



Mémoire de Master

Présenté par :

- Maouche Roza
- Kadi Cherifa

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie

Spécialité : Chimie des Matériaux

Thème :

Complexes de Cu(II), Ni(II) et Co(II) avec des bases de Schiff dérivées d'acides aminés: synthèse, caractérisation et propriétés biologiques

Soutenu le : 22/06/2015

Devant le jury composé de :

Nom&Prénom	Département d'affiliation	Qualité
Berkani Madjid	Chimie	Président
Touati Djahida	Chimie	Examineur
Messis Aziz	Biologie	Examineur
Belaid Sabrina	Chimie	Encadreur

2015-2016

Remerciements

Nous tenons en premier lieu à remercier le bon *dieu* tout puissant de nous avoir aidés à surmonter toutes les difficultés lors de nos études et ce ne sont pas ces quelques mots qui exprimeront nos sentiments les plus sincères.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadreur madame ***Belaid Sabrina***, de nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Nous remercions le Professeur Berkani pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Nous remercions le D^r Touati Djahida pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos vifs remerciements au D^r Messis, pour nous avoir accueillies dans son laboratoire pour réaliser l'étude microbiologique, et aussi pour avoir accepté de faire partie du jury.

Nos remerciements aussi au personnel du laboratoire de chimie, ainsi que celui du laboratoire microbiologie appliqué pour leur aide et leur accueil, spécialement M^{elle} Zahra.

Dédicaces

*Je dédie ce travail spécialement, à mes parents pour leur patience, leur amour,
leur soutien et leur encouragement.*

*A tous les membres de famille : tante, oncle, cousins maternelle et paternelle,
spécialement mon oncle Nacer, Abdkarim et sa femme Malika, et mon oncle El-
Bahi ainsi que mon oncle Abdenour.*

A mon chère frère : Sofiane.

A ma chère grand-mère.

*A ceux que j'aime beaucoup, qui m'ont toujours soutenue, et étaient toujours à
mes côtés, mes chères amies notamment : Meriem, Anissa, Kahina, Brahim,
Farid.*

*Je termine avec la personne qui j'ai partagé tous le travail, qui a supporté mon
humeur au moment de stress, mon binôme et ma chère amie.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce mémoire soit
possible, je vous dis merci.*

Kadi Cherifa

Dédicaces

Je dédie ce travail :

*Chaleureusement à mes très chères parents pour leur soutien, leurs
encouragements et leurs sacrifices.*

A mes grands-parents qui ont été toujours là pour moi.

A la mémoire de mon très cher oncle.

*A mes très chères sœurs : **Nassima, Ourida, Jhilleli** et **katia**.*

*A mes oncles et tantes : **Nassima, Yazid, Hacem** et **Kahina**. Pour leur affection
et leurs encouragements.*

*A mon petit cousin : **Karim** que j'aime beaucoup.*

A tous mes amis et amies, ainsi que à mon binôme.

Maouche Roza

Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

Chapitre I : Mise au point bibliographique

I.I Les complexe	2
I.I.1 Introduction.....	2
I.I.2 Définition d'un complexe.....	2
I.I.3 Classification des complexes.....	2
I.II Généralités sur les métaux de transition.....	3
I.II.1 Les propriétés des métaux de transition.....	3
I.II.2 Les métaux de transition étudiés dans ce travail.....	4
I.II.3 Aptitude des métaux à former des complexes.....	5
I.III Les ligands.....	6
I.III.1 Définition.....	6
I.III.2 Différents types de ligands.....	6
I.IV Base de Schiff.....	8
I.IV.1 Définition.....	8
I.IV.2 Synthèse des ligands base de Schiff.....	9
I.IV.3 Classification des ligands base Schiff.....	10
I.IV.4 Les propriétés spectroscopiques des bases de Schiff.....	12
I.IV.5 Application des ligands base Schiff et leurs complexes.....	13
I.V Les acides aminés.....	14
I.V.1 Définition.....	14
I.V.2 La classification des α -aminoacides.....	14

I.VI Méthodes et caractérisation.....	15
I.IV.1 UV-Visible.....	15
I.IV.2 Infrarouge.....	16

Chapitre II : Partie expérimentale

II.I Synthèse des ligands L₁ et L₂.....	17
II.II Synthèse des complexes M-L₁.....	17
II.III Synthèse des complexes M-L₂.....	18
II.IV Caractérisation.....	20
II.IV.1 Spectroscopie IR.....	20
II.IV.1.1 Spectroscopie IR des complexes M-L₁.....	20
II.IV.1.2 Spectroscopie IR des complexes M-L₂.....	23
II.IV.2 Spectroscopie UV-Visible.....	26
II.IV.2.1 Spectroscopie UV-Visible des complexes M-L₁.....	26
II.IV.2.2 Spectroscopie UV-Visible des complexes M-L₂.....	29

Chapitre III : Activités biologique

III.I Activité antibactérienne.....	34
III.I.1 Introduction.....	34
III.I.2 Mise en évidence de l'activité antibactérienne.....	35
III.I.3 Discussion des résultats.....	36
III.II Pouvoir antioxydant.....	39
III.II.1 Introduction.....	39
III.II.2 Les radicaux libres.....	39
III.II.3 Le stress oxydant.....	39
III.II.4 Antioxydants.....	40

III.II.5 Définition du DPPH.....	41
III.II.6 Discussion des résultats.....	43
Conclusion.....	44

Introduction

Introduction

La chimie de coordination, est l'un des domaines qui suscite le plus d'intérêt en chimie inorganique essentiellement celle des métaux de transition, elle doit son nom à la nature des liaisons dans les composés formés (liaison de coordination, liaison dative ou encore liaison donneur accepteur) [1,2].

Depuis quelques années, la résistance des bactéries aux antibiotiques posent de sérieux problèmes en thérapeutique. Ceci a provoqué un besoin grandissant de développer de nouveaux agents antibactériens.

Les ligands base de schiff sont une classe de ligands intéressante, car ils sont facilement synthétisés et leurs complexes avec les métaux de transition ont de très nombreuses applications, dans le domaine médical comme agent antifongique, antibactérien et même anti tumoraux [3].

Antérieurement, des complexes de base de Schiff formées par le salicyaldéhyde et l'orthophénylène diamine ont montré une bonne activité antibactérienne et antioxydante [4,5]. On se propose dans ce travail de synthétiser deux autres bases de Schiff, en remplaçant l'orthophénylène diamine par des acides aminés car ces derniers sont les composants principaux des protéines.

On s'intéressera aux complexes avec le cuivre (II), nickel (II) et le cobalt (II).

Le présent manuscrit est composé de trois chapitres.

Dans le premier chapitre, on présente une mise au point bibliographique sur les complexes des métaux de transition et les ligands base de Schiff, ainsi qu'un aperçu sur les méthodes de caractérisation (UV-Visible et IR).

Le second chapitre, est consacré à la synthèse expérimentale des ligands base de Schiff et leur complexes avec le Cu(II), Ni(II) et Co(II), ainsi qu'à leur caractérisation par les méthodes spectroscopiques (UV-Visible, IR).

Le troisième chapitre, traite des propriétés biologiques des complexes obtenus notamment l'activité antibactérienne et le pouvoir antioxydant.

Chapitre I

Mise au point bibliographique

I.I Les complexes

I.I.1 Introduction

Alfred Werner (1866-1919, prix Nobel en 1913), un chimiste alsacien qui a passé une grande partie de sa vie à Zürich, il est considéré comme le fondateur de la chimie de coordination. C'est en 1893 que Werner eut l'inspiration que le nombre de groupement fixés sur l'ion métallique n'est pas forcément égal à son nombre d'oxydation [2].

I.I.2 Définition d'un complexe

Un complexe peut être défini comme une entité formée d'un centre métallique entouré de groupes donneurs appelés ligands. Cette entité peut être électriquement neutre ou chargée positivement ou négativement, donc un ion métallique accepte une ou plusieurs paires d'électrons par les sites donneurs libres pour former une liaison de coordination.

Un complexe peut être aussi défini comme une association entre un acide et une base de Lewis [1].

➤ **Définition de liaison de coordination**

La liaison de coordination s'établit entre l'atome central et le ligand, où le ligand fournit un doublet libre, l'atome central (cation) le reçoit dans une case quantique vide de sa couche de valence [1].

➤ **Indice de coordination**

La structure d'un complexe dépend de son nombre de coordination, ce dernier est égal au nombre de liaisons formées entre l'atome central et les ligands. Les valeurs habituelles sont 2,4 et 6 [1].

I.I.3 Classification des complexes

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions(ou d'atomes) centraux qu'ils comportent. Donc on peut distinguer :

➤ **Complexes monométallique (mononucléaire)**

Il s'agit des complexes contenant un seul ion métallique central.

➤ **Complexes polymétallique (polynucléaire) :**

Ces complexes comportent deux ou plusieurs ions métalliques, on le désigne par les termes bimétalliques (bi nucléaire), tri métallique (tri nucléaire)...

I.II Généralités sur les métaux de transition

Dans le tableau périodique des éléments, les éléments de transition se situent entre les colonnes 2 et 10. Ils correspondent aux groupes IB à VIIB et comprenant les lanthanides et les

actinides [6]. Leur configuration externe reste en principe la même, avec une orbitale S saturé ; il y a cependant quelques exceptions (chrome, cuivre...) pour lesquelles l'orbitale S n'est pas occupée que par un seul électron. Les couches externes sont remplies peu à peu par le remplissage des orbitales d par 10 électrons et des orbitales f par 14 électrons [7].

Les éléments de transition forment de nombreux composés de coordination contrairement aux éléments du bloc S et P grâce à la présence de la couche d'orbitales d incomplète [2].

En effet ces éléments possèdent de petits ions, très chargés avec des orbitales vides et les énergies de ces orbitales possèdent des valeurs qui sont capables de recevoir des doublets électroniques, apportés par d'autres groupes appelés ligands ou coordinats.

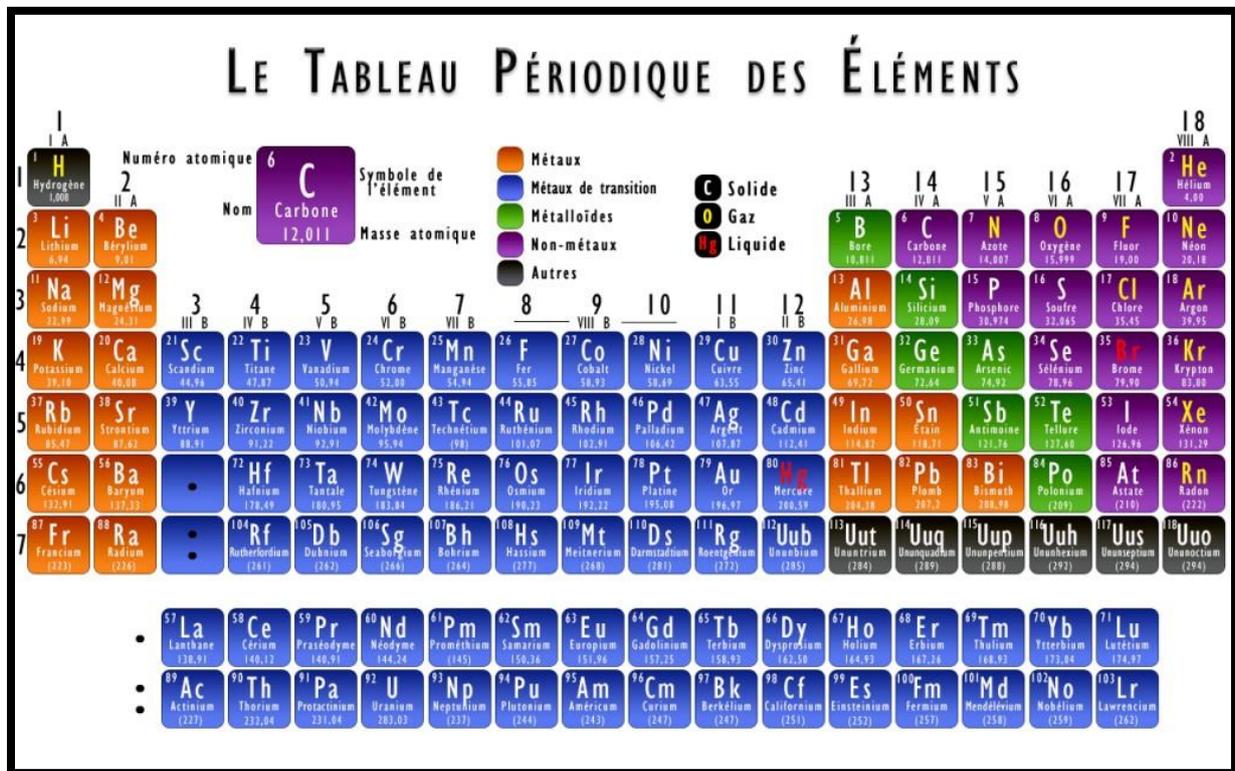


Figure I.1 :Tableau périodique des éléments.

I.II.1 Les propriétés des métaux de transition

- Les métaux de transition sont durs et ils sont de bons conducteurs de chaleur et d'électricité.
- Les métaux de transition peuvent avoir plusieurs degrés d'oxydation, les plus courants sont +2 et +3.
- Ces éléments ont une faible électronégativité ; ils ont un caractère électropositif donc un caractère réducteur.

- Leurs températures de fusion sont élevées ($>1000^{\circ}\text{C}$), à l'exception de ceux du groupe 12 qui ont une basse température de fusion.

I.II.2 Les métaux de transition étudiés dans ce travail

- **Le cuivre :** le cuivre (symbole : Cu, masse molaire : 63.55 g/mol, structure électronique : $[\text{Ar}] 3d^{10}4s^1$) était le premier métal utilisé par l'homme, où il a accompagné les évolutions de toutes les civilisations jusqu'à ce jour [8].

Le nom cuivre vient du latin cuprum, l'île de chypre, parce que le minerai de cet élément provenait de ce lieu, l'île de cyprès [6].

Le cuivre avec l'or est le seul élément naturellement coloré (couleur rose très particulière) et le meilleur conducteur d'électricité et de chaleur après l'argent. Sa présence moyenne dans l'écorce terrestre est de 55 g/tonne, et dans les organismes vivants de 1 à 10mg par Kg [9].

Grace à sa ductilité, le cuivre possède différentes usages ; il est utilisé comme matériau de construction et entre dans différentes compositions de nombreux alliages tels que le bronze.

- **Le Cobalt :** le cobalt (symbole : Co, masse molaire : 59g/mol, structure électronique : $[\text{Ar}] 3d^74s^2$, métal de couleur blanc-argenté) est classé en 30^{ème} position dans l'échelle d'abondance des éléments terrestre, il est resté à l'oubli jusqu'à son isolement en 1735, par le chimiste suédois Georg Brandt. Le nom cobalt vient de l'allemand Kobold[6]. C'est l'élément central de ce qu'on appelle la triade du fer (groupe VIII B) Fer, Cobalt, Nickel. Ces derniers sont tous ferromagnétiques c'est-à-dire qu'ils sont susceptibles de prendre une forte aimantation [4].

- **Le nickel :** le nickel (symbole : Ni, masse molaire : 58.69g/mol, structure électronique : $[\text{Ar}] 3d^84s^2$) a été isolé d'abord et reconnu comme élément par Cronstedt en 1751, puis dérivé sous forme pure par Richter en 1804. Son nom vient de l'allemand Nickel, diable et de kupfernickel, cuivre diabolique ou faux cuivre parce que ce minerai ressemble à un minerai de cuivre [3].

Le nickel est de couleur blanc-argenté brillant ; avec une structure cristalline cubique à face centrée, malléable, ferromagnétique. Son abondance dans la croûte terrestre est seulement de 84 mg/Kg ; c'est le 24^{ème} élément le plus abondant (il se trouve souvent dans les météorites) [5].

Le nickel est de grande dureté, il entre dans la composition de différents alliages, qui sont employés pour construire divers équipements tels que les composés aérospatiaux, les missiles, et les navires de réaction, etc. il est aussi utilisé sous sa forme métallique (des anodes de nickel qui sont utilisées pour le nickelage de beaucoup de métaux pour augmenter leurs résistances à la corrosion, l'hydrogénation et la déshydrogénation catalytique des composés organiques comprenant des oléfines, les graisses et le pétrole).

I.II.3 Aptitude des métaux à former des complexes

Les cations métalliques sont classés en trois groupes suivant leur tendance à se complexer.

➤ **Groupe A** : cation à configuration de gaz noble :

Les métaux alcalins et alcalinoterreux ainsi que l'aluminium appartiennent à ce groupe. Ces derniers forment des complexes très stables grâce à la force de petits ions de fortes charges, cette force décroît avec l'augmentation de la dimension de l'ion.

Le fluor et l'oxygène sont plus fortement liés à ces cations métalliques que les autres donneurs.

➤ **Groupe B** : cation à sous couche d complète :

La tendance à la formation des complexes est entièrement différente de celle des ions du groupe A. Ce ne sont pas la charge et le rayon de l'ion métallique qui sont les facteurs prédominants, mais la différence d'électronégativité de l'ion métallique et de l'ion donneur.

Les complexes sont d'autant plus stables que le métal est plus noble et que l'atome donneur du coordonné est moins électronégatif.

➤ **Métaux de transition à sous couche d incomplète** :

On peut observer pour ces métaux les tendances caractéristiques des groupes A et B. la prédominance de l'une ou l'autre dépend essentiellement de ces trois facteurs : la charge, la dimension, et le potentiel d'ionisation de l'ion. A partir de ces trois caractéristiques, il est possible de prévoir qualitativement l'aptitude de ces différents ions à se complexer.

La série des métaux divalents Mn, Fe, Co, Ni, Cu a été la plus étudiée ; ici le rayon atomique décroît et le potentiel d'ionisation croît jusqu'au cuivre, il en résulte que la stabilité augmente progressivement et atteint un maximum pour le cuivre. Cette règle a été proposée par Irving et Williams.

I.III Les ligands

I.III.1 Définition

Le mot ligand vient du verbe grec «ligare» (avoir l'intention de se lier), appelé aussi coordinat. Un ligand est un composé nucléophile soit chargé négativement ou bien neutre avec un doublet d'électrons libres, permettant d'attaquer facilement les centres de faible densité électronique tel que le carbone du groupement carbonyle et les ions des métaux de transition [2].

Un ligand peut être donc un ion chargé négativement (Cl^- , S^{2-} , ...), une molécule neutre possédant un doublet d'électrons non liant ou plus (H_2O , NH_3 , ...), un ion moléculaire (CH_3COO^-) ou minéraux comme l'ion sulfate (PO_4^{3-}).

I.III.2 Différents types de ligands

Beaucoup de ligands (molécules organiques ou inorganiques) ont un grand nombre de paires électroniques libres et de nombreux arrangements géométriques, ainsi les ligands peuvent être classés selon leurs structures et leurs nombres d'atomes donneurs [10].

➤ Distinction par le nombre de liaison

Les ligands sont classés selon le nombre de liaisons qu'ils peuvent former avec l'ion métallique comme suit :

– Les ligands monodentés sont ceux qui forment une seule liaison avec le centre métallique

Exemples de ligands mono dentés neutres : H_2O , NH_3 , CH_3NH_2 , CO .

Exemples de ligands mono dentés ioniques : F^- , CN^- , OH^- , I^- , NO^- .

- Les ligands bidentés : ceux qui forment deux liaisons avec le centre métallique.
- Les ligands tridentés : ceux qui forment trois liaisons avec l'ion métallique.
- Les ligands tétradentés : ceux qui forment quatre liaisons avec l'ion métallique.
- Les ligands pentadentés : ceux qui forment cinq liaisons avec l'ion métallique.
- Les ligands hexadentés : ceux qui forment six liaisons avec l'ion métallique.
- Les ligands polydentés : ceux qui forment plus de six liaisons avec l'ion métallique [1].

➤ Les ligands chélatants

Un ligand chélatant a plusieurs atomes donneurs arrangés convenablement pour occuper plusieurs places de coordination avec le même métal, tout en évitant la gêne stérique (les atomes donneurs sont loin les uns des autres) dans le ligand pour former un anneau chélatant à six ou cinq membres en comptant le métal.

Les ligands chélatants peuvent être non linéaires, on les classe selon le nombre d'atomes donneurs qui sont positionnés pour agir en tant que donneurs vis-à-vis du même ion (métal) [1].

Remarque : les complexes possédant des ligands chélatants sont plus stables que ceux qui possèdent des ligands unidentés [1].

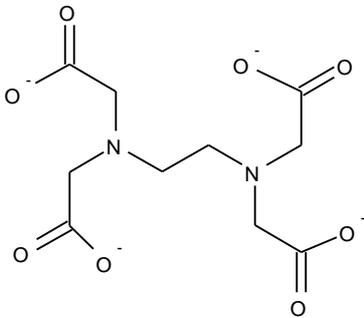


Figure I.2 : Un ligand chélate hexadentate.
(L'ion Ethylènediaminetétraacétate (EDTA)).

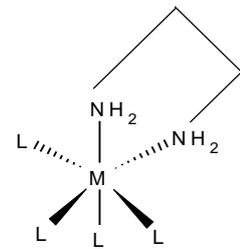


Figure I.3 : Complexes
avec ligand Chélate.

➤ **Les ligands pontants :** Un ligand pontant est celui qui fait un pont entre plusieurs cations métalliques, grâce aux différentes paires d'électrons libres qu'ils possèdent.

Les ligands pontant les plus courant sont : OH^- , S^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , NH_2^- [10].

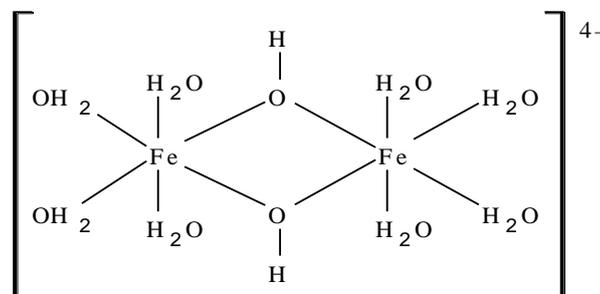


Figure I.4 : Ion complexe avec un ligand pontant.

➤ **Les ligands ambidentés**

Un ligand ambidenté possède deux atomes différents qui peuvent fonctionner comme donneur d'électrons, leurs arrangements stériques ne leur permet pas de former un anneau chélatants avec le métal, alors il n'est utilisé qu'un seul atome pour se lier au centre métallique.

Les ligands ambidentés les plus courants sont : CN^- , CO , SCN^- , DMSO (Diméthylsulfoxyde).

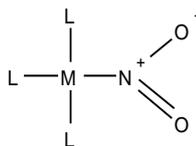


Figure I.5 : Complexe avec un ligand ambidenté.

- **Les ligands macrocycles** Les ligands macrocycles sont une classe particulière de ligands chélatants, ils constituent un cycle de sept atomes ou plus (même sans le métal) dont au moins trois ont des propriétés coordinantes.

Les cryptands et même appelés sépulcrates ou des cercueils pour le métal forment des complexes très stables, ce qui explique leurs larges utilisations.

Les ligands macrocycliques sont plus stables que leurs homologues polydentés à chaîne ouverte. C'est l'effet macrocycle.

L'un des macrocycles les plus connus est le «18-crown-6» qui fait partie de la famille des éthers couronnes [11].

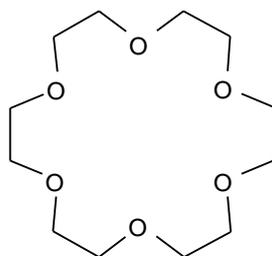


Figure I.6 : Éther couronne : le 18-crown-6.

I.IV Base de Schiff

Hugo Schiff est un chimiste d'origine allemande, il est le premier à avoir synthétisé un composé iminique en 1864, c'est ainsi que ces composés ont pris ensuite leurs nom (ligands base de Schiff) [12].

Grace à la simplicité de leur préparation et la diversité de leurs applications ; les ligands base de Schiff sont largement exploités en chimie médicale et en chimie de coordination [13].

I.IV.1 Définition

Une base de Schiff est un composé organique contenant une double liaison carbone-azote en tant que groupe fonctionnel, où l'atome d'Azote est relié au groupe alkyle mais pas à l'hydrogène [12].

Les bases de Schiff peuvent avoir des structures très diverses, ce qui leur offre une multitude d'applications.

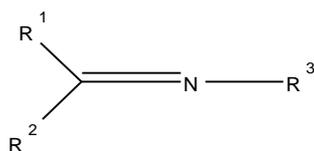


Figure I.7 : La formule générale d'une base de Schiff (R^1 , R^2 et R^3 sont des groupements alkyles).

Les bases de Schiff qui contiennent le groupe aryle comme substituant sont considérées les plus stables, compte tenue d'une plus large délocalisation électronique sur la surface de la molécule. Signalons que les bases de Schiff issues de la condensation des aldéhydes aliphatiques sont relativement moins stables et facilement polymérisable [14].

Ces ligands peuvent se coordonner avec l'ion métallique par l'Azote de l'imine et avec d'autres groupements [15].

I.IV.2 Synthèse des ligands base de Schiff

Les bases de Schiff sont synthétisées par des réactions de condensation entre une amine primaire et un aldéhyde ou une cétone, habituellement dans un milieu alcoolique à reflux.

La première étape dans cette réaction est une attaque nucléophile de l'atome d'azote sur le carbone carbonyle, ayant pour résultat un intermédiaire normalement instable de carbinolamine, suivis de l'élimination d'une molécule de H_2O , la liaison $C=N$ est formée et le produit final s'appelle une imine [16].

Généralement les aldéhydes réagissent plus rapidement que les cétones dans les réactions de condensation.

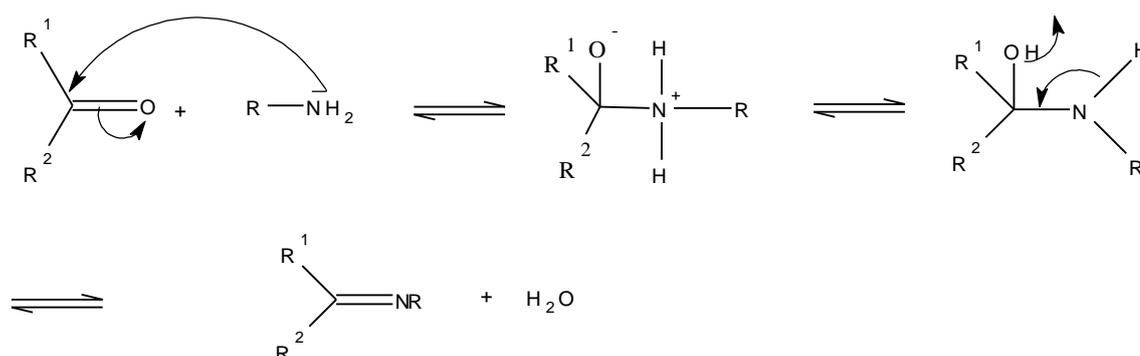


Figure I.8 : Synthèse d'une base de Schiff.

Où R , R^1 , R^2 sont des groupements alkyles.

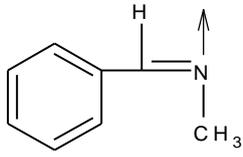
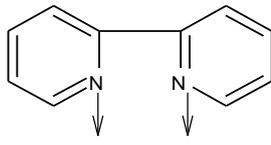
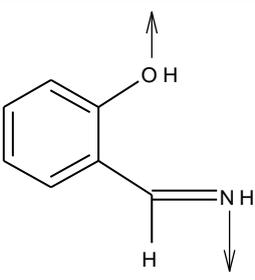
Cette réaction (la formation d'une base de Schiff) nécessite l'élimination d'une molécule d'eau, afin de pouvoir déplacer l'équilibre vers la formation de la fonction imine, on utilise un solvant (éthanol) qui forme un mélange azéotropique (mélange de deux liquides

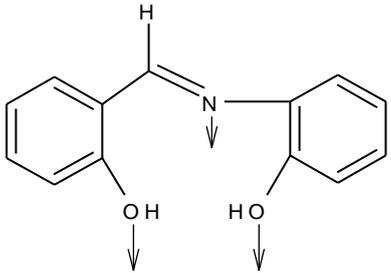
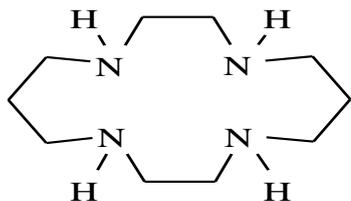
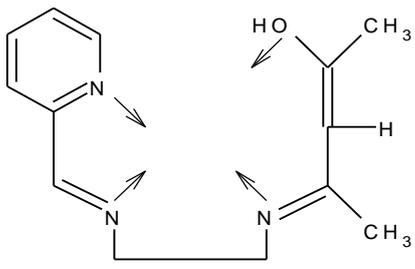
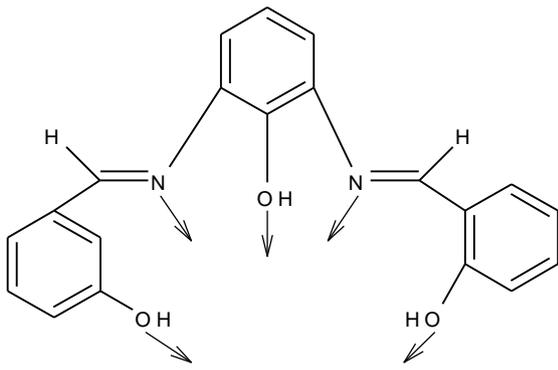
qui bout à température fixe et ne se distille pas en bouillant) avec la molécule d'eau (H₂O), donc c'est une opération autocatalyse [17].

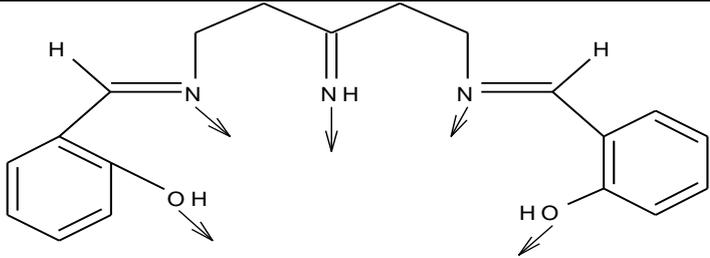
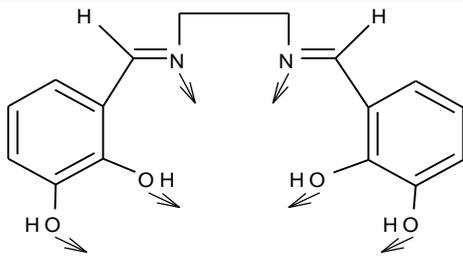
I.IV.3 Classification des ligands base de Schiff

Compte tenu de l'aptitude de ces composés à former des liaisons de coordination avec les métaux de transition, ils peuvent être classés selon leur nombre de sites de coordination [18], quelques exemples sont donnés dans le **Tableau I.1**.

Tableau I.1 : Exemples de quelques les ligands base de Schiff.

Types de Bases de Schiff		Exemples
Base de Schiff monodenté		 <p>N- methyl-1-phenylmethanimine</p>
Bases de Schiff bidenté	Sites (N, N) donneurs	 <p>2,2'-bipyridine</p>
	Sites (N, O) donneurs	 <p>2-carboximidoylphenol</p>

<p>Base de Schiff tridentés (sites ONO donneurs)</p>	 <p>(2 [(E)-(2-hydroxybenzylidene) amino]phenol)</p>	
<p>Bases de Schiff tétradentés</p>	<p>Sites (NNNN) donneurs</p>	 <p>1, 4, 8, 11- tetraazacyclotetradecane</p>
	<p>Sites (NNNO) donneurs</p>	 <p>(4E)-4- ((2- [(E) – (pyridin-2-ylmethylidene) amino] ethyl) imino) pent-2-en-2-ol)</p>
<p>Base de Schiff pentadenté</p>	<p>Sites (NNOOO) donneurs</p>	 <p>2- [(E) (2-hydroxybenzylidene) amino]-6- [(E)-3 hydroxybenzylidene) amino]phenol</p>

	Sites (NNNOO) donneurs	 <p>2,2'- {(3-iminopentane -1,5 -diyl) bis [nitrilo (E) methylydene]} diphenol</p>
Base de Schiff hexadenté	Sites (OONNOO) donneurs	 <p>3,3'-{éthane -1,2- diylbis [nitrilo(E) methylydene]} di benzène -1, 2 -diol</p>

I.IV.4 Les propriétés spectroscopiques des bases de Schiff

Les bandes de vibration du groupement azométhine (C=N) des ligands bases de Schiff apparaissent dans le domaine $1603-1680\text{ cm}^{-1}$ selon la nature des substitutions sur les atomes de carbone et d'azote. Cette propriété fait de la spectroscopie infrarouge une technique de choix pour l'identification de ce groupement [18].

Après complexation, la bande de vibration de la liaison C=N subit un léger déplacement allant de 10 à 15 cm^{-1} vers les basses fréquences par rapport à l'état libre [18].

La bande de vibration d'élongation de C-N est observée entre 1220 et 1020 cm^{-1} .

La fréquence de vibration de la liaison (C-O) est aussi importante dans la caractérisation des bases de Schiff contenant un atome d'oxygène, cette dernière se situe dans l'intervalle $1235-1238\text{ cm}^{-1}$ qui peut subir un faible déplacement suite à une réaction de complexation.

Et aux environs de 3400 cm^{-1} , se manifeste la vibration d'élongation du groupement phénolique $\nu_{(\text{O-H})}$ présent dans les bases de Schiff dérivées de salicyaldéhyde. Cette bande a un rôle déterminant pour la confirmation de la déprotonation ou non lors de la complexation.

I.IV.5 Application des ligands base de Schiff et leurs complexes

Grace à leur importance dans la vie humaine, les ligands bases de Schiff ainsi que leurs complexes sont employés dans divers domaines.

Les composés base de Schiff sont utilisés pour lutter contre la corrosion dans les domaines acides pour protéger différents métaux comme l'acier, l'aluminium et le cuivre. Beaucoup de bases de Schiff sont inhibiteurs de corrosion pour les métaux de transition et les alliages dans les milieux acides [19].

Les bases de Schiff peuvent être utilisées pour le traitement des eaux ; par leur grande capacité de complexation des métaux de transitions, notamment dans la récupération des métaux lourds dans les effluents nocifs industriels ou radioactifs dans les déchets nucléaires.

Les complexes base de Schiff sont utilisés dans le traitement de l'hypertension et la régulation du déficit en cuivre ou en phosphore chez l'être humain. Ainsi dans le traitement de certaines maladies, tels, le diabète, le sida et le cancer ainsi que dans l'élimination des éléments métallique considérés toxiques dans l'organisme vivant [20].

Les complexes bases de Schiff ont plusieurs applications en biologie, comme agent anti bactérien, antifongique et anti tumoraux [20].

Ces complexes sont employés dans plusieurs types de réactions telles que les réactions d'époxydation, d'hydrolyse, et des réactions de décomposition.

Les complexes de Co (II) à base de Schiff sont utilisés dans l'époxydation d'oléfine. Certains complexes de cuivre attachés à des acides aminés augmentent le taux d'hydrolyse (10 à 50 fois) plus que l'ion Cu (II) seul [9,11].

La métallurgie utilise des chélates dans certaines opérations d'enrichissements de minerais (flottations) ou de séparation [20].

Les complexes bases de Schiff sont utilisés notamment dans la dégradation de la résine (gomme) naturelle, comme initiateur d'émulsion polymérique et la copolymérisation des monomères de diényle et vinyle [21].

Ainsi dans le domaine de l'agriculture, ils interviennent comme engrais spéciaux, pesticides, ainsi ils possèdent une influence directe sur les métabolismes naturel tels que la photosynthèse d'où leur rôle dans le règne végétale [22].

I.V Les acides aminés

I.V.1 Définition

Comme leur nom l'indique, les acides aminés (ou aminoacides) sont des molécules qui possèdent une fonction acide carboxylique et une fonction amine primaire portée par le même atome de carbone. Ils diffèrent par la nature de la chaîne latérale (R) [23].

Dans le monde vivant, on a deux catégories :

➤ La première comprend vingt α -aminoacides constitutifs des protéines (c'est la chaîne latérale qui est prise en compte pour le classement de ces vingt acides aminés car c'est la seule variable).

Cette catégorie répond à la formule générale suivante :

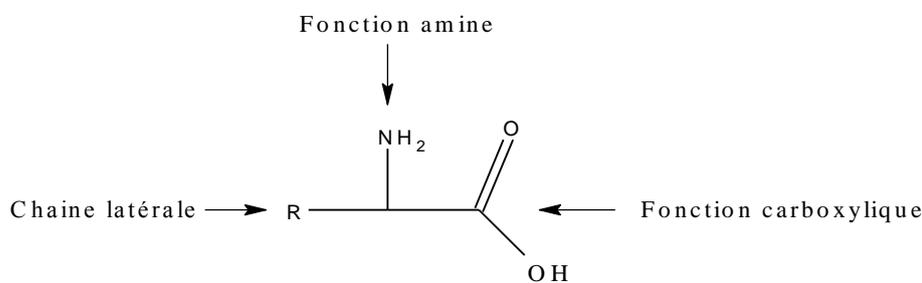


Figure I.9 :Formule générale des acides aminés.

La deuxième catégorie rassemble tous les autres aminoacides, ceux que l'on trouve à l'état libre.

Les propriétés réactionnelles des acides aminés sont liées aux amines et aux acides carboxyliques liés au carbone α et éventuellement aux groupements présents dans la chaîne latérale [24].

I.V.2 La classification des α -aminoacides

- α -aminoacides non polaires ou hydrophobes : ce groupe rassemble les aminoacides à chaîne latérale exclusivement hydrocarbonée, aliphatique ou aromatique.
- α -aminoacides polaire ou hydrophiles :
 - À chaîne latérale hydrophile neutre (à chaîne latérale aliphatique ou aromatique).
 - À chaîne latérale hydrophile basique (contient deux aminoacides à chaîne latérale).
 - À chaîne latérale hydrophile acide (dans ce dernier groupe, on trouve deux aminoacides aliphatiques) [25].

I.VI Méthodes de caractérisation**I.VI.1 UV-Visible****➤ Définition**

La spectroscopie UV-Visible est la plus ancienne des méthodes d'analyse de la spectroscopie moléculaire. Cette méthode est fondée sur le phénomène d'absorption d'énergie lumineuse par un échantillon donné, qui est lié aux transitions électroniques qui sont susceptible de se produire entre différents niveaux d'énergie. A l'état fondamental, un électron absorbe une radiation d'une énergie E lui permettant d'atteindre un niveau d'énergie supérieure (état excité) [19].

Pour l'UV les radiations sont entre 200 nm et 400 nm, et les radiations Visibles sont comprises entre 400 et 800 nm [26].

➤ Préparation de l'échantillon

Pour enregistrer un spectre UV-Visible, on prépare une solution diluée de concentration définie, que l'on introduit dans une cuve en quartz (le quartz n'absorbe pas dans l'UV) à l'intérieur d'un spectrophotomètre. L'échantillon est traversé par un faisceau lumineux et un détecteur mesure pour chaque longueur d'onde, l'intensité avant et après absorption (I_0 et I). Le spectre UV-Visible est constitué par le courbe $\log(I/I_0) = f(\lambda)$, λ étant exprimé en nm. Il se présente sous la forme de bandes larges que l'on caractérise par leurs longueurs d'onde au maximum d'absorption (λ_{\max}) et leurs coefficients d'absorbance (ϵ). Ces paramètres sont exprimés par la loi de Beer-Lambert [26].

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

Où:

A : absorbance.

I_0 : Intensité du faisceau lumineux incident.

I : Intensité du faisceau lumineux transmis.

ϵ : Coefficient d'absorption ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).

C : Concentration de la solution analysée (mol/l).

l : épaisseur de la cuve (1cm).

On considère en général que cette loi est vérifiée lorsque l'absorbance est inférieure à 2.

➤ **Appareillage**

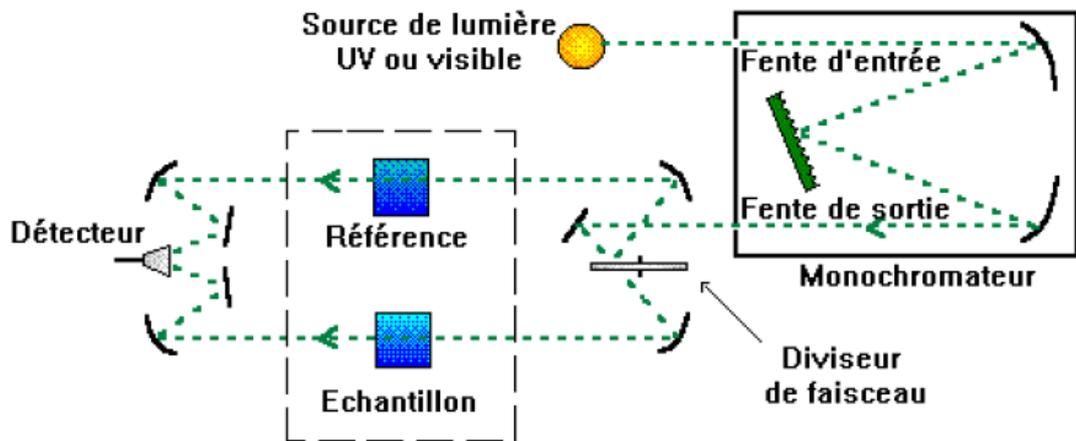


Figure I.10 : Principe de l'UV- Visible.

I.VI.2 Infrarouge

➤ **Définition**

La spectroscopie infrarouge, tout comme la spectroscopie UV-Visible est une spectroscopie d'absorption. Cependant une radiation infrarouge n'a pas une énergie suffisante pour exciter les électrons de valence d'une molécule, mais elle est capable d'introduire des transitions entre différents niveaux énergétiques de vibration ou de rotation des atomes autour de leurs positions moyennes.

Les radiations infrarouges constituent la partie du spectre électromagnétique dont les longueurs d'ondes sont supérieures à celles du Visible et inférieures à celles des ondes radio-ultracourtes. Le domaine qui représente le plus grand intérêt pour les chimistes s'étend de 4000 cm^{-1} à 400 cm^{-1} [26].

➤ **Appareillage**

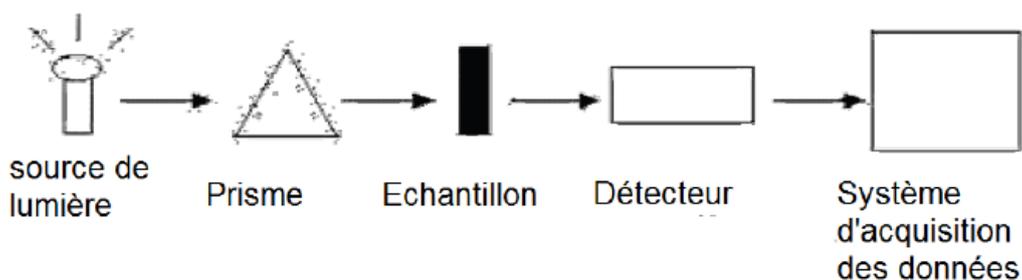


Figure I.11 : Dispositif de l'infrarouge.

Chapitre II

Partie expérimentale

Synthèse et caractérisation

II.I Synthèse des ligands L₁ et L₂

Nous avons tenté d'isoler les ligands par réaction de condensation entre l'acide aminé et le salicylaldéhyde comme c'est décrit dans la littérature [27], mais les ligands restent en solution et ne précipitent pas. Nous n'avons pas pu les isoler et les purifier par chromatographie sur colonne pour des raisons techniques. Les complexes ont donc été synthétisés par la méthode in-situ.

II.II Synthèse des complexes M-L₁

On dissout 1mmol de la leucine (0,13g) et 1mmol de l'hydroxyde de sodium dans 5ml d'eau, d'autre part on dissout 1mmol de salicylaldéhyde (0,14ml) dans 5ml d'éthanol, une couleur jaune est observé immédiatement, cette solution est portée à reflux et sous agitation dans un ballon de 250 ml à une température de 50°C, pendant 30min. le mélange de couleur jaune montre la formation du ligand.

A ce mélange, on rajoute 1mmol de chlorure métallique (0,199g de CuCl₂, 0,237g de NiCl₂, 0,238g de CoCl₂) dissout dans 5ml d'eau, on observe un précipité immédiatement (couleur verte dans le cas du cuivre, vert clair pour le nickel et orange marronné pour le cobalt).

Le mélange est porté à reflux pendant 1h30, puis refroidi à température ambiante. Le précipité est récupéré par filtration, lavé plusieurs fois avec un mélange (eau-éthanol) et enfin séché sous vide.

Le mécanisme de formation du ligand L₁ est représenté dans le schéma suivant :

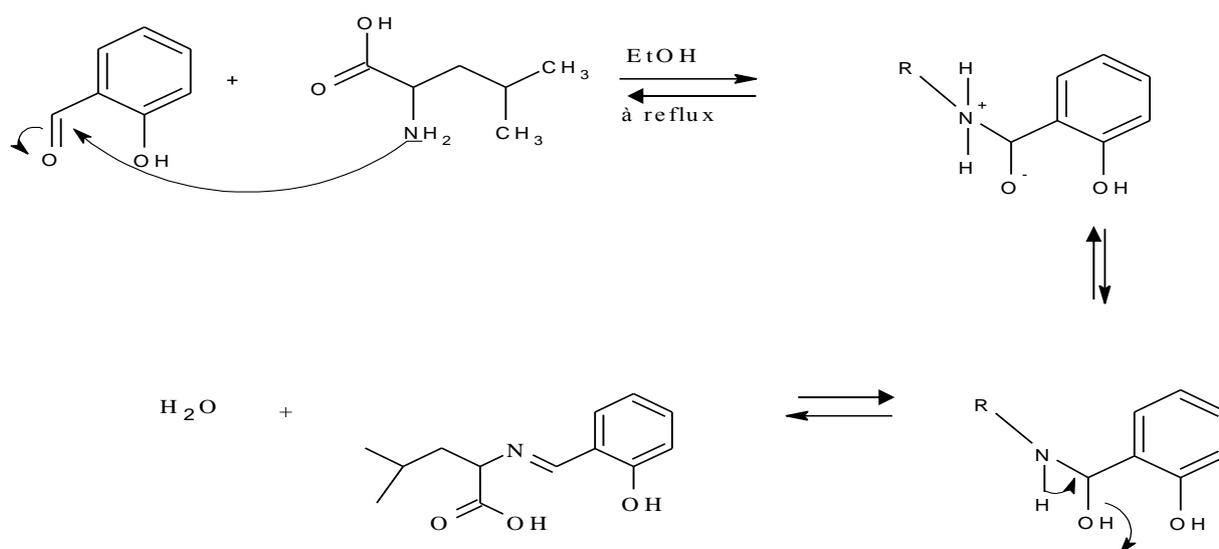
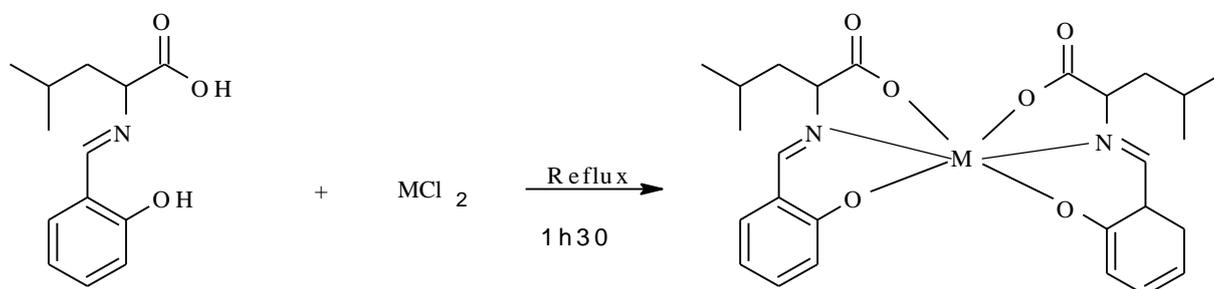


Figure II.1 : réaction de synthèse du ligand L₁.

Où R ((CH₃)₂CHCH₂CHCOOH)).

La formation du complexe est représenté dans la figure suivant :



M=Cu, Ni, Co

Figure II.2 : Synthèse des complexes.

II.III Synthèse des complexes M-L₂

On introduit 1mmol d'arginine (0,174g) et 1mmol d'hydroxyde de sodium dissout dans 7ml d'eau dans un ballon de 250ml, puis on ajoute à cette solution 1mmol de salicylaldéhyde dilué dans 7ml d'éthanol, une coloration jaune est aussitôt apparu. Le mélange est maintenu sous une agitation magnétique et à reflux pendant 30min.

On ajoute 1mmol de chlorure métallique (0,199g de CuCl₂, 0,237g de NiCl₂, 0,238g de CoCl₂), le mélange est maintenu sous reflux pendant 1h30. Enfin la solution est refroidi, on observe un précipité (couleur verte pour le cuivre, vert pistache pour le nickel et marron pour le cobalt), ce dernier est récupéré par filtration, lavé plusieurs fois avec un mélange (eau-éthanol) et enfin séché sous vide.

Le ligand c'est formé selon le mécanisme suivant :

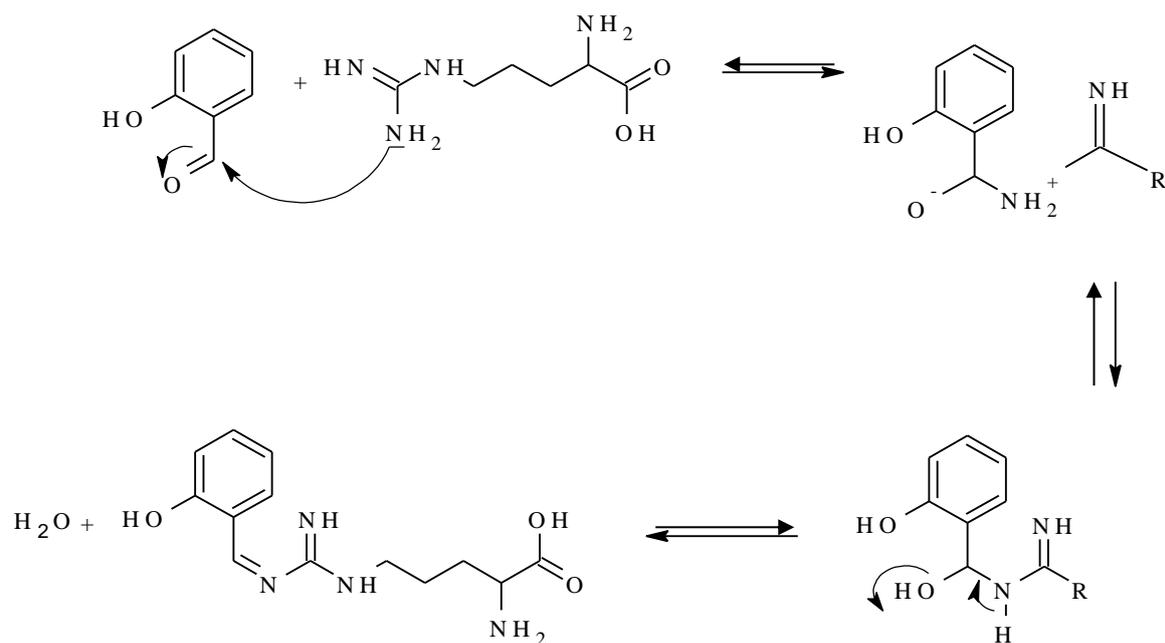
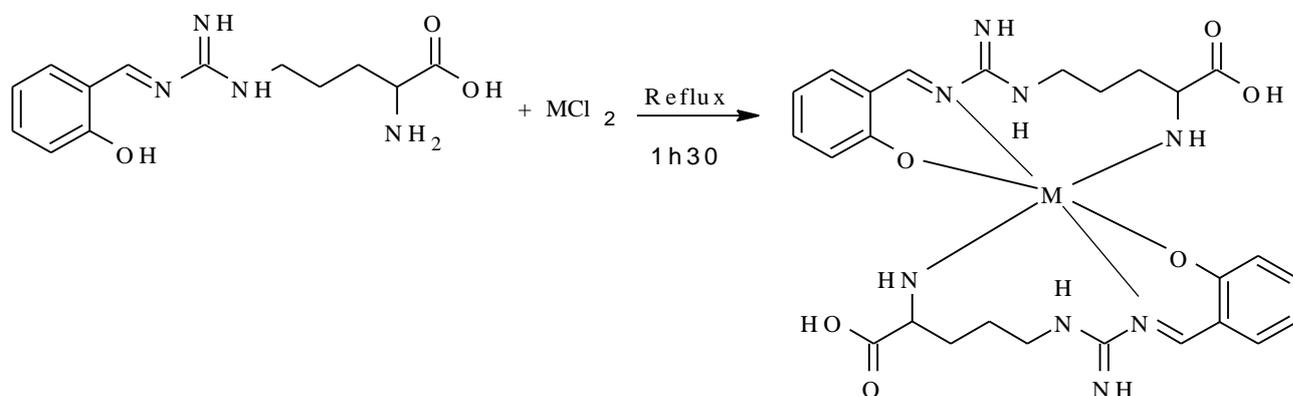


Figure II.3 : Réaction de synthèse du ligand L₂.

R étant la chaîne (NH(CH₂)₃CH NH₂ COOH).

Le mécanisme de formation des complexes M-L₂ :



M= Cu, Ni, Co

Figure II.4 : Synthèse des complexes.

II.IV Caractérisation

II.IV.1 Spectroscopie IR

La technique de spectroscopie infrarouge nous a permis de déterminer les différents groupements fonctionnels présents dans nos produits.

Les analyses ont été effectuées à l'aide d'un appareil de type SHIMADZU entre 4000-400 cm^{-1} . Les échantillons ont été analysés sous forme de pastilles de KBr.

II.IV.1.1 Spectroscopie IR des complexes M-L₁

Les spectres infrarouges des complexes formés avec le ligand L₁ sont représentés sur les **Figures II.5, II.6 et II.7**.

Des larges bandes d'absorptions correspondant à l'élongation du groupement (**O-H**) sont observées à 3352 cm^{-1} , 3342 cm^{-1} et 3425 cm^{-1} pour les complexes de Co, Ni, Cu respectivement [27].

La vibration d'élongation du groupement (**=C-H**) aromatique se présente vers 2958 cm^{-1} . Autour de 2962 cm^{-1} apparaît la bande de vibration d'élongation asymétrique de (**CH₃**), celles du groupement (**C-H**) aliphatique sont observées aux environs de 2899 cm^{-1} .

La vibration d'élongation du groupement (**C=O**) est observée à 1650 cm^{-1} . Des pics intenses à 1639, 1649 et 1645 cm^{-1} respectivement pour les trois complexes de Co, Ni, Cu, ils sont attribués à l'élongation du groupement azométhine (**C=N**) [27].

Le domaine 1444-1633 cm^{-1} est le siège de la vibration d'élongation des liaisons (**C=C**) aromatiques. Une autre bande à 1446 cm^{-1} qui est en accord avec le déplacement dans le plan du groupement (**C-H₂**).

Des pics intenses sont observés aux environs de 1384, 1382, 1330 cm^{-1} attribués à l'élongation du groupement (**C-O**) phénolique, correspondants aux complexes de Co, Ni, Cu respectivement.

La vibration d'élongation de la liaison (**C-O**) aliphatique du groupement carboxylique présente des pics intenses à 1384 cm^{-1} pour les complexes de Co et de Ni et à 1330 cm^{-1} pour le complexe de Cu. Aux environs de 1336 cm^{-1} apparaît la bande de vibration de déformation dans le plan du groupement (**C-H**).

Dans le domaine 1255-1296 cm^{-1} apparaissent les bandes de vibration du groupement (C-O) aromatique. Entre 1037 cm^{-1} et 1188 cm^{-1} apparaissent les bandes de vibration d'élongation de la liaison (C-N) aliphatique.

L'intervalle 800-1500 cm^{-1} , est le siège des bandes de vibration d'élongation du groupement (C-C) [18].

Dans le domaine des faibles nombres d'ondes apparaissent les vibrations d'élongation des liaisons métal-azote et métal-oxygène qui confirment la formation des complexes.

Les principales bandes de vibration sont regroupées dans le **Tableau II.1**.

Tableau II.1 : Les principales bandes d'absorption des trois complexes M-L₁.

ν (cm^{-1})	O-H	C=O	C=N	C=C	C-O	M-N	M-O
CuL₁	3425m	1650F	1645F	1444-1633F	1330F	521f	407f
NiL₁	3342F	1650F	1649F	1444-1633F	1382F	565f	422f
CoL₁	3352F	1650F	1639F	1444-1633F	1384F	552f	420f

F : Fort, f : faible, m : moyen.

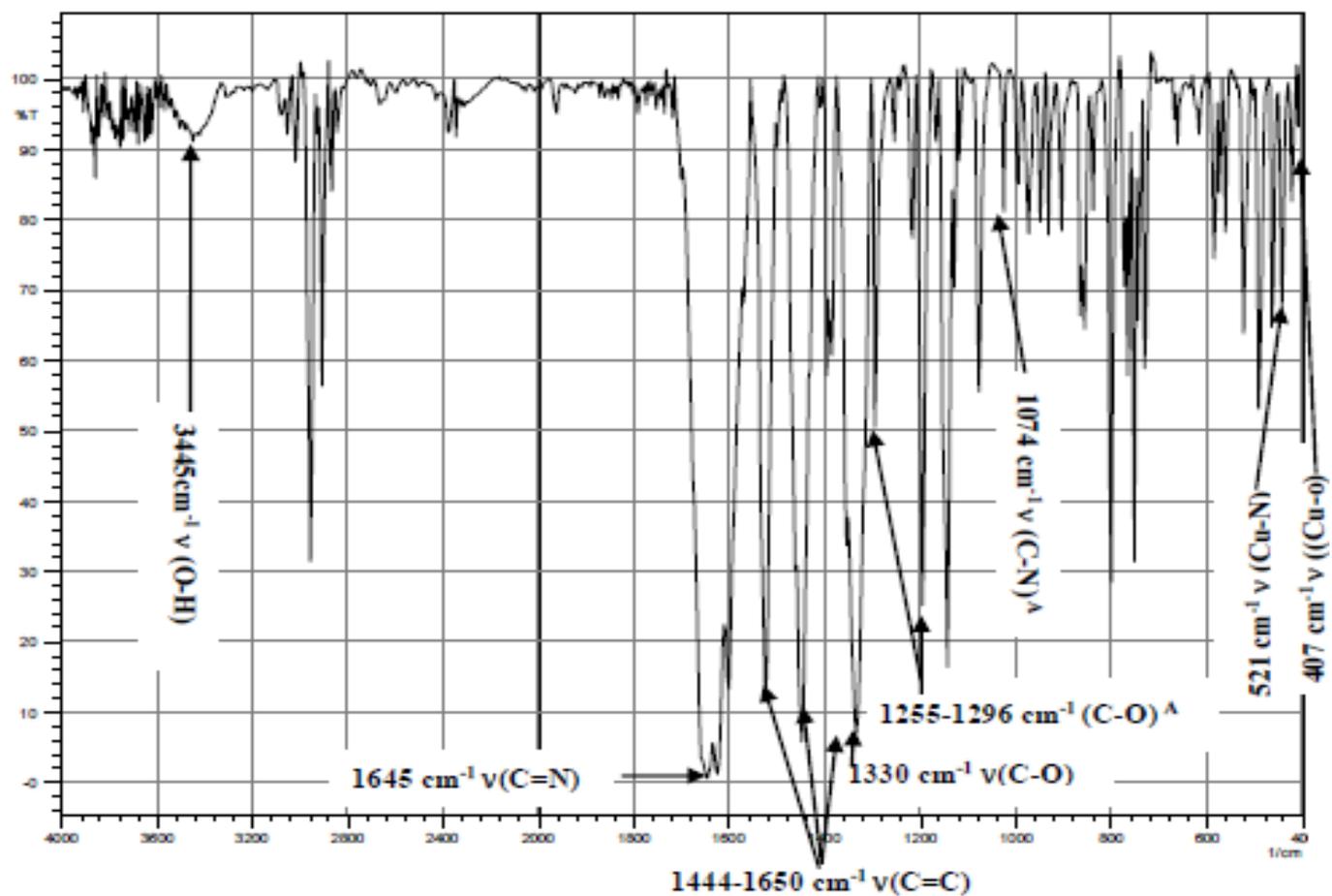


Figure II.5 : Spectre IR du complexe Cu-L₁.

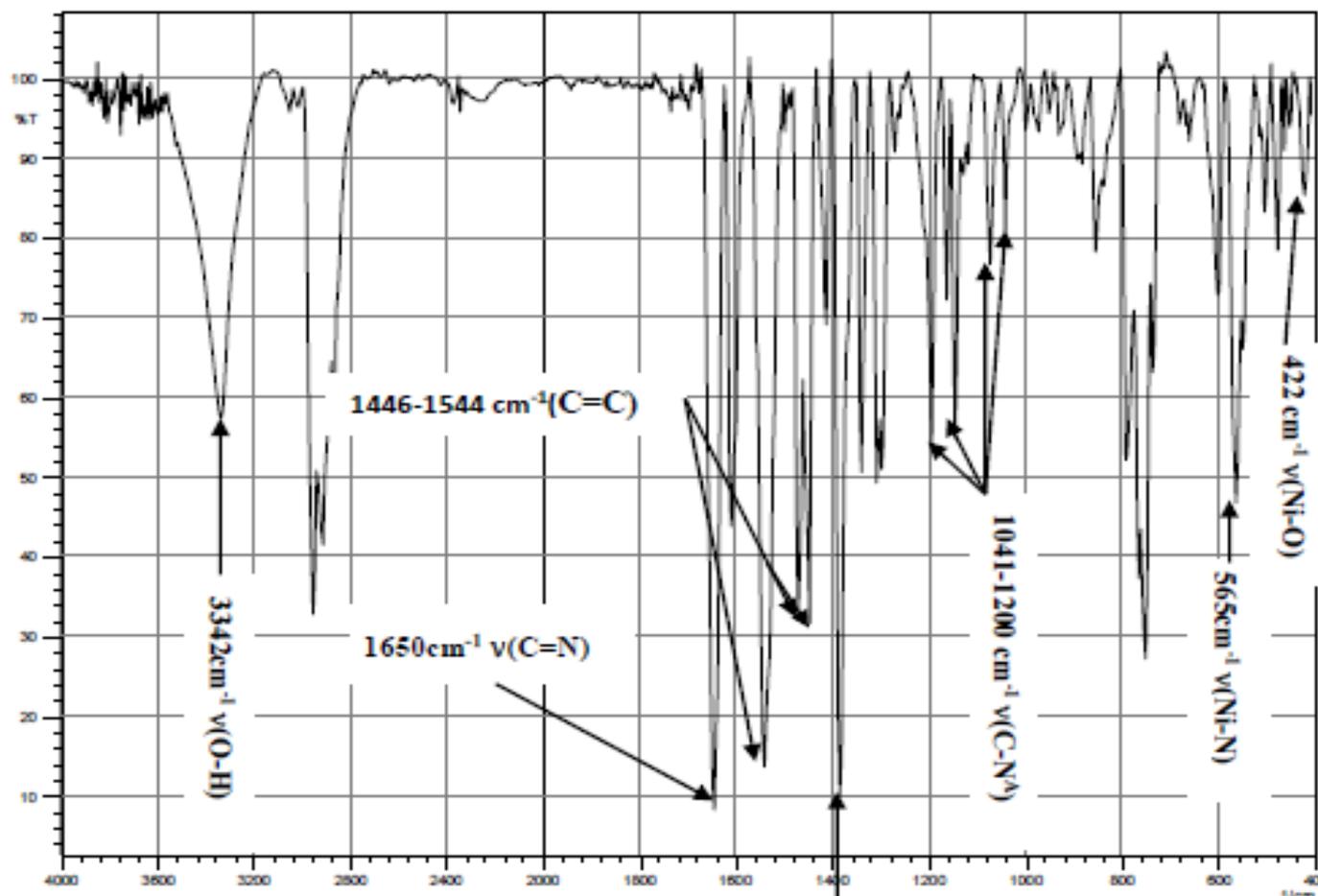


Figure II.6 : Spectre IR du complexe Ni-L₁.

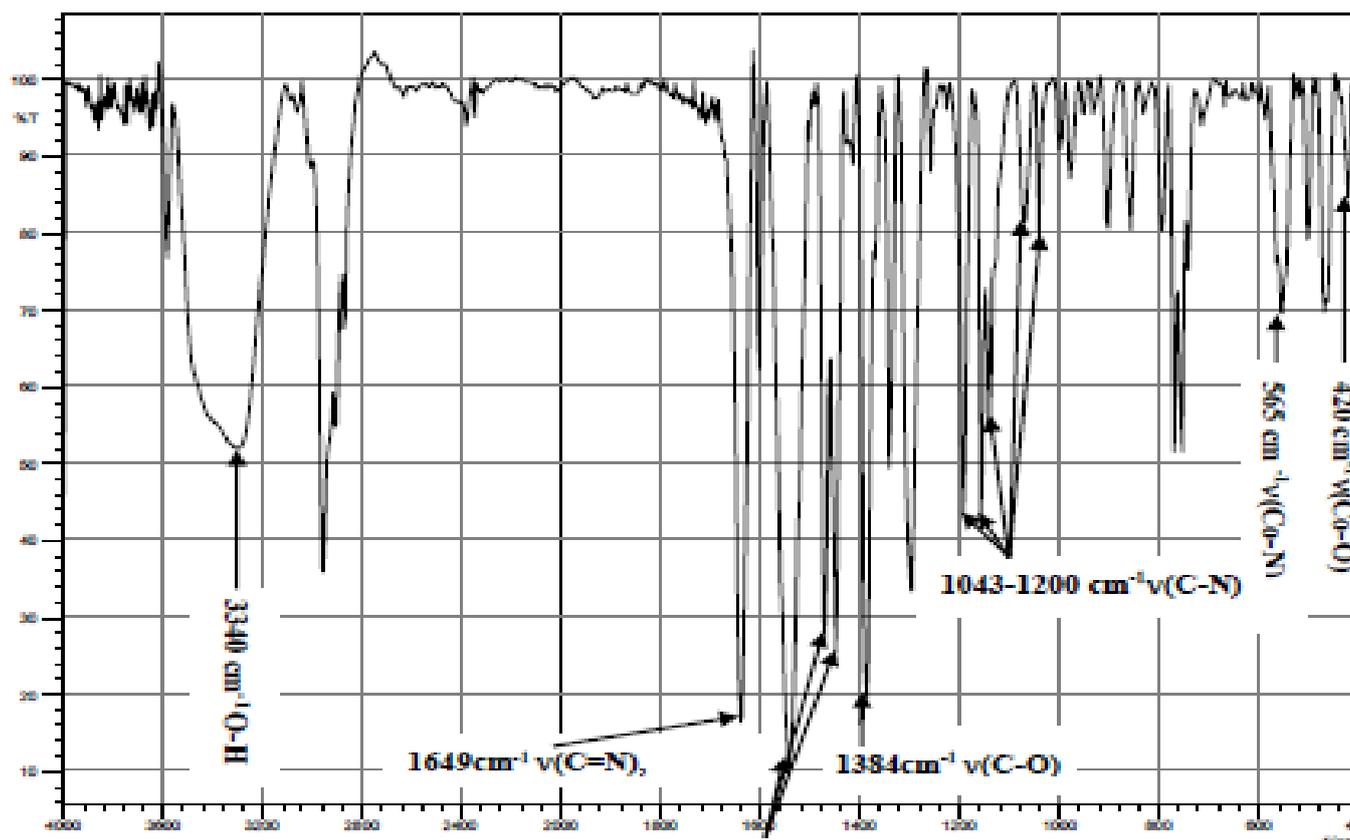


Figure II.7 : Spectre IR du complexe Co-L₁.

II.IV.1.2 Spectroscopie IR des complexes M-L₂

Les spectres d'absorption IR des trois complexes M-L₂ (M= Cu, Ni, Co) sont représentés sur les **Figures II.8, II.9 et II.10**.

Les bandes caractéristiques de vibration du groupement (**N-H**) secondaire apparaissent à 3452 cm⁻¹ pour le Cu, 3401 cm⁻¹ pour le Ni et 3418 cm⁻¹ pour Co [28].

Celle de l'élongation (**=C-H**) aromatique d'intensité variable est entre 3080-3030 cm⁻¹ pour les trois complexes.

La vibration d'élongation du groupement (**CH₂**) aliphatique avec une faible intensité est aux alentours de 2820 cm⁻¹ pour Cu, 2883 cm⁻¹ pour Ni et 2878 cm⁻¹ pour le Co.

La vibration du groupement(**C=O**) de la fonction acide apparaît entre 1709cm⁻¹ et 1691 cm⁻¹pour les trois complexes.

L'absorption de la fonction imine (**C=N**) pour les complexes de Cu, Ni et Co apparaissent respectivement à 1615cm⁻¹, 1651cm⁻¹, 1647cm⁻¹.

La bande d'absorption de la liaison (**C=C**) aromatique est entre 1600cm⁻¹et 1468cm⁻¹.

La bande de vibration d'élongation de la liaison (**C-O**) de l'acide carboxylique de forte intensité apparaît à 1434cm^{-1} pour le complexe de Cu, 1452cm^{-1} pour celui de Ni et 1449cm^{-1} pour celui du Co.

On aperçoit aussi des bandes de vibration de la liaison (**C-H**) aux alentours de 1340cm^{-1} , et celles de la liaison (**C-O**) phénolique sont aux environs de 1212cm^{-1} pour Cu, 1220cm^{-1} pour Ni, et 1252cm^{-1} pour Co.

Les bandes de vibration d'élongation des liaisons (**C-N**), (**C-NH**), (**C-NH₂**) sont entre 1220 et 1020cm^{-1} . La bande de vibration d'élongation de la liaison (**C-C**) est à 853cm^{-1} pour le complexe de Cu, 850cm^{-1} pour celui de Ni, et 850cm^{-1} pour celui de Co.

La bande d'absorption de déformation de la liaison (**C-H**) aromatique d'intensité variable se présente entre $700-800\text{cm}^{-1}$.

Le spectre présente aussi des bandes d'absorption de la liaison (**M-N**) ; 551cm^{-1} pour (**Cu-N**), et 529cm^{-1} pour (**Ni-N**), et 525cm^{-1} pour (**Co-N**). Et enfin les bandes d'absorption de la liaison (**M-O**) ; 424cm^{-1} pour (**Cu-O**), 421cm^{-1} pour (**Ni-O**), et 417cm^{-1} pour (**Co-O**) [18].

Le tableau suivant représente les principales bandes d'absorptions pour ces complexes :

Tableau II.2 : Les principales bandes d'absorption des complexes M-L₂.

ν (cm^{-1})	N-H	CH ₂	C=O	C=N	C-O	C-N	M-N	M-O
CuL₂	3452f	2820f	1709- 1691f	1615F	1434F	1220- 1020m	551f	424f
NiL₂	3401F	2883f	1709- 1691f	1651F	1452F	1220- 1020m	529m	435f
CoL₂	3382F	2878f	1709- 1691f	1647F	1449F	1220- 1020m	525m	417f

F : fort, f : faible, m : moyen.

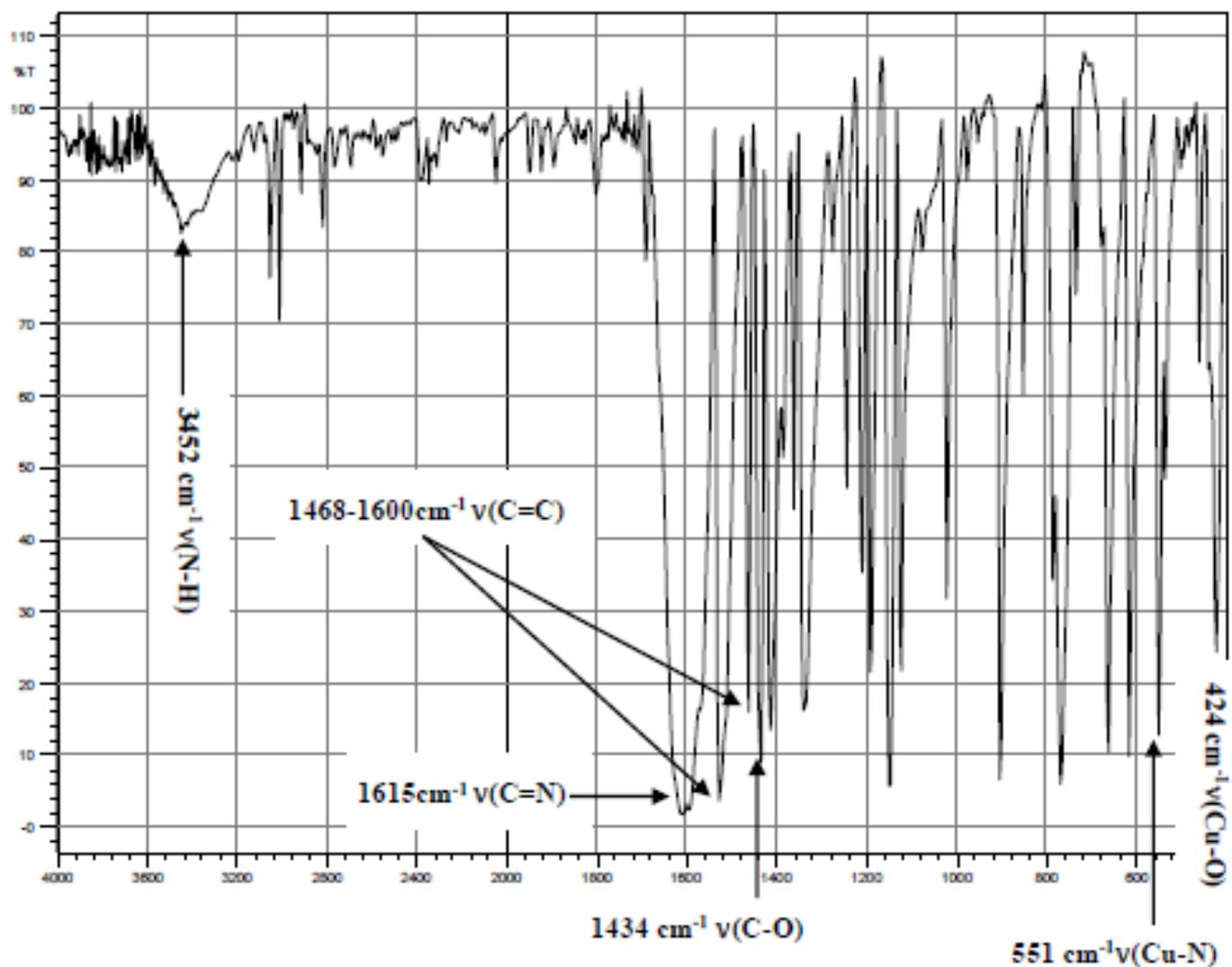
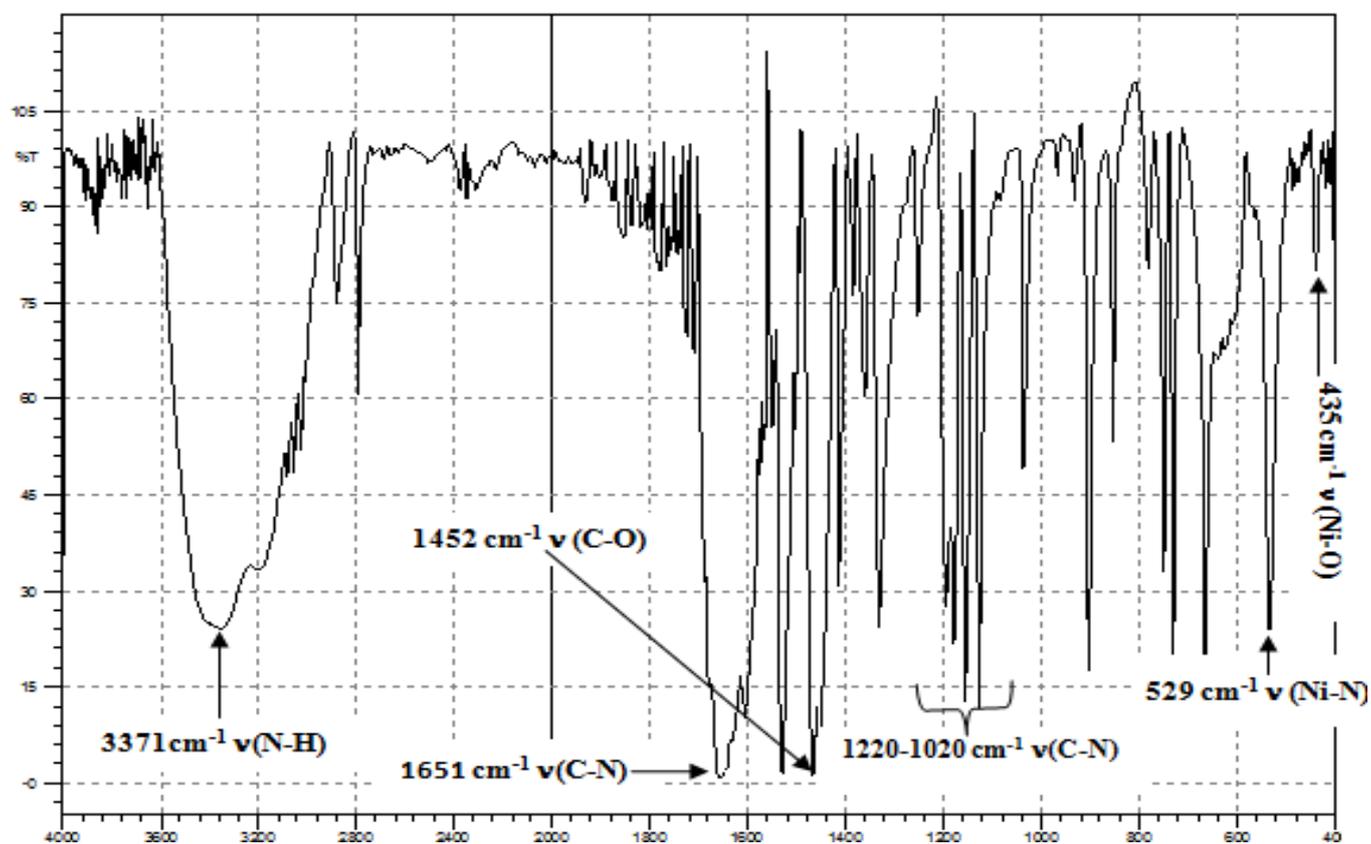
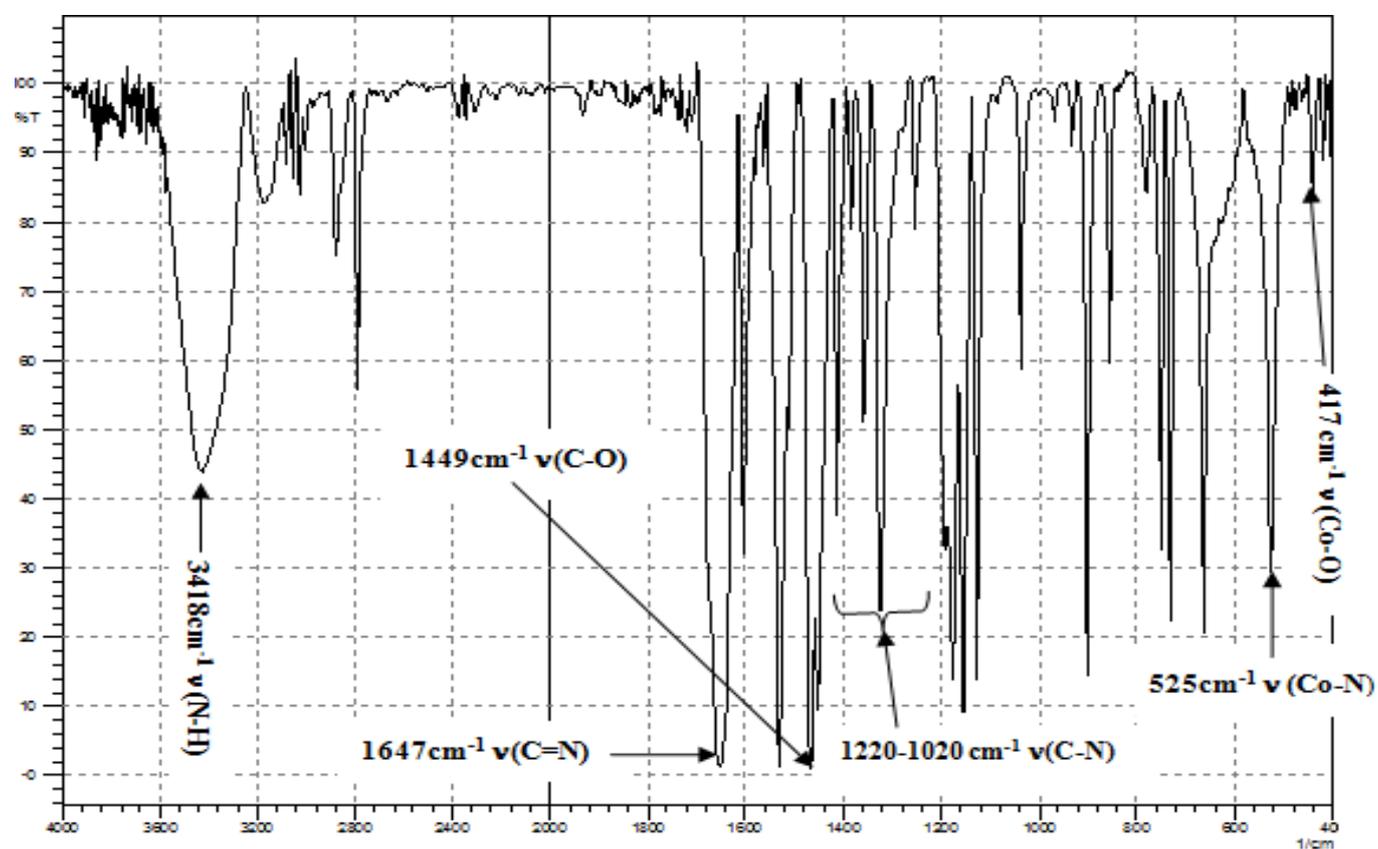


Figure II.8 : Spectre IR du complexe Cu-L₂.

Figure II.9 : Spectre IR du complexe Ni-L₂.Figure II.10 : Spectre IR du complexe Co-L₂.

II.IV.2 Spectroscopie UV-Visible

Les différents spectres UV-Visible des complexes sont enregistrés en solution dans le DMSO.

Les bandes d'absorption intra- ligand $\pi \rightarrow \pi^*$ apparaissent dans le domaine de l'UV sous forme de bandes très intenses.

II.IV.2.1 Spectroscopie UV-Visible des complexes M-L₁

➤ Spectre UV-Visible du complexe Cu-L₁

Les spectres d'absorption du complexe Cu- L₁, montrent deux bandes d'absorption, une dans le domaine de l'UV et une autre dans le Visible.

La première vers 671 nm correspond à la transition ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_{1g}$, et la deuxième à 370 nm est due à une bande de transfert de charge. Ces bandes d'absorption sont caractéristiques d'une géométrie octaédrique autour du cuivre [27].

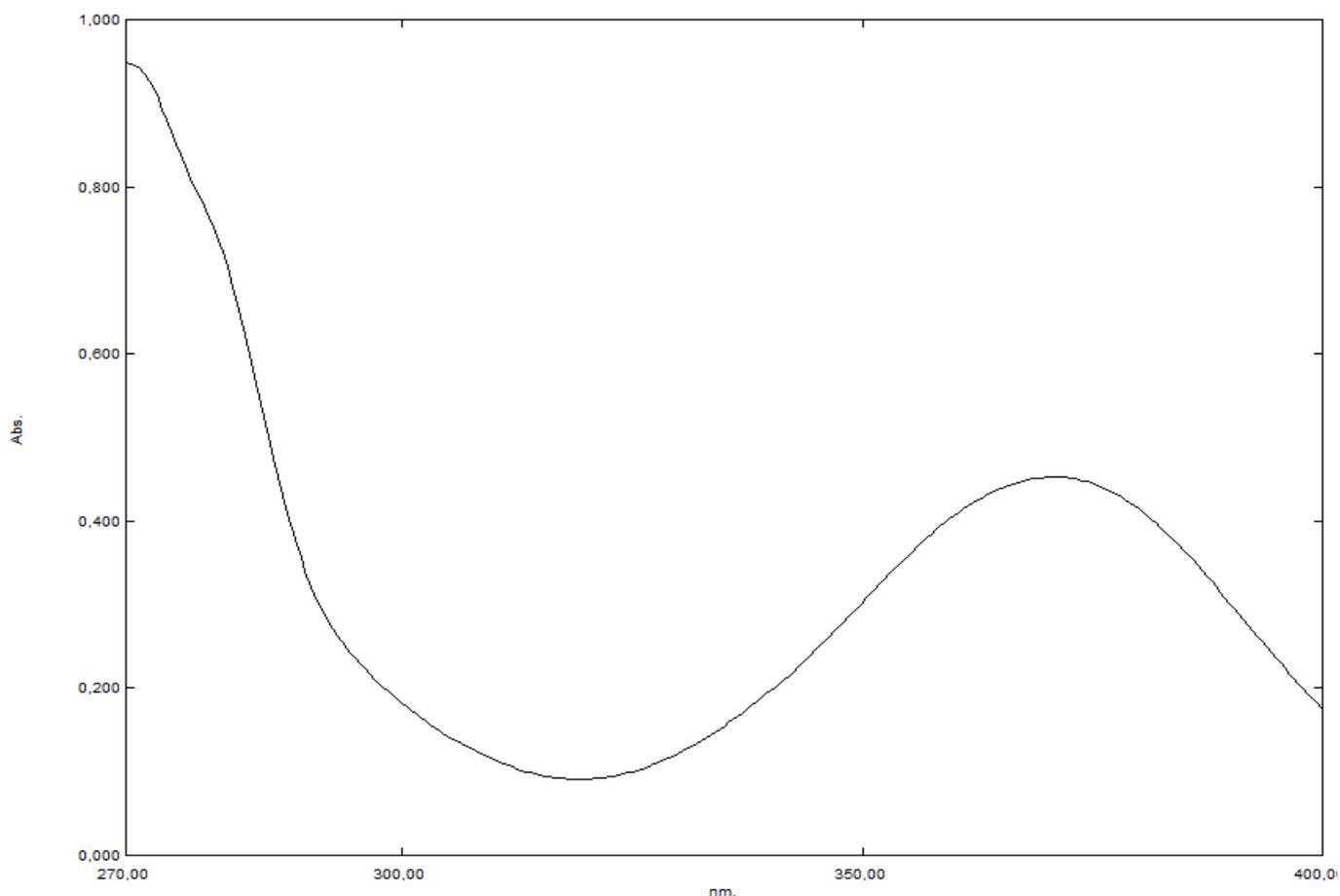


Figure II.11 : Spectre UV-Visible du complexe de Cu- L₁ (10⁻⁸ M).

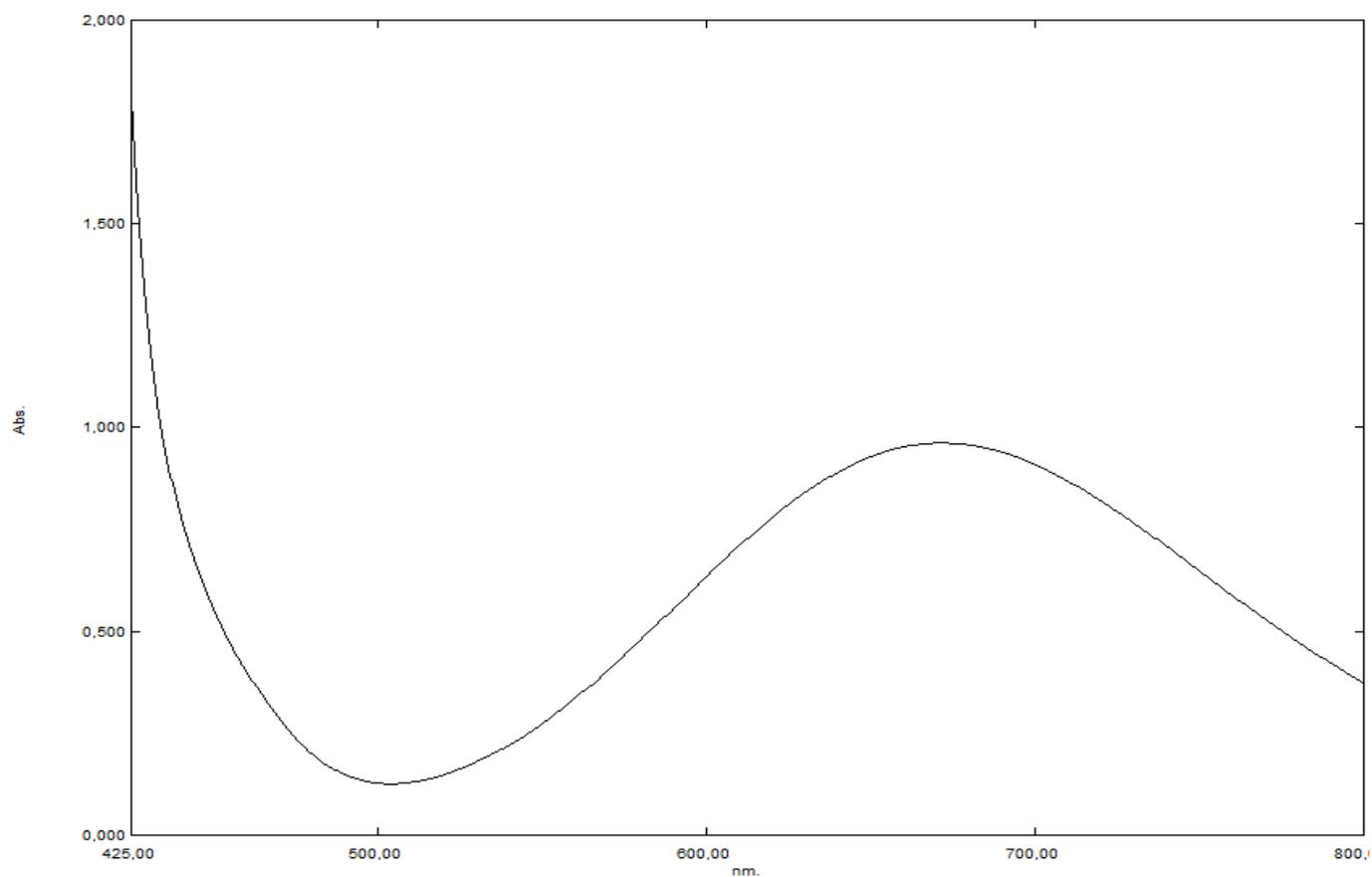


Figure II.12 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Cu-L₁ (10⁻² M).

➤ **Spectre UV-Visible du complexe Ni-L₁**

Les spectres d'absorptions électroniques du complexe Ni-L₁ laissent apparaître une bande d'absorption dans l'UV vers 372 nm due à la transition ${}^3A_{2g} \longrightarrow {}^3T_{1g}$ en accord avec une géométrie octaédrique autour du Ni(II).

Aucune autre bande d'absorption n'a été obtenue dans le Visible, ceci peut être dû à la faible solubilité de ce complexe [27].

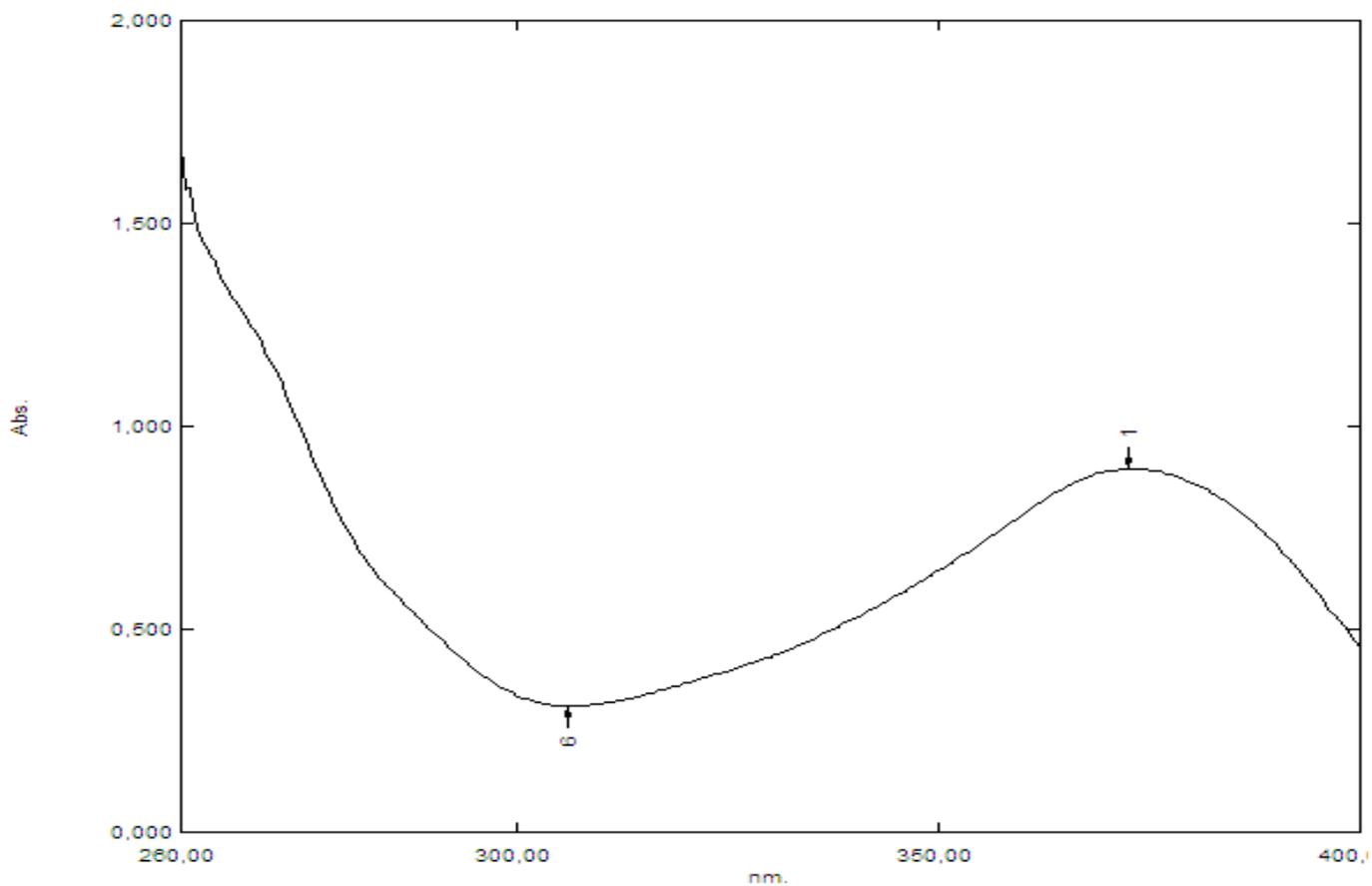


Figure II.13 : Spectre UV-Visible du complexe Ni-L₁ (10⁻⁸ M).

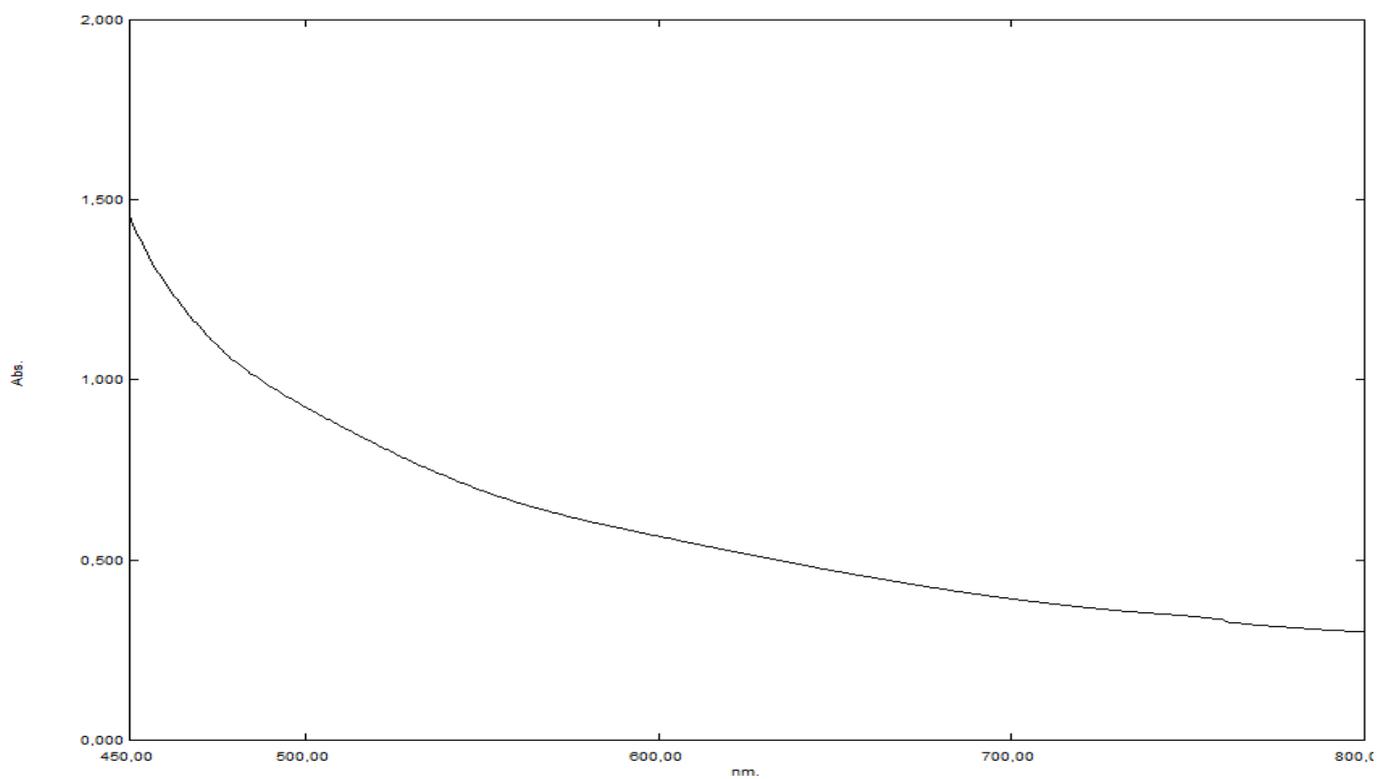


Figure II.14 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Ni-L₁ (10⁻² M).

➤ **Spectre UV-Visible du complexe Co-L₁**

Les spectres électroniques d'absorption du complexe Co-L₁, présente une seule bande d'absorption dans le domaine du Visible, à 542 nm qui correspond à la transition

${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}(P)$, caractéristique de la géométrie octaédrique du cobalt.

Dans le domaine de l'UV apparait une bande à 365 nm, elle est due à la transition

${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F)$ [27].

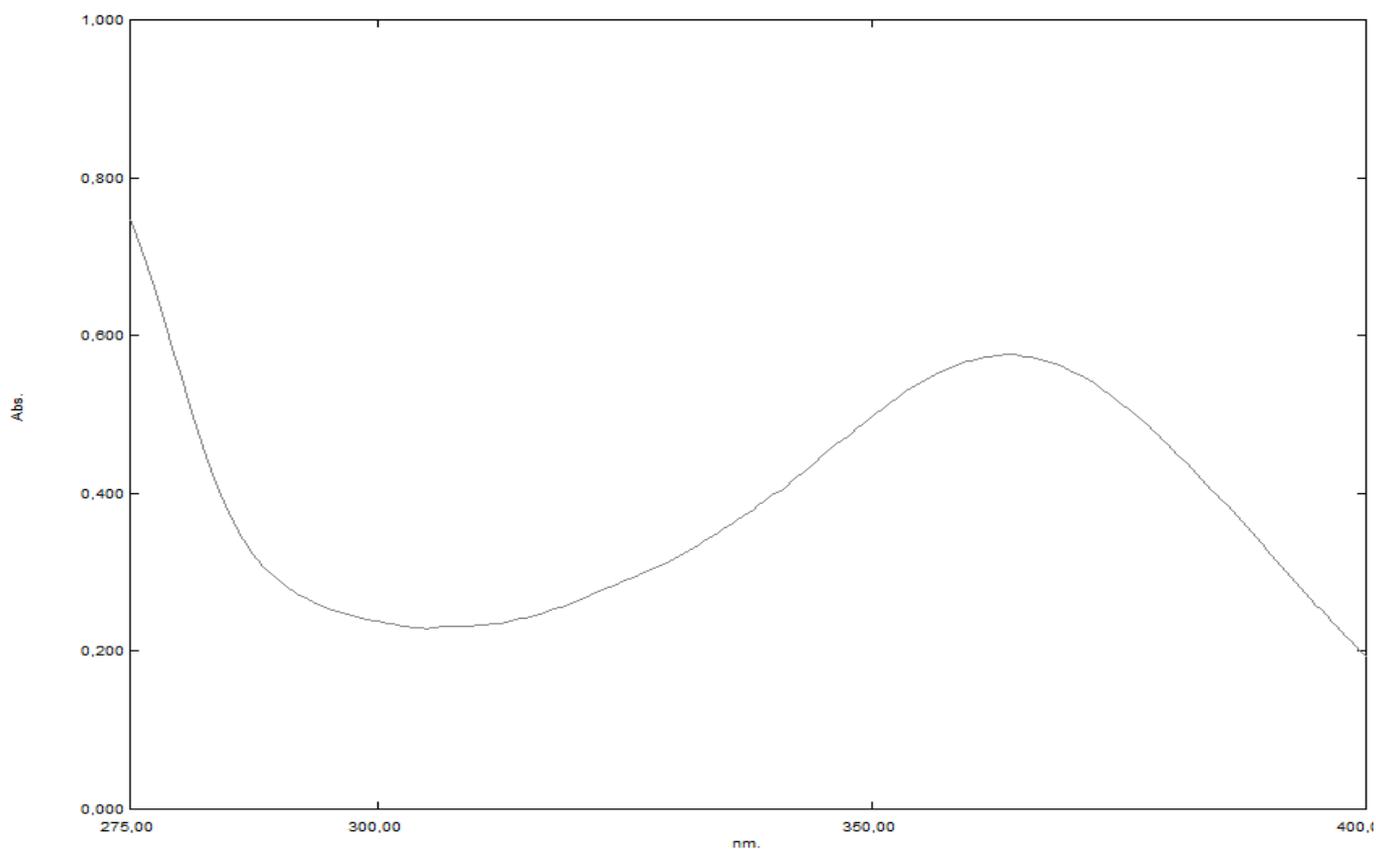


Figure II.15 : Spectre UV-Visible du complexe Co-L₁ (10^{-8} M).

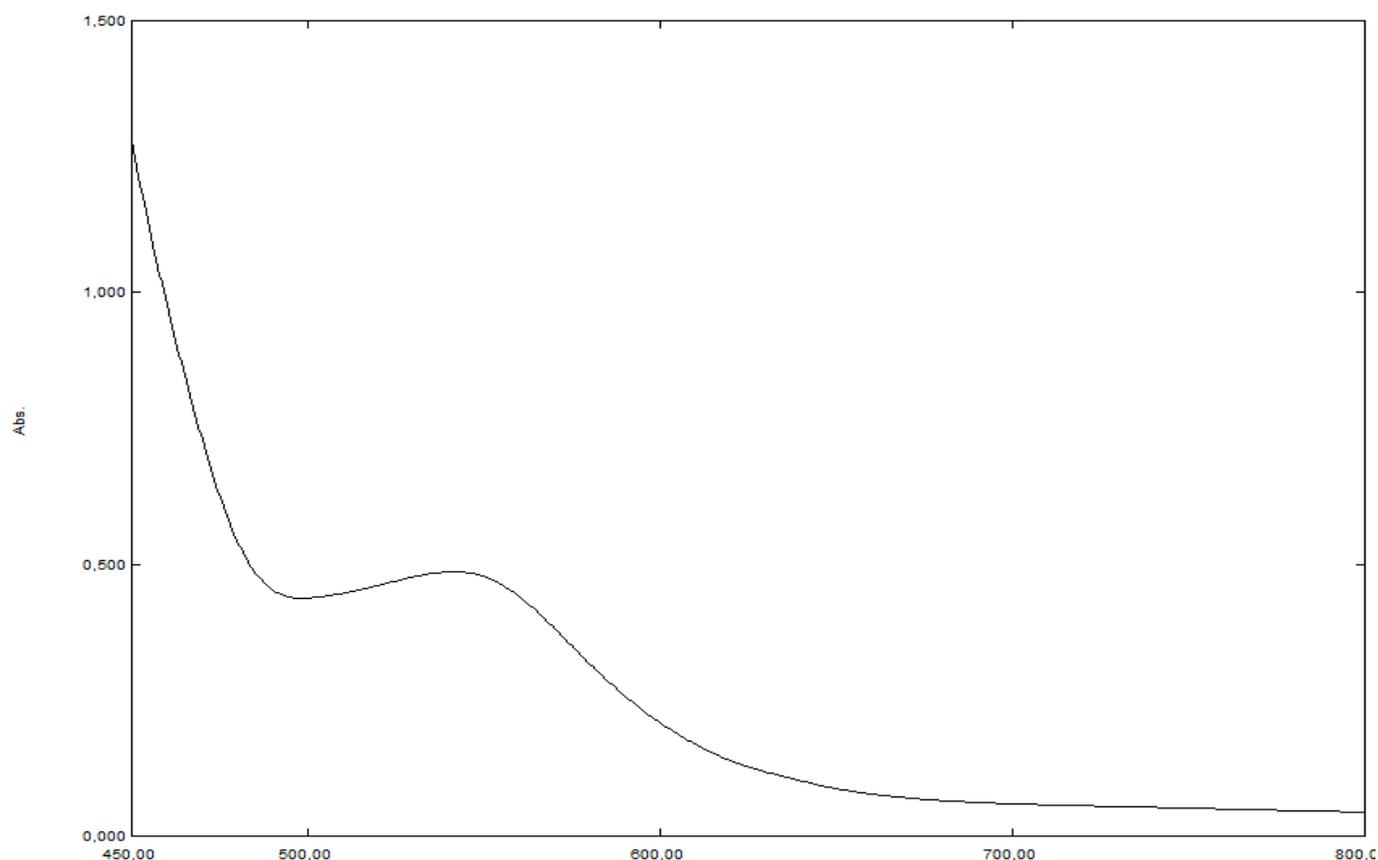


Figure II.16 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Co-L₁ (10⁻² M).

Tableau II.3 : Valeurs du spectre UV-Visible des complexes M-L₁.

Composés	Longueur d'onde (nm)	Transition
Cu-L ₁	671	${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_{1g}$
	370	Transfert de charge
Ni-L ₁	372	${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(F)$
Co-L ₁	542	${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}(P)$
	365	${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F)$

II.IV.2.2 Spectres UV-Visible des complexes M-L₂

➤ Spectre du complexe Cu-L₂

Le spectre électronique du complexe de cuivre présente une bande d'absorption dans le domaine du Visible à 688 nm due à la transition ${}^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$, ainsi qu'une bande dans le domaine de l'UV vers 384 nm attribuée à une bande de transfert de charge métal-ligand. Ces bandes d'absorption sont caractéristiques d'une géométrie octaédrique autour du cuivre [29].

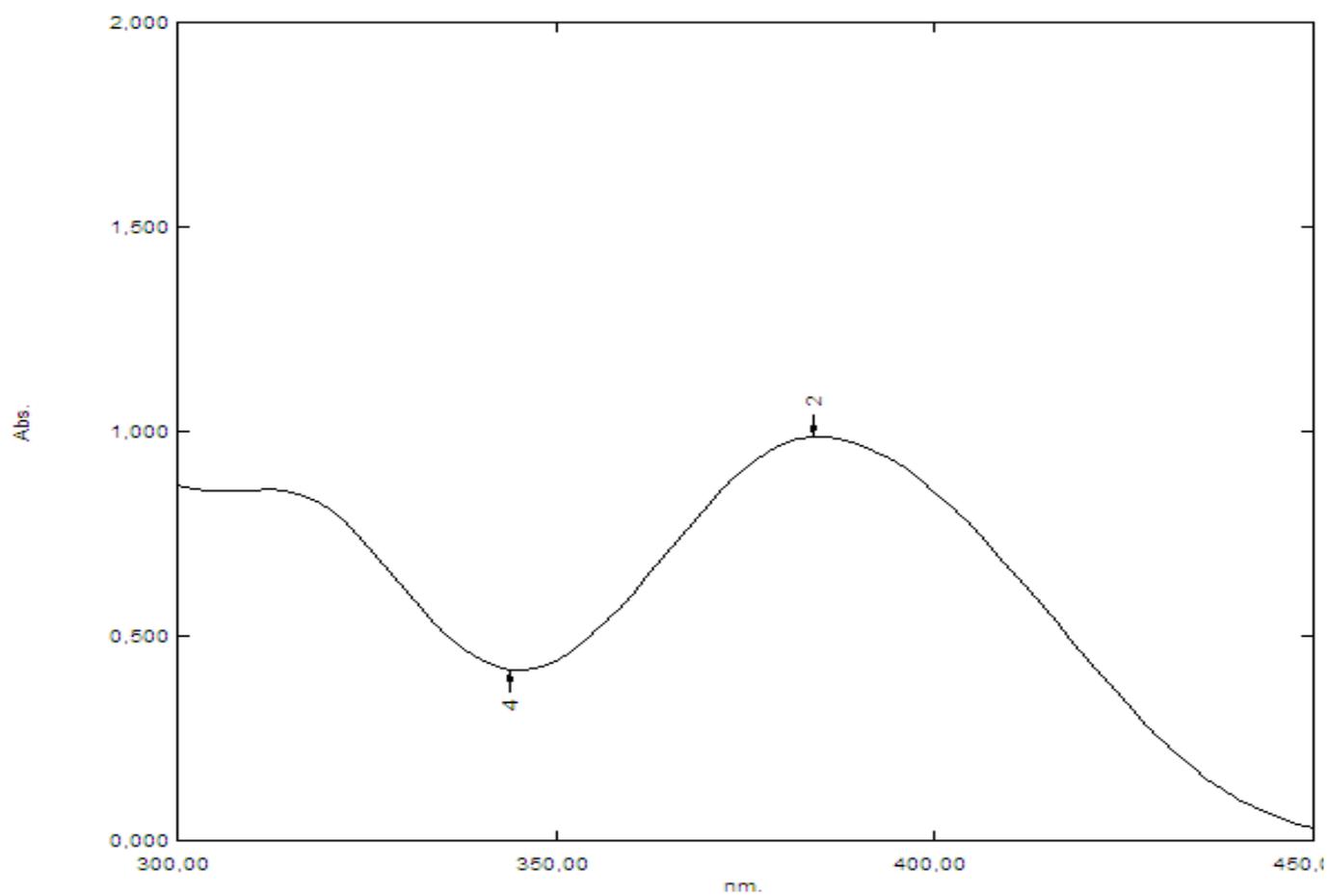


Figure II.17 : Spectre UV-Visible du complexe Cu-L₂ (10⁻⁸ M).

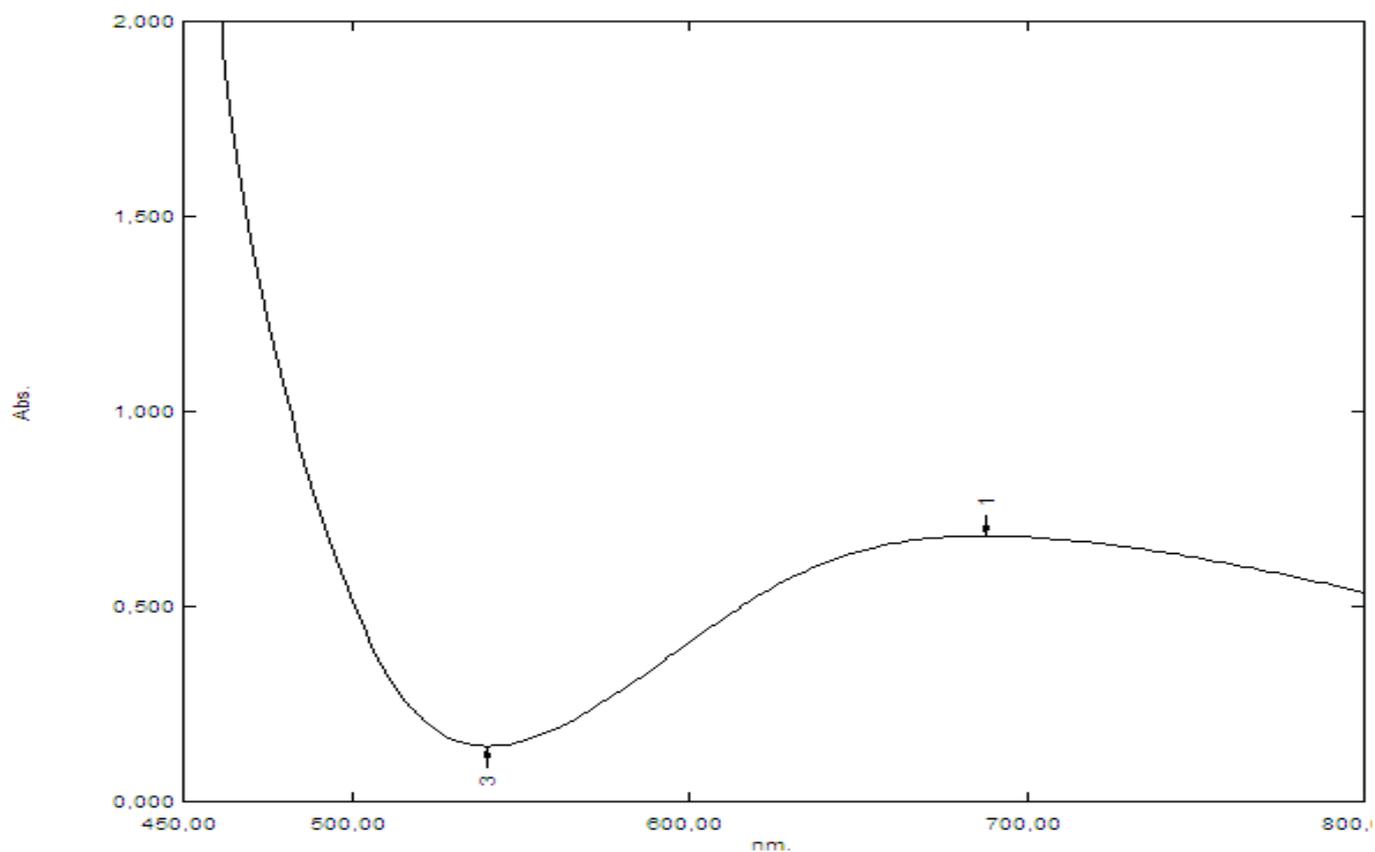


Figure II.18 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Cu-L₂ (10⁻² M).

➤ **Spectre du complexe Ni-L₂**

Les spectres électroniques du complexe de nickel présentent une bande d'absorption dans le domaine du Visible à 634 nm, elle est attribuée à la transition ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{2g}$.

Et une autre bande dans l'UV à 394 nm due à la transition ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(F)$. Ces bandes d'absorption sont caractéristiques d'une géométrie octaédrique autour du nickel [29].

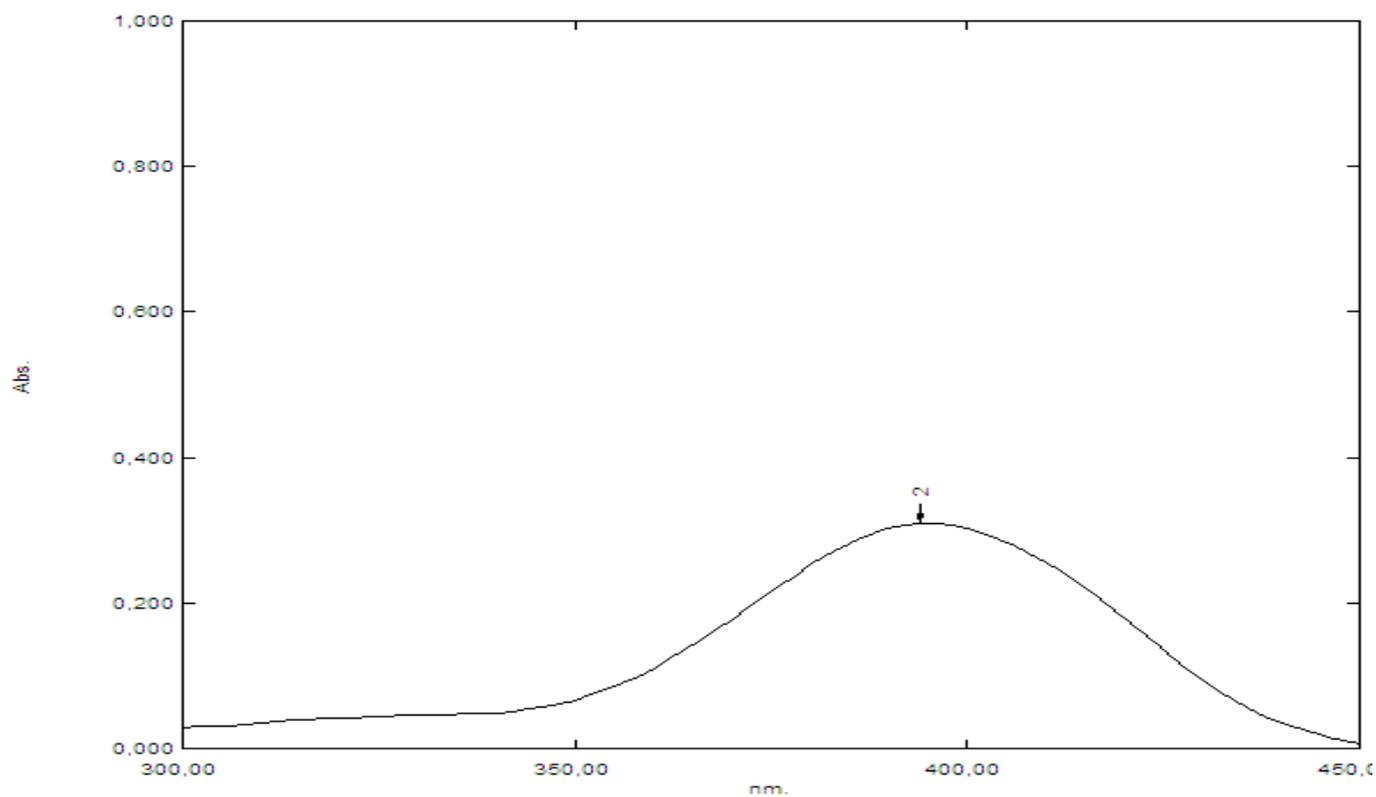


Figure II.19 : Spectre UV-Visible du complexe Ni-L₂ (10⁻⁸ M).

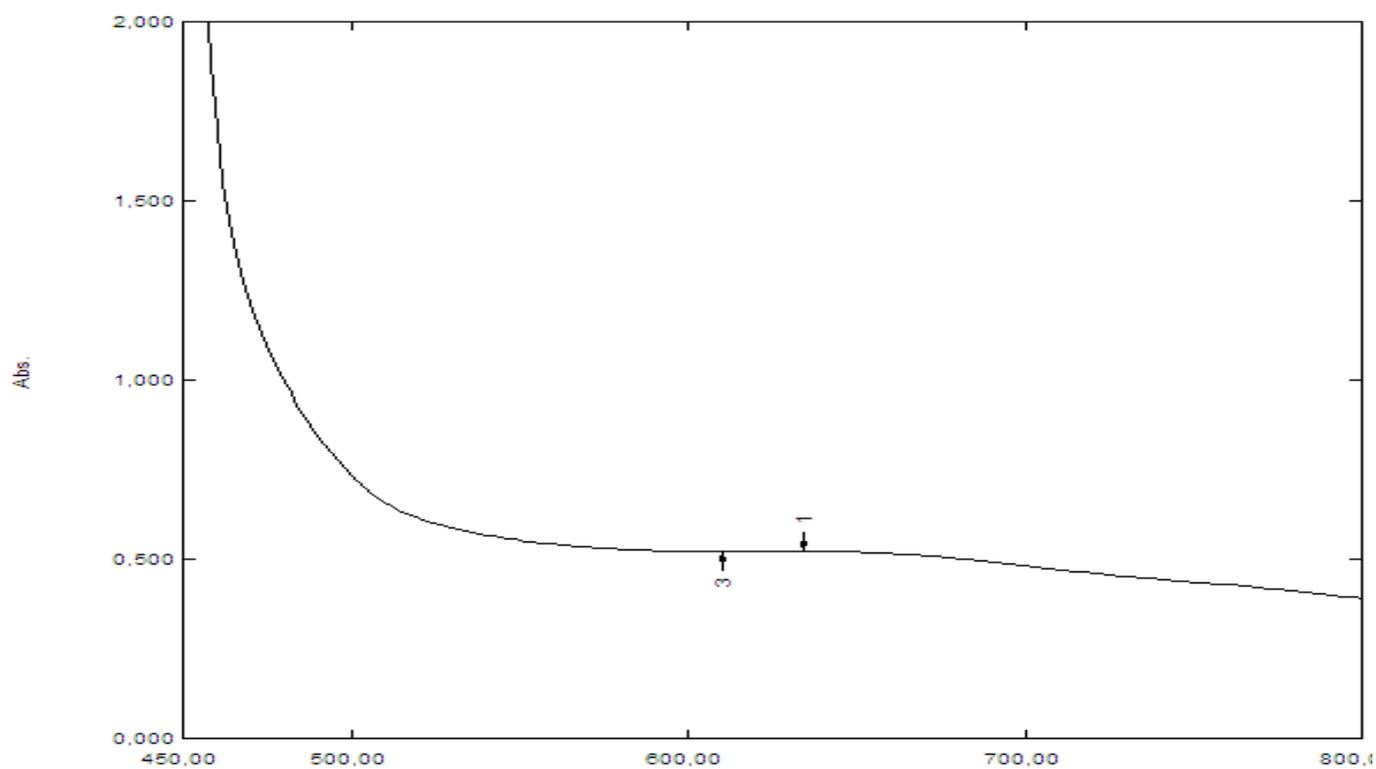


Figure II.20 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Ni-L₂ (10⁻² M).

➤ **Spectre du complexe Co-L₂**

Le spectre électronique du complexe de cobalt présente une bande d'absorption dans le domaine de l'UV vers 386 nm due à la transition ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F)$.

La bande d'absorption de la transition ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}(F)$ apparaît sous forme d'épaulement vers 600 nm. Ces bandes d'absorption sont caractéristiques d'une géométrie octaédrique autour du cobalt [29].

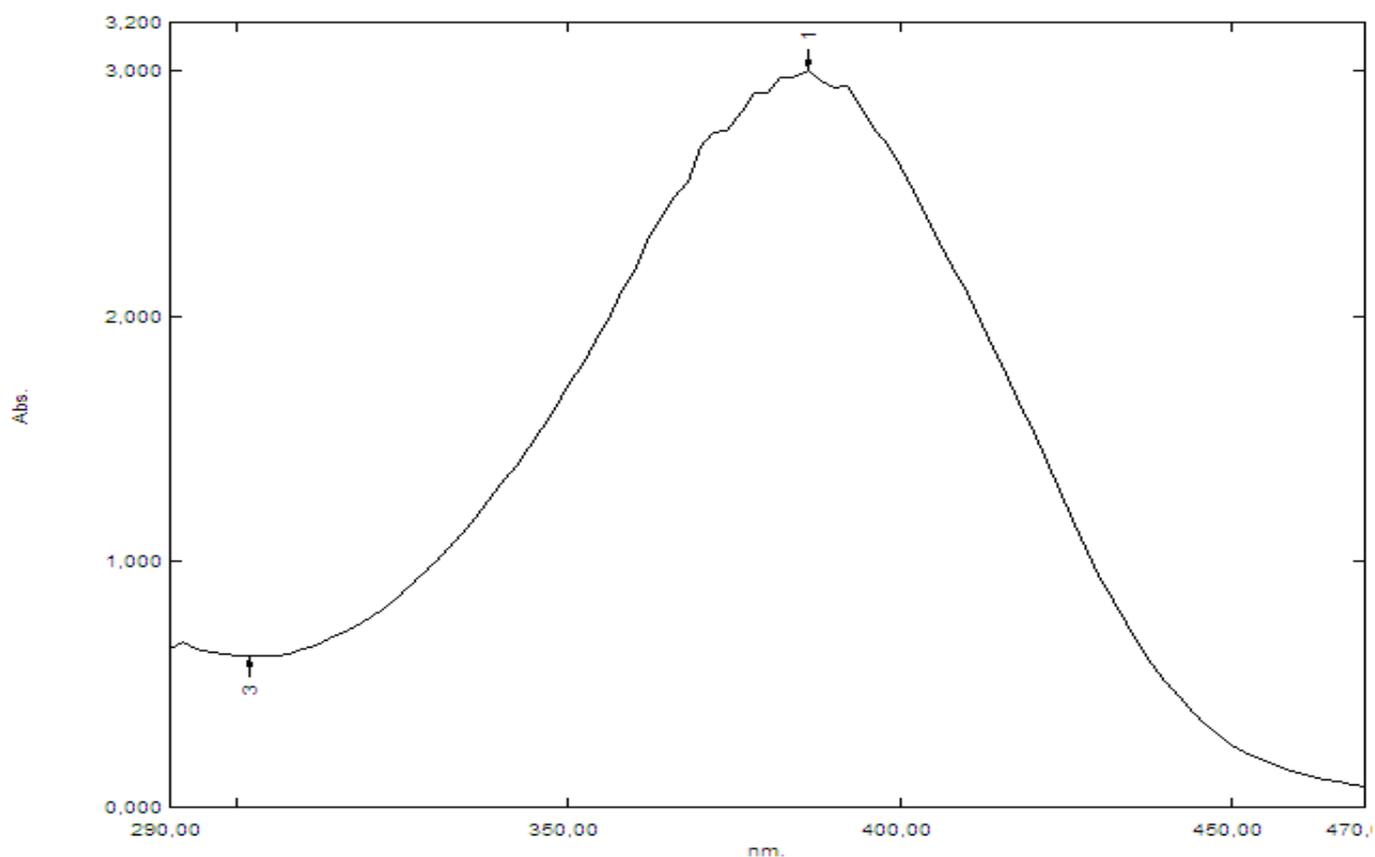


Figure II.21 : Spectre UV-Visible du complexe Co-L₂ (10⁻⁸ M).

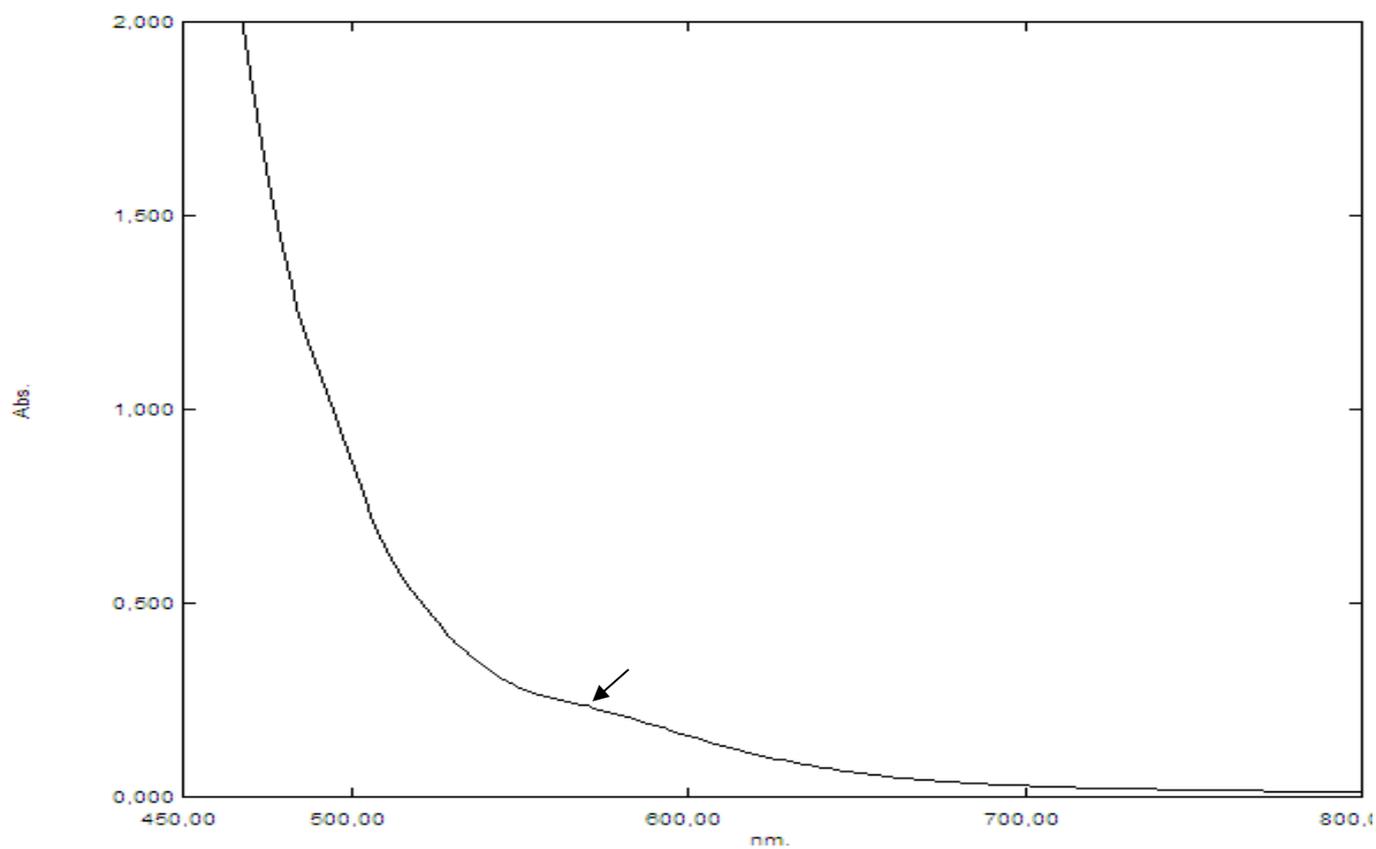


Figure II.22 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Co-L₂ (10⁻² M).

Tableau II.4 : Valeurs du spectre UV-Visible du complexe M-L₂.

Composés	Longueur d'onde (nm)	Transition
Cu-L ₂	688	${}^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$
	384	Transfert de charge
Ni-L ₂	634	${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$
	394	${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$
Co-L ₂	600	${}^4T_{1g} \rightarrow {}^4T_{2g}$
	386	${}^4T_{1g} \rightarrow {}^4A_{2g}$

III Activité biologique

III.I Activité antibactérienne

III.I.1 Introduction

Anton Vanleeuwenhoek (1632-1723), scientifique hollandais et grand amateur de loupes et instruments optique, découvre et décrit entre 1674 et 1687 le monde microbien.

En 1878, Sedillot crée le terme microbes parmi lesquels on distinguera ensuite les bactéries proprement dites et les virus.

Les bactéries sont des êtres unicellulaires possédant les éléments essentiels à la vie cellulaire. Leur taille varie de 1 à 10 microns (μm). D'une façon générale, une bactérie est composée (D'acide desoxyrinucléique (ADN), Cytoplasme, Paroi cellulaire, Appendices (pili)). Elles peuvent être éliminées par divers procédés physiques et chimiques.

En 1884, à Berlin, Hans Christian Joachim Gram (bactériologiste danois) découvre la méthode de coloration des bactéries, qui porte son nom aujourd'hui (méthode de coloration de Gram) ; c'est l'une des méthodes les plus utilisées dans la classification des bactéries [30].

Afin de détecter, identifier les bactéries et apprécier leur morphologie, le plus simple est de les colorer, ceci est fait par la méthode de Gram, qui consiste à faire agir sur les bactéries, préalablement fixées sur une lame, une solution phénolique de violet de gentiane dont l'action est renforcée par une liqueur iodo-iodurée, le Lugo. Ainsi traitées, toutes les bactéries se colorent en violet.

Dans un second temps, on fait agir pendant quelques secondes de l'alcool éthylique à 95%. Certaines bactéries gardent la coloration violette, on les dit Gram positif. D'autre se décolorent et pour les observer, on soumet alors la bactérie à l'action d'un autre colorant, la fuchsine, elles apparaîtront donc colorées en rouge, on les dit Gram négatif.

Depuis quelques années, la résistance des bactéries aux antibiotiques posent de sérieux problèmes en thérapeutique. Ceci a provoqué un besoin grandissant de développer de nouveaux agents antibactériens.

Un intérêt considérable est apporté aux ligands bases de schiff ainsi que leur complexes, qui présentent des activités biologiques spécifiques reliées à la présence du groupement imine [31].

Dans ce travail, nous avons testé l'activité de nos complexes sur deux types de bactéries (Gram positif, Gram négatif) : *Staphylococcus aureus*, *l'Escherichia coli*.

➤ ***Staphylococcus aureus***

Staphylococcus aureus à Gram positif est l'espèce la plus pathogène au sein du genre *Staphylococcus*, elle est responsable de la production de nombreuses toxines et enzymes qui menacent la santé humaine [32]. Elle peut également être trouvée dans de nombreuses parties de notre environnement, y compris la poussière, l'eau et l'air [33].

L'une des caractéristiques de *Staphylococcus aureus* est sa résistance à la méthicilline [34].

➤ **Escherichia Coli**

Escherichia coli sous forme de bâtonnet à Gram négatif fait partie de la famille des entérobactéries. Elle est l'une des espèces bactériennes les plus souvent rencontrées en pathologie humaine. Elle est responsable de 60 à 80% des infections des voies urinaires [35].

Cette bactérie est un membre important de la microflore intestinale normale des humains et autres mammifères. *E. Coli* a aussi été largement exploité comme un l'hôte de clonage dans la technologie de l'ADN [36].

III.I.2 Mise en évidence de l'activité antibactérienne

➤ **Mode opératoire**

– **Teste d'activité (méthode de puits)**

Le milieu de culture utilisé est le milieu Muller Hinton. Une boîte de pétri, estensemencée avec la suspension bactérienne du germe cible à raison de 10^6 UFC/ml.

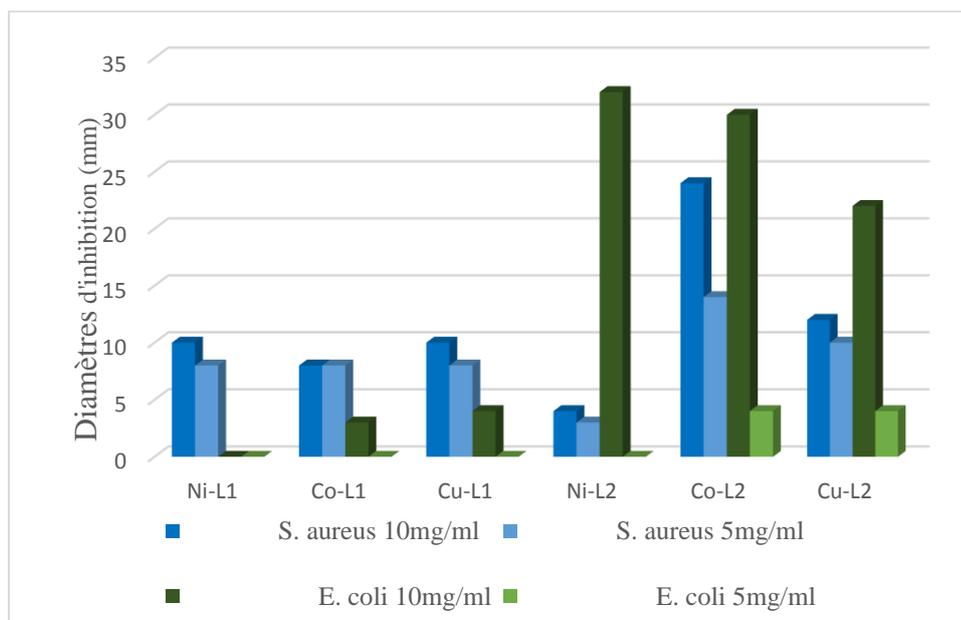
Des puits de 8 mm de diamètre ont été réalisés en conditions stérile à l'aide d'un emporte-pièce dans lesquels on injecte le produit à tester. Puis ces boîtes de pétries sont placées à 4°C pendant 2h, ensuite incubées à 37°C pendant 24h.

Les diamètres d'inhibitions sont ensuite mesurés.

Les complexes ont été testés à deux concentrations différentes : 10 mg/ml et 5mg/ml. Les résultats obtenus exprimés en millimètre sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III.1 : Diamètres des zones d'inhibitions.

Echantillons	Zones d'inhibitions de <i>S. aureus</i>		Zones d'inhibitions d' <i>E. Coli</i>	
	[complexe]=10mg/ml	[complexe]=5mg/ml	[complexe]=10mg/ml	[complexe]=5mg/ml
Ni-L ₁	10 mm	8 mm	0	0
Co-L ₁	8 mm	8 mm	3 mm	0
Cu-L ₁	10 mm	8 mm	4 mm	0
Ni-L ₂	4 mm	3 mm	32 mm	0
Co-L ₂	24 mm	14 mm	30 mm	4 mm
Cu-L ₂	12 mm	10 mm	22 mm	4 mm

**Figure III.1** : Diamètres d'inhibition (mm) des complexes vis-à-vis de *S. aureus* et *E. coli*.

III.1.3 Discussion des résultats

Tous les complexes ont montrés des zones d'inhibition dans le cas de la bactérie *Staphylococcus aureus*.

A la concentration 10 mg/ml les diamètres d'inhibition varient entre 8 et 24 mm, et lorsque C = 5 mg/ml, les diamètres sont compris entre 8 et 10mm.

Dans le cas d'*Escherichia coli*, les trois complexes avec le ligand L₁ sont inactifs.

Les complexes du ligand L₂, sont très actifs, avec des diamètres d'inhibition compris entre 22 et 32 mm lorsque la concentration des complexes égale 10 mg/ml. Cette activité disparaît à 5mg/ml.



Figure III.2 : Zones d'inhibition des complexes (10mg/ml) M-L₁ et M-L₂ vis-à-vis de *S. aureus*.



Figure III.3 : Zones d'inhibition des complexes (5mg/ml) M-L₁ et M-L₂ vis-à-vis de *S. aureus*.



Figure III.4 : Zones d'inhibition des complexes (10 mg/ml) M-L₁ et M-L₂ vis-à-vis de l'*E. Coli*.



Figure III.5 : Zones d'inhibition des complexes (5 mg/ml) M-L₁ et M-L₂ vis-à-vis de l'*E. Coli*.

La comparaison de ces résultats à ceux rapportés pour des bases de Schiff dérivées de l'orthophénylène montre que nos complexes sont moins actifs vis-à-vis de *S. aureus* [4,5] ; en revanche ils sont plus actifs vis-à-vis de *E. coli*. L'étude du mécanisme d'action est nécessaire pour pouvoir mieux interpréter ces résultats.

III.II Pouvoir antioxydant

III.II.1 Introduction

Les radicaux libres, espèces oxygénées activées (EOA), stress oxydant et antioxydants sont devenus des termes familiers tant dans le monde médical que dans le grand public. Au début des années 2000, ces notions n'étaient généralement évoquées que dans les congrès scientifique. Mais ces dernières années, l'industrie pharmaceutique, les laboratoires d'analyses médicales et la presse grand publique ont massivement diffusé des informations relatives aux antioxydants [37].

III.II.2 Les radicaux libres

Les radicaux libres interviennent dans un grand nombre de domaines : en chimie, aussi bien en chimie sous rayonnement ionisant, chimie des radioéléments, qu'en chimie organique, inorganique... généralement les réactions d'oxydoréductions font aussi intervenir des intermédiaires radicalaires. Le milieu vivant fait intervenir ces réactions par la reproduction des espèces, la mutagénèse, la défense contre les maladies, comme elles peuvent intervenir dans le vieillissement et dans certaines pathologies [38].

➤ Définition

Un radical libre est une espèce chimique, possédant un électron célibataire (ou électron non apparié) sur la couche périphérique, il est le plus souvent instable où il est beaucoup plus réactif que la molécule ou l'atome dont il est issue (fort pouvoir oxydant) [39]. Sa durée de vie est très courte (de l'ordre d'une micro à nanoseconde) [38].

La majorité des espèces radicalaires sont dérivées de l'oxygène, mais certaines peuvent être dérivées du soufre (RS•, les thiyles) ou de l'azote (•NO) [39]. Les principales voies de production des radicaux libres est la rupture homolytique d'une liaison covalente en deux entités possédant chacune un électron, les autres étant l'élimination ou l'addition d'un électron [40].

➤ Les principaux radicaux libres

Espèces réactives de l'oxygène : OH, H₂O₂, ROO•, RO•, HOCl.

Espèces réactives de l'azote : ONNO[•], NO[•], ROONO [40].

III.II.3 Le stress oxydant

Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant » [41].

Le stress oxydant se définit comme étant un déséquilibre de la balance entre les systèmes de défenses antioxydants et la production d'espèce réactive oxygénée, en faveur de ces derniers. Ce déséquilibre peut avoir divers origines, telles que la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (tabac, alcool, médicaments, amiante, et métaux toxiques, etc.) [42].

Ce déséquilibre entre les systèmes de défense et celui de la production des radicaux libres entraîne des lésions biochimiques au niveau des cellules de l'organisme. Ces différentes altérations biochimiques peuvent être utilisées pour évaluer le stress oxydant [41].

III.II.4 Antioxydants

Le terme antioxydant désigne toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, retarde ou inhibe significativement son oxydation [40,41].

Les antioxydants apparaissent aujourd'hui comme la clef de longévité et nos alliés pour lutter contre les maladies modernes. Ce sont des éléments protecteurs qui agissent comme capteur de radicaux libres (ils réagissent avec ces derniers mettent fin à la réaction en chaîne avant que les molécules vitales ne soient endommagées) [41,42].

Ces antioxydants sont des régulateurs du taux de pro-oxydants dans l'organisme. Ils sont bénéfiques pour la santé humaine en neutralisant les dommages cellulaires causés par les radicaux libres.

Deux catégories peuvent être distinguées : les antioxydants enzymatiques et les antioxydants non enzymatiques (composés chimiques : vitamines, oligo-éléments, micronutriments) [43].

III.II.5 Définition du DPPH

Plusieurs méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant se sont développées ces dernières années. Nous avons choisi pour évaluer l'activité de nos complexes, le test au DPPH. Le DPPH (1,1- Diphényl-2-picrylhydrazyl), de formule chimique (C₁₈H₁₂N₅O₆) et de masse molaire M=394,32 g/mol est un radical libre de couleur violacée. En présence de composé anti-radicalaire, le radicale DPPH peut être réduit par l'addition d'un hydrogène fournit par un composé antioxydant ce qui peut être accompagné par un changement de couleur (virant une coloration jaune-verte) [44,45].

Le DPPH absorbe intensément dans le domaine du Visible à 517nm [45].

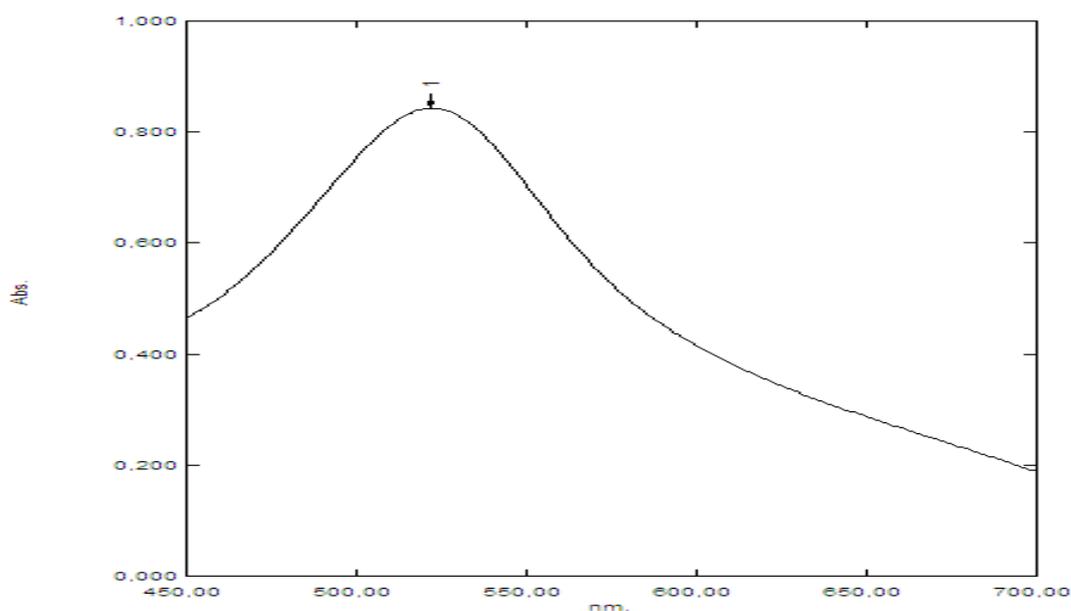


Figure III.7 : Spectre d'absorption du DPPH dans le DMSO ($C = 0,5 \cdot 10^{-4}$ M).

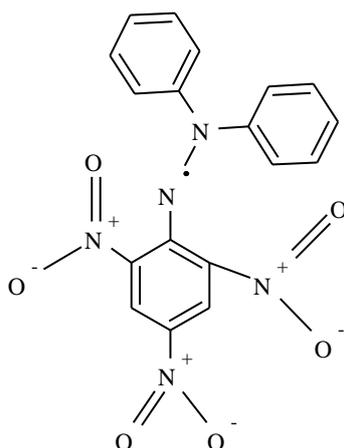


Figure III.8 : Formule chimique du DPPH.

➤ Mode opératoire

On prépare une solution de DPPH à une concentration de $0,5 \cdot 10^{-3}$ M dans le DMSO, puis, on prépare des solutions de concentration $0,5 \cdot 10^{-3}$ M de nos complexes dans le DMSO.

Ensuite, on mélange 400 μ l de DPPH avec la solution du composé à tester à deux concentrations différentes (500 μ l, 1000 μ l du composé), on dilue chaque mélange jusqu'à 4 ml avec du DMSO.

Après, on prépare un mélange qui sert de contrôle, on diluant 400 μ l de DPPH dans 4ml de DMSO.

On laisse toutes nos solutions à l'obscurité pendant 30 min, en suite on mesure l'absorbance à 517 nm.

Le pourcentage de l'activité anti-oxydante est calculé selon l'équation suivante :

$$\text{Activité anti-oxydante (\%)} = \frac{[Ac-At]}{Ac} * 100$$

Ac : Absorbance du contrôle.

At : Absorbance du test à chaque concentration [45].

Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux suivants et représentés sous forme d'histogrammes :

Tableau III.2 : Les absorbances des différents composés à différentes concentrations.

Le composé	Absorbance à 517 nm	
	C = 6,25 10 ⁻⁵ M	C = 1,25 10 ⁻⁴ M
Cu-L ₁	0,554	0,526
Co-L ₁	0,571	0,561
Ni-L ₁	0,840	0,795
Cu-L ₂	0,623	0,523
Co-L ₂	0,875	0,836
Ni-L ₂	1,178	0,601

L'absorbance du contrôle est de 0,836.

Tableau III.3 : Le pourcentage des activités anti-oxydantes des complexes.

Complexe	Activité anti-oxydante %	
	6,25 10 ⁻⁵ M	1,25 10 ⁻⁴ M
Cu-L ₁	33,73	37,08
Co-L ₁	31,69	32,89
Ni-L ₁	-	4,90
Cu-L ₂	25,47	40,72
Co-L ₂	-	0
Ni-L ₂	-	28,11

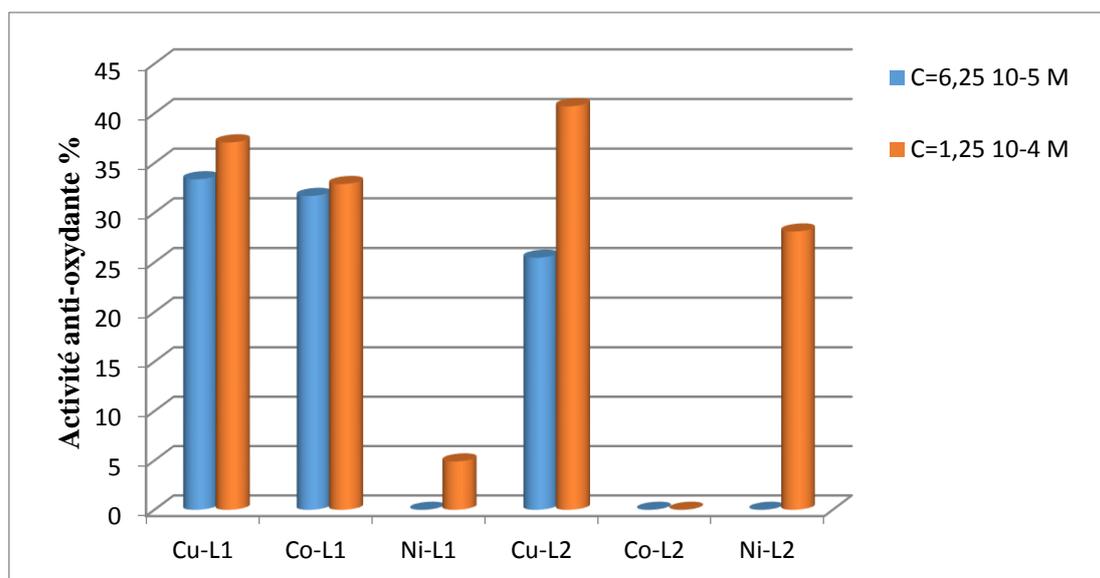


Figure III.9 : Pourcentage de l'activité anti-oxydante des complexes.

III.II.6 Discussion des résultats

L'analyse des résultats obtenus a montré que la concentration des complexes a peu d'influence sur le pourcentage de l'activité anti-oxydante.

Les complexes les plus actifs sont ceux du cuivre avec une activité de 37,08 % pour Cu-L₁, et une activité de 41 % pour Cu-L₂.

Le complexe Co-L₁ montre aussi un pourcentage d'inhibition de 31,69%, alors que le complexe Co-L₂ est inactif.

Le complexe Ni-L₂ a une activité de 28,11% alors qu'avec le ligand L₁ un très faible diamètre d'inhibition (< 5 %) a été obtenu,

Ces résultats sont conformes à ceux rapportés dans la littérature pour des composés de la même famille [46,47,48].

Conclusion

Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons tenté d'isoler deux ligands base de Schiff par réaction de condensation entre un acide aminé (Leucine ou Arginine) et le salicylaldéhyde, mais les ligands restent en solution et ne précipitent pas. Nous n'avons pas pu les isoler et les purifier par chromatographie sur colonne pour des raisons techniques. Les complexes ont donc été synthétisés par la méthode in-situ.

Nous avons synthétisé les complexes de ces deux ligands avec le Cu(II), Ni(II) et Co(II), ils ont été caractérisés par spectrométrie IR et UV-Visible.

Les spectres IR nous ont permis de confirmer la formation des complexes par identification de tous les groupes fonctionnels ainsi que les liaisons métal-ligand.

La géométrie autour de l'ion central a été déterminée par spectrométrie d'absorption UV-Visible, une géométrie octaédrique a été obtenue pour tous les complexes. Ce qui montre que les ligands se sont liés de manière tridenté, et que le rapport métal/ligand est de 1/2.

La dernière partie est consacrée à l'étude des propriétés biologiques des complexes obtenus. Leur activité antibactérienne a été évaluée vis-à-vis de deux souches (Staphylococcus aureus de Gram positif et E.coli de Gram négatif) par la méthode des puits.

Tous les complexes présentent une activité antibactérienne vis-à-vis de S. aureus avec des diamètres d'inhibition qui vont jusqu'à 24 mm. Alors que vis-à-vis de d'E. Coli, seuls les complexes avec le ligand L₂ sont actifs avec des diamètres d'inhibition de 32 mm

Le pouvoir antioxydant de ces complexes a été évalué par le test au DPPH, les résultats ont montré que les complexes de cuivre ont le meilleur pouvoir antioxydant, ceci peut s'expliquer par la présence du cuivre dans plusieurs antioxydant naturellement présents dans l'organisme.

Ces complexes sont une série de composés intéressants de par leurs applications biologiques, il serait intéressant de poursuivre leurs caractérisations par d'autres méthodes telles que la micro-analyse élémentaire, le magnétisme...

Liste des figures

Figure I.1 : Tableau périodique des éléments.

Figure I.2 : Un ligand chélate hexadentate.

Figure I.3 : Complexes avec ligand chélate.

Figure I.4 : Ion complexe avec un ligand pontant.

Figure I.5 : Complexe avec un ligand ambidenté.

Figure I.6 : Ether couronne : le 18-crown-6.

Figure I.7 : La formule générale d'une base de Schiff.

Figure I.8 : Synthèse d'une base de Schiff.

Figure I.9 : Formule générale des acides aminés.

Figure I.10 : Principe de l'UV- Visible.

Figure I.11 : Dispositif de l'infrarouge.

Figure II.1 : Réaction de synthèse du ligand L_1 .

Figure II.2 : Synthèse des complexes.

Figure II.3 : Réaction de synthèse du ligand L_2 .

Figure II.4 : Synthèse des complexes.

Figure II.5 : Spectre IR du complexe $Cu-L_1$.

Figure II.6 : Spectre IR du complexe $Ni-L_1$.

Figure II.7 : Spectre IR du complexe $Co-L_1$.

Figure II.8 : Spectre IR du complexe $Cu-L_2$.

Figure II.9 : Spectre IR du complexe $Ni-L_2$.

Figure II.10 : Spectre IR du complexe $Co-L_2$.

Figure II.11 : Spectre UV-Visible du complexe $Cu-L_1$.

Figure II.12 : Spectre de l'UV-Visible du complexe $Cu-L_1$.

Figure II.13 : Spectre UV-Visible du complexe Ni-L₁.

Figure II.14 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Ni-L₁.

Figure II.15 : Spectre UV-Visible du complexe Co-L₁.

Figure II.16 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Co-L₁.

Figure II.17 : Spectre UV-Visible du complexe Cu-L₂.

Figure II.18 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Cu-L₂.

Figure II.19 : Spectre UV-Visible complexe Ni-L₂.

Figure II.20 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Ni-L₂.

Figure II.21 : Spectre UV-Visible du complexe Co-L₂.

Figure II.22 : Spectre de l'UV-Visible du complexe Co-L₂.

Figure III.1 : Diamètres d'inhibition (mm) des complexes vis-à-vis de *S. aureus* et *E. coli*.

Figure III.2 : Zones d'inhibition des complexes (10mg/ml) M-L₁ et M-L₂ vis-à-vis du *S. aureus*.

Figure III.3 : Zones d'inhibition des complexes (5mg/ml) M-L₁ et M-L₂ vis-à-vis du *S. aureus*.

Figure III.4 : Zones d'inhibition des complexes (10mg/ml) M-L₁ et M-L₂ vis-à-vis de l'*E. Coli* (10 mg/ml).

Figure III.5 : Zones d'inhibition des complexes (5mg/ml) M-L₁ et M-L₂ vis-à-vis de l'*E. Coli*.

Figure III.6 : Déséquilibre de la balance entre antioxydants et pro-oxydants.

Figure III.7 : Spectre d'absorption du DPPH dans le DMSO (C= 0,5 10⁻⁴ M).

Figure III.8 : Formule chimique du DPPH.

Figure III.9 : Pourcentage de l'activité anti-oxydante des complexes.

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Exemples de quelques ligands bases de schiff.

Tableau II.1 : Les principales bandes d'absorption des complexes M-L₁.

Tableau II.2 : Les principales bandes d'absorption des complexes M-L₂.

Tableau II.3 : Valeurs du spectre UV-Visible des complexes M-L₁.

Tableau II.4 : Valeurs du spectre UV-Visible du complexe M-L₂.

Tableau III.1 : Diamètres des zones d'inhibitions.

Tableau III.2 : Les absorbances des différents composés à différentes concentrations.

Tableau III.3 : Le pourcentage des activités anti-oxydantes des complexes.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] F. A. K. Sidney, *Physico-Chimie Inorganique, une Approche Basée sur la Chimie de Coordination*, 2 e édition. Belgique, 1999.
- [2] J. McCleverty, *Comprehensive Coordination Chemistry II*, vol. 1. 2003.
- [3] E. W. A. and L. S. H. G. Wilkinson, F.G.A. Stone, in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Pergamon. New York, 1995.
- [4] W. Redjdel, "Synthèse, Caractérisation et Pouvoir Antioxydant des Complexes de Cu(II),Co(II) et (Ni) avec une Base de Schiff et l'ion Thiocynate," Mémoire de Master, Université de Béjaia, 2014.
- [5] A. Boulkroune, "Complexes des bases de Schiff avec Mn(II), Cu(II), Ni(II) et Co(II): Synthèse, Caractérisation et Activité Antibactérienne," Mémoire de Master, université de béjaia, 2013.
- [6] P.Depover, *La Classification Périodique des éléments*, 2 e édition. Belgique, 2002.
- [7] Claude K.W. Friedli, *Chimie Générale pour Ingénieur*, Presses po. 2002.
- [8] P. Patnaik, *Handbook of Inorganic Chemicals*, vol. 1125. 2003.
- [9] N.Bouneb, "Synthèse de Nouveaux Complexes de Bases de Schiff de Métaux de Transition Asymétriques de Cuivre et de Nickel Contenant un Résidu Pyrrolique électropolymérisable," Mémoire de Magister, Université Ferhat Abbas-setif, 2011.
- [10] K. Boukebous, "Etudes de Complexes Métalliques des Ligands Soufrés, Azotés et d'autres Molécules Halogénés," Mémoire de Magister, Université Mentouri Constantine, 2009.
- [11] M. Vérot, "Les complexes, Description Orbitaire , Structure, Réactivité, Spectroscopie," *polycope de cours*.
- [12] E. W. A. and L. . G. Wilkinson, F.G.A. Stone, "Hegedus, in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*," *Pergamon.New York*, 1995.
- [13] M. Rights, "Lewis acid Mediated Reactions of Silyl-Substituted Methylene cyclopropane and N -acyliminium Ions," Master of Philosophy, Université de Southampton, 2009.
- [14] N. Rmadan Bader, "Applications of Schiff bases Chelates in Quantitative analysis," *Rasayan J. Chem*, vol. 3, no. 4, pp. 660–670, 2010.
- [15] W.Derafa, "Synthèse de Nouveaux Complexes de Bases de Schiff de Métaux de Transition non Symétriques (Mn ou Fe) contenant un résidu Moléculaire électropolymérisable," Mémoire de Magister, Université Ferhat Abbas- Setif.

- [16] C. F. F.Z, “Synthèse et Détermination Structurale de Complexes de Métaux de Transition et d ’entités 3d-4f,” Mémoire de Magister, Université Paul Sabatier-Toulouse et l’Université Aboubaker belkaid- Tlemcen, 2008.
- [17] F.K.Gherbi, “Etude Conductimétrique de Complexes de Chrome et de Cuivre avec deux Ligands à Base de Schiff,” Mémoire de Magister, Université Aboubekr Belkaid-tlemcen, 2012.
- [18] R. Dualé, *les selections une collection des techniques de l’ingénieur, Spectrométries*, 2 e édition. Paris, 2013.
- [19] C. B. Verma and M. A. Quraishi, “Schiff ’ s Bases of Glutamic Acid and Aldehydes as Green Corrosion Inhibitor for Mild Steel : Weight- Loss , Electrochemical and Surface Analysis,” *Int. J. Innov. Res. Sci. Eng. Technol.*, vol. 3, no. 7, pp. 14601–14613, 2014.
- [20] k. Brodowska, “Schiff Bases – Interesting Range of Applications in Various Fields of Science,” *Sci. Thechnique*, vol. 2, no. 68, pp. 129–134, 2014.
- [21] A. M. Abu-Dief and I. M. A. Mohamed, “A Review on Versatile Applications of Transition Métal Complexes Incorporating Schiff Bases,” *J. Basic Appl. Sci.*, vol. 4, pp. 119–133, 2015.
- [22] S. Kumar, D. N. Dhar, and P. N. Saxena, “Applications of Metal complexes of Schiff Bases-A review,” *J. Sci. Ind. Res.*, vol. 68, p. 1816187, 2009.
- [23] Moussard, *Biochimie et Biologie Moléculaire*, De boeck. Belgique, bruxelles, 2010.
- [24] B.Sablonniere, *Chimie Biochoimie et Biologie Moléculaire*, 2 e édition. France, 2010.
- [25] P. Arnaud, *Chimie Organique*, 17 e édition. France, 2004.
- [26] J-L Burgot, *Méthode Instrumentales d’analyse Chimique et Applications*, 2e édition. Paris, 2006.
- [27] D. E. L.Lekha, K. Kanmaniraja, G.Rajagopal, “Synthesis, Spectral characterization and Antimicrobial Assessment of Schiff Base Ligand derived From Amino Acid and its Transition Metal Complexes.,” *Int. J. Chem. Pharm. Sci.*, vol. 4, no. 2, pp. 48–54, 2013.
- [28] H. A. and S. Z. N. NAZ, “Preparation, Characterization and Physicochemical Behaviour of New Acetylated Schiff Base Ligand and its Metal Complexes,” *Asian J. Chem.*, vol. 26, no. 21, pp. 7416–7418, 2014.
- [29] K. Mounika, B. Anupama, J. Pragathi, and C. Gyanakumari, “Synthesis, Characterization and Biological Activity of a Schiff Base Derived from 3-Ethoxy Salicylaldehyde and 2-Amino Benzoic acid and its Transition Metal Complexes,” *J. Sci. Recheach*, vol. 2, no. 3, pp. 513–524, 2010.

- [30] Polycopie de cours, *Université Pierre et Marie Curie*. 2003.
- [31] Y. Benmansour, “Synthèse et réactivité des énaminolactones,” Université Aboubekr Belkaid- Tlemcen, 2010.
- [32] R. Des, E. D. E. L. Activité, A. Des, À. L. A. M. Sarm, D. E. L. A. Maîtrise, and E. N. Biologie, “Recherche des Effets de l’activité Antibactérienne des Bactéries Lactiques sur le Staphylococcus Aureus résistant à la Méthicilline (SARM),” Thèse de Doctorat, Université de Québec-Montréal, 2011.
- [33] P. J. Bremer, G. C. Fletcher, and C. Osborne, “Staphylococcus Aureus,” *Crop Food Reseach*, p. 6, 2004.
- [34] S. A. Havaei, B. Assadbeigi, B. N. Esfahani, and N. S. Hoseini, “Detection of mecA and enterotoxin genes in Staphylococcus Aureus isolates associated with bovine mastitis and characterization of Staphylococcal cassette Chromosome mec (SCCmec) in MRSA strains .,” *J. Microbiol.*, vol. 7, no. 3, pp. 161–167, 2015.
- [35] Z. J. R. K. Moumile, S. De, and C. H. U. Necker, “Escherichia coli,” *Polycope de cours*, p. 6.
- [36] J. W. Y. and C. J. H. J. Youn lim, “A Brief Overview of Escherichia coli O157,” *NIH Public access*, 2013.
- [37] M. Halli, M. B., Sumathi, R. B., & Kinni, “Synthesis, Spectroscopic Characterization and Biological Evaluation Studies of Schiff’s Base Derived from Naphthofuran-2-Carbohydrazide with 8-Formyl-7-Hydroxy-4-Methyl Coumarin and its Metal Complexes. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecu,” *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 99, pp. 46–56, 2012.
- [38] B. Bouguerne, “Conception Et Synthèse De Dérivés Phénoliques Ha Utement Fonctionnalisés Et Etude De Leurs Propriétés Biologiques Vis-A-Vis Des Maladies Cardiovasculaires (Athérosclérose),” Thèse de Doctorat, Université de Toulouse, 2012.
- [39] C. H. Benammar, “Effets Antioxydants Et Immunomodulateurs D’une Plantemedicinale Nord Africaine, Zizyphus Lotus L. (Sedra) : Etude Des Differentes Extraits,” université Abou BEKR belkaid- Tlemcen, 2011.
- [40] A. Massart, E. Fiilaire, and B. Dugué, “Supplémentation en Oméga 3 et Antioxydant et Stress Oxydant au cours d ’ un Entraînement de Judo,” Université d’Orléans, 2011.
- [41] A. Favier, “Le stress oxydant, Intérêt Conceptuel et Expérimental dans la Compréhension,” *Actual. Chim.*, pp. 108–115, 2003.
- [42] M. Gueye, “Phénotypes Majeurs de l’haptoglobine Humaine et Stress Oxydant Induit par l’hémoglobine Extra-érythrocytaire sur le Globule Rouge,” Thèse de doctorat,

Université de Louis Pasteur, 2007.

- [43] F. Becila, "Enquete sur la Consomation des Polyphénols de la Région de Constantine," Mémoire de Magister, Université de Constantine 1, 2014.
- [44] N. Bougandoura, "Pouvoir Antioxydant et Antimicrobien des Extraits d'espèces Végétales *Saturejalaminthasspnepta* (nabta) et *Ajugaiwa* L. (chendgoura) de l'ouest d'Algérie," Mémoire de Magister, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, 2011.
- [45] P. Padmanabhan and S. N. Jangle, "Evaluation of DPPH Radical Scavenging Activity and Reducing Power of Four Selected Medicinal Plants and Their Combinations," *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, vol. 4, no. 2, pp. 143–146, 2012.
- [46] B. G. Duan, X. J., Zhang, W. W., Li, X. M., & Wang, "Evaluation of Antioxidant Property of Extract and Fractions Obtained from a red alga, *Polysiphonia Urceolata*," *Food Chem.*, vol. 95, pp. 37–43, 2006.
- [47] N. S. Venkataramanan, G. Kuppuraj, and S. Rajagopal, "Metal-Salen Complexes as Efficient Catalysts for the Oxygenation of Heteroatom Containing Organic Compounds-Synthetic and Mechanistic Aspects," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 249, pp. 1249–1268, 2005.
- [48] E. M. McGarrigle, D. M. Murphy, and D. G. Gilheany, "Ligand Tuning in the Chromium- Salen-Mediated Asymmetric Epoxidation of Alkenes," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 15, pp. 1343–1354, 2004.
- [49] X. N. and C. M. Z. E.N. Jacobsen, J.F. Larrow, Y. Gao, Y. Hong, "A Practical Method for the Large-Scale Preparation of [N,N'-Bis(3,5-di-Tertbutylsalicylidene)-1,2-Cyclohexanediaminato(2-)]Manganese(III) Chloride, a Highly Enantioselective Epoxidation Catalyst," *J. Org. Chem.*, vol. 59, pp. 1939–1942, 1994.