

UNIVERSITE ASSANE SECK DE ZIGUINCHOR



UFR Sciences et Technologies

Département de Chimie



DEPARTEMENT DE CHIMIE

Mémoire de Master

Spécialité : **S**ynthèse **O**rganique et **P**roduits **N**aturels

Sujet :

Screening phytochimique : *Nymphaea alba* étude d'activité d'amaigrissement. Synthèse et caractérisation de nouveaux ligands bases de Schiff et leurs complexes de fer et de manganèse

Présenté par **M^{lle} NDEYE FATIM FALL**

Soutenu publiquement le 15/02/2024 devant le jury composé de :

Président :

Pr Abdoulaye GASSAMA Professeur titulaire, CAMES, UASZ

Rapporteur :

Dr Oumar SAMBOU Maitre-Assistant, CAMES, UASZ

Examineurs :

Dr Mamadou LO Maitre-Assistant, CAMES, UASZ

Dr Armel DIATTA Chercheur-Associé, UASZ

Directeur :

Dr Mbaye Diagne MBAYE Maitre de Conférences, CAMES, UASZ

DEDICACES

Je dédie ce travail

A mes adorables parents, mon père Amadou Fallilou FALL, ma mère Rakhmatou NDAW qui ont été une source inépuisable d'encouragement et un pilier d'appui sans faille .mention spéciale à vous.

A mes grandes Sœurs Ndeye Awa SAMBAKHE et Sokhna Khady FALL, pour leur soutien inconditionnel, leurs conseils et encouragement pendant les moments difficiles.

A mon tuteur Modou THIAW, qui ma accueillit et soutenu depuis mon arrivé à Ziguinchor.

A mes frères et sœurs, vous qui m'avez toujours soutenu et encouragé.

A mes tantes et oncles, mes cousins et cousines, pour votre soutien, votre confiance, votre disponibilités et encouragements tout au long de mes études.

A mes amis et à tous ceux avec qui j'ai partagé les bons et mauvais moments de mes années universitaires.

REMERCIEMENTS

Avant tout, je rends grâce au Tout-Puissant de m'avoir donné la force et la foi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade.

Ce travail a été effectué au sein de Laboratoire de Chimie et Physique des Matériaux (LCPM) de l'Université Assane SECK de Ziguinchor sous la codirection du **Docteur Mbaye Diagne MBAYE**, maître de conférences à l'université Assane SECK de Ziguinchor et du **Professeur Abdoulaye GASSAMA** Professeur-Titulaire à l'Université Assane SECK de Ziguinchor. Je souhaite particulièrement les remercier pour la qualité de leur encadrement scientifique, leur disponibilité tout au long de ce travail. Je tiens énormément à souligner leurs qualités humaines, leurs serviabilités et leur enthousiasme, merci pour tout. J'adresse mes sincères remerciements aux membres du jury qui ont accepté de présider ce travail :

Au **Pr Abdoulaye GASSAMA** (Président), Professeur titulaire à l'Université Assane SECK de Ziguinchor,

Au **Dr Oumar SAMBOU**, Maître-Assistant à l'Université Assane Seck de Ziguinchor d'avoir accepté de rapporter ce travail,

Au **Dr Mamadou LO**, Maître - Assistant et au **Dr Armel DIATTA** docteur à l'université Assane Seck de Ziguinchor d'avoir accepté d'examiner ce document.

Je tiens également à exprimer toute ma reconnaissance aux Enseignants Chercheurs de la filière Physique-Chimie de l'UASZ plus particulièrement ceux du département de Chimie à savoir **Pr Magatte CAMARA**, **Dr Saidou Nourou DIOP**, feu **Dr Papa Aly GAYE**, **Dr. Abdoul MBAYE**, **Dr Anastasie MAGNA**, **Dr Insa BADIANE** et **Dr Mame Seyni SYLLA** trouvez ici mes plus profonds remerciements pour vos enseignements et ma profonde gratitude.

Je remercie **Mme Fatoumata Mbacké SOUMARE CAMARA**, technicienne du Laboratoire de Chimie et Physique des Matériaux de l'Université Assane SECK de Ziguinchor.

Mes remerciements vont à ma monitrice de stage **Mme Ndeye Rokhaiyatou DIATTA** pour sa disponibilité, ses conseils et son soutien.

Mes remerciements vont également à l'endroit de l'ensemble des doctorants chimistes particulièrement à **Mr Abdoulaye DIATTA**, **Mme Monique Edwige MENDY**, **Mme Siga**

SAGNE, Mme Marie SOW, Mme Adjil Fatou Fall POUYE, Mme Ramata Oussmane DIALLO.

Je remercie mes camarades de promotion : **Marième AN DIOP, Fatou DIOUF, Adama GNING, Sokhna GUEYE, Massamba SOW, Fabien Bouhadioutol DIATTA, Brandao Alves BADINCA** pour leur bonne humeur, leur sympathie.

Je me dois de remercier plus particulièrement mes parents, mes tuteurs (la famille **THIAW**) pour tous les encouragements et pour tous les incommensurables sacrifices consentis pour toute ma formation. Je leur dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection pour toute la patience, la confiance et les sacrifices qu'ils ont consentis pour moi et dont je serai à jamais redevable.

Enfin, je remercie tous ceux à qui je dois une grande reconnaissance mais que je n'ai pas pu citer.

SOMMAIRE

DEDICACES	i
REMERCIEMENTS	ii
Liste des Abréviations	xi
Liste des Figures.....	xiii
Liste des Schémas	xvi
Liste des Tableaux	xvii
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
I.1.Appercus bibliographique sur <i>Nymphaea alba</i>	4
I.1.1. Caractères généraux sur la Famille des Nymphéacées.....	4
I.1.2. Le genre <i>Nymphaea</i>	4
I.1.2.1. Les rhizomes et les feuilles des <i>Nymphaea</i>	4
I.1.2.2. Les fleurs des <i>Nymphaea</i>	4
I.1.2.3. Les fruits des <i>Nymphaea</i>	4
I.1.3.Description botanique de L'espèce <i>Nymphaea alba</i>	5
I.1.3.1. Systématique.....	5
I.1.3.2. Noms vernaculaires	5
I.1.3.3. Les feuilles du <i>Nymphaea alba</i>	6
I.1.3.4. Les fleurs du <i>Nymphaea alba</i>	6
I.1.3.5. Les fruits du <i>Nymphaea alba</i>	6
I.1.3.6. Répartition géographique	7
I.1.4.Utilisations traditionnelles.....	7
I.1.5.Propriétés pharmacologiques	8
I.1.6.Composition chimique	8

I.1.7. Généralités sur les métabolites secondaires	9
I.1.7.1. Les Alcaloïdes.....	10
I.1.7.2. Les saponines.....	11
I.1.7.3. Les flavonoïdes.....	12
I.1.7.4. Les tannins.....	13
I.1.7.5. Les terpènes ou terpénoïdes.....	14
I.2. Rappels sur l'obésité et le surpoids.....	15
I.2.1. Généralités.....	15
I.2.1.1. Le Surpoids.....	16
I.2.1.2. L'obésité	16
I.2.2. Les causes de l'obésité et du surpoids.....	16
I.2.3. Les modes de traitements de l'obésité et du surpoids	17
I.2.3.1. La thérapie diététique	17
I.2.3.2. Activité physique	17
I.2.3.3. Thérapie combinée.....	17
I.2.3.4. Pharmacothérapie	18
I.2.3.5. Chirurgie pour la perte de poids	18
I.3. Généralités sur les ligands	18
I.3.1. Classification des ligands	19
I.3.2. Généralités sur les ligands base de Schiff.....	20
I.3.2.1. Réaction de formation des imines « base de Schiff ».....	20
I.3.2.2. Classifications des bases de Schiff	22
I.3.2.2.1. Bases de Schiff symétriques	22
I.3.2.2.2. Bases de Schiff non symétriques	22
I.3.2.3. Propriétés spectroscopiques des ligands base de Schiff.....	23
I.3.3. Généralités sur les métaux de transition.....	23
I.3.3.1. Définition.....	23

I.3.3.2. Les propriétés des métaux de transitions	24
I.3.3.3. Description des métaux utilisés	24
I.3.3.3.1. Le fer.....	24
I.3.3.3.2. Le manganèse	25
I.3.4. Les complexes de coordination	25
I.3.4.1. Définition d'un complexe	25
I.3.4.2. Applications des complexes base de Schiff.....	26
I.3.4.2.1. En catalyse	26
I.3.4.2.2. En biologie et en médecine.....	27
I.3.4.2.3. En industrie.....	28
 CHAPITRE II : RESULTATS et DISCUSSIONS 	
II.1. Phytochimie	30
II.1.1. Resultats de l'extraction des métabolites secondaires des feuilles de <i>Nymphaea alba</i>	30
II.1.2. Resultats du Screening phytochimique	30
II.1.3. Résultats de l'isolement des alcaloïdes.....	31
II.1.4. Resultat de l'HPLC	32
II.2. Synthèse et caractérisation.....	33
II.2.1. Synthèse du ligand NFF 01	33
II.2.1.1. Caractérisation par spectrométrie de masse	34
II.2.1.2. Caractérisation par RMN ¹ H	34
II.2.1.3. Caractérisation par RMN ¹³ C, DEPT 135	35
II.2.1.4. Caractérisation par spectre COSY	36
II.2.1.5. Caractérisation par spectre HSQC.....	37
II.2.1.6. Caractérisation par spectre HMBC.....	38
II.2.2. Synthèse du ligand NFF 02 (Méthode 1).....	40
II.2.2.1. Caractérisation par RMN ¹ H	41

II .2.2.2.Caractérisation par RMN du carbone.....	42
II.2.2.3.Caractérisation par spectre HSQC.....	43
II.2.2.4.Caractérisation par spectre HMBC.....	44
II.2.3.Synthèse du ligand NFF 03.....	47
II.2.3.1.Caractérisation par RMN ¹ H.....	48
II.2.3.2.Caractérisation par RMN du carbone.....	49
II.2.4.Synthèse du ligand NFF 04.....	52
II.2.4.1.Caractérisation par spectre de masse.....	52
II.2.4.2.Caractérisation par RMN ¹ H.....	53
II.2.4.3.Caractérisation par spectre RMN ¹³ C et DEPT135.....	54
II.2.4.4.Caractérisation par spectre COSY.....	55
II.2.4.5.Caractérisation par spectre HSQC.....	56
II.2.4.6.Caractérisation par spectre HMBC.....	58
II.2.5.Synthèse du ligand NFF 05.....	61
II.2.5.1.Caractérisation par RMN du proton.....	62
II.2.5.2.Caractérisation par spectre RMN ¹³ C.....	63
II.2.6.Synthèse du ligand NFF 06.....	64
II.2.6.1.Caractérisation par RMN ¹ H.....	64
II.2.6.2.Caractérisation par RMN ¹³ C.....	65
II.2.7.Synthèse du ligand NFF7.....	67
II.2.7.1.Caractérisation par spectre RMN ¹ H.....	67
II.2.7.2.Caractérisation par spectre RMN ¹³ C.....	68
II.2.8.Synthèse du ligand NFF 08.....	70
II.2.8.1.Caractérisation par RMN du proton.....	70
II.2.8.2.Caractérisation par spectre carbone.....	71
II.2.8.3.Caractérisation par spectre HSQC.....	72
II.2.8.4.Caractérisation par spectre HMBC.....	73

II.2.9.Synthèse du ligand NFF 02 (Méthode 2)	75
CHAPITRE III : MATERIELS et METHODES EXPERIMENTALES	
III.1. Matériels et Méthodes pour la partie phytochimie.....	78
III.1.1. Matériels utilisés.....	78
III.1.1.1.Matériel végétal.....	78
III.1.1.2. Matériels de laboratoire	78
III.1.2. Procédure d'extraction.....	78
III.1.2.1. Extraction.....	78
III.1.2.1.1. Extraction solide-liquide.....	78
III.1.2.1.1.1 Macération	78
III.1.2.1.1.2.Extraction des feuilles de <i>Nymphaea alba</i>	79
III.1.3.Tests qualitatifs pour le criblage phytochimique préliminaire	82
III.1.3.1. Les saponines	82
III.1.3.2. Les flavonoïdes	82
III.1.3.3. Les alcaloïdes.....	82
III.1.3.4. Les anthraquinones	82
III.1.3.5. Les tannins	83
III.1.3.6. Les coumarines	83
III.1.3.7. Les terpénoïdes	83
III.1.3.8. Les stérols et polyterpènes	83
III.1.3.9. Les polyphénols	83
III.1.4.Isolement des alcaloïdes	83
III.1.5.Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP).....	84
III.2.Matériels et Méthodes pour la partie synthèse	85
III.2.1.Techniques de Caractérisation	85
III.2.1.1.La chromatographie	85
III.2.1.1.1.Chromatographie sur couche mince CCM.....	85

III.2.1.1.2. La chromatographie sur colonne.....	86
III.2.1.2. La spectroscopie.....	86
III.2.1.2.1. Spectrométrie de masse.....	86
III.2.1.2.2. Spectroscopie Ultraviolet-visible.....	87
III.2.1.2.3. Spectroscopie infrarouge.....	88
III.2.1.3. Résonance Magnétique Nucléaire.....	88
III.2.2. Matériels utilisés.....	89
III.2.2.1. Réactifs utilisés.....	89
III.2.2.2. Solvants utilisés.....	91
III.2.2.3. Matériels de laboratoire.....	91
III.2.3. Modes opératoires.....	92
III.2.3.1. Synthèse du ligand NFF 01 <i>N</i> -((<i>E</i>)-(2-bromophenyl) methylidene) pyridin-2-amine.....	93
III.2.3.2. Synthèse du ligand NFF 02 2-(((1-(((<i>E</i>)-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl) methylidene) amino)propan-2-yl) imino) methyl)-6-methoxyphenol (Méthode 1).....	93
III.2.3.3. Synthèse du ligand NFF 03 <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -bis ((<i>E</i>)-(4-chlorophenyl) methylidene)propane-1,2-diamine.....	94
III.2.3.4. Synthèse du ligand NFF 04 :2,4-di- <i>tert</i> -butyl-6-((quinolin-8-ylimino) methyl) phenol.....	95
III.2.3.5. Synthèse du ligand NFF 05 : <i>N</i> -((<i>E</i>)-(2-bromophenyl) methylidene) quinolin-8-amine.....	96
III.2.3.6. Synthèse du ligand NFF 06 <i>N</i> -((<i>E</i>)-(2,4-dimethoxyphenyl) methylidene) quinolin-8-amine.....	96
III.2.3.7. Synthèse du ligand NFF 07 <i>N</i> -((1 <i>E</i>)-1-(6-(quinolin-8-ylethanimidoyl) pyridin-2-yl) ethylidene) quinolin-8-amine.....	97
III.2.3.8. Synthèse du ligand NFF 08 2,4-di- <i>tert</i> -butyl-6-(((1-(((<i>E</i>)-(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl) methylidene) amino)propan-2-yl) imino) methyl) phenol.....	98
III.2.3.9. Synthèse du ligand NFF 02 2-(((1-(((<i>E</i>)-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl) methylidene) amino)propan-2-yl) imino) methyl)-6-methoxyphenol (Méthode 2).....	99

CONCLUSION	100
Références Bibliographiques.....	101
Résumé	112
Abstract	115
.....	115
Annexes.....	113

Liste des Abréviations

LCPM : Laboratoire de Chimie et Physique des Matériaux

IUPAC : Union International de Chimie Pur et Appliqué

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

IMC : Indice de Masse Corporelle

LCD : régime Hypocalorique

NIH: national Institutes of Health

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

UV: Ultra-Violet

IR : Infrarouge

SM : spectrométrie de Masse

RMN¹H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton

RMN¹³C : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone

DETP: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

COSY: COrrelation SpectroscopY

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation

HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

Ppm : partie par million

pH : Potentiel d'Hydrogène

MHz: Méga-Hertz

u/a : Unité Atomique

M : masse molaire moléculaire

C : Carbone

IE₁ : Energie de première Ionisation

EN : Electronégativité

rt : room temperature

s : singulet

d : doublet

t : triplet

m : multiplet

J : constante de couplage

H₂SO₄ : acide sulfurique

AcOEt : Acétate d'éthyle

EtOH : Ethanol

NH₄PF₆ : Hexafluorophosphate d'ammonium

NaOH : Hydroxyde de sodium

CHCl₃ : Chloroforme,

CDCl₃ : Chloroforme Deutééré,

DMSO : Dimethylsulfoxyde

N₂O₂ : nitrogène dioxyde

NH₄PF₆ : hexafluorophosphate d'ammonium

Liste des Figures

Figure 1 : les feuilles du nénuphar blanc.....	6
Figure 2 : fleur du nénuphar blanc	6
Figure 3: les fruits du nénuphar blanc	7
Figure 4 : composés isolés de l'espèce <i>Nymphaea alba</i>	9
Figure 5 : exemples de pseudo-alcaloïdes	10
Figure 6 : exemples de proto-alcaloïdes	11
Figure 7 : saponine à génine stéroïde	11
Figure 8 : saponine à génine triterpénique	12
Figure 9 : structure de l'enchaînement benzo-y-pyrone	12
Figure 10 : exemple de tannin hydrolysable	13
Figure 11 : exemple de tannin condensé	14
Figure 12 : exemples de terpénoïdes	15
Figure 13 : silhouette d'une personne obèse.....	16
Figure 14 : exemples de quelques types de ligands	20
Figure 15 : structures générales des ligands bases de Schiff non symétriques	23
Figure 16 : structure générale des complexes de manganèse (III) de type Salen [.....	27
Figure 17 : bases de Schiff à vertu antimicrobienne et antitumorale	27
Figure 18 : bases de Schiff dotée de propriétés anti-cancéreuses	27
Figure 19 : chromatogramme de l'HPLC de l'extrait éthanolique.....	33
Figure 20 : spectre de masse du ligand NFF 01	34
Figure 21 : spectre de proton du ligand NFF 01	35
Figure 22 : spectre RMN ¹³ C du ligand NFF 01	36
Figure 23 : spectre DEPT 135 du ligand NFF 01	36
Figure 24 : spectre COSY du ligand NFF 01	37
Figure 25 : spectre HSQC du ligand NFF 01	38
Figure 26 : spectre HMBC du ligand NFF 01	39
Figure 27 : numérotation complète des carbones de la molécule NFF 01	39
Figure 28 : spectre de proton du ligand NFF 02	42

Figure 29: spectre RMN ¹³ C du ligand NFF 02	43
Figure 30 : spectre DEPT 135 du ligand NFF 02.....	43
Figure 31 : spectre HSQC du ligand NFF 02	44
Figure 32: spectre HMBC du ligand NFF 02	45
Figure 33 : suite spectre HMBC du ligand NFF 02	46
Figure 34: numérotation complète des carbones de la molécule NFF 02	46
Figure 35: spectre RMN ¹ H du ligand NFF 03	49
Figure 36: spectre RMN ¹³ C du ligand NFF 03	50
Figure 37: spectre DEPT 135 du ligand NFF 03.....	51
Figure 38: spectre masse du ligand NFF 04.....	53
Figure 39 : spectre proton du ligand NFF 04	54
Figure 40 : spectre RMN ¹³ C du ligand NFF 04	55
Figure 41 : spectre DEPT 135 du ligand NFF 04.....	55
Figure 42 : spectre COSY du ligand NFF 04	56
Figure 43 : spectre HSQC du ligand NFF 04	57
Figure 44 : suite spectre HSQC du ligand NFF 04	58
Figure 45 : spectre HMBC du ligand NFF 04.....	59
Figure 46 : suite spectre HMBC du ligand NFF 04	60
Figure 47 : numérotation complète des carbones de la molécule NFF 04	60
Figure 48 : spectre proton du ligand NFF 05	62
Figure 49 : spectre RMN ¹³ C du ligand NFF 05	63
Figure 50 : spectre proton du ligand NFF 06	65
Figure 51 : spectre RMN ¹³ C du ligand NFF 06	66
Figure 52 : spectre proton du ligand NFF 07	68
Figure 53 : spectre RMN ¹³ C du ligand NFF 07	69
Figure 54 : spectre RMN ¹ H du ligand NFF 05	71
Figure 55 : spectre RMN ¹³ C du ligand NFF 08	72
Figure 56 : spectre HSQC du ligand NFF 08	73
Figure 57 : spectre HMBC du ligand NFF 08.....	74
Figure 58 : numérotation complète des carbones du ligand NFF 08.....	74
Figure 59 : macération de la poudre des feuilles de <i>Nymphaea alba</i> (photo Ndeye Fatim FLL)	79
Figure 60 : dispositif de filtration (photo Ndeye Fatim FALL)	79
Figure 61 : évaporateur rotatif (photo Ndeye Fatim FALL)	80

Figure 62 : extraction par des solvants de gradient de polarité croissant de la poudre des feuilles de <i>Nymphaea alba</i>	81
Figure 63 : dispositif de la chromatographie sur couche mince	86
Figure 64 : Appareillage de la spectrométrie de masse	87
Figure 65 : Appareillage de la spectroscopie Uv-visible.....	88
Figure 66 : principe de superposition de la RMN	89
Figure 67 : structure du ligand NFF 01 $C_{12}H_9BrN_2$ $M=261,12$ g	93
Figure 68 : structure du ligand NFF 02 $C_{19}H_{22}N_2O_4$ $M=342,39$ g/mol.....	94
Figure 69 : structure du ligand NFF 03 $C_{17}H_{16}Cl_2N_2$ $M=319,23$ g/mol.....	95
Figure 70 : structure du ligand NFF 04 $C_{24}H_{28}N_2O$ $M=360,49$ g/mol.....	95
Figure 71 : structure du ligand NFF 05 $C_{16}H_{11}BrN_2$ $M=311,18$ g/mol.....	96
Figure 72 : structure du ligand NFF 06 $C_{18}H_{16}N_2O_2$ $M=292,33$ g/mol.....	97
Figure 73 : structure du ligand NFF 07 $C_{27}H_{21}N_5$ $M=415,49$ g/mol.....	98
Figure 74 : structure du ligand NFF 08 $C_{33}H_{50}N_2O_2$ $M=506,72$ g/mol.....	98
Figure 75 : structure du ligand NFF 09 $C_{19}H_{22}N_2O_4$ $M=342,39$ g/mol.....	99

Liste des Schémas

Schéma 1 : réaction de formation des imines	21
Schéma 2 : mécanisme réactionnel général de formation des imines	21
Schéma 3 : réaction générale de la formation d'un ligand base de Schiff symétrique	22
Schéma 4 : synthèse du ligand NFF 01	34
Schéma 5 : synthèse du ligand NFF 02	41
Schéma 6 : synthèse du ligand NFF 03	48
Schéma 7 : synthèse du ligand NFF 04	52
Schéma 8 : synthèse du ligand NFF 05	62
Schéma 9 : synthèse du ligand NFF 06	64
Schéma 10 : synthèse du ligand NFF 07	67
Schéma 11 : synthèse du ligand NFF 08	70
Schéma 12 : synthèse du ligand NFF 02	76

Liste des Tableaux

Tableau 1 : les trois différentes séries de métaux de transition	24
Tableau 2 : résultats de l'extraction des feuilles de <i>Nymphaea alba</i>	30
Tableau 3 : résultats du Screening phytochimique	31
Tableau 4 : résultats de l'isolement des alcaloïdes	32
Tableau 5 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN du composé NFF 01	40
Tableau 6 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 02	47
Tableau 7 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 03	51
Tableau 8 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 04	61
Tableau 9 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN du ligand NFF 05	63
Tableau 10 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 06	66
Tableau 11 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 07	69
Tableau 12 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 08	75
Tableau 13 : tableau des solvants	91

Introduction Générale



Introduction Générale

Les maladies chroniques sont de plus en plus courantes de nos jours, affectant des millions de personnes à travers le monde. Parmi elles, Le surpoids et l'obésité se classent au quatrième rang des facteurs de risque de décès dans le monde [1].

Les dernières données à ce sujet montrent que l'obésité et le surpoids sont à l'origine de plus de 1,3 million de décès dans le monde chaque année, mais il peut même s'agir d'une sous-estimation. L'Afrique est également confrontée au problème croisant de ces deux maladies, et la tendance est à la hausse [1]. C'est une bombe à retardement.

En effet, la majorité des habitants du globe terrestre utilise la médecine traditionnelle, ce phénomène pourrait être expliqué par le manque d'accès aux établissements de santé et le coût élevés des médicaments pharmaceutiques disponibles. Ensemble, la médecine conventionnelle et la phytothérapie peuvent constituer une approche complète pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques.

Comme toutes les maladies chroniques, l'obésité devient en effet irréversible lorsqu'elle est installée : prévenir son développement est donc primordial si l'on veut enrayer l'épidémie mondiale.

Les extraits brutes des plantes commencent à montrer beaucoup d'intérêt comme source potentielle de molécules naturelles bioactives. C'est dans cette optique, que nous nous sommes intéressés à la recherche de nouvelles molécules aux propriétés bioactives intéressantes et de les utiliser comme matière première en vue de synthétiser de nouvelles molécules pour le traitement de l'obésité et du surpoids.

Ainsi, dans la première partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude phytochimique de l'espèce *Nymphaea alba* qui est une plante utilisée dans la médecine traditionnelle pour le traitement de diverses maladies.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous nous sommes orientés vers la synthèse de nouvelles molécules bases de Schiff ainsi que leur complexes, susceptibles de présenter des propriétés similaires à celles qui sont dans la littérature.

La chimie des complexes a fait l'objet de plusieurs recherches, parmi elles, celles concernant la complexation des ions métalliques par des molécules organiques, tels que les bases de Schiff.

Introduction

Ces composés organiques contenant le groupe (- HC =N -), issues de la condensation d'amines primaires avec des composés carbonylés (cétones ou aldéhydes), connus comme imine ou azoméline ont été nommés « base de Schiff » en l'honneur de Schiff qui a synthétisé ce type de composés la première fois en 1864. Ces ligands peuvent se présenter sous forme de différents types ayant des sites coordinats de nature variée et se définissent comme un ensemble de produits chimiques comportant un ou plusieurs groupement imines. Ils sont largement utilisés dans le domaine biologique, industriel et catalytique [2].

Les bases de Schiff sont très sollicitées grâce à la facilité de leur synthèse, leurs diversités structurales, leur obtention avec de bons rendements, leur grande stabilité thermique et leur forte capacité de coordination avec les métaux.

Le développement de procédés simples, efficaces, leur mise en œuvre facile pour la préparation des ligands bases de Schiff et leurs complexes de métaux représentent un grand challenge de la chimie moderne.

Le travail présenté dans ce mémoire s'articule autour de trois chapitres :

Le premier chapitre est une recherche bibliographique portant sur :

- Une étude botanique de l'espèce *Nymphaea alba* ainsi que ces propriétés pharmacologiques
- Un rappel sur l'obésité et le surpoids
- Une étude sur les bases de Schiff, leurs complexes, leurs classifications ainsi que leurs différentes applications.

Le second chapitre est consacré aux résultats et discussions

Et enfin le troisième chapitre est une approche des techniques expérimentales et de la méthodologie employée.

Chapitre I :
Etude bibliographique



I.1. Appercus bibliographique sur *Nymphaea alba*

I.1.1. Caractères généraux sur la Famille des Nymphéacées

Les Nymphéacées sont des plantes à fleurs, communément appelées des nénuphars. Elles consistent en 70 espèces réparties en huit genres (Euryale, Nuphar, Nymphaea, Victoria, Barclaya, Brasenia, Ondinea et Corbombo). Ce sont des herbes aquatiques rhizomateuses qui poussent dans les régions tempérées et tropicales du monde. Les nénuphars prennent leur racine dans le fond des eaux, leurs feuilles et leurs fleurs flottent à la surface ou émergent à peine. Les feuilles sont rondes et alternées. Les fleurs sont solitaires et bisexuelles ; elles présentent des pétales soit discrets, soit voyants. Le fruit produit est un ensemble de noix, une baie ou une capsule charnue [3]. En raison de leurs beautés, les nénuphars sont largement utilisés comme plantes ornementales. La famille comprend deux sous-familles : les Cabomboideae et les Nymphaeoideae.

I.1.2. Le genre *Nymphaea*

Le genre *Nymphaea* (Lotus) regroupe des fleurs aquatiques vivaces appartenant à la famille des Nymphéacées. Ce genre regroupe 40 espèces, qui sont retrouvées un peu partout dans le monde: Europe, dans les régions tropicales, en Afrique et en Australie. Le nom *Nymphaea* vient du grec ancien numphaia qui signifie littéralement « fleur de nymphe » [3].

I.1.2.1. Les rhizomes et les feuilles des *Nymphaea*

Les *Nymphaea* disposent de **rhizomes** enracinés dans la vase, habituellement sous une petite colonne d'eau de 10 cm à 2 m de profondeur. Ses **feuilles flottent**, et quelques-unes d'entre elles sont érigées. Les feuilles sont grandes, peltées ou cordiformes, entières, et mesurent de 7 à 70 cm de large en fonction des espèces [3].

I.1.2.2. Les fleurs des *Nymphaea*

Les fleurs sont la plupart du temps **flottants**, **solitaires**, et de couleurs blanches, jaunes, bleues ou rouges. Certaines s'ouvrent la **nuit** uniquement. Les fleurs mesurent de 2 à 30 cm de diamètre et disposent de 4 sépales, beaucoup de pétales, de carpelles et d'étamines. Le pistil a une large dépression, prenant la forme d'une coupe cerclée d'une couronne de styles carpellaires [3, 4].

I.1.2.3. Les fruits des *Nymphaea*

Les fruits sont de grandes baies, renfermant de nombreuses graines capturant des bulles d'air. Les fruits mûrissent sous l'eau, et après la déhiscence, les graines remontent à la surface jusqu'à ce qu'elles pourrissent, leur permettant ensuite de germer [4].

I.1.3. Description botanique de L'espèce *Nymphaea alba*

Nymphaea alba appartient au genre *Nymphaea* (lotus) de la famille des Nymphéacées, également connue sous le nom de nénuphar blanc européen, reine des lacs, lune d'eau est une plante aquatique à fleurs [4]. Il pousse dans les eaux de 30 à 150 cm de profondeur.

Cette belle plante aquatique vivace possède un long rhizome qui peut atteindre 1 m, des feuilles étroitement cordiformes, immergées ou émergées, à long pétiole. Forme de très belles fleurs blanches qui flottent à la surface et se ferment la nuit (4 sépales vert, 14 à 44 pétales blancs). Les fleurs blanches lui valent un autre nom commun : le **lys des étangs**. En fait, de très nombreuses sous-espèces ou formes sont connues, toutes très ornementales et très prisées.

I.1.3.1. Systématique

Nymphaea alba appartient par hiérarchie décroissante :

- ✓ Au règne : Plantae
- ✓ A la division : Angiosperme
- ✓ A la classe : Magnoliopsida
- ✓ A la sous-classe : Magnoliidae
- ✓ A l'ordre : Nymphaeales
- ✓ A la famille : Nymphaeaceae
- ✓ Au genre : *Nymphaea*
- ✓ Espèce : *alba*

I.1.3.2. Noms vernaculaires

Français : Nénuphar blanc

Anglais : White water Lily

Diola : élily

Wolof : diagar

Sérère : agnam

I.1.3.3. Les feuilles du *Nymphaea alba*

Les feuilles de cette espèce sont grandes (de 10 à 30 cm) suborbiculaires en cœur, vert brillant dessus, rose-violacée en dessous [5]. Elles sont cireuses avec une fente étroite en forme de V ou la tige se fixe.



Figure 1: les feuilles du nénuphar blanc [6]

I.1.3.4. Les fleurs du *Nymphaea alba*

Les fleurs émergent de la surface de l'eau, et elles sont grandes, flottantes et solitaires, à odeur suave, avec quatre sépales verts et de nombreux pétales blancs [5]. Elles s'ouvrent vers 07 h pour se refermer vers 16 h.



Figure 2 : fleur du nénuphar blanc [6]

I.1.3.5. Les fruits du *Nymphaea alba*

Les fruits sont subglobuleux, variables (gousses, baies, capsules charnues), couverts de cicatrices provenant de la chute des pétales et des étamines [3]. Ils sont sphériques et font environ 4 à 6 cm de diamètre.



Figure 3: les fruits du nénuphar blanc [7]

I.1.3.6. Répartition géographique

Nénuphar blanc (*Nymphaea alba* L.), famille des Nymphaeaceae, synonyme de *Nymphaea occidentalis*, *Castalia speciosa*, *Castalia alba* est rependue dans les zones tempérées de l'Afrique tropical [8]. Il est aussi présent dans le Nil et ses affluents au centre et au sud du Soudan [9]. On le retrouve également dans les pays comme la Turquie (Antalya, Hatay, Izmir, Konya et Bursa) [10], en Inde, du Bengale, de l'Orissa au Cachemire[11], en Afrique du Nord, Europe, Chine, Russie, Sud-Est de l'Asie, au Niger, au Cameroun [12], au Sénégal (dans les zones humides).

I.1.4. Utilisations traditionnelles

La racine de la plante a été utilisée par les moines et les nonnes pendant des centaines d'années comme anaphrodisiaque, broyée et mélangée avec du vin [13].

Les racines ont également été largement utilisées dans une variété de médecine populaire. La racine et le rhizome séchés du nénuphar blanc ont été utilisés par voie orale pour traiter les affections gastro-intestinales, génitales et bronchiques [14]. Les feuilles et les racines ont également été utilisées à l'extérieur, sous forme d'infusions pour traiter les lésions et l'inflammation associées aux muqueuses, et sous forme de cataplasmes pour traiter diverses affections dermatologiques [15]. Un thé était souvent fabriqué à partir de la plante utilisée pour lutter contre les problèmes rénaux et vésicaux [16]. La racine et la souche mucilagineuse et quelque peu âcres sont administrés dans certains pays contre la dysenterie. C'est un médicament astringent et légèrement narcotique [17]. Les fleurs sont réputées anti-aphrodisiaque. Une infusion de la fleur et du fruit est administrée en cas de diarrhée et comme diaphorétique [18]. Dans l'ouest du Cameroun, les fleurs de *N. lotus* sont utilisées par les tribus « Bamileke » pour soigner les troubles sexuels masculins ou les affections psychiatriques [19]. La décoction

aqueuse de plante entière est utilisée par les 'Hausas' dans le nord du Nigeria pour le traitement de l'infection par le ver de Guinée et par les 'Yoruba' dans le sud-ouest du Nigeria pour le traitement des douleurs rhumatismales et comme agent antitumorale [20]. D'autres parts, le nénuphar blanc a été signalé comme possédant des effets antibactériens [21], antidiabétiques [22] et antioxydants [23].

I.1.5. Propriétés pharmacologiques

Des études antérieures ont montré que le nénuphar blanc possède des activités biologiques selon ses différentes parties :

- Une étude a montré que l'extrait éthanolique de fleur de *Nymphaea alba* a une activité anti-inflammatoire dans la perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique et le model de granulome en boulettes de coton [13].
- L'extrait éthanolique des rhizomes de *Nymphaea alba* a révélé une activité anti-biofilm prometteuse avec contribution suggérée dans la thérapie antibactérienne [24]. Il possède aussi des propriétés anti-diarrhéiques ce qui justifie l'utilisation de l'extrait de rhizome de *Nymphaea alba* comme médicament anti-diarrhéique par les guérisseurs traditionnels. Des recherches complémentaires sont à mener [11].

I.1.6. Composition chimique

Les études phytochimiques effectuées sur les différentes parties de l'espèce *Nymphaea alba* révèlent la présence d'alcaloïdes, de stérols, de flavonoïdes, de glycosides, de tannins hydrolysables et de composées phénoliques de haut poids moléculaires [12]. Le calibrage phytochimique des rhizomes de cette plante révèle la présence considérée de composées phénoliques (propriétés colorées sous lumière UV) et la présence modérée de flavonoïdes [24]. Une analyse des racines montre la présence de lipides, de tannins, de flavonoïdes et d'alcaloïdes [11]. Une étude phytochimique a permis d'isoler et de caractériser le dérivé zygadénine-N-ribofuranoside des feuilles de nénuphar (*Nymphaea alba* L.) [25].

Quelques composées isolées de l'espèce *Nymphaea alba* [24 , 26]

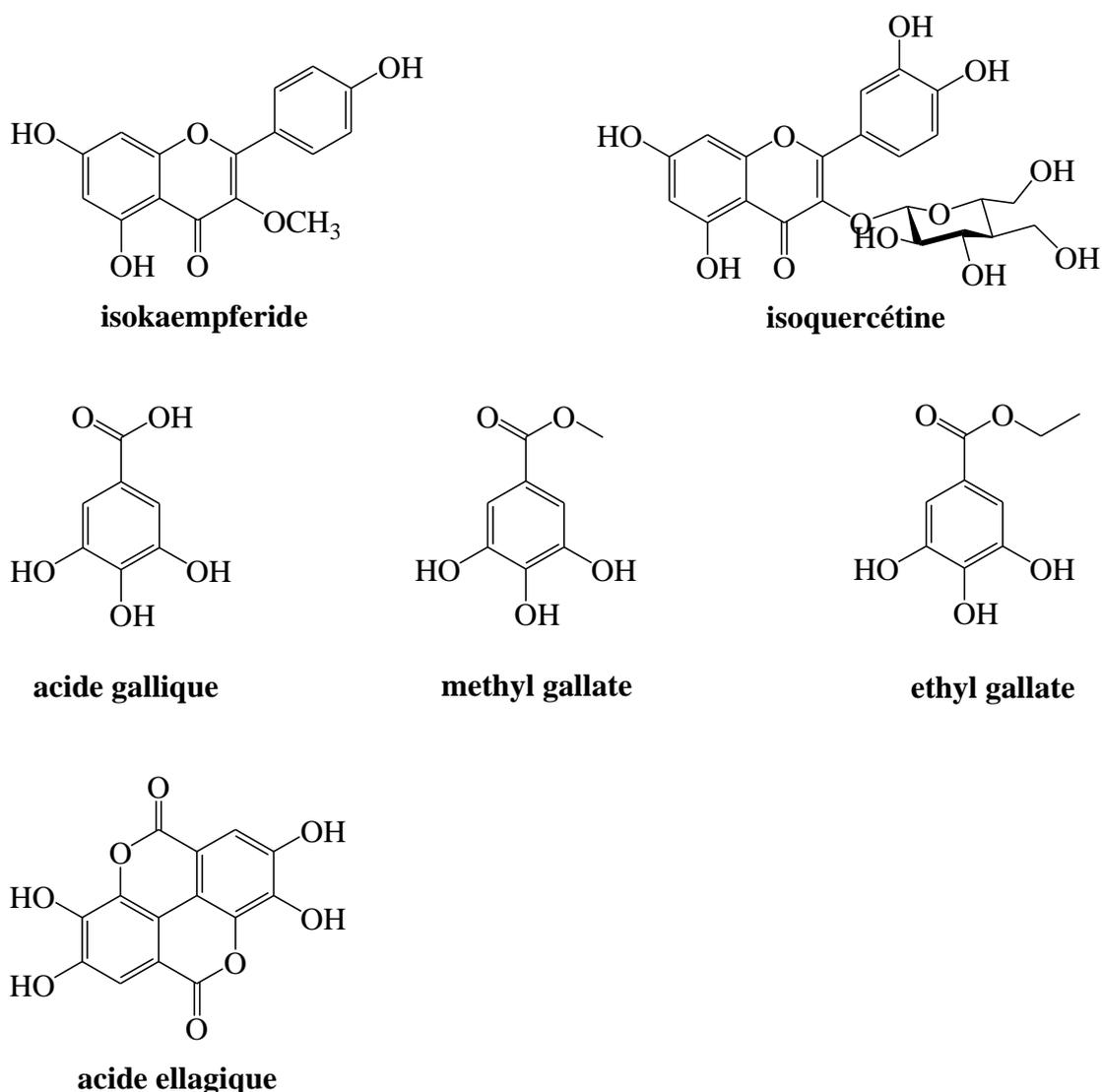


Figure 4 : composés isolés de l'espèce *Nymphaea alba*

I.1.7. Généralités sur les métabolites secondaires

Une des particularités des végétaux est de synthétiser de nombreux composés dont le rôle au niveau de la plante n'est pas encore parfaitement élucidé. Ces substances appelés métabolites secondaires sont généralement doués d'activités biologiques diverses et sont appelés biomolécules végétales [27]. Ce sont des composés phytochimiques qui n'exercent aucune fonction directe aux niveaux des activités fondamentales de l'organisme végétal (la croissance, la division cellulaire, la respiration, la photosynthèse, la reproduction ...) contrairement aux métabolites primaires, mais peuvent jouer différents rôles pour la survie du végétal lui-même, rôle de défense, rôle de résistance :

- La protection des plantes contre ravageurs et pathogènes
- L'allélopathie (compétition plante-plante)

- La symbiose plante-microbe au niveau des nodules racinaire
- L'odeur et le gout. Ils peuvent donc servir d'attractifs pour les pollinisateurs.

Les métabolites secondaires sont classés en trois grandes classes :

- Les composés aromatiques ou polyphénols (acides phénoliques, flavonoïdes, anthocyanidines, tannins) et les quinones ;
- Les terpènes et leurs dérivés,
- Les alcaloïdes

I.1.7.1. Les Alcaloïdes

Un alcaloïde est un composé d'origine naturelle (le plus souvent végétale), azoté, plus ou moins basique, de distribution restreinte et doué, à faible dose, de propriétés pharmacologiques. Ils agissent comme des alcalis, ceci étant dû à la présence d'azote. L'appartenance aux alcaloïdes est confirmée par les réactions communes de précipitation avec les réactifs généraux des alcaloïdes (exemple : réactif de Dragendorff) [28]. On distingue :

- ✓ Alcaloïdes vrais : Ce sont des substances d'origine naturelle (principalement végétale), azotées que l'on classe suivant la nature de leur cycle. L'atome d'azote est inclus dans un hétérocycle. Bio-synthétiquement formés à partir d'acides aminés ils possèdent une activité pharmacologique marquée [29].
- ✓ Les pseudo-alcaloïdes : présentent les caractéristiques des alcaloïdes vrais mais ne sont pas des dérivés des acides aminés et ne possèdent pas d'azote intra-cyclique et l'incorporation de l'azote dans la structure se fait en phase finale.

Exemple : alcaloïdes terpéniques et alcaloïdes stéroïdiques

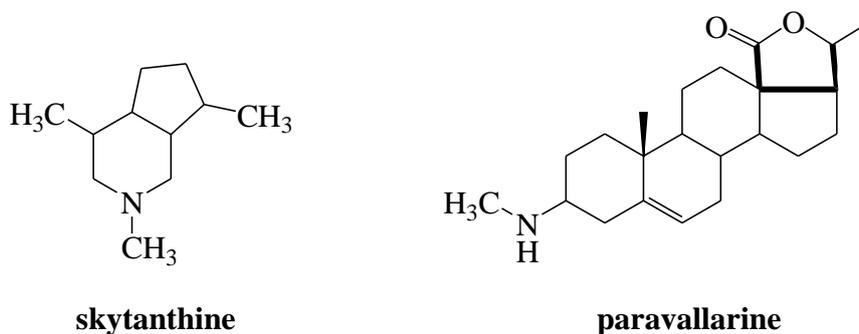
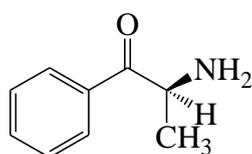


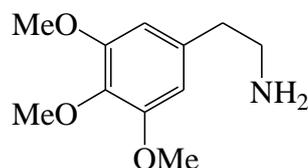
Figure 5 : exemples de pseudo-alcaloïdes

- ✓ Les proto-alcaloïdes : sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un système hétérocyclique, mais ils sont élaborés à partir d'acides aminés,

Exemple : sérotonine, mescaline... [29]



(-)-cathionine



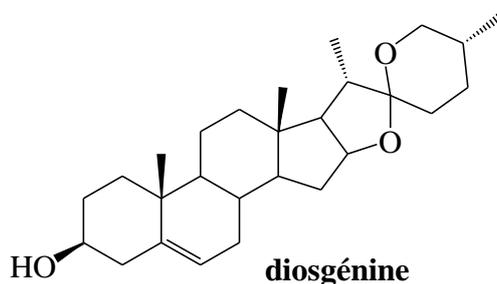
mescaline

Figure 6 : exemples de proto-alcaloïdes

I.1.7.2. Les saponines

Les saponines sont généralement connues comme des composés non-volatils, tensio-actifs qui sont principalement distribués dans le règne végétal. Le nom « saponine » est dérivé du mot latin *sapo*, qui signifie « savon ». En effet, les molécules de saponines dans l'eau forment une solution moussante. Ce sont des composés qui servent de défense à la plante. De nombreuses revues rapportent que les saponines existent dans les plantes sous forme biologiquement active et sont impliquées dans la phyto-protection antimicrobienne [30]. Structuralement, les saponines peuvent être classées en deux groupes selon la nature de la génine : saponine stéroïdique et saponine triterpénique.

- Les saponines à génines stéroïdiques sont presque exclusivement présentes chez les Angiosperme Monocotylédone [30]. Elles sont construites sur un squelette hexacyclique spirostane (exemple : diosgénine) [31].



diosgénine

Figure 7 : saponine à génine stéroïde

- Les saponines à génines triterpénique apparaissent en grande majorité dans les dicotylédones. Ils ont 30 atomes de carbone (exemple : acide madécassique) [30]

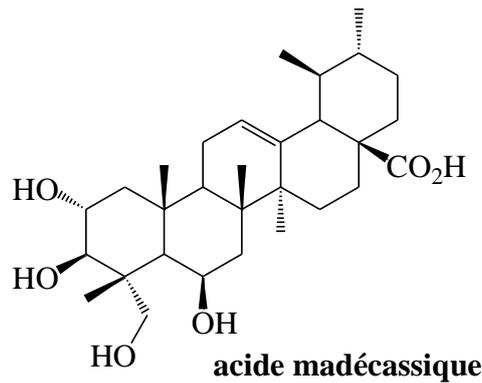


Figure 8 : saponine à génine triterpénique

Les saponines présentent des activités biologiques et pharmacologiques variées, principalement dans les domaines de l'immunologie, la cancérologie et la microbiologie [32]. Les saponines sont connues pour leurs activités anti-tumorales [33], anti-inflammatoires [34], immunostimulants et immunoadjuvants [35], pour n'en citer que quelques-unes.

I.1.7.3. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires [36]. Au sens strict, ils sont des pigments jaunes, généralement polyphénoliques, très répandus chez les végétaux. Tous les flavonoïdes dérivent de l'enchaînement benzo- γ -pyrone et peuvent être classés selon la nature des différents substituants présents sur les cycles de la molécule et du degré de saturation du squelette benzo- γ -pyrone.

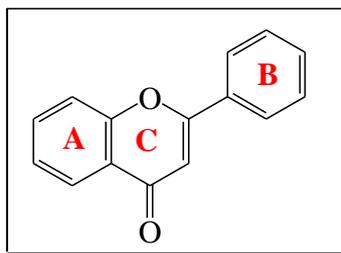


Figure 9 : structure de l'enchaînement benzo- γ -pyrone [37]

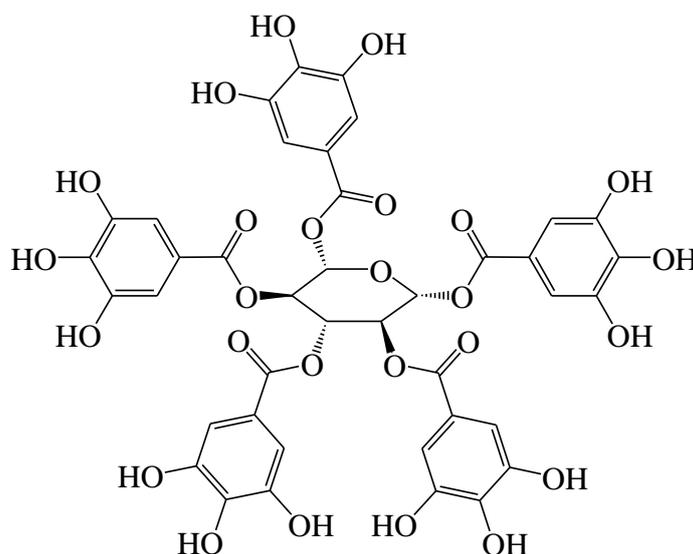
Il est indéniable que les flavonoïdes présentent d'importantes propriétés sur divers systèmes biologiques à savoir : effets anti-allergique [38], anti-inflammatoire [39], anti-ulcéreux [40], anti-cancéreux [41], activités antibactérienne [42], antifongique [43], antivirale [44], antioxydante [45], activités sur les maladies neuro-dégénératives [46].

I.1.7.4. Les tannins

Les tanins sont des substances naturelles, végétales, polyphénoliques, hydrosolubles, de masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 g/mol, à saveur astringente. Ils sont utilisés par les plantes supérieures (arbres, plantes à fleur, etc.) comme moyen de défense chimique contre les parasites. On les retrouve dans quasiment tout type de partie végétale exposée à des risques de prolifération microbienne (écorces, racines, feuilles, fruits,) [47]. On distingue deux groupes de tanins différents par leurs structures et également par leurs origines biogénétiques :

- Les tannins hydrolysables :

Ce sont des phénols liés à un résidu sucré par un lien ester ou des polyesters de glucides et d'acides phénols, ils sont facilement hydrolysables par les acides.



Penta-O-galloyl- β -D-glucose

Figure 10 : exemple de tannin hydrolysable

- Les tannins condensés :

Appelés aussi pyrocatechiques ou proanthocyanidols, ce sont des polymères (d'où leur nom) de dérivés de résidus flavonols liés par des liens C-C.

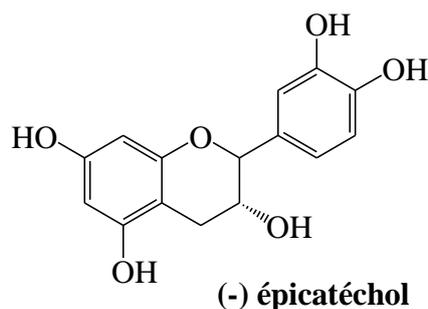


Figure 11 : exemple de tannin condensé

I.1.7.5. Les terpènes ou terpénoïdes

Les terpènes ont été nommés par Friedrich Kekulé Von Stradonitz en référence de la térébenthine ou terpentin, une oléorésine provenant du térébinthe (*Pistacia terebenthinus*) (Berthet et Costesec, 2006). Ce composé a été découvert en 1818 comme étant un mélange d'hydrocarbures avec un ratio carbone-hydrogène de **5 : 8**. Les terpènes sont des hydrocarbures naturels, de structure soit cyclique soit à chaîne ouverte : leur formule brute est $(C_5H_8)_n$ dont le **x** est variable en fonction du degré d'insaturation de la molécule et **n** peut prendre des valeurs **(1-8)** sauf dans les polyterpènes qui peuvent atteindre plus de **100** (le caoutchouc). Ils peuvent être considérés comme étant des dérivés de l'isoprène (2-méthyl-1,3-butadiène) de formule C_5H_8 d'où le nom d'isoprénoïdes sous lequel ils sont parfois désignés.

Avec les polyphénols, les terpénoïdes sont classés aussi parmi les substances Secondaires importantes du métabolisme chez les végétaux.

Selon le nombre d'unités isopréniques qui les constituent, on distingue :

- Les terpènes proprement dits ou monoterpènes (**C10**)
- Les sesquiterpènes (**C15**)
- Les diterpènes (**C20**)
- Les triterpènes (**C30**)
- Les tétraterpènes (**C40**)
- Les polyterpènes (**Cn**)

Exemples :

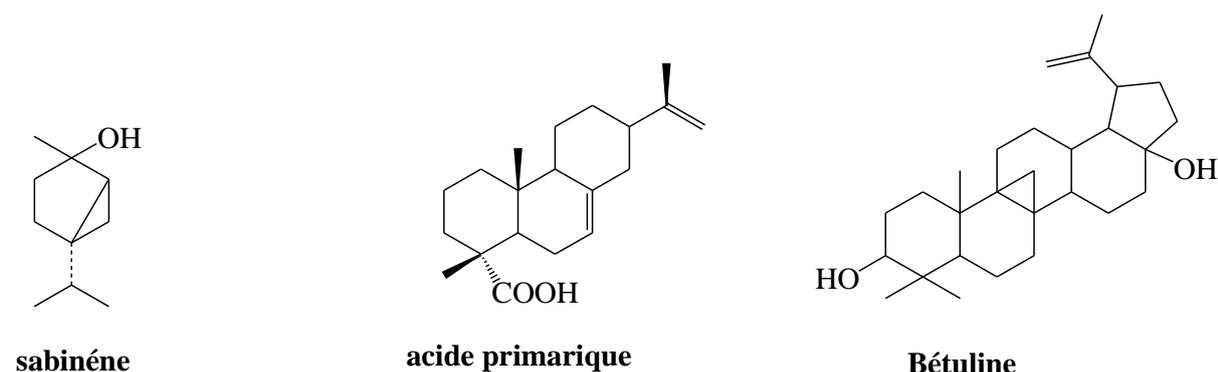


Figure 12 : exemples de terpénoïdes

I.2. Rappels sur l'obésité et le surpoids

I.2.1. Généralités

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé [48]. L'obésité et le surpoids sont devenus un problème de santé publique mondial croissant, en raison de leur prévalence élevée et de leur morbidité et mortalité importantes. Ils sont associés à un risque accru de multiples maladies chroniques, notamment l'hypertension ; dyslipidémie ; diabète de type 2 ; maladie coronarienne ; accident vasculaire cérébral ; maladie de la vésicule biliaire ; l'arthrose ; apnée du sommeil ; problèmes respiratoires et les cancers de l'endomètre, du sein, de la prostate et du côlon. [49 , 53]. Il a été rapporté qu'il y a environ 937 millions d'adultes obèses et 396 millions d'adultes en surpoids dans le monde [54]. Le problème a atteint des proportions épidémiques puisqu'en date de 2017, plus de 4 millions de personnes mouraient chaque année, selon une étude sur la charge mondiale de morbidité [55]. Autrefois considérés comme un problème uniquement dans les pays à revenu élevée le surpoids et l'obésité sont aujourd'hui en forte hausse dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier en milieu urbain.

L'indice de masse corporelle (IMC) qui décrit le poids relatif pour la taille, est significativement corrélé à la teneur totale en graisse corporelle. Il est utilisé pour estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. L'IMC correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en Kg/m^2 [56].

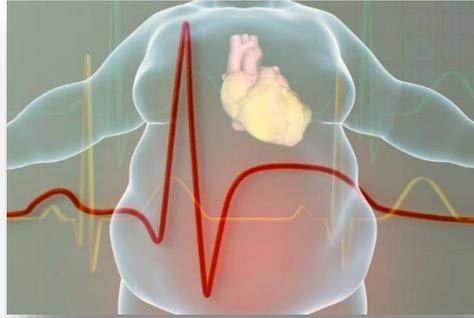


Figure 13 : silhouette d'une personne obèse [57]

I.2.1.1. Le Surpoids

➤ **Adultes**

Il y a surpoids quand l'IMC est supérieur ou égal à 25 Kg/m²

➤ **Enfants de 5 à 19 ans**

Le surpoids est un IMC pour l'âge supérieur à un écart-type au-dessus de la médiane de croissance de référence de l'OMS

➤ **Enfants de moins de 5 ans**

Le surpoids est un poids par rapport à la taille debout supérieure à deux écart-types au-dessus de la médiane des normes OMS de croissances de l'enfant.

I.2.1.2. L'obésité

➤ **Adultes**

Il y a obésité quand l'IMC est supérieur ou égal à 30 Kg/m²

➤ **Enfants de 5 à 19 ans**

L'obésité est un IMC pour l'âge supérieur à trois écarts-types au-dessus de la médiane de la croissance de référence de l'OMS.

➤ **Enfants de moins de 5 ans**

L'obésité est un poids par rapport à la taille debout supérieur à trois écarts-types au-dessus de la médiane des normes OMS de croissance de l'enfant.

I.2.2. Les causes de l'obésité et du surpoids

Bien qu'un apport énergétique alimentaire excessif et un mode de vie sédentaire soient responsables de la plupart des cas de surpoids et d'obésité, il est important de reconnaître que les maladies et le traitement médicamenteux des maladies peuvent augmenter le risque d'obésité et peuvent être traités. Les causes neuroendocrines de l'obésité comprennent l'hypothyroïdie, le syndrome de Cushing, le déficit en hormone de croissance, l'hypogonadisme

et le syndrome des ovaires polykystiques. Les troubles de l'alimentation, notamment l'hyperphagie boulimique et le syndrome de l'alimentation nocturne, sont également à l'origine de l'obésité [58].

I.2.3. Les modes de traitements de l'obésité et du surpoids

I.2.3.1. La thérapie diététique

L'intervention diététique est la pierre angulaire de la thérapie de perte de poids. La plupart des régimes alimentaires proposés pour perdre du poids se concentrent sur la teneur énergétique et la composition en macronutriments. C'est la teneur énergétique qui détermine l'efficacité du régime alimentaire [56].

Les directives de traitement de l'obésité publiées par le NIH recommandent aux personnes en surpoids ou souffrant d'obésité de classe I et présentant au moins deux facteurs de risque de réduire leur apport énergétique de 500 kcal/jour [59]. Pour fournir un régime qui entraîne le déficit énergétique souhaité, il est nécessaire de déterminer les besoins énergétiques quotidiens du patient, qui peuvent être estimés à l'aide de l'équation de Harris-Benedict [60] ou de l'équation de l'OMS [61] ou des directives alimentaires de l'American Gastroenterological Association [62].

I.2.3.2. Activité physique

L'activité physique à elle seule n'est pas une méthode efficace pour atteindre une perte de poids initiale, même si la plupart des personnes en surpoids ou obèses ont tendance à choisir l'exercice physique comme première option d'intervention. Sans restriction calorique, la perte de poids grâce à l'exercice seul est assez faible, environ 0,1 kg/semaine [63]. Une méta-analyse a montré que l'exercice seul n'entraînait pas de tentatives de perte de poids significatives, bien qu'aucun gain de poids supplémentaire n'ait été observé après 12 mois [64]. Bien que l'exercice ne soit pas efficace pour la perte de poids initiale, l'activité physique est importante pour maintenir la perte de poids obtenue grâce à une intervention diététique

I.2.3.3. Thérapie combinée

Pour obtenir les meilleures chances de succès d'une thérapie de perte de poids, la combinaison d'une thérapie diététique avec un LCD (régime hypocalorique) et d'une activité physique accrue sera nécessaire. L'inclusion d'une thérapie comportementale et d'une activité physique accrue dans un régime de perte de poids fournira la meilleure opportunité de perdre du poids et, espérons-le, de contrôler son poids à long terme. Afin d'obtenir une perte de poids, un tel régime doit être maintenu pendant au moins 6 mois avant d'envisager une pharmacothérapie [56].

I.2.3.4. Pharmacothérapie

Il est important de se rappeler que le rôle principal des médicaments devrait être d'aider les patients à suivre un régime alimentaire et à suivre un plan d'activité physique tout en perdant du poids. Les médicaments anti-obésité approuvés peuvent être divisés en trois grandes catégories [65] :

- ❖ Inhibiteurs de l'absorption des graisses intestinales. L'Orlistat, un médicament qui inhibe les lipases pancréatiques et autres, est le seul agent actuellement disponible dans cette classe [66].
- ❖ Médicaments qui agissent pour supprimer l'appétit, augmenter la satiété ou augmenter la thermogénèse, principalement en modifiant la neurotransmission du système nerveux central de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine. Cette catégorie comprend la sibutramine, la phentermine, le mazindol, le diéthylpropion, la benzphétamine, la phendimétrazine, la fenfluramine et la dexfenfluramine. Ces deux derniers agents ont été associés à un risque plus élevé de valvulopathie cardiaque et d'hypertension pulmonaire et ne sont plus disponibles [67, 71].
- ❖ Inhibiteurs du système endocannabinoïde. Le rimonabant, le premier de cette classe de médicaments, est approuvé dans l'Union européenne et dans d'autres pays. Le rimonabant agit par des mécanismes centraux et périphériques pour réduire la consommation alimentaire et le poids corporel [72].

La pharmacothérapie est recommandée pour les personnes ayant un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ et pour les patients ayant un IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$ avec la présence d'une condition comorbide supplémentaire ou plus d'un facteur de risque pour les maladies "liées au poids" telles que l'hypercholestérolémie, le diabète, l'hypertension [73].

I.2.3.5. Chirurgie pour la perte de poids

Les interventions chirurgicales telles que le bypass gastrique et le cerclage ont les plus grands taux de réussite à long terme (environ 20 % de perte de poids après dix ans) mais ne sont actuellement indiquées que chez les personnes très obèses (IMC supérieur à 40 kg/m^2 ou IMC de 35 à 40 kg/m^2 présentant un trouble lié à l'obésité) [73].

I.3. Généralités sur les ligands

Les ligands sont des composés ayant toujours au moins un doublet libre d'électrons qui lui confère un caractère nucléophile très fort, il permet d'attaquer facilement les centres actifs de

faible densité électronique tels que l'atome de carbone, du groupement carbonyle et les ions des métaux de transition Zn, Cu, Cd, Ni, Co... [74].

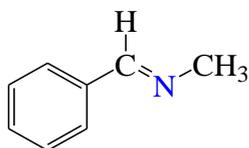
Ces coordinats sont susceptibles d'accepter un transfert électronique du métal vers le ligand puisque qu'ils possèdent des orbitales vacantes d, selon les points de fixation avec l'ion métallique c'est-à-dire selon le nombre de sites chélatants, il existe plusieurs types des ligands : mono, bi, tri, tétra ... [75].

I.3.1. Classification des ligands

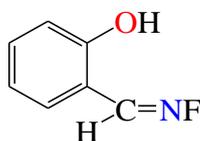
On peut classer les ligands selon plusieurs méthodes tel que : le nombre d'électrons fournis sur le métal ou selon le nombre des liaisons formées avec l'ion métallique. Nous distinguons les ligands unidentés ayant une liaison avec le centre métallique, et les ligands polydentés ayant plusieurs liaisons avec le centre métallique. Les ligands polydentés sont classés en plusieurs catégories :

- les ligands bidentés (formant deux liaisons avec le centre métallique)
- les ligands tridentés (formant trois liaisons avec le centre métallique)
- les ligands tétradentés (formant quatre liaisons avec le centre métallique)
- les ligands pentadentés (formant cinq liaisons avec le centre métallique)
- les ligands hexadentés (formant six liaisons avec le centre métallique)
- les ligands polydentés formant plus de six liaisons avec le centre métallique sont moins communs.

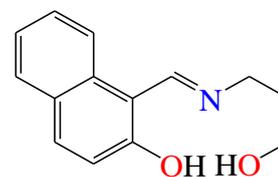
Exemples de quelques types de ligands [76]



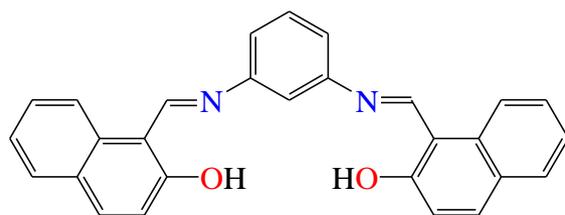
Monodentatè



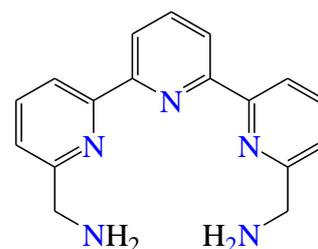
Bidentaté



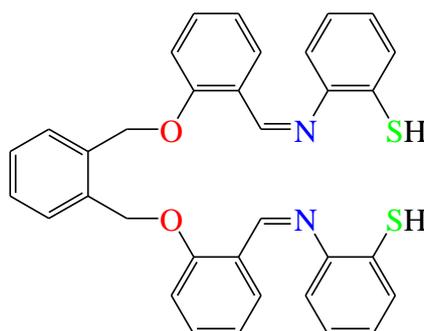
Tridentaté



Tétradentaté



Pentadentaté



Hexadentaté

Figure 14 : exemples de quelques types de ligands

I.3.2. Généralités sur les ligands base de Schiff

Une base de Schiff est définie comme étant le produit résultant de la condensation d'une amine primaire avec une cétone ou aldéhyde, comportant une double liaison C=N avec l'atome d'azote lié à un groupe aryle ou alkyle. Ils portent le nom de leur inventeur Hugo Schiff (1834- 1915) qui fut le premier chimiste à synthétiser ce type de composés en 1864 [77, 78].

Les bases de Schiff qui contiennent le groupe aryle comme substituant sont considérées comme les plus stables, compte tenu d'une plus large délocalisation électronique sur la surface de la molécule. Ces dernières sont faciles à synthétiser. Notons que les bases de Schiff issues de la condensation des aldéhydes aliphatiques sont relativement moins stables et facilement polymérisables [76].

I.3.2.1. Réaction de formation des imines « base de Schiff »

On note dans cette réaction que l'élimination de l'eau est nécessaire pour déplacer l'équilibre vers la formation de la fonction imine utilisant comme solvant l'éthanol absolu qui forme un mélange azéotropique avec l'eau permettant le déplacement d'équilibre vers la formation de l'eau et cette opération est appelée autocatalyse.

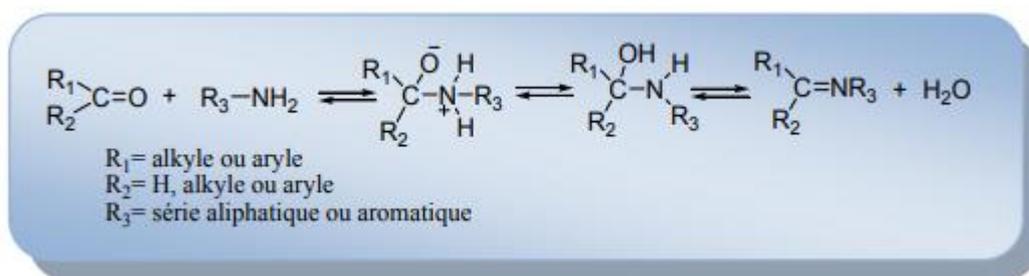


Schéma 1 : réaction de formation des imines [79]

D'une façon générale les imines résulte d'une condensation d'amine primaire avec un carbonyle : [80]

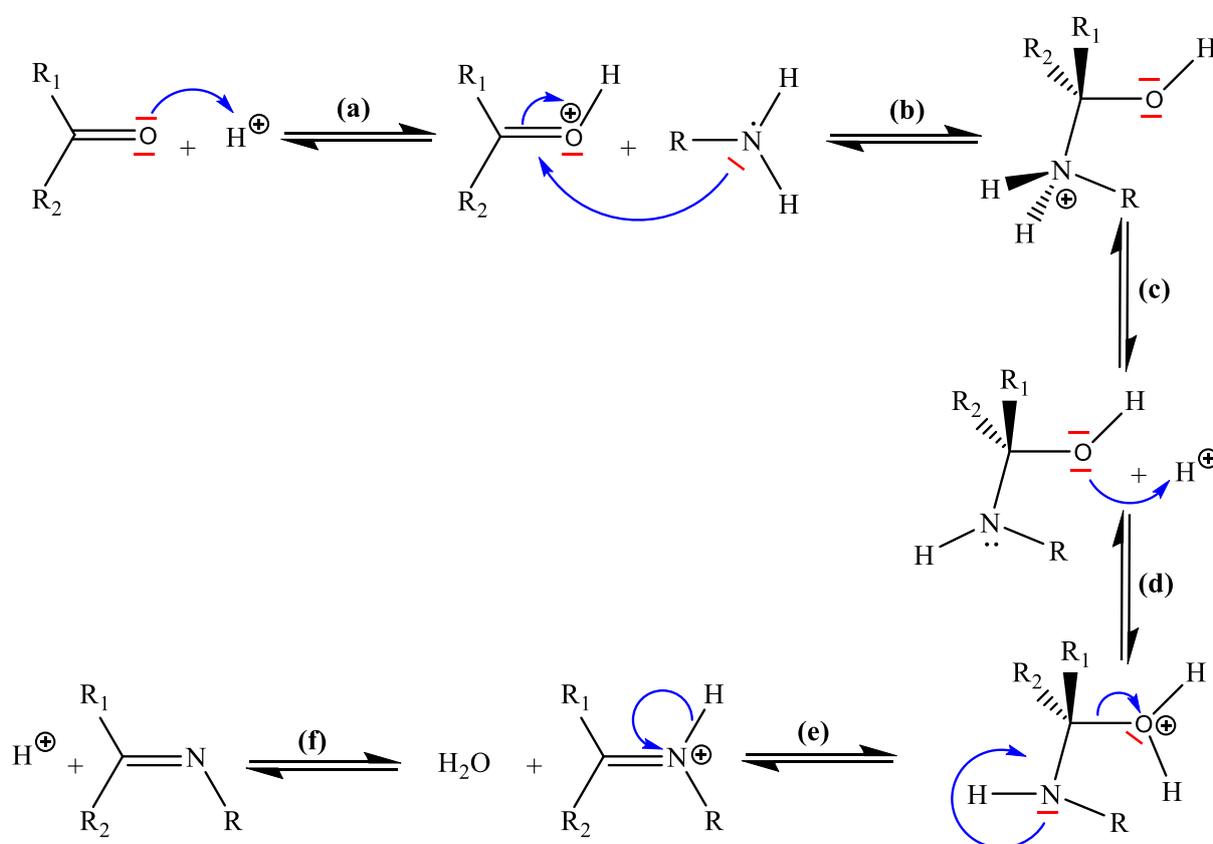


Schéma 2 : mécanisme réactionnel général de formation des imines [79]

- Activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par Protonation de l'atome d'oxygène.
- Attaque nucléophile de l'amine sur le dérivé carbonyle protoné.
- Déprotonation.
- Protonation de l'atome d'oxygène.

e. Elimination intramoléculaire d'eau.

f. Déprotonation de l'imine [81]

I.3.2.2. Classifications des bases de Schiff

I.3.2.2.1. Bases de Schiff symétriques

Les ligands symétriques sont essentiellement ceux qui sont obtenus par la condensation d'amines symétriques sur deux molécules identiques du composé carbonylé [82]. A cet effet, on peut noter que les premières séries de ligands base de Schiff, présentent quatre dents notées « N₂O₂ ». Le développement de ce thème de recherche était tellement fertile qu'il ait généré une énorme masse de travaux de recherche. Dans ce cas, des ligands diversement substitués à différents niveaux du ligand H₂-salen.

- La substitution sur le pont reliant les deux entités salicylaldéhyde ou éventuellement le type de diamine utilisée.
- La substitution sur les dérivés salicylaldéhyde peut être également envisagée.

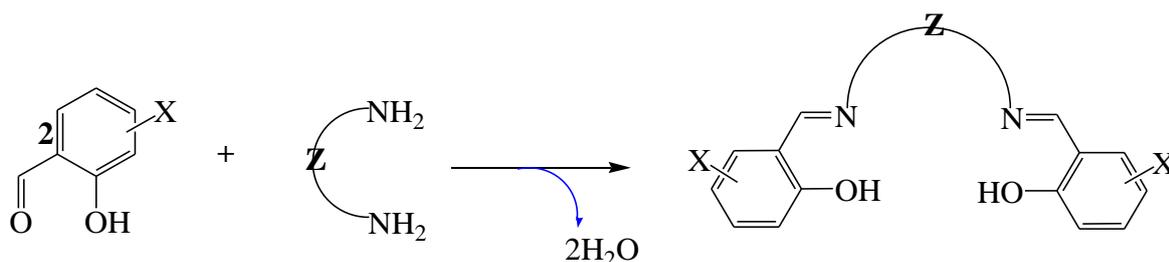


Schéma 3 : réaction générale de la formation d'un ligand base de Schiff symétrique [83]

I.3.2.2.2. Bases de Schiff non symétriques

Les ligands base de Schiff non symétriques ont attiré l'attention de nombreux chercheurs dans le monde au cours de ces dernières années et ce, à cause de leurs multiples applications dans plusieurs domaines tels que la biologie, la catalyse et l'électrocatalyse. La non symétrie de ces composés peut être approchée de deux manières générant deux catégories de composés ; celle des complexes bases de Schiff asymétriques (munis d'un ou de plusieurs carbones asymétriques [84]) et celle des complexes bases de Schiff non symétriques (présentant une dissymétrie structurale) [85].

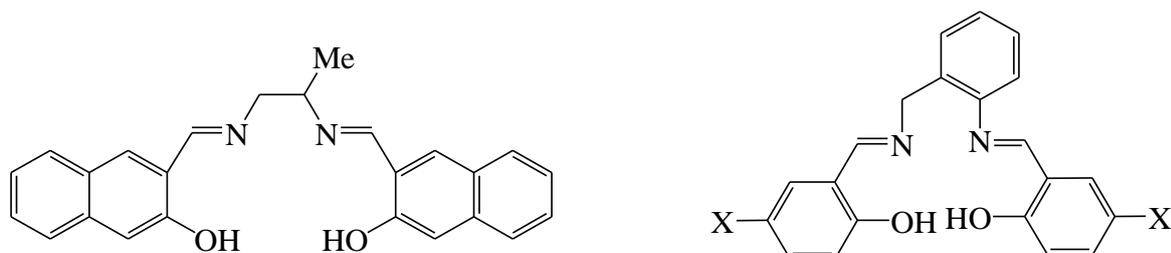


Figure 15 : structures générales des ligands bases de Schiff non symétriques [84, 85]

I.3.2.3. Propriétés spectroscopiques des ligands base de Schiff

Les bases de Schiff sont facilement caractérisées par infrarouge, par la fréquence de vibration du groupe azoméline (C=N) comprise entre 1600 et 1680 cm^{-1} selon la nature des différents substituons sur les atomes du carbone et d'azote. Cette propriété fait de la spectroscopie infrarouge une technique de choix pour la caractérisation de ce groupement. La coordination avec les ions métalliques conduit souvent à un léger déplacement de la bande C=N allant de 10 à 15 cm^{-1} vers les basses fréquences par rapport à l'état libre [86, 87].

La fréquence de vibration du groupe (C-O) est aussi importante dans la caractérisation des bases de Schiff contenant un atome d'oxygène. A l'état libre du ligand cette bande se situe dans l'intervalle 1235-1360 cm^{-1} . Elle pourrait également subir un faible déplacement suite à une réaction de complexation [86, 87].

I.3.3. Généralités sur les métaux de transition

Tous les éléments électropositifs sont susceptibles de former des complexes de coordination. En pratique les seuls éléments qui nous intéresseront seront les éléments de transition (qui interviennent dans la classification périodique au moment où les orbitales d commencent à être remplis).

I.3.3.1. Définition

Les métaux de transition sont des éléments chimiques couvrant les groupes allant des colonnes IIIB à IIB (ou colonnes 3 à 12) dans la classification périodique qui représentent dans leur structure une sous-couche « d » partiellement remplie (insaturée).

Il existe trois différentes séries de métaux de transition (Figure). La première série contient les métaux les plus utilisés [88].

Tableau 1 : les trois différentes séries de métaux de transition [76]

I.3.3.2. Les propriétés des métaux de transitions

L'étude de quelques propriétés des métaux de transition de la période 4 donne des conclusions suivantes :

- Les éléments de transition possèdent 2 électrons périphériques à l'exception de Cr et Cu qui en ont qu'un seul électron.
- Les électrons de la troisième couche (couche M) sont inférieurs à 18 à l'exception de Sc et Zn qui ont 18.
- Le rayon atomique diminue de gauche à droite, Les points de fusion et d'ébullition sont plus élevés.
- La densité augmente de gauche à droite.
- Ils peuvent être attirés par des aimants et possèdent des propriétés magnétiques tels que Fe, Co, Ni.
- Les valeurs des potentiels standards sont négatives et faibles, ce sont de bons réducteurs, à l'exception de Cu positive, il est donc un oxydant.
- Les valeurs des énergies de première ionisation (IE1) et d'électronégativité (EN) augmentent de gauche à droite.
- Ce sont des métaux de bon conducteur d'électricité et de la chaleur.
- Ils peuvent présenter de nombreux états d'oxydation à l'exception de Sc et Zn qui possèdent un seul nombre d'oxydation tels que +3 et +2 respectivement.

I.3.3.3. Description des métaux utilisés

I.3.3.3.1. Le fer

Le fer est un élément chimique de symbole **Fe** (du latin : ferrum) et de numéro atomique **26**. C'est un métal de la première série de transitions et il est l'élément le plus répandu sur terre, formant la majeure partie de son noyau externe et interne. Tous les degrés d'oxydation du fer sont connus de -II à +VIII mais les plus courants sont +II, +III. Le fer³⁺ est plus stable que le fer²⁺ malgré une énergie d'ionisation plus grande de 30,64 V au lieu de 16,18 V pour le fer³⁺.

Ceci tient au fait que, pour la troisième ionisation, le fer perd son électron sur la couche d et a donc une configuration électronique relativement stable avec une couche d à moitié pleine et 5 électrons célibataires. L'alliage avec d'autres éléments métalliques ou du carbone fournit des aciers qui peuvent être mille fois plus durs que le fer pur. Son abondance et ses propriétés remarquables font du fer l'un des éléments les plus utilisés dans l'industrie [89].

I.3.3.3.2. Le manganèse

Il s'agit de l'élément chimique avec le symbole Mn et de numéro atomique 25. Le manganèse est un métal de couleur gris acier très répandu à la surface de la croûte terrestre. Chez l'homme, il participe activement au métabolisme des sucres (équilibre glycémique) et à la synthèse des lipides, en particulier du cholestérol. Il participe aussi à la formation du squelette et du tissu conjonctif (tissu de soutien de l'organisme), il est également nécessaire pour une bonne structuration osseuse [90]. Les plantes et les légumes ont aussi besoin de manganèse. Une carence conduit à une diminution de la concentration en chlorophylle, nuisant de ce fait au développement par photosynthèse [91]. Il n'est pas trouvé comme élément libre dans la nature ; on le trouve souvent en combinaison avec du fer et dans les minéraux. Le manganèse est un métal utilisé dans les alliages métalliques industriels en particulier dans les aciers inoxydables, dans la fabrication des piles sèches, dans l'industrie chimique (agent oxydant), et comme colorant (en verrerie céramique). Le nombre d'oxydation varie de +I à VII mais il se met le plus souvent sous les formes Mn^{2+} et Mn^{3+} .

I.3.4. Les complexes de coordination

Les complexes de coordination jouent un rôle important en chimie organique. En 1963 Ziegler et Natta ont obtenu le prix Nobel de chimie pour leurs travaux dans ce domaine, qui ont conduit notamment au développement de catalyseur basée sur les métaux de transition [92]. L'importance des complexes de coordination déborde largement le cadre de la synthèse organique. En effet, la chlorophylle, vitale pour la photosynthèse des plantes, est un complexe de magnésium et l'hémoglobine qui apporte l'oxygène aux cellules des êtres vivants est un complexe de fer [93].

I.3.4.1. Définition d'un complexe

Le terme complexe ou composé de coordination est un édifice moléculaire constitué d'un atome ou un ion métallique central entouré d'un ensemble des molécules neutres ou d'ions appelés ligands ou (coordinats). L'ensemble des complexes ont une formule générale comme suit :



M : atome central (métal)

L : ligand

n : nombre de ligands (nombre de ligands liés à l'atome ou ion central)

q : charge du complexe (si elle n'est pas nulle)

Il y a deux types de complexes :

- Un complexe est dit labile si une réaction de substitution de ligand est facile ;
- Un complexe est dit inerte si une réaction de substitution de ligand est difficile [94, 95].

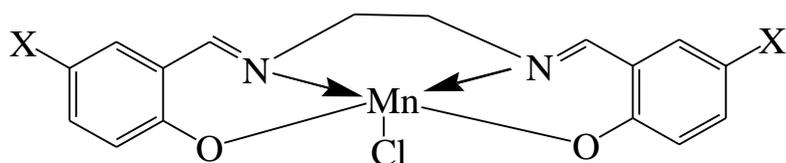
I.3.4.2. Applications des complexes base de Schiff

Au cours de ces dernières décennies, les chercheurs ont prêté une grande importance à la synthèse et caractérisation des bases de Schiff et de leur complexe métallique, en vue de les appliquer dans différents domaines de la chimie, à savoir, la chimie analytique, la catalyse homogène et hétérogène, l'industrie pharmaceutique, la médecine ainsi que la biologie. Ces applications ne se sont pas limitées à l'échelle de laboratoire seulement, mais elles ont été extrapolées à l'échelle industrielle, faisant partie des systèmes innovants les plus exploités dans les domaines de la recherche [96].

I.3.4.2.1. En catalyse

Dans le domaine de la synthèse chimique, les bases de Schiff sont souvent employées comme intermédiaires réactionnels et leurs complexes métalliques comme catalyseurs dans plusieurs types de réactions telles les réactions d'oxydation, de réduction, d'époxydation, d'hydrolyse et certaines réactions de décomposition ou de dégradation [97, 98].

C'est dans ce contexte que Ourari et coll ont publié en 2008 une étude sur l'époxydation électrocatalytique des isomères E et Z de stilbène en présence de trois complexes de manganèse (III) issus des ligands bases de Schiff symétriques de type salen [99]. La formule générale de ces complexes est donnée ci-dessus.



X: H, Cl, OCH₃

Figure 16 : structure générale des complexes de manganèse (III) de type Salen [100]

I.3.4.2.2. En biologie et en médecine

Les bases de Schiff agissent comme des agents antibactériens [101], antioxydants, antifongiques anti tumeurs [102, 103]. En effet, les bases de Schiff dérivées d'acide aminés et de leurs complexes de cobalt et de fer ont montré une activité antibactérienne vis-à-vis de *Bacillus Sublitis*. Par ailleurs, elles ont été utilisées dans le traitement de quelques maladies comme par exemple l'accumulation du cuivre dans le foie, le cerveau et les reins ou certaines formes de cancer [79].

Exemples de bases de Schiff qui ont une activité biologique :

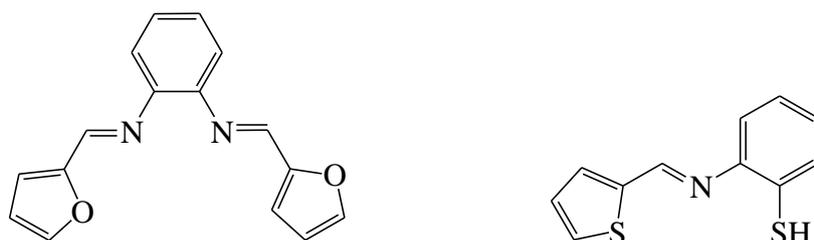


Figure 17 : bases de Schiff à vertu antimicrobienne et antitumorale [103]

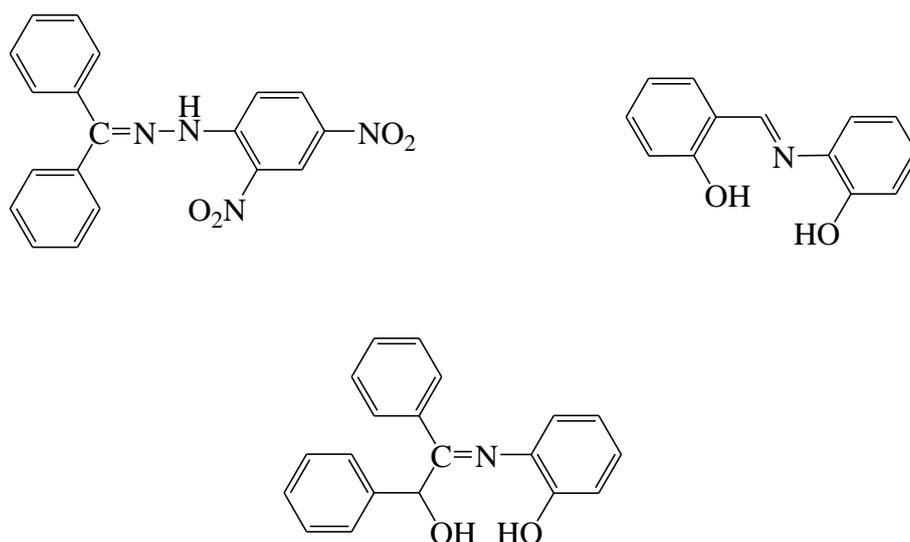


Figure 18 : bases de Schiff dotée de propriétés anti-cancéreuses [104]

I.3.4.2.3. En industrie

Les bases de Schiff jouent un rôle important dans la chimie analytique et industrielle, comme inhibiteurs de corrosion des matériaux [105]. Etant le matériau majeur dans l'industrie, la protection de l'acier contre la corrosion a suscité beaucoup d'intérêt, et malgré la plupart des aciers sont généralement stables dans les milieux neutres et alcalins, les milieux acides sont largement utilisés. En raison de l'agression des solutions acides, les inhibiteurs de corrosion sont couramment utilisés pour réduire l'attaque corrosive des matériaux métalliques, divers types d'inhibiteurs spécifiques aux milieux acides ont été publiés. La plupart de ces inhibiteurs sont des composés organiques contenant des hétéroatomes ; tels que l'azote, le soufre et l'oxygène. En chimie analytique, les bases de Schiff servent à travers les titrages et précipitations, à séparer certains ions métalliques présents dans un mélange. Cette technique trouve également des applications en métallurgie [106].

Chapitre II :
Résultats et Discussions



II.1.Phytochimie

II.1.1.Resultats de l'extraction des métabolites secondaires des feuilles de *Nymphaea alba*

La poudre fine des feuilles du Nénuphar blanc obtenue après broyage a été utilisée comme matière première pour l'extraction. La macération de ces feuilles conduit aux fractions cyclohexane, acétate d'éthyle, éthanol et eau distillé. Les résultats de l'extraction sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : résultats de l'extraction des feuilles de *Nymphaea alba*

Extraits	Masse (g)	Rendement (%)
Cyclohexane	0,87	0,69
Acétate d'éthyle	1,588	1,26
Ethanol	6,124	4,86
Eau distillé	13,889	11,02

On constate que plus on augmente la polarité du solvant plus le rendement augmente. Ce qui implique que les feuilles de *Nymphaea alba* contiennent plus de métabolites secondaires polaires que de métabolites secondaires apolaires.

II.1.2.Resultats du Screening phytochimique

Le screening phytochimique des métabolites secondaires présents dans les extraits de feuilles de *Nymphaea alba* a été réalisé à partir des méthodes citées précédemment. Le tableau 3 présente les résultats obtenus.

Tableau 3 : résultats du Screening phytochimique

Métabolites secondaires	Cyclohexane	Acétate d'éthyle	Ethanol	Eau distillé
Saponines	-	-	-	+
Flavonoïdes	-	-	-	-
Alcaloïdes	-	+	+	+
Anthraquinones	-	-	-	-
Tannins	+	-	-	-
Coumarines	-	-	-	-
Terpénoïdes	+	+	-	-
Stérols et polyterpènes	-	-	-	-

Les tests phytochimiques réalisés sur les extraits des feuilles de *Nymphaea alba* ont révélé la présence :

- De saponines dans l'extrait eau distillée
- D'alcaloïdes dans les extraits acétate d'éthyle, éthanol et eau distillée
- De tannins dans l'extrait cyclohexane
- De terpénoïdes dans les extraits cyclohexane et d'acétate d'éthyle.

En revanche, on note l'absence de flavonoïdes, de stérols et de polyterpènes dans tous les extraits.

Etant donné que les molécules anti-obésité trouvés dans la littérature appartiennent à la famille des alcaloïdes, la présence d'alcaloïdes dans presque tous les extraits de feuilles de *Nymphaea alba* pourrait confirmer les indications thérapeutiques de cette plantes en médecine traditionnelle

II.1.3. Résultats de l'isolement des alcaloïdes

Les résultats de l'isolement des alcaloïdes dans les extraits de plantes sont consignés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : résultats de l'isolement des alcaloïdes

Alcaloïdes	Masse (g)	Rendement (%)
Acétate d'éthyle	0,115	7,24
Ethanol	0,418	6,83
Eau distillé	0,298	4,14

Le teneur en alcaloïdes dans l'extrait éthanolique est supérieur à celui de l'extrait eau distillé qui est lui-même supérieur à celui de l'extrait acétate d'éthyle. Ce constat peut être justifié par le fait que les alcaloïdes sont des composés polaires donc ils seront plus présents dans l'extrait qui a le solvant le plus polaire. Bien vrai que l'eau distillée est plus polaire que l'éthanol, l'utilisation de l'éthanol en premier lieu lors de la macération fait qu'il a emporté le maximum d'alcaloïdes avec lui ; donc l'eau distillée ne peut prendre que le reste. C'est pourquoi le teneur en alcaloïdes dans l'extrait éthanolique est supérieur à celui de l'extrait eau distillée.

Le test avec le dragendorff effectué sur ces composés est positif.

II.1.4.Resultat de l'HPLC

Sur la **figure 19**, beaucoup de composés sont représentés par différents pics séparés dans le temps dans le chromatogramme. Chacun est élué en un emplacement spécifique, mesuré par le temps écoulé entre le moment de l'injection (instant zéro) et l'élution du maximum de pic. La séparation des molécules est basée sur leur capacité d'absorber la lumière Uv dont la longueur d'onde (de la lampe Uv de l'appareil) est fixée à **254 nm**. Plus la molécule est insaturée, plus l'absorbance est élevée, plus le signal est fort : il en résulte une hauteur de pic plus importante au-dessus de la ligne de base. Nous pouvons noter que l'extrait éthanol est composé de plusieurs molécules, parmi lesquelles nous pouvons citer : celle correspondant au pic à un temps de rétention (t_R) égal à **19,096 min** suivit de celle éluée à $t_R=13,852$ min et la troisième à $t_R=3,035$ min.

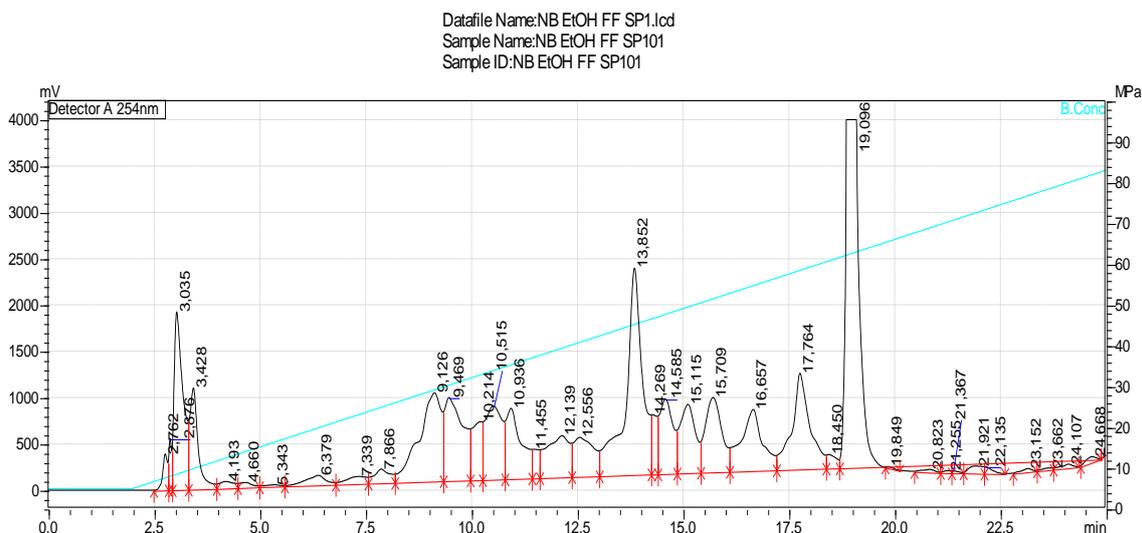


Figure 19 : chromatogramme de l'HPLC de l'extrait éthanolique

II.2. Synthèse et caractérisation

Dans cette partie nous allons décrire les procédés de synthèse des ligands. Pour l'élucidation structurale des ligands qui ont été, nous allons réaliser une interprétation des spectres de RMN à une dimension (^1H , ^{13}C , DEPT135) à deux dimensions (COSY, HSQC et HMBC) et de spectrométrie de masse.

Il est primordial de préciser que l'analyse des spectres RMN de nos produits isolés repose sur les effets inductifs (donneur, attracteur) et mésomères (donneur, attracteur). Un groupement électroattracteur diminuera la densité électronique ou le blindage de ses protons voisins et provoquera la résonance de ces protons vers les champs faibles (déplacement chimique élevé) et à l'inverse, un groupement électrodonneur augmentera la densité électronique ou le blindage de ses protons voisins et provoquera la résonance de ces protons vers les champs forts (déplacement chimique faible).

Les spectres RMN ^1H sont numérotés de telle sorte que chaque proton porte le même numéro que le carbone qui lui porte.

II.2.1. Synthèse du ligand NFF 01

La condensation du 2-bromobenzaldehyde avec le 2-aminopyridine dans l'éthanol au reflux pendant 3h conduit au ligand NFF 01, qui est un solide blanc avec un rendement de **70,78 %**. (schéma 4)

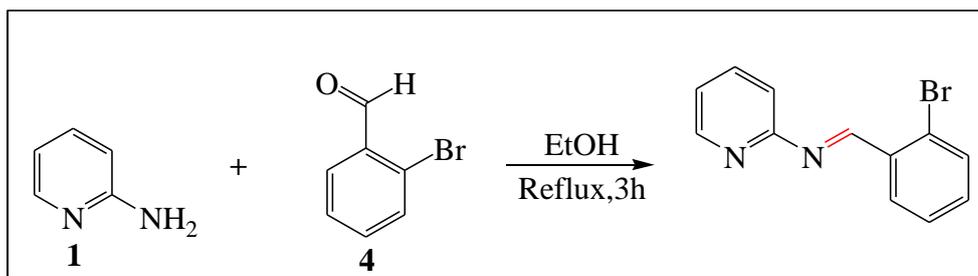


Schéma 4 : synthèse du ligand NFF 01

II.2.1.1. Caractérisation par spectrométrie de masse

Le spectre de masse haute résolution électro-spray en mode d'ionisation positif montre un pic moléculaire à $m/z = 261,0027$ avec une abondance relative de 100 %. Cette valeur correspond à la masse molaire du ligand NFF 01 chargé positivement avec une formule brute de $C_{12}H_{10}N_2Br$. Le calcul effectué nous donne une masse $M=259,99$ g/mol. (Figure 20)

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

8 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 0-13 H: 0-100 N: 0-2 79Br: 0-1

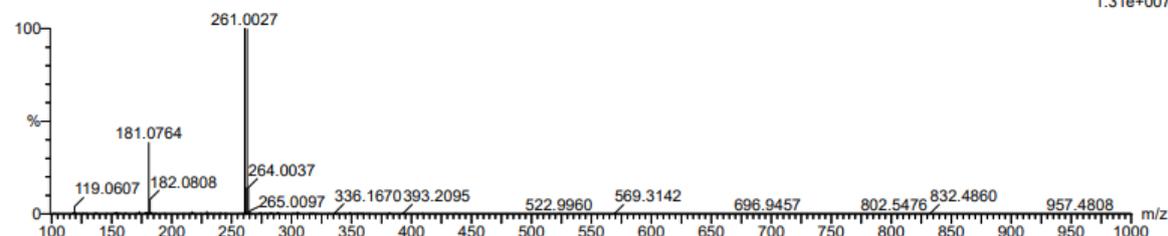
21-Dec-2023 10:58:06

JLR_FX_INFUSION 34 (0.691) Cm (32:40)

XEVO-G2XSQTOF#NotSet

1: TOF MS ES+

1.31e+007



Minimum: -1.5
Maximum: 5.0 5.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
261.0027	261.0027	0.0	0.0	8.5	2846.8	n/a	n/a	C12 H10 N2 79Br

Figure 20 : spectre de masse du ligand NFF 01

II.2.1.2. Caractérisation par RMN 1H

Le spectre du proton du composé NFF 01 montre 9 protons résonnant sur 9 signaux. Le singulet à 9,5 ppm le plus déblindé sur le spectre de RMN est attribué au proton de l'imine H_1 . Le doublet à 8,53 ppm est attribué au proton H_3 qui est en α de d'azote du cycle pyridine. (Figure 21)

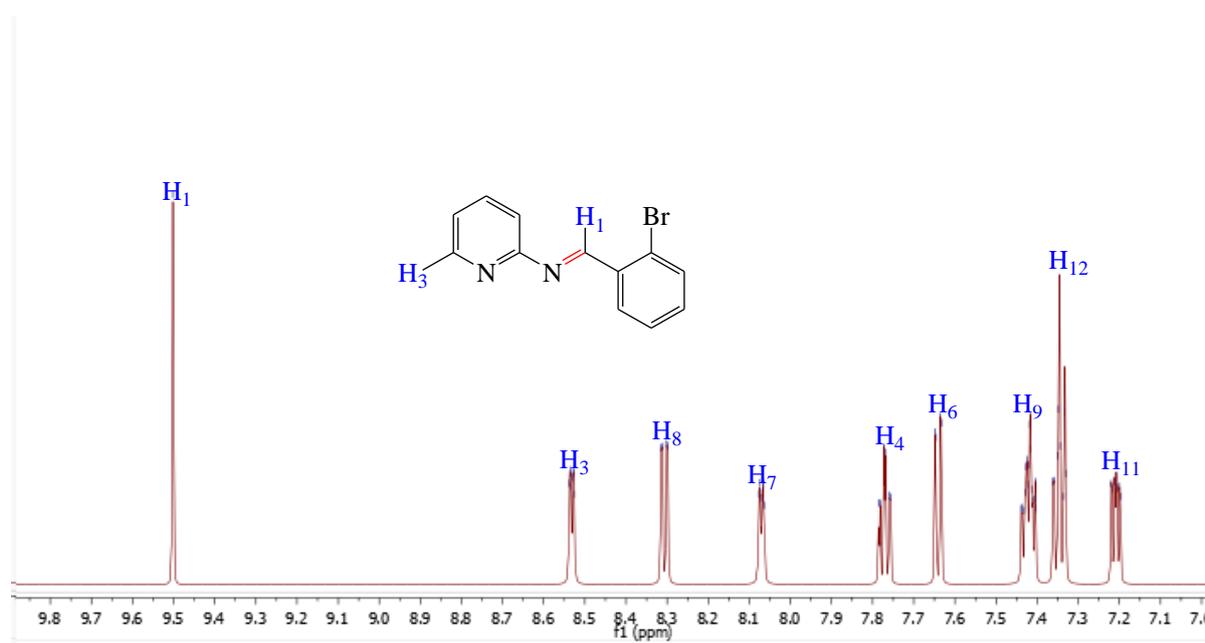


Figure 21 : spectre de proton du ligand NFF 01

II.2.1.3. Caractérisation par RMN ¹³C, DEPT 135

Nous avons tout d'abord procédé à la numérotation des carbones par ordre décroissant en commençant par le carbone le plus déblindé sur le spectre RMN ¹³C. Ainsi, en RMN ¹H le singulet à **9,5 ppm** montre la formation de l'imine. Ceci est confirmé en spectroscopie RMN ¹³C par l'absence du pic du carbone de l'aldéhyde qui devrait résonner vers les **200 ppm** et la présence du pic à **162,42 ppm**, le plus déblindé du spectre qui correspond au carbone **C1** de la fonction imine. Le pic à **161,32 ppm** n'apparaît pas dans le spectre du DEPT135 donc c'est un quaternaire correspondant au carbone **C2** du noyau pyridine. Les carbones **C5** et **C10** sont des quaternaires car ils n'apparaissent pas dans le DEPT135 et sortent respectivement à **134,8 ppm** et **127,4 ppm**. Le carbone **C10** est moins déblindé que **C5** à cause de l'effet mésomère donneur du brome. Le pic à **149,42 ppm** est attribué au carbone **C3** qui est en position α de l'azote du noyau pyridine.

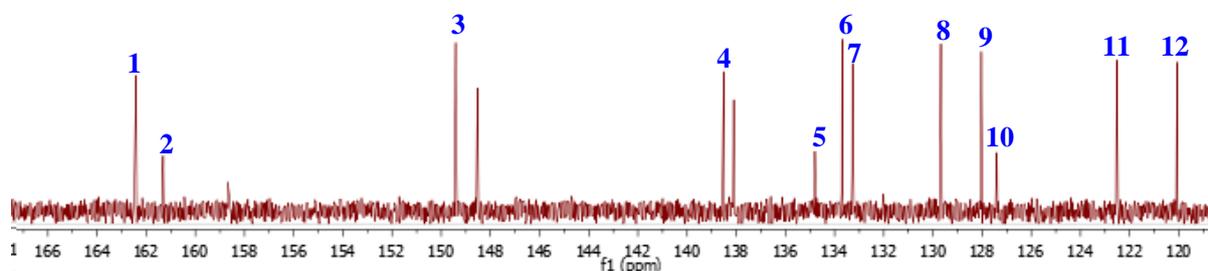


Figure 22 : spectre RMN¹³C du ligand NFF 01

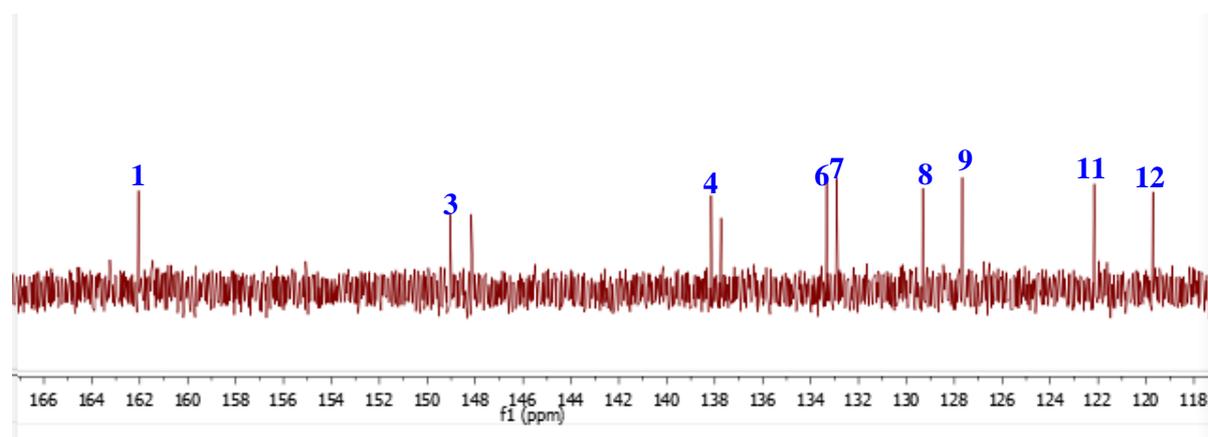


Figure 23 : spectre DEPT 135 du ligand NFF 01

I.2.1.4. Caractérisation par spectre COSY

Le spectre COSY nous permet de visualiser les couplages entre protons voisins en 2J , 3J , 4J .

Ainsi sur le spectre de COSY, nous pouvons identifier les couplages suivants :

- Le couplage entre les protons H₃ avec H₁₁
- Le couplage entre H₈ avec H₉

Le couplage du proton H₃ avec H₁₁ permet de positionner ces deux derniers.

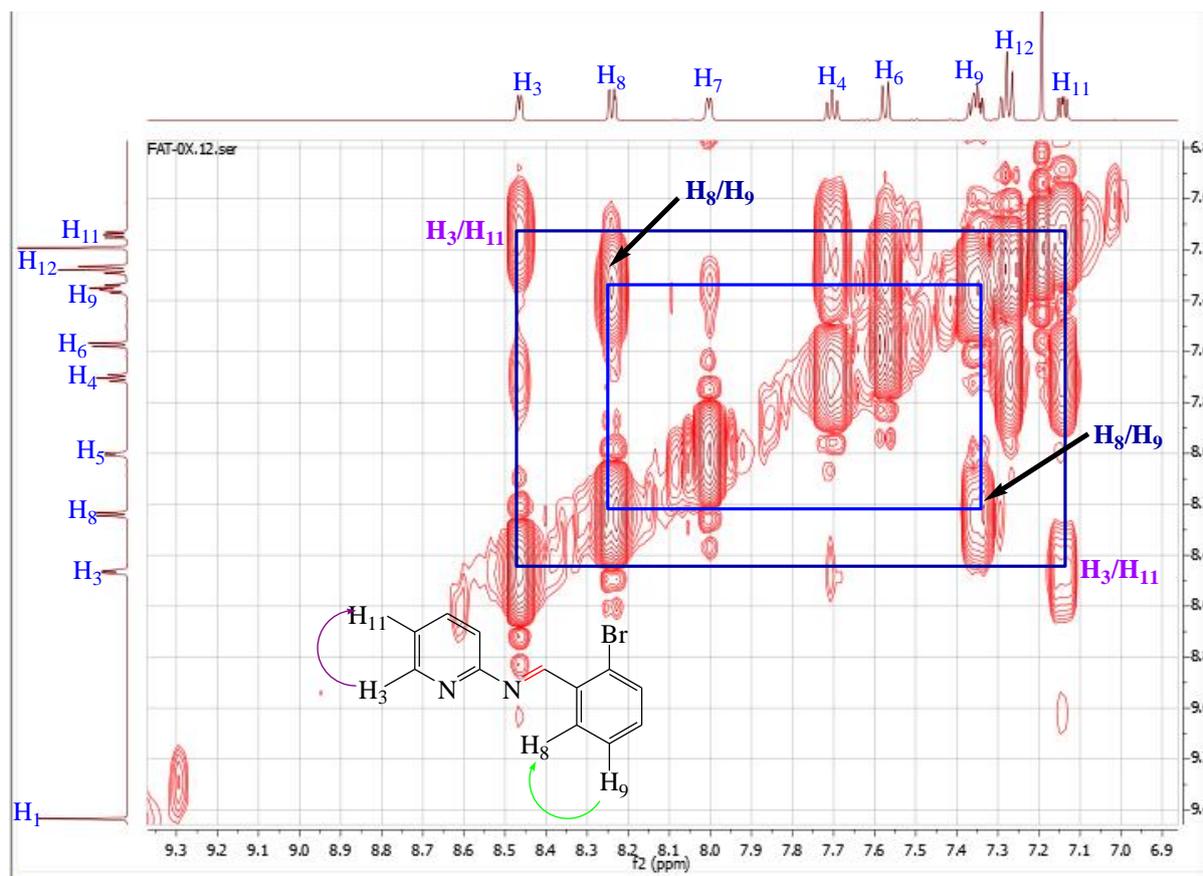


Figure 24 : spectre COSY du ligand NFF 01

II.2.1.5. Caractérisation par spectre HSQC

Le spectre HSQC nous permet d'avoir une information du proton et le carbone qui le porte. Donc si nous connaissons le déplacement chimique du proton nous avons celui du carbone. Dans l'spectre HSQC nous avons la corrélation en 1J suivants :

- C₁₂ corrèle avec H₁₂
- C₁₁ corrèle avec H₁₁
- C₉ corrèle avec H₉
- C₆ corrèle avec H₆
- C₈ corrèle avec H₈
- C₄ corrèle avec H₄

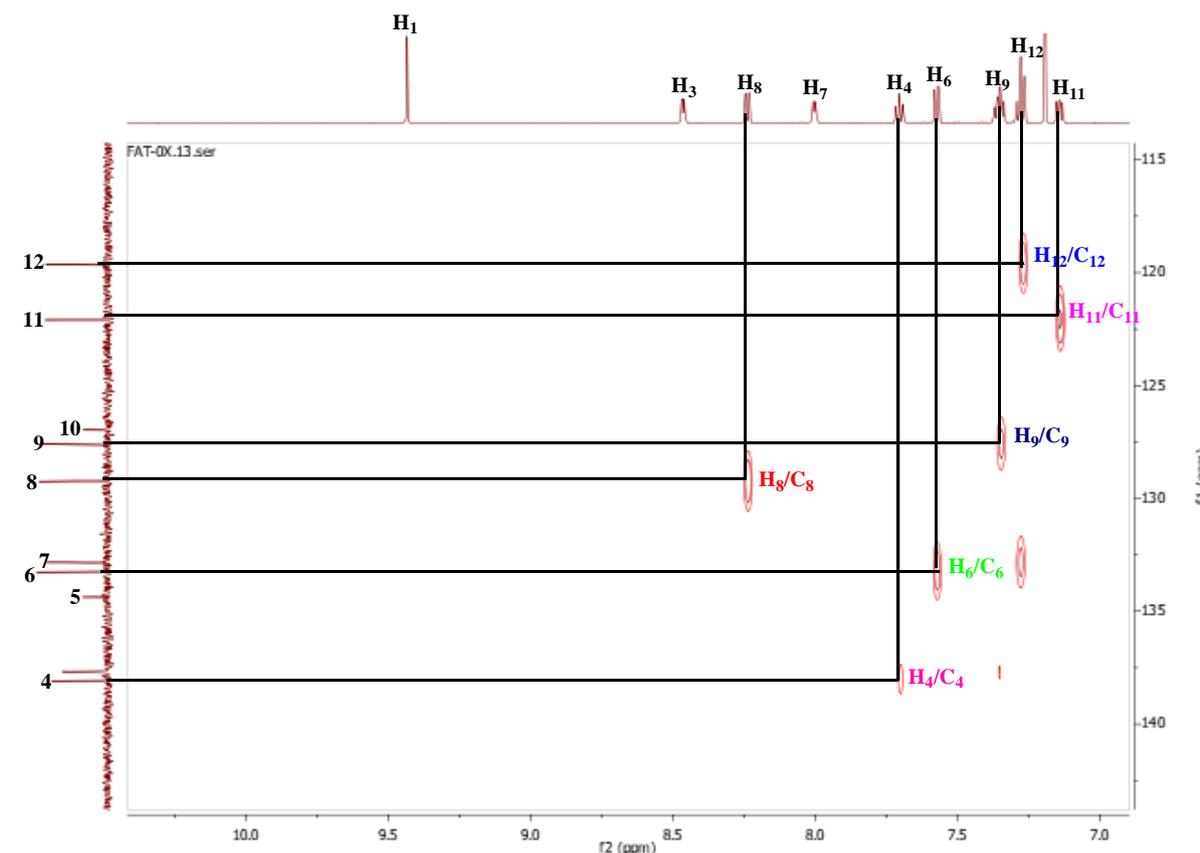


Figure 25 : spectre HSQC du ligand NFF 01

II.2.1.6. Caractérisation par spectre HMBC

Le spectre HMBC nous permet de visualiser les corrélations entre carbone et proton voisin en 2J , 3J et 4J . D'après l'analyse du spectre HMBC de la molécule, nous notons les corrélations suivantes :

C_9 corrèle avec H_4 ce qui permet de positionner le carbone C_7 . H_8 corrèle avec C_7 et C_{10} ce qui permet d'attribuer le carbone C_8 . H_1 corrèle avec C_2 et C_5 ce qui confirme la position de ces deux carbones. H_{12} corrèle avec C_{11} , ce qui permet de positionner le carbone C_{11} .

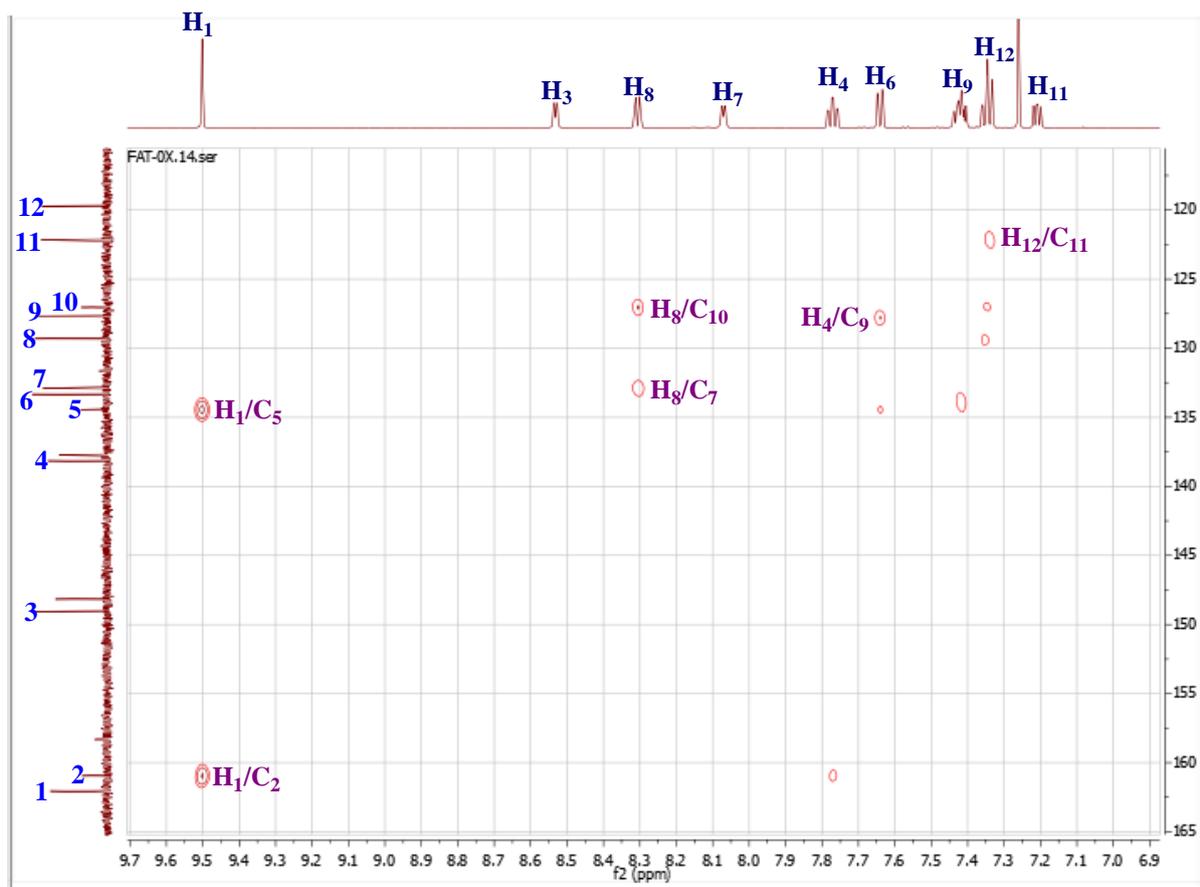


Figure 26 : spectre HMBC du ligand NFF 01

Après l'analyse de ces spectres nous avons pu identifier les carbones et les protons du composé NFF 01.

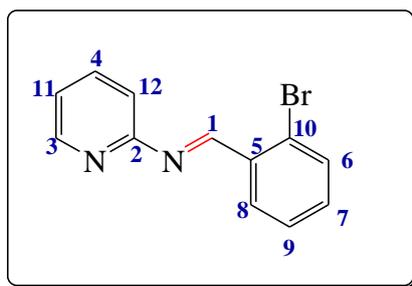


Figure 27 : numérotation complète des carbones de la molécule NFF 01

Tableau 5 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN du composé NFF 01

Numéros	RMN ¹³ C δ (ppm)	RMN ¹ H δ (ppm), m, J (Hz)	Type de carbone
1	162,42	9,5 ; H ₁ ; s	HC=N
2	161,32		N-C=N
3	149,42	8,53 ; H ₃ ; ddd ; 4,9-1,9-0,8 Hz	HC=N
4	138,51	8,08 ; H ₄ ; m	HC=CH
5	134,8		C=C
6	133,7	7,77 ; H ₆ ; m	HC=CH
7	133,27	7,64 ; H ₇ ; dd ; 8-1,2 Hz	HC=CH
8	129,68	8,31 ; H ₈ ; dd ; 7,8-1,8 Hz	HC=CH
9	128,03	7,42 ; H ₉ ; m	HC=CH
10	127,40		=C-Br
11	122,52	7,21 ; H ₁₁ ; ddd ; J=7,4-4,8-1,1 Hz	HC=CH
12	120,07	7,35 ; H ₁₂ ; m	HC=CH

II.2.2.Synthèse du ligand NFF 02 (Méthode 1)

La condensation du 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde avec le 1,2-diaminopropane dans l'éthanol en présence du hexafluorophosphate d'ammonium au reflux pendant 2h donne l'imine **NFF 02** avec un rendement de **40,72 %**.le produit attendu été celui issue de la monocondensation , mais en réalité les deux fonctions amines ont réagi avec l'aldéhyde pour donner le diamine **NFF 02**. C'est d'Alleur ce qui explique le faible rendement de la réaction. (Schéma 5)

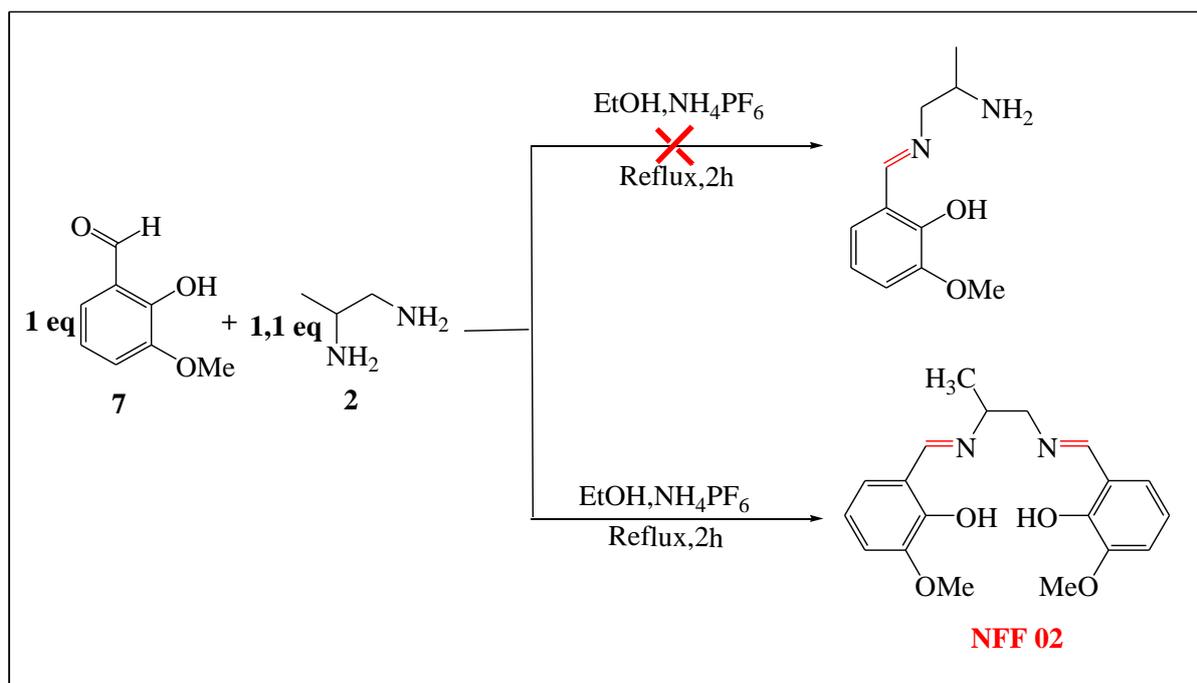


Schéma 5 : synthèse du ligand NFF 02

II.2.2.1. Caractérisation par RMN¹H

Le spectre donne 22 protons raisonnant sur 11 signaux. Les protons des groupements hydroxyles sortent à 13,73 ppm et 13,68 ppm. Les protons iminiques H₁ et H₂ sortent respectivement vers 8,32 ppm et 8,28 ppm sous forme de singulet. Les pics à 6,89 ppm, 6,83 ppm et 6,77 ppm correspondent aux protons aromatiques H₇, H₁₀ et H₁₂. Les protons méthyliques sortent H₁₈ à 1,41 ppm. Les protons méthinique H₁₅ et méthyléniques H₁₄ sortent respectivement à 3,74 ppm et 3,67 ppm. Le singulet à 3,88 ppm correspond aux protons H₁₆ des groupements méthoxys.

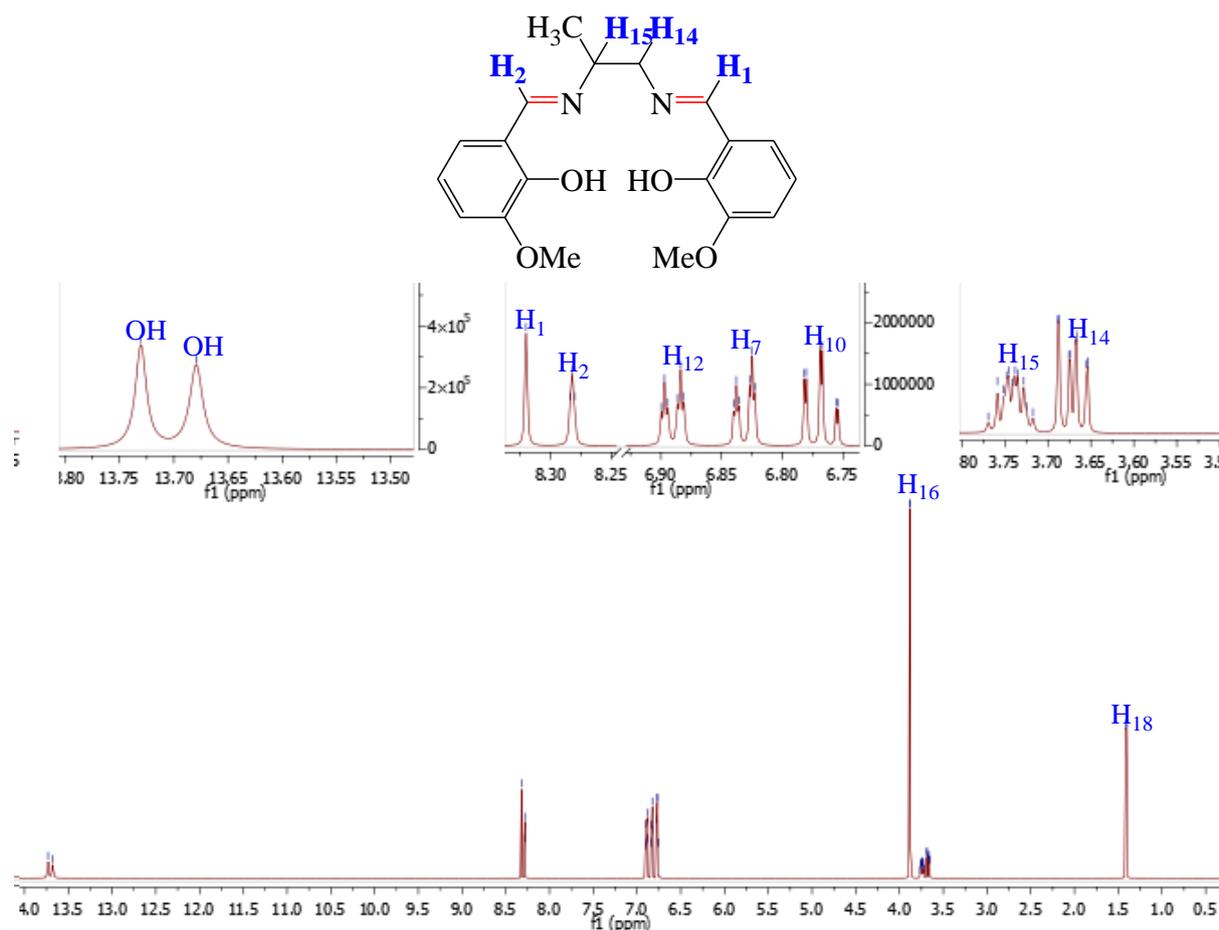


Figure 28 : spectre de proton du ligand NFF 02

II .2.2.2.Caractérisation par RMN du carbone

L'analyse du spectre de carbone de la molécule NFF 02 montre la présence de 18 pics, alors que la molécule comporte 19 carbones. Cette anomalie peut être expliquée par la superposition de deux carbones entre eux. La formation du ligand NFF 02 est confirmée par l'absence du signal de l'aldéhyde dans le spectre du carbone et l'apparition des signaux à **166,94 ppm** et **164,85 ppm** qui correspondent aux carbones azométines. Les pics à **151,9 ppm** et **151,8 ppm** sont attribués aux quaternaires liés aux groupements méthoxys. Les carbones qui sont liés avec les groupements hydroxyles sortent à **148,63 ppm** et **148,52 ppm**. Le méthyle correspond au signal à **20,75 ppm**. Les méthoxys sortent à **56,41 ppm** et **56,36 ppm**.

Le spectre DEPT135 montre 13 carbones : 1 CH₂, 1 CH₃, 2 OCH₃ et 9 CH dont 8 CH aromatiques ce qui confirme les trois carbones quaternaire de la molécule. D'après le spectre DEP135, le pic à **65,92 ppm** qui est dirigé vers le bas correspond au CH₂ de la molécule donc le pic à **65,12 ppm** correspond au CH non aromatique.

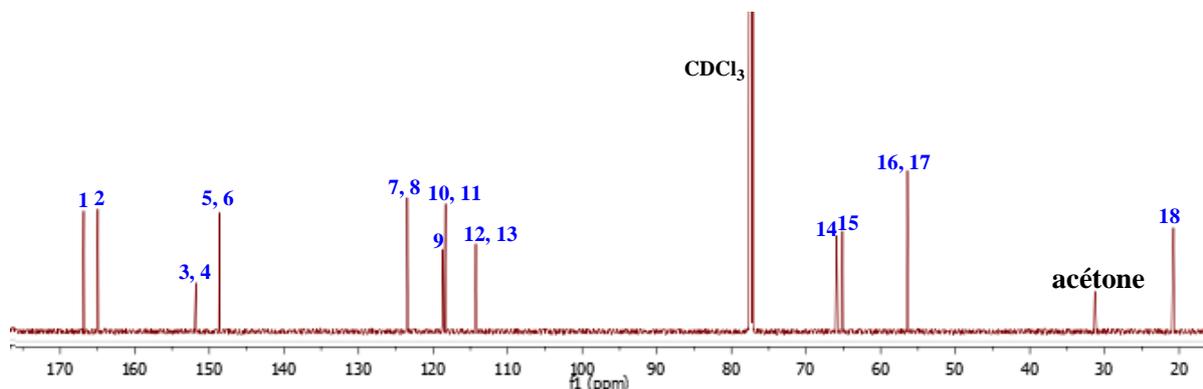


Figure 29: spectre RMN¹³C du ligand NFF 02

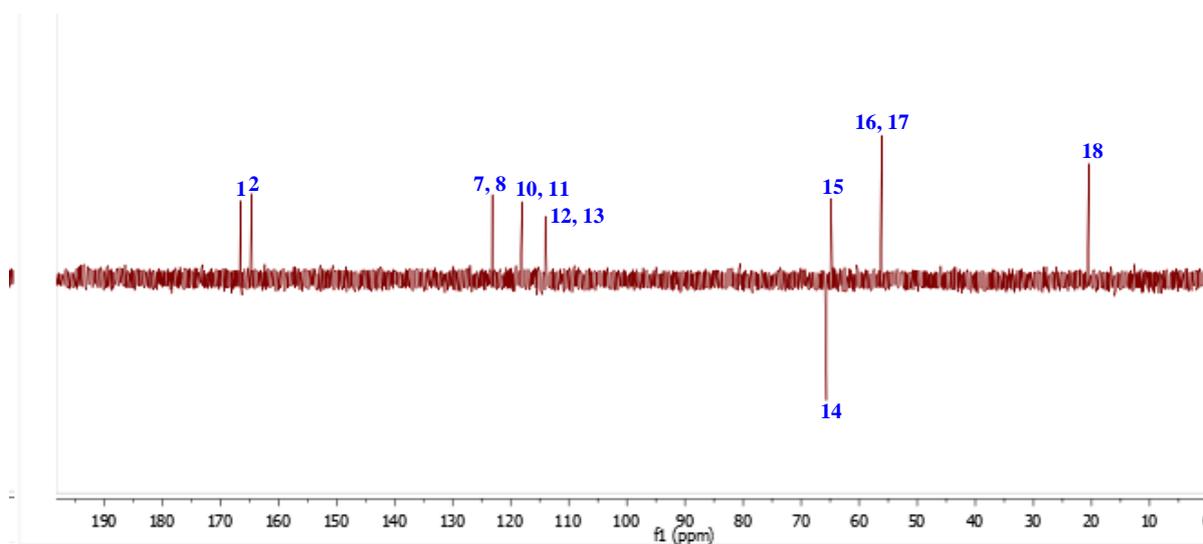


Figure 30 : spectre DEPT 135 du ligand NFF 02

II.2.2.3. Caractérisation par spectre HSQC

Le spectre HSQC nous a permis de visualiser les corrélations hétéronucléaires en ¹J suivantes :

- H₁₂ corrèle avec C₁₂ et C₁₃
- H₇ corrèle avec C₇ et C₈
- H₁₀ corrèle avec C₁₀ et C₁₁
- H₁₆ corrèle avec C₁₆ et C₁₇
- H₁₅ corrèle avec C₁₅

- H_{14} corrèle avec C_{14}
- H_{18} corrèle avec C_{18}

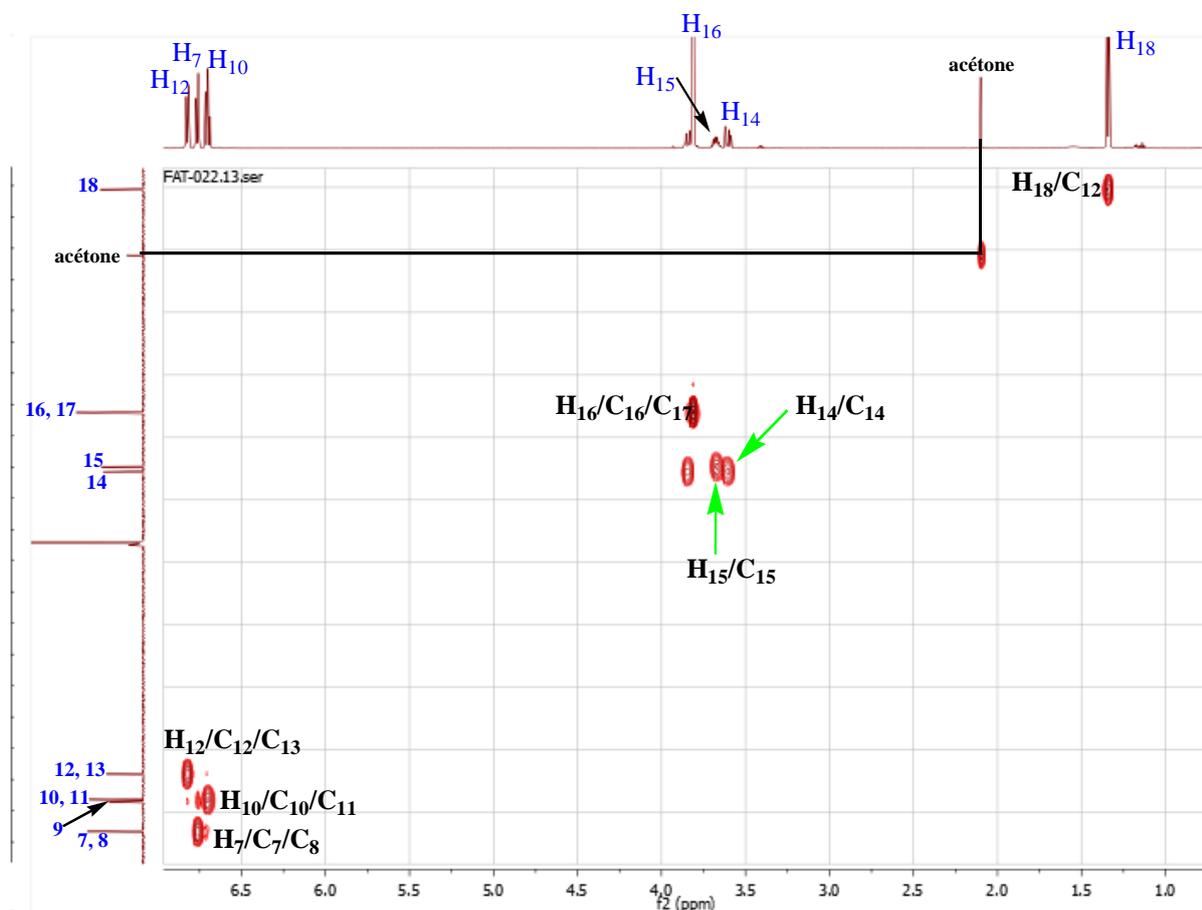


Figure 31 : spectre HSQC du ligand NFF 02

II.2.2.4. Caractérisation par spectre HMBC

Dans le spectre HMBC on a les corrélations hétéronucléaires en 2J , 3J et 4J suivantes :

- ✓ H_1 corrèle avec C_3 , C_4 , C_{10} , C_{11} et C_{14}
- ✓ H_2 corrèle avec C_3 , C_4 , C_{10} , C_{11} et C_{15}
- ✓ H_{12} corrèle avec C_3 , C_4 , C_7 , C_8 , C_{10} , et C_{11}
- ✓ H_7 corrèle avec C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_{12} et C_{13}
- ✓ H_{10} corrèle avec C_5 , C_6 , C_9 , C_{12} et C_{13}
- ✓ H_{16} corrèle avec C_1 et C_5 et C_6
- ✓ H_{14} corrèle avec C_1 et C_{15}
- ✓ H_{18} corrèle avec C_{15}

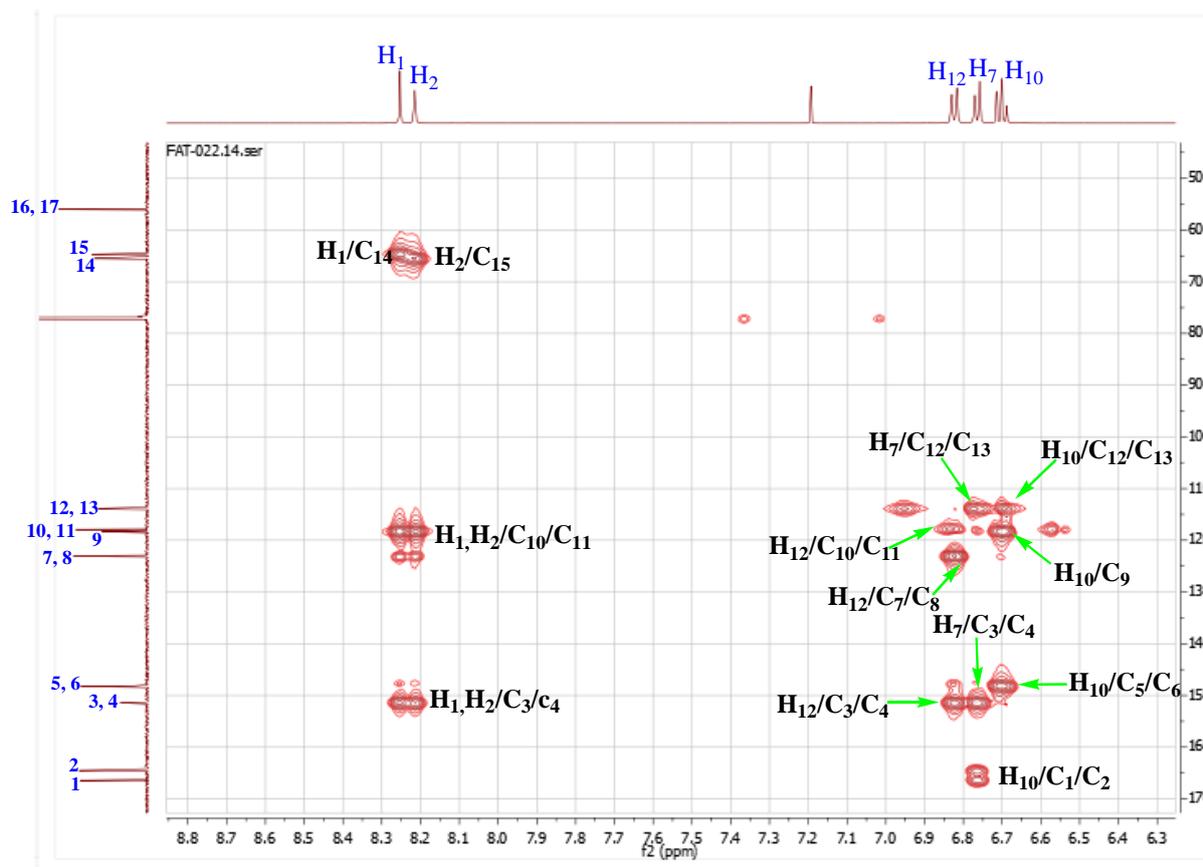


Figure 32: spectre HMBC du ligand NFF 02

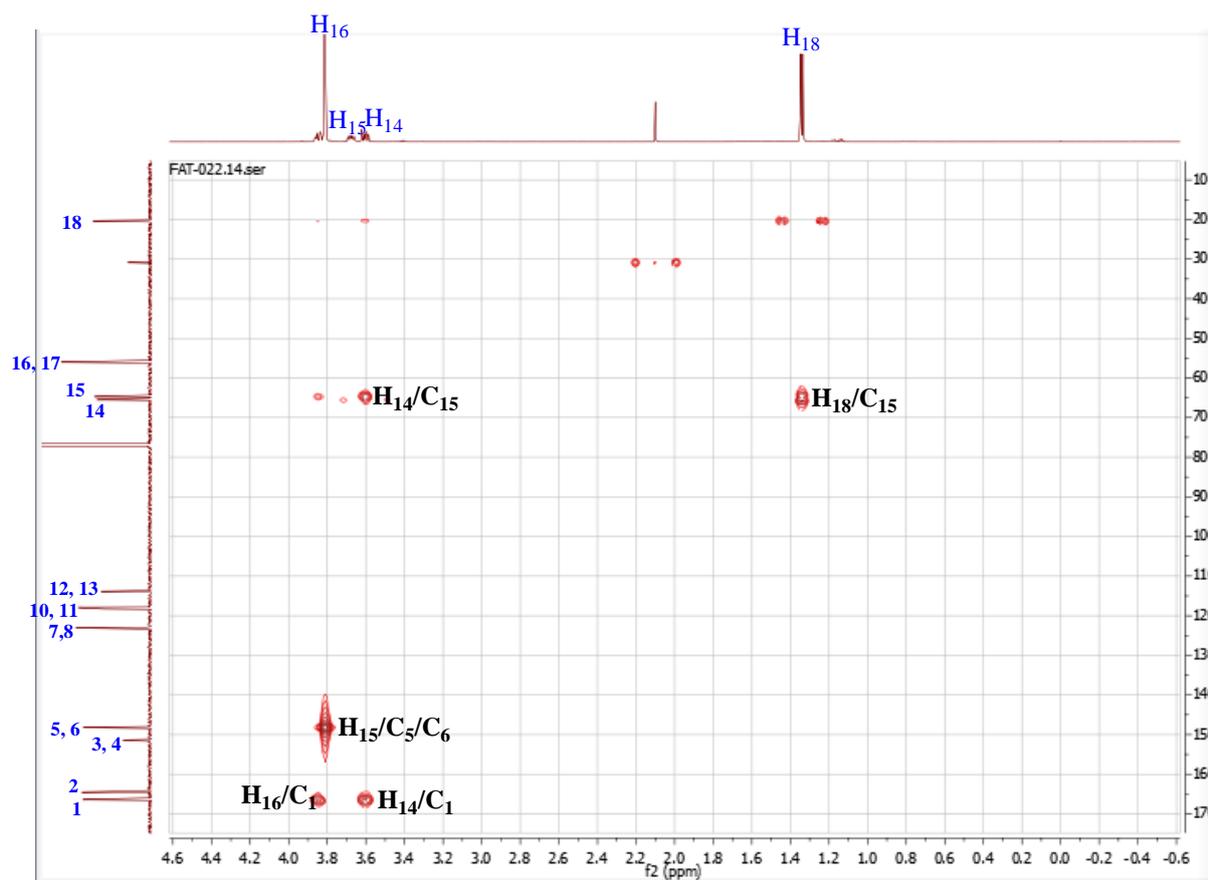


Figure 33 : suite spectre HMBC du ligand NFF 02

Le carbone C_7 est positionné grâce à sa corrélation avec H_1 . La corrélation de H_{10} avec C_8 permet d'identifier le carbone C_5 et enfin le carbone C_8 est identifié grâce à la corrélation de H_{12} avec C_7 .

Suite à ces interprétations, la molécule **NFF 02** est ainsi numérotée :

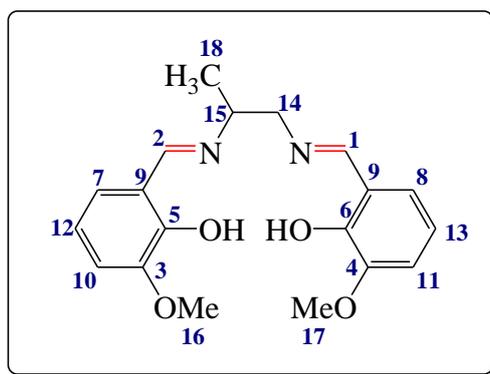


Figure 34: numérotation complète des carbones de la molécule NFF 02

Tableau 6 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 02

Numéros	RMN ¹³ C δ (ppm)	RMN ¹ H δ (ppm), m, J(Hz)	Types de carbones
1	166,94	8,32 ; H ₁ ; s	HC=N
2	164,85	8,28 ; H ₂ ; s	HC=N
3	151,90		=C-OMe
4	151,80		=C-OMe
5	148,63		=C-OH
6	148,52		=C-OH
7	123,50	6,83 ; H ₇ ; dt ; J = 7,8-1,4 Hz	HC=CH
8	123,47	6,83 ; H ₇ ; dt ; J = 7,8-1,4 Hz	HC=CH
9	118,70		C=C
10	118,37	6,77 ; H ₁₀ ; td ; J = 7,9-1,1 Hz	HC=CH
11	118,33	6,77 ; H ₁₀ ; td ; J = 7,9-1,1 Hz	HC=CH
12	114,37	6,89 ; H ₁₂ ; dt ; J = 8,0-1,6 Hz	HC=CH
13	114,28	6,89 ; H ₁₂ ; dt ; J = 8,0-1,6 Hz	HC=CH
14	65,92	3,67 ; H ₁₄ ; ddd ; J = 12,1-7,8-1 Hz	CH ₂
15	65,12	3,74 ; H ₁₅ ; m	CH
16	56,41	3,88 ; H ₁₆ ; s	OCH ₃
17	56,36	3,88 ; H ₁₆ ; s	OCH ₃
18	20,75	1,41 ; H ₁₈ ; s	CH ₃
OH		13,73 ; s	
OH		13,68 ; s	

II.2.3.Synthèse du ligand NFF 03

La condensation du 4-chlorobenzaldehyde avec le 1,2-diaminopropane dans l'éthanol en présence d'hexafluorophosphate d'ammonium au reflux pendant 6 h donne l'imine NFF 03 avec un rendement de **32,29 %**. Le même phénomène observé lors de la synthèse du ligand NFF 02 s'est reproduit ici. (Schéma 6)

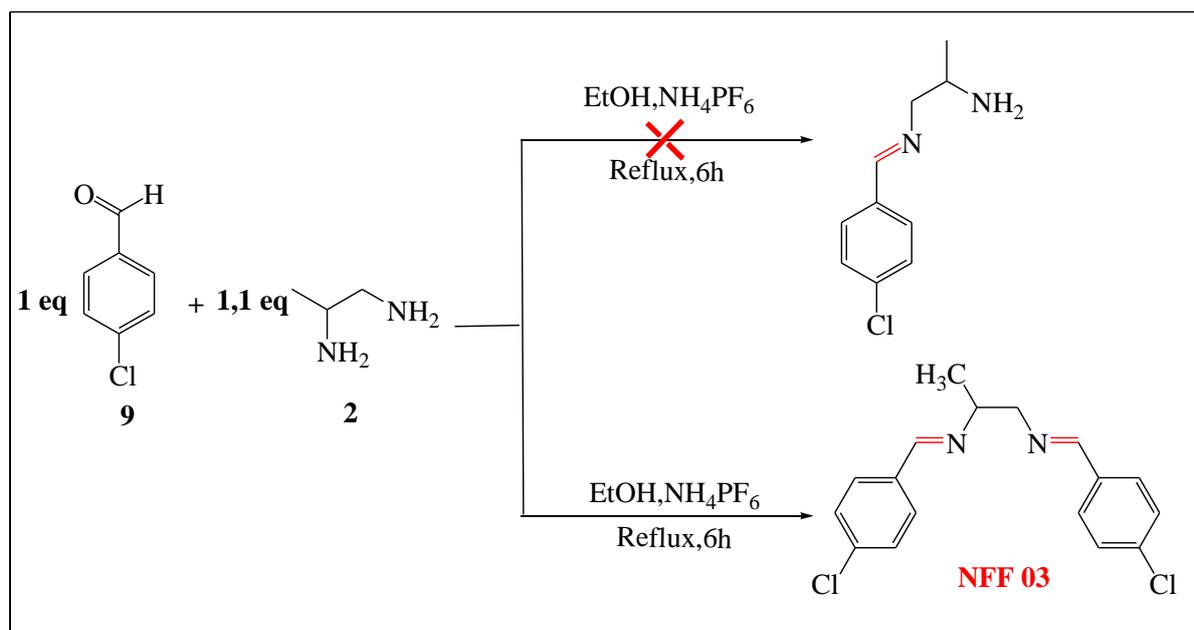


Schéma 6 : synthèse du ligand NFF 03

II.2.3.1. Caractérisation par RMN¹H

Le spectre du proton de la molécule NFF 03 montre 16 protons résonants sur 7 signaux. Les singulets à **8,21 ppm** et **8,17 ppm** correspondent aux protons iminiques. Les protons méthyliques sortent vers à **1,35 ppm** sous forme de doublet. Les signaux à **3,87 ppm** et **3,75 ppm** correspondent aux protons du groupement méthylénique. Le proton du CH non aromatique sort sous forme de multiplet à **3,69 ppm**. Le doublet de doublet à **7,6 ppm** intégrant pour 4 protons est attribué aux protons aromatiques en position méta du Chlore. Enfin les protons aromatiques en position ortho du Chlore sortent à **7,34 ppm** sous forme de doublet. (Figure 35)

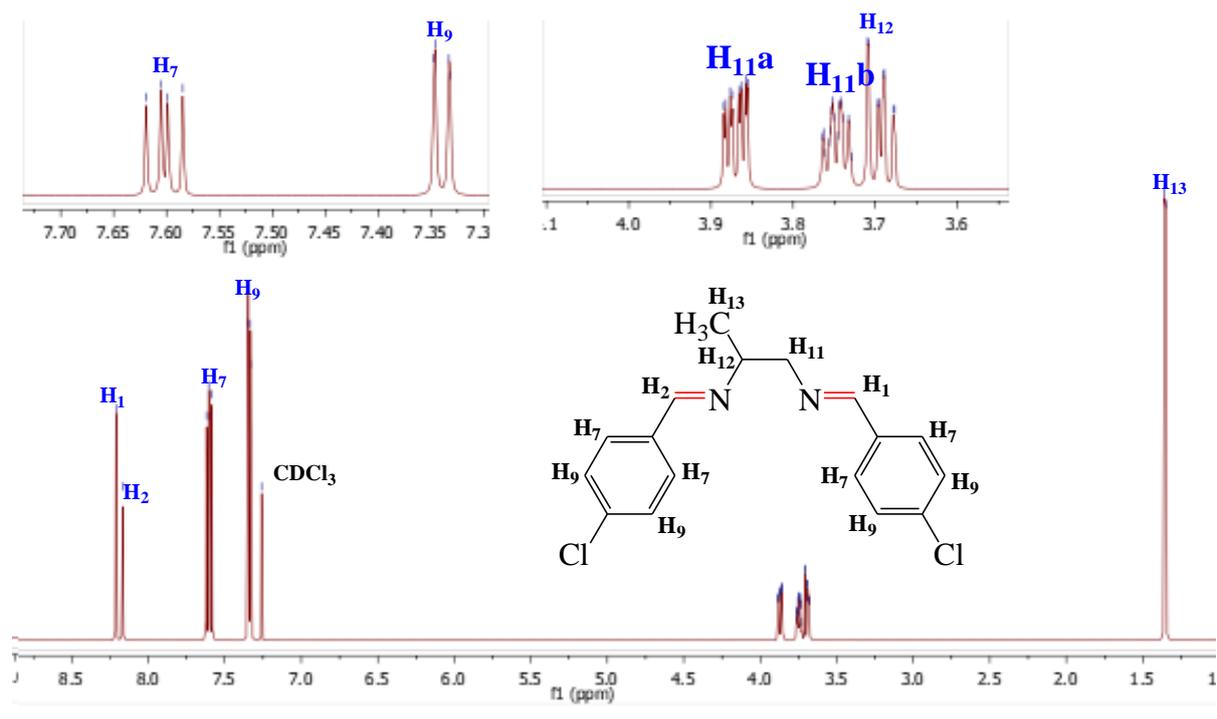


Figure 35: spectre RMN¹H du ligand NFF 03

II.2.3.2. Caractérisation par RMN du carbone

Le spectre de la RMN¹³C montre 17 carbones résonants sur 13 signaux. L'absence du pic de l'aldéhyde vers **200 ppm** et l'apparition des signaux à **161,52 ppm** et **159,63 ppm** correspondant aux carbones iminiques confirment la formation du ligand NFF 03. (Figure 36)

Le spectre DEPT135 montre 13 carbones résonants sur 9 signaux. Le sens du carbone à **67,96 ppm** dans le spectre DEPT135 permet de l'attribuer au carbone méthylénique de la molécule.

Les signaux à **136,89 ppm** ; **136,79 ppm** ; **135,01 ppm** et **134,92 ppm** sont absents dans le DEPT135, ce qui confirme qu'ils correspondent aux quaternaires C₃, C₄, C₅ et C₆. Le pic à **20,82 ppm** est attribué au méthyle. (Figure 37)

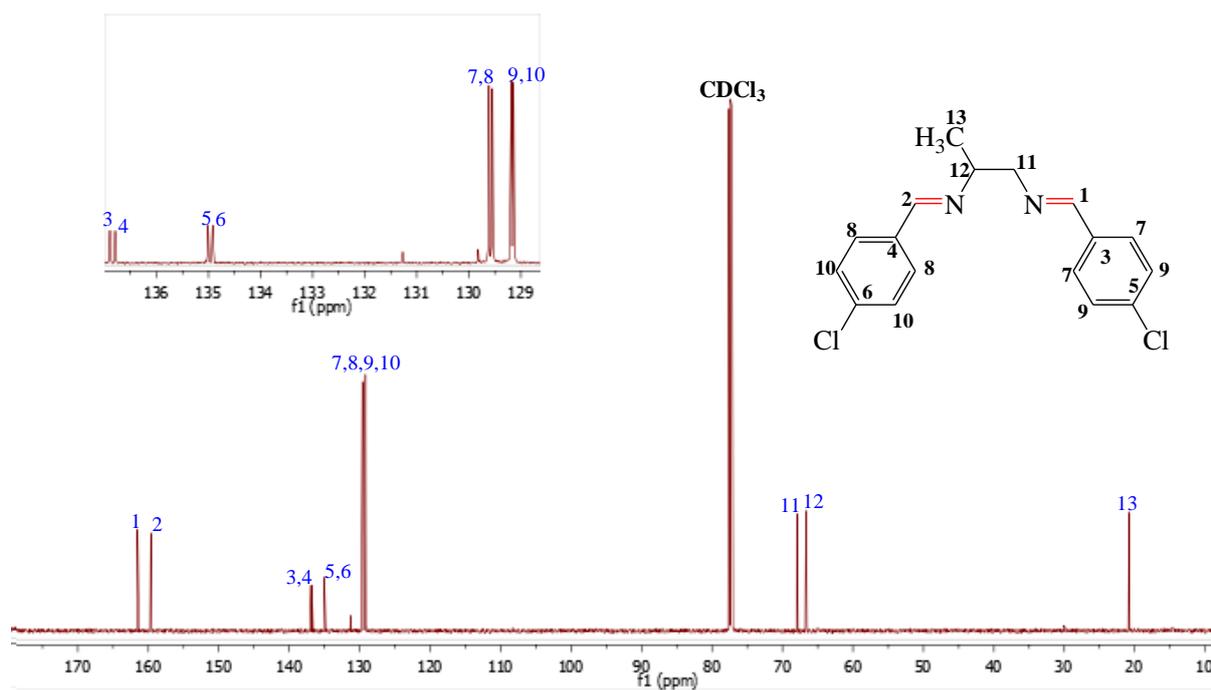


Figure 36: spectre RMN^{13}C du ligand NFF 03

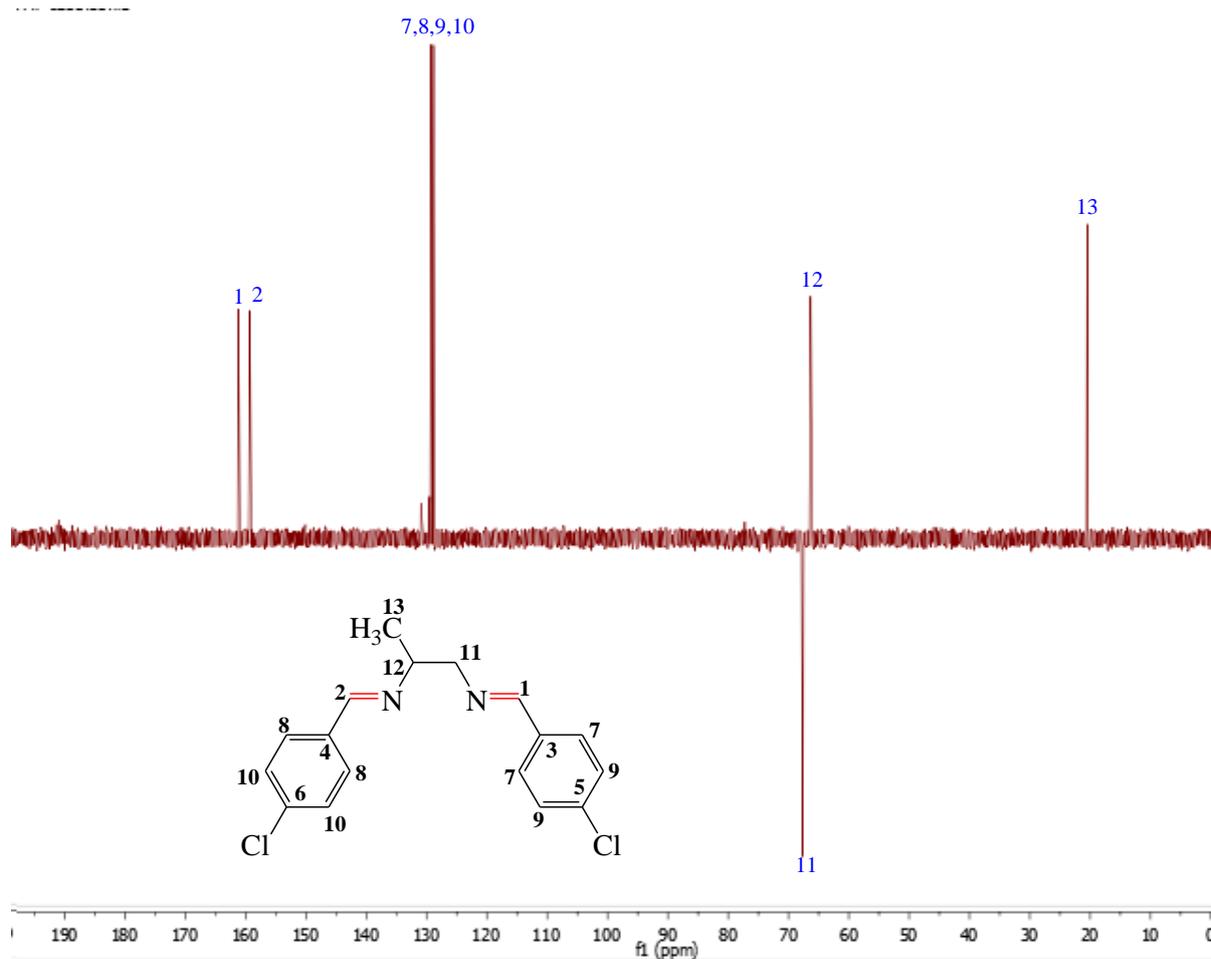


Figure 37: spectre DEPT 135 du ligand NFF 03

Tableau 7 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 03

Numéros	RMN ¹³ C δ (ppm)	RMN ¹ H δ (ppm), m, J(Hz)	Types de carbone
1	161,52	8,21 ; H ₁ ; s	HC=N
2	159,63	8,17 ; H ₂ ; s	HC=N
3	136,89		C-Cl
4	136,79		C-Cl
5	135,01		C=C
6	134,92		C=C
7	129,61-2C	7,6 ; H ₇ ; dd ; J=12,3-8,5	HC=CH
8	129,55-2C	7,6 ; H ₇ ; dd ; J=12,3-8,5	HC=CH
9	129,19-2C	7,34 ; H ₉ ; d ; J=1,9	HC=CH
10	129,14-2C	7,34 ; H ₉ ; d ; J=1,9	HC=CH

11	67,96	3,87 ; H _{11a} ; ddd ; J = 11,2- 4,8- 1,5 3,75 ; H _{11b} ; ddd ; J=11,2-7,5-1,1	CH ₂
12	66,67	3,69 ; H ₁₂ ; m	CH
13	20,82	1,35 ; H ₁₃ ; d ; J = 6,3 Hz	CH ₃

II.2.4.Synthèse du ligand NFF 04

La condensation du 3,5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde avec le 8-aminoquinoline dans l'éthanol à température ambiante pendant 3h conduit au ligand **NFF 04**, qui est un solide blanc avec un rendement de **67,26 %**. (Schéma 7)

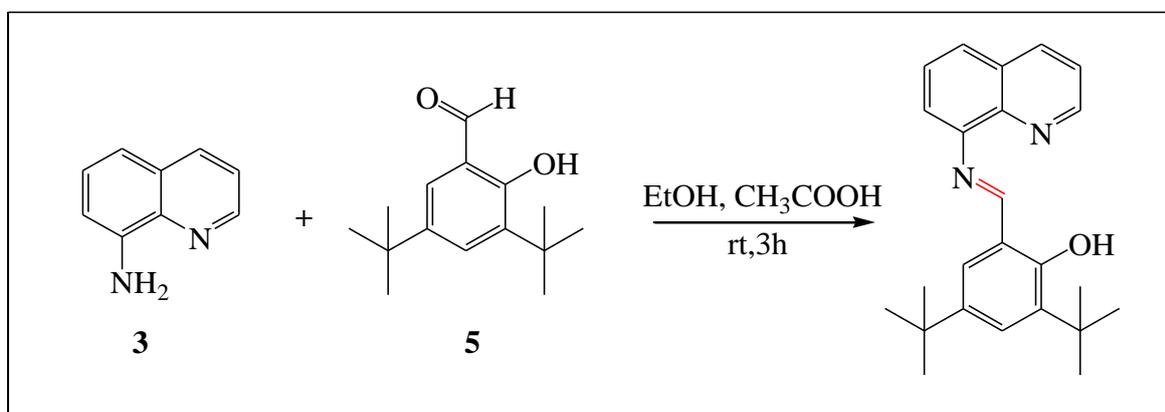


Schéma 7 : synthèse du ligand NFF 04

Le ligand **NFF 04** est caractérisé par spectrométrie de masse, RMN¹H, RMN¹³C, DEPT135, COSY, HSQC et HMBC.

II.2.4.1.Caractérisation par spectre de masse

Le spectre de masse en mode TOF-MS du ligand **NFF 04** montre un pic caractéristique à **m/z= 361,2281 u/a** avec une abondance relative de 100%. Cette valeur correspond à la masse molaire du ligand chargé positivement ayant pour formule brute **C₂₄H₂₉N₂O**. Le calcul donnant une masse molaire de **360,22 g/mol**, confirme la valeur du spectre de masse. (Figure 38)

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 5

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

10 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 0-24 H: 0-100 N: 0-2 O: 0-1

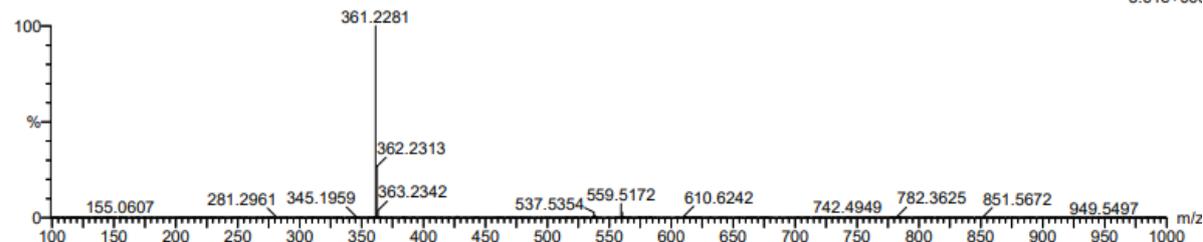
20-Dec-2023 11:46:10

JLR_MEM_F26 382 (3.560) Cm (381:389-(361:369+414:423))

XEVO-G2XSQTOF#NotSe

1: TOF MS ES+

3.61e+00f



Minimum: -1.5
Maximum: 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
361.2281	361.2280	0.1	0.3	11.5	999.4	n/a	n/a	C24 H29 N2 O

Figure 38: spectre masse du ligand NFF 04

II.2.4.2. Caractérisation par RMN¹H

Le proton le plus déblindé **14,03 ppm** du spectre est attribué au proton phénolique OH. Le doublet à **8,99 ppm** correspond au proton H₃ en α de l'azote qui est dans le cycle quinoléique. Le proton H₁ de l'imine formée sort sous forme de singulet à **8,91 ppm**. Les protons méthyliques H₂₂ et H₁₉ sortent respectivement vers **1,5 ppm** et **1,34 ppm**. Le signal à **8,199 ppm** est attribué au proton H₈ qui est en position para de l'azote du cycle quinoléique. Le singulet à **7,26 ppm** correspond au proton H₁₁. Les protons H₁₃ et H₁₂ sortent respectivement à **7,77 ppm** et **7,57 ppm** et enfin les trois protons H₁₀ sortent à **7,47 ppm** sous forme de multiplet. (Figure 39)

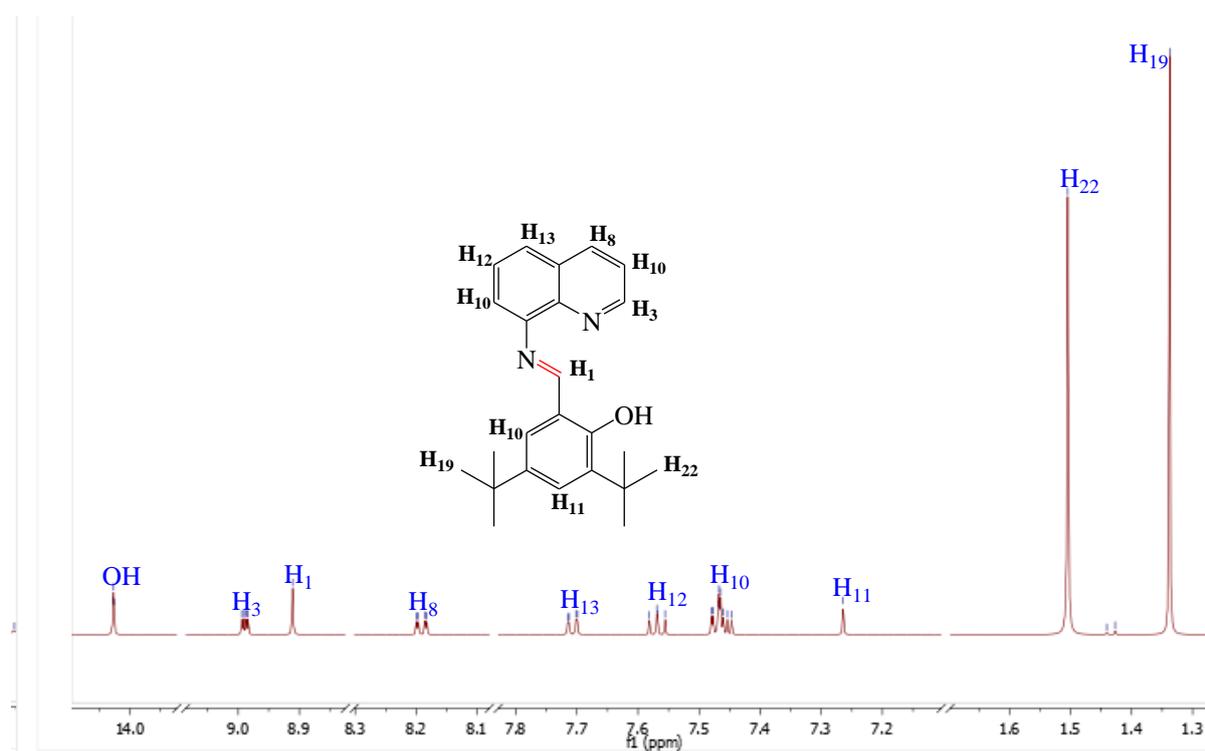


Figure 39 : spectre proton du ligand NFF 04

II.2.4.3. Caractérisation par spectre RMN¹³C et DEPT135

Les spectres sont numérotés dans l'ordre décroissant du carbone le plus déblindé au carbone le moins déblindé. Dans le spectre du RMN¹³C nous avons 24 carbones ce qui correspond au nombre de carbone de la molécule NFF 04. L'absence du pic de l'aldéhyde vers 200 ppm et la présence du signal à 166,9 ppm correspondant à C₁ confirme la formation de l'imine. Le décompte des carbones dans le spectre DEPT135 donne 15 carbones, ce qui confirme que la molécule NFF 04 a 9 carbones quaternaires. Les carbones C₁₈ et C₁₇ correspondant respectivement aux pics 34,54 ppm et 35,5 ppm sont attribués aux quaternaires des tertbutyles. Il est important de noter que les méthyles qui sont plus proches du groupement OH sont plus blindé que ceux qui sont plus éloignés de celui-ci de même que les quaternaires qui sont aux pieds de ces méthyles. Cela est dû à l'effet mésomère donneur du groupement OH donc le signal à 29,86 ppm correspond aux carbones C₂₄, C₂₃, C₂₂ et celui à 31,85 ppm est attribuer aux carbones C₂₁, C₂₀ et C₁₉. Le quaternaire C₂ à 159,31 ppm est attribué au carbone lié au groupement OH. Le déblindage du carbone doublement lié à l'azote du cycle quinoléique permet de la positionner à 150,73 ppm C₃. Le pic à 146,58 ppm est attribué au carbone C₄ qui est lié avec l'azote de l'imine.

L'analyse de ces deux spectres nous a permis de positionner les carbones : C₂₄, C₂₃, C₂₂ C₂₁, C₂₀, C₁₉, C₇, C₁₈, C₄, C₃, C₂ et C₁.

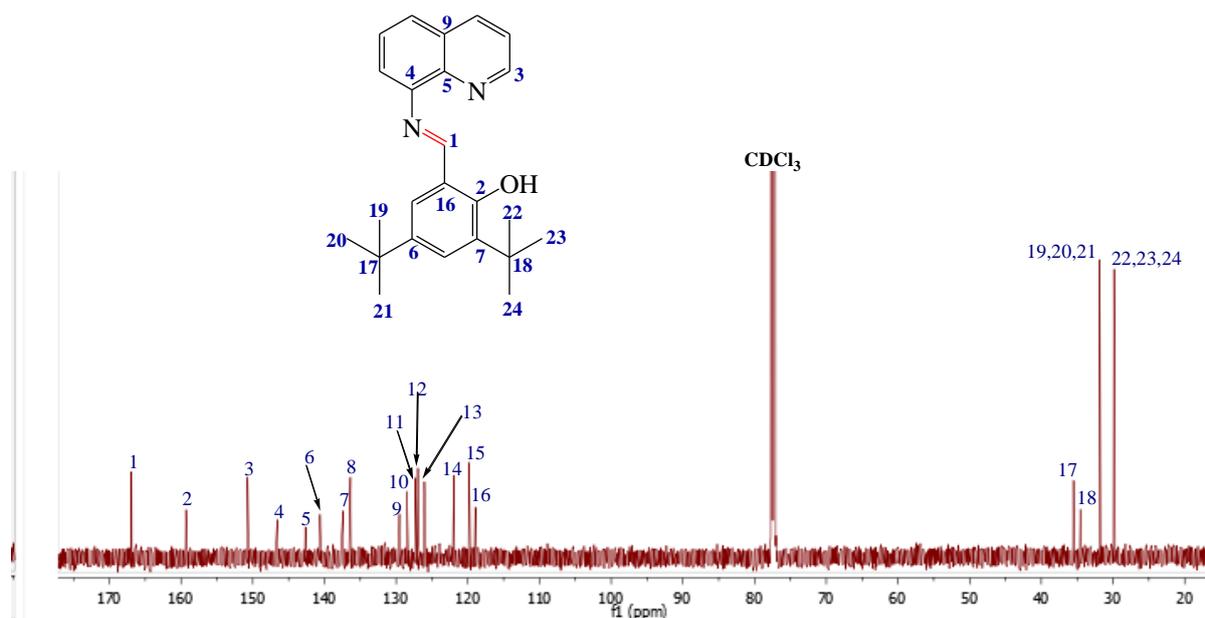


Figure 40 : spectre RMN¹³C du ligand NFF 04

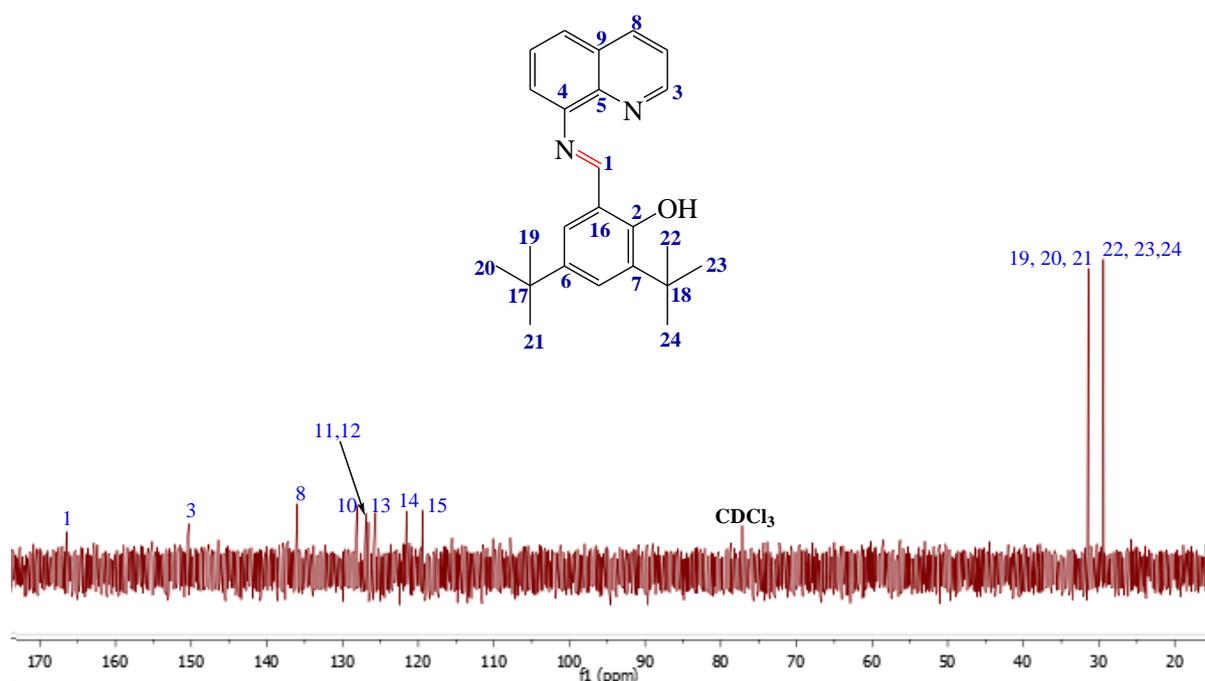


Figure 41 : spectre DEPT 135 du ligand NFF 04

II.2.4.4. Caractérisation par spectre COSY

L'analyse de ce spectre nous a permis d'identifier les couplages homonucléaires en ²J et ³J entre les protons de la molécule.

- **H₃** couple avec **H₈** et **H₁₀** ;
- **H₈** couple avec **H₁₀**.

Ces couplages nous ont permis d'identifier les protons **H₇** et **H₈**.

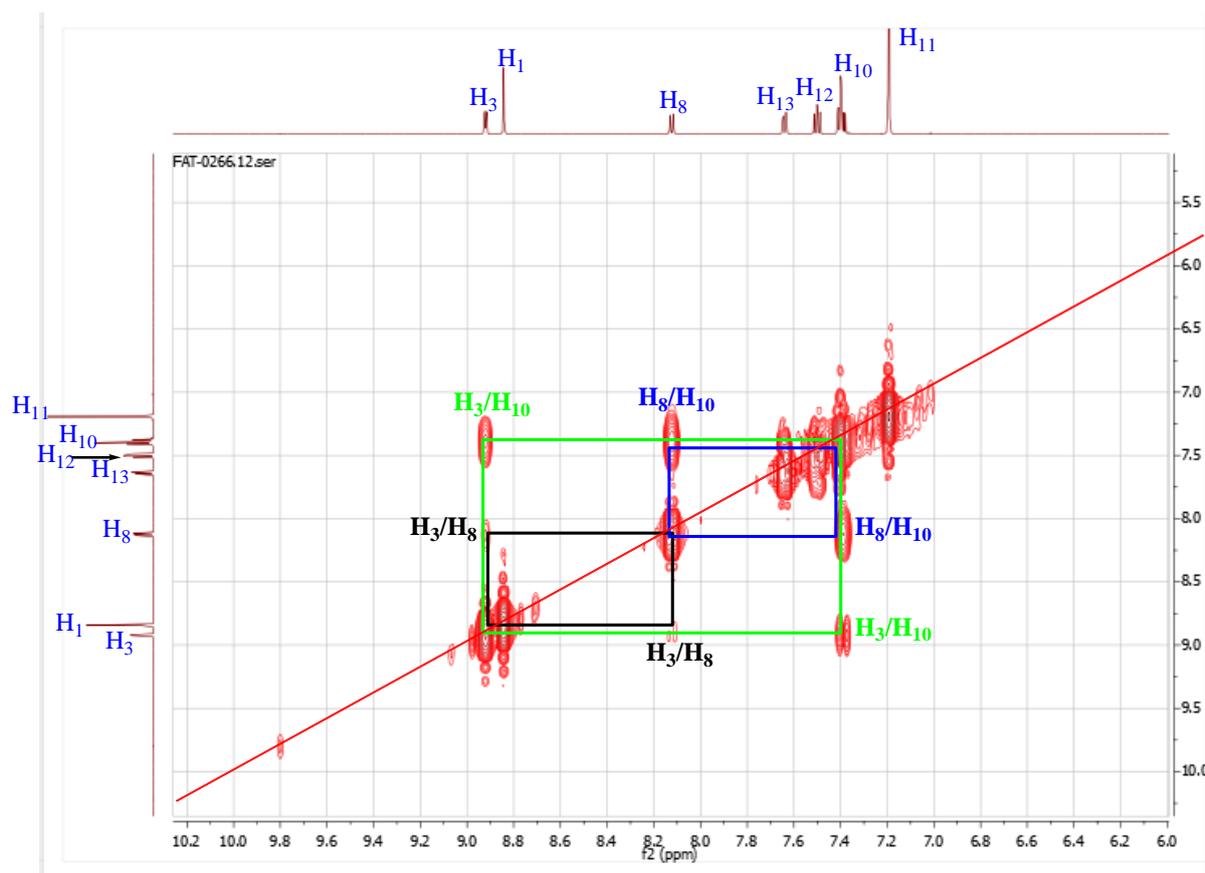


Figure 42 : spectre COSY du ligand NFF 04

II.2.4.5. Caractérisation par spectre HSQC

Dans le spectre HSQC on a les corrélations hétéronucléaires en 1J suivants :

- **H₈** corrèle avec **C₈**
- **H₁₃** corrèle avec **C₁₃**
- **H₁₂** corrèle avec **C₁₂**
- **H₁₀** corrèle avec **C₁₅**
- **H₁₁** corrèle avec **C₁₁**
- **H₂₂** corrèle avec **C₂₄**, **C₂₃** et **C₂₂**
- **H₁₉** corrèle avec **C₂₁**, **C₂₀** et **C₁₉**

Ces corrélations nous ont permis de positionner les protons **H₁₉**, **H₂₂** et les carbones **C₁₁**, **C₈**.

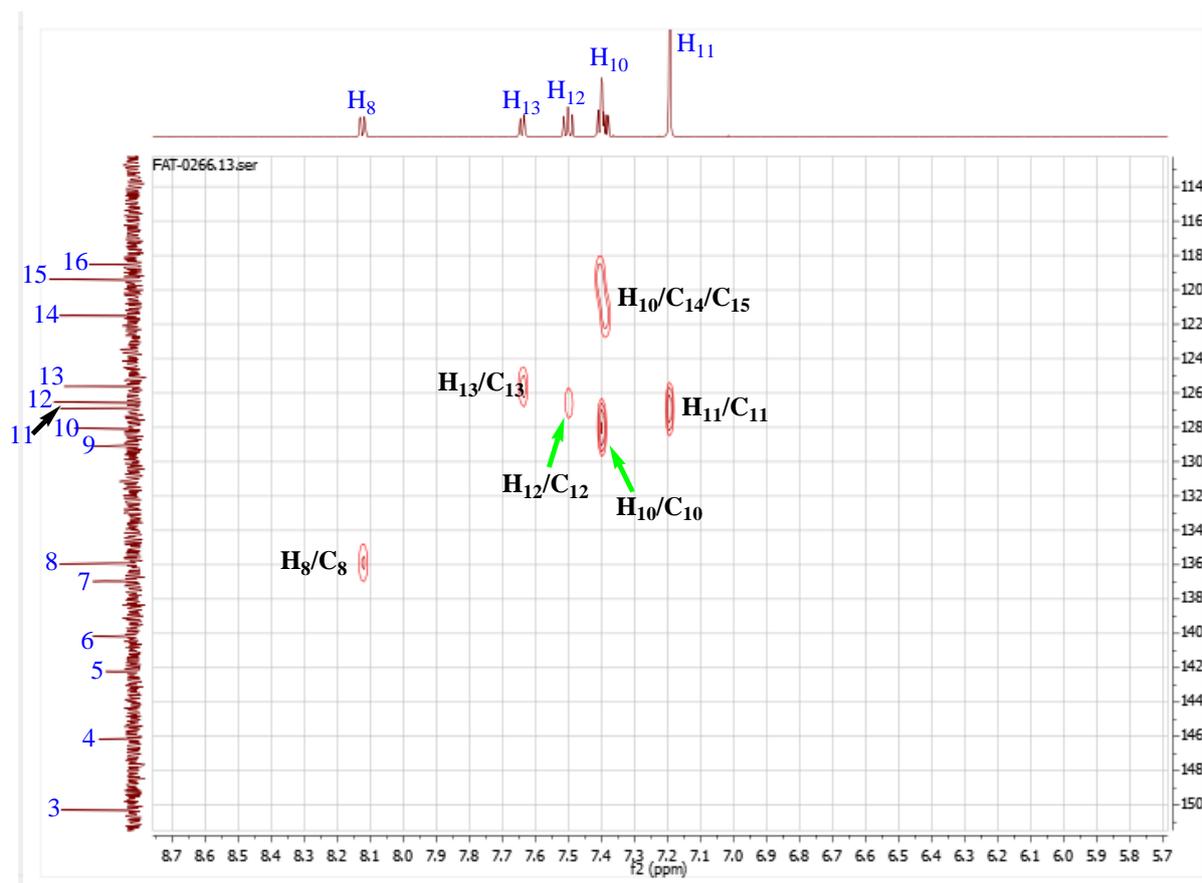


Figure 43 : spectre HSQC du ligand NFF 04

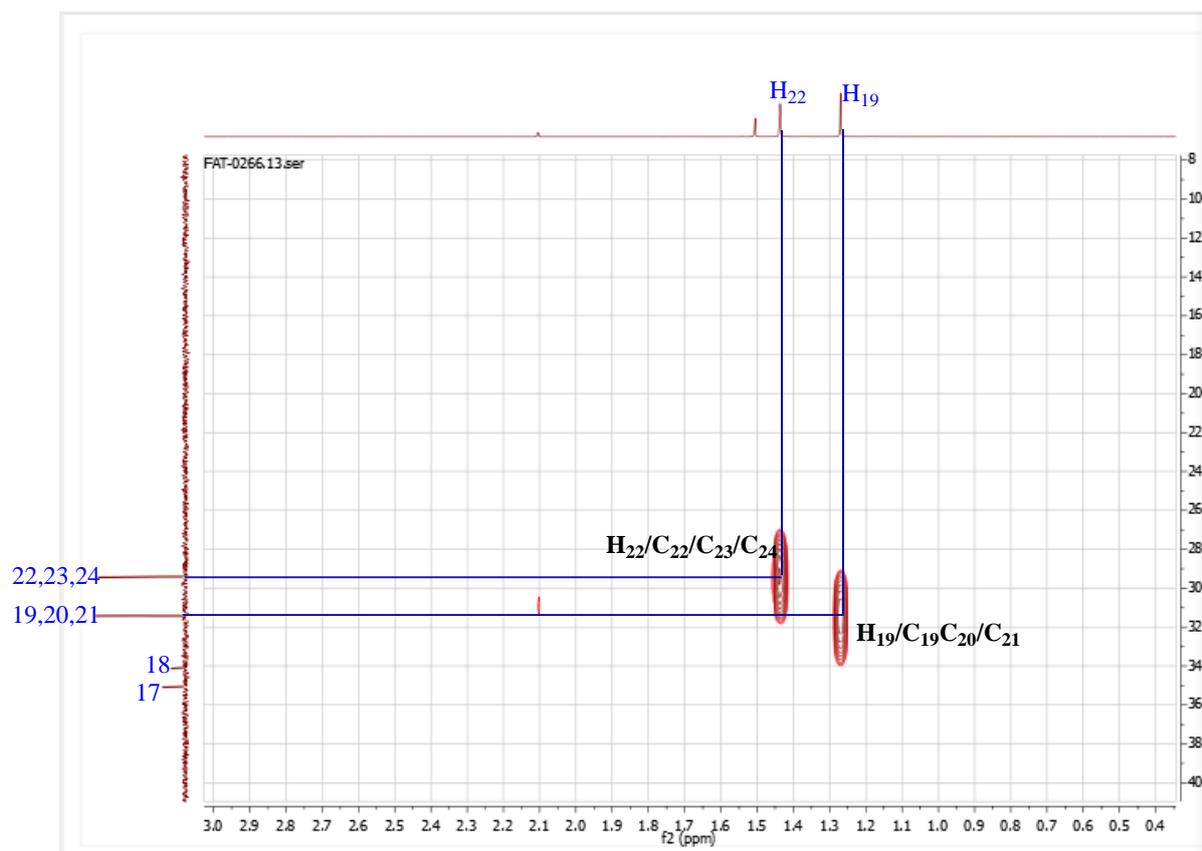


Figure 44 : suite spectre HSQC du ligand NFF 04

II.24.6. Caractérisation par spectre HMBC

L'analyse du spectre HMBC nous donne les corrélations hétéronucléaires en 2J , 3J et 4J des protons avec les carbones voisins. **H₂₂** corrèle avec **C₇**, ce qui permet d'identifier ce carbone. **H₁₉** corrèle avec **C₆** ce qui permet d'attribuer ce carbone. Le carbone **C₅** est identifié grâce à sa corrélation avec le proton **H₃**. Le proton phénolique (OH) corrèle avec **C₁₆** ce qui permet de positionner ce carbone. La corrélation de **H₁₁** avec **C₂**, **C₁₀** et une faible corrélation avec **C₁** permet d'identifier le carbone **C₁₀**. Le proton **H₁₀** corrèle avec **C₁**, **C₅** et **C₁₂**, ce qui permet d'attribuer les carbones **C₁₅** et **C₁₂** et enfin la corrélation de **H₁₃** avec **C₅** et **C₁₅** permet de positionner le carbone **C₁₃**.

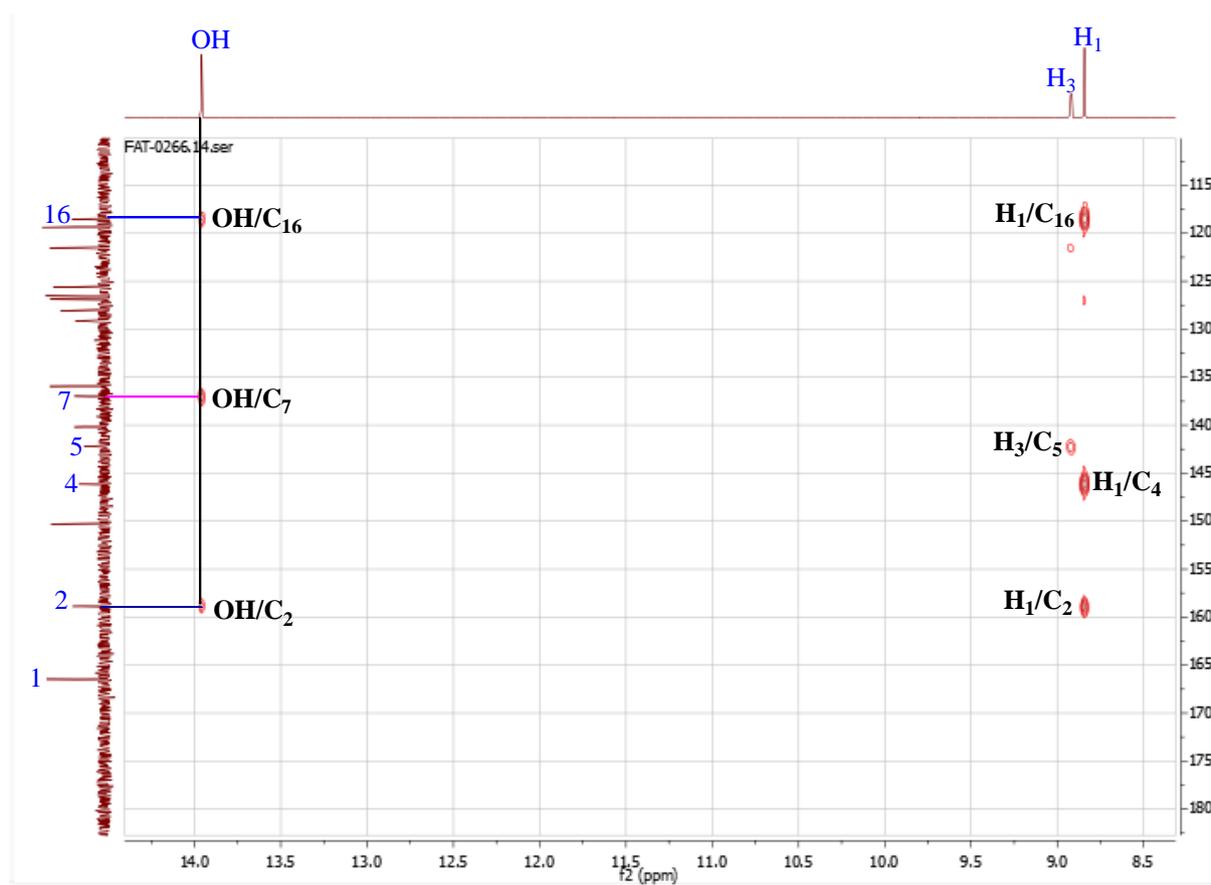


Figure 45 : spectre HMBC du ligand NFF 04

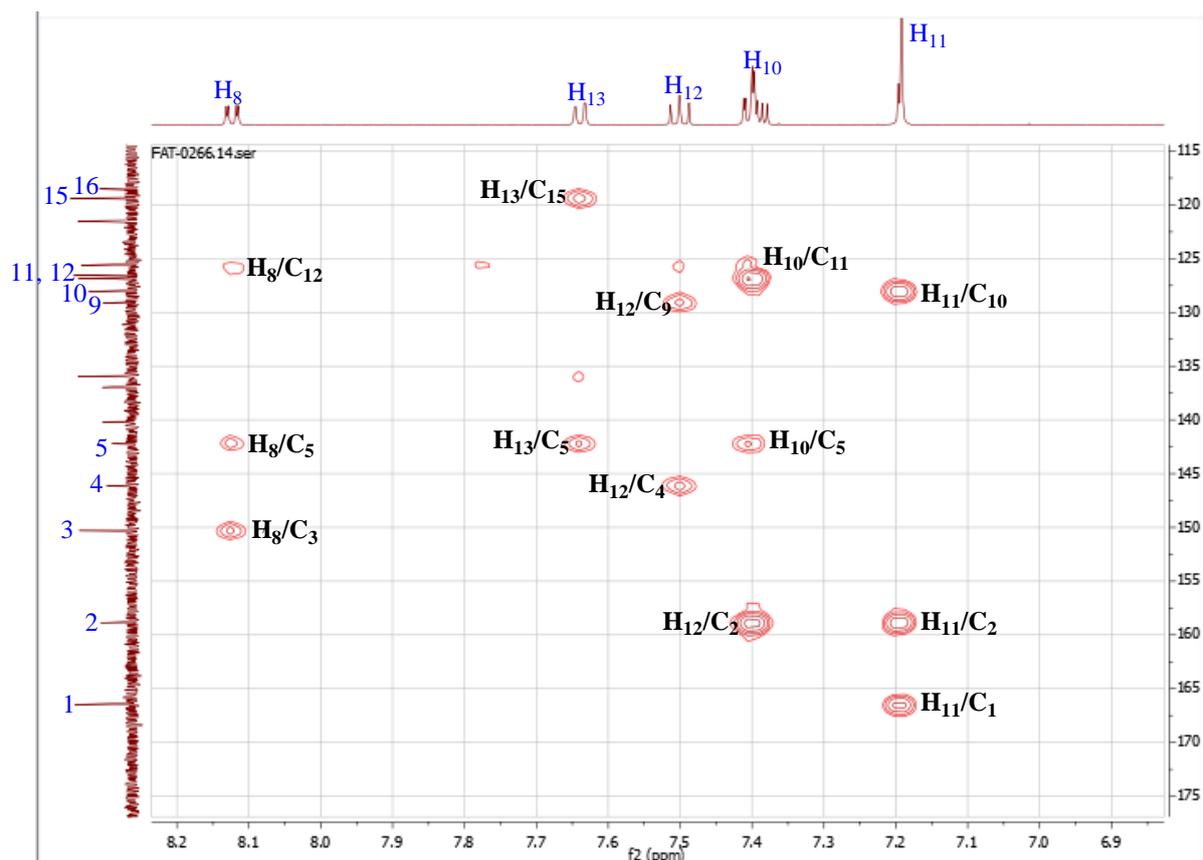


Figure 46 : suite spectre HMBC du ligand NFF 04

L'ensemble de ces interprétations nous conduit à la numérotation suivante :

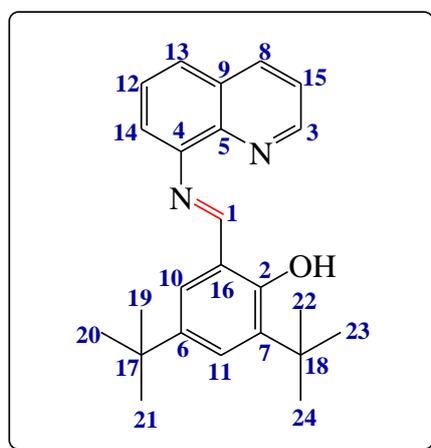


Figure 47 : numérotation complète des carbones de la molécule NFF 04

Tableau 8 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 04

Numéros	RMN13C δ (ppm)	RMN1H δ (ppm), m, J(Hz)	Type de carbone
1	166,90	8,91 ; H ₁ ; s	C=N
2	159,31		C=C-OH
3	150,73	8,99; H ₃ ; dd ; J = 4,1-1,8 Hz	C=N
4	146,58		C=C-N
5	142,65		C=C-N
6	140,62		C=C-C
7	137,41		C=C-C
8	136,38	8,19; H ₈ ; dd ; J = 8,3-1,8 Hz	HC=CH
9	129,55		C=C
10	128,50	7,47 ; H ₁₀ ; m	HC=CH
11	127,32	7,26 ; H ₁₁ ; s	HC=CH
12	126,97	7,57 ; H ₁₂ ; dd ; J = 8,2-7,3 Hz	HC=CH
13	126,05	7,71 ; H ₁₃ ; dd ; J = 8,2-1,4 Hz	HC=CH
14	121,94	7,47 ; H ₁₀ ; m	HC=CH
15	119,82	7,47 ; H ₁₀ ; m	HC=CH
16	118,96		C=C
17	35,50		C
18	34,54		C
19	31,85	1,34 ; H ₁₉ ; s	CH ₃
20	31,85	1,34 ; H ₁₉ ; s	CH ₃
21	31,85	1,34 ; H ₁₉ ; s	CH ₃
22	29,86	1,5 ; H ₂₂ ; s	CH ₃
23	29,86	1,5 ; H ₂₂ ; s	CH ₃
24	29,86	1,5 ; H ₂₂ ; s	CH ₃
OH		14,03; s	

II.2.5.Synthèse du ligand NFF 05

La condensation du 2-benzaldehyde avec le 8-aminoquinoline dans l'éthanol à température ambiante pendant 6h conduit au ligand **NFF 05**, qui est un solide de couleur beige avec un rendement de **48,79 %**. (Schéma 8)

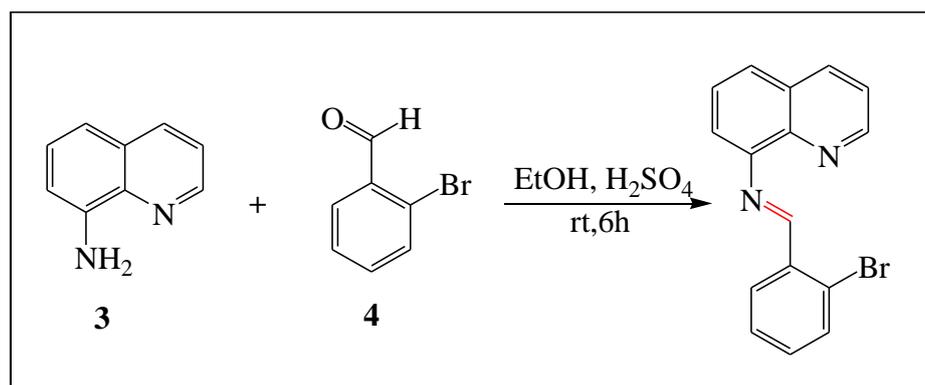


Schéma 8 : synthèse du ligand NFF 05

II.2.5.1. Caractérisation par RMN du proton

Le spectre RMN¹H montre 11 protons raisonnants sur 10 signaux. Le doublet dédoublé à **8,99 ppm** est le proton en α de l'azote du cycle quinoléique. Le singulet à **8,77 ppm** correspond au proton imidique. Le signal à **8,47 ppm** est le proton en position para de l'azote du cycle quinoléique. (Figure 48)

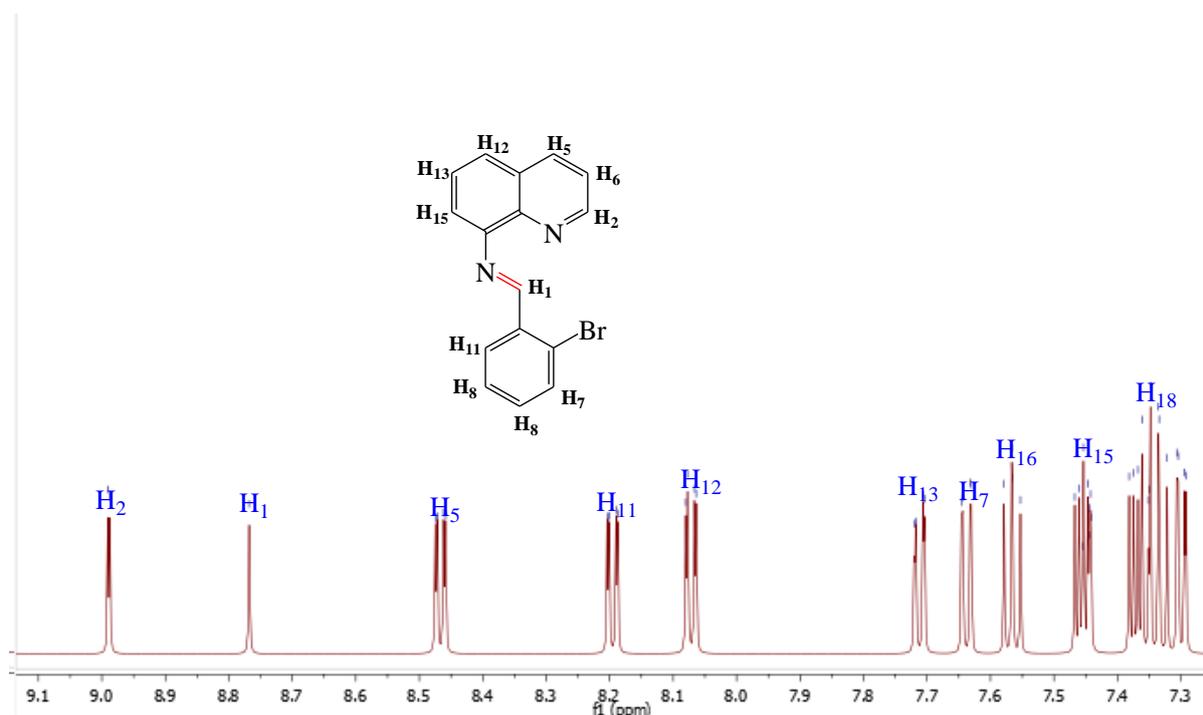


Figure 48 : spectre proton du ligand NFF 05

II.2.5.2. Caractérisation par spectre RMN¹³C

Le signal à **161,89 ppm** est attribué au carbone de l'imine formé. Le carbone **C₂** à **150,7 ppm** correspond à celui qui porte le proton **H₂** en position ortho de l'azote du noyau quinoléique. Le quaternaire qui est lié à l'azote de l'imine sorte à **147,81 ppm** et celui lié à l'azote du cycle sorte à **136,44 ppm**. Le signal à **133,48 ppm** est attribué au carbone qui porte le proton **H₅**. (Figure 49)

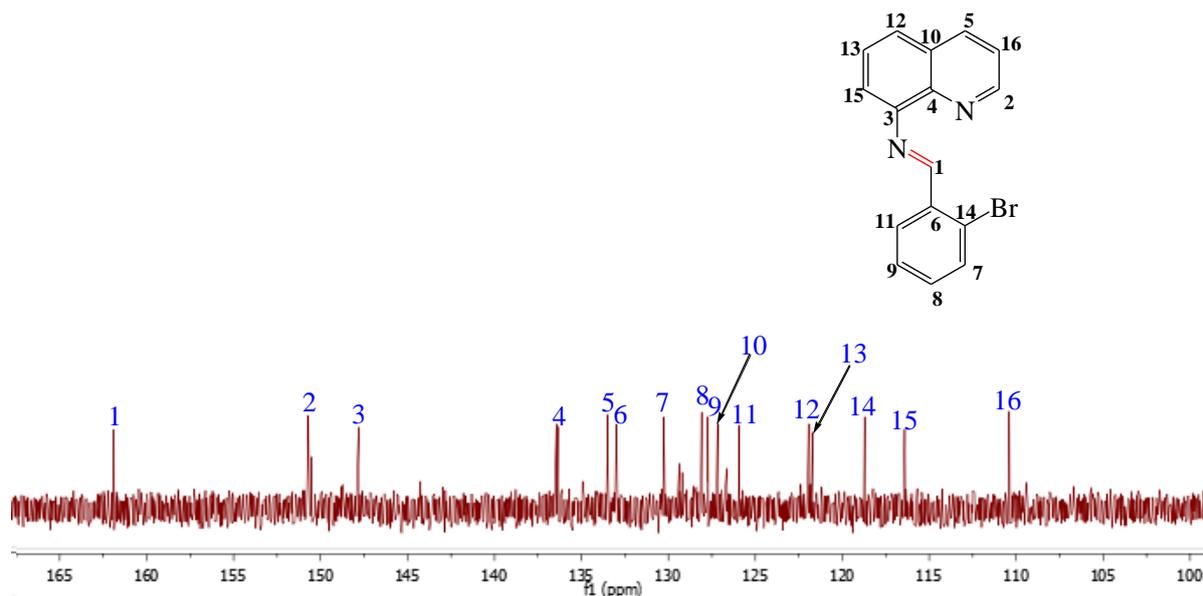


Figure 49 : spectre RMN¹³C du ligand NFF 05

Tableau 9 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN du ligand NFF 05

Numéros	RMN13C δ (ppm)	RMN1H δ (ppm), m, J(Hz)	Types de carbones
1	161,89	8,77 ; H ₁ ; s	HC=N
2	150,70	8,99 ; H ₂ ; d ; J=1,8 Hz	HC=N
3	147,81		C=C-N
4	136,44		C=C-N
5	133,48	8,47 ; H ₅ ; dd ; J = 7,7- 1,8 Hz	HC=CH
6	132,99		C=C
7	130,26	7,64 ; H ₇ ; dd ; J = 8,0-1,2 Hz	HC=CH
8	128,09	7,40 -7,31 ; H ₈ ; m	HC=CH
9	127,73	7,40 -7,31 ; H ₈ ; m	HC=CH
10	127,17		C=C

11	125,93	8,19 ; H ₁₁ ; dd ; J = 8,3-1,8 Hz	HC=CH
12	121,93	8,07 ; H ₁₂ ; dd ; J = 8,3-1,8 Hz	HC=CH
13	121,71	7,71 ; H ₁₃ ; dd ; J = 8,2-1,4 Hz	HC=CH
14	118,71		C=C-Br
15	116,42	7,48 -7,41 ; H ₁₅ ; m	HC=CH
16	110,40	7,57 ; H ₁₆ ; dd ; J = 8,2-7,3 Hz	HC=CH

II.2.6.Synthèse du ligand NFF 06

La condensation du 2,4-diméthoxybenzaldéhyde avec le 8-aminoquinoline dans l'éthanol à température ambiante pendant 6h conduit au ligand NFF 06, qui est un solide blanc avec un rendement de **88,48 %**. (Schéma 9)

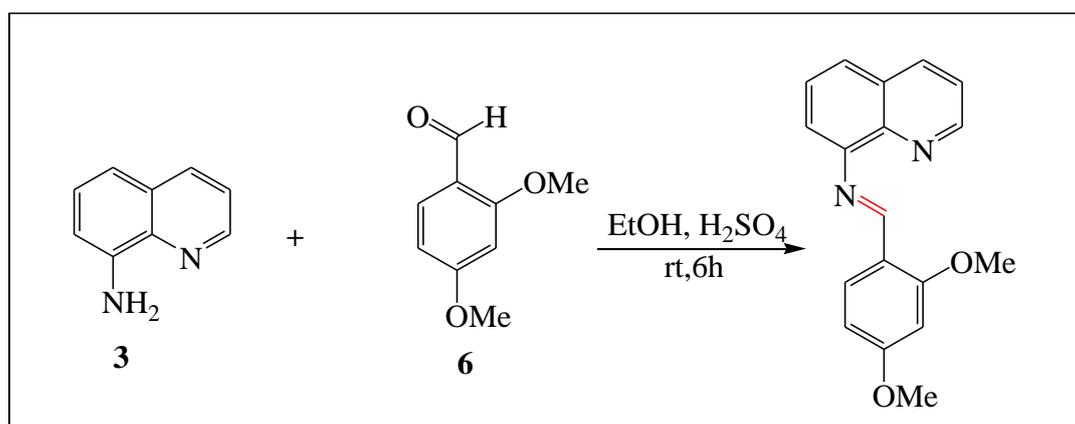


Schéma 9 : synthèse du ligand NFF 06

II.2.6.1.Caractérisation par RMN¹H

Le spectre du proton montre 12 protons raisonnant sur 12 signaux. Le doublet dédoublé à **8,98 ppm** est attribué au proton **H₄** qui est en α de l'azote du cycle quinoléique. Le proton imidique **H₁** sort sous forme de singulet à **8,92 ppm**. Les protons des méthoxys **H₁₇** et **H₁₈** sortent respectivement vers **3,88 ppm** et **3,86 ppm** sous forme de singulets. Le signal à **8,76 ppm** est attribué au proton **H₇** en position para de l'azote du cycle quinoléique. (Figure 50)

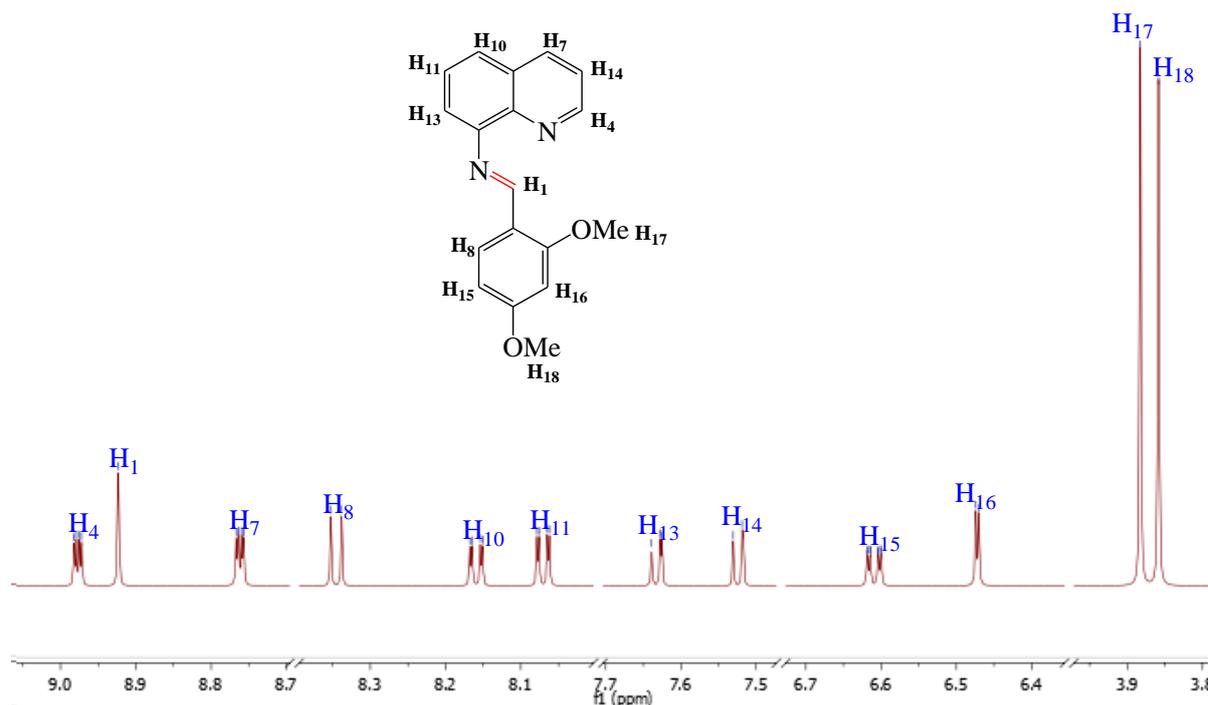


Figure 50 : spectre proton du ligand NFF 06

II.2.6.2. Caractérisation par RMN¹³C

Les carbones sont numérotés par ordre décroissant du plus déblindé au moins déblindé. Le spectre du ¹³C confirme la formation du produit par l'absence du pic de l'aldéhyde. Le spectre DEPT135 donne 12 carbones ce qui confirme les 6 carbones quaternaires de la molécule NFF 06. Le pic à **164,26 ppm** correspond au carbone de l'imine. Les pics à **161,47 ppm** et à **158,09 ppm** correspondent respectivement aux carbones quaternaires liés aux groupements méthoxys C₂ et C₃. Les carbones des groupements (OCH₃) sortent à **55,91 ppm** et à **55,88 ppm**. Le signal à **98,32 ppm** est attribué au carbone qui est entre les deux groupements méthoxys, son blindage est dû aux effets mésomères attracteurs de ces derniers. (Figure 51)

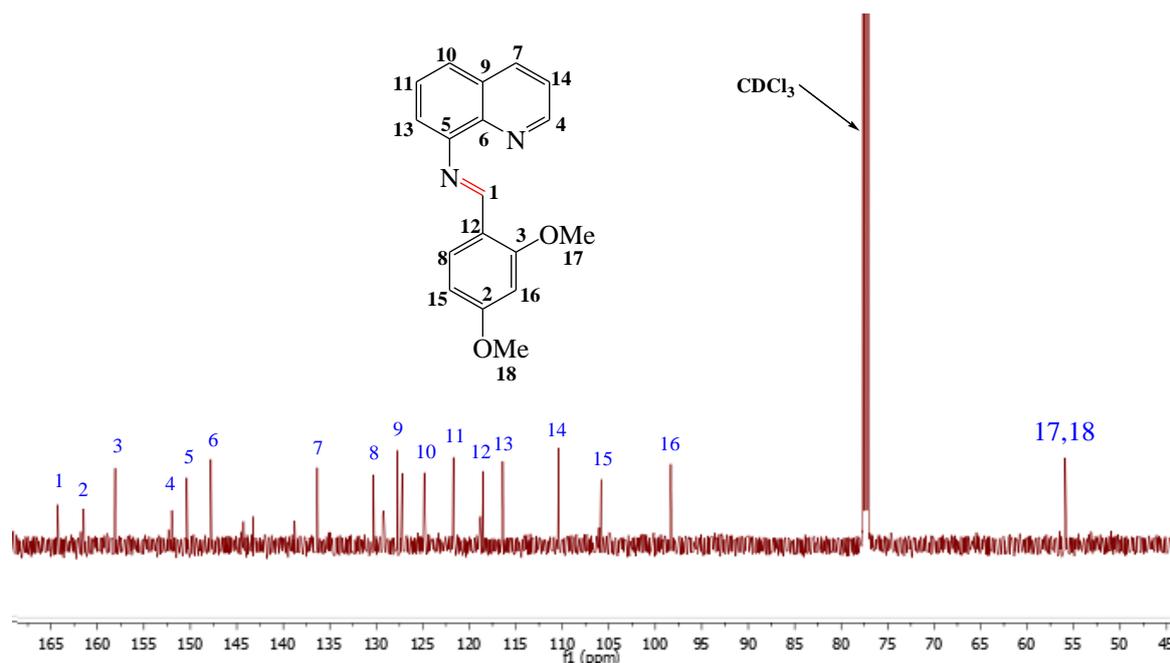


Figure 51 : spectre RMN¹³C du ligand NFF 06

Tableau 10 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 06

Numéros	RMN13C δ (ppm)	RMN1H δ (ppm), m, J (Hz)	Types de carbones
1	164,26	8,92 ; H ₁ ; s	HC=N
2	161,47		C-OCH ₃
3	158,09		C-OCH ₃
4	152,00	8,98 ; H ₄ ; dd ; J = 4,2-1,8 Hz	HC=N
5	150,39		C=C-N
6	147,80		C=C-N
7	136,35	8 ,76 ; H ₇ ; dd ; J = 4,2-1,7 Hz	HC=CH
8	127,72	8,35 ; H ₈ ; d ; J = 8,6 Hz	HC=CH
9	124,84		C=C
10	121,71	8,16 ; H ₁₀ ; dd ; J = 8,3-1,8 Hz	HC=CH
11	121,66	8,07 ; H ₁₁ ; dd ; J = 8, 3-1,7 Hz	HC=CH
12	118,52		C=C
13	116,41	7,63 ; H ₁₃ ; dd ; J = 8,2-1,4 Hz	HC=CH
14	110,39	7,52 ; H ₁₄ ; dd ; J = 8,2-7,3 Hz	HC=CH
15	105,82	6,61 ; H ₁₅ ; ddd ; J = 8,7-2,4-0,7 Hz	HC=CH

16	98,32	6,47 ; H ₁₆ ; d ; J = 2,4 Hz	HC=CH
17	55,91	3,88 ; H ₁₇ ; s	OCH ₃
18	55,88	3,86 ; H ₁₈ ; s	OCH ₃

II.2.7.Synthèse du ligand NFF7

La condensation du 2,6-diacétylpyridine avec le 8-aminoquinoline dans le chloroforme à température ambiante pendant 5h conduit au ligand **NFF 07**, qui est sous forme de cristaux de couleur marron bronze avec un rendement de **78,9 %**. (Schéma 10)

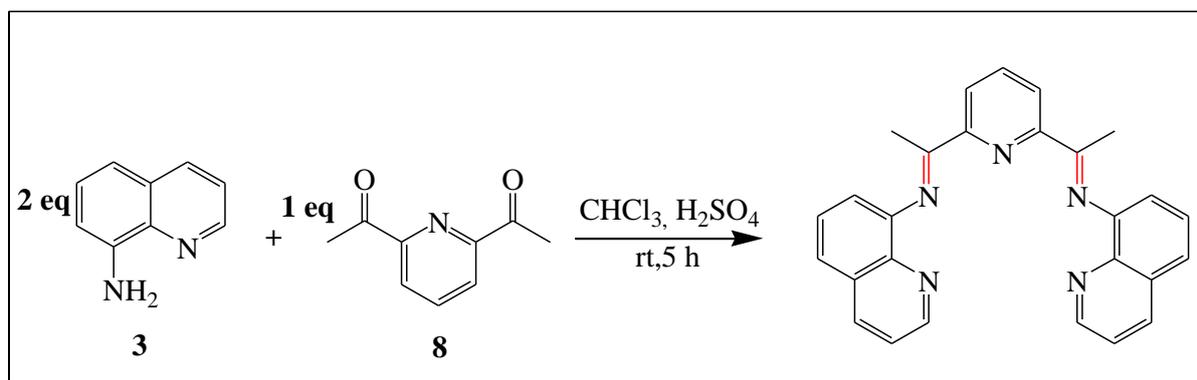


Schéma 10 : synthèse du ligand NFF 07

Le ligand **NFF 07** est caractérisé par RMN¹H et RMN¹³C.

II.2.7.1.Caractérisation par spectre RMN¹H

Il est important de noter que la molécule est symétrique, ce qui fait qu'on n'aura la moitié des pics par rapport au nombre de protons. Le doublet à **9,03 ppm** correspond au proton **H₄** en α de l'azote du cycle quinoléique. Le proton **H₆** en position para de l'azote du cycle quinoléique correspond au signal à **8,59 ppm**. Les protons méthyliques **H₁₄** sortent sous forme de singulet à **2,48 ppm**. Le signal à **8,57 ppm** correspond au proton **H₇** qui est en position para de l'azote du cycle pyrimidique. Les autres protons ont été attribués en raisonnant sur leur environnement par rapport aux atomes d'azotes de la molécule. (Figure 52)

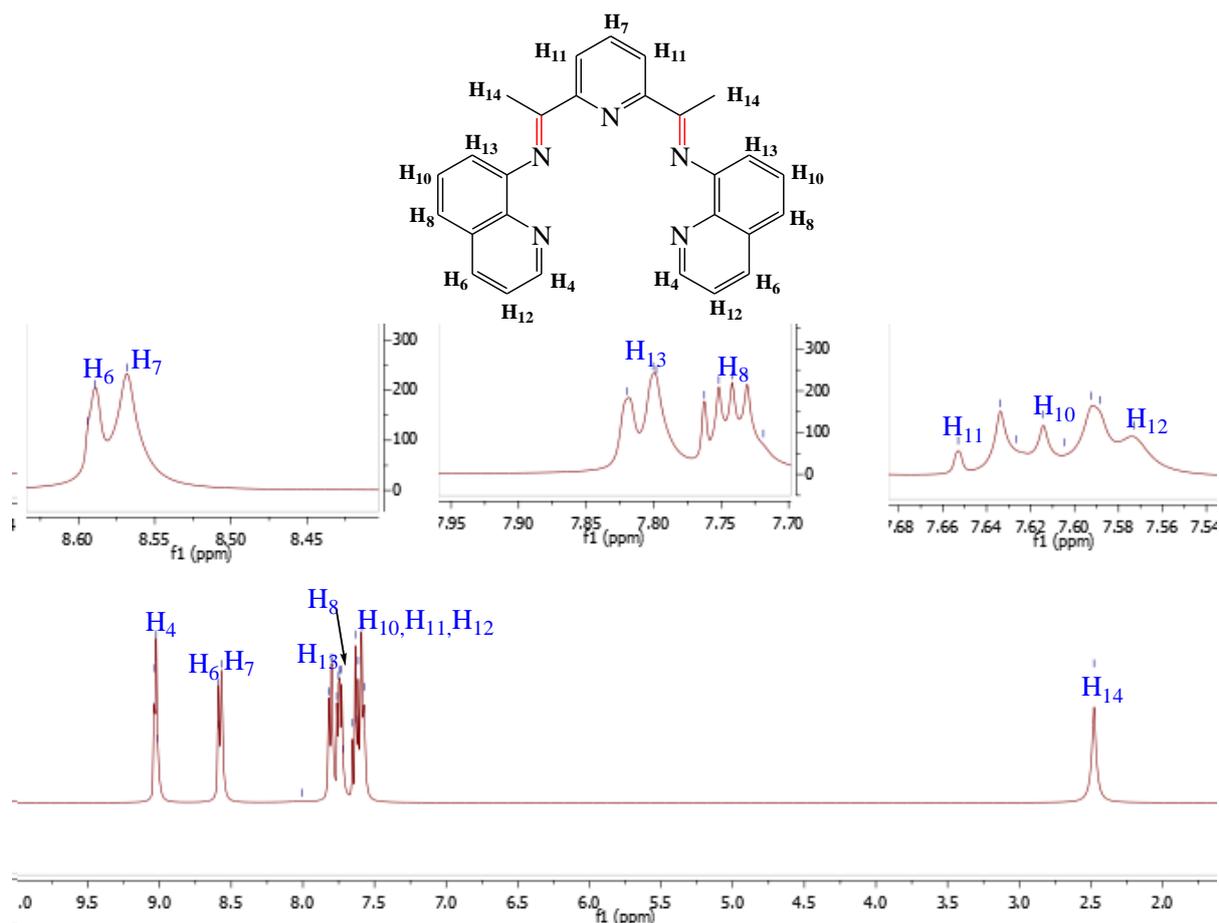


Figure 52 : spectre proton du ligand NFF 07

II.2.7.2. Caractérisation par spectre RMN¹³C

Le spectre de carbone du ligand NFF 07 montre 14 pics alors que la molécule a 28 carbones. Cela peut être expliqué par la symétrie de la molécule qui fait que les carbones vont se superposer deux à deux. Le signal à **167,33 ppm** est attribué aux carbones azométines. Les carbones méthyliques sortent vers **18,72 ppm**. Les carbones en position para des atomes d'azote du cycle quinoléique et du cycle pyridine sortent respectivement à **136,82 ppm** et à **136,46 ppm**. Le signal le plus blindé du spectre est attribué au carbone méthylique. (Figure 53)

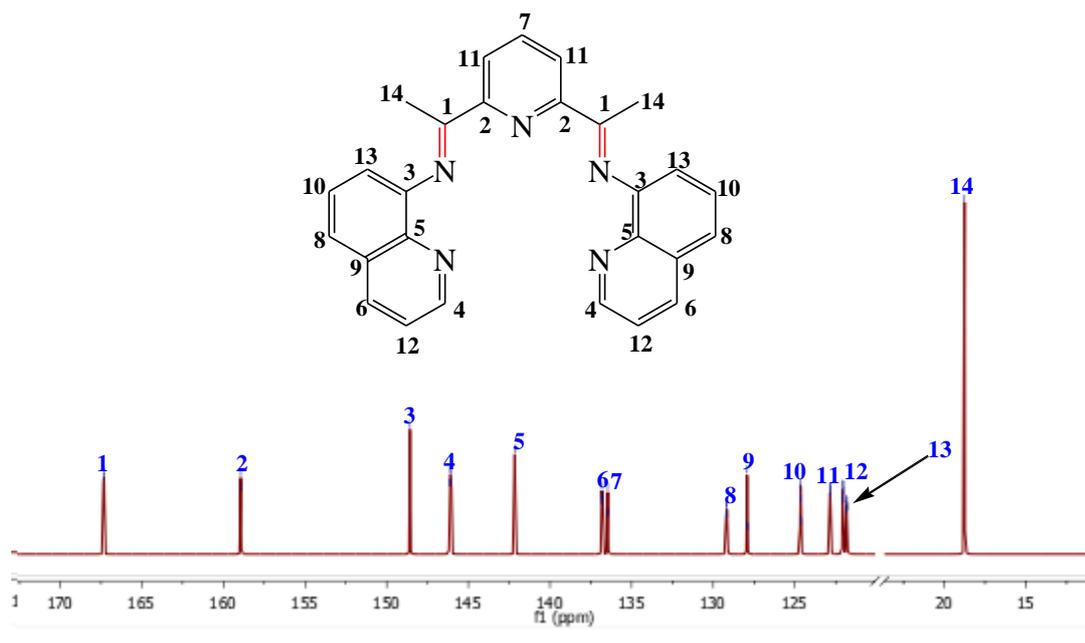
Figure 53 : spectre RMN¹³C du ligand NFF 07

Tableau 11 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 07

Numéros	RMN ¹³ C δ (ppm)	RMN ¹ H δ (ppm) ; m ; J(Hz)	Type de carbone
1	167,33		HC=N
2	158,94		=C-N
3	148,57		=C-N
4	146,10	9,03 ; H ₄ ; d	HC=N
5	142,16		C=C
6	136,82	8,59 ; H ₆ ; d ; J=1,9	HC=CH
7	136,46	8,57 ; H ₇ ; s	HC=CH
8	129,19	7,74 ; H ₈ ; dt ; J=9,2-4,5	HC=CH
9	127,92		C=C
10	124,65	7,3 ; H ₁₀ ; s	HC=CH
11	122,83	7,63 ; H ₁₁ ; t ; J=7,7	HC=CH
12	122,05	7,58 ; H ₁₂ ; m	HC=CH
13	121,83	7,81 ; H ₁₃ ; m	HC=CH
14	18,76	2,48 ; H ₁₄ ; s	CH ₃

II.2.8.Synthèse du ligand NFF 08

La condensation du 3,5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde avec le 1,2-diaminopropane dans l'éthanol en présence du hexafluorophosphate d'ammonium au reflux pendant 2 h donne le ligand **NFF 08** avec un rendement de **59,02 %**. (Schéma 11)

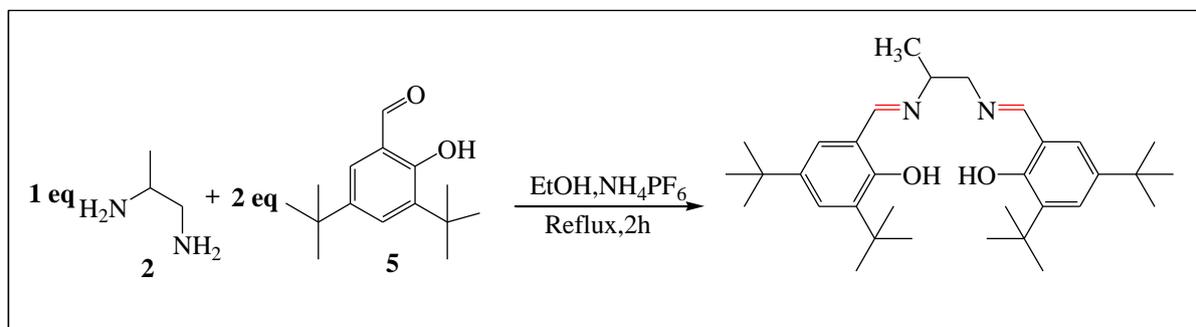


Schéma 11 : synthèse du ligand NFF 08

II.2.8.1.Caractérisation par RMN du proton

Le spectre de proton montre 50 protons raisonnants sur 10 pics. Le singulet à **13,66 ppm** intégrant pour 2 protons correspond aux protons phénoliques. Les protons iminiques sortent sous forme de singulet à **8,38 ppm** et **8,34 ppm**. Le doublet à **3,83 ppm** est attribué aux protons méthyléniques et le pic à **3,7 ppm** correspond au proton du groupement CH non aromatique. Les singulets à **1,43 ppm** et **1,27 ppm** intégrant pour 18 protons chacun correspondent aux protons méthyliques des groupements tertbutyles. Le doublet à **1,4 ppm** est attribué aux protons du groupement méthyle lié au CH non aromatique et enfin les protons aromatiques sortent vers **7,38 ppm** et **7,05 ppm**. Ces protons aromatiques sont identifiés grâce à l'effet inductif (+I) des tertbutyles. Le proton qui est entre les deux groupements tertbutyles sera le plus blindé que l'autre proton. (Figure 54)

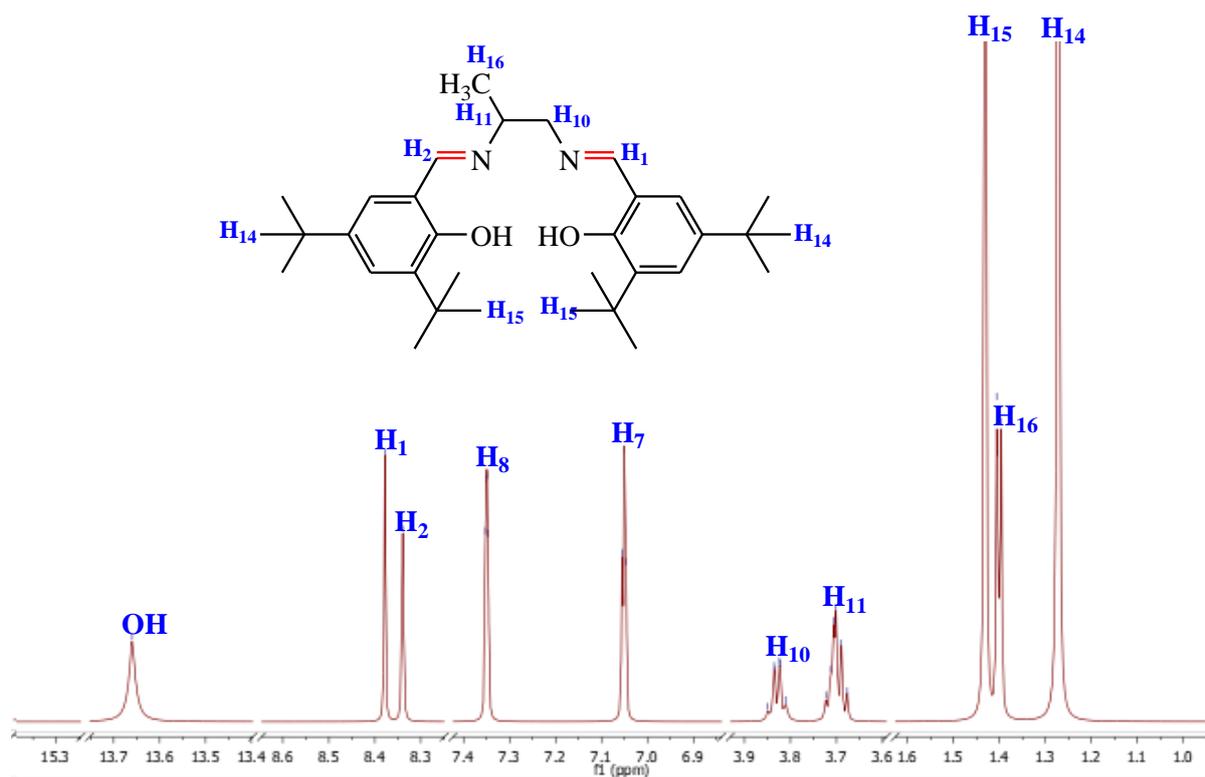


Figure 54 : spectre RMN^1H du ligand NFF 05

II.2.8.2. Caractérisation par spectre carbone

Dans le spectre carbone du ligand NFF 08 nous notons 16 signaux alors que la molécule compte 33 carbones ce qui est justifié par le fait que la plupart des carbones sont magnétiquement équivalents. Les deux signaux les plus déblindés, à **167,33 ppm** et **165,51 ppm** sont attribués aux carbones azométines. La molécule comporte 13 méthyles, le signal le plus blindé à **20,48 ppm** correspond au méthyle lié au CH non aromatique et les signaux à **31,39 ppm** et **29,36 ppm** sont attribués aux méthyles des groupements tertbutyles tout en sachant que chaque signal intègre pour 6 méthyles. Les quaternaires des tertbutyles sortent à **34,94 ppm** et **34,02 ppm**. Les pics à **65,73 ppm** et **64,90 ppm** correspondent respectivement au CH_2 et CH . Le déblindage des carbones quaternaires liés aux groupements hydroxyles permet de les positionner à **157,99 ppm** et à **157,89 ppm**. Les quaternaires aromatiques qui sont reliés aux tertbutyles sortent à **136,33 ppm** (celui qui est en position para du OH) et à **126,86 ppm** (celui qui est en position ortho du OH). Le signal à **117,72 ppm** correspond au quaternaire en position ortho du groupement phénolique et relié au carbone de l'imine, c'est ce qui explique son blindage. (Figure 55)

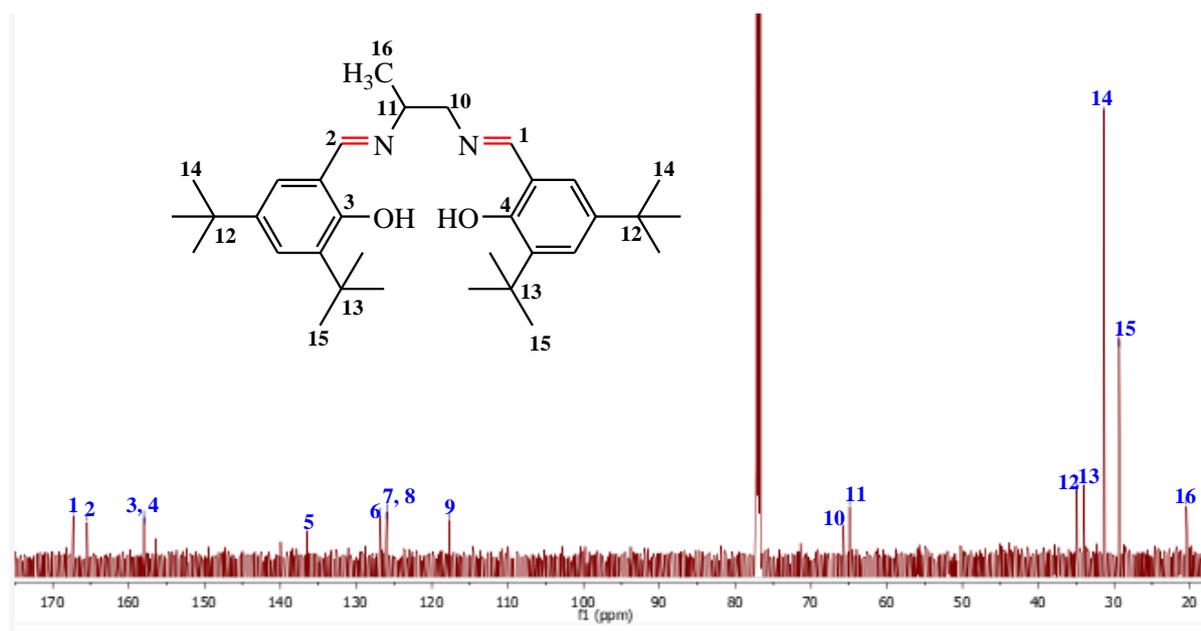


Figure 55 : spectre $RMN^{13}C$ du ligand NFF 08

II.2.8.3. Caractérisation par spectre HSQC

Dans le spectre HSQC du composé NFF 08 on a les corrélations hétéronucléaires en 1J suivantes :

- ✓ H_{10} corrèle avec C_{10}
- ✓ H_{11} corrèle avec C_{11}
- ✓ H_{15} corrèle avec C_{15}
- ✓ H_{16} corrèle avec C_{16}
- ✓ H_{14} corrèle avec C_{14}

Ces corrélations confirment l'attribution des carbones et des protons effectués précédemment.

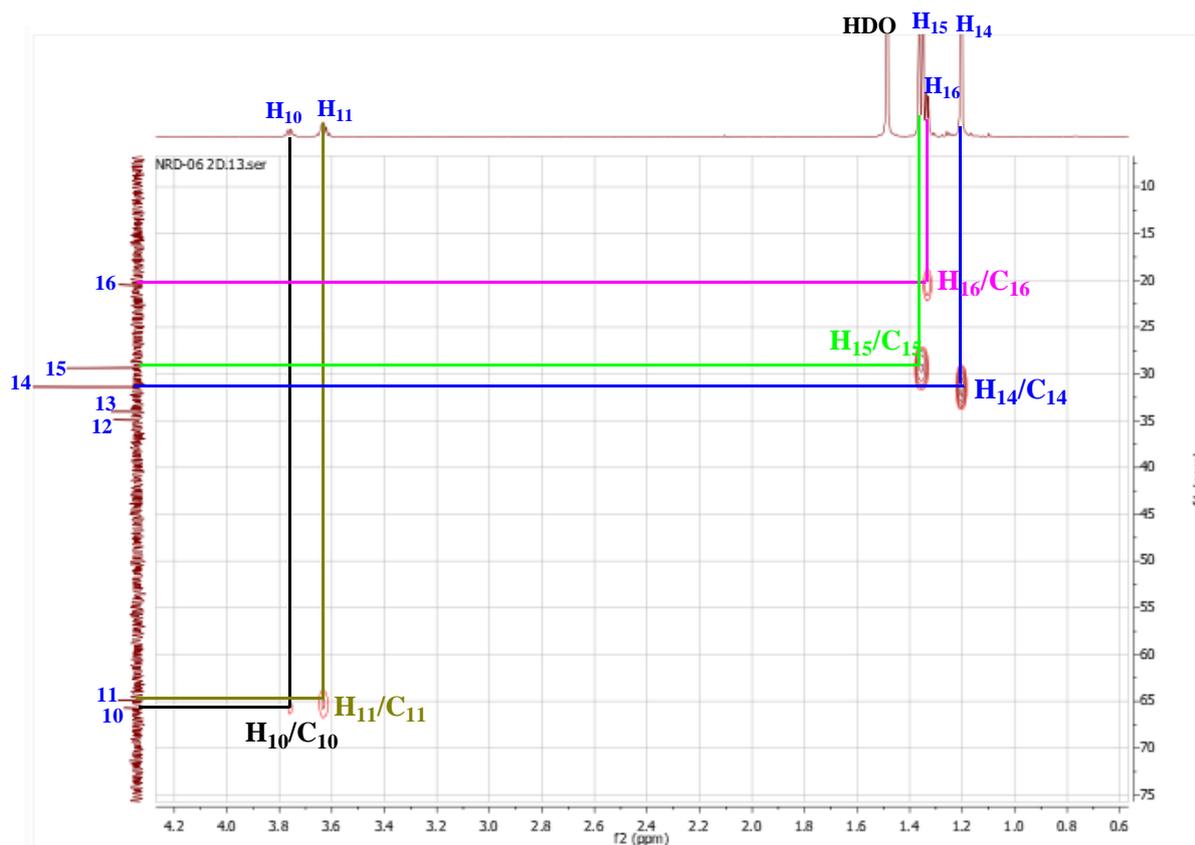


Figure 56 : spectre HSQC du ligand NFF 08

II.2.8.4. Caractérisation par spectre HMBC

Les corrélations entre H_1/C_{10} et H_2/C_{11} confirment la position de ces deux carbones. C_9 corrèle avec H_2 et H_8 ce qui permet de l'identifier. Le carbone C_7 est identifié grâce à sa corrélation avec H_8 . le proton H_7 corrèle avec C_3 et C_4 ce qui vérifie la position de ce dernier. (Figure 57)

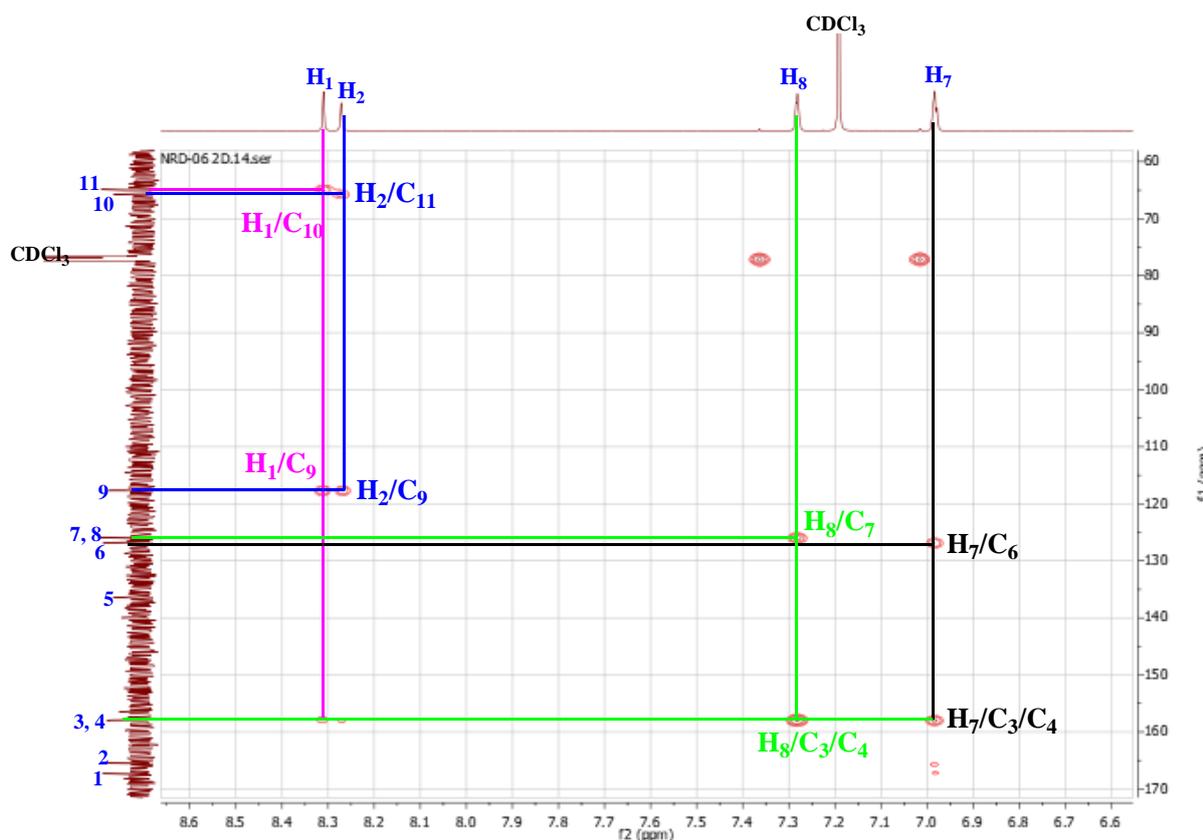


Figure 57 : spectre HMBC du ligand NFF 08

Suite à ces interprétations nous avons la numérotation suivante :

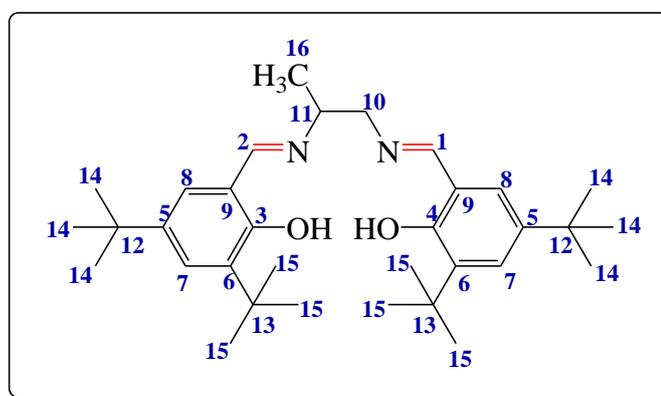


Figure 58 : numérotation complète des carbones du ligand NFF 08

Tableau 12 : tableau récapitulatif de l'analyse des spectres RMN de la molécule NFF 08

Numéros	RMN13C δ (ppm)	RMN1H δ (ppm) ; m ; J(Hz)	Type de carbone
1	167,33	8,38 ; H ₁ ; s	HC=N
2	165,51	8,34 ; H ₂ ; s	HC=N
3	157,99		=C-OH
4	157,89		=C-OH
5	136,33		=C-C
6	126,86		=C-C
7	126,00	7,05 ; H ₇ ; t ; J=2,7 Hz	HC=CH
8	125,96	7,35 ; H ₈ ; dd ; j=2,4-1,5 Hz	HC=CH
9	117,72		C=C
10	65,73	3,83 ; H ₁₀ ; dd ; J=2-1,3 Hz	CH ₂
11	64,90	3,7 ; H ₁₁ ; m	CH
12	34,94		C
13	34,02		C
14	31,39	1,27 ; H ₁₄ ; s	CH ₃
15	29,36	1,43 ; H ₁₆ ; s	CH ₃
16	20,48	1,4 ; H ₁₆ ; d ; J=6,1 Hz	CH ₃
OH		13,66 ; s	

II.2.9.Synthèse du ligand NFF 02 (Méthode 2)

La condensation du 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde avec le 1,2-diaminopropane dans l'éthanol en présence du hexafluorophosphate d'ammonium au reflux pendant 2 h donne l'imine NFF 02 avec un rendement de **56,55 %**. (Schéma 12)

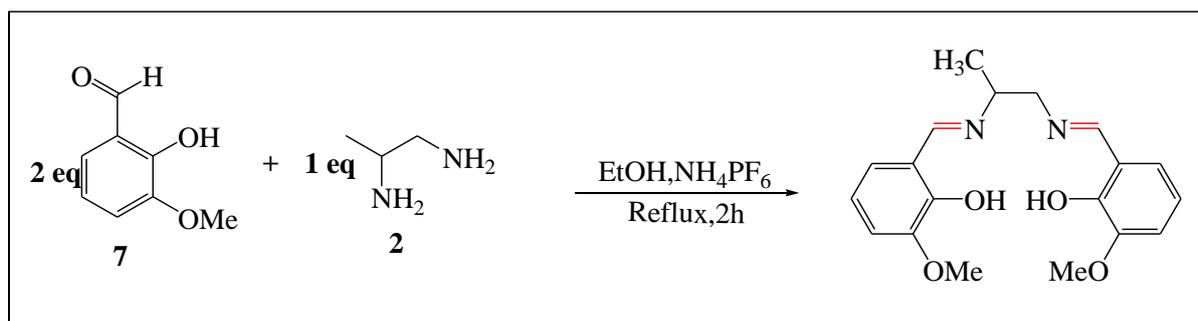


Schéma 12 : synthèse du ligand NFF 02

Chapitre III :
Matériels et Méthodes
Expérimentales



Dans la première partie de ce chapitre nous avons présenté les matériels et méthodes utilisés pour identifier les différentes familles de métabolites secondaires présentes dans la partie feuille de la plante et la seconde partie présente les matériels et méthodes pour la synthèse.

III.1. Matériels et Méthodes pour la partie phytochimie

III.1.1. Matériels utilisés

III.1.1.1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué de la plante du *Nymphaea alba* récolté dans le village de Simbanding Ballante dans la région de Sédhiou. La plante a été séchée à l'abri de la lumière à température ambiante au laboratoire LCPM (Laboratoire de Chimie et Physique des Matériaux) de l'Université Assane SECK de Ziguinchor. Les différentes parties de la plante ont été séparées à savoir les feuilles, les tiges, les racines et les fleurs. Les feuilles ont été lavées et broyées à l'aide d'un broyeur pour enfin obtenir une poudre fine

III.1.1.2. Matériels de laboratoire

Les matériels de laboratoire utilisés durant nos travaux sont constitués de : ballon de 1000 ml, Béchers, Tubes à essai, Balance, Pipettes, Éprouvettes graduées, Bain marie, Spatule, Ballon, Rotavapeur, Entonnoir en plastique, Papier filtre, Erlenmeyer, Ampoule à décanter

III.1.2. Procédure d'extraction

III.1.2.1. Extraction

L'extraction est un procédé qui consiste à soustraire des substances chimiques d'un organe donné. Il existe plusieurs techniques d'extraction telles que les extractions solide-solide, solide-liquide, liquide-liquide et l'entraînement à la vapeur. Dans cette étude, nous avons procédé à l'extraction solide-liquide qui est l'un des procédés d'extraction les plus utilisés en phytochimie.

III.1.2.1.1. Extraction solide-liquide

L'extraction solide-liquide est l'opération fondamentale qui a pour but d'extraire, de séparer, de dissoudre soit par immersion soit par percolation d'un constituant solide ou piégé dans le solide. C'est une opération de transfert ou d'échange de matière entre une phase solide, qui contient la matière à extraire et une phase liquide, le solvant d'extraction. L'extraction peut se faire à chaud (par soxhlet) ou à froid (par macération), nous avons préféré le second procédé.

III.1.2.1.1.1 Macération

C'est une méthode d'extraction connue depuis la guerre de Troie (1250 av. JC). Cette méthode permet d'extraire la molécule d'une plante, même si elle est thermolabile. La macération

consiste à homogénéiser le marc (poudre obtenue après séchage et broyage) avec différents solvants à polarités différentes à température ambiante.

III.1.2.1.1.2.Extraction des feuilles de *Nymphaea alba*

Nous avons effectué la macération avec des solvants de polarité croissante (cyclohexane, acétate d'éthyle, éthanol et eau distillée) selon le protocole suivant : l'échantillon broyé (126 g) a été immergée dans un ballon de 1000 ml avec 500 ml de solvant. Le mélange a été laissé à température ambiante pendant 24h.



Figure 59 : macération de la poudre des feuilles de Nymphaea alba (photo Ndeye Fatim FLL)

Le marc obtenu après filtration a été repris une nouvelle fois par le même solvant, Pour la filtration nous avons utilisé un papier filtre et un entonnoir en plastique selon le dispositif suivant :



Figure 60 : dispositif de filtration (photo Ndeye Fatim FALL)

Après filtration, les deux solutions verdâtres obtenues (filtrats) ont été concentrés avec un évaporateur rotatif pour obtenir un extrait bruit (vert foncé)



Figure 61 : évaporateur rotatif (photo Ndeye Fatim FALL)

Les extraits bruits obtenus ont été récupérés dans des pilules et gardés sous une hotte pour une évaporation complète du solvant d'extraction. La masse de chaque extrait a été pesée à l'aide d'une balance électronique.

Le diagramme ci-dessous décrit le processus d'extraction

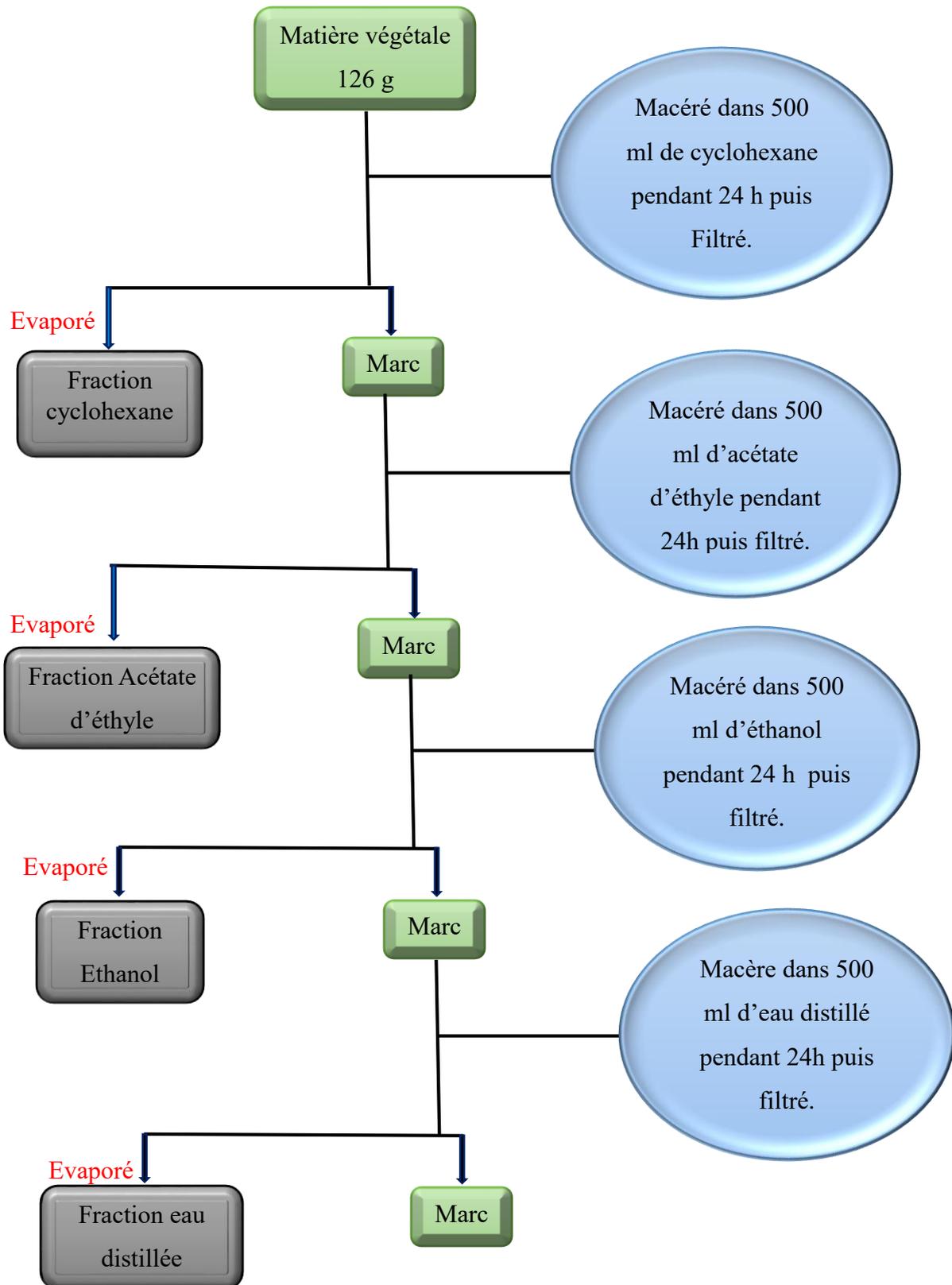


Figure 62 : extraction par des solvants de gradient de polarité croissant de la poudre des feuilles de *Nymphaea alba*

III.1.3. Tests qualitatifs pour le criblage phytochimique préliminaire

Actuellement, les composés phytochimiques sont déterminés par diverses techniques modernes, mais les tests qualitatifs conventionnels sont toujours populaires pour le criblage phytochimique préliminaire des plantes. Ces tests nous permettront ainsi d'avoir des informations préliminaires sur la composition chimique des différents extraits des feuilles du *Nymphaea alba*.

III.1.3.1. Les saponines

Pour mettre en évidence les saponines, nous avons introduit 10 ml de chacun des extraits aqueux dans un tube à essai. Le tube est soumis sous agitation pendant 15 secondes (s) puis laisser au repos pendant 15 mn. L'apparition d'une hauteur de mousse persistante supérieure à 1 cm indique que le test est positif d'où la présence de saponosides (saponines).

III.1.3.2. Les flavonoïdes

Pour mettre en évidence les flavonoïdes, la réaction dite « la cyanidine » a été utilisée. Deux (2) ml de chaque extrait ont été évaporés et le résidu est repris dans 5 ml d'alcool chlorhydrique dilué deux fois. En ajoutant 2 à 3 copeaux de magnésium, il y'a un dégagement de chaleur puis une coloration rose-orangée ou violacée. L'addition de 3 gouttes d'alcool isoamylique a intensifié cette coloration ce qui confirme la présence de flavonoïdes. Une solution alcoolique de quercétine a été utilisée pour servir de témoin.

III.1.3.3. Les alcaloïdes

Pour mettre en évidence les alcaloïdes, les réactifs de DRAGENDORFF (réactif de l'iodo bismuthate) et de BOUCHARDAT (réactif iodo-ioduré) ont été utilisés. En effet, 6 ml de chaque solution ont été évaporés à sec. Le résidu est repris dans 6 ml d'alcool à 60 °C. L'addition de 2 gouttes du réactif de dragendorff à la solution alcoolique provoque un précipité ou une coloration orangée. L'ajout de 2 gouttes du réactif de Bouchardât à la solution alcoolique provoque un précipité de coloration brun-rougeâtre et indique ainsi une réaction positive.

III.1.3.4. Les anthraquinones

Pour mettre en évidence les anthraquinones, nous avons préparé une solution en ajoutant une goutte d'hydroxyde d'ammonium dans de l'alcool isopropylique. 10 mg d'extrait sec ont été dissout dans cette solution. La formation d'une couleur rouge après deux minutes révèle la présence d'anthraquinones.

III.1.3.5. Les tannins

Le principe consiste à ajouter 4 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium NaOH à 10% dans 0,4 ml d'extrait de plante et de le secouer rigoureusement. La formation d'une émulsion indique la présence des tannins hydrolysables.

III.1.3.6. Les coumarines

Pour mettre en évidence les coumarines, nous avons procédé comme suit : dans 5 ml de chaque extrait, nous ajoutons 2 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium NaOH à 10% plus 2 ml de chloroforme. L'apparition d'une couleur jaune indique ainsi une réaction positive.

III.1.3.7. Les terpénoïdes

La présence des terpénoïdes a été mise en évidence par l'ajout de 0,4 mL de chloroforme et 0,6 ml d'acide sulfurique (H_2SO_4) à 1 mL d'extrait. Le test positif est indiqué par l'apparition de deux phases et une couleur marronne à l'interphase.

III.1.3.8. Les stérols et polyterpènes

Pour mettre en évidence les stérols et les poly terpènes, nous avons utilisé le réactif de LIEBERMAN. En effet, 5 ml de chacun des extraits de plante ont été évaporé au bain-marie. Le résidu est dissout à chaud dans 1 ml d'anhydride acétique. Nous avons ajouté 0,5 ml d'acide sulfurique concentré au triturât. L'apparition à l'interphase d'un anneau pourpre et violet, virant au bleu puis au vert, indique une réaction positive. Cet essai a été effectué avec une solution chloroformique témoin de cholestérol ou de sitostérol.

III.1.3.9. Les polyphénols

La présence des composées polyphénoliques a été mise en évidence par l'ajout de quelques gouttes d'une solution de dichromate de potassium dans 2 ml de chaque extrait. L'apparition d'une couleur foncée (sombre) révèle la présence des polyphénols.

III.1.4. Isolement des alcaloïdes

Ce traitement permet d'extraire les alcaloïdes présents dans les extraits de plantes et se déroule en deux étapes :

- ❖ premièrement, nous avons dissolu l'extrait sec de plante dans 10 ml d'acétate d'éthyle et nous ajoutons une solution d'acide chlorhydrique à 10 % jusqu'à avoir un pH acide. Le mélange est versé dans une ampoule à décanter. Nous séparons la phase organique AcOEt contenant les métabolites secondaires excepté les alcaloïdes et la phase aqueuse contenant les alcaloïdes sous la forme ionisée (RNH^+, Cl^-). La phase aqueuse a été lavée trois fois de suite en utilisant 10 ml d'acétate d'éthyle pour chaque lavage. ces lavages

ont pour but d'extraire tous les composés différents des alcaloïdes qui sont présents dans la phase aqueuse. la partie acétate d'éthyle a été évaporée et récupéré.

- ❖ Deuxièmement, une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % a été ajoutée dans la phase aqueuse obtenue précédemment jusqu'à l'obtention d'un basique. Nous ajoutons ensuite 10 ml d'acétate d'éthyle dans le mélange et le tout est versé dans une ampoule à décanter. Nous séparons la phase aqueuse et la phase organique AcOEt. Il est important de préciser que dans cette partie les alcaloïdes se trouvent dans la phase organique AcOEt et non pas dans la phase aqueuse comme dans la première étape. La phase aqueuse est lavée trois fois de suite avec 10 ml d'acétate d'éthyle pour chaque lavage afin d'extraire toutes les alcaloïdes qu'elle contient. Enfin la phase AcOEt a été évaporée à l'aide d'un évaporateur rotatif, déposé dans une hotte jusqu'à l'évaporation complète du solvant et nous récupérons les alcaloïdes RNH.

Ce même protocole a été appliqué aux extraits AcOEt, éthanol et eau distillée. Pour être sûr que les composés isolés sont des alcaloïdes, le test avec le dragendorff a été effectué sur eux.

III.1.5. Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)

La chromatographie liquide à haute performance est une technique de séparation utilisée pour purifier, identifier et quantifier un ou plusieurs composés d'un échantillon liquide. La grande précision de la CLHP permet le dosage de composés même à l'état de traces.

Après l'isolement des alcaloïdes, les composés du résidu de l'extrait éthanol (NB-EtOH-FF) ont été séparés par l'HPLC selon le protocole suivant :

- Préparer un échantillon dans un solvant HPLC (DMSO ou MeOH). $C \approx 0,1$ à 1 mg/ml ou $0,1-1$ mM
- Attendre 15 minutes que la colonne s'équilibre, puis effectuer une mesure du bruit. Pour cela appuyer sur **TEST RUN** et laisser le temps à l'imprimante d'analyser le signal. Une fois ceci fait, le système est prêt
- Placer l'injecteur sur la position **LOAD**
- Insérer l'aiguille de la seringue et injecter le produit (20 à 50 μ L) dans la boucle d'injection. Laisser l'aiguille dans l'injecteur
- Tourner l'injecteur sur la position **INJECT**. Le gradient et l'imprimante démarrent automatiquement. A ce moment seulement, retirer l'aiguille de l'injecteur

- Deux Bip de 5 s signalent la fin de l'analyse ; sur l'imprimante appuyer sur **START / STOP** pour arrêter le tracé ; après quelques seconde l'imprimante imprime le rapport d'intégration

III.2. Matériels et Méthodes pour la partie synthèse

III.2.1. Techniques de Caractérisation

Pour mieux comprendre les processus chimiques mis en jeu lors de la préparation des ligands bases de Schiff et des complexes, une connaissance des caractéristiques de ces derniers est nécessaire afin de suivre leurs évolutions lors de leur synthèse, ceci implique des techniques comme : spectrophotométrie infrarouge IR, résonance magnétique nucléaire RMN, spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible et la chromatographie sur couche mince (CCM).

III.2.1.1. La chromatographie

La chromatographie du grec khroma qui signifie couleur, est une méthode d'analyse physicochimique qui permet de séparer les constituants d'un mélange (les solutés) par entraînement au moyen d'une phase mobile (liquide ou gaz) le long d'une phase stationnaire (solide ou liquide fixé) grâce à la répartition sélective des solutés entre ces deux phases.

Le principe de toute chromatographie est basé sur la différence d'affinité d'un composé entre une phase mobile (gaz ou liquide) et une phase stationnaire (silice, alumine, résine échangeuse d'ions, liquide...).

Sous l'influence de deux effets antagonistes :

- **Effet d'entraînement exercé par la phase mobile**
- **Effet de rétention exercée par la phase stationnaire**, les constituants du mélange se déplacent à des vitesses différentes et sont alors séparés.

III.2.1.1.1. Chromatographie sur couche mince CCM

La chromatographie sur couche mince est une méthode d'analyse extrêmement utile. On l'utilise en générale pour suivre l'avancement des réactions et contrôler la pureté des produits. Elle est basée sur le phénomène d'adsorption où la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants (éluant) et une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre ou plastique en gel de silice ou une feuille semi-rigide d'aluminium. L'éluant doit être choisie de telle sorte que réactifs et produits aient des R_f différents, afin de pouvoir les distinguer sur la plaque.

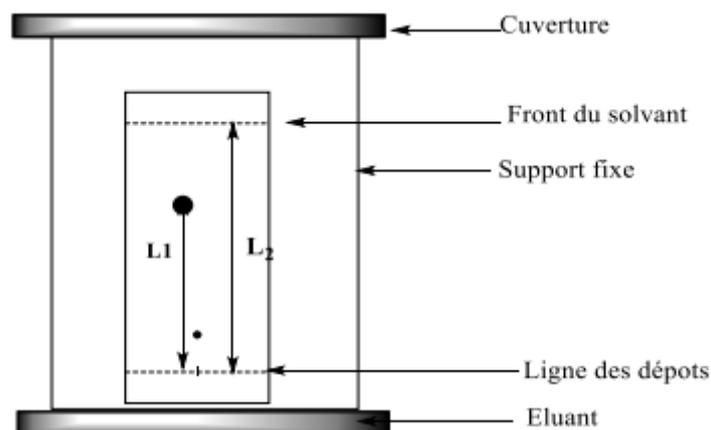


Figure 63 : dispositif de la chromatographie sur couche mince

III.2.1.1.2. La chromatographie sur colonne

La chromatographie d'adsorption est une technique de séparation de composés basée sur la différence d'affinité existant entre ces composés, la phase mobile, qui entraîne les composés, et la phase stationnaire. En effet, selon la plus ou la moins grande affinité entre les solutés et la phase stationnaire, les constituants du mélange migrent à des vitesses différentes et sont ainsi séparés. Il est important de noter que le résultat de la séparation de notre mélange de composés en CCM, est déterminant quant au choix de l'éluant à utiliser pour la séparation et la purification à grande échelle par chromatographie liquide sur colonne.

III.2.1.2. La spectroscopie

La caractérisation des produits réactionnels est basée essentiellement sur les méthodes spectroscopiques. En effet, lorsqu'une molécule est soumise à une radiation électromagnétique elle absorbe une certaine quantité d'énergie ce qui entraîne des modifications atomiques ou moléculaires [107]. On obtient plusieurs types d'excitation suivant le rayonnement de la radiation. Les méthodes utilisées dans ce travail sont :

- ❖ Spectrométrie de masse (excitation électronique)
- ❖ Spectroscopie Ultraviolet-visible (UV-vis) (excitation électronique).
- ❖ Spectroscopie Infrarouge (IR) (déformation des liaisons).
- ❖ Résonance Magnétique Nucléaire du proton (H^1 RMN) (excitation spins électronique).

III.2.1.2.1. Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse (SM) est une technique analytique qui joue un rôle important dans l'analyse des composées grâce à sa sensibilité et de son importante capacité de détection. Elle donne des informations telles que le poids moléculaire du composé ainsi que des informations sur la fragmentation de ces derniers.

Les molécules d'intérêt sont introduites dans la source d'ionisation du spectromètre de masse, où ils sont alors ionisés pour acquérir des charges positives ou négatives. Les ions se déplacent ensuite à travers l'analyseur de masse, puis entre en contact avec le détecteur qui est relié à un système informatique. L'ordinateur affiche graphiquement les signaux en tant que spectre de masse montrant l'abondance relative des signaux en fonction de leur rapport masse / charge (m/z) [108].

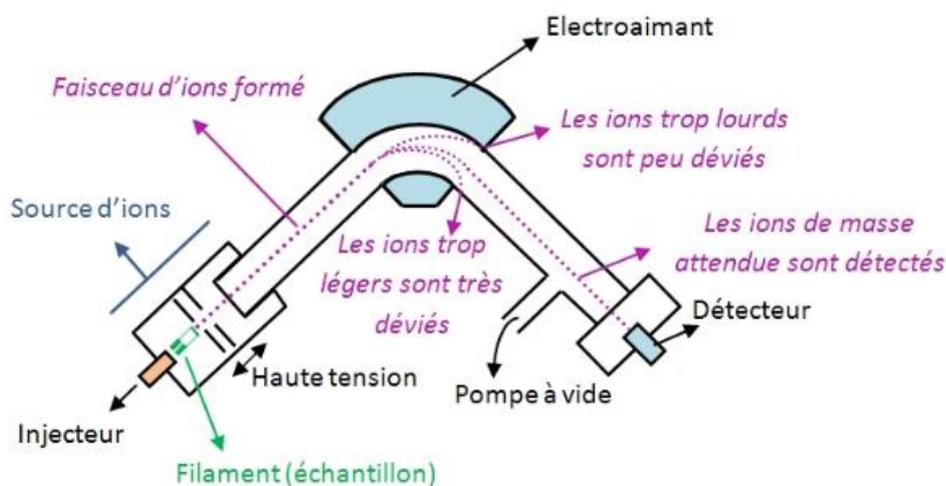


Figure 64 : Appareillage de la spectrométrie de masse

III.2.1.2.2. Spectroscopie Ultraviolet-visible

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée. Elle permet d'accéder qualitativement à des renseignements quant à la nature des liaisons présentes au sein de l'échantillon mais également de déterminer quantitativement la concentration d'espèces absorbant dans ce domaine spectral. Son principe est basé sur l'interaction électromagnétique qui est l'une des interactions concernées par ce modèle unifié. Elle rend compte de l'interaction entre une onde électromagnétique et une particule chargée [109].

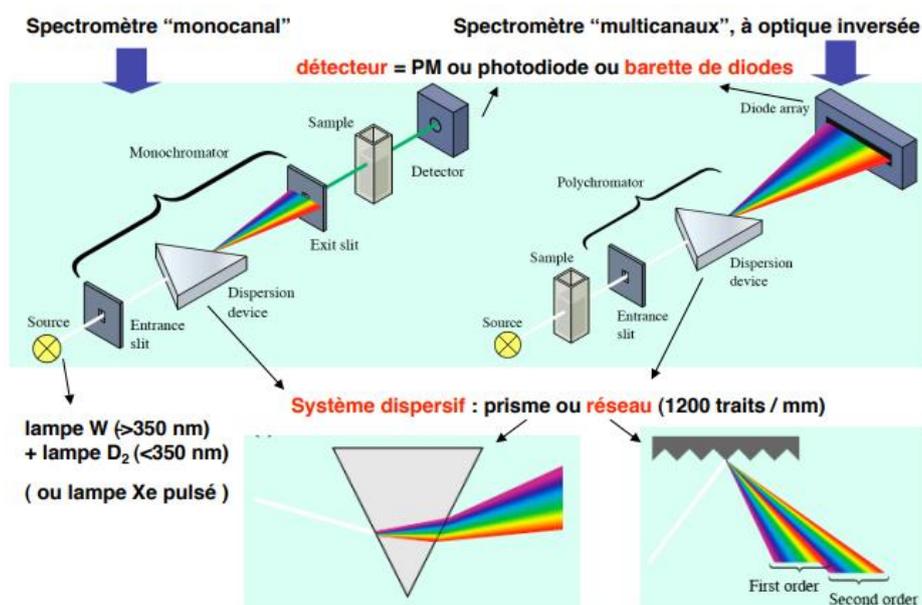


Figure 65 : Appareillage de la spectroscopie Uv-visible

III.2.1.2.3. Spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge est une méthode d'analyse quantitative qui permet de déterminer la présence ou l'absence des groupes fonctionnels dans une molécule organique par la bande de vibration ou de rotation des liaisons. Sous l'effet d'un rayonnement électronique infrarouge, les liaisons moléculaires absorbent une partie de cette énergie et vibrent selon les mouvements de différents types (vibrations d'élongation ou de déformation) [110]. Le domaine infrarouge, dans lequel se trouvent les énergies de vibration des liaisons moléculaires, est divisé en trois zones :

- ✓ **Infrarouge Proche** : $\lambda = 0,8$ à $2,5$ mm (ou $\nu = 4000$ à 12500 cm⁻¹).
- ✓ **Infrarouge Moyen** : $\lambda = 2,5$ à 25 mm (ou $\nu = 400$ à 4000 cm⁻¹).
- ✓ **Infrarouge Lointain** : $\lambda = 25$ à 1000 mm (ou $\nu = 10$ à 400 cm⁻¹).

III.2.1.3. Résonance Magnétique Nucléaire

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est la méthode la plus efficace pour élucider la structure d'un composé. Elle est à la fois une analyse structurale et quantitative. Il existe aujourd'hui une grande variété d'expériences RMN qui permettent de déterminer ou de corrélérer une quantité de paramètres structuraux ou dynamiques, aussi bien en phase liquide qu'en phase solide. La méthode repose sur le magnétisme nucléaire, les noyaux de certains atomes ¹H, ¹³C, ... possèdent un moment magnétique nucléaire, c'est à dire qu'ils se comportent comme des aimants microscopiques caractérisés par une grandeur quantique : le spin [111]. L'absorption de l'énergie par le proton se traduit par un signal de résonance. Le déplacement chimique

exprimé en **ppm** détermine l'environnement du proton. Chaque zone de déplacement chimique correspond à un type de proton bien précis

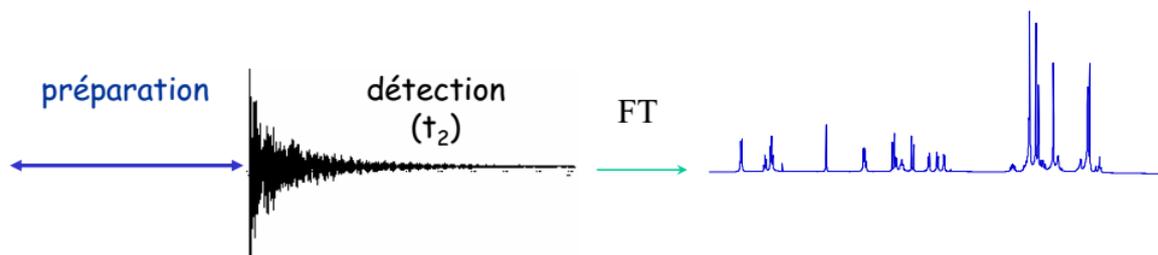
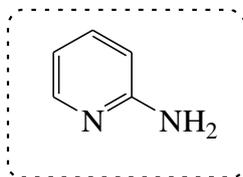


Figure 66 : principe de superposition de la RMN

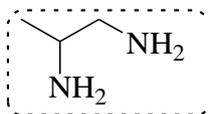
III.2.2. Matériels utilisés

III.2.2.1. Réactifs utilisés



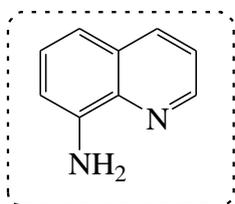
1

- Nom IUPAC: 2-aminopyridine
- Formule brute: $C_5H_6N_2$
- Masse molaire: 94,11 g/mol
- Point de fusion: 54-58°C
- Point d'ébullition: 204-210°C
- Fournisseur: Sigma-Aldrich



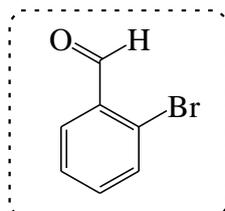
2

- Nom IUPAC: 1,2-diaminopropane
- Formule brute: $C_3H_{10}N_2$
- Masse molaire: 74,123 g/mol
- Point de fusion: 37°C
- Point d'ébullition: 119-120°C
- Densité: 0,869
- Fournisseur: thermo scientific



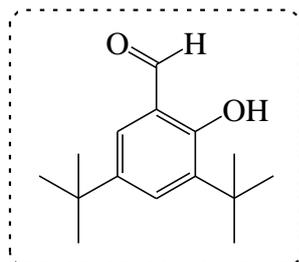
3

- Nom IUPAC: 8-aminoquinoline
- Formule brute: $C_9H_8N_2$
- Masse molaire: 144,18 g/mol
- Point de fusion: 60-65°C
- Point d'ébullition: 174°C
- Fournisseur: Tokyo Chemical Industry



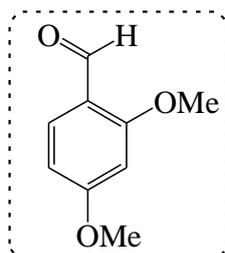
4

- Nom IUPAC:2-bromobenzaldehyde
- Formule brute: C_7H_5BrO
- Masse molaire:185,02 g/mol
- Point de fusion:16 °C
- Point d'ébullition:230°C
- Densité:1,585
- Fournisseur:Tokyo Chemical Industry



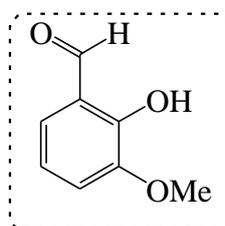
5

- Nom IUPAC:3,5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde
- Formule brute: $C_{15}H_{22}O_2$
- Masse molaire:234,33 g/mol
- Point de fusion:59 - 61°C
- Fournisseur:Sigma-Aldrich



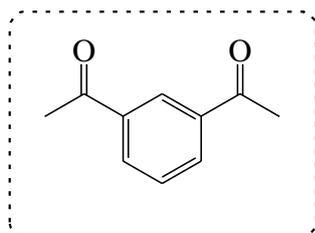
6

- Nom IUPAC:2,4-dimethoxybenzaldehyde
- Formule brute: $C_9H_{10}O_3$
- Masse molaire:166,17 g/mol
- Point de fusion:67 -69°C
- Point d'ébullition:165°C
- Fournisseur:thermo scientific



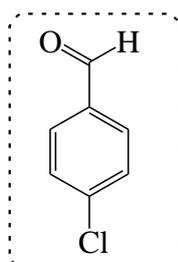
7

- Nom IUPAC:2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde
- Formule brute: $C_8H_8O_3$
- Masse molaire:152,15 g/mol
- Point de fusion:40 - 42°C
- Point d'ébullition:265 -266°C
- Fournisseur:Sigma-Aldrich



8

- Nom IUPAC:2,6-diacetylpyridine
- Formule brute:C₉H₉NO₂
- Masse molaire:163,18 g/mol
- Point de fusion:81°C
- Point d'ébullition:126°C
- Fournisseur:Tokyo Chemical Industry



9

- Nom IUPAC:4-chlorobenzaldehyde
- Formule brute:C₇H₅ClO
- Masse molaire:140,57 g/mol
- Point de fusion:48 °C
- Point d'ébullition:214°C
- Fournisseur:Tockyo Chemical Industry

III.2.2.2.Solvants utilisés

Dans le tableau ci-dessous, sont consignés l'ensemble des solvants utilisé en phytochimie qu'en synthèse.

Tableau 13 : tableau des solvants

Solvants	FB	M (g/mol)	Densité	Fournisseurs
Ethanol	C ₂ H ₆ O	46,07	0,78	ChemLab
Méthanol	CH ₄ O	32,04	0,79	Oxford
Acétate d'éthyle	C ₄ H ₈ O ₂	88,11	0,902	Oxford
Chloroforme	CHCl ₃	119,38	1,492	Oxford
Cyclohexane	C ₆ H ₁₂	84,16	0,779	Oxford
Acétonitrile	C ₂ H ₃ N	41,05	0,78	Oxford
Toluène	C ₇ H ₈	92,14	0,87	ChemLab

III.2.2.3.Matériels de laboratoire

- ✓ Ballons réactionnels (simple, bicole, tricol) ;
- ✓ Ballon de baudruche ;
- ✓ Balance électrique ;
- ✓ Becher ;
- ✓ spatule ;

- ✓ Plaque chauffante ou bain de sable ;
- ✓ Barreau aimanté ;
- ✓ Pipette pasteur ;
- ✓ Eprouvette graduée ;
- ✓ Etuve
- ✓ Appareil UV ;
- ✓ Entonnoir en verre ;
- ✓ Papier filtre ;
- ✓ Plaque CCM ;
- ✓ Hotte Réfrigérant ;
- ✓ Erlenmeyer ;
- ✓ Pince ;
- ✓ Verre de monte ;
- ✓ Capillaires ;
- ✓ Seringues ;
- ✓ Poire ;
- ✓ Evaporateur rotatif
- ✓ Papier aluminium

III.2.3. Modes opératoires

Toutes les réactions ont été lancées en milieux anhydres (matériels séchés à l'étuve + solvants anhydres + sous atmosphère d'azote), soit à température ambiante soit au reflux. Le suivi des réactions et le contrôle de la pureté des produits ont été effectués par chromatographie en phase liquide sur couche mince (CCM). Ces analyses chromatographiques ont été réalisées sur des plaques de gel de silice Merck Kieselgel 60 F254 de 0,25 mm d'épaisseur. La révélation a été réalisée sous lampe ultra-violet de longueur d'onde 254 nm puis par le Dragendorff ou le diiode.

Les spectres (RMN¹H, RMN¹³C, COSY, HSQC et HMBC) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker BioSpin GmbH 600_Ascend_NEO, fonctionnant à 600 MHz pour ¹H et 151 MHz pour ¹³C. Le CDCL₃ a été utilisé comme solvant pour ces caractérisations. Par ailleurs la caractérisation du ligand NFF 7 a été faite en utilisant le DMSO. Les constantes de couplage ont été exprimées en Hz. Les spectres de masse à haute résolution en mode d'ionisation ESI positif ont été enregistrés en utilisant comme instrument : Xevo G2-XS QTof WATERS.

III.2.3.1. Synthèse du ligand NFF 01 *N*-((*E*)-(2-bromophenyl) methylidene) pyridin-2-amine

Dans un ballon tricol de 100 ml nous solubilisons 0,806 g ($8,86 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) de 2-aminopyridine dans 10 ml d'éthanol et nous ajoutons 1 ml ($8,86 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) de 2-bromobenzaldehyde. Le mélange est mis au reflux sous agitation magnétique. Au bout de 30 mn la formation d'un précipité est constatée. Après 3h de réaction la vérification par plaque CCM indique la fin de la réaction et le précipité de couleur blanche obtenu est filtré et lavé avec de l'éthanol et on récupère une masse $m=1,582$ g soit un rendement de **70,78%**.

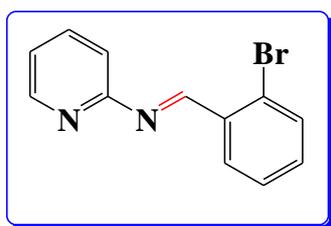


Figure 67 : structure du ligand NFF 01 $C_{12}H_9BrN_2$ $M=261,12$ g

RMN¹H (600 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 9,50 (s, 1H) ; 8,53 (ddd, $J = 4,9 ; 1,9 ; 0,8$ Hz, 1H) ; 8,31 (dd, $J = 7,8 ; 1,8$ Hz, 1H) ; 8,07 ; (m, 1H) ; 7,77 (m, 1H) ; 7,64 (dd, $J = 8,0 ; 1,2$ Hz, 1H) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,21 (ddd, $J = 7,4 ; 4,8 ; 1,1$ Hz, 1H).

RMN¹³C (151 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 162,42 (1C) ; 161,32 (1C) ; 149,42 (1C) ; 138,51 (1C) ; 134,80 (1C) ; 133,70 (1C) ; 133,27 (1C) ; 129,68 (1C) ; 128,03 (1C) ; 127,40 (1C) ; 122,52 (1C) ; 120,07 (1C).

III.2.3.2. Synthèse du ligand NFF 02 2-(((1-(((*E*)-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl) methylidene) amino)propan-2-yl) imino) methyl)-6-methoxyphenol (Méthode 1)

Dans un ballon de 100 ml on introduit 1 g ($6,57 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) de 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde et nous le solubilisons avec 5 ml d'éthanol. Après dissolution totale, nous ajoutons 0,107 g ($6,57 \cdot 10^{-4}$ mol, 0,1 eq) d'hexafluorophosphate d'ammonium, 0,6 ml ($7,23 \cdot 10^{-3}$ mol, 1,1 eq) de 1,2-diaminopropane et nous complétons avec 5 ml d'éthanol. La réaction est maintenue au reflux. Après 2 h d'agitation, la solution est évaporée sous pression réduite puis mis au frigo pendant 24h .une poudre de couleur jaune paille lavée avec l'éther diéthylique est récupérée et nous obtenons un rendement égal à **40,72 %** soit une masse de **0,557 g**

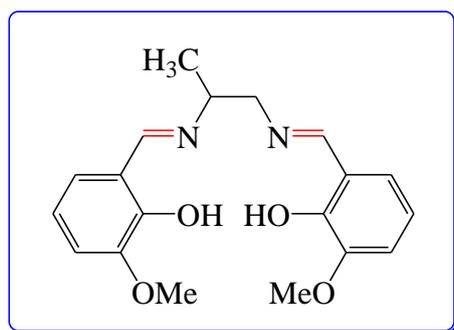


Figure 68 : structure du ligand NFF 02 $C_{19}H_{22}N_2O_4$ $M=342,39$ g/mol

RMN¹H (600 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 13,73 (s, 1H) ; 13,68 (s, 1H) ; 8,32 (s, 1H) ; 8,28 (s, 1H) ; 6,89 (dt, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 2H) ; 6,83 (dt, $J = 7,8-1,4$ Hz, 2H) ; 6,77 (td, $J = 7,9-1,1$ Hz, 2H) ; 3,88 (s, 6H) ; 3,74 (m, 1H) ; 3,67 (ddd, $J = 12,1-7,8-1$ Hz, 2H) ; 1,41 (s, 3H).

RMN¹³C (151 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 166,94 (1C) ; 164,85 (1C) ; 151,90 (1C) ; 151,80 (1C) ; 148,63 (1C) ; 148,52 (1C) ; 123,50 (1C) ; 123,47 (1C) ; 118,70 (2C) ; 118,37 (1C) ; 118,33 (1C) ; 114,37 (1C) ; 114,28 (1C) ; 65,92 (1C) ; 65,12 (1C) ; 56,41 (1C) ; 56,36 (1C) ; 20,75 (1C).

III.2.3.3. Synthèse du ligand NFF 03 *N*¹,*N*²-bis ((*E*)-(4-chlorophenyl) methylidene)propane-1,2-diamine

A une solution de 4-chlorobenzaldehyde (1g, $7,1 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) dans 5 ml d'éthanol contenu dans un bicolle de 100 ml ont été ajoutés 0,116 g ($7,1 \cdot 10^{-3}$ mol, 0,1 eq) d'hexafluorophosphate d'ammonium et 0,66 ml ($7,82 \cdot 10^{-3}$ mol, 1,1 eq) de 1,2-diaminopropane puis complétée avec 5 ml d'éthanol. Ce mélange est maintenu au reflux sous agitation magnétique pendant 6 h. la solution est évaporée sous pression réduite puis mise au frigo pendant 48h. Nous obtenons un précipité de couleur champagne qui est ensuite lavé avec du diéthyl éther (**0,723 g soit 32,29 %**)

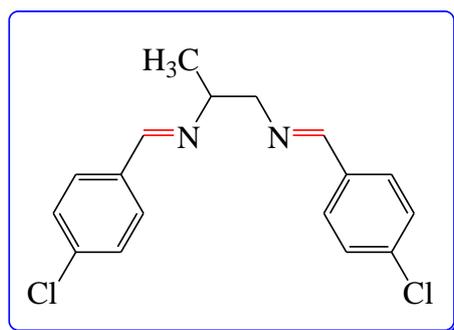


Figure 69 : structure du ligand NFF 03 $C_{17}H_{16}Cl_2N_2$ $M=319,23$ g/mol

RMN¹H (600 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 8,21 (s, 1H) ; 8,17 (s, 1H) ; 7,60 (dd, $J = 12,3 - 8,5$ Hz, 4H) ; 7,34 (d, $J=1,9$ Hz, 4H) ; 3,87 (ddd, $J = 11,2- 4,8-1,5$ Hz, H_{5a}), 3,75 (ddd, $J=11,2- 7,5-1,1$ Hz, H_{5b}) ; 3,69 (m, 1H) ; 1,35 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

RMN¹³C (151 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 161,52 (1C); 159,63 (1C); 136,89 (1C); 136,79 (1C); 135,01(1C) ; 134,92(1C) ; 129,61(2C) ; 129,55 (2C); 129,19 (2C); 129,14(2C) ; 67,96 (1C) ; 66,67 (1C); 20,82 (1C).

III.2.3.4.Synthèse du ligand NFF 04 :2,4-di-*tert*-butyl-6-((quinolin-8-ylimino) methyl) phenol

Dans un ballon de 100 ml nous solubilisons 1 g ($4,26 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) de 2-hydroxy-3,5-terbutylbenzaldehyde et 0,615 g ($4,26 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) de 8-aminoquinoléine dans 10 ml d'éthanol. Trois gouttes d'acide acétique glaciale ont été ajoutées dans le mélange. La réaction est maintenue sous agitation à température ambiante. Après 3h le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'éther diéthylique et nous récupérons une masse de **1,033 g** de produit soit un rendement de **67,26 %**.

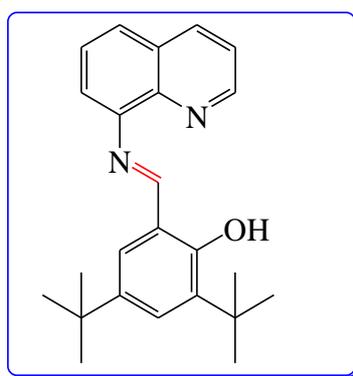


Figure 70 : structure du ligand NFF 04 $C_{24}H_{28}N_2O$ $M=360,49$ g/mol

RMN¹H (600 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 14,03 (d, s, 1H) ; 8,99 (dd, $J = 4,1-1,8$ Hz, 1H) ; 8,91 (s, 1H) ; 8,19 (dd, $J = 8,3-1,8$ Hz, 1H) ; 7,71 (dd, $J = 8,2-1,4$ Hz, 1H) ; 7,57 (dd, $J = 8,2- 7,3$ Hz, 1H) ; 7,47 (m, 3H) ; 7,26 (s, 1H) ; 1,50 (s, 9H) ; 1,34 (s, 9H).

RMN¹³C (151 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 166,90 (1C) ; 159,31 (1C) ; 150,73 (1C) ; 146,58 (1C) ; 142,65 (1C) ; 140,62 (1C) ; 137,41 (1C) ; 136,38 (1C) ; 129,55(1C) ; 128,50 (1C) ; 127,32 (1C) ; 126,97(1C) ; 126,05 (1C) ; 121,94 (1C) ; 119,82 (1C) ; 118,96 (1C) ; 35,50 (1C) ; 34,54 ; (1C) 31,85(3C,3CH₃) ; 29,86(1C,3CH₃).

III.2.3.5. Synthèse du ligand NFF 05 : *N*-((*E*)-(2-bromophenyl) methylidene) quinolin-8-amine

Dans un ballon tricol de 50 ml nous introduisons 741 mg ($5,139 \cdot 10^{-3}$ mol, 1,2 eq) de 8-aminoquinoline et 0,5 ml ($4,283 \cdot 10^{-3}$ mo, 1 eq).le tout est solubilisé dans 10 ml d'éthanol et nous ajoutons deux gouttes d'acide sulfurique. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante. Après 6h d'agitation le précipite obtenue est filtré et lavé avec de l'éthanol et on obtient une mase égal à **0,65 g** soit un rendement de **48,79 %**.

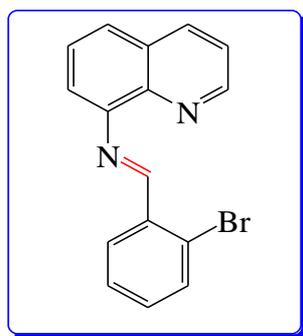


Figure 71 : structure du ligand NFF 05 C₁₆H₁₁BrN₂ M=311,18 g/mol

R¹H (600 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 8,99 (d, *J*=1,8 Hz,1H) ; 8,77 (s, 1H) ; 8,47 (dd, *J* = 7,7- 1,8 Hz, 1H) ; 8,19 (dd, *J* = 8,3-1,8 Hz, 1H) ; 8,07 (dd, *J* = 8,3-1,8 Hz, 1H) ; 7,71 (dd, *J* = 8,2-1,4 Hz, 1H) ; 7,64 (dd, *J* = 8,0-1,2 Hz, 1H) ; 7,57 (dd, *J* = 8,2-7,3 Hz, 1H) ; 7,48 -7,41 (m, 1H) ; 7,40 -7,31 (m, 2H).

RMN¹³C (151 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 161,89 (1C) ; 150,70 (1C) ; 147,81 (1C) ; 136,44 (1C) ; 133,48 (1C) ; 132,99 (1C) ; 130,26(1C) ; 128,09 (1C) ; 127,73 (1C) ; 127,17 (1C) ; 125,93(1C) ; 121,93(1C) ; 121,71(1C) ; 118,71 (1C) ; 116,42 (1C) ; 110,40 (1C).

III.2.3.6.Synthèse du ligand NFF 06 *N*-((*E*)-(2,4-dimethoxyphenyl) methylidene) quinolin-8-amine

0,5 g de 2,4-dihydroxybenzaldehyde ($3 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) et 0,433 g de 8-aminoquinoline ($3 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) ont été solubilisés dans 10 ml d'éthanol dans un ballon de 100 ml .deux gouttes d'acide sulfurique ont été ajoutés à la solution et le mélange est maintenu sous agitation

magnétique à température ambiante. Après 6h de réaction le poudre obtenu est filtre et lavé avec de l'éthanol .la masse récupérée est égale à **0,776 g** soit un rendement de **88,48 %**.

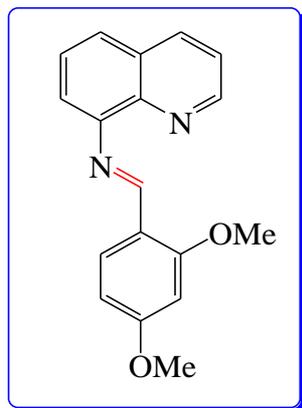


Figure 72 : structure du ligand NFF 06 $C_{18}H_{16}N_2O_2$ $M=292,33$ g/mol

RMN¹H (600 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 8,98 (dd, $J = 4,2- 1,8$ Hz, 1H) ; 8,92 (s, 1H) ; 8,76 (dd, $J = 4,2- 1,7$ Hz, 1H) ; 8,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) ; 8,16 (dd, $J = 8,3- 1,8$ Hz, 1H) ; 8,07 (dd, $J = 8,3- 1,7$ Hz, 1H) ; 7,63 (dd, $J = 8,2-1,4$ Hz, 1H) ; 7,52 (dd, $J = 8,2- 7,3$ Hz, 1H) ; 6,61 (ddd, $J = 8,7- 2,4- 0,7$ Hz, 1H) ; 6,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H) ; 3,88 (s , 3H) ; 3,86 (s,3H).

RMN¹³C (151 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 164,26 (1C) ; 161,47 (1C) ; 158,09 (1C) ; 152,00 (1C) ; 150,39 (1C) ; 147,80 (1C) ; 136,35 (1C) ; 127,72 (1C) ; 124,84 (1C) ; 121,71 (1C) ; 121,66 (1C) ; 118,52 (1C) ; 116,41 (1C) ; 110,39 (1C) ; 105,82 (1C) ; 98,32 (1C) ; 55,91 (1C,OCH₃) ; 55,88 (1C,OCH₃) .

III.2.3.7. Synthèse du ligand NFF 07 *N-((1E)-1-(6-(quinolin-8-ylethanimidoyl) pyridin-2-yl) ethylidene) quinolin-8-amine*

Dans un ballon de 100 ml nous introduisons 0,5 g de 8-aminoquinoléine ($1,734 \cdot 10^{-3}$ mol, 2 eq) ; 0,141 g de 2,6-diacéthylpyridine ($0,867 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) et nous solubilisons avec 10 ml de chloroforme. Trois gouttes d'acide sulfurique ont été ajoutées dans le mélange. Le mélange est maintenu à température ambiante sous agitation magnétique. Après 30 mn d'agitation, un précipité commence à se former. La réaction a duré 5 h et la poudre de couleur orange obtenue est filtrée et lavée avec du chloroforme et on récupère une masse égale à **0,292 g**. la poudre a été recristallisée dans du méthanol et nous obtenons une masse égale à **0,284 g** soit un rendement de **78,9 %**.

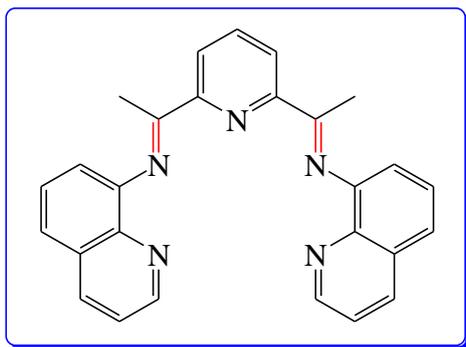


Figure 73 : structure du ligand NFF 07 $C_{27}H_{21}N_5$ $M=415,49$ g/mol

RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 9,03(d, 1H) ; 8,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H) ; 8,57 (s, 1H) ; 7,81 (m, 1H) ; 7,74 (dt, $J = 9,2-4,5$ Hz, 1H) ; 7,63 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,58 (m, 1H) ; 2,48 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 167,33 (2C) ; 158,94 (2C) ; 148,57 (2C) ; 146,10 (2C) ; 142,16 (2C) ; 136,82 (2C) ; 136,46 (2C) ; 129,19 (2C) ; 127,92 (2C) ; 124,65 (2C) ; 122,83 (2C) ; 122,05 (2C) ; 121,83 (2C) ; 18,76(2C, 2CH₃).

III.2.3.8.Synthèse du ligand NFF 08 2,4-di-*tert*-butyl-6-(((1-(((*E*)-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxyphenyl) methylidene) amino)propan-2-yl) imino) methyl) phenol

Dans un ballon de 100ml, nous introduisons une masse de 1 g ($4,27 \cdot 10^{-3}$ mol, 2 eq) de 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyde puis un volume de 0,2 ml ($2,13 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) de 1,2-diaminopropane. Après avoir solubilisé le mélange avec 10 ml d'éthanol absolue, une masse de 0,034 g ($2,08 \cdot 10^{-4}$ mol, 0,1 eq) d'hexafluorophosphate d'ammonium a été ajouté puis le mélange est porté au reflux sous agitation pendant deux heures. Après filtration et lavage nous obtenons une poudre de couleur jaune beurre frais. La poudre a été recristallisée dans de l'éthanol et nous récupérons une masse de **0,637 g** soit un rendement de **59,02%**.

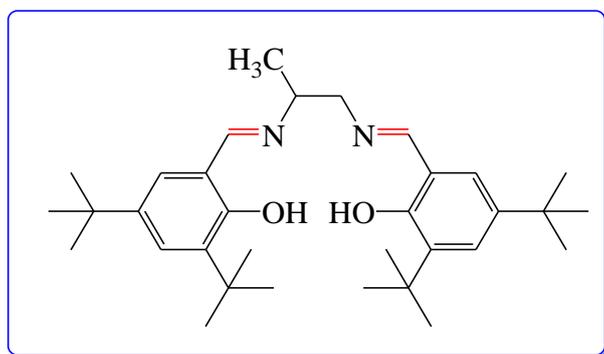


Figure 74 : structure du ligand NFF 08 $C_{33}H_{50}N_2O_2$ $M=506,72$ g/mol

RMN¹H (600 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 13,66 (s, 2H) ; 8,38 (s, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 7,35 (dd, $J = 2,4, 1,5$ Hz, 2H) ; 7,05 (t, $J = 2,7$ Hz, 2H) ; 3,83 (dd, $J = 7,0, 1,3$ Hz, 2H), 3,7 (m, 1H) ; 1,43 (s, 18H) ; 1,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H) ; 1,27 (s, 18H).

RMN¹³C (151 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 167,33 (1C) ; 165,51 (1C) ; 157,99 (1C) ; 157,89 (1C) ; 136,33 (2C) ; 126,86 (2C) ; 126,00 (2C) ; 125,96 (2C) ; 117,72 (2C) ; 65,73 (1C) ; 64,90 (1C) ; 34,94 (2C) ; 34,02 (2C) ; 31,39 (6C, 6CH₃) ; 29,36 (6C, 6CH₃) ; 20,48 (1C, CH₃).

III.2.3.9. Synthèse du ligand NFF 02 2-(((1-(((*E*)-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl) methylidene) amino)propan-2-yl) imino) methyl)-6-methoxyphenol (Méthode 2)

Dans un ballon de 100ml, nous introduisons une masse de 1 g ($6,57 \cdot 10^{-3}$ mol, 2 eq) de 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde puis un volume de 0,3 ml ($3,29 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 eq) de 1,2-diaminopropane. Après avoir solubilisé le mélange avec 10 ml d'éthanol absolue, une masse de 0,054 g ($3,31 \cdot 10^{-4}$ mol, 0,1 eq) d'hexafluorophosphate d'ammonium a été ajouté puis le mélange est porté au reflux sous agitation. La réaction a été instantanée et fait apparaître la formation d'un précipité dès que la réaction a été portée au reflux. Après 2 h de réaction le précipité a été filtré et lavé avec de l'éthanol. La poudre a été recristallisée dans de l'éthanol et nous récupérons des cristaux de couleur jaune paille une masse de **0,637 g** soit un rendement de **56,55 %**.

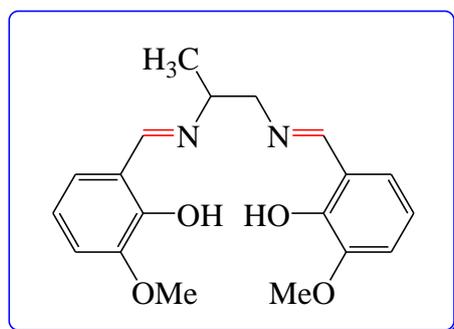


Figure 75 : structure du ligand NFF 09 C₁₉H₂₂N₂O₄ M=342,39 g/mol

RMN¹H (600 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 13.72 (s, 1H), 13.66 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 3.87 (t, $J = 1.2$ Hz, 6H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 3.67 (ddd, $J = 12.0, 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 1.40 (dd, $J = 6.5, 1.7$ Hz, 3H).

RMN¹³C (151 MHz, Chloroforme-*d*) δ ppm : 166,86 ; 164,96 ; 151,85 ; 148,64 ; 123,51 ; 123,48 ; 118,75 ; 118,39 ; 118,36 ; 114,38 ; 114,29 ; 65,99 ; 65,18 ; 56,44 ; 56,38 ; 20,78.

Conclusion

Ce présent mémoire est composé de deux grandes thématiques, la première est le screening phytochimique *Nymphaea alba* : étude d'activité d'amaigrissement, et la seconde est la synthèse de nouveaux ligands bases de Schiff et leurs complexes de Fer et de Manganèse. Afin de mieux aborder ces deux thèmes une recherche bibliographique a été menée portant sur l'étude botanique de l'espèce *Nymphaea alba*, sur les bases de Schiff et leurs champs d'applications.

Nous avons effectué une étude phytochimique sur les extraits de plante obtenus par macération de la poudre fine des feuilles de *Nymphaea alba*, cette dernière a révélé la présence d'alcaloïdes, de tannins, de terpénoïdes et de saponines. Après cela nous avons isolé les alcaloïdes présents dans les extraits et séparé les composants de l'extrait éthanolique par HPLC.

Dans la partie synthèse nous avons pu synthétiser trois familles de ligand par condensation d'amines primaires telles que le 2-aminopyridine, le 8-aminoquinoline et le 1,3-diaminopropane avec différents aldéhydes. Huit molécules ont été obtenues avec des rendements satisfaisants.

Les huit ligands obtenus ont été caractérisés par la spectroscopie RMN et la spectroscopie de masse haute résolution. Une attribution totale des protons et des carbones de certains d'eux a été effectuée grâce à une combinaison des techniques RMN à une dimension (proton, carbone et DEPT 135) et à deux dimensions (COSY, HSQC et HMBC).

Ce travail nous a permis de faire la pratique de la plus part des connaissances théoriques acquises en synthèse et en détermination structurale.

En perspective nous envisageons :

- ✓ d'isoler et de caractériser les composés responsables de l'activité de la plante, développer des voies de synthèses de ces molécules, faire des couplages avec d'autres composés afin d'augmenter l'efficacité de leurs activités biologiques.
- ✓ Faire la complexation des autres ligands isolées avec des métaux non-nobles, étudier l'activité biologique des ligands (déjà en cours pour les ligands NFF 01, NFF 02, NFF 04, NFF 05 et NFF 08), réduire la fonction imine dans le but de comparer l'activité biologique des deux fonctions à savoir la fonction imine et la fonction amine.

Références Bibliographiques

- [1] <https://www.who.int/europe/fr/news/item/03-05-2022-obesity-causes-cancer-and-is-major-determinant-of-disability-and-death--warns-new-who-report>. Consulté le **25/01/2024**
- [2] Schiff, H; Justus Liebigs Annalen « Schiff Base Reaction » *der Chemie*, 131, 118-119, **1864**, doi.org/10.1002/jlac.18641310113
- [3] <https://www.conservation-nature.fr/plante/Nymphaea-alba/> consulté le **07/06/2023**
- [4] Zohreh Asadi, Navabeh Nami* et Masoumeh Hosseinzadeh « Green synthesis and characterization of silver nanoparticles (Ag NPs) using the white flower extraction species *Nymphaea alba* from the family *Nymphaeaceae* » *Journal iranien de chimie organique* Vol. 10, n° 3 2403-2408, **2018**.
- [5] <https://www.afleurdepau.com/flor/nymphaeaceae/Nymphaea-alba/> consulté le **07/06/2023**
- [6] <https://doris.ffessm.fr/Espèces/Nymphaea-alba-Nenuphar-blanc-378> consulté le **07/06/2023**
- [7] <https://m.facebook.com/zero/policy/optin> consulté le **07/06/2023**
- [8] Wiersema S « Distribution records for *Nymphaea lotus* (*Nymphaeaceae*) in Western Hemisphere ». *Contributions à la botanique* 9(3) : 230-234, **1982**
- [9] Awatif A. Elegami, Catharine Bates, Alexander I. Gray, Simon P. Mackay, Graham G. Skellern, Roger D. Waigh* « Two very unusual macrocyclic flavonoids from the water lily Bathed *Nymphaea* » *Phytochimie* 63 727–731, **2003**, doi : 10.1016/S0031-9422(03)00238-3
- [10] Tubives (Service turc de données sur les cultures) (**2009**) <http://www.tubitak.gov.tr/tubives/>
- [11] Anindya Bose & Moumita Sahoo & Sarbani Dey Ray « Rayln vivo evaluation of the anti-diarrheal activity of the rhizome of *Nymphaea alba* (*Nymphaeaceae*) » *Orient Pharm Exp Med* 12 :129–134, **2012**, doi : 10.1007/s13596-012-0062-6
- [12] Archana Parek^{1*}, Ashwani Kumar² « etudes pharmacognostiques sur *Nymphaea SSP* » *Articles*, **juin 2016**, doi : 10.20959/wjpr20166-6285

Références bibliographiques

- [13] *Jacob Jesurun RS¹, Senthilkumaran Jagadeesh², Somasundaram Ganesan³, Venugopala Rao K⁴, Madhavi Eerike⁴ « anti-inflammatory activity of ethanolic extract of *Nymphaea alba* flower in Swiss albino mice » *Int J Med Res Health Sci* 2(3) :474-478, **2013**, doi : 10.5958/j.2319-5886.2.3.082
- [14] Naghma K, Sarwat S « Inhibition of potassium bromate-induced renal oxidative stress and hyperproliferative response by *Nymphaea alba* in Wistar rats » *J Enzym Inhib Med Chem* 20 :275–283, **2005**.
- [15] Robin D « *Nymphaea odorata* : White water lily Medical herbalism » *Materia Medica Pharm* 11 : 231–233, **2001**.
- [16] Vergeera LH, Vander VG « Phenolic content of daylight-exposed and shaded floating leaves of water lilies (*Nymphaeaceae*) in relation to fungal infection » *Oecologia* 112 : 481–484, **1997**.
- [17] Hesham A, Abdel NB, Jari S, Kalevi P « “Hypolipidemic and antioxidant effect of supplementation with *Morus alba* L (Egyptian mulberry) root bark fractions in cholesterol-fed rats» *J Ethnopharma col* 78 :2724–2733, **2005**.
- [18] Kang TH, Oh HR, Jung SM, Ryu JH, Park MW, Park YK « Improving the neuroprotection of mulberry leaves (*Morus alba* L.) prepared by anaerobic treatment against ischemic damage» *Biol Pharm Bull* 29 :270–274, **2006**, doi : 10.1248/bpb.29.270
- [19] Kameni PM, Dzeufiet DP, Bilanda DC, Mengue NY, Mballa M, et al. « Protective effects of *Nymphaea lotus* Linn. (Nymphaeaceae) aqueous extract against testicular lipids chronic unpredictable events induced by mild oxidative stress» *Asiatique J Biomed Pharm Sci* 6(54) : 1-6, **2016**.
- [20] Ogbadoyi EO, Abdulganity AO, Adama TZ, Okogun JI « Trypanocidal activity in vivo of *Annona senegalensis* Pers. leaf extract against Trypanosomabruceibrucei » *J Ethnopharmacol*, 112(1) : 85-89, **2007**.
- [21] Akinjogunla OJ, Yah CS, Eghafona NO, Ogbemudia FO « Mycological investigation in patients with acute *otitis media* » *Annals Biol Res* 1(2): 174-184, **2010**, doi : 10.14193/SIMI.V111.36

Références bibliographiques

- [22] Chaurasia S, Sharma V, Iqbal dar A, Arya N, Saxena RC, et al. «Antidiabetic activity in vivo of the alcoholic and aqueous extract of *Nymphaea lotus* in a rat model» *InventiRapid : Ethno pharmacolInventi* : pep/496/11, **2011**.
- [23] Afolayan AJ, Olubunmi JS, Mutiu IK « Phytochemical analysis and antioxidant activity in vitro of *Nymphaea lotus L* » *Int J of Pharmacol* 9(5) : 297-304, **2013**.
- [24] Riham Omar Bakr¹ *, Reham Wasfi², Noha Swilam³ et Ibrahim Ezz Salam¹ « Characterization of the bioactive constituents of Rhizomes of *Nymphaea alba* and evaluation of antibiofilm properties as well as antioxidant and cytotoxic properties » Vol. 10(26), pp. 390-401, **10 juillet 2016** DOI : 10.5897/JMPR2016.6162
- [25] Peter Chidi Njoku^{1*}, Johnbull O. Echeme², Rosemary I. Uchegbu¹ and Emeka C. Ogoko³ «“Isolation and characterization of zygadenine N-ribofuranoside from lily leaves *Nymphaea alba* » *American Chemical Science Journal*, **Janvier 2016** doi : 10.9734/ACSJ/2016/19929
- [26] Jerzy Jambor, Luyoslawa Skrzypczk « flavonoids of *Nymphaea flowers alba L* » *Chemistry, Biologie, Medcine*, vol.60, nr 1-2 : 119-125, **1991**, doi:10.5586/ASBP.1991.010
- [27]<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM2023/chapitre%201%20les%20Metabolites%20Scondoires%20Licence.pdf> consulté le **13/06/2023**
- [28]<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2019/chapitre%204%les%20Alcaloides.pdf> consulté le **13/06/2023**
- [29]<https://fmedecine.univ-setif.dz/programmecours/les%20Alcaloides-cours%20de%20pharmacognosie%20Dr%20SAHRAOUI%203eme%20ann%C3%A9e%20p harmacie.pdf> consulté le **10/06/2023**
- [30]<https://theses.hal.science/tel-0101569/file/these-A-MANASE-Mahenina-Jaovita-2013.pdf> consulté le **14/06/2023**
- [31]https://pharmacie.univ-batna2.dz/sites/default/files/pharmacie/files/10_saponoside.pdf consulté le **14/06/2023**
- [32] Kartal, M., Mitaine-offer, A. C., abu-asaker, M., Miyamoto, T., Calis, I., Wagner, H., lacaille-dubois, M. -A. « Two new triterpene saponins from *Eryngium campestre* » *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53:1318–20, **2005**.

Références bibliographiques

- [33] Podolak, I., Galanty, A., Sobolewska, D « Saponins as cytotoxic agents: a review » *Phytochemistry Reviews*, 9:425–74, **2010**.
- [34] Adão, C. R., da silva, B. P., Parente, J. P. « A new steroidal saponin from *Allium ampeloprasum* var. *porrum* with antiinflammatory and gastroprotective effects » *Phytochemistry Letters*, 4:306–10, **2011**.
- [35] Lacaille-Dubois, M.-A, H. Wagner, Basel, Boston, Berlin (Eds.). Birkhäuser Verlag AG « Saponins as immunostimulants and immunoadjuvants in: Immunomodulatory agents from plants » pp 243–72, **1999**.
- [36] <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10298-005-0096-8.pdf> consulté le **20/06/2023**
- [37] Di Carlo G, Mascolo N, Lzzo AA, et al « Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs » *Life Sci* 65 (4): 337-53, **1999**.
- [38] J.B. Harborne, and H. Baxter, « The handbook of natural flavonoids » *agris.fao. Org*, 1, 887- 889, **1999**.
- [39] G. Di Carlo, N. Mascolo, A.A. Izzo, and F. Capasso, « Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs », *Life Sciences*, 65, 337-353, **1999**.
- [40] M. Serafini, I. Peluso, and A. Raguzzini, « Flavonoids as anti-inflammatory agents » *P. Nutr. Soc.*, 69, 273-278, **2010**.
- [41] O.S. Zayachkivska, S.J. Konturek, D. Drozdowicz, P.C. Konturek, T. Brzozowski, and M.R. Ghegotsky « Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts » *J. Physiol. Pharmacol.*, 56, 219-231, **2005**.
- [42] E. R. Nancy, H. Chi-Tang, and Li. Shiming, « Efficacious anti-cancer property of flavonoids from citrus peels » *Food Sci. Hum. Well*, 3, 104 -109, **2014**.
- [43] T.P.T. Cushnie, and A.J. Lamb, « Antimicrobial activity of flavonoids ». *Int. J. Antimicrob. Agents*, 26, 343-356, **2005**, doi.org/10.1016/S0271-5317 (98)00169-9
- [44] A.C.F. Amaral, R.M. Kuster, J. L.S. Gonçalves, and M.D. Wigg « Antiviral investigation on the flavonoids of *Chamaesyce thymifolia* » *Fitoterapia*, 70, 293-295, **1999**.
- [45] J. Peterson, and J. Dwyer « Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity » *Nutr. Res.*, 18, 1995-2018, **1998**, doi.org/10.1016/S0271-5317 (98)00169-9

Références bibliographiques

[46] B. Botta, P. Menendez, G. Zappia, R. A. D. Lima, R. Torge, and G.D. Monache « Prenylated isoflavonoids: botanical distribution, structures, biological activities and biotechnological studies (1995-2006) », *Curr. Med. Chem.*, 16, 3414 -3468, **2009**.

[47] https://e-leraning.univ-tebessa.dz/moodle/pluginfile.php/28425/mod_resource/content/1/CSN%2 consulté le **25/06/2023**

[48] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> cinsulté le **25/06/2023**

[49] Lindstrom M, Isacson SO, Merlo J « Increase in the prevalence of overweight, obesity and physical inactivity: two population-based studies 1986 and 1994 » *Eur J Public Health*, 13(4) :306–312, **2003**, doi. org/ 10.1093/eurpub/13.4.306 PMID : 14703316.

[50] Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al « Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors » *JAMA* 289(1) :76–79, **2003**, doi.org/10.1001/ jama.289.1.76 _ PMID : 12503980.

[51] Birmingham CL, Muller JL, Palepu A, Spinelli JJ, Anis AH « The cost of obesity in Canada » *Journal de l'Association médicale canadienne* 160 :483-8, **1999**.

[52] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin, EJ, Larson MG et al « Obesity and risk of heart failure » *Journal de médecine de la NouvelleAngleterre*

[53] Williamson DF, Pamuk ER « The association between weight loss and increased Longevity, An Analysis of the Evidence » *Annales de médecine interne* 119 : 731-36, **1993**.

[54] Xi B, Liang Y, He T, Reilly KH, Hu Y, Wang Q, Et Al. « Secular trends in prevalence of abdominal obesity among Chinese adults, 1993–2009 » *Obesrev* 13(3) :287–296, **2012**, doi.org/10.1111/ j.1467-789X.2011. 00944. x _ PMID: 22034908.

[55] https://www.who.int/fr/health-topics/obesity#tab=tab_1 consulté le **13/10/2023**

[56] « clinical guidelines on the identification, assessment and treatment of overweight and obesity in adults » *MedStar Physician Partners/MedStar Family Choice* **avril 2007**

[57] <https://destinationsante.com/85-millions-de-francais-touchees-par-lobesite.html> **13/10/2023**

[58] Kwong Ming Fock* et Joan Khoo† « Diet and physical exercise in management of obesity and overweight » *revue de Gastroentérologie et d'hépatologie* doi : 10.1111/jgh.12407

Références bibliographiques

- [59] « Clinical guidelines on the identification, assessment and treatment of overweight and Obesity in adults – the evidence report » Instituts nationaux de la santé. *Obés. Rés*, 6 (Suppl.2) : 51S-209S, **1998**.
- [60] Harris JA, Benedict FG « Standard constants of intestinal metabolism for physiologists and constants from the Carnegie Institute of Washington » A biometric study of basal metabolism in humans. basal metabolism in humans : *Lippincott* **1919**.
- [61] FAO/WHO/UNU « Energy and protein requirements, Report of a consultation joint FAO/WHO/UNU experts » *Organe mondial de la santé Rapport technique*, 724 : 1-206, **1985**.
- [62] Klein S, Wadden T, Sugeman HJ « AGA Obesity Technical Review » *Gastroentérologie* 123 : 882-932, **2002**.
- [63] Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL et al. « Effects of amount of exercise on weight body composition, and measures of central obesity: STRIDE – a study randomized controlled ». *Arch.Intern.Med*, 164 : 31-9, **2004**.
- [64] 8 Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL. « Weight loss results: a review systematic and meta-analysis of clinical trials on weight loss with follow-up of at least one year » *J. Am. Diet. Assoc*, 107 : 1755-1767, **2007**.
- [65] Padwal RS, Rucker D, Li SK, Curioni C, Lau DCW « Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight (Review) » *Base de données Cochrane des revues systématiques*, numéro 4. Art. N°: CD004094, **2003**, doi: 10.1002/14651858.CD004094.pub2.
- [66] McNeely W, Benfield P. « Orlistat » *Drugs meedicine*, 52: 241-49, **2012**, doi: 10.2165/00003495-199856020-00007
- [67] Abenhaim L, Moride Y, Brenot F et al « Appetite suppressant drugs and risk of hypertension primary pulmonary » *N Engl J Med* 335 : 609-16, **1996**.
- [68] Connolly HM, Crary JL, McGoon MD et coll «Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine » *N Engl J Med* 337: 581-8, **1997**.
- [69] Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE «A study in population on appetite suppressant medications and the risk of heart valve regurgitation » *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre* 339, **1998**.

Références bibliographiques

- [70] Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, Hartley GG, Madlon-Kay R, Dick CD et Al. «There prevalence of heart valve insufficiency assessed by echocardiography prevalence of heart valve insufficiency assessed by echocardiograph » *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre* 339 : 713-18, **1998**.
- [71] Weissman NJ, Tighe JF Jr, Gottdiener JS, Gwynne JT « An assessment of the anomalies of heart valves in obese patients taking dexfenfluramine, release prolonged or placebo » *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre* 339 : 725-32, **1998**.
- [72] Padwal RS « Drug therapy for obesity: a call for further evaluation rigorous evaluation criteria » *Médicaments du futur* 4 : 221-6, **2007**.
- [73] Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M et al « Lifestyle, diabetes and risk factors cardiovascular 10 years after bariatric surgery » *N Engl J Med* 351 : 2683-93, **2004**.
- [74] M. Gullot, Pasini, P. fantucci, R. Ugo, R. D. Gillard « Stereoselective interactions between aminoacids and ptically active β -diketones in copper (II) complexes of their Schiff bases » *Inorganica Chimica Acta*,19 1976 L9-L13, **2002**, doi.org/10.1016/S0020-1693(00)91113-7
- [75] D. Monsuy, battioni, « Oxidation of N-heterocycles by H₂O₂ catalyzed by a MN-porphyrin : an easy access to N-oxides undes mold conditions » *Biorganique catalysis*, P 36, **1997**, doi : 10.1055/S-1997-1383
- [76] Theses de MESBAH Mounira « synthèse, caracterisation et application biologique de nouveaux ligands bases de Schiff et leurs complexes métalliques » page 7
- [77] H. Schiff « Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: eine neue Reihe organischer Basen » *European Journal of Organic Chemistry*, 131 118-119, **1864**.
- [78] A. Strecker « Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper » *European Journal of Organic Chemistry*, 75-27-45, **1850**, doi:10.1002/JLAC.1850075010
- [79] Mémoire de Mlle Fatiha KERMA « Synthèse de quelques bases de Schiff »
- [80] Asit K. Chakraborti, Srikant Bhagat Et Santosh Rudrawar « perchlorate de magnésium catalyseur efficace pour synthèse des imines et des phenylhydrazones » p 45,17, **août 2004**.
- [81] Fensterbank L, Jullien L « Document D'accompagnement De Chimie Organique » Université Pierre Et Marie Curie PCEM 1, *La Science A Paris* P171, P109, **2007**

Références bibliographiques

- [82] P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lübke, T. Tsumaki « Tricyclische orthokodensierte Nebenvaenzringe » *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 503, 84-130, **1933**, doi.org/10.1002/jlac.19335030106
- [83] V. Tahmasebi, G. Grivani, G. Bruno « characterization, crystal structure determination and catalytic activity in epoxidation reaction of two new oxovanadium (IV) Schiff base complexes » *Molecular Structure*, 1123 367-374, **2016**, doi : 10.1016/J.MOLSTRUC.2016.06.038
- [84] E. Gungor, H. Kara « Two tridentate Schiff base ligands and their mononuclear cobalt (III) complexes: Synthesis, characterization, antibacterial and antifungal activities » *Spectrochim. Acta Part A* 82-217, **2012**, doi:10.1016/j.saa.2012.03.034
- [85] M. Asadi, Z. Asadi, N. Savaripoor, M. Dusek, V. Eigner, M. Ranjkesh Shorkaei « Synthesis, characterization and DFT study of new water-soluble aluminum (III) Schiff base complexes: effect of metal on the binding propensity with bovine serum albumin in water » *Iranian chemistry*, **2016**, doi: 10.1007/s13738-015-0751-4
- [86] S. Dekar, M. Merzougui, J. Weiss, K. Ouari « structural investigation and catalytic performances of a new oxovanadium complex derived from 1,2-bis((E)-bromo-2-hydroxybenzylideneamino)-4-methylbenzene » *Molecular Structure*, 1261-132888, **2022**, doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132888
- [87] M. Merzougui, K. Ouari, J. Weiss « Ultrasound assisted synthesis, characterization and electrochemical study of a tetradentate oxovanadium diazomethane complex » *Mol. Struct.* 1120 239, **2016**, doi: 10.1016/J.MOLSTRUC.2016.05.046.
- [88] Mlle Cherdoud Firouz « Synthèse et caractérisation des ligands bases de Schiff et leurs application biologiques » page 10
- [89] Z. S. Ferrera, C. P. Sanz, C. M. Santana, J. J. S. Rodriguez « The use of micellar systems in the extraction and pre-concentration of organic pollutants in environmental samples » *Trends Anal. Chem.* 23 (7), 479, **2004**, doi: 10.1016/S0165-9936(04)00732-0
- [90] J. Szymanowski, W. Apostoluk « Estimation of distribution parameters of Organic Solutes in Cloud point Extraction » *journal of Colloid and Interface Science*, 228-178 , **2000**, doi.org/10.1006/jcis.2000.6896J

Références bibliographiques

- [91] A. Ourari, L. Baameur, M.A. Khan, G. Bouet « is the electrocatalytic epoxidation of stilbène isomers using manganese (III) tetradentate Schiff bases complexes stereoselective » *chemistry, Electrochemistry Communication*.10 1736, **2008**, doi : 10. 1016/J. ELECOM.2008.08.053
- [92] T.D. Thangadurai, K. Nataraj « Antibacterial activity of ruthenium (II) carbonyl complexes containing tetradentate Schiff bases » *Transition metal chemistry*, 27 485-489. **2002**.
- [93] M.Ashraf., A.Wajid, K. Mahmood, M. Maah, I. Yusoff « Spectral Investigation of the Activities of Amino Substituted Bases » *Orient. J. Chem.*, P 363–372, **2011**.
- [94] A. Golcu, M. Tumer, H. Demirelli, R. Wheatley « Cd(II) and Cu(II) complexes of polydentate Schiff base ligands: synthesis, characterization, properties and biological activity » *Inorg. Chim. Acta*, P 1785–1797, **2005**.
- [95] E. Pramauro, C. Minero, E. Pelizzetti, W. L. Hinze, D. W. Armstrong « Ordered Media in chemical Separation »Eds. ACS Symp. Ser. 342, *American Chemical Socitey. Washington D.C.* 152, **1987**.
- [96] J. L. Manzoori, G. Karim-Nezhad « Selective cloud point extraction and preconcentration of trace amounts of silver as a dithizone complex prior to flame atomic absorption spectrometric determination » *Iran. J. Chem. Eng.* 24, 47, **2007**, doi: 10.1016/S0003-2670(03)00343-X
- [97] Emregul, K.C., Duzgun, E. et Atakol, O « The application of some basic compounds of Polydentate Schiff containing amino nitrogens as corrosion inhibitors for steel soft in an acidic environment », *Science de la corrosion*, 48, 3243-3260, **2006**, doi : org/10.1016/j.corsci.2005.11.016
- [98] M. Orlandi, B. Rindone, G. Molteni, P. Rummakko, G. Brunow, Asymmetric biomimetic oxidations of phenols: the mechanism of the diastereo-and enantioselective synthesis of dehydrodiconiferylferulate (DDF) and dehydrodiconiferyl alcohol (DDA), *Tetrahedron*, 57 371-378, **2001**.
- [99] W. Lau « infrared characterization for microelectronics », *World scientific*, **1999**, doi: org.10.1142/2836
- [100] <http://www.edu.upmc.fr/uel/chimie/solutaque/apprendre/chapitre5/titre1res.htm> consulté le **23/10/2023**

Références bibliographiques

[101] Institut national de l'environnement industriel et des risques « manganese et ses principaux composés », *verneuil-en-halatte ineris* : 181229 - 1983895 - v1.0, **25/03/2020**.

[102] Ineris Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques « Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, Manganèse et ses dérivés », **2003**.

[103] T.D. Thangadurai, K. Natarajan « Antibacterial activity of ruthenium (II) carbonyl complexes containing tetradentate Schiff bases » *Transition metal chemistry*, 27-485-489, **2002**.

[104] Jean-Pierre Mercier. Pierre Godard « Chimie organique : une initiation, Presses Polytechniques et Universitaires » *Romandes (PPUR)*, P 19-20, **26 mai 2001**.

[105] S.F.A. Kettle, C. Michaut « Physico-chimie inorganique : Une approche basée sur la chimie de coordination » *De Boeck Supérieur* **1999**.

[106] D.F. Shriver, M.P.W. Atkins « Chimie inorganique » *De Boeck Supérieur* **2001**.

[107] M^{lle} Cherdoud Firouz « Synthèse et caractérisation des ligands bases de Schiff et leurs application biologiques » Mémoire de Master **2016/2017**

[108] Mahenina Jaovita Manase « Etude chimique et biologique de saponines isolées de trois espèces malgaches appartenant aux familles des Caryophyllaceae, Pittosporaceae et Solanaceae » Biologie végétale. Université de Bourgogne, *Français ffNNT* : 2013DIJOPE01ff. fftel-01015619f, **2013**.

[109] Thèse de MOUZALI Saida « Synthèse et application de nouveaux ligands bases de Schiff et leurs complexes métalliques comme inhibiteur de corrosion » **2018**

[110] M. El Achouri, S. Kertit, H.Gouttaya, B. Nciri, Y. Bensouda, L. Perez, M. Infante, K. Elkacemi « Inhibition of iron corrosion in 1M HCl by certain gemini surfactants of the alkanediyl- \ddot{y} , \ddot{y} -bis(dimethyledecylammonium bromide) series » *Prog. Org. Coat.*, 43 267, **2001**, doi : 10.1016/S0300-9440(01)00208-9

[111] K. Sztanke, A. Maziarka, A. Osinka, M. Sztanke « An insight into synthetic Schiff bases reveal-ing antiproliferative activities in vitro », *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21-3648-3666, **2013**.

Résumé

Dans le domaine thérapeutique, plusieurs recherches sont orientées vers la découverte et la synthèse de nouvelles molécules ou catalyseur susceptibles de répondre aux attentes des patients. La connaissance et l'usage des plantes médicinales constituent un vrai patrimoine de l'être humain. Leur importance dans le domaine de la santé public est très accentuée dans ces dernières années grâce aux vertus thérapeutiques qu'elles procurent.

A cet effet nous nous sommes intéressés à l'étude phytochimique de l'espèce *Nymphaea alba*, plante très utilisée en médecine traditionnelle et à la synthèse de nouveaux ligands bases de Schiff et leur complexes de fer et de manganèse grâce à leur facilité de synthèse et leur diversité de coordination.

Le screening phytochimique réalisé sur cette plante montre que les alcaloïdes, les saponines, les terpénoïdes et les tannins sont les principaux composants de l'extrait des feuilles.

Par la condensation d'amines primaires et de dérivés carbonylés (aldéhyde et cétone) on a pu synthétiser trois familles de ligands composés de huit molécules.

Ces ligands ont été caractérisés par RMN 1D (proton, carbone), spectroscopie RMN 2D (COSY, HSQC et HMBC) et par spectroscopie de masse.

Mots clés : *Nymphaea alba*, bases de Schiff, complexes, condensation, fer, manganèse.

Abstract

In the therapeutic field, several researches are oriented towards the discovery and synthesis of new molecules or catalysts capable of meet patient expectations. The knowledge and use of medicinal plants products constitute a real heritage of the human being. thier importance the field of public health has been very accentuated in recent years thanks to the therapeutic virtuses they provide.

For this purpos we were interested in the phytochemical study of the species *Nymphaea alba*, pland widely used in traditional medecine and in the synthesis of new Schiff base ligandds ands thier iron and manganese complexes thanks to thier ease of synthesis and thier diversity of coordination.

The phytochemical screening carried out on this plant shows that the alkaloids, saponins, terpenoids and tannins are the main components of the extract leaves.

By the condensation of primary amines and cabonyl derivatives (aldehyde and ketone) we are able to synthesize three families of ligands composed of eight molecules.

These ligands were characterized by 1D RMN (proton, carbon), spectroscopy 2D RMN (COSY, HSQC, and HMBC) and by mass spectroscopy.

Keywords : *Nymphaea alba*, Schiff bases, complexes, condensation, iron, manganese.

Annexes

Tableau I : propriétés physico-chimiques du fer

Propriétés	Fe
Numéro atomique	26
Groupe	VIIIB
Période	4
Configuration électronique	[Ar] 3d ⁶ 4s ²
Masse atomique	58,845 g/mol
Couche électronique externe	4s ² 3d ⁶
Masse volumique à 1556°C	7,03 g/cm ³
Electronégativité de Pauling	1,83
Conductivité électronique	9,93.10 ⁶ s/m
Conductivité thermique	80,2 W.m ⁻¹ .K ⁻¹
Energie de première ionisation	762,45 KJ/mol
Energie de vaporisation	349,6 KJ/mol
Temperature de fusion	1535°C
Température d'ébullition	2750°C
Pression de vapeur	7,05 Pa
Chaleur massique	440 J.Kg ⁻¹ .k ⁻¹
Volume molaire	7,09.10 ⁻⁶ m ³ .mol ⁻¹
Rayon métallique Fe	0,126 nm
Rayon ionique Fe ²⁺	0,076 nm
Rayon ionique Fe ³⁺	0,064 nm
Prix	50-100 euro/Kg

Tableau II : propriétés physicochimique du manganèse

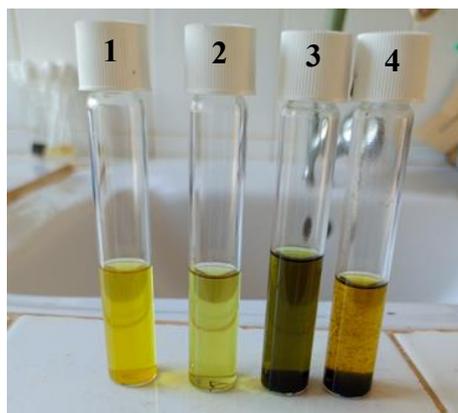
Propriétés	Mn
Numéro atomique	25
Groupe	VIIIB
Période	4
Configuration électronique	[Ar] 3d ⁵ 4s ²
Masse atomique	54,94 g/mol
Couche électronique externe	4s ² 3d ⁵
Masse volumique	7,21 à 7,44 g.cm ⁻³
Electronégativité de Pauling	1,55
Conductivité électronique	0,695.106 S.m ⁻¹
Conductivité thermique	7,82 W.m ⁻¹ .K ⁻¹
Energie de première ionisation	7,43402 eV
Energie de vaporisation	226 KJ.mo ⁻¹
Température de fusion	1246°C
Temperature d'ébullition	2061 °C
Pression de vapeur	121 Pa à 1243,85 °C
Chaleur massique	480J.Kg ⁻¹ .K ⁻¹
Volume molaire	7,38 cm ³ .mol ⁻¹
Rayon métallique	0,130 nm
Prix	1600-2400 euro/mt

Annexes

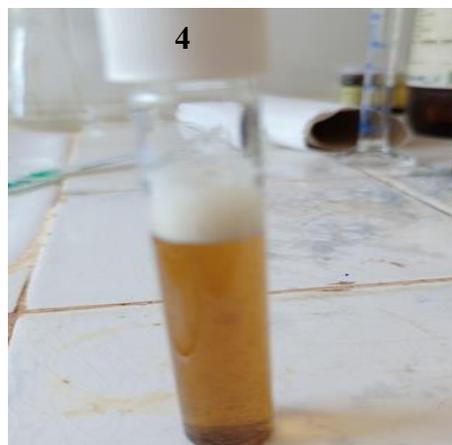
1 = extrait cyclohexane ; 2 = extrait Acétate d'éthyle ; 3 = extrait Ethanol ; 4 = extrait Eau distillé



Test des tanins dans les quatre extraits



Test des alcaloïdes dans les quatre extraits



Test des saponines dans l'extrait eau distillé