



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



Université Echahid Hamma Lakhdar d'El Oued
Faculté de la Technologie

Département de Génie des Procédés et Pétrochimie

Mémoire de Fin d'Etude
En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Domaine : Sciences et Technologies

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie Chimique

Présenté par :

Bechiri Souhir

Lassoued Basma

Bella baci Hanane

Thème :

*Etude l'évaluation de l'activité anti oxydante des dérivés des
Bases de Schiff*

Encadré Par :

Mr Mohammad Yazid Belghith

Année Universitaire 2019/2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Dédicace

Louange à Dieu qui a terminé ce travail

Nous dédions cette note à ceux qui croient en notre succès

«A nos chères mères: Concernant les mots expressifs

Ils ne peuvent pas montrer le degré d'amour et d'affection que nous ressentons pour eux. tu

Ta tendresse et ta passion ont rempli tout notre parcours et tu ne t'es pas arrêté

Pour nous soutenir et nous encourager durant toutes nos années académiques

Nous avons travaillé pour notre succès avec leur amour, leur soutien et tous les sacrifices qu'ils
ont faits

Leurs précieux conseils, pour toute leur aide et leur présence dans nos vies, nous sommes

A travers ce travail, aussi humble soit-il, il exprime nos émotions et nos sentiments

Une gratitude éternelle

À nos chers parents: qui peut être fier et trouver des résultats ici

«De nombreuses années de sacrifices et de difficultés pour nous aider à avancer dans la vie

«Que Dieu accorde cette œuvre à ses fruits. Nous vous remercions pour les nobles valeurs

Formation continue et soutien de votre part

À nos chères sœurs

À nos chers frères

A tous nos amis pour les encourager

A tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour pouvoir y parvenir

l'œuvre.



Remerciement

Avant tout, nous remercions Allah, Dieu le Miséricordieux, l'Unique,
Le Puissant, pour son guide et sa protection afin de Pouvoir accomplir ce
modeste travail.

Nous exprimons d'abord les grands remerciements et notre profonde
reconnaissance à Mr Mohammad Yazid Belghith, qui a encadré et dirigé ce
travail depuis les premiers instants. Nous lui exprimons notre profond
Respect et nos chaleureux remerciements.

Nous remercions vivement l'étudiante notre amie Noura Gheraissa pour
Son aide et sa contribution au succès de ce travail.

Nous tenons à remercier profondément à tout l'ensemble des membres
L'université. Echahid Hamma Lakhdar -El OUED.

Enfin, Nous remercions tous qui ont participé de près ou de loin à la
Réalisation de ce travail.

Résumé

Nos travaux s'inscrivent dans le cadre de la recherche bibliographique sur l'activité antioxydante des dérivés de Schiff et leurs méthodes d'évaluation.

Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité de l'activité antioxydante des bases de Schiff à travers le piégeage le radical libres DPPH.

L'activité antioxydante des bases de Schiff a été évaluée par plusieurs méthode, à savoir TRAP, FRAP, ORAC et DPPH Parmi ces méthodes, nous nous sommes appuyés sur les radicaux libres DPPH.

Dans ce travail, nous avons cité quelques-unes des activités antioxydantes intéressantes des études précédentes avec leurs méthodes d'évaluation, et leur comparaison entre eux. Ces études montrent que l'activité antioxydante des bases de Schiff représente une bonne efficacité avec les radicaux libres DPPH.

Mots clés: Activité antioxydants, bases de Schiff, radicaux libres DPPH, FRAP, TRAP, ORAC. Absorbance

المخلص

عملنا هو جزء من البحث الأدبي حول النشاط المضاد للأكسدة لمشتقات شيف وطرق تقييمها. كان الهدف من دراستنا هو تقييم كفاءة نشاط مضادات الأكسدة لقواعد شيف من خلال تنظيف الجذور الحرة DPPH.

تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة لقواعد شيف بعدة طرق ، وهي TRAP و FRAP و ORAC و DPPH. ومن بين هذه الطرق، اعتمدنا على الجذور الحرة DPPH.

في هذا العمل ، قمنا باستشهاد بعض الأنشطة المضادة للأكسدة المثيرة للاهتمام للدراسات السابقة مع طرق التقييم الخاصة بهم ، والمقارنة بينهم. تظهر هذه الدراسات أن النشاط المضاد للأكسدة لقواعد شيف يمثل كفاءة جيدة مع الجذور الحرة DPPH.

الكلمات المفتاحية: نشاط مضادات الأكسدة ، قواعد شيف ، الجذور الحرة DPPH ، FRAP ، TRAP ، ORAC. الامتصاص

Liste des abréviations

AAPH : 2,2-azobis-(2-amidino propane) dihydrochlorure,
ABTS : 2,2- azinobis 3-ethylbenzothiazoline 6- sulphonate
CA: Capacité antioxydant
Cd : Cd : Cadmium
DPPH+: 2,2- diphényl-1-picrylhydrazyl
FlNa : fluorescéine di-sodique
FRAP : Ferric reducing antioxidant power
H: heure
HN : 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde
MFP : m-(1-ferrocényl éthylidèneamino) phénol
mg : milligramme
mM: Mili mole
nm: Nanomètre
OFP : o-(1-ferrocényl éthylidèneamino) phénol
OH : l'hydroxyle
ORAC: oxygen radical absorbance capacity
PFP : p-(1-ferrocényl éthylidèneamino) phénol
TEAC : Trolox équivalent antioxidant capacity
Trolox : Acide 6- hydroxyl-2,5,7,8-tetraméthylchroma-2carboxylique
uM :Micromètre
OFP : o-(1-ferrocényl éthylidèneamino) phénol

MFP : m-(1-ferrocényl éthylidèneamino) phénol
PFP : p-(1-ferrocényl éthylidèneamino) phénol
BHT : 2,6-di-<i>tert</i>-butyl-4-méthylphénol
Mn : manganèse
Cu : cuivre
H ₂ O : Molécule d'eau
ClO ₄ : perchlorate
Ni : Nickel
Co : cobalt
Zn : zinc
Sm : Samarium
Fe : Fer
BHA : 2- <i>tert</i> -Butyl-4-hydroxyanisole and 3- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxyanisole (mixture)
HN : 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde
Hg : Mercure
ADN : acide désoxyribonucléique
Gd : Gadolinum
NO ₃ : Nitrates (NO ₃)
Pr : Praséodyme
Dy : Dysprosium
Tb : Terbium
Ln : Indium
Pd : Palladium
Cr : chrome
H : Hydrogène
Nd : Néodyme
Er : Erbium

Sommaire

Dédicace	3
Remerciement	4
Résumé	5
الملخص	5
Liste des abréviations	6
Introduction générale	2
❖ Références pour l'introduction générale	4
La partie théorique	6
CHAPITRE I: Les base de schiff	7
I-Généralités sur les base de schiff :	8
I-1 Définition des bases de Schiff :	8
I.2 Formation des bases de Schiff :	9
I.3 Propriétés spectroscopiques des bases de Schiff	11
❖ La spectroscopie :	11
❖ La spectroscopie infrarouge (I.R):	11
❖ Spectroscopie Ultra violette (UV-visible) :	11
I-4 Classification des bases de Schiff	12
❖ Base de Schiff monodentate :	12
❖ Base de Schiff bidentate :	12
❖ Base de Schiff tridentate:	13
❖ Base de Schiff tétradentate:	13
❖ Base de Schiff pentadentate:	14
❖ Base de Schiff hexadentate:	14
I.5. Les Applications des bases de Schiff:	15
Références	16
Liste de Figure	18
Liste des schémas	18
CHAPITRE II: Les antioxydants	19
Introduction	20
I-Définition	20
II-Classification des antioxydants	21
II-1. Antioxydants de synthèse	21
II-2 Les antioxydants synergiques	21
II-3 Les antioxydants naturels	22
III-Systèmes antioxydants endogènes :	23
III-1 systèmes antioxydants enzymatiques	23

V-4 Nature des radicaux libres	29
V-5 La production de radicaux libres	30
V-5.1 La production intracellulaire	30
V-5.2 La production extracellulaire	32
Références	33
Liste de Figures	33
I-Test DPPH	35
Figure 1 : Structure du DPPH et sa réduction par un antioxydant.	36
I- 1 Principe :	36
I- 2 Mode opératoire	37
II-Le test FRAP	39
II- 1 Méthode de FRAP :	39
II-2 Principe:	40
III-Test de TRAP:	40
III-1 Méthode de TRAP (Total radical-trapping antioxidant parameter):	40
V-Test ORACFI:	42
Références	46
Liste de figure	48
Titre	48
la Page	48
Figure 1 : Structure du DPPH et sa réduction par un antioxydant.	48
37	48
Figure 02 : Gamme étalon de Trolox® établie avec le test DPPH, et droite du pourcentage d'AO du Trolox	48
39	48
Figure 03 : Courbes d'absorbance et de pourcentage d'AO obtenues pour un extrait dans le test DPPH	48
40	48
CHAPITRE IV: Synthèse bibliographique sur l'activité antioxydante de dérivés bases de Schiff	49
I-1.1 Les propriétés antioxydantes de la base ligand de Schiff	61
❖ Composés polyphénoliques:	61
I-1.2 Les activités antioxydantes de base Schiff symétrique complexes minéraux:	62
❖ Complexes Ln (III)	62
❖ Les homonucléaires et complexes hétéro nucléaires	63
❖ Complexes de minéraux :	65
Références	68
[1] R. Sreekala and K. K. Yussuff, <i>Chem. Abstr.</i>, 1999, 130, 115551.	68
Liste de figure	73
CONCLUSION	75

Introduction générale

Introduction générale

Les bases de Schiff dérivés d'aminés aromatiques et d'aldéhydes aromatiques ont une grande variété d'applications dans de nombreux domaines, par exemple, en chimie biologique, minérale et analytique. (1-2)

Les bases de Schiff possèdent d'excellentes caractéristiques, similitudes structurales avec substances biologiques naturelles, les procédures de préparation relativement simple et la flexibilité qui permet la synthèse et la conception avec des propriétés structurales appropriées (3-4).

L'activité biologique des bases de Schiff a été largement explorée durant ces dernières décennies. Leurs propriétés antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires et anticancéreuses ont été testées avec succès (5).

Les bases de Schiff sont une classe spéciale de ligands avec une variété d'atomes donneurs présentant des modes de coordination intéressants vers les métaux de transition [7].

Les bases de Schiff ont été largement utilisées comme ligands en raison de la grande stabilité de la composition de coordination, d'entre eux et leur bonne solubilité en commun des solvants tels que l'éthanol, le méthanol, le chloroforme, le diméthylformamide [6].

Les bases Schiff sont bien connues pour leurs larges applications et sont utiles intermédiaires en synthèse organique [8]. Ces composés ont intrinsèque activités biologiques, y compris anticancéreux [9], antitumoral [10], antituberculeux [11], antibactérien [12], antifongique et antifertilité [13], activités antioxydants [8], herbicides [14, 15] et antiprolifératives [16]. De plus, les bases de Schiff présentent également une fluorescence [17], une photoluminescence [18], un cation potentiométrique soignant [19], l'agrégation [20] et propriétés anthelminthiques [21].

Les ligands de base de Schiff sont facilement synthétisés et forment des complexes avec presque tous les ions métalliques [22]. Leurs complexes sont considérés comme parmi les modèles stéréochimiques les plus importants du groupe principal et de la transition chimie de coordination des métaux en raison de leur accessibilité préparative et variété structurale [23]. Cependant l'incorporation d'ions de métaux de transition dans ces composés ont d'énormes applications larges dans le domaine de la industrie alimentaire, industrie de la teinture, chimie

analytique, catalyse, fongicide, agrochimiques ainsi que les activités biologiques et diminution de la cytotoxicité des ions métalliques et de la base de Schiff [24, 25].

Les radicaux libres ont été impliqués dans la cause de plusieurs oxydants endommagement des maladies telles que la cirrhose du foie, l'athérosclérose, le cancer, diabète, vieillissement [26]. Les antioxydants sont notre première ligne de défense contre le libre dommages radicaux, le besoin d'antioxydants devient encore plus critique avec exposition accrue à la pollution par les radicaux libres, à la fumée de cigarette, aux drogues, la maladie, le stress et même l'exercice peuvent augmenter l'exposition aux radicaux libres [27].

Après l'introduction, notre objectif dans ce travail est de savoir si les règles de Schiff ont une efficacité avec les radicaux libres.

-pour réaliser ce travail, on a suivi le plan suivant :

❖ Chapitre (1) Généralités sur les base de schiff :

Le premier chapitre, présente un rappel bibliographique sur la préparation des bases de Schiff

❖ Chapitre (2) Les antioxydants et leurs activité.

Les changements provoqués par des réactions oxydatives au niveau cellulaire jouent un rôle dans de nombreuses maladies. Par conséquent, certains composés peuvent protéger ou retarder l'oxydation d'autres molécules, appelés antagonistes.

❖ Chapitre (3) méthodes d'évaluation de l'activité antioxydant.

Des nombreuses méthodes sont utilisées pour l'évaluation de l'activité antioxydant des extraits. La plupart de ces méthodes sont basées sur la coloration ou décoloration d'un réactif dans le milieu réactionnel.

❖ Chapitre (4) Synthèse bibliographique de dérivés bases de schiff .

Rappelle les travaux bibliographiques sur l'activité antioxydant effectués sur les bases de Schiff et leurs complexes.

❖ **Références pour l'introduction générale**

- [1] Singh P, Goel R L and Singh B P, J. Indian Chem Soc., 1975, 52, 958-959.
- [2] Elmali A, Kabak M and Elerman Y, J Mol Struct., 2000, 477, 151-158.
- [3] Patai S (Ed.), The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond; J. Wiley & Sons: London, 1970.
- [4] Jarrahpour A A, Motamedifar M, Pakshir K, Hadi N and Zarei M, Molecules, 2004, 9, 815-824
- [6] J.L.Notteghem, G.M Nritompo M.Chatel ,R Dechanet .Ann .Phytopathol 12:199 ,(1990).
- [6] A. Bharat, Makwana, N. Pratik, Dave, B. Pratik, Timbadiya, Synthesis of schiff bases and their transition metal complexes characterization and application, Int. J. Sci. Tech. Manag. 4 (2015) 642-652.
- [7] G.G. Mohamed, Synthesis, characterization and biological activity of bis(phenylimine) Schiff base ligands and their metal complexes, Spectrochim. Acta. 64 (2006) 188-195.
- [8] S. Zangade, A. Shinde, S. Chavan, Y. Vibhute, Solvent-free, environmentally benign syntheses of some imines and antioxidant activity, J .Chem. 7 (2015) 208-214.
- [9] B.S. Creaven, B. Duff, D.A. Egan, K. Kavanagh, G. Rosair, et al, Anticancer and antifungal activity of copper(II) complexes of quinolin- 2(1H)-one-derived Schiff bases, Inorg. Chem. Acta. 363 (2010) 4048-4058.
- [10] G. Hu, G. Wang, N. Duan, X. Wen, T. Cao, et al, Design, synthesis and antitumor activities of fluoroquinolone C-3 heterocycles (IV): s-triazole Schiff-Mannich bases derived from ofloxacin, Acta. Pharm. Sin. 2 (2012) 312-317.
- [11] T. Aboul-Fadl, F.A.S. Bin-Jubair, O. Aboul-Wafa, Schiff bases of indoline-2,3- dione (isatin) derivatives and nalidixic acid carbohydrazide, synthesis, antitubercular activity and pharmacophoric model building, Eur. J. Med. Chem. 45 (2010) 4578-4586.
- [12] A. Shinde, S. Zangade, S. Chavan, Y. Vibhute, Microwave induced synthesis of bis-Schiff bases from propane-1,3-diamine as promising antimicrobial analogs, Org. Comm. 7 (2014) 60-67.
- [13] M.M. Omar, G.G. Mohamed, A.M.M. Hindy, Transition metal complexes of heterocyclic Schiff base Biological activity, spectroscopic and thermal characterization, J. Therm. Anal. Cal. 86 (2006) 315-325.
- [14] G.H. Olie, S. Olive, The Chemistry of catalyzes hydrogenation of carbon monoxide, Springer, Berlin, 1984, pp. 152.

- [15] Y. Li, Z.Y. Yang, J.C. Wu, Synthesis, crystal structures, biological activities and fluorescence studies of transition metal complexes with 3-carbaldehyde chromone thiosemicarbazone, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 5692-5701.
- [16] M. Hranjec, K. Starcevic, S.K. Pavelic, P. Lucin, K. Pavelic, et al, Synthesis, spectroscopic characterization and antiproliferative evaluation in vitro of novel Schiff bases related to benzimidazoles, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 2274-2279.
- [17] N.V.S. Rao, T.D. Choudhury, R. Deb, M.K. Paul, T.R. Rao, et al, Smalyukh II, Fluorescent lanthanide complexes of Schiff base ligands possessing N-aryl moiety: influence of chain length on crossover (calamitic to discotic) phase behavior, *Liq. Cryst.* 37 (2010) 1393-1410.
- [18] A. Guha, J. Adhikary, T. Mondal, D. Das, Zinc and cadmium complexes of a Schiff base ligand derived from diaminomaleonitrile and salicylaldehyde: syntheses, characterization, photoluminescence properties and DFT study, *Ind. J. Chem.* 50 (2011) 1463-1468.
- [19] M.A. Ashraf, A. Wajid, K. Mahmood, M.J. Maah, I. Yusoff, Spectral investigation of the activities of amino substituted bases, *Int. J. Chem. Engg. Appl.* 2 (2011) 252-255.
- [20] G. Consiglio, S. Failla, P. Finocchiaro, I.P. Oliveri, S.D. Bella, Aggregation properties of bis(salicylaldiminato) zinc(II) Schiff-base complexes and their Lewis acidic character, *Dalton. Trans.* 41 (2012) 387-395.
- [21] H. Ashassi-Sorkhabi, B. Shabani, B. Aligholipour, D. Seifzadeh, The effect of some Schiff bases on the corrosion of aluminum in hydrochloric acid solution, *Appl. Surf. Sci.* 252 (2006) 4039-4047.
- [22] M.A. Ahmed, M.A. Ibrahim, A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases, *J. Bas. Appl. Sci.* 4 (2015) 119-133.
- [23] H. Keypour, M. Rezaeivala, L. Valencia, P.P. Lourido, H.R. Khavasi, Synthesis and characterization of some new Co(II) and Cd(II) macrocyclic Schiff-base complexes containing piperazine moiety, *Polyhedron*, 28 (2009) 3755-3758.
- [24] M. Sonmez, I. Berber, E. Akbas, Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new pyridazinone metal complexes, *Eur. J. Med. Chem.* 41 (2006) 101-105.
- [25] R. Katwal, H. Kaur, B. Kapur, Applications of Copper-Schiff's base complexes: A Review, *Sci. Rev. Chem. Comm.* 3 (2013) 1-15.
- [26] B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th Ed., Oxford University Press, United Kingdom, 1999, pp. 617-783.
- [27] P. Molyneux, The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity, *J. Sci. Technol.* 26 (2004) 211-19.

La partie théorique

CHAPITRE I:

Les base de schiff

I- Généralités sur les base de schiff :

Les bases de Schiff, nommé d'après Hugo Schiff en 1864 [1]. Elles sont des ligands largement exploités en chimie médicale et chimie de coordination et ce revient à la simplicité de leurs préparation, la diversité de leurs application par le biais de la stabilité relative de leurs complexes avec la majorité des métaux de transition, ces ligands présentent des intérêts potentiels très variées pour un grand nombre de domaines interdisciplinaires [2]

I-1 Définition des bases de Schiff :

Les bases de Schiff portent réellement le nom de leur inventeur Hugo Schiff (1834-1915) qui fut le premier chimiste à synthétiser ce type de composés en 1864 [3, 4].

- Une base de Schiff est définie comme tout produit comportant une fonction imine dont l'un des constituants sur le carbone ou sur l'azote, est un groupement aromatique [5,6]
- Une base de Schiff est définie comme étant la condensation d'une amine primaire avec une cétone ou un aldéhyde. Par extension, on appelle base de Schiff tout produit comportant une double liaison C=N issue de la réaction entre un azote nucléophile et un composé carbonylé [7, 8].

Les bases de Schiff ont la

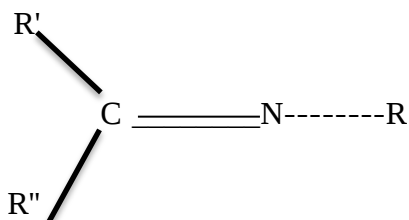


Figure 1: la Structure générale d'une base de Schiff.

Où R, R'' et/ou R= aryle ou alkyle.

En effet, les groupes imines ou azométhines sont présents dans différents produits naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel, la figure I.2 montre certains exemples. Le groupe imine présent dans ces composés a été démontré d'être indispensable à leurs activités biologiques [12, 9, 10].

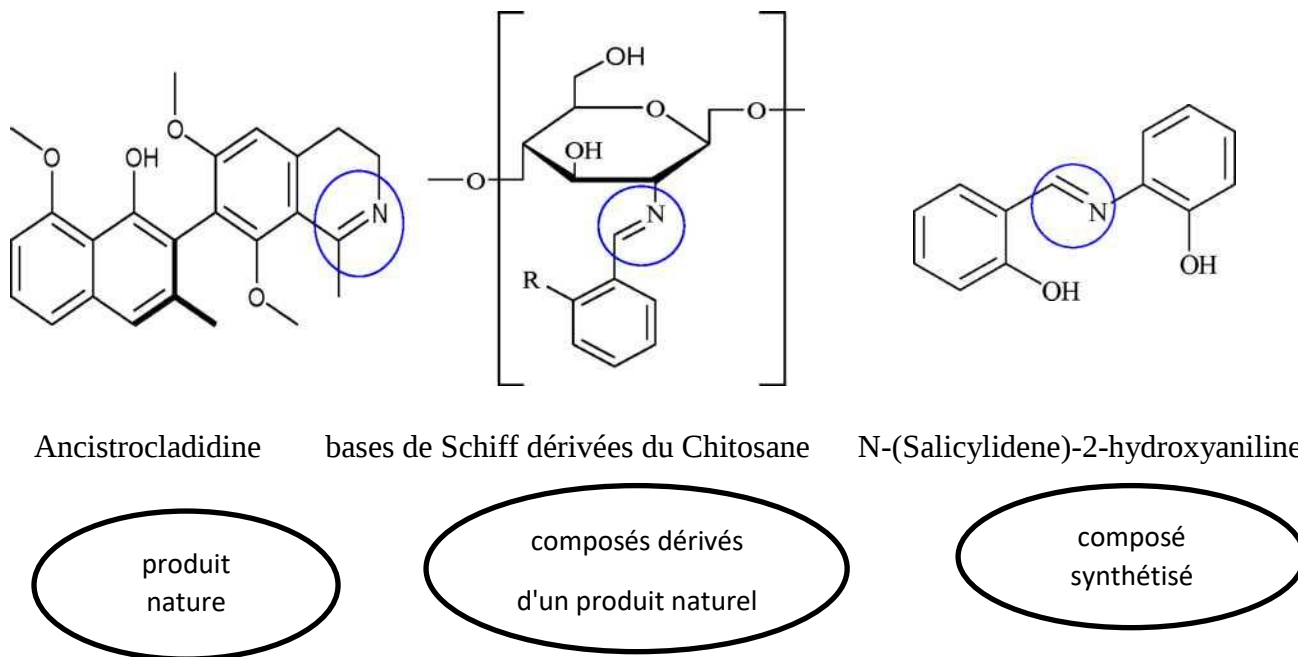


Figure 2 : Exemples de bases de Schiff bioactives, produit naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel [11]

I.2 Formation des bases de Schiff :

La base de Schiff est formée par une réaction de condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone sur l'amine primaire quelle soit aliphatique ou aromatique comme cela est illustré par le schéma suivant :

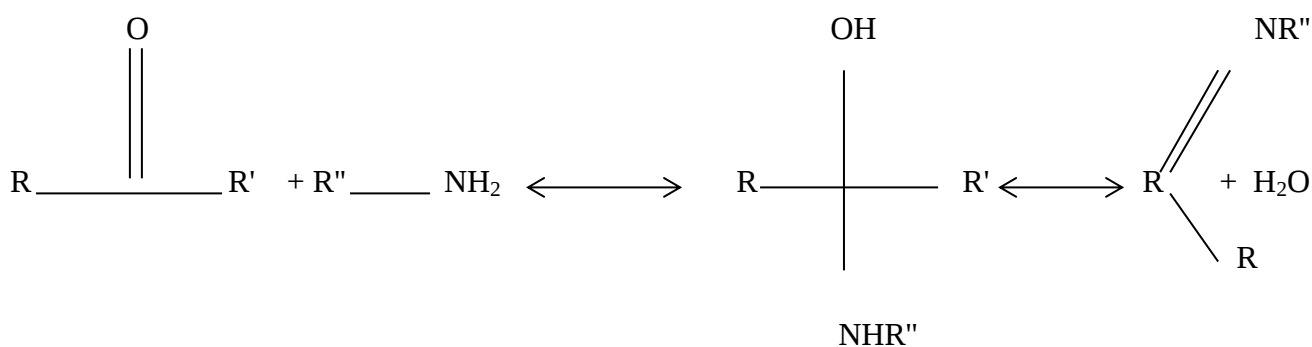


Schéma 1.1: Réaction générale de la formation d'une base de Schiff.

(R, R' et R'' = alkyle ou aryle groupe)

Les bases de Schiff qui contiennent le groupe aryle comme substituant sont considérées les plus stable, compte tenu d'une plus large délocalisation électronique sur la surface de la molécule. Ces dernières sont faciles à synthétisée. Quant aux bases de Schiff de la série aliphatique, elles sont relativement moins stables que les aromatiques. Notons que les bases de Schiff issues de la condensation des aldéhydes aliphatiques sont relativement moins stables et facilement polymérisable[25].

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



Aldehyd ou amine primaire carbinolamine imine N-substituée eau
Cétone

Schéma 1.2: La séquence réactionnel pour la synthèse d'une base de Schiff.

La figure suivante est représenté le mécanisme de la réaction de synthèse d'une base de Schiff dans le cas général. En effet une base de Schiff est le produit de la réaction entre une amine primaire et un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) accompagnée par l'élimination d'une molécule d'eau est nécessaire pour déplacer l'équilibre vers la formation de ces bases comme suite :

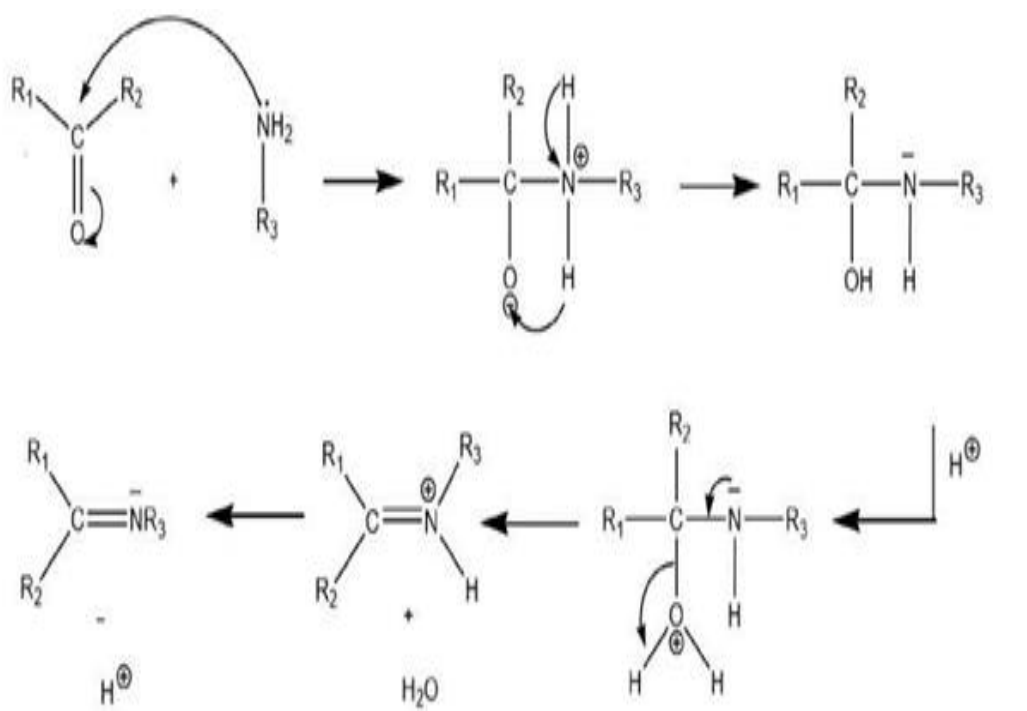


Figure 3: la réaction de synthèse d'une base de Schiff dans le cas général.

I.3 Propriétés spectroscopiques des bases de Schiff

❖ La spectroscopie :

La spectroscopie est basée sur l'étude des interactions entre la matière et un rayonnement électromagnétique. Ces interactions sont nombreuses, les plus intéressantes et les plus étudiées font appel au phénomène d'absorption, celui-ci peut être défini par sa fréquence sa longueur d'onde et son nombre d'onde [13], les méthodes spectroscopiques utilisées pour l'analyse qualitative et quantitative de composés inorganiques et organiques sont basées sur l'émission et l'absorption des rayonnements UV- Visible et infrarouge par espèces atomique et moléculaire [14].

❖ La spectroscopie infrarouge (I.R):

L'infrarouge est le domaine classique des molécules organiques donnant des informations sur les groupements fonctionnels présents dans une molécule. Les modes de vibration d'un groupement chimique dépendent fortement du reste de la molécule, chaque molécule produit un spectre d'absorption qui lui est caractéristique [15].

Le domaine qui représente le plus grand intérêt pour le chimiste est très limité et s'étend de 4000 à 660 cm^{-1} . Les molécules absorbent l'énergie de ces radiations en modifiant leurs énergies de vibration [16].

L'absorption de l'infrarouge s'observe pour des complexes métalliques liés par covalence qui sont généralement actifs dans la région infrarouge de grande longueur d'ondes. Beaucoup d'informations utiles concernant ces complexes ont été réalisées [14].

❖ Spectroscopie Ultra violette (UV-visible) :

Un spectre ultra-violet est une courbe, précisant les variations d'absorption d'énergie d'une substance soumise au rayonnement ultraviolet : Le tracé de cette courbe représente, en effet l'intensité de l'absorption en fonction de la longueur d'onde ou de la fréquence. La région UV du spectre s'étend de 10 à 400 nm, mais l'appareil usuel ne permet le tracé des spectres que pour des longueurs d'ondes supérieures à 190 nm [13].

I-4 Classification des bases de Schiff

Elles sont classées par rapport au nombre de liaisons qui peuvent se former avec les métaux. Ces ligands existent sous plusieurs structures, mono, bi, tri, tétra, ou pentadentates comme le révèlent les exemples suivants:

❖ Base de Schiff monodentate :

C'est une molécule qui possède un seul site de fixation à l'atome métallique, elle cède au métal central un doublet non liant avec création d'une liaison.

$X = \text{Br}, \text{Cl}$

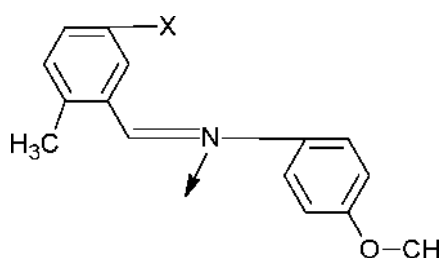


Figure 4 : Base de Schiff monodenté [17].

❖ Base de Schiff bidentate :

Ce genre de base de Schiff peut exister sous forme de plusieurs types. Les bidentates peuvent être de type O, O ou N, N ou bien O, N. Nous avons illustré les exemples suivants: Sites (N, O) donneurs: [22]

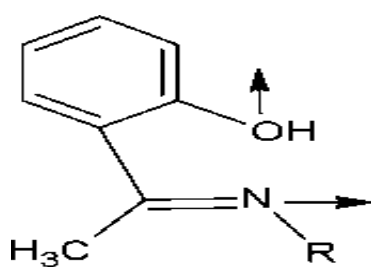


Figure 5: Base de Schiff bidenté (NO donneurs).

Sites (N, N) donneurs: [19]

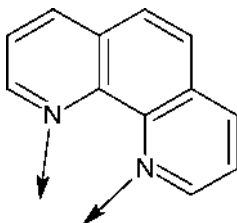


Figure 6 : Base de Schiff bidenté (NN donneurs).

❖ Base de Schiff tridentate:

En chimie de coordination le ligand tridenté fait l'objet d'un moyen qui facilite la stabilisation des métaux de transition, en général il forme avec ces derniers des hétérocycles stables [20]. On peut trouver différents types des bases de Schiff tridenté selon leur sites donneur, soit (NON) ou (ONO).

Site (ONO) donneurs:[21]

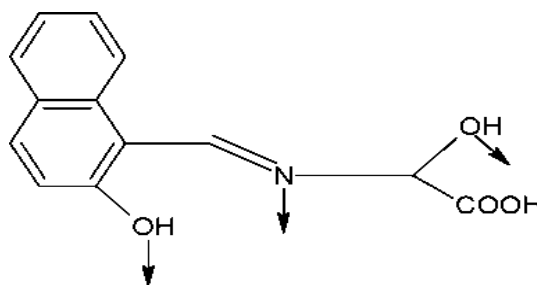


Figure 7 : Bases de Schiff tridenté (ONO donneurs).

❖ Base de Schiff tétradentate:

Les bases de Schiff tétradentés présentent une grande habilité à coordonner les ions métalliques. Ces bases de Schiff ont été classées sous plusieurs types selon leurs sites donneurs : NNOO et NNNO.

Site (NNNO) donneurs:[18]

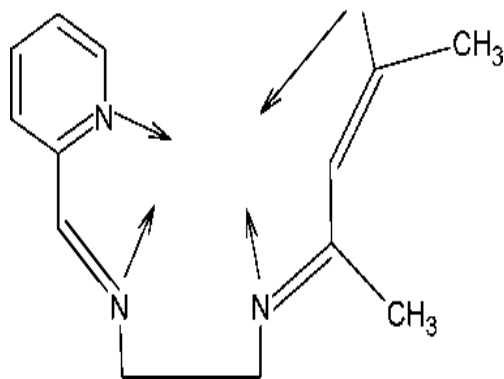


Figure 8 : Base de Schiff tétradenté (NNNO donneurs).

❖ Base de Schiff pentadentate:

Site (NNOOO) donneurs:[18]

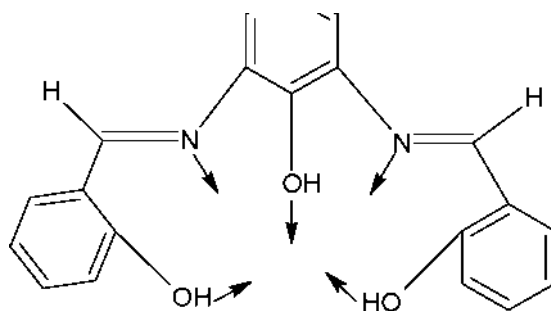


Figure 9: Base de Schiff pentadenté (NNOOO donneurs).

❖ Base de Schiff hexadentate:

Site (OONNOO) donneurs: [18]

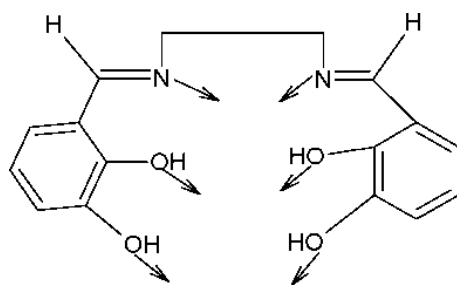


Figure 10 : Base de Schiff hexadenté (OONNOO donneurs).

I.5. Les Applications des bases de Schiff:

Les bases de Schiff en chimie, forment des groupes importants de composés dus à leurs physico-dynamiques, et aux grands nombres de réactions qu'ils subissent. Ils ont une large utilisation dans l'industrie en raison de leurs activités pharmacologiques intéressantes.

Les bases de Schiff dérivés des amines et des aldéhydes aromatiques ayant une grande variété d'applications dans plusieurs domaines, par exemple : biologique, inorganique et analytique Ils sont également employés dans des sondes optiques et électrochimiques, aussi bien que dans diverses méthodes, pour permettre la détection due à l'augmentation de sélectivité [23]

Le développement dans le domaine de la chimie bio-inorganique a accru l'intérêt pour les complexes de base de Schiff, car il a été reconnu qu'un grand nombre de ces complexes peuvent servir de modèles pour des espèces biologiquement importantes. Ainsi, nous les rapportons dans ce qui suit [24] :

L'activité antibactérienne des complexes de base de Schiff

- ❖ L'activité antifongique.
- ❖ L'activité anticancéreuse.
- ❖ L'activité antioxydante.
- ❖ L'activité anti-inflammatoire.
- ❖ L'activité antivirale.

Les bases de Schiff sont certainement des composés organiques les plus largement utilisés. Ils sont utilisés comme colorants et de pigments, catalyseurs, produits intermédiaires en synthèse organique, et comme stabilisateurs de polymères. Les bases de Schiff montrent d'excellentes caractéristiques et similitudes structurales avec des substances biologique naturelles, procédures de préparation relativement simples et une flexibilité synthétique qui permettent la conception de scaffolds structurales appropriés. En outre, leur utilisation potentielle comme agents biologiquement actifs, les bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont été souvent utilisés comme chélateurs dans la chimie de coordination des métaux de transition, comme des produits radio-pharmaceutiques pour le ciblage du cancer et de produits agrochimiques. Ils constituent une classe intéressante de chélateurs capables de former des liaisons de coordination avec les ions métalliques qui servent de modèles pour les systèmes biologiques, et certains dérivés bases de Schiff sont aussi utilisés comme inhibiteurs de corrosion.

Références

- 1 IUPAC, Compendium of Chemical Terminology (1997).
- 2 Kadri-Lakhdar ; Acylation d'une amine primaire en vue de l'obtention d'un précurseur de base de schiff, Mémoire de fin d'études (2011), Université de Ouargla
- (3) DERAFA, W., Synthèse de nouveaux complexes de base de schiff de métaux de transition non symétriques (manganèse ou fer) contenant un résidu moléculaire électropolymérisable, 2014, thèse de magister, FARHAT ABBAS SETIF.
- 4 Schiff, H., Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: eine neue Reihe organischer Basen. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1864. 131(1): p. 118-119.
- 5 .Holm, R. and M. O'connor, The stereochemistry of bis-chelate metal (II) complexes. Progress in Inorganic Chemistry, Volume 14, 1971: p. 241-401.
- 6 .FELLAH, M.F.Z.C., Synthèse et détermination structurale de complexes de métaux de transition et d'entités 3d-4f, 2008, thèse de doctorat, INSA Rennes.
- 7 Mugherli, L., Microarrays fonctionnels de gouttes: de la synthèse chimique combinatoire au criblage de molécules bioactives, 2006, thèse de doctorat, Université Joseph-Fourier-Grenoble I.
- 8 OUARI, K., Synthèse de ligands bases de schiff tetradentates non symétriques et obtention de complexes de métaux de transition.-propriétés électro catalytiques appliquées au modèle cytochrome p450, 2008, thèse de doctorat, FERHAT ABBAS SETIF.
- 9 .Bringmann, G., et al., Ancistrotanzanine C and Related 5, 1'-and 7, 3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus tanzaniensis* 1. Journal of natural products, 2004
- 10 .Souza, A.O.d., et al., Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic

and natural compounds. Química Nova, 2007. 30(7): p. 1563-1566.

11 .da Silva, C.M., et al., Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. Journal of Advanced Research, 2011. 2(1): p. 1-8

12 . Guo, Z., et al., Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan. Carbohydrate research, 2007. 342(10): p. 1329-1332.

13 Chavanne, m. A.Jullien et G.J.Odermato; Chimie organique expérimentale, (1991)

14 Westholler .s; Chimie analytique, D. Boeck University, (1999)

15 Encyclopédie Universalise , Chimie analytique (2004)

16 D.R. Browning ; Méthodes spectroscopiques, Ed Masson, Paris, (2000).

17 . F. Oudjedi Damerdji, Etude conductimétrique de complexes de chrome et de cuivre avec deux ligands à base de Schiff, mémoire de magister, université de Tlemcen, 2012.

18 . F.Fenanir, Synthèse et caractérisation de nouvelles molécules à effet thérapeutique contenant des ligands (bases de Schiff), mémoire de magister, université de Sétif, 2009.

19 . F.Sidney et A .Kettle, Une approche basée sur la chimie de coordination, de Broeck, 11, 1999.

20 . A. Henni, Synthèse et caractérisation des ligands ; complexes de Zinc et complexes de Zinc –Alcalino-terreux, mémoire de magister, université de Tlemcen, 2013.

21 . F. Dar kebira, Synthèses, caractérisations et étude structurale des complexes de nickel et de cuivre, mémoire de magister, université de Tlemcen, 2013.

22 . W.Derafa, Synthèse de nouveaux complexes de bases de Schiff de métaux de transition non symétriques (Mn ou Fe) contenant un résidu moléculaire électropolymérisable, mémoire de magister, université de Sétif.

[23] <http://murielortmans.be/les-algues-alliees-de-notre-forme.com>.

[24] Kurt R ; <>, Organic Instructional Laboratories 1995.

(25) K. N. Campbell, H. Sommers et B. K. Campell, J. Am. Chem. Soc. 66, 82, 1944

Liste de Figure

Titre	La Page
Figure 1: la Structure générale d'une base de Schiff.	08
Figure 2 : Exemples de bases de Schiff bioactives, produit naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel	09
Figure 3: la réaction de synthèse d'une base de Schiff dans le cas général.	10
Figure 4 : Base de Schiff monodenté .	12
Figure 6 : Base de Schiff bidenté (NN donneurs).	12
Figure 7 : Bases de Schiff tridenté (ONO donneurs).	13
Figure 8 : Base de Schiff tétradenté (NNNO donneurs).	14
Figure 9: Base de Schiff pentadenté (NNOOO donneurs).	14
Figure 10 : Base de Schiff hexasdenté (OONNOO donneurs).	14

Liste des schémas

Titre	La Page
Schéma 1.1: Réaction générale de la formation d'une base de Schiff. (R, R' et R'' = alkyle ou aryle groupe)	08
Schéma 1.2: La séquence réactionnel pour la synthèse d'une base de Schiff.	10

CHAPITRE II:

Les antioxydants

Introduction

L'oxydation fait partie d'une réaction d'oxydo-réduction qui transfère des électrons d'une substance vers un agent oxydant. Cette réaction peut produire des radicaux libres qui entraînent des réactions en chaîne destructrices (BERRA, 2015).

La production de ces radicaux au niveau cellulaire est étroitement contrôlée par un énorme système de défense dit système antioxydant. Cependant, une surproduction de radicaux libres d'un côté et (ou) une déficience du système antioxydant de l'autre côté conduira à une augmentation significative de la production de ces radicaux, qui submergent la défense antioxydante et imposent un stress oxydatif pour le système physiologique (Kebili, 2016).

I- Définition

Un antioxydant est par définition une espèce chimique plus ou moins complexe diminuant le stress oxydant au sein de l'organisme. Un antioxydant peut donc : prévenir la synthèse de radicaux libres en inhibant l'initiation des chaînes réactionnelles ou désactiver directement les ROS (reactive oxygen species) . Les antioxydants peuvent être classés selon leurs modes d'actions : systèmes enzymatiques, inhibiteurs d'enzymes oxydantes, chélateurs de métaux et piègeurs de radicaux libres.

L'organisme possède des systèmes endogènes dédiés à cette action protectrice. Cependant, cette ligne de défense est facilement saturée. De nombreux antioxydants exogènes sont également présents dans l'alimentation apportant un soutien significatif dans la lutte antioxydante. Nous les trouvons dans les fruits (pommes, poires, fruits rouges...), les légumes (brocoli, oignon...), les boissons (café, thé, vin...) ainsi que dans les épices, le cacao ou encore les céréales. Ces antioxydants sont surtout connus pour leur capacité directement réagir avec les radicaux libres en les « neutralisant » par réaction de réduction.

Les antioxydants sont un groupe hétérogène composé de systèmes antioxydants endogènes, enzymatiques ou non, de vitamines, d'oligo-éléments ou encore de polyphénols .

II- Classification des antioxydants

Les antioxygènes sont classés dans trois catégories différentes :

- Les antioxydants synthétiques.
- Les antioxydants synergiques.
- Les antioxydants naturels . (Bouhadjra ,2011)

II- 1. Antioxydants de synthèse

Dans l'industrie alimentaire, les antioxydants synthétiques, tel que le butylhydroxyanisole (BHA), butylhydroxytoluène (BHT) gallate propylée (PG) et le tétrabutylhydroquinone (TBHQ), sont largement utilisés parce qu'ils sont efficaces et moins chers que les antioxydants naturels. Cependant, leur sécurité est très discutée car ils génèrent un besoin de recherche comme matière de substitution d'après des sources naturelles comme antioxydants de la nourriture (Lisu *et al.*, 2003).

toxiques ou carcinogènes (Matière radioactive ou noyaux radioactifs) en augmentant la sécrétion des enzymes microsomaux du foie et des organes extrahépatiques (Barlow, 1990). Le BHT présenterait des effets carcinogènes chez l'érat (Ito *et al.*, 1985).

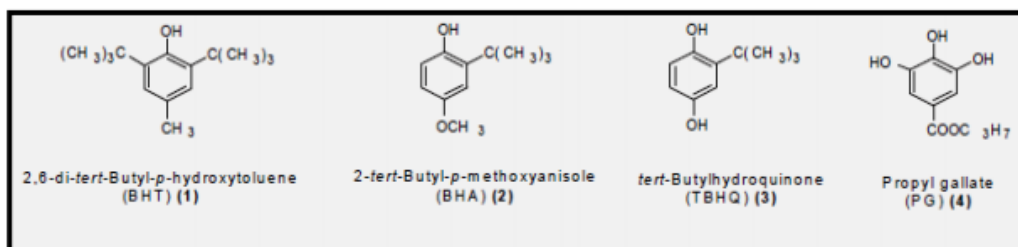


Figure 1 : Structures chimiques de quelques antioxydants synthétiques (Ito *et al.*, 1985)

II- 2 Les antioxydants synergiques

Ce sont des molécules qui améliorent l'action de certains antioxydants. Ce qui se traduit souvent par un accroissement de la période de protection, parmi eux se trouvent : Les acides lactique, tartrique et ortho phosphorique et leurs sels de sodium, potassium ou calcium. Leurs propriétés peuvent s'expliquer par un effet chélatant de métaux comme le fer ou le cuivre, dont

on connaît bien l'effet pro-oxydant à faibledose. Cependant, ce n'est peut-être pas la seule explication, car plusieurs de ces produits sont d'assez mauvais chélatants.

II- 3 Les antioxydants naturels

Les antioxydants naturellement sont présents dans presque toutes les plantes, tous les micro-organismes, les champignons et même dans les tissus animaux. Le groupe le plus important d'antioxydants naturel comprend la vitamine E (tocophérol), les flavonoïdes et autres composés végétaux (Figure 2.) (Pelli & Lyly, 2003).

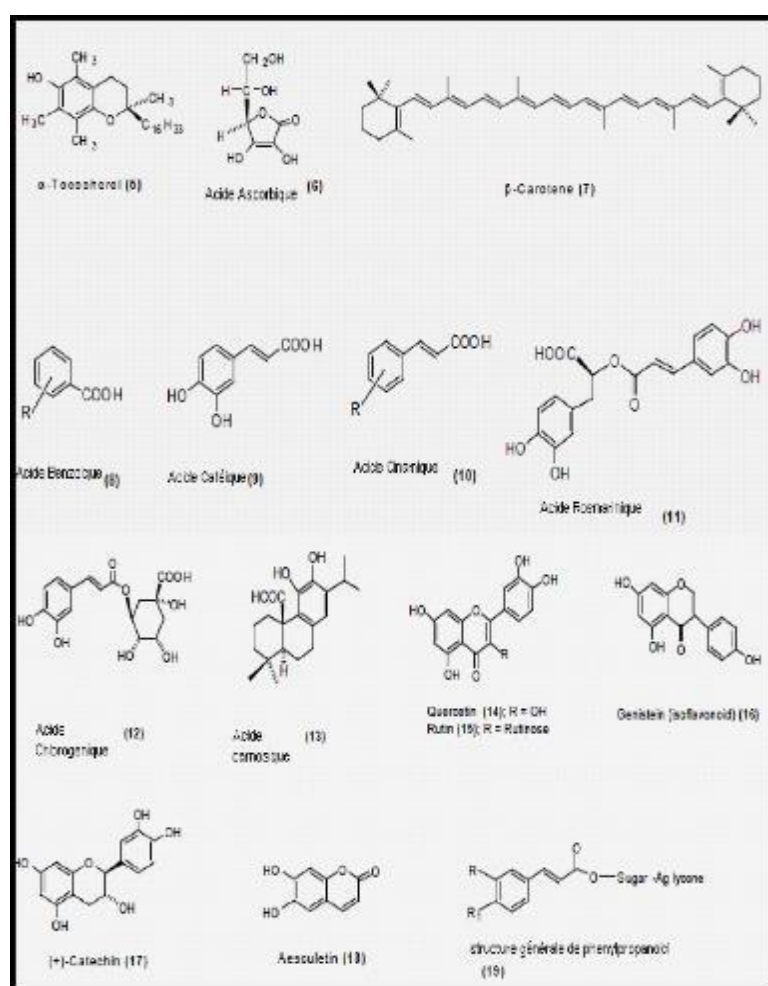


Figure 2: Structures chimiques des antioxydants naturels (El kalamouni, 2010).

III- Systèmes antioxydants endogènes :

III- 1 systèmes antioxydants enzymatiques

Les principaux systèmes enzymatiques antioxydants (Figure 3) les plus efficaces chez les mammifères ainsi que chez les plantes sont la superoxyde dismutase, la catalase et le glutathion peroxydase [Mates *et al.*, 1999; Sharma *et al.*, 2012].

Le rôle majeur du superoxyde dismutase ou SOD est de catalyser la dismutation des ions superoxydes en peroxyde d'hydrogène et en oxygène moléculaire.

La catalase, essentiellement présente dans les peroxysomes et dans les érythrocytes, est capable de transformer le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire.

L'activité du glutathion peroxydase, ou GPx, est de détoxifier le peroxyde d'hydrogène et d'autres hydroperoxydes d'origine lipidique en couplant la réduction de l'hydroperoxyde avec l'oxydation d'un substrat réducteur [Delattre *et al.*, 2005].

D'autres enzymes jouent un rôle non négligeable dans la lutte antioxydante, l'ensemble formant un système complexe : glutathion réductase, thioredoxine reductase, glutathion transferase...

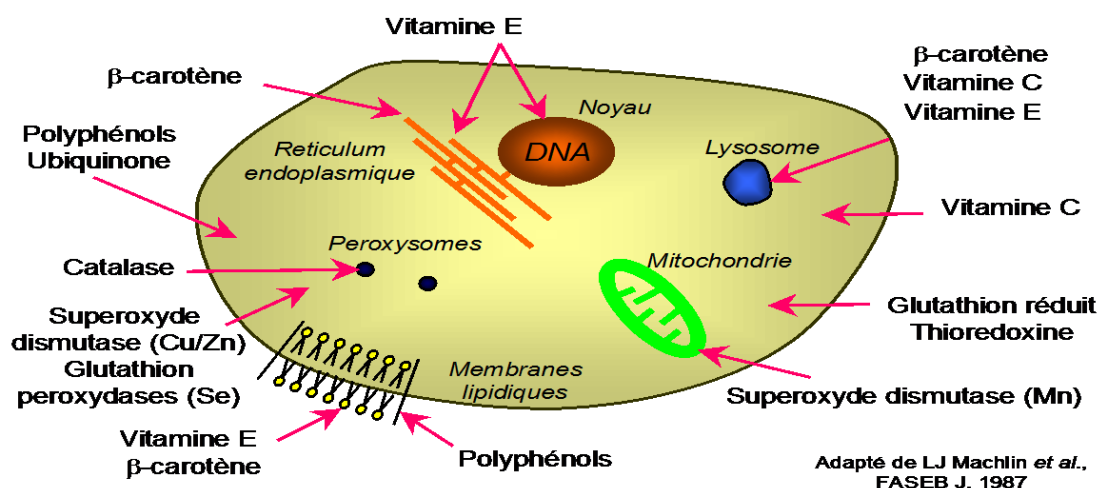


Figure 3: Schématisation des molécules intervenant dans les protections cellulaires
(adapté de LJ Machlin *et al.*, 1987)

III- 2 Systèmes antioxydants non-enzymatiques

Pour les antioxydants non enzymatiques ils sont divisés en antioxydants métaboliques et antioxydants nutritifs

- ❖ **Les antioxydants métaboliques:** ce sont des antioxydants endogènes exemple, l'acidelipoïde, glutathion, L-arginine, coenzyme Q10, mélatonine, acide urique, bilirubine, proteins chélatant les métaux, transferrine, etc.
- ❖ **les antioxydants nutritifs:** Ce sont des antioxydants exogène exemples la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes, trace métaux (sélénium, manganèse, zinc), polyphénols, oméga-3 et lesacides gras oméga-6, etc (Lien Al Pham-Huy et *al.*, 2008)

- Les composés phénoliques:

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires dérivés du pentose phosphate et du phenylpropanoïde. Ils sont omniprésents chez les plantes, ils sont une partie essentielle de l'alimentation humaine. Structurellement caractérisés par la présence d'un noyau benzénique portant un ou plusieurs groupements hydroxyles, pouvant être acylés ou glucosylés. Ils peuvent être d'une simple molécule phénolique à celle d'un polymère complexe de haut poidsmoléculaire et malgré sa diversité structurelle, le groupe de composés sont souvent dénommé "polyphénols". Les composés phénoliques présentent un large éventail de propriétés, telles que antiallergénique, antiathérogène, anti-inflammatoire, antimicrobien, effets anti thrombotiques, cardioprotecteurs et vasodilatateurs, et antioxydant qui dépend de sa structure, en particulier de la nature des substitutions sur les cycles aromatiques et de nombre et la position des groupes hydroxyles (Balasundram et *al.*, 2006)

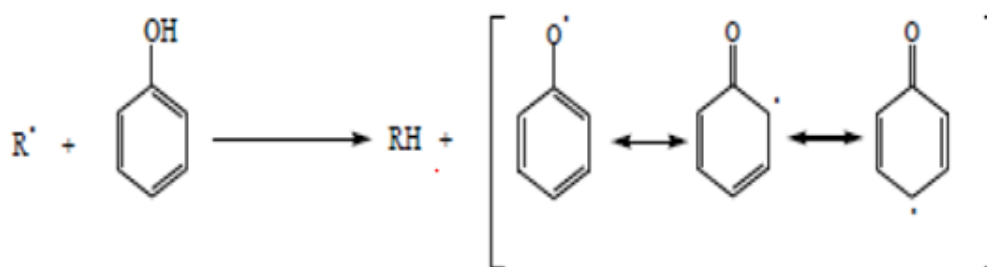


Figure 04: Mécanisme d'action des antioxydants Phénolique (Balasundram et *al.*, 2006)

IV- Mécanismes d'action des antioxydantes

Les mécanismes d'action des antioxydants sont divers, incluant le captage de l'oxygène singulier, la désactivation des radicaux par réaction d'addition covalente, la réduction de radicaux ou de peroxydes, la chélation des métaux de transition (Favier, 2006).

D'une manière générale, un antioxydant peut empêcher l'oxydation d'un autre substrat en s'oxydant lui-même plus rapidement que celui-ci. Un tel effet résulte d'une structure de donneurs d'atome d'hydrogène ou d'électrons souvent aromatiques cas de dérivés du phénol.

En plus leurs radicaux intermédiaires sont relativement stables du fait de la délocalisation par résonance et par manque de positions appropriées pour être attaqué par l'oxygène moléculaire. Les antioxydants sont en fait des agents de prévention, ils bloquent l'initiation en complexant les catalyseurs, en réagissant avec l'oxygène, ou des agents de terminaison capables de dévier ou de piéger les radicaux libres, ils agissent en formant des produits finis non radicalaires. D'autres en interrompant la réaction en chaîne de peroxydation, en réagissant rapidement avec un radical d'acide gras avant que celui-ci ne puissent réagir avec un nouvel acide gras. Tandis que d'autres antioxydants absorbent l'énergie excédentaire de l'oxygène singlet pour la transformer en chaleur (Yaacoub, 2009 ; Hellal , 2011).

Tableau 01 : Mécanisme d'action de quelque antioxydante

	NATURE	MODE D'ACTION
Défenses non enzymatiques	Vitamine E	Neutralise les radicaux libres
	Vitamine C	Participe aux réactions d'oxydoréduction
	Bêta carotène	
	Bêta carotène	
	Bêta carotène	Fixation des métaux de transition
	Ubiquinone, acide urique...	
Défenses enzymatiques	Superoxyde dismutase	Catalyse la dismutation de l'anion superoxyde
	Catalase	Métabolise H ₂ O ₂
	Glutathion peroxydase	Action réductrice sur H ₂ O ₂ et les hydroperoxydes

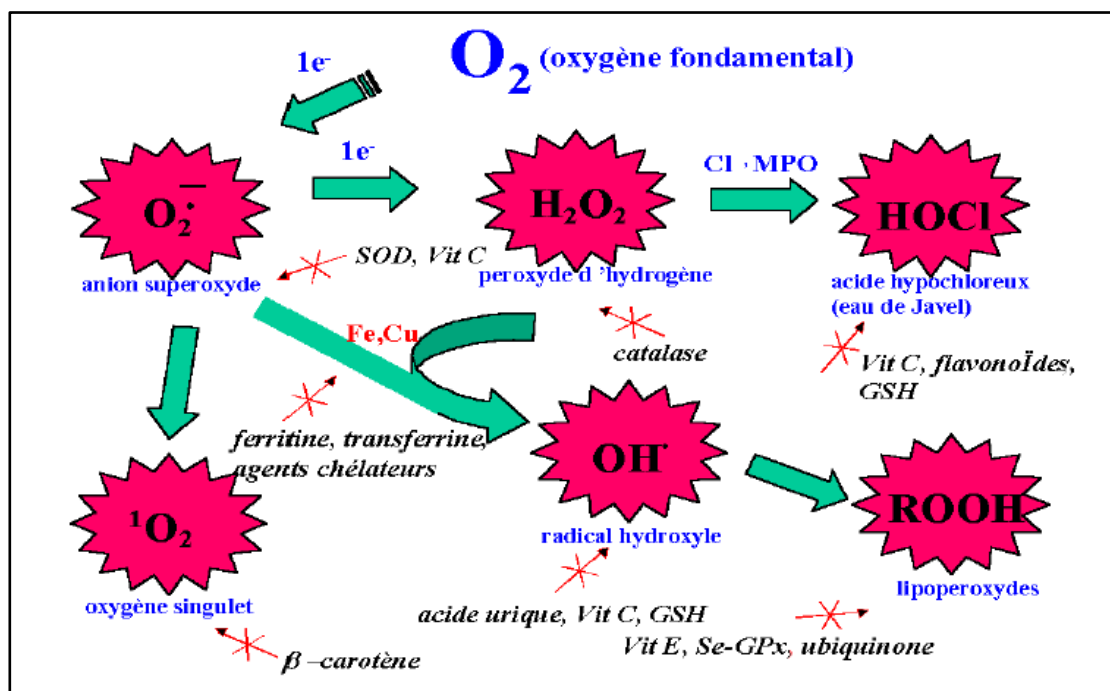


Figure 05: Aperçu des espèces oxygénées activées (EOA) dérivant de l'oxygène et systèmes de protection permettant de limiter l'effet toxique de ces espèces. GSH: glutathion, Cl^- : anion chlorure; MPO: myéloperoxydase, SOD: superoxyde dismutase, Se-GPx: glutathionperoxydase séléno-dépendante (Pincemail, 1998).

V- Les radicaux libres

V- 1 Définition des radicaux libres

Un radical libre est un atome ou une molécule qui porte sur sa couche électronique périphérique un ou plusieurs électrons non appariés, c'est-à-dire non couplés à un électron de spin opposé. Cela entraîne une très haute réactivité chimique avec les éléments voisins. (1, 2)

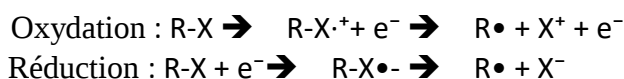
Les espèces radicalaires sont électrophiles et vont chercher à arracher un électron à une molécule voisine afin d'apparier leur électron célibataire. Cet état est donc seulement transitoire, de l'ordre de la microseconde (3), car le radical va soit accepter un autre électron, soit transférer le ou les électrons libres sur une autre molécule (lipide, protéine, acide nucléique) afin de rapparier son ou ses électrons célibataires et d'obtenir ainsi un état plus stable. (4) Il s'agit donc d'un intermédiaire de réaction. Cela va entraîner une réaction en chaîne qui va produire de nouveaux radicaux libres car la molécule agressée par le radical libre devient à son tour radicalaire.

Les radicaux libres sont indispensables à la vie car ils participent à de nombreuses fonctions physiologiques lors de la croissance ou de la défense de l'organisme. En effet, ils participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à l'apoptose des cellules tumorales, au cycle cellulaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes. (5) L'organisme en produit en continu.

V-2 Formation des radicaux libres (6)

V-2.1 Réaction d'oxydoréduction

Les radicaux libres les plus courants possèdent un seul électron célibataire. Ils peuvent être formés depuis une espèce radicalaire qui subit une réaction d'oxydoréduction. Il y a alors perte ou gain d'électron.



Le signe « • » représente l'électron célibataire.

Un des exemples les plus connus est la réaction de Fenton qui fait réagir le fer ferreux et le peroxyde d'hydrogène:



V-2.2 Rupture homolytique

La production de radicaux libres peut se faire également par rupture homolytique d'une liaison covalente, ce qui entraîne la formation de deux entités ayant chacune un électron célibataire.



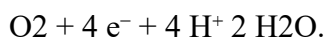
La rupture homolytique est le partage symétrique du doublet de valence commun, par opposition à la rupture hétérolytique qui donne naissance à des ions de charge opposée. Celle-ci intervient le plus communément en phase gazeuse ou en phase liquide pour les molécules ayant des liaisons peu polarisées.

La molécule de dioxygène est représentative de ce type de rupture. L'énergie de liaison qui relie les deux atomes d'oxygène (150 kJ mol⁻¹) est relativement faible par rapport à la liaison carbone-carbone (346 kJ mol⁻¹). (7) Cette liaison étant fragile, elle est plus apte à subir une rupture homolytique.

V-3. Origine des radicaux libres

V-3.1. Origine endogène

Les radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques, la plupart des radicaux libres se forment au cours de métabolisme de l'oxygène (réduction de l'oxygène moléculaire en eau) dans les mitochondries. Le passage d'une molécule d'oxygène à deux molécules d'eau nécessite l'action de quatre électrons selon l'équation :



Cependant, et jusqu'à 5 % des cas, on peut assister à une réduction incomplète de l'oxygène en eau. Cette réduction incomplète aboutit à la production de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) mais surtout de l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$). La dismutation de $\text{O}_2^{\bullet-}$ va donner naissance au peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) puis indirectement au radical hydroxyl ($\bullet\text{OH}$) (Pincemail, 2002 ; Valko *et al.*, 2006).

Les radicaux libres peuvent également être produits lors de la défense antibactérienne. Les cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles...) activées pendant la réaction inflammatoire, vont libérer un anion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$. Ce phénomène est appelé la flambée respiratoire. Les radicaux superoxydes formés peuvent alors subir eux aussi des transformations donnant naissance aux dérivés oxygénés toxiques.

La régulation des fonctions cellulaires létales telle la mort cellulaire programmée (apoptose), fait appelle aussi à la production endogènes des radicaux libre (Pincemail, 2002 ; Valko *et al.*, 2006).

V-3.2 Origine exogène

L'organisme humain est soumis à l'agression de différents agents extérieurs capables de donner naissance à des espèces oxygénées réactives (Favier, 2003) :

Les rayonnements UV (par l'intermédiaire d'agents photo sensibilisants) et les radiations ionisantes induisent la synthèse de radicaux libres dérivés de l'oxygène tels que $\text{O}_2^{\bullet-}$, $\text{OH}^\bullet$, $^1\text{O}_2$ et de molécules génératrices de radicaux libres.

L'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO_2), des toxiques présents dans notre environnement (suie, goudron, tabac, polluants industriels) sont également responsables de la

synthèse de radicaux libres. Ils sont à l'origine d'une auto-oxydation des acides gras poly-insaturés (AGPI) des alvéoles pulmonaires (Favier, 2003).

Il a aussi été montré que l'ingestion d'alcool pouvait être à l'origine de la production de radicaux libres. Ils sont produits au cours de l'oxydation de l'acétaldéhyde. Mais aussi certains médicaments anti-cancéreux antibiotiques (Favier, 2003 ; Mohammedi, 2005). L'infection au VIH a pour effet d'accroître la production de radicaux libres.

D'autres facteurs sont également capables de générer des radicaux libres dans l'organisme, en citant, les rayonnements UV, les particules inhalées (amiante, silice) l'ingestion d'alcool, des anticancéreux (Favier, 2003).

V-4 Nature des radicaux libres

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule (Favier, 2003).

Du point de vue de la terminologie, il est souvent fait mention d'espèces réactives de l'oxygène. Ces espèces incluent non seulement des radicaux libres dérivés de l'oxygène : anionsuperoxyde ($O_2^{\bullet-}$), radical hydroxyle ($\bullet OH$) , radical hydroperoxyde ($HO_2^{\bullet}$), radical peroxyde ($RO_2^{\bullet}$) , radical alcoyle($RO^{\bullet}$) , mais d'autres espèces non radicalaires dérivées de l'oxygène : peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), acide hypochloreux ($HOCl$), Ozone (O_3), Oxygène singulet (1O_2), peroxynitrite ($ONOO^-$) (Bonfont-rousselot *et al.*, 2003) , qui ne sont pas réactives mais peuvent être des précurseurs de radicaux (Favier, 2003).

Par ailleurs, tous les radicaux libres ne sont pas des dérivés de l'oxygène, par exemple le monoxyde d'azote ($\bullet NO$) est un radical libre dérivé de l'azote (Bonfont-rousselot *et al.*, 2003). mais d'autres espèces non radicalaires dérivées de l'oxygène : peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), acide hypochloreux ($HOCl$), Ozone (O_3), Oxygène singulet (1O_2), peroxynitrite ($ONOO^-$) (Bonfont-rousselot *et al.*, 2003) , qui ne sont pas réactives mais peuvent être des précurseurs de radicaux (Favier, 2003).

Il ne faut pas penser que tous les radicaux d'oxygène sont extrêmement réactifs, cette réactivité étant très variable selon la nature du radical. Ainsi parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'anion radicalaire superoxyde comme le monoxyde d'azote ne sont pas très réactifs, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives (Favier, 2003 ; Bouhadjra, 2011).

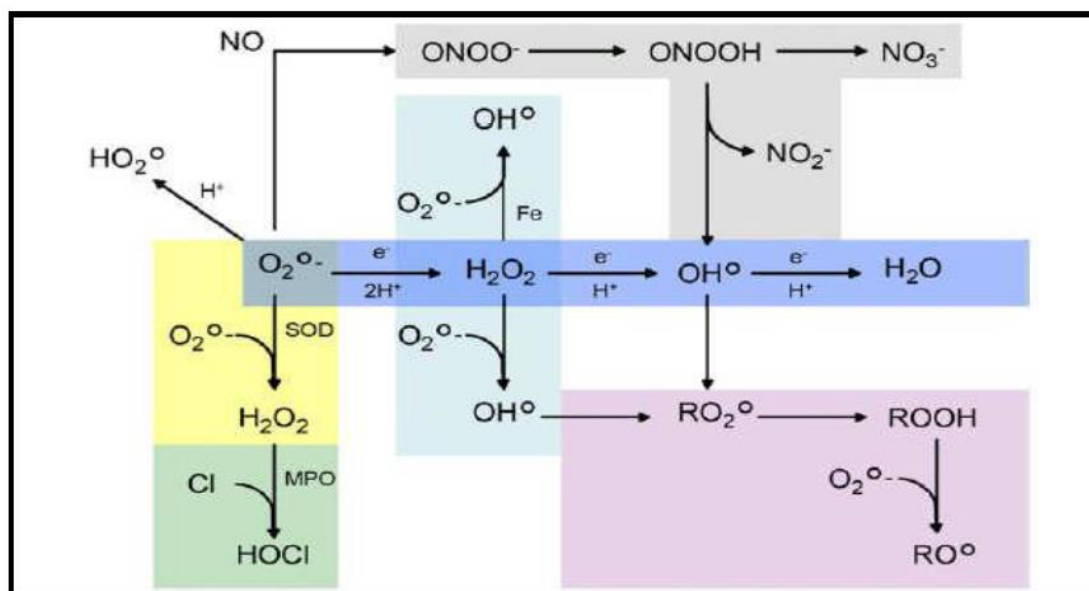


Figure 06: Formation en cascade des différentes espèces oxygénées réactives à partir du radical superoxyde (Koechlin-Ramonatxo, 2006).

V-5 La production de radicaux libres

V-5.1 La production intracellulaire

La production des EOR dans les cellules mammifères découle de plusieurs sources possibles (Figure 07) mais est essentiellement d'origine enzymatique.

Il s'agit principalement de la NAD(P)H oxydase membranaire et du complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire.

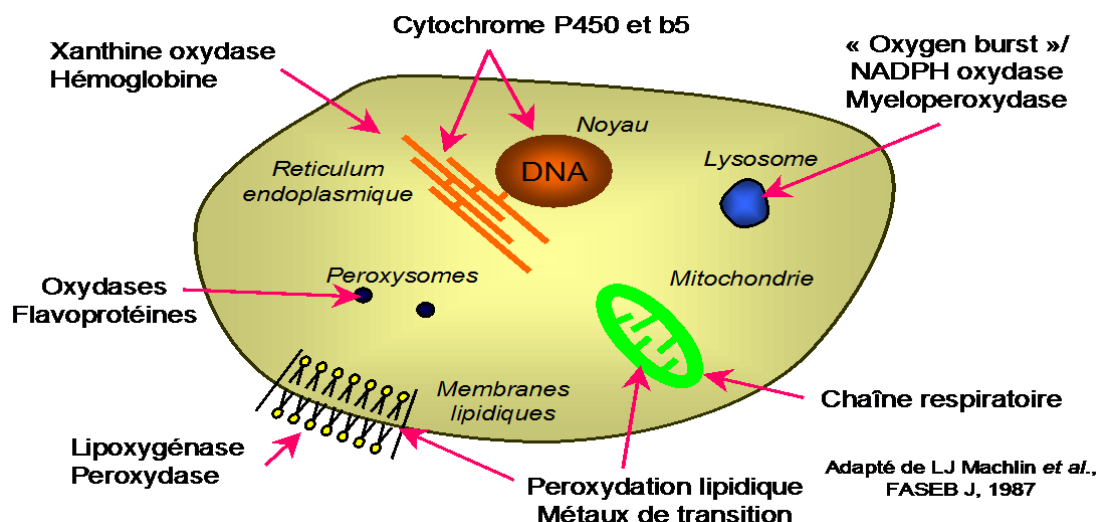
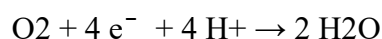


Figure 07 : Sites de production intracellulaire des ERO (adapté de LJ Machlin et al., 1987)

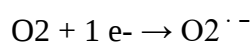
La NAD(P)H oxydase est une enzyme membranaire qui catalyse la réduction de l'oxygène selon :



Les cytochromes P450, accepteurs terminaux d'électrons du complexe (IV) de la chaîne de transport des électrons, situés dans la membrane mitochondriale, catalysent la réaction :



Cette chaîne de transport laisse fuir une certaine proportion d'électrons, environ 2 %, qui vont réduire partiellement l'oxygène pour aboutir à la formation du radical superoxyde :



Compte tenu de l'intense activité de la chaîne respiratoire dans les organismes aérobies, cette fuite d'électrons semble devancer les activités de la NAD(P)H. De plus, dans les mitochondries, l'oxydation de coenzymes, telles que les flavoprotéines réduites, s'accompagne d'une perte de protons et d'électrons qui, par l'intermédiaire de la chaîne de transport, sont ensuite transférés à l'O₂. La chaîne de transport des électrons est composée de nombreuses espèces moléculaires et ioniques (les flavoprotéines, plusieurs cytochromes etc...) [Delattre et al., 2005d].

D'autres sources peuvent également jouer un rôle dans la production de radicaux comme la xanthine oxydase qui réduit l'oxygène moléculaire en ion superoxyde, les peroxysomes qui possèdent plusieurs enzymes sources de peroxyde d'hydrogène et les lipo-oxygénases,

enzymes de la voie de l'acide arachidonique qui permettent notamment la synthèse des prostaglandines, oxydent les acides gras pour donner des hydroperoxydes d'acide gras insaturés [Delattre *et al.*, 2005d].

Par ailleurs, au cours de la défense antibactérienne, les cellules phagocytaires activées par une réaction inflammatoire vont produire un grand nombre d'ERO. De plus, il y a production massive d'anion superoxyde par le mécanisme leucocytaire. C'est la flambée respiratoire. Les NO synthases, à l'origine du radical NO•, peuvent, sous certaines conditions, produire également des anions superoxydes [Delattre *et al.*, 2005b; Valko *et al.*, 2006].

V-5.2 La production extracellulaire

L'environnement et le mode de vie sont également responsables de la création et de l'accumulation de radicaux libres dans l'organisme.

Ces facteurs environnementaux incluant des agents cancérigènes non-génotoxiques peuvent directement, ou indirectement, être impliqués dans la génération de radicaux libres (xénobiotiques, activation des leucocytes..). Les rayonnements UV induisent la synthèse de O₂•⁻, OH•, ¹O₂ et d'H₂O₂ l'intermédiaire d'agents photosensibilisants [Sumaya Martinez, 2004].

L'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO₂) présents dans notre mode de vie (tabagisme, radiations ionisantes, champs électriques, polluants industriels..), ainsi qu'une alimentation « chimiquée » (raffinée, riche en graisses saturées et en sucre, consommation d'alcool...), sont autant d'éléments favorisant la genèse de radicaux libres [Mena *et al.*, 2009].

Références

- (1) LEVERVE, X. (2009). Stress oxydant et antioxydants ? Cahiers de Nutrition et de Diététique, 44(5),
- (2) ROCHETTE, L. (2008). Stress oxydant et sepsis. Réanimation, 17(6),
- (3) GAMBINI, J., GRANIER, R. (2013). Effets indésirables des rayons X. EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Principes et techniques – Radioprotection
- (4) FONTAINE, E., BARNOUD, D., SCHWEBEL, C. AND LEVERVE, X. (2002). Place des anti-oxydants dans la nutrition du patient septique : Antioxidants in critically ill patients. Réanimation, 11(6),
- (5) FAVIER A. (2003). Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, l'actualité chimique
- (6) GARDES-ALBERT, M., BONNEFONT-ROUSSELOT, D., ABEDINZADEH, Z., JORE, D. (2003) Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? L'actualité chimique, n°277-278,
- (7) MERCIER, J. AND GODARD, P. (1995). Chimie organique. Lausanne: Presses polytechniques et universitaires romandes.

Liste de Figures

Titre	la Page
Figure 1 : Structures chimiques de quelques antioxydants synthétiques	21
Figure 2: Structures chimiques des antioxydants naturels	22
Figure 3: Schématisation des molécules intervenant dans les protections cellulaires	23
Figure 04: Mécanisme d'action des antioxydants Phénolique	24
Figure 05: Aperçu des espèces oxygénées activées (EOA) dérivant de l'oxygène et systèmes de protection permettant de limiter l'effet toxique de ces espèces. GSH: glutathion, Cl ⁻ : anion chlorure; MPO: myéloperoxydase, SOD: superoxyde dismutase, Se-GPx: glutathionperoxydase séléno-dépendante	26
Figure 06: Formation en cascade des différentes espèces oxygénées réactives à partir du radical superoxyde	30
Figure 07 : Sites de production intracellulaire des ERO	31

CHAPITRE III:

Évaluation chimique de l'AO, in vitro.

L'activité antioxydant ne doit pas être conclue sur la base d'un seul modèle de test antioxydant. Et en pratique, plusieurs essais *in vitro* procédures sont menés pour évaluer les activités antioxydants avec les échantillons d'intérêt. (Badarinath *et al.* 2010).

Plusieurs méthodes sont utilisées pour la détermination de l'activité antioxydant, nommées d'après le nom de la substance utilisée comme source de radicaux libres, par exemple : FRAP (Ferric reducing antioxidant power), ORAC (oxygen radical absorbance capacity), TEAC(Trolox équivalent antioxidant capacity) ou ABTS (2,2- azinobis 3-ethylbenzothiazoline 6- sulphonate) et DPPH[•] (2,2- diphényl-1-picrylhydrazyl) etc. Il est à indiquer que différentes méthodes donnent des résultats assez différents et devraient être appliquées préférentiellement pour la comparaison de produits similaires (Georgieva *et al.*,2010).

I- Test DPPH

Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle, de formule chimique $C_{18}H_{12}N_5O_6$ et de masse molaire $M=394,32 \text{ g/mol}$ fut l'un des premiers radicaux libres. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote (figure ci-dessous). Du fait de cette délocalisation, les molécules du radical ne forment pas des dimères, donc le DPPH reste dans sa forme monomère relativement stable à température ordinaire. La délocalisation provoque aussi la couleur violette bien caractéristique de la solution de DPPH. La mesure de l'efficacité d'un antioxydant se fait en mesurant la diminution de la coloration violette, due à une recombinaison des radicaux DPPH, mesurable par spectrophotométrie à 517 nm .

Le test DPPH[•] permet de mesurer le pouvoir antiradicalaire de molécules pures ou d'extraits végétaux dans un système modèle (solvant organique, température ambiante). Il mesure la capacité d'un antioxydant (AH, composés phénoliques généralement) à réduire le radical chimique DPPH[•] (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) par transfert d'un hydrogène. Le DPPH[•], initialement violet, se transforme en DPPH-H, jaune pâle.

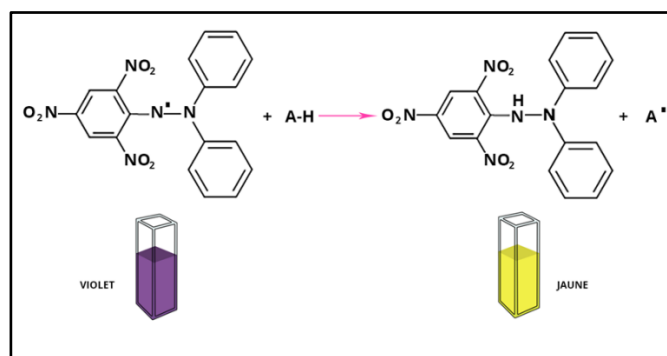


Figure 1 : Structure du DPPH et sa réduction par un antioxydant.

I- 1 Principe :

La réduction du radical libre DPPH° (2,2'-diphenyle-1-picryl hydrazyl) par un antioxydant peut être suivie par spectrométrie UV- Visible, en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm provoquée par les antioxydants. En présence des piègeurs dédiés libres, le DPPH. (2,2 Diphényle 1 picryl hydrazyl) de couleur violette se réduit en 2,2Diphenyl 1 picryl hydrazine de couleur jaune.

Le 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl (DPPH) est un radical stable et coloré, qui est centré sur l'azote. Son absorbance dans le visible se situe vers 510-517 nm dans l'éthanol. L'IC₅₀ est inversement lié à la capacité antioxydante d'un composé, car il exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50%.

Cette méthode introduite par Miller et Rice-Evans (1993) est basée sur la capacité des antioxydants à neutraliser le radical ABTS (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique). La solution ABTS est obtenue en mélangeant l'ABTS avec un oxydant (généralement le persulfate de potassium) qui donne une solution d'une couleur bleu intense. La CA est mesurée comme la capacité des composés tests à diminuer l'intensité de la coloration obtenue à partir de l'ABTS en la comparant avec un antioxydant de référence, le Trolox (acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-carboxylique) dont la structure moléculaire cyclique est similaire à celle de la vitamine E sans la chaîne aliphatique. La réduction de l'ABTS (Figure 45) conduit à une décoloration du bleu de la solution ABTS mesurée à 645-743 nm de la solution (Re *et al.*, 1999). Plus l'absorbance finale est faible, plus la valeur TEAC est élevée, c.-à-d. plus l'antioxydant est efficace (Schlesier *et al.*, 2002).

Cette méthode a pour avantages sa simplicité à mettre en œuvre et sa rapidité. De plus, la solution d'ABTS est soluble dans l'eau et dans les solvants organiques et n'est pas affectée par la force ionique, elle peut donc déterminer la CA lipophile et hydrophile (Awika *et al.*, 2003).

Préparation des solutions

Une solution de DPPH méthanolique est préparée extemporanément à 0,1 mM. Une solution mère de Trolox® à 98 % de pureté est réalisée à 5 mM dans le méthanol.

I- 2 Mode opératoire

Le test utilisé au laboratoire est basé sur celui décrit par Kordali *et al.* (2005) en y apportant quelques modifications.

Avant le test, un balayage de l'extrait à tester dans le domaine UV- visible est pré-requis à différentes concentrations, afin de s'assurer, qu'à la longueur d'onde du test antioxydant considéré, aucune interférence due à l'absorption de composés initialement présents dans le produit ne viendra perturber le test. Par la suite, pour déterminer le temps d'incubation optimal pour chaque échantillon, l'absorbance des extraits et du témoin négatif au cours de la réaction est suivie cinétiquement à différentes concentrations.

Le test consiste donc à mélanger, dans un tube à hémolyse en verre, 3900µl de solution DPPH avec 100µl d'extrait (ou de méthanol pour le témoin négatif). L'absorbance est mesurée à 515 nm après avoir laissé incuber la réaction, à l'obscurité, pendant 2h.

Expression des résultats

Après avoir tracé la courbe d'après la formule qui suit :

$$\% \text{Activité Antioxydante} = 1 - \frac{\text{Abs Trolox}^{\text{®}}}{\text{Abs méthanol}} \times 100$$

On distingue que cette courbe présente deux zones, une partie linéaire, et une partie asymptotique. La zone linéaire est de la forme :

$$\% \text{AO} = a \times [\text{Trolox}^{\text{®}}]$$

À partir de cette formule, il est possible d'en déduire la concentration en Trolox® qui permet de piéger 50 % des radicaux présents, soit de déterminer la CI50 en mg / l (concentration minimale inhibitrice à 50 %) du Trolox® (Figure 36).

$$CI_{50} \text{Trolox}^{\text{®}} = \frac{50}{a}$$

« a » représente la pente de la régression linéaire.

La CI50 des extraits est basée sur le même mode de calcul que celui décrit précédemment. La formule permettant d'exprimer l'activité AO en mg équivalent Trolox® par gramme d'extrait sec ou en équivalent Trolox® par gramme de matière sèche est la suivante :

$$mg\ d'\text{équivalent Trolox}^{\circledR}/g\ d'\text{extrait sec} = \frac{CI_{50}\text{Trolox}^{\circledR}}{CI_{50}\text{extrait}} \times 1000$$

$$mg\ d'ET/g\ de\ matière\ sèche = mg\ d'ET/g\ d'extrait\ sec \times Rdt\ d'extraction$$

Application

La gamme étalon du Trolox® obtenue pour des concentrations allant de 10 à 80 µM, et la droite d'activité antiradicalaire qui en découle, sont signalées dans la Figure 02.

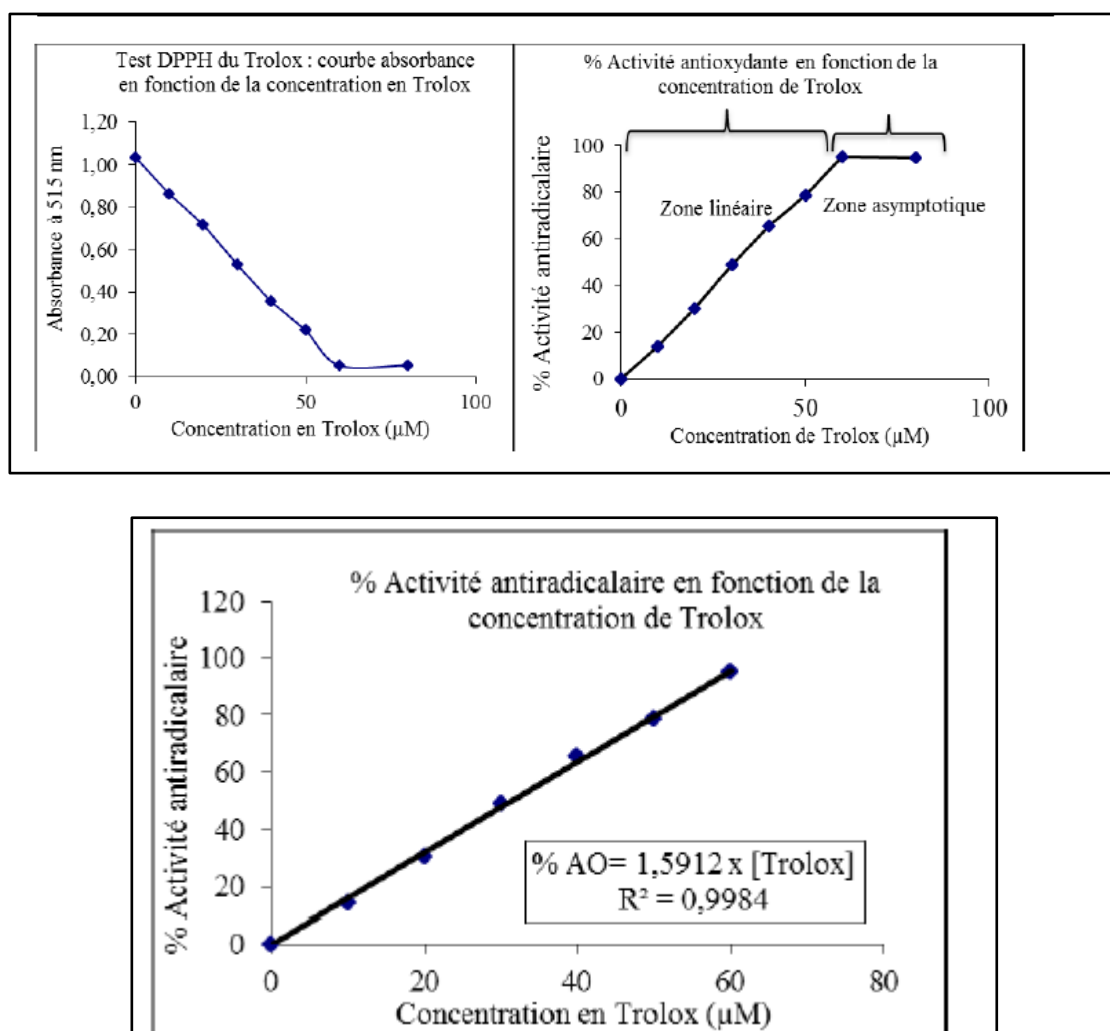


Figure 02 : Gamme étalon de Trolox® établie avec le test DPPH, et droite du pourcentage d'AO du Trolox® (3)

Dans le cas présent, la concentration en Trolox® qui inhibe 50 % des radicaux DPPH est de 31,4 µM soit 7,8 mg/l (Figure 02).

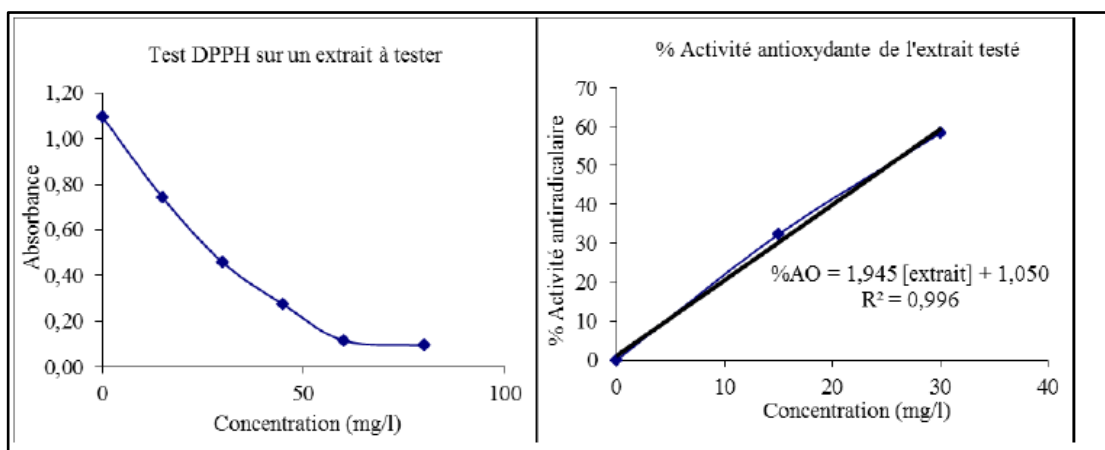


Figure 3 : Courbes d'absorbance et de pourcentage d'AO obtenues pour un extrait dans le test DPPH (3)

La CI50 de l'échantillon testé équivaut 25,2 mg/l, ce qui revient à 305,9 mg d'ET / g d'extrait sec et 20,2 mg d'ET/ g de MS pour un rendement d'extraction de composés phénoliques de 6,6 % (Figure 03).

II- Le test FRAP

Le pouvoir antioxydant d'une solution comme le plasma est déterminé par le test FRAP ou Ferric reducing ability of plasma. A faible pH et à 37°C, le complexe tripyridyltriazine ferrique (TPTZ-Fe³⁺) est ajouté à l'échantillon. Les antioxydants présents réduisent le complexe en sa forme Fe²⁺ et son absorbance est lue à 593 nm toutes les 15 s durant une période n'excédant pas 10 minutes. Ce test est rapide et donne des résultats répétables pour des solutions biologiques ou pour des solutions pures d'antioxydants. La réaction est indépendante de la concentration car la réponse est linéaire (Benzie *et al.*, 1996).

II- 1 Méthode de FRAP :

L'activité antioxydante des deux extraits a été évaluée en utilisant la méthode FRAP ; cette dernière est un essai simple, rapide et reproductible. Il est universel peut être appliqué aussi bien chez les plantes et dans les extraits organique et aqueux (Li *et al.*, 2008). Cette méthode est basée sur la capacité des polyphénols à réduire le fer ferrique Fe³⁺ en fer ferreux Fe²⁺. La puissance de réduction est l'un des mécanismes antioxydants (Karagozler *et al.*, 2008).

Dans notre travail nous avons opté pour tester les différents extraits de citron et d'orange les valeurs obtenues ont permis de tracer des courbes pour chaque extrait d'après la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique.

II- 2 Principe:

Les antioxydants sont déterminés par colorimétrie. Le complexe ferrique-tripyridyltriazine est réduit en la forme ferreux-tripyridyltriazine en présence d'antioxydants; le complexe perd sa couleur jaune pour un bleu foncé. Cette coloration mesurée à 595 nm est proportionnelle à la concentration en antioxydants présents dans les échantillons. La méthode est standardisée par rapport au Trolox.

III- Test de TRAP:

Le AAPH, 2,2-azobis-(2-amidinopropane) dihydrochlorure, est un générateur hydrophile de radicaux libres (figure 04). Deux tests utilisent l'AAPH : TRAP. Dans le test TRAP (total radical trapping antioxidant potential), l'AAPH est solubilisé en milieu aqueux avec l'antioxydant et un indicateur qui devient luminescent lorsqu'il est oxydé à 37°C, comme le luminol. La capacité des antioxydants à bloquer l'oxydation de l'indicateur est comparée à celle du Trolox donnant une valeur TRAP. Ce test est utilisé pour déterminer la capacité antioxydante du plasma et du sérum sanguin (Schlesier *et al.*, 2002).

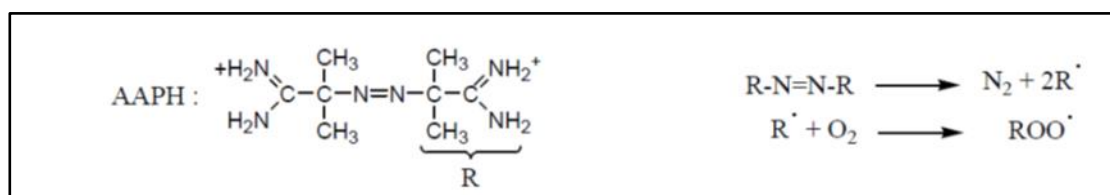


Figure 04 : Génération de radicaux peroxyes à partir du AAPH.

III- 1 Méthode de TRAP (Total radical-trapping antioxidant parameter):

III- 1-1- Principe

Cette méthode est basée sur la protection fournie par les antioxydants sur la décroissance de la fluorescence de la R-phycoérythrine (R-PE) au cours d'une réaction de peroxydation contrôlée. La fluorescence de R-phycoérythrine est désactivée par ABAP (2,2' - azo-bis (2 - amidino- propane) de chlorhydrate en tant que générateur de radicaux. Ce stoppage de la réaction est mesuré en présence d'antioxydants. Le potentiel antioxydant est évalué en mesurant la décroissance de la décoloration selon GHISELLI *et al.* (1995) (NUR ALAM *et al.*, 2013).

IV- TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity) avec ABTS:

Cette méthode introduite par Miller et Rice-Evans (1993) est basée sur la capacité des antioxydants à neutraliser le radical ABTS (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique). La solution ABTS est obtenue en mélangeant l'ABTS avec un oxydant (généralement le persulfate de potassium) qui donne une solution d'une couleur bleu intense. La CA est mesurée comme la capacité des composés tests à diminuer l'intensité de la coloration obtenue à partir de l'ABTS en la comparant avec un antioxydant de référence, le Trolox (acide 6-hydroxy-2,5, 7,8-tétraméthylchroman-2-carboxylique) dont la structure moléculaire cyclique est similaire à celle de la vitamine E sans la chaîne aliphatique. La réduction de l'ABTS (Figure 05) conduit à une décoloration du bleu de la solution ABTS mesurée à 645-743 nm de la solution (Re *et al.*, 1999). Plus l'absorbance finale est faible, plus la valeur TEAC est élevée, c.-à-d. plus l'antioxydant est efficace (Schlesier *et al.*, 2002)

Cette méthode a pour avantages sa simplicité à mettre en œuvre et sa rapidité. De plus, la solution d'ABTS est soluble dans l'eau et dans les solvants organiques et n'est pas affectée par la force ionique, elle peut donc déterminer la CA lipophile et hydrophile (Awika *et al.*, 2003).

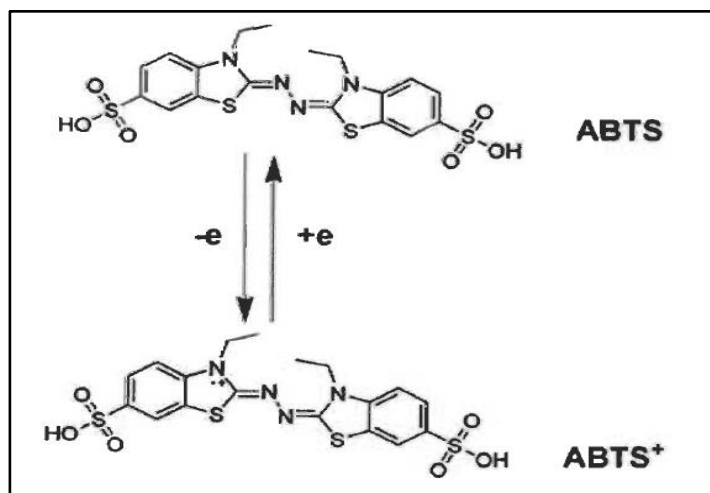


Figure 05 : Oxydo-réduction de l'ABTS en ABTS^{•+} (Christopher *et al.*, 2014)

Cependant, le principal inconvénient de la méthode TEAC avec l'ABTS est que la méthode est basée sur l'hypothèse que les réactions d'oxydo-réductions se déroulent rapidement, de sorte que toutes les réactions soient terminées entre 4 et 6 minutes. Toutefois, il existe des réactions d'oxydo-réductions plus lentes. Donc la méthode n'est pas adéquate pour toutes les réactions, ce qui peut donner des valeurs de CA erronées si on lit avant la fin de la réaction (Prior *et al.*, 2005)

Van den Berget et ses collaborateurs (1999) ont conclu que «l'évaluation quantitative de la CA en utilisant la méthode TEAC peut être difficile, voire impossible», mais elle peut être utilisée pour fournir un ordre de classement des antioxydants

V- Test ORACFl:

Le test ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) est applicable aux solutions biologiques comme le plasma sanguin et des extraits de fruits et légumes (Prior *et al.*, 2003). Il permet de mesurer séparément, à partir d'une même solution biologique, la capacité antioxydante des composés hydrophiles et lipophiles qui la composent, après séparation par une extraction à l'hexane.

Préparation des solutions à caractère hydrophile

Une solution mère de fluorescéine ou **FlNa** de travail à 1 mM (qui peut être conservée au congélateur) est préparée extemporanément dans une solution tampon phosphate à 75 mM et pH 7,4. Les solutions fille à 1 μ M et petite-fille à 30 nM qui en découlent sont aussi réalisées dans la solution tampon phosphate.

La solution de 2,2'-azobis (2-méthyl-propionamidine) dihydrochloride ou AAPH est fraîchement préparée avant l'injection dans un tube à hémolyse en y déposant 42,4 mg de poudre dans 1 ml de solution tampon phosphate.

Enfin, une solution mère tamponnée de Trolox® à 1 mM est réalisée.

Préparation des solutions à caractère amphiphile/lipophile

Une solution de cyclodextrine méthylée (RMCD) (7 % (w/v)), et une solution de Trolox® sont préparées dans un mélange acétone/eau à 50 % (v/v). Une solution fille de Trolox® de 100 μ M à 20 % (v/v) est réalisée dans la solution de RMCD. Le mélange est ensuite mis sous agitation pendant 1 h à température ambiante, et à l'abri de la lumière pour le tracé de la droite d'étalonnage. Ces proportions seront, ensuite, conservées pour les études des extraits du mésocarpe du fruit du patawa. Les solutions de travail de **FlNa** (Fluorescéine di-sodique) et d'AAPH 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride sont réalisées suivant le procédé décrit précédemment.

Mode opératoire

Le test ORACFL est appliqué aux extraits présentant un caractère hydrophile en suivant la méthode développée par Ou *et al.* (2001). Il en existe une variante qui consiste à introduire la

□-cyclodextrineméthylée pour permettre la solubilisation d'antioxydants lipophiles en solution aqueuse par formation de complexes d'inclusion (Figure 06) [Huang *et al.*, 2002].

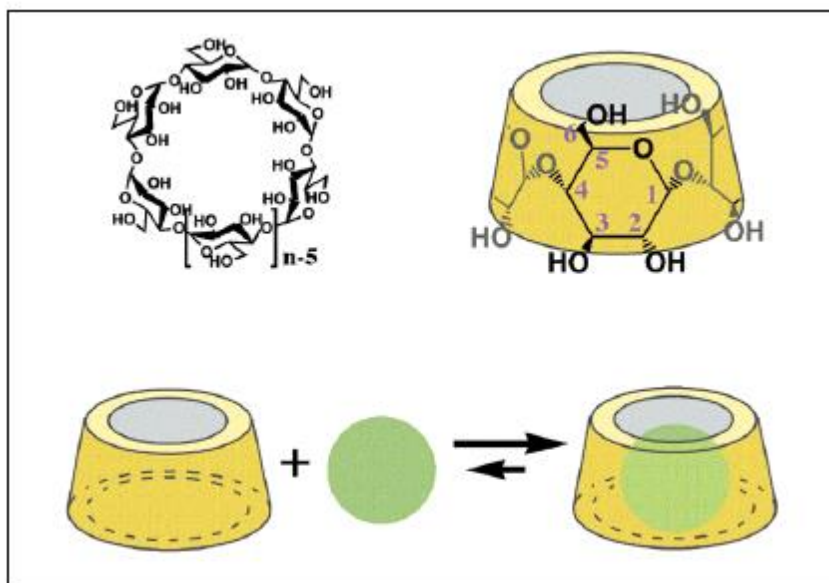


Figure 06 : Formation de complexes d'inclusion de cyclodextrines (α ($n = 6$), β ($n = 7$), γ ($n = 8$)) avec une molécule invitée.

Le test consiste à mélanger, directement dans les cuves en verre, 200 μ l d'extrait dilué ou de méthanol avec 2000 μ l de solution FlNa. Les cuves sont alors placées dans le passeur d'échantillon sous agitation mécanique à 37°C. Deux cents μ l de solution d'AAPH sont, ensuite, ajoutés au milieu pour déclencher la génération de radicaux libres. Une mesure de fluorescence ($\lambda_{\text{excitation}} = 485 \text{ nm}$ et $\lambda_{\text{émission}} = 520 \text{ nm}$) est effectuée toutes les minutes pendant 30 min.

Droite d'étalonnage, et expression des résultats

Chaque concentration d'échantillon génère une courbe cinétique différente. Ainsi, les aires sous les courbes de chaque échantillon reflétant les cinétiques de réaction sont-elles calculées avec la formule suivante :

$$\text{AUC} = 1 + f_1/f_0 + f_2/f_0 + \dots + f_{29}/f_0 + f_{30}/f_0$$

avec f_0 = la fluorescence initiale lue à 0 min et f_i = la fluorescence lue au temps i

Le résultat est alors exprimé en aire nette (AUCnette) que l'on obtient avec la formule suivante :

$$\text{AUC nette} = \text{AUC échantillon} - \text{AUC blanc}$$

Il est donc possible de tracer une droite d'étalonnage de la forme à partir de solutions de Trolox® aux différentes concentrations. Elle a, alors, pour équation : $AUC_{\text{nette}} = a \times [\text{Trolox}^{\circledR}] + b$.

« a » représente la pente et « b » l'ordonnée à l'origine de la régression linéaire.

Le calcul de l'activité AO d'un extrait d'une concentration donnée est également basé sur la détermination de son AUC nette. En reportant cette AUCnet sur la droite d'étalonnage du Trolox®, le résultat peut finalement être exprimé en μmol d'équivalent Trolox® par gramme d'extrait sec et par gramme de matière sèche.

Application

Les aires sous les courbes de déclin de fluorescence de différentes concentrations de Trolox® permettent d'aboutir à une droite d'étalonnage de 0 à 100 μM (Figure 07).

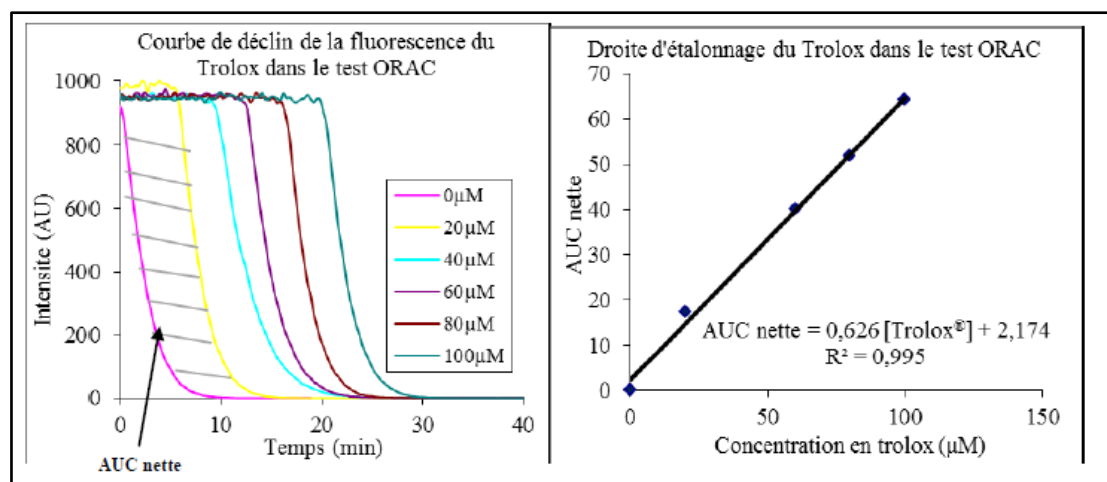


Figure 07: Courbes de déclin de fluorescence, et droite d'étalonnage du Trolox® dans le test ORAC.

Un tableau montrant les mesures des intensités fluorescentes pour chaque échantillon du test:

	Intensité fluorescente 1	Intensité fluorescente 2	Intensité fluorescente 3	Moyenne	σ
échantillon à tester	133,5	137,3	133,5	134,8	2,2

Il ressort de la droite d'étalonnage que l'AO équivaut à 1966,6 μM ET/g ES ou 492,2 mg ET /g ES soit 32,5 mg ET /g MS en considérant le rendement d'extraction.

Références

- [1] Badarinath, A. V., Rao, K. M., Chetty, C. M. S., Ramkanth, S. T. V. S. R., Rajan, T. V. S., & Gnanaprakash, K. (2010). A review on in-vitro antioxidant methods: comparisons, correlations and considerations. *International Journal of PharmTech Research*, 2(2), 1276-1285.
- [2] Paskaleva, E. G. (2010). The architecture of the four-īwān building tradition as a representation of paradise and dynastic power aspirations.
- [3] Marinkovic, S. J., Popovici, E. M., Spagnol, C., Faul, S., & Marnane, W. P. (2009). Energy-efficient low duty cycle MAC protocol for wireless body area networks. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 13(6), 915-925.
- [4] Molyneux, A. J., Cekirge, S., Saatci, I., & Gál, G. (2004). Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *American Journal of Neuroradiology*, 25(1), 39-51.
- [5] Khan, M. F., Dogan, S., Maataoui, A., Wesarg, S., Gurung, J., Ackermann, H., ... & Vogl, T. J. (2006). Navigation-based needle puncture of a cadaver using a hybrid tracking navigational system. *Investigative radiology*, 41(10), 713-720.
- [6] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*, 26(9-10), 1231-1237.
- [7] Schlesier, K., Harwat, M., Böhm, V., & Bitsch, R. (2002). Assessment of antioxidant activity by using different in vitro methods. *Free radical research*, 36(2), 177-187.
- [8] Awika, J. M., Rooney, L. W., Wu, X., Prior, R. L., & Cisneros-Zevallos, L. (2003). Screening methods to measure antioxidant activity of sorghum (*Sorghum bicolor*) and sorghum products. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(23), 6657-6662.
- [9] Kordali, S., Kotan, R., Mavi, A., Cakir, A., Ala, A., & Yildirim, A. (2005). Determination of the chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Artemisia dracunculus* and of the antifungal and antibacterial activities of Turkish *Artemisia absinthium*, *A. dracunculus*, *Artemisia santonicum*, and *Artemisia spicigera* essential oils. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(24), 9452-9458.

- [10] Aïra REZAIRE, Activité anti-oxydante, et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien *Oenocarpus bataua* (patawa). Université des Antilles et de la Guyane ‘ Thèse pour le doctorat en Phytochimie ‘ Soutenue le 19 décembre 2012 à Cayenne.
- [11] Benzie, I. F., & Strain, J. J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Analytical biochemistry*, 239(1), 70-76.
- [12] Li, S., Gu, S., Liu, W., Han, H., & Zhang, Q. (2008). Water quality in relation to land use and land cover in the upper Han River Basin, China. *Catena*, 75(2), 216-222.
- [13] Karagözler, A. A., Erdağ, B., Emek, Y. Ç., & Uygün, D. A. (2008). Antioxidant activity and proline content of leaf extracts from *Dorystoechas hastata*. *Food Chemistry*, 111(2), 400-407.
- [14] Schlesier, K., Harwat, M., Böhm, V., & Bitsch, R. (2002). Assessment of antioxidant activity by using different in vitro methods. *Free radical research*, 36(2), 177-187.
- [15] Ghiselli, A., Serafini, M., Maiani, G., Azzini, E., & Ferro-Luzzi, A. (1995). A fluorescence-based method for measuring total plasma antioxidant capability. *Free radical biology and medicine*, 18(1), 29-36.
- [16] Alam, M. N., Bristi, N. J., & Rafiquzzaman, M. (2013). Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi pharmaceutical journal*, 21(2), 143-152.
- [17] Awika, J. M., Rooney, L. W., Wu, X., Prior, R. L., & Cisneros-Zevallos, L. (2003). Screening methods to measure antioxidant activity of sorghum (*Sorghum bicolor*) and sorghum products. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(23), 6657-6662.
- [18] Brennen, C. E. (2014). *Cavitation and bubble dynamics*. Cambridge University Press.
- [19] Huang, D., Ou, B., & Prior, R. L. (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(6), 1841-1856.
- [20] Prior, R. L., Hoang, H. A., Gu, L., Wu, X., Bacchiocca, M., Howard, L., ... & Jacob, R. (2003). Assays for hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORACFL)) of plasma and other biological and food samples. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(11), 3273-3279.
- [21] Ou, B., Hampsch-Woodill, M., & Prior, R. L. (2001). Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(10), 4619-4626.

[22] Huang, R., & Suo, Z. (2002). Instability of a compressed elastic film on a viscous layer. International Journal of Solids and Structures, 39(7), 1791-1802.

Liste de figure

Titre	la Page
Figure 1 : Structure du DPPH et sa réduction par un antioxydant.	37
Figure 02 : Gamme étalon de Trolox® établie avec le test DPPH, et droite du pourcentage d'AO du Trolox	39
Figure 03 : Courbes d'absorbance et de pourcentage d'AO obtenues pour un extrait dans le test DPPH	40
Figure 04 : Génération de radicaux peroxydes à partir du AAPH.	41
Figure 05 : Oxydo-réduction de l'ABTS en ABTS-+	42
Figure 06 : Formation de complexes d'inclusion de cyclodextrines (α (n = 6), β (n = 7), γ (n = 8)) avec une molécule invitée.	44
Figure 07: Courbes de déclin de fluorescence, et droite d'étalonnage du Trolox® dans le test ORAC.	45

CHAPITRE IV:

**Synthèse bibliographique sur l'activité
antioxydante de dérivés bases de Schiff**

Les propriétés biologiques des bases de Schiff peuvent être attribuées à différents groupements présents dans leurs structures, à savoir l'azométhine (C=N), l'hydroxyle (OH), méthoxy, les halogènes ainsi qu'à certains hétéroatomes constituant les parties cycliques de la molécule, tels que l'azote, l'oxygène et le soufre [1].

Les groupes imine ou azométhine sont présents dans divers composés naturels, dérivés naturels et non naturels. Le groupe imine présent dans ces composés s'est avéré critique pour leurs activités biologiques [2].

I- Activité anti-oxydante

Sashidhara *et al* [3] ont préparé et évaluées *in vitro* pour leur activité antioxydante une série de bases de Schiff à base de la benzocoumarine. Au cours du dépistage antioxydant, le composé a présenté une activité antioxydante (**Figure 1**).

De plus, Roya Ranjineh Khojasteh a étudié les effets de l'activité antioxydante des trois bases de Schiff tétradentées, contenant de l'éthane-1,2-diamine, la propane-1,3-diamine et la butane-1,4-diamine comme partie amine et le salicylaldéhyde, et leurs complexes Cd(II) correspondants (**Figure 1**)[4].

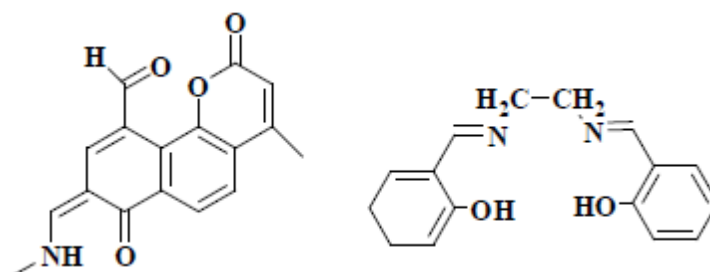


Figure 1: Structures chimiques des bases de Schiff ayant une activité anti-oxydante

Li *et al.*[5] ont rapporté des capacités antioxydantes des bases de Schiff de ferrocényle comprenant l'o-(1-ferrocényle éthylidèneamino)phénol (OFP), le m-(1-ferrocényle éthylidèneamino)phénol (MFP) et le p-(1-ferrocényle éthylidèneamino)phénol (PFP). L'OFP, le MFP et le PFP possédaient des activités similaires pour piéger le DPPH et l'ABTS⁺.

L'introduction du groupe ferrocényle sur la base de Schiff a augmenté l'efficacité antioxydante plus remarquablement que les bases de Schiff du benzène.

Très récemment; Chabane *et al* [6] ont publié un travail sur l'activité antioxydante, pour une nouvelle famille de dérivés 2-hydroxy bases de Schiff benzothiazolinoniques par le DPPH en vue de leur valorisation en tant qu'antioxydants (**Figure 2**)

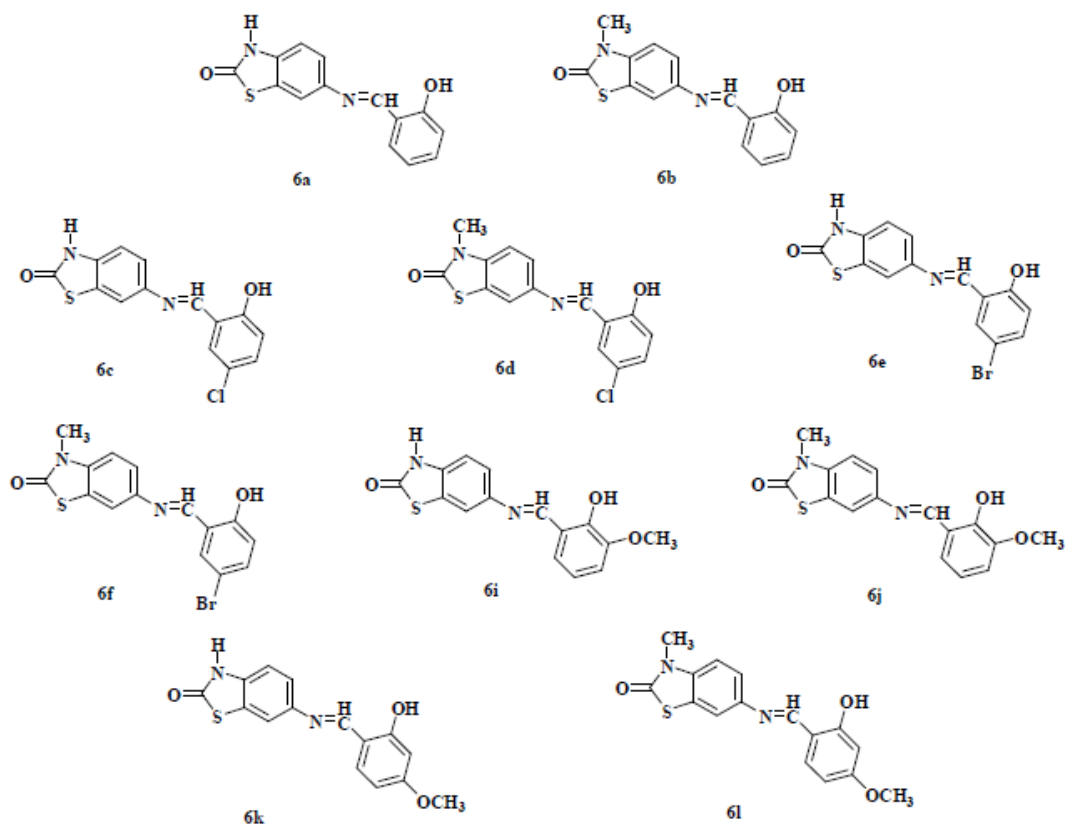


Figure 2: Structures chimiques des dérivés 2-hydroxy-bases de Schiff benzothiazolinoniques ayant une activité anti-oxydante

Tous les composés testés peuvent être considérés comme inhibiteurs potentiels du radical DPPH. Le composé le plus performant est le composé (**6i**) porteur de groupement brome en position 5 du noyau aromatique. La présence de groupement méthoxy supplémentaire sur le phényle du motif benzaldéhyde, affecte positivement l'activité antioxydante. En résumé les composés **6i** et **6c** sont les plus intéressants.

Les radicaux libres sont produits dans certaines conditions environnementales et pendant les fonctions cellulaires normales du corps. Les antioxydants jouent donc un rôle important pour protéger le corps humain contre les dommages par réactif espèces d'oxygène. La capacité des bases de Schiff et de leurs complexes métalliques à récupérer gratuitement les radicaux est une propriété importante [7]. Actuellement, un certain nombre de Schiff-base les complexes métalliques ont été étudiés comme antioxydants.

Une nouvelle série d'antioxydants multipotents (MPAO), à savoir la base de Schiff 1,2,4-triazoles liés à l'élimination des radicaux libres dérivés de l'oxygène hydroxytoluène butylé (BHT) (Fig.3) ont été synthétisés et leurs activités antioxydantes ont été évaluées par 1,1-diphényl-2- méthode picrylhydrazyl (DPPH)

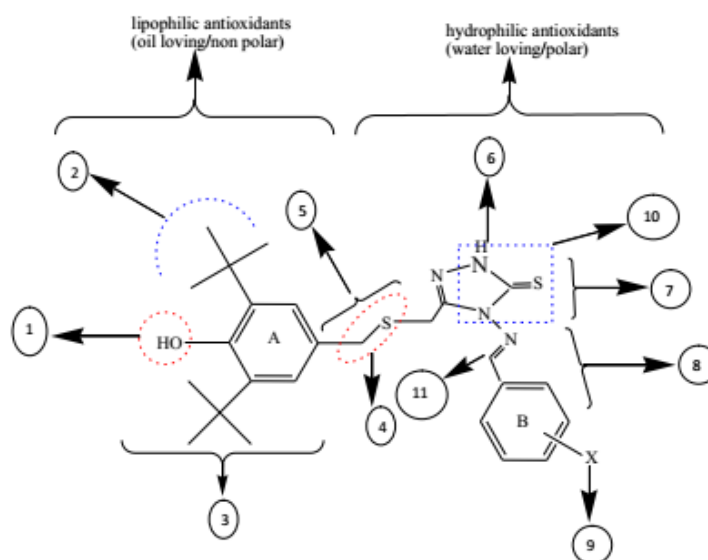


Figure 3: Conception rationnelle des bases-1,2,4-triazoles de Schiff portant des groupements BHT [8]

Les activités antioxydantes des bases-1,2,4-triazoles de Schiff synthétisées dans cette étude peut être divisé en trois classes. 4- (3,5-Di-tert-butyl-4- hydroxybenzylidèneamino) -3 - ((3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylthio) méthyl) -1H-1,2,4-triazole-5 (4H) -thione (4), 4- (3,5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzylidèneamino) -3 - ((3,5-di -tert-butyl-4-hydroxybenzylthio) méthyl) -1H-1,2,4-triazole-5 (4H) -thione (5) a présenté trois fois un effet de piégeage de BHT sur DPPH. La haute activité peut être expliquée par la résonance effets stabilisants de l'EDG et de l'hydrazone sur le radical phénoxy à l'anneau B. L'activité plus élevée du composé 4 est due à l'augmentation effet d'encombrement stérique fourni par les deux groupes butyle ortho-tertiaire, qui stabilisent le radical antioxydant phénolique (Fig. 4) [8].

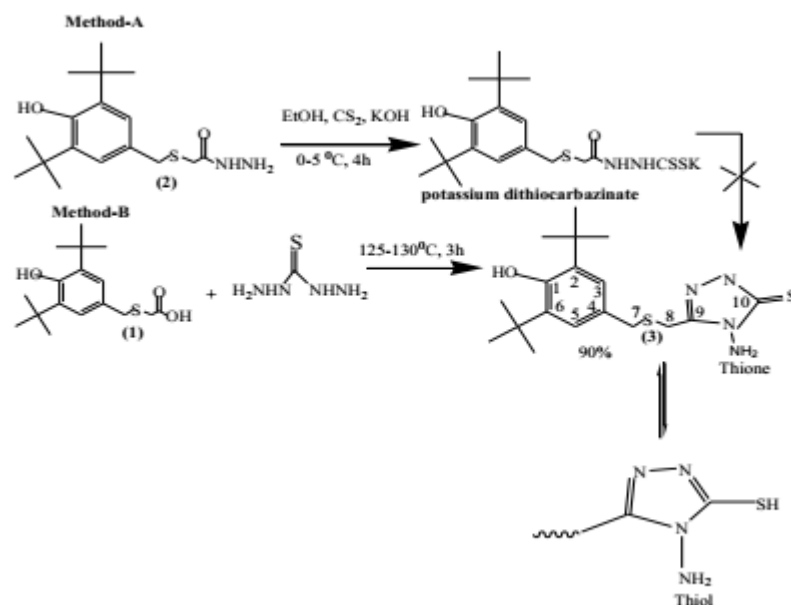


Figure 4: Schéma de synthèse pour la formation de 4-amino-3 - ((3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylthio) méthyl) -1H-1,2,4-triazole-5 (4H) -thione (1) [8]

En composé 5, on pense qu'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le l'hydrogène phénolique avec l'azote imine défavorise le piégeage du DPPH activité, en raison de la liaison accrue de l'atome d'hydrogène phénolique [9]. Il a été constaté que la liaison H stabilise les phénols, par conséquent, l'énergie nécessaire pour extraire l'atome d'hydrogène de l'O – H est plus grand que dans le phénols non liés par H [10].

Ainsi, le groupe OH du composé 5 présentait de fortes liaisons hydrogène avec le groupe imine C = N, et l'atome N de C = N, qui pourrait en la théorie augmente le BDE en stabilisant la forme amine, ce qui rend l'approche des radicaux peroxyde du groupe O-H plus difficile pour les stériques les raisons.

3- ((3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzylthio) méthyl) -4- (2,3,4-triméthoxybenzylidèneamino) -1H-1,2,4-triazole- 5 (4H) -thione (2) et 3- ((3,5-Di-tert-Butyl-4 hydroxybenzylthio) méthyl) -4- (3,4,5-triméthoxy benzylidèneamino) -1H-1,2,4-triazole-5 (4H) -thione (3), a montré niveaux significatifs d'inhibition par rapport au BHT, donnant un DPPH inhibition de 68,13% pour 2 et 74,32% pour 3, alors que le BHT a donné une valeur de 25,23% [8]. Aucun de ces composés ne contient d'hydroxyle phénolique groupe sur le cycle B, mais ils peuvent augmenter la stabilisation du cycle phényle, en raison de la résonance de formation des radicaux stabilisés. Le radical DPPH activité de piégeage de la 4- (4- (Benzyloxy) benzylidèneamino) -3 - ((3,5-ditert-butyl-4 hydroxybenzylthio) méthyl) -1H-1,2,4-triazole-5 (4H) –thione (6), 4- (Biphényl-4-ylméthylèneamino) -3 - ((3,5-di-tert-butyl-4

hydroxy benzylthio) méthyl) -1H-1,2,4-triazole-5 (4H) -thione (7), 4- (4-Chlorobenzylideneamino) -3 - ((3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylthio) méthyl) -1H- 1,2,4-triazole-5 (4H) -thione (8) est sensiblement inférieure à celle du d'autres, mais mieux que l'antioxydant standard (BHT), en raison de leur effets stabilisants fondés sur la résonance [11].

Tous les composés se sont montrés meilleurs activité de piégeage par rapport à l'antioxydant standard (BHT). Ce peut être dû à la présence de plus d'une fonction antioxydante groupe dans la structure des bases-1,2,4-triazoles de Schiff. pourrait jouer un rôle vital dans la réparation des dommages cellulaires, empêchant divers maladies humaines et application thérapeutique médicale [8].

L'activité antioxydante du bis (N- (3-méthoxy-salicylidène) -4-aminophényl) éther (H2L) et de ses complexes Mn (III) et Cu (II) a été réalisée en utilisant DPPH, ABTS, superoxyde et piégeage des radicaux hydroxyle.

Le effets inhibiteurs des composés testés augmentés en fonction de la dose manière. Cu (II) affiche une meilleure activité de piégeage de DPPH par rapport à ceux du complexe ligand et Mn (III). $[Mn (HL)_2 (H_2O)_2]_{o,s}(ClO_4)_{o,s}$ radical hydroxyle piégé plus grand que le ligand qui peut être attribuée à la contribution significative des unités hydroxyle [12] et la fonction chélatrice des molécules organiques aux ions métalliques [14]. Simultanément, Cu_2L_2 montre une activité antioxydante plus élevée que H_2L , qui peut être due à la contribution significative des unités hydroxyle [13] et l'effet de l'ion cuivre. Les résultats ABTS indiquent que Cu_2L_2 présente propriétés antioxydantes supérieures à H_2L et $[Mn (HL)_2 (H_2O)_2]_{o,s}(ClO_4)_{o,s}$ [15].

De nouvelles bases de Schiff [3-4 (a-d)] (Fig. 5) ont été synthétisées en faisant réagir des cycles bistriazole possédant des composés avec quatre aldéhydes aromatiques et bien caractérisé par des données spectroscopiques et des analyses élémentaires. Tous les les composés nouvellement synthétisés ont été sélectionnés pour leur antioxydant activités par DPPH et Phosphomolydenum réduisant le pouvoir antioxydant (PRAP) méthode.

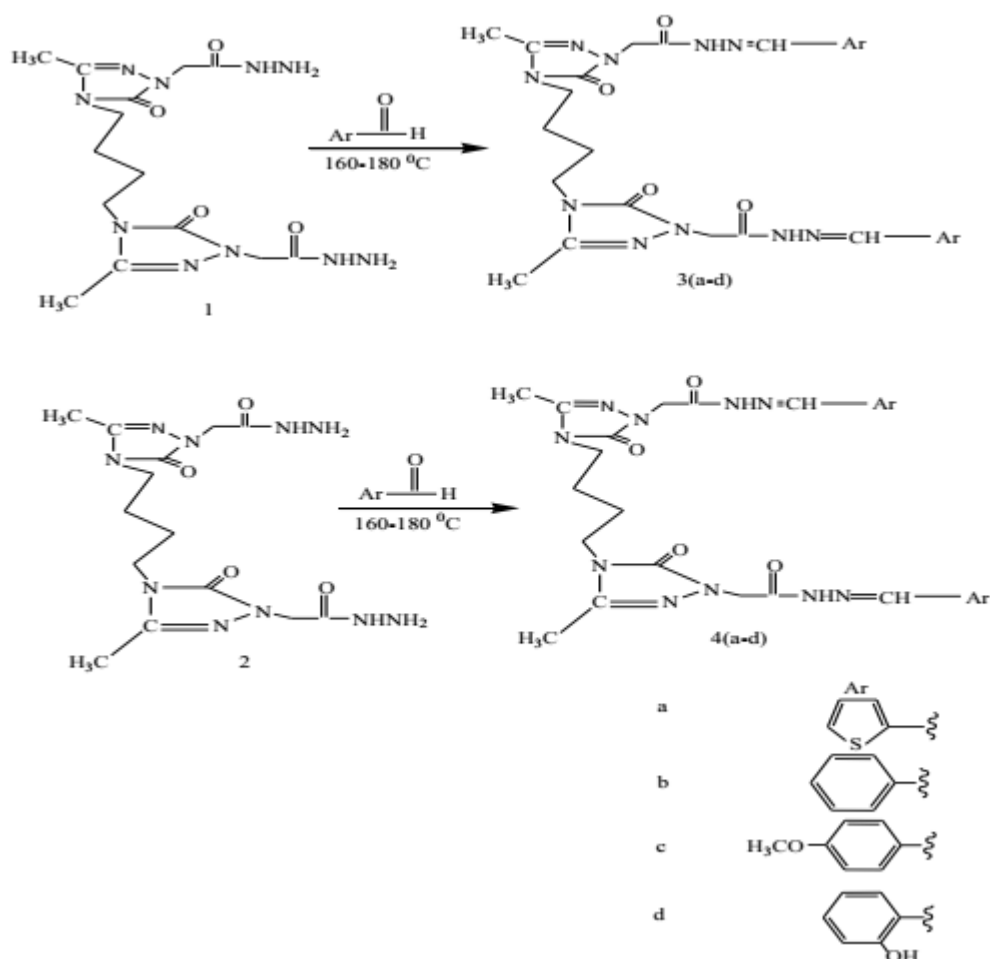


Figure 5: Voie synthétique pour la préparation des composés 3-4 (a-d) [16]

Tous les composés ont présenté des activités de piégeage modérées. Le composé 3c a montré la valeur CI_{50} la plus faible avec $0,781 \pm 0,01$ mg / mL et la valeur d'absorbance PRAP la plus élevée $2,0279 \pm 0,049$ suivie du composé 4c indiquant leur potentiel antioxydant [16].

Une série de bases de Schiff de dérivés 4- (méthylthio) benzaldéhyde ont été synthétisés et leur activité antioxydante a été évaluée par Élimination des radicaux DPPH. Le système cyclique aromatique avec des halogènes comme chlore ou fluor dans le (E) -N- (4- (méthylthio) benzylidène) -4-bromo-2- chloro-6-méthylbenzénamine, (E) -N- (4- (méthylthio) benzylidène) -4- chloropyridin-2-amine et (E) -N- (4- (méthylthio) benzylidène) -3-chloro- La 5- (trifluorométhyl) pyridin-2-amine, s'est avérée plus active que autres composés de la série. Groupe thiazole dans (E) -N- (4- (méthylthio) benzylidène) thiazol-2-amine et groupe thiadiazole dans (E) -5- (4- (méthylthio) benzylidèneamino) -1,3,4-thiadiazole-2-thiol, se trouvent à être une activité antioxydante similaire. Composés (E) -N- (4- (méthylthio) benzylidène) -3,5-dibromopyrazin-2-amine, (E) -N1- (4- (méthylthio) benzylidène) -4-méthyl-N3- (4- (pyridin-4-yl) pyrimidin- 2yl) benzène-1,3-diamine et (E) - (4- (méthylthio)

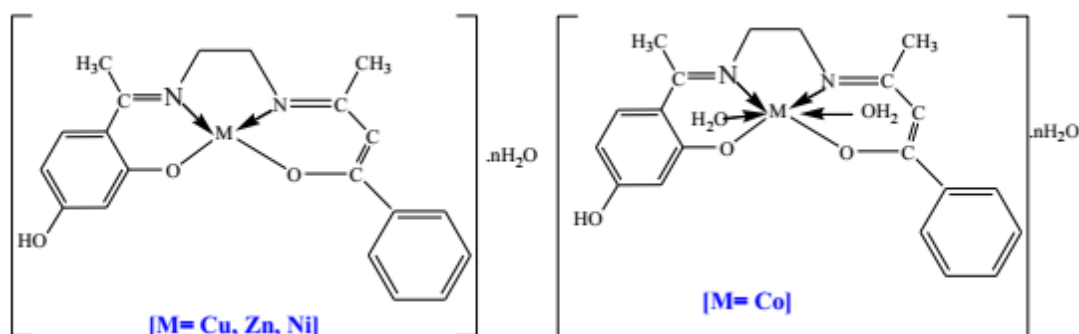
benzylidène) -3- (2- la méthyl-5-nitrophényl) guanidine a montré une activité antioxydante modérée. La nature des groupes fonctionnels est cruciale pour l'activité biologique [17]. (E) -2- (4- (méthylthio) benzylidèneamino) -6-méthylpyrimidin-4-ol ont montré une activité d'inhibition radicale plus élevée en raison de la présence d'hydroxy groupe dans son cycle aromatique [18].

Activités antioxydantes du 4,8-diméthyl-2- (salicylidèthiosemicarbozone) quinoléine et ses Ni (II) et Co (II) complexes ont été étudiés dans (DPPH). Le complexe Ni (II) présentait une bonne activité de piégeage alors que le complexe Co (II) présentait une activité modérée que le ligand. L'activité de piégeage plus élevée du complexe Ni (II) sur comparaison au ligand, pourrait être due à la coordination du métal avec azométhine azote et oxygène phénolique du ligand [19].

Un ligand de base de Schiff dérivé du L-tryptophane et du 2'- hydroxyacétophénone et ses complexes Co (II), Ni (II), Cu (II) et Zn (II) (Fig. 6) ont été préparés. Leur activité antioxydante a été criblée par DPPH méthode. Tous les complexes présentaient un balayage modéré (30 à 40%) activité. L'ordre de l'activité de balayage est [CuL (tmen)]> [NiL (tmen)]> [ZnL (tmen)]> [CoL (tmen)] [20].

Bases de Schiff de carboxyméthyl chitosane et 4-hydroxy benzaldéhyd avec ses complexes métalliques [Cu (II), Ni (II)] ont été criblés pour leur activités antioxydantes par méthode DPPH. L'ordre de l'activité de nettoyage est [CMC-SB1-Ni]> [CMC-SB1-Cu]> CMC-SB1 [21].

Activité antioxydante de (3E) -3 - [(2 - {(E) [1- (2,4- dihydroxyphényl) éthylidène] amino} éthyl) imino] -1-phénylbutan-1- un (DEPH2) et ses complexes métalliques [Co (II), Ni (II), Zn (II), Cu (II)] étaient examinés par la méthode DPPH et ABTS.



Où $n = 2$ pour Cu (II), Co (II) et Zn (II); $n = 3$ pour Ni (II)

Figure 6: Structure des complexes de métaux de base de Schiff [22]

Les complexes métalliques (II) ont montré une activité plus élevée que celle du Schiff libre base DEPH2. L'activité antioxydante accrue des complexes peut être attribué à l'effet attracteur d'électrons des ions métalliques qui facilite la libération d'hydrogène pour réduire le radical DPPH. L'ordre de l'activité de nettoyage est Vit. C > Cu (DEP) > Ni (DEP) = Rutine > Co (DEP) > Zn (DEP) > base de Schiff (DEPH2) et celle de l'ABTS est: BHT > DEPH2 > Cu (DEP) > Zn (DEP) > Rutine > Ni (DEP) > Co (DEP). Les échantillons de test a présenté une activité de piégeage d'inhibition modérée à plus élevée que la rutine et BHT à la concentration la plus faible (100 $\mu\text{g} / \text{mL}$) avec Cu (DEP) possédant la puissance la plus élevée ($\text{IC}_{50} = 2,11 + 1,69 \mu\text{M}$). Le amélioré l'inhibition affichée sur le radical DPPH montre que les composés sont capable de donner des électrons pour neutraliser les radicaux libres et donc, pourrait être agents thérapeutiques prometteurs pour le traitement des maladies pathologiques et les conditions causées par des radicaux excessifs ou un stress [22].

Trois bases INH Schiff ont été préparées et leur activité antioxydante a été étudiée en utilisant la méthode DPPH. Les composés ont montré une augmentation significative de l'élimination des radicales libres activités de manière dose-dépendante. INH Schiff base 1 et INH Schiff base 3 ont montré des propriétés antioxydantes considérables (Fig. 7) [23].

5-méthylpyrazine-2-carboxylate, 5-méthylpyrazine-2-carbohydrazide et une série de bases d'hydrazone Schiff ont été synthétisées et testées comme antioxydants utilisant la méthode DPPH.

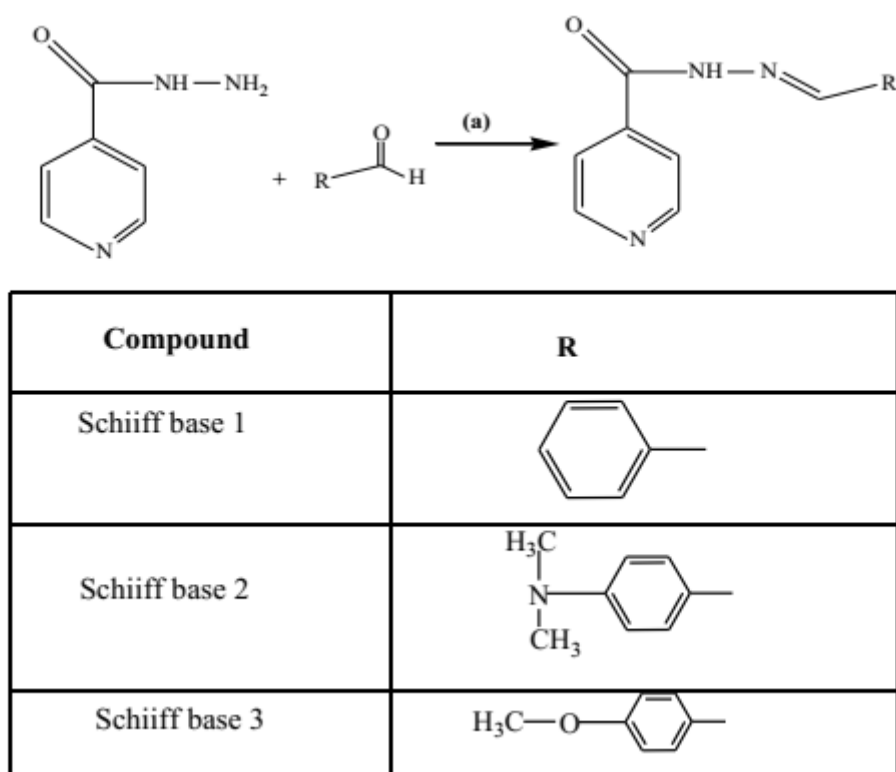


Figure 7: Schéma de synthèse [23]

Le composé le plus actif était le 5-méthylpyrazine-2- carbohydrazide (Fig. 8) mais à un niveau de concentration hautement toxique [24]. Complexes de Zn (II), Fe (II) et Mn (II) de (E)-éthyl-2- (2-hydroxy-3- méthoxybenzylidèneamino) -6-méthyl-4,5,6 tétrahydrobenzo [b] thiophène-3-carboxylate (HL) ont été synthétisés et caractérisés par analyses élémentaires, susceptibilité magnétique, conductance molaire, infrarouge, ultraviolet visible, résonance magnétique nucléaire, techniques de masse et analyses thermogravimétriques. Les propriétés antioxydantes des complexes ont été étudiées à l'aide des dosages DPPH, FRAP et ABTS.

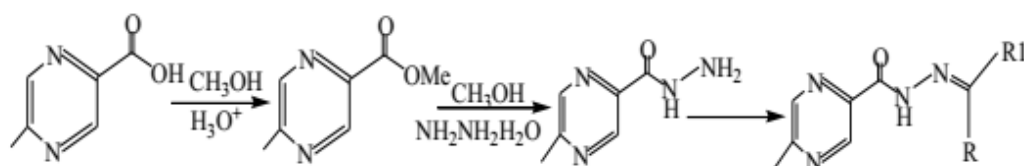


Figure 8: Méthode générale de synthèse des hydrazones [24]

et ses complexes métalliques [26] L'ordre de l'activité de piégeage est: acide ascorbique> BHA> BHT> [FeL₂] · H₂O> [Zn₂LCl₃ (H₂O)₅] · 6H₂O> L> [MnLCl (H₂O)₂] · 2H₂O en 30 µg / mL d'échantillon à tester. L'activité de piégeage des radicaux ABTS^{•+} était diminué dans l'ordre suivant: acide ascorbique> BHT> BHA> L> [MnLCl (H₂O)₂] · 2H₂O> [FeL₂] · H₂O

dans 30 µg / mL d'échantillon à tester. Zn (II) complexe n'a pas montré d'activité de piégeage des radicaux ABTS^{•+} significative.

Seul le ligand a piégé efficacement les radicaux ABTS^{•+} Réduire la puissance du ligand et de ses complexes métalliques ont été augmentés comme le standard antioxydants en augmentant la concentration dans le piégeage des FRAP. Le réduction du pouvoir des échantillons et des antioxydants standard diminué dans le ordre de BHA> BHT> Acide ascorbique> L> [FeL₂] · H₂O> [Zn₂LC₂l₃ (H₂O)₅] · 6H₂O > [MnLCl (H₂O)₂] · 2H₂O en présence d'un échantillon de test de 30 µg / mL (Fig. 9) [25].

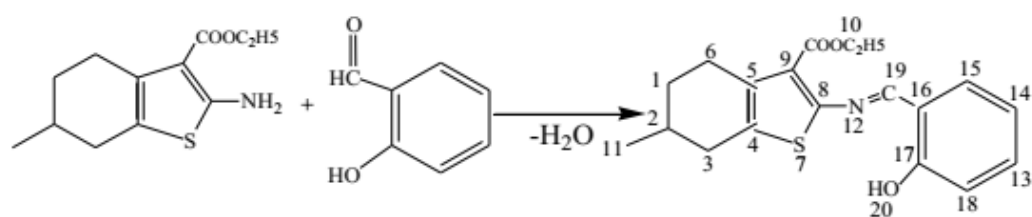
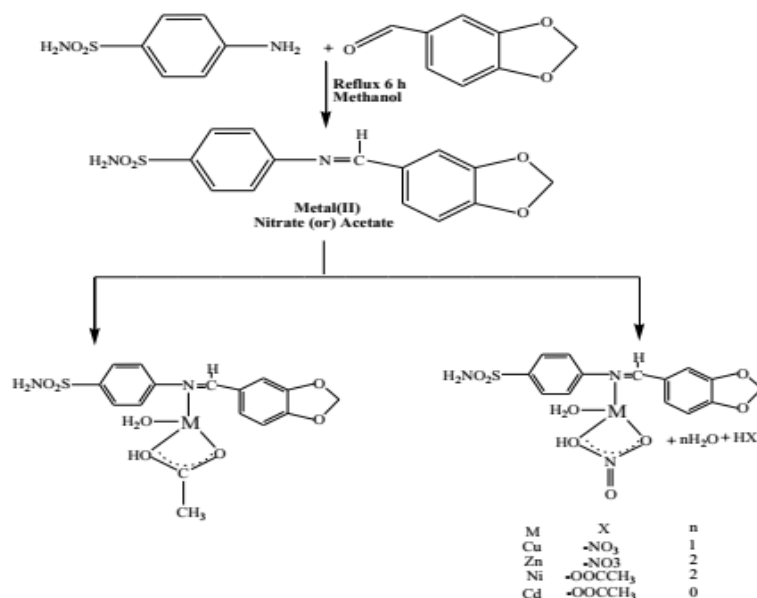


Figure 9: Schéma de synthèse du ligand [25]

4-aminobenzènesulfonamide 1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde Schiff base et sa composition métallique Fig.10 Synthèse du 4-aminobenzènesulfonamide 1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde et ses complexes métalliques [26]. Les plex ont été criblés pour leurs activités antioxydantes en utilisant la méthode DPPH.



Figur 10: Synthèse du 4-aminobenzènesulfonamide 1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde

Tous les complexes métalliques ont montré une activité antioxydante améliorée comme comparé à celui du ligand libre. L'activité antioxydante des synthétisés les composés suivent dans l'ordre $L < L-Cd < L-Ni < L-Zn < L-Cu$ [26].

capacités antioxydantes d'un nouveau ligand de base de Schiff N- (4- phénylthiazol-2-yl) - 2- (thiophén-2-yl)méthylène) hydrazinecarboxamide et ses complexes Cu (II), Co (II), Ni (II) et Zn (II) ont été évalués par DPPH méthode. Le ligand de base de Schiff et ses complexes Cu (II), Co (II) ont présenté une bonne activité antioxydante, alors que les complexes Ni (II) et Zn (II) ont montré une activité modérée. L'activité de balayage est la concentration à charge [27].

Les complexes de chlorure d'étain (II) avec divers dérivés de base de Schiff de Le 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde (HN) a été synthétisé et criblé pour leurs activités antioxydantes par méthode DPPH. Tous les complexes ont montré bonnes activités antioxydantes et activités antioxydantes élevées que leur ligands correspondants [28].

Une base de Schiff dérivée de la ciprofloxacine et de céemicarbazide et son Le complexe de cuivre (II) a été synthétisé, puis testé pour son antioxydant activités utilisant DPPH.

Le ligand de base de Schiff et son complexe de cuivre ont montré une action de piégeage des radicaux, cela peut être dû à la présence de groupes $>NH$ qui peut donner un électron ou un atome d'hydrogène à DPPH et former un radical libre stable [29].

3 - (((2-hydroxyquinolin-3-yl) méthylène) hydrazono) indolin-2 une base de Schiff (HQMHI) obtenue par condensation d'isatine monohydrazone avec 2-hydroxyquinoléine-3-carbaldéhyde et son métal les complexes de Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II), Cd (II) et Hg (II) ont été criblés pour leurs activités antioxydantes selon la méthode DPPH. Tous les complexes métalliques nettoie efficacement que le ligand montrant d'excellentes propriétés antioxydantes [30].

Bases de Schiff de sulfanilamide et de ses cuivre, zinc et cadmium complexes ont été testés comme antioxydant. Le métal cuivre et zinc complexes ont montré une puissante activité antioxydante. Alors que le métal les complexes de cadmium ont montré une activité antioxydante modérée [31]. L'activité antioxydante marquée des complexes pourrait être due à la coordination de métal avec le système cyclique condensé, augmentant sa capacité à stabiliser les électrons non appariés et, ainsi, éliminer les radicaux libres [32].

I- 1 Radical libre les propriétés Antioxydant d'un Schiff base et leur complexes métalliques :

Les radicaux libres ont été impliqués dans la causalité de plusieurs maladies à dommages oxydatifs, telles que la cirrhose du foie, l'athérosclérose, le cancer, le diabète et le vieillissement. Antioxydant fait référence à un composé qui peut inhiber l'oxydation de lipides ou d'autres molécules en empêchant l'initiation ou propagation de réactions oxydatives en chaîne et peut ainsi prévenir ou réparer les dommages causés aux cellules du corps en oxygène [33]. La production de ce radical libre pourrait entraîner la paroi cellulaire et l'ADN dommage, conduisant à des maladies chroniques, telles que les cancers et maladie cardiovasculaire, lorsqu'elle est présente à des concentrations excessives dans le système humain, car le corps pourrait ne pas être en mesure de contrôler son effet ([34], [35]). Les antioxydants à base de métaux ont récemment attiré l'attention pour leur capacité à protéger les organismes vivants et les cellules des dommages causés par le stress oxydatif ou le piégeage des radicaux libres [36]. L'activité antioxydante (antiradicalaire) d'un composé préparé synthétiquement peut être mesurée en utilisant sa capacité de récupération à piéger librement radicaux [37].

I- 1.1 Les propriétés antioxydantes de la base ligand de Schiff

❖ Composés polyphénoliques:

Gwaram et coll. (2012) ont rapporté la synthèse, antioxydant activités et structures cristallines aux rayons X des ligands de base de Schiff dérivé de la réaction de condensation de l'hydrazide gallique avec des dérivés de pyridine et d'acétophénone aux côtés de leurs inhibition de l'acétylcholinestérase et activité antioxydante.

La réaction de l'hydrazide gallique avec des hydroxyacétophénone et des analogues de pyridine sélectionnés a entraîné la précipitation des composés polyphénoliques correspondants: N- (1- (5-chloro-2-hydroxyphényl) -éthylidène) -3,4,5-trihydroxybenzohydrazide, N- (1- (5-bromo-2-hydroxyphényl) - éthylidène) -3,4,5-trihydroxybenzohydrazide, N- (1- (2- acide hydroxy-5-méthoxyphényl) -éthylidène) -3,4,5-trihydroxybenzohydrazide, 3,4,5-trihydroxybenzoïque [1-pyridyléthylidène] hydrazide et [1- (4-acétyl-pyridin-2-yl) -éthylidène] hydrazide d'acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque.

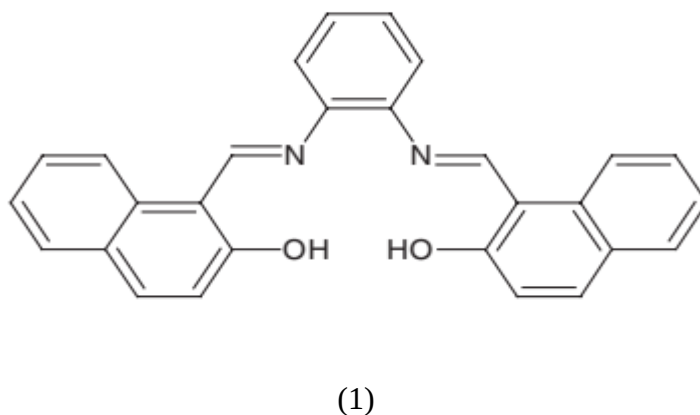
L'antioxydant réducteur de radicaux libres et de ferrique DPPH les dosages de puissance (FRAP) ont révélé que les nouveaux dérivés cétoniques des bases de Schiff dérivées de l'hydrazide gallique possèdent fortes activités antioxydantes [38].

I- 1.2 Les activités antioxydantes de base Schiff symétrique complexes minéraux:

❖ Complexes Ln (III)

L'activité de piégeage des radicaux libres DPPH * de Ln (III) complexes du type $[LnL(NO_3)_2(H_2O)_x](NO_3)$, où Ln (III) = Nd, Dy, Sm, Pr, Gd, Tb, La et Er, $x = 0$ pour Nd et Sm, 1 pour La, Gd, Pr, Nd et Dy, et 2 pour Tb, préparé à partir de la condensation de 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde avec o-phénylènediamine dans un rapport molaire de 2: 1 **(1)** [39] a été signalée. Il a été observé que l'activité antioxydante des complexes Ln (III) sur DPPH * dépend de la concentration et possède une activité plus élevée que celle de le ligand libre L. En outre, il a été constaté que Dy (III) et Tb (III) les complexes affichent les activités de récupération les plus élevées, alors que les complexes La (III) et Pr (III) affichent les plus faibles activités, qui pourraient être dues à l'effet de taille ionique, indiquant que l'activité de piégeage du DPPH * des complexes Ln (III) dépend de l'ion métallique central [39] .

Le ligand de base de Schiff N- (2-hydroxylacétophénone) -3-oxapentane-1,5-diamine (HL) et son complexe Ni du type $[Ni_2(L)_2(NO_3)_2]$ ont été synthétisés et évalués pour les propriétés d'antioxydation et de liaison à l'ADN. Le taux de suppression du radical OH a augmenté avec l'augmentation de la concentration du complexe [40] .



Figur 11: Structure de la complexes Ln (III).

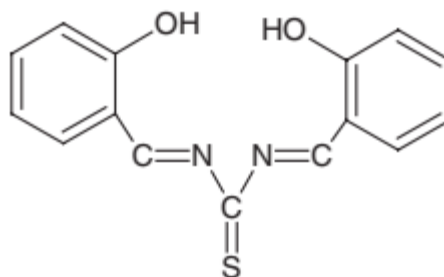
❖ Les homonucléaires et complexes hétéro nucléaires

L'efficacité antioxydante des homonucléaires et complexes hétéro nucléaires Cu (II) et Ni (II) de nouveau type oxime les ligands ont été déterminés par DPPH * et le radical super oxyde activités de récupération. Les valeurs IC₅₀ obtenues suggèrent que composés à des médicaments potentiels pour éliminer les radicaux [41]. En outre, les activités antimicrobiennes contre plusieurs micro-organismes pathogènes et la liaison à l'ADN les propriétés par spectroscopie UV-vis ont été étudiées. Dans termes de MIC (µg / µl), il a été observé que les complexes possèdent des propriétés antimicrobiennes modérées et Cela peut être lié À l'ADN en plaçant une intercalation, respectivement [41] . Reddy et coll. (2012) ont rapporté l'activité antioxydante du bimétallique Cu (II), Co (II), Ni (II), Zn (II), et complexes U (VI) avec stoechiométrie générale [H₂L M (X₂) (H₂O)₂] [où X = chlorure / sulfate, H₂L = téraphthalaldéhyde bis (thiosemicarbazone)]. L'activité in vitro des composés par le piégeage des radicaux hydroxyles, DPPH, NO et les méthodes de réduction de puissance ont été examinées.

La base de Schiff N, N'-bis (salicylidène) thiourée (HS) 2T (**2**) (Figure 11) et ses complexes Cu (II), Ni (II) et Zn (II) ont été préparés par X inde et al. (1996). La caractérisation les résultats ont révélé que la base de Schiff se comporte comme un ligand quadridenté attaché aux ions métalliques à travers le atomes d'oxygène phénol et d'azote imino (c'est-à-dire décalé en bleu) et donc impact sur le système de conjugaison carde la ligature entre les ligands et les ions métalliques [42]. L'activité biologique et l'effet piègeur sur les radicaux super oxydes par la méthode Pyrogallol NBT et l'empoisonnement d'*Oncomelania hupensis* par le des méthodes de trempage et de pulvérisation testées sur les composés synthétisés ont été signalées. Les tests ont révélé que les composés ont également un fort effet poison sur *O. hupensis* en tant que radicaux libres de super oxyde piègeurs [42].

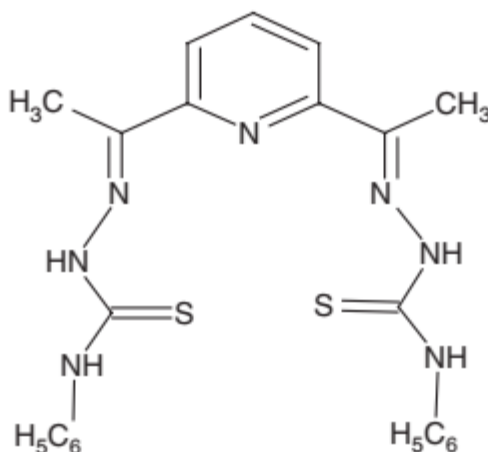
Rao et coll. (2010) ont rapporté la synthèse, la caractérisation spectroscopique et l'activité antioxydante du Cu (II) et complexes Ni (II) du ligand 2,6-diacétylpyridine bis (4-phényl-3-thiosemicarbazone) (**3**). Le ligand libre et ses complexes métalliques ont été testés pour l'activité d'inhibition antioxydante in vitro du radical DPPH * libre et de la peroxydation lipidique induite par le fer en utilisant un homogénat de cerveau de rat, et le ligand a montré une bonne activité dans le piégeage de DPPH * et la peroxydation lipidique induite par les ions ferriques que le métal complexes sans activité [43] . La synthèse et les propriétés antioxydantes du complexe quercétine-Tb (II) utilisant les méthodes DPPH, ABTS et FRAP ont révélé que la chélation des ions métalliques par la quercétine diminue le potentiel redox du complexe

quercétine-métal, alors que L'ion Tb (III) déforme les propriétés chimiques de la quercétine [44] .



(2)

Figure 12: Structure de la base de Schiff N, N'-bis (salicylidène) thiourée (HS) 2T



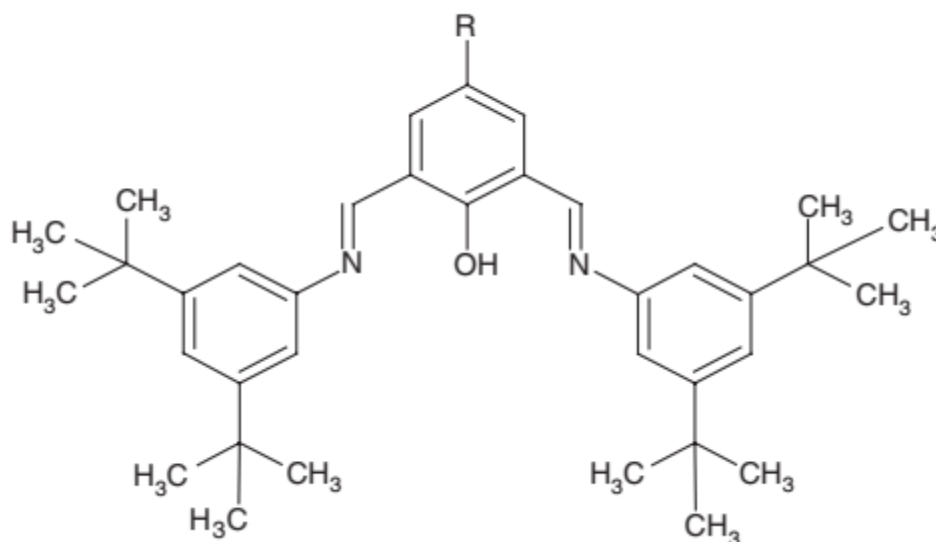
(3)

Figure 13: Ligand 2,6-diacétylpyridine bis (4-phényl-3-thiosemicarbazone).

Ceyhan et coll. (2011) ont rapporté la synthèse, caractérisation et activités antimicrobiennes et antioxydantes des ligands de base de Schiff 4,4' - {(2-hydroxy-5-isopropylbenzène-1,3-diyl) bis [méthylidènenitrilo]} - bis (2,6-di-tert-butylphénol) (HL₁), 4,4' - {(2-hydroxy-5-tertbutylbenzène-1,3- diyl) bis [méthylidènenitrilo]} bis (2,6-di-tert-butylphénol) (HL₂) (Figure 13) (4) et leurs complexes de métaux de transition Cu (II), Co (II), Ni (II), Pd (II) et Ru (III). L'antioxydant propriétés des ligands de base de Schiff ont été évaluées dans un série de tests in vitro: piégeage des radicaux libres DPPH * et réduire l'activité de puissance des systèmes non enzymatiques générés par un radical anion superoxyde [45] . Le les ligands de

base de Schiff à encombrement stérique (HL_1 et HL_2) sont piègeurs de radicaux libres et peuvent réduire les effets des dommages causés par les radicaux libres sur le corps humain.

Les activités de piégeage des radicaux DPPH de Cu (II), Complexes Ni (II) et VO (II) avec la base de Schiff 4,4'-bis - ({2- [(2-hydroxy-phénylimino) -méthyl] -benzylidène} -amino) –



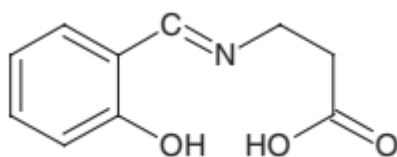
(4)

Figure 14: Structure des ligands (HL_1 , R = 4-isopropyle (HL_1) et 4-tert-butyle (HL_2)).

biphényl-3,3'-diol dérivé de la condensation de 3,3'-dihydroxybenzidine, o-phthalaldéhyde (OPA) et Le 2-aminophénol a montré que le ligand libre négligeable L'activité DPPH pourrait être considérablement améliorée lors de la complexation avec des ions métalliques [46]

❖ Complexes de minéraux :

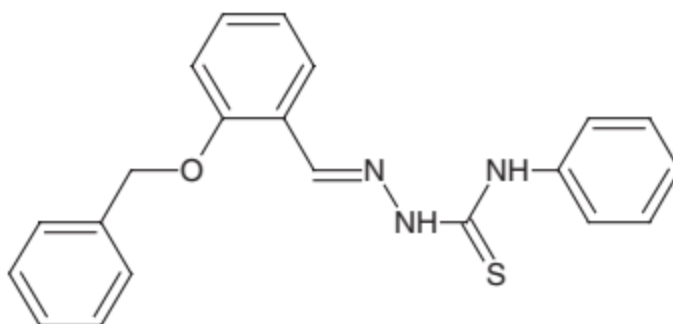
Zn (II) et rayons X monocristallins de complexes de Cu (II) impliquant une base de Schiff donneur O, N, O'-tridentate N-salicylidène- β -alanine (2-) (5) dérivée du salicylaldéhyde et La β -alanine a été rapportée par Vanco et al. (2008). Tout complexes ont été évalués en utilisant l'antipéroxy nitrite test d'activité et modèle de diabète induit par l'alloxane. Le des activités antioxydantes et antidiabétiques significatives ont été trouvé pour les complexes Cu (II), alors qu'aucune activité biologique significative n'a été révélée pour le complexe Zn (II). Il a été établi que les complexes de Cu (II) de cette étude pourraient agir comme compléments nutritionnels avec des activités biologiques pertinentes dans la prévention des maladies liées à la progression du stress oxydatif [47] .



(5)

Figure 15: Base de Schiff donneur O, N, O'-tridentate N-salicylidène- β -alanine (2-).

Les complexes de ligand benzyloxybenzaldéhyde-4-phényl-3-thiosemicarbazone **(6)** dérivés du benzyloxybenzaldéhyde et du 4-phényl-3-thiosemicarbazide avec des chlorures de Cu (II) et Ni (II) ont été préparés et criblé pour la réduction des radicaux libres DPPH * et l'inhibition de la peroxydation lipidique induite par Fe (III) à une concentration de 100 μ m [48] . Le libre ligand a montré une bonne activité dans le piégeage de la DPPH * (42%) et la peroxydation des lipides induite par les ions ferriques (60%) par rapport à l' α -tocophérol antioxydant standard, alors que Les complexes Cu (II) et Ni (II) ne possèdent aucune activité contre DPPH * piégeant et peroxydation lipidique induite par les ions ferriques [48] L'activité antioxydante des complexes Cu (II) et Co (II) de 4-alkyl-isocoumarine- L'acide 3-carboxylique et la 4-alkyl-3-aryl-isocoumarine ont présentait une activité biologique plus élevée que les ligands correspondants [49] . Panhwar et Memon (2014) ont rapporté la caractérisation et l'antioxydant étude du complexe Cr (III) -Morin. Le complexe a été trouvé à présentent un pouvoir antioxydant plus élevé que le morin, tel qu'évalué à l'aide des méthodes DPPH * et FRAP [50]



(6)

Figure 16: Les complexes de ligand benzyloxybenzaldéhyde-4-phényl-3-thiosemicarbazone

Al-Amiery et coll. (2012) ont rapporté (E) -2- (3- (2-imino- 1-méthylimidazolidin-4-ylidène) -1-méthylguanidino) - acide acétique et ses nouveaux Cr (III), Co (II), Ni (II) et Cu (II) les complexes sont dérivés de la base de Schiff. Les propriétés structurales des composés

nouvellement synthétisés ont été évaluées à l'aide de différentes méthodes spectroscopiques. Tout métal complexes présentaient une géométrie octaédrique, à l'exception du chélate de Ni (II) avec un motif carré-plan. L'activité de piégeage des radicaux libres des complexes de ligands et de métaux a été déterminée par la méthode DPPH et tous les composés ont montré un inhibiteur radical libre de la DPPH activités [51]. Selon Al-Amiery (2012), la capacité de piégeage des radicaux libres du métal complexes de chlorures de Cu (II), Co (II) et Ni (II) avec f- (Z) - 2- (pyrrolidin-2-ylidène) hydrazinecarbothioamide ont été évalués par leur interaction avec le stable free radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle, et tous les composés ont montré des activités antioxydantes prometteuses. Le synthétisé des complexes métalliques ont également été testés contre certains types de champignons et se sont avérés avoir des activités antifongiques significatives. Les calculs de l'orbitale moléculaire ont donné une description détaillée des orbitales, y compris les modèles modaux, les caractéristiques spatiales et les contributions des atomes individuels[51].

Une formule générale de type $M(H_3L)$ a été rapportée pour la synthèse de complexes $M = Cu(II), Ni(II)$ et $Zn(II)$ avec un nouveau ligand, la naringénine-2-hydroxybenzoyl hydrazine (H_5L), par condensation de la naringénine avec 2-hydroxybenzoyl hydrazine.

Les activités antioxydantes in vitro du ligand libre et des complexes métalliques ont été obtenus contre le super oxyde et hydroxyle et se sont avérés posséder une activité antioxydante puissante et une meilleure activité antioxydante que les normes, telles que la vitamine C et le mannitol. L'ordre du rapport de suppression pour HO^* est $H_5L > Zn(H_3L) > Ni(H_3L)$ à différentes concentrations. En particulier, le complexe $Cu(II)$ a montré une excellente activité sur le radical super oxyde.

Références

- [1] R. Sreekala and K. K. Yussuff, *Chem. Abstr.*, **1999**, *130*, 115551.
- [2] C. M. Da Silva, D.L. Da Silva, L. V. Modolo, R. B. Alves, M. A. de Resende, C. V. Martins and B. A. de Fatima, *J. Adv. Research*, **2011**, *2*, 1.
- [3] K. V. Sashidhara, J. N. Rosaiah, G. Bhatia and J. K. Saxena, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 2592.
- [4] R. R. Khojasteh, *Journal of Applied Chemical Research*, **2017**, *11*, 63-70.
- [5] Y.F. Li and L. Zai-Qun., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2011**, *44*, 158
- [6] H. Chabane, M. Messarah and M. Liacha, *Der Pharma Chemica*, **2016**, *8*, 20-26.
- [7] P. Arulpriya, P. Lalitha, S. Hemalatha, In vitro antioxidant testing of the extracts of Samaneasaman, *Merr. Der. Chem. Sin.* *1* (2010) 73-79.
- [8] A.Y. Wageeh, A.R. Noorsaadah, S. Omar, A. Azhar, B.A.H. Sharifah, et al, Rational design and synthesis of new, high efficiency, multipotent Schiff Base-1,2,4-triazole antioxidants bearing butylated hydroxytoluene moieties, *Molecules* *21* (2016) 847.
- [9] O.P. Sharma, T.K. Bhat, DPPH antioxidant assay revisited, *Food. Chem.* *113* (2009) 1202-1205.
- [10] R. Amorati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G. Pedulli, Antioxidant activity of obisphenols: the role of intramolecular hydrogen bonding, *J. Org. Chem.* *68* (2003) 5198-5204.
- [11] Z.Q. Liu, D. Wu, How many peroxy radicals can be scavenged by hydroxylsubstituted Schiff bases in the oxidation of linoleic acid? , *J. Phys. Org. Chem.* *22* (2009) 308-312.
- [12] G. Dehghan, Z. Khoshkam, Tin(II)–quercetin complex: synthesis, spectral characterisation and antioxidant activity, *Food. Chem.* *131* (2012) 422-426
- [13] Y. Li, Z.Y. Yang, J.C. Wu, Synthesis, crystal structures, biological activities and fluorescence studies of transition metal complexes with 3-carbaldehyde chromone thiosemicarbazone, *Eur. J. Med. Chem.* *45* (2010) 5692-5701.
- [14] H. Qi-Meige, F. Yan, Y. Xiao-Qiang, H. Dong-Cheng, L. Jia-Cheng, Synthesis, characterization, antioxidant and antimicrobial activities of a bidentate Schiff base ligand and its metal complexes, *Polyhedron*, *109* (2016) 75-80.
- [15] Ü. Yasemin, Ç. Fatih, D. Esra, B. Burak, S. Kemal, Synthesis of new bis-triazole compounds including Schiff bases and enzyme inhibition and antioxidant activities, *J. Med. Chem.* *1* (2016) 1-5.

- [16] S. Chimatahalli, Karthik, M. Lingappa, N. Shivashankarapp, M. Puttaswamappa, et al, Schiff bases of 4-(methylthio)benzaldehydes: Synthesis, characterization, antibacterial, antioxidant and cytotoxicity Studies, *Curr. Chem. Lett.* 5 (2016) 71-82.
- [17] L. Mallesha, K. Mohana, B. Veeresh, Synthesis and biological activities of Schiff bases of gabapentin with different aldehydes and ketones: a structure-activity relationship study, *Med. Chem. Res.* 21 (2012) 1-9.
- [18] G.S. Priyadarshini, R. Namitha, D. Mageswari, G. Selvi, Synthesis characterization and antioxidant activity of Ni(II) and Co(II) quinoline Schiff base, *Int. J. Inno. Res. Sci. Engg. Technol.* 5 (2016) 101-106.
- [19] S.L. Sundaramurthy, G. Kannappan, Synthesis, characterization and biological studies of tridentate amino acid (L-tryptophan) Schiff base transition metal complexes, *J. Chem. Pharm. Res.* 8 (2016) 668-674.
- [20]** V.S. Mastan, M.S. Dastageer, Synthesis, Spectroscopic studies and biological activities of Copper (II) and Nickel (II) Schiff base complexes, *Int. J. Front. Sci. Technol.* 4 (2016) 1-16.
- [21] P.E. Ikechukwu, A.A. Peter, Synthesis, characterization and biological studies of metal(II) complexes of (3e)-3-[(2-{(e)-[1-(2,4-dihydroxyphenyl) ethylidene]amino}ethyl)imino]-1-phenylbutan-1-one Schiff base, *Molecules* 20 (2015) 9788-9802.
- [22] P.M. Shan, B. Namsheer, H. Jyoti, T. Beena, K.S. Mithun, Evaluation of analgesic and anti-oxidant activities of Schiff bases, *Eur. J. Phar. Med. Res.* 3 (2016) 418-424.
- [23] M. Ahmed, H. Shahid, N.T. Muhammad, I. Muhammad, A. Muhammad, et al, Synthesis, characterization and biological evaluation of some 5-methylpyrazine carbohydrazide based hydrazones, *Pak. J. Pharm. Sci.* 29 (2016) 811-817.
- [24] T. Nevin, B. Ercan, Ç. Naki, B. Kenan, Investigation of synthesis, structural characterization, antioxidant activities and thermal properties of Zn(II), Fe(II) and Mn(II) complexes with thiophene-carboxylate ligand, *J. Chem. Biochem.* 3 (2015) 13-29.
- [25] J.M. Anandakumaran, L. Sundararajan, T. Jeyakumar, N.U. Mohammad, Transition metal complexes of 4-aminobenzenesulfonamide 1,3-benzodioxole-

5- carbaldehyde: synthesis, characterization and biological activities, J. Am. Chem. Sci. 11 (2016) 1-14.

[26] B.H.M. Mruthyunjayaswamy, G.Y. Nagesh, M. Ramesh, B. Priyanka, B. Heena, Synthesis, characterization and antioxidant activity of Schiff base ligand and its metal complexes containing thiazole moiety, Der. Pharm. Chem. 7 (2015) 556-562.

[27] Neelofar, A. Nauman, A. Shabir, M.A. Naser, U. Riaz, et al, Synthesis and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of Schiff base tin (II) complexes, Trop. J. Pharm. Res. 15 (2016) 2693-2700.

[28] K. Hariprasath, I. Sudheer babu, Synthesis and pharmacological screening of Schiff's base metal complexes of sulphanilamide, Asian J. Pharm. Anal. Med. Chem. 2 (2014) 119-126.

[29] K. Richa, S. Brajraj, S. Swati, N. Kumari, K. Sunanda, Mandal, et al, Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of copper (II) complex with ciprofloxacin antibiotic, World J. Pharm. Sci. 4 (2015) 696-707.

[30] K. Siddappa, N.S. Mayana, Synthesis, spectroscopic investigation and biological evaluation of some transition metal complexes of a 3-(((2-hydroxyquinolin-3-yl) methylene) hydrazono) indolin-2-one, Int. J. Pharm. Bio. Sci. 5 (2014) 162-174.

[31] R.Y. Subba, B. Prathima, S. Adinarayana, S. Madhavi, R.A. Varada, Complexes of Cu(II) and Ni(II) with Bis(phenylthiosemicarbazone): synthesis, spectral, EPR and in vitro-antibacterial and antioxidant activity, J. Chinese Chem. Soc. 57 (2012) 677-682.

[32] K.V. Sashidhara, A. Kumar, G. Bhatia, M.M. Khan, A.K. Khanna, et al, Antidyslipidemic and antioxidative activities of 8-hydroxyquinoline derived novel keto-enamine Schiff's bases, Euro. J. Med. Chem. 44 (2009) 1813-181.

[33] Tachakittirungrod, S., Okonogi, S., & Chowwanapoonpohn, S. (2007). Study on antioxidant activity of certain plants in Thailand: Mechanism of antioxidant action of guava leaf extract. *Food chemistry*, 103(2), 381-388.

[34] Gülçin, İ., Oktay, M., Kırıcı, E., & Küfrevioğlu, Ö. İ. (2003). Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. *Food chemistry*, 83(3), 371-382.

- [35] Fernandez, J. A., Adolphsen, C., Akay, A. N., Aksakal, H., Albacete, J. L., Alekhin, S., ... & Armesto, N. (2012). A large hadron electron collider at cernreport on the physics and design concepts for machine and detector. *Journal of Physics G: Nuclear and Particle Physics*, 39(7), 075001.
- [36] Tetteh, G., Khan, A. S., Delaine-Smith, R. M., Reilly, G. C., & Rehman, I. U. (2014). Electrospun polyurethane/hydroxyapatite bioactive Scaffolds for bone tissue engineering: The role of solvent and hydroxyapatite particles. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 39, 95-110.
- [37] Wild, P., Farhan, H., McEwan, D. G., Wagner, S., Rogov, V. V., Brady, N. R., ... & Dötsch, V. (2011). Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. *Science*, 333(6039), 228-233.
- [38] Hajrezaie, M., Golbabapour, S., Hassandarvish, P., Gwaram, N. S., Hadi, A. H. A., Ali, H. M., ... & Abdulla, M. A. (2012). Acute toxicity and gastroprotection studies of a new schiff base derived copper (II) complex against ethanol-induced acute gastric lesions in rats. *PloS one*, 7(12), e51537.
- [39] Raimona Zadry, H., Dawal, S. Z. M., & Taha, Z. (2011). The relation between upper limb muscle and brain activity in two precision levels of repetitive light tasks. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*, 17(4), 373-384.
- [40] Wu, H., D'Alessio, A. C., Ito, S., Wang, Z., Cui, K., Zhao, K., ... & Zhang, Y. (2011). Genome-wide analysis of 5-hydroxymethylcytosine distribution reveals its dual function in transcriptional regulation in mouse embryonic stem cells. *Genes & development*, 25(7), 679-684.
- [41] Kahraman, H. T., Sagioglu, S., & Colak, I. (2010, October). Development of adaptive and intelligent web-based educational systems. In *2010 4th International Conference on Application of Information and Communication Technologies* (pp. 1-5). IEEE
- [42] Sun, X., Chen, Q. C., & Jen, P. H. S. (1996). Corticofugal control of central auditory sensitivity in the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *Neuroscience letters*, 212(2), 131-134.
- [43] Garg, D., Patterson, M., Hager, W. W., Rao, A. V., Benson, D. A., & Huntington, G. T. (2010). A unified framework for the numerical solution of optimal control problems using pseudospectral methods. *Automatica*, 46(11), 1843-1851.

- [44] Eskandani, M., Hamishehkar, H., & Dolatabadi, J. E. N. (2014). Cytotoxicity and DNA damage properties of tert-butylhydroquinone (TBHQ) food additive. *Food chemistry*, 153, 315-320.
- [45] Uyarel, H., Ergelen, M., Cicek, G., Kaya, M. G., Ayhan, E., Turkkan, C., ... & Yesilcimen, K. (2011). Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coronary artery disease*, 22(3), 138-144.
- [46] Han, K., Milosevic, M., Fyles, A., Pintilie, M., & Viswanathan, A. N. (2013). Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 87(1), 111-119.
- [47] Vančo, J., Marek, J., Trávníček, Z., Račanská, E., Muselík, J., & Švajlenová, O. G. (2008). Synthesis, structural characterization, antiradical and antidiabetic activities of copper (II) and zinc (II) Schiff base complexes derived from salicylaldehyde and β -alanine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102(4), 595-605.
- [48] Labropoulos, N., Nandivada, P., & Bekelis, K. (2010). Prevalence and impact of the subclavian steal syndrome. *Annals of surgery*, 252(1), 166-170.
- [49] Rajeshirke, M., Shah, R., Yadav, P., & Purohit, N. V. (2012). Synthesis and antioxidant activity of metal (II) complexes of isocoumarin derivatives. *Der Pharm. Sin*, 3(2), 239-248
- [50] Panhwar, Q. K., & Memon, S. (2014). Synthesis of Cr (III)-morin complex: Characterization and antioxidant study. *The Scientific World Journal*, 2014.
- [51] Al-Amiery, A. A., Kadhum, A. A. H., & Mohamad, A. B. (2012). Antifungal activities of new coumarins. *Molecules*, 17(5), 5713-5723.

Liste de figure

Titre	la Page
Figure 1: Structures chimiques des bases de Schiff ayant une activité anti-oxydante	50
Figure 2: Structures chimiques des dérivés 2-hydroxy-bases de Schiff benzothiazolinoniques ayant une activité anti-oxydante	51
Figure 3: Conception rationnelle des bases-1,2,4-triazoles de Schiff portant des groupements BHT	52
Figure 4: Schéma de synthèse pour la formation de 4-amino-3 - ((3,5-di-tert-butyl-4- hydroxybenzylthio) méthyl) -1H-1,2,4-triazole-5 (4H) -thione (1)	53
Figure 5: Voie synthétique pour la préparation des composés 3-4 (a-d)	55
Figure 6: Structure des complexes de métaux de base de Schiff	57
Figure 7: Schéma de synthèse	58
Figure 8: Méthode générale de synthèse des hydrazones	58
Figure 9: Schéma de synthèse du ligand	59
Figur 10: Synthèse du 4-aminobenzènesulfonamide 1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde	59
Figur 11: Structure de la complexes Ln (III).	62
Figure 12: Structure de la base de Schiff N, N'-bis (salicylidène) thiourée (HS) 2T	64
Figure 13: Ligand 2,6-diacétylpyridine bis (4-phényl-3-thiosemicarbazone).	64
Figure 14: Structure des ligands (HL ₁ , R = 4-isopropyle (HL ₁) et 4-tert-butyle (HL ₂).	65
Figure 15: Base de Schiff donneur O, N, O'-tridentate N-salicylidène- β-alanine (2-).	66
Figure 16: Les complexes de ligand benzyloxybenzaldéhyde-4-phényl-3-thiosemicarbazone	66

CONCLUSION

CONCLUSION

Le travail que nous avons réalisé s'inscrit dans le cadre l'investigation et l'exploration de l'activité antioxydante des bases de Schiff. Nous nous sommes concentrés dans ce travail sur la détermination de l'efficacité des bases de Schiff en tant qu'antioxydants, à travers l'exploration d'un certain nombre d'études antérieures, basées sur le test de l'efficacité d'un ensemble de ces bases de Schiff en tant qu'antioxydants, en particulier les Bases de Schiff dérivées de l'aldéhyde salicylique.

Les antioxydants sont des produits chimiques dont le but principal est d'éliminer l'effet des oxydants ou des radicaux libres dans le corps humain. Nous rapportons dans le temps les méthodes des tests de ces composés au sein des laboratoires de recherche notamment selon plusieurs tests, à savoir: DPPH; FRAP; ORAC; TRAP

La plupart des études précédentes indiquent que les bases de Schiff ont une propriété antioxydante efficace, en particulier l'utilisant le test DPPH, où la valeur des composés IC50 était proche des résultats du composé de référence, et en général, l'acide ascorbique est utilisé comme antioxydant comme référence, l'efficacité et la variété de cette activité sont dues à la composition La chimie et la structure de ces composés d'une part, et leur concentration d'autre part.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ