



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



جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان

Université Abou Bekr Belkaid-TLEMCEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen –

Faculté des sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Labortoire de recherche « Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité Biologique »

MÉMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de MASTER

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Présenté par : KIDARI Samia

Thème

**Évaluation des activités antimicrobienne et antioxydante
d'un ligand base de Schiff et de quelques complexes**

Soutenu publiquement, le 22 /06 /2026, devant le jury composé de :

Présidente	Mme BOUCHERIT Z.	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	Mme ADIDA H.	MCA	Université de Tlemcen
Encadreur	Mme CHIBOUB FELLAH FZ.	Professeur	Université de Tlemcen
Co-encadreur	Mme MEDJDOUB H.	MCA	Université de Tlemcen

Année Universitaire 2025/2026

ملخص

تحظى قواعد شيف ومعقداتها المعدنية باهتمام كبير نظراً لما تمتلكه من خصائص بيولوجية متعددة، خاصة النشاط المضاد للأوكسدة والمضاد للميكروبات. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم النشاط المضاد للأوكسدة والنشاط المضاد للميكروبات للربيطة من نوع قاعدة شيف ومعقدية المعدنيين للنحاس والزنك. تم تقييم النشاط المضاد للأوكسدة باستعمال اختبار النقاط الجذور الحرة (DPPH) والقدرة المضادة للأوكسدة الكلية (CAT) .

أظهرت النتائج أن جميع المركبات المدروسة تمتلك نشاطاً مضاداً للأوكسدة يزداد بزيادة التركيز. وقد سجل معقد الزنك أفضل نشاط مضاد للأوكسدة بنسبة تثبيط بلغت حوالي 81.29%. كما أكدت نتائج اختبار CAT هذه الملاحظة، حيث بلغت القدرة المضادة للأوكسدة الكلية 7.34 ± 41.49 ملغ/مل لمعقد الزنك، مقابل 9.76 ± 30.08 ملغ/مل للربيطة و 21.76 ± 6.78 ملغ/مل لمعقد النحاس. أما بالنسبة للنشاط المضاد للميكروبات، فقد تم تحديد التراكيز المثبطة الدنيا (CMI) ضد مجموعة من السلالات البكتيرية والخمائر. أظهرت النتائج أن الربيطة تمتلك أفضل فعالية تثبيطية مقارنة بالمعقدات المعدنية، حيث سجل أقل قيم CMI خاصة ضد *Candida albicans* و *Escherichia coli* و *Klebsiella pneumoniae* و *Staphylococcus aureus* في حين أظهر معقد الزنك فعالية أفضل من معقد النحاس ضد *Pseudomonas aeruginosa*.

تؤكد هذه النتائج أن تعقيد الربيطة مع الزنك يحسن بشكل ملحوظ النشاط المضاد للأوكسدة، بينما تحتفظ الربيطة بأفضل نشاط مضاد للميكروبات.

الكلمات المفتاحية: قاعدة شيف، الربيطة، معقد الزنك، معقد النحاس، النشاط المضاد للأوكسدة، النشاط المضاد

للميكروبات،

RESUME

Les bases de Schiff et leurs complexes métalliques suscitent un intérêt croissant en raison de leurs nombreuses propriétés biologiques, notamment leurs activités antioxydante et antimicrobienne. Dans cette étude, un ligand base de Schiff ainsi que ses complexes de cuivre et de zinc ont été évalués par les méthodes du DPPH, de la capacité antioxydante totale (CAT) et par la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI). Les résultats du test DPPH ont montré une activité antioxydante dépendante de la concentration pour l'ensemble des composés étudiés. Le complexe de zinc a présenté la meilleure activité antioxydante avec un pourcentage d'inhibition atteignant environ 81,29%. Les résultats de la CAT ont confirmé cette observation, avec une valeur de $41,49 \pm 7,34$ mg/ml pour le complexe de zinc, contre $30,08 \pm 9,76$ mg/ml pour le ligand et $21,76 \pm 6,78$ mg/ml pour le complexe de cuivre. L'étude de l'activité antimicrobienne a révélé une bonne efficacité des composés testés vis-à-vis des souches bactériennes et levuriennes étudiées. Le ligand a montré la meilleure activité inhibitrice avec les plus faibles valeurs de CMI, notamment contre *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*. Les complexes métalliques ont présenté une activité plus modérée, bien que le complexe de zinc ait été plus actif que le complexe de cuivre contre *Pseudomonas aeruginosa*.

L'ensemble de ces résultats met en évidence l'effet bénéfique de la complexation par le zinc sur l'activité antioxydante, tandis que le ligand demeure le composé le plus performant sur le plan antimicrobien.

Mots-clés : Base de Schiff, ligand, complexe de zinc, complexe de cuivre, activité antioxydante, activité antimicrobienne.

ABSTRACT

Schiff bases and their metal complexes have attracted considerable interest due to their diverse biological properties, particularly their antioxidant and antimicrobial activities. The present study aimed to evaluate the antioxidant and antimicrobial activities of a Schiff base ligand and its copper and zinc complexes. Antioxidant activity was assessed using the DPPH radical scavenging assay and the Total Antioxidant Capacity (TAC) method. The results showed that all tested compounds exhibited concentration-dependent antioxidant activity. The zinc complex demonstrated the highest antioxidant potential, reaching approximately 81.29% DPPH inhibition. TAC results confirmed this finding, with values of 41.49 ± 7.34 mg/mL for the zinc complex, 30.08 ± 9.76 mg/mL for the ligand, and 21.76 ± 6.78 mg/mL for the copper complex. Antimicrobial activity was evaluated by determining the Minimum Inhibitory Concentrations (MICs) against several bacterial and yeast strains. The ligand exhibited the strongest inhibitory effect, showing the lowest MIC values, particularly against *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Staphylococcus aureus*. However, the zinc complex showed better activity than the copper complex against *Pseudomonas aeruginosa*. Overall, the results indicate that complexation with zinc significantly enhances the antioxidant activity of the ligand, whereas the ligand retains superior antimicrobial activity.

Keywords: Schiff base, ligand, zinc complex, copper complex, antioxidant activity, antimicrobial activity.



Remerciement

Je remercie avant tout **Dieu**, le Tout-Puissant, mon Créateur, de m'avoir donné la force, la volonté et le courage nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.

J'adresse mes sincères remerciements à Mme **CHIBOUB FELLAH Fatema Zohra**, Professeure à l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour avoir accepté d'encadrer ce mémoire. Je lui suis reconnaissante pour ses orientations, ses remarques pertinentes et l'intérêt qu'elle a porté à ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Mme **MEDJDOUB Houria**, Maître de conférences A à l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour son Co-encadrement, sa disponibilité, ses précieux conseils, son soutien moral ainsi que ses encouragements tout au long de la réalisation de ce travail.

Je remercie également Mademoiselle **BENATIA F.Z.**, doctorante à la faculté SNV-STU de l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, pour son soutien et ses orientations durant la réalisation de ce travail.

J'adresse également mes sincères remerciements aux membres du jury, Mme **BOUCHERIT Zahia**, Professeure au Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider ce jury, ainsi qu'à Mme **ADIDA H.**, Maître de conférences A au Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner ce travail et pour l'intérêt qu'elle lui a porté.

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à mes parents ainsi qu'à toute ma famille pour leur amour, leurs sacrifices, leurs encouragements et leur soutien indéfectible. Leur confiance a toujours été une source de motivation et de détermination.

Je remercie également les membres du laboratoire ainsi que toutes les personnes qui m'ont aidée, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Enfin, j'adresse ma sincère reconnaissance à toutes les personnes qui ont participé à mon parcours académique et qui ont contribué, chacune à sa manière, à l'aboutissement de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mes plus sincères remerciements.



Dédicace

(وَأَخِرُ دَعْوَاهُمْ أَر . الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ .)

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à tous ceux qui se sont sacrifiés pour m'offrir les conditions propices à
ma réussite :

À mon cher papa KIDARI Mohammed,

L'homme de peu de mots mais de grands gestes. Tes sacrifices n'ont jamais eu besoin de discours, ils parlaient d'eux-mêmes.
Tu m'as appris la dignité dans l'effort, et la fierté dans le silence. Merci d'avoir cru en moi sans le dire, mais en le prouvant.

À ma chère maman BOUZIANE Ammara,

Ma reine, ma guerrière silencieuse. Celle qui priait en cachette pendant que je pleurais mes échecs. Celle qui m'a portée
dans ses bras quand je n'avais plus la force de me porter moi-même. Si aujourd'hui je suis debout, c'est parce que tu as tenu
le monde pour deux.

À mes frères Walid et Anes

Merci pour votre présence, votre affection et vos encouragements qui m'ont accompagnée tout au long de ce parcours

À toute ma famille,

Pour les sourires dans les jours gris, les plats chauds quand l'âme était froide, les petites attentions qui m'ont tenue debout.

Dans mes veines, c'est votre amour qui coule.

À moi-même,

Tu as été au bord du découragement, tu as connu l'échec, la fatigue, l'injustice, les "es sûre que c'est fait pour toi ?" Mais l'as
pas lâché. Tas recommencé. Tas recommencé encore. Tu t'es choisie. Et aujourd'hui, ti y es Ce diplôme, c'est ton trophée de
guerre.

À mes encadreurs,

MEDJDOUB Houria et Chiboub FELLAH Fatema Zohra, qui m'ont fait l'honneur de réaliser ce travail sous leur direction. Je
leur exprime ma profonde gratitude pour leur disponibilité, leur patience, leurs précieux conseils et leur accompagnement
tout au long de cette étude.

À mes chers amis

Djihane, Nesrine, Douaa, Sarah, Dalal, Chaimae et Hadjer, vous avez été ma deuxième famille tout au long de ce parcours.

Merci pour votre présence, votre soutien, vos encouragements et tous les beaux moments partagés. Votre amitié sincère
restera l'un de mes plus précieux souvenirs.

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATCC : American Type Culture Collection

BSA : Albumine sérique bovine

CAT : Capacité antioxydante totale

CMB : Concentration minimale bactéricide

CMF : Concentration minimale fongicide

CMI : Concentration minimale inhibitrice

Cu (II) : Ion cuivre (II)

Zn (II) : Ion zinc (II)

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

Ec : Escherichia coli

EDTA : Acide éthylènediaminetétraacétique

IC50 : Concentration inhibitrice à 50 %

IP : Pourcentage d'inhibition

M : Molaire

mg : Milligramme

ml : Millilitre

µg : Microgramme

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PBS : Phosphate Buffered Saline (solution saline tamponnée au phosphate)

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

R² : Coefficient de détermination

SOD : Superoxyde dismutase

TAC : Total Antioxidant Capacity

UV-VIS : Spectroscopie ultraviolette-visible

Liste des Figures :

Figure 1: Réaction générale illustrant la formation d'une base de Schiff,	5
Figure 2: Structures des bases de Schiff (a) ainsi que de leurs complexes d'oxotitane (IV) (b) et (c) évalués pour leur activité antituberculeuse.	17
Figure 3: ligand et ses complexes de cuivre et de zinc (de gauche à droite)	23
Figure 4: Structure chimique du radical libre DPPH	24
Figure 5: Réaction de réduction du radical libre DPPH	24
Figure 6: préparation des dilutions du complexe de zinc, ligand et du complexe de cuivre	26
Figure 7: l'ajustement de l'inoculum des souches microbiennes	27
Figure 8: les milieux de culture Chapman, MacConKey et Sabouraud Gélose (De gauche à droite)	29
Figure 9: une série de dilution au ½ des complexes cuivre et zinc a été effectuée	29
Figure 10: Croissance des souches bactériennes ensemencées sur milieux gélosés	30
Figure 11: Méthode des dilutions sur microplaque	31
Figure 12: la gentamicine	32
Figure 13: Effet de la concentration du ligand sur le pourcentage de réduction du radical DPPH	34
Figure 14: Effet de la concentration du complexe de cuivre sur le pourcentage de réduction du radical DPPH	35
Figure 15: Effet de la concentration du complexe de zinc sur le pourcentage de réduction du radical DPPH	36
Figure 16: courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique obtenue par la méthode DPPH	37
Figure 17: Capacité antioxydante totale de l'acide ascorbique révélée en coloration bleue	38
Figure 18: Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique montrant la réponse antioxydante en fonction de la concentration	39

Liste des Tableaux

Tableau 1: Activité antimicrobienne du ligand et de son complexe Ce^3	8
Tableau 2: Souches utilisées dans les différents tests d'activité antimicrobienne	27
Tableau 3: Milieux de culture utilisé dans cette étude	28
Tableau 4: Valeurs de l'IC50 de l'acide ascorbique, du ligand et des complexes de cuivre et de zinc déterminées par la méthode DPPH	37
Tableau 5: Valeurs de la capacité antioxydante totale (CAT) des composés étudiés	39
Tableau 6: Concentration minimales inhibitrices (CMI) du ligand des complexes métalliques, de l'amphotéricine B et de la gentamicine.	41

Table des Matières

Résumé

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction Générale.....	13
Chapitre I: Etude Bibliographique.....	2
1. Introduction :.....	2
2. Ligands et complexes de base de Schiff.....	5
2.1. Définition	5
2.2. Ligands bases de Schiff.....	5
2.3. Complexes base de Schiff de métaux de transition :	6
3. Activités biologique	7
3.1. Activité antimicrobienne	7
3.1.1. Définition.....	7
3.1.2. Activité antimicrobienne des complexes de bases de Schiff :	7
3.2. Activité antioxydante :.....	9
3.2.1. Définition.....	9
3.2.2. Activité antioxydante de bases de Schiff :	9
3.3. Activité antidiabétique :	10
3.3.1. Définition.....	10
3.3.2. Activité anti-diabétique des bases de Schiff :	11
3.4. Activité anticancéreuse :	12
3.4.1. Définition.....	12
3.4.2. Activité anticancéreuse des complexes de bases de Schiff	12
3.5. Activité anti-inflammatoire :	13
3.5.1. Définition.....	13
3.5.2. Activité anti-inflammatoire de bases de Schiff :	14
3.6. Activité antifongique :	15
3.6.1. Définition.....	15
3.6.2. Activité antifongique de base de Schiff	16
3.7. Activité antituberculeuse :	16
3.1. Définition	16

3.7.2. Activité antituberculeuse des complexes de bases de Schiff	17
3.8. Activité antivirale	18
3.8.1. Définition	18
3.8.2. Activité antivirale des complexes de bases de Schiff	18
3.9. Activité antiparasitaire	19
3.9.1. Définition	19
3.9.2. Activité antiparasitaire des complexes de bases de Schiff	19
3.10. Activité neuroprotectrice/anti-Alzheimer	20
3.10.1. Définition	20
3.10.2. Activité neuroprotectrice des complexes de bases de Schiff	20
CHAPITRE II : Matériel et méthodes	5
1. Objectif	23
2. Produits testés	23
3. Activité antioxydante	23
3.1. Méthode de réduction de DPPH	23
3.2. Capacité antioxydante totale (CAT) à la méthode de phosphomolybdène	25
4. Activité antimicrobienne	26
4.1. Souches testées	26
4.2. Milieux de culture	27
4.3.1. Préparation des solutions des composés	29
4.3.2. Préparation de l'inoculum	30
4.3.3. Détermination des concentrations minimales inhibitrice et bactéricide (CMI et CMB)	30
CHAPITRE III : Résultats Et Discusion	23
1. Evaluation des activités antioxydantes	34
1.1. Evaluation du pouvoir antioxydant par la méthode de DPPH	34
1.1.1. Ligand	34
1.1.2. Complexe de cuivre	35
1.1.3. Complexe de zinc	35
1.1.4. Acide ascorbique	36
1.2. Evaluation de pouvoir antioxydant par la méthode de CAT	38
2. Activités antimicrobienne:	40
Conclusion Générale	41

Références Bibliographiques	41
--	-----------

Introduction Générale

Les bases de Schiff constituent une classe importante de composés organiques caractérisés par la présence du groupement azométhine (-C=N-), obtenu généralement par condensation entre une amine primaire et un composé carbonyle. Depuis leur découverte par Hugo Schiff en 1864, ces composés suscitent un intérêt considérable en chimie de coordination en raison de leur facilité de synthèse, de leur diversité structurale et de leur aptitude à former

des complexes stables avec différents ions métalliques (Schiff, 1864 ; Fang et al., 2002). Au cours des dernières décennies, les complexes métalliques dérivés des bases de Schiff ont fait l'objet de nombreuses recherches grâce à leurs propriétés physicochimiques et biologiques remarquables.

La présence simultanée d'un ligand organique et d'un centre métallique peut influencer de manière significative les propriétés biologiques des composés obtenus, notamment leur stabilité, leur lipophilie et leur interaction avec différentes cibles biologiques (Singh & Varshney, 2006 ; Singh et al., 2020).

Par ailleurs, la recherche de nouveaux composés est devenue une priorité face à l'émergence croissante de microorganismes résistants aux antibiotiques ainsi qu'aux effets néfastes du stress oxydatif impliqué dans de nombreuses pathologies chroniques (Santos et al., 2021). Dans ce contexte, les complexes métalliques de bases de Schiff ont suscité un intérêt particulier en raison de leurs activités biologiques variées, notamment antimicrobiennes et antioxydantes (Singh et al., 2020).

L'émergence de souches microbiennes résistantes aux antibiotiques ainsi que l'implication du stress oxydatif dans de nombreuses maladies représentent aujourd'hui des défis majeurs pour la santé publique. Dans ce contexte, les bases de Schiff et leurs complexes métalliques suscitent un intérêt croissant en raison de leurs propriétés biologiques prometteuses, notamment antimicrobiennes et antioxydantes (Saad et al., 2024 ; Abdel-Baky et al., 2023). Parmi les métaux les plus utilisés dans la synthèse de ces complexes figurent le cuivre et le zinc. Le cuivre est reconnu pour ses propriétés rédox, tandis que le zinc joue un rôle essentiel dans de nombreux processus enzymatiques. Leur complexation avec des ligands de type base de Schiff peut conduire à des composés présentant des activités biologiques intéressantes (Bakır et al., 2024).

Le but de ce travail est d'évaluer *in vitro* les activités biologiques d'un ligand base de Schiff et de ses complexes métalliques de Cu (II) et de Zn (II). Cette étude porte principalement sur l'évaluation de leur activité antioxydante par les méthodes DPPH et CAT (Capacité Antioxydante Totale), ainsi que sur l'étude de leur activité antimicrobienne vis-à-vis de différentes souches bactériennes et levuriennes. Les résultats obtenus permettront de mettre en évidence l'influence de la complexation métallique sur les propriétés biologiques de ces composés.

Notre mémoire s'articule autour de trois chapitres : le premier chapitre présente une étude bibliographique consacrée aux bases de Schiff et à leurs complexes métalliques. Il aborde leur définition, leurs propriétés chimiques ainsi que les principales activités biologiques

rapportées dans la littérature, notamment les activités antimicrobienne, antioxydante, antidiabétique, anticancéreuse, anti-inflammatoire, antifongique, antivirale et neuroprotectrice.

Le deuxième chapitre est consacré au matériel et aux méthodes utilisés au cours de cette étude. Il décrit les différents réactifs, appareils, souches microbiennes et protocoles expérimentaux mis en œuvre pour l'évaluation in vitro des activités antioxydantes par les méthodes DPPH et CAT, ainsi que de l'activité antimicrobienne par la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Le troisième chapitre regroupe les résultats expérimentaux obtenus ainsi que leur discussion. Les activités biologiques du ligand et des complexes métalliques y sont comparées afin de mettre en évidence l'effet de la complexation sur les propriétés antioxydantes et antimicrobiennes des composés étudiés.

Chapitre I: Etude Bibliographique

1. Introduction :

Les bases de Schiff et leurs complexes métalliques occupent une place importante dans le domaine de la chimie de coordination en raison de leurs propriétés structurales et biologiques variées. De nombreuses études ont montré que ces composés présentent des activités biologiques intéressantes, notamment des activités antioxydantes et antimicrobiennes, ce qui

leur confèrent un intérêt particulier dans les domaines pharmaceutique et biomédical (Singh et al., 2020 ; Gunnaz et al., 2021).

Dans ce chapitre, nous présenterons une étude bibliographique portant sur les bases de Schiff, leurs complexes métalliques ainsi que les principaux aspects liés aux activités antioxydante et antimicrobienne. Cette synthèse permettra de mieux comprendre les caractéristiques structurales et biologiques de ces composés et de mettre en évidence leur intérêt dans la recherche de nouvelles molécules bioactives avant d'aborder la partie expérimentale de notre travail.

2. Ligands et complexes de base de Schiff

2.1. Définition

Les bases de Schiff, ainsi dénommées en référence aux travaux de Hugo Schiff en 1864, sont des composés organiques caractérisés par la présence d'une liaison azométhine ($-C=N-$), issue d'une réaction de condensation entre le groupement amine d'une amine primaire et le carbone d'une fonction carbonyle (Fang et al., 2002). Elles suivent une formule générale de genre $R^1R^2C=N-R^3$, où R représente un radical alkyle ou aryle. Dans ce contexte, le terme « base de Schiff » est souvent utilisé comme synonyme d'azométhine. Lorsque l'atome de carbone engagé dans la double liaison avec l'azote est lié à un atome d'hydrogène, le composé est désigné sous le nom d'aldimine, de formule générale $R-CH=N-R'$ (Bereket et al., 2002). Elles sont le résultat de la transformation d'un groupement carbonyle en fonction imine ($>C=N-$). Grâce à la présence d'un doublet libre sur l'atome d'azote, elles possèdent une forte capacité de coordination, notamment en présence d'autres atomes donneurs tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. Cette propriété leur confère une grande importance en chimie, en particulier pour la formation de complexes stables. Lorsque le substituant lié à l'azote est un groupement phényle, ces composés sont appelés aniles (Prajila et al., 2017).



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

2.2. Ligands bases de Schiff

Un ligand, également appelé coordinat, est une espèce chimique (molécule, atome ou ion) capable de se lier à un atome central, généralement un ion métallique. Il s'agit d'un composé nucléophile, soit chargé négativement, soit neutre, possédant au moins un doublet d'électrons libres susceptible d'être donné pour former une liaison de coordination.

Ces ligands interagissent préférentiellement avec des ions métalliques présentant une faible densité électronique, notamment les ions des métaux de transition. Certains ligands sont capables d'établir plusieurs liaisons avec le centre métallique ; ils sont alors qualifiés de polydentates (ou multidentates), par opposition aux ligands monodentates qui ne possèdent qu'un seul site de coordination. Les ligands peuvent être constitués d'un seul atome, comme les ions halogénures (Cl^- , Br^- , I^-), de molécules neutres telles que l'eau (H_2O), ou encore de molécules organiques ou inorganiques comme l'ion acétate (CH_3COO^-) et l'ion phosphate (PO_4^{3-}) (Sidney et Kettle, 1999).

En raison de la diversité structurale des composés organiques et inorganiques, ainsi que de la présence de multiples doublets électroniques et de configurations géométriques variées, il est essentiel d'établir une classification des ligands fondée sur leurs structures et le nombre d'atomes donneurs (Bara, 2017).

2.3. Complexes base de Schiff de métaux de transition :

L'étude des complexes métalliques trouve son origine dans les travaux fondamentaux d'Alfred Werner (1866–1919), considéré comme le fondateur de la chimie de coordination et lauréat du prix Nobel en 1913. À la fin du XIXe siècle, de nombreuses interrogations portaient sur la structure des composés des métaux de transition, notamment ceux obtenus à partir de solutions de chlorure de cobalt en présence d'ammoniaque, donnant des formules empiriques de type $\text{CoCl}_x \cdot \text{NH}_3$.

En 1893, Werner proposa une théorie novatrice selon laquelle le nombre de groupements liés à l'ion métallique n'est pas nécessairement égal à son nombre d'oxydation. Il introduisit ainsi le concept de double valence : une valence primaire, correspondant au nombre d'oxydation et satisfaite par des ions, et une valence secondaire, correspondant au nombre de coordination et satisfaite par des ions ou des molécules neutres. Ces dernières occupent des positions fixes dans l'espace autour de l'atome central, formant une entité appelée complexe, généralement représentée entre crochets, comme dans le cas de $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$. L'ensemble des atomes directement liés au métal définit un polyèdre de coordination, caractéristique de la géométrie du complexe (Sundararajan et al., 2014).

Dans ce contexte, de nombreux complexes métalliques ont été synthétisés à partir de ligands de type base de Schiff, impliquant différents ions métalliques tels que Zn (II), Cd (II), Ni (II), Cu (II), Fe (III), Co (II), Mn (II), Hg (II) et Ag (I). Le ligand étudié est généralement obtenu par condensation d'une amine aromatique avec un aldéhyde, conduisant à une structure comportant une fonction imine. Les complexes formés présentent une stœchiométrie

métal/ligand de 1:1 et sont caractérisés par diverses techniques analytiques et spectroscopiques, notamment l'analyse élémentaire, la conductance molaire, la spectroscopie infrarouge (FT-IR), UV-Visible, la RMN (^1H et ^{13}C), la spectrométrie de masse, la diffraction des rayons X (DRX) sur poudre, ainsi que l'analyse thermique (TG/DTA).

Les résultats indiquent que le ligand agit comme un chélateur bidenté, se coordonnant au centre métallique via l'azote de la fonction imine et l'oxygène phénolique. Les analyses structurales confirment la formation de complexes cristallins stables, parfois associés à des molécules d'eau coordonnées. Par ailleurs, les études biologiques *in vitro* révèlent que ces complexes métalliques présentent des activités antimicrobiennes et antioxydantes significativement supérieures à celles du ligand libre, mettant en évidence l'effet bénéfique de la complexation métallique sur les propriétés biologiques (Singh et Varshney, 2006).

3. Activités biologique

3.1. Activité antimicrobienne

3.1.1. Définition

L'activité antimicrobienne désigne la capacité d'un composé à inhiber la croissance ou à détruire des micro-organismes pathogènes tels que les bactéries et les champignons (Obradović et al., 2024). Elle est généralement évaluée par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI), qui reflète l'efficacité d'un agent contre une souche microbienne donnée (Rawate & Pund, 2024).

Les agents antimicrobiens agissent selon différents mécanismes, notamment la perturbation de l'intégrité de la membrane cellulaire et l'inhibition des systèmes enzymatiques essentiels (Al-Wahaibi et al., 2024).

Ils peuvent également interférer avec la réplication de l'ADN ou la synthèse des protéines, entraînant l'arrêt de la croissance microbienne (Saad et al., 2024). Dans un contexte marqué par l'émergence de résistances aux antibiotiques, la recherche de nouveaux agents antimicrobiens constitue un enjeu majeur en biologie et en pharmacologie (Diarra et al., 2025).

3.1.2. Activité antimicrobienne des complexes de bases de Schiff :

Les complexes métalliques issus des bases de Schiff présentent une activité antimicrobienne significative liée à leur interaction avec des cibles intracellulaires essentielles des micro-organismes (Saad et al., 2024).

Tableau 1: Activité antimicrobienne du ligand et de son complexe Ce³

La complexation avec des métaux de transition tels que Cu (II), Zn (II) et Ni (II) conduit généralement à une augmentation de l'activité antimicrobienne par rapport aux ligands libres (**Obradović et al., 2024**). Cette amélioration est attribuée à une augmentation de la lipophilie des complexes, facilitant leur passage à travers les membranes cellulaires microbiennes (**Diarra et al., 2025**).

Les complexes peuvent également former des interactions avec l'ADN bactérien ou inhiber des enzymes clés impliquées dans le métabolisme microbien (**Al-Wahaibi et al., 2024**). Plusieurs études ont montré que ces composés présentent des valeurs de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) faibles, indiquant une forte activité contre différentes souches bactériennes et fongiques (**Rawate & Pund, 2024**).

L'activité antimicrobienne dépend fortement de la nature du métal central ainsi que de la structure du ligand, notamment la présence de groupements fonctionnels actifs (**Saad et al., 2024**). Dans certains cas, les complexes métalliques montrent une efficacité supérieure à celle des antibiotiques de référence, soulignant leur potentiel thérapeutique (**Obradović et al., 2024**). Ainsi, les complexes de bases de Schiff constituent des candidats prometteurs pour le développement de nouveaux agents antimicrobiens efficaces face aux résistances émergentes (**Diarra et al., 2025**).

Les résultats présentés dans le (**tableau 1**) montrent que les composés étudiés exercent une activité antibactérienne plus marquée à l'égard des bactéries Gram-positives qu'envers les bactéries Gram-négatives, ce qui met en évidence une relation étroite entre l'efficacité biologique et l'organisation structurale de la paroi cellulaire bactérienne.

Les bactéries Gram-positives, caractérisées par une paroi épaisse riche en couches de peptidoglycane associées à des acides téichoïques, apparaissent ainsi plus vulnérables à l'action de ces composés. À l'inverse, les bactéries Gram-négatives présentent une sensibilité plus faible, en raison de la présence d'une membrane externe riche en lipopolysaccharides et en lipoprotéines, qui entoure une couche de peptidoglycane plus mince et constitue une barrière supplémentaire limitant la pénétration des agents antibactériens (**Saad et al., 2024**).

Composé	(CMI) <i>Bacillus Cereus</i> (Gram+)	(CMI) <i>Staphylococcus aureus</i> (Gram-)	(CMI) <i>Aspergillus flavus</i>
Ligand	0,7	0,6	Inactif
Complexe Ce ³⁺	0,9	0,7	0,9
Ampicilline	1,3	1,5	---
Nystatine	---	---	1,3

3.2. Activité antioxydante :

3.2.1. Définition

L'activité antioxydante correspond à la capacité d'un composé à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et à prévenir les dommages oxydatifs au niveau cellulaire (Santos et al., 2021).

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les systèmes de défense antioxydants de l'organisme (Abdel-Baky et al., 2023).

Ce phénomène est impliqué dans le développement de nombreuses pathologies, notamment le diabète, les maladies cardiovasculaires et les troubles neurodégénératifs (Antonenko et al., 2023).

Les composés antioxydants agissent principalement par piégeage des radicaux libres, chélation des ions métalliques et inhibition des réactions d'oxydation (Bakır et al., 2024).

Ainsi, l'activité antioxydante contribue à la protection des biomolécules telles que les lipides, les protéines et l'ADN contre les altérations oxydatives (Mostafa et al., 2023).

3.2.2. Activité antioxydante de bases de Schiff :

Les complexes métalliques dérivés des bases de Schiff présentent une activité antioxydante élevée grâce à la synergie entre le métal et le ligand (Antonenko et al., 2023). Ces composés sont capables de neutraliser efficacement les radicaux libres, comme démontré par des tests expérimentaux tels que DPPH et CUPRAC (Abdel-Baky et al., 2023).

La présence d'ions métalliques tels que Cu (II) et Zn (II) améliore l'activité antioxydante en facilitant les transferts d'électrons et les réactions redox (Bakır et al., 2024). Cette activité est également liée à la capacité des complexes à chélater les métaux pro-oxydants, réduisant ainsi la formation de radicaux libres (Mostafa et al., 2023).

De plus, certains complexes montrent une meilleure efficacité que les ligands libres en raison de leur stabilité accrue et de leur réactivité chimique optimisée (**Antonenko et al., 2023**).

La lipophilie accrue des complexes favorise leur interaction avec les membranes biologiques, améliorant leur efficacité antioxydante au niveau cellulaire (**Abdel-Baky et al., 2023**).

Par ailleurs, l'évaluation de l'activité antioxydante de ces complexes est généralement réalisée selon deux approches complémentaires, *in vitro* et *in vivo*. Les tests *in vitro*, tels que DPPH, ABTS ou FRAP, permettent d'estimer rapidement la capacité des composés à neutraliser les radicaux libres et à réduire les espèces oxydantes dans des conditions contrôlées (**Apak et al., 2016**). En revanche, les études *in vivo* apportent une vision plus globale et physiologique de leur efficacité, en utilisant des modèles animaux afin d'évaluer leur impact réel dans un organisme vivant. Dans ce contexte, plusieurs travaux ont montré que ces complexes peuvent renforcer les systèmes de défense antioxydants endogènes, notamment en augmentant l'activité des enzymes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase, tout en réduisant les niveaux de malondialdéhyde (MDA), marqueur du stress oxydatif (**Sies, 2017**).

Ainsi, la combinaison des résultats *in vitro* et *in vivo* confirme que ces composés ne se limitent pas à une activité chimique en laboratoire, mais présentent également un potentiel biologique significatif dans la protection cellulaire contre le stress oxydatif.

3.3. Activité antidiabétique :

3.3.1. Définition

L'activité antidiabétique correspond à la capacité d'un composé à réduire l'hyperglycémie et à réguler le métabolisme du glucose dans l'organisme (**Sahu et al., 2025**).

Le diabète est une maladie métabolique chronique caractérisée par une insuffisance de production d'insuline ou une mauvaise utilisation de celle-ci par les cellules (**Haroone et al., 2023**).

Les agents antidiabétiques peuvent agir en stimulant la sécrétion d'insuline ou en améliorant la sensibilité des tissus périphériques à cette hormone (**Sahu et al., 2025**). Certains composés exercent leur effet en inhibant des enzymes digestives clés telles que l' α -amylase et l' α -glucosidase, responsables de l'hydrolyse des glucides (**Priyaa & Metilda, 2025**).

Cette inhibition permet de diminuer l'absorption du glucose et de contrôler la glycémie postprandiale (**Priyaa & Metilda, 2025**).

Par ailleurs, l'activité antidiabétique peut également être liée à des propriétés antioxydantes qui réduisent le stress oxydatif impliqué dans les complications du diabète **(Surkar & Dobariya, 2025)**. À cet égard, les composés possédant une activité antioxydante jouent un rôle essentiel dans la protection des cellules β pancréatiques ainsi que dans la prévention des complications secondaires. De plus, certains agents antidiabétiques participent à la régulation du métabolisme lipidique et protéique, favorisant ainsi une amélioration globale de l'état métabolique. Par conséquent, l'activité antidiabétique ne se limite pas uniquement à la diminution de la glycémie, mais englobe un ensemble de mécanismes biologiques intégrés visant à corriger les déséquilibres métaboliques et à prévenir les complications associées **(Antolovich et al., 2002)**.

3.3.2. Activité anti-diabétique des bases de Schiff :

Les bases de Schiff et leurs complexes métalliques représentent une classe importante de composés bioactifs en chimie bioinorganique **(Haroone et al., 2023)**. Les complexes métalliques de bases de Schiff ont montré une activité antidiabétique significative, notamment par inhibition des enzymes α -amylase et α -glucosidase **(Abdallah et al., 2022)**.

Des études ont démontré que les complexes de cuivre Cu (II) présentent souvent une activité antidiabétique plus élevée que les autres métaux tels que Zn (II) ou Co (II) **(Zhang et al., 2026)**.

Cette activité est attribuée à leur capacité à interagir avec les sites actifs enzymatiques et à améliorer l'affinité de liaison avec les cibles biologiques **(Sahu et al., 2025)**. De plus, la complexation métallique augmente la lipophilie des composés, facilitant leur pénétration à travers les membranes cellulaires **(Priyaa & Metilda, 2025)**. Certains complexes agissent également comme des mimétiques de l'insuline en favorisant l'utilisation du glucose par les cellules périphériques **(Surkar & Dobariya, 2025)**.

Par ailleurs, l'activité antidiabétique de ces composés est essentiellement explorée *in vitro* à travers des essais enzymatiques ciblant l' α -amylase et l' α -glucosidase, permettant ainsi d'évaluer leur capacité à limiter la dégradation des glucides et, par conséquent, à réduire l'hyperglycémie postprandiale **(Tadera et al., 2006)**.

En parallèle, des investigations *in vivo*, menées sur des modèles animaux de diabète induit, notamment par la streptozotocine, ont mis en évidence une diminution significative de la glycémie, une amélioration de la tolérance au glucose ainsi qu'une restauration partielle de la fonction insulinique après administration de certains complexes de bases de Schiff **(Szkudelski, 2001)**. De plus, ces composés semblent également intervenir au niveau cellulaire

en modulant les voies de signalisation de l'insuline et en favorisant l'absorption du glucose par les tissus périphériques (**Cheng & Fantus, 2005**).

Ainsi, la concordance des résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* suggère que ces complexes dépassent la simple inhibition enzymatique pour présenter un potentiel thérapeutique global et prometteur dans la prise en charge du diabète.

3.4. Activité anticancéreuse :

3.4.1. Définition

L'activité anticancéreuse correspond à l'aptitude d'un composé à inhiber la croissance des cellules tumorales ou à provoquer leur élimination par des mécanismes tels que l'apoptose. Le cancer est une pathologie caractérisée par une prolifération anarchique de cellules anormales, résultant de mutations génétiques altérant les processus de régulation du cycle cellulaire. Les agents anticancéreux exercent leurs effets par divers mécanismes d'action, notamment l'inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN, la perturbation de la production des protéines, ainsi que l'induction de dommages cellulaires conduisant à la mort des cellules cancéreuses. Par ailleurs, certains composés sont capables d'inhiber l'angiogenèse tumorale ou de limiter la dissémination des cellules cancéreuses vers d'autres tissus. Néanmoins, l'efficacité des traitements anticancéreux est souvent limitée par leur faible sélectivité, ce qui peut entraîner des effets toxiques sur les cellules normales. Dans ce contexte, la conception de nouvelles molécules plus sélectives, notamment les bases de Schiff et leurs complexes métalliques, constitue une approche prometteuse pour améliorer les stratégies thérapeutiques anticancéreuses (**Raju et al.,2022**).

3.4.2. Activité anticancéreuse des complexes de bases de Schiff

In vitro

Les activités anticancéreuses *in vitro* des complexes de bases de Schiff ont été évaluées principalement à l'aide de différents tests de cytotoxicité, notamment le test 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) -2,5-diphényltétrazolium bromure (MTT), le test Sulforhodamine B (SRB) et le test de la lactate déshydrogénase (LDH). Ces essais ont été réalisés sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses telles que Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) pour le cancer du sein, Human *hepatocellular carcinoma cell line* (HepG2) pour le cancer du foie, *Henrietta Lacks cells* (HeLa) pour le cancer du col de l'utérus, Human *lung carcinoma cell line* (A549) pour le cancer pulmonaire, ainsi que Human *colorectal carcinoma cell line* (HCT-116) pour le cancer colorectal. Les résultats obtenus ont mis en évidence une inhibition significative de la prolifération cellulaire, avec des valeurs de concentration inhibitrice 50 % (IC₅₀) variables en fonction de la nature du ligand et du métal utilisé. Par exemple, certains complexes de

platine (II) ont montré une cytotoxicité supérieure à celle du cisplatine vis-à-vis des lignées *Human promyelocytic leukemia cell line* (HL-60) et *Human gastric carcinoma cell line* (BGC-823) (Li et al., 2013), tandis que des complexes de cuivre (II) ont présenté des valeurs d'IC₅₀ faibles atteignant 17,90 µM, comparables à celles des médicaments (Creaven et al., 2010).

Par ailleurs, les résultats du test MTT ont révélé que plusieurs complexes métalliques à base de cuivre, cobalt, nickel et zinc exercent une activité cytotoxique allant de modérée à élevée, souvent supérieure à celle des ligands libres (Bulut et al., 2005 ; Tyagi et al., 2015). D'autres travaux utilisant les tests SRB et MTT ont également confirmé une activité antiproliférative marquée, avec des valeurs d'IC₅₀ très faibles, pouvant atteindre 0,26 µM pour certains complexes d'iridium (III), traduisant une forte efficacité anticancéreuse *in vitro* (Mou et al., 2017). Dans l'ensemble, ces observations indiquent que les complexes de bases de Schiff constituent des candidats prometteurs en tant qu'agents anticancéreux, leur efficacité dépendant à la fois du métal central, de la structure du ligand et du type de cellule ciblée.

In vivo

L'activité anticancéreuse *in vivo* des bases de Schiff reste moins étudiée qu'*in vitro*. Jesmin et al. ont évalué trois composés PDH [N-(1-phényl-2-hydroxy-2-phényl ethylidène)-2', 4' dinitrophényl hydrazine], PHP [N-(1-phényl, 2-hydroxy-2-phényl ethylidène)-2' hydroxy phényl imine] et HHP [N-(2-hydroxy benzylidène)-2' hydroxy phényl imine] sur des souris porteuses de cellules Ehrlich Ascities Carcinoma (EAC).

Les résultats montrent une réduction du poids tumoral, une inhibition de la croissance des cellules cancéreuses et une augmentation de la survie. Le composé PDH présente l'effet le plus élevé, proche de la bléomycine, un antibiotique antitumoral. L'activité est liée notamment à la présence des groupements (-NO₂) et (-OH) (Jesmin et al., 2010).

Par ailleurs, afin d'approfondir l'étude de l'activité anticancéreuse des bases de Schiff, plusieurs travaux se sont également intéressés à l'évaluation de nouveaux ligands et de leurs complexes métalliques *in vivo*. Ces recherches ont permis de mieux comprendre l'influence de la nature du métal et de la structure moléculaire sur l'efficacité antitumorale et la toxicité des composés (Farghadani et al., 2019).

3.5. Activité anti-inflammatoire :

3.5.1. Définition

L'activité anti-inflammatoire correspond à la capacité d'un composé à inhiber ou à moduler la réponse inflammatoire de l'organisme (Chen et al., 2022). L'inflammation est une

réponse biologique complexe déclenchée par des agressions telles que les infections, les lésions tissulaires ou les agents chimiques (**Ahmed et al., 2022**). Une inflammation prolongée ou excessive est impliquée dans le développement de nombreuses maladies chroniques (**Furman et al., 2019**).

Les agents anti-inflammatoires agissent principalement en inhibant la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines et les prostaglandines (**Zhou et al., 2020**). Ils peuvent également moduler des voies de signalisation intracellulaires comme NF- κ B et MAPK, impliquées dans la régulation de la réponse inflammatoire (**Ahmed et al., 2022**). Par ailleurs, certains composés exercent une activité antioxydante contribuant à la réduction du stress oxydatif associé à l'inflammation (**Santos et al., 2021**). Ainsi, l'activité anti-inflammatoire vise à limiter les dommages tissulaires et à restaurer l'équilibre physiologique (**Chen et al., 2022**).

3.5.2. Activité anti-inflammatoire de bases de Schiff :

L'inflammation constitue un mécanisme essentiel de défense de l'organisme contre divers agents agressifs tels que les infections, les brûlures, les allergènes et les substances toxiques. Toutefois, lorsqu'elle devient prolongée ou excessive, elle peut être à l'origine de nombreuses pathologies. Les traitements anti-inflammatoires actuellement utilisés présentent souvent des effets secondaires importants, ce qui justifie la recherche de nouvelles molécules plus sûres et efficaces. Dans ce contexte, les bases de Schiff (SB) et leurs complexes avec les métaux de transition ont récemment montré un potentiel anti-inflammatoire intéressant, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. L'activité observée dépend fortement de la nature du métal et du mécanisme d'action impliqué, ce qui fait de ce domaine un axe de recherche en plein développement (**Sandhu et al., 2023**).

Des travaux réalisés par **Saritha et al.** En 2021 ont permis de mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de complexes métalliques dérivés d'une base de Schiff (**Saritha & Metilda., 2021**). Le ligand peut être synthétisé avec un bon rendement, puis complexé avec différents ions métalliques (Mn, Co, Ni, Cu et Zn) (**Ferrari et al., 2001**).

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire a été réalisée *in vitro* par la méthode d'inhibition de la dénaturation de l'albumine. Les résultats ont montré que l'effet inhibiteur augmente avec la concentration, indiquant une activité dose-dépendante (**Mizushima & Kobayashi, 1968**). Parmi les complexes testés, celui du zinc a présenté la meilleure activité, supérieure à celle du ligand seul et des autres métaux (**Sakat et al., 2010**).

Cette efficacité élevée pourrait être liée à la présence du groupement imine et du groupement phénolique, favorisant l'interaction avec les cibles biologiques. Par ailleurs, une autre étude menée par Ramadhan et ses collaborateurs en 2016 a évalué l'activité anti-inflammatoire de nouvelles bases de Schiff et de leurs complexes avec le fer, le cobalt et le nickel **(Ramadhan et al., 2016)**.

Les résultats expérimentaux, obtenus à partir d'un modèle d'inflammation induite chez la souris, ont montré que les complexes de fer présentent une activité anti-inflammatoire plus marquée que ceux du cobalt et du nickel. Cette performance pourrait s'expliquer par les propriétés redox du fer et sa meilleure interaction avec les espèces réactives générées lors du processus inflammatoire. Cependant, bien que les complexes de cobalt aient montré une certaine activité, ils ont entraîné des effets toxiques, ce qui limite leur utilisation potentielle.

3.6. Activité antifongique :

3.6.1. Définition

L'activité antifongique désigne la capacité d'un composé à inhiber la croissance des champignons ou à provoquer leur destruction **(Ferreira et al., 2014)**.

Les infections fongiques représentent un problème important de santé publique, car elles peuvent affecter différents tissus et devenir graves chez les individus immunodéprimés **(Arif et al., 2009)**.

Parmi les micro-organismes pathogènes, *Candida albicans* est l'un des agents les plus fréquemment impliqués dans les infections opportunistes **(Kullberg et al., 2015)**. Les agents antifongiques agissent selon plusieurs mécanismes, notamment en altérant l'intégrité de la membrane cellulaire fongique **(Nazzaro et al., 2013)**.

Un des principaux mécanismes consiste à inhiber la biosynthèse de l'ergostérol, un constituant essentiel de la membrane des cellules fongiques **(Herrick et al., 2024)**. La perturbation de l'ergostérol entraîne une modification de la perméabilité membranaire et conduit à la fuite des composants intracellulaires **(Cruz & Wuest, 2023)**.

D'autres mécanismes incluent l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire ou l'interférence avec les processus métaboliques essentiels à la survie du champignon **(Zida et al., 2017)**.

L'efficacité de l'activité antifongique dépend de plusieurs facteurs, notamment la concentration du composé, le temps d'exposition et les conditions environnementales comme le pH **(Singh et al., 2017)**.

De plus, la résistance croissante aux antifongiques conventionnels constitue un défi majeur dans le traitement des infections fongiques (**Gold et al., 2023**).

Ainsi, le développement de nouvelles molécules antifongiques, seules ou en combinaison avec des traitements existants, représente une approche prometteuse pour améliorer l'efficacité thérapeutique (**Jin, 2019**).

3.6.2. Activité antifongique de base de Schiff

Les ligands de bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont été évalués pour leur activité antifongique à l'aide de la méthode de diffusion en puits (Kirby-Bauer) contre différentes souches fongiques telles que *Sclerotium rolfsii*, *Macrophomina phaseolina*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Rhizoctonia bataticola* et *Rhizopus stolonifer*.

Les résultats obtenus montrent que l'activité antifongique est généralement dose-dépendante, avec une efficacité observée à une concentration de 1 mg/ml, tandis qu'aucune activité significative n'a été détectée à des concentrations plus faibles. De manière générale, les complexes métalliques des bases de Schiff présentent une activité antifongique supérieure à celle des ligands libres, ce qui suggère que la complexation avec les ions métalliques améliore leur efficacité biologique.

Cette amélioration est attribuée à la modification des propriétés physicochimiques des composés, favorisant une meilleure interaction avec les cellules fongiques. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs études rapportant une supériorité constante des complexes métalliques par rapport aux ligands de bases de Schiff dans les tests antifongiques (**Yadav et al., 2019**).

3.7. Activité antituberculeuse :

3.1. Définition

L'activité antituberculeuse correspond à la capacité d'un composé à inhiber la croissance ou à éliminer *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent responsable de la tuberculose, une maladie infectieuse majeure à l'échelle mondiale (**World Health Organization, 2023**).

La tuberculose se caractérise par une infection chronique affectant principalement les poumons, impliquant des mécanismes complexes de survie bactérienne au sein des macrophages (**Pai et al., 2016**).

Les agents antituberculeux agissent selon différents mécanismes, notamment l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire mycobactérienne, la perturbation de la

biosynthèse des acides mycoliques ou encore l'inhibition de la réplication de l'ADN bactérien (Zumla et al., 2013). Par ailleurs, certaines molécules ciblent des enzymes spécifiques essentielles au métabolisme énergétique de la bactérie, entraînant ainsi une inhibition de sa prolifération (Pai et al., 2016).

3.7.2. Activité antituberculeuse des complexes de bases de Schiff

Plusieurs études ont montré que les complexes métalliques de bases de Schiff présentent une activité antituberculeuse intéressante, souvent supérieure à celle des ligands libres (Uzzaman et al., 2020 ; More et al., 2018).

Les complexes oxotitanium (IV) dans la figure 2 (a, b et c) ont montré une bonne stabilité et une interaction efficace avec la protéine cible β -lactamase C (BlaC) de *Mycobacterium tuberculosis*, selon les études de docking moléculaire. Des analyses ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) ont confirmé un profil globalement sûr et non toxique pour ces composés (Uzzaman et al., 2020).



Figure 2: Structures des bases de Schiff (a) ainsi que de leurs complexes d'oxotitane (IV) (b) et (c) évalués pour leur activité antituberculeuse.

Le complexe Zn (II) a présenté une activité améliorée contre *M. tuberculosis* par rapport aux ligands (More et al., 2018).

Les complexes Mn (II) et Cu (II) ont montré une activité inhibitrice notable à 12,5 mg/ml, tandis que les complexes Ni (II) et Co (II) ont présenté une efficacité modérée comparée à la streptomycine (Sangamesh et al., 2011).

D'autres complexes Cu (II), Ni (II) et Co (II) ont également montré une activité antimycobactérienne significative, avec une meilleure performance globale du complexe Cu (II) (Jawoor et al., 2018).

Enfin, les complexes métalliques dérivés de ligands quinoléine–hydrazone ont confirmé une activité efficace contre *M. bovis* BCG et *M. tuberculosis*, le complexe Cu (II) restant le plus actif selon la valeur MIC (**Baliram et al., 2021**).

3.8. Activité antivirale

3.8.1. Définition

L'activité antivirale désigne la capacité d'un composé à inhiber la réplication virale ou à empêcher l'entrée et la propagation des virus dans les cellules hôtes (**De Clercq, 2004**). Les virus étant des agents intracellulaires obligatoires, leur cycle de vie dépend étroitement des mécanismes cellulaires de l'hôte, ce qui rend leur inhibition particulièrement complexe (**Piret & Boivin, 2021**).

Les agents antiviraux peuvent agir à différentes étapes du cycle viral, notamment en bloquant l'attachement et la pénétration du virus, en inhibant la réplication de son génome ou en empêchant l'assemblage et la libération des particules virales (**De Clercq & Li, 2016**).

Par ailleurs, certains composés antiviraux ciblent des enzymes virales spécifiques telles que les polymérases ou les protéases, essentielles à la multiplication virale (**Piret & Boivin, 2021**). Ainsi, l'activité antivirale constitue un axe majeur de recherche pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques contre les infections virales émergentes (**De Clercq & Li, 2016**).

3.8.2. Activité antivirale des complexes de bases de Schiff

Les complexes métalliques dérivés des bases de Schiff présentent une activité antivirale notable, liée à leur capacité à interagir avec des cibles biomoléculaires impliquées dans le cycle viral (**Karthikeyan et al., 2006**). La complexation avec des métaux de transition tels que Cu (II), Zn (II) ou Co (II) permet d'augmenter l'activité biologique en modifiant les propriétés électroniques et structurales des ligands (**Singh et al., 2012**). Ces complexes peuvent interagir directement avec l'ADN ou l'ARN viral, perturbant ainsi les processus de réplication et de transcription (**Karthikeyan et al., 2006**).

Ils sont également capables d'inhiber certaines enzymes virales clés, notamment les polymérases, ce qui bloque efficacement la multiplication du virus (**Singh et al., 2012**).

L'augmentation de la lipophilie induite par la complexation métallique favorise la pénétration des composés dans les cellules infectées, améliorant ainsi leur efficacité antivirale (**Chohan et al., 2010**). Certaines études ont montré que les complexes de bases de Schiff présentent une activité antivirale supérieure à celle des ligands libres, mettant en évidence le rôle essentiel du métal dans l'activation biologique (**Chohan et al., 2010**).

De plus, la structure chimique du ligand, notamment la présence d'hétéroatomes et de substituants fonctionnels, influence fortement l'intensité de l'activité antivirale (**Singh et al., 2012**). Ainsi, les complexes de bases de Schiff représentent une classe prometteuse de composés pour le développement de nouveaux agents antiviraux, en raison de leur capacité à cibler plusieurs étapes du cycle viral (**Karthikeyan et al., 2006**).

3.9. Activité antiparasitaire

3.9.1. Définition

L'activité antiparasitaire désigne la capacité d'un composé à inhiber la croissance ou à éliminer des organismes parasites, tels que les protozoaires ou les helminthes, responsables de nombreuses maladies infectieuses chez l'homme (**Ashley et al., 2018**). Les parasites présentent des cycles de vie complexes impliquant souvent plusieurs hôtes et différentes formes biologiques, ce qui rend leur contrôle thérapeutique particulièrement difficile (**Wells et al., 2015**). Les agents antiparasitaires agissent selon divers mécanismes, notamment en perturbant les processus métaboliques essentiels, en altérant la structure membranaire ou en inhibant des enzymes clés nécessaires à la survie du parasite (**Ashley et al., 2018**). Par ailleurs, certaines molécules ciblent spécifiquement des organites parasites, tels que les mitochondries ou les vacuoles digestives, entraînant une inhibition de la production d'énergie et la mort cellulaire (**Wells et al., 2015**).

3.9.2. Activité antiparasitaire des complexes de bases de Schiff

Les complexes métalliques dérivés des bases de Schiff ont suscité un intérêt croissant en tant qu'agents antiparasitaires en raison de leur capacité à interagir avec des cibles biologiques spécifiques des parasites (**Navarro et al., 2017**).

La complexation avec des métaux de transition tels que Cu (II), Zn (II) ou Fe (III) permet d'améliorer les propriétés pharmacologiques des ligands, notamment en augmentant leur stabilité et leur réactivité vis-à-vis des biomolécules parasites (**Sharma et al., 2020**). Ces complexes peuvent perturber les systèmes enzymatiques essentiels des parasites, en particulier ceux impliqués dans le métabolisme énergétique, conduisant à une inhibition de leur croissance et de leur prolifération (**Navarro et al., 2017**).

Ils sont également capables de générer un stress oxydatif intracellulaire par la production d'espèces réactives de l'oxygène, ce qui provoque des dommages aux membranes, aux protéines et à l'ADN parasite (**Sharma et al., 2020**). L'augmentation de la lipophilie induite par la complexation métallique favorise la pénétration des composés dans les cellules parasites, améliorant ainsi leur biodisponibilité et leur efficacité biologique (**Chohan et al., 2010**).

Des études ont montré que les complexes de bases de Schiff présentent une activité supérieure à celle des ligands libres contre divers parasites, notamment *Leishmania*, *Plasmodium* et *Trypanosoma*, ce qui souligne l'importance du centre métallique dans l'expression de l'activité (Navarro et al., 2017).

En outre, la nature du métal ainsi que la structure du ligand, notamment la présence de groupements fonctionnels spécifiques, influencent fortement l'intensité de l'activité antiparasitaire observée (Sharma et al., 2020). Ainsi, les complexes de bases de Schiff représentent une classe prometteuse pour le développement de nouveaux agents antiparasitaires, capables de cibler efficacement plusieurs voies biologiques essentielles chez les parasites (Navarro et al., 2017).

3.10. Activité neuroprotectrice/anti-Alzheimer

3.10.1. Définition

L'activité neuroprotectrice désigne la capacité d'un composé à prévenir ou à ralentir la dégénérescence des cellules neuronales en protégeant leur structure et leurs fonctions face à divers facteurs de stress (Lane et al., 2018).

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative progressive caractérisée par l'accumulation de plaques β -amyloïdes, la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires et une perte progressive des fonctions cognitives (Selkoe & Hardy, 2016).

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la pathogenèse de cette maladie, notamment le stress oxydatif, la neuro-inflammation, le dysfonctionnement mitochondrial et le déficit du système cholinergique (Lane et al., 2018). Dans ce contexte, les agents neuroprotecteurs exercent leurs effets en limitant la production d'espèces réactives de l'oxygène, en inhibant l'agrégation des protéines amyloïdes ou en modulant l'activité d'enzymes clés telles que l'acétylcholinestérase (Selkoe & Hardy, 2016).

3.10.2. Activité neuroprotectrice des complexes de bases de Schiff

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neurodégénératif évolutif, principalement défini par l'accumulation de plaques amyloïdes de type A β . Cette accumulation provoque une dégradation graduelle des neurones, qui est à l'origine de dysfonctionnements cognitifs, d'altérations de la mémoire, de démence et de changements comportementaux, pouvant mener jusqu'à la mort des malades (Kumar et al., 2025). Dans ce cadre, l'identification de composés ayant un potentiel neuroprotecteur constitue une piste cruciale pour l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques. Les molécules analysées, en particulier les bases de Schiff et leurs complexes métalliques, retiennent une attention spéciale. Effectivement, de nombreuses études ont démontré que les complexes métal-base de Schiff ont une activité neuroprotectrice qui

dépasse celle de la tacrine, le médicament standard, ainsi que celle de leur ligand libre **(Sarwade et al.,2025)**.

De plus, il a été observé que l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE), une enzyme clé impliquée dans la progression de la MA, augmente avec le nombre d'atomes de cuivre présents dans ces complexes, ce qui suggère que la coordination avec des ions métalliques améliore leur efficacité thérapeutique **(Boulguemh et al., 2020)**.

Par ailleurs, l'intégration de métaux dans les structures des bases de Schiff contribue aussi à renforcer leurs caractéristiques antioxydantes. Cela se manifeste notamment par une inhibition renforcée de la peroxydation lipidique, une aptitude amplifiée à contrer les radicaux libres et une diminution des ions métalliques participant aux réactions de Fenton **(Saveri et al., 2020)**.

Ces mécanismes contribuent à atténuer la neuro-inflammation associée à la maladie d'Alzheimer. En outre, certaines bases de Schiff de type azo ont montré une activité neuroprotectrice significative sur les cellules neuronales SH-SY5Y, ce qui confirme leur potentiel en tant qu'agents anti-Alzheimer.

De même, les complexes de Cu (II) et Zn (II) présentent une efficacité comparable à celle de la tacrine **(Sarwade et al., 2025)**, tandis que les complexes de Pt (II) dérivés de bases de Schiff diimine réduisent de manière notable l'apoptose induite par le peptide A β dans ces cellules **(Gunnaz et al.,2025)**.

L'ensemble de ces résultats suggère que l'effet neuroprotecteur des bases de Schiff pourrait être lié à leur interaction directe avec le peptide A β , considéré comme un acteur central dans la pathogenèse de la MA **(Gunnaz et al., 2025)**.

CHAPITRE II :

Matériel et méthodes

1. Objectif

Le travail expérimental que nous avons réalisé a été effectué au sein du Laboratoire de recherche Antibiotique, antifongique : Physico-chimie, Synthèse et activité biologique de l'université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen, Faculté SNV-STU. L'objectif de cette étude est de tester deux activités biologiques, l'activité antioxydante et l'activité antimicrobienne d'un ligand base de Schiff et ses complexes de cuivre et de zinc. Cette étude comporte deux parties :

Partie 1 : évaluation du pouvoir antioxydant de ces composés par la méthode de réduction de DPPH (2-2 DiPhényl-1-PicrylHydrazyl), et l'évaluation de la capacité antioxydante totale (CAT).

Partie 2 : Des essais microbiologiques ont été effectués sur plusieurs souches bactériennes et des levures, dans le but d'évaluer l'activité de ces composés et d'examiner leur potentiel antimicrobien.

2. Produits testés

Les produits (ligand, complexes de cuivre et de zinc) ont été synthétisés par Pr. Chiboub Fellah Fatima Zohra au sein du Laboratoire de Chimie Inorganique et Environnement (LCIE) de l'Université de Tlemcen.



Figure 3: ligand et ses complexes de cuivre et de zinc (de gauche à droite)

3. Activité antioxydante

3.1. Méthode de réduction de DPPH

- Principe

C'est une méthode permettant d'évaluer le pouvoir antiradicalaire. Elle mesure la capacité d'un antioxydant à réduire le radical libre 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH)

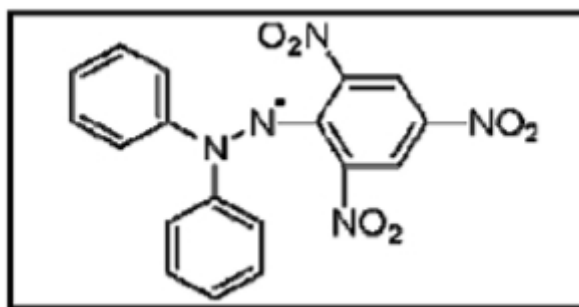


Figure 4: Structure chimique du radical libre DPPH

Le test DPPH est une méthode simple, rapide et reproductible permettant d'évaluer l'activité antioxydante de différents composés, notamment dans les solutions aqueuses et les extraits de plantes. Le test DPPH mesure l'activité antioxydante des composés capables de transférer des atomes d'hydrogène. Le DPPH non réduit est de couleur violette qui devient jaune après réduction par un antioxydant **Figure 5**.

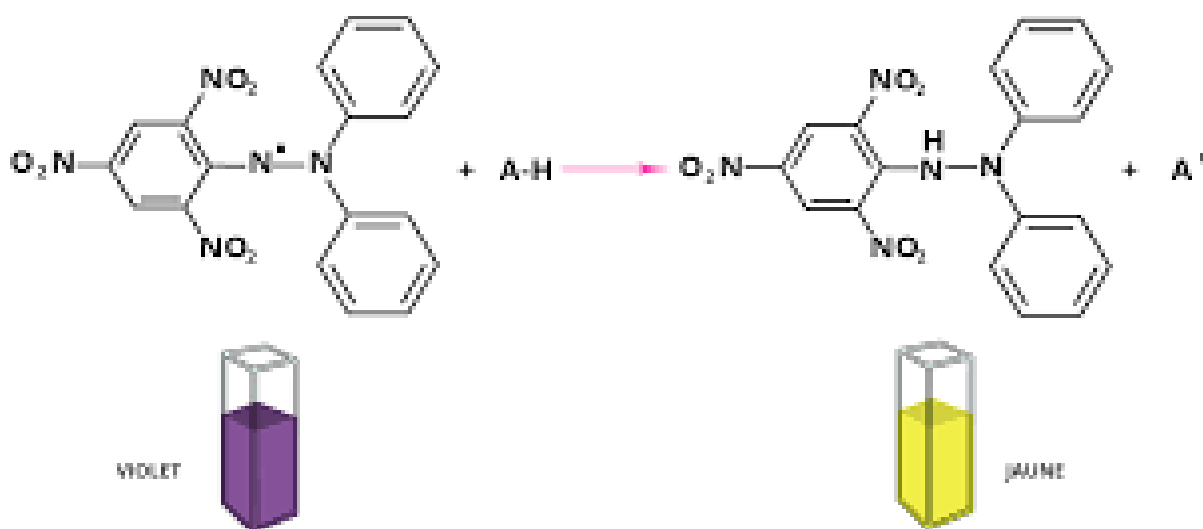


Figure 5: Réaction de réduction du radical libre DPPH (Congo, 2012)

•Mode opératoire

Pour chaque composé, 3mg de la poudre de DPPH ont été dissous dans 50ml d'éthanol sous agitation pendant 1 heure. En parallèle, nous mélangeons 60 mg du composé concerné et 5ml d'éthanol, des dilutions appropriées ont été effectuées par la suite.

Brièvement, 0,5 ml de la solution de DPPH a été mélangé avec 0,5 ml de différentes concentrations des composés. Le mélange obtenu est ensuite gardé à l'abri de la lumière à température ambiante pendant 30 minutes. L'absorbance est mesurée à 517 nm qui correspond à la bande de DPPH, contre un tube blanc contenant l'éthanol.

Un tube contrôle négatif est préparé en mélangeant 0,5 ml de solution de DPPH et 0,5 ml d'éthanol. La décroissance de l'absorbance est mesurée au spectrophotomètre et le pourcentage d'inhibition (% IP) est calculé suivant la formule suivante (Sanchez et al., 1998).

$$\% \text{ IP} = [(\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon}) / \text{Abs contrôle}] \times 100$$

Dont :

- **Abs contrôle :** Absorbance du contrôle (ne contenant aucun antioxydant) après 30 min.
- **Abs échantillon :** Absorbance des échantillons mesurés après 30 min.

• Calcul des concentrations efficaces IC₅₀

La valeur d'IC₅₀ ou concentration inhibitrice de 50 % est définie comme étant la concentration du substrat qui réduit 50 % du DPPH.

Les valeurs d'IC₅₀ sont calculées graphiquement par la régression linéaire où l'abscisse est représenté par la concentration des composés testés et l'ordonnée par le pourcentage d'inhibition (PI%) (Mensor et al., 2001). Plus IC₅₀ est petites, plus l'antioxydant a une activité plus importante (Sanchez et al., 1998).

3.2. Capacité antioxydante totale (CAT) à la méthode de phosphomolybdène (Prieto et al., 1999)

• Principe

La capacité Antioxydante totale (CAT) des extraits est évaluée par la méthode de Phospho-molybdène. Cette technique est basée sur la réduction de molybdène Mo (VI) présent sous la forme d'ions molybdate MoO₄²⁻ à molybdène Mo (V) MoO₄²⁺ en présence de l'extrait. Pour former un complexe vert de phosphate/ Mo(V) à pH acide (Prieto et al., 1999).

• Mode opératoire

Pour chaque complexe, une masse de 15mg a été dissoute dans 2ml d'éthanol afin d'obtenir la solution mère (C1). Ensuite, une dilution a été réalisée à partir de la solution mère afin d'obtenir une solution fille moins concentrée.

Dans un tube à vis, 0,2 ml de chaque solution préparée est mélangé avec 2ml de la solution de travail composée de (0,6 M d'acide sulfurique, 28 mM de phosphate de sodium et 4 mM de molybdate d'ammonium).

Les tubes sont ensuite partiellement fermés puis incubés au bain-marie à 95 °C pendant 90 min. Après refroidissement, l'absorbance est mesurée à 695 nm contre un blanc contenant 2 ml de la solution réactive et 0,2 ml d'éthanol, incubé dans les mêmes conditions que les échantillons.



Figure 6: préparation des dilutions du complexe de zinc, ligand et du complexe de cuivre

L'étalonnage a été réalisé à l'aide d'une solution mère d'acide ascorbique à 0,5 mg/ml. Une série de sept dilutions successives a ensuite été préparée. Pour chaque dilution, 0,2 ml de la solution a été additionné de 2 ml de la solution de travail. Après agitation et homogénéisation, tous les tubes ont été soumis aux mêmes conditions expérimentales que les échantillons.

La courbe d'étalonnage est tracée à l'aide du logiciel Excel. L'équation obtenue à partir de la courbe d'étalonnage [$A = f(C)$] permet de déterminer la capacité antioxydante totale de chaque molécule. Les résultats sont exprimés en milligrammes équivalents d'acide ascorbique par gramme d'extrait. Toutes les analyses sont réalisées en triple.

4. Activité antimicrobienne

4.1. Souches testées

Dans le but de tester l'effet antimicrobien *in vitro* des produits obtenues (ligand, complexes de cuivre et de zinc), nous avons utilisé des souches de références mentionnées dans **le tableau 2**.

Tableau 2: Souches utilisées dans les différents tests d'activité antimicrobienne

	Microorganisme	Gram	Code
Bactéries	<i>Staphylococcus aureus</i>	Positif	ATCC 29213
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Négatif	ATCC 27853
	<i>Escherichia coli</i>		ATCC 35218
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		ATCC 700603
Levures	<i>Candida albicans</i>	Levures	ATCC 10231
	<i>Candida albicans</i>		IP444

ATCC: American Type Culture Collection



Figure 7: l'ajustement de l'inoculum des souches microbiennes

4.2. Milieux de culture

Les milieux de culture sont indispensables à la multiplication des microorganismes ce qui permet l'étude de l'activité antimicrobienne. Les milieux utilisés durant cette étude, sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3: Milieux de culture utilisé dans cette étude

Milieu de culture	pH	Utilisation
Gélose nutritive	6.0	Pour la conservation des souches
Bouillon Muller Hinton (BMH)	7.4	Pour le repiquage et la préparation de préculture des bactéries
Gélose Muller Hinton	7.4	Pour l'évaluation d'activité antimicrobienne des bactéries
Bouillon Sabouraud (BS)	5.6	Pour le repiquage et la préparation de préculture de la levure
Gélose Sabouraud	5.6	Pour l'évaluation d'activité antimicrobienne de levure
Gélose Chapman	7,4	Pour l'isolement et l'identification des bactéries du genre <i>Staphylococcus</i>
Gélose MacKonkey	7,1	Pour l'isolement et la différenciation des bactéries Gram négatif entériques selon la fermentation du lactose

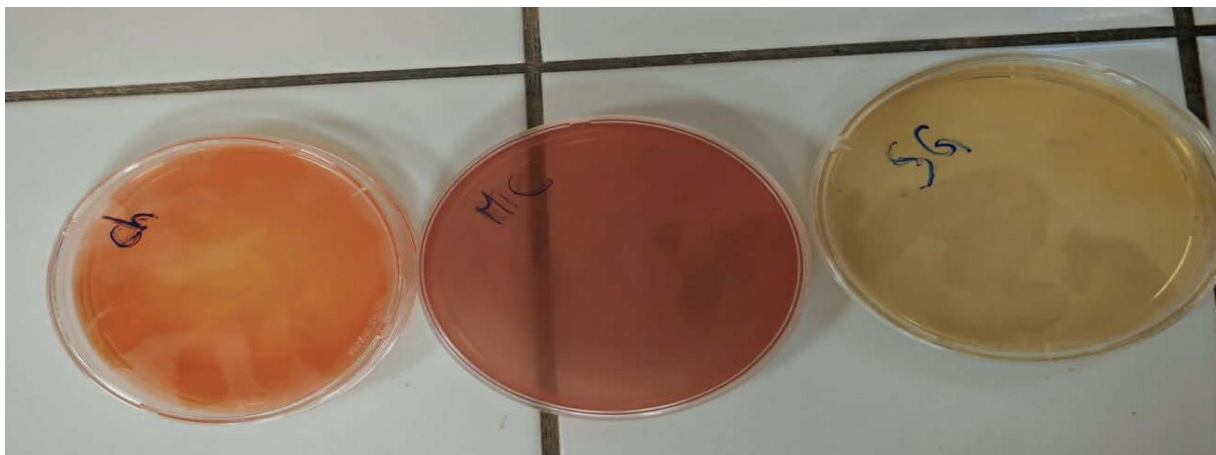


Figure 8: les milieux de culture Chapman, MacConKey et Sabouraud Gélose (De gauche à droite)

.3. Mode opératoire

4.3.1. Préparation des solutions des composés

Une masse de 120 mg du ligand a été dissoute dans 40 μ l de DMSO, puis le volume a été complété à 2 ml avec de l'eau physiologique afin d'obtenir la solution mère. Des dilutions successives au 1/2 ont ensuite été réalisées dans sept tubes à l'aide d'eau physiologique.

Concernant les complexes de cuivre et de zinc, 150 mg de chaque complexe ont été dissous dans 40 μ l de DMSO, puis le volume final a été ajusté à 3 ml avec de l'eau physiologique. Par la suite, une série de dilutions successives au 1/2 a été préparée dans sept tubes contenant de l'eau physiologique.



(1)



(2)

Figure 9: une série de dilution au 1/2 des complexes cuivre et zinc a été effectuée

4.3.2. Préparation de l'inoculum

L'inoculum représente une suspension de micro-organismes destinée à être ensemencée dans un milieu de culture biologique par inoculation.

Une pré-culture des souches a été réalisée dans des bouillons nutritifs. Le bouillon Mueller-Hinton (BMH) pour les bactéries et le bouillon Sabouraud (BS) pour les levures, afin d'assurer une croissance optimale des micro-organismes.

Après incubation pendant 18 à 24 heures à 37 °C pour les bactéries et 48 heures à 30 °C pour les levures, la turbidité des suspensions a été ajustée au standard 0,5 de McFarland à l'aide d'un colorimètre. Cet ajustement a été effectué par ajout de culture lorsque la suspension était insuffisamment concentrée, ou par dilution avec du milieu stérile (BMH ou BS) lorsqu'elle était trop concentrée. Les suspensions obtenues correspondent à une concentration d'environ 10^8 UFC/mL pour les bactéries ($DO = 0,08$ à $0,13$ à 625 nm) et 10^6 UFC/mL pour les levures ($DO = 0,12$ à $0,15$ à 530 nm).

L'ensemencement doit être réalisé dans les 15 minutes suivant la préparation de l'inoculum (Rahal et al., 2008 ; Vitali et al., 2016). La figure 14 présente les souches bactériennes utilisées dans cette étude pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne.



Figure 10: Croissance des souches bactériennes ensemencées sur milieux gélosés

4.3.3. Détermination des concentrations minimales inhibitrice et bactéricide (CMI et CMB)

La méthode de dilution en milieu liquide a été utilisée afin de déterminer les concentrations minimales inhibitrice (CMI) et bactéricide (CMB) des molécules vis-à-vis les micro-organismes testés. La CMI correspond à la plus faible concentration du produit capable d'inhiber toute croissance microbienne visible après incubation à 37°C pendant 18 à 24 heures.

La CMB représente la plus faible concentration d'extrait capable d'éliminer totalement les micro-organismes survivants de l'inoculum.

- **Mode opératoire**

La CMI de différentes molécules est déterminée par la méthode de micro-dilution décrite par le **CLSI (2009)**. Les solutions mères des composés ont été préparées en dissolvant 120 mg du ligand dans 2 mL de solvant, correspondant à une concentration de 60 mg/mL (6×10^4 µg/mL). Les complexes de cuivre et de zinc ont été préparés en dissolvant 150 mg de chaque composé dans 3 mL de solvant, soit une concentration de 50 mg/mL (5×10^4 µg/mL). Des dilutions en série au 1/2 ont ensuite été réalisées du puits 1 au puits 7. Dans chaque puits, 50 µL du milieu de culture ont été distribués, puis 50 µL de l'extrait à tester ont été ajoutés. Les essais ont été effectués en double. Ensuite, 50 µL de la suspension microbienne ont été ajoutés dans les puits correspondants. Un puits témoin positif contenant uniquement la suspension microbienne a été préparé afin de vérifier la croissance des microorganismes, tandis qu'un puits contenant seulement le milieu de culture a servi de témoin négatif pour contrôler la stérilité du milieu.

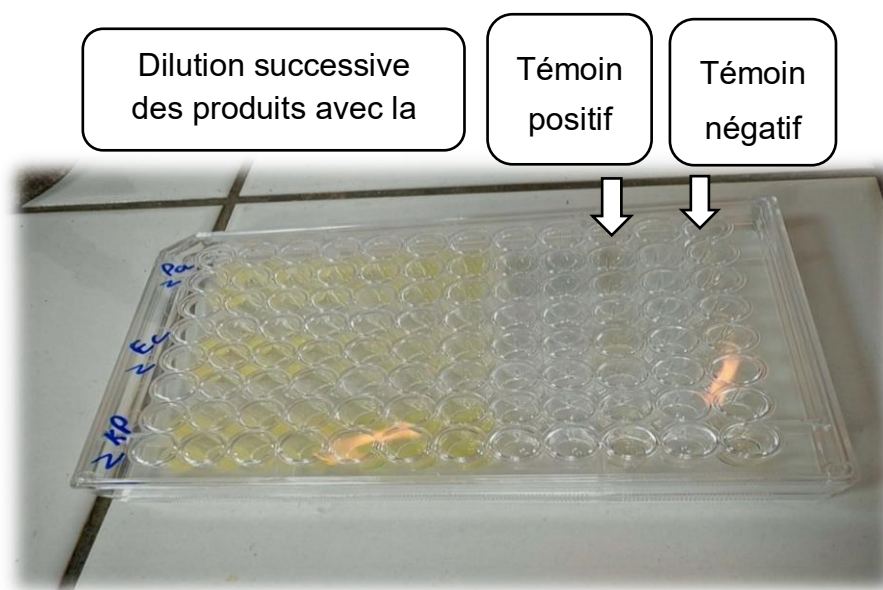


Figure 11: Méthode des dilutions sur microplaque

Afin d'évaluer la sensibilité ou la résistance des souches bactériennes étudiées, la gentamicine a été utilisée comme antibiotique de référence. La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides, utilisé pour inhiber la croissance de nombreuses à Gram positif et à Gram négatif telles que *Escherichia coli*, *pseudomonas aeruginosa* ect....

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Une série de dilutions successives au 1/2 a été réalisée à partir d'une concentration initiale de 128,4 µg/ml. Les différentes concentrations obtenues ont ensuite été distribuées dans les puits d'une microplaque à raison de 50 µl par puits, auxquels ont été ajoutés 50 µl de suspension bactérienne. Le témoin positif contenait 100 µl de la souche bactérienne, tandis que le témoin négatif contenait 100 µl de bouillon Mueller-Hinton.



Figure 12: la gentamicine

Après préparation, les microplaques ont été recouvertes d'aluminium puis incubées à 37°C pendant 24 heures.

La lecture des résultats a été effectuée visuellement. La CMI correspond à la plus faible concentration ne présentant aucune croissance visible du microorganisme. Pour la détermination de la CMB, des spots de 5 µL ont été prélevés à partir des puits correspondant à la CMI et aux concentrations supérieures, puis déposés sur des boîtes de Mueller-Hinton gélosé afin de vérifier la présence ou l'absence de croissance bactérienne. Les boîtes ont ensuite été incubées à 37°C pendant 24 heures avant la lecture des résultats. La CMB a été définie comme la plus faible concentration capable d'éliminer totalement les microorganismes

CHAPITRE III :

Résultats Et Discusion

1. Evaluation des activités antioxydantes

1.1. Evaluation du pouvoir antioxydant par la méthode de DPPH

1.1.1. Ligand

Afin d'évaluer l'activité antioxydante du ligand synthétisé, le test de piégeage du radical libre DPPH a été réalisé à différentes concentrations. Les résultats obtenus, exprimés en pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration du composé, sont représentés dans la **figure 18** :

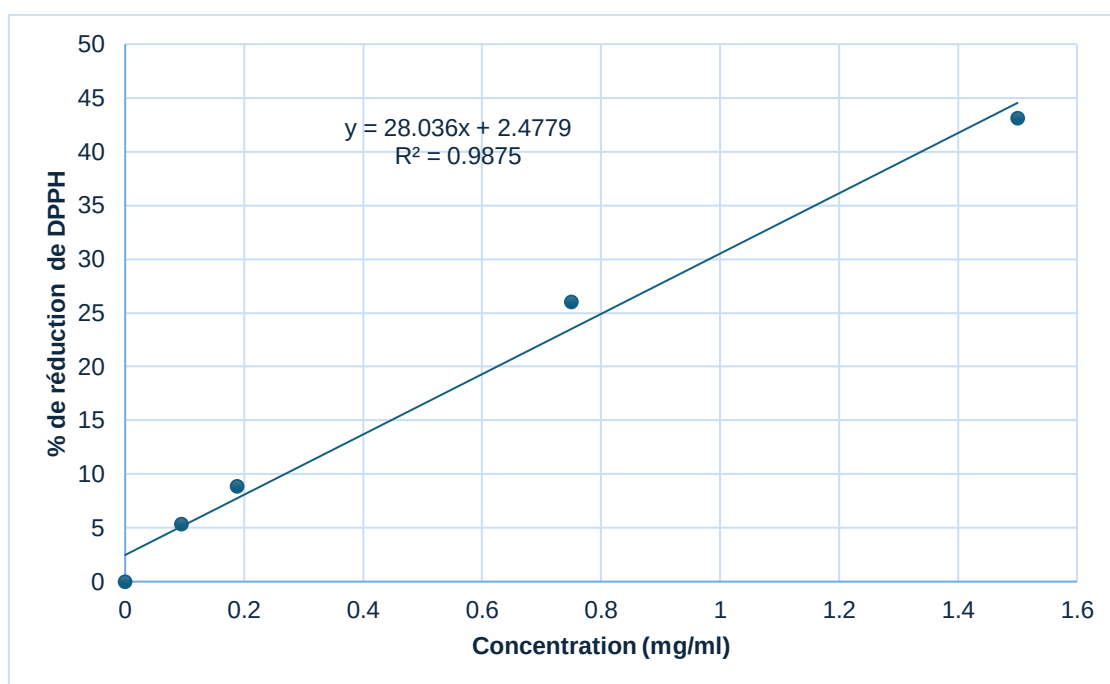


Figure 13: Effet de la concentration du ligand sur le pourcentage de réduction du radical DPPH

D'après la **figure 13** nous observons que le pourcentage de réduction du radical DPPH augmente progressivement avec l'augmentation de la concentration du ligand. Cette augmentation traduit une activité antioxydante concentration-dépendante. Le ligand présente un pourcentage de réduction **10,89 %** à la concentration de **0,3 mg/ml**. Par ailleurs, la relation linéaire obtenue ($R^2 = 0,9875$) indique une forte corrélation entre la concentration du ligand et son activité antioxydante.

1.1.2. Complexe de cuivre

L'activité antioxydante du complexe de cuivre a été évaluée par la méthode du DPPH à différentes concentrations. Les résultats obtenus, exprimés en pourcentage de réduction, sont illustrés dans la **figure 14**.

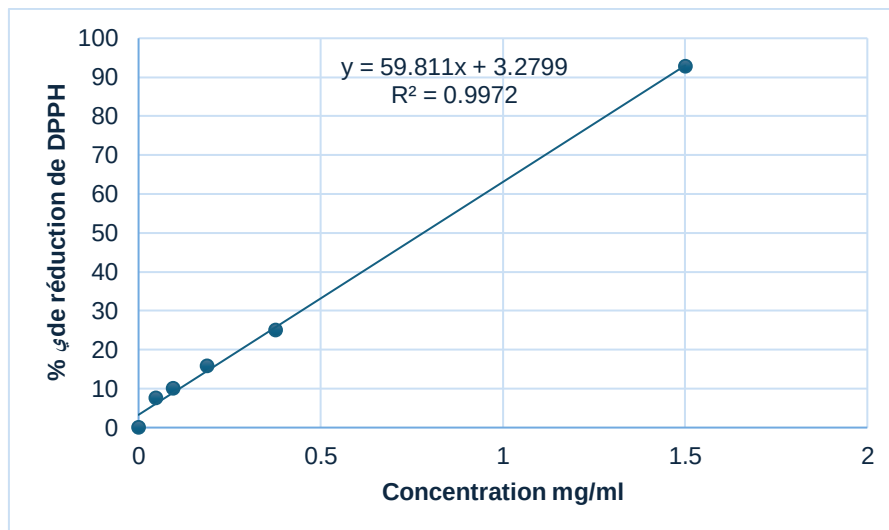


Figure 14: Effet de la concentration du complexe de cuivre sur le pourcentage de réduction du radical DPPH

D'après la **figure 14** nous observons que le pourcentage de réduction du radical DPPH augmente progressivement avec l'augmentation de la concentration du complexe de cuivre. Le complexe présente une activité antioxydante concentration-dépendante, atteignant un pourcentage de réduction d'environ **21,22 %** à la concentration de **0,3 mg/ml**. La droite de régression obtenue ($R^2 = 0,9972$) indique une forte corrélation entre la concentration du complexe de cuivre et son activité antioxydante.

1.1.3. Complexe de zinc

La même expérience a été réalisée pour le complexe du zinc, les résultats sont donnés sur la **figure 15** :

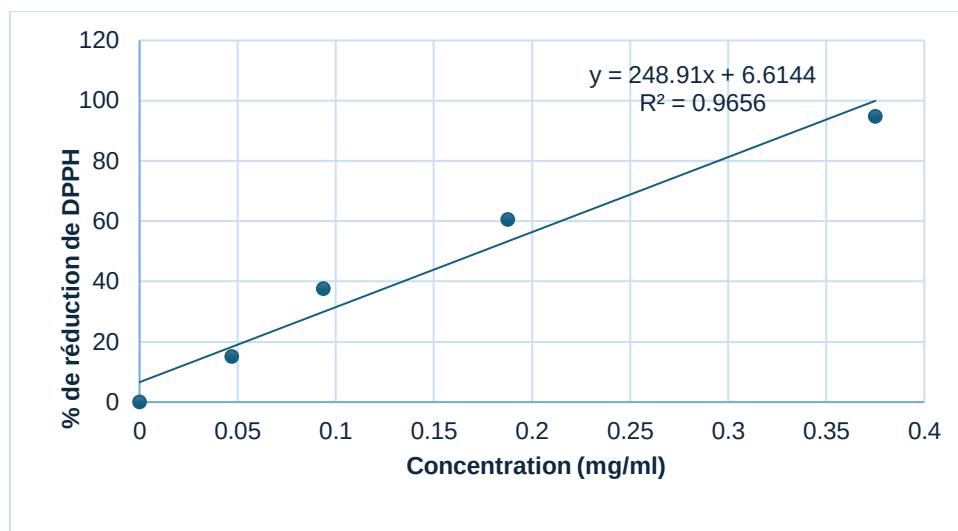


Figure 15: Effet de la concentration du complexe de zinc sur le pourcentage de réduction du radical DPPH

D'après la **figure 15** nous observons que le pourcentage de réduction du radical DPPH augmente progressivement avec l'augmentation de la concentration du complexe de zinc. Une activité antioxydante importante est enregistrée, atteignant environ **81,29 %** de réduction à la concentration de **0,3 mg/ml**. La valeur élevée du coefficient de détermination (**$R^2 = 0,9656$**) indique une forte corrélation entre la concentration du complexe de zinc et son activité antioxydante.

1.1.4. Acide ascorbique

Afin d'évaluer l'activité antioxydante des composés étudiés par la méthode DPPH, nous avons utilisé l'acide ascorbique comme standard de référence. Une série de concentrations a été

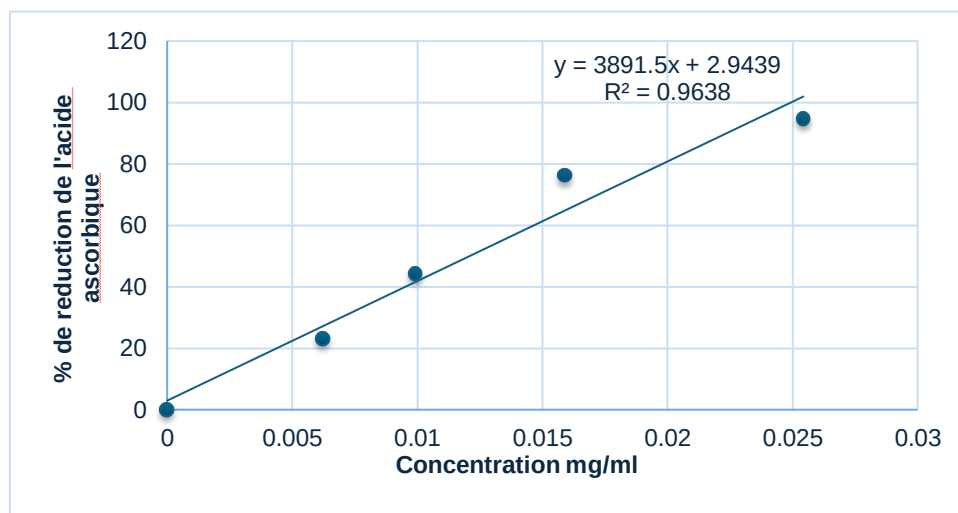


Figure 16: courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique obtenue par la méthode DPPH

préparées afin d'établir une courbe d'étalonnage reliant la concentration au pourcentage d'inhibition du radical DPPH. Les résultats obtenus sont présentés dans la **figure 16**.

La courbe d'étalonnage obtenue montre une relation linéaire positive entre la concentration de l'acide ascorbique et le pourcentage d'inhibition du radical DPPH. L'équation de régression obtenue est $y = 3891.5x + 2.9439$, avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,9638$, indiquant une bonne corrélation entre les deux paramètres. Les résultats montrent que l'augmentation de la concentration de l'acide ascorbique s'accompagne d'une augmentation progressive du pourcentage de réduction, qui atteint plus de 90 % à la concentration la plus élevée testée.

À partir des droites de régression, nous avons calculé les valeurs d'IC₅₀ de l'acide ascorbique et des molécules testées. Les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 4** :

Tableau 4: Valeurs de l'IC₅₀ de l'acide ascorbique, du ligand et des complexes de cuivre et de zinc déterminées par la méthode DPPH

Composé	IC ₅₀ (mg/ml)
Ligand	1.71±0.0126
Complexe de cuivre	0.75±0.0297
Complexe de zinc	0.17±0.00247
Acide ascorbique	0.0107 ±0.00155

La valeur d'IC₅₀ obtenue pour l'acide ascorbique est de **0.0107 ±0.00155 mg/ml**. Cette faible valeur d'IC₅₀ témoigne d'une forte activité antioxydante de l'acide ascorbique vis-à-vis du radical DPPH. En effet, plus la valeur d'IC₅₀ est faible, plus la capacité de piégeage des radicaux libres est importante. L'acide ascorbique constitue ainsi une référence fiable pour la comparaison de l'activité antioxydante des composés étudiés dans ce travail.

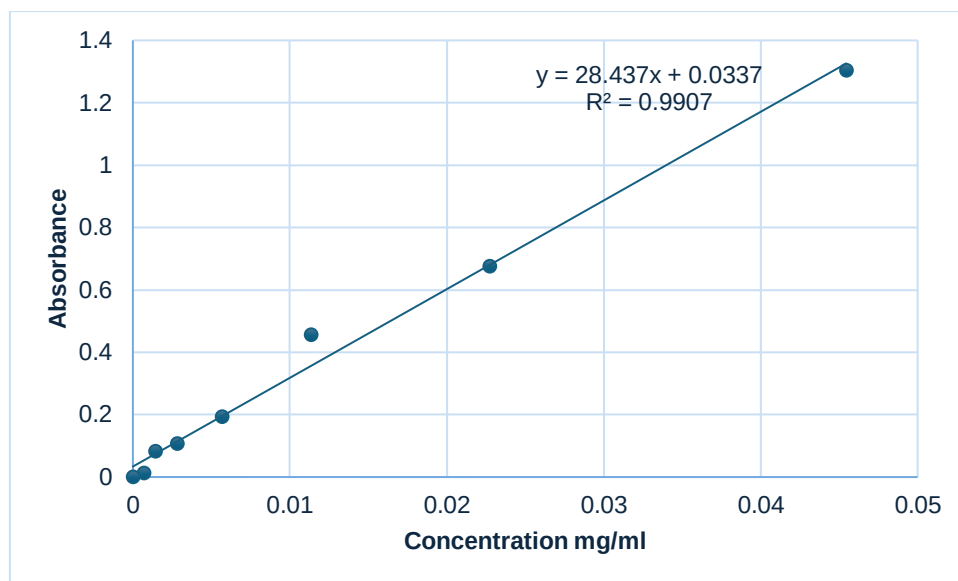


Figure 18: Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique montrant la réponse antioxydante en fonction de la concentration

La figure 18 montre une relation linéaire entre l'absorbance et la concentration de l'acide ascorbique, décrite par l'équation $y = 28,437x + 0,0337$ avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,9907$, indiquant une excellente corrélation linéaire. Cette équation a été utilisée pour déterminer la capacité antioxydante totale des différents composés étudiés. Les valeurs de la capacité antioxydante totale des composés étudiés sont regroupées dans le **tableau 5** :

Tableau 5: Valeurs de la capacité antioxydante totale (CAT) des composés étudiés

Composé	Capacité antioxydante totale mg EAA/ mg E
Ligand	$30,08 \pm 9,76$
Complexe de cuivre	$21,76 \pm 6,78$
Complexe de zinc	$41,49 \pm 7,34$

Le **tableau 5** montre que le complexe de zinc présente la capacité antioxydante totale la plus élevée avec une valeur de $41,49 \pm 7,34$ mg/ml. Le ligand occupe la deuxième position avec une valeur de $30,08 \pm 9,76$ mg/ml, tandis que le complexe de cuivre affiche la valeur la plus faible ($21,76 \pm 6,78$ mg/ml). L'ordre de la capacité antioxydante totale observé est donc le suivant :

Complexe de zinc > Ligand > Complexe de cuivre

Les résultats obtenus indiquent que la complexation du ligand avec le zinc améliore significativement la capacité antioxydante totale du composé. Cette amélioration pourrait être

attribuée à l'influence de l'ion métallique sur les propriétés électroniques du ligand, favorisant les mécanismes de transfert d'électrons impliqués dans l'activité antioxydante. En revanche, le complexe de cuivre a présenté une capacité antioxydante plus faible que celle du ligand.

Ces observations sont en accord avec les travaux de **Damena et al. (2022)**, qui ont rapporté que certains complexes métalliques de Zn (II) possèdent une activité antioxydante supérieure à celle des ligands correspondants. Ainsi que les travaux de **Osypiuk et al. (2023)**, qui ont rapporté que la complexation des bases de Schiff avec le Zn (II) améliore ou maintient la capacité antioxydante par rapport au ligand

De même, **Sulpizio et al. (2016)** ont montré que la complexation avec les ions métalliques peut améliorer les propriétés antioxydantes des ligands en augmentant leur capacité à neutraliser les espèces radicalaires.

2. Activités antimicrobienne:

L'évaluation de l'activité antimicrobienne des complexes métalliques et du ligand par la méthode de micro-dilution a permis de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) vis-à-vis des souches testées. Les résultats obtenus sont représentés dans le **tableau 6** :

Tableau 6: Concentration minimales inhibitrices (CMI) du ligand des complexes métalliques, de l'amphotéricine B et de la gentamicine.

Souche microbienne	Ligand (mg/ml)	Complexe de cuivre (mg/ml)	Complexe de Zinc (mg/ml)	L'amphotéricine B (µg/ml)	Gentamicine (µg/ml)
<i>Candida albicans</i> IP444	0,93	12,5	25	-	-
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	0,93	25	12,5	0.4	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	7,5	25	12.5	-	0,5
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	1,87	-	-	-	8,025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	1,87	6.25	6,25	-	4,0125
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	3,75	12,5	12,5	-	0,5

D'après le **tableau 6**, nous observons que le ligand présente les plus faibles valeurs de CMI pour la majorité des souches testées. Chez les levures *Candida albicans* IP444 et *Candida albicans* ATTC10231, nous avons enregistré une CMI de 0,9375 mg/ml pour le ligand, tandis que les complexes métalliques ont nécessité des concentrations plus élevées pour inhiber la croissance microbienne. Ces résultats traduisent une meilleure activité antifongique du ligand.

Concernant les souches bactériennes, nos résultats montrent également que le ligand possède la meilleure activité contre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*, avec des CMI respectives de 1,875 mg/ml, 1,875 mg/ml et 3,75 mg/ml. En revanche, aucune inhibition n'a été observée pour *Escherichia coli* en présence des complexes de cuivre et de zinc dans les conditions expérimentales adoptées. Pour *Pseudomonas aeruginosa*, le complexe de zinc s'est montré plus actif que le complexe de cuivre avec une CMI de 12,5 mg/ml contre 25 mg/ml. Toutefois, cette activité demeure inférieure à celle observée pour le ligand vis-à-vis des autres souches testées.

Ligand > Complexe de zinc > Complexe de cuivre

D'une manière générale, nos résultats révèlent que le ligand présente une activité antimicrobienne supérieure à celle des complexes métalliques pour la majorité des microorganismes étudiés. Cette observation est confirmée par les faibles valeurs de CMI obtenues, sachant qu'une diminution de la CMI reflète une augmentation de l'activité antimicrobienne du composé testé.

Par ailleurs, la gentamicine utilisée comme antibiotique de référence a présenté les plus faibles valeurs de CMI parmi tous les composés évalués. Les souches *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* ont montré la plus forte sensibilité à la gentamicine avec une CMI de 0,5 µg/ml. *Klebsiella pneumoniae* a présenté une sensibilité intermédiaire avec une CMI de 4,0125 µg/ml, tandis qu'*Escherichia coli* a affiché la valeur la plus élevée (8,025 µg/ml), indiquant une sensibilité relativement plus faible. La comparaison des résultats montre ainsi que la gentamicine demeure nettement plus efficace que les complexes métalliques et le ligand.

Concernant l'activité antifongique, l'amphotéricine B utilisée comme antifongique de référence a présenté une activité inhibitrice vis-à-vis de la souche *Candida albicans* ATCC10231, avec une valeur de CMI de 10 µg/ml, traduisant la sensibilité de cette levure à cet agent antifongique.

D'après les résultats obtenus, le ligand a présenté une activité antimicrobienne supérieure à celle des complexes de Cu (II) et de Zn (II) contre la majorité des souches étudiées.

En effet, nous avons observé des valeurs de CMI plus faibles pour le ligand, notamment contre les levures IP444 et ATCC10231 ainsi que contre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*.

Ces résultats suggèrent que la complexation avec les ions métalliques n'a pas amélioré l'activité biologique du ligand dans les conditions de notre étude. Nos observations sont en accord avec celles rapportées par **Jacopetta et al. (2023)**, qui ont indiqué que l'effet de la complexation métallique dépend de plusieurs paramètres, notamment la structure du ligand, la nature du métal et le microorganisme étudié. En revanche, **Ahmed et al. (2013)** ont rapporté que le ligand présentait une activité antimicrobienne plus élevée que celle de ses complexes métalliques. Selon ces auteurs, cette différence pourrait être liée à l'implication du groupement imine dans la coordination avec l'ion métallique, ce qui est susceptible de diminuer son efficacité biologique.

Les auteurs ont souligné que certains ligands peuvent présenter une activité antimicrobienne supérieure à celle de leurs complexes métalliques. De même, **Al-Majedy et al. (2024)** ont rapporté que la coordination aux ions métalliques n'entraîne pas nécessairement une amélioration de l'activité antimicrobienne. Selon ces auteurs, les modifications structurales induites par la complexation peuvent parfois diminuer l'interaction du composé avec les cibles biologiques microbiennes.

L'absence d'activité observée pour les complexes de cuivre et de zinc vis-à-vis d'*Escherichia coli* pourrait être expliquée par la structure particulière de la membrane externe des bactéries Gram négatif, reconnue pour limiter la pénétration de nombreux agents antimicrobiens (**Nikaido, 2003**).

Par ailleurs, la comparaison de nos résultats avec ceux obtenus pour la gentamicine met en évidence la forte efficacité de cet antibiotique de référence. Les valeurs de CMI déterminées pour la gentamicine sont nettement inférieures à celles observées pour les complexes métalliques et le ligand.

Les souches *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* ont présenté les plus faibles valeurs de CMI (0,5 µg/ml), traduisant une forte sensibilité à cet antibiotique, tandis que *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* ont montré des valeurs plus élevées. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par **Jorgensen et Ferraro (2009)**, qui ont montré que la gentamicine possède une activité remarquable contre de nombreuses bactéries Gram positif et Gram négatif. Selon **Kumar et al. (2020)**, cette efficacité est liée à sa capacité à inhiber la synthèse des protéines bactériennes, entraînant ainsi l'arrêt de la croissance microbienne.

Ainsi, nos résultats indiquent que le ligand constitue le composé le plus actif parmi les molécules synthétisées. Toutefois, la gentamicine et l'amphotéricine B demeurent largement plus efficaces que l'ensemble des composés testés, ce qui confirme leur intérêt en tant qu'agents de référence dans l'évaluation de nouvelles molécules à potentiel antimicrobien et antifongique.

En résumé, le complexe de zinc a montré la meilleure activité antioxydante, alors que le ligand a présenté la meilleure activité antimicrobienne. Ces résultats confirment l'influence de la complexation sur les propriétés biologiques des composés étudiés.

Conclusion Générale

CONCLUSION GENERALE

Cette étude a été consacrée à l'évaluation des activités antioxydante et antimicrobienne d'un ligand de type base de Schiff ainsi que de ses complexes de cuivre (II) et de zinc (II).

Les résultats de l'activité antioxydante obtenus par la méthode du DPPH ont montré que les trois composés possèdent une capacité à piéger les radicaux libres. Cependant, le complexe de zinc a présenté la meilleure activité antioxydante, caractérisée par la plus faible valeur d'IC₅₀, indiquant une plus grande efficacité dans la neutralisation du radical DPPH. Le complexe de cuivre a montré une activité intermédiaire, tandis que le ligand a présenté l'activité la plus faible.

Les résultats de la capacité antioxydante totale (CAT) ont également révélé la supériorité du complexe de zinc. Cette activité élevée peut être attribuée à l'effet de la complexation qui améliore la stabilité du composé et favorise les transferts électroniques impliqués dans les mécanismes antioxydants. Le complexe de cuivre et le ligand ont présenté des valeurs plus faibles, traduisant une efficacité antioxydante moins importante.

Concernant l'activité antimicrobienne, les résultats des CMI ont montré que le ligand possède la meilleure activité inhibitrice contre la majorité des souches microbiennes étudiées. Le ligand a présenté les plus faibles valeurs de CMI, notamment vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* et de *Staphylococcus aureus*, indiquant une activité antimicrobienne plus marquée que celle des complexes métalliques. Les complexes de cuivre et de zinc ont montré une activité variable selon les souches testées, mais globalement inférieure à celle du ligand.

Par ailleurs, la gentamicine demeure le composé le plus actif contre les bactéries étudiées. Néanmoins, les résultats obtenus avec le ligand restent intéressants et démontrent un potentiel antimicrobien prometteur. Les différences observées entre les composés peuvent être liées à la nature du métal, à la structure chimique des complexes ainsi qu'à leur capacité de diffusion et d'interaction avec les constituants cellulaires des microorganismes.

En conclusion, les résultats obtenus montrent que la complexation avec le zinc améliore significativement l'activité antioxydante, tandis que le ligand conserve la meilleure activité antimicrobienne. Ces observations mettent en évidence l'influence de la structure chimique et de la nature du métal sur les propriétés biologiques des bases de Schiff. Des études complémentaires, notamment *in vivo* et sur d'autres activités biologiques, seraient nécessaires afin de mieux valoriser le potentiel thérapeutique de ces composés.

Au vu de ces résultats, il serait intéressant de réaliser des études complémentaires en s'intéressant à :

- ✓ Réaliser des études *in vivo* afin de confirmer les activités biologiques observées *in vitro*.
- ✓ Étudier la toxicité et l'innocuité des composés synthétisés.
- ✓ Synthétiser de nouveaux complexes métalliques à partir de ce ligand avec d'autres ions métalliques afin d'améliorer leurs propriétés biologiques.
- ✓ Approfondir l'étude des mécanismes d'action antioxydant et antimicrobien.
- ✓ Explorer d'autres activités biologiques potentielles telles que les activités anti-inflammatoire, anticancéreuse et antivirale.

Références Bibliographiques

Référence bibliographique

Abdallah, A., El-Sayed, M. Y., El-Shafey, A. A., Hassan, M. E., & Mohamed, G. G. (2022). Investigation of new Schiff base transition metal complexes: Antidiabetic and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1259, 132700.

Abdel-Baky, Y. M., Omer, A. M., El-Fakharany, E. M., Ammar, Y. A., Abusaif, M. S., & Ragab, A. (2023). Developing a new multi-featured chitosan-quinoline schiff base with potent biological activities. *Scientific Reports*, 13, 22792.

Ahmed, S., Ikram, S., & Rashid, M. (2022). NF- κ B and MAPK signaling pathways in inflammation. *Cells*, 11(3), 456.

Ahmed, R. M., Yousif, E. I., & Al-Jeboori, M. J. (2013). Co (II) and Cd (II) complexes derived from heterocyclic Schiff-bases: Synthesis, structural characterisation, and biological activity. *The Scientific World Journal*, 2013, 754868.

Al-Majedy, Y. K., Al-Amiery, A. A., Kadhum, A. A. H., & Mohamad, A. B. (2024). Antimicrobial activities and docking studies of new Schiff base ligand and its metal complexes. *Inorganic Chemistry Communications*, 160, 111903.

Al-Wahaibi, L. H., Mahmoud, M. A., Alzahrani, H. A., Abou-Zied, H. A., Gomaa, H. A. M., Youssif, B. G. M., Bräse, S., & Rabea, S. M. (2024). Discovery of new Schiff bases of the disalicylic acid scaffold as DNA gyrase and topoisomerase IV inhibitors endowed with antibacterial properties. *Frontiers in Chemistry*, 12, 1419242

Antolovich, M., Prenzler, P. D., Patsalides, E., McDonald, S., & Robards, K. (2002). Methods for testing antioxidant activity. *Analyst*, 127(1), 183–198.

Antonenko, T. A., Gracheva, Y. A., Shpakovsky, D. B., Vorobyev, M. A., Mazur, D. M., Tafeenko, V. A., Oprunenko, Y. F., Shevtsova, E. F., & Milaeva, E. R. (2023). Biological activity of novel organotin compounds with schiff base ligand. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2024.

Antonenko, Y. N., et al. (2023). Oxidative stress and its implication in human diseases.

Bakır, M., et al. (2024). Biological properties of copper and zinc Schiff base complexes.

Fang, B., et al. (2002). Schiff base ligands and their metal complexes.

- Apak, R., Özyürek, M., Güçlü, K., & Çapanoğlu, E. (2016).** Antioxidant activity/capacity measurement. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(5), 997–1027.
- Arif, T., Bhosale, J. D., Kumar, N., Mandal, T. K., Bendre, R. S., Lavekar, G. S., & Dabur, R. (2009).** Natural products – antifungal agents derived from plants. *Journal of Asian Natural Products Research*, 11(7), 621–638
- Ashley, E. A., Phyo, A. P., & Woodrow, C. J. (2018).** Malaria. *The Lancet*, 391(10130), 1608–1621.
- Bakır, T. K., Çavuş, M. S., Muğlu, H., & Yakan, H. (2024).** Synthesis and antioxidant properties of schiff base derivatives. *Research on Chemical Intermediates*, 50, 3937–3962.
- Bara, A. (2017).** Effet du milieu aqueux sur l'extraction des métaux de transition par l'acide caprique (Thèse de doctorat, Université Mohamed Khider de Biskra, Algérie).
- Bereket, G., Hür, E., & Öğretir, C. (2002).** Quantum chemical studies on some imidazole derivatives as corrosion inhibitors for iron in acidic medium. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 578, 79–88.
- Bisswanger, H. (2014).** *Enzyme kinetics: principles and methods* (3rd ed.). Wiley-VCH.
- Boulguemh, I.-E., Beghidja, A., Khattabi, L., Long, J., & Beghidja, C. (2020).** Monomeric and dimeric copper (II) complexes based on bidentate N'-(propan-2-ylidene) thiophene carbohydrazide Schiff base ligand: Synthesis, structure, magnetic properties, antioxidant and anti-Alzheimer activities. *Inorganica Chimica Acta*, 507, 119519.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2022).** Inflammatory responses and inflammation-associated diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 1–21.
- Cheng, J. T., & Fantus, I. G. (2005).** Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*, 26(4), 462–477.
- Chohan, Z. H., Sumrra, S. H., Youssoufi, M. H., & Hadda, T. B. (2010).** Metal based antibacterial and antiviral Schiff bases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7), 2739–2747.

- Chung, P. Y., Khoo, R. E. Y., Liew, H. S., et al. (2021).** Antimicrobial and antibiofilm activities of Cu (II) Schiff base complexes against methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 20, 67
- Copeland, R. A. (2013).** Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery (2nd ed.). Wiley.
- Cruz, M. C., & Wuest, W. M. (2023).** Antifungal drug mechanisms and resistance. *Frontiers in Microbiology*, 14.
- Damena, T., Alem, M. B., Zeleke, D., Desalegn, T., Eswaramoorthy, R., & Demissie, T. B. (2022).** Novel zinc (II) and copper (II) complexes of 2-((2-hydroxyethyl) amino) quinoline-3-carbaldehyde for antibacterial and antioxidant activities: A combined experimental, DFT, and docking studies. *ACS omega*, 7(30), 26336-26352.
- De Clercq, E. (2004).** Antiviral drugs in current clinical use. *Journal of Clinical Virology*, 30(2), 115–133.
- De Clercq, E., & Li, G. (2016).** Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(3), 695–747.
- Diarra, M., Traoré, A., Keita, M., Koné, S., & Coulibaly, Y. (2025).** Antibacterial activity of schiff base derivatives. *Total Chemistry*, 1, 100004.
- Fang, J., & Li, J. (2002).** Quantum chemistry study on the relationship between molecular structure and corrosion inhibition efficiency of amides. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 593(1–3), 179–185.
- Ferran, M. B., Capacchi, S., Bisceglie, F., Pelosi, G., & Tarasconi, P. (2001).** Synthesis and characterization of square-planar nickel(II) complexes with p-fluorobenzaldehyde thiosemicarbazone derivatives. *Inorganica Chimica Acta*, 312(1–2), 81–87.
- Ferreira, G. F., Baltazar, L. M., Santos, J. R. A., Monteiro, A. S., Fraga, L. A. O., Resende-Stoianoff, M. A., & Santos, D. A. (2014).** Antifungal therapy: new advances in the understanding and treatment of mycosis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 13(1), 1–8.
- Gold, J. A. W., Wiederhold, N. P., & Clancy, C. J. (2023).** Antifungal resistance and clinical challenges. *Clinical Infectious Diseases*, 76(5), 901–909.

- Günnaz, S., Yildiz, E., Tunçel Oral, A., Yurt, F., Erdem, A., & İrişli, S. (2025).** Schiff base–platinum and ruthenium complexes and anti-Alzheimer properties. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 264, 112790.
- Gunnaz, S., Yildiz, E., Tuncel Oral, A., Yurt, F., Erdem, A., et al. (2021).**
- Haroone, M. S., Khan, K. M., Iqbal, J., Perveen, S., & Choudhary, M. I. (2023).** Pharmacological aspects of Schiff base metal complexes: A critical review. *Inorganic Chemistry Communications*, 150, 110449.
- Herrick, J. A., Rhinehart, E. M., McDonald, C. J., & Perfect, J. R. (2024).** Mechanisms of antifungal resistance and therapeutic strategies. *Journal of Fungi*.
- Iacopetta, D., Ceramella, J., Catalano, A., et al. (2023).** Metal complexes with Schiff bases as antimicrobial agents. *Inorganics*, 11(8), 320.
- Jawoor, S. S., Patil, S. A., & Toragalmath, S. S. (2018).** Synthesis and characterization of heteroleptic Schiff base transition metal complexes: A study of anticancer, antimicrobial, DNA cleavage and anti-TB activity. *Journal of Coordination Chemistry*, 71(2), 271–283.
- Jin, Y. (2019).** Recent advances in antifungal drug development. *Current Medicinal Chemistry*, 26(30), 5556–5574.
- Jorgensen, J. H., & Ferraro, M. J. (2009).** Antimicrobial susceptibility testing: A review of general principles and contemporary practices. *Clinical Infectious Diseases*, 49(11), 1749-1755.
- Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Poojary, B., Subrahmanya Bhat, K., Holla, B. S., & Kumari, N. S. (2006).** Synthesis and antiviral activity of Schiff bases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(22), 7482–7489.
- Kullberg, B. J., & Arendrup, M. C. (2015).** Invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*, 373(15), 1445-1456
- Kumar, A., Sidhu, J., Lui, F., & Tsao, J. W. (2025).** Alzheimer disease. In StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
- Kumar, A., Singh, V., & Chaudhary, P. (2020).** Gentamicin: An aminoglycoside antibiotic and its applications in antimicrobial therapy. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(4), 270-275.

- Kumar, S., Dhar, D. N., & Saxena, P. N. (2013).** Applications of metal complexes of Schiff bases. *Journal of Scientific and Industrial Research*, 72, 1–7.
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018).** Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59–70.
- Mizushima, Y., & Kobayashi, M. (1968).** Interaction of anti-inflammatory drugs with serum proteins, especially with some biologically active proteins. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 20(3), 169–173.
- More, G., Bootwala, S., Shenoy, S., Mascarenhas, J., & Aruna, K. (2018).** Anti-microbial and anti-tubercular activity evaluation of newly synthesized zinc complexes of aminothiophene Schiff bases. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(7), 3029–3035.
- Mostafa, M. A., Ismail, M. M., Morsy, J. M., El-Shafey, A. A., El-Sayed, H. S., & Hassan, M. E. (2023).** Antioxidant activity of schiff base derivatives and their nanoparticles. *Polymer Bulletin*, 80, 4035–4059.
- Navarro, M., Gabbiani, C., Messori, L., & Gambino, D. (2017).** Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis. *Drug Discovery Today*, 22(2), 336–348.
- Nazzaro, F., Fratianni, F., De Martino, L., Coppola, R., & De Feo, V. (2013).** Effect of essential oils on pathogenic bacteria and fungi. *Pharmaceuticals*, 6(12), 1451–1474.
- Nikaido, H. (2003).** Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(4), 593–656.
- Obradović, R., Joksimović, N., Janković, N., Kosanić, M., Matić, J., Milović, E., Bogdanović, G. A., & Petronijević, J. (2024).** Discovery of schiff bases as potent antibacterial and antifungal agents. *New Journal of Chemistry*, 48(40), 17492–17499.
- Osypiuk, D., Bartyzel, A., & Cristóvão, B. (2023).** Synthesis, thermal behaviour and evaluation of the antioxidant capacity of Zn(II) complexes with polydentate Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1294, 136337
- Piret, J., & Boivin, G. (2021).** Antiviral resistance in herpes simplex virus and influenza virus infections. *Antiviral Research*, 186, 105–117.

- Prajila, M., & Joseph, A. (2017).** Inhibition of mild steel corrosion in hydrochloric using three different 1, 2, 4-triazole Schiff's bases: a comparative study of electrochemical, theoretical and spectroscopic results. *Journal of Molecular Liquids*, 241, 1-8.
- Priyaa, R., & Metilda, P. (2025).** Multifunctional coumarin-derived Schiff base metal complexes: A synergistic approach to antidiabetic activity. *Journal of Coordination Chemistry*.
- Ramadhan, U. H., Haddad, H. M., & Ezaria, Z. G. (2016).** Synthesis of Schiff bases complexes as anti-inflammatory agents. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(10), 98–108.
- Rawate, G. D., & Pund, D. A. (2024).** Synthesis and antimicrobial evaluation of schiff bases. *Organic Communications*, 17(3), 166–177.
- Saad, F., et al. (2024).** Antimicrobial activity of Schiff base metal complexes.
- Saad, H. E., El-Reash, G. M. A., Gaber, M., El-Gammal, O. A., & Ibrahim, S. A. (2024).** Novel schiff base metal complexes: antimicrobial study. *BMC Genomics*, 25, 162.
- Sahu, R., & Shah, K. (2025).** A captivating potential of Schiff bases derivatives for antidiabetic activity. *Current Pharmaceutical Design*, 31(1), 37–56.
- Sakat, S. S., Juvekar, A. R., & Gambhire, M. N. (2010).** In vitro anti-inflammatory activity of methanol extract of *Oxalis corniculata* Linn. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1(1), 146–155.
- Sandhu, Q.-U.-A., Pervaiz, M., Majid, A., Younas, U., Saeed, Z., Ashraf, A., Khan, R. R. M., Ullah, S., Ali, F., & Jelani, S. (2023).** Review: Schiff base metal complexes as anti-inflammatory agents. *Journal of Coordination Chemistry*, 76(9–10), 1094–1118.
- Sangamesh, A. P., Manjunatha, M., Udaykumar, V. K., & Prema, S. B. (2011).** Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Mn (II) metal complexes of novel isatin Schiff base ligand. *Der Pharma Chemica*, 3(3), 97–108.
- Santos, A. L., et al. (2021).** Bioactive compounds as alternatives against microbial resistance.

- Santos, R., Andrade, J., Oliveira, P., Silva, M., Costa, L., & Carvalho, A. (2021).** Oxidative stress and antioxidant mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–14.
- Saritha, T. J., & Metilda, P. (2021).** Synthesis, spectroscopic characterization and biological applications of some novel Schiff base transition metal (II) complexes derived from curcumin moiety. *Journal of Saudi Chemical Society*, 25(6), 101245.
- Sarwade, K. N., Sakhare, K. B., Sakhare, M. A., & Thakur, S. V. (2025).** Neuroprotective, anticancer and antimicrobial activities of azo-Schiff base ligand and its metal complexes. *Eurasian Journal of Chemistry*, 30(1), 4–14.
- Sarwade, K. N., Sakhare, K. B., Sakhare, M. A., & Thakur, S. V. (2025).** Neuroprotective, anticancer and antimicrobial activities of azo-Schiff base ligand and its metal complexes. *Eurasian Journal of Chemistry*, 30(1), 4–14.
- Sarwade, K.N.; Sakhare, K.B.; Sakhare, M.A.; Thakur, S.V.** Neuroprotective, anticancer and antimicrobial activities of azo-Schiff base ligand and its metal complexes. *Eurasian J. Chem.* 2025, 30, 4–14.
- Savcı, A., Turan, N., Buldurun, K., Alkış, M. E., & Alan, Y. (2022).** Schiff base containing fluorouracil and its M(II) complexes: Synthesis, characterization, cytotoxic and antioxidant activities. *Inorganic Chemistry Communications*, 143, 109780.
- Schiff, H. (1864).** Eine neue Reihe organischer Basen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 131, 118-119.
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016).** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595–608.
- Shah, A., Desai, K., Shah, A., Bhanusali, A., et al. (2025).** Exploring the antibacterial activity of novel Schiff bases: A comprehensive in vitro and in silico analysis. *Total Chemistry*, 1, 100004.
- Sharma, R., Kumar, R., & Singh, S. (2020).** Schiff base metal complexes: biological activity and therapeutic potential. *Journal of Molecular Structure*, 1200, 127–135.
- Sies, H. (2017).** Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 11, 613–619.

- Singh, H. L., & Varshney, A. K. (2006).** Synthetic, structural, and biochemical studies of organotin (IV) with Schiff bases having nitrogen and sulphur donor ligands. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2006, Article 23245, 1–7.
- Singh, K., Barwa, M. S., & Tyagi, P. (2012).** Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(10), 893–900.
- Singh, K., Kumar, Y., Puri, P., & Sharma, C. (2020).** Biological applications of Schiff base metal complexes. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2020, 1–15.
- Singh, R. V., & Varshney, A. K. (2006).** Coordination chemistry and biological significance of Schiff base complexes.
- Singh, R., Sharma, P., & Kumar, A. (2017).** Factors affecting antimicrobial activity of compounds. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(4), 1230–1237.
- Sulpizio, C., Müller, S. T., Zhang, Q., Brecker, L., & Rompel, A. (2016).** Synthesis, characterization, and antioxidant activity of Zn^{2+} and Cu^{2+} coordinated polyhydroxychalcone complexes. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 147(11), 1871–1881.
- Sundararajan, M. L., Jeyakumar, T., Anandakumaran, J., & Karpanai Selvan, B. (2014).** Synthesis of metal complexes involving Schiff base ligand with methylenedioxy moiety: Spectral, thermal, XRD and antimicrobial studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 131, 82–93
- Surkar, S., & Dobariya, P. (2025).** Green synthesis and antidiabetic evaluation of metal complexes derived from Schiff bases. *Indian Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analytical Techniques*.
- Szkudelski, T. (2001).** The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537–546.
- Tadera, K., Minami, Y., Takamatsu, K., & Matsuoka, T. (2006).** Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoids. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 52(2), 149–153.
- Toroglu, S., Ispir, E., & Celik, C. (2010).** Antifungal and antimicrobial activities of new Schiff base and its metal complexes. *Asian Journal of Chemistry*, 21(7), 5497–5504.

Uzzaman, M., Junaid, M., & Uddin, M. N. (2020). Evaluation of anti-tuberculosis activity of some oxotitanium(IV) Schiff base complexes: Molecular docking, dynamics simulation and ADMET studies. *SN Applied Sciences*, 2(5), Article 880.

Vibhute, B. T., Patil, S. K., & Patil, A. M. (2021). Synthesis, spectral characterization and antitubercular study of novel quinoline Schiff base and its metal complexes. *Analytical Chemistry Letters*, 11(4), 523–538.

Wells, T. N. C., van Huijsduijnen, R. H., & Van Voorhis, W. C. (2015). Malaria medicines: a glass half full? *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(6), 424–442.

Yadav, P., Sarkar, A., & Kumar, A. (2019). Synthesis and biological activities of schiff bases and their derivatives: a review of recent work. *Journal of Basic and Applied Engineering Research*, 6(1), 62-65.

Zhang, Y., Liu, X., Chen, H., Wang, J., Li, Z., & Sun, Q. (2026). Antidiabetic profiling of curcumin-derived Schiff base metal complexes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 797, 153131.

Zhou, Y., Hong, Y., & Huang, H. (2020). Role of COX and LOX in inflammation. *International Immunopharmacology*, 90, 107173.

Zida, A., Bamba, S., Yacouba, A., Ouedraogo-Traore, R., & Guiguemde, R. T. (2017). Anti-Candida activity of plant extracts. *Journal de Mycologie Médicale*, 27(2), 186–192..