



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Alimentaire

Spécialité : Biochimie de la nutrition

Intitulé :

**Etude théorique des dérivés d'imines,
caractérisation et évaluation des activités
antioxydantes *in vitro***

**Rédigé et soutenu par : BENZAOUI Rania Batoul
GUEDRI Amira**

Le : 28 Octobre 2020

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : MOSBAH Asma grade : MCA UFM Constantine

Rapporteur : GHICHI Nadir grade : Docteur en chimie UFM Constantine

Examineur: BENSOUICI Chawki grade : MRB CRBT Constantine

*Année universitaire
2019-2020*

Remerciement

Nous voici à la fin de notre cursus universitaire, après des années de labeur couronnées par le succès que nous attendions tant. alors Avant tout, Nous rendons grâce à ALLAH d'avoir donné la santé, la force, le courage, la patience, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail.

Notre gratitude et nos chaleureux remerciements sont adressés à toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce mémoire, en particulier:

Nos premiers remerciements vont à nos professeurs de la faculté des sciences et de la nature d'université de Constantine pendant les cinq années du notre parcours.

Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre encadreur Mr GHICHI Nadir qui nous dirigées ce travail avec une grande rigueur scientifique, son patience, son conseils, son grand disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans lui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour

Nous tenons aussi à remercier l'ensemble des membres de jury : Président et Examineurs

Nos remerciements s'adressent à nos Parents, nos sœurs et frères, ainsi que tous les membres de nos familles, pour toutes les marques d'affections qu'ils ont su nous témoigner.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce modeste travail.

Merci à Tous

Dédicace

*Avant toute chose, je remercie **Dieu**, le tout puissant, pour m'avoir donné la force, le courage, la volonté et la patience pour pouvoir réaliser ce travail*

***A mes chers parents** pour leurs amour, leurs confiance et pour les valeurs qu'ils m'ont transmises, vous avez toujours cru en moi et sans vous je ne serai pas là aujourd'hui ! J'espère que vous êtes fiers de moi, si je suis arrivée jusque-là c'est grâce à vous. Merci, vous êtes des parents formidables*

***A tout membre de ma grande famille** pour toutes les marques d'affections qu'ils ont su nous témoigner*

***A mes chers amis et mes collègues de promotion Master Biochimie de la nutrition** : j'ai la chance de vous avoir. Merci pour votre amitié*

***A notre encadreur Dr.Ghichi Nadir**, D'avoir accepté de diriger ce travail, pour ses conseils et ses encouragements.*

***A ma binette Rania Batoul** merci pour le travail en groupe*

Et enfin je remercie toutes les personnes qui m'ont aidée à réaliser ce travail.

Amira

Dédicace

A mes chers parents, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

A mes chères tantes, pour votre assistance, encouragement et soutiens durant toutes ma vie.

A mes sœurs et ma cousine,

A la mémoire de mes grands-parents que dieu les bénisse dans son vaste paradis,

A toute ma famille et mes enseignants,

Je dédie ce modeste travail.

Rania Batoul

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Chapitre I : Généralités sur les bases de Schiff

1. Introduction et historique sur les bases de Schiff	3
2. Classification des bases de Schiff	4
2.1 Les bases de Schiff monodentates	4
2.2 Les bases de Schiff bidentates	4
2.3 Les bases de Schiff tridentates	5
2.4 Les bases de Schiff tétradentates	5
2.5 Les bases de Schiff pentadentates.....	6
2.6 Les bases de Schiff hexadentates	6
3 Les domaines d'application des bases de Schiff.....	7
3.1 L'application des bases de Schiff en biologie	7
3.1.1 Activité antibactérienne	7
3.1.2 Activité antifongique	8
3.1.3 Activité antivirale	9
3.1.4 Activité antioxydante	10
3.1.5 Activité anticancéreuse	10
3.1.6 Application en nanobiotechnologie	12
3.1.7 Activité anti-cicatrisante et génie tissulaire	12
3.1.8 Activité anti-inflammatoire.....	13
3.1.9 Activité antimalarique	14
3.1.10 Agents pesticides	15
3.2 Application en catalyse	16
3.3 Application en corrosion.....	17
3.4 Application des bases de Schiff comme des capteurs chimiques	18
3.5 Traitement des eaux usées	19
3.6 Autres applications	19

Chapitre II : L'évaluation de l'activité antioxydante des bases de Schiff *in vitro*

1. Les méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante.....	20
1.1 Test de DPPH.....	20
1.2 Test de FRAP.....	21
1.3 Test d'ABTS	21
1.4 Test de CUPRAC	22
1.5 Activité de piégeage du radical Galvinoxyl.....	22
1.6 Test de blanchissement de β -carotène couplé à l'auto-oxydation de l'acide linoléique	23
1.7 L'évaluation du pouvoir réducteur	23
1.8 Méthode DMPD.....	24
1.9 Test de piégeage des radicaux hydroxyles.....	24
1.10 Test de piégeage des radicaux superoxyde (SOSA)	24
1.11 Capacité d'absorption des radicaux oxygène (ORAC)	25
1.12 Paramètre antioxydant total de piégeage des radicaux (TRAP)	25
1.13 Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC).....	25

Chapitre III : Le stress oxydatif

1. Définition du stress oxydatif.....	26
2. Origine du stress oxydatif	26
3. Espèces réactives oxydantes	26
3.1. Définition.....	26
3.2 Les différents dérivés réactifs de l'oxygène	27
3.2.1 ERO radicalaires	27
3.2.2 ERO non radicalaires	29
3.3 Rôle physiologique des espèces réactives oxydantes	30
3.4 Mécanisme d'action des espèces réactives oxydantes.....	31
3.4.1 Les cibles lipidiques.....	31
3.4.2 Les cibles non lipidiques.....	33
4 Les antioxydants	35
4.1 Antioxydants enzymatiques	36
4.1.1 Les superoxydes dismutases (SOD)	36
4.1.2 Les glutathions peroxydases (GPx)	37
4.1.3 La catalase (CAT).....	38
4.2 Antioxydants non enzymatiques	38

4.2.1 Antioxydants non enzymatiques liposolubles.....	38
4.2.2 Antioxydants non enzymatiques hydrosolubles	41
4.2.3 Oligoéléments	44
4.2.4 Polyphénols.....	45
5. Les conséquences du stress oxydatif et ces principaux marqueurs.....	45
Chapitre III : Synthèse et caractérisation bibliographique des bases de Schiff	
1. Introduction.....	46
2. Les méthodes d'analyse	46
2.1 Spectroscopie RMN.....	46
2.1.1 Définition.....	46
2.1.2 Principe	46
3. Résultats et discussion	47
3.1 Synthèse, étude spectroscopique de trois dérivés d'imines	47
3.1.1 Préparation des dérivés d'imines	47
3.1.1.a Préparation de composé 1, le 6(<i>Z</i>)-3-(benzyloxy)-6-[(5-chloro-2-hydroxyaniline) methylidene]cyclohexa-2,4-dien-1-one]. Composé 1	47
3.1.1.b Analyse spectroscopique de composé 1.....	47
3.1.2.a Préparation de composé 2, le (<i>E</i>)-5-benzyloxy-2-({2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]iminiumyl} methyl)phenolate. Composé 2	49
3.1.2.b Analyse spectroscopique de composé 2.....	49
3.1.3.a Préparation de composé 6, le 2-[(<i>E</i>)-{[4-(benzyloxy)-2-hydroxyphenyl] methylidene} amino]-2-(hydroxymethyl) propane-1,3-diol. Composé 3.....	51
3.1.3.b Analyse spectroscopique du composé 3	52
Conclusion	54

Références bibliographiques

Résumés

Liste des abréviations

- 4HNE** : 4-hydroxynonéal.
- ABTS**: Acide 2,2'-Azino-Bis (3-éthylbenzoThiazoline-6-Sulphonique).
- ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- AGPI** : acides gras polyinsaturés.
- AOPP** : produits d'oxydation avancée des protéines.
- ATP** : Adénosine-Triphosphate.
- B. subtilis*** : *Bacillus subtilis*.
- BSC** : Bases de Schiff à base de chitosane.
- C. mosaic*** : *Cucumber mosaic*.
- CAT** : catalase.
- CoQ₁₀** : coenzyme Q₁₀.
- CUPRAC** : Cupric Reducing Antioxidant Capacity.
- DMPD** : N,N-diméthyl-p-phénylene diamine dihydrochloride.
- DPPH** : 2,2-DiPhényl-PicrylHydrazyle.
- E. coli*** : *Escherichia coli*.
- ERN** : espèces réactives de l'azote .
- ERO** : Espèces Réactives Oxygénées.
- FRAP** : Ferric Reducing Ability of Plasma.
- GPx** : glutathion peroxydase.
- GR** : glutathion réductase.
- GSH** : glutathion réduit.
- GSSG** : glutathion oxydé.
- HAT** : Transfert d'un atome d'hydrogène.
- HPLC** : chromatographie en phase liquide à haute performance.
- IC₅₀** : Concentration inhibitrice médiane.
- IR** : infrarouge.
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.
- LDL** : Lipoprotéine de basse densité.
- MCF-7** : Michigan Cancer Foundation – 7.
- MCV** : maladies cardiovasculaire.
- MDA** : 3,4-méthylènedioxyamphétamine.
- MPa** : Mégapascal.

NADH : nicotinamide adénine dinucléotide réduit.

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

NBT : nitro bleu tétrazoliu.

ORAC :Capacité d'absorption des radicaux oxygène.

PC-3 : Prostate cancer-3.

PH : Potentiel Hydrogène.

PMS :méthosulfate de phénazine.

R : Radicale.

RMN 13C : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone.

RMN 1H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

ROS : Reactive Oxygen Species.

R-PE : la protéine R phycoérythrine.

S. aureus : *Staphylococcus aureus*.

SOD : superoxyde dismutase.

SOSA :Test de piégeage des radicaux superoxyde

TEAC : Trolox equivalent antioxidant capacity.

TRAP :Paramètre antioxydant total de piégeage des radicaux.

UV : Ultraviolet.

VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1.

Liste des figures

N° de figure	Titre de la figure	N° de page
01	Structure générale d'une base de Schiff	4
02	Réaction réversible de la de la formation de base de Schiff	4
03	Exemple d'une base de Schiff monodentate	4
04	Exemple de base de Schiff bidentate de type N-N	5
05	Exemple de base de Schiff tridentate de type O-N-O	5
06	Exemple de base de Schiff tétradentate de type N-O-O-O	5
07	Exemple de base de Schiff pentadentate de type N-N-O-O-O	6
08	Exemple de base de Schiff pentadentate de type N-N-N-O-O	6
09	Exemple de base de Schiff hexadentate de type N-N-O-O-O-O	6
10	Structure des complexes de Palladium(II)	8
11	Structure du complexe dérivé de 2-amino-benzoïque acide thiazole	9
12	structure du complexe Ga (III) salicylaldehyde semicarbazone	11
13	Structures des bases de Schiff 2-(2,6-dichloroanilino) et 4-amino-1,5-diméthyl-2-phenylpyrazol-3-one	13
14	Structures des bases de Schiff synthétisées par Sachdeva et <i>al</i>	14
15	la structure d'ancistrocladidine	15
16	Synthèse de 5-nitroisoquinoléines	15
17	pyrimidine des sels d'imine	16
18	La structure chimique de base de Schiff à base de vanilline et base de Schiff à base de divanilline respectivement	18
19	Mécanisme réactionnel du test DPPH• entre l'espèce radicalaire DPPH• et un antioxydant AH	20
20	Mécanisme réactionnel du test FRAP entre le complexe tripyridyltriazine ferrique Fe(III)- TPTZ et un antioxydant RH	21
21	ABTS réaction chimique avec un composé antioxydant.	22
22	Réduction du complexe chromogène de Cu^{2+} – Nc	22
23	Réduction de radical Galvinoxyl	23
24	Cascade de production des principales ERO : en orange ERO non radicalaires et en violet ERO radicalaires	30

25	Stratégies des antioxydants pour lutter contre les causes et les conséquences du stress oxydant	36
26	La structure de la vitamine E.	39
27	La structure du β -carotène.	40
28	La structure de la CoQ ₁₀ .	41
29	La structure de la vitamine C.	41
30	La structure du glutathion.	42
31	La structure de l'acide urique	43
32	La structure de la bilirubine.	43
33	La structure de l'acide alpha-lipoïque	44
34	Différents maladies liés aux espèces réactives oxygénées ERO	45
35	Formation d'un dérivé d'imine [bases de Schiff type ortho-hydroxy tridentate NOO].	47
36	Spectre proton ¹ H de composé 1 .	48
37	Spectre carbone 13 de composé 1 .	48
38	Formation d'un dérivé d'imine [type bidentate NO].	49
39	Spectre ¹ H RMN. Composé 2 .	50
40	Spectre ¹³ C RMN. Composé 2 .	51
41	Formation d'un dérivé d'imine [type tétradentate NNOO].	52
42	Spectre ¹ H RMN. Composé 3 .	53
43	Spectre RMN C ¹³ du composé 3 .	53

Liste des tableaux

N° de figure	Titre du tableau	N° de page
1	Principales espèces réactives oxydantes (ERO) organiques.	27
2	R.M.N. ¹ H	47
3	R.M.N. ¹ H	49
4	R.M.N. ¹³ C	49

INTRODUCTION

Introduction

Les composés de base de Schiff ont été reconnus comme privilégiés parmi les molécules organiques, en raison de leurs propriétés intéressantes et importantes. Ces molécules constituent un centre d'attraction important dans de nombreux domaines tels que les domaines biologiques, cliniques, médicaux, analytiques et pharmacologiques en jouant le rôle des antibactériens, des antifongiques, des anticancéreux, des antioxydants et plus (**Slassi *et al.*, 2019**). D'autre part les bases de Schiff sont très utilisées à cause de leur synthèse facile ainsi que leur représentation structurale (**Kolcu *et al.*, 2020**).

A cause des dangers des radicaux libres qui causent l'oxydation qui affectent les biomolécules importantes telles que les lipides, les protéines, l'ADN et les glucides, et causent la perturbation de leur structure. De nombreux antioxydants synthétiques connus sont les plus couramment utilisés dans les additifs alimentaires et les additifs pharmaceutiques pour prévenir l'oxydation. Ces dernières années, de nombreux effets secondaires des antioxydants synthétiques ont soulevé des préoccupations. Dans ce cas, les gens préfèrent d'utiliser des antioxydants sûrs. Par conséquent, il est important de trouver de nouvelles sources pour la synthèse de produits plus sûrs et peu coûteux (**Durgun *et al.*, 2020**). D'autre part, l'émergence de nouvelles maladies, ainsi que l'augmentation des pathogènes microbiens résistants aux médicaments, la propagation rapide de certains virus et l'abondance des maladies du siècle, ont suscité des inquiétudes à l'échelle mondiale alors, il est souhaitable d'adopter des approches novatrices dans la conception et le développement de nouveaux médicaments dotés d'excellentes activités antimicrobiennes et, surtout, de mécanismes d'action contre ces maladies (**Yusuf *et al.*, 2020**).

Le développement des nouvelles bases de Schiff avec des substances biologiques naturelles attire maintenant l'attention des chercheurs, plusieurs groupes de recherche ont été impliqués dans la synthèse et le criblage biologique des bases de Schiff (**Sebti, 2018**).

- Notre objectif dans ce travail, est de faire une recherche bibliographique sur les nouveautés qui concerne les bases de Schiff .
- Pour réaliser ce travail, on a suivi le plan suivant :
 - Donner un aperçu sur les bases de Schiff, leur importance et utilisation. (Chapitre I).
 - Donner un aperçu sur les méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante. (Chapitre II).

Introduction

- Donner un aperçu sur le stress oxydatif (Chapitre III).
- Voir la synthèse et les caractéristiques de ces produits à partir des thèse et articles précédents. (Chapitre III).

CHAPITRE I : GENERALITES
SUR LES BASES DE SCHIFF

Chapitre I : Généralités sur les bases de Schiff

1. Introduction et historique sur les bases de Schiff

Les bases de Schiff (aussi appelées imines ou azométhines) sont des analogues des cétones ou des aldéhydes dans lesquelles le groupe carbonyle (C=O) a été remplacé par un groupe imine ou azométhine. Les bases de Schiff sont des composés chimiques contenant une liaison double carbone-azote en tant que groupe fonctionnel, dont l'atome d'azote est connecté à un groupe aryl ou à un groupe alkyle (R_3) mais pas à l'hydrogène, ce qui rend ces bases des imines stables (**Dalia et al., 2018**). Les aldéhydes formeront des imines de type $R_1HC=N-R_2$, tandis que les cétones formeront des imines de type $R_1R_2C=N-R_3$ (**Faridbod et al., 2007**).

La première préparation des imines a été rapportée au 19^{ème} siècle par Schiff en 1864. La synthèse classique rapportée par Schiff implique la condensation d'un composé carbonyle avec une amine sous distillation azéotropique, cette réaction est réversible à travers un intermédiaire de carbinolamine et l'élimination de l'eau (**Liu et Hamon, 2019**).

Dans les années 1990, une méthode *in situ* a été utilisée pour l'élimination de l'eau à l'aide de solvants déshydratants comme le tétraméthyl-orthosilicate ou le triméthyl-orthoformate et en 2004, Chakraborti et al ont démontré que l'efficacité de ces méthodes dépend de l'utilisation des composés carbonyles hautement électrophiles et des amines fortement nucléophiles.

Au cours des 12 dernières années, un certain nombre d'innovations et de nouvelles techniques ont été signalées, y compris l'irradiation sans solvant/argile/micro-ondes, la synthèse à l'état solide, l'irradiation infrarouge/sans solvant et l'irradiation de silice/ultrasons. Parmi ces innovations, l'irradiation par micro-ondes a été largement utilisée en raison de sa simplicité d'utilisation, augmentation des taux de réaction, grande sélectivité, moins problématiques et les réactions atteignent une efficacité élevée dans une courte période sur le plan environnemental que les autres méthodes (**Da Silva et al., 2011**).

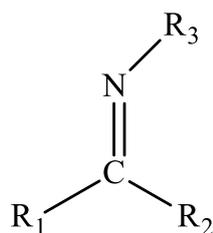


Figure 1: Structure générale d'une base de Schiff (Dalia et al., 2018).

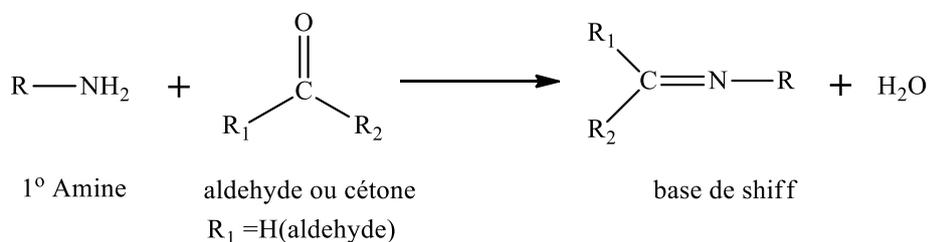


Figure 2: Réaction réversible de la formation des bases de Schiff (Dalia et al., 2018).

2. Classification des bases de Schiff

2.1 Les bases de Schiff monodentates

Ce sont des ligands avec un seul site de fixation sur l'atome central métallique, le doublet non liant peut créer une liaison avec le métal (Moussaoui et Nasri, 2015).

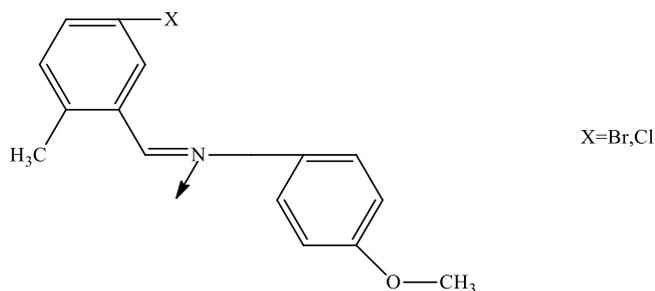


Figure 3 : Exemple d'une base de Schiff monodentate (Moussaoui et Nasri, 2015).

2.2 Les bases de Schiff bidentates

Les bases de Schiff bidentates ont deux atomes donneurs et qui peuvent être N-N, O-O, N-O, N-S, S-O ou d'autres (Battin, 2019).

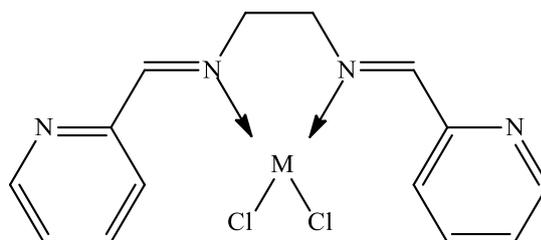


Figure 4 : Exemple de base de Schiff bidentate de type N-N (Battin, 2019).

2.3 Les bases de Schiff tridentates

Ces bases de Schiff contiennent trois atomes donneurs et qui peuvent être N-N-N, N-N-O, N-O-N ou autres (Battin, 2019). Les ligands tridentés qui ont un site O-N-O donneur réagissent avec les métaux de transition pour donner des hétérocycles stables (Cherdoud, 2017).

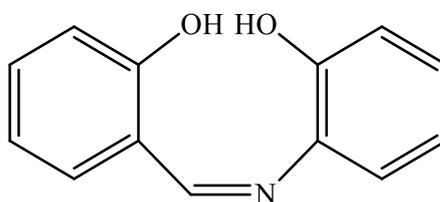


Figure 5 : Exemple de base de Schiff tridentate de type O-N-O (Cherdoud, 2017).

2.4 Les bases de Schiff tétradentates

Cette classe est la plus étudiée en vue de l'obtention des complexes, elle possède une grande capacité à coordonner les ions métalliques, ainsi que les complexes formés sont stables (Ahtirib, 2018).

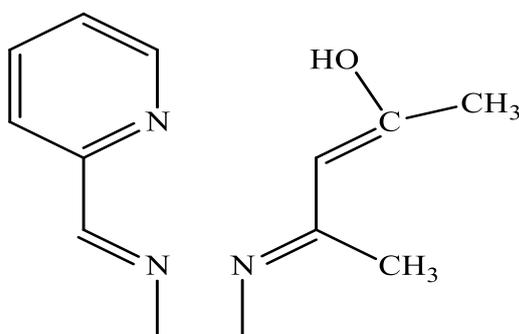


Figure 6 : Exemple de base de Schiff tétradentate de type N-O-O-O (Ahtirib, 2018).

2.5 Les bases de Schiff pentadentates

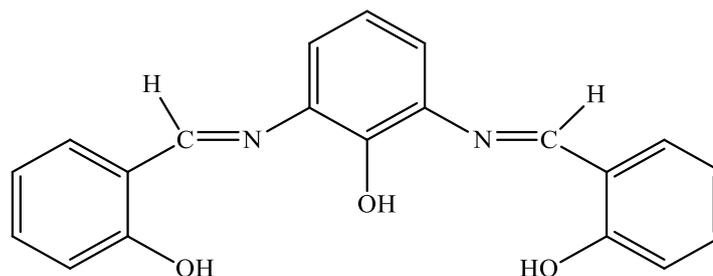


Figure 7 : Exemple de base de Schiff pentadentate de type N-N-O-O-O (Henni, 2013).

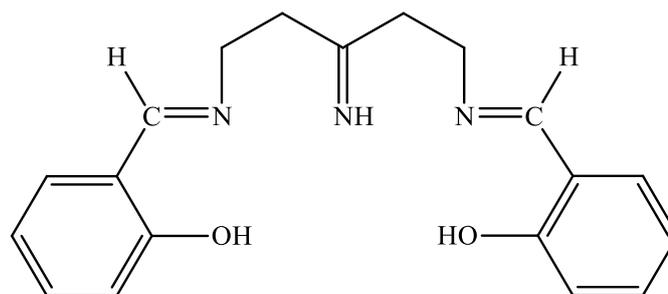


Figure 8 : Exemple de base de Schiff pentadentate de type N-N-N-O-O (Henni, 2013).

2.6 Les bases de Schiff hexadentates

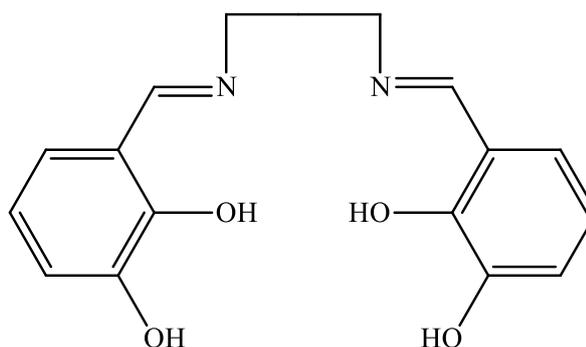


Figure 9 : Exemple de base de Schiff hexadentate de type N-N-O-O-O-O (Henni, 2013).

3. Les domaines d'application des bases de Schiff

3.1 L'application des bases de Schiff en biologie

3.1.1 Activité antibactérienne

Les bases de Schiff sont des agents antibactériens qui sont utilisées pour lutter surtout contre les bactéries résistantes aux antibiotiques qui constituent aujourd'hui l'un des dangers sur la santé humaine.

La membrane des bactéries à Gram négatif est entourée d'une membrane extérieure contenant des lipopolysaccharides, les bases de Schiff et leurs complexes métalliques de Cu(II), Ni(II) et Zn (II) semblent pouvoir se combiner avec la couche lipophile afin d'améliorer la perméabilité de cette dernière. La membrane lipidique entourant la cellule favorise le passage de matières liposolubles seulement; la lipophilie est donc un facteur important qui contrôle l'activité antimicrobienne et l'augmentation de la lipophilie favorise la pénétration des bases de Schiff et leur complexes métalliques dans les membranes lipidiques et limite ainsi la croissance de la bactérie (Abu-Dief et Mohamed, 2015).

Les bases de Schiff et leurs complexes métalliques sont plus toxiques sur *S. aureus* que sur *E.coli*, à cause des groupes sulfoniques OH, OCH₃, S et CH₃CH₂CH, qui pourraient interagir avec la double membrane (Abu-Dief et Mohamed, 2015).

Muche et *al.*, ont synthétisé des complexes de Palladium(II) avec des bases de Schiff dérivées d'ortho-vanilline et d'acide L-glutamic ou de L-tyrosine. Ces complexes ont été caractérisés par les techniques spectroscopiques RMN et IR et par l'analyse élémentaire et l'activité antibactérienne vis-à-vis des bactéries à Gram positifs (*Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus* et *Bacillus subtilis*) et à Gram négatifs (*Bordetella bronchiseptica*). Les composés ont montré un effet bactéricide très intéressant par rapport aux bases de Schiff libres par contre l'étude de cytotoxicité de ces derniers a démontré l'absence de la cytotoxicité de complexes palladium jusqu'à une concentration qui égale 200 µM (Muche et *al.*, 2018).

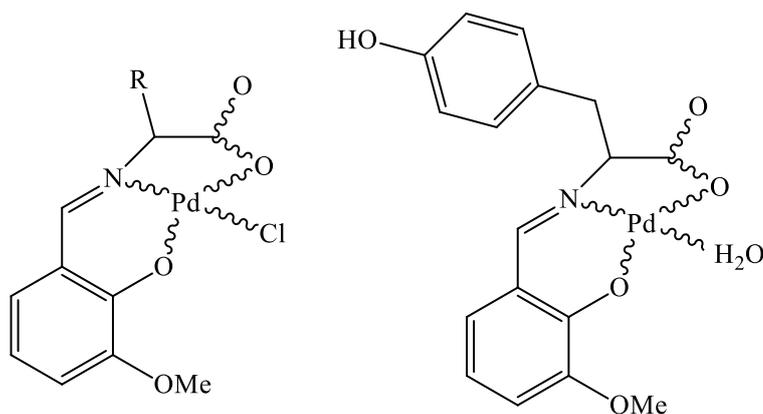


Figure 10 : Structures des complexes de Palladium(II) (Muche et al., 2018).

Les BSC si sont-ils synthétisées à partir d'un aryl aldéhydes ; les groupes phényles de ces bases peuvent déterminer leurs efficacités antibactériennes, alors que les BSC avec un groupe méthoxy dans des différentes positions possèdent une activité antibactérienne contre *B. subtilis*, *E. coli* et *S. aureus* (Antony et al., 2019).

3.1.2 Activité antifongique

Les agents antifongiques sont très utilisés de nos jours surtout dans la chirurgie, le syndrome d'immunodéficience acquise, la transplantation d'organes et les traitements de cancers.

Les bases de Schiff , dérivées du pipéronyl, inhibent la croissance de *Trichophyton rubrum* et *Epidermophyton floccosum*, ainsi que les bases de Schiff, dérivées de l'isatine possèdent une activité contre *Microsporium audouinii* et *Microsporium gypseum*. (Da Silva et al., 2011).

Les bases de Schiff 2-amino-benzoïque acide thiazole et leurs complexes ont été testés contre la croissance des champignons pathogènes dont (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Alternaria alternata*, *Rhizopus stolonifer*) utilisant la méthode de diffusion en milieu agar, les résultats récoltés ont montré une activité antifongique significative contre la plupart de ces champignons.(El-ajaily et al., 2018).

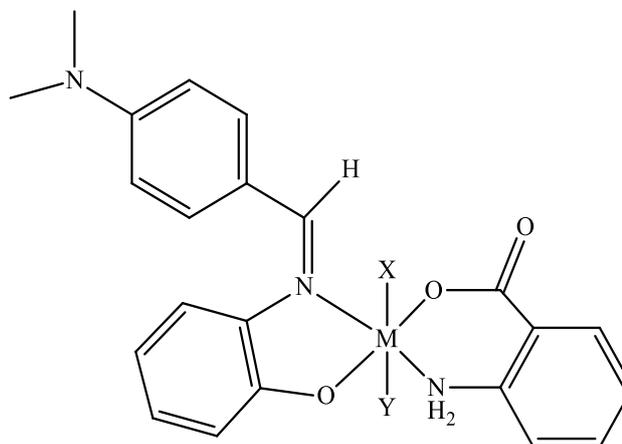


Figure 11 : Structure du complexe dérivé de 2-amino-benzoïque acide thiazole (El-ajaily et al., 2018).

En outre, les bases de Schiff et leurs complexes métalliques disposent aussi un pouvoir inhibiteur contre certains champignons ; les complexes As (III), Sb (III) et Bi (III) avec o-tolyl ammonium dithiocarbamate sont actifs contre *Aspergillus niger* et *Alternaria alternata* (Kumar et al., 2009).

3.1.3 Activité antivirale

Les maladies virales représentent un grand danger pour les patients immunodéprimés, d'autre part, il y a de nombreux vaccins pour ces maladies, mais les agents antiviraux actuellement disponibles ne sont pas encore complètement efficaces à cause des mutations du virus qui peuvent également causer des effets secondaires (Da Silva et al., 2011).

Les bases de Schiff peuvent jouer le rôle antiviral à cause de leurs natures médicamenteuses, par exemple les bases de Schiff dérivées de prodrogue abacavir sont déterminées comme des agents antiviraux à cause de leurs hautes efficacités contre le VIH-1, ce qui montre une grande protection des cellules leucémiques à des concentrations micro-molaires et même nano-molaires (Qin et al., 2013).

Pandey et al. ont synthétisé 1-[N,N-diméthylaminométhyl]isatin-3-[1'(6"-chloro benzothiazol-2"- yl)] par réaction du 3-[1-(6-chloro benzothiazol-2 yl) thiosemicarbazone] et formol avec de la diméthylamine, les composés synthétisés ont été analysés pour le VIH-1 et montrent une activité anti VIH-1 importante (Saddam Hossain et al., 2018).

Une autre étude affirme que les bases de Schiff de gossypol présentent une haute activité antivirale. Les complexes de l'argent dans un état d'oxydation montrent de leur côté une

inhibition contre le virus de la mosaïque du concombre. Alors que, la base de Schiff glycine salicylaldehyde Ag (I) donne des résultats efficaces jusqu'à 75% contre ce *C. mosaic* (Kumar et al., 2009).

3.1.4 Activité antioxydante

Les espèces réactives d'oxygène (ROS) et les radicaux libres tels que l'anion de superoxyde, le peroxyde d'hydrogène ou encore les radicaux hydroxyles jouent un rôle dans différents troubles ou maladies : cancers, rides de la peau, athérosclérose et autres.

Les bases de Schiff substituées par l'hydroxyle qui ont une structure similaire au trans-stibilène (3,5,40-trihydroxy-trans-stilbène), un antioxydant et un anticancéreux trouvé dans les raisins et variété de plantes médicinales ; montrent un effet protectif contre la peroxydation induite par les radicaux libres de la trioléine dans les micelles, l'hémolyse des globules rouges humains et l'oxydation de l'ADN (Cheng et al.,2010).

Une autre étude indique que les bases de Schiff ferrocenyl présentent une capacité de récupérer les radicaux à cause de la présence de fragments redox-actif avec des propriétés antioxydantes telles que le phénol, le catéchol et la curcumine (Smolyaninov et al., 2017).

La recherche d'antioxydants dérivés des métaux a reçu beaucoup d'attention et d'efforts afin d'identifier les composés ayant une capacité élevée dans la récupération des radicaux libres liés à divers troubles et maladies associés à des dommages oxydatifs causés par des ROS. Actuellement, les antioxydants synthétiques sont largement utilisés car ils sont efficaces et moins chers que les antioxydants naturels. Un certain nombre de complexes métalliques des base de Schiff a été étudié en tant que collecteurs efficaces de ROS (Hameed et al., 2016).

Les bases de Schiff et leurs complexes métalliques (Cu, Co, Ni, Zn) sont liés à l'albumine de sérum bovin, l'effet de l'activité antioxydante a été étudié et les résultats indiquent que la capacité antioxydante de l'albumine de sérum bovin a augmenté plus de 10 fois après la liaison avec les complexes métalliques des bases de Schiff (Abu-Dief et Mohamed, 2015).

3.1.5 Activité anticancéreuse

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire formée à partir de la transformation par mutation d'une cellule initialement normale. Cette maladie constitue un problème de santé majeur d'envergure mondiale. Les nombreux

effets secondaires des médicaments chimiothérapeutiques sur les patients atteints du cancer, ont rendu le processus de traitement plus compliqué (Yadamani et al.,2018).

L'utilisation des bases de Schiff chimiothérapeutiques attire l'attention des chimistes. Le complexe Mn(II) de N,N'-dipyridoxyl(1,2-diaminobenzène) base de Schiff a été utilisé dans le traitement du cancer du sein et qui a donné des bons résultats par l'apoptose induite dans les cellules du cancer du sein (Yadamani et al.,2018).

Il y a beaucoup d'études sur les complexes de gallium dérivés de bases de Schiff. Une série de complexes Ga (III), dérivés des bases de Schiff avec le salicylaldehyde semicarbazone a été étudiée sur diverses lignées de cellules tumorales humaines (ovaire, sein, prostate) et ils ont montré une grande activité anticancéreuse (More et al., 2019).

Certains complexes Ga (III) dérivés de bromosalicylaldehyde semicarbazone ont montré une activité significative contre les cellules ovariennes sensibles à la cis-platine (More et al., 2019).

Gambino et al ont signalé des complexes de gallium bioactifs avec du salicylaldehyde semicarbazone substitué au tridentate du type $[Ga^{III}(L-H)_2](NO_3)$ et ont enquêté pour leur activité antitumorale, ils ont observé que le complexe Ga (III) avec le 5-bromosalicylaldehyde semicarbazone a montré une cytotoxicité modérée contre les cellules du sein (MCF-7) et de la prostate (PC-3) (More et al., 2019).

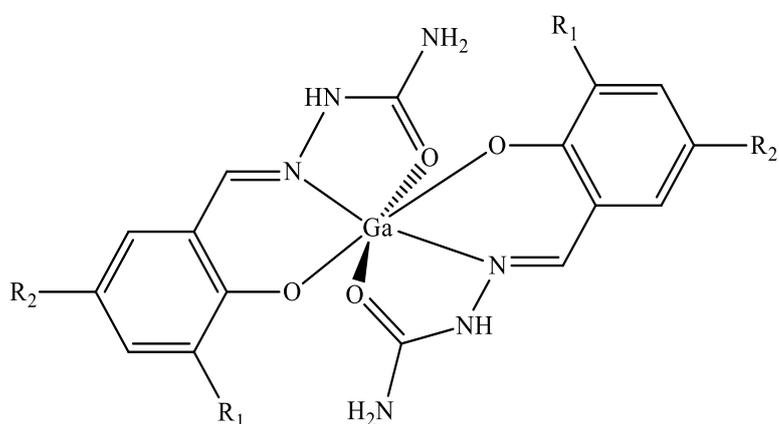


Figure 12 : structure du complexe Ga (III) salicylaldehyde semicarbazone (More et al., 2019).

3.1.6 Application en nanobiotechnologie

Dans ces dernières années, les chercheurs ont concentré sur les nanoparticules et leurs nombreuses applications biologiques et biomédicales telles que les marqueurs fluorescents pour la détection du cancer de la prostate. La biopsie, bien qu'utile, met beaucoup de stress sur le patient tout en cas d'autres techniques; le patient est fréquemment exposé aux radiations et les ondes électromagnétiques (More et al., 2019).

Les composés cyanés sont couramment utilisés, ils s'accumulent dans les tumeurs en formant des complexes avec de l'albumine dans le plasma pour délimiter la zone affectée, en particulier le vert d'indocyanine qui est employé dans le test de fonctionnement du foie et l'angiographie ophtalmique, comme le vert d'indocyanine dissous, donc il est utilisé dans des formulations iodées ajoutées. Cependant, certains patients ont développé une allergie à l'iode. Koori et Taniguchi ont synthétisé des dérivés de cyanine pour l'utilisation comme agents d'imagerie fluorescents qui ont montré des avantages par rapport aux techniques précédentes (Hameed et al., 2016).

Dans une autre étude, le chitosane d'argent a été préparé en utilisant la nanotechnologie pour surmonter les problèmes de toxicité rencontrés. Les nanoparticules de chitosane ont été préparés séparément puis coupler avec des nanoparticules d'argent *via* l'aldéhyde salicylique comme liaison, le lien de base de Schiff a été développé entre le groupe amine de chitosane et l'aldéhyde salicylique. Le nouveau produit d'argent-chitosane à base de nanotechnologie a montré de puissantes propriétés antibactériennes et antifongiques avec une toxicité réduite de l'argent associée aux pansement existants d'argent/chitosane (Hameed et al., 2016).

3.1.7 Activité anti-cicatrisante et génie tissulaire

Une composition d'hydrogel à base de Schiff a été brevetée comme pansement potentiel par Xing. L'hydrogel se compose d'acide hyaluronique aldéhydique lié au chitosane par une liaison imine. L'acide hyaluronique est un matériau non inflammatoire biocompatible d'origine naturelle qui offre un soulagement aux premiers stades de la cicatrisation, La contrepartie de l'hydrogel dans la composition était le chitosane, également un polymère hydrophile biocompatible avec des propriétés antimicrobiennes trouvées dans les coquilles de crustacés et certains champignons. L'hydrogel a été préparé en fonctionnalisant l'acide hyaluronique avec le 1-amino-3,3-diéthoxy-propane, et en le conjuguant par conséquent avec le chitosane *via* la liaison de base de Schiff. La composition hydrogel préparée à base de matières

biocompatibles peut potentiellement être utilisée pour régénérer les tissus cutanés lésés (Hameed et al., 2016).

Zou et al., ont préparé des microsphères de chitosane par la méthode d'émulsion. Les BSC obtenus montrent une excellente fixation cellulaire et biocompatibilité. Avec ces avantages, les chercheurs croyaient que les BSC seront les candidats favorables comme matrice thérapeutique pour la réparation et la régénération des os (Antony et al., 2019).

3.1.8 Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est une réaction normale et protectrice aux lésions tissulaires causée par un traumatisme physique, des produits chimiques nocifs ou agents microbiens. Elle inhibe la synthèse de prostaglandine au site de la lésion (Saddam Hossain et al., 2018).

La structure chimique des anti-inflammatoires présente une grande diversité; certains d'entre eux sont des alkyls, aryls ou acides carboxyliques porteurs de substituant variés. Des dérivés de base de Schiff de 2- (2,6-dichloroanilino) et 4-amino-1,5-diméthyl-2-phenylpyrazol-3-one ont montré une excellente activité anti-inflammatoire (Munawar et al., 2018).

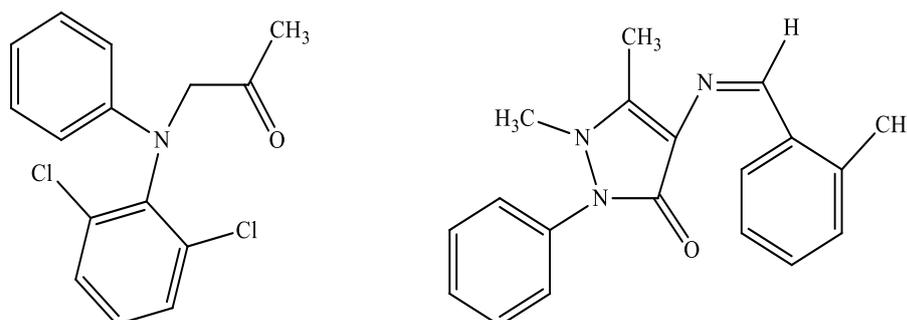


Figure 13 : Structures des bases de Schiff 2-(2,6-dichloroanilino) et 4-amino-1,5-diméthyl-2-phenylpyrazol-3-one (Munawar et al., 2018).

Les bases de Schiff dérivées de la 4-aminoantipyrine (4-amino-1,5-diméthyl-2-phenylpyrazole-3-one) montrent une activité anti-inflammatoire qui pourrait être bénéfique pour le traitement de nombreuses maladies inflammatoires et les maladies causées par le stress oxydatif (Abu-Dief et Mohamed, 2015).

Sachdeva et al ont synthétisé des dérivés de base de Schiff où ils ont trouvé que l'addition de groupes Cl et OCH₃ dans le cycle phényle augmente l'activité anti-inflammatoire des

composés alors que dans les dérivés triazoles, la substitution à la position para est plus puissante qu'aux positions ortho et méta (Munawar et al., 2018).

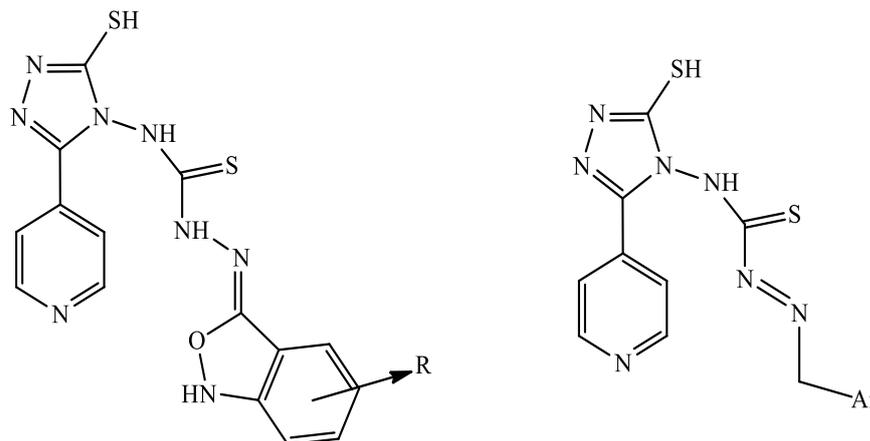


Figure 14 : Structures des bases de Schiff synthétisées par Sachdeva et al (Munawar et al., 2018).

3.1.9 Activité antimalarique

Le paludisme est une morbidité grave chez les humains et les autres animaux. Il est causé par des protozoaires du genre *Plasmodium*, il est initié par une piqûre d'un moustique femelle *Anopheles* infecté, qui introduit le *Plasmodium* par la salive dans le système circulatoire. Dans le sang, les protistes voyagent vers le foie pour se reproduisent. Les symptômes typiques du paludisme comprennent la fièvre et les maux de tête, dans les cas graves, peuvent évoluer vers le coma et finalement la mort (Qin et al., 2013).

Les bases de Schiff sont des moitiés intéressantes pour la conception d'agents antipaludéens. L'ancistrocladidine est un métabolite secondaire produit par les plantes des familles *Ancistrocladaceae* et *Dioncophyllaceae* qui présentent une imine groupe dans son échafaudage moléculaire. Cette molécule a montré une activité importante contre le *P. falciparum* (Da Silva et al., 2011).

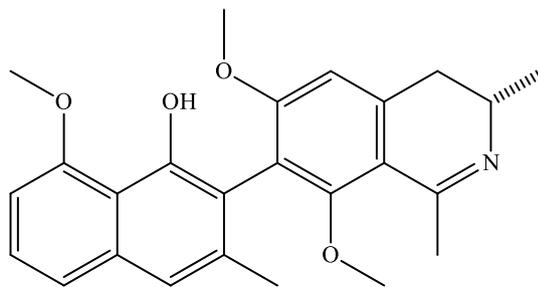


Figure 15 : la structure d'ancistrocladidine (Da Silva et al., 2011).

Certains nouveaux dérivés de l'aldimine et de l'hydrazone isoquinoléine sont préparés par réagir 1-formyl-5-nitroisoquinoléine avec des amines. Les résultats montrent une activité contre *P. falciparum* résistante à la chloroquine. En particulier, les bases de Schiff de formyl-5-nitroisoquinoline (E)-N-((5-nitroisoquinolin-1-yl)-methylene)-1-(2)-(trifluorométhyl)-phényl)méthanamine ont montré une IC_{50} de 0,7 $\mu\text{g/mL}$ contre le *P. falciparum* (Qin et al., 2013).

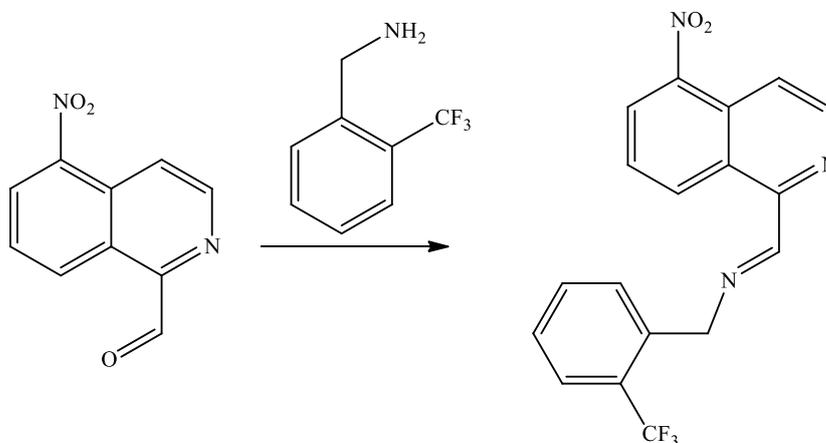


Figure 16 : Synthèse de 5-nitroisoquinoléines (Qin et al., 2013).

3.1.10 Agents pesticides

L'utilisation de bases Schiff comme pesticides est une application importante. Les ravageurs causent d'importantes pertes économiques aux cultures, aux forêts et à de nombreuses autres structures importantes sur le plan commercial. La résistance aux ravageurs est un problème majeur avec les remèdes existants (Hameed et al., 2016).

Nouveaux produits à base de pyrimidine des sels d'imine ont été brevetés pour lutter contre les animaux nuisibles. certains d'entre eux ont montré l'activité de plus de 75% contre divers insectes alors que certaines hydrazones ont également été déclarés comme pesticides

particulièrement contre les arthropodes et les nématodes. Vers la mise au point de meilleurs pesticides à résistance réduite, l'isoxazolylaryl imine, en tant que nouvelle classe de composés synthétiques, a été évaluée comme agent antiparasitaire (Hameed et al., 2016).

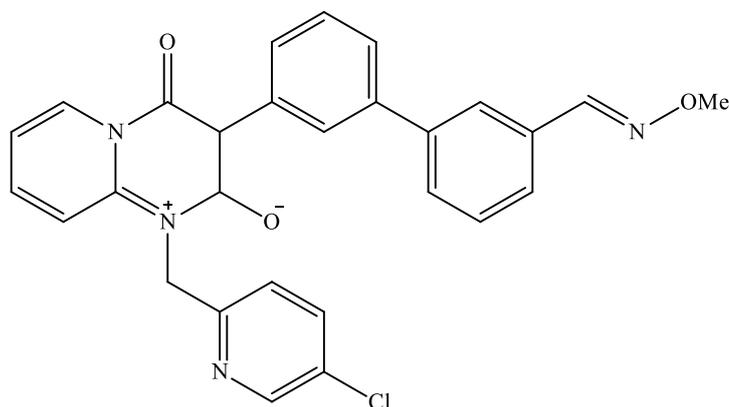


Figure 17 : pyrimidine des sels d'imine (Hameed et al., 2016).

Il existe également d'autres nombreuses utilisations biologiques des bases de Schiff, comme des anticonvulsivants, antidépresseurs (Qin et al., 2013), et aussi pour la détermination de l'homocystéine dans le sérum ou le plasma, pour la détoxification des agents efficaces contre l'Alzheimer et pour l'inhibition de l'uréase (Hameed et al., 2016).

3.2 Application en catalyse

Les bases de Schiff ont été considérées comme des composés organiques très importants en raison de leur capacité de lier les ions métalliques des milieux environnementaux et comme catalyseurs efficaces pour l'oxydation des alcanes et les alcools, l'époxydation des alcènes et la sulfoxydation des composés organiques en présence d'un oxydant approprié (Al Zoubi et Ko, 2016).

Une récente étude indique que le complexe base de Schiff-mg(III) a été capable de transférer l'oxygène vers un substrat organique alcène, avec le NaIO_4 comme source d'oxygène, indiquant une activité catalytique significative avec des rendements élevés (Al Zoubi et Ko, 2016).

En outre, les BSC sont révélées comme des supports de divers catalyseurs, y compris les ions métalliques, les nanoparticules métalliques et les enzymes. Ces catalyseurs sont utiles dans différents types de réactions telles que le couplage, l'oxydation, la réduction, l'arylation et la désulfuration (Antony et al., 2019).

Gong et *al.*, ont préparé des catalyseurs à base de silice contenant du palladium(II) soutenu par les BSC pour la réduction des cétones aromatiques en présence d'hydrogène gazeux. Ces catalyseurs conservent 100% de leur activité catalytique originale jusqu'au troisième cycle catalytique et par la suite leur activité diminue progressivement (**Antony et al., 2019**).

Pour les réactions de couplage, de nombreux catalyseurs de palladium supportés par la CSB ont été rapportés, Baran et ses collègues ont préparé divers complexes de palladium(II) en utilisant différents ligands de la BSC, y compris un ligand de la BSC de type pince, et ont utilisé les mêmes catalyseurs dans les réactions de couplage en C-C. Lorsqu'ils effectuent une réaction de couplage dans des conditions sous micro-ondes et solvant, la réutilisabilité du catalyseur est très pauvre. D'autre part, les catalyseurs montrent mieux réutilisabilité dans des conditions de réaction normales (**Antony et al., 2019**).

Le complexe base de Schiff-ruthenium(II) est considéré comme un catalyseur efficace pour l'oxydation des alcools à température ambiante à l'aide de N-Methylmorpholine-N-Oxide (NMO) comme oxydant, cela fournit une méthode générale et simple pour l'oxydation de différents types des alcools dans des conditions modérées. Les alcools benzyliques primaires et secondaires sont oxydés dans des rendements bons à excellents, et les alcools aliphatiques et cycliques donnent des composés carbonylés avec des rendements modérés (**Abu-Dief et Mohamed, 2015**).

3.3 Application en corrosion

La corrosion est définie comme la détérioration de matériaux tels que les métaux et les alliages due à leur interaction avec l'environnement. Cette interaction chimique ou électrochimique peut entraîner la perte de matière ou de ses propriétés et causer également une pollution de l'environnement (**Shetty, 2019**).

Les inhibiteurs organiques contrôlent habituellement la corrosion dans un milieu acide en recouvrant la surface métallique en raison de l'adsorption, l'inhibiteur peut s'adsorber à l'interphase métal/solution en raison du remplacement des molécules eau/solvant à la surface du métal par ses molécules. Il faut savoir quelle substance s'adsorbe sur la surface du métal et à la plage de potentiel de l'adsorption. Les propriétés physicochimiques du métal, de l'inhibiteur et le milieu décident de l'étendue d'adsorption possible (**Shetty, 2019**).

Certaines bases de Schiff ont été signalées comme inhibiteurs de corrosion pour l'acier et l'aluminium surtout, ils deviennent efficaces par adsorption sur la surface métallique (**Singh et Quraishi, 2012**). Leur capacité à former une monocouche stable sur la surface à protéger, leur confère cette importance, dont les structures qui comportent des aldéhydes ou des amines et probablement à cause de la liaison C=N (**Bellal, 2007**).

Une récente étude exhibe les caractéristiques des bases de Schiff à base de vanilline contre la corrosion dont l'étendue de la propension à l'adsorption et à l'inhibition de la corrosion du composé B est plus double à celle du composé A (voir figure 9) (**Satpati et al., 2020**).

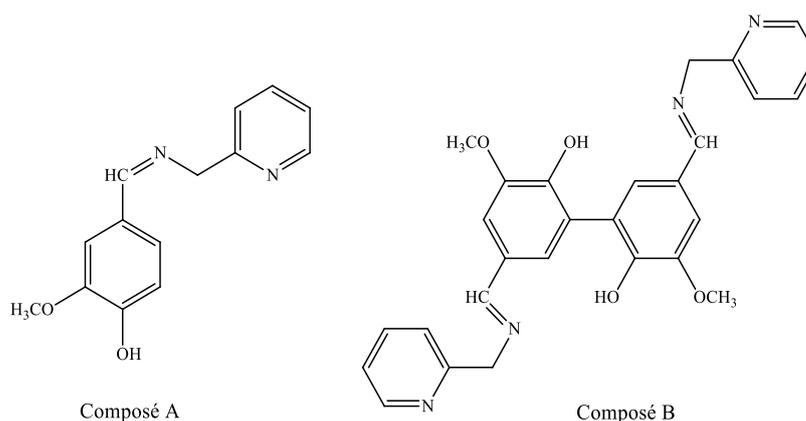


Figure 18 : La structure chimique de base de Schiff à base de vanilline et base de Schiff à base de divanilline respectivement (**Satpati et al., 2020**).

3.4 Application des bases de Schiff comme des capteurs chimiques

La nécessité d'une identification spécifique et sensible des polluants sont en forte demande, particulièrement dans les applications sanitaires et environnementales. À l'heure actuelle, il y a des différentes méthodes, par exemple la spectroscopie d'absorption atomique de flamme, la spectroscopie d'émission optique à plasma à couplage inductif, voltampérométrie de stripping, la spectrométrie de fluorescence à rayons X et la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif, mais la plupart de ces méthodes sont coûteuses, consomment beaucoup de temps et présentent une faible sensibilité (**Berhanu et al., 2019**).

Les bases de Schiff démontrent une excellente performance pour la détermination des ions métalliques. Une étude récente montre que les bases de Schiff sont des détecteurs de mercure, une thiosemicarbazone à base d'acénaphtho [1,2-b]quinoxaline a montré des propriétés d'amélioration des émissions induites par agrégation pour la détection de Hg²⁺ avec

une réponse fluorescente « on-off » dans des différentes sources d'eau (**Berhanu et al., 2019**).

Une autre étude sur BSC, montre que ces derniers sont utilisés comme des capteurs électrochimiques pour la détection du peroxyde d'hydrogène en 4 s. Dans ce cas, les groupes aldéhydes sont initialement introduits dans le chitosane par oxydation et le chitosan oxydé est autorisé à réagir avec les groupes amines de thionine pour la synthèse des BSC. Un autre capteur électrochimique est préparé à partir des BSC (préparé à partir de chitosane et de salicylaldehyde), ce dernier peut détecter efficacement la présence de tryptophane (**Antony et al., 2019**).

3.5 Traitement des eaux usées

Les bases de Schiff peuvent avoir une large utilisation pour la protection de l'environnement (**Zangadea, 2015**), précisément dans le domaine d'épuration des eaux usées à cause de leur grande capacité de complexation de plusieurs métaux de transition notamment les métaux lourds dans les effluents nocifs industriels et les éléments radioactifs dans les déchets nucléaires, par exemple les extractants base de Schiff magnétiques (oxyde de fer/ferrocyanure/base de Schiff composite). Ces molécules présentent une forte affinité pour les métaux de transition précisément l'Uranium(VI) et elles sont très efficaces en tant que ligands (**Abu-Dief et al., 2015**).

3.6 Autres applications

Il y a également d'autres applications des bases de Schiff dans des différents domaines, les complexes du cobalt avec les bases de Schiff peuvent être utilisés comme des colorants de cuir, des emballages alimentaires et de la laine, ainsi que les complexes métalliques contenant des groupes azo sont utilisés pour la coloration des fibres polyester (**Kumar et al., 2009**).

En outre, les bases de Schiff jouent un rôle dans la polymérisation, les complexes organocobalt avec les bases de Schiff tridentates agissent comme des initiateurs de polymérisation d'émulsion de monomères de diényle et de vinyle et les bases de Schiff tétradentates et leurs complexes métalliques agissent sur les membranes cellulaires lors de la production d'amylose (**Kumar et al., 2009**).

**CHAPITRE II : L'ÉVALUATION
DE L'ACTIVITÉ
ANTIOXYDANTE DES BASES
DE SCHIFF *in vitro***

Chapitre II : L'évaluation de l'activité antioxydante des bases de Schiff *in vitro*

L'activité antioxydante est la capacité d'un organisme de se protéger contre les radicaux libres. La détermination de l'activité antioxydante est l'une des méthodes pour évaluer la qualité biologique et nutritionnelle d'un aliment d'extraits ou de composés individuels (Sochor *et al.*, 2010). L'activité antioxydante ne doit pas être conclue sur la base d'un modèle de test antioxydant, en pratique plusieurs tests *in vitro* des procédures sont effectués pour évaluer les activités antioxydantes avec les échantillons d'intérêt. Par conséquent, il est difficile de comparer pleinement une méthode à l'autre (Alam *et al.*, 2013).

1. Les méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante

1.1 Test de DPPH

La méthode de DPPH est rapide, simple et précise (Sochor *et al.*, 2010). Le test DPPH est utilisé pour la mesure de la capacité de différents composés à agir comme piègeurs de radicaux libres ou des donneurs d'hydrogène, et d'évaluer l'activité antioxydante des aliments et des boissons.

La DPPH, 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (α,α -diphényl- β -picrylhydrazyle) est un radical stable de couleur violet foncé lorsqu'il est mélangé avec une substance qui peut donner un hydrogène comme : les radicaux, les agents réducteurs ou les composés capables de HAT, entraîne un changement de la couleur à 515 nm du violet au jaune (Apak *et al.*, 2013).

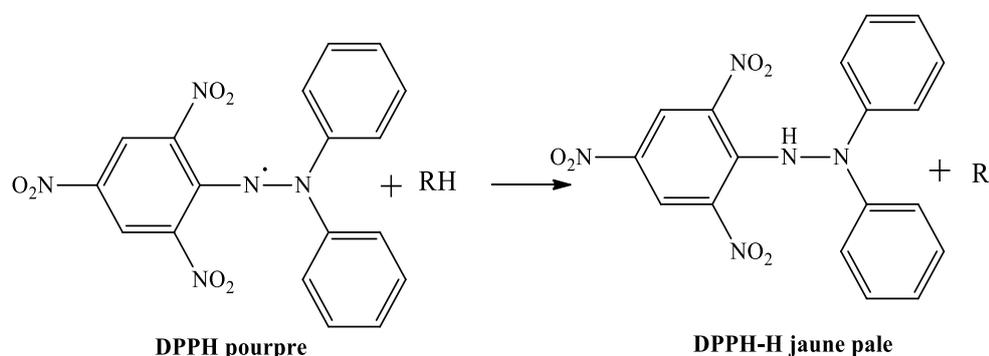


Figure 19 : Mécanisme réactionnel du test DPPH• entre l'espèce radicalaire DPPH• et un antioxydant AH (Schaich *et al.*, 2015).

1.2 Test de FRAP

La méthode FRAP a d'abord été développée par (**Benzie et Strain, 1996**), cette méthode est basée sur la réduction de fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}) par les antioxydants qui donnent la couleur bleue et qui peut être mesurée par spectrophotométrie (**Ou et al., 2001**).

Le test est conduit à pH 3,6 pour maintenir la solubilité du fer dans le solvant. Une des limites de ce test est qu'il ne réagit pas avec les matériaux qui agissent via le don d'hydrogène pour éteindre les radicaux (les thiols et les protéines) (**Robert, 2008**).

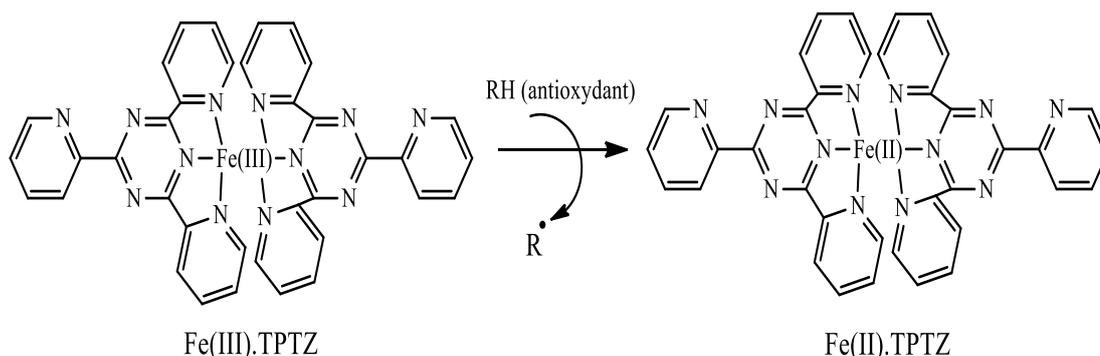


Figure 20 : Mécanisme réactionnel du test FRAP entre le complexe tripyridyltriazine ferrique Fe(III)- TPTZ et un antioxydant RH (**Bendella, 2018**).

1.3 Test d'ABTS

La méthode de radicale ABTS est l'une des méthodes les plus utilisées pour la détermination de la concentration des radicaux libres, elle est basée sur la neutralisation d'un radical – cation ABTS^+ résultant de la mono électronique oxydation du chromophore synthétique 2,2'- azino-bis (3- éthylbenzothiazoline -6- sulfonique acide) (**Sochor et al., 2010**).

Le test est basé sur la capacité des antioxydants pour piéger le cation radical ABTS^+ provoquant une réduction à l'absorbance à 734 nm (**Ullah et al., 2017**).

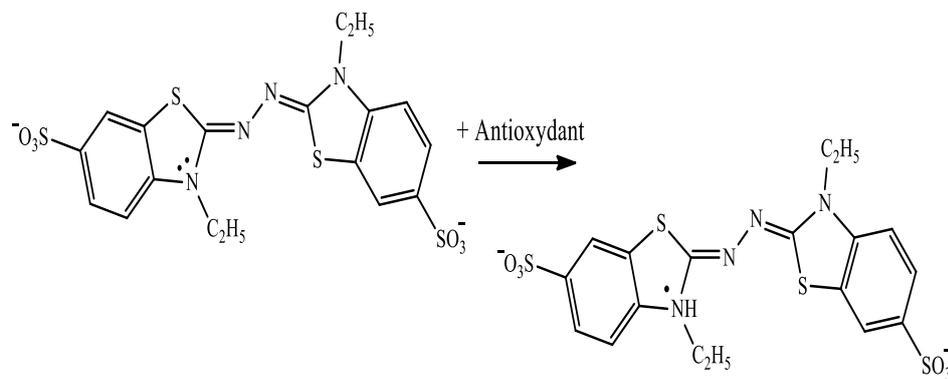


Figure 21 : Réaction chimique de radical ABTS avec un composé antioxydant.

(Hernández-Rodríguez *et al.*, 2019).

1.4 Test de CUPRAC

La méthode CUPRAC est basée sur le suivi de la diminution de l'absorbance accrue du complexe néocuproène (Nc)-cuivre (Cu^{2+}) $\text{Nc}_2\text{-Cu}^{2+}$. En effet, en présence d'un agent antioxydant, le complexe cuivre-néocuproène est réduit et cette réaction est quantifiée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 450 nm (Ghichi *et al.*, 2018).

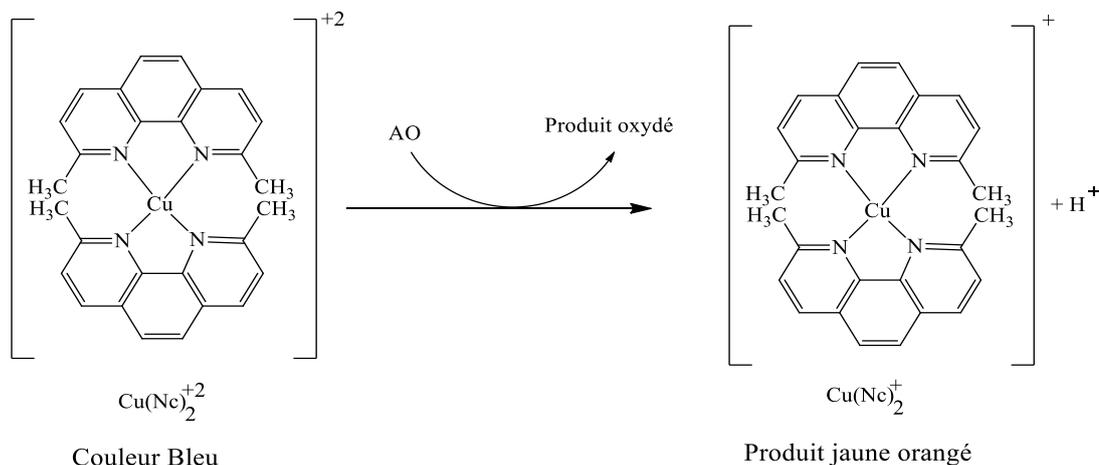


Figure 22 : Réduction du complexe chromogène de Cu^{2+} - Nc (Ghichi *et al.*, 2018).

1.5 Activité de piégeage du radical Galvinoxyl

Le galvinoxyle est une molécule plutôt stable, qu'il accepte un électron ou un radical d'hydrogène pour devenir une molécule stable et diamagnétique peut être réduite irréversiblement. En raison de son électron étrange, le galvinoxyle présente une forte bande d'absorption à 428 nm (dans l'éthanol).

Cette méthode est basée sur la réduction des ions $\text{Fe}(\text{CN})_6^{-3}$ à des ions $\text{Fe}(\text{CN})_6^{-4}$ qui donnent (avec la présence des ions Fe^{3+}) une coloration bleu claire, où on peut mesurer l'absorbance à une longueur d'onde égale à 700nm (**Oyaizu, 1986**).

1.8 Méthode de DMPD

La méthode de décoloration des cations radicalaires DMPD a été développée pour la mesure de l'activité antioxydante dans les aliments et des échantillons biologiques. Ce test est basé sur la réduction de solution tamponnée de DMPD coloré dans un tampon acétate et chlorure ferrique. La procédure implique la mesure de la diminution en absorbance du DMPD en présence de charognards à son maximum d'absorption de 505 nm. L'activité a été exprimée en pourcentage de réduction du DMPD (**Alam et al., 2013**).

1.9 Test de piégeage des radicaux hydroxyles

C'est la Capacité à piéger les radicaux hydroxyles générés dans un système modèle, le H_2O_2 est la source de radicaux hydroxyles.

Le composé d'essai est mélangé avec du tampon de réaction et incubé pendant 1 h à 37 °C. Au mélange, l'acide trichloroacétique et l'acide thiobarbiturique sont mélangés et maintenus dans un bain d'eau bouillante pendant 10 min, suivi d'un refroidissement à température ambiante et de mesurer l'absorbance à 532 nm. Le mélange réactionnel préparé par FeCl_3 , acide ascorbique, éthylènediaminetétraacétate (EDTA) et désoxyribose dans un tampon phosphate (pH 7,4) et H_2O_2 dans un tampon phosphate. Chacune de ces solutions ont été bien mélangées et utilisées comme tampon de réaction pour l'analyse (**Schwag et Das, 2013**).

1.10 Test de piégeage des radicaux superoxydes (SOSA)

C'est la capacité à piéger les radicaux superoxyde générés dans un système modèle. Le méthosulfate de phénazine est la source des radicaux superoxydes générés dans un système modèle.

La réaction a été lancée en ajoutant du méthosulfate de phénazine (PMS) au mélange de nitro bleu tétrazolium (NBT), de nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH) et de l'échantillon. Ensuite, le mélange réactionnel est incubé à 25 °C pendant 5 min et l'absorbance de la réaction est mesurée à 560 nm par rapport au blanc. La diminution de l'absorbance indique une augmentation du SOSA. (**Schwag et Das, 2013**).

1.11 Capacité d'absorption des radicaux oxygène (ORAC)

C'est la capacité à piéger les radicaux oxygène (radicaux peroxy). Les radicaux oxygène sont générés à l'aide du dichlorhydrate de 2,2'-azobis (2-amidino-propane).

Dans ORAC, la sonde fluorescente (comme la fluorescéine) et l'échantillon à tester sont incubés dans des tubes fluorescents pendant 30 min à 37 °C. Suivi de l'ajout de dichlorhydrate de 2,2'-azobis (2-amidino-propane) et la lecture de la fluorescence à une excitation de 485 nm et une émission de 520 nm. (Sehwag et Das. 2013).

1.12 Paramètre antioxydant total de piégeage des radicaux (TRAP)

Mesurer la durée de l'absorption d'oxygène nécessaire à l'oxydation induite par la décomposition thermique du chlorhydrate de 2,2'-azobis (2aminopropane) (AAPH).

La mesure TRAP est réalisée sur un substrat organique pouvant être lipidique ou plasma. Dans ce cas, le contrôle (sans échantillon à tester), l'expérience et les échantillons standards sont incubés avec AAPH à 37 °C. Après l'ajout d'AAPH, la durée de l'absorption d'oxygène par le substrat oxydable est mesurée. Le temps est réglé à l'aide d'une électrode à oxygène. L'activité est exprimée en termes de trolox. Cependant, il existe une autre approche pour TRAP dans laquelle le taux de peroxydation induite par l'AAPH est surveillé par la perte de fluorescence de la protéine R phycoérythrine (R-PE). Dans le test TRAP, la phase de latence induite par le plasma est comparée à celle induite par Trolox dans le même échantillon de plasma (Sehwag et Das. 2013).

1.13 Troloxequivalentantioxidantcapacity (TEAC)

Basé sur la neutralisation du cation radical de l'acide 2,2'-Azinobis (3-éthylbenzthiazoline) 6-sulfonique (ABTS) et une concentration en μM d'une solution de Trolox ayant une capacité antioxydante équivalente à une solution de 1,0 μM de substance d'essai. La réaction est mise en place en utilisant les radicaux ABTS générés et le composé à tester, incubée pendant 30 min dans l'obscurité suivie d'une mesure de l'absorbance à 734 nm (Sehwag et Das. 2013).

CHAPITRE III :
LE STRESS OXYDATIF

Chapitre III : Le stress oxydatif

1. Définition du stress oxydatif

Le stress oxydatif est un fonctionnement de l'organisme qui est normal tant qu'il ne dépasse pas certaines limites. En effet, les cellules des êtres aérobies produisent en permanence et en faibles quantités des ERO et des ERN à l'issue de nombreux processus cellulaires. Le contrôle rigoureux des systèmes de défense préserve les cellules de leurs effets néfastes, dans ces circonstances on dit que le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités antioxydantes (en faveur des premiers) d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire (**Christophe, 2011; Wu et al., 2015**), et par conséquent le métabolisme cellulaire perd sa réglementation causant des dommages aux constituants cellulaires (**Breitenbach et Eckl, 2015**).

2. Origine du stress oxydatif

Le stress oxydatif peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents prooxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs prooxydants (Tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets, pesticides, ozone, amiante, métaux toxiques) (**Magder, 2006**).

3. Espèces réactives oxydantes

3.1 Définition

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules très réactives possédant un électron non apparié (électrons célibataires). Ils ont une existence très brève de l'ordre de 10^{-9} à 10^{-12} sec avant d'entrer en collision avec une autre molécule et de soit capturer soit donner un électron pour devenir stable (**Pisoschi et al., 2015; Bender et al., 2017**). Réparties en ERO et en ERN (**Belaïch et al., 2016**). Ce faisant, ils génèrent un nouveau radical à partir de la molécule avec laquelle ils sont entrés en collision. Les radicaux libres se forment dans le corps dans les conditions normales, ils causent des dommages aux acides nucléiques, aux protéines et aux lipides des membranes cellulaires quelle que soit la toxine à l'origine du processus (**Bender et al., 2017**).

Les lésions tissulaires causées par l'oxygène radicalaire sont souvent appelées dommages oxydatifs et les facteurs qui protègent contre les lésions par l'oxygène radicalaire sont appelés antioxydants (**Bender et al., 2017**).

Les radicaux libres sont indispensables à la vie car ils participent à de nombreuses fonctions physiologiques lors de la croissance ou de la défense de l'organisme. En effet, ils participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à l'apoptose des cellules tumorales, au cycle cellulaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes (**Favier, 2003**).

Tableau 1 : Principales espèces réactives oxydantes (ERO) organiques (Migdal et Serres, 2011).

ERO	Abréviation
<u>Espèces oxygénées actives</u>	
Radical (ion, anion) superoxyde	$O_2^{\bullet -}$
Radical hydroperoxyde	HO_2^{\bullet}
Peroxyde d'hydrogène	$H_2O_2^{\bullet}$
Radical hydroxyle	OH
Singulet oxygène	1O_2
Ozone	O_3
<u>Espèces azotées actives</u>	
Oxyde Nitrique ou monoxyde d'azote	$^{\bullet}NO$
Dioxyde d'azote	$^{\bullet}NO_2$
Peroxynitrite	ONOO $^{\bullet}$

3.2 Les différents dérivés réactifs de l'oxygène

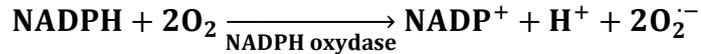
3.2.1 ERO radicalaires

a) L'anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$)

Il peut se former par réaction de l'oxygène avec un électron. Ainsi l'oxygène n'est réduit que partiellement : 2% de l'oxygène subit une réduction mono électronique au niveau de l'ubiquinone. L'efficacité de l'activité antioxydante de l'ubiquinone dépendrait du sort de la

semiquinone qui peut exercer une activité contraire (pro-oxydante) via la formation d'anion superoxyde.

La NADPH oxydase se trouve dans la membrane plasmique ainsi que dans la membrane du phagosome et elle est également une source importante d'anion superoxyde.



Le radical superoxyde est moins réactif que le radical hydroxyle, mais sa durée de vie est plus longue et il peut diffuser loin de son lieu de production. Ce radical a peu de cibles privilégiées (les superoxyde dismutases, le cytochrome C, l'ascorbate), il réagit avec le peroxyde d'hydrogène pour fournir le radical hydroxyle en présence de Fe (III) (**Belkheiri, 2010**).

b) Le radical hydroxyle (HO[•])

Le radical hydroxyle est un électrophile réactif qui réagit rapidement et non sélectivement avec la plupart des sites riches en électrons de contaminants organiques. C'est l'espèce active qui mène potentiellement à la minéralisation complète des contaminants dans les procédés d'oxydation avancés (**Minakata et al., 2009**).

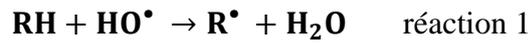
c) L'oxyde nitrique (NO[•])

L'oxyde nitrique est un gaz qui ainsi diffuse bien à travers les membranes. Il est synthétisé par l'enzyme oxyde nitrique synthase à partir de l'O₂ et l'acide aminé L'arginine. Il n'est vraiment délétère pour la cellule que lorsqu'il est présent en quantité importante et qu'il génère ainsi une autre ERO : le peroxyde nitrite NO³⁻ (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**).

d) Les radicaux peroxydes (ROO[•])

Ils font plutôt partie de la « deuxième vague » d'ERO, dans la mesure où leur formation fait suite à une réaction d'oxydation d'acides gras polyinsaturés par d'autres ERO formées préalablement.

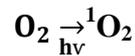
La partie « R » correspond à un acide gras polyinsaturé. Leur formation comprend 2 étapes principales : la première (réaction 1) correspond à la perte d'un atome d'hydrogène causée notamment par un radical hydroxyle, et la seconde (réaction 2) à la liaison avec une molécule d'oxygène (**McMichael, 2007 ; Powers et Jackson, 2008**).



3.2.2 ERO non radicalaires

a) L'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$)

C'est une molécule mise en état d'excitation par activation photochimique de l'oxygène :



$^1\text{O}_2$ est très instable. Il peut apparaître durant les cycles de peroxydation lipidique, amplifiant ainsi les processus d'autoxydation. Il se forme probablement au cours de l'attaque de l'eau oxygénée par la myéloperoxydase qui est une enzyme hémique présente en concentrations importantes ($\pm 5\%$ en poids) dans les granules primaires des cellules polymorphonucléaires neutrophiles, durant la phagocytose. (par réaction du peroxyde d'hydrogène avec l'acide hypochloreux HOCl) (Belkheiri, 2010).



b) Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est une molécule stable, mais diffusable et avec une durée de vie compatible avec une action à distance de son lieu de production. Il est généré dans le peroxysome, les microsomes et les mitochondries par une réaction de dismutation (Ramirez et al., 2008).



La dismutation de $\text{O}_2^{\bullet-}$ spontanée ou catalysée par les superoxydes dismutases est la source majeure de l' H_2O_2 . L' H_2O_2 n'est pas un radical libre mais il a la capacité de générer des radicaux hautement réactifs. En présence des métaux de transition (fer et cuivre), l' H_2O_2 donne naissance via la réaction de Fenton à un radical hydroxyle HO^\bullet hautement réactif (BonfontRousselot et al., 2003).

c) Le peroxydinitrite ($\text{NO}^3\text{-}$)

Son apparition est extrêmement rapide, il se produit par une réaction entre deux ERO :



A l'instar du radical hydroxyle, NO_3^- est une ERO qui cause beaucoup de dommages aux composants cellulaires (Bonnefont-Rousselot *et al.*, 2003).

d) L'acide hypochlorique (HOCl)

Essentiellement produit par les myeloperoxydases leucocytaires à partir de peroxyde d'hydrogène et d'ion chlorure (Belkheiri, 2010).

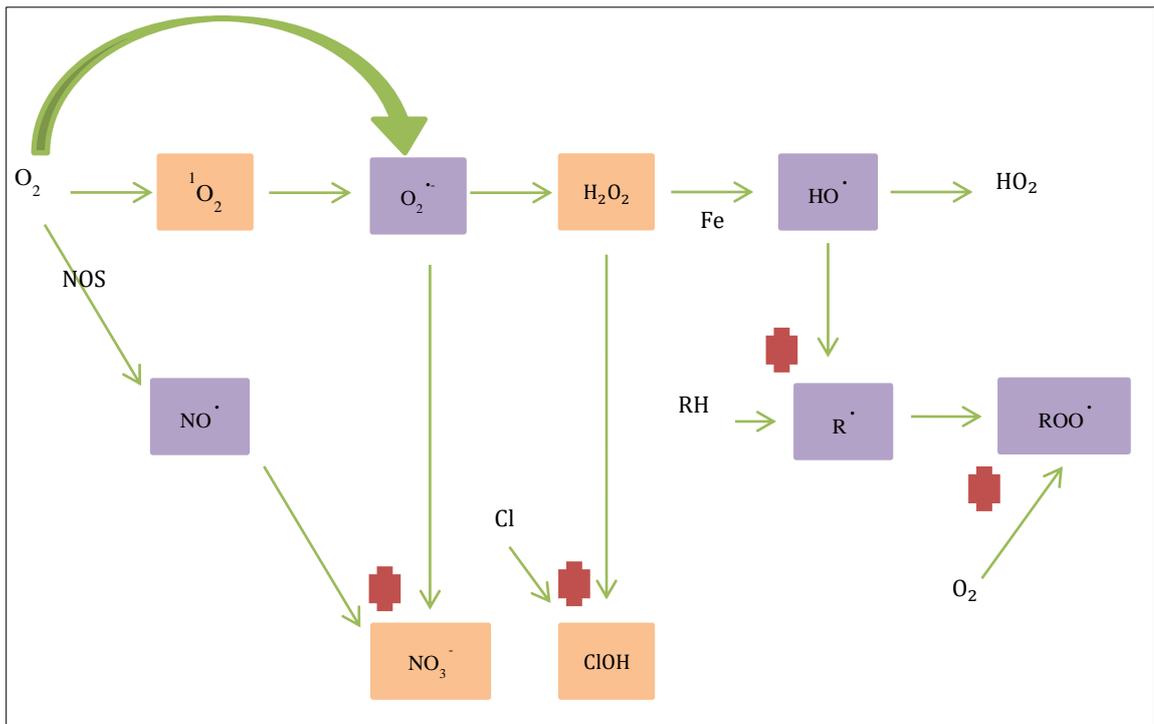


Figure 24 : Cascade de production des principales ERO : en orange ERO non radicalaires et en violet ERO radicalaires (Djeffal, 2014).

3.3 Rôle physiologique des espèces réactives oxydantes

En conditions physiologiques, le dioxygène, élément indispensable à la vie, produit au niveau de la mitochondrie des ERO particulièrement toxiques pour l'intégrité cellulaire. Ces ERO sont produits donc en permanence par divers mécanismes physiologiques, car ils ont des rôles vitaux très importants en agissant à faibles concentrations. En effet, elles modulent le maintien du statut Redox de l'organisme, ainsi l'implication dans la régulation des réponses biologiques, la transduction du signal et autres voies de signalisation, l'expression de gènes

qui participent à l'homéostasie vasculaire, la différenciation cellulaire et l'activation des voies métaboliques (Manea et al., 2010), aussi le fonctionnement de certaines neurones notamment ceux de la mémoire. Citons aussi le processus de fécondation, au cours duquel les spermatozoïdes secrètent de quantité d'ERO pour percer la paroi membranaire de l'ovule (Haleng et al., 2007). Cependant, il est important de noter le rôle de second messenger que les radicaux $O_2^{\bullet-}$ peuvent jouer au niveau des mécanismes de signalisation cellulaire et à la performance de la réponse immunitaire. Ils sont ainsi impliqués dans les phénomènes d'apoptose, dans la prolifération des cellules musculaires lisses (cellules vasculaires), dans l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, ou bien encore dans l'agrégation plaquettaire (Belkheiri, 2010).

Notamment, le NO^{\bullet} peut réguler de nombreuses fonctions physiologiques tel que le tonus vasculaire, le fonctionnement rénal et la neurotransmission. Les ERO sont par ailleurs, en étant libérées au sein du système phagocytaire, très utiles pour la défense de l'organisme et la destruction des agresseurs (Valko et al., 2007; Rahal et al., 2014; Gaston, 2016).

3.4 Mécanisme d'action des espèces réactives oxydantes

Les ERO réagissent avec les premières molécules qu'elles rencontrent. Elles ont comme cible les lipides, les protéines, les glucides et les acides nucléiques.

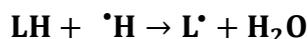
3.4.1 Les cibles lipidiques

La peroxydation lipidique est un phénomène général qui se produit dès la présence de l'oxygène. Tous les lipides contenant des acides gras insaturés quelle que soit leur origine sont concernés (Cillard et Cillard, 2006).

Dans le cas des acides gras insaturés, l'oxygène se fixe sur les doubles liaisons pour donner des hydroperoxydes. L'oxygène moléculaire a la particularité d'être un diradical avec deux électrons non appariés à l'état fondamental dit état triplet (3O_2). L'oxydation directe des acides gras insaturés par 3O_2 est impossible pour des raisons de spins opposés entre les lipides et 3O_2 . Pour surmonter cette barrière, une étape d'initiation par des radicaux libres est nécessaire pour permettre la fixation d'oxygène sur l'acide gras. L'oxygène peut exister sous une forme beaucoup plus réactive correspondant à un état excité appelée oxygène singulet (1O_2). À la différence de l'oxygène à l'état triplet, l'oxygène singulet se fixe directement sur les doubles liaisons de l'acide gras pour donner des hydroperoxydes. La caractéristique de l'autoxydation des AGPI par l'oxygène à l'état fondamental (3O_2) est d'être une réaction en

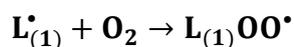
chaîne radicalaire qui se déroule en trois étapes : initiation, propagation, terminaison (**Cillard et Cillard, 2006**).

a) Phase d'initiation : (formation d'un radical lipidique)



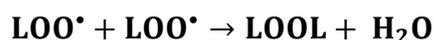
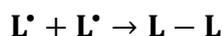
La phase d'initiation débute par une cassure homolytique d'une liaison sous l'arrachement d'un hydrogène (création d'un radical d'acide gras ($\text{R}\cdot$) à partir d'un acide gras (RH). Cette déshydrogénation peut être provoquée par un initiateur radicalaire tel que le $\cdot\text{OH}$ et le $\text{HOO}\cdot$ (**Djeffal, 2014**).

b) Phase de propagation :



Le radical lipidique $\text{R}\cdot$ subit ensuite un réarrangement moléculaire pour donner un radical avec une structure de diène conjugué, plus stable. La propagation est réalisée par la fixation d'une molécule d' O_2 et formation un radical peroxy ($\text{ROO}\cdot$). Ce radical est suffisamment réactif pour arracher à nouveau, un hydrogène à un acide gras polyinsaturé voisin, propageant ainsi la réaction. L'hydroperoxyde lipidique (ROOH) formé peut être oxydé en présence de métaux de transition divalents Fe^{2+} ou Cu^{2+} et entraîner la formation d'alcalanes et d'aldéhydes toxiques (**Djeffal, 2014**).

C) Phase de terminaison : (Formation des composés stables)



La réaction en chaîne peut être interrompue (phase de terminaison) par l'association de deux radicaux libres et la formation d'un composé stable ou le plus souvent par la réaction du radical avec une molécule antioxydante (**Djeffal, 2014**).

Les hydroperoxydes instables en se décomposant vont donner des nouveaux radicaux libres provoquant des oxydations des biomolécules, mais aussi des aldéhydes réactifs (MDA,

4HNE) qui feront des adduits sur les groupements NH_2 des biomolécules (acides nucléiques, protéines, lipides). L'oxydation des protéines au niveau de leurs fonctions thiols altère leurs structures (misfolding des protéines des LDL) et leurs fonctions (perte d'activité des enzymes et des récepteurs). Toutes les structures de la cellule seront ainsi touchées et particulièrement les membranes (membranes plasmique, mitochondriale lysosomale). Les composés riches en AGPI (corps gras alimentaires, cosmétiques) subiront des modifications organoleptiques (rancidité, acidité, modification de la couleur avec apparition de brunissements). Des conséquences nutritionnelles vont résulter de l'oxydation de nutriments (disparition des vitamines A, E, C, oxydation d'acides aminés). Enfin des composés toxiques (peroxydes, époxydes, aldéhydes mutagènes) vont s'accumuler dans les aliments. La toxicité de ces composés est débattue. Il existe au niveau de la barrière intestinale des systèmes de détoxification. Une glutathion peroxydase spécifique de l'intestin a été identifiée. Elle réduit les hydroperoxydes en dérivés hydroxylés correspondants non toxiques. Les antioxydants vont par conséquent jouer un rôle important dans la prévention et la propagation des dommages oxydatifs (Cillard et Cillard, 2006).

3.4.2 Les cibles non lipidiques

a) Oxydation des protéines

Les protéines sont des cibles majeures pour les radicaux et les oxydants à deux électrons dans les systèmes biologiques en raison de leur abondance et de leurs constantes de vitesse élevée pour la réaction. Avec des radicaux hautement réactifs, les dommages se produisent à plusieurs sites de la chaîne latérale et de la colonne vertébrale, alors que les espèces moins réactives font preuve d'une plus grande sélectivité en ce qui concerne les résidus ciblés et leur emplacement spatial (Davies, 2016).

L'oxydation des chaînes polypeptidiques peut engendrer leur fragmentation ainsi que la formation de liaisons croisées intra- ou inter-chaînes. L'ensemble des produits formés au cours de l'interaction des protéines avec les ERO constitue les AOPP, comprenant la méthionine sulfoxyde, la dityrosine et la 3-nitrotyrosine. Parmi les AOPP, la méthionine-sulfoxyde et la 3-nitrotyrosine pourraient constituer des marqueurs diagnostiques de la maladie d'Alzheimer. Il a également été montré que ces deux AOPP, ainsi que la dityrosine, étaient augmentés dans des lipoprotéines présentes dans la plaque athéromateuse, montrant un lien fort entre stress oxydant et athérosclérose. La réaction d'oxydation est à l'origine de la

formation de dérivés carbonylés, substrats de la réaction de carbonylation (**Ouznadji et Desmons, 2020**).

L'accumulation des protéines oxydées est souvent mesurée par leurs contenus en carbonyles ou en nitrotyrosines (tyrosine oxydé). La détermination des protéines carbonylées se fait par spectrophotométrie et la détermination des nitrotyrosines peut se faire par HPLC (**Djeffal, 2014**).

b) Oxydation des glucides

Les cibles glucidiques sont essentiellement le glucose et les protéoglycanes du cartilage. L'oxydation au sens large du glucose est aussi appelée « glycosoxydation » et regroupe en fait deux mécanismes possibles :

- Soit oxydation au sens strict du glucose, donnant des dérivés carbonyles susceptibles de réagir avec une protéine, pour aboutir à la formation de produits finaux de glycosylation.
- Soit formation d'une liaison covalente entre un ose et les groupements aminés libres d'une protéine : on parle de « glycosylation non-enzymatique des protéines ». Cela forme une protéine glyquée, qui peut être attaquée par des ERO telles que HO[•] ou NO₃⁻ pour former des produits finaux de glycosylation (**Halliwell et Gutteridge, 2007**).

Ces produits finaux de glycosylation sont d'une importance capitale, car en présence de métaux de transition ils favorisent la libération d'O₂^{-•}, et fragilisent les parois vasculaires et la rétine chez les patients diabétiques (**Grandjean, 2005**).

c) Altérations des acides nucléiques

L'oxydation de l'ADN est connue pour être l'un des types les plus courants de dommages à l'ADN humain. Elle est principalement induite par les ROS, qui comprennent les radicaux libres et d'autres formes d'oxygène hautement réactives (**Azqueta et al., 2009**).

Les acides nucléiques sont sensibles au radical hydroxyle OH qui produit en abondance au cours du stress oxydant, induit l'oxydation de la guanine en 8-oxoguanine, la guanine possédant le potentiel d'ionisation le plus bas devant l'adénine, puis la thymine et la cytosine. Dans l'ADN, en conformation anti, la 8-oxoguanine s'apparie avec la cytosine (C) en formant trois liaisons hydrogène et n'entraînant pas d'anomalie ; en revanche, elle s'apparie avec

l'adénine (A), avec la formation de deux liaisons hydrogène et appariement non naturel entre deux bases puriques, entraînant une mutation (**Baudin, 2020**).

Il est possible de doser la 8-hydroxy-2'-désoxy-guanosine dans les urines par des méthodes basées sur la chromatographie liquide et la spectrométrie de masse, des méthodes capables d'identifier et de doser d'autres métabolites issus de l'excision de bases de l'ADN, comme la 5-méthyl-cytosine ou les produits issus de leur oxydation (**Baudin, 2020**).

4. Les antioxydants

Un antioxydant signifie "contre l'oxydation", c'est toute substance de faibles concentrations par rapport à celle d'un substrat oxydable qui retarde ou empêche de manière significative l'oxydation de ce substrat. Les antioxydants jouent un rôle vital dans la préservation de la qualité des aliments et le maintien de la santé de l'être humain (**Sehwag et Das, 2013**). Les systèmes antioxydants peuvent être classés selon leur mode d'action, leur localisation cellulaire et leur origine (**Delattre et al., 2005**).

L'utilisation des antioxydants pour la conservation des matériaux biologiques ou alimentaire remonte à une longue histoire. Parce que l'oxygène moléculaire absorbe les électrons de manière graduelle pour produire les ROS dans le cycle respiratoire, la capacité d'utiliser les ROS pour la signalisation cellulaire et la réglementation peut-être été la première percée dans l'évolution des formes complexes de vie aérobie. Les anciens Egyptiens utilisés divers antioxydants dans la momification, comme la résine de conifères, la myrrhe, la cire d'abeille, cassia, les oignons, les lichens et le henné pour conserver l'humidité et les bactéries; bien sûr, ces substances contiennent également une grande variété de polyphénols, des composés organosulfurés et terpènes comme antioxydants pour prévenir la détérioration oxydative du corps (**Apak, 2019**).

On distingue classiquement deux catégories d'antioxydants : les antioxydants enzymatiques ; comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques et les antioxydants non enzymatiques pour lesquels nous différencierons ceux qui sont liposolubles et donc répartis dans les membranes biologiques de ceux qui sont hydrosolubles et donc plutôt répartis dans le cytosol, le milieu extracellulaire et le plasma (**Grandjean, 2005**).

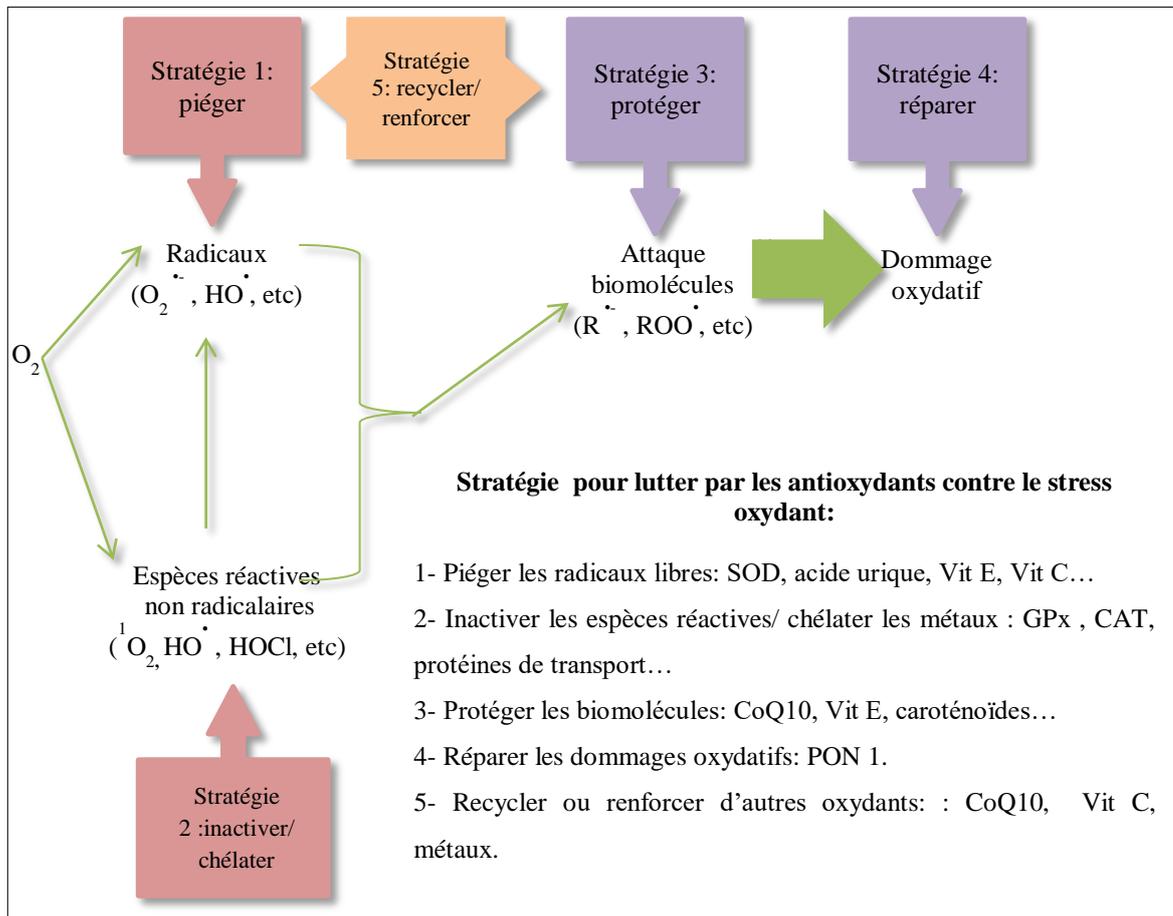


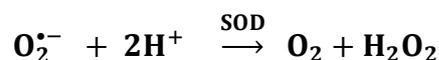
Figure 25 : Stratégies des antioxydants pour lutter contre les causes et les conséquences du stress oxydant (**Grandjean, 2005**).

4.1 Antioxydants enzymatiques

Plusieurs enzymes sont impliquées dans la défense antioxydante. Les trois enzymes antioxydantes majeures sont les superoxydes dismutases (SOD), les glutathions peroxydases (GPx) et la catalase (CAT).

4.1.1 Les superoxydes dismutases (SOD)

Sont des métallo-enzymes (enzymes utilisant des métaux comme cofacteurs). Il s'agit d'une des premières lignes de défense contre les ERO. Elles catalysent la dismutation des ions superoxydes en peroxydes d'hydrogènes et oxygènes moléculaires (**Guilouty, 2016**).

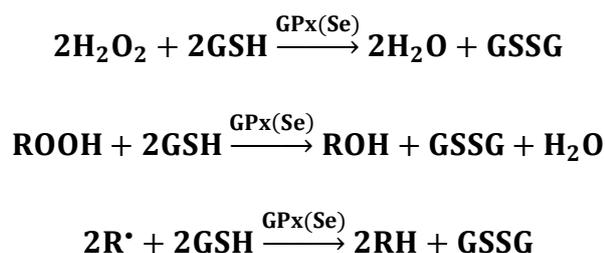


Trois types de superoxyde dismutases peuvent être rencontrés dans les tissus de mammifères : le zinc-cuivre contenant de la superoxyde dismutase (SOD1) présente dans le

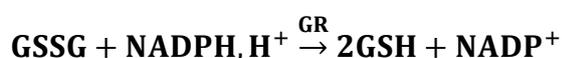
cytosol, le manganèse contenant de la superoxyde dismutase (SOD2) dans la matrice mitochondriale et la superoxyde extracellulaire dismutase (SOD3) (Pisoschi et Pop, 2015).

4.1.2 Les glutathions peroxydases (GPx)

Les glutathions peroxydases présentes dans la plupart des tissus de mammifères, sont des enzymes formées de quatre sous unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélénocystéine. Elles catalysent la réduction par le GSH du peroxyde d'hydrogène en eau et de divers hydroperoxydes lipidiques produits (ROOH) en alcools et des espèces radicalaires en espèces non radicalaires. Les réactions mises en jeu sont les suivantes (Pisoschi et Pop, 2015).



L'action des GPx dépend de la biodisponibilité en GSH, GR et NADPH. La GR catalyse la réduction du glutathion oxydé GSSG (obtenue dans chacune des réactions précédentes) en GSH à l'aide du cofacteur NADPH, provient de l'oxydation du glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconate par la glutathion-6-phosphate déshydrogénase, de la voie des pentoses phosphates (Bonfont-Rousselot et al., 2003).

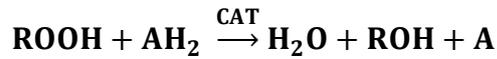
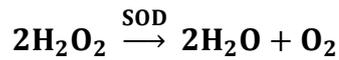


On distingue 5 isoenzymes de la GPx contenant du sélénium chez les eucaryotes : la GPx1 cytoplasmique et mitochondriale, la GPx2 gastrointestinale, la GPx3 plasmatique, la GPx4 membranaire ou hydroperoxyde phospholipide glutathion peroxidase et la épидидymaire. La plus abondante est la GPx1 qui est exprimée dans la plupart des cellules (Comhair et Erzurum, 2002).

4.1.3 La catalase (CAT)

La catalase participe à la détoxification du peroxyde d'hydrogène par la synthèse d'eau et d'une molécule d'oxygène. Elle est également capable de catalyser des réactions de peroxydation en présence de peroxyde d'hydrogène, en utilisant certains alcools, aldéhydes et

les acides organiques comme substrats et ainsi protéger les cellules de peroxyde d'hydrogène (López-Jaén et al., 2013).



La catalase est abondante dans les cellules de mammifères, localisée naturellement dans les peroxysomes, elle détruit le peroxyde d'hydrogène généré par les oxydases localisées dans ces organelles (López-Jaén et al., 2013).

4.2 Antioxydants non enzymatiques

4.2.1 Antioxydants non enzymatiques liposolubles

Etant liposolubles, ils se répartissent au sein des membranes cellulaires et des lipoprotéines plasmatiques circulantes. On trouve dans cette catégorie : la vitamine E, la vitamine A et l'ubiquinol.

a) La vitamine E (α -tocophérol)

La vitamine E se compose de huit composés liposolubles aux propriétés physiochimiques, qui sont ensuite classés en deux groupes de quatre isomères, tocophérols et tocotriénols, dont la structure diffère légèrement. L' α -tocophérol est la forme la plus puissante et abondante *in vivo*. Grâce à son activité de récupération, la vitamine E protège les membranes cellulaires et les lipides polyinsaturés de l'attaque des ROS en induisant l'activation de diverses voies de transduction de signaux (Hobson, 2014). Les principaux sources de vitamine E sont les huiles végétales (tournesol, maïs, soja) et les produits fabriqués à partir de ces huiles (margarine, mayonnaise, pâtisseries) et elle est également présente dans les noix (López-Jaén et al., 2013).

Elle peut réagir avec de l'oxygène, les ions superoxyde, les radicaux hydroxyles et les peroxydes. Une de ses fonctions les plus importantes est l'inhibition de la peroxydation des lipides, dans laquelle elle agit comme un radical peroxylique en présence d'oxygène. La vitamine E oxydée pourra être reconvertie principalement par la vitamine C, mais également par d'autres composés comme le GSH, la vitamine A et l'ubiquinol (López-Jaén et al., 2013).

Flora et *al* ont signalé que la co-administration de la vitamine E avec un dérivé monoisoamylique, un chélateur de thiol, entraîne une récupération élevée de la charge en plomb chez les rats. Fait intéressant, le α -tocophérol est capable de réduire le fer ferrique en fer ferreux. En outre, la capacité de l' α -tocophérol pour agir comme un pro-oxydant (agent réducteur) ou un antioxydant dépend de si tous les α -tocophérols se consomment dans la conversion du fer ferrique au fer ferreux ou si, à la suite de cette interaction, il reste d' α -tocophérol disponible pour récupérer les ROS (Flora et *al.*, 2012).

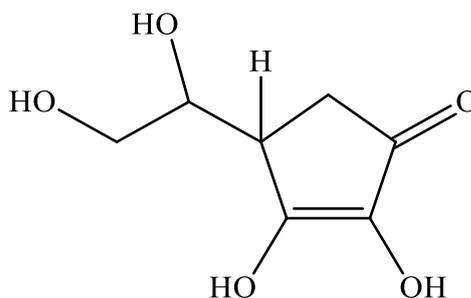


Figure 26 : La structure de la vitamine E.

b) La vitamine A (les caroténoïdes)

La vitamine A, un terme englobant un groupe de produits biologiques non saturés, qui comprennent le rétinol, la rétine et l'acide rétinoïque. La vitamine A est un nutriment essentiel parce qu'il ne peut pas être produit par les humains et il doit être fourni dans le cadre de l'alimentation (Tanumihardjo et *al.*, 2016).

Les caroténoïdes (provitamine A) qui sont produits dans les plantes, sont une source alimentaire primaire de la vitamine après clivage enzymatique (Tanumihardjo et *al.*, 2016). Les caroténoïdes ont une activité antioxydante prononcée en raison d'un système étendu de doubles liaisons conjugués, ils sont des antioxydants efficaces contre l'oxygène pur, les radicaux peroxy, l'acide hypochloreux et autres espèces réactives. Toutefois, cette activité dépend largement des concentrations d'oxygène. Le β -carotène est un élément efficace de la chaîne oxydante si la pression partielle de l' O_2 est faible, si la pression partielle est normale, le processus oxydatif se poursuit et dans ce cas, le β -carotène agit comme un pro-oxydant. En outre, l'activité antioxydante dépend de la structure chimique des caroténoïdes et l'action conjointe d'autres antioxydants. En fait, les caroténoïdes avec huit ou plusieurs doubles liaisons se sont révélés plus efficaces (d'environ mille fois) dans la réaction avec l'oxygène pur, dans ce cas, la réaction passe par transfert de l'énergie d'excitation au β -carotène, avec élimination ultérieure de cette énergie sous forme de chaleur (López-Jaén et *al.*, 2013).

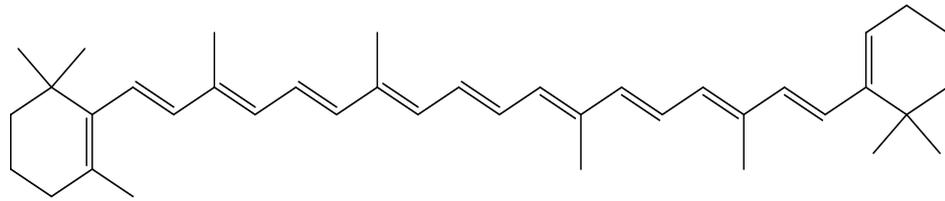


Figure 27 : La structure du β -carotène.

c) L'ubiquinol (Coenzyme Q₁₀)

Le coenzyme Q (CoQ₁₀ chez les humains) est un composant clé de la chaîne respiratoire mitochondriale, il était principalement connu pour son rôle dans la phosphorylation oxydative; sa présence a ensuite été démontrée dans d'autres fractions subcellulaires et dans les lipoprotéines plasmatiques, où il est doté avec des propriétés antioxydantes, le CoQ₁₀ a été reconnu aussi pour son effet sur l'expression du gène. Ces trois fonctions sous-tendent la justification de son utilisation dans la pratique clinique et un supplément alimentaire (Littarru et Tiano, 2010).

Des défauts dans les composants structuraux et/ou réglementaires du complexe CoQ ou dans les protéines mitochondriales biosynthétiques peuvent entraîner une diminution de la concentration de CoQ et/ou une augmentation du stress oxydatif. Outre le syndrome de carence en CoQ₁₀ et le vieillissement, il existe des maladies chroniques dans lesquelles des niveaux plus faibles de CoQ₁₀ sont détectés dans les tissus et les organes, ce qui donne l'hypothèse que la supplémentation en CoQ₁₀ pourrait atténuer les symptômes du vieillissement et/ou retarder l'apparition des maladies (Hernández-Camacho et al., 2018).

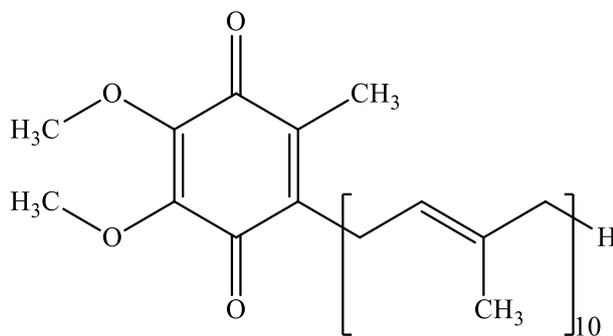


Figure 28 : La structure de la CoQ₁₀.

Le GSH est le principal antioxydant dans le cerveau, il a de multiples rôles dans le maintien de l'équilibre redox ainsi que la protection des cellules contre le stress oxydatif et la toxicité des électrophiles xénobiotiques. Sa synthèse implique deux adénosines triphosphate (ATP) nécessitant des étapes enzymatiques (Tsugawa *et al.*, 2019).

Bien que le GSH soit essentiel à la détoxification du ROS, il fonctionne plus efficacement avec un système enzymatique qui comprend : la GSH peroxydase, la GSH S-transférase et les pompes à efflux conjugué de S-GSH (Benjamin *et al.*, 2016).

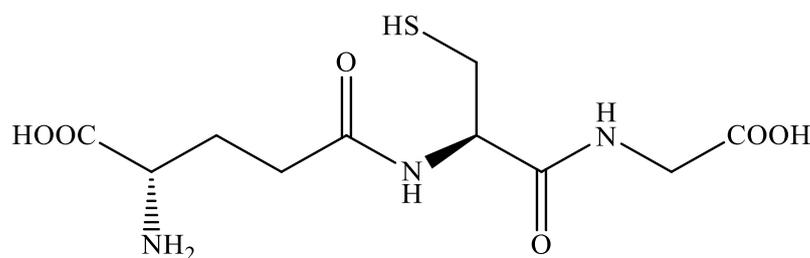


Figure 30 : La structure du glutathion.

c) L'acide urique

L'acide urique est synthétisé principalement dans le foie, les intestins et d'autres tissus tels que les muscles, les reins et l'endothélium vasculaire comme produit final d'un pool exogène de purines, dérivé en grande partie de protéines animales. En outre, les cellules vivantes et mourantes dégradent leurs acides nucléiques, l'adénine et la guanine en acide urique (El Ridi *et Tallima*, 2017).

L'acide urique agit comme un antioxydant fort dans le plasma, mais après être entré dans l'environnement cellulaire, il favorise le stress oxydatif. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'acide urique est l'un des antioxydants les plus sélectifs du plasma, capable de neutraliser des pro-oxydants importants et dangereux comme le peroxyde d'azote, l'hydroxyle et les radicaux libres contenant du fer, en outre, il est le plus important antioxydant dans le plasma, conférant environ 60% de la capacité totale d'antioxydant dans le plasma chez les humains. Au niveau physiologique, l'acide urique supprime les lésions d'organes médiés par le sang polymorphonucléaire activé et les cellules érythrocytaires, qui sont des producteurs de radicaux libres (Roumeliotis *et al.*, 2019).

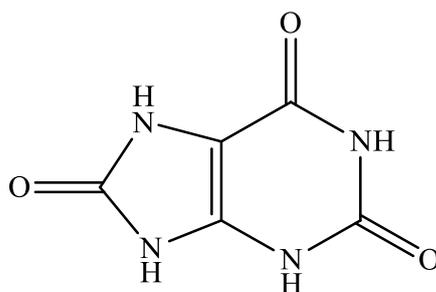


Figure 31 : La structure de l'acide urique (El Ridi et Tallima, 2017).

d) La bilirubine

La bilirubine est le produit de dégradation des hèmes. Ses propriétés antioxydantes sont liées à sa capacité à lutter contre les radicaux ROO^{\bullet} et contre le H_2O_2 (Powers et Jackson, 2008) et de piéger le $^1\text{O}_2$, protégeant ainsi l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires (Neuzil et Stocker, 1993).

Elle est alors transformée en biliverdine, oxydée, qui sera recyclée grâce à la biliverdine reductase aux dépens d'une molécule de NADPH (Liu, 2006).

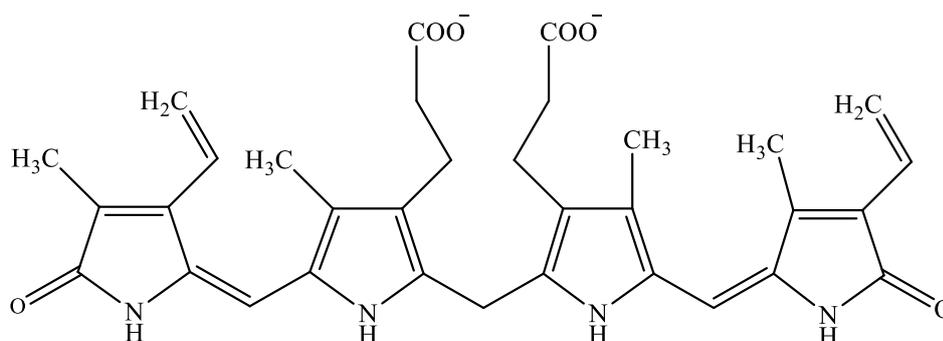


Figure 32 : La structure de la bilirubine.

e) L'acide alpha-lipoïque

L'acide alpha-lipoïque est un acide gras contenant du soufre, il est également appelé acide lipoïque et acide thioctique. Il est dérivé de l'acide octanoïque, transporté dans les cellules où il est rapidement réduit en acide dihydrolipoïque, la forme la plus bioactive de l'acide alpha-lipoïque, qui possède la capacité unique de neutraliser les radicaux libres (Murina et al., 2017).

Lorsque les antioxydants neutralisent un radical libre, ils deviennent oxydés (inactivés) et ne sont plus en mesure de neutraliser d'autres radicaux libres. Mais les preuves suggèrent que

l'acide alpha-lipoïque peut régénérer la vitamine C, la vitamine E et le glutathion, ce qui les rend à nouveau actifs. Cette capacité de recharge antioxydante de l'acide alpha-lipoïque aide à prolonger la durée de vie de ces nutriments de défense, qui sont importants et puissants (**Goc et al., 2015**).

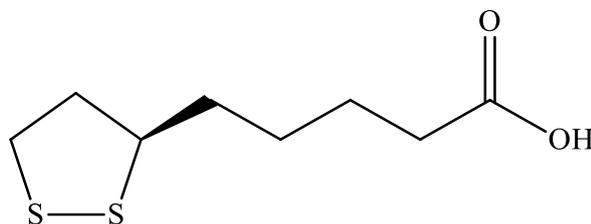


Figure 33 : La structure de l'acide alpha-lipoïque.

III.4.2.3 Oligoéléments

Les oligoéléments ou les éléments-traces sont des termes qui ont été appliqués à un groupe d'éléments présents dans systèmes biologiques qui sont essentiels pour les humains et les animaux à faibles concentrations. Les nutritionnistes et les biochimistes se réfèrent à les éléments présents en très faibles quantités, par rapport aux principaux constituants des tissus, en tant qu'oligo-éléments, et ceux-ci sont aussi importants que les principaux nutriments, qui sont nécessaires pour une croissance et un développement appropriés (**Carvalho et al., 2015**).

Les oligoéléments servent de cofacteurs aux enzymes antioxydants, ont aussi des propriétés antioxydantes. Des métaux tels que le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn) et dans certains micro-organismes le nickel (Ni) et le fer (Fe), jouent un rôle important en tant que catalyseur de la SOD. De la même façon le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont les éléments catalyseurs de la GPx et la catalase, respectivement (**De moffarts et al., 2005**).

4.2.4 Polyphénols

Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve dans les plantes. Ils attirent l'attention depuis quelques années à cause de leurs propriétés antioxydantes. En effet, ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices. Les polyphénols végétaux regroupent une grande variété de composés comprenant entre autres les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins. (**Delattre et al., 2005**).

5. Les conséquences du stress oxydatif et ces principaux marqueurs

La production excessive des radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides et des glucides) et des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (Favier, 2003; Klaunig et al., 2010). Une augmentation de stress oxydant chez un individu est potentiellement une cause d'apparition de diverses pathologies comme les maladies cardio-vasculaires, le cancer ou le diabète sucré. Pour se prévenir contre ces pathologies, il est important de disposer de défenses antioxydantes adéquates qui doivent nous être apportées par une alimentation saine, particulièrement riche en fruits et légumes (Laguerre et al., 2007; Haleng et al., 2007).

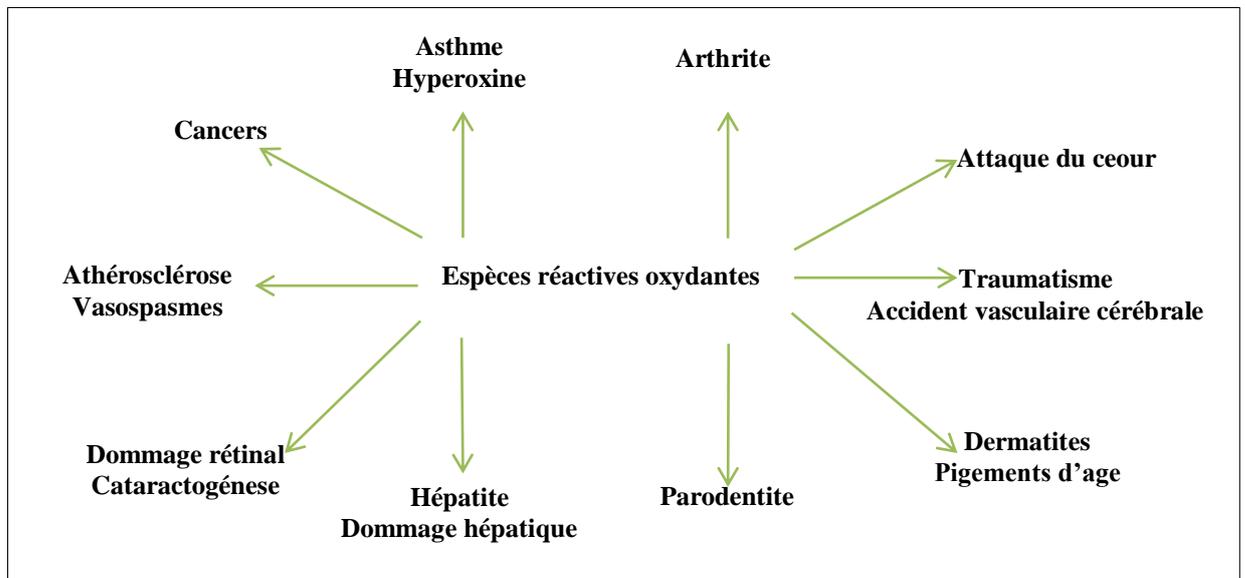


Figure 34: Différents maladies liés aux espèces réactives oxygénées ERO (Yehey et al., 2015).

**CHAPITRE III : SYNTHÈSE ET
CARACTÉRISATION
BIBLIOGRAPHIQUE DES
BASES DE SCHIFF**

Chapitre III : Synthèse et caractérisation bibliographique des bases de Schiff

1. Introduction

Cette partie est consacré à l'étude spectroscopique de sept composés, à savoir: la série de composé **1** à **3**. Ils ont été obtenus, par voie de synthèse selon la méthode classique proposée par Schiff et *al.* (**Schiff et al., 1964**), en seul étape. Cette étape consiste à préparer les dérivés d'imines par une réaction d'une amine aromatique qui possède la fonction amine (NH₂) ou double fonction amine sur un benzaldéhyde.

2. Les méthodes d'analyse

2.1 Spectroscopie RMN

2.1.1 Définition

La spectroscopie RMN est une technique fondée sur la mesure de l'absorption de la radiation de radiofréquence par un noyau atomique dans un champ magnétique fort, elle est utilisé également en imagerie médicale sous le nom d'IRM (**Desmoulin et al., 2008**).

2.1.2 Principe

Tous les noyaux atomiques possèdent une charge en rotation, identifiée sous le nom de spin nucléaire.

Sous l'action d'un champ magnétique externe uniforme, le noyau atomique peut prendre différentes orientations.

A ces différentes orientations, correspondent différents niveaux d'énergie :

- l'un de basse énergie, si le moment magnétique est parallèle et de même sens que le champ extérieur,
- l'autre d'énergie plus élevée, si le sens est contraire.

La différence d'énergie ΔE entre ces deux états est proportionnelle au champ extérieur. La transition du niveau bas au niveau haut peut avoir lieu par absorption d'une radiation de fréquence ν telle que $\Delta E = h\nu$. (**Desmoulin et al., 2008**).

3 Résultats et discussion

3.1 Synthèse, étude spectroscopique de trois dérivés d'imines

3.1.1 Préparation des dérivés d'imines

3.1.1.1.a Préparation de composé 1, le 6(Z)-3-(benzyloxy)-6-[(5-chloro-2-hydroxyaniline) methylidene]cyclohexa-2,4-dien-1-one. Composé 1

La méthode de préparation choisie consiste à préparer les dérivés d'imine (bases de Schiff) à partir d'une réaction entre une amine et un benzaldéhyde, dissoute dans l'éthanol ou méthanol. On laisse le mélange sous agitation et un montage de reflux.

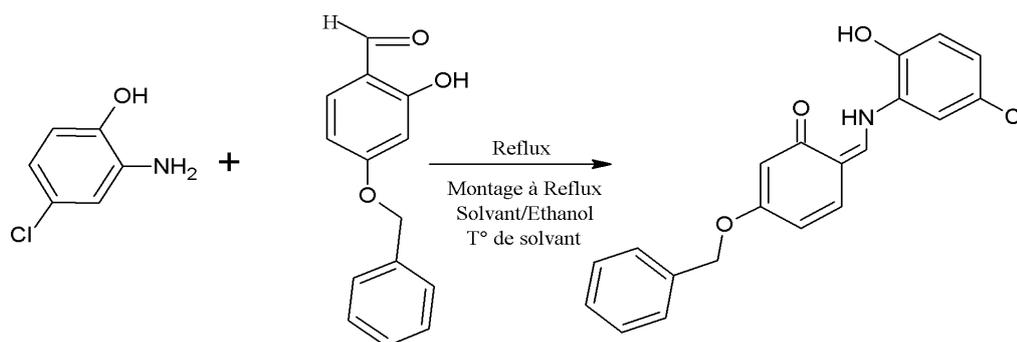


Figure 35 : Formation d'un dérivé d'imine [bases de Schiff type ortho-hydroxy tridentatedentate NOO].

3.1.1.1.b Analyse spectroscopique de composé 1

Nous avons utilisé la R.M.N.¹H (Martin et Matin, 1971) à hauts champs (250MHz) ainsi que la R.M.N.¹³C sont utilisées. Le composé 1 présente, en spectroscopie R.M.N.¹H (voir tableau 1) donne dans la rangé de 5.7-6.3 ppm des pics faible correspondant au (NH) et (CH), un singulet entre 8.5-8.7 ppm correspondant au groupement OH et un autre singulet entre 5.1-5.2 ppm correspondant au groupement CH₂-O, ainsi qu'un multiplet entre 6.6-et 7.6 ppm correspondant aux 12H aromatiques.

Tableau 2 : R.M.N.¹H

δ (ppm)	Signal	n°: hydrogène	Identification
5.7-6.3	s	1H	NH
5.7-6.3	s	1H	CH
6.6-7.6	m	11H	H aromatiques
5.1-5.2	s	2H	CH ₂ -O
8.5-8.7	s	1H	OH

Le spectre R.M.N de proton et de carbone 13 du composé **1** sous présenté dans les Figure 36 et Figure 37.

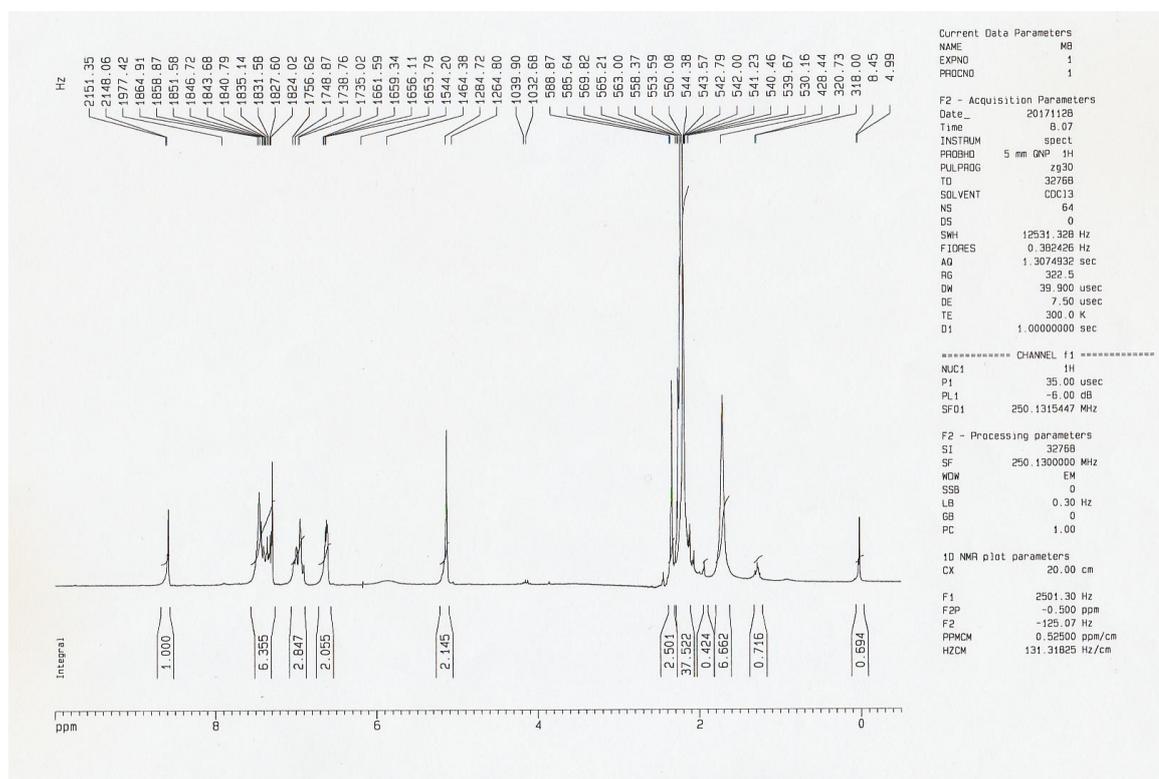


Figure 36 : Spectre proton ^1H de composé **1**.

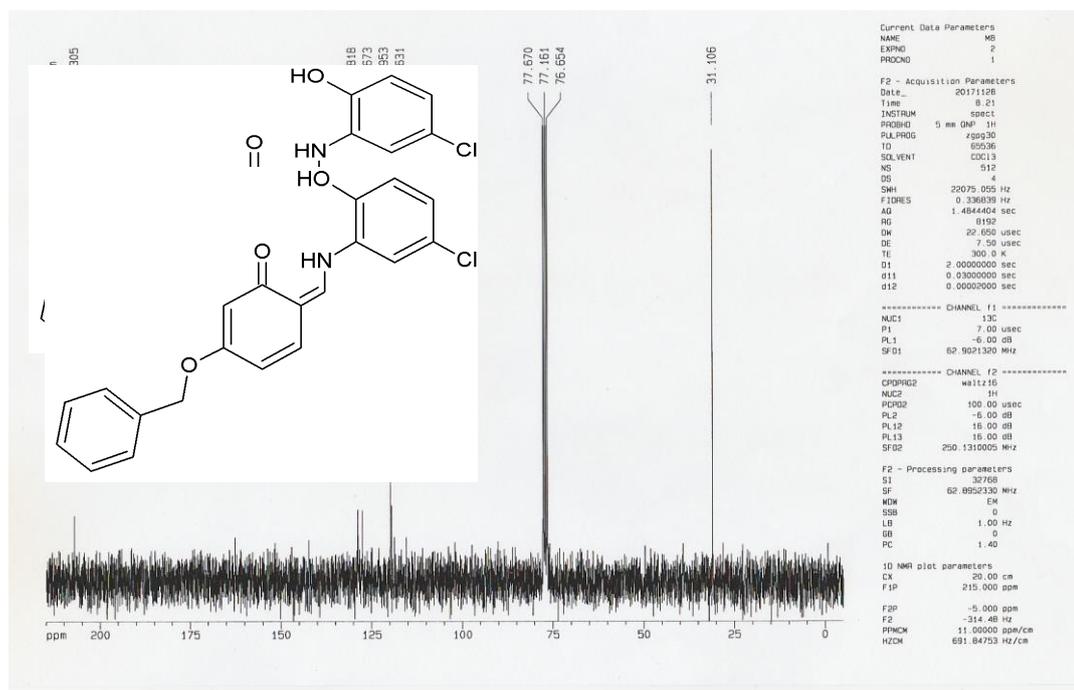


Figure 37 : Spectre carbone 13 de composé **1**.

3.1.1.2.a Préparation de composé 2, le (*E*)-5-benzyloxy-2-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)iminiumyl)methyl)phenolate. Composé 2

Ce composé a été préparé et synthétisé suivant la méthode et le protocole de préparation du composé 1 mais on a changé l'amine aromatique.

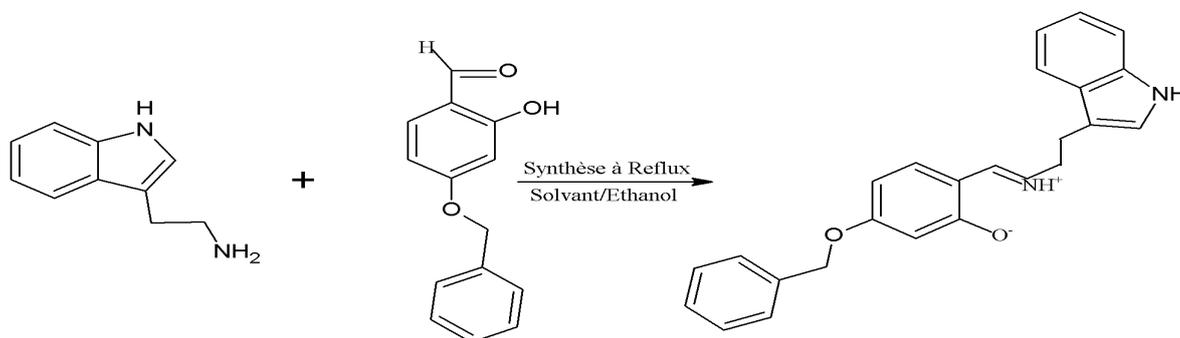


Schéma 38: Formation d'un dérivé d'imine [type bidentate NO].

3.1.1.2.b Analyse spectroscopique de composé 2

Les caractéristiques des spectres R.M.N.¹H et R.M.N.¹³C sont présentées dans les tableaux 2 et 3 respectivement.

Tableau 3 : R.M.N.¹H.

δ (ppm)	Signal	n°: hydrogène	Identification
7.8-8	d	1H	-CH=NH
8.2-8.4	d	1H	- <u>CH</u> =NH
5-5.1	s	2H	-CH ₂ -O
6.4-7.7	m	13H	H aromatiques
14.1-14.4	s	1H	-OH

Tableau 4 : R.M.N.¹³C.

δ (ppm)	Identification
163.39-163.61	-CH=NH et C-OH
69.98	-CH ₂ -O
122-141	C=C aromatique

Le spectre R.M.N de proton et carbone 13 du composé **2** sous présenté dans les Figure 39 et Figure 40.

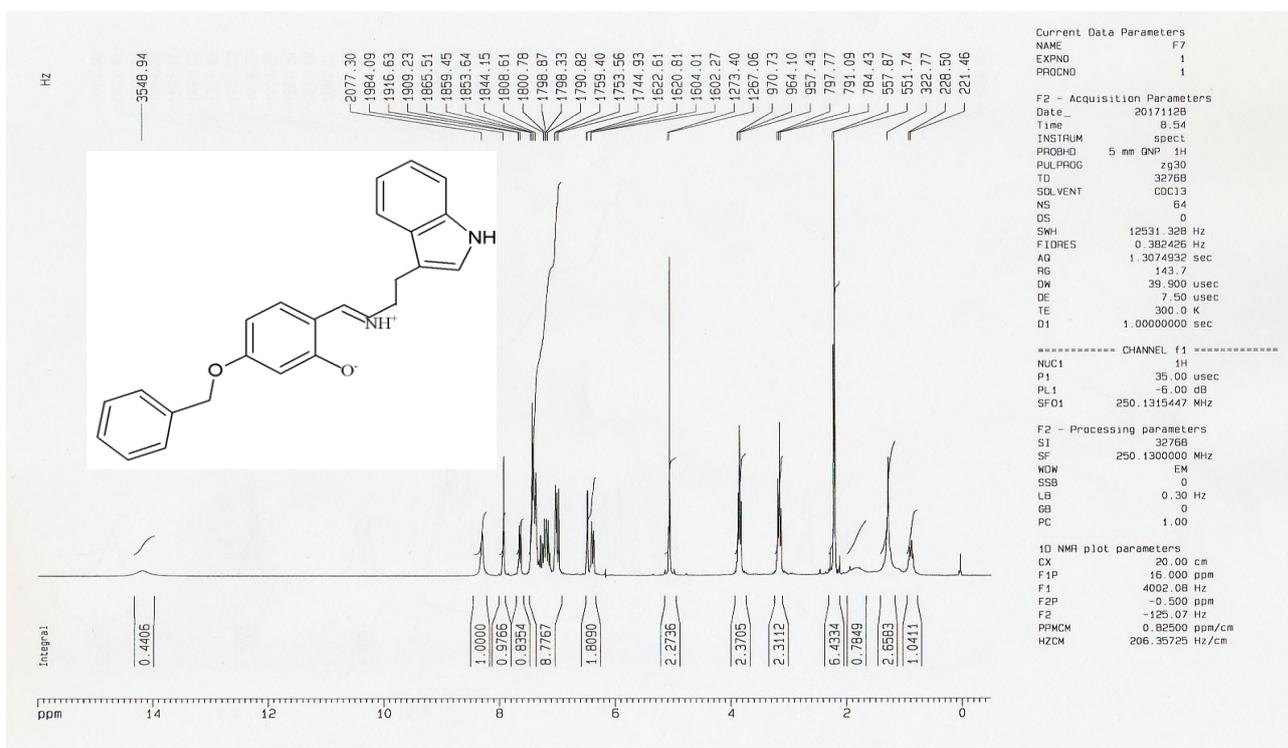


Figure 39 : Spectre ¹H RMN. Composé 2.

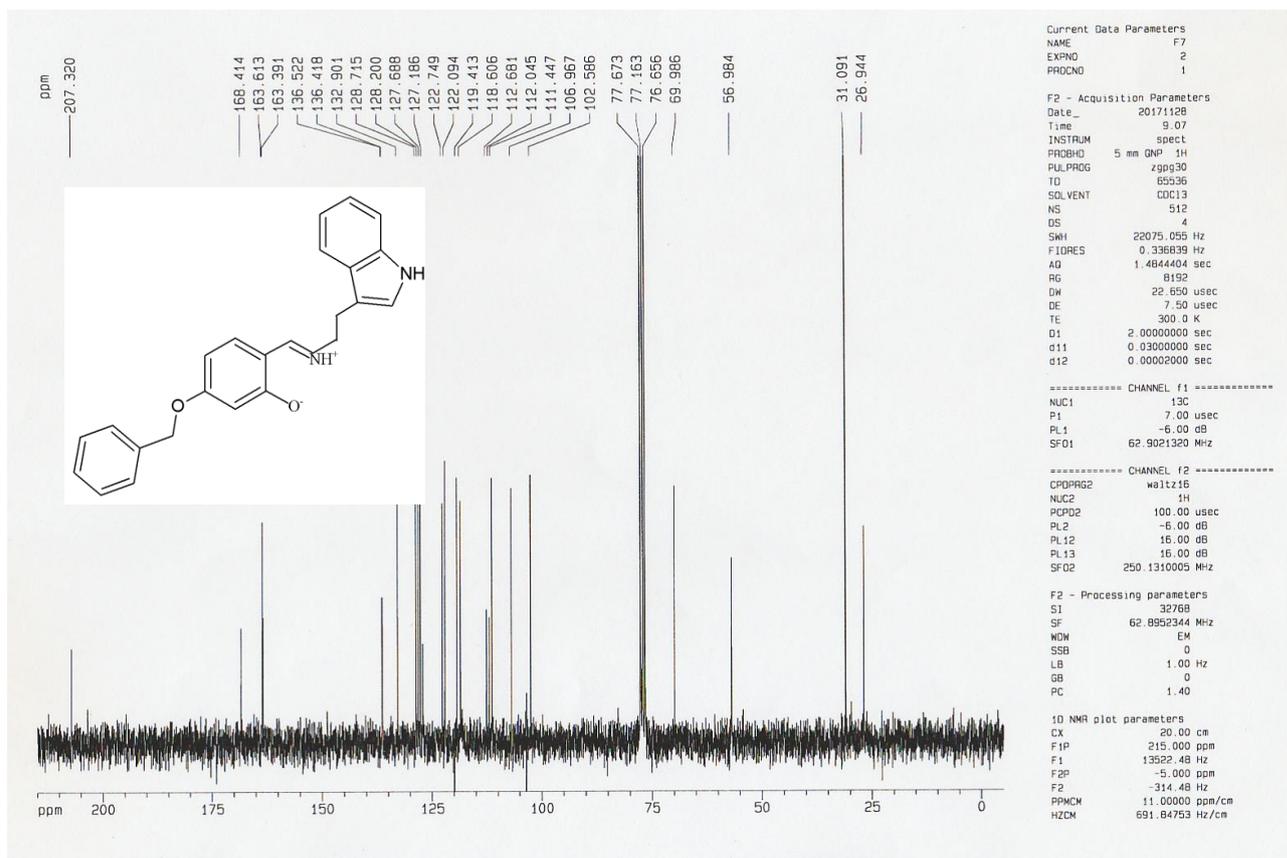


Figure 40 : Spectre ^{13}C RMN. Composé 2.

3.1.1.3.a Préparation de composé 6, le 2-[(E)-{[4-(benzyloxy)-2-hydroxyphenyl] methylidene} amino]-2-(hydroxymethyl) propane-1,3-diol. Composé 3

Une quantité de 2-amino-2-(hydroxymethyl) propane-1,3-diol est dissout dans le méthanol, en agitant doucement pour qu'elle soit soluble. On rajoute le 4-(benzyloxy)-2-hydroxybenz aldéhyde , puis on verse le tout dans le méthanol pour leur solubilité. La réaction s'effectue à froid. Après une incubation maximale, on récupère le produit, et on le recrystallise selon des conditions précises et a l'aire libre.

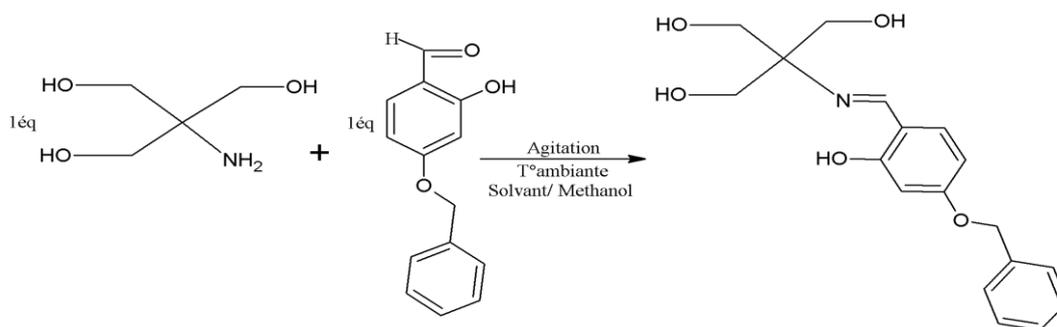


Figure 41 : Formation d'un dérivé d'imine [type tetradentate NNOO].

3.1.1.3.b Analyse spectroscopique du composé 3

Les caractéristiques des spectres R.M.N. ¹H montre que le composé 6 possède un signal singulet dans la rangé 8.2-8.5 ppm qui correspond a un proton du groupement -CH=N, aussi un autre signal singulet dans la rangé 5-5.1 correspond aux deux protons du groupement -CH₂-O, un signal multiplet dans la rangé 6.6-7.6 ppm correspond aux 20 protons aromatique, et un dernier proton singulet dans la rangé 14-14.3 ppm qui correspond au proton du groupement OH.

Le spectre du RMN du carbone 13 montre que le composé 3 possède dans L'intervalle 162.88-162.08 ppm le carbone 1C-OH amine et vers 69ppm du groupement-CH₂-O et dans l'intervalle 100-140 ppm.

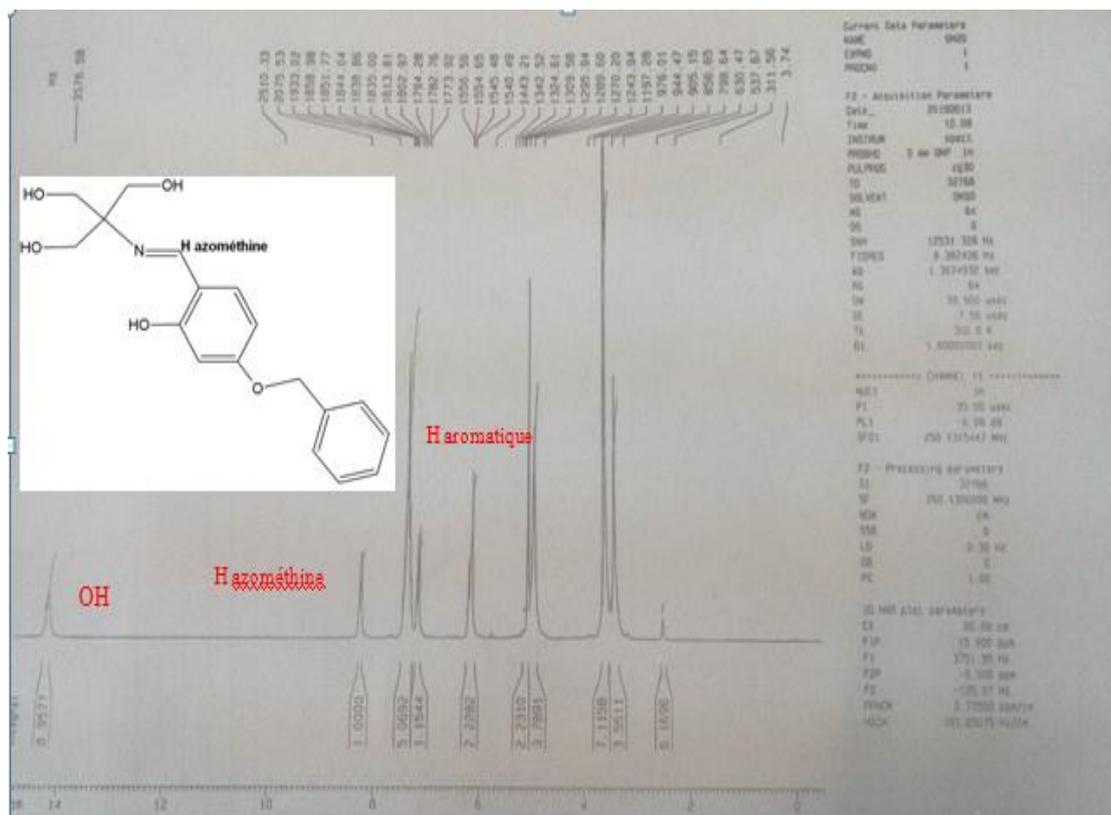


Figure 42 : Spectre ^1H RMN. Composé 3.

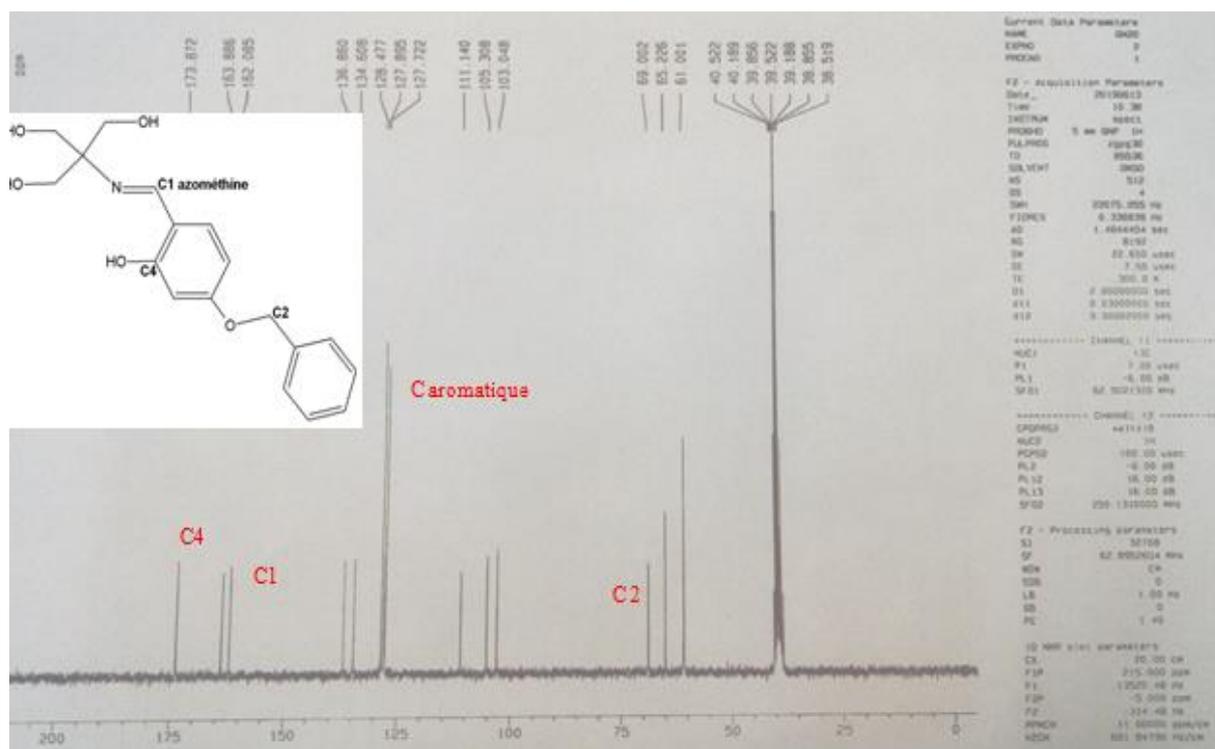


Figure 43 : Spectre RMN C^{13} du composé 3.

CONCLUSION

Conclusion

Les bases de Schiff ont été largement explorées pour des applications industrielles. Cependant, l'activité biologique de cette classe de composés mérite une étude plus approfondie. Bien que la recherche sur ce sujet soit naissante, un certain nombre de rapports divulguant les effets des bases Schiff sur les pathogènes d'intérêt clinique a récemment augmenté. Les bases de Schiff ont été démontrées qu'il s'agit de pistes prometteuses pour la conception d'agents antimicrobiens, anticancéreux et antioxydants plus efficaces. Des progrès dans ce domaine nécessiteront les analyses des relations structure-activité des bases Schiff ainsi que le mécanisme d'action de ces composés.

Au cours de ce travail nous avons donné des exemples à des anciennes synthèses de quelques composés de base de Schiff le composé (1) c'est le 6(Z)-3-(benzyloxy)-6-[(5-chloro-2-hydroxyaniline) methylidene]cyclohexa-2,4-dien-1-one], le composé (2) est le (E)-5-benzyloxy-2-({2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl}iminiumyl) phenolate et le composé (3) le 2-[(E)-{[4-(benzyloxy)-2hydroxyphenyl] methylidene} amino]-2-(hydroxymethyl) propane-1,3 diol, ces composés ont été synthétisés à partir d'une réaction entre une amine et un benzaldéhyde, suivie par leur identification et la caractérisation avec l'analyse spectroscopique RMN.

Si on a travaillé dans des conditions favorables ; la partie pratique doit porter principalement sur la synthèse et l'évaluation de l'activité antioxydante des bases de Schiff mais à cause du **covid-19** nous ne pouvons pas effectuer un travail complet ou la partie pratique, donc on a basé sur la recherche bibliographique en utilisant des nouvelles références.

.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Abu-Dief, A. M., et Mohamed, I. M. A. (2015). A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 4(2), 119–133.
- Ahtirib, A. (2018). Préparation et caractérisation physico-chimique des ligands azoté à base d'un composé organique. Thèse de Master. Université Chahid Hamma Lakhdar ; El-oued.
- Al Zoubi, W., et Ko, Y.G. (2016). Organometallic complexes of Schiff bases: Recent progress in oxidation catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry*, 822, 173–188.
- Alam, M. N., Bristi, N. J., and Rafiquzzaman, M. (2013). Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21, 143–152.
- Antony, R., Arun, T., et Manickam, S. T. D. (2019). A review on applications of chitosan-based Schiff bases. *International Journal of Biological Macromolecules*, 129, 615-633.
- Apak, R. (2019). Current issues in antioxidant measurement. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 67, 9187-9202.
- Apak, R., Gorinstein, S., Böhm, V., Schaich, K. M., Özyürek, M., and Güçlü, K. (2013). Methods of measurement and evaluation of natural antioxidant capacity/activity (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 85, 957–998.
- Ashor, A. W., Lara, J., Mathers, J. C., & Siervo, M. (2014). Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*, 235(1), 9–20.
- Azqueta, A., Shaposhnikov, S., & Collins, A. R. (2009). DNA oxidation: Investigating its key role in environmental mutagenesis with the comet assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 674(1-2), 101–108.
- Battin, S.N. (2019). Vanillin- Aminoquinoline Schiff Bases and their Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes. LuLu, Etats-Unis.

Références bibliographiques

Baudin, B. (2020). Marqueurs d'oxydation des acides nucléiques. *Revue francophone des laboratoires*, 522, 1-6.

Belaïch, R. et Boujraf, S. (2016). Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. *Médecine des maladies métaboliques*, 10, 38-42.

Belkheiri, N. (2010). Dérivés phénoliques a activités antiathérogènes. Thèse de doctorat en Chimie-Biologie-Santé, université de Toulouse, France.

Bellal, Y. (2007). Synthèse et Caractérisation Physicochimique de Bases de Schiff: Application dans la Protection Contre la Corrosion des Armatures du Béton. Thèse de Doctorat en Génie Electrochimique, Universite Ferhat Abbas Setif-1.

Bendella, C.(2018). Synthèse et caractérisation des dérivés de la 2-aminopyridine et de leurs complexes de métaux de transition. Evaluation de leur activité antioxydante, Thèse de mester, université Abou-Bekr Belkaid-Tlemcen.

Bender, D. A, Botham, M., Kennelly, J. P, Rodwell, V. W, et Weil, A. (2017). Biochimie de Harper. De boeck superieur, Louvain-la-Neuve. 6ème édition.

Benjamin, F., Asher, MD., Frederick , T., et Guilford, MD. (2016). Oxidative Stress and Low Glutathione in Common Ear, Nose, and "roat Conditions: A Systematic Review. *Alternative therapies*, 22(5).

Benzie, I. F. F. et J. J. Strain (1996). "The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of 'antioxidant power': The FRAP assay." *Analytical Biochemistry* , 239, 70-76.

Berhanu, A. L., Gaurav, Mohiuddin, I., Malik, A. K., Aulakh, J. S., Kumar, V., & Kim, K.-H. (2019). A review of the applications of Schiff bases as optical chemical sensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 74-91.

Bonnefont-Rousselot, D., Théron P., Delattre J. (2003). Radicaux libres et antioxydants. En : Delattre J., Durand G., Jardillier J-C. Biochimie pathologique. Flammarion, Paris. 317p.

Références bibliographiques

- Bougatef, A., Hajji, M., Lassoued, I., Triki-Ellouz, Y., Nasri, M. (2009). Antioxidant and free radical-scavenging activities of smooth hound (*Mustelus mustelus*) muscle protein hydrolysates obtained by gastrointestinal proteases. *Food. Chem*, 114: 1198-1205.
- Brittenbach M, Eckl P. (2015). Introduction to oxidative stress in biomedical research. *Biomolecules*, 5 : 1169-1177.
- Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211.
- Carvalho, D. C., Coelho, L. M., Acevedo, M. S. M. S. F., & Coelho, N. M. M. (2015). The oligoelements. *Handbook of Mineral Elements in Food*, 109–122.
- Cheng, L.-X., Tang, J.-J., Luo, H., Jin, X.-L., Dai, F., Yang, J., Qian, Y.-P., Li, X.-Z. et Zhou, B. (2010). Antioxidant and antiproliferative activities of hydroxyl-substituted Schiff bases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(8), 2417–2420.
- Cherdoud, F. (2017). Synthèse et caractérisation des ligands bases de Schiff et leurs application biologiques. Thèse de Master. Université Mohamed Boudiaf ; M'sila.
- Christophe P, Christophe S. (2011). Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Ed. *Springer*, 84.
- Cillard, J., & Cillard, P. (2006). Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 13(1), 24–29.
- Comhair, S.A.A., Erzurum, S.C. (2002). Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 283(2): 246-255.
- Da Silva, C. M., Da Silva, D.L., Modolo, L. V., Alves, R. B., De Resende, M. A., Martins C. V. B., et De Fa'tima, A. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2, 1-8.
- Dalia, S.A., Afsan, F., Hossain, Md.S., Khan, Md.N., Zakaria, C.M., Zahan, Md.K.-E., et Ali, Md. M. (2018). A short review on chemistry of schiff base metal complexes and their catalytic application. *International Journal of Chemical Studies*, 6(3), 2859-2866.

Références bibliographiques

- Davies, M. J. (2016). Protein oxidation and peroxidation. *Biochemical Journal*, 473(7), 805–825.
- De Moffarts, B., Kirschvink, N., Pincemail, J., Lekeux, P. (2005). Impact physiologique et pathologique du stress oxydant chez le cheval.149: 1-9.
- Delattre, J., Beaudoux, J.L., et Bonnefont-Rousselot D. (2005). Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales, Paris. 405p.
- Desmoulin,F., Bon,D., Martino, R., et Malet-Martino, M. (2008). Étude critique de l'utilisation de la RMN HR-MAS pour l'analyse des tissus biologiques. *Comptes Rendus Chimie*, 11, 423-433.
- Djeffal, A. (2014). Evaluation de la toxicité d'un insecticide carbamate « méthomyl » chez le rat Wistar : Stress oxydant et exploration des effets protecteurs de la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine C. Thèse de Doctorat en biochimie appliquée. Annaba-Mokhtar Badji. Annaba.
- Durand, D., Damon, M., & Gobert, M. (2013). Le stress oxydant chez les animaux de rente : principes généraux. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 48(5), 218–224.
- Durgun, M., Türkeş, C., Işık, M., Demir, Y., Saklı, A., Kuru, A., et Supuran, C. T. (2020). Synthesis, characterisation, biological evaluation and in silico studies of sulphonamide Schiff bases. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 950–962.
- El-ajaily, M., Maihub, A., Mahanta, U., et Badhei, k. (2018). Mixed ligand complexes containing Schiff bases and their biological activities. *Rasayan journal of chemistry*, 11(1), 166-174.
- El Ridi, R., & Tallima, H. (2017). Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *Journal of Advanced Research*, 8(5), 487–493.
- Ewing, T. J. A., & Kuntz, I. D. (1997). Critical evaluation of search algorithms for automated molecular docking and database screening. *Journal of Computational Chemistry*, 18(9), 1175–1189.

Références bibliographiques

- Faridbod, F., Ganjali, M. R., Dinarvand, R., & Norouzi, P. (2007). Ion Recognition: Application of Symmetric and Asymmetric Schiff Bases and Their Complexes for the Fabrication of Cationic and Anionic Membrane Sensors to Determine Ions in Real Samples. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 10, 527-546.
- Favier, A. (2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 108-115.
- Flora, G., Gupta, D., & Tiwari, A. (2012). Toxicity of lead: a review with recent updates. *Interdisciplinary Toxicology*, 5(2), 47–58.
- Gaston, E. (2016). Les polyphénols du vin rouge : des propriétés pour prévenir les cancers ?. Diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Bordeaux.
- Ghichi, N., Benboudiaf, A., Djebli, Y., Bensouici, C., and Merazig, H. (2018). Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and antioxidant capacity of 2,2000-((1E,1000E)-[1,2 phenylenebis(azanylylidene)]bis(methanylylidene))bis(5benzyloxy)phenol. *Acta Cryst*, E74, 682–686.
- Goc, Z., Greń, A., Kapusta, E., Dziubek, K., & Szaroma, W. (2015). Antioxidative effects of α -lipoic acid in the brain, liver and kidneys in selected mouse organs exposed to zymosan. *Acta Biologica Hungarica*, 66(3), 258–269.
- Grandjean, D. (2005). Comprendre le stress oxydatif cellulaire chez le chien. *Le Nouv. Prat. Vét.* 22: 11-15.
- Guillouty, Amandine. (2016). Plantes médicinales et antioxydants. Thèse d'exercice en Thèses Pharmacie, Université Toulouse III - Paul Sabatier.
- Haleng J, Pincemail J, Defraigne J O, Charlier C, et Chapelle J P. (2007). Oxidative stress, *Revue médicale de Liège*, 62(10), 628-63.
- Halliwell B., et Gutteridge J.M.C. (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th edition. Oxford University Press, USA. 704p.

Références bibliographiques

- Hameed, A., al-Rashida, M., Uroos, M., Abid Ali, S. et Khan, K. M. (2016). Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 27(1), 63–79.
- Hanko, M., Hanko, L., Plankova, A., et Mikus, P. (2019). Overview and recent advances in electrochemical sensing of glutathione - A review. *Analytica Chimica Acta*, 1-27.
- Henni, A. (2013). Synthèses et Caractérisations des Ligands, Complexes de Zinc et Complexes de Zinc-Alcalino-terreux. Thèse de MAGISTER. Université Abou Bekr Belkaid ; Tlemcen.
- Hernández-Rodríguez, P., Baquero, L. P., & Larrota, H. R. (2019). *Flavonoids. Bioactive Compounds*, 265–288.
- Hernández-Camacho, J. D., Bernier, M., López-Lluch, G., & Navas, P. (2018). Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Frontiers in Physiology*, 9.
- Hobson, R. (2014). Vitamin E and wound healing: an evidence-based review. *International Wound Journal*, 13(3), 331–335.
- Holtz, R. W. (2009). In Vitro Methods to Screen Materials for Anti-aging Effects. *Skin Aging Handbook*, 329–362.
- Klaunig, J. E, Kamendulis, L. M, Hocesvar, B. A. (2010). Oxidative Stress and Oxidative Damage. *Toxicologic Pathology*. 38: 96-109.
- Kolcu, F., Erdener, D., et Kaya., I. (2020). A Schiff base based on triphenylamine and thiophene moieties as a fluorescent sensor for Cr (III) ions: Synthesis, characterization and fluorescent applications. *Journal Pre-proofs:Inorganica Chimica Acta*, 119767.
- Kumar, S., Dhar, D. N., et Saxena, P. N. (2009). Applications of metal complexes of Schiff-bases. *Journal of Scientific & Industrial Research*, 68, 181-187.
- Laguerre, M, López-Giraldo, L. J, Lecomte, J., Pina et Villeneuve, P. (2007). Outils d'évaluation in vitro de la capacité antioxydante. *Oilseeds and fats, Crops and Lipids*, 14(5), 278-292.

Références bibliographiques

- Littarru, G. P., & Tiano, L. (2010). Clinical aspects of coenzyme Q10: An update. *Nutrition*, 26(3), 250–254.
- Liu, X. et Hamon, J.R. (2019). Recent developments in penta-, hexa- and heptadentate Schiff base ligands and their metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 389, 94-118.
- Liu, Y. (2006). Biliverdin reductase, a major physiologic cytoprotectant, suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Free Radical Biology and Medicine*. 40(6): 960-967.
- López-Jaén, A. B., Valls-Bellés, V., et Franch, P. C. (2013). Antioxidants: A review. *Journal of Pediatric Biochemistry*, 3, 123–128.
- Magder, S. (2006). Reactive oxygen species: Toxic molecules or spark of life? *Crit care*. 10: 208-216.
- Manea, A.(2010). NADPH oxidase-derived reactive oxygen species:involvement in vascular physiology and pathology. *Cell Tissue Res*, 342:325–39.
- Martin, M.L., et Matin, G.J. (1971), Manuel de résonance magnétique nucléaire. Ed. A. Zoulay, 40.
- McMichael M. (2007). Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. *JAVMA*. 231(5): 714-720.
- Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences*, 27(4), 405–412.
- Minakata, D., Li, K., Westerhoff, P., & Crittenden, J. (2009). Development of a Group Contribution Method To Predict Aqueous Phase Hydroxyl Radical (HO•) Reaction Rate Constants. *Environmental Science & Technology*, 43(16), 6220–6227
- More, M. S., Joshi, P. G., Mishra, Y. K., & Khanna, P. K. (2019). Metal complexes driven from Schiff bases and semicarbazones for biomedical and allied applications: a review. *Materials Today Chemistry*, 14, 100195.
- Moussaoui, N. et Nasri, K. (2015). Complexes d'oxo-vanadium(IV) avec des bases de Schiff : synthèse, caractérisation et pouvoir antioxydant. Thèse de Master. Université A. MIRA ; Béjaïa.

Références bibliographiques

- Muche, S., Harms, K., Biernasiuk, A., et Malm, A. (2018). New Pd(II) Schiff Base complexes derived from ortho-vanillin and L-tyrosine or L-glutamic acid: Synthesis, characterization, crystal structures and biological properties. *Polyhedron*, 151, 465-477.
- Munawar, K. S., Haroon, S. M., Hussain, S. A., et Raza, H. (2018). Schiff Bases: Multipurpose Pharmacophores with Extensive Biological Applications. *Basic and applied sciences*, 14, 217-229.
- Murina, F., Graziottin, A., Felice, R., & Gambini, D. (2017). Alpha Lipoic Acid Plus Omega-3 Fatty Acids for Vestibulodynia Associated With Painful Bladder Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(3), 131–137.
- Neuzil, J., Stocker, R. (1993). Bilirubin attenuates radical-mediated damage to serum albumin. *FEBS Lett.* 331(3): 281-284.
- Ou, B., HAMPSCH-WOODILL, M., PRIOR R, L.(2001). Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49, 4619-4626.
- Ouznadji, A., & Desmons, A. (2020). Les réactions d'oxydation des protéines et leurs biomarqueurs. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2020(522), 31–38.
- Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reactions: antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine. *Japanese Journal of Nutrition*, 307-315.
- Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55–74.
- Powers S., Jackson M. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol.* 88, 1243-1276.
- Qin, W., Long, S., Panunzio, M., et Biondi, S. (2013). Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool. *Molecules*, 18(10), 12264–12289.
- Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, Dhama K.(2014). Oxidativestress, prooxidants, and antioxidants: *The Interplay. Biomed Res Int*, 19.

Références bibliographiques

- Ramirez, D. C., Gomez-Mejiba, S. E., Corbett, J.T., Deterding, L. J., Tomer, K. B., Mason, R. P. (2008). Cu/Zn-Superoxide Dismutase-driven Free Radical Modifications: Copper- and Carbonate Radical Anion-initiated Protein Radical Chemistry. *Biochemical Society*, 10: 1-25.
- Roumeliotis, S., Roumeliotis, A., Dounousi, E., Eleftheriadis, T., & Liakopoulos, V. (2019). Dietary Antioxidant Supplements and Uric Acid in Chronic Kidney Disease: A Review. *Nutrients*, 11(8), 1911.
- Saddam Hossain, Md., Roy, P. K., Zakaria, M. C., and Kudrat-EZahan, Md. (2018). Selected Schiff base coordination complexes and their microbial application: A review. *International Journal of Chemical Studies*, 6(11), 19-31.
- Said, M. A., Hughes, D. L., Al-Mamary, M., Al-Kaff, N. S., & Al-Harbi, W. S. (2018). Different chemical behaviors and antioxidant activity of three novel schiff bases containing hydroxyl groups. X-ray structure of CH₂ {cyclo C₆ H₁₀ NH CH-(2-O-naphth)}₂ .H₂ O. *Journal of Molecular Structure*, 1165, 305–311.
- Satpati, S., Saha, S. K., Suhasaria, A., Banerjee, P., et Sukul, D. (2020). Adsorption and anti-corrosion characteristics of vanillin Schiff bases on mild steel in 1 M HCl: experimental and theoretical study. *RSC Advances*, 10(16), 9258–9273.
- Schaich, K. M., Tian, X., & Xie, J. (2015). Hurdles and pitfalls in measuring antioxidant efficacy: A critical evaluation of ABTS, DPPH, and ORAC assays. *Journal of Functional Foods*, 14, 111–125.
- Schiff, H.S. (1964), *Ann. Chim., Paris*, 131, 118.
- Sebti, F. (2018). Synthèse, Caractérisation et activités biologiques d'un ligand chélateur des ions métalliques. Thèse de Doctorat. Université Ferhat Abbas. Setif.
- Sehwag, S., et Das, M. (2013). Antioxidant Activity: An Overview. *Journal of Food Science & Technology*, 2(3) :1-11.
- Shetty, P. (2019). Schiff bases: An overview of their corrosion inhibition activity in acid media against mild steel. *Chemical Engineering Communications*, 1–45.
- Shi, H., Noguchi, N., and Niki, E. (2001). Galvinoxyl method for standardizing electron and proton donation activity. *Flavonoids and Other Polyphenols*, 157–166.

Références bibliographiques

- Singh, A.K., et Quraishi, M. A. (2012). Study of Some Bidentate Schiff Bases of Isatin as Corrosion Inhibitors for Mild Steel in Hydrochloric Acid Solution. *Int. J. Electrochem. Sci*, 7, 3222 – 3241.
- Slassi, S., Aarjane, M., Yamni, K. et Amine, A. (2019). Synthesis, crystal structure, DFT calculations, Hirshfeld surfaces, and antibacterial activities of schiff base based on imidazole. *Journal of Molecular Structure*, 1197, 547-554.
- Smolyaninov, I. V., Poddel'sky, A. I., Baryshnikova, S. V., Kuzmin, V. V., Korchagina, E. O., Arsenyev, M. V., Smolyaninova, S.A. et Berberova, N. T. (2017). Electrochemical transformations and evaluation of antioxidant activity of some Schiff bases containing ferrocenyl and (thio-)phenol, catechol fragments. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(3), e4121.
- Sochor, J., Ryvolova, M., Krystofova, O., Salas, P., Hubalek, J., Adam, V., ... Kizek, R. (2010). Fully Automated Spectrometric Protocols for Determination of Antioxidant Activity: Advantages and Disadvantages. *Molecules*, 1512, 8618–8640.
- Tanumihardjo, S. A., Russell, R. M., Stephensen, C. B., Gannon, B. M., Craft, N. E., Haskell, M. J., et Raiten, D. J. (2016). Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Vitamin A Review. *The Journal of Nutrition*, 146(9), 1816S–1848S.
- Tsugawa, S., Noda, Y., Tarumi, R., Mimura, Y., Yoshida, K., Iwata, Y., ... Nakajima, S. (2019). Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, 1-16.
- Ullah,F., Naveed, I., Ayaz1,M ., Abdul , S ., Ullah ,I ., Sajjad ,A., and Muhammad .(2017). DPPH, ABTS free radical scavenging, antibacterial and phytochemical evaluation of crude methanolic extract and subsequent fractions of *Chenopodium botrys* aerial parts. *Pakistan journal of pharmaceutical science* , 3, 761-766.
- Unten, L., Koketsu, M., Kim, M. (1997). Antidiscoloring activity of green tea polyphenols on β -carotene. *J. Agr Food. Chem*, 45: 2009-2019.

Références bibliographiques

- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., Telser, J.(2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 39:44-84.
- Wu P, Ma G, Li N, Deng Q, Yin , Huang R. (2015). Investigation of in vitro and in vivo antioxidant activities of flavonoids rich extract from the berries of *Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk. *Food Chem*, 173: 194–202.
- Yadamani, S., Neamati, A., Homayouni-Tabrizi, M., Beyramabadi, S. A., Yadamani, S., Gharib, A., et Khashi, M. (2018). Treatment of the breast cancer by using low frequency electromagnetic fields and Mn(II) complex of a Schiff base derived from the pyridoxal. *The Breast*, 41, 107–112.
- Yehye, W. A., Rahman, N. A., Ariffin, A., Abd Hamid, S. B., Alhadi, A. A., Kadir, F. A., & Yaeghoobi, M. (2015). Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 295–312.
- Yoshikawa T, Yamamoto Y, Naito Y, Toyokuni S.(2000). Free radical in chemistry, biology and medicine.Ed. *Oica International*, London, 31-42.
- Yusuf, T. L., Oladipo, S. D., Olagboye, S. A., Zamisa, S. J., & Tolufashe, G. F. (2020). Solvent-free synthesis of nitrobenzyl Schiff bases: Characterization, antibacterial studies, density functional theory and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 128857.
- Zangade, S. B., Shinde, A., Chavan, et Vibhute, Y. (2015). solvent-free, environmentally benign syntheses of some imines and antioxidant activity , source: orbital. *The electronic journal of chemistry*, 7 (3), 208-214.

RESUMES

Résumé

Le travail que nous présentons s'inscrit dans le cadre d'une recherche théorique sur les nouvelles utilisations et applications des bases de Schiff, leur pouvoir antioxydant et les méthodes les plus utilisées pour l'évaluation de ce pouvoir. La synthèse des trois composés déjà préparés par la méthode de condensation d'une amine aromatique avec un benzène d'aldéhyde puis caractérisés par la méthode spectrale RMN qui a été une partie de cette recherche et qui était censée être faite pratiquement, mais elle a été annulée à cause de la situation sanitaire actuelle.

Mots clés : base de Schiff, antioxydant, stress oxydatif.

Abstract

The work we present is part of a theoretical research on the new uses and applications of Schiff bases and their antioxidant power and the most commonly used methods for assessing it. The synthesis of the three compounds already prepared by the method of condensation of an aromatic amine with an aldehyde benzene and then characterized by the spectral method NMR was part of that research and it was supposed to be done practically, but it was cancelled because of the current health situation.

Key words: Schiff bases , antioxidant, oxidatif stress.

العمل الذي نقدمه هو جزء من بحث نظري حول الاستخدامات والتطبيقات الجديدة لقواعد شيف وقوتها المضادة للأكسدة وأكثر الطرق شيوعا لتقييمها. صناعة ثلاثة مركبات حضرت سابقا من خلال تكثيف امين مع بنزلاهديد ثم تحديد خصائصها بواسطة العملية الطيفية الرنين المغناطيسي النووي كانت جزءا من البحث الذي كان من المفترض انجازه تطبيقيا، الا انه الغي بسبب الظروف الصحية الحالية.

الكلمات المفتاحية قواعد شيف، مضادة للأكسدة، الأكسدة.

Nom et Prénom : BENZAOUI Rania Batoul
Nom et Prénom : GUEDRI Amira

Encadreur : GHICHI Nadir

Etude théorique des dérivés d'imines, caractérisation et évaluation des activités antioxydants *in vitro*.

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :

Master en Biochimie de la nutrition

Résumé :

Le travail que nous présentons s'inscrit dans le cadre d'une recherche théorique sur les nouvelles utilisations et applications des bases de Schiff, leur pouvoir antioxydant et les méthodes les plus utilisées pour l'évaluation de ce pouvoir. La synthèse des trois composés déjà préparés par la méthode de condensation d'une amine aromatique avec un benzène d'aldéhyde puis caractérisée par la méthode spectrale RMN qui a été une partie de cette recherche et qui était censée être faite pratiquement, mais elle a été annulée à cause de la situation sanitaire actuelle.

Mots clés : base de Schiff, antioxydant, stress oxydant.

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : MOSBAH Asma	grade : MCA	UFM Constantine
Rapporteur : GHICHI Nadir	grade : Docteur en chimie	UFM Constantine
Examineur : BENSOUICI Chawki	grade : MRB	CRBT Constantine

Date de soutenance : 28 Octobre 2020