

Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur Et de La Recherche Scientifique



Université de Ghardaïa

N° d'ordre :
N° de série :

Faculté des Sciences et Technologies
Département de Génie des procédés

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Domaine : *Sciences et Technologies*

Filière : *Génie des procédés*

Spécialité : *Génie chimique*

Par : *MESSAITFA Nour Aicha*

Thème

**Synthèse des bases de Schiff fluorées et
l'étude de leur propriétés antibactérienne**

Soutenu publiquement le : 27/09/2020

Devant le jury :

ADAMOU Youcef	MAA	Univ. Ghardaïa	Président
KHANE Yasmina	MCB	Univ. Ghardaïa	Examineur
MANSOURI Khaled	MCB	Univ. Ghardaïa	Examineur
RAACHE Imane	MCB	Univ. Ghardaïa	Encadreur

Année universitaire 2019/2020

Dédicace

Je tiens à dédier ce modeste travail à :

A mes parents et mes frère et ma sceur : AMINE ,KHALIL

et NOUHA

A La mémoire de mes grands parents

A toute ma famille sans exception

A mes amis : WAIL, AMAL, GHANIA et RANIA

A tous ceux qui ont cru en moi

‘Nous n’avons besoin que de la volonté d’évaluer

M, elle MESSAITFA Nour Aicha

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier beaucoup, Dieu ELLAH de m'avoir aidé à atteindre le but escompté et pour la patience et la volonté intrinsèque sans lesquelles mon travail n'aurait jamais pu voir ce jour.

En tout premier lieu, J'adresse mes vifs remerciements à mon encadreuse de mémoire fine d'étude Dr.RAACHE Imane , Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans ses conseils, ses encouragements, ses corrections et son soutien incontestable. Je le remercie pour toutes les discussions et ses suggestions qui m'ont permis d'avoir réalisé ce travail , ainsi que pour le temps qu'elle m'a toujours réservée pour répondre à mes nombreuses questions. Qu'elle trouve, dans cette synthèse, l'expression de mon plus profond respect.

Je remercie vivement Mr. AOUF Djaber le responsable du laboratoire Génie des procédés de l'université Ghardaïa pour m'avoir permis de réaliser ce travail dans des conditions optimales.

Je remercie vivement l'ensemble du jury :

Dr.ADAMOU. Youcef, à la faculté de technologie, l'université Ghardaïa de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma soutenance.

Je remercie chaleureusement Dr.KHAN. Yasmina, à l'Université de Ghardaïa, et Dr. MANSOURI .Khaled, à l'Université Ghardaïa, d'avoir accepté de juger mon travail en tant qu'examineurs et d'apporter leurs expertises et leur attentions.

J'en profite également à tous mes collègues et ami(e)s :Wail , Amal, Ghania, Rania et tous ceux que j'oublie ... Grâce à vous, ces années seront inoubliables.

Tous ensemble, vous avez contribué à maintenir une formidable ambiance.

Ma famille, qui m'a toujours soutenue et encouragée, et que je ne remercierai jamais assez. Il est évident que je ne serais jamais arrivée jusqu'ici sans elle.

الملخص

خلال هذه الدراسة، اعتمدنا تصنيع مركبات جديدة من نوع قواعد شيف. والتي يتم الحصول عليها أساسا من الأمين الفليوري وساليسالدهيد.

تم تحضير قاعدة شيف فلورية (E)-2-{{[(perfluoropyridin-4- yl) imino] methyl} phynol} بمردود يقدر ب43% (BF_N) حيث تم التعرف و تحديد هذا المركب باستخدام الدراسات الطيفية قياسية مثل الأشعة فوق البنفسجية والأشعة تحت الحمراء.

اما في مايتعلق بتطبيق هذا المركب في مجال علم الأحياء، فقد تم اختيارنا على أساس نشاطهم المضاد للميكروبات، ففي هذه الحالة، يظهر تقييم التأثير المضاد للبكتيريا للمركب، حساسية للسلاطات الأربعة المختبرة *Escherichia coli* و *Pseudomonas aeruginosa* و *Proteus mirabilis* و *Staphylococcus aureus*.

بشكل عام، المركب الفليوري (BF_N) الناتج اظهر نتائج جد مهمة على مجموعة البكتيريا المختبرة. حيث ان قاعدة شيف المفلورة أعطت اكبر فعالية مع السلاطين *Pseudomonas aeruginosa* و *Escherichia coli*.

الكلمات المفتاحية: قواعد شيف، المركبات الفلورية، (E)-2-{{[(perfluoropyridin-4- yl) imino] methyl} phynol} طرق التحليل الطيفي، الفعالية المضادة للبكتيريات.

ABSTRACT

In the current work, we are interested in the synthesis of new compounds of Schiff bases. The latter is mainly obtained from fluoridated amine and salicylic aldehyde.

The fluoridated Schiff base (E) -2 - [(perfluoropyridin-4-yl) methyl] phenol was synthesized as 43% (BF1). This combined compound is determined and described using standard and usual spectroscopic methods such as ultraviolet and infrared light.

When it comes to applying this compound in the field of biology, we have been selected on the basis of their antimicrobial activity. In this case, the evaluation of the antibacterial effect of the compound shows bacterial sensitivity to the four strains tested *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* Gram negative and *Staphylococcus aureus* Gram positive.

In general, the fluoride compound is shown to have very important results on a wide range of tested bacteria.

Our results showed that the fluorinated Schiff base (BFN) was effective with the *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* strains .

Key words: Schiff base, fluorinated compounds, (E) -2 - [(perfluoropyridin-4-yl) methyl] phenol, Spectroscopic methods , antibacterial activity.

RESUME

Au cours de ce travail, nous nous intéressons à la synthèse de nouveau composé de type bases de Schiff. Ce dernier est principalement obtenu à partir d'amine fluorée et de salicyaldéhyde.

Un composé une base de Schiff fluorée (*(E)*-2-[[*(perfluoropyridin-4- yl) imino*] methyl] *phynola* été synthétisé avec un rendement de 43% (BF1). Ce composé synthétisé est identifié et caractérisés à l'aide des méthodes spectroscopiques habituelles telles que l'ultraviolet et l'infrarouge.

Lorsqu'il s'agit d'appliquer ce composé dans le domaine de la biologie, nous avons été sélectionnés sur la base de leur activité antimicrobienne e. Dans ce cas, l'évaluation de l'effet antibactérien de composé montre une sensibilité bactérienne aux quatre souches testées *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus mirabilis* à Gram négatif, *Staphylococcus aureus* à Gram positif.

En général, le composé fluoré est montré pour avoir des résultats très importants sur un large éventail de bactéries testées.

Nos résultats ont montré que la base de Schiff fluorée (BFN) était efficace avec les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* et que la zone d'inhibition n'était pas associée aux concentrations du composé étudié

Mots clés : Base de Schiff ; composés fluorés ; (*(E)*-2-[[*(perfluoropyridin-4- yl) imino*] methyl] *phynol* ; méthodes spectroscopiques; Activité antibactérien

LISTE D'ABREVIATION

4ATFP	4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine
BF_N	(E)-2- {[perfluoropyridin-4- yl] imino] methyl} phynol
CCM	Chromatographie sur couche mince
CMI	Concentration minimale inhibitrice
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EtOH	Ethanol
IR	Infrarouge
MeOH	Méthanol
THF	Tétrahydrofurane
UV/VIS	L'ultraviolet – visible

LISTE DE FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure I.1	La Structure générale d'une base de Schiff.	3
Figure I.2	Exemples de bases de Schiff bioactives	4
Figure I.3	Structure des complexes de Palladium (II)	9
Figure I.4	Structure de ligand salicylalidene-4-iminoantipyrinyl-2-iminothiazole	10
Figure I.5	Structure de ligand de base de Schiff synthétisé par Chaudhary et al	11
Figure I.6	Structures d'une base de Schiff dérivée de 4-amino-1,5-diméthyl-2-phenylpyrazol-3-one	11
Figure I.7	La structure chimique de F1 et F2	13
Figure II.1	Organigramme général de la procédure expérimentale	16
Figure II.2	Energies relatives de quelques types de transitions électronique	22
Figure II.3	Structure de 4-amino-2,3,5,6-tétrafluoropyridine (4ATFP)	24
Figure II.4	Structure de '(E)-2- {[perfluoropyridin-4- yl] imino] methyl} phynol (BF _N)	24
Figure II.5	Principe de la méthode de diffusion par disques	26
Figure II.6	Réalisation de la gamme de dilution de (BF _N)	27
Figure II.7	Protocole expérimental de l'essai de l'activité antibactérienne de composé synthétisé	27
Figure III.1	Spectre infrarouge de 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine	30
Figure III.2	Spectre infrarouge de BF _N	31
Figure III.3	Spectre UV-vis du BF _N	33
Figure III.4	Chromatogramme GC/MS de 4ATFP	33
Figure III.5	Le spectre de masse 4ATFP	34
Figure III.6	Les diamètres d'inhibition des souches en fonction de la concentration du BF _N	37

LISTE DES SHEMAS

Schéma	Titre	Page
Schéma I.1	Réaction générale de la formation d'une base de Schiff.	4
Schéma I.2	Mécanisme réactionnel de bases de Schiff	5
Schéma I.3	Synthèse des bases de Schiff fluorées	13
Schéma III.1	Réaction de la synthèse de 4-aminotetrafluoro-pyridine	28
Schéma III.2	Réaction de la synthèse de BF_N	29

LISTE DE TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tableau I.1	Les différents types de base de Schiff	7
Tableau II.1	Produits et solvants utilisés dans la synthèse	17
Tableau II.2	Techniques de caractérisation et identification des composés	18
Tableau III.1	Tests de solubilité sur les composés 4ATFP et BF _N	29
Tableau III.2	Propriétés analytiques et physique	30
Tableau III.3	Bandes de vibrations caractéristiques de 4ATFP et BF _N	32
Tableau III.4	Activité antibactérienne de base de Schiff Fluoré BF _N	36

TABLE DE MATIERES

Remerciement

Liste d'abréviation I

Liste de figures II

Liste de tableaux III

Introduction générale 1

Partie I : Synthèse Bibliographique

Chapitre I : Généralités sur les bases de Schiff

I.1.	Rappel théorique sur les bases de Schiff.....	3
I.1.1	Définition des bases de Schiff	3
I.1.2	Mécanisme de formation des bases de Schiff	4
I.1.3	Classification des bases de Schiff	6
I.1.4	Différentes méthodes de synthèse des imines	8
I.1.5	Bases de Schiff et activités biologiques	9
I.1.5.1	<i>Activité antibactérienne</i>	9
I.1.5.2	<i>Activité antifongique</i>	11
I.1.5.3	<i>Activité anti-inflammatoire</i>	11
I.2.	Rappel sur la synthèse et les applications des bases de Schiff fluoré	12
I.2.1	Les bases de Schiff fluorées	12
I.3.	Conclusion I	14

Partie II : Partie Expérimentale

Chapitre II : Matériels et Méthodes

II.	Matériels et Méthodes	15
II.1.	Partie synthèse.....	17
II.1.1	Produits utilisés et méthode d'analyse	17
II.1.1.1	<i>La Chromatographie Sur Couche Mince (CCM)</i>	18
II.1.1.2	<i>Le Point de fusion</i>	19
II.1.1.3	<i>Spectroscopie d'absorption infrarouge (IR)</i>	20

TABLE DE MATIERES

II.1.1.4	<i>L'Ultraviolet - Visible (UV/Vis)</i>	21
II.1.1.5	<i>Spectrométrie de masse</i>	23
II.1.2	La synthèse	23
II.1.2.1	<i>Synthèse de 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine (4ATFP)</i>	23
II.1.2.2	<i>Synthèse de (E)-2-[(perfluoropyridin-4- yl)imino]methyl}phynol</i>	24
II.2.	Partie activité biologique	25
II.2.1	Activité antibactérienne	25
II.2.2	Méthode de diffusion sur gélose	25
Chapitre III : Résultats Expérimentaux et Discussions		
III.	Résultats et discussion.....	28
III.1	Partie synthèse.....	28
III.1.1.	Synthèse de 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine (4ATFP).....	28
III.1.2.	Synthèse de la base de BF _N (E)-2-{[(perfluoropyridin-4- yl) imino] methyl} phynol.....	28
III.1.3.	Propriétés physiques et analytiques.....	29
III.1.4.	Caractérisations spectrales et identification des structures.....	30
III.1.4.1	Analyse par IR.....	30
III.1.4.2	Analyse par UV/Vis.....	32
III.1.4.3	Analyse par GC-MS.....	33
III.1.5.	Conclusion III	34
III.2	Partie biologique.....	35
III.2.1	Activité antibactérienne.....	35
CONCLUSION GENERALE 38		
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		
ANNEXES		

Introduction
Générale

INTRODUCTION GENERALE

La Chimie et la biologie font aujourd'hui partie de notre environnement quotidien, ces deux disciplines étant à la croisée de nombreuses industries et de nombreux secteurs. La chimie organique d'hier s'étend aujourd'hui aux molécules biologiques, aux molécules inorganiques et aux macromolécules. Elle crée des édifices plus ou moins complexes jusqu'à l'élaboration d'une chimie supramoléculaire fondée sur des interactions diverses entre molécules et explique leurs propriétés. ^[1]

Les composés organiques fluorés sont parmi les composés les plus importante de la recherche, notamment dans l'industrie pharmaceutique. Ils ont été utilisés dans la synthèse d'un certain nombre de composés biologiquement actifs et industriellement utiles.

Depuis quelques années, on assiste à travers la littérature scientifique à un intérêt concernant les composés organique fluorés type bases de Schiff qui présentent des activités biologiques spécifiques en général reliées à la présence de groupement fonctionnel imine et à la présence d'un ou plusieurs atomes de fluor.

Les bases de Schiff sont connues depuis 1864, date à laquelle Hugo Schiff a signalé la condensation des amines avec des composés de carbonyle ^[2]. Généralement connus sous l'appellation d'anils, d'imines ou d'azométhines. Ces bases de Schiff sont des composés pouvant appartenir à la série aliphatique comme ils peuvent s'apparenter aussi à la série aromatique.

Le développement des nouvelles technologies et méthodes de synthèse de ces types de composés a été pendant très longtemps attirer de nombreuses équipes de recherche afin que les réactions atteignent une efficacité élevée dans un laps de temps plus court.

Les bases de Schiff ont joué un rôle vital dans différents domaines de la chimie, à savoir l'industrie pharmaceutique à cause de leur propriétés antibactériennes ; antifongiques; anti-inflammatoires^[3-8], ainsi que dans le domaine de la lutte contre la corrosion^[9-12]. Ils peuvent aussi avoir une vaste application dans le domaine du traitement des eaux à cause de leur grande capacité de complexation des métaux de transition notamment dans la récupération des métaux lourds dans les effluents nocifs industriels. ^[13]

INTRODUCTION GENERALE

Notre travail présente une description de la Synthèse, la caractérisation et les propriétés biologiques antibactériennes de nouvelle base de Schiff fluoré.

Ce manuscrit est organisé sous forme de trois chapitres :

Dans le chapitre 1, nous présentons une étude bibliographique sur les bases de Schiff : Définition et Historique, Réaction de formation, leurs types et leurs domaines d'application, ainsi qu'une rappelle des travaux bibliographiques effectués sur les bases de Schiff fluorés et leurs activités biologiques.

Le Deuxième chapitre est consacré à la description des techniques et protocoles expérimentaux mis en œuvre pour réaliser ce travail

Le Troisième chapitre présente les résultats de la synthèse, de la caractérisation spectrale et l'identification des structures des composés et leurs activités antibactériennes, qui seront interprétés en confrontation avec la littérature bibliographique.

La présentation de notre travail sera clôturée par une conclusion qui résume les principaux points étudiés avec les résultats et les perspectives attendues de ce travail.

PARTIE I

Synthèse Bibliographique

CHAPITRE I

Généralités sur les bases de Schiff

Ce chapitre présente dans un premier temps, des généralités sur les bases de Schiff ; puis un rappel bibliographique résumant les principaux travaux liés à la préparation des bases de Schiff fluorés et leurs activités biologiques nécessaire.

1.1 Rappel théorique sur les bases de Schiff

Les ligands bases de Schiff cycliques et hétérocycliques présentent un rôle important dans différents domaines de la chimie. En effet, des efforts considérables ont été déployés pour développer les méthodes de synthèse de ces composés, qui ont suscité, pendant très longtemps une attention très particulière chez beaucoup de chercheurs en se basant sur leur importance dans le domaine biologique, médicinal, pharmaceutique ainsi que dans le domaine industriel. ^[14]

1.1.1 Définition des bases de Schiff :

Les bases de Schiff portent réellement le nom de leur inventeur Hugo Schiff (1834- 1915) qui fut le premier chimiste à synthétiser ce type de composés en 1864. ^[15,16]

Une base de Schiff est définie comme étant la condensation d'une amine primaire avec une cétone ou un aldéhyde. Par extension, on appelle base de Schiff tout produit comportant une double liaison C=N issue de la réaction entre un azote nucléophile et un composé carbonyle. ^[17-18]

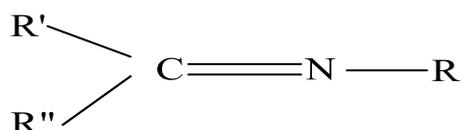


Figure 1.1 : la Structure générale d'une base de Schiff. (R, R' et R'' = alkyle ou aryle)

En effet, les groupes imines sont présents dans différents produits naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel, la ***Figure 1.2*** montre certains exemples. Le groupe imine présent dans ces composés a été démontré d'être indispensable à leurs activités biologiques. ^[19, 20,21]

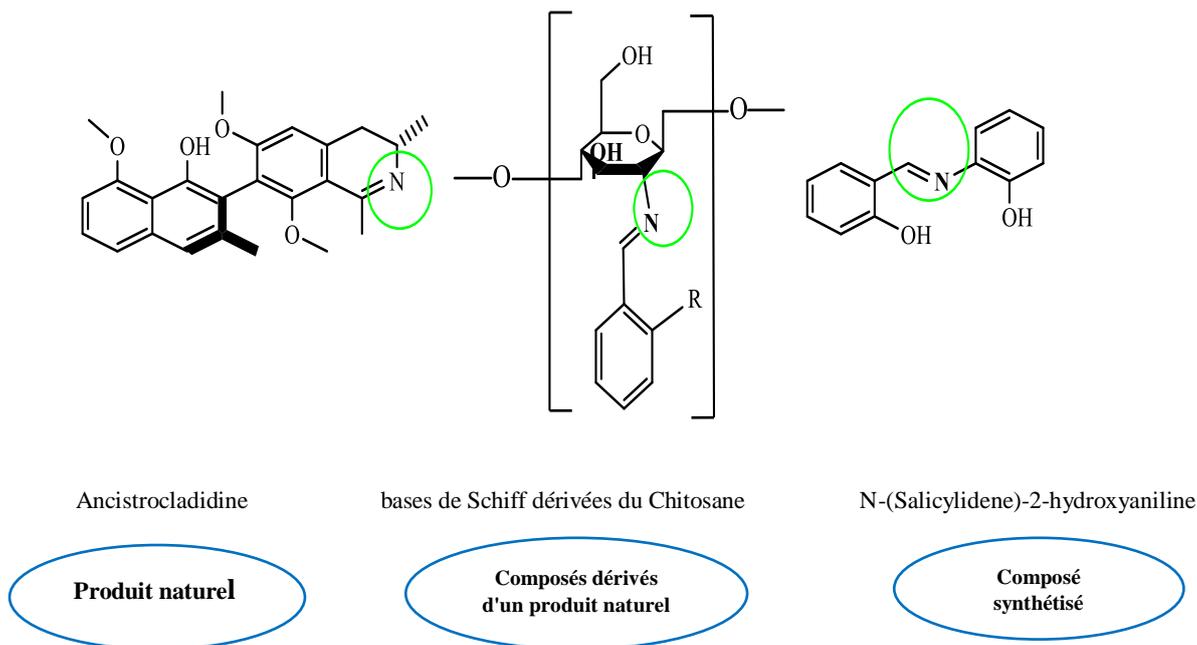
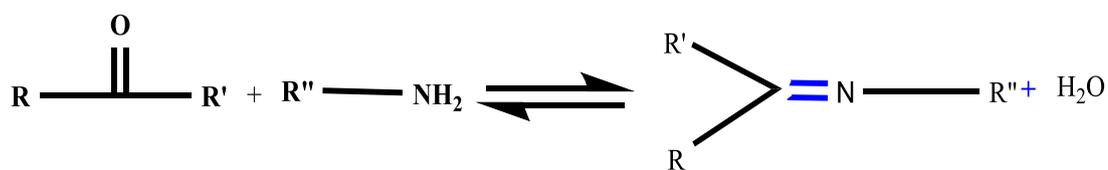


Figure 1.2 : Exemples de bases de Schiff bioactives, produit naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel. [22]

1.1.2 Mécanisme de formation des bases de Schiff :

La base de Schiff est le résultat de la réaction de condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone avec l'amine primaire qu'elle soit aliphatique ou aromatique ; schématisée par :



Aldéhyde Ou Cétone + *amine primaire*

base de schiff (imine) + *eau*

Schéma 1.1: Réaction générale de la formation d'une base de Schiff. (R, R' et R'' = alkyle ou aryle groupe)

Les bases de Schiff qui contiennent le groupe aryle comme substituant sont considérées les plus stable. [23] Compte tenu d'une plus large délocalisation électronique sur la surface de la molécule. Ces dernières sont faciles à synthétisées. Quant aux bases de Schiff de la série aliphatique, elles sont relativement moins stables que les aromatiques. Notons que les bases de Schiff issues de la condensation des aldéhydes aliphatiques sont relativement moins stables et facilement polymérisable. [24]

La formation des bases de Schiff à partir d'un aldéhyde ou une cétone est une réaction réversible et s'effectue généralement sous catalyse acide ou basique, ou par chauffage.^[25]

Généralement ; La formation est conduite à son terme par séparation du produit ou élimination de l'eau, ou les deux. Ceci est réalisable par l'emploi d'un montage couramment appelé « Dean-stark ». ^[26]

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 des acides ou des bases. ^[27].

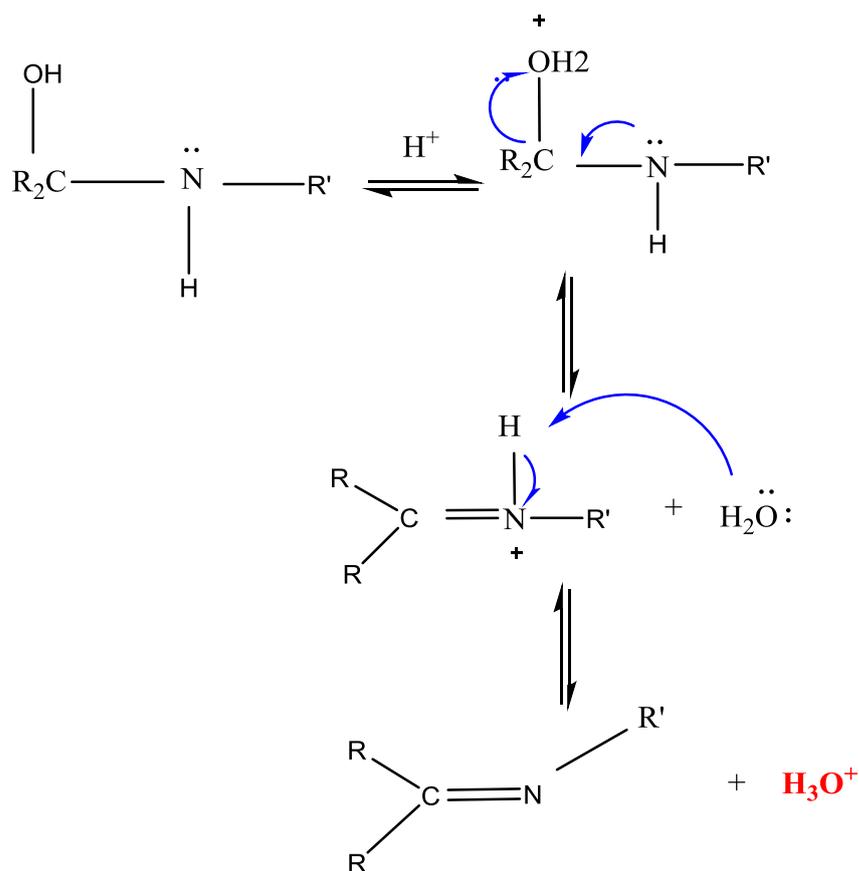


Schéma I.2 :mécanisme réactionnel de bases de Schiff

En règle générale, la déshydratation de la carbinolamine est l'étape de détermination de la formation de base de Schiff et c'est pourquoi la réaction est catalysée par des acides. Pourtant, la concentration d'acide ne peut pas être trop élevée car les amines sont des composés basiques. Si l'amine est protonée et devient non nucléophile, l'équilibre est tiré vers la gauche et la formation de carbinolamine ne peut pas se produire. Par conséquent, de nombreuses synthèses de bases de Schiff sont mieux effectuées à un PH légèrement. La formation de la base de Schiff est en réalité une séquence de deux types de réactions, c'est-à-dire l'addition suivie de l'élimination.^[28]

1.1.3 Classification des bases de Schiff

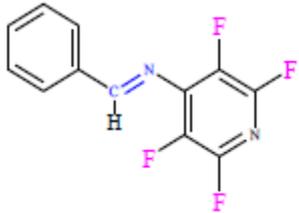
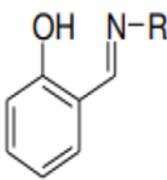
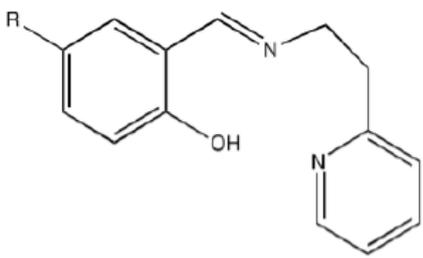
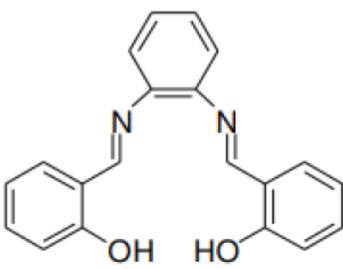
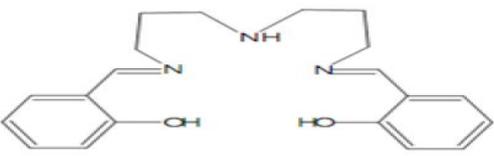
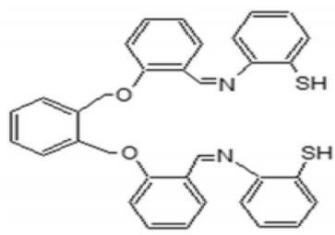
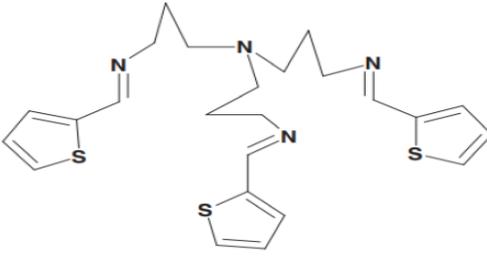
Les ligands bases de Schiff sont doués d'une aptitude à former des liaisons de coordination avec les métaux de transition selon les conditions de réactions utilisées.^[14]

La littérature a consacré beaucoup d'efforts à la chimie de coordination particulièrement au cours des deux dernières décennies où l'on a assisté à une production scientifique extrêmement fertile compte tenu d'une activité de recherche très intense, on note qu'ils sont focalisés essentiellement sur la complexation des ligands bases de Schiff avec les métaux de transition.^[15,29]

Ces ligands sont en général des molécules organiques possédant des atomes donneurs d'électrons. Ces composés peuvent alors être classifiés comme **monodentates**, **bidentates** et **polydentates** basés sur le nombre de sites de coordination du ligand^[30]

Le tableau donné ci-après : Des Exemples illustrent les différents types de structures de ces bases de Schiff.

Tableau I.1 : Représente les différents types de base de Schiff

Base de Schiff monodentée ^[31]	Base de Schiff bidentée ^[32]
	
Base de Schiff tridentée ^[33]	Base de Schiff tétradentée ^[32]
	
Base de Schiff pentadentée ^[34]	Base de Schiff hexadentée ^[35]
	
Bases de Schiff heptadentées ^[36]	
	

1.1.4 Différentes méthodes de synthèse des imines

La synthèse classique rapportée par Schiff implique la condensation d'un composé carbonyle avec une amine sous une distillation azéotropique. [22]

Dans les années 90, une méthode d'élimination de l'eau a été mise au point en utilisant des solvants déshydratants tels que l'orthosilicate de tétraméthyle ou l'orthoformiate de triméthyle. [37,38]

En 2004, Chakraborti et al [39] ont démontré que l'efficacité de ces méthodes dépend de l'utilisation de composés carbonyles fortement électrophiles et d'amines fortement nucléophiles. Ils ont proposé comme alternative l'utilisation de substances qui fonctionnent comme des acides de Brønsted-Lowry ou de Lewis pour activer le groupe carbonyle des aldéhydes, catalyser l'attaque nucléophile par les amines et déshydrater le système, éliminant l'eau comme étape finale. [40].

Au cours des 12 dernières années, un certain nombre d'innovations et de nouvelles techniques ont été rapportées, y compris l'utilisation de l'irradiation de micro-ondes /sans solvant, la synthèse à l'état solide..... [41,42]

L'utilisation de l'irradiation micro-ondes a commencé avec les études indépendantes de Rousell et Majetich [39,43]. L'irradiation par micro-ondes est moins problématique sur le plan de l'environnement que d'autres méthodes, car elle supprime l'utilisation excessive de solvants aromatiques et de l'appareil Dean-Stark pour l'élimination azéotropique de l'eau. Une autre caractéristique de cette technique est que les réactions atteignent une efficacité élevée dans un laps de temps plus court. [22]

I.1.5 Bases de Schiff et activités biologiques

Les groupes imine ou azométhine sont présents dans divers composés naturels, dérivés naturels et non naturels. Le groupe imine présent dans ces composés s'est avéré critique pour leurs activités biologiques.^[22]

À travers la littérature scientifique, les bases de Schiff présentait un large éventail d'activités biologiques, y compris des propriétés antifongiques, antibactériennes, antipaludiques, antiprolifératives, anti-inflammatoires, antivirales et antipyrétiques.^[44]

I.1.5.1 Activité antibactérienne

De nombreux agents antibactériens à base des complexes de base de Schiff ont été développés par les chercheurs.

En 2018 Muche et al^[45] ont synthétisé des complexes de Palladium(II) avec des bases de Schiff dérivées ortho-vanilline et acide L-glutamic ou Ltyrosine. Ces complexes ont été caractérisés par les techniques spectroscopiques RMN et IR et par l'analyse élémentaire. L'activité antibactérienne de ces composés vis à vis des bactéries Gram positives (*Staphylococcus épidermoïdes*, *Micrococcus luteus* et *Bacillus subtilis*) et Gram négatives (*Bordetella bronchiseptica*) est révélé un effet bactéricide très intéressant avec une CMI = 125-500 µg/mL par rapport aux bases de Schiff libres par contre l'étude de cytotoxicité de ces derniers avec les cellules L929 a démontrée l'absence de la cytotoxicité de complexes palladium jusqu'à une concentration égale 200 µM.

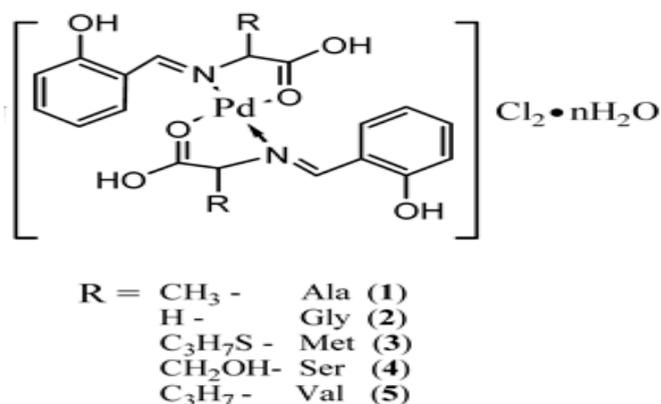


Figure I.3: Structure des complexes de Palladium(II)^[45]

Une autre étude qui a été effectuée par Palanimurugan et al, en (2018)^[46] pour but de la préparation et la caractérisation des complexes de base de Schiff Salicylalidene -4-iminoantipyriny 1-2-iminothiazole de la formule générale $C_{21}H_{18}ON_5S$ par cinq métaux de transition dont le Cuivre(II), Cobalt(II), Nickel(II), Vanadium(II) et Zinc(II). L'activité a également été vérifiée par une analyse antibactérienne in vitro contre des bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Salmonella typhi*) et deux types à Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis*). Selon les valeurs obtenues de (CMI) les complexes montrent une activité antibactérienne très intéressante par rapport au ligand correspondant.

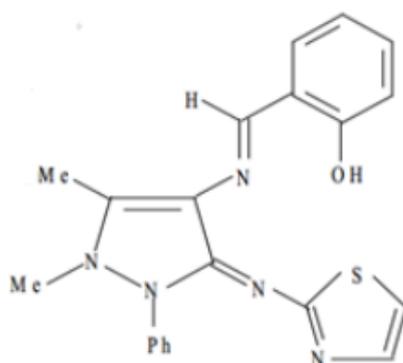


Figure I.4: Structure de ligand salicylalidene-4-iminoantipyrinyl-2-iminothiazole^[46]

Des nouveaux complexes de Cobalt(II), Nickel(II), Cuivre(II) et Zinc(II) ont été synthétisés avec des bases de Schiff dérivées d'amoxicilline et picolinaldéhyde obtenus par Chaudhry et al (2017)^[47] développent une activité antibactérienne considérable envers quatre bactéries pathogènes. En outre, les bases de Schiff synthétisés par la condensation des 2-(hydroxynaphthalaldehyde et sulfonamides ont été criblés pour leurs activités antibactériennes contre les bactéries pathogènes à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) et Gram négatives (*Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhi*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae*), les résultats révèlent une excellente résistance de ces bases de Schiff par rapport à une référence et la concentration minimale d'inhibition varie entre CMI =32-128 $\mu\text{g/mL}$, tandis que les sulfonamides sont inactives avec une (CMI >512 $\mu\text{g/mL}$)^[47].

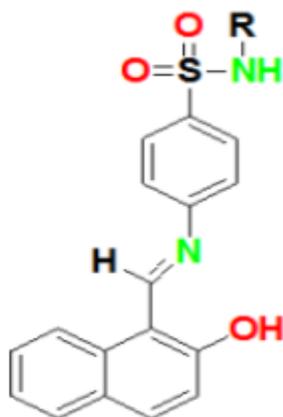


Figure I.5 : Structure de ligand de base de Schiff synthétisé par Chaudhary et al^[47]

I.1.5.2 Activité antifongique

Concernant l'activité antifongique, les bases de Schiff 2-amino-benzoïque acide thiazole et leurs complexes ont été testés contre la croissance des champignons pathogènes dont (*Aspergillus. flavus*, *Aspergillus niger*, *Alternaria alternata*, *Rhizopus stolonifer*) utilisant la méthode de diffusion en milieu agar, les résultats récoltés ont montré une activité antifongique significative contre la plus part de ces champignons, Par ailleurs, il a été observée que les complexes sont plus actifs que leur ligand correspondant. ^[48]

I.1.5.3 Activité anti-inflammatoire

La structure chimique des anti-inflammatoires présente une grande diversité; certain d'entre eux sont des alkyl ou aryl ou acide carboxyliques porteurs de substituant variés. Des dérivées de base de Schiff de 2- (2,6-dichloroanilino) et 4-amino-1,5-diméth-yl-2- phénylpyrazol-3-one ont montré une excellente activité anti-inflammatoire. ^[49]

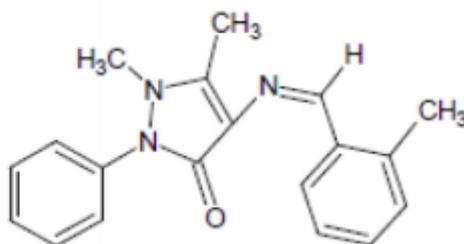


Figure I.6 : Structures d'une base de Schiff dérivée de 4-amino-1,5-diméth-yl-2- phénylpyrazol-3-one

I-2 Rappel sur la synthèse et les applications des bases de Schiff fluoré

A travers notre étude, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux bases de Schiff fluorées :

I-2-1 Les bases de Schiff fluorées

Les composés fluorés sont d'un grand intérêt pour le chimiste en raison des propriétés particulières induites par la présence d'un ou plusieurs atomes de fluor. Ils sont devenus une part importante de la recherche, notamment dans l'industrie pharmaceutique, agrochimique et des polymères. Leurs applications sont nombreuses: colorants, surfactants, gaz propulseurs pour aérosols ou inhalateurs, cristaux liquides, anesthésiques, pesticides, substituts sanguins, revêtements de poêles à frire, textiles. On retrouve également des composés fluorés dans quasi toutes les classes de médicaments (antitumoraux, anti-infectieux, anti-inflammatoires, médicaments du système nerveux central...) [50-52].

Aujourd'hui, la chimie est riche en travaux concernant l'application des bases de Schiff fluorées, et en ce qui concerne la synthèse de ce type des bases de Schiff et leurs activités on peut citer à titre d'exemple certains travaux plus récents :

En 2018 ; Carreño, Alexander, et al^[53], ont rapporté la synthèse, caractérisation spectrale et effet antifongique des deux nouvelles bases de Schiff fluorées

La Synthèse de (E) -2 - [(3-amino-pyridin-4-ylimino) -méthyl] -4,6-difluorophénol (F1) et (E) -2 - [(3-amino-pyridin-4 -ylimino) -méthyl] -6-fluoro-phénol (F2) a été réalisée par condensation de 3,4-diaminopyridine avec du 3,5-di-fluor-2-hydroxy-benzaldéhyde (dans le cas de F1) ou du 5-fluor -2-hydroxy-benzaldéhyde (dans le cas de F2) dans 20 ml de méthanol. La réaction a été agitée pendant 24 h à température ambiante, sans besoin de température et d'atmosphère inerte. Le précipité a été filtré et lavé avec de l'éthanol et de l'éther diéthylique (50/50 v: v).

La caractérisation structurale a été effectuée par des techniques spectroscopiques communes telles que IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, spectrométrie de masse, analyse élémentaire et UV-vis.

La structure chimique de **F1** et **F2** est représentée sur la *Figure I.7*

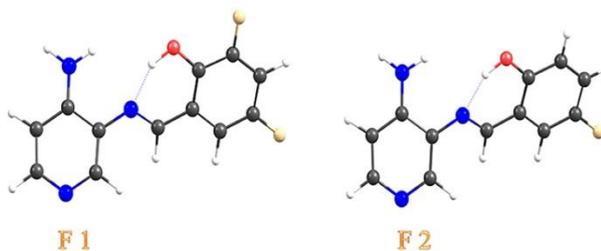


Figure I.7 : la structure chimique de F1 et F2

Ainsi en 2018, Habala, Ladislav, et al ^[54] ont rapporté la préparation des ligands base de Schiff par des réactions de condensation entre l'isoniazide et les benzaldéhydes substitués de manière appropriée (**L1-L6**)(schéma I. 3), la réaction est simple et fournit les produits avec des rendements bons à excellents. La caractérisation structurale a été effectuée par des techniques spectroscopiques communes telles que IR, RMN, spectrométrie de masse, analyse élémentaire et l'analyse de diffraction des rayons X.

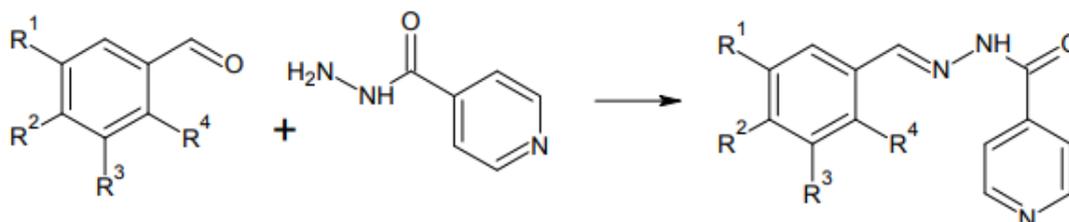


Schéma I.3: synthèse des bases de Schiff fluorées

L1-L6 (**L1**: $R^2 = CF_3$, $R^1 = R^3 = R^4 = H$; **L2**: $R^4 = CF_3$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$; **L3**: $R^2 = F$, $R^1 = R^3 = R^4 = H$; **L4**: $R^1 = F$, $R^4 = OH$, $R^2 = R^3 = H$; **L5**: $R^3 = F$, $R^4 = OH$, $R^1 = R^2 = H$; **L6**: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$).

I-3 Conclusion I :

Au cours de cette étude bibliographique nous avons montré la définition et la diversité des méthodes de synthèse des bases de Schiff ainsi que leurs applications surtout dans le domaine biologique qui mérite une étude plus approfondie.

D'autre part, il est presque établi que le design structural a offert une opportunité certaine aux chercheurs afin de mettre au point des synthèses sur mesure par rapport à l'application désirée ce qui assuré en grande partie le succès de la majorité des applications mises en œuvre.

PARTIE II

Partie Expérimentale

Chapitre II

Matériels et Méthodes

II. Matériels et Méthodes

Notre présent travail résume en premier lieu, la synthèse des composés organiques type de bases de Schiff fluorées, ensuite l'étude de leur application dans les domaines biologiques en particulier l'activité antibactérienne.

Le travail expérimental présente les deux parties :

- La première partie, est consacré à réaliser:
 - ✓ La synthèse de la base de Schiff fluoré.
 - ✓ Caractérisation et identification de la structure par les méthodes spectroscopiques notamment spectrométrie UV/ visible, spectrométrie IR,
- Dans la deuxième partie :
 - ✓ L'étude du pouvoir antibactérien des bases de Schiff vis-à-vis des souches bactériennes (Gram (+) / Gram (-)) par la méthode de diffusion de disque et après solubilisation des composés dans le DMSO.

Les réactions de synthèse de nos composés ont été réalisées au niveau du laboratoire de Génie des Procédés de la Faculté des Sciences et Technologie de l'Université de GHARDAIA.

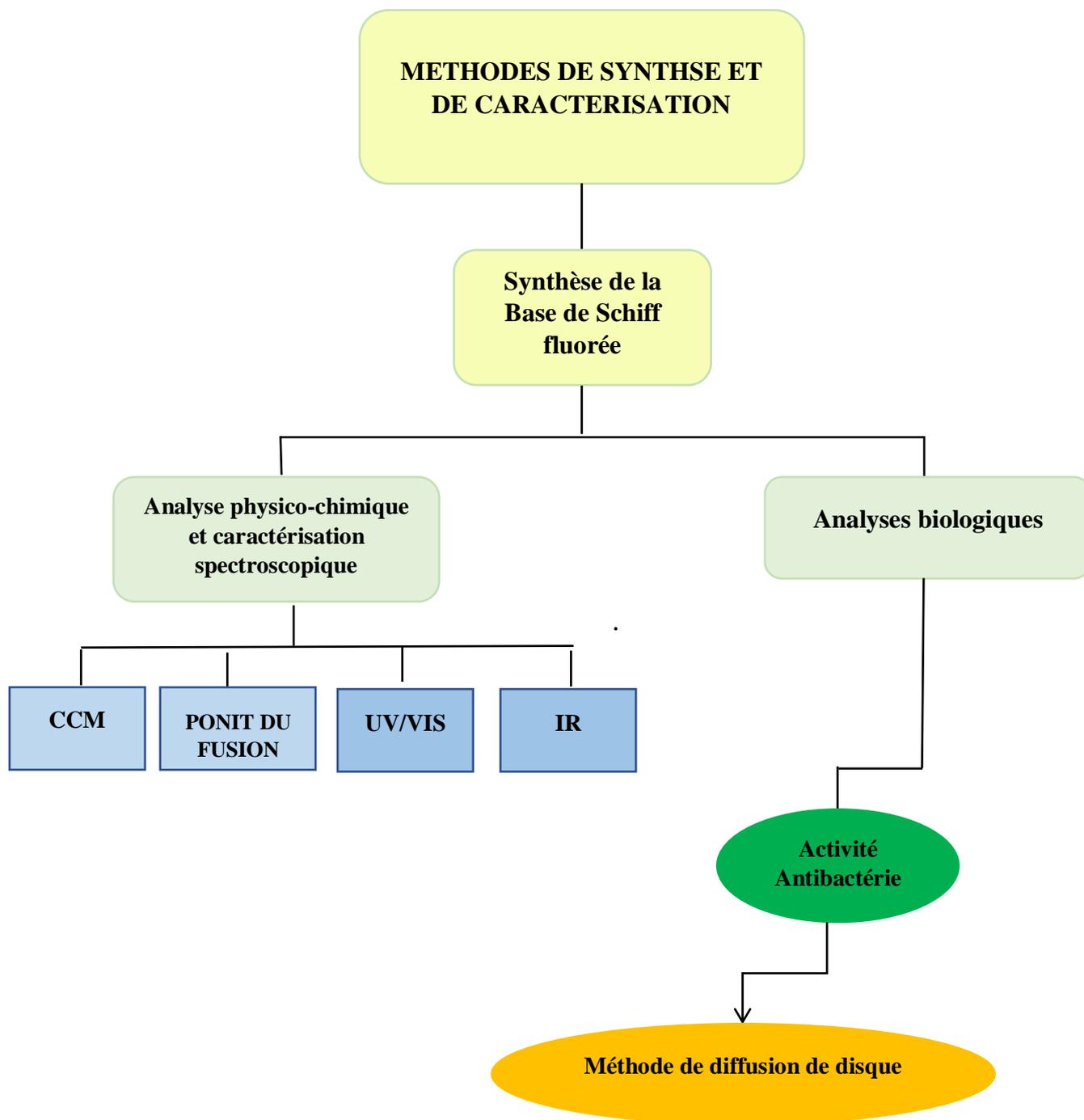


Figure II.1: Organigramme général de la procédure expérimentale.

I.1.1 Partie synthèse

Dans cette partie, nous allons présenter une nouvelle méthode de synthèse d'un nouveau composé type base de Schiff (*E*)-2-(((perfluoropyridin-4-yl)imino)methyl)phenol d'après l'étude de I. Raache [31] et la synthèse de l'amine 2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-amine qui est considéré comme produits de départ.

La caractérisation des produits issus de ces synthèses est réalisée par unede méthodes spectroscopiques classiques à savoir, la spectrophotométrie infrarouge (FT-IR), la spectrophotométrie ultraviolet et visible (UV-Vis), et chromatographique gazeuse couplée à la masse (GC-MS).

II.1.1 Produits utilisés et méthode d'analyse

Nous signalons que les produits et solvants présentés dans le tableau II.1 sont utilisés sans aucune purification préalable dans la préparation de nos composés.

Tableau II.1 : Produits et solvants utilisés dans la synthèse

Réactif /solvant	Formule Chimique	Pureté
Pentafluoropyridine	C ₅ F ₅ N	99%
Ammoniac aqueuse	NH ₃ (aq)	–
Salicyaldéhyde	C ₇ H ₆ O ₂	99%
Potassium hydroxide	KOH	99%
sulfate de magnésium	MgSO ₄	98%
Méthanol	CH ₄ O	99%
DMSO	C ₂ H ₆ OS	99%
Toluène	C ₇ H ₈	99.5%
Acétate d'éthyle	C ₄ H ₈ O ₂	99.5%
THF	C ₄ H ₈ O	99%
Diethyle éther	C ₄ H ₁₀ O	98%
Ether de pétrole	—	94%

Ci-dessous, Un bref rappel des différentes techniques utilisées pour renforcer la caractérisation et l'identification de nos composés.

Tableau II.2: Techniques de caractérisation et identification des composés

Appareillage	Techniques
Plaques en gel de silice	La Chromatographie Sur Couche Mince (CCM)
Appareil 'COLE-PARMER TM'	Le Point de fusion
Appareil 'UVline 9400c'	L'Ultraviolet - Visible (UV/Vis)
Appareil 'FTIR-600'	Spectroscopie d'absorption infrarouge (IR)

II.1.1.1 La Chromatographie Sur Couche Mince (CCM) : ^[55]

La chromatographie sur couche mince est une méthode de séparation, mais également d'analyse des constituants d'un mélange.

Les constituants d'un mélange homogène sont séparés par entrainement au moyen d'un solvant (nommé éluant ou phase mobile) sur un support (nommé phase fixe ou stationnaire). Dans le cas de la chromatographie sur couche mince (C.C.M.), on distingue les étapes suivantes :

Étape 1 : Choix du support (phase fixe) et de l'éluant (phase mobile).

- Choix de la phase fixe (exemple : plaque d'aluminium recouverte de gel de silice).
- Choix de la phase mobile. C'est un solvant ou un mélange de solvants (exemple : dichlorométhane, éther de pétrole, etc.).

Étape 2 : Préparation de la cuve à chromatographie et du support.

- On verse environ 0,5 à 1 cm d'éluant dans la cuve à chromatographie que l'on referme avec un couvercle de manière à ce que l'éluant sature la cuve en vapeur.
- On trace alors un trait fin appelé ligne de dépôt (ou ligne de base) sur la plaque à chromatographie de manière à ce que ce trait soit au-dessus du niveau de l'éluant.

Étape 3 : Préparation des dépôts.

- Sur la ligne de base, on doit réaliser les différents dépôts : le mélange ; et les témoins qui sont les produits susceptibles d'entrer dans la composition du mélange, et On respecte des espaces réguliers entre chaque dépôt. On place de fines croix à l'endroit de ces dépôts et on les repère par une lettre ou un nom.
- On doit enfin sécher ces dépôts pour bien les fixer sur le support.

Étape 4 : Réalisation de la chromatographie.

- La plaque est placée dans la cuve à la verticale et le couvercle est remis en place, et on laisse l'éluant migrer par capillarité.
- On sort la plaque lorsque ce dernier arrive à ~0,5 cm du haut de la plaque en y traçant un nouveau trait appelé front du solvant.
- La tache constituée du mélange va migrer vers le haut en se divisant en autant de taches qu'il y a de constituant.

Étape 5 : Révélation et analyse du chromatogramme par comparaison.

- Les taches ne sont pas nécessairement visibles. Parfois, il est nécessaire de plonger la plaque dans un révélateur qui va les rendre visibles.
- On compare la hauteur des taches issues du mélange à celles des témoins .Chaque composé est défini par son R_f , qui correspond à sa migration relative par rapport au solvant :

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

II.1.1.2 Le Point de fusion :

Ce terme désigne le changement d'état d'un matériau quand celui-ci passe d'un état solide à un état liquide. Le point de fusion est la température exacte nécessaire à cette transformation et sa détermination est très importante puisqu'elle est hautement dépendante de la pureté du matériel testé. Cette technique est donc utilisée pour définir la qualité d'une substance .^[56,57]

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil de **COLE-PARMER TM**, muni d'un support des tubes capillaires qui portent le produit. Dans ce travail les points de fusion ont été rapportés sans correction. La détermination du point de fusion est une donnée physique importante pour une substance.

II.1.1.3 Spectroscopie d'absorption infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge est une spectroscopie d'absorption liée à la vibration de l'énergie de vibration moléculaire. ^[57]

L'absorption d'une radiation infrarouge a pour effet de faire vibrer les atomes en modifiant les distances interatomiques ou les angles normaux de liaisons. Ces vibrations créent un champ électromagnétique de même fréquence. ^[58]

L'infrarouge est un spectre visible à l'œil humain entre la lumière et les micro-ondes, seule la zone centrale de l'IR dont les longueurs d'ondes s'étendent de 2,5 μm à 16 μm est habituellement explorée pour les déterminations structurales. Les radiations sont caractérisées par leur fréquence en nombre d'onde: $\nu = 1/\lambda$, donc son domaine s'étend entre 4000 et 625 cm^{-1} ($10^4/2.5 = 4000 \text{ cm}^{-1}$ et $10^4/16 = 625 \text{ cm}^{-1}$).

On observe principalement des bandes en rapport avec deux modes de vibrations:

- ✓ Vibration d'élongation (onde valence): oscillation de deux atomes liés dans l'axe de leur liaison, produisant une variation périodique de leur distance.
- ✓ Vibration de déformation: oscillation de deux atomes liés à un troisième, produisant une variation périodique de l'angle de deux liaisons.

Un spectre IR se divise approximativement en deux parties:

- ✓ Région comprise entre 4000 et 1500 cm^{-1} , cette région représente le domaine des vibrations de valence caractéristiques des fonctions principales.
- ✓ Région située entre 1500 et 600 cm^{-1} appelée zone des empreintes digitales utilisée le plus souvent pour les comparaisons des spectres des produits avec des témoins.

Les spectres IR présentés dans ce travail ont été enregistrés sur FTIR-600 et spectrophotomètre FTIR Cary 600 series de Agilent Technologies ; le KBr est le support utilisé pour la préparation des pastilles, les spectres sont tracés entre 450 et 4000 cm^{-1} .

II.1.1.4 L'Ultraviolet - Visible (UV/Vis)

Les spectres UV-vis provenant des excitations électroniques sont obtenus à partir des composés qui contiennent des liaisons multiples et conjuguée, ils correspondent à des spectres d'émissions ou d'absorption. [59]

Les transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie (d'un état fondamental à un autre excité ou l'inverse) nécessitent une importante quantité d'énergie, transitions que seul un rayonnement de grande fréquence peut provoquer. [58]

L'énergie est fournie par un faisceau lumineux dont la longueur d'onde doit satisfaire la relation:

$$E_2 - E_1 = h \nu = h c / \lambda \text{(Relation de Planck)} \dots \dots \dots (1)$$

Telle que λ : Longueur d'onde de la radiation.

ν : Fréquence de la radiation.

c : Vitesse de la lumière.

h : Constante de Planck.

$E_2 - E_1$: Energie de passage d'un niveau énergétique à un autre.

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

$$\text{Log} (I_0 / I) = \epsilon l c \dots \dots \dots (2)$$

La partie d'énergie absorbée est : $I = I_0 e^{-2.3 \epsilon l c}$

D'où ϵ : Coefficient d'absorbance.

l : Epaisseur de l'échantillon.

I : Intensité de la radiation après absorption

I_0 : Intensité de la radiation avant absorption.

c : Concentration de la solution.

Cette technique est utilisée pour l'étude des équilibres en solutions diluée, le contrôle de la purification d'une substance, l'analyse quantitative (dosage), l'identification et la détermination des différents composés d'un mélange.

Le domaine du spectre ultraviolet utilisable en analyse s'étend environ de 190 à 400 nm. Le domaine du spectre visible s'étend environ de 400 à 800 nm. La transition électronique π - π^* met en jeu l'excitation d'un électron d'une orbitale π à une autre orbitale d'énergie plus élevée, les autres transitions importantes couramment rencontrées sont les transitions σ - σ^* , n - σ^* [Figure \(II.4\)](#).

La liaison σ étant en générale très forte, la séparation entre les niveaux σ et σ^* est très grande et l'énergie pour provoquer une transition σ - σ^* est très élevée.

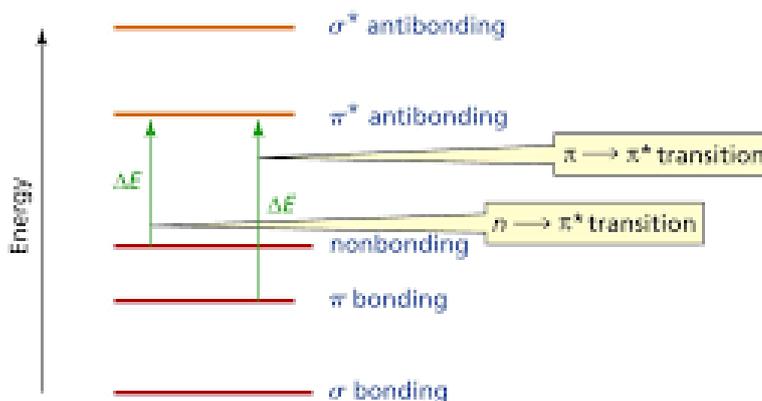


Figure II.2: Energies relatives de quelques types de transitions électronique

L'excitation d'un électron appartenant à un double libre (électrons non liante), de l'azote, de l'oxygène, du soufre ou des halogènes, par exemple, sur une orbitale moléculaire antiliante σ^* est appelée transition n - σ^* .

Ces transitions nécessitent des énergies plus faibles que les transitions σ - σ^* car les niveaux énergétiques des orbitales non liantes n ont plus élevées que ceux des orbitales liant σ .

Si l'atome portant le doublet électronique non partagé fait partie d'un système insaturé au sein d'une molécule, ou est conjugué avec tel système une transition d'énergie encore plus faible peut se produire, c'est la transition n - π^* qui consiste en une excitation d'un électron non liant n sur une orbitale π^* anti liante. ^[59]

L'étude par absorption UV/Vis des bases de Schiff a été faite par un spectrophotomètre **SECOMAN UV Line 9400C** à température ambiante, avec une cellule en quartz de 1cm d'épaisseur. Le solvant adéquat pour mener cette étude est le méthanol. Le spectre électronique a été tracé dans un intervalle de 200 à 800 nm.

II.1.1.5 Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est basée sur la détermination des masses des molécules ou atomes présents dans l'échantillon étudié. Pour arriver à ce résultat, on commence par transformer une très petite quantité du composé à analyser en ions par un moyen adapté (bombardement avec des électrons, des atomes, des photons...). Ces ions sont alors soumis, sous un très bon vide, à l'action d'un champ électrique et /ou magnétique selon les cas. Les forces qui s'exercent sur ces ions permettent de déterminer leur rapport masse /charge, donc éventuellement leur nature.

Les résultats sont présentés au moyen d'un graphe appelé spectre de masse sur lequel figurent les abondances des ions formés classés par ordre croissant de leur rapport masse/charge.^[31]

L'analyse de l'amine 4ATFP a été effectuée par I. Raache^[31]. Le chromatographe en phase gazeuse utilisé est un Agilent 6890, suivi d'un spectromètre de masse type Agilent 5975B

I.1.2 La synthèse

La première étape, l'amine 4-amino-2, 3, 5,6-tetrafluoropyridine, a été préparée par la méthode décrite par Sekhri.L^[60], a servi comme un réactif de départ pour la préparation de la base de Schiff fluorée dans la deuxième étape.

I.1.2.1 Synthèse de 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine (4ATFP)

On a synthétisé la 4-amino-2,3,5,6-tétrafluoropyridine à partir de 2,3,4,5,6-pentafluoropyridine (25 g, 148 mmoles) dissoute dans du THF (175 ml) dans un ballon à fond rond surmonté d'un réfrigérant à reflux pour donner une solution limpide. Lors de l'addition d'ammoniac aqueux (0,88, 125 ml), une solution trouble a été produite et une réaction exothermique s'est produite. Le mélange a ensuite été porté au reflux pendant 18 heures. La solution limpide produite a été versée dans de l'eau (500 ml) et le mélange entier a été extrait avec de l'éther (3 x 75 ml). L'extrait a été séché par l'utilisation de (MgSO₄), puis évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif et le résidu a été libéré des dernières traces de solvant sous vide,

pour donner un solide crème pâle. La recristallisation du matériau brut dans l'éther de pétrole a donné de longues aiguilles blanches de 4ATFP.^[60]

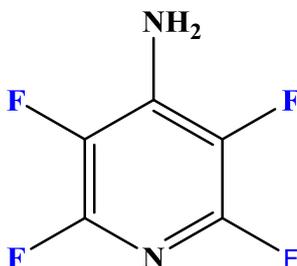


Figure II.3: Structure de 4-amino-2,3,5,6-tétrafluoropyridine (4ATFP)

I.1.2.2 Synthèse de (E)-2-[[perfluoropyridin-4-yl]imino]methyl]phynol

Dans un ballon de 250 ml, contenant 0.30 g (5mmole) de l'hydroxyde de potassium KOH, sont ajoutés à 0.83 g (5 mmole) de 4-amino-2,3,5,6-tétrafluoropyridine, puis on a ajouté 0,52 ml (5 mmol) de Salicyaldéhyde, dissoutes tout dans un 20ml de Toluène. Le mélange à température ambiante, est porté sous agitation pendant une heure. Un précipité est observé à la fin de la réaction. le brut réactionnel est ensuite filtré, lavé par le Toluène pour donner une poudre crème correspondante à '(E)-2-[[perfluoropyridin-4-yl]imino]methyl]phynol'; la réaction a été suivie par CCM (éther de pétrole/acétone : 90/10%) comme éluant.

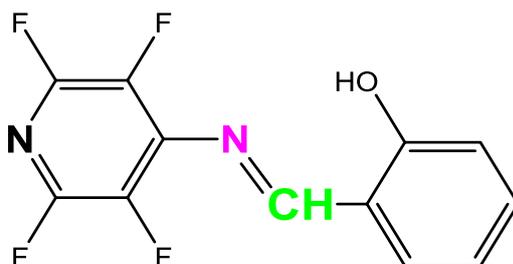


Figure II.4: Structure de '(E)-2-[[perfluoropyridin-4-yl]imino]methyl]phynol (BF_N)

II-2 Partie activité biologique

La molécule synthétisée au cours de ce travail a été exploitée dans l'activité biologique, notamment l'activité antibactérienne, au niveau de laboratoire médicale de bactériologie-hygiène (BHH) d'hôpital 'TIRICHINE IBRAHIM de Ghardaïa.

II-2-1 Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne de la base de Schiff a été déterminée par rapport à quatre souches bactériennes sauvages ; responsables de certaines maladies infectieuses graves, Trois souches à Gram négatif (*Escherichia coli*), (*Pseudomonas aeruginosa*) ,et (*Proteus mirabilis*), Une souche à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) , Une fois l'effet est obtenu, il est systématiquement quantifié.

L'évaluation de l'effet antibactérien de base de Schiff est réalisée par la méthode de la diffusion sur gélose selon les recommandations du protocole; La méthode des disques est une procédure de diffusion des produits à tester à partir d'un disque de papier (wattman N°6) qui permet de mesurer qualitativement la sensibilité des souches aux effets antimicrobiens. D'où la méthode des disques est choisie pour sa fiabilité et sa simplicité.

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

✓ **Milieu de culture utilisé :**

Les milieux de culture utilisés pour l'étude de l'activité antimicrobienne de nos produits est de : Gélose Muller Hinton .

✓ **Préparation des disques :**

À l'aide d'une perforieuse on a préparé les disques avec des diamètres de 6 mm à partir du papier Wattman, mis dans un tube à essai, stérilisées dans l'autoclave pendant 30 min.

II.2.2 Méthode de diffusion sur gélose Muller Hinton

La Suspension bactérienne est ajustée en comparaison à un standard Mc Farland 0,5 ($\sim 10^8$ UFC/ml) ; Un inoculum est prélevé de cette suspension immédiatement ensemencé sur des boîtes de Pétri contenant une couche de gélose Mueller Hinton de 4 mm d'épaisseur. L'ensemencement est effectué par écouvillonnage qui consiste à tremper un écouvillon stérile dans le tube contenant la suspension bactérienne précédemment préparée, Frotté sur la totalité de la surface gélosée de façon à former des stries serrées.

Le frottement de l'écouvillon sur la même boîte de pétri répété à trois reprises en tournant à chaque fois la boîte d'un angle de 60° en vue d'assurer une distribution homogène de l'inoculum, Enfin, on écouvillonné partout autour du bord de la surface de la gélose.

Des disques de papier Whatman de 6mm de diamètre sont placés sur le tapis bactérien à l'aide d'une pince stérile en appliquant une légère pression sur l'agar, puis des prises de 20 μ l de différentes concentrations des bases de Schiff sont déposées sur les disques. L'incubation se fait à 37°C pendant 24h.

Après le temps d'incubation, les diamètres des zones d'inhibition produites par les composés synthétisés sont mesurés en (mm) ; indiquent la présence d'une activité antimicrobienne.

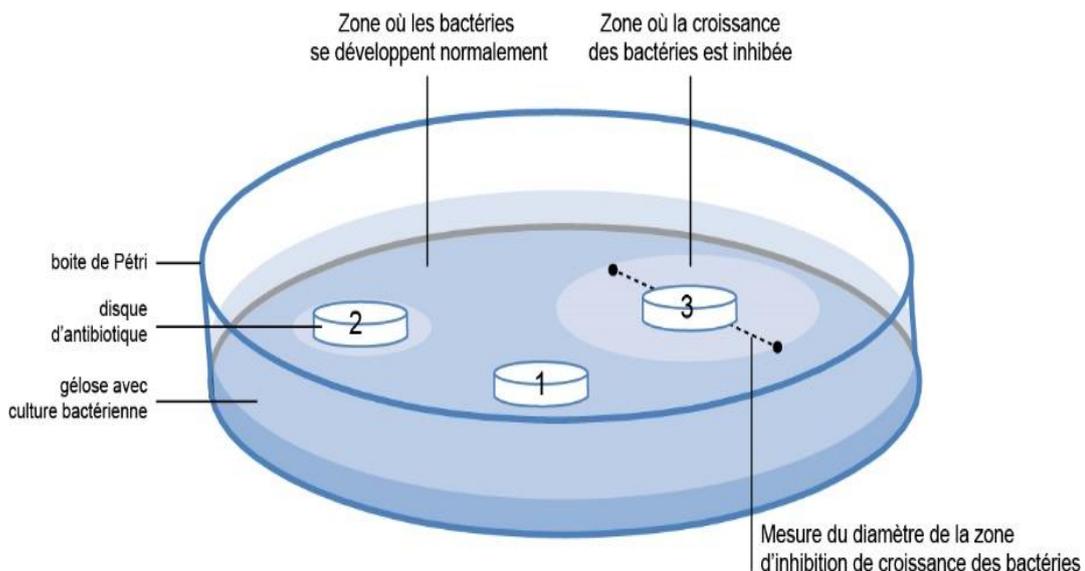


Figure II.5: Principe de la méthode de diffusion par disques [61]

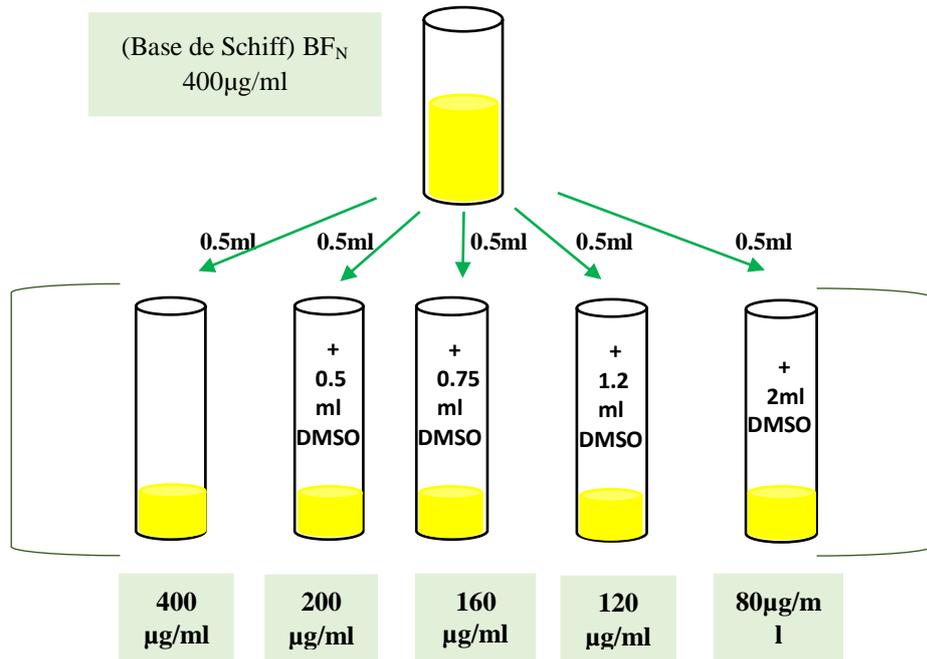


Figure II. 6: Réalisation de la gamme de dilution de

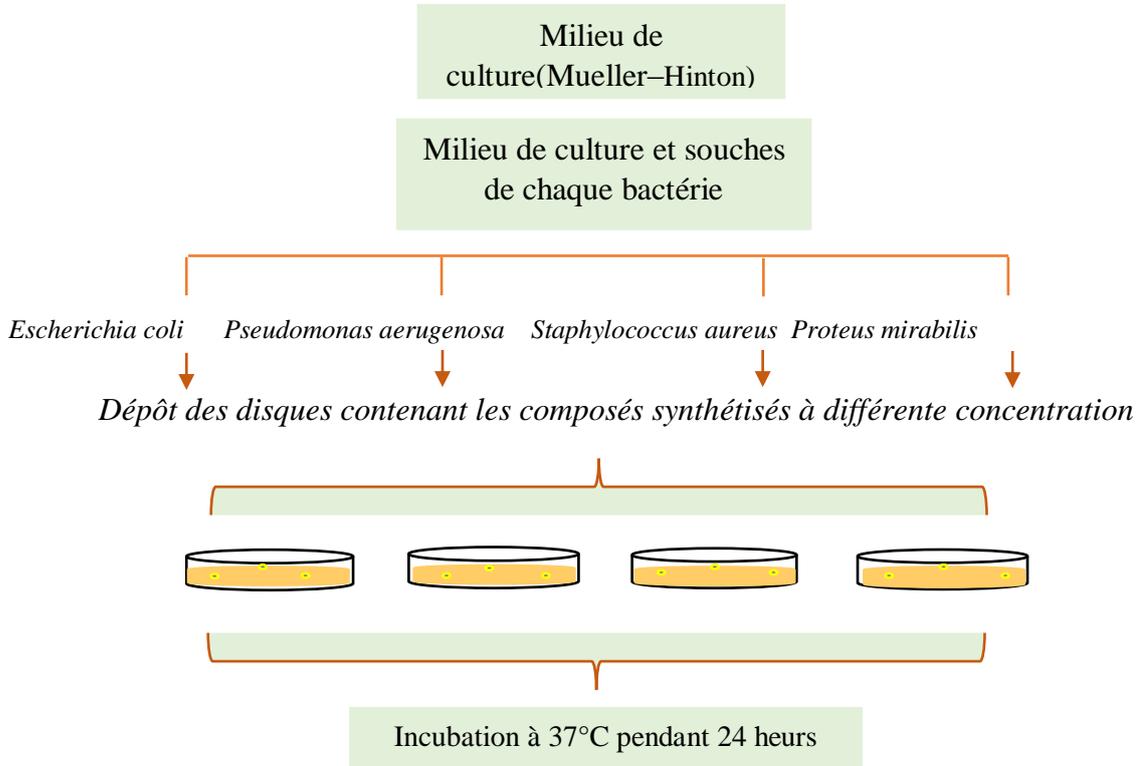


Figure II. 7: Protocole expérimental de l'essai de l'activité antibactérienne de composé synthétisé

Chapitre III

Résultats Expérimentaux et Discussions

III- Résultats et discussion

III.1. Partie synthèse

La stratégie que nous avons adoptée pour la synthèse de la base de Schiff fluorée était de condenser l'amine 4ATFP avec du Salicylaldéhyde en présence de l'hydroxyde de potassium comme catalyseur ; à des quantités équimolaires à température ambiante dans le toluène.

III.1.1 Synthèse de 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine (4ATFP)

La première étape est la préparation de l'amine 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine, par une méthode celui décrit par Sekhri.L^[61] selon le la réaction indiqué dans le schéma III.1

Cette réaction est le résultat de la substitution nucléophile aromatique sur le carbone 4 de pentafluoropyridine

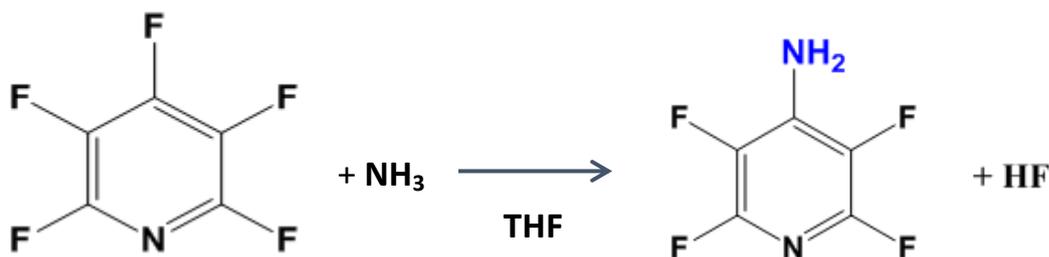


Schéma III.1 : Réaction de la synthèse de 4-aminotetrafluoropyridine

III.1.2 Synthèse de (E)-2-[[perfluoropyridin-4-yl] imino] methyl} phynol

Tout comme dans la partie précédente, la réaction se déroule en milieu de Toluène en présence du KOH conduisant à la condensation et l'obtention de la base de Schiff fluoré avec un rendement acceptable de 43%.

La réaction est le résultat de l'attaque nucléophile de l'azote de l'amine sur le carbonyle de l'aldéhyde. Ceci entraîne la formation de la double liaison carbone-azote (-C=N-), et la formation de l'imine après élimination d'une molécule d'eau, comme indiqué dans (schéma III.2).

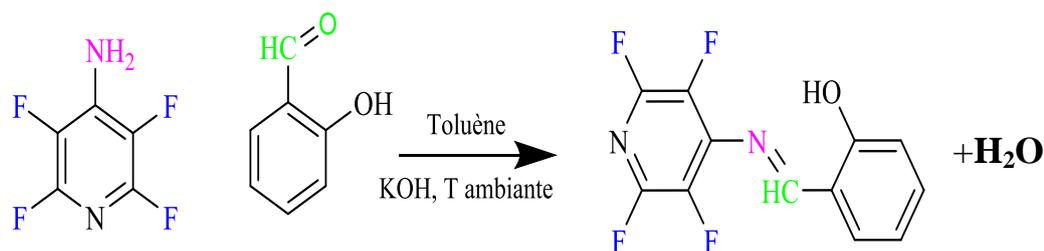


Schéma III.2 : Réaction de la synthèse de BF_N

III.1.3 Propriétés analytiques et physiques

Les tests de solubilité et les propriétés analytiques et physiques des composés 4ATFP et BF_N sont regroupés dans les tableaux III. 1 et III.2

Tableau III.1: Tests de solubilité sur les composés 4ATFP et BF_N

Solvant / Composé	Méthanol	Éthanol	Chloroforme	Dichlorométhane	DMSO	Eau
4ATFP	S	S	S	S	S	IS
BF_N	S	S	IS	IS	S	S

S : Soluble ; IS : insoluble

Les résultats de tableau III.1 montre que tous les composés sont solubles dans la majorité des solvants organiques usuels et insoluble dans l'eau, sauf le BF_N est soluble dans l'eau.

Tableau III.2 : Propriétés analytique et physique

Composé	Formule moléculaire	Masse moléculaire	Point de fusion °C	Rendement (%)	État physique
4ATFP	$\text{C}_5\text{H}_2\text{N}_2\text{F}_4$	166	87	80	Aiguilles blanches longues
BF_N	$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_2\text{F}_4\text{O}$	270	/	43	Poudre crème

III.1.4 Caractérisations spectrales et identification des structures

Une fois que les composés purifiés, nous avons procédé à leur identification par les différentes méthodes spectrales afin de confirmer les structures déjà proposées.

III.1.4.1 Analyse par IR

Les spectres infrarouges des composés 4ATFP, BF_N ont été enregistrés dans un domaine de 4000-450 cm⁻¹ en. Les principales bandes des différents groupements fonctionnels au sein des structures, sont présentées dans le tableau III.3 ci-après.

Les spectres FT-IR de 4ATFP et BF_N sont représentés dans les figures III.1 et III.2 respectivement.

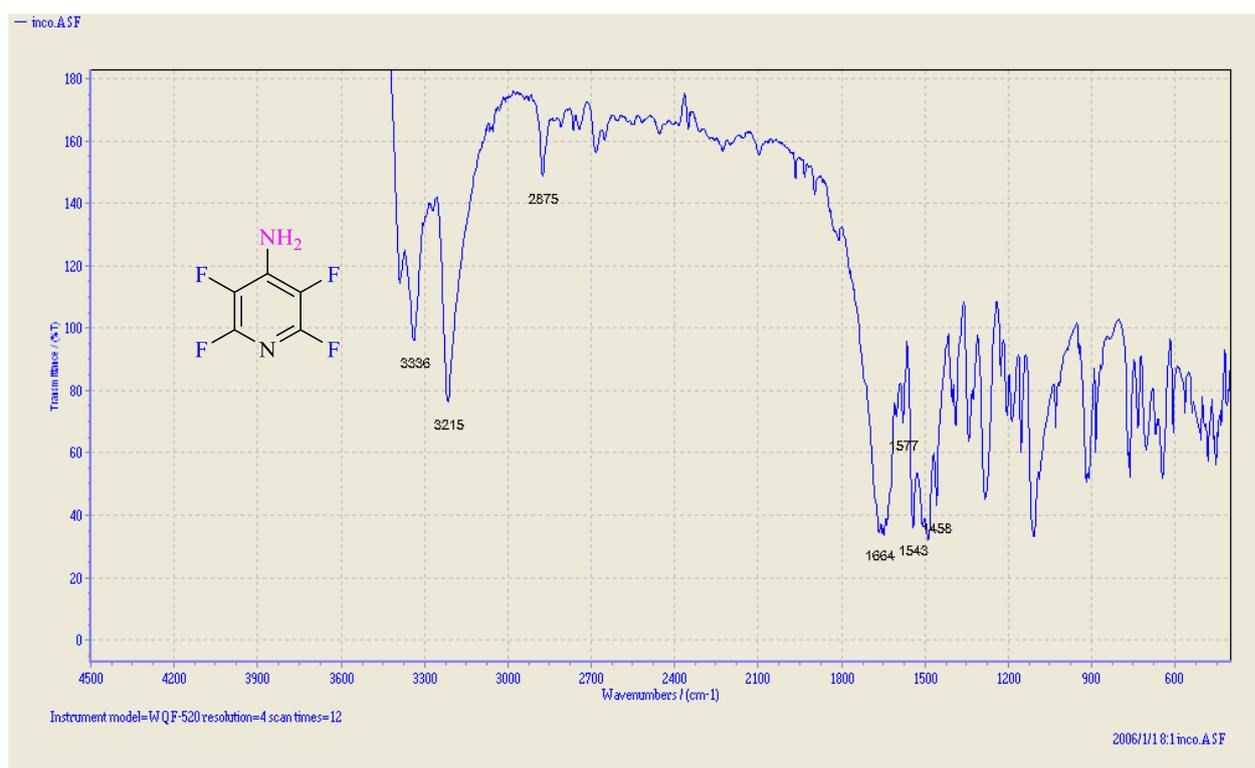


Figure III. 1 : Spectre infrarouge de 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoropyridine

L'IR confirme la persistance des bandes d'absorption de la fonction amine entre 3215 et 3336 cm^{-1} , le spectre présenté montre également des bandes aux alentours de 1100-1250 cm^{-1} correspondante aux liaisons C-F. Des absorptions entre 1480 cm^{-1} et 1550 cm^{-1} attribuées au C=C aromatique et une bande à 1664 cm^{-1} qui est assigné la C=N de pyridine et une autre bande à 1281 cm^{-1} qui correspond à la liaison C-N de l'amine aromatique.

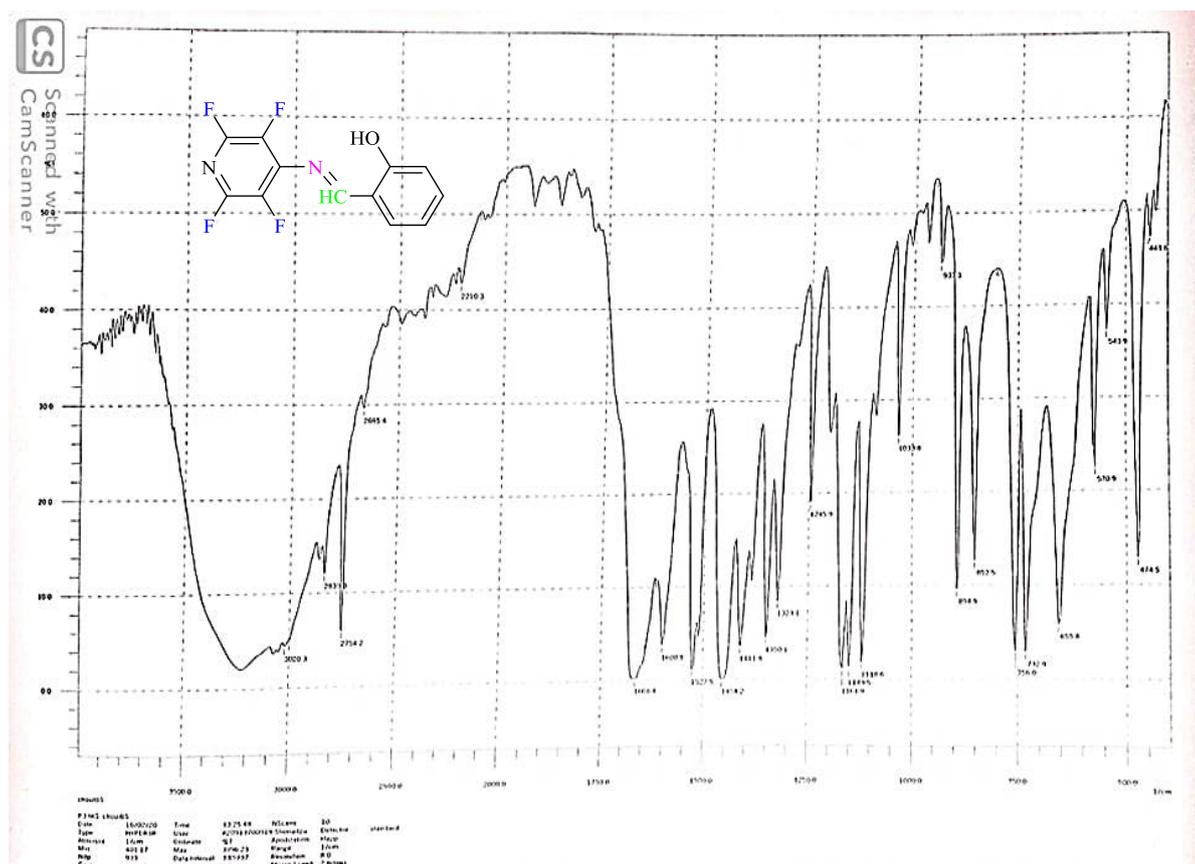


Figure III. 2 : Spectre infrarouge de BF_N

Dans le spectre IR de *(E)-2-[(perfluoropyridin-4-yl) imino] methyl phenol*, une bande large est observée sous centré à 3203 cm^{-1} , caractéristique du groupement O-H. Celle-ci est suivie par des absorptions entre 2839 cm^{-1} et 2756 cm^{-1} attribuées au (C-H) aromatique, et comme attendu, dans le spectre de BF_N , aucune bande de vibration N-H attribuable au l'amine primaire utilisé comme réactifs (3215-3336 cm^{-1}) n'est détectée .L'IR confirme aussi l'apparitions d'une d'absorption de la fonction azométhine (C=N) au voisinage de 1670 cm^{-1} , le spectre présenté montre également des bandes aux alentours de 1100-1250 cm^{-1} correspondante aux liaisons C-F.

Le tableau III.6 résume les principales bandes de vibration des composés synthétisés

Tableau III.3 : Bandes de vibrations caractéristiques de 4ATFPet BF_N

Groupement fonctionnel	4ATFP	BF _N	Rapporté ^[62]
	Nombre d'onde (cm ⁻¹)		
	observé	observé	
C-F	1100-1250	1100-1250	1000-1200
-NH ₂	3215-3400	/	3410-3500
C=C aromatique	1480-1550		1580-1600
C-H aromatique	/	2839-2756	3070- 3130
C=N (imine)	/	1654	1600-1680
O-H	/	3203	3200-3400

III.1.4.2 Analyse par UV/Vis

Le spectre UV-vis de BF_N est enregistré dans le domaine (200-800 nm) en méthanol. Le composé BF_N présente une bande d'absorption caractéristique intense à 320nm qui peut être attribuée à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupe azométhines C=N comme cela est montré dans la figure donnée ci-dessous:

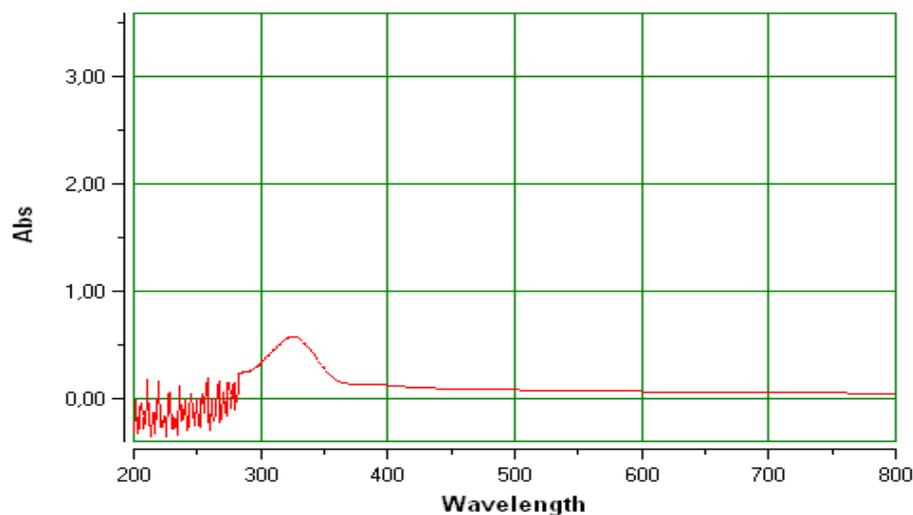


Figure III.3: Spectre UV-vis du BF_N

III.1.4.3 Analyse par GC-MS

La structure et la pureté des composés 4ATFP ont été déterminées par la GC/MS. Le spectre de masse de ce composé et Chromatogramme sont donnés dans les figures ci-dessous :

La pureté du matériau de départ 4ATFP a été confirmée par des données spectroscopiques et a révélé la présence d'un seul composant comme indiqué dans la figure III.3

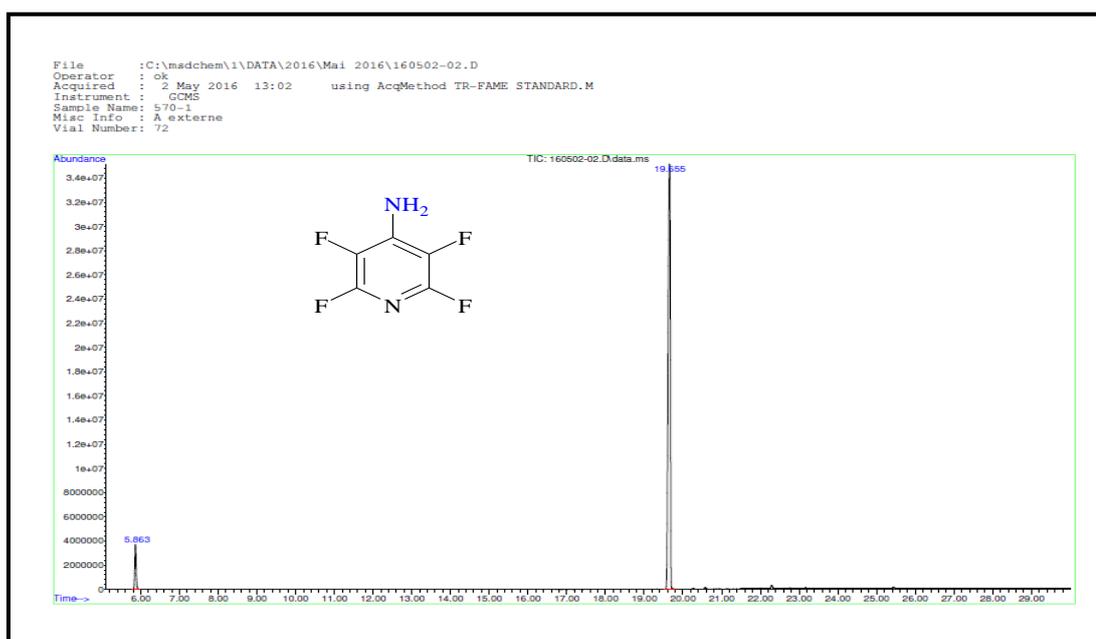


Figure III.4 : Chromatogramme GC/MS de 4AETFP

Le spectre de masse de l'amine 4aminotetrafluoropyridine présente un pic de base d'abondance relative la plus importante à la masse m/e égale à 166 qui correspond aussi au pic moléculaire le spectre confirme que la molécule a donc une masse molaire de 166

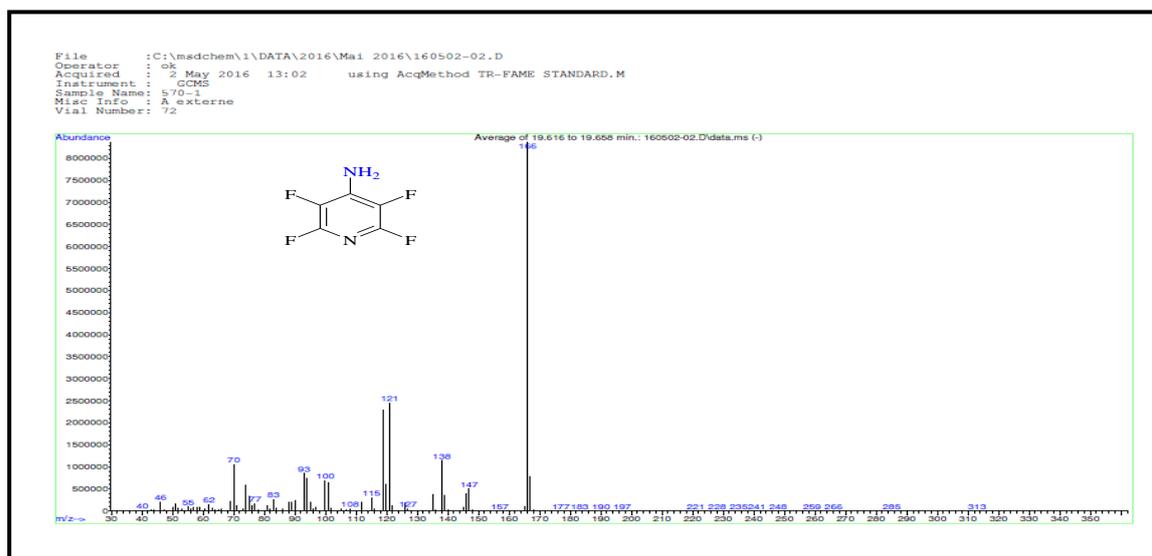


Figure III.5 :Le spectre de masse 4ATFP

III.1.5 Conclusion III

Deux composés fluorés ont été synthétisés. La pureté des produits de synthèse est excellente et les rendements sont acceptables. Les analyses spectrales (IR, UV/Vis et SM pour l'amine) nous ont permis de caractériser et d'identifier toutes les structures. L'interprétation des différents spectres est conforme aux structures proposée.

III.2. Partie biologique

Au cours de nos investigations, l'activité antimicrobienne a été évaluée vis-à-vis de quatre souches bactériennes de : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus mirabilis* à Gram négatif, *Staphylococcus aureus* à Gram positif. En utilisant la méthode de diffusion de disque sur milieu de Mueller-Hinton gélosé.

L'échelle d'estimation de l'activité antimicrobienne est donnée par Barros et collaborateur [63]. Ils ont classé les diamètres des zones d'inhibition (D) de la croissance microbienne en 5 classes :

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

III.2.1 Activité antibactérienne :

Le test de sensibilité bactérienne de base de Schiff fluorée est regroupé dans les Tableaux III.4. Les valeurs indiquées sont les moyennes de trois mesures. L'action inhibitrice se traduit par l'apparition d'une zone d'inhibition autour du disque de papier imprégné par les différentes concentrations de composés testés BF_N, et leurs représentations graphiques sont montrées sur la Figure III.6.

Tableau III.4 : Activité antibactérienne de base de Schiff Fluoré BF_N

Concentration (µg/ml)	Diamètres des zones d'inhibitions (mm)			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
400	14	14	10	12
200	11	11	9	11
160	11	9	9	6
120	9	6	7	6
80	6	6	7	6

En effet, la base de Schiff BF_N a montré un important effet inhibiteur contre les microorganismes étudiés.

A partir des résultats du test, on constate clairement que le composé n'a présenté aucune activité inhibitrice pour les 4 souches à une concentration de 80 µg / ml et présente une légère activité à une concentration de 120 et 160 µg / ml.

Les micro-organismes les plus sensibles à ce composé étaient *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* du gram négative, dont a une concentration de 400 et 200 µg/ml le diamètre d'inhibition est égal à 14 et 11 mm pour *Escherichia coli* et (14 ; 11) mm dans le cas de *Pseudomonas aeruginosa* respectivement.

Suite à ces résultats, le BF_N est jugée fortement inhibitrice contre les souches *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus mirabilis* à Gram négatif, avec diamètre d'inhibition de 14 ; 14 et 12 mm à une concentration de 400 µg/ml respectivement, et modérément inhibitrice contre *Staphylococcus aureus* avec un diamètre d'inhibition de 10 mm à la même concentration.

La figure III.6 montre les diamètres d'inhibition en fonction des différentes concentrations de la base de Schiff BF_N.

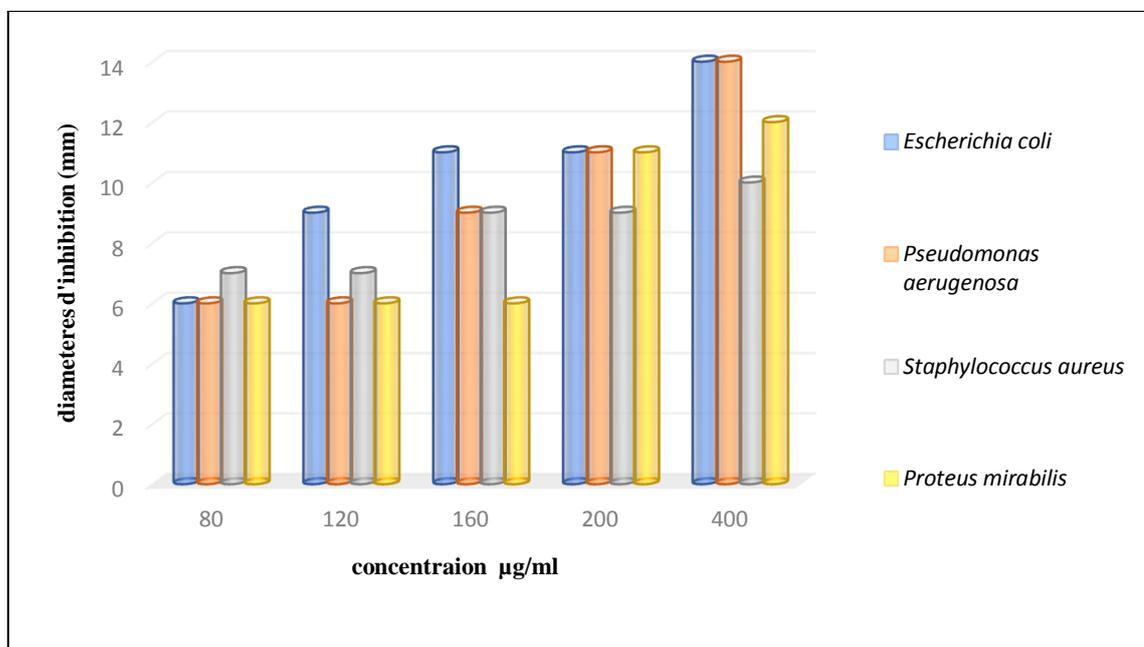


Figure III.6 : Les diamètres d'inhibition des souches en fonction de la concentration du BF_N

L'action antimicrobienne de ce composé fluoré BF_N peut être facilement attribuée à la présence de groupe imine qui s'est avéré critique pour leur activité biologique ; Ainsi que à la présence de plusieurs atomes de fluor qui a montré leurs pouvoir antibactérien à lutter contre plusieurs souches bactériennes testées, dont les composés fluoré sont devenus une part importante de la recherche dans l'industrie pharmaceutique, on retrouve ces composés dans quasi toutes les classe de médicaments tel que le fluoroquinolone, forme une classe d'antibiotiques à large spectre (bactéries Gram positif et négatif).

Ainsi, en 2016 **Raache.I and al**^[31]. Les auteurs ont montré que les tests antibactériens des bases de Schiff fluorées révèlent une activité très importante sur l'ensemble des bactéries testées à concentration de 250µg/ml avec un diamètre d'inhibition s'arrive à 19.5mm.

Conclusion Générale

Conclusion générale

L'objectif principal de cette étude est la synthèse d'une nouvelle base de Schiff : obtenue particulièrement à partir d'une amine fluorée, par une réaction de condensation d'aldéhyde salicylique avec *4-amino-2, 3, 5,6-tetrafluoropyridine* dans le toluène, motivée par l'utilisation d'un catalyseur basique (KOH), dont le rôle est d'activer le pouvoir nucléophile de l'amine.

Ce composé a été synthétisé et caractérisé par des méthodes spectroscopiques : infrarouge et UV-visible, Le composé résultant est solide avec point de fusion (décomposition) élevés. Nous avons pu mettre en évidence des structures de composé synthétisé lors de la mise en œuvre de ces techniques d'analyse,

Notre choix a été orienté sur l'activité antibactérienne en ce qui concerne l'application des bases de Schiff BF_N au domaine de la biologie,

Dans cette étude l'évaluation de l'effet antibactérien de ce composé montre une sensibilité bactérienne contre les quatre souches Gram-positives et Gram-négatives testés. L'effet antibactérien est proportionnel à la concentration des composés.

Notons que le nouveau composé fluoré BF_N présente un large spectre d'action sur les bactéries testées.

L'activité antibactérienne démontre que le micro-organisme le plus sensible à ce composé BF_N était *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* bactérie du Gram négatif à une concentration de 400 µg/ml.

Le pouvoir antibactérien de BF_N, peut être attribué à la présence de l'atome de fluor. Cependant, les composés fluorés sont devenus dans quasi toutes les classe de médicament.

Dans les perspectives à ce présent travail ,nous recommandons ce qui suit :

- ✓ Diriger les travaux vers la synthèse de complexes de bases de Schiff fluorés
- ✓ D'étudier les caractéristiques biologiques de l'autre composé, à savoir les propriétés anti-inflammatoires, antifongiques, antivirales et autres

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1]: BENMANSOUR NEE BABA AHMED, Yamina. *Synthèse, étude physico-chimique et activité biologique des complexes de cuivre et/ou nickel dérivés d'Hydrazone et Thiadiazole*. Thèse de doctorat.
- [2]: G.Burgot. J.L Burgot.(2002). *Methodes instrumentales d'analyse et d'applications*. Ed. Médicales internationals.
- [3]: ASHRAF, Muhammad Aqeel, MAHMOOD, Karamat, WAJID, Abdul, *et al.* Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases. *IPCBE*, 2011, vol. 10, p. 1-7.
- [4]: GUO, Zhanyong, XING, Rong, LIU, Song, *et al.* Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan. *Carbohydrate research*, 2007, vol. 342, no 10, p. 1329-1332
- [5]: ZHOU, Yinjian, ZHAO, Ming, WU, Yingting, *et al.* A class of novel Schiff's bases: Synthesis, therapeutic action for chronic pain, anti-inflammation and 3D QSAR analysis. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2010, vol. 18, no 6, p. 2165-2172.
- [6]: KUMAR, Satish. *Synthesis and antimicrobial study of some Schiff bases of sulfonamides*. 2010. Thèse de doctorat. RGUHS.
- [7]: YOUSIF, Emad, RENTSCHLER, Eva, SALIH, Nadia, *et al.* Synthesis and antimicrobial screening of tetra Schiff bases of 1, 2, 4, 5-tetra (5-amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-yl) benzene. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2014, vol. 18, no 3, p. 269-275.
- [8]: Tallon, T.M., *Synthesis of imidazole schiff base ligands, their silver (I) complexes and their activities against candida albicans*, 2010, thèse de doctorat, Department of Chemistry, The National University of Ireland, Maynooth.
- [9]: GUPTA, Neeraj Kumar, VERMA, Chandrabhan, QURAIISHI, M. A., *et al.* Schiff's bases derived from l-lysine and aromatic aldehydes as green corrosion inhibitors for mild steel: experimental and theoretical studies. *Journal of Molecular Liquids*, 2016, vol. 215, p. 47-57.
- [10]: MOHAMMED, Mohammed Qasim. Synthesis and characterization of new Schiff bases and evaluation as Corrosion inhibitors. *Journal of Basrah Researches*, 2011, vol. 37, no 4, p. 116-130.
- [11]: NAIK, U. J., JHA, P. C., LONE, M. Y., *et al.* Electrochemical and theoretical investigation of the inhibitory effect of two Schiff bases of benzaldehyde for the corrosion of aluminium in hydrochloric acid. *Journal of Molecular Structure*, 2016, vol. 1125, p. 63-72.

Références bibliographiques

[12]: SINGH, Priyanka et QURAIISHI, M. A. Corrosion inhibition of mild steel using Novel Bis Schiff's Bases as corrosion inhibitors: electrochemical and surface measurement. *Measurement*, 2016, vol. 86, p. 114-124.

[13]: DAR KEBIRA, F., *Synthèses, caractérisations et étude structurale des complexes de nickel et de cuivre*, 2013, thèse de magister, Abou Bekr Belkaid Tlemcen.

[14]: MESBAH, Mounira. Synthèse Caractérisation et Application Biologique de Nouveaux Ligands Bases de Schiff et Leurs Complexes métalliques. 2018. Thèse de doctorat.

[15]: SCHIFF, Hugo. Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: eine neue Reihe organischer Basen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1864, vol. 131, no 1, p. 118-119.

[16]: STRECKER, Adolph. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1850, vol. 75, no 1, p. 27-45.

[17]: MUGHERLI, L., *Microarrays fonctionnels de gouttes: de la synthèse chimique combinatoire au criblage de molécules bioactives*, thèse de doctorat, Université Joseph-Fourier-Grenoble I, 2006.

[18]: OUARI, Kamel. Synthèse de ligands bases de schiff tetradentates non symétriques et obtention de complexes de métaux de transition.-propriétés électro catalytiques appliquées au modèle cytochrome p450. 2014. Thèse de doctorat.

[19]: GUO, Zhanyong, XING, Ronge, LIU, Song, et al. Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan. *Carbohydrate research*, 2007, vol. 342, no 10, p. 1329-1332.

[20]: BRINGMANN, Gerhard, DREYER, Michael, FABER, Johan H., et al. Ancistrotanine C and Related 5, 1'-and 7, 3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus tanzaniensis*. *Journal of natural products*, 2004, vol. 67, no 5, p. 743-748.

[21]: SOUZA, Ana O. de, GALETTI, Fabio, SILVA, Célio L., et al. Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds. *Química Nova*, 2007, vol. 30, no 7, p. 1563-1566.

Références bibliographiques

- [22]: DA SILVA, Cleiton M., DA SILVA, Daniel L., MODOLO, Luzia V., et al. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced research*, 2011, vol. 2, no 1, p. 1-8.
- [23]: A.C. Riddiford. (1966). *Advance electrochem.* Emg 47
- [24]: G.Burgot. J.L Burgot.(2002). *Methodes instrumentales d'analyse et d'applications.* Ed. médicales internationales.
- [25]: Abdul, R., (2005). *Synthesis and biological studies of some Schiff base compounds and their transition metal complexes.* thèse de doctorat, Bahauddin Zakariya University, Multan.
- [26]: DERAFA, Wassila. *Synthèse de nouveaux complexes de base de schiff de métaux de transition non symétriques (manganèse ou fer) contenant un résidu moléculaire électropolymérisable.* 2014. Thèse de doctorat.
- [27]: HOSSAIN, Md Saddam, ROY, Pijush Kanti, ZAKARIA, C. M., et al. Selected Schiff base coordination complexes and their microbial application: A review. *IJCS*, 2018, vol. 6, no 1, p. 19-31.
- [28]: DH Busch, J. *Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, 1992, 12, 389.
- [29]: F. Basolo, R.C. Johnson, *Coordination chemistry: the chemistry of metal complexes*, W. A. Benjamin 1964.
- [30]: HENNI, Abdelhak. *Synthèses et Caractérisations des Ligands, Complexes de Zinc et Complexes de Zinc-Alcalino-terreux.* Thèse de doctorat.
- [31]: Raache, I., Sekhri, L., & Tabchouche, A. (2016). Studies on the Synthesis of Fluorinated Schiff Bases; Biological Activity of Resulting (E)-N-benzylidene-2, 3, 5, 6-tetrafluoropyridin-4-amine and 4-amino-2-ethoxy-3, 5, 6-trifluoropyridine. *Oriental Journal of Chemistry*, 32(4), 1799-1813.
- [32]: WU, Fule, WANG, Chang-Jiu, LIN, Hui, et al. Syntheses, structures and catalytic properties of ruthenium (II) nitrosyl complexes with bidentate and tetradentate Schiff base ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 2018, vol. 471, p. 718-723.
- [33]: EGEKENZE, Rita N., GULTNEH, Yilma, et BUTCHER, Ray. Mn (III) and Mn (II) complexes of tridentate Schiff base ligands; synthesis, characterization, structure, electrochemistry and catalytic activity. *Inorganica Chimica Acta*, 2018, vol. 478, p. 232-242.

Références bibliographiques

- [34]:CHAREF, Nouredine, ARRAR, Lekhmici, OURARI, Ali, et al. Synthesis and Chelating Properties of Polystyrene Supported Schiff Base (N, N'-disalicylidenepropylenetriamine) Resin Toward Some Divalent Metal Ions. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 2009, vol. 47, no 2, p. 177-184.
- [35]:EKMEKCIOGLU, Pinar, KARABOCEK, Nevin, KARABOCEK, Serdar, *et al.* Synthesis, structural and biochemical activity studies of a new hexadentate Schiff baseligand and its Cu (II), Ni (II), and Co (II) complexes. *Journal of Molecular Structure*, 2015, vol. 1099, p. 189-196.
- [36]:SALEHZADEH, Sadegh, WARD, Michael D., et ADAMS, Harry. A novel chelate-assisted C–C bond formation on a Cd (II) complex of an asymmetric heptadentate (N7) tripodal Schiff base ligand. *Inorganic Chemistry Communications*, 2009, vol. 12, no 5, p. 433-435.
- [37]:B. E. Love and J. Ren, "Synthesis of sterically hindered imines," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 58, no. 20, pp. 5556–5557, 1993.
- [38]:Lolok, G.C., et al., Trimethylorthoformate: a mild and effective dehydrating reagent for solution and solid phase imine formation. *Tetrahedron letters*, 1995. 36(17): p. 2937-2940.
- [39]:GIGUERE, Raymond J., BRAY, Terry L., DUNCAN, Scott M., et al. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron letters*, 1986, vol. 27, no 41, p. 4945-4948.
- [40]:CHAKRABORTI, Asit K., BHAGAT, Srikant, et RUDRAWAR, Santosh. Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Tetrahedron letters*, 2004, vol. 45, no 41, p. 7641-7644.
- [41]: Branchaud, B.P., Studies on the preparation and reactions of tritylsulfenimines. *The Journal of Organic Chemistry*, 1983. 48(20): p. 3531- 3538.
- [42]:GUZEN, Karla P., GUAREZEMINI, Alexandre S., ORFAO, Aline TG, et al. Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation. *Tetrahedron Letters*, 2007, vol. 48, no 10, p. 1845-1848.
- [43]: Gedye, R., et al., The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron letters*, 1986. 27(3): p. 279-282.

Références bibliographiques

- [44]: P. Anand, V. M. Patil, V. K. Sharma, R. L. Khosa and N. Masand, *Int. J. Drug Design and Dis.*, 2012, 3, 851.
- [45]: MUCHE, Simon, HARMS, Klaus, BIERNASIUK, Anna, et al. New Pd (II) Schiff base complexes derived from ortho-vanillin and L-tyrosine or L-glutamic acid: Synthesis, characterization, crystal structures and biological properties. *Polyhedron*, 2018, vol. 151, p. 465-477.
- [46]: Palanimurugan A, Kulandaisamy A. DNA, in vitro antimicrobial/anticancer activities and biocidal based statistical analysis of Schiff base metal complexes derived from salicylalidene -4-imino-2, 3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one and 2-aminothiazole, *Organic metallic chemistry*, 2018, vol. 861, p. 263-274.
- [47]: CHAUDHARY, N. K. et MISHRA, P. Bioactivity of some divalent M (II) complexes of penicillin based Schiff base ligand: Synthesis, spectroscopic characterization, and thermal study. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2018, vol. 22, no 5, p. 601-613.
- [48]: EL-AJAILY, M. M., MAIHUB, A. A., MAHANTA, U. K., et al. Mixed ligand complexes containing schiff bases and their biological activities: a short review. *Rasayan J. Chem*, 2018, vol. 11, no 1, p. 166-174.
- [49]: MUNAWAR, Khurram Shahzad, HAROON, Shah Muhammad, HUSSAIN, Syed Ammar, et al. Schiff bases: multipurpose pharmacophores with extensive biological applications. *Journal of Basic and Applied Sciences*, 2018, vol. 14, p. 217-229.
- [50]: LACROIX, Simon, et al. Synthèse de précurseurs soufrés pour le radiomarquage au fluor-18 de sondes d'hypoxie à motifs perfluorés. 2006. Thèse de doctorat. UCL.
- [51]: MAIENFISCH, Peter et HALL, Roger G. The importance of fluorine in the life science industry. *CHIMIA International Journal for Chemistry*, 2004, vol. 58, no 3, p. 93-99.
- [52]: PURSER, Sophie, MOORE, Peter R., SWALLOW, Steve, et al. Fluorine in medicinal chemistry. *Chemical Society Reviews*, 2008, vol. 37, no 2, p. 320-330.
- [53]: CARREÑO, Alexander, ZÚÑIGA, César, PÁEZ-HERNÁNDEZ, Dayán, et al. Study of the structure–bioactivity relationship of three new pyridine Schiff bases: synthesis, spectral characterization, DFT calculations and biological assays. *New Journal of Chemistry*, 2018, vol. 42, no 11, p. 8851-8863.

Références bibliographiques

[54]: HABALA, Ladislav, VARÉNYI, Samuel, BILKOVÁ, Andrea, *et al.* Antimicrobial activity and urease inhibition of schiff bases derived from isoniazid and fluorinated benzaldehydes and of their copper (II) complexes. *Molecules*, 2016, vol. 21, no 12, p. 1742.

[55]: <https://www.maxicours.com/se/cours/realiser-une-chromatographie-sur-couche-mince/>

Le 11/06/2020 à 11.30

[56]: Bruice, P. Yurkanis, *Chimie organique : fondements and applications*, Ed., (2012).

[57]: D. R. Browning ; *Méthodes spectroscopiques*, Edition Masson et Cie, Paris, 1974.

[58]: Boukazoula, S. (2018). *Synthèse, caractérisation et étude électrochimique des complexes bases de Schiff* (Doctoral dissertation).

[59]: C. Herman; *Chimie organique*, Edition dunode, Paris, 1997.

[60]: Sekhri, L., *HPLC Resolution of Their Isomers*. 2005.

[61]: <http://www.reseau-canope.fr/svt-taches-complexes/chapitre.html?page=pt3st2c3ua>

Le 03/07/2020 à 10:00

[62]: Coates, J., *Interpretation of infrared spectra, a practical approach*. Encyclopedia of analytical chemistry, 2000.

[63]: BARROS, Lillian, FERREIRA, Maria-Joao, QUEIROS, Bruno, *et al.* Total phenols, ascorbic acid, β -carotene and lycopene in Portuguese wild edible mushrooms and their antioxidant activities. *Food chemistry*, 2007, vol. 103, no 2, p. 413-419.

Annexe



Annexe01 :Montage de synthèse de BF_3



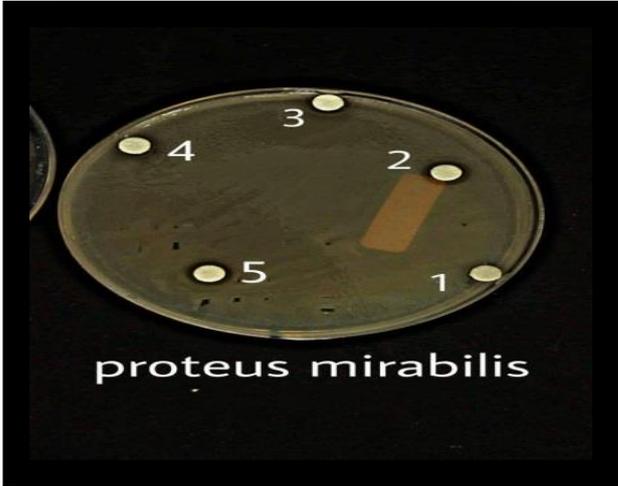
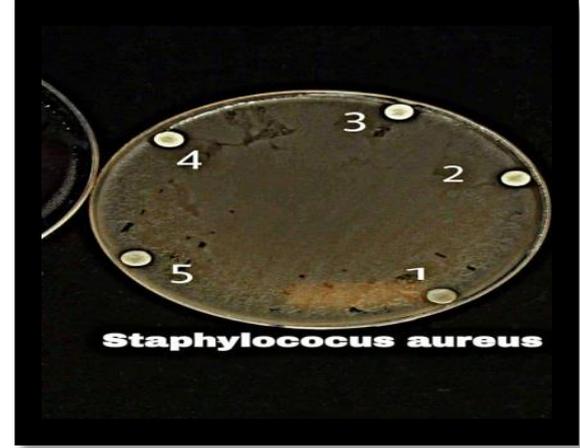
Annexe 02 : Appareille de Point du fusion



Annexe 03 : Spectrophotomètre UV- Visible

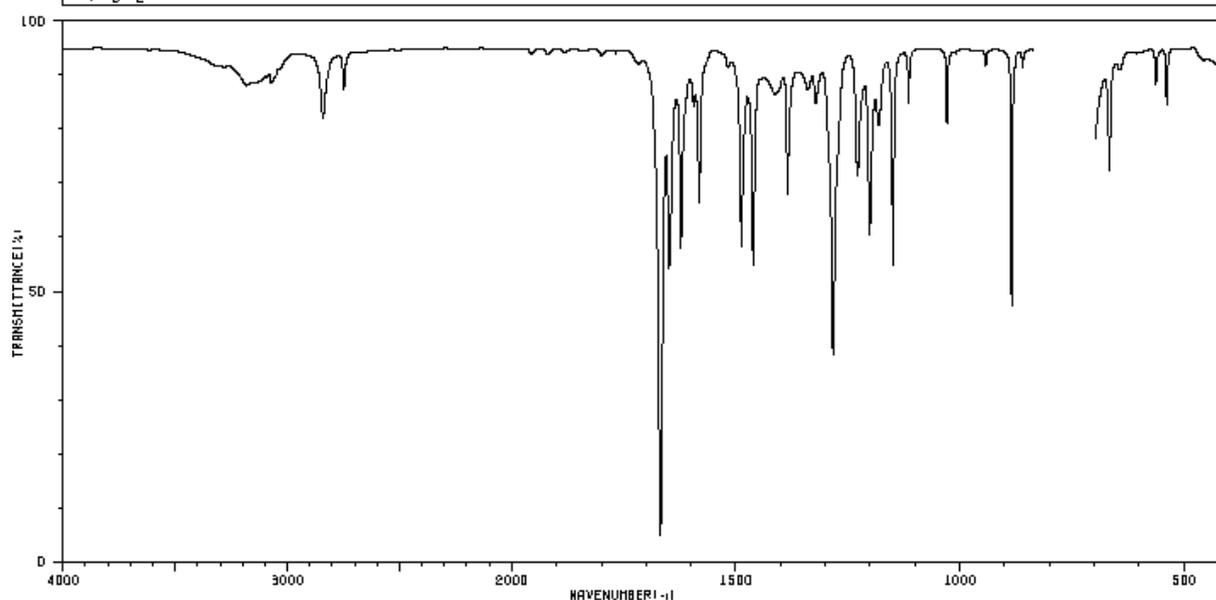


Annexe 04 : spectromètres IR

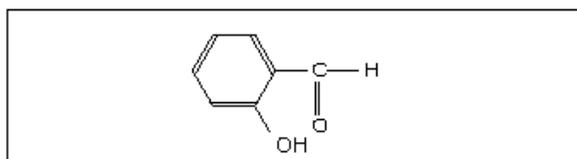
 <p>proteus mirabilis</p>	 <p>pseudomonas aeruginosa</p>
<p><i>Proteus mirabilis</i></p>	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
 <p>Staphylococcus aureus</p>	 <p>Escherichia coli</p>
<p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p><i>Escherichia coli</i></p>

Annexe 05: l'activité antibactérienne de BF_N

HIT-NO=846	SCORE= ()	SDBS-NO=1549	IR-NIDA-06915 : CCL4 SOLUTION
SALICYLALDEHYDE			
C ₇ H ₆ O ₂			



3071	84	1582	64	1284	36	885	44
2840	79	1488	55	1229	68	667	70
2748	84	1462	52	1202	58	563	84
1668	4	1414	84	1182	77	539	81
1649	52	1385	64	1150	52		
1622	55	1339	84	1114	81		
1594	81	1322	81	1029	77		



Annexe 06 : Spectre infrarouge de Salicylaldehyde