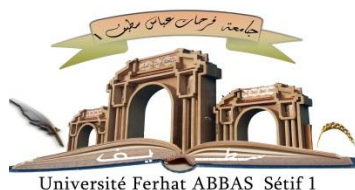


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS - SETIF 1

FACULTÉ DE TECHNOLOGIE

THÈSE

Présentée au Département de Génie des Procédés

Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT

Domaine: Sciences et Technologie

Filière: Génie des Procédés

Option : Génie Pharmaceutique

Par

BOUKERCHE Khadidja

THÈME

Synthèse, caractérisation et évaluation de l'activité biologique, de la protection contre la corrosion et étude théorique des trois composés base de Schiff

Soutenue le 02/05/2026 devant le Jury:

M. ELKOLLI-MERBAH	Professeur	Université Ferhat Abbas Sétif-1	Présidente
D. HAFFAR	Professeur	Université Ferhat Abbas Sétif-1	Directrice de thèse
A. CHETOUANI	M.C.A	Université Ferhat Abbas Sétif-1	Examinatrice
S. AMAMRA	M.C.A	Université MEBI-BBA	Examinatrice
S. ZIDANE	M.C.A	Université M. Boudiaf-M'sila	Examinatrice

A MA FAMILLE

Je remercie du fond du cœur mes très chers parents qui ont toujours été à mes côtés, m'accordant leur confiance, leur soutien infailible, ainsi que tant d'amour et d'attention.

Je tiens également à remercier chaleureusement mes sœurs, mes frères et leurs enfants, qui m'apportent joie et motivation.

Je voudrais également remercier tous mes collègues et amis pour leurs encouragements et leur bienveillance tout au cours de ce parcours.

Khadija BOUKERCHE

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Allah, le Tout-Puissant, de m'avoir accordé la patience, la force et la volonté nécessaires pour mener à bien cette thèse, réalisée au Laboratoire d'Électrochimie des Matériaux (LEM) de la Faculté de Technologie, Département de Génie des Procédés de l'Université Ferhat Abbas Sétif-1, ainsi qu'au Centre de Recherche en Biotechnologie de Constantine (CRBT).

*Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements et ma profonde reconnaissance à Madame Professeur **Djahida HAFFAR** pour son encadrement, sa disponibilité, ses orientations pertinentes et son soutien constant tout au long de ce travail. Je tiens également à la remercier vivement pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée et pour la confiance qu'elle m'a toujours témoignée durant ma présence au laboratoire.*

*Je remercie Madame **Meriem MERBAH ELKOLLI** Professeur à l'Université Ferhat Abbas Sétif-1, de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Toute ma profonde estime et mes remerciements les plus sincères vont également à Madame **Asma CHETOUANI** Docteur à l'Université Ferhat Abbas Sétif-1, et Madame **Samra AMAMRA** Docteur à l'Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi de Bordj Bou Arreridj, ainsi qu'à Madame **Salima ZIDANE** Docteur à l'Université de M. BOUDIAF-M'SILA, qui ont accepté de faire partie de ce jury et d'enrichir mes travaux par leurs remarques constructives.*

*J'exprime mes sincères remerciements à Madame **Karima SAFFIDINE** à qui je dois de précieux conseils, sa gentillesse et sa disponibilité.*

*Je tiens aussi à remercier Monsieur **Chawki BENSOUICI** du Centre de Recherche en Biotechnologie de Constantine (CRBT) pour ses précieux conseils, son accompagnement, son assistance et son expertise. Grâce à son aide, la partie biologique de cette étude a pu être réalisée.*

*Je remercie également Madame **Amina BELOUNIS**, du Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques (CRAPC), Bou-Ismaïl (Tipaza, Algérie), pour sa contribution à la réalisation des analyses RMN.*

*J'adresse mes plus sincères remerciements à Madame la professeure **Naima MAOUCHE**, directrice du laboratoire (LEM), pour les conditions de travail qu'elle a mises à ma disposition afin de mener à bien ce travail.*

J'adresse enfin mes plus sincères remerciements à toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont aidé à mener à bien ce travail.

TABLE DES MATIERES

Sommaire.....	V
Liste des tableaux.....	XI
Liste des figures.....	XIII
Liste des schémas.....	XVIII
Liste des symboles et abréviations.....	XX

SOMMAIRE

Introduction générale.....	1
Références	3
CHAPITRE I GENERALITES ET SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
I. ÉTUDES SUR LES GENERALITES ET LA BIBLIOGRAPHIE.....	4
I.1. Généralités.....	4
I.1.1. Généralités sur les composés bases de Schiff	4
I.1.2. Généralités sur les activités biologiques	6
I. 1.2.1. Activité antioxydante	6
I.1.2.1.a. Stress oxydatif	6
I.1.2.1.b. Antioxydants	6
I.1.2.1.c. Mécanismes antioxydants.....	7
I.1.2.2. Activité anti-cholinestérase	7
I.1.2.2.a. Définition de maladie d'Alzheimer	7
I.1.2.2.b. Traitement de la maladie d'Alzheimer	7
I.1.2.3. Activité inhibitrice d'alpha-amylase	8
I.1.2.3.a. Mode d'action d'alpha-amylase	9
I.1.2.4. Activité inhibitrice d'uréase.....	9
I.1.2.4.a. Inhibition de l'uréase	10
I.1.2.5. Activité dénaturation de l'albumine (anti-inflammatoire)	10
I.1.2.6. Activité antisolaire: Facteur de protection solaire (SPF)	10
I.1.2.7. Activité antifongique.....	11
I.1.2.7.1. Mécanisme de la résistance aux antifongiques	11
I. 1.2.8. Activité antibactérienne.....	11
I.1.3. Rappels sur la corrosion et les inhibiteurs de corrosion.....	12
I.1.3.1. Définition de la corrosion.....	12
I.1.3.2. Différentes formes de corrosion	12
I.1.3.2.a. Corrosion localisée	12
I.1.3.2.b. Corrosion uniforme (Généralisée).....	13
I.1.3.3. Facteurs de la corrosion.....	14
I.1.3.4. Types de corrosion	14
I.1.3.4.a. Corrosion électrochimique	14
I.1.3.4.b. Corrosion biochimique.....	14

I.1.3.4.c. Corrosion chimique (sèche).....	14
I.1.3.5. Généralités sur les inhibiteurs	15
I.1.3.5.a. Définition des inhibiteurs	15
I.1.3.5.b. Classes d'inhibiteurs	15
I.1.3.5. b.1. Nature des inhibiteurs.....	16
I.1.3.6. Type d'adsorption	16
I.1.3.7. Isotherme d'adsorption.....	17
I.1.3.7.a. Isotherme de Frenudlich	17
I.1.3.7.b. Isotherme de Langmuir	18
I.1.3.7.c. Isotherme de Frumkin.....	19
I.1.3.7.d. Isotherme de Temkin.....	19
I.2. Recherche bibliographique.....	19
I.2.1. Recherche bibliographique sur la préparation des bases de Schiff et leur utilisation dans les activités biologiques.	19
I.2.2. Recherche bibliographique sur les composés bases de Schiff et leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de corrosion en milieu acide	35
Références	41

CHAPITRE II METHODES UTILISÉS ET CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

II. METHODES UTILISÉS ET CONDITIONS EXPÉRIMENTALES.....	48
II.1. Méthodes utilisés	48
II.1.1. Méthodes physicochimiques d'analyse utilisées	48
II.1.1.1. UV-visible.....	48
II.1.1.2. Spectroscopie d'absorption infrarouge (IR)	48
II.1.1.3. Chromatographie sur couche mince (CCM)	49
II.1.1.4. La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS)	49
II.1.1.5. Point de fusion	49
II.1.1.6. Résonance magnétique nucléaire (RMN)	49
II.1.1.7. Spectrophotométrie Multimode Plate Reader (lecteur de microplaque).....	50
II.1.2. Méthodes électrochimiques utilisées	50
II.1.2.1. Voltampérométrie cyclique.....	50
II.1.3. Méthode chimique utilisée.....	51
II.1.3.1. Mesures de perte de masse (gravimétrie).....	51

II.1.4. Études théoriques	51
II.1.4.1. Théorie fonctionnelle de la densité (DFT).....	51
II.1.4.2. Simulation de la dynamique moléculaire (SDM)	52
II.1.4.3. Évaluation de l'activité ADME-T	52
II.1.4.3.a. Propriétés pharmacocinétiques, physicochimiques et drug-like	53
II.1.4.4. Modélisation moléculaire de docking	54
II.2. Appareillages utilisés et conditions expérimentales	55
II.2.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)	55
II.2.2. UV-visible.....	55
II.2.3. Spectroscopie d'absorption infrarouge (IR).....	55
II.2.4. Point de fusion	55
II.2.5. Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) ..	55
II.2.6. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)	56
II.2.7. Spectrophotométrie Multimode Plate Reader	56
II.2.8. Méthode électrochimique.....	56
II.2.8.1. Voltampérométrie cyclique.....	57
II.2.9. Mesures de perte de masse (gravimétrie).....	58
II.2.10. Méthodes d'évaluation de l'activité biologique.....	58
II.2.10.1 Activité antioxydante	59
II.2.10.1. a. Test du DPPH.....	59
II.2.10.1.b. Test de piégeage du radical ABTS.....	60
II.2.10.1.c. Test du pouvoir réducteur (FRAP).....	60
II.2.10.1.d. Phénanthroline	61
II.2.10.1.e. Nanoparticule d'argent (SNP).....	62
II.2.10.1.f. Test de piégeage du radical hydroxyle	62
II.2.10.1.g. Activité de chélation du cuivre (ACC)	62
II.2.10.1.h. Capacité de réduction du permanganate (PRAC)	63
II.2.10.1.i. Test de Piégeage du radical superoxyde (Méthode de Pyrogallol).....	63
II.2.10.2. Activité anti-enzymatiques	64
II.2.10.2. a. Activité anti-cholinestérase	64
II.2.10.2.b. Activité inhibitrice de l' α -amylase	65
II.2.10.2.c. Activité anti-uréase	65
II.2.10.3. Activité anti-inflammatoire (Inhibition de la dénaturation thermique des protéines)	66

II.2.10.4. Activité du facteur de protection solaire (SPF).....	67
II.2.10.5. Activité antifongique	68
II.2.10.6. Activité antibactérienne	69
II.2.10.6.a. Évaluation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) (Méthode de dilution)	71
II.2.10.7. Cytotoxicité.....	72
II.2.11. Réactifs, solvants et matériau utilisés	72
II.2.11.1. Réactifs et solvants utilisés	72
II.2.11.2. Matériau utilisé	74
Références	75
CHAPITRE III SYNTHÈSES ET CARACTÉRISATIONS DES TROIS COMPOSÉS BASES DE SCHIFF	
III. SYNTHÈSES ET CARACTÉRISATIONS DES TROIS COMPOSÉS BASES DE SCHIFF.....	79
III.1. Synthèse des nouvelles bases de Schiff DL, PL et AL.....	79
III.1.1. Synthèse du 3,3'-((1E,1'E)-((4-méthyl-1,3-phénylène) bis(azanylylidène))bis (éthyl-1-ylidène))bis(2-hydroxy-6-méthyl-4H-pyran-4-one) (DL).....	79
III.1.2. Synthèse du (N ¹ E,N ³ E)-4-méthyl-N ¹ ,N ³ -bis(pyridin-3-ylméthylène) benzène-1,3-diamine (PL).....	80
III.1.3. Synthèse du 2-hydroxy-6-méthyl-3-((E)-1-((4-méthyl-3-((E)-pyridin-3-yl méthylène)amino)phényl)imino) éthyl)-4H-pyran-4-one (AL)	80
III.2. Caractérisation des bases de Schiff synthétisées	82
III.2.1. Propriétés physico-chimiques des produits synthétisés.....	82
III.2.1.1. UV-visible	82
III.2.1.2. Infrarouge (IR)	83
III.2.1.3. Chromatographie en phase liquide couplée à la masse (LC-MS).....	85
III.2.1.4. Résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone (RMN ¹ H et ¹³ C).....	87
III.2.2. Caractérisation par voltampérométrie cyclique et calcul de l'énergie expérimentale et théorique des composés bases de Schiff synthétisées.....	91
III.2.2.1. Étude électrochimique des composés synthétisés (DL, PL et AL) par voltampérométrie cyclique	91
III.2.2.2. Calcul de l'énergie expérimentale des composés DL, PL et AL	93
III.2.2.3. Étude théorique par la méthode d'orbitale moléculaire frontière (OMF)	94
Références	97

CHAPITRE IV RESULTATS ET DISCUSSION DES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

IV. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES COMPOSES SYNTHETISES	100
IV.1. Évaluation de l'activité antioxydante	100
IV.1.1. Test de piégeage du radical DPPH	101
IV.1.2. Test de piégeage du radical ABTS	103
IV.1.3. Test du pouvoir réducteur du fer (FRAP)	106
IV.1.4. Activité de la phénanthroline	108
IV.1.5. Activité des nanoparticules d'argent (SNP)	110
IV.1.6. Activité de piégeage du radical hydroxyle	112
IV.1.7. Activité de chélation du cuivre (ACC).....	114
IV.1.8. Capacité de réduction du permanganate (PRAC).....	116
IV.1.9. Activité de Piégeage du radical superoxyde (Méthode de Pyrogallol)	117
IV.2. Étude électrochimique.....	123
IV.2.1. Étude électrochimique du radical superoxyde en présence des composés testés AL, DL, PL et BHT.	123
IV.2.2. Impact de la variation de la concentration.....	125
IV.3. Activité anti-enzymatiques.....	128
IV.3.1. Activité anti-cholinestérase (anti-Alzheimer)	128
IV.3.2. Activité inhibitrice de l' α -amylase (antidiabétique).....	132
IV.3.3. Évaluation de l'activité anti-uréase	134
IV.3.4. Inhibition de la dénaturation thermique des protéines (BSA).	135
IV.3.5. Activité de protection solaire (SPF)	138
IV.3.6. Évaluation Antifongique	140
IV.3.7. Évaluation antibactérienne	143
IV.3.7.1. Mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	145
IV.3.8. Évaluation de la cytotoxicité	146
IV.4. Évaluation de l'activité ADME-T	148
IV.4.1. Résultats des caractéristiques physico-chimiques.....	148
IV.5. Modélisation moléculaire de docking	149
IV.5.1. Logiciel et les étapes utilisées	150
IV.5.2. Résultat de la modélisation moléculaire de docking.....	151
Références	159

CHAPITRE V ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INHIBITION DE LA CORROSION ET ÉTUDE THÉORIQUE DES COMPOSÉS SYNTHÉTISÉS

V. ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INHIBITION DE LA CORROSION DES COMPOSÉS BASES DE SCHIFF (DL, PL ET AL) SUR L'ACIER AU CARBONE X48 EN MILIEU HCl ET ÉTUDE THÉORIQUE	164
V.1. Étude expérimentale	164
V.1.1. Mesures par la perte de poids	164
V.1.2. Caractérisation par spectroscopie UV-Vis.....	167
V.1.3. Isothermes d'adsorption.....	170
V.2. Étude théorique	175
V.2.1. Étude théorique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	175
V.2.1.1. Calculs des niveaux d'énergie	175
V.2.1.2. Mulliken et NBO Charges	181
V.2.1.3. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	183
V.2.1.4. Simulation de la dynamique moléculaire (SDM)	184
Références	189
Conclusion générale.....	192
Résumé	

Liste des Tableaux

Tableau I.1: Divers types de base de Schiff.....	5
Tableau II.1: Catégories de facteur de protection (SPF) pour les produits solaires selon la commission Européenne de 2006.....	67
Tableau II.2: Fonction normale du produit employée lors du calcul de SPF.....	68
Tableau II.3: Composition chimique et pourcentage massique de l'acier au carbone X48. ..	74
Tableau III.1: Valeurs expérimentales et théoriques de vibrations sélectionnées de l'IR des composés DL, PL et AL.....	85
Tableau III.2: Valeurs expérimentales et théoriques de l'RMN du ^1H et ^{13}C des ligands DL, PL et AL dans le DMSO_{d6}	90
Tableau III.3: Valeurs des énergies E_{LUMO} , E_{HOMO} , $E_{\text{LUMO}+1}$, $E_{\text{HOMO}-1}$ et ΔE_{gap} des composés DL, PL et AL.....	96
Tableau IV.1: Résultats de l'activité antioxydante des composés étudiés et des standards. .	120
Tableau IV.2: Concentration, densité de courant et pourcentage de $\text{APRO}_2^{\bullet-}$ des composés DL, PL, AL et BHT.....	126
Tableau IV.3: Paramètres thermodynamiques des ligands DL, PL, AL et BHT.....	128
Tableau IV.4: Facteur de protection solaire (SPF) des composés synthétisés.....	140
Tableau IV.5: Taux d'inhibition de l'activité antifongique des composés étudiés.....	141
Tableau IV.6: Diamètres de zones d'inhibition bactérienne (mm) des composés synthétisés.	144
Tableau IV.7: Résultats des CMI de l'activité antibactérienne des composés étudiés.	145
Tableau IV.8: Paramètres pharmacocinétiques et physico-chimiques importants pour une bonne biodisponibilité orale des composés synthétisés (ADME-T).	149
Tableau IV.9: Résultats de l'amarrage moléculaire des composés synthétisés et des standards avec la protéase majeure du 4GCA.	155
Tableau IV.10: Comparaison de l'affinité des bases de schiff étudiées avec les standards. .	158
Tableau V.1: Paramètres de corrosion de l'acier au carbone en absence et en présence de diverses concentrations des composés DL, PL et AL après 24 heures d'immersion dans une solution HCl 1 M, calculés par gravimétrie.	165
Tableau V.2: Valeurs du coefficient R^2 des modèles d'adsorption de l'acier au carbone dans HCl 1 M en présence des inhibiteurs DL, AL et PL par méthode de gravimétrie à différentes concentrations.....	173

Tableau V.3: Paramètres thermodynamiques d'adsorption des ligands DL, PL et AL sur l'acier au carbone X48 dans HCl 1 M selon la méthode gravimétrique.	174
Tableau V.4: Paramètres chimiques quantiques déterminés pour DL, PL et AL.	179
Tableau V.5: Charges atomiques Mulliken et NBO déterminées pour DL, PL et AL.	182
Tableau V.6: Valeurs des énergies calculées entre les molécules inhibitrices étudiées et la surface du Fe (110) en absence et en présence d'eau.....	186
Tableau V.7: Distance entre les atomes de fer et les hétéroatomes des trois molécules inhibitrices sur le plan (1 1 0).....	187

Liste des figures

Figure I.1: Structures cristallines des enzymes l'AChe et la BChE.	8
Figure I.2: Structures cristallines de l'enzyme α -amylase.	9
Figure I.3: Structures cristallines de l'enzyme uréase.	10
Figure II.1 : Voltampérogramme cyclique d'un couple redox.	50
Figure II.2: Lecteur de microplaque Perkin Elmer.	56
Figure II.3: Montage expérimental d'un Potentiostat AUTOLAB (Montage expérimental d'étude électrochimique).	57
Figure II.4: Préparation des dilutions dans des tubes Eppendorf et le principe de travail sur une microplaque à 96 puits.	59
Figure II.5 : Mode opératoire de l'activité antifongique.	69
Figure II.6 : Spectrophotomètre marque Thermoscientific.	70
Figure II.7: Ensemencement les boite de Pétrie avec des bactéries.	70
Figure III.1: Spectres UV-Vis théoriques et expérimentaux des ligands DL, PL et AL.	82
Figure III.2: Spectres IR théorique et expérimental du ligand DL.	83
Figure III.3: Spectres IR théorique et expérimental du ligand PL.	84
Figure III.4: Spectres IR théorique et expérimental du ligand AL.	84
Figure III.5: Spectre LC-MS du ligand DL.	85
Figure III.6: Spectre LC-MS du ligand PL.	86
Figure III.7: Spectre LC-MS du ligand AL.	86
Figure III.8: Spectre RMN ^1H et ^{13}C du ligand DL.	87
Figure III.9: Spectre RMN ^1H et ^{13}C du ligand PL.	88
Figure III.10: Spectre RMN ^1H et ^{13}C du ligand AL.	89
Figure III.11: Domaine d'électroactivité de acétonitrile /LiClO ₄ 0.1 M après 20 mn de barbotage d'azote entre +1.8 et -2.5 V/ECS à 0.1 V/s.	91
Figure III.12: Voltammogrammes cycliques des ligands DL, PL et AL dans acétonitrile /LiClO ₄ 0.1 M à une vitesse de balayage de 0.1 V/s.	92
Figure III.13: Voltammogrammes cycliques des ligands DL, PL, AL et du ferrocène dans acétonitrile /LiClO ₄ 0.1 M à une vitesse de 0.1 V/s.	93
Figure III.14: Orbitales moléculaires frontières (OMF) des composés DL, PL et AL.	95
Figure IV.1: Pourcentage d'inhibition de DPPH des produits synthétisés et des standards à différentes concentrations.	102
Figure IV.2: Concentrations inhibitrices CI ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$) du radical DPPH, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour n=3) entre les substances synthétisées et les standards.	103

Figure IV.3: Pourcentage d'inhibition de ABTS des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.	104
Figure IV.4: Concentrations inhibitrices CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) du radical ABTS, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.....	105
Figure IV.5: Absorbance d'inhibition du FRAP des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.	106
Figure IV.6: Concentrations inhibitrices $A_{0.5}$ ($\mu\text{g/mL}$) du radical FRAP, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les produits synthétisées et les standards.....	107
Figure IV.7: Absorbance d'inhibition du phénanthroline des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.....	108
Figure IV.8: Concentrations inhibitrices $A_{0.5}$ ($\mu\text{g/mL}$) du phénanthroline, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.....	109
Figure IV.9: Absorbance d'inhibition du SNP des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.	111
Figure IV.10: Concentrations inhibitrices $A_{0.5}$ ($\mu\text{g/mL}$) du SNP, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.	111
Figure IV.11: Pourcentage d'inhibition du radical $OH^\bullet$ des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.....	113
Figure IV.12: Concentrations inhibitrices CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) du radical $OH^\bullet$, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et l'acide ascorbique.	113
Figure IV.13: Pourcentage d'inhibition de chélation du cuivre (CCA) des molécules synthétisées et du standard EDTA.	115
Figure IV.14: Concentrations inhibitrices CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) du CCA, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et le EDTA.	115
Figure IV.15: Pourcentage d'inhibition de PRAC des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.	116
Figure IV.16: Concentrations inhibitrices CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) du PRAC, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.	117
Figure IV.17: Pourcentage d'inhibition de piégeage du radical superoxyde des molécules synthétisées et des standards.	118
Figure IV.18 : Concentrations inhibitrices CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) de Piégeage du radical superoxyde, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.	119
Figure IV.19: Microplaques des tests de l'activité antioxydant des composés synthétisés. .	122

Figure IV.20: Voltammogrammes cycliques dans l'acétonitrile/LiClO ₄ 0.1 M en absence et en présence d'oxygène.....	123
Figure IV.21: Voltammogrammes cycliques d'acétonitrile/LiClO ₄ 0.1 M avec le radical O ₂ • ⁻ en absence et en présence des composés testés.....	124
Figure IV.22: Évolution des voltammogrammes cycliques de l'ion O ₂ • ⁻ en présence de diverses concentrations de DL, PL, AL et BHT dans un milieu d'acétonitrile/LiClO ₄ 0.1 M.	125
Figure IV.23: Courbes de log (1/C _{test}) en fonction de log (i _{pa} /(i _{pa} ⁰ -i _{pa})) pour DL, PL, AL et BHT.	127
Figure IV.24: Pourcentages d'inhibition de l'acétylcholinestérase par les produits synthétisés et le standard Galantamine.	129
Figure IV.25: Pourcentages d'inhibition de la butyrylcholinestérase par les produits synthétisés et le standard Galantamine.	130
Figure IV.26: Concentrations inhibitrices CI ₅₀ (µg/mL) des composés testés et du standard galantamine en tant qu'agent Anti-Alzheimer.	131
Figure IV.27: Microplaques de l'activité anti-Alzheimer des composés synthétisés.....	131
Figure IV.28: Pourcentages d'inhibition de l'α-amylase par les produits synthétisés et le standard acarbose.	132
Figure IV.29: Concentrations inhibitrices CI ₅₀ (µg/mL) des composés testés et le standard acarbose comme agent anti-diabétique.	133
Figure IV.30: Microplaque des composés testés comme agent anti-diabétique.	133
Figure IV.31: Pourcentages d'inhibition de l'uréase par les composés synthétisés et le standard thio-urée.	134
Figure IV.32: Concentrations inhibitrices CI ₅₀ (µg/mL) des composés étudiés contre l'uréase.	135
Figure IV.33: Microplaque des composés étudiés contre l'uréase.	135
Figure IV.34: Histogrammes du pourcentage de l'activité anti-inflammatoire des composés synthétisés et du diclofénac sodique à différentes concentrations.	136
Figure IV.35: Concentrations inhibitrices CI ₅₀ (µg/mL) de l'activité anti-inflammatoire des composés étudiés et du diclofénac sodique.....	137
Figure IV.36: Microplaques des composés étudiés comme agent anti-inflammatoire.	138
Figure IV.37 : Activité de protection solaire (SPF) des composés synthétisés.	139
Figure IV.38: Microplaque d'activité de protection solaire (SPF) des composés synthétisés.	139

Figure IV.39: Taux d'inhibition des composés synthétisés vis-à-vis les espèces fongiques <i>Fusarium oxysporum</i> f.sp. <i>lycopersici</i> et <i>Botrytis</i>	141
Figure IV.40: Effet des composés synthétisés sur le <i>Fusarium oxysporum</i> f.sp. <i>lycopersici</i> et <i>Botrytis</i>	142
Figure IV.41: Test de létalité sur les larves du le ver de farine des composés synthétisés..	147
Figure IV.42: Structure cristalline de la protéase principale du l'Aldose réductase.	150
Figure IV.43: Visualisation optimale des postures ancrées des ligands étudiés avec la protéase majeure 4GCA.....	151
Figure IV.44: Diagrammes d'interaction de liaison 3D et 2D de DL, PL et AL, BHA, BHT et de la quercétine avec la protéase majeure 4GCA.	153
Figure IV.45: Interaction entre les composés et leurs cartes de surface moléculaire à l'intérieur de la poche du site actif.	157
Figure V.1: Évolution de la vitesse de corrosion et de l'efficacité inhibitrice en fonction de différentes concentrations de DL, PL et AL dans un milieu HCl 1 M.....	167
Figure V.2: Spectres d'absorption UV-Vis de la solution de HCl avant et après immersion de l'acier au carbone.	168
Figure V.3: Spectres d'absorption UV-visible d'une solution de HCl 1 M contenant 10^{-4} M de DL avant et après l'immersion de l'acier.	169
Figure V.4: Spectres d'absorption UV-visible d'une solution de HCl 1 M contenant 10^{-4} M de PL avant et après l'immersion de l'acier.	169
Figure V.5: Spectres d'absorption UV-visible d'une solution HCl 1 M contenant 10^{-4} M d'AL avant et après l'immersion de l'acier.....	170
Figure V.6: Isothermes d'adsorption de Langmuir de l'acier au carbone dans du HCl 1 M en présence des inhibiteurs DL, AL et PL, déterminés par gravimétrie.	171
Figure V.7: Isothermes d'adsorption de Temkin de l'acier au carbone dans HCl 1 M en présence des inhibiteurs DL, AL et PL, déterminés par gravimétrie.	172
Figure V.8: Isothermes d'adsorption de Frumkin de l'acier au carbone dans HCl 1 M en présence des inhibiteurs DL, AL et PL, déterminés par méthode gravimétrique.	172
Figure V.9: Isothermes d'adsorption de Freundlich de l'acier au carbone dans HCl 1 M en présence des inhibiteurs DL, AL et PL déterminés par gravimétrie.	173
Figure V.10: Structure optimale et distribution de la densité des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) du composé DL.	176
Figure V.11: Structure optimale et distribution de la densité des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) du composé PL.	177

Figure V.12: Structure optimale et distribution de la densité des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) du composé AL.	178
Figure V.13: MEP des composés DL, PL et AL.	184
Figure V.14: Configurations d'adsorption à l'équilibre des composés étudiées (DL, PL et AL) sur la surface Fe (110) en l'absence et en présence d'H ₂ O. (A) En perspective latérale. (B) Observation en plan.	185

Liste des schémas

Schéma I.1: Mécanisme réactionnel d'une molécule de base de Schiff.....	4
Schéma I.2: Structures des composés ASB1 et ASB2.	20
Schéma I.3: Structures des composés L et SB.....	20
Schéma I.4: Structure du composé LVDHBSB.....	21
Schéma I.5: Structures des composés CHSB et CCHSB.	22
Schéma I.6: Structures des bases de Schiff derivatives (2–5) de l'acide usnique (1).	23
Schéma I.7: Structures de bis-bases de Schiff portant l'acide 1,3-diéthyl-2-thiobarbiturique (IIIa–IIIi).....	24
Schéma I.8: Structures de bis-bases de Schiff dérivées de la benzylphényl-cétone (3–9)..	25
Schéma I.9: Structures des bases de Schiff (A ₂ –A ₁₂).....	26
Schéma I.10: Structures des bases de Schiff (IVa-d).	27
Schéma I.11: Structures des composés bases de Schiff (5a-e).	28
Schéma I.12: Structures des bases de Schiff (7 et 9).	29
Schéma I.13: Structures moléculaires des ligands (22a, b et 23a, b).	30
Schéma I.14: Structures moléculaires des ligands (H1–H6).	31
Schéma I.15: Structures des composés à base de Schiff hétérocycliques (10 -18).	32
Schéma I.16: Structure du composé 5ClAA.....	33
Schéma I.17: Structures moléculaires des ligands (13a-j).....	34
Schéma I.18: Structure du composé L.	36
Schéma I.19: Structure moléculaire du ligand L.	37
Schéma I.20: Structure moléculaire du ligand SBL.	37
Schéma I.21: Structures des composés bases de Schiff PNCA et PBCA.....	38
Schéma I.22: Structures moléculaires des ligands IPY 1 et IPY 2.....	39
Schéma I.23: Structures moléculaires des ligands (Q1-Q5).....	40
Schéma III.1: Schéma réactionnel de synthèse du ligand DL.....	80
Schéma III.2: Schéma réactionnel de synthèse du ligand PL.	80
Schéma III.3: Schéma réactionnel de synthèse du ligand AL.....	81
Schéma III.4: mécanisme réactionnel du ligand AL.	81
Schéma IV.1: Réduction du radical DPPH [•] en DPPH–H.	101
Schéma IV.2: Réaction du radical ABTS avec l'antioxydant AH.	104
Schéma IV.3: Mécanisme réactionnel de la réduction du radical FRAP.	106
Schéma IV.4: Formation du complexe Fe ²⁺ -phénantroline.	108
Schéma IV.5: La réduction de l'argent ionique (Ag ⁺) en nanoparticules (SNP).	110

Schéma IV.6: Réaction de chélation du cuivre (Cu^{2+}) par CCA.	114
Schéma IV.7: Réaction d'inhibition de l'auto-oxydation du Pyrogallol.	118

Liste des symboles et abréviations

S: Surface (cm^2)

t: Temps d'immersion dans la solution (heure)

W_0 : Vitesse de corrosion en absence d'inhibiteur

W_i : Vitesse de corrosion en présence d'inhibiteur

θ : Taux de recouvrement des composés calculé en utilisant la gravimétrie

K_{ads} : Constante d'adsorption

R: Constante des gaz parfaits

T: Température

E_{HOMO} : Energie de la plus haute orbitale moléculaire occupée

E_{LUMO} : Energie de la première orbitale moléculaire inoccupée

ΔE : Energie de gap

μ : Moment dipolaire

I: Energie d'ionisation

A: Affinité électronique

η : Dureté absolue

ΔN : Fraction d'électrons transférés

$I_{\text{a p}}$, $I_{\text{c p}}$: Densités des courants aux pics respectivement anodique et cathodique.

$E_{\text{a p}}$, $E_{\text{c p}}$: Potentiels des pics anodique et cathodique.

$A_{\text{Contrôle}}$: Absorbance du contrôle.

$A_{\text{échantillon}}$: Absorbance du composé testé.

CMI: Concentration minimale inhibitrice

Inh: Pourcentage d'inhibition

CI_{50} : Concentration d'inhibition

$A_{0,5}$: Concentration associée à une absorbance de 0,50

SDM: Simulation de la dynamique moléculaire

DFT: Théorie fonctionnelle de la densité

AA: Acide ascorbique

ADME-T: Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité.

ALH: Nombre d'accepteurs de liaison hydrogène.

DLH: Nombre de donneurs de liaisons hydrogène.

Log P: Coefficient de partage.

Log-S: Coefficient de solubilité.

TUMO: Tumorigénique.

Irr: Irritant

R.E: Reproductif efficace

MUT: Mutagénique.

VM: Volume moléculaire.

PM: Poids moléculaire.

n. LF: Nombre de liaisons flexibles

n-rot: Nombre de liaisons rotatives.

Vio: Nombre de violation.

PDB: Banque de données sur les protéines.

ppm: Partie par million.

SD: Erreur standard (ou Erreur type).

STSP : Superficie topologique de la surface polaire

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Les bases de Schiff forment une classe importante de composés organiques les plus largement utilisés, avec une vaste gamme d'applications dans divers domaines, y compris la chimie analytique, inorganique et en biologie [1].

Les bases de Schiff ont vu leur importance considérable dans les domaines médical et pharmaceutique en raison de leur potentiel biologique. Certaines d'entre elles présentent des propriétés pharmacologiques, notamment antibactériennes, antifongiques [2], antivirales et anticancéreuses [3-5].

Les études sur la protection des aciers contre la corrosion ont révélé qu'un nombre significatif d'inhibiteurs efficaces sont des composés organiques contenant de l'azote et de l'oxygène dans leur structure. Les bases de Schiff, qui présentent diverses applications, ont démontré leur efficacité dans des milieux acides. Grâce à leur structure, ces inhibiteurs bases de Schiff peuvent facilement s'adsorber sur les surfaces métalliques pour former des liaisons covalentes avec les métaux, grâce à la paire d'électrons unique sur l'atome d'azote et à la liaison π [6].

Dans cette étude, nous avons examiné la synthèse et la caractérisation de nouveaux composés de type base de Schiff. Nous avons ensuite réalisé des tests biologiques in vitro et effectué une étude ADME-T (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et la toxicité) qui est important pour estimer la pharmacocinétique des composés synthétisés et permet d'étudier la conception de nouveaux composés médicamenteux sans aucune toxicité.

En outre, nous avons effectué une étude théorique sur les propriétés structurales et électroniques des composés synthétisés par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). En plus, nous avons réalisé une étude in silico (docking moléculaire) pour évaluer l'activité inhibitrice des ligands synthétisés sur l'aldose réductase (PDB ID : 4GCA), en déterminant les différents types d'interactions formées entre les ligands testés et l'enzyme ciblée.

Ce manuscrit est structuré en cinq chapitres.

- Le premier chapitre comporte des notions générales sur les bases de Schiff, leurs méthodes de synthèse et leurs domaines d'applications, notamment leurs activités antioxydante, anti-enzymatique, anti-inflammatoire et antibiotique...etc. Une étude bibliographique détaillée est également décrite dans ce chapitre, d'une part sur l'utilisation biologique des bases de Schiff et sur leur rôle en tant qu'inhibiteurs de corrosion des aciers en milieu acide.

- Le second chapitre décrit les différentes méthodes de caractérisation physico-chimiques et les techniques électrochimiques utilisées, ainsi que les conditions et dispositifs expérimentaux employés dans ce travail.
- Le troisième chapitre regroupe les résultats obtenus pour la synthèse et la caractérisation structurale par IR, UV-vis, LC-MS, RMN et la voltampérométrie cyclique de nouveaux ligands de type base de Schiff.
- Le quatrième chapitre expose les résultats de l'évaluation des activités biologiques des bases de Schiff, notamment l'activité antioxydante, le test de piégeage du radical superoxyde par voie électrochimique (voltampérométrie cyclique), l'activité anti-Alzheimer, anti-diabétique, anti-ulcère, anti-solaire, anti-inflammatoire, cytotoxicité, antifongique et activité antibactérienne ainsi que les calculs du docking moléculaire et d'ADME-T.
- Le cinquième chapitre regroupe les résultats de l'étude sur l'efficacité inhibitrice de l'acier au carbone dans une solution d'acide chlorhydrique (HCl) à 1 M de composés de bases de Schiff synthétisés. Ainsi que les résultats de l'étude de la simulation théorique par DFT, et de la simulation de la dynamique moléculaire (SDM).

Enfin, une conclusion générale résumant les résultats les plus importants obtenus.

Références

- [1]: A. Kajal, S. Bala, S. Kamboj, N. Sharma, V. Saini; J. Catal. 1 (2013) 1–14.
<http://doi.org/10.1155/2013/893512>
- [2]: M. Mesbah, T. Douadi, F. Sahli, S. Issaadi, S. Boukazoula, S. Chafaa; J. Mol. Struct. 1151 (2018) 41–48.
<http://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.08.098>
- [3]: S. Samadhiya, A. Halve; Orient. J. Chem. 17 (2001) 119-122.
- [4]: F. Aydogan, N. Öcal, Z. Turgut, C. Yolacan; Bull. Korean Chem. Soc. 22 (2001) 476-480.
- [5]: P. Pathak, V.S. Jolly, K.P. Sharma; Orient. J. Chem. 16 (2000) 161-162.
- [6]: Y. Meng, W. Ning, B. Xu, W. Yang, K. Zhang, Y. Chen, L. Li, X. Liu, J. Zheng, Y. Zhang; RSC Adv. 7 (2017) 43014–43029.
<http://doi.org/10.1039/C7RA08170G>

CHAPITRE I

GENERALITES ET SYNTHESE

BIBLIOGRAPHIQUE

I. ÉTUDES SUR LES GENERALITES ET LA BIBLIOGRAPHIE

Ce chapitre aborde tout d'abord des notions théoriques générales sur la synthèse des bases de Schiff et leur activité biologique. Nous présentons ensuite une synthèse des travaux réalisés sur les propriétés antioxydantes et sur l'inhibition de la corrosion de l'acier dans des milieux acides des composés bases de Schiff.

I.1. Généralités

I.1.1. Généralités sur les composés bases de Schiff

Les bases de Schiff sont ainsi nommées en l'honneur de Hugo Schiff en 1864. On la définit comme étant tout composé contenant une fonction imine « azométhine », formée par condensation entre une amine primaire et un carbonyle (aldéhyde ou cétone). Cette étape est ensuite accompagnée par la création d'une molécule d'eau, qui doit être éliminée du milieu réactionnel afin de favoriser le déplacement de l'équilibre de la réaction vers la formation de la base de Schiff [1, 2]. Le mécanisme de la réaction se compose de deux étapes clés. L'une de ces étapes implique une réaction d'addition menant à une réaction d'élimination, appelée condensation (schéma I.1).

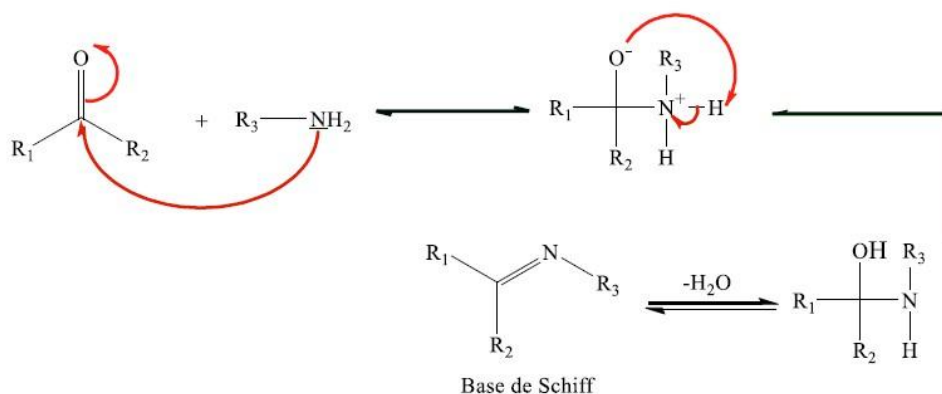


Schéma I.1: Mécanisme réactionnel d'une molécule de base de Schiff [3].

En règle générale, cette réaction nécessite fréquemment l'élimination de l'eau du milieu réactionnel pour favoriser la formation de la base de Schiff. Cela peut être accompli en utilisant un dispositif communément connu sous le nom de "Dean-Stark". La première étape implique une attaque nucléophile du doublet électronique libre de l'azote de l'amine sur la fonction carbonyle d'une cétone ou d'un aldéhyde, suivie d'un transfert de proton entre l'azote et l'oxygène, aboutissant à la formation d'un amino-alcool instable présentant une fonction

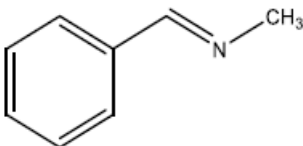
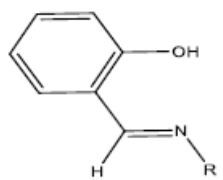
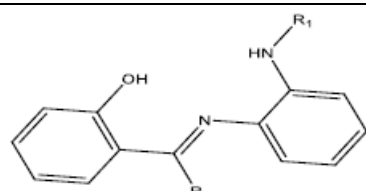
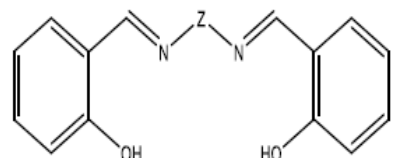
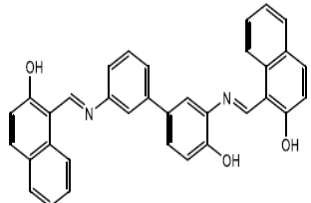
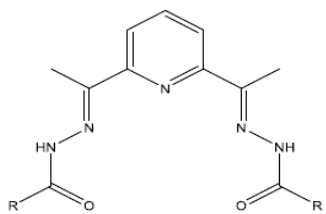
hydroxyle et une fonction amine sur un même atome de carbone. Après l'élimination de la molécule d'eau, la fonction imine $C=N$ se forme immédiatement, conduisant ainsi à l'obtention de la base de Schiff. Il convient de souligner que de nombreux facteurs peuvent influencer cette réaction de condensation, tels que le pH de la solution, les effets stériques et les effets électroniques [4].

Les bases de Schiff comportant des substituants aromatiques sont généralement plus stables que ceux ne comportant que des substituants aliphatiques tels que les alkyles ou les cycloalkyles. Néanmoins, il convient de noter que la basicité des bases de Schiff aliphatiques dépasse de loin celle des bases de Schiff aromatiques. Cependant, ces dernières sont plus sujettes à l'hydrolyse et se dégradent rapidement en milieu aqueux en raison de la réaction inverse qui les ramène à leurs réactifs initiaux [5].

En règle générale, les aldéhydes ont une réactivité plus élevée que les cétones en raison de la formation d'une imine suite à la réaction de l'aldéhyde qui présente moins de gêne stérique que celle de la cétone.

Les bases de Schiff sont classées en fonction de leur site de coordination. Le tableau I.1 recense les divers types de bases de Schiff.

Tableau I.1: Divers types de base de Schiff.

Monodentate	Bidentate	Tridentate
		
Tétradentate	Pentadentate	Polydentate
		

En raison de leur variété en matière de structures et de caractéristiques, les azométhines sont fréquemment employées dans divers domaines tels que la catalyse [6], la chimie organique, la médecine, ainsi que dans des applications biologiques telles que les propriétés anti-

inflammatoires, antifongiques et antibactériennes [7-11]. Elles sont également utilisées en tant qu'agents de complexation et inhibiteurs de corrosion, notamment dans des environnements acides [12-16].

I.1.2. Généralités sur les activités biologiques

I. 1.2.1. Activité antioxydante

I.1.2.1.a. Stress oxydatif

Il est défini en tant que déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les mécanismes de protection de l'organisme, entraînant une augmentation de la production d'espèces oxydantes et/ou une baisse des capacités antioxydantes. Ce déséquilibre peut provenir de diverses origines. L'une des fonctions principales induites par le stress oxydatif est la mort cellulaire programmée, habituellement appelée apoptose. Par conséquent, des dommages irréversibles ont tendance à se produire, affectant principalement l'ADN, les lipides et les protéines, qui sont les cibles biologiques les plus vulnérables [17, 18].

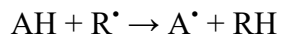
I.1.2.1.b. Antioxydants

Un antioxydant se définit comme une molécule, que ce soit d'origine naturelle ou synthétique, qui possède la capacité d'entraver le processus d'oxydation d'autres molécules en intervenant à divers stades de ce processus. Cette définition fonctionnelle est pertinente pour diverses substances, telles que les enzymes dotées de propriétés catalytiques spécifiques qui empêchent les effets nocifs des radicaux libres dans les tissus. Ces enzymes sont censées protéger l'organisme comme des agents protecteurs contre le cancer, les maladies cardiaques et diverses pathologies métaboliques [19]. Les antioxydants peuvent être répartis en fonction de leur modalité d'action, de leur emplacement cellulaire et de leur origine [20].

De nombreux antioxydants synthétiques sont disponibles, dont la structure est souvent basée sur celle des antioxydants naturels afin de faciliter leur utilisation. Ces antioxydants doivent satisfaire aux critères suivants: Ils doivent présenter une haute activité à de faibles concentrations (0,01-0,02 %) sans être toxiques. Des exemples de substances naturelles telles que l'acide urique, le glutathion, ainsi que des substances synthétiques comme le 3-tertiobutyl-4-hydroxyanisole (BHA) et le 3,5-ditertiobutyl-4-hydroxy-toluène (BHT), qui possèdent des propriétés de protection des tissus vivants contre les dommages induits par les radicaux libres, en retardant ou en inhibant de manière significative l'oxydation de ces substrats oxydables [21].

I.1.2.1.c. Mécanismes antioxydants**- Transfert de l'atome d'hydrogène**

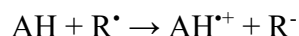
L'antioxydant agit sur le radical libre en lui transférant un atome d'hydrogène. Cette réaction est appelée « rupture homolytique de la liaison ».



Les composés produits par cette réaction sont le radical néfaste sous sa forme réduite (RH) et le radical A[•] qui correspond à la forme oxydée de l'antioxydant. Malgré le fait que cette réaction engendre la formation d'un radical libre supplémentaire, celui-ci est généralement stabilisé par divers mécanismes tels que les effets de résonance, la conjugaison, et les liaisons hydrogène [22]. Parmi ces activités qui réagissent suivant ce principe, on trouve l'acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS) et le 1,1-diphénylpicrylhydrazyl (DPPH).

- Transfert d'un électron

Le transfert d'un électron vers le radical libre R[•] se produit lors de cette réaction. Les entités stables sont généralement formées par l'anion R⁻ et le cation radical A^{•+}.



Le potentiel d'ionisation est un facteur essentiel pour la capacité de piégeage des électrons. Un faible potentiel signifie une facilité d'arrachement d'électron, ce qui entraîne une réactivité envers le radical libre [23]. Parmi ces activités qui réagissent sur ce principe, on a le FRAP (Ferric Reducing-Antioxidant Power), les SNP (Silver Nanoparticles) et les essais à la phénanthroline.

I.1.2.2. Activité anti-cholinestérase**I.1.2.2.a. Définition de maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative chronique du système nerveux central se manifestant par des altérations cognitives et comportementales d'installation et d'aggravation innovantes. Elle est reconnue pour être liée à la perte de mémoire et se caractérise par une faible concentration d'acétylcholine dans l'hippocampe et le cortex cérébral (régions étroitement liées à la mémoire et aux fonctions cognitives) [24].

I.1.2.2.b. Traitement de la maladie d'Alzheimer

L'acétylcholinestérase est ciblée pour son inhibition dans le domaine du traitement de la maladie d'Alzheimer. Cependant, la résistance aux médicaments met en évidence l'importance de la butyrylcholinestérase comme option prometteuse pour le traitement de cette pathologie. Cette méthode repose sur la manipulation de la neurotransmission cholinergique.

Parmi les différentes stratégies pour augmenter l'activité cholinergique dans le cerveau, l'inhibition des cholinestérases est celle qui est le plus utilisée dans la maladie d'Alzheimer [25]. Le cholinestérase se compose de deux types, à savoir l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) (Figure I.1).

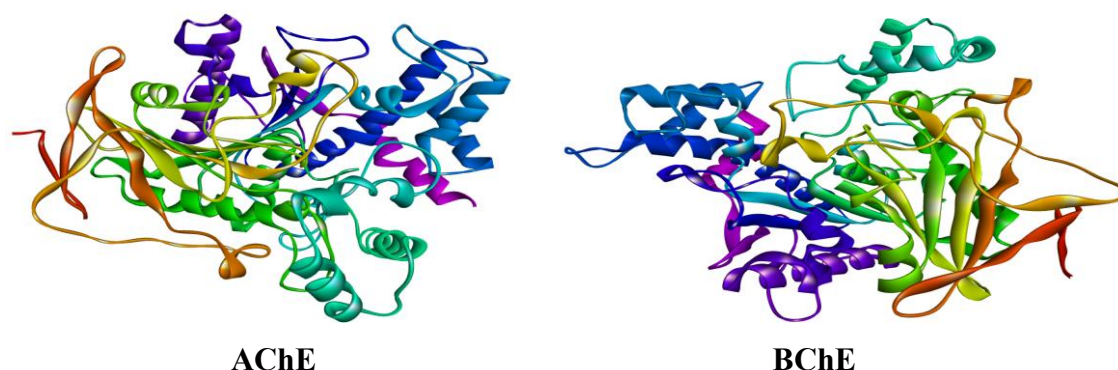


Figure I.1: Structures cristallines des enzymes l'AChE et la BChE.

L'acétylcholinestérase fait partie des protéines présentes dans les systèmes nerveux et circulatoire des eucaryotes supérieurs, et son rôle principal dans le système nerveux est tout à fait caractérisé. Elle revêt une importance particulière au niveau des jonctions neuromusculaires.

La butyrylcholinestérase, également appelée cholinestérase plasmatique, est une enzyme qui intervient dans la dégradation du neurotransmetteur acétylcholine. La BChE pourrait potentiellement contribuer au fonctionnement du système nerveux normal et être impliquée dans le développement des maladies neurodégénératives [26].

L'inhibition d'activité de ces enzymes entraînera une réduction du renouvellement de l'acétylcholine, ce qui conduira à une augmentation des effets cholinergiques et à une diminution des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

I.1.2.3. Activité inhibitrice d'alpha-amylase

L'alpha-amylase est une enzyme macromoléculaire et une protéine globulaire [27] (Figure I.2). Il s'agit d'une enzyme ubiquitaire, synthétisée dans tous les organismes [28]. Il s'agit d'une endo-enzyme qui catalyse de manière aléatoire la rupture des liaisons osidiques présentes dans le glycogène, l'amylopectine, l'amylose et l'amidon, à l'exception des liaisons terminales de ces chaînes. Celle-ci induit la libération de glucose, de maltose, mais surtout d' α -

dextrines [29], ce qui entraîne une élévation de la glycémie et favorise le développement du diabète de sorte type 2, aussi appelé diabète non insulino-dépendant.

Les alpha-amylases sont largement répandues dans presque tous les règnes. Elles ont été séparées par extraction à partir de tissus végétaux et animaux, ou par fermentation par des microorganismes [30-32].

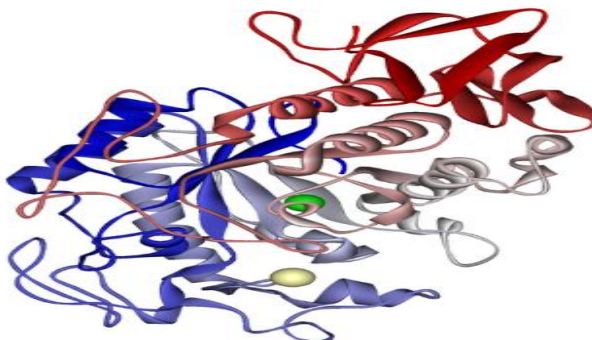


Figure I.2: Structures cristallines de l'enzyme α -amylase.

I.1.2.3.a. Mode d'action d'alpha-amylase

De manière générale, les alpha-amylases peuvent exercer leur activité selon divers modes d'action. Selon les propriétés environnementales telles que le pH, la température, la taille et la structuration du substrat, l'enzyme peut exploiter un mécanisme spécifique, combinant éventuellement plusieurs mécanismes.

- l'attaque multiple ou répétitive: dans ce processus, l'enzyme se déplace le long de la chaîne du substrat tout en hydrolysant les liaisons glucosidiques dont elle ne se détache pas [33].
- Attaque aléatoire: toute liaison α -(1-4) est susceptible de subir une hydrolyse à travers l'extrémité réduite. Elle favorise la synthèse de maltose, de glucose et principalement de D-dextrine [34].
- l'attaque à préférer: l'alpha-amylase présente une affinité particulière avec des liaisons glucosidiques spécifiques présentes sur le substrat [35].

Les inhibiteurs de l' α -amylase tels que l'acarbose et le miglitol ont pour effet de retarder l'absorption des glucides complexes au niveau digestif [36].

I.1.2.4. Activité inhibitrice d'uréase

L'uréase représente une enzyme essentielle pour la bactérie *Helicobacter pylori*, car elle lui permet de résister dans l'environnement acide de l'estomac (Figure I.3). Lors de l'infection, cette enzyme est nettement plus active, favorisant la conversion rapide de l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone dans l'estomac. L'ammoniac agit en neutralisant le

microenvironnement de la bactérie, favorisant ainsi des conditions plus propices à sa croissance [37].

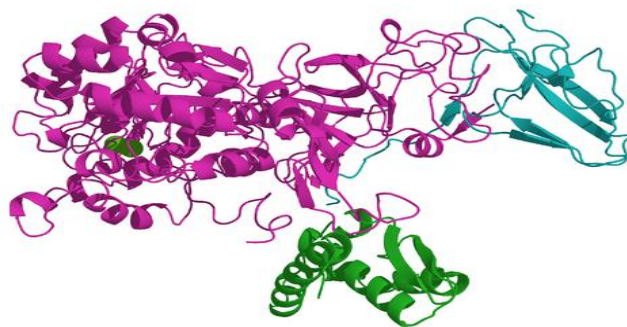


Figure I.3: Structures cristallines de l'enzyme uréase.

I.1.2.4.a. Inhibition de l'uréase

La potentialité du traitement des maladies infectieuses par l'inhibition de l'activité de l'uréase à l'aide de petites molécules est considérable. Les inhibiteurs d'uréase sont habituellement issus de différentes sources naturelles ou synthétisés au laboratoire [38, 39].

I.1.2.5. Activité dénaturation de l'albumine (anti-inflammatoire)

Une inflammation prolongée peut conduire à une baisse de la concentration de certaines protéines telles que l'albumine et la transferrine. L'hypoalbuminémie est un indicateur de pronostic significatif dans de nombreuses conditions pathologiques. De plus, elle peut être considérée comme un élément de risque inconnu et modifiable dans le développement et l'aggravation des maladies cardiovasculaires, principalement par l'exacerbation de l'inflammation [40].

I.1.2.6. Activité antisolaires: Facteur de protection solaire (SPF)

Le rayonnement solaire est essentiel à la vie, cependant il représente un danger considérable pour la santé humaine. Une exposition prolongée au soleil peut entraîner diverses réactions cutanées, telles que la photosensibilisation, le vieillissement prématuré de l'épiderme, le cancer de la peau (mélanome), la diminution des défenses immunitaires, les coups de soleil, et de chaleur [41].

La photoprotection englobe l'ensemble des méthodes naturelles et/ou artificielles permettant de se prémunir des effets nocifs du rayonnement solaire.

I.1.2.7. Activité antifongique

Les antifongiques sont des composés qui possèdent la capacité de cibler et d'éliminer de manière spécifique les champignons rencontrés en mycologie médicale (effet fongicide), ou de limiter leur croissance (effet fongistatique) [42].

Les antifongiques sont triés en se basant sur diverses données [43, 44].

- * Selon l'emplacement de l'infection fongique (typique ou systémique) ;
- * En fonction des parties du champignon ciblées (membrane, paroi, noyau (ADN et ARN)).
- * En fonction de leur nature chimique:
 - les dérivés pyrimidiques (5-fluorocytosine);
 - les polyènes (Amphotéricine B, Nystatine);
 - les azolés (Miconazole, Fluconazole...);
 - les échinocandines.

I.1.2.7.1. Mécanisme de la résistance aux antifongiques

On distingue deux sortes de résistances chez les champignons:

- a. Il s'agit de la résistance intrinsèque présente dans toutes les souches, qu'elles soient de la même espèce ou du même genre.
- b. La résistance acquise se développe suite à un processus de sélection génétique provoqué par l'exposition répétée à un antifongique.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans ce type de résistance comprennent la modification de la cible de l'antifongique, qui est associée à une ou plusieurs mutations sur le gène codant pour cette cible, ainsi que de l'augmentation de l'expression de cible de l'antifongique, par exemple due à une modification du promoteur du gène. En plus de l'augmentation de l'expression des pompes membranaires d'efflux, qui permettent de diminuer rapidement la concentration d'antifongiques à l'intérieur de la cellule fongique, a également été observée [45].

I. 1.2.8. Activité antibactérienne

Les bactéries sont classées en deux catégories principales selon la composition de leurs parois cellulaires. En utilisant la technique de coloration de Gram, nous avons pu distinguer ces bactéries en les classant comme étant soit Gram-positives, soit Gram-négatives. La classification repose principalement sur l'épaisseur du peptidoglycane : une épaisseur importante et abondante correspond à des bactéries à Gram positive, tandis qu'une épaisseur fine composée principalement de lipides correspond à des bactéries à Gram négative [46].

I.1.3. Rappels sur la corrosion et les inhibiteurs de corrosion

I.1.3.1. Définition de la corrosion

La corrosion est définie de manière générale comme une réaction ou une interaction physico-chimique conduisant à la dégradation d'un matériau et à la modification de ses propriétés selon les caractéristiques de son environnement, les conditions dans lesquelles il est utilisé et la durée d'exposition [47].

La corrosion est caractérisée comme un processus naturel spontané d'oxydoréduction se produisant à l'interface métal/environnement.

La corrosion des structures métalliques est le processus au cours duquel les métaux et les alliages ont tendance à revenir à leur état d'oxydes initial sous l'effet de réactifs chimiques ou d'agents atmosphériques, par une action plus ou moins rapide du milieu corrosif [48].

Pour la protection contre la corrosion, différentes approches peuvent être envisagées: agir directement sur le matériau, traiter sa surface (par le biais de revêtements, de peintures,...) ou agir sur l'environnement en contact avec le matériau à l'aide d'inhibiteurs de corrosion.

La corrosion d'un alliage ou d'un métal peut se manifester à travers divers mécanismes, chacun étant associé à un type spécifique de corrosion. On peut distinguer trois formes de corrosion : la corrosion électrochimique, la corrosion bactérienne et la corrosion chimique.

I.1.3.2. Différentes formes de corrosion

De manière générale, diverses formes de corrosion sont distinguées.

I.1.3.2.a. Corrosion localisée

La forme la plus destructrice de corrosion est la corrosion localisée, qui se caractérise par une attaque concentrée pouvant souvent progresser en profondeur. Ce phénomène survient en présence d'une hétérogénéité dans le matériau ou dans l'environnement d'application [49, 50]. La corrosion localisée englobe divers types.

- Corrosion galvanique

Elle est due à la création d'une pile électrochimique entre deux métaux en contact qui diffèrent par leur potentiel de corrosion. L'un des métaux subit une oxydation (aux sites anodiques), tandis que le métal le moins noble subit une réduction (aux sites cathodiques). Par exemple, dans les systèmes Cu-Zn et Fe-Zn, on observe une dégradation rapide du zinc.

- Corrosion sélective

Elle représente une forme de corrosion très dangereuse qui résulte de l'oxydation d'un constituant de l'alliage, entraînant la création de porosités dans la structure métallique.

- Corrosion par piqures

Il s'agit de la forme de corrosion la plus dommageable. Ce phénomène de corrosion se manifeste lorsqu'il y a la présence d'anions spécifiques, comme les ions chlorures, qui peuvent avoir un impact sur les métaux qui sont recouverts d'un mince film d'oxyde. Ce film recouvre typiquement des porosités de quelques dizaines de micromètres de diamètre et de plusieurs micromètres de profondeur.

- Corrosion érosion

Elle correspond à l'interaction combinée entre une réaction électrochimique et l'abrasion mécanique de la substance. Cette réaction se produit fréquemment au niveau des surfaces métalliques soumises à un écoulement rapide de fluide.

- Corrosion sous contrainte

Elle correspond à une fissuration métallique causée par l'interaction simultanée entre un processus électrochimique et une contrainte mécanique.

Ce mécanisme est principalement influencé par l'amplitude des contraintes appliquées, les caractéristiques du matériau (structure et composition chimique), la température, l'état de sa surface et l'environnement corrosif.

- Corrosion intergranulaire

Il s'agit d'une détérioration des joints de grains du métal, caractérisée par la précipitation de carbures de métaux oxydables. Ce phénomène peut entraîner la formation de fissures qui affaiblissent les propriétés mécaniques du matériau.

- Corrosion caverneuse

Elle résulte d'une différenciation de l'accessibilité à l'oxygène à deux zones d'une structure, engendrant une pile électrochimique communément désignée sous le terme de pile de concentration. Cette dégradation sélectionnée du métal est détectée dans les zones fissurées et les autres endroits peu exposés à l'oxygène.

I.1.3.2.b. Corrosion uniforme (Généralisée)

Elle se caractérise par une détérioration homogène de la matière sur toute la surface. Ce genre d'attaque est couramment observé sur les métaux en contact avec des environnements acides [51].

La présence d'une plaque de fer dans un environnement électrolytique favorise la corrosion en induisant une réaction cathodique couplée à une réaction anodique.

I.1.3.3. Facteurs de la corrosion

En règle générale, une élévation de la température, une augmentation de la concentration du réactif, la présence de bactéries et la variation du pH sont des facteurs significatifs susceptibles de favoriser les processus de corrosion en réduisant les plages de stabilité des métaux et en accélérant la vitesse des réactions. Il est aussi important de mentionner l'influence de la structure du matériau durant son utilisation. Dans ce contexte, il est essentiel de tenir compte de la composition de l'alliage, de sa configuration, des imperfections de production et de l'état de sa superficie, etc. Dans cette situation, la surface présente une variation de potentiel en fonction des métaux présents, ce qui peut conduire à la formation d'une pile de corrosion ou d'une cellule électrochimique [52-54].

I.1.3.4. Types de corrosion

I.1.3.4.a. Corrosion électrochimique

Il s'agit du phénomène de corrosion le plus prépondérant et le plus fréquemment observé. La corrosion électrochimique se définit comme le phénomène par lequel les métaux et les alliages se corrodent lorsqu'ils sont en contact avec une solution contenant un électrolyte dissous. Elle se manifeste systématiquement en présence d'une hétérogénéité, que ce soit dans le métal lui-même ou dans le réactif, entraînant ainsi la création des piles ou des micro-piles, à savoir des anodes et des cathodes, se formant au sein d'une même zone de la structure métallique. La corrosion de la région anodique s'accompagne de la circulation d'un courant électrique de l'anode à la cathode à travers la solution électrolytique [55, 56].

I.1.3.4.b. Corrosion biochimique

Il s'agit de l'attaque des bactéries sur les canalisations en métal, en particulier lorsqu'elles sont installées dans des conduites enterrées. Le processus de corrosion prend une ou plusieurs façons [57, 58]:

- Par la génération de milieux corrosifs.
- Par le biais de la croissance et de la multiplication des microorganismes qui produisent la formation de cellules électrolytiques à la surface.
- En agissant directement sur le taux de réaction cathodique ou anodique.

I.1.3.4.c. Corrosion chimique (sèche)

Elle correspond à une réaction chimique pure qui se produit entre un matériau et un gaz ou un liquide non électrolytique. Cette réaction entraîne habituellement la transformation des métaux en oxydes, ce qui conduit à la formation de couches superficielles. La corrosion chimique est un processus qui ne nécessite pas de courant électrique pour se produire. Elle peut

notamment résulter de l'action d'agents atmosphériques tels que l'oxygène, l'anhydride sulfureux, l'anhydride, l'humidité carbonique, ainsi que d'autres composés issus de l'industrie. Tous ces agents sont corrosifs. Il est communément reconnu que la formation de la rouille découle de l'interaction de divers éléments, cependant la faible présence d'un acide est nécessaire pour que la corrosion puisse se déclencher [57].

I.1.3.5. Généralités sur les inhibiteurs

I.1.3.5.a. Définition des inhibiteurs

Les inhibiteurs de corrosion font partie d'un système de protection contre la corrosion. Ils sont intégrés à une concentration spécifique afin d'en optimiser l'efficacité. Leur rôle est de réduire l'agressivité du milieu et de ralentir ou d'arrêter, le phénomène de corrosion d'un métal lorsqu'il est immergé dans ce environnement [59].

L'utilisation d'inhibiteurs de corrosion est une approche efficace permettant de lutter efficacement contre la corrosion des métaux. Cette approche est essentielle car le processus de lutte contre la corrosion n'est pas appliqué directement sur le matériau métallique, mais agit à travers l'environnement corrosif. En général, on attribue l'effet inhibiteur des composés organiques à leur adsorption à la surface du métal.

Les inhibiteurs adsorbés ont le pouvoir d'agir sur le processus cathodique, lors duquel les cations sont déplacés vers les zones cathodiques et bloquent totalement ou partiellement la surface active, ainsi que sur le processus anodique, durant lequel les anions passivent les zones anodiques, ou sur les deux processus.

En règle générale, un inhibiteur doit satisfaire à diverses exigences :

- Réduire le taux de dégradation du matériau tout en préservant ses propriétés chimiques et physiques.
- Il est essentiel d'assurer la stabilité chimique du matériau en présence des composants du milieu, particulièrement des agents oxydants, à des températures préalablement déterminées.
- Avoir une efficacité à partir de faibles concentrations.
- Respecter les normes de non-toxicité.

I.1.3.5.b. Classes d'inhibiteurs**I.1.3.5. b.1. Nature des inhibiteurs****- Inhibiteurs minéraux (inorganiques)**

Ils servent dans des médiums neutres ou alcalins, cependant, leur emploi dans des environnements acides demeure rare. Les produits de dissociation, qu'ils soient des anions ou des cations, sont fréquemment identifiés comme des agents inhibiteurs de corrosion efficaces. Pour être efficaces, ces composés nécessitent une quantité variable d'oxygène dissous dans l'environnement corrosif. On peut les catégoriser en inhibiteurs passivants ou en inhibiteurs non-passivants.

Les premiers agissent en créant un composé protecteur qui se forme à la surface, tandis que les deuxièmes favorisent la création d'une couverture d'oxyde homogène et protectrice. Il convient de souligner que la plupart des composés inorganiques qui agissent comme des inhibiteurs contiennent de l'oxygène au sein de leur structure [60]. Les inhibiteurs inorganiques font de moins en moins l'objet d'une utilisation en raison de leur caractère toxique. Leur utilisation est restreinte à des dispositifs spécifiques, qui sont exclusivement réservés à un usage en circuit fermé [61].

- Inhibiteurs organiques

Les molécules organiques sont préférées aux inhibiteurs inorganiques en raison de leur moindre impact sur l'environnement en termes d'écotoxicité. Cependant, il est également envisageable de concevoir des composés de plus en plus sophistiqués afin d'optimiser leur efficacité inhibitrice. Ces composés contiennent au moins un hétéroatome (P, O, N, S) agissant en tant que site actif pour se lier au métal et capable d'échanger des électrons avec lui.

Les groupes fonctionnels couramment utilisés pour se fixer sur le métal comprennent le groupe carboxyle (-COOH), le groupe thiol (-SH), le groupe hydroxyle (-OH) et le groupe amine (-NH₂).

I.1.3.6. Type d'adsorption

La caractérisation de l'adsorption des composés organiques peut être définie par deux types d'interactions principaux: l'adsorption chimique et l'adsorption physique. La nature et la charge du métal, le type d'électrolyte et la structure chimique du composé organique sont des facteurs qui influencent ces deux types d'adsorption [62].

- Chimisorption (Adsorption chimique)

La chimisorption représente l'interaction prédominante entre le métal et l'inhibiteur. Au cours de ce processus, les espèces adsorbées entrent en interaction directe avec la surface

métallique. La chimisorption correspond à un processus irréversible et spécifique à chaque métal. Ce phénomène se caractérise par sa nature lente et sa dépendance à une température et une énergie d'activation élevées.

Il convient de reconnaître que le phénomène de la chimisorption implique un partage ou un transfert d'électrons entre les groupements inhibiteurs et les orbitales « d » disponibles à la surface du métal. Celui-ci facilite l'établissement de ces liaisons.

En présence d'un inhibiteur, la transmission des électrons s'effectue à travers les orbitales contenant des électrons de liaison faible. Cette propriété peut être observée avec des molécules comportant des noyaux aromatiques ou des liaisons multiples contenant des électrons π . La présence d'hétéroatomes contenant des électrons non liés facilite également le processus de transfert.

- Physisorption (Adsorption physique)

La physisorption est le résultat d'interactions électrostatiques engendrées par les forces de Vander Waals (forces électrostatiques) entre la surface du métal chargée électriquement et les ions ou les dipôles des molécules des composés organiques. La nature de la charge du métal est déterminée par la disposition du potentiel de corrosion de ce métal par rapport à son potentiel de charge nulle (E_0) [63]. Quand le potentiel de corrosion du métal est inférieur à E_0 , les cations ont tendance à s'adsorber. Les anions peuvent être adsorbés facilement lorsque le potentiel de corrosion du matériau se situe à des potentiels positifs par rapport à E_0 .

L'adsorption physique se caractérise par l'absence de modification de la structure moléculaire, permettant ainsi une désorption facile des molécules adsorbées en réduisant la pression ou en augmentant la température.

I.1.3.7. Isotherme d'adsorption

Les relations entre la quantité adsorbée et la concentration du composé inhibiteur peuvent fréquemment être décrites selon l'un des isothermes classiques suivants :

I.1.3.7.a. Isotherme de Frenudlich

La relation de Freundlich constitue un modèle empirique qui repose sur le phénomène d'adsorption sur des surfaces présentant une hétérogénéité. Elle est employée lorsqu'il est possible qu'une monocouche d'adsorption se forme sur la surface et que les sites soient hétérogènes, présentant des énergies de fixation différentes [64].

L'isotherme est exprimé par l'équation suivante :

$$\theta = K C_{inh}^n \quad (1)$$

L'équation peut être linéarisée de la manière suivante:

$$\ln\theta = \ln K + n \ln C_{inh} \quad (2)$$

Où

n : Degré de non linéarité dans la relation entre θ et C_{inh} ($0 < n < 1$).

k : Coefficient d'adsorption.

C_{inh} : Concentration de l'inhibiteur dans l'électrolyte.

I.1.3.7.b. Isotherme de Langmuir

L'isotherme de Langmuir repose sur les postulats suivants:

- La surface est composée d'un nombre bien fixé de sites d'adsorption, chacun pouvant accueillir une seule espèce adsorbée.
- Les espèces ne montrent aucune réactivité, ce qui signifie que les interactions latérales entre les espèces inhibitrices sont inexistantes et que l'énergie d'adsorption reste identique [65].

La vitesse d'adsorption dépend directement de la concentration de l'inhibiteur et de la fraction des sites d'adsorption disponibles ($1-\theta$).

$$v_{ads} = K_{ads}(1 - \theta)C_{inh} \quad (3)$$

En revanche, la vitesse de désorption est proportionnellement liée à la fraction des sites qui sont occupés par le gaz adsorbé.

$$v_{des} = K_{des}(\theta) \quad (4)$$

Les vitesses sont identiques lorsque la situation est en équilibre.

$$K_{ads}(1 - \theta)C_{inh} = K_{des}(\theta) \quad (5)$$

$$C_{inh} \frac{\theta}{(1-\theta)} = K C_{inh} \quad (6)$$

Avec

$$K = \frac{K_{ads}}{K_{des}}$$

La proportion de sites occupés est également appelée « taux de couverture de la surface ». Elle se définit par l'équation suivante:

$$\theta = \frac{K C_{inh}}{1 + K C_{inh}} \quad (7)$$

L'équation (7) peut être réorganisée comme suit :

$$\frac{C_{inh}}{\theta} = \frac{1}{K} + C_{inh} \quad (8)$$

I.1.3.7.c. Isotherme de Frumkin

L'isotherme de Frumkin est obtenu à l'aide d'une démarche statistique prenant en compte les interactions entre les molécules adsorbées. Cette relation permet d'établir une relation entre le taux de recouvrement et la concentration.

$$\theta(1 - \theta)^{-1} \exp(-a\theta) = KC_{inh} \quad (9)$$

Où

a : Constante d'interaction entre particules adsorbées.

I.1.3.7.d. Isotherme de Temkin

L'énergie d'adsorption libre de la substance adsorbée varie de manière proportionnelle au taux de recouvrement θ , tandis que les constantes de vitesse dépendent de ce taux. Des interactions d'attraction ou de répulsion peuvent en effet se produire entre les espèces adsorbées à la surface [66, 67].

L'équation se présente comme suit:

$$KC_{inh} = \frac{\exp(a\theta)-1}{1-\exp[-a(1-\theta)]} \quad (10)$$

I.2. Recherche bibliographique**I.2.1. Recherche bibliographique sur la préparation des bases de Schiff et leur utilisation dans les activités biologiques.**

Ces récentes années, les équipes de recherche ont accordé une attention particulière à la synthèse et à la caractérisation des bases de Schiff en raison de ses diverses applications biologiques [7-11]. Parmi les travaux de recherche portant sur la synthèse chimique et ses applications biologiques, on peut mentionner:

A. J. Muhammad et coll. [68] ont synthétisé deux composés de base de Schiff obtenus par condensation de l'anisaldéhyde avec l'hydrazine (ASB1) et la 3,5-dichloroaniline (ASB2), et ont évalué leurs structures (Schéma I.2). Ces composés ont montré une très faible capacité à piéger le radical DPPH, mais ils ont démontré une activité significative dans la capture du radical ABTS. Le composé (ASB1) est moins actif que le composé (ASB2), mais l'ASB1 présente une capacité antioxydante totale (CAT) plus grande que l'ASB2. En tant qu'inhibiteurs des enzymes uréase et acétylcholinestérase, ASB1 et ASB2 semblent avoir des propriétés pharmacocinétiques acceptables.

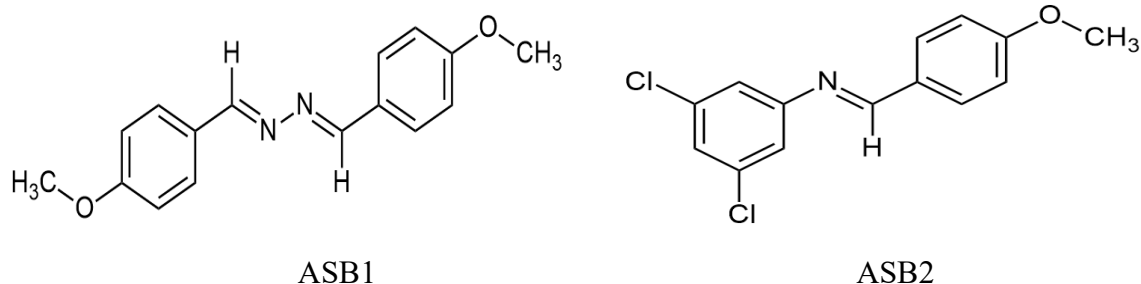


Schéma I.2: Structures des composés ASB1 et ASB2.

La synthèse, la caractérisation et l'activité antioxydante de deux bases de Schiff ont été étudiées: le 2,2'-((1E,1'E)-((4-méthyl-1,3-phénylène) bis (azanylylidène)) bis (méthanylyli dène)) bis (4-méthoxyphénol) (L) [69] et le 2,4-bis(2-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde) diiminotoluène (SB) [70] (Schéma I.3). L'activité antioxydante de L et SB a été examinée à l'aide d'une série de tests chimiques, y compris le pouvoir réducteur, la capture des radicaux hydroxyles, DPPH, ABTS et la décoloration du β -carotène. Les résultats indiquent que ces deux composés chimiques contribuent à leur forte action antioxydante. La capture du radical anion superoxyde a démontré une interaction forte entre O_2^- et les produits chimiques. La valeur élevée de K_b le confirme. La spontanéité de la réaction anti-radicalaire est démontrée par la valeur négative de l'énergie libre de Gibbs (ΔG°).

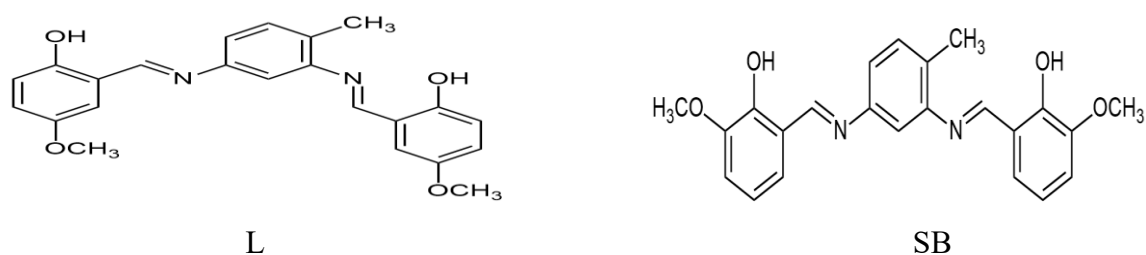


Schéma I.3: Structures des composés L et SB.

L'activité antioxydante des composés avec un ou deux groupes hydroxyles est supérieure à celle des composés avec des groupes méthoxy. Les énergies HOMO et LUMO dans une orbitale moléculaire, la douceur chimique et l'électronégativité des composés permettent d'expliquer leurs activités antioxydantes selon les calculs de chimie quantique [71].

P. Bhuvanesh et coll. [72] ont synthétisé une base de Schiff (LVDHBSB) à partir de L-valine chirale et de 2,4-dihydroxybenzaldéhyde, et ont caractérisé ce composé par différentes techniques (Schéma I.4). Ce travail a mené des tests de toxicité sur les crevettes de saumure et

a étudié les activités antimicrobiennes, antidiabétiques et antioxydantes du composé à base de L-valine, afin de confirmer son efficacité biologique. Les tests biologiques expérimentaux ont révélé de bons résultats dans le test de létalité sur les crevettes de saumure et ont montré une activité antioxydante modérée à fortes concentrations, en particulier grâce à ses groupes hydroxy, -COOH et imine. Les résultats ont démontré que le LVDHBSB avait une activité antidiabétique et antibactérienne modérée.

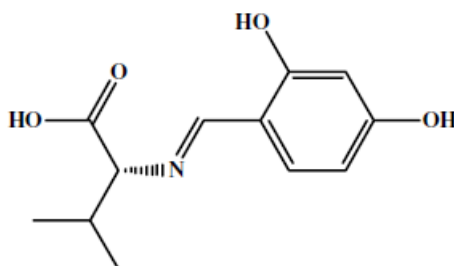


Schéma I.4: Structure du composé LVDHBSB.

N. Çelikçi et coll. [73] ont préparé et caractérisé deux composés bases de Schiff, le chitosane (CHSB) et le chitosane réticulé (CCHSB) (Schéma I.5). Le chitosane et le chitosane réticulé ont démontré des propriétés antibactériennes significatives contre *E. coli*, *S. typhimurium*, *S. aureus*, et *B. cereus*. Le potentiel de la chitine et de la chitine réticulée en tant qu'alternatives ou adjuvants efficaces aux antibiotiques conventionnels tels que l'amikacine et la gentamicine peut être significatif pour créer de nouvelles formulations contre la résistance aux antibiotiques. Le chitosane possède des propriétés uniques telles que sa non-toxicité, sa biocompatibilité et sa capacité à interagir positivement avec les tissus biologiques. Il est donc sûr pour un usage médical. De plus, le CHSB et le CCHSB avec leur activité antibactérienne ont le potentiel d'améliorer la conservation des aliments dans l'industrie alimentaire. Ils peuvent servir de préservatifs naturels, aidant à prolonger la durée de conservation des périssables produits en inhibant la croissance microbienne et en garantissant la sécurité et la qualité alimentaires.

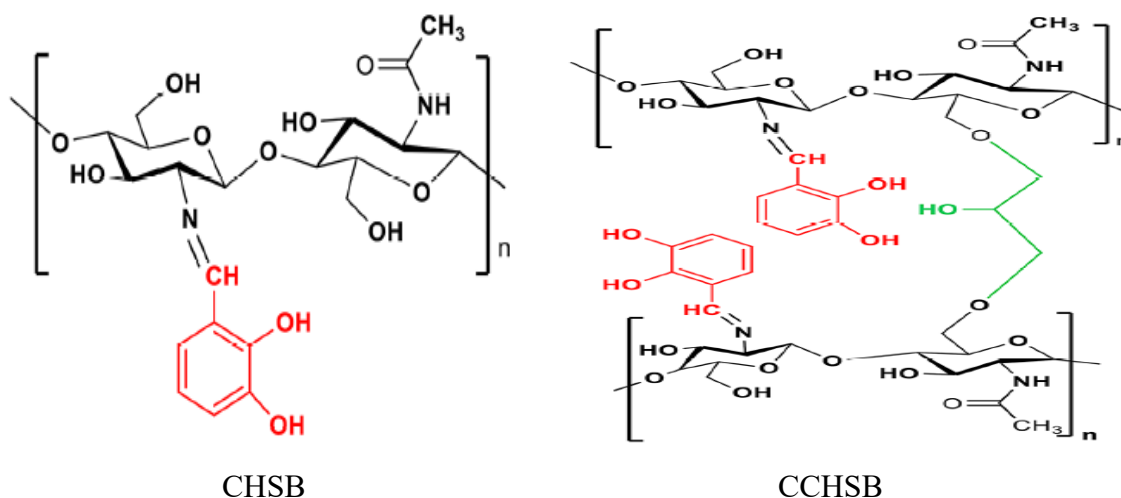


Schéma I.5: Structures des composés CHSB et CCHSB.

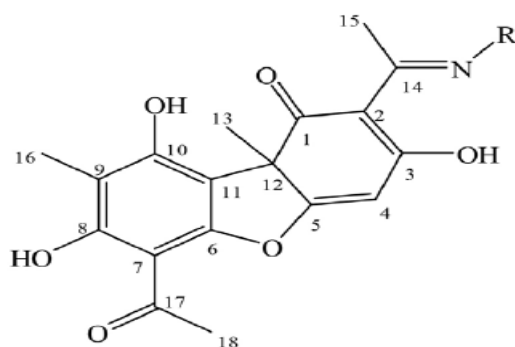
Rabbia Mushtaq et coll. [74] ont étudié les capacités antimicrobiens de nouveaux dérivés de la base de Schiff halogénée le E-N-1-bis (4-chlorophényle) –méthaninmine (Sw7) et (E)-N-(4-chlorophényle)-1-(2,6-dichlorophényle) méthaninmine (Sw9) contre les bactéries et les champignons pathogènes, par la méthode de diffusion en disque. De plus, leurs activités anti-inflammatoires et antioxydantes ont été évaluées. Les composés Sw7 et Sw9 présentent une activité antimicrobienne et antifongique sélective. Le Sw7 révèle une sensibilité contre *E. coli* et une activité antifongique légère à modérée contre *C. albicans*. Ces composés n'ont montré aucune activité antibactérienne contre les autres souches bactériennes testées, y compris *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, ni aucune activité antifongique contre *Aspergillus flavus*. De plus, les deux composés présentent des effets anti-inflammatoires notables. Le Sw9 montre une activité antioxydante supérieure à celle du Sw7.

Les bases de Schiff possèdent diverses activités pharmacologiques en raison de leur groupe azométhine ($-C=N-$). L'acide usnique, le plus célèbre métabolite de lichen, contient deux groupes carbonyles qui permettent de synthétiser des dérivés de base de Schiff avec des amines primaires.

L. Yabo-Dambagi et coll. [75] ont synthétisé les dérivés de base de Schiff 2–5 d'un métabolite de lichen célèbre, l'acide usnique (1) via la réaction de condensation avec le 4-aminophénol, le 3-aminophénol, le 2-aminophénol et le 4-amino-morpholine (Schéma I.6), pour explorer leurs propriétés antidiabétiques, neuroprotectrices, antioxydantes, antidépressives et antiparkinsoniennes. Parmi les composés testés, le composé 4 a montré les activités antidiabétiques et antidépressives les plus fortes, inhibant l' α -glucosidase, les activités

enzymatiques de l' α -amylase et de la MAO-A (Monoamine oxydase), respectivement. De plus, tous les composés testés ont fortement éliminé les radicaux ABTS et DPPH; les activités de piégeage des radicaux ABTS des composés 3 et 4 se sont trouvées supérieures à celles des antioxydants commerciaux BHA et trolox. Aucun des composés testés n'a montré d'activité significative contre la maladie de Parkinson ni d'action neuroprotectrice.

En conclusion, le composé 4 peut être proposé comme molécule candidate pour des études ultérieures en raison de ses fortes propriétés antioxydantes, antidiabétiques et antidépressives.



Bases de Schiff (2-5)

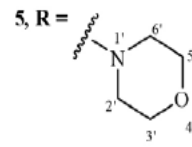
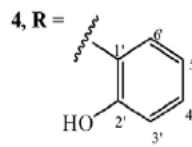
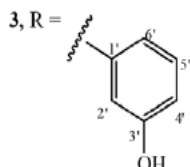
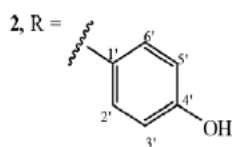
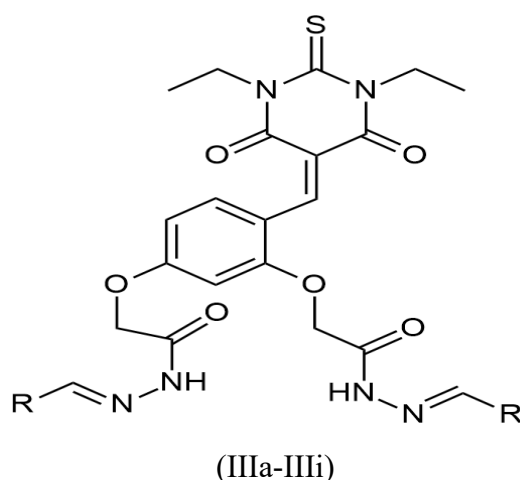


Schéma I.6: Structures des bases de Schiff derivatives (2–5) de l'acide usnique (1).

De même, Saba Gul et coll. [76] ont synthétisé des bases bis-Schiff dérivées de l'acide thiobarbiturique (IIIa-IIIi) (Schéma I.7). Ces bases ont été produites en traitant le 2,4-dihydroxybenzaldéhyde et le composé de départ 1,3-diéthyl-2-thiobarbiturique dans de l'éthanol à reflux, suivi d'un traitement à l'acétate de chloroéthyle dans un solvant DMF. Par la suite, l'hydrazine hydrate a été ajoutée pour produire un bis-hydrazide avec un meilleur rendement, qui a ensuite été réagi par reflux avec des benzaldéhydes dans l'éthanol, catalysé par l'acide acétique, pour donner les composés (IIIa-IIIi) avec d'excellents rendements. Les composés obtenus ont ensuite été testés pour inhiber l'enzyme uréase et à piéger les radicaux libres DPPH. Parmi ces composés, le IIIId, le IIIc et le IIIf se sont révélés être des inhibiteurs

prometteurs de l'uréase, plus puissants que la thiourea standard. De plus, le composé (IIIa) s'est révélé être un excellent antioxydant, comparable à l'acide ascorbique standard. Une étude de docking moléculaire a été réalisée pour analyser les composés les plus puissants contre l'enzyme uréase. Les composés (IIIc), (IIId) et (IIIf) ont obtenu les meilleurs scores de docking et ont montré les meilleures interactions avec le site actif de l'uréase.

Les résultats montrent également que tous les composés ont de bonnes propriétés ADME et qu'aucune violation n'a été trouvée dans les plages des composés, tous respectant les critères de similitude avec les médicaments.



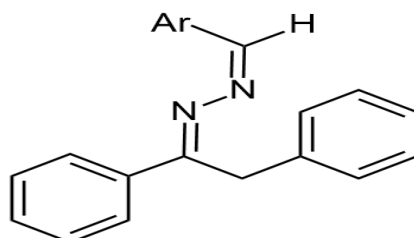
R = (IIIa) = 4-OH, (IIIb) = 2-NO₂, (IIIc) = 4-NO₂, (IIId) = 3-NO₂, (IIIe) = 2,4-dichloro, (IIIf) = 2,3-dichloro, (IIIg) = 3-Cl, (IIIh) = Cyclohexyl phenyl, (IIIi) = 2-Cl

Schéma I.7: Structures de bis-bases de Schiff portant l'acide 1,3-diéthyl-2-thiobarbiturique (IIIa–IIIi).

De leurs côtés, R. Ahmad et coll. [77] ont synthétisé et caractérisé des bis-bases de Schiff par une réaction en deux étapes, en réagissant la benzylphényl-cétone avec un excès d'hydrazine hydratée dans un solvant d'éthanol à la première étape pour obtenir l'hydrazone désiré. Dans la deuxième étape, différents aldéhydes aromatiques substitués ont été reflusés avec le hydrazone obtenu et une quantité catalytique d'acide acétique pour obtenir des dérivés de bis-base de Schiff en rendements considérables (Schéma I.8).

Les composés préparés ont été évalués pour leur activité inhibitrice de l'uréase in vitro. Tous les dérivés synthétisés (3-9) ont montré une activité inhibitrice allant d'excellente à moins bonne par rapport à la thiourée standard. Les dérivés les plus puissants de la série sont les

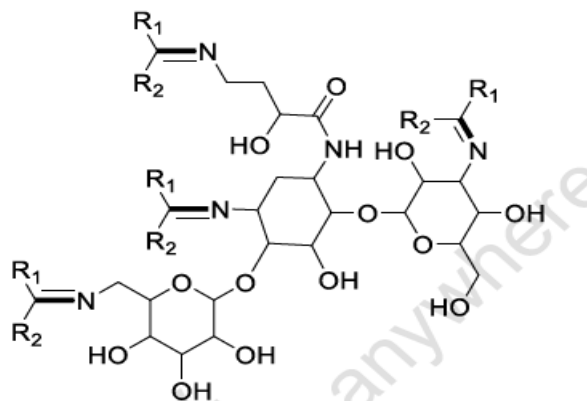
composés 3, 4 et 6, qui sont proches de la thiourée standard. De la même manière, le composé 5 a montré une activité inhibitrice significative tandis que les trois composés 7, 8 et 9 ont présenté une activité moindre. Les résultats du docking moléculaire ont montré que les composés 3, 4 et 6 se liaient de la même manière que l'inhibiteur de standard.



3	4	5	6	7	8	9

Schéma I.8: Structures de bis-bases de Schiff dérivées de la benzylphényl-cétone (3–9).

S. Anwar et coll. [78] ont synthétisé une série de bases de Schiff de l'amikacine (A₂-A₁₂) par condensation de différents aldéhydes et cétones (Schéma I.9). Les dérivés synthétisés ont été caractérisés par différentes techniques spectroscopiques et l'activité antibactérienne in vitro a été réalisée par la méthode de diffusion en puits contre les souches suivantes: *Bacillus megaterium* (Bm), *Bacillus subtilis* (Bs), *Staphylococcus aureus* (Sa), *Stenotrophomonas maltophilia* (Sm), *Micrococcus luteus* (Ml), *Escherichia coli* (E. coli) et *Serratia marcescens* (S. Mar). L'activité anti-uréase a été réalisée par la méthode de l'indophénol. Les composés ont montré des degrés variés d'effets antibactériens, Les dérivés de l'amikacine A₂, A₃, A₄ et A₈, qui contiennent des cycles aromatiques, se sont révélés plus actifs que ceux possédant une chaîne latérale aliphatique. Les bases de Schiff A₂ et A₈ ont montré une activité inhibitrice puissante de l'uréase et leur affinité de liaison a été calculée. Elle est supérieure à celle du médicament standard. Cette inhibition est due à une liaison spécifique avec le site actif de l'enzyme. Ils peuvent donc servir de composés de tête pour la découverte d'*Helicobacter pylori* ainsi que pour le traitement des infections à *H. pylori* dans la muqueuse gastrique.

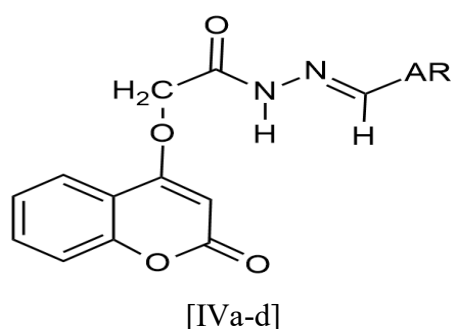
Schéma I.9: Structures des bases de Schiff (A₂–A₁₂).

Code	R ₁	R ₂
A ₂	2-(OH) C ₆ H ₄	H
A ₃	C ₆ H ₅	H
A ₄	C ₆ H ₅ CH=CH	H
A ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CO
A ₆	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ OH
A ₇	3-(OCH ₃)4-(OH) C ₆ H ₃	H
A ₈	C ₆ H ₅	CH ₃
A ₉	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
A ₁₀	-N(CH ₃) ₂	H
A ₁₁	4- N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	H
A ₁₂	CH ₃	CH ₃

Cinq nouvelles bases de Schiff ((4AA-Fc), (4AA-SA), (4AA-FSA), (4AA-CIFSA) et (4AA-FMeSA)) ont été synthétisées à partir de 4-aminoantipyrine par A. Erbaş et coll. [79]. Elles ont été caractérisées et évaluées pour leurs activités antimicrobiennes et anticancéreuses, ainsi que pour leurs propriétés de similarité médicamenteuse et la prédiction de cytotoxicité à l'aide d'analyses in silico. Toutes les bases de Schiff ont montré de bonnes activités antibactériennes et antifongiques. Ces composés ont également révélé une capacité d'activation autonome de la dégradation de l'ADN, et ce, en l'absence de tout réducteur ou oxydant, à faibles concentrations. En même temps, il a été constaté que le 4AA-Fc était un composé puissant aux effets bactéricides et fongicides, détruisant les agents pathogènes. Il a également montré une dégradation complète de l'ADN. Les analyses ADME in silico et les études de cytotoxicité sur

les lignées cellulaires ont révélé que ces nouvelles bases de Schiff possédaient des propriétés similaires à celles des médicaments, ce qui indique un potentiel pour le développement de médicaments thérapeutiques. Cette étude pourrait être utile pour de futures recherches scientifiques dans le domaine de la conception et de la synthèse de substances bioactives.

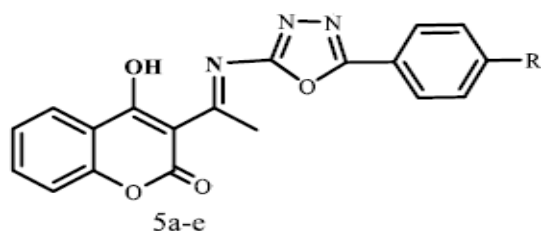
Karrar A. Hchim et M. Kamel [80] ont synthétisé et caractérisé un certain nombre de nouvelles bases de Schiff contenant des dérivés de 4-hydroxycoumarine, par réaction en plusieurs étapes (Schéma I.10). Ce processus de synthèse consiste à former le composé III, 2-[(2-oxo-2H-chromen-4-yl)oxy]acétolhydrazide, par traitement de la 4-hydroxycoumarine avec de l'éthyl bromoacétate pour produire le composé II, l'éthyl 2-((2-oxo-2H-chromen-4-yl)oxy)acétate. Ce dernier réagit ensuite avec l'hydrazine pour donner le composé III, puis avec divers aldéhydes pour produire les bases de Schiff (IVa-d). L'activité antimicrobienne de ces dérivés de coumarine a été évaluée sur une série de micro-organismes, dont deux bactéries Gram négatif (*Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*), deux bactéries Gram positif (*Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*) et le champignon *Candida albicans*. En comparant l'activité antimicrobienne de l'ensemble des composés (IVa-d) à celle des agents antimicrobiens standards (amoxicilline, ciprofloxacine et fluconazole), nous avons constaté que tous les composés présentaient une efficacité antibactérienne et antifongique allant de forte à modérée. Cela nous donne des molécules prometteuses pour des recherches ultérieures. Le composé le plus actif est IVd, qui a montré une forte activité contre toutes les bactéries et les champignons.



AR(IVa)	AR(IVb)	AR(IVc)	AR(IVd)

Schéma I.10: Structures des bases de Schiff (IVa-d).

Cinq nouveaux composés de type base de Schiff (5a-e) ont été synthétisés et caractérisés (Schéma I.11) [81]. Ce processus de synthèse consiste en la condensation de 3-acétyl-4-hydroxy-2H-chromen-2-one avec la 5-(4-éthoxy/halogène substitué phényle) -1, 3, 4-oxadiazol-2-amine. L'activité antibactérienne et antifongique de ces composés a été étudiée sur des cultures de bactéries sélectionnées: *E. coli* et *S. typhi* (bactéries à Gram négatif), ainsi que *S. aureus* et *B. subtilis* (bactéries à Gram positif). Il a été observé que tous les composés à l'exception du composé 5a ont montré de forts effets antibactériens contre ces bactéries, similaires à la pénicilline, qui est un médicament antibactérien standard, car ils contiennent des éléments halogènes. Ils également ont été testés contre des champignons tels que *A. niger*, *P. chrysogenum*, *F. moniliforme* et *A. flavus*. Le composé 5a présente une activité antifongique modérée par rapport aux composés 5b-e. Les composés 5b-e ont montré une excellente activité antifongique, similaire à la griséofulvine, un médicament antifongique standard. En résumé, on peut conclure que l'activité antimicrobienne peut être attribuée à la présence à la fois du groupe coumarine et du groupe oxadiazole dans la molécule.



R = (a) -OC₂H₅, (b) -F, (c) -Cl, (d) -Br, (e) -I

Schéma I.11: Structures des composés bases de Schiff (5a-e).

Les composés contenant un groupe azométhine, forment une classe significative en chimie pharmaceutique et médicinale avec des applications biologiques. H. Karatas et coll. [82] ont synthétisé deux nouvelles molécules de bases de Schiff (7 et 9) (Schéma I.12) par condensation de 1-amino-5-(4-méthylbenzoyle)-4-p-tolylpyrimidin-2(1H)-one (Z1) avec du 3-chlorobenzaldéhyde et du 3-fluorobenzaldéhyde, avec des rendements de 76 à 75 %. De plus, les deux composés synthétisés ont été évalués contre l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase comme deux cibles importantes pour traiter la maladie d'Alzheimer. Ces deux nouveaux composés sont plus puissants que la tacrine standard contre ces enzymes étudiées par inhibition de l'acétylcholinestérase, une enzyme qui hydrolyse l'acétylcholine. Il a

finalément été constaté que l'évaluation du potentiel du médicament en tant qu'inhibiteur de la maladie d'Alzheimer ciblant spécifiquement les protéines de cette maladie, à savoir l'acétylcholinestérase (AChE) (ID PDB : 1OCE, 1QTI et 4M0E) et la butyrylcholinestérase (BChE) (ID PDB : 6R6V et 2WSL). Les analyses ADME/T ont montré que ces composés sont adaptés pour étudier les effets et les interactions des molécules dans le métabolisme humain.

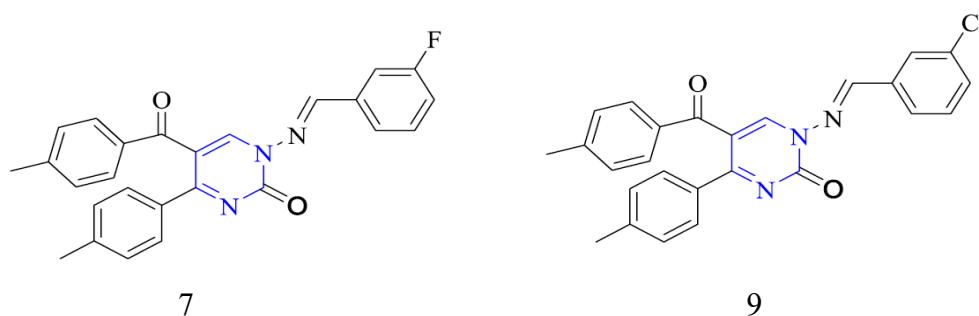
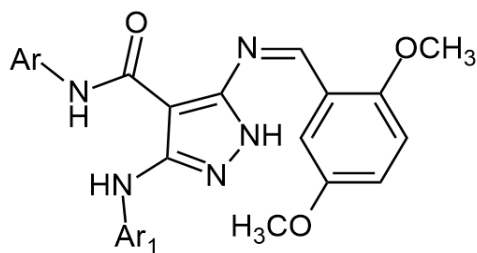
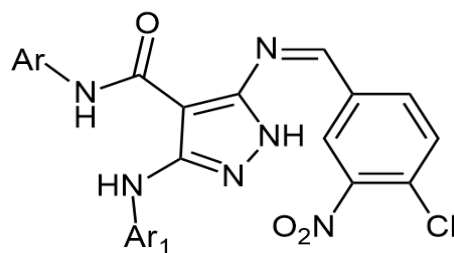


Schéma I.12: Structures des bases de Schiff (7 et 9).

P. Bhuvanesh et coll. [83] ont synthétisé et caractérisé quatre bases de Schiff portant une structure pyrazole (22a, b et 23a, b) (Schéma I.13) pour évaluer leurs propriétés antioxydantes, anti-diabétiques, anti-Alzheimer et anti-arthritiques *in vitro*. Les études des activités biologiques *in vitro* des bases de Schiff portant la structure pyrazole (22a, b et 23a, b) ont montré que le composé 22b présentait des activités antioxydantes, anti-diabétiques et anti-Alzheimer significatives, tandis que le composé 23a affichait une activité anti-arthritique significative. De plus, l'analyse bioinformatique prédite *in silico* des dérivés cibles (22a, b et 23a, b) a révélé qu'ils pouvaient être biodisponibles par voie orale (analyse des propriétés physicochimiques). Les deux dérivés 22a et 23a répondent également aux critères de la règle de Lipinski (analyse de similarité médicamenteuse) et toutes les bases de Schiff portant la structure pyrazole répondent aux conditions de la règle de Pfizer (analyse de similarité des médicaments). Par conséquent, les bases de Schiff (22a, b et 23a, b) sont faciles à synthétiser et ressemblent au produit naturel (analyse de chimie médicinale). De plus, des études sur le potentiel de lipophilie moléculaire (MLP) et la surface polaire moléculaire (PSA) ont été réalisées. Ces résultats préliminaires des activités antioxydantes, anti-diabétiques, anti-Alzheimer et anti-arthritiques des bases de Schiff portant un échafaudage pyrazole avec une analyse bioinformatique *in silico*, pourraient fournir d'excellents modèles afin de guider la découverte de médicaments multi-cibles.



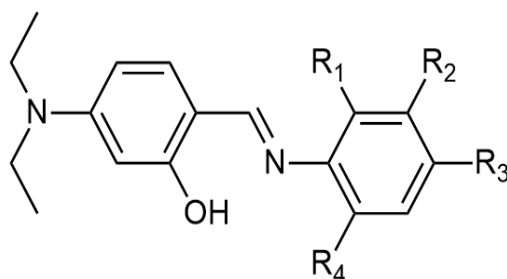
22a, b



23a, b

a; Ar = C₆H₅, Ar₁ = 4-CH₃O-C₆H₄b; Ar = 4-CL-C₆H₄, Ar₁ = 4-CH₃O-C₆H₄**Schéma I.13:** Structures moléculaires des ligands (22a, b et 23a, b).

Six bases de Schiff halogénées dérivées du 4-(diéthylamino)salicyaldéhyde et d'amines aromatiques ont été préparées et caractérisées par S.D. Oladipo et coll. [84] avec le nom général 5-(diéthylamino)-2-(((halophényle)imino)méthyl)phénol (où halo = 4-fluoro (H1), 2-fluoro (H2), 2-bromo (H3), 4-bromo (H4), 4-chloro (H5) et 3-chloro-4-fluoro (H6)) (Schéma I.14). Les essais de l' α -amylase et de l' α -glucosidase ont été utilisés pour évaluer le pouvoir antidiabétique des composés synthétisés. Tous les composés ont présenté des valeurs CI50 inférieures à celles du standard acarbose dans les expériences de test de l' α -amylase, le composé H5 ayant le plus grand potentiel inhibiteur par rapport aux autres. Pour l'essai de l' α -glucosidase, les composés H1 à H6 ont montré un bon potentiel antidiabétique. Cependant, aucun des composés n'a surpassé l'acarbose, H6 ayant le potentiel inhibiteur de l' α -glucosidase le plus élevé par rapport aux autres. Les essais de piégeage des radicaux DPPH ainsi que NO ont montré que tous les composés présentaient d'excellentes activités antioxydantes, certains des composés surpassant le standard catéchine. Le composé H5 a surpassé la catéchine dans les essais DPPH et NO. Aucun des composés n'a violé la règle des cinq de Lipinski, les projetant comme des thérapeutiques futures oralement biodisponibles et moins toxiques.



H1: R₁ = R₂ = R₄ = H, R₃ = F

H2: R₁ = F, R₂ = R₃ = R₄ = H

H3: R₁ = Br, R₂ = R₃ = R₄ = H

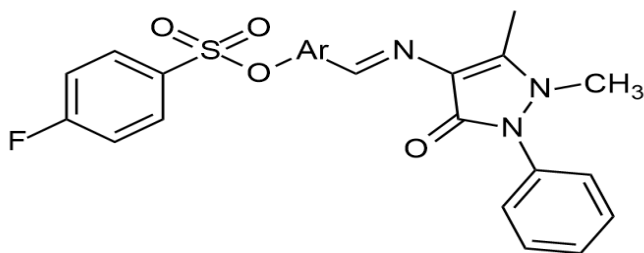
H4: R₁ = R₂ = R₄ = H, R₃ = Br

H5: R₁ = R₂ = R₄ = H, R₃ = Cl

H6: R₁ = R₄ = H, R₂ = Cl, R₃ = F

Schéma I.14: Structures moléculaires des ligands (H1–H6).

Neuf nouveaux dérivés de bases de Schiff hétérocycliques portant un groupe aryle sulfonate (10-18) ont été conçus, synthétisés pour la première fois et caractérisés par A. Kamalı et coll. [85] (Schéma I.15). Ensuite, leurs effets inhibiteurs sur l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) ont été étudiés *in vitro*. De plus, leurs activités antioxydantes ont été examinées selon les méthodes ABTS et DPPH. Ces résultats ont indiqué que certaines molécules testées avaient des activités d'inhibition enzymatique et antioxydante variables. Dans les essais d'inhibition enzymatique, les composés 8, 9, 14, 17 et 18 ont montré des effets inhibiteurs significatifs sur l'enzyme BChE par rapport à la galantamine. D'autre part, seul le composé 5 a montré un potentiel d'inhibition de l'enzyme AChE à des concentrations inférieures à celles de la galantamine. Dans le test DPPH, les composés 15, 16 et 17 ont montré une activité antioxydante supérieure à celle du BHT. D'autre part, le test ABTS a confirmé que les bases de Schiff 10–17 (à l'exception du composé 18) indiquaient une activité antioxydante supérieure à celle du BHT. Par conséquent, les résultats ont indiqué que certaines des molécules testées pourraient être des structures prometteuses dans la découverte et le développement de nouveaux agents antioxydants et inhibiteurs du cholinestérase.



Ar			
1,10	2-OHC ₆ H ₄	6, 15	3-OH-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃
2, 11	3-OHC ₆ H ₄	7, 16	4-OH-3-OCH ₃ -C ₆ H ₃
3, 12	4-OHC ₆ H ₄	8, 17	4-(N(CH ₂ CH ₃) ₂)-2-OH-C ₆ H ₃
4, 13	2-OH-3-OCH ₃ -C ₆ H ₃	9, 18	2-OH-C ₁₀ H ₆
5, 14	2-OH-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	--	--

Schéma I.15: Structures des composés à base de Schiff hétérocycliques (10 -18).

S. Aytac et coll. [86] ont synthétisé huit bases de Schiff (10-15) et deux dérivés hydrazinylidène (16 et 17) qui contiennent des groupes phénoliques. De plus, les effets antioxydants de ces composés ont été étudiés en utilisant les méthodes bioanalytiques des activités de piégeage des radicaux cationiques (ABTS⁺) et (DPPH[•]), ainsi que les capacités de réduction des complexes de Fe³⁺, Cu²⁺ et Fe³⁺-TPTZ. Dans le cadre de ces études, les bases de Schiff (10-15) et les dérivés hydrazinylidène (16 et 17) se sont révélés aussi puissants que le DPPH et l'ABTS⁺. Les capacités d'inhibition de ces composés ont également été déterminées vis-à-vis de certaines enzymes métaboliques, y compris l'acétylcholinestérase (AChE), la butyrylcholinestérase (BChE) et les anhydrases carboniques humaines I et II (hCAs I et II). Ces enzymes sont liées à certains troubles tels que la maladie d'Alzheimer (MA), l'épilepsie et le glaucome. Des études sur l'inhibition enzymatique, ont permis d'observer que les bases de Schiff synthétisées (10–15) et les dérivés hydrazinylidène (16–17) inhibaient les enzymes AChE, BChE, hCAs I et hCA II. Ces résultats sont prometteurs en tant qu'agents antioxydants potentiels, et pourraient être utiles pour la synthèse de nouvelles isoenzymes hCA I et II ainsi que des inhibiteurs de l'AChE et de la BChE. Ils permettraient également de développer des médicaments servant à traiter certaines maladies courantes et mondiales, y compris l'œdème, l'épilepsie, le glaucome, le mal des montagnes et la maladie d'Alzheimer.

Une nouvelle base de Schiff 5ClAA (Schéma I.16), dérivée de la condensation de l'acide 5-chloroanthranilique et du benzaldéhyde 4-(diméthylamino) a été synthétisée et caractérisée structurellement par D. İnci Özbağcı [87]. Cette base de Schiff 5ClAA a révélé un mécanisme statique en interaction avec l'albumine sérique bovine (BSA). De plus, les paramètres thermodynamiques ont indiqué que les liaisons hydrogène et les forces de vander Waals pour la base de Schiff 5ClAA étaient les principales forces drivant l'interaction avec l'albumine sérique bovine (BSA). La base de Schiff 5ClAA a démontré une forte activité de piégeage des radicaux par rapport à l'antioxydant standard β -carotène.

Les études de docking ont révélé que la base de Schiff 5ClAA interagissait à proximité de TRP134 de l'albumine sérique bovine (BSA), et des interactions alkyles et π -alkyles ont été observées avec la BSA.

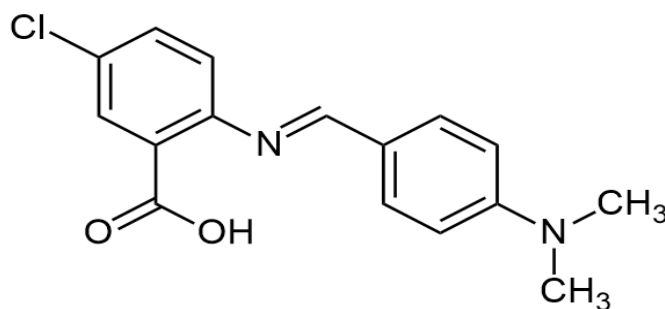
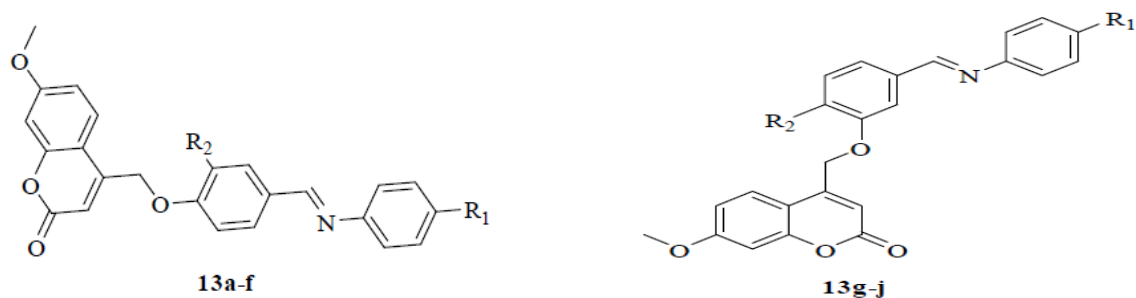


Schéma I.16: Structure du composé 5ClAA.

Pour découvrir des agents anti-acétylcholinestérase afin de traiter la maladie d'Alzheimer (MA), une série de nouveaux hybrides base de Schiff-coumarine (13a-j) a été synthétisée et caractérisée structurellement (Schéma I.17) [88]. Ces hybrides ont été évalués pour leur potentiel effet inhibiteur sur l'acétylcholinestérase (AChE). Tous les composés ont montré une excellente activité inhibitrice contre l'AChE. Une évaluation détaillée des sites de liaison et de l'énergie de liaison a indiqué que les composés 13c et 13d pourraient être de bons candidats pour les inhibiteurs de l'AChE, ce qui est corrélé avec les résultats expérimentaux. De plus, les études de docking moléculaire ont révélé que les composés synthétisés présentent des interactions moléculaires via des liaisons hydrogène avec les résidus d'acides aminés GLY121, GLY122, TYR132, SER203, PHE295 et TYR337 de l'enzyme cible.

Les études de relation structure-activitépropriété ont indiqué que ces composés proposés présentent de bonnes propriétés de biodisponibilité orale.



	13a	13b	13c	13d	13e	13f	13g	13h	13i	13j
R ₁	H	OCH ₃	Cl	Cl	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	Cl	Cl
R ₂	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H

Schéma I.17: Structures moléculaires des ligands (13a-j).

Les dérivés de benzimidazole, qui se distinguent par leur structure hétérocyclique aromatique, présentent diverses activités biologiques, y compris des effets inhibiteurs sur les enzymes. Les composés imine, facilement synthétisés, montrent une efficacité biologique notable contre divers pathogènes et enzymes. Quatre nouveaux dérivés de la phénylméthanimine de benzimidazole (3a-3d) ont été synthétisés et caractérisés par H.A. Hasan et coll. [89]. L'activité anti-Alzheimer in vitro est évaluée par la mesure de l'activité de l'inhibition (concentration inhibitrice médiane [IC₅₀]) contre les enzymes cholinestérases. Ces dérivés ont montré une activité inhibitrice significative, avec des valeurs IC₅₀ faibles pour les composés 3a et 3d contre les deux enzymes. Ces composés ont obtenu des résultats prometteurs. Les études de docking ont révélé une activité inhibitrice plus élevée et des valeurs IC₅₀ plus faibles pour deux de ces dérivés, indiquant leur potentiel en tant qu'inhibiteurs puissants.

R. Çakmak et coll. [90] ont synthétisé et caractérisé certaines bases de Schiff dérivées de la 4-aminoantipyrine (4-AAP) (VI-X). Puis, ils se sont intéressés à leur activité antioxydante. Ils ont ensuite testé l'influence inhibitrice de ces molécules sur les enzymes acétylcholinestérase (AChE), butyrylcholinestérase (BChE) et tyrosinase. Selon les résultats obtenus, le composé VI présente une capacité de piégeage des cations ABTS plus élevée que le BHA.

Dans l'essai AChE, le composé (I) a montré une activité d'inhibition très puissante, meilleure que celle de la galantamine.

Dans l'essai BChE, le composé (VII) a montré une bonne activité d'inhibition de la BChE, meilleure que celle de la galantamine. Par conséquent, on peut donc dire que certaines de ces

molécules synthétisées sont de potentielles candidates à de nouveaux médicaments contre la maladie d'Alzheimer.

T. Zahoor et coll. [91] ont développé de nouveaux dérivés de base de Schiff contenant du thiadiazole et ont examiné leur capacité à inhiber l' α -amylase et l' α -glucosidase. L'analogue 1 dans cette série a montré un excellent potentiel inhibiteur pour l' α -amylase et l' α -glucosidase par rapport à l'acarbose standard. L'analogue 1 substitué par du trifluorométhyle a montré les meilleures propriétés, en raison de la formation de liaisons hydrogène. Les analogues 3 et 9 se sont également révélés puissants contre les enzymes cibles. Tous les composés sont actuellement étudiés afin de déterminer leurs propriétés antibactériennes et antifongiques. Les analogues 1, 3 et 9 ont montré une inhibition bactérienne par rapport à la streptomycine. Les analogues 1, 4 et 9 ont démontré une excellente activité antifongique par rapport à la terbinafine standard. Le fonctionnement des résidus actifs interagissant avec les enzymes a été déterminé par le docking moléculaire (DM). Il a été trouvé que les dérivés de base de Schiff portant un thiadiazole pourraient être considérés comme des médicaments antidiabétiques appropriés. Une analyse ADMET et DFT a également été réalisée pour déterminer la stabilité, les propriétés médicamenteuses et les propriétés électroniques (électrophiles, nucléophiles, HOMO, LUMO) des composés synthétisés.

I.2.2. Recherche bibliographique sur les composés bases de Schiff et leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de corrosion en milieu acide

L'action anti-corrosion des composés organiques tels que les bases de Schiff repose sur leur capacité à s'adsorber à la surface des aciers, afin de former une couche de protection (film) qui réduit l'impact corrosif d'un environnement acide. L'efficacité inhibitrice de la corrosion d'une surface métallique est conditionnée par les caractéristiques physico-chimiques des inhibiteurs adsorbés tels que les groupes fonctionnels C=O, C=N, les électrons π impliqués dans des liaisons multiples, les hétéroatomes (N, O, S), ainsi que par les effets stériques, la densité électronique et la nature de leur interaction avec la surface du métal [92].

D. Haffar et coll. [93] ont étudié l'effet d'inhibition du composé le 4-(1-(4-(diméthylamino) benzyl)-5-méthyl-1H-benzo [d] imidazol-2-yl)-N,N-diméthylaniline (L) (Schéma I.18), vis-à-vis de la corrosion de l'acier dans l'acide chlorhydrique 1 M et l'acide sulfurique 0.5 M. Ils ont utilisé la perte de masse, la polarisation potentiodynamique (courbes de polarisation) et la spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE). Les données obtenues par ces méthodes ont montré que l'efficacité d'inhibition (η %) augmentait avec l'augmentation

de la concentration du composé L. L'adsorption de ce composé a été trouvée conforme à l'isotherme de Langmuir. L'apparence morphologique à la surface de l'acier au carbone du composé L, à l'aide de photos de microscopie électronique à balayage (MEB) et de microscopie à force atomique (MFA), a confirmé que le composé L était adsorbé sur l'acier au carbone, formant un film. Les paramètres cinétiques et thermodynamiques ont été calculés et discutés. De plus, les paramètres quantiques ont été déterminés à partir de la méthode de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT). Cette étude confirme la concordance entre les résultats expérimentaux et théoriques.

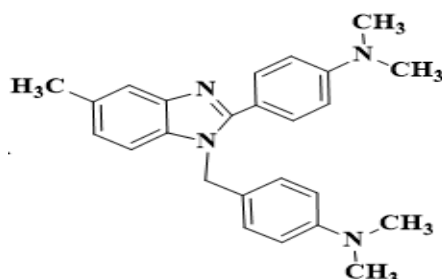


Schéma I.18: Structure du composé L.

Des études sur la corrosion de l'acier au carbone dans des solutions de HCl 1 M contenant le ligand 2,4-bis (2-hydroxy naphtaldéhyde) diminotholuène (L) (schéma I.19) ont été réalisées par S. Boukazoula et coll. [94] à l'aide de méthodes chimiques et électrochimiques. Ces résultats montrent que l'efficacité de ce composé pour inhiber la corrosion croît avec la concentration de L. Ce dernier fonctionne par adsorption suivant l'isotherme de Langmuir. La spectroscopie d'absorption UV-Vis fournit une bonne preuve de l'interaction formée entre Fe^{2+} et l'inhibiteur de type base de Schiff L dans une solution de HCl 1 M, confirmant l'existence d'une couche protégeant la surface de l'acier au carbone. L'analyse SEM a montré que la substance inhibait la corrosion dans la solution corrosive, et modifiait la morphologie de la corrosion causée par l'HCl. Elle a confirmé la production d'une couche d'inhibiteur adsorbé qui protège contre la corrosion, ce qui ralentit le processus de corrosion dans la solution corrosive. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) et les simulations de la dynamique moléculaire (SDM) sont en excellent accord avec les résultats expérimentaux.

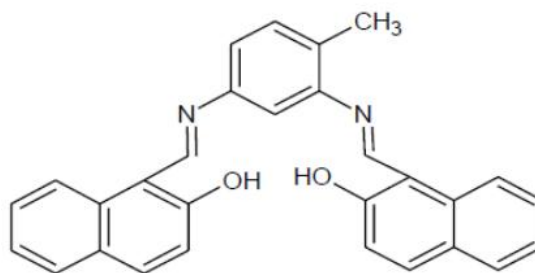


Schéma I.19: Structure moléculaire du ligand L.

P. Ashtaputrey et coll. [95] ont étudié l'effet inhibiteur du SBL (base de Schiff) (Schéma I.20). L'efficacité du ligand SBL dans la prévention de la dégradation de l'acier doux dans un environnement corrosif est évaluée. Le potentiel du ligand en tant qu'inhibiteur de corrosion efficace a été mis en évidence par les résultats, qui ont montré qu'il présente un niveau notable d'efficacité d'inhibition. La base de Schiff forme un film protecteur à la surface de l'acier qui réduit l'action corrosive de l'acide sulfurique, améliorant ainsi la résistance du matériau à la dégradation. Cette découverte souligne la pertinence pratique du composé base de Schiff comme inhibiteur de corrosion efficace pour l'acier doux dans des environnements acides, présentant une stratégie viable pour les usages biologiques et industriels.

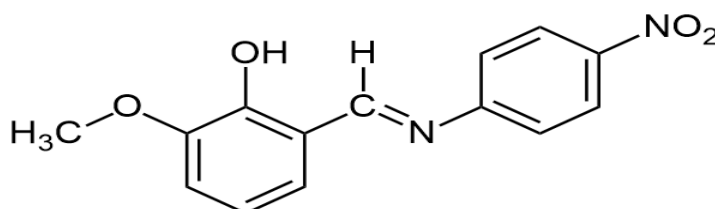


Schéma I.20: Structure moléculaire du ligand SBL.

Les propriétés inhibant la corrosion de la base de Schiff 2-[2-(hydroxybenzylidène) amino]acide benzoïque sur l'acier doux dans un environnement acide ont été évaluées par I. Jimoh et coll. [96]. La caractérisation par FTIR et SEM a confirmé la présence d'une couche de protection inhibitrice à la surface du matériau. La corrosion devient plus efficace lorsque la concentration d'inhibiteur augmente, et moins efficace lorsque la température augmente. L'isotherme d'adsorption de Langmuir est suivie par l'adsorption de la base de Schiff sur la surface de l'acier doux dans une solution de HCl 1M, qui est catégorisée comme une adsorption chimique. Les calculs DFT ont mis en évidence une densité électronique élevée autour des

groupes C=N et hydroxyles, renforçant ainsi le mécanisme de physisorption. Dans l'ensemble, les résultats expérimentaux et computationnels ont prouvé l'efficacité de la base de Schiff en tant qu'inhibiteur de la corrosion de l'acier doux dans de l'acide chlorhydrique à 1 M, avec une forte adsorption et d'excellentes propriétés protectrices.

N. Ashwini et coll. [97] se sont intéressés à l'effet inhibiteur de la curcumine sur les bases de Schiff, notamment la p-nitro-curcumine-aniline (PNCA) et la p-bromo-curcumine-aniline (PBCA) dans de l'HCl 1M (Schéma I.21), et ont évalué leur efficacité à prévenir la dégradation de l'acier doux (MS), un matériau utilisé dans l'industrie. Les mesures gravimétriques ont montré les performances d'inhibition de ces molécules synthétisées sur de l'acier doux. Obéissant à l'isotherme de Langmuir, ces molécules inhibent la corrosion par un mécanisme de type mixte. Lorsque la concentration de ces inhibiteurs augmente, leur capacité de protection augmente également, tandis qu'elle décroît avec les températures élevées. Les molécules PNCA et PBCA présentent une haute efficacité d'inhibition de la corrosion.

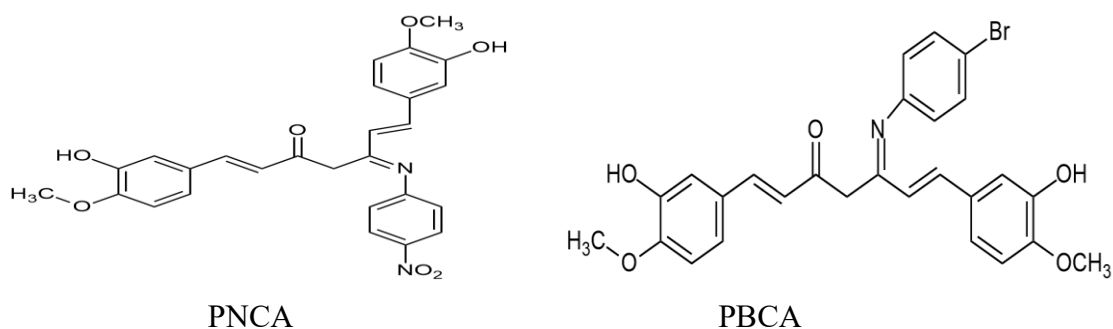


Schéma I.21: Structures des composés bases de Schiff PNCA et PBCA.

M. Azzouzi et coll. [98] ont mené une étude portant sur l'évaluation de l'inhibition de la corrosion de deux dérivés bases de Schiff imidazo[1,2-a] pyrimidine (IPY 1 et IPY 2) dans de l'acide chlorhydrique à 1 M sur de l'acier doux (Schéma I.22). Les deux composés ont démontré d'excellentes efficacités d'inhibition. Les effets de la température et du temps d'immersion ont également été étudiés, révélant une très bonne stabilité sur une exposition prolongée. L'analyse thermodynamique a montré que les deux composés suivaient l'isotherme d'adsorption de Langmuir, avec des constantes d'équilibre d'adsorption élevées et des valeurs d'énergie libre négatives, témoignant d'une adsorption spontanée en mode mixte. Les techniques de caractérisation de surface par Microscopie Électronique à Balayage (MEB), Microscopie à Force atomique (MFA), FT-IR, spectroscopie UV-visible, et mesures de contact ont permis de

confirmer la présence d'une couche de protection compacte et hydrophobe à la surface de l'acier. Le mécanisme d'inhibition a été davantage élucidé par des simulations de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), de Monte Carlo (MC) et de dynamique moléculaire, qui ont confirmé l'existence d'une force d'interaction importante entre les inhibiteurs et la surface de l'acier. De plus, les évaluations de toxicité *in silico* ont révélé un faible potentiel de bioaccumulation, une bonne biodégradabilité et des profils de sécurité acceptables, soutenant la compatibilité environnementale de ces composés. L'intégration des analyses expérimentales, théoriques et toxicologiques met en évidence IPY 1 et IPY 2 comme des inhibiteurs de corrosion efficaces, stables et respectueux de l'environnement, avec un fort potentiel pour des applications industrielles durables.

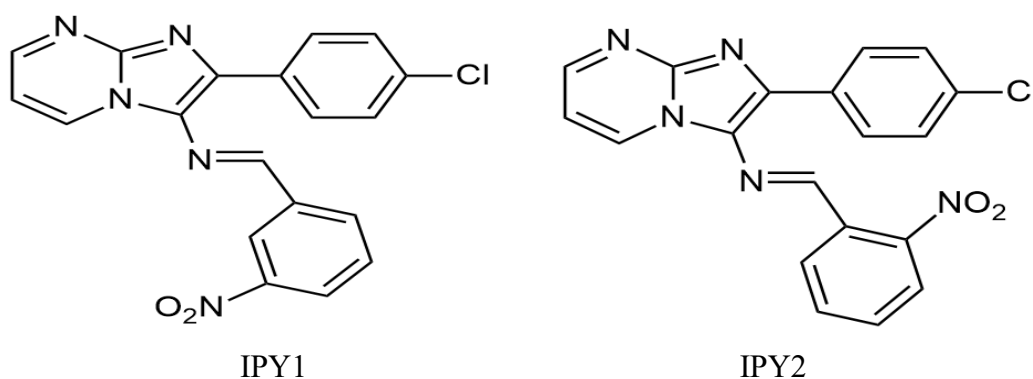
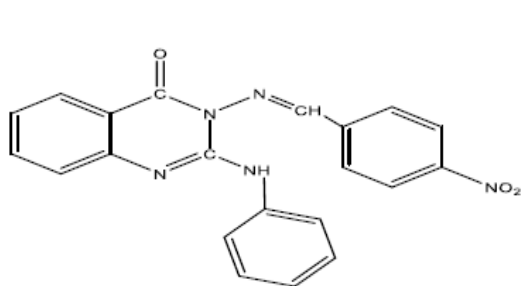
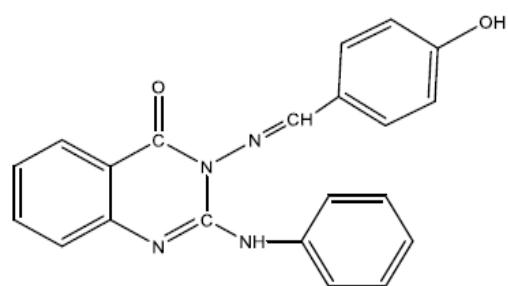


Schéma I.22: Structures moléculaires des ligands IPY 1 et IPY 2.

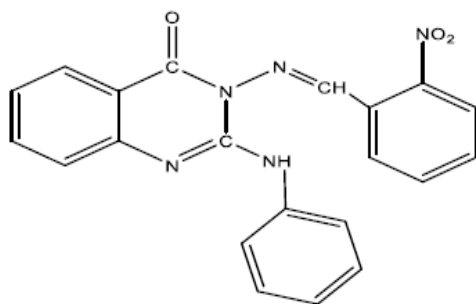
A.J. Mohammed et coll. [99] ont étudié l'efficacité des dérivés de base de Schiff (Q1-Q5) (Schéma I.23). L'étude a révélé l'efficacité de ces dérivés en tant que protecteurs contre la corrosion de l'acier au carbone en présence d'une solution d'acide chlorhydrique à 1 M. Q1 s'est révélé être l'inhibiteur le plus puissant, suivi de Q3, Q4, Q5, Q2. Avec une concentration plus élevée, les inhibiteurs sont plus efficaces. Cependant, cette étude a montré que l'augmentation de la température altérerait les capacités inhibitrices des dérivés, la protection contre la corrosion se réduisait dans des conditions thermiques plus élevées. L'adsorption de Q1 sur la surface de l'acier a suivi le modèle d'isotherme d'adsorption de Langmuir, formant une couche protectrice. Les résultats ont prouvé l'existence d'une liaison chimique entre l'inhibiteur et la surface métallique, mettant en évidence l'interaction forte entre eux et leur rôle dans l'inhibition de la corrosion.



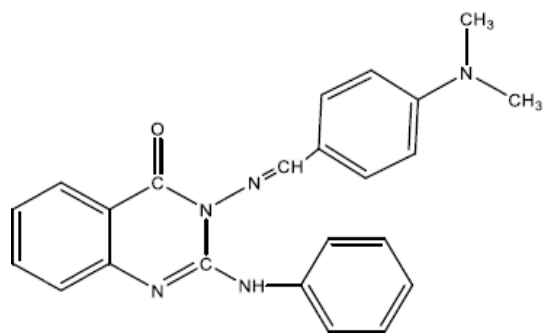
Q1



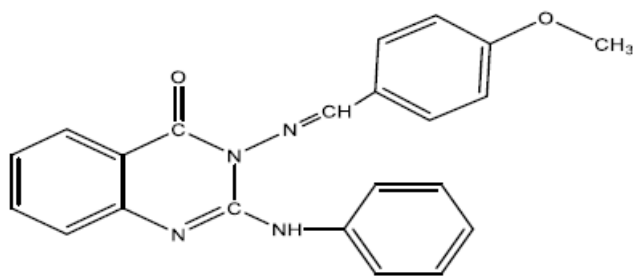
Q2



Q3



Q4



Q5

Schéma I.23: Structures moléculaires des ligands (Q1-Q5).

Références

- [1]: R.H. Holm, G.N. Evrett, A. Chakavorty; Prog. Inorg. Chem. 7 (1971) 83.
- [2]: A. Xavier, N. Srividhya; J. Appl. Chem. 11 (2014) 6-15.
<https://doi.org/10.9790/5736-071110615>
- [3]: S. Dyagi, Y. Degani, In S. Patai (Ed.); The chemistry of the carbon nitrogen double bands. (1970).
- [4]: F. Sebti; Synthèse, Caractérisation et activités biologiques d'un ligand chélateur des ions métalliques, thèse de doctorat en sciences. Université Ferhat Abbas setif-1. (2018).
- [5]: D.Z. Chibouh Fellah; Synthèse et caractérisation de nouveaux complexes métalliques en chimie de coordination, thèse de doctorat en chimie . Universités de Toulouse et de Tlemcen. (2008).
- [6]: C.P. Horwitz, R.E. Creager, R.W. Murray; Inorg. Chem. 29 (1990) 1006-1011.
<https://doi.org/10.1021/ic00330a021>
- [7]: K.N. Mohana, L. Mallesha, D.M. Gurudatt; Int. J. Drug Des. Discov. 2 (2011) 584-590.
<https://doi.org/10.37285/ijddd.2.3.8>
- [8]: A.S. Alturiqi, A.M.A. Alaghaz, M.E. Zayed, R.A. Ammar; J. Chin. Chem. Soc. 65 (2018) 1060-1074.
<https://doi.org/10.1002/jccs.201800027>
- [9]: H. Baykara, S. Ilhan, A. Levent, M.S. Seyitoglu, S. Özdemir, V. Okumus, A. Öztomsuk, M. Cornejo; Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 130 (2014) 270-279.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.03.094>
- [10]: S. Ilhan, H. Baykara, M.S. Seyitoglu, A. Levent, S. Özdemir, A. Dündar, A. Öztomsuk, M.H. Cornejo; J. Mol. Struct. 1075 (2014) 32-42.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.06.062>
- [11]: R.P. Mason; Redox Biol. 8 (2016) 422-429.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.04.003>
- [12]: S. Baluja, A. Solanki, N. Kachhadia; J. Iran. Chem. Soc. 3 (2006) 312-317.
<https://doi.org/10.1007/BF03245952>
- [13]: K.C. Emregul, O. Atakol; Chem. Phys. 82 (2003) 188-193.
[https://doi.org/10.1016/S0254-0584\(03\)00204-9](https://doi.org/10.1016/S0254-0584(03)00204-9)
- [14]: S. Bilgic, N. Kaliskan; Appl. Surf. Sci. 152 (1999) 107-114.
[https://doi.org/10.1016/S0169-4332\(99\)00308-6](https://doi.org/10.1016/S0169-4332(99)00308-6)
- [15]: A. Gennaro, A.A. Isse, F. Maran; J. Electroanal. Chem. 507 (2001) 124-134.

[https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(01\)00373-4](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(01)00373-4)

[16]: M.G. Husseini, S.F.L. Mertens, M. Gorbani, M.R. Arshadi; Chem. Phys. 78 (2003) 800-808.

[https://doi.org/10.1016/S0254-0584\(02\)00390-5](https://doi.org/10.1016/S0254-0584(02)00390-5)

[17]: G. Farrugia, R. Balzan; Front. Oncol. 2 (2012) 64.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00064>

[18]: C. Ross, L. Santiago-Vázquez, V. Paul; Aquat. Toxicol. 78 (2006) 66-73.

<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2006.02.007>

[19]: N. Chevalier, P. Fénichel; Presse Med. 45 (2016) 88-97.

<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.08.008>

[20]: J. Flieger, W. Flieger, J. Baj, R. Maciejewski; Materials. 14 (2021) 4135.

<https://doi.org/10.3390/ma14154135>

[21]: H.B. Li, K. Cheng, C. Wong, K. Fan, F. Chen, Y. Jiang; Food Chem. 102 (2007) 771-776.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.06.022>

[22]: S. Maire; Les traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer: Etude descriptive des modalités de prescription chez des patients en EHPAD dans le Haut-Rhin. Diss. Université de Strasbourg. (2013).

[23]: M. Leopoldini, N. Russo, M. Toscano; Food Chem. 125 (2011) 288-306.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.08.012>

[24]: M. Sarazin, J. Lagarde, P. Olivieri; Rev. Neurol. 176 (2020) S142.

<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.035>

[25]: D. Fotiou, A. Kaltsatou, D. Tsiptsios, M. Nakou; Aging Clin Exp Res. 27 (2015) 727-733.

<https://doi.org/10.1007/s40520-015-0321-8>

[26]: M. Mesulam, A. Guillozet, P. Shaw, B. Quinn; Neurobiol. Dis. 9 (2002) 88-93.

<https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0462>

[27]: T. Nouadri; L'α-amylase de *Penicillium camemberti* PL21: Production, Purification, Caractérisation et Immobilisation, thèse de doctorat biochimie et biotechnologies. Université Mentouri Constantine. (2011).

[28]: R. Merabti; Isolement et caractérisation de souches levuriennes amylolytiques à partir de sol saharien algerien. Université Mentouri Constantine. (2006).

[29]: C.T. Kelly, D.J. Bolton, W.M. Fogarty; Biotechnol. 19 (1997) 675-677.

<https://doi.org/10.1023/A:1018347017004>

- [30]: J.-R. Chatterton, K.-M. Vogelsong, Y. Lu, A.-B. Ellman, G.-A. Hudgens; *Physiol. J.* 16 (1996) 344-348.
<https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.1996.tb00731.x>
- [31]: M.S. Rao, N.S. Reddy, G. Venkateswara Rao, K.R.S. Sambasiva Rao; *Afr. J. Biotechnol.* 4 (2005) 289-291.
- [32]: C. Costes; *Les enzymes. In Production et utilisations industrielles*, Bordas, Paris. (1982).
- [33]: L. Kandra, G. Gyémánt, E. Fárakas, A. Lipták; *Carbohydr. Res.* 298 (1997), 237-242.
[https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(96\)00310-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(96)00310-2)
- [34]: R. Scriban; *Biotechnologies. In Techniques et Documentation-Lavoisier.* (1999).
- [35]: D. Berry, A. Paterson; *Enzymes in food industry. In Sucking C.J. Enzyme chemistry impact and application. Edition champman and hall.* (1990).
- [36]: M. Duhan, J. Sindhu, P. Kumar, M. Devi, R. Singh, R. Kumar, S. Lal, A. Kumar, K.J. Hussain; *J. Biomol. Struct. Dyn.* 40 (2022): 4933-4953.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1863861>
- [37]: C. La Vecchia, F. Levi, F. Lucchini, P. Lagioui, D. Trichopoulos, E. Negri; *Cancer.* 83 (1998) 2223-2227.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981115\)83:10<2223::AID-CNCR23>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981115)83:10<2223::AID-CNCR23>3.0.CO;2-R)
- [38]: P. Kosikowska, Ł. Berlicki; *Expert Opin. Ther. Pat.* 21(2011) 945-957.
<https://doi.org/10.1517/13543776.2011.574615>
- [39]: K.M. Khan, F. Naz, M. Taha, A. Khan, S. Perveen, M.I. Choudhary, W. Voelter; *Eur. J. Med. Chem.* 74 (2014) 314-323.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.001>
- [40]: S. Arques; *Ann. Cardiol. Angéiol.* 67 (2018), 82-90.
<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.02.002>
- [41]: L. Christensen, A. Suggs, E. Baron; *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment.* (2017).
- [42]: D.A.A. Ndaw; *Activité bactéricide in vitro de différentes molécules d'antibiotiques sur des souches bactériennes d'origine hospitalière, thèse de doctorat en pharmacie. Université Cheikh Anta Diop De Dakar.* (1998).
- [43]: A. Galès; *Rôle central des Monocytes/macrophages dans la défense anti-infectieuse ; implication de la polarisation M2 et des marqueurs associés Dectine-1, récepteur mannose et interleukine-10. Université de Toulouse.* (2009).
- [44]: C. Lacroix, M. Dubach, M. Feuilhade; *Med. Mal. Infect.* 33 (2003) 183-191.

[https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(03\)00059-3](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(03)00059-3)

[45]: M. Cuenca-Estrella; Clin. Microbiol. Infect. 20 (2014) 54-59.

<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12495>

[46]: V. Cattoir, F. Denis, C. Martin, M.-C. Ploy; Bactériologie médicale: techniques usuelles. (2016).

[47]: D. Landolt; Corrosion et Chimie de Surfaces des Métaux. Traité des Matériaux. Presses Polytechniques et Université Romandes. (1993).

[48]: O. Radovico; Proc. 7th the European Symposium on Corrosion Inhibitors. (1990).

[49]: F. Dammarie, F. Goubard, P. Griesmas; La chimie aux capes préparation méthodique aux épreuves écrites. (2001).

[50]: D. Neff; Apport des analogues archéologiques à l'estimation des vitesses moyennes et à l'étude des mécanismes de corrosion à très long terme des aciers non alliés dans les sols, thèse de doctorat. Université de Technologie de Compiègne. (2003).

[51]: H. Uhlig, R.W. Revie; Corrosion & Corrosion Control, Wiley-Interscience. (1985).

[52]: F.W. Czyrkli; Corrosion evaluation of graphite-aluminium and graphite-magnesium metal matrix composites. (1985).

[53]: S. Bensaada; Corrosion: Corrosion et protection. 28 octobre (2010).

[54]: J. Philibert, A. Vignes, Y. Bréchet, P. Combrade; Métallurgie – Du minerai au matériau, Cinquième partie: La corrosion. (1998).

[55]: W. Flick; Corrosion Inhibition; Corrosion Inhibition, An Industrial guide second. (1993).

[56]: J. Bernard, A. Michel, J. Philibert, J. Talbot; Métallurgie générale. (1969).

[57]: S. Bensaada, T.M. Bouziane, F. Mohammedi, B. Zergui, A. Bouras; Larhyss J. 14 (2013) 49-60.

[58]: J.J. L'Amoureux; Précis de corrosion. (1994).

[59]: C. Fiaud, C. Lemaitre, N. Pébère; Corrosion et anticorrosion. (2002).

[60]: I.L. Rozenfeld; Corrosion Inhibitors. (1981).

[61]: C. Fiaud; Inhibiteurs de corrosion, Technique d'ingénieur, COR1005 (2006).

[62]: J.G.N. Thomas; 5th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy. 453 (1980).

[63]: L.I. Antropov; 1st International Congress on Metallic Corrosion, Butter Worths London. 147 (1962).

[64]: F.M.H. Freundlich; J. Phys. Chem. 57 (1906) 385-471.

[65]: I. Langmuir; J. Am. Chem. Soc. 40 (1918) 1361-1403.

<https://doi.org/10.1021/ja02242a004>

[66]: J.M. Temkin, V. Pyzhev; *Acta Physicochim.* 12 (1940) 217-222.

[67]: D. Kavitha, C. Namasivayam; *Bioresour. Technol.* 98 (2007) 14-21.

<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2005.12.008>

[68]: A.J. Muhammad, D. Ahmed, S. Yousuf, N. Tabassum, M.T. Qamar; *Heliyon.* 5 (2019) e01758.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01758>

[69]: A.A. Madi, D. Haffar, F. Benghanem, S. Ghedjati, L. Toukal, V. Dorcet, R. Bourzami; *J. Mol. Struct.* 1227 (2021) 129368.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129368>

[70]: A.A.A.M. Abdallah, D. Haffar, F. Benghanem, S. Ghedjati; *J. Iran. Chem. Soc.* 20 (2023) 897–910.

<https://doi.org/10.1007/s13738-022-02713-6>

[71]: F. Sonmez, Z. Gunesli, B.Z. Kurt, I. Gazioglu, D. Avci, M. Kucukislamoglu; *Mol. Divers.* 23 (2019) 829–844.

<https://doi.org/10.1007/s11030-018-09910-7>

[72]: P. Bhuvanesh, J.P. Jerin, S.D. Prasad, K. Narayanasamy, R. Jayaprakash; *Asian J. Chem.* 37 (2025) 1017–1024.

<https://doi.org/10.14233/ajchem.2025.33304>

[73]: N. Çelikçi, C.A. Zıba, M. Tümer; *J. Fluoresc.* 35 (2025) 10063–10073.

<https://doi.org/10.1007/s10895-025-04233-x>

[74]: R. Mushtaq, M. Rashid, S. Abrar, Q. Sajjad, U. Nisar, A.Q. Khan, N. Sajid, F. Younis, M. Ahmad, A.A. Iqbal; *Int. J. Pharm. Invest. Health Sci.* 6 (2025).

<https://doi.org/10.56536/ijpihs.v6i1.229>

[75]: L. Yabo-Dambagi, A. Cakir, M. Akyuz, A. Karakucuk-Iyidogan, A. Aslan; *Acta Chim. Slov.* 71 (2024) 566–579.

<https://doi.org/10.17344/acsi.2024.8703>

[76]: S. Gul, S. Maab, H. Rafiq, A. Alam, M.U. Rehman, M. Assad, A.F. AlAsmari, F. Alasmari, M. Ibrahim, M. Khan; *Russ. J. Bioorg. Chem.* 50 (2024) 1627–1638.

<https://doi.org/10.1134/S1068162024050030>

[77]: R. Ahmad, M. Khan, A. Alam, A.A. Elhenawy, A. Qadeer, A.F. AlAsmari, M. Alharbi, F. Alasmari, M. Ahmad; *Saudi Pharm. J.* 31 (2023) 101688.

<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.06.021>

- [78]: S. Anwar, M.A. Khan, I. Ahmed, I. Pervaiz, H.S. Shah; *Lett. Drug Des. Discov.* 17 (2020) 1579–1588.
<https://doi.org/10.2174/1570180817999200921112605>
- [79]: A. Erbaş, S. Dikim, F. Arslan, O.C. Bodur, S. Arslan, F. Özdemir, N. Sarı; *Bioinorg. Chem. Appl.* 2025 (2025) 2786064.
<https://doi.org/10.1155/bca/2786064>
- [80]: K.A. Hchim, M. Kamel; *Iraqi J. Pharm. Sci.* 34 (2025) 185–191.
<https://doi.org/10.31351/vol34iss1pp185-191>
- [81]: R.L. Jadhav, S.B. Ubale; *Int. J. Sci. Res. Sci. Technol.* 11 (2024) 591–600.
<https://doi.org/10.32628/IJSRST524112100>
- [82]: H. Karataş, İ.B. Kul, M. Aydın, B. Tüzün, P. Taslimi, Z. Kokbudak; *Korean J. Chem. Eng.* (2025).
<https://doi.org/10.1007/s11814-025-00433-0>
- [83]: H.M. Alkahtani, A.A. Almehizia, M.A. Al-Omar, A.J. Obaidullah, A.A. Zen, A.S. Hassan, W.M. Aboulthana; *Molecules.* 28 (2023) 7125.
<https://doi.org/10.3390/molecules28207125>
- [84]: S.D. Oladipo, R.C. Luckay, K.A. Olofinson; *Sci. Rep.* 14 (2024) 27073.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-78460-w>
- [85]: A. Kamalı, R. Çakmak, M. Boğa; *J. Chin. Chem. Soc.* 69 (2022) 731–743.
<https://doi.org/10.1002/jccs.202100511>
- [86]: S. Aytac, O. Gundogdu, Z. Bingol, İ. Gulcin; *Pharmaceutics.* 15 (2023) 779.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030779>
- [87]: D.İ. Özbağcı; *Hacettepe J. Biol. Chem.* 53 (2025) 19–30.
<https://doi.org/10.15671/hjbc.1495468>
- [88]: A.H. Hasan, F.A. Abdulrahman, A.J. Obaidullah, H.F. Alotaibi, M.M. Alanazi, M.A. Noamaan, S. Murugesan, S.I. Amran, A.R. Bhat, J. Jamalis; *Pharmaceutics.* 16 (2023) 971.
<https://doi.org/10.3390/ph16070971>
- [89]: H.A. Hasan, B.M.A. Razik, M.O. Ezzat; *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 15 (2024) 346–351.
https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_249_24
- [90]: R. Çakmak, E. Başaran, M. Boğa, Ö. Erdoğan, E. Çınar, Ö. Çevik; *Russ. J. Bioorg. Chem.* 48 (2022) 334–344.
<https://doi.org/10.1134/S1068162022020182>

- [91]: T. Zahoor, S. Khan, S. Chinnam, T. Iqbal, R. Hussain, Y. Khan, H. Ullah, S. Daud, R. Rahman, R. Iqbal, R.M. Aljowaie, S. Aghayeva; Results Chem. 9 (2024) 101671.
<https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101671>
- [92]: N.Z.N. Hashima, E.H. Anouar, K. Kassim, H.M. Zaki, A.I. Alharthi, Z. Embong; Appl. Surf. Sci. 476 (2019) 861-877.
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.01.149>
- [93]: D. Haffar, S. Mouzali, L. Toukal, Y. Bellal, K. Boukerche, A.E.-A.S. Fouda; Acta Chim. Slov. 72 (2025) 291–312.
<https://doi.org/10.17344/acsi.2025.9151>
- [94]: S. Boukazoula, D. Haffar, R. Bourzami, L. Toukal, V. Dorcet; J. Mol. Struct. 1261 (2022) 132852.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132852>
- [95]: P. Ashtaputrey, S. Payal, A. Kalambe, K. Gour, R. Chunarkar; Int. J. Sci. Res. Sci. Technol. (2025).
<https://doi.org/10.32628/IJSRST>
- [96]: I. Jimoh, M. Lami Asipita; Middle J. Humanit. Appl. Sci. 2 (2025) 75–92.
<https://doi.org/10.70411/MJHAS.2.1.2025195>
- [97]: N. Ashwini, R. Dileep, S. Ranganatha; Chem. Pap. 79 (2024) 333-352.
<https://doi.org/10.1007/s11696-024-03783-x>
- [98]: M. Azzouzi, W. Daoudi, O. Dagdag, A. Berisha, H. Kim, A. Oussaid, A. El Aatiaoui; RSC Adv. 15 (2025) 12342–12363.
<https://doi.org/10.1039/D5RA02000J>
- [99]: A.J. Mohammed, O.H.R. Al-Jeilawi; Iraqi J. Sci. (2024) 6794-6813.
<https://doi.org/10.24996/ij.s.2024.65.12.2>

CHAPITRE II

METHODES UTILISÉES ET

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

II. METHODES UTILISÉS ET CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Dans ce chapitre, nous présenterons diverses méthodes expérimentales, à savoir des méthodes d'analyse physicochimique qui facilitent l'identification des produits synthétisés, comme la spectroscopie IR, UV-vis, la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), la résonance magnétique nucléaire (RMN), la chromatographie sur couche mince (CCM), le point de fusion, ainsi que l'étude biologique, la voltampérométrie cyclique (VC) et la gravimétrie. Nous aborderons également les conditions opératoires.

II.1. Méthodes utilisés

II.1.1. Méthodes physicochimiques d'analyse utilisées

II.1.1.1. UV-visible

L'absorption dans le domaine des UV-visible est une technique fréquemment utilisée en laboratoire. Elle repose sur la capacité des molécules à absorber des radiations lumineuses spécifiques. Elle comprend le phénomène d'échange entre la matière et le rayonnement électromagnétique. Cela peut impliquer l'absorption, et peut se situer dans la partie visible du spectre ou en dehors de celle-ci. Ces échanges impliquent des niveaux d'énergie précisément déterminés de la matière, ce qui permet de quantifier ces échanges. Lorsqu'un photon d'énergie spécifique est absorbé, la molécule est élevée à différents états excités. L'état fondamental correspond à l'état d'énergie le plus faible. Le domaine spectral UV-visible couvre les longueurs d'onde allant de 800 à 10 nm.

- Visible: de 800 à 400 nm.

- Proche-UV: de 400 à 200 nm

- UV-lointain: de 200 à 10 nm.

La spectroscopie UV-visible est une technique qui permet d'analyser les composés et de déterminer les transitions électroniques [1].

II.1.1.2. Spectroscopie d'absorption infrarouge (IR)

La spectrophotométrie infrarouge est l'une des méthodes les plus répandues pour caractériser et identifier les molécules organiques sur la base de leurs propriétés vibrationnelles. Elle repose sur l'absorption de photons de faible énergie, ce qui modifie l'énergie de vibration fondamentale des molécules. Dans des conditions de température et de pression normales, les atomes ainsi que les groupes fonctionnels qui forment le composé sont soumis à une radiation

électromagnétique. Sous l'influence d'un rayonnement électronique infrarouge, les liaisons moléculaires captent une portion de cette énergie et vibrent selon les divers mouvements (vibrations d'allongement ou de déformation). Lorsque la fréquence de la radiation infrarouge correspond à la fréquence de résonance de la liaison, une absorption d'énergie lumineuse et une amplification des vibrations se produisent. Chaque type de liaison a une fréquence vibratoire qui lui est propre [2, 3].

Le spectre infrarouge de l'électromagnétisme se divise en trois zones: la région proche ($14000 - 4000 \text{ cm}^{-1}$), la région moyenne ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$) et la région éloignée ($< 400 \text{ cm}^{-1}$). Les molécules organiques ont la capacité d'absorber des radiations infrarouges dans la gamme de 4000 cm^{-1} à 400 cm^{-1} .

II.1.1.3. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La CCM est une méthode d'analyse permettant de surveiller l'évolution des réactions et de vérifier la pureté des produits. Cette méthode s'appuie essentiellement sur des processus d'absorption et permet de déterminer la composition d'un mélange. Les composants d'un mélange homogène sont séparés par chromatographie, à l'aide d'un solvant (appelé éluant ou phase mobile) sur un support (appelé phase fixe ou stationnaire).

II.1.1.4. Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS)

La LC-MS est une technique d'identification, de quantification et d'analyse de la masse des composés. Elle permet également de calculer leur masse molaire.

II.1.1.5. Point de fusion

Le point de fusion est la température à laquelle un matériau passe de l'état solide à l'état liquide. Cela est lié à l'arrangement des molécules au sein de la substance solide. Plus le réseau est compact, plus il nécessite d'énergie pour rompre les liaisons du composé et faire fondre la substance. La détermination du point de fusion spécifique d'une substance fournit des informations essentielles sur sa composition et sa pureté [4].

II.1.1.6. Résonance magnétique nucléaire (RMN)

La RMN est une technique qui permet de déterminer la structure des composés organiques et de certains matériaux inorganiques, qu'ils soient à l'état liquide ou solide. Elle repose sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques, comme le proton (^1H), le carbone (^{13}C) ou le phosphore (^{31}P), ainsi que d'autres atomes. La RMN ^1H et la RMN ^{13}C sont les techniques spectroscopiques les plus performantes. C'est la méthode initiale utilisée par les

chimistes en organique pour identifier la structure moléculaire et vérifier la pureté d'un échantillon.

II.1.1.7. Spectrophotométrie Multimode Plate Reader (lecteur de microplaque)

Le lecteur de microplaques multimode est une méthode de détection quantitative de l'absorbance de la lumière. Il emploie divers modes de mesure, tels que le mono point, la mesure sur la volée, la cinétique, le spectre de balayage, etc., en fonction de la technologie utilisée. Le balayage flexible du spectre permet d'effectuer des mesures d'absorption et d'émission précises à l'aide du logiciel Enspire qui permet d'afficher toutes les données de manière claire à l'écran et d'enregistrer tous les protocoles et résultats dans une base de données.

II.1.2. Méthodes électrochimiques utilisées

II.1.2.1. Voltampérométrie cyclique

La voltamétrie, est l'une des techniques électrochimiques les plus performantes. Elle repose sur la mesure du courant généré par la réduction ou l'oxydation des substances testées en solution pour analyser les réactions de transfert de charges et étudier leur cinétique. Cela implique de réaliser un scan complet du potentiel appliqué, de manière aller-retour entre deux valeurs-limites. Elle permet d'identifier les espèces électroactives intermédiaires, ainsi que d'établir le degré de réversibilité du processus électrochimique. Elle implique l'application d'un signal en potentiel à vitesse de balayage constante, et l'enregistrement de la densité du courant selon le potentiel ($i = f(E)$) (Figure II.1) [5, 6].

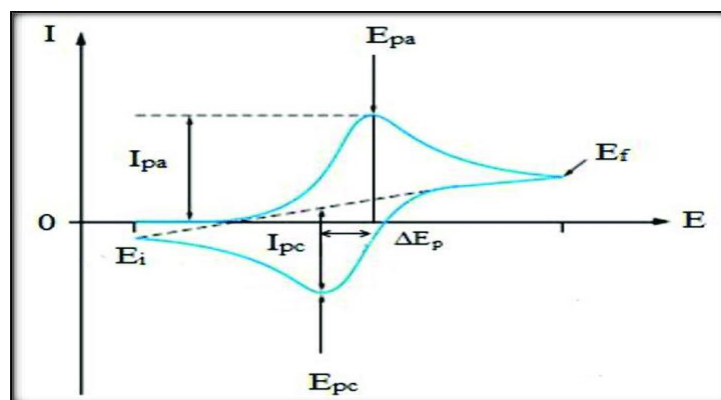


Figure II.1 : Voltampérogramme cyclique d'un couple redox.

où

I_{ap} , I_{cp} : Densités de courant aux pics anodique et cathodique respectivement.

E_{ap} , E_{cp} : Potentiels des pics anodique et cathodique.

II.1.3. Méthode chimique utilisée

II.1.3.1. Mesures de perte de masse (gravimétrie)

Les techniques de mesure de la perte de poids constituent la méthode initiale permettant de déterminer l'efficacité inhibitrice des inhibiteurs sur un métal en solution. Cette approche est facile à mettre en œuvre et ne nécessite pas d'équipement complexe, mais elle est limitée en ce qui concerne l'accès aux mécanismes impliqués dans la corrosion. Cette approche repose sur l'évaluation de la variable Δm d'un échantillon métallique de surface (s), lorsqu'il est plongé pendant une durée (t) dans une solution corrosive à température stable.

Cette méthode a été employée afin d'évaluer la vitesse de corrosion, le taux de recouvrement et l'efficacité d'inhibition de la corrosion [7].

La vitesse de corrosion est évaluée après une immersion de 24 heures à une température de 25 °C. L'expression de la vitesse de corrosion W_{corr} est la suivante:

$$w = \frac{\Delta m}{s.t} \quad (gcm^{-2}h^{-1}) \quad (1)$$

La variable Δm représente la perte de masse en grammes, tandis que t correspond à la durée de la mesure en heures et s désigne la superficie de l'échantillon en centimètres carrés.

Il est essentiel que la vitesse soit soulignée comme n'ayant de pertinence que si l'attaque est uniformément répartie sur toute la surface.

L'efficacité inhibitrice est évaluée en mesurant les vitesses de corrosion W_{corr} du système électrochimique sans et avec l'inhibiteur. L'efficacité inhibitrice (η_w %) est déterminée par l'équation suivante :

$$\eta_w \% = \frac{w_0 - w_i}{w_0} \times 100 \quad (2)$$

La vitesse de réaction en l'absence d'inhibiteur est notée W_0 , tandis que la vitesse de réaction en présence d'inhibiteur est notée W_i .

II.1.4. Études théoriques

II.1.4.1. Théorie fonctionnelle de la densité (DFT)

En 1964, Hohenberg et Kohn ont posé les fondements initiaux de la DFT [8], en démontrant la faisabilité du calcul des caractéristiques d'un système à l'aide de la densité électronique. Par la suite, Sham et Kohn ont permis de généraliser cette méthode en chimie quantique [9]. Actuellement, la DFT est l'approche prédominante pour le calcul des propriétés

chimiques en chimie théorique. L'un des points forts de cette approche repose sur sa facilité de mettre en œuvre et sur sa capacité prédictive pour tous les types de matériaux.

L'ensemble des calculs théoriques et l'optimisation de la géométrie ont été réalisés en utilisant le logiciel Gaussian 09, basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en appliquant la fonction de corrélation de Lee-Yang-Parr (B3LYP) et une base 6-31G' (d, p) [10, 11]. Ces calculs visaient à déterminer diverses propriétés moléculaires essentielles telles que les propriétés électroniques, la stabilité et la réactivité, qui sont liées à la structure moléculaire, ainsi que certains paramètres quantiques comme la charge partielle des atomes, l'énergie des orbitales moléculaires (HOMO et LUMO), entre autres. Ces analyses ont permis d'identifier les éventuels sites positifs susceptibles de participer à la réaction de réduction de l'activité antioxydante.

La phase gazeuse optimisée est employée afin de déterminer les fréquences vibrationnelles théoriques des ligands DL, AL et PL. Dans le but de comparer ces valeurs aux fréquences vibrationnelles expérimentales, un facteur de correction de 0,9614 est appliqué pour ajuster les nombres d'onde théoriques [12].

II.1.4.2. Simulation de la dynamique moléculaire (SDM)

Les interactions entre les molécules inhibitrices et la surface du fer ont été analysées à partir de simulations de la dynamique moléculaire (SDM). La simulation des molécules dans les systèmes (Inh/Fe(110)) et (Inh/Fe(110)/30H₂O) a été effectuée en utilisant le champ de force COMPASS, dans une boîte de simulation de dimensions 24,82 × 24,82 × 27,16 Å, mise en œuvre à l'aide du logiciel Material Studio.

II.1.4.3. Évaluation de l'activité ADME-T

Chaque médicament potentiel doit répondre à divers critères fondamentaux, notamment son coût de production abordable, sa solubilité, sa stabilité, ainsi que des normes relatives à ses caractéristiques pharmacologiques telles que sa distribution, son absorption, son excrétion, son métabolisme et sa toxicité (Système ADME/T). Divers ensembles de règles ou de filtres ont été établis pour faciliter la détermination du degré de similitude d'une substance chimique avec des médicaments. Les deux règles les plus célèbres permettant d'associer une composition chimique à ses effets biologiques sont la règle de Lipinski, également connue sous le nom de « règle des cinq », et la règle de Veber [13].

II.1.4.3.a. Propriétés pharmacocinétiques, physicochimiques et drug-like

La règle de Lipinski, également nommée « règle des cinq », est largement utilisée pour l'identification des composés drug-like. Cette règle empirique est utilisée en chimie médicinale pour prédire la biodisponibilité orale d'une molécule en se basant sur sa structure chimique. En 1997, C. A. Lipinski a formulé cette règle, selon laquelle une molécule est considérée comme biodisponible par voie orale si elle satisfait au moins 3 de ces 5 critères [14]:

- le nombre de donneurs de liaisons hydrogène ne devait pas dépasser 5;
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène ne devait pas dépasser 10;
- le coefficient de partition (log P) doit être inférieur ou égal à 5, avec une valeur optimale située entre 0 et 3;
- le nombre de liaisons flexibles (n. LF) doit être inférieur à 15;
- le poids moléculaire du composé ne devait pas dépasser 500 daltons (Da).

La règle de Veber (formulée en 2002) complète la règle de Lipinski. Elle favorise une biodisponibilité orale optimale:

- une surface polaire TPSA ne dépasse pas 140 Å²;
- 10 liaisons rotatives ou moins [15];

Il ne sert pas à différencier les composés susceptibles d'être des médicaments de ceux qui ne le sont pas, mais il s'agit plutôt d'une méthode visant à repérer les produits dont l'absorption ou la perméabilité est faible.

- Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (ALH)

Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène désigne le nombre d'atomes pouvant créer des liaisons hydrogène plus anciennes avec d'autres molécules, en raison de la présence de doublets non liants (N, O ou F).

- Nombre de donneurs de liaisons hydrogène (DLH)

Il s'agit d'un atome d'hydrogène attaché à un hétéroatome, que l'on trouve par exemple dans les amines, les alcools et les thiols, ...etc.

- Poids moléculaire

Mesuré en daltons (Da), abrégé en PM, il s'agit de la somme des masses atomiques des divers atomes qui composent la molécule. Il est employé dans la recherche sur le transport, notamment pour étudier la diffusion et le mécanisme d'action des médicaments [16, 17].

- Coefficient de partage (Octanol-Water) log P

Le coefficient de distribution d'un composé entre deux phases non miscibles est défini comme le rapport des concentrations à l'équilibre de ce composé dans la phase organique apolaire et la phase aqueuse. L'octanol est le solvant habituellement employé dans les expériences visant à déterminer le coefficient de partage des molécules médicamenteuses. Le coefficient de distribution P est déterminé selon la formule (3) [18]:

$$P = \frac{C_{oct}}{C_{eau}} \quad (3)$$

Où:

C_{oct} : Concentration d'un produit en solution dans l'octanol.

C_{eau} : Concentration d'un produit en solution dans l'eau.

- Nombre de liaisons flexibles (n. LF)

Le nombre de liaisons flexibles, également appelées « liaisons rotatives », permet un déplacement relatif limité. La position relative des atomes dépend de l'intensité des agitations extérieures. Ce mécanisme de liaison sert à atténuer les impacts et à diminuer les vibrations engendrées par des perturbations variables dans le temps.

Les liaisons rotatives sont définies comme toutes liaisons simples, hors cycle, liées à un atome lourd non terminal (c'est-à-dire non hydrogène) [15].

- Superficie topologique de la surface polaire (STSP)

La surface topologique de la surface polaire (TPSA: Topological Polar Surface Area), est définie comme la somme des aires de surface des atomes. Ce paramètre a été utilisé pour améliorer la corrélation avec l'absorption intestinale, de la perméabilité et de la capacité de pénétration de la barrière hémato-encéphalique dans le corps humain [19].

- Solubilité

Le logarithme de solubilité (LogS) est une mesure directement associée à la capacité d'un médicament à se dissoudre dans l'eau. Il est défini comme une unité de solubilité standard, représentant le logarithme en base 10 de la solubilité d'une molécule exprimée en mol/L.

II.1.4.4. Modélisation moléculaire de docking

La conception de médicaments implique l'utilisation de techniques de modélisation informatique, communément désignées sous le terme "in silico". Les approches in silico, telles que le docking moléculaire, peuvent réduire les échecs onéreux des candidats médicaments en identifiant les composés prometteurs. Cela permet de réduire le nombre d'expériences coûteuses. L'intégration de la méthode de docking moléculaire dans le processus de conception

de médicaments a débuté il y a plus de trois décennies [20]. L'objectif était de prévoir la capacité d'une molécule à se fixer au site actif d'une protéine en se référant sur la prédiction de la constitution et de la position de la molécule pendant son interaction avec le récepteur [21].

II.2. Appareillages utilisés et conditions expérimentales

II.2.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La pureté des ligands synthétisés a été évaluée. Cette évaluation a été réalisée à l'aide de la technique de CCM. À cet effet, des plaques de gel de silice ont été utilisées. La détection des produits a été réalisée à l'aide d'une lampe UV de modèle Fischer. Le solvant d'extraction est le dichlorométhane/éthanol.

II.2.2. UV-visible

Les spectres UV-visible des composés DL, PL et AL ont été enregistrés dans le domaine d'environ 190 à 1100 nm à température ambiante à partir de mesures réalisées par un spectrophotomètre Shimadzu UV-Vis 1800. La cellule utilisée dans cette recherche est constituée de quartz et mesure 1 cm d'épaisseur. Le solvant employé pour l'identification est le diméthylformamide (DMF), et l'acide chlorhydrique (HCl) est utilisé pour la gravimétrie.

II.2.3. Spectroscopie d'absorption infrarouge (IR)

Dans le domaine des fréquences, l'enregistrement des spectres infrarouges a été étendu de 400 à 4000 cm^{-1} . Les analyses ont été réalisées en phase solide en utilisant un spectrophotomètre de modèle Shimadzu QATR-S.

II.2.4. Point de fusion

L'appareil BÜCHI B-540 a permis d'obtenir la valeur du point de fusion par capillaire.

II.2.5. Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS)

Les spectres de masse (SM) des ligands DL, PL et AL ont été enregistrés avec des temps de rétention de 2.914 min, 2.113 min et 2.283 min respectivement, en utilisant l'instrument LC/MSD iQ.

II.2.6. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les échantillons solides ont été analysés à l'aide d'un instrument de spectroscopie RMN de type Bruker Avance 400, en utilisant le DMSO_{d6} comme solvant.

II.2.7. Spectrophotométrie Multimode Plate Reader

Pour mesurer l'absorbance d'échantillons avec une longueur d'onde spécifique dans le but d'évaluer leurs activités antioxydantes, anti-enzymatiques, anti-inflammatoires et leur indice de protection solaire (SPF), on utilise un lecteur de microplaques à 96 puits (Multimode Plate Reader, PerkinElmer, Inc, EnSpire®, Massachusetts, États-Unis), selon ce qui est illustré sur la figure II.2.

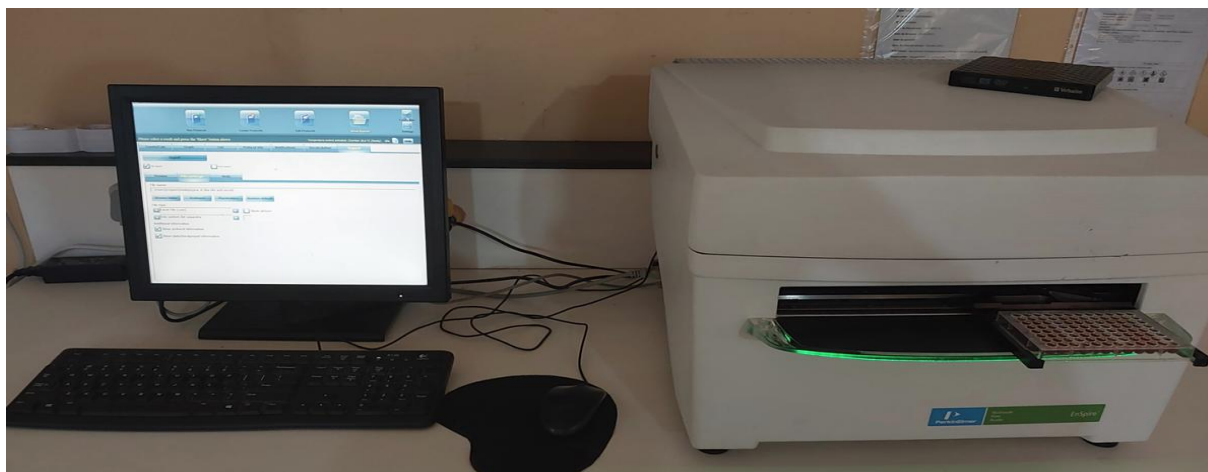


Figure II.2: Lecteur de microplaque Perkin Elmer.

II.2.8. Méthode électrochimique

Les études électrochimiques ont été menées dans une cellule cylindrique à trois électrodes, et des mesures électrochimiques ont été réalisées à partir d'un potentiostat « AUTOLAB » et connecté à un ordinateur piloté par le logiciel d'analyse « NOVA (1.10.1.9) », comme le montre la figure II.3.

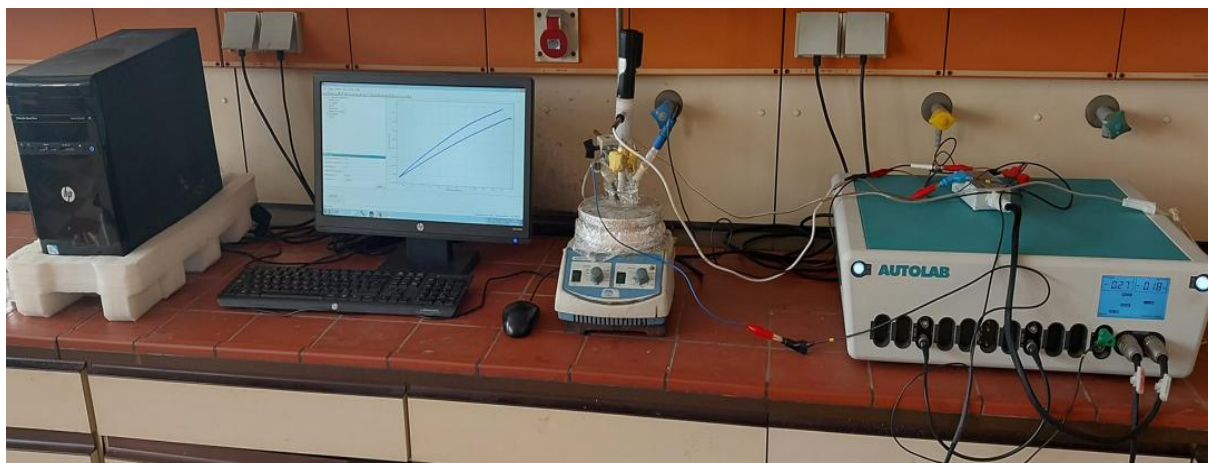


Figure II.3: Montage expérimental d'un potentiostat AUTOLAB (Montage expérimental d'étude électrochimique).

II.2.8.1. Voltampérométrie cyclique

L'étude électrochimique a été réalisée en employant la méthode de voltampérométrie cyclique dans une cellule en verre à double enveloppe de forme cylindrique. Le dispositif expérimental comprenait un montage de trois électrodes classique, composé d'une électrode au calomel saturé (ECS) utilisée comme électrode de référence, d'une électrode en carbone graphite utilisée comme contre-électrode, et d'une électrode de carbone vitreux de surface $s = 7 \text{ mm}^2$ servant d'électrode de travail à température ambiante (Figure II.3). L'acétonitrile a été employé en tant que solvant, et le perchlorate de lithium (LiClO_4) a été utilisé comme électrolyte support à une concentration de 0,1 M. Les voltammogrammes ont été enregistrés sur une plage de potentiel de +1800 à -2500 mV/ECS, sous une atmosphère d'azote et à une vitesse de 0.1V/s. Le système ferrocène/ferrocénium (Fc/Fc^+) a été utilisé comme un standard international.

Le radical superoxyde d'oxygène a été étudié avec le même dispositif expérimental, mais avec une modification spécifique qui a permis d'obtenir des résultats intéressants [22]. Le milieu électrolytique (composé d'acétonitrile et de LiClO_4 à une concentration de 0,1 M) a été saturé en O_2 pendant une durée de 20 minutes. La vitesse était de 0.1 V/s et le domaine de potentiel variait de 600 à -1200 mV/SCE. Les échantillons testés ainsi que le standard ont été ajoutés progressivement, en augmentant la concentration. Le taux d'élimination des radicaux superoxydes a été obtenu à partir de l'équation ci-dessous :

$$APRO_2^{\bullet-} (\%) = \frac{(i_{pa}^0 - i_{pa})}{i_{pa}^0} \times 100 \quad (4)$$

Les densités de courant anodiques en l'absence et en présence des échantillons testés sont respectivement notées i_{pa}^0 et i_{pa} .

Les valeurs de la constante de liaison (K_b) et de l'énergie libre de Gibbs (ΔG°) ont été déterminées en appliquant les équations suivantes [23]:

$$\log\left(\frac{1}{C_{test}}\right) = \log K_b + \log\left(\frac{i_{pa}}{(i_{pa}^0 - i_{pa})}\right) \quad (5)$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln (C_s \times K_b) \quad (6)$$

Où:

T: Température absolue (K)

C_s : Concentration du solvant acétonitrile = 19.147 mol.L⁻¹

R: Constante des gaz parfaits (8,314 J.K⁻¹.mol⁻¹)

II.2.9. Mesures de perte de masse (gravimétrie)

Les expériences gravimétriques ont été effectuées dans un bécher de 50 ml, contenant 20 ml de solution d'électrolyte d'HCl 1 M. Les échantillons d'acier au carbone X48 ont une forme cylindrique avec une surface de 19,32 cm². Ils sont plongés en position inclinée dans la solution corrosive avec ou sans l'ajout de l'inhibiteur. L'évaluation de l'efficacité inhibitrice est réalisée après une période d'immersion de 24 heures à une température de 25 °C.

Avant chaque mesure, il est nécessaire de préparer la surface de l'échantillon en le polissant avec du papier abrasif, en le lavant à l'eau distillée, en le dégraissant avec de l'acétone, puis en le séchant sous un flux d'air. Une fois cette préparation effectuée, l'échantillon est pesé, puis immédiatement introduit dans l'électrolyte.

II.2.10. Méthodes d'évaluation de l'activité biologique

L'activité biologique a été déterminée à l'aide de microplaques à 96 puits contenant des échantillons à différentes concentrations. Dans le cadre de cette étude, un ensemble de sept dilutions a été réalisé à l'aide d'une solution de concentration de 8 mg/mL dans le méthanol, à l'exception de l'activité anti-inflammatoire pour laquelle une concentration initiale de 16 mg/mL dans 800 µl d'eau avec 200 µl de DMSO comme solvant a été utilisée. Par la suite, des dilutions au 1/2 ont été réalisées en transférant 500 µL de chaque concentration dans des tubes Eppendorf

contenant 500 μL de méthanol, à l'exception de l'activité anti-inflammatoire qui a utilisé 500 μL d'eau au lieu de méthanol (Figure II.4).

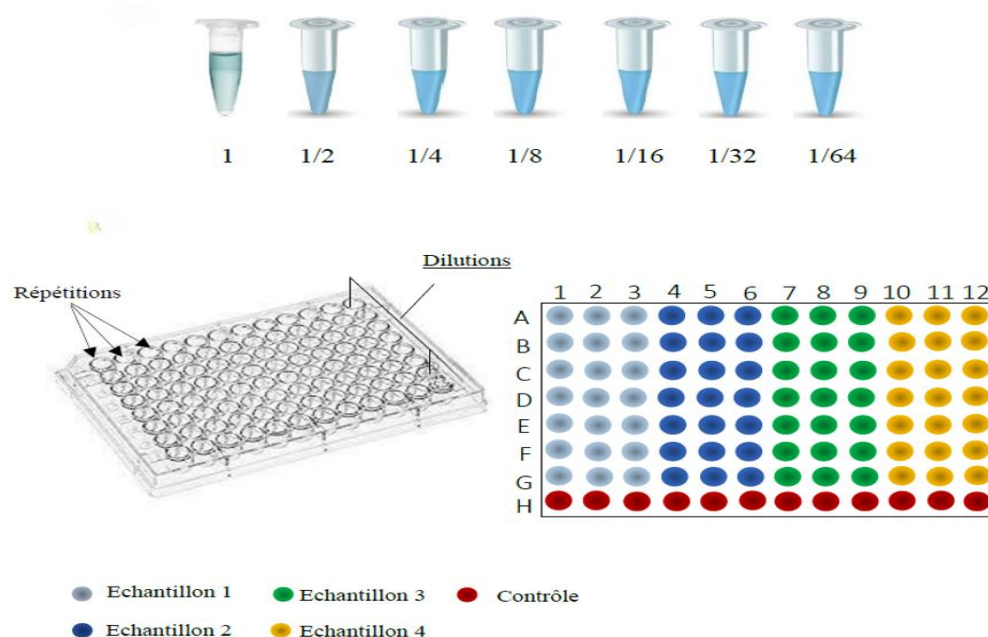


Figure II.4: Préparation des dilutions dans des tubes Eppendorf et le principe de travail sur une microplaque à 96 puits.

II.2.10.1 Activité antioxydante

Il existe diverses méthodes pour évaluer cette activité antioxydante. Ces réactions peuvent être catégorisées en deux groupes en fonction de leurs mécanismes : soit par transfert d'un simple électron, soit par transfert d'atome d'hydrogène [24, 25].

II.2.10.1. a. Test du DPPH

L'activité antiradicalaire a été évaluée par spectrophotométrie par la réduction du 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH), un composé violet qui se transforme en couleur jaune dans la solution, avec une absorbance mesurée de 517 nm, conformément à la méthode de Blois (1958), adaptée pour une utilisation avec un dispositif de microplaques à haut débit [26].

Dans une microplaque à 96 puits, 160 μL de solution de DPPH ont été combinés avec 40 μL de diverses concentrations de produits synthétisés, préalablement dilués dans du méthanol. Après une incubation de 30 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière, l'absorbance a été quantifiée à 517 nm. L'évaluation de l'activité a été réalisée à l'aide de

standards de référence, à savoir le BHT, le BHA, l'acide ascorbique, l' α -tocophérol et la quercétine.

La concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) a été exprimée en tant que valeur de mesure, permettant ainsi de quantifier avec précision l'efficacité du produit. La mesure de l'activité antiradicalaire (DPPH) a été effectuée en utilisant la formule ci-dessous:

$$Inh (\%) = \frac{A_{Contrôle} - A_{échantillon}}{A_{Contrôle}} \times 100 \quad (7)$$

Où :

$A_{Contrôle}$: absorbance du contrôle (contient tous les réactifs sauf le composé testé)

$A_{échantillon}$: absorbance du composé testé.

II.2.10.1.b. Test de piégeage du radical ABTS

L'activité de piégeage du radical ABTS^{•+} a été évaluée par spectrophotométrie selon la méthode décrite par R. Re et al. (1999) [27].

Cette approche repose sur la génération du radical ABTS^{•+} par interaction du ABTS et du persulfate de potassium. Le radical formé prend une couleur bleu-vert et présente une absorbance maximale à 734 nm. Cette couleur s'éclaircit progressivement avant de s'estomper complètement en présence d'un antioxydant.

L'ion ABTS^{•+} est généré par la mise en contact de 2,45 mM de K₂S₂O₈ et de 7 mM d'ABTS dans l'eau. La solution ainsi obtenue est ensuite protégée de la lumière à température ambiante durant une période de 12 à 16 heures avant utilisation. La solution dérivée du radical ABTS est ensuite diluée dans de l'éthanol afin d'atteindre une absorption de $0,708 \pm 0,025$ à une longueur d'onde de 734 nm.

La solution contenant 160 μ l d'ABTS^{•+} et 40 μ l de composés à tester est diluée dans le méthanol à différentes concentrations. Au bout de 10 minutes d'incubation, l'absorbance à une longueur d'onde de 734 nm est mesurée à l'aide d'un lecteur de microplaques à 96 puits, ce qui permet ensuite de déterminer le taux d'inhibition selon l'équation (7). Les résultats sont exprimés en CI₅₀ (μ g/ml).

Le BHA, le BHT et la quercétine sont utilisés comme références pour évaluer l'activité.

II.2.10.1.c. Test du pouvoir réducteur (FRAP)

Le test du potentiel réducteur est utilisé comme un indicateur de la capacité à céder des électrons, un mécanisme crucial pour évaluer l'activité antioxydante des composés synthétisés. La méthode FRAP (Ferric Reducing Ability of Plasma) repose sur la réduction des ions ferriques (Fe³⁺) contenus dans le complexe ferrocyanure de potassium en ions ferreux (Fe²⁺).

La présence d'un agent réducteur provoque la transformation du complexe Fe^{3+} /ferricyanure en sa forme ferreuse. Ainsi, Fe^{2+} peut être déterminée en mesurant et suivant l'augmentation de la densité du bleu cyan dans la solution à 700 nm [28].

Cette procédure implique la combinaison de 10 μl des échantillons synthétisés à diverses concentrations en utilisant 40 μl d'un tampon phosphate 0.2 M à pH 6.6 et 50 μl d'une solution de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ à 1 % (m/v) dans une plaque à micro-puits de 96 puits. Le mélange résultant a été mis en incubation à 50 °C pendant 20 minutes, puis 10 μl de chlorure ferrique à 0,1 % (FeCl_3), 40 μl d'eau distillée et 50 μl d'acide trichloroacétique à 10 % (CCl_3COOH) ont été introduits dans le mélange. L'absorbance a été mesurée à 700 nm à l'aide d'un spectrophotomètre de microplaque.

La plus grande absorbance correspond au plus grand pouvoir réducteur, représenté par la valeur d' $A_{0.5}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$), laquelle indique la concentration donnant une absorbance de 0.5. L'activité des produits est évaluée en comparaison avec les normes de BHT, BHA, d'acide ascorbique et d' α -tocophérol.

II.2.10.1.d. Phénanthroline

La phénanthroline est une méthode colorimétrique qui repose sur la conversion du Fe^{3+} en Fe^{2+} par un agent réducteur (un antioxydant) à capacité donneuse d'électrons. Ceux-ci sont ensuite mis à réagir avec la phénanthroline dans le but de générer un complexe rouge orangé nommé ferroïne, qui présente une absorption à 510 nm. Pour évaluer la capacité antioxydante des produits synthétisés, nous avons utilisé la méthode de Szydlowska-Czerniak et al. [29] qui consiste à mesurer la phénanthroline.

L'évaluation de la capacité antioxydante du test O-phénanthroline a été réalisée en suivant la méthode Szydlowska-Czerniak [29], qui est la méthode de référence dans ce domaine. Dans une microplaque à 96 puits, une quantité de 10 μl d'échantillon sont déposés, suivis de l'ajout de 50 μl de solution de FeCl_3 (0,2 %), de 30 μl de solution de phénanthroline (0,5 %) et de 110 μl de MeOH dans chaque puits de la microplaque, avec trois répétitions pour chaque dilution. Le BHA, le BHT et l'acide ascorbique ont été utilisés en tant que standards d'antioxydants, tandis que le méthanol a été utilisé comme témoin négatif. L'incubation doit être protégée de la lumière pendant 20 minutes à 30 °C. La détermination de l'absorbance est réalisée à 510 nm. Les données sont exprimées en $A_{0.5}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$), représentant la concentration associée à une absorbance de 0,50.

II.2.10.1.e. Nanoparticule d'argent (SNP)

L'activité décrite par Mustafa Özyürek et al. [30] consiste à évaluer la capacité chélatrice des métaux d'un échantillon en mesurant sa capacité à réduire les ions argent (Ag^+) en nanoparticules d'argent sphériques (Ag^0).

20 microlitres de solutions à diverses concentrations du composé sont combinés avec 130 microlitres d'une solution SNP (1 mM d' AgNO_3 , dans une solution de citrate à 1 %), ainsi que 50 microlitres d'eau. L'ensemble a été mis en incubation à 25 °C pendant 30 minutes. L'absorbance a été déterminée à 423 nm. Le BHA et le trolox sont utilisés en tant que standards. La solution SNP: 25 ml de nitrate d'argent (AgNO_3) ont été chauffés pendant 10 minutes, puis 2,5 ml de citrate trisodique ont été ajoutés goutte à goutte pour obtenir une couleur jaune pâle. La solution a été laissée à température ambiante pour refroidir.

II.2.10.1.f. Test de piégeage du radical hydroxyle

L'effet piègeur du radical hydroxyle a été réalisé en suivant les procédures exposées par Smirnoff et Cumbes (1989) [31]. En résumé, 24 μl de sulfate de fer (FeSO_4 à 8 mM), 20 μl d'eau oxygénée (H_2O_2 à 20 mM), 80 μl d'acide salicylique (3 mM) et 40 μl de diverses concentrations de composés testés ont été ajoutés dans une microplaque à 96 puits. Après une incubation de 30 minutes à 37 °C dans l'obscurité, 36 μl d'eau sont ajoutés. Par la suite, on procède à la mesure de l'absorbance du complexe hydroxyle salicylate à 510 nm. L'acide ascorbique est utilisé en tant que standard.

L'équation (7) doit être utilisée pour calculer le pourcentage d'inhibition du radical hydroxyle.

II.2.10.1.g. Activité de chélation du cuivre (ACC)

La détermination de l'activité de chélation de cuivre (CCA) est réalisée selon la méthode proposée par R. Sánchez Vioque (2013) [32], laquelle repose sur la formation du complexe Cu^{2+} -PV de couleur bleue. En présence d'agents chélateurs qui dissocient le complexe, la couleur bleue se transforme en jaune, ce qui permet d'estimer l'activité chélatante. Celle-ci est évaluée en mesurant le taux de réduction de la couleur.

***Préparation du tampon acétate de sodium:**

S1: 1.148 ml d'acide acétique + 200 ml d'eau

S2: 1.64 g d'acétate de sodium + 200 ml d'eau

Tampon d'acétate de sodium pH 6.0 (5.22 ml de S1 + 94.78 ml de S2)

40 μl des composés à diverses concentrations ont été additionnés avec 140 μl de tampon d'acétate de sodium (50 mM, pH 6.0) et 10 μl de CuSO_4 à la concentration de 5 mM (équivalent

à 12,5 mg de CuSO_4 dans 10 ml de tampon) ont été ajoutés aux puits d'une microplaque à 96 puits, puis incubée pendant 30 minutes à 25 °C. Après l'étape d'incubation, une quantité de 10 μL de pyrocatechol violet (PV) à une concentration de 4 mM (équivalent à 15,4 mg dans 10 ml de tampon) a été ajouté au mélange. Après un laps de temps de 30 minutes, l'absorbance a été déterminée à 632 nm. L'EDTA est utilisé en tant que standard. Le calcul du taux d'inhibition a été effectué en appliquant l'équation (7).

II.2.10.1.h. Capacité de réduction du permanganate (PRAC)

Zuzana Eftimova et al. [33] ont découvert la capacité antioxydante du permanganate réduit. On ajoute de 10 μL d'échantillons testés à diverses concentrations, préalablement dilués dans le méthanol, à 130 μL d'une solution de permanganate de potassium (6 mmol/L) (94,8 mg de KMnO_4 + 100 ml de H_2O), et à 60 μL d'une solution de sulfate d'hydrogène (1,2 mol/L) (6,67 ml de H_2SO_4 + 93,33 ml de H_2O). Le contenu du mélange a été incubé cinq minutes. L'absorbance a été évaluée à 535 nm. Le BHT et l'acide ascorbique sont utilisés en tant que standards. Le taux d'activité du test PRAC a été déterminé en utilisant l'équation (7).

II.2.10.1.i. Test de Piégeage du radical superoxyde (Méthode de Pyrogallol)

La technique mise au point par Chung Pin Liang et al. [34] a été employée afin d'évaluer l'activité de piégeage du radical superoxyde. Ce protocole repose sur la capacité d'inhibition de l'auto-oxydation du pyrogallol.

*Préparation du tampon Tris-HCl, pH 8.2:

La procédure comporte la dissolution de 1.2144 g de tris-HCl dans 200 mL de H_2O distillée. L'ajustement du pH à 8.2 est réalisé à l'aide d'acide chlorhydrique.

***Procédure opératoire**

Dans le protocole expérimental, 20 μL de chacun des échantillons à des concentrations variées ont été combinés avec 20 μL de pyrogallol à 0.025 M (soit 31,5 mg dans un volume de 10 ml de tampon) et 140 μL de tampon Tris-HCl de 0.05 M (pH = 8,2). La combinaison a été placée en incubation à une température de 25 °C pendant cinq minutes. Après la phase d'incubation, 20 μL de HCl (8 mM) ont été ajoutés. L'absorbance de la solution finale est ensuite mesurée à 420 nm à partir de la lecture effectuée sur un lecteur de microplaques. L'acide ascorbique, le BHA et le BHT sont utilisés en tant que standards. Le taux d'inhibition a été déterminé en appliquant l'équation (7).

II.2.10.2. Activité anti-enzymatiques**II.2.10.2. a. Activité anti-cholinestérase**

Les substances anti-cholinestérasiques agissent en inhibant une enzyme appelée cholinestérase, dont le rôle est de dégrader l'acétylcholine (des esters de choline) en choline et en acétate. Ainsi, leur intervention conduit à une augmentation de la concentration d'acétylcholine au niveau cérébral. En revanche, les médicaments anticholinergiques inhibent l'action de l'acétylcholine.

La mesure de l'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase a été réalisée à travers la procédure spectrophotométrique établie par Ellman et al. [35].

Cette activité est évaluée en mesurant l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BChE) par spectrophotométrie, avec la procédure d'Ellman et al. (1961), mais avec quelques modifications.

Dans cette méthode, l'enzyme AChE de l'anguille électrique et l'enzyme BChE du sérum de cheval ont été employées. En outre, l'iodure d'acétylthiocholine (ACI) et le chlorure de butyrylthiocholine (BCI) ont été utilisés en tant que substrats. Les décompositions de ces substrats ont été surveillées par analyse spectrophotométrique basée sur la réaction du DTNB (5,5'-dithio-bis (2-nitrobenzoïque)) avec la thiocholine libérée par l'hydrolyse enzymatique de l'iodure d'acétylthiocholine ou du chlorure de butyrylthiocholine à une longueur d'onde de 412 nm. Le méthanol a été employé pour solubiliser les composés synthétisés.

***Procédure opératoire**

Une solution de 150 μL de tampon phosphate de sodium (une concentration de 100 mM, pH = 8) est combinée avec 10 μL du composé testé en solution dans du méthanol à diverses concentrations, ainsi que 20 μL d'AChE (5.32×10^{-3} U) ou de BChE (6.85×10^{-3} U). Cette solution est alors mise en incubation à 25 °C pendant 15 minutes. Par la suite, on ajoute 10 μL d'une solution de DTNB à 0.5 mM, puis la réaction est déclenchée par l'addition de 10 μL d'acétylthiocholine iodure à 0.71 mM ou 10 μL de butyrylthiocholine chlorure à 0.2 mM. Chaque cinq minutes, la réaction est surveillée par spectrophotométrie à 412 nm pendant 15 minutes, et ce à l'aide d'un lecteur de microplaques à 96 puits. Cette réaction se distingue notamment par la production de 5-thio-2-nitrobenzoate de méthyle (TNB) de couleur jaune résultant de la réaction du DTNB avec la thiocholine libérée lors de l'hydrolyse enzymatique de l'iodure d'acétylthiocholine ou du chlorure de butyrylthiocholine.

La galantamine est habituellement utilisée en tant que standard. Le taux d'inhibition des enzymes AChE ou BChE est calculé par comparaison avec le blanc (un tampon phosphate, dans le méthanol à pH=8) en utilisant l'équation ci-dessous:

$$Inh (\%) = \frac{E-S}{E} \times 100 \quad (8)$$

E: absorbance contient tous les réactifs et l'enzyme à l'exception du composé testé.

S: absorbance contient tous les réactifs et l'enzyme avec le composé testé.

II.2.10.2.b. Activité inhibitrice de l' α -amylase

L' α -amylase est l'enzyme amylolytique la plus largement étudiée. Elle entraîne la décomposition de l'amidon et l'absorption subséquente du glucose par l' α -glucosidase intestinale, ce qui provoque une élévation inattendue du taux de glucose dans le sang et une hyperglycémie auprès des personnes atteintes de diabète de type 2 [36].

L'enzyme α -amylase catalyse la dégradation de l'amidon en composés moins complexes. La méthode utilisée pour déterminer l'activité inhibitrice de l' α -amylase des produits testés a été basée sur le protocole établi par Behvar Asghari et al. [37], avec quelques ajustements.

*Procédure opératoire

Dans chaque puits, 50 μ l de tampon phosphate de sodium à 100 mM (pH 6,8) ont été combinés avec 10 μ l de solution d'enzyme alpha-amylase (2 U/ml), suivis de l'ajout de 20 μ l des composés testés dissous dans du méthanol à diverses concentrations. Suite à une période d'incubation à une température de 37 °C pendant 20 minutes, 20 μ l d'une solution d'amidon à 1 % (1g dans 100 ml d'eau distillée) ont été introduits. La deuxième incubation est ensuite réalisée à 37 °C pendant 30 minutes. Ensuite, 100 μ l d'une solution de DNS ont été préparés en dissolvant 1 g de NaOH dans 70 ml d'eau, puis en ajoutant 30 g de potassium sodium tartrate 4-hydrate et 1 g d'acide 3,5-dinitrosalicylique, et en complétant avec de l'eau pour atteindre 100 ml. Le mélange réactionnel a été porté à une température de 90 °C avec une durée de 10 minutes. La lecture est effectuée à 540 nm. L'acarbose a été utilisé comme standard. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentage d'inhibition et sont calculés en utilisant l'équation (8).

II.2.10.2.c. Activité anti-uréase

L'enzyme uréase se retrouve dans diverses bactéries, levures et plantes. Cette enzyme constitue un marqueur biochimique largement employé lors de la caractérisation bactérienne. L'urée ($\text{NH}_2\text{--CO--NH}_2$) subit une réaction avec l'eau afin de produire de l'ammoniac (NH_3) et

du dioxyde de carbone (CO₂). L'environnement alcalin favorise le développement de la bactérie *Helicobacter pylori*, impliquée dans l'apparition d'ulcères. La capacité inhibitrice de l'uréase a été évaluée en quantifiant la production d'ammoniac.

L'évaluation de la capacité des produits synthétisés à inhiber l'uréase est effectuée conformément au processus décrit par Muhammad, et al. [38].

***Procédure opératoire**

Pour réaliser l'expérience, 10 µl des échantillons sont combinés avec 25 µl de l'enzyme uréase (1 mg/ml dans un tampon phosphate à pH = 8.2) et 50 µl d'urée (correspondant à 0.2553 g d'urée dans 25 ml de tampon à pH = 8.2). La procédure est poursuivie en ajoutant 45 µl du réactif phénol (2 g de phénol dans 25 ml d'eau + 25 mg de Na₂[Fe(CN)₅NO],2H₂O dans 25 ml d'eau) et 70 µl du réactif basique (0.7125 g de NaOH dans 25 ml d'eau + 1.175 ml de NaOCl (liquide) dans 25 ml d'eau). Ensuite, le mélange a été mis en incubation pendant 50 minutes à 30 °C. L'absorbance a été effectuée à 630 nm. La thiourée a servi de standard. Le taux d'inhibition de l'enzyme uréase a ensuite été calculé en appliquant la formule (8).

II.2.10.3. Activité anti-inflammatoire (Inhibition de la dénaturation thermique des protéines)

L'évaluation du potentiel anti-inflammatoire in vitro est réalisée à l'aide de techniques colorimétriques basées sur la dénaturation de l'albumine sérique bovine (ASB). Lorsque l'ASB est soumise à un processus de chauffage et de dénaturation, elle présente des antigènes qui déclenchent une réaction d'hypersensibilité, pouvant être associés à diverses maladies inflammatoires. Par conséquent, le test suggéré devrait être utilisable dans le contexte de la découverte de remèdes pour le traitement de ces pathologies. Les activités anti-inflammatoires de ces composés ont été évaluées in vitro à l'aide d'une méthode basée sur la mesure du taux d'inhibition de la dénaturation des protéines. Cette étude a été réalisée suivant le protocole établi par Karthik et al. [39], en y apportant quelques changements.

***Préparation du tampon Tris-HCl 0.05 M pH 6,6**

Une quantité de 1,2 grammes est dissoute dans 200 millilitres d'eau distillée et le pH est ensuite ajusté à 6,6 en utilisant de l'acide chlorhydrique (HCl).

***Procédure opératoire**

Un millilitre d'albumine de sérum bovin (ASB) à 0,2 %, prélevé dans un tampon Tris-HCl à pH = 6,6 (200 mg d'ASB dissous dans 100 millilitres de tampon Tris-HCl) et incubé à 37 °C pendant 15 minutes, a été mélangé avec 1 millilitre de divers produits synthétisés à différentes concentrations. Le mélange réactionnel a ensuite été chauffé à 72 °C pendant 5

minutes, puis laissé refroidir. L'absorbance de ces solutions a été mesurée à 660 nm. Le diclofénac a servi de standard. Le taux d'inhibition de la dénaturation des protéines a été évalué à partir de la formule (8).

II.2.10.4. Activité du facteur de protection solaire (SPF)

L'indice de protection (IP) ou le facteur de protection solaire (SPF) est directement lié à l'efficacité d'un produit dans la protection par rapport aux rayons UVA et UVB. Le facteur de protection solaire (SPF) est un paramètre mesurant l'efficacité d'une crème solaire. Il permet de classer les produits de protection solaire dans l'une des quatre catégories indiquées dans le tableau II.1. Par conséquent, plus l'indice SPF est élevé, plus la protection est importante contre les coups de soleil [40].

Tableau II.1: Catégories de facteur de protection (SPF) pour les produits solaires selon la commission Européenne de 2006 [41].

Catégorie indiquée	Facteur de protection indiqué	Facteur de protection solaire mesuré	Facteur de protection UVA minimal recommandé	Longueur d'onde critique minimale recommandée
Très haute protection	+50	≥ 60	1/3 du facteur de protection indiqué sur l'étiquette	370 nm
Haute protection	50	50 - 59.9		
	30	30 - 49.9		
Moyenne protection	25	25 - 29.9		
	20	20 - 24.9		
	15	15 - 19.9		
Faible protection	10	10 - 14.9		
	6	6 - 9.9		

Le facteur de protection solaire (SPF) a été évalué in vitro en utilisant le protocole de Mansur [42]. Une concentration de 2 mg/ml du composé synthétisé a été obtenue par dissolution dans du méthanol. L'absorbance a été mesurée entre 290 et 320 nm, à un intervalle de 5 nm, et les valeurs de SPF ont été déterminées en appliquant l'équation ci-dessous:

$$SPF_{\text{spectrophotometric}} = FC \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda) \quad (9)$$

Où:

Abs: Absorbance du produit;

I: Spectre d'intensité solaire;

EE: Spectre de l'effet erythémal(érythémal);

FC: Facteur de correction (=10).

Les valeurs de ($EE(\lambda) \times I(\lambda)$) sont des constantes spécifiques (Normes) identifiées dans le tableau II.2.

Tableau II.2: Fonction normale du produit employée lors du calcul de SPF [41].

Longueur d'onde λ (nm)	290	295	300	305	310	315	320	Total
$EE(\lambda) \times I(\lambda)$	0.0150	0.0817	0.2874	0.3278	0.1864	0.0837	0.0180	1

II.2.10.5. Activité antifongique

L'activité antifongique correspond à la capacité d'une substance à empêcher la croissance des champignons. Ces substances, appelées antifongiques ou fongicides, sont présentes dans les traitements antifongiques destinés à éliminer les infections fongiques, comme les mycoses. Elles présentent différentes modes d'action, ciblant notamment la membrane cellulaire, la synthèse de l'ADN ou d'autres processus vitaux des champignons.

***Préparation du milieu de culture**

Notre expérimentation a été réalisée dans un milieu PDA contenant 200 g de pommes de terre, 20 g de D-(+)-glucose et 15 g d'agar dans un litre d'eau distillée. Ce milieu de culture est propice à la croissance des champignons phytopathogènes.

***Procédure opératoire**

La capacité inhibitrice des produits testés sur la croissance des souches fongiques *Fusarium oxysporum* f.sp. *Lycopersici* et *Botrytis* est évaluée en déterminant le diamètre de croissance du champignon contenant le composé testé sur un milieu PDA. De manière expérimentale, dans le milieu PDA, un disque de 5 mm de diamètre recueillant une jeune culture fongique a été placé aseptiquement au milieu d'une boîte de Pétri remplie de 10 μ l de produit testé dissous dans du méthanol (figure II.5). L'expérience est répliquée trois fois. Une fois la période d'incubation de deux jours à une température de 25 °C terminée, on mesure la croissance du mycélium de l'agent phytopathogène en millimètres. L'activité antifongique des échantillons testés DL, PL et AL a été évaluée selon la méthode rapportée dans la littérature avec des modifications [43].

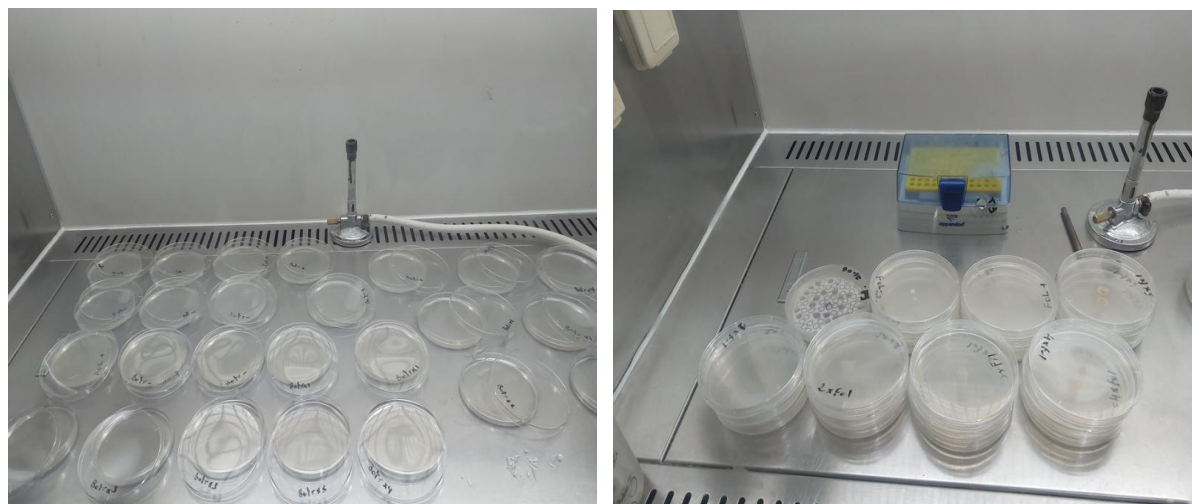


Figure II.5: Mode opératoire de l'activité antifongique.

II.2.10.6. Activité antibactérienne

L'activité antimicrobienne est indispensable pour lutter contre les infections dans de nombreux secteurs, comme la médecine, l'agriculture et l'industrie alimentaire. Elle se définit comme la capacité d'une substance, comme un antibiotique ou un antifongique, à prévenir ou à éliminer la croissance des micro-organismes pathogènes. Ces micro-organismes peuvent être des bactéries, des virus, des champignons ou des parasites.

***Vérification de la vitalité des bactéries**

Les souches bactériennes à étudier ont été suspendues dans du bouillon nutritif puis incubées à une température de 37 °C afin de déterminer leur viabilité.

***Préparation des bactéries**

Les diverses souches bactériennes ont été inoculées à travers des cultures bactériennes, puis incubées dans des boîtes de Pétri contenant de la gélose nutritive pendant 18 à 24 heures à une température de 37 °C. Les suspensions ont ensuite été préparées en prélevant 2 à 3 colonies de chaque souche, puis en les transférant dans des tubes stériles contenant de l'eau physiologique à une densité de 0,5 McFarland. Cette densité a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre de la marque Thermo Scientific (Figure II.6), identifiable par la présence d'une turbidité.



Figure II.6: Spectrophotomètre marque Thermo Scientific.

***Ensemencement**

Dans ce test, chaque bactérie est ensemencée à l'aide d'un prélèvement effectué à partir d'écouvillons sur des boîtes de Pétri. L'écouvillon est immergé dans la suspension bactérienne à son stade exponentiel de croissance, puis est essoré en exerçant une forte pression sur la paroi interne du tube. Ce dernier est ensuite déplacé sur toute la surface gélifiée, en effectuant des mouvements de haut en bas avec des stries assez serrées. La procédure est reproduite 2 fois, en effectuant une rotation de la boîte de 60° à chaque itération (figure II.7). La phase d'ensemencement est achevée après avoir passé une dernière fois l'écouvillon sur l'intégralité de la surface du milieu gélifié. L'écouvillon est rechargé à chaque fois qu'il est utilisé pour ensemencer plusieurs boîtes de Pétri avec une souche identique.

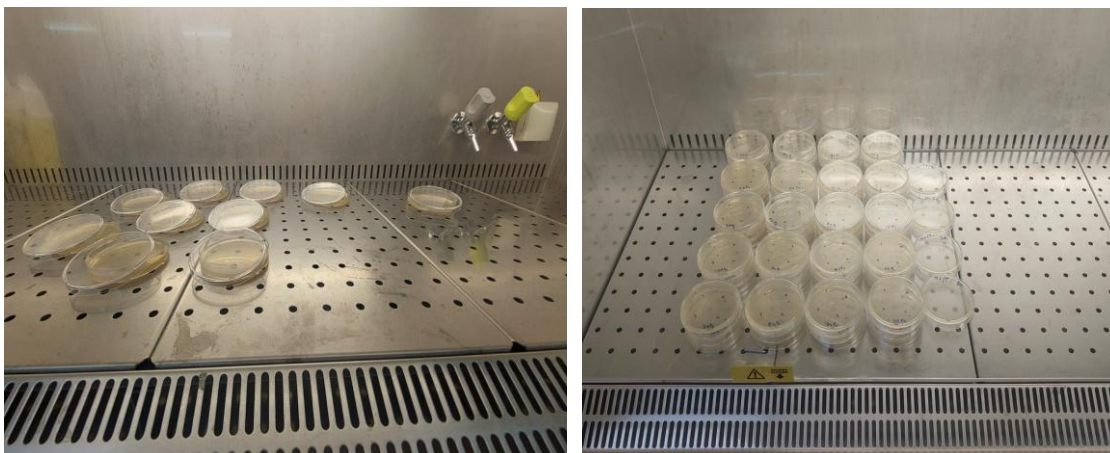


Figure II.7: Ensemencement de boîtes de Pétri avec des bactéries.

***Méthode de diffusion en puits: ce qui a conduit à des recherches approfondies dans ce domaine.**

Ces récentes décennies ont été marquées par un intérêt croissant pour l'identification de nouveaux agents antimicrobiens, en raison de l'augmentation alarmante de la prévalence des infections provoquées par des microorganismes résistants aux antibiotiques. L'une des méthodes fréquemment utilisées pour découvrir des composés biologiquement actifs consiste à effectuer un criblage systématique des micro-organismes, qui sont des sources de nombreux agents thérapeutiques bénéfiques. En milieu gélosé, la méthode de diffusion est également connue sous le nom de méthode de diffusion en puits [44]. Elle est couramment utilisée pour effectuer le test de sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Cette méthode qualitative est largement reconnue pour déterminer la sensibilité des diverses souches bactériennes aux antimicrobiens. Elle offre la possibilité de sélectionner différents agents antimicrobiens [45].

Test de sensibilité antibiogramme est principalement utilisé comme un outil pour guider la décision thérapeutique en classant les bactéries selon leur sensibilité, leur résistance ou leur caractère intermédiaire. Il s'agit d'une méthode de mesure qualitative utilisée pour évaluer la présence d'activité antimicrobienne.

L'efficacité antibactérienne des bases de Schiff est évaluée à l'aide de la méthode de diffusion sur gélose, qui constitue la technique standard d'antibiogramme pour l'analyse de l'activité antibactérienne.

Boîte de Pétri ont été placées en incubation à une température de 37 °C sur une période de 24 heures. Le diamètre de la zone d'inhibition autour du puits a été mesuré bord à bord de la zone de croissance confluite, qui correspond généralement au bord le plus net de cette zone. Le diamètre de la zone d'inhibition est exprimé en millimètres. L'amoxicilline a été utilisée comme référence pour l'activité antibactérienne.

II.2.10.6.a. Évaluation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) (Méthode de dilution)

La CMI a été évaluée pour tous les ligands ayant présenté une activité par antibiogramme standard. Cette Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) correspond à la plus faible concentration d'un antibiotique ou d'un produit testé (dans notre cas, les bases de Schiff) capable d'empêcher la croissance bactérienne après 24 heures d'incubation à 37 °C dans un environnement de culture spécifié. La détermination a été établie par la méthode de microdilution, qui consiste à faire des dilutions successives du produit à tester dans un milieu liquide de Mueller-Hinton. La CMI n'est pas entièrement bactéricide, ce qui signifie qu'une

partie de l'inoculum peut survivre et se multiplier après la disparition du composé inhibiteur [46].

II.2.10.7. Cytotoxicité

Le test de cytotoxicité est un outil précieux pour évaluer cette cytotoxicité. La cytotoxicité des larves de farine a été évaluée en suivant le protocole établi par T. Van Der Valk et A. Van Der Meijden [47]. Nous avons préparé des gobelets contenant cinq larves d'artémia de poids homogène.

Les larves d'artémia ont été injectées avec différentes concentrations des produits testés, diluées dans du méthanol. Les larves ont ensuite été placées en incubation à température ambiante pendant sept jours afin d'observer les symptômes de toxicité et de compter le nombre de survivants, c'est-à-dire le nombre de larves survivantes dans chaque concentration.

II.2.11. Réactifs, solvants et matériau utilisés

II.2.11.1. Réactifs et solvants utilisés

Tous les composés chimiques et les solvants ont été acquis auprès des sociétés Merck, Sigma-Aldrich et Fluka, et ont été employés sans subir de purification supplémentaire.

Les produits et les solvants employés dans nos travaux de recherche sont les suivants:

*Produits et solvants

- 2,4-diaminotoluène ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)_2$) 98 %, 3-acétyl-2-hydroxy-6-méthyl-4H-pyran-4-one ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$) 97 %, 3-pyridinecarboxaldéhyde ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}$) 98 %, perchlorate de lithium (LiClO_4), ferrocène ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Fe}$), 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH), l'acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) (ABTS), persulfate de potassium ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$), tampon phosphate (Hydrogénophosphate de sodium (NaH_2PO_4) + Hydrogénophosphate disodique (Na_2HPO_4)), acide trichloracétique (TCA), ferricyanure de potassium ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$), chlorure de fer (FeCl_3), Phénanthroline (Benzo[b][1,10]phenanthroline-7-ol), Nitrate d'argent (AgNO_3), citrate de trisodium ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), sulfate de fer (FeSO_4), peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), ainsi que tampon acétate de sodium (Acide acétique + Acétate de sodium), sulfate de cuivre (II) (CuSO_4), pyrocatechol violet (PV) ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}$), permanganate de potassium (KMnO_4), acide sulfurique (H_2SO_4), tampon Tris-HCl (PH=8.2), pyrogallol ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$), acide chlorhydrique (HCl), acétylthiocholine iodide (ACI), S-Butyryl thiocholine iodide (IBuCI), 5,5'-disulfanediylbis(2- nitrobenzoic acid) (DTNB), bicarbonate de sodium (NaHCO_3), hydroxyde de sodium (NaOH), amidon, 3,5-dinitrosalicylic acide 98 % (DNS($\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_7$))), potassium soduim tartrate 4-hydrate ($\text{NAK}(\text{COO})_2(\text{CHOH})_2.4\text{H}_2\text{O}$), urée (substrat), hydroxyde de sodium

(NaOH), phénol (C₆H₅OH), nitroprussiate de sodium (Na₂[Fe(CN)₅NO]), hypochlorite de sodium (NaOCl), tampon Tris-HCl (PH=6.6), BSA (bovine sérum albumine), hydroxytoluène butylé (BHT), hydroxyanisole butylé (BHA), acide ascorbique (C₆H₈O₆), EDTA (C₁₀H₁₆N₂O₈), quercetine (C₁₅H₁₀O₇), α-Tocophérol (C₂₉H₅₀O₂), trolox (C₁₄H₁₈O₄), galantamine (C₁₇H₂₁NO₃), diclofénac sodique (C₁₄H₁₀CL₂NO₂.Na), acarbose (C₂₅H₄₃NO₁₈), thiourea (Thiocarbamide) (CH₄N₂S).

- Dichlorométhane (CH₂Cl₂), diméthylformamide DMF (HCON(CH₃)₂), méthanol (CH₃OH), éthanol (C₂H₅OH), acétone (CH₃COCH₃), diméthylsulfoxyde (DMSO), diéthylether ((C₂H₅)₂O), acétonitrile (C₂H₃N), eau distillée (H₂O).

***Enzymes**

- AChE, BChE, alpha- amylase, Uréase.

***Réactifs de l'activité antifongique**

- Milieu PDA (pomme de terre, dextrose, gélose).

***Souches fongiques**

- *Fusarium oxysporum* f.sp. *Lycopersici*

- *Botrytis*

***Réactifs de l'activité antibactérienne**

- Le bouillon nutritif est utilisé pour la vérification de la vitalité des bactéries.

- La gélose nutritive est couramment employée pour la conservation des souches microbiennes en raison de sa capacité à favoriser la croissance des bactéries.

- La gélose Mueller-Hinton est employée pour mesurer la concentration minimale inhibitrice (CMI).

- Le standard utilisé est la gentamicine (gent10).

***Souches bactérienne**

L'activité antibactérienne des ligands des bases de Schiff a été déterminée à trois doses différentes (25, 50, 100 µg/mL) contre huit souches bactériennes de référence ATCC (American Type Culture Collection) de Gram positif et Gram négatif: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) et *Escherichia coli* (ATCC 25922) obtenues au laboratoire de bactériologie de l'hôpital de Sétif. Les souches *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603) et *Proteus mirabilis* (ATCC 35659) ont été obtenues du Laboratoire des Substances Naturelles de l'Université de Tlemcen. Les souches *Bacillus cereus* (ATCC 10876) et *Salmonella enteritidis* (ATCC 13076) ont été obtenues au laboratoire de recherche en biotechnologie (CRBT) de Constantine, en Algérie.

- La cytotoxicité des molécules par les larves du ténébrion (*Tenebrio molitor*).
- Le milieu corrosif est une solution d'acide chlorhydrique (HCl) de concentration 1 M, préparée en diluant l'acide chlorhydrique commercial concentré à 37 % avec de l'eau bidistillée. Les concentrations des bases de Schiff utilisées varient entre 10^{-4} et 5.10^{-3} M.

II.2.11.2. Matériau utilisé

Au cours de cette recherche, des spécimens d'acier au carbone X48 ont été employés, dont la composition chimique détaillée est donnée dans le tableau II.3.

Tableau II.3: Composition chimique et pourcentage massique de l'acier au carbone X48.

Composants	Si	P	C	Mn	S
Pourcentage massique	0.40 max	$\leq 0,040$	0.42-0.50	0.60-0.90	$\leq 0,050$

Références

- [1]: R.J.H. Clark, R.E. Hester; Spectroscopy for Surface Science. (1998).
- [2]: M. Chavanne, A. Jullien, E. Flamand; Chimie organique expérimentale. (1998).
- [3]: H.H. Willard, L.L. Merritt Jr., J.A. Dean, F.A. Settle Jr.; Instrumental Methods of Analysis. (1981).
- [4]: L. Gattermann, H.E.I. Nrichwieland, W. McCartney; Laboratory methods of organic chemistry. (1937).
- [5]: J. Besson; Précis de thermodynamique et cinétique électrochimiques. (1984).
- [6]: A.J. Bard, L.R. Faulkner; Electrochimie, Principes, Méthodes et Applications. (1983).
- [7]: J.J. Lamoureux; Précis de Corrosion. (1994).
- [8]: P. Hohenberg, W. Kohn; Phys. Rev. B 136 (1964) B864–B871.
- [9]: W. Kohn, L.J. Sham; Phys. Rev. A 140 (1965) A1133–A1138.
- [10]: A.D. Becke; J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648–5652.
<https://doi.org/10.1063/1.464913>
- [11]: C. Lee, W. Yang, R.G. Parr; Phys. Rev. B 37 (1988) 785–789.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- [12]: D.C. Young; Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. (2001).
- [13]: C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney; Adv. Drug Deliv. Rev. 64 (2012) 4–17.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
- [14]: C.A. Lipinski; J. Pharmacol. Toxicol. Methods 44 (2000) 235–249.
[https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00107-6](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00107-6)
- [15]: D.F. Veber, S.R. Johnson, H.-Y. Cheng, B.R. Smith, K.W. Ward, K.D. Kopple; J. Med. Chem. 45 (2002) 2615–2623.
<https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- [16]: S. Rekkab, Z. Kabouche; Drug Design et synthèse de nouveaux calix [8] arènes sulfoniques flexibles à activités anticorrosive et anticoagulante. (2017).
- [17]: C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney; Adv. Drug Deliv. Rev. 23 (1997) 3–25.
[https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- [18]: R. Mannhold, G.I. Poda, C. Ostermann, I. Tetko; J. Pharm. Sci. 98 (2009) 861–893.

<https://doi.org/10.1002/jps.21494>

[19]: S. Prasanna, R.J. Doerksen; *Curr. Med. Chem.* 16 (2009) 21–41.

<https://doi.org/10.2174/092986709787002817>

[20]: I.D. Kuntz, J.M. Blaney, S.J. Oatley, R. Langridge, T.E. Ferrin; *J. Mol. Biol.* 161 (1982) 269–288.

[https://doi.org/10.1016/0022-2836\(82\)90153-X](https://doi.org/10.1016/0022-2836(82)90153-X)

[21]: D.B. Kitchen, H. Decornez, J.R. Furr, J. Bajorath; *Nat. Rev. Drug Discov.* 3 (2004) 935–949.

<https://doi.org/10.1038/nrd1549>

[22]: C. Le Bourvellec, D. Hauchard, A. Darchen, J.L. Burgot, M.L. Abasq; *Talanta* 75 (2008) 1098–1103.

<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.007>

[23]: S. Ahmed, F. Shakeel; *Czech J. Food Sci.* 30 (2012) 153–163.

<https://doi.org/10.17221/447/2010-CJFS>

[24]: C. Sanchez-Moreno; *Food Sci. Technol. Int.* 8 (2002) 121–137.

<https://doi.org/10.1177/1082013202008003770>

[25]: D. Huang, B. Ou, R.I. Prior; *J. Agric. Food Chem.* 53 (2005) 1841–1856.

<https://doi.org/10.1021/jf030723c>

[26]: M.S. Blois; *Nature* 181 (1958) 1119–1200.

<https://doi.org/10.1038/1811199a0>

[27]: R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans; *Free Radic. Biol. Med.* 26 (1999) 1231–1237.

[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3)

[28]: M. Oyaizu; *Jpn. J. Nutr.* 44 (1986) 307–315.

<https://doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.44.307>

[29]: A. Szydlowska-Czerniak, C. Dianoczki, K. Recseg, G. Karlovits, E. Szlyk; *Talanta* 76 (2008) 899–905.

<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.04.055>

[30]: M. Özyürek, N. Güngör, S. Baki, K. Güçlü, R. Apak; *Anal. Chem.* 84 (2012) 8052–8059.

<https://doi.org/10.1021/ac301925b>

[31]: N. Smirnoff, Q.J. Cumbes; *Phytochemistry* 28 (1989) 1057–1060.

[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(89\)80182-7](https://doi.org/10.1016/0031-9422(89)80182-7)

[32]: R. Sanchez-Vioque, M. Polissiou, K. Astraka, M. de los Mozos-Pascual, P. Tarantilis, D. Herraiz-Penalver, O. Santana-Meridas; *Ind. Crops Prod.* 49 (2013) 150–159.

<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.04.053>

[33]: Z. Eftimova, J. Eftimová, Ľ. Balážová; *Potravinárstvo Slovak J. Food Sci.* 12 (2018) 323–329.

<https://doi.org/10.5219/829>

[34]: C.P. Liang, C.H. Chang, C.C. Liang, K.Y. Hung, C.W. Hsieh; *Molecules* 19 (2014) 4681–4694.

<https://doi.org/10.3390/molecules19044681>

[35]: G.L. Ellman, K.D. Courtney, V. Andres, R.M. Featherston; *Biochem. Pharmacol.* 7 (1961) 88–95.

[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)

[36]: H. Gray, S. O'Rahilly; *Arch. Intern. Med.* 155 (1995) 1137–1142.

<https://doi.org/10.1001/archinte.155.11.1137>

[37]: B. Asghari, G. Zengin, M.B. Bahadori, M. Abbas-Mohammadi, L. Dinparast; *Eur. J. Integr. Med.* 22 (2018) 44–49.

<https://doi.org/10.1016/j.eujim.2018.08.004>

[38]: M. Taha, H. Ullah, L.M.R. Al Muqarrabun, M.N. Khan, F. Rahim, N. Ahmat, M.T. Javid, M. Ali, K.M. Khan; *Bioorg. Med. Chem.* 26 (2018) 152–160.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.11.028>

[39]: K. Karthik, P.B.R. Kumar, R.V. Priya, K.S. Kumar, R.S.B. Rathore; *Indian J. Res. Pharm. Biotech.* 1 (2013) 729–731.

[40]: L. Mbanga, P.T. Mpiana, M. Mbala, L. Ilinga, B. Ngoy, K. Mvingu, M. Mulenga; *J. Phys. Chem. Sci.* 2 (2015) 1–6.

[41]: E.A. Dutra, D.A.G.C. Oliveira, E.R.M. Kedor-Hackmann, M.I.R.M. Santoro; *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 40 (2004) 381–385.

<https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000300014>

[42]: J.S. Mansur, M.N.R. Breder, M.C.A. Mansur, R.D. Azulay; *An. Bras. Dermatol.* 61 (1986) 121–124.

[43]: F. Vinale, R. Marra, F. Scala, E.L. Ghisalberti, M. Lorito, K. Sivasithamparam; *Lett. Appl. Microbiol.* 43 (2006) 143–148.

<https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2006.01939.x>

[44]: D. Asmerom, T.H. Kalay, G.G. Tafere; *Int. J. Microbiol.* 2020 (2020) 1–6.

<https://doi.org/10.1155/2020/8840857>

[45]: Comité de l'antibiogramme de la société française, Membres : Richard Bonnet, Jean-Pierre Bru, François Caron..., coordonnateur : François Jehl, Hôpitaux universitaires de Strasbourg. (2015).

[46]: C.M. Mann, S.D. Cox, J.L. Markham; *Lett. Appl. Microbiol.* 30 (2000) 294–297.

<https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.2000.00712.x>

[47]: T. Van der Valk, A. van der Meijden; *Toxicon* 88 (2014) 38–43.

<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.06.007>

CHAPITRE III
SYNTHESES ET CARACTERISATIONS
DES TROIS COMPOSÉS BASES DE
SCHIFF

III. SYNTHESES ET CARACTERISATIONS DES TROIS COMPOSES BASES DE SCHIFF

Ce chapitre traite la description du mode opératoire de la synthèse de trois nouveaux composés bases de Schiff, nommés le 3,3'-((1E,1'E)-((4-méthyl-1,3-phénylène)bis(azanylylidène))bis(éthan-1-ylidène))bis(2-hydroxy-6-méthyl-4H-pyran-4-one) (DL), le (N¹E,N³E)-4-méthyl-N¹,N³-bis(pyridin-3-ylméthylène)benzène-1,3-diamine (PL) et le 2-hydroxy-6-méthyl-3-((E)-1-((4-méthyl-3-((E)-pyridin-3-ylméthylène)amino)phényl)imino)éthyl-4H-pyran-4-one (AL), ainsi que leur caractérisation. Les techniques spectroscopiques traditionnelles employées pour la caractérisation des composés synthétisés comprennent la spectrophotométrie d'absorption ultraviolet-visible (UV-vis), la spectroscopie d'absorption infrarouge (IR), la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), ainsi que la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) et du carbone (RMN ¹³C). Le comportement électrochimique est quant à lui étudié par voltampérométrie cyclique.

III.1. Synthèse des nouvelles bases de Schiff DL, PL et AL

En règle générale, la base de Schiff est formée par la combinaison d'une amine primaire avec un composé carbonylé (aldéhyde ou une cétone). Lors de la synthèse, la liaison carbonyle ou aldéhyde C=O est transformée en une liaison C=N, entraînant la libération d'une molécule d'eau. Conformément aux modes opératoires mentionnés [1, 2], les trois nouvelles bases de Schiff, DL, PL et AL, ont été synthétisées et caractérisées.

III.1.1. Synthèse du 3,3'-((1E,1'E)-((4-méthyl-1,3-phénylène)bis(azanylylidène))bis(éthan-1-ylidène))bis(2-hydroxy-6-méthyl-4H-pyran-4-one) (DL)

Le composé DL a été synthétisé en faisant réagir selon le schéma III.1, le 2,4-diaminotoluène (2 mmol, 0,2443 g) et le 3-acétyl-2-hydroxyl-6-méthyl-4H-pyran-4-one (4 mmol, 0,672 g), tous deux dissous dans de l'éthanol, puis en soumettant le mélange à une chauffe à reflux avec agitation durant dix heures dans une atmosphère d'azote. La précipitation du composé n'intervient qu'après l'évaporation sous vide de la solution. Le diéthyléther est employé afin de purifier le précipité jaune obtenu lors de la filtration (le précipité est lavé plusieurs fois au diéthyléther). Le composé a affiché un rendement de 87 %. Sa température de fusion est de 170 °C et il est stable à température ambiante, sans nécessiter de mesure de conservation particulière.

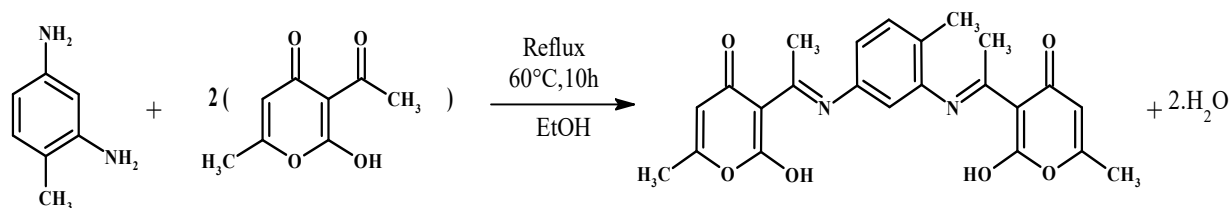


Schéma III.1: Schéma réactionnel de synthèse du ligand DL.

III.1.2. Synthèse du (N¹E,N³E)-4-méthyl-N¹,N³-bis(pyridin-3-ylméthylène)benzène-1,3-diamine (PL)

De la même manière que précédemment, le ligand PL a été préparé. Cette réaction implique une addition goutte à goutte d'une solution de 3-pyridinecarboxaldéhyde (4 mmol, 0,428 g) dissoute dans de l'éthanol à une solution de 2,4-diaminotoluène (2 mmol, 0,2443 g) dans l'éthanol (Schéma III.2). Le mélange est maintenu en reflux pendant quatre heures, puis évaporé. Le précipité orange est récupéré, filtré, puis lavé plusieurs fois avec du diéther. Le ligand PL a été synthétisé avec un rendement de 90 % et présente une température de fusion de 210 °C.

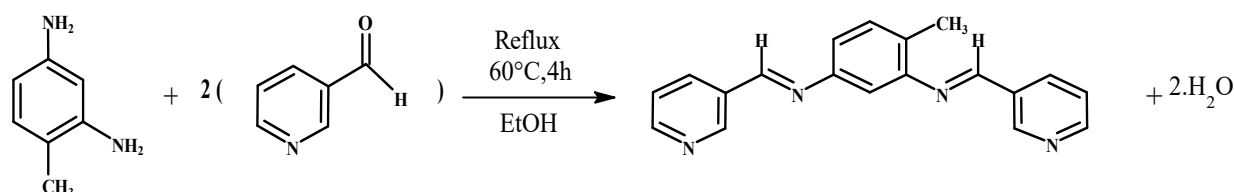


Schéma III.2: Schéma réactionnel de synthèse du ligand PL.

III.1.3. Synthèse du 2-hydroxy-6-méthyl-3-((E)-1-((4-méthyl-3-((E)-pyridin-3-ylméthylène)amino)phényl)imino)éthyl)-4H-pyran-4-one (AL)

Tout comme pour les deux méthodes précédentes, nous avons synthétisé le composé asymétrique 2-hydroxy-6-méthyl-3-((E)-1-((4-méthyl-3-((E)-pyridin-3-yl méthylène)amino)phényl)imino)éthyl)-4H-pyran-4-one (AL). Cette réaction s'effectue par addition de 2,4-diaminotoluène (2 mmol, 0,2443 g) dissous dans de l'éthanol, en présence d'une cétone: le 3-acétyl-2-hydroxyl-6-méthyl-4H-pyran-4-one (2 mmol, 0,336 g), et d'un aldéhyde: le 3-pyridinecarboxaldéhyde (2 mmol, 0,214 g) (voir le schéma III.3). Le mélange est chauffé à reflux pendant douze heures à 60 °C dans une atmosphère d'azote. Le solvant est ensuite évaporé. Le diéther est quant à lui utilisé afin de purifier le précipité orange foncé obtenu après filtration. Un rendement de 95 % a été obtenu pour le ligand AL. Son point de fusion est de 176 °C.

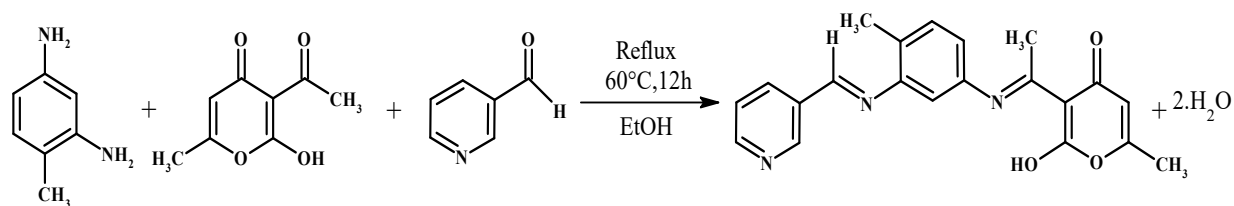


Schéma III.3: Schéma réactionnel de synthèse du ligand AL.

La pureté des bases de Schiff synthétisées a été confirmée par chromatographie sur couche mince (CCM). Une plaque de gel de silice a été utilisée comme phase stationnaire et un mélange dichlorométhane/éthanol a été employé en tant qu'éluant. Les composés synthétisés sont stables à température ambiante et ne nécessitent aucune précaution particulière de stockage.

Le mécanisme réactionnel du 2,4-diaminotoluène, avec le 3-acétyl-2-hydroxyl-6-méthyl-4H-pyran-4-one et le 3-pyridinecarboxaldéhyde est le suivant (Schéma III.4).

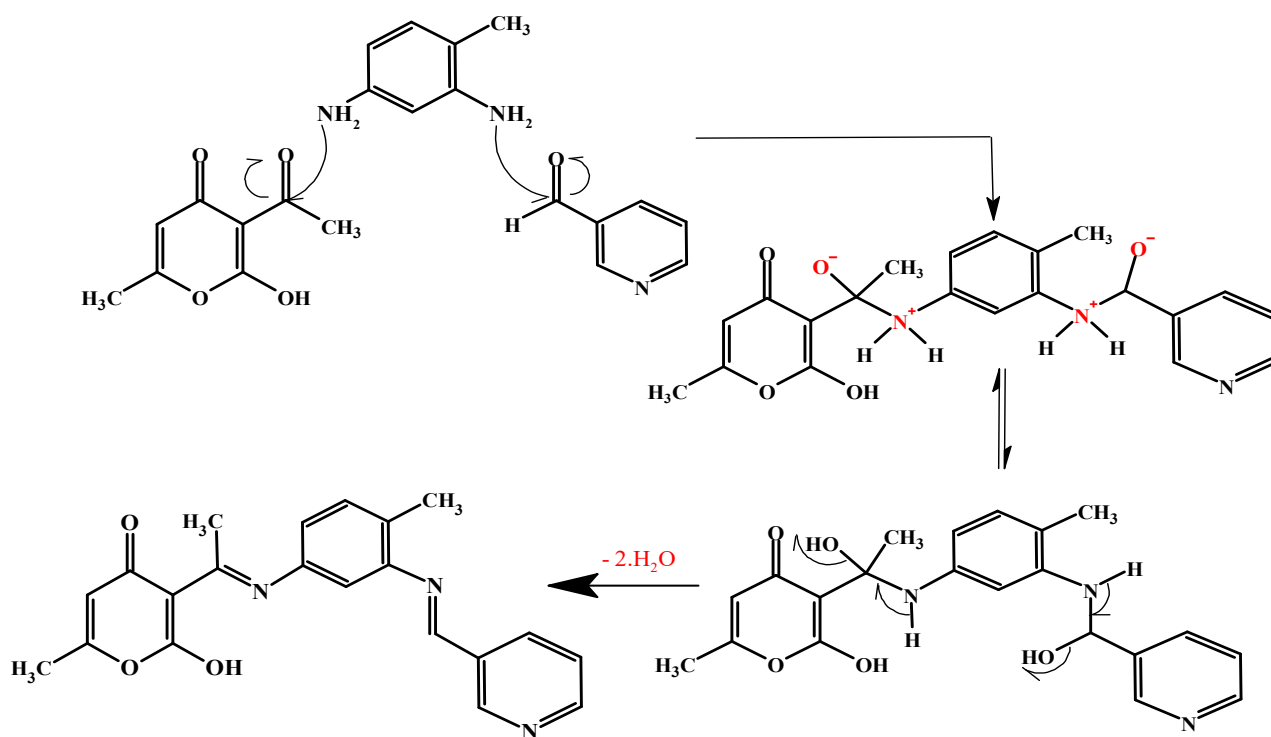


Schéma III.4: mécanisme réactionnel du ligand AL.

Le même mécanisme réactionnel doit être appliqué pour obtenir les deux ligands DL et PL.

III.2. Caractérisation des bases de Schiff synthétisées

III.2.1. Propriétés physico-chimiques des produits synthétisés

III.2.1.1. UV-visible

Les spectres UV-visible des ligands DL, PL et AL ont été obtenus dans une large gamme de 200 à 600 nm, en utilisant le diméthylformamide (DMF) comme solvant, à température ambiante (Figure III.1). Nous avons également établi une comparaison entre les spectres UV-visible expérimentaux et les spectres théoriques de nos molécules.

Les trois figures (Figure III.1) montrent deux bandes d'absorption dans la région ultraviolette. La première bande, enregistrée à 257 nm, 265 nm et 264 nm pour DL, PL et AL respectivement, est associée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du noyau aromatique [3], tandis que la deuxième, située à 325 nm pour DL, 357 nm pour PL et 321 nm pour AL, correspond à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupement azométhine ($C=N$). Les composés sont transparents au-dessus de 450 nm [4, 5]. On en conclut que les résultats théoriques obtenus par spectroscopie UV-vis des bases de Schiff étudiées concordent bien avec les résultats expérimentaux.

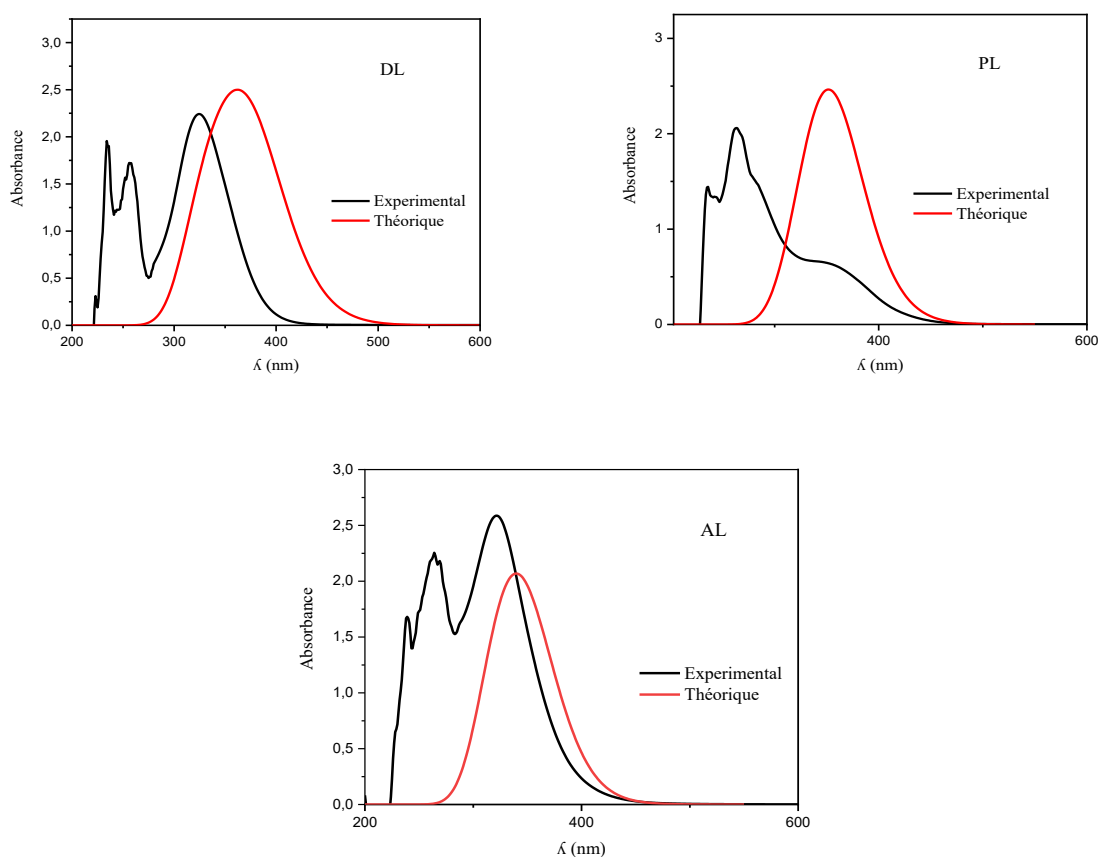


Figure III.1: Spectres UV-Vis théoriques et expérimentaux des ligands DL, PL et AL.

II.2.1.2. Infrarouge (IR)

Les spectres IR des ligands DL, PL et AL ont été réalisés dans un domaine de 500 à 4000 cm^{-1} (Figures III.2-III.4). Le tableau III.1 regroupe les bandes d'absorption expérimentales et théoriques de ces mêmes ligands.

Les bandes d'absorption observées à 1460 cm^{-1} , 1494 cm^{-1} et 1467 cm^{-1} correspondent aux vibrations de valence des liaisons aromatiques C=C des composés DL, PL et AL, respectivement [2, 6]. Les bandes détectées à 1261 cm^{-1} (DL) et 1251 cm^{-1} (AL) sont dues à des vibrations de ν (C-O) [7]. Les trois bandes intenses observées à 1567 cm^{-1} (DL), 1632 cm^{-1} (PL) et 1552 cm^{-1} (AL) sont attribuées à une vibration d'élongation du groupement imine (C=N) [8]. Cela confirme la formation des bases de Schiff DL, PL et AL. La présence de larges bandes à 3354 cm^{-1} pour DL et AL, correspondant à la fonction (OH) associée aux groupements phénoliques, est également confirmée [9, 10], ainsi que des bandes observées à 1155 cm^{-1} pour DL et AL, attribuées à la déformation du groupe phénolique δ (O-H) [7]. Les vibrations des liaisons C-H aliphatiques et aromatiques se situent dans les plages de fréquences suivantes, sous forme de bandes de faible intensité: 2858 - 2986 cm^{-1} (DL), 2882 - 3031 cm^{-1} (PL) et 2976 - 3225 cm^{-1} (AL) [11, 12] (Figures III.2-III.4).

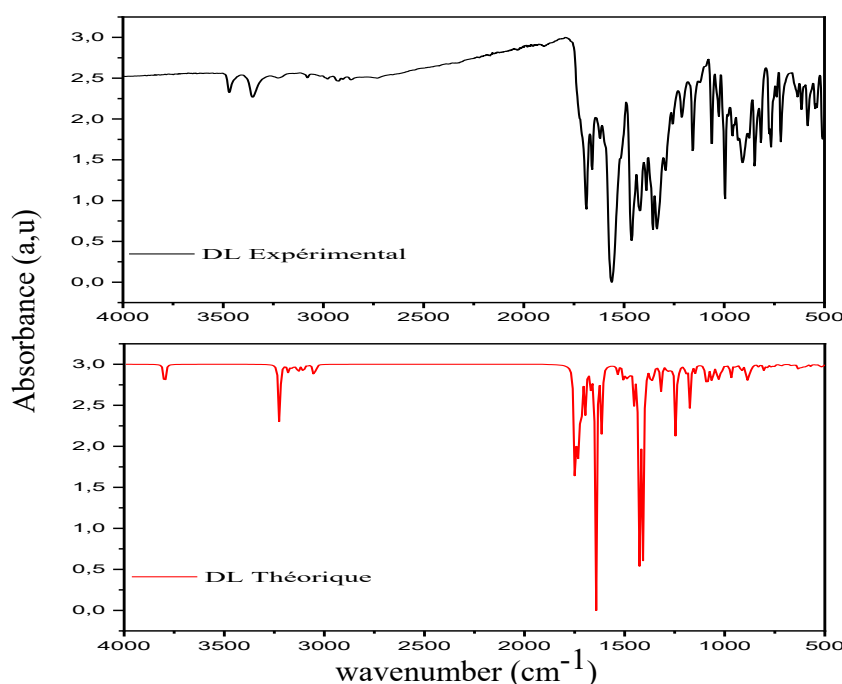


Figure III.2: Spectres IR théorique et expérimental du ligand DL.

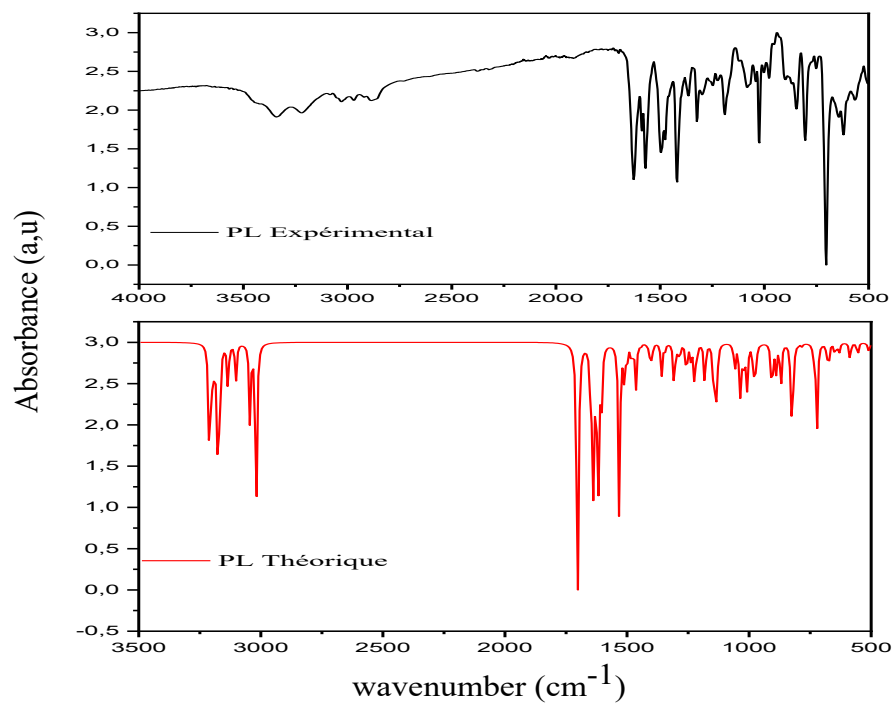


Figure III.3: Spectres IR théorique et expérimental du ligand PL.

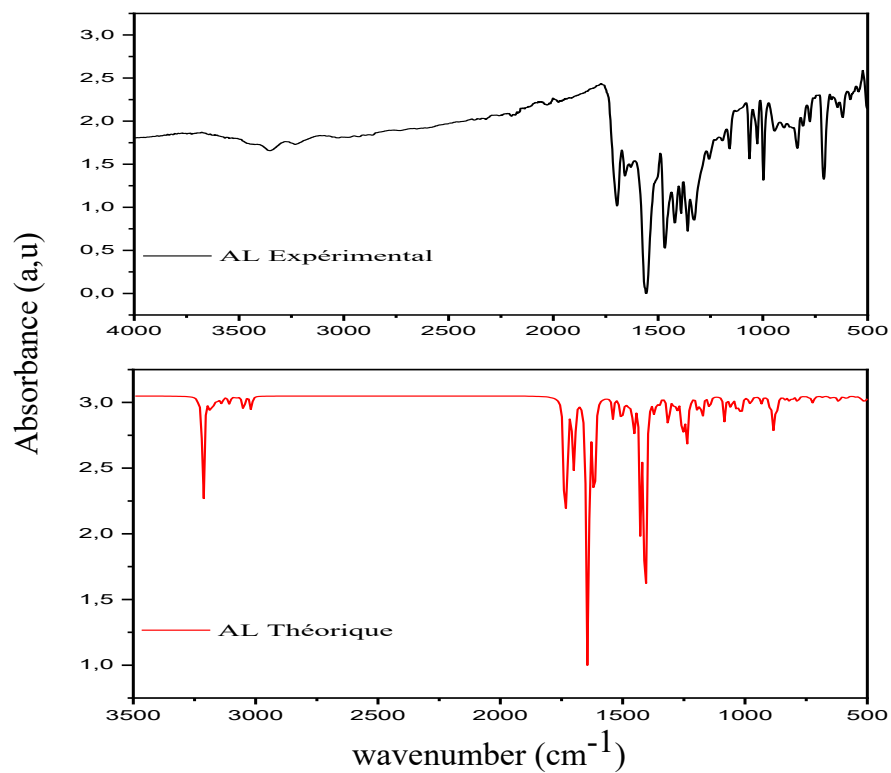


Figure III.4: Spectres IR théorique et expérimental du ligand AL.

En confrontant les valeurs expérimentales des composés DL, PL et AL aux valeurs théoriques correspondantes, on peut déduire qu'il y a une compatibilité entre elles (Tableau III.1).

Tableau III.1: Valeurs expérimentales et théoriques de vibrations sélectionnées de l'IR des composés DL, PL et AL

	Infrarouge (cm ⁻¹)					
	DL		PL		AL	
	Expérimental	Théorique	Expérimental	Théorique	Expérimental	Théorique
ν (C=C)	1460	1424	1494	1617	1467	1407
ν (C=N)	1567	1641	1632	1697	1552	1648
ν (C-H)	2858-2986	3047-3130	2882-3031	3017-3136	2976-3225	3014-3058
ν (O-H)	3354	3225	--	--	3354	3207
ν (C-O)	1261	1398	--	--	1251	1236
δ (O-H)	1155	1246	--	--	1155	1167

II.2.1.3. Chromatographie en phase liquide couplée à la masse (LC-MS)

Les spectres LC-MS des composés DL, PL et AL sont présentés dans les figures III.5-III.7.

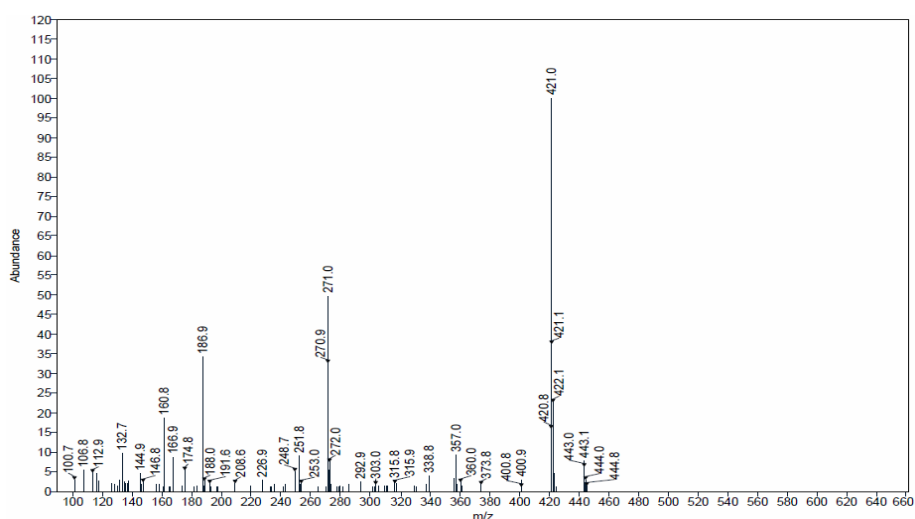


Figure III.5: Spectre LC-MS du ligand DL.

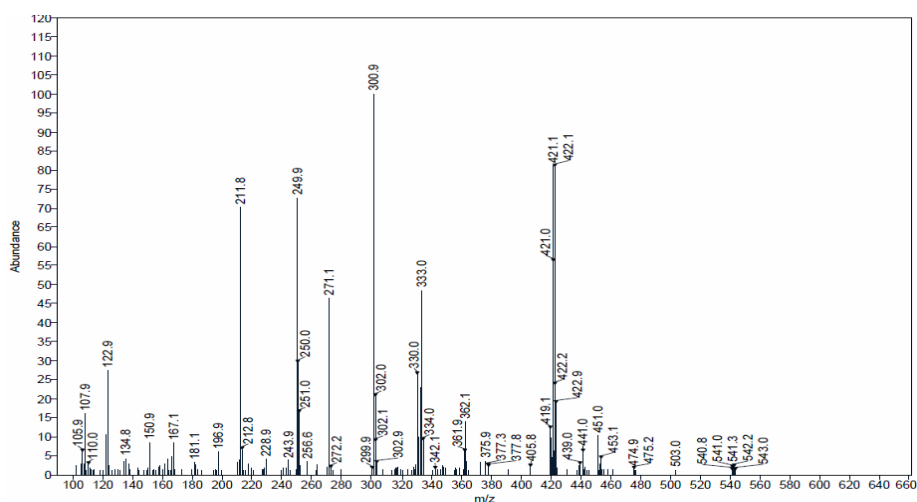


Figure III.6: Spectre LC-MS du ligand PL.

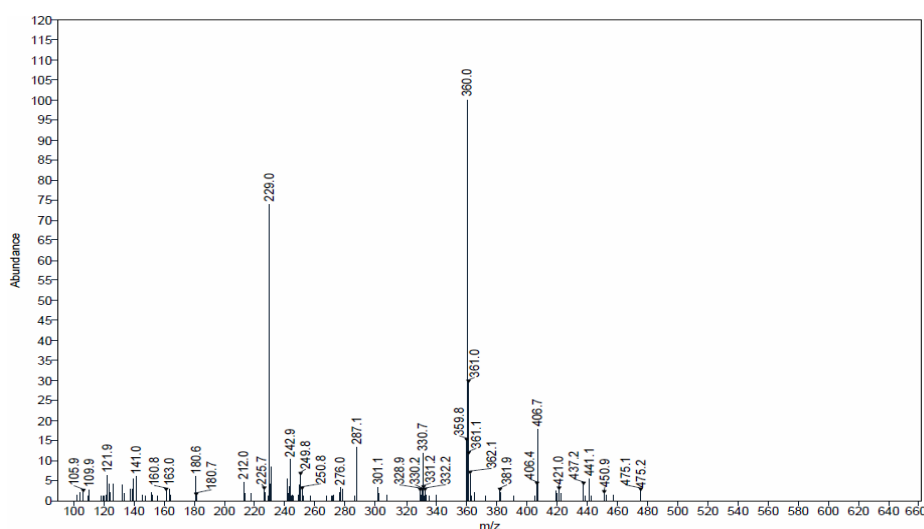


Figure III.7: Spectre LC-MS du ligand AL.

Comme illustré dans les figures III.3-III.5, les spectres de masse des composés DL, PL et AL ont été obtenus à l'aide de l'instrument LC/MSD iQ, avec des temps de rétention respectifs de 2.914 min, 2.113 min et 2.283 min [13-15]. Les pics d'ions moléculaires $[m/z]$ des composés non liés ont été observés à des valeurs de 421, 300 et 360 pour DL, PL et AL, respectivement. Ces valeurs correspondent au poids moléculaire exact ($M - 1$) pour les composés DL et AL en raison de la présence de groupes hydroxyle, et au poids moléculaire exact (M) pour le composé PL. En conséquence, il est conclu que les masses molaires des composés DL, PL et AL sont respectivement de 422, 300 et 361 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

II.2.1.4. Résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone (RMN ^1H et ^{13}C)

Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des ligands DL, PL et AL dissous dans le DMSO-d_6 sont reportés dans les figures III.8 à III.10.

* RMN ^1H de ligand DL

Le spectre RMN ^1H du ligand DL montre deux singulets à 15.45, 15.77 ppm correspondant aux groupes OH du cycle pyranone [16]. Les protons des deux groupes méthyle de l'azométhine ($\text{CH}_3\text{-C=N}$) sont des singulets situés à 2.51 ppm confirmant ainsi la formation de la fonction imine [16, 17]. Les protons aromatiques sont observés sous forme de multiplets dans la région située entre 5.81 et 7.53 ppm [16]. Les spectres font apparaitre des pics à 2.12 ppm attribués aux protons méthyl (CH_3) [11, 16]. Les deux signaux relatifs aux groupes méthyl (CH_3) du cycle pyranone sont observés à 2.08 ppm [16].

* RMN ^{13}C de ligand DL

Le spectre RMN du ^{13}C du ligand DL montre deux pics apparaissant à 163,53 et 163.62 ppm qui sont attribués aux atomes de carbone iminique (C9, C10) [18]. Les carbones aromatiques sont observés entre 96,75 et 148,16 ppm. Les carbones C20, C22 et C24 montrent un déplacement vers le bas du champ en raison de la présence de groupes électro-négatifs ((HO-C-O), ($\text{H}_3\text{C-C-O}$) et (C=O)). Ils sont observés entre 163,02 à 184,26 ppm [5, 17]. Les carbones C11 et C12 des groupes méthyle de l'azométhine ($\text{H}_3\text{C-C=N-}$) sont détectés à 20.14 et 20,34 ppm, tandis que les carbones C26 et C30 des cycles pyranone (CH_3) sont observés à 17,53 [17]. Le carbone C28 du méthyle (CH_3) est quant à lui situé à 19.72 ppm [10].

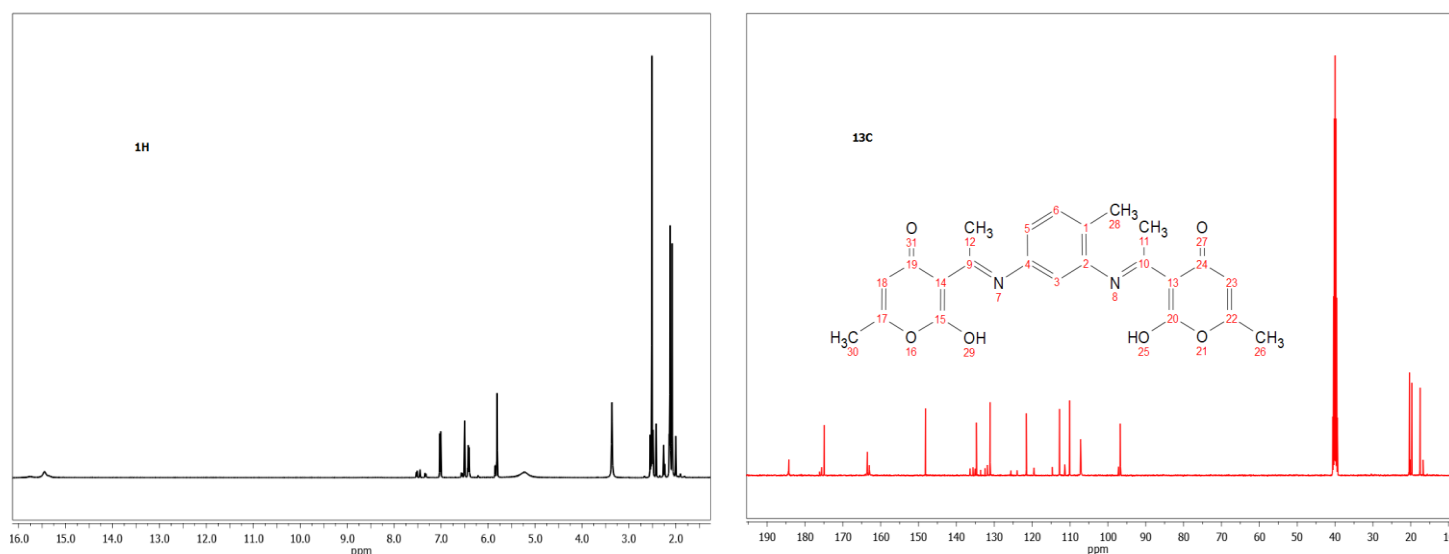


Figure III.8: Spectre RMN ^1H et ^{13}C du ligand DL.

*** RMN ^1H de ligand PL**

Le spectre RMN du ^1H du ligand PL dans le DMSO_{d6} montre un pic singlet dans la région décalée à 2,51 ppm est attribué aux protons méthyle (CH_3) [11, 16], ainsi que des protons du groupe azométhine ($\text{CH}=\text{N}$) comme singlets à 8.67, 8.68 ppm [11]. Les protons aromatiques du ligand PL sont observés comme des multiplets dans la région entre 6,36 à 7,55 ppm. Les protons du cycle pyridine ($\text{HC}-\text{N}=\text{CH}$) sont observés entre 8.90 à 9.09 ppm (multiplets) [16, 19].

*** RMN ^{13}C de ligand PL**

Le spectre RMN du ^{13}C du ligand PL montre deux pics apparaissant à 155,66, 155,93 ppm, attribués aux atomes de carbone iminique ($\text{C}10$, $\text{C}9$) respectivement [18]. Les carbones aromatiques du PL sont observés entre 103,58 et 158,38 ppm [5]. D'autre part, le carbone $\text{C}25$ du groupe méthyle (CH_3) est détecté à 17,84 ppm [10].

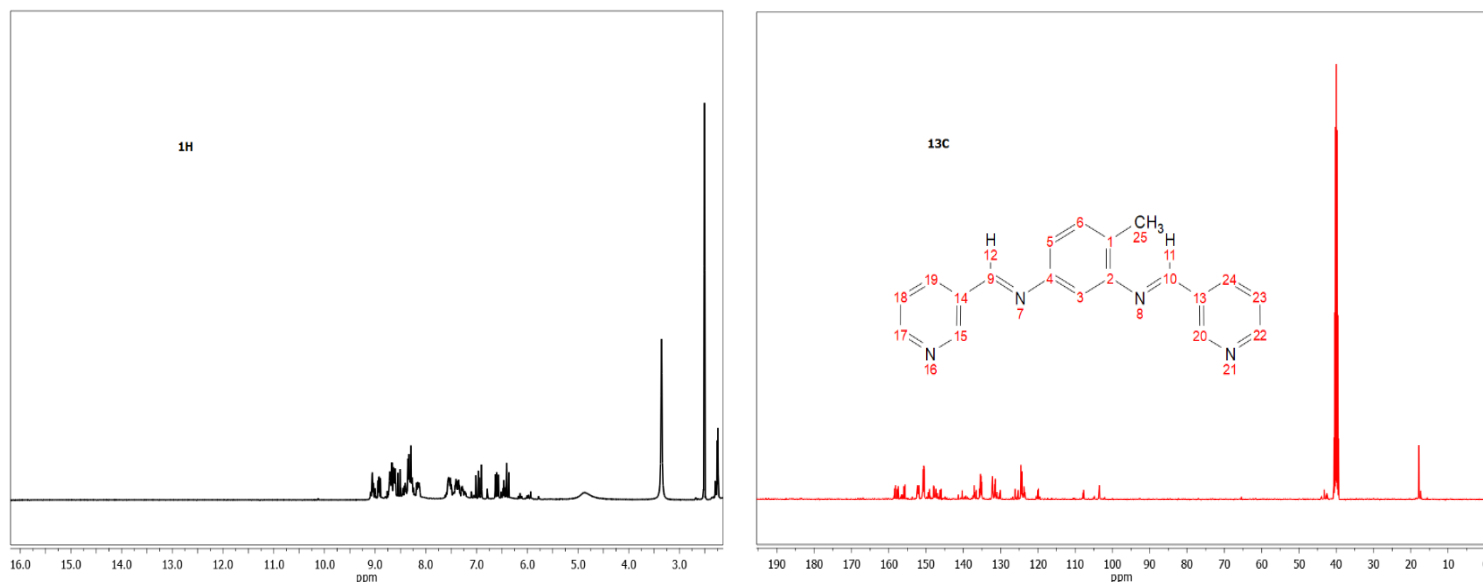


Figure III.9: Spectre RMN ^1H et ^{13}C du ligand PL.

*** RMN ^1H de ligand AL**

Le spectre RMN du ^1H du ligand AL dans le DMSO_{d6} montre le groupe OH phénolique dans la région décalée à 15,35 ppm (singlet) [16], ainsi que le proton azométhine à 9,09 ppm (singlet) [11]. Le groupe méthyle de l'azométhine est observé à 2,52 ppm (singlet) [16, 17]. Les protons aromatiques du ligand AL sont observés comme des multiplets dans la région entre 5,82 et 8,89 ppm (multiplets) [16]. Un pic supplémentaire à 2,13 ppm est attribué aux protons

méthyle (CH₃) [11, 16]. Le signal relatif au groupe méthyle du cycle pyranone est observé à 2.01 ppm [16].

*** RMN ¹³C de ligand AL**

Le spectre RMN du ¹³C du ligand AL montre deux pics apparaissant à 163,03 et 163,60 ppm attribués aux atomes de carbone iminique (C10 et C11) [18]. Les carbones aromatiques de AL sont observés entre 96,77 et 158,98 ppm, Les carbones C21, C23 et C25 montrent un déplacement vers le bas du champ en raison de la présence de groupes électro négatifs (HO-C-O, H₃C-C-O et C=O), sont observés entre 163,91 et 184,39 ppm [5, 17]. Le carbone C12 du groupe méthyle de l'azométhine (H₃C-C=N-) est détecté à 20,18 ppm et le carbone C27 du groupe méthyle du cycle pyranone est observé à 19,73 ppm [17]. D'autre part, le carbone C7 du groupe méthyle (CH₃) est détecté à 17,81 ppm [10].

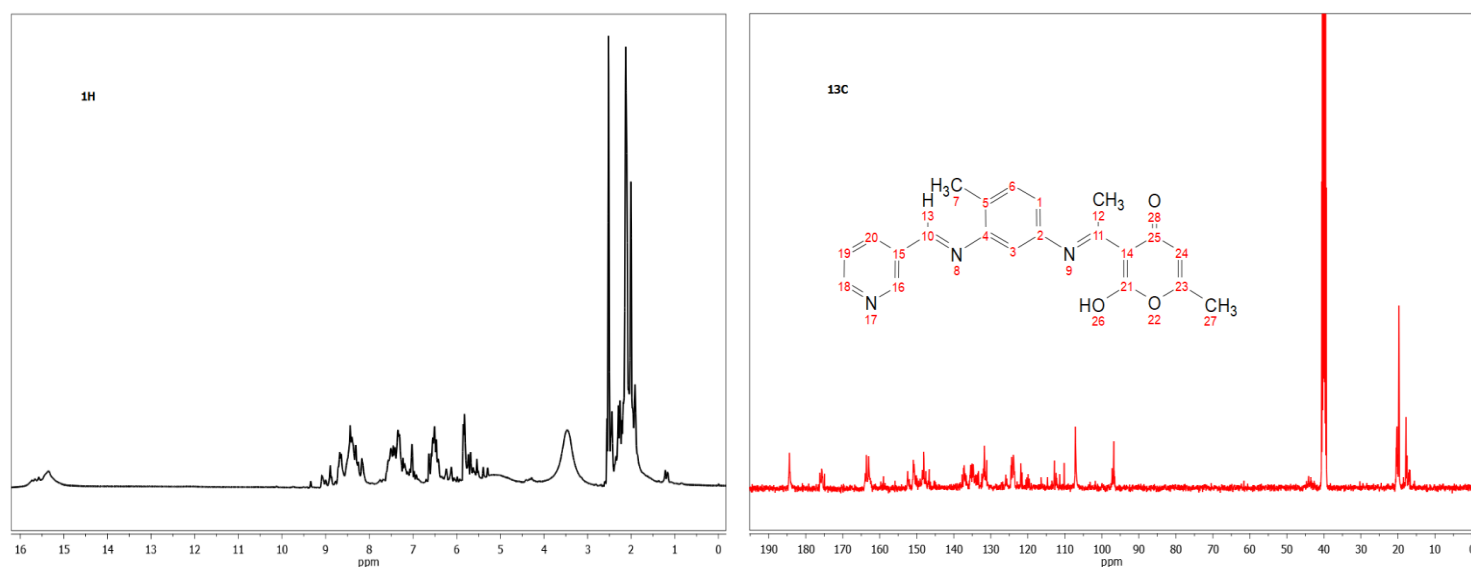


Figure III.10: Spectre RMN ¹H et ¹³C du ligand AL.

Les données expérimentales et théoriques de l'RMN sont rassemblées dans le tableau III.2.

Tableau III.2: Valeurs expérimentales et théoriques de l'RMN du ^1H et ^{13}C des ligandsDL, PL et AL dans le DMSO-d_6

	DL		PL		AL	
	RMN ¹ H: (DMSO-d ₆ , δ ppm)					
	Exp	Cal	Exp	Cal	Exp	Cal
(s.OH)	15.45	6.07	--	--	15.35	7.38
	15.77	6.07				
(s, 3H, CH ₃)	2.12	2.43	2.51	2.38	2.13	2.38
(s H ₃ C-C=C-)	2.08	2.11	--	--	2.01	2.10
	2.08	2.11				
(s H ₃ C-C=N)	2.51	2.40	--	--	2.52	2.40
	2.51	2.46				
(s HC=N)	--	--	8.67	8.41	9.09	8.41
			8.68	8.42		
Protons aromatiques (H)	5.81-7.53 (m, 5H)	5.33-7.28 (m, 5H)	6.36-9.09 (m, 11H)	7.19-8.81 (m, 11H)	5.82-8.89 (m, 8H)	5.36-8.83 (m, 8H)
¹³ C-RMN: (DMSO-d ₆ , δ ppm)						
	Exp	Cal	Exp	Cal	Exp	Cal
(H ₃ C-C-O-)	17.53	19.02	--	--	19.73	19.02
	17.61	19.02				
(H ₃ C-C=N-)	163.53	178.87	--	--	163.60	180.61
	163.62	180.61				
(-CH=N)	--	--	155.66	148.63	163.03	148.36
			155.93	154.53		
(H ₃ C-C=N-)	20.14	21.83	--	--	20.18	21.83
	20.34	21.83				
(CH ₃)	19.72	18.39	17.84	18.39	17.81	18.39
(HO-C-O)	174.92	160.26	--	--	175.72	160.26
	175.60	160.26				
(H ₃ C-C-O)	163.02	155.76	--	--	163.91	155.76
	163.02	155.76				
(C=O)	184.26	184.37	--	--	184.39	184.37
Carbones aromatiques (C)	96.75-148.16	86.81-150.48	103.58-158.38	108.97-154.65	96.77-158.98	86.81-160.26

Les spectres RMN confirment la structure des trois ligands. De plus, les valeurs expérimentales de l'RMN correspondent bien aux calculs théoriques.

III.2.2. Caractérisation par voltampérométrie cyclique et calcul de l'énergie expérimentale et théorique des composés bases de Schiff synthétisés

III.2.2.1. Étude électrochimique des composés synthétisés (DL, PL et AL) par voltampérométrie cyclique

Cette partie du travail de recherche expose le comportement électrochimique des composés bases Schiff synthétisés DL, PL et AL. La recherche a été menée en utilisant la technique de voltampérométrie cyclique sur une électrode en carbone vitreux, dans un milieu d'acétonitrile contenant du perchlorate de lithium (LiClO_4) à une concentration de 0,1 M, avec une gamme de potentiels s'étendant de +1.8 à -2.5 V/ECS.

Les différents potentiels sont déterminés par rapport à une électrode de référence ECS et sont balayés à une vitesse de 0.1 V/s.

Le voltamogramme cyclique (Figure III.11) représente le domaine d'électroactivité du milieu de travail. Après une période de 20 minutes de traitement à l'azote pour éliminer l'oxygène gazeux, il a été observé que la limite du côté anodique était déterminée par le seuil d'oxydation du sel de fond, atteignant +1.8 V/ECS, alors que, la limite cathodique se situait à environ -2.5 V/ECS, dépassant largement la plage anodique.

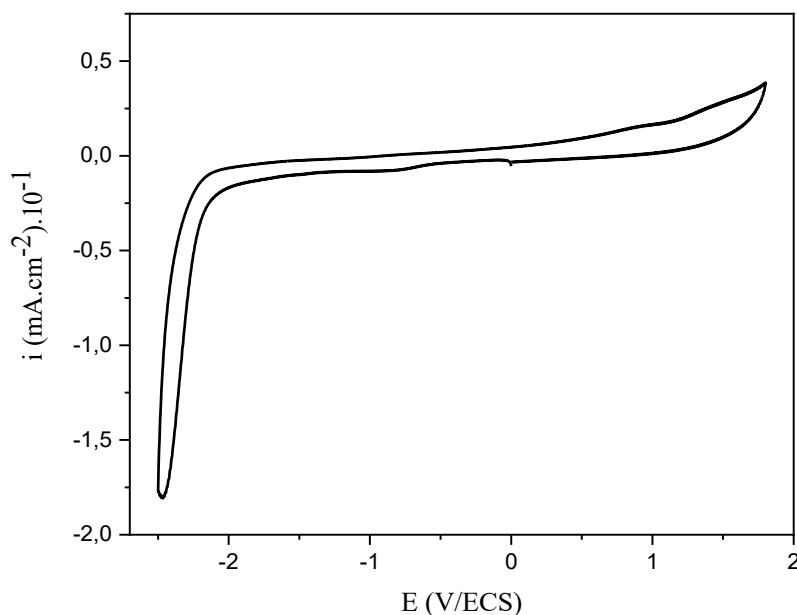


Figure III.11: Domaine d'électroactivité de acétonitrile / LiClO_4 0.1 M après 20 mn de barbotage d'azote entre +1.8 et -2.5 V/ECS à 0.1 V/s.

Les voltammogrammes cycliques des composés DL, PL et AL à une concentration de 0,003 mol/L dans de l'acétonitrile en présence de LiClO_4 0,1 mol/L sur une électrode de carbone vitreux ont été étudiés entre des potentiels de 1,8 à -2,5 V/ECS, sous atmosphère d'azote avec une vitesse de 0,1 V/s. La figure III.12 montre un pic anodique à 1,440 V/ECS pour le composé DL et un pic anodique à 1,491 V/ECS pour le composé AL, correspondant à l'oxydation du groupe OH [20], mais aucun pic n'a été détecté pendant le balayage anodique du composé PL.

Lors du balayage cathodique, on observe des pics de réduction à -1,786 V/ECS (DL), -1,801 V/ECS (PL) et -1,494 V/ECS (AL), correspondant à la réduction de la fonction imine ($\text{C}=\text{N}$) [5, 21]. Cependant, le composé AL se réduit plus facilement que DL et PL, si bien que ces derniers se réduisent presque aux mêmes potentiels (-1,786 V/ECS pour DL et -1,801 V/ECS pour PL).

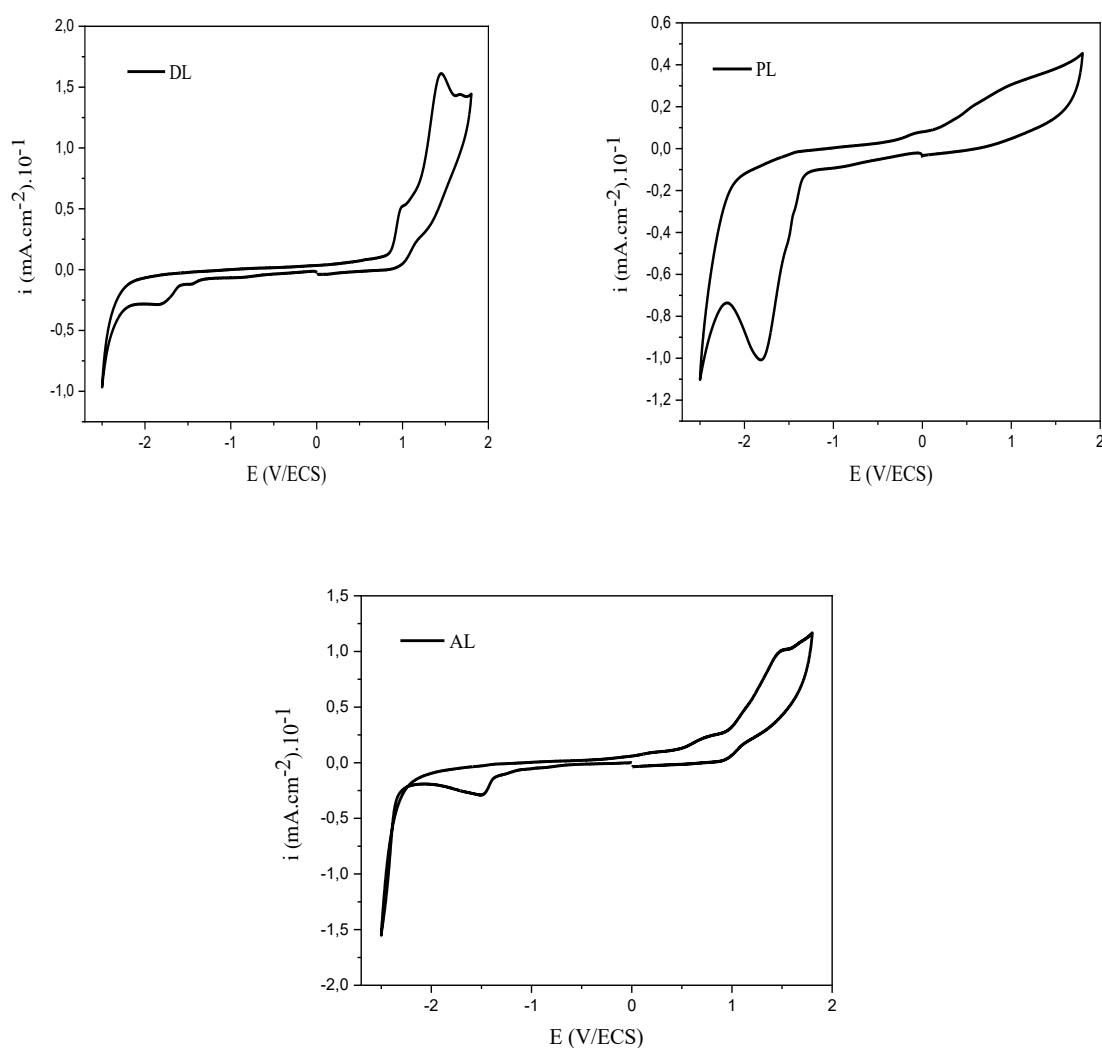


Figure III.12: Voltammogrammes cycliques des ligands DL, PL et AL dans acétonitrile / LiClO_4 0.1 M à une vitesse de balayage de 0.1 V/s.

III.2.2.2. Calcul de l'énergie expérimentale des composés DL, PL et AL

Le voltammogramme cyclique du ferrocène montre une réversibilité ($\text{OxFc}/\text{RedFc}^+$) à des potentiels de 362,9/261,8 mV/SCE avec un $E_{1/2}$ de 291,8 mV/SCE (Figure III.13) [22]. Cela atteste ainsi de la fiabilité de notre électrode de référence.

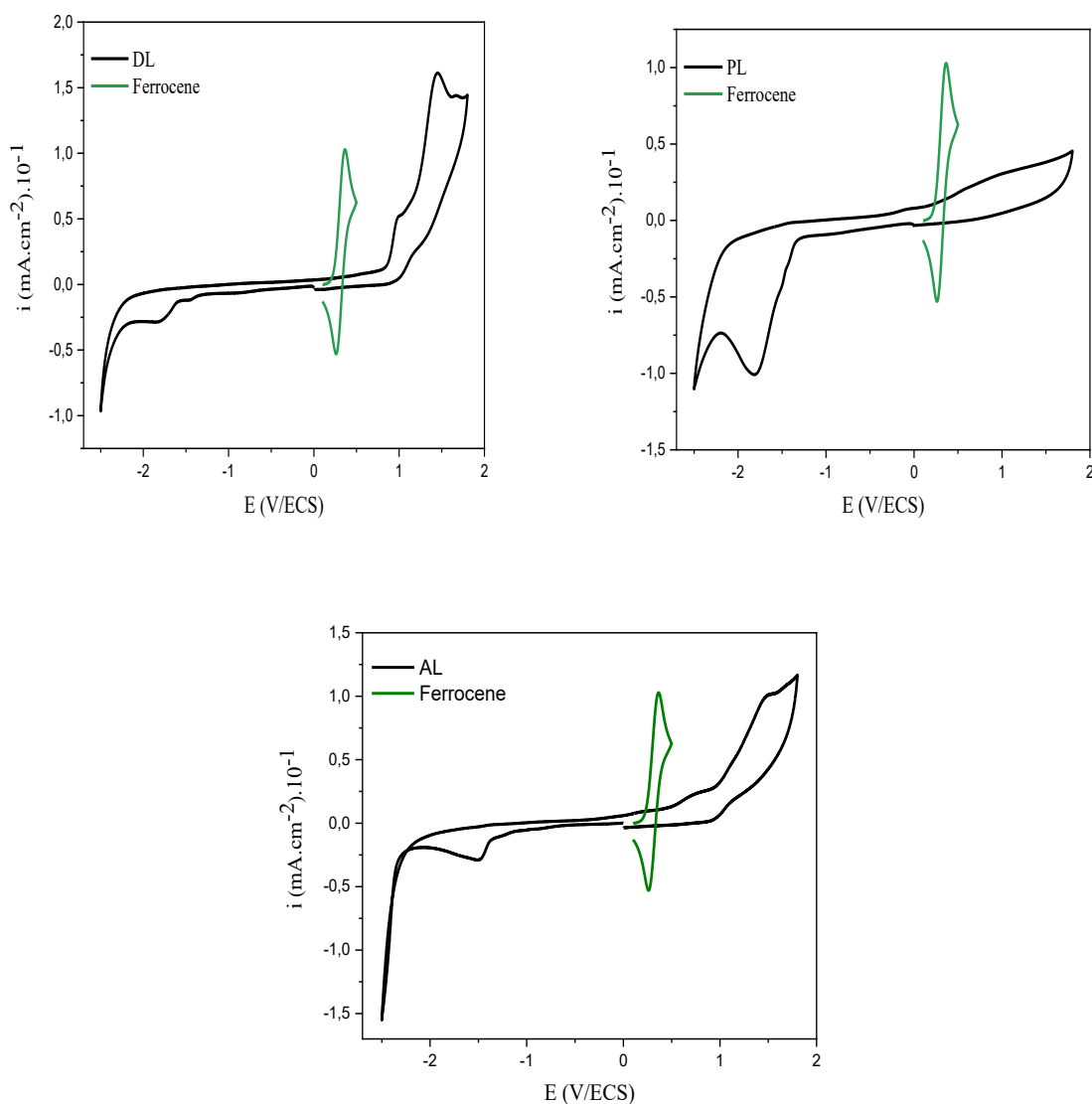


Figure III.13: Voltammogrammes cycliques des ligands DL, PL, AL et du ferrocène dans acétonitrile / LiClO_4 0.1 M à une vitesse de 0.1 V/s.

Les valeurs de E_{HOMO} , E_{LUMO} et l'écart d'énergie (ΔE_{gap}) des composés DL et AL ont été calculées en se basant sur les potentiels de réduction et d'oxydation, en utilisant les relations empiriques suivantes [23]:

$$E_{\text{HOMO}} = -[E_{\text{ox}} - E_{\frac{1}{2}}(\text{ferrocene}) + 4.8] \quad (16)$$

$$E_{LUMO} = -[E_{red} - E_{\frac{1}{2}}(ferrocene) + 4.8] \quad (17)$$

$$\Delta E_{gap} = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (18)$$

Les valeurs d' E_{HOMO} des composés DL et AL sont respectivement de -5,95 et -5,99 eV, et les valeurs d' E_{LUMO} sont respectivement de -2,72 et -3,01 eV. Le composé PL a une valeur d' E_{LUMO} de -2,71 eV, mais comme il ne s'oxyde pas, il est impossible de déterminer sa valeur d' E_{HOMO} . Les écarts d'énergie (ΔE_{gap}) des composés DL et AL sont respectivement de 3,23 et 2,98 eV. Une réactivité élevée se traduit par le ΔE_{gap} le plus bas. L'analyse expérimentale a révélé que le composé AL était plus réactif que le composé DL.

III.2.2.3. Étude théorique par la méthode d'orbitale moléculaire frontière (OMF)

Les concepts d'HOMO et de LUMO sont étroitement liés au transfert d'électrons, agissant respectivement en tant que donneur et accepteur d'électrons. Cela nous permet d'expliquer la nature de la réactivité des molécules. L'écart d'énergie ΔE_{gap} désigne la différence entre l'énergie du niveau HOMO et celle du niveau LUMO ($\Delta E_{gap} = E_{LUMO} - E_{HOMO}$). Plus cet écart a une valeur faible plus la réactivité des molécules est élevée [24, 25].

Les orbitales moléculaires frontières HOMO, HOMO-1, LUMO et LUMO+1 des composés DL, PL et AL sont illustrées sur la figure III.14.

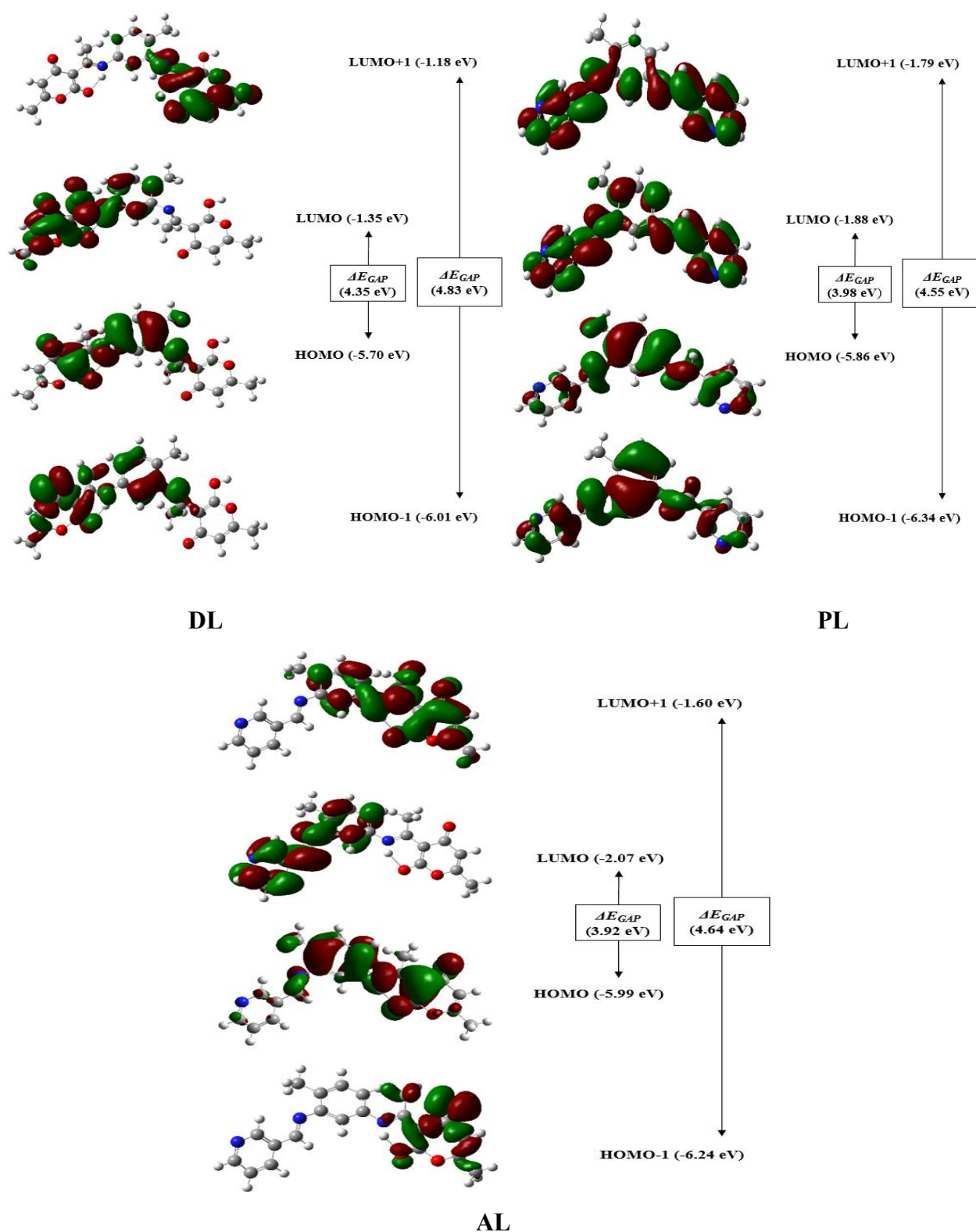


Figure III.14: Orbitales moléculaires frontières (OMF) des composés DL, PL et AL.

Le tableau III.3 résume les valeurs des énergies E_{HOMO} , E_{LUMO} , E_{HOMO-1} , E_{LUMO+1} et l'écart d'énergie (ΔE_{gap}) des composés DL, PL et AL.

Tableau III.3: Valeurs des énergies E_{LUMO} , E_{HOMO} , E_{LUMO+1} , E_{HOMO-1} et ΔE_{gap} des composés DL, PL et AL.

composés	E_{HOMO} (ev)	E_{LUMO} (ev)	E_{HOMO-1} (ev)	E_{LUMO+1} (ev)	ΔE_{gap1} ($E_{LUMO}-E_{HOMO}$)	ΔE_{gap2} ($E_{LUMO+1}-E_{HOMO-1}$)
DL	-5.70	-1.35	-6.01	-1.18	4.35	4.83
PL	-5.86	-1.88	-6.34	-1.79	3.98	4.55
AL	-5.99	-2.07	-6.24	-1.60	3.92	4.64

Il est observé que la première réaction d'oxydoréduction des composés se produit sur les orbitales HOMO/LUMO, avec des écarts d'énergie ΔE_{gap1} de 4,35 eV, 3,98 eV et 3,92 eV pour DL, PL et AL respectivement. D'après cette étude théorique, la réactivité des composés suit la séquence suivante: $AL > PL > DL$.

En conclusion, les écarts d'énergie (ΔE_{gap}) expérimentaux des composés DL et AL sont respectivement de 3,23 eV et 2,98 eV, ce qui est en concordance avec les valeurs théoriques obtenues pour ces composés. Par ailleurs, il est observé que la réactivité chimique des composés étudiés est élevée [26], puisque le ΔE_{gap} le plus petit reflète une réactivité élevée, et donc le composé AL est ainsi plus réactif que DL.

Références

- [1]: R. Benramdane, F. Benghanem, A. Ourari, S. Keraghel, G. Bouet; *J. Coord. Chem.* 68 (2015) 560–572.
<https://doi.org/10.1080/00958972.2014.994514>
- [2]: S.A. Beyramabadi, B. Esmaeili, A. Gharib, M. Khorsandi-Chenarboo, A. Morsali, M. Khashi, R. Sanavi-Khoshnood; *J. Mol. Struct.* 1146 (2017) 620–628.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.050>
- [3]: Md.R. Hasan, M.A. Hossain, Md.A. Salam, M.N. Uddin; *J. Taibah Univ. Sci.* 10 (2016) 766–773.
<https://doi.org/10.1016/j.jtusci.2015.11.007>
- [4]: E. Pahonțu, D.C. Ilieș, S. Shova, C. Paraschivescu, M. Badea, A. Gulea, T. Roșu; *Molecules* 20 (2015) 5771–5792.
<https://doi.org/10.3390/molecules20045771>
- [5]: M. Sarıgül, S.E. Kariper, P. Deveci, H. Atabey, D. Karakaş, M. Kurtoglu; *J. Mol. Struct.* 1149 (2017) 520–529.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.08.016>
- [6]: Y. Bellal, S. Keraghel, F. Benghanem, L. Toukal, G. Sığircık, R. Bourzami, A. Ourari; *Int. J. Electrochem. Sci.* 13 (2018) 7218–7245.
<https://doi.org/10.20964/2018.07.91>
- [7]: J. Losada, I. del Peso, L. Beyer; *Inorg. Chim. Acta* 321 (2001) 107–115.
[https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(01\)00511-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(01)00511-4)
- [8]: V. Govindaraj, S. Ramanathan; *J. Chem.* 38 (2014) 521–530. <https://doi.org/10.3906/kim-1301-83>.
- [9]: T. Eren, M. Kose, K. Sayin, V. McKee, M. Kurtoglu; *J. Mol. Struct.* 1065–1066 (2014) 191–198.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.02.052>
- [10]: I. Jirjees, S.A. Ali, H.A. Mahdi; *Int. J. Sci. Eng. Res.* 6 (11) (2015) 735–743.
- [11]: A.E. Şabik, M. Karabörk, G. Ceyhan, M. Tümer, M. Dıǧrak; *Int. J. Inorg. Chem.* 2012 (2012) 1–11.
<https://doi.org/10.1155/2012/791219>
- [12]: A. Bhowmick, M. Islam, R. Bhowmick, M. Sarkar, A. Shibly, E. Hossain; *Am. J. Chem.* 9 (1) (2019) 21–25.

<https://doi.org/10.5923/j.chemistry.20190901.03>

[13]: W. Benabid, K. Ouari, S. Bendia, R. Bourzami, M. Ait Ali; J. Mol. Struct. 1203 (2020) 127313.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127313>

[14]: L. Li, F. Zhang, J. Zaia, R.J. Linhardt; Anal. Chem. 84 (2012) 8822–8829.

<https://doi.org/10.1021/ac302232c>

[15]: M. Mazzarino, X. De La Torre, F. Botrè, N. Gray, D. Cowan; Drug Test. Anal. 2 (2010) 311–322.

<https://doi.org/10.1002/dta.148>

[16]: A.H. Abdel Salam; J. Chem. Soc. Pak. 41 (2019) 1055–1055.

<https://doi.org/10.52568/000823/jcsp/41.06.2019>

[17]: J. Asegbeloyin, P. Ejikeme, L. Olasunkanmi, A. Adekunle, E. Ebenso; Materials 8 (2015) 2918–2934.

<https://doi.org/10.3390/ma8062918>

[18]: C. Şenol, Z. Hayvali, H. Dal, T. Hökelek; J. Mol. Struct. 997 (2011) 53–59.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.04.037>

[19]: S. Celik, S. Yurdakul, B. Erdem; Inorg. Chem. Commun. 131 (2021) 108760.

<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.108760>

[20]: A.A.A. Madi Abdallah, D. Haffar, F. Benghanem, S. Ghedjati; J. Iran. Chem. Soc. 20 (2023) 897–910.

<https://doi.org/10.1007/s13738-022-02713-6>

[21]: S. Kumar, A. Hansda, A. Chandra, A. Kumar, M. Kumar, M. Sithambaresan, S.H. Faizi, V. Kumar, R.P. John; Polyhedron 134 (2017) 11–21.

<https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.05.055>

[22]: D. Vasudevan, H. Wendt; J. Electroanal. Chem. 392 (1995) 69–74.

[https://doi.org/10.1016/0022-0728\(95\)04044-O](https://doi.org/10.1016/0022-0728(95)04044-O)

[23]: S.W. Hwang, Y. Chen; Macromolecules 34 (2001) 2981–2986.

<https://doi.org/10.1021/ma001855z>

[24]: Z. Zhou, R.G. Parr; J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 5720–5724.

<https://doi.org/10.1021/ja00171a007>

[25]: K. Fukui; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 21 (1982) 801–809.

<https://doi.org/10.1002/anie.198208013>

[26]: A.M. Fahim, M.A. Shalaby; J. Mol. Struct. 1176 (2019) 408–421.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.08.087>

CHAPITRE IV

RESULTATS ET DISCUSSION DES

ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES

PRODUITS SYNTHETISES

IV. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES COMPOSES SYNTHETISES

Cette partie du chapitre est consacrée à l'étude des résultats de l'évaluation in vitro des activités biologiques des bases de Schiff (DL, PL et AL). L'activité antioxydante de ces composés a été évaluée par des méthodes chimiques à l'aide de différentes techniques: DPPH, ABTS, phénantroline, FRAP, SNP, piégeage du radical hydroxyle, CCA, PRAC et piégeage des radicaux superoxydes. Des études par voie électrochimique (voltampérométrie cyclique) ont été menées afin de tester leur capacité à piéger le radical superoxyde. Nous avons également examiné leur potentiel anti-enzymatique, notamment leur efficacité contre la maladie d'Alzheimer (ACH et BCH), le diabète (alpha-amylase) et les ulcères (uréase), ainsi que leur activité anti-inflammatoire, leur indice de protection solaire (SPF), leur action antimicrobienne et la cytotoxicité. La deuxième partie est consacrée à l'étude de l'évaluation de l'activité ADME-T et la modélisation moléculaire du docking.

IV.1. Évaluation de l'activité antioxydante

Les antioxydants sont des composés qui piègent les métabolites réactifs de l'oxygène, inhiber leur formation ou renforcer les fonctions des antioxydants naturellement présents dans l'organisme [1, 2]. Ils ont la capacité de diminuer la dégénérescence neuronale et d'entraver l'évolution de la maladie d'Alzheimer [3]. Ainsi, la prévention des maladies est devenue une préoccupation majeure et constante, ce qui a conduit à la recherche de nouveaux traitements. Actuellement, il existe toute une variété de méthodes analytiques permettant d'évaluer in vitro et in vivo le pouvoir antioxydant de composés d'intérêt biologique. La capacité antioxydante des produits synthétisés a été testée à l'aide de diverses méthodes complémentaires. Ces tests sont basés sur la différenciation des mécanismes d'action. Il est également essentiel déployer une variété d'approches pour démontrer l'efficacité et le mode d'action d'un produit, comme sa capacité à réduire et à piéger les radicaux libres, etc. Dans ce contexte, les tests suivants (DPPH, ABTS, phénantroline, FRAP, SNP, piégeage du radical hydroxyle, CCA, PRAC et piégeage des radicaux superoxydes) ont été réalisés à partir d'une solution mère de concentration 8 mM.

En outre, les valeurs de CI_{50} et de $A_{0.5}$, qui représentent la concentration minimale d'antioxydants pouvant atteindre 50 % de réactivité, ont été déterminées. Il existe une corrélation inverse entre l'efficacité des propriétés antioxydantes et ces deux valeurs (CI_{50} et de $A_{0.5}$). Des valeurs plus basses de CI_{50} ou de $A_{0.5}$ indiquent en effet une plus grande activité.

L'évaluation du piégeage du radical superoxyde a également été réalisée à l'aide de la technique électrochimique (Voltampérométrie cyclique).

IV.1.1. Test de piégeage du radical DPPH

Le test DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est basé sur l'utilisation d'un radical libre stable qui affiche une absorption significative à 517 nm (la longueur d'onde maximale du DPPH). Cette absorption diminue lors de la perte du radical protonique par réaction avec l'antioxydant AH, selon le schéma IV.1 [4, 5]. Cette diminution se manifeste par la transition de la couleur violette de la solution méthanolique du DPPH à une couleur jaune [6, 7]. Les résultats de l'activité antiradicalaire de chaque concentration ont été exprimés en pourcentage d'inhibition, ainsi que les valeurs de concentration permettant d'obtenir une inhibition de 50 %.

Les valeurs d'absorbance mesurées ont été utilisées pour déterminer les pourcentages d'inhibition en se basant sur l'équation (1).

$$Inh (\%) = \frac{A_{DPPH} - A_{\text{échantillon}}}{A_{DPPH}} \times 100 \quad (1)$$

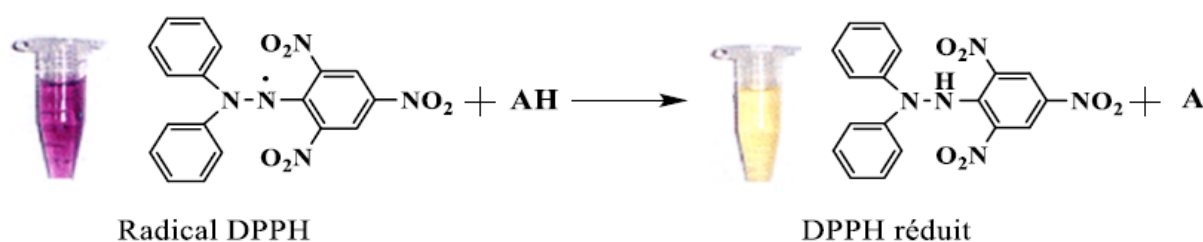


Schéma IV.1: Réduction du radical DPPH[•] en DPPH-H.

Les résultats obtenus ont été représentés graphiquement sous la forme de courbes ($I \% = f(C)$), dans le but de déterminer les valeurs de CI_{50} des composés et de les comparer à celles des standards (Figure IV.1). Ce paramètre est désigné par la concentration de substrat permettant de réduire de 50 % l'absorbance de la solution initiale de DPPH.

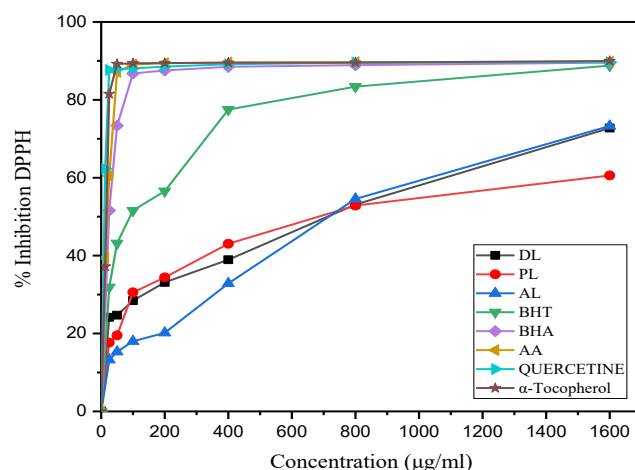


Figure IV.1: Pourcentage d'inhibition de DPPH des produits synthétisés et des standards à différentes concentrations.

Les résultats indiquent que le taux d'inhibition du DPPH[•] est directement lié à la concentration des produits synthétisés et des standards utilisés. Lorsque la concentration des composés étudiés augmente dans le milieu de réaction, le taux d'inhibition augmente progressivement. Les molécules synthétisées démontrent une faible capacité de piégeage du radical DPPH[•], avec un taux d'inhibition nettement plus faible à de faibles concentrations par rapport aux standards.

Pour évaluer plus précisément la capacité antioxydante de nos composés par rapport au DPPH[•], les données ont été présentées sous forme de CI₅₀ (Figure IV.2).

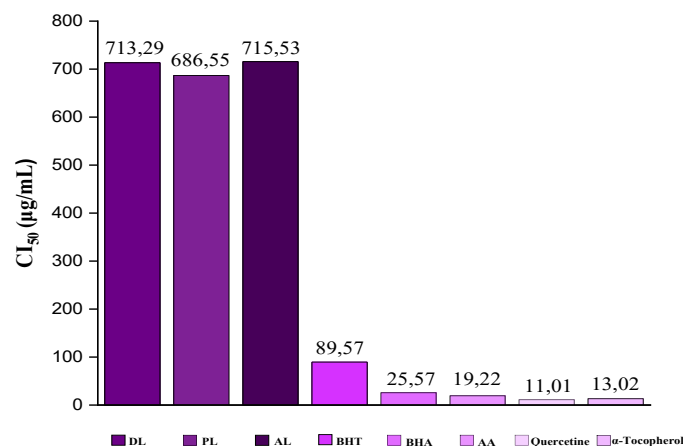


Figure IV.2: Concentrations inhibitrices CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) du radical DPPH, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.

Les résultats obtenus du test DPPH de nos composés PL, DL, AL et du standards BHT, BHA, acide ascorbique, α -Tocophérol et quercétine sont 686.55 ± 1.24 ($\mu\text{g/mL}$), 713.29 ± 4.96 ($\mu\text{g/mL}$), 715.53 ± 3.26 ($\mu\text{g/mL}$), 89.57 ± 1.39 ($\mu\text{g/mL}$), 25.57 ± 0.24 ($\mu\text{g/mL}$), 19.22 ± 0.27 ($\mu\text{g/mL}$), 13.02 ± 5.17 ($\mu\text{g/mL}$) et 11.01 ± 0.25 ($\mu\text{g/mL}$) respectivement (Figure IV.2).

En règle générale, des valeurs plus élevées de CI_{50} sont associées à une plus faible capacité antioxydante. Ainsi, on peut classer l'activité antioxydante des composés étudiés dans l'ordre décroissant suivant: Quercétine > α -Tocophérol > Acide ascorbique > BHA > BHT > PL > DL > AL.

IV.1.2. Test de piégeage du radical ABTS

La technique de piégeage du radical ABTS est couramment utilisée pour évaluer l'activité antioxydante, notamment pour mesurer la capacité de donation d'hydrogène et d'inhibition de la chaîne d'oxydation [8].

Le radical ABTS (2, 2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-acidesulfonique)) est employé afin d'évaluer l'activité anti-radicalaire des composés (DL, PL et AL), conformément au mode opératoire de R. Re et al. [9]. Cette activité anti-radicalaire est mise en évidence par le passage d'une couleur bleu-vert au jaune ou à l'incolore (Schéma IV.2).

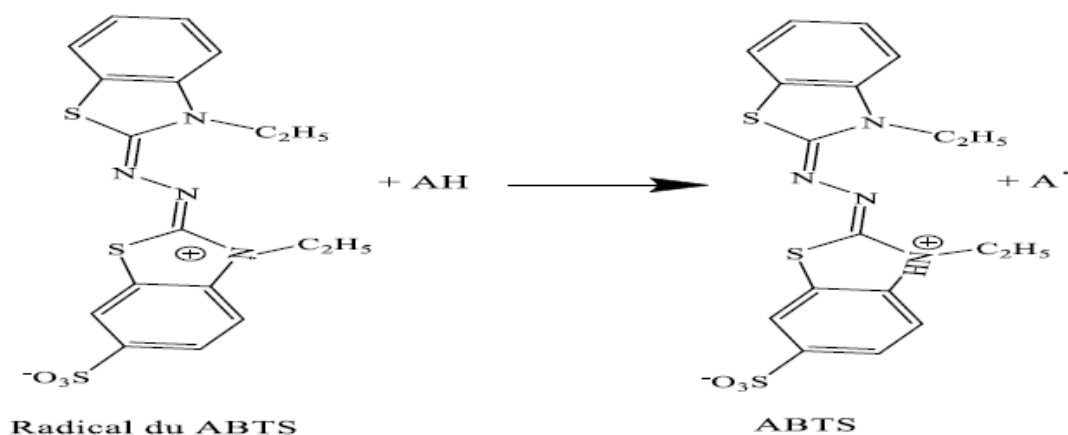


Schéma IV.2: Réaction du radical ABTS avec l'antioxydant AH.

L'absorbance du radical ABTS a été mesurée à une longueur d'onde de 734 nm. La variation du taux d'inhibition en fonction de la concentration est illustrée dans la figure IV.3. Le taux d'inhibition des composés synthétisés ainsi que celui des standards (BHT, BHA et quercétine) est déterminé à l'aide de l'équation (1) mentionnée précédemment.

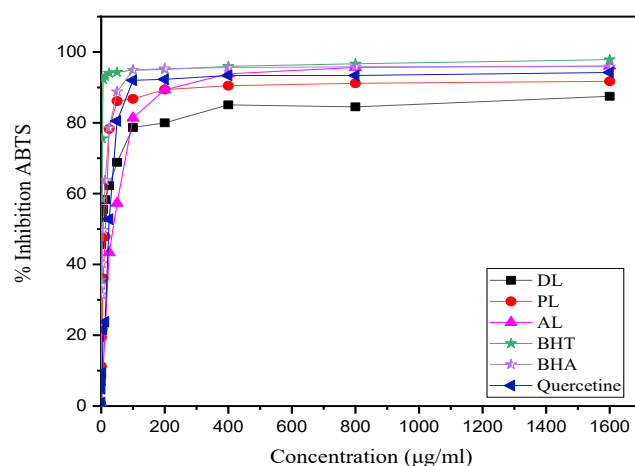


Figure IV.3: Pourcentage d'inhibition de ABTS des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.

D'après cette illustration, il est observé que le taux d'inhibition des molécules DL, PL, AL ainsi que des standards BHT, BHA et quercétine augmente avec l'augmentation de la concentration. Il est également constaté que tous les composés présentent une activité significative d'inhibition du radical ABTS à de faibles concentrations, comparable à celle des standards (BHA, BHT et quercétine).

La figure 4 illustre la capacité antioxydante des composés DL, PL et AL vis-à-vis de l'ABTS, avec les résultats exprimés en CI_{50} .

Les résultats du test ABTS révèlent que les composés synthétisés présentent une activité antioxydante significative. La concentration inhibitrice de DL ($CI_{50} = 1.07 \pm 0.08$ ($\mu\text{g/mL}$)) était supérieure à celle des normes BHA et BHT, tandis que les autres composés ne présentaient pas d'activité supérieure à la norme BHT ($CI_{50} = 1.55 \pm 0.26$ ($\mu\text{g/mL}$)) et BHA ($CI_{50} = 7.54 \pm 0.67$ ($\mu\text{g/mL}$)) (Figure IV.4).

La concentration inhibitrice de PL ($CI_{50} = 12.79 \pm 0.27$ ($\mu\text{g/mL}$)) est supérieure à celle du standard quercétine ($CI_{50} = 24.31 \pm 0.32$ ($\mu\text{g/mL}$)) et ils ont montré une meilleure activité antioxydante par rapport au composé AL ($CI_{50} = 37.15 \pm 0.68$ ($\mu\text{g/mL}$)) (Figure IV.4).

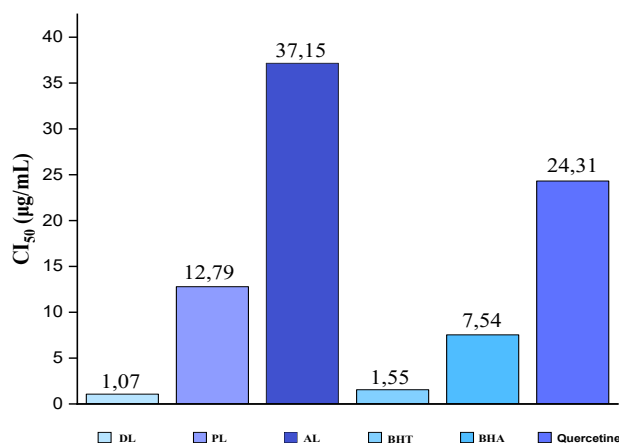


Figure IV.4: Concentrations inhibitrices CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) du radical ABTS, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.

Les résultats obtenus permettent de classer nos composés synthétisés selon leur ordre d'efficacité: $DL > BHT > BHA > PL > \text{Quercétine} > AL$.

Il est observé que les composés symétriques (DL et PL) présentent une activité inhibitrice proche des normes et supérieure à celle du composé asymétrique AL. Ainsi, on peut conclure que le cycle pyridine et la fonction hydroxyle du cycle pyrone présents successivement dans les molécules PL et DL sont le motif responsable de l'augmentation de l'activité antioxydante par ABTS.

IV.1.3. Test du pouvoir réducteur du fer (FRAP)

Des recherches récentes ont démontré que la capacité d'un composé à céder des électrons lors d'une réaction d'oxydoréduction peut être utilisée pour évaluer l'activité antioxydante [10, 11]. La capacité de nos produits à réduire le fer ferrique (Fe^{3+}) a été évaluée selon le protocole décrit par Oyaizu [12]. Ce mode d'évaluation est connu sous le nom de FRAP (Ferric Reducing Ability of Plasma), et repose sur la capacité des antioxydants à donner des électrons afin de réduire le fer ferrique Fe^{3+} du ferricyanure de potassium en fer ferreux Fe^{2+} (Schéma IV.3) [13]. Ainsi, la quantité de Fe^{2+} peut être déterminée dans le système réactionnel à une longueur d'onde de 700 nm. Dans cette méthode, la teinte jaune de la solution se transforme en vert-bleu en fonction du pouvoir réducteur de l'échantillon testé. Un niveau élevé d'absorbance est le signe d'une forte capacité réductrice [14].

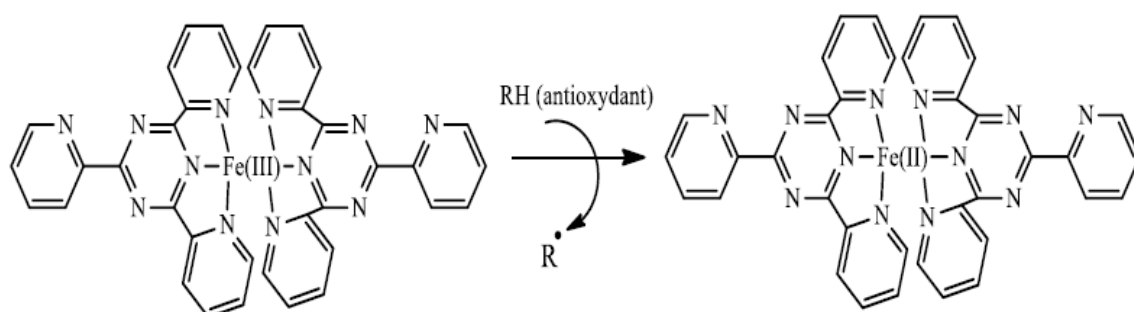


Schéma IV.3: Mécanisme réactionnel de la réduction du radical FRAP.

La figure IV.5 montre l'évolution de l'absorbance du radical FRAP en fonction de la concentration.

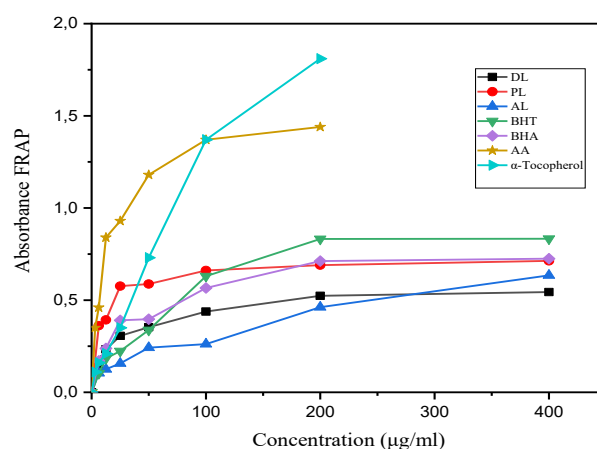


Figure IV.5: Absorbance d'inhibition du FRAP des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.

D'après cette représentation graphique, on observe que le pouvoir réducteur des composés synthétisés est proportionnel à leur concentration.

Il est largement reconnu que plus la valeur de $A_{0.5}$ est faible, plus la capacité antioxydante est importante. Nous notons que PL a montré une activité antioxydante significative par rapport aux standards, contrairement à DL et AL qui ont montré une activité modérée par rapport à ces mêmes standards.

L'acide ascorbique a manifesté des capacités de réduction plus intéressantes que celles de nos produits. Les résultats obtenus pour cette activité sont en accord avec les observations.

L'activité des composés synthétisés et des standards est exprimée en valeurs $A_{0.5}$. Les résultats sont représentés graphiquement dans l'histogramme de la figure IV.6.

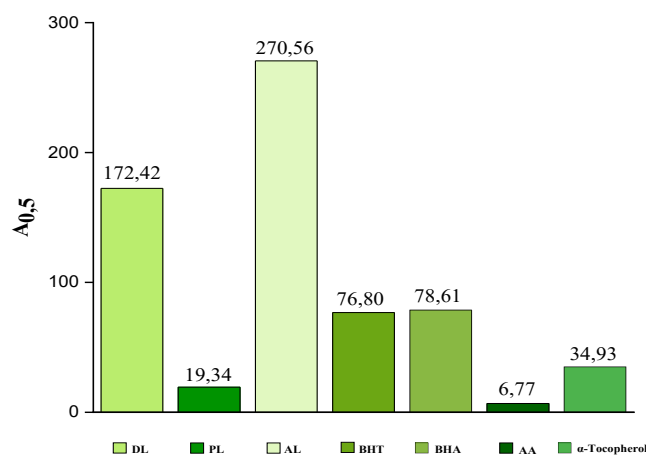


Figure IV.6: Concentrations inhibitrices $A_{0.5}$ (µg/mL) du radical FRAP, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les produits synthétisés et les standards.

Les résultats obtenus du test FRAP de nos échantillons testés PL, DL, AL et des standards BHT, BHA, acide ascorbique et α -Tocophérol sont respectivement 19.34 ± 0.03 (µg/mL), 172.42 ± 2.62 (µg/mL), 270.56 ± 2.93 (µg/mL), 76.80 ± 0.60 (µg/mL), 78.61 ± 1.76 (µg/mL), 6.77 ± 1.15 (µg/mL) et 34.93 ± 2.38 (µg/mL) (Figure IV.6). Ces résultats montrent que le composé PL présente une activité antioxydante très puissante par rapport à DL et AL. De plus, le composé DL a manifesté une meilleure activité antioxydante que celle de AL.

Les résultats obtenus ($A_{0.5}$) permettent de classer nos composés étudiés dans l'ordre suivant: Acide ascorbique > PL > α -Tocophérol > BHT > BHA > DL > AL.

IV.1.4. Activité de la phénanthroline

La méthode de Szydlowska-Czerniak et al. [15] est utilisée pour déterminer l'activité de la phénanthroline. Cette méthode repose sur la réduction de l'ion Fe^{3+} (FeCl_3) en Fe^{2+} par un antioxydant donneur d'électrons. Par la suite, l'ion Fe^{2+} formé réagit avec l'ortho-phénanthroline pour former un complexe rouge-orangé connu sous le nom de complexe « ferroïne » (Schéma IV.4), dont l'absorbance maximale est observée à 510 nm.

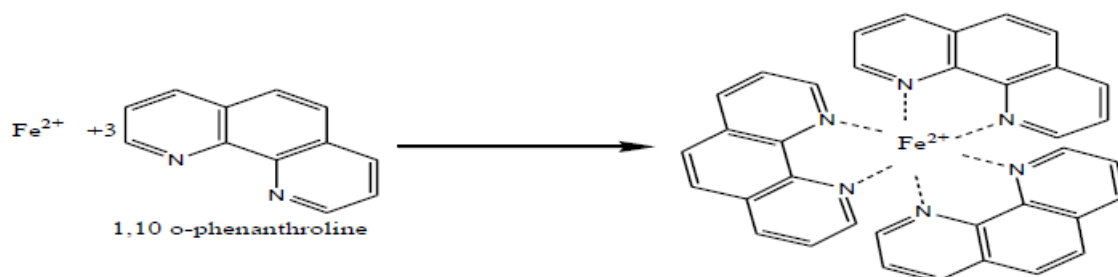


Schéma IV.4: Formation du complexe Fe^{2+} -phénanthroline [16].

La transition de couleur du milieu réactionnel du jaune au rouge-orangé indique la formation de complexes de ferroïne, ce qui constitue une confirmation supplémentaire de la capacité de nos produits à fournir les électrons nécessaires à la réduction du le fer ferrique. Ainsi, les composés synthétisés ont montré une bonne activité réductrice.

Les résultats de ce test nous permettent de représenter graphiquement la relation entre l'absorbance et la concentration (Figure IV.7).

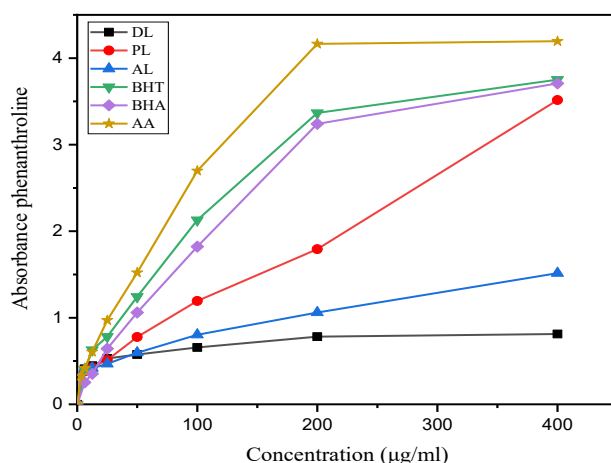


Figure IV.7: Absorbance d'inhibition du phénanthroline des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.

Selon cette figure, on peut observer que l'absorbance d'inhibition du phénanthroline augmente avec l'augmentation de la concentration des molécules synthétisées.

La figure IV.8 illustre la capacité antioxydante des bases de Schiff synthétisées et des standards vis-à-vis du phénanthroline, les résultats ayant été exprimés en $A_{0,5}$.

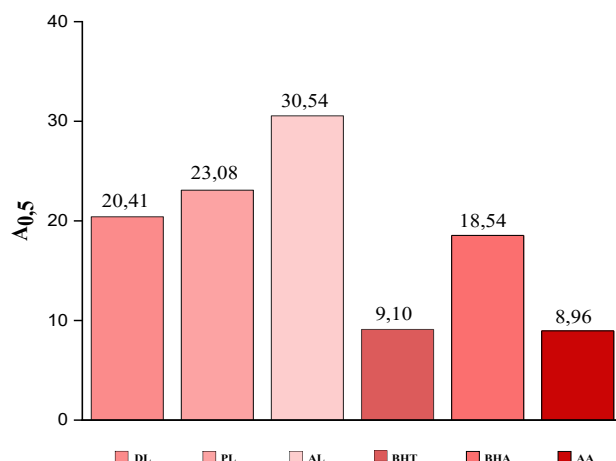


Figure IV.8: Concentrations inhibitrices $A_{0,5}$ (μg/mL) du phénanthroline, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.

Selon la figure IV.8, les concentrations inhibitrices $A_{0,5}$ de nos échantillons testés DL, PL et AL sont respectivement 20.41 ± 0.31 (μg/mL), 23.08 ± 0.74 (μg/mL) et 30.54 ± 0.27 (μg/mL). Ces résultats montrent que le composé DL présente une activité antioxydante très puissante par rapport à PL et AL. De plus, le composé PL a manifesté une meilleure activité antioxydante que celle du composé AL.

À des fins comparatives, trois antioxydants standards sont utilisés: le BHT, le BHA et l'acide ascorbique, qui ont montré une activité antioxydante très puissante avec des absorbances égales à 9.10 ± 0.17 (μg/mL), 18.54 ± 0.25 (μg/mL) et 8.96 ± 0.1 (μg/mL) respectivement. Cependant, aucun des composés synthétisés n'a démontré une activité supérieure à celle des standards.

D'après les résultats de l'évaluation de l'activité antioxydante obtenus par cette méthode et en comparaison avec les produits de référence, les composés testés sont hiérarchisés en fonction de leur efficacité: Acide ascorbique > BHT > BHA > DL > PL > AL.

IV.1.5. Activité des nanoparticules d'argent (SNP)

Selon la méthode développée par Özyürek, M. et al. [17], elle est utilisée pour évaluer la capacité chélatrice des métaux dans un échantillon, en mesurant leur aptitude à réduire les ions argent Ag^+ en nanoparticules d'argent sphériques Ag^0 (SNP), par des agents antioxydants en présence de particules d'argent stabilisées par du citrate. Cette technique engendre une bande d'absorption de résonance plasmonique de surface (SPR) très marquée pour les SNP à une absorbance de 423 nm.

Cette méthode est basée sur l'évolution graduelle de la couleur jaune pâle de la solution colloïdale SNP vers un brun foncé, ce qui témoigne de la réduction de l'ion Ag^+ et de la formation de l'argent sphérique Ag^0 (Schéma IV.5). La synthèse de nanoparticules d'argent constitue un marqueur visuel de l'aptitude chélatrice de l'échantillon.

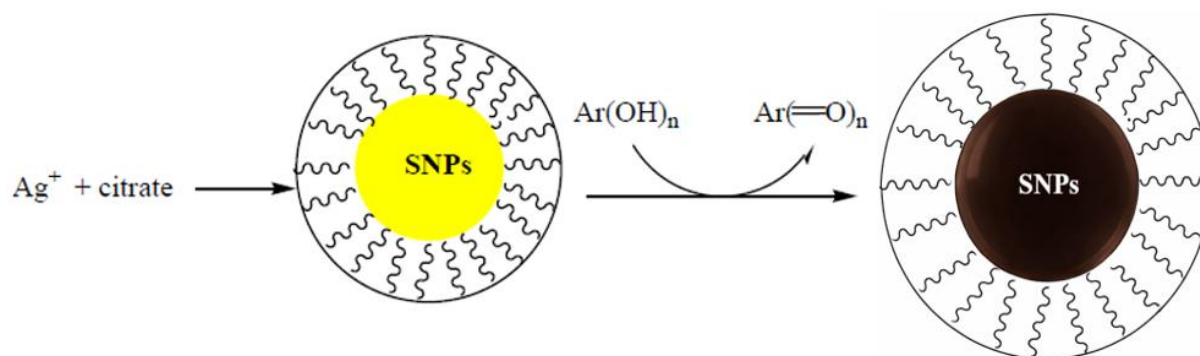


Schéma IV.5: La réduction de l'argent ionique (Ag^+) en nanoparticules (SNP) [17].

La figure IV.9 révèle l'existence d'une relation de proportionnalité entre les valeurs d'absorbance des échantillons et leurs concentrations. Lorsque l'absorbance augmente, le pouvoir réducteur augmente également de manière significative.

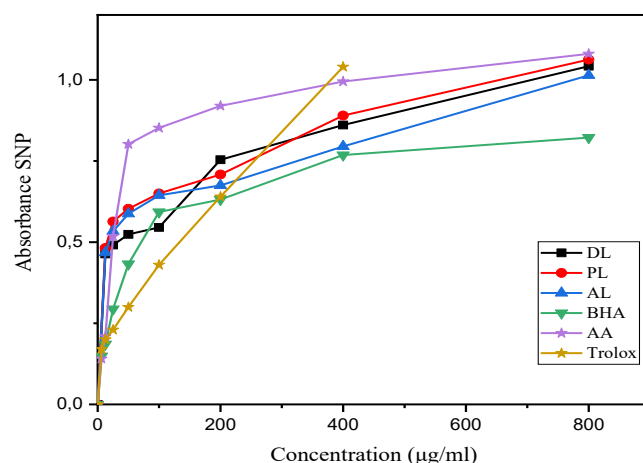


Figure IV.9: Absorbance d'inhibition du SNP des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.

La capacité antioxydante des standards et des composés synthétisés par rapport aux nanoparticules d'argent est donnée dans la figure IV.10. Les résultats ont été exprimés en $A_{0,5}$.

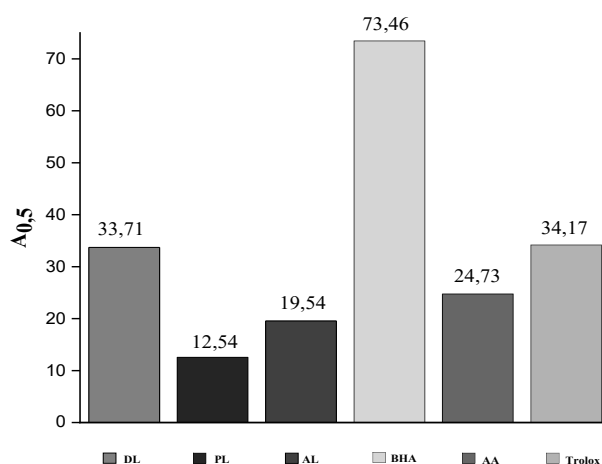


Figure IV.10: Concentrations inhibitrices $A_{0,5}$ (µg/mL) du SNP, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.

Selon la figure IV.10, les résultats obtenus montrent que les composés PL, AL et DL ont présenté une forte activité avec des valeurs d' $A_{0,5}$ sont respectivement de $12,54 \pm 0,88$ (µg/mL), $19,54 \pm 0,86$ (µg/mL) et $33,71 \pm 0,36$ (µg/mL). Ces résultats montrent que le composé PL donne une activité antioxydante plus importante que les autres composés DL et AL. De

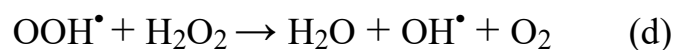
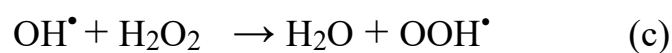
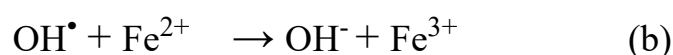
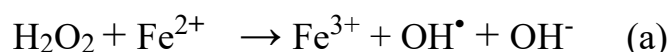
même, le composé AL a démontré une activité antioxydante supérieure à celle du composé DL et aux standards suivants : BHA ($73,46 \pm 0,13 \mu\text{g/mL}$), trolox ($34,17 \pm 1,23 \mu\text{g/mL}$) et l'acide ascorbique ($24,73 \pm 0,16 \mu\text{g/mL}$). Le composé DL montre une activité antioxydante inférieure à celle de l'acide ascorbique, mais supérieure à celle du BHA et de trolox. De plus, les deux composés PL et AL manifestent une activité supérieure à celle de l'acide ascorbique, du BHA et du trolox.

Les résultats obtenus ($A_{0.5}$) permettent de classer ces composés étudiés en fonction de leur efficacité: $\text{PL} > \text{AL} > \text{Acide ascorbique} > \text{DL} > \text{Trolox} > \text{BHA}$.

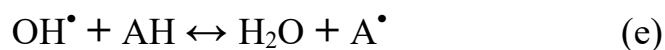
IV.1.6. Activité de piégeage du radical hydroxyle

Selon la méthode de Smirnov et Cumbes [18]. Le test repose sur la formation du radical $\text{OH}^\bullet$ dans le système réactionnel, par la réaction de Fenton entre le sulfate ferreux (FeSO_4) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Pour détecter ce radical, on y introduit du sodium salicylate. Le radical hydroxyle ainsi généré réagit avec le sodium salicylate pour former le complexe hydroxyle salicylate de couleur rose. La présence de composés capables de piéger le radical $\text{OH}^\bullet$ empêche cette réaction, ce qui se manifeste par un changement de couleur pouvant être mesuré par spectrophotométrie à une absorbance de 510 nm. Les valeurs d'absorbances mesurées ont servi à déterminer les pourcentages d'inhibition en se basant sur l'équation (1).

Le radical hydroxyle est produit par le système Ox/Red ($\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$) à travers les réactions suivantes [19]:



Le radical hydroxyle a une forte tendance à prendre un atome d'hydrogène afin de former spontanément une molécule d'eau stable [20]:



La figure IV.11 montre le pourcentage d'inhibition du radical $\text{OH}^\bullet$ en rapport avec la concentration.

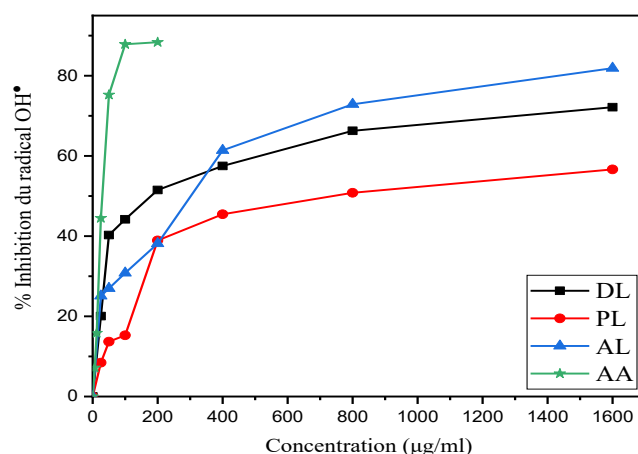


Figure IV.11: Pourcentage d'inhibition du radical $\text{OH}^\bullet$ des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.

D'après la figure IV.11, on observe que le taux d'inhibition des molécules DL, PL, AL et du standard l'acide ascorbique croît avec l'augmentation de la concentration.

Les résultats de l'étude de l'effet piègeur du radical $\text{OH}^\bullet$ révèlent que les composés synthétisés présentent une activité antioxydante modérée. Cependant, aucun de ces composés n'a démontré une activité supérieure à celle des standards.

La figure IV.12 montre l'activité « scavenger » du radical libre des composés DL, PL et AL vis-à-vis du radical hydroxyle. Les données ont été présentées graphiquement sous forme de CI_{50} .

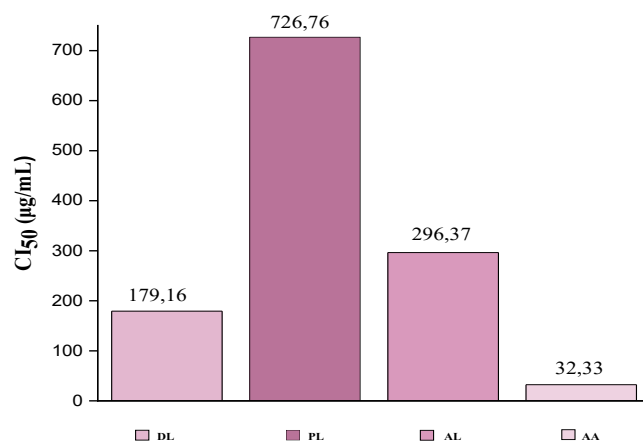


Figure IV.12: Concentrations inhibitrices CI_{50} (µg/mL) du radical $\text{OH}^\bullet$, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et l'acide ascorbique.

Selon la figure IV.12, les concentrations inhibitrices (CI_{50}) des composés DL, AL, PL et l'acide ascorbique sont respectivement 179.16 ± 1.84 ($\mu\text{g/mL}$), 296.37 ± 4.38 ($\mu\text{g/mL}$), 726.76 ± 3.79 ($\mu\text{g/mL}$) et $32,33 \pm 1.17$ ($\mu\text{g/mL}$). Ces résultats montrent que le composé DL révèle une activité antioxydante 5.54 fois plus faible que celle de l'acide ascorbique, quatre fois mieux efficace que celle du composé PL et 1.65 fois plus efficace que celle du composé AL.

Les résultats obtenus nous permettent de classer ces composés synthétisés en fonction de leur efficacité: Acide ascorbique > DL > AL > PL.

Il a été constaté que les composés DL et AL possèdent une activité inhibitrice plus élevée que le composé PL. Par conséquent, il est possible de déduire que la présence de la fonction OH dans le cycle pyrone des molécules DL et AL est la justification de cet accroissement de l'activité antioxydante selon le procédé de piégeage du radical hydroxyle ($\text{OH}^\bullet$).

IV.1.7. Activité de chélation du cuivre (ACC)

La détermination de l'activité de chélation du cuivre (ACC) est effectuée selon le protocole établi par R. Sánchez Vioque [21] pour chélater les ions cuivre (Cu^{2+}). La méthode du violet de pyrocatechol (PV) est utilisée comme agent chromogène (Schéma IV.6).

En milieu aqueux tamponné légèrement acide ($\text{pH}=6$), il est généralement constaté un reste de Cu^{2+} dans le milieu réactionnel, car tous les ions cuivre ne sont pas nécessairement liés par les composés chimiques présents dans l'échantillon testé. Ensuite, le cuivre restant réagit avec le pyrocatechol violet pour former un complexe de couleur sombre. La couleur sombre vire au jaune, ce qui permet d'estimer l'activité chélatante en mesurant le taux de réduction de la couleur, dont l'absorbance est mesurée à une valeur de 632 nm.

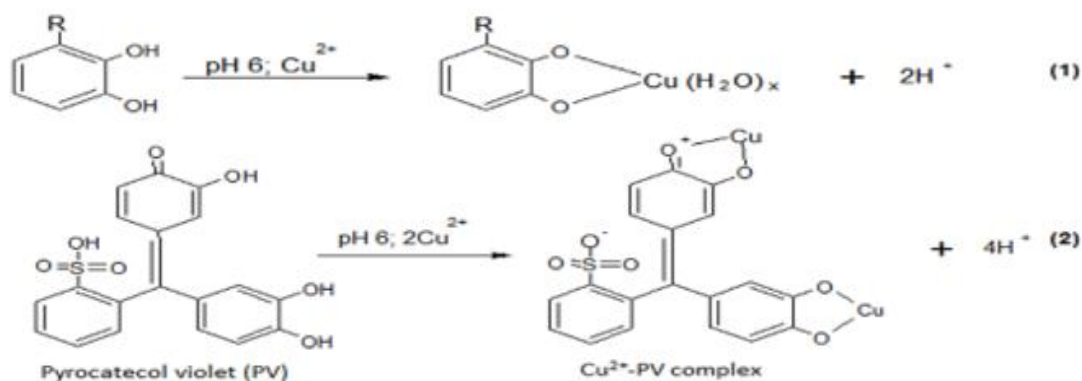


Schéma IV.6: Réaction de chélation du cuivre (Cu^{2+}).

La figure IV.13 illustre l'évolution de l'absorbance de la chélation du cuivre en fonction de la concentration. Le taux d'inhibition des bases de Schiff synthétisées et celui de l'EDTA standard est calculé en utilisant l'équation (1) précédente.

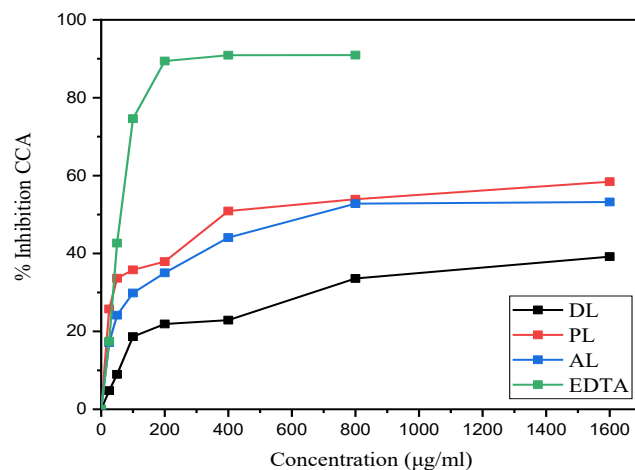


Figure IV.13: Pourcentage d'inhibition de chélation du cuivre (CCA) des molécules synthétisées et du standard EDTA.

L'évaluation de la capacité des composés à chélater le Cu^{2+} a été réalisée dans ce test en utilisant la méthode du violet de pyrocatechol (PV) comme agent chromogène. Les résultats ont été exprimés en valeurs CI_{50} présentées dans la figure IV.14. Le EDTA a été utilisé comme contrôle positif.

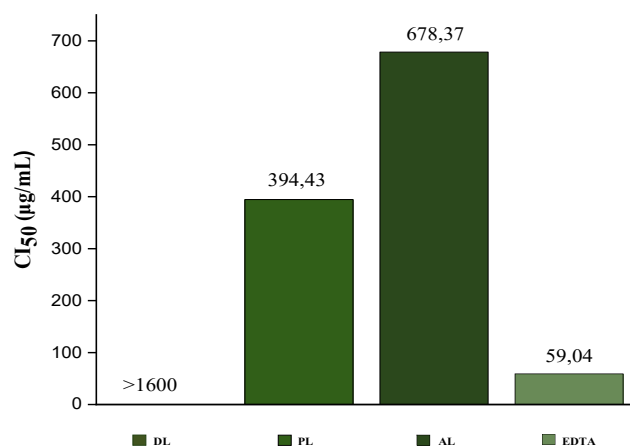


Figure IV.14: Concentrations inhibitrices CI_{50} (µg/mL) du CCA, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et le EDTA.

Les concentrations inhibitrices de l'activité du CCA pour ces composés PL, AL et DL sont respectivement de $394.43 \pm 1.49 \mu\text{g/mL}$, $678.37 \pm 2.17 \mu\text{g/mL}$ et $> 1600 \mu\text{g/mL}$. Cependant, cette activité est plus faible que celle du contrôle positif EDTA, dont le CI_{50} est de $59.04 \pm 0.56 \mu\text{g/mL}$.

L' CI_{50} de l'activité antioxydante des composés examinés a été classée selon l'ordre suivant: EDTA > PL > AL > DL.

Il a été observé que les composés PL et AL présentaient une activité inhibitrice supérieure à celle du composé DL. On peut donc en conclure que la présence du cycle pyridine dans les composés PL et AL est le paramètre qui explique l'augmentation de l'activité antioxydante selon le test de chélation de cuivre (CCA).

IV.1.8. Capacité de réduction du permanganate (PRAC)

La méthode repose sur les réactions d'oxydoréduction entre l'échantillon d'antioxydant et le permanganate de potassium. La réduction de l'ion MnO_4^- en MnO_4^{2-} en présence d'acide sulfurique entraîne une décoloration de l'échantillon jusqu'à ce qu'il devienne transparent [22], avec un maximum d'absorbance à 535 nm.

La figure IV.15 montre la variation de l'absorbance de la capacité de réduction du permanganate (PRAC) en fonction de la concentration.

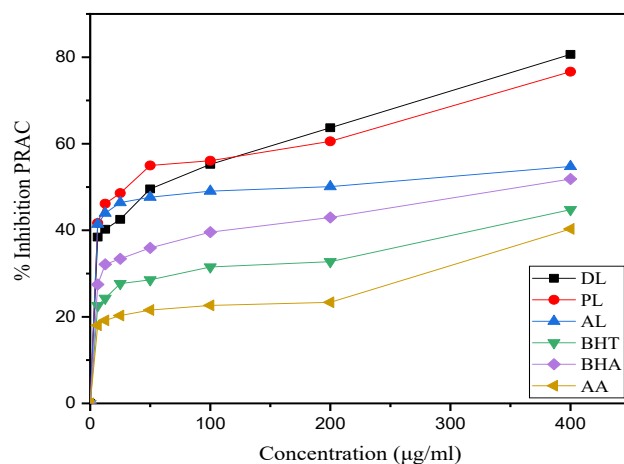


Figure IV.15: Pourcentage d'inhibition de PRAC des molécules synthétisées et des standards à différentes concentrations.

Selon cette illustration, on observe également que tous les composés montrent une activité significative d'inhibition du PRAC à de faibles concentrations par rapport aux standards (BHA, BHT et acide ascorbique).

La capacité antioxydante des composés DL, PL et AL par rapport au PRAC est représentée dans la figure IV.16, avec les résultats exprimés en CI_{50} .

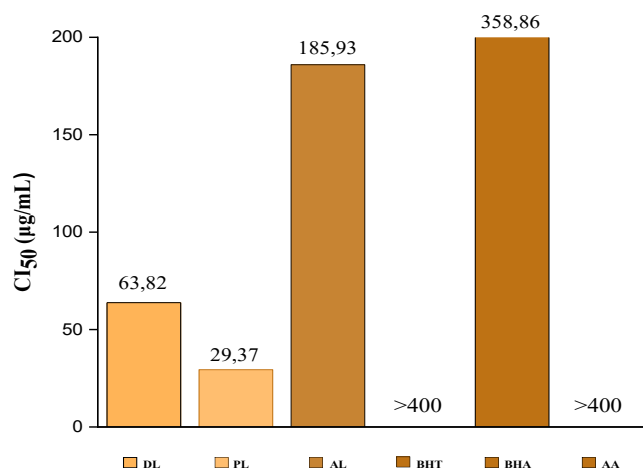


Figure IV.16: Concentrations inhibitrices CI_{50} (µg/mL) du PRAC, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.

Les résultats des tests PRAC montrent que les composés synthétisés présentent une activité antioxydante significative. La concentration inhibitrice des composés PL, DL et AL est respectivement de 29.37 ± 2.30 (µg/mL), 63.82 ± 2.05 (µg/mL) et 185.93 ± 3.06 (µg/mL) alors que les normes BHA (385.86 ± 3.06 (µg/mL)), BHT (> 400 µg/mL) et l'acide ascorbique (> 400 µg/mL) sont toutes inférieures. Il a été constaté que les composés PL et DL montrent une activité inhibitrice plus élevée que le composé AL. Les valeurs de CI_{50} de l'activité antioxydante que nous avons obtenues nous permettent de classer ces composés synthétisés en termes d'efficacité: $PL > DL > AL > BHA > (BHT \text{ et l'acide ascorbique})$.

IV.1.9. Activité de Piégeage du radical superoxyde (Méthode de Pyrogallol)

Le fondement de cette procédure consiste dans la capacité d'inhibition de l'auto-oxydation du pyrogallol. La technique du pyrogallol, conçue spécifiquement pour l'étude de la superoxyde dismutase, est actuellement largement employée pour évaluer la capacité de piégeage des superoxydes. Le pyrogallol est un composé largement reconnu pour sa capacité à s'auto-oxyder rapidement, en particulier dans une solution alcaline. Cette réaction a été

exploitée pour éliminer l'oxygène des gaz, qui présente une forte absorption à 420 nm (Schéma IV.7). L'évaluation de l'activité de piégeage du radical superoxyde (méthode de pyrogallol) est réalisée suivant le protocole établi par Chung Pin Liang et al [23].

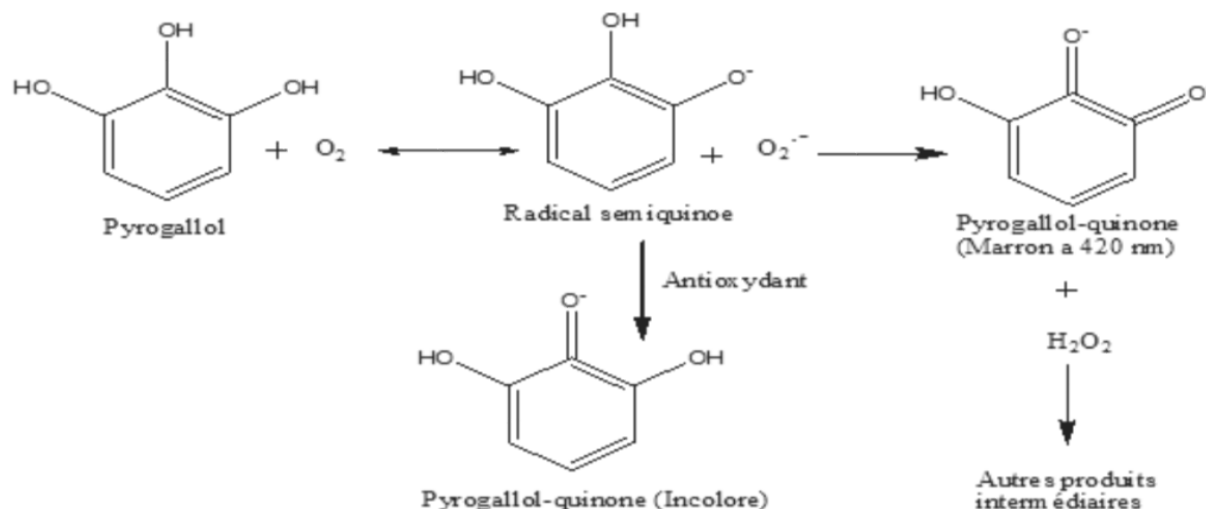


Schéma IV.7: Réaction d'inhibition de l'auto-oxydation du pyrogallol.

La figure IV.17 présente l'évolution de l'absorbance de piégeage du radical superoxyde en fonction de la concentration.

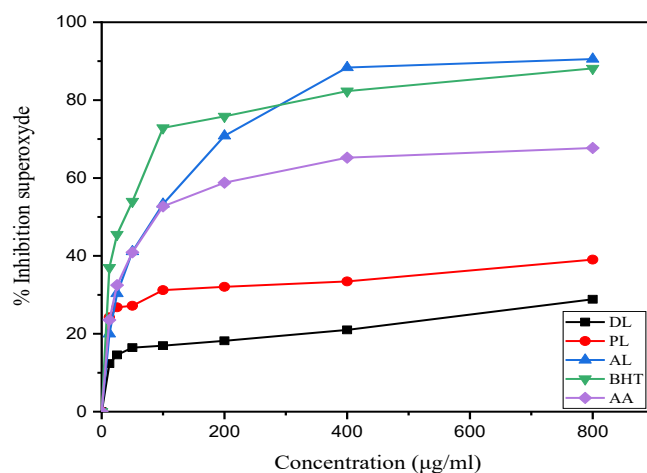


Figure IV.17: Pourcentage d'inhibition de piégeage du radical superoxyde des molécules synthétisées et des standards.

La capacité antioxydante des composés DL, PL et AL vis-à-vis du piégeage du radical superoxyde est représentée dans la figure IV.18, avec les résultats exprimés en CI_{50} .

Les résultats de ce test révèlent que les composés synthétisés DL et PL présentent une faible activité antioxydante mais le composé AL présente une activité antioxydante supérieure au standard l'acide ascorbique. La concentration inhibitrice de DL et PL est supérieure à 800 $\mu\text{g/mL}$, mais plus faible que celle des normes BHT et acide ascorbique, tandis que la concentration inhibitrice du composé AL ($CI_{50} = 86.05 \pm 0.51$ ($\mu\text{g/ mL}$)) présente une activité inférieure à la norme BHT ($CI_{50} = 39.46 \pm 0.94$ ($\mu\text{g/ mL}$)) et supérieure à celle de l'acide ascorbique ($CI_{50} = 88.43 \pm 0.83$ ($\mu\text{g/mL}$)) (Figure IV.18).

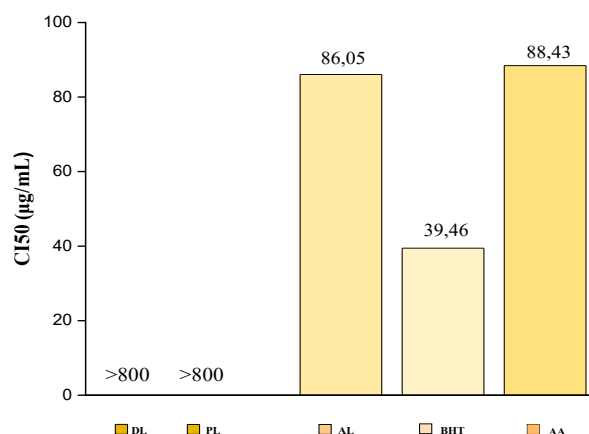


Figure IV.18 : Concentrations inhibitrices CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) de piégeage du radical superoxyde, (valeur moyenne $\pm$ S.D pour $n=3$) entre les substances synthétisées et les standards.

Les résultats obtenus permettent de classer ces bases de Schiff synthétisées selon leur ordre d'efficacité: BHT > AL > Acide ascorbique > (DL et PL).

En conclusion, l'analyse de l'activité antioxydante des composés synthétisés à travers les tests DPPH, ABTS, FRAP, phénanthroline, SNP, radical $\text{OH}^\bullet$, CCA, PRAC et radical superoxyde (Tableau IV.1) permet de formuler les observations suivantes:

Les études menées pour évaluer cette activité ne présentaient pas de corrélation entre elles. Cette observation est attribuée à la diversité des mécanismes d'action.

Dans les tests du ABTS, de la phénanthroline, du SNP et du PRAC, les composés synthétisés ont été identifiés comme étant les antioxydants les plus efficaces, avec des valeurs comparables aux normes.

Les tests DPPH, du radical $\text{OH}^\bullet$ et du CCA ont montré que les bases de Schiff synthétisées présentaient une activité antioxydante plus faible que celle des standards.

Dans les dosages FRAP, le composé PL a été considéré comme le meilleur antioxydant, avec une valeur supérieure aux normes BHA, BHT, acide ascorbique et α -Tocopherol. Cette supériorité suggère une plus grande réactivité, qui s'explique par un mécanisme de transfert d'électrons spécifique à ce composé.

Lors de l'expérimentation du radical superoxyde, le composé AL a démontré une activité antioxydante supérieure à celle de l'acide ascorbique, tandis que les composés DL et PL ont révélé des niveaux d'activité nettement inférieurs aux valeurs de référence.

Les mécanismes de DPPH, ABTS, radical $\text{OH}^\bullet$, CCA, PRAC et radical superoxyde reposent sur le transfert de H^+ (CI_{50}), tandis que les mécanismes du FRAP, de la phénantroline et du SNP sont basés sur le transfert d'électrons ($\text{A}_{0.5}$). Il convient toutefois de noter que les tests DPPH et ABTS peuvent impliquer deux mécanismes : le transfert d'hydrogène et le transfert d'électrons.

Tableau IV.1: Résultats de l'activité antioxydante des composés étudiés et des standards.

Composés	DPPH	ABTS	Phenanthroline	FRAP	SNP
	CI_{50} (mM)	CI_{50} (mM)	$\text{A}_{0.5}$ (mM)	$\text{A}_{0.5}$ (mM)	$\text{A}_{0.5}$ (mM)
DL	713.29 ± 4.96	1.07 ± 0.08	21.41 ± 0.31	172.42 ± 2.62	33.71 ± 0.36
PL	686.55 ± 1.24	12.79 ± 0.27	23.08 ± 0.74	19.34 ± 0.031	2.54 ± 0.88
AL	715.63 ± 3.26	37.15 ± 0.68	30.54 ± 0.27	270.56 ± 2.93	19.54 ± 0.86
BHT	89.57 ± 1.39	1.55 ± 0.26	9.10 ± 0.17	76.80 ± 0.60	N.T
BHA	25.57 ± 0.24	7.54 ± 0.67	18.54 ± 0.25	78.61 ± 1.76	73.46 ± 0.13
A. ascorbique	19.22 ± 0.27	N.T	8.96 ± 0.1	6.77 ± 1.15	24.73 ± 0.16
EDTA	N.T	N.T	N.T	N.T	N.T
Quercetine	11.01 ± 0.25	24.31 ± 0.32	N.T	N.T	N.T
α -Tocopherol	13.02 ± 5.17	N.T	N.T	34.93 ± 2.38	N.T
Trolox	N.T	N.T	N.T	N.T	34.17 ± 1.23

Tableau IV.1 Cont

Composés	OH• CI ₅₀ (mM)	CCA CI ₅₀ (mM)	PRAC CI ₅₀ (mM)	Superoxyde CI ₅₀ (mM)
DL	179.16 ± 1.84	> 1600	63.82 ± 2.05	> 800
PL	726.76 ± 3.79	394.43 ± 1.49	29.37 ± 2.30	> 800
AL	296.37 ± 4.38	678.37 ± 2.17	185.93 ± 3.06	86.65 ± 5.51
BHT	N.T	N.T	> 400	39.46 ± 0.94
BHA	N.T	N.T	358.86 ± 3.06	N.T
A. ascorbique	32.33 ± 1.17	N.T	> 400	88.43 ± 0.83
EDTA	N.T	59.04 ± 0.56	N.T	N.T
Quercetine	N.T	N.T	N.T	N.T
α-Tocopherol	N.T	N.T	N.T	N.T
Trolox	N.T	N.T	N.T	N.T

N.T: non teste

La figure IV.19 présente les microplaques des tests de l'activité antioxydant.

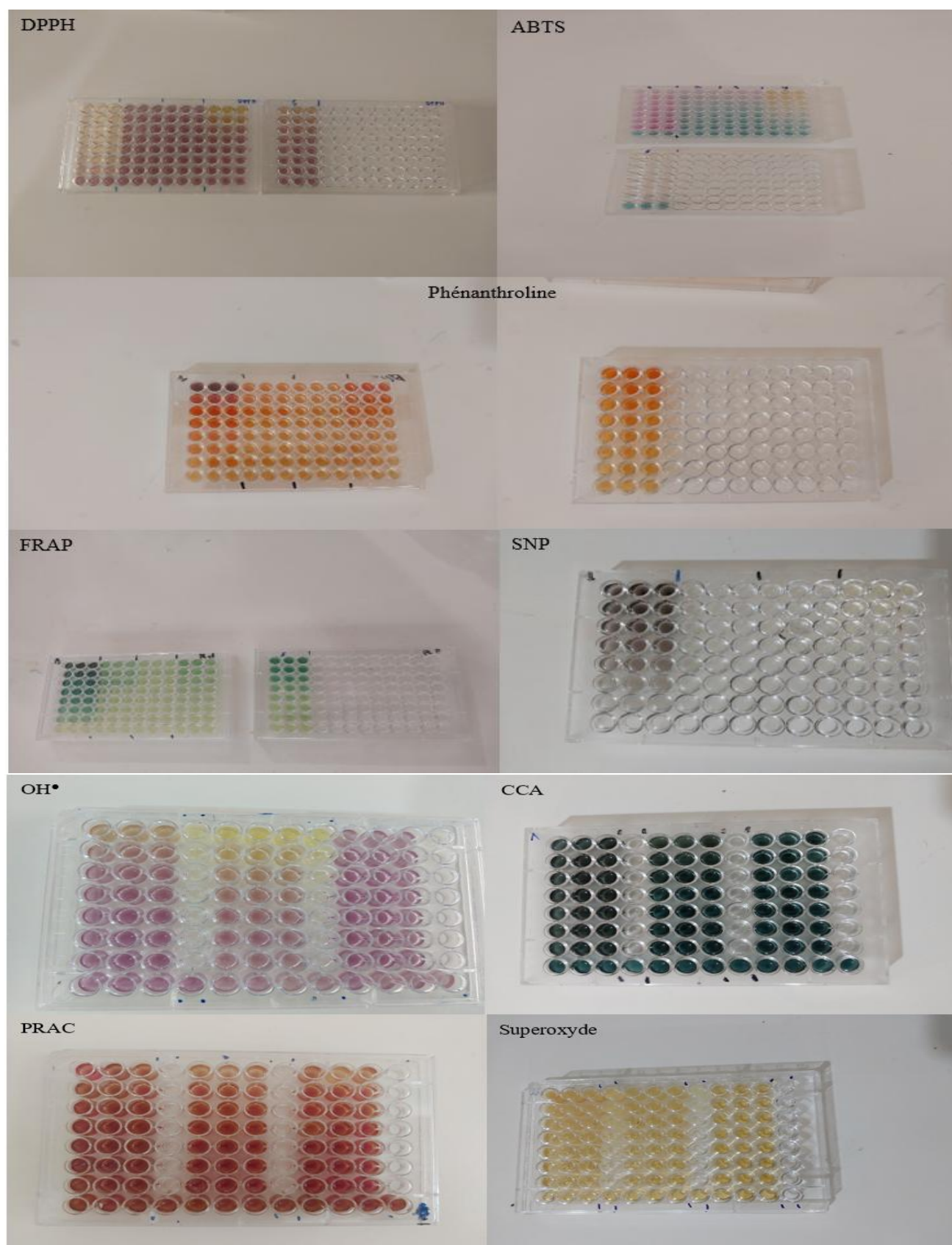


Figure IV.19: Microplaques des tests de l'activité antioxydant des composés synthétisés.

IV.2. Étude électrochimique

La méthode de mesure de l'activité inhibitrice de l'anion radical superoxyde est réalisée par voltampérométrie cyclique. Pour éviter les interférences ou les interprétations complexes des voltammogrammes, les composés testés doivent être électrochimiquement inertes dans la fenêtre de potentiel du couple $O_2/O_2^{\bullet-}$.

L'étude est menée à une concentration de $3 \cdot 10^{-3}$ M des composés DL, PL, AL et du BHT dans un milieu d'acétonitrile, en présence de $LiClO_4$ 0.1 M en tant qu'électrolyte support, sur une électrode en carbone vitreux. Les potentiels sont mesurés par rapport à l'électrode de référence (ECS).

IV.2.1. Étude électrochimique du radical superoxyde en présence des composés testés AL, DL, PL et BHT.

Le test de piégeage du radical superoxyde a été réalisé en présence et en l'absence d'oxygène moléculaire (Figure IV.20). Dans la plage de potentiel comprise entre -2,5 et +1,8 V/ECS, aucune réponse électrochimique n'a été observée en l'absence d'oxygène moléculaire. Lors de la réalisation du voltammogramme cyclique en présence d'oxygène dans la plage de potentiel de -1,2 à 0,6 V/ECS, deux pics ont été observés : un pic cathodique à -0.931 V/ECS dû à la réduction de l' O_2 et un pic anodique à 0.312 V/ECS attribué à la réoxydation de l'oxygène. Ces résultats confirment l'irréversibilité du couple redox ($O_2 / O_2^{\bullet-}$) [24].

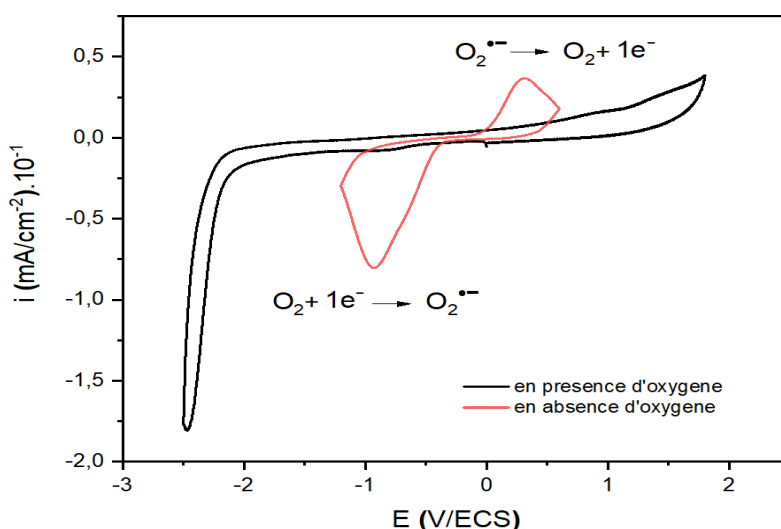


Figure IV.20: Voltammogrammes cycliques dans l'acétonitrile/ $LiClO_4$ 0.1 M, en absence et en présence d'oxygène.

Afin d'analyser le piégeage radicalaire des composés synthétisés vis-à-vis du radical superoxyde, une étude de l'électroactivité des bases de Schiff synthétisées DL, PL et AL a été réalisée dans des conditions similaires à celles prévues pour cette étude. Cette démarche a permis de confirmer l'inactivité des composés synthétisés dans la plage de potentiel de -1,2 à 0,6 V/ECS. Cela nous a permis d'étudier le mécanisme de piégeage radicalaire des composés synthétisés à l'aide du radical superoxyde.

Les voltammogrammes cycliques du radical $O_2^{\bullet-}$ ont été enregistrés en présence et en l'absence des composés testés (DL, PL, AL et BHT) à une concentration de 3.10^{-3} M. On constate clairement une diminution du courant anodique en présence des composés testés (Figure IV.21). Cela indique que les composés testés interagissent avec le radical $O_2^{\bullet-}$.

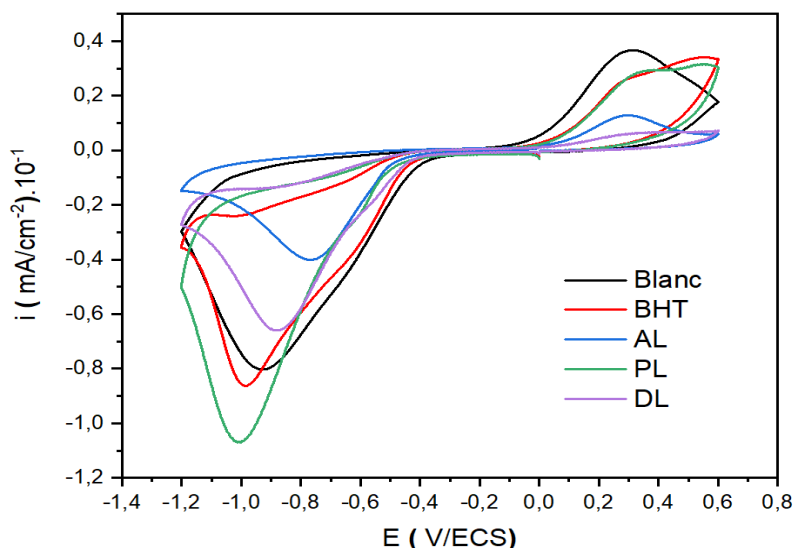
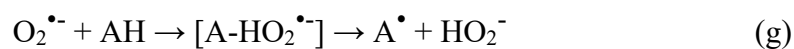


Figure IV.21: Voltammogrammes cycliques d'acétonitrile/LiClO₄ 0.1 M avec le radical $O_2^{\bullet-}$ en absence et en présence des composés testés.

La littérature a exposé le mécanisme de la réaction [24]. L'anion superoxyde est formé par la réduction d'un électron par l'oxygène moléculaire de l'air dissous dans l'acétonitrile:



Par le biais d'une réaction électrochimique, l'antioxydant interagit avec le radical anion superoxyde selon les réactions ci-dessous:



IV.2.2. Impact de la variation de la concentration

L'étude électrochimique du radical anion superoxyde en présence des composés testés DL, PL, AL et du standard BHT, révèle une diminution de la densité de courant anodique avec l'augmentation de la concentration (Figure IV.22), accompagnée d'un déplacement du potentiel cathodique.

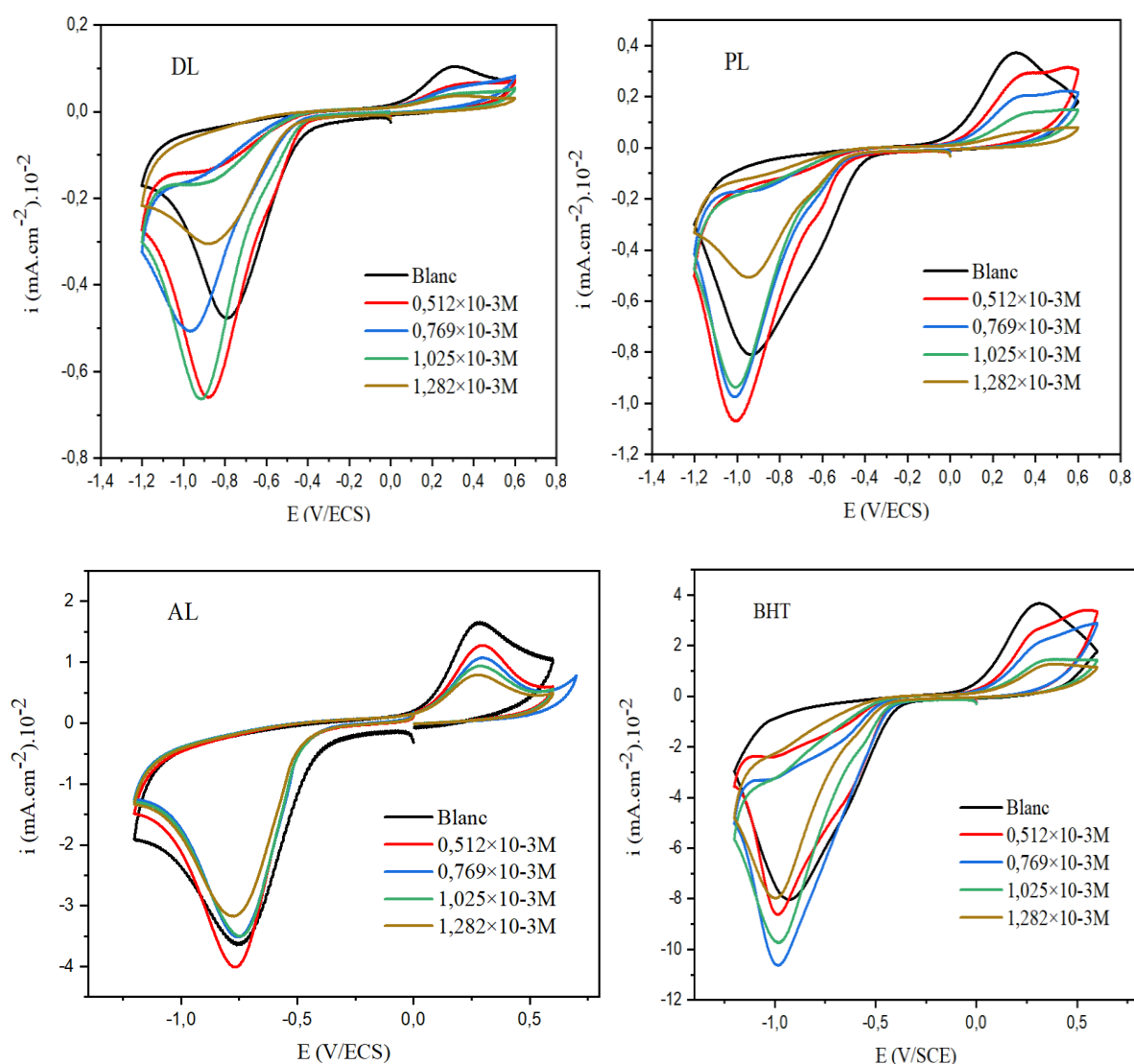


Figure IV.22: Évolution des voltammogrammes cycliques de l'ion $O_2^{\bullet-}$ en présence de diverses concentrations de DL, PL, AL et BHT dans un milieu d'acétonitrile/ $LiClO_4$ 0.1 M.

Le pourcentage d'activité de la capture des radicaux superoxydes ($APRO_2^{\bullet-}$ %) des composés étudiés a été déterminé en appliquant l'équation suivante (2) [25]:

$$APRO_2^{\bullet-} (\%) = \frac{(i_{pa}^0 - i_{pa})}{i_{pa}^0} \times 100 \quad (2)$$

Où i_{pa}^0 et i_{pa} sont les densités de courant du pic anodique de $O_2^{\bullet-}$ respectivement, en absence et en présence du ligand testé.

Le tableau IV.2 illustre l'évolution de la capacité inhibitrice ($APRO_2^{\bullet-}$ %) et des densités de courant des composés DL, PL, AL et BHT en fonction de leur concentration.

Tableau IV.2: Concentration, densité de courant et pourcentage de $APRO_2^{\bullet-}$ des composés DL, PL, AL et BHT.

Composés	DL		PL		AL		BHT	
C. 10^{-3} (M)	$i_{pa} \cdot 10^{-1}$ (mA/cm ²)	$APRO_2^{\bullet-}$ (%)	$i_{pa} \cdot 10^{-1}$ (mA/cm ²)	$APRO_2^{\bullet-}$ (%)	$i_{pa} \cdot 10^{-1}$ (mA/cm ²)	$APRO_2^{\bullet-}$ (%)	$i_{pa} \cdot 10^{-1}$ (mA/cm ²)	$APRO_2^{\bullet-}$ (%)
Blanc	0.106		0.370		0.167		0.370	
0.512	0.0675	36.32	0.290	21.62	0.130	40.44	0.251	32.16
0.769	0.0613	42.17	0.202	45.40	0.109	61.79	0.208	43.78
1.025	0.0466	50.04	0.136	62.24	0.095	64.04	0.143	61.35
1.282	0.0386	63.58	0.0626	83.08	0.082	67.41	0.126	65.94

D'après les données du tableau IV.2, il est observé que l'accroissement de la concentration des composés testés est associé à une diminution de la densité de courant anodique et à une augmentation du taux de piégeage des radicaux superoxydes ($APRO_2^{\bullet-}$ %).

Pour calculer la constante de liaison (K_b) nous avons tracé les courbes de $\log(1/C_{test})$ en fonction de $\log(i_{pa}/(i_{pa}^0 - i_{pa}))$ pour les composés DL, PL, AL et BHT (Figure IV.23).

L'extrapolation de ces graphiques nous a permis de calculer la constante K_b à partir de l'équation suivante (3) [26]:

$$\log\left(\frac{1}{C_{test}}\right) = \log K_b + \log\left(\frac{i_{pa}}{(i_{pa}^0 - i_{pa})}\right) \quad (3)$$

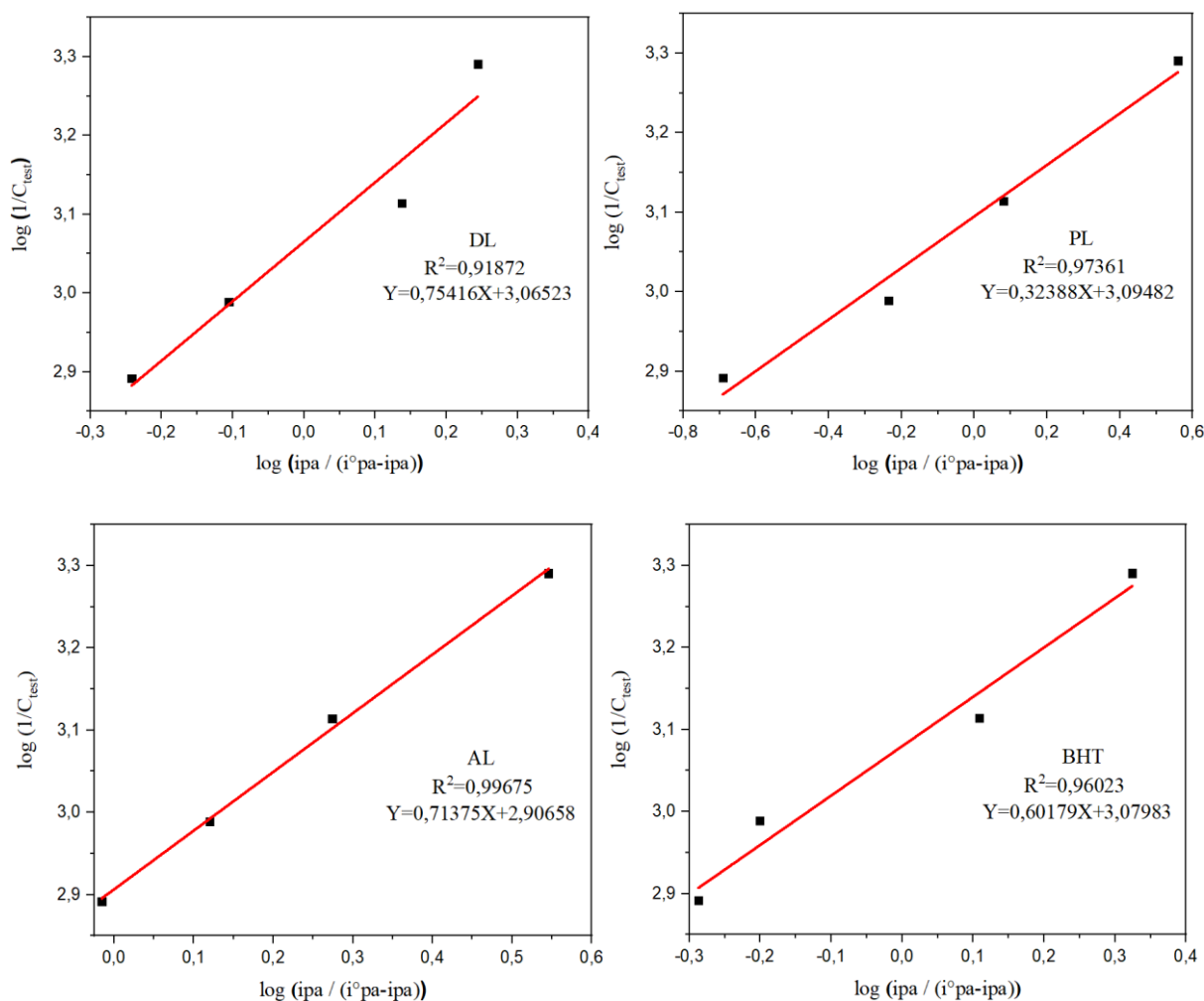


Figure IV.23: Courbes de $\log(1/C_{\text{test}})$ en fonction de $\log(ipa/(i^{\circ}pa-ipa))$ pour DL, PL, AL et BHT.

L'énergie libre de Gibbs (ΔG°) a été déterminée à l'aide de l'équation (4) suivante :

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln (C_s \times K_b) \quad (4)$$

Où:

R: Constante des gaz parfaits ($8,314 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$)

T: Température absolue (K)

C_s : Concentration du solvant acétonitrile = $19.147 \text{ mol.L}^{-1}$

Les valeurs de la constante de liaison (K_b) et de l'énergie libre de Gibbs (ΔG°), déterminées, sont reportées dans le tableau IV.3.

Tableau IV.3: Paramètres thermodynamiques des ligands DL, PL, AL et BHT.

Composés	DL	PL	AL	BHT
K_b (M ⁻¹)	1162.1	1244	806.4	1201.8
$-\Delta G^\circ$ (KJ.mol ⁻¹)	24.79	24.96	23.88	24.87

Les valeurs de ΔG° sont comparables pour les quatre composés testés. La valeur négative de ces dernières démontre la spontanéité de la réaction antiradicalaire.

Un composé ayant une constante K_b élevée démontre une interaction significative avec le radical et entraîne une diminution marquée du courant anodique [25]. Selon le tableau IV.3, les valeurs de la constante K_b sont classées dans l'ordre suivant: PL > DL > AL. Le composé PL possède la plus grande valeur de la constante K_b , ce qui garantit une interaction significative entre le radical antioxydant et le superoxyde.

IV.3. Activité anti-enzymatiques

IV.3.1. Activité anti-cholinestérase (anti-Alzheimer)

Dans la maladie d'Alzheimer, les cellules nerveuses responsables de la production d'acétylcholine, un neurotransmetteur crucial pour la mémoire, se dégradent progressivement. Il a été démontré qu'il y avait une diminution de la concentration d'acétylcholine dans le cerveau des patients présentant cette maladie.

Jusqu'à présent, aucun traitement curatif n'est disponible pour soigner la maladie d'Alzheimer, ni pour interrompre sa progression. Néanmoins, il existe des traitements visant à atténuer les troubles cognitifs. La majorité de ces médicaments agissent en modulant l'activité cholinergique [27]. Ce traitement est basé sur l'utilisation d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase, qui réduisent l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase, responsable de la dégradation de l'acétylcholine [28]. Ainsi, leur activité contribue à accroître la concentration d'acétylcholine dans le cerveau.

Par ailleurs, divers travaux ont montré une forte relation entre le stress oxydatif et les pathologies neurodégénératives liées au vieillissement. En réalité, ces études ont analysé les bénéfices des antioxydants dans la diminution ou la prévention de la mort des neurones, qui survient dans la physiopathologie de ces pathologies.

Cette étude a évalué l'activité inhibitrice des enzymes de nos produits en déterminant la décroissance de l'intensité de la couleur jaune générée durant la réaction de la thiocholine avec

les ions dithiobisnitrobenzoates [29]. Une diminution de l'intensité de la couleur jaune témoigne de la capacité de l'échantillon à agir comme inhibiteur de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase dont l'absorbance maximale est de 412 nm. La méthode d'Ellman et al. [30] est utilisée pour déterminer l'activité de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase.

Les résultats ont été rapportés en termes de valeur de CI50 (μM), représentant la concentration inhibitrice mesurée à 50 %. Les résultats représentés sont ceux des figures IV.24 et IV.25 pour une concentration de 8 mM pour les produits synthétisés.

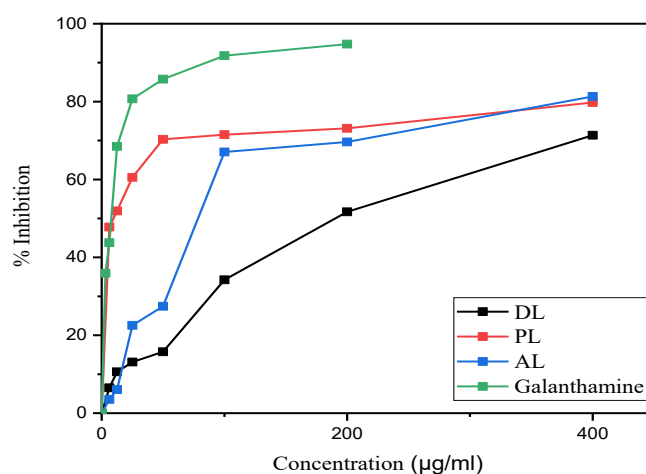


Figure IV.24: Pourcentages d'inhibition de l'acétylcholinestérase par les produits synthétisés et le standard Galanthamine.

Selon la figure IV.31, on constate que le composé PL ($9.23 \pm 2.24 \mu\text{g/mL}$) montre une inhibition proche de celle du composé de référence, la galanthamine ($6.27 \pm 1.15 \mu\text{g/mL}$). Par contre, le composé AL ($76.00 \pm 0.43 \mu\text{g/mL}$) a démontré une activité modérée contre l'AChE. Cependant, le composé DL ($186.62 \pm 3.59 \mu\text{g/mL}$) a montré une inhibition faible de l'activité de l'AChE. Ainsi, il est possible de conclure que la présence du noyau pyrone dans les bases de Schiff DL et AL pourrait réduire l'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase. Ces résultats permettent de classer nos composés par ordre d'efficacité: Galanthamine > PL > AL > DL.

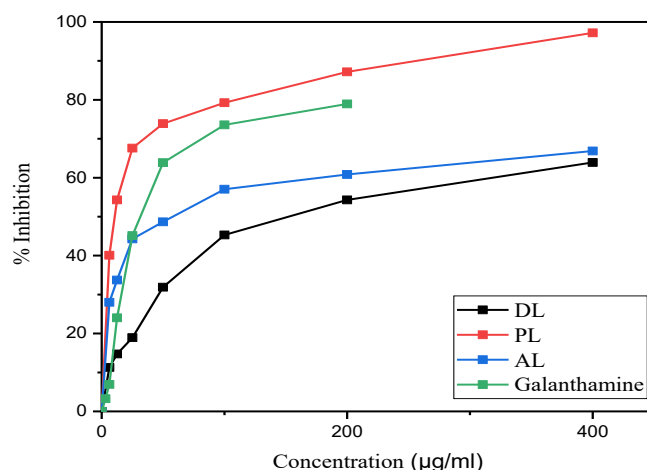


Figure IV.25: Pourcentages d'inhibition de la butyrylcholinestérase par les produits synthétisés et le standard Galantamine.

D'après la figure IV.26, la comparaison de l'activité des molécules synthétiques avec celle d'un standard de la galantamine contre la BChE montre que la molécule PL (11.74 ± 0.43 µg/mL) a une meilleure activité inhibitrice que la galantamine (34.75 ± 1.99 µg/mL), mais le composé AL (58.30 ± 5.41 µg/mL) présente une activité proche de la galantamine, inférieure à celle du composé PL.

Cependant, le composé DL (160.41 ± 5.65 µg/mL) a montré une faible inhibition contre la BChE. On peut classer nos composés en fonction de leur efficacité dans l'ordre suivant: PL > galantamine > AL > DL.

La méthode de la butyrylcholinestérase (BChE) a donné des résultats proches de ceux obtenus pour l'acétylcholine. Il a été confirmé que la molécule PL agit efficacement en tant qu'inhibiteur de l'AChE et de la BChE, et elle donne avec le composé AL un résultat proche du standard.

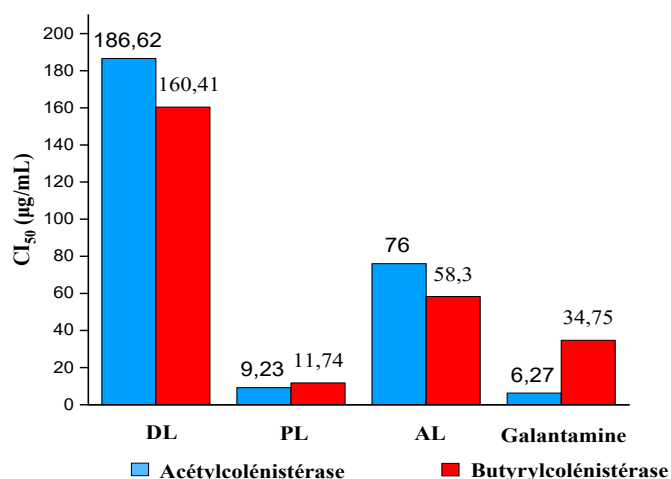


Figure IV.26: Concentrations inhibitrices CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) des composés testés et du standard galantamine en tant qu'agent Anti-Alzheimer.

Les résultats suggèrent que l'efficacité anti-Alzheimer des composés (DL, PL et AL) examinés est directement liée à leur concentration. De plus, il est envisageable que ces molécules puissent représenter des outils thérapeutiques précieux pour les pathologies associées au stress oxydatif, d'autant plus lorsque l'on considère que les molécules testées sont dépourvues de toxicité.

La figure IV.27 illustre les microplaques de l'activité anti-Alzheimer.

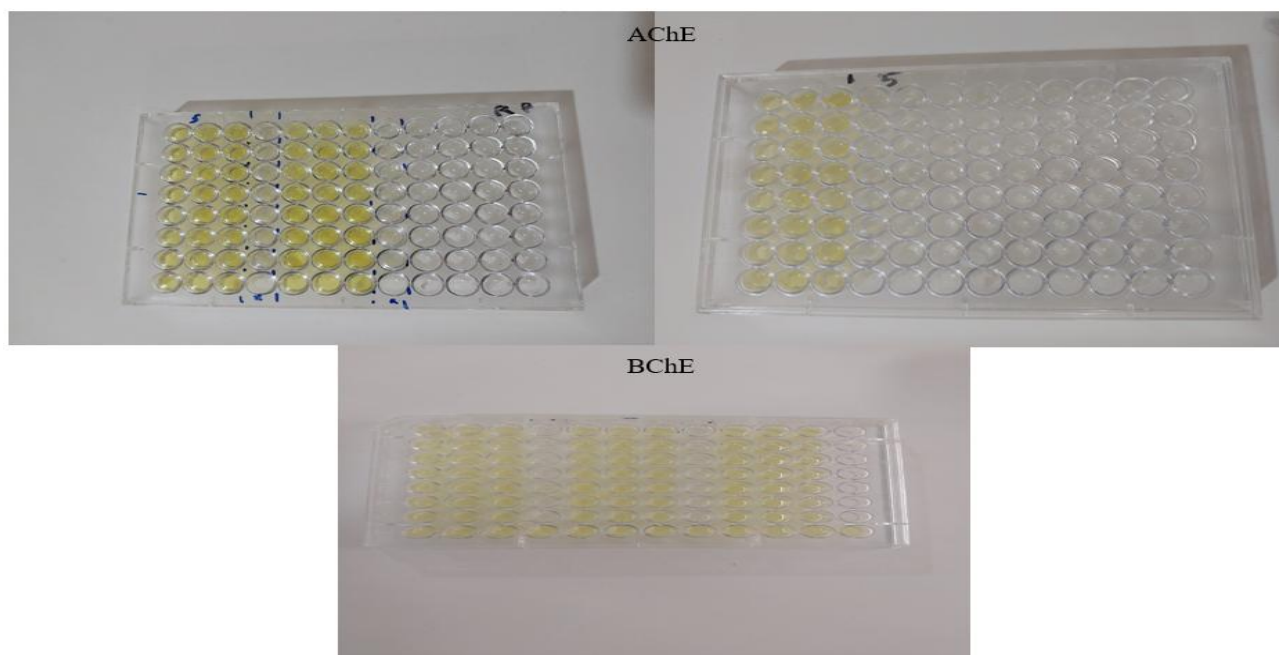


Figure IV.27: Microplaques de l'activité anti-Alzheimer des composés synthétisés.

IV.3.2. Activité inhibitrice de l' α -amylase (antidiabétique)

Le diabète sucré est une pathologie métabolique qui se manifeste par une augmentation chronique du taux de glucose dans le sang, accompagnée de dysfonctionnements dans le métabolisme des lipides, des protéines et des glucides alimentaires.

Il existe une amylase spécifique aux mammifères, produite par le pancréas et les glandes salivaires et présente dans le suc pancréatique intestinal. Elle joue un rôle clé en catalysant la première étape de la digestion des glucides.

Les inhibiteurs de l'hydrolyse des glucides par l'amylase dans le tractus digestif entraînent un ralentissement de leur digestion et une prolongation de leur temps de passage, ce qui se manifeste par une diminution de l'absorption du glucose [31]. Cela conduit donc à une réduction des taux de glucose plasmatique et à une diminution de l'hyperglycémie [32].

Nous avons utilisé l'acarbose comme référence pour l'inhibition de l' α -amylase, en raison de sa forte activité inhibitrice. Il permet d'inhiber de manière compétitive les α -amylases [33].

L'effet des composés synthétisés sur le diabète a été étudié en appliquant le test d'inhibition de l' α -amylase. Les résultats obtenus sont présentés dans les figures IV.28, IV.29 et IV.30 (8 mM).

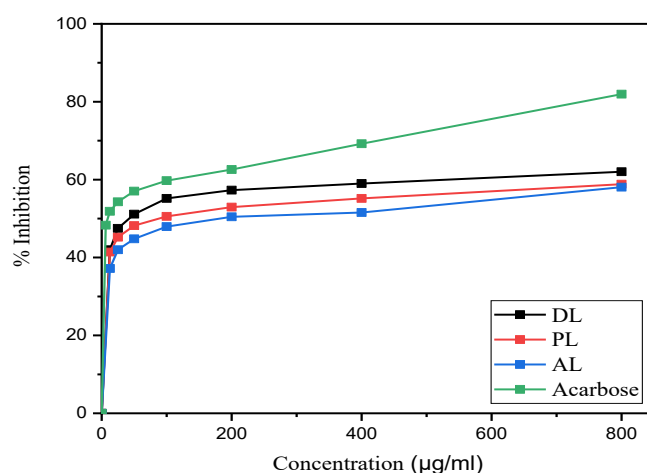


Figure IV.28: Pourcentages d'inhibition de l' α -amylase par les produits synthétisés et le standard acarbose.

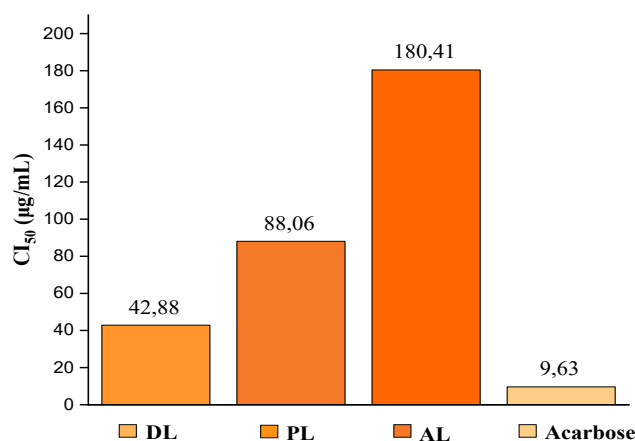


Figure IV.29: Concentrations inhibitrices CI₅₀ (µg/mL) des composés testés et le standard acarbose comme agent anti-diabétique.

Les composés synthétisés ont montré moins d'effets inhibiteurs sur l' α -amylase que l'acarbose (CI₅₀ = 9.63 $\pm$ 0.61 µg/mL). Les composés DL et PL ont montré une activité inhibitrice modérée pour l' α -amylase, avec des valeurs de CI₅₀ respectivement de 42.88 $\pm$ 1.55 µg/mL et 88.06 $\pm$ 3.55 µg/mL. Cependant, le composé AL (CI₅₀ = 180.41 $\pm$ 3.80 µg/mL) présente une faible activité.

Les conclusions que nous pouvons tirer de nos résultats sont les suivantes: l'acarbose est plus efficace que les composés DL, PL et AL (Acarbose > DL > PL > AL).

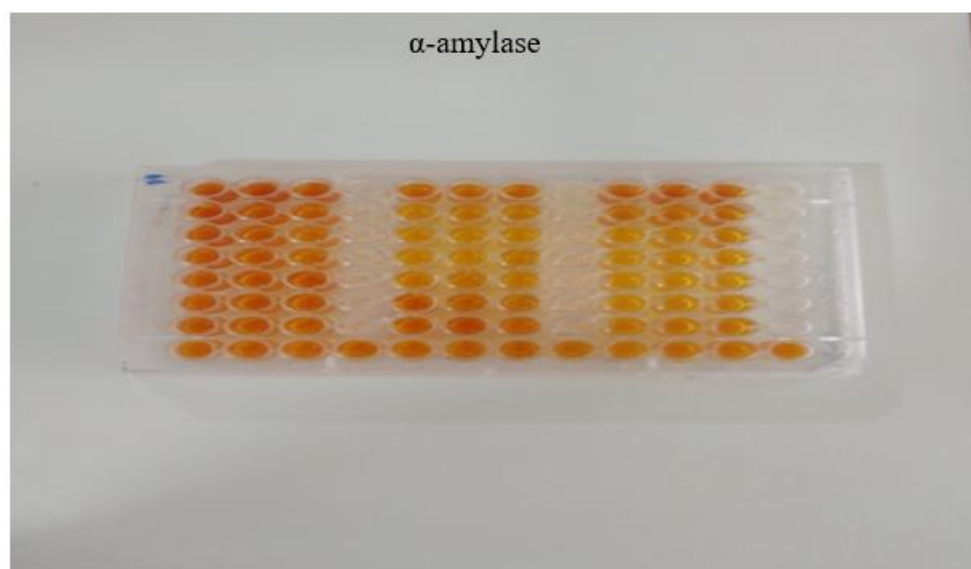


Figure IV.30: Microplaque des composés testés comme agent anti-diabétique.

IV.3.3. Évaluation de l'activité anti-uréase

L'uréase, également connue sous le nom d'urée amidohydrolase (EC 3.5.1.5), est une métalloenzyme contenant du nickel qui joue un rôle crucial dans la catalyse de l'hydrolyse de l'urée en CO_2 et en NH_3 . Ce processus génère un environnement basique propice à la croissance de la bactérie *Helicobacter pylori*, qui est responsable d'ulcères gastriques et de divers effets indésirables sur la santé humaine. Par conséquent, l'utilisation d'inhibiteurs de l'uréase est essentielle pour contrer les effets délétères de cette enzyme dans l'organisme et prévenir les graves infections telles que les syndromes gastriques et urinaires, ainsi que le cancer de l'estomac induits par la sécrétion d'uréase par *Helicobacter pylori* [34-36].

Le principal objectif de cette méthode est de supprimer l'activité de l'enzyme uréase afin de prévenir la formation d'ammoniac. Les résultats du test d'inhibition de l'uréase sont exposés dans les figures IV.31, IV.32 et IV.33 à une concentration de 8 mM.

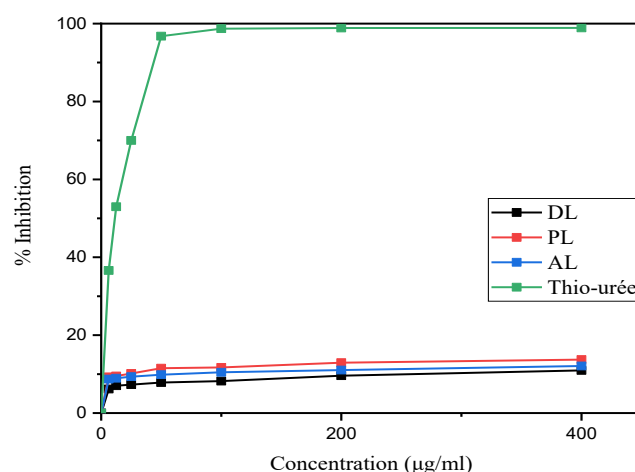


Figure IV.31: Pourcentages d'inhibition de l'uréase par les composés synthétisés et le standard thio-urée.

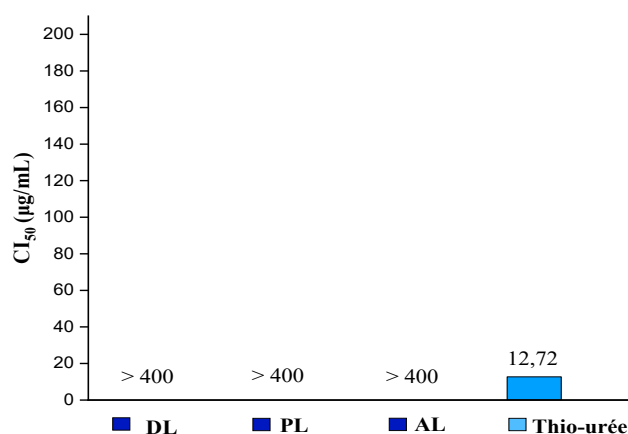


Figure IV.32: Concentrations inhibitrices CI₅₀ (µg/mL) des composés étudiés contre l'uréase.

Tous les composés évalués ont démontré une faible activité contre l'enzyme uréase, avec des valeurs de CI₅₀ supérieures à 400 µg/mL. La thio-urée a été utilisée comme contrôle positif, avec une valeur de CI₅₀ de 12.72 ± 0.23 µg/mL.



Figure IV.33: Microplaque des composés étudiés contre l'uréase.

IV.3.4. Inhibition de la dénaturation thermique des protéines (BSA).

La dénaturation des protéines est un phénomène pathologique au moment duquel les protéines subissent une perte de leur configuration (structures secondaire et tertiaire) et deviennent ainsi incompétitives. Ce phénomène survient habituellement quand les protéines sont soumises à un stress externe, tel que la chaleur, un acide fort ou une base [37]. La dénaturation des protéines peut survenir à travers un processus inflammatoire auto-immun, se

caractérisant par une élévation de la production d'autoantigènes, comme observé dans la polyarthrite rhumatoïde [38]. En outre, des preuves démontrent que les anti-inflammatoires non stéroïdiens possèdent également la capacité d'inhiber la dénaturation des protéines. Par conséquent, tout composé capable d'inhiber la dénaturation des protéines pourrait se révéler efficace en tant qu'anti-inflammatoire.

Afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire *in vitro* de nos composés synthétisés, nous utiliserons le modèle de l'anti-dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA: bovine serum albumin).

L'impact de ces produits (DL, PL et AL) sur la dénaturation thermique de la BSA a également été examiné à diverses concentrations, puis comparé à celui du diclofénac sodique, utilisé comme standard (Figure IV. 34).

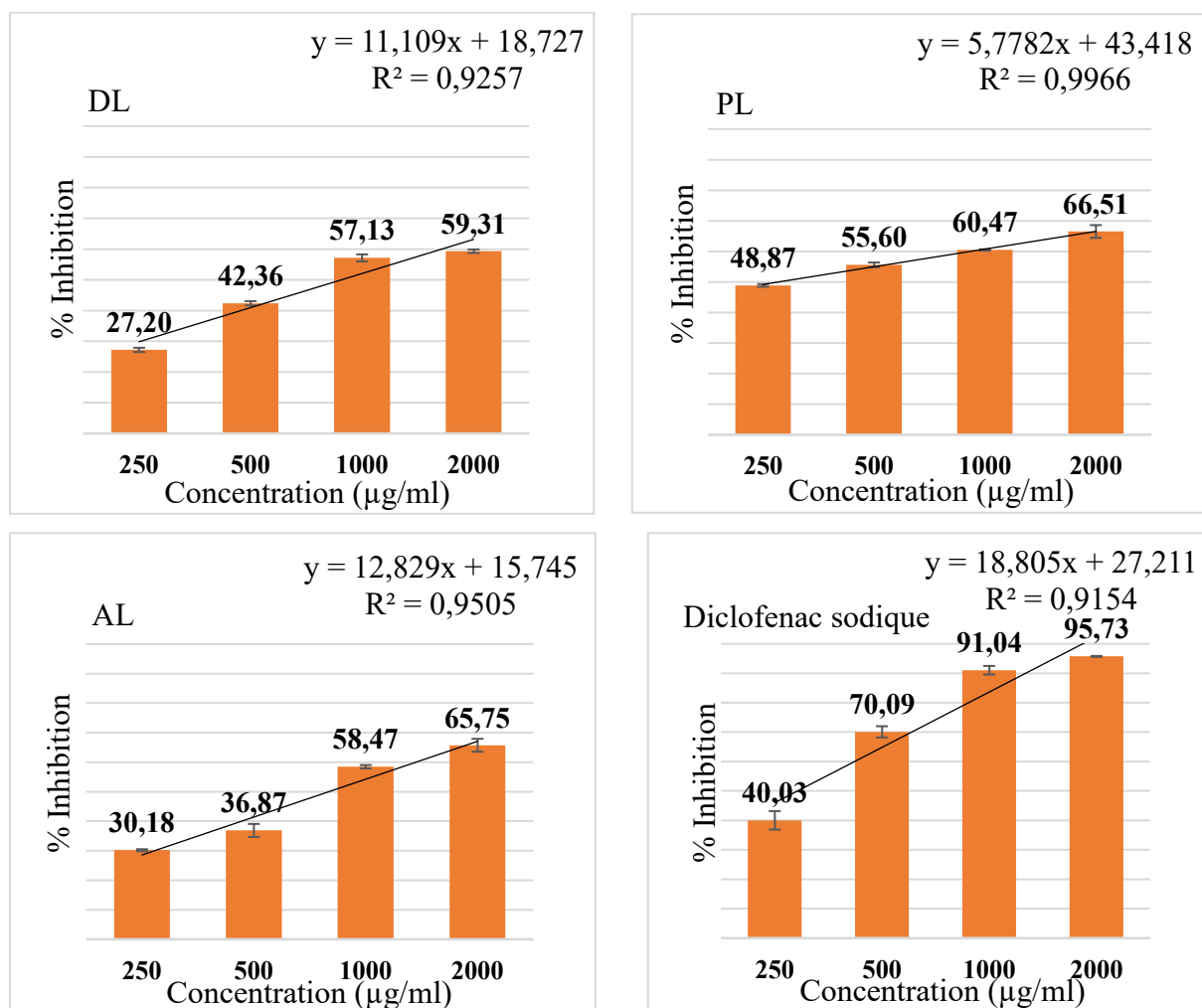


Figure IV.34: Histogrammes du pourcentage de l'activité anti-inflammatoire des composés synthétisés et du diclofénac sodique à différentes concentrations.

La figure IV.34 montre que les composés synthétisés (DL, PL et AL) et le médicament standard inhibent la dénaturation de l'albumine du sérum bovin dans des proportions similaires à la dose administrée. Le pourcentage maximal d'effet inhibiteur des molécules synthétisées est observé pour la molécule PL, suivi par la molécule AL et enfin par la molécule DL. Le diclofénac sodique (médicament anti-inflammatoire), atteint son niveau d'inhibition maximal (95.73 %) dans les mêmes conditions à une concentration de 2000 $\mu\text{g/mL}$. Les composés synthétisés PL, AL et DL avaient une bonne activité anti-dénaturation, avec des concentrations inhibitrices (CI_{50}) respectivement de 1.13 ± 0.13 ($\mu\text{g/mL}$), 2.67 ± 0.10 ($\mu\text{g/mL}$) et 2.82 ± 0.07 ($\mu\text{g/mL}$), comparables à celles du diclofénac sodique ($\text{CI}_{50} = 1.21 \pm 0.12$ $\mu\text{g/mL}$) (Figure IV.35).

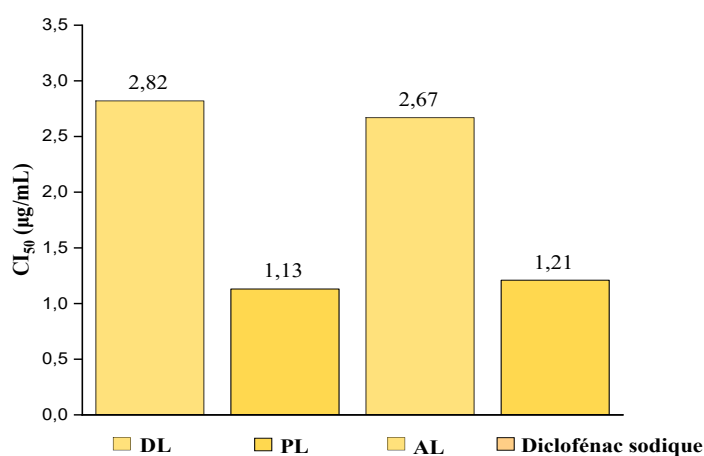


Figure IV.35: Concentrations inhibitrices CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) de l'activité anti-inflammatoire des composés étudiés et du diclofénac sodique.

Il a été observé que le composé PL présente une activité inhibitrice plus élevée que les composés DL, AL et le diclofénac sodique standard. Ces résultats ont permis de classer nos composés synthétisés de la manière suivante: $\text{PL} > \text{Diclofénac sodique} > \text{AL} > \text{DL}$.

La figure IV.36 présente les microplaques de l'activité anti-inflammatoire.



Figure IV.36: Microplaques des composés étudiés comme agent anti-inflammatoire.

IV.3.5. Activité de protection solaire (SPF)

L'usage d'un écran solaire en tant qu'agent de protection solaire contre les rayons UV est de plus en plus répandu. Son efficacité repose notamment sur la capacité des molécules à absorber, réfléchir ou diffuser les rayons UV émis par le soleil. Afin d'assurer une protection optimale, un produit solaire doit contenir des quantités adéquates de ces agents protecteurs. Les écrans solaires avec un SPF plus élevé assurent une protection plus importante vis-à-vis des coups de soleil [39].

L'activité de protection solaire des composés étudiés a été utilisée pour évaluer leurs effets dermato-protecteurs. Cette évaluation a été réalisée *in vitro* en mesurant le facteur de protection solaire (SPF), largement reconnu comme un indicateur clé pour classer les niveaux de protection solaire des produits en fonction des coups de soleil causés essentiellement par les rayonnements UV-B nocifs. Les échantillons ont été dosés à 2 mg/mL (2000 ppm) en suspension dans du méthanol. L'absorbance a été mesurée dans la gamme de longueurs d'onde de 280 à 320 nm à partir d'un lecteur de microplaques multimode (Perkin Elmer Enspire, Singapour). Le facteur de protection solaire (SPF) est couramment classé en quatre niveaux : faible protection (SPF entre 2 et 15), moyenne protection (SPF entre 15 et 30), grande protection (SPF entre 30 et 50) et très grande protection (SPF supérieur à 50) [40].

L'évaluation du SPF des composés synthétisés a été réalisée en utilisant la technique spectrophotométrique, en appliquant l'équation (5) développée par Mansur et al [41]. Les données sont représentées dans les figures IV.37 et IV.38.

$$\text{SPF}_{\text{spectrophotometric}} = CF \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda) \quad (5)$$

Où:

CF: facteur de correction (= 10) ;

EE: spectre de l'effet erythemal ;

I: spectre d'intensité solaire ;

Abs: absorbance du produit.

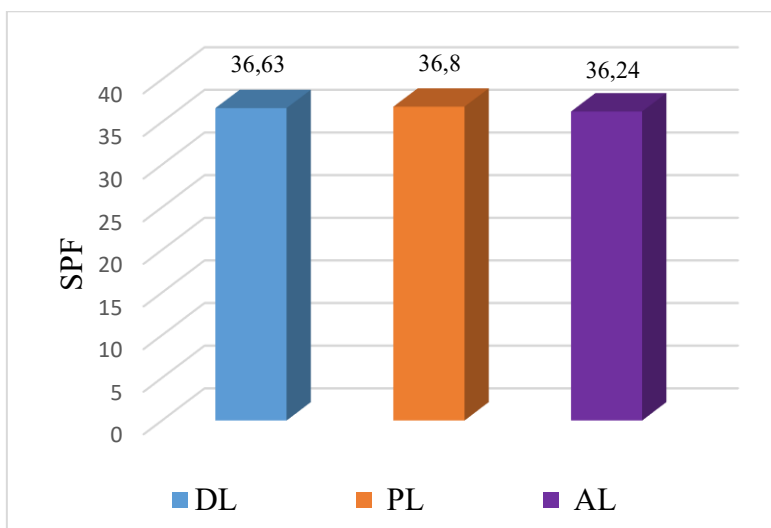


Figure IV.37 : Activité de protection solaire (SPF) des composés synthétisés.

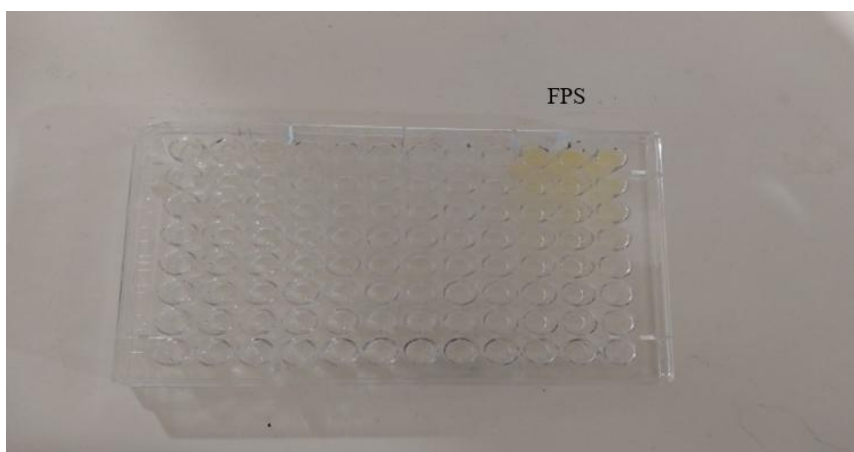


Figure IV.38: Microplaque d'activité de protection solaire (SPF) des composés synthétisés.

Les résultats de l'étude du facteur de protection solaire indiquent que les bases de Schiff synthétisées (DL, PL et AL) sont de bons protecteurs contre le rayonnement solaire. Elles

appartiennent à la catégorie des produits de protection solaire élevée, puisque leur valeur de SPF est comprise entre 36.80 et 36.24. Le tableau IV.4 présente les résultats obtenus.

Tableau IV.4: Facteur de protection solaire (SPF) des composés synthétisés

Composés (0.5mg)	Valeur du SPF	Facteur de Protection
DL	36.63 ± 0.47	Haut
PL	36.80 ± 0.26	Haut
AL	36.24 ± 0.36	Haut

La quantification du SPF est le moyen ultime pour évaluer l'efficacité d'une formule de protection solaire pour écran, et est redevenue une norme mondiale pour évaluer l'efficacité des produits qui protègent contre les rayons UV nocifs du soleil. Bien que divers écrans solaires synthétiques soient présents sur le marché, leur utilisation dans l'industrie cosmétique est restreinte, en particulier en raison de leur toxicité potentielle pour être humain [42].

IV.3.6. Évaluation Antifongique

Les bases de Schiff synthétisées à une concentration de 50 µg/mL ont également été testées pour leurs activités antifongiques contre des espèces de *Fusarium oxysporum* f.sp. *lycopersici* et de *Botrytis* par la méthode de diffusion par disque. La notion des résultats se fait après 48 heures d'incubation à 25 °C, en mesurant le diamètre moyen des colonies de chaque champignon cultivé dans un milieu témoin. Les taux d'inhibition de la croissance des champignons ont été évalués en pourcentage d'inhibition de la croissance de chaque champignon pour chaque composé et ont été calculés selon la formule suivante [43]:

$$Inh (\%) = \frac{C-T}{C} \times 100 \quad (6)$$

Où:

Inh: Pourcentage d'inhibition.

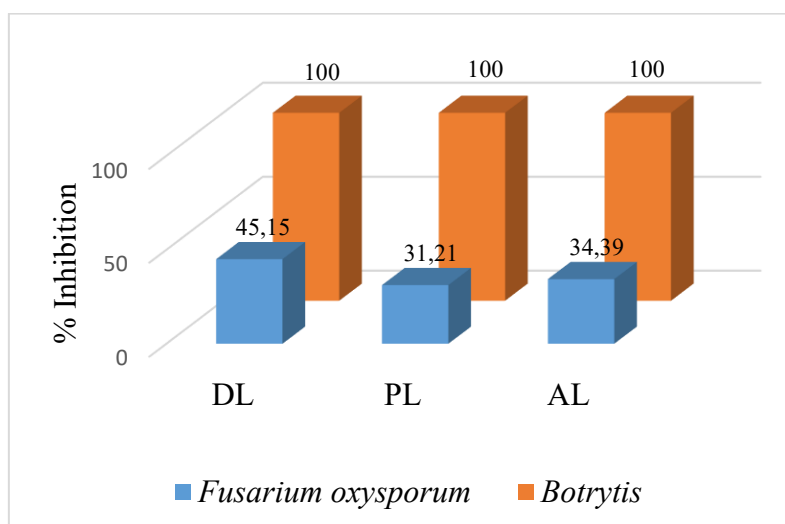
C: Croissance radiale de l'agent phytopathogène en millimètres sur milieu PDA avec du MeOH en tant que témoin positif.

T: Croissance radiale de l'agent phytopathogène en millimètres sur un milieu PDA contenant le composé à tester.

Les composés synthétisés sont présentés dans le tableau IV.5 et les figures IV.39 et IV.40.

Tableau IV.5: Taux d'inhibition de l'activité antifongique des composés étudiés.

Souches fongiques	Taux d'inhibition (%)		
	DL (50 µg/mL)	PL (50 µg/mL)	AL (50 µg/mL)
<i>Fusarium oxysporum</i> f.sp. <i>lycopersici</i>	45.15 ± 5.01	31.21 ± 4.66	34.39 ± 6.84
<i>Botrytis</i>	100 ± 0.00	100 ± 0.00	100 ± 0.00

**Figure IV.39:** Taux d'inhibition des composés synthétisés vis-à-vis des espèces fongiques *Fusarium oxysporum* f.sp. *lycopersici* et *Botrytis*.

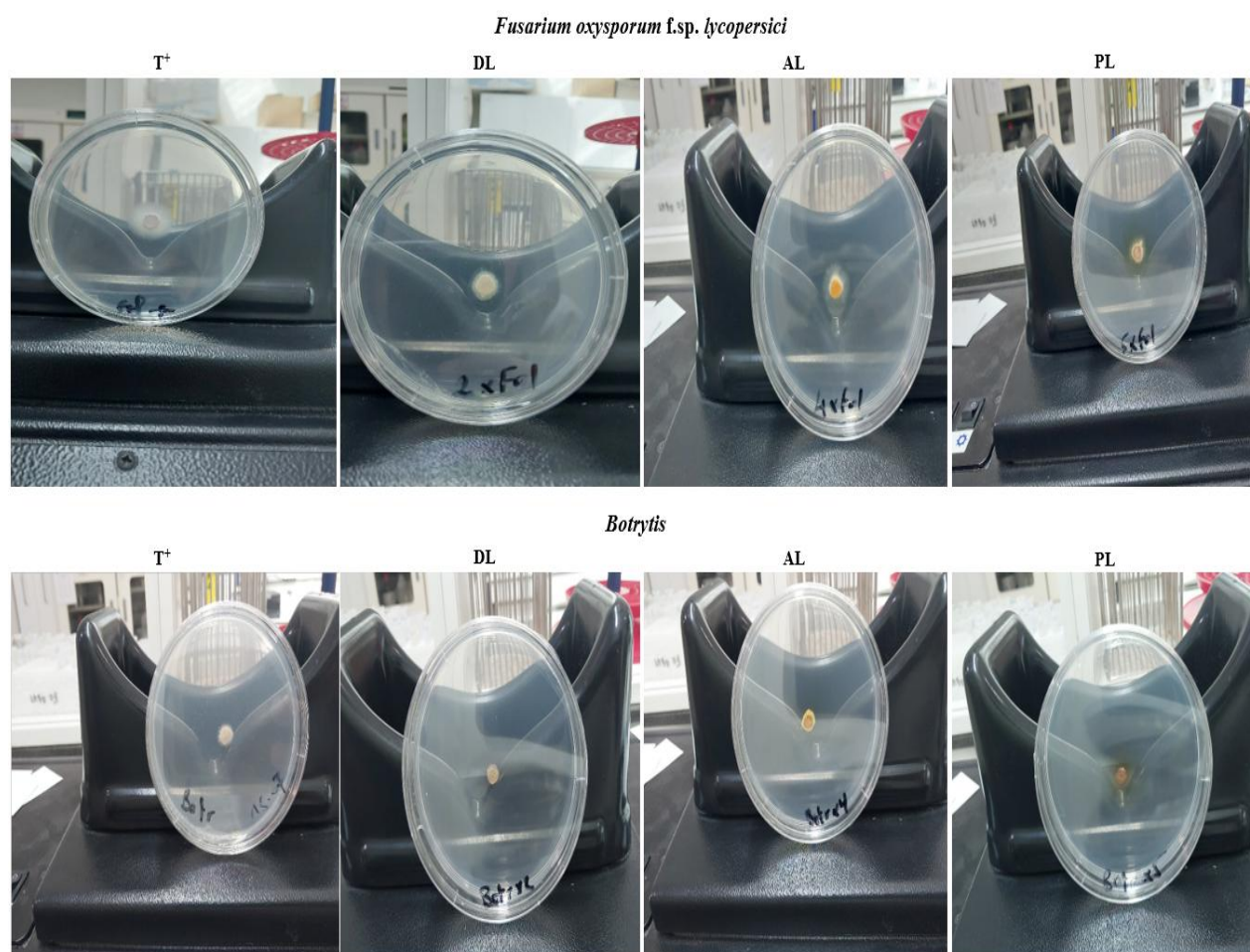


Figure IV.40: Effet des composés synthétisés sur *le Fusarium oxysporum* f.sp. *lycopersici* et *Botrytis*.

Les données présentées dans le tableau IV.5 et les figures IV.39 et IV.40 indiquent qu'avec la souche *Botrytis*, les composés DL, PL et AL démontrent une forte efficacité antifongique, avec un pourcentage d'inhibition de 100 % observé à 50 µg/mL. En revanche, avec la souche *Fusarium oxysporum* f.sp. *lycopersici*, les composés DL, PL et AL ont donné des taux d'inhibition modérés de 45.15 %, 31.21 % et 34.39 % respectivement à une concentration de 50 µg/mL.

Les résultats indiquent que toutes les molécules testées ont une activité significative contre les deux espèces fongiques. Ces bases de Schiff synthétisées ont montré une très bonne activité antifongique contre *Botrytis* par rapport à celle de l'espèce *Fusarium oxysporum*.

Une comparaison globale des données observées révèle que les bases de Schiff DL, PL et AL présentent une excellente activité antimicrobienne et peuvent faire l'objet d'autres études in vivo. Elles peuvent également être utilisées comme médicament. Récemment, des preuves

de l'activité antimicrobienne des bases de Schiff ont été fournies. Il est à noter que, dans la plupart des cas, une activité plus élevée a été rapportée pour la fonction imine. Il existe plusieurs travaux de recherche sur l'importance du groupe imine ou azométhine ($>C=N-$) présent dans les bases de Schiff et les chercheurs décrivent ce groupe fonctionnel comme clé de leur activité antimicrobienne. La présence d'un doublet électronique libre sur l'atome d'azote du groupement azométhine est à l'origine des fortes interactions observées dans les bases de Schiff [44 - 49].

IV.3.7. Évaluation antibactérienne

L'abus d'antibiotiques a entraîné l'émergence de la résistance des bactéries pathogènes aux antibiotiques. Ce problème que rencontre actuellement la médecine a ravivé l'intérêt pour la recherche d'autres agents antibactériennes possédant une action tout à fait spécifique [46, 50].

L'activité antibactérienne des produits synthétisés a pu être évaluée à travers la méthode de diffusion en puits [51]. Les souches bactériennes testées ont été cultivées pendant la nuit dans un milieu de bouillon nutritif et étalées sur des plaques de gélose Muller-Hinton. Après incubation à 37 °C pendant 18 à 24 heures, des suspensions bactériennes ont été réalisées dans de l'eau distillée et leur turbidité a été ajustée à 0,5 MacFarland (108 UFC/mL). Ensuite, les inoculums bactériens ont été appliqués sur des plaques de gélose par la méthode des stries. Puis, quatre trous (6 mm de diamètre) ont été découpés dans la gélose à l'aide d'un perce-bouchon stérile. Trois de ces puits ont été remplis de 50 μ L de produits testés dissous dans 10 % de diméthylsulfoxyde (DMSO), et le quatrième trou a été rempli de DMSO comme contrôle négatif. Les plaques ont été laissées une heure à température ambiante pour donner le temps aux échantillons de diffuser sur le milieu inoculé, puis incubées à 37 °C pendant 24 heures. L'activité antibactérienne a été déterminée par la mesure de la zone d'inhibition en millimètres (mm). La gentamicine, à une concentration de 10 μ g, a été employée en tant que témoin positif. Les résultats indiquent que le DMSO est adéquat et n'a pas d'impact sur la germination de toutes les souches microbiennes. Les principaux résultats de cette étude sont résumés dans le tableau IV.6.

Tableau IV.6: Diamètres des zones d'inhibition bactérienne (mm) des composés synthétisés.

Composés	Concentration (mg/mL)	Diamètres des zones d'inhibitions (mm)							
		Souches a Gram-positif		Souches a Gram-négatif					
		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10876	<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 13311	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 35659	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13076	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
DL	25	8.33 ± 0.58	7.67 ± 0.58	-	-	-	-	7.00 ± 0.00	7.50 ± 0.71
	50	8.50 ± 0.71	8.33 ± 0.58	-	-	-	-	7.33 ± 0.58	8.50 ± 0.71
	100	9.33 ± 0.47	9.00 ± 0.00	-	-	-	-	7.50 ± 0.50	8.67 ± 0.47
PL	25	8.50 ± 0.71	7.50 ± 0.71	11.67 ± 1.53	-	-	-	7.00 ± 0.00	-
	50	12.67 ± 0.58	8.00 ± 0.00	17.67 ± 2.52	14.00 ± 1.00	11.67 ± 0.58	12.67 ± 0.58	7.50 ± 0.71	12.33 ± 0.58
	100	21.00 ± 1.41	9.67 ± 0.47	25.00 ± 0.82	15.00 ± 1.00	12.33 ± 0.47	13.67 ± 0.94	8.50 ± 0.71	11.67 ± 0.94
AL	25	-	-	-	-	-	-	7.00 ± 0.00	-
	50	7.33 ± 0.58	7.33 ± 0.58	-	-	-	-	7.50 ± 0.71	7.50 ± 0.71
	100	7.67 ± 0.47	8.00 ± 0.00	-	-	-	-	8.67 ± 0.47	8.67 ± 0.47
Gentamicine	10 µg	24	21	24	22	33	15	16	23

Il ressort des résultats obtenus que tous les composés testés se sont révélés actifs contre la majorité des souches microbiennes testées, mais avec des degrés différents. L'augmentation de la concentration des composés testés augmente le diamètre de la zone d'inhibition. La présence de zones claires indique que les composés sont actifs. D'après ces résultats, une sensibilité a été observée pour le composé PL contre toutes les souches testées, car il a exercé un effet remarquable sur l'ensemble des souches testées à différentes concentrations avec une zone d'inhibition de 7 à 25 mm (Tableau IV.6).

Les composés DL et AL présentent une activité antibactérienne contre l'ensemble des bactéries Gram (+) testées ainsi que contre deux souches Gram (-) (*Escherichia coli* et *Salmonella enteritidis*). Une activité modérée a été observée envers les espèces bactériennes *S. aureus*, *E. coli*, *B. cereus* et *S. enteritidis*, avec une zone d'inhibition variant de 7 à 9,33 mm. Aucune activité n'a été constatée envers les autres espèces bactériennes. Ceci peut s'expliquer par la faible lipophilie des composés, qui limite leur capacité à traverser la couche lipidique des membranes bactériennes [52].

D'après l'observation, la plus forte inhibition de la croissance bactérienne est due au caractère lipophile des molécules. La variation de l'efficacité de différents composés contre les différents organismes dépend soit de l'imperméabilité des cellules bactériennes, soit des différences entre les ribosomes des cellules microbiennes. Les principaux résultats sont exposés dans le tableau IV.6.

Selon Haenni et al. [53] les études microbiologiques ont montré que la mise en présence d'un groupement aromatique ou hétéroaromatique à action plus lipophile contribuait significativement à l'activité antibactérienne.

La présence de la fonction active sur le cycle aromatique (CH_3) et des groupements $\text{N}=\text{C}$ des bases de Schiff renforce l'activité antibactérienne des composés étudiés. Cette activité reste bactériostatique et inférieure à celle de la gentamicine.

IV.3.7.1. Mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

Les valeurs des zones d'inhibition nous ont encouragés à procéder à la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

La CMI a pu être établie en utilisant la technique de dilution en bouillon de microtitration selon Saffidine et al. [54] dix puits d'une microplaque stérile ont été remplis de 25 μL de bouillon Mueller Hinton. Ensuite, 25 μL du produit synthétisé (50 mg/mL) dissous dans 10 % de diméthylsulfoxyde (DMSO) ont été ajoutés au premier puits, puis des dilutions en série de deux fois ont été effectuées. Les suspensions bactériennes de 5×10^5 ont été préparées à partir de cultures fraîches et 5 μL de celles-ci ont été inoculées dans chaque puits. Par la suite, 70 μL de bouillon Mueller-Hinton ont été ajoutés. La plaque de microtitration a ensuite été incubée à 37 °C pendant 24 heures. La concentration la plus faible ne présentant aucun signe visible a été enregistrée comme concentration minimale inhibitrice (CMI). Les résultats des CMI de l'activité antibactérienne des composés étudiés (DL, PL et AL) sont regroupés dans le tableau IV.7.

Tableau IV.7: Résultats des CMI de l'activité antibactérienne des composés étudiés.

Microorganisme	CMI (mg/mL)		
	DL	PL	AL
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	6.25	0.78	3.13
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10876	6.25	1.56	1.56
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 13311	-	0.39	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	-	1.56	-
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 35659	-	6.25	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	-	3.13	-
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13076	6.25	6.25	3.13
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	3.13	6.25	1.56

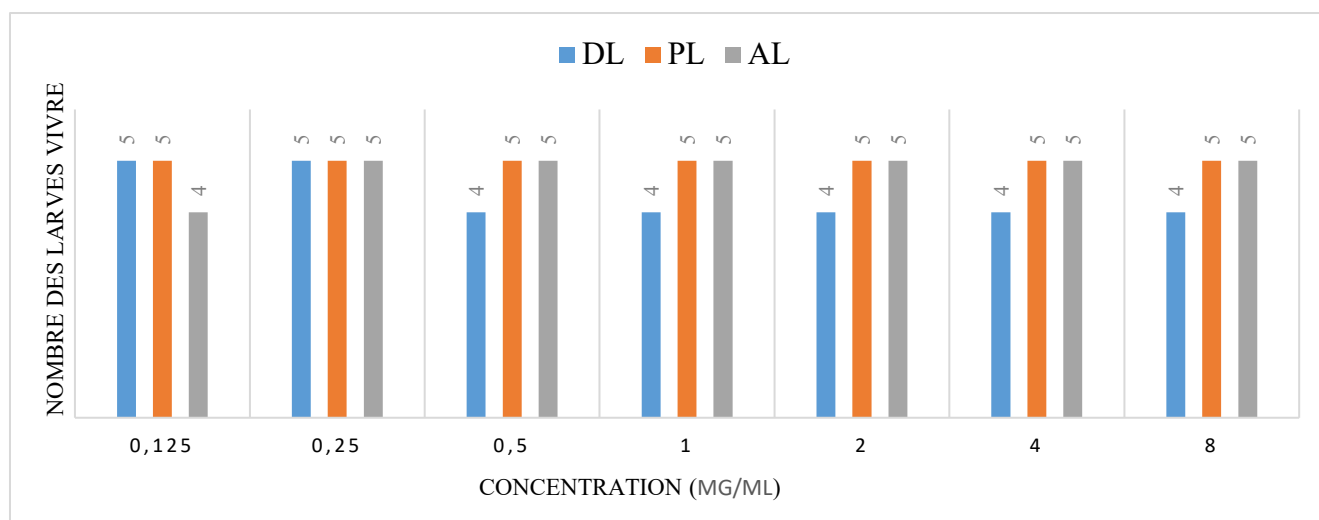
En se basant sur les résultats obtenus, la CMI a été déterminée et variait entre 0,39 et 6,25 mg/mL. La meilleure CMI a été constatée pour le composé PL, par rapport à celles des composés AL et DL, qui ont montré une activité contre les espèces bactériennes, avec des valeurs variant respectivement de 1.56 à 3.13 mg/mL et de 3.13 à 6.25 mg/mL.

Globalement, l'ordre d'activité des composés étudiés, établi à partir des diamètres des zones d'inhibition et des valeurs de CMI, est le suivant : PL > AL > DL.

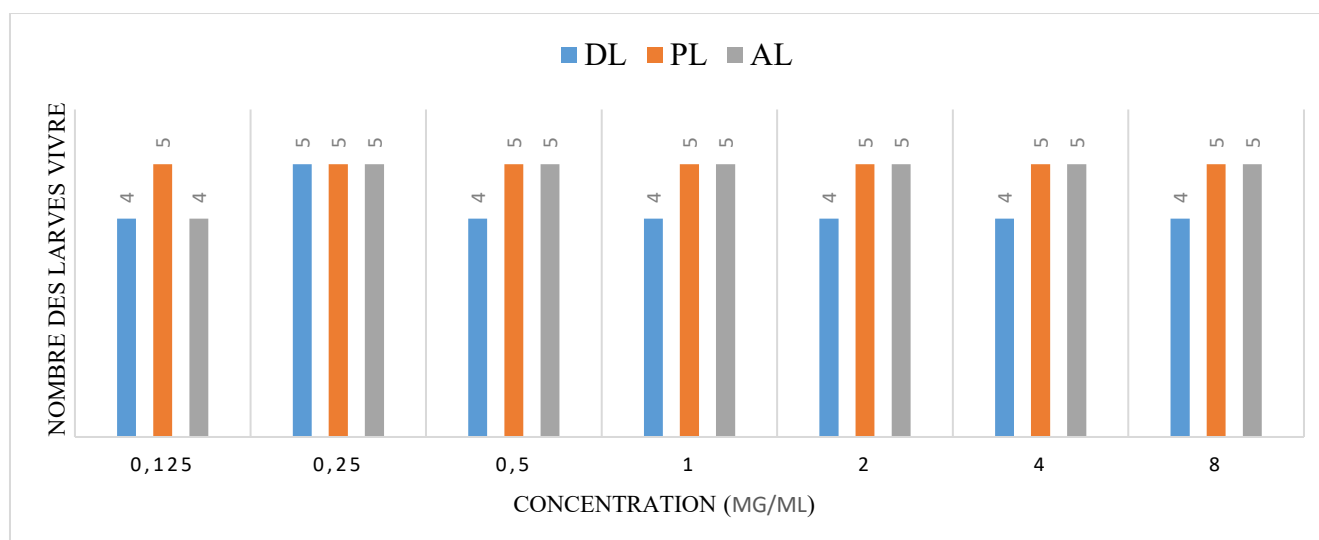
IV.3.8. Évaluation de la cytotoxicité

La cytotoxicité a été évaluée selon le protocole établi par Van der Valk et Van der Meijden [55]. Les vers de farine ont été choisis pour cette étude en raison de leur disponibilité aisée, de leur résistance et de leur petite taille. Ils sont également connus sous le nom scientifique de *Tenebrio molitor*.

Les échantillons testés ont été préparés à diverses concentrations (0.125, 0.25, 0.5, 1.2, 4.8 mg/mL) dans du méthanol (MeOH), d'un volume de 3 µL, qui a été administrée aux larves en utilisant une seringue Hamilton de 10 mL (Hamilton, Bonaduz, Suisse). Chaque échantillon contient cinq vers de poids similaire. Les injections ont été faites caudalement sur la face ventrale des larves, ce qui permet de protéger les organes vitaux. Les larves ont ensuite été placées en incubation à température ambiante, et observées durant sept jours pour noter les symptômes de toxicité. Les vers de farine restants ont été dénombrés. Les données sont reportées dans la Figure IV.41.



Cytotoxicité des larves après 24 h.



Cytotoxicité des larves du 2^{ème} au 7^{ème} jour.

Figure IV.41: Test de létalité sur les larves du le ver de farine des composés synthétisés.

D'après les résultats, aucune mortalité n'a été enregistrée chez les larves de farine injectées par les composés PL et AL pour toutes les dilutions durant les 7 jours, à l'exception d'une seule mortalité observée le premier jour à la concentration de 0,125 mg/mL par le composé AL.

Le composé DL a présenté une seule mortalité de vers de farine le premier jour, à des concentrations de (0,5, 1, 2, 4, 8 mg/ml), et aucune mortalité pour toutes les dilutions au cours des six jours suivants, à l'exception d'une seule mortalité observée le deuxième jour à la concentration de 0,125 mg/mL. Cette mortalité peut être due à une erreur de manipulation lors de l'injection.

On peut donc en déduire que les bases de Schiff ne présentent aucune toxicité pour les vers de farine et qu'elles pourraient donc être envisagées comme des candidats potentiels pour le développement de médicaments destinés à l'homme.

IV.4. Évaluation de l'activité ADME-T

IV.4.1. Résultats des caractéristiques physico-chimiques

En pharmacologie, il est largement reconnu que les propriétés d'absorption, de métabolisme, de distribution, de d'excrétion et de toxicité (ADME-T) des molécules jouent un rôle crucial dans leur succès ou leur échec lors des essais cliniques de développement de médicaments. Les propriétés ADME-T des bases de Schiff synthétisées ont été évaluées, ainsi que leurs paramètres pharmacocinétiques et leur toxicité, calculés à l'aide du logiciel OSIRIS, et de la boîte à outils de calcul des propriétés en ligne Laboratoire ADMET 3.0, et SwissADME [56-58].

Afin d'explorer l'importance de nos composés, nous avons employé les composés BHA, BHT et Quercétine, largement reconnus pour leurs activités antioxydantes, en tant que références pour comparer les propriétés ADME/T des produits synthétisés testés.

En règle générale, une valeur négative de log P indique une forte affinité de la molécule pour la phase aqueuse, ce qui la rend plus hydrophile. Tandis qu'une valeur positive de log P témoigne d'une concentration élevée de la molécule dans la phase lipidique, la rendant plus lipophile. Des études ont également démontré qu'une valeur de log P ne doit pas dépasser 5 pour garantir une absorption ou une perméation adéquates des composés.

Selon le tableau IV.8, il a été observé que les valeurs de lipophilie (log P) des bases de Schiff étudiées variaient de 2.26 à 2.75. On peut donc en déduire que ces composés ont une probabilité raisonnable d'être bien absorbés.

En ce qui concerne le TPSA, une molécule est considérée comme ayant une bonne biodisponibilité orale lorsque son TPSA se situe dans la plage de 20 à 130 Å². Par ailleurs, une valeur de score TPSA qui dépasse 140 Å² est associée à une biodisponibilité orale réduite de la molécule [59]. La plage de valeurs de TPSA pour l'ensemble de nos composés testés s'étend de 50.50 à 125.60. La solubilité est l'une des propriétés physico-chimiques majeures. L'expression de cette valeur en Log S a un impact significatif sur ses propriétés d'absorption et de distribution. En général, une faible solubilité est associée à une absorption médiocre, ce qui souligne l'importance de prévenir la formation de composés peu solubles. Plus de 80 % des

médicaments commercialisés présentent une valeur de S (estimée) supérieure à -4 [59, 60]. Les résultats obtenus révèlent que le composé PL présente une solubilité satisfaisante, avec une valeur de log S supérieure à la valeur de -4. En revanche, les composés DL et AL affichent une valeur de log S inférieure à -4 mais proche de la valeur optimale.

Tableau IV.8: Paramètres pharmacocinétiques et physico-chimiques importants pour une bonne biodisponibilité orale des composés synthétisés (ADME-T).

Composés	solubilité > - 4	n-rotb	miLogP < 5	PM < 500	TPSA (Å²) < 140	nOHNH < 5	nON < 10	vio	VM	Risque de Toxicité			
										Tumo	Irr	R,E	Mut
DL	-6.47	4	2.26	422.44	125.60	2	8	0	426.43	No	No	No	No
PL	-3.45	4	2.75	300.36	50.50	0	4	0	326.50	No	No	No	No
AL	-4.96	4	2.50	361.40	88.05	1	6	0	376.46	No	No	No	No
BHA*	-2.50	2	2.83	180.25	29.46	1	2	0	199.93	Yes	No	No	No
BHT*	-3.98	2	4.82	220.35	20.23	1	1	0	260.32	Yes	Yes	Yes	Yes
Quercetine*	-2.49	1	1.49	302.24	131.36	5	7	0	282.77	Yes	No	No	Yes

* : standard, Nombre de liaisons rotatives (n-rotb) ; Logarithme du coefficient de partage entre le n-octanol et l'eau (miLogP) ; Poids moléculaire (PM) ; surface polaire topologique (TPSA) ; Nombre de donneurs de liaisons hydrogène (n-OHNNH) ; Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (n-ON) ; Violation de Lipinski (vio) ; Volume moléculaire (VM) ; (Tumo) : tumorigène (Irr) : irritant (R,E) reproductif efficace : (Mut) mutagène.

Comme il est illustré dans le tableau IV.8, les bases de Schiff synthétisées respectent les règles de Lipinski et Veber, qui ne présentent aucune violation. Le profil de toxicité des composés examinés se situait dans la plage de sécurité, à l'exception de certaines références qui présentaient un risque de toxicité. En conclusion, l'analyse in silico des propriétés ADME-T a révélé que les bases de Schiff synthétisées présentaient des paramètres ADME-T favorables et pourraient constituer de nouveaux médicaments sans toxicité.

IV.5. Modélisation moléculaire de docking

L'étude du docking moléculaire est largement reconnue comme l'un des moyens les plus efficaces pour appréhender l'interaction de liaison entre les ligands et les protéines dans le domaine de la conception des médicaments. De plus, le docking moléculaire représente l'une des approches les plus efficaces en simulation pour évaluer le complexe d'interactions entre un médicament et sa cible, en calculant la minimisation de l'énergie et l'énergie de liaison [61, 62].

IV.5.1. Logiciel et les étapes utilisées

La finalisation du contrôle d'amarrage moléculaire implique l'évaluation de l'affinité de liaison des ligands synthétisés avec la protéase principale de l'Aldose réductase (Apro). La structure cristalline du Apro a été obtenue à partir de la base de données des protéines PDB en utilisant le code 4GCA (Figure IV.42).

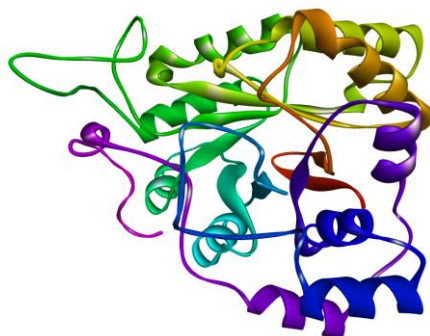


Figure IV.42: Structure cristalline de la protéase principale du l'Aldose réductase.

En outre, les géométries optimisées de DL, PL et AL, obtenues à l'aide de la méthode DFT avec le niveau B3LYP/6-31G' (d, p), ont été employées dans les calculs d'amarrage moléculaire. Ainsi, le logiciel de criblage virtuel PyRx 0.8 a été employé afin d'effectuer la procédure de docking moléculaire. La version 24.1.0 du logiciel de visualisation Accelrys Discovery Studio a été utilisée afin de visualiser le complexe AL/Apro formé (Figure IV.43).

La préparation du récepteur pour l'amarrage comporte les étapes suivantes:

- l'élimination des molécules d'eau, des cofacteurs et des ions;
- ajout de tous les atomes d'hydrogène et des charges atomiques;
- fusion des atomes d'hydrogène non polaires;
- placement des ligands de manière flexible;
- préparation de l'enzyme en tant que corps rigide;
- sélection de la conformation stable correspondant à l'énergie de liaison la plus basse comme pose optimale pour l'analyse d'amarrage [63].

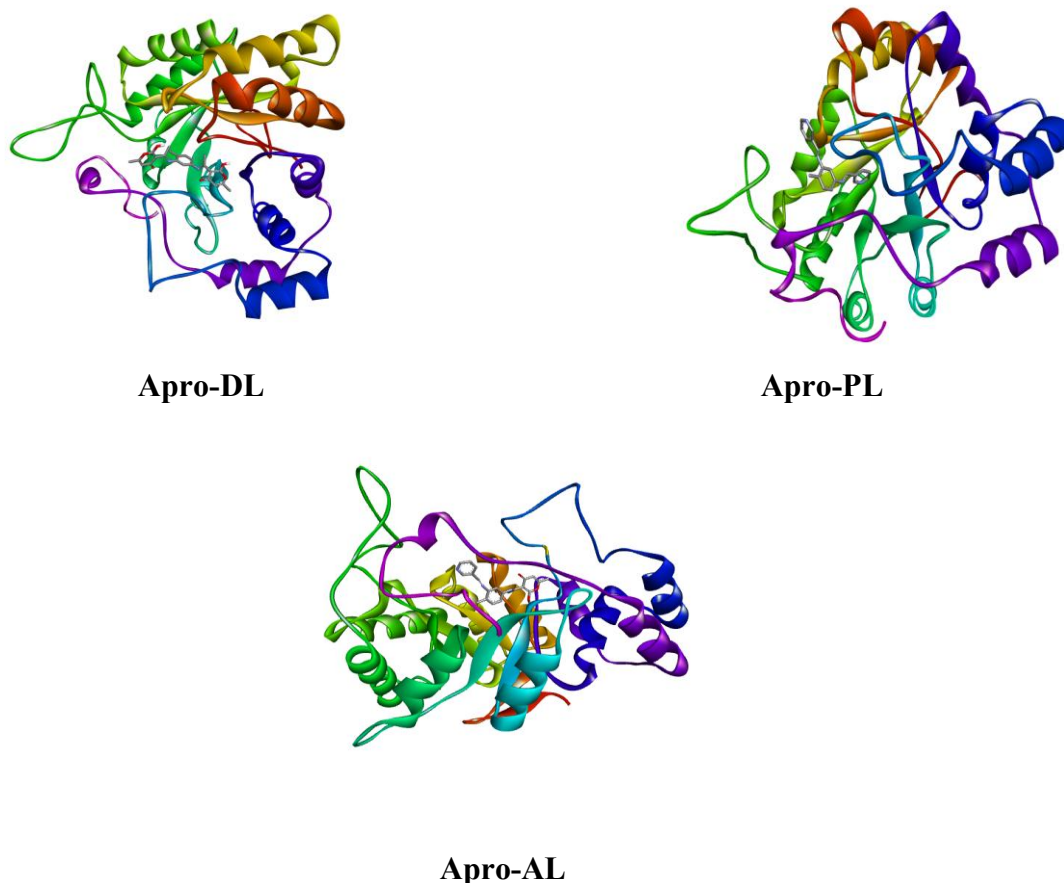
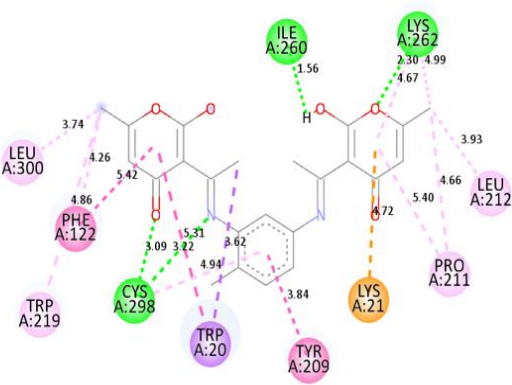
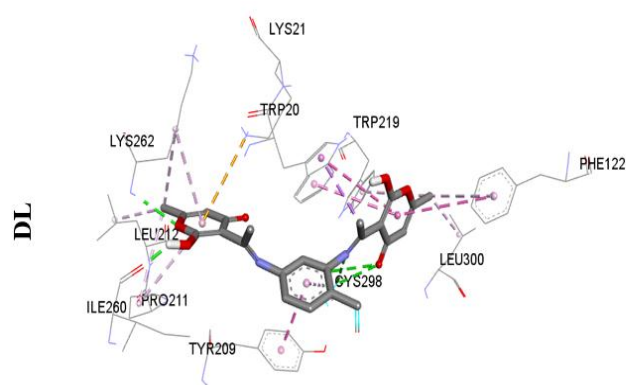


Figure IV.43: Visualisation optimale des postures ancrées des ligands étudiés avec la protéase majeure 4GCA.

IV.5.2. Résultat de la modélisation moléculaire de docking

La figure IV.43 illustre les structures cristallines optimales des meilleurs modes d'amarrage des complexes Apro-DL, Apro-PL et Apro-AL. Les ligands testés se lient principalement à la structure externe de Apro [63].

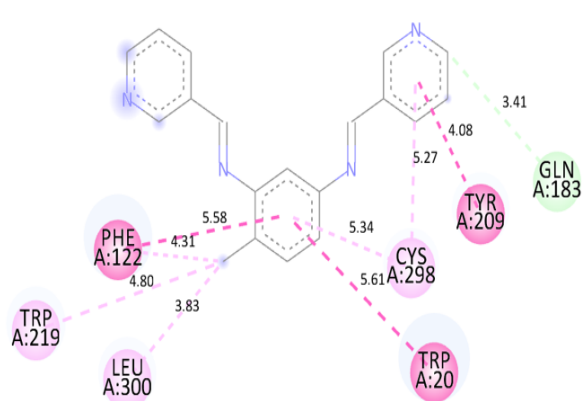
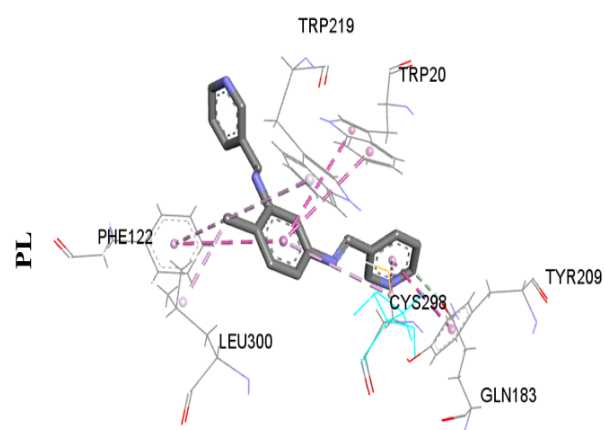
La figure IV.44 illustre les diagrammes d'interaction tridimensionnels et bidimensionnels entre la cible Apro et les composés examinés. De manière générale, les liaisons hydrogène sont cruciales pour l'interaction entre les inhibiteurs et les récepteurs. Elles sont représentées par une couleur verte foncée.



Interactions

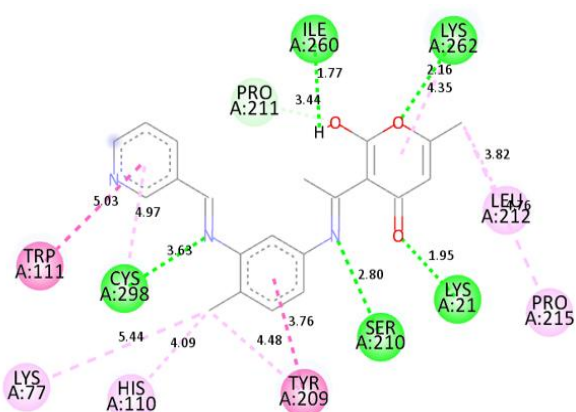
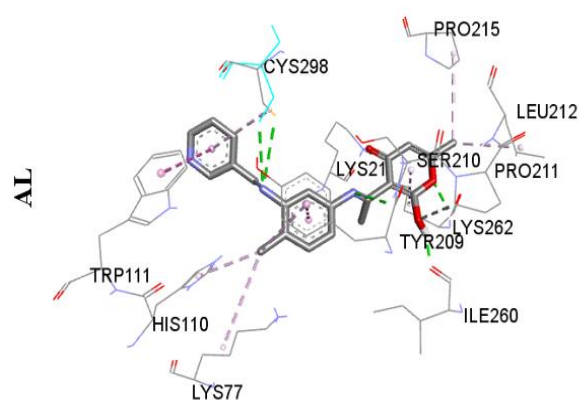
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Sigma

- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl



- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Pi Stacked

- Alkyl
- Pi-Alkyl



- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Pi Stacked

- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl

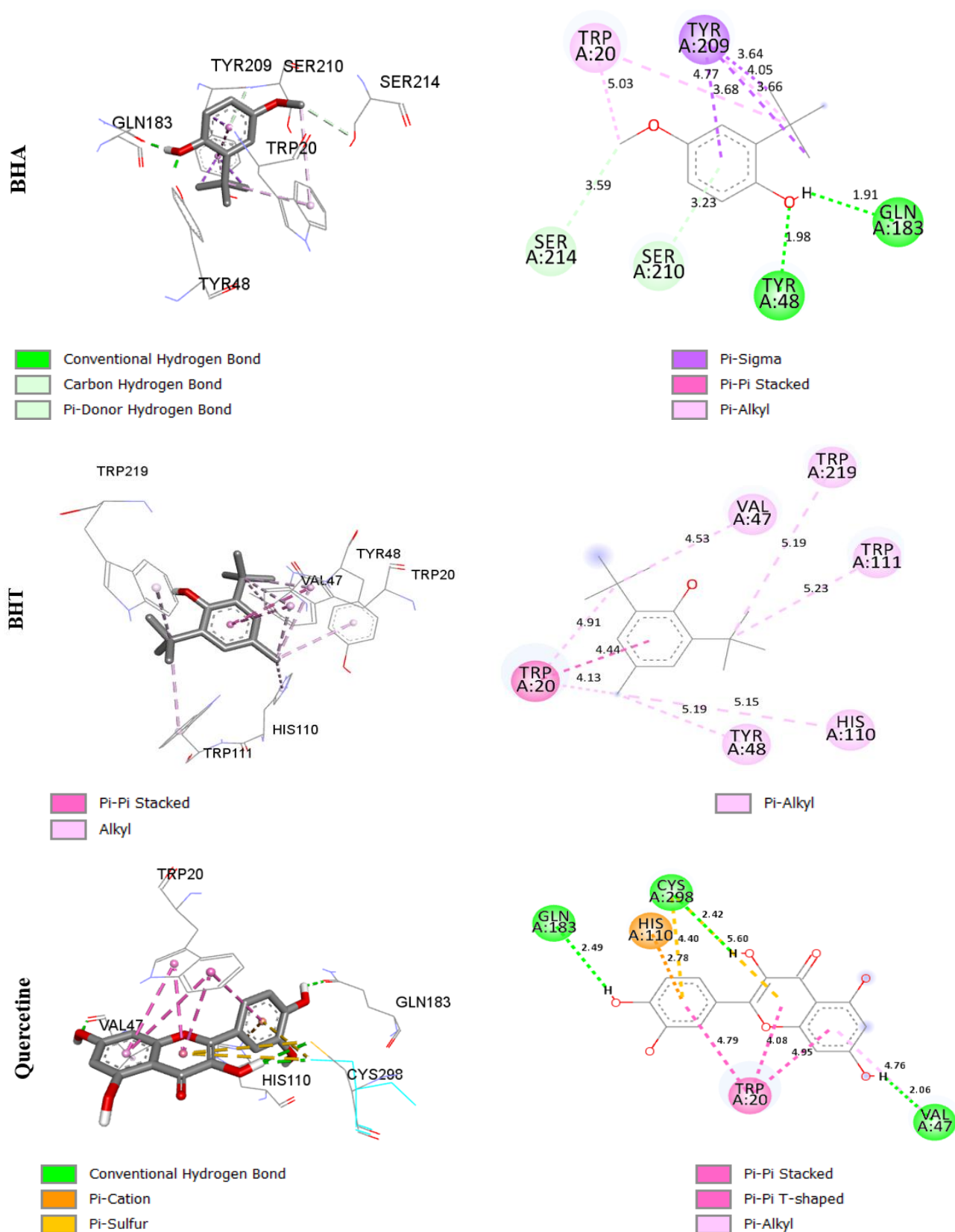


Figure IV.44: Diagrammes d'interaction de liaison 3D et 2D de DL, PL et AL, BHA, BHT et de la quercétine avec la protéase majeure 4GCA.

Les inhibiteurs et les acides aminés présents dans les sites actifs des enzymes ont été identifiés grâce à des simulations de docking moléculaire. Dans ce cadre, le tableau IV.9 présente la répartition énergétique des diverses interactions entre Apro et les composés synthétisés, décrivant les interactions entre les acides aminés actifs du récepteur ciblé (Apro) et DL, PL et AL [64].

Tableau IV.9: Résultats de l'amarrage moléculaire des composés synthétisés et des standards avec la protéase majeure du 4GCA.

Composes	Interactions des acides aminés	Distances (Å)	Types d'interaction
DL	- ILE260, LYS262, CYS298	1.56, 2.30, 3.09	Liaison hydrogène conventionnelle
	CYS298	3.22	Liaison hydrogène conventionnelle
	- TPP219, PHE122, LYS262	4.86, 4.26, 4.67	Pi-Alkyl
	PRO211, CYS298	5.40, 4.94	Pi-Alkyl
	- LEU212, PRO211, LYS262	3.93, 4.66, 4.99	Alkyl
	LEU300	3.74	Alkyl
	- PHE122, TRP20, TYR209	5.42, 5.31, 3.84	Pi-Pi Stacked
PL	- TRP20	3.62	Pi-Sigma
	- LYS21	4.72	Pi-Cation
	- PHE122, TRP219, CYS298	4.31, 4.80, 5.34	Pi-Alkyl
	- CYS298	5.27	Pi-Alkyl
	- PHE122, TRP20, TYR209	5.58, 5.61, 4.08	Pi-Pi Stacked
AL	- LEU300	3.83	Alkyl
	- GLN183	3.41	Liaison carbone-hydrogène
	- ILE260, LYS21, LYS262	1.77, 1.95, 2.16	Liaison hydrogène conventionnelle
	SER210, CYS298	2.80, 3.63	Liaison hydrogène conventionnelle
	- HIS110, LYS262, TYR209	4.09, 4.35, 4.48	Pi-Alkyl
	CYS298	4.97	Pi-Alkyl
	- LEU212, PRO215, LYS77	3.82, 4.76, 5.44	Alkyl
BHA*	- TRP111	5.03	Pi-Pi en forme de T
	- PRO211	3.44	Liaison carbone-hydrogène
	- TYR209	3.76	Pi-Pi Stacked
	- GLN193, TYR48	1.91, 1.98	Liaison hydrogène conventionnelle
	- TYR209, TRP20, TRP20	4.05, 4.77, 5.03	Pi-Alkyl
BHT*	- TYR209, TYR209, TYR209	3.64, 3.66, 3.68	Pi-Sigma
	- SER214	3.59	Liaison carbone-hydrogène
	- SER210	3.23	Pi-Donor Hydrogen Bond
	- TRP20, TRP20, HIS110	4.13, 4.91, 5.15	Pi-Alkyl
Quercetine*	TYR48, TRP219, TRP111	5.19, 5.19, 5.23	Pi-Alkyl
	- VAL47	4.53	Alkyl
	- TRP20	4.44	Pi-Pi Stacked
	- VAL47, CYS298, GLN183	2.06, 2.42, 2.49	Liaison hydrogène conventionnelle
	- HIS110	2.78	Pi-Cation
	- CYS298, CYS298	4.40, 5.60	Pi-Soufre
	- TRP20, TRP20	4.08, 4.95	Pi-Pi Stacked
	- TRP20	4.79	Pi-Pi en forme de T
	- VAL47	4.76	Pi-Alkyl

*: Standards.

Selon la figure IV.44 et le tableau IV.9, on constate que:

Le composé DL forme quatre liaisons hydrogène conventionnelles de ILE260 (1.56 Å), LYS262 (2.30 Å), CYS298 (3.09 Å) avec un atome d'hydrogène, d'oxygène, et un groupe carbonyle respectivement, et CYS298 (3.22 Å) avec l'azote du groupe imine. Il forme également cinq types de Pi-Alkyl de TRP219 (4.86 Å), PHE122 (4.26 Å) réagit sur le groupe méthyle, et LYS262 (4.67 Å) PRO211 (5.40 Å) avec le groupe pyrane et CYS298 (4.94 Å) avec le groupe benzène et quatre type Alkyl de LEU212 (3.93 Å), PRO211 (4.66 Å), LYS262 (4.99 Å), LEU300 (3.74 Å) avec le groupe méthyle du cycle pyrane. Trois Pi-Pi Stacked de PHE122 (5.42 Å), TRP20 (5.31 Å) avec groupe pyrane et TYR209 (3.84 Å) sur le groupe benzène, ainsi qu'une liaison Pi-Sigma avec TRP20 (3.62 Å) sur le groupe méthyle et une liaison Pi-Cation de LYS21 (4.72 Å) réagissant avec le groupe pyrane.

Il a également été observé que le ligand PL forme quatre types de Pi-Alkyl de PHE122 (4.31 Å), TRP219 (4.80 Å) avec un groupe de méthyle et CYS298 (5.34 Å), CYS298 (5.27 Å) réagissent respectivement sur le groupe benzène et le groupe pyridine. Trois types Pi-Pi Stacked de PHE122 (5.58 Å), TRP20 (5.61 Å) réagissent sur le groupe benzène, et TYR209 (4.08 Å) avec le groupe pyridine. Un type Alkyl de LEU300 (3.83 Å) avec le groupe méthyle et une liaison carbone-hydrogène de GLN183 (3.41 Å) sur le carbone du groupe pyridine.

Quant au ligand AL forme cinq liaisons hydrogène conventionnelles avec ILE260 (1.77 Å), LYS21 (1.95 Å), LYS262 (2.16 Å) sur un atome d'hydrogène, un atome d'oxygène et un groupe carbonyle respectivement et SER210 (2.80 Å), CYS298 (3.63 Å) avec l'azote du groupe imine, Il forme également quatre liaisons de type Pi-Alkyl de LYS262 (4.35 Å) CYS298 (4.97 Å) réagit sur le groupe pyrane et pyridine respectivement, et HIS110 (4.09 Å), TYR209 (4.48 Å) avec un groupe méthyle. On relève trois types Alkyl avec LEU212 (3.82 Å), PRO215 (4.76 Å), LYS77 (5.44 Å), sur le groupe méthyle et un Pi-Pi en forme de T de TRP111 (5.03 Å) avec le groupe pyridine, une liaison carbone-hydrogène de PRO211 (3.44 Å) avec la fonction OH, ainsi qu'un Pi-Pi Stacked de TYR209 (3.76 Å) réagissant sur le groupe benzène.

Pour le BHA standard, il existe deux liaisons hydrogène conventionnelles de GLN193 (1.91 Å), TYR48 (1.98 Å) avec la fonction OH. Ensuite, on observe trois Pi-Alkyl de TYR209 (4.05 Å), TRP20 (4.77 Å) avec le groupe tert-butyle et TRP20 (5.03 Å) avec le groupe méthyle. Les trois liaisons Pi-Sigma de TYR209 (3.64 Å), TYR209 (3.66 Å) avec le groupe méthyle et TYR209 (3.68 Å) réagissent avec le groupe benzène, une liaison carbone-hydrogène avec SER214 (3.59 Å) qui a réagi avec le groupe méthyle et une liaison Pi-Donor Hydrogen Bond de SER210 (3.23 Å) réagit avec le groupe benzène.

Pour le BHT, il a été constaté qu'il interagissait avec six Pi-Alkyl TPR20 (4.13 Å), HIS110 (5.15 Å), TYR48 (5.19 Å) avec un groupe méthyle et TRP20 (4.91 Å), TRP219 (5.19 Å), TRP111 (5.23 Å) avec un groupe tert-butyle, une liaison d'Alkyl de VAL47 (5.53 Å) avec un groupe tert-butyle, ainsi qu'un Pi-Pi Stacked de TRP20 (4.44 Å) interagissait avec un groupe benzène.

Pour la quercétine, il y a trois liaisons hydrogène conventionnelles de VAL47 (2.06 Å), CYS298 (2.42 Å) et GLN183 (2.49 Å) avec la fonction OH. Un Pi-Cation de HIS110 (2.78 Å) réagit avec le groupe benzène, deux type Pi-Soufre de CYS298 (4.40 Å) et CYS298 (5.60 Å) avec le groupe benzène et benzopyrane respectivement, deux type Pi-Pi Stacked avec TRP20 (4.08 Å), TRP20 (4.95 Å) qui ont réagi avec le groupe benzopyrane, un Pi-Pi en forme de T de TRP20 (4.79 Å) avec le groupe benzène et un Pi-Alkyl de VAL47 (4.76 Å) avec le groupe benzopyrane.

Figure IV.45 illustre L'interaction entre les composés et leurs cartes de surface moléculaire à l'intérieur de la poche du site actif.

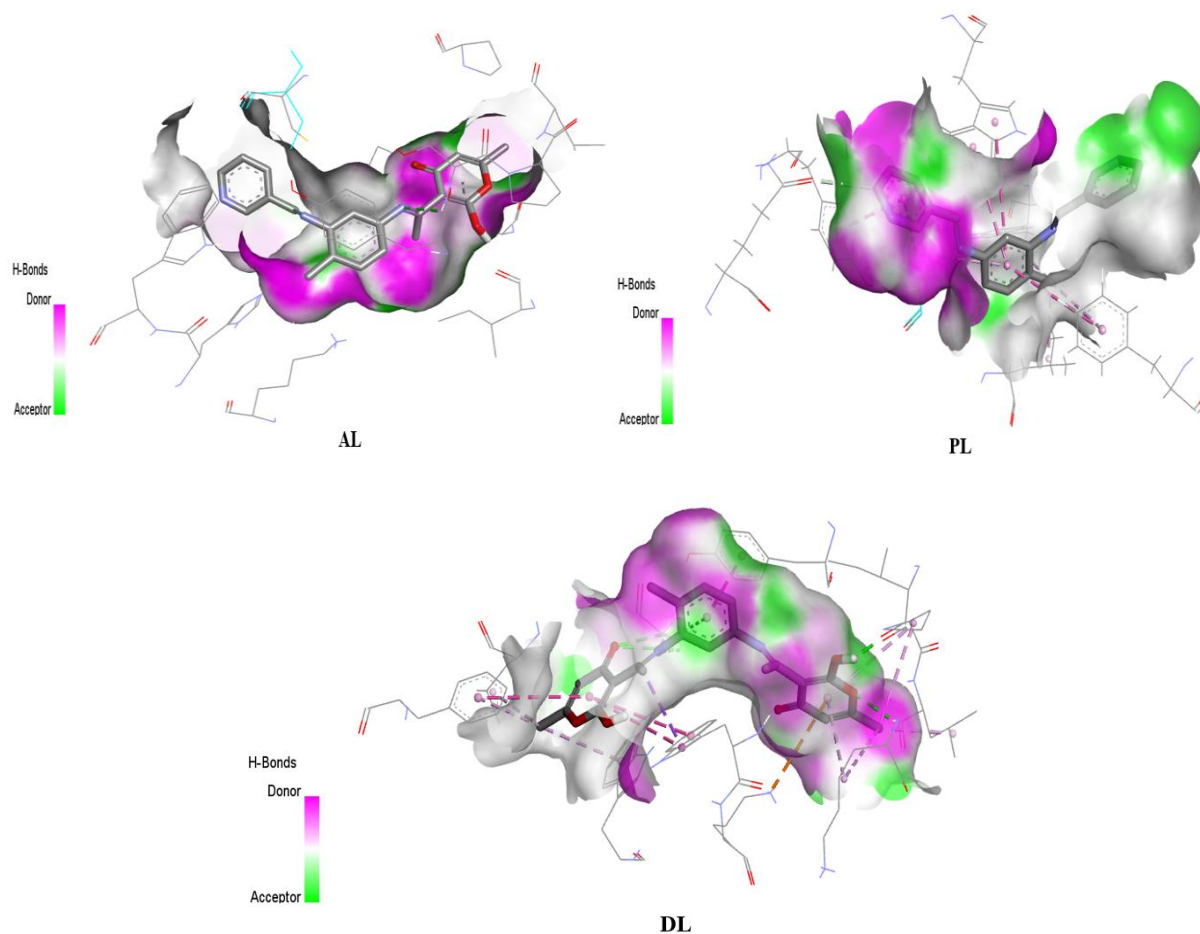


Figure IV.45: Interaction entre les composés et leurs cartes de surface moléculaire à l'intérieur de la poche du site actif.

La figure IV.45 montre les interactions entre la surface moléculaire adjacente et les composés étudiés au niveau du site de liaison Apro. Ainsi, La zone verte correspond aux sites accepteurs d'électrons des liaisons H (benzène), tandis que la zone rose représente les sites donneurs d'électrons (C=N, CH₃, pyridine, pyrane) [65]. Les interactions Pi-Cation et Pi-Alkyle sont catégorisées comme des interactions de Vander Waals hydrophobes, alors que les interactions hydrophiles regroupent les forces de liaison hydrogène [63, 66]. La présence des liaisons hydrogène revêt une importance capitale dans l'interaction entre l'inhibiteur et le récepteur. Les résultats de l'interaction calculée théoriquement du complexe inhibiteur-récepteur ont été très prometteurs [65]. Il est possible d'affirmer que les bases de Schiff étudiées démontrent une capacité inhibitrice efficace.

Le tableau IV.10 montre les valeurs comparatives de l'énergie de liaison des composés dans l'ordre suivant: DL > AL > PL > Quercétine > BHA et BHT. Par conséquent, les ligands étudiés ont démontré une efficacité inhibitrice plus élevée envers la protéase majeure 4GCA par comparaison avec les références.

Tableau IV.10: Comparaison de l'affinité des bases de Schiff étudiées avec les standards.

Composés	Energies de liaison (kcal/mol)
DL	-11.2
PL	-8.9
AL	-10.6
BHA*	-7.1
BHT*	-7.1
Quercétine*	-8.2

*: Standard.

Les résultats des calculs ADME/T permettent de prédire une variété de paramètres, tels que les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques, notamment l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la toxicité des molécules synthétisées. Ces prédictions sont en accord avec les règles de Lipinski, de Veber et de Drug-likeness, ce qui favorise la conception de nouveaux médicaments.

En conclusion, les résultats de la simulation de docking moléculaire indiquent de bonnes interactions des composés avec le site actif de la protéase principale (PDB ID : 4GCA). Ainsi, ces molécules pourraient être envisagées comme des inhibiteurs potentiels de l'oxydation.

Références

- [1]: Y.-Z. Fang, S. Yang, G. Wu; *Nutrition* 18 (2002) 872–879.
[https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(02\)00916-4](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(02)00916-4)
- [2]: R. Mittler; *Trends Plant Sci.* 7 (2002) 405–410.
[https://doi.org/10.1016/S1360-1385\(02\)02312-9](https://doi.org/10.1016/S1360-1385(02)02312-9)
- [3]: B. Frank, S. Gupta; *Ann. Clin. Psychiatry* 17 (2005) 269–286.
<https://doi.org/10.1080/10401230500296428>
- [4]: C.G. da Silva, R.S. Herdeiro, C.J. Mathias, A.D. Panek, C.S. Silveira, V.P. Rodrigues, D.Q. Falcão; *Pharmacol. Res.* 52 (2005) 229–233.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.03.008>
- [5]: S. Nishaa, M. Vishnupriya, J.M. Sasikumar, H.P. Christabel, V.K. Gopalakrishnan; *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 5 (2012) 85–88.
- [6]: A. Shirwaikar, K.S. Prabhu, I.S.R. Punitha; *Indian J. Exp. Biol.* 44 (2006) 993–996.
- [7]: I. Gülcin; *Arch. Toxicol.* 86 (2012) 345–391.
<https://doi.org/10.1007/s00204-011-0774-2>
- [8]: L.P. Leong, G. Shui; *Food Chem.* 76 (2002) 69–75.
[https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(01\)00251-5](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(01)00251-5)
- [9]: P. Kosikowska, Ł. Berlicki; *Expert Opin. Ther. Pat.* 21 (2011) 945–957.
<https://doi.org/10.1517/13543776.2011.574615>
- [10]: K. Le, F. Chiu, K. Ng; *Food Chem.* 105 (2007) 353–363.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.11.063>
- [11]: Y.P. Zou, Y.H. Lu, D.Z. Wei; *J. Agric. Food Chem.* 52 (2004) 5032–5039.
<https://doi.org/10.1021/jf049571r>
- [12]: V. Michaut; *Comportement nucléophile des N-arylhydrazones: Réaction de Mannich et applications*, thèse de doctorat. École Polytechnique, France. (2003).
- [13]: N. Takamura, T. Mizoguchi, S. Yamada; *Tetrahedron Lett.* 14 (1973) 4267–4270.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)87166-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)87166-5)
- [14]: S.M. Jeong, S.Y. Kim, D.R. Kim, S.C. Jo, K.C. Nam, D.U. Ahn, S.C. Lee; *J. Agric. Food Chem.* 52 (2004) 3389–3393.
<https://doi.org/10.1021/jf049899k>
- [15]: A. Szydłowska-Czerniaka, C. Dianoczki, K. Recseg, G. Karlovits, E. Szlyk; *Talanta* 76 (2008) 899–905.

<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.04.055>

[16]: E. Agustina, J. Goak, S. Lee, Y. Seo, J.-Y. Park, N. Lee; *ChemistryOpen* 4 (2015) 613–619.

<https://doi.org/10.1002/open.201500096>

[17]: M. Özyürek, N. Güngör, S. Baki, K. Güçlü, R. Apak; *Anal. Chem.* 84 (2012) 8052-8059.
<https://doi.org/10.1021/ac301925b>

[18]: N. Smirnoff, Q.J. Cumbes; *Phytochemistry* 28 (1989) 1057–1060.

[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(89\)80182-7](https://doi.org/10.1016/0031-9422(89)80182-7)

[19]: H. Kaur, G. Hippargi, G.R. Pophali, A.K. Bansiwali; *Waste Manag. Treat. Technol.* (2019) 129–150.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816189-0.00006-8>

[20]: B.J. Finlayson-Pitts, J.N. Pitts; *Chemistry of the Upper and Lower Atmosphere.* (2000).

[21]: R. Sánchez-Vioque, M. Polissiou, K. Astraka, M. de los Mozos-Pascual, P. Tarantilis, D. Herraiz-Penalver, O. Santana-Méridas; *Ind. Crops Prod.* 49 (2013) 150–159.

<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.04.053>

[22]: S. Cacig, F. Radu, A.X. Lupea, I. Ifrim; *Rev. Chim.* 57 (2006) 1197–1201.

[23]: C.P. Liang, C.H. Chang, C.C. Liang, K.Y. Hung, C.W. Hsieh; *Molecules* 19 (2014) 4681–4694.

<https://doi.org/10.3390/molecules19044681>

[24]: S.M. Kuzmin, S.A. Chulovskaya, V.I. Parfenyuk; *J. Electroanal. Chem.* 772 (2016) 80–88.

<https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2016.04.024>

[25]: S. Ahmed, F. Shakeel; *Czech J. Food Sci.* 30 (2012) 153–163.

<https://doi.org/10.17221/447/2010-CJFS>

[26]: C. Le Bourvellec, D. Hauchard, A. Darchen, J.L. Burgot, M.L. Abasq; *Talanta* 75 (2008) 1098–1103.

<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.007>

[27]: J.L. Pepin, P. Delwaide; *Méd. Hyg.* 57 (1999) 1546–1550.

[28]: A. Hellal, S. Chafaa, N. Chafai; *J. Mol. Struct.* 1103 (2016) 110–124.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.08.070>

[29]: R. Parthasarathi, V. Subramanian, D.R. Roy, P.K. Chattaraj; *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 5533–5543.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.08.013>

[30]: G.L. Ellman, K.D. Courtney, V. Andres, R.M. Featherston; *Biochem. Pharmacol.* 7 (1961) 88–95.

[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)

[31]: M. B. Megh Raj, J.A. Nilubon, H. Gao, K. Jun; *Food Chem.* 106 (2008) 247–252.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.05.077>

[32]: G. Hong, Y.N. Huang, B. Gao, P.Y. Xu, I. Chika, J. Kawabata; *Food Chem.* 106 (2008) 1195–1201.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.07.064>

[33]: M. Dejob; *Études structurales et fonctionnelles d'alpha-glucosidases bactériennes*, thèse de doctorat en Biochimie. Université Claude Bernard, Lyon. (2013).

[34]: G. Murtaza, A. Badshah, M. Said, H. Khan, A. Khan, S. Khan, S. Siddiq, M.I. Choudhary, J. Boudreau, F.G. Fontaine; *Dalton Trans.* 40 (2011) 9202–9211.

<https://doi.org/10.1039/C1DT10464K>

[35]: M.R. Shah, Z.H. Soomro; *InTech.* (2012).

[36]: M.A. Khan, H. Khan, S.A. Tariq, S. Pervez; *Ulcers 2014* (2014) 1–5.

<https://doi.org/10.1155/2014/184736>

[37]: B. Kar, R.S. Kumar, I. Karmakar, N. Dola, A. Bala, U.K. Mazumder, P.K. Hadar; *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2 (2012) S976–S980.

[https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60346-3](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60346-3)

[38]: D. Singh, R. Nainwani, T. Sharma, R.K. Gautam; *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2 (2013).

[39]: A.K. Mishra, A. Mishra, P. Chattopadhyay; *J. Young Pharm.* 4 (2012) 17–21.

<https://doi.org/10.4103/0975-1483.93575>

[40]: Toiletry, Cosmetic "Fragrance Association of South Africa (CTFA-SA); The European Cosmetic and Toiletry Association (Colipa); Japan Cosmetic Industry Association (JCIA)." International Sun Protection factor (SPF) test method. (2006).

[41]: J.S. Mansur, M.N.R. Breder, M.C.A. Mansur, R.D. Azulay; *An. Bras. Dermatol.* 61 (1986) 121–124.

[42]: L. Mbanga, M. Mulenga, P.T. Mpiana, K. Bokolo, M. Mumbwa, K. Mvingu; *Int. J. Adv. Res. Chem. Sci.* 1 (2014) 7–13.

[43]: C. Dennis, J. Webster; *Trans. Br. Mycol. Soc.* 57 (1971) 363–369.

[https://doi.org/10.1016/S0007-1536\(71\)80050-5](https://doi.org/10.1016/S0007-1536(71)80050-5)

[44]: A. Hameed, M. Al-Rashida, M. Uroos, S.A. Abid Ali, K.M. Khan; *Expert Opin. Ther. Pat.* 27 (2017) 63–79.

<https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1252752>

[45]: J. Ceramella, D. Iacopetta, A. Catalano, F. Cirillo, R. Lappano, M.S. Sinicropi; *Antibiotics* 11 (2022) 191.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics11020191>

[46]: C.M. da Silva, D.L. da Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. de Resende, C.V.B. Martins, Â. de Fátima; *J. Adv. Res.* 2 (2011) 1–8.

<https://doi.org/10.1016/j.jare.2010.05.004>

[47]: D. Iacopetta, R. Lappano, A. Mariconda, J. Ceramella, M.S. Sinicropi, C. Saturnino, M. Talia, F. Cirillo, F. Martinelli, F. Puoci, C. Rosano, P. Longo, M. Maggiolini; *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020) 7797.

<https://doi.org/10.3390/ijms21207797>

[48]: K.S. Munawar, S.M. Haroon, S.A. Hussain, H. Raza; *J. Basic Appl. Sci.* 14 (2018) 217–229.

<https://doi.org/10.6000/1927-5129.2018.14.34>

[49]: K. Rana, A. Pandurangan, N. Singh, A.K. Tiwari; *Int. J. Curr. Pharm. Res.* 4 (2012) 5–11.

[50]: S. Kumar, D. Nath Dhar, P.N. Saxena; *J. Sci. Ind. Res.* 68 (2009) 181–187.

[51]: D. Asmerom, T.H. Kalay, G.G. Tafere; *Int. J. Microbiol.* 2020 (2020) 1–6.

<https://doi.org/10.1155/2020/8840857>

[52]: M. Zaheer, A. Shah, Z. Akhter, R. Qureshi, B. Mirza, M. Tauseef, M. Bolte; *Appl. Organomet. Chem.* 25 (2011) 61–69.

<https://doi.org/10.1002/aoc.1690>

[53]: M. Haenni, D. Hocquet, C. Ponsin, P. Cholley, C. Guyeux, J.Y. Madec, X. Bertrand; *BMC Vet. Res.* 11 (2015) 9.

<https://doi.org/10.1186/s12917-015-0324-x>

[54]: K. Saffidine, F. Zerargui, T. Guemaz, C. Lameche, F. Sahli, A. Baghiani; *Turk. J. Agric. Food Sci. Technol.* 11 (2023) 383–389.

<https://doi.org/10.24925/turjaf.v11i2.383-389.5362>

[55]: T. Van der Valk, A. van der Meijden; *Toxicon* 88 (2014) 38–43.

<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.06.007>

[56]: K. Mkhayar, K. Elkhatabi, R. Elkhlabi, R. Haloui, O. Daoui, E.I. Edache, S. Chtita, S. Elkhatabi; Chin. J. Anal. Chem. 51 (2023) 100330.

<https://doi.org/10.1016/j.cjac.2023.100330>

[57]: L. Fu, S. Shi, J. Yi, N. Wang, Y. He, Z. Wu, J. Peng, Y. Deng, W. Wang, C. Wu, A. Lyu, X. Zeng, W. Zhao, T. Hou, D. Cao; Nucleic Acids Res. 52 (2024) W422–W431.

<https://doi.org/10.1093/nar/gkae236>

[58]: V. Loganathan, A. Ahamed, I. Akbar, D.G. Gerbu, H.A. Alodaini, A. Manilal; ACS Omega 10 (2025) 1643–1656.

<https://doi.org/10.1021/acsomega.4c09524>

[59]: A. Parvez, J. Meshram, V. Tiwari, J. Sheikh, R. Dongre, M.H. Youssoufi, T.R. Ben Hadda; Eur. J. Med. Chem. 45 (2010) 4370–4378.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.004>

[60]: J. Sheikh, A. Parvez, H. Juneja, V. Ingle, Z.H. Chohan, M.H. Youssoufi, T. Ben Hadda; Eur. J. Med. Chem. 46 (2011) 1390–1399.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.068>

[61]: P. Chowdhury, P. Pathak; Chem. Phys. Lett. 761 (2020) 138057.

<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2020.138057>

[62]: E. Yuriev, M. Agostino, P.A. Ramsland; J. Mol. Recognit. 24 (2011) 149–164.

<https://doi.org/10.1002/jmr.1077>

[63]: K. Benbouguerra, N. Chafai, S. Chafaa, Y.I. Touahria, H. Tlidjane; J. Mol. Struct. 1239 (2021) 130480.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130480>

[64]: S. Gatfaoui, A. Sagaama, N. Issaoui, T. Roisnel, H. Marouani; Solid State Sci. 106 (2020) 106326.

<https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2020.106326>

[65]: M. Venkateshan, M. Muthu, J. Suresh, R. Ranjith Kumar; J. Mol. Struct. 1220 (2020) 128741.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128741>

[66]: T. Topal, Y. Zorlu, N. Karapinar; J. Mol. Struct. 1239 (2021) 130514.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130514>

CHAPITRE V
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE
L'INHIBITION DE LA CORROSION ET
ÉTUDE THÉORIQUE DES COMPOSÉS
SYNTHÉTISÉS

V. ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INHIBITION DE LA CORROSION DES COMPOSÉS BASES DE SCHIFF (DL, PL ET AL) SUR L'ACIER AU CARBONE X48 EN MILIEU HCl ET ÉTUDE THÉORIQUE

Dans cette étude, nous avons cherché à comprendre comment des composés chimiques appelés « bases de Schiff » (DL, PL et AL) peuvent protéger l'acier au carbone X48 de la corrosion lorsqu'il est exposé à un milieu contenant du chlorure d'hydrogène (HCl). Notre approche a été à la fois expérimentale et théorique, associant des tests pratiques sur le matériau et une analyse approfondie théorique. Ces composés bases de Schiff (DL, PL et AL) ont été étudiés dans une gamme de concentrations de 10^{-4} à 5×10^{-3} M sur l'acier au carbone dans l'acide chlorhydrique 1 M par la méthode gravimétrique (mesure de la perte de poids).

V.1. Étude expérimentale

V.1.1. Mesures par la perte de poids

La mesure par la perte de poids (méthode gravimétrique) est une démarche préliminaire qui permet d'étudier l'inhibition de la corrosion. L'étude de l'effet de la concentration sur l'activité inhibitrice de la corrosion des composés testés (DL, PL et AL) a été réalisée à l'aide de la méthode chimique de mesure de la perte de poids. Ces mesures ont été réalisées pendant une période d'immersion de 24 heures. Des coupons d'acier au carbone, pesés avec précision, ont été immergés dans des béchers de 50 ml contenant 1 M d'acide chlorhydrique, en l'absence et en présence de différentes concentrations d'inhibiteurs (DL, PL et AL). Après chaque expérience, les coupons ont été retirés, rincés à l'eau bidistillée et à l'acétone, puis séchés et pesés à nouveau avec précision afin de déterminer la perte de poids. Les expériences ont été réalisées dans des conditions d'aération naturelle et sans agitation.

Cette méthode consiste à mesurer la perte de masse Δm des échantillons de surface $S = 19.32 \text{ cm}^2$ durant le temps d'immersion t de l'échantillon dans une solution corrosive. La vitesse de corrosion (w) des composés testés est calculée à l'aide de la relation suivante (1):

$$w = \frac{\Delta m}{s.t} \quad (1)$$

où:

s : Surface (cm^2).

t : Temps d'immersion dans la solution (h).

$\Delta m = m_1 - m_2$: perte de masse (mg).

m_1 : Masse avant l'immersion (mg).

m_2 : Masse après un temps t d'immersion de l'échantillon dans la solution (mg).

L'efficacité d'inhibition (η_w %) des composés étudiés est obtenue en utilisant la relation suivante [1]:

$$\eta_w (\%) = \frac{w_0 - w_i}{w_0} \times 100 \quad (2)$$

w_0 et w_i représentent respectivement les valeurs du taux de corrosion en l'absence et en présence d'inhibiteur.

Le tableau V.1 répertorie les effets de la concentration de ces inhibiteurs sur l'efficacité de l'inhibition et sur la vitesse de corrosion de l'acier au carbone dans une solution de HCl 1 M à température ambiante, après 24 heures d'immersion.

Tableau V.1: Paramètres de corrosion de l'acier au carbone en absence et en présence de diverses concentrations des composés DL, PL et AL après 24 heures d'immersion dans une solution HCl 1 M, calculés par gravimétrie.

Ligands	Concentrations (M)	W_{corr} (mg. cm ⁻² .h ⁻¹)	η_w (%)
DL	1 M HCl	1.166106	----
	10 ⁻⁴	0.519412	55,46
	5 x 10 ⁻⁴	0.469727	59,72
	10 ⁻³	0.205865	82,35
	2.5 x 10 ⁻³	0.170160	85,41
	5 x 10 ⁻³	0.140399	87,96
PL	1 M HCl	1,166106	----
	10 ⁻⁴	0.373983	67,93
	5 x 10 ⁻⁴	0.347654	70,19
	10 ⁻³	0.266132	77,18
	2.5 x 10 ⁻³	0.190217	83,69
	5 x 10 ⁻³	0.065131	94,41
AL	1 M HCl	1,166106	----
	10 ⁻⁴	0.342046	70,67
	5 x 10 ⁻⁴	0.257505	77,92
	10 ⁻³	0.250604	78,51
	2.5 x 10 ⁻³	0.104064	91,08
	5 x 10 ⁻³	0.103653	91,11

Comme l'indique le tableau V.1, l'efficacité d'inhibition (η_w (%)) augmente avec la concentration des inhibiteurs. Ce phénomène peut être dû à la couverture de surface des métaux, ce qui signifie que les sites actifs des échantillons sont isolés du milieu agressif. Il suggère également que les composés peuvent agir comme des inhibiteurs efficaces [2].

Il est clairement établi que la vitesse de corrosion diminue à mesure que la concentration augmente, par rapport à celle du blanc.

Les efficacités inhibitrices (η_w) des composés DL, PL et AL atteignent des valeurs respectivement de 87.96 %, de 94,41 % et de 91.11 % à une concentration de 5×10^{-3} M. L'efficacité inhibitrice suit l'ordre: η_w (PL) > η_w (AL) > η_w (DL).

Nous constatons que ce comportement peut notamment s'expliquer par une forte adsorption de ces composés sur la surface de l'acier au carbone X48 dans le HCl 1M.

L'adsorption des inhibiteurs sur la surface de l'acier au carbone entraîne une interaction entre les électrons π des molécules organiques et les orbitales d vacantes des atomes de la surface du fer. Par conséquent, un film barrière se forme alors entre la surface du métal et le milieu corrosif [3]. Les tests gravimétriques réalisés ont montré sa capacité à inhiber la corrosion de l'acier au carbone.

La figure V.1 représente l'évolution de la vitesse de corrosion (W_{corr}) et de l'efficacité inhibitrice (η_w) de l'acier au carbone X48 dans HCl 1 M pendant 24 heures en fonction de la concentration des composés DL, PL et AL. Les courbes montrent clairement que la vitesse de corrosion diminue lorsque la concentration des composés augmente, tandis que l'efficacité inhibitrice croît avec l'accroissement de la concentration des inhibiteurs.

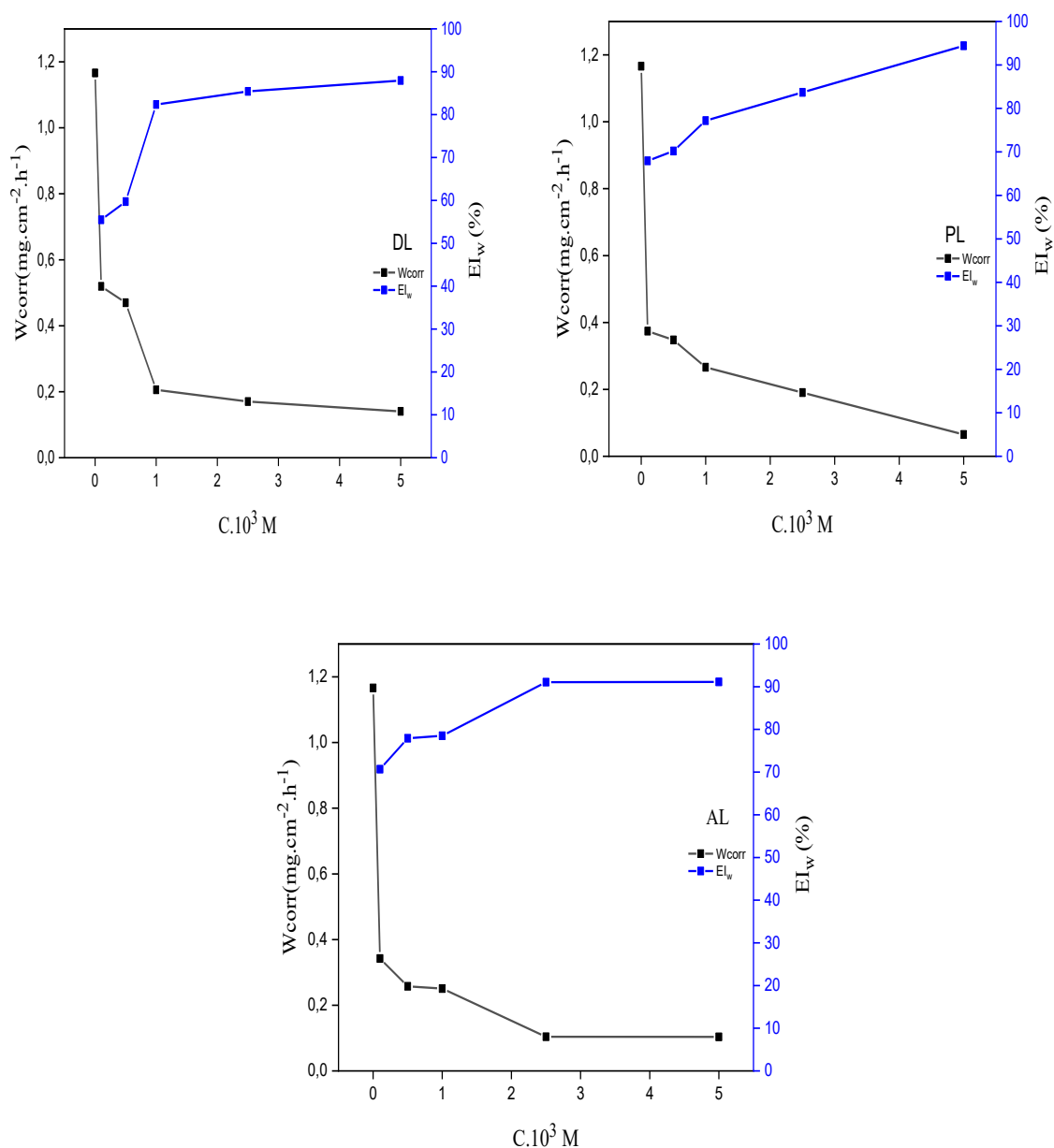


Figure V.1: Évolution de la vitesse de corrosion et de l'efficacité inhibitrice en fonction de différentes concentrations de DL, PL et AL dans un milieu HCl 1 M.

V.1.2. Caractérisation par spectroscopie UV-vis

La spectroscopie UV-Vis est exploitée dans plusieurs domaines d'étude importants. Elle peut fournir des informations sur les interactions entre les molécules d'inhibiteur et l'acier. Cette technique est adaptée à l'identification de la formation de l'ion complexe en solution [4].

Des analyses spectroscopiques UV-vis ont été effectuées sur les solutions des molécules inhibitrices étudiées (DL, PL et AL), ainsi que sur les solutions résultant de l'immersion de l'acier au carbone pendant 24 heures.

Les spectres d'absorption obtenus à partir d'une solution de HCl 1 M contenant 10^{-4} M d'inhibiteurs DL, PL et AL, avant et après immersion de l'acier au carbone X48 dans cette solution pendant 24 heures, sont présentés dans les figures V.3-V.5.

Les spectres UV-vis enregistrés en milieu HCl 1 M avant et après 24 heures d'immersion de l'acier au carbone sont présentés sur la figure V.2. Ils montrent qu'avant immersion, une seule bande d'absorption à 199 nm est présente. Après immersion, nous constatons que la bande d'absorption a subi un déplacement bathochrome avec une forte absorption et qu'une nouvelle bande d'absorption vers 255 nm est apparue.

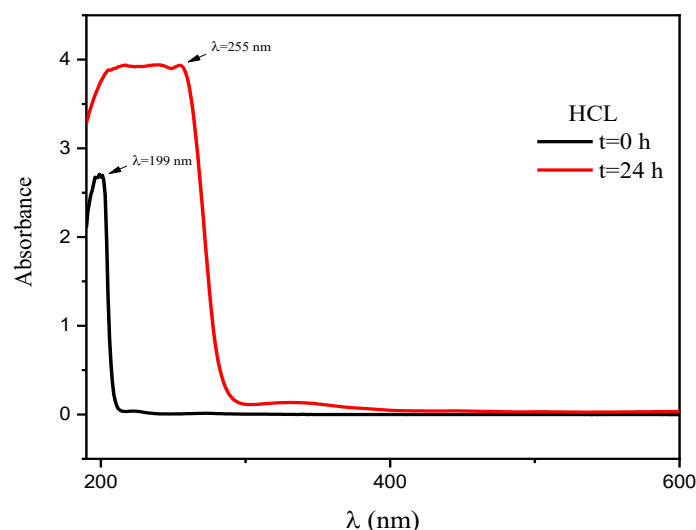


Figure V.2: Spectres d'absorption UV-Vis de la solution de HCl avant et après immersion de l'acier au carbone.

Les spectres UV-visible ont été utilisés pour vérifier la formation du complexe entre le Fe^{2+} et les composés actifs.

Le spectre d'absorption du ligand DL à 10^{-4} M avant l'immersion de l'acier au carbone (Figure V.3) montre deux bandes d'absorption à 307 et 224 nm. Cependant, après 24 heures d'immersion de l'acier au carbone dans la solution, une nouvelle bande d'absorption apparaît à 254 nm, accompagnée d'une augmentation de l'intensité des bandes d'absorption. Ce résultat apporte une bonne preuve de l'interaction formée entre le Fe^{2+} et l'inhibiteur DL dans une solution de HCl 1 M [5, 6], ce qui a permis de confirmer la réactivité de ces derniers.

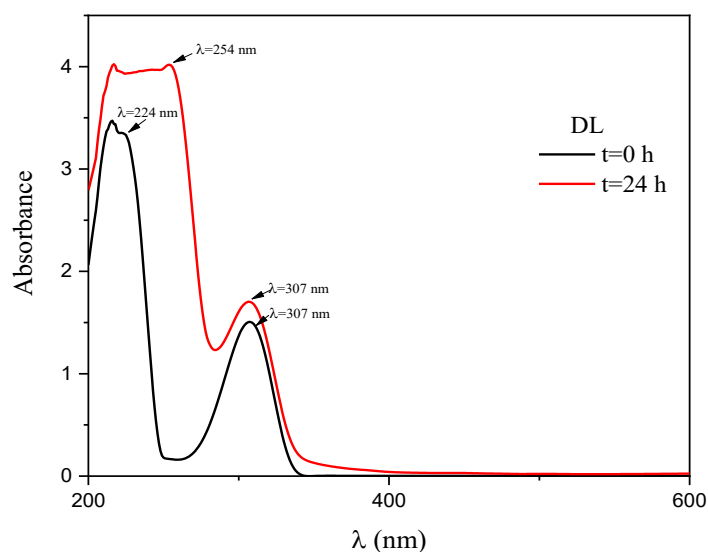


Figure V.3. Spectres d'absorption UV-visible d'une solution de HCl 1 M contenant 10^{-4} M de DL avant et après l'immersion de l'acier.

Le spectre d'absorption du ligand PL avant immersion de l'acier au carbone présente deux bandes d'absorption situées à 259 et 225 nm. Après immersion de l'acier au carbone, on remarque une augmentation de l'intensité des bandes d'absorbance, avec l'apparition d'un épaulement vers 341 nm. Les résultats du ligand PL à 10^{-4} M dans le milieu agressif HCl confirment la formation d'une couche protectrice d'inhibiteur sur la surface de l'acier au carbone [7].

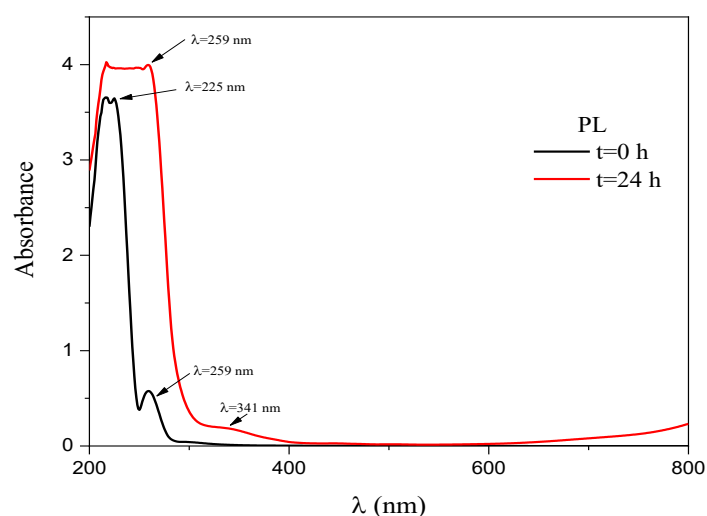


Figure V.4: Spectres d'absorption UV-visible d'une solution de HCl 1 M contenant 10^{-4} M de PL avant et après l'immersion de l'acier.

Le spectre d'absorption UV-vis de la figure V.5 a été obtenu pour un milieu HCl contenant le composé AL. Le spectre de ce composé présente des transitions électroniques à 307 et 259 nm. Après immersion de l'acier au carbone, l'absorbance des bandes augmente. Les maxima d'absorption ont été déplacés vers des longueurs d'onde très faibles, à 306 nm et 255 nm. Cela indique la formation d'un complexe entre Fe^{2+} et les molécules de la solution d'inhibiteur.

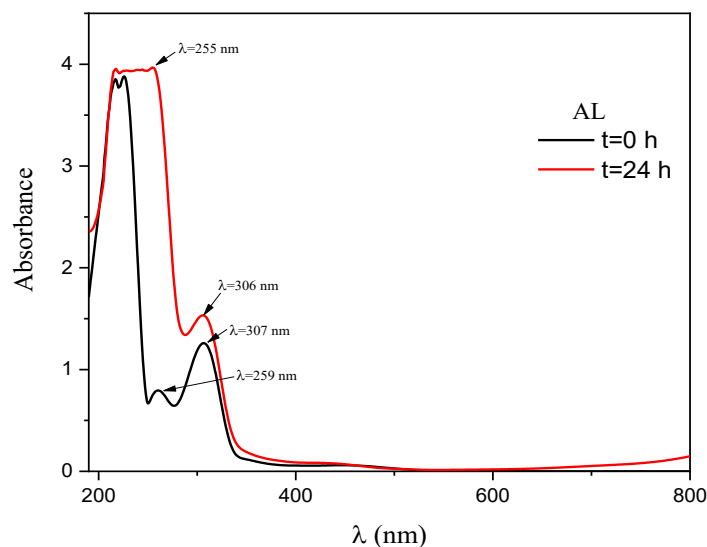


Figure V.5: Spectres d'absorption UV-visible d'une solution HCl 1 M contenant 10^{-4} M d'AL avant et après l'immersion de l'acier.

Les modifications des caractéristiques spectrales de l'acier au carbone après immersion peuvent être attribuées aux interactions entre le fer et les molécules d'inhibiteur, ainsi qu'à la formation éventuelle de complexes fer-inhibiteur [8].

V.1.3. Isothermes d'adsorption

En milieu agressif, l'inhibiteur réduit la corrosion métallique grâce à son adsorption à l'interface métal/électrolyte. Les isothermes d'adsorption permettent en effet de déterminer le mécanisme d'interaction entre l'inhibiteur et la surface du métal [9]. Ce mécanisme est décrit par deux types d'adsorption: la chimisorption et la physisorption. Le processus d'adsorption dépend des caractéristiques électroniques du produit organique, de la nature de la surface du métal et du type d'électrolyte.

À partir des mesures de perte de poids à température ambiante, il faut déterminer le taux de recouvrement (θ) pour différentes concentrations de l'inhibiteur afin d'obtenir l'isotherme

d'adsorption. Des tentatives sont effectuées pour adapter les valeurs de θ à diverses isothermes, telles que celles de Langmuir, de Frumkin, de Temkin et de Freundlich (figures V.6-V.9). Tous ces modèles d'isotherme ont été évalués en fonction du coefficient de corrélation R^2 [10]. Selon ces isothermes, θ est lié à la concentration en inhibiteur (C_{inh}) par les équations suivantes [2, 11, 12]:

$$\frac{C_{inh}}{\theta} = \frac{1}{K_{ads}} + C_{inh} \text{ (Isotherme de Langmuir)} \quad (3)$$

$$\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right) \exp(2a\theta) = K_{ads} C_{inh} \text{ (Isotherme de Temkin)} \quad (4)$$

$$\exp(-2a\theta) = K_{ads} C_{inh} \text{ (Isotherme de Frumkin)} \quad (5)$$

$$\theta = K_{ads} C_{inh}^n \text{ où } 0 < n < 1 \text{ (Isotherme Freundlich)} \quad (6)$$

où:

K : Constante d'équilibre

θ : Taux de recouvrement

n : Degré de non linéarité entre θ et C_{inh}

C_{inh} : Concentration de l'inhibiteur

a : Constante d'interaction entre les particules adsorbées

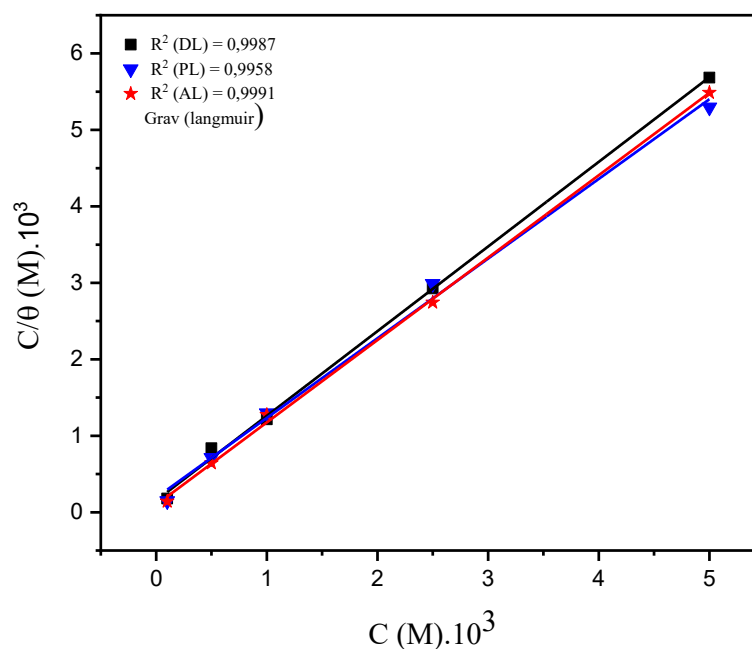


Figure V.6: Isothermes d'adsorption de Langmuir de l'acier au carbone dans du HCl 1 M en présence des inhibiteurs DL, AL et PL, déterminés par gravimétrie.

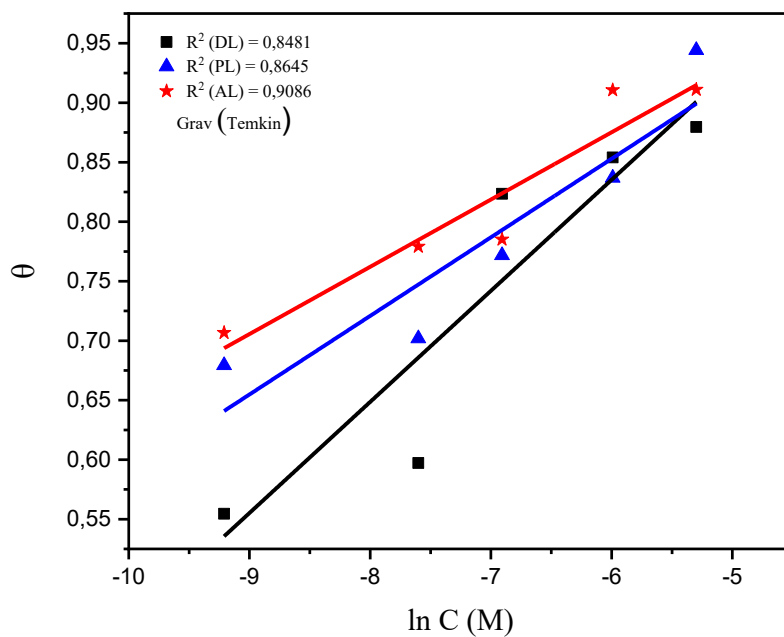


Figure V.7: Isothermes d'adsorption de Temkin de l'acier au carbone dans HCl 1 M en présence des inhibiteurs DL, AL et PL, déterminés par gravimétrie.

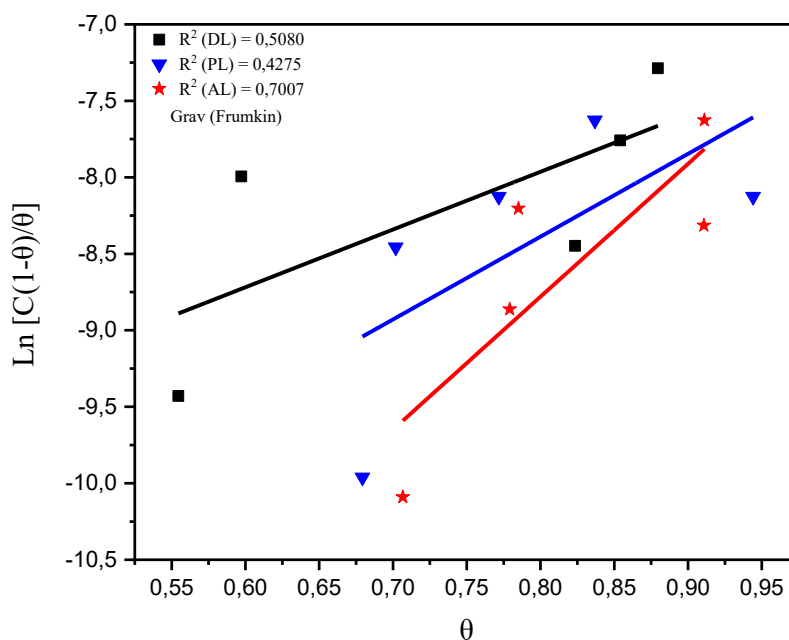


Figure V.8: Isothermes d'adsorption de Frumkin de l'acier au carbone dans HCl 1 M en présence des inhibiteurs DL, AL et PL, déterminés par méthode gravimétrique.

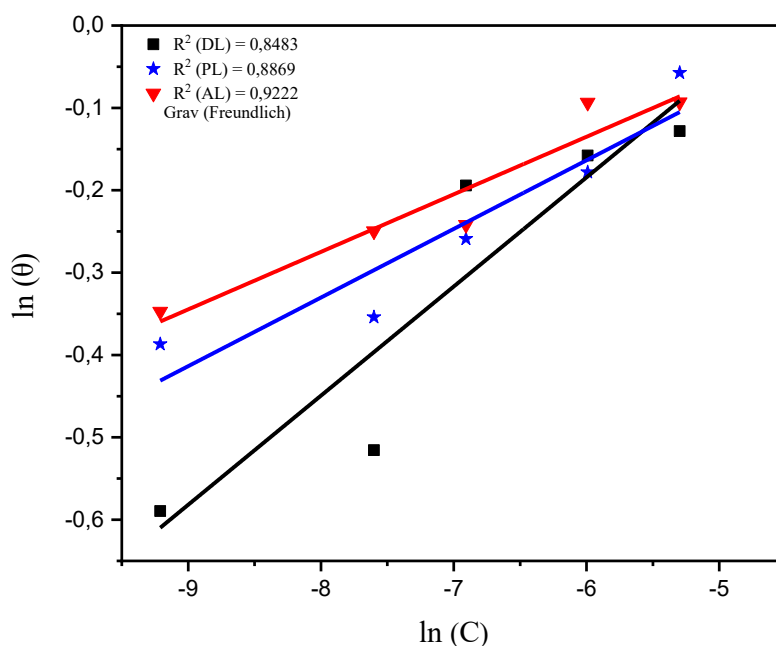


Figure V.9: Isothermes d'adsorption de Freundlich de l'acier au carbone dans HCl 1 M en présence des inhibiteurs DL, AL et PL déterminés par gravimétrie.

La Figure V.6 montre que les courbes C_{inh}/θ en fonction de la concentration de DL, AL et PL sont linéaires, avec des valeurs de coefficients de corrélation comprises entre 0,9958 et 0,9991 [13].

Les valeurs du coefficient R^2 des modèles d'adsorption (Langmuir, Frumkin, Temkin et Freundlich) obtenues par méthode de gravimétrie sont regroupées dans le tableau V.2.

Tableau V.2: Valeurs du coefficient R^2 des modèles d'adsorption de l'acier au carbone dans HCl 1 M en présence des inhibiteurs DL, AL et PL par méthode de gravimétrie à différentes concentrations.

Isothermes	Langmuir	Temkin	Frumkin	Freundlich
R^2 (DL)	0.9987	0.8481	0.5080	0.8483
R^2 (PL)	0.9958	0.8645	0.4275	0.8869
R^2 (AL)	0.9991	0.9086	0.7007	0.9222

L'isotherme de Langmuir s'adapte le mieux, comme le montre le tableau V.2 où les valeurs de R^2 proches de 1 confirment la validité de cette isotherme.

Les résultats obtenus ont montré une amélioration de l'inhibition de la corrosion lorsqu'elle est adsorbée sur la surface de l'acier, selon un modèle d'isotherme d'adsorption de Langmuir.

Les valeurs de la constante d'adsorption (K_{ads}), calculées à partir des droites dont l'ordonnée à l'origine est égale à $\frac{1}{K_{ads}}$ de l'isotherme de Langmuir obtenues par gravimétrie, sont regroupées dans le tableau V.3.

L'énergie libre d'adsorption standard (ΔG_{ads}°) est calculée selon l'équation suivante [14] :

$$\Delta G_{ads}^{\circ} = -2.303 RT \log (55.5 K_{ads}) \quad (7)$$

Où :

R : Constante des gaz parfaits (8.314 J.k⁻¹.mol)

T : Température (K)

La valeur 55.5 est la concentration de l'eau en solution (mol.L⁻¹).

Le tableau V.3 résume les paramètres thermodynamiques d'adsorption des inhibiteurs DL, PL et AL sur l'acier au carbone dans de l'acide chlorhydrique (HCl) 1 M à partir de l'isotherme de Langmuir.

Tableau V.3: Paramètres thermodynamiques d'adsorption des ligands DL, PL et AL sur l'acier au carbone X48 dans HCl 1 M selon la méthode gravimétrique.

Paramètres	R^2	$K_{ads} \cdot 10^{-3} (M^{-1})$	$\Delta G_{ads}^{\circ} (KJ.mol^{-1})$
DL	0.9987	6.50	-31.71
PL	0.9958	10.27	-31.17
AL	0.9991	5.22	-32.84

Le tableau V.3 montre que les valeurs élevées de K_{ads} des composés DL, AL et PL entraînent une forte adsorption des inhibiteurs sur la surface métallique.

D'après la littérature, les valeurs de ΔG_{ads}° d'environ -20 kJ/mol ou moins négatives indiquent une interaction électrostatique entre les molécules d'inhibiteur et la surface métallique (physisorption). Les valeurs de ΔG_{ads}° d'environ -40 kJ/mol ou plus négatives impliquent le transfert de charge des molécules organiques vers la surface métallique pour former des liaisons soit covalentes ou de coordination (chimisorption) [14].

Lorsque la valeur de ΔG° est supérieure à -40 kJ/mol mais inférieure à -20 kJ/mol, on se situe entre les valeurs seuils de la chimisorption et de la physisorption. Cela reflète une adsorption mixte combinant l'adsorption chimique et l'adsorption physique [15].

Les valeurs de ΔG_{ads}° obtenues sont également comprises entre -31.17 kJ.mol⁻¹ et -32.84 kJ.mol⁻¹, ce qui confirme que ces inhibiteurs sont adsorbés à la fois chimiquement et physiquement sur la surface métallique [16]. L'adsorption chimique est plus importante que l'adsorption physique, ce qui correspond à un type d'interaction complexe.

Les valeurs négatives de ΔG_{ads}° indiquent que le processus d'adsorption est spontané et que la couche adsorbée sur la surface métallique est stable.

V.2. Étude théorique

V.2.1. Étude théorique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La DFT est un procédé précieux pour déterminer la structure moléculaire optimisée, les propriétés électroniques et les sites réactifs d'une molécule. Cette méthode est employée pour analyser la capacité de transfert d'électrons entre l'inhibiteur et la surface métallique dans le cadre de l'étude de l'inhibition de la corrosion. Afin de vérifier les résultats expérimentaux obtenus et d'analyser l'efficacité d'inhibition des composés DL, PL et AL, nous avons examiné l'impact des propriétés électroniques et de la structure moléculaire par la méthode DFT. Les structures moléculaires inhibitrices sont analysées en détail à l'aide du logiciel Gaussian09, qui repose sur la théorie de DFT, en utilisant la méthode B3LYP/6-31G' (d, p).

V.2.1.1. Calculs des niveaux d'énergie

Il est largement reconnu que l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) est corrélée à l'énergie d'ionisation (I), offrant des indications sur les régions de la molécule qui ont une probabilité plus élevée de transférer des électrons à l'orbitale adéquate d'une molécule accepteur. En revanche, le LUMO est associé à l'affinité électronique (A), ce qui identifie les zones les plus favorables à l'acceptation d'électrons provenant d'espèces donneuses appropriées [17].

Les figures V.10-V.12 illustrent les structures optimisées ainsi que les distributions de densité des orbitales moléculaires de frontière (HOMO et LUMO) des composés DL, PL et AL. *D'après la figure V.10, le ligand DL présente une répartition de l'énergie HOMO sur la molécule, à l'exception du 2-hydroxyl-6-méthyl-4H-pyran-4-one et des groupes méthyl, oxygène et carbone du pyranone. Par contre, le niveau d'énergie LUMO couvre la molécule, à

l'exception des groupes CH₃ du toluène et de l'iminoéthyl-2-hydroxy-6-méthyl-4H-pyran-4-one.

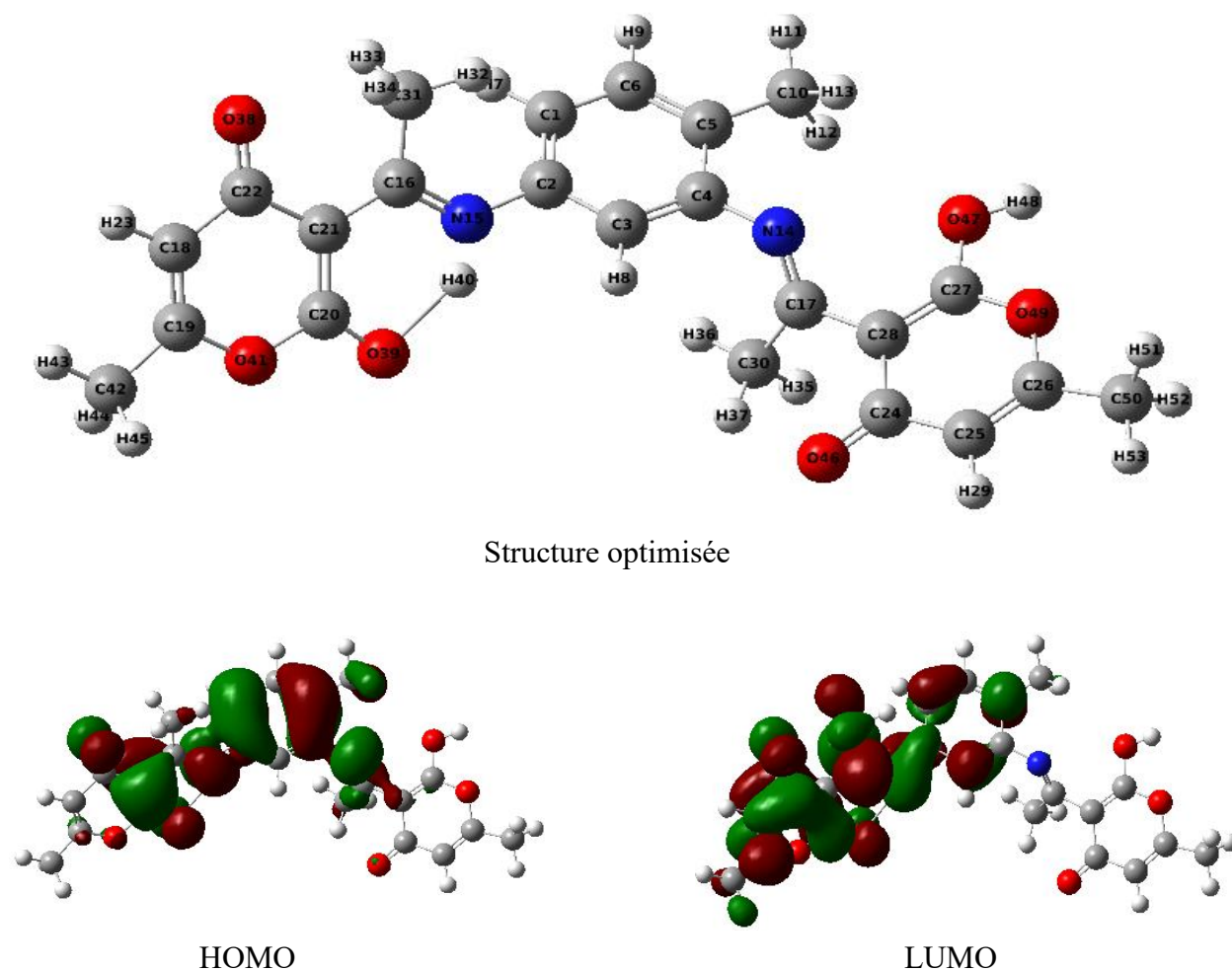
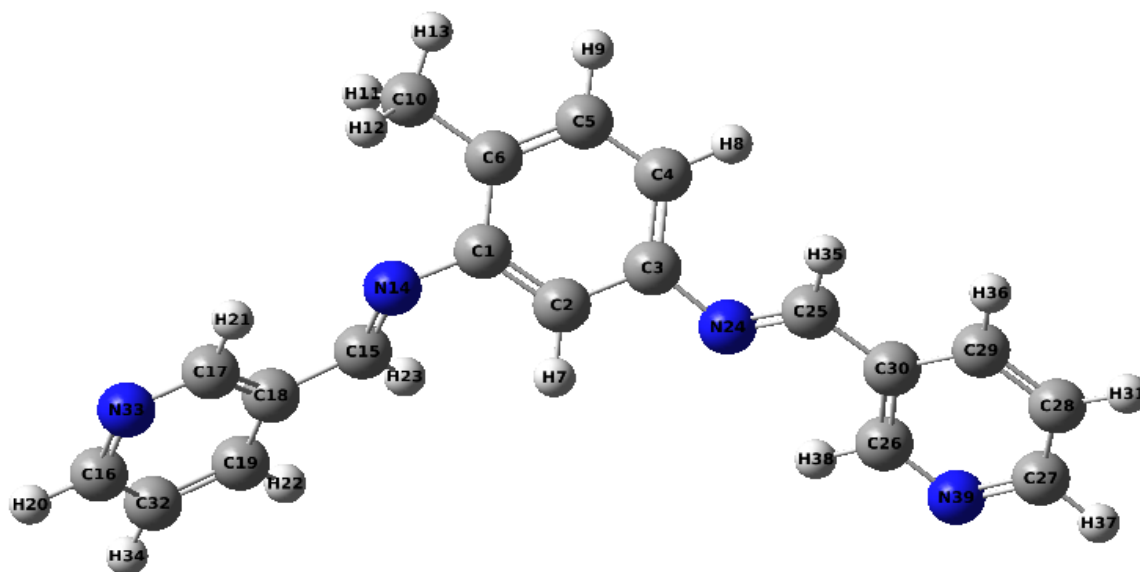
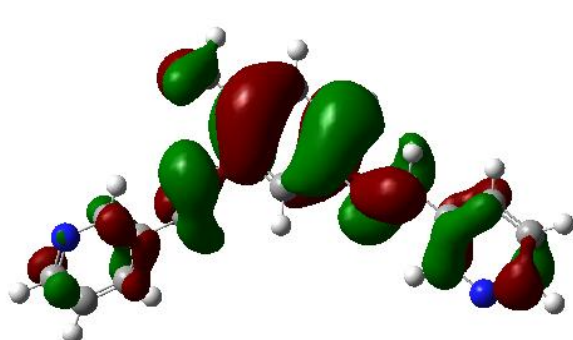


Figure V.10: Structure optimale et distribution de la densité des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) du composé DL.

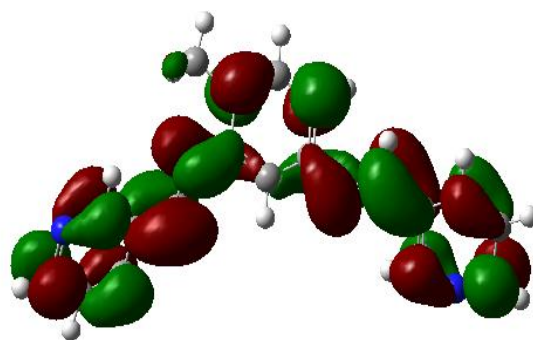
*La distribution de l'énergie HOMO du PL est principalement répartie sur toutes les molécules. En revanche, les deux atomes d'azote de la pyridine sont exclus de la distribution de l'énergie HOMO, tandis que celle de LUMO englobe toutes les molécules, à l'exception du carbone du groupe méthyle (CH₃) et des deux carbones du toluène figure V.11.



Structure optimisée



HOMO

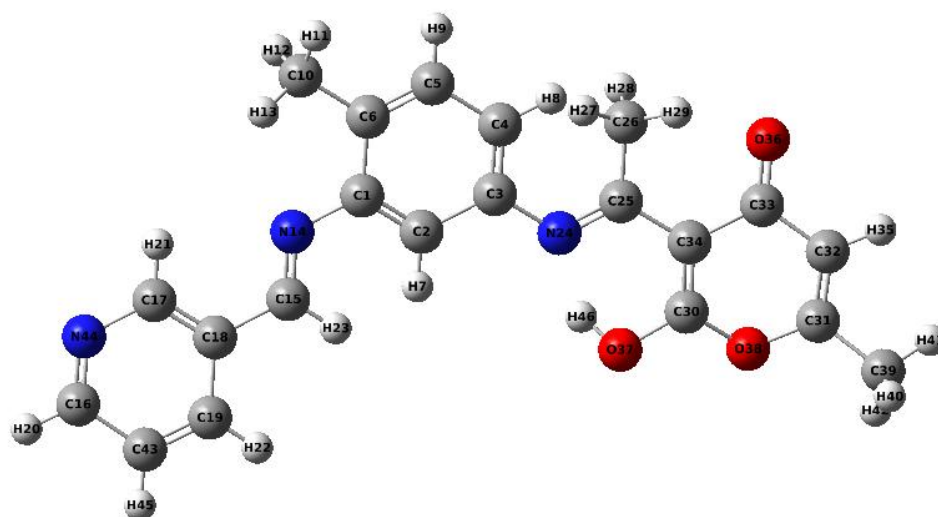


LUMO

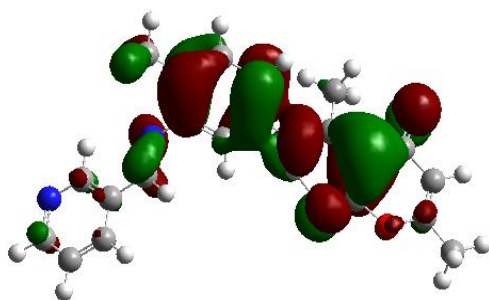
Figure V.11: Structure optimale et distribution de la densité des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) du composé PL.

*La figure V.12 montre que:

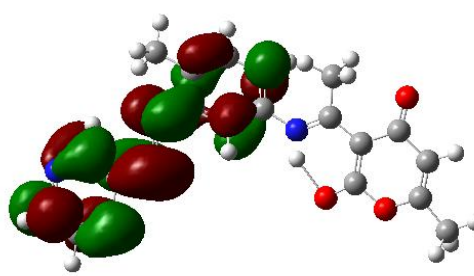
- L'énergie HOMO couvre la molécule, à l'exception d'un carbone et des groupes CH₃ de l'iminoéthyl-2-hydroxy-6-méthyl-4H-pyran-4-one, ainsi que de la pyridinyl.
- L'énergie LUMO couvre la molécule, à l'exception de celle de l'iminoéthyl-2-hydroxy-6-méthyl-4H-pyran-4-one et du groupe CH₃ du cycle aromatique.



Structure optimisée



HOMO



LUMO

Figure V.12: Structure optimale et distribution de la densité des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) du composé AL.

Les paramètres chimiques quantiques sont déterminés en se basant sur les équations ci-dessous [18, 19].

$$A = -E_{LUMO} \quad (1)$$

$$I = -E_{HOMO} \quad (2)$$

$$\Delta E_{gap} = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (3)$$

$$\eta = \frac{\Delta E_{gap}}{2} \quad (4)$$

$$\chi = \frac{I+A}{2} \quad (5)$$

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \quad (6)$$

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (7)$$

$$\Delta N = \frac{\chi_{Fe} - \chi_{inh}}{2(\eta_{Fe} + \eta_{inh})} \quad (8)$$

où:

A : Affinité électronique (eV)

I : Energie d'ionisation (eV)

ΔE_{gap} : Energie de gap (eV)

η : Dureté globale (eV)

χ : Electronegativité (eV)

σ : Mollesse ((eV)⁻¹)

ω : Indice d'électrophilicité (eV)

ΔN : Nombre d'électrons transférés

χ_{Fe} : Electronegativité de fer 7 eV

η_{Fe} : Dureté égale à zéro eV

χ_{inh} : Electronegativité de l'inhibiteur (eV).

Les valeurs des paramètres chimiques quantiques calculés pour DL, PL et AL sont répertoriées sur le tableau V.4, qui est une référence importante pour la compréhension des données.

Tableau V.4: Paramètres chimiques quantiques déterminés pour DL, PL et AL

Paramètre quantiques de la phase Gazeuse	DL	PL	AL
E_{tot} (eV)	-39472.061	-25923.149	-32698.188
E_{LUMO} (eV)	-1.347	-1.876	-2.069
E_{HOMO} (eV)	-5.705	-5.863	-5.991
ΔE_{gap} (eV)	4.358	3.987	3.922
A (eV)	1.347	1.876	2.069
I (eV)	5.705	5.863	5.991
η (eV)	2.179	1.993	1.961
μ (Debye)	9.062	2.110	2.813
χ (eV)	3.526	3.869	4.030
ω (eV)	2.853	3.755	4.141
σ ((eV) ⁻¹)	0.459	0.502	0.510
ΔN	0.797	0.785	0.757

Les paramètres E_{HOMO} , E_{LUMO} et ΔE_{gap} sont cohérents avec l'efficacité de l'inhibition, ce qui est un point important à prendre en compte dans le cadre de l'analyse [20].

Les inhibiteurs peuvent soit prélever un électron sur l'orbitale d du métal, soit l'apporter à l'orbitale d vacante de l'ion métallique, formant ainsi une liaison covalente. La formation de cette dernière dépend donc de la faible valeur de E_{LUMO} , ce qui indique qu'il est facile de recevoir des électrons de l'orbitale d'un métal [21].

Le paramètre ΔE_{gap} affecte la capacité d'adsorption de la molécule d'inhibiteur sur la surface de l'acier. Les résultats montrent que les valeurs ΔE_{gap} de nos inhibiteurs DL, PL et AL sont faibles (respectivement 4,358, 3,987 et 3,922 eV), ce qui confirme leur réactivité avec les atomes métalliques [22].

Si la valeur de ΔE_{gap} est faible, les électrons prélevés sur l'HOMO n'ont pas besoin d'être émis avec beaucoup d'énergie. Ceci est conforme aux résultats expérimentaux.

Les valeurs des moments dipolaires μ (Debye) des composés sont plus élevées que celle de μ_{H_2O} (1,88 Debye), ce qui montre que l'adsorption sur la surface métallique est importante. La faible différence d'énergie observée et la valeur élevée du moment dipolaire conduisent à un transfert d'électrons de la molécule vers la surface. Ce phénomène se produit lors du processus d'adsorption à la surface de l'acier au carbone.

Les molécules dont la dureté absolue (η) est élevée présentent une grande stabilité et une faible réactivité, tandis que la valeur élevée de la mollesse (σ) indique une forte réactivité.

La stabilité et la réactivité des molécules dépendent de leur dureté absolue (η) et de leur la mollesse (σ). Une molécule dure se caractérise par une différence d'énergie importante, tandis qu'une molécule molle se caractérise par une faible différence d'énergie [23].

Ces résultats sont conformes à ceux rapportés dans la littérature. Selon la littérature les molécules inhibitrices ont une forte tendance à donner des électrons au métal, lorsque $0 < \Delta N < 3.6$ [24].

Les résultats obtenus montrent les inhibiteurs testés dans cette étude avaient une valeur de ΔN inférieure à 3,6. Ceci suggère la facilité du transfert d'électrons de l'inhibiteur à l'orbitale d vide de la surface métallique.

La faible différence d'énergie indique que la molécule d'inhibiteur interagit avec les atomes métalliques. Les indices d'électrophilie (ω) des composés DL, PL et AL sont respectivement de 2.853, 3.755 et 4.141 eV, ces valeurs reflètent la capacité des molécules inhibitrices à accepter les électrons, ce qui prouve qu'il s'agit d'une inhibition élevée.

Les valeurs de l'électronégativité (χ) des composés DL, PL et AL sont respectivement de 3.526, 3.869 et 4.030 eV, ce qui est inférieur à l'électronégativité du Fe ($\chi = 7$ eV). Cela suggère qu'il y a eu un transfert d'électrons de l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO) des inhibiteurs vers l'orbitale 3d vacante du Fe. Le transfert d'électrons de l'orbitale 4s remplie du Fe vers l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) des inhibiteurs est plus important [25].

V.2.1.2. Mulliken et NBO Charges

Les charges atomiques de Mulliken ainsi que l'analyse des orbitales de liaison naturelle (NBO) sont employées afin d'établir la distribution des charges au niveau de la structure moléculaire et pour localiser les sites actifs. En général, l'analyse de la répartition de charge NBO est reconnue comme la méthode la plus précise pour examiner les liaisons intra et intermoléculaires ainsi que les interactions entre les atomes. Elle fournit des données sur le transfert de charge au sein des systèmes moléculaires [26].

Les résultats des charges Mulliken et NBO pour les composés (DL, PL et AL) sont présentés dans le tableau V.5. Les atomes d'hydrogène et certains atomes de carbone sont caractérisés par des charges de signe positif, alors que les carbones du groupe méthyle des ligands DL et AL affichent des charges négatives. Les atomes d'azote et d'oxygène présentent quant à eux des charges négatives pour DL, PL et AL. Ces atomes sont capables d'induire des interactions électroniques à la surface du métal.

Tableau V.5: Charges atomiques Mulliken et NBO déterminées pour DL, PL et AL.

Phase gazeuse								
DL			PL			AL		
Atomes	Charges Mulliken	Charges NBO	Atomes	Charges Mulliken	Charges NBO	Atomes	Charges Mulliken	Charges NBO
O47	-0.355	-0.661	N39	-0.348	-0.436	O36	-0.477	-0.597
H48	0.264	0.509	C26	0.043	0.060	C33	0.266	0.480
O46	-0.454	-0.579	C27	0.064	0.017	O38	-0.368	-0.504
C24	0.287	0.476	N24	-0.384	-0.422	C30	0.416	0.778
O49	-0.390	-0.504	C25	0.079	0.096	C31	0.251	0.368
C26	0.255	0.350	H35	0.059	0.187	O37	-0.457	-0.624
C27	0.379	0.707	N14	-0.383	-0.425	H46	0.266	0.470
N14	-0.375	-0.426	C15	0.076	0.100	N24	-0.470	-0.560
C17	0.190	0.325	H23	0.066	0.191	C25	0.259	0.360
C30	-0.300	-0.758	N33	-0.347	-0.436	C26	-0.288	-0.743
H35	0.098	0.252	C16	0.065	0.018	H27	0.092	0.249
H36	0.100	0.253	C17	0.042	0.060	H28	0.134	0.279
H37	0.152	0.288	--	--	--	H29	0.141	0.292
N15	-0.465	-0.557	--	--	--	N14	-0.381	-0.427
C16	0.258	0.360	--	--	--	C15	0.076	0.104
C31	-0.286	-0.743	--	--	--	H23	0.067	0.192
H32	0.092	0.250	--	--	--	N44	-0.346	-0.435
H33	0.132	0.278	--	--	--	C16	0.066	0.021
H34	0.138	0.290	--	--	--	C17	0.044	0.061
O38	-0.480	-0.600	--	--	--	--	--	--
C22	0.265	0.480	--	--	--	--	--	--
O39	-0.455	-0.622	--	--	--	--	--	--
H40	0.267	0.471	--	--	--	--	--	--
C19	0.251	0.368	--	--	--	--	--	--
C20	0.414	0.776	--	--	--	--	--	--
O41	-0.369	-0.504	--	--	--	--	--	--

V.2.1.3. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

Le MEP est employé afin d'identifier les sites actifs impliqués dans les réactions d'attaque électrophile et nucléophile. Le graphique tridimensionnel illustrant le potentiel électrostatique moléculaire des molécules DL, PL et AL est présenté dans la figure V.7. Les couleurs rouge et jaune sont associées à une région chargée négativement, représentant les sites nucléophiles, tandis que les couleurs bleue et bleue claire sont associées à une région chargée positivement, correspondant aux sites électrophiles. En revanche, la couleur verte est associée à une région neutre [27]. Les sites nucléophiles se concentrent sur les atomes d'azote des groupes imine, les électrons π du cycle aromatique pour les molécules DL, PL et AL, ainsi que les atomes d'oxygène dans les cycles pyran-one et les groupes hydroxyle pour DL et AL. Ces résultats sont associés aux charges de Mulliken, à l'analyse NBO et à l'analyse OMF.

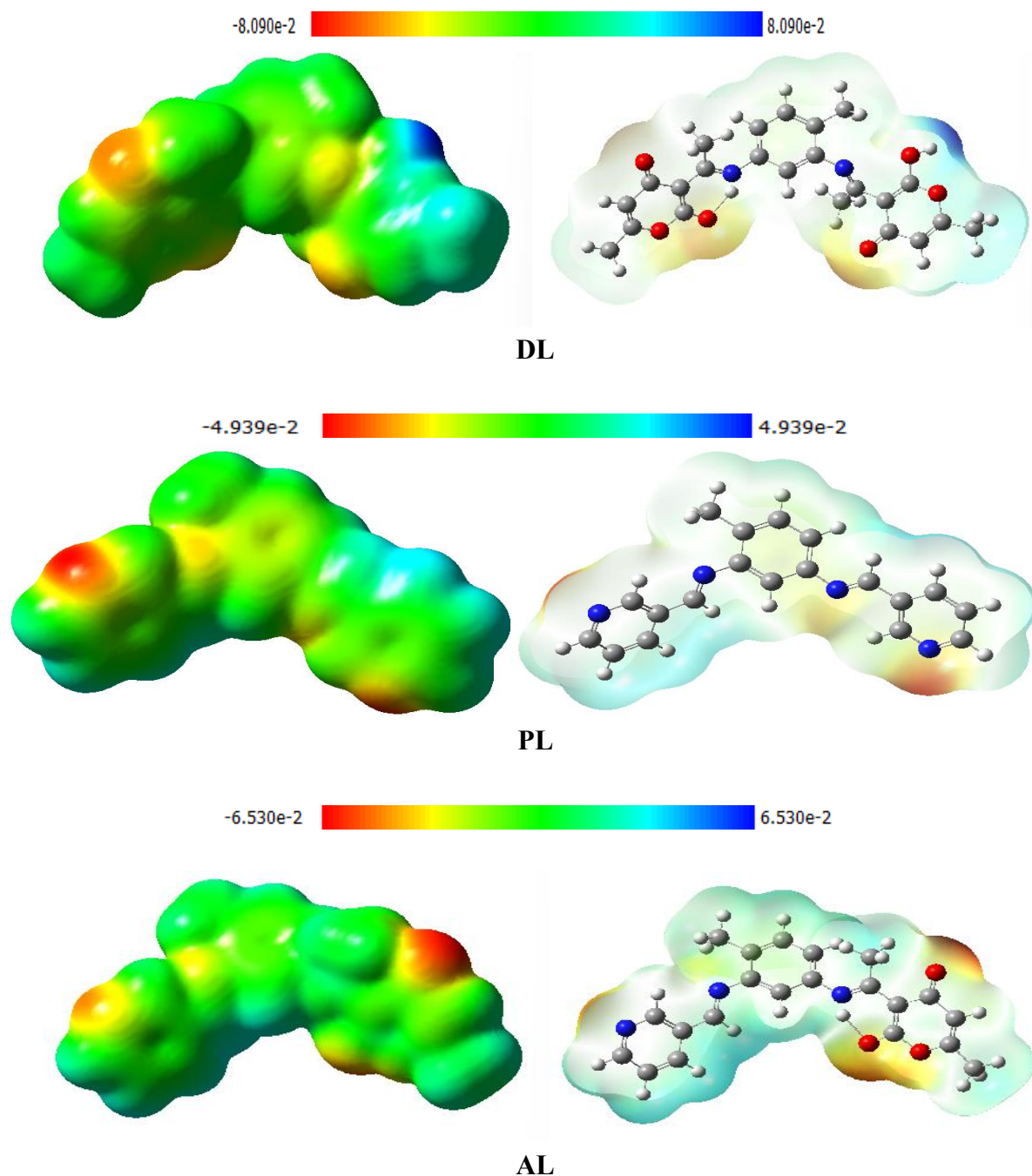


Figure V.13: MEP des composés DL, PL et AL.

V.2.1.4. Simulation de la dynamique moléculaire (SDM)

Actuellement, la simulation de la dynamique moléculaire (SDM) constitue une méthode théorique efficace et fréquemment utilisée pour approfondir la connaissance des systèmes permettant d'inhiber la corrosion. Elle renseigne sur les modes d'interaction, l'orientation des inhibiteurs et d'autres paramètres lors de l'interaction des molécules étudiées avec le fer [28].

Afin de comprendre le comportement d'adsorption des composés DL, PL et AL sur la surface du fer, nous avons utilisé la simulation de dynamique moléculaire (SDM) avec le

logiciel Material Studio. Nous avons sélectionné la surface Fe (110) pour effectuer la simulation [29, 30]. La simulation des molécules a été effectuée selon les systèmes (Inh/Fe (110)) et (Inh/Fe (110)/30H₂O) en utilisant le champ de force COMPASS, dans une boîte de simulation de dimensions (24,82 × 24,82 × 27,16 Å). La figure IV.8 illustre les perspectives de dessus et de profil de la configuration la plus stable pour l'adsorption des trois molécules sur la surface Fe (110). Les molécules inhibitrices DL, PL et AL s'adsorbent dans un plan presque parallèle à la surface Fe (110), aussi bien à l'état gazeux qu'à l'état liquide, offrant ainsi la plus grande zone de blocage pour le fer contre la solution corrosive. On peut affirmer que l'augmentation de la taille des molécules est corrélée à une affinité accrue pour l'adsorption sur la surface métallique. En présence de plusieurs sites actifs, tels que les électrons non liés sur les atomes d'azote, les oxygènes (C=O et -O-) et les groupes hydroxy (OH) des molécules inhibitrices, la capacité de ces composés à céder leurs électrons aux orbitales vides des atomes de fer est renforcée, ce qui entraîne des interactions fortes entre les molécules inhibitrices et les atomes de fer [17, 31].

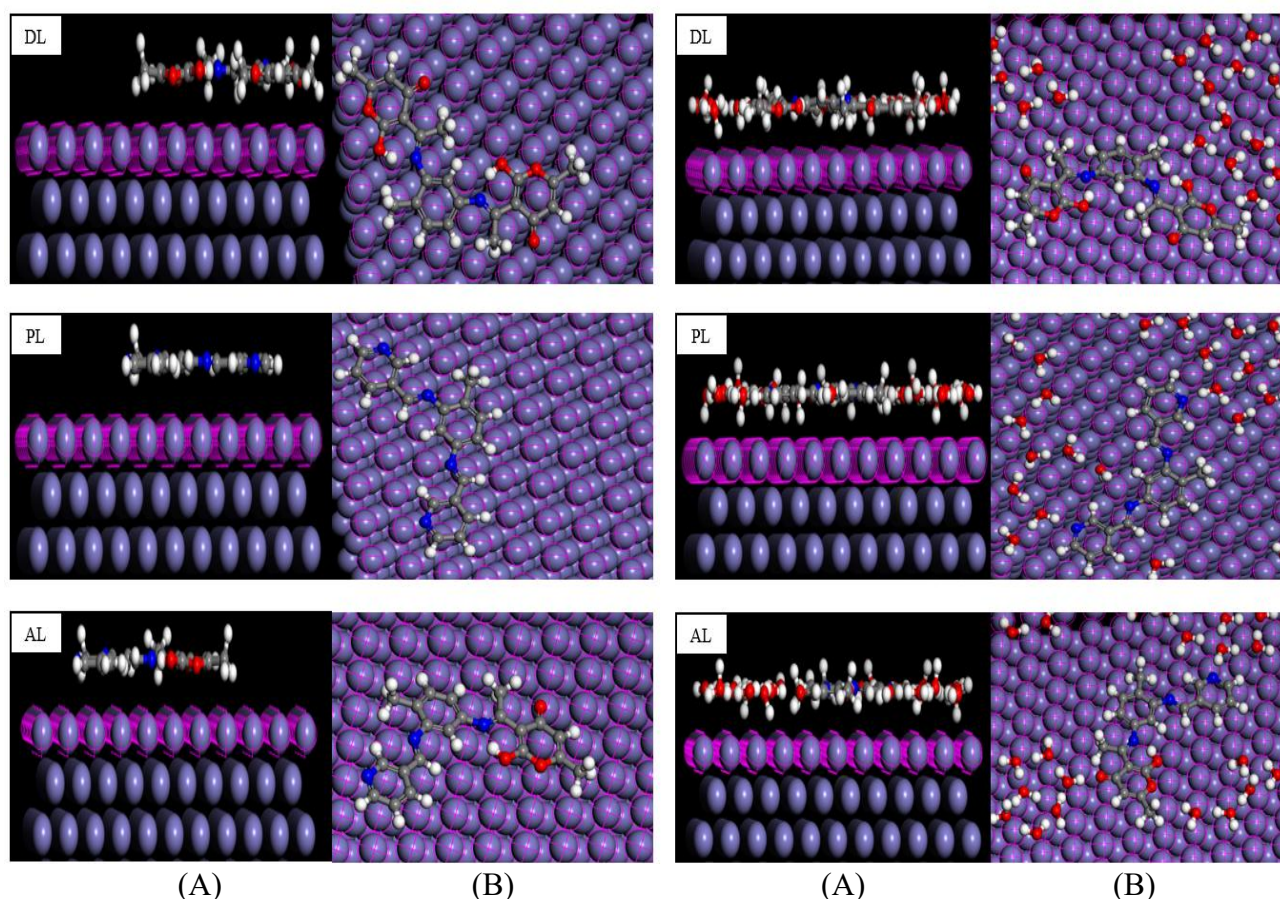


Figure V.14: Configurations d'adsorption à l'équilibre des composés étudiés (DL, PL et AL) sur la surface Fe (110) en l'absence et en présence d'H₂O. (A) En perspective latérale. (B) Observation en plan.

Les énergies de simulation, telles que l'énergie totale (E_{tot}) du système de simulation, l'énergie d'adsorption (E_{ads}), correspondant à l'énergie nécessaire pour que le composé soit adsorbé sur la surface métallique, et l'énergie de déformation (E_{def}), représentant l'énergie libérée lorsque les composés adsorbés se détendent sur la surface du substrat, ont été regroupées dans le tableau IV.6.

Les valeurs faibles de l'énergie totale indiquent la stabilité des molécules, alors qu'un signe négatif et des valeurs élevées de l'énergie d'adsorption (E_{ads}) témoignent de la spontanéité de l'interaction entre les molécules et la surface métallique, avec une forte adsorption [32, 33]. Il est clairement établi que l'énergie totale (E_{tot}), l'énergie d'adsorption (E_{ads}) et l'énergie de déformation (E_{def}) sont plus élevées lorsque l'on passe de l'état gazeux à l'état liquide. L'énergie d'interaction des systèmes d'adsorption a révélé que les inhibiteurs testés sont fortement adsorbés à la surface du fer dans la solution aqueuse. La valeur négative élevée de l'énergie d'interaction est due à une adsorption intense des molécules à la surface du fer.

En conclusion, ces résultats nous permettent d'affirmer que la théorie est en adéquation avec l'expérimentation.

Tableau V.6: Valeurs des énergies calculées entre les molécules inhibitrices étudiées et la surface du Fe (110) en absence et en présence d'eau.

Système	inh/Fe(110)			inh/Fe(110)/30H ₂ O		
Composés	DL	PL	AL	DL	PL	AL
Energie totale	-543.83	-181.75	-362.96	-1126,40	-757.08	-942.41
Energie d'adsorption	-651.42	-462.87	-545.11	-1381,37	-1185.78	-1277.13
Energie de déformation	-403.27	-281.28	-330.81	-530.11	-408.57	-460.82

Le tableau IV.7 présente les distances entre les atomes de fer et les hétéroatomes des trois composés étudiés (DL, PL et AL) sur le plan (1 1 0).

Les distances entre l'atome de fer et les hétéroatomes des molécules inhibitrices, qui varient de 1 à 3,5 Å, suggèrent que ces molécules sont chimisorbées à la surface du métal. En revanche, la physisorption se produit à des distances supérieures à 3,5 Å [34].

Tableau V.7: Distance entre les atomes de fer et les hétéroatomes des trois molécules inhibitrices sur le plan (1 1 0).

Composés	Systèmes	Distances (Å) inh/Fe	Distances (Å) inh/Fe/30H ₂ O
DL	Fe---O38	2.876	2.925
	Fe---O39	3.074	3.209
	Fe---O41	2.964	2.879
	Fe---O46	2.958	3.078
	Fe---O47	3.125	3.089
	Fe---O49	3.034	3.028
	Fe---N14	3.237	3.262
	Fe---N15	3.123	3.353
PL	Fe---N14	3.232	3.149
	Fe---N24	3.181	3.087
	Fe---N33	3.052	3.132
	Fe---N39	3.100	3.081
AL	Fe---O36	2.858	3.048
	Fe---O37	3.102	3.113
	Fe---O38	2.948	2.965
	Fe---N14	3.269	3.074
	Fe---N24	3.083	3.272
	Fe---N44	3.079	3.067

Selon le tableau IV.7, toutes les distances de liaison sont inférieures à 3,5 Å. Cela démontre l'établissement d'une liaison chimique importante entre les atomes de fer et les hétéroatomes de la molécule inhibitrice. Ces résultats corroborent la chimisorption de ces inhibiteurs [17, 35, 36].

Ces résultats confirment l'existence d'un lien important entre les groupes fonctionnels, les hétéroatomes et les propriétés inhibitrices de la corrosion, ce qui permet de mieux comprendre ce phénomène. Il semble que le composé contenant des groupes hydroxy dans sa structure moléculaire exerce une forte influence sur le procédé d'inhibition de la corrosion [31].

Les résultats fournis par la méthode SDM et la méthode DFT concordent avec les résultats expérimentaux.

L'analyse globale des résultats obtenus révèle une excellente cohérence, mettant en évidence des taux d'inhibition élevés pour les composés 3,3'-((1E,1'E)-((4-méthyl-1,3-phénylène) bis(azanylylidène)) bis(éthyl-1-ylidène)) bis(2-hydroxy-6-méthyl-4H-pyran-4-one) (DL), (N¹E,N³E)-4-méthyl-N¹,N³-bis(pyridin-3-ylméthylène) benzène-1,3-diamine (PL) et 2-hydroxy-6-méthyl-3-((E)-1-((4-méthyl-3-((E)-pyridin-3-ylméthylène)amino) phényl) imino) éthyl)-4H-pyran-4-one (AL) testés pour leur efficacité contre la corrosion de l'acier au carbone en présence d'acide chlorhydrique 1 M.

Références

- [1]: M. Yadav, R.R. Sinha, T.K. Sarkar, N. Tiwari; *J. Adhes. Sci. Technol.* 29 (2015) 1690–1713.
<https://doi.org/10.1080/01694243.2015.1040979>
- [2]: E.A. Noor, A.H. Al-Moubaraki; *Mater. Chem. Phys.* 110 (2008) 145–154.
<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2008.01.028>
- [3]: H. Jafil, E. Ech-Chihbi, I. Nadi, M. Bouanis, C. Jama, F. Bentiss; *Mor. J. Chem.* 12 (2024) 1172–1191.
<https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v12i3.48615>
- [4]: H.M. Abd El-Lateef; *Appl. Surf. Sci.* 501 (2020) 144237.
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.144237>
- [5]: S. Nabatipour, S. Mohammadi, A. Mohammadi; *J. Mol. Struct.* 1217 (2020) 128367.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128367>
- [6]: M.A. Bedair, M.M.B. El-Sabbah, A.S. Fouda, H.M. Elaryian; *Corros. Sci.* 128 (2017) 54–72.
<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2017.09.016>
- [7]: A. Aloysius, R. Ramanathan, A. Christy, S. Baskaran, N. Antony; *Egypt. J. Petrol.* 27 (2017) 371–381.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpe.2017.06.003>
- [8]: L.O. Olasunkanmi, I.B. Obot, E.E. Ebenso; *RSC Adv.* 6 (2016) 86782–86797.
<https://doi.org/10.1039/C6RA11373G>
- [9]: H.D. Leçe, K.C. Emregül, O. Atakol; *Corros. Sci.* 50 (2008) 1460–1468.
<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2008.01.014>
- [10]: H. Elmsellem, A. Aouniti, Y. Toubi, H. Steli, M. Elazzouzi, S. Radi, B. Elmahi, Y. ElOuadi, A. Chetouani, B. Hammouti; *Der Pharma Chem.* 7 (2015) 353–364.
- [11]: P.C. Okafor, Y. Zheng; *Corros. Sci.* 51 (2009) 850–859.
<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2009.01.027>
- [12]: A. Dehghani, G. Bahlakeh, B. Ramezanzadeh, M. Ramezanzadeh; *J. Mol. Liq.* 279 (2019) 603–624.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.02.010>
- [13]: M. Gholami, I. Danaee, M.H. Maddahy, M. RashvandAvei; *Ind. Eng. Chem. Res.* 52 (2013) 14875–14889.

<https://doi.org/10.1021/ie402108g>

[14]: X. Gao, S. Liu, H. Lu, F. Gao, H. Ma; *Ind. Eng. Chem. Res.* 54 (2015) 1941–1952.

<https://doi.org/10.1021/ie503508h>

[15]: K. Zhang, W. Yang, B. Xu, X. Yin, Y. Chen, Y. Liu; *ChemSel* 3 (2018) 12486–12494.

<https://doi.org/10.1002/slct.201802915>

[16]: M. Messali, M. Larouj, H. Lgaz, N. Rezki, F.F. Al-Blewi, M.R. Aouad, A. Chaouiki, R. Salghi, I-M. Chung; *J. Mol. Struct.* 1168 (2018) 39–48.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.05.018>

[17]: M. Murmu, S.K. Saha, N.C. Murmu, P. Banerjee; *Corros. Sci.* 146 (2019) 134–151.

<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2018.10.002>

[18]: S. Pareek, D. Jain, S. Hussain, A. Biswas, R. Shrivastava, S.K. Parida, H.K. Kisan, H. Lgaz, I-M. Chung, D. Behera; *Chem. Eng. J.* 358 (2019) 725–742.

<https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.08.079>

[19]: A. Dutta, S.K. Saha, P. Banerjee, A.K. Patra, D. Sukul; *RSC Adv.* 6 (2016) 74833–74844.

<https://doi.org/10.1039/C6RA03521C>

[20]: L.M. Rodríguez-Valdez, W. Villamizar, M. Casales, J.G. Gonzalez-Rodriguez, A. Martínez-Villafane, L. Martinez, D. Glossman-Mitnik; *Corros. Sci.* 48 (2006) 4053–4064.

<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2006.05.036>

[21]: M.A. Amin, K.F. Khaled, S.A. Fadel-Allah; *Corros. Sci.* 52 (2010) 140–151.

<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2009.08.055>

[22]: A. Aouniti, H. Elmsellem, S. Tighadouini, M. Elazzouzi, S. Radi, A. Chetouani, B. Hammouti, A. Zarrouk; *J. Taibah Univ. Sci.* 10 (2016) 774–785.

<https://doi.org/10.1016/j.jtusci.2015.11.008>

[23]: M.R. Noor El-Din, E.A. Khamis; *J. Surfact. Deterg.* 17 (2014) 795–805.

<https://doi.org/10.1007/s11743-014-1565-6>

[24]: S.K. Saha, P. Ghosh, A. Hens, N.C. Murmu, P. Banerjee; *Physica E* 66 (2015) 332–341.

<https://doi.org/10.1016/j.physe.2014.10.035>

[25]: A. Dutta, S.S. Panja, M.M. Nandi, D. Sukul; *J. Chem. Sci.* 127 (2015) 921–929.

<https://doi.org/10.1007/s12039-015-0850-x>

[26]: A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold; *Chem. Rev.* 88 (1988) 899–926.

<https://doi.org/10.1021/cr00088a005>

[27]: J. da Cunha Xavier, F.W.Q. Almeida-Neto, P.T. da Silva, A.P. de Sousa, E.S. Marinho, M.M. Marinho, J.E. Rocha, P.R. Freitas, A.C.J. de Araújo, T.S. Freitas, C.E.S. Nogueira, P. de

Lima-Neto, P.N. Bandeira, A.M.R. Teixeira, H.D.M. Coutinho, H.S. dos Santos; *J. Mol. Struct.* 1227 (2021) 129692.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129692>

[28]: A. Chaouiki, H. Lgaz, R. Salghi, M. Chafiq, H. Oudda, Shubhalaxmi, K.S. Bhat, I. Cretescu, I.H. Ali, R. Marzouki, I-M. Chung; *Colloids Surf. A* 588 (2020) 124366.

<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.124366>

[29]: G. Vengatesh, M. Sundaravadivelu; *J. Mol. Liq.* 287 (2019) 110906.

<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.110906>

[30]: K.O. Sulaiman, A.T. Onawole, O. Faye, D.T. Shuaib; *J. Mol. Liq.* 279 (2019) 342–350

<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.01.136>

[31]: J. Haque, V. Srivastava, D.S. Chauhan, H. Lgaz, M.A. Quraishi; *ACS Omega* 3 (2018) 5654–5668.

<https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00455>

[32]: N.C. Okey, N.L. Obasi, P.M. Ejikeme, D.T. Ndinteh, P. Ramasami, E-S.M. Sherif, E.D. Akpan, E.E. Ebenso; *J. Mol. Liq.* 315 (2020) 113773.

<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113773>

[33]: Q.H. Zhang, B.S. Hou, Y.Y. Li, G.Y. Zhu, H.F. Liu, G.A. Zhang; *Corros. Sci.* 164 (2020) 108346.

<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2019.108346>

[34]: H. Lgaz, K.S. Bhat, R. Salghi, Shubhalaxmi, S. Jodeh, M. Algarra, B. Hammouti, I. Hassan Ali, A. Essamri; *J. Mol. Liq.* 238 (2017) 71–83.

<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.04.124>

[35]: S.K. Saha, P. Banerjee; *Mater. Chem. Front.* 2 (2018) 1674–1691.

<https://doi.org/10.1039/C8QM00162F>

[36]: M. Chafiq, A. Chaouiki, H. Lgaz, R. Salghi, S.L. Gaonkar, K.S. Bhat, R. Marzouki, I.H. Ali, M.I. Khan, H. Shimizu, I-M. Chung; *J. Adhes. Sci. Technol.* 34 (2020) 1283–1314.

<https://doi.org/10.1080/01694243.2019.1707561>

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Cette thèse présente la synthèse et la caractérisation de trois nouveaux composés de type bases de Schiff (DL, PL et AL) par différentes techniques d'analyse physico-chimique (UV-Vis, IR, LC-MS et RMN ^1H , RMN ^{13}C) à savoir le 3,3'-((1E,1'E)-((4-méthyl-1,3-phénylène)bis(azanylylidène))bis(éthan-1-ylidène))bis(2-hydroxy-6-méthyl-4H-pyran-4-one) (DL), le (N¹E,N³E)-4-méthyl-N¹,N³-bis(pyridin-3-ylméthylène)benzène-1,3-diamine (PL) et le 2-hydroxy-6-méthyl-3-((E)-1-((4-méthyl-3-((E)-pyridin-3-ylméthylène) amino) phényl) imino) éthyl)-4H-pyran-4-one (AL).

Les résultats expérimentaux des analyses par spectroscopie IR, UV-Vis, RMN ^1H , RMN ^{13}C très concordants avec les résultats théoriques ont confirmé la formation des trois bases de Schiff (DL, PL et AL).

L'étude électrochimique par voltampérométrie cyclique des trois ligands synthétisés DL, PL et AL a montré que ces derniers s'oxydaient et se réduisaient en une seule étape. L'oxydation est attribuée aux groupements phénoliques (OH), tandis que la réduction est liée à la présence de la fonction azométhine (C=N). L'écart d'énergie (ΔE_{gap}) expérimental des trois ligands est en bon accord avec les valeurs obtenues théoriquement, reflétant ainsi la bonne réactivité des trois ligands DL, PL et AL.

L'évaluation de l'activité biologique in vitro de ces ligands synthétisés, réalisée à l'aide de diverses méthodes, révèle que ces molécules possèdent des activités significatives et prometteuses, semblables à des composés de référence, même à des concentrations très faibles. Cette observation peut être associée aux structures moléculaires des bases de Schiff contenant des hétéroatomes et des cycles aromatiques.

L'activité antioxydante de ces composés synthétisés DL, PL et AL a été examinée par plusieurs tests chimiques tels que DPPH, ABTS, phénantroline, FRAP, SNP, piégeage du radical hydroxyle, CCA, PRAC et piégeage des radicaux superoxydes. Les trois ligands présentent une bonne activité antioxydante selon les méthodes ABTS, FRAP, Phénanthroline, SNP et PRAC, mais une faible activité dans les autres tests en raison de leurs structures.

L'effet de piégeage du radical d'anion superoxyde a montré une forte interaction entre l'O₂^{•-} et les trois ligands. Ceci est confirmé par la valeur élevée de K_b . Le signe négatif de ΔG° prouve la spontanéité de la réaction antiradicalaire.

Dans un deuxième temps, nous avons évalué l'activité anti-enzymatique de ces molécules synthétisées, vis-à-vis de quatre enzymes dont l'AChE et le BChE pour évaluer

l'activité anti-Alzheimer, l' α -amylase pour évaluer l'activité antidiabétique et l'uréase pour évaluer l'activité antiulcéreuse.

- Les résultats montrent que les produits synthétisés ont une activité anti-Alzheimer prometteuse. Le composé PL a une activité proche de la galantamine (standard) avec AChE et plus élevée que la galantamine avec BChE. On peut classer nos composés par ordre d'efficacité: Galantamine > PL > AL > DL avec AChE et PL > Galantamine > AL > DL avec BChE.
- Les composés DL et PL ont révélé une activité inhibitrice modérée de l' α -amylase. Cependant, le composé AL présente une faible activité. L'acarbose (standard) est plus efficace que les composés DL, PL et AL (Acarbose > DL > PL > AL).
- Les molécules synthétisées possèdent une faible activité inhibitrice d'uréase.
- Les molécules synthétisées avaient une bonne activité anti-inflammatoire, le composé PL possède l'activité la plus élevée par rapport aux autres composés testés et elle est comparable avec le diclofénac sodique. On peut classer nos composés par ordre d'efficacité: PL > Diclofénac sodique > AL > DL.
- Les facteurs de protection solaire indiquent que les bases de Schiff synthétisées appartiennent à la catégorie des crèmes solaires hautes protections.

Ces composés DL, PL et AL ont démontré une forte efficacité antifongique avec la souche *Botrytis* et une activité modérée avec la souche *Fusarium oxysporum* f.sp. *lycopersici*.

La molécule PL possède un effet remarquable d'activités antibactérienne sur l'ensemble des souches testées et inférieure à celle de la gentamicine.

Les composés DL et AL ont montré une activité antibactérienne modérée contre les souches Gram (+) testées (*Staphylococcus aureus* et *Bacillus cereus*), ainsi que contre deux souches Gram (-) (*Escherichia coli* et *Salmonella enteritidis*).

L'étude de la toxicité des molécules synthétisées montre que les bases de Schiff n'ont aucune toxicité sur les larves et pourront donc être utilisées dans le futur comme médicaments destinés à l'être humain.

L'étude ADME-T réalisée sur les bases de Schiff synthétisées montre que :

- Les cinq règles de Lipinski sont appliquées et validées sur les molécules synthétisées.
- Les molécules synthétisées ont une bonne biodisponibilité orale.
- Les molécules synthétisées présentent une bioactivité par rapport aux standards testés (BHA, BHT, Quercetine).
- Les molécules synthétisées ont des structures supposées non tumorigènes, non mutagènes, non irritantes et sans effet sur la reproduction, d'après l'étude réalisée.

Le docking moléculaire a été réalisé sur le site actif de l'aldose réductase (PDB ID : 4GCA) afin de définir les conformations appropriées des ligands synthétisés au sein du site actif de l'Apro et les interactions secondaires qui en résultent entre ces molécules et les acides aminés du site actif. Les données obtenues montrent que:

- Les calculs des énergies de liaison des complexes Apro-DL, Apro-PL et Apro-AL indiquent que le composé DL montre la plus élevée affinité pour inhiber le Apro par rapport aux autres molécules.
- Les bases de Schiff testées inhibent l'Apro et se lient par des liaisons hydrogène aux acides aminés du site actif de l'Apro.

Les résultats de la simulation de docking moléculaire indiquent une bonne pénétration des ligands synthétisés au sein du site actif de la principale protéase du 4GCA. Ces molécules pourraient être envisagées comme des inhibiteurs potentiels de l'oxydation.

Enfin, l'efficacité inhibitrice de ces nouvelles bases de Schiff synthétisées a été examinée par la méthode chimique de mesure de la perte de poids due à la corrosion de l'acier au carbone X48 dans de l'acide chlorhydrique 1 M. Les résultats confirment l'efficacité inhibitrice des trois ligands DL, PL et AL. Celle-ci s'accroît avec un accroissement de la concentration des inhibiteurs. Ces trois ligands DL, PL et AL présentent une bonne efficacité inhibitrice. La présence de groupements $-C=N$ et $-OH$ dans la structure de ces bases de Schiff est responsable de leur adsorption. Le pouvoir inhibiteur du PL est le meilleur. Cette inhibition élevée est probablement due à la formation de ces groupements qui bloquent les sites actifs de la surface de l'acier.

Ces ligands sont à la fois physisorbés et chimisorbés sur la surface de l'acier au carbone. Le processus d'adsorption suit l'isotherme de Langmuir.

Les calculs de la DFT et de la simulation dynamique moléculaire (SDM) concordent avec les résultats expérimentaux et confirment le mécanisme d'adsorption.

Résumé

Ce travail présente la synthèse et la caractérisation de nouveaux composés de type bases de Schiff DL, PL et AL par différentes techniques d'analyse physico-chimiques. Les activités antioxydantes, enzymatiques, anti-inflammatoires et antimicrobiennes de ces molécules ont été évaluées. Le test de piégeage du radical superoxyde a été étudié par voltampérométrie cyclique. Les composés étudiés ont été testés pour déterminer leur cytotoxicité par le test de létalité sur les larves. L'efficacité photoprotectrice des produits synthétisés a également été déterminée en déterminant leur facteur de protection solaire (SPF). D'autre part, les paramètres ADME-T et pharmacocinétiques prédits ont indiqué que ces composés présentaient une bonne biodisponibilité orale. Les résultats indiquent que ces composés peuvent être une source importante de traitement des dommages pathologiques sans aucune toxicité. L'amarrage moléculaire a servi à prédire l'activité inhibitrice des ligands étudiés sur la protéase principale du 4GCA (Apro). Enfin, les trois composés ont été testés comme inhibiteurs de corrosion de l'acier au carbone X48 en utilisant la méthode gravimétrique. Tous les résultats expérimentaux ont été confirmés par DFT et SDM.

Mots clés : Base de Schiff, Activité antioxydant, enzymatiques, antimicrobiennes, ADME-T, Inhibiteur de corrosion, Acier.

Abstract

This work presents the synthesis and characterisation of new Schiff base compounds DL, PL, and AL using various physico-chemical analysis techniques. The antioxidant, enzymatic, anti-inflammatory, and antimicrobial activities of the synthesized molecules were evaluated. The superoxide radical scavenging test was studied by cyclic voltammetry. The studied compounds were tested to determine their cytotoxicity by the larvae lethality test. The photoprotective efficacy of the synthesized compounds was also determined by measuring the sun protection factor (SPF). On the other hand, the predicted ADME-T and pharmacokinetic parameters indicated that these compounds exhibited good oral bioavailability. The results show that these compounds can be an important source for treating pathological damage without any toxicity. Molecular docking was used to predict the inhibitory activity of the studied ligands on the main protease of 4GCA (Apro). Finally, these compounds were examined as corrosion inhibitors of carbon steel X48 using the gravimetric method. All the experimental results have been confirmed by DFT and SDM.

Keywords: Schiff base, Antioxidant activity, enzymatic, antimicrobial, ADME-T, Inhibitor of corrosion, Steel.

المخلص

يعرض هذا العمل تصنيع وتوصيف قواعد شيف جديدة DL و PL و AL باستخدام مختلف تقنيات التحليل الفيزيائية والكيميائية. تم تقييم الأنشطة المضادة للأوكسدة، والمضادة للانزيمات، والمضادة للالتهابات، والمضادة للميكروبات للجزيئات التي تم تصنيعها. تمت دراسة اختبار امتصاص الجنور الحرة الفائقة باستخدام الفولتميتري الدوري. تم اختبار المركبات المدروسة لتحديد سميتها الخلوية من خلال اختبار فتك اليرقات. تم أيضًا تحديد فعالية الحماية من الأشعة فوق البنفسجية للمركبات المصنعة من خلال قياس عامل الحماية الضوئية لهذه المركبات عن طريق قياس عامل الحماية من أشعة الشمس (SPF). من ناحية أخرى، أشارت معلمات ADME-T والحركية الدوائية المتوقعة إلى أن هذه المركبات أظهرت توافقًا حيويًا فمويًا جيدًا. أظهرت النتائج أن هذه المركبات يمكن أن تكون مصدرًا مهمًا لعلاج الأضرار المرضية دون أي سمية. تم استخدام الالتحام الجزيئي للتنبؤ بالنشاط المثبط لمركبات المدروسة على البروتياز الرئيسي 4GCA (Apro). أخيرًا، تم فحص هذه المركبات كمثبطات للتآكل للفولاذ الكربوني X48 باستخدام طريقة قياس فقدان الوزن. تم تأكيد جميع النتائج التجريبية بواسطة نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) والمحاكاة الديناميكية الجزيئية (SDM).

الكلمات المفتاحية: قاعدة شيف، النشاط المضاد للأوكسدة، مضاد للانزيمات، مضاد للميكروبات، ADME-T، مثبط التآكل، الفولاذ.