

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF – M'SILA

FACULTE : Des Sciences
DEPARTEMENT : De Chimie
N° :



DOMAINE : Sciences de la matière
FILIERE : Chimie
OPTION : Chimie Organique

Mémoire de Master

Présenté par :

- **Dahmani Welid Abdelhai**
- **Aniba Hakim**

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

Intitulé

**Synthèse et caractérisation de nouveaux composés
bases de Schiff polyphénoliques et tetradentates à
pont soufré et évaluation de leurs pouvoir antioxydant**

Soutenu le :24/06/2024

Devant le jury composé de :

PRESIDENT : Zerrouki Sarra
EXAMINATEURS : Sahki Feriel
RAPPORTEUR : Kheniche Abdelhakim

Année universitaire: 2023 /2024

REMERCIEMENT

Tout d'abord je tiens à remercier **ALLAH** le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme ma formation et pourvoir réaliser ce travail de recherche.

Nos remerciements vont à nos parents Pour avoir toujours poussé dans nos études de nous avoir transmis les bonnes valeurs.

Tout d'abord, nous voudrions exprimer notre remerciement les plus sincères à notre promoteur **Dr Kheniche Abdelhakim**, pour notre avoir guidé pour la réalisation de cette étude et le soutien scientifique et moral.

Nos vifs remerciements iront aux membres de jury **Dr Zerrouki Sarra**, et **Dr Sahki Ferial**, qui nous feront l'honneur de juger notre travail.

Nous tenons également à remercier à notre collègues de chimie pour les sympathiques moments qu'on a passé ensemble.

DEDICACE

A mes chers parents

Quoi que je dise ou que je fasse, je n'arrivai jamais à vous remercier comme il se doit. C'est grâce à vos encouragements, vos bienveillances et votre présence à mes côtés, que j'ai réussi ce respectueux parcours.

Je souhaite que vous soyez fière de moi, et que j'ai pu répondre aux espoirs que vous avez fondé en moi.

A mes chers frères

Merci pour vos soutiens moral, vos confiances et vos conseils précieux, qui m'ont aidé dans les moments difficiles.

Je vous souhaite le bonheur et la réussite dans vos vies.

A toute ma famille et mes amis

À travers ses lignes je ne peux pas vous décrire tous mes sentiments d'amour, le seul mot que je peux dire est merci, vraiment merci beaucoup à toute personne qui a contribué à la réalisation de ce mémoire

Dahmani

Welid

Abdelhaï

DEDICACE

Je dédie ce modeste travaille en premier a la lumière de ma vie qui est ma très chère mère qui a su croire en moi dans les bons et surtout les mauvais moments.

Je dédie ce modeste travaille à mon très cher père
san

-Je dédie ce modeste travaille à mes frères

-je dédie ce modeste travaille à mes amis

Aniba

Hakim

الملخص

في هذا العمل، قمنا بتخضير مركبات جديدة تعتمد على قواعد شيفف والتي تحتوي على أربع مجموعات هيدروكسيل. تم تثبيت إحدى هذه المجموعات في الموضع (2) بالنسبة لمجموعة لأزوميثين، بينما تقع المجموعتان الأخريان في الموضع (5). كما قمنا بتغيير الجسر من الكبريتيد إلى ثنائي الكبريتيد، مما أدى إلى الحصول على مردودية وفعالية جيدة. تم تشخيص هذه المركبات باستخدام طرق طيفية مختلفة مثل التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR)، التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي النووي للبروتون ($^1\text{H NMR}$)، والتحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية والمرئية (UV-Vis) بالإضافة إلى ذلك، قمنا بتقييم النشاط المضاد للأكسدة باستعمال طرق تثبيط الجذور الحرة DPPH^{\bullet} . Et لهذه المركبات المحضرة ومقارنتها ببعضها البعض. تشير النتائج الطيفية إلى وجود مجموعة (C=N) كدليل على تشكيل قاعدة شيفف وكذلك مجموعة الهيدروكسيل (-OH)، وتم تأكيد النقاء البنوي لهذه المركبات. أظهرت نتائج تقييم النشاط المضاد للأكسدة أن هذه المركبات تمتلك قدرة فعالة على تثبيط الجذور الحرة. على سبيل المثال، أظهرت المركبات 5-DPS و 5-DPSS نسب تثبيط DPPH قدرها 94.43% و 93% على التوالي عند تركيز 200 ميكروغرام/مل. كما أظهرت المركبات نفسها قدرة تثبيط ABTS بنسبة 86-94% و IC_{50} من 1.95 ميكروغرام/مل و 2.64 ميكروغرام/مل على التوالي.

الكلمات المفتاحية: قاعدة شيفف، مضادات الأكسدة، طرق طيفية، تفاعل التكتيف، الجذور الحرة

Abstract

In this work, we synthesized new compounds based on Schiff bases containing four hydroxyl groups. One of these groups is fixed at position (2) relative to the azomethine group, while the other two are located at position (5). We also altered the bridge from sulfide to disulfide, which resulted in good yields and high effectiveness. These compounds were characterized using various spectral methods such as infrared spectroscopy (FTIR), proton nuclear magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H NMR}$), and UV-visible spectroscopy (UV-Vis). Additionally, we evaluated the antioxidant activity using DPPH^{\bullet} and ABTS^{\bullet} free radical scavenging methods. Spectral results indicated the presence of the (C=N) group as evidence of Schiff base formation as well as the hydroxyl group (-OH), and the structural purity of these compounds was confirmed. The antioxidant activity evaluation results showed that these compounds possess effective free radical scavenging abilities. For example, the compounds 5-DPS and 5-DPSS exhibited DPPH inhibition rates of 94.43% and 93% respectively at a concentration of 200 $\mu\text{g/ml}$. Similarly, the same compounds showed ABTS inhibition capacities with percentages ranging from 86% to 94% and IC_{50} values of 1.95 $\mu\text{g/ml}$ and 2.64 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

Résumé

Dans ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux composés basés sur des bases de Schiff contenant quatre groupes hydroxyle. L'un de ces groupes est fixé en position (2) par rapport au groupe azométhine, tandis que les deux autres sont situés en position (5). Nous avons également modifié le pont de sulfure à disulfure, ce qui a conduit à de bons rendements et à une efficacité accrue. Ces composés ont été caractérisés en utilisant différentes méthodes spectrales telles que la spectroscopie infrarouge (FTIR), la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton (^1H NMR) et la spectroscopie UV-visible (UV-Vis). De plus, nous avons évalué l'activité antioxydante en utilisant les méthodes de piégeage des radicaux libres *DPPH* $^{\bullet}$ et *ABTS* $^{\bullet}$. Les résultats spectroscopiques indiquent la présence du groupe (C=N) comme preuve de la formation de la base de Schiff ainsi que du groupe hydroxyle (-OH), et la pureté structurale de ces composés a été confirmée. Les résultats de l'évaluation de l'activité antioxydante ont montré que ces composés possèdent une capacité efficace à inhiber les radicaux libres. Par exemple, les composés 5-DPS et 5-DPSS ont montré des taux d'inhibition de *DPPH* de 94,43% et 93% respectivement à une concentration de 200 $\mu\text{g/ml}$. De même, les mêmes composés ont montré des capacités d'inhibition de l'*ABTS* avec des pourcentages allant de 86 à 94% et des valeurs d' IC_{50} de 1,95 $\mu\text{g/ml}$ et 2,64 $\mu\text{g/ml}$ respectivement.

Mots-clés : base de Schiff, antioxydants, méthodes spectrales, réaction de condensation, radicaux libres

Liste des Tableaux

Tableau 1 Réactifs utilisés	20
Tableau 2 : Solvants utilisés	20
Tableau 3 : Nom selen l'UPAC des produits obtenus	28
Tableau 4 : Propriétés physiques et analytiques des produits obtenus	28
Tableau 5 : déplacement chimique de différent type de protons dans les cinq inhibiteurs	32
Tableau 6 : Valeurs de bandes de vibration caractéristiques des bases de Schiff synthétisés.....	31
Tableau 7 : Valeurs de principales bandes d'absorption du spectre UV-vis des bases de Schiff dans le DMF.....	34
Tableau 8 : La valeur de l'IC50 du test DPPH et ABTS des produits.....	35

Liste des figures

Figure 1 : Réaction générale de la formation d'une base de Schiff	1
Figure 2 : mécanisme réactionnelle de formation de base de schiff	2
Figure 3 : Aldimine primaire.....	4
Figure 4 : Aldimine secondaire.....	4
Figure 5 : Cétimine primaire.....	4
Figure 6 : Cétimine secondaire.....	5
Figure 7 : Base de Schiff monodentate.....	5
Figure 8 : Base de Schiff bidentate	6
Figure 9 : Bases de Schiff tridentate	6
Figure 10 : Bases de Schiff tétradentate.....	7
Figure 11 : Bases de Schiff pentadentate	7
Figure 12 : a) Synthèse des bases de Schiff à partir d'amines ; et b) Synthèse des bases de Schiff à partir d'amines et d'alcools [50,51].....	13
Figure 13 : Synthèse des cétimines par réaction des cétones avec des amines (adapté de la référence [54]).....	14
Figure 14 : Réaction des sels de calcium d'amines primaires avec des cétones aromatiques pour la synthèse d'imines. B) Oxydation des amines métalliques par le 2-bromoanisole pour la synthèse d'imines (adapté de la référence [55]).	15
.....	15
Figure 15 : Synthèse des cétimines par réaction des phénols avec des nitriles (adapté de la référence [55]).	15
Figure 16 : Réaction de (a) oléfines et (b) alcools tertiaires avec l'acide hydrazoïque (HN3) dans l'acide sulfurique (H2SO4) pour la synthèse d'imines (adapté de la référence [55]).....	16
Figure 17 : réaction de Synthèse des imines.....	19
Figure 18 Réaction de formation de (2.5-DHPS)	21
Figure 19 Réaction de formation de (2.5-DHPSS)	21
Figure 21 : Plaque CCM	22
Figure22 : plaque CCM (chromatographie sur couche mince).....	23
Figure 23 : Banc-kofler.....	24
Figure 24 appareil de spectroscopie d'absorption infrarouge IR.....	25
Figure 25 : appareil de spectroscopie Ultra violette (UV-visible).	26
Figure 26 appareil de spectroscopie RMN du proton ¹ H	27
Figure 27 : Spectre FTIR de 5-DHPS.....	30
Figure 28 : Spectre FTIR de 5-DHPSS	31
Figure 29 : Spectre RMN protons des composés 2.5-DPS.	33
Figure 30 Spectre RMN protons des composés 5-DHPSS.....	33
Figure 31 ; Piégeage de radical libre DPPH	35
Figure 32: Les pourcentages d'inhibition de ABTS en fonction de différentes concentrations et la répartition empirique IC50 de produits (DPS 2-5 et DPSS 2-5 et BHT et BHA).....	36

Liste des abréviations

°C :Température en degrés Celsius

CCM : Chromatographie sur couche mince

CH₂Cl₂ : dichloromethane

DCM: Dichlorométhane (CH₂Cl₂)

EtOH: Ethanol

MeOH:Methanol

Cm : centimètre

ml : Millilitre

µg/ml:(Microgramme)/ Millilitre

m mol :Millimole

nm :Nanomètre

Rdt : Le rendement

Rf : Rapport frontal (Facteur de retardement)

Tf : indique la température de fusion

UV :Ultra-violet

ABTS : Acide 2,2'-Azino-Bis (3-éthylbenzoThiazoline-6-Sulphonique)

DPPH : 2,2-DiPhényl-PicrylHydrazyle.

IR : infrarouge.

RMN 1H :Résonance Magnétique Nucléaire du proton.

DMF :Dimethylmethanamide:(CH₇NO)

KBr :bromure de potassium

EC50 :Concentration efficace moyenne

Ac :est l'absorbance du contrôle

As :l'absorbance de l'échantillon.

BHA:Beta hydroxycarboxyliqueacide

BHT :Butylated hydroxytoluène

2.5DHPSS (2.5DPSS):N, N'-bis (2,5-dihydroxybenzylidène) -4,4'-diaminodiphényl disulfure

2.5DHPS (2.5DPS):N, N'-bis (2,5-dihydroxybenzylidène) -4,4'-diaminodiphényl sulfure

λ_{max} : Longueur d'onde max

Table des matières

Introduction Générale.....	1
Chapitre I :	1
Généralités sur les bases de Schiff	1
I. Généralités sur les bases de Schiff	1
Introduction.....	1
I.1. Formation des bases de Schiff.....	1
I.1.1. Mécanisme de Formation	2
Addition nucléophile	2
Déshydratation.....	2
I.1.2. Facteurs Influant sur la Formation	3
I.2. Classification des bases de Schiff	3
I.2.1. Classification selon la Nature des Substituants.....	3
I.2.1.1. Aldimines.....	3
I.2.1.2. Cétimines.....	4
I.2.2. Substituants Aryl et Alkyle.....	5
I.2.3. Classification selon les Sites de Coordination	5
I.2.3.1. Monodentates.....	5
I.2.3.2. Bidentates.....	6
I.2.3.3. Tridentates	6
I.2.3.4. Tetrudentates.....	7
I.2.3.5. Pentadentates	7
I.3. Applications des Bases de Schiff	7
I.3.1. Utilisations Thérapeutiques	8
I.3.1.1. Traitement des Maladies.....	8
I.3.1.2. Activité Antibactérienne.....	8

I.3.1.3.	Propriétés Antimicrobiennes et Antivirales	8
I.3.2.	Utilisations en Catalyse	8
I.3.2.1.	Catalyse des Réactions d'Hydrogénation	8
I.3.2.2.	Réactions de Redox	8
I.3.3.	Inhibiteurs de Corrosion.....	9
I.3.4.	Utilisations en Chimie Analytique	9
I.3.4.1.	Procédés de Titration et de Précipitation	9
I.3.4.2.	Complexes Métalliques en Chimie Analytique.....	9
I.3.5.	Applications Industrielles et Environnementales.....	9
I.3.5.1.	Synthèse Chimique	9
I.3.5.2.	Agents Chélatants (formation des complexes)	9
I.4.	Méthodes de synthèse des bases de Schiff.....	10
	En fonction des besoins particuliers, on peut choisir parmi ces diverses méthodes, chacune ayant certains avantages.....	10
I.4.1.	Approche conventionnelle	10
I.4.2.	Synthèse assistée par micro-ondes	10
I.4.3.	Sonication.....	10
I.4.4.	Synthèse supportée par des solides.....	10
I.4.5.	Synthèse catalysée par des acides naturels	11
I.4.6.	Synthèse Verte	11
I.5.	Synthèse des bases de Schiff.....	12
I.5.1.	Réaction des aldéhydes ou des cétones avec des amines	12
I.5.2.	Addition de réactifs organométalliques.....	12
I.5.3.	Réaction oxydative des alcools avec des amines	13
I.5.4.	Réaction des cétones avec des amines	14
I.5.5.	Réaction des phénols et des éthers de phénol avec des nitriles	15
I.5.6.	Réaction des amides métalliques.....	16
I.5.7.	Autres réactions	16

I.6.	Activité biologique des bases de Schiff	18
I.6.1.	Activité analgésique et anti-inflammatoire	18
II.	Matériel et Méthodes	19
	Introduction.....	19
II.1.	Partie Expérimentale	19
II.1.1.	Synthèse des bases de Schiff.....	19
II.1.2.	Réactifs utilisés	20
II.1.3.	Solvants utilisés	20
II.1.4.	Le Matériel Utilisé	20
II.2.	Conditions expérimentales et techniques d'analyses	21
II.2.1.	Méthode de Synthèse	21
II.2.2	Méthodes d'analyses.....	22
II.2.2.1.	La chromatographie sur couche mince (CCM)	22
II.2.2.2.	Point de fusion	24
II.2.2.3	Spectre infrarouge.....	24
II.2.2.4.	Spectres électroniques d'absorption UV-visible	25
II.3.	L'évaluation de l'activité antioxydante des bases de Schiff	27
II.3.1.	Capacité de piégeage des radicaux libres.....	27
II.3.2.	Activité de Piégeage des Radicaux ABTS.....	28
III.	Résultats et discussion	28
III.1.	Propriétés physiques et analytiques :	28
III.2.	Résultats spectroscopiques	28
III.2.1.	Spectres RMN ¹ H	31
III.2.2	Spectroscopie d'absorption infra-rouge	28
III.2.3.	Spectroscopie d'absorption UV-Vis.....	33
III.3.	Conclusion	34
III.4.	L'évaluation de l'activité antioxydante des bases de Schiff	34
III.4.1.	Activité de piégeage des radicaux DPPH.....	34

III.4.2. Activité de Piégeage des Radicaux ABTS.....	35
Conclusion Générale	38
Références bibliographiques.....	40

Introduction Générale

Les radicaux libres sont la principale cause de nombreuses maladies, telles que les maladies liées à l'âge, la polyarthrite rhumatoïde, les ulcères infectieux et l'apparition de cancers [1-5]. Ces problèmes de santé sont provoqués par la réaction des espèces réactives de l'oxygène (ERO), également connues sous le nom d'espèces réactives (ER) [6, 7]. Les antioxydants sont des molécules jouant un rôle essentiel dans la protection contre les dommages induits par les oxydants, et peuvent agir en tant que donneurs d'hydrogène ou donneurs d'électrons au site réactif pour neutraliser les radicaux libres [8,9]. Il est rapporté que de nombreuses molécules organiques agissent comme des antioxydants très puissants ; il est donc crucial de comprendre le mode d'action et l'efficacité de ces antioxydants [10]. Les antioxydants sont des molécules qui jouent un rôle crucial dans la protection contre les dommages induits par les oxydants, et peuvent être présentés comme des donneurs d'hydrogène ou d'électrons au site réactif pour neutraliser les radicaux libres [11,12]. Il est rapporté que de nombreuses molécules organiques fonctionnent comme de très bons antioxydants ; il est donc vital de reconnaître le mécanisme d'action et la tendance à agir en tant qu'antioxydants [13,14].

Les bases de Schiff sont une catégorie de composés contenant une liaison azométhine ($C=N$), et ayant la formule générale $RHC=N-R1$ (où R et R1 peuvent être alkyle, aryle, cyclo alkyle ou hétérocyclique). Elles sont obtenues par réaction de condensation des amines aromatiques primaires avec des aldéhydes ou des cétones. Les bases de Schiff jouent un rôle significatif dans les processus biologiques avec diverses applications [15-18]. De plus, il est prouvé que les bases de Schiff phénoliques sont des antioxydants efficaces et d'excellents piègeurs de radicaux libres [19]. Cette capacité de piégeage des radicaux est principalement due au transfert des atomes d'hydrogène des groupes OH, NH et SH (attachés aux noyaux aromatiques) vers les radicaux libres. À la lumière de ces données, nous nous intéressons à la synthèse de nouvelles molécules de bases de Schiff pour étudier leurs propriétés antioxydantes. La modification du pont et la position des groupes hydroxyles est une stratégie utile pour améliorer l'activité antioxydante des bases de Schiff : pour cela, 8 composés ont été synthétisés par l'insertion de carbone, de soufre, ou de deux atomes de soufre entre deux anneaux aromatiques (Fig. 1) ; les groupes hydroxyles ont été introduits en position para aux 5,5'-OH. Le but de ce travail est la synthèse de deux molécules de bases de Schiff et l'étude de l'influence de l'atome de pont sur l'activité antioxydante. De plus, l'introduction de deux

groupes hydroxyles à la positions para dans les bases de Schiff affecte significativement l'efficacité du piégeage des radicaux libres dans le système ; un groupe est fixé en position 2 et les autres prennent la positions 5 dans le noyau benzénique. Les effets à la fois du pont et de l'introduction des groupes hydroxyles ont été étudiés. Les contributions des structures de position des hydroxyles sur l'activité antioxydante ont également été investiguées.

Le premier chapitre est consacré à un rappel bibliographique sur les bases de Schiff. Ce chapitre présente une revue approfondie de la littérature existante sur les bases de Schiff, en mettant en lumière leur structure chimique, leurs propriétés, et leurs applications. Il inclut également une discussion sur les mécanismes par lesquels ces composés agissent comme antioxydants, ainsi que sur les études antérieures qui ont exploré leurs capacités à piéger les radicaux libres et à protéger contre les dommages oxydatifs.

Le deuxième chapitre traite des matériels et méthodes utilisés. Ce chapitre détaille les protocoles expérimentaux, les équipements et les réactifs chimiques employés pour la synthèse des bases de Schiff et pour l'évaluation de leur activité antioxydante. Il décrit les étapes de la préparation des échantillons, les conditions de réaction, ainsi que les techniques analytiques utilisées pour caractériser les composés synthétisés. Les méthodes de mesure de l'activité antioxydante, telles que les essais de piégeage des radicaux libres, sont également expliqués en détail.

Le troisième chapitre présente les résultats et la discussion. Dans ce chapitre, les données obtenues à partir des expériences sont présentées sous forme de tableaux, de graphiques et de figures. Les résultats de la synthèse des bases de Schiff et de leurs tests d'activité antioxydante sont analysés et discutés en profondeur. Les implications des résultats, les tendances observées et les comparaisons avec les études précédentes sont également abordées. Ce chapitre met en évidence les contributions significatives des ponts de soufre et des groupes hydroxyles sur l'efficacité antioxydante des bases de Schiff.

Enfin, le mémoire se termine par une conclusion qui résume les principaux résultats de l'étude, discute des implications pratiques et théoriques, et propose des orientations pour les recherches futures.

- [1] Guttridge, J. M. C. (1993). Free radicals in disease processes—A compilation of cause and consequence. Invited review. *Free Radical Res Commun*, 19(3), 141-158.
- [2] Aust, S. D., Chignell, C. F., Bray, T. M., Kalyanaraman, B., & Mason, R. P. (1993). Free radicals in toxicology. *Toxicology and applied pharmacology*, 120(2), 168-178.
- [3] Florence, T. M. (1995). The role of free radicals in disease. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology*, 23(1), 3-7.
- [4] Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA. Oxford University Press (1999)
- [5] Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1990). [1] Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in enzymology*, 186, 1-85.
- [6]McInnis, S. M., Desikan, R., Hancock, J. T., & Hiscock, S. J. (2006). Production of reactive oxygen species and reactive nitrogen species by angiosperm stigmas and pollen: potential signalling crosstalk. *New Phytologist*, 172(2), 221-228.
- [7]Hu, S., Yao, G., Wang, Y., Xu, H., Ji, X., He, Y., ... & Sun, Y. (2014). Transcriptomic changes during the pre-receptive to receptive transition in human endometrium detected by RNA-Seq. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(12), E2744-E2753.
- [8]Goodman, M., Bostick, R. M., Kucuk, O., & Jones, D. P. (2011). Clinical trials of antioxidants as cancer prevention agents: past, present, and future. *Free radical biology and medicine*, 51(5), 1068-1084.
- [9]Manson, M. M., Farmer, P. B., Gescher, A., & Steward, W. P. (2005). Innovative agents in cancer prevention. *Tumor Prevention and Genetics III*, 257-275.
- [10]Birt, D. F., Hendrich, S., & Wang, W. (2001). Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 90(2-3), 157-177.
- [11] Rayman, M. P. (2005). Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64(4), 527-542.
- [12]Postigo, C., & Barceló, D. (2015). Synthetic organic compounds and their transformation products in groundwater: occurrence, fate and mitigation. *Science of the Total Environment*, 503, 32-47.

- [13]Gobec, M., Tomašič, T., Markovič, T., Mlinarič-Raščan, I., Dolenc, M. S., & Jakopin, Ž. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory properties of 1, 2, 4-oxadiazole analogs of resveratrol. *Chemico-biological interactions*, 240, 200-207.
- [14]Alam, M. S., Choi, J. H., & Lee, D. U. (2012). Synthesis of novel Schiff base analogues of 4-amino-1, 5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one and their evaluation for antioxidant and anti-inflammatory activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 20(13), 4103-4108.
- [15]Wu, H., Pan, G., Bai, Y., Wang, H., Kong, J., Shi, F., ... & Wang, X. (2014). Preparation, structure, DNA-binding properties, and antioxidant activities of a homodinuclear erbium (III) complex with a pentadentate Schiff base ligand. *Journal of Chemical Research*, 38(4), 211-217.
- [16]Poladian, Q., Şahin, O., Karakurt, T., İlhan-Ceylan, B., & Kurt, Y. (2021). A new zinc (II) complex with N2O2-tetradentate schiff-base derived from pyridoxal-S-methylthiosemicarbazone: Synthesis, characterization, crystal structure, DFT, molecular docking and antioxidant activity studies. *Polyhedron*, 201, 115164.
- [17]Adeleke, A. A., Zamisa, S. J., Islam, M., Olofinisan, K., Salau, V. F., Mocktar, C., & Omondi, B. (2021). Quinoline Functionalized Schiff Base Silver (I) Complexes: Interactions with Biomolecules and *In Vitro* Cytotoxicity, Antioxidant and Antimicrobial Activities. *Molecules*, 26(5), 1205.
- [18]Shahraki, S., Delarami, H. S., Mansouri-Torshizi, H., & Nouri, H. (2021). Investigation of kinetics and thermodynamics in the interaction process between two pyridine derived Schiff base complexes and catalase. *Journal of Molecular Liquids*, 334, 116527.
- [19] Kheniche A, Ourari A, Dakhouché A, Ghanem A, Min W, Meguellati K. Electrochemical and theoretical studies influencing the effect of hydroxyl position of tetraphenolic schiff basestowards corrosion inhibition of mild steel in 1M HCl. *J. Fundam. Appl. Sci.*, 2018, 10(3), 209-238.

Chapitre I :

Généralités sur les bases de Schiff

I. Généralités sur les bases de Schiff

Introduction

Les bases de Schiff, découvertes par le chimiste allemand Hugo Schiff en 1864, sont des composés résultant de la condensation d'amines primaires avec des composés carbonylés, tels que des aldéhydes ou des cétones. Nommées en l'honneur de leur découvreur, ces bases présentent une grande variété de structures, ce qui leur confère une polyvalence d'utilisation notable, notamment en chimie de coordination où elles forment des complexes métalliques. Ces complexes ont des applications diverses dans des domaines tels que la catalyse, la chimie analytique, la biologie et la médecine, notamment pour leurs propriétés anticancéreuses et anti-infectieuses[1].

Une caractéristique commune des bases de Schiff est la présence du groupe azométhine, représenté par la formule générale $R-CH=N-R'$, où R et R' peuvent être des groupes alkyles, aryles, cycloalkyles ou hétérocycliques. Elles sont également appelées anils ou imines (azométhines). Les recherches ont montré l'importance biologique de la présence d'un doublet libre d'électrons dans une orbitale hybride sp^2 de l'atome d'azote du groupe azométhine, ce qui contribue à leurs propriétés chélatrices exceptionnelles, surtout lorsque des groupes fonctionnels comme -OH ou -SH sont présents à proximité [2].

I.1. Formation des bases de Schiff

Les bases de Schiff se forment par la réaction de condensation entre une amine primaire et un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone). Ce processus repose sur une réaction d'addition nucléophile suivie d'une déshydratation[3].

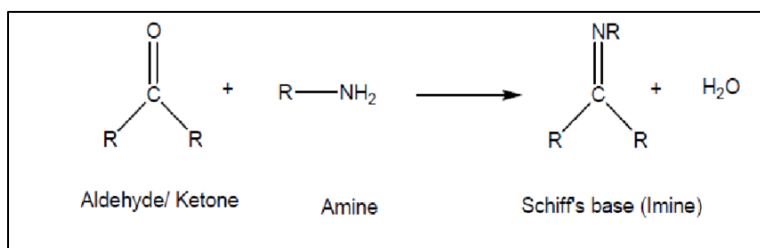


Figure 1 : Réaction générale de la formation d'une base de Schiff

I.1.1. Mécanisme de Formation

Le mécanisme de formation des bases de Schiff peut être décomposé en deux étapes principales:

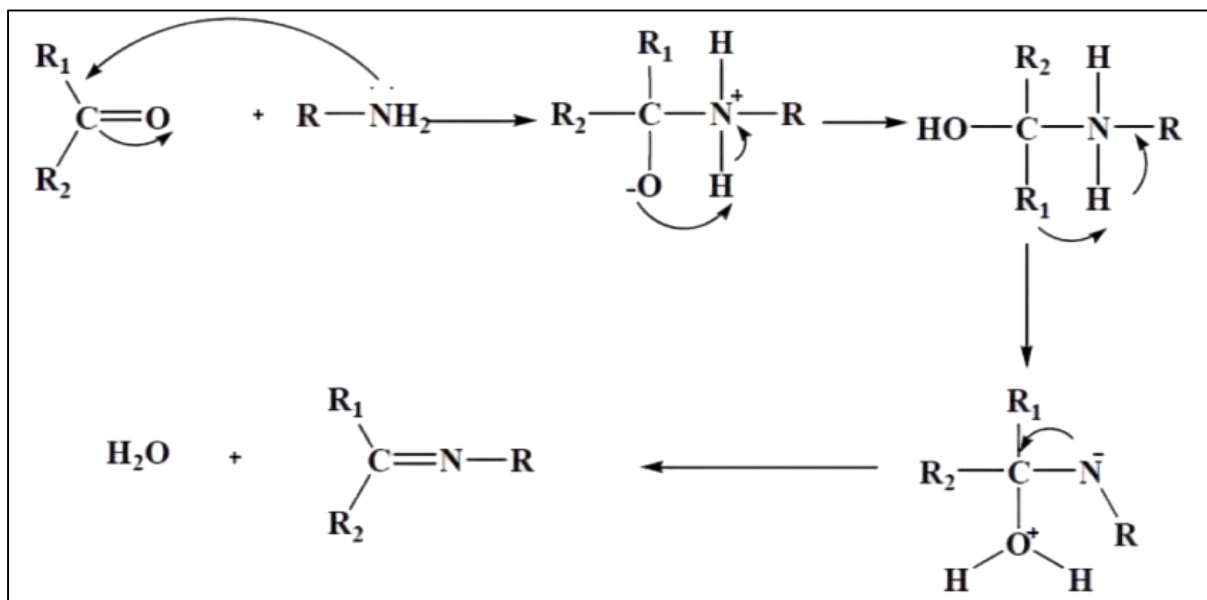


Figure 2 : mécanisme réactionnelle de formation de base de schiff

Addition nucléophile

Dans cette première étape, l'amine primaire ($R-NH_2$) attaque le groupe carbonyle ($C=O$) de l'aldéhyde ou de la cétone, formant un composé intermédiaire instable appelé carbinolamine ($R-CH(OH)-NH_2$). Ce processus est favorisé par la nature électrophile du carbone carbonylé, rendant cette réaction facile et spontanée dans des conditions appropriées[3].

Déshydratation

La carbinolamine intermédiaire perd une molécule d'eau par une déshydratation catalysée, soit par un acide soit par une base, pour former la base de Schiff finale ($R-CH=N-R'$). Cette étape est cruciale car elle stabilise le produit final en éliminant l'eau, un sous-produit de la réaction [3].

La réaction globale peut être représentée par l'équation suivante :

I.1.2. Facteurs Influant sur la Formation

Nature des Substituants : Les substituants sur l'amine et le composé carbonylé influencent fortement la stabilité et la facilité de formation des bases de Schiff. Par exemple, les bases de Schiff avec des substituants aryles (groupes aromatiques) sont généralement plus stables et faciles à former que celles avec des substituants alkyles (groupes aliphatiques). Les aldéhydes aromatiques conduisent à des bases de Schiff plus stables comparées aux aldéhydes aliphatiques, qui peuvent facilement polymériser[4].

Conditions de Réaction : La température, le pH et le solvant utilisé jouent des rôles cruciaux dans la formation des bases de Schiff. Des conditions légèrement acides ou basiques sont souvent nécessaires pour catalyser la réaction de déshydratation. L'utilisation de solvants apolaires peut favoriser la formation de la base de Schiff en facilitant l'élimination de l'eau[4].

I.2. Classification des bases de Schiff

Les bases de Schiff, en raison de leur diversité structurale, peuvent être classifiées selon plusieurs critères. Les principales classifications reposent sur la nature des substituants attachés au groupe azométhine ($C=N$) et sur le nombre de sites de coordination disponibles pour la formation de complexes métalliques[5].

I.2.1. Classification selon la Nature des Substituants

I.2.1.1. Aldimines

Les aldimines sont des imines où le carbone lié à l'azote porte un groupe alkyle et un atome d'hydrogène. Elles peuvent être subdivisées en aldimines primaires et secondaires selon la nature des substituants sur l'azote [5]:

Aldimines primaires : Le substituant sur l'azote est un atome d'hydrogène.

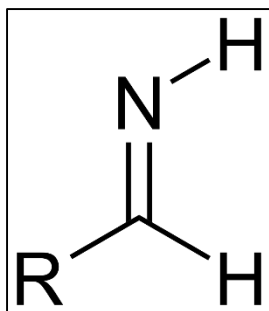


Figure 3 : Aldimine primaire.

Aldimines secondaires : Le substituant sur l'azote est un groupe hydrocarbure.

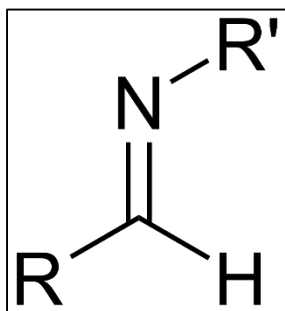


Figure 4 : Aldimine secondaire.

I.2.1.2. Cétimines

Les cétimines sont des imines où le carbone lié à l'azote est attaché à deux groupes alkyles. Comme les aldimines, elles peuvent être primaires ou secondaires [5]:

Cétimines primaires : Le substituant sur l'azote est un atome d'hydrogène.

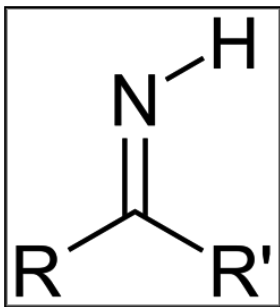


Figure 5 : Cétimine primaire.

Cétimines secondaires : Le substituant sur l'azote est un groupe hydrocarbure.

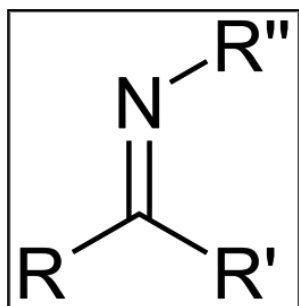


Figure 6 : Cétime secondaire.

I.2.2. Substituants Aryl et Alkyle

Les bases de Schiff avec des substituants aryl sont plus stables que celles avec des substituants alkyles. Les substituants aryl stabilisent la structure par conjugaison avec le groupe azométhine, réduisant la réactivité et augmentant la stabilité thermique [6].

I.2.3. Classification selon les Sites de Coordination

Les bases de Schiff peuvent également être classifiées selon le nombre de sites de coordination (denticité) qu'elles possèdent. Ces sites de coordination permettent aux bases de Schiff de former des complexes métalliques avec différents ions métalliques[7].

I.2.3.1. Monodentates

Une base de Schiff monodentate possède un seul site de coordination, c'est-à-dire un seul atome donneur capable de se lier à un ion métallique. Cette liaison est généralement formée par l'azote du groupe azométhine[7].

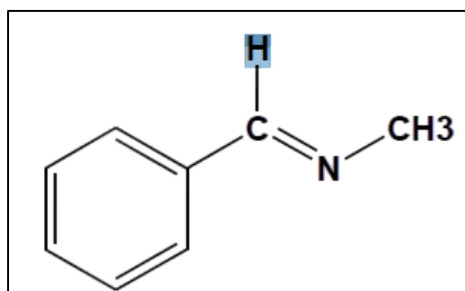


Figure 7 : Base de Schiff monodentate

I.2.3.2. Bidentates

Une base de Schiff bidentate possède deux sites de coordination. Ces sites peuvent être constitués de différents atomes donneurs comme O, N, ou S, situés à proximité du groupe azométhine. Les bidentates peuvent être classifiés selon la nature des donneurs [7] :

- **NN** : Donneurs d'azote.
- **NO** : Donneurs d'azote et d'oxygène.
- **OO** : Donneurs d'oxygène.

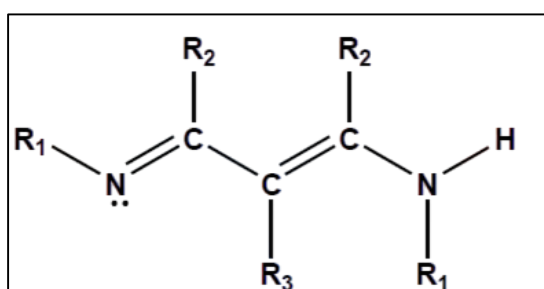


Figure 8 : Base de Schiff bidentate

I.2.3.3. Tridentates

Les bases de Schiff tridentates possèdent trois sites de coordination, souvent un site ONO donneur, ce qui permet de former des complexes stables avec les métaux de transition. Ces bases sont particulièrement efficaces pour stabiliser les métaux dans différentes réactions chimiques[7].

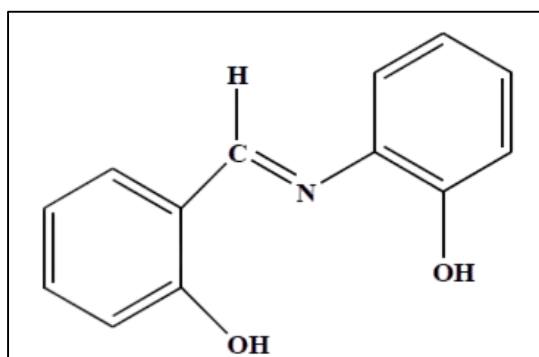


Figure 9 : Bases de Schiff tridentate

I.2.3.4. Tetradentates

Les bases de Schiff tetradentates possèdent quatre sites de coordination. Ces bases sont très étudiées pour la formation de complexes métalliques stables, souvent utilisés en catalyse et en chimie analytique[7].

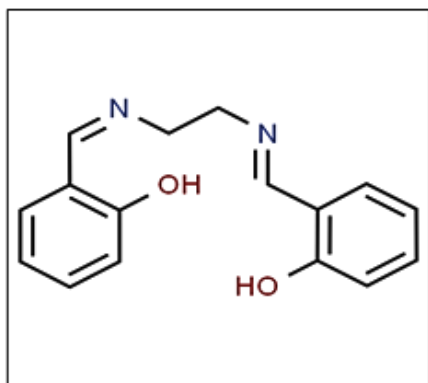


Figure 10 : Bases de Schiff tetradentate

I.2.3.5. Pentadentates

Les bases de Schiff pentadentates possèdent cinq sites de coordination. Ces bases offrent une coordination robuste et sont utiles pour la formation de complexes avec des ions métalliques nécessitant une coordination élevée[7].

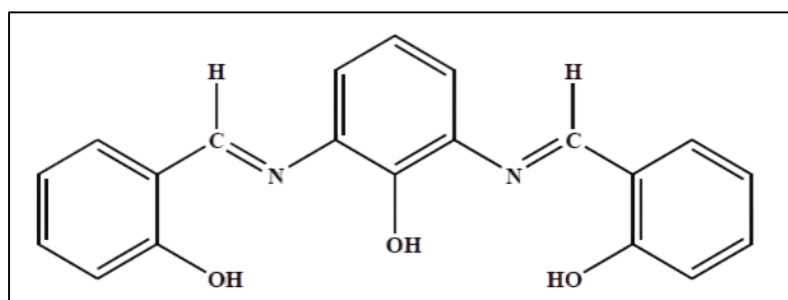


Figure 11 : Bases de Schiff pentadentate

I.3. Applications des Bases de Schiff

Les bases de Schiff, grâce à leurs structures variées et à leur capacité à former des complexes métalliques, trouvent des applications dans de nombreux domaines, allant de la

chimie à la biologie et à la médecine. Voici un aperçu détaillé de quelques-unes de ces applications importantes.

I.3.1. Utilisations Thérapeutiques

I.3.1.1. Traitement des Maladies

Les complexes de bases de Schiff sont utilisés dans le traitement de diverses maladies. Par exemple, des complexes de platine, comme le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine, sont employés dans le traitement de certains types de cancers en raison de leurs propriétés anticancéreuses [10,11].

I.3.1.2. Activité Antibactérienne

Certaines bases de Schiff possèdent des propriétés antiacides et antibactériennes. Elles sont efficaces contre plusieurs types de bactéries, ce qui les rend utiles dans la formulation de médicaments antibactériens[13].

I.3.1.3. Propriétés Antimicrobiennes et Antivirales

Les bases de Schiff montrent également une activité significative contre des microbes et des virus. Elles sont étudiées pour leurs propriétés antimicrobiennes, antivirales, insecticides, anti-inflammatoires, antitumorales et cytotoxiques[14].

I.3.2. Utilisations en Catalyse

I.3.2.1. Catalyse des Réactions d'Hydrogénation

Les bases de Schiff sont utilisées comme catalyseurs dans les réactions d'hydrogénation des oléfines. Leur capacité à former des complexes stables avec les métaux de transition en fait des catalyseurs efficaces dans diverses réactions chimiques[15].

I.3.2.2. Réactions de Redox

Les complexes métalliques des bases de Schiff sont également utilisés comme catalyseurs dans les réactions d'oxydation et de réduction. Ils jouent un rôle crucial dans la synthèse chimique, permettant des transformations chimiques précises et efficaces[16].

I.3.3. Inhibiteurs de Corrosion

Les bases de Schiff sont largement utilisées comme inhibiteurs de corrosion pour protéger les métaux. Elles forment spontanément une monocouche sur la surface métallique à protéger, empêchant ainsi la corrosion. De nombreux inhibiteurs commerciaux comprennent des bases de Schiff en raison de leur efficacité supérieure par rapport aux aldéhydes ou aux amines traditionnelles[17].

I.3.4. Utilisations en Chimie Analytique

I.3.4.1. Procédés de Titration et de Précipitation

Les bases de Schiff sont employées dans les procédés de titration et de précipitation pour séparer certains ions métalliques présents dans un mélange. Cette capacité est exploitée en chimie analytique pour la détection et la quantification de divers éléments[18].

I.3.4.2. Complexes Métalliques en Chimie Analytique

Les complexes métalliques des bases de Schiff sont utilisés pour des applications spécifiques en métallochimie, y compris l'analyse et la séparation des ions métalliques dans des solutions complexes[19].

I.3.5. Applications Industrielles et Environnementales

I.3.5.1. Synthèse Chimique

Les bases de Schiff et leurs complexes métalliques sont souvent employés comme intermédiaires réactionnels et catalyseurs dans divers types de réactions chimiques telles que l'oxydation, l'époxydation, l'hydrolyse et certaines réactions de décomposition ou de dégradation[20].

I.3.5.2. Agents Chélatants(formation des complexes)

En raison de leur capacité à se lier aux métaux, les bases de Schiff sont utilisées comme agents chélatants dans le traitement des eaux usées et dans la purification des métaux lourds de l'environnement [21].

I.4. Méthodes de synthèse des bases de Schiff

En fonction des besoins particuliers, on peut choisir parmi ces diverses méthodes, chacune ayant certains avantages.

I.4.1. Approche conventionnelle

Il s'agit de la technique standard pour synthétiser des ligands de base de Schiff et leurs complexes métalliques. Elle implique une réaction étape par étape de matériaux de départ appropriés dans des conditions de laboratoire conventionnelles, telles que le chauffage ou le reflux, à l'aide de solvants et de catalyseurs appropriés. Les méthodes de synthèse conventionnelles sont largement utilisées et considérées comme une stratégie fiable pour produire ces molécules [22].

I.4.2. Synthèse assistée par micro-ondes

Les radiations micro-ondes sont utilisées pour accélérer les processus chimiques impliqués dans la synthèse des ligands de base de Schiff et de leurs complexes métalliques. Cette approche présente divers avantages, notamment des temps de réaction plus courts, des rendements plus élevés et une pureté finale du produit améliorée. Le chauffage ciblé et efficace par micro-ondes augmente la vitesse des réactions et permet un contrôle précis des conditions de réaction [23].

I.4.3. Sonication

La synthèse par sonication implique l'application d'ondes sonores à haute fréquence (ondes ultrasoniques) pour faciliter la synthèse des ligands de base de Schiff et de leurs complexes métalliques. Elle peut améliorer le rendement et la pureté des produits, ainsi que la vitesse de réaction et l'efficacité du mélange [24].

I.4.4. Synthèse supportée par des solides

Dans la synthèse supportée par des solides, la synthèse des ligands de base de Schiff et de leurs complexes métalliques est facilitée par l'utilisation de supports solides, tels que des résines ou des polymères. Les matériaux de départ sont immobilisés sur le support solide, permettant des réactions efficaces et sélectives. La synthèse de ces composés par la méthode

supportée par des solides est une technique efficace. Ses avantages incluent une purification améliorée du produit, des durées de réaction plus courtes, et la possibilité de réutiliser le support solide [25].

I.4.5. Synthèse catalysée par des acides naturels

La synthèse des ligands de base de Schiff et de leurs complexes métalliques est réalisée en utilisant des catalyseurs acides fournis par des sources naturelles, telles que des acides organiques ou des fruits acides. Ces catalyseurs offrent des conditions douces pour les réactions et conduisent souvent à des méthodes respectueuses de l'environnement. En termes de durabilité, de rentabilité et de réduction de l'impact environnemental, la synthèse catalysée par des acides naturels peut être avantageuse [26].

Chaque méthode a ses avantages et inconvénients, mais nous avons couvert ci-dessous des études comparatives et de la littérature sur le chauffage conventionnel, le chauffage par micro-ondes, et la sonochimie. Cela peut aider les chercheurs à choisir l'approche la plus efficace pour leurs besoins de synthèse.

I.4.6. Synthèse Verte

Les méthodes de synthèse verte pour les bases de Schiff ont gagné une attention significative ces dernières années en raison du besoin de méthodes de production chimique plus durables et respectueuses de l'environnement. Les méthodes traditionnelles de synthèse des bases de Schiff impliquent l'utilisation de conditions sévères, telles que des températures élevées et des catalyseurs acides ou basiques, ce qui peut générer des sous-produits nocifs. Cependant, les méthodes de synthèse verte utilisent des ressources renouvelables et des conditions plus douces pour produire des bases de Schiff. Par exemple, des enzymes telles que la laccase et la peroxydase ont été utilisées dans des solutions aqueuses à température ambiante pour synthétiser des bases de Schiff. De plus, des produits naturels tels que les huiles essentielles ont été utilisés dans des environnements sans solvant pour synthétiser des bases de Schiff. Ces méthodes de synthèse verte réduisent l'impact environnemental de la synthèse des bases de Schiff et offrent le potentiel de découvrir de nouveaux composés uniques. De plus, cette approche est souvent plus efficace et rentable que les méthodes traditionnelles. En général, les méthodes de synthèse verte pour les bases de Schiff présentent une solution prometteuse pour une production chimique plus durable et efficace à l'avenir.

I.5. Synthèse des bases de Schiff

I.5.1. Réaction des aldéhydes ou des cétones avec des amines

Dans la synthèse classique des bases de Schiff, un carbonyle et une amine sont condensés sous des paramètres de traitement et des solvants variés. Ainsi, les agents déshydratants accélèrent le processus de condensation [27]. Depuis sa découverte, les réactions de formation des bases de Schiff sont fréquemment impliquées des aldéhydes et des cétones appropriées utilisant des amines adéquates. Cette section passe en revue les méthodes les plus fondamentales pour synthétiser des bases de Schiff. Divers articles ont discuté de la synthèse des bases de Schiff [6,17,27–30], fournissant des informations précieuses sur les différentes conditions et paramètres influent la synthèse de ce type de molécules. La synthèse des bases de Schiff implique l'élimination de l'eau pendant le processus de condensation de l'aldéhyde ou de la cétone (qu'il soit aliphatique ou aromatique) avec une amine primaire. Ce processus permet généralement d'obtenir des rendements élevés de cétone aryle et d'arylamine, mais des rendements faibles pour l'alkylamine [31,32]. De nombreuses bases de Schiff ont été synthétisées en utilisant ce processus, qui a vu des applications significatives. Différentes approches sont efficaces pour éliminer l'eau, notamment les tamis moléculaires, la distillation azéotropique, ainsi que l'utilisation de solvants de déshydratation, par exemple, le tétraméthylorthosilicate (TMOS) ou l'orthodiformiate de triméthyle (TMOF) [27,33–35].

Certains catalyseurs, généralement de Bronsted, y compris les acides inorganiques tels que HCl et H₂SO₄, ainsi que les acides organiques tels que l'acide p-toluènesulfonique et le p-toluènesulfonate de pyridinium. Ou encore, les acides de Lewis, notamment ZnCl₂, SnCl₄, TiCl₄, MgSO₄, BF₃Et₂O, etc., ont été décrits et fournis pour cette synthèse. Pendant ce temps, si des aldéhydes aliphatiques sont utilisés dans la synthèse des bases de Schiff (imines), une réaction de type aldol peut également se produire de manière compétitive, formant un sous-produit de condensation [17]. De plus, plusieurs stratégies ont été testées récemment, notamment l'application de multiples ultrasons et irradiation infrarouge, d'argile, de catalyseurs hétérogènes, etc. [6,36,37].

I.5.2. Addition de réactifs organométalliques

Des réactifs organométalliques ont également été utilisés dans la synthèse des bases de Schiff non substituées [38,39]. L'ajout de réactifs de Grignard (R – Mg – X) ou d'organolithiens pour synthétiser des cyanures arylliques ou alkyls peut produire des

cétimines non substituées Les cétones appropriées peuvent ensuite être converties en fonction de l'hydrolyse requise pour décomposer l'intermédiaire métallo-imine [40]. La réaction a déjà été développée pour les cyanures aliphatiques [39]. Ainsi, si l'intermédiaire imine Mg était sensibilisé avec du méthanol anhydre, des rendements extrêmement élevés de cétimines étaient obtenus. Il a également été rapporté que des réactifs de lithium hétéroaryliques ont été utilisés pour produire les cétimines appropriées [38,41].

I.5.3. Réaction oxydative des alcools avec des amines

Étant donné que les aldéhydes et les cétones sont généralement synthétisés à partir de leurs alcools correspondants via une méthode oxydative, une méthodologie pratique pour préparer des imines via des amines et des alcools utilisant des processus oxydatifs en tandem a été rapportée ces dernières années, ce qui est simple et efficace [42–45]. (Figure12 b) présente la réaction typique pour la synthèse oxydative des ligands de base de Schiff via des alcools.

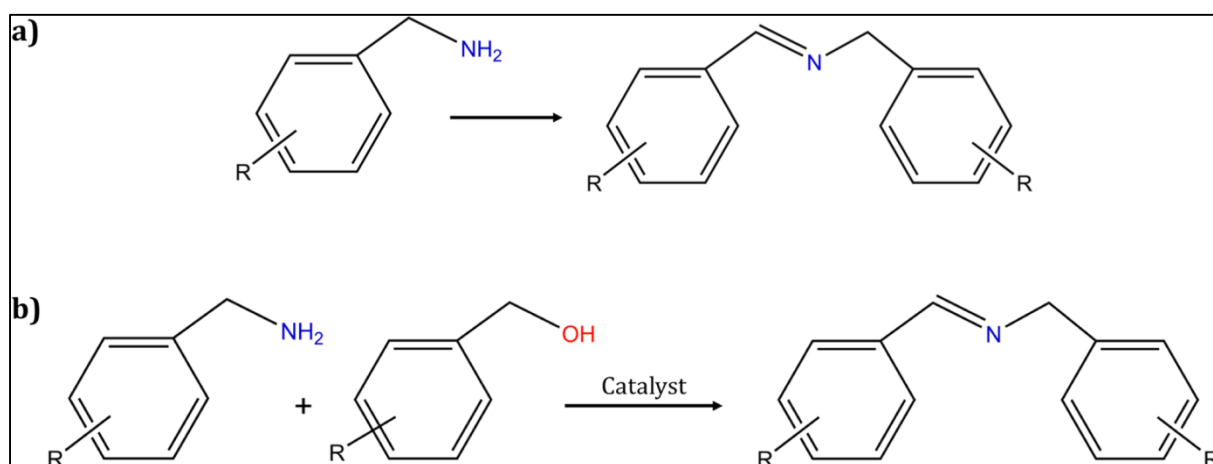


Figure 12 : a) Synthèse des bases de Schiff à partir d'amines ; et b) Synthèse des bases de Schiff à partir d'amines et d'alcools [50,51].

Compte tenu de l'importance de cette méthodologie, Huang [46] et Largeron [47] ont rapporté une technique simple et efficace pour l'oxydation des amines (Figure12a). Chu et Li [48] ont mené le premier effort pour oxyder des benzylamines primaires pour produire des imines dans l'eau. Les réactions ont été effectuées à température ambiante en utilisant V₂O₅ comme catalyseur et H₂O₂ comme oxydant. De plus, Marui et al. [49] ont effectué un

processus similaire en utilisant $\text{CuSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ comme système catalytique. Il a également été rapporté par Kazemnejadi et al. [50] que la combinaison de catalyseur hétérogène Mn (III) de poly(salicyaldéhyde) et de molécules d'oxygène peut être utilisée pour oxyder les benzylamines primaires ainsi que les alcools allyliques en présence d'amines primaires, produisant des oximes et des bases de Schiff. De même, dans une autre étude rapportée par Lan et al. [51], les bases de Schiff ont été synthétisées par combinaison oxydative d'alcool benzylique et de plusieurs amines aromatiques (Figure12b). Récemment, Anbardan et al. [52] ont rapporté une amélioration du couplage oxydatif homologue des amines en imines, en utilisant le $\text{Cu}_2(\text{BDC})_2(\text{DABCO})$ comme catalyseur réutilisable.

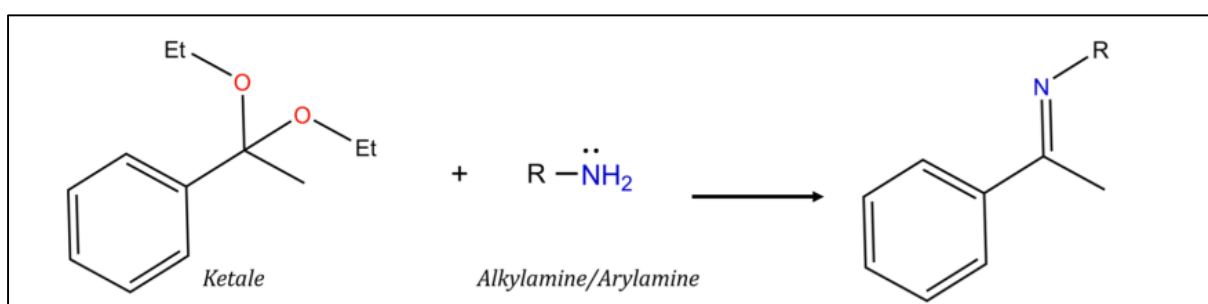


Figure 13 : Synthèse des cétimines par réaction des cétones avec des amines (adapté de la référence [54]).

I.5.4. Réaction des cétones avec des amines

Alternativement, les cétones peuvent également être converties en cétimines comme le montre (Figure14), la réaction des cétones avec l'amine pour produire des cétimines. L'utilisation de cétones diéthyléther et d'arylamines présente un rendement élevé de cétimines, tandis que les alkylamines produisent de faibles rendements [32,53].

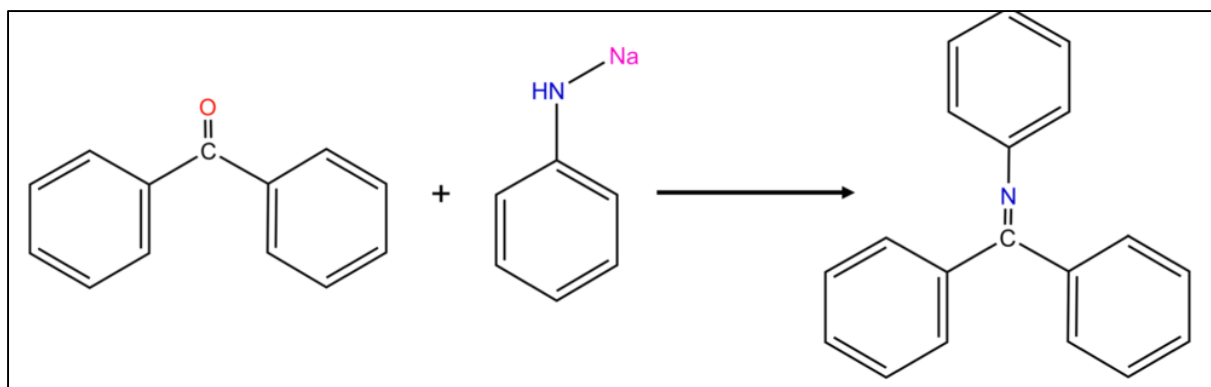


Figure 14 : Réaction des sels de calcium d'amines primaires avec des cétones aromatiques pour la synthèse d'imines. B) Oxydation des amines métalliques par le 2-bromoanisole pour la synthèse d'imines (adapté de la référence [55]).

I.5.5. Réaction des phénols et des éthers de phénol avec des nitriles

Des études ont largement investigué l'interaction des phénols et de leurs éthers avec des cyanures alkyle ou aryle dans l'éther, catalysée par du chlorure d'hydrogène et/ou du chlorure de zinc pour synthétiser des cétimines avec une production élevée [55]. La réaction des phénols et des nitriles pour la synthèse de cétimines est montrée dans le Figure15. C'est une réaction efficace pour les composés dihydroxy et les monoéthers où les groupes hydroxyle et éther sont proches l'un de l'autre. Ainsi, le processus a été réalisé par désolvation du phénol dans l'éther avec le nitrile ainsi que par saturation des solutions résultantes avec du chlorure d'hydrogène (HCl). Dans le cas de phénols moins réactifs, du chlorure de zinc (ZnCl₂) est ajouté [56–58].

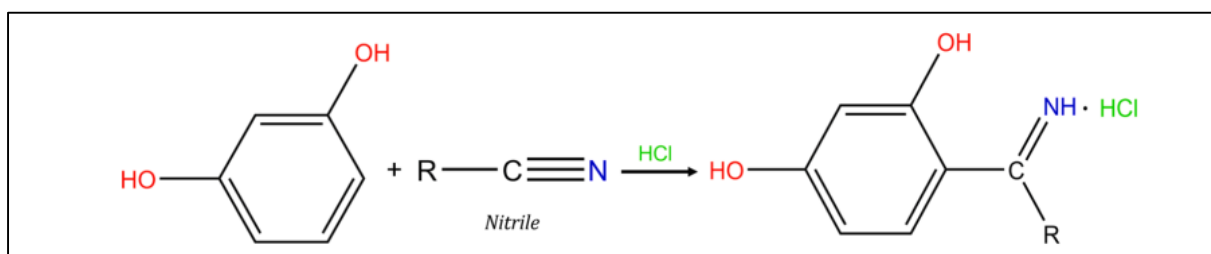


Figure 15 : Synthèse des cétimines par réaction des phénols avec des nitriles (adapté de la référence [55]).

I.5.6. Réaction des amides métalliques

Des imines sont formées lorsqu'un sel métallique alcalin ou de sodium d'amines primaires interagit avec des cétones aromatiques [59]. Mosher et al.[60] ont établi que le concept de Benkeser de 2-bromoanisole réagit avec un amide de lithium d'amine secondaire ayant un hydrogène α (H) pour produire une imine valide. Selon les chercheurs, la N-2,2-diméthylpropylidène-2',2'-diméthylpropylamine, une dimine hautement stabilisée, est obtenue lorsque l'amide de lithium diisobutyle interagit avec le 2-bromoanisole.

I.5.7. Autres réactions

D'autres processus ont également été employés pour synthétiser des bases de Schiff [55,61]. Par exemple, (le Figure16a) montre une méthode dans laquelle les oléfines peuvent être transformées en cétimines, facilitée par la réaction de l'acide hydrazoïque (HN_3) dans l'acide sulfurique (H_2SO_4) [62].

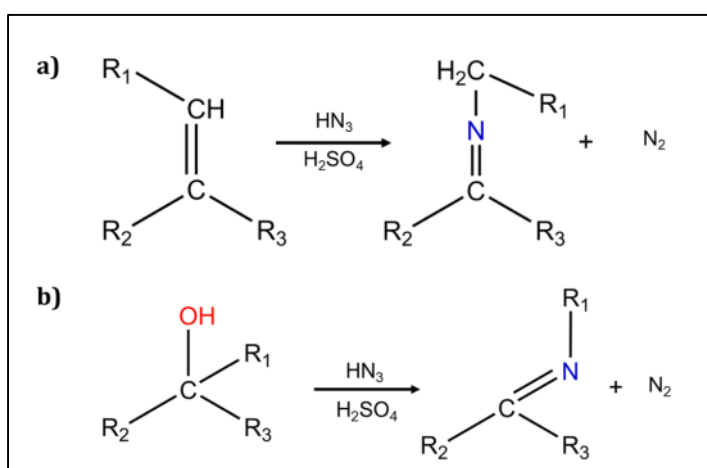


Figure 16 : Réaction de (a) oléfines et (b) alcools tertiaires avec l'acide hydrazoïque (HN_3) dans l'acide sulfurique (H_2SO_4) pour la synthèse d'imines (adapté de la référence [55]).

De même, les ter-alcools ou halogénures réagissent avec HN_3 dans H_2SO_4 pour créer des ligands (Figure16b). Le benzhydrol à des paramètres similaires donne 90 % de N-benzylidène aniline [61]. Ghosh et al. [63] ont récemment rapporté que l'O-vanilline et l'éthylènediamine étaient utilisés pour synthétiser la base de Schiff N,N'-bis(O-vanillinidène)éthylènediamine (O-VEDH2)

Almasi et al. Ont rapporté la synthèse et l'étude de deux SBL azo-azométhine-tétracarboxyliques et de leurs MC utilisant du salicylaldéhyde et de l'acide 5-aminoisophthalique par réaction de diazotation. Le composé azo a été dissous dans de l'éthanol sous agitation vigoureuse, puis ajouté à une amine dissoute dans de l'éthanol goutte à goutte et refluxé pendant 3 heures, le produit précipité a été filtré et lavé avec de l'éthanol. Les ligands préparés ont été réagis avec des nitrates métalliques pour former des complexes métalliques après chauffage à 100 °C pendant 3 heures. Les études thermiques ont confirmé que tous les complexes montraient une stabilité modérée [32].

Pervaiz et al. Ont rapporté la synthèse d'un dérivé d'acide aminé de LBS en réagissant la leucine et le salicylaldéhyde dans de l'éthanol sous conditions de reflux à 50 °C pendant 7 heures en présence de 50 % de solution de NaOH. La solution éthanolique de LBS a été traitée avec des acétates métalliques de Cu, Co, Mn et Cd dans du toluène sous conditions de reflux à 50 °C pendant 6 à 7 heures pour produire une série de complexes métalliques. Il a affirmé que les complexes métalliques étaient plus efficaces pour tuer les bactéries que le LBS. Cela pourrait être dû à la présence de chélation de l'atome métallique, le complexe de cobalt étant le plus efficace contre les souches microbiologiques [38].

Mermer et al. Ont préparé des LBS lorsque des dérivés de benzaldéhyde et un composé amine ont réagi dans un mélange de méthanol et d'eau (3:1) avec de l'H₂SO₄ concentré (3-4 gouttes), et l'ensemble du mélange a été soniqué à 50 °C pendant 20 minutes. Un produit a été obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite. Parmi les trois méthodes, la sonication était moins chronophage avec un meilleur rendement [64].

Es complexes métalliques de bases de Schiff ont démontré une forte activité antioxydante, ce qui en fait des options médicinales intéressantes. Les caractéristiques antioxydantes de ces complexes proviennent de leur capacité à neutraliser les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (ERO), qui jouent tous deux des rôles importants dans les maladies liées au stress oxydatif et les processus de vieillissement.

Inan et al. Ont mené une étude pour investiguer la puissance antioxydante des complexes en utilisant la méthode standard à l'acide L-ascorbique (DPPH). Les résultats ont révélé que les complexes présentaient une activité antioxydante supérieure à celle du ligand.

Cette augmentation de l'activité a été attribuée à la liaison de coordination de l'ion métallique avec le ligand organique. Parmi les complexes, le complexe de Cu(II) et le complexe de Ni(II) ont démontré la plus haute activité antimicrobienne, tandis que le complexe de Zn(II) a affiché une activité plus modérée. Les différences d'activités antioxydantes observées parmi les complexes ont été attribuées à leurs sphères de coordination uniques et à leurs caractéristiques redox [67].

Devi et Pachwania [66] ont synthétisé une série de complexes comprenant de nouveaux composés de diorganotin(IV), en utilisant des ligands de base de Schiff tels que R₂SnL (où R représente le méthyle, le butyle, le phényle et l'éthyle). L'activité antioxydante de ces complexes a été évaluée en mesurant l'activité DPPH (1,1-Diphényl-2-picrylhydrazyl). Parmi les composés obtenus, le complexe Ph₂SnL₃ a montré le potentiel antioxydant le plus élevé, affichant la plus faible valeur IC₅₀ de tous les composés testés, mesurant 2,95 μM [68].

L'action antioxydante des CMBS a été rapportée et étudiée par Kareem et al. La technique DPPH a été utilisée pour tester l'action antioxydante des complexes métalliques préparés [30].

Deux nouvelles bases de Schiff de phénothiazine et leurs complexes binucléaires de Cu(II) ont été fabriqués par Zohreh Parsaee et ses collègues. L'activité antioxydante et antibactérienne des complexes était plus puissante que celle des ligands [65].

I.6. Activité biologique des bases de Schiff

I.6.1. Activité analgésique et anti-inflammatoire

Zangrando a synthétisé un ligand de base de Schiff en faisant réagir le S-benzyl-dithiocarbazate (SBDTC) avec de la 3-hydroxy acétophénone dans de l'éthanol absolu. Le chercheur a également préparé des complexes métalliques de nickel (II) et de cuivre (II) de ce ligand de base de Schiff. Les ligands de base de Schiff ont été minutieusement caractérisés à l'aide de diverses méthodes analytiques, tant physiques que chimiques. L'étude s'est concentrée sur les activités analgésiques et anti-inflammatoires de ces bases de Schiff et de leurs complexes métalliques. Une activité anti-inflammatoire prometteuse a été observée pour tous les composés synthétisés. Cependant, pour l'activité analgésique, seul le complexe de Cu a montré des effets significatifs [69].

Les activités anti-inflammatoires et analgésiques d'une nouvelle famille de bases de Schiff contenant de la sydnone, en particulier le 3- [1-(4-isobutylphényl) éthyl]-4-(3-substitué-4-sydnonylidène) amino 5-mercapto-1,2,4-triazole, ont été étudiées. Les résultats ont montré que la molécule contenant le groupe donneur d'électrons, 3-[1-(4-isobutylphényl)éthyl], possédait une activité anti-inflammatoire et analgésique significative. Cela implique que l'inclusion d'un groupe libérateur d'électrons dans la sydnone a augmenté ses propriétés anti-inflammatoires et analgésiques [70].

Pandey et al. Ont synthétisé et étudié l'activité analgésique et anti-inflammatoire. Tous les LBS ont montré des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antibactériennes. Chez les souris albinos suisses, les LBS ont montré une efficacité analgésique significative. Ces composés ont également montré une bonne action anti-inflammatoire chez les rats albinos Wister.

Chapitre II :

Matériel et

Méthodes

II. Matériel et Méthodes

Introduction

Dans ce chapitre, nous avons synthétisé de nouveaux composés à base de Schiff contenant quatre groupements hydroxyle. L'un de ces groupements est fixé en position 2 de l'azométhine, tandis que les deux autres sont situés dans la position 5 et avec un changement de pont allant de sulfide à bisulfide. Ces composés ont ensuite été caractérisés par des méthodes spectrales telles que la spectroscopie infrarouge, la résonance magnétique nucléaire du proton (RMN¹H), la spectroscopie UV-visible.

La plupart des antioxydants utilisés sont des composés organiques contenant des groupements hydroxyles, ce qu'ils favorisent le piégeage des radicaux libres [71,72]. Les données montrent que ces composés agissent principalement par le phénomène de transfert de charge entre l'inhibiteur et le radical libre, un processus influencé par la nature et la charge superficielle, la concentration, potentiel de réduction de l'antioxydant la structure chimique des inhibiteurs [73-75]. Il est recommandé d'utiliser des composés contenant des hétéroatomes et les groupements hydroxyles.

II.1. Partie Expérimentale

II.1.1. Synthèse des bases de Schiff

La préparation d'imines se fait par la réaction de (4,4'-Diaminodiphenyl sulfide) ou (4-Aminophenyl disulfide) avec Différents aldéhydes substitués dans l'éthanol comme solvant Comme la réaction suivante (Figure17)

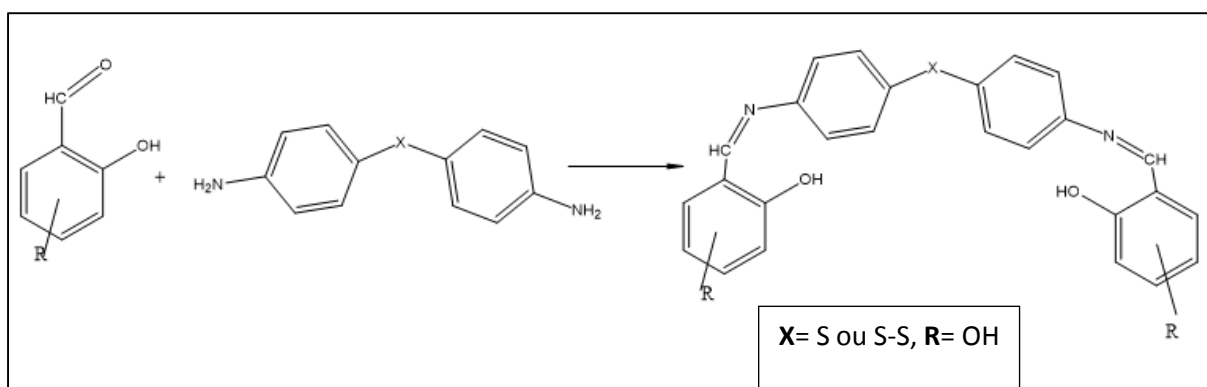


Figure 17 : réaction de Synthèse des imines

II.1.2. Réactifs utilisés*Tableau 1 Réactifs utilisés*

Reactive	Pf(c°)	Pureté %	Origin
2,5-Dihydroxybenzaldehyde	97-99	98	Sigma-Aldrich
4,4'-Diaminodiphenyl sulfide	101 – 200	98	Sigma-Aldrich
4-Aminophenyl disulfide	77-78	98	Sigma-Aldrich

II.1.3. Solvants utilisés

DMF :(CH_7NO) est un solvant utilisé pour UV-Visible.

Ethanol : ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) est utilisé pour la synthèse.

Dichlorométhane : (CH_2Cl_2) est utilisé comme éluant pour la chromatographie sur couche Mince.

Tableau 2 : Solvents utilisés

Solvent	Pureté %
Ethanol Absolut	99.8
Dichlorométhane	99
DMF	95
L'eau distillée	98
Méthanol	98

II.1.4. Le Matériel Utilisé

Ballon-Eprouvette graduée –Becher – Papier filtre – Erlen Meyer –Buchner -Barreau magnétique –Plaques CCM - Balance électrique –Pipette pasteur – Cuvette- Appareil de Banc Kofler –Appareil UV

II.2. Conditions expérimentales et techniques d'analyses

II.2.1. Méthode de Synthèse

-Le composé (5-DHPS) a été synthétisé par une simple réaction de condensation entre le 2,5-dihydroxybenzaldehyde 2 mmol (278 mg)

Et 1 mmol (216.3 mg) 4,4'-Diaminodiphenyl sulfide dans l'éthanol absolu à 78°C. La réaction a été contrôlée pour déterminer la fin de la réaction en utilisant la CCM avec la phase mobile DCM: MeOH (9.5: 0.5). Après la fin de la réaction, le mélange réactionnel a été refroidi et filtré, Le composé solide obtenu est recristallisé dans le méthanol pour obtenir un produit pur

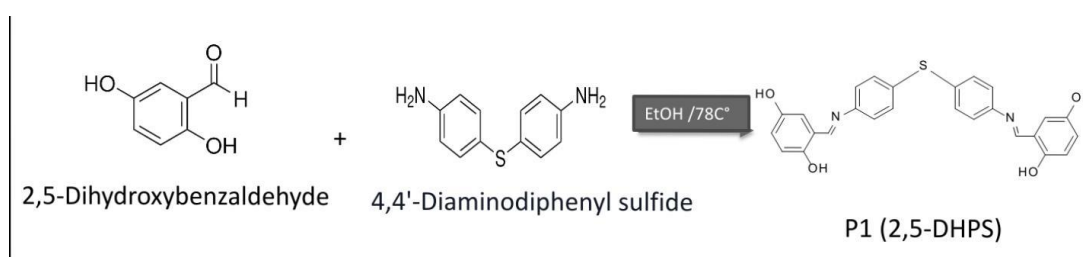


Figure 18 ; Réaction de formation de (2.5-DHPS)

-Le composé (5-DHPSS) a été synthétisé par une simple réaction de condensation entre le 2,5-dihydroxybenzaldehyde 2 mmol (278 mg)

Et 1 mmol (248.36mg) diaminodiphenyl disulfide dans l'éthanol absolu à 78°C. La réaction a été contrôlée pour déterminer la fin de la réaction en utilisant la CCM avec la phase mobile DCM: MeOH (9.5: 0.5). Après la fin de la réaction, le mélange réactionnel a été refroidi et filtré,

Le composé solide obtenu est recristallisé dans le méthanol pour obtenir un produit pur

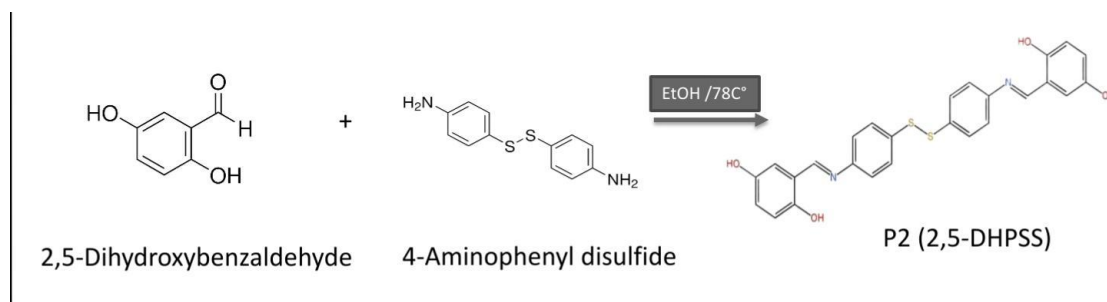


Figure 19 ; Réaction de formation de (2.5-DHPSS)



Figure 20 : Montage à reflux utilisé pour la synthèse.

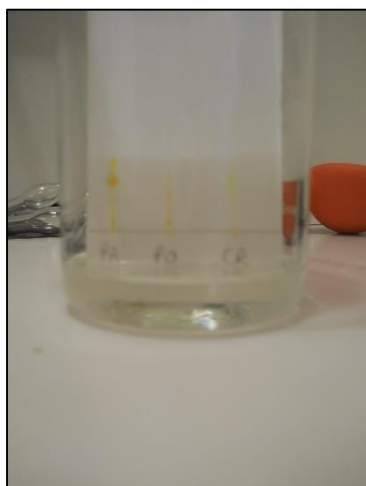


Figure 21 : Plaque CCM

II.2.2 Méthodes d'analyses

II.2.2.1. La chromatographie sur couche mince (CCM)

Cette technique est découverte en 1850 par le chimiste allemand RUNGE qui a réussi à séparer des colorants-organiques [76].

En général, il est utilisé pour surveiller l'avancement des réactions, connaître la composition de fraction séparée sur colonne ou contrôler la pureté des produits. Il existe divers types de plaques et d'adsorbants disponibles. Parmi les plaques commerciales, certaines sont traitées avec des substances fluorescentes pour la détection en UV, es adsorbants peuvent être : les gels de silice, ce sont de loin les plus courants; l'alumine, fréquemment utilisée pour l'analyse de substances basique[77].

- L'adsorbant peut être déposé sur différents supports : plaques d'aluminium, de plastique ou de verre
- Les rapports des hauteurs de migration du composé et du front de l'éluant est appelé rapport frontale, noté R_f défini par le rapport suivant : [78].

$$R_f = \frac{d \text{ " substance "}}{d \text{ " solvant "}}$$

- *Avec :*

***d* « substance »** : Distance parcourue par le composé (mesurée au centre de la tache)

***d* « solvant »** : Distance parcourue par le front du solvant.

Chaque tache correspond à un constituant et on l'identifie par comparaison du R_f avec un témoin (une même substance migre à la même hauteur dans des conditions opératoires identiques). Généralement en CCM, les substances de faible polarité migrent plus rapidement que les composés polaires

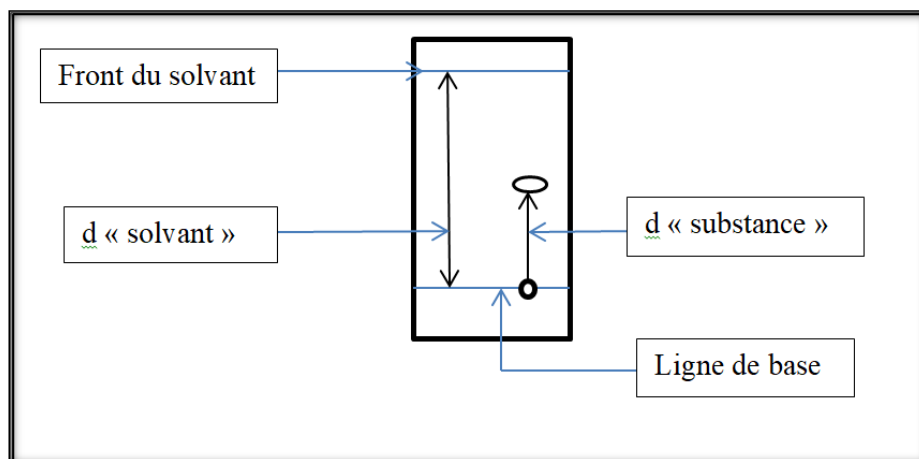


Figure22 : plaque CCM (chromatographie sur couche mince)

II.2.2.2. Point de fusion

Adelheid et **Ludwig Kofler** développèrent un appareil connu comme **Banc Kofler**. Cette mesure permettant d'estimer le point de fusion ou la température de fusion d'une matière. Ce terme désigne le changement d'état d'une matière quand celui-ci passe d'un état solide à un état liquide, le point de fusion représente la température exacte nécessaire à cette transformation et sa détermination est très importante puisqu'elle est hautement dépendante de la pureté du matériel testé. Cette technique est donc utilisée pour définir la qualité d'une substance [79,80].



Figure 23 : Banc-kofler

II.2.2.3 Spectre infrarouge

Principe

La spectroscopie infrarouge est une technique de caractérisation des composés organiques, permettant d'identifier les principales fonctions chimiques présentes dans une molécule. Cette méthode repose sur l'absorption des radiations dans le domaine infrarouge du spectre électromagnétique, liée à la variation de l'énergie de vibration moléculaire, entraînant une variation du moment dipolaire. La gamme d'intérêt pour les chimistes est comprise entre 4000 et 400 cm^{-1} . Les radiations infrarouges avec des longueurs d'onde supérieures à 100 μm sont absorbées par les molécules, modifiant leur énergie de rotation, tandis que celles entre 1 et 100 μm correspondent à des transitions dans les énergies de vibrations moléculaires [81-83].



Figure 214: appareil de spectroscopie d'absorption infrarouge IR

Appareillage

Les spectres infrarouges des composés synthétisés ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre FT/IR Shimadzu, avec une gamme d'analyse entre 400 et 4000 cm^{-1} . Les pastilles de bromure de potassium (KBr) ont été utilisées pour préparer les échantillons. L'appareil a été calibré avec une pastille de KBr pur.

II.2.2.4. Spectres électroniques d'absorption UV-visible

Principe

La spectroscopie d'absorption UV-visible repose sur la capacité des molécules à absorber des radiations lumineuses dans le domaine UV-visible (800 à 10 nm). L'absorption de ces radiations entraîne des transitions électroniques entre différents niveaux d'énergie moléculaires. La loi de Beer-Lambert, exprimée par la relation $A = -\log T = \epsilon l C$, décrit cette absorption, où A est l'absorbance, T la transmittance, ϵ le coefficient d'extinction molaire, l l'épaisseur de la cuve et C la concentration des espèces absorbantes.



Figure 225 : appareil de spectroscopie Ultra violette (UV-visible).

Appareillage

Les spectres d'absorption UV-visible des inhibiteurs synthésés, dissous dans des solvants appropriés, ont été enregistrés dans une cellule de quartz de 1 cm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis Shimadzu 1650 PC, couvrant la gamme de 200 à 400 nm (λ_{\max}).

II.2.2.5. Spectres RMN du proton ^1H et carbone ^{13}C

Principe

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) permet de caractériser les produits organiques en étudiant la résonance des noyaux sous l'effet d'un champ magnétique impulsé, provoquant des transitions entre les états d'énergie. Cette méthode fournit des informations sur le nombre et l'environnement des protons et des noyaux de carbone distincts, souvent suffisantes pour déterminer la structure complète d'une molécule inconnue.



Figure 23 : appareil de spectroscopie RMN du proton ^1H

Appareillage

Les spectres RMN des protons et du carbone ^{13}C des composés ont été enregistrés avec un spectromètre Bruker 400 MHz, utilisant du diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO- d_6) comme solvant et le tétraméthylsilane (TMS) comme standard interne. Les données RMN ^{13}C sont présentées en déplacements chimiques (δ) en ppm, avec les multiplicités notées comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), et q (quartet).

II.3. L'évaluation de l'activité antioxydante des bases de Schiff

II.3.1. Capacité de piégeage des radicaux libres

La capacité antioxydante des composés de base de Schiff à piéger le radical libre DPPH a été évaluée par spectrophotométrie. En résumé, 320 μL de solution de DPPH (1,2 mg/200 ml de méthanol) ont été mélangés avec 80 μL du composé préparé à plusieurs concentrations (solubilisé dans du DMF). Le mélange a été maintenu dans l'obscurité à température ambiante. Après une incubation de 30 minutes, l'absorbance du mélange a été enregistrée à 517 nm. L'effet antiradical a été exprimé en concentration efficace EC50, c'est-à-dire la concentration du composé étudié qui induit une diminution de l'absorbance à 517 nm de 50 % par rapport au contrôle. Le pourcentage de capacité antiradical a ensuite été calculé selon l'équation suivante :

$$\text{DPPH scavenging (\%)} = \% \text{ inhibition} = (\text{Ac} - \text{As}) / \text{Ac} \times 100$$

Où A_c est l'absorbance du contrôle et A_s l'absorbance de l'échantillon.

II.3.2. Activité de Piégeage des Radicaux ABTS

Pour déterminer la capacité antioxydante des bases de Schiff phénoliques synthétisées, nous avons adopté la méthode ABTS⁺ d'Arnao et al, avec une légère modification. Une solution de 7 mM d'ABTS⁺ a été mélangée avec 2,4 mM de persulfate de potassium pour obtenir une solution stock fraîche. La solution utilisée pour le test ABTS a été préparée en mélangeant les solutions stock d'ABTS⁺ et de persulfate de potassium en quantités égales et en les laissant réagir pendant 12 à 14 heures à température ambiante dans l'obscurité. Une absorbance spécifique de l'ABTS⁺ de $0,706 \pm 0,01$ unités à 734 nm nécessaire pour l'analyse a été obtenue en diluant 1 ml de solution d'ABTS⁺ dans 60 ml de méthanol. Nous avons préparé une solution d'ABTS⁺ fraîche pour chaque essai. 100 μ L des échantillons ont été mélangés avec 2 mL de solution d'ABTS⁺, puis l'absorbance a été mesurée à 734 nm après 6 minutes. Les pourcentages d'inhibition des bases de Schiff synthétisées ont été calculés en utilisant la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition} = (A_c - A_s) / A_c \times 100$$

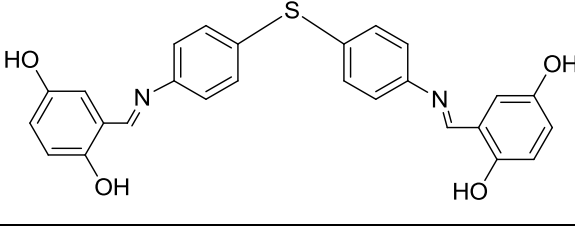
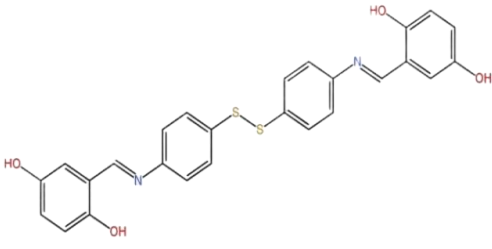
où A_c est l'absorbance de la solution d'ABTS sans échantillon, et A_s l'absorbance de la solution d'ABTS avec échantillon. Tous les tests et analyses ont été réalisés en triplicat et les résultats obtenus ont été moyennés. Le pourcentage d'inhibition a été tracé en fonction de la concentration et une ligne droite a été obtenue. À partir de ce graphique, nous avons calculé les valeurs EC₅₀ des bases de Schiff, à savoir la quantité d'antioxydant nécessaire pour réduire de 50 % la concentration initiale d'ABTS ou de radicaux.

Chapitre III :

Résultats et discussion

III. Résultats et discussion

Tableau 3 : Nom selon l'UPAC des produits obtenus

Produits	Nom UPAC	STRUCTUR
P2(2-5DHPS)	N,N'-bis (2,5-dihydroxybenzylidène)-4,4'-diaminodiphényl sulfure	
P3(2-5DHPSS)	N,N'-bis (2,5-dihydroxybenzylidène)-4,4'-diaminodiphényl disulfure	

III.1. Propriétés physiques et analytiques :

Tableau 4 : Propriétés physiques et analytiques des produits obtenus

Produits	couleur	Rdt %	Pf (°c)
P1 (2.5dps)	Rouge pâle	90.1 %.	>210°C
P2 (2.5dpss)	Rouge pâle	92.6 %.	>210°C

III.2. Résultats spectroscopiques

III.2.1. Spectroscopie d'absorption infra-rouge

Les données spectrales de la spectroscopie infrarouge à transformation de Fourier (FT-IR) pour les deux composés (5-DPS et 5-DPSS5) sont présentées dans le (Tableau6). Les (Figure27et Figure28) illustrent les bandes de vibration de chaque composé. Un examen des spectres IR révèle l'apparition d'une bande à 1655 cm^{-1} , caractéristique du mode d'élongation du groupement $\nu(\text{C}=\text{N})$, ce qui indique la formation du produit de base de Schiff. La vibration de C-O (phénolique) est observée dans l'intervalle de 1460.1 à 1479.3 cm^{-1} [95-97]. Les cinq composés montrent une large bande centrée dans l'intervalle de 3410 à 3450 cm^{-1} , attribuée à la fonction hydroxyle, suggérant la présence d'un groupement OH fortement lié par des liaisons hydrogène. Cela conduit à deux possibilités : soit les ligands existent sous forme énol à l'état solide, soit il y a présence de molécules d'eau [98-100]. Selon le (Tableau6), l'absence du pic de carbonyle confirme l'absence de la forme énol. Par ailleurs, le déplacement du groupement hydroxyle labile dans différentes positions (3, 4 et 5) entraîne une variation des valeurs des bandes de vibration caractéristiques $\nu(\text{C}=\text{N})$ et $\nu(\text{O}-\text{H})$. Lorsque le groupement hydroxyle (OH) change de position de 3 à 5, la bande de vibration $\nu(\text{C}=\text{N})$ se déplace vers les basses fréquences, soit 1614.3 , 1610.5 et 1602.7 cm^{-1} , respectivement. Cela est dû à la diminution de la constante de raideur de la liaison ($-\text{C}=\text{N}$) sous l'effet attracteur du groupement hydroxyle labile par rapport à la fonction imine. La bande affectée à la vibration d'élongation $\nu(\text{C}-\text{S})$ est localisée à 580 cm^{-1} [101].

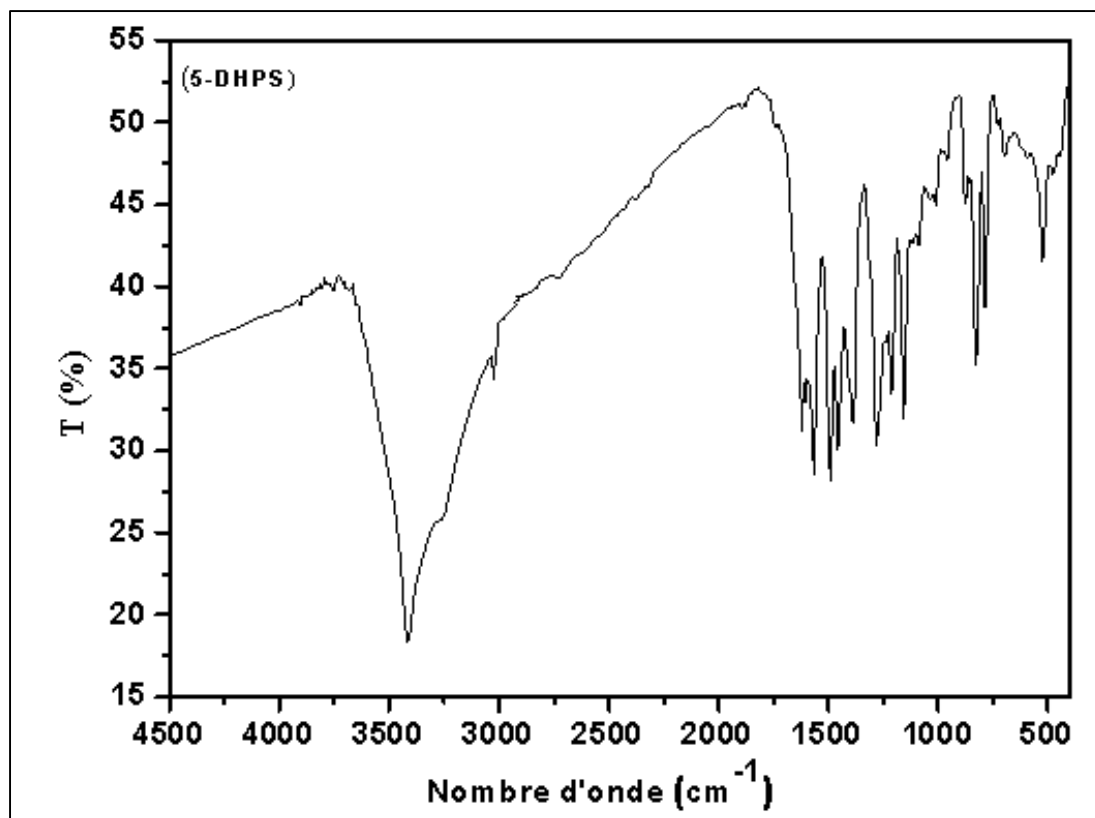


Figure 247 : Spectre FTIR de 5-DHPS

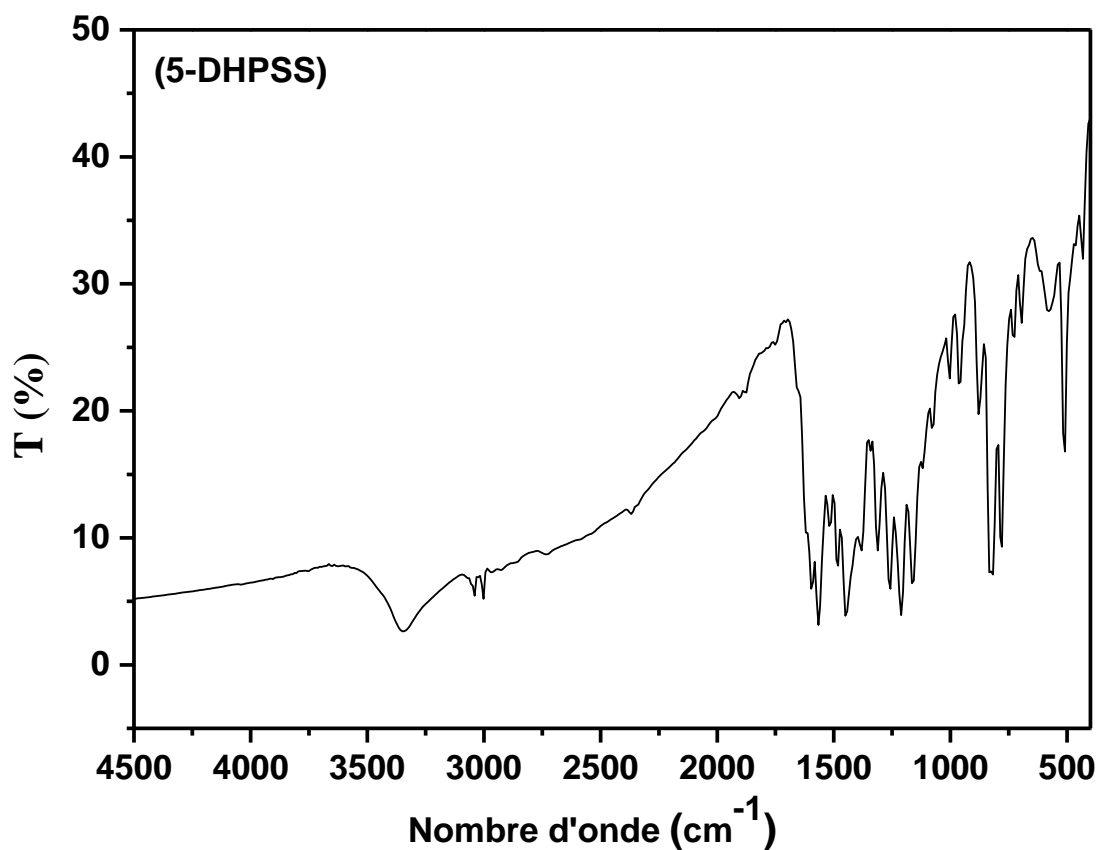


Figure 258 : Spectre FTIR de 5-DHPSS

Tableau 5 : Valeurs de bandes de vibration caractéristiques des bases de Schiff synthétisés.

Fonctions	Nombres d'ondes (cm ⁻¹)							
	C=N	C-H _{ar}	C-H _{sp3}	(C=C) ar	C-Car	C-S-C	-OH	-C-O
5-DHPS	1612.5	3058.9	-	1566.2	1450.5	857.0	3417.8	1280.73
5-DHPSS	1604.7	3039.8	-	1566.0	1442.75	879.5	3340.7	1281.3

III.2.2. Spectres RMN ¹H

Les spectres de RMN¹H des inhibiteurs synthétisés sont réalisés dans le solvant DMSO-d₆. Les spectres représentatifs sont donnés dans les (Figure25et 26). Les composés synthétisés ont deux groupes hydroxyle placés dans la partie salicycle : l'un en (position 2) et l'autre prend les positions (3), (4) et (5).

Les pics de type singlets sont observés dans les champs plus forts pour les inhibiteurs (5-DPS,5-DPSS) à 13,28, 13.65 et 12.33 ppm respectivement, sont dus aux protons phénoliques (Ar-OH) de la position para par rapport au groupement imine [84-86]. Tandis que, ce qu'ils détectés à 9.17, 10.35 et 9.10 ppm est attribués aux protons phénoliques de la position 5 par rapport à la fonction imine, respectivement [87-89]. Les signaux caractéristiques des protons iminiques de l'azométhine (-CH= N) sont apparus comme singlets à 8.90, 8.75 et 8.82 ppm correspond aux inhibiteurs (3-DHPM, 4-DHPM et 5-DHPM) respectivement (Tableau5).

Tableau 6 : déplacement chimique de différent type de protons dans les cinq inhibiteurs

	<i>O-H1</i>	<i>O-H2</i>	<i>H-C=N</i>	<i>H-(ar)</i>	<i>-CH₂-</i>
5-DPHS	13.28 (s,2H)	9.17 (s,2H)	8.90 (s, 2H)	6.78–7.10(m, 8H)	4.02 (s, 2H)
5-DPHSS	13.28 (s,2H)	9.17 (s,2H)	8.90 (s, 2H)	6.78–7.10(m, 8H)	4.02 (s, 2H)

Les protons des cycliques aromatiques se manifestent en différentes formes suivant la position du groupement hydroxyle labile. Pour l'inhibiteur 5-DPS Tableau5, les trois (3) protons aromatiques de la partie salicycle H(f), H(g) et H(h) se présentent en trois pics composés de deux doublets 6.79 et 6.95 ppm correspondant respectivement aux deux protons H(f) et H(h), et l'autre proton H(g) se manifeste sous forme multiplet à 7.09 ppm. Les huit (08) proton aromatiques (Hb-He) se présentent comme un doublet apparaissant vers 7.30 ppm [90-93].

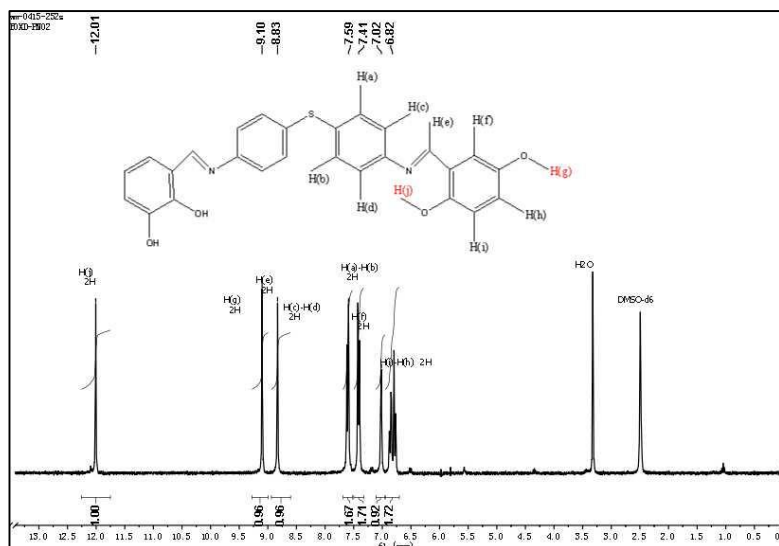


Figure 269 : Spectre RMN protons des composés 2.5-DPS.

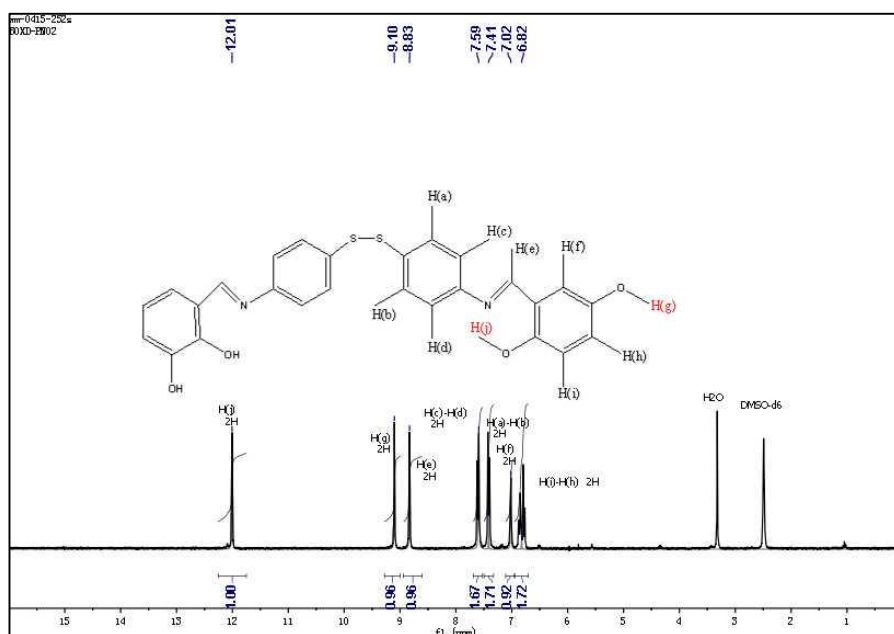


Figure 30 ; Spectre RMN protons des composés 5-DHPSS.

III.2.3. Spectroscopie d'absorption UV-Vis

Les spectres d'absorption électronique des cinq composés dans le DMF présentent deux bandes d'absorption principales Tableau 7. La première bande (270-298 nm) est affectée aux transitions $\pi-\pi^*$ du système aromatique [102-104]. La deuxième bande (331-364 nm) est

attribuée à la transition $n-\pi^*$ du groupement imine ($-C=N$) [105,106]. La bande de la longueur d'onde la plus longue est celle de 5-DHPM 363.4 nm, alors que la plus faible est assignée à 3-DHPM 331.8 nm.

Tableau 7 : Valeurs de principales bandes d'absorption du spectre UV-vis des bases de Schiff dans le DMF.

Transition	Longueur d'onde λ_{ma} λ_{x} (nm)	
	$\pi-\pi^*$	$n-\pi^*$
5-DHPS	70.0	57.0
5-DHPSS	272.0	357.0

III.3. Conclusion

Les composés bases de Schiff sont synthétisés par simple réaction de condensation, et leurs structures sont confirmées par les méthodes de caractérisations usuelles, telles que la RMN¹H, infrarouge et spectre électronique UV-vis. Les résultats de différentes méthodes spectrales indiquent la pureté de ces composés, cela nous a permis de constater, que ces composés seront pris à les utiliser dans les tests de corrosion.

III.4. L'évaluation de l'activité antioxydante des bases de Schiff

III.4.1. Activité de piégeage des radicaux DPPH

D'après la (Figure 29) les courbes de l'activité antioxydante de tous les composés de base de Schiff semblent suivre une tendance évolutive similaire. La montée rapide de la courbe d'inhibition du DPPH• de 10 $\mu\text{g/ml}$ jusqu'à 180 $\mu\text{g/ml}$.

En phase stationnaire, le pouvoir antiradical est compris entre 86 et 94 %, correspondant à l'activité antioxydante optimale des composés de base de Schiff. Pour le

composé 2.5-DPS, la phase stationnaire commence presque à partir d'une concentration de 400 $\mu\text{g/ml}$ correspondant à un pourcentage d'inhibition de 93 %. Le composé 2.5-DPS a le meilleur pouvoir antiradical avec un pourcentage d'inhibition de 94,43% à un seuil de concentration de 200 $\mu\text{g/ml}$.

Les potentiels d'oxydation des échantillons sont liés à la présence de composés exerçant des actions en scindant la chaîne des radicaux libres via le don d'atomes d'hydrogène [24].

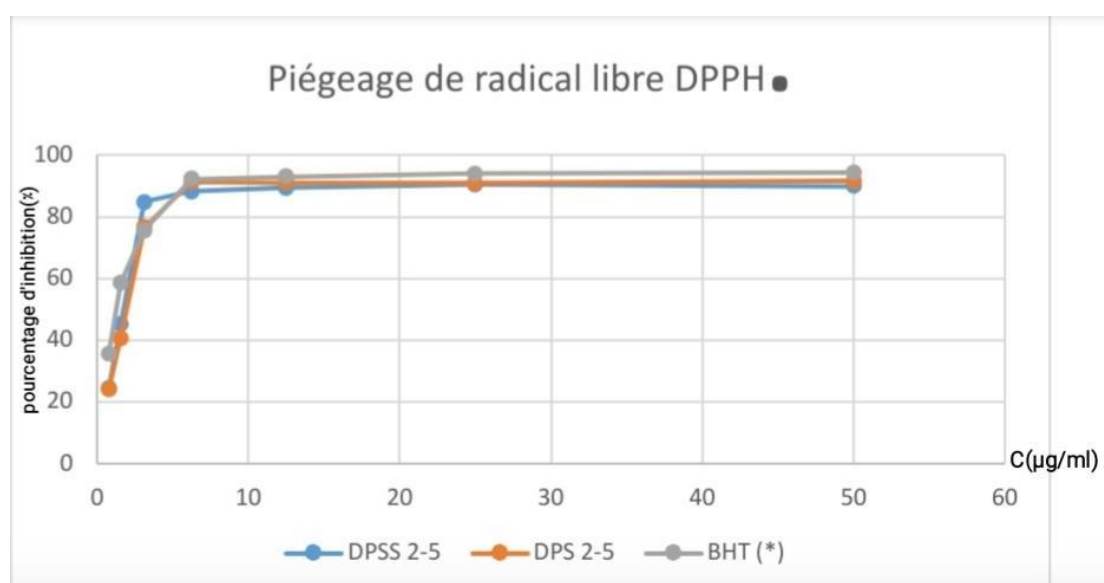


Figure 31: Piégeage de radical libre DPPH

III.4.2. Activité de Piégeage des Radicaux ABTS

Une caractéristique significative des antioxydants est leur capacité à piéger les radicaux protons. Un radical protoné reconnu, tel que ;ABTS, présente des maxima d'absorbance distincts à 734nm qui diminuent avec la neutralisation des radicaux protons [36].

La série de bases de Schiff, avec des ponts diphénylsulfure, a montré des effets puissants et impressionnants de piégeage du radical ABTS (Figure 30) et cette activité était comparable à celle du BHA et du BHT, utilisés comme antioxydant de référence. Les plus faibles concentrations des échantillons testés étaient plus efficaces pour neutraliser les radicaux ABTS⁺ dans le système. Les deux composés bases de Schiff présentent un puissant piégeage du radical ABTS⁺ par rapport aux standards (BHA et BHT). Le composé 2.5-DPSS a révélé la

plus haute activité avec une IC_{50} environ $2,64 \mu\text{g/ml}$ parmi la série de bases de Schiff diphénoliques synthétisées. La capacité de piégeage des radicaux ABTS des composés testés peut être classée dans l'ordre suivant : BHA ; 2.5-DPSS; 2.5-DPS. après les valeurs calculées; IC_{50} , nous pouvons conclure que les composés contenant du disulfure présentent un effet de piégeage plus fort que ceux contenant un seul atome de soufre dans la chaîne de bases de Schiff. Les résultats peuvent être expliqués par la planéité du 2.5-DPS qui favorise les complexes métalliques de Ni (II) et Co (II), bien que modérés comparés à ceux du radical DPPH, indiquant leur potentiel en tant que agents chimiothérapeutiques pour l'interruption des chaînes de radicaux. Les résultats du test du radical ABTS avec les bases de Schiff se sont révélés bien supérieurs à ceux du radical DPPH. Des facteurs tels que la stéréosélectivité des radicaux ou la solubilité des composés dans différents systèmes de test ont été rapportés comme influençant la capacité des extraits à réagir et à neutraliser différents radicaux

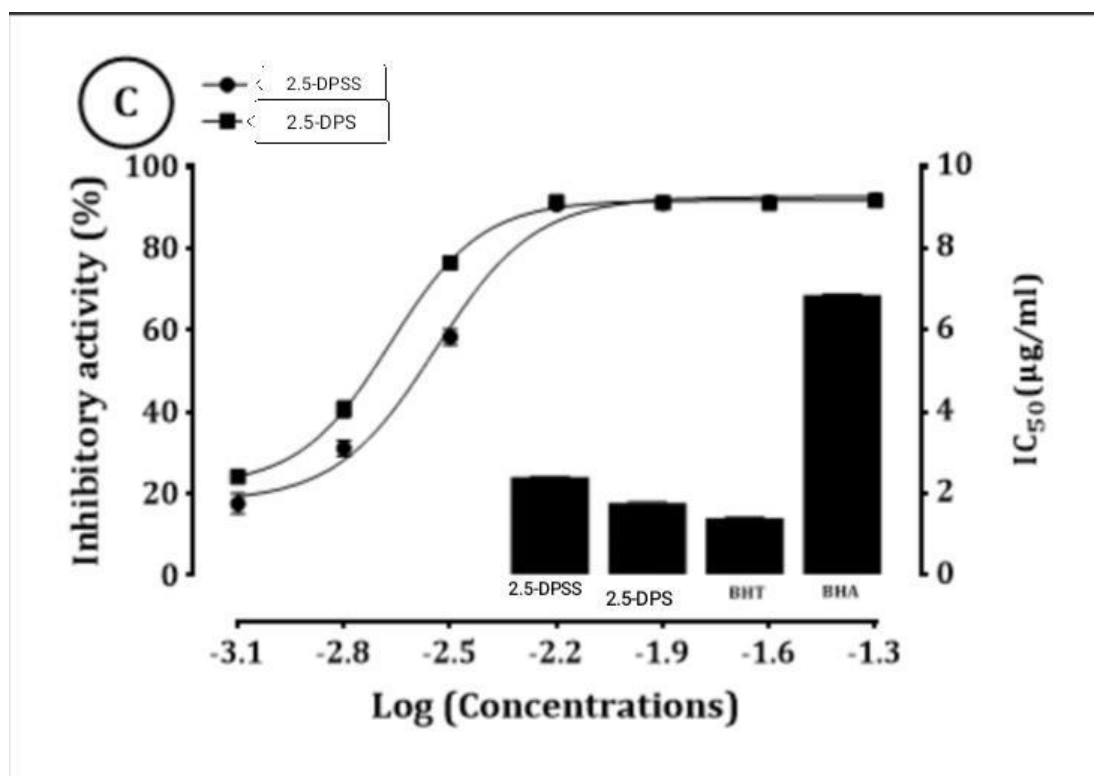


Figure 32: Les pourcentages d'inhibition de ABTS en fonction de différentes concentrations et la répartition empirique IC_{50} de produits (DPS 2-5 et DPSS 2-5 et BHT et BHA)

Tableau 8 : La valeur de l'IC50 du test DPPH et ABTS des produits

Produit	EC ₅₀ values (μ/ml)	
	DPPH	ABTS
5-DPS	7.20±0.20	1.95±0.01
5-DPSS	7.10±0.16	2.64±0.05
BHA (*)	5.73±0.41	7.54±0.67
BHT (*)	22.32±1.19	1.55±0.26

Conclusion Générale

En conclusion, cette étude a permis de synthétiser avec succès deux molécules bases de Schiff **N,N'-bis (2,5-dihydroxybenzylidène)-4,4'-diaminodiphényl disulfure** et **N,N'-bis (2,5-dihydroxybenzylidène)-4,4'-diaminodiphényl sulfure**), mettant en évidence leur potentiel en tant qu'antioxydants efficaces. La synthèse de nouvelles molécules de bases de Schiff a été réalisée en introduisant diverses modifications structurales, notamment l'insertion de ponts soufré et l'introduction du groupes hydroxyles en position 2 et 5. Ces modifications ont montré des effets significatifs sur l'activité antioxydante des composés en comparaison avec les standards.

L'étude bibliographique approfondie a fourni un cadre théorique solide pour comprendre les propriétés et les applications des bases de Schiff, tandis que les sections expérimentales ont validé ces concepts par des données empiriques. Les techniques analytiques utilisées ont permis de caractériser précisément les composés synthétisés et d'évaluer leur efficacité antioxydante avec rigueur.

Les résultats obtenus ont démontré que la nature du pont et la position des groupes hydroxyles influencent de manière notable la capacité des bases de Schiff à piéger les radicaux libres. En particulier, les composés avec des ponts soufrés et des groupes hydroxyles en positions 5 ont montré une activité antioxydante importante. Ces observations sont cohérentes avec les mécanismes de transfert d'hydrogène et d'électrons, qui sont essentiels pour la neutralisation des radicaux libres.

Cette recherche souligne l'importance de la conception moléculaire dans le développement de nouveaux antioxydants. Les bases de Schiff, en raison de leur versatilité chimique et de leurs propriétés bénéfiques, représentent une classe prometteuse de composés pour des applications biomédicales et industrielles.

Comme perspective de ce travail, il serait pertinent de poursuivre les recherches en explorant d'autres modifications structurales des bases de Schiff, par exemple en variant les positions en 3 et 4 et en évaluant leur activité dans des modèles biologiques plus complexes. De plus, des études sur la biodisponibilité et la toxicité de ces composés seraient nécessaires pour avancer vers des applications cliniques et commerciales.

Ainsi, cette recherche apporte une contribution significative à la chimie des antioxydants et ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de thérapeutiques innovantes contre les maladies liées au stress oxydatif

Références bibliographiques

- [1] **Schiff, H.** "Über einige neue organische Basen". *Annalen der Chemie und Pharmacie*, 131, 118–119.(1864).
- [2] **Patai, S.** (Ed.). *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*. Wiley-Interscience. (1970).
- [3] **March, J.** *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (3rd ed.). John Wiley & Sons. (1985).
- [4] **Morrison, R. T., & Boyd, R. N.** *Organic Chemistry* (4th ed.). Allyn & Bacon. (1983).
- [5] **Vogel, A. I.** *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* (5th ed.). Longman. (1989).
- [6] **Cotton, F. A., & Wilkinson, G.** *Advanced Inorganic Chemistry* (5th ed.). Wiley-Interscience. (1988).
- [7] **Carey, F. A., & Sundberg, R.J.** *Advanced Organic Chemistry* (5th ed.). Springer. (2007).
- [8] **Silverstein, R. M., & Webster, F. X.** *Spectrometric Identification of Organic Compounds* (6th ed.). John Wiley & Sons. (1998).
- [9] **Rao, C. N. R.** *Chemical Approaches to the Synthesis of Materials*. Wiley-Interscience. (2001).
- [10] **Kelland, L.** "The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy". *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 573-584. (2007).
- [11] **Wong, E., & Giandomenico, C. M.** "Current status of platinum-based antitumor drugs". *Chemical Reviews*, 99(9), 2451-2466. (1999).

- [12] **Bergamo, A., & Sava, G.** "Metals in chemotherapy: an update from the 2000s". *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 16(11), 1667-1681. (2007).
- [13] **Singh, K., Barwa, M. S., & Tyagi, P.** "Synthesis, characterization and biological studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with bidentate Schiff bases derived from 2-amino-5-nitrothiazole". *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(3), 394-402. (2007).
- [14] **Patel, R. N., Singh, N., Jha, A., & Singh, A.** "Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of some Schiff base complexes". *Journal of the Indian Chemical Society*, 84(2), 187-192. (2007).
- [15] **Naik, A. D., & Joshi, P. N.** "Schiff bases and their complexes: synthesis, structure and catalytic activity". *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 110(2-3), 211-224. (1996).
- [16] **Fenton, D. E.** "Metal complexes of Schiff bases derived from S-substituted thiosemicarbazides". *Coordination Chemistry Reviews*, 151, 149-179. (1995).
- [17] **Ebenso, E. E., & Oguzie, E. E.** "Corrosion inhibition of mild steel in acidic media by some organic dyes". *Materials Chemistry and Physics*, 87(1), 220-225. (2005).
- [18] **Przybylski, P., Huczynski, A., Pyta, K., Brzezinski, B., & Bartl, F.** "Biological properties of Schiff bases and azo derivatives of phenols". *Current Organic Chemistry*, 13(2), 124-148.(2009).
- [19] **Nakamoto, K.** "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Theory and Applications in Inorganic Chemistry". John Wiley & Sons.(2009).
- [20] **Santos, M. A., Sunkel, C. E., & Fernandes, R.** "Schiff base metal complexes as models for biological systems". *Coordination Chemistry Reviews*, 219-221, 309-346. (2001).
- [21] **Das, P., & Linert, W.** "Schiff base-derived homogeneous and heterogeneous palladium catalysts for diverse organic transformations". *Coordination Chemistry Reviews*, 311, 1-23. (2016).
- [22] **S. Kumar, P. Sekar, S.K. Raju,** Microwave assisted Schiff base metal complexes as potential anticancer and antimicrobial agents: a critical review, 2023.

- [23] **R.P. Karad, A.S. Singare, E.K. Pathan, N.S. Korde**, Ultrasonic assisted and conventional synthesis of Schiff base and metal complexes: a comparative study, *Int. Res. J. Mod. Eng. Technol. Sci.* (2023) 1290–1293. 10.56726/irjmets34663.
- [24] **S. Brückle, H. Huppertz**, Synthesis and structural characterization of Li₃K₃Y₇(BO₃)₉, *J. Solid State Chem.* 253 (2017) 242–248, <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2017.05.044>.
- [25] **P.M. Thakor, R.J. Patel, Y.H. Vaidya, D.N. Verma, J.D. Patel**, Natural acidcatalyzed synthesis of 6, 6'-(((3, 3'-DIMETHOXY-[1, 1'-BIPHENYL]-4, 4'-DIYL) bis (azanylylidene)) bis (methanylylidene)) bis (2, 4-dichlorophenol), its conventionally synthesized metal complexes and their potential as biological agents, *Rasayan J. Chem.* 16 (2023).
- [45] **J. Gao, C. Shi, S. Liu, S. Wang, W. Wang**, Thermal hazards evaluation of the synthesis of N-methylmorpholine-N-oxide, *J. Therm. Anal. Calorim.* 1–11 (2022).
- [46]
- [47]
- [48] **M.J. Kareem, A.A.S. Al-Hamdani, Y.G. Ko, W. Al Zoubi, S.G. Mohammed**, Synthesis, characterization, and determination antioxidant activities for new Schiff base complexes derived from 2-(1H-indol-3-yl)-ethylamine and metal ion complexes, *J. Mol. Struct.* (2020), 129669, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129669>.
- [49] **S.Y. Uçan**, synthesis and spectroscopic characterization of bidentate Schiff base and zinc (II) Complex, 1 (2020) 35–40.
- [50] **M. Almáši, M. Vilkova, J. Bednarčík**, Synthesis, characterization and spectral properties of novel azo-azomethine-tetracarboxylic Schiff base ligand and its Co (II), Ni(II), Cu(II) and Pd(II) complexes, *Inorganica Chim. Acta.* 515 (2021), 120064, <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.120064>.
- [51] **T. Baran**, Highly recoverable, reusable, cost-effective, and Schiff base functionalized pectin supported Pd(II) catalyst for microwave-accelerated Suzuki cross-coupling reactions, *Int. J. Biol. Macromol.* 127 (2019) 232–239, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.046>.

- [52] **M. Bharathi, S. Indira, G. Vinoth, K. Shanmuga Bharathi**, Immobilized Ni-Schiffbase metal complex on MCM-41 as a heterogeneous catalyst for the green synthesis of benzimidazole derivatives using glycerol as a solvent, *J. Porous Mater.* 26 (2019) 1377–1390, <https://doi.org/10.1007/s10934-019-00736-8>.
- [53] **F. Sahan, M. Kose, C. Hepokur, D. Karakas, M. Kurtoglu**, New azo-azomethinebased transition metal complexes: Synthesis, spectroscopy, solid-state structure, density functional theory calculations and anticancer studies, *Appl. Organomet. Chem.* 33 (2019) 1–13, <https://doi.org/10.1002/aoc.4954>.
- [54] **S. Slassi, A. El-Ghayoury, M. Aarjane, K. Yamni, A. Amine**, New copper(II) and zinc(II) complexes based on azo Schiff base ligand: Synthesis, crystal structure, photoisomerization study and antibacterial activity, *Appl. Organomet. Chem.* 34 (2020) 1–10, <https://doi.org/10.1002/aoc.5503>.
- [55] **O.Ozdemir**, Synthesis and characterization of a new diimine Schiff base and its Cu²⁺ and Fe³⁺ complexes: Investigation of their photoluminescence, conductance, spectrophotometric and sensor behaviors, *J. Mol. Struct.* 1179 (2019) 376–389, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.11.023>.
- [56] **M. Pervaiz, I. Ahmad, M. Yousaf, S. Kirn, A. Munawar, Z. Saeed, A. Adnan, T. Gulzar, T. Kamal, A. Ahmad, A. Rashid**, Synthesis, spectral and antimicrobial studies of amino acid derivative Schiff base metal (Co, Mn, Cu, and Cd) complexes, *Spectrochim. Acta - Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 206 (2019) 642–649, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.05.057>.
- [57] **K. Buldurun, N. Turan, A. Savcı, N. Çolak**, Synthesis, structural characterization and biological activities of metal(II) complexes with Schiff bases derived from 5-bromosalicylaldehyde: Ru(II) complexes transfer hydrogenation, *J. Saudi Chem. Soc.* 23 (2019) 205–214, <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2018.06.002>.
- [58] **C.W. Dikio, B.J. Okoli, F.M. Mtunzi, G. Weaver**, Synthesis of new anti-bacterial agents: Hydrazone Schiff bases of vanadium acetylacetonate complexes, *Cogent Chem.* 3 (2017), 1336864, <https://doi.org/10.1080/23312009.2017.1336864>.
- [59] **N.K. Chaudhary, P. Mishra**, Metal complexes of a novel Schiff base based on

penicillin: characterization, molecular modeling, and antibacterial activity study, *Bioinorg. Chem. Appl.* 2017 (2017), <https://doi.org/10.1155/2017/6927675>.

[60] **E. Bagdatli, E. Altuntas, U. Sayin**, Synthesis and structural characterization of new oxovanadium(IV) complexes derived from azo-5-pyrazolone with prospective medical importance, *J. Mol. Struct.* 1127 (2017) 653–661, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.08.026>.

[61] **J. Sahoo, G. Parween, S. Sahoo, S.K. Mekap, S. Sahoo, S.K. Paidesetty**, Synthesis, spectral characterization, in silico and in vitro antimicrobial investigations of some Schiff base metal complexes derived from azo salicylaldehyde analogues, *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* 55B (2016) 1267–1276.

[62] **M.M. Abd-Elzاهر, A.A. Labib, H.A. Mousa, S.A. Moustafa, M.M. Ali, A.A. ElRashedy**, Synthesis, anticancer activity and molecular docking study of Schiff base complexes containing thiazole moiety, *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* 5 (2016) 85–96, <https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2016.01.001>.

[63] **H.S. Çalik, E. Ispir, S. Karabuga, M. Aslantas**, Ruthenium (II) complexes of NO ligands: synthesis, characterization and application in transfer hydrogenation of carbonyl compounds, *J. Organomet. Chem.* 801 (2015) 122–129, <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.10.028>.

[64] **A.N.M.A. Alaghaz, Y.A. Ammar, H.A. Bayoumi, S.A. Aldhlmani**, Synthesis, spectral characterization, thermal analysis, molecular modeling and antimicrobial activity of new potentially N₂O₂ azo-dye Schiff base complexes, *J. Mol. Struct.* 1074 (2014) 359–375, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.05.078>.

[65] **N. Sohrabi, N. Rasouli, M. Kamkar**, Synthesis, characterization and dna interaction studies of (N, N'-Bis(5-phenylazosalicylaldehyde)-ethylenediamine) cobalt(II) complex, *Bull. Kor. Chem. Soc.* 35 (2014) 2523–2528, <https://doi.org/10.5012/bkcs.2014.35.8.2523>.

[66] **A.N.M.A. Alaghaz, M.E. Zayed, S.A. Alharbi**, Synthesis, spectral characterization,

molecular modeling and antimicrobial studies of tridentate azo-dye Schiff base metal complexes, *J. Mol. Struct.* 1084 (2015) 36–45, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.12.013>.

[67] **H.H. Bayoumi, A.N. Alaghaz, M.S. Aljahdali**, Cu(II), Ni(II), Co(II) and Cr(III) complexes with N₂O₂-chelating Schiff's base ligand incorporating azo and sulfonamide moieties: Spectroscopic, electrochemical behavior and thermal decomposition studies, *Int. J. Electrochem. Sci.* 8 (2013) 9399–9413.

[68] **S. Paul, H.P. Gogoi, A. Singh, P. Barman**, Nanostructured metal oxides by facile thermal decomposition of Zinc (II) and Copper (II) Schiff base complexes: Microwave synthesis of complexes, characterization, DFT study, optical properties and application of its oxides in multicomponent Biginelli reaction, *Inorg. Chem. Commun.* 153 (2023), 110760.

[69] **C.R. Strauss, D.W. Rooney**, Accounting for clean, fast and high yielding reactions under microwave conditions, *Green Chem.* 12 (2010) 1340–1344.

[70] **A. Jain, S. De, P. Barman**, Microwave-assisted synthesis and notable applications of Schiff-base and metal complexes: a comparative study, *Res. Chem. Intermed.* 48 (2022) 2199–2251.

[71] **Wang, G., Shi, G., Chen, X., Chen, F., Yao, R., & Wang, Z.** (2013). Loading of free radicals on the functional graphene combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry screening method for the detection of radical-scavenging natural antioxidants...*Analytica chimica acta*, 802, 103-12.

<https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.09.041>.

[72] **Qian, Y., Shang, Y., Teng, Q., Chang, J., Fan, G., Wei, X., Li, R., Li, H., Yao, X., Dai, F., & Zhou, B.** (2011). Hydroxychalcones as potent antioxidants: Structure–activity relationship analysis and mechanism considerations. *Food Chemistry*, 126, 241-248. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2010.11.011>.

[73] **Shang, Y., Liu, B., & Zhao, M.** (2016). Details of the antioxidant mechanism of hydroxycinnamic acids.. *Czech Journal of Food Sciences*, 33, 210-216. <https://doi.org/10.17221/611/2014-CJFS>.

- [74] **Veselinovic, J., Veselinović, A., Vitnik, Ž., Vitnik, V., & Nikolić, G.** (2014). Antioxidant properties of selected 4-phenyl hydroxycoumarins: Integrated in vitro and computational studies.. *Chemico-biological interactions*, 214, 49-56.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.02.010>.
- [75] **Huang, D., Ou, B., & Prior, R.** (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53 6, 1841-56.
<https://doi.org/10.1021/JF030723C>.
- [76] A. Miller, n° 18, pp. 162-168, 2004.
- [77] **D. Kealey et P. J. Haines**, *Analytical Chemistry*, BIOS, pp. 131-136, 2002.
- [78] **J. Eric et B. Rolf** , «Cooperative Asymmetric Catalysis with Dendrimeric [Co(salen)] Complexes,» *J. A. Chem. Soc*, n° 110780, p. 120 (20), 1998.
- [79] **J. Mesplède et J. Randon**, *100 manipulations de chimie générale et analytique*, Editions Bréal, 2004.
- [80] **W. Jensen**, *The Oesper Collections In The History Of Chemistry*, N. Amer Chemical Soc 1155 16th St, Éd., Washington: *Abstracts Of Papers Of The American Chemical Society*, 2002.
- [81] **Feinstein, Karen**. *Guide to spectroscopic identification of organic compounds*. CRC Press, 2018.
- [82] **Tang, H. T.** "Spectroscopic identification of organic compounds." Beijing University Press, Beijing (1992): 144.
- [83] **Smith, Brian C.** "The basics of infrared interpretation." *Infrared spectral interpretation*. CRC Press, 2018. 17-46.
- [84] **Khedr, Abdalla M., et al.** "Synthesis and spectral studies of 5-[3-(1, 2, 4-triazolyl-azo)-2, 4-dihydroxybenzaldehyde (TA) and its Schiff bases with 1, 3-diaminopropane

- (TAAP) and 1, 6-diaminohexane (TAAH). Their analytical application for spectrophotometric microdetermination of cobalt (II). Application in some radiochemical studies." *Dyes and pigments* 67.2 (2005): 117-126.
- [85] **Zhu, Xinde, et al.** "Synthesis, characterization and biological activity of the Schiff base derived from 3, 4-dihydroxybenzaldehyde and thiosemicarbazid, and its complexes with nickel (II) and iron (II)." *Transition Metal Chemistry* 22.1 (1997): 9-13.
- [86] **Reventa-Parra, Mónica, Encarnación Lorenzo, and Félix Pariente.** "Synthesis and electrocatalytic activity towards oxidation of hydrazine of a new family of hydroquinone salophen derivatives: application to the construction of hydrazine sensors." *Sensors and Actuators B: Chemical* 107.2 (2005): 678-687.
- [87] **Creaven, Bernadette S., et al.** "Copper (II) complexes of coumarin-derived Schiff bases and their anti-Candida activity." *Journal of inorganic biochemistry* 103.9 (2009): 1196-1203.
- [88] **Mohammed Khan, Khalid, et al.** "Synthesis of benzophenonehydrazone Schiff bases and their in vitro antiglycating activities." *Medicinal Chemistry* 9.4 (2013): 588-595.
- [89] **Kaya, İsmet, Mehmet Yıldırım, and Ali Avcı.** "Synthesis and characterization of fluorescent polyphenol species derived from methyl substituted aminopyridine based Schiff bases: the effect of substituent position on optical, electrical, electrochemical, and fluorescence properties." *Synthetic Metals* 160.9-10 (2010): 911-920.
- [90] **Şakiyan, İffet, Necla Gündüz, and Turgut Gündüz.** "Synthesis and characterization of manganese (III) complexes of Schiff bases derived from amino acids and 2-hydroxy-1-naphthaldehyde." *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* 31.7 (2001): 1175-1187.
- [91] **El-Hendawy, Ahmed M., et al.** "Ruthenium (II) Complexes of O, N-donor Schiff base ligands and their use as catalytic organic oxidants." *Polyhedron* 12.19 (1993): 2343-2350.

- [92] **Creaven, Bernadette S., et al.** "Copper (II) complexes of coumarin-derived Schiff bases and their anti-Candida activity." *Journal of inorganic biochemistry* 103.9 (2009): 1196-1203.
- [93] **Ouf, Abd El-Fatah M., et al.** "Synthesis and characterization of new transition metal complexes of Schiff-base derived from 2-aminopyrimidine and 2, 4-dihydroxybenzaldehyde and its applications in corrosion inhibition." *Journal of the Korean Chemical Society* 54.4 (2010): 402-410.
- [94] **Yeap, Guan-Yeow, et al.** "Synthesis and mesomorphic properties of Schiff base esters ortho-hydroxy-para-alkyloxybenzylidene-para-substituted anilines." *Molecular Crystals and Liquid Crystals* 423.1 (2004): 73-84.
- [95] **Consiglio, Giuseppe, et al.** "Aggregation properties of bis (salicylaldiminato) zinc (II) Schiff-base complexes and their Lewis acidic character." *Dalton Transactions* 41.2 (2012): 387-395.
- [96] **Sanmartín, Jesús, et al.** "Mono-and polynuclear complexes of Fe (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II) and Cd (II) with N, N'-bis (3-hydroxysalicylidene)-1, 3-diamino-2-propanol." *Polyhedron* 19.2 (2000): 185-192.
- [97] **Zhu, Xinde, et al.** "Synthesis, characterization and biological activity of the Schiff base derived from 3, 4-dihydroxybenzaldehyde and thiosemicarbazid, and its complexes with nickel (II) and iron (II)." *Transition Metal Chemistry* 22.1 (1997): 9-13.
- [98] **Khedr, Abdalla M., et al.** "Synthesis and spectral studies of 5-[3-(1, 2, 4-triazolyl-azo)]-2, 4-dihydroxybenzaldehyde (TA) and its Schiff bases with 1, 3-diaminopropane (TAAP) and 1, 6-diaminohexane (TAAH). Their analytical application for spectrophotometric microdetermination of cobalt (II). Application in some radiochemical studies." *Dyes and pigments* 67.2 (2005): 117-126.
- [99] **Donia, Ahmed M., and Hanaa A. El-Boraey.** "Reversible and irreversible thermochromism of some Schiff base metal complexes." *Transition Metal Chemistry* 18.3 (1993): 315-318.

- [100] **Şakiyan, İffet, Necla Gündüz, and Turgut Gündüz.** "Synthesis and characterization of manganese (III) complexes of Schiff bases derived from amino acids and 2-hydroxy-1-naphthaldehyde." *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* 31.7 (2001): 1175-1187.
- [101] **Sathyanarayanmoorthi, V., R. Karunathan, and V. Kannappan.** "Molecular modeling and spectroscopic studies of Benzothiazole." *Journal of Chemistry* 2013 (2013).
- [102] **Dharmaraj, Nallasamy, Periasamy Viswanathamurthi, and Karuppappan Natarajan.** "Ruthenium (II) complexes containing bidentate Schiff bases and their antifungal activity." *Transition Metal Chemistry* 26.1-2 (2001): 105-109.
- [103] **Chandra, Sulekh, and X. Sangeetika.** "EPR, magnetic and spectral studies of copper (II) and nickel (II) complexes of schiff base macrocyclic ligand derived from thiosemicarbazide and glyoxal." *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 60.1-2 (2004): 147-153.
- [104] **J. Michalski, I. Bryndal, J. Lorenc, K. Hermanowicz, J. Janczak, J. Hanuza,** Conformation of the azo bond and its influence on the molecular and crystal structures, IR and Raman spectra, and electron properties of 6-methyl-3,5-dinitro-2-[(E)-phenyldiazenyl]pyridine equantum chemical DFT calculations, *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* 191 (Feb. 2018) 521 -531
- [105] **Özkınalı, Sevil, et al.** "Synthesis of New Azo Schiff Bases of Pyrazole Derivatives and their Spectroscopic and Theoretical Investigations." *Journal of Molecular Structure* (2018).
- [106] **Wang, Wanguan, et al.** "Study on the fluorescent chemosensors based on a series of bis-Schiff bases for the detection of zinc (II)." *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 164 (2016)

