

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr. MOULAY Tahar -SAIDA-



Faculté des Sciences

Département de chimie

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de

Master en chimie

Option : Matériaux Organiques

Thème

Synthèse et Activité Antimicrobienne Des Sels D'ammonium

Contenant Bis 1, 3, 4-Oxadiazole

Présenté par : OULD LARBI Salah Eddine

Soutenu le, 02 - 07 - 2017, devant le jury composé de :

Président	OUICI Houari	MCA	Université SAIDA
Encadreur	DAOUDI Sofiane	MAA	Université SAIDA
Examineur	OULD KADA Zahra	MCB	Université SAIDA
Examineur	OUEZANE Mokhtar	MAA	Université SAIDA

Année Universitaire : 2016/2017

Remerciements

Je souhaite remercier tous d'abord tous les membres du jury, Monsieur OUEZANE Mokhtar, Dr OUICI Houari, qui ont accepté d'évaluer ce travail et d'avoir accepté de participer au jury de cette mémoire. Mes remerciements vont à Monsieur GHALI Nouredine d'avoir accepté d'assurer la présidence du jury. Qu'ils soient assurés de ma respectueuse considération et ma sincère gratitude.

Mes remerciements vont particulièrement à mon encadreur Mr DAOUDI Sofiane pour m'avoir encadrée et guidée tout au long de l'accomplissement de ce travail. Je les remercie vivement pour son soutien ainsi de ses conseils.

Je profite de l'occasion pour adresser un immense merci à tous les Collègue du laboratoire. Merci à l'ensemble de mes collègues et amis d'étude qui, par leur amitié, m'ont épaulée tout au long des années, pour l'amitié qu'ils m'ont témoigné et tous les moments passés ensemble, plus particulièrement à SEHMI Abd Elghani

Abstract:

This study describes the synthesis of some novel compounds containing bis-1,3,4-oxadiazole bearing quaternary ammonium salt moieties. The target compounds were prepared from 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate (DMAEMA) or 2-(diethylamino) ethyl methacrylate (DEAEMA), using adipic acid as starting material. All the newly synthesized compounds showed satisfactory analytic data for the proposed structures, which were confirmed by IR and NMR (^1H and ^{13}C) spectroscopy. The newly synthesized compounds were evaluated for their antibacterial activity against various gram-positive and gram-negative strains of bacteria, and the antifungal activities were tested against three phytopathogenic fungi namely, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium commune* and *Fusarium rodelens*. Some of the tested compounds displayed promising antibacterial and antifungal activities.

Résumé:

Cette étude décrit la synthèse de certains nouveaux composés contenant des fonction de sel d'ammonium quaternaire à base bis-1,3,4-d'oxadiazole ces composés ont été préparés à partir de méthacrylate de 2- (diméthylamino) éthyle (DMAEMA) ou de méthacrylate de 2- (diéthylamino) éthyle (DEAEMA), en utilisant l'acide adipique comme matière de départ. Tous les composés nouvellement synthétisés ont montré des données analytiques satisfaisantes pour leur structures proposées, qui ont été confirmées par la spectroscopie IR et RMN (^1H et ^{13}C). Les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité antibactérienne contre diverses souches bactérienne gram-positives et gram-négatives, et les activités antifongiques ont été testées contre trois champignons phytopathogènes, à savoir *Fusarium oxysporum*, *Fusarium commune* et *Fusarium rodelens*. Certains des composés testés présentaient des activités antibactériennes et antifongiques prometteuses.

الخلاصة:

تصف هذه الدراسة تركيب بعض المركبات الجديدة التي تحتوي على ثنائي-1،3،4-أوكساديازول تحمل ملح امين رباعية . تم تحضير المركبات المستهدفة من 2 - ثنائي ميثيل أمينو إيثيل ميثاكريلات أو 2 (ديثيل امينو) إيثيل ميثاكريلات ، وذلك باستخدام حمض الأديبيك كمادة بدء. جميع المركبات المصنعة حديثا أظهرت بيانات تحليلية مرضية للهياكل المقترحة، والتي أثبتت صيغتها بواسطة التحليل الطيفي. تم تقييم المركبات لنشاطها المضاد للبكتيريا ضد سلالات مختلفة من الجرام إيجابية و غرام السالبة من البكتيريا، وتم اختبار الأنشطة المضادة للفطريات ضد ثلاثة الفطريات وهي فوساريوم أوكسيسبورم، فوساريوم كوميون، الفوساريوم روديلنس. بعض المركبات التي تم اختبارها أظهرت أنشطة واعدة للبكتيريا ومضاد للفطريات.

Sommaire

Sommaire

Introduction générale	04
Référence	03
Chapitre A-1 Oxadiazoles	05
A-1-1-Introduction.....	05
A-1-2-Propriétés physiques de 1,3,4 oxadiazoles.....	05
A-1-3-Chimie de l'oxadiazole.....	05
A-1-4-Principaux Méthodes de synthèse des oxadiazoles et ses dérivés.....	06
A-1-4-1-Synthèse de 1,3,4 Oxadiazole.....	06
A-1-4-2-A partir des compose N, N'-diacylhydrazides.....	07
A-1-4-3-A partir d'un aldéhyde.....	07
A-1-4-4- A partir de trichlorophénylméthane.....	08
A-1-4-5-A partir d'un dérivé hydrazide et le disulfure de carbone.....	08
A-1-4-6-A partir Isothiazole.....	08
A-1-4-7-A partir d'hydrazides acides.....	09
A-1-4-8-A partir de Thiosemicarbazide.....	09
A-1-5-Profil Biologique.....	10
A-1-5-1-Activité antibactérienne.....	10
A-1-5-2-Activité antifongique.....	11
A-1-5-3-Activité antimicrobienne.....	11
A-1-5-4-Activités antioxydants.....	12
A-1-5-6-Activité anti-tumorale et anticancéreuse.....	12
A-1-5-7-Médicaments antihypertenseurs.....	13
A-1-5-8-Activité anti-inflammatoire.....	13
A-1-5-9-Activité anticonvulsivant.....	14
A-1-5-10-Activité Antidiabétique.....	14
A-1-5-11-Activités anti-mycobactériennes.....	15
A-1-5-12-Activité analgésique.....	15
A-1-5-13-Bloqueur de canal de calcium.....	15
A-1-5-14-Activité contre venin de serpent.....	16

Liste des abréviations

(QAS) : sels d'ammonium quaternaire

DEAEMA : 2-(Diethylamino) éthyle méthacrylate

DMAEMA : 2-(Dimethylamino) éthyle méthacrylate

5a : bromure de n, n'- [butane-1,4-diyl bis (1,3,4-oxadiazole-5,2-diylmethylène)] bis[n, n-diethyle-2-(méthacryloyloxy) éthane ammonium]

5b : bromure de n,n'-[butane-1,4-diylbis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diylmethylene)]bis[2-(methacryloyloxy)-n,n-dimethylethan ammonium]

DCC : N,N'-dicyclohexylcarbodiimide

CCM: Chromatographie sur couche mince

IR : Infrarouge

RMN ¹H et ¹³C : Résonance Magnétique Nucléaire

R_f : Rapport frontal

R% : Rendement

DMSO : Diméthylsulfoxyde

CMI : Concentration minimale inhibitrice

PDA : Potato Dextrose Agar

TMS : Tétraméthylsilane

ppm : Partie par million

MH : Gélose Mueller Hinton

GN : la gélose nutritive

Liste des Figures de chapitre A-1 les oxadiazoles

Figure A-1-1-Structure moléculaire des différents Isomères d'Oxadiazole

Figure A-1-2-Structure de 4-[5- (2-chlorophényl) -1,3,4-oxadiazole-2-yl] benzénamine

Figure A-1-3-Structure de 1,3,4-oxadiazole-quinazoline-4 (3H) –ones.

Figure A-1-4-Structure de 2-(3-bromo-2-méthylphényl)-5-(2-fluoro-4-méthoxyphényl)-1,3,4-oxadiazole.

Figure A-1-5-Structure de composés à effet antioxydant

Figure A-1-6-Structure de 5-(2-hydroxyphényl)-3-substitué-2,3-dihydro-1,3,4 oxadiazole-2-thione.

Figure A-1-7-Structure de 5-[1-(4-alkylphényle)éthyle]-3-(pipéridine-1-ylméthyle)-1,3,4 oxadiazole-2-thione

Figure A-1-8-Structure de 2-[(4,5-dihydro-1,2-oxazole-5-ylmethoxy)méthyle]-1,3,4-oxadiazole.

Figure A-1-9-Structure de N-phényle-5-(pyridine-4-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-amine.

Figure A-1-10-Structure de 2-[[5-alkyl-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl]sulfanyl]-1H-benzimidazole.

Figure A-1-11-Structure des dérivés de 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole

Figure A-1-12-Structure de dérivés de 1,3,4-oxadiazole de fenbufen

Figure A-1-13-Structure de dérivé de 1, 3,4-oxadiazole (NOX-1)

Figure A-1-14-Structure de 1,3,4-oxadiazole-2 (3H) -thiones et 1,3,4-thiadiazole-2 (3H) -thiones

Figure A-1-15-Structure de dérivés de 1,3,4-oxadiazole-2-thione

Figure A-1-16-Structure de dérivés de 1,3,4-oxadiazoles- (3H) -2-one

Liste des Figures de chapitre A-2 les sels d'ammonium quaternaires

Figure A-2-1: Structure moléculaire général d'un sel d'ammonium quaternaire.

Figure A-2-2: Structure de la Choline

Figure A-2-3: Structure d'Iodide Mebezonium

Figure A-2-4: Structure de la Sanguinarine

Figure A-2-5: Structure des sels d'ammoniums hétérocycliques.

Figure A-2-6: Structure de la Glycopyrrolate

Figure A-2-7: Structure de la l'halopéridol

Figure A-2-8: Structure de la 1-Citronellylpyridinium bromide.

Figure A-2-9: Structure des sels d'ammoniums hétéro bicycliques

Liste des schémas de chapitre A-1 les oxadiazoles

Schéma A-1-1 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole

Schéma A-1-2 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir diacylhydrazines

Schéma A-1-3 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir des tétrazoles

Schéma A-1-4 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir cyclisation d'un N,N'-diacylhydrazines.

Schéma A-1-5 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir d'un aldéhyde et hydrazone.

Schéma A-1-6 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir de trichlorophénylméthane

Schéma A-1-7 : synthèse de 1,3,4-oxadiazole 2-thiols (2-mercapto 1,3,4-oxadiazole)

Schéma A-1-8 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir Isothiazole

Schéma A-1-9 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir d'hydrazides acides

Schéma A-1-10 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir de Thiosemicarbazide

Liste des schémas de chapitre A-2 les sels d'ammoniums quaternaires

Schéma A-2-1: Synthèse d'un sel d'ammonium quaternaire alicyclique aromatique dérivé des allylphénol.

Schéma A-2-2: Synthèses de 1,1-dimethyl-3-oxo-1,4-diazepan-1-ammonium chloride.

Schéma A-2-3: Synthèse d'un sel d'ammonium quaternaire hétérocyclique aromatique.

Schéma A-2-4: Synthèse d'un sel d'ammonium bi hétérocyclique.

Schéma A-2-5: synthèse des sels d'ammonium quaternaire par micro-onde

Schéma A-2-6: Synthèse des sels d'Ammonium Quaternaires par l'action des époxydes.

Schéma A-2-7: synthèse des sels d'ammonium quaternaire à partir des sels d'ammoniums

Schéma A-2-8: synthèse d'un Sels d'ammonium quaternaire avec des contre-Novel

Schéma A-2-10: synthèse des sels d'ammonium à partir des amides.

Schéma A-2-11: Principaux équilibres transfert de phase

Schéma A-2-12: exemple d'utilisation des sels d'ammonium quaternaire comme catalyseur dans les synthèses organique.

Liste des schémas de chapitre B-1 Synthèse

Schéma B-1. Voie synthétique des composés 5(a-b).

Schéma B-1-1: Synthèse du composé 2

Schéma B-1-2: Synthèse du composé 3

Schéma B-1-3: Synthèse du composé 4

Schéma B-1-4 : Synthèse du composé 5a

Schéma B-1-5 : Synthèse du composé 5b

Liste des Tableaux

Tableau B-2-1. *Concentration minimale inhibitrice (CMI) en mg / ml de composés synthétisés contre les souches bactériennes testées par méthode de microdilution.*

Tableau B-2-2. *Taux d'inhibition relative (%) des composés synthétisés contre les souches fongiques testées.*

le tableau C-3-1 *Les espèces bactériennes utilisées*

Introduction

générale

Introduction générale

Le traitement des maladies infectieuses bactériennes et fongiques reste un problème difficile en raison de nombre croissant d'agents pathogènes microbiens [1-3]. L'intérêt actuel pour le développement de nouveaux agents antimicrobiens peut être partiellement attribué à la fois à l'émergence croissante de la résistance bactérienne à la thérapie antibiotique et à l'émergence récente pathogènes [4]. Cela renforce la nécessité de développer des entités chimiques nouvelles et puissantes ou une amélioration de l'activité des composés chimiques bien connus. Compte tenu de cette déclaration, on peut voir la synthèse des analogues comme une approche efficace pour optimiser une structure chimique active et concevoir de nouveaux médicaments [5-8], la littérature révèle que les composés contenant 1,3,4 noyaux d'oxadiazole ont démontré une large gamme des activités pharmacologiques [9,10], y compris: anti-inflammatoire [11], antimicrobien [12], antiviral [13], anti-tumoral [14], antihypertenseur [15,16], antioxydant [17], antituberculeux [18], et les activités antibactériennes et antifongiques [19].

Les sels d'ammonium quaternaire (QAS) constituent une classe importante de composés organiques présents dans un grand nombre de molécules biologiquement actives [20]. Il a été rapporté que les composés d'ammonium quaternaire avaient des antimicrobiens. Les propriétés, montrent l'adsorption sur les solides chargés négativement, agissent sur la paroi cellulaire et ont un effet direct ou indirect Sur la cellule [21,22]. Les sels d'ammonium quaternaire (QAS) ont été introduits comme agents antimicrobiens par Domagk il y a plus de quatre-vingts ans [23]. Au cours des dernières années, le nombre d'applications de (QAS) a augmenté de façon continue. Ils sont largement utilisés comme biocides [24,25], les antibiotiques [26], les désinfectants [27], les antipaludiques [28], et les propriétés antimicrobiennes [29,30]. Dans le design de nouveaux médicaments, la combinaison de différents groupements de pharmacophores peut conduire à des composés à profil biologique intéressante [31]. En outre, (QAS) incorporant des hétérocycles, par ex. 1,3,4 oxadiazole, ont présenté diverses propriétés pharmacologiques [32].

Par suite de toute ces observations, nous avons synthétisé des composés **5a** et **5b** contenant du bis 1,3,4-oxadiazole avec le groupe d'ammonium quaternaire. Les différentes méthodes spectroscopiques (IR et RMN ^1H , ^{13}C) ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des composés synthétisés.

La première partie **A** étant la partie théorique, est partagée en deux chapitres.

Dans le premier chapitre, nous passerons en revue quelques méthodes de synthèses décrites dans la littérature pour la préparation de 1.3.4-oxadiazole, ensuite nous rappelons leurs intérêts thérapeutiques.

Le deuxième chapitre, sera consacré à un rappel bibliographique sur les sels d'ammoniums quaternaires nous présenterons leur mécanisme d'action, méthode de synthèse ainsi que les composés à bases d'ammoniums quaternaires utilisés dans différentes domaines.

Dans la deuxième partie **B**, nous exposerons les résultats obtenus pour les réactions de synthèse, que nous avons effectués et qui nous ont permis d'obtenir les sels d'ammoniums quaternaires. Comme nous présentons les résultats de l'activité biologique.

Finalement, dans la troisième partie **C** expérimentale nous décrirons les méthodes de synthèse que nous avons utilisées pour la préparation des sels d'ammonium quaternaire. Ainsi que le mode opératoire des tests de l'activité biologique.

Références

- [1] Rodrigo, S.; Lisa, R.; Michael, B.; Teresa, Z.; Wanseon, L.; Duccio, C.; Luigina, R.; Brian, M.; Ivo, G.; Manuel, S.; Philippe, P.; Paul, B.; *Immunobiology*, **2011**, 216, 1212–1227.
- [2] Gharamah, A.A.; Moharram, A.M.; Ismail, M.A.; Al-Hussaini, A.K. *Journal of Tropical Biomedicine*, **2012**, 2(8), 655-659.
- [3] Kawecki, D.; Kwiatkowski, A.; Sawicka, G.A.; Durlik, M.; Mlynarczyk G.; Chmura, A. *Transplant Proceedings*, **2014**, 46(8), 2802-2805.
- [4] Garba, I.; Farouq, M.D.; Tiamiyu, A.B.; Zaiyad, G.H.; Isa, M.T. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **2015**, 3, 91–94.
- [5] Kevin, K.C.L.; Subas, M.S.; Christopher, J.O.; Andrew, C.F.; Hong, X.D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2012**, 20, 1155–1174.
- [6] Kevin, B.P.; Emma, D.B.; Charlotte, H.; Dominic, P.W. *European Journal of Pharmacology*, **2006**, 549(3), 7, 1–8.
- [7] Hong, X.D.; Carolyn, A.L.; Robert, E.K.J.; Kevin, K.C.L.; Sarah, J.F.; Andrew C.F.; Christopher J.O. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**, 23, 1895–1922.
- [8] Mouhssen L. *Pharmacology & Pharmacy*, **2013**, 4, 17–31.
- [9] Kavitha, S.; Gnanavel, S.; Kannan, K. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **2014**, 7(4), 11-20.
- [10] Musmade, D.S.; Pattan, S.R.; Manjunath, S.Y. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*, **2015**, 5(1), 11-20.
- [11] Sumit, B.; Manju, B.; Sharad, K.S.; Shivani, C.; Shoumyo, B.; Varun, B.; Sumit, S.; Alex, J. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 80, 167-174.
- [12] Shivi, B.; Monika, G. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **2011**, 3(3), 137-147.
- [13] Li, Z.; Zhan P.; Liu X. 1. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2011**, 11, 1130-1142.
- [14] Kai, Z.; Peng, W.; Li-Na, X.; Xiao Y.F.; Fen, J.; Sha, L.; Yu-Ming, L.; Bao-Quan, C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2014**, 24(22), 5154–5156.
- [15] Bankar, G.R.; Nandakumar, K.; Nayak, P.G.; Thakur, A.; Chamallamudi, M.R.; Nampurath, . *Chemico-Biological Interactions*, **2009**, 181, 377–382.
- [16] Vardan, S.; Mookherjee, S.; Eich, R. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **1983**, 34(3), 290–296.

- [17] Liang, M.; Yu, X.; Cong, L.; Zheng-Lu, X.; Dong-Dong, L.; Yan-Ting, W.; Hai-Tian, M.; Hai-Liang, Z.; Ming-Hua, W.; Yong-Hao, Y. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2013**, 21, 6763–6770.
- [18] Somani, R.R.; Balkund, V.D.; Nikam, S.R.; Shirodkar, P.Y.; Zope, D.B. *International Journal of Chem Tech Research*, **2013**, 5(5), 2588-2592.
- [19] Deepak, S.; Rakshit, A.; Ritu, V. *Organic Chemistry International*. Volume **2014**.
- [20] Dörwald, F.Z. *Lead Optimization for Medicinal Chemists: Pharmacokinetic Properties of Functional Groups and Organic Compounds*. John Wiley & Sons: New York, **2013**, 118-119.
- [21] Xiaoshuai, Q.; Yancai, L.; Fang, Z.; Lixia, R.; Yunhui, Z.; Xiaoyan, Y. *Applied Surface Science*, **2015**, 328, 183–192.
- [22] Sauvet, G.; Dupond, S.; Kazmierski, K.; Chojnowski, J. *Journal of Applied Polymer Science*, **2000**, 75, 1005–1012.
- [23] Domagk, G. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **1935**, 61(21), 829–832,
- [24] Jeffrey, G.L.; Peter, N.C.; Preston, A.F.; James, H.W. *Reactive & Functional Polymers*, **2014**, 77, 39–46.
- [25] Anqiang, Z.; Qiongqiong, L.; Yufeng, L.; Shuanghao, H.; Yaling, L. *Reactive & Functional Polymers*, **2015**, 88, 39–46.
- [26] Chamari, W.; Marianna, B.; Lívia, B.; Magdolna, E.S.; Ilona, P. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, **2013**, 4(3), 73–75.
- [27] Ulas, T.; Spyros, G.P. *Current Opinion in Biotechnology*, **2015**, 33, 296–304.
- [28] Nicoletta, B.; Mara, M.; Denise, P.; Donatella, T.; Riccardo, S.; Elena, P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**, 23, 4681–4687.
- [29] Yaling, L.; Qiongqiong, L.; LiuJun, C.; Yufeng, L.; Anqiang, Z. *Reactive & Functional Polymers*, **2014**, 85, 36–44.
- [30] Xu, Z.S.; Ning, W.; Di, C.; Zi, Y.H.; Pu, M.; Hai, B.Z.; Xiao, H.Z. *Chinese Chemical Letters*, **2011**, 22, 887–890.
- [31] Yashumati, R.B.; Ashutosh, P.; Vivek, J.; Dharma, K.; *Saudi pharmaceutical Journal*, **2014**, 22, 290–302.
- [32] Guo-Qiang, H.; Li-Li, H.; Guo-Qiang, W.; Nan-Nan, D.; Xiao-Yi, W.; Tie-Yao, C.; Jun, Y.; Wei, W.; Song-Qiang, X.; Wen-Long, H. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **2012**, 47(8), 1017–1022.

Partie A:
Théorique

Chapitre A-1

Oxadiazoles

Chapitre A-1 Oxadiazoles

A-1-1-Introduction

La chimie des composés hétérocyclique a été depuis longtemps un champ intéressant d'étude. La synthèse de nouveaux dérivés de l'oxadiazole et étude de leur comportement chimique et biologique a gagné plus d'importance dans les décennies récentes. [1]

La capacité des composés hétérocycliques de 1,3,4-oxadiazole à subir diverses réactions chimiques les a rendus importants pour la planification des molécules en raison de leur structure privilégiée, qui a énormément potentiel biologique. Les nombreux exemples de composés contenant l'unité 1,3,4-oxadiazole actuellement utilisés médecine clinique [2].

Il existe quatre possibilité isomères d'oxadiazole dépend de la position du l'atome d'azote dans le cycle nommé 1,2,3 -, 1,2,4 -, 1,2,5 - et 1,3,4-oxadiazoles. Les composés 1, 3, 4-oxadiazoles sont jugés plus puissant biologiquement [3].

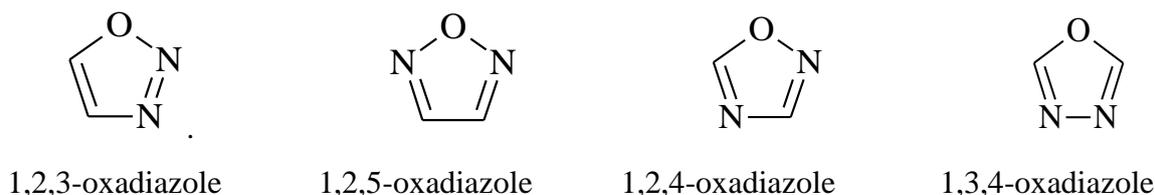


Figure A-1-1-Structure moléculaire des différents Isomères d'Oxadiazole

A-1-2-Propriétés physiques de 1,3,4 oxadiazoles

1,3,4-oxadiazole est une molécule aromatique avec de l'énergie de résonance 167,4 kJ / mol. Motif 1,3,4-oxadiazole est symétrique et plane, 1,3,4 oxadiazoles sont liquides dans la nature. Ils ont un point d'ébullition de 150°C, sont des molécule thermiquement stable, les dérivés de 1,3,4-oxadiazoles, comme le 2,5 disubstitués -1,3,4- Oxadiazoles se sont par fois incolore [4].

A-1-3-Chimie de l'oxadiazole

L'oxadiazole est une base très faible en raison de l'effet inductif donneur de l'hétéroatome supplémentaire [5]. Le remplacement de deux groupes (-CH=) en furane par deux azote de type pyridine (-N=) réduit l'aromaticité du cycle oxadiazole résultant à tel point que le motif d'oxadiazole présente caractère du diène conjugué. Les substitutions électrophiles dans le cycle oxadiazole sont extrêmement difficiles à l'atome de carbone en raison de la densité

d'électrons relativement faible sur l'atome de carbone ce qui peut être attribué à l'effet de retrait d'électrons de l'atome d'azote du type pyridine. Cependant, l'attaque d'électrophiles se produit à l'azote, si le motif d'oxadiazole est substitué par groupes de libération d'électrons. Le cycle oxadiazole est généralement résistant à une attaque nucléophile.

L'oxadiazole halogéné-substitué, cependant, subit une substitution nucléophile avec remplacement d'atome d'halogène par des nucléophiles. L'oxadiazole subit une substitution nucléophile de la même manière que se produisant à un atome de carbone aliphatique sp^2 [6]. Le présent manuscrit souligne particulièrement sur la chimie, les méthodes de synthèse et la réactivité du 1, 3, 4-oxadiazole et de ses dérivés.

A-1-4-Principaux Méthodes de synthèse des oxadiazoles et ses dérivés

Vue l'importance des hétérocycles 1,3,4-oxadiazoles dans l'industrie chimique, notamment dans le domaine biologique et pharmaceutique. Les 1,3,4-oxadiazoles ont été préparés par différents procédés. Actuellement des nouvelles techniques et méthodologies de préparation sont rapidement développées.

Un bref compte rendu des méthodes adoptées jusqu'à présent pour la synthèse des hétérocycles 1,3,4-oxadiazole est décrit ci-dessous.

A-1-4-1-Synthèse de 1,3,4 Oxadiazole

1,3,4-oxadiazole il a été préparé en 1965 par Ainsworth. En utilisant la thermolyse du formyle d'éthyle formyle hydrazone à la pression atmosphérique [7]

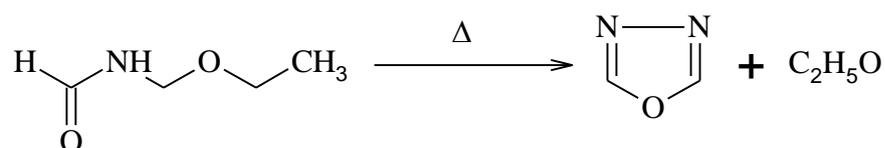


Schéma A-1-1 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole

En chauffant des diacylhydrazines avec du chlorure de thionyle (SOCl_2), on obtient un oxadiazole.

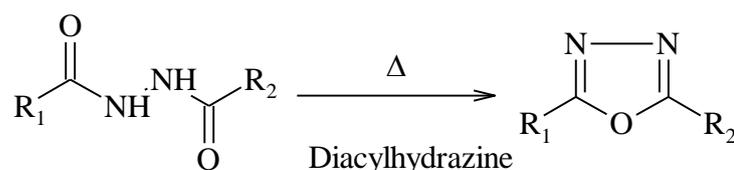


Schéma A-1-2 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir diacylhydrazines

1,3,4 oxadiazoles sont également obtenus en chauffant des tétrazoles avec des chlorures d'acide (dans C₅H₄N à 50 °C)

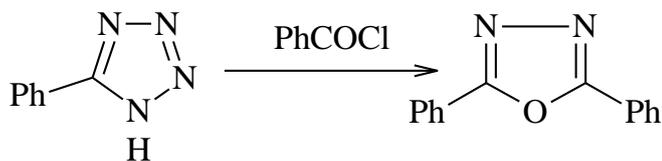


Schéma A-1-3 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir des tétrazoles

A-1-4-2-A partir des composé N, N'-diacylhydrazides

La méthode ci-dessous est basée sur la cyclisation intramoléculaire déshydratante d'un dérivé N,N'-diacylhydrazide en présence de l'oxychlorure de phosphore avec une base, généralement la pyridine [8].

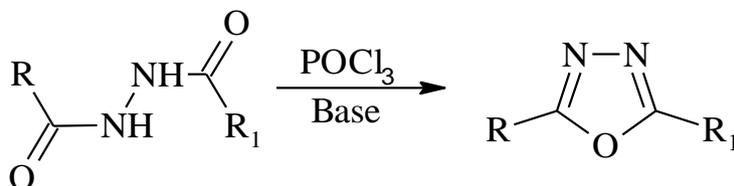


Schéma A-1-4 :synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir cyclisation d'un N,N'-diacylhydrazines.

A-1-4-3-A partir d'un aldéhyde

Les aldéhydes substitués ont été condensés avec les hydrazones d'acide trichloracétique en présence d'une base pour former les 1,3,4-oxadiazoles [9].

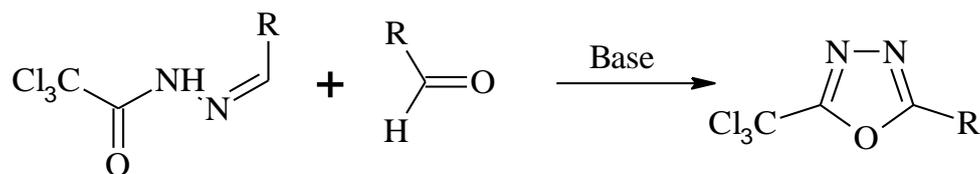


Schéma A-1-5 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir d'un aldéhyde et hydrazone.

A-1-4-4- A partir de trichlorophénylméthane

Les 2,5-diaryl 1,3,4-oxadiazole symétriques ont été préparés en faisant réagir le trichlorophénylméthane avec un excès d'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol comme solvant [10].

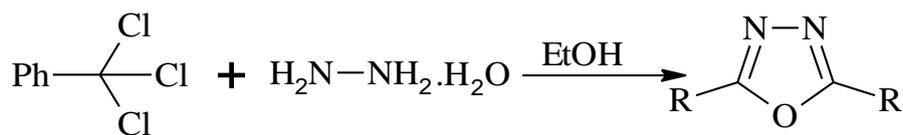


Schéma A-1-6 : synthèse de 1,3,4 oxadiazole à partir de trichlorophénylméthane

A-1-4-5-A partir d'un dérivé hydrazide et le disulfure de carbone

Les hétérocycles 1,3,4-oxadiazole 2-thiols (2-mercapto 1,3,4-oxadiazole) sont des composés potentiellement active, notamment comme inhibiteurs de corrosion de l'acier dans les solutions acides. A ce fait plusieurs protocoles expérimentales ont été proposés pour l'obtention des dérivés 1,3,4-oxadiazole 2-thiols. Le plus couramment utilisé et celui qui consiste à faire réagir un dérivé hydrazide avec le disulfure de carbone en présence d'une base tel que (KOH, NaOH ou la pyridine) [11, 12]. Cette méthode permettant l'obtention d'un sel intermédiaire qui est neutralisé par le HCl pour donner un oxadiazole substitué par un groupement thiol en position 2.

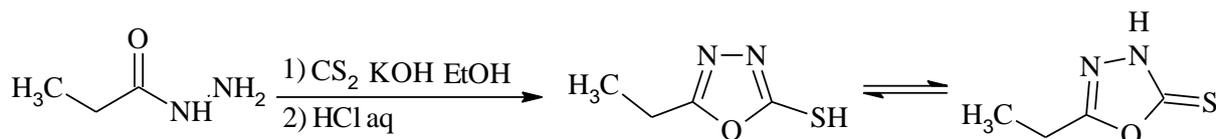


Schéma A-1-7 : synthèse de 1,3,4-oxadiazole 2-thiols (2-mercapto 1,3,4-oxadiazole)

A-1-4-6-A partir Isothiazole

Kiselyov et all ont rapporté la synthèse de l'oxadiazole par un dérivé d'isothiazole au reflux avec une solution soignée Hydrate d'hydrazine pendant 4 h. L'hydrazide ainsi obtenu peut encore être mis à réagir avec des isothiocyanates suivis de cyclisation in situ des thiosemicarbazides intermédiaires avec **DCC** (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) pour donner les molécules clés oxadiazole [13].

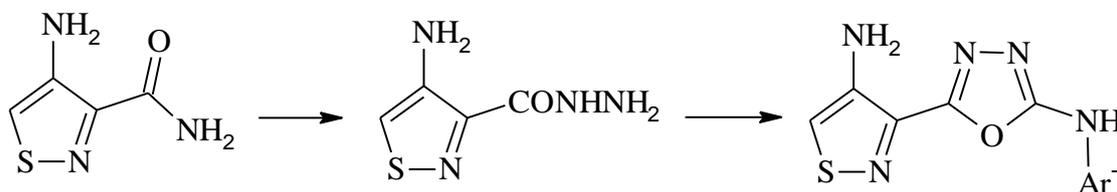


Schéma A-1-8 : synthèse de 1,3,4 oxadiazole à partir Isothiazole

A-1-4-7-A partir d'hydrazides acides

La formation de 1,3,4-oxadiazole par condensation de divers hydrazides d'alkyle avec des acides substitués sont rapportés dans la littérature. Quelques-uns d'entre eux sont mentionnés ci-dessous.

Husain et. All.; (2010); rapporté la synthèse de 1,3,4-oxadiazole par réaction de 4-oxo-4-(biphényl-4-yl)butanoïque (fenbufène) avec des hydrazides d'acides aryle en oxychlorure de phosphore [14].

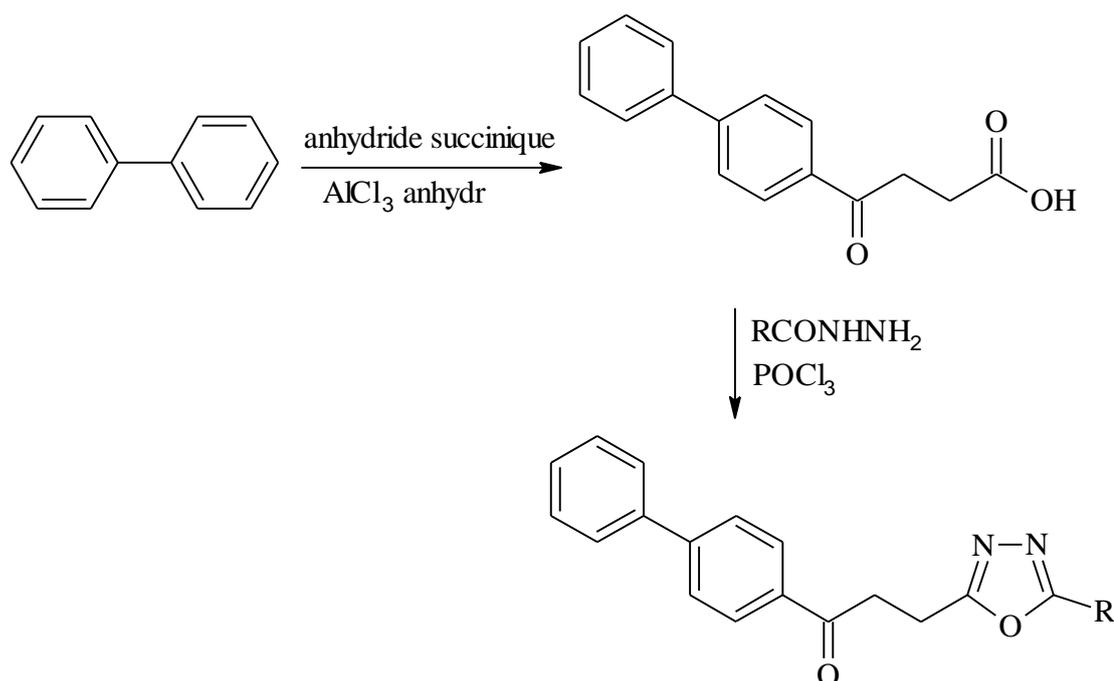


Schéma A-1-9 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir d'hydrazides acides

A-1-4-8-A partir de Thiosemicarbazide

Barbuceanu et. All.; (2010); Rapporté la synthèse d'oxadiazole en faisant réagir du N1-[4-(4-Bromophénylsulfonyl)benzoyl]-N4-(4-flouphényl)-thiosemicarbazide avec (a) l'oxyde mercurique (HgO) dans milieu l'éthanol (b) I₂ / KI dans le milieu de solution de NaOH [15].

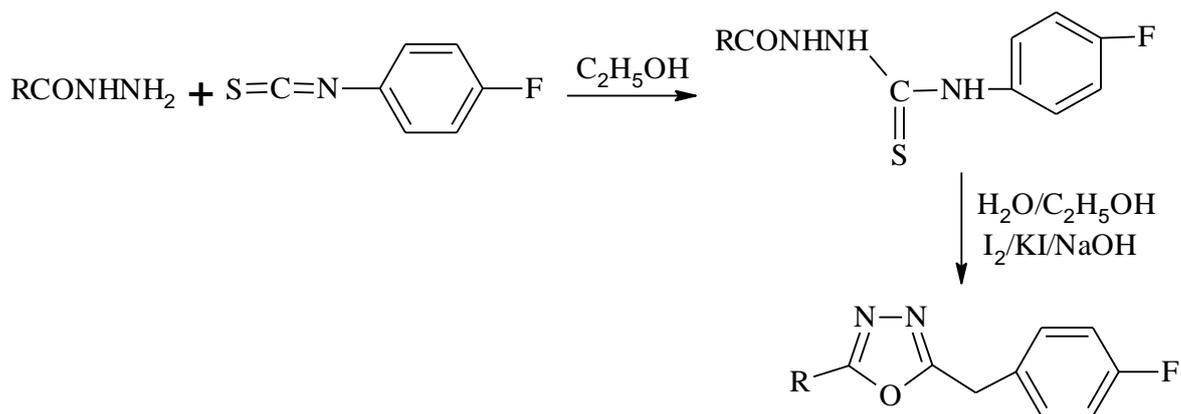


Schéma A-1-10 : synthèse de 1.3.4 oxadiazole à partir de Thiosemicarbazide

A-1-5-Profil Biologique

1,3,4-oxadiazoles représentent une classe importante de composés hétérocycliques. Leurs dérivés possèdent un large éventail d'activités biologiques tant dans les produits agrochimiques que dans les produits pharmaceutiques tels que les produits insecticides, herbicides, antibactériens, Antifongique, analgésique, anti-inflammatoire, antipaludique, antiviral, anti-VHB, anti-angoisse, Anticancéreux, anti-VIH, antituberculeux et anticonvulsivant.

Oxadiazoles possède diverses activités biologiques qui sont données ci-dessous:

A-1-5-1-Activité antibactérienne

Le composé 4- [5- (2-chlorophényl) -1,3,4-oxadiazole-2-yl] benzénamine à est été testées pour une activité antibactérienne in vitro contre deux bactéries gram positives (S. aureus MTCC 96, S. pyogènes MTCC 442) et deux bactéries gram négatives (E. coli MTCC 443, P. aeruginosa MTCC 1688). En utilisant l'ampicilline comme norme de médicament. Le composé 4- [5- (2-chlorophényl) -1,3,4-oxadiazole-2-yl] benzénamine, 2 et 5 fois plus puissant que l'ampicilline [16].

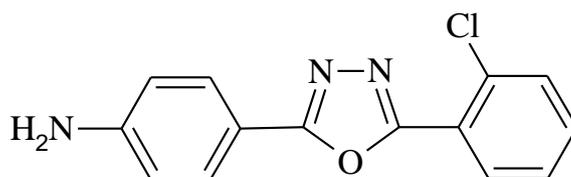


Figure A-1-2-Structure de 4-[5- (2-chlorophényl) -1,3,4-oxadiazole-2-yl] benzénamine

A-1-5-2-Activité antifongique

Pour l'activité antifongique in vitro, trois espèces de champignons (*C. albicans* MTCC 227, *A. niger* MTCC 282) et *A. (clavatus* MTCC 1323) ont été utilisées et comparées avec le médicament standard de griséofulvine. Le composé 6-Bromo-3-[5-(2-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-yl]-2-{2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-benzyl}quinazolin-4(3H)-one, possédait une très bonne activité à 200-250 µg / m. [16]

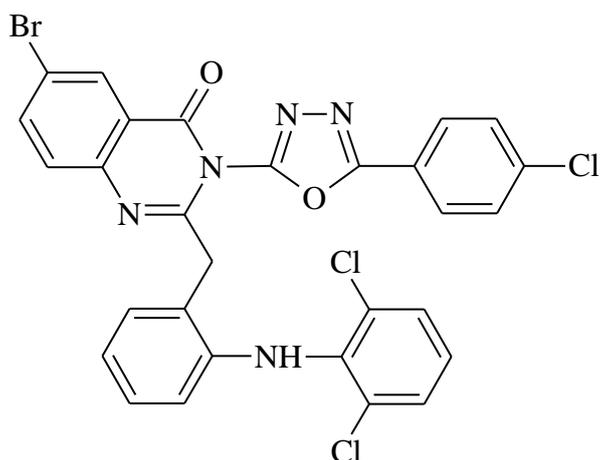


Figure A-1-3-Structure de 1,3,4-oxadiazole-quinazoline-4 (3H) –ones.

A-1-5-3-Activité antimicrobienne

Les antimicrobiens tuent ou inhibent la croissance de microorganismes comme les bactéries, les champignons et les protozoaires. Les médicaments antimicrobiens sont sélectifs et éliminent les microbes (micro-biocides) ou empêchent leur croissance (microbiostatique). Les dérivés de 1,3,4-oxadiazole ont montré une activité antimicrobienne significative contre une large gamme de microorganismes comme les champignons. Parmi les divers composés synthétisés, une série de nouveaux 2, 5-disubstitués 1, 3, 4-oxadiazoles, puis les composés finaux ont été testés pour leurs activités antibactériennes et antifongiques. Le composé 2-(3-bromo-2-méthylphényl)-5-(2-fluoro-4-méthoxyphényl)-1,3,4-oxadiazole a montré une excellente activité antibactérienne contre (*E. coli*) et (*P. aeruginosa*) même à faible concentration de 3 mg / ml. [17].

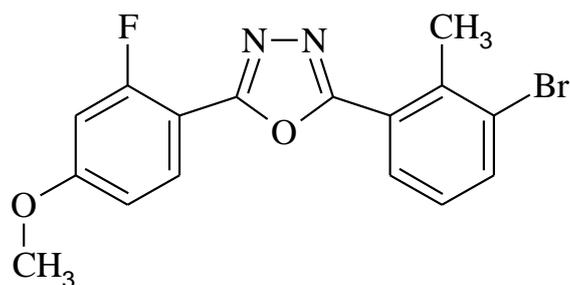


Figure A-1-4-Structure de 2-(3-bromo-2-méthylphényl)-5-(2-fluoro-4-méthoxyphényl)-1,3,4-oxadiazole.

A-1-5-4-Activités antioxydants

Les résultats de l'activité antioxydant du composé présenté dans la figure A-1-5- montrent une excellente activité antioxydant comparable à celui de la norme employée [18].

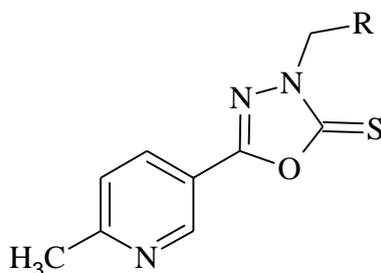


Figure A-1-5-Structure de composés à effet antioxydant

A-1-5-6-Activité anti-tumorale et anticancéreuse

Les tumeurs se produisent lorsque la division des cellules devient incontrôlée dans le corps. Typiquement, la division cellulaire est strictement contrôlée. De nouvelles cellules sont créées pour remplacer les anciennes ou pour effectuer de nouvelles fonctions. Les cellules qui sont endommagées ou ne sont plus nécessaires en raison de la possibilité de remplacement sain. Si cet équilibre est perturbé, une tumeur peut former. Le traitement varie en fonction du type de tumeur, qu'elle soit non cancéreuse ou cancéreuse, et son emplacement. Une variété de médicaments anti-tumoraux est actuellement en usage clinique. La recherche de médicaments anti tumoraux a conduit à la découverte de plusieurs dérivés de 1,3,4-oxadiazol ayant une activité anti tumorale. Tel que le 5-(2-hydroxyphényl)-3-substitué-2,3-dihydro-1,3,4 oxadiazole-2-thione [19].

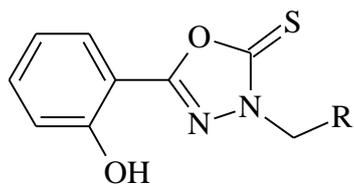


Figure A-1-6-Structure de 5-(2-hydroxyphényl)-3-substitué-2,3-dihydro-1,3,4 oxadiazole-2-thione.

A-1-5-7-Médicaments antihypertenseurs

Le noyau d'oxadiazole est présent dans les médicaments antihypertenseurs tels que la thiodazosine et le 5-[1-(4-alkylphényle)éthyle]-3-(pipéridine-1-ylméthyle)-1,3,4 oxadiazole-2-thione [20].

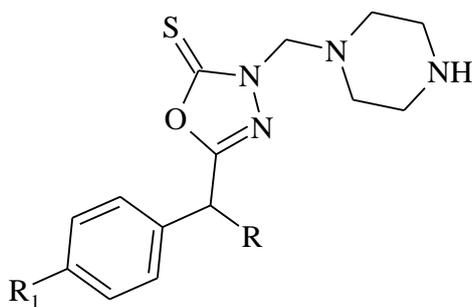


Figure A-1-7-Structure de 5-[1-(4-alkylphényle)éthyle]-3-(pipéridine-1-ylméthyle)-1,3,4 oxadiazole-2-thione

A-1-5-8-Activité anti-inflammatoire

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont une large utilisation clinique pour le traitement d'affections inflammatoires et douloureuses, y compris la polyarthrite rhumatoïde, les tissus mous et les lésions de la cavité buccale, les infections des voies respiratoires et la fièvre [21].

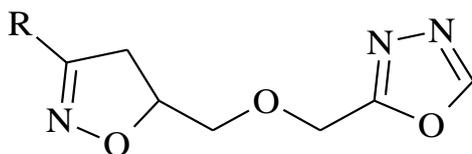


Figure A-1-8-Structure de 2-[(4,5-dihydro-1,2-oxazole-5-ylmethoxy)méthyle]-1,3,4-oxadiazole.

A-1-5-9-Activité anticonvulsivant

Les anticonvulsivants sont les médicaments qui dépriment sélectivement le système nerveux central. Ces médicaments sont utilisés dans la prévention et le contrôle des crises épileptiques. Le N-phényle-5-(pyridine-4-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-amine composé a montré une activité maximale et le composé [p-chloro substitué] a montré une bonne activité [22].

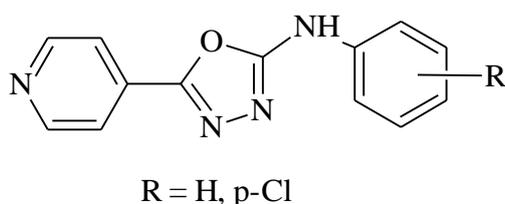


Figure A-1-9-Structure de N-phényle-5-(pyridine-4-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-amine.

A-1-5-10-Activité Antidiabétique

Un groupe de 1,3,4-oxadiazole contenant le groupe 2-mercapto benzimidazole a été synthétisé et testé pour une activité antidiabétique en utilisant le test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT) [23].

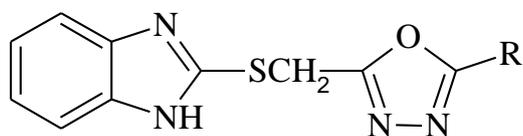


Figure A-1-10-Structure de 2-[(5-alkyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]sulfanyl-1H-benzimidazole.

A-1-5-11-Activités anti-mycobactériennes

Macaev et al ont été rapportés avec la synthèse des dérivés de 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole ont été criblés. Pour leurs activités anti-mycobactériennes contre Mycobacterium tuberculosis H37Rv [24].

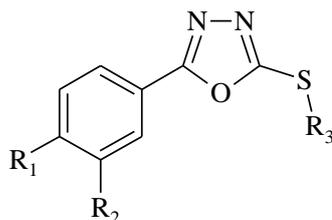


Figure A-1-11-Structure des dérivés de 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole

A-1-5-12-Activité analgésique

Husain, et al., 2009; synthétisé des dérivés de 1,3,4-oxadiazole de fenbufen. L'auteur a constaté que le composé **16** substitué par un cycle p-fluoro-phényle a montré une activité analgésique maximale (72,52%) mieux que le diclofénac sodique (70,32%) et le fenbufène (54,1%) [25].

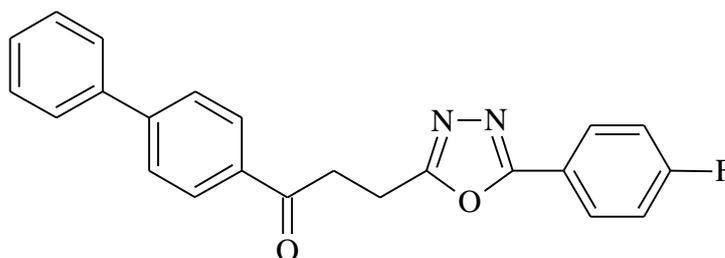


Figure A-1-12-Structure de dérivés de 1,3,4-oxadiazole de fenbufen

A-1-5-13-Bloqueur de canal de calcium

Girish R. BankaraIn a étudié si la correction du dysfonctionnement endothélial dépend de la normalisation des niveaux de pression artérielle élevée par le dérivé de 1,3,4-oxadiazole (NOX-1) dans les gènes d'acétate de désoxycorticostérone (DOCA-sel) et de NG-nitro-L-arginine (L-NNA) hypertendus. Dans les rats hypertendus de DOCA-sel et de L-NNA, la pression sanguine systolique moyenne (MSBB) était de $185,3 \pm 4,7$ et $170,2 \pm 4,1$ mmHg, alors qu'après administration de NOX-1 à des rats hypertendus, le MSBB était de $127,8 \pm 4,5$. Et $120,2 \pm 5,1$ mmHg, respectivement [26].

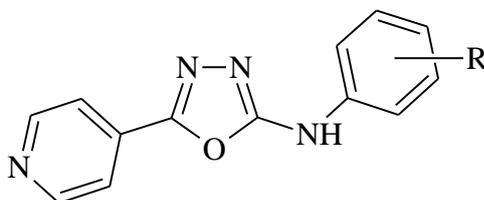


Figure A-1-13-Structure de dérivé de 1, 3,4-oxadiazole (NOX-1)

A-1-5-14-Activité contre venin de serpent

Ramya V. Shingalapur et al ont synthétisé et évalué une série de 1,3,4-oxadiazole-2 (3H) -thiones et 1,3,4-thiadiazole-2 (3H) -thiones pour leurs activités inhibitrices contre les deux nucléotides Pyrophosphates phosphodiesterase 1 enzymes. Dixon, ainsi que les parcelles

de Lineweaver-Burk et leurs les rapports secondaires ont indiqué que l'inhibition était de type purement non compétitif, contre les deux .Le venin de serpent et les enzymes recombinantes humaines pures à mesure que les valeurs de V_{max} diminuent sans affecter les valeurs Km. 5-[4- (t- butyldiméthylsilyloxy) - phényl] -1,3,4-thiadiazole-2 (3H) -thione et [4-(tbutyldiméthylsilyloxy) -Phényl] -1,3,4-oxadiazole-2 (3H) -thione ont été jugés les plus actifs composés avec des valeurs IC50 66,47 et 368 lM, respectivement [27].

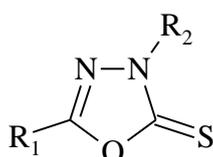


Figure A-1-14-Structure de 1,3,4-oxadiazole-2 (3H) -thiones et 1,3,4-thiadiazole-2 (3H) -thiones

A-1-5-15-En chimie organique synthétique

1,3,4-oxadiazoles et leurs dérivés ont trouvé beaucoup utilisation dans la chimie organique synthétique, par exemple plusieurs bases de mannich [28] ont été synthétisés à partir de 1,3,4-oxadiazole-2-thione dérivés en utilisant différentes amines et formaldéhyde.

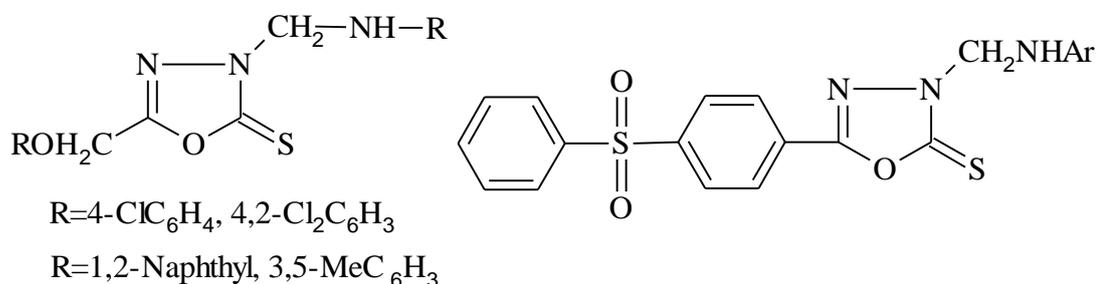


Figure A-1-15-Structure de dérivés de 1,3,4-oxadiazole-2-thione

A-1-5-16-Réactions de clivage

Les réactions de clivage du cycle 1,3,4-oxadiazole sont excellentes importance qui ne conduit pas seulement à la possession de N-possession plus récente dérivés aliphatiques, mais donnent lieu à peu de nouveaux motif structures. Ainsi, 1,3,4-oxadizoles ont été obtenus à partir de 1,3,4-oxidazoles utilisant de la thiourée comme agent de thionation de ring transformation de dérivés de 1,3,4-oxadiazoles- (3H) -2-one [29]. En l-amino et 1,3-diamino-2,4-imidazolidinedione hydantoin) a été réalisée par Milscent et Collaborateurs efficacement.

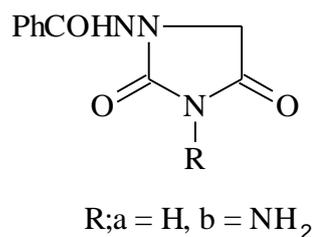


Figure A-1-16-Structure de dérivés de 1,3,4-oxadiazoles- (3H) -2-one

A-1-5-17-Les propriétés chélatrices

Les propriétés chélatrices des 1,3,4-oxadiazoles ont été étudiées en utilisant des métaux de nickel (II), de cuivre (II) et de zinc (II). Des études montrent que les oxadiazoles ont une meilleure chance d'agir des fongicides après chélatant avec l'ion métallique [30].

Références

- [1] Vijay V. Dabholkar , Nitin V. Bhusari, International Journal of Chemical, Environmental and Pharmaceutical Research, **2011**, 2, 1, 1-4.
- [2] Rajesh O Bora , Bashir Dara,b, Vidya Pradhanc and Mazahar Farooqui, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, **2013**, 13, 1-9
- [3] Cleudaldo Soares de Oliveira, Bruno Freitas Lira, José Maria Barbosa-Filho , Jorge Gonçalo Fernandez Lorenzo, Petrônio Filgueiras de Athayde-Filho, *Molecules*, **2012**, 17, 10, 192-10231
- [4] Chhama Shukla, Sanchit Srivastav, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. **2015**, 5(6), 8-13.
- [5] J. A. Jole, K. Mills. *Heterocyclic Chemistry*. 4th ed. Blackwell; **2004**.
- [6] R. Alan, F.R. Katritzky, W. Charles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 1st ed. UK: Pergamon; **1996**.
- [7] Sharma S, Sharma P.K, Kumar N, Dudha R , *Der pharma chemical*; **2010**,2(4), 253-263.
- [8] Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A.T. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1817–1830.
- [9] Gaonkar, S.L.; Nagashima, I.; Shimizu, H. *Org. Chem. Int.* **2011**, 2011.
- [10] Dobrotă, C.; Paraschivescu, C.C.; Dumitru, I.; Matache, M.; Baciuc, I.; Rută, L.L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1886–1888.
- [11] B. Jayashankar, K.M. Lokanath Rai , N. Baskaran, H.S. Sathish, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44, 3898–3902.
- [12] Yar Shahar mohammad, Akhter Wasim Mohd. *Acta Poloniae Pharmaceutica* , 2007, 66, 4, 393-397.
- [13] A.S. Kiselyov, M.N. Semenova, N.B. Chernyshova, A. Leitao, A.V. Same, K.A. Kislyi et al, *Eur. J. Med. Chem*, **2010**; 45,1683-1697
- [14] A. Husain, A. Ahmad, M.M. Alam, Mohd Ajmal, P. Ahuja, *Eur. J. Med. Chem*; **2009**, 44, 3798-3804
- [15] S.F. Barbucenu, G. Bancescu, O.D. Cretu, C. Draghici, A. Bancescu, M. Radu-Popescu. *Rev. Chem.* **2010**; 140-145.
- [16] Patel, N.B.; Patel, J.C. *Sci. Pharm.* **2010**, 78, 171–193
- [17] B. Chandrakantha, P. Shetty; V. Nambiyar; N. Isloor; A.M. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 45 , 3 , 1206-1210

- [18] Shyma P. C, Balakrishna Kalluraya, Peethambar S. K, Vijesh A. M, *Der Pharma Chemica*, **2015**, 7(12), 137-145.
- [19] Ahmed S. Aboraia, Hamdy M. Abdel-Rahman, Nadia M. Mahfouz , Mahmoud A. EL-Gendy, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2006**, 14, 1236–1246.
- [20] Desai N.C., Dodiya Amit M., Rajpara Kiran M., Rupala Yogesh M, *Journal of Saudi Chemical Society*, **2014**, 18, 255–261.
- [21] B. Jayashankar, K.M. Lokanath Rai , N. Baskaran, H.S. Sathish, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**; 44: 3898–3902.
- [22] Yar Shahar mohammad, Akhter Wasim Mohd. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2007, 66, 4, 393-397.
- [23] Shaoyong Ke, Zhong Li, Xuhong Qian. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, 16, 7565-7572.
- [24] Fliur Macaev , Zinaida Ribkovskaia , Serghei Pogrebnoi , Veaceslav Boldescu , Ghenadie Rusu , Nathaly Shvets , Anatholy Dimoglo , Athina Geronikaki , Robert Reynolds, *Bioorg Med Chem*, **2011**, 19 (22), 6792-6807.
- [25] Hussain A. I. - Characterization and biological activities of essential oils of some species of Lamiaceae. Thèse doctorat, universite d’Agriculture Faisalabad, **2009**, Pakistan
- [26] Girish R. Bankara, Gopalan Kutty Nampuratha, Pawan G. Nayaka, Shoumyo Bhattacharyab. *Chemico-Biological Interactions*, **2010**,183, 327– 331.
- [27] Ramya V. Shingalapur, Kallappa M. Hosamani, Rangappa S. Keri, Mallinath H. Hugar. *European Journal of Medicinal Chemistry*; **2010**, 45, 1753–175.
- [28] Amir M, Kumar S. *Indian J Heterocycl Chem*, **2004**,14, 51.
- [29] Talawar MT, Desai SR, Somanavar YS, *Indian J Heterocycl Chem* , **1996**, 5, 215
- [30] P.Saravana Bhava , P.Tharmaraj , V.Muthuraj , M. Umadevi , *Research Inveny: International Journal Of Engineering And Science* , **2013**, 2, 12, 16-25

Chapitre A-2
Les sels
d'ammonium
quaternaires

Chapitre A-2 Les sels d'ammonium quaternaires

A-2-1-Introduction

Les composés d'ammoniums quaternaires sont des molécules organiques qui sont largement utilisées dans les usages domestiques, agricoles, de la santé, et également dans des applications industrielles comme surfactants, émulsifiants, assouplissants, désinfectants, pesticides, inhibiteurs de corrosion, et produits de soins personnels [1.2].

Ces produits sont stables en milieu acide et basique et sont le plus souvent solubles dans l'eau et les alcools [3]. Ils s'absorbent fortement sur différents matériaux, ce qui peut diminuer la concentration de leurs solutions. Les dérivés d'ammoniums quaternaires sont bactéricides sur une grande variété de germes, surtout sur les bactéries à Grams positifs. Ils possèdent souvent des propriétés fongicides, virucides et algicides. Le pH, la dureté de l'eau influencent leurs activités.

A-2-2-Définition

Les ammoniums quaternaires sont des composés chimiques obtenus par substitution de radicaux organiques aux atomes d'hydrogène d'un ion ammonium. Ils ont la formule générale de $R_4N^+ X^-$. Dans une structure quaternaire, l'atome d'azote est lié de manière covalente à quatre groupes alkyls et la charge positive est équilibrée par un centre-négatif [4].

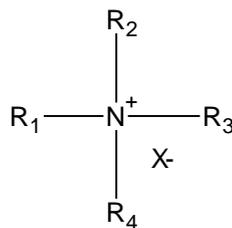


Figure A-2-1: Structure moléculaire général d'un sel d'ammonium quaternaire.

A-2-3-Caractéristiques des sels ammoniums quaternaires:

Parmi les caractéristiques des ammoniums quaternaires, ils sont stables en milieu acide et alcalin, non oxydantes (Très grandes stabilités) et aux concentrations d'utilisation, ces produits sont d'une manipulation aisée [5]. Ils sont peu toxiques, et ils n'attaquent ni les matières synthétiques ni les métaux (non corrosifs). L'efficacité de ce type de substances actives résulte de l'association de l'abaissement de la tension superficielle (tensio-actifs cationiques) et de la polarité de la molécule [6].

Ces composés développent souvent beaucoup de mousse, ce qui limite leurs utilisations ils ont un bon pouvoir mouillant. Ils sont inodores et possèdent une bonne tolérance dermique malgré un effet dégraissant, on peut les utilisés en combinaison avec des produits acides ou alcalins, dont ils renforcent l'action détersive. Ils peuvent être utiliser en milieu acide, neutre ou alcalin.

Le plus souvent ils sont utilisés dans les milieux industriels et hospitaliers, pour leurs propriétés désinfectantes [7].

A-2-4-Les classes des sels d'ammoniums quaternaires

Les composés de sels d'ammoniums quaternaires pouvant être classés selon la position de l'atome d'azote dans la chaîne carbonée.

A-2-4-1-Classification des sels d'ammoniums quaternaires selon la position de l'atome d'azote dans la chaîne carbonée :

a-i-Les sels d'ammonium Acyclique :

Dans les sels d'ammoniums quaternaires acycliques l'atome d'azote est relié à un ou plusieurs groupes alkyles.

Exemple la choline (Figure A-2-2) c'est une substance apportée par l'alimentation ou synthétisée par le foie [8].

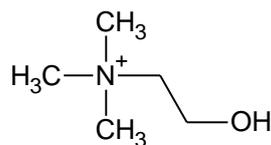


Figure A-2-2: Structure de la Choline

a-ii-Les sels d'ammonium cyclique :

Dans les sels d'ammoniums quaternaires cycliques l'atome d'azote est lié dans un cycle qui peut être aromatique ou non aromatique. Dans cette classe en trouve.

➤ *Les sels d'ammonium Alicyclique :*

Dans les sels d'ammonium quaternaire alicyclique l'atome d'azote est lié à un cycle non aromatique.

Exemple: Iodide Mebezonium (Figure A-2-3)

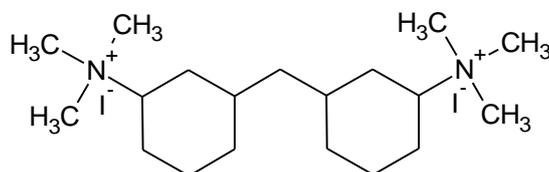


Figure A-2-3: Structure d'Iodide Mebezonium

➤ *Les sels d'ammonium aromatiques :*

Dans cette classe l'atome d'azote est lié à un cycle aromatique :

Exemple le Sanguinarine (Figure A-2-4)

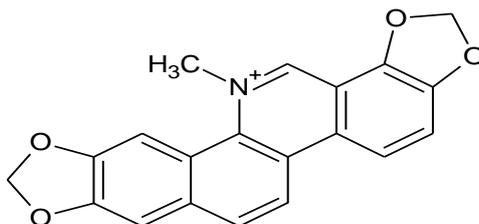


Figure A-2-4: Structure de la Sanguinarine

➤ Synthèse d'un sel d'ammonium quaternaire alicyclique aromatique :

En 1991 A. B. de Oliveira et collaborateurs ont réalisés la synthèse des sels d'ammoniums quaternaires alicycliques aromatiques dérivés de l'allylphénol [9].

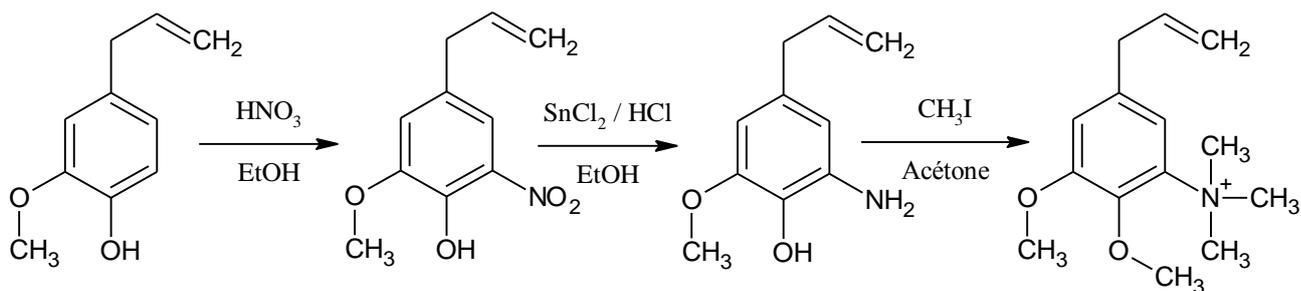


Schéma A-2-1: Synthèse d'un sel d'ammonium quaternaire alicyclique aromatique dérivé des allylphénol.

➤ *Les sels d'ammonium Hétérocyclique :*

Dans les sels d'ammonium quaternaires hétérocyclique l'atome d'azote est engagé dans un cycle qui peut être aromatique ou non aromatique selon la structure dans la figure A-2-5.

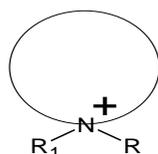


Figure A-2-5: Structure des sels d'ammoniums hétérocycliques.

A titre d'exemple, la glycopyrrolate (Figure A-2-6) est un médicament utiliser dans le traitement de l'asthme. Les sels d'ammoniums quaternaires dérivés de l'halopéridol (Figure A-2-7) est un médicament antipsychotique typique [10-12].

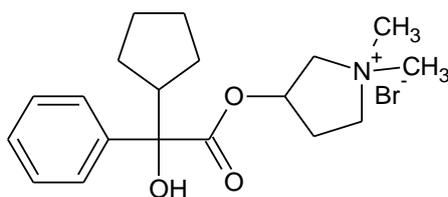


Figure A-2-6: Structure de la Glycopyrrolate

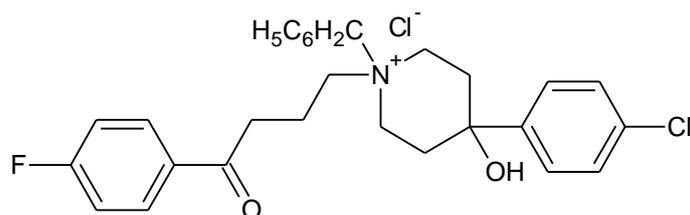


Figure A-2-7: Structure de la l'halopéridol

- Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires hétérocycliques non aromatiques :

En 2008 Iwona Kowalczyk a fait la quaternisation de 1,1-diméthyl-1,3-propylène avec chloracétate d'éthyle sous forme anhydre dans l'éthanol, ce qui a donné le 1,1-diméthyl-3-oxo-1,4-chlorure de diazépan-1-ammonium [13].

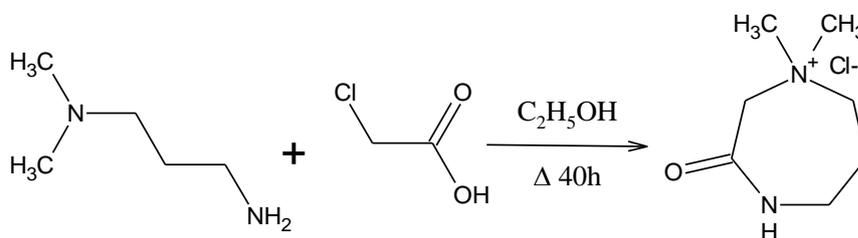


Schéma A-2-2: Synthèses de 1,1-diméthyl-3-oxo-1,4-diazépan-1-ammonium chloride.

- Les sels d'ammonium quaternaires hétérocycliques aromatiques

Dans les sels d'ammoniums quaternaires hétérocycliques aromatiques l'atome d'azote est engagé dans un cycle aromatique.

Exemple la 1-Citronellylpyridinium bromide (Figure A-2-8)

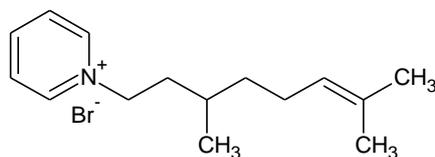


Figure A-2-8: Structure de la 1-Citronellylpyridinium bromide.

- Synthèse d'un sel d'ammonium quaternaire hétérocyclique aromatique [14] :

Le sel d'ammonium quaternaire 1-(3,4-dihydroxybutyl)-4-(diméthylamino)pyridinium à été synthétisé, par un mélange de *N,N*-diméthylpyridin-4-amine avec le 3-chloropropane-1,2-diol en présence de l'acétonitrile, selon la réaction du schéma (A-2-3).

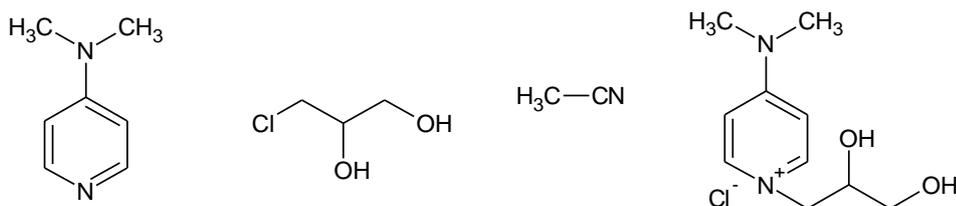


Schéma A-2-3: Synthèse d'un sel d'ammonium quaternaire hétérocyclique aromatique.

➤ *Les sels d'ammonium bi hétérocyclique :*

Dans cette classe de sels d'ammoniums quaternaires l'atome d'azote est engagé entre deux cycles.

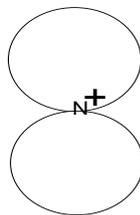


Figure A-2-9: Structure des sels d'ammoniums hétéro bicycliques

Exemple: le 5-azoniaspiro[4.4]nonane (Figure A-2-10) et le 6-azoniaspiro[5.5]undecane (Figure A-2-11)

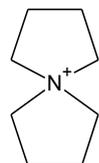


Figure A-2-10: Structure de la 5-azoniaspiro[4.4]nonane

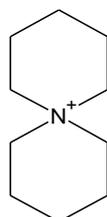


Figure A-2-11: Structure de la 6-azoniaspiro[5.5]undecane

➤ Synthèse d'un sel d'ammonium bi hétérocyclique

La réaction de pipérazine avec le 1,5-dibromopentane en présence d'hydroxyde de sodium a donné le sel dispirotricyclique, [15] selon le schéma de réactionnel (A-2-4)

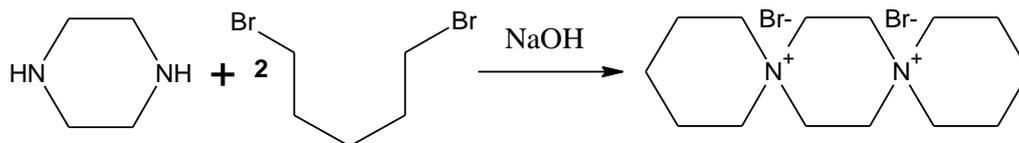


Schéma A-2-4: Synthèse d'un sel d'ammonium bi hétérocyclique.

A-2-4 Méthodes de synthèses des sels d'ammonium quaternaires :

A-2-4-1 Synthèse des sels d'Ammonium Quaternaires par micro-onde :

La synthèse des sels d'ammonium quaternaire par micro-onde révèle des rendements meilleurs que celle des méthodes publiées avec un temps réduit et sont utilisation des solvants [16].

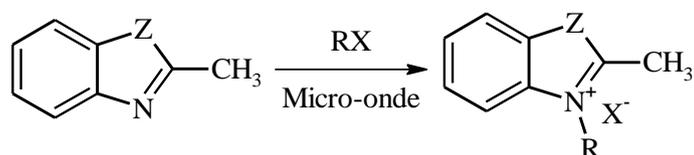


Schéma A-2-5: synthèse des sels d'ammonium quaternaire par micro-onde

A-2-4-2 Synthèse des sels d'Ammonium Quaternaires par l'action des époxydes :

Une autre méthode de synthèse est la réaction entre une amine tertiaire, l'oxyde d'éthylène et de l'eau et en absence de catalyseur [17].

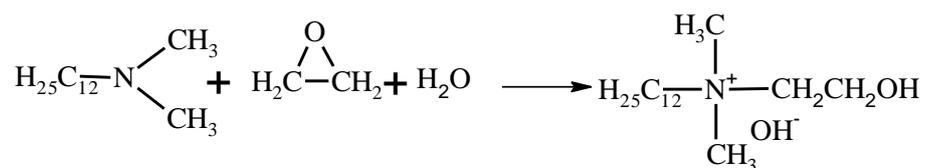
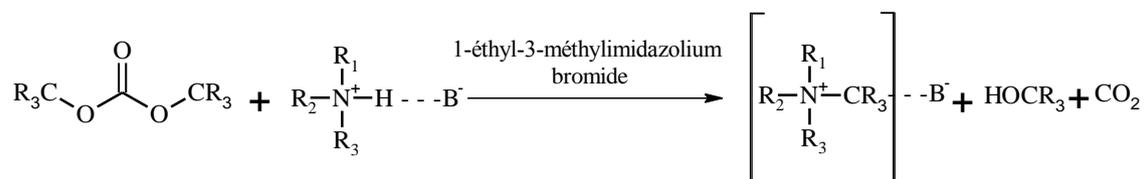


Schéma A-2-6: Synthèse des sels d'Ammonium Quaternaires par l'action des époxydes.

A-2-4-3 La synthèse des sels d'ammonium quaternaire à partir des sels d'ammoniums

Les sels d'ammonium quaternaire ont été synthétisés à partir des sels d'ammonium et les carbonates de dialkyle sur un catalyseur liquide ionique 1-éthyl-3-méthylimidazolium le bromure [18].



R₁, R₂, R₃, groupement alkyle

Schéma A-2-7: synthèse des sels d'ammonium quaternaire à partir des sels d'ammoniums

A-2-4-4 Sels d'ammonium quaternaire avec des contre-novel

Synthétisés par l'hydrolyse du carbonate de méthyle sels d'ammoniums quaternaires ou par une réaction d'échange d'ions de carbonate de méthyle sels d'ammonium quaternaires avec des acides correspondants [19].

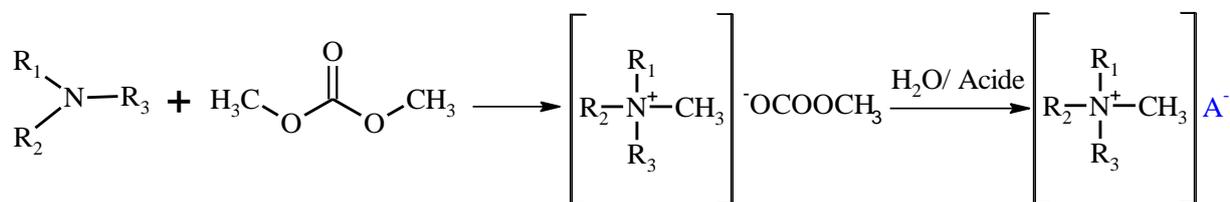


Schéma A-2-8: synthèse d'un Sels d'ammonium quaternaire avec des contre-Novel

A-2-4-5 Synthèse par dosage acido basique :

Des sels d'ammonium d'acide caféique ont été synthétisés par neutralisation acide-base, entre l'amine et l'acide caféique [20].

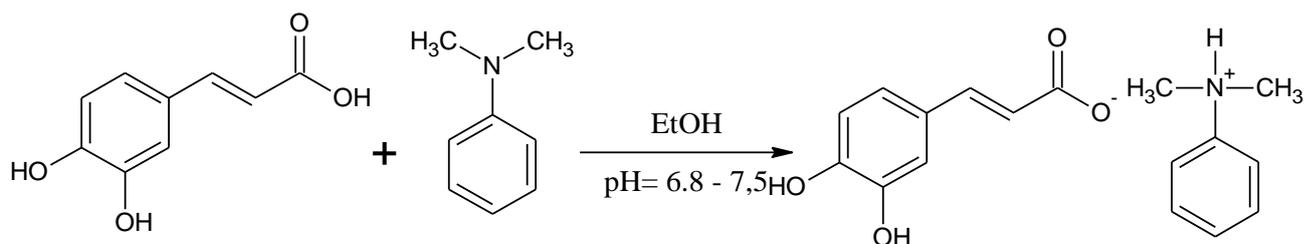
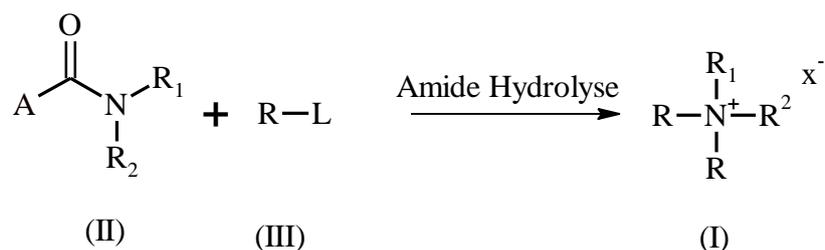


Schéma A-2-9: synthèse des sels d'ammoniums par neutralisation acido-basique.

A-2-4-6 Synthèses à partir des amides :

Le mécanisme démontre un processus de synthèse en une seule étape pour la préparation de composé ammonium quaternaire de formule (II). R-L est un agent alkylant dans lequel R est soit un alkyl substitué et/ou insaturé et L est un groupe partant. A est H ou est soit un alkyl substitué et/ou insaturé. X est L ou un autre ion revoir cette formulation écrire en bas de la réaction, A ;, R ;, L : etc. Le composé de la formule (II) est le diméthylformamide et le composé de la formule (III) est un halogénure d'alkyle [21].



3) Relaxants musculaires :

Les sels d'ammonium quaternaires sont aussi utilisés comme médicaments pour la relaxation musculaire, le plus souvent en anesthésie, pour empêcher le mouvement spontané du muscle pendant les opérations chirurgicales.

Exemple le chlorure de suxaméthonium (Figure A-2-14) est un médicament paralysant utilisés pour induire la relaxation musculaire et une paralysie à court terme [25].

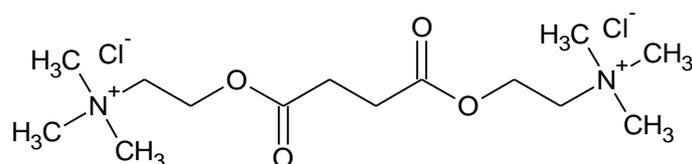


Figure A-2-14: structure du Chlorure suxaméthonium

A-2-5-2-Utilisation industrielle :

1) Herbicides :

Les ammoniums quaternaire sont utilisés aussi comme herbicide, ils sont responsables de la rupture des réactions lumineuses de la photosynthèse provoquant l'arrêt de l'assimilation de CO₂.

Exemple : le paraquat (Figure A-2-15) c'est l'un des herbicides les plus utilisés au monde. [26].

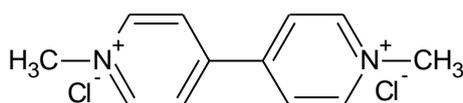


Figure A-2-15: Structure du paraquat.

2) Agents tensioactifs :

Les ammoniums quaternaires sont des agents tensioactifs ils ont donc un pouvoir moussant et détergent qui permet leur utilisation en bain ou sur de grandes surfaces, étant cationiques, ils sont antagonistes avec les savons et les tensioactifs anioniques [27].

Les tensioactifs cationiques sont caractérisés par une partie hydrophile chargée positivement, le plus souvent ce sont des sels d'ammonium quaternaires triméthylés ou des sels de pyridinium [28].

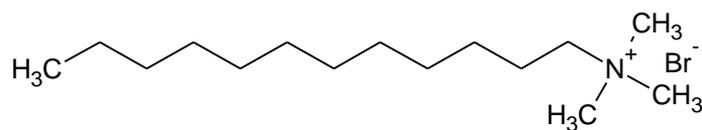


Figure A-2-16: structure du HTAB Bromure d'hexatriméthylammonium.

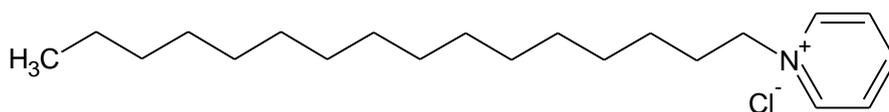


Figure A-2-17: structure du HPCl chlorure d'hexadécyl pyridinium

Les tensioactifs zwitterioniques, ou amphotères, possèdent sur la partie hydrophile à la fois une charge positive et une charge négative. Ce type de tensioactifs peut alors aisément devenir cationique ou anionique selon le pH de la solution dans laquelle ils sont solubilisés. Cette structure dipolaire s'apparente à celle des phospholipides naturels et conduit à une famille de produits généralement non irritants et peu agressifs sur le plan biologique.

Exemples de tensioactifs zwitterioniques: la sulfobétaïne (Figure A-2-18) et la carboxybétaïne (Figure A-2-19)

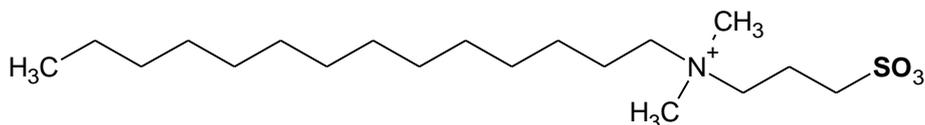


Figure A-2-18: structure du Sulfobétaïne

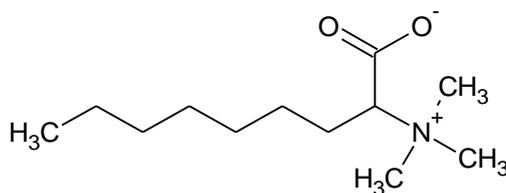


Figure A-2-19: structure du carboxybétaïne

3) Inhibiteur de corrosion :

Les sels d'ammoniums quaternaires sont largement utilisés comme inhibiteurs contre la corrosion du fer, de l'acier et de l'aluminium [29]. Les N-alkyl des composés d'ammoniums quaternaires inhibent la corrosion de l'acier dans les acides et l'efficacité de l'inhibiteur augmente régulièrement avec une augmentation de la chaîne alkyle.

Exemple : le Benzyl dimethyl-n-hexadecylammonium chloride (*BHDC*) (Figure A-2-20)

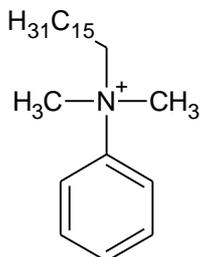


Figure A-2-20: structure du Benzyl dimethyl-n-hexadecylammonium chloride (*BHDC*)

4) *En thérapeutique piscicole :*

En pisciculture, on les utilise en bain pour traiter les affections branchiales dues aux myxobactéries et les bactérioses externes. Ils sont également de très bons désinfectants. Les ammoniums quaternaires peuvent être employés sans danger pour traiter préventivement les poissons [30].

A-2-5-3-Utilisation en catalyse :

1) *En extraction liquide –liquide :*

L'effet catalytique des sels d'ammoniums quaternaires sur l'extraction liquide-liquide, indique que la présence d'ions d'ammoniums quaternaires lipophiles accélère l'extraction des métaux [31].

2) *Catalyseur transfère de phases :*

Les ions ammoniums quaternaires peuvent être utilisés comme catalyseurs de transfert de phase [32,33] ils transportent un réactif de la phase aqueuse vers le 2^{ème} réactif en phase organique ou inversement.

Exemple le schéma A-2-11 ci-dessous, résume les principaux équilibres dans le cas d'une réaction de substitution.

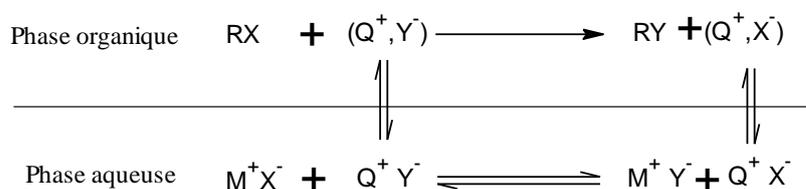


Schéma A-2-11: Principaux équilibres transfert de phase

Exemple : le bromure de tétra-n-butylammonium (figure A-2-21) plus couramment utilisé comme catalyseur de transfert de phase 1

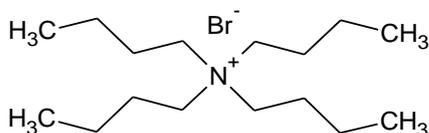


Figure A-2-21: structure du Bromure de tétra-n-butylammonium

Les sels d'ammonium quaternaire peuvent être utilisés comme catalyseur dans les synthèses organiques comme par exemple la réaction de cyclopropanation [34]. (Schéma A-2-12)

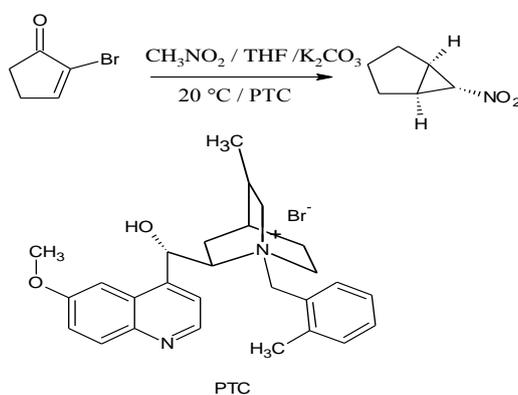


Schéma A-2-12: exemple d'utilisation des sels d'ammonium quaternaire comme catalyseur dans les synthèses organique.

A-2-5-4-D'autre utilisation :

L'acide ribonucléique soluble peut être précipité, par un certain nombre de sels d'ammonium quaternaire, le ribonucléate d'ammonium quaternaire est soluble dans divers solvants organiques polaires. A partir de la solution organique de ribonucléate d'ammonium quaternaire, on peut additionner de chlorure de sodium régénérer le sel de sodium de l'acide ribonucléique soluble. Ce traitement ne semble pas modifier la molécule, ni affecter ses propriétés biologiques [35]. Exemple le bromure d'éthidium (Figure A-2-22) couramment utilisé comme marqueur d'acide nucléique dans les laboratoires de biologie moléculaire [36].

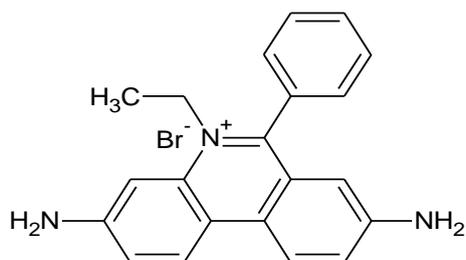


Figure A-2-22: *structure du bromure d'éthidium.*

Références

- [1] Opinion of the Panel on Biological Hazards of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, *Quaternary ammonium compounds in cosmetic products, Risk assessment of antimicrobial and antibiotic resistance development in microorganisms*, **2009**.
- [2] U. tezel. Thèse de doctorat, *fate and effect of quaternary ammonium compounds in biological systems*, **2009**, Georgia Institute of Technology. États-Unis.
- [3] C. Martin. "*Urgences et infections: Guide du bon usage des antibiotiques, antifongiques*", Arnette, **2008**, 145.

- [4] N. G. Marriott. ; R. B. Gravani, "*Principles of food sanitation*", Birkhäuser, **2006**, 177.
- [5] P. Chattopadhyay, "*Boiler operation engineering: questions and answers*", McGraw-Hill Professional, **2001**, 598.
- [6] A. R. Baldwin, "*Second World Conference on Detergents: looking towards the 90's*", The American Oil Chemists Society, **1986**; 172.
- [7] J.C. Darbord, "*Désinfection et stérilisation dans les établissements de soins: guide pratique*". Elsevier Masson **2003**, 191.
- [8] D. E. Vance.; J. E. Vance, "*Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*", Elsevier, **1996**, 157.
- [9] A. B. Oliveira; T. H. A. Sllva; S. H. Ferreirah.; B. B. Lorenzettih Men .inst. oswaldo.rio de janeiro, **1991**. 86. II,133-136,
- [10] É. Albrecht. ; J.P. Haberer. ; É. Buchser, "*Manuel pratique d'anesthésie*", Elsevier Masson, **2006** ; 117-118.
- [11] Fen-Fei Gao¹. ; Gang-Gang Shi¹. ; Jin-Hong Zheng¹. ; Bing Liu *Chinese, Journal of Physiology*, **2004**, 47(2): 61-66.
- [12] P. Marquet, "*Suivi thérapeutique pharmacologique: Pour l'adaptation de posologie*", Elsevier Masson, **2004**, p 520.
- [13] I. Kowalczyk, *Molecule*, **2008**, 13, 379-390.
- [14] R. Angel.; S. Iaromnarine, "*ionique liquid in organic synthesis*", American Chemical Society, **2007**
- [15] R. A. Aitken.; E. F. Philp, F. G. Riddell.; Melanja H. Smith, *ARKIVOC*. **2002** (iii), 63-70.
- [16] Jarmo Ropponem, Manu Lahtinem, Sara Busi, Maya Nissinem, Erkki Kolehmainen et Rissanem Kari. "Roman en un seul pot synthèse des halogénures d'ammoniums quaternaires : nouvelle route vers les liquides ioniques" ; *New. J. chem.* **2004**, 28, 1426- 1430.
- [17] Kosswig, Kurt. Surfactants. *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 15, **2000**.
- [18] Angela J.Winstead, Nicole Flemig, Krystal Hart et Deviene Toney Titre de public : "synthèse micro-onde des sels d'ammoniums quaternaires" ; *Molécules* **2008**,13, 2107- 2113.
- [19] Zhuoqun Zheng, Tinghua Wu , Xiaoping Zhou, *chemical communication*, 17.**2006**.
- [20] Jie Fu, Hai-Liang Zhu, *International Journal Of Pharma And Bio Sciences*, **2010**, 1(2), 1-13

- [21] Louis Provencher, USPR patent application filed, Q4/2010
- [22] A. Minnaar. "*Infection Control Made Easy: A Hospital Guide for Health Professionals*", Juta and Company Ltd, **2008**, 18.
- [23] J.M. Gastaud. ; R. Senelar. ; H. Pujol. "*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III*" - *Sciences de la Vie* .Vol 321, Issue 1, January, **1998**, 5-10.
- [24] Laboratoire CERBA, "*Guide des analyses spécialisées*", Elsevier Masson **2007**, 282.
- [25] G Matolcsy.; M. Nádasy.; V Andriská, Elsevier, "*Pesticide chemistry*", **1988**, 747.
- [26] J. Castanet, J. PH. Lacour, "*Antisepsie chez l'enfant*", Masson.**1998**,
- [27] V. Neto, Thèse de doctorat. *Nouvelles méthodes d'élaboration de tensioactifs glycosylés par métathèse croisée et cycloaddition 1,3-dipolaire*, université de limoges, **2007**.
- [28] P.Ghosh . "*Colloid And Interface Science*". Eastern Economie Edition, **2009**. P 77
- [29] E. L. Bettini. "*Progress in Corrosion Research*", Nova Publishers, **2007** , 160
- [30] J.P. Gerard. Bull. Fr. Piscic. **1981**, 280 : 128-130.
- [31] G. Cote.; D. Bauer.; S.Daamach. "*Comptes rendus de l'Académie des sciences*". Série 2, **1988**, vol. 306, N°9, pp. 571-574.
- [32] G.J.Isa. ; D. Avellar. ; K. Godoy. ; C.Gouvan. ;D. Magalhães. *J. Braz. Chem. Soc*, **2000**, 11, 1, 22-26.
- [33] M. Mąkoszaa. ; M. Fedoryńskib. *ARKIVOC* **2006** (iv) 7-17
- [34] R. Ballini.; A. Palmieri.; D. Fiorini, *ARKIVOC* **2007** (vii) 172-194.
- [35] H Weil .;J.P Ebel. *Biochimica et Biophysica Acta* , **1962**, 55, 6, 11, 836-840.
- [36] Reginald H. Garrett,Charles M. Grisham,B. Lubochinsky, "*Biochimie*", **2000**, De Boeck Université, 411.

Partie B:
Résultat et
Discussion

Chapitre B-1

Synthèse

B-1-1- Introduction

Ce travail consiste à synthétiser de nouveaux bis-1.3.4.oxadiazoles à partir d'un di-acides. On a pris comme produit de départ l'acide adipique, Pour y parvenir, plusieurs produits intermédiaires ont été préparés selon les schémas réactionnels Schéma **B-1**

Les composés cibles **5a** et **5b** ont été synthétisés par une procédure en plusieurs étapes. La voie synthétique a commencé à partir de l'estérification de l'acide adipique **1** en utilisant l'éthanol en présence d'acide sulfurique. Cet ester a réagi avec de l'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol pour donner du dihydrazide d'acide adipique **3**. Le bis-1,3,4-oxadiazole **4** a été obtenu par réaction de fermeture de cycle lors du traitement de l'hydrazide d'acide **3** avec l'acide bromacétique dans l'oxychlorure de phosphore. Enfin, les produits **5a** et **5b** ont été obtenus par reflux du composé **4** avec l'amine tertiaire appropriée (DEAEMA ou DMAEMA) dans l'acétone pour donner les sels d'ammonium quaternaire correspondants.

Afin de pouvoir distinguer entre les réactifs de départ et les produits préparés, l'avancement des réactions a été suivi par CCM.

Les structures de tous les composés synthétisés ont été confirmées par des données physico-chimiques et spectroscopiques tel que points de fusions, IR, RMN ^1H et ^{13}C .

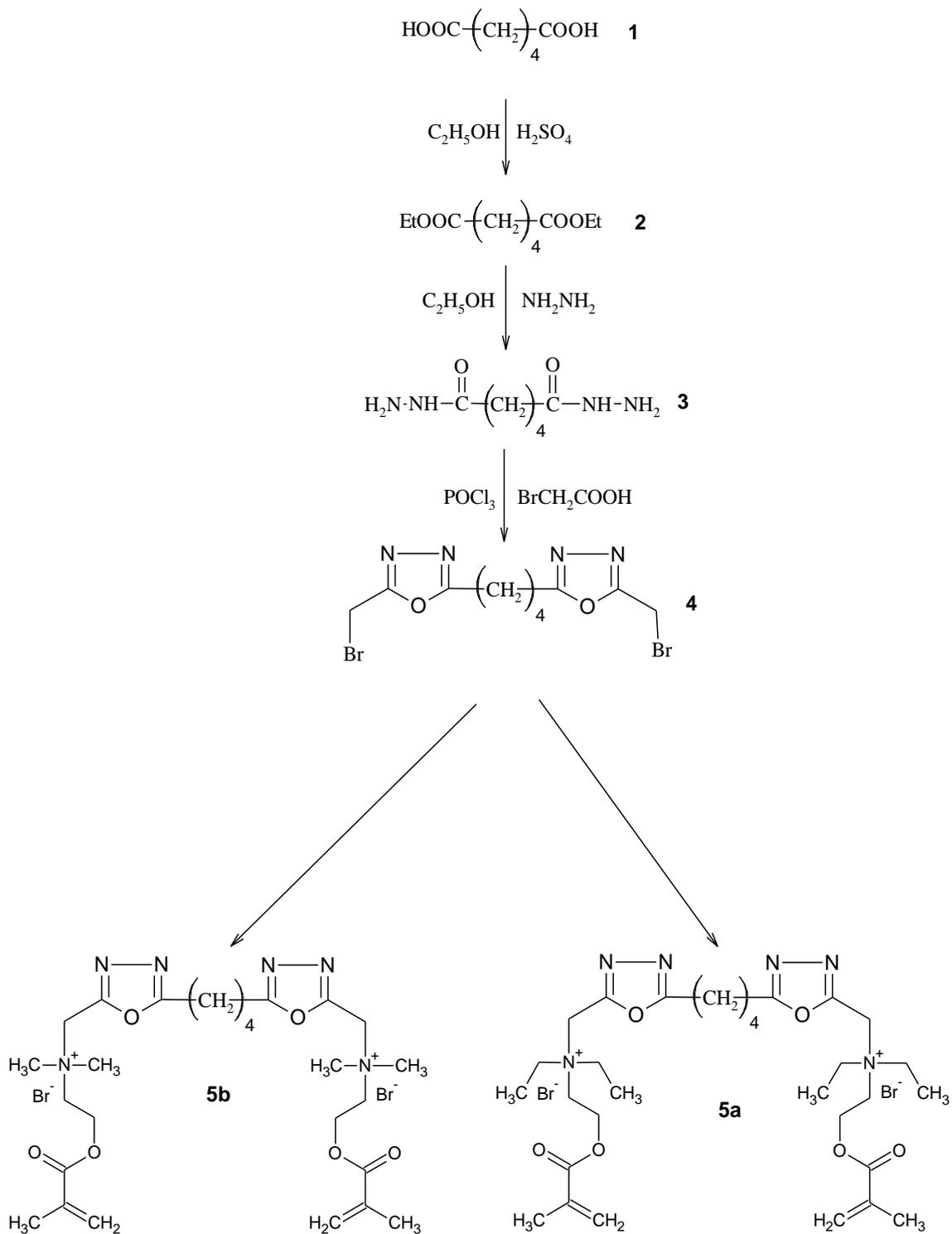


Schéma B-1. Voie synthétique des composés 5(a-b).

Chapitre B-1 Synthèse

B-1-2- diethyle adipate :

L'ester de diethyle adipate à été préparé selon le schéma réactionnel par l'action de l'acide adipique dans un excès d'éthanol absolu en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique. Le mélange est chauffé sous reflux à 80 °C et agitation magnétique pendant 8 heures.

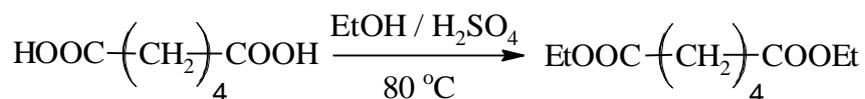


Schéma B-1-1: Synthèse du composé 2

L'analyse CCM indique l'apparition de la tache de $R_f=0.45$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3 / \text{CH}_3\text{OH} = 8/2$), en obtient l'ester sous forme d'un liquide visqueux de couleur transparent avec un rendement de 76 % .

Caractérisation spectrale

Infrarouge (IR)

Le spectre infrarouge (annexe 2) du composé diethyle adipate (**2**) montre une forte bande d'absorption pour l'élongation du groupement carbonyle (C=O) à 1706.9 cm^{-1} ainsi la présence de la bande du groupe (C-O-C) de l'ester à 1070.4 cm^{-1} .

B-1-3-Adipique Acide dihydrazide 3 :

La formation de l'acide hydrazide à été obtenu par un mélange d'adipate de diethyle (**2**) dans un excès d'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol absolu, selon le schéma réactionnel **B-1-2**. Le mélange est porté sous reflux pendant 6 heures.

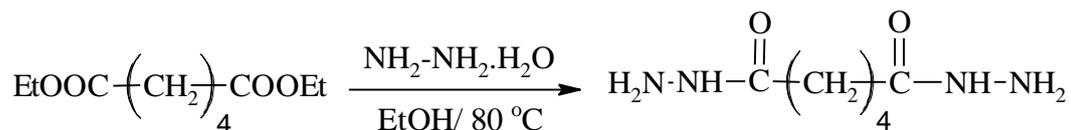


Schéma B-1-2: Synthèse du composé 3

L'analyse par CCM indique l'apparition d'une tache de adipique Acide dihydrazide (**3**) de $R_f=0.40$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 9/1$) avec un rendement de 67 %, le produit est obtenue sous forme de cristaux de couleur blanche de température de fusion =180-181°C.

Caractérisation spectrale

Infrarouge (IR)

Les résultats de la caractérisation par spectroscopie infrarouge (annexe 3) du composé adipique acide hydrazide (**3**) présente une importante bande qui confirme la formation de l'acide hydrazide située à 3222.8 cm^{-1} du groupement (NH-NH_2), ainsi que le déplacement de la bande carbonyle (C=O) vers 1606.6 cm^{-1} .

RMN ^1H

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du composé **3** (annexe 7) montre quelques signaux caractéristiques : les trois protons de la fonction hydrazide (3H , O=C-NH-NH_2) résonnent à 8,34 ppm, les deux protons de carbone (2H , $\text{O=C-CH}_2\text{CH}_2$) sont observés à 1,99 ppm, ainsi que celle de carbone (2H , $\text{O=C-CH}_2\text{CH}_2$) résonnent à 1,42 ppm.

RMN ^{13}C

Le spectre RMN du carbone (annexe 11) confirme le composé **3** par la présence d'un pic à 178,2 ppm correspondant à la résonance du carbone amide (O=C-NH-NH_2). On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone ($\text{O=C-CH}_2\text{CH}_2$) à 39,8 ppm et celle du carbone ($\text{O=C-CH}_2\text{CH}_2$) à 26,3 ppm.

B-1-4- 2,2'-butane-1,4-diylbis [5- (bromométhyl) -1,3,4-oxadiazole] **4 :**

Le composé (**4**) a été synthétisé par la réaction de cyclisation en faisant réagir l'adipique Acide dihydrazide avec le bromoacide acétique dans le trichlorure de phosphore selon le schéma réactionnel **B-1-3**.

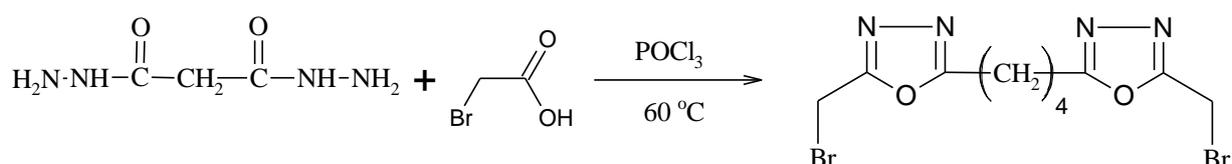


Schéma B-1-3: Synthèse du composé 4

Après 6 heures sous reflux l'analyse par CCM dévoile l'apparition d'une nouvelle tache de $R_f = 0.42$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 4/1$) le produit final et obtenu sous forme de cristaux blanc avec un rendement de 85% est de température de fusion = 114-115°C.

Caractérisation spectrale

Infrarouge (IR)

Le spectre IR (annexe 4) du composé (**4**) présente une bande située à 1643.2 cm^{-1} du groupement (C=N), comme nous remarquons une autre bande située à 1105.1 cm^{-1} de la fonction éther (C-O-C) du cycle 1.3.4 oxadiazole qui confirme la formation du cycle. Ainsi la présence de la bande du groupement (C-Br) située à 497 cm^{-1} .

RMN ^1H

Le spectre RMN ^1H du composé (**4**) (annexe 8) révèle la présence du signal du deux protons (2H, $\text{O}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Br}$) à 8.30 ppm, concernant le proton du carbone (2H, $\text{N}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$) il résonne à 2,17 ppm, le pic à 1,45 ppm est attribué aux deux protons du carbone (2H, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

RMN ^{13}C

Le spectre RMN du carbone (annexe 12) montre la présence de deux pics à 174,8 et 172,1 ppm caractéristiques la résonance des deux carbones du l'hétérocycle ($\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{CH}_2\text{CH}_2$) et ($\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{Br}$) respectivement confirment ainsi la formation du cycle 1.3.4 oxadiazole, le pic caractéristique du carbone ($\text{N}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$) se situe à 39,7 ppm, Le déplacement chimique à 33,8 ppm correspond au carbone ($\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$), et le carbone du groupement ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Br}$) résonne à 24,4 ppm.

B-1-5- Bromure de N, N'- [butane-1,4-diyl bis (1,3,4-oxadiazole-5,2-diylméthylène)] bis[N, N-diéthyle-2- (méthacryloyloxy) éthane ammonium](5a) :

Le composé **5a** est synthétisé par un mélange de composé **4** et d'aminé tertiaire. 2-(Diéthylamino) éthyle méthacrylate (DEAEMA) dans l'acétone, en présence d'une trace de hydroquinone. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 8 heures.

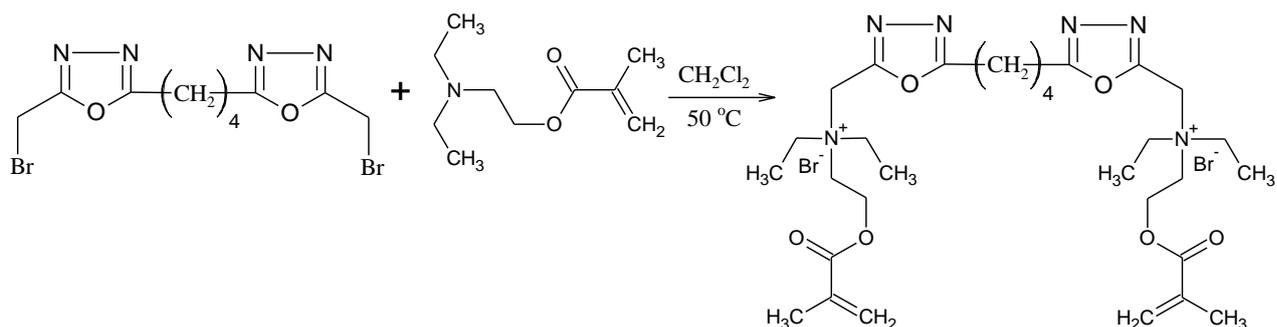


Schéma B-1-4 : Synthèse du composé 5a

La réaction est suivie par la CCM qui indique l'apparition d'une tache de $R_f=0,50$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=4/1$), finalement on obtient le produit sous forme d'un semi solide de couleur marron avec un rendement 82%.

Caractérisation spectrale

Infrarouge (IR)

Le spectre infrarouge (annexe 5) du composé (**5b**) montre l'apparition d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1737.7 cm^{-1} qui caractérise le groupement (C=O) et une bande moyenne à 1625.9 cm^{-1} caractéristique du groupement (C=N) et une bande d'élongation située à 1460 cm^{-1} caractéristique du groupement (C=C), et une autre bande du groupement (C-O-C) située à 1026.1 cm^{-1} .

RMN ^1H

Les données du spectre RMN du proton du composé (**5b**) (annexe 9) montre un signal à 6,12-5,76 ppm des deux protons du carbone ($2\text{H}, =\underline{\text{CH}}_2$), les protons du carbone ($2\text{H}, \text{N}^+\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2$) et ($2\text{H}, \text{N}=\text{C}-\underline{\text{CH}}_2\text{N}^+$) sont observés à 4,44 et 3,73 ppm, on remarque également

un pic à 3,44 ppm correspond le proton ($2\text{H}, \text{N}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$) et un autre pic vers 2,55 ppm pour deux trois protons de carbone méthyle ($3\text{H}, \text{N}^+\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

RMN ^{13}C

Les données spectroscopiques RMN ^{13}C (annexe 13) du composé (**5b**) montre l'existence de trois signaux à 174,0, 166,5 et 157,0 ppm attribue au carbone ($\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{CH}_2\text{CH}_2$), ($\underline{\text{C}}=\text{O}$) et ($\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{CH}_2\text{N}^+$) respectivement, les carbone ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) et ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$) sont observé à 136,0 et 125,6 ppm, les carbone lie au amine quaternaire sont observé à 63,3 et 55,7 ppm pour les carbone ($\text{N}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$) et ($\text{N}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}^+$) et celle du carbone ($\text{N}^+\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$) et ($\text{N}^+\underline{\text{C}}\text{H}_3$) résonnent à 50,6 47,2 ppm.

B-1-6- Bromure de N,N'-[butane-1,4-diylbis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diylmethylene)]bis[2-(methacryloyloxy)-N,N-dimethylethan ammonium] **5b**

La réaction du composé (**4**) avec l'amine tertiaire le 2-(diméthylamino) ethyl 2-méthylacrylate dans l'acétone avec une pincée de hydroquinone, Permis d'obtenir le composé (**5a**) selon le schéma réactionnel B-1-5.

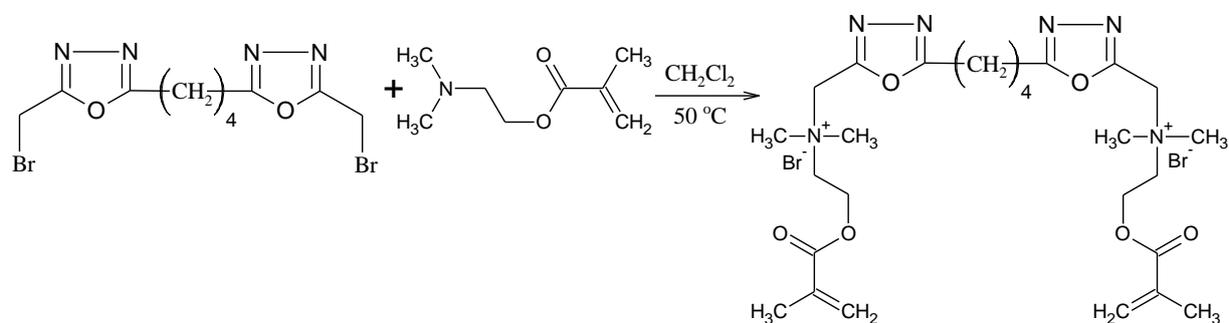


Schéma B-1-5 : Synthèse du composé 5b

Après 8 h de reflux à une température de 50 °C, l'avancement de la réaction est suivie par la CCM qui indique la formation du produit par l'apparition d'une nouvelle tache de $R_f = 0,58$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 4/1$) avec un rendement de 79 %, le produit est obtenu sous forme d'un semi-solide de couleur marron.

Caractérisation spectrale

Infrarouge (IR)

Le spectre infrarouge (annexe 6) du composé (**5b**) révèle la présence d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1737.7 cm^{-1} qui caractérise le groupement (C=O) et une bande moyenne à 1647.1 cm^{-1} caractéristique du groupement (C=N) et une bande d'élongation située à 1460 cm^{-1} caractéristique du groupement (C=C), et une autre bande du groupement (C-O-C) située à 1022.2 cm^{-1} .

RMN ^1H

Le spectre RMN ^1H du composé (**5b**) (annexe 10) montre un déplacement chimique entre 6.17 et 5.75 ppm des deux protons du carbone (2H , = $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), on a constaté un signal à 4.40 correspond au deux protons (2H , $\text{N}+\underline{\text{C}}\text{H}_2$), les protons liés au amine quaternaire (2H , $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}^+$), (2H , $\text{N}+\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$), résonnent à 3.71 et 3.39 ppm, les trois protons (3H , $\text{N}+\underline{\text{C}}\text{H}_3$) résonnent sous forme de singulet à 2.78. On remarque aussi l'existence le signal des protons (2H , $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$), (3H , $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)=\text{CH}_2$) et (2H , $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$) à 2.50, 1.90 et 1.14 respectivement.

RMN ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C (annexe 14) permet de repérer les déplacements chimiques de certains carbones. La fonction imine ($\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$), ($\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}^+$) se manifeste par les pics à 174.9 et 155.67 ppm, la fonction carbonyle ($\underline{\text{C}}=\text{O}$) résonne à 167.0 ppm, on note par ailleurs la présence du carbone on note par ailleurs la présence du carbone ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) et ($=\underline{\text{C}}\text{H}_2$) à 136.0 et 128.0 ppm, tandis que les autres carbones apparaissent à 62.3 ppm pour le carbone ($\text{N}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$), et à 59.0 ppm pour le carbone ($\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}^+$). Le carbone ($\text{N}+\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$) et ($\text{N}^+\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ont un déplacement chimique à 50.1 et 43.1 ppm.

Chapitre B-2

Résultats de l'activité biologique des composes testés

Chapitre B-2 Résultats de l'activité biologique des composés testés

B-2-1-Introduction :

Nous avons préparé de nombreux composés organiques et nous exigeons tester leurs activités biologiques pour étudier les effets antibactériens des produits synthétisés contre trois types de micro organisme.

- Le gram négatif.
- Le gram positif
- Fongique

Le solvant utilisé pour dissoudre les produits testés (DMSO) n'a pas montré d'effet sur la croissance des bactéries.

Sur la base de l'observation de l'effet antimicrobien des composés synthétisés permet de distinguer un effet semblent être doués, une activité inhibitrice assez importante via les différentes souches bactérienne et fongique testé

B-2-2- Activité bactérienne :

Les produits de synthèse se virent ainsi d'être d'excellents agents antimicrobiens. Nous avons choisi de travailler sur une large gamme de microorganismes afin de donner une idée sur l'étendu du champ d'activité antibactérienne de nos produits. Ainsi, pour mieux valoriser nos produits synthétisés, il nous a paru intéressant d'étudier leur sensibilité antibactérienne. Les résultats sont regroupés respectivement dans les tableaux **B-2-1**, **B-2-2**.

D'après les résultats obtenus, les composés testés semblent être doués d'une activité inhibitrice assez importante via les différents microorganismes testés à différentes concentrations.

Tableau B-2-1. Concentration minimale inhibitrice (CMI) en mg / ml de composés synthétisés contre les souches bactériennes testées par méthode de micro-dilution.

Bactéries	Composé et valeurs de CMI en mg / mL			
	3	4	5a	5b
<i>Enterobacter aerogenes</i> (ATCC 51697)	0,097	12,5	25	12,5
<i>Citrobacter freundii</i> (ATCC 8090)	12,5	0,39	0,19	0,097
<i>Acetobacter aceti</i> (ATCC 15973)	1,56	6,25	6,25	6,25
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25933)	6,25	1,56	100	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 70603)	6,25	0,78	25	25
<i>Enterobacter cloacae</i> (ATCC 13047)	3,12	12,5	12,5	12,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)	3,12	12,5	12,5	12,5
<i>Salmonella enterica</i> (ATCC 13312)	0,78	12,5	12,5	12,5
<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (ATCC 43300)	25	0,78	0,78	0,78
<i>Curatobacterium fl accumfaciens</i> (ATCC 53934)	3,12	12,5	25	25
<i>Staphylococcus wavy</i>	1,56	12,5	12,5	25

Comme le montre le tableau 2, les résultats de l'évaluation des propriétés antibactériennes suggèrent que tous les composés ont très bon potentiel pour agir comme agent antibactérien. Les valeurs de CMI variaient entre: 0,097-100 mg / ml. Composés 3 et 4 ont montré l'activité antibactérienne la plus élevée contre tous les microorganismes testés. La meilleure activité a été observée contre *Citrobacter freundii* ATCC 8090 et MRSA par les composés 5a et 5b, mais relativement faible activité antibactérienne, (MIC 50-100 µg / ml) a été observé contre *Escherichia coli*.

B-2-3- Activité antifongique :

L'activité antifongique est déterminée par la méthode de diffusion en mesurant la croissance radiale sur gélose PDA (Potato Dextrose Agar), sur des souches de champignons filamenteux de type *Fusarium*. L'inoculum est préparé à partir de cultures jeunes de 4 jours à 30°C. Tous les composés testés ont créé des zones d'inhibition les résultats ils sont regroupés dans le tableau **B-2-2**

Tableau B-2-2. Taux d'inhibition relative (%) des composés synthétisés contre les souches fongiques testées.

Composé	Zone d'inhibition %											
	<i>Fusarium oxysporum</i>				<i>Fusarium commune</i>				<i>Fusarium rodelens</i>			
	Concentration in µg/ml											
	50	100	150	200	50	100	150	200	50	100	150	200
3	14.5	15.5	16.6	18.8	3.3	12.2	21.1	22.2	6.6	8.8	30	30
4	12.2	12.9	13.3	15.5	10	11.1	11.1	11.1	7.7	8.8	11.1	11.1
5a	5.5	6.6	6.6	7.7	3.3	5.5	6.6	6.6	6.6	6.6	7.7	8.8
5b	5.5	5.5	7.4	14.4	1.1	1.1	3.3	4.4	5.5	6.6	7.7	7.7

De même, les composés nouvellement préparés ont été criblés in vitro pour leur activité antifongique contre trois champignons pathogènes de la tomate, tels que *Fusarium oxysporum* MIAE 00123, *Fusarium commune* MIAE 00112 et *Fusarium Rodelens* MIAE 00129. Les résultats des activités antifongiques in vitro sont présentés dans le tableau 3. Le dépistage antifongique a montré que l'activité inhibitrice maximale a été trouvée pour le composé **3** contre tous les tests des champignons à une concentration de 200 µg / ml, et le composé **4** a montré une bonne activité contre les champignons testés, composé **5a** et **5b**, ont montré une activité modérée contre *Fusarium oxysporum* et *Fusarium rodelens*. Cependant, une activité inférieure était observée pour le composé **5b** contre la commune de *Fusarium*.

Partie C:
partie
expérimentale

Chapitre C-1

Techniques Et

Appareillages

Utilisée

Chapitre C-1 Techniques Et Appareillages Utilisée

C-1-1 Généralité :

C-1-1-1-Techniques et appareillages utilisé :

1) *La pesé :*

La pesé des réactifs à été effectuée par l'emploi d'une balance électrique analytique précise de type yp 402n sa précision est de 10^{-4} g.

C-1-1-2-Chauffage :

Le mélange réactionnel est porté au reflux sur bain marie. Sur un appareil de type TMA2071

2) *Température de fusion :*

Les températures de fusion des produits solides sont mesurées dans un capillaire à point de fusion avec appareil Gallenkamp ($Y_{\max}=400^{\circ}\text{C}$) bain de d'huile *laboratoire de chimie organique bioactive LCOB USTO*.

3) *Titration ph-métrique :*

Les pH sont mesurés avec du papier pH.

4) *Chromatographie sur couche mince CCM :*

Les CCM sont effectuées avec des couche mince de gel de silice (60A° TLC) sur des plaques en verre de diamètre de (0.3 x 4 x 10) cm, ces derniers sont préparées au niveau de notre laboratoire que l'on active, après séchage, à 100°C pendant 2 heures à l'étuve; après élution dans le solvant donné les plaques sont révélées par l'iode.

CCM (éluant : v/v), (R_{f_x})

5) *Spectroscopie infra rouge :*

Les spectres IR en été enregistrés sous forme de pastille de KBr dans un spectromètre de type shimatzu 8300 entre 400 et 4000 cm^{-1} (université MOULAY Taher Saida).

6) *RMN:*

Les mesures RMN ont été effectuées au laboratoire de synthèse organique département de chimie université d'Oran es-senia. Les spectres RMN des produits, ils ont été enregistrés sur un appareil de type BRUCKER AM (300MHz) dans le DMSO-*d*₆ comme solvant.

Le standard interne pour le spectre est le TMS (tétraméthylsilane) $\sigma = 0.00\text{ppm}$ les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

7) *Tests biologiques :*

Tous les microorganismes ont été obtenus auprès du Laboratoire de microbiologie, de l'Institut de biologie, de l'Université du Dr Moulay Tahar, Saïda.

Les souches fongiques ont été obtenues à partir de la collecte de cultures pures du laboratoire de Microbiologie Appliquée Faculté des sciences de la nature et de la vie, Université d'Oran.

C-1-1-2-La liste des produits chimiques utilisés :

Produits (pureté%)	Formule brute	Mg/mol	T _f °C	T _{eb} °C	d
Acide adipique	C₆H₁₀O₄	146,14	152	338	-
DMAEMA *	C ₈ H ₁₅ NO ₂	157.21	- 30	186	0.934
DEAEMA *	C ₁₀ H ₁₉ NO ₂	185.26	-	176	0.922
Les solvants					
Méthanol (99%)	CH ₃ OH	32.04	-98	64.5	0.79
Ethanol (99%)	C ₂ H ₅ OH	46,06	-114	79	0,78
Ether di éthylique	C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	74.12	-116	35	0.715
Chloroforme (99.6)	CHCl ₃	119.38	-63.5	61.2	1.48
Acétone	C ₃ H ₆ O	58,07	-94,6	56,05	-
Réactifs et catalyseur					
Hydrazine hydraté	N ₂ H ₄ -nH ₂ O	32,04	2	114	1.01
Hydroquinone	C₆H₆O₂	110.11	172	287	1,358
Acide bromoacétique	C₂H₃O₂Br	138,94	50	208	1,93
Oxychlorure de phosphore	POCl ₃	153,33	1,2	106	1,64
Acide sulfurique	H ₂ SO ₄	98.07	-15	310	1.84
Bicarbonate de sodium	NaHCO ₃	84,00	50 °C	-	
Sulfate de magnésium anhydre	MgSO ₄	120.48	-	-	2,65
Gel de silice	SiO ₂	-	-	-	-
Iode	I ₂	126.9	113.7	184.3	-

DEAEMA * : 2-(Diethylamino) éthyle méthacrylate

DMAEMA * : 2-(Dimethylamino) éthyle méthacrylate

CHAPITRE

C-2

Expérimentale

CHAPITRE C-2 Expérimentale

C-2-1 Préparation de diethyle adipate :

L'ester de l'adipate diethyle **2** a été préparé selon la procédure décrite dans la littérature [1] L'acide adipique (5 g, 0,034 mole) a été dissous dans 200 ml d'éthanol absolu en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique, Le mélange a été chauffé sous reflux à une température de 80° C dans un bain d'huile pendant 8 heures, l'avancement de la réaction étant surveillée par CCM. Après l'achèvement de la réaction le mélange est refroidi à la température ambiante, et l'acide est neutralisé par une solution de bicarbonate de sodium NaHCO₃ à 5%, en suite on effectue l'extraction liquide-liquide par le chloroforme CHCl₃, puis les phases organiques sont rassemblées est séchées sur MgSO₄ anhydride et filtré, après évaporation de solvant sous base pression,

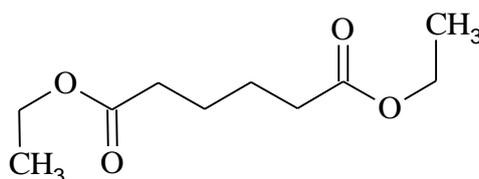


Figure C-2-1 : Structure de diethyle adipate

Rendement =76%.

Aspect de produit : Liquide de couleur transparent

R_f = 0.45 (CHCl₃/CH₃OH= 8/2);

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1706.9 (C=O), 1070.4 (C-O-C).

C-2-2 Préparation Acide Adipique dihydrazide **3** :

Un mélange d'adipate de diethyle **2** (5 g, 0,028 mole) et un excès d'hydrate d'hydrazine (0,05 mole) dans l'éthanol absolu (150 ml) ont été chauffés au reflux pendant 6 heures dans un bain d'eau. La pureté des produits a été vérifiée par CCM à point unique, le mélange réactionnel a été refroidi. Ensuite, le solvant a été évaporé sous pression réduite pour donner du dihydrazide d'acide adipique **3**.

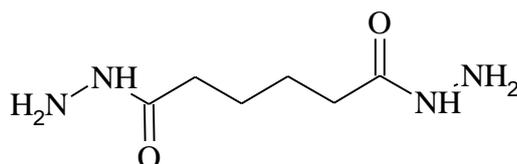


Figure C-2-2 : Structure de l'Acide Adipique dihydrazide 3

Rendement = 67%.

Aspect de produit : poudre de couleur blanche.

Point de fusion : 180–181°C

R_f = 0.40 (CHCl₃/CH₃OH =9/1);

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3222.8 (NH-NH₂), 1606.6(C=O).

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 6.34 (3H, O=C-NHNH₂), 1.99 (2H, O=C-CH₂CH₂), 1.42 (2H, O=C-CH₂CH₂).

RMN ¹³C (300MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 178.153(O=C-NHNH₂), 39.799(O=C-CH₂CH₂), 26.290(O=C-CH₂CH₂).

C-2-3 Synthèse de 2,2'-butane-1,4-diylbis [5- (bromométhyl) -1,3,4-oxadiazole] 4 :

La synthèse du composé 4 a été réalisée par un mélange contenant le dihydrazide d'acide adipique 3 (3 g, 0,017 mole), d'acide bromacétique (4,78 g, 0,034 mole) et 5 ml d'oxychlorure de phosphore POCl₃ à été chauffé sous reflux à une température de 80°C pendant 6 heures. Après l'achèvement de la réaction, comme indiqué par la CCM, Le mélange a été refroidi et versé dans de l'eau glacée, puis une solution de bicarbonate de sodium a été ajoutée. Le solide résultant a été recueilli par filtration, Lavé à l'eau froide et séché, ensuite, le solvant a été évaporé sous pression réduite pour donner le 2,2'-butane-1,4-diylbis [5- (bromométhyl) -1,3,4-oxadiazole] 4.

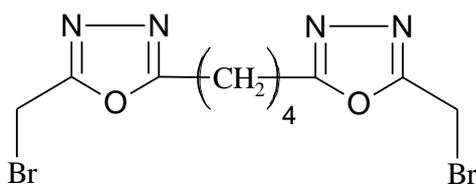


Figure C-2-3 : Structure de 2,2'-butane-1,4-diylbis [5- (bromométhyl) -1,3,4-oxadiazole]

Rendement = 85%.

Aspect de produit : Cristaux solide de couleur blanc.

Point de fusion : 114-115°C.

R_f = 0.42 (CHCl₃/CH₃OH= 4/1);

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1643.2 (C=N), 1105.1(C-O-C), 497(C-Br).

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 8.303 (2H, O=C-CH₂ Br), 2.169 (2H, N=C-CH₂CH₂), 1.446 (2H, N=C-CH₂CH₂).

RMN ¹³C (300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 174.804 (N=C-CH₂CH₂), 172.070 (O=C-CH₂ Br), 39.700 (N=C-CH₂CH₂), 33.837 (N=C-CH₂CH₂), 24.429 (O=C-CH₂ Br).

C-2-4 Synthèse de bromure de N,N'-[butane-1,4-diylbis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diylmethylene)]bis[N,N-diethyl-2-(methacryloyloxy)ethan ammonium] 5a.

Selon la procédure adoptée par Guiqian Lu *et al.* [2], le composé **4** (1g, 0.003 mol) est mélangé avec l'amine tertiaire le 2-(Diéthylamino) éthyle méthacrylate DEAEMA dissous dans l'acétone (20ml) ensuite le mélange est porté à reflux en présence d'une pincée de hydroquinone à une température de 50°C pendant 8h l'avancement de la réaction est suivi par la CCM le produit est obtenu après refroidissement et filtration lavé par la suite avec du diéther.

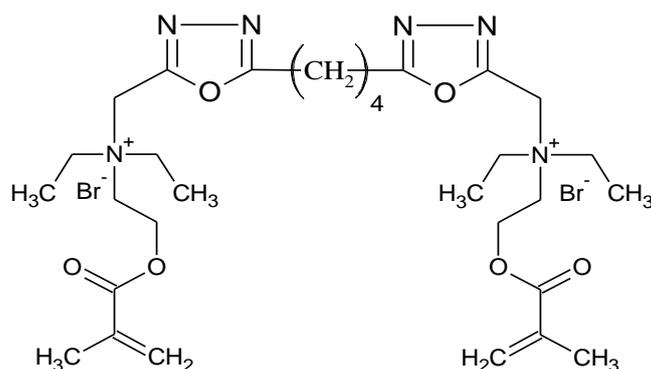


Figure C-2-4 : Structure de *N,N'*-[butane-1,4-diylbis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diylmethylene)]bis[*N,N*-diethyl-2-(méthacryloyloxy)éthane ammonium]

Rendement = 82%.

Aspect de produit : Pâte de couleur marron.

R_f = 0.50 (CHCl₃/CH₃OH = 4/1);

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1737.7(C=O), 1625.9(C=N), 1460 (C=C), 1384.8(C-N⁺), 1026.1 (C-O-C).

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6.118-5.760(2H, =CH₂) 4.437(2H, N⁺CH₂CH₂) 3.728 (2H, N=C-CH₂ N⁺) 3.445 (2H, N⁺CH₂CH₂) 2.548 (3H, N⁺CH₃) 1.934 (2H, N=C-CH₂CH₂) 1.487 (3H, C(CH₃)=CH₂) 1.232 (2H, N=C-CH₂CH₂).

RMN ¹³C (300MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 174.015 (N=C-C-CH₂CH₂) 166.463 (C=O) 157.043(N=C-C-CH₂ N⁺) 135.963(C(CH₃)=CH₂) 125.629(=CH₂) 63.283 (N⁺CH₂CH₂) 55.750(N=C-CH₂ N⁺) 50.628(N⁺CH₂CH₂) 47.255(N⁺CH₃) 26.700 (N=C-CH₂CH₂) 24.389 (N=C-CH₂CH₂) 17.775(C(CH₃)=CH₂).

C-2-5 Synthèse de bromure de N, N'- [butane-1,4-diyl bis (1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl méthylène)]bis[*N, N*-diéthyle-2- (méthacryloyloxy) éthane ammonium] (5b) :

Pour l'obtention de l'amine quaternaire on a dissous un mélange de composé 4 (1 g, 0,003 mole) et d'aminé tertiaire le 2-(Diméthylamino) éthyle méthacrylate DMAEMA (0,97 g, 0,005 mole) dans de l'acétone sèche (50 ml), en présence d'hydroquinone. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 8 heures au bain-marie à une température de 50°C. Après refroidissement,

On ajoute de l'éther diéthylique, Le sel d'ammonium quaternaire **5b** a été recueilli par filtration sous pression réduite et lavé plusieurs fois avec de l'éther diéthylique.

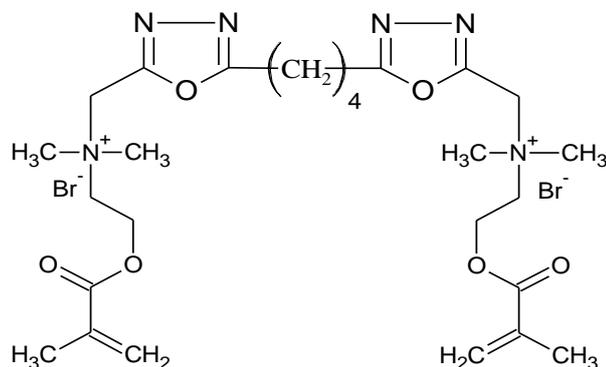


Figure C-2-3 : Structure de bromure de *N, N'*- [butane-1,4-diyl bis (1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)]

Rendement = 79%.

Aspect de produit : *Pâte* de couleur marron.

$R_f = 0.58$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 4/1$);

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1737.7 (C=O), 1647.1 (C=N), 1460 (C=C), 1384.8 (C-N⁺), 1022.2 (C-O-C).

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 6.167-5.747(2H, =CH₂), 4.403(2H, N⁺CH₂CH₂), 3.705 (2H, N=C-CH₂N⁺), 3.388 (2H, N⁺CH₂CH₂), 2.778 (3H, N⁺CH₃), 2.498 (2H, N=C-CH₂CH₂), 1.900 (3H, C(CH₃)=CH₂), 1.142 (2H, N=C-CH₂CH₂).

RMN ¹³C (300MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 174.887 (N=C-CH₂CH₂), 166.972 (C=O), 155.666 (N=C-CH₂ N⁺), 135.961 (C(CH₃)=CH₂), 127.967 (=CH₂), 62.340 (N⁺CH₂CH₂), 59.036(N=C-CH₂ N⁺), 50.118 (N⁺CH₂CH₂), 43.078 (N⁺CH₃), 27.149 (N=C-CH₂CH₂), 24.359 (N=C-CH₂CH₂), 17.776 (C(CH₃)=CH₂).

Référence

- [1] Furniss, B.S.; Hannford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tatchell, A.R. *Vogel's Text Book of Practical Organic Chemistry*. John Wiley & Sons: New York, 5th edition, 1989, 1076.
- [2] Guiqian, L.; Dingcai, W.; Ruowen, F. *Reactive & Functional Polymers*, 2007, 67, pp. 355–366.

Chapitre C-3
Activité
Biologique

Chapitre C-3 Activité Biologique

C-3-1-Introduction

La thérapeutique des infections bactériennes se base principalement sur l'usage des antibiotiques. La prescription à grande échelle et parfois inappropriée de ces agents peut entraîner la sélection de souches multi résistantes d'où l'importance d'orienter les recherches vers la découverte de nouvelles voies qui constituent une source d'inspiration de nouveaux médicaments.

Ce travail vise l'étude de l'activité antibactérienne et antifongique des composés synthétisés l'activité antimicrobienne ont été testés contre une large gamme de bactérie gram négatif et gram positif de champignons dans le domaine de la recherche de nouveaux agents thérapeutiques.

C-3-2-activité antibactérienne

C-3-2-1-La concentration minimale inhibitrice (CMI)

La CMI est la plus faible concentration de la substance pour laquelle il n'y a pas de croissance visible à l'œil nu après un temps d'incubation de 18 à 24 h. Sa détermination a été faite par observation du trouble induit par la croissance des germes étudiés dans chaque tube. Cette valeur permet de classer une souche bactérienne dans les catégories: "sensible" ;"résistante" ; "intermédiaire"[1]

C-3-2-2-Souches bactériennes

Les espèces bactériennes sur lesquelles nous avons travaillé sont présenté dans le tableau C-3-1

Bacterie Gram negative	Bacterie Gram positive
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 51697	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)</i> ATCC 43300
<i>Citrobacter freundii</i> ATCC 8090	<i>Curtobacterium fl accumfaciens</i>
<i>Acetobacter aceti</i>	<i>Staphylococcus wavy Staphylococcus wavy</i>
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Salmonella enterica</i> ATCC 13312	

C-3-2-3-Milieus de culture :

Gélose Mueller Hinton (MH) : milieu pour l'étude de la sensibilité des bactéries, en milieu solide, vis-à-vis des composés testés.

C-3-2-4-Conservation des souches :

Les souches bactériennes sont entretenues par repiquage sur la gélose nutritive GN. Incubées pendant 24 h à 37 °C, elles sont conservées à 5 °C dans des tubes contenant de la gélose nutritive inclinée. La solution mère est préparée par solubilisation des composés testés brute dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10%, pour atteindre une concentration initiale.

C-3-2-5-Méthodes

Nous avons utilisé la méthode de micro dilution en milieu liquide [2]. C'est une méthode de référence consistant à distribuer dans une série de micro cupules contenant un volume déterminé de bouillon de Müller-Hinton, des concentrations décroissantes d'antibiotiques et à ensemercer chaque tube avec une suspension standardisée de la bactérie à étudier; après incubation (de 18 à 24 h), la plus faible dilution d'antibiotique dans laquelle la croissance bactérienne est complètement inhibée représente la CMI.

C-3-2-6-Préparation de l'inoculum :

Les souches bactériennes sont enrichies sur un tube contenant 9 ml de MH Müller-Hinton, puis incubées à 37°C pendant 18-24 heures. A l'aide d'une anse de platine on ensemece une goutte de la culture sur une boîte de Pétri contenant de la gélose nutritive GN, elle sera par la suite incubé à 37°C pendant 18-24 heures. A partir de ces cultures pures, la suspension bactérienne (l'inoculum) est préparée à l'aide d'une anse de platine on racle 3 à 5 colonies bien isolées et parfaitement identiques, on décharge l'anse dans 10 ml d'eau physiologique stérile à 0.9% NaCl. Après homogénéisation de la suspension bactérienne à l'aide d'un vortex, la standardisation de la densité optique à 0.5 Mc Farland est réalisée par spectrophotomètre réglé sur une longueur d'onde de 625 nm. La densité optique obtenue doit être comprise entre 0.08 et 0.1 ce qui correspond à une concentration de 10⁷ à 10⁸ UFC/ml selon Mc Farland.

C-3-2-7-Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La CMI des composés synthétisés **3**, **4**, **5a** et **5b** a été déterminée en utilisant la méthode de microdilution au bouillon [39]. Les solutions de chaque composé testé ont été préparées dans du DMSO pour obtenir une concentration de 100 mg / ml. De ce Solution mère, dilutions en série des composés (100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0,78, 0,39, 0,19 et 0,097 mg / ml) ont été préparés. La CMI a été enregistré dans chaque cas comme la concentration minimale du composé, qui a inhibé la croissance visible du microorganisme testé, et le DMSO a été utilisé comme témoin négatif.

C-3-3-Activité antifongique [3]

C-3-3-1-Souches fongiques

Trois souches fongiques sont utilisées pour l'évaluation de l'activité antifongique des composés synthétisés Il s'agit des champignons filamenteux *Fusarium* sp. Qui sont des phytopathogènes.

C-3-3-2-Aspect macroscopique des trois souches de *Fusarium*

Les composés synthétisé sont été testées vis-à-vis des souches *Fusarium oxysporum*, *Fusarium commune*, et *Fusarium rodelens*.

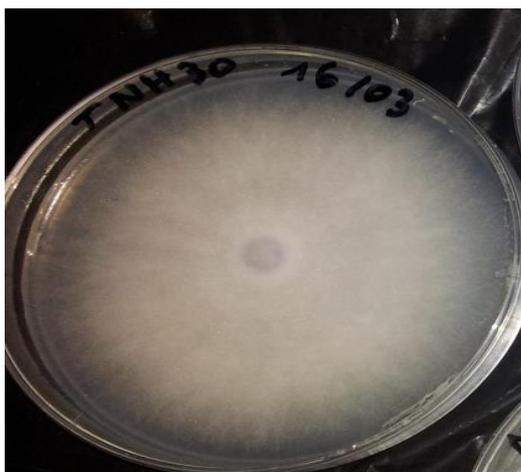


Figure C-3-1 : *Fusarium commune*

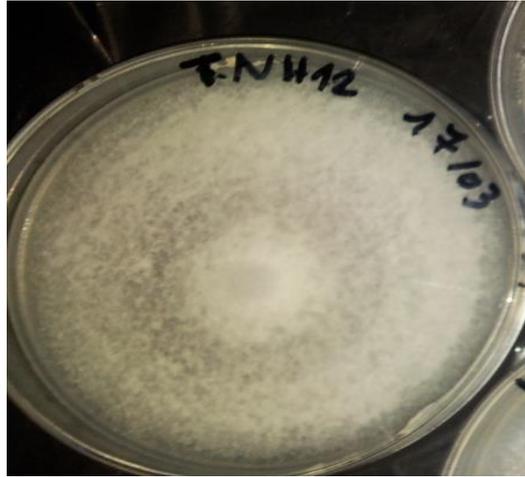


Figure C-3-2 : Fusarium rodelens

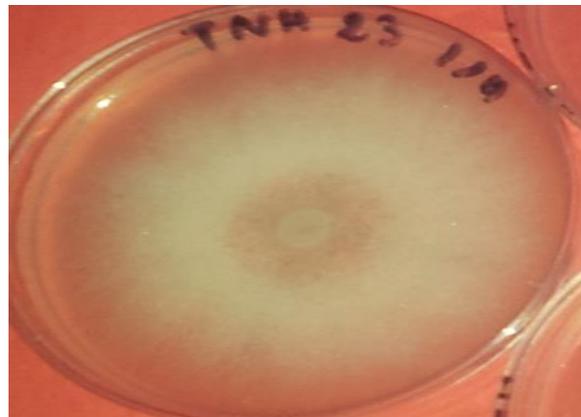


Figure C-3-3 : Fusarium oxysporum

C-3-3-3-Milieux de culture :

Potato Dextrose Agar (PDA) : milieu de culture pour la conservation et l'étude de la sensibilité des champignons vis-à-vis des antifongiques,

C-3-3-4-Préparation de l'inoculum :

L'inoculum des souches fongiques est préparé par repiquage d'un disque mycélien, d'une culture pure, au centre d'une boîte de Pétri contenant le milieu PDA. La boîte sera incubée à 28 °C pendant 4 jours.

C-3-3-5-Fongicides des composés synthétisés testée

Chaque produit à tester est soluble dans un DMSO, Des dilutions sont ensuite préparées et incorporées, à des concentrations croissantes (50,100, 150, 200 ppm) (partie par million), au milieu de culture PDA.

Le 0 ppm comme étant le témoin, ne contient que le solvant incorporé dans le milieu PDA. Toutes pouvant supporter des températures de fusion allant de 80C° jusqu'à 120C° pour pas plus de 8h.

C-3-3-6-Méthodologie de travail

- Préparation des solutions de fongicides :

Les composés testés ont été incorporés aseptiquement, à la dose homologuée, dans le milieu de culture PDA maintenu en surfusion à une température de 40 à 45 °C. Après écoulement et solidification du mélange (milieu de culture et fongicides), Des implants mycéliens de 6 mm de diamètre portant l'agent pathogène , prélevés de la périphérie de pré culture de jeunes des souches souches *Fusarium oxysporum*, *Fusarium commune*, *Fusarium rodolens*.de *F.spp.*, sont déposés au centre de la boîte de Pétri contenant le milieu PDA avec les 4 concentrations pour chaque substance active à étudier (50,100, 150, 200 ppm).

L'incubation a été faite à 25 °C et à l'obscurité pendant 4 jours et la lecture se fait quotidiennement. Chaque combinaison pathogène-fongicide est répétée trois fois.

Les différentes dilutions sont obtenues en respectant la loi suivante :

$$C1V1 = C2V2$$

C1 : Concentration de la solution mère **V1** : Volume pris de la solution mère

C2 : Concentration à préparer **V2** : Volume final voulu du milieu PDA

- Évaluation de la croissance mycélienne des isolats de *Fusarium* :

L'évaluation de la croissance mycélienne de chaque souche est mesurée en calculant la moyenne des deux diamètres mesures sur deux axes perpendiculaires traces au revers des boîtes de culture pendant le 4eme jour d'incubation (**Figure C-3-4**) [4]

Pour chaque dose, le pourcentage d'inhibition I(%) a été déterminé par rapport au témoin et calculé selon la formule de Leroux et Gredet [5,6]

$$\text{Taux d'inhibition (\%)} = \frac{(\text{Diamètre témoin} - \text{Diamètre test})}{\text{Diamètre témoin}} \times 100$$

La mesure de l'accroissement (moyenne de toutes les valeurs) du mycélium est faite selon la méthode des deux diamètres perpendiculaires.

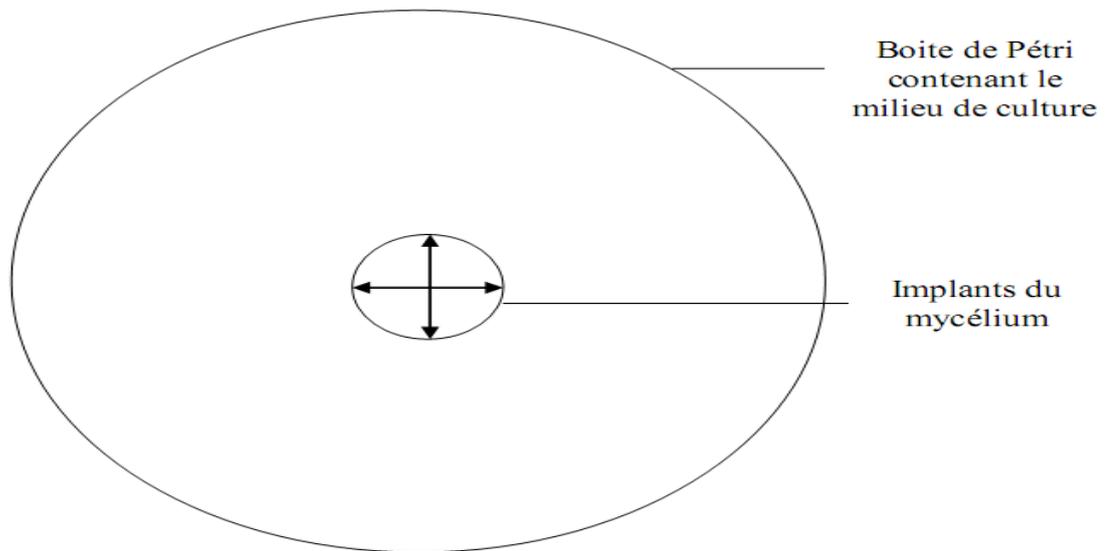


Figure C-3-4 : Schéma de la méthode de mesure du diamètre dans les deux sens perpendiculaires.

Référence

- [1] Kouadio BENE, Nathalie K. GUESSENN, Djeneb CAMARA, Guédé N. ZIRIHI, et Mireille DOSSO, *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 2016, 5, 1,
- [2] Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, Approved Standard, 2nd Edition, Clinical and Laboratory Standards Institute (USA), NCCLS document M27-A2, 2002, 22(15), 51.
- [3] Hamini, K.N.; Hamdane, F.; Boutoutaou, R.; Kihal, M.; Henni, J.E. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*, 2014, 2(5), 448-454.
- [4] Ling B, Zhang M, Kong C, Pang X, Liang G, Chemical composition of volatile oil from *Chromolaena odorata* and its effects on plant, fungi and insect growth. 2003. *Ying Yong Sheng Tai Xue Bao* 14: 744
- [5] Leroux P, Gredet A, 1978. Document sur l'étude de l'activité des fongicides. Versailles: INRA. 26
- [6] KRA K.D, DIALLO H.A. et KOUADIO Y. J. *Journal of Applied Biosciences* , 2009,24, 1488 – 1496

Conclusion Générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail nous nous sommes intéressés à la synthèse des sels d'ammonium quaternaire, nous avons préparé dans une première partie 1.3.4 oxadiazole contenant un halogénure d'alkyl à partir d'un diacide par différentes réactions de substitution.

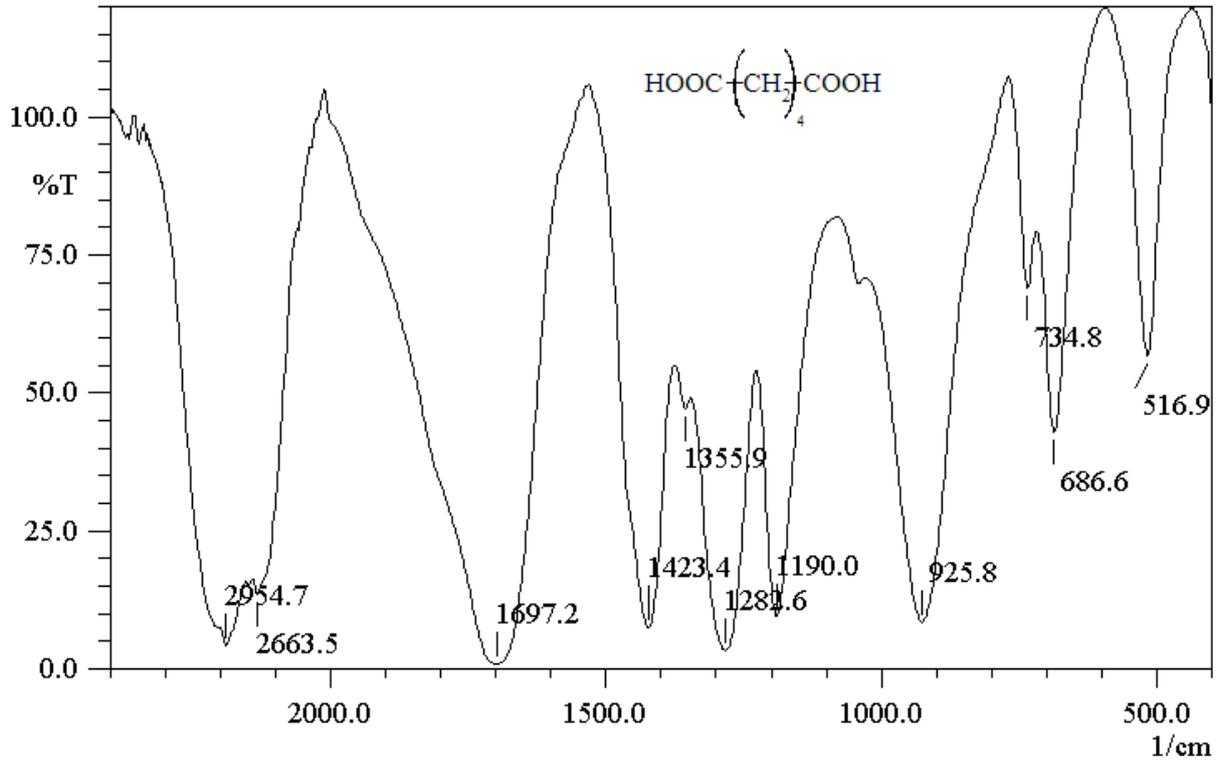
Dans une seconde partie nous avons mis au point la synthèse des sels d'ammoniums quaternaires à partir des amines tertiaires.

Les molécules synthétisées ont été isolées et caractérisées par les méthodes physiques et spectroscopiques telles que le point de fusion, la chromatographie sur couche mince, la spectroscopie infrarouge ainsi que RMN ^1H et RMN ^{13}C .

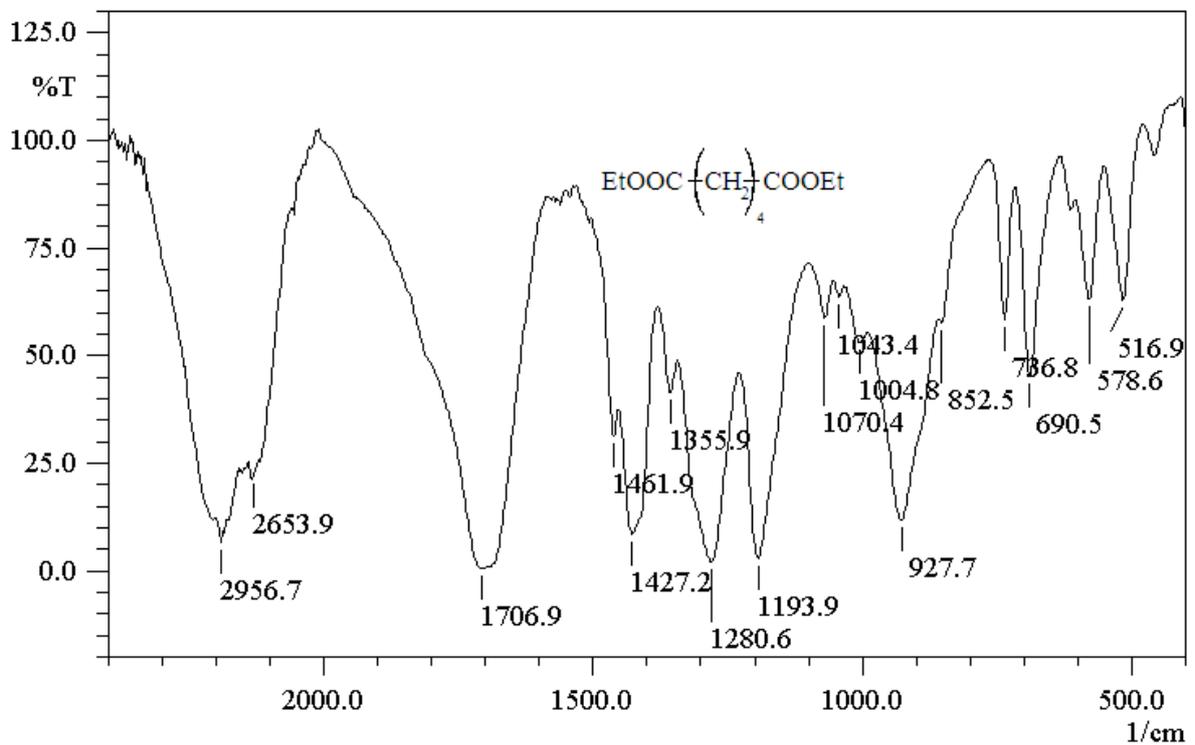
L'activité biologique des composés synthétisés ont été testés sur des bactéries à gram positif et bactéries à gram négative et contre les *champignons*. Afin de voir leur activité biologique, et les résultats sont ensuite complétés par la détermination des valeurs de CMI.

En conclusion, nous avons synthétisé les sels d'ammonium quaternaire contenant un noyau hétérocyclique 1.3.4 oxadiazole en quatre étapes avec de bons rendements les résultats obtenus sont très prometteurs.

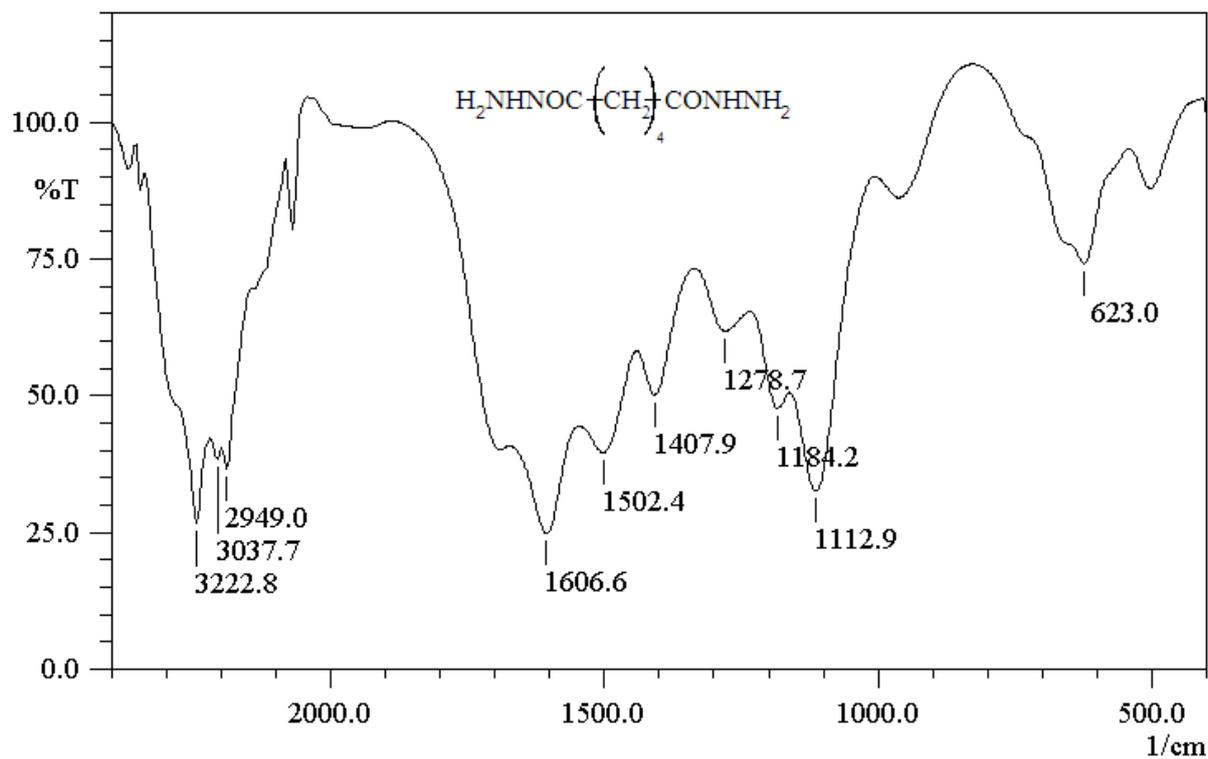
À l'issue de ce travail, diverses perspectives de recherches peuvent apparaître liées principalement avec le mécanisme d'action antimicrobien des sels d'ammoniums quaternaire et des hétérocycles 1.3.4 oxadiazole il est cependant nécessaire de synthétiser d'autres composés d'ammoniums quaternaires et d'effectuer les tests nécessaires afin d'optimiser les caractéristiques pharmacologiques nécessaires à l'obtention d'un candidat médicament valorisable.



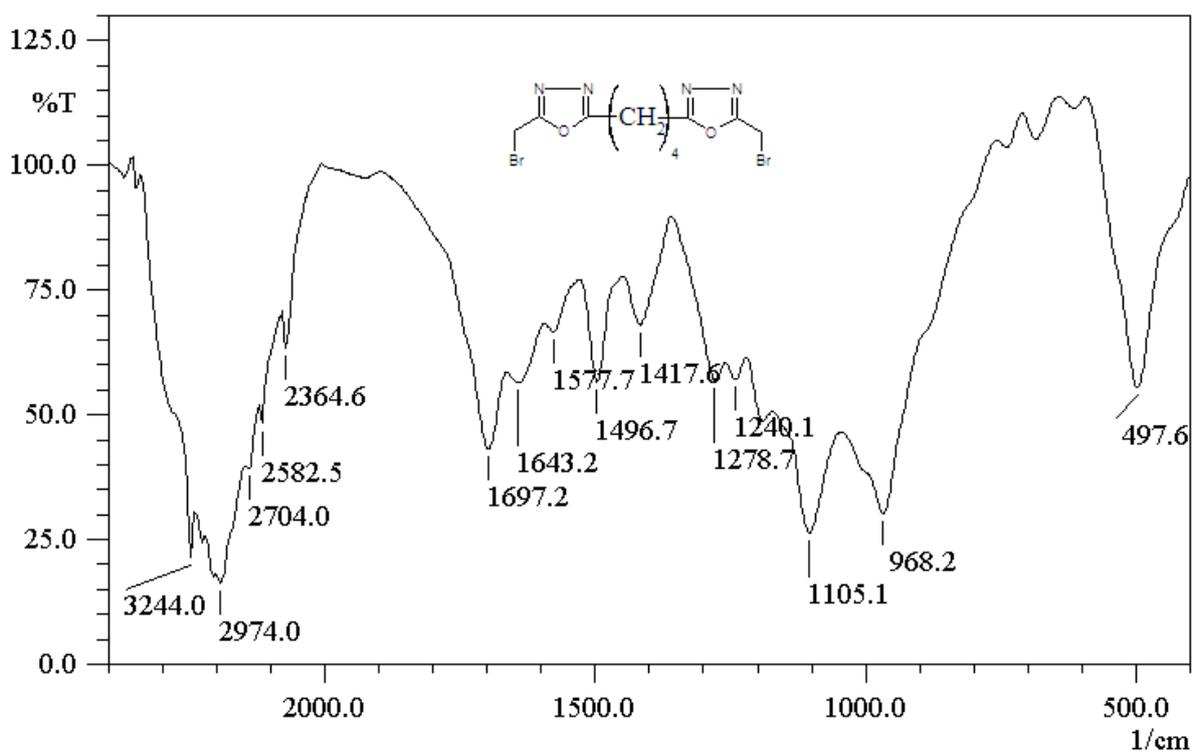
Annexe-1- spectre infrarouge du composé (1) dans le KBr



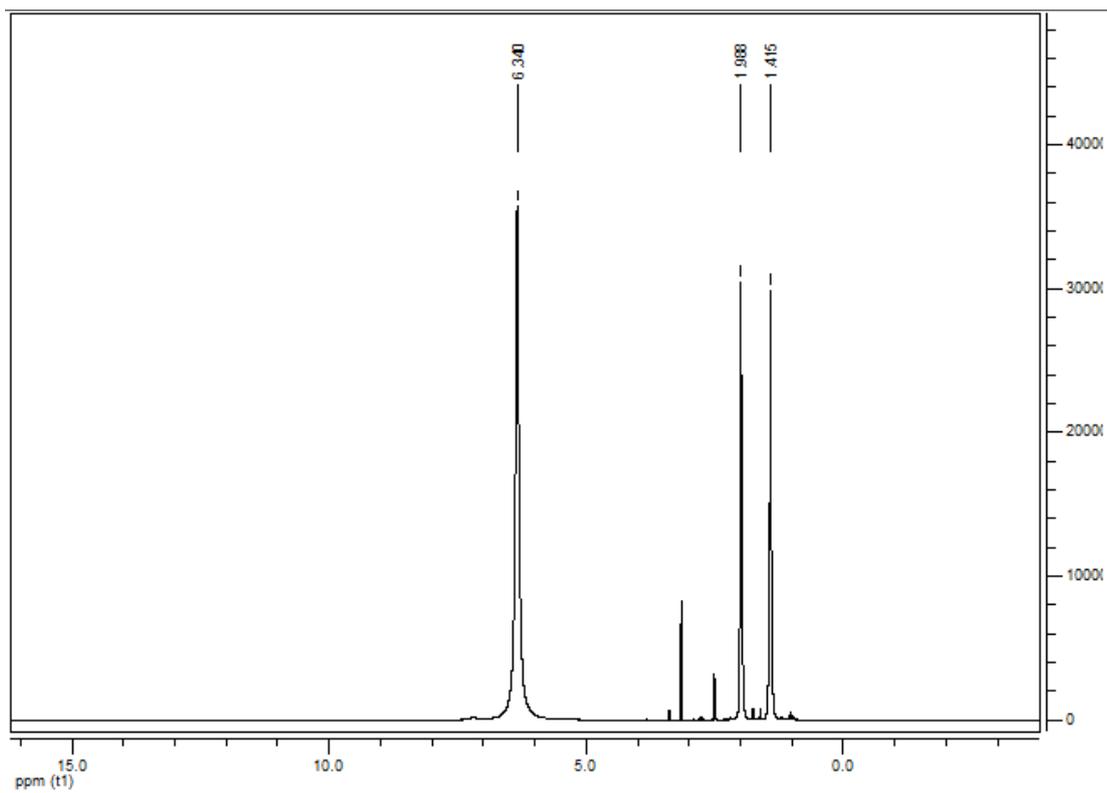
Annexe-2- spectre infrarouge du composé (2) dans le KBr



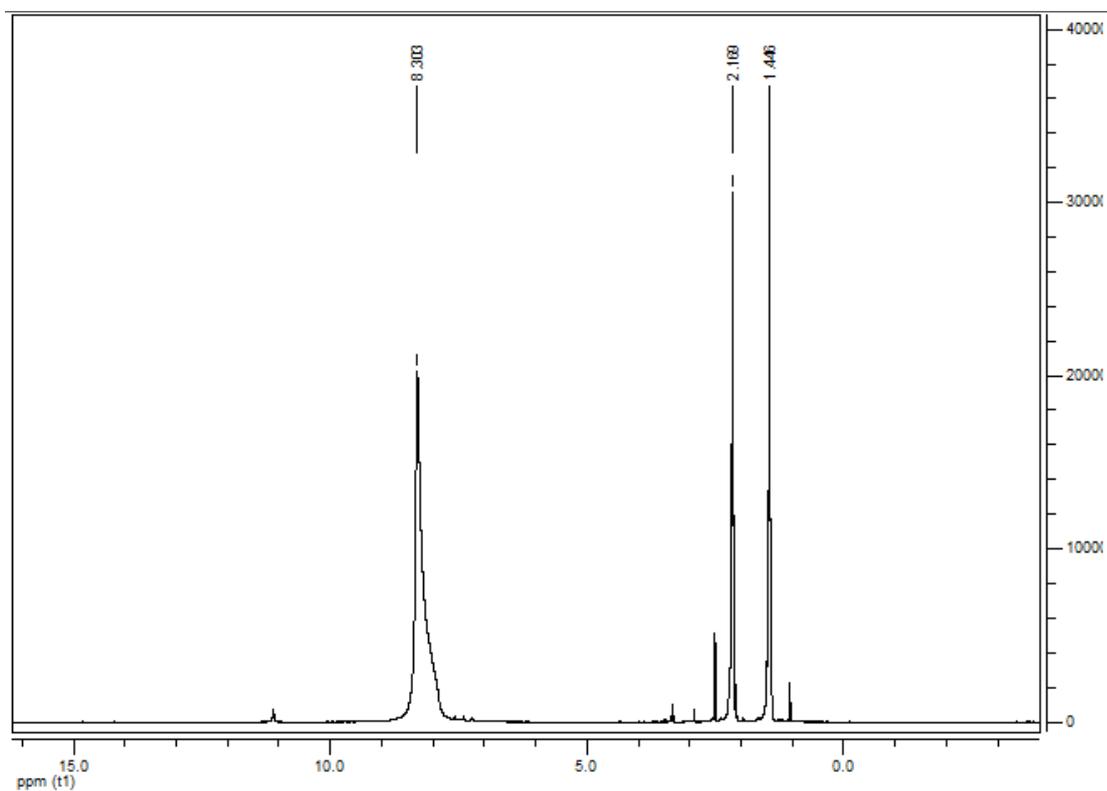
Annexe-3- spectre infrarouge du composé (3) dans le KBr



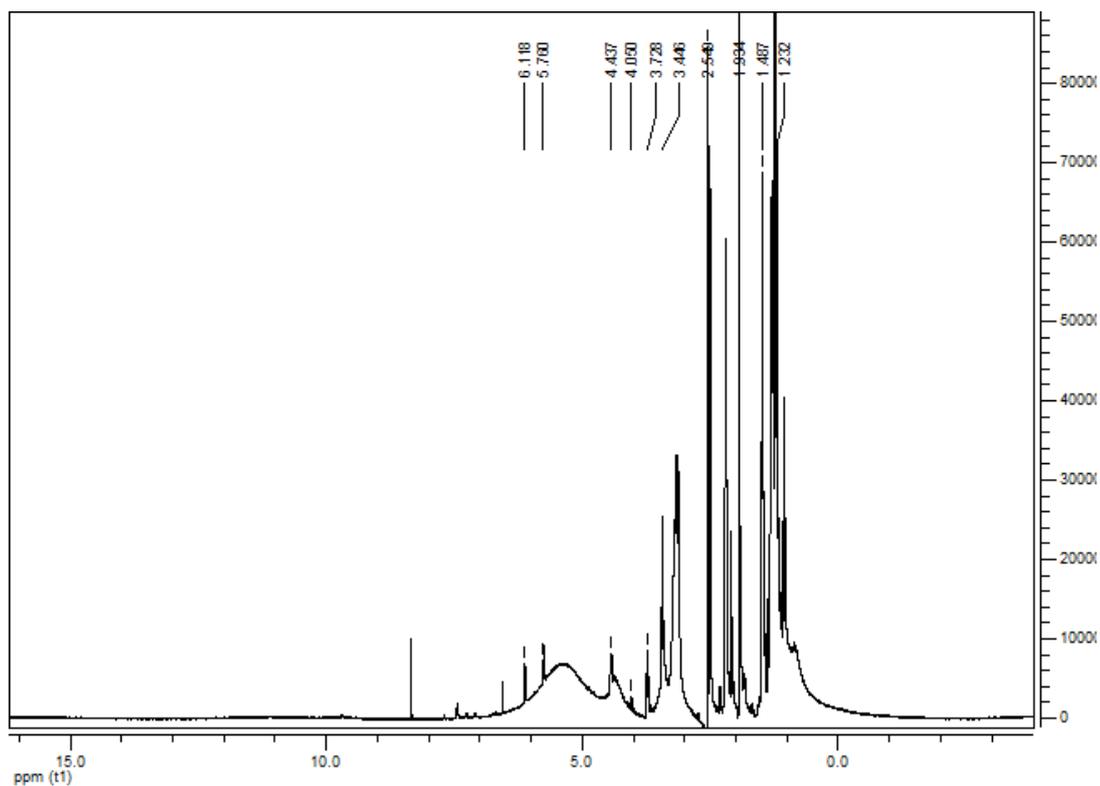
Annexe-4- spectre infrarouge du composé (4) dans le KBr



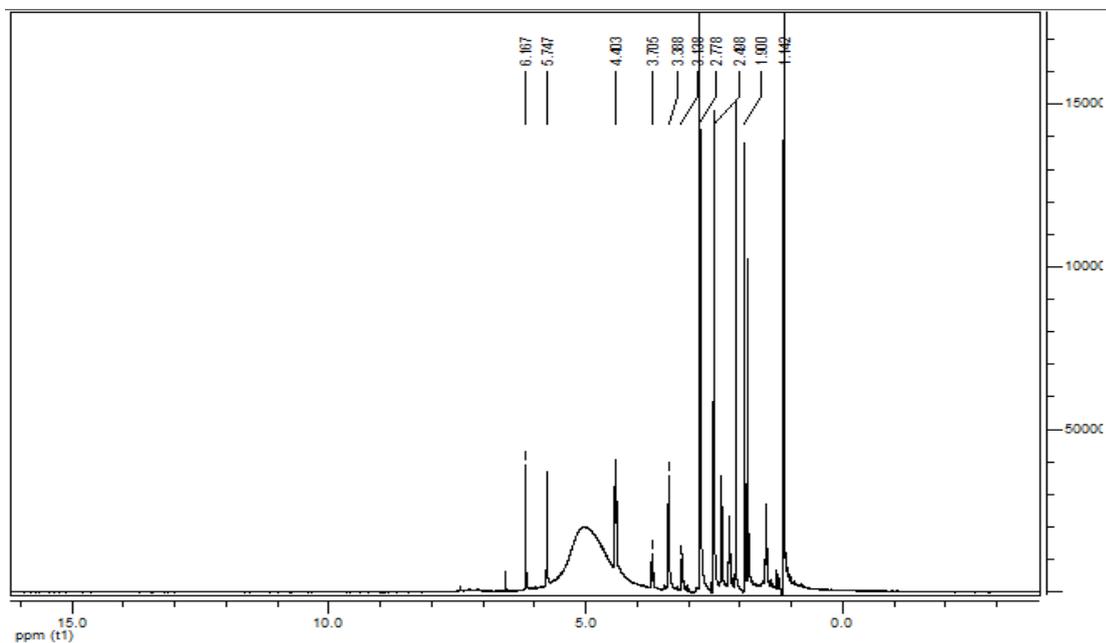
Annexe-7- Spectre RMN ^1H du composé (3).



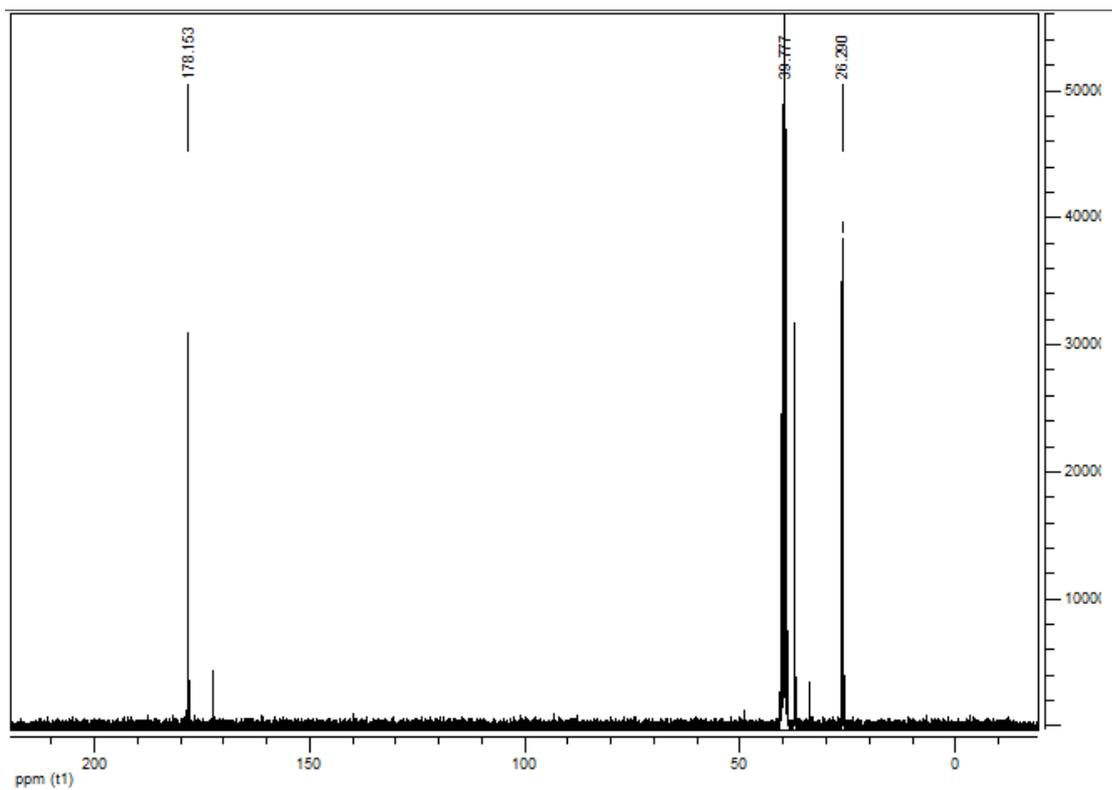
Annexe-8- Spectre RMN ^1H du composé (4).



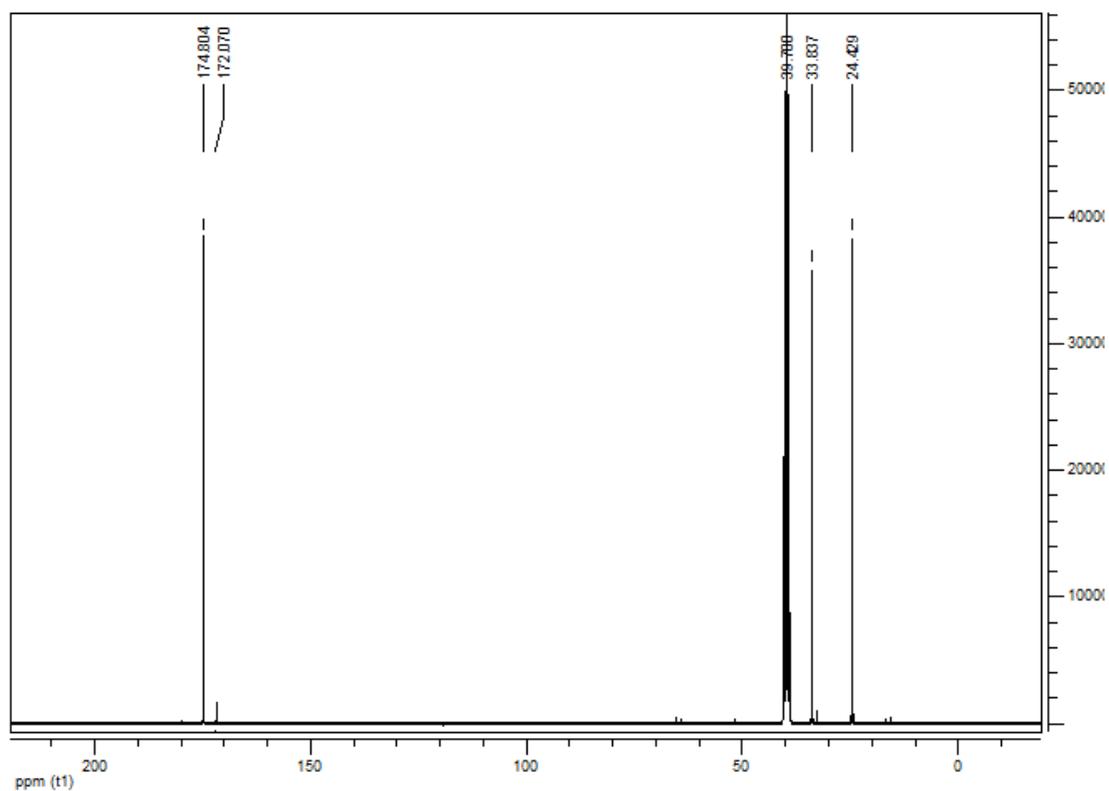
Annexe-9- Spectre RMN ¹H du composé (5a).



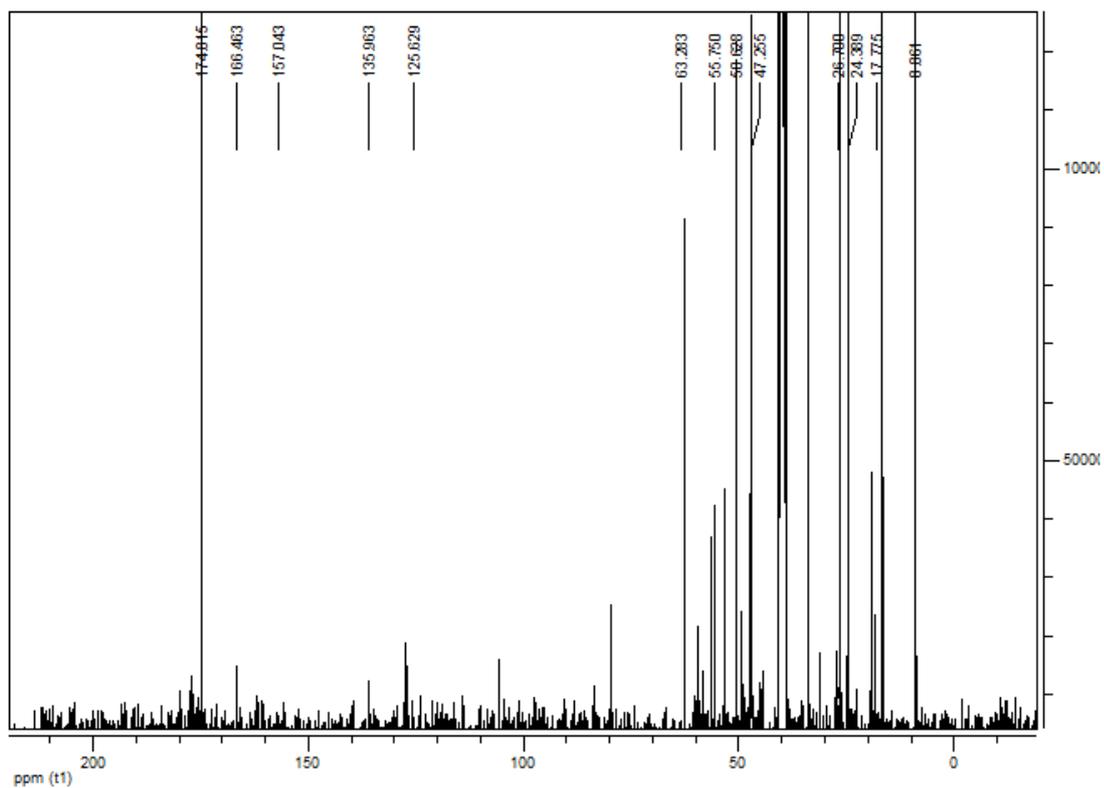
Annexe-10- Spectre RMN ¹H du composé (5b).



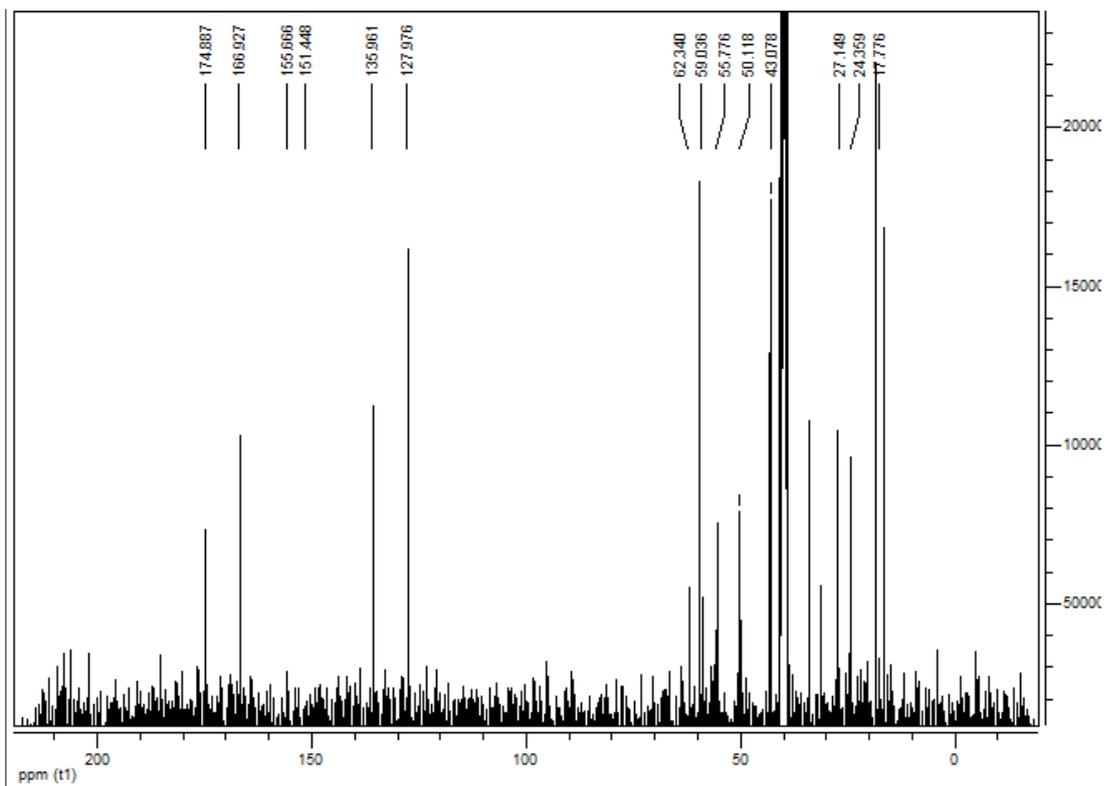
Annexe-11- Spectre RMN ^{13}C du composé (3).



Annexe-12- Spectre RMN ^{13}C du composé (4).



Annexe-13- Spectre RMN ¹³C du composé (5a).



Annexe-14- Spectre RMN ¹³C du composé (5b).