

جامعة جيجل  
كلية العلوم الدقيقة والإعلام الآلي  
المكتبة  
رقم الحجرة: 00/199

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



UNIVERSITE DE JIJEL

Faculté des Sciences Exactes et Informatique  
Département de chimie



Chi. Phor. 11/17

Mémoire de fin d'études  
En vue de l'obtention d'un Master II académique en Chimie

Option : Chimie Pharmaceutique

Préparé par :

BENZAOUIA Mounia  
HANTIT Radia

Thème

*Synthèse et évaluation de l'activité  
antimicrobienne de quelques Bases de Schiff*

*Jury :*

Mr KHENNAOUL.B

MAA Université de Jijel

Président

M<sup>me</sup> CHIBANI. A

MAB Université de Jijel

Encadreur

M<sup>me</sup> MACHOUCHE.N

MAB Université de Jijel

Examineur

Année universitaire : 2016 / 2017



# Remerciements

*Nous remercions DIEU le tout puissant qui nous a donné la force, la volonté et le courage accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons exprimer nos sincères remerciements à notre encadreur M<sup>lle</sup> .CHIBANI AKILA qui a assumé la direction de ce travail.*

*Son dévouement, son disponibilité et son conseil.*

*Merci de nous avoir fait découvrir le plaisir de la recherche et de nous avoir soutenue jusqu'au bout.*

*Nous adressons nos plus sincères remerciements aux Familles : BENZAOUIA & BOUCENNA & HANTIT & BOULAHYA.*

*À nos chères parents (RACHID & NABILA) & (HOUCINE & FATIMA).*

*À nos frères & sœurs.*

*À nos neveux & nièces.*

*À nos maries : SALIM & KAMEL.*

*Pour le petit LOUAY que dieu vous protège et garde.*

*Nous remercions vivement toutes nos camarades de promotion :*

*Master 2 chimie pharmaceutique 2016 /2017.*

*Enfin Nos remerciements aux membres de jury Mme .MECHOUCHE. FATIMA et Mr.Khannaoui.B qui ont accepté de jurer notre travail.*

*Merci à tous et à tout.*

*Radia & Mouna.*



# *Dédicace*

*On dédie ce modeste travail spécialement*

*à la femme et l'homme qui*

*Nous aide dans tous nos pats de notre vie, son amour, son  
encouragements pour compléter nos études, on vous dit c'est*

*pour vous nos chères*

*Parents.*

# Sommaire

Introduction et objectif de la recherche .....	01
<b>Partie 01. Etude bibliographique</b>	
Chapitre 01 : Etude pharmacologique	
I. Généralité .....	02
II. Notion générale sur les bactéries .....	02
II.1. Définition des bactéries .....	02
II.2. Classification des bactéries .....	03
II.3. Les formes principales des bactéries .....	04
II.4. Le pouvoir pathogène des bactérien .....	04
III. Les antimicrobiens .....	05
III.1. Définition.....	05
III.2. Mécanismes d'action des antimicrobiens .....	05
IV. Antibiorésistances .....	05
IV.1. Définition .....	05
IV.2. Mécanisme de résistance .....	06
IV.2.1. Résistance naturelle ou intrinsèque .....	06
IV.2.2. Résistance acquise .....	06
V. L'antibiogramme .....	06
V.1. Notion de l'antibiogramme.....	06
V.2. Paramètre d'activité.....	07

VI. Détermination de la concentration minimale inhibitrice.....	07
VI.1. Les méthodes en milieu liquide.....	07
VI.2. Macro méthode.....	07
VI.3. Micro méthode .....	08
VI.4. La méthode en milieu gélosé.....	08
<b>Chapitre 02 : chimique</b>	
I. Généralité.....	09
II. Définition.....	09
III. Mécanisme réactionnel.....	09
IV. Réactivité des bases de Schiff.....	10
V. Classification des bases de Schiff .....	11
V.1. Aldimine .....	11
V.2. Cétimine <sup>12</sup>	
VI. Les complexes bases de Schiff.....	12
VII. Caractérisation des bases de Schiff .....	12
VIII. Intérêt biologique des bases de Schiff.....	13
IX. Principales activité biologique des bases de Schiff.....	13
IX.1. Activité antipaludique .....	13
IX.2. Activité antibactériennes .....	13
IX.3. Activité antifongique.....	13
IX.4. Activité antitumorale.....	14
X. Application des bases de Schiff.....	14

## Partie 02. Expérimentale

Introduction .....	15
--------------------	----

### Partie I. Partie chimique

I. Protocole et méthode.....	16
------------------------------	----

I.1.Mode opératoire .....	16
---------------------------	----

I.2.Les solvants.....	17
-----------------------	----

I.3.Les réactifs utilisés.....	17
--------------------------------	----

I.3.1.Les amines.....	17
-----------------------	----

I.3.2.Les aldéhydes .....	18
---------------------------	----

### II. Produits synthétisés

Composé A : (( <i>E</i> )- <i>N</i> , 1-diphénylméthanimine).....	19
---	----

Composé B : (( <i>E</i> )-1-phényl- <i>N</i> -(pyridin-2-yl) méthanimine).....	20
--	----

Composé C : (2-[( <i>E</i> )-benzylideneamino] benzonitrile).....	29
---	----

Composé D : (4-[( <i>E</i> )-benzylideneamino] phénol).....	20
---	----

Composé E : (2-[( <i>E</i> )-(phénylimino)méthyl]phénol) .....	21
--	----

Composé F: (2-[( <i>E</i> )-[(4-hydroxyphényl)imino]méthyl}phénol) .....	21
--	----

Composé G : (2-[( <i>E</i> )-[(2-méthoxybenzyl)imino]méthyl}phénol).....	21
--	----

Composé H : (( <i>E</i> )-1-(2-nitrophényl)- <i>N</i> -phénylméthanimine) .....	22
---	----

Composé I : (4-[( <i>E</i> )-(2-nitrobenzylidene)amino]phénol).....	22
---	----

Composé J : (( <i>E</i> )-1-(2-nitrophényl)- <i>N</i> -(pyridin-2-yl)méthanimine) .....	22
---	----

Composé K: (( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2,6-diméthylphényl)-1-(2-nitrophényl)méthanimine) .....	23
--	----

Composé L : (( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-méthoxybenzyl)-1-(2-nitrophényl)méthanimine) .....	23
--	----

Composé M : (( <i>E</i> )-1-(4-nitrophényl)- <i>N</i> -phénylméthanimine) .....	24
---	----

Composé N: (4-[( <i>E</i> )-(4-nitrobenzylidene)amino]phénol) .....	24
Composé O: (( <i>E</i> )-1-(4-nitrophényl)- <i>N</i> -(pyridin-2-yl)méthanimine).....	24
Composé P: (( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2,6-diméthylphényl)-1-(4-nitrophényl)méthanimine) .....	25
Composé Q: (( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-méthoxybenzyl)-1-(4-nitrophényl)méthanimine) .....	25
 <b>Partie II :Partie pharmacologique</b>	
<b>I. Matériel et solutions à utiliser</b> .....	26
I.1. Matériel bactériologique .....	26
I.2. Milieu de culture .....	26
I.3. Produit à tester.....	26
I.4. Le témoin .....	26
I.5. Solvants utilisés.....	26
<b>II. Mode opératoire</b> .....	27
II.1. Préparation des solutions .....	27
II.2. Le repiquage .....	27
II.3. Préparation du milieu de culture.....	28
II.4. Préparation de l'inoculum.....	28
II.5. L'ensemencement.....	28
II.6. Application des disques des produits.....	28
II.7. Pré-incubation.....	29
II.8. Incubation	29
II.9. Lecture .....	29
II.10. Détermination de la C.M.I.....	29





III. Pratique .....	29
Résultats et discussion.....	30
Conclusion et perspectives .....	31
Référence bibliographique	
Annexe	

## *Liste des Figures*

<b>Figure 01</b> : Structure général des bases de Schiff.....	01
<b>Figure 02</b> : Structure des bactéries.....	02
<b>Figure 03</b> : L'enveloppe des bactéries a Gram négative et a Gram positif.....	03
<b>Figure 04</b> : Réaction général de formation d'une base de Schiff.....	09
<b>Figure 05</b> : Structure général d'une aldimine.....	11
<b>Figure 06</b> : Structure général d'une cétime.....	12
<b>Figure 07</b> : Le montage a reflux de la synthèse de bases de Schiff.....	16
<b>Figure 08</b> : Structure chimique de Ciprofloxacine.....	26

## Liste des schémas

**Schéma 01** : Mécanisme de formation des bases de Schiff dans un milieu acide.....10

**Schéma 02** : Réaction d'imine avec un nucléophile.....11

**Schéma 03** : Réaction général de la préparation d'une base de Schiff.....19

## Liste des tableaux

**Tableau 01** : Structure chimique des amines utilisé.....17

**Tableau 02** : Structure chimique des aldéhydes.....18

**Tableau 03** : Préparation des solutions à tester.....27

## *Liste des abréviations*

**CMI** : concentration minimale inhibitrice.

**CMB** : concentration minimale bactéricide.

**Add<sub>Nu</sub>** : réaction d'addition nucléophile.

**SN** : réaction de substitution nucléophile.

**RMN** : résonance magnétique nucléaire.

**VIH** : virus de l'immunodéficience nucléaire.

**IR** : spectroscopie du rayonnement infrarouge.

**R<sub>f</sub>** : rapport frontal.

**v** : fréquence d'onde.

**DMSO** : diméthylsulfoxyde.

**NCCLS** : National commity for clinical standart.

**Kcl** : chlorure de potassium .

# *Partie bibliographique*

# *Introduction et objectif de travail*

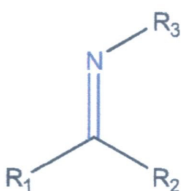


## **Introduction et objectif de la recherche**

Les composés azotés jouent un rôle fonctionnel important dans les cellules des êtres vivants, ce qui explique leur présence ubiquitaire dans la nature. Parmi ces composés on cite les imines ou plus précisément les bases de Schiff, qui sont devenus un axe de recherche très intéressant vu leur importance dans le domaine médicale et pharmaceutique. Le nombre d'agents chimiques synthétisés, qui module leur activité biologique est en augmentation continue ces dernières années. Ces molécules sont capables, selon leurs différentes structures et différents substituants, de devenir des agents très efficaces dans le traitement de nombreuses affections, notamment, le cancer, les infections bactériennes...etc.

Dans le présent travail, des composés ont été synthétisés – bases de Schiff simples- à partir des composés carbonylés et amines aromatiques substitués par différents groupements à effet activant ou désactivant sur le cycle benzénique des deux réactifs, afin de passer à l'évaluation de l'activité antibactérienne de ces composés.

En effet, les bases de Schiff restent un axe de recherche très vaste et important dans les différents domaines de chimie : médicale, complexation, l'électrochimie, et nous espérons que cette initiation de recherche soit utile et une référence pour d'autres travaux et pour d'autres personnes qui s'intéresseront à cet axe.



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et/ou R<sub>3</sub>= Alkyle ou Aryle

**Figure 01** : Structure générale d'une base de Schiff.



# *Partie 01*

***Chapitre 01 :***  
***Etude pharmacologique***

## I. Généralité

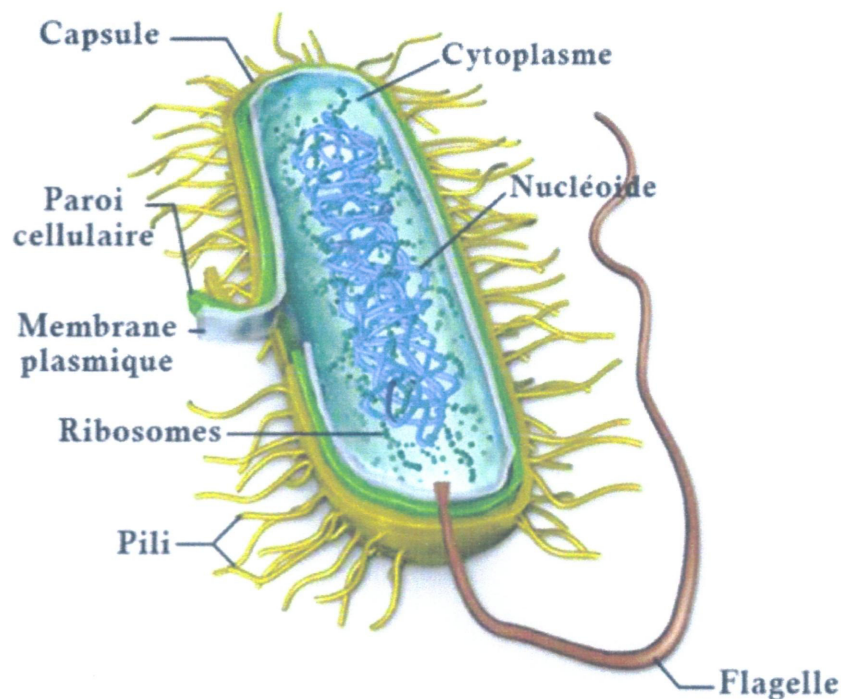
Dès la naissance, l'homme se trouve en contact avec de micro-organismes qui vont progressivement coloniser son revêtement cutané- muqueux. Pour résister à ces micro-organismes de nombreux moyens sont mis en jeu [01].

La thérapeutique des infections bactériens se base principalement sur l'usage des antibactériens [02].

## II. Notion générale sur les bactéries

### II.1. Définition des bactéries

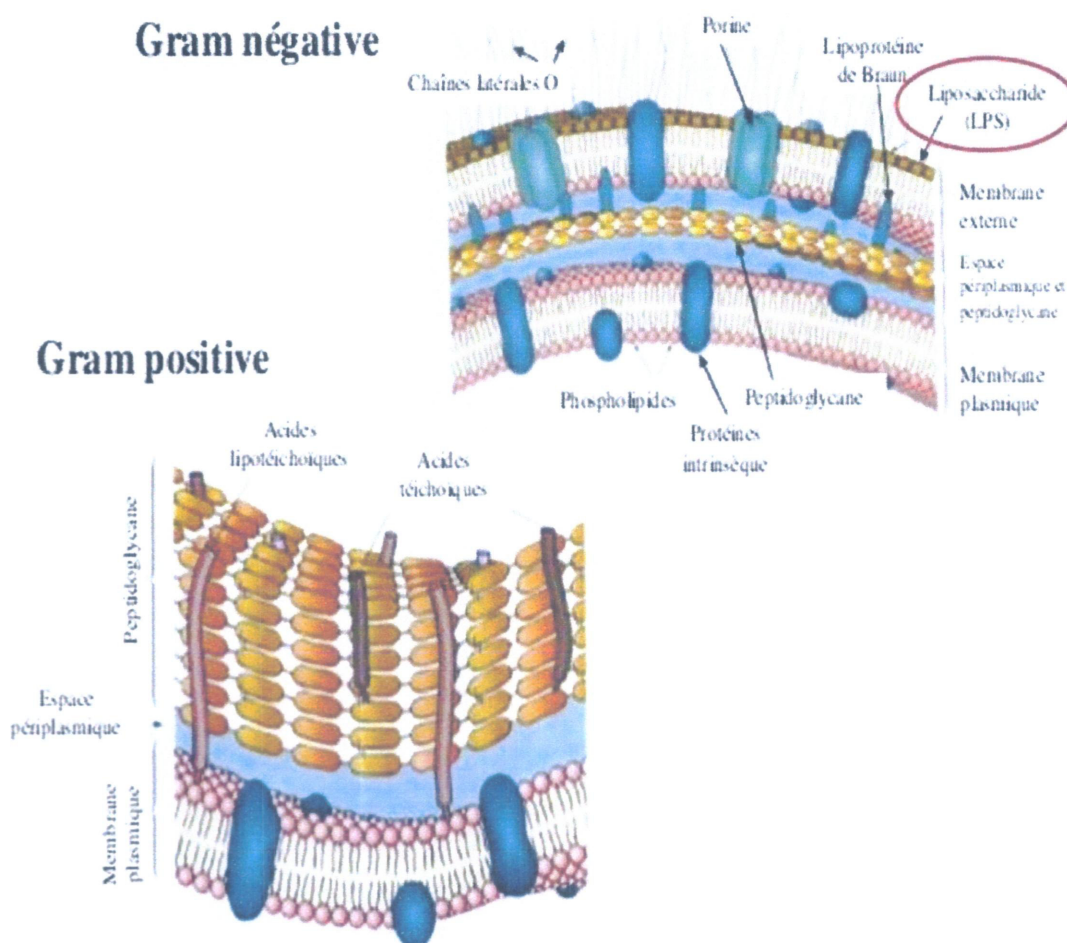
Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires qui présentent une organisation d'un procaryote car leur unique chromosome n'est pas entouré d'une membrane nucléaire (figure 02) [03].



**Figure 02** : structure des bactéries [04].

## II.2. Classification des bactéries

Les bactéries sont divisées en deux groupes selon la structure son enveloppe cellulaire découverte par **Christian Gram** en 1884 [05]. Les bactéries à Gram positives (Gram +) ont une membrane plasmique entourée par une couche épaisse de peptidoglycane (20-80 nm). Les bactéries à Gram négatives (Gram -) possèdent une fine couche de peptidoglycane (1-3 nm) mais elle est entourée d'une membrane externe supplémentaire constituée de lipopolysaccharides agissant comme une barrière [06].



**Figure 03** : L'enveloppe des bactéries à Gram négative et à Gram positif [07].

### II.3. Les formes principales des bactéries

La variété morphologique des bactéries est limitée et marquée par trois formes principales [08] :

- **Les bacilles** : les bacilles sont des cellules en formes de bâtonnets plus ou moins épais, de longueur variable, avec des bords arrondies ou rectangulaire, des bouts effilés ou fusiformes, parfois avec renflement a un pôle (en raquette).
- **Les coques** : ou les cocci sont des cellules sphériques. Ils ont des diamètres variables et certaines d'entres eux sont légèrement aplatis a un pôle ce qui leur donne la forme de grain de café (les méningocoques). Les cocci peuvent s'associer en différent groupement de formes souvent spécifiques : grappe de raisin (Staphylocoque), chaînette (Streptocoque) groupement de deux (Diplocoques), groupement de quatre coques (Tétrades), ou groupement de 8 coques (Sarcines).
- **Spirilles et spirochètes** : ce sont des cellules spiralées hélicoïdales rencontrées chez un petit groupe de bactéries, les spirilles sont des cellules rigides pour la plupart des saprophytes par contre les spirochètes sont flexibles.

### II.4. Le pouvoir pathogène des bactéries

Les bactéries pathogènes constituent un réel danger pour l'homme en agressant l'organisme par deux agents différents :

- **Les bactéries infectieuses** : elles sont responsables des maladies infectieuses alimentaires dans l'organisme [09].
- **Les bactéries toxi-infectieuses** : elles sont à la fois toxiques et infectieuses et sont donc responsables de toxi-infection alimentaires [09].

### **III. Les antimicrobiens**

#### **III.1. Définition**

Le terme « agent antimicrobienne » désigne toute substance utilisée pour détruire les microorganismes ou empêcher leur croissance, y compris les antibiotiques et autres agents antibactériens, antiviral, antifongique et antiparasitaire [10].

#### **III.2. Mécanisme d'action des antimicrobiens**

Les agents antimicrobiens agissent par différents mécanismes et peuvent être utilisés de diverses manières selon leurs modes d'action. On peut trouver deux types : traitement à action bactéricide (ou germicide) pour les agents ayant une action létale sur les bactéries, et traitement à action bactériostatique pour les agents qui inhibent les bactéries sans tuer [11].

Afin d'apprécier les mécanismes de résistance, il est important de comprendre comment les agents antimicrobiens agissent. Les agents antimicrobiens agissent sélectivement sur des fonctions microbiennes vitales avec des effets minimes ou sans affecter les fonctions de l'hôte. Différents agents antimicrobiens agissent de différentes façons. Le mécanisme d'action de ces derniers peut être catégorisé selon [12, 13] :

- Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire.
- Inhibition de la fonction ribosomique.
- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques.
- Inhibition du métabolisme folate.
- Inhibition de la fonction de la membrane cellulaire [13].

### **IV. les Antibiorésistances**

#### **IV.1. Définition**

Une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace et qu'elle dispose à un mécanisme de résistance par l'augmentation de la valeur de la concentration minimale inhibitrice significativement différente de celle de la population normale [14].

## **IV.2. Mécanisme de résistance**

La résistance aux antibiotiques apparaît selon différentes modalités : l'une naturelle, l'autre acquise. Il est important de les distinguer car leurs enjeux ne sont pas les mêmes. [12,13].

### **IV.2.1. Résistance intrinsèque ou naturelle**

Les bactéries peuvent présenter une résistance naturelle à certaines familles d'antibactériens. Ces mécanismes de résistance sont spontanés et assez constants. elle peut être due à l'absence de la cible (comme l'absence de paroi chez les mycoplasmes les rendant insensibles aux  $\beta$ -lactamines) ou à l'absence de pénétration de l'antibactérien (rôle de la membrane externe chez les bactéries Gram négatifs résistantes à la vancomycine). Cette résistance concerne l'ensemble des souches d'une même famille. Ainsi, elle définit le spectre d'activité naturelle des différentes familles et sous-familles d'antibactériens [14].

### **IV.2.2. Résistance acquise**

La résistance peut être acquise. Cette acquisition peut avoir un support chromosomique (mutation) ou plasmidique (acquisition d'un élément mobile porteur de la résistance). Suite à cette modification spontanée, la bactérie peut alors échapper à l'action de l'antibactérien [15].

## **V. L'antibiogramme**

### **V.1. Notion de l'antibiogramme**

L'antibiogramme est conçu pour prédire la sensibilité des bactéries aux antibiotiques en termes d'efficacité clinique. Il permet de catégoriser une souche pathogène en catégories cliniques sensible, intermédiaire ou résistante et non en classes thérapeutiques comme « modérément sensible ». L'antibiogramme sert également à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne, et peut orienter l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles [13].

## **V.2. Paramètre d'activité**

L'effet de l'antibiotique sur une bactérie est variable selon sa concentration, Plusieurs tests, statiques ou dynamiques, permettent d'étudier in vitro la pharmacodynamie des antibiotiques sur une population bactérienne [13].

On définit deux concentrations critiques d'antibiotique :

- **CMI** : concentration minimale inhibitrice ou CMI (en anglais MIC, pour Minimal Inhibitory concentration) représente la première concentration en antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée [14, 16,17].
- **CMB** : la concentration minimale bactéricide, c'est la concentration qui permettant de réduire la population bactérienne d'un facteur 1000 [14, 16,17].

L'analyse de la concentration minimale bactéricide et de la concentration minimale inhibitrice (CMB/CMI) permet de caractériser l'effet de l'antibiotique étudié sur une souche bactérienne donnée :

- Lorsque le rapport  $CMB / CMI = 1$ , l'antibiotique est dit « bactéricide absolu ».
- S'il est proche de 1, l'antibiotique est dit « bactéricide ».
- S'il est supérieur à 2, l'antibiotique est dit simplement « bactériostatique » [18].

## **VI. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)**

### **VI.1. Les méthodes en milieu liquide**

Une solution mère d'antibiotique est diluée de 2 en 2. Le diluant est le bouillon Muller-Hilton. L'inoculum est préparé à partir d'une culture de 24 heures en milieu liquide [19].

### **VI.2. Macro méthode**

Rapporter dans une série de tubes stériles 1 ml de chaque dilution de l'antibiotique. Ajouter dans tous les tubes le même volume d'inoculum. Incuber 24 heures à température



optimale de la souche à tester. Observer les tubes après incubation : la CMI sera la concentration en antibiotique la plus faibles pour laquelle il n'ya pas de croissance visible. En fait elle est comprise entre le tube correspondant à cette définition et le premier tube dans lequel une croissance est observée [19].

### **VI.3. Micro méthode**

Des microplaques à fond en U (plaque à microtitration) sont utilisables pour détermination des CMI. Une plaque 96 puis permet la détermination de CMI de 8 antibiotiques vis-à-vis de la même souche. Dans les cupules automatiques. Incuber 24 h à la température optimale de la souche. Observer la plaque est une éventuelle pousse dans chaque cupule (ou un dépôt au fond de la cupule). La CMI correspond à la concentration de la cupule ne présentant pas de croissance [19].

### **VI.4. La méthode en milieu gélosé**

C'est la méthode la plus précise car elle donne une valeur vraie de la CMI et non un intervalle de celle-ci. Elle est rarement utilisée en routine à cause de son cout élevé.

Une bandelette est imprégnée de quantités croissantes d'antibiotique. Elle est placée sur une gélose pour l'antibiogramme ensemencée classiquement ; l'antibiotique diffus en formant un gradient important : la zone d'inhibition à la forme d'une hélice et la culture est alors directe sur bandelette là où celle-ci rencontre la zone d'inhibition [19].



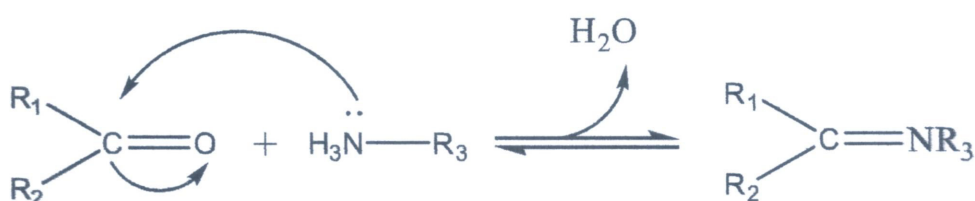
*Chapitre 02 :*  
*Etude chimique*

## I. Généralité

Les bases de Schiff, nommé d'après Hugo Schiff en 1864 [20], sont des ligands largement exploités en chimie, et ce revient à la simplicité de leurs préparation, ces bases présentent des intérêts potentiels très variées pour un grand nombre de domaines interdisciplinaires [21].

## II. Définition

On appelle base de Schiff tout produit comportant une double liaison C=N issue de la réaction entre un azote nucléophile provenant d'une amine primaire et un composé carbonylé [22] suivie de l'élimination d'une molécule d'eau (Figure 04).



**Figure 04:** Réaction générale de formation d'une base de Schiff.

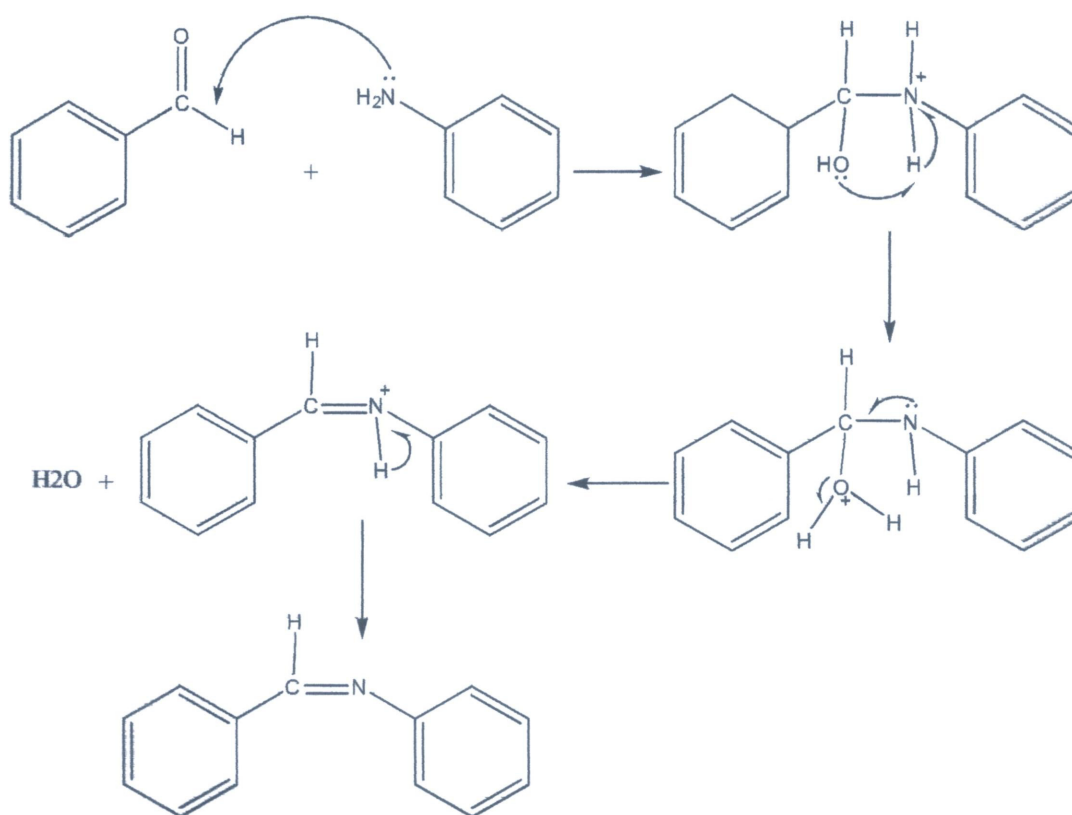
## III. Mécanisme réactionnel

La synthèse des bases de Schiff est réalisée généralement dans un milieu acide et souvent au reflux.

En effet, la première étape est une addition nucléophile d'une amine primaire sur la fonction carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone, suivie d'un transfert de proton entre l'azote et l'oxygène conduisant à un carbinolamine [23].

La protonation de l'atome d'oxygène de cette dernière transforme l'hydroxyle (-OH) en un bon groupement partant ( $^+OH_2$ ) qui peut être éliminé par le basculement du doublet électronique libre de l'azote.

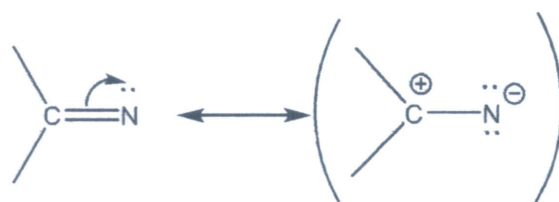
L'ion iminium ainsi formé conduit à l'imine par simple déprotonation (Schéma 01) [24].



**Schéma 01:** Mécanisme de formation de base de Schiff dans un milieu acide [25].

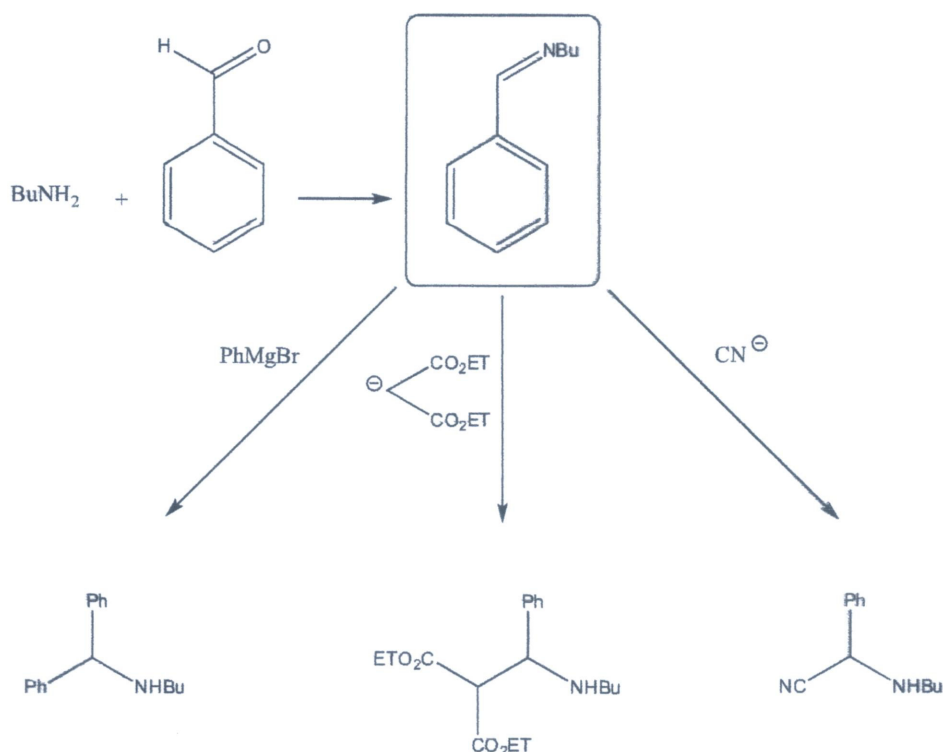
#### IV. Réactivité des bases de Schiff

La réactivité des bases de Schiff est surtout en relation avec la fonction imine ( $\text{C}=\text{N}$ ), qui présente des formes limites :



Ces formes montre que l'apparition de la charge (+) sur le carbone le rend un bon site d'attaque nucléophile, par contre l'apparition de la charge (-) sur l'azote lui confère une forte nucléophilie (il fixe facilement un électrophile), ce qui facilite les réactions d'addition ( $\text{Add}_{\text{Nu}}$ ) ou de substitution ( $\text{SN}$ ) [25].

Le schéma ci-dessous montre quelques exemples de réactions justifiant la réactivité de la fonction imine :



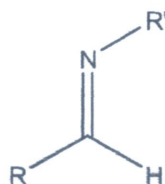
**Schéma 02** : Réaction d'imine avec un nucléophile [24].

## V. Classification des bases de Schiff

Les imines (bases de Schiff) sont des analogues des composés carbonylés (aldéhydes et cétones), on peut les classer selon la nature du substituant porté par l'azote comme suite :

### V.1. Aldimine

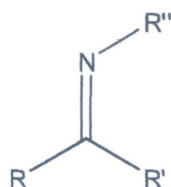
C'est une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote porte un groupe alkyle et un atome d'hydrogène (figure 06) [20].



**Figure 05** : Structure générale d'une Aldimine.

## V.2. Cétimine

C'est une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote est attaché à deux groupements alkyles (figure 06) [20].



**Figure 06** : Cétimine secondaire

## VI. Les complexes bases de Schiff

Les complexes bases de Schiff sont connus depuis la moitié du dix-neuvième siècle XIX [26,27] bien avant la préparation générale des ligands de bases de Schiff [28].

Les complexes de bases de Schiff ont occupé une place centrale dans le développement de la chimie de coordination après les recherches de **Jorgensen et de Werner** [29].

Ces complexes sont intensivement étudiés à cause de la flexibilité synthétique, sélectivité et sensibilité envers une grande variété de métaux.

Ils se sont révélés très utiles dans la catalyse, l'électrochimie, la médecine comme: antibiotiques, agents anti-inflammatoires, et également dans l'industrie comme composés possédant des propriétés anticorrosives [30].

## VII. Caractérisation des bases de Schiff

Les fréquences de vibration du groupement azométhine (C=N) des bases de Schiff sont comprises entre 1603 –1680 cm<sup>-1</sup> selon la nature des différents substituants sur les atomes du carbone et d'azote. Cette propriété fait de la spectroscopie infrarouge une technique de choix pour l'identification de ce groupement fonctionnel.

La RMN du proton H1 est aussi un moyen puissant pour l'élucidation des caractéristiques structurales des bases de Schiff en solution [40].

### **VIII. Intérêt thérapeutique des bases de Schiff**

Les bases de Schiff sont des composés importants en raison de leurs activités biologiques et leur application industrielle [31]. En effet, ces imines ont des propriétés antitumorales, antimicrobiennes, antituberculeuses et antimalariales [32]. Ils ont aussi des activités anti-VIH et antagonistes calciques [33, 34].

### **IX. Principales activités biologiques des bases de Schiff**

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, les bases de Schiff sont utilisées comme remède dans plusieurs affections :

#### **IX. 1. Activité antipaludique**

Le paludisme est une maladie négligée qui provoque encore de sérieux problèmes de santé publique. La recherche de nouveaux médicaments (des vaccins, des insecticides) pour la prévention ou le traitement de cette maladie est clairement une priorité. Les bases de Schiff ont été prouvées d'être des composés intéressants pour la conception d'agents antipaludiques [35].

#### **IX.2. Activité antibactérienne**

L'augmentation du taux de mortalité associé à des maladies infectieuses est directement liée à plusieurs bactéries présentant une résistance aux antibiotiques.

Les bases de Schiff ont été présentées comme agents antibactériens prometteurs [36, 37, 38].

#### **IX.3. Activité antifongique**

Les infections fongiques ne sont pas généralement limitées aux tissus superficiels.



En effet, une augmentation significative de la vie en danger par les infections fongiques systémiques a été rapportée [38]. La recherche et le développement des traitements les plus efficaces des agents antifongiques sont nécessaires [40] et certaines des bases de Schiff, sont connues pour être des agents antifongiques prometteurs.

#### **IX.4. Activité antitumorale**

Certains dérivés bases de Schiff sont étudiés depuis quelques temps en clinique, comme agents anti tumoraux [41].

Aussi, il faut mentionner que les dérivés des bases de Schiff montrent une bonne activité pour l'inhibition de VIH<sub>11B</sub> [42,43].

#### **X. Applications des bases de Schiff**

Les bases de Schiff sont parmi les composés organiques les plus utilisés, notamment comme colorants, pigments, catalyseurs, produits intermédiaires en synthèse organique, et comme stabilisateurs de polymères [43, 44,45]. Aussi en électrochimiques, aussi bien que dans diverses méthodes chromatographiques [46,47].

Enfin les composés, base de Schiff ont été révélés comme des pistes prometteuses pour la conception d'agents antimicrobiens plus efficace. Les progrès dans ce domaine, demande une analyse des relations structure-activité des bases de Schiff, ainsi que le mécanisme d'action de ces composés.



# *Partie 02*

# *Partie Expérimentale*

## **Introduction**

Cette partie est répartie en deux, la première est la partie expérimentale chimique qui concerne la synthèse des différents composés à étudier (bases de Schiff), et la deuxième est la partie expérimentale pharmacologique concerne l'évaluation pharmacologique de l'effet antibactérien des composés synthétisée.

## I. Partie chimique

### I. Protocole et méthodes

Le travail à faire dans cette partie est :

- La synthèse de bases de Schiff.
- Analyses spectroscopique IR de ces composés.

#### I.1. Mode opératoire

La méthode utilisée dans notre synthèse est :

Dans un ballon bicol, on place des quantités équimolaires d'aldéhyde et d'amine avec 15 ml d'éthanol comme solvant et quelques gouttes d'HCL. La réaction est maintenue à reflux pendant quelques heures (Figure 07).

Une fois la réaction est achevée, le mélange est refroidi à température ambiante, le produit est récupéré par filtration, puis recristallisé dans l'éthanol.



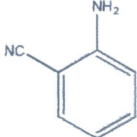
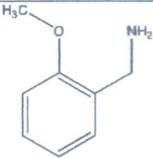
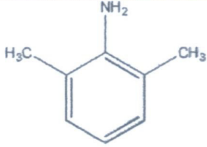
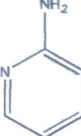


**Figure 07** : le montage à reflux d'une synthèse de bases de Schiff.

**I.2. Les solvants**

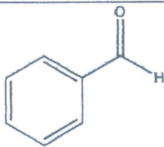
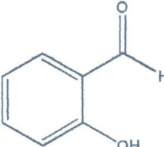
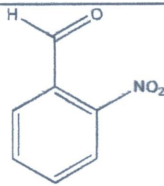
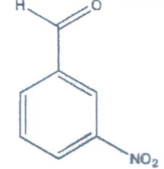
On a utilisé L'éthanol comme solvant.

**I.3. Les réactifs utilisés****I.3.1. Les amines**

Amine	Formule brute	Masse molaire (g/mole)	Structure chimique
Aniline	$C_6H_7N$	93.13	
4-aminophénol	$C_6H_7NO$	109.13	
2-aminobenzonitrile	$C_7H_6N_2$	118.14	
2-méthoxybenzylamine	$C_8H_{11}NO$	137.18	
2,6-diméthylaniline	$C_8H_{11}N$	121.18	
2-aminopyridine	$C_5H_6N_2$	94.15	

**Tableau 01** : structure chimique des amines utilisés.

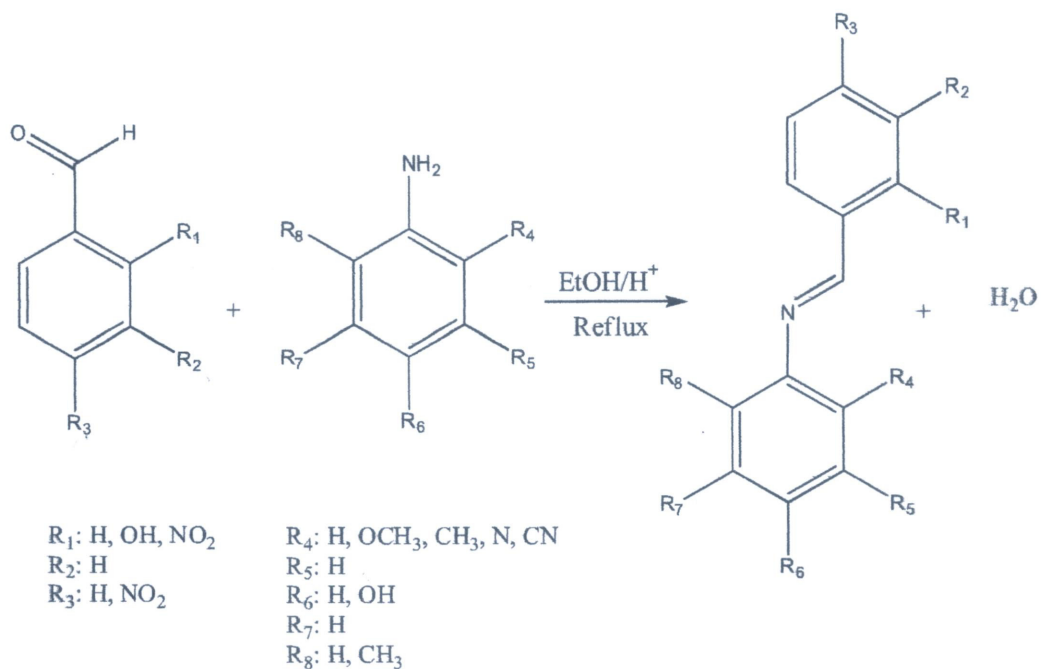
**I.3.2. Les aldéhydes**

Aldéhyde	Formule brute	Masse molaire (g/mole)	Structure chimique
Benzaldéhyde	$C_7H_6O$	106.12	
2-hydroxybenzaldéhyde (Salicylaldéhyde)	$C_7H_6O_2$	122.12	
2-nitrobenzaldéhyde	$C_7H_5NO_3$	151.12	
4-nitrobenzaldéhyde	$C_7H_5NO_3$	151.12	

**Tableau 02** : structure chimique des aldéhydes utilisés.**II. Produits synthétisés**

Les produits étudiés (les bases de Schiff) ont été synthétisé selon le schéma réactionnel suivant :





**Schéma 01:** la réaction général de la préparation d'une base de Schiff.

➤ **Composé A :** ((*E*)-*N*, 1-diphénylméthanimine).

**Aspect :** poudre.

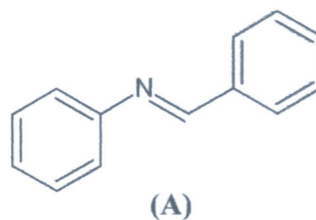
**Couleur :** beige.

**Rendement :** 95.76 %.

**Point de fusion :** 52 c°.

**R<sub>f</sub> :** 0.86.

**IR ν (cm<sup>-1</sup>)** Kcl : CH (aromatique) : (3057), CH (aliphatique) : (2875), C=N : (1622).



➤ **Composé B** : ((*E*)-1-phényl-*N*-(pyridin-2-yl) méthanimine).

**Aspect** : cristaux.

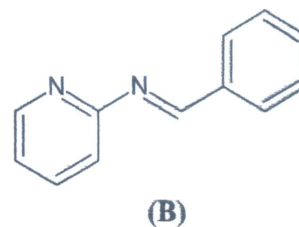
**Couleur** : jaune-vert foncé.

**Rendement** : 17.63 %.

**Point de fusion** : 110.8 c°.

**R<sub>f</sub>** : 0.7.

**IR v (cm<sup>-1</sup>)** KCl : CH (aromatique) : (3030), C=N : (1614), C=C : (1445), C-N : (1310).



➤ **Composé C** : (2-[(*E*)-benzylideneamino] benzonitrile)

**Aspect** : aiguilles.

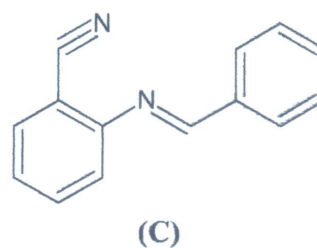
**Couleur** : beige foncé.

**Rendement** : 26.75 %.

**Point de fusion** : 110.7 c°.

**R<sub>f</sub>** : 0.72.

**IRv (cm<sup>-1</sup>)** KCl : CH (aromatique) : (3062), C=N : (1618), C≡N : (2223).



➤ **Composé D** : (4-[(*E*)-benzylideneamino] phénol) .

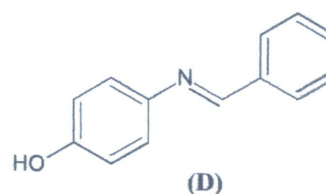
**Aspect** : aiguilles.

**Couleur** : marron.

**Rendement** : 29.10 %.

**Point de fusion** : 29.10 c°.

**R<sub>f</sub>** : 0.90.



**IR v (cm<sup>-1</sup>)<sub>Kcl</sub>** : OH : (3439), C=N : (1622), C=C : (1508), C-N : (1274).

➤ **Composé E** : (2-[(E)-(phénylimino)méthyl]phénol)

**Aspect** : poudre.

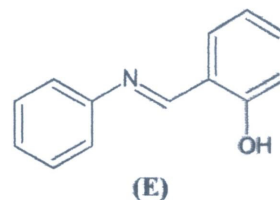
**Couleur** : jaune-motarde.

**Rendement** : 61.39 %.

**Point de fusion** : 49.4 c°.

**R<sub>f</sub>** : 0.89.

**IR v (cm<sup>-1</sup>)<sub>Kcl</sub>** : OH : (3390), CH<sub>(aromatique)</sub> : (3053), C=N : (1612), C-N : (1278).



➤ **Composé F** : (2-[(E)-[(4-hydroxyphényl)imino]méthyl]phénol).

**Aspect** : cristaux.

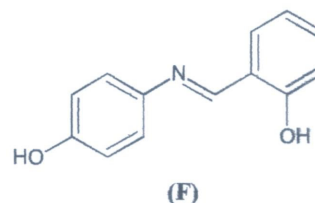
**Couleur** : orange-brique.

**Rendement** : 11.30 %.

**Point de fusion** : 139.9 c°.

**R<sub>f</sub>** : 0.42

**IR v (cm<sup>-1</sup>)<sub>Kcl</sub>** : OH : (3406), C=N : (1612), C=C : (1502).



➤ **Composé G** : (2-[(E)-[(2-méthoxybenzyl)imino]méthyl]phénol).

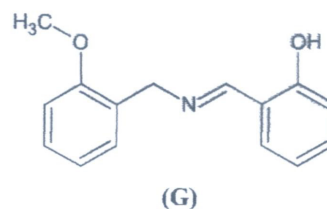
**Aspect** : aiguilles.

**Couleur** : jaune-vert claire.

**Rendement** : 36.13 %.

**Point de fusion** : 71.2 c°.

**R<sub>f</sub>** : 0.73.



**IR v (cm<sup>-1</sup>)** KCl : OH : (3400), CH<sub>(aromatique)</sub> : (3059), CH<sub>(aliphatique)</sub> : (2941), C=N : (1627), C-O : (1236).

➤ **Composé H** : ((*E*)-1-(2-nitrophényl)-*N*-phénylméthanimine).

**Aspect** : aiguilles.

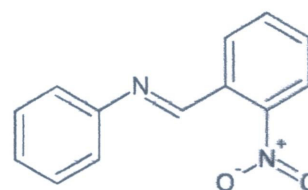
**Couleur** : orange.

**Rendement** : 40.66 %.

**Point de fusion** : 65.1 c°.

**R<sub>f</sub>** : 0.82.

**IR v (cm<sup>-1</sup>)** KCl : CH<sub>(aromatique)</sub> : (3049), C=N : (1620), C-NO<sub>2</sub> : (1519 ; 1348), C-N : (1192).



(H)

➤ **Composé I** : (4-[(*E*)-(2-nitrobenzylidene)amino]phénol).

**Aspect** : poudre.

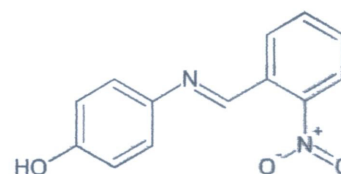
**Couleur** : beige.

**Rendement** : 77.52 %.

**Point de fusion** : 159 c°.

**R<sub>f</sub>** : 0.42.

**IR v (cm<sup>-1</sup>)** KCl : C=N : (1650), C-NO<sub>2</sub> : (1515 ; 1335), C-N : (1260)



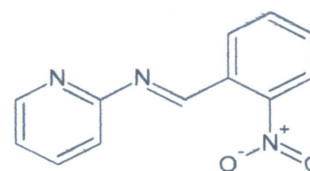
(I)

➤ **Composé J** : ((*E*)-1-(2-nitrophényl)-*N*-(pyridin-2-yl)méthanimine).

**Aspect** : poudre.

**Couleur** : beige-foncé.

**Rendement** : 63.56 %.



(J)

**Point de fusion :** 121.3 c°.

**R<sub>f</sub> :** 0.55.

**IR v (cm<sup>-1</sup>)<sub>Kcl</sub> :** CH (aromatique) : (3072), CH (aliphatique) : (2933), C=N : (1604), C-NO<sub>2</sub> : (1527), C=C : (1479), C-N : (1323).

➤ **Composé K :** ((*E*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-1-(2-nitrophényl)méthanimine).

**Aspect :** aiguilles.

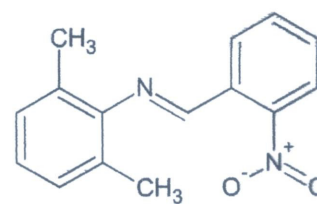
**Couleur :** orange.

**Rendement :** 94.74 %.

**Point de fusion :** 58-58.1 c°.

**R<sub>f</sub> :** 0.90.

**IR v (cm<sup>-1</sup>)<sub>Kcl</sub> :** CH (aromatique) : (3099), CH (aliphatique) : (2958), C=N : (1622), C-NO<sub>2</sub> : (1515 ; 1340), C-N : (1186).



(K)

➤ **Composé L :** ((*E*)-*N*-(2-méthoxybenzyl)-1-(2-nitrophényl)méthanimine)

**Aspect :** poudre.

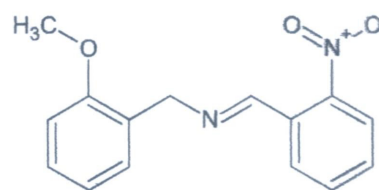
**Couleur :** orange.

**Rendement :** 73.06 %.

**Point de fusion :** 63.2 c°.

**R<sub>f</sub> :** 0.42.

**IRv (cm<sup>-1</sup>)<sub>Kcl</sub> :** CH (aromatique) : (3007), CH (aliphatique) : (2829), C=N : (1639), C-NO<sub>2</sub> : (1515 ; 1342), C-O : (1236).



(L)

➤ **Composé M** : ((*E*)-1-(4-nitrophényl)-*N*-phénylméthanimine).

**Aspect** : poudre.

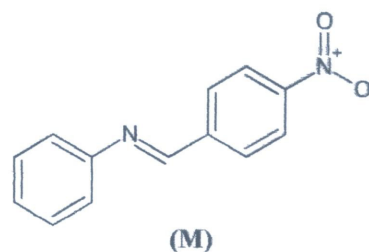
**Couleur** : jaune-vert claire.

**Rendement** : 69.87 %.

**Point de fusion** : 89.6 °C.

**R<sub>f</sub>** : 0.84.

**IR ν (cm<sup>-1</sup>)<sub>KCl</sub>** : C=N : (1615), C-NO<sub>2</sub> : (1519 ; 1340).



➤ **Composé N** : (4-[(*E*)-(4-nitrobenzylidène)amino]phénol).

**Aspect** : poudre.

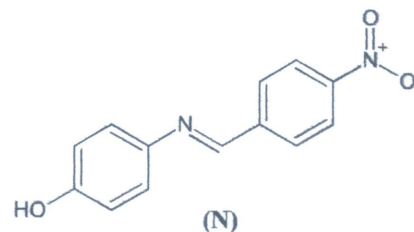
**Couleur** : brique.

**Rendement** : 88.69 %.

**Point de fusion** : 169 °C.

**R<sub>f</sub>** : 0.45.

**IR ν (cm<sup>-1</sup>)<sub>KCl</sub>** : OH : (3530 ; 3270), CH<sub>(aromatique)</sub> : (3070 ; 3015), C=N : (1615), C-NO<sub>2</sub> : (1530 ; 1340), C=C : (1590 ; 1500 ; 1450), C-N : (1275).



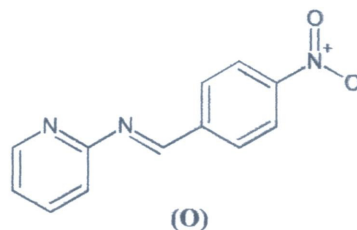
➤ **Composé O** : ((*E*)-1-(4-nitrophényl)-*N*-(pyridin-2-yl)méthanimine).

**Aspect** : poudre.

**Couleur** : jaune.

**Rendement** : 55.51 %.

**Point de fusion** : 134.2 °C.



$R_f$  : 0.97.

**IR v (cm<sup>-1</sup>)<sub>Kcl</sub>** : CH (aromatique) : (3257), CH (aliphatique) : (2976), C=N : (1615), C-NO<sub>2</sub> : (1519), C=C : (1475), C-N : (1284).

➤ **Composé P** : ((*E*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-1-(4-nitrophényl)méthanimine).

**Aspect** : aiguilles.

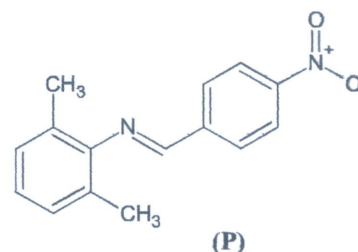
**Couleur** : jaune.

**Rendement** : 83.84 %.

**Point de fusion** : 100.3 c°.

$R_f$  : 0.92.

**IRv (cm<sup>-1</sup>)<sub>Kcl</sub>** : CH (aromatique) : (3066), CH (aliphatique) : (2914), C=N : (1641), C=C : (1523), C-NO<sub>2</sub> : (1340), C-N : (1180).



➤ **Composé Q** : ((*E*)-*N*-(2-méthoxybenzyl)-1-(4-nitrophényl)méthanimine).

**Aspect** : cristaux.

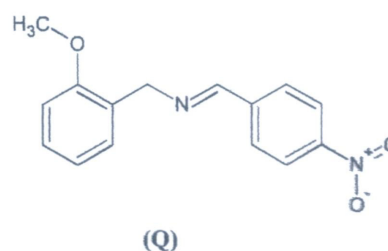
**Couleur** : jaune-beige.

**Rendement** : 78.95 %.

**Point de fusion** : 118.7 cm.

$R_f$  : 0.95.

**IRv (cm<sup>-1</sup>)<sub>Kcl</sub>** : CH (aromatique) : (3068), CH (aliphatique) : (2837), C=N : (1649), C-NO<sub>2</sub> : (1517), C-N : (1285), C-O : (1236).



## Partie II: Partie pharmacologique

### I- Matériel et solutions à utiliser

#### I-1- Matériel bactériologiques

Pour effectuer les tests antibactériens, on doit utiliser de différentes souches bactériennes à Gram + et /ou à Gram -, de préférence non pathogène comme : *Klebsiella*, *Pseudo aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Les bactéries doivent être récupérées des centres hospitaliers ou du centre Pasteur de recherche de Constantine.

#### I-2- Milieux de culture

Trois milieux de culture doivent être utilisés :

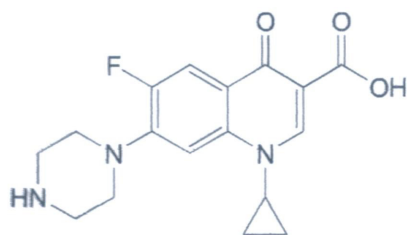
- **Gélose nutritive** : pour la conservation des souches ;
- **Gélose Muller-Hinton** : pour tester l'activité antibactérienne des produits sur les souches ;
- **Eau physiologique** : pour la préparation de l'inculum.

#### I-3- Produit à tester

Les tests pharmacologiques doivent être réalisés par les produits synthétisés.

#### I-4- Le Témoin :

Lors des tests antibactériens, les résultats des produits synthétisés doivent être comparés à ceux d'un produit prix comme témoin, qui est un antibiotique par exemple : la Ciprofloxacin.



**Figure 08** : Structure chimique de la Ciprofloxacin.

#### I-5- Solvants utilisés :

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) est utilisé comme solvant pour préparer les solutions administrées à différentes doses.



## **II. Mode Opérateur :**

### **II.1. Préparation des solutions :**

Dans cette partie, pour chaque produit synthétisé on doit préparer une solution mère, de concentration initiale égale à **1mg /1ml** (1mg de produit dissout dans 1ml de DMSO).

A partir de cette solution mère, on prépare des solutions diluées à différentes concentrations, comme le montre le tableau suivant :

<b>Concentration initiale de la solution mère (mg/ml)</b>	<b>Volume prélevé de la solution mère (ml)</b>	<b>Volume de DMSO (ml)</b>	<b>Concentration finale de la solution diluée (mg/ml)</b>
1	0.100	0.100	0.50
	0.100	0.300	0.250
	0.100	0.700	0.125
	0.100	1.512	0.062
	0.100	3.125	0.031

**Tableau 03** : Préparation des solutions à tester.

### **II.2. Le repiquage**

Les souches bactériennes doivent être cultivées dans des milieux nutritifs pour assurer leur croissance et leur prolifération, ce qui nous oblige de faire le repiquage des bactéries chaque jour comme suite :

Une fois que l'anse de platine est stérilisée, on la rince dans la souche bactérienne à étudier, puis l'appliquer sur les surfaces des boites de pétri contenant la gélose nutritive, puis on incube à 37°C pendant 18-24 heures.

### **II.3. Préparation du milieu de culture**

- Le milieu standard qui doit être utilisé est la gélose Muller-Hinton, qui va être étalée et répartie uniformément sur les boites de pétri avec une épaisseur qui doit être strictement de 4mm ;

- Les boites doivent être séchées.

#### **II.4. Préparation de l'inoculum**

- La concentration de l'inoculum est standardisée selon les normes NCCLS .La densité optique mesurée à la longueur d'onde 620 nm doit être comprise dans l'intervalle 0.05- 0.08 ;
- A partir d'une culture pure nous prélevons à l'aide de l'anse de platine une suspension bactérienne ;
- On rince l'anse de platine dans l'eau physiologique mise dans un tube à essai ;
- Bien homogénéiser la suspension bactérienne.

L'inoculum doit être utilisé dans 15 minutes de sa préparation.

#### **II.5. l'ensemencement**

- On trempe un écouvillon dans la suspension bactérienne ;
- L'excès d'inoculum est enlevé en pressant fermement l'écouvillon sur la paroi interne du tube, afin de décharger au maximum ;
- La surface gélosée séchée des boites de pétri doit être étaler, de haut en bas, en stries serrés ;
- On change l'écouvillon à chaque fois quand on ensemence une autre boite de pétri.

#### **II.6. Application des disques et injection des produits**

- A l'aide d'une pince stérile on place les disques dans les boites de pétri (6 dépôts dans une boite et pour chaque dépôt 4 disques) ;
- A l'aide d'une micropipette, on prélève 20  $\mu$ L de la solution du composé à étudier à concentration adéquate, et on dépose soigneusement sur les disques.

#### **II.7. Pré-incubation**

Les boites après traitement doivent être laissées sur la paillasse pendant 15 min à température ambiante.

#### **II.8. Incubation**

L'incubation doit se faire dans l'étuve pendant 18 à 24 heures à 37°C.

#### **II.9. Lecture**

- Pour chaque disque, on mesure le diamètre de la zone d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse ou d'une règle ;
- Les diamètres qui seront mesurés vont être comparés à des diagrammes de références ;
- Selon les réponses ou la sensibilité aux produits, les bactéries seront réparties en trois catégories : sensibles, intermédiaires ou résistantes.

### **Remarque**

Le travail à faire doit être réalisé près d'une flamme pour assurer la stérilisation nécessaire.

### **II.10. Détermination de la C.M.I**

Une fois que le travail sera terminé et les résultats seront obtenus, on détermine la concentration minimale inhibitrice (C.M.I) pour les différents produits étudiés et leur effets sur les souches bactériennes différentes.

### **III. Pratique**

Cette partie a été annulée et n'a pas été faite en raison de :

- Le travail au labo de chimie nous a pris beaucoup de temps, une fois terminé les conditions sont devenues défavorables au niveau du labo de biologie ou au labo de recherche, concernant la chaleur et la stérilisation du milieu travail ;
- On n'a pas pu récupérer des souches bactériennes surtout non-pathogènes soit des hôpitaux de Jijel ou du CHU de Constantine ;
- Les recommandations de l'administration du département de chimie qui nous ont obligés de déposer le travail effectué même pas terminé et soutenir avec les résultats qu'on a.



### **Résultats et discussion**

Les différents produits synthétisés qui sont des bases de Schiff comprennent une fonction imine, qui est résultat de la condensation de la fonction ou groupement carbonyle de l'aldéhyde avec la fonction amine. Ces réactifs comprennent différents substituants à effet activant ou désactivant sur le cycle benzénique.

Cette diversité de structure chimique des composés synthétisés avec différents effets de substituants doit rendre notre étude antimicrobienne variée.

Comme les tests antimicrobiens n'ont pas été faits, on ne peut discuter l'effet thérapeutique des différents produits synthétisés, et par conséquent on ne pourra discuter la relation structure-activité qui doit changer en modifiant les différents substituants sur les cycles benzéniques des réactifs utilisés (aldéhydes et amines aromatiques).

# *Conclusion générale*

## Conclusion et perspectives

Les bases de Schiff sont des composés largement répandus dans la nature, vu leur importance dans plusieurs domaines de vie, ils sont devenus un axe de recherche très intéressant. Dans le présent travail, nous avons synthétisé quelques molécules de bases de Schiff, à partir des aldéhydes et amines aromatiques substitués afin d'étudier leur effet antimicrobien sur différentes souches microbiennes à Gram + et Gram -, puis comparer cet effet à celui d'un antibiotique puissant et déterminer la CMI de chaque produit .

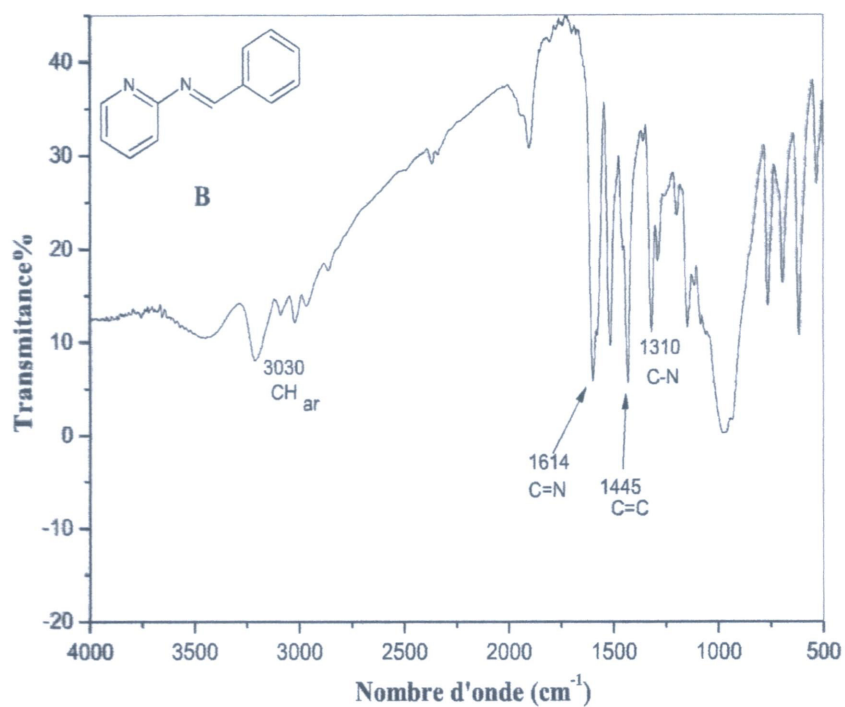
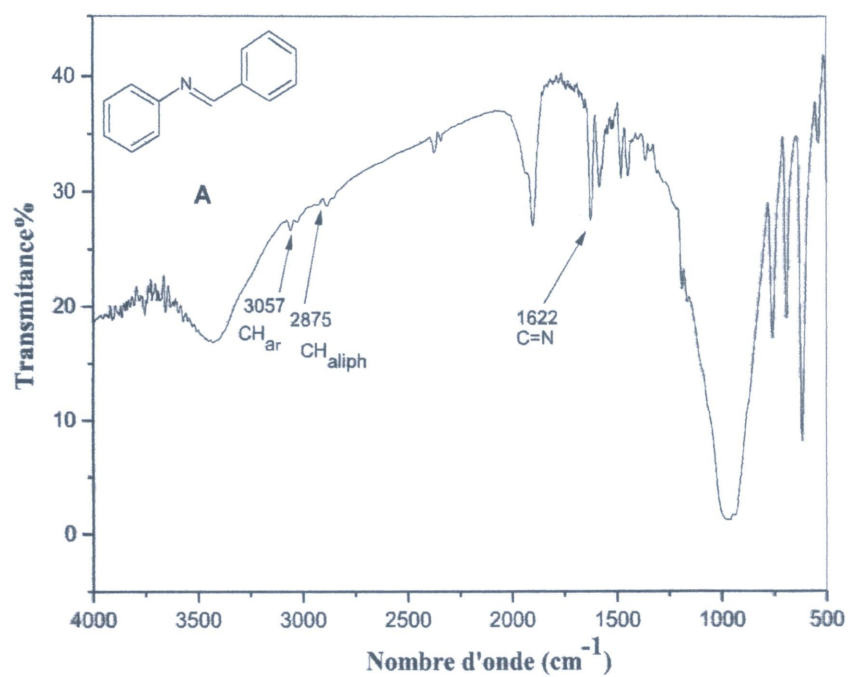
En perspective on envisage de:

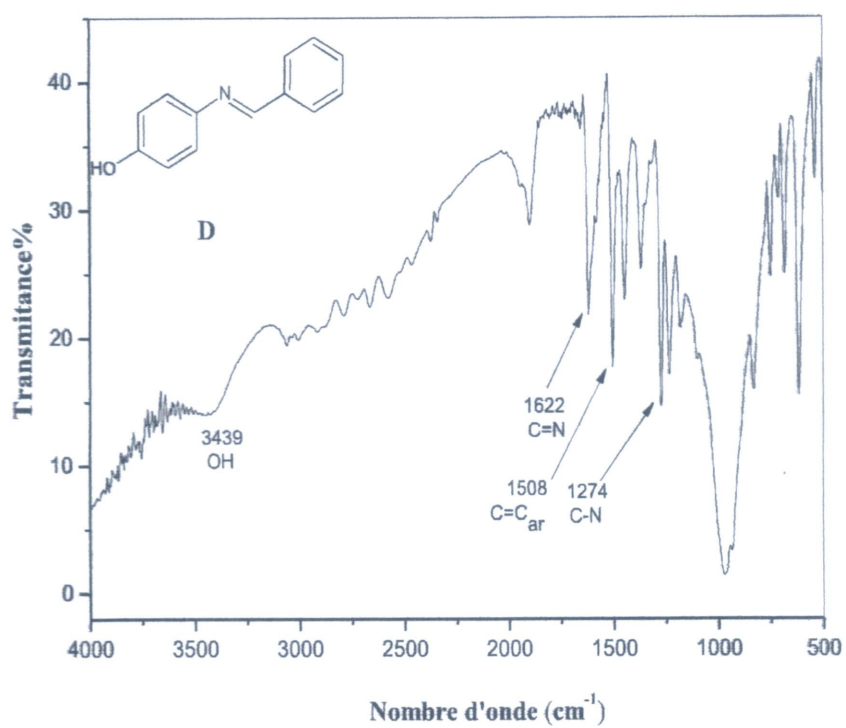
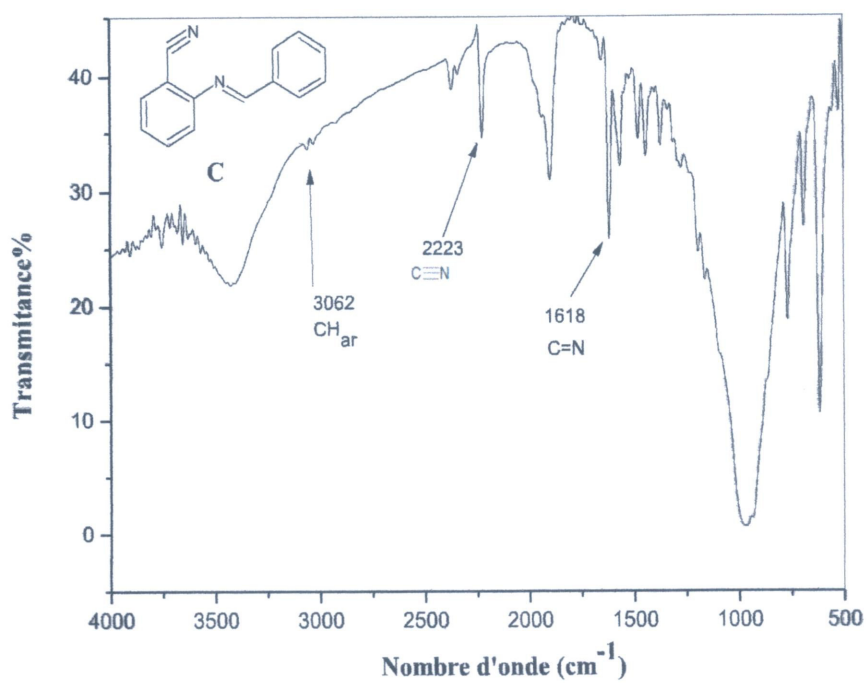
- préparer autres composés de bases de Schiff, à partir d'autres groupements carbonylés (comme des cétones) ;
- préparer d'autres bases de Schiff à partir des amines primaires aliphatiques ou aromatiques avec d'autres substituants ;
- faire les tests antimicrobiens avec les produits synthétisés et étudiés dans cette thèse et évaluer leur activité biologique ;
- tester les composés qui seront synthétisés.

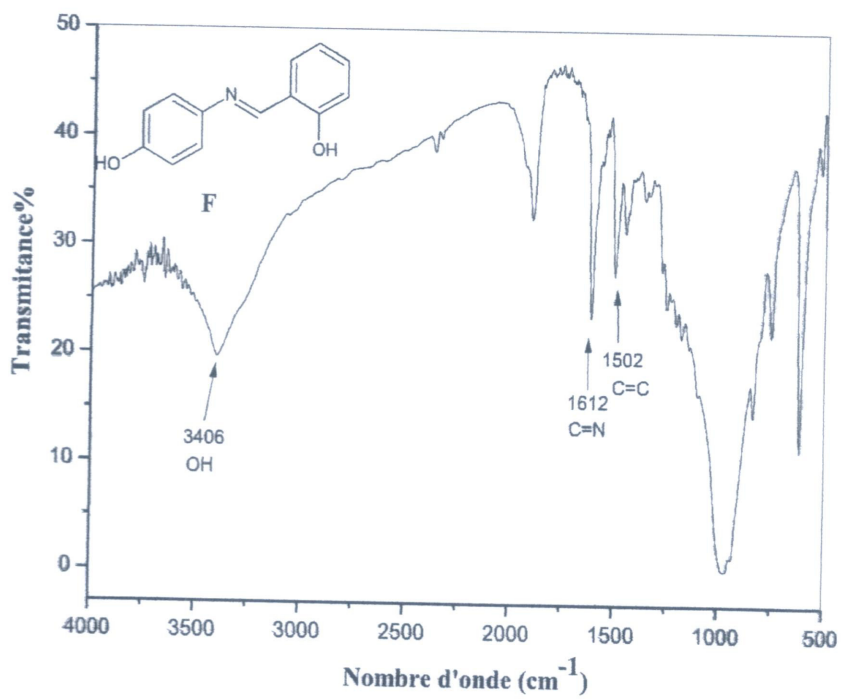
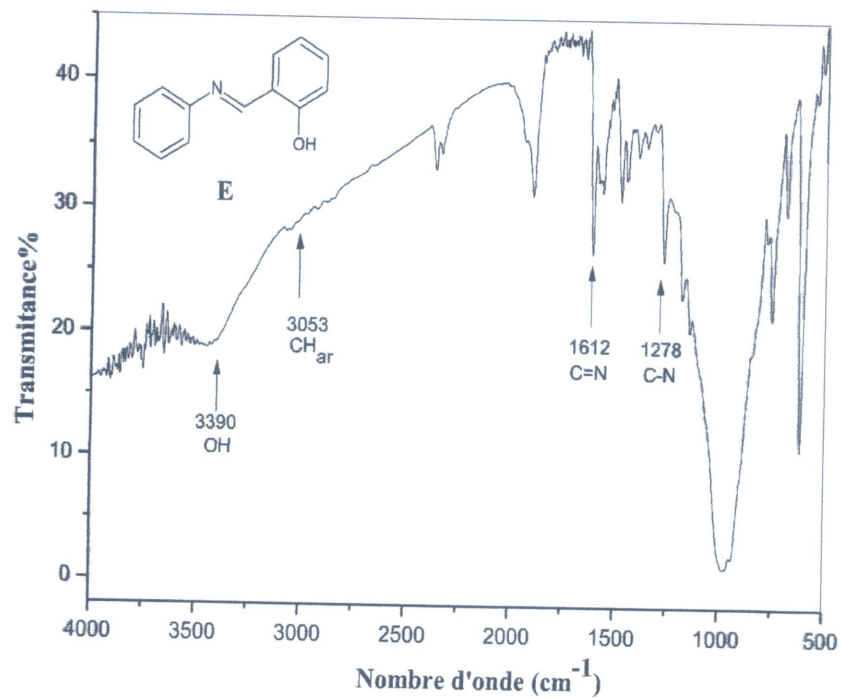


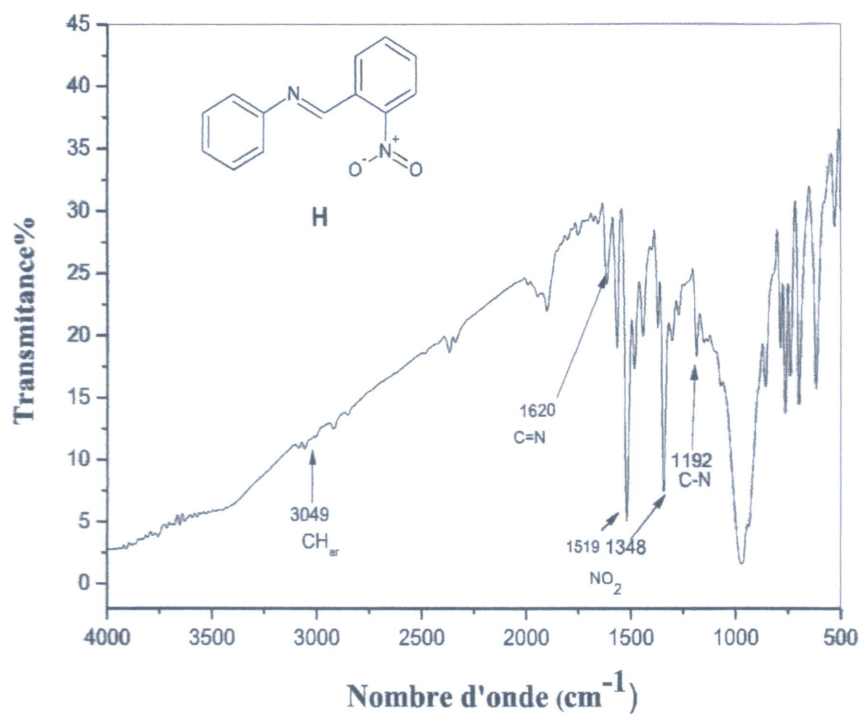
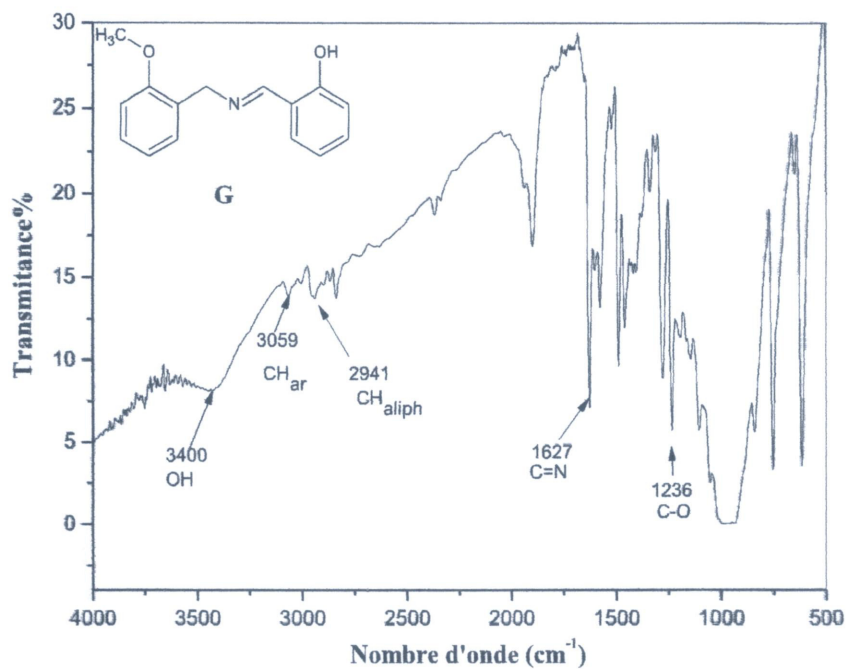
# *Annexe*

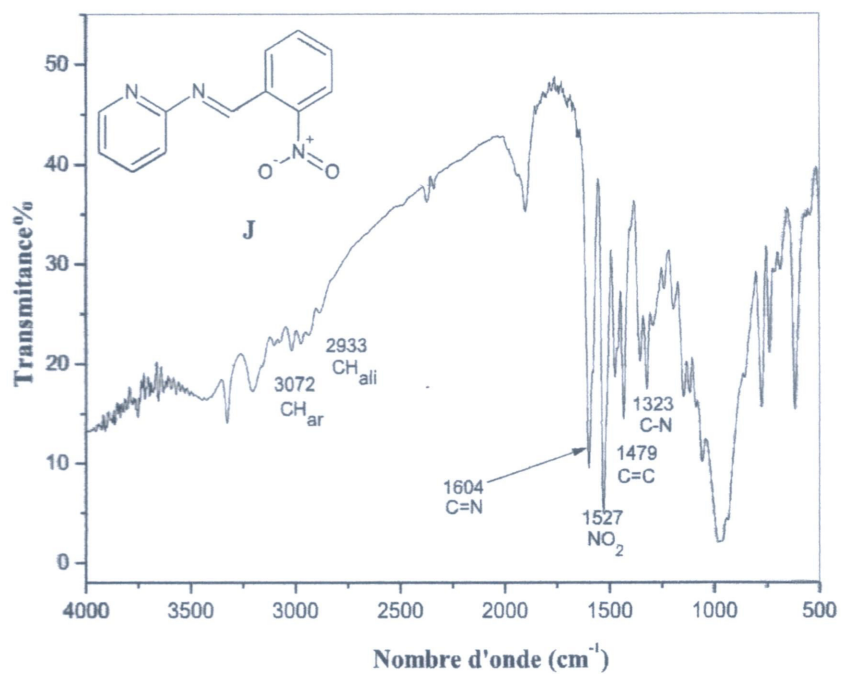
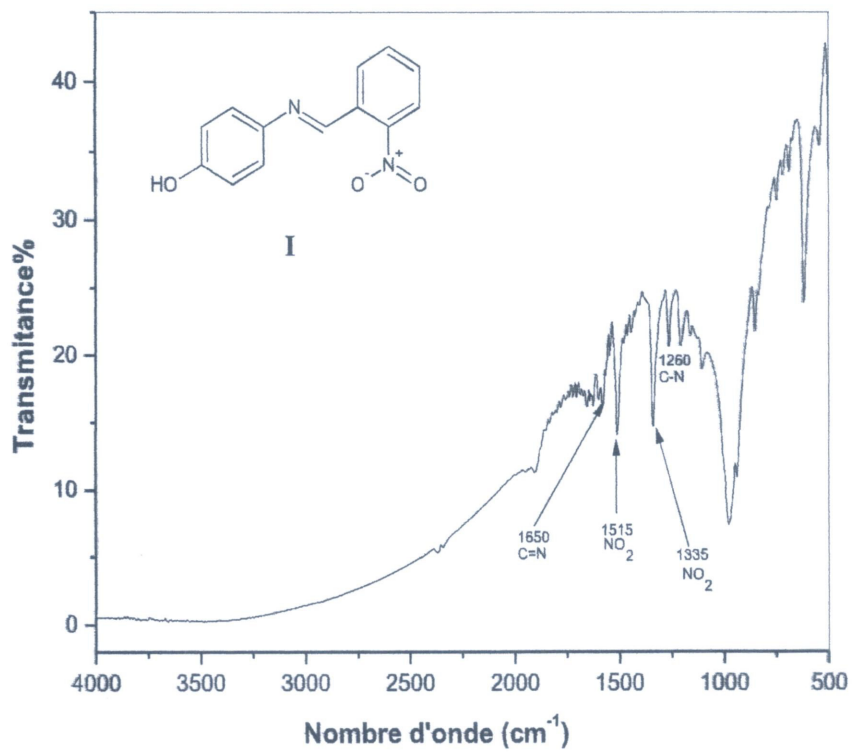


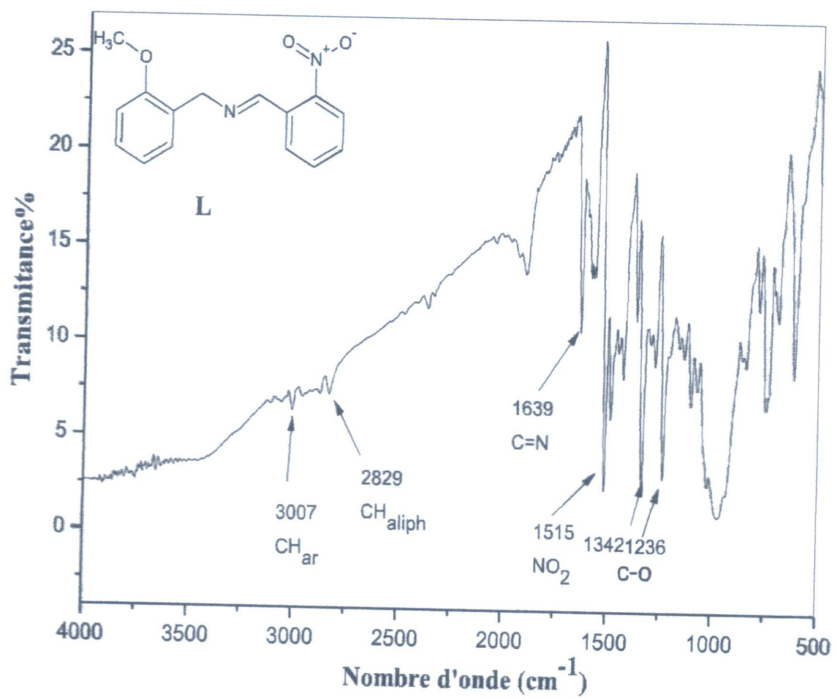
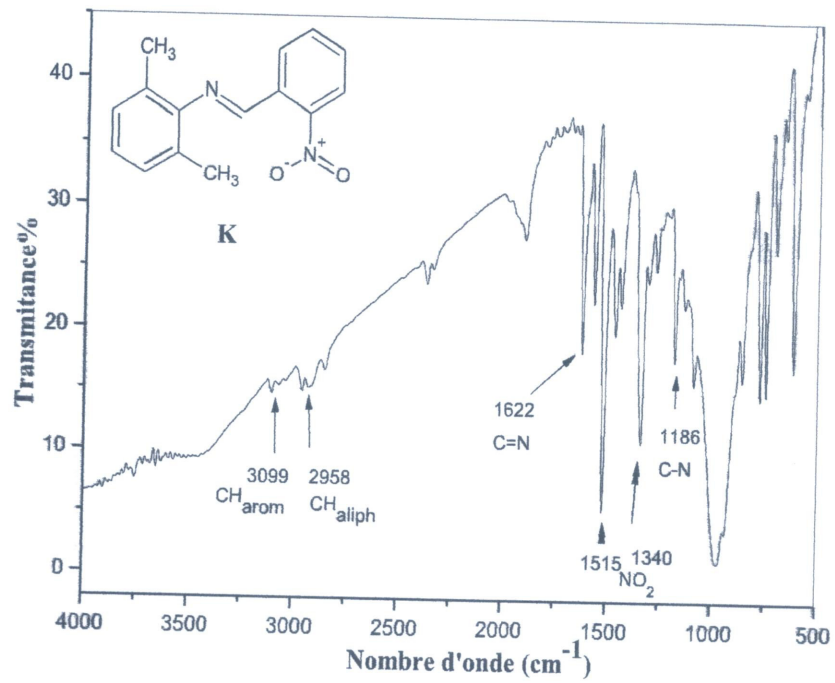
Les spectres IR des produits synthétisé

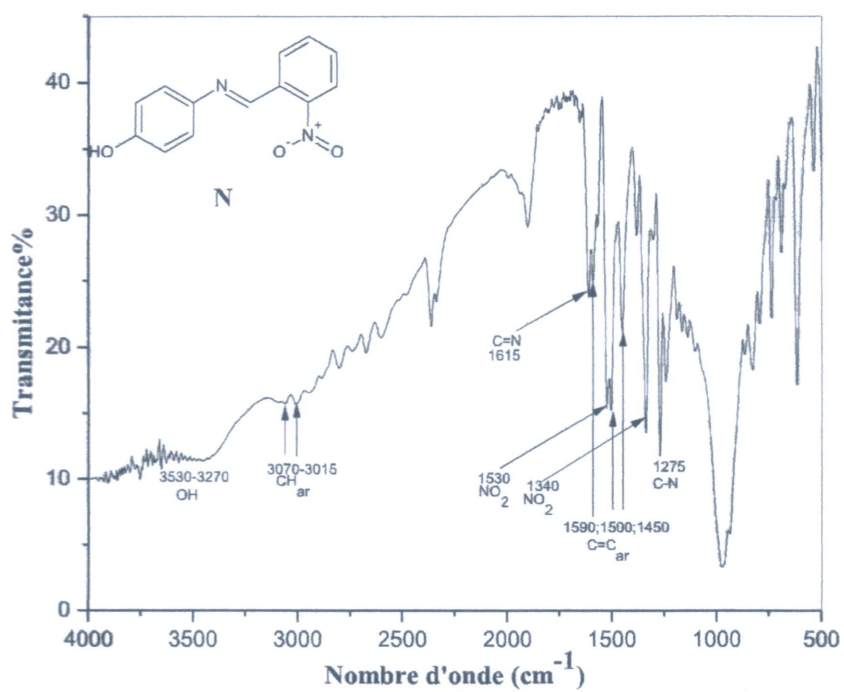
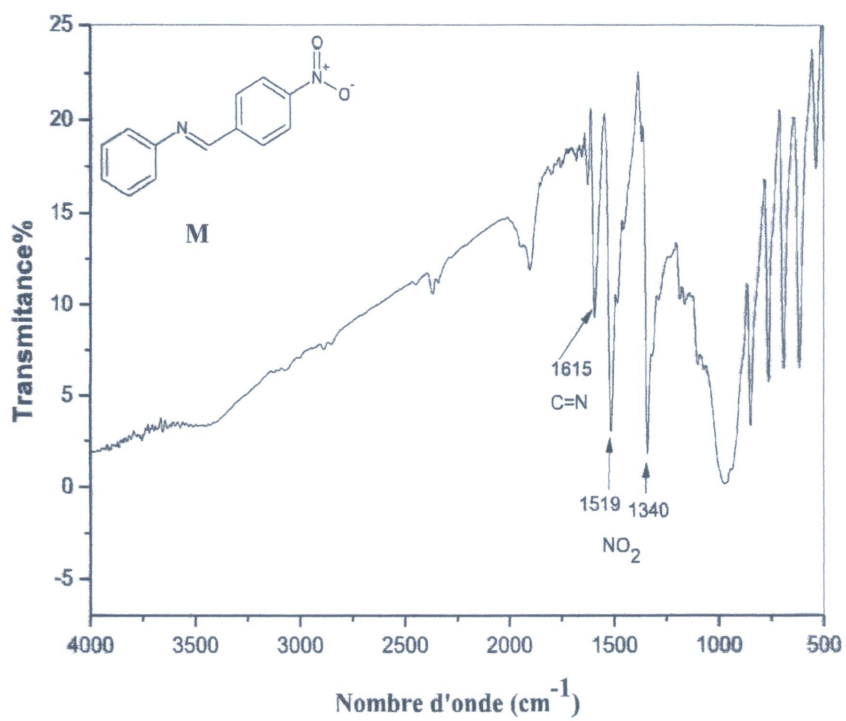


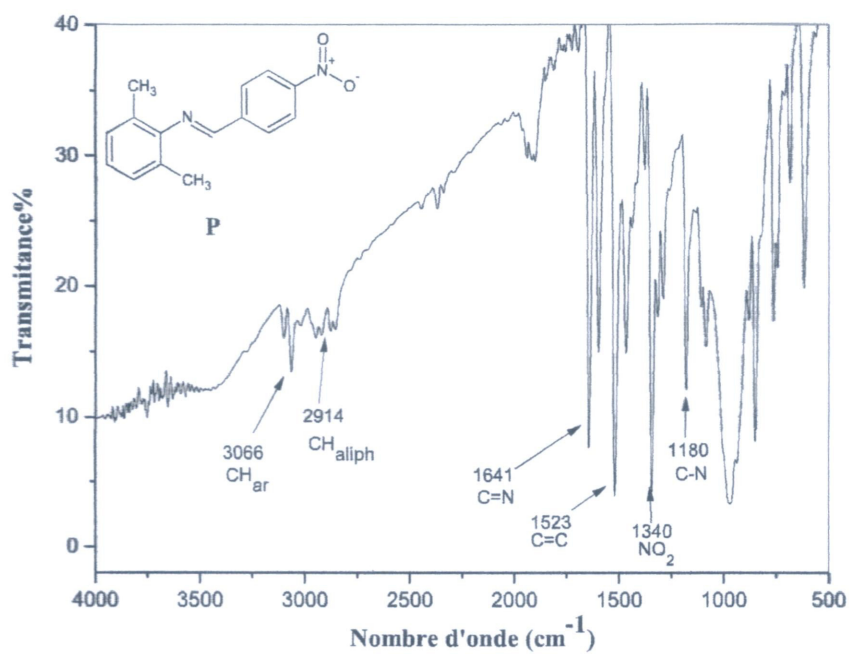
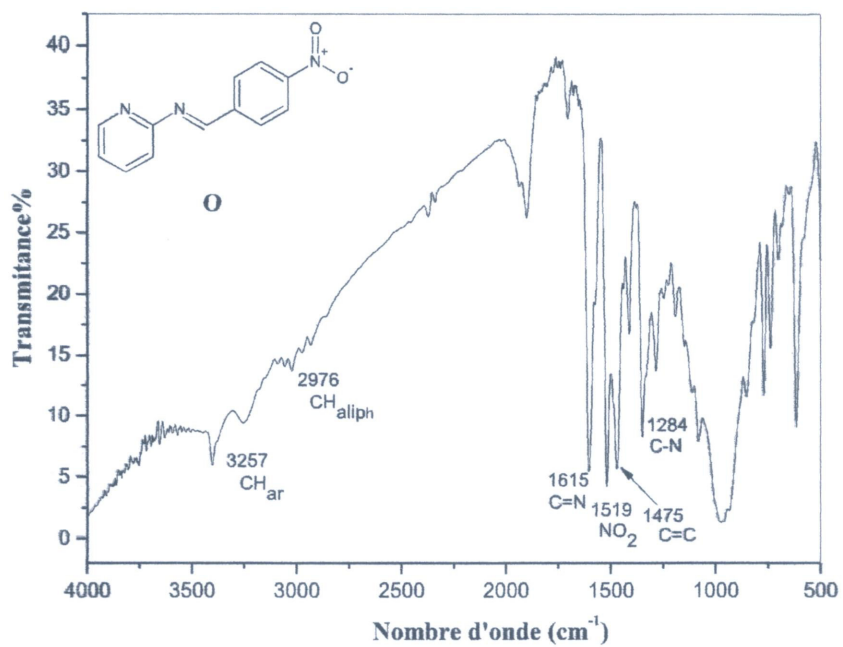




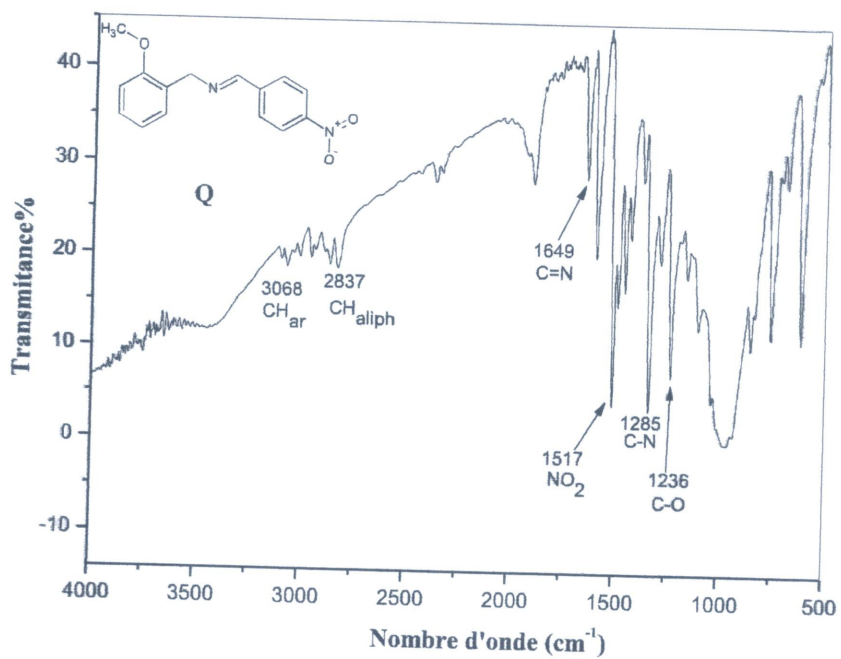












# *Bibliographie*

- [01]. Kaufmann SHE. Host response to intracellulaire pathogènes. Ed. Springer ; R.G. Landes, New York; Austin, 1997, p. 345.
- [02]. Billings J. and Sherman P. W. Antimicrobial Fonctions of Spices: Why Some Like it Hot. *Q. Rev. Biol.* 1998; 73: 3-49.
- [03]. Willey, J.M., 2008. Prescott, Harley, and Klein's Microbiology-7th international Ed. Joanne M. Willey, Linda M. Sherwood, Christopher J. Woolverton. New York, McGraw-Hill Higher Education.
- [04]. <https://amazingseaweed.files.wordpress.com/2009/11/bacterie.jpg>.
- [05]. Beveridge T.J., 2001. Use of the Gram stain in microbiology. *Biotech. Histochem.*, 76, 111–118.
- [06]. Nicklin J., Graeme-Cook K., Paget T., Killington R., L'essentiel en microbiologie, Ed Berti, 2000, 365p, Paris.
- [07]. Fabien Bertholle, Milli-fluidique digitale pour la Microbiologie, Thèse de Doctora de l'Université Pierre et Marie Curie 2010p 16.
- [08]. Tortora, funk, case, introduction à la microbiologie, 2003.
- [09]. Kezzal K, les antibiotiques : classification, mode d'action, résistance, action in vitro. Ed. Office de publication universitaire, 1993.
- [10]. CE, commission européenne, Juin 2001 : proportion de la commission en matière de lutte contre la résistance microbienne. BRUXELLE.
- [11]. Euzéby, 2005 : J.O n° 104 page 7859 abrégé de bactériologie générale et médicale.

- [12]. Yeaman, M.R., Yount, N.Y., 2003. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol. Rev.* 55, 27–55.
- [13]. Tenover, F.C., 2006. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am. J. Med.* 119, S3–S10.
- [14]. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. Rapport du groupe de travail “Antibiorésistances”. [En ligne]. Maisons-Alfort : AFSSA, page 53-59.
- [15]. Fluit, A.C., Visser, M.R., Schmitz, F.J., 2001. Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 14, 836–871.
- [16]. PERRIN P.-A. (2012). Suivi de l’Antibiorésistances au niveau d’un laboratoire en Europe. Présentation Power Point. Ecole Nationale Vétérinaire d’Alfort. Département des Productions Animales et de Santé Public, Cours de 5ème année OSCAR Semaine “Pathologie infectieuse des ruminants”, 55 diapositives.
- [17]. SCOTT, G. (2009). Antibiotic resistance. *Medicine*, 37(10), 551–556.
- [18]. <http://www.infirmiers.com/etudiants> en ifsi/coures/cours pharmacologie les antibiotique
- [19]. Richard Schwalbe., Lynn Steele- Moore., Avery Goodwin., *Antimicrobial susceptibility Testing.*, 2007.
- [20]. IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology* (1997).
- [21]. Kadri-Lakhdar ; Acylation d’une amine primaire en vue de l’obtention d’un précurseur de base de schiff, Mémoire de fin d’études (2011), Université de Ouargla.
- [22]. Laurent MUGHERLI : Microarrays fonctionnels de gouttes de la synthèse chimique combinatoire au criblage de molécules bioactives. Université Joseph Fourier.

- [23]. F. Z. Chiboub Fellah, thèse de doctorat ; Université de Tlemcen ; Algerie, 2008.
- [24]. I. A. Savich, A. K. Pikaev, I. A. Lebedev, V. I. Spitsyn, *VestnikMoskov Univ*,11, 225 (1956).
- [25]. C. Ouahes; *Chimie inorganique*, Ed., O.P.U., 307 (1988).
- [26]. Matlin S. A., Roshdy S., Cass Q. B., Freitas L. C. G., Longo R. L., *Braz. Chem. Soc.* 1(3),1990, 128-133.
- [27]. B.F. Watkins, J.R. Behling, E.Kariv et L.L.Miller; *J. An. Chem. Soc*,97, 3549,1975.
- [28]. Université de Fribourg ; *Chimie générale, campus virtuel suisse (CVS)*, Copyright(2005).
- [29]. T.L.Sidall, N.Miyaura, J.C.Huffman et J.K.Kochi; *J. Chem. Soc. Chem.Com*, 1185 (1983).
- [30]. S.Kumar, D.NathDath, P.V.Saxena, *J.ofScientific and Industrial Reserch*,68, 187,2009.
- [31]. Y. Ma, Y. Fan, D.Y. Wang, *Chem. Abstr.* 143, 3996,2005.
- [32]. Sari N., Arslan S., Logoglu E., Sariyan I., *G. U. Sci.*, 16, 2003, 283–287.
- [33]. Dhar D. N., Taploo C. L., *SciIndRes.*, 41(8), 1982, 6-501.
- [34]. Przybylski P., Huczynski A., Pyta K., Brzezinski B., Bart F. I.,*Curr. Org. Chem.*13 (2), 2009, 48-124.
- [35]. Baluja S., Solanki A., Kachhadia N., *Iran Chem. Soc.*, 3(4), 2006, 7-312.
- [36]. Venugopala K. N., Jayashree B. S., *IndianPharmSci.*, 70(1), 2008, 88–91.

- [37]. Abdallah S. M., Mohamed G. G., Zayed M. A., El-Ela M. S. A., *Spectrochim Acta Part A, MolBiomolSpectrosc*, 73(5), 2009, 40-833.
- [38]. Sundriyal S., Sharma R. K., Jain R., *Curr. Med. Chem.*, 13(11), 2006, 35-1321.
- [39]. Martins C. V.B., Silva D. L., Neres A. T. M., Magalhaes T. F. F., Watanabe G. A., Modolo L. V., *AntimicrobChemother*. 63(2), 2009, 9-337.
- [40]. Liang X. S., Rogers A. J., Webber C., Ormsby T. J., Tritan M. E., Matlin S. A., Banz C. C., *Invest. New drugs*, 13, 1995, 181-186.
- [41]. Pandeya S. N., Sriram D., *Acta. Pharm. Turc.*, 40, 1998, 33.
- [42]. Pandeya S. N., Sriram D., Nath G., De Clercq E., *Arzneim. Forsch.*, 50, 2000, 55.
- [43]. Cimerman Z., Miljanic S., Galic N., *CroaticaChemica Acta*, 73 (1) 2000.
- [44]. Perry B. F., Beezer A. E., Miles R. G., Smith B. W., Miller J. G. M., Nascimento, *Microbois*, 45, 1988, 181.
- [45]. Elmali A., Kabak M., Elerman Y., *Mol. Struct.*, 477, 2000, 151.
- [46]. Valcarcel M., Castro M. D., *Flow-ThroughBiochemicalSensors*, Elsevier, Amsterdam 1994 Spichiger-Keller. U. Wiley-VCH, Weinheim 1998.
- [47]. Lawrence J. F et Frei R. W., Elsevier. 1976.

## Résumé:

L'objet de ce rapport port sur la synthèse des composés organique appelés "bases de Schiff", comportant une fonction "imine", à partir d'un aldéhyde et une amine aromatiques comportant différents substituants à effet activant ou désactivant sur le cycle benzénique. Puis on passe à l'évaluation pharmacologique de l'effet antimicrobien des bases de Schiff à différentes doses sur des souches à gram+ et à gram-, puis comparer leur effet à celui d'un antibiotique puissant, et déterminer le CMI pour chaque produit.

**Mot clé:** base de Schiff, imine, aldéhyde et amine aromatiques, effet activant ou désactivant, gram+, gram-, antibiotique, CMI.

## Abstract:

The aim of this report is the synthesis of organique coumpounds "Schiff bases" bearing "imine" fonction, from aromatic aldéhydes and amines, substituted with différent groupes with différent properties. then we studies the evaluation of the antibamicrobien activity of these products of différent microbe species (gram+ and gram-); then it was also during this work to test minimal inibitrice concentration (MIC).

**Key words:** Schiff bases, imine, aromatic aldéhydes and amines, antimicrobial activity, microbe species, gram+, gram-, MIC.

## المخلص

ملخص هذه المذكرة يدور حول تصنيع مركبات عضوية تسمى "قاعدة شيف" حاملة للوظيفة الكيميائية "إيمين" انطلاقا من الأدهيد و أمين عطريين, حاملين لعدة مستبدلات أو وظائف مختلفة, ذات خصائص منشطة أو مخملة للحلقة البنزينية. ثم تقييم الأثر الفارماكولوجي لهذه المركبات بتركيز مختلفة على النشاطية الجرثومية (بكتيريا غرام+ أو غرام-) و مقارنتها بمضاد حيوي معلوف و تحديد التركيز الفعال الأدنى. كلمات مفتاحية قاعدة شيف, إيمين, الأدهيد و أمين عطريين, خصائص منشطة أو مخملة, غرام+ أو غرام-, مضاد حيوي, التركيز الفعال الأدنى.