



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ «ABBÈS LAGHROUR» DE KHENCHELA
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE



Département des Sciences de la Matière

N° de série :.....

Mémoire de fin d'études

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

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie des matériaux

Intitulé :

La synthèse et la caractérisation des nouveaux composés à base de Schiff

Réalisé par : - Fares Chams el houda
- Djebaili Narimane

Dirigé par : Dr. GOLEA Lynda

Membres de jury :

Direm Amani MCD Présidente
Lachkhab Massouda MAB Examinatrice

Présenté le

Remerciement

Ce mémoire n'aurait pas pu être ce qu'elle est, sans l'aide d'ALLAH source de toute connaissance qui m'a donné la force afin de l'accomplir فاللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك و عظيم سلطانك

A réalisation de ce mémoire à été possible grâce au concours de plusieurs personnes a' qui nous voudrions témoigner toute nos reconnaissances au cours de ce travail, on tient à adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de notre formation.

Nous tenons à remercier particulièrement Mme **GOLEA LYNDA**, en tant qu'encadreur, elle s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour le soutien, l'aide, et le temps qu'elle a bien voulu me consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nos remerciements s'adressent également, aux membres du jury qui ont bien voulu accepter d'évaluer ce travail Mme **LACHKAB MASSOUDA** et **DIREM AMANI**.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos remerciements à tous les enseignants du département de Sciences de la Matière Surtout le professeur **BOUMAZA ELCHRIF** qui ont été pour beaucoup dans mon cursus Universitaire et surtout à on n'oublie pas nos petites famille pour leurs contributions, leurs soutiens, leurs encouragements et leurs patiences tout au long de mon parcours scolaire et Universitaire, sans eux on ne serait pas là aujourd'hui.

Enfin, on adresse nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenus et encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur

Je dédie ce modeste travail

A ma précieuse source de tendresse, qui a veillé sans cesse sur moi avec ses prières, sa patience et son soutien : Ma chère mère.

A qui m'ont donné la volonté, l'affection et le courage nécessaire pour persévérer dans le bon sens: Mon père (رحمه الله). Avec un grand cœur plein de chaleur je dédie, mon amour et mon profond respect à vous deux. Puisse dieu, tout puissant, vous prêter longue vie, santé et bonheur.

A ma sœur et mes frères pour leurs humours et leurs aides précieuses (Amel ; Omar et housseme).

A tous mes amis et mes collègues de promotion surtout Aicha, Karima, Rahma, Ahmed, Djellale, Ismail, et Akram.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A toute ma grande famille.

Chams fares

MERCI

Dédicace

A la mémoire de ma grande mère

Qui m'a accompagnée par ses prières et sa douceur.

A ceux qui m'ont donnée la vie: mes parents...

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

*A mes très chers sœurs : **KHADIDJA ET NASSIRA***

*A mes frères: **SIF EDDIN ET MIHOUB***

*A mes oncles et mes tantes qui sont toujours présents par leurs encouragements. Aux oiseaux de ma famille : **ASSINAT, ROAIDA, ABDERRAHMEN, ROKIA, AMANI.***

*A mes très chères famille **ROUIDJEL et DJEBAILI** sans exception.*

*A Mes amis de toujours : l'amie de l'enfance **SAKINA NOUAR.***

*A mon binôme : **FARES CHAMS EL HOUDA.** Et mes très chères amies: **MANEL, widad et MALIKA.** En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.*

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A toute la promotion de chimie des matériaux 2019

NARIMANE

Table des matières

Liste des schémas.....	4
Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	6
Liste d'abréviation.....	7
Introduction générale.....	8
I.1 Introduction	10
I.2 Généralité	10
I.2.1 Définition de formation des imines (Azomithines).....	10
I.2.2 Mécanisme réactionnel de la synthèse de base Schiff	12
I.2.3 Application des bases de Schiff	13
I.2.3.1 ligand base de Schiff	14
I.2.4 Classification des bases de Schiff	15
Aldimine	15
Cétimine.....	15
I.2.5 Caractérisation des bases de Schiff.....	16
I.2.6 Le rôle biologique des bases de Schiff	17
I. 2.7 Principales activités biologiques des bases de Schiff.....	18
Activité antipaludique	18
Activité antibactérienne	20
Activité antifongique	21
Activité anti virus Hépatite (MHV)	22
I.3 - Conclusion	23
II.1 Introduction	25
II.2 Techniques générales et partie pratique	25
II.2.1 Techniques générales	25
II.2.1.1 Chromatographie sur couche mince (CCM).....	25

II.2.1.2	Principe de la technique	26
II.2.1.3	Application	27
II.2.2	La spectroscopie d'absorption UV-Visible	27
II.2.2.1	Domaine spectral : Le domaine UV-Visible entre 800 à 10 nm.....	28
II.2.2.2	Analyse quantitative	28
II.2.2.3	Le principe	28
II.2.3	La spectroscopie infrarouge (IR).....	29
II.2.3.1	Appareillage.....	29
II.2.4	La résonance magnétique nucléaire (RMN).....	30
II.2.5	Le point de fusion	31
II.3	Protocol Expérimental	32
II.3.1	Synthèse des Base de Schiff.....	32
II.3.1.1	Mode opératoire général.....	32
II.3.1.2	Mode opératoire de la deuxième partie	33
II.3.2	Etude biologique	34
II.3.2.1	Mode opératoire	34
III	Résultats et discussions	39
III.1	Introduction	39
III.2	Synthèse des produits désirés	39
III.2.1	Synthèse des dérivés isonicotinic acide benzylidene-hydrazide (1).....	39
III.2.2	Caractérisation des produits par les méthodes spectroscopiques	42
III.2.2.2	Analyse FT-IR.....	44
III.2.2.3	Analyse RMN.....	46
III.2.3	Synthèse de cycle pyrazole	50
III.2.4	Mécanisme de formation de cycle pyrazole	50
III.2.5	Méthodes d'analyses spectacles	53
III.2.5.1	Analyse par UV-vis de composé (3).....	53
III.2.5.2	Analyse par FTIR de Composé (3).....	53
III.2.5.3	Analyse par RMN ¹ H et ¹³ C de Composé (3).....	54
III.3	Evaluation de l'activité antibactérienne	56
III.3.1	Tests des produits sur la souche bactérienne <i>Escherichia coli</i>	56
III.4	Conclusion.....	59

Conclusion générale	60
Bibliographie.....	61
Résumé.....	69

Liste des schémas

Schéma. I.1- La réaction de formation des Imines.....	11
Schéma. I.2- Mécanisme réactionnelle de formation Imine en milieu Acide.....	12
Schéma. I.3- Mécanisme réactionnelle de formation Imine en milieu Basique.....	13
Schéma. I.4- Structure du ligand et des complexes métallique proposés.....	14
Schéma. I.5- Aldimines.....	15
Schéma. I.6- Cétime.....	16
Schéma. I.7- Formes tautomères énol (1) et céto (2) des bases de Schiff.....	16
Schéma. I.8- Isomères des imines.....	17
Schéma. I.9- Exemples de base de Schiff. Activité Antipaludique.....	19
Schéma. I.10- Structure chimique de base de Schiff. Activité Antipaludique.....	20
Schéma. I.11- Exemple de base de Schiff. Activité Antibactérienne.....	20
Schéma. I.12- Structure chimique de base de Schiff synthétique.....	21
Schéma. I.13- Exemple de base de Schiff. Activité Antifongique.....	22
Schéma. I.14- Exemples de bases de Schiff. Antivirus.....	23
Schéma. II.1- Rapport frontal.....	27
Schéma. II.2- Schéma général de la synthèse de base de Schiff.....	32
Schéma. II.3- Réaction générale de synthèse de la deuxième partie	33
Schéma. III.1- Rétrosynthétique des composés synthétisés.....	39
Schéma. III.2- Réaction générale des composés à base de Schiff.....	40
Schéma. III.3- Mécanisme de la formation d'une base de Schiff.....	40
Schéma. III.4- Réaction générale de la formation de cycle pyrazole.....	50
Schéma. III.5- Mécanisme générale de la synthèse de pyrazole.....	51

Liste des figures

Figure. II.1- Chambre de développement à cuve verticale et plaque de CCM.....	26
Figure. II.2- Schéma de principe d'un spectrophotomètre UV.....	29
Figure. II.3- Schéma de principe d'un spectrophotomètre IR.....	30
Figure. II.4- Schéma de principe d'un spectromètre RMN.....	31
Figure. II.5- Schéma d'appareil Banc Kofler.....	31
Figure. II.6- Images photographiques sur le protocole opératoire da la partie 1.....	32
Figure. II.7- Contrôle réactionnel sur une plaque CCM	33
Figure. II.8- Images photographiques sur le protocole opératoire de la partie 2.....	34
Figure. II.9- La souche bactérienne (<i>Escherichia coli</i>) cultivée.....	35
Figure. II.10- Préparation des milieux de culture.....	35
Figure. II.11- Préparation des disques et solutions solubles dans le DMSO.....	36
Figure. II.12- Flottage de l'écouvillon sur la totalité de gélose en stries serrées.....	36
Figure. II. 13- L'incubation des boites de pétri.....	37
Figure.III.1 -Chromatographie sur Couche Mince des composés synthétisés (2-1,2-2)41	
Figure.III.2- Spectres UV-vis des dérivés isonicotinic acid benzylidene-hydrazide (2-1).....	43
Figure .III.3 -Spectres UV-vis des dérivés Isonicotinic acid benzylidene-hydrazide (2-2).....	44
Figure.III.4 -Spectre FT-IR de composé 2-1.....	45
Figure .III.5 -Spectre FT-IR de composé 2-2.....	45
Figure.III.6 -Spectres RMN ¹ H et ¹³ C de la molécule 2-1 (400, 250 MHz, DMSO)..	48
Figure.III.7 -Spectres RMN ¹ H et ¹³ C de la molécule 2-2 (400, 250 MHz, CDCl ₃)..	49
Figure.III.8 -Chromatographie sur Couche Mince de composé pyrazole (3).....	52
Figure.III.9 -Spectre UV-vis de cycle pyrazole composé (3).....	53
Figure.III.10 -Spectre FT-IR de composé (3).....	54
Figure .III.11- Spectres RMN ¹ H de la molécule (3) (400 MHz, CDCl ₃).....	55
Figure.III.12- Spectre RMN ¹³ C de composés (3) (250 MHz, CDCl ₃).....	55

Liste des tableaux

Tableau.I.1- Condensation des carbonyles avec des composés azotés	11
Tableau.III.1- Les propriétés physiques des composés 2-1 et 2-2.....	41
Tableau.III.2- Absorbances et longueurs d'ondes des produits synthétisés.....	43
Tableau.III.3- Déplacements chimiques des différents protons et carbones des composés 2-1, 2-2.....	47
Tableau.III.4- Propriétés physiques de (3,5-Diméthyl-pyrazol-1-yl)-pyridin-4-yl-méthanone (3).....	52
Tableau.III.5- Déplacements chimiques du différent proton et carbone de composé (3).....	56
Tableau.III.6- Diamètre de souche bactérienne (<i>E. Coli</i>) pour les trois composés synthétisés.....	57
Tableau.III.7- L'effet des produits synthétisés sur <i>Escherichia coli</i>	58

Liste d'abréviation

CCM : Chromatographie Couche Mince.

DMSO : Diméthylesulfoxyde.

IR : Spectroscopie Infrarouge.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

UV-vis : Spectrophotométrie d'absorption moléculaire Ultra - violet visible.

R_F : Rapport frontal.

P_F : Point de fusion.

C° : Degrés Celsius.

h : heure.

Rd : Rendement.

µg : micro gramme.

ml : millilitre.

nm : nanomètre.

HM : milieu culture Millur Hintun.

E. coli : Escherichia coli.

λ : Longueur d'onde.

A : Absorbance de la solution.

C : Concentration.

T : Transmittance.

MEOH : Méthanol.

CDCl₃: chloroforme deutéré.

MHz: Mégahertz.

ppm: Parts par million.

ε : Le coefficient d'extinction molaire.

Introduction générale

La chimie des complexes a fait l'objet de plusieurs recherches. Parmi elles, celle concernant la complexation des ions métalliques par des ligands.

Les bases de Schiff occupent une classe importante dans les composés organiques et montrent une grande variété d'applications dans de nombreux domaines, chimie analytique, biologique et inorganique. Les bases de Schiff possédant une influence dans les médicaments et les produits pharmaceutiques en raison de leurs activités biologiques telles que : anti-inflammatoire [1], analgésique, antimicrobien, anticonvulsivant, antituberculeux [2], anticancéreux et antioxydant [3].

L'atome d'azote de l'azométhine peut être impliqué dans la formation d'une liaison hydrogène avec les centres actifs des constituants cellulaires et interfère dans les processus cellulaires normaux [4]. En outre, les bases de Schiff sont également utilisées comme catalyseurs, intermédiaires dans les synthèses organiques, colorants, pigments, stabilisants des polymères [5] et inhibiteurs de corrosion [6].

Des études antérieures ont montré que les complexes métalliques présentaient une plus grande activité biologique que les composés organiques libres. Une augmentation de l'activité biologique a été rapportée par la mise en œuvre de métaux de transition dans les bases de Schiff. Ces bases ont joué un rôle influent dans le développement de la chimie de coordination et ont été impliqués en tant que point clé dans le développement de la biochimie inorganique et des matériaux optiques [7].

L'intérêt de ce mémoire consiste à la synthèse et la caractérisation des nouveaux composés à base de Schiff par les méthodes de synthèse connues dans les travaux de la littérature. Notre travail est réparti en trois chapitres

- Le premier chapitre est consacré à des rappels bibliographiques sur les bases de Schiff
- Le deuxième chapitre consiste à la description des techniques et protocoles expérimentaux mis en œuvre pour réaliser ce travail.
- Enfin le troisième chapitre présente les résultats obtenus et la caractérisation et l'identification spectrale pour identifier les structures attendues.

Chapitre I: Recherche bibliographique

I.1 Introduction

Les bases de Schiff sont connues depuis 1864, lorsque Hugo Schiff a signalé la condensation des amines avec des composés carbonyles [8]. De nos jours, le domaine de la chimie de coordination basée sur l'utilisation de la base de Schiff comme ligand s'est énormément développé. L'importance de ces complexes surtout dans la chimie bioinorganique et le domaine biomédicales, chimie supramoléculaire, catalyse et science des matériaux, séparation et processus d'encapsulation, et la formation de composés dotés de propriétés et de structures inhabituelles a été bien suivie, reconnu et examiné [9].

Les bases de Schiff commune sont des solides cristallins, qui sont faiblement basiques mais au moins certains forment des sels insolubles avec acides forts. Les bases de Schiff sont utilisées comme intermédiaires pour la synthèse d'acides aminés ou comme ligands pour la préparation de complexes métalliques ayant une série de structures différentes [9].

I.2 Généralité

I.2.1 Définition de formation des imines (Azomithines)

Généralement les amines ou bien les bases de Schiff résultent d'une condensation d'amine primaire avec un carbonyle de cétone ou aldéhyde [10].

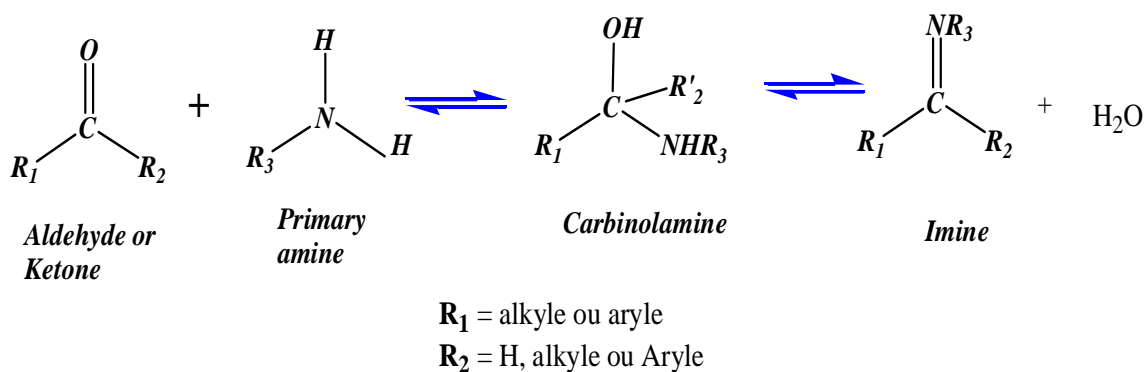


Schéma. I.1-la réaction de formation des imines.

Le tableau dessous présent quelque exemples sur la formation de la fonction azomithine.

Tableau. I.1-Condensation des carbonyles avec des composés azotes.

R₃	Réactif	produit	remarques
H	Ammoniac	Imine non substituée	Produit non isolable
C_n H_{2n+1}	Amine	Imine substituée	Produit isolable
NH₂	Hydrazine	Hydrazone	Produit solide
NH Ph	Phénylhydrazine	Phénylhydrazone	Produit solide
OH	Hydroxylamine	Oxime	Produit solide
NH-CO-NH₂	Semi-carbazide	Semi-carbazone	Produit solide

I.2.2 Mécanisme réactionnel de la synthèse de base Schiff

La condensation d'une base de Schiff à partir d'aldéhydes ou de cétones est une réaction réversible et généralement lieu soumettre un catalyse acide ou basique par chauffage. La formation est généralement conduite jusqu'à l'achèvement par séparation du produit ou élimination de l'eau, ou les deux. De nombreuses bases de Schiff peuvent être hydrolysées en leurs aldéhydes ou cétones et amines par un acide ou une base aqueuse [11]. Le produit obtenu suivant la séquence réactionnelle ci-dessous, renferme une fonction imine.

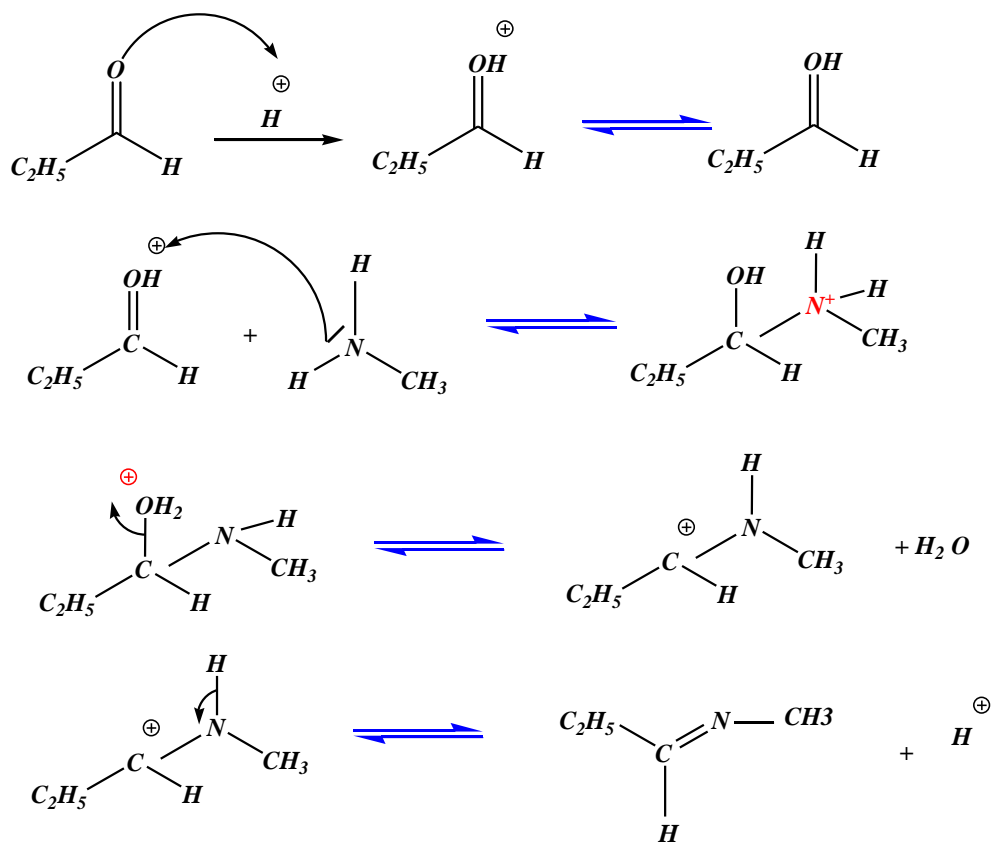


Schéma. I.2-Mécanisme réactionnelle de formation imine en milieu acide.

Le mécanisme de formation des bases de Schiff est une autre variante du thème de l'addition de nucléophiles au groupe carbonyle. Dans ce cas, le nucléophile est l'amine. Dans la première partie du mécanisme, l'amine réagit avec l'aldéhyde ou la

cétone pour donner un composé d'addition instable appelé carbinolamine. La carbinolamine perd de l'eau par des voies catalysées par un acide ou une base [12-13].

En outre, dans des conditions très basique la réaction est gênée car les protons ne sont pas disponibles suffisamment pour catalyser l'élimination du groupe hydroxyle de carbinolamine. Généralement les aldéhydes réagissent plus rapidement que les cétones dans les réactions de condensation :

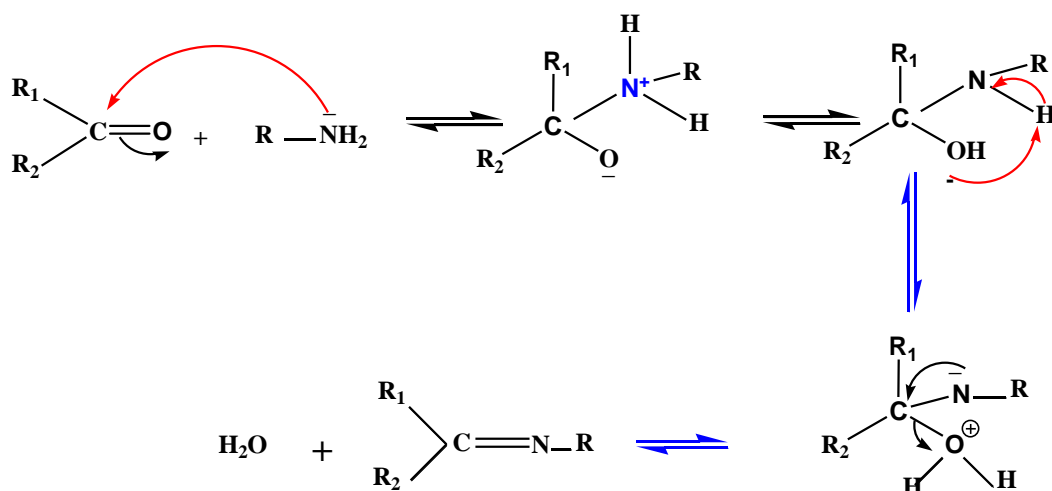


Schéma. I.3-Mécanisme réactionnelle de formation imine en milieu basique.

I.2.3 Application des bases de Schiff

Grâce à leurs importances dans la chimie organique qu'inorganique, les bases de Schiff sont exploités dans divers domaines, parmi les quels on cite leurs utilisations comme ligands pour former des complexes très stables.

En chimie de coordination, un ligand est un atome, ion ou une molécule associé à l'atome central dans un complexe. Les ligands peuvent être constitués d'un seul atome comme les halogénures, des molécules neutres comme l'eau et l'ammoniac ou des molécules complexes neutres ou chargées (organiques ou inorganiques) et sont généralement des donneurs d'électrons, donc des bases [14].

I.2.3.1 ligand base de Schiff

Base de Schiff est une classe de composés organiques qui sont également connus sous le nom azométhine, anilino ou imines, ont atteint une position significative dans le domaine de la chimie de coordination en raison de ses diverses applications ; quand il est utilisé comme ligand dans la formation de complexes d'ions métalliques.

Les bases de Schiff réagissent comme d'excellents ligands pour former des complexes avec différents ions de métaux de transition en raison de sa capacité à donner du proton - électron et du nombre de collage des côtés. Qui guide les différentes structures stéréochimiques et fournit également l'information relatives à la stabilité cinétique et aux stabilités thermodynamiques des complexes. [15], nous appelons normalement ligands multi-dentés, qui sont la grande importance en raison de sa propriété de chélation. D'où une augmentation de stabilité par l'ion métallique des complexes présentant des géométries intéressantes ont été observées. Plusieurs études ont montré que la présence d'une paire isolée d'électrons dans un orbitale sp^2 hybridée d'un hétéroatome d'azote du groupe azométhine est d'importance chimique et biologique considérable [16-17]. En raison de la préparation simple, flexibilité synthétique et la propriété spéciale du groupe $C = N$, les bases de Schiff sont généralement excellents agents chélateurs [18-21], en particulier lorsqu'un groupe fonctionnel tel que $-OH$ est présent à proximité au groupe azométhine. Les bases de schiff montrent le plus haut degré d'hydrolyse et solubilité dans l'eau à $pH = 5$ [22].

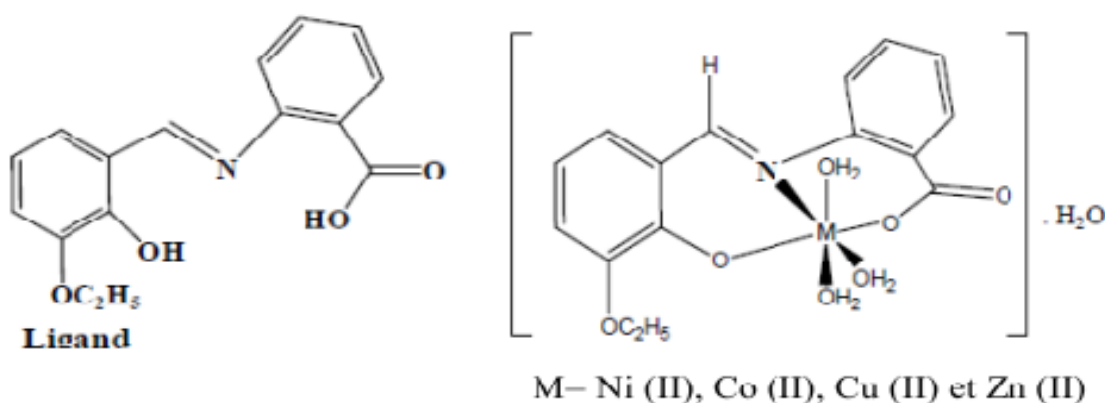


Schéma. I.4 - Structure du ligand et des complexes métallique proposés.

I.2.4 Classification des bases de Schiff

Les imines sont des analogues des composés carbonylés (aldéhydes et cétones), on peut les classer comme suit :

➤ Aldimine

Est une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote porte un groupe alkyle et un atome d'hydrogène. Lorsque l'atome d'azote est lié à un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarbyle, on l'appelle respectivement «A: aldimine primaire » ou «B: aldimines secondaire » [23].

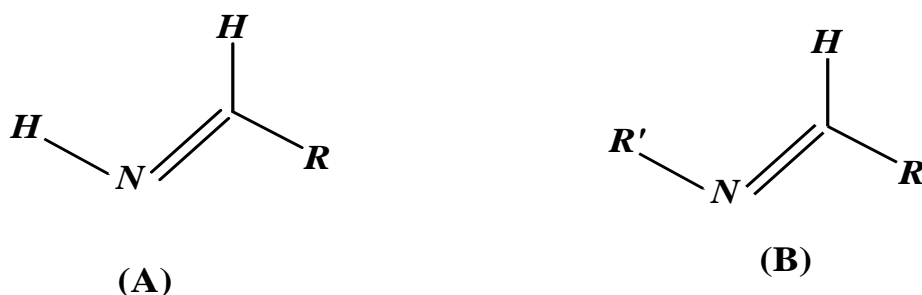


Schéma . I.5- Aldimines.

➤ Cétimine

Une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote est attaché à deux groupes alkyles est appelée « cétimine ». De même, en fonction de la nature du substituant de N, on l'appellera « A: cétimine primaire » ou « B: cétimine secondaire » [23].



Schéma. I.6-Cétimine.

I.2.5 Caractérisation des bases de Schiff

Les fréquences de vibration du groupe azométhine (C=N) des ligands des bases de Schiff sont comprises entre $1603 - 1680 \text{ cm}^{-1}$ selon la nature des différents substitutions sur les atomes du carbone et d'azote. Cette propriété fait de la spectroscopie infrarouge une technique de choix pour l'identification de ce groupement fonctionnel.

La RMN du proton ^1H est aussi un moyen puissant pour l'élucidation des caractéristiques structurales des bases de Schiff en solution, particulièrement pour l'étude des tautomerismes céto-énolique et thione-thiolique.

L'UV-Vis des composés contenant un chromophore non-conjugué sont caractérisés par des spectres de transition de type $n - \pi^*$ dans l'intervalle $235 - 272 \text{ nm}$ [21].

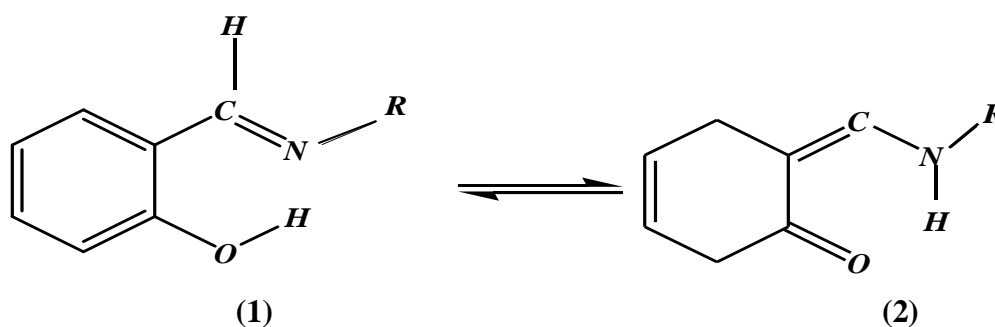


Schéma. I.7-Formes tautomères énol (1) et céto (2) des bases de Schiff.

Ces formes tautomères ne sont pas également stables, et les études RMN montrent qu'il existe en fait deux formes : imine (aldéhydique) et énamine. La structure moléculaire d'une base de Schiff dépend donc surtout de l'équilibre entre la forme imine et la forme énamine [24].

On note que aussi dans la réaction d'imine dans l'étape d'élimination d'eau est nécessaire pour pouvoir déplacer l'équilibre vers la formation de la fonction imine. La mobilité des hydrogènes liés à l'azote permet également des condensations avec les aldéhydes aliphatiques il se forme des imines stables avec des stéréochimies Z ou E [25].

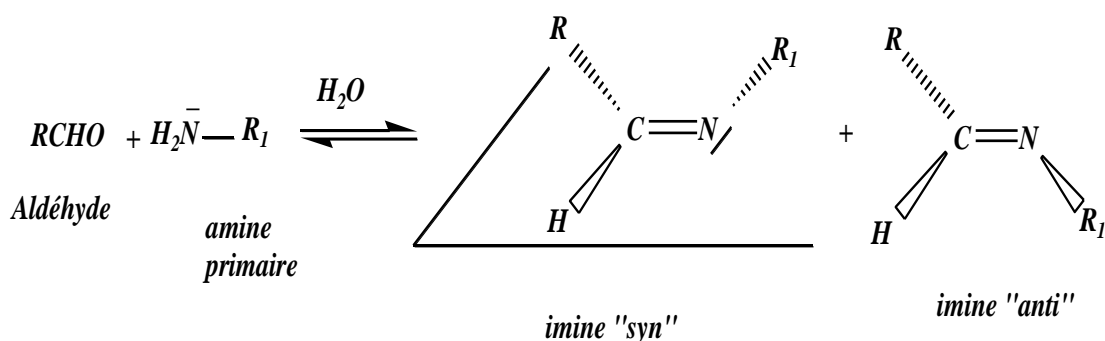


Schéma. I.8-Isomères des imines.

I.2.6 Le rôle biologique des bases de Schiff

Les bases de Schiff contiennent un grand nombre d'utilisations synthétiques en chimie organique. Les bases d'acyle Schiff sont stimulées par l'anhydride d'acide, le chlorure d'acide et le cyanure d'acyle par addition de l'atome d'azote à l'agent acyle à la double liaison d'azote.

Les réactions de ce type ont été mises à mal utilisation dans la synthèse de produits naturels. Les bases de Schiff semblent être un intermédiaire important dans plusieurs réactions enzymatiques impliquant l'interaction d'une enzyme avec un groupe amino ou un groupe carbonyle du substrat. Un L'un des mécanismes catalytiques les plus importants est le processus biochimique qui implique la condensation d'une amine primaire dans une enzyme, généralement celle d'un résidu de lysine, avec un groupe carbonyle du substrat pour former une imine ou base de Schiff [26].

L'enquête stéréochimique réalisée à l'aide d'un modèle moléculaire a montré que la base de Schiff formé entre le méthylglyoxal et le groupe amino des chaînes latérales de la lysine des protéines peut être repliée dans un tel chemin vers l'atome N des groupes peptidiques qu'un transfert de charge peut se produire entre ces groupes et l'oxygène atomes des bases de Schiff [27]. À cet égard, bases de Schiff pyridoxal dérivées de pyridoxal et d'acides aminés ont été préparés et étudiés du point de vue biologique

Plusieurs études ont révélé que la condensation du salicylaldéhyde avec différents hétérocycliques composé et leur dérivé [28-29] ayant une activité antibactérienne et antifongique puissante obtenus. Dérivé de thiazole préparé de salicylaldéhyde qui s'est avéré être extrêmement puissant antibactérien contre *Bacillus cereus* et antifungal contre *Aspergillus niger*. Plusieurs composés incorporant du pipérazinyle la guanidine. Après avoir été condensés avec du salicylaldéhyde, ils présentaient des effets cardiovasculaires et vas dépressifs. Activité antimicrobienne.

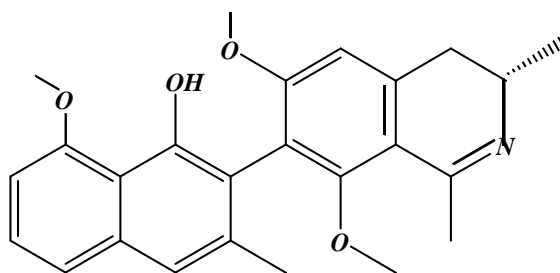
I. 2.7 Principales activités biologiques des bases de Schiff

Principalement les dérivées bases de Schiff, possèdent un large potentiel spectre d'activités pharmacologiques avec une grande variété des propriétés biologiques, développement d'une nouvelle bases de Schiff chimio-thérapeutiques attire maintenant la attention du pharmacien. Ils sont connus pour exposer une variété d'activités puissantes. Le pharmacologiquement utile Les activités incluent antibactérienne, anticonvulsivant, anti-inflammatoire, anticancéreux, antihypertenseur, antifongique, antipyrétique, antimicrobien, anti-VIH, activité cytotoxique et activités hypnotiques et herbicides [30].

Activité Antipaludique

Le paludisme est une maladie négligée qui cause encore de graves problèmes de santé publique. Problèmes de santé. Chaque année, environ 500 millions de personnes sont touchés par cette maladie, dont environ 1 à 3 millions meurent, La

recherche de nouveaux médicaments, vaccins et insecticides pour prévenir ou traiter cette maladie est clairement une priorité. Les bases de Schiff se sont révélées être des fractions intéressantes pour la conception des antipaludéens. Ancistrocladidine est un métabolite secondaire produit par les plantes des familles Ancistrocladaceae et Dioncophyllaceae présentant une imine [31].



Ancistrocladidine
antimalarial activity

Schéma. I.9-Exemples de base de Schiff. Activité Antipaludique.

Rathelot et al. [32] ont décrit la synthèse de 5-nitroisoquinoléines fonctionnalisées par la base de Schiff et ont étudié l'activité in vitro de ces composés contre souche de *P. falciparum* résistante à la chloroquine ACC Niger. La base de Schiff (Schéma.10) était l'agent antipaludéen le plus efficace parmi les dérivés synthétisés de 5-nitroisoquinoléine.

La concentration du composé (Schéma .10) nécessaire pour inhiber la croissance de *P. falciparum* à 50% (IC₅₀) était de 0,71 g/ml. Sous la même expérience la valeur IC₅₀ de la chloroquine était de 0,11 g/ml

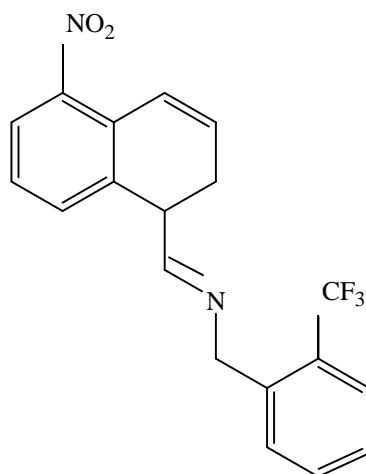
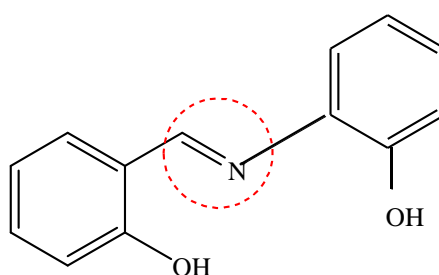


Schéma. I.10- Structure chimique de base de Schiff. Activité Antipaludique.

Activité Antibactérienne

L'augmentation du taux de mortalité associé aux maladies infectieuses directement liée aux bactéries qui présentent plusieurs résistances aux antibiotiques. Le manque de traitements efficaces est la cause principale de ce problème. Le développement de nouveaux agents antibactériens dotés de mécanismes d'action nouveaux et plus efficaces constituent un besoin médical urgent. Les bases de Schiff ont été désignées comme antibactériennes prometteuses agents. Par exemple, la N-(salicylidène)-2-hydroxyaniline est efficace contre *Mycobacterium tuberculosis* [33].



N-(Salicylidene)-2-hydroxyaniline

Schéma. I.11- Exemple de base de Schiff. Activité Antibactérienne.

Activité Antifongique

Les infections fongiques ne se limitent généralement pas aux tissus superficiels; en effet, une augmentation significative de la mortalité systémique menaçant la vie Des infections fongiques ont été rapportées [34]. La raison fondamentale de la croissant de patients à risque, notamment ceux avec l'âge avancé, la chirurgie majeure, immunosuppressive traitement, syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

La recherche et le développement de plus efficace les antifongiques sont obligatoires [35] et certaines bases de Schiff antifongiques prometteurs. *Alternaria brassicae* et *Alternaria brassicicola* sont des champignons phytopathogènes qui affectent gravement la production de crucifères (brocoli, chou-fleur, moutarde, navet, chou, colza et radis). N- (Salicylidène) -2-hydroxyaniline Composés 1 et 2 (**schéma 13**) Sont des exemples de dérivées de bases de Schiff du chitosane avec antifongique activité. Dans l'ensemble, les études évaluant l'effet des bases de Schiff sur la croissance fongique phytopathogènes ont été modeste et mérite plus d'investigatio.

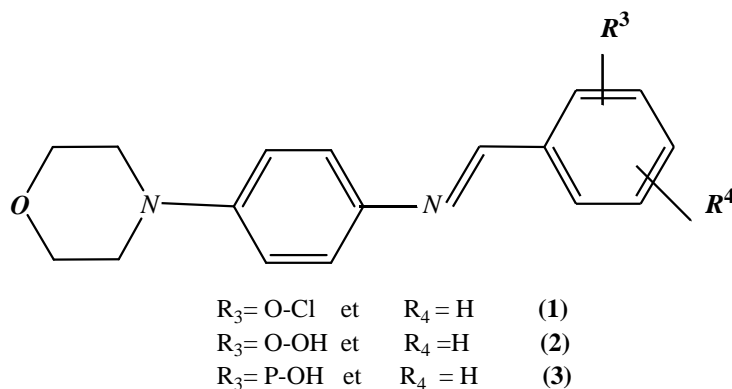
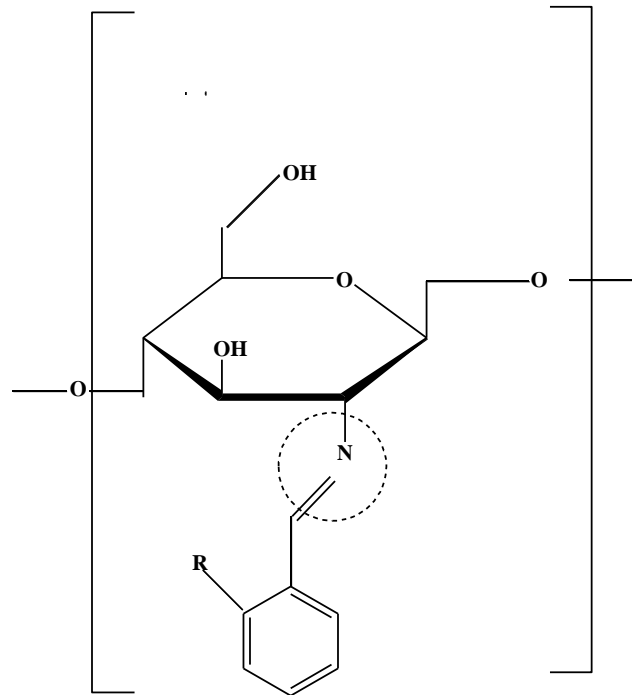


Schéma. I.12- Structure chimique de base de Schiff synthétique.



Base de Schiff dérivée de chitosane
 [R=H(1) ou OH(2)]
 (Activité Antifongique)

Schéma. I.13- Exemple de base de Schiff. Activité Antifongique.

Activité anti- virus Hépatite (MHV)

L'utilisation de vaccins peut entraîner l'éradication d'agents pathogènes viraux, tels que la variole. Cependant, les maladies liées à l'immunodéficience humaine liées au virus et à l'hépatite C ont l'inconvénient des approches vaccinales [36]. Bien qu'il existe de nombreuses options thérapeutiques pour les infections virales, les antiviraux actuellement disponibles ne sont pas encore totalement disponibles. Efficace, probablement en raison du taux élevé de mutation du virus. Il peut également présenter un ou plusieurs effets secondaires. Les bases de salicyaldéhyde Schiff du tosylate de 1-amino-3-hydroxyguanidine constituent une bonne plateforme pour la conception de nouveaux agents antiviraux [37 -38]. En fait, parmi un ensemble de différents 1-amino-3- bases de Schiff dérivées d'hydroxyguanidine et de tosylate, composé (**schéma 14**) s'est avéré très efficace contre le virus de l'hépatite de souris (MHV).

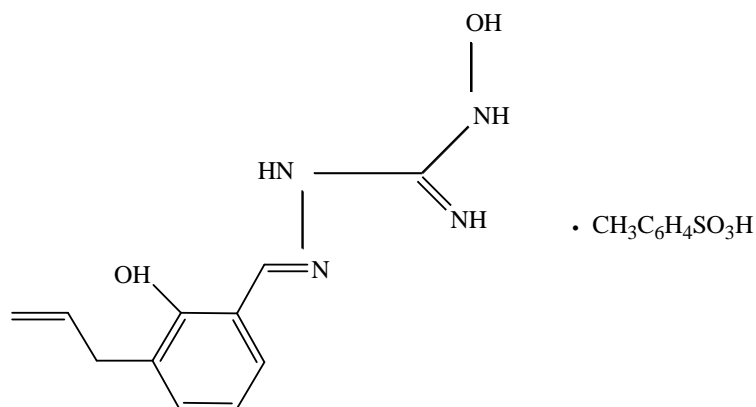


Schéma. I.14-Exemples de bases de Schiff. Anti-virus.

I.3 - Conclusion

L'étude des composés bases de Schiff (imines) a connu un essor considérable durant les trois dernières décennies, suite à la mise en évidence de leurs diverses applications dans plusieurs domaines, et à la mise en évidence de leurs activités pharmacologiques. De même ils se sont avérés d'excellents agents antimicrobiens et antiviraux qui conduisant plusieurs chercheurs à entreprendre des recherches dans ce domaine.

Les modifications structurales de ces substances ont permis de mettre au point des produits de plus en plus actifs. D'un autre côté. Certaines bases de Schiff portant des groupes aryle ou un résidu hétérocyclique, et possédant d'excellentes activités biologiques.

Chapitre II: Méthodes et matériels.

II.1 Introduction

Après les recherches bibliographiques nous sommes intéressées à la synthèse de nouveaux dérivés bases de Schiff à partir de l'acide iso nicotinique hydrazine, la caractérisation par différentes méthodes physicochimiques (Chromatographie sur couche mince, spectroscopiques Infrarouge, UV-vis, RMN 1D) et les tests biologiques qui sont réalisées au niveau de laboratoire de microbiologie de polyclinique frères abdaoui taouzi- Khenchela pour déterminer leurs activité antibactérienne.

II.2 Techniques générales et partie pratique

II.2.1 Techniques générales

II.2.1.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie planaire, également connue sous le nom de chromatographie sur couche mince (CCM), est une technique séparation repose principalement sur des phénomènes d'adsorption : la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants, qui progresse le long d'une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre ou sur une feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium.

Comme pour toutes les méthodes de chromatographie, un procédé de partage multi-étapes. Ce procédé nécessite :

- Un adsorbant (la phase stationnaire) adapté, déposé en une couche mince sur un support approprié (plaque de verre, feuille de polyester ou d'aluminium).
- Un solvant ou un mélange de solvants (la phase mobile, ou éluant).
- L'échantillon (le mélange à séparer).

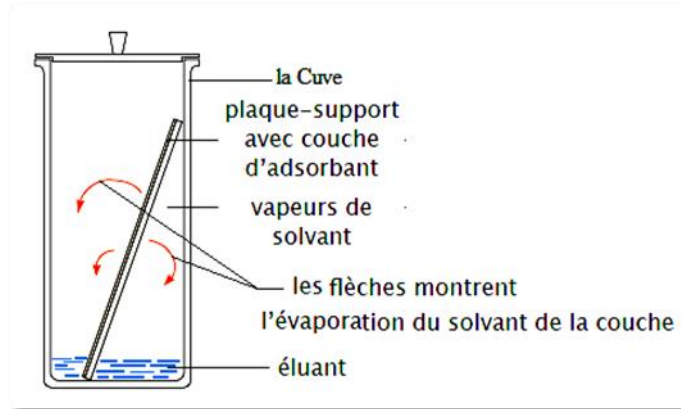


Figure. II.1- Chambre de développement à cuve verticale et plaque de CCM.

II .2.1.2 Principe de la technique

Le principe de la chromatographie sur couche mince est connu depuis plus de 100 ans. Lorsque la plaque sur laquelle on a déposé l'échantillon est placée dans la cuve, l'éluant monte à travers la phase stationnaire, essentiellement par capillarité. En outre, chaque composant de l'échantillon se déplace à sa propre vitesse derrière le front du solvant. Cette vitesse dépend d'une part, des forces électrostatiques retenant le composant sur la plaque stationnaire et, d'autre part, de sa solubilité dans la phase mobile.

Les composés se déplacent donc alternativement de la phase stationnaire à la phase mobile, l'action de rétention de la phase stationnaire étant principalement contrôlée par des phénomènes d'adsorption. Généralement, en chromatographie sur couche mince, les substances de faible polarité migrent plus rapidement que les composants polaires [39].

$$\text{Rapport frontal} = h / H$$

h: la hauteur parcourue par une tache entre la ligne de base et sa position au moment de la révélation.

H : représente la hauteur parcourue par le front du solvant entre la ligne de base et le front du solvant.

Les distances sont mesurées à partir du centre du dépôt initial du mélange jusqu'au centre du spot de la substance après migration [40].

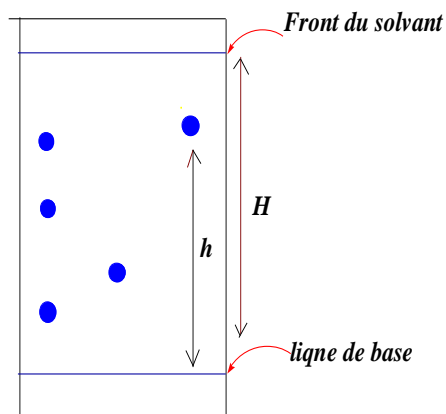


Schéma. II.1- Rapport frontal.

II.2.1.3 Application

L'ensemble des méthodes d'analyses (RMN, IR, HPLC, chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ...) permettent d'assurer le suivi d'une réaction chimique. C'est-à-dire déterminer :

- A quel moment les réactifs de départ ont été totalement consommés.
- A partir de quel moment la réaction semble ne plus avancer.
- Le nombre de produits formés.
- Vérification de la pureté des produits de départ des produits finaux.

II.2.2 La spectroscopie d'absorption UV-Visible

La spectroscopie UV-Visible permet d'accéder qualitativement à des renseignements quant à la nature des liaisons présentes au sein de l'échantillon mais également de déterminer quantitativement la concentration d'espèces absorbant dans ce domaine spectral. Non destructive et rapide, cette spectroscopie est largement répandue en travaux pratiques de chimie ainsi qu'en analyse chimique ou biochimique [39].

II.2.2.1 Domaine spectral : Le domaine UV-Visible entre 800 à 10 nm

Visible : **800 nm (rouge) – 400 nm (indigo).**

Proche- UV : **400 nm – 200 nm.**

UV-lointain : **200 nm – 10 nm.**

II.2.2.2 Analyse quantitative

Lorsque le spectre d'une molécule ou d'un ion est connu, la spectrométrie UV-Visible est très utile pour faire de l'analyse quantitative. On applique la loi de Bér Lambert : [41]

$$A = -\log T = \epsilon l C$$

A : absorbance de la solution (sans unité).

L : longueur de la solution traversée par la lumière (en cm).

C : concentration de la solution (en mol⁻¹).

ϵ : coefficient d'extinction molaire (en L.mol⁻¹.cm⁻¹).

II.2.2.3 Le principe

La région UV s'étend entre 10 et 400 nm, mais les appareils ne permettent des enregistrements qu'au-dessus de 190 nm, les bandes d'absorbance sont caractérisées par une longueur d'onde au maximum d'absorbance λ_{\max} et un coefficient d'absorption moléculaire pour un λ_{\max} considéré ϵ_{\max} . Les spectres sont tracés en solution diluée et la nature du solvant doit être indiquée, car il influe sur le λ_{\max} et ϵ_{\max} [42 ,43].

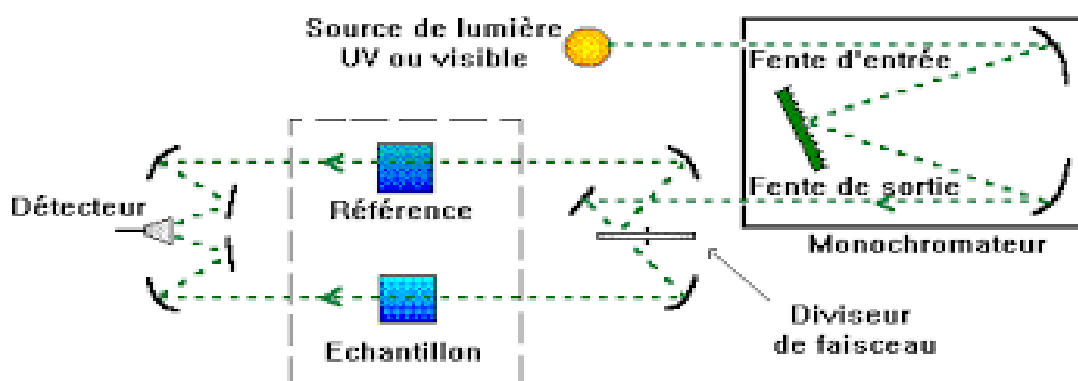


Figure. II.2- Schéma de principe d'un spectrophotomètre UV.

II.2.3 La spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge est une technique d'analyse des produits chimiques. L'utilité de la spectroscopie infrarouge est démontrée par le grand développement de cette méthode dans plusieurs domaines des sciences appliquées. Dans le domaine de la chimie, la spectroscopie IR permet de déceler la présence ou l'absence des groupements chimiques fonctionnels.

La spectroscopie IR utilise les radiations du spectre électromagnétique dont les longueurs d'ondes sont supérieures à celle du visible et inférieures à celle des ondes radio ultracourtes.

En fait, le domaine qui représente le plus grand intérêt pour le chimiste est très limité et s'étend de 4000 cm^{-1} à 600 cm^{-1} .

Il existe trois régions principales $4000 - 1500\text{ cm}^{-1}$, $1500 - 1000\text{ cm}^{-1}$ et $1000 - 600\text{ cm}^{-1}$ la zone comprise entre 1500 et 1000 cm^{-1} est appelée *Empreinte Digitale*.

II.2.3.1 Appareillage

L'échantillon est incorporé sur un support qui n'absorbe pas dans l'infrarouge, le support utilisé est le KBr.

Un mélange homogène de KBr contenant environ 1% de l'échantillon à analyser est broyé, ensuite placé dans un moule et soumis à une très forte pression. Il est ensuite extrait du moule sous forme d'une pastille très fine [44, 45].

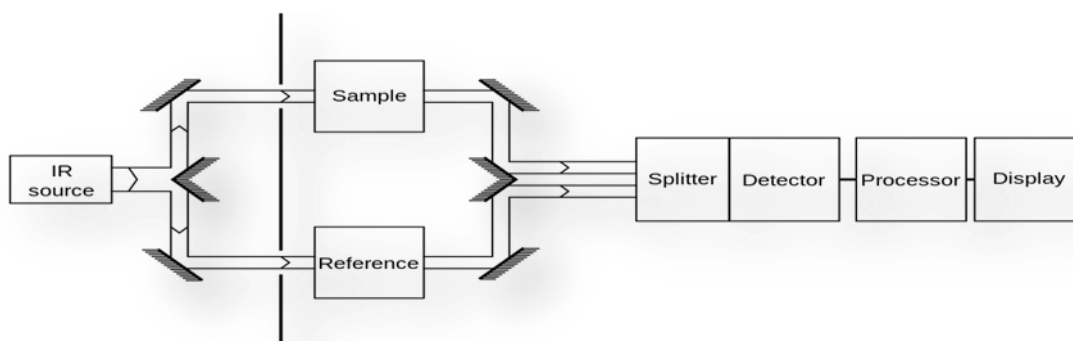


Figure. II.3-Schéma de principe d'un spectrophotomètre IR.

II.2.4 La résonance magnétique nucléaire (RMN)

La RMN est une méthode d'étude de la matière qui a été développée dans les nombreux domaines. La RMN concerne à la fois l'état liquide et l'état solide, elle est basée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques. Elle est la plus performante des techniques spectroscopiques courantes. C'est la première méthode utilisée par les chimistes organiciens pour déterminer la structure des molécules.

Cette technique peut être utilisée pour les éléments possédant un nombre de protons et de nucléons simultanés impairs. Les atomes de ^1H , ^{13}C , ^{19}F et ^{31}P sont les plus étudiés. L'absorption de l'énergie par le proton se traduit par un signal de résonance (le déplacement chimique, exprimé en ppm (partie par million), est caractéristique de l'environnement du proton en question. Chaque zone de déplacement chimique correspond à un type de proton bien précis, les intensités relatives des signaux sont proportionnelles au nombre de noyaux, ce qui facilite encore leur identification.

La spectroscopie RMN ne remplace pas, et ne fait pas double usage avec les deux autres techniques UV-visible et infra rouge (UV-vis et IR) ; au contraire, elle

apporte des renseignements structuraux sur l'enchaînement des groupements CH dans la molécule organique. L'ensemble des méthodes spectroscopiques d'analyse IR, UV et RMN aident à déterminer les structures de molécules même très compliquées [46,47].

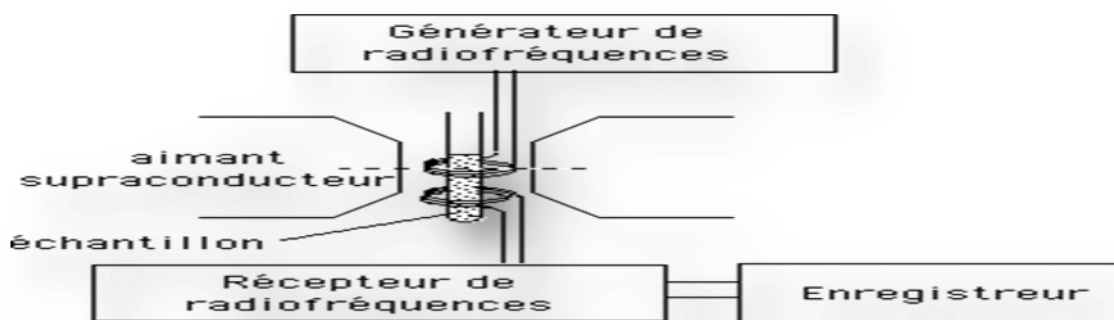


Figure. II.4-Schéma de principe d'un spectromètre RMN.

II.2.5 Le point de fusion

C'est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide sous la pression atmosphérique. Cette valeur, notée T_f est caractéristique d'un composé et permet d'en vérifier sa pureté, la présence d'impuretés dans le composé entraînant une diminution de la température de fusion. Diverses techniques permettent de mesurer cette valeur. Une des plus courantes est l'utilisation d'un **banc Kofler**. Cet appareil est constitué d'une plaque chauffante avec un gradient de température et d'une échelle de température. La mesure est rapide et précise à plus ou moins un degré Celsius mais ne convient que pour des substances dont la T_f est inférieure à 250°C [48. 39].

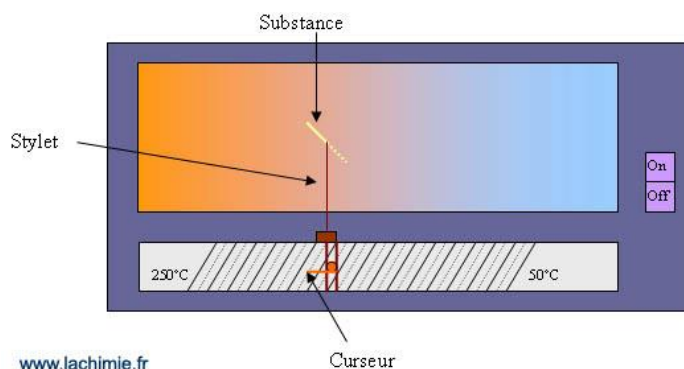


Figure. II.5-Schéma d'appareil Banc Kofler.

II.3 Protocol Expérimental

II.3.1 Synthèse des Base de Schiff

II.3.1.1 Mode opératoire général

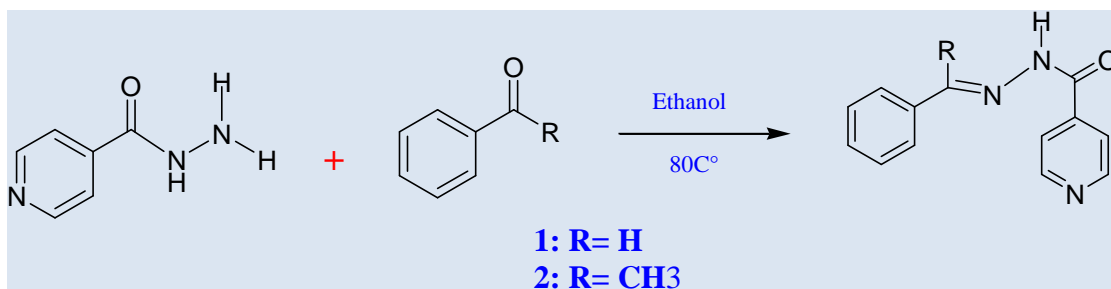


Schéma. II.2- Schéma général de la synthèse de base de schiff.

1. Dans un ballon rodé de **250 ml** muni d'une agitation surmonté d'un réfrigérant à reflux, dissoudre 0,63g de l'acide iso nicotinique hydrazine et **0,44 ml** de composé (1) dans **10 ml** de l'éthanol, puis ajouter quelque goutte de l'acide acétique.
2. Le mélange à été chauffé à reflux à environ de 80 C° pendant 2 h.
3. Après 45 minutes, nous remarquons un précipité sur les parois.
4. Ensuite refroidir le mélange réactionnel à la température ambient.
5. Filtration et lavage par l'éthanol puis séchage à l'aire libre.

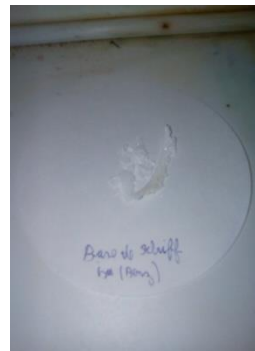


Figure. II.6-Image photographiques sur le protocole opératoire de la partie 1.

6. Nous avons contrôlé la réaction par le contrôle CCM. On a préparé de petite plaques CCM (5×11cm) sur lesquelles on va mettre des taches des produits obtenus et celle de produit de départ .On a utilisé comme système d'élution le chloroforme et méthanol avec un rapport de (9/1) 10% .

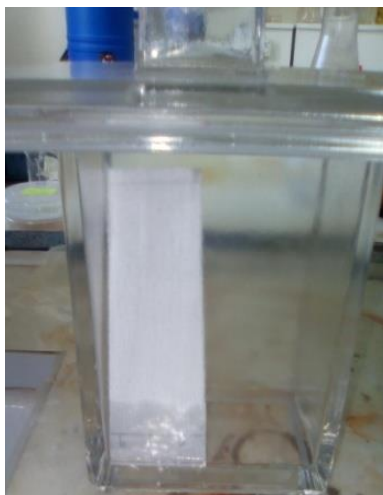


Figure.II.7- Contrôle réactionnel sur une plaque CCM.

II.3.1.2 Mode opératoire de la deuxième partie

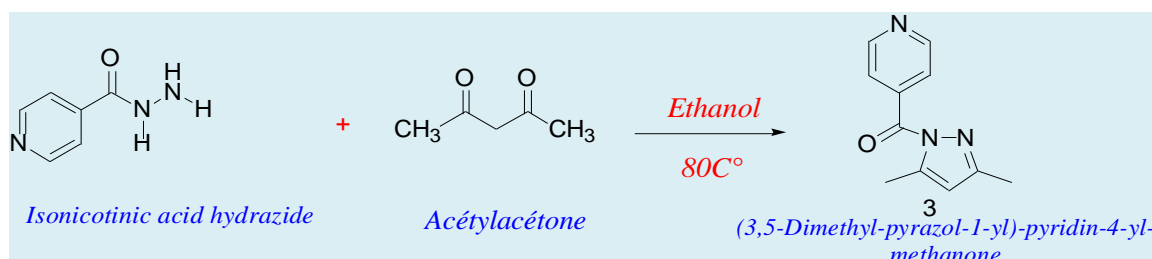


Schéma. II.3-Réaction générale de la deuxième partie.

1. Dans un ballon sec de 100 ml dissolvé 2.2 ml d'acétyl acétone et 1.1 g d'Isonicotinic acid hydrazine dans 10 ml d'éthanol.

2. Agiter le mélange à température ambiante pendant 10 minutes puis chauffer au reflux pendant 1 heure.
3. Le produit est cristallisé dans le ballon.
4. Filtration et le lavage par l'éthanol.



Figure. II.8-Images photographiques sur le Protocole opératoire de la partie 2.

II.3.2 Etude biologique

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'activité antibactérienne des composés synthèses contre la bactérie Gram négatif (*Escherichia coli*) la seule bactérie disponible au laboratoire de microbiologie de polyclinique frères Abdaoui Taouzient-Khenchela.

L'activité antibactérienne sur ces produits est évaluée par la méthode de diffusion en milieu gélosé [49].

II.3.2.1 Mode opératoire

La méthode de diffusion sur la gélose

L'antibiogramme est une méthode qui sert à déterminer l'effet des antibiotiques sur les bactéries testées, mais lorsqu'on substitue les disques d'antibiotiques par d'autres imprégnés par les composés synthétisés (**1**, **2** et **3**). Cette technique choisie

pour déterminer l'activité antimicrobienne de ces produits, elle se base sur les calculs des diamètres des zones d'inhibition et déterminer leur résistance ou sensibilité sur les souches microbiennes [49].

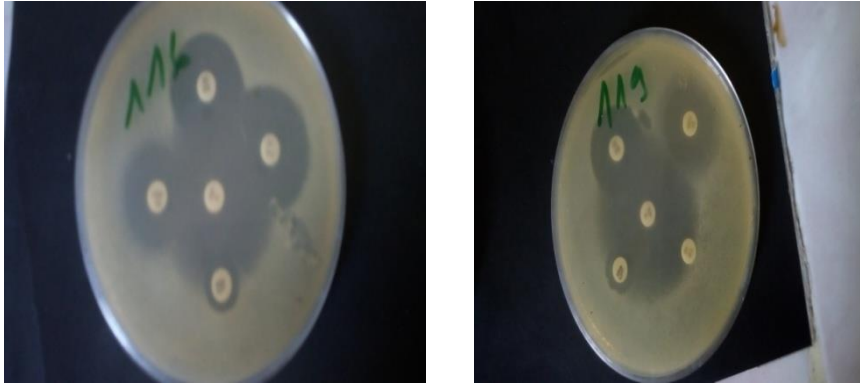


Figure. II.9-La souche bactérienne (*Escherichia Coli*) cultivée.

Préparation des milieux de culture

La gélose de Mueller Hinton (MH) stériles prêtent à l'usage ont été coulées dans des boîtes de Pétri stériles de 90mm de diamètre. L'épaisseur de la gélose est de 4mm répartie uniformément dans les boîtes. Ces dernières ont été séchées pendant 30 min à la température du laboratoire et laissées 24h à 37°C.

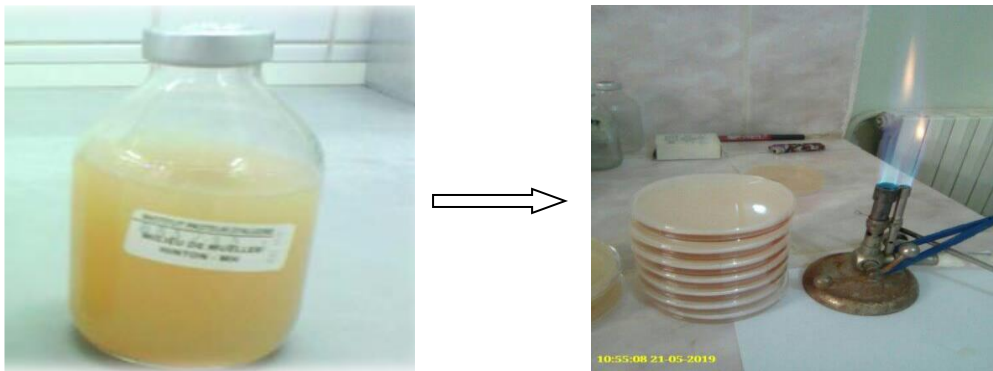


Figure. II.10-Préparation des milieux de culture.

Préparation des disques et solutions

Après la synthèse des composés **1**, **2** et **3**, on prépare trois dilutions: 50, 150 et 250µg/ml dans le DMSO (diméthylsulfoxyde). Ce choix a été fait parce que le DMSO est le solvant préférable pour la majorité des testes microbiennes. Parce que le DMSO n'a aucun pouvoir antibactérien. On utilise le papier de Wattmen coupé en disque de 6 mm, ces derniers avoir un contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesuré. Les disques une fois préparés, sont placés dans des tubes d'asseyes.

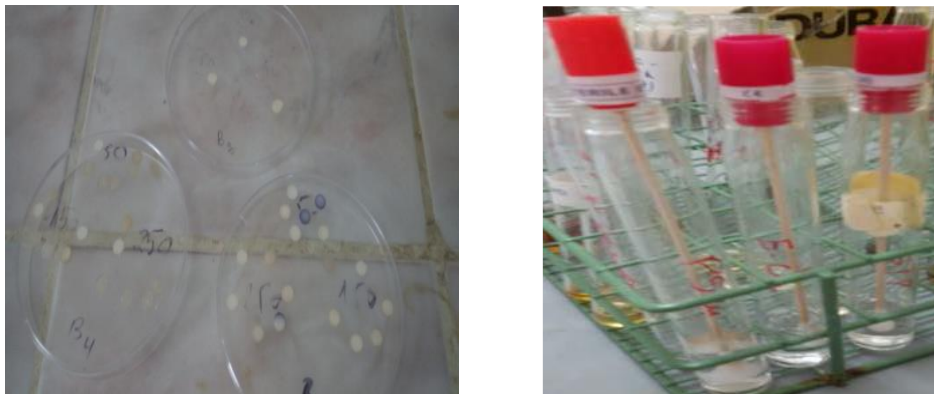


Figure. II.11-Préparation des disques et solutions solubles dans le DMSO.

Préparation de l'inoculum

L'inoculum est ensemencé sur des boites de pétri contenant la gélose Mueller-Hinton à l'aide d'un écouvillon. La surface entière de la gélose a été étalée à trois reprises, en tournant la boite à environ 60 C° après chaque application dont le but d'avoir une distribution homogène des bactéries.



Figure. II.12-Flottage de l'écouvillon sur la totalité de gélose en stries serrées.

Expression des résultats

À l'aide d'une micropipette et en allant de la plus faible concentration à la concentration la plus élevée on dépose 10 μ l à la surface de chaque disque stérile, celui-ci va absorber progressivement la concentration des composés synthétisés. Puis on le dépose à l'aide d'une pince stérile sur la gélose inoculée au préalable. La boîte de pétri est ensuite fermée et laissée diffuser au réfrigérateur pendant 1 heure. Enfin on incube à 37°C pendant 24 heures.

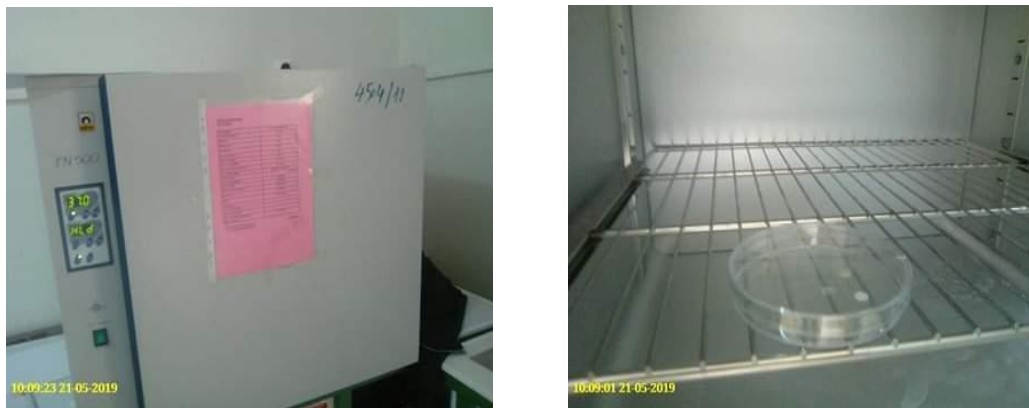


Figure. II.13-L'incubation des boîtes de pétri.

Après ce délai, l'activité antimicrobienne est déterminée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition produite autour de chaque disque. La sensibilité aux composés a été classée par le diamètre des zones d'inhibition [49] comme suit :

- Non sensible (-) pour un diamètre inférieur à 8 mm.
- Sensible (+) pour un diamètre de 9 à 14 mm.
- Très sensible (+ +) pour les 15-19 mm de diamètre.
- Extrêmement sensible (+++) pour un diamètre supérieur à 20 mm.

Chapitre III: Résultats et discussions

III Résultats et discussions

III.1 Introduction

L'intérêt suscité par cette classe de composés et leur efficacité dans le domaine thérapeutique, biologique et pharmacologique. Nous a amené à établir une synthèse de nouveaux Bases de Schiff à base de l'acide iso nicotinique hydrazine qui est inconnus dans les travaux de la littérature, et de les soumettre à une étude d'activité biologique par la suite, dans le but d'aboutir à de nouveaux principes actifs.

Notre approche à ces alcools est représentée par le **Schéma Rétrosynthétique 1**

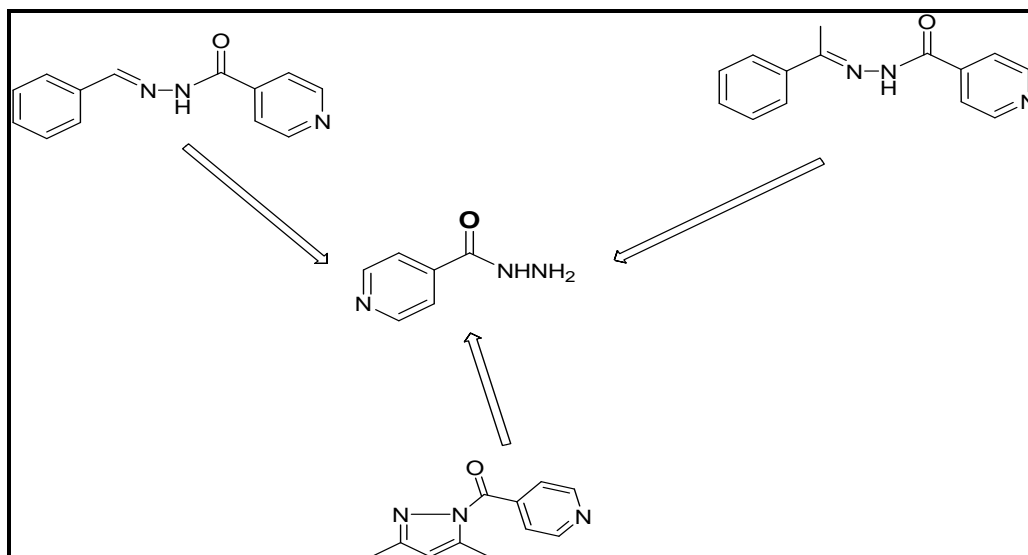


Schéma.III.1-Rétrosynthétique des composés synthétisés.

III.2 Synthèse des produits désirés

III.2.1 Synthèse des dérivés Isonicotinic acid benzylidene-hydrazide (1)

Au cours de ce travail nous avons procédé à la synthèse de quelques dérivés de l'isonicotinic acid benzylidene-hydrazide dont un, est inédit, selon la réaction de

condensation dans un milieu alcool et par chauffage à reflux. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

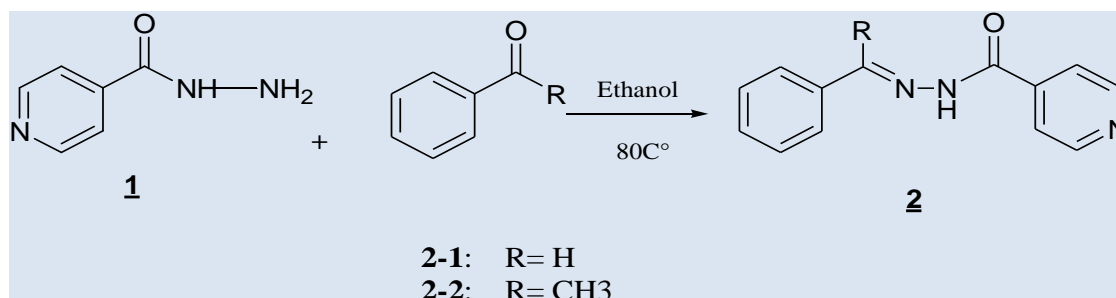


Schéma.III.2-Réaction générale des composés à base de Schiff.

L'explication de l'obtention de ces produits **2** est schématisée par le mécanisme proposé ci-dessous :

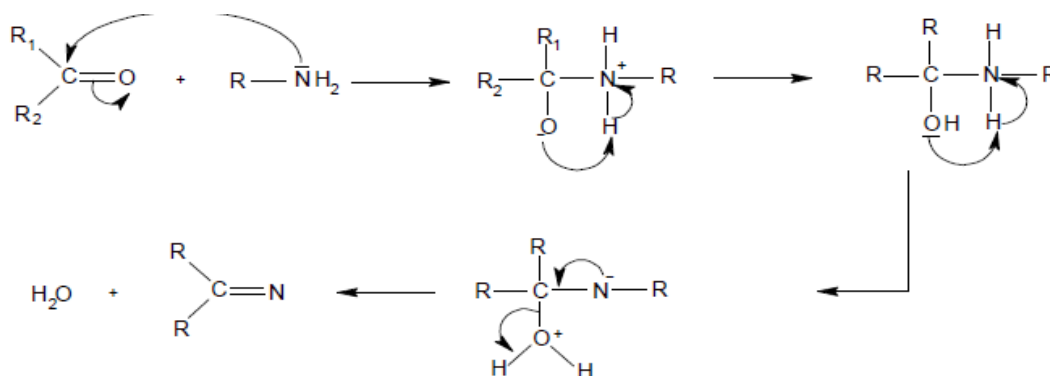


Schéma.III.3 – Mécanisme de la formation d'une base de Schiff.

✓ On note que l'élimination de l'eau dans cette étape est nécessaire pour pouvoir déplacer l'équilibre vers la formation de la fonction iminiques ou l'azomethine.

✓ La mobilité des hydrogènes liés à l'azote permet également des condensations avec les aldéhydes aliphatiques : il se forme des imines très stables.

✓ L'achèvement de la réaction a été contrôlé par la chromatographie sur

couche mince plaque CCM, on utilise un mélange d'éluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ avec un rapport (9/1) 10%, pour le composé 2-1. Mais pour le composé 2-2 on utilise un mélange de 8/2 de l'éther de pétrole acétate d'éthyle 20%.

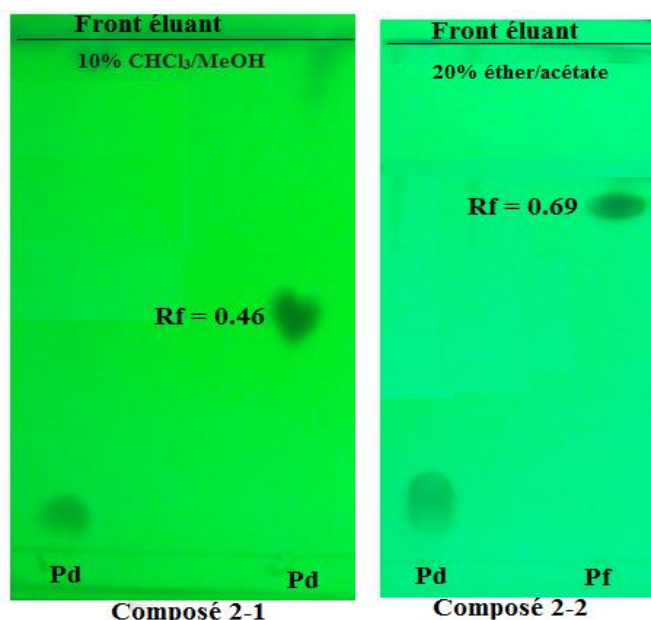


Figure.III.1-Chromatographie sur Couche Mince des composés synthésisés (2-1,2-2).

✓ Les produits obtenus sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol et les propriétés physiques des composés 2 sont rassemblées dans le **tableau 1**

Tableau.III.1-Les propriétés physiques des composés 2-1 et 2-2.

Composé	Structure	Tf (°C)	Rf	Rd (%)
2-1		122	0.46	95%
2-2		131	0.69	93%

On remarque ici que les rendements sont très élevés. Toutes les données spectroscopiques usuelles (UV-vis, FT-IR, et RMN 1D) sont en accord avec les structures des produits obtenus. Les résultats de caractérisation de ces produits sont donnés dans les tableaux qui suit (tableau III-2, III-3 et III-4).

III.2.2 Caractérisation des produits par les méthodes spectroscopiques

L'utilisation des méthodes physico-chimiques d'analyse est une étape incontournable après la synthèse d'un composé. Dans cette étude, les composés obtenus sont analysés par la spectroscopie IR, la spectrophotométrie UV-visible, la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la détermination des points de fusion. L'ensemble des informations recueillies par chaque méthode permet de caractériser les composés synthétisés et confirmés leurs structures.

III.2.2.1 Analyse Ultraviolet-visible

Les spectres UV-Vis sont le plus utilisés en analyse qualitative et quantitative par 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, enregistrés dans le domaine 200-400 nm en milieu méthanol absolu, sont représentés ci-dessous. Les spectres des produits synthétisés **2-1** et **2-2** sont caractérisés par des absorbances totalement différentes par rapport au produit de départ et sont caractérisés les transitions électroniques $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$

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

produits	λ (nm)	Abs. (A)	T %	C (mol/l)
2-1	239.25 $n \rightarrow \pi^*$	0.13	73.68	10^{-2}
	261.15 $n \rightarrow \pi^*$	0.12	34.7	
	336.45 $\pi \rightarrow \pi^*$	3.55	0.04	
2-2	238.18 $n \rightarrow \pi^*$	3.21	76.32	10^{-2}
	308.74 $\pi \rightarrow \pi^*$	0.13	0.04	

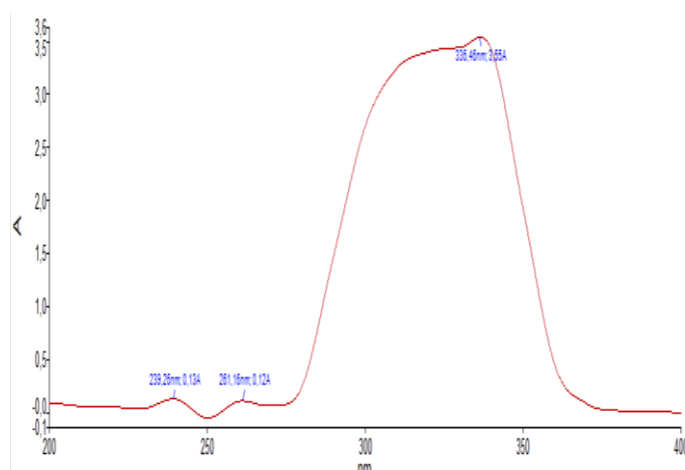


Figure.III.2-spectres UV-vis des dérivés isonicotinic acid benzylidene-hydrazone (2-1).

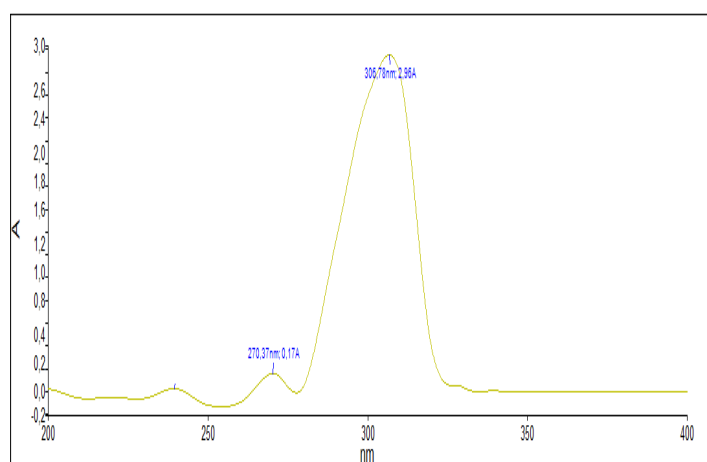


Figure .III.3 -Spectres UV-vis des dérivés Isonicotinic acid (1-phenyl-ethylidene)-hydrazide (2-2).

III.2.2.2 Analyse FT-IR

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique très 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.

Les spectre infra rouge des molécules **2-1** et **2-2** représentés sur les Figures 3 et 4, caractérisés des bandes moyenne entre $[3100-3400]$ cm^{-1} de vibration d'élongation de NH de la base de Schiff, et le HC= de la fonction vinylycle, entre $[3000-3100]$ cm^{-1} et les vibrations d'élongations de C-H aromatique apparait entre $[2811-3026]$ cm^{-1} , entre $[1672-1640]$ cm^{-1} des bandes fines fortes de C=O de vibration d'élongation de la fonction carbonyle. En revanche des bandes moyennes de C=N de vibration d'élongation entre $[1566-1554]$ d'un système cyclique conjugué, le reste des bandes dans la région entre $[1400-1000]$ cm^{-1} sont des vibrations d'élongations et déformations de reste de déférentes fonctions des composés identifiant.

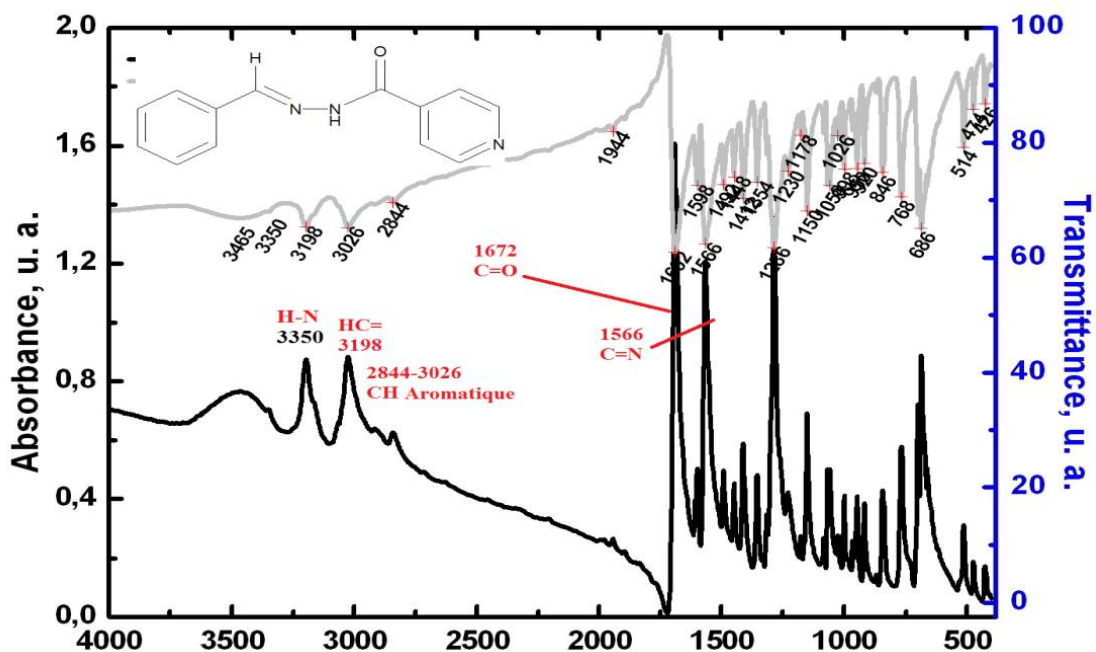


Figure.III.4 - Spectre FT-IR de composé 2-1

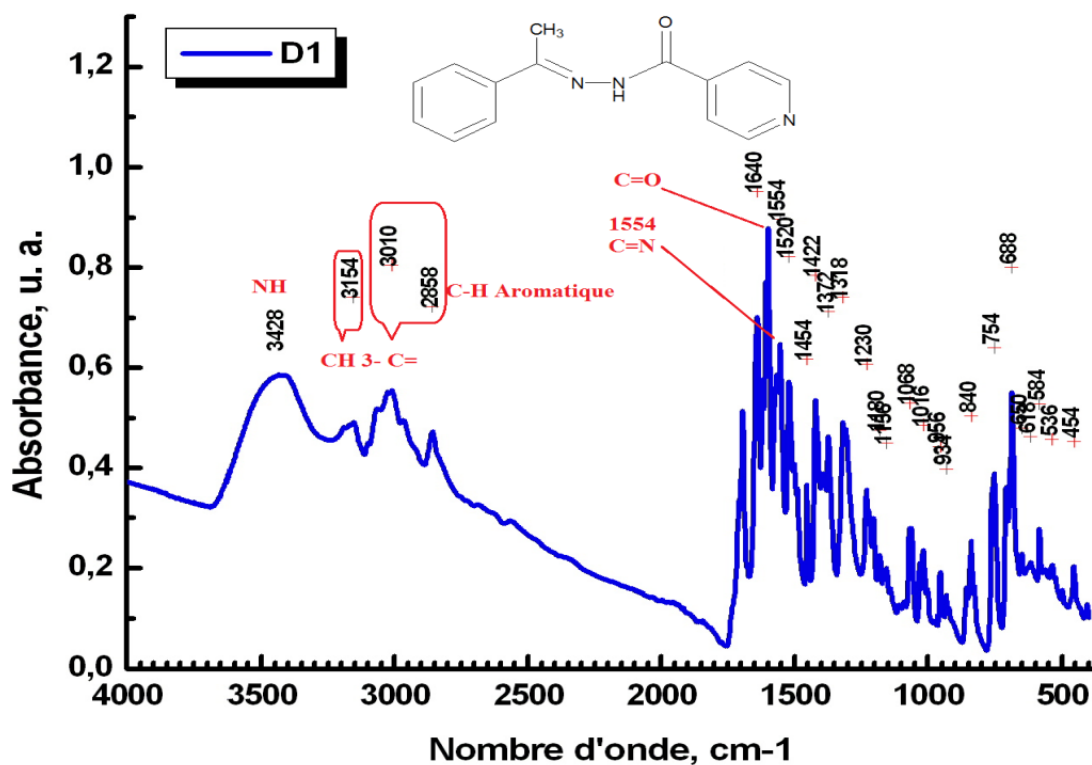


Figure .III.5 - Spectre FT-IR de composé 2-2.

III.2.2.3 Analyse RMN

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C permettent de reconnaître les protons caractéristiques de ces molécules **2-1** et **2-2** :

-Les protons des cycles aromatiques apparaissent entre 7.31-8.83 ppm dans les spectres RMN de proton mais sont carbonés détectés par HSQC résonnants entre 126-150 ppm.

-Les protons de cycle pyridine apparaissent entre 7.55-8.90 ppm et par HSQC sont carbonés résonnants entre 129-150 ppm.

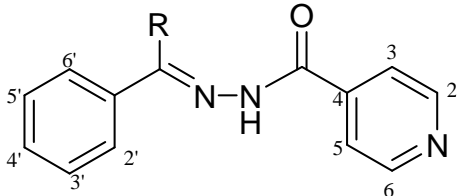
-Le proton vinylique de composé **2-1** résonnant à 8.78 ppm sous forme de singulet.

-Les protons méthyliques CH_3 de composé **2-2** résonnants à 2.40 ppm et leur carbone apparaît à 12.90 ppm.

-Les carbonyles de ces deux composés **2-1** et **2-2** résonnants entre 162-169 ppm.

- Le proton NH apparaît à 12.06 ppm dans le spectre de la molécule **2-1** et n'apparaît pas dans le spectre **2-2** à cause de l'effet de solvant la première soluble dans le DMSO-d_6 et la deuxième soluble dans le chloroforme deutéré. Tous les déplacements chimiques sont rassemblés dans le tableau suivant.

Tableau.III.3- Déplacements chimiques des différents protons et carbones des composés 2-1, 2-2.

Structure	Numérotations de protons	Déplacement chimique δ (ppm)		Nombre de carbone	Déplacement chimique δ (ppm)	
		2-1	2-2		2-1	2-2
 <p>2-1 : R= H 2-2 : R= CH₃</p>	H-2	8.90	8.55	C-2	150.74	150.65
	H-3	7.76	7.35	C-3	129.26	129.96
	H-5	7.76	7.35	C-4	140.90	141.19
	H-6	8.90	8.55	C-5	129.26	129.96
	H-2'	7.68	7.31	C-6	150.74	150.65
	H-3'	7.77	7.38	C-1'	134.45	137.44
	H-4'	8.83	7.75	C-2'	121.94	121.21
	H-5'	7.77	7.38	C-3'	127.96	129.26
	H-6'	7.86	7.31	C-4'	130.41	126.78
	N-H	12.06	-	C-5'	127.96	129.26
	<u>H</u> =C	8.78	-	C-6'	121.94	121.21
	<u>CH</u> ₃	-	2.40	<u>CH</u> ₃	-	12.90
	Solvant 2-1	39.371-40.57		<u>C</u> =N	142.92	141.13
	Solvant 2-2	76.75-77.38		C=O	162.06	169.13

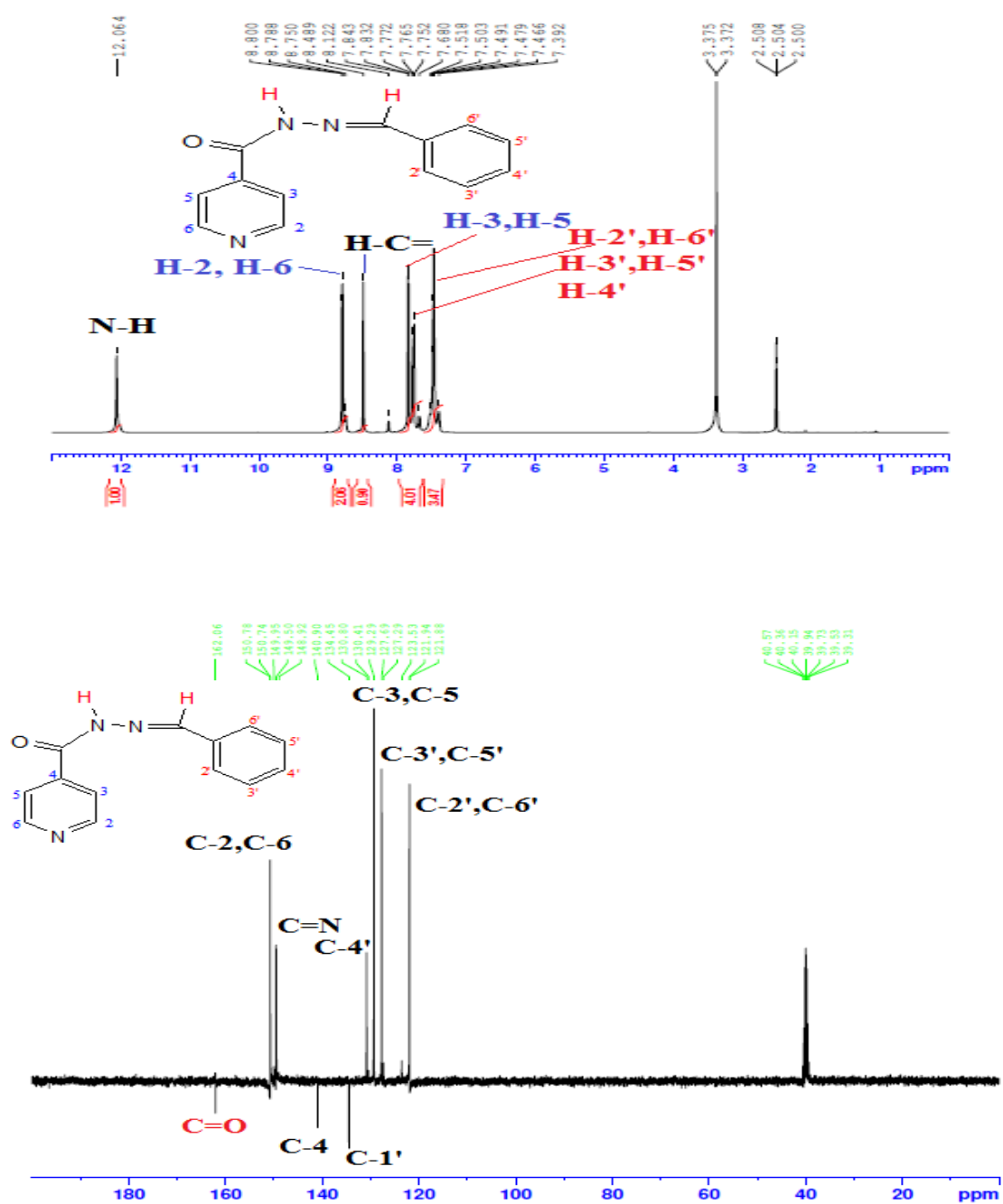


Figure.III.6 - Spectres RMN ^1H et ^{13}C de la molécule 2-1 (400, 250 MHz, DMSO).

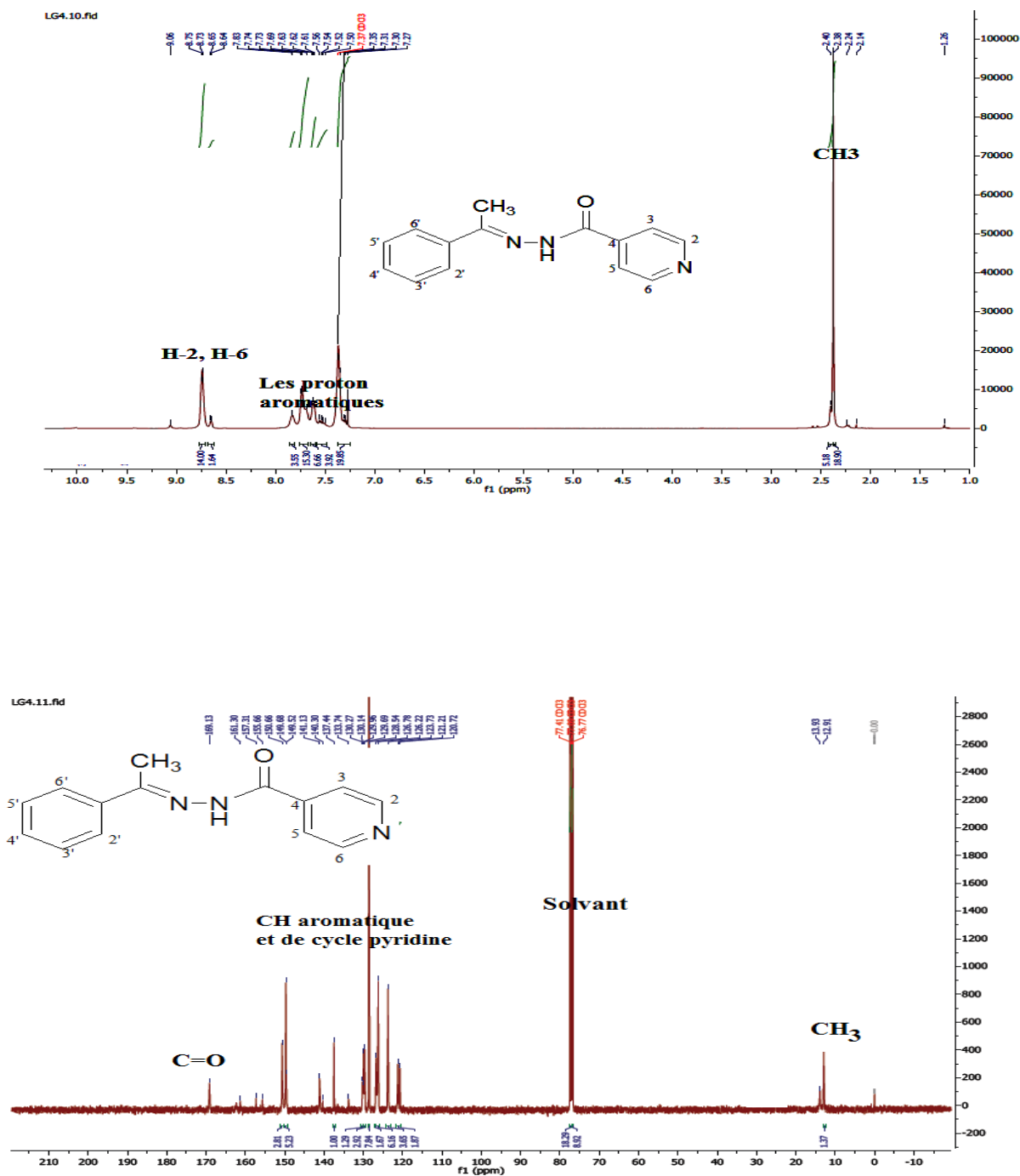


Figure.III.7 - Spectres RMN ¹H et ¹³C de la molécule 2-2 (400, 250 MHz, CDCl₃).

III.2.3 Synthèse de cycle pyrazole

Dans la deuxième partie, quand on a changé le réactif (aldéhyde ou la cétone) par le dicétone (Acétyl acétone). Nous nous attendions à la formation de deux bases de Schiff sur les deux fonctions cétones ; Bis base de Schiff. Mais la réaction ça marche dans un autre sens vers une cyclisation intramoléculaire de type condensation de Knoor [50]. C'est une réaction organique utilisée pour convertir une hydrazine ou ses dérivés et un composé 1,3-dicarbonylé (dérivé acétyl acétone) en un pyrazole dans un milieu acide. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

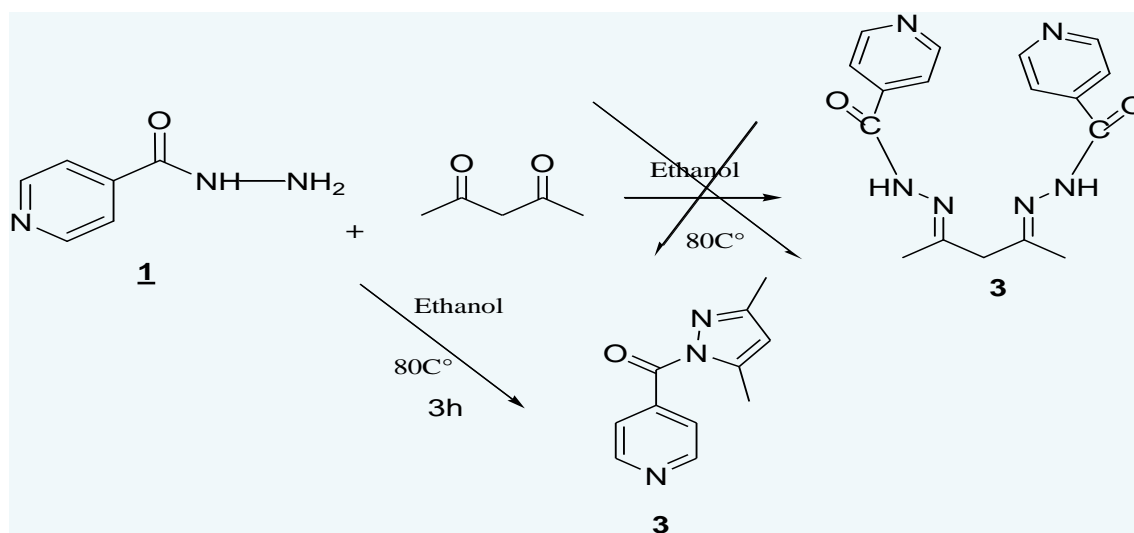


Schéma.III.4-Réaction générale de la formation de cycle pyrazole.

III.2.4 Mécanisme de formation de cycle pyrazole

Le mécanisme réactionnel passe par la formation d'imine catalysée par un acide qui trouve dans le milieu, l'attaque peut se produire sur le carbone carbonyle et aboutir à la fonction hydrazine. L'autre azote de ce dérivé d'hydrazine attaque l'autre groupe carbonyle qui a également été protoné par l'acide et forme un deuxième groupe imine.

Ce composé de di-imine est déprotoné pour régénérer le catalyseur acide et fournir le produit final de pyrazole et le mécanisme réactionnel détaillé dans le schéma suivant.

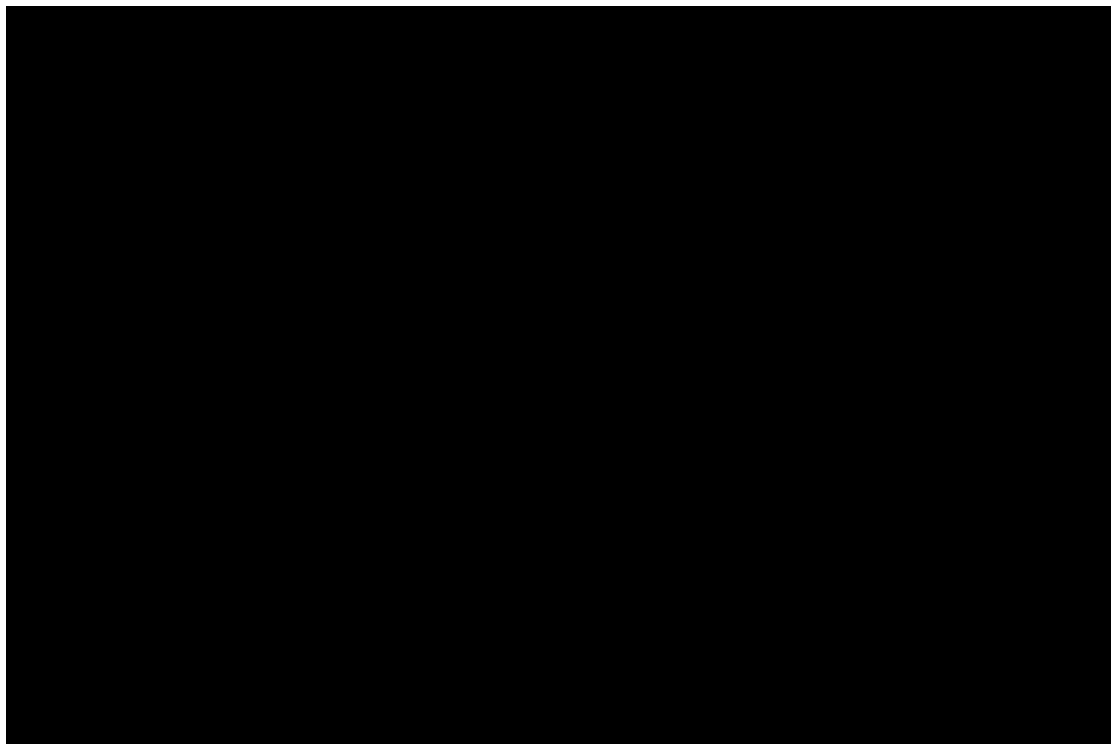


Schéma.III.5-Mécanisme générale de la synthèse de pyrazole.

L'achèvement de la réaction a été contrôlé par la chromatographie sur couche mince plaque CCM, on utilise un mélange d'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle avec un rapport (8/2).

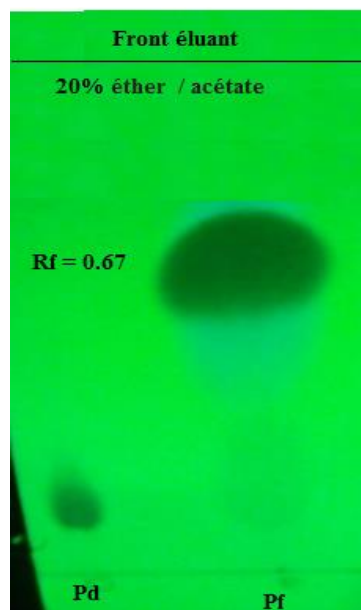
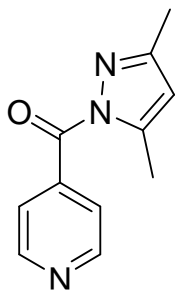


Figure .III.8- Chromatographie sur Couche Mince de composé pyrazole (**3**).

La structure, le point de fusion, ainsi que le rendement de ce produit obtenu pendant cette partie expérimentale, à savoir le cycle pyrazole est donné dans le tableau suivant.

Tableau.III.4-Propriétés physiques de (3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-pyridin-4-yl-méthanone (3**).**

Composé	Structure	Tf (°C)	Rf	Rd (%)
3		125	0.67	68%

III.2.5 Méthodes d'analyses spectacles

III.2.5.1 Analyse par UV-vis de composé (3)

Le spectre UV-vis enregistré dans le MeOH comporte les bades d'absorption qui ce suit :

- à 308.74 une transition électronique type $\pi \rightarrow \pi^*$
- à 238.18 une transition électronique type $n \rightarrow \pi^*$

Le spectre UV montre les principales transitions dans la figure suivante :

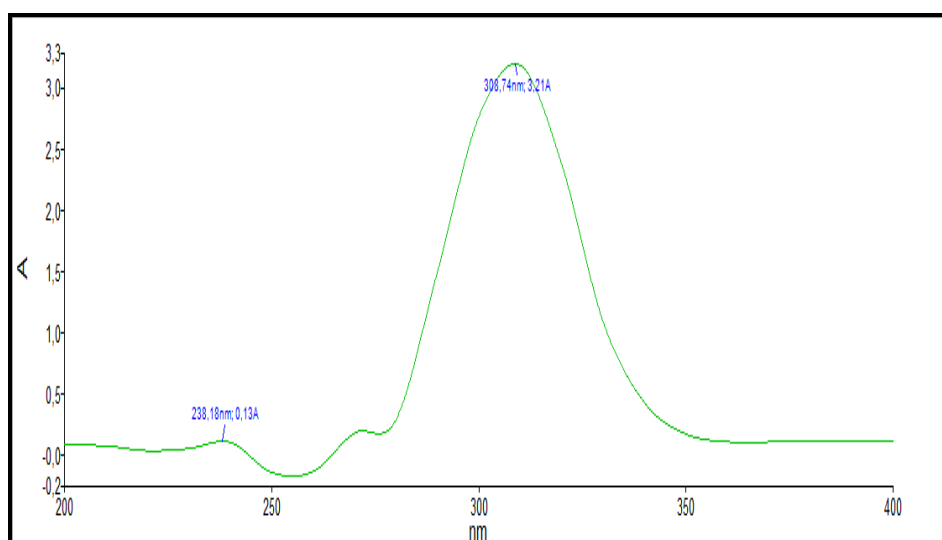


Figure .III.9 - Spectre UV-vis de cycle pyrazole composé (3).

III.2.5.2 Analyse par FTIR de Composé (3)

Le spectre infra rouge de la molécule **3** représenté sur la Figure III.10, caractérisé une bande moyenne à 3239 cm^{-1} de vibration d'élongation de C-H vinylique de cycle pyridine, à 3146 cm^{-1} une bande de vibration d'élongation de H-C= de cycle pyrazole, entre $[2924-3000]\text{ cm}^{-1}$ vibration d'élongation de C-H aromatiques, à 1626 cm^{-1} une bande fine forte de C=O de vibration d'élongation et 1545 cm^{-1} une bande de moyenne de C=N de vibration d'élongation d'un système cyclique. Le reste des bandes

dans la région entre $[1400-1000]$ cm^{-1} sont des vibrations d'élongations et déformations de reste de différentes fonctions.

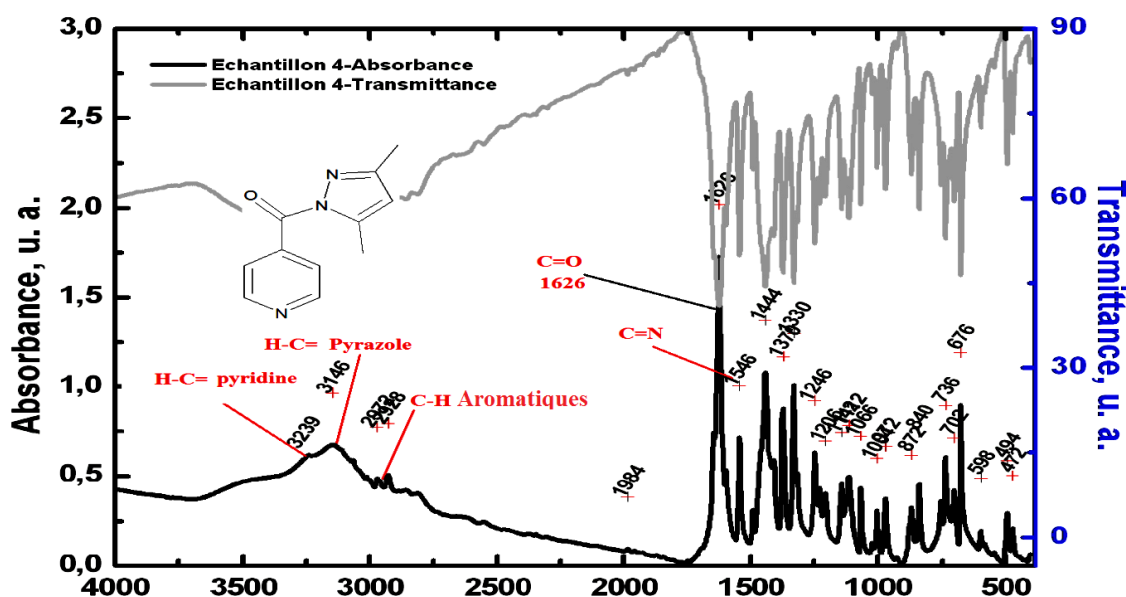


Figure.III.10 - Spectre FT-IR de composé (3).

III.2.5.3 Analyse par RMN ^1H et ^{13}C de Composé (3)

Le spectre RMN ^1H montre la présence d'un pic singulet à 2.02 ppm correspondent aux protons méthylique d'un groupement $\text{CH}_3\text{-C=}$ de cycle pyrazole et un doublet à 2.04 ppm d'un autre méthyle de même cycle $\text{CH}_3\text{-C=N}$, à 6.25 ppm un doublet d'intégration 1H caractéristique de proton HC= de cycle pyrazole H-4. Dans le même spectre on remarque des signaux au champ faible à 7.68 ppm caractéristique de H- 3' et H- 5' et à 8.81 ppm un singulet correspondants à H-2' et H-6' de cycle pyridine.

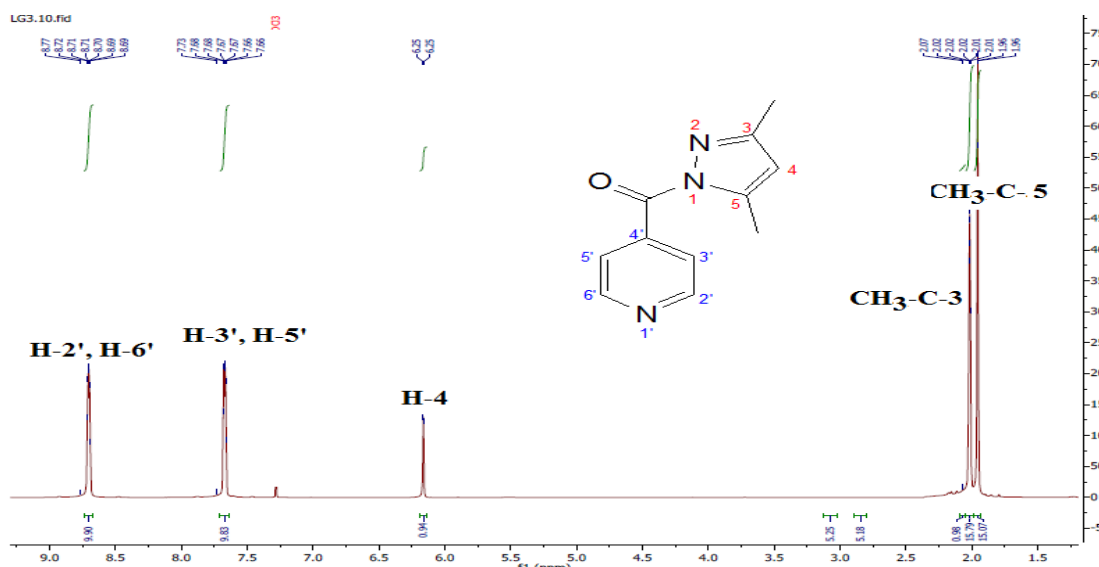


Figure .III.11 - Spectres RMN ^1H de la molécule (3) (400 MHz, CDCl_3).

Le spectre RMN ^{13}C montre la présence des signaux caractéristique à 13.90 et 14,47 ppm les carbones des groupements méthyliques et à 111.48 le carbone de C-4 de cycle pyrazole aussi bien deux carbones C-H à 123.35 et 149.70 ppm correspondant aux H-3', H-5' et H-2' et H-6' respectivement. Le carbone caractéristique C=O de la fonction carbonyle apparait à 160.01 ppm les reste déplacement c'est les carbones quaternaires

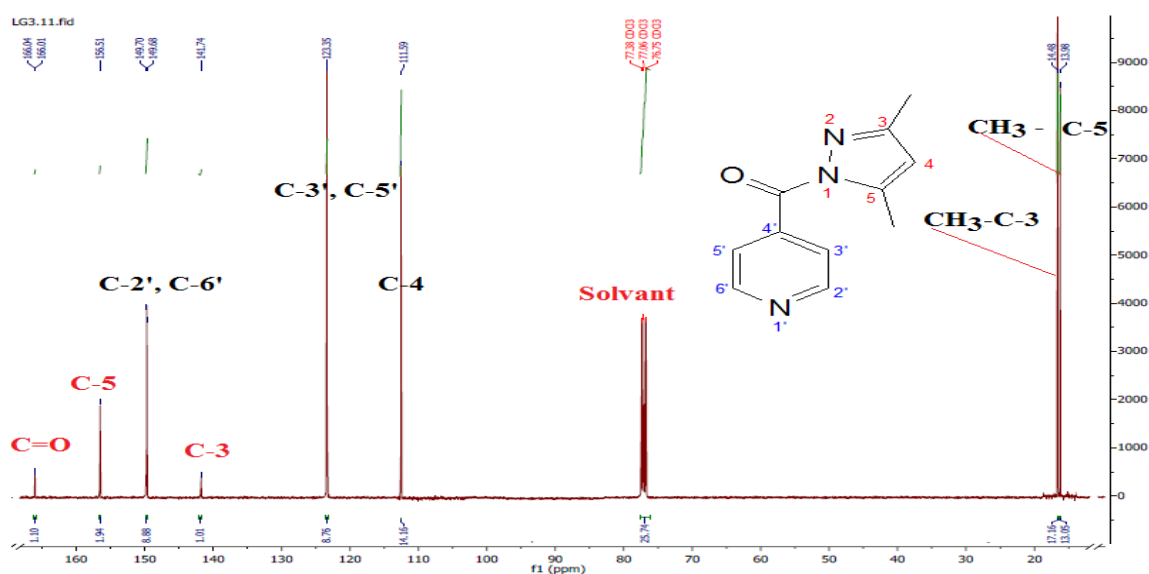
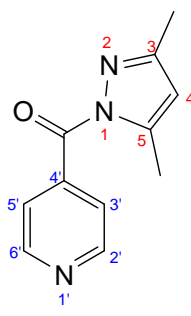


Figure .III.12 - Spectre RMN ^{13}C de composés (3) (250 MHz, CDCl_3)

Tableau.III.5-Déplacements chimiques du différent proton et carbone de composé (3).

Structure	Numérotation de protons	Déplacement chimique δ (ppm)	Nombre de carbone	Déplacement chimique δ (ppm)
	CH ₃ -C-5	2.02	C-3	141.47
	CH ₃ -C-5	2.04	C-4	111.59
	H-4	6.25	C-5	156.51
	H-3' et H-5'	7.68	C-3' et C-5'	123.25
	H-2' et H-6'	8.81	C-2' et C-6'	149.70
	Solvant	76.75-77.38	C=O	162.06

III.3 Evaluation de l'activité antibactérienne

III.3.1 Tests des produits sur la souche bactérienne *Escherichia coli*

L'activité antibactérienne des composés synthétisés ont été évaluées par la méthode de diffusion en milieu gélosé, en mesurant les diamètres des zones d'inhibition de la croissance microbienne.

Les résultats obtenue par la mesure des diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne autour des disques, est représentée dans le tableau ci-après.



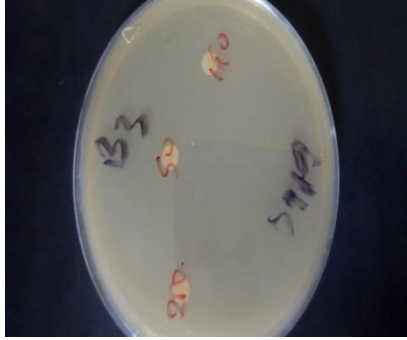
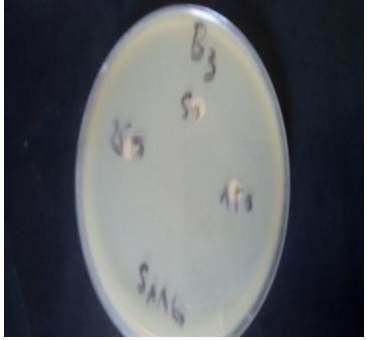


Tableau.III.6- Diamètre de souche bactérienne (*E. Coli*) pour les trois composés synthétisés.

	Les zones d'inhibitions sur la souche <i>E. Coli</i> .		
Produits	Différentes concentrations		
	50 µg/ml	150 µg/ml	250 µg/ml
PN°1	-	-	-
PN°2	-	-	-
PN°3	-	-	-

(-) : Néant.

Selon les résultats mentionnés dans le tableau et l'échelle précédente nous avons détecté une très bonne résistance des bactéries contre ces produits synthétisés avec des différentes concentrations. Ces composés synthétisés n'inhibent pas la croissance de cette souche bactérienne. A notre avis ces produits peut avoir au future des activités biologiques contre les restes de souches mais, malheureusement on n'a pas les moyens dans notre laboratoire pour les testes sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. Ces résultats montrent ainsi que l'activité antibactérienne varie d'un composé à un autre et d'un germe à l'autre.

Tableau .III.7-L'effet des produits synthétisés sur Escherichia coli.

<p>2-1</p>		
<p>2-2</p>		
<p>3</p>		

III.4 Conclusion

Il est important de souligner l'apport original de ce travail par la synthèse et la caractérisation des produits à base de Schiff à partir d'une réaction de condensation de la fonction amine sur l'aldéhyde ou la cétone pour conduire les produits **2-1** et **2-2**.

Dans les mêmes conditions opératoires quand on a changé la cétone au dicétone on obtient un cycle pyrazole (composé **3**) avec un bon rendement, c'est une cyclisation intramoléculaire et on a pas former le bis-base de Schiff.

La réalisation du présent travail nous a permis de maîtriser les techniques de synthèse et de séparation par voie chimique, en général, et l'exploitation des spectres des différentes techniques d'analyse spectrale (FT-IR, l'UV-Visible et la RMN 1D).

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons synthétisés trois nouveaux dérivés de base de Schiff à partir de l'acide isonicotinique hydrazine, pour le cycle pyrazole il est synthétisé pour la première fois par la réaction de Knoor et avec aucun risque réactionnel. Les produits sont obtenus avec de bons rendements. La pureté de ces composés a été vérifiée par la chromatographie planaire CCM et chaque produit est caractérisée par son rapport frontale.

Le succès des essais est jugé par les rendements obtenus au cours de ces réactions et les résultats obtenus sont très satisfaisants dans les conditions de notre travail. Afin de bien confirmer les résultats obtenus par analyses par les méthodes spectroscopiques usuelles telles que RMN ^1H et ^{13}C la spectroscopie UV, le FT-IR pour confirmer les structures synthétisées.

L'évaluation de l'activité antibactérienne des trois produits synthétisés n'ont montré aucune activité antibactérienne contre la souche bactérienne *Escherichia coli*. même avec différentes concentrations. Mais les résultats restent incertains pour les restes de souches microbiennes et nous espérons qu'ils montrent une très bonne activité et une résistance contre ces souches

Bibliographie

- [1]- C. Chandramouli, M. R. Shivanand, T. B. Nayanbhai, B. Bheemachari, R. H. Udipi, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **2012**, 4, 1151-1159.
- [2]- A. K. Chaubey, S. N. Pandeya, *International Journal of PharmTech Research*, **2012**, 4, 590-598.
- [3]- R. Miri, N. Razzaghi-asl, M. K. Mohammadi, *Journal of Molecular Modeling*, **2013**, 19, 727-735.
- [4]- K. Vashi, H. B. Naik, *European Journal of Chemistry*, **2004**, 1, 272-276.
- [5]- D. N. Dhar, C. L. Taploo, *Journal of Scientific and Industrial Research*, **1982**, 1, 501-506.
- [6]- S. Li, S. Chen, S. Lei, H. Ma, R. Yu, D. Liu, *Corrosion Science*, **1999**, 696 -700.
- [7]- S. Ershad, L. Sagathforoush, G. Karim-Nezhad, S. Kangari, *International Journal of Electrochemical Science*, **2009**, 4, 846-854.
- [8]- D. Worku, M. Negussie, V. J. T. Raju, R. Negussie, *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, **2002**, 17, 30.
- [9]- P. Gamet, J. Reeds, *European Journal of Chemistry*, **2015**, 6, 44 - 47.
- [10]- K. Asit. Chakraborti, Srikant Bhagat Et Santosh Rudrawar, perchlorate de magnésium catalyseur efficace pour synthèse des imines et des phenylhydrazones .août **2004**, 45-17.
- [11]- C. Munir, S. M. Yousaf, N. Ahmad, *Journal of the chemical society of pakistan*, **1985**, 301.
- [12]- K. R. Desai, R. B. Patel, P. S. Desai , *Journal of the Indian society of soil*, **2003**, 7, 80 -138.
- [13]- C. Ouahes, *Chimie inorganique, sciences biomédicales et sciences de la nature*, **1988**.
- [14]- Y. Haidye, A. Sylvestrene, *Coordination Chemistry of halocarbons*, **1990**, 99 - 253.
- [15]- S. Meenachi et al, *Journal of Scientific Research and Reports*, **2014**, 3, 8- 18.
- [16]- P. Singh, R. L. Goel ,B. P. Singh, *Journal of Indian Chemical Society* , **1975**, 5, 958-959.

- [17]- A. Adebomi , Ikotun et al , *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **2012**, 4, 416 - 422.
- [18]- S. Patai, Ed., *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, London, **1970**.
- [19]- Z .Cimerman, Z. Stefanac, *Polyhedron*, **1985**, 4, 17-55.
- [20]- N .Galic, Z. Cimerman, V .Tomisic, *Journal of Analytic Chimica Acta*, **1997**, 3, 135-143.
- [21]-B. Mohamed yazide, synthèse, structural et étude du comportement des ortho-hydroxy bases de Schiff en phase liquid–liquid, thèse de doctorat, université Mohamed khider , biskra , **2017**.
- [22]- E. Jungreis, S. Thabet S, *Analytical Applications of Schiff bases*, *Marcell Dekker*, **1969**.
- [23]- H. Chakraborty, N. Paul, M .L. Rahman, *Transition Metal Chemistry*, **1994**.
- [24]- Z. H Chohan.; M .Praveen, A. Ghaffar, *Metal-Based Drugs*, **1997**, 4, 267-272.
- [25]- S. Dyagi, Y. Degani, *The chemistry of the carbone –nitrogen double band*, **1970**, 71.
- [26]- K. R Desai, R. B Patel, P. S . Desai, K. H. Chikhali, *Journal of Indian Chemical Society*, **2003**, 80-138.
- [27]- N.A. Lanalia , K.A. Thaker, *Journal of Indian Chemical Society* , **1981**, 59.
- [28]- M. Okabe, R. C . Sun , G. B. Zenchoff,*Journal of the American Chemical Society*, **1990**.
- [29]- Z. H. Chohar, P. A. Humayun, K. M. Khan, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2004**, 19-161.
- [30]- P. Anand, V. M. Patil, V. K. Sharma, R. L. Khosa , N. Masand, *Journal of Drug Design and Discovery* ,**2012**, 3, 851.
- [31]- O. Kayser, A. F. Kiderlen, S. L. Croft, *Parasitology Research*, **2003**, 55-62.
- [32]- P. Rathelot, P. Vanelle, M .Gasquet, F. Delmas, M. P. Crozet, P. Timon-David, et al, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **1995**, 6, 503-8.
- [33]- A. O. Souza, F. C. S. Galetti, C. L. Silva, B. Bicalho, M. M. Parma, S. F. Fonseca, et al., *Química Nova*, **2007**.
- [34]- S. Sundriyal, R. K. Sharma, R. Jain, *Current Medicinal Chemistry*, **2006**.
- [35]- M. Nucci, K. A. Marr, *Clinical Infections Diseases*, **2005**, 4.
- [36]- E. Clercq, *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2010**, 1, 19-24.

- [37]- P. H .Wang, J. G. Keck, E. J. Lien, M. M. C. Lai, D. esign, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1990**, 2, 14- 608.
- [38]- D. Sriram, P. Yogeewari, N.S. Myneedu, V. Saraswat, *Journal of Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2006**, 8,9-16.
- [39]- L. Golea, Cours habilitation Université de Khenchela, **2017**, 27-30.
- [40]- G. Burgot, J. L. Burgot, Méthodes instrumentales d'analyse chimique et application, méthodes chromatographiques électrophorèses et méthodes spectrales, 2émé Edition paris, **2006**, 156 -161.
- [41]- G. Burgot, J. L. Burgot, Méthodes instrumentales d'analyse chimique et application, méthodes chromatographiques électrophorèses et méthodes spectrales, 2émé Edition paris, **2006**, 211-223.
- [42]- E. Bourguet, C. Augé, les techniques de laboratoire, purification des composés organiques, Ellipses Edition Marketing S. A., **2008**, 104.
- [43] - <http://dalmeyda.chez.com/cours/spectro/UV-spectro.htm>.
- [44]- E. Bourguet, C. Augé, les techniques de laboratoire, purification des composés organiques, Ellipses Edition Marketing S. A., **2008**, 108-110.
- [45] - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:IR_spectroscopy_apparatus.svg.
- [46]- J. McMurry, Chimie organique, les grands principes, Paris, **2000**.
- [47]- <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/spectro/C5.html>.
- [48]- E. Bourguet, C. Augé, les techniques de laboratoire, purification des composés organiques, Ellipses Edition Marketing S. A., **2008**, 100.
- [49]- N. Celikel, G. Kavas, *Czech Journal of Food Sciences*, **2008**, 26, 174–181.
- [50]- P. Knorr, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1883**, 16, 2597-2599.

Résumé

Dans ce travail, nous avons préparé deux bases de Schiff et un cycle pyrazole à partir de l'acide isonicotinique hydrazine par réaction de condensation d'un groupe amine avec un groupement carbonyle. Dans la première et la deuxième interaction, nous avons obtenu deux bases de Schiff et la troisième interaction on a obtenu un cycle à cinq chaînons avec trois atomes de carbone et deux atomes d'azote en positions adjacentes. Ces bases sont soumises à des techniques spectroscopiques (UV, RMN, IR) et avec une réalisation de l'activité biologique teste antibactérienne pour permettant d'identifier leurs propriétés chimiques et physiques.

Mots clé : Basse de Schiff, Acide iso nicotinique hydrazine, Activité biologie.

summary

In this work, we prepared two Schiff bases and a pyrazole ring from hydrazine isonicotinic acid by reaction of condensation the amine function with a carbonyl group. In the first and second interactions, we obtained two Schiff bases and the last parte yielded a five-member ring with three carbon atoms and two nitrogen atoms in adjacent positions. These bases are subjected to spectroscopic techniques (UV, NMR, IR) and with an achievement of the activity biology tests antibacterial to identify their chemical and physical properties.

Key words: Schiff basse, Isonicotinic acid hydrazine, Biology activity .

ملخص

في هذا العمل , قمنا باعداد قاعدتين لشيف وحلقة بيرازول انطلاقا من حمض الهيدروجين ايزونيكوتينيك عن طريق تفاعل تكثيف مجموعة أمين مع مجموعة كربونية . في التفاعل الأول والثاني , حصلنا علي قاعدتين شيف وفي التفاعل الثالث عن حلقة خماسية مع ثلاث ذرات كاربون واثنين من ذرات النيتروجين في المواضع المجاورة . تخضع هذه القواعد لتقنيات طيفية (U V , R M N , I R) و اختبارات بيولوجية مضادة للبكتيريا لتحديد خصائصها الفزيائية والكيميائية.

الكلمات المفتاحية : قاعدة شيف , حمض الهيدروجين ايزونيكوتينيك , اختبارات بيولوجية .