nous a permis de mieux comprendre l'ampleur de leur impact dans divers domaines scientifiques et industriels, ouvrant ainsi la voie à de futures recherches et applications prometteuses.

Références bibliographiques

- [1] H. Schiff, "Eine iieue Reihe organischer Diamine."
- [2] T. T. Tidwell, "Hugo (Ugo) Schiff, Schiff bases, and a century of β -lactam synthesis," *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 47, no. 6. pp. 1016–

- 1020, 2008. doi: 10.1002/anie.200702965.
- [3] L. M. Greig and D. Philp, "Applying biological principles to the assembly and selection of synthetic superstructures," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 30, no. 5, pp. 287–302, 2001, doi: 10.1039/b104962n.
- [4] P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski, and F. Bartl, "Biological Properties of Schiff Bases and Azo Derivatives of Phenols," 2009.
- [5] S. K. Sridhar and A. Ramesh, "Synthesis and Pharmacological Activities of Hydrazones, Schiff and Mannich Bases of Isatin Derivatives," 2001.
- [6] N. Moussa Slimane, "Nouvelles ortho hydroxy bases de Schiff: Synthèse, structure et application," Université freres mentouri-constantine 1, constantine, 2019.
- [7] R. W. Layer, "The chemistry of imines." [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
- [8] M. B. Smith and J. March, *March's advanced organic chemistry reactions, mechanisms, and structure*, 6eme ed. 2007.
- [9] A. R. Katritzky and R. J K Taylor, Eds., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, 2nd edition. UK, 2004.
- [10] S. St John-Campbell, A. J. P. White, and J. A. Bull, "Single operation palladium catalysed C(sp³)-H functionalisation of tertiary aldehydes: Investigations into transient imine directing groups," *Chem. Sci.*, vol. 8, no. 7, pp. 4840–4847, 2017, doi: 10.1039/c7sc01218g.
- [11] R. J. Fessenden, J. S. Fessenden, and M. W. Logue, *Organic Chemistry*. Brooks/Cole Publishing Company, 1998.
- [12] B. Kosar and C. Albayrak, "Spectroscopic investigations and quantum chemical computational study of (E)-4-methoxy-2-[(p-tolylimino)methyl]phenol," *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 78, no. 1, pp. 160–167, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.saa.2010.09.016.
- [13] G. Dudek and E. P. Dudek, "Spectroscopic studies of keto-enol equilibria. Part XIII. 15N-substituted imines," *J. Chem. Soc. B Phys. Org.*, pp. 1356–1360, 1971, doi: 10.1039/J29710001356.

- [14] L. J. L. Fensterbank, "Document D'accompagnement De Chimie Organique," UNIVERSITE DE PIERRE MARIE CURIE , PARIS , 2007.
- [15] J. Hine and C. Yuan Yeh, "Equilibrium in Formation and Conformational Isomerization of Imines Derived from Isobutyraldehyde and Saturated Aliphatic Primary Amines'."
- [16] R. S. Varma, R. Dahiya, and S. Kumar, "Clay catalyzed synthesis of imines and enamines under solvent-free conditions using microwave irradiation," 1997.
- [17] T. H. Al-Noor, N. S. Al-Barki, A. A. Maihub, M. M. El-Ajaily, and T. H. Al-Noor, "Synthesis and Physicochemical Studies of Some Mixed Schiff Bases Complexes," 2016.
- [18] M. Zbačnik and B. Kaitner, "Ex situ and in situ monitoring of the syntheses of thermochromic Schiff bases," *CrystEngComm*, vol. 16, no. 20, pp. 4162–4168, May 2014, doi: 10.1039/c3ce42583e.
- [19] J. Vesely and R. Rios, "Enantioselective methodologies using N-carbamoyl-imines," *Chemical Society Reviews*, vol. 43, no. 2. Royal Society of Chemistry, pp. 611–630, Jan. 21, 2014. doi: 10.1039/c3cs60321k.
- [20] A. Xavier and N. Srividhya, "Synthesis and Study of Schiff base Ligands," 2014.
- [21] Y. S. Lan, B. S. Liao, Y. H. Liu, S. M. Peng, and S. T. Liu, "Preparation of imines by oxidative coupling of benzyl alcohols with amines catalysed by dicopper complexes," *European J. Org. Chem.*, no. 23, pp. 5160–5164, 2013, doi: 10.1002/ejoc.201300507.
- [22] B. E. Love and J. Ren, "Synthesis of Sterically Hindered Imines," Pergamon Press, 1993.
- [23] G. C. Look, M. M. Murphy, D. A. Campbell, and M. A. Gallop, "Trimethylorthoformate: A Mild and Effective Dehydrating Reagent for Solution and Solid Phase Imine Formation," 1995.
- [24] W. Qin, S. Long, M. Panunzio, and S. Biondi, "Schiff bases: A short survey on an evergreen chemistry tool," *Molecules*, vol. 18, no. 10. pp. 12264–12289, Oct.

2013. doi: 10.3390/molecules181012264.
- [25] N. Fahmi, S. Shrivastava, R. Meena, S. C. Joshi, and R. V. Singh, "Microwave assisted synthesis, spectroscopic characterization and biological aspects of some new chromium(iii) complexes derived from $\hat{N}O$ donor Schiff bases," *New J. Chem.*, vol. 37, no. 5, pp. 1445–1453, 2013, doi: 10.1039/c3nj40907d.
- [26] A. Vass, J. Dud~, and R. S. Varma, "Solvent-free synthesis of N-sulfonylimines using microwave irradiation," 1999.
- [27] H. Naeimi, F. Salimi, and K. Rabiei, "Mild and convenient one pot synthesis of Schiff bases in the presence of $P2O5/Al2O3$ as new catalyst under solvent-free conditions," *J. Mol. Catal. A Chem.*, vol. 260, no. 1–2, pp. 100–104, Dec. 2006, doi: 10.1016/j.molcata.2006.06.055.
- [28] G. Kaupp, J. Schmeyers, and J. Boy, "Quantitative Solid-State Reactions of Amines with Carbonyl Compounds and Isothiocyanates."
- [29] B. K. Kirca, G. Ö. Tari, Ç. A. Kaştaş, M. Odabaşoğlu, and O. Büyükgüngör, "Crystal structure, spectral characterization, molecular modeling studies and structural effects of the proton transfer process for (E)-5-methoxy-2-[(3,4-dimethylphenylimino) methyl]phenol," *Maced. J. Chem. Chem. Eng.*, vol. 36, no. 2, pp. 265–278, 2017, doi: 10.20450/mjccce.2017.1295.
- [30] V. K. Rao, S. S. Reddy, B. S. Krishna, K. R. M. Naidu, C. N. Raju, and S. K. Ghosh, "Synthesis of schiff's bases in aqueous medium: A green alternative approach with effective mass yield and high reaction rates," *Green Chem. Lett. Rev.*, vol. 3, no. 3, pp. 217–223, 2010, doi: 10.1080/17518251003716550.
- [31] W. Et, "Synthesis of schiff bases from natural products and their remarkable antimicrobial and antioxydant activity," 2014.
- [32] C. M. Da Silva *et al.*, "Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities," *Journal of Advanced Research*, vol. 2, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2011. doi: 10.1016/j.jare.2010.05.004.
- [33] M. Langeron, "Protocols for the catalytic oxidation of primary amines to imines," *European J. Org. Chem.*, vol. 2013, no. 24, pp. 5225–5235, Aug. 2013, doi: 10.1002/ejoc.201300315.

- [34] B. Huang, H. Tian, S. Lin, M. Xie, X. Yu, and Q. Xu, "Cu(I)/TEMPO-catalyzed aerobic oxidative synthesis of imines directly from primary and secondary amines under ambient and neat conditions," *Tetrahedron Lett.*, vol. 54, no. 22, pp. 2861–2864, May 2013, doi: 10.1016/j.tetlet.2013.03.098.
- [35] A. O. De Souza *et al.*, "Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds," 2007.
- [36] S. Laxman Sangle, "Introduction to Schiff Base." 2005.
- [37] A. Syamal and O. P. Singhal, "Syntheses and characterisation of new dioxouranium(vi) complexes with tridentate sulfur donor ligands," 1981.
- [38] J. M. Fernaández-G, F. Del Rio-Portilla, B. Quiroz-García, R. A. Toscano, and R. Salcedo, "The structures of some ortho-hydroxy Schiff base ligands."
- [39] A. D. Adesina, "Synthesis of Schiff Bases by Non-Conventional Methods."
- [40] K. C. Gupta and A. K. Sutar, "Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 252, no. 12–14, pp. 1420–1450, Jul. 2008. doi: 10.1016/j.ccr.2007.09.005.
- [41] U. Racha, R. Tammira, M. Pokala, P. Mamidi, and A. T. Safilguda, "Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Some New Schiff's Bases and Azetidinones," 2016.
- [42] G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, and J. A. Ellman, "Synthesis of enantiomerically pure N-tert-butanefulfinyl imines (tert-butanefulfinimines) by the direct condensation of tert-butanefulfinamide with aldehydes and ketones," *J. Org. Chem.*, vol. 64, no. 4, pp. 1278–1284, Feb. 1999, doi: 10.1021/jo982059i.
- [43] R. Shivhare *et al.*, "Schiff Base as Multifaceted Bioactive Core." [Online]. Available: www.intechopen.com
- [44] L. Higuera, G. López-Carballo, R. Gavara, and P. Hernández-Muñoz, "Reversible Covalent Immobilization of Cinnamaldehyde on Chitosan Films via Schiff Base Formation and Their Application in Active Food Packaging," *Food Bioprocess Technol.*, vol. 8, no. 3, pp. 526–538, Mar. 2015, doi: 10.1007/s11947-014-1421-8.

- [45] S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, and M. M. Salter, "Catalytic enantioselective formation of C-C bonds by addition to imines and hydrazones: A ten-year update," *Chemical Reviews*, vol. 111, no. 4. American Chemical Society, pp. 2626–2704, Apr. 13, 2011. doi: 10.1021/cr100204f.
- [46] S. Guizzetti and M. Benaglia, "Trichlorosilane-mediated stereoselective reduction of C=N bonds," *European Journal of Organic Chemistry*, no. 29. pp. 5529–5541, Oct. 2010. doi: 10.1002/ejoc.201000728.
- [47] G. Masson, C. Lalli, M. Benohoud, and G. Dagousset, "Catalytic enantioselective [4 + 2]-cycloaddition: A strategy to access aza-hexacycles," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 42, no. 3, pp. 902–923, Jan. 2013, doi: 10.1039/c2cs35370a.
- [48] Y. Shiraishi, M. Ikeda, D. Tsukamoto, S. Tanaka, and T. Hirai, "One-pot synthesis of imines from alcohols and amines with TiO₂ loading Pt nanoparticles under UV irradiation," *Chem. Commun.*, vol. 47, no. 16, pp. 4811–4813, Apr. 2011, doi: 10.1039/c0cc05615d.
- [49] P. G. Cozzi, "Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: Practical aspects," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 33, no. 7, pp. 410–421, Sep. 2004, doi: 10.1039/b307853c.
- [51] M. D'Hooghe, K. Mollet, S. Dekeukeleire, and N. De Kimpe, "Stereoselective synthesis of trans- and cis-2-aryl-3-(hydroxymethyl) aziridines through transformation of 4-aryl-3-chloro- β -lactams and study of their ring opening," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 8, no. 3, pp. 607–615, 2010, doi: 10.1039/b919864d.
- [52] C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, and M. Oiarbide, "Asymmetric Synthesis of $\beta\beta\beta\beta$ -Lactams Through the Staudinger Reaction and Their Use as Building Blocks of Natural and Nonnatural Products," 2004.
- [53] A. A. Alshaheri, M. I. M. Tahir, M. B. A. Rahman, T. Begum, and T. A. Saleh, "Synthesis, characterisation and catalytic activity of dithiocarbazate Schiff base complexes in oxidation of cyclohexane," *J. Mol. Liq.*, vol. 240, pp. 486–496, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.molliq.2017.05.081.
- [54] R. Meena, P. Meena, A. Kumari, N. Sharma, and N. Fahmi, "Schiff Bases and Their Metal Complexes: Synthesis, Structural Characteristics and Applications."

- [55] S. Natesan, J. S. Samuel, and A. K. Srinivasan, "Design and development of Schiff's base (SB)-modified polylactic acid (PLA) antimicrobial film for packaging applications," *Polym. Bull.*, vol. 79, no. 7, pp. 4627–4646, Jul. 2022, doi: 10.1007/s00289-021-03703-z.
- [56] P. Kapoor, R. V. Singh, and N. Fahmi, "Coordination chemistry of rare earth metal complexes with coumarin-based imines: Ecofriendly synthesis, characterization, antimicrobial, DNA cleavage, pesticidal, and nematicidal activity evaluations," *J. Coord. Chem.*, vol. 65, no. 2, pp. 262–277, Jan. 2012, doi: 10.1080/00958972.2011.649265.
- [57] I. Karmakar, S. Mandal, and A. Mitra, "Evaluation of antimicrobial and insect repellent properties of two novel Zinc (II), and Nickel(II) Complexes containing a tetradentate Schiff Base," Article, 2015.
- [58] N. Aksuner, E. Henden, I. Yilmaz, and A. Cukurovali, "A highly sensitive and selective fluorescent sensor for the determination of copper(II) based on a schiff base," *Dye. Pigment.*, vol. 83, no. 2, pp. 211–217, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.dyepig.2009.04.012.
- [59] A. Kumari, R. Meena, R. V Singh, and N. Fahmi, "Synthesis, characterization, antimicrobial and DNA cleavage study of organoantimony(III) and organoarsenic(III) complexes with monofunctional bidentate Schiff base," 2021.

Chapitre II

Le Stress oxydant

Introduction

Dans les domaines de la santé et de la biologie, le stress oxydant a suscité un vif intérêt en raison de son implication dans de nombreuses pathologies et processus physiologiques.

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO), générées lors du métabolisme cellulaire, peuvent causer des dommages cellulaires significatifs lorsque les systèmes de défense de l'organisme ne parviennent pas à les neutraliser efficacement. Ce déséquilibre entre la production d'ERO et la capacité antioxydante de l'organisme est dénommé stress oxydant [1].

Dans ce chapitre, nous explorerons en profondeur le concept de stress oxydant, en mettant en lumière ses origines, ses répercussions néfastes sur la santé et les mécanismes cellulaires associés. Nous examinerons également le rôle crucial des antioxydants dans la neutralisation des ERO et les méthodes utilisées pour évaluer le potentiel antioxydant des composés.

II.1. Espèces Réactives de l'Oxygène

II.1.1. Définition

Les Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO), également appelées Radicaux Libres Dérivés de l'Oxygène (RLDO), sont des molécules instables possédant un ou plusieurs électrons non appariés. Leur demi-vie est de juste 10^{-9} à 10^{-6} secondes [1].

Ces électrons libres les rendent hautement réactifs et les poussent à interagir avec d'autres molécules de manière incontrôlée, c'est-à-dire qu'ils sont dotés d'une forte réactivité et d'une capacité à produire des réactions en chaîne pouvant ainsi causer des dommages cellulaires.

➤ Exemples d'ERO :

- **Radicaux libres:** (espèces chimiques possédant un électron célibataire non apparié)[2] :
- **Radical superoxyde ($O_2^{\cdot -}$)** :Produit par la respiration cellulaire normale.
- **Radical hydroxyle (OH^{\cdot})** : Les radicaux hydroxyles endommagent les molécules à proximité de leur site de formation, et en raison de leur haute réactivité, ils ne sont pas perméables aux membranes. Ils sont potentiellement les espèces réactives de l'oxygène les plus dommageables présentes dans les matériaux biologiques.

▪ **Espèces non radicalaires:**(espèces chimiques ne possédant pas d'électron célibataire et dont la toxicité est assez importante)[3] :

▪ **Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2):** Produit par la dismutase superoxyde (SOD).

▪ **Acide hypochloreux ($HClO$):** Produit par les globules blancs lors de la réponse immunitaire.

II.1.2. Causes de la production d'ERO

Le métabolisme cellulaire normal génère naturellement des espèces réactives de l'oxygène (ERO) en tant que sous-produit de la respiration cellulaire [4].

L'exposition aux rayons ultraviolets (UV) du soleil, la pollution atmosphérique, notamment les polluants tels que l'ozone et les particules fines, ainsi que la fumée de cigarette, contenant des substances chimiques favorisant leur production dans les cellules pulmonaires [4], peuvent tous induire la formation de ces espèces réactives.

De plus, le stress chronique, caractérisé par des niveaux élevés de cortisol, une hormone du stress, peut également stimuler leur production [6].

Enfin, lors d'infections, les bactéries et les virus peuvent en produire pour attaquer les cellules immunitaires [7].

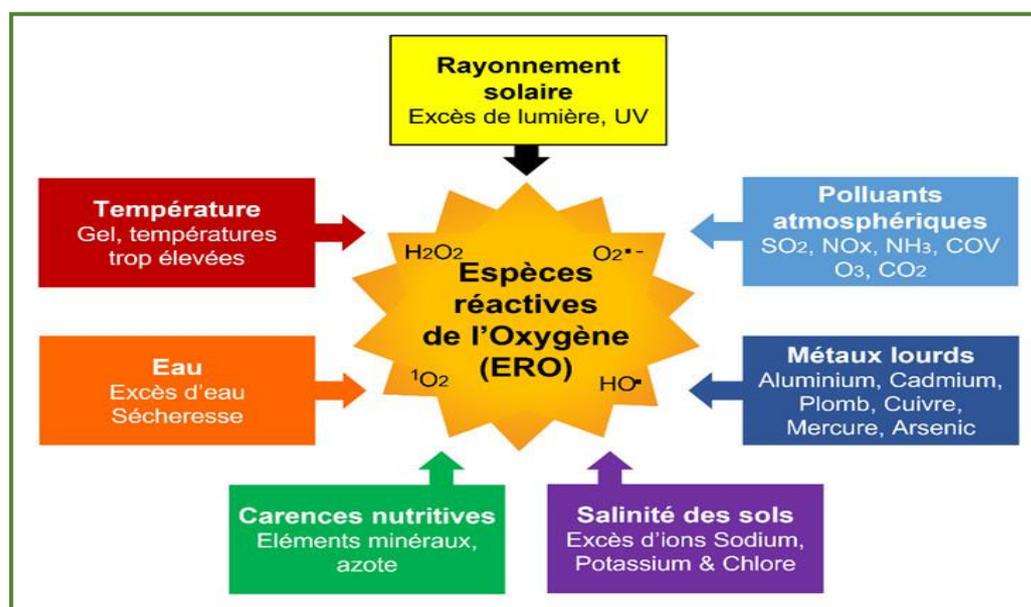


Figure II.1: Causes de la production d'espèces réactives de l'oxygène [7].

II.1.3. Sites de production d'ERO dans l'organisme

1. Mitochondries :

Les mitochondries, les centrales énergétiques des cellules, les chaînes de transport d'électron de la photosynthèse et la respiration cellulaire semblent être les générateurs principaux des ERO au niveau cellulaire.

Ils sont souvent formés de la réduction partielle de l'oxygène issue de la fuite d'électrons au niveau des chaînes de transport d'électrons. De même, chez les végétaux, la photorespiration peut être aussi une source de production des ERO dans le peroxysoyme [7](**Figure II.2**).

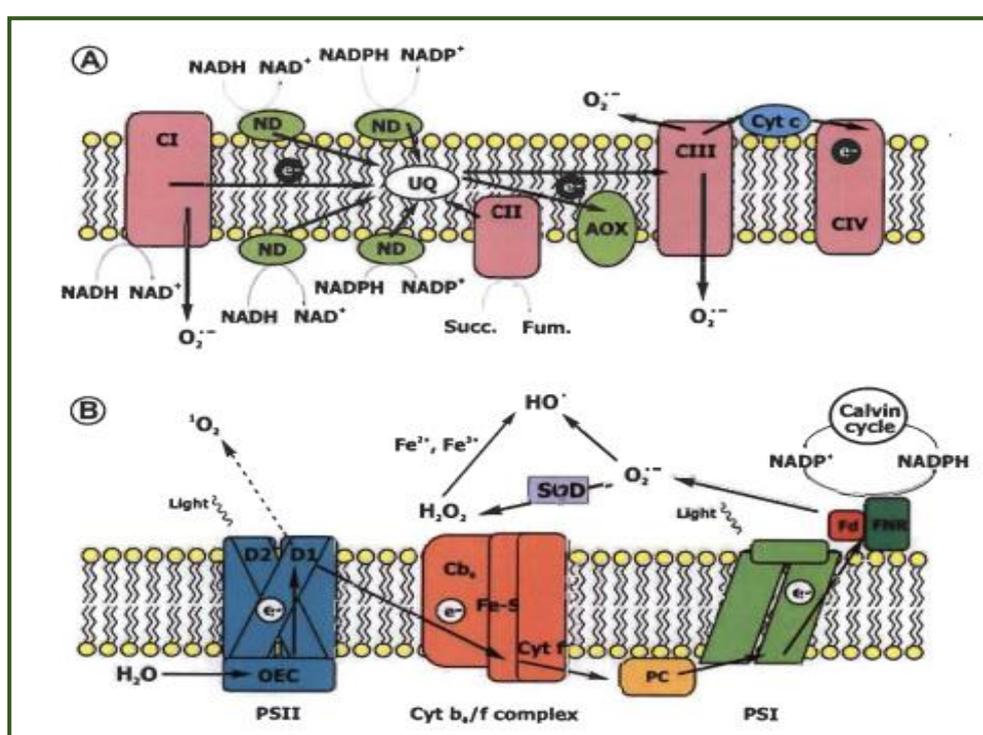


Figure II.2: Génération des espèces réactives de l'oxygène [8].

La figure II.2 montre la génération des ERO lors d'un stress oxydant :

(A) : Au niveau des mitochondries, la réduction de O₂ (gain d'un électron) au niveau de complexe I et II mène à la production de l'anion superoxyde.

(B) : Dans les chloroplastes, la réduction de ¹O₂ au niveau de la ferrédoxine du PSI conduit à la formation de l'anion superoxyde.

Le transfert d'énergie d'excitation à partir de chlorophylles excités à l'oxygène dans les complexes de récolte de lumière au niveau de PS II conduit à la formation de $^1\text{O}_2$. [8]

2. Réticulum endoplasmique :

Le réticulum endoplasmique est impliqué dans la synthèse des protéines et la production d'ERO.

3. Cytosol:

Le cytosol est le fluide qui remplit les cellules et où se déroulent de nombreuses réactions biochimiques, y compris la production d'ERO.

4. Membranes cellulaires:

Les membranes cellulaires contiennent des lipides qui peuvent être oxydés par les ERO. [9]

II.1.4. Rôle et dangers des ERO sur l'organisme humain

À cause de leurs propriétés oxydantes, les ERO peuvent affecter les structures cellulaires, y compris les lipides, les protéines des membranes ainsi que l'ADN.

C'est pour cette raison qu' on leur attribue un grand rôle dans la physiopathologie comme les maladies neurodégénératives, notamment l'Alzheimer et le Parkinson, les maladies cardiovasculaires et le cancer [5]

Toutefois, il est actuellement admis que la toxicité des ERO est une question de dose et qu'ils sont bénéfiques à faible concentration.

En effet, ils jouent le rôle de messagers secondaires impliqués dans l'expression et la régulation des fonctions de prolifération et d'apoptose [7]

Nous citons quelques dangers et bénéfiques des ERO dans le tableau suivant : (**Tableau II.1)**

Tableau II.1: Rôle et dangers des ERO sur l'organisme humain [6]

Bénéfices des ERO :	Dangers des ERO:
<ul style="list-style-type: none"> • Signalisation cellulaire : Les ERO peuvent jouer un rôle important dans la signalisation cellulaire en activant ou en inhibant des protéines spécifiques. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stress oxydant: Lorsque la production d'ERO dépasse la capacité de l'organisme à les neutraliser, on parle de stress oxydant. Le stress oxydant peut endommager l'ADN, les protéines et les lipides, ce qui peut contribuer à diverses maladies, telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives.
<ul style="list-style-type: none"> • Réponse immunitaire: Les ERO sont utilisés par les globules blancs pour tuer les bactéries et les virus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Domages à l'ADN: Les ERO peuvent modifier l'ADN, ce qui peut entraîner des mutations et augmenter le risque de cancer.
<ul style="list-style-type: none"> • Cicatrisation des plaies: Les ERO sont impliqués dans la cicatrisation des plaies en stimulant la croissance des cellules. 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxydation des protéines: Les ERO peuvent oxyder les protéines, ce qui peut altérer leur structure et leur fonction.
<ul style="list-style-type: none"> • Régulation de la pression artérielle: Les ERO peuvent aider à réguler la pression artérielle en dilatant les vaisseaux sanguins. 	<ul style="list-style-type: none"> • Peroxydation des lipides: Les ERO peuvent peroxyder les lipides, ce qui peut endommager les membranes cellulaires et libérer des substances toxiques.

II.2. Stress oxydant

II.2.1. Introduction

Le stress oxydant est un phénomène qui se produit lorsque la production d'**espèces réactives de l'oxygène (ERO)** dépasse la capacité de l'organisme à les neutraliser.[10]

Bien que les ERO jouent un rôle crucial dans divers processus biologiques, tels que la signalisation cellulaire et la défense contre les infections, un déséquilibre en leur faveur peut entraîner des dommages cellulaires importants et contribuer à diverses maladies.

II.2.2. Conséquences du stress oxydant

Le stress oxydant est un ennemi redoutable pour la santé, il peut avoir des conséquences néfastes sur la santé à long terme, notamment :

- **Des dommages cellulaires:**

Les ERO peuvent attaquer l'ADN, les protéines et les lipides des cellules, perturbant leur fonction et les rendant dysfonctionnelles.

- **Inflammation chronique:**

Le stress oxydant peut contribuer à l'inflammation chronique, qui est liée à diverses maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer et les maladies auto-immunes.

- **Vieillesse prématuré:**

Le stress oxydant est considéré comme l'un des principaux facteurs contribuant au vieillissement prématuré en endommageant les cellules et en accélérant le déclin des fonctions physiologiques.

- **Maladies neurodégénératives :**

Le stress oxydant joue un rôle important dans le développement de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.[7]

- **De nombreuses affections aiguës et chroniques :**

telles que l'athérosclérose, le diabète de type 2, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'œdème pulmonaire.[11]

II.3. Antioxydants

II.3.1. Introduction

Pour se protéger contre les effets délétères d'un excès de ERO, les organismes aérobiques se sont adaptés en développant des systèmes de détoxification des ERO, impliquant des composantes appelées «*les antioxydants*».

Ces derniers sont définis par Halliwell en 1999 [4], comme «*toute substance qui en faible concentration par rapport au substrat susceptible d'être oxydé prévient ou ralentit l'oxydation de ce substrat* ». Ce sont donc des molécules réductrices qui donnent un ou plusieurs électrons aux ERO.

Les antioxydants par leur rôle de détoxification des ERO peuvent donc diminuer les dommages causés par le stress oxydant et ainsi avoir des effets bénéfiques pour le fonctionnement aux niveaux des cellules et de l'organisme.

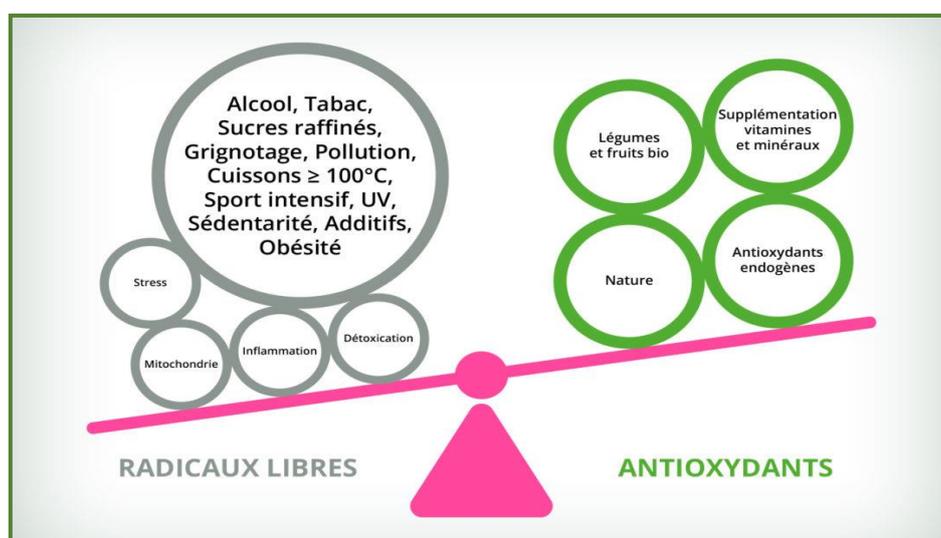


Figure II.3: Antioxydants contre les radicaux libres [1].

II.3.2. Classification des antioxydants

Les antioxydants sont multiples et complexes. On peut les classer selon leur **mode d'action** en "*composantes enzymatiques*" ou "*composantes non enzymatiques*" [12] comme on peut les classer selon leurs **origine** en "*antioxydants naturels*" ou "*antioxydants synthétiques*".

➤ Classification selon le mode d'action :

1. Antioxydants enzymatiques :

Ces antioxydants sont produits naturellement par l'organisme et jouent un rôle crucial dans la défense antioxydante. Des exemples incluent:

▪ **Superoxyde dismutase (SOD):**

Les superoxydes dismutases (SOD) sont une classe de métallo enzymes qui élimine ou tout au moins maintient à un niveau de concentration assez bas l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) par dismutation pour former le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Elles sont présentes dans les chloroplastes, les mitochondries, les peroxysomes, et le cytoplasm .[13]

▪ **Catalases:**

Les catalases sont des enzymes majoritairement localisées dans les peroxysomes. Elles catalysent la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène (Arora *et al.*, 2002) Cette dismutation est cruciale pour la cellule étant donné que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) peut entrer en contact avec le fer ou le cuivre pour générer des radicaux hydroxyles [14]

▪ **Peroxydases :**

Les peroxydases sont des enzymes retrouvées dans les plantes, les animaux et les microorganismes Elles sont des protéines multigéniques divisées en hème ferrique ou non hémique, catalysant la réduction d'un substrat oxydé en utilisant de nombreux co-substrats comme donneurs d'électrons.

Le substrat oxydé est le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [10].

2. Antioxydants non enzymatiques

Ces antioxydants proviennent de l'alimentation ou de compléments alimentaires. Des exemples incluent :

▪ **Vitamine C**

C'est une vitamine hydrosoluble présente dans tous les compartiments cellulaires, ainsi que dans la matrice extracellulaire. Elle est synthétisée par les plantes et la plupart des animaux, excepté chez certains mammifères (comme l'homme).

C'est une vitamine essentiellement utilisée au niveau cellulaire comme un donneur d'électrons sous sa forme ionisée (ascorbate).

L'ascorbate est capable de réagir directement avec l'anion superoxyde et l'oxygène singulet, réduisant ainsi la peroxydation lipidique et les dommages aux protéines et à l'ADN [15]

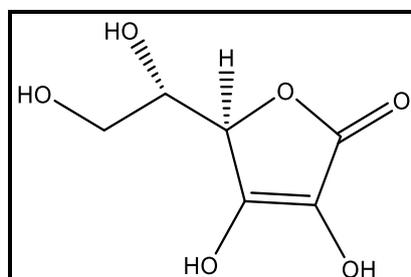


Figure II.4: Structure chimique de la vitamine C.

▪ Vitamine E:

C'est une vitamine liposoluble, qui se localise dans les membranes cellulaires ou dans les transporteurs de lipides répartis dans les différentes lipoprotéines plasmatiques.

Elle est produite dans les chloroplastes des plantes, alors que les animaux doivent la procurer dans leur alimentation. Elle réagit avec les radicaux peroxydes des acides gras en empêchant la formation des nouveaux ERO, réprimant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique incitée par ces derniers [16]

De plus, elle peut piéger les radicaux superoxydes O_2^- et hydroxyde OH^- , et stabilise l'oxygène singulet 1O_2 [17][18].

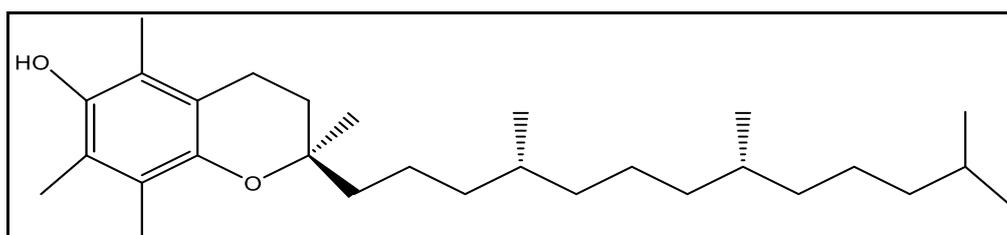


Figure II.5: Structure chimique de la vitamine E.

▪ Le glutathion

Le glutathion est un tripeptide (γ -Glu-Cys-Gly) ubiquitaire chez les organismes aérobie. Il représente une composante antioxydante importante, car c'est le substrat de plusieurs enzymes antioxydantes [4]

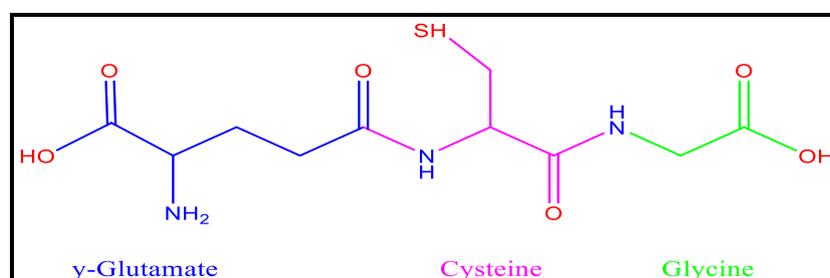


Figure II.6: Structure chimique du glutathion.

▪ Les caroténoïdes :

Les caroténoïdes sont des molécules liposolubles produites par les organismes photoautotrophes. Ils doivent donc être acquis par l'alimentation chez les animaux.

Les caroténoïdes les plus connus sont l'astaxanthine, le lycopène, le beta-carotène, la lutéine et la zéaxanthine [19]. Ils sont capables de réagir avec les ERO de trois façons soit par le transfert d'électron, le transfert d'hydrogène ou la liaison directe avec le ERO. De plus, ils sont capables de régénérer la vitamine E et sont eux-mêmes régénérés par la vitamine C [19].

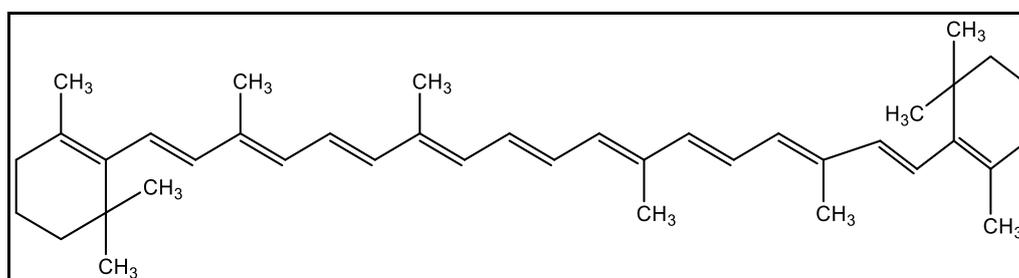


Figure II.7: Structure chimique de β -carotène.

▪ Les oligoéléments:

Certaines enzymes antioxydantes requièrent un oligoélément pour maintenir leur activité catalytique comme le zinc et/ou le cuivre pour la SOD, sélénium pour la GPx [10].

▪ Polyphénols :

Les polyphénols possèdent une structure chimique particulière riche en groupements hydroxyles (OH). Ces groupes peuvent céder un électron aux radicaux libres instables, les neutralisant et empêchant ainsi la cascade de dommages cellulaires qu'ils provoquent.[20]

Certains métaux de transition, comme le fer et le cuivre, peuvent catalyser la production de radicaux libres. Les polyphénols peuvent se lier à ces métaux (chélation), les empêchant de participer aux réactions qui génèrent des radicaux libres.

Les polyphénols peuvent stimuler la production d'enzymes antioxydantes naturelles telles que la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase, renforçant ainsi le système de défense antioxydant de l'organisme.

Les dommages causés par les radicaux libres peuvent altérer l'ADN. Ils peuvent contribuer à la protection et à la réparation de l'ADN, minimisant les conséquences néfastes des radicaux libres sur le matériel génétique.[19]

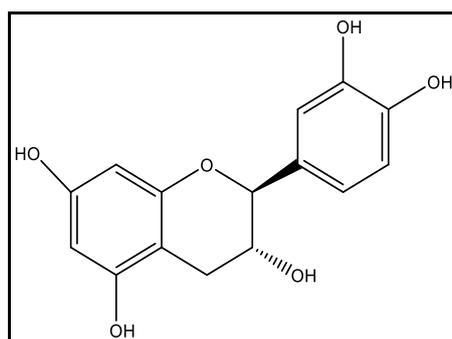


Figure II.8: Structure chimique des flavones[21]

➤ **Classification selon l'origine :**

1. Antioxydants naturels :

Ce sont des composés présents naturellement dans les aliments, tels que les fruits, les légumes, les noix, les graines et les huiles végétales.

Exemples : polyphénols (flavonoïdes, resvératrol), caroténoïdes (β -carotène, lycopène), acide ellagique, etc.



Figure II.9: Vitamine E dans les noix et β -carotène dans les carottes

2. Antioxydants synthétiques : [21]

Ce sont des composés fabriqués en laboratoire et ajoutés aux aliments et aux produits de santé pour prévenir l'oxydation et prolonger leur durée de conservation.

Exemples : butylhydroxyanisole (BHA), butylhydroxytoluène (BHT), gallate de propyle, etc.

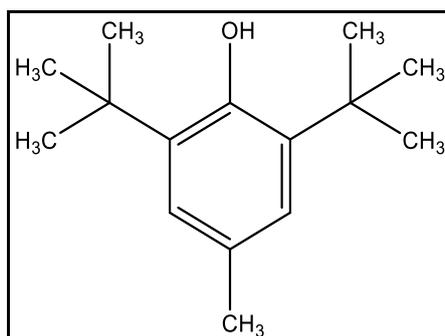


Figure II.10: Structure chimique du BHT.

3. Avantages et inconvénients des antioxydants naturels et synthétiques [10]

Tableau II.2: Avantages et inconvénients des antioxydants naturels et synthétiques.

Types d'antioxydants	Avantages	Inconvénients	Exemples
Antioxydants naturels	- Présence dans les aliments naturels.	- Sensibilité à la dégradation.	Vitamine C dans les agrumes.

	-Source de nutriments essentiels.	- Variation de la teneur en antioxydants.	Vitamine E dans les noix.
	-Effets bénéfiques pour la santé.	- Limitation de l'apport.	Polyphénols dans le thé vert.
	- Faible risque d'effets secondaires.		Lycopène dans les tomates.
Antioxydants synthétiques	- Stabilité accrue.	- Risques pour la santé.	Butylhydroxyanisole (BHA) dans les aliments transformés.
	-Disponibilité constante.	- Potentiel pro-oxydant.	Butylhydroxytoluène (BHT) dans les produits alimentaires.
	-Facilité d'incorporation dans les produits.	-Préoccupations environnementales.	Acide ascorbique (vitamine C) dans les compléments alimentaires.

II.4. Différentes méthodes de mesure du pouvoir antioxydant

Evaluer avec précision le pouvoir antioxydant des antioxydants est crucial pour prévenir les maladies et protéger les plantes contre les dommages des ERO. Cependant, en raison de la complexité des processus et de la diversité des composés, il n'existe pas de méthode universelle pour évaluer ce pouvoir.

Les méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant sont généralement divisées en deux catégories : SET (transfert d'électron) et HAT (transfert d'atome d'hydrogène).[22]

II.4.1. Caractéristiques des méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant

Les caractéristiques principales de ces méthodes sont illustrées dans le tableau suivant [23], [24]:

Tableau II.3: Caractéristiques des méthodes SET et HAT.

Caractéristiques	Méthodes SET	Méthodes HAT
Fonction principale	Mesure la capacité de réduction d'un oxydant	Mesure la capacité à neutraliser un radical libre en donnant un hydrogène
Sensibilité	Sensible à l'acide ascorbique et à l'acide urique	Indépendante du solvant et du pH
Interférences	Peut être affectée par les oligo-éléments et les contaminants	La présence d'agents réducteurs comme les métaux peut fausser les résultats
Réactivité	Dépend de l'acidité et du potentiel d'ionisation	Déterminée par l'énergie de dissociation de liaison des groupes de donneurs d'hydrogène des antioxydants
Calcul du pouvoir antioxydant	Basé sur le pourcentage d'inhibition du radical en présence de l'antioxydant	Basé sur des courbes cinétiques

II.4.2. Méthodes utilisant les mécanismes de transfert d'électron (SET)[22], [25]

Nous citons les 5 méthodes utilisant ce mécanisme les plus fiables :

1. TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity)
2. DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl)
3. FRAP (Ferric reducing antioxidant power)
4. Copper (II) reduction capacity
5. Réactif Folin-Ciocalteu

II.4.2.1. TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity)

La méthode TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity) avec ABTS, introduite par Miller et Rice-Evans (1993), repose sur la capacité des antioxydants à neutraliser le radical ABTS. La solution ABTS est obtenue en mélangeant l'ABTS avec un oxydant, ce qui produit une couleur bleu intense.

Le pouvoir antioxydant est mesuré en évaluant la capacité des composés testés à diminuer l'intensité de la coloration par rapport à un antioxydant de référence, le Trolox. Cette méthode est simple, rapide et peut déterminer le pouvoir antioxydant lipophile et hydrophile grâce à la solubilité de la solution d'ABTS dans différents solvants. Cependant, son principal inconvénient réside dans le fait qu'elle est basée sur l'hypothèse que toutes les réactions d'oxydo-réductions se terminent rapidement, ce qui peut conduire à des valeurs du pouvoir antioxydant erronées si la réaction n'est pas complète.

Bien qu'elle puisse être utilisée pour établir un classement des antioxydants, son évaluation quantitative peut être difficile voire impossible.[3]

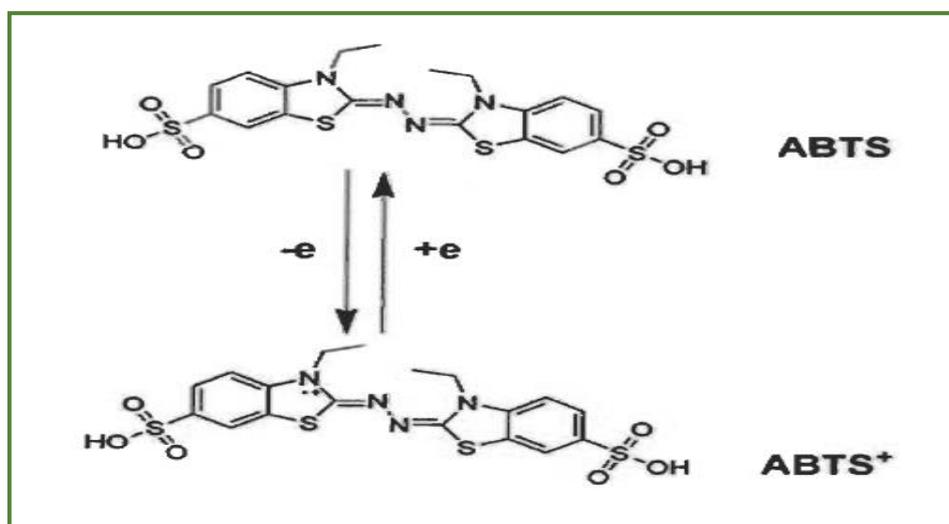


Figure II.11: Oxydo-réduction de l'ABTS en ABTS+ [3]

II.4.2.2. DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

Le radical DPPH[•] (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) est un des radicaux azotés organiques les plus stables, qui porte une couleur pourpre.

La méthode utilisant le radical DPPH[•] repose sur la perte de couleur à 515 nm due à sa réduction, ce qui est proportionnel à la concentration en antioxydants. Cette méthode est simple et peu coûteuse, mais certains antioxydants peuvent rester inertes face au DPPH stable.

De plus, des réactions réversibles et des réactions plus lentes avec le DPPH peuvent conduire à une sous-estimation du potentiel antioxydant des produits testés.

L'interprétation est également compliquée par le chevauchement des absorbances avec d'autres composés à 515 nm, comme les caroténoïdes.

De plus, le DPPH n'est soluble que dans des solvants organiques tels que l'éthanol et le méthanol, rendant difficile la mesure du pouvoir antioxydant des antioxydants hydrophiles.

Enfin, le DPPH est instable à la lumière, nécessitant que les tests soient réalisés dans l'obscurité.[24], [25]

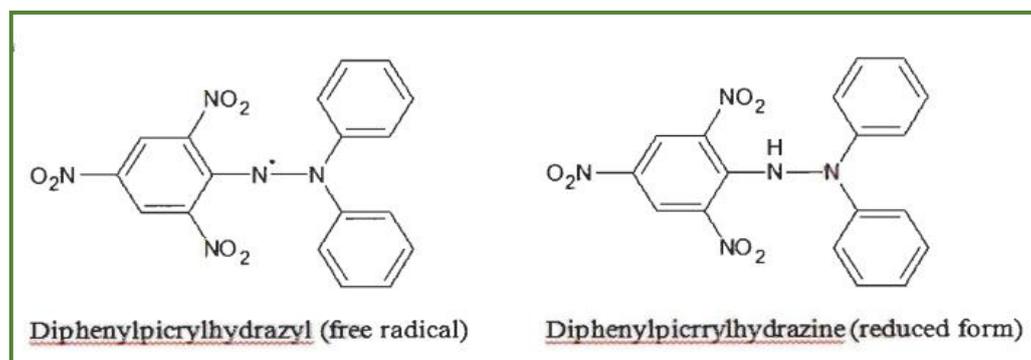


Figure II.12: Radical DPPH[•] et sa forme réduite [26]

II.4.2.3. FRAP (Ferric reducing antioxidant power)

FRAP est un test colorimétrique basé sur le transfert d'électrons, où les produits testés réduisent le fer ferrique (Fe³⁺) en ferreux (Fe²⁺), provoquant un changement d'absorbance à 593 nm. Cette méthode, initialement conçue pour évaluer le potentiel antioxydant du plasma sanguin, est également adaptée pour les composés purs.

Elle est simple, rapide et économique. Cependant, elle présente une limitation en termes de temps de réaction, certains composés nécessitant des temps plus longs pour réagir, notamment certains phénols.

De plus, la méthode FRAP ne peut pas détecter les protéines ou les composés contenant des groupes sulfhydryles, tels que les thiols.[27][24]

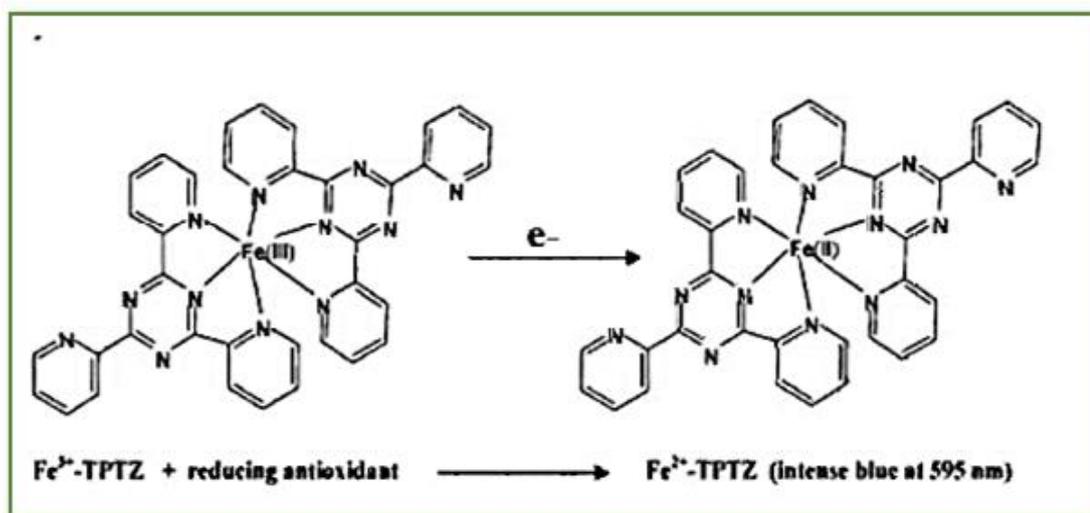


Figure II.13: Réaction de la méthode FRAP [24].

II.4.3. Méthodes utilisant les mécanismes de transfert d'hydrogène (HAT)[10]

Nous citons les 5 méthodes utilisant ce mécanisme les plus fiables :

1. ORAC (Oxygen radical absorbance capacity)
2. TRAP (Total radical-trapping antioxidant parameter)
3. Crocin bleaching assay
4. IOU (Inhibited oxygen uptake)
5. Inhibition of LDL oxidation

II.4.3.1. ORAC (Oxygen radical absorbance capacity)

Les méthodes ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) ont été développées par Ghiselli (1995) et améliorées par Cao (1998).[28]

Elles mesurent la capacité d'un antioxydant à prévenir les dommages oxydatifs causés par les radicaux peroxydes générés par l'AAPH (2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride).

Ces méthodes impliquent la dégradation de la molécule cible oxydée par les radicaux peroxydes, retardée par la présence d'antioxydants[24]. L'évaluation de la capacité antioxydante se fait par la diminution de l'intensité de fluorescence, la baisse d'absorbance du rouge pyrogallol ou l'augmentation d'absorbance due à l'accumulation de produits de peroxydation.

Les méthodes ORAC sont sensibles, standardisées et adaptées aux antioxydants hydrophiles et lipophiles, mais sensibles à la température et nécessitent un temps d'analyse important.

Malgré cela, elles sont considérées comme les meilleures pour mesurer la capacité antioxydante, selon Huang et le Département de l'Agriculture des États-Unis (USDA).

D'autres méthodes utilisant les mécanismes de transfert d'hydrogène (HAT), comme TRAP et HORAC, existent également, mais ne seront pas abordées ici en raison de leur similarité avec ORAC et de leur temps d'analyse plus long.[10]

Conclusion

Ce chapitre a permis d'explorer en profondeur le monde complexe des Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO), mettant en lumière leurs sources de production, leurs rôles physiologiques et pathologiques, ainsi que les mécanismes de stress oxydatif associés.

Nous avons également examiné en détail les systèmes antioxydants, leur classification et leurs mécanismes d'action, ainsi que les différentes méthodes de mesure du pouvoir antioxydant, en mettant en avant les techniques SET et HAT.

En conclusion, cette exploration souligne l'importance capitale d'un équilibre délicat entre la production d'ERO et les mécanismes de protection antioxydante pour le maintien de la santé. Les désordres dans cet équilibre peuvent conduire à une multitude de pathologies, d'où l'intérêt croissant pour les approches nutritionnelles et thérapeutiques visant à moduler le statut oxydatif.

Ce domaine de recherche dynamique et crucial est essentiel pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques et le développement de nouvelles stratégies de prévention et de traitement des maladies.

Références bibliographiques

- [1] F. Tessier and P. Marconnet, “Revue Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice,” 1995.
- [2] S. K. Powers and M. J. Jackson, “Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production,” 2008, doi: 10.1152/physrev.00031.2007.
- [3] N. J. Miller¹, C. Rice-Evans, M. I. Davies², V. Gopinathan³, and A. Milner⁴, “A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates,” 1993.
- [4] J. M. C. Gutteridge and B. Halliwell, “Free Radicals and Antioxidants in the Year 2000 A Historical Look to the Future.”
- [5] S. Dalle - Donne, G. Aldini, and M. Carini, “Synthèse, Caractérisation et activités biologiques d'un ligand chélateur des ions métalliques,” *JCMM*, 2006.
- [6] J. A. Curtin *et al.*, “Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma,” 2005. [Online].
- [7] E. D. Owuor and A.-N. T. Kong, “Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways \$.”
- [8] S. Rinalducci, L. Murgiano, and L. Zolla, “Redox proteomics: Basic principles and future perspectives for the detection of protein oxidation in plants,” *Journal of Experimental Botany*, vol. 59, no. 14, pp. 3781–3801, Oct. 2008. doi: 10.1093/jxb/ern252.
- [9] T. Arnould, D. Janssens, C. Michiels, and J. Remacle, “Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells,” 1996.
- [10] I. Tolba, “détermination d'un meta-paramètre pour l'estimation de la capacité antioxydante globales des thés , tisanes et jus .”
- [11] U. Roessner, C. Wagner, J. Kopka, R. N. Trethewey, and L. Willmitzer, “Simultaneous analysis of metabolites in potato tuber by gas chromatography–mass spectrometry.”
- [12] C. H. Foyer and G. Noctor, “Oxidant and antioxidant signalling in plants: a re-evaluation of the concept of oxidative stress in a physiological context,” 2005.
- [13] R. G. Alscher, N. Erturk, and L. S. Heath, “Role of superoxide dismutases (SODs) in

- controlling oxidative stress in plants.”
- [14] S. Baker, R. Gersten, and S. Graham, “Teaching Expressive Writing to Students with Learning Disabilities: Research-Based Applications and Examples.”
- [15] G. Noctor and C. H. Foyer, “ascorbate and glutathione: Keeping Active Oxygen Under Control,” 1998.
- [16] M. A. Esmaeili, A. Sonboli, and M. Ayyari Noushabadi, “Antioxidant and protective properties of six *Tanacetum* species against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in K562 cell line: A comparative study,” *Food Chem.*, vol. 121, no. 1, pp. 148–155, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.foodchem.2009.12.022.
- [17] L. Mandelker, “Cellular Effects of Common Antioxidants,” *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, vol. 38, no. 1, pp. 199–211, Jan. 2008. doi: 10.1016/j.cvsm.2007.11.002.
- [18] R. Wolfa, D. Wolfb, and V. Ruocco, “ELS EVIER Vitamin E: the radical protector,” 1998.
- [19] A. El-Agamey *et al.*, “Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties,” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 430, no. 1. Academic Press Inc., pp. 37–48, Oct. 01, 2004. doi: 10.1016/j.abb.2004.03.007.
- [20] BRUNETON Jean, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.)*, 1ere ed. 2009.
- [21] K. Yamasaki *et al.*, “Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea,” *Nat. Med.*, vol. 13, no. 8, pp. 975–980, Aug. 2007, doi: 10.1038/nm1616.
- [22] J. M. Awika, L. W. Rooney, X. Wu, R. L. Prior, and L. Cisneros-Zevallos, “Screening Methods to Measure Antioxidant Activity of Sorghum (*Sorghum bicolor*) and Sorghum Products,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 51, no. 23, pp. 6657–6662, Nov. 2003, doi: 10.1021/jf034790i.
- [23] P. M. Wright, B. B. Dunford, and S. A. Snell, “Human resources and the resource based view of the firm,” *J. Manage.*, vol. 27, no. 6, pp. 701–721, Dec. 2001, doi: 10.1177/014920630102700607.

Références bibliographiques

- [24] R. L. Prior, X. Wu, and K. Schaich, “Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements,” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 53, no. 10. pp. 4290–4302, May 18, 2005. doi: 10.1021/jf0502698.
- [25] Y. Z. Huang, M. J. Edwards, E. Rounis, K. P. Bhatia, and J. C. Rothwell, “Theta burst stimulation of the human motor cortex,” *Neuron*, vol. 45, no. 2, pp. 201–206, Jan. 2005, doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- [26] S. Agatonovic-Kustrin, D. W. Morton, H. H. Mizaton, and H. Zakaria, “The relationship between major polyphenolic acids and stigmasterol to antioxidant activity in different extracts of *Myrmecodia platytyrea*,” *South African J. Bot.*, vol. 115, pp. 94–99, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.sajb.2017.12.011.
- [27] I. F. F. Benzie and M. Devaki, “The ferric reducing/antioxidant power (FRAP) assay for non-enzymatic antioxidant capacity: concepts, procedures, limitations and applications,” 2018.
- [28] H.Aude “ Etude de la fonctionnalité alimentaire de plats industriels.” 2008.

Chapitre III

Partie Expérimentale

Introduction

À partir des données bibliographiques, notre premier objectif dans ce travail était de synthétiser et caractériser deux ligands base de Schiff à partir d'aldéhyde. Pour améliorer les rendements des produits synthétisés, nous avons pris en compte plusieurs facteurs tels que la température, le temps de reflux et les proportions des réactifs.

Les produits synthétisés ont été caractérisés en utilisant le point de fusion, la spectroscopie infrarouge (IR) et UV-Visible. Pour différencier les réactifs de départ des produits préparés, nous avons également étudié leurs activités antioxydantes.

Les réactions de synthèse de nos composés ont été menées au laboratoire pédagogique de chimie, département des sciences de la matière, à l'Université 08 Mai 1945, Guelma.

III.1. Matériels utilisés

Le matériel utilisé dans cette synthèse est indiqué ci-dessous :

Matériels
Plaque chauffante, agitateur magnétique, réfrigérant, ballon Bicol (250 ml), barreau magnétique, pipettes pasteurs, entonnoir, papiers filtres, plaques CCM, verre de montre, béchers, cristalliseur, éprouvette, thermomètre.

III.2. Techniques et appareillages utilisés

III.2.1. Chromatographie sur couche mince CCM

La chromatographie sur couche mince (CCM) se base principalement sur des phénomènes d'adsorption, où la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants qui se déplace le long d'une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre, une feuille semi-rigide en matière plastique ou en aluminium. Une fois que l'échantillon est déposé sur la phase stationnaire, les substances se déplacent à des vitesses dépendant de leur nature et de celle du solvant.

Les principaux éléments d'une séparation chromatographique sur couche mince comprennent :

- *La cuve chromatographique* : un récipient généralement en verre, de forme variable, scellé hermétiquement par un couvercle.
- *La phase stationnaire* : est un solide, généralement de la silice ou de l'alumine, étalé en couche mince sur la plaque.
- *L'échantillon* : environ un microlitre d'une solution diluée du mélange à analyser, déposé en un point de repère situé au-dessus de la surface de l'éluant.
- *L'éluant* : un solvant pur ou un mélange qui se déplace lentement le long de la plaque, entraînant les composants de l'échantillon avec lui.[1]

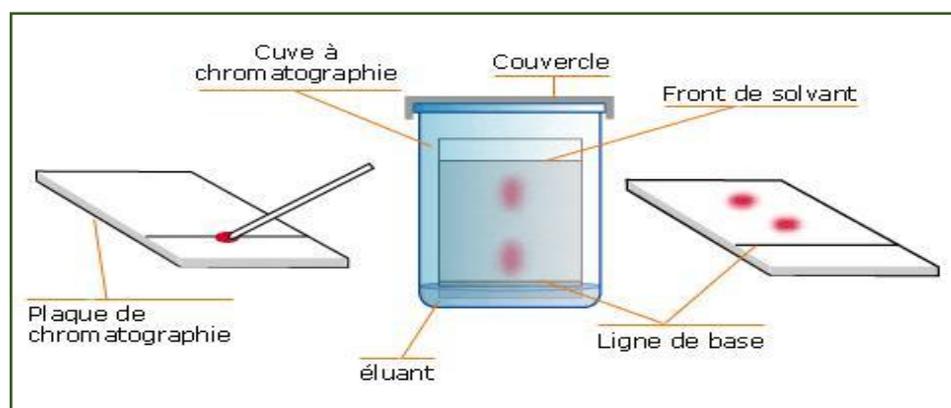


Figure III.1 : Chromatographie sur couche mince.

III.2.2. Point de fusion

Le point de fusion est une propriété distinctive des solides cristallins, marquant la température à laquelle la transition de l'état solide à liquide se produit.

L'analyse thermique du point de fusion est couramment employée pour caractériser ces matériaux et confirmer leur pureté, à la fois dans le domaine de la recherche et du développement ainsi que dans le contrôle qualité industriel.

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un **Banc kofler**. Cet appareil est formé d'une bande métallique qui est faite d'un alliage d'acier. Il a une longueur de 36 cm et une largeur de 4 cm et est chauffé par une source électrique.

Cet appareil montrera la valeur du point de fusion par un pointeur mécanique. Bien que cet appareil pourrait être utile mais chaque fois avant d'utiliser l'étalonnage est nécessaire.[2]



Figure III.2: Image photographique de Banc Kofler.

III.2.3. Spectroscopie d'absorption UV-Visible

La spectroscopie désigne la méthode permettant de mesurer l'interaction des molécules avec le rayonnement électromagnétique.

Les électrons fondamentaux sont excités par l'énergie de la lumière. La longueur de l'onde ou la fréquence sont utilisées pour calculer l'absorption de la lumière. Les molécules contenant des électrons dans des systèmes aromatiques délocalisés absorbent la lumière à proximité de l'ultraviolet (**150-400 nm**) ou visible (**400-800 nm**).

Typiquement, spectroscopie d'absorption est effectuée avec des molécules dissoutes dans des solvants transparents comme des tampons d'eau. Une solution est idéale pour les mesures quantitatives car son absorbance dépend de sa concentration. Les mesures de spectroscopie sont sensibles et non destructrices et nécessitent une quantité minimale de matériaux pour leur analyse. [3]



Figure III.3: Spectrophotomètre UV-Visible.

III.2.4. Spectroscopie Infrarouge (IR) :

La spectroscopie Infrarouge est une catégorie de spectroscopie qui explore la région infrarouge du spectre électromagnétique. Elle englobe diverses techniques, la plus courante étant un type de spectroscopie d'absorption.

Principe :

Étant donné que les niveaux d'énergie sont séparés par des écarts correspondant à des énergies dans la région infrarouge du spectre électromagnétique, les vibrations moléculaires sont responsables de l'absorption du rayonnement infrarouge par la matière.

Les rayons infrarouges sont divisés en trois domaines : *le proche infrarouge* (le plus énergétique) qui s'étend de **14000 à 4000 cm^{-1}** (0,7-2,5 μm en longueurs d'onde) ; *l'infrarouge moyen* qui va de **4000 à 400 cm^{-1}** (2,5-25 μm) et enfin *l'infrarouge lointain*, qui couvre le domaine spectral de **400 à 10 cm^{-1}** (25-1000 μm).

La spectroscopie infrarouge est utilisée pour l'interaction d'une onde infrarouge avec un échantillon, la détection et l'analyse spectrale de l'onde après l'interaction avec le matériau.[4]



Figure III.4 : Spectrophotomètre Infrarouge.1

III.3. Logiciels

III.3.1. Gauss View 06

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 09W. 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 cout 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.[6]

III.3.2 ChemDraw

ChemDraw est un logiciel largement utilisé dans le domaine de la chimie pour créer des représentations précises de structures moléculaires et pour effectuer diverses analyses et simulations.

Il offre une gamme d'outils pour dessiner des molécules, des réactions chimiques, et pour générer des graphiques et des schémas en chimie organique, inorganique et biologique. C'est un outil essentiel pour les chercheurs, les étudiants et les professionnels travaillant dans le domaine de la chimie.

Les nouvelles versions de ChemDraw sont plus que de simples paquets de dessin, ce sont plutôt des outils analytiques, permettant le calcul du poids moléculaire exact, l'analyse élémentaire, m / e pour l'ion parent, y compris les abondances isotopiques, les déplacements chimiques de proton et de carbone, les points d'ébullition/ fusion, pression et température critiques.[7]

III.4. Synthèse des bases de Schiff

La préparation des bases de Schiff implique l'utilisation de la méthode conventionnelle à reflux .[8]

III.4.1. Synthèse par la méthode conventionnelle

III.4.1.1. Montage expérimental

La synthèse est réalisée selon 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, ballon Bicol, réfrigérant, barreau magnétique).



Figure III.5: Image photographique du montage au reflux.

III.4.1.2. Procédure de synthèse de ligand base de Schiff

En utilisant l'éthanol comme solvant.

La réaction a été effectuée sous reflux et sous agitation magnétique à une température de 60°C pendant environ deux heures.

Le mélange est ensuite refroidi et laissé à température ambiante pendant quelques jours, cela permet donc l'évaporation du solvant.

Le produit obtenu a été isolé sous forme de solide, puis recristallisé dans l'éthanol, et leur pureté a été vérifiée par CCM.

III.5. Activité antioxydante

Pour évaluer l'effet antioxydant des composés étudiés deux méthodes ont été réalisées :

- La Méthode du radical libre DPPH' (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).
- La méthode FRAP (ferric reducing antioxidant power).

III.5.1. Test de piégeage du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH')

Le 2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyl DPPH' est un radical libre stable qui présente une absorption entre 512 et 517 nm, donnant une couleur violette.

Lorsqu'il est exposé à des composés anti-radicalaires, ce radical de couleur violette se transforme en 2,2-Diphényl-1-picrylhydrazine, adoptant une couleur jaune.[9]

Le changement de la coloration du violet au jaune est proportionnel au pouvoir antioxydant.

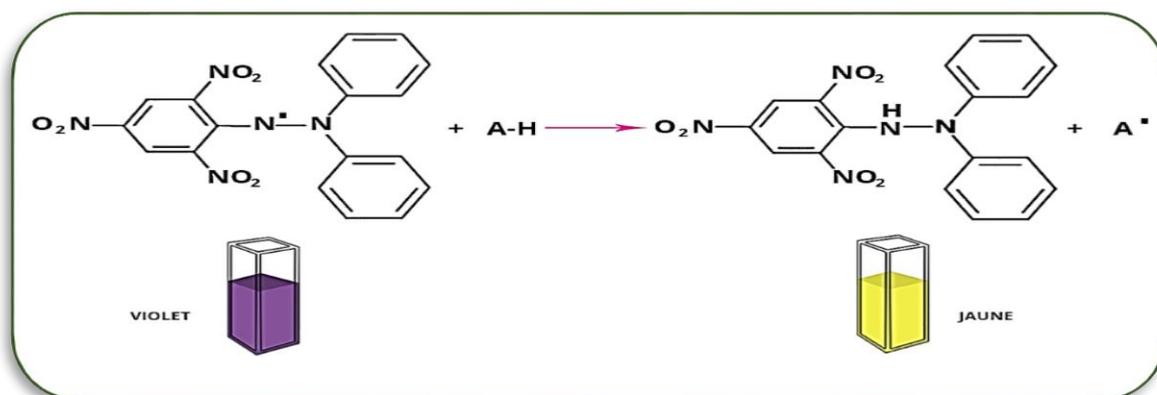


Figure III.6 : Structure de DPPH[•] durant la réduction.

Matériel utilisé:

- Tubes à essais.
- Spectrophotomètre .
- Papier alluminium

Préparation des solutions :

- Solution du DPPH ($4 \cdot 10^{-5}$ mol/l dans méthanol).
- Solutions de produits synthétisés (PAV et PSM) dans du méthanol : une solution mère contenant 2,5 mg/ml et des solutions diluées préparées à partir de celle-ci.
- Une solution mère contenant 2,5 mg/ml d'acide ascorbique dans du méthanol, ainsi que des solutions diluées préparées à partir de celle-ci.

Mode opératoire :

Chaque solution des produits testés, à différentes concentrations, est ajoutée en quantité de 50 μ l dans des tubes à essai. Ensuite, 1500 μ l de la solution méthanolique fraîchement préparée de DPPH sont ajoutés à chaque tube. Le mélange est ensuite placé à l'obscurité et à température ambiante pendant une heure. Après cette période, une mesure d'absorbance est effectuée à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible. La même procédure est suivie pour l'acide ascorbique, utilisé comme standard de référence. Dans le contrôle positif, le composé testé est remplacé par du méthanol et la préparation est réalisée de la même manière.[10]

Expression des résultats :

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition.

Le pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH[•] est calculé selon la relation suivante [11]:

$$I\% = [(A_C - A_E)/A_C] \times 100$$

A_C : Absorbance à 517 nm de contrôle positif.

A_E : Absorbance à 517 nm de l'échantillon.

L'activité antioxydante est ensuite exprimée par la détermination d'IC₅₀, qui correspond à la concentration nécessaire pour réduire 50% des radicaux libres DPPH[•].

III.5.2. Pouvoir réducteur du fer (Ferric reducing antioxidant power FRAP)

Le pouvoir réducteur d'un composé est associé à son pouvoir antioxydant. Cette technique a été développée pour mesurer la capacité des composés testés à réduire le fer ferrique (Fe³⁺) présent dans le complexe K₃Fe(CN)₆ en fer ferreux (Fe²⁺). L'absorbance du milieu réactionnel est déterminée à 700 nm.[12]

Matériel utilisée :

- Tubes à essais.
- Spectrophotomètre UV-visible.
- Centrifugeuse.

Préparations des solutions :

- Solution tampon phosphate à 0,2M (pH 6,6).
- Solution ferricyanure de potassium [K₃Fe(CN)₆] à 1%.
- Solution d'acide trichloracétique à 10%.
- Solution de chlorure ferrique (FeCl₃) à 1%.
- Solutions de produits synthétisés (PAV et PSM) et de l'acide ascorbique dans du méthanol : une solution mère contenant 2,5 mg/ml et des solutions diluées préparées à partir de celle-ci.

Mode opératoire :

0,5 ml de l'extrait à différentes concentrations est mélangé avec 1 ml d'une solution tampon phosphate 0,2M (pH 6,6) et 1 ml d'une solution de ferricyanure de potassium [$K_3Fe(CN)_6$] à 1%.

Ce mélange est ensuite incubé dans un bain-marie à 50°C pendant 20 minutes. Après cette incubation, 1 ml d'acide trichloracétique à 10% sont ajoutés pour stopper la réaction, puis les tubes sont centrifugés à 3000 rpm pendant 10 minutes. Dans 1,5 ml de surnageant, on ajoute 1,5 ml d'eau distillée et 0,1 ml d'une solution aqueuse de chlorure ferrique ($FeCl_3$) à 0,1%. Enfin, une mesure d'absorbance est réalisée à 700 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible.

L'absorbance de l'acide ascorbique est mesurée dans les mêmes conditions que celles des échantillons. Dans le contrôle positif, un solvant (méthanol) est utilisé pour remplacer le composé testé, et la préparation est effectuée de manière identique. Le pouvoir réducteur des extraits testés est corrélé avec l'absorbance mesurée.[13]

Référence bibliographique

- [1] S. Agatonovic-Kustrin, D. W. Morton, H. H. Mizaton, and H. Zakaria, "The relationship between major polyphenolic acids and stigmasterol to antioxidant activity in different extracts of *Myrmecodia platytyrea*," *South African J. Bot.*, vol. 115, pp. 94–99, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.sajb.2017.12.011.
- [2] Y. Hassanzadeh-Nazarabadi, "Predicting the Melting Point of Organic Compounds Consist of Carbon, Hydrogen, Nitrogen and Oxygen Using Multi Layer Perceptron Artificial Neural Networks," *Mod. Chem.*, vol. 2, no. 2, p. 15, 2014, doi: 10.11648/j.mc.20140202.12.
- [3] F.-X. Schmid, "Biological Macromolecules: UV-visible Spectrophotometry." [Online]. Available: www.els.net
- [4] L. Servant, G. Le Bourdon, and T. Buffeteau, "Comprendre la spectroscopie infrarouge : principes et mise en oeuvre," *Photoniques*, no. 53, pp. 68–73, May 2011, doi: 10.1051/photon/20115368.
- [5] "Four à micro-ondes energie." Accessed: Apr. 09, 2024. [Online]. Available: energieplus-lesite.be
- [6] E. Henon, "URCA ROMEO Responsable de la formation." 2008.
- [7] N. Mills, "ChemDraw Ultra 10.0 CambridgeSoft" *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, no. 41, pp. 13649–13650, Oct. 2006, doi: 10.1021/ja0697875.
- [8] N. Fahmi, S. Shrivastava, R. Meena, S. C. Joshi, and R. V. Singh, "Microwave assisted synthesis, spectroscopic characterization and biological aspects of some new chromium(iii) complexes derived from $\hat{N}O$ donor Schiff bases," *New J. Chem.*, vol. 37, no. 5, pp. 1445–1453, 2013, doi: 10.1039/c3nj40907d.
- [9] P. Rajesh and P. Natvar, "In vitro antioxidant activity of coumarin compounds by DPPH, Super oxide and nitric oxide free radical scavenging methods," 2011.
- [10] M. Cho, H. S. Lee, I. J. Kang, M. H. Won, and S. You, "Antioxidant properties of extract and fractions from *Enteromorpha prolifera*, a type of green seaweed," *FoodChem.*, vol. 127, no. 3, pp. 999–1006, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.foodchem.2011.01.072.
- [11] W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier, and C. Berset, "Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity," 1995.
- [12] I. F. F. Benzie and J. J. Strain, "The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay," 1996.
- [13] M. Oyaizu, "studies on products of browning reaction".1986.

Références bibliographiques

Conclusion

Conclusion

Après une période d'efforts intensifs dans notre laboratoire, nous avons réussi à synthétiser les ligands de base de Schiff PSM et PAV dérivés de la salicylaldimine.

Cette réalisation a été validée par diverses **techniques de caractérisation**, y compris la détermination du point de fusion, l'analyse des propriétés physico-chimiques, la chromatographie sur couche mince (CCM), ainsi que la spectroscopie UV-visible et IR.

Ces analyses ont permis d'établir de manière fiable la structure et les propriétés des composés synthétisés, confirmant **leur identité et leur pureté**.

En complément de la synthèse réussie, nous avons exploré l'activité antioxydante des ligands PSM et PAV à l'aide des méthodes in vitro **FRAP et DPPH**.

Les résultats obtenus mettent en lumière **un potentiel antioxydant significatif** de ces composés, ouvrant ainsi la voie à des recherches futures prometteuses dans des domaines tels que la pharmacologie et la médecine.

En conclusion, ce travail représente une contribution majeure à la compréhension des ligands de **base de Schiff** et de leurs propriétés prometteuses. Il offre une **base solide** pour des recherches futures plus approfondies, et nous sommes impatients de continuer à explorer le potentiel de ces composés dans divers domaines d'application.

Annexe

Annexe

➤ Annexe 01 : les appareils utilisés



Spectrophotomètre UV-visible



Spectrophotomètre FTIR « Spectrum One »



Banc Kofler



Spectrophotomètre



Centrifuge

Annexe

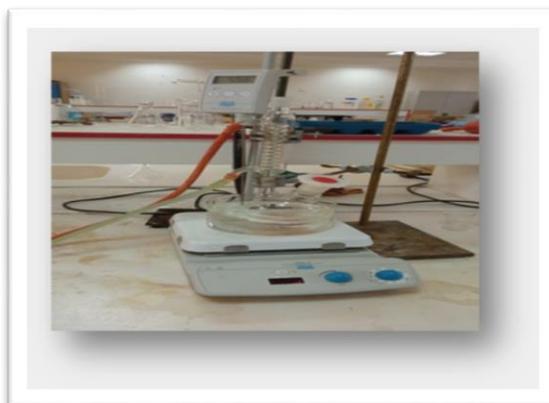


Bain marie



Balance analytique

➤ Annexe 02 : Synthèse organique et mesure de l'activité antioxydante



Montage expérimental à reflux

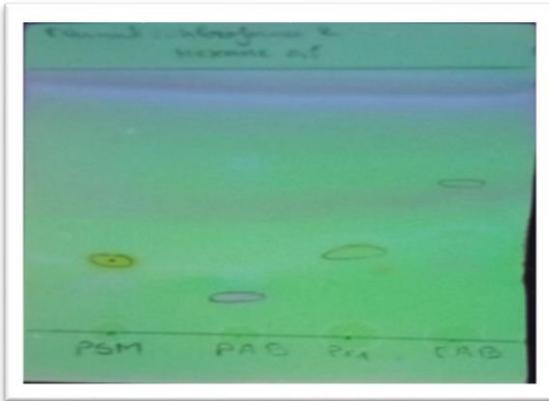


Filtration sous vide

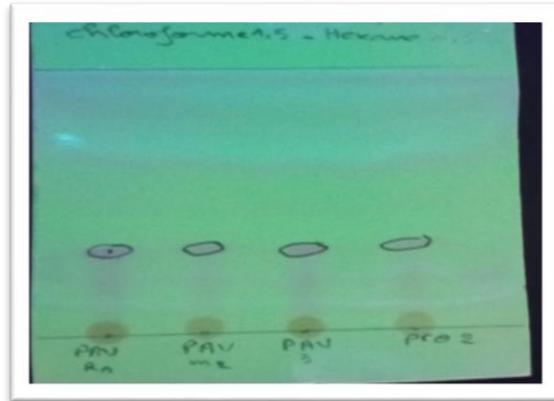


Les solutions des Produits testé

Annexe



Plaque CCM de PSM



Plaque CCM de PAV

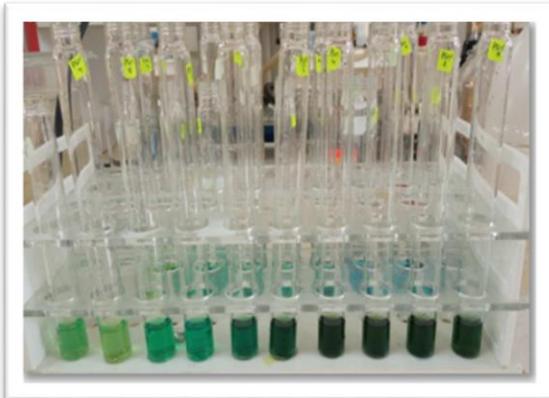


Photo de dégradation de couleur du test FRAP Pour le PSM

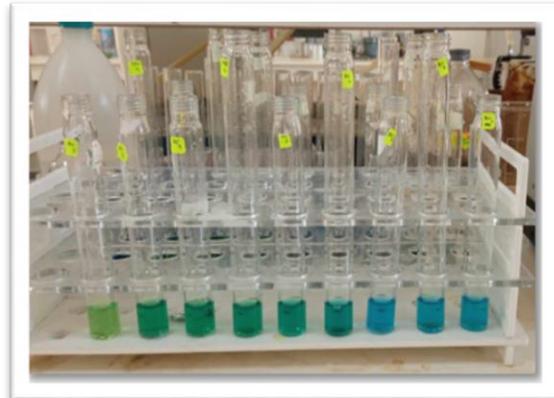


Photo de dégradation de couleur du test FRAP pour l'acide ascorbique

Annexe
