



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ « Abbes LAGHROUR » DE KHENCHELA  
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE  
Département des Sciences de la Matière



**Mémoire de fin d'études**

*Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)*

**Option : Chimie Analytique**

***Thème :***

***Caractérisation Structurale  
de Certain Dérivés Azométhine***

*Présenté par:*

- SEKAOUI Khaoula  
- BOUZIANE Laila

*Encadrante:*

- Dr. GOLEA Lynda

*Jury de Soutenance :*

- LACHKHAB Messaouda  
- BOUTOBBA Zina

*Présidente  
Examinatrice*

**Année Universitaire: 2022/2023**



## Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université Abbés Laghrour-Khenchela. Département des sciences de la matière, au laboratoire de chimie des matériaux. Plus importants encore, nous remercions Dieu tout-puissant de nous avoir donné la force et la confiance nécessaires pour arriver à ce stade. Nous tenons nos sincères remerciements à notre encadreur **Dr. GOLEA LYNDA**. Vous avez eu la gentillesse de nous confier ce travail très intéressant et de nous guider à chaque étape de sa réalisation. Malgré vos obligations professionnelles, vous nous réservez toujours le meilleur accueil. Vos encouragements sont inlassables. Nous profitons de cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude et vous témoigner notre respect. Nous tenons également à remercier les membres de jury madame **LACHKHAB Messaouda** et **Dr. BOUTOBBA Zina** pour l'honneur qu'ils nous ont accordé en acceptant de gérer notre travail.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué et aidé à faire ce travail, surtout le professeur **BOUMAAZA**.



## Dédicace

Je dédie ce mémoire à mes chers parents  
ma mère et mon père pour leur patience,  
leur amour, leur soutien et leurs  
encouragements.

A mes frères (Zahro et Hocine).

A mes amies et mes camarades  
(Ouissal, Maroua, Houda, Sabrina,  
Malak, Moula, Roguia).

A toute ma famille (Halouma, Amina,  
Chahi, Samo, Houda).

Sans oublier tous les professeurs que ce  
soit du primaire, du moyen, du secondaire  
ou de l'enseignement supérieur.

**S. khaoula.**



## Dédicace

A celle qui m'a toujours aimée, et aidée  
dans tous les pas de ma vie Ma chère  
mère Houria, à mon plus grand partisan  
de la vie mon cher père Rachid,

A mes sœurs : Wided, Houda,

A mes frères : Riad, Djalal et Diou,

A toute ma famille.

**LAILA BOUZIANE.**

## Liste des Schémas

### Chapitre I

Numéro	Titre	Page
Schéma 1	Méthodes de synthèse des bases de Schiff.	4
Schéma 2	Principales propriétés et utilisations des bases de Schiff.	10

### Chapitre II

Numéro	Titre	Page
Schéma 1	Schéma de principe d'un spectrophotomètre UV-vis.	18
Schéma 2	Schéma de principe d'un spectrophotomètre IR.	20
Schéma 3	Principe d'un spectromètre de RMN à onde continue.	21

### Chapitre III

Numéro	Titre	Page
Schéma 1	Réaction de synthèse des bases de Schiff (1-3).	35
Schéma 2	Réaction de formation d'une base de Schiff.	36
Schéma 3	Numérotation des composés.	40
Schéma 4	Les résultats des propriétés ADME pour les composés (1-3).	52

## Liste des figures

### Chapitre I

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Réaction général de la formation des bases de Schiff.	3
Figure 2	Classification des bases de Schiff en ligands bidentés, tridentés, tétradentés et polydentés.	6
Figure 3	Bases symétriques et asymétriques salphen Schiff.	6
Figure 4	Complexes métallique à base homoleptique et hétéroplastique.	7
Figure 5	Complexes de métaux de base mononucléaires et polynucléaire à base de Schiff.	8
Figure 6	Complexes métalliques achiraux, chiraux, trans et cis à base de Schiff.	9
Figure 7	Bases de Schiff à activité antibactérienne.	10
Figure 8	Bases de Schiff à base à activité antioxydante.	11
Figure 9	Bases de Schiff à activité antifongique.	11
Figure 10	Nanoparticules de base de Schiff à activité anticancéreuse.	12

## Chapitre II

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Montage chromatographique sur couche mince.	16
Figure 2	Calcul du rapport frontal sur la plaque CCM.	17
Figure 3	visualisation ultraviolette.	17
Figure 4	Appareillage de spectroscopie UV-vis.	18
Figure 5	Appareillage de la spectroscopie IR.	19
Figure 6	Appareillage de la spectroscopie RMN.	20
Figure 7	Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (1).	23
Figure 8	Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (2).	24
Figure 9	Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (3).	24
Figure 10	Gélose Mueller-Hinton.	26
Figure 11	Boîtes de gélose M-H.	26
Figure 12	Réaction d'un antioxydante avec le radical DPPH.	28
Figure 13	Page d'accueil du serveur SwissADME.	30

## Chapitre III

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Spectre FT-IR de composé (1).	37
Figure 2	Spectre FT-IR de composé (2).	38
Figure 3	Spectre FT-IR de composé (3).	38
Figure 4	Spectres UV-vis des composés (1-3).	39
Figure 5	Spectre RMN 1H du composé (1).	41
Figure 6	Spectre RMN 13C du composé (1).	42
Figure 7	Spectre RMN 1H du composé (2).	43
Figure 8	Spectre RMN 13C du composé (2).	44
Figure 9	Spectre RMN 1H du composé (3).	45
Figure 10	Spectre RMN 13C du composé (3).	45
Figure 11	Les zones d'inhibition de produits contre Staphylococcus aureus.	46
Figure 12	Les zones d'inhibition de produits contre E. Coli, Pseudomonas, K. pneumoniae, Bacillus.	47
Figure 13	Activité antiradicalaire des composés (1-3) et d'acide ascorbique Vitamine C.	49

## Liste des tableaux

### Chapitre II

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Liste des réactifs.	22

### Chapitre III

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Propriétés physico-chimiques des composés (1-3).	36
Tableau 2	Absorbances et longueurs d'ondes des produits synthétisés.	39
Tableau 3	Déplacement chimique des différents protons du composé (1).	41
Tableau 4	Déplacement chimique des différents protons des composés (2-3)	43
Tableau 5	Propriétés ADME pour les composés (1-3).	50

## Liste d'abréviations

<b>BS</b>	Base de Schiff.
<b>BSs</b>	Les bases de Schiff.
<b>S. aureus</b>	Staphylococcus aureus.
<b>E. coli</b>	Escherichia coli.
<b>K. pneumoniae</b>	Klebsiella Pneumoniae.
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dioxyde de carbone.
<b>PLA</b>	Le film d'acide polylactique.
<b>CCM</b>	Chromatographie Couche Mince.
<b>UV-vis</b>	Spectrophotométrie d'absorption moléculaire Ultra - violet visible.
<b>R<sub>f</sub></b>	Rapport frontal.
<b>A</b>	Absorbance.
<b>I</b>	Intensité du faisceau lumineux transmis.
<b>I<sub>0</sub></b>	Intensité du faisceau lumineux incident.
<b>E</b>	Coefficient d'extinction molaire ou d'absorptivité molaire.
<b>C</b>	Concentration de la solution analysée en.
<b>L</b>	Epaisseur de la cuve.
<b>λ</b>	Longueur d'onde.
<b>IR</b>	Spectroscopie Infrarouge.
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire.
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Résonance Magnétique Nucléaire du proton.
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13.
<b>S</b>	Singulet.
<b>T</b>	Triplet.
<b>Dd</b>	Doublet dedoublet.
<b>%</b>	Pourcentage.
<b>A</b>	Absorbance.
<b>MH</b>	Mueller Hinton.
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde.
<b>DPPH</b>	1,1 Diphenyl-2-Picryl Hydrazyl.
<b>EC50</b>	Concentration effective à 50%.
<b>IC50%</b>	Concentration inhibant 50%.
<b>ADME</b>	Absorption, distribution, métabolismes, élimination.
<b>D</b>	Diamètre
<b>C</b>	Concentration.
<b>C°</b>	Degrés Celsius.
<b>G</b>	Gramme.
<b>L</b>	Litre
<b>ml</b>	Millilitre.
<b>Nm</b>	Nanomètre.
<b>Ppm</b>	Partie par million.
<b>Cm</b>	Centimètres.
<b>Mg</b>	Micro gramme.

# Table des matières

List des schémas

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviation

Introduction générale

## Chapitre I : Recherche bibliographique

I. Introduction.....	3
I.1 Généralité sur les azométhines .....	3
I.1.1 Définition .....	3
I.2 Les méthodes de synthèse de la fonction azométhine.....	3
I.2.1 Méthodes conventionnelles.....	4
a. Méthode d'agitation magnétique et de reflux.....	4
I.2.2 Méthodes vertes .....	4
a. Méthode de la meule.....	5
b. Méthode ultrasonique.....	5
c. Méthode micro-ondes .....	5
I.3 Classification des bases de Schiff et de leurs complexes métalliques.....	5
I.3.1 Denticité des ligands de base de Schiff.....	5
I.3.2 Bases de Schiff symétriques et asymétriques .....	6
I.3.3 Complexes homoleptiques et hétéroleptiques de métaux communs de Schiff .....	7
I.3.4 Complexes de métaux mononucléaires et polynucléaires à base de Schiff .....	7
I.3.5 Complexes métalliques de base de Schiff achiraux et chiraux.....	8
I.4 Le rôle biologique de la fonction azométhine .....	9
a. L'activité antibactérienne des bases de Schiff .....	10
b. Bases de Schiff à activité antioxydante .....	11
c. Base de Schiff à activité antifongique .....	11
d. Bases de Schiff à activité anticancéreuse .....	12

I.5 Applications des bases de Schiff .....	12
I.6 Conclusion .....	13

## Chapitre II : Technique expérimentale

II. Introduction.....	15
II.1 Techniques expérimentales.....	15
II.1.1 Chromatographie sur couche mince (CCM).....	15
II.1.2 Définition.....	15
II.1.3 Appareillage .....	15
II.1.4 Principe.....	16
II.2 Les méthodes d'analyses spectroscopiques .....	17
II.2.1 La spectroscopie UV-Visible.....	17
II.2.2 Spectroscopie Infrarouge (FT-IR).....	19
II.2.3 La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) .....	20
II.3 Synthèse .....	21
II.3.1 Réactifs utilisés dans la synthèse .....	21
II.4 Montage expérimental .....	22
II.4.1 Synthèse des dérivés azométhine .....	22
II.5 Activités Biologiques.....	25
II.5.1 L'activité antibactérienne .....	25
II.5.1.1 Mode opératoire .....	25
a. Préparation de milieu de culture.....	26
b. Préparation de la boîte pétri.....	26
c. Etapes de teste d'activité antibactérienne .....	27
II.5.2 L'activité antioxydante .....	27
II.5.2.2 Mode opératoire .....	28
II.6 Etude in silico .....	29
II.6.1 SwissADME.....	29
II.6.2 Propriétés physico-chimiques.....	30

II.6.3 Propriétés ADME.....	31
II.7 Conclusion.....	32

## **Chapitre III : Résultats et discussions**

III.1 Introduction.....	34
III.2 Mécanisme réactionnel de la formation Azométhine.....	35
III.3 Caractéristiques Physico-chimiques des dérivés azomethine.....	36
III.4 Analyses spectral.....	37
III.4.1 Analyse FT-IR.....	37
a) Analyse FT-IR de composé <b>(1)</b> .....	37
b) Analyse FT-IR de composé <b>(2 et 3)</b> .....	37
III.4.2 Analyse Ultraviolet-visible.....	38
III.4.3 Analyse RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C.....	39
a. Analyse RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C des composés <b>(1)</b> .....	41
a. Analyse RMN <sup>1</sup> H des composés <b>(2, 3)</b> .....	42
b. Analyse RMN <sup>13</sup> C des composés <b>(2, 3)</b> .....	44
III.5 Activités biologiques.....	45
III.5.1 Activité antibactérienne.....	45
III.5.2 Activité antioxydante.....	48
III.6 ADME propriétés.....	49
III.7 Conclusion.....	53
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>54</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>55</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>61</b>

# *Introduction générale*

# Introduction

La chimie était l'une des sciences les plus avancées, dans le domaine de la recherche scientifique, plusieurs composés ont été découverts à partir de plantes rares ou synthétisés. Parmi ces composés les azométhine qui portent réellement le nom de leur inventeur Hugo Schiff (1834-1915) qui fut le premier chimiste à synthétiser ce type de composés. Depuis, nous devons faire remarquer que la synthèse de ces produits est toujours d'actualité particulièrement durant les deux dernières décennies.

Ainsi, leurs complexes de métaux de transition continuent à attirer l'attention de nombreuses équipes de recherche dans le monde que ce soit les universitaires ou les industriels. Les complexes à bases de Schiff sont intensivement étudiés à cause de leur importance telle que la flexibilité synthétique, sélectivité et sensibilité envers une grande variété. Ils se sont révélés très utiles dans la catalyse, la médecine à cause de leurs activités biologiques, comme antibiotiques, agents anti-inflammatoires et également dans l'industrie comme composés possédants des propriétés anti-corrosives.

L'objectif dans ce mémoire est la synthèse, caractérisation structurale de certain dérivés azométhine. Notre travail est réparti en trois chapitres :

- **Le premier chapitre** : est consacré à des rappels bibliographiques sur les dérivés azométhine et leurs intérêts biologiques.
- **Le deuxième chapitre** : est consisté à la description des techniques et protocoles expérimentaux mis en œuvre pour réaliser ce travail.
- **Le troisième chapitre** (Partie pratique) : présent les résultats obtenus et la caractérisation et l'identification spectrale telle que la spectroscopie RMN ( $H^1$ ,  $C^{13}$ ), la spectroscopie IR, l'analyse UV, puis nous exposerons l'intérêt pharmacologique par l'ADME.

*Chapitre I : Recherche  
bibliographique*

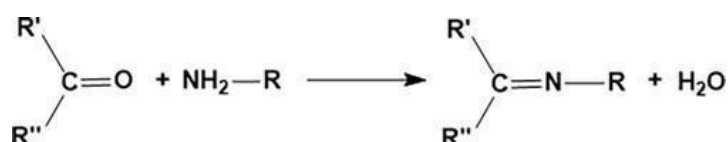
## I. Introduction

Les bases de Schiff sont des composés polyvalents contenant la fonction azométhine (Imine) C=N possédant une large gamme d'activités biologiques antibactériennes, antifongiques, antitumorales, antivirales et anti-inflammatoires [1,2]. Les bases de Schiff sont généralement formées par la condensation d'une amine primaire et d'un aldéhyde ou d'une cétone. Structurellement, une base de Schiff est un analogue azoté d'un aldéhyde ou d'une cétone dans lequel le groupe carbonyle a été remplacé par un groupe imine ou azométhine. Les bases de Schiff sont utilisées comme pigments, colorants, catalyseurs, intermédiaires dans la synthèse organique et comme stabilisateurs de polymères [3-5].

### I.1 Généralité sur les azométhines (l'amines)

#### I.1.1 Définition

Hugo Schiff, un chimiste allemand, a initialement signalé la base de Schiff en 1864. Les bases de Schiff sont des molécules organiques formées par la réaction de condensation des composés carbonylés et d'amines primaires [6]. La structure typique peut être exprimée par R-CR'-N-R'', où R, R' et R'' peuvent être variés. R et R' peuvent être des structures alkyle, aryle et hétérocyclique avec divers substituants. Le groupe carbonyle peut être un constituant d'un aldéhyde ou une cétone (C=O). Comme les bases de Schiff contiennent un groupe azométhine (C=N), elles sont également appelées azométhine ou imine [7,8]. Une réaction générale de condensation de la base de Schiff impliquant l'amine et le groupe fonctionnel carbonyle peut être représentée comme suit (Figure I.1).



**Figure I.1** : Réaction générale de la formation des bases de Schiff.

### I.2 Les méthodes de synthèse de la fonction azométhine

Les ligands de base de Schiff, une classe de molécules ayant des groupes imine, ont gagné en popularité en raison de leurs propriétés physiologiques et pharmacologiques. Ils constituent une classe fascinante d'agents chélateurs capables de coordonner les ions métalliques dans un complexe, qui est utilisé pour imiter les processus biologiques. De nombreuses études ont été menées sur la synthèse des bases de Schiff [9-11]. Les bases de

Schiff ont été préparées à l'aide d'une méthode de synthèse conventionnelle et écologique ou par une méthode verte comme montre la Schéma I.1.

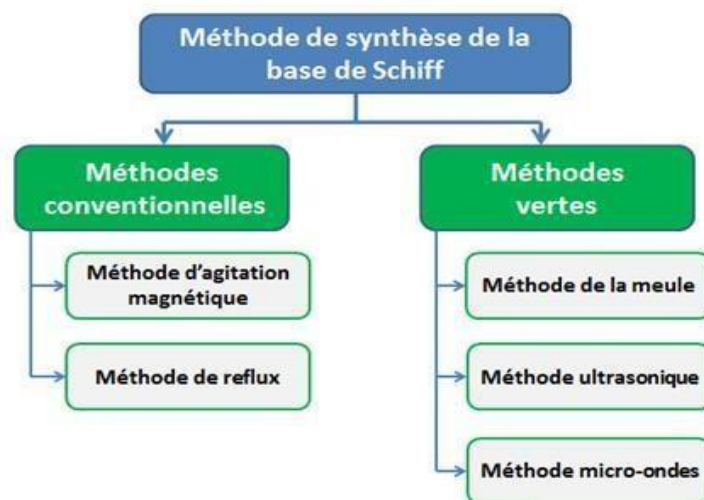


Schéma I.1 : Méthodes de synthèse des bases de Schiff.

## I.2.1 Méthodes conventionnelles

### a. Méthode d'agitation magnétique et de reflux

La chaleur est nécessaire dans de nombreux processus de condensation, et les conditions de réaction traditionnelles qui impliquent souvent de chauffer les réactifs dans un bain de métal, d'huile ou de sable pendant des heures, voire des jours.

La procédure conventionnelle implique le reflux ou l'agitation de différents aldéhydes ou cétones avec divers types d'amines primaires. L'inconvénient de cette méthode c'est l'utilisation de solvants organiques nocifs ou de produits chimiques toxiques [9-11].

## I.2.2 Méthodes vertes

La chimie verte fait référence aux outils et aux procédures qui offrent des avantages environnementaux et financiers considérables par rapport aux approches synthétiques conventionnelles. Elle montre que le courant de la chimie verte a déclenché une nouvelle demande de synthèse organique dans laquelle des environnements réactionnels distincts doivent être localisés, réduisant ainsi l'utilisation des solvants organiques nocifs ou de produits chimiques toxiques. Les approches vertes doivent améliorer la sélectivité, réduire le temps de réaction et simplifier l'isolement des produits par rapport aux méthodes conventionnelles [9-11].

**a. Méthode de la meule**

La réaction de la technique de la meule crée une chaleur locale en broyant les cristaux de substrat et le réactif avec un mortier et un pilon. Dans certaines circonstances, un mélange et des réactifs forment une substance vitreuse. De telles réactions sont simples à manipuler, et plus respectueuses de l'environnement en chimie [12]. Comme les molécules d'un cristal sont organisées étroitement et régulièrement, les réactions à l'état solide sont plus efficaces et sélectives que les réactions en solution (solvant) [13].

**b. Méthode ultrasonique**

En laboratoire, il est généralement utilisé avec un bain où une sonde à ultrasons cet appareil est connu sous le nom de sonicateur. Ils ont découvert une méthode efficace et respectueuse de l'environnement pour la synthèse de base de Schiff dans une solution aqueuse utilisant des conditions d'irradiation ultrasonique et donc pas de catalyseur. Contrairement à la synthèse en solution, la synthèse mécano-chimique présente l'avantage d'être facile à mettre en place et à haut rendement [14].

**c. Méthode micro-ondes**

La synthèse assistée par micro-ondes des bases de Schiff a été réalisée sans solvant ou dans des conditions à faible teneur en solvant et réduit considérablement le temps de réaction, améliore la conversion et augmente parfois la sélectivité. Depuis le développement de la synthèse par micro-ondes sans solvant des bases de Schiff, elle est devenue la technique la plus connue et la plus simple pour ces réactions et est utilisée dans diverses applications chimiques et biologiques [9-11].

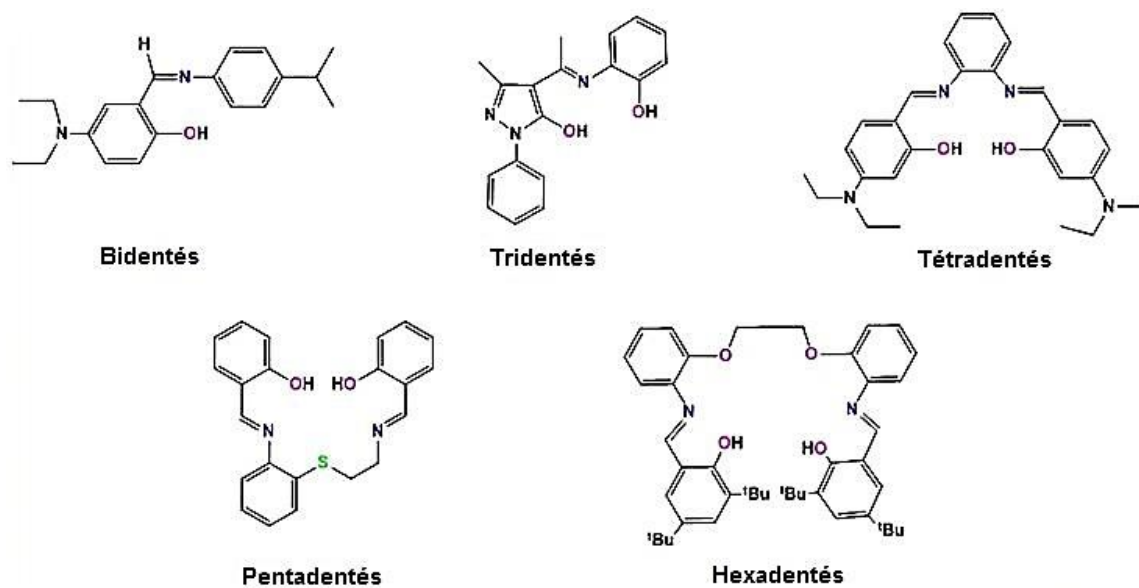
**I.3 Classification des bases de Schiff et de leurs complexes métalliques**

En coordonnant l'ion métallique du bloc d avec l'atome de ligand donneur d'électrons, un complexe est créé qui modifie les propriétés stériques et électriques du métal. Ce faisant, la réactivité de l'ion métallique est stabilisée et régulée, ce qui est particulièrement utile pour les ions à des états d'oxydation plus élevés où ils sont moins stables.

**I.3.1 Denticité des ligands de base de Schiff**

Les bases de Schiff sont classées en ligands bidentés, tridentés, tétradentés et polydentés, qui peuvent former des complexes extrêmement stables avec des ions de métaux

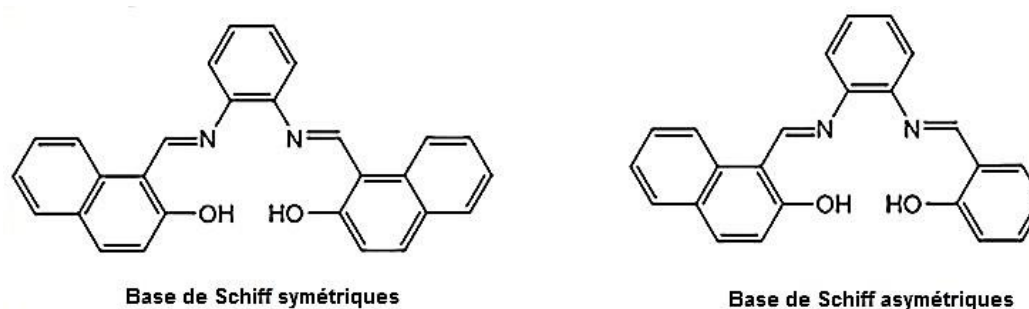
de transition (Figure I.2). Supposons qu'ils aient des groupes fonctionnels différents tels que -OH, -NH ou -SH ; les bases de Schiff résultantes peuvent agir comme des ligands donneurs mixtes dans les modes de coordination bi-, tri-, tétra- et poly ext... [15-18].



**Figure I.2** : Classification des bases de Schiff en ligands bidentés, tridentés, tétradentés et polydentés.

### I.3.2 Bases de Schiff symétriques et asymétriques

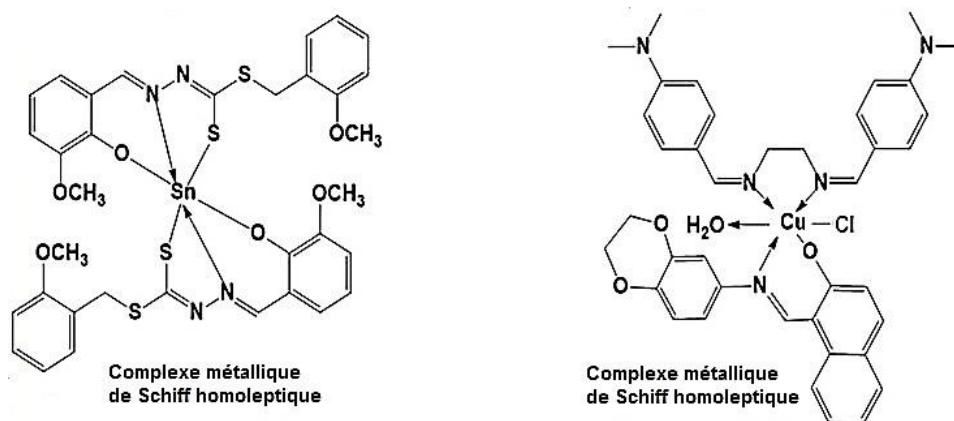
La grande affinité des bases de Schiff pour la chélation envers les ions de métaux de transitions internes et non internes est utilisée pour produire des complexes stables. Les ligands asymétriques n'ont pas d'axe de symétrie de rotation ou de miroir et se lient à un ion métallique à deux groupes, et les ligands symétriques ont un même centre asymétrique (Figure I.3) [19,20].



**Figure I.3** : Bases symétriques et asymétriques salphen Schiff.

### I.3.3 Complexes homoleptiques et hétéroleptiques de métaux communs de Schiff

Le principe réactionnel distinction entre les complexes homoleptiques [21] et hétéroleptiques [22] est que les complexes homoleptiques ont des ligands identiques liés à un centre métallique. En revanche, les complexes hétéroleptiques ont au moins un ligand distinct couplé au centre métallique du complexe (Figure I.4).

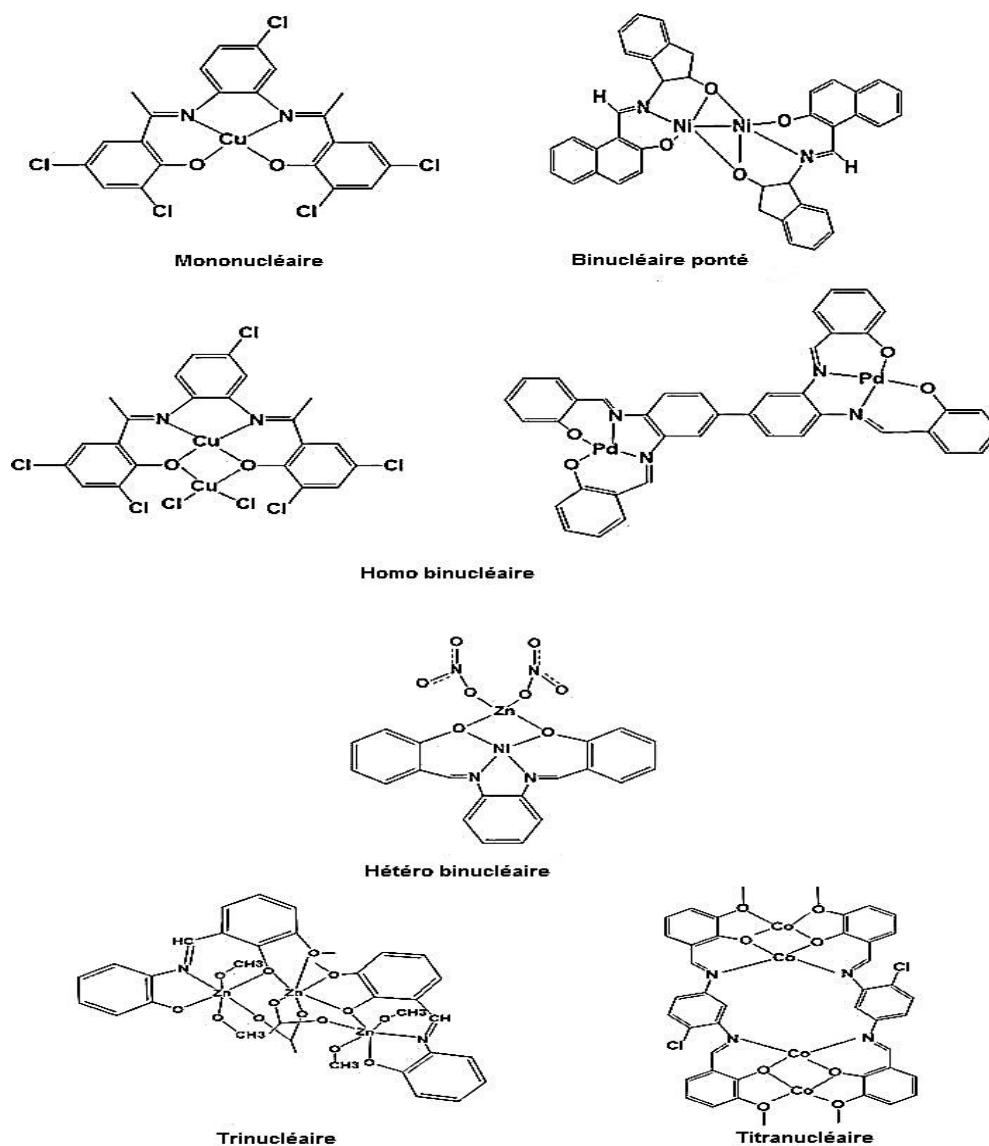


**Figure I.4** : Complexes métalliques à base homoleptique et hétéroplastique.

### I.3.4 Complexes de métaux mononucléaires et polynucléaires à base de Schiff

Un seul atome ou ion métallique est contenu dans le type le plus basique de complexe de métal de base de Schiff, et il est entouré de ligands monodentés, bidentés, tridentés et polydentés.

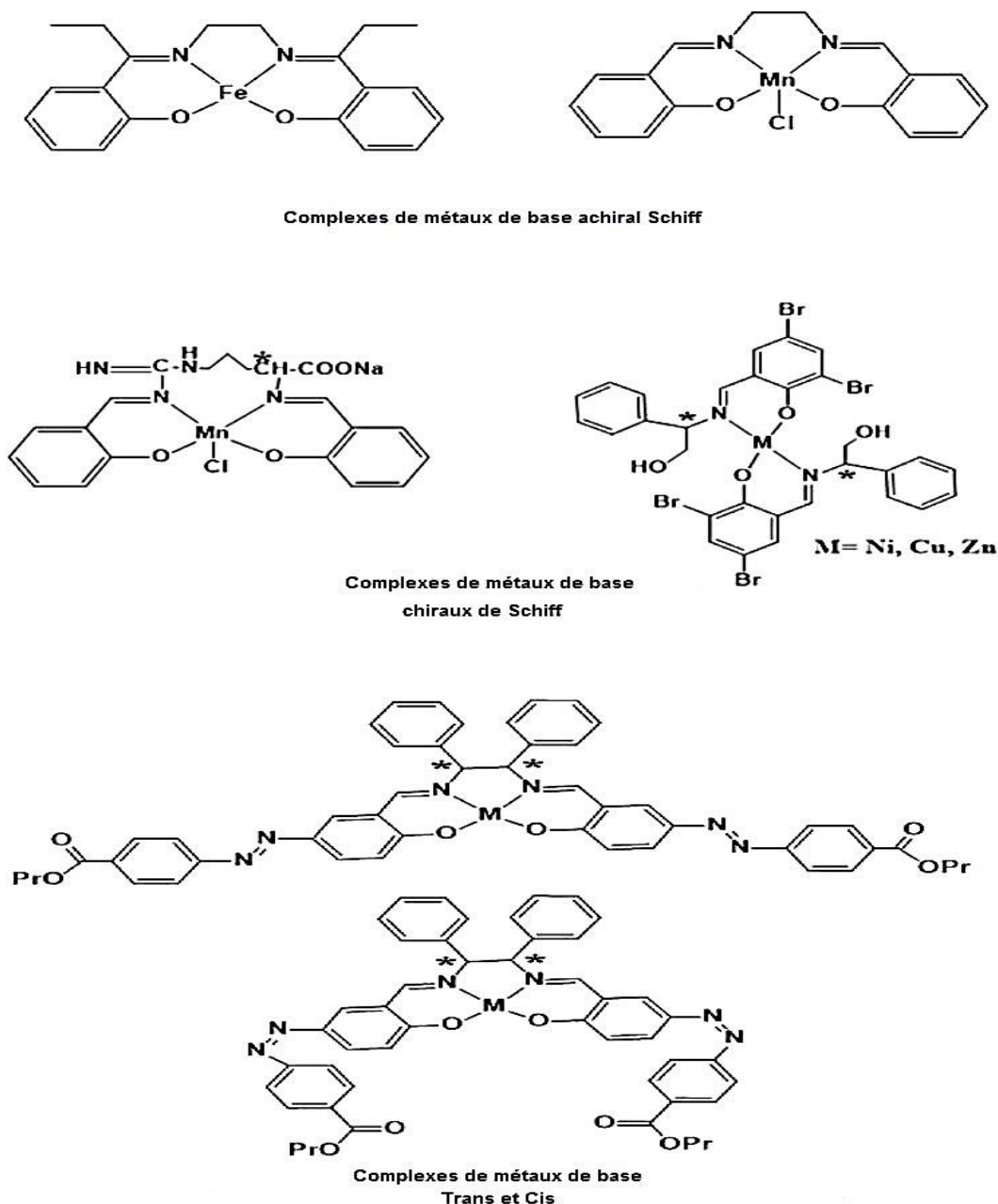
Les complexes de métaux de base polynucléaires de Schiff sont attribués à la présence de deux ou plusieurs atomes de métal, ou l'ion métallique, coordonné dans une seule sphère de coordination. Les deux atomes peuvent être liés par des liaisons métal-métal directes, ou avec des atomes liés aux ligands de pontage [23-28] (Figure I.5).



**Figure I.5** : complexes de métaux de base mononucléaire et polynucléaire à base de Schiff.

### I.3.5 Complexes métalliques de base de Schiff achiraux et chiraux

Un complexe métallique de base de Schiff chiral n'est pas superposable avec sa propre image miroir car les deux structures ne sont pas identiques à tous égards. L'image miroir d'un complexe métallique de base de Schiff achiral est identique au complexe lui-même et peut lui être superposée. Les phénomènes d'activité optique ont traditionnellement été définis en termes d'asymétrie et de dissymétrie [29-32] (Figure I.6).



**Figure I.6 :** Complexes métalliques achiraux, chiraux, trans et cis à base de Schiff.

#### I.4 Le rôle biologique de la fonction azométhine

En chimie biologique, On a démontré un large éventail d'activités biologiques telles que les utilisations anti-inflammatoires, antivirales, antioxydant, antibactériennes et antifongiques, (Schéma I.2) [33]. Plusieurs BS (base de Schiff) conjugués au chitosan ont été étudiés afin de renforcer l'activité antibactérienne du chitosan. De plus, l'utilisation des nanoparticules de BS peut améliorer leurs effets antimicrobiens *in vitro*.

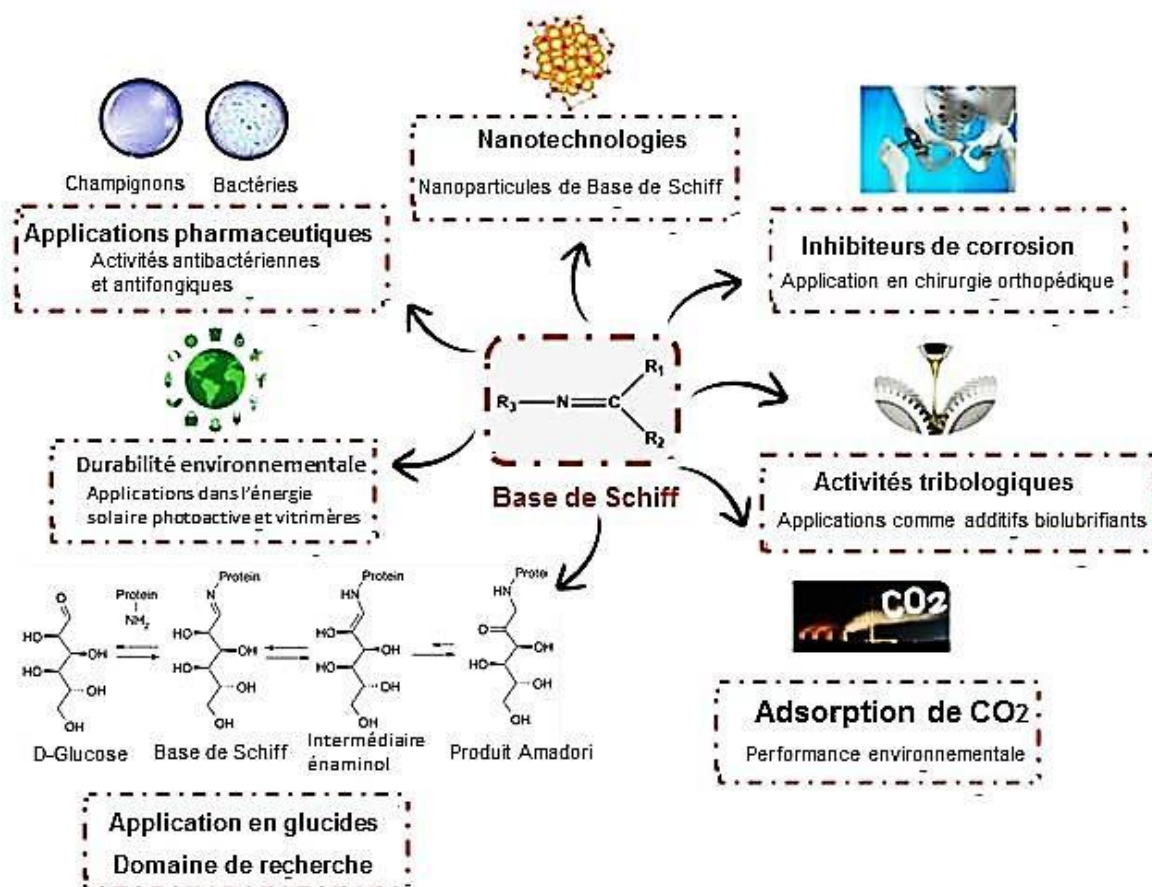


Schéma I.2 : Principales propriétés et utilisations des bases de Schiff.

### a. L'activité antibactérienne des bases de Schiff

Anwar *et al.* (2020) [34] ont décrit la synthèse de BS d'amikacine pour l'activité antibactérienne *in vitro* par la méthode de diffusion ou des disques en milieu solide contre *Bacillus*, *S. aureus*, *M. luteus*, *Serratia marcescens* et *E. coli*. Les auteurs ont conclu que les dérivées de l'amikacine avec des cycles aromatiques étaient des antibactériens plus actifs que ceux avec une chaîne latérale aliphatique. Les composés les plus intéressants (Figure I.7), qui ont montré une activité plus élevée contre *S. aureus*. Notamment le dérivé de chitosane.

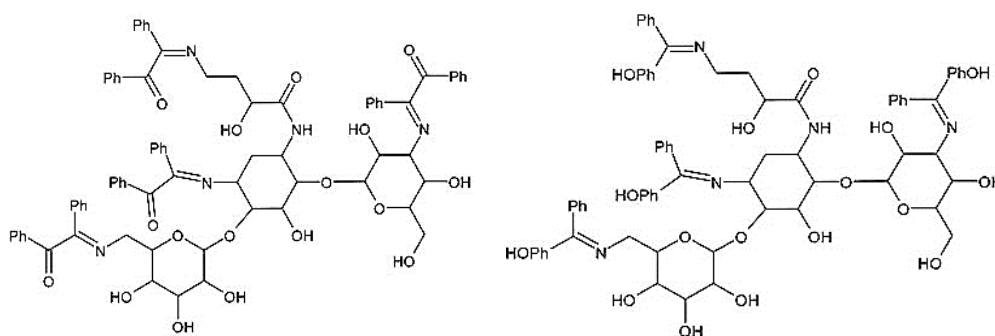


Figure I.7 : Bases de Schiff à activité antibactérienne.

### b. Bases de Schiff à activité antioxydante

Wei et al. (2019) [35] ont synthétisé huit bases de Schiff à base de chitosane et sels d'ammonium quaternaire afin d'améliorer l'activité antioxydante. Les dérivées de chitosane ont montré une activité antioxydante plus forte que le chitosane comme montre la Figure I.8.

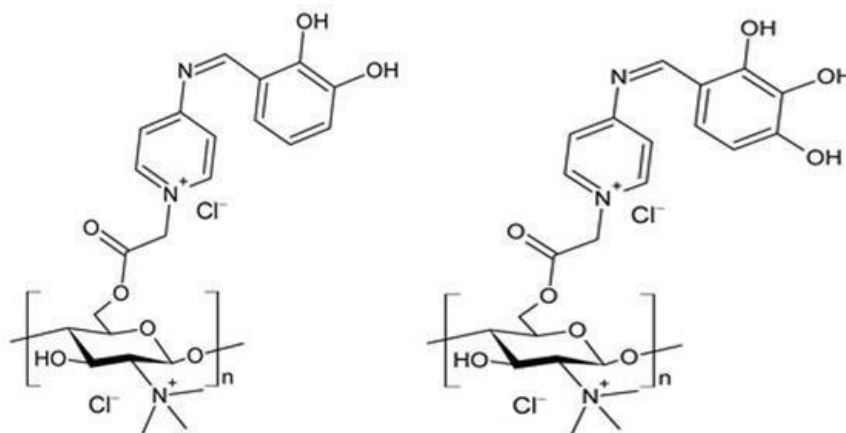


Figure I.8 : Bases de Schiff à base à activité antioxydante.

### c. Base de Schiff à activité antifongique

Chen et al. (2020) [36] ont décrit une modification structurale de l'inuline par des BS afin d'améliorer son activité biologique. Les études antifongiques contre trois types de champignons phytopathogènes (*Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* f. sp. *cucumerium* Owen et *Phomopsis asparagi*), ont montré que les dérivés synthétiques de l'inuline présentaient un large spectre antifongique (Figure I.9). Les résultats montrent que les bases de Schiff à base du chitosane ont montré une activité antifongique supérieure à celle du chitosane.

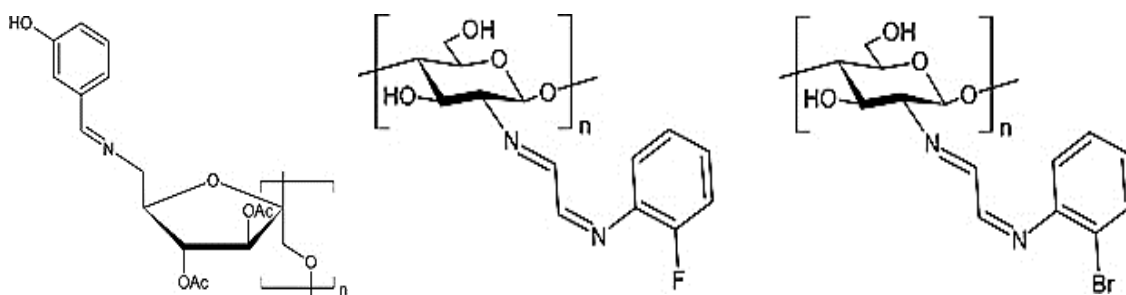
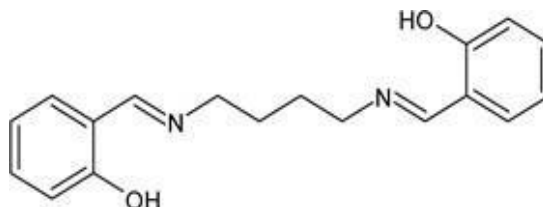


Figure I.9 : Bases de Schiff à activité antifongique.

#### d. Bases de Schiff à activité anticancéreuse

Un travail récent de Minhaz *et al.* (2020) [37] ont comparé l'activité d'un BS et des nanoparticules d'argent de ce composé (Figure I.10), étudiées comme nanosondes. Ce dernier a montré des activités anticancéreuses.



**Figure I.10** : Nanoparticules de base de Schiff à activité anticancéreuse.

Les biomatériaux à base de chitosane modifié avec des nanoparticules ont montré des résultats prometteurs en tant qu'antibactériens [38-40]. En fait, les nanoparticules à base de chitosane présentent plusieurs avantages, notamment l'efficacité, la rentabilité, la biocompatibilité, la biodégradabilité, la non-toxicité et la non-immunogénicité [41].

### I.5 Applications des bases de Schiff

Les bases de Schiff et leurs complexes métalliques sont largement utilisés dans diverses industries et applications, notamment l'industrie alimentaire, l'industrie agrochimique, l'industrie des colorants, la chimie analytique, la catalyse, le stockage d'énergie, la chimio-détection, la bio-détection, la nanotechnologie et le biomédicale Parmi lesquels on cite leurs utilisations comme suit :

- Les BS peuvent également être utilisés comme inhibiteurs de corrosion pour différents systèmes métal-électrolyte, car ils adsorbent et forment un film de surface atténuant la corrosion à travers leurs centres riches en électrons, y compris la fraction imine [42-44].
- L'utilisation de BS comme catalyseurs dans la fixation du CO<sub>2</sub> pour atténuer son accumulation dans l'atmosphère a été largement décrite [45].
- Les BS ont également été étudiés dans le domaine de la recherche sur les glucides en relation avec les produits Amadori [46].
- La technique de teinture utilise une large gamme de bases et de complexes de Schiff, dont beaucoup ont été synthétisés, étudiés et utilisés comme mordants [47].

- Pour les applications d'emballage actif, le film d'acide polylactique (PLA) modifié à base de Schiff (BS) peut fournir des qualités barrière et antifongiques améliorées [48-50].
- Les bases de Schiff peuvent combattre le cancer, les champignons, les germes, les ulcères et les virus, selon les ions de métaux de transition qu'elles contiennent [51-53].

## **I.6 Conclusion**

L'étude bibliographique présentée dans ce chapitre donne un aperçu sur les méthodes de la synthèse conventionnelle et de la synthèse respectueuse de l'environnement des azométhines.

Ces dernières années, les bases de Schiff ont été testées et étudiées à plusieurs reprises car ces bases sont importantes après avoir mis en évidence diverses applications dans nombreux domaines. Médicalement, parce qu'ils sont également utilisés comme médicaments en raison de ses effets pharmacologiques. Ces bases sont utilisées comme ligands en chimie complexe en raison de leur capacité de capturer des ions métalliques pour cela ils sont utilisés dans le Traitement des eaux et l'industrie en général.

# *Chapitre II : Technique expérimentale*

## **II. Introduction**

Dans ce chapitre on exposera outre, les méthodes expérimentales les plus intéressantes, et les différentes méthodes de synthèse des dérivés azométhine. Les résultats auxquels nous sommes parvenus, concernant la préparation de ces dérivés hétérocycliques associés au motif aromatique, seront ensuite exposés et discutés.

### **II.1 Techniques expérimentales**

#### **II.1.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)**

##### **II.1.2 Définition**

L'analyse en couche mince a été réalisée en phase stationnaire sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice. Les plaques ont été développées dans des plateaux en verre saturé avec des éluants appropriés selon le type de séparation requis, la phase mobile est constituée de mélanges de solvants binaires ou ternaires [54].

La chromatographie est une méthode de séparation physique basée sur les diverses affinités d'un ou de plusieurs composés pendant deux phases (stationnaire et mobile).

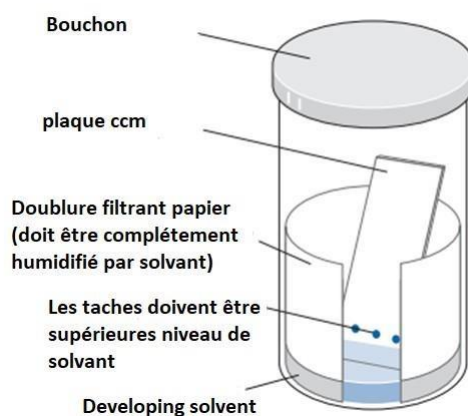
L'échantillon est poussé à travers la phase stationnaire par la phase mobile, qui tend à retenir les composés dans l'échantillon plus ou moins par diverses interactions. L'échantillon est adsorbé sur la phase stationnaire puis désorbée plus ou moins dissoute dans la phase mobile [55].

##### **II.1.3 Appareillage**

- Cuves.
- La phase stationnaire : la plaque d'aluminium contient une couche de gel de silice.
- L'échantillon : une solution a analysé.
- L'éluant : un solvant pur ou un mélange d'éluant : il migre lentement le long de la plaque en entraînant les composants de l'échantillon.

### II.1.4 Principe

La chromatographie sur couche mince CCM est une méthode d'analyse physico-chimique qui sépare les constituants d'un mélange en plusieurs fractions. Cette séparation se fait par entraînement d'une phase mobile (solvant) le long d'une phase stationnaire comme : (gel de polyamide, gel de silice, alumine) sur le verre ou plastique rigide basée sur des phénomènes d'adsorption et de distribution. Ceci se produit sous contrôle UV ou après pulvérisation de certains réactifs pour les composés recherchés [56].

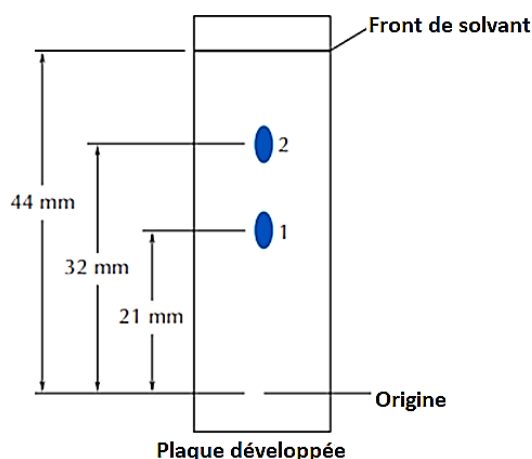


**Figure II.1** : Montage chromatographique sur couche mince.

- **Détermination de rapport frontal  $R_f$**

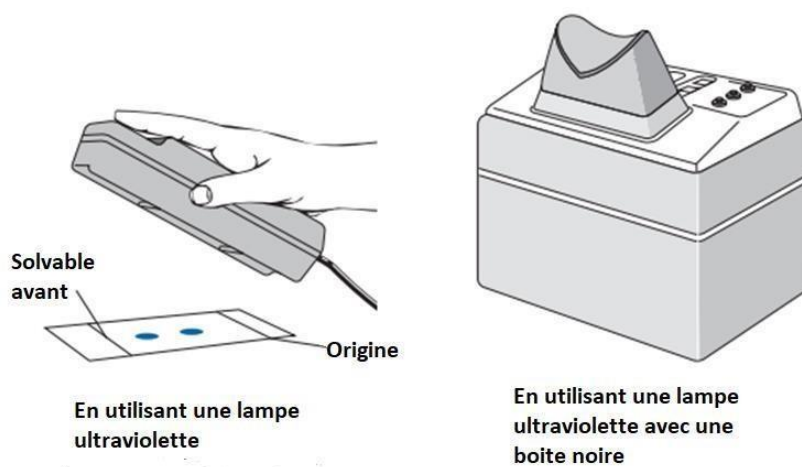
Pour une phase stationnaire et mobile donnée, chaque composé est caractérisé par son  $R_f$  :

$$R_f = \frac{\text{la distance parcourue par le composé}}{\text{la distance parcourue par l'éluant}} = \frac{h}{H}$$



**Figure II.2 :** Calcul du rapport frontal sur la plaque CCM.

La distance parcourue par le composé est calculée à partir du niveau de dépôt au centre de la tache, tandis que la distance parcourue par l'éluant est calculée à partir du niveau de dépôt de l'échantillon jusqu'au front de l'éluant, marqué à la fin d'éluion. L' $R_f$  est un nombre sans unité qui varie entre 0 et 1.



**Figure II.3 :** visualisation ultraviolette.

## II.2 Les méthodes d'analyses spectroscopiques

### II.2.1 La spectroscopie UV-Visible

La spectroscopie UV ou spectroscopie UV-vis est une techniquespectroscopique impliquant des photons avec des longueurs d'onde dans la gamme ultraviolette. Elle est basée sur les propriétés des molécules à absorber de rayonnementoptique d'une longueur d'onde définie. Elle permet surtout des applications quantitatives. Cependant, il fournit peu d'informations structurales (analyse qualitative) [57].



Figure II.4 : Appareillage de spectroscopie UV-vis.

- **Domaine et principe de la technique UV**

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm. Pour le domaine visible entre 800 nm (rouge) - 400 nm (indigo), mais le proche-UV entre 400 nm - 200 nm. UV-lointain entre 200 nm - 10 nm. Dans les molécules organiques, les transitions électroniques UV-vis contiennent les énergies les plus importantes en chimie (environ 13000 à 50000  $\text{cm}^{-1}$ , soit 160 à 665  $\text{cm}^{-1}$ ). La magnitude de ces énergies impliquées de la magnitude de l'énergie de liaison moléculaire, et ces rayons peuvent parfois provoquer la rupture des liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre différents niveaux d'énergie de la molécule [57].

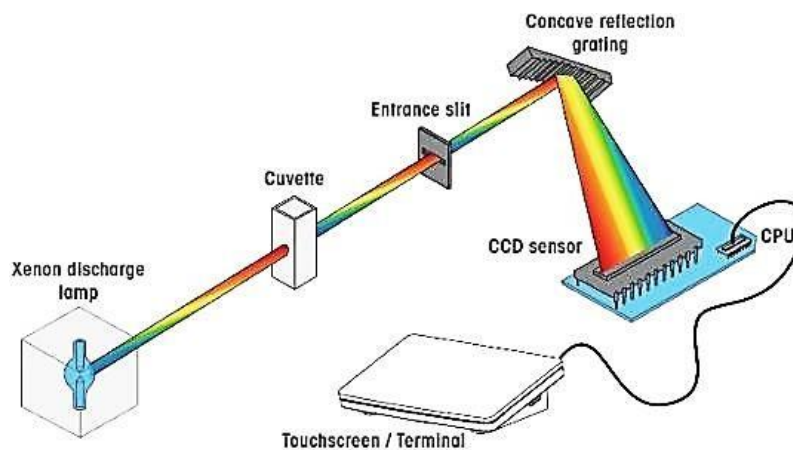


Schéma II.1: Schéma de principe d'un spectrophotomètre UV-vis.

Les résultats quantitatifs des mesures d'absorption concernant les solutions sont exprimés par la loi de B er-Lambert.

$$A = \log I/I_0 = \varepsilon C l$$

Avec :

- ✓ A : Absorbance.
- ✓ I : Intensité du faisceau lumineux transmis.
- ✓  $I_0$  : Intensité du faisceau lumineux incident.
- ✓  $\epsilon$  : coefficient d'extinction molaire ou d'absorptivité molaire ( $\text{l. mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ).
- ✓ C : concentration de la solution analysée en (mole / litre).
- ✓ l : épaisseur de la cuve (1 cm).

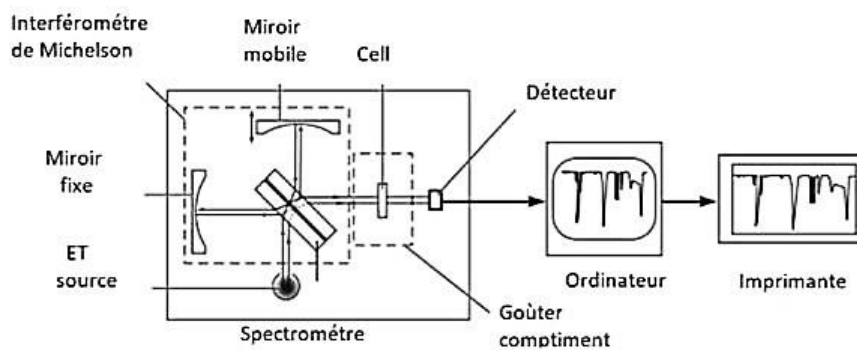
## II.2.2 Spectroscopie Infrarouge (FT-IR)

La spectroscopie d'absorption est la mesure de la quantité de lumière absorbée par un composé en fonction de la longueur d'onde de la lumière. En général, un spectromètre irradie l'échantillon avec de la lumière, mesure la quantité de lumière transmise en fonction de la longueur d'onde et reporte les résultats sur un graphique. Contrairement aux tests chimiques, la plupart des techniques spectroscopiques sont non destructives, c'est-à-dire que l'échantillon n'est pas détruit. De nombreux types de spectres différents peuvent être mesurés avec peu ou pas de perte d'échantillon. La spectroscopie infrarouge (IR) utilise pour observer les vibrations des liaisons et met en évidence les groupes fonctionnels présents.



**Figure II.5** : Appareillage de la spectroscopie IR.

- **Principe de technique**



**Schéma II.2:** Schéma de principe d'un spectrophotomètre IR.

### II.2.3 La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

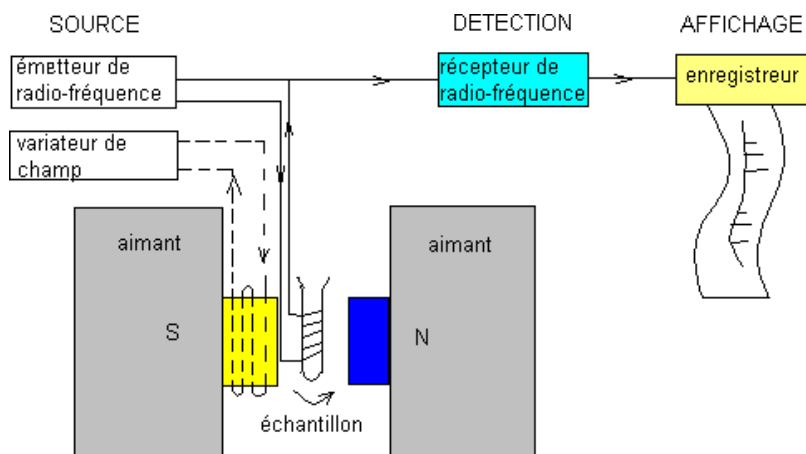
En RMN, l'interaction entre le noyau atomique et le champ magnétique est quantifiée et seule une fréquence particulière (appelée fréquence de Larmor) permet cette interaction. Cette fréquence dépend du type de noyau observé (proton, carbone, azote, etc.), mais aussi de l'environnement chimique de ce noyau, c'est-à-dire des autres noyaux présents autour, et des électrons impliqués dans la liaison chimique, ce qui signifie par exemple qu'un proton porté par un groupement méthyle ne résonnera pas à la même fréquence qu'un proton d'aldéhyde. La fréquence de résonance permet donc de remonter à la structure de la molécule.

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique qui permet de déterminer la structure de molécules. Celles-ci mesurent en moyenne quelques nanomètres (un nanomètre valant  $10^{-9}$  mètres) et sont trop petites pour être observées de manière directe par un microscope. La RMN permet de sonder la structure moléculaire en faisant interagir l'aimantation naturelle des noyaux avec un champ magnétique.



**Figure II.6 :** Appareillage de la spectroscopie RMN.

En spectroscopie RMN, on mesure l'énergie nécessaire pour modifier l'alignement des noyaux magnétiques dans un champ magnétique.



**Schéma II.3** : Principe d'un spectromètre de RMN à onde continue.

Pour l'étude en solution, l'échantillon est placé dans un tube de verre mis en rotation au centre de l'antenne radio (bobine magnétique). La fréquence de cette antenne est calée sur la fréquence du noyau (proton ou carbone) à étudier. Une impulsion de cette fréquence est alors envoyée, et on observe immédiatement que l'échantillon émet la fréquence de manière oscillatoire [58]. La quantité de produit nécessaire pour la RMN du proton est de 8 à 30 mg et le solvant choisi est largement enrichi en deutérium  $^2\text{D}$  (un isotope de l'hydrogène) contenant aussi un petit pourcentage de tétraméthylsilane.

## II.3 Synthèse

### II.3.1 Réactifs utilisés dans la synthèse

Les réactifs utilisés pour préparer les dérivés azométhine sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau II.1).

Tableau II.1: Liste des réactifs.

Les réactifs	Formule Brute	état Physique	La Densité (g/cm <sup>3</sup> )	Masse molaire (g/mol)
Benzaldéhyde	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O	Liquide	1.04	106.12
Acétophénone	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O	Liquide	1.03	120.15
Benzamide	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NO	Liquide	1.34	121.14
Créatinine	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O	Solide	1.09	113.12
Adénine	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	Solide	1.60	135.13

## II.4 Montage expérimental

### II.4.1 Synthèse des dérivés azométhine

Les dérivés azométhine sont des composés d'origine naturelle et synthétique se caractérisent par la présence du groupement imine (-C=N-) dans leur structure soit conjugué à deux systèmes aromatiques ou hétéroatomiques, distincts ou identiques, mono ou polycycliques avec des cycles aromatiques. Certaines de leurs molécules sont importantes dans le traitement d'un large éventail de maladies. Les connaissances actuelles sur ces composés mettent en évidence la réactivité de leurs groupements fonctionnels, ce qui permet de préparer certains dérivés hétérocycliques par cycloaddition intramoléculaire.

A ce stade, nous nous intéressons à la synthèse de trois produits dérivés azométhine :

- ✓ Le composé **(1)** : Benzamide + créatinine.
- ✓ Le composé **(2)** : Adénine + benzaldéhyde.
- ✓ Le composé **(3)** : Adénine + acétophénone.

### Mode opératoire général de dérivés azométhine

A une solution d'adénine (0,62 g, 0,01 mmol) et

- ✓ Acétophénone (0,5 g, 0,01 mmol) pour le composé **(3)**
- ✓ Benzaldéhyde (0,5 g, 0,01 mmol) pour le composé **(2)**

✚ Dans **20 ml** d'éthanol

- On ajoute quelques gouttes d'acide acétique.
  - Le mélange a été agité magnétiquement pendant 3 heures.
  - La réaction est suivie par la plaque CCM (5×8 cm) et le produit de départ utilisé comme témoin, on applique un système d'élution chloroforme et méthanol avec un rapport de (9/1).
  - Le précipité obtenu filtré, lavé avec une solution de mélange (eau et méthanol).

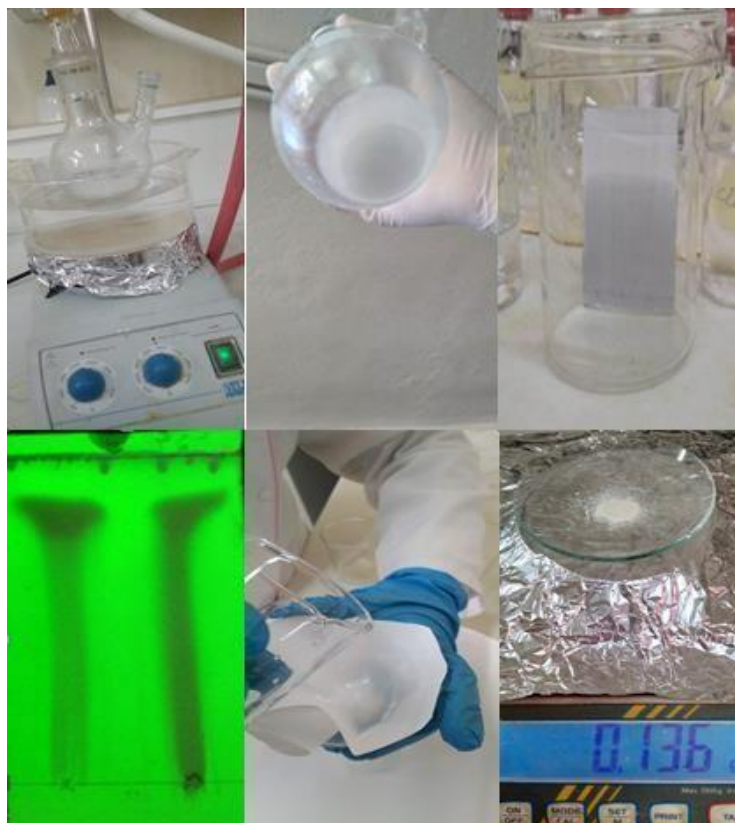
A une solution de benzamide (0.62 g ; 0.01mmol) et créatinine (0.5g ; 0.01mmol) pour le composé **(1)**.

✚ Dans **20 ml** d'éthanol

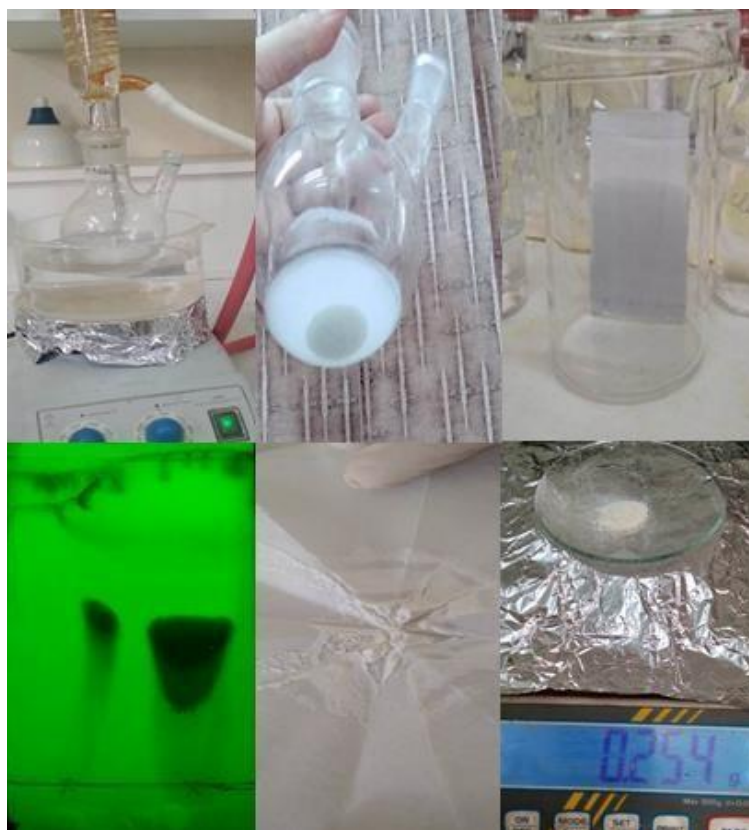
- On ajoute quelques gouttes d'acide acétique.
- Le mélange a été agité magnétiquement pendant 6 heures.
- La réaction est suivie par la plaque CCM (5×8cm) et le produit de départ utilisé comme témoin, on applique un système d'élution chloroforme et méthanol avec un rapport de (9/1).
- Le précipité obtenu filtré, lavé avec une solution de mélange (eau et méthanol).



**Figure II.7:** Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé **(1)**.



**Figure II.8** : Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (2).



**Figure II.9** : Image photographique représentant les différentes étapes de synthèse du composé (3).

## II.5 Activités Biologiques

### II.5.1 L'activité antibactérienne

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer, *in vitro*. Dans cette partie on a étudié l'activité antibactérienne qui est basée sur l'évaluation de pouvoir inhibiteur de nos composés vis-à-vis des agents pathogènes. Nous avons utilisé la technique de diffusion sur disque en milieux gélosés (Muller Hinton) sur les boîtes de pétri qui décrit par kirby-Bauer [59].

Les activités antibactériennes des composés nouvellement synthétisés ont été évaluées par la méthode de diffusion en gélose ou méthode de diffusion de disque, Dans cette méthode, on a utilisé des disques de papier Wattman de 6 mm de diamètre, imprégnés par un volume connu des composés nouvellement synthétisés à évaluer et déposés à la surface d'un milieu gélosé (Agar de Muller Hinton), préalablement ensemencé par écouvillonnage en surface par la suspension bactérienne. Après incubation pendant 24 h à 37°C, la lecture des résultats a été faite par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition en mm [59].

#### II.5.1.1 Mode opératoire

L'étude de l'activité antibactérienne a été préparée au niveau du notre laboratoire pédagogique d'El Hamma (Khenchela). Nous avons décidé d'étudier l'activité de différents composés sur cinq souches bactériennes (*E. Coli*, *P.seudomonas*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Bacillus*).

##### ➤ Matériels et produits

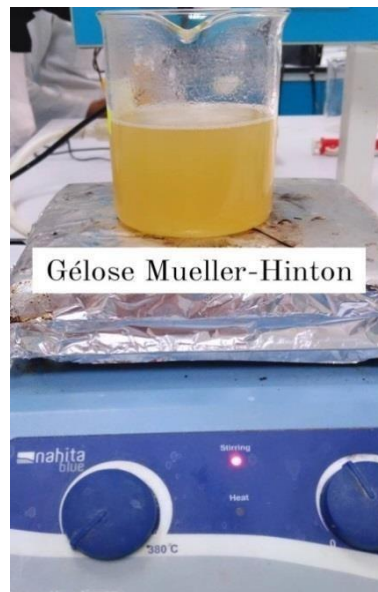
Les petites tailles de ces organismes vivants ainsi que leur capacité pathogène potentielle, pour certaines espèces, expliquent l'utilisation de matériel spécialisé telle que : Milieu de culture (Gélose Mueller Hinton), Eau physiologique, les souches bactériennes, Disques de papier filtre, Pipette pasteur, Pince, Micropipette avec l'embout, Bec bunsen, Etuve, Boîtes de Pétri, les écouvillons, Tubes à essais, Autoclave.

##### ➤ Méthode de travail

Avant de commencer l'activité, Il faut stériliser chacun des objets utilisés pendant toute l'expérience dans un autoclave à 121°C pendant 30 minutes.

### a. Préparation de milieu de culture

On utilise le milieu Mueller Hinton (MH) qui étudie la sensibilité des bactéries. Ce dernier a été préparé comme suit : une masse de 19 g dissoute dans 500 ml d'eau distillée sous agitation avec une température élevée jusqu'à la dissolution complète de mélange. Verser le mélange dans des flacons en verre bien fermés et stériliser-les à l'autoclave durant 30 minutes.



**Figure II.10** : gélose Mueller-Hinton.

### b. Préparation de la boîte pétri

On place la gélose MH dans une boîte de pétri et prend un écouvillon stérile et le mouille avec la solution saline stérile puis on dépose l'écouvillon sur la gélose et faire un mouvement de va et vient et on ferme la boîte de pétri et laisse à gélifier.



**Figure II.11** : boîtes de gélose M-H.

### c. Etapes de teste d'activité antibactérienne

Toutes les étapes de procédé sont réalisées devant le bec bunsen.

- ✓ Nommer les boîtes pétries par la souche correspondante et couler avec le milieu gélosé (Mueller Hinton) environ 20 ml et 4 mm d'épaisseur.
- ✓ Laisser les boîtes sécher à 37 C° jusqu'à solidification (presque 10 min) du MH avant l'utilisation.
- ✓ Faire l'ensemencement: tremper un écouvillon stérile dans la suspension de bactérie (*E. coli*, *staphylococcus*...) et ensemencer de haut en bas sur toute la surface de gélose qui est dans les boîtes pétri. A chaque fois en tournant la boîte pour terminer l'inoculation.
- ✓ Avec une pince stérile, placer les disques préparés à la surface des boîtes (quatre disques par boîte).
- ✓ A l'aide d'une micropipette de 15 µL, injecter le disque avec la solution de composé étudié plus le **DMSO** au milieu de la boite comme référence.
- ✓ Ferme les boîtes pétries et placer dans l'étuve à 37°C pendant 24 heures pour permettre le développement des microorganismes.
- ✓ Placer ensuite les boîtes de pétri dans le réfrigérateur pour ralentir le développement des microorganismes jusqu'à la prochaine séance de travaux pratiques. Après ces différentes manipulations, vérifier la croissance des bactéries.

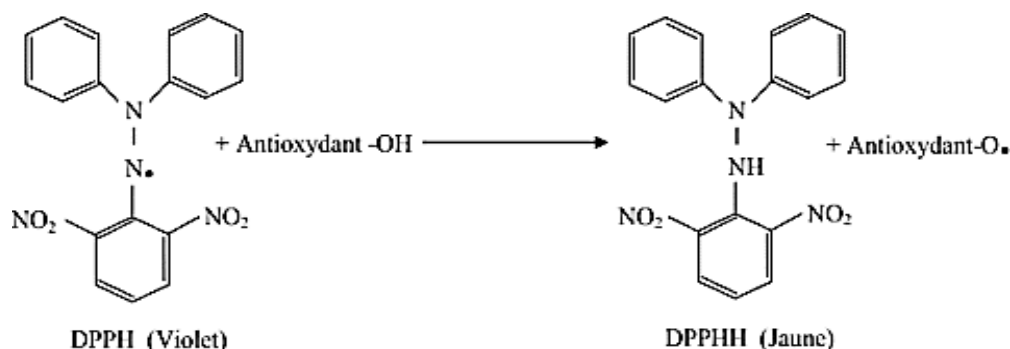
### II.5.2 L'activité antioxydante

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer, *in vitro* et *in vivo*, l'activité antioxydante. Certaines d'entre elles reposent sur la capacité réductrice d'un composé comme un indicateur significatif de son potentiel antioxydant, d'autres reposent sur la mesure de la capacité d'une substance à piéger des radicalaires libres [60].

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour estimer l'activité antioxydante, certaines d'entre elles reposent sur la capacité réductrice d'un composé comme un indicateur significatif de son potentiel antioxydant, d'autres reposent sur la mesure de la capacité d'une substance à piéger les composés radicalaires [61, 62].

Dans cette étude, l'activité antioxydante des produits synthétisés (**1-3**) a été déterminée en utilisant la méthode réduction du radical libre DPPH (1,1 Diphenyl-2-Picryl Hydrazyl), un antioxydant peut être suivi par spectrométrie UV-visible, en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm provoquées par la présence d'une solution des produits synthétisés. Le DPPH est initialement violet, se décolore

lorsqu'on lui associe avec un proton. Cette décoloration est représentative de la capacité des composés à piéger ces radicaux libres indépendamment de toutes activités enzymatiques. De point de vue méthodologique, le test au radical libre DPPH est recommandé pour des composés contenant, SH-, NH- et OH- [63, 64]. Il s'effectue à température ambiante, le principe de cette méthode est la réduction du DPPH (2,2-diphényl-1-picryl hydrazyl) de couleur violette en (2,2-diphényl-1-picryl hydrazine) de couleur jaune. Le DPPH absorbe à 517 nm, mais lors de la réduction par un antioxydant, son absorption diminue.



**Figure II.12** : Réaction d'un antioxydante avec le radical DPPH.

### II.5.2.2 Mode opératoire

En premier lieu, nous avons préparé une solution de DPPH à une concentration de  $0.5 \cdot 10^{-3}$  M dans le DMSO (Diméthylsulfoxyde) et cela comme suit :

$$M_{\text{DPPH}} = 394.32 \text{ g/mol}, C_{\text{DPPH}} = 0.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}, V_{\text{DPPH}} = 10 \cdot 10^{-3} \text{ l}$$

On a :

$$n = m \div M \longrightarrow n = C \cdot V \longrightarrow n_{\text{DPPH}} = 5 \cdot 10^{-6} \text{ mol}$$

$$\text{On a aussi : } n = m \div M \longrightarrow m = n \cdot M \longrightarrow m_{\text{DPPH}} = 0.00197 \text{ g}$$

- Nous avons dissous cette masse de DPPH dans 10 ml de DMSO pour obtenir notre solution. En second lieu, nous avons préparé des solutions de nos composés ligands et complexes de la même manière, même concentration et même solvant et nous avons préparé trois mélanges :
- Mélange **(1)** : 400  $\mu\text{l}$  de la solution DPPH dans une éprouvette de 10 ml + 500  $\mu\text{l}$  du composé à tester puis compléter avec du DMSO jusqu'à 4 ml.
- Mélange **(2)** : 400  $\mu\text{l}$  de la solution DPPH dans une éprouvette de 10 ml + 1000  $\mu\text{l}$  du composé à tester puis compléter avec du DMSO jusqu'à 4 ml.

- Mélange (**3**) (contrôle): 400 µl de la solution DPPH dans une éprouvette de 10 ml et compléter jusqu'à 4 ml avec du DMSO.

La mesure de la variation de l'absorbance a été faite 30 min après l'introduction des cuves dans le spectrophotomètre UV. Les valeurs obtenues sont transformées ensuite en pourcentages d'inhibition en utilisant la formule suivante [65].

$$A\% = 100 \times (A_{\text{témoin}} - A_{\text{test}}) / A_{\text{témoin}}$$

$A_{\text{témoin}}$  est l'absorbance du témoin (contenant tous les réactifs sans le produit à tester),  $A_{\text{test}}$  étant l'absorbance du test.

Le graphe de la variation du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration des composés (**1-3**), le seul qui a été soumis à l'évaluation de l'activité antioxydante, permet de déterminer le  $IC_{50}$  (autrement appelée  $EC_{50}$ , concentration correspondant à 50 % d'inhibition et qui constitue l'activité antioxydante de nos produits. Cette valeur est comparée à celle trouvée pour le composé de référence. L'expérience a été effectuée dans un spectrophotomètre UV/visible monochromatique (Littrow 1200 lignes/mm par palier) à la longueur d'onde de 517 nm.

## II.6 Etude *in silico*

### II.6.1 SwissADME

Une molécule active (médicament) doit être atteindre sa cible dans l'organisme à une concentration suffisante pour sa forme bioactive suffisamment longtemps dans le corps biologique. Le développement de médicaments implique une évaluation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) de plus en plus tôt dans le processus de découverte, à un stade où les composés considérés sont nombreux mais l'accès aux échantillons physiques est limité. Dans ce contexte, les modèles informatiques constituent des alternatives valables aux expérimentations. Ici, nous présentons le nouvel outil logiciel Web SwissADME qui donne un accès gratuit à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes pour les propriétés physicochimiques, la pharmacocinétique, la similarité des médicaments et la convivialité de la chimie médicinale, parmi lesquels des méthodes compétentes en interne telles que l'œuf BOILED, iLOGP et radar de biodisponibilité dans les logiciels responsables. Les spécialistes, mais aussi les non-experts en informatique chimique ou en chimie computationnelle peuvent prédire rapidement [66].

Figure II.13 : Page d'accueil du serveur SwissADME.

## II.6.2 Propriétés physico-chimiques

### ➤ Poids moléculaire (PM)

L'une des propriétés physico-chimiques de base dans la recherche de nouveaux médicaments est le poids moléculaire (MW), qui peut avoir un impact important sur les infections causées par des bactéries (infection bactérienne) les antibiotiques préviennent également la propagation des maladies. En outre ils réduisent les complications graves de la maladie.

### ➤ Solubilité dans l'eau

Le fait d'avoir une molécule soluble facilite grandement de nombreuses activités de développement de médicaments, principalement la facilité de manipulation et de formulation [67]. De plus, pour les projets de découverte ciblant l'administration orale, la solubilité est une propriété majeure influençant l'absorption [68]. De plus, un médicament destiné à un usage parentéral doit être très soluble dans l'eau pour délivrer une quantité suffisante d'ingrédient actif dans le petit volume d'une telle dose pharmaceutique [66].

### ➤ La lipophile

Le coefficient de partage entre le *n*-octanol et l'eau ( $\log P$ ) est le descripteur classique de la lipophilicité. Il a une section dédiée dans SwissADME en raison de

l'importance critique de cette propriété physicochimique pour la découverte de médicaments pharmacocinétiques [69-70]. De nombreuses méthodes de calcul pour l'estimation du  $\log P$  ont été développées avec des performances diverses sur divers ensembles chimiques. La pratique courante consiste à utiliser plusieurs prédicteurs soit pour sélectionner les méthodes les plus précises pour une série chimique donnée, soit pour générer une estimation consensuelle.

### II.6.3 Propriétés ADME

La pharmacocinétique a traditionnellement été définie comme l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme, de l'absorption à l'élimination. Ainsi, la discipline peut relier les doses médicamenteuses administrées aux concentrations sanguines observées et décrire leur évolution en fonction du temps. L'abréviation ADMET désigne les concepts Pharmacocinétiques suivantes: Absorption, distribution, métabolisme et excrétion. Ce sont des filtres standards du type ADME-Tox qui décrit l'élimination des molécules biologiquement actives dans un organisme (absorption, distribution, métabolisme, élimination) qui a rapidement gagné en popularité. Ils reposent sur plusieurs critères qui déterminent les propriétés pharmacocinétiques potentielles des molécules il est maintenant largement utilisé pour réduire le nombre de composés dans les bibliothèques chimiques en sélectionnant les composés les plus appropriés pour être des candidats médicaments avant tout processus de criblage [66].

#### ✓ Absorption

Il y a une différence dans les emplacements du médicament. Prendre le médicament par voie orale, et sa route peut être vers le cœur, les vaisseaux sanguins et les reins. Et avant toute absorption il faut libérer le principe actif du modèle galénique, dissoudre le comprimé ou l'enveloppe de la gélule, puis les médicaments sont absorbés de manière schématique. Distinguer le phénomène d'absorption passive du phénomène d'absorption active.

#### ✓ Distribution

Il y a un logiciel SwissADME à donner les propriétés pharmacologiques de tel composé. De là, le médicament est transporté à travers le corps dans la circulation sanguine, par l'intervention de membranes biologiques.

### ✓ Métabolisme

Le métabolisme est la digestion d'un médicament par l'organisme par une réaction enzymatique pour les médicaments le métabolisme subit des réactions importantes telles que :

Les réactions de phase I, les réactions de phase II et généralement la phase I précèdent la phase II dans la chronologie du métabolisme des médicaments.

### ✓ Élimination

L'élimination des médicaments ou des drogues du corps peut se faire de différentes manières, et nous mentionnons les plus importantes d'entre elles :

Le système respiratoire par l'air et l'expiration, le système urinaire par les reins, la bile par le foie, la transpiration par la peau il y a d'autre mécanisme pour l'élimination par exemple (diffusion passive, transport actif).

### ✓ La méthode d'œuf BOILED

L'évaluation intuitive de l'absorption gastro-intestinale passive (HIA) et de la pénétration cérébrale (BBB) en fonction de la position des molécules dans le référentiel WLOGP- *versus* -TPSA. La région blanche correspond à une probabilité élevée d'absorption passive par le tractus gastro-intestinal et la région jaune (jaune) correspond à une probabilité élevée de pénétration dans le cerveau. Les zones jaunes et blanches ne s'excluent pas mutuellement. De plus, les points sont colorés en bleu s'ils sont prédits comme activement efflués par la P-gp (PGP+) (en blanc) et en rouge s'ils sont prédits comme non-substrat de la P-gp (PGP-). L'œuf BOILED peut être utilisé dans divers contextes, du filtrage des chimiothèques aux premières étapes de la découverte de médicaments, à l'évaluation des médicaments candidats pour le développement.

## II.7 Conclusion

En conclusion, nous avons préparé les dérivés azométhine, qui sont utilisées comme précurseurs pour la préparation des principes actifs. Les produits synthétisés sont généralement identifiés par une combinaison de diverses méthodes telles que la chromatographie sur couche mince (CCM) et le spectroscopie infrarouge (IR), la spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ . A la fin de ce chapitre on a donné un aperçu sur les propriétés ADME par le logiciel SwissADME.

# *Chapitre III : Résultats et discussions*

### III.1 Introduction

Les bases de Schiff sont des structures très importantes pour la chimie organique synthétique et sont généralement caractérisées par un groupe imine ( $-N=CH-$ ), ce qui permet de clarifier le mécanisme, la racémisation et l'interaction de la transamination dans le système biologique. Ces composés jouent un rôle important dans les domaines médicaux en raison de leur large spectre d'activités biologiques et pharmacologiques. Beaucoup d'entre eux ont un effet antibactérien, antifongique et antitumoral, en tant que molécules biologiquement actives.

Dans notre travail, nous décrivons une méthode de synthèse très efficace pour la préparation des BSs. Les composés carbonylés doivent être très électrophiles et les amines doivent être fortement nucléophiles pour assurer l'efficacité des méthodes de synthèse des BS. Une base de Schiff a formé lorsqu'un aldéhyde ou une cétone réagit avec une amine par catalyse acide ou basique, ou par chauffage avec élimination de l'eau. En raison de la présence d'une conjugaison efficace, les aldéhydes aromatiques forment des BSs stables par rapport aux aldéhydes aliphatiques.

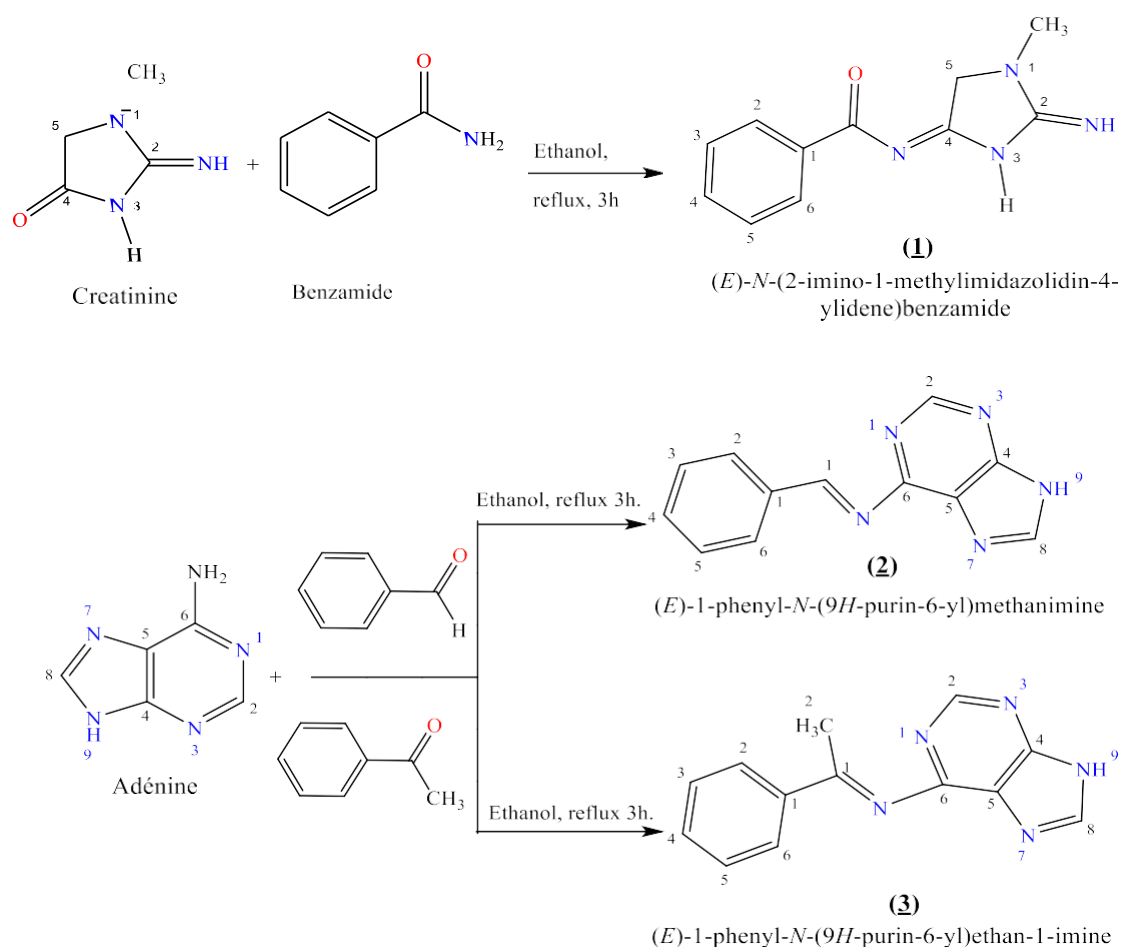


Schéma III.1 : Réaction de synthèse des bases de Schiff (1-3).

### III.2 Mécanisme réactionnel de la formation Azométhine

Les réactions de synthèse des bases de Schiff sont souvent caractérisées par la présence des molécules d'eau pouvant provoquer des réactions réversibles (hydrolyse). Cette réaction est réalisée habituellement dans un milieu alcoolique ou parfois à reflux Schéma III.2.

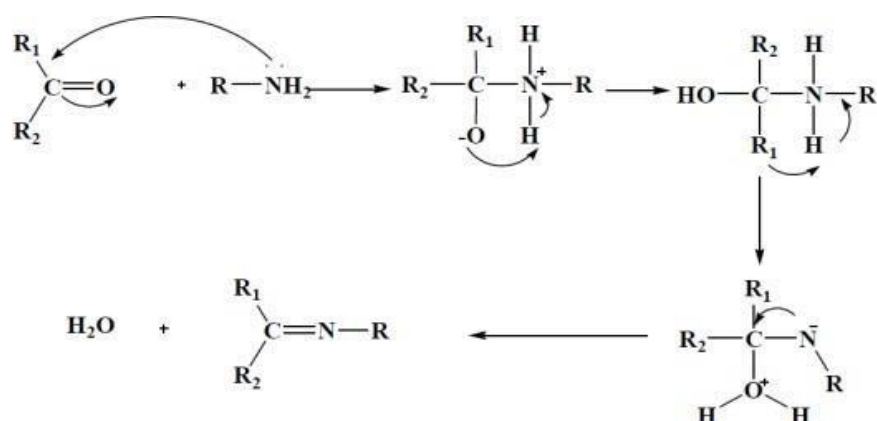


Schéma III.2 : Réaction de formation d'une base de Schiff.

### III.3 Caractéristiques Physico-chimiques des dérivés azométhine

Les caractéristiques physico-chimiques des composés **(1-3)** préparés sont rassemblées dans le tableau III.1.

Tableau III.1 : Propriétés physico-chimiques des composés **(1-3)**.

Composé	Formule brute	Masse Molaire	Aspect et Couleur	Rf	Rdt	Analyse Élémentaire (calc.)			
						C	H	N	O
<b>(1)</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O	222 g/mol	Cristaux blanc	0.34	66	61.10	5.59	25.91	7.40
<b>(2)</b>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub>	223 g/mol	Cristaux blanc	0.50	78	64.56	4.06	31.37	-
<b>(3)</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	237 g/mol	Cristaux blanc	0.49	74	65.81	4.67	29.52	-

D'après ces résultats, les bases de Schiff synthétisées ont été obtenues avec un très bon rendement, varié entre 60 et 80 %. En général, ces molécules n'ont pas une odeur caractéristique et elles sont tous des solides de couleurs différentes à l'état normal. Les BSs sont reconnues par leur solubilité dans presque, tous les solvants organiques. L'analyse par CCM du produit dans différents systèmes de solvants polaires montre que la meilleure séparation (une seule tache) de facteur de rétention est 0,50 dans un mélange d'éther de pétrole /acétate d'éthyle 90/10.

### III.4 Analyses spectral

#### III.4.1 Analyse FT-IR

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique utilisée pour la caractérisation et l'identification de la plupart des fonctions des molécules étudiées, donc est une méthode d'analyse qualitative et quantitative de nombreuses espèces moléculaires.

##### a) Analyse FT-IR de composé (1)

Le spectre IR de composé (1) Figure (III.1) montre la présence des bandes moyennes entre  $[3200- 3400]$   $\text{cm}^{-1}$  de vibration d'élongation de NH d'amine secondaire. En revanche les vibrations d'élongations de C-H aromatique apparaissent entre  $[2800-3000]$   $\text{cm}^{-1}$ . Les bandes dans la région entre  $[1400-1000]$   $\text{cm}^{-1}$  sont des vibrations d'élongations et déformations de reste de différentes fonctions de ce composé identifiant. La bande fine forte à  $1617 \text{ cm}^{-1}$  correspondant à la vibration d'élongation de la fonction carbonyle (C=O). En revanche, la bande fine moyenne à  $1700 \text{ cm}^{-1}$  correspondant à la vibration d'élongation de la fonction azométhine (C=N).

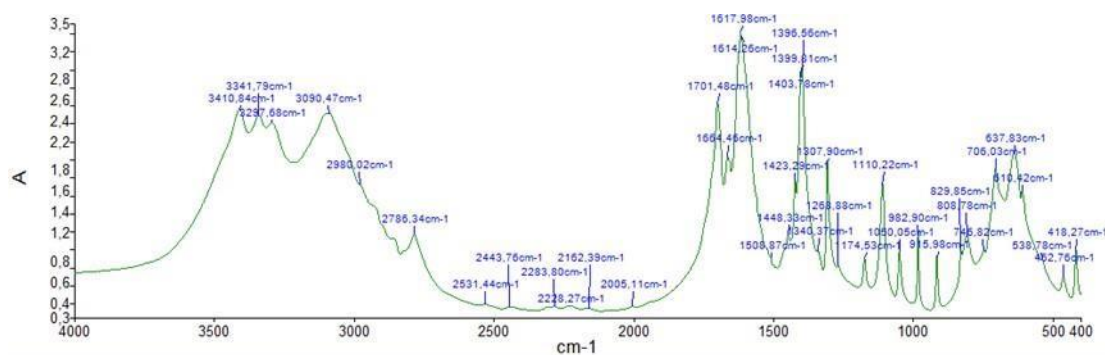


Figure III.1 : Spectre FT-IR de composé (1).

##### b) Analyse FT-IR de composés (2 et 3)

Les spectres infrarouges de tous les composés (2 et 3) représentés sur les Figures (III.2 et III.3), nous montrent bien les bandes caractéristiques suivantes :

- La région entre  $[1400-1000]$   $\text{cm}^{-1}$  se situer les vibrations d'élongations et déformations de reste de différentes fonctions de ces composés.

- La bande fine moyenne à  $1602\text{ cm}^{-1}$  correspondant à la vibration d'élongation (C=N) de la fonction azomethine.
- Les bandes entre  $[2900-3000]\text{ cm}^{-1}$  correspondant aux vibrations d'élongation de (C-H) aromatiques  $sp^2$ .
- Les bandes moyennes entre  $[3200-3400]\text{ cm}^{-1}$  correspondant de la vibration d'élongation de la fonction amine (NH).

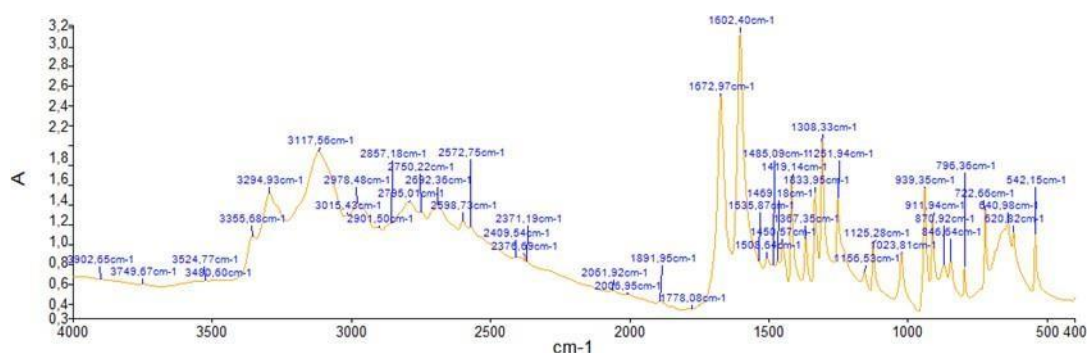


Figure III.2 : Spectre FT-IR de composé (2).

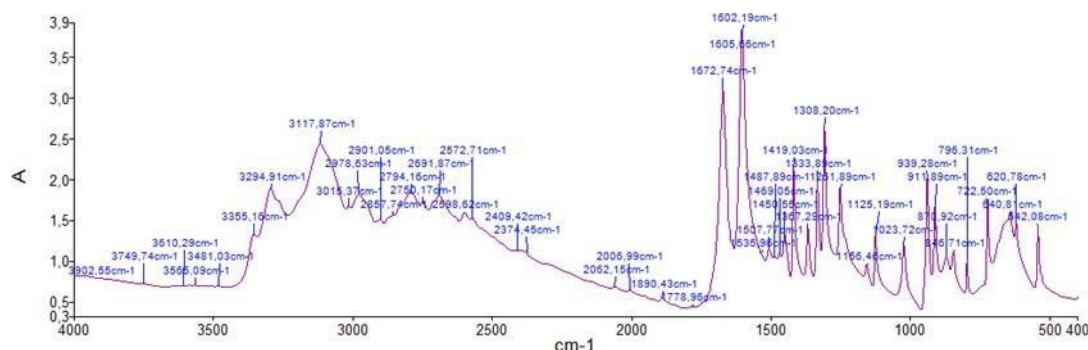


Figure III.3 : Spectre FT-IR de composé (3).

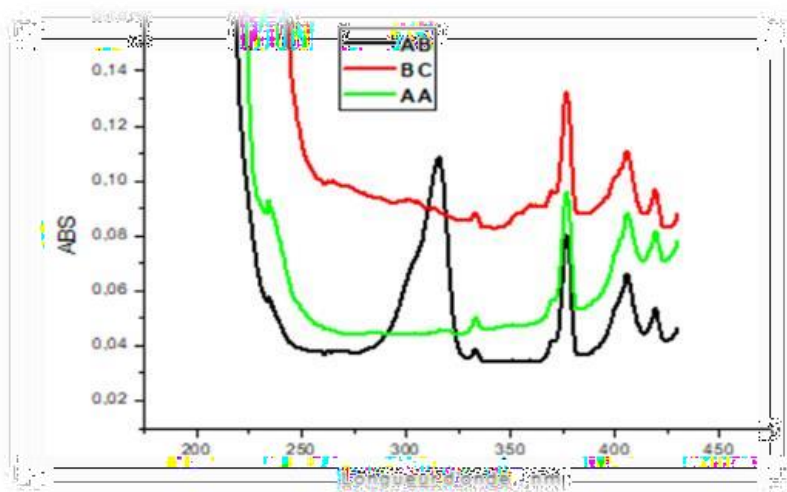
### III.4.2 Analyse Ultraviolet-visible

Les spectres UV-vis sont le plus utilisés en analyse qualitative et quantitative pour l'application de la loi de Beer Lambert, ce qui permet de calculer l'absorption A. Mais dans notre cas le plus important c'est l'interprétation des spectres UV-vis des produits synthétisés qui sont enregistrés dans le domaine 200-400 nm soluble dans le méthanol absolu, sont représentés ci-dessous. Les spectres des produits synthétisés (1-3) sont caractérisés par les

transitions électroniques suivantes :

**Tableau III.2** : Absorbances et longueurs d'ondes des produits synthétisés.

Composés	Nm	Abs(A)	C(mol/l)
<b>(1)</b>	375 $n \rightarrow \pi^*$	0.13	$10^{-2}$
<b>(2)</b>	310 $\pi \rightarrow \pi^*$	0.11	$10^{-2}$
	375 $n \rightarrow \pi^*$	0.09	
<b>(3)</b>	375 $n \rightarrow \pi^*$	0.08	$10^{-2}$



**Figure III.4** : Spectres UV-vis des composés **(1-3)**.

### III.4.3 Analyse RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$

La spectroscopie de la résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique analytique utilisée pour définir la structure générale d'un échantillon. Elle consiste à analyser l'interaction de noyaux en rotation dans un fort et faible champ magnétique. En spectroscopie RMN, un champ magnétique externe constant amène des noyaux spécifiques de molécules à absorber sélectivement les radiofréquences. La numérotation des molécules **(1-3)** est montrée dans les figures ci-dessous.

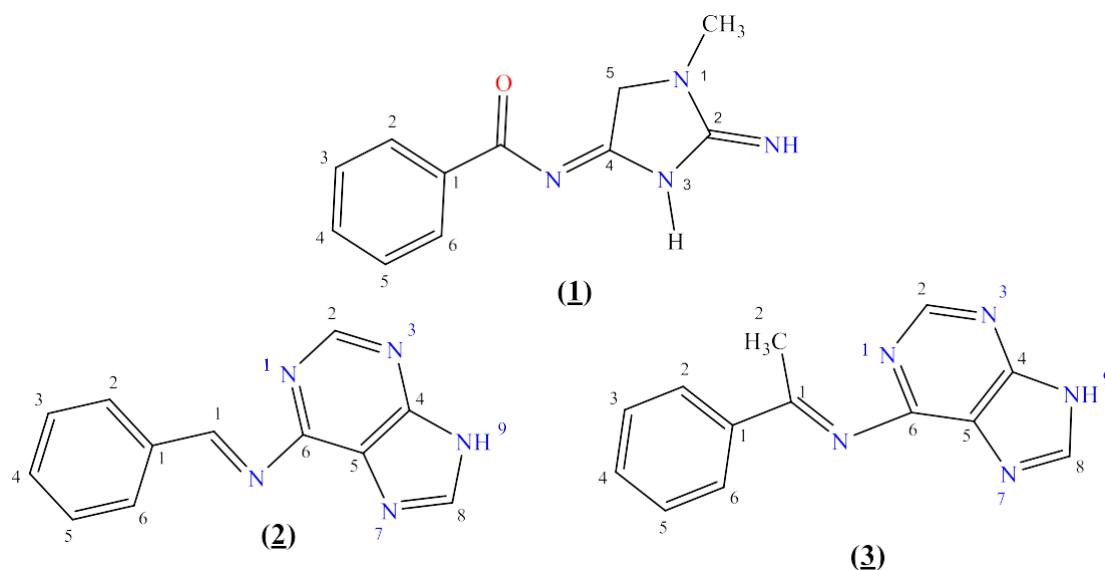


Schéma III.3 : Numérotation des composés.

#### a. Analyse RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ des composés (1)

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (1) (Figure III.5) montre la présence d'un signal singulet à champ fort à 2,89 ppm caractéristique d'un groupement  $\text{CH}_3$  et aussi la présence d'un signal doublet/dédoublet à 4,40 ppm d'un groupement méthylénique  $\text{CH}_2$ . Les signaux résiduels à champ faible entre 7,44 - 7,75 ppm correspondant de protons aromatiques, ses déplacements chimiques regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III.3 : Déplacement chimique des différents protons du composé (1).

Atome	Déplacement (ppm)	Multiplicité
$\text{CH}_3$	2.89	<i>s</i>
$\text{CH}_2$	4.40	<i>dd</i>
H3, H5	7.67	<i>dt</i>
H4	7.68	<i>t</i>
H2, H6	7.69	<i>dd</i>

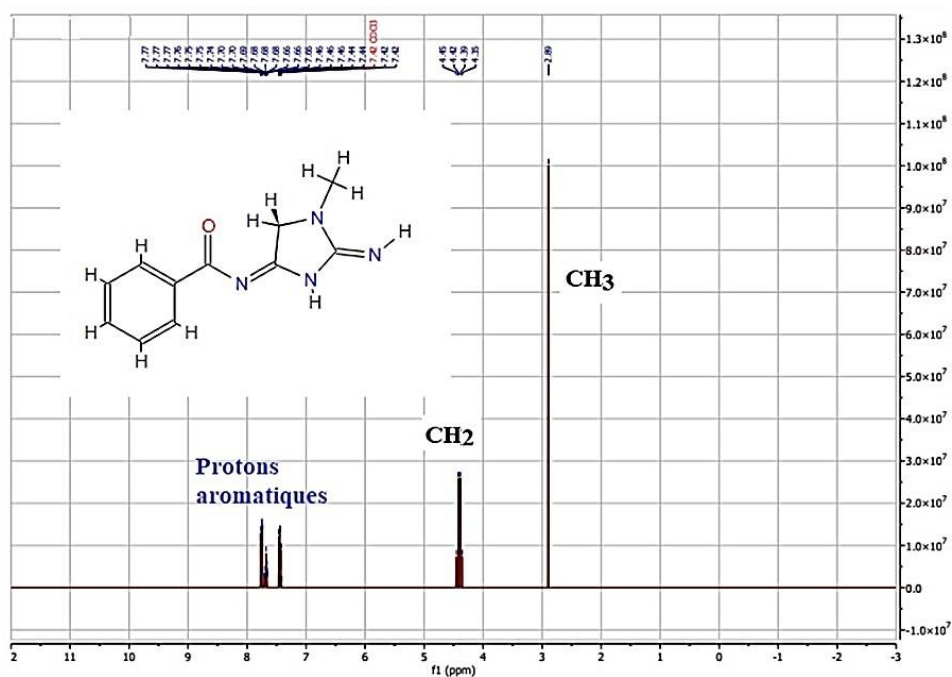


Figure III.5 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (1).

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (1) (Figure III.6) montre la présence des signaux à champ fort blindé résonant à 37,43 de  $\text{CH}_3$  et on remarque un signal à 40,73 ppm correspondant au carbone  $\text{CH}_2$ . On observe aussi les signaux caractéristiques à champ faible entre 125.43 et 136.67 ppm de cycle aromatique et de pic d'amine entre 150.90 et 157.54 ppm. Un signal à champ faible résonant à 169 ppm correspondant au carbonyle  $\text{C}=\text{O}$ . Le spectre montre tous les signaux de la molécule.

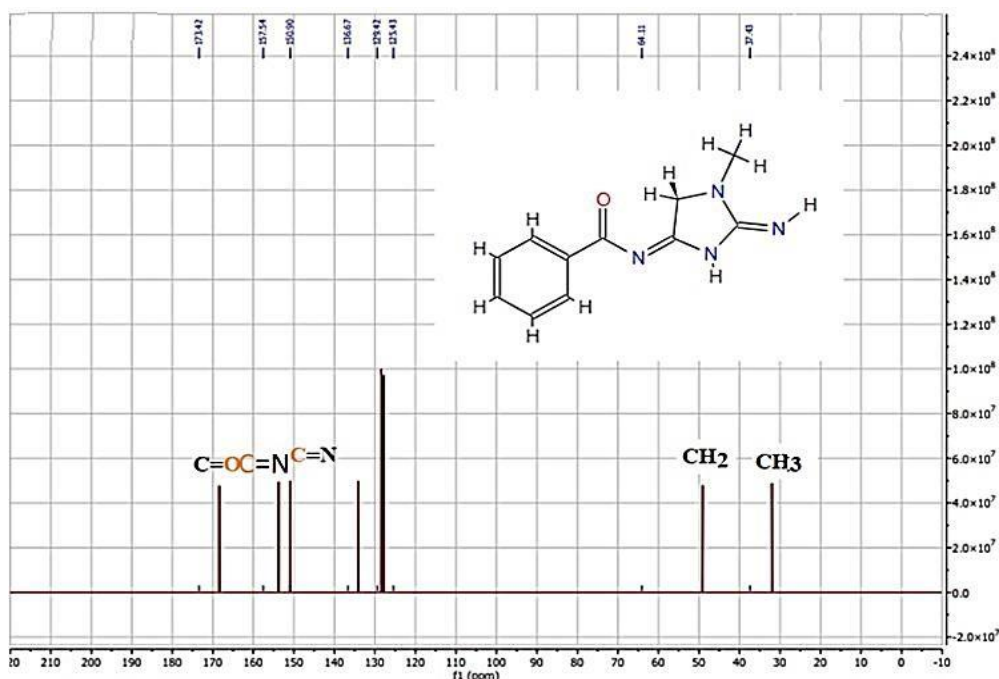


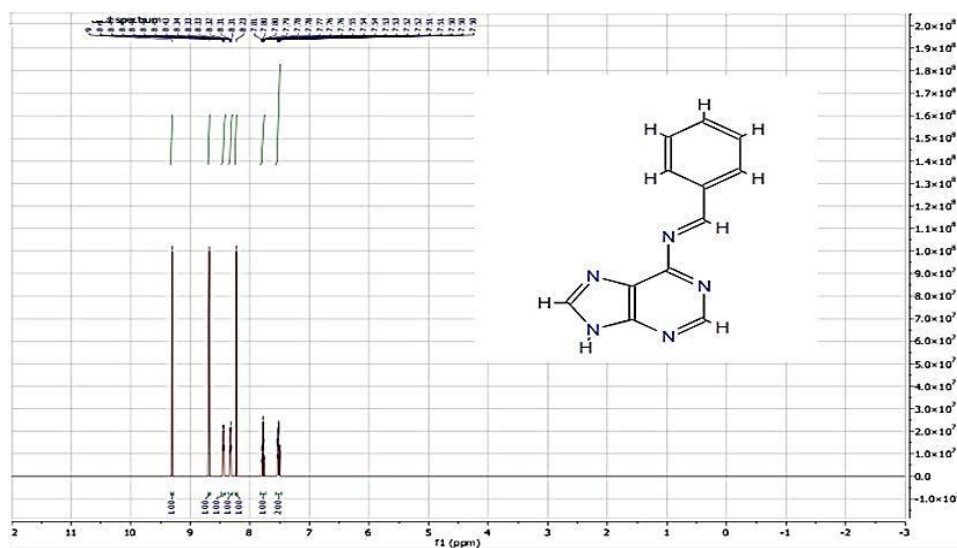
Figure III.6 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (1).

#### a. Analyse RMN $^1\text{H}$ des composés (2, 3)

En effet, l'analyse spectrale en RMN  $^1\text{H}$  (Figure III.7) de composé synthétisé (2) montre la présence des signaux à champ faible résonant sous forme de doublet dédoublé à 7.52 ppm correspondant aux protons H3', H4' et H5' de cycle aromatique. On observe aussi des signaux sous forme de doublet à 7.78 ppm caractéristiques des protons de H2' et H6' de même cycle aromatique. Dans le même spectre on remarque aussi des signaux au champ faible à 8.23, 8.32 et 8.68 ppm caractéristique de H8, H2 et H1 respectivement de cycle adénine. Concernant le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (3) (Figure III.8) mettent en évidence, en particulier, un pic singulet à 2.20 ppm correspond aux protons méthyliques d'un groupement  $\text{CH}_3$  de la double liaison azométhine  $\text{C}=\text{N}$ . Les signaux au champ faible caractéristique les protons de cycle aromatique H3', H4' et H5' à 7.53 ppm. En revanche, deux signaux sous forme de singulet chacun attribuable aux protons H2 et H8 de cycle adénine. Tous les déplacements chimiques sont rassemblés dans le tableau ci-après :

Tableau III.4 : Déplacement chimique des différents protons des composés (2,3).

Atome (2)	Déplacement (ppm)	Multiplicité	Atome (3)	Déplacement (ppm)	Multiplicité
H3', H4', H5'	7.52	<i>dt</i>	CH <sub>3</sub>	2.20	<i>s</i>
H2', H6'	7.78	<i>d</i>	H3', H4', H5'	7.53	<i>dd</i>
H8	8.23	<i>s</i>	H2', H6'	7.78	<i>d</i>
H2	8.38	<i>dd</i>	H8	8.20	<i>d</i>
H1	8.68	<i>s</i>	H2	8.38	<i>dd</i>
NH	9.30	<i>s</i>	NH	8.66	<i>d</i>

Figure III.7 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé (2).

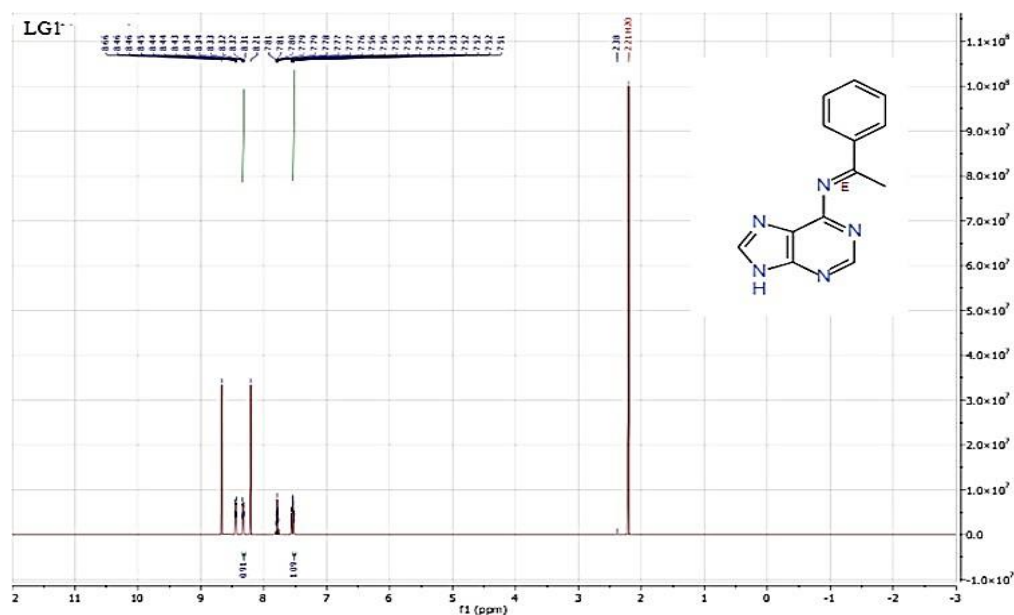


Figure III.8 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **(3)**.

#### b. Analyse RMN $^{13}\text{C}$ des composés **(2, 3)**

En effet, l'analyse spectrale en RMN  $^{13}\text{C}$  des composés synthétisés **(2, 3)** (Figure III.9, III.10) sont globalement similaires à ceux des structures. Ces spectres permettent d'observer dans la région blindée un signal singulet entre 160-164 ppm attribuable à un carbone C=N et C6 dans les structures respectivement, des signaux entre 135- 153 ppm caractéristiques des carbones C-quaternaire de cycle aromatique et adénine. Par contre, dans la région de champ fort on peut remarquer les carbones méthyliques  $\text{CH}_3$  à 20.11 ppm dans le composé **(3)**. Il ne reste qu'à attribuer un carbone quaternaire de cycle pyrazole résonant à 90.82 ppm correspondant au C-5.

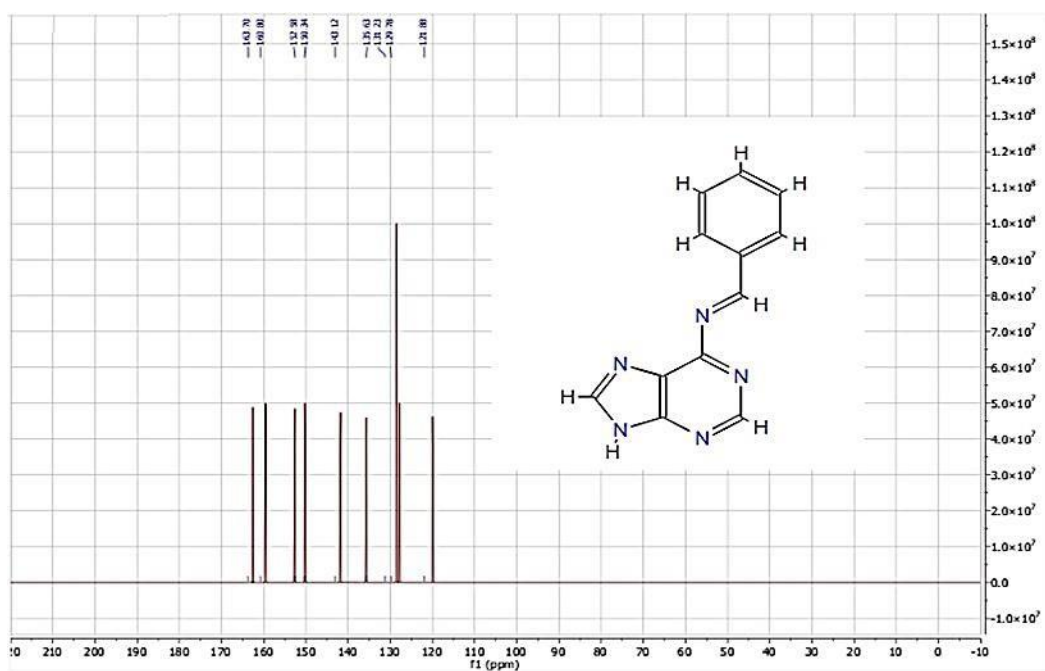


Figure III.9 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (2).

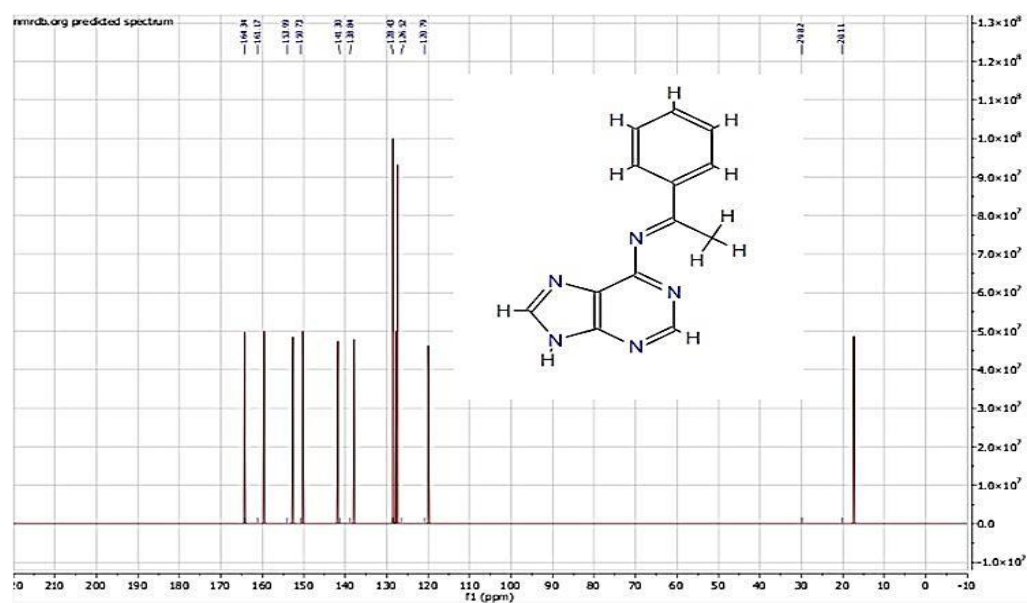


Figure III.10 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (3).

### III.5 Activités biologiques

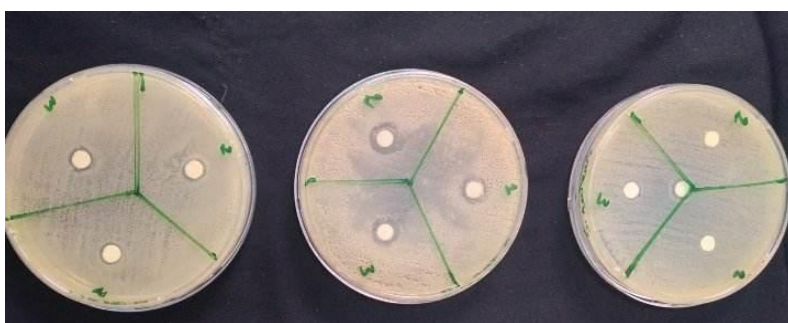
#### III.5.1 Activité antibactérienne

Les recherches biologiques et pharmacologiques montrent que les hétérocycles comportant un système adénine ou créatine sont connus notamment pour leurs activités

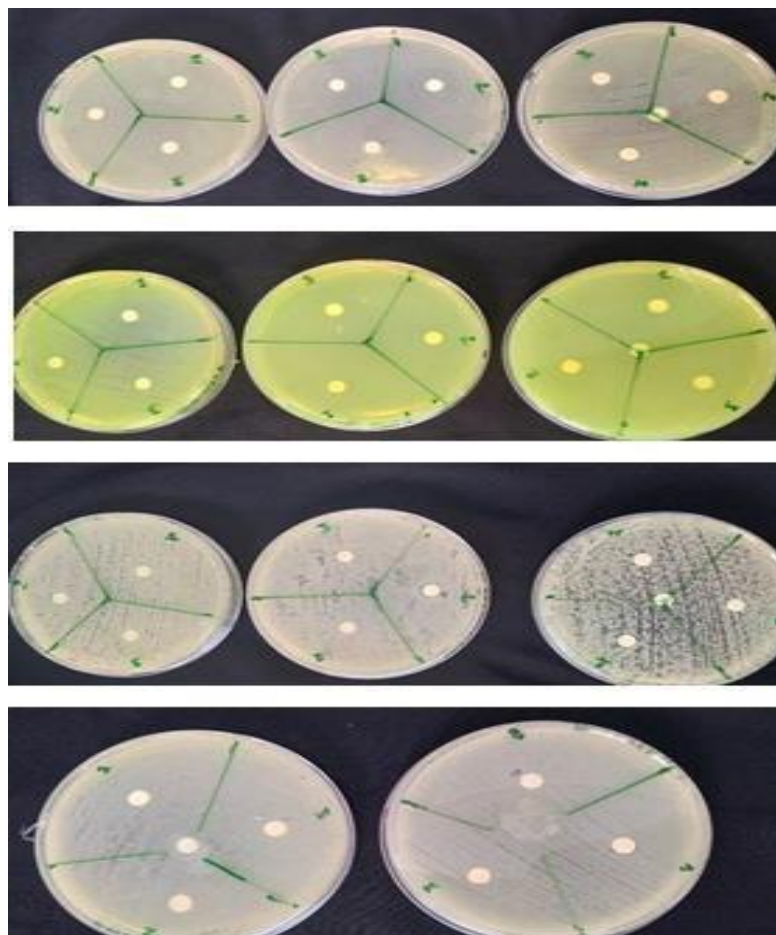
antimicrobiennes et aussi on les retrouve dans la structure de certains médicaments. A cet égard, nous nous sommes intéressés à tester ces nouvelles molécules hétérocycliques sur des souches microbiennes pour étudier leurs pouvoirs antibactériens.

### Résultats et discussion

Les produits synthétisés (**1-3**) sont déposés dans les boîtes de pétri sous forme de disques de papier. Après l'incubation à 37°C pendant 24 heures, on peut voir les zones d'inhibition de la croissance bactérienne de chaque disque et mesurer le diamètre de la zone inhibitrice. L'activité est bonne pour un diamètre > 15 mm. L'activité est modérée pour un diamètre compris entre 8 et 15 mm. Le produit est inactif pour un diamètre < 8 mm. Les résultats obtenus de l'activité antibactérienne sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Figure III.11 et III.12).



**Figure III.11** : les zones d'inhibition de produits contre *Staphylococcus aureus*.



**Figure III.12** : les zones d'inhibition de produits contre *E. Coli*, *Pseudomonas*, *K. pneumoniae*, *Bacillus*.

On mesure le diamètre des zones d'inhibition à l'aide d'une règle graduée, On a observé une bonne activité avec les composés **(2)** et **(3)** avec une zone d'inhibition de 13-14 (mm), et Sensibilités limités pour le composé **(1)** vis-à-vis à *Staphylococcus aureus* avec une zone d'inhibition de 8-10 (mm), et une absence totale de la croissance bactérienne contre les souches *Pseudomonas*, *E. Coli*, *Bacillus*, *K. pneumoniae* ; donc ces produits sont inactifs.

L'activité biologique de ces composés synthétisés montre que les hétérocycles jouent un rôle très important dans l'élucidation du mécanisme de la réaction de transformation dans les systèmes biologiques. Le contrôle DMSO n'a montré aucune activité antimicrobienne contre toutes les souches bactériennes testées, tandis que le composé testé s'est avéré actif.

### III.5.2 Activité antioxydante

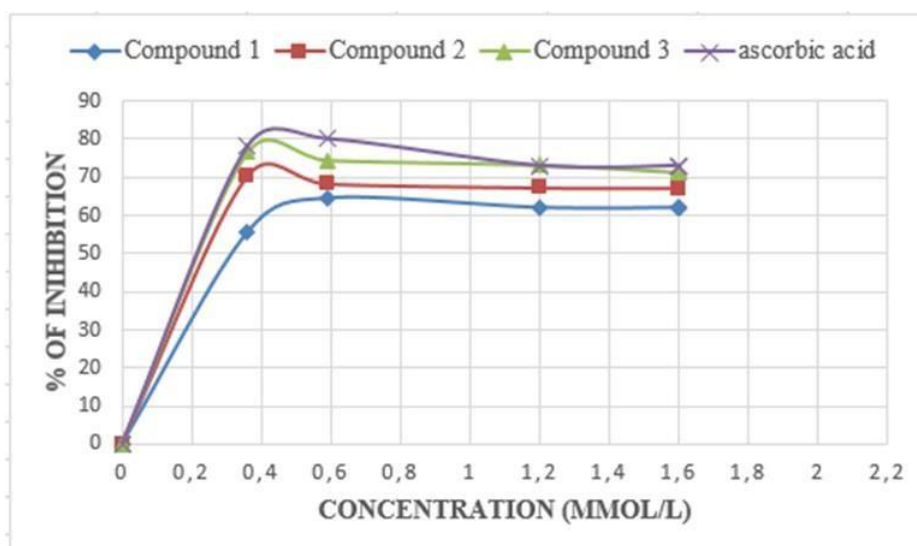
Actuellement la synthèse des bases de Schiff constitue un thème de recherche très important qui attire plusieurs nombreuses équipes de recherche à travers le monde. Et cela peut être associé essentiellement à l'importance et à la diversité des réactions de complexations ou des applications dans les domaines biologiques ou pharmaceutiques. Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'étude de la Synthèse, et l'activité biologique antioxydante des produits synthétisés de types base de Schiff. Ces derniers sont obtenus essentiellement à partir d'une amine primaire avec des composés carbonylés.

Les molécules synthétisées au cours de ce travail ont été exploitées pour leurs activités antioxydantes. Pour évaluer cette activité de nos composés, nous avons utilisé la méthode du DPPH (1,1-diphényl-dipicrylhydrazyl) : radical libre stable de couleur violette en solution et présentant une absorbance caractéristique à 517 nm. Cette couleur disparaît rapidement lorsque le DPPH est réduit en diphényle picryl-hydrazine par un composé à propriété antiradicalaire, entraînant ainsi une décoloration (l'intensité de la coloration est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants présents dans un milieu donneur de protons).

### Résultats et discussion

La mesure de l'absorbance (ou densité optique DO) a été effectuée par spectrophotométrie à 517 nm. A partir des valeurs obtenues, nous avons calculé les pourcentages d'inhibition en utilisant la formule donnée auparavant (Chapitre II). Les valeurs obtenues ont permis de tracer les courbes (Figure III.13) qui représentent la variation du pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de nos composés (1-3). Nous avons déterminé graphiquement les concentrations correspondant à 50 % d'inhibition ( $IC_{50}$ ), qui constitue l'activité antioxydante de chacun de ces produits. Pour mieux caractériser le pouvoir anti-radicalaire, deux autres paramètres sont introduits :

- Calcule de  $EC_{50}$  qui prend en considération la concentration de DPPH dans le milieu réactionnel [concentration effective à 50%,  $EC_{50} = (IC_{50}/mg \text{ de DPPH}/ml)$ ].



**Figure III.13** : Activité antiradicalaire des composés (**1-3**) et d'acide ascorbique Vitamine C.

Les résultats présentés dans la Figure III.13 montrent les activités anti-radicalaires des composés (**1-3**). D'après ces courbes les valeurs de  $IC_{50}$  % (Concentration inhibant 50 % de la réaction) des composés synthétisés (**1-3**) sont respectivement  $(434.46 \pm 1.91)$ ,  $(327.67 \pm 1.28)$  et  $(418.37 \pm 1.33)$  qui sont plus élevés que celle enregistrée pour l'acide ascorbique avec un  $IC_{50} = (196.46 \pm 0.76)$  mg/ml.

Selon les résultats trouvés, les composés synthétisés sont dotés des pouvoirs antioxydants modérés, leurs  $EC_{50}$  sont largement supérieurs à ceux de l'acide ascorbique. Il a été démontré que les molécules antioxydantes telles que l'acide ascorbique, les phénols et les flavonoïdes et les tanins réduisent et décolorent le DPPH en raison de leur capacité à céder l'hydrogène facilement. On peut dire que la fonction azométhine montre une activité antioxydante modérée pour toutes les molécules synthétisées.

### III.6 ADME propriétés

L'ADME est une méthode qui a été utilisée pour choisir les ligands en respectant les différentes règles suivantes :

La règle de Lipinski [71], la règle de Veber et Egan [72]. Ces calculs ont été exécutés en utilisant le lien suivant : un logiciel SwissADME pour une analyse computationnelle des composés azométhine sélectionnés et qui ont la plus

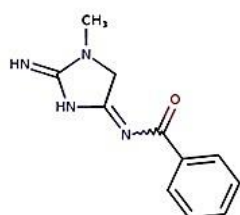
grande affinité avec les deux cibles, a été réalisée pour évaluer les propriétés de l'ADME et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau III.5** : Propriétés ADME pour les composés **(1-3)**.

Entry	ABS	TPSA (Å <sup>2</sup> )	n- ROTB	MW	M log p	n-ON acceptors	n- OHNH donors	Lipinski's violations	Veber violations	Egan violations
<b>Rule</b>	-	-	-	<b>&lt;500</b>	<b>≤5</b>	<b>&lt;10</b>	<b>&lt;5</b>	<b>≤1</b>	<b>≤1</b>	<b>≤1</b>
<b>(1)</b>	High	68.5	2	216.24	0.94	3	2	0	0	0
<b>(2)</b>	High	68.2	2	223.23	1.53	4	1	0	0	0
<b>(3)</b>	High	68.2	2	237.26	1.80	4	1	0	0	0

**ABS** : Absorption, **TPSA** : Aire de surface polaire topologique, **n-ROTB**: Nombre de liaisons rotatives, **MW**: Masse moléculaire, **Mlog P**: Logarithme du coefficient de partage du composé entre le n-octanol et l'eau, **n-ON acceptors**: Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène, **n-OHNH donors**: Nombre de donneurs d'obligations hydrogène.

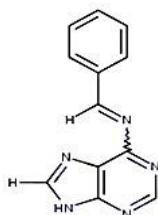
Les résultats présentés dans le [tableau III.5](#) montrent que tous les produits **(1-3)** actifs ont montré de bonnes valeurs de coefficient de partage (M log p) (0.94 à 1.80), qui étaient essentielles pour l'absorption et la distribution des médicaments. Le nombre estimé de liaisons hydrogène qui serait acceptées par le soluté à partir de molécules d'eau est de l'ordre de 3 à 4. Ainsi, presque toutes les propriétés pharmacologiques des composés synthétisés actifs et se situent dans les valeurs recommandées. A partir de ces résultats, nous pouvons dire que ces substances peuvent être utilisées dans les essais cliniques en raison de bonnes propriétés ADME.



SMILES CN1C/C(=N/C(=O)c2ccccc2)/NC1=N

Physicochemical Properties	
Formula	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O
Molecular weight	216.24 g/mol
Num. heavy atoms	16
Num. arom. heavy atoms	6
Fraction Csp <sup>3</sup>	0.18
Num. rotatable bonds	2
Num. H-bond acceptors	3
Num. H-bond donors	2
Molar Refractivity	69.75
TPSA	68.55 Å <sup>2</sup>
Lipophilicity	
Log P <sub>o/w</sub> (iLOGP)	1.67
Log P <sub>o/w</sub> (XLOGP3)	0.95
Log P <sub>o/w</sub> (WLOGP)	-0.07
Log P <sub>o/w</sub> (MLOGP)	0.94
Log P <sub>o/w</sub> (SILICOS-IT)	1.38
Consensus Log P <sub>o/w</sub>	0.98

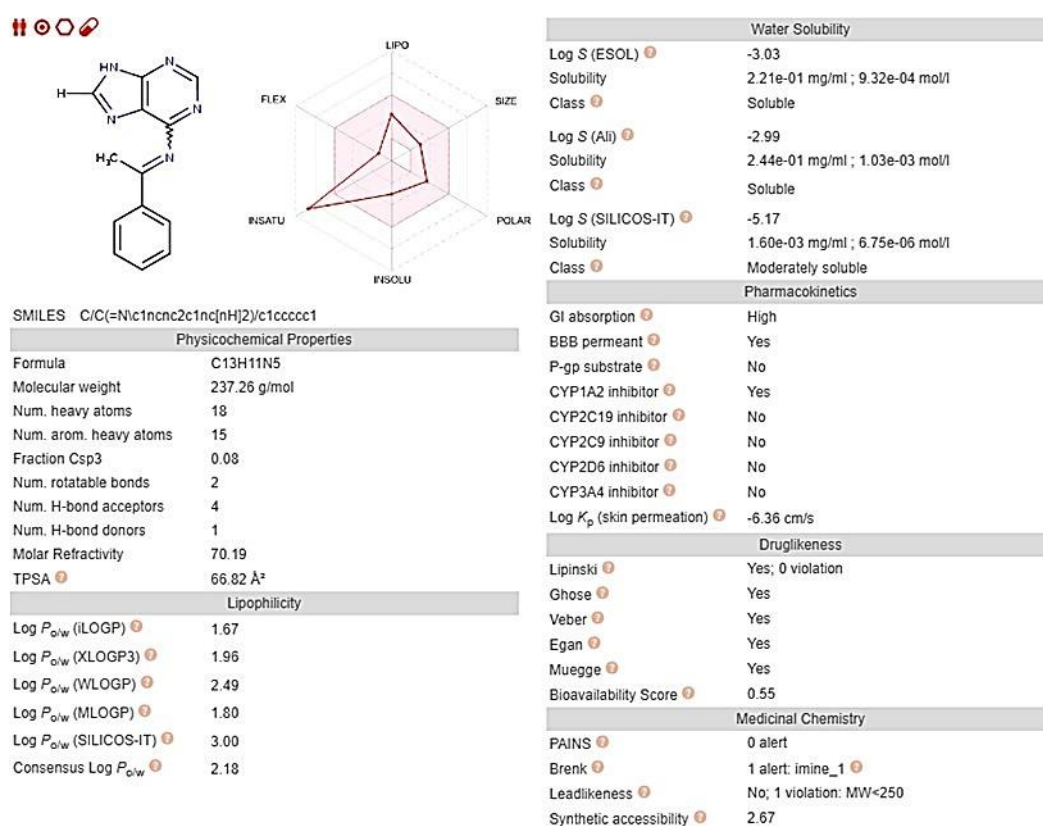
Water Solubility	
Log S (ESOL)	-1.92
Solubility	2.57e+00 mg/ml ; 1.19e-02 mol/l
Class	Very soluble
Log S (Ali)	-1.98
Solubility	2.28e+00 mg/ml ; 1.06e-02 mol/l
Class	Very soluble
Log S (SILICOS-IT)	-3.02
Solubility	2.04e-01 mg/ml ; 9.44e-04 mol/l
Class	Soluble
Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	No
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	No
Log K <sub>p</sub> (skin permeation)	-6.94 cm/s
Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55
Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	1 alert: imine_1
Leadlikeness	No; 1 violation: MW<250
Synthetic accessibility	3.23



SMILES c1ccc(cc1)/C=N/c1ncnc2c1nc[nH]2

Physicochemical Properties	
Formula	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub>
Molecular weight	223.23 g/mol
Num. heavy atoms	17
Num. arom. heavy atoms	15
Fraction Csp <sup>3</sup>	0.00
Num. rotatable bonds	2
Num. H-bond acceptors	4
Num. H-bond donors	1
Molar Refractivity	65.38
TPSA	66.82 Å <sup>2</sup>
Lipophilicity	
Log P <sub>o/w</sub> (iLOGP)	1.31
Log P <sub>o/w</sub> (XLOGP3)	1.73
Log P <sub>o/w</sub> (WLOGP)	2.10
Log P <sub>o/w</sub> (MLOGP)	1.53
Log P <sub>o/w</sub> (SILICOS-IT)	2.81
Consensus Log P <sub>o/w</sub>	1.90

Water Solubility	
Log S (ESOL)	-2.83
Solubility	3.26e-01 mg/ml ; 1.46e-03 mol/l
Class	Soluble
Log S (Ali)	-2.75
Solubility	3.97e-01 mg/ml ; 1.78e-03 mol/l
Class	Soluble
Log S (SILICOS-IT)	-4.78
Solubility	3.67e-03 mg/ml ; 1.64e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	No
Log K <sub>p</sub> (skin permeation)	-6.43 cm/s
Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55
Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	1 alert: imine_1
Leadlikeness	No; 1 violation: MW<250
Synthetic accessibility	2.64



Sur le plan pharmacocinétique, tous les composés synthétisés (**1-3**) ont une absorption gastro-intestinale élevée, une barrière hémato-encéphalique (BHE) adéquate et une valeur de perméation cutanée moyenne.

Les mesures pharmacocinétiques donnent des informations significatives sur la capacité de perméation des composés synthétisés (**1-3**) qui ont été déterminés en utilisant la méthode BOILED-Egg et le graphique est représenté dans le Schéma III.4. Les points situés dans le jaune de l'œuf BOILED (jaune) indiquent les molécules dont on prévoit la perméabilité passive et indiquent que ces molécules qui devraient traverser passivement la barrière hémato-encéphalique (BHE), tandis que les points rouges indiquent les molécules qui ne devraient pas être évacuées de la barrière hémato-encéphalique, et pour ne pas être évacuées du SNC (Système Nerveux Central - par la P-glycoprotéine). En revanche, ceux qui se trouvent dans le blanc d'œuf sont relatives aux molécules prédites pour être absorbées passivement par le tractus gastro-intestinal (Schéma III.4).

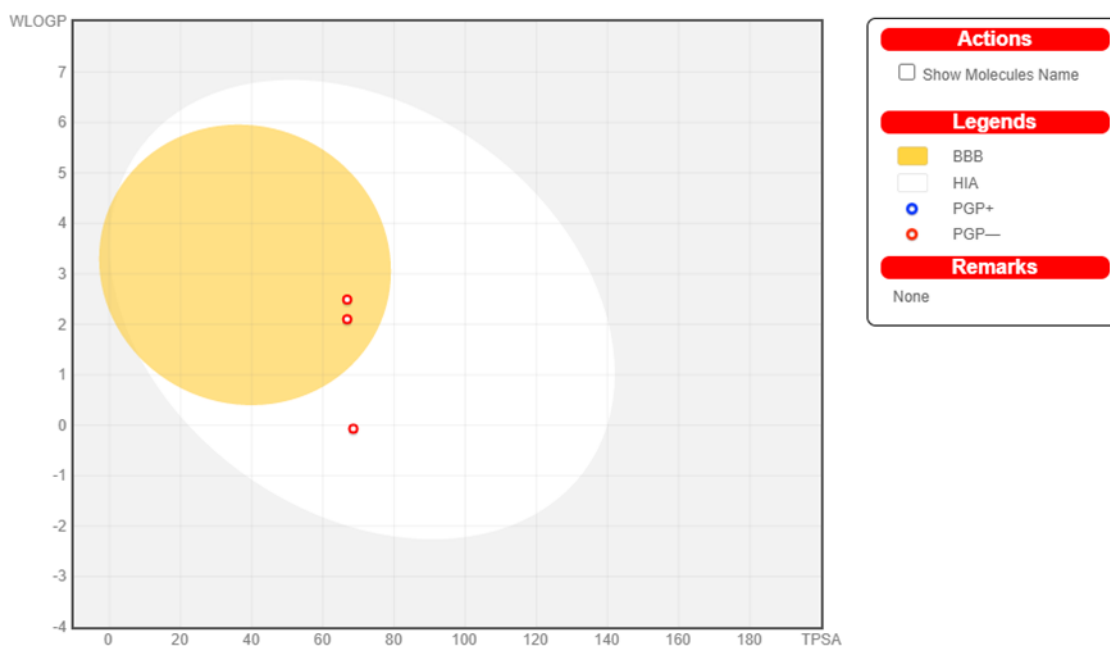


Schéma III.4 : Les résultats des propriétés ADME pour les composés (**1-3**).

### III.7 Conclusion

Dans l'étude actuelle, de nouveaux assemblages de trois entités bioactives (fonction azométhine). Ces structures solides ont été synthétisées et caractérisées par les méthodes spectrales (UV, FT-IR, RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ).

Les composés synthétisés (**1-3**) ont montré une activité modérée contre les souches bactériennes. Parmi eux, les certains composés ont montré une activité remarquable contre les souches bactériennes par rapport au médicament standard. D'autre part, nous avons étudié les prédictions *in silico* des propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques des dérivés d'azométhine à l'aide de SwissADME.

### Conclusion générale

L'objectif principal à travers ce travail a été l'élaboration de composés à base de Schiff nouveaux à visée biologique et thérapeutique potentiel contenant comme sous structure, le motif Azomethine. Ces dérivés qui constituent notre matériau de base, sont aisément obtenus par réaction de condensation de Claisen-Schmidt, avec un bon rendement (jusqu'à 80 %) et caractérisés par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , la spectroscopie UV-vis et FT-IR.

Dans ce travail, on a préparé trois dérivés à base de Schiff :

- ✓ Composé **(1)** : (*E*)-N-(2-imino-1-methylimidazolidin-4-ylidene)benzamide ;
- ✓ Composé **(2)** : (*E*)-1-phenyl-N-(9H-purin-6-yl)méthanimine ;
- ✓ Composé **(3)** : (*E*)-1-phenyl-N-(9H-purin-6-yl)ethan-1-imine.

Le test biologique antibactérien et antioxydant a montré que les composés synthétisés présentaient une inhibition modérée contre toutes les souches bactériennes, et une activité antioxydante remarquable avec la comparaison de l'acide ascorbique comme une référence. Cela nous a encouragés à étudier leurs réactivités *in vivo*. Enfin, nous avons mené des études ADME (absorption, digestion, métabolisme, excrétion) visant à évaluer diverses propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques. Les résultats montrent que tous les composés présentent une bonne biodisponibilité orale, un bon profil ADME.

De même, l'importance de ce travail à la synthèse de nouvelles classes de composés à visée thérapeutique potentielle contenant le motif azomethine (Base de Schiff) et l'étude de leurs effets sur des souches bactériennes et d'autres propriétés biologiques, ainsi qu'une recherche sur la relation structure-activité, qui peuvent représenter de nouveau challenge et une motivation certaine pour le développement de la chimie organique sur les motifs azomethine dans notre laboratoire.

**Bibliographie**

- [1] Gupta R.R, Gupta V, Kumar M; Chimie hétérocyclique, 1ère éd, Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, **1998**.
- [2] da Silva C.M, da Silva D.L, Modolo L.V, Alves R.B, de Resende M.A, Martins C.V.B, et al; Bases de Schiff : un bref aperçu de leurs activités antimicrobiennes. Journal de recherche avancée, **2011**, 2,1-8.
- [3] Bringmann G, Dreyer M, Faber J.H, Dalsgaard P.W, Jaroszewski J.W, et al; Ancistrotanzanine C et alcaloïdes de naphthylisoquinoline couplés en 5, 1' et 7, 3' apparentés d'Ancistrocladus tanzaniensis, Journal des produits naturels, **2004**, 67(5), 743-748.
- [4] de Souza A.O, Galetti F.C.S, Silva C.L, Bicalho B, Parma M.M, Fonseca SF, et al; Activité anti mycobactérienne et cytotoxique des composés synthétiques et naturels, Quimica Nova, **2007**, 30 (7), 1563-1566.
- [5] Guo Z, Xing R, Liu S, Zhong Z, Ji X, Wang L, et al ; Propriétés antifongiques des bases de Schiff du chitosane, du chitosane N-substitué et du chitosane quaternisé, Recherche sur les glucides, **2007**, 342 (10), 1329-1332.
- [6] Jain S, Rana M, Sultana R, Mehendi R, Rahisuddin ; Schiff Base metal complexes as antimicrobial and anticancer agents, Polycyclic Aromatic Compounds, **2022**, 5, 1-56.
- [7] Hussain Z, Yousif E, Ahmed A, Altaie A; Synthesis and characterization of Schiff's bases of sulfamethoxazole, Organic and Medicinal Chemistry Letters, **2014**, 4(1), 1-4
- [8] Da Silva C.M, da Silva D.L, Modolo L.V, Alves R.B, de Resende M.A, Martins C.V, et al; Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. Journal of Advanced Research. **2011**, 2(1), 1-8.
- [9] Haque J, Srivastava V, Chauhan D.S, Lgaz H, Quraishi M.A; Microwave-induced synthesis of chitosan Schiff bases and their application as novel and green corrosion inhibitors: Experimental and theoretical approach, ACS Omega, **2018**, 3(5), 5654-5668.
- [10] Nikpassand M, Fekri L.Z, Sharafi S; An efficient and green synthesis of novel azo Schiff base and its complex under ultrasound irradiation, Oriental Journal of Chemistry, **2013**, 29(3), 1041-1046.
- [11] Shukla M, Kulshrashta H, Seth D.S; Comparative study of the schiff bases by conventional and green method and antimicrobial activity. International Journal of Materials Sciences, **2017**, 12(1), 71-76
- [12] Singh A, Gogoi H.P, Barman P, Guha A.K. Novel thioether Schiff base transition metal complexes: Design, synthesis, characterization, molecular docking, computational, biological and catalytic studies, Applied Organometallic Chemistry, **2022**, 36, 66-73.

- [13] Dhingra N, Singh J.B, Singh H.L; Synthesis, spectroscopy, and density functional theory of organotin and organosilicon complexes of bioactive ligands containing nitrogen, sulfur donor atoms as antimicrobial agents: In vitro and in silico studies, Dalton Transactions, **2022**, 51, 8821-8831.
- [14] Otani N, Furuya T, Katsuomi N, Haraguchi T, Akitsu T; Synthesis of amino acid derivative Schiff base copper (II) complexes by microwave and wet mechanochemical methods, Journal of the Indian Chemical Society, **2021**, 98(1), 100004.
- [15] Meena DR, Aalam M.J, Chaudhary P, Yadav G.D, Singh S; Synthesis and structural studies of Pd (II) complexes of bidentate Schiff bases and their catalytic activities as pre-catalysts in the Mizoroki-heck reaction, Polyhedron, **2022**, 222, 115931.
- [16] Alfonso-Herrera L.A, Rosete-Luna S, Hernández-Romero D, Rivera-Villanueva J.M, Olivares-Romero J.L, Cruz-Navarro J.A, et al; Transition metal complexes with tridentate Schiff bases (O N O and O N N) derived from salicylaldehyde: An analysis of their potential anticancer activity, ChemMedChem, **2022**, 17, 1-47.
- [17] Abdel-Rahman L.H, Adam M.S, Al-Zaqri N, Shehata M.R, Ahmed H.E, Mohamed S.K. Synthesis, characterization, biological and docking studies of ZrO (II), VO (II) and Zn (II) complexes of a halogenated tetra-dentate Schiff base, Arabian Journal of Chemistry, **2022**, 15(5), 103737.
- [18] Das S, Das M, Laha S, Rajak K, Choudhuri I, Bhattacharyya N, et al; Development of moderately fluorescence active salen type chemosensor for judicious recognition and quantification of Zn (II), Al (III) and SO<sub>4</sub>: Demonstration of molecular logic gate formation and live cell images studies, Journal of Molecular Structure, **2022**, 1263, 133214.
- [19] Li Y, Liu Y, Wei X, Wang L, Wang Y, Zhang Q; A symmetric Schiff base fluorescent “turn-on” chemosensor for aluminum (III) ion selective detection based on hydrolysis, Journal of Molecular Structure, **2022**, 1261, 132884.
- [20] Chaudhary N.K, Guragain B; Coordination chemistry, antibacterial screening, and In silico ADME study of mononuclear Ni II and Cu II complexes of asymmetric Schiff Base of streptomycin and aniline, Journal of Chemistry, **2022**, 2022, 1-14.
- [21] Yusof E.N, Latif M.A, Tahir M.I, Sakoff J.A, Veerakumarasivam A, Page A.J, et al; Homoleptic tin (IV) compounds containing tridentate ONS dithiocarbamate Schiff bases: Synthesis, X-ray crystallography, DFT and cytotoxicity studies, Journal of Molecular Structure, **2020**, 1205, 127635.
- [22] Dar O.A, Lone S.A, Malik M.A, Wani M.Y, Talukdar M.I, Al-Bogami A.S, et al; Heteroleptic transition metal complexes of Schiff-base-derived ligands exert their antifungal activity by disrupting membrane integrity, Applied Organometallic Chemistry, **2019**, 33(11), e5128.
- [23] Abdel-Rahman L.H, Abu-Dief A.M, Adam M.S, Hamdan S.K; Some new nano-sized mononuclear Cu (II) Schiff base complexes : Design, characterization, molecular modeling and catalytic potentials in benzyl alcohol oxidation, Catalysis Letters, **2016**, 146 (8), 1373-1396.

- [24] Parasuraman B, Rajendran J, Rangappan R; An insight into antibacterial and anticancer activity of homo and hetero binuclear Schiff Base complexes, *Oriental Journal of Chemistry*, **2017**, 33(3), 1223.
- [25] Puzari A, Borah D, Das P; Binuclear Pd (II) complexes with multidentate Schiff base ligands: Synthesis, catalysis, and antibacterial properties, *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, **2022**, 153, 435-442.
- [26] Maiti S.K, Bora A, Barman P, Chandra A.K, Baidya B; Binuclear chiral Ni (II) complex of tridentate OON chiral Schiff base ligand, 1-((*E*)-(((1*S*, 2*R*)-2-hydroxy-2, 3-dihydro-1*H*-inden-1-yl) imino) methyl) naphthalen-2-ol, *Journal of Coordination Chemistry*, **2020**, 73(1), 67-86.
- [27] Dey D, Kaur G, Ranjani A, Gayathri L, Chakraborty P, Adhikary J., Un complexe trinucéaire zinc-base de Schiff : activité biocatalytique et cytotoxicité, *Journal européen de chimie inorganique*, **2014**, 2014 (21), 3350-3358.
- [28] Mokolokolo P.P, Frei A, Tsosane M.S, Kama D.V, Schutte-Smith M, Brink A, et al; Nuclearity manipulation in Schiff-base fac-tricarbonyl complexes of Mn (I) and Re (I), *Inorganica Chimica Acta*, **2018**, 471, 249-256.
- [29] Tang J, Yao P, Huang F, Luo M, Wei Y, Bian H; Stereoselective sulfoxidation catalyzed by achiral Schiff base complexes in the presence of serum albumin in aqueous media, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2017**, 28(12), 1700-1707.
- [30] Roy G.B; Synthesis and study of physico-chemical properties of a new chiral Schiff base ligand and its metal complex, *Inorganica Chimica Acta*, **2009**, 362(6), 1709-1714.
- [31] Ito M, Akitsu T, Palafox M.A; Theoretical interpretation of polarized light-induced supramolecular orientation on the basis of normal mode analysis of azobenzene as hybrid materials in PMMA with chiral Schiff base Ni (II), Cu (II), and Zn (II) complexes, *Journal of Applied Solution Chemistry and Modeling*, **2016**, 5(1), 30-47.
- [32] Sunaga N, Haraguchi T, Akitsu T ; Orientation of chiral schiff base metal complexes involving azo-groups for induced cd on gold nanoparticles by polarized uv light irradiation, *Symmetry*, **2019**, 11(9), 1094.
- [33] Bases of Munawar K.S, Haroon S.M, Hussain S.A, Raza H; Schiff: versatile pharmacophores with many biological applications, *J, Basic Application, Science*, **2018**, 14, 217–229.
- [34] Anwar S, Khan M.A, Ahmed I, Pervaiz I, Shah H.S; Development of Schiff bases from amikacin: Synthesis, antibacterial, anti-urease activities and molecular docking studies, *Lett, Drug Des, Discov*, **2020**, 17, 1579–1588.
- [35] Wei L, Tan W, Wang G, Li Q, Dong F, Guo Z; The antioxidant and antifungal activity of chitosan derivatives bearing Schiff bases and quaternary ammonium salts, *Carbohydr, Pol*, **2019**, 226, 115256.

## ***Bibliographie***

---

- [36] Chen Y, Mi Y, Li Q, Dong F, Guo Z; Synthesis of Schiff bases modified inulin derivatives for potential antifungal and antioxidant applications, *Int, J, Macromol*, **2020**, 143, 714–723.
- [37] Minhaz A, Khan N, Jamila N, Javed F, Imran M, Shujah S, Khan S.N, Atlas A, Shah M.R ; Schiff base stabilized silver nanoparticles as potential sensor for Hg(II) detection, and anticancer and antibacterial agent, *Arab, J, Chem*, **2020**, 13, 8898–8908.
- [38] Elmehbad N.Y, Mohamed N.A; Designing, preparation and evaluation of the antimicrobial activity of biomaterials based on chitosan modified with silver nanoparticles, *Int, J, Macromol*, **2020**, 151, 92–103.
- [39] Ahmed M.E, Mohamed H.M, Mohamed M.I, Kandile N.G, Sustainable antimicrobial modified chitosan and its nanoparticles hydrogels: Synthesis and characterization, *Int, J, Macromol*, **2020**, 162, 1388–1397.
- [40] Montaser A.S, Wassel A.R, Al-Shaye'a O.N; Synthesis, characterization and antimicrobial activity of Schiff bases from chitosan and salicylaldehyde/TiO<sub>2</sub> nanocomposite membrane, *Int, J, Macromol*, **2019**, 124, 802–809.
- [41] Boroumand H, Badie F, Mazaheri S, Seyedi Z.S, Nahand J.S, Nejati M, Baghi H.B, Abbasi-Kolli M, Badehnoosh, B Ghandali , M, et al; Chitosan-based nanoparticles against viral infections, *Front, Cell Infect, Microbiol*, **2021**, 11, 643953.
- [42] Satpati S, Saha S.K, Suhasaria A, Banerjee P, Sukul D; Adsorption and anti-corrosion characteristics of vanillin Schiff bases on mild steel in 1M HCl: Experimental and theoretical study, *RSC Adv*, **2020**, 10, 9258–9273.
- [43] Ma L, Li W, Zhu S, Wang L, Guan S; Corrosion inhibition of Schiff bases for Mg-Zn-Y-Nd alloy in normal saline: Experimental and theoretical investigations, *Corros, Sci*, **2021**, 184, 109268.
- [44] Madani A, Sibous L, Hellal A, Kaabi I, Bentouhami E; Synthesis, density functional theory study, molecular dynamics simulation and anti-corrosion performance of two benzidine Schiff bases, *J, Mol, Struct*, **2021**, 1235, 130224.
- [45] Maity D, Recent studies on applications of Schiff bases and their complexes in atmospheric carbon dioxide capture, *Russ, J, Gen, Chem*, **2020**, 90, 2473–2483.
- [46] Xing H.; Yaylayan V; Mechanochemical generation of Schiff bases and Amadori products and utilization of diagnostic MS/MS fragmentation patterns in negative ionization mode for their analysis, *Carbohydr, Res*, **2020**, 495, 108091.
- [47] Abuamer K.M, Maihub A.A, El-Ajaily M.M, Etoriki A.M, Abou-Krishna M.M, Almagani M.A; The role of aromatic Schiff bases in the dyes techniques. *International Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 4, 7-15.
- [48] Higuera L, López-Carballo G, Gavara R, Hernández-Muñoz P; Reversible covalent immobilization of cinnamaldehyde on chitosan films via schiff base formation and their application in active food packaging, *Food and Bioprocess Technology*, **2015**, 8(3), 526-538.

## *Bibliographie*

---

- [49] Mr S.N, Srinivasan A.K, Keerthana P, Kumar A; Schiff's base (SB) modified zirconium dioxide reinforced PLA bio-composite film for industrial packaging applications, *Composites Communications*, **2021**, 25, 100750.
- [50] Natesan S, Samuel J.S, Srinivasan A.K; Design and development of Schiff's base (SB)-modified polylactic acid (PLA) antimicrobial film for packaging applications, *Polymer Bulletin*, **2022**, 79(7), 4627-4646.
- [51] Fahmi N, Shrivastava S, Meena R, Joshi S.C, Singh R.V; Microwave assisted synthesis, spectroscopic characterization and biological aspects of some new chromium (iii) complexes derived from N O donor Schiff bases, *New Journal of Chemistry*, **2013**, 37(5), 1445-1453.
- [52] Sharma S, Meena R, Singh R.V, Fahmi N; Synthesis, characterization, antimicrobial, and DNA cleavage evaluation of some organotin (IV) complexes derived from ligands containing the 1H-indole-2, 3-dione moiety, *Main Group Metal Chemistry*, **2016**, 39(1-2), 31-40.
- [53] Kumari A, Meena R, Singh R.V, Fahmi N; Synthesis, characterization, antimicrobial and DNA cleavage study of organoantimony (III) and organoarsenic (III) complexes with monofunctional bidentate Schiff base, *Indian Journal of Chemistry*, **2021**, 60, 341-347.
- [54] Porte B ; Recherche Bio guidée De Molécules Antipaludiques D'une Plante Guyanaise *Hostmannianum Var, Berbicense*, Thèse De Doctorat, Université Toulouse Iii-Paul Sabatier, 201, **2007**.
- [55] Lamouline L. ; Mémoire de maître ès sciences, Université De Sherbrooke, **2011**.
- [56] K, Amina ; Etude Comparative Du Contenu Phénolique Et Du Pouvoir Antioxydant De Quelques Plantes Médicinales Et Des Céréales Alimentaires, Mémoire De Magister, Université Constantine, **2013**.
- [57] Labo; *Le Guide Pratique Ciba Du Laboratoire De Chimie*, 2° Edition, Livre Total S.A, Lausanne, Polytechnique Paris, **1994**.
- [58] Djani F; Polycopié de cours : Méthodes spectroscopiques d'analyse, Université de Biskra, **2018**.
- [59] Limani E, Najm M, Belaidi R, Bachir L, Bouamrane E. e, Nasser L, et Ibigbijn J; Enquête ethnographique sur les plantes médicinales utilisées dans la région de Zerhoun-Maroc-[Enquête] ,*Revue internationale d'innovation et d'études appliquées*, **2016**.
- [60] Javanmardi J, Stushnoff C, Locke E, Vivanco J.M; Antioxidant activity and total phenol content of Iranian *Ocimum* accession, *Food Chemistry*, **2003**.
- [61] Marc F, Davin A, Deglene-benbrahim L, Ferrand C, Baccaunaud M, Fritsch P; Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments, *Médecine/sciences*, **2004**.

## *Bibliographie*

---

- [62] J M, Ricardo da Silva, Darmon N, Fernandez Y, Mitjavila S ; Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds, *J, Agric, & Food Chem*, **1991**, 39, 1549-1552.
- [63] Sharma Om P, Bhat T.K; DPPH antioxidant assay revisited, *Food chem*, **2009**, 113, 1202-1205.
- [64] Salah N, Miller N.J, Paganga G, Tijburg L, Bolwell G.P, Rice-Evans C.A; Polyphenolic flavanols as scavengers of aqueous phase radicals and as chainbreaking antioxidants, *Arch, Biochem & Biophys*, **1995**, 322, 339-346.
- [65] Leitao G.G, Leitao S.G, Vilagag W ; Quick preparative separation of natural naphthopyranones with antioxidant activity by high-speed counter-current chromatography, *Naturforsch*, **2002**, 57, 1051-1055.
- [66] Ritchie T.J, Macdonald S.J.F, Peace S, Pickett S.D et Luscombe C.N; Augmentation de la capacité de développement de médicaments à petites molécules dans un espace chimique sous-optimal, *Méd, Chim, Commun*, 4, 673.
- [67] Ottaviani G, et al; Qu'est-ce que la solubilité modulante dans les fluides intestinaux simulés ? *Eur J Pharm Sci*, **2010**, 41, 452–457.
- [68] Antoine D, Olivier M, Vincent Z. ; SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Sci Rep*, **2017**, 7, 42717.
- [69] Pliška V., Testa B., Waterbeemd H.V.D ; Dans *Lipophilicity in Drug Action and Toxicology* Weinheim ; New York : VCH, c **1996**.
- [70] Antoine D, Olivier M, Vincent Z. ; iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach, **2014**, 54 (12), 3284-301.
- [71] Sekrouf O., Abrouk A; Synthèse de quelques composés hétérocycliques dérivés de Chalcones, *Mémoire Master 2, Université Abbess Laghrour Khenchela*, **2022**.
- [72] Daina A., Zoete V; A BOILED-Egg to Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules, *Chem Med Chem*, **2016**, 11,1117-1121.

### Résumé

Les Azométhine en chimie organique sont importants, du fait de leur réactivité biologique d'une part et de leur présence dans un grand nombre de molécule d'origine naturelle et synthétique d'autre part. En effet ils jouent un rôle important dans le domaine pharmaceutique et qui ont un intérêt biologiquement fort et intéressant en médecine. À cette fin, nous avons choisi dans ce travail de synthétiser des composés à base de Schiff connus pour leurs activités biologiques et pharmacologiques.

La présente étude s'intéresse à certains dérivés synthétisés contenant la fonction Azomethine par la condensation de Claisen-Schmidt. Les composés obtenus ont été caractérisées par les différentes méthodes spectroscopiques (UV, FT-IR, RMN) pour connaître leurs structures moléculaires. Enfin, nous avons étudié les prédictions *in silico* des propriétés physiques, chimiques et pharmacodynamiques des dérivés Azométhine à l'aide de SwissADME. Les résultats montrent que tous les composés présentent une bonne biodisponibilité orale et un bon profil ADME.

**Mots clé :** Azométhine, Claisen-Schmidt, SwissADME, UV, FT-IR, RMN.

### Abstract

Azomethines are important in organic chemistry, due to their biological reactivity on the one hand, and their presence in a large number of molecules of natural and synthetic origin on the other. In fact, they play an important role in the pharmaceutical field and are of strong biological interest in medicine. To this end, we have chosen in this work to synthesize Schiff-based compounds known for their biological and pharmacological activities.

The present study focuses on some synthesized derivatives containing the Azomethine function via Claisen-Schmidt condensation. The compounds obtained were characterized by various spectroscopic methods (UV, FT-IR, NMR) to gain insight into their molecular structures. Finally, we studied *in silico* predictions of the physical, chemical and pharmacodynamic properties of the Azomethine derivatives using SwissADME. The results show that all compounds have good oral bioavailability and a good ADME profile.

**Keywords :** Azométhine, Claisen-Schmidt, SwissADME, UV, FT-IR, RMN.