

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mohamed El Bachir Elibrahimi – Bordj Bou Arreridj
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département des Sciences de la Matière

جامعة محمد البشير الإبراهيمي « برج بوعرييريج »
كلية العلوم والتكنولوجيا
قسم علوم المادة



Mémoire de fin d'études

PRESENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME DE : Master

Filière : Chimie
Option : Chimie Analytique

THÈME :

**Synthèse, caractérisations et étude comparative de l'activité
antibactérienne d'un ester α - aminophosphonate et d'une base de
Schiff : Étude Expérimentale et Théorique**

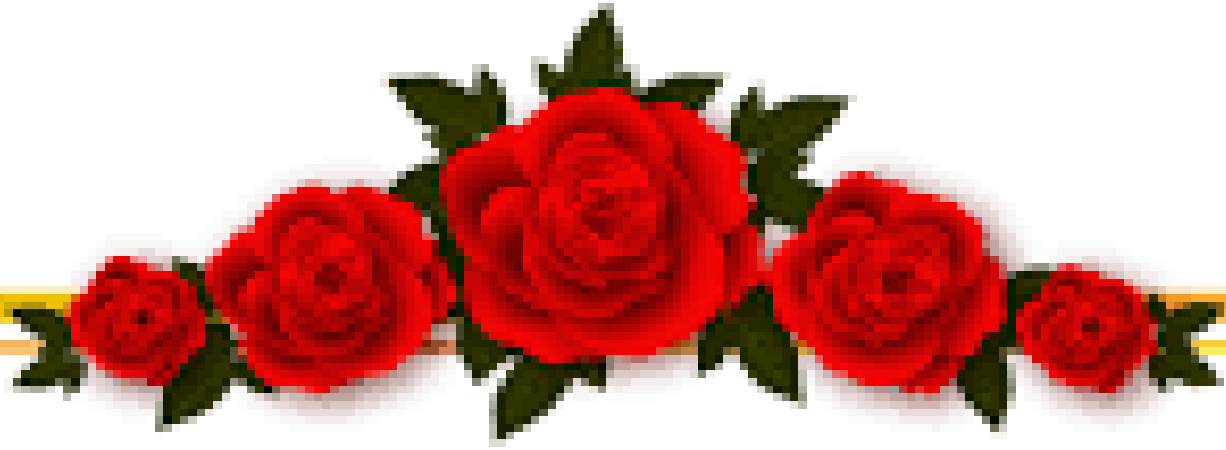
**Préparé par : Lakehal Imene
Arach Baian**

Soutenu le : 13/7/2021

Devant le jury :

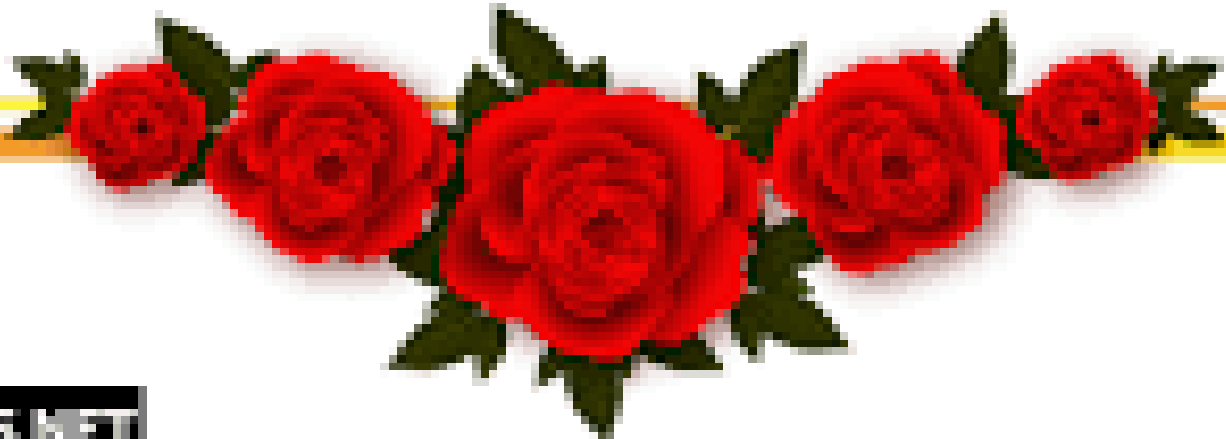
Président	: TABTI Salima,	MCA,	Université B.B.A
Encadreur	: MEHRI Mouna,	MCB,	Université B.B.A
Co-Encadreur:	MOUMENI Ouahiba,	MCB,	Université Sétif-1
Examineur :	SAIAD Amira,	MCB,	Université B.B.A

Année Universitaire 2020-2021



إهداء

لقد وصلت إلى هنا بعون الله
إلى عائلتي الكريمة
أمي الكتف الذي كان عوناً وسنداً بعد الله في هذا الطريق
أخوأي الغاليان
أختي الحنون وعائلتها
روح والدي
إلى نفسي بعد هذا العناء لقد تحقق حلم جديد



DEDICACE

✚ *A mon cher père :*

*Qui a planté dans mon cœur ambition, optimisme,
patience et fatigue pour me reposer Je suis désolé,
Vous m'avez tout donné pour arriver sur le chemin
du succès.*

Je t'aime tellement mon père.

✚ *À ma chère mère :*

*La maman, c'est l'épaule sur laquelle on peut
s'appuyer pour avancer dans la vie.*

*Comme il est dit: ''Le paradis est sous les pieds
des mères''. Je t'aime tellement ma mère.*

✚ *À mon cher frère :*

*Tu es mon bras droit, sois près de moi pour que la
vie ne me brise pas.*

A tous mes amis.

REMERCIEMENT

Je voudrais d'abord remercier Dieu qui m'a aidé et m'a donné de la force Pour accomplir cet humble travail.

Ce travail a été réalisé au laboratoire d'Electrochimie des Matériaux Moléculaires et des Complexes LEMMC,

Faculté de

Technologie de l'Université Farhat Abbas - Sétif 1

Sous la supervision de Dr. MEHRI Mona, à qui

Je voudrais exprimer ma gratitude pour m'accueillir dans ce laboratoire, en particulier pour ses précieux conseils, ses efforts, ses compétences scientifiques et son soutien qu'elle m'a apporté tout le temps au cours de cette étude.

Je voudrais exprimer ma gratitude la plus sincère à

Dr. MOUMENI Ouahiba en temps que Co-encadreur, pour son aide et ses précieux conseils.

Que Mme RCHIDI Souad recoit mes remerciements les plus vifs pour son aide.

Mes remerciements s'adressent aussi aux docteurs

TABTI Salima et Saiad Amira pour avoir accepté de discuter mon mémoire

Je remercie également tous mes collègues pour leur soutien moral ainsi que tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à accomplir ce travail.



Table des matières

TABLE DES MATIERES

Table des matières	i
Listes des tableaux et figures	v
Listes des abréviations.....	viii

<i>Introduction générale</i>	1
---	----------

PARTIE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Les phosphonates ; Les bases Schiff ; Les antibiotiques

I.1. Généralité sur les phosphonates	4
I.1.1. Les composés organophosphorés	4
I.1.2. Les phosphonates	4
I.1.3. Propriétés des phosphonates	5
I.1.4. Classification des phosphonates	5
I.1.5. Méthodes d'accès aux composés phosphonates	7
I.1.6. Applications des phosphonates	9
I.2. Généralité sur les bases de Schiff	11
I.2.1. Définition	11
I.2.2. Classification des bases de Schiff	12
I.2.3. Classification des ligands bases de Schiff.....	13
I.2.4. Synthèse les bases de Schiff	14
I.2.5. Applications des bases de Schiff	15
I.3. Généralité sur les antibiotiques	16
I.3.1. Définition	16
I.3.1. classification des antibiotiques	16
I.3.2. Mode d'action des antibiotiques	18
I.3.3. Résistance bactérienne aux antibiotiques	19
<i>Références bibliographies</i>	20

Chapitre II : Méthodes Expérimentales

II.1. Chromatographie sur couche mince (C.C.M)	25
II.1.1. Principe de la technique.....	25
II.1.2. Réalisation de la technique	25
II.1.3. Rapport frontal	26

II.2. Méthode de mesure de la température de fusion	26
II.3. Caractérisation spectroscopique	27
II.3.1. Spectrophotométrie UV-Visible	27
II.3.2. Spectroscopie FT-IR.....	29
II.4. Les méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne.....	30
II.4.1. Méthodes d'étude sur milieu solide	31
II.5. Calculs de chimie quantiques	33
<i>Références bibliographiques</i>	34

Partie II : Partie expérimental

A. Réactifs et solvants utilisés	36
B. Les appareille utilisées	37
C. Souches bactériennes	38
D. Logiciels utilisés pour l'étude théorique	40
<i>Références bibliographiques</i>	41

Chapitre III : Synthèse et caractérisation

III.1. Montage utilisé pour la synthèse	42
III.2. synthèse des molécules ciblées	42
III.2.1. Synthèse de base de Schiff	42
III.2.2. Synthèse de l'ester α -aminophosphonate.....	44
III.3. Caractérisation des produits synthétisés	46
III.3.1. Aspect et couleur	46
III.3.2. Rendements.....	46
III.3.3. Solubilité	46
III.3.4. Analyse par chromatographie sur couche mince CCM	47
III.3.5. Point de fusion	48
III.3.6. Caractérisation spectroscopique	48
<i>Références bibliographiques</i>	55

Chapitre IV : Activité antibactérienne et calcule théorique

IV.1. Evaluation des propriétés antibactériennes des composés	57
IV.2. Calculs de la chimie quantiques	59
IV.2.1. Optimisation structurale	59

IV.2.2. Analyse des orbitales moléculaires frontières.....	60
IV.2.3. Les indice de réactivité des molécules études.....	62
IV.2.4. Les charges atomiques	64
<i>Références bibliographies</i>	66
<i>Conclusion générale</i>	67

Liste des tableaux

Schema N°	Titre	Page N°
Chapitre I : Rappels bibliographique		
I.1	Classification des base de Schiff selon le nombre de cite de complaxation.	<i>13</i>
I.2	Spectre d'activité des antibiotiques selon la nature de la paroi bactérienne.	<i>17</i>
Partie expérimentale		
II.1	Données principales des réactifs utilisés pour la synthèse.	<i>36</i>
II.2	Propriétés physiques principales des solvants utilisés.	<i>36</i>
II.3	Liste des souches microbiennes testées.	<i>38</i>
chapitre III : Synthèse et caractérisation		
III.1	Aspects et couleur des déférents produits.	<i>46</i>
III.2	Le rendement des produits synthétisé.	<i>46</i>
III.3	Solubilité des produits synthétisés dans des différents solvants.	<i>47</i>
III.4	Valeurs des rapports frontaux des composés synthétisés.	<i>48</i>
III.5	Points de fusion des produits synthétisée.	<i>48</i>
III.6	Résultats des spectres d'absorption électroniques des produits de départ et des ESTER à 10^{-5} M.	<i>50</i>
III.7	Attribution des bandes d'absorption du produit synthétisé á partir de 2-aminothiophénol et 4-eméthoxybenzaldéhyde et les produits de départ.	<i>54</i>
Chapitre IV: Activité antibactérienne et calcule théorique		
IV.1	Diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne au tour des disques en présence de α -EDAPMP et du standard.	<i>57</i>
IV.2	La réactivité chimique globale des molécules IMINE et ESTER, calculée par B3LYP / 6-31G (d, p).	<i>61</i>

Liste des figures

Schema N°	Titre	Page N°
Chapitre I : Rappels bibliographique		
I.1	Structure de métrifonate.	4
I.2	Un phosphate et phosphonate correspondant	5
I.3	Les principales catégories des phosphonates	7
I.4	Réaction d'Arbuzov.	7
I.5	Réaction de Becker.	8
I.6	Réaction d'Abramov et Pudovik.	8
I.7	Réaction de Kabachnik-Fields.	9
I.8	Exemples des médicaments à base des phosphonates utilisés dans le traitement du cancer.	9
I.9	Exemples des médicaments antiviraux à base des phosphonates	10
I.10	Structures chimiques des phosphonates utilisés comme antibiotiques.	10
I.11	Structures chimiques des anti-inflammatoires contenant des groupements phosphonate.	10
I.12	Réaction de Horner–Wadsworth–Emmons	11
I.13	Structure générale d'une base de Schiff	12
I.14	Aldimine primaire et Aldimine secondaire.	12
I.15	Cétimine primaire et cétimine secondaire.	12
I.16	Les étapes de synthèse d'une base de Schiff.	14
I.17	Synthèse à partir d'une amine secondaire.	14
I.18	N, N'- bis (salicylidène) éthylènediamine.	15
I.19	Structure de deux antibiotiques de la famille des β -lactamines.	17
I.20	Modalité d'action des antibiotiques.	17
I.21	Principaux cibles et modes d'action des antibiotiques.	18
Chapitre II : Méthodes expérimentales		
II.1	Le spectre électromagnétique	27
II.2	Les diverses transition.	28
II.3	Différentes vibrations d'une molécule triatomique.	30
II.4	Méthode l'évaluation des propriétés antibactériennes diffusion par disque.	32

<i>Partie expérimentale</i>		
II.1	Banc KOFLER.	37
II.2	Appareille spectrophotomètre.	37
II.3	FT/IR-4200 Fourier Transform Infrared Spectrometer.	38
II.4	Les programmes utilisés.	40
<i>Chapitre III : Synthèse et caractérisation</i>		
III.1	montage a reflux	42
III.2	Rotavapeur	42
III.3	Synthèse de l'imine 2-((4-methoxybenzylidene)amino)benzenethiol	43
III.4	Mécanisme réactionnel de formation de l'imine.	43
III.5	Synthèse de l'ester diéthyl (((2-mercaptophenyl)amino)(4-méthoxyphenyl)méthyl) phosphonate.	44
III.6	Mécanisme réactionnel proposé pour la formation de l'ester.	45
III.7	Résultats d'analyse par CCM	47
III.8	Spectres UV-Vis du 2-aminothiophénol, 2-méthoxybenzaldéhyde, et du l'IMINE en milieux méthanol 10^{-5} mol/l.	49
III.9	Spectres UV-Vis du 2-aminothiophénol, 2-méthoxybenzaldéhyde, et du d'ESTER en milieux méthanol 10^{-5} mol/l.	49
III.10	Spectre IR de 2-aminothiophénol.	51
III.11	Spectre IR de 4-méthoxybenzaldéhyde.	51
III.12	Spectre IR d'IMINE.	52
III.13	Spectre IR d'ESTER.	52
Chapitre IV: Activité antibactérienne et calcule théorique		
IV.1	Effet inhibiteur de la gentamicine sur les souches bactériennes étudiées.	56
IV.2	Effet inhibiteur de l'imine et l'ester sur les souches bactériennes étudiées.	57
IV.3	Géométries moléculaires optimisées par DFT pour les deux molécules	59
IV.4	Distribution des densités des orbitales moléculaires frontières pour les molécules étudiés :(a) imine et (b) ester.	60
IV.5	Spectre IR IMINE	64
IV.6	Spectre IR ESTER.	65

Liste des abbreviations

Groupements phosphonate

COP: Composés organophosphorés.

PO: phosphonate.

BPs: Les Bisphosphonates.

HWE: Horner–Wadsworth–Emmons.

Réactifs et produits

4MB: 4-methoxybenzaldéhyde.

2AMT: 2-aminothiophenol.

ESTER: l'ester diethyl (((2-mercaptophenyl) amino)(4-methoxyphenyl) methyl)phosphonate.

IMINE: 2-((4-methoxybenzylidene) amino) benzenethiol.

M: Molaire.

m: Masse.

solvents

DCM: Dichlorométhane (CH_2Cl_2).

EtOH: Ethanol.

DMSO: Diméthyle Sulfoxyde.

GNTM: La gentamicine $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7$.

Chromatographie et spectroscopie

FTIR: Infrarouge à transformée de Fourier.

UV: Ultra violet.

CCM: Chromatographie sur couche mince

Pf: Point de fusion.

Abs: Absorbance.

λ : Longueur d'onde .

C: la concentration de la solution (mol.L⁻¹).

L: la largeur de cuve en cm.

Rdt: Rendement.

R_f: Rapport frontal.

λ **max** : Longueur d'onde maximale.

$\bar{\nu}$: *Fréquence de vibration (cm⁻¹).*

C: vitesse de la lumière (cm/sec).

K: *constante de force de liaison (dyne cm⁻²).*

Activité antibactérienne

ATCC: American Type Culture Collection

CMI: la concentration **m**inimale **i**nhibitrice.

CMB: la concentration **m**inimale **b**actéricide.

D.O: Densité optique.

h: Heure.

Les souches bactériennes

E.c: Escherichia coli.

P.a: Pseudomonas aeruginosa.

S.a: Staphylococcus aureus.

B.c: Bacillus subtilis.

Les abbreviations quantiques

DFT: Density Functional Theory

HOMO: Orbitale Moléculaire Haute Occupée.

LUMO: Orbitale Moléculaire Basse Occupée.

B3LY P*: Becke Three Paramaters Lee-Yang-Parr.

E_{HOMO}: Energy of the Highest Occupied Molecular Orbital

E_{LUMO}: Energy of the Lowest Occupied Molecular Orbital

eV: Electron volt

μ : Moment dipolaire.

χ : Electronégativité.

ΔE_{gap}: Différence d'énergie entre LUMO et HOMO.

ω: Indice global d'électrophile.

I: Potentiel d'Ionisation.

A: Affinité électronique.



Introduction Générale

Introduction Générale

L'apparition de résistance aux antibiotiques classiques devient un problème médical de plus en plus important. Bien qu'il existe déjà plusieurs classes d'agents antibactériens, il existe une résistance émergente considérable chez la plupart des bactéries pathogènes contre ces médicaments. Pour la prévention de ce problème médical grave, il est nécessaire de développer de nouveaux agents antibactériens ou d'augmenter la bioactivité des médicaments précédemment utilisés.

Les composés organiques contenant le groupe imine $-(C=N)-$ (sont connus en tant que base de Schiff) semblent être une recherche prometteuse pour créer de nouveaux médicaments antibiotiques, dans ce contexte plusieurs travaux ont été publiés concernant la synthèse et l'étude de l'activité antibactérienne des base de Schiff, les résultats révèlent une activité antibactérienne très puissante [1,3].

Le grand intérêt accordé à ces composés est dû principalement à leurs procédés faciles de préparation, réalisé en général en une seule étape, leurs obtentions avec de bons rendements, ainsi que leurs grandes stabilités thermique et photonique.

Une autre source potentielle de composés antibactériens, c'est la famille des α -aminophosphonates. Ces composés ont reçu un intérêt particulier depuis la découverte de la phosphomycine, qui s'est avéré, efficace contre les infections bactériennes de type Gram positive et Gram négative [4].

Les α -aminophosphonates ont des structures analogues à ceux des acides aminés, dans lesquels, le groupe acide carboxylique est remplacé par un groupe phosphonate $P(O)(OR)_2$, c'est pourquoi ces composés se trouvent en compétition avec leurs analogues d'acides aminés pour accéder aux centres actifs d'enzymes ou d'autres cibles cellulaires. Ceci, ajouté à leur faible toxicité, rend les α -aminophosphonates une source des composés médicinaux.

En dehors de leur activité antibactérienne, ces deux classes des composés organiques ont trouvé une grande gamme d'applications dans les domaines industriels, agricoles, chimie médicinale et également comme intermédiaires synthétiques [5,6].

Les études antérieures montrent que ces classes jouent un rôle très important dans le processus de complexation en tant qu'entité donneur plus efficace, et des études bibliographiques révèlent que ces complexes sont des composés biologiquement plus actifs [3,7].

Le présent travail est basé sur la synthèse, la caractérisation et l'étude antibactérienne d'une molécule base de Schiff et un analogue structural α -aminophosphonate, ainsi que l'étude de leurs paramètres de chimie quantique. Ce mémoire comporte quatre chapitres :

- Le premier chapitre fait référence aux connaissances bibliographiques sur les bases de Schiff et les α -aminophosphonate. On a présenté ainsi une étude bibliographique concernant les agents antibactériens, leur classification et leurs principales caractéristiques.

- Le second chapitre est consacré à une description de différentes techniques expérimentales pour caractériser les composés obtenus. Nous y décrivons également les méthodes utilisées pour l'étude biologique et les calculs théoriques.

- Dans le troisième chapitre nous décrivons la synthèse des composés désirés, puis nous détaillerons leur caractérisation structurale par les méthodes spectroscopiques UV-vis et IR, ainsi que leurs caractérisations physicochimiques.

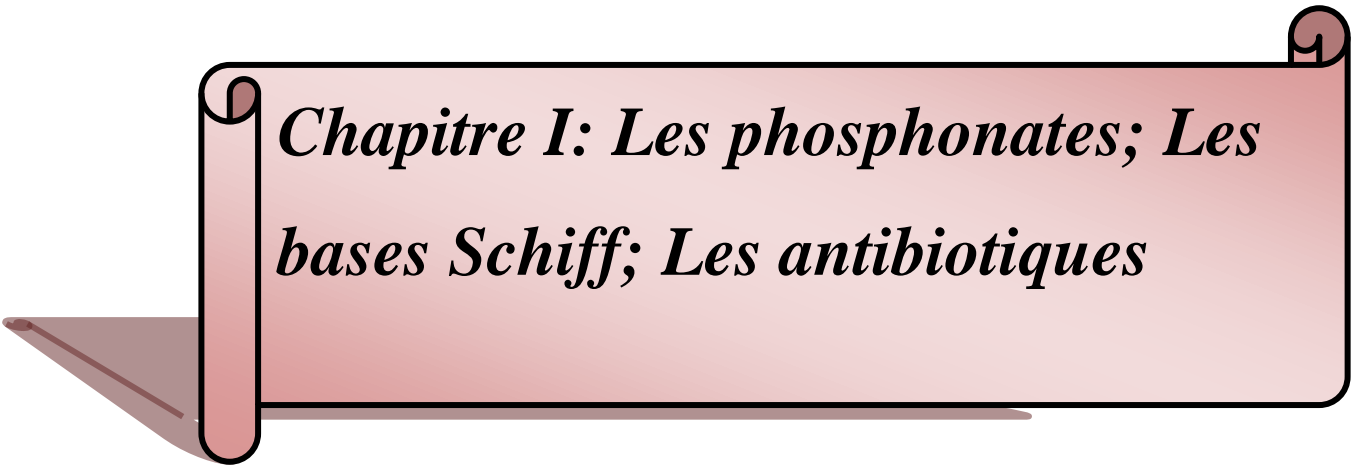
- Le dernier chapitre a pour objet d'étudier l'effet antibactérien des composés déjà synthétisés auparavant, et de présenter l'ensemble des résultats obtenus par la méthode Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

En conclusion, nous ferons le bilan des résultats obtenus dans ce travail en soulignant les caractéristiques générales de ces composés ainsi que les perspectives que ce travail laisse envisager.

Références bibliographies

- [1] S. Muche, K. Harms, A. Biernasiuk, A. Malm, 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 (2018) 465-477.
- [2] A. Palanimurugan, A. Kulandaisamy, DNA, *in vitro* antimicrobial/anticancer activities and biocidal based statistical analysis of Schiff base metal complexes derived from salicylalidene -4-imino-2, 3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one and 2-aminothiazole, *Organic metallic chemistry*, 861(2018) 263-274.
- [3] R. Vadivel, R. Jayakumar Promising Antibacterial Activity of Simple Schiff Bases; *Organic and medicinal chemistry*, 5 (2018) 1-6.
- [4] D. Hendlin, E.O. Stapley, M. Jackson, H. Wallick, A.K. Miller, F.J. Wolf, T.W. Miller, L. Chaiet, F.M. Kahan, E.L. Foltz, H.B. Woodruff, Phosphonycin a new antibiotic produced by strains of streptomyces. *Science* 166 (1969) 122-123.
- [5] K. D. Troev, *Chemistry and Application of H-Phosponates*, Elsevier Science, 2006.
- [6] F. Sebti, Synthèse, Caractérisation et activités biologiques d'un ligand chélateur des ions métalliques, thèse de doctorat, université Ferhat Abbas Sétif-1, (2018).
- [7] G. Schwarzenbach, H. Ackermann, P. Ruckstuhl, Complex ions. Part 15. New derivatives of iminodiacetic acid and their alkaline earth complexes. Connection between acidity and complex formation, *Helv.Chim.Acta* 32 (1949)1175 - 1186.

PARTIE I: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE



Chapitre I: Les phosphonates; Les bases Schiff; Les antibiotiques

I.1. GENERALITE SUR LES PHOSPHONATES

I.1.1. Les composés organophosphorés (COP)

Un composé organophosphoré est un type de composé organique comportant au moins un atome de phosphore lié directement à un atome de carbone. Les composés d'intérêt biologique tels l'ADN, d'une importance capitale notamment en biochimie ne sont pas à proprement parler des composés organophosphorés : ils ne contiennent aucune liaison carbone - phosphore, et sont exclusivement des mono-, di- et triphosphates[1].

Les composés organophosphorés comportent une liaison phosphore-carbone simple, double ou triple. La liaison σ (P-C) est peu polaire ($P^{\delta+} \dots C^{\delta-}$), de force moyenne (272 kJ.mol^{-1}) et stable à l'hydrolyse. La composante π de la double liaison P=C est apolaire, faible (188 kJ.mol^{-1}) et très réactive. Les plus représentatifs des composés organophosphorés sont les phosphines tertiaires PR_3 [2].

Les propriétés physico-chimiques (volatilité, stabilité, solubilité ...), la toxicité et le devenir dans l'environnement des COP sont très variables et dépendent de la nature des substituants (atomes de soufre, oxygène, chaînes latérales ...) liés à l'atome de phosphore et du type de liaisons (covalente ou double liaison) liant ces substituants [3].

L'utilisation la plus classique des COP est celle de pesticides à usage agricole (phytoprotection). Cependant ils sont aussi employés en médecine vétérinaire (traitements anti parasitaires), en santé humaine à visée thérapeutique (Echotophiate, Métrifonate). La dernière utilisation est la plus dramatique, à savoir celle d'armes chimiques neurotoxiques de guerre [4].

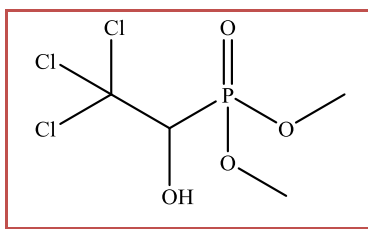


Figure I.1: Structure de métrifonate.

I.1.2. Les phosphonates

Les acides phosphoniques et phosphonates, sont des composés organophosphorés caractérisés par le groupe RPO (OR') (OR''), dans lequel R, R' et R'' représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe aryle [5].

Les phosphonates sont des analogues des phosphates naturels; dans ces composés la liaison **P-O** est remplacée par une liaison **P-C** plus stable (figure I. 2).

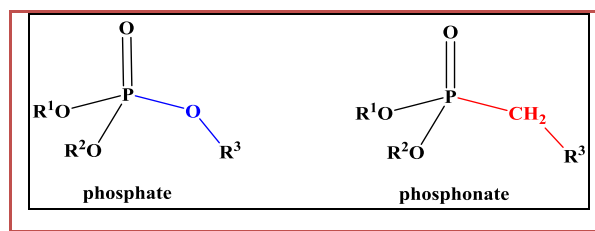


Figure I. 2: Un phosphate et phosphonate correspondant.

I.1.3. Propriétés des phosphonates

Les phosphonates sont des composés organiques du phosphore, ils possèdent les propriétés suivantes :

- Une grande solubilité dans l'eau, Ils ne sont pas volatiles et sont peu solubles dans les solvants organiques [6] :
- Un effet de seuil pour le développement de cristaux de sels.
- Moins toxique pour l'environnement.
- Sont biodégradables dans le sol : libération de phosphates.
- Sont des produits très stables dans les conditions chimiques rigoureuses.
- Sont des composés biologiquement très actifs.
- Depuis les travaux de Schwarzenbach, en 1949, les acides phosphoniques sont connus comme des agents chélateurs efficaces, qui se lient fortement aux ions métalliques di- et trivalents, la stabilité des complexes de métal augmente avec le nombre croissant de groupes phosphonate.

I.1.4. Classification des phosphonates

Les phosphonates sont généralement subdivisées en six grandes classes :

I.1.4.1. Les α -aminophosphonates : Les composés α -aminophosphonates constituent une famille spécifique de phosphonates, elles participent à de nombreux processus biologiques importants, la présence de l'atome d'azote dans les α -aminophosphonates augmente leur pouvoir chélatant vis-à-vis des métaux et la stabilité des complexes formés [7].

Parmi cette catégorie d'aminophosphonates les acides α -aminophosphoniques sont les membres les plus importants en raison de leurs structures analogues à celles des acides aminés dans laquelle le groupe carboxylique – **COOH** est remplacé par l'acide phosphonique – **P(O)(OH)₂** (figure I. 3 (a)).

I.1.4.2. Les α -hydroxyphosphonates : Constituent une classe de composés organophosphorés réputés pour leurs propriétés bioactives. Les α -hydroxyphosphonates peuvent être facilement fonctionnalisés du fait de leur fonction hydroxyle libre en position α , ce qui conduit à de nouvelles familles de composés d'intérêt synthétique et biologique (figure I. 3 (b)) [8].

I.1.4.3. Les bisphosphonates: Les bisphosphonates (BPs) sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques dans lesquels un atome d'oxygène a été remplacé par un atome de carbone (figure I. 3 (c)).

Ils ont été synthétisés pour la première fois par le chimiste russe Nikolai Alexandrovitch Menshutkin en 1865.

Les BPs possèdent une forte capacité à complexer les métaux, ils ont la propriété de se lier avec des ions métalliques tels que Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ou Fe^{2+} par coordination d'un atome d'oxygène de chaque groupe phosphonate avec le cation. Ce n'est que durant ces quarante dernières années que les BPs ont été utilisés comme médicaments et en particulier dans le traitement de pathologies associées au métabolisme osseux [9].

I.1.4.4. Nucléosides phosphonates : Les nucléosides phosphonates sont des analogues structuraux des nucléosides naturels et des acides nucléiques, où le groupement $(\text{O-PO}(\text{OR})_2)$ est remplacé par le groupement phosphonates $(\text{CH}_2\text{-PO}(\text{OR})_2)$ (figure 3 (d)). Ceux-ci peuvent agir comme des inhibiteurs compétitifs d'ADN ou d'ARN polymérase virales et cellulaires ou, en variante, peuvent être incorporés dans des ADN croissants ou des brins d'ARN, provoquant une terminaison de chaîne [10,11].

I.1.4.5. Les alkyles-phosphonates et les aryles-phosphonates : Les alkyles-phosphonates et les aryles-phosphonates sont des dérivés organophosphorés où le groupement phosphonates est lié à un radical alkyle ou aryle (figure I. 3(e)).

I.1.4.6. Les polyphosphonates : Cette catégorie des macromolécules organophosphorées est caractérisée par la répétition d'un ou plusieurs types de motifs monomères qui portent un ou plusieurs groupements phosphoniques (figure I. 3 (f)) [12].

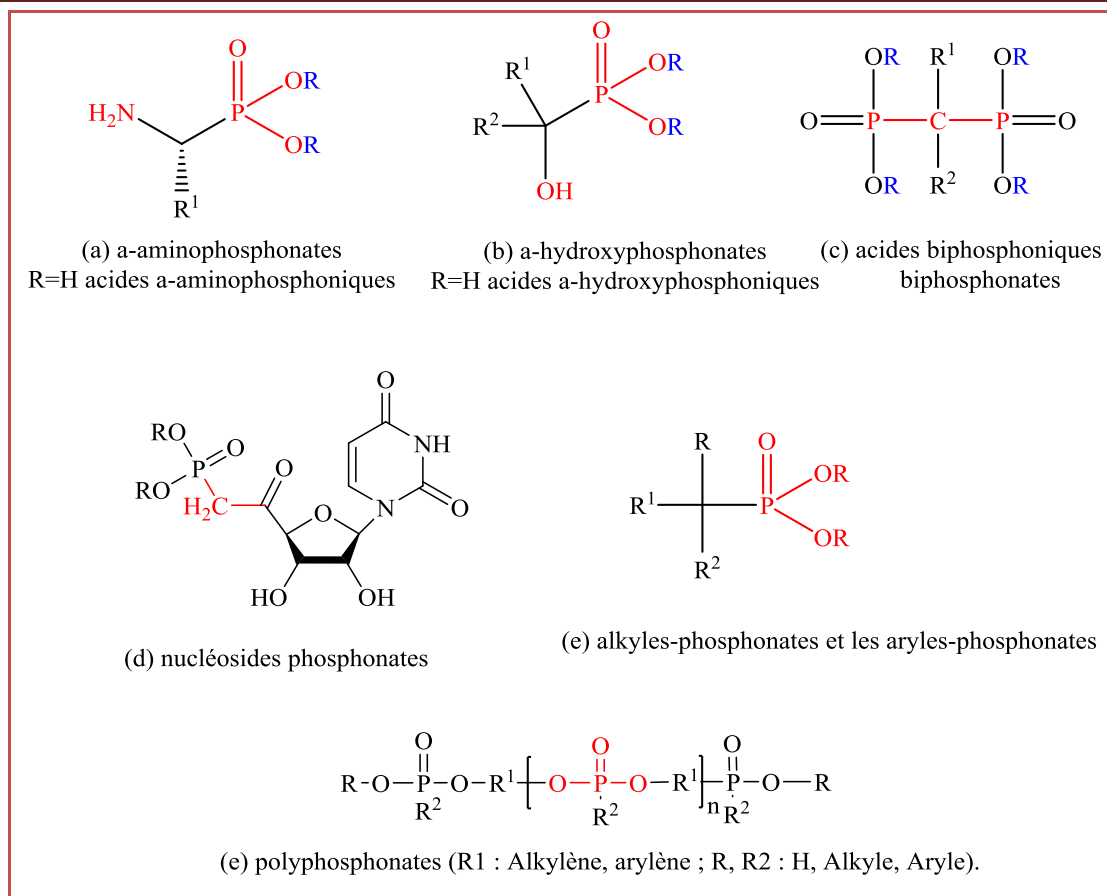


Figure I. 3 : Les principales catégories des phosphonates

I.1.5. Méthodes d'accès aux composés phosphonates

Plusieurs voies de synthèse permettent d'accéder à ce type de composés ont été décrites dans la littérature, nous citerons les exemples suivants.

I.1.5.1. Réaction d'Arbuzov

Parmi les nombreuses méthodes disponibles pour la synthèse des phosphonates, on retrouve la réaction de Michaelis–Arbuzov qui est probablement la plus utilisée.

Originellement découverte par Michaelis et al en 1898[13] et reprise plus en détail par Arbuzov quelques années après [14]. Cette réaction permet, entre autres, d'accéder aux phosphonates de manière relativement simple en faisant réagir à chaud un trialkylphosphite sur un halogénure d'alkyle en absence de solvant (figure I. 4).

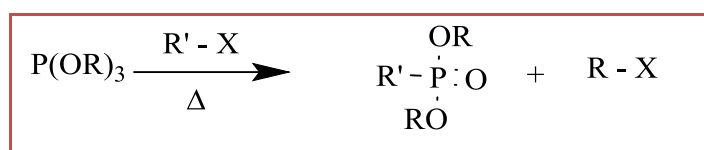


Figure I. 4 : Réaction d'Arbuzov.

I.1.5.2. Réaction de Michaelis-Becker

Les phosphonates peuvent également être synthétisés par la réaction de Michaelis-Becker, décrite pour la première fois en 1897 [15]. Il est nécessaire de générer l'anion d'un dialkylphosphite que l'on fait réagir sur un dérivé halogéné, l'hydrure de sodium est ainsi utilisé à basse température (figure I.5).

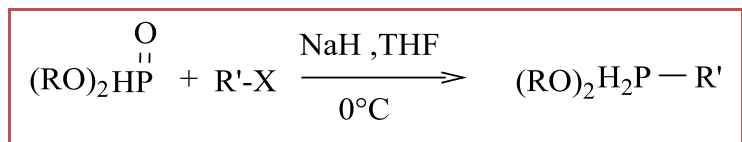


Figure I.5: Réaction de Becker.

I.1.5.3. Réaction de Pudovik et Abramov

Les réactions de Pudovik et Abramov représentent les plus importants modes de phosphorylation des composés organiques par la création d'un dérivé tétra-coordonné avec une liaison P-C [16].

La réaction d'Abramov consiste en l'addition d'un di ou trialkylphosphite sur le groupement carbonyle pour l'obtention des α -hydroxyphosphonates [17] (figure I. 6, a).

Dans la réaction de Pudovik les α -aminophosphonates sont obtenues par l'addition d'un di ou trialkylphosphite à la liaison C=N- d'imines [18] (figure I. 6, b).

Ces deux réactions impliquent la rupture de la liaison P-H dans une étape préliminaire induite par la présence d'une base dans le milieu.

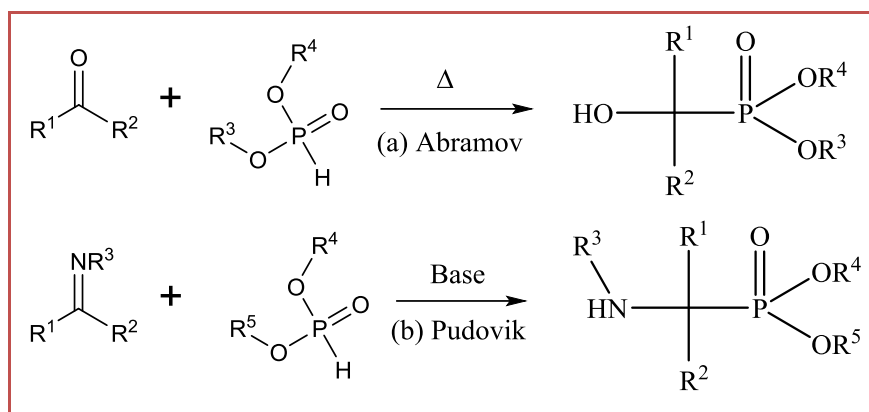


Figure I. 6: Réaction d'Abramov et Pudovik.

I.1.5.4. Réaction de Kabachnik-Fields

La réaction de Kabachnik-Fields (phospha-Mannich), découverte en 1952, est l'une des méthodes classiques les plus intéressantes pour la synthèse des phosphonates, notamment les α -aminophosphonates. Elle consiste à réagir en une seule fois une amine, un dérivé carbonyle et

un dialkylphosphite, cela été fait par l'utilisation des acides de Lewis comme catalyseur dans la plupart des cas [19] (figure I.7). Parmi les inconvénients de cette méthode est apparition des sous produits [20].

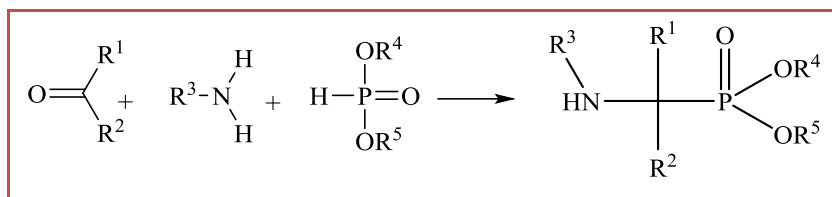


Figure I.7 : Réaction de Kabachnik-Fields.

I.1.6. Application des phosphonates

I.1.6.1. La biologie, médecine et pharmacologie: les phosphates ont tendance à s'hydrolyser notamment au contact des phosphatases digestives, et par conséquent cela en fait de mauvais candidats en tant que médicaments. La substitution d'un atome d'oxygène par un atome de carbone permet généralement d'accéder à des composés aussi actifs, mais plus stables, ce qui empêche leur hydrolyse par les phosphatases [21].

Les bisphosphonates contenant de l'azote comme pamidronate, aledronate, risendronate, et zolendronate, (figure I. 8), représente une classe importante des drogues actuellement employées pour traiter l'ostéoporose, la maladie de paget et l'hypercalcémie [22].

Samarium-153-éthylène diamine tétraméthylènephosphonate (Samarium-153 EDTMP) (Figure I. 8), est utilisée pour traiter la douleur quand le cancer s'est propagé à l'os [23,24].

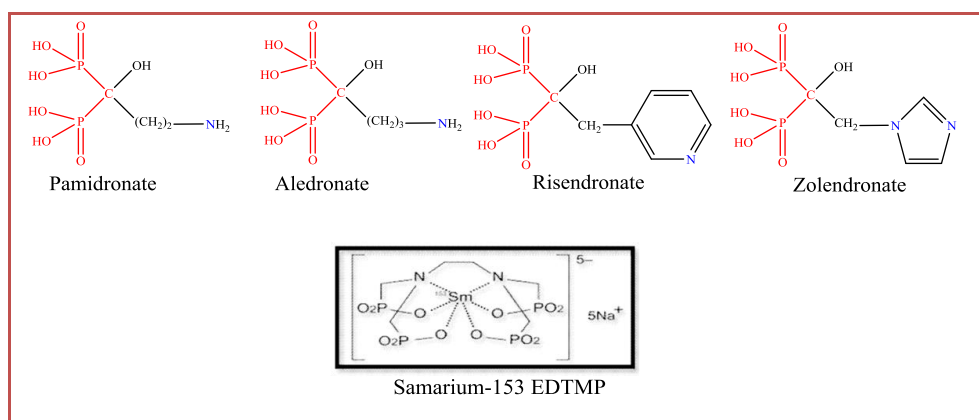


Figure I.8: Exemples des médicaments à base des phosphonates utilisés dans le traitement du cancer.

Plusieurs phosphonates nucléosidiques sont maintenant utilisées dans la préparation des médicaments antiviraux [25], tel que le cidofovir (figure I.9) utilisé pour le traitement du

syndrome d'immunodéficience acquise SIDA. L'Adefovirdipivoxil (figure I.9) qui est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique.

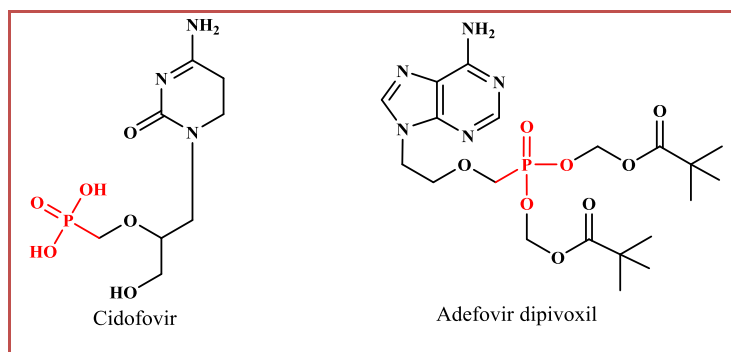


Figure I. 9: Exemples des médicaments antiviraux à base des phosphonates.

Fosfomycine et Alaphosphin sont des acides phosphoniques qui ont des propriétés d'un antibiotique (figure I.10) [26].

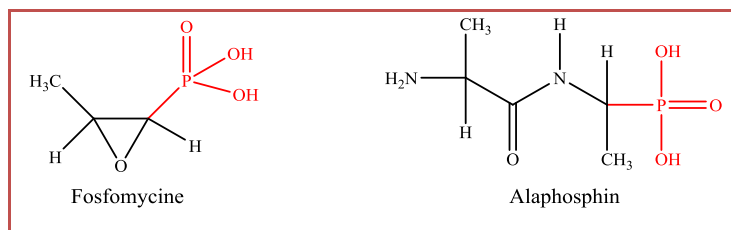


Figure I. 10: Structures chimiques des phosphonates utilisés comme antibiotiques.

Les composés phosphorés contenant des hétérocycles tel que : les oxaphospholes, l'oxaphosphinine et le vinyloxaphosphinine phosphonate (figure I.11) ont été décrits comme des anti-inflammatoires [27, 28].

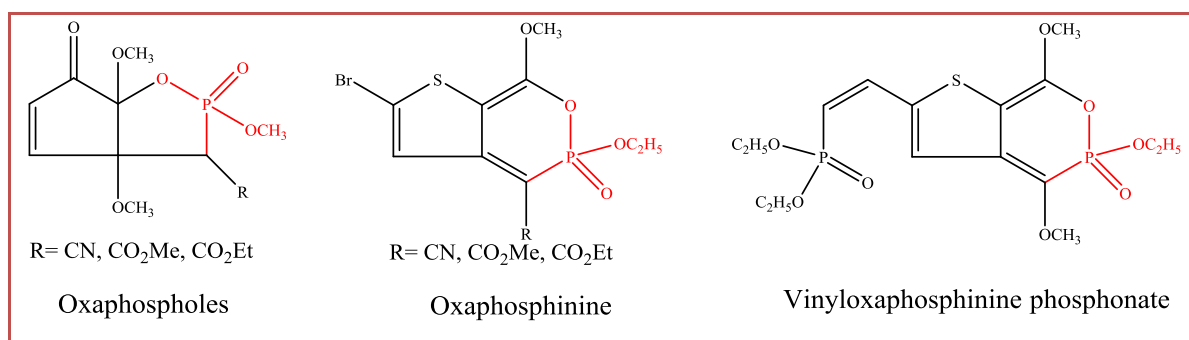


Figure I. 11: Structures chimiques des anti-inflammatoires contenant des groupements phosphonate.

I.1.6.2. Dans les détergents: Le plus grand marché pour les phosphonates est celui des détergents domestiques et industriels. Les phosphonates garantissent un lavage efficace des détergents, permettant aux consommateurs d'utiliser des doses plus faibles [29].

- Les phosphonates évitent les dépôts minéraux (par exemple le tartre) dans les machines à laver et les lave-vaisselle, ainsi que sur les vêtements. Réduit le re-dépôt de saleté sur les textiles nettoyés
- Stabiliser les agents de blanchiment au peroxyde.
- Contribue à l'élimination des taches dans les détergents sans javellisant
- Protéger les parfums et les ingrédients naturels (bio-dérivés) des détergents de l'oxydation.
- Empêchez les couleurs de se décolorer.

I.1.6.3. Produits Phytopharmaceutiques : Le phosphonate est mis sur le marché sous plusieurs noms : phosphonate de potassium, phosphonate de dipotassium, phosphonate de disodium.

Le phosphonate a pour action directe l'inhibition des champignons de type Omycetes. Il est aussi utilisé comme éliciteur des défenses naturelles chez la plante. Le phosphonate de disodium et les phosphonates de potassium sont approuvés pour cette raison comme substances actives dans le cadre du règlement 1107/2009 'produits phytopharmaceutiques' [30].

I.1.6.4. Synthèse organique : Les phosphonates sont d'excellents intermédiaires en chimie organique puisqu'ils permettent la création de liaisons carbone-carbone de manière efficace.

Par exemple, les β -céto phosphonates sont très utiles pour la synthèse de cétones α , β -insaturées en employant la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (figure I.12) [31].

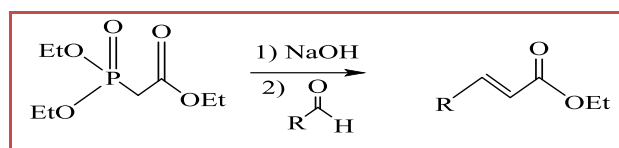


Figure I.12: Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.

I.2. GENERALITE SUR LES BASES DE SCHIFF

I.2.1. Définition

Une base de Schiff est définie comme un composé comportant une double liaison C=N avec l'atome d'azote lié à un groupe aryle ou alkyle [32]. Les bases de Schiff au sens large ont une formule générale de type $R^1R^2C=NR^3$, où R est une chaîne organique.

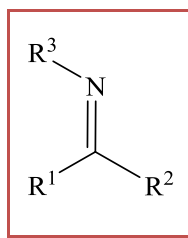


Figure I.13: Structure générale d'une base de Schiff.

I.2.2. Classification des bases de Schiff

Les imines sont des analogues des composés carbonylés (aldéhydes et cétones), on peut les classer comme suit :

I.2.2.1. Aldimine : Est une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote porte un groupe alkyle et un atome d'hydrogène et ont donc pour formule générale $RCH=NR'$. Lorsque l'atome d'azote est lié à un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarbyle, on l'appelle respectivement «aldimine primaire » ou «Baldimine secondaire » [33].

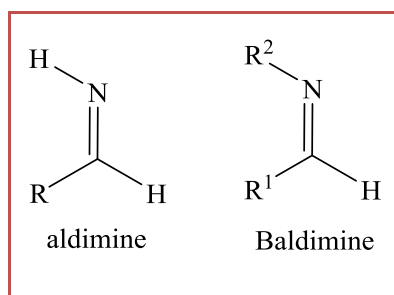


Figure I. 14 : Aldimine primaire et Baldimine secondaire.

La chaîne carbonée sur l'atome d'azote fait des bases de Schiff (une imine) stable.

I.2.2.2. Cétimine : Une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote est attaché à deux groupe alkyles est appelée « cétimine ». De même, en fonction de la nature du substituant de N, on l'appellera « cétimine primaire » ou «cétimine secondaire » [34].

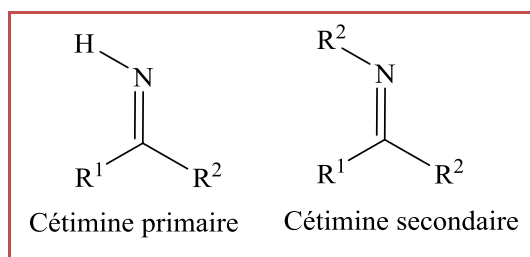


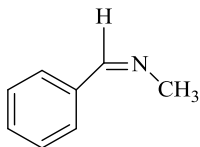
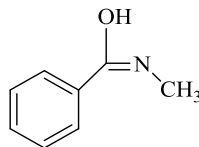
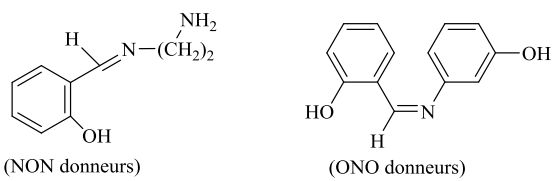
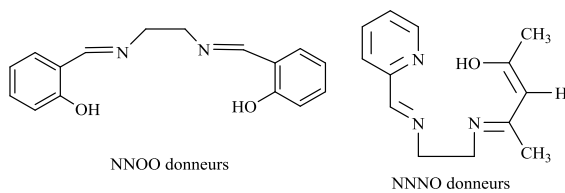
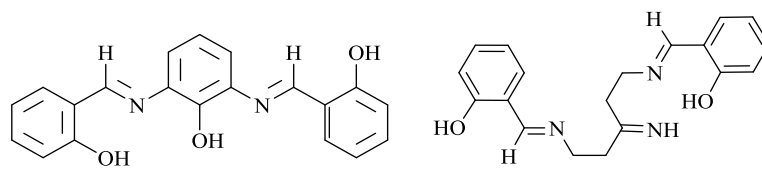
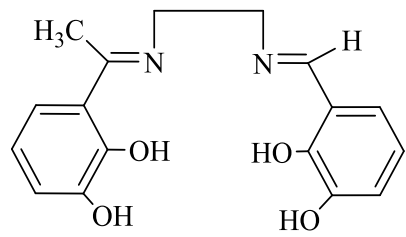
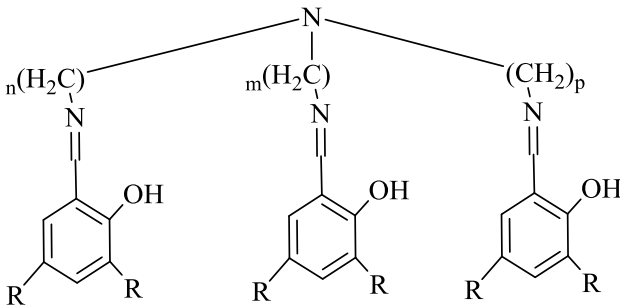
Figure I. 15 : Cétimine primaire et cétimine secondaire.

I.2.3. Classification des ligands bases de Schiff

Les bases de Schiff représentent une classe des ligands très intéressante, car elles contiennent une variété d'atomes donneurs, tels que l'azote, l'oxygène et le soufre.

A la base de nombre de sites de coordination, on peut classer les ligands bases de Schiff: mono, bi, tri, tétra, penta, hexa et heptadentate [35], le tableau I.1 représente les principaux types des bases de Schiff.

Tableau I.1: Classification des base de Schiff selon le nombre de cite de complexation.

 <p>Base de Schiff monodentate.</p>	 <p>Base de Schiff bidentate [36].</p>
 <p>(NON donneurs) (ONO donneurs)</p> <p>Base de Schiff tridentate [37,38].</p>	 <p>NNOO donneurs NNNO donneurs</p> <p>Base de Schiff tétradentate [39,40].</p>
 <p>NNOOO donneurs (N2O3) NNNOO donneurs (N3O2)</p> <p>Base de Schiff pentadentate [41,42].</p>	 <p>Base de Schiff hexadentate [43,44].</p>
 <p>Base de Schiff heptadentate [45].</p>	

I.2.4. Synthèse des bases de Schiff

Les premières synthèses de ce type de composés ont été réalisées en 1864 par *Hugo Schiff* [46], ce sont généralement préparés par la condensation d'une amine primaire avec un composé carbonyle. Il se forme une molécule d'eau lors de cette réaction.

Le mécanisme réactionnel de base de Schiff est résumé en deux étapes : La première c'est l'attaque nucléophile de l'atome d'azote de l'amine sur le carbone de carbonyle, qui conduit à un intermédiaire instable dont un atome de carbone est porteur de deux fonctions électro-attractrices (la fonction alcool et la fonction amine). La deuxième étape c'est la déshydrate de intermédiaire et la formation de fonction C=N [47].

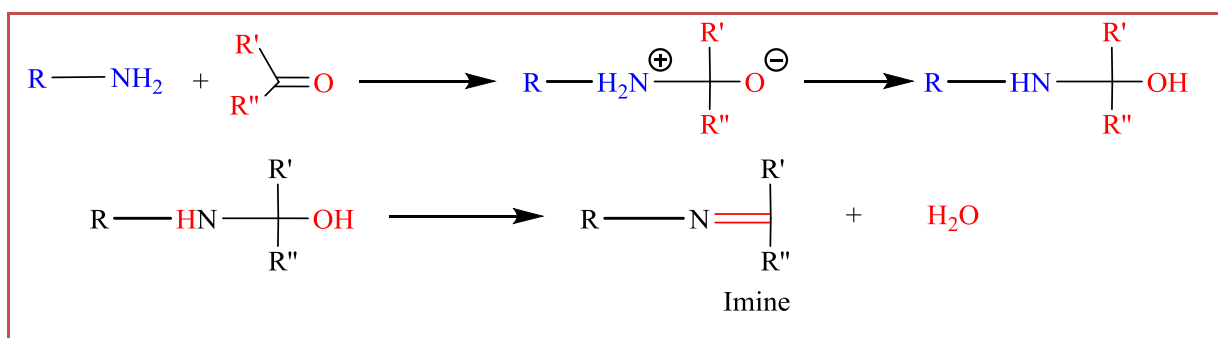


Figure I. 16 : Les étapes de synthèse d'une base de Schiff.

Généralement les aldéhydes réagissent plus vite que les cétones dans cette réaction puisque la base de Schiff résultante de l'aldéhyde présente moins de gênes stériques que ceux d'une cétone. De plus, la densité électronique sur l'atome de carbone du groupe carbonyle est plus faible dans le cas de la cétone que dans le cas de l'aldéhyde [48]. La réaction de condensation peut adopter le chemin inverse conduisant à la formation des produits de départ, c'est effectivement le cas ici et afin d'assurer l'attaque nucléophile de l'amine il faut employer des quantités infimes de catalyseur soit un acide ou une base dans un solvant organique [49].

Remarque : Si l'amine est secondaire, l' α -aminoalcool ne se déshydrate que s'il existe un H en β de l'alcool sur un des groupements fixé sur le carbonyle et il se forme une énamine.

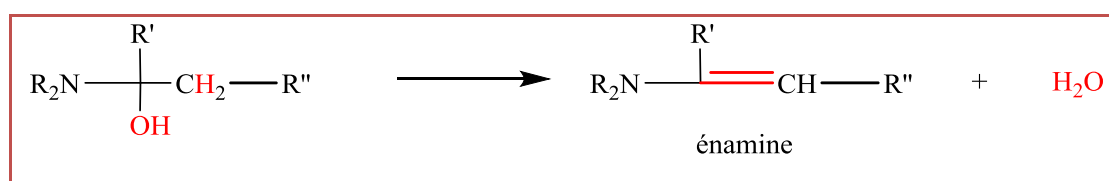


Figure I. 17 : Synthèse à partir d'une amine secondaire.

I.2.5. Application des bases de Schiff

Le champ d'application des bases de Schiff est extrêmement vaste et touche l'ensemble des aspects de la vie de tous les jours à savoir, la chimie, l'industrie pharmaceutique, la médecine ainsi que la biologie. Ces applications ne sont pas limitées à l'échelle de laboratoire, mais elles ont été extrapolées à l'échelle industrielle.

- En biologie, de nombreux travaux récemment réalisés sur les bases de Schiff ont mis en exergue pour ces systèmes, d'excellentes propriétés antifongiques, antibactériennes, antipaludiques, antiprolifératives, anti-inflammatoires, anticancéreuse, cytotoxique, antivirales et antipyrétiques [50,51]. il convient de noter que la chélation des métaux peut améliorer d'une façon intensive le comportement bioactif des ligands bases de Schiff.

- Dans le domaine de la synthèse chimique, elles sont souvent employées comme intermédiaires réactionnels et leurs complexes métalliques comme catalyseurs dans plusieurs types de réactions telles que les réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse [52].

- Dans la chimie analytique, les bases de Schiff servent à travers les titrages et précipitations, à séparer certains ions métalliques présents dans un mélange [53].

- Dans l'inhibition de la corrosion, ces systèmes ont fait l'objet de nombreuses études et acquièrent actuellement une importance primordiale, tant sur le plan de la recherche que sur le plan industriel.

- **Nucléase artificielle** : Actuellement, il y a un intérêt considérable au développement des nucléases synthétiques. L'utilité de tels composés s'étend de leur emploi comme outils en biologie moléculaire du développement de nouveaux médicaments potentiels à visée anticancéreuse ou antivirale [35].

A titre d'exemple les dérivés du salène N, N' - bis (salicylidène) éthylènediamine (figure I. 18) complexés à différents métaux, constituent des nucléases artificielles.

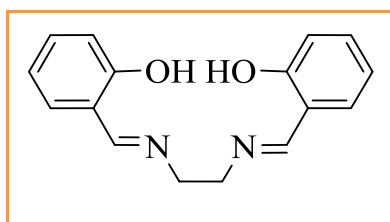


Figure I. 18 : N, N' - bis (salicylidène) éthylènediamine.

I.3. GENERALITE SUR LES ANTIBIOTIQUES

1.3.1. Définition des antibiotiques

Les antibiotiques se définissent comme des molécules capables d'inhiber la croissance ou même de tuer des bactéries, sans affecter l'hôte (cellules eucaryotes). Les sources principales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries.

- **WAKSMAN (1943)** : " toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes" [54].

- **TURPIN ET VELU (1957)**: " Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio-thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certaines êtres pluricellulaires".

Un antibiotique a les caractéristiques suivantes :

- Activité antibactérienne
- Activité in vivo contrairement aux désinfectants.
- Une bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme.

I.3.2. classification des antibiotiques

Le nombre et l'importance des antibiotiques est grandes sont tels que de nombreuses tentatives de classification ont été proposé. La classification peut être basée sur plusieurs critères:

I.3.2.1. Selon l'origine: élaboré par un micro-organisme vivant (bactérie, champignon...) ou produit par synthèse. A l'heure actuelle, il s'agira de molécules, le plus souvent obtenues par héli-synthèse [54].

I.3.2.2. Selon la nature chimique : on peut classer les antibiotique selon leur structure de base comme le cycle β -lactame (famille des β -lactamines) sur laquelle il y a héli-synthèse. Donne souvent, le nom à la famille [54].

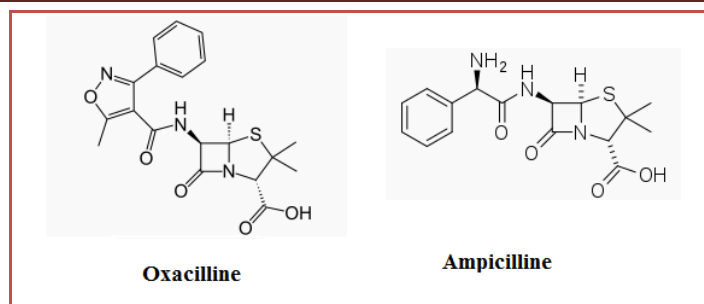


Figure I. 19 : Structure de deux antibiotiques de la famille des β -lactamines.

I.3.2.3. Modalités d'action : Etudions les interactions dans le temps entre des concentrations variables d'un antibiotique et d'une bactérie [54].

Bactériostase : Le nombre de bactéries viables après un temps d'incubation et de contact donné avec un antibiotique est inférieur à celui observé, en l'absence d'antibiotique (témoin), pour une culture incubée dans les mêmes conditions. Donc ralentissement ou arrêt de la croissance, quantifiable en termes de **CMI** (la concentration **m**inimale **i**nhibitrice en mg/l).

Bactéricidie: Le nombre de bactéries tuées après un temps d'incubation et de contact donné avec un antibiotique est inférieur à celui déterminé au temps 0. Donc arrêt de la croissance et mortalité quantifiable en termes de **CMB** (la concentration **m**inimale **b**actéricide en mg/l).

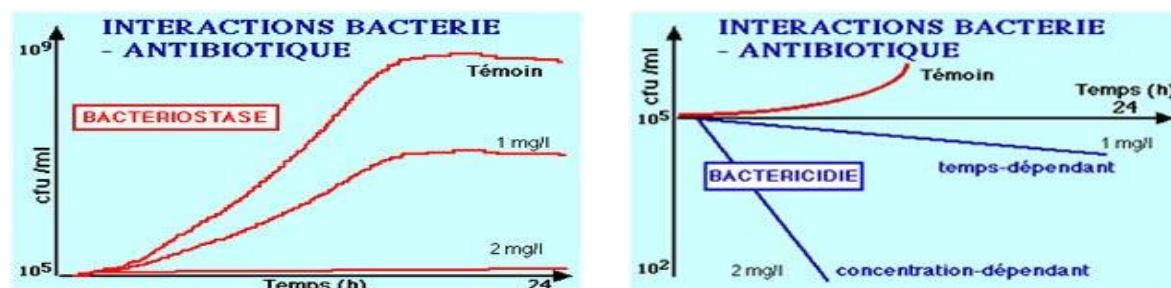
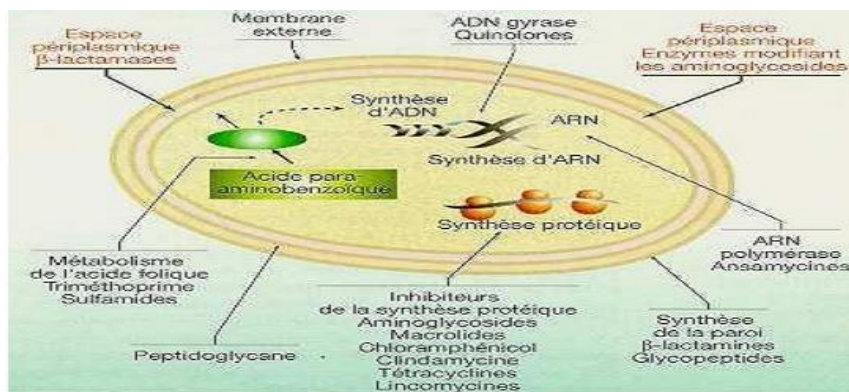


Figure I. 20 : modalité d'action des antibiotiques

I.3.2.4. Spectre d'activité : Liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large) [54].

Tableau I.2: Spectre d'activité des antibiotiques selon la nature de la paroi bactérienne.

Famille	Antibiotique	Gram +	Gram -
β-lactamines	Benzylpénicilline	+	-
	Oxacilline	+	-
	Ampicilline	+	+
	Imipénème	+	+
	Gentamicine	+	+
Aminosides	Tobramycine	+	+
	Chloramphénicol	+	+
Phénicolés	Chloramphénicol	+	+
Tétracyclines	Doxycycline	+	+
Macrolides	Erythromycine	+	-
Glycopeptides	Vancomycine	+	-
Quinolones	Acide nalidixique	-	+
Autres	Acide fusidique	+	-

I.3.2.5. Selon la cible d'action: paroi, membrane, acides nucléiques, synthèse des protéines...**Figure I.21: Principaux cibles et modes d'action des antibiotiques [55]****I.3.3. Mode d'action des antibiotiques**

Le mode d'action d'un antibiotique est en relation avec sa structure chimique. En général, à chaque classe d'antibiotique est associé un site d'action dans la cellule microbienne. Ce site peut être la paroi cellulaire, la membrane plasmique, les ribosomes ou les composants génétiques [56].

I.3.3.1. Action sur la paroi : L'action des antibiotiques permet d'empêcher la synthèse de la transpeptidase et donc celle du peptidoglycane. Après avoir inhibé la synthèse du peptidoglycane, la paroi ne peut plus être formée et la bactérie se désorganise. Cela permet d'empêcher la bactérie de former de nouvelles bactéries et de détruire celles déjà présentes. Les β -lactamines fonctionnent de cette façon.

I.3.3.2. Action sur la membrane: Certains antibiotiques agissent grâce à des propriétés dites surfactantes. Cette propriété permet aux antibiotiques de s'insérer entre les phospholipides externes. Cela entraîne une augmentation anormale de la perméabilité membranaire, ce qui entraîne une fuite de substances intracellulaires à travers la membrane plasmique et la mort des bactéries. Les polymyxines fonctionnent selon ce mode d'action.

Malheureusement, à cause de la similitude entre les membranes des cellules bactériennes et celles des eucaryotes, les antibiotiques qui agissent sur la membrane sont toxiques et seulement quelques uns ont trouvé une fonction thérapeutique.

I.3.3.3. Action sur l'ADN : Les antibiotiques suivant ce mode d'action peuvent se fixer sur l'ADN et donc empêcher la progression de l'ADN polymérase responsable de la réplication de l'ADN. Cela entraîne une inhibition de la réplication de l'ADN ce qui est indispensable à la formation de nouvelles bactéries. Les fluoroquinolones fonctionnent ainsi.

I.3.3.4. Action sur la synthèse protéique: L'antibiotique inhibe la synthèse protéique de la bactérie en s'attaquant aux ribosomes. Les Aminocyclitol agissent selon ce procédé.

I.3.4. Résistance bactérienne aux antibiotiques

Dès le début de l'utilisation clinique des antibiotiques, des souches bactériennes résistantes à ces molécules sont apparues. En effet, Fleming lançait déjà un avertissement face à une utilisation excessive de la pénicilline dès 1945 lors de son discours d'acceptation du prix Nobel. Pour chaque nouvelle classe d'antibiotiques développée et commercialisée, des souches bactériennes résistantes ont émergé. Ce phénomène a été amplifié par l'utilisation abusive des antibiotiques depuis un demi-siècle. En effet, des consommations élevées et un mésusage de ces molécules sont à l'origine de l'émergence et de la diffusion de résistances [57].

1.3.4.1. Mode de résistance des antibiotiques: La résistance aux antibiotiques peut se manifester de deux manières distinctes : résistance naturelle et acquise.

- **Résistance naturelle :** résistance naturelle ou intrinsèque correspond à la résistance de toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre bactérien à un antibiotique. Ce caractère de résistance est présent dans son chromosome bactérien, il est constant et stable, transmis uniquement de manière héréditaire [58].

- **Résistance acquise :** il s'agit d'un caractère qui ne concerne alors que quelques souches d'une espèce bactérienne. La résistance acquise est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. Elle résulte d'une modification du patrimoine génétique de la bactérie lui permettant de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce [59].

1.3.4.2. Mécanismes de la résistance : Une espèce bactérienne peut être résistante à plusieurs antibiotiques selon trois mécanismes principaux:

- Modification de la cible des antibiotiques,
- Synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques,
- Diminution de la perméabilité bactérienne aux antibiotiques.

Références bibliographies

- [1] Composé organophosphoré — Wikipédia [en ligne], le 15 avril 2021 URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Composé_organophosphoré.
- [2] François MATHEY, Maurice MAURIN, Maurice SLANSKY, « PHOSPHORE », Encyclopædia Universalis [en ligne], le 15 avril 2021. URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/phosphore/>.
- [3] A. Hellal, Synthèse d'une nouvelle génération de phosphonates à base des dérivés aminophénols. Applications: Etudes des propriétés biologiques des composés obtenus et de leurs complexes, thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas-Sétif 2016.
- [4] Didier Hilaire, Biodégradation de composés organophosphores à liaison P-S (VX, tetriso et demetonS-methyl), thèse de doctorat Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2001.
- [5] R. Kerkour, Synthèse et caractérisation d'une série d'inhibiteurs Hydroxy et α -aminophosphonates : Etude expérimentale et théorique des propriétés inhibitrices de corrosion en milieu acide, thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas – Sétif-1, 2021.
- [6] R. Yekhlef, synthèse de nouveaux composés de l'acide phosphonique et mise en évidence de leur acidité, affinité de chélation et de leurs propriétés inhibitrices de corrosion, mémoire de master, Université Ferhat Abbas-Sétif-1, 2012.
- [7] Kh. Benbouguerra, Synthèse, caractérisation, mise en évidence de l'efficacité inhibitrice de corrosion et des propriétés biologiques d'une nouvelle série de dérivées α -aminophosphonates: Etude expérimentale et théorique, thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas – Sétif-1, 2018.
- [8] Z.Rádai, α -Hydroxyphosphonates as versatile starting materials. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, (2019) 1–13.
- [9] Epenit-Mondjo Rody-Davy, phosphorylation des composés à liaisons C=X : accès aux bisphosphonates et études de leurs fonctionnalisations, Mémoire de Master université de Tlemcen 2012.
- [10] C.Mcguigan; F.Pertusati; M.Serpi, Medicinal chemistry of nucleoside phosphonate prodrugs for antiviral therapy, antiviral chemistry and chemotherapy, 22 (2011)181–203.
- [11] E. Clercq, Clinical Potential of the Acyclic Nucleoside Phosphonates Cidofovir, Adefovir, and Tenofovir in Treatment of DNA virus and Retrovirus Infections. Clinical Microbiology Reviews, 16 (2003) 569–596.
- [12] A. Bouchama Etude théorique par la méthode DFT des composés α -aminophosphonates synthétisés à partir de para phénylenediamine, mémoire de master Université Ferhat ABBAS Sétif 1, 2020.

- [13] A. Michaelis, R. Kaehne, Ueber das Verhalten der Jodalkyle gegen die sogen. Phosphorigsäureester oder O-Phosphine, *Berichte*. 31 (1898) 1048–1055.
- [14] a - A.E. Arbuzov, Reactions of alkyl halides with phosphites, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* 38 (1906) 687.
b- A.E. Arbuzov, Reactions of alkyl halides with phosphites, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* 38 (1906) 687.
- [15] A. Michaelis, T. Becker, Uber die Constitution der phosphorigen Säure, *Ber.* 30 (1897) 1003–1009.
- [16] A.N. Pudovik, I.V. Konovalova, Addition reactions of esters of phosphorus (III) acids with unsaturated systems, *Synthesis* 79 (1979) 81-96.
- [17] A.N. Pudovik, G.A. Zameteeva, New method for the synthesis for phosphonic and phosphonic esters and their thio analogs communication: addition of O, O-diethyl phosphorothidite to ketones and aldehydes, *Russian chemical bulletin* 1 (1952) 825-830.
- [18] V.S. Abramov, Reaction of dialkyl phosphites with aldehydes and ketones, a new method of preparation of esters of hydroxyalkanephosphonic acids, *Zh Obshch Khim* 22 (1952) 647-652.
- [19] N.S. Zefirov, E.D. Matveeva, Catalytic Kabachnik-Fields reaction: new horizons for old reaction, *Special Issue Reviews and Accounts ARKIVOC i* (2008) 1-17.
- [20] R. Gancarz, Unexpected products in a Kabachnik-Fields synthesis of aminophosphonates, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Rel. Elements*, 83 (1993), 59-64.
- [21] R. Engel, Phosphonates as analogues of natural phosphates, *Chem. Rev.* 77 (1977) 349- 367.
- [22] S. P. Luckman, D. E. Hughes, F. P. Coxon, R. Graham, G. Russell, M. J. Rogers, Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent posttranslational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras, *J. Bone Miner. Res.* 13 (1998) 581-589.
- [23] S. Saker, N. Aliouane, H. Hammache, S. Chafaa, G. Bouet, Tetraphosphonic acid as ecofriendly corrosion inhibitor on carbon steel in 3 % NaCl aqueous solution, *Ionics* 21 (2015) 2079-2090.
- [24] C.B. Verma, A. Singh, G. Pallikonda, M. Chakravarty, M.A. Quraishi, I. Bahadur, E.E. Ebenso, Aryl sulfonamidomethylphosphonates as new class of green corrosion inhibitors for mild steel in 1 M HCl: Electrochemical, surface and quantum chemical investigation, *Journal of Molecular Liquids* 209 (2015) 306-319.

- [25] E. De Clercq, Acyclic nucleoside phosphonates: Past, present and future: Bridging chemistry to HIV, HBV, HCV, HPV, adeno-, herpes-, and poxvirus infections: The phosphonate bridge, *Biochemical Pharmacology* 73 (2007) 911– 922.
- [26] F.R. Atherton, M.J. Hall, C.H. Hassall, R.W. Lambert, W.J. Lloyd, P.S. Ringrose, Phosphono-peptides as antibacterial agents: mechanism of action of alaphosphin, *Antimicrob. Agents Chemother.* 15 (1979) 696-705.
- [27] W. M. Abdou, A. A. Kamel, A. A. Shaddy, Use of phosphonylcarbanions in the synthesis of anti-inflammatory active phosphorus-containing fused heterocycles and relevance phosphonates, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 5217-5224.
- [28] S. Kirkiacharian, *Guide de chimie médicinale et médicaments*, édition TEC & DOC, Paris, Lavoisier, 2010.
- [29] Other application-phosphonate URL : <https://phosphonates.org/index.php/applications> 24 mai 2021.
- [30] Produits à base de phosphonate URL : <https://fytoweb.be/fr/produits-phytopharmaceutiques/produits-specifiques/produits-borderlines/produits-base-de-phosphonate#:~:text=R%C3%A8glement%20CE%201107%2F2009%20Produits,d%C3%A9fenses%20naturelles%20chez%20la%20plante> le 25 mai 2021.
- [31] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects *Chem. Rev.* 89 (1989) 863-927.
- [32] L. Kadri, Acylation d'une amine primaire en vue de l'obtention d'un précurseur de base de Schiff, *Mémoire Master Académique, université Chahid Hamma Lakhdar EL-OUED Ouargla* (2011).
- [33] H. Chakraborty, N. Paul, M.L. Rahman, Synthèses, caractérisations et étude structurale des complexes, *Trans Met Chem. (Lond).* 19 (1994) 524-526.
- [34] H. E. Tedjani, H. Tedjani, M. B. Touansa, Synthèse, caractérisation et application biologique des ligands base de Schiff. *Mémoire Master Académique Université Echahid Hamma Lakhdar-Eloued Soutenu le 04/06/2018.*
- [35] F. Fenanir, synthèse et caractérisation de nouvelles molécules a effet thérapeutique contenant des ligands, *mémoire de magister, université Ferhat Abbas Sétif*, 2009.
- [36] S. Dutta, A. Chakravorty, Water soluble manganese(III) and manganese(IV) complexes of tridentate onco ligands. *Polyhedron*, 13(12), (1994) 1811–1816.
- [37] V. Barda, J. Varquez, F. Lopez, R. Santillan, N. Farfan; *J. Org.-met. Chem.*, 23 (2005) 690.

- [38] R. Manchanda, G. W Brudvig, R. H. Crabtree, High-valent oxomanganese clusters: structural and mechanistic work relevant to the oxygen-evolving center in photosystem II. *Coordination Chemistry Reviews*, 144, (1995)1–38.
- [39] T.L.Sidall, N.Miyaura, J.C.Huffman et J.K.Kochi; Isolation and molecular structure of unusual oxochromium(V) cations for the catalytic epoxidation of alkenes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (21), (1983)1185.
- [40] M.S.Ray, R.Bha Hacharya, S.Chaudhuri, L.Rigi, G.Bocelli, et G.Mukhopadhyay, A.Ghsosh; Synthesis, characterisation and X-ray crystal structure of copper (II) complexes with unsymmetrical tetradentate Schiff base ligands: first evidence of Cu (II) catalysed rearrangement of unsymmetrical to symmetrical complex. *Polyhedron*, 22, (2003) 617–624.
- [41] M.Mikuriya et A.Kawamori; Y.Hashimoto, Synthesis of a Tetranuclear Manganese Complex with a Cubane Core at the MnIIMnIIIMnIIMnIIIOxidation Level. *Chemistry Letters*, 24, (1995) 1095–1096.
- [42] M.Amirnasr, K.J.Schenk, Schenk, S.Meghdani, et M.Morshedi; *Polyhedron* (2005).
- [43] L.Salmon P. Thuéry, E., J.-J RivièreGirerd, & M. Ephritikhine, Structure and magnetism of the first strictly dinuclear compound containing paramagnetic 3d and 5f metal ions. Major influence of the CuII ion coordination on the exchange CuII–UIV interaction. *Chemical Communications*, (6), (2003)762–763.
- [44] T. Le Borgne, E.Rivière, J., Marrot, P.Thuéry, J.-J.Girerd, & M. Ephritikhine, Syntheses, X-Ray Crystal Structures, and Magnetic Properties of Novel Linear MUIV Complexes (M=Co, Ni, Cu, Zn). *Chemistry - A European Journal*, 8, (2002)773–783.
- [45] S.Salehzadeh, S.M.Nouri, H. Keypour, et M. Bagherzadeh ; *Polyhedron*, Synthesis of gadolinium(III) and samarium(III) complexes of new potentially heptadentate (N4O3) tripodal Schiff base ligands, and a theoretical study. *Polyhedron*, 24, (2005) 1478–1486.
- [46] A.Strecker, Justus Liebigs Annalen der Chemie Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; *Annalen Der Chemie Und Pharmacie*, 75, (1850) 27–45.
- [47] F. Sebti, Synthèse, Caractérisation et activités biologiques d'un ligand chélateur des ions métalliques, thèses de doctorat université Ferhat Abbas Setif-1, 2018.
- [48] Tadele, Antioxidant Activity of Schiff Bases and Their Metal Complexes: A Recent Review. *Journal of pharmaceutical and medicinal research*, 3 (2017) 73-77.
- [49] M. El-ajaily, A. Maihub, U. Mahanta, K. Badhei, Mixed ligand complexes containing Schiff bases and their biological activities. *Rasayan journal of chemistry*, 11(2018) 166-174.

- [50] A. Prakash, D. Adhikari, Application of Schiff bases and their metal complexes-A Review, *Int. J. Chem. Tech. Res.* 3 (2011) 1891–1896.
- [51] P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski, F. Bartl, Biological properties of Schiff bases and azo derivatives of phenols, *Current Organic Chemistry.* 13 (2009) 124-148.
- [52] K. Nakajima, M. Kojima, K. Toriumi, K. Saito, J. Fujita, Crystal Structures of [VO (sal-L-ala)(OCH₃)(CH₃OH)](sal-L-ala=N-salicylidene-L-alaninate) and {[VO (sal-L-ala)] 2 O} 2 · 2CH₂Cl₂, and the Catalytic Activity of These and Related Complexes on Asymmetric Oxidation of Methyl Phenyl Sulfide with t-Butyl Hydroperoxide, *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* 62 (1989) 760–767.
- [53] M. Orlandi, B. Rindone, G. Molteni, P. Rummakko, G. Brunow, Asymmetric biomimetic oxidations of phenols: the mechanism of the diastereo- and enantioselective synthesis of dehydrodiconiferyl ferulate (DDF) and dehydrodiconiferyl alcohol (DDA), *Tetrahedron.* 57 (2001) 371–378.
- [54] A. PHILIPPON Cours de Bactériologie Générale Espace Etudiant (Faculté de Médecine COCHIN-PORT-ROYAL, Université PARIS V) URL : <http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio1.html> /Cours de Bactériologie Générale / le 30 mai 2021.
- [55] J. Davies, D. Mazel, Comment la résistance vient aux bactéries, *Biofutur.* 170(1997)14-17.
- [56] Fonctionnement des antibiotiques et conséquences / Mode d'action des Antibiotiques URL : <http://abetconsequences.e-monsite.com/pages/sommaire/mode-d-action-des-antibiotiques.html> / Le 30 mai 2021.
- [57] Allison Muller. Bon usage des antibiotiques : résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé. Médicaments. Thèse Doctorat, Université Bourgogne Franche-Comté, Français 2017.
- [58] DOUADI Khaoula, Synthèse, étude structurale et mise au point du comportement pharmaceutique d'une nouvelle série de molécules bioactives, Thèse Doctorat, Université ferhat abbas - setif1, 2020.
- [59] A. Lozniewski, C. Rabaud, Nancy, Résistance aux antibiotiques infections associées aux soins. *CClin Sud-Est* 4,2010.



Chapitre II: Méthodes expérimentales

Ce chapitre a pour but de présenter les méthodes expérimentales utilisées dans le cadre de cette étude : Les méthodes d'analyses physico-chimiques permettent d'identifier les produits synthétisés et d'apporter des informations sur leurs structures ainsi que les méthodes utilisées au cours des tests d'applications.

II.1. Chromatographie sur couche mince (C.C.M)

La C.C.M. est une technique d'analyse qualitative. Elle a pour but de séparer les produits d'un mélange et permet d'identifier un composé, de vérifier sa pureté ou de suivre l'avancement d'une réaction en analysant des prélèvements successifs du milieu réactionnel afin de mettre en évidence l'apparition de produits et/ou la disparition de réactifs[1]. L'apparition de cette technique remonte à 1903, date à laquelle le botaniste russe M.Tswett a réalisé la séparation de pigments végétaux de la chlorophylle [2].

II.1.1. Principe de la technique

Considérons un produit que l'on souhaite analyser. Lors d'une CCM, le mélange est déposé sur un solide poreux adsorbant appelé **phase stationnaire** (elle est le plus souvent constituée de silice SiO_2 , déposée sur un support rigide en verre, en aluminium ou en plastique). La partie inférieure de cette plaque est mise en contact avec un solvant appelé **phase mobile** qui monte par capillarité : on parle d'élution et la **phase mobile** est appelée **éluant** [1].

Lors de l'élution, les différents composés du mélange migrent plus ou moins haut sur la plaque du fait de la compétition entre trois phénomènes :

1. l'adsorption des composés sur la phase stationnaire.
2. la solubilisation des composés dans l'éluant.
3. l'adsorption de l'éluant sur la phase stationnaire (qui remplace les composés adsorbés sur la phase stationnaire et les « pousse » alors vers le haut).

II.1.2. Réalisation de la technique

Préparation de la plaque: tracer un trait fin au crayon à papier, à 1cm d'un des bords et bien parallèle à celui-ci : Attention ! Ne pas trop appuyer avec le crayon, pour ne pas endommager la surface de silice.

Toujours tenir la plaque par le haut, afin de ne pas laisser d'empreinte digitale sur la partie où migrera l'éluant.

Dépôt de la goutte sur la plaque: avec un capillaire, déposer sur la ligne de base de la plaque une petite goutte de produit à analyser.

Le diamètre de la tache doit être environ 2 mm pour la disposition de plusieurs produits.

Préparation de la cuve: dans un bocal avec couvercle on met l'éluant puis fermer le couvercle et attendre quelques minutes : cela permet de saturer l'atmosphère en vapeurs d'éluant, afin d'éviter que celui-ci ne s'évapore à partir de la plaque pendant l'élution.

L'élution: placer la plaque dans l'éluant et refermer immédiatement le couvercle. Attendre que l'éluant atteigne les 2/3 ou les 3/4 de la hauteur de la plaque, puis retirer cette dernière et marquer immédiatement, au crayon, la position du front d'éluant. On peut alors sécher la plaque pour éviter tout étalement des taches.

Révélation: si les molécules absorbent dans le visible, les taches colorées sont directement observables à l'œil. Dans le cas contraire, il faut rendre visible (c'est-à-dire révéler). Soit on utilise des radiations UV ou bien des révélateurs chimiques (acide phosphomolybdique, permanganate de potassium, diiode, *etc.*).

II.1.3. Rapport frontal

Pour chaque espèce chimique, on peut calculer le **rapport frontal** R_f défini par [1] :

$$R_f = \frac{d}{D}$$

Où d est la distance entre la ligne de dépôt et le centre de la tache et D la distance entre la ligne de dépôt et le front de l'éluant. Le rapport frontal est caractéristique du comportement d'une espèce chimique avec un éluant et une phase stationnaire donnés.

II.2. Méthode de mesure de la température de fusion

Le point de fusion est la température exacte nécessaire de changement d'état d'un matériau quand celui-ci passe d'un état solide à un état liquide, et sa détermination est très importante puisqu'elle est hautement dépendante de la pureté du produit testé. Cette technique est donc utilisée pour définir la qualité d'une substance [3,4].

Il existe une grande variété d'appareils, nous allons décrire le plus communément rencontré en laboratoire: le banc Kofler.

Banc de Köfler : Le banc Kofler est constitué d'une plaque de métal inoxydable soumise à un gradient de température imposé par un système de chauffage électrique interne.

La température est croissante de la droite vers la gauche et s'étend approximativement de 45 à 260 °C [1].

Le solide dont on cherche à déterminer leur température de fusion est placé sur le banc dans la zone froide. Faire une ligne avec la poudre de sorte qu'elle face un angle d'environ 45°C. A l'aide d'une petite spatule, faire progresser lentement la substance vers la zone chaude en conservant l'angle de 45 °C. Lorsque les premiers grains fondent, placer le stylet pour connaître la température approximative [5].

Nettoyer le banc avec un coton imbibé d'alcool en partant de la zone chaude à la zone froide.

II.3. Caractérisation spectroscopique

Les spectroscopies sont des méthodes analytiques utilisées en chimie organique pour l'identification des molécules. L'énergie apportée par l'onde électromagnétique permet le passage de la molécule, d'un état stable à état excité. Lorsque l'énergie apportée correspond à l'énergie nécessaire au passage à l'état excité, la longueur d'onde est absorbée. Seules ces longueurs d'onde sont absorbées, les autres sont transmises ou ne sont pas retenues (quantification) [6].

De nombreuses spectroscopies s'inscrivent tout au long des gammes d'énergie que peut porter une onde électromagnétique.

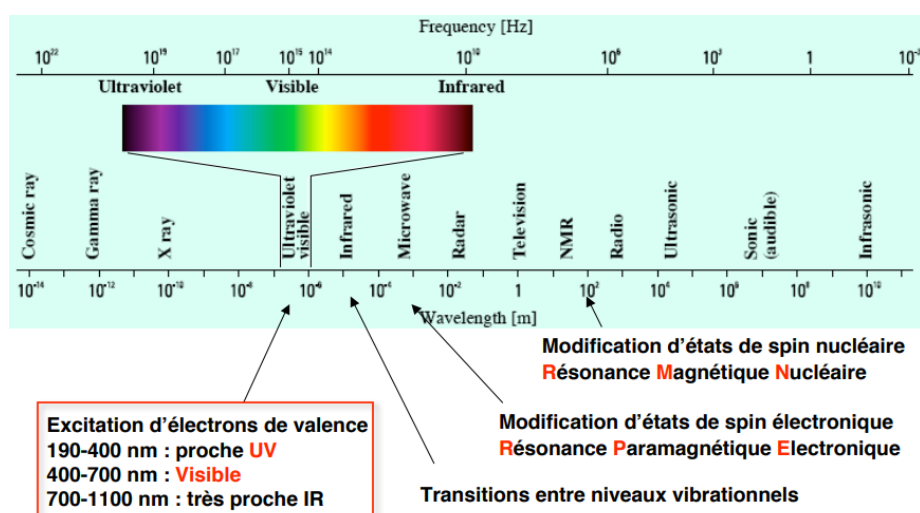


Figure II.1: Le spectre électromagnétique.

II.3.1. Spectrophotométrie UV-Visible

Principe : Type de spectroscopie optique qui mesure l'absorption de la lumière dans les régions du spectre correspondant aux rayonnements visible et ultraviolet.

Lorsqu'une molécule absorbe une partie d'énergie de la radiation électromagnétique, elle est automatiquement accompagnée d'une transition électronique d'un niveau fondamental à un niveau d'énergie supérieure.

Ces transitions électroniques, se produisant à l'échelle moléculaire, concernent les électrons de valences et plus spécifiquement des électrons π et des paires libres.

Dans la majeure partie des cas, les spectres UV-visibles sont continus et constitués de bandes larges qui correspondent à la superposition de transitions électroniques (fortement énergétiques), vibrationnelles (faiblement énergétiques) et de transitions rotationnelles (très faiblement énergétiques). Ces spectres présentent un ou plusieurs maximum(s) d'absorbance, auquel correspond une longueur d'onde notée λ_{\max} , qui sera, dans le cas des molécules organiques, plus ou moins caractéristique d'un certain motif de délocalisation des électrons.

Cela dit, les spectres UV-vis n'étant pas fins, de sorte que plusieurs molécules peuvent présenter le même spectre, ils ne servent en général pas à une identification des structures, mais se révèlent très pratiques au niveau des dosages [7].

Les transitions possibles: Les principales transitions autorisées sont représentés sur la figure (II. 2).

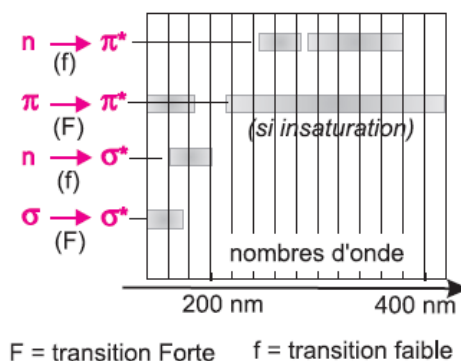


Figure II.2: Les diverses transition.

Le domaine UV-visible : Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm. Ce domaine spectral est divisé en trois plages de longueurs d'onde appelées *proche UV* (185-400 nm), *visible* (400-700 nm) et *très proche infrarouge* (700-1100 nm). La plupart des spectromètres vont de 185 à 900 nm. La limite inférieure des appareils dépend à la fois de la nature des matériaux optiques utilisés et de la présence ou non sur le trajet optique de l'air ambiant, sachant que le dioxygène et la vapeur d'eau absorbent de manière intense en dessous de 190 nm. Quelques instruments, à condition d'opérer sous vide, peuvent atteindre 150 nm avec des échantillons pris à l'état gazeux. C'est le domaine de l'*ultraviolet du vide* [7].

Loi de Beer-Lambert : La spectroscopie UV-Visible se réalise à l'aide d'un spectrophotomètre. Lorsque la cuve contenant la solution est placée dans un spectroscopie, elle reçoit un rayonnement d'intensité I_0 [6].

Une partie de cette lumière incidente notée est absorbée par le milieu et le reste, noté I , est transmis. L'intensité (I) du rayonnement issu de la cuve est donc inférieure à l'intensité du rayonnement initial (I_0). La fraction de la lumière incidente absorbée par une substance de concentration C contenue dans une cuve de longueur l est donnée par la loi de **Beer-Lambert**:

$$A = \log (I_0/I) = \epsilon l C \dots\dots\dots (II.2)$$

A : absorbance autrefois appelée densité optique DO (sans unité) ; elle représente la capacité d'une espèce chimique à absorber une lumière (comprise entre 0 et 2).

ϵ : est le coefficient d'extinction molaire (coefficient d'absorption molaire); c'est une caractéristique de la substance étudiée (ϵ est en $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$).

l : est la largeur (épaisseur) de cuve en cm.

C : est la concentration de la solution ($mol \cdot L^{-1}$).

II.3.2. Spectroscopie FT-IR

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) est une technique analytique efficace pour identifier rapidement la «famille chimique» d'une substance. Généralement, organique et composés polymériques (et dans une moindre mesure, les composés inorganiques) produisent un spectre IR «d'empreinte digitale», qui peut être comparé à la base de données de référence étendue d'EAG et la famille chimique ou l'identité réelle du composant inconnu peut être déterminée [8].

Principe : La spectroscopie infrarouge est une technique qui résulte de l'interaction rayonnement matière. En effet, lorsqu'on soumet une molécule à une radiation infrarouge, la structure moléculaire se met à vibrer et ceci a pour effet de modifier les distances interatomiques (vibration de valence ou d'élongation) et les angles de valence (vibration de déformation). Cette technique peut aussi nous renseigner sur les différents types de vibrations des liaisons dans un composé donné, comme elle permet aussi de déterminer certaines grandeurs caractéristiques telles que la constante de force et la longueur des liaisons interatomiques [9].

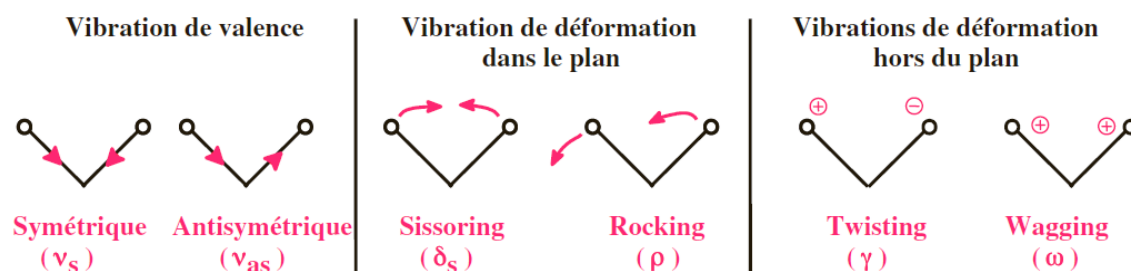


Figure II.3 : Différentes vibrations d'une molécule triatomique.

Loi de Hooke : On peut montrer que la de vibration entre deux atomes dépend de la force de la liaison qui les unit et de leur masse atomique respective (m_1 et m_2) selon la loi de Hooke:

$$\bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{K(m_x+m_y)}{m_x m_y}} \dots\dots\dots(\text{II.3})$$

Où :

$\bar{\nu}$: Fréquence de vibration (cm^{-1}); C : vitesse de la lumière (cm/sec).

K : constante de force de liaison (dyne cm^{-2}); m_x et m_y : masses (g) des atomes x et y.

Le domaine IR : En spectroscopie infrarouge, on effectue un balayage de fréquences (comprises entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1}) Dans un spectre IR, on peut distinguer deux régions :

La première du côté des fréquences élevées, comporte des bandes de vibration de valence notée ν . Dans cette région deux composés différents mais possédant les mêmes groupements fonctionnels auront à peu près le même spectre.

La seconde vers les faibles fréquences, comporte des bandes de vibration de déformation notée δ . Les vibrations de déformation des groupements fonctionnels et de la molécule entière, donnant un spectre différent d'un composé à un autre [10].

II.4. Les méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne

Le paramètre le plus souvent utilisé pour évaluer l'effet d'un antibiotique est la CMI. Elle correspond à la concentration minimale qui inhibe la croissance visible du germe en 24h. Parmi les méthodes applicables dans l'évaluation de l'activité antimicrobienne : la dilution en milieu liquide (croissance bactérienne appréciée par l'apparition d'un trouble) et la méthode de diffusion sur disque de cellulose [11].

II.4.1. Méthodes d'étude sur milieu solide (ou diffusion par disque)

La technique utilisée pour ce test est celle décrite par Marie et al. (1998). Il s'agit de la diffusion sur gélose (méthodes des disques). Elle permet de déterminer l'activité inhibitrice de la croissance bactérienne par la mesure du diamètre d'inhibition [12].

II.4.1.1. Revivification des souches bactériennes

La revivification des souches est une étape nécessaire avant leur utilisation car leur activité biologique est nulle. Donc, elle a pour but l'obtention d'une culture jeune et pure. Elle consiste à ensemercer en stries la surface de la gélose nutritive préalablement coulée et solidifiée dans les boîtes de Pétri quelques colonies des souches conservées à 4°C (milieu gélose nutritif pour les bactéries) [13].

Les boîtes de Pétri renfermant chacune une souche de bactérie sont incubées à 37°C pendant 24 h.

II.4.1.2. Repiquage des espèces bactériennes

Les différentes espèces bactériennes ont été repiquées par la méthode des stries, puis incubées à 37 °C afin d'obtenir des colonies isolées qui vont servir à la préparation de l'inoculum [14].

II.4.1.3. Préparation des disques

Des disques de 6 mm de diamètre sont découpés du papier Wattman et stérilisés dans 10 ml d'eau distillée dans un autoclave pendant 20 min à 120°C, après ils sont séchés dans l'étuve [13].

II.4.1.4. Préparation de l'inoculum

A partir de colonies jeunes de 18 à 24 h, on prélève des colonies bien séparées des espèces bactériennes concernées ont été prélevées à l'aide d'une anse de platine stérile une suspension bactérienne est réalisée dans l'eau distillée stérile pour chaque souche. La turbidité de cette suspension est ajustée à 0,5 Mc Farland ou bien doit être équivalente à une D.O de 0.08 à 0.1 lue à 625 nm [14].

II.4.1.5. Préparation des milieux de culture avec des suspensions bactériennes

Cette étape consiste à liquéfier le milieu de culture Mueller-Hilton dans un bain marie, puis, on coule aseptiquement les milieux en surfusion dans des boîtes de Pétri à raison de 15 ml par boîte [13].

On réalise l'ensemencement par la méthode de Kirby-Bauer, par écouvillonnage.

- Plonger un écouvillon stérile dans la suspension bactérienne et laisser s'imbiber.
- Le sortir du tube en l'essorant doucement sur la paroi.
- Ensemencer la boîte de Mueller-Hinton, en frottant l'écouvillon sur sa surface et en tournant la boîte 3 fois de 60°C afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum.
- Laisser sécher les boîtes pendant 15 à 20 minutes.

II.4.1.6. Dépôt de disques

Une fois le milieu de culture qui contient les suspensions microbiennes est solidifié, on prélève aseptiquement à l'aide d'une pince stérile un disque stérile et on l'imbibe avec 20 µl de produit à tester, puis on le dépose sur la gélose préalablement préparée [13].

II.2.4.7. Incubation et lecture

L'incubation des boites se fait dans l'étuve à 37°C pendant 24h. La lecture des résultats s'est faite 24 heures après l'incubation par la mesure des diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'une règle en (mm).

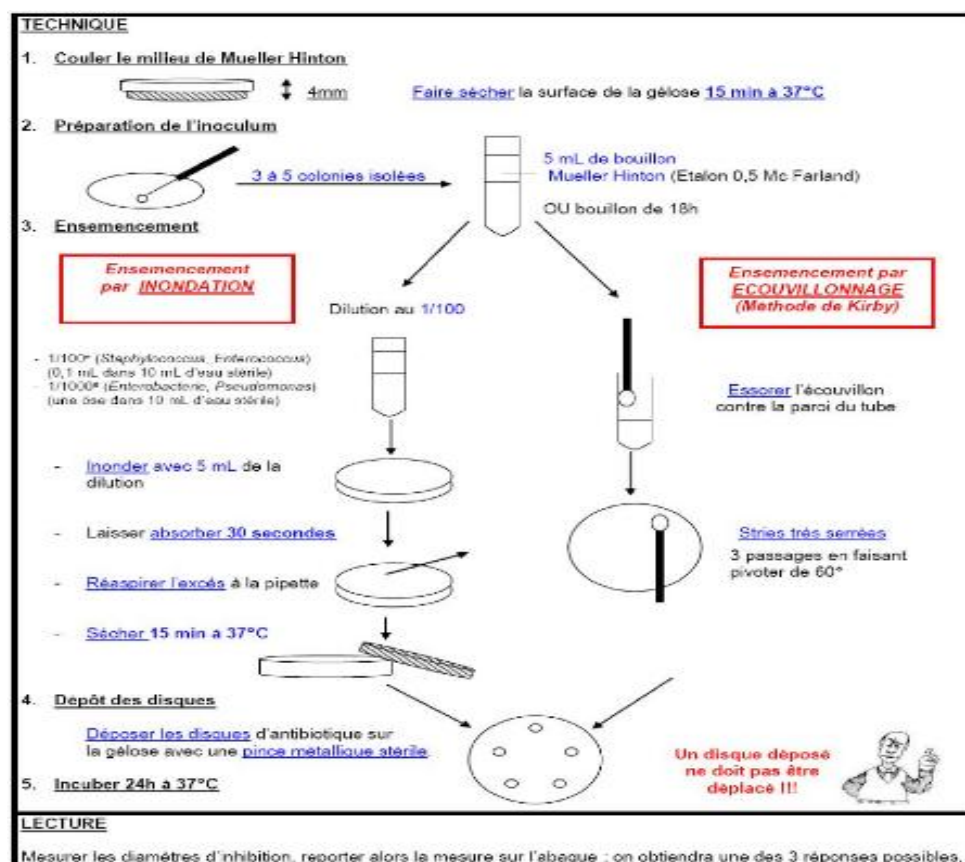


Figure II.4 : Méthode l'évaluation des propriétés antibactériennes diffusion par disque.

II.5. Calculs de chimie quantiques

Le calcul de chimie quantique (chimie théorique) est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique. Ainsi, les théoriciens chimiste appliquent aujourd'hui ces méthodes pour savoir comment réaliser de meilleures piles à combustible, comment trouver de meilleurs catalyseurs, de meilleurs médicaments, de meilleures séparations chimiques ou encore comment réaliser de meilleurs composants de nanoélectronique.

L'utilisation de ces méthodes est très importante pour l'étude de la corrélation entre activité biologique et la structure moléculaire, d'ailleurs plusieurs publications ont intégré ces approches théoriques.

II.5.1. Théorie de la fonctionnelle de la densité (de l'anglais : *Density Functional Theory*) "DFT"

Les premières bases de la DFT ont été données en 1964 par Hohenberg et Kohn [14], qui ont démontré la possibilité de calculer les propriétés d'un système à l'aide de la densité électronique. Ensuite, Kohn et Sham [15] ont rendu possible les applications de la DFT en chimie quantique. De nos jours, la DFT est la méthode de calcul de propriétés chimiques la plus utilisée en chimie théorique. Elle présente l'avantage d'être simple à mettre en œuvre, d'être prédictive sur l'ensemble des matériaux et enfin d'être utilisable sur des systèmes de très grandes tailles. Cette utilisation intensive de la DFT est allée de pair ces dernières années avec la construction de machines [16].

Les paramètres de chimie quantique des composés peuvent être calculés en utilisant les équations suivantes [17]:

$$\text{Energy gap: } \Delta E_{GAP} = E_{HOMO} - E_{LUMO} \dots\dots\dots (\text{II. 4})$$

$$\text{Energie d'ionisation: } I = -E_{HOMO} \dots\dots\dots (\text{II. 5})$$

$$\text{Affinité électronique: } A = -E_{LUMO} \dots\dots\dots (\text{II. 6})$$

$$\text{Electronégativité: } \chi = (I + A)/2 \dots\dots\dots (\text{II. 7})$$

$$\text{Potentiel chimique: } \mu = -\chi \dots\dots\dots (\text{II. 8})$$

$$\text{Dureté moléculaire: } \eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO})/2 \dots\dots\dots (\text{II. 9})$$

$$\text{Douceur moléculaire: } S = 1/\eta \dots\dots\dots (\text{II.10})$$

$$\text{Indice d'électrophilie: } \omega = \mu^2/2\eta \dots\dots\dots (\text{II.11})$$

Ces paramètres sont très importants pour comprendre les activités chimiques et biologiques des composés synthétisés.

Références bibliographies

- [1] Anne-Sophie Bernard ; Sylvain Clède ; Matthieu Emond ; Hélène Monin-Soyer ; Jérôme Quérard (Techniques expérimentales en CHIMIE) © Dunod, Paris, 2012 Fiche n°20.
- [2] G. Burgot, J.L.Burgot, Méthode instrumentale d'analyses chimiques et applications, 2002.
- [3] W.B. Jensen, The oesper collections in the history of chemistry .in abstracts of the american chemical society. Amer chemical SOC 1155 16 TH ST,NW,Washington ,DC 20036 USA,2002
- [4] Encyclopédie Universalise, Chimie analytique (2004).
- [5] <https://www.lachimie.fr/materiel/point-fusion.php>, le 20 juin 2021.
- [6] M. Chavanne, A. Jullien, E. Flamand, Chimie organique expérimentale. Beaudoi, 2^{ème} edit, 1998.
- [7] R.M. Silverstein, G.C. Basler, T.C. Morill, Identification spectrométrique de composés organique, Paris Bruxelles, 1998.
- [8] spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) URL : <https://eag.com/fr/techniques/spectroscopy/fourier-transform-infrared-spectroscopy-ftir/>. le 22 juin 2021.
- [9] S. Ben Hmouda., Synthèse et caractérisation d'un radiotracer cérébral, mémoire de master, université 7 novembre, CARTHAGE, 2010.
- [10] H. Ait Baziz, A. Chemali Aicha, Evaluation de l'activité antioxydante et de l'activité antimicrobienne de l'extrait méthanolique d'une plante médicinale locale, Mémoire de master, université A. MIRA-Bejaia 2017.
- [11] Kh. Rahmouni, Activité antimicrobienne des extraits de datte des trois variétés de palmier dattier *Phoenix dactylifera* L. de la région de Boussaâda, Mémoire Master Académique, université Mohamed Boudiaf - M'SILA 2019.
- [12] M. Rebouh, S. Belkhirat, Evaluation de l'activité antibactérienne et le pouvoir cicatrisant d'une Asclepiadaceae, mémoire de master, université Mohamed Bougara-Boumerdes, 2016.
- [13] N. Zeghad, Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne, Mémoire Master, Université Mentouri constantine, 2009.

- [14] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous electron gas, Phys. Rev. B. 136 (1964) B864-B871.
- [15] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent equations including exchange and correlation effects, Phys. Rev. A. 140 (1965) A1133-A1138.
- [16] C. Pisani, R. Dovesi, C. Roetti, Hartree-Fock ab-initio treatment of crystalline systems, Springer-Verlag, 1986.
- [17] N. Chafai, S. Chafaa, K. Benbouguerra, D. Daoud, A. Hellal , M. Mehri , Synthesis, characterization and the inhibition activity of a new α -aminophosphonic derivative on the corrosion of XC48 carbon steel in 0.5 M ; H₂SO₄: Experimental and theoretical studies , J. Taiwan Inst. Chem. Eng. 70 (2017) 331–344.

Partie II : Partie expérimental

A. Réactifs et solvants utilisés

Les données principales des réactifs et des solvants utilisés dans ce travail sont regroupées dans les tableaux II.1 et II.2:

Tableau II.1 : Données principales des réactifs utilisés pour la synthèse.

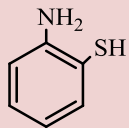
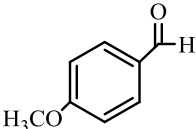
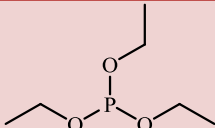
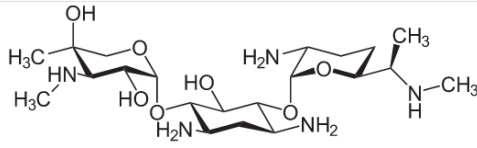
Réactifs	Formule	Masse molaire g/mole	Densité g/cm ³	Pureté %	La marque
2-Aminothiophenol		125,19	1.200	99%	Fluka
4-méthoxybenzaldéhyde		136,15	1,119	98%	Fluka
Triéthyl phosphite		166,16	0.969	99%	Fluka
Sulfate de magnésium	MgSO ₄	120,366	/	/	/

Tableau II.2 : Propriétés physiques principales des solvants utilisés.

solvant	Formule brute	Masse molaire g/mole	Pureté %	T d'ébullition (°C)
Eau	H ₂ O	18	/	100
Ethanol (EtOH)	C ₂ H ₅ OH	46,07	99.5	78,37
Dichlorométhane (DCM)	CH ₂ Cl ₂	84,93	1.325	99,5
Acétate d'éthyle	C ₄ H ₈ O ₂	88.11	99.4	77
n-hexane	C ₆ H ₁₄	86,18	95	69
Diméthylsulfoxyde (DMSO)	C ₂ H ₆ OS	78.13	189	189

Matériels et les produits utilisés dans le test d'activité antibactérienne: Disques blancs stériles non imprégnés de 6 mm de diamètre, Boite de pétrie, Pince stérile ; Micropipettes, eau physiologique.

<p>La gentamicine (GNTM) : $C_{21}H_{43}N_5O_7$</p> <p>La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides (aminoglycosides).</p>	
<p>Mueller-Hinton</p> <p>La gélose Mueller-Hinton : est un milieu nutritif.</p>	<p>Le nom Mueller-Hinton vient de leurs codécouvreurs : le microbiologiste John Howard Mueller et le docteur vétérinaire Jane Hinton .</p>

B. Les appareille utilisées

- ✚ La prise du point de fusion des produits obtenus s'est faite par un banc de KOFLER.

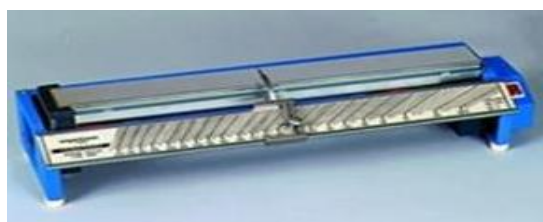


Figure II.1 : Banc KOFLER.

- ✚ Les spectres d'absorption UV-Vis des produits ont été enregistrés avec un spectrophotomètre JASCO V-650, en utilisant des cellules en quartz de 1 cm de largeur.



Figure II.2 : Appareille spectrophotomètre.

✚ Les spectres FT-IR des produits de départ et des produits synthétisés ont été enregistrés sur un spectromètre IR JASCO-4200 avec l'attachement de réflectance diffuse (ATR) à une résolution de 4 cm^{-1} . Les transmissions reportées sont exprimées en nombre d'onde (cm^{-1}).


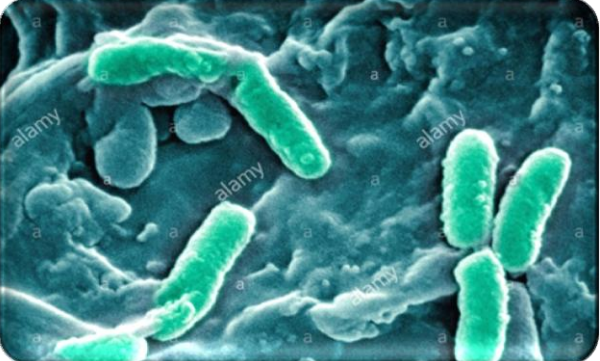


Figure II.3 : FT/IR-4200 Fourier Transform Infrared Spectrometer.

C. Souches bactériennes.

Les quatre souches bactériennes choisies au cours de cette étude ont été fournies par l'ATCC (American Type Culture Collection).

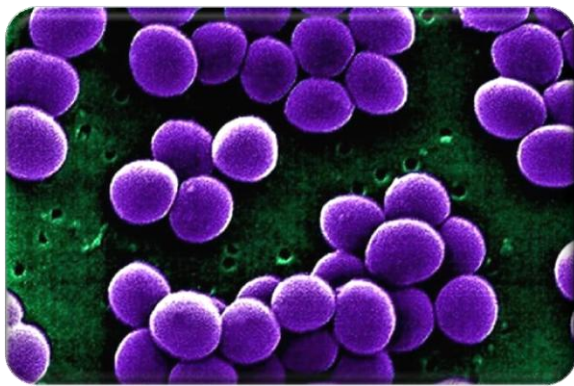
Tableau II.3: Liste des souches microbiennes testées.

Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa
	
<p>Description et pathogénéicité : Escherichia coli (E.c), est une bactérie intestinale (Gram négatif) des Mammifères, très commune chez l'être humain. Découverte en 1885 par Theodor Escherich, dans des selles de chèvres. En effet, elle compose environ 80 % de notre flore intestinale aérobie [1]. De simple bactérie commensale, Escherichia coli peut aussi devenir un agent pathogène responsable de différents types d'infections : infections urinaires,</p>	<p>Description et pathogénéicité : P.a est un bacille à Gram négatif ubiquitaire, il mesure de 1 à 5 μm de long et de 0,5 à 1 μm de large. la température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°C. La morphologie de P.a, est facilement distinctive grâce à la production de la pyocyanine, un pigment bleu-vert diffusible dans le milieu extracellulaire [3]. Elle peut, dans certaines conditions, être pathogène. Très</p>

diarrhées, cholécystites. Il peut aussi être impliqué dans des infections nosocomiales [2].

résistante, elle est avec d'autres bactéries à gram négatif de plus en plus souvent responsable d'infections nosocomiales. C'est l'une des bactéries les plus difficiles à traiter cliniquement. Le taux de mortalité atteint 50 % chez les patients vulnérables (immunodéprimés) [1].

Staphylococcus aureus



Bacillus subtilis



Description et pathogénéicité :

Staphylococcus (**S.a**) (Louis Pasteur, 1880) est un genre de coques, gram positifs, coagulase positive pour Staphylococcus aureus, négatif pour les autres. Responsable de nombreuses infections humaines et animales [4]. Staphylococcus aureus est très fréquent à l'état commensal et pathogène. Il est également très présent au niveau des fosses nasales et des mains, être responsable d'infections cutanées et de certaines infections ORL : angines, otites, sinusites... il est impliqué dans les infections nosocomiales, pouvant être graves. Il se transmet par les mains ou par voie oro-pharyngée, il peut être retrouvé sur la literie, dans le matériel médical à l'hôpital, ce qui amplifie les phénomènes de transmission [1].

Description et pathogénéicité :

Bacille (**B.s**) à Gram positif, gros, droit, mobile par des cils péritriches, capsulé, en forme de bâtonnets de 2µm de diamètre et dont la longueur peut atteindre 7µm, formant des spores ellipsoïdales ou cylindriques en position centrale, paracentrale ou subterminales dans le corps bactérien [5] Malgré le fait qu'il s'agisse d'une bactérie à faible potentiel pathogène, elle peut donner lieu à de redoutables infections dans certains cas ou encore être à l'origine d'une intoxication alimentaire [6].

D. Logiciels utilisés pour l'étude théorique

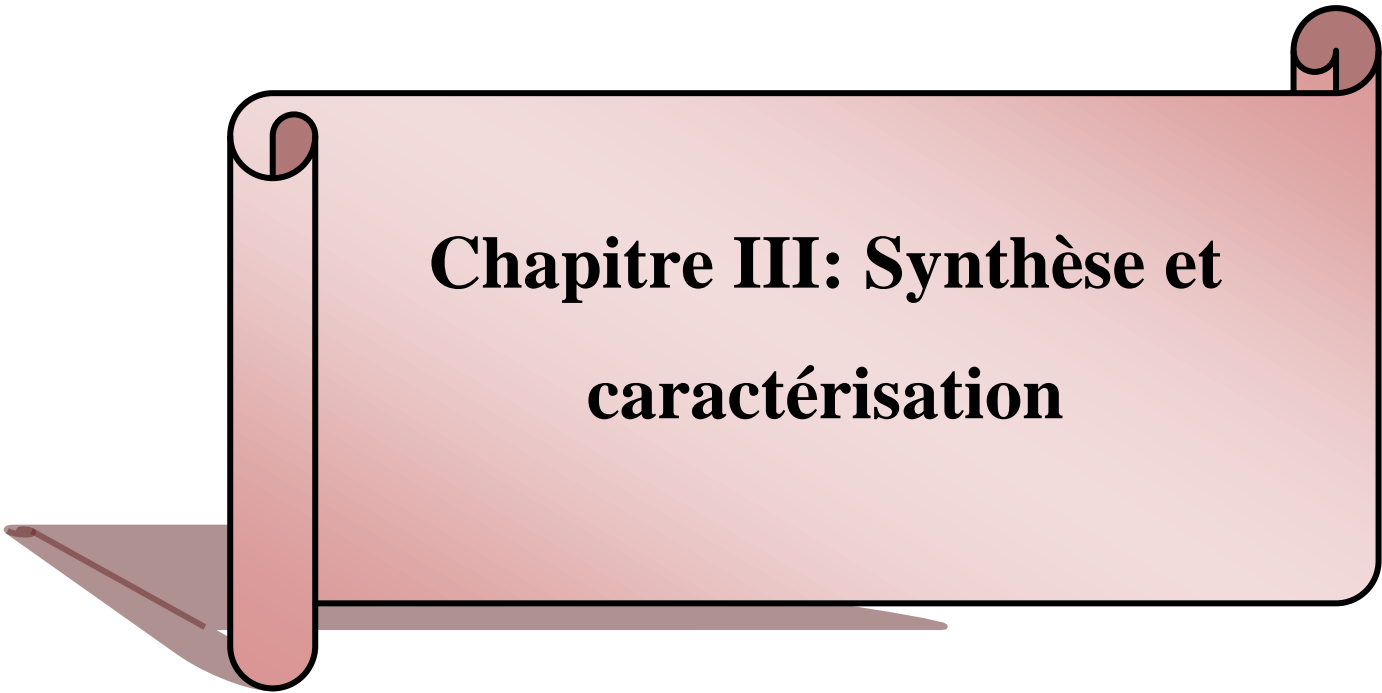
Les calculs de chimie quantique ont été réalisés en utilisant le programme GAUSSIAN 09W [7]. Les structures géométriques des molécules étudiées sont obtenues par une optimisation globale caractérisée par un calcul des fréquences de vibration en utilisant la méthode DFT (Théorie de la fonctionnelle de densité) au niveau B3LYP (Becke-3-paramètres-Lee-Yang Parr) avec la base 6-31G (d,p) [8,9]. Les résultats obtenus ont été visualisés à l'aide du programme GausView 05.



Figure II.4 : Les programmes utilisés.

Références bibliographies

- [1] JP. Flandrois. Bactériologie Médicale. Coll Azay. Puf. 2000.
- [2] M.REBOUH ; SBELKHIRAT, Evaluation de l'activité antibactérienne et le pouvoir cicatrisant d'une Asclepiadaceae, Mémoire ,Université m'hamed bougara –boumerdes 2015/2016
- [3] M. Kamal Elmeskini Université Mohammed V souissi faculte de medecine et de pharmacie -RABAT Etude épidémiologique des infections à Pseudomonas aeruginosa Né le : 29 Mars 1978 à Abujaad.
- [4] <http://www.bacteriologie.wikibis.com/staphylococcus.php>. le 27 juin 2021.
- [5] L.HAMLAOUI; H.DEHOUM, et K.CHEBABHI, Contribution à l'étude de la lutte biologique des champignons phytopathogènes par l'utilisation de Bacillus sp. Memoire Université Mohamed Boudiaf – M'SILA 2005 / 2006
- [6] Mlle. Soraya bouhairi, Bacillus subtilis : Caractères et applications, thèse, Université Mohammed V –Rabat2011 Oued Zem.
- [7] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [8] R. Dennington, T.A. Keith, J.M. Millam, GaussView 5.0.8, Shawnee Mission, KS: Semichem Inc., 2009.
- [9] R.G. Parr, W. Yang, Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, New York, 1989.



**Chapitre III: Synthèse et
caractérisation**

Ce chapitre consiste en la synthèse de deux molécules : L'une est un ester α -aminophosphonate diéthyl[(4-méthoxyphenyl)(2-sulfanylanilino)méthyl]phosphonate et l'autre est une imine 2-[(4-méthoxyphenyl)méthylidène]aminobenzène-1-thiol, après la synthèse de nos molécules, nous avons déterminé leurs propriétés physicochimiques suivantes :

- Détermination de solubilité.
- Détermination du point de fusion.
- Caractérisation des produits par l'UV-visible et l'infrarouge.

III.1. Montage utilisé pour la synthèse et la séparation

On utilise un montage de chauffage à reflux, qu'est constitué des éléments suivants:

- ✓ Un chauffe-ballon.
- ✓ Un réfrigérant serpentant.
- ✓ Un ballon de 50 ml et un barreau magnétique.



Figure III.1 : montage à reflux.



Figure III. 2 : Rotavapeur.

III.2. Synthèse des molécules ciblées

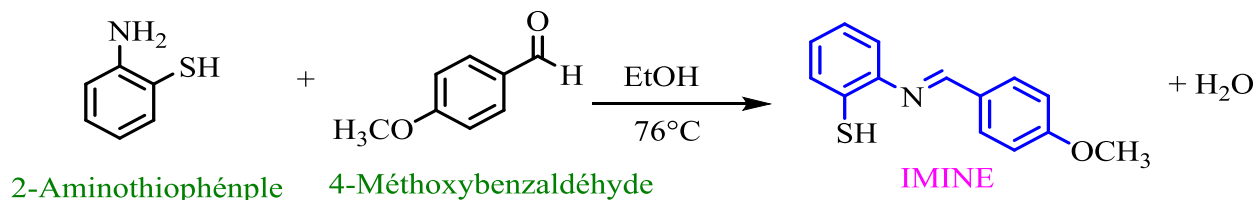
III.2.1. Synthèse de base de Schiff (Imine)

Mode opératoire : Pour préparer l'imine 2-((4-méthoxybenzylidène)amino)benzenthiole; On prend des quantités équimolaires (10^{-2} mol) de l'amine 2-aminothiophénol et de l'aldéhyde 4-méthoxybenzaldéhyde.

Introduit dans un ballon les deux réactifs, et ajouté quelque millilitre d'éthanol comme solvant. Puis on a mis le tout dans le montage à reflux sous agitation pendant 4 heures à une

température de 76 C°. Le mélange réactionnel est refroidi dans un bain de glace. On obtient un précipité jaune qui se filtre sur un entonnoir de Buchner et laver avec éthanol froid, le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

L'évolution de la réaction est suivie par la CCM dans un système d'élution n hexane /acétate d'éthyle (1/4). La séquence réactionnelle est présentée par la figure III.3.



Imine après séchage

Figure III.3: Synthèse de l'imine 2-((4-méthoxybenzylidène)amino)benzenethiol.

Mécanisme réactionnel : Cette réaction se déroule en deux étapes essentielles, la première est une addition nucléophile sur le carbonyle de l'aldéhyde 4-méthoxybenzaldéhyde, puis la transposition d'un hydrogène à partir de l'azote pour former un amino-alcool peu stable, la seconde est une déshydratation de l' amino-alcool pour former une imine (la fonction principale de base de Schiff) [1] (figure III.4).

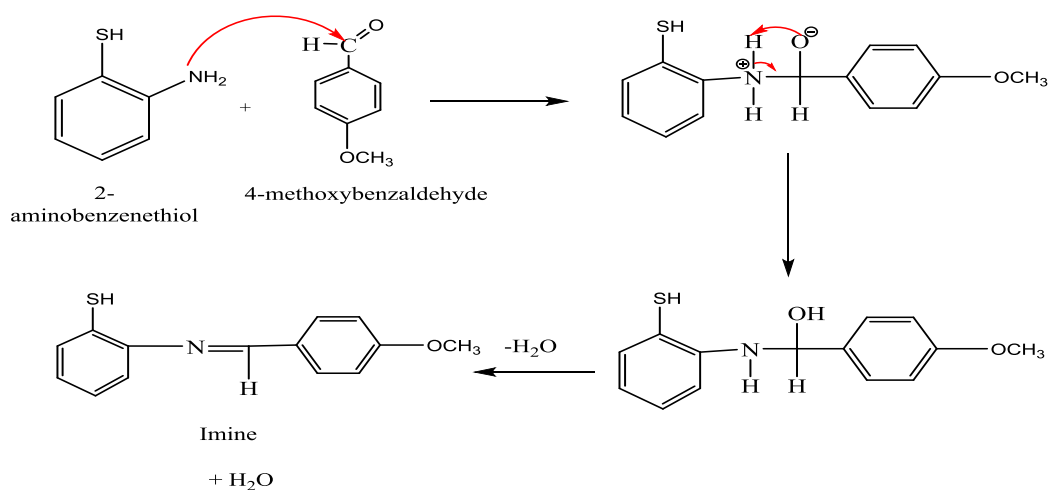


Figure III. 4 : Mécanisme réactionnel de formation de l'imine.

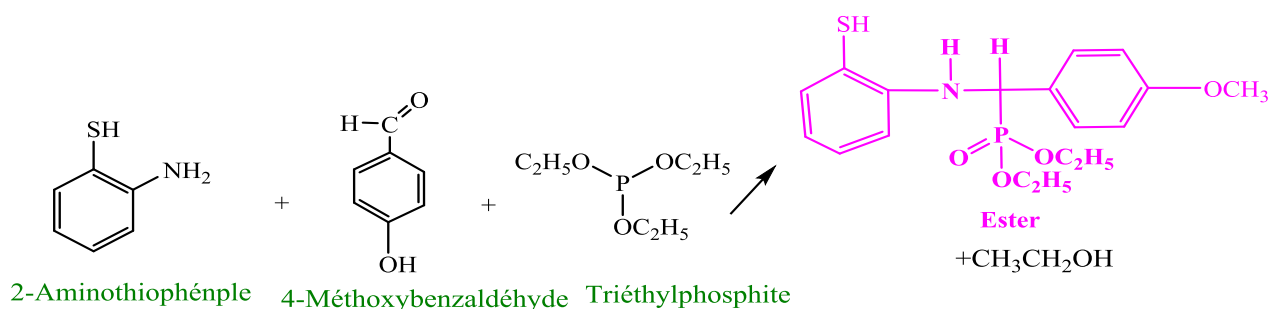
III.2.2. Synthèse de l'ester diéthyl (((2-mercaptophényl)amino)(4-méthoxyphényl) méthyl) phosphonate.

Parmi les méthodes les plus intéressantes, on a choisi la méthode de Kabachnik-Fields [2-3]. C'est une méthode de synthèse des α -aminophosphonates, par condensation d'un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone), une amine aliphatique ou aromatique et triéthylphosphite.

Mode opératoire : Introduit dans un ballon un mélange des quantités équimolaire 10^{-3} mol de l'amine (2-aminothiophenol), l'aldéhyde (4-méthoxybenzaldéhyde) et de triéthyl phosphite. Le mélange réactionnel est mis sous agitation magnétique à température ambiante.

La réaction est suivie par CCM pour confirmer la fin de la réaction, l'acétate d'éthyle/n-hexane (1/4 V/V) est utilisé comme éluant.

On arrête la synthèse selon la CCM, ensuite on fait une extraction par le dichlorométhane, cette dernière est éliminée par évaporation sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. À la fin, le composé obtenu est recristallisé par éthanol.



Ester après séchage

Figure III.5: Synthèse de l'ester diéthyl (((2-mercaptophényl)amino)(4-méthoxyphényl)méthyl) phosphonate.

Mécanisme réactionnel : Pour bien comprendre la réaction est la formation du ester, un mécanisme proposé pour illustré les étapes de la réaction de Kabachnick.

La figure III.6 montre que la 1^{er} étape est la formation de l'imine qui se caractérise par la liaison (C=N), ensuite l'attaque du groupement phosphite et libération d'une molécule d'éthanol pour donner à l'afin l'ester α -aminophosphonate.

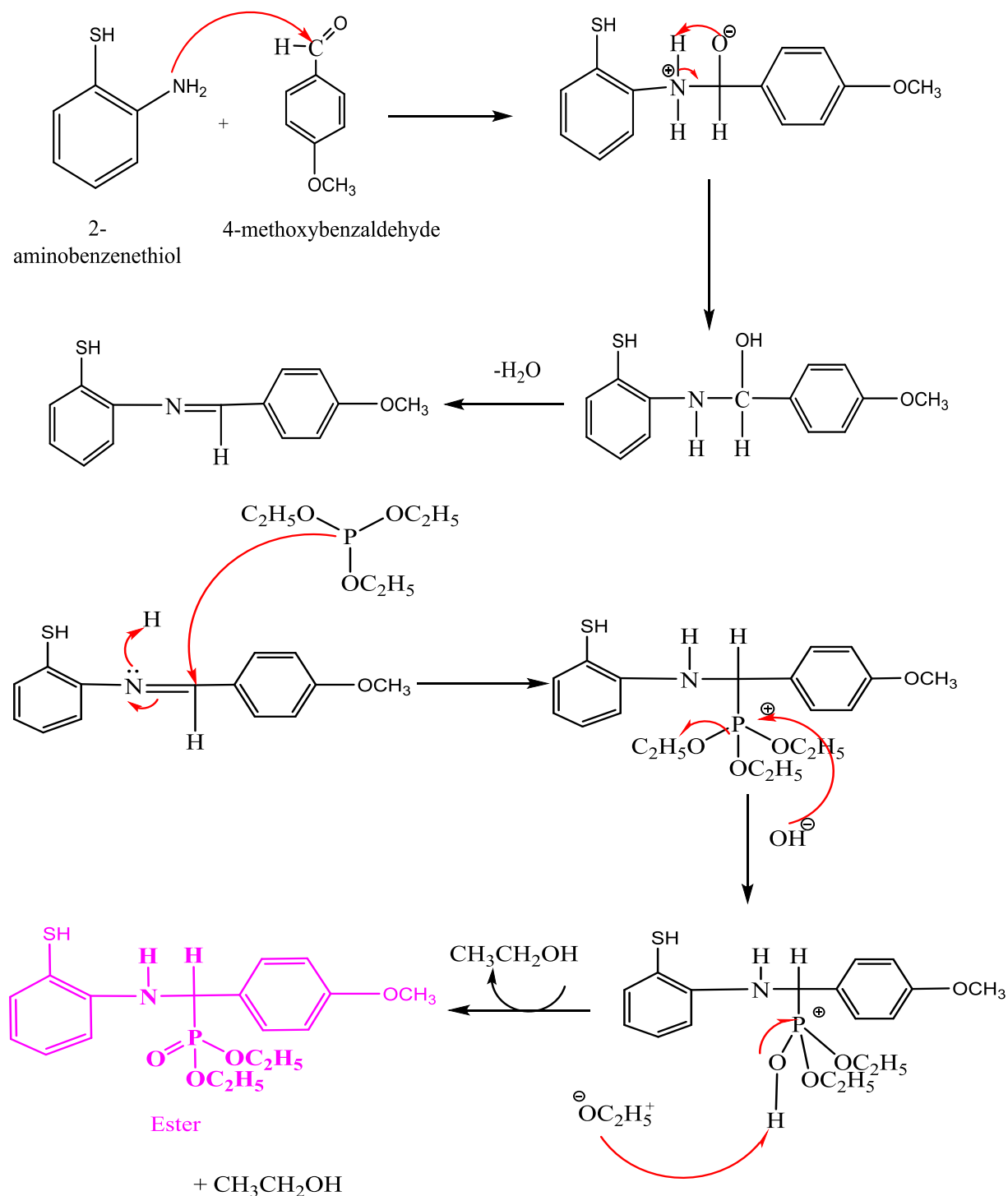


Figure III. 6 : Mécanisme réactionnel proposé pour la formation de l'ester [4,5]

III.3. Caractérisation des produits synthétisés

Les molécules synthétisées au cours de ce travail ont été caractérisé par les différentes techniques d'analyse physico-chimique et spectrales.

III.3.1. Aspect et couleur

Selon le développement de la réaction on remarque un changement d'état et de couleur des produits. Nous remarquons que l'aspect de tous les produits de départ est à l'état liquide par contre les produits obtenus sont à l'état solide.

Tableau III.1 : Aspects et couleur des différents produits.

Produits	Aspects	Couleur
2-aminothiophenol	Liquide	Jaune
4-méthoxybenzaldéhyde	Liquide	Transparent
Triéthylphosphite	Liquide	Transparent
IMINE	Solide	Blanc
ESTER	Solide	Jaune

III.3.2. Rendements

Les rendements des réactions sont calculés par l'équation suivante :

$$R(\%) = \frac{\text{Masse expérimentale}}{\text{Masse théorique}} \times 100 \dots \dots \dots (III.1).$$

Tableau III.2 : Le rendement des produits synthétisé.

Les produits	Le rendement
IMINE	78 %
ESTER	85 %

III.3.3. Solubilité

Le test de solubilité est primordial avant et après chaque synthèse, avant la synthèse on doit tester la solubilité du produit de départ pour choisir son éluant en chromatographie et après la synthèse on doit connaître la solubilité de nos produits synthétisés afin de les caractérisés.

Tableau III. 3 : Solubilité des produits synthétisés dans des différents solvants.

Solvant	2-aminothiophenol	IMINE	ESTER
<i>Eaux</i>	IS	IS	IS
<i>Méthanol</i>	S	PS	PS
<i>Ethanol</i>	S	PS	PS
<i>Acétate d'éthyle</i>	S	S	S
<i>Dichlorométhane</i>	S	S	S
<i>Toluène</i>	S	S	S
<i>n-Hexane</i>	IS	PS	PS
<i>DMSO</i>	S	S	S

(TS : Très soluble ; S : Soluble ; PS : Peu soluble ; IS : Insoluble).

III.3.4. Analyse par chromatographie sur couche mince CCM

La pureté des produits synthétisés a été confirmée par chromatographie sur couche mince en utilisant des plaques CCM (Silice déposée sur plaque d'aluminium Alufolien, gel de silice 60 F-254 Merck). L'éluant utilisé pour cette étude est l'acétate d'éthyle/n-hexane (1/4, V/V). Après la révélation des taches à l'aide d'une lampe UV à (254 nm, 365nm ; 230 V/ 50 Hz) on obtient les chromatogrammes suivantes (figure III.7).

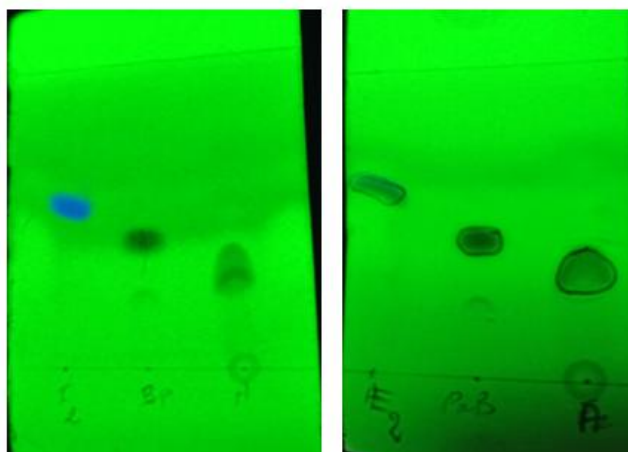


Figure III.7: Résultats d'analyse par CCM (A: amine, B : l'aldéhyde, I: imine, E : ester).

D'après les résultats sur la Figure III.7 on observe l'apparition d'une nouvelle tache qui confirme l'obtention des nouveaux produits.

Le tableau III.4 rassemble les R_f des réactifs et des composés de synthèses calculé selon l'équation (II.1).

Tableau III.4 : Valeurs des rapports frontaux des composés synthétisés.

Les réactifs	Rapport frontal	composé de synthèse	Rapport frontal
2-aminothiophénol	0.32	IMINE	0.525
4-méthoxybenzaldéhyde	0.42	ESTER	0.625

D'après les résultats sur le tableau ci-dessus, on note que 2-aminothiophénol a le rapport frontal le plus faible donc il est le plus polaire.

Alors que les molécules peu polaires (imine et ester) ont des valeurs de R_f les plus grands.

III.3.5. Point de fusion

Les Points de fusion des produits testés, déterminés par le banc Kofler sont représentés dans le tableau III.5:

Tableau III.5 : Points de fusion des produits synthétisée.

Composé	Point de fusion (°C)
IMINE	114
ESTER	112

III.3.6. Caractérisation spectroscopique

Dans le but de confirmer l'obtention des produits visés par la synthèse exploités dans ce travail, on a appliqué les méthodes spectroscopique UV-Vis et la IR pour la mise en évidence des propriétés spectrales de différents composés.

III.3.6.1. Caractérisation des produits synthétisés par la spectrophotométrie UV-Vis

Les spectres UV-Vis identifiants les bandes d'absorption caractéristiques des produits synthétisés et celles des produits de départ sont réalisés sur des solutions méthanolique de concentration égale 10^{-5} mol/l dans le domaine allant de 200 nm à 800 nm. Les spectres obtenus sont présentés par les figures III.8 et III.9.

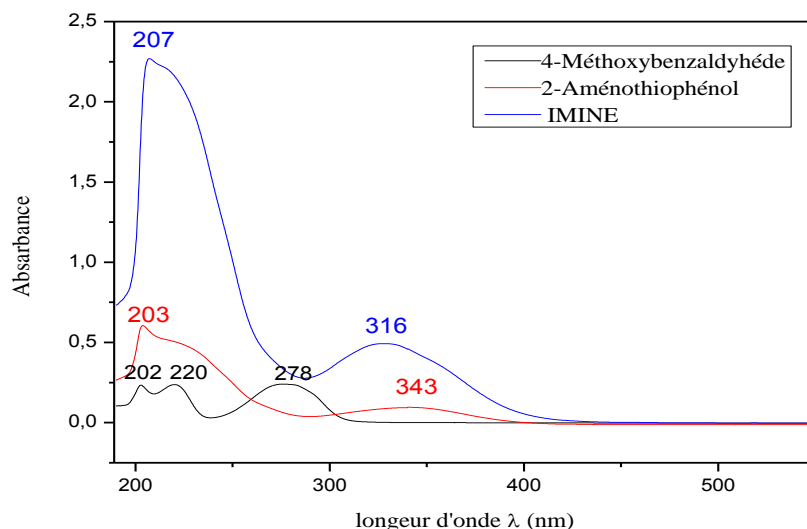


Figure III.8: Spectres UV-Vis du 2-aminothiophénol, 4-méthoxybenzaldéhyde, et de l'IMINE en milieu méthanol 10^{-5} mol/l.

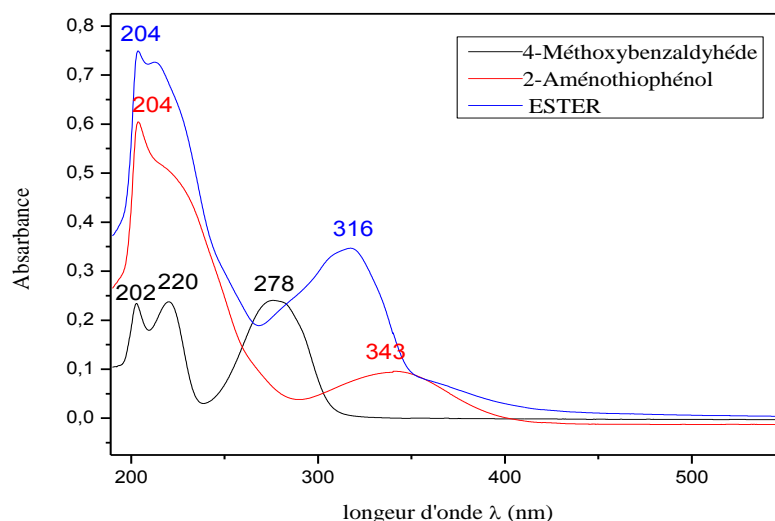


Figure III.9 : Spectres UV-Vis du 2-aminothiophénol, 4-méthoxybenzaldéhyde, et de l'ESTER en milieu méthanol 10^{-5} mol/l.

L'interprétation des spectres des figures (III.8 et III.9) montre que :

- ✚ Les spectres enregistrés dans la région du visible $[400-700\text{cm}^{-1}]$ montrent que ces composés sont transparents et ne présentent aucune absorption.
- ✚ L'enregistrement des spectres de 2-aminothiophénol est caractérisé par deux bandes d'absorption bien définies dans le domaine UV, une bande très intense à $\lambda_{\text{max}} = 204 \text{ nm}$ et une bande d'intensité moyenne à $\lambda_{\text{max}} = 341 \text{ nm}$.
- ✚ L'enregistrement des spectres de 4-méthoxybenzaldéhyde est caractérisé par trois bandes d'absorption bien définies située à $\lambda_{\text{max}} = 202 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}} = 220$ et $\lambda_{\text{max}} = 275 \text{ nm}$.

✚ L'IMINE est caractérisé par deux bandes d'absorption, une bande très intense située à $\lambda_{\max} = 207 \text{ nm}$ et une bande d'intensité moyenne à $\lambda_{\max} = 329 \text{ nm}$.

✚ Le spectre UV-Vis caractéristique du composé ESTER présente une bande d'absorption située à $\lambda_{\max} = 204 \text{ nm}$ et $\lambda_{\max} = 316 \text{ nm}$.

L'apparition de ces bandes dans la région UV peut être attribuée aux transitions $n \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$, en raison d'une conjugaison dans un système insaturé ou lié à la présence des hétéroatomes (O, N) [6].

Selon les résultats des spectres dans les deux figure III.8 et III.9 on observe : La disparition de la deuxième bande d'absorption caractéristique de la molécule de départ 4-méthoxybenzaldéhyde sur les deux produit synthétisé.

À travers les résultats qu'on a tirés à partir des spectres on peut confirmer l'obtention des nouveaux produits.

Les spectres UV-Vis sont le plus souvent utilisés en analyse quantitative par application de la loi de *Beer Lambert* selon l'équation II.3, ce qui permet de déterminer le coefficient d'absorption molaire ϵ de chaque produit. Les valeurs des longueurs d'onde et les coefficients d'absorptions molaires sont représentés dans le tableau III.6.

Tableau III.6: Résultats des spectres d'absorption électroniques des produits de départ et des ESTER à 10^{-5} M .

Composés	λ_{\max} (nm)	Absorbance	ϵ ($\text{mol.l}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
2-aminothiophénol	$\lambda_{\max 1} = 204$	A= 0.602	$\epsilon_1 = 60200$
	$\lambda_{\max 2} = 341$	A= 0.095	$\epsilon_2 = 9500$
4-méthoxybenzaldéhyde	$\lambda_{\max 1} = 202$	A= 0.233	$\epsilon_1 = 23300$
	$\lambda_{\max 2} = 220$	A= 0.237	$\epsilon_2 = 23700$
	$\lambda_{\max 3} = 275$	A= 0.240	$\epsilon_3 = 24000$
IMINE	$\lambda_{\max 1} = 207$	A= 0.324	$\epsilon_1 = 32400$
	$\lambda_{\max 2} = 229$	A= 0.246	$\epsilon_2 = 24600$
ESTER	$\lambda_{\max 1} = 204$	A= 0.748	$\epsilon_1 = 74800$
	$\lambda_{\max 3} = 318$	A= 0.346	$\epsilon_3 = 34600$

III.3.6.2. Spectroscopie infrarouge IR

Les produits synthétisés ont été analysés par la spectroscopie IR et comparés avec les réactifs utilisés, les résultats obtenus sont présentés par les figures (III.10, 11, 12, 13) :

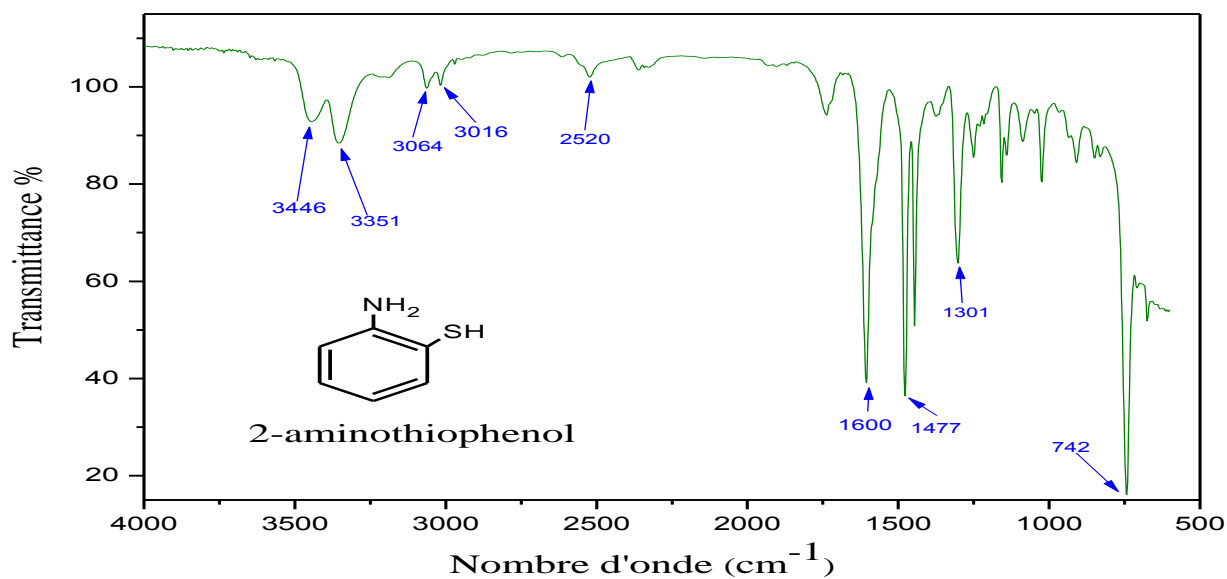


Figure III. 10 : Spectre IR de 2-aminothiophénol.

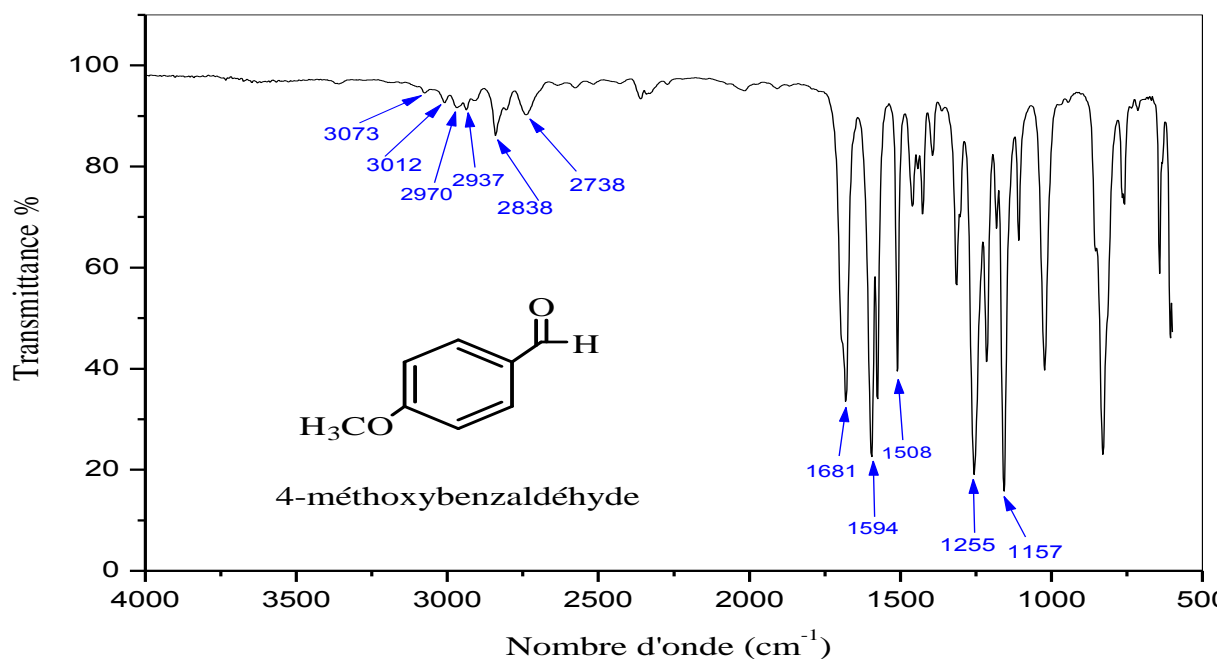


Figure III.11 : Spectre IR de 4-méthoxybenzaldéhyde.

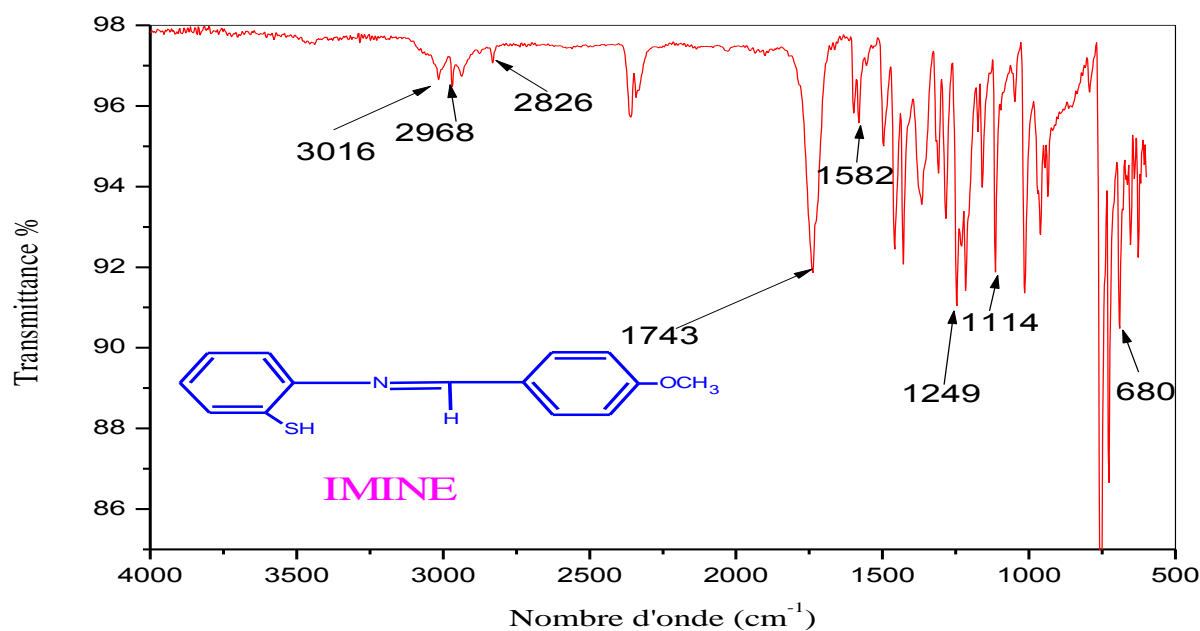


Figure III.12 : Spectre IR d'IMINE.

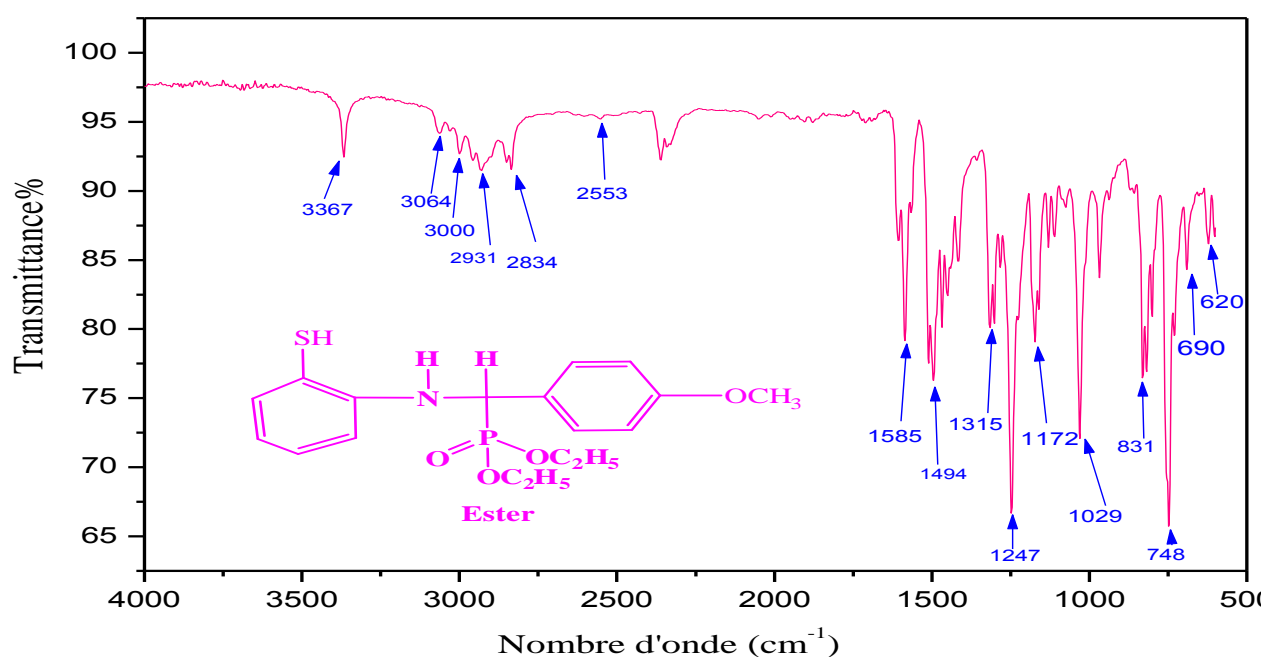


Figure III.13 : Spectre IR d'ESTER.

Pour l'attribution des pics caractéristiques, on s'est basé sur le livre " Identification spectrométrique de composés organiques" de R. M. Silverstein, G. C. Basler et T. C. Morill édition De Boeck 1998 bien connu dans ce domaine [7] et sur des articles par des chercheurs spécialisés dans la synthèse des phosphonates publiés [8-12].

✚ Le spectre IR du composé 2-aminothiophénol, (figure III.10), montre une bande d'intensité moyenne constituée de deux pics, un situés à 3446 et l'autre à 3351 cm⁻¹ attribuées à

l'amine primaire. On observe un pic de forte intensité vers 1477 cm^{-1} dû aux vibrations de déformation angulaire du lien N-H (cisaillement) de l'amine primaire.

L'intensité forte observée vers $\bar{\nu}=1301\text{cm}^{-1}$ est attribuée à l'élongation $C_{Ar}-N$ du composé 2-aminothiophénol.

Les vibrations de la liaison S-H prend une absorption faible dans le spectre de 2-aminothiophénol à 2520 cm^{-1} , cette bande peut ne pas être détectée dans les spectres des solutions diluées ou de films minces ce qui est le cas dans le spectre d'imines synthétisée, les thiols présentent une autre bande caractéristique C-S dans la région 742 cm^{-1} .

✚ **Le spectre IR de 4-Méthoxybenzaldéhyde** (figure III.11): présentent une forte intensité pour l'élongation du groupe $C=O$ à 1681 cm^{-1} . De plus l'aldéhyde présente une absorption due à l'élongation de la liaison C-H du groupe CHO sous forme de doublet à 2738 et 2838 cm^{-1} au dessous des $\bar{\nu}$ C-H aliphatiques.

✚ **Le spectre IR d'Imine** (figure III.12): Le spectre enregistré pour l'imine, présentent un pic d'absorption situé à 1743 cm^{-1} , ce pic indique la présence de liaison ($C=N$).

✚ **Le spectre IR d'Ester** (figure III.13): Le spectre IR montre une bande moyenne située à 3367 cm^{-1} caractéristique du groupement amine secondaire. On peut aussi observer l'apparition des pics caractéristiques des groupements phosphonates telle que les pics de vibrations ν ($P=O$), ν ($P-O-C$) et ν ($C-P$) sont localisées à 1247 cm^{-1} , 690 cm^{-1} et 1421 cm^{-1} respectivement.

On peut observer sans difficultés des modifications très nettes entre les spectres des produits de départ et ceux des produits synthétisés tel que la disparition de la bande empreinte de l'amine primaire de 2-aminothiophénol et le pic caractéristique du groupement carbonyle $C=O$ du benzaldéhyde utilisé. On remarque aussi l'apparition des nouveaux pics caractéristiques des groupements phosphonates dans le spectre de l'ester et le pic caractéristique de la fonction imine ($C=N$).

Les valeurs des fréquences exprimées en nombre d'onde $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) des principaux pics caractéristiques de l'imine et l'ester, ainsi que les produits de départ le 2-aminothiophénol et l'4-méthoxybenzaldéhyde, sont regroupées dans le tableau (III.7).

Tableau III.7: Attribution des bandes d'absorption des produits synthétisés à partir de 2-aminothiophénol et 4-méthoxybenzaldéhyde et les produits de départ.

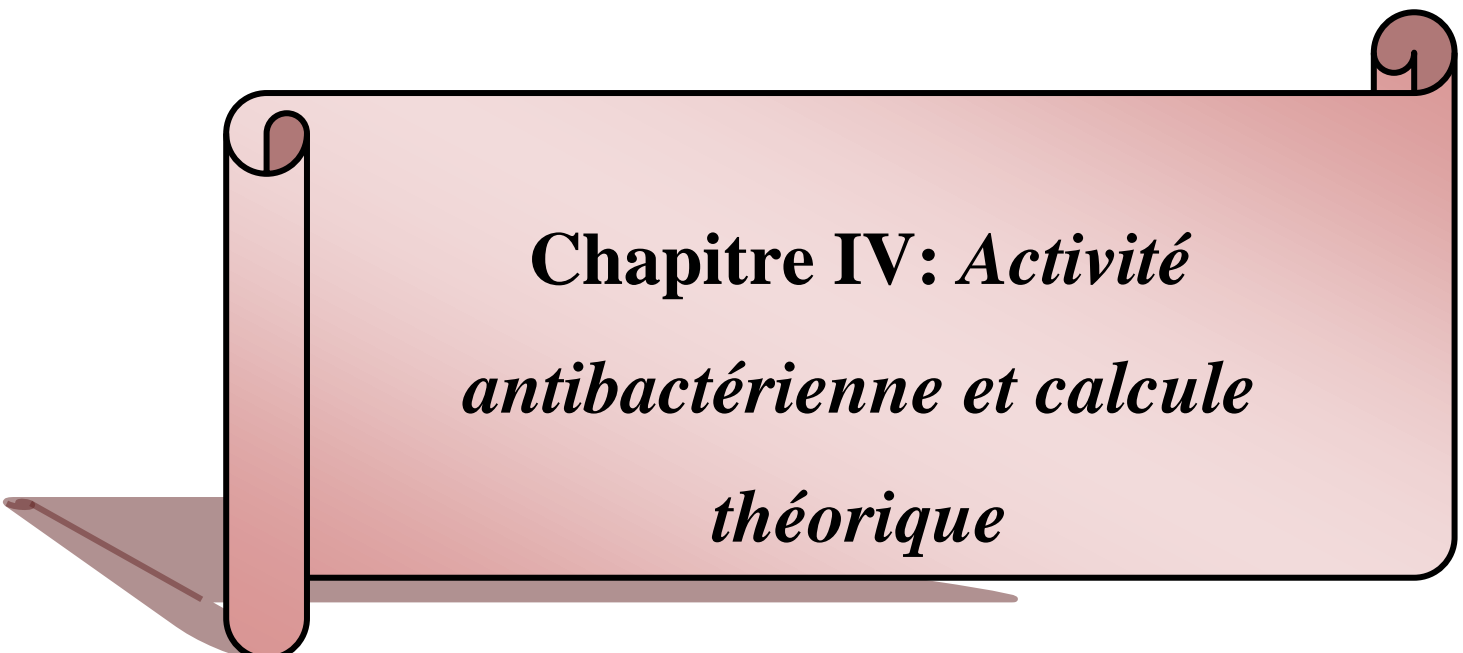
Composés FT-IR (cm ⁻¹)	2- Aminothiophénole	4- Méthoxybenzaldéhyde	IMINE	ESTER
ν_{N-H}	3446 cm ⁻¹ 3351 cm ⁻¹	/	/	3367
$\nu_{C-H\ ar}$	3064cm ⁻¹ 3016cm ⁻¹	3073 cm ⁻¹ 3015 cm ⁻¹	3016 cm ⁻¹	3064 cm ⁻¹ 3000 cm ⁻¹
$\nu_{C-H\ al}$	/	2970 cm ⁻¹ 2937 cm ⁻¹	2968 cm ⁻¹ 2826 cm ⁻¹	2931 cm ⁻¹
$\nu_{C-H\ ald}$	/	2838 cm ⁻¹ 2738cm ⁻¹	/	/
ν_{S-H}	2520 cm ⁻¹	/	/	2553 cm ⁻¹
$\nu_{C=O}$	/	1681 cm ⁻¹	/	/
$\nu_{C=C}$	1600 cm ⁻¹	1594 cm ⁻¹ 1508 cm ⁻¹	1582 cm ⁻¹	1585 cm ⁻¹
$\nu_{C=N}$	/	/	1743 cm ⁻¹	/
ν_{C-N}	1301 cm ⁻¹	/	1372 cm ⁻¹	1315 cm ⁻¹
ν_{C-O}	/	1211 cm ⁻¹	1249 cm ⁻¹	1494 cm ⁻¹
ν_{C-P}	/	/	/	1421 cm ⁻¹
$\nu_{P=O}$	/	/	/	1247 cm ⁻¹
ν_{P-O}			/	748 cm ⁻¹
ν_{S-C}	742 cm ⁻¹	/	680 cm ⁻¹	620 cm ⁻¹
ν_{P-O-C}	/	/	/	690 cm ⁻¹

Références bibliographies

- [1] C. M. Da Silva, D. L. Da Silva, L. V. Modolo, R. B. Alves, Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities, *Journal of Advanced Research*, 2 (2011)1–8.
- [2] R. T. Claunch, The syntheses and spectral properties of diethyl α -aminoalkylphosphonates, diethyl α -aminoalkylphosphonate hydrochlorides and α -aminoalkylphosphonic acids. The aluminum-amalgam reduction and spectral properties of oximes of diethyl acylphosphonates. Master of Science, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee 1960.
- [3] N.S. Zefirov, E.D. Matveeva, Catalytic Kabachnik-Fields reaction: new horizons for old reaction, *Special Issue Reviews and Accounts ARKIVOC i* (2008) 1-17.
- [4] Lee, S., Park, J. H., Lee, J. K., & Kang, J. (2001). Lanthanide triflate-catalyzed three component synthesis of α -amino phosphonates in ionic liquids. A catalyst reactivity and reusability study. *Chemical Communications*, (17), 1698 – 1699.
- [5] Rezaei, Z., Khabnadideh, S., Zomorodian, K., Pakshir, K., Nadali, S., Mohtashami, N., Faghieh Mirzaei, E. Design, Synthesis, and Antifungal Activity of New α -Aminophosphonates. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, (2011), 1 – 11.
- [6] R. Anderson, D. Bendell, P. Groundwater, *Organic Spectroscopic Analysis*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, United Kingdom, 22, (2004), 23.
- [7] R.M. Silverstein, G.C. Basler, T.C. Morill, *Identification spectrométrique de composés organique*, Paris Bruxelles, **1998**.
- [8] A. Hellal, S. Chafaa, N. Chafai, Synthesis, Antibacterial and Antifungal Screening of Three new of Alpha-aminophosphonic acids, *International Journal of Scientific & Engineering Research* 6 (2015) 1622-1627.
- [9] A. Hellal, S. Chafaa, N. Chafai, Synthesis, characterization and computational studies of three α -amino-phosphonic acids derivatives from Meta, Ortho and Para aminophenol, *J. Mol. Struct.* 1103 (2016) 110-124.
- [10] A. Hellal, S. Chafaa, and T. Lasnoui, An eco-friendly procedure for the efficient synthesis of diethyl α -aminophosphonates in aqueous media using natural acids as a catalyst, *Korean J. Chem. Eng* 33 (2016) 2366–2373.
- [11] N. Chafai, S. Chafaa, K. Benbouguerra, D. Daoud, A. Hellal, M. Mehri, Synthesis, characterization and the inhibition activity of a new α -aminophosphonic derivative on the

corrosion of XC48 carbon steel in 0.5 M H₂ SO₄ : Experimental and theoretical studies, J. Taiwan Inst. Chem. Eng. 70 (2017) 331–344.

- [12] L. Ouksel, S. Chafaa, R. Bourzami, N. Hamdouni, M. Sebais, N. Chafai, Crystal structure, vibrational, spectral investigation, quantum chemical DFT calculations and thermal behavior of Diethyl [hydroxy (phenyl) methyl] phosphonate, J. Mol. Struct. 1144(2017) 389-395.



**Chapitre IV: *Activité
antibactérienne et calcule
théorique***

Ce chapitre est subdivisé en deux parties, sa première partie est consacrée à l'étude de l'activité antibactérienne des composés synthétisés.

Dans la seconde partie on donne les paramètres de chimie quantiques de ces composés.

IV.1. Evaluation des propriétés antibactériennes des composés

Au cours des tests effectués dans ce travail, l'activité antibactérienne du l'imine et l'ester synthétisés a été déterminée contre quatre types des bactéries causant pour la plupart des infections urinaires et des maladies nosocomiales (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*) en utilisant la méthode de diffusion sur milieu de Mueller-Hinton gélosé. C'est une méthode de mesure qualitative permettant de tester l'existence du pouvoir antimicrobien.

Le choix des souches est basé sur leurs différences pariétales (Gram⁺ et Gram⁻), les problèmes qu'elles causent en clinique ainsi que le défi qu'elles posent à l'antibiothérapie moderne. Tous les organismes choisis au cours de cette étude ont été fournis par l'ATCC.

L'étude de l'activité a été réalisée à trois doses différentes (10; 20 ; et 40 mg/mL) dans le DMSO qui représente un solvant stérile, ne favorisant pas la croissance des bactéries [1-3].

Les résultats ont été comparés avec l'antibiotique standard **gentamicine** qui a été utilisés comme contrôle positif, ce choix est dû à la sensibilité des souches choisies pour cet antibiotique et en raison de leur spectre d'action assez large et de leur utilisation fréquente en milieu hospitalier pour le traitement des infections causées par la plupart des germes de notre étude et selon aussi leur disponibilité. Le DMSO utilisées comme contrôle négatif.

Les figures IV.1 et IV.2 représentent les boites de Pétri de teste de l'activité antibactérienne après incubées à 37 °C pendant 24h.



Figure IV.1: Effet inhibiteur de la gentamicine sur les souches bactériennes étudiées.

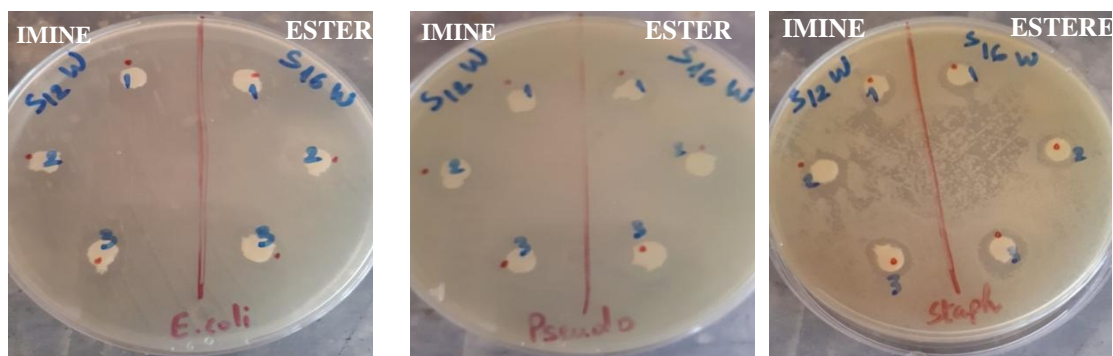


Figure IV.2: Effet inhibiteur de l'imine et l'ester sur les souches bactériennes étudiées.

Le DMSO n'a aucune zone d'inhibition, c'est-à-dire il n'a pas d'effet significatif, alors que l'imine et l'ester synthétisés ont montré une activité inhibitrice plus ou moins importante.

Les résultats de mesures des diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne au tour des disques, en présence des molécules testés et du standard sont rassemblés dans le tableau IV.1.

Tableau IV.1: Diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne au tour des disques en présence de IMINE, ESTER et du standard.

	Souches bactériennes	C (mg /mL)	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)		gentamicine
			IMINE	ESTER	
Gram négatif	E. coli	10	8	9	14
		20	8	8	
		40	8	8	
	P. aeruginosa	10	-	7	18
		20	-	7	
		40	-	7	
Gram positif	B. subtilis	10	7	10	31
		20	7	10	
		40	7	10	
	S. aureus	10	< 7	9	24
		20	< 7	9	
		40	< 7	9	

E. coli : Escherichia coli ; **P. aeruginosa** : Pseudomonas aeruginosa ; **B. subtilis** : Bacillus subtilis ; **S. aureus**: Staphylococcus aureus.

L'échelle d'estimation de l'activité antimicrobienne est donnée par Barros et collaborateur [4]. Ils ont classé les diamètres des zones d'inhibition (D) de la croissance microbienne en 5 classes :

- Très fortement inhibitrice : $D \geq 15$ mm ;
- Fortement inhibitrice : $12 \text{ mm} \leq D \leq 15$ mm ;
- Modérément inhibitrice : $10 \text{ mm} \leq D \leq 11.9$ mm ;
- Légèrement inhibitrice : $7 \text{ mm} \leq D \leq 9.9$ mm ;
- Non inhibitrice : $D < 7$ mm.

Toutes les souches se sont révélées sensibles à la gentamicine avec des diamètres variés. Le plus grand a été enregistré sur *B. subtilis* avec une zone de 31 mm, et le plus petit est de 14 mm enregistré sur *E. coli*.

Les résultats obtenus indiquent que le micro-organisme le plus sensible à ces produits était *E. coli* Gram négative.

L'imine montre une activité inhibitrice faible vis-à-vis de *E. coli*, et *S. aureus* et *B. subtilis* et n'a montré aucune activité sur *P. aeruginosa*.

D'autre part, on peut remarquer que l'ester possède le plus large spectre d'activité antibactérienne contre les quatre souches de bactéries testées, et présente une meilleure activité vis-à-vis de *B. subtilis* avec une zone de 10 mm, ceci est traduit par une activité modérément inhibitrice forte de cette molécule.

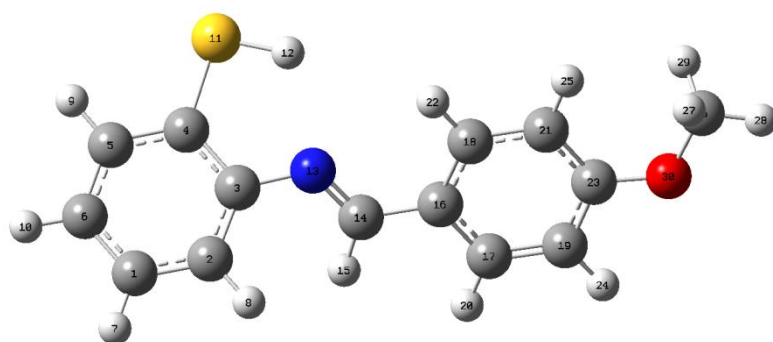
IV.2. Calculs de la chimie quantiques

IV.2.1. Optimisation structurale

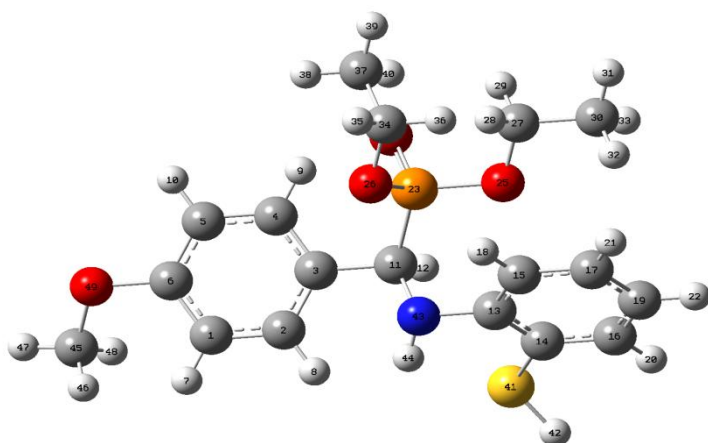
Le pouvoir d'optimiser la géométrie moléculaire d'une molécule par un modèle théorique de chimie quantique, c'est d'approcher sa conformation moléculaire observée. Cette approche va dans le sens de vouloir calculer les propriétés moléculaires avec précision en se servant de la chimie quantique. Les géométries des deux molécules ont été optimisées en état fondamental en utilisant le logiciel Gaussian 09 et la méthode DFT avec la fonctionnelle d'échange de corrélation B3LYP* et la base gaussienne 6-31G (p, d).

La première étape de calcul est d'optimiser la structure de la molécule pour obtenir une structure plus stable. L'optimisation de la géométrie a été réalisée par la minimisation de l'énergie (les structures les plus stables correspondent à l'énergie la plus faible).

La figure IV.3 représente les structures optimisées de chaque molécule étudiée.



IMINE



ESTER

Figure IV. 3: Géométries moléculaires optimisées par DFT pour les deux molécules imine et ester.

IV.2.2. Analyse des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO)

E_{HOMO} (l'énergie de la première orbitale moléculaire occupée) est souvent associée à l'aptitude de la molécule à donner des électrons. Une grande valeur de l'énergie HOMO facilite la tendance de la molécule à céder des électrons à des espèces accepteur d'électrons. Au contraire, E_{LUMO} (l'énergie de la plus bas orbitale moléculaire inoccupée) indique l'aptitude de la molécule à accepter des électrons. Une faible valeur d' E_{LUMO} signifie que la molécule accepte certainement des électrons (l'état de spin $S=0$).

La différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO est appelée gap énergétique. Par définition le gap énergétique (ΔE_{gap}) est l'énergie minimale fourni à une molécule pour exciter un électron, cette valeur peut être utilisée pour prédire la réactivité et la stabilité des composés [5-8].

Les résultats des calculs de la distribution des donneurs d'électrons dans l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et la distribution des accepteurs d'électrons dans l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO), sont présentés sur la figure IV.4.

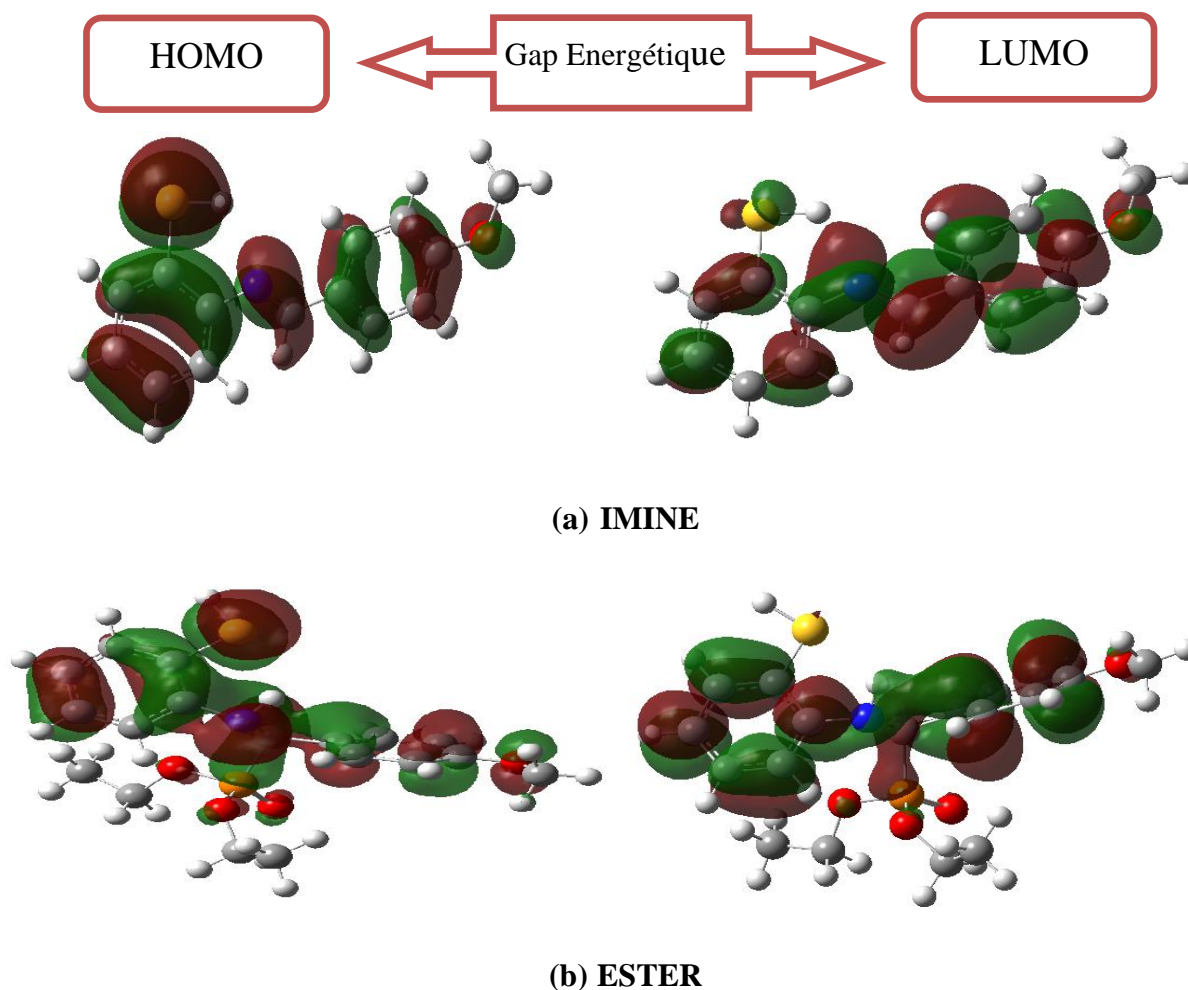


Figure IV. 4: Distribution des densités des orbitales moléculaires frontières pour les molécules étudiés :(a) imine et (b) ester.

Ces orbitales, également appelées orbitales frontières, permettant de savoir de quelle manière la molécule interagit avec les autres espèces. Sur la base des résultats présentés dans la figure IV.4.

Les régions vertes et rouges du schéma représentent les orbitales moléculaires (OM) avec des phases totalement opposées. La phase positive de la molécule est représentée en couleur rouge et la phase négative en couleur verte.

La figure IV.4 (a) montre que les deux orbitales se localisent principalement sur le cycle aromatique et la liaison S-H cela pour l'orbitale HOMO par contre dans l'orbitale LUMO, il se apparaît dans les groupements : $-(C=N)$ et $-(OCH_3)$ de plus.

La figure IV.4 (b) montre que les deux orbitales se localisent principalement sur le cycle aromatique et la liaison S-H plus dans l'orbitale HOMO que LUMO, N-H, C-N, les orbitales se localisent aussi sur le groupe alkoxy OCH₃ liés au phosphore. Les groupes alkyl des groupements phosphonates -(CH₂CH₃) ne contribuent presque pas dans ce cas.

IV.2.3. Les indice de réactivité des molécules études

Le tableau IV.2 récapitule les valeurs obtenues des descripteurs de réactivité chimique des composés étudiés déterminés par des calculs DFT, tels que l'énergie totale (E), la dureté chimique (η), le potentiel chimique électronique (μ) et l'indice global d'électrophilie (ω).

Tableau IV.2: La réactivité chimique globale des molécules IMINE et ESTER, calculée par B3LYP / 6-31G (d, p).

<i>Paramètres quantiques (eV)</i>	IMINE	ESTER
<i>E_{Tot}</i>	- 2910.2149	- 48861.7188
<i>E_{HOMO}</i>	-5.447178	-5.73208141
<i>E_{LUMO}</i>	-1.60601683	-0.13932237
<i>Ecart Energétique (Δ)</i>	3.8411612	5.592759
<i>Potentiel d'Ionisation (I)</i>	5.447178	5.73208141
<i>Affinité Electronique (A)</i>	1.60601683	0.13932237
<i>Electronégativité (χ)</i>	3.52659746	2.93570189
<i>Potentiel Chimique (μ)</i>	-3.52659746	-2.93570189
<i>Dureté globale (η)</i>	1.92058059	2.79637952
<i>Douceur moléculaire (S)</i>	0.52067589	0.35760525
<i>Electrophilicité (ω)</i>	3.237794266	1.540982818
<i>Moment dipolaire (en Debye)</i>	3.4975	2.8734

A première vue, nous remarquons que ESTER est caractérisée par la petite valeur de l'énergie E = - 48861.7188 eV donc il est plus stable.

La molécule caractérisée par la plus petite énergie E_{HOMO} et la plus grande énergie E_{LUMO} est la molécule ESTER avec E_{HOMO} = -5.73208141eV et, E_{LUMO} = -0.13932237eV.

La différence d'énergie entre l'orbitale HOMO et LUMO, est un indice de la stabilité important pour les structures. Petit écart HOMO-LUMO implique une faible stabilité cinétique, car il est énergétiquement favorable pour ajouter des électrons à une LUMO et / ou pour extraire des électrons d'un HOMO.

Il est constaté que l'énergie gap la plus grande est présentée par la molécule **ESTER** avec une valeur de 5.592759 eV, donc elle moins réactive par rapport **IMINE**.

La dureté (η) et la mollesse (σ) : La dureté globale (η) et de la mollesse (σ) sont des paramètres importants pour déterminer la stabilité et la réactivité moléculaire. La dureté globale indique la résistance à la déformation ou à la polarisation du nuage des électrons des atomes, des ions ou des molécules sous une petite perturbation de la réaction chimique. Une molécule dure elle à un gap énergétique élevé et une molécule molle présente un gap énergétique petite [9].

Selon le tableau on observe que la molécule la plus résistante au transfert d'électrons est **ESTER** avec une valeur de 2.79637952 eV. Donc elle est la plus stable et la molécule la plus molle est **IMINE**.

Potentiel d'Ionisation (I) et l'Affinité (A) : il existe un lien entre le potentiel d'ionisations (I) et E_{HOMO} ($I \approx -E_{\text{HOMO}}$) ainsi qu'entre l'affinité électronique et E_{LUMO} ($A \approx -E_{\text{LUMO}}$) [10].

- Plus le potentiel d'ionisation est élevé, plus la molécule est dure, donc stable et moins réactif, la molécule qui nécessite une grande énergie pour être ionisé est **ESTER** avec une énergie 5.73208141eV, et la molécule qui donne les électrons facilement est **IMINE** avec une valeur de 5.447178 eV [11].

- La molécule qui présente plus affinité pour accepter des électrons est **IMINE** avec une valeur de 1.60601683 eV.

Potentiel chimique (μ) : Le potentiel chimique est relié à l'électrophile et la nucléophilie de telle sorte que le système ayant un caractère d'attraction des électrons est un électrophile, alors que celui au contraire qui cède ses électrons est un nucléophile.

Un bon électrophile est associé à un potentiel chimique très bas (électronégativité élevée) et à une faible dureté chimique.

A partir des résultats la molécule qui a le potentiel le plus important est **IMINE** avec un potentiel de -7.0531948 eV, donc elle est plus électrophile qu'**ESTER**.

Moments dipolaires: Le moment dipolaire dans une molécule est une propriété importante, qui est définie comme la première dérivée de l'énergie par rapport à un champ électrique appliqué. Le moment dipolaire est principalement utilisé pour étudier les interactions intermoléculaires telles que les forces dipôles-dipôles de type Van der Waals, etc. Plus le moment dipolaire est grand, plus l'attraction intermoléculaire sera forte [12].

Le tableau IV.2 montre que le moment dipolaire de l'IMINE est supérieur à celui d'ESTER.

IV.2.4. Les charges atomiques

Ils nous à été utile de rappeler que les résultats concernant le calcul des charges atomiques sur les différents sites des composés en question peuvent servir à l'étude de la réactivité statique de ces composés [13]. À cet effet, les charges de Mulliken ont été également calculées par l'optimisation des structures géométriques.

Les résultats de l'analyse de la population de Mulliken présentées dans les tableaux ci-dessous, montrent que les atomes les plus négatifs sont les hétéroatomes tels que N et O et S, possèdent les valeurs les plus élevées de la charge.

D'après le tableau IV.3, on constate que les charges négatives sont localisées dans les atomes suivants: N13, O30, S11 pour le composé: **IMINE**; N43, O24, O26, O25, S41 et O49 pour le composé: **ESTER**.

Tous les protons ont une charge positive tandis les atomes de carbone se sont avérées être positives ou négatives.

Tableau IV.3: Charges atomiques des molécules IMINE et ESTER calculées par B3LYP / 6-31G (d, p).

IMINE		ESTER			
Atom	MM Charge	Atom	MM Charge	Atom	MM Charge
C1	-0.1066730	C1	-0.1406750	H42	0.0607960
C2	-0.0841300	C2	-0.1207130	N43	-0.6019610
C3	0.2723820	C3	0.0417030	H44	0.2614730
C4	-0.1296040	C4	-0.0931850	C45	-0.0782480
C5	-0.1044930	C5	-0.1166050	H46	0.1120130
C6	-0.0728380	C6	0.3534340	H47	0.1247790
H7	0.0853450	H7	0.0848650	H48	0.1115300
H8	0.0851330	H8	0.1108430	O49	-0.5173440
H9	0.0951310	H9	0.0957600		
H10	0.0861980	H10	0.0967710		
S11	-0.0162680	C11	-0.1675620		
H12	0.0917950	H12	0.1400380		
N13	-0.5180320	C13	0.2166920		
C14	0.1121730	C14	-0.1130150		
H15	0.0838790	C15	-0.0451110		
C16	0.0879840	C16	-0.1062260		
C17	-0.1274010	C17	-0.1158960		
C18	-0.1147160	H18	0.1092340		

C19	-0.1197530	C19	-0.0695600
H20	0.0911020	H20	0.0815250
C21	-0.1326900	H21	0.0846020
H22	0.1121490	H22	0.0855480
C23	0.3580680	P23	1.2093740
H24	0.1009770	O24	-0.5775900
H25	0.0933280	O25	-0.5506630
C26	-0.0837150	O26	-0.5708480
H27	0.1178180	C27	0.0496700
H28	0.1303530	H28	0.1064210
H29	0.1181550	H29	0.1281020
O30	-0.5116580	C30	-0.3372980
		H31	0.1041030
		H32	0.1284000
		H33	0.1254020
		C34	0.0375860
		H35	0.1034730
		H36	0.1424860
		C37	-0.3303120
		H38	0.1170800
		H39	0.1046380
		H40	0.1270330
		S41	-0.0025630

Références bibliographies

- [1] R. Cruickshank, J. Duguid, B. Marmion, R. Swain, Tests for identification of bacteria, *Medical microbiology*, 2 (1975) 170-189.
- [2] C.H. Collins, P.M. Lyne, *Microbiological methods*, Microbiological methods. (1970).
- [3] C. Perez, M. Pauli, P. Bazerque, An antibiotic assay by the agar well diffusion method, *Acta Biol Med Exp*, 15 (1990) 113-115.
- [4] L. Barros, M. J. Ferreira, B. Queiro's, I .C.F.R. Ferreira, P. Baptista, *Food Chemistry*. 103 (2007) 413–419.
- [5] O. Benali, L. Larabi, M. Traisnel, L. Gengenbre, Y. Harek Electrochemical, theoretical and XPS studies of 2-mercapto-1-methylimidazole adsorption on carbon steel in 1 M HClO₄ *Appl. Surf. Sci.*, 253 (2007).
- [6] M. A. Amin, K. F. Khaled, Q. Mohsen H.A. Arida, A study of the inhibition of iron corrosion in HCl solutions by some amino acids, *Corrosion Science.*, 52 (2010) 1684–1695.
- [7] M. Ozcan, I. Dehri, M. Erbil, Organic sulphur-containing compounds as corrosion inhibitors for mild steel in acidic media: Correlation between inhibition efficiency and chemical structure, *Applied Surface Science.*, 236 (2004) 155–164.
- [8] A.S. Fouda, A.S. Ellithy, Inhibition effect of 4-phenylthiazole derivatives on corrosion of 304L stainless steel in HCl solution, *Corrosion Science.*, 51 (2009) 868–875.
- [9] Obi-Egbedi NO, Obot IB, El-Khaiary MI, Umoren SA, Ebenso EE. Computational simulation and statistical analysis on the relationship between corrosion inhibition efficiency and molecular structure of some phenanthroline derivatives on mild steel surface. *Int J Electrochem Sci*; 6: (2011)5649–75.
- [10] D.F.V. Lewis, C. Ioannides, D.V. Parke, Interaction of a series of nitriles with the alcohol-inducible isoform of P450: Computer analysis of structure– activity relationships, *Xenobiotica* 24 ,1994, 401–408.
- [11] Ghezala Kheir Eddine , Synthèse de composés phosphorylés sous irradiations micro-ondes et étude théorique par la méthode DFT Memoire de master . Université Ferhat ABBAS Sétif 1, 2020.
- [12] J.Pipekand, P.Z.Mezey, *J. Chem. Phys*, 90, (1989) 4916-4926.
- [13] Ou. Moumeni, Synthèse d'une série d'inhibiteurs dérivés de diéthyle (phenylamino) méthyle) phosphonates: étude expérimentale et théorique de l'efficacité inhibitrice de corrosion en milieu acide, thèse de doctorat en sciences, université Ferhat Abbas Sétif-1, 2020.



Conclusion Générale

Conclusion Générale

Dans ce travail, deux composés ont été synthétisés : une imine, 2-((4-methoxybenzylidene) amino) benzenethiol et un ester, le diéthyl (((2-mercaptophenyl) amino) (4-méthoxyphenyl)méthyl) phosphonate, par des méthodes simples et rapides avec de bons rendements.

Les composés obtenus sont solides, la présence des groupements fonctionnels dans leurs structures, notamment C=N, P=O, P-C, P-O-H, N-C,...etc, est confirmée par la spectroscopie FT-IR et UV-Vis.

Lors de la mise en œuvre de ces techniques d'analyse, nous avons pu mettre en évidence les structures des composés synthétisés.

Concernant l'application de ces composés dans le domaine de la biologie, notre choix a été porté sur les activités antibactériennes.

Les deux composés présentent une activité antibactérienne contre *Escherichia coli* ; *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus* très faible.

Les paramètres de la chimie quantique de ces molécules ont été calculés en utilisant la méthode DFT.

Comme perspectives, on envisage ce qui suit :

La synthèse des nouveaux composés avec les fonctions imine au phosphonates riches en groupements active.

D'étudier d'autres propriétés biologiques de ces composés, à savoir les propriétés anti-inflammatoires, antivirales et autres.

Etude de l'affinité des molécules synthétisées à former des complexes avec les métaux.

Résumé

Ce travail vise en première étape la synthèse de deux composés : Une imine par la condensation de 4-méthoxybenzaldéhyde avec 2-aminothiophénol, et un ester α -aminophosphonates par la condensation de trois composants : 2-aminothiophénol, 4- méthoxybenzaldéhyde et un triéthylphosphite.

Ensuite, ces molécules sont caractérisées par les différentes méthodes physico-chimiques (CCM, l'IR et l'UV).

Dans la deuxième étape on a met en évidence les propriétés antibactérienne des produits synthétisé on appliquant la méthode de diffusion par disque.

Enfin on a étudiées leurs propriétés structurales et électroniques, grâce aux calculs par la méthode (DFT) et à l'aide du logiciel Gaussian09.

Mots clés : α -aminophosphonate, Antibactérien, Base de Schiff, DFT, Synthèse.

Abstract:

This work aims as a first step at the synthesis of two compounds: An imine by the condensation of 4-methoxybenzaldehyde with 2-aminothiophenol, and an ester α -aminophosphonates by the condensation of three components: 2-aminothiophenol, 4-methoxybenzaldehyde and a triethyl-phosphite. Then, these molecules are characterized by different physicochemical methods (TLC, IR and UV).

In the second step, the antibacterial properties of the synthesized products were demonstrated by applying the disc diffusion method.

Finally, we studied their structural and electronic properties, calculations by the method (DFT) and using the Gaussian09 software.

Keywords: α -aminophosphonate, Antibacterial, DFT, Schiff base, Synthesis.

ملخص

يهدف هذا العمل كخطوة أولى الى تخليق مركبين: إيمين بتكثيف 4- ميثوكسي بنزالديهد مع 2- أمينوثيوفينول ، وإستر ألفا- أمينوفوسفونات وفقاً لتفاعل كباشنيك- فيلدر الذي يتضمن تكثيف ثلاثة مكونات: 2- أمينوثيوفينول ، 4- ميثوكسي بنزالديهد وثالثي إيثيل فوسفيت. تم بعد ذلك تمييز هذه الجزيئات بواسطة طرق التحليل الفيزيائية الكيميائية المختلفة (CCM, IR و UV).

في الخطوة الثانية ، تم توضيح الخصائص المضادة للبكتيريا للمنتجات المركبة من خلال تطبيق طريقة نشر القرص.

أخيراً دراسة خصائصها الهيكلية والإلكترونية بفضل الحسابات بالطريقة (DFT) وباستخدام برنامج Gaussian09.

الكلمات المفتاحية : ألفا- أمينوفوسفونات ، تخليق، قاعدة شيف، مضاد للبكتيريا.