

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE d'ORAN Mohamed Boudiaf



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Spécialité : Chimie

Option : Chimie organique bioactive

MEMOIRE
Présenté par

Mr. HABCHI Abdelmadjid

Pour l'obtention du diplôme de Magister

Thème

**Synthèse des hétérocycles azotés à cinq chaînons dérivés de
l'acide sorbique et détermination de leurs activités
biologiques**

Soutenue le 12 / 02 / 2013 devant la commission d'examen composée de :

<u>Qualité</u>	<u>Nom et Prénoms</u>	<u>Grade</u>	<u>Etb d'origine</u>
Président	Mr. BENABDALLAH Tayeb	Professeur	USTO-MB
Rapporteur	Mr. ALI-OTHMANE Adil	Professeur	USTO-MB
Co-Rapporteur	Mr. AL-TAIAR Ali Hassoun	Professeur	USTO-MB
Examinatrice	Mme. BOUBERKA Zohra	Professeur	USTO-MB
Examineur	Mr. BELKADI Mohamed	M.Conf. A	USTO-MB

Année universitaire : 2012/2013

Remerciements

Je voudrais tout d'abord adresser mes remerciements et ma gratitude envers le Pr. ALI-OTHMANE Adél qui m'a encadré tout au long de ces deux années. J'ai apprécié son conseil et remarques pertinentes concernant mon manuscrit ainsi que la discussion enrichissante que j'ai pu avoir les jours de travail.

Je tiens aussi à remercier le Co-Encadreur Pr. AL-TAJAR ALI Hassoun.

Je remercie également les membres de mon jury président et examinateurs le Pr. BENABDULLAH Tayeb, Mr. BELKADI Mohamed et Mme. BOUBERKA Zohra pour avoir accepté de juger mon travail de mémoire.

Je remercie aussi le directeur de l'hôpital de reggane et le chef de laboratoire.

Je voudrais enfin remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail.

Sommaire

Abréviation	1
Introduction générale	4

Partie A (Théorie)

Chapitre A-I Etude de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique)

A.I.1	Introduction	8
A.I.2	Définition de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique)	8
A.I.3	La chimie de l'acide 2,4-hexadiénoïque	9
A.I.3.1	Le groupe carboxylique	9
A.I.3.2	Hydrohalogénéation de l'acide 2,4-hexadiénoïque	9
A.I.3.3	Addition nucléophile	9
A.I.3.4	Oxydation de l'acide 2,4-hexadiénoïque	10
A.I.3.5	Réaction de Diels-Alder de l'acide 2,4-hexadiénoïque	10
A.I.3.6	Hydrogénation de l'acide 2,4-hexadiénoïque	11
A.I.3.7	Formation de complexe	11
A.I.3.8	Alkylation du 4-(p-nitro-benzyl)pyridine [NBP] (A-14) par l'acide 2,4-hexadiénoïque	12
A.I.4	L'activité biologique de l'acide 2,4-hexadiénoïque	12
A.I.4.1	La toxicité et le métabolisme de l'acide 2,4-hexadiénoïque	13
A.I.4.2	Mécanisme d'action de l'acide 2,4-hexadiénoïque	13
A.I.4.3	Les gènes spécifiques de l'acide 2,4-hexadiénoïque	14
A.I.5	L'utilisation de l'acide 2,4-hexadiénoïque	14
A.I.5.1	L'industrie des aliments et des boissons	14
A.I.5.2	L'industrie pharmaceutique et cosmétique	14
A.I.6	Détermination de l'acide 2,4-hexadiénoïque dans les produits alimentaires	15
A.I.6.1	La spectrophotométrie enzymatique (détermination enzymatique)	15
A.I.6.2	Chromatographie liquide à haute performance HPLC	15
A.I.6.3	Chromatographie d'exclusion d'ion	16
A.I.7	Dégradation de l'acide 2,4-hexadiénoïque	16
A.I.8	Dérivatives de l'acide 2,4-hexadiénoïque	17
A.I.8.1	Estérification	17

A.I.8.2	Préparation des amides	18
A.I.8.3	Cyclisation de l'acide 2,4-hexadiénoïque	18

Chapitre A-II Synthèse des hétérocycles azolés biologiquement actifs

A.II.1	Introduction	21
A.II.2	Les composés 1,3,4-oxadiazoles	21
A.II.2.1	Méthodes de synthèse des composés 1,3,4-oxadiazoles	22
a)	Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec CS ₂ et KOH	22
b)	Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec CBB et POCl ₃	22
c)	Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec du bromure de cyanogène CNBr	23
d)	Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir des tétrazoles	24
e)	Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par réaction de condensation	24
f)	Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par cyclisation des semicarbazones	24
A.II.3	Les composés 1,2,4-triazoles	25
A.II.3.1	Méthodes de synthèse des composés 1,2,4-triazoles	25
a)	Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine	25
b)	Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de condensation	25
c)	Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des N-aminoamidines	26
d)	Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des thiosemicarbazides	26
e)	Synthèse des bis(1,2,4-triazoles)	26
f)	Synthèse des 1,2,4-triazoles par acylation de l'amidrazone	27
g)	Synthèse des 1,2,4-triazoles par l'hydrazinolysis de l'ester N-acylimino	27
h)	Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acétohydrazide avec le diphénylphosphazoanilide	27
A.II.4	Les composés 4-amino-1,2,4-triazoles	28
A.II.4.1	Méthodes de synthèse des composés 4-amino-1,2,4-triazoles	28
a)	Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par l'hydrazinolysis des dithiocarbazinates	28
b)	Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par réaction de condensation	28
c)	Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles à partir des 1,3,4-oxadiazoles	29
d)	Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par réaction de l'acide carboxylique avec le thiocarbohydrazide	29

A.II.5	Les composés 1,3,4-thiadiazoles	30
A.II.5.1	Méthodes de synthèse des composés 1,3,4-thiadiazoles	30
a)	Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles par réaction des thiosemicarbazides avec les acide carboxyliques	30
b)	Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles par cyclisation des thiosemicarbazides	31
c)	Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles par cyclisation des dithiocarbazates	32
d)	Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles à partir des 4-amino-1,2,4-triazoles	32
e)	Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles à partir des triazines	32
f)	Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles par réaction des thiosemicarbazides avec les nitriles	33
g)	Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles par réaction de condensation	33

Chapitre A-III L'activité biologique des composés hétérocycliques azolés

A.III.1	Introduction	35
A.III.2	L'activité biologique des composés 1,3,4-oxadiazoles	35
A.III.2.1	3-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones (A-111)	35
A.III.2.2	4-(5-R-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridines (A-112)	36
A.III.2.3	5-Pyridine-4-yl-3H-(1,3,4)oxadiazole-2-thione hydrochloride monohydrate (A-113)	36
A.III.2.4	N'-(5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)actylthioureas (A-114)	36
A.III.2.5	5-aryl-2-(3,5,6-trichloro-2-pyridyloxymethyl)-1,3,4-oxadiazole (A-115)	37
A.III.2.6	2(4-Pyridyl)-5-[(2-aryl amino)-1-oxoethyl]thio-1,3,4-oxadiazole (A-116)	37
A.III.2.7	2-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-5-R-1,3,4-oxadiazole (117)	37
A.III.2.8	5-[2-(2,6-dichloroanilino) benzyl] 2-mercapto-1,3,4-oxadiazole (A-118)	38
A.III.2.9	2-chloro-5-[(5-R-1,3,4-oxadiazole-2-yl)sulfanyl]methyl}pyridine (A-119)	38
A.III.2.10	1-[2-(2-chloro(3-quinolyl))-5-(4-nitrophenyl)-(1,3,4-oxadiazolin-3-yl)]-3-(aryl)prop-2-ene-1-one (A-120)	38
A.III.2.11	5,5'-(2,2,2',2'-tetramethyl-4,4'-bi-1,3-dioxolane-5,5'-diyl)bis(1,3,4-oxadiazole-2-thiol) (A-121)	39
A.III.3	L'activité biologique des composés 1,2,4-triazoles	39
A.III.3.1	1-((2-(2,4-Difluorophenyl)oxiran-2-yl)methyl)-1H-1,2,4-triazole (A-122)	39
A.III.3.2	L'acide 2-[1-(1,1-dioxothietanyl-3)-3-bromo-1,2,4-triazolyl-5-thio]acétique (A-123).....	40

A.III.3.3	Ribavirine, or 1-β-D-ribofuranosyl-[1H]-1,2,4-triazole-3-carboxamide (A-124)	40
A.III.3.4	2,4-Dihydro -2-[2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethyl] -4-R-5-(4-Aryl)-3H-[1,2,4]triazole-3-thione (A-125)	41
A.III.3.5	4-[[2-[[5-(2-furanyl)-4-alkyl/aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetyl/propionyl]-amino]-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazoles (A-126)	41
A.III.3.6	3-aryl-4-arylmethylideneamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones (A-127)	41
A.III.3.7	L'acide 5-Amino-1,2,4-triazol-3-ylacétique (A-128)	42
A.III.3.8	3-(2-methyl-furan-3-yl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones (A-129)	42
A.III.3.9	5-(2-Hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol (A-130)	42
A.III.4	L'activité biologique des composés 4-amino-1,2,4-triazoles	43
A.III.4.1	3-substituted-4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazoles (A-131)	43
A.III.4.2	2-(4-amino-5-mercapto-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenol (A-132)	43
A.III.4.3	4-amino-5-aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones (A-133)	43
A.III.5	L'activité biologique des composés 1,3,4-thiadiazoles	44
A.III.5.1	6-[3-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-[(2-naphthyloxy)methyl][1,2,4]triazole [3,4-b][1,3,4]thiadiazoles (A-134)	44
A.III.5.2	2-[(chlorobenzyl)thio]-5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazoles (A-135)	44
A.III.5.3	2-substituted-5,6-diarylsubstituted imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazole (A-136)	45
A.III.5.4	3-[5-substituted phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones (4-137)	45
A.III.5.5	2-amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazoles (A-138) and N-[5-aryl sulfanyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-benzamide (A-139)	45
A.III.5.6	2-(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)-N-(5-substituted-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamide (A-140)	46
A.III.5.7	2-bromo-7-methyl-5-oxo-5H-1,3,4-Thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine (A-141)	46
A.III.5.8	N-[4-acetyl-5-(6,7,8-substituted-2-chloroquinolin-3-yl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-acetamides (A-142)	46

Partie B (Résultats et Discussions)

Chapitre B.I Synthèses des dérivés de l'acide (2E,4E)-hexadiénoïque

B.I.1	Introduction	49
B.I.2	Synthèse des dérivés	51
B.I.2.1	L'acide (2E,4E)-hexadiénoïque (ou l'acide sorbique) (A-1)	51

B.I.2.2 Synthèse du (2E, 4E)-hexadiénoate d'éthyle (B-1)	51
B.I.2.3 Synthèse du (2E,4E)-hexadiénoate d'hydrazide (B-2)	52
B.I.2.4 Synthèse du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diene-1-yl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (B-3)	53
B.I.2.5 Synthèse du 4-amino-5-[(1E,3E)-penta-1,3-diene-1-yl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-4)	54
B.I.2.6 Synthèse du 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-dienoyl]-thiosemicarbazide (B-5)	56
B.I.2.7 Synthèse du 3-[(1E,3E)-penta-1,3-diene-1-yl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (B-6) ...	56
B.I.2.8 Synthèse du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diene-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-one (B-7)	58

Chapitre B.II L'activité biologique des composés synthétisés

B.II.1 Evaluation de l'effet antibactérien	60
B.II.2 Interprétation des résultats	62
a) Effet des produits testés sur <i>Staphylococcus aureus</i>	62
b) Effet des produits testés sur <i>Enterococcus faecalis</i>	63
c) Effet des produits testés sur <i>Escherichia coli</i>	63
d) Effet des produits testés sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64
B.II.3 Comparaison avec les études précédentes au niveau de laboratoire (COB)	65
B.II.4 Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)	67

Partie C (Expérimentale)

Chapitre C-I Matières et appareillages

C.I.1 Introduction	71
C.I.2 Les réactifs et les solvants utilisés	71
C.I.3 Techniques et appareillages	72
C.I.3.1 La chromatographie sur couche mince (CCM)	72
C.I.3.1.1 Définition	72
C.I.3.1.2 Appareillage	72
C.I.3.1.3 Principe	72
C.I.3.1.4 Phénomènes physiques exploités en chromatographie	73
a) Phénomène d'adsorption	73
a.1) Influence de la polarité des composés	73
a.2) Influence de la polarité de la phase mobile	74

b) Phénomène de partition	75
b.1) Influence de la solubilité des composés dans la phase stationnaire	75
b.2) Influence de la solubilité des composés dans la phase mobile	75
C.I.3.1.5 Calcule du rapport frontal R_f	75
C.I.3.1.6 L'aspect des composés sur la plaque (spot)	76
C.I.3.1.7 Technique expérimentale	76
C.I.3.2 Spectroscopie infrarouge	76
C.I.3.3 Le point de fusion	76
C.I.3.4 La spectrométrie de masse	77
C.I.4 Caractéristique de l'acide (2E,4E)-hexadiénoïque (sorbique)	77

Chapitre C.II Synthèses organique

C.II.1 Synthèse du (2E,4E)-hexadiénoate d'éthyle (B-1)	79
C.II.2 Synthèse du (2E, 4E)-hexadiénoate d'hydrazide (B-2)	79
C.II.3 Synthèse du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diene-1-yl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (B-3) ...	80
C.II.4 Synthèse du 4-amino-5-[(1E,3E)-penta-1,3-diene-1-yl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-4)	81
C.II.5 Synthèse du 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-dienoyl]-thiosemicarbazide (B-5)	82
C.II.6 Synthèse du 3-[(1E,3E)-penta-1,3-diene-1-yl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (B-6)	82
C.II.7 Synthèse du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diene-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-one (B-7)	83

Chapitre C-III l'activité biologique des composés synthétisés

C.III.1 Principe	85
C.III.2 Les bactéries utilisées	85
C.III.3 Modes opératoire	85
C.III.4 Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)	86

Conclusion générale88

Bibliographié90

Annexes

Abréviations

- NBP:** 4-(p-nitro-benzyl)pyridine
- POCl₃ :** Le trichlorure de phosphoryle, ou oxychlorure de phosphore
- P₂O₅ :** Le pentoxyde de phosphore
- pH:** Potentiel d'hydrogène
- ATP:** Adénosine-5-triphosphate
- padA1:** Phényl-acrylique décarboxylase
- SE:** Spectrophotométrie enzymatique
- CGL:** Chromatographie gaz-liquide
- CLHP:** Chromatographie liquide haute performance
- CG:** Chromatographie en phase gazeuse
- SM:** Spectrométrie de masse
- CEI:** Chromatographie d'exclusion d'ion
- EC:** Electrophorèse capillaire
- CoA:** Coenzyme A
- AMP:** Adénosine-5-monophosphate
- PPi:** Pyrophosphate inorganique
- PSME:** Phase solide micro-extraction
- UV:** Ultra violet
- CBB:** Chlorure du 4-bromobenzoyl
- H₃PO₄:** L'acide phosphorique
- DMF:** Diméthylformamide
- VIH:** Virus de l'immunodéficience humaine
- SNC:** Système nerveux central
- VHC:** Virus de l'hépatite C
- ADN:** Acide désoxyribonucléique
- ARN:** Acide ribonucléique
- IR:** Infrarouge
- CCM:** Chromatographie sur couche mince
- CMI:** Concentration minimale inhibitrice
- R_f:** Rapporte frontale
- g:** gramme

mL: millilitre

PM: Poids moléculaire

T_f: Température de fusion

T_{eb}: Température d'ébullition

MH: gélose Mueller Hinton

DMSO: Diméthylsulfoxyde

Δ: Chauffage classique

DHB : l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque

Introduction générale

Introduction générale

Un très grand nombre de substances naturelles et des médicaments sont des composés hétérocycles.

Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

Les hétérocycles sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre, etc. Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote et de l'oxygène.

D'un point de vue chimique, la plupart des composés hétérocycliques ont comportés un système conjugué ou aromatique, qui a été l'origine de leurs stabilités.

La nomenclature des hétérocycliques azotés dépend de la taille de leur cycle et des substitutions de ce cycle. Les hétérocycles que l'on rencontre le plus souvent dans ce travail sont 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole et 1,3,4-thiadiazole.

Le but de cette étude consiste sur valorisation de synthèse des hétérocycles à cinq chaînons à partir de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique) comme une matière de départ, et l'intérêt des ces hétérocycles dans le domaine chimique, pharmaceutique et biologique...etc.

Le travail présenté dans ce mémoire se devisé en trois parties détaillées avec une conclusion générale, référence bibliographie et annexes :

La première partie (A) de ce travail est consacrée à l'étude théorique qui se divise en trois chapitres, le premier chapitre est concerné par l'étude de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique) et ses dérivés, tandis que le deuxième chapitre est comporté les hétérocycles azolés et leur synthèse, et le troisième chapitre est étudié les activités biologiques de cette classe de hétérocycles.

Dans la deuxième partie (B), qui est compris la partie des résultats et discussions, on explique les résultats obtenus au cours de la synthèse organique et de l'examen bactériologie.

Dans la troisième partie (C), qui est compris la partie expérimentale de ce travail, on regroupe les matières, et les modes opératoires utilisées dans la synthèse organique et l'examen bactériologie, et ainsi les analyses physico-chimiques effectuées.

En fin, dans la conclusion générale nous présentons un résumé sur l'ensemble des résultats obtenus, suivie par une référence bibliographie et annexes clôturent ce mémoire.

Partie A (Théorie)

Chapitre A-I Etude de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique)

Chapitre A-II Synthèse des hétérocycles azolés biologiquement actifs

Chapitre A-III L'activité biologique des composés hétérocycliques azolés

Chapitre A-I

Etude de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique)

Chapitre A-I Etude de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique)

A.I.1 Introduction

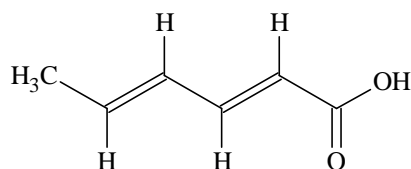
AW Van Hoffman, un chimiste allemand, a été le premier qui a isolé l'acide 2,4-hexadiénoïque (sorbique) à partir de l'arbre de sorbier des oiseleurs ou (sorbier des oiseaux) dans l'année 1859. Hofmann Ann a trouvé que l'acide sorbique possède une activité antibactérienne, antifongique, et aussi améliore l'absorbance des médicaments oculaires et augmente l'activité antituberculeuse [1].

L'acide sorbique est principalement utilisé comme agent conservateur dans les produits pharmaceutiques et alimentaires [2]. Le pouvoir de conservation antimicrobien de l'acide 2,4-hexadiénoïque a été découvert entre l'année 1939 et 1940 [3]. À la fin de l'année 1949 et le début de l'année 1950, l'acide 2,4-hexadiénoïque est devenu disponible dans le commerce [1], depuis lors, l'acide 2,4-hexadiénoïque a été largement testé et utilisé comme conservateur alimentaire dans presque tous les pays du monde. L'acide 2,4-hexadiénoïque a été utilisé comme conservateur dans les produits cosmétiques depuis le début de l'année 1960 [3].

A.I.2 Définition de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique)

L'acide Sorbique (A-1) est un acide gras insaturé, comprend une chaîne linéaire monocarboxylique avec un poids moléculaire 112,13 g/mol et une formule demi développée $\text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOH}$.

L'acide sorbique est commercialisé sous forme de poudre cristalline ou granulés blancs et caractérisé par une odeur âcre et un goût acide. Il a un point de fusion de 134 °C, un point d'ébullition de 228 °C et un 4,76 de pKa [4].



A-1

Figure A-1 : La formule développée de l'acide 2,4-hexadiénoïque (sorbique)

A.I.3 La chimie de l'acide 2,4-hexadiénoïque

L'acide 2,4-hexadiénoïque constitue de groupe carboxyle (COOH) et un système des doubles liaisons conjuguées, ce qui le rend capable de subir des réactions de substitution et d'addition avec certaines fonctions [5].

A.I.3.1 Le groupe carboxylique

La fonction carboxylique de l'acide 2,4-hexadiénoïque peut réagir avec des réactifs différents pour former les esters, les amides et les sels de calcium, de sodium et de potassium.

Le sel de potassium de l'acide 2,4-hexadiénoïque est commercialement disponible sous forme de poudre ou des granulés, son poids moléculaire est 150,22 g/mol et il est très soluble dans l'eau [1].

A.I.3.2 Hydrohalogénéation de l'acide 2,4-hexadiénoïque

La bromation de l'acide 2,4-hexadiénoïque est plus rapide que les autres acides oléfiniques, et la réaction avec l'acide HCl donne essentiellement l'acide 5-chloro-3-hexénoïque [4].

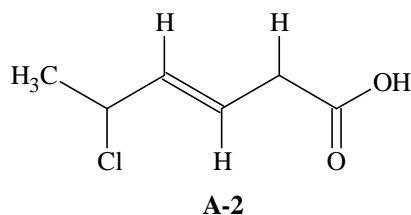


Figure A-2 : La formule de l'acide 5-chloro-3-hexénoïque

A.I.3.3 Addition nucléophile

L'acide 2,4-hexadiénoïque contient un système des doubles liaisons conjuguées qui le rend sensible à l'attaque nucléophile [6].

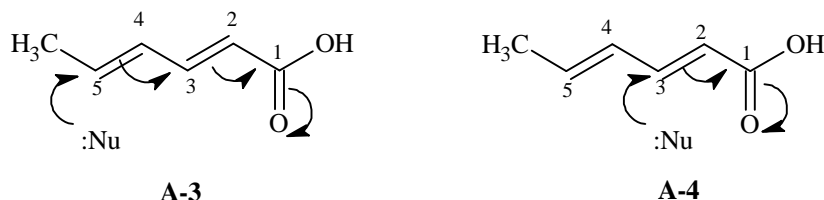


Figure A-3 : Les positions de l'attaque nucléophile sur la molécule de l'acide 2,4-hexadiénoïque

A.I.3.4 Oxydation de l'acide 2,4-hexadiénoïque

L'acide 2,4-hexadiénoïque peut oxyder rapidement en présence de l'oxygène moléculaire et des peroxydes. Les produits décomposés montrent que la double liaison la plus éloignée du groupe carboxyle est oxydée [4].

A.I.3.5 Réaction de Diels-Alder de l'acide 2,4-hexadiénoïque

L'acide 2,4-hexadiénoïque subit aux nombreux dimérisation dans la réaction de Diels-Alder avec des diénophiles. Dimérisation conduit à huit isomères possibles de structure Diels-Alder [4].

Exemples:

L'addition de l'acide 2,4-hexadiénoïque au 1,2-dihydronaphtalène (A-5) et acénaphthylène (A-7) est donné hexahydrophénanthrènes (A-6) et tétrahydro-7-méthylfluoranthène-10-carboxylique (A-8) respectivement [7].

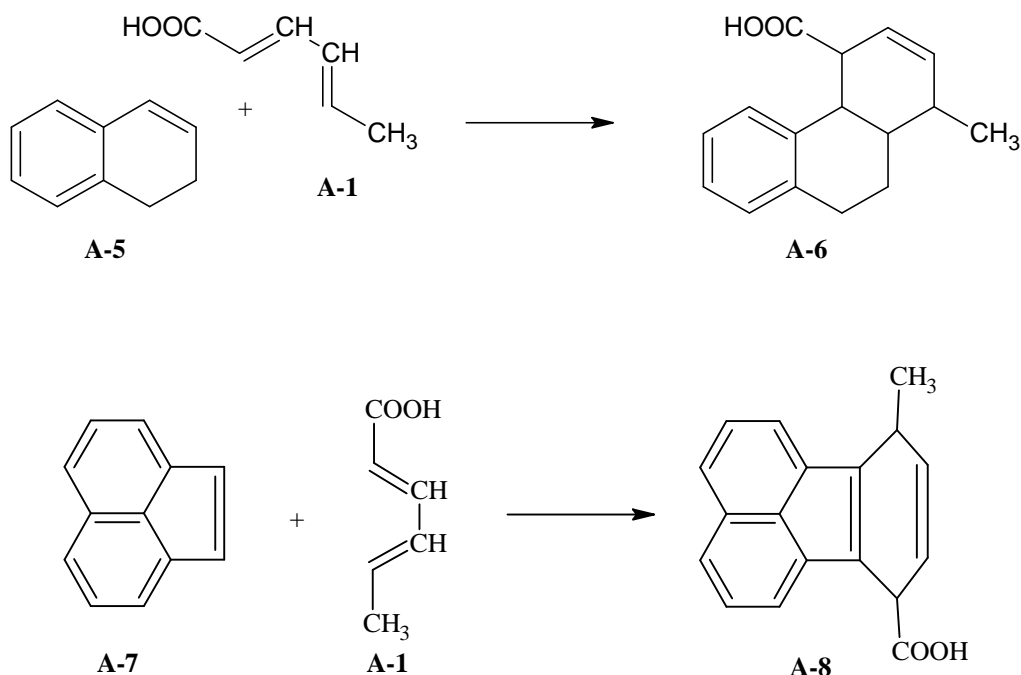


Schéma A-1: Réaction de Diels-Alder de l'acide 2,4-hexadiénoïque

A.I.3.6 Hydrogénation de l'acide 2,4-hexadiénoïque

L'acide 2,4-hexadiénoïque peut hydrogéner aux nombreux produits, mais seulement deux d'entre eux (cis-hex-3-énoïque (**A-9**) et trans-hex-2-énoïque (**A-10**)) généralement utilisent pour la synthèse des composés utiles. Ces acides peuvent préparer par hydrogénation de l'acide 2,4-hexadiénoïque utilisant des catalyseurs métalliques standard avec une grande sélectivité (Pd/C, Ni/Al₂O₃) [8].

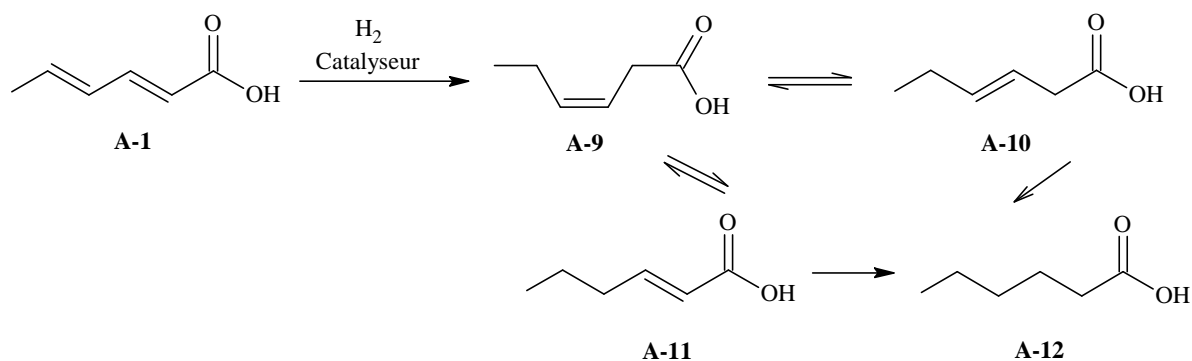


Schéma A-2: Hydrogénation de l'acide 2,4-hexadiénoïque

A.I.3.7 Formation de complexe

La réaction de l'acide 2,4-hexadiénoïque avec du chlorure de palladium donne le complexe (**A-13**) [9].

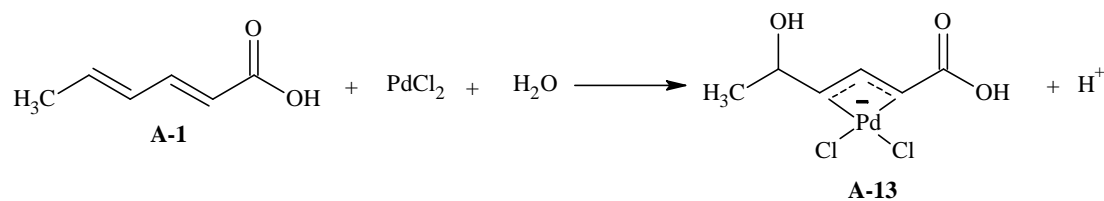


Schéma A-3: Complexe de l'acide 2,4-hexadiénoïque avec le chlorure de palladium

A.I.3.8 Alkylation du 4-(p-nitro-benzyl)pyridine [NBP] (A-14) par l'acide 2,4-hexadiénoïque

L'acide 2,4-hexadiénoïque peut être utilisé comme un groupe alkyle dans l'alkylation du 4-(p-nitrobenzyl)pyridine [6].

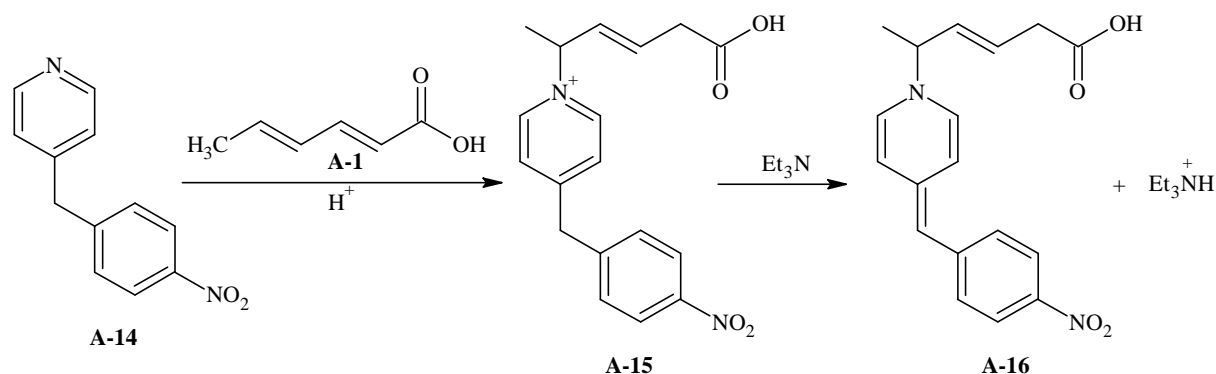


Schéma A-4: Alkylation du 4-(p-nitro-benzyl)pyridine [NBP] par l'acide 2,4-hexadiénoïque

A.I.4 L'activité biologique de l'acide 2,4-hexadiénoïque

Les propriétés antimicrobiennes de l'acide 2,4-hexadiénoïque ont été découvertes de façon indépendante en 1939 et 1940 par Müller et Gooding (en Allemagne et États-Unis, respectivement) [6].

L'acide 2,4-hexadiénoïque et ses sels « sorbate de potassium et sorbate de calcium » ont présenté une forte activité antimicrobienne principalement contre les levures, les moisissures [10], les bactéries; *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Pseudomonas spp* [11], *B. cereus*, *Bacillus subtilis* [12] et *Escherichia coli*, et une activité antifongique contre *Candida albicans* et *Aspergillus Niger* [2].

L'acide 2,4-hexadiénoïque est maintenant connu pour inhiber un large intervalle des bactéries particulièrement aérobies [13].

Certains acides faibles, tels que l'acide 2,4-hexadiénoïque, benzoïque et fumarique peuvent être utilisés contre *Brettanomyces/Dekkera* et *L. innocua* [14]. De façon caractéristique, les acides faibles conservateurs ne tuent pas les micro-organismes mais plutôt inhibent leur croissance [15].

Les levures jouent un rôle important dans les fermentations de nombreux aliments tels que le pain, l'huile de table, les boissons gazeuses, les viandes et les céréales. La présence de levures dans les aliments n'est pas une question de sécurité puisque les levures ne produisent

pas de toxines, mais le consommateur peut rejeter le produit si la croissance des levures est suffisante pour provoquer une altération sensible comme les films ou les gonflements [16].

A.I.4.1 La toxicité et le métabolisme de l'acide 2,4-hexadiénoïque

L'acide 2,4-hexadiénoïque, un acide gras insaturé, métabolise dans une manière similaire aux autres acides gras. En présence d'adéquat métabolisme, les produits finaux majeurs sont le CO₂ et H₂O.

L'acide 2,4-hexadiénoïque possède une toxicité très faible, la faible toxicité de l'acide 2,4-hexadiénoïque peut être expliquée par le fait qu'il est rapidement métabolisé par de voie semblable aux autres acides gras [17]. Il n'a pratiquement aucun effet sur le goût et l'odeur des produits alimentaires, et non toxique sur les êtres vivants à des concentrations inférieures à 0,2% [18].

L'acide 2,4-hexadiénoïque est récemment déterminé dans l'urine. Après administration orale de 447 mg d'acide 2,4-hexadiénoïque, la concentration urinaire moyenne a augmenté 20 fois [19].

A.I.4.2 Mécanisme d'action de l'acide 2,4-hexadiénoïque

Une des stratégies utilisées pour prévenir l'altération des produits est l'ajout des acides faibles conservateurs tels que l'acide 2,4-hexadiénoïque, l'acide acétique et l'acide benzoïque. Ces composés ont été utilisés dans les produits alimentaires depuis des décennies et ont été très efficaces (en particulier à pH faible), malgré leurs mécanismes d'action ne sont pas complètement connus.

En général, dans une solution à pH faible, ces acides faibles sont principalement trouvés dans leur forme non dissociée, qui leur permet de diffuser librement à travers la membrane cellulaire (ex: l'acide 2,4-hexadiénoïque a une valeur de pKa 4,76, et dans une solution à pH 4,2 il sera en sa forme non dissociée). Dans la cellule, les acides faibles rencontrent un pH plus élevé, qui leur permet dissocié pour produire des protons et des anions, puis acidifient le cytoplasme. Dans certains cas, la cellule répond par induire l'activité des protons de pompage protéine membranaire H⁺-ATPase [20]. Ensuite, l'acide 2,4-hexadiénoïque conduit à l'inhibition de la croissance (rupture de la membrane), l'inhibition des réactions métaboliques essentielles comme la glycolyse et l'accumulation d'anions toxiques [21].

A.I.4.3 Les gènes spécifiques de l'acide 2,4-hexadiénoïque

Approximativement ; environ 10 pour cent des gènes spécifiques de l'acide 2,4-hexadiénoïque sont impliqués dans le transport des protéines, des sucres et des oligopeptides, et aussi dans la synthèse et le transport des acides aminés tels que l'histidine et l'arginine.

La plupart des gènes nécessaires à la biosynthèse de la chaîne ramifiée des acides aminés tels que leucine, l'histidine, l'arginine et la valine ont également régulés spécifiquement sous l'influence de l'acide 2,4-hexadiénoïque [22].

A.I.5 L'utilisation de l'acide 2,4-hexadiénoïque

L'acide 2,4-hexadiénoïque peut utiliser comme une espèce antimicrobienne dans un grand nombre des produits alimentaire tels que les jus de fruits, confitures, boissons, salades, ...etc [23].

A.I.5.1 L'industrie des aliments et des boissons

Dans l'industrie des aliments et des boissons, l'acide 2,4-hexadiénoïque et ses sels sont couramment utilisés comme conservateurs dans une grande variété des aliments et des boissons [24] contre les rances, les brunissements et le développement de taches noires, et ils sont aussi utilisés pour réduire le dommage à certains acides aminés essentiels et la perte de certaines vitamines [17]. L'acide 2,4-hexadiénoïque peut lutter la détérioration de *Saccharomyces cerevisiae* et d'*Aspergillus niger* [25], parce que ces deux espèces de champignons sont capables de convertir de l'acide 2,4-hexadiénoïque en produit volatil 1,3-pentadiène selon la réaction de décarboxylation catalysé par l'enzyme acide phényl-acrylique décarboxylase, codé par le gène **padA1** dans l'*Aspergillus niger* [26]. L'acide et son sel annulent ou retardent la perte nutritionnelle d'aliment résultant de la modification microbiologique, enzymatique ou chimique au cours de sa durée de vie [27].

A.I.5.2 L'industrie pharmaceutique et cosmétique

L'acide 2,4-hexadiénoïque est utilisé dans les produits pharmaceutiques et cosmétiques comme un agent de conservation antimicrobien et antioxydant [28]. Il est ajouté pour protéger les consommateurs contre les dangers de toxines microbiennes ou les micro-organismes pathogènes [29].

L'utilisation intensive des antibiotiques augmente le risque de développement de résistance chez les pathogènes humains et animaux, mais le retrait de ces antibiotiques nutritifs va augmenter les coûts de production et diminution de la croissance et l'efficacité

alimentaire, et aussi va augmenter le pourcentage de la mortalité et la morbidité. Actuellement, de nombreux laboratoires font des expériences avec différents additifs alimentaires qui peuvent être utilisés pour atténuer les problèmes associés avec le retrait des antibiotiques nutritifs. Une telle alternative est l'ajout de l'acide 2,4-hexadiénoïque dans les aliments [30].

A.I.6 Détermination de l'acide 2,4-hexadiénoïque dans les produits alimentaires

Parmi les méthodes analytiques utilisées pour la détermination de l'acide 2,4-hexadiénoïque dans les produits alimentaires, on retrouve la polarographie, la spectrophotométrie enzymatique (SE), la chromatographie gaz-liquide (CGL), la chromatographie liquide haute performance (CLHP), la chromatographie en phase gazeuse (CG), la spectrométrie de masse (SM), la chromatographie d'exclusion d'ion (CEI) et l'électrophorèse capillaire (EC). Toutefois, plusieurs de ces méthodes sont souvent compliquées et besoin à beaucoup de temps et des équipements très coûteux [31].

A.I.6.1 La spectrophotométrie enzymatique (détermination enzymatique)

La méthode enzymatique est essentiellement basée sur la mesure spectrophotométrique de sorbyl coenzyme A (sorbyl CoA) à 300 nm.

Habituellement en présence d'acyl-CoA synthétase, l'acide 2,4-hexadiénoïque avec le coenzyme A (CoA-SH) et l'adénosine-5-triphosphate (ATP) ont convertis à la sorbyl CoA, l'adénosine-5-monophosphate (AMP) et le pyrophosphate inorganique (PPi).

L'absorbance mesurée à 300 nm généralement caractérise la sorbyl CoA, qui sa valeur est proportionnelle avec la quantité de l'acide 2,4-hexadiénoïque dans l'échantillon [10].

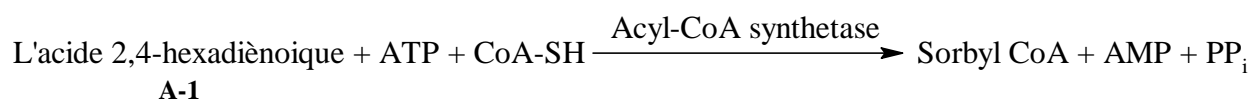


Schéma A-5: La réaction enzymatique de l'acide 2,4-hexadiénoïque

A.I.6.2 Chromatographie liquide à haute performance HPLC

La chromatographie liquide à haute performance est une technique sensible à la détermination de l'acide 2,4-hexadiénoïque dans les aliments, elle est développée par le couplage dans le tube, une phase solide micro-extraction (PSME) avec une détection UV (la détection limite de l'acide 2,4-hexadiénoïque est 0.9 ng/mL). Le diéthylamine-modifié poly (glycidyle de méthacrylate-co-éthylène diméthacrylate) monolithiques capillaire est choisi

comme un milieu d'extraction montrant une capacité d'extraction très élevée vers l'acide 2,4-hexadiénoïque [32].

A.I.6.3 Chromatographie d'exclusion d'ion

La chromatographie d'exclusion d'ion est une technique importante dans l'analyse et la séparation des composés faiblement acides ou basiques. La séparation de l'acide 2,4-hexadiénoïque est obtenue par modification du pH, car à pH faible l'acide 2,4-hexadiénoïque est non dissocié ou faiblement dissocié, et peut donc se diffuser dans les pores de la résine sur la phase stationnaire, alors que les espèces anioniques et/ou naturels sont rejetées [33].

A.I.7 Dégradation de l'acide 2,4-hexadiénoïque

Malgré son avantage en tant que conservateur et sa stabilité considérable dans l'état cristallin à sec, l'acide 2,4-hexadiénoïque peut se dégrader en plusieurs produits chimiques.

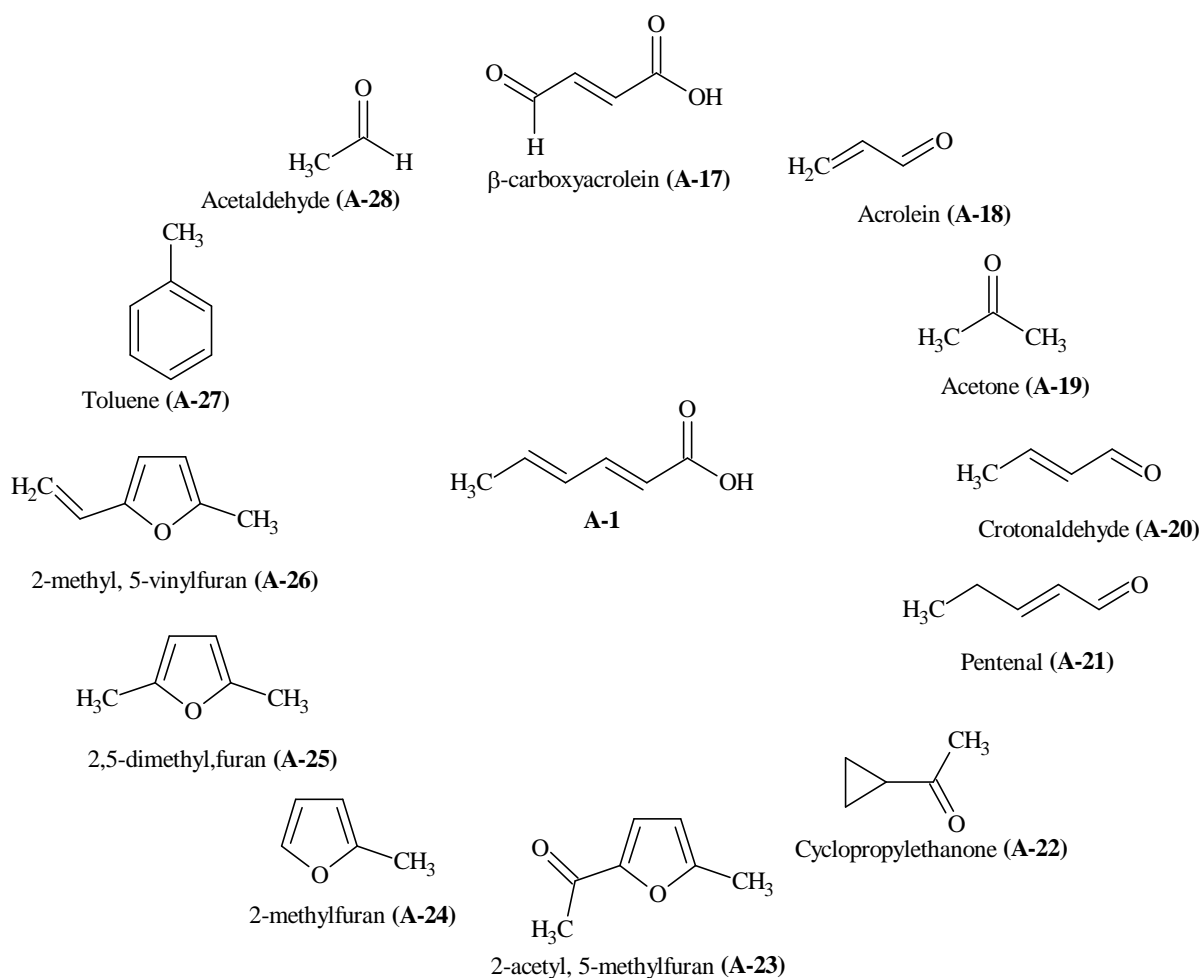


Schéma A-6: Les produits obtenus à partir de la dégradation de l'acide 2,4-hexadiénoïque

Parmi les produits dégradés, on retrouve β -Carboxyacroleïn (A-17); Acroléine (A-18); Acétone (A-19); Crotonaldéhyde (A-20); Penténal (A-21); Cyclopropyléthanone (A-22); 2-Acétyle,5-méthylfurane (A-23); 2-Méthylfurane (A-24); 2,5-Diméthylfurane (A-25); 2-Méthyle,5-vinylfurane (A-26); Toluène (A-27) et Acétaldéhyde (A-28).

L'oxydation a été l'opération majeure dans la dégradation et les principaux produits de dégradation (80%) en raison de cette opération ont été l'acétaldéhyde (A-28) et β -carboxyacroleïn (A-17). Certains produits de dégradation peuvent classer comme produits toxiques:

- L'acétaldéhyde et l'acroléine sont classés comme cancérigène
- Crotonaldéhyde peut être absorbé par la peau

En dehors de leur toxicité, ces produits dégradés sont souvent incompatibles avec les acides, les bases et les amines. Et par conséquent ils peuvent influencer sur la stabilité de ces produits [34].

A.I.8 Dérivatives de l'acide 2,4-hexadiénoïque

A.I.8.1 Estérification

Exemple un:

Un mélange de l'acide 2,4-hexadiénoïque avec l'alcool en présence d'un acide minéral (généralement H_2SO_4) est chauffé sous reflux jusqu'à la fin de réaction, où l'ester 2,4-hexadiénoate d'alkyle (A-29) est formé [2].

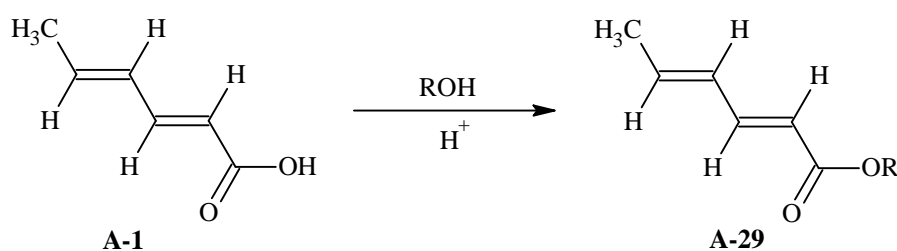
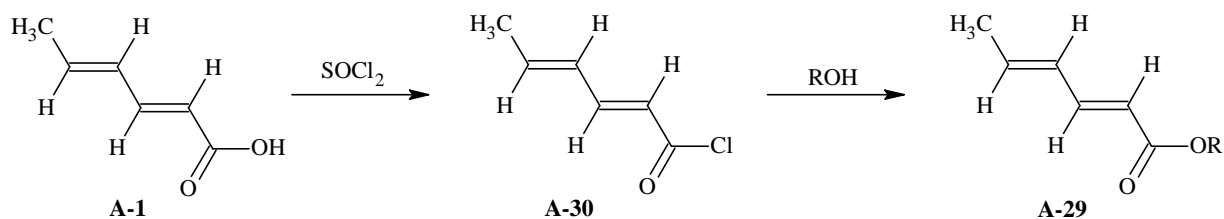


Schéma A-7: Estérification de l'acide 2,4-hexadiénoïque par H_2SO_4

Exemple deux:

La voie de synthèse de l'ester (A-29) est comprise la réaction du chlorure de 2,4-hexadiénoyle (A-30) avec l'alcool, qui est préparé par traitement de l'acide 2,4-hexadiénoïque avec un chlorure de thionyle [2].

Schéma A-8: Estérification de l'acide 2,4-hexadiénoïque par SOCl_2

A.I.8.2 Préparation des amides

La solution d'aniline ou d'amine est ajoutée goutte à goutte à la solution du chlorure de 2,4-hexadiénoyle dans l'éther à une température ambiante [2].

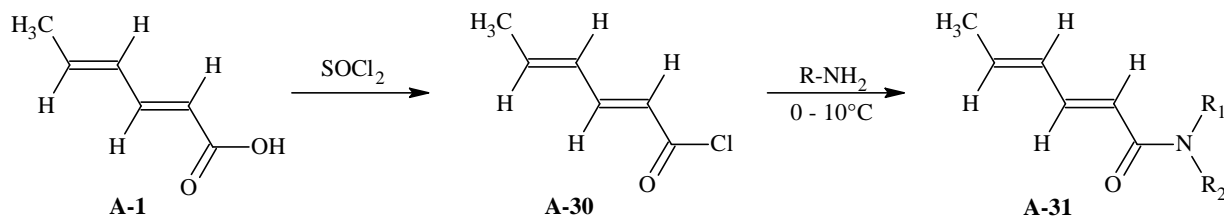


Schéma A-9: Réaction de préparation des amides

A.I.8.3 Cyclisation de l'acide 2,4-hexadiénoïque

L'acide 2,4-hexadiénoïque peut réagir avec de nombreux agents nucléophiles: tels que les sulfites, les nitrites, et les amines selon la manière suivante [5].

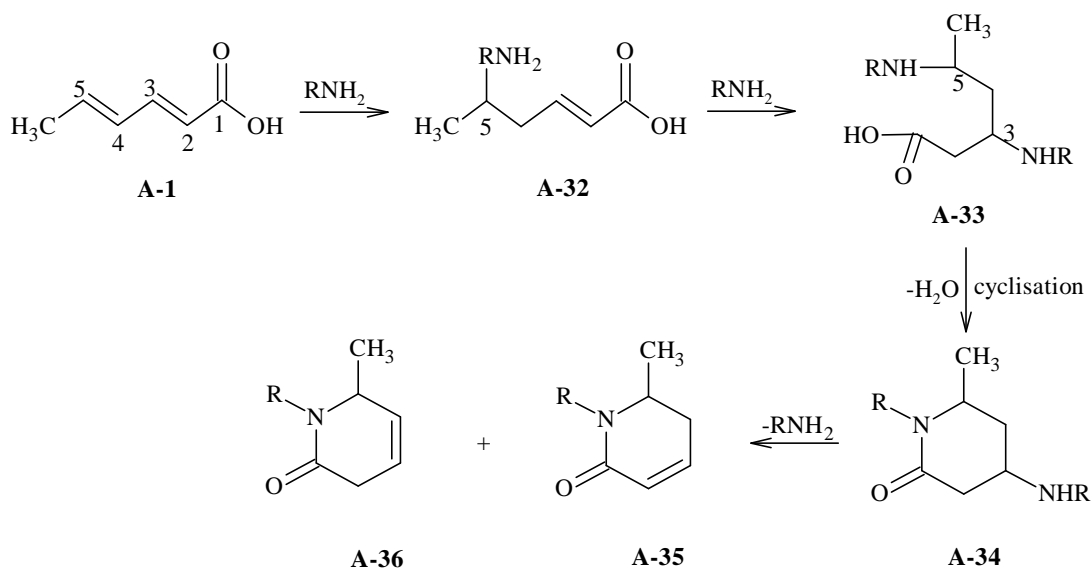


Schéma A-10: Cyclisation de l'acide 2,4-hexadiénoïque par l'addition nucléophile des amines

Note : A partir de notre recherche théorique sur l'acide 2,4-hexadiénoïque et ses dérivés dans la majorité des articles chimiques publiés jusqu'à 2011, nous avons remarqué que la fonction carboxylique de l'acide 2,4-hexadiénoïque est généralement utilisé dans la synthèse des esters, des sels et des amides. Mais dans la synthèse des hétérocycles, nous avons regardé que la transformation de la fonction carboxylique aux composés hétérocycliques a été moins disponible.

Donc pour cela, notre travail va suivre la préparation des hétérocycles à cinq chaînons à partir de l'acide 2,4-hexadiénoïque comme un produit de départ.

Chapitre A-II

Synthèse des hétérocycles azolés biologiquement actifs

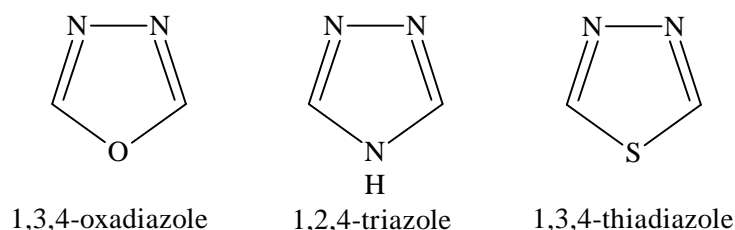
Chapitre A-II Synthèse des hétérocycles azolés biologiques actifs

Les azoles sont une classe des composés hétérocycles insaturés à cinq atomes, possédant un ou plusieurs atomes d'azote [35].

A.II.1 Introduction

Les composés hétérocycliques sont des particules importance parmi les composés chimiques, pharmaceutiques et biologiques actifs [36]. De plus, des nombreux composés naturels importants tels que l'histamine, l'histidine, l'allantoïne ... etc, contiennent un fragment imidazole (diazole) [37].

Dans cet chapitre, nous allons rapporter les diverses méthodes utilisées dans la synthèse des composés hétérocycliques azolés comme 1,3,4-oxadiazoles, 1,2,4-triazoles et 1,3,4-thiadiazoles.



A.II.2 Les composés 1,3,4-oxadiazoles

Les anneaux 1,3,4-oxadiazoles sont largement utilisés dans divers domaines de la technologie moderne [38], les applications pharmaceutiques [39], la chimie médicinale [40], les industries de teinture et la lumière de dépistage dans les procédés photographiques [41].

En plus du 1,2,3- et 1,3,4-oxadiazoles [42], deux autres isomères 1,2,5- et 1,2,4-oxadiazoles sont également possibles [43].

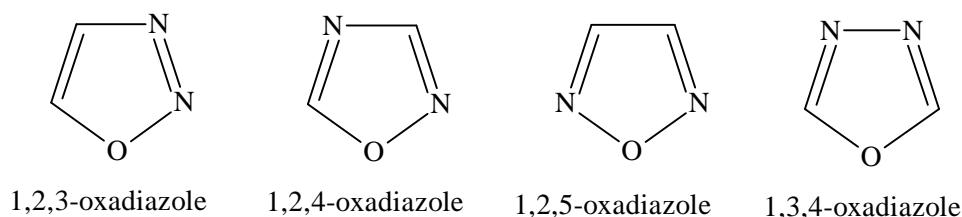


Figure A-4: Structures des quatre isomères des oxadiazoles

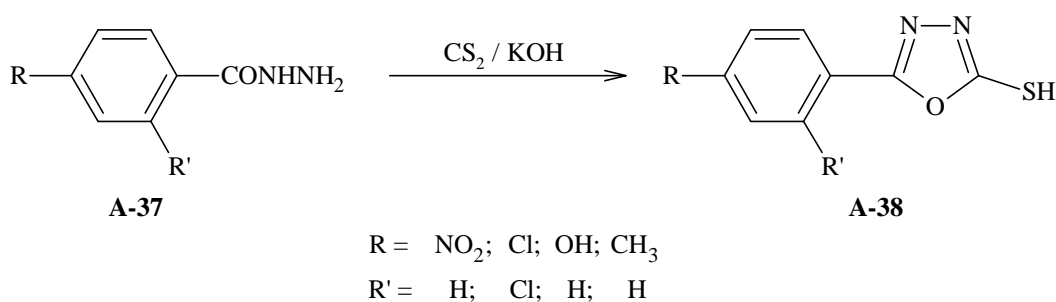
A.II.2.1 Méthodes de synthèse des composés 1,3,4-oxadiazoles

Les hétérocycliques 1,3,4-oxadiazoles sont généralement préparés par l'hydrazine hydratée [44] comme dans les exemples suivants.

a) Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec CS₂ et KOH:

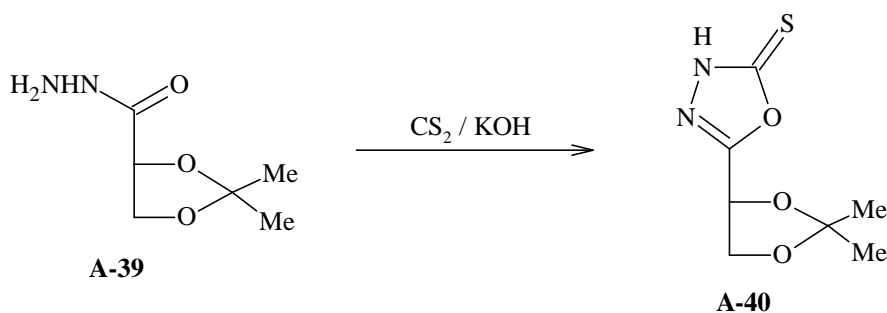
Exemple un:

L'acide hydrazide (A-37) est chauffé avec CS₂ [45] et KOH dans l'éthanol sous reflux pour former 5-(2R,4R, phenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol (A-38) [46].



Exemple deux:

L'hydrazide racémique (A-39), CS₂ et KOH sont chauffés dans l'éthanol absolu sous reflux, pour donner finalement (±)-5-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolane-4-yl)-3H-[1,3,4]oxadiazole-2-thione (A-40) [47].

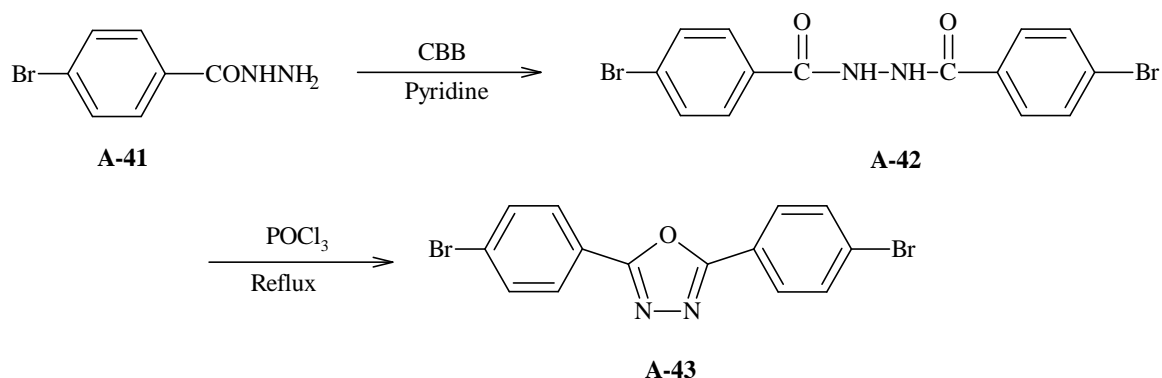


b) Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec CBB et POCl₃

Exemple one:

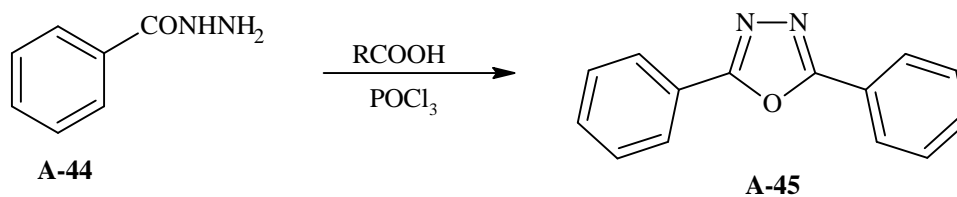
Le chlorure de 4-bromobenzoyl (CBB) avec du 4-bromo-benzohydrazide (A-41) dans la pyridine sont chauffés sous reflux pour obtenir de N,N'-bis(4-bromobenzoyl)-hydrazine

(A-42), qui par reflux avec le POCl_3 a produit 2,5-bis(4-bromophenyl)-[1,3,4]oxadiazole (A-43) [48].



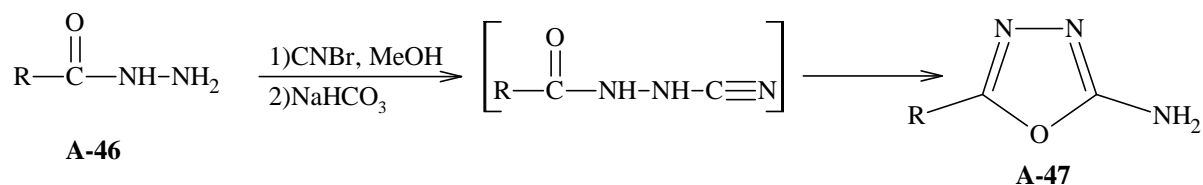
Exemple deux:

Le benzohydrazide (A-44) peut réagir avec les acides aromatiques dans le POCl_3 pour former 2,5-diphényl-1,3,4-oxadiazole (A-45) [49].



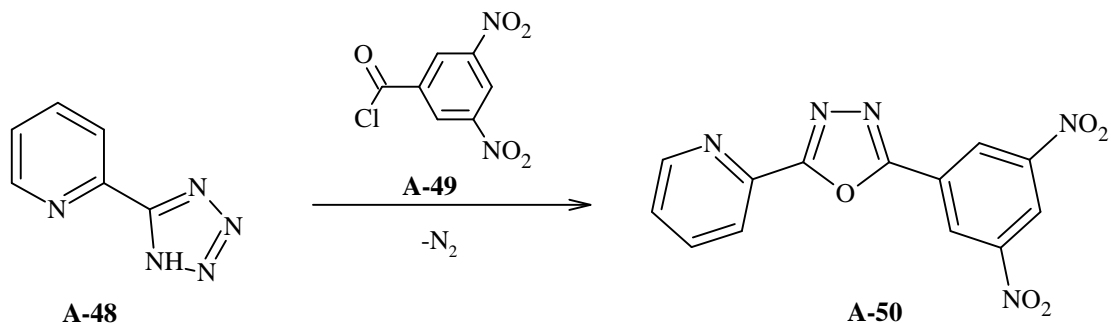
c) Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec du bromure de cyanogène CNBr

Un mélange de l'hydrazide de l'acide gras correspondant (A-46) avec du bromure de cyanogène CNBr est chauffé sous reflux puis neutralisé avec une solution du bicarbonate de sodium pour donner finalement le produit 5-(alcenyl)-2-amino-1,3,4-oxadiazole (A-47) [50].

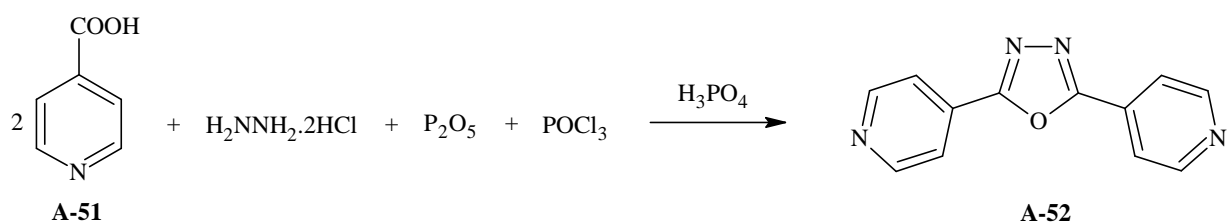


d) Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir des tétrazoles

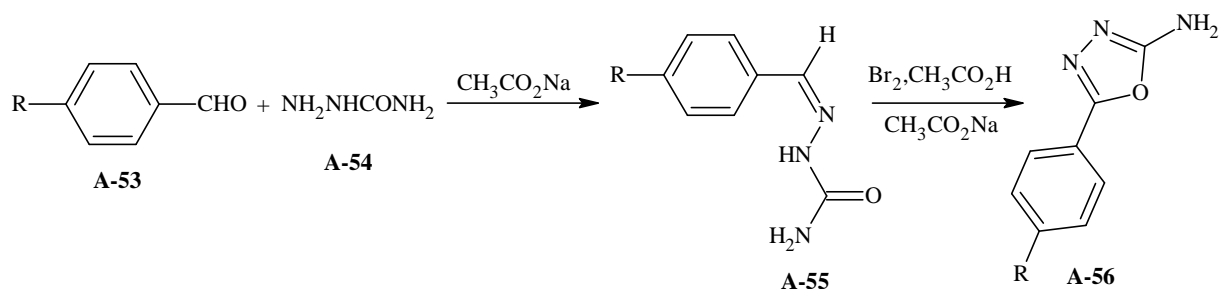
Le tétrazole (A-48) avec le chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle (A-49) dans la pyridine sont chauffés sous reflux jusqu'à l'évolution de l'azote, pour donner finalement le produit 2-(5-(3,5-dinitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-yl) pyridine (A-50) [51].

**e) Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par réaction de condensation**

Le composé 2,5-bis-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole (A-52) est préparé par réaction de l'acide isonicotinique (A-51) avec l'hydrazine dichlorhydratée en présence de P_2O_5 , $POCl_3$, et H_3PO_4 [52].

**f) Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par cyclisation des semicarbazones**

L'aryle semicarbazone (A-55) est formé par réaction entre le semicarbazide (A-54) et l'aldéhyde substitué (A-53) [53]. Le 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazole (A-56) est préparé par cyclisation de (A-55) en présence de l'acide acétique glacial et le brome [54].



R= H; Cl; OCH₃; CH₃

A.II.3 Les composés 1,2,4-triazoles

La chimie de 1,2,4-triazole et ses dérivés est reçue un développement réussi dans les dernières décennies [55]. Les anneaux triazoles sont largement utilisés en thérapie humaine, vétérinaire et agriculture [56].

En plus du 1,2,4-triazole, un autre isomère 1,2,3-triazole est également possible [57,58].



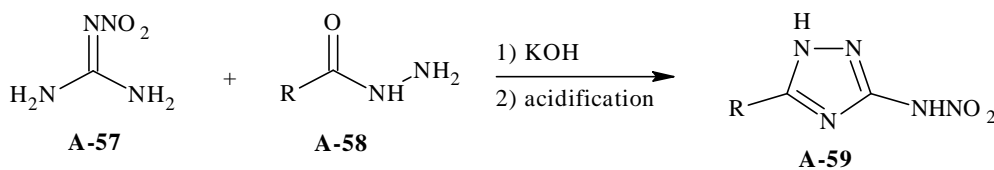
Figure A-5: Structures des deux isomères des triazoles

A.II.3.1 Méthodes de synthèse des composés 1,2,4-triazoles

Les composés 1,2,4-triazole peuvent préparer par plusieurs méthodes, parmi ces méthodes il existe :

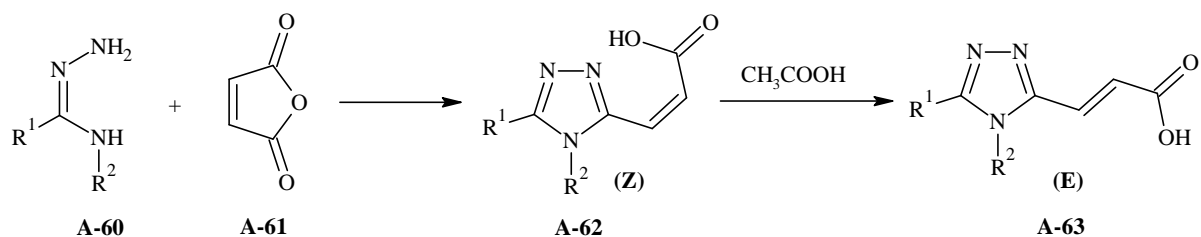
a) Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine

En présence d'une quantité équimolaire de KOH, le 2-nitroguanidine (A-57) a réagi avec l'acide hydrazide (A-58) pour donner après l'acidification avec HCl le produit 5-substitué-3-nitroamino-1,2,4-triazole (A-59) [59].



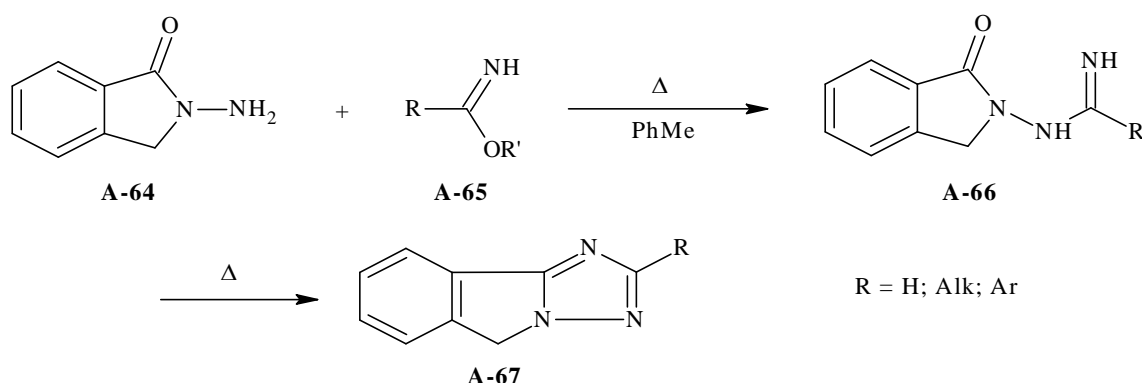
b) Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de condensation

(Z)-3-(3,4-diaryl-1,2,4-triazole-5-yl)prop-2-énoïque (A-62) est obtenu par réaction de N³-substitués amidrazone (A-60) avec l'anhydride maléique (A-61). Mais l'isomère (E) (A-63) est obtenu par chauffage de (A-62) sous reflux dans une solution d'acide acétique [60].



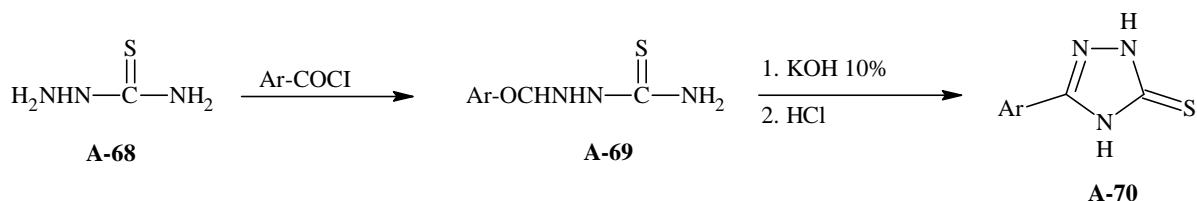
c) Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des N-aminoamidines

La réaction du N-aminophthalimidine (A-64) avec l'ester imidique (A-65) est conduite à la formation de l'amidine (A-66), qui est subi une cyclisation pour donner le composé 2R-5H-1,2,4-triazolo[5,1-a]isoindole (A-67) [61].



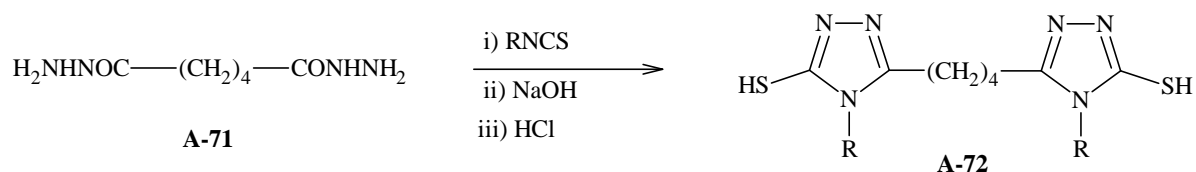
d) Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des thiosemicarbazides

Le chlorure de benzoyle est réagi avec le thiosemicarbazide (A-68) pour donner le produit 2-(arylcarbonyl)-hydrazine carbothioamide (A-69), qui est chauffé sous reflux avec le KOH pour former finalement le produit 3-aryle-1,2,4-triazole-5-thione (A-70) [62].



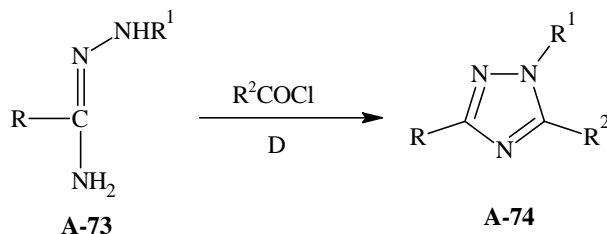
e) Synthèse des bis(1,2,4-triazoles)

Le bis(1,2,4 triazole) (A-72) est préparé à partir d'adipoyldihydrazide (A-71) en présence de thiocyanate d'alkyle [63].



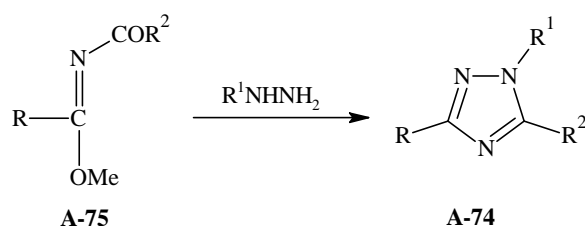
f) Synthèse des 1,2,4-triazoles par acylation de l'amidrazone

Le chauffage (100-120°C) de l'amidrazone (A-73) avec un excès du chlorure d'acyle dans un solvant inerte (toluène, DMF, dioxane) est donné le produit 1,3,5-trisubstituées-1H-1,2,4-triazole (A-74) [64].



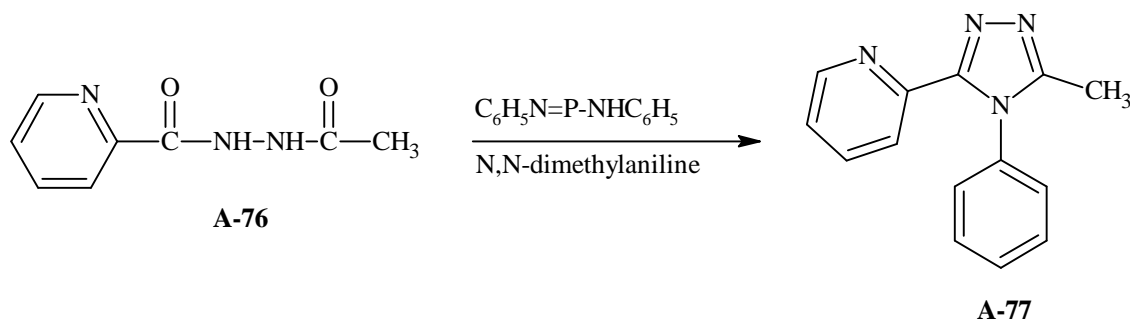
g) Synthèse des 1,2,4-triazoles par l'hydrazinolysis de l'ester N-acylimino

Le 1,3,5-trisubstituées-1H-1,2,4-triazoles (A-74) est formé par l'hydrazinolysis de l'esters N-acylimino (A-75) avec l'hydrazine dans le dioxane anhydre ou DMF [64].



h) Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acétohydrazide avec le diphenylphosphazoanilide

Le composé 3-méthyl-4-phényl-5-(2-pyridyl)-1,2,4-triazole (A-77) est synthétisé par réaction de N-acetyl-N'-(2-pyridoyl)hydrazine (A-76) avec le diphenylphosphazoanilide dans le N,N-dimethylaniline anhydre [65].



A.II.4 Les composés 4-amino-1,2,4-triazoles

Les dérivés 4-amino-1,2,4-triazoles ont des liaisons hydrogènes intermoléculaires entre les groupes (NH₂) d'amines et les atomes d'azote voisins [66].

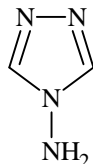


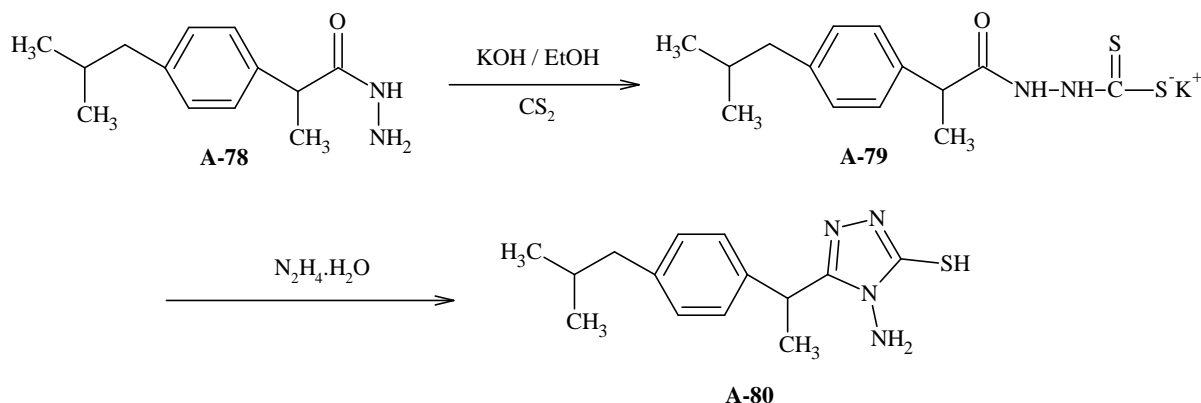
Figure A-6: Structure du 4-amino-1,2,4-triazole

A.II.4.1 Méthodes de synthèse des composés 4-amino-1,2,4-triazoles

Il existe plusieurs méthodes pour synthèse les dérivés du 4-amino-1,2,4-triazole, parmi ces méthodes on note le suivant:

a) Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par l'hydrazinolyse des dithiocarbazates

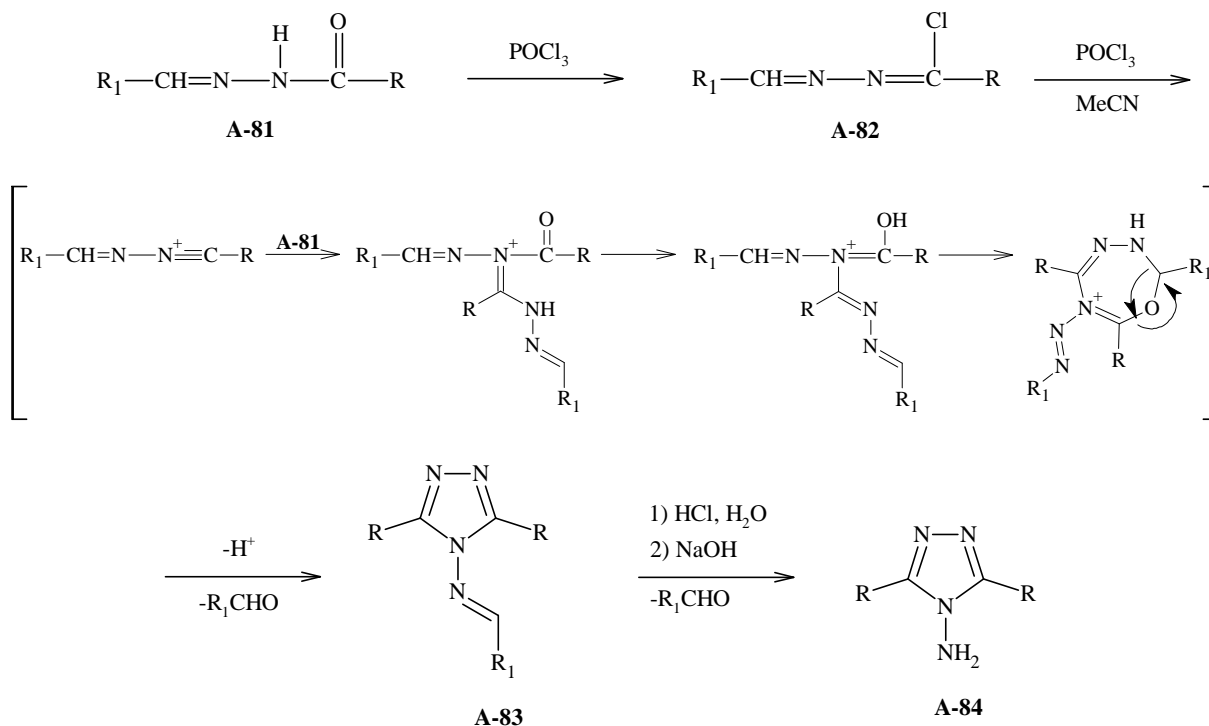
Le dithiocarbazate de potassium (A-79) est préparé par réaction de l'acide hydrazide (A-78) avec CS₂ en présence du KOH [67]. Néanmoins le 4-amino-5-mercapto-3-[1-(4-isobutylphenyl)éthyle]-1,2,4-triazole (A-80) est préparé par addition de l'hydrazine hydratée au composé (A-79) [68].



b) Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par réaction de condensation

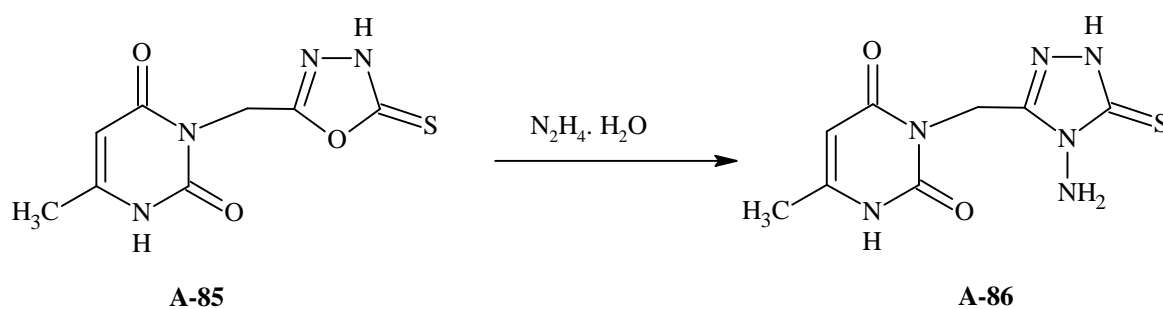
Le chlorure d'hydrazonyle (A-82) est synthétisé à partir de l'hydrazide (A-81) en présence de POCl₃. Puis en présence de l'acetonitrile (MeCN), le (A-82) subit une condensation avec de l'hydrazide (A-81) qui ne pas réagir pour donner 4-arylideneamino-

1,2,4-triazole (**A-83**), qui est hydrolysé en présence de l'acide chlorhydrique pour obtenir le produit 4-amino-3,5-diaryl-1,2,4-triazole (**A-84**) [69].



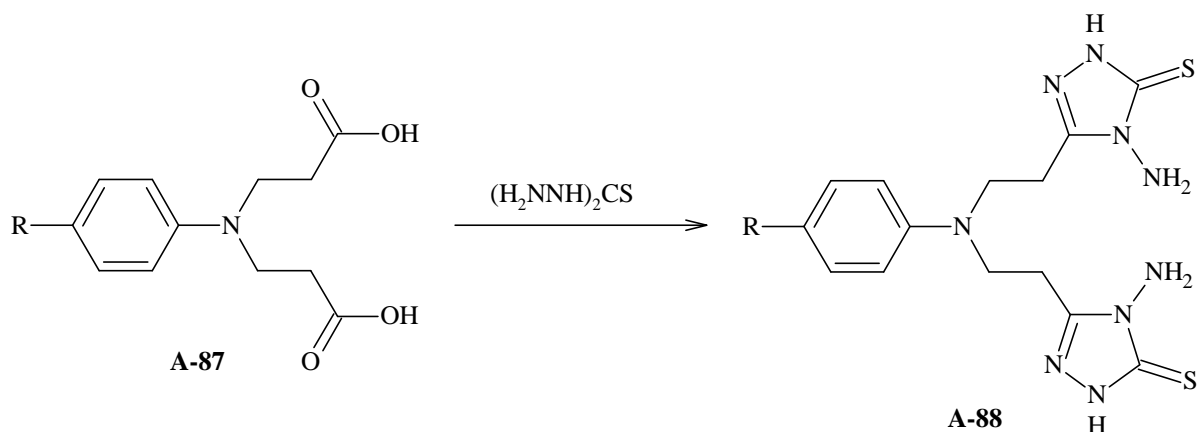
c) Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles à partir des 1,3,4-oxadiazoles

En présence de l'hydrate d'hydrazine, le 5-substitué-1,3,4-oxadiazole-2-thione (**A-85**) est subi une recyclisation pour former le produit 5-(6-méthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-méthyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione (**A-86**) [70].



d) Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par réaction de l'acide carboxylique avec le thiocarbohydrazide

Le 4-amino-3-(2-{[2-(4-amino-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-yl)éthyl]-4-alkylanilino}éthyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thione (**A-88**) est synthétisé par réaction de β -alanine (**A-87**) avec le thiocarbohydrazide [71].



A.II.5 Les composés 1,3,4-thiadiazoles

Les anneaux 1,3,4-thiadiazoles sont utilisés comme des particules importantes dans la préparation de nombreuses substances pour leurs activités physiologiques [72].

En plus du 1,3,4-thiadiazole, il y a trois isomères possibles : 1,2,3-thiadiazole [73], 1,2,5-thiadiazole [74] et le 1,2,4-thiadiazole [75].

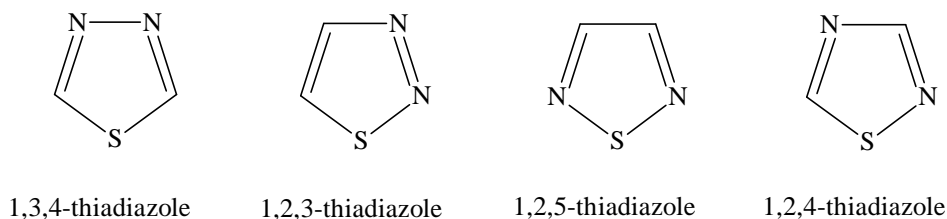


Figure A-7: Structures des quater isomères des thiadiazoles

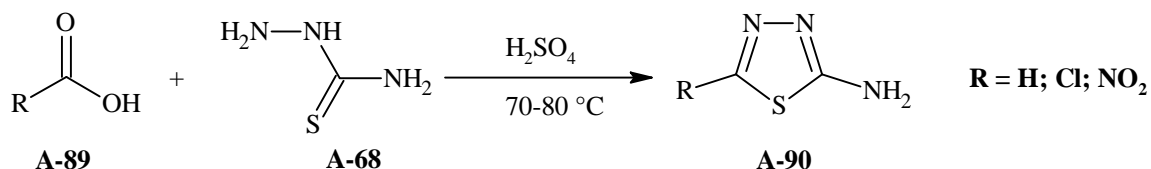
A.II.5.1 Méthodes de synthèse des composés 1,3,4-thiadiazoles

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse permettant l'obtention des dérivés du 1,3,4-thiadiazole, parmi ces méthodes :

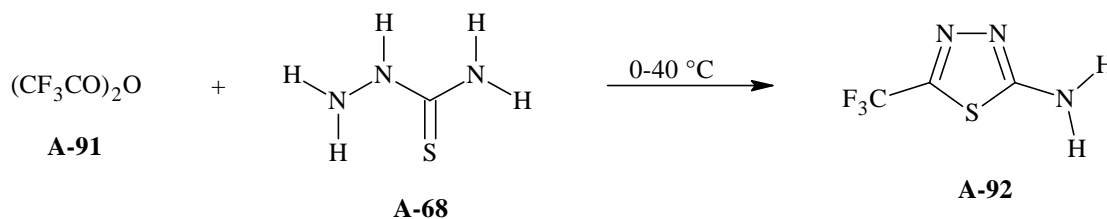
a) Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles par réaction des thiosemicarbazides avec les acide carboxyliques

Exemple un:

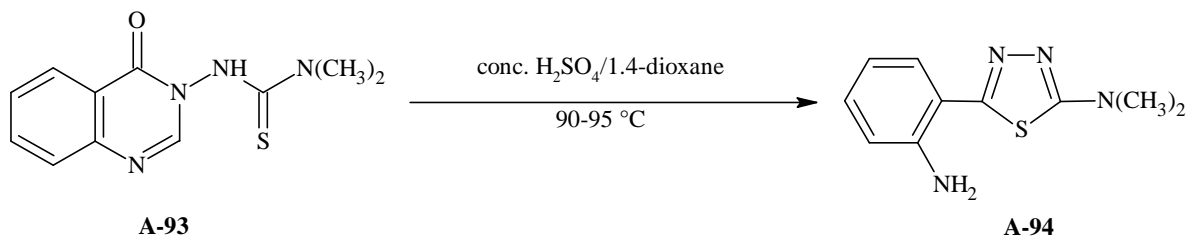
En présence de l'acide H_2SO_4 , le mélange de l'acide carboxylique (**A-89**) avec le thiosemicarbazide (**A-68**) est chauffé sous reflux pour donner 2-amino-5-substitué-1,3,4-thiadiazole (**A-90**) [76].

**Exemple deux:**

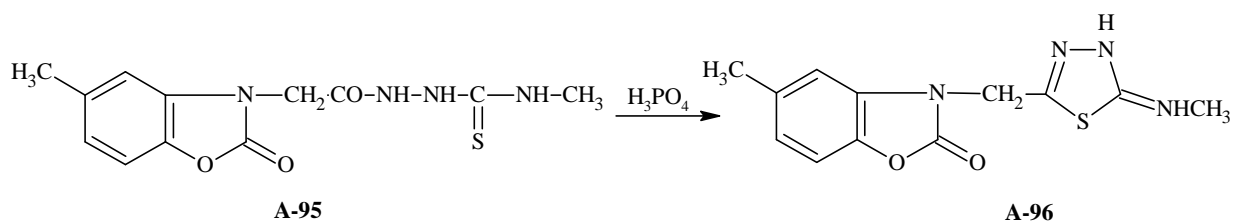
La condensation de l'anhydride trifluoroacétique (**A-91**) avec le thiosemicarbazide (**A-68**) est donnée exclusivement le produit 5-(trifluorométhyl)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (**A-92**) [77].

**b) Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles par cyclisation des thiosemicarbazides****Exemple un:**

Le chauffage du 3-*N,N*-diméthylthioureidoquinazolin-4(3H)-one (**A-93**) dans le 1,4-dioxane en présence de l'acide H₂SO₄ concentré est donné 5-(2'-aminophényl)-2-diméthylamino-1,3,4 -thiadiazole (**A-94**) [78].

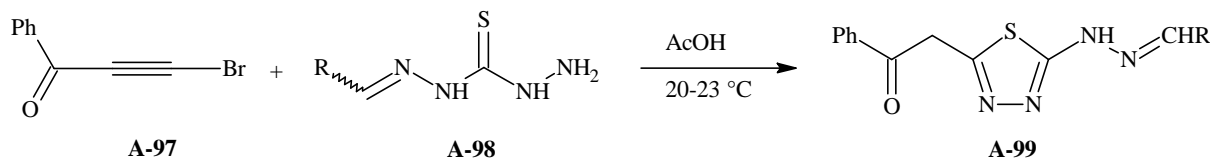
**Exemple deux:**

Le traitement du thiosemicarbazide (**A-95**) par l'acide H₃PO₄ est donné le produit 2-méthylamino-5-[(5-méthyl-2-benzoxazolinone-3-yl)méthyl]-1,3,4-thiadiazole (**A-96**) [79].

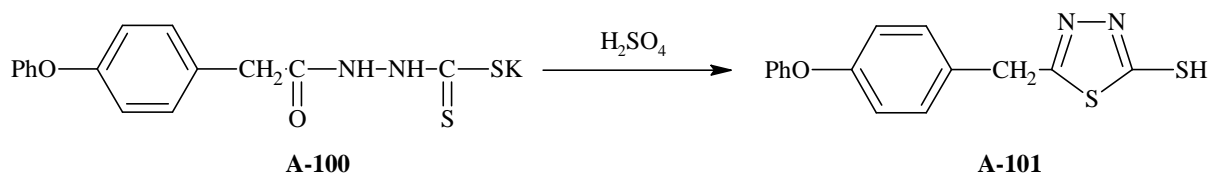


Exemple trois:

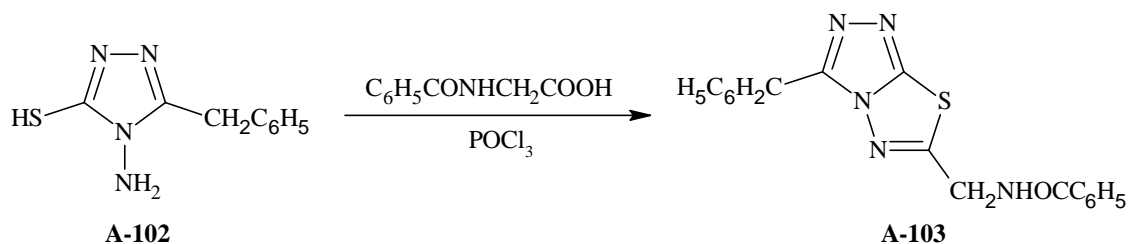
Dans l'acide acétique, le 1-bromo-2-benzoylacétylène (**A-97**) a réagi avec le thiocarbonohydrone (**A-98**) pour donner N'-(5-benzoylméthyl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)hydrazone (**A-99**) [80].

**c) Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles par cyclisation des dithiocarbazates**

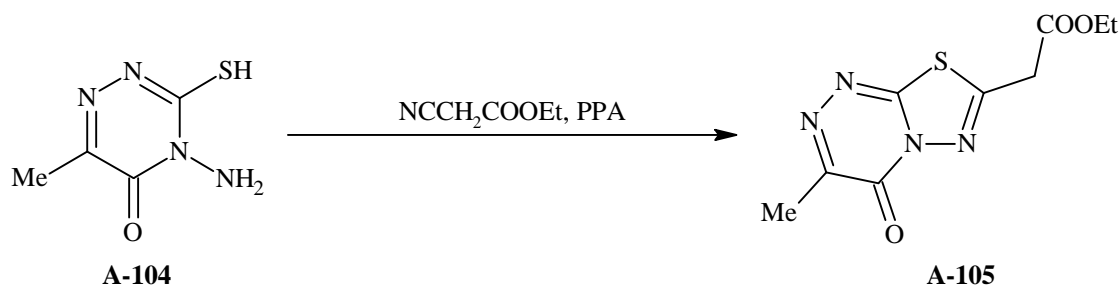
En présence de l'acide H_2SO_4 concentré, le 2-[(4-phenoxyphényl)acetyl]hydrazinecarbodithioate de potassium (**A-100**) est cyclisé au 2-(4-phenoxybenzyl)-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole (**A-101**) [81].

**d) Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles à partir des 4-amino-1,2,4-triazoles**

Le composé 3-benzyl-6-phénylcarboxamidométhyl-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole (**A-103**) est synthétisé par réaction de 4-amino-1,2,4-triazole (**A-102**) avec l'acide carboxylique ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{COOH}$) en présence de POCl_3 [82].

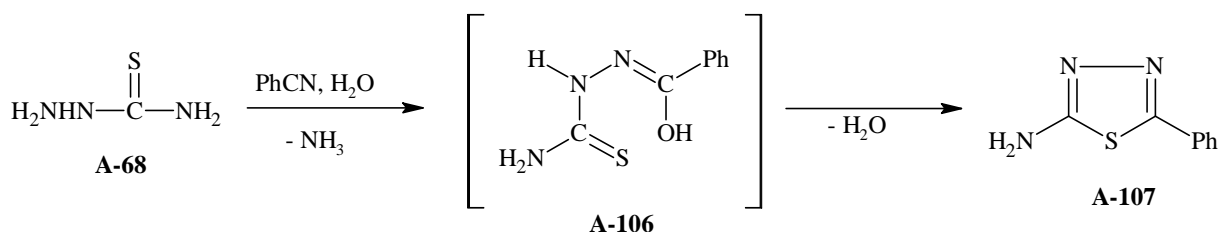
**e) Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles à partir des triazines**

3-Méthyl-4-oxo-4H-[1,3,4]-thiadiazolo[2,3-c][1,2,4]triazine-7-ylacetate d'éthyle (**A-105**) est obtenu par condensation de cyanoacétate d'éthyle avec le 4-amino-6-méthyl-3-sulfanyl-1,2,4-triazine-5(4H)-one (**A-104**) [83].



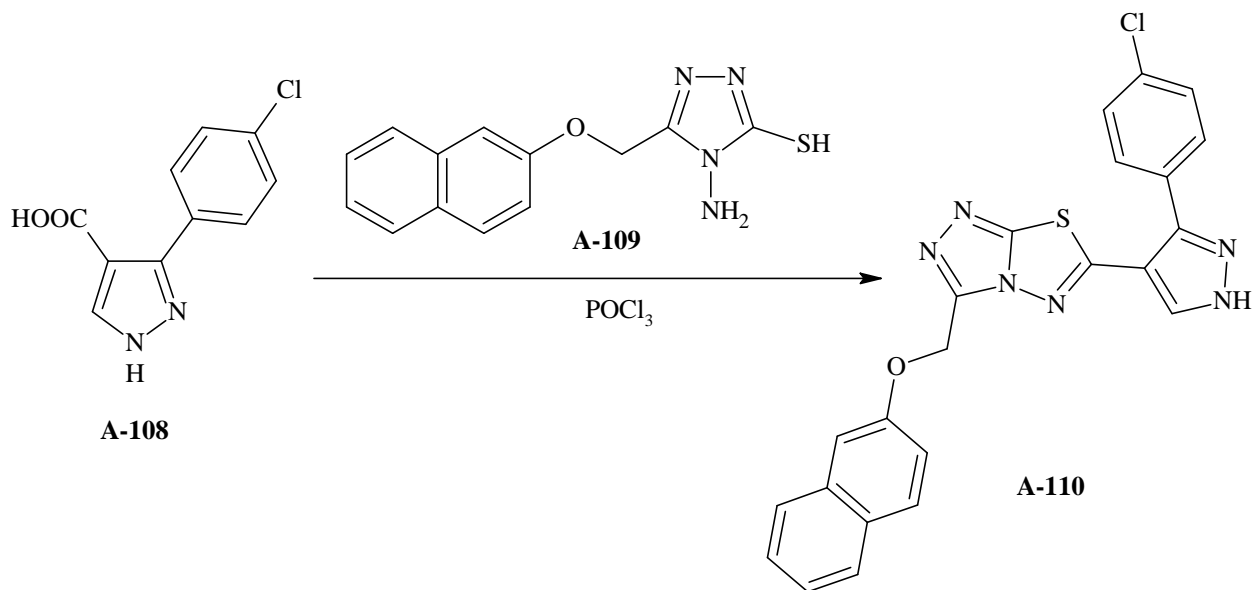
f) Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles par réaction des thiosemicarbazides avec les nitriles

Initialement, le benzonitrile (PhCN) est hydrolysé dans l'acide trifluoroacétique. Puis le produit hydrolysé a réagi avec le thiosemicarbazide (**A-68**) pour obtenir l'intermédiaire (**A-106**) qui est subi une cyclisation intramoléculaire pour donner finalement le produit 2-Amino-5-phényle-1,3,4-thiadiazole (**A-107**) [84].



g) Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles par réaction de condensation

En présence de POCl_3 , le composé 3-méthyl- β -naphthoxy-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole (**A-109**) a condensé avec l'acide 3-(4-chlorophényl)pyrazole (**A-108**) pour former le produit 6-[3-(4-chlorophényl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-[(2-naphthoxy)méthyl][1,2,4]triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazole (**A-110**) [85].



Chapitre A-III
L'activité biologique des composés hétérocycliques azolés

Chapitre A-III L'activité biologique des composés hétérocycliques azolés

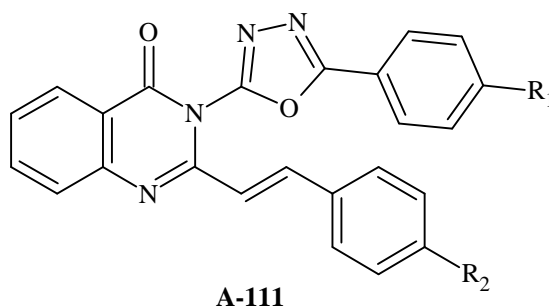
A.III.1 Introduction

Les composés hétérocycliques contenant des atomes d'azote sont généralement considérés comme des médicaments plus efficaces utilisés soit comme agents uniques ou en association [86], pour cela leur préparation est augmentée dans ces dernières années. L'azoles et leurs dérivés présentent une activité biologique différence contre les microorganismes [87].

A.III.2 L'activité biologique des composés 1,3,4-oxadiazoles

Les composés 1,3,4-oxadiazoles et de leurs dérivés ont large spectre d'activités biologiques tels que anti-inflammatoires [88], antimicrobiens, herbicides [89], antihypertenseurs [90], dépression le système nerveux, relaxant musculaire [91], tranquillisants [92], anticancéreux [93], antiépileptiques, antivirales, antiparkinsoniens [94], anti-VIH [95], antifongiques [96], hypoglycémiques, antibactériens [97,46], antituberculeuses [98], anticonvulsions [99], anti-mycobactériens, analgésique [100], spasmolytique [101], insecticides, pesticides [102] et anti-protéolytiques [103].

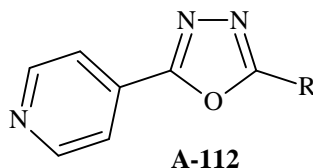
A.III.2.1 3-[5-(4-substituted)phényl-1,3,4-oxadiazole-2-yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones (A-111)



Une des molécules hétérocycliques la plus fréquemment rencontrée avec de larges applications en chimie médicinale est 4(3H)-quinazolinone, qui a contenue une activité antibactérienne, antitumorale, antifongique, antimicrobienne, anti-inflammatoire, dépression le système nerveux central (SNC), vermifuge, relaxant musculaire, hypoglycémique et anticonvulsivant, [104].

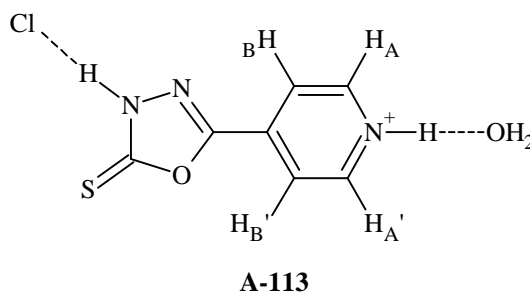
Les dérivés du composé (A-111) sont synthétisés pour leurs activités antibactériennes contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* et des leurs activités antifongiques contre *Aspergillus Niger* et *Fusarium oxysporum* [97].

A.III.2.2 4-(5-R-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridines (A-112)



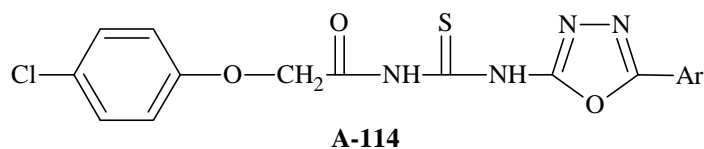
Le composé (A-112) a une activité anti-mycobactérienne contre *Mycobactéries tuberculosis* H37Rv, CIBIN 687, CIBIN 650, CIBIN 675, CIBIN 234 et CIBIN112 [105].

A.III.2.3 5-Pyridine-4-yl-3H-(1,3,4)oxadiazole-2-thione hydrochloride monohydrate (A-113)



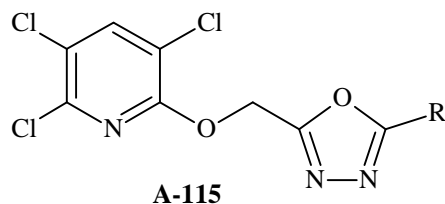
Le composé (A-113) a une activité antibactérienne, antifongique, anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique et anticonvulsivants. Il a contenu un anneau pyridine est très efficace contre le tuberculeuse [106].

A.III.2.4 N'-(5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)actylthiureas (A-114)



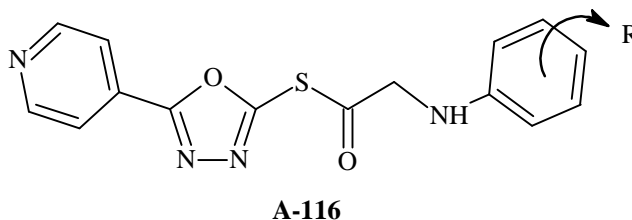
Le composé (A-114) et ses dérivés ont une bonne activité fongicide contre six champignons pathogènes: *Fusarium oxysporium*, *Rhizatonia solani*, *Botrytis cinereapers*, *Gibberella zaeae*, *Dochiorella gregaria* et *Biopolaris mayalis* [107].

A.III.2.5 5-aryl-2-(3,5,6-trichloro-2-pyridyloxymethyl)-1,3,4-oxadiazole (A-115)



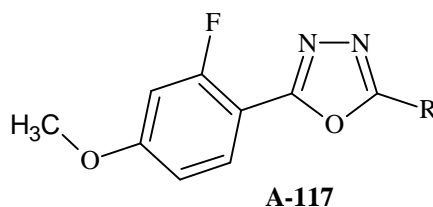
Le composé (A-115) et ses dérivés sont manifestés une activité herbicide puissante contre les mauvaises herbes du dactylon cynadon et rotundus cuprus, due à leur pulvérisation sur les herbes [108].

A.III.2.6 2-(4-Pyridyl)-5[(2-aryl amino)-1-oxoethyl]thio-1,3,4-oxadiazole (A-116)



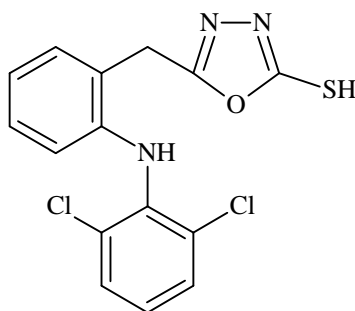
Le composé (A-116) a une activité antituberculeuse contre *Mycobactérie tuberculoses* et une activité antibactérienne contre les bactéries à gram positif: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et les bactéries à gram négatif: *Escherichia coli*, *Salomonella paratyphi A* [109].

A.III.2.7 2-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-5-R-1,3,4-oxadiazole (117)



Le composé (A-117) a une activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* et une activité antifongique contre *Candida albicans* [110].

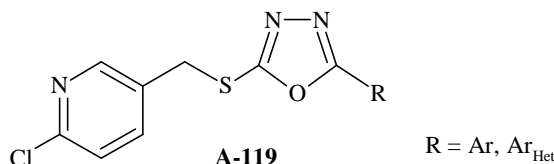
A.III.2.8 5-[2-(2,6-dichloroanilino) benzyl] 2-mercapto-1,3,4-oxadiazole (A-118)



A-118

Le composé (A-118) a une activité analgésique et anti-inflammatoire [111].

A.III.2.9 2-chloro-5-[(5-R-1,3,4-oxadiazole-2-yl)sulfanyl]methylpyridine (A-119)

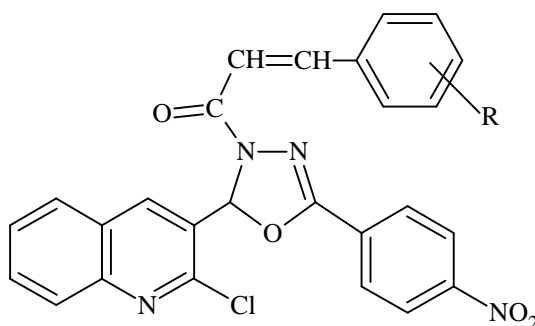


A-119

R = Ar, Ar_{Het}

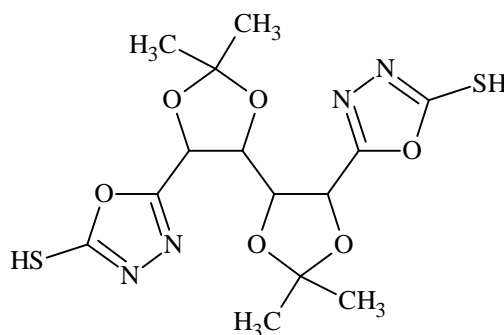
Tous les dérivés synthétisés du composé (A-119) ont une activité antitumorale et antiproliférative contre les cellules gastriques [112].

A.III.2.10 1-[2-(2-chloro(3-quinolyl))-5-(4-nitrophenyl)-(1,3,4-oxadiazolin-3-yl)]-3-(aryl)prop-2-ene-1-one (A-120)



A-120

Les dérivés du composé (A-120) possèdent une activité antibactérienne contre les bactéries à gram positif *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, et les bactéries à gram négatif *Escherichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Alors que pour l'activité antifongique, les mêmes composés ont une activité antifongique contre *Candida albicans*, *Aspergillus Niger* et *Aspergillus clavatus* [113].

A.III.2.11 5,5'-(2,2,2',2'-tetraméthyl-4,4'-bi-1,3-dioxolane-5,5'-diyl)bis(1,3,4-oxadiazole-2-thiol) (A-121)

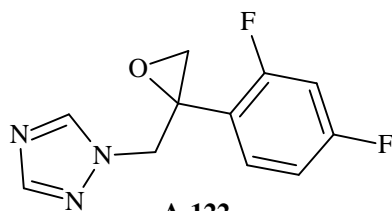
A-121

Le composé (A-121) a présenté une activité antibactérienne importante contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* [114].

A.III.3 L'activité biologique des composés 1,2,4-triazoles

Les composés 1,2,4-triazoles sont des nouveaux composés physiologiquement actifs en raison de leurs large spectres des activité biologiques [115,116] et des propriétés magnétiques spécifiques [117].

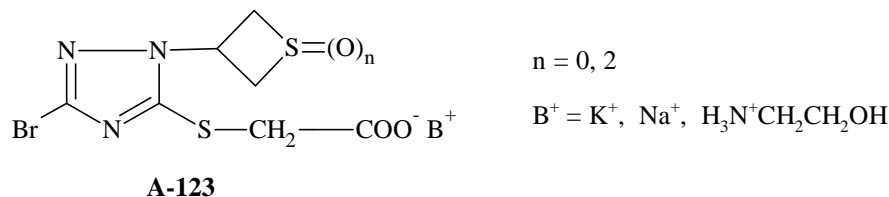
Les anneaux 1,2,4-triazoles sont considérés comme des hétérocycles intéressants, car ils possèdent d'importantes activités pharmacologiques [118] tels que anticancérogènes, antimicrobiens [119], antiphlogistiques, antiseptiques [120], antibactériennes [121], anti-inflammatoires [122], herbicide [123], antitumorales [124], anticonvulsivants [125] et antidépresseurs [126]. Certains composés triazoles sont utilisés dans le traitement médicale [127] comme anticancéreux (l'anastrozole, le létrozole et vorozole), antiviraux (la ribavirine), et antifongiques (voriconazole) [128].

A.III.3.1 1-((2-(2,4-Difluorophényl)oxiran-2-yl)méthyl)-1H-1,2,4-triazole (A-122)

A-122

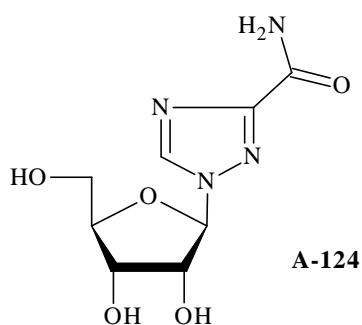
Le composé (A-122) a une activité antifongique et une faible toxicité [129].

A.III.3.2 L'acide 2-[1-(1,1-dioxothietanyl-3)-3-bromo-1,2,4-triazolyl-5-thio]acétique (A-123)



L'acide (A-123) a une activité rhéologique [130].

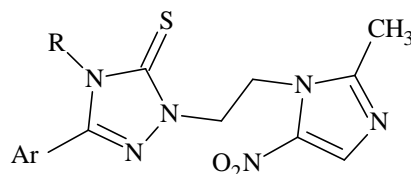
A.III.3.3 Ribavirine, ou 1-β-D-ribofuranosyl-[1H]-1,2,4-triazole-3-carboxamide (A-124)



La ribavirine (A-124) est un médicament antiviral bien connu avec un large spectre d'action, qui a été synthétisé dans l'année 1970 et recommandé pour le traitement de certains troubles infectieux comme l'herpès, les maladies respiratoire du virus syncytial et les infections aiguës du tube respiratoire par le adénovirus. A l'heure actuelle La ribavirine (A-124) est largement utilisée dans le traitement de l'hépatite virale C (VHC) et du VIH. Le large spectre d'activité de ce médicament est lié par sa capacité pour inhiber l'ADN et l'ARN polymérase qui conduisent à la croissance des acides nucléiques viraux.

Ces dernières années, une nouvelle méthode très efficace a été développée pour la synthèse de la ribavirine et de ses analogues, qui est basée sur un procédé microbiologique de transglycosylation réalisée à l'aide de l'enzyme connu sous le nom purine nucléoside phosphorylase (PNP) [131].

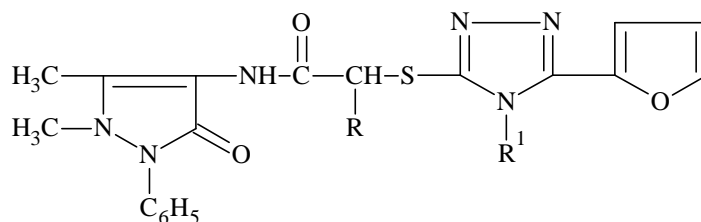
A.III.3.4 2,4-Dihydro -2-[2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethyl] -4-R-5-(4-Aryl)-3H-[1,2,4]triazole-3-thione (A-125)



A-125

Les dérivés de composé (A-125) ont une activité antiparasitaire contre *Entamoeba histolytica* et *Giardia intestinalis*, et ils ont aussi une activité antifongique et antibactérienne contre les bactéries à gram positif et à gram négatif [132].

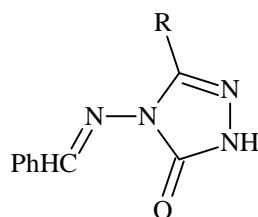
A.III.3.5 4-[[2-[[5-(2-furanyl)-4-alkyl/aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetyl/propionyl]-amino]-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazoles (A-126)



A-126

Les dérivés de composé (A-126) ont synthétisés et évalués pour leur activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Enterococcus faecalis*, et une activité antifongique contre *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Trichophyton mentagrophytes var. erinacei*, *Microsporium gypseum* et *Trichophyton rubrum* [133].

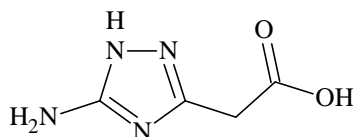
A.III.3.6 3-aryl-4-arylmethylideneamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones (A-127)



A-127

Le composé (A-127) et ses dérivés ont une activité contre quatre souches de levures, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, et *Candida glabrata* [134].

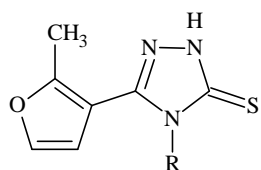
A.III.3.7 L'acid 5-Amino-1,2,4-triazol-3-ylacétique (A-128)



A-128

L'acide (A-128) peut être utilisé pour la préparation des antibiotiques et des substances biologiquement actives et riches en énergie [135].

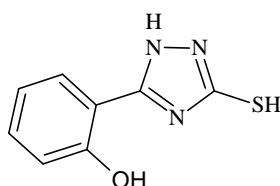
A.III.3.8 3-(2-methyl-furan-3-yl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones (A-129)



A-129

Le composé (A-129) a une activité biologique dans le système nerveux central et de fortes propriétés antinociceptives [136].

A.III.3.9 5-(2-Hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol (A-130)



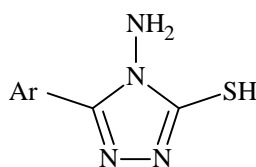
A-130

Le composé (A-130) a un meilleur effet d'inhibition contre *Staphylococcus aureus* et actif modéré sur les bactéries *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* [137].

A.III.4 L'activité biologique des composés 4-amino-1,2,4-triazoles

Les dérivés de 4-amino-1,2,4-triazole présentent diverses activités pharmacologiques et biologiques tels que insecticides, herbicides, antitumorales, anti-inflammatoires [138], antibactériens, antivirales, antifongiques [66], antimicrobienne et anti-VIH [139]. Ils sont également compris des applications comme les colorants, les lubrifiants et les réactifs analytiques [140].

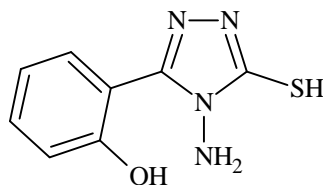
A.III.4.1 3-substituted-4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazoles (A-131)



A-131

L'aryle-4-amino-1,2,4-triazole (A-131) a une activité antifongique [125].

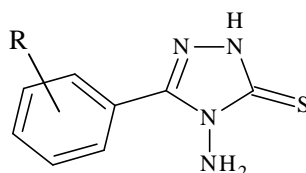
A.III.4.2 2-(4-amino-5-mercapto-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenol (A-132)



A-132

Le composé (A-132) a une activité antibactérienne contre *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Pseudomonas fluorescens*, et une activité antifongique contre *Aspergillus Niger*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Trichoderma*, *Fusarium* et *monaliforme* [141].

A.III.4.3 4-amino-5-aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones (A-133)



A-133

Le composé (A-133) a une activité contre six souches fongiques: *Trichphyton longifusus*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Microsporium canis*, *Fusarium solani* et

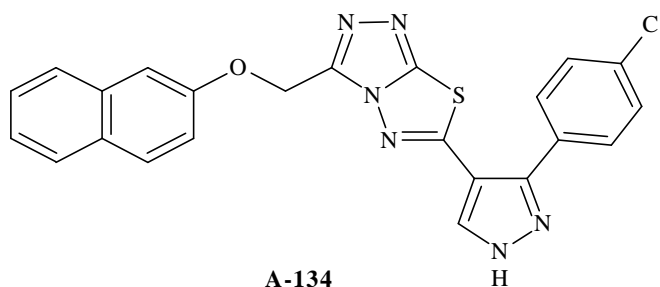
Candida glabrata, et six souches bactériennes: *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella typhi* [142].

A.III.5 L'activité biologique des composés 1,3,4-thiadiazoles

Les dérivés de 1,3,4-thiadiazole sont caractérisés par un large spectre d'activités biologiques et pharmacologiques [143] comme anti-inflammatoires, analgésiques [144], bactéricide, herbicides [145], antibactériennes [146], antivirales, vasodilatateurs [147], fongicides [148], dépression le système nerveux [149], antitumorales, antiulcéreux, antiépileptiques, antioxydation et anticorrosion [145], ainsi leurs applications dans la chimie d'agriculture et du matériel [150]. Par ailleurs, certains dérivés de 1,3,4-thiadiazole sont des inhibiteurs très efficaces vers VIH-1 [151] et des bactéries qui peut dégrader les tissus conduisant à une variété des maladies comme le cancer, l'arthrite rhumatoïde, la sclérose de tissu et l'insuffisance cardiaque [152].

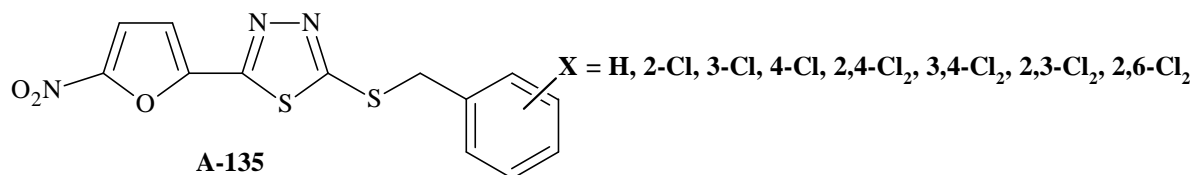
Le cycle thiadiazole peut associer par son toxophore lien -N=C-S- avec diverses substances biochimiquement actives [153] et est aussi caractérisé par une fraction thiophène qui comprend un effet biologique [154].

A.III.5.1 6-[3-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-[(2-naphthyloxy)methyl][1,2,4]thiazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles (A-134)



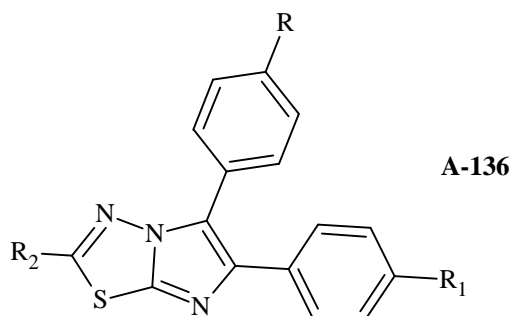
Le (A-134) a une activité anticancéreuse et antioxydante [85].

A.III.5.2 2-[(chlorobenzyl)thio]-5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazoles (A-135)



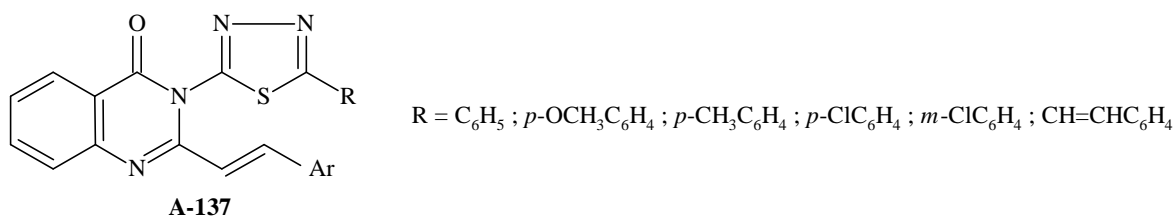
Le (A-135) a une activité contre la bactérie à gram négatif *Helicobacter pylori* [155].

A.III.5.3 2-substituted-5,6-diarylsubstituted imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazole (A-136)



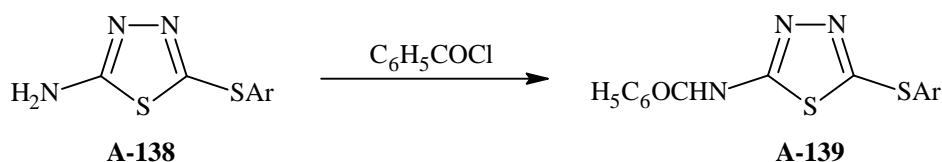
Les dérivés de (A-136) ont une activité antituberculeuse contre *Mycobacterium tuberculosis* [156].

A.III.5.4 3-[5-substituted phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones (A-137)



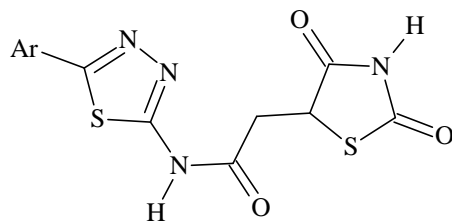
Les dérivés de (A-137) ont une activité antibactérienne contre les souches bactéries pathogènes *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* et une activité antifongique contre *Aspergillus Niger*, *Candida albicans* et *Fusarium oxysporum* [157].

A.III.5.5 2-amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazoles (A-138) and N-[5-aryl sulfanyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-benzamide (A-139)

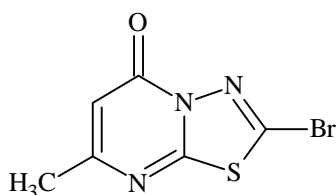


Ar = 4-C₆H₄SO₂Cl ; 4-C₆H₄SO₂NH₂ ; 4-C₆H₄CCl₃ ; 4-C₆H₄CH₃ ; 4-C₆H₄CF₃ ; 4-C₆H₄Br ; 4-C₆H₄F

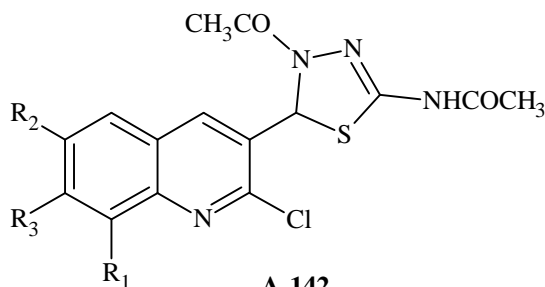
Le (A-138) est montré une activité importante sur le système nerveux central à la raison de variation de son substituants dans le cycle thiadiazole, alors que les dérivés de (A-139) sont montrés une excellente activité antidépressives, anxiolytiques et anticonvulsivants [158].

A.III.5.6 2-(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)-N-(5-substituted-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamide (A-140)**A-140**

Le (A-140) est montré une activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, et une activité antifongique contre *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus Niger* et *Cryptococcus neoformans* [77].

A.III.5.7 2-bromo-7-methyl-5-oxo-5h-1,3,4-Thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine (A-141)**A-141**

Le (A-141) est présenté une activité antimicrobienne contre: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* [159].

A.III.5.8 N-[4-acetyl-5-(6,7,8-substituted-2-chloroquinolin-3-yl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-acetamides (A-142)**A-142**

Le (A-142) est présenté une activité anticancéreuse contre les diverses cellules du cancer et une activité antituberculeuse contre *Mycobacterium tuberculosis* [160].

Partie B (Résultats et discussions)

Chapitre B-I Synthèses des dérivés de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique)

Chapitre B-II L'activité biologique des composés synthétisés

Chapitre B-I
Synthèses des dérivés de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique)

Chapitre B.I Synthèses des dérivés de l'acide (2E,4E)-hexadiénoïque (l'acide sorbique)

B.I.1 Introduction

Dans cet projet, nous allons tenter la conversion de la fonction carboxylique de l'acide (2E,4E)-hexadiénoïque (l'acide sorbique) à des composés hétérocycliques à cinq chaînons tels que les 1,3,4-oxadiazole, les 1,2,4-triazole et les 1,3,4-thiadiazole [161], qui ont été largement étudiés comme des produits essentielles dans la chimie, la biologique et la pharmaceutique [162], ce travail décrit les synthèses, les caractéristiques et les propriétés biologiques d'une série de dérivés des composés hétérocycliques à cinq chaînons [163].

Généralement, l'hydrazide de l'acide carboxylique peut considérer comme intermédiaire réactionnel utile dans la formation des plusieurs hétérocycles, par exemple 1,3,4-oxadiazoles, 1,2,4-triazoles et 1,3,4-thiadiazole [164].

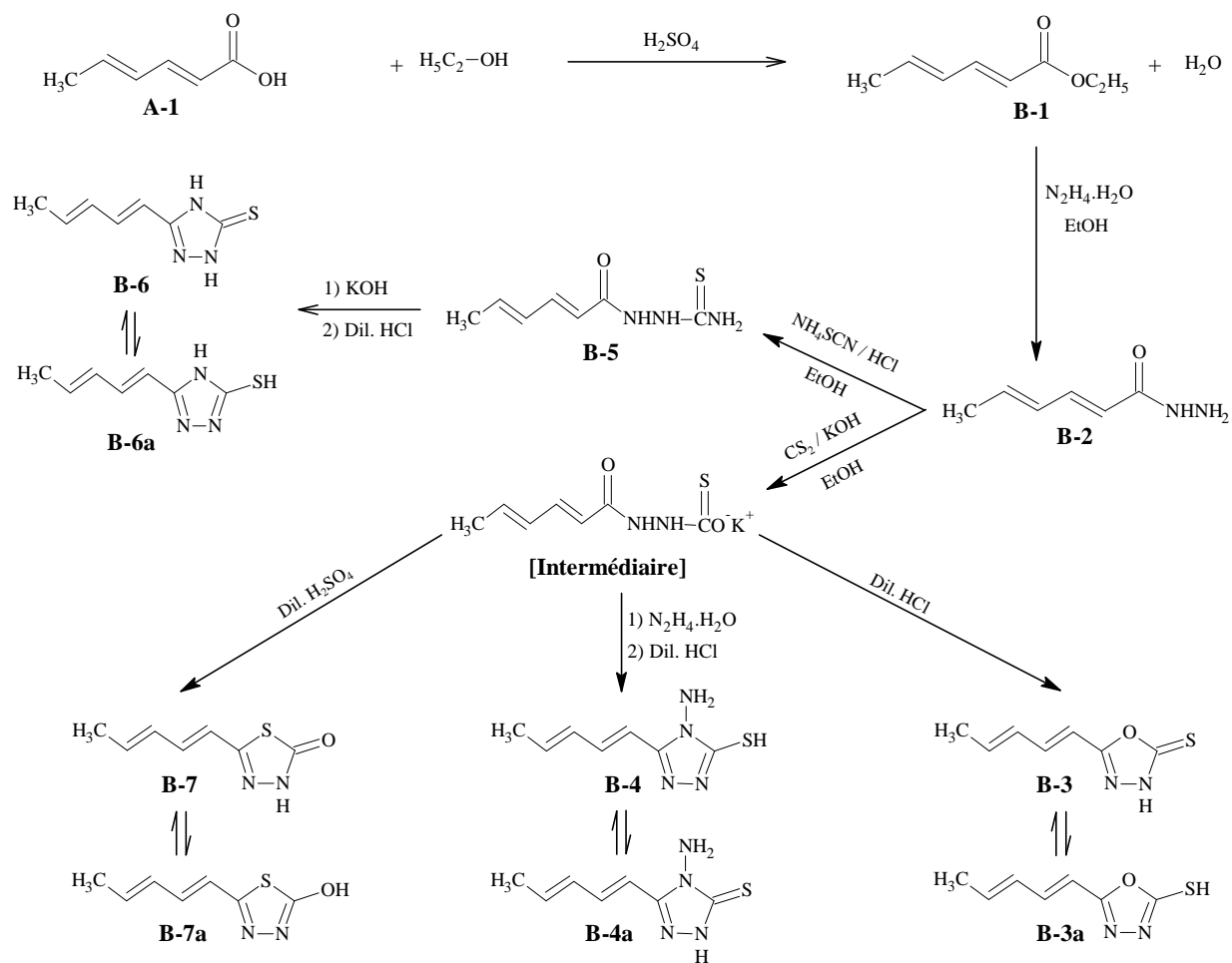
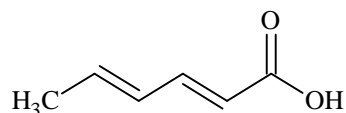


Schéma B-1 : Schéma réactionnelle de synthèse des dérivés de l'acide sorbique

B.I.2 Synthèse des dérivés

Les composés synthétisés peuvent être confirmés par nombreux outils spectrales [130]. Parmi ces outils spectraux, on utilise la spectroscopie infrarouge (IR) et la spectrométrie de masse (SM).

B.I.2.1 L'acide (2E,4E)-hexadiénoïque (ou l'acide sorbique) (A-1)



A-1

L'analyse du spectre IR:

Le spectre IR de l'acide (2E,4E)-hexadiénoïque est exposé une bande d'absorption au groupement carbonyle C=O à environ $1674,52\text{ cm}^{-1}$ et groupement C-H à environ $2826,56\text{ cm}^{-1}$. De plus, une large bande d'absorption importante à environ $3018,50\text{ cm}^{-1}$ due à la fonction hydroxyde O-H de l'acide carboxylique [130]. Le spectre est aussi montré une bande d'absorption pour la liaison C-O à environ $1258,35\text{ cm}^{-1}$ et une absorption près de $1632,3\text{ cm}^{-1}$ due à la double liaison C=C. (Annexe IR-1).

B.I.2.2 Synthèse du (2E, 4E)-hexadiénoate d'éthyle (B-1)

La voie de préparation du (2E,4E)-hexadiénoate d'éthyle (B-1) est décrite dans le schéma B-2. L'estérification de l'acide (2E,4E)-hexadiénoïque (A-1) avec l'éthanol en présence de l'acide sulfurique H_2SO_4 [112] pendant 11 heures, conduit à la formation de (2E,4E)-hexadiénoate d'éthyle (B-1) avec 64 % de rendement.

La même estérification est effectuée sur l'acide sorbique dans la littérature [02], et est donnée un rendement 66.90% dans l'éthanol et 57.70% dans le méthanol.

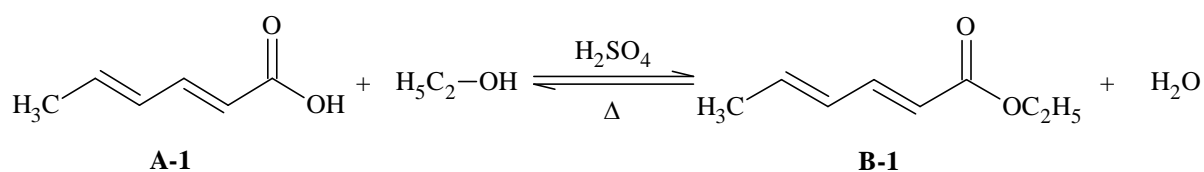


Schéma B-2

L'analyse du spectre IR:

Le composé (2E,4E)-hexadiénoate d'éthyle (**B-1**) est caractérisé par un spectre IR présentant une bande d'adsorption à environ 2982.14 cm^{-1} attribuée le groupement C-H.

Les bandes d'adsorptions des groupes (C=O), (C=C) et (C-O) ont observées à environ 1710.09 cm^{-1} , 1644.17 cm^{-1} et 1244.56 cm^{-1} respectivement. Généralement la fonction carbonyle de l'ester situe entre 1720 et 1750 cm^{-1} , mais l'apparition de la fonction carbonyle à 1710 cm^{-1} revient à la conjugaison avec le deux doubles liaisons C=C. (Annexe IR-2).

B.I.2.3 Synthèse du (2E,4E)-hexadiénoate d'hydrazide (**B-2**)

La voie de synthèse utilisée pour synthétiser (2E,4E)-hexadiénoate d'hydrazide (**B-2**) est décrite dans le schéma B-3. L'hydrazide (**B-2**) est préparé par traitement de l'ester (**B-1**) avec l'hydrate d'hydrazine $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [48] dans l'éthanol absolu [111] sous reflux pendant 12 heures.

Cet ester (**B-1**) est transformé au l'hydrazide (**B-2**) [110] avec un rendement 88 % est très proche au rendement du composé 4-bromo-benzohydrazide 87 % qui est effectué dans la littérature [48].

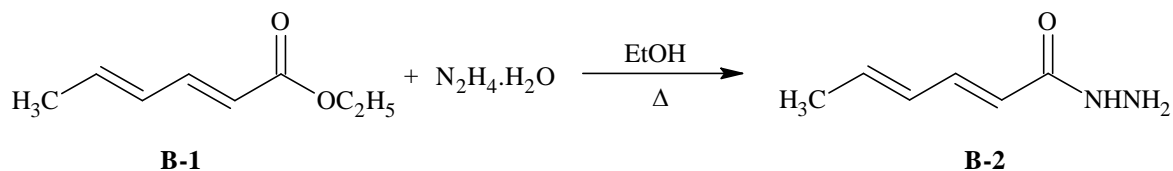


Schéma B-3

L'analyse du spectre IR:

Le spectre IR du (2E,4E)-hexadiénoate d'hydrazide (**B-2**) est montré des bandes d'absorptions à environ $1646,14\text{ cm}^{-1}$ et $3211,46\text{ cm}^{-1}$ pour élongation de groupement carbonyle C=O [165] et groupement NH respectivement [166]. La bande d'adsorption observée à environ $1085,70\text{ cm}^{-1}$ est caractérisée la liaison C-N ; caractéristique de l'hydrazide.

Avec la même discussion précédente sur la fonction carbonyle de l'ester, on observe que la conjugaison de la liaison C=C est aussi influencée sur la bande de la fonction carbonyle de l'hydrazide de 1680 cm^{-1} à $1646,14\text{ cm}^{-1}$. (Annexe IR-3).

B.I.2.4 Synthèse du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (B-3)

La synthèse de produit 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**B-3**) est réalisée comme décrite dans le schéma B-4. Le traitement de l'hydrazide (**B-2**) avec CS₂ dans l'éthanol [49] en présence d'hydroxyde de potassium KOH [109] est donné l'intermédiaire 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-dienoyl]-hydrazine carbothioate de sodium [106]. En présence de l'acide chlorhydrique HCl [45], l'intermédiaire cyclise pour donner le produit 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-oxadiazole (**B-3**) sous forme des cristaux marrons avec un rendement bien 75% par comparaison avec les oxadiazoles qui sont effectués dans les littérateurs [49] avec 64%, [109] avec 67% et [106] avec 65%.

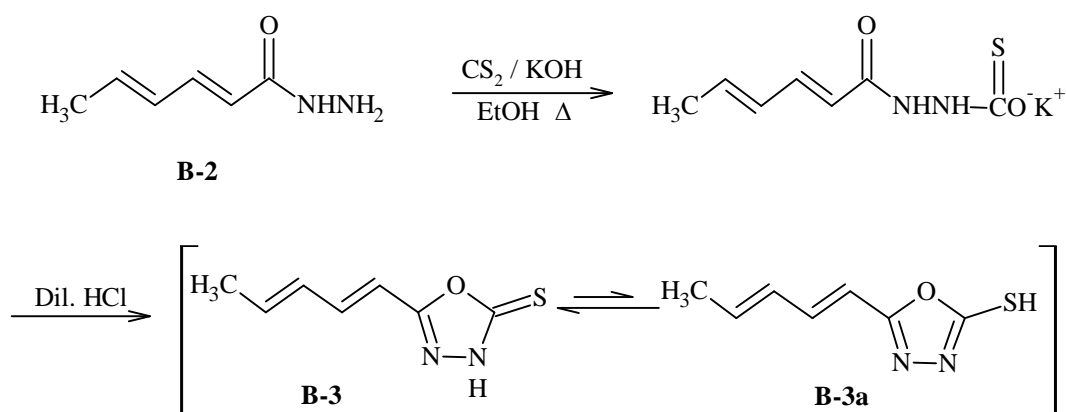


Schéma B-4

L'analyse du spectre IR:

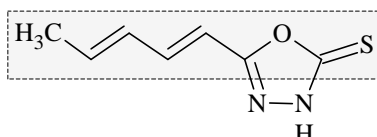
Le spectre IR du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**B-3**) est présenté des bandes d'absorptions aux groupements ; N-H, C-H et C=N à environ 3062.04 cm⁻¹, 2857.51 cm⁻¹, 1625.56 cm⁻¹ respectivement [46]. De plus ; il y a deux bandes d'absorptions à environ 1240.24 cm⁻¹ et 1047.60 cm⁻¹ caractérisant la fonction C-O-C [113] et C-N de l'anneau oxadiazole [165]. Le spectre IR est aussi contenu une bande d'absorption dans la région 940-950 cm⁻¹ due à la vibration du squelette de l'anneau oxadiazole [167].

La formation de la forme thione (**B-3**) a été prédominance que la forme thiol (**B-3a**), et ce revient à la présence d'une bande d'adsorption à 1412,95-1437,81 cm⁻¹ caractérisant la fonction thione NC=S [168]. (Annexe IR-4).

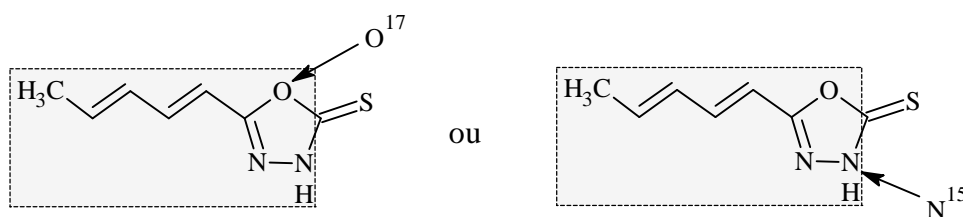
L'analyse du spectre SM :

Le spectre SM du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**B-3**) est présenté :

- Un pic à environ 169.14 m/z pour le $[M + H]^+$,
- Un pic à environ 167.11 m/z pour le $[M - H]^+$,
- Un pic à environ 139.09 m/z pour le fragment $[M - N_2H]^+$,



- Un pic à environ 125.06 m/z pour le fragment $[M - CS]^+$.



(Annexe SM-1).

B.I.2.5 Synthèse du 4-amino-5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-4**)**

La préparation du 4-amino-5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (**B-4**) est réalisée comme décrite dans le schéma (B-5). Le traitement de l'hydrazide (**B-2**) avec CS₂ dans l'éthanol en présence d'hydroxyde de potassium KOH est abouti à la formation de l'intermédiaire 2-[(2E, 4E)-hexa-2,4-dienoyl]-hydrazine carbothioate de potassium [**169**].

Ensuite; l'intermédiaire est traité par l'hydrate d'hydrazine [**170**] pour former après l'acidification avec HCl le produit (**B-4**) sous forme des cristaux blancs avec un rendement (88%) est très bien par comparaison avec le rendement (67%) existant dans la littérature [**170**].

B.I.2.6 Synthèse du 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-diényl]-thiosemicarbazide (B-5)

La voie de synthèse est décrite dans le schéma B-6. L'acide hydrazide avec une quantité appropriée de thiocyanate d'ammonium ont chauffés sous reflux pendant 10 heures, pour donner le produit 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-diényl]-thiosemicarbazides (**B-5**) [136] sous forme des cristaux blancs avec un rendement (85%) est moins bon que le rendement (95%) existant dans la littérature [136].

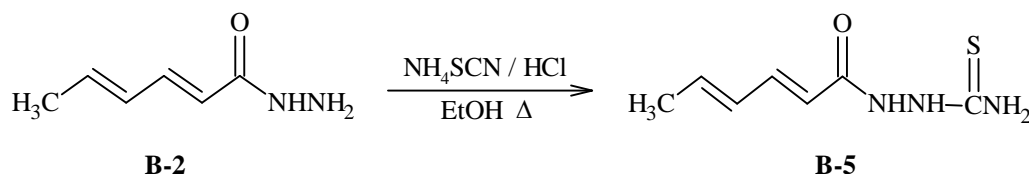


Schéma B-6

L'analyse du spectre IR :

Le composé 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-diényl]-thiosemicarbazide (**B-5**) est caractérisé par un spectre IR présentant une bande d'adsorption à environ 3114.64 cm^{-1} attribuée au groupement NH [106], tandis que la bande d'adsorption observée à 1388.90 cm^{-1} correspond à la fonction C=S [136] et celle à 1727.90 cm^{-1} caractérise le groupement carbonyle C=O. (Annexe IR-6).

B.I.2.7 Synthèse du 3-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (B-6)

Selon la méthode décrite dans le schéma B-7, le mélange du 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-diényl]-thiosemicarbazide (**B-5**) avec l'hydroxyde de potassium KOH est chauffé sous reflux pendant 9 heures, pour donner le produit 3-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (**B-6**) [59] sous forme des cristaux blancs avec un rendement 75 %, est égal au rendement du 5(3)-méthyl-3(5)-nitroamino-1,2,4-triazole existant dans la littérature [59].

B.I.2.8 Synthèse du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-one (B-7)

Comme décrit dans le schéma B-8, sous température 0 °C, le disulfure de carbone CS₂ est additionné goutte à goutte au mélange de l'hydrazide (B-2) avec KOH dans l'éthanol sous agitation magnétique pendant 40 min [171]. Ensuite le mélange obtenu est chauffé sous agitation magnétique pendant 8 heures pour donner après l'acidification avec l'acide sulfurique H₂SO₄ le produit 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-one (B-7) sous forme des cristaux jaunes avec 80 % de rendement [81].

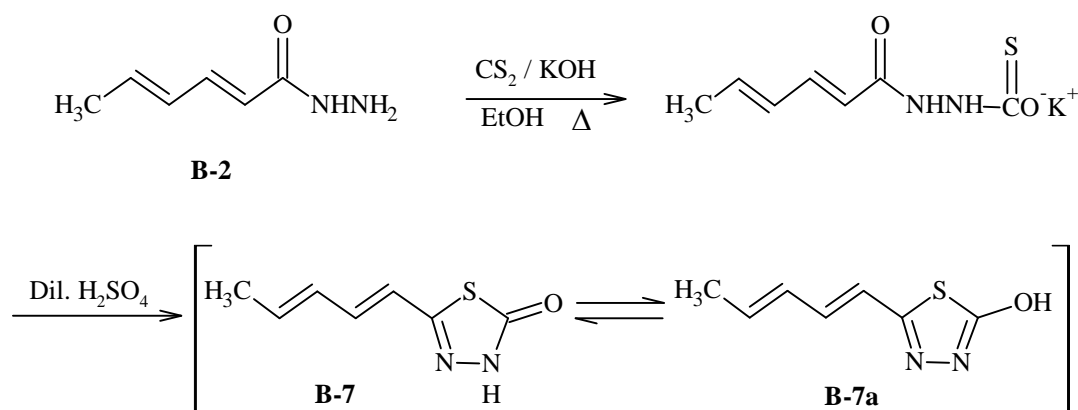


Schéma B-8

L'analyse du spectre IR :

Le produit 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-one (B-7) est caractérisé par un spectre IR présentant une bande d'absorption à environ 3202.42 pour la fonction (OH) et à environ 3067.51 cm⁻¹ pour le groupement NH de l'anneau thiadiazole, il est aussi présenté une bande d'absorption à environ 1637.82 cm⁻¹ correspondant au groupement C=N.

D'autre part, la présence des bandes d'absorption au voisinage de 1702 cm⁻¹ indiquent l'existence de l'anneau 1,3,4-thiadiazole dans une équilibre céto-énolique. (Annexe IR-8).

L'analyse du spectre SM :

Le spectre SM du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-one est présenté :

- Un pic à environ 169.21 m/z pour le [M + H]⁺,
- Un pic à environ 168.28 m/z pour le [M]⁺ «le pic moléculaire»,
- Un pic à environ 167.30 m/z pour le [M - H]⁺. (Annexe SM-4).

Chapitre B-II
L'activité biologique des composés synthétisés

Chapitre B.II L'activité biologique des composés synthétisés

Les composés oxadiazoles, triazoles et thiadiazoles ont été l'objet des études biologiques, en raison de leurs propriétés pharmacologiques intéressantes [172] et les activités biologiques comme ; antimicrobiennes, antitumorales, anti-inflammatoires, analgésiques, antivirales, antibactériennes, et d'autres activités biologiques [173].

Pour savoir l'activité antibactérienne des composés nouvellement synthétisés, nous avons testés tous les composés contre:

- Les bactéries à gram positif :
 - *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)
 - *Enterococcus faecalis*

- Les bactéries à Gram négatif:
 - *Escherichia Coli* (ATCC 25922)
 - *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853)

- Les antibiotiques utilisés :
 - Pénicilline (P)
 - Spiramycine (SP)

B.II.1 Evaluation de l'effet antibactérien

- Pour chaque espèce bactérienne, on utilise deux boites de pétri.
- Dans les boites pétries, on utilise les disques antibiotiques comme référence.
- Les produits synthétisés {l'acide 2E,4E-hexadiénoïque (**A-1**), 2E,4E-hexadiénoate d'éthyle (**B-1**), 2E,4E-hexadiénoate d'hydrazide (**B-2**), 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**B-3**), 4-amino-5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (**B-4**), 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-diénoyl]-thiosemicarbazides (**B-5**), 3-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (**B-6**) et 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-one (**B-7**)} sont placés dans les boites de pétri sous forme des disques de papier.

- Après l'incubation à 37°C pendant 24 heures, il est possible de voir les zones circulaires d'inhibition de la croissance bactérienne de chaque disque.
- La mesure du diamètre de la zone claire autour du disque permet d'évaluer l'activité inhibitrice du produit vis-à-vis de la bactérie.
- Les zones d'inhibition sont définies comme suit :
 - Le produit est actif pour un diamètre > 15 mm
 - Le produit est modérément actif pour un diamètre compris entre 8 et 15 mm
 - Le produit est inactif pour un diamètre < 8 mm

Les résultats obtenus de l'examen bactériologique sont regroupé dans le tableau ci-dessous :

Tableau B-1 : Résultats de l'examen bactériologique

	Les bactéries utilisées			
	Gram positif +		Gram négatif -	
Les produits Chimique	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
(A-1)	18	13	12	13
(B-1)	35	17	32	15
(B-2)	*	*	*	*
(B-3)	30	*	12	10
(B-4)	40	24	34	50
(B-5)	30	31	29	43
(B-6)	20	*	19	37
(B-7)	25	*	*	*
Les antibiotiques de référence				
Pénicilline (P)	30	*	11	20
Spiramycine (SP)	25	12	*	*

* : Produit inactif

les zones d'inhibition sont données en mm

B.II.2 Interprétation des résultats

A l'exception du (B-2), tous les composés chimiques nouvellement synthétisés ont montrés une activité antibactérienne entre bonne activité et modérée.

a) Effet des produits testés sur *Staphylococcus aureus*

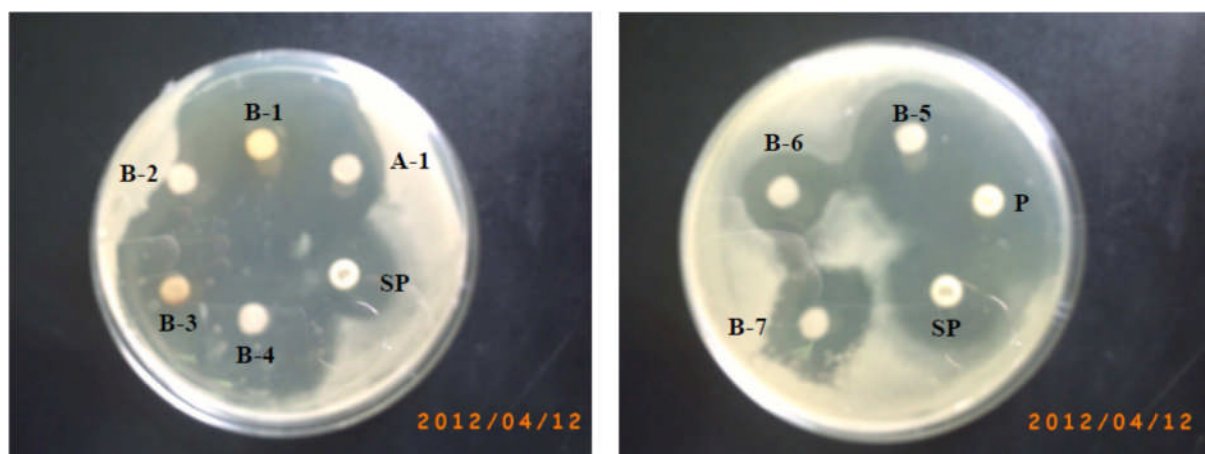
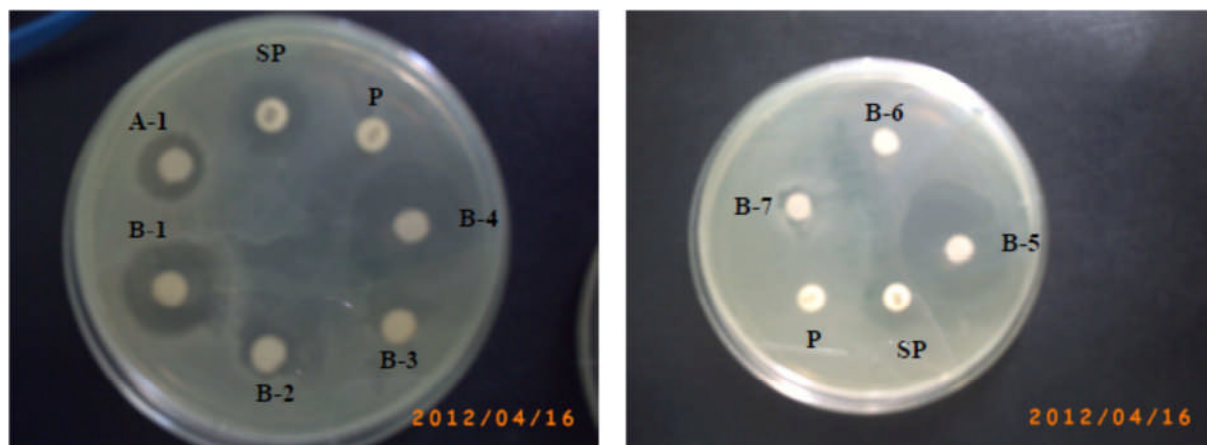


Figure B-1 : Résultats obtenus sur la boîte pétrie de *Staphylococcus aureus*

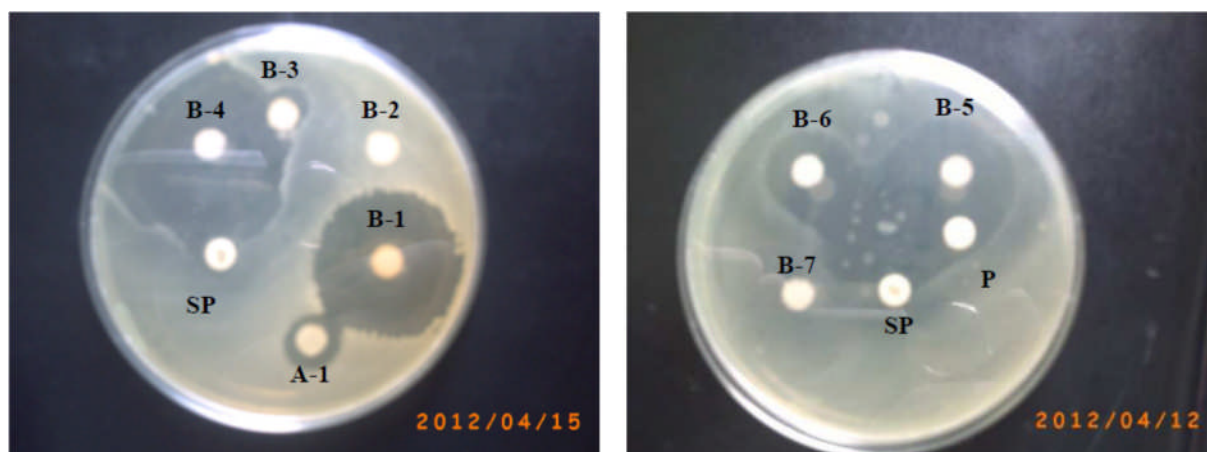
Le *Staphylococcus aureus* est une bactérie sensible à la pénicilline (P) et la spiramycine (SP).

A partir des résultats démontrés dans la figure ci-dessus, il est observé que les composés (B-1), (B-3), (B-4) et (B-5) ont possédés une activité antibactérienne soit égale ou supérieure à l'activité de pénicilline, tandis que le composé (B-7) a possédé une activité antibactérienne égale à l'activité de spiramycine, mais le composé (A-1) est montré une activité antibactérienne modérée contre *Staphylococcus aureus*.

b) Effet des produits testés sur *Enterococcus faecalis*Figure B-2: Résultats obtenus sur la boîte pétrie d'*Enterococcus faecalis*

L'*Enterococcus faecalis* est une bactérie sensible à la spiramycine (SP) et résistante à la pénicilline (P).

A l'exception des composés (B-3), (B-6) et (B-7) qui sont inactifs, on remarque que les composés (B-1), (B-4) et (B-5) ont montrés une bonne activité antibactérienne, tandis que le composé (A-1) a montré une activité antibactérienne modérée.

c) Effet des produits testés sur *Escherichia coli*Figure B-3: Résultats obtenus sur la boîte pétrie d'*Escherichia coli*

L'*Escherichia coli* est une bactérie résistante à la spiramycine (SP) et moins sensible à la pénicilline (P).

A l'exception de composés (B-7) qui est inactif, il est apparu clairement que les composés (B-1), (B-4), (B-5) et (B-6) ont montrés une bonne activité antibactérienne contre *Escherichia coli* en comparaison avec l'activité de pénicilline, tandis que les composés (A-1) et (B-3) ont exposés une activité antibactérienne modérée.

d) Effet des produits testés sur *Pseudomonas aeruginosa*

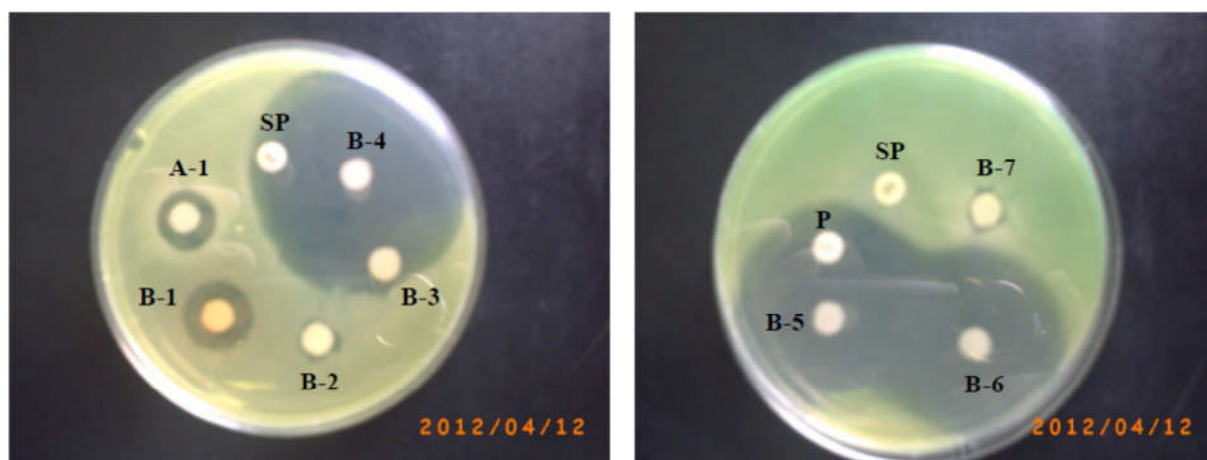


Figure B-4: Résultats obtenus sur la boîte pétrie de *Pseudomonas aeruginosa*

Le *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie sensible à la pénicilline (P) et résistante à la spiramycine (SP).

A l'exception de composés (B-7) qui est inactif, on constate que les composés (B-4), (B-5) et (B-6) ont montrés une activité antibactérienne bien et supérieure à l'activité antibactérienne de pénicilline contre *Pseudomonas aeruginosa*, tandis que les composés (A-1), (B-1) et (B-3) ont possédés une activité antibactérienne modérée.

Interprétation générale

Tous les composés chimiques nouvellement synthétisés sont testés pour leurs activités antibactériennes contre quatre exemplaires des souches bactéries *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* à concentrations mère de 20 mg/mL.

En conclusion, d'après les résultats indiqués dans le tableau et les figures ci-dessus, on conclue que :

- Les composés **(B-4)** et **(B-5)** ont montrés une bonne activité antibactérienne contre toutes les bactéries (gram + et gram -) utilisées, tandis que le composé **(A-1)** a montré une activité antibactérienne modérée contre toutes les bactéries (gram + et gram -).

- Le composé **(B-1)** a présenté une bonne activité contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, et une activité modérée contre *Enterococcus faecalis* et *Pseudomonas aeruginosa*, tandis que le composé **(B-3)** a montré une bonne activité contre *Staphylococcus aureus*, une activité modérée contre *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et inactivité contre *Enterococcus faecalis*.

- Le composé **(B-6)** a montré une bonne activité contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, et inactivité contre *Enterococcus faecalis*, tandis que le composé **(B-7)** a montré une bonne activité contre *Staphylococcus aureus* et inactivité contre *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*.

B.II.3 Comparaison avec les études précédentes au niveau de laboratoire (COB) :

Selon les études précédentes au niveau de laboratoire de chimie organique bioactive (COB) USTO.MB sur l'acide téréphtalique et leurs dérivés on remarque que, à l'exception de composé téréphtalate de dihydrazide **(4)** qui a été inactif, tous les autres composés : {2,2'-(benzene-1,4-diyl dicarbonyl)dihydrazinecarbothioamide **(5)**, 5,5'-benzene-1,4-diylbis(1,3,4-oxadiazole-2-thiol) **(6)**, 5,5'-benzene-1,4-diylbis(1H-1,2,4-triazole-3-thiol) **(7a)**, 5,5'-benzene-1,4-diylbis[3-(methylsulfanyl)-1H-1,2,4-triazole] **(7b)** et 5,5'-benzene-1,4-diylbis[1-methyl-3-(methylsulfanyl)-1H-1,2,4-triazole] **(7c)**} ont montrés une activité antibactérienne entre bonne activité et modérée sur la même bactéries utilisées [175].

Tableau B-2 : Résultats de l'examen bactériologique sur les dérivés de l'acide téréphthalique

Dérivés de l'acide téréphthalique	Les bactéries utilisées			
	Gram positif +		Gram négatif -	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
(4)	*	*	*	*
(5)	10	*	*	*
(6)	9	16	23	*
(7a)	*	*	*	10
(7b)	10	10	9	12
(7c)	*	9	9	12
Les antibiotiques de référence				
Gentamycine (G)	29	29	25	12
Cefotaxim (Ce)	33	32	29	20

* : Produit inactif

les zones d'inhibition sont données en mm

- **Sur *Staphylococcus aureus*** : à l'exception des composés (7a) et (7c) qui ont été inactifs, on remarque que tous les dérivés de l'acide téréphthalique (5), (6) et (7b) ont présentés une activité antibactérienne modérée on comparaison avec les dérivés de l'acide sorbique qui ont présentés une bonne activité antibactérienne.

- **Sur *Enterococcus faecalis*** : à l'exception des composés (5) et (7a) qui ont été inactifs, on remarque que le dérivé (6) a présenté une bonne activité antibactérienne on comparaison avec le composé (A-1), cependant les dérivés (7b) et (7c) ont présentés une activité modérée, contrairement aux dérivés de l'acide sorbique (B-1), (B-4) et (B-5) qui ont présentés une bonne activité antibactérienne.

- **Sur *Escherichia coli*** : à l'exception des composés (5) et (7a) qui ont été inactifs, on remarque que le dérivé (6) a présenté une bonne activité antibactérienne on comparaison avec les composés (A-1), (B-3) et (B-6), et une activité modérée avec les composés (B-1), (B-4) et

(B-5). Cependant les composés (7b) et (7c) ont montrés une faible activité antibactérienne par comparaison avec tous les dérivés de l'acide sorbique actifs.

- **Sur *Pseudomonas aeruginosa*** : à l'exception des composés (5) et (6) qui ont été inactifs, on remarque que tous les dérivés restés (7a), (7b) et (7c) ont montrés une activité antibactérienne modérée. Contrairement aux dérivés de l'acide sorbique qui ont variés entre bonne activité antibactérienne [(B-4), (B-5) et (B-6)] et une activité modérée pour les dérivés [(A-1), (B-1) et (B-3)].

Note :

le produit – téréphtalate de dihydrazide (4) et le (2E,4E)-hexadiénoate d'hydrazide (B-2) ont le mémé groupements fonctionnels – [175].

B.II.4 Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la concentration la plus petite de produit qui inhibe la croissance des bactéries après l'incubation à 37°C pendant 18 heures [110].

La concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits chimiques actifs est effectuée par la méthode de dilution en série 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 et 1/32 de solution mère 20 mg/mL sur les quatre exemplaires bactériennes.

Le tableau ci-dessous regroupe toutes les concentrations minimales inhibitrices (CMI) obtenues.

Tableau B-2 : Résultats de la détermination de la CMI

Les produits chimiques	Les bactéries utilisées			
	Gram positif +		Gram négatif -	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
(A-1)	1/4	1/2	1/2	1/2
(B-1)	1/16	1/4	1/16	1/4
(B-2)	*	*	*	*
(B-3)	1/8	*	1/2	1/2
(B-4)	1/32	1/8	1/16	1/32
(B-5)	1/8	1/16	1/8	1/32
(B-6)	1/4	*	1/4	1/16
(B-7)	1/8	*	*	*

* : Produit inactif

Conclusion : tous les produits chimiques synthétisés qui ont présentés une activité antibactérienne possèdent une concentration minimale inhibitrice CMI.

Le tableau ci-dessus indique que, où le diamètre de la zone d'inhibition est grand, la concentration minimale inhibitrice est petite et l'inverse.

Partie C (Expérimentale)

Chapitre C-I Matières et appareillages

**Chapitre C-II Synthèses des dérivés de l'acide 2,4-
hexadiénoïque (l'acide sorbique)**

**Chapitre C-III l'activité biologique des composés
synthétisés**

Chapitre C-I
Matières et appareillages

Chapitre C-I Matières et appareillages

C.I.1 Introduction

Le principal objectif de ce travail est la rationalisation de la réactivité et l'intérêt de l'acide sorbique et leurs dérivés.

C.I.2 Les réactifs et les solvants utilisés

La liste de ces produits chimique (réactifs et solvants) et leurs caractéristiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau C-1 : Liste des produits chimiques utilisés

Les réactifs et les solvants	La formule chimique	T _{eb} (°C)	T _f (°C)	PM (g/mole)	La densité	L'origine
Méthanol	CH ₃ OH	65	-98	32.04	0,791	Biochem
Ethanol 96%	C ₂ H ₅ OH	78-79	-117	46.07	0.812	Sigma-Aldrich
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	40	-95,1	84.93	1.320	Biochem
Chloroforme	CHCl ₃	61.2	-63.5	119.38	1.478	Prolabo
L'acide sulfurique 96-98%	H ₂ SO ₄	340	3	98,078	1,830	Biochem
L'acide chlorhydrique 37 %	HCl	48	-30	36,461	1,19	Biochem
Toluène	C ₆ H ₆ CH ₃	110,58	-95	92,1384	0,867	Organics
Acétate d'éthyle	CH ₃ COOC ₂ H ₅	77,1	-83,6	88.11	0.90	Prolabo
Bicarbonate de sodium	NaHCO ₃	-	50	84,0066	2,22	
Hydroxyde de sodium	NaOH	1390	318	40,00	2,1	Prolabo
Hydroxyde de potassium	KOH	1324	380	56,1056	2,04	Prolabo
Hydrazine hydratée 64%	NH ₂ NH ₂ .H ₂ O	114	2	50,06	1,01	Prolabo

Disulfure de carbone 99%	CS ₂	46	-111	76,141	1,26	Prolabo
Thiocyanate d'ammonium	NH ₄ SCN	170	149,6	76,121	1,3	Panreac
Sulfate de magnésium	MgSO ₄	-	124	120,368	2,65	Veb laborchemie apolda

C.I.3 Techniques et appareillages

C.I.3.1 La chromatographie sur couche mince (CCM)

C.I.3.1.1 Définition

La chromatographie sur couche mince est une technique courante de caractérisation. Elle peut aussi être utilisée comme technique d'extraction. Elle est basée sur la différence d'affinités (au sens d'interactions intermoléculaires) d'un constituant d'un mélange entre une phase solide (silice le plus souvent, mais aussi alumine ou cellulose) et une phase liquide (un éluant ou mélange de solvants organiques) [174].

C.I.3.1.2 Appareillage

L'appareillage utilisé pour la chromatographie sur couche mince est relativement simple, étant composé d'une plaque et d'une cuve rectangulaire ou cylindrique pour l'élution. On peut également utiliser un simple bocal de verre pour les couches minces plus petites.

On retrouve cependant dans le commerce des plaques prêtes à l'usage avec la phase stationnaire fixée sur une feuille en plastique ou en aluminium. Ces dernières ont l'avantage d'être faciles à entreposer et découpables en bandes selon les besoins de l'expérimentateur. Les phases stationnaires les plus utilisées en chromatographie sur couche mince sont le gel de silice, l'alumine et la cellulose en poudre. La plupart des plaques commerciales contiennent un indicateur de fluorescence qui permet la visualisation des taches à la lumière ultraviolette.

C.I.3.1.3 Principe

La chromatographie sur couche mince, ou sur plaque (CCM) est une méthode physique de séparation de mélanges en leurs constituants; elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixé, l'autre mobile.

La phase stationnaire solide est fixée sur une plaque, et la phase mobile liquide, nommée éluant, est un solvant ou un mélange de solvants.

On dépose sur la phase stationnaire une petite quantité du mélange à séparer et on met cette phase au contact de la phase mobile.

La phase mobile migre de bas en haut, par capillarité, le long de la phase stationnaire en entraînant les constituants du mélange. C'est le phénomène d'éluion, qui permet la séparation des constituants du mélange à analyser.

C.I.3.1.4 Phénomènes physiques exploités en chromatographie

Dans la chromatographie, il existe plusieurs phénomènes physiques responsables de la rétention plus ou moins forte des composés sur la phase stationnaire. Les deux plus exploités sont les phénomènes d'adsorption et de partition.

a) Phénomène d'adsorption

Le phénomène d'adsorption est essentiellement un phénomène de surface par lequel les composés sont attirés sur les sites actifs de la phase stationnaire par des liaisons hydrogènes et électrostatiques. La phase stationnaire est un matériau solide en forme de petits granules de différentes grosseurs; les plus utilisées sont le gel de silice, l'alumine et la cellulose en poudre.

a.1) Influence de la polarité des composés

En chromatographie d'adsorption, la capacité d'adsorption des composés sur la phase stationnaire est en relation directe avec leur polarité. Plus un composé est polaire, plus fortement il sera adsorbé sur les sites actifs de la phase stationnaire et moins vite il se déplacera.

Tableau C-2 : Liste des principaux groupements fonctionnels par ordre croissant de polarité pour les solvants organiques

Fonctions	Groupements fonctionnels
alcane	R-H
Alcène	R-CH=CH-R'
Dérivé halogéné	R-X (X=F, Cl, Br, I)

Ether	R-O-R'
Ester	R-COOR'
Cétone	R-COR'
Aldéhyde	R-CHO
Amide	R-CONH ₂
Amine	R-NH ₂
Alcool	R-OH
Acide	R-COOH

a.2) Influence de la polarité de la phase mobile

À l'exception de la chromatographie en phase gazeuse, la phase mobile, appelée également éluant, est un solvant ou un mélange de plusieurs solvants miscibles, dont le rôle est de déplacer les composés du mélange vers le haut de la plaque en chromatographie sur couche mince ou vers la sortie de la colonne en chromatographie sur colonne.

Lorsqu'on exploite le phénomène d'adsorption en chromatographie, la polarité de l'éluant a une influence considérable sur la vitesse de déplacement des composés d'un mélange. Plus l'éluant est polaire, plus les composés se déplacent rapidement. En effet, l'éluant est également adsorbé sur les sites actifs de la phase stationnaire et entre en compétition avec les composés du mélange.

Tableau C-3 : Liste des solvants par ordre croissant de leur polarité

Hexane
Ether de pétrole
Tétrachlorure de carbone
Benzène
Dichlorométhane
Chloroforme
Ether éthylique
Acétate d'éthyle
Acétone
Propanol
Ethanol

Méthanol
Eau
Acide acétique

b) Phénomène de partition

Dans une chromatographie de partition, la phase stationnaire est non pas un solide, mais un liquide fixé physiquement ou greffé chimiquement sur un support solide. Les composés d'un mélange vont donc se solubiliser dans la phase liquide stationnaire, au lieu de s'y adsorber. C'est la solubilité différente des composés dans la phase stationnaire et dans la phase mobile qui rend la séparation chromatographique possible.

b.1) Influence de la solubilité des composés dans la phase stationnaire

Plus ; un composé est soluble dans la phase liquide stationnaire, moins vite il se déplacera.

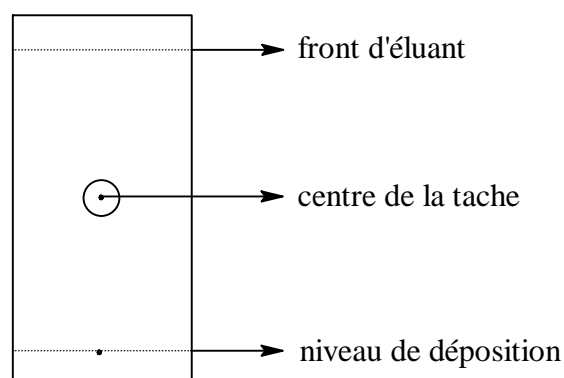
b.2) Influence de la solubilité des composés dans la phase mobile

Plus ; un composé est soluble dans la phase mobile, plus vite il se déplacera.

C.I.3.1.5 Calcule du rapport frontal R_f

Pour une phase stationnaire et une phase mobile données, chaque composé est caractérisé par son R_f :

$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par le composé}}{\text{distance parcourue par l'éluant}}$$



La distance parcourue par le composé est calculée à partir du niveau de dépôt jusqu'au centre de la tache, tandis que la distance parcourue par l'éluant est calculée à partir du niveau de dépôt de l'échantillon jusqu'au front de l'éluant, marqué à la fin de l'éluant. Le R_f est un nombre sans unités qui varie entre 0 et 1.

C.I.3.1.6 L'aspect des composés sur la plaque (spot)

Dans une chromatographie sur couche mince, les composés apparaissent sous forme de taches rondes ou ovales. On peut obtenir parfois des traînées si l'échantillon déposé était trop concentré.

C.I.3.1.7 Technique expérimentale

Les principales étapes d'une chromatographie sur couche mince sont :

- a) Préparation de la plaque CCM : Les plaques CCM sont préparées au niveau du laboratoire de chimie organique bioactive, Université d'USTMB Oran, par étaler une couche mince uniforme de gel de silice (la phase stationnaire) sur une plaque de verre, dont les dimensions 3 X 7 cm.
- b) Activation : par l'étuve
- c) Préparation de l'éluant et de la cuve
- d) Déposition des échantillons inconnus et des standards
- e) Éluion de la plaque
- f) Séchage de la plaque
- g) Révélation des taches (par mettre la plaque séchée dans une cuve ou flacon contenant de l'iode, ou par pulvérisation la plaque séchée avec des réactifs chimiques spécifiques comme KMnO_4 et ninhydrine)
- h) Calcul des R_f et interprétation des résultats.

C.I.3.2 Spectroscopie infrarouge

La spectroscopie IR est un outil important et populaire pour l'élucidation ou l'identification structurale des composés.

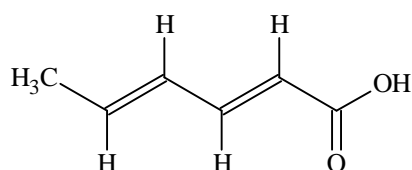
Les spectres IR des composés synthétisés ont été enregistrés sous forme d'ATR platinum Diamond entre 400 et 4000 cm^{-1} , et l'analyse infrarouge a été réalisée au niveau de Laboratoire de Chimie des Polymères, Université d'Es-Sénia Oran.

C.I.3.3 Le point de fusion

Les points de fusion des composés synthétisés ont été mesurés dans un appareil du type GALLENKAMP (T_{max} est 400 °C) au niveau de laboratoire de chimie organique bioactive, Université d'USTMB Oran.

C.I.3.4 La spectrométrie de masse

Les spectrométries de masse des composés synthétisés ont été enregistrées sur un appareil du type Bruker Daltonics flexAnalysis (MALDI) au niveau de Laboratoire de Chimie des Polymères, Université d'Es-Sénia Oran.

C.I.4 Caractéristique de l'acide (2E,4E)-hexadiénoïque (sorbique) [4]**A-1**

Nom IUPAC : l'acide (2E,4E)-hexadiénoïque

Le nom commercial : l'acide sorbique

L'état physique : solide

L'aspect : poudre cristalline blanche

L'odeur : âcre

La formule brute : $C_6H_8O_2$

La masse molaire (MM) : $112.13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

La température de fusion : $133 - 135 \text{ }^\circ\text{C}$

Le point d'éclair : $127 \text{ }^\circ\text{C}$

La masse volumique : $1,2 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$

pKa: 4.76

$R_f = 0,56$ (éluant : Toluène/Chloroforme ; 7/3 ; V/V)

IR (ATR, cm^{-1}): 3018.50 (O-H), 2826.56 (C-H), 1674.52 (C=O), 1632.3 (C=C), 1258.35 (C-O). (Annexe IR-1).

Chapitre C-II
Synthèses des dérivés de l'acide 2,4-hexadiénoïque (l'acide sorbique)

Chapitre C.II Synthèses organique

C.II.1 Synthèse du (2E,4E)-hexadiénoate d'éthyle (B-1)

L'acide (2E,4E)-hexadiénoïque (A-1) (0.5 g, 0.00446 mole) est dissout dans l'éthanol (20 mL), en présence de l'acide sulfurique H₂SO₄ (1 mL) le mélange réactionnel est chouffé sous reflux pendant 11 heures. Après refroidissement :

- Le mélange réactionnel obtenu neutralise par la solution du bicarbonate de sodium NaHCO₃ pour l'obtention une solution de pH égale à 7,
- juste après la neutralisation, on effectue l'extraction liquide-liquide, et pour cela il faut ajouter dans l'ampoule à décanter du dichlorométhane et qui donner deux phases bien distinctes sont la phase aqueuse et la phase organique. La phase aqueuse constituée d'eau avec le sel et la phase organique constituée d'ester formé et dichlorométhane,
- ensuite juste après l'obtention de la phase organique, on ajoute du sulfate de magnésium Mg₂SO₄ anhydre pour éliminer les traces d'eaux restées,
- dans la phase organique, et après la filtration de MgSO₄ et l'évaporation de dichlorométhane, on obtient un composé sous forme liquide jaune est nommé (2E, 4E)-hexadiénoate d'éthyle (B-1).

Caractéristique du produit

- La masse molaire (MM) : 140 g/mole
- La masse du produit : 0.4 g
- Rendement du produit : 64 %
- Rapporte frontal R_f : 0.78 (Toluène-chloroforme ou dichlorométhane : 7/3)
- IR (ATR, cm⁻¹): 2982.14 (C-H), 1710.09 (C=O), 1644.17 (C=C), 1244.56 (C-O). (Annexe IR-2).

C.II.2 Synthèse du (2E, 4E)-hexadiénoate d'hydrazide (B-2)

Le (2E,4E)-hexadiénoate d'éthyle (B-1) (0.3 g, 0.00214 mole) est dissout dans l'éthanol (10 mL), l'hydrazine hydratée 80 % (2.5 mL) est graduellement additionnée avec l'agitation. Le mélange réactionnel est chouffé sous reflux pendant 12 heures.

Après refroidissement, et évaporation de solvant, le produit obtenu est recristallisé dans le méthanol pour obtenir un composé sous forme des cristaux jaunes foncer est nommé (2E, 4E)-hexadiénoate d'hydrazide (B-2).

Caractéristique du produit

- La masse molaire (MM) : 126 g/mole
- La masse du produit : 0.23 g
- Rendement du produit : 88 %
- Le point de fusion : 139.4 °C
- Rapport frontal R_f : 0.62 (Toluène-Acétate d'éthyle : 4/1)
- IR (ATR, cm^{-1}): 3211.46 (N-H), 1646.14 (C=O), 1085.70 (C-N). (Annexe IR-3).

C.II.3 Synthèse du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (B-3)

Le (2E,4E)-hexadiénoate d'hydrazide (**B-2**) (0.5 g, 0.00397 mole) est dissout dans l'éthanol (15 mL), la solution d'hydroxyde de potassium formée de KOH (0.11 g, 0.00275 mole) et d'éthanol (10 mL) est graduellement additionnée avec l'agitation magnétique, le disulfure du carbone CS_2 (1.5 mL) est ajouté goutte à goutte à la réaction. Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 10 heures.

Après refroidissement, la solution est acidifiée avec l'acide chlorhydrique HCl (30 %) jusqu'au pH égal à 5. Ensuite ; il se forme alors un précipité jaune qui est filtré, lavé par l'acétate d'éthyle, cristallisé puis recristallisé dans eau/dichlorométhane donnant des cristaux de couleur marron nommé 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**B-3**).

Caractéristique du produit

- La masse molaire (MM) : 168 g/mole
- La masse du produit : 0.49 g
- Rendement du produit : 75 %
- Le point de fusion : 92.9 °C
- Rapport frontal R_f : 0.73 (Toluène-Acétate d'éthyle : 4/1)
- IR (ATR, cm^{-1}): 3062.04 (N-H), 2857.51 (C-H), 1625.56 (C=N), 1412.95-1437.81 (C=S), 1240.24 (C-O-C), 1047.60 (C-N). (Annexe IR-4).
- SM (Dithranol, m/z): 169.14 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 167.11 $[\text{M} - \text{H}]^+$, 139.09 $[\text{M} - \text{N}_2\text{H}]^+$, 125.06 $[\text{M} - \text{CS}]^+$. (Annexe SM-1).

C.II.4 Synthèse du 4-amino-5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-4)

Le (2E,4E)-hexadiénoate d'hydrazide (B-2) (2.5 g, 0.01984 mole) est dissout dans l'éthanol (15 mL), le mélange est traité par une solution d'hydroxyde de potassium KOH formée de KOH (0.5 g, 0.00893 mole) et d'éthanol (5 mL), le disulfure du carbone CS₂ (3 mL) est ajouté goutte à goutte à la réaction. Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 10 heures.

Après refroidissement et évaporation d'excès du solvant, le produit obtenu sel du 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-diénoyl]-hydrazine carbothioate de potassium est utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire (acidification).

Ensuite dans la même manière ; le sel 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-diénoyl]-hydrazine carbothioate de potassium (1 g, 0.00417 mole) est dissout dans l'éthanol (15 mL), l'hydrazine hydratée 80 % (2.5 mL) est graduellement additionnée avec agitation magnétique. Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 9 heures.

Après refroidissement, la solution est acidifiée avec l'acide chlorhydrique HCl (30 %) jusqu'au pH égal à 2. Il se forme alors un précipité jaune qui est filtré et lavé par l'acétate d'éthyle.

Le produit obtenu est recristallisé avec du méthanol pour donner des cristaux de couleur blancs nommé 4-amino-5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (B-4).

Caractéristique du produit

- La masse molaire (MM) : 182 g/mole
- La masse du produit : 3.17 g
- Rendement du produit : 88 %
- Le point de fusion : 196 °C
- Rapport frontal R_f : 0.45 (Toluène-Acétate d'éthyle : 4/1)
- IR (ATR): 3248.33 cm⁻¹ (NH₂), 3137.96 cm⁻¹ (NH), 2700 cm⁻¹ (SH), 1600 cm⁻¹ (C=N), 1435.40 cm⁻¹ (C=S). (Annexe IR-5).
- SM: 187.170 m/z [M + 5]⁺, 137.071 m/z [M - N₂H - NH₂]⁺. (Annexe SM-2).

C.II.5 Synthèse du 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-diénoyl]-thiosemicarbazide (B-5)

Le (2E,4E)-hexadiénoate d'hydrazide (**B-2**) (0.5 g, 0.00397 mole) est dissout dans l'éthanol (15 mL), le mélange est traité par thiocyanate d'ammonium NH₄SCN (0.2 g, 0.00263 mole), en présence de l'acide chlorhydrique HCl (6 mL) le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 10 heures.

Le solvant est évaporé, et le produit obtenu est recristallisé avec du méthanol pour donner des cristaux beiges de couleur blancs appelés : 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-diénoyl]-thiosemicarbazide (**B-5**).

Caractéristique du produit

- La masse molaire (MM) : 185 g/mole
- La masse du produit : 0.51 g
- Rendement du produit : 85 %
- Le point de fusion : 78 °C
- Rapporte frontal R_f : 0.65 (Toluène-Acétate d'éthyle : 4/1)
- IR (ATR): 3114.64 cm⁻¹ (NH), 1727.90 cm⁻¹ (C=O), 1388.90 cm⁻¹ (C=S). (Annexe IR-6).

C.II.6 Synthèse du 3-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (B-6)

Le 2-[(2E,4E)-hexa-2,4-dienoyl]-thiosemicarbazide (**B-5**) (0.5 g, 0.00270 mole) est dissout dans l'éthanol (15 mL), la solution d'hydroxyde de potassium formée de KOH (0.4 g, 0.00714 mole) et d'éthanol (10 mL) est graduellement additionnée sous agitation magnétique. Ensuite, le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 9 heures.

Après refroidissement ; le mélange réactionnel est acidifié avec l'acide chlorhydrique HCl jusqu'au pH égal à 2. Le précipité formé est filtré et lavé par l'acétate d'éthyle, puis le produit obtenu est recristallisé avec du méthanol pour obtenir des cristaux de couleur blancs nommé 3-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (**B-6**).

Caractéristique du produit

- La masse molaire (MM) : 167 g/mole
- La masse du produit : 0.39 g
- Rendement du produit : 72 %
- Le point de fusion : 180 °C

- Rapporte frontal R_f : 0.88 (Toluène-Acétate d'éthyle : 4/1)
- IR (ATR): 3138.01-3249 cm^{-1} (NH), 2708.30 cm^{-1} (SH), 1607.81 cm^{-1} (C=N), 1411.59-1494.72 cm^{-1} (C=S). (Annexe IR-7).
- SM: 169.15 m/z $[\text{M}+2]^+$, 167.13 m/z $[\text{M}]^+$, 138.13 m/z $[\text{M} - \text{N}_2\text{H}]^+$. (Annexe SM-3).

C.II.7 Synthèse du 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-one (B-7)

Le (2E,4E)-hexadiénoate d'hydrazide (**B-2**) (0.5 g, 0.00397 mole) est dissout dans l'éthanol (15 mL), la solution d'hydroxyde de potassium formée de KOH (0.10 g, 0.00178 mole) et d'éthanol (10 mL) est graduellement additionnée sous agitation magnétique, le disulfure du carbone CS_2 (1.5 mL) est ajouté goutte à goutte à la mélange pendant 40 minutes à zéro degré. Ensuite le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 8 heures.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est acidifié avec l'acide sulfurique H_2SO_4 jusqu'au pH égal à 2. Ensuite ; le précipite formé est filtré et lavé par l'acétate d'éthyle, puis le produit obtenu est recristallisé avec du méthanol donnant des cristaux de couleur jaune nommé 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-one (**B-7**).

Caractéristique du produit

- La masse molaire (MM) : 168 g/mol
- La masse du produit : 0.52 g
- Rendement du produit : 80 %
- Le point de fusion : 115 °C
- Rapporte frontal R_f : 0.70 (Toluène-Acétate d'éthyle : 4/1)
- IR (ATR, cm^{-1}): 3202.42 (OH), 3067.51 (NH), 1702.83 (C=O), 1637.82 (C=N). (Annexe IR-8).
- SM (Dithranol, m/z): 167.30 $[\text{M} - \text{H}]^+$, 168.28 $[\text{M}]^+$, 169.21 $[\text{M} + \text{H}]^+$. (Annexe SM-4).

Chapitre C-III
L'activité biologique des composés synthétisés

Chapitre C-III l'activité biologique des composés synthétisés

L'activité antibactérienne des produits chimiques synthétisés (A-1), (B-1), (B-2), (B-3), (B-4), (B-5), (B-6) et (B-7) est évaluée par différentes bactéries à gram positif (+) et à gram négatif (-).

C.III.1 Principe

Le principe de cet examen consiste à déposer dans une boîte de pétrie contenant une gélose Mueller Hinton (MH) et inoculée par une souche bactérienne, des disques de papier imprègnent des produits chimiques synthétisés avec une concentration 20 mg/mL.

C.III.2 Les bactéries utilisées

Les bactéries utilisées pour réaliser cet examen bactériologie sont :

- Bactéries à gram positif :
 - *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)
 - *Enterococcus faecalis*
- Bactéries à gram négatif :
 - *Escherichia coli* (ATCC 25922)
 - *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853)

C.III.3 Modes opératoire

- Toutes les verreries et les matériels utilisés sont stérilisés avant l'usage.
- Diméthylsulfoxyde DMSO est utilisé comme un solvant aux produits synthétisés pour la préparation des solutions avec une concentration 20 mg/mL [97].
- Les souches bactériennes à gram positif ; (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) et à gram négatif ; (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) sont obtenus de l'hôpital d'Oran, et l'examen bactériologie est effectué au niveau de l'hôpital de reggane.
- Les disques de papier sont stérilisés à 150 °C pendant 40 min
- Les disques de papier sont introduits dans les solutions préparés jusqu'à la saturation ou l'imprégnation.
- Chaque boîte de pétrie contenant un milieu gélosé MH est inoculée avec 1 ml d'un boillon nutritif contenant une suspension bactérienne.
- L'inoculum a réparti sur l'ensemble de la surface.

- Les disques de papier saturés sont déposés à la surface du milieu gélosé MH.
- L'incubation est à 37 °C pendant 24 heures.
- La pénicilline (P) et la Spiramycine (SP) sont utilisées comme antibiotiques standard dans l'activité antibactérienne.
- La mesure du diamètre de la zone claire autour du disque permet d'évaluer l'activité inhibitrice des produits vis-à-vis de la bactérie choisie.

C.III.4 Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La valeur de concentration minimale inhibitrice (CMI) des composés testés, définie comme la concentration la plus petite de produit qui empêche la croissance visible [63].

La technique de dilution est utilisée pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) des composés synthétisés [97]. Différentes dilutions sont préparées à partir d'une solution mère de 20 mg/mL, selon les dilutions suivantes : 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32.

Les résultats des concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont donnés dans le tableau ci-dessous:

Tableau C-4 : Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des produits testées.

Les produits chimiques	Les bactéries utilisées			
	Gram +		Gram -	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
(A-1)	1/4	1/2	1/2	1/2
(B-1)	1/16	1/4	1/16	1/4
(B-2)	*	*	*	*
(B-3)	1/8	*	1/2	1/2
(B-4)	1/32	1/8	1/16	1/32
(B-5)	1/8	1/16	1/8	1/32
(B-6)	1/4	*	1/4	1/16
(B-7)	1/8	*	*	*

* : Produit inactif

Conclusion générale

Conclusion général

Ce travail est contenu une étude théorique et expérimentale sur l'acide 2,4-hexadiénoïque et leur dérivés.

L'utilisation excessive des ces hétérocycles dans le domaine chimique, biologique et médical rend généralement à les résultats positifs obtenus dans ces domaines.

Le travail présenté dans ce mémoire est basé sur la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés à cinq chaînons à partir de l'acide 2,4-hexadiénoïque: le 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**B-3**), le 4-amino-5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (**B-4**), le 3-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (**B-6**) et le 5-[(1E,3E)-penta-1,3-diène-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2(3H)-thione (**B-7**).

L'analyse de ces nouveaux composés hétérocyclique a été réalisée par des méthodes physico-chimique telles que : le point de fusion T_f , la chromatographie R_f , l'infrarouge **IR** et le spectromètre de masse **SM**.

Pour l'examen bactériologie, à l'exception du (**B-2**) qui est inactive, tous les composés synthétisés ont présentés une activité antibactérienne de bonne à modérée contre les quatre bactéries choisies

➤ Les composés (B-4) et (B-5) ont montrés une bonne activité antibactérienne contre toutes les bactéries (gram + et gram -) utilisées, tandis que le composé (A-1) a montré une activité antibactérienne modérée contre toutes les bactéries (gram + et gram -).

➤ Le composé (B-1) a présenté une bonne activité contre *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*, et une activité modérée contre *Enterococcus faecalis* et *Pseudomonas aeruginosa*, tandis que le composé (B-3) a montré une bonne activité contre *Staphylococcus aureus* et une activité modérée contre *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*.

➤ Le composé (B-6) a montré une bonne activité contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, et inactivité contre *Enterococcus faecalis*, tandis que le composé (B-7) a montré une bonne activité contre *Staphylococcus aureus*, et inactivité contre *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Finalement, on conclue que les hétérocycles est un sujet très riche et possède un domaine de recherche très vaste.

Bibliographie

Bibliographe

- [1]: M. Dharmadhikari, *Am. J. Enol. Vitic.*, 26, 1-5 (1975).
- [2]: B. Narasimhan, et al, *Med Chem Lett.*, 17, 5836–5845 (2007).
- [3]: *Sorbic Acid and Potassium Sorbate as Cosmetic Preservatives*, Eastman Chemical Company., 1-16 (1998).
- [4]: <http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2001/ghumra/contents.htm>
- [5]: C. Ferrand et al, *Amino Acids.*, 18, 251–263 (2000).
- [6]: M. T. Pérez-Prior, *J. Solution Chem.*, 37, 459–466 (2008).
- [7]: N. C. Deno, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, No. 9, 4057–4059 (1950).
- [8]: E. Leitmannova, L. Cerveny, *J. Mol. Catal.*, 261, 242–245(2007).
- [9]: T. A. Morozova, A. P. Belov, A. V. Krylov, *J. Str. Chem.*, 45, No. 3, 410-416 (2004).
- [10]: K. Hofer, D. Jenewein, *Eur. Food. Res. Technol.*, 211, 72–76 (2000).
- [11]: M.F.A. Silveira, et al, *Food Control.*, 18, 1063–1067 (2007).
- [12]: M. Raevuori, *European J. Appl. Microbiol.*, 2, 205-213 (1976).
- [13]: E. González-Fandos, J.L. Dominguez, *Food Control*, 18, 842–846 (2007).
- [14]: J. Han, M.E. Castell-Perez, R.G. Moreira, *LWT.*, 40, 1545–1554 (2007).
- [15]: R. Suarez, J.A. Suarez-Lepe, A. Morata, F. Calderon, *Food Chemistry*, 102, 10–21 (2007).
- [16]: F.N. Arroyo López et al, *Int. J. Food Microbiology.*, 117, 150–159 (2007).
- [17]: C. Winkler, et al, *Food and Chem. Toxicology.*, 44, 2003–2007 (2006).
- [18]: Ya. E. Sergeeva , et al, *Microbiology.*, 78, No. 5, 695–701 (2009).
- [19]: C. Aprea, and al, *Arch Environ Contam Toxicol.*, 55, 329–340 (2008).
- [20]: M.N.B. Papadimitriou, et al, *Int. J. Food Microbiology*, 113, 173–179 (2007).
- [21]: I. K. Cigic, et al, *J. Chromatogr.*, 905, 359–366 (2001).
- [22]: C.C.J. van Melis et al, *Food Microbiology*, 28, 275-283 (2011).
- [23]: V.A. Lozano, et al, *Talanta*, 73, 282–286 (2007).
- [24]: V. Guillard, et al, *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 10, 108–115 (2009).
- [25]: A. Plumridge, et al, *Fungal Genetics and Biology*, 47, 683–692 (2010).
- [26]: M. Stratford, et al, *Int. J. Food Microbiology*, 136, 37–43 (2009).
- [27]: Ch. Dong, Y. Mei, L. Chen, *J. Chromatogr*, 1117, 109–114 (2006).
- [28]: M. Urbanek, et al, *Chromatography*, 55, No. 5/6, 333–337 (2002).

- [29]: R. Wei, W. Li, L. Yang, Y. Jiang, T. Xie, *Talanta*, 83, 1487–1490 (2011).
- [30]: V. Pirgozliev et al, *Research in Veterinary Science*, 84, 387–394 (2008).
- [31]: A.O. Santini et al, *Food Chemistry*, 115, 1563–1567 (2009).
- [32]: Y. Wen, Y. Wang, Y.Feng, *Anal. Bioanal. Chem.*, 388, 1779–1787 (2007).
- [33]: H. S. Kalal, and al, *Int. J. Environ. Res.*, 4, No. 2, 289-296 (2010).
- [34]: S. Yarramraju et al, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 44, 456–463 (2007).
- [35]: A. R. Katritzky, *Short Course on Heterocyclic Chemistry*, 2ème edition, University of Florida 2000.
- [36]: I. Tumosiene, Z. J. Beresnevicius, *Monatsh. Chem.*, 140, 1523–1528 (2009).
- [37]: S. V. Kurbatova, O. V. Parshikova, Z. P. Belousova, *Russ. J. Appl. Chem.*, 81, No. 4, 651-656 (2008).
- [38]: R. E. Trifonov, V. A. Ostrovskii, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 42, No. 5, 2006.
- [39]: A. Kumar, et al, *Cancer Chemother Pharmacol.*, 64, 1221–1233 (2009).
- [40]: D. Avci, Y. Atalay, *Struct. Chem.*, 20, 185–201 (2009).
- [41]: B. Jordanov, et al, *Anal. Bioanal. Chem.*, 375, 1246–1249 (2003).
- [42]: S. Z. Vatsadze, V. N. Nuriev, N. V. Zyk, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 41, No. 9, 1091-1101 (2005).
- [43]: C. Richardson, P.J. Steel, *Inorg. Chem. Commun.*, 10, 884–887 (2007).
- [44]: J. P. Jasinski, et al, *J. Chem. Crystallogr.*, 39, 761–765 (2009).
- [45]: Ch. Feng, et al, *Med. Chem. Res.*, 6, 9544-9550 (2010).
- [46]: S. Dash, et al, *Med. Chem. Res.*, 10, 9455-9461 (2010).
- [47]: M. Belkadi, A.A. Othman, *Arkivoc*, 183-195 (2006).
- [48]: Ch. Liu, P. Zhao, W. Huang, *Cent. Eur. J. Chem.*, 5, No. 1, 303–315 (2007).
- [49]: K.K. Jha, et al, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4963-4967 (2010).
- [50]: M. R. Bandaya, R. H. Mattoob, A. Rauf, *J. Chem. Sci.*, 122, No. 2, 177–182 (2010).
- [51]: Y. Mansoori, et al, *Polym. Bull.*, 10, 535-542 (2011).
- [52]: I. L. Karle, Y. B. R. D. Rajesh, S. Ranganathan, *J. Chem. Crystallogr.*, 39, 201–208 (2009).
- [53]: A. Gupta, et al, *Med. Chem. Res.*, 2, 9475-9480 (2010).
- [54]: N. Jain, et al, *Med. Chem. Res.*, 10, 9496-9503 (2010).
- [55]: T. P. Kofman, *Russ. J. Org. Chem.*, 38, No. 9, 1231-1243 (2002).
- [56]: J. Xiao-bo, et al, *J. Shanghai University.*, 11, No. 5, 521–526 (2007).
- [57]: L. I. Vereschagin, F. A. Pokatilov, V. N. Kizhnyaev, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 44, No. 1, 3-15 (2008).

- [58]: Yu. A. Rozin, E. A. Vorob'ova, Yu. Yu. Morzherin, V. A. Bakulev, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 37, No. 3, 294-304 (2001).
- [59]: E. L. Metelkina, T. A. Novikova, *Russ. J. Org. Chem.*, 40, No. 4, 593 (2004).
- [60]: B. Modzelewska-Banachiewicz, et al, *Monatsh. Chem.*, 140, 439–444 (2009).
- [61]: Z. V. Voitenko, T. V. Egorova, V. A. Kovtunencko, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 38, No. 9, 1019-1039 (2002).
- [62]: B. Tozkoparan, et al, *Med. Chem. Res.*, 9508-9517 (2010).
- [63]: M. Purohit, Y. C. Mayur, *Med. Chem. Res.*, 9517-9527 (2010).
- [64]: V. I. Kelarev, et al, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 39, No. 6, 736-743 (2003).
- [65]: Ch. Liu, et al, *J. Chem. Crystallogr.*, 39, 881–884 (2009).
- [66]: L. K. A. Belcher, Ph. J. Squattrito, *J. Chem. Crystallogr.*, 36, No. 3, 175-180 (2006).
- [67]: K. Naseema, et al, *Pramana. J. Phys.*, 73, No. 4, 719–729 (2009).
- [68]: A. T. Bijev, P. Prodanova, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 43, No. 3, 306-313 (2007).
- [69]: W. Zielinski, W. Czardybon, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 37, No. 9, 1107-1110 (2001).
- [70]: P. Vainilavicius et al, *Monatsh. Chem.*, 132, 825-831 (2001).
- [71]: I. Tumosienė, Z. J. Beresnevičius, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 45, No. 10, 1257-1260 (2009).
- [72]: T. S. Zhivotova, et al, *Russ. J. Appl. Chem.*, 81, No. 2, 259-262 (2008).
- [73]: L. Labanauskas, et al, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 41, No. 6, 802-803 (2005).
- [74]: N. V. Nastapova, et al, *Russ. J. Electrochemistry.*, 39, No. 11, 1166–1180 (2003).
- [75]: Yu. I. Gorak, et al, *Russ. J. Org. Chem.*, 45, No. 4, 541–550 (2009).
- [76]: Sh. Dhepe, et al, *Med. Chem. Res.*, 9671- 9679 (2011).
- [77]: Sh. G. Alegaon, K. R. Alagawadi, *Med. Chem. Res.*, 9598-9606 (2011).
- [78]: S. T. Malinovskii, et al, *Crystallography Reports*, 45, No. 3, 453–456 (2000).
- [79]: F. B. Kaynak, et al, *Struct. Chem.*, 19, 757–764 (2008).
- [80]: T. E. Glotova, et al, *Russ. J. Org. Chem.*, 44, No. 6, 866–869 (2008).
- [81]: E. R. Dilanyan, T. R. Hovsepyan, R. G. Melik-Ohanjanyan, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 44, No. 11, 1395-1397 (2008).
- [82]: A. Husain, Md. A. Naseer, *Med. Chem. Res.*, 20, 47–54 (2011).
- [83]: E. M. El-Telbani, R. H. Swellem, G. A. M. Nawwar, *Russ. J. Org. Chem.*, 43, No. 12, 1815–1820 (2007).
- [84]: M. M. Ishankhodzhaeva, et al, *Russ. J. Org. Chem.*, 37, No. 5, 721-723 (2001).
- [85]: D. Sunil, et al, *Med. Chem. Res.*, 9, 9436-9442 (2010).
- [86]: J. Wan, et al, *Med. Chem. Res.*, 19, 970–983 (2010).

- [87]: S. V. Kurbatova, O. V. Kharitonova, E. E. Finkelshtein, *Russ. J. Phys. Chem.*, 82, No. 11, 1932–1937 (2008).
- [88]: G. Mekuskiene, et al, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 39, No. 10, 1364-1368 (2003).
- [89]: V. Mickevičius, R. Vaickelionienė, B. Sapijanskaitė, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 45, No. 2, 215-218 (2009).
- [90]: F. Z. Nasrabadi, A. Ramazani, Y. Ahmadi, *Mol. Divers.*, 9, 9310- 9318 (2011).
- [91]: A. V. Aparna, et al, *J. Chem. Crystallogr.*, 41, 53–58 (2011).
- [92]: A. Rutavicius, Z. Kuodis, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 38, No. 7, 852- 858 (2002).
- [93]: L. Jin and al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 5036–5040 (2006).
- [94]: T. Pal, Rakesh, et al, *Med. Chem. Res.*, 5, 9403-9409 (2010).
- [95]: W. A. El-Sayed, et al, *Monatsh. Chem.*, 139, 1055–1060 (2008).
- [96]: A. Souldozi, A. Ramazani, *Tetrahedron Lett.*, 48, 1549–1551 (2007).
- [97]: V. Gupta, S. K. Kashaw, V. Jatav, P. Mishra, *Med. Chem. Res.*, 17, 205–211 (2008).
- [98]: M. Singh and al, *Polyhedron*, 28, 195–199 (2009).
- [99]: G. Mekuskiene, et al, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 39, No. 10, 1364-1368 (2003).
- [100]: A. Kumar, et al, *Invest. New Drugs*, 26, 425–435 (2008).
- [101]: S. D. Shaposhnikov, et al, *Russ. J. Org. Chem.*, 38, No. 9, 1351-1355 (2002).
- [102]: N. D. Obushak, et al, *Russ. J. Org. Chem.*, 44, No. 10, 1522–1527 (2008).
- [103]: S. A. Al-Jibori, I. N. Al-Nassiri, L. J. Al-Hayaly, *Transition Met. Chem.*, 27, 191–195, (2002).
- [104]: S. K. Kashaw, et al, *Med. Chem. Res.*, 19, 250–261 (2010).
- [105]: V. Judge, B. Narasimhan, M. Ahuja, *Med. Chem. Res.*, 9645-9657 (2011).
- [106]: J. P. Jasinski, et al, *J. Chem. Crystallogr.*, 4, 6–11 (2011).
- [107]: W. Fenhua, Q. Zhanglan, H. Qin, *Front. Chem. China*, 1, 112–114 (2006).
- [108]: V. P. Chavan, et al, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 42, No. 5, 625- 630 (2006).
- [109]: J. P. Raval, et al, *J. Saudi Chem. Soc.*, 9, 118-133 (2011).
- [110]: B. Chandrakantha, et al, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 1206–1210 (2010).
- [111]: S. V. Bhandari, et al, *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 1822–1831 (2008).
- [112]: Q.-Z. Zheng, et al, *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 7836–7841 (2010).
- [113]: N. C. Desai, A. M. Dodiya, *Med. Chem. Res.*, 9670-9680 (2011).
- [114]: M. Belkadi, A.A. Othman, *Trends Appl. Sci., Res.*, 6, No. 1, 17-30 (2011).
- [115]: M. A. Kaldrikyan, et al, *Pharm. Chem. J.*, 43, No. 5, 242-244 (2009).
- [116]: L. Mishra, A. Yadaw, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*, 112, No. 4, 449–458 (2000).

- [117]: D. Zhu, et al, *J. Chem. Crystallogr.*, 30, No. 6, 429-432 (2000).
- [118]: I. A. Al-Masoudi, et al, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 42, No. 11, 1377-1403 (2006).
- [119]: A. V. Anisimov, E. V. Fedorova, A. V. Tarakanova, *Russ. J. Org. Chem.*, 42, No. 6, 918-921 (2006).
- [120]: E. V. Vorobev, et al, *Russian Chemical Bull.*, 55, No. 8, 1492—1497 (2006).
- [121]: A. M. Demchenko, V. A. Yanchenko, M. O. Lozinskii, *Russ. J. Org. Chem.*, 39, No. 7, 1025-1028 (2003).
- [122]: M. Pitucha, et al, *Monatsh. Chem.*, 141, 199–203 (2010).
- [123]: L. Z. Xu, et al, *Struct. Chem.*, 19, 959–965 (2008).
- [124]: P. B. Maravalli, K. B. Gudasi, T. R. Goudar, *Transition Met. Chem.*, 25, 411-414 (2000).
- [125]: M. S. Bhatia, et al, *Med. Chem. Res.*, 20, 116–120 (2011).
- [126]: A. Karayel, S. Ozbey, *Struct. Chem.*, 19, 391–397 (2008).
- [127]: N. D. Obushak, et al, *Russ. J. Org. Chem.*, 43, No. 8, 1223–1227 (2007).
- [128]: J. Flieger, et al, *Chromatogr. Supplement*, 60, 291-295 (2004).
- [129]: P. D. Patel, T. T. Talele, F. R. Fronczek, *J. Chem. Crystallogr.*, 39, 923–926 (2009).
- [130]: E. E. Klen, et al, *Pharm. Chem. J.*, 42, No. 9, 510-512 (2008).
- [131]: M. V. Chudinov, et al, *Pharm. Chem. J.*, 39, No. 4, 212-215 (2005).
- [132]: H. A. Saadeh, et al, *Monatsh. Chem.*, 141, 471–478 (2010).
- [133]: N. Ulusoy, et al, *Monatsh. Chem.*, 134, 465–474 (2003).
- [134]: B. Kahveci, et al, *Russ. J. Org. Chem.*, 44, No. 12, 1816–1820 (2008).
- [135]: V. M. Chernyshev, A. V. Chernysheva, V. A. Taranushich, *Russ. J. Appl. Chem.*, 82, No. 2, 276–281 (2009).
- [136]: A. Siwek, et al, *Cent. Eur. J. Chem.*, 6, No. 1, 47-53 (2008).
- [137]: Z. Khiati, A. A. Othman, B. Guessas, *S. Afr. J. Chem.*, 60, 20-24 (2007).
- [138]: G. Mekuškiene, P. Vainilavičius, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 43, No. 7, 919-925 (2007).
- [139]: P. S. Zhao, et al, *Struct. Chem.*, 18, 993–1000 (2007).
- [140]: S. N. Swamy et al, *Struct. Chem.*, 17, 91–95 (2006).
- [141]: P. K. Sahoo, R. Sharma, P. Pattanayak, *Med. Chem. Res.*, 19, 127–135 (2010).
- [142]: M. H. Khan, et al, *Monatsh. Chem.*, 141, 479–484 (2010).
- [143]: M. M. Ishankhodzhaeva, et al, *Crystallogr. Reports*, 51, No. 1, 68–71 (2006).
- [144]: N. Sh. Begum, et al, *J. Chem. Crystallogr.*, 37, No. 3, 193-198 (2007).
- [145]: Q. Jianhua, et al, *Front. Chem. China*, 2, No. 4, 428–430 (2007).

- [146]: N. Suleymanoglu, et al, *Struct. Chem.*, 21, 59–65 (2010).
- [147]: L. B. Kulikova, et al, *Russian Chemical Bull.*, 56, No. 8, 1631–1636 (2007).
- [148]: X. J. Song, X. H. Tan, Y. G. Wang, *J. Chem. Crystallogr.*, 38, 479–482 (2008).
- [149]: H. Sh. Dong, B. Wang, *J. Chem. Crystallogr.*, 35, No. 1, 61-65 (2005).
- [150]: N. Sh. Begum, et al, *J. Chem. Crystallogr.*, 37, 561–565 (2007).
- [151]: H. A. Abdel-Aziz, et al, *Monatsh. Chem.*, 140, 431–437 (2009).
- [152]: R. Olar, et al, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 97, 721–727 (2009).
- [153]: O. F. Ozturk, *Transition Met. Chem.*, 32, 224–227 (2007).
- [154]: A. A. Aly, R. El-sayed, *Chem. Pap.*, 60, No. 1, 56–60 (2006).
- [155]: N. M. hosseini, et al, *Med. Chem. Res.*, 17, 578–586 (2008).
- [156]: M. B. Palkar, et al, *Med. Chem. Res.*, 9646-9654 (2011).
- [157]: V. Jatav, S. Kashaw, P. Mishra, *Med. Chem. Res.*, 17, 169–181 (2008).
- [158]: P. Pattanayak, R. Sharma, P. K. Sahoo, *Med. Chem. Res.*, 18, 351–361 (2009).
- [159]: T. M. Salimov, et al, *Pharm. Chem. J.*, 39, No. 6, 311-312 (2005).
- [160]: Sh. B. Marganakop, et al, *Med. Chem. Res.*, (2010).
- [161]: N. Ingale, et al, *Med. Chem. Res.*, (2010).
- [162]: H. Sh. Lv, et al, *J. Fluoresc.*, (2011).
- [163]: H. Sh. Lv, et al, *Dyes Pigm.*, 86, 25-31 (2010).
- [164]: B. F. Abdel-Wahab, H. A. Abdel-Aziz, E. M. Ahmed, *Monatsh. Chem.*, 140, 601–605 (2009).
- [165]: R. Smicius, et al, *Monatsh. Chem.*, 133, 173-181 (2002).
- [166]: J. M. Patel, S. S. Soman, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 45, No. 9, 1081-1088 (2009).
- [167]: L. I. Vereshchagin, et al, *Russ. J. Org. Chem.*, 42, No. 6, 912-917 (2006).
- [168]: Sh. I. Panchamukhi, et al, *J. Fluoresc.*, (2011).
- [169]: S. J. Gilani, S. A. Khan, N. Siddiqui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 4762–4765 (2010).
- [170]: N. D. Obushak, et al, *Russ. J. Org. Chem.*, 43, No. 8, 1223–1227 (2007).
- [171]: M. Kidwai, et al, *Monatsh. Chem.*, 128, 1291-1295 (1997).
- [172]: F. A. El-Essawy, A. F. Khattab, A.A.-H. Abdel-Rahman, *Monatsh. Chem.*, 138, 777–785 (2007).
- [173]: S. M. Golovlyova, et al, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 37, No. 9, 1102-1106 (2001).
- [174]: *Chromatographie sur couche mince*, Version 1.2 (2009).
<http://www.educnet.education.fr/rnchimie/>
- [175]: Y. Datoussaid, A. Othman, G. Kirsch, *S. Afr. J. Chem.*, 65, 30–35 (2012).

ملخص

حمض السوربيك (حمض 4,2-ايكسادنويك) ومشتقاته هي عبارة عن مركبات جد معروفة, وهذا بفضل إستعمالاتها في المجال البيولوجي, الصيدلي و التطبيقات الصناعية.

في هذه الأطروحة, قمنا بشرح الطريقة المعتمدة في تحضير مشتقات حلقيه مختلفة أزوتية جديدة إنطلاقا من حمض السوربيك

سلسلة الأزولات 4,3,1-اوكساديازول-2-تيون, 4,2,1-تريازول-5-تيول, 4-أمينو-4,2,1-تريازول-3-تيول و 4,3,1-تياذيازول-2-اون كانت حضرت بنجاح و درست لأجل فعاليتهم البكتيرية. هذه المركبات حضرت إنطلاقا من حمض السوربيك كمادة أولية. تحديد تراكيب هذه المركبات المحضرة تم بواسطة الاعتماد على الفحص تحت الحمراء و الفحص الكتلي.

لأجل فعاليتها البيولوجية, المركبات المحضرة عولجت بواسطة الستافيليكوكس اورييس, البسودوموناس اورجينوسا, الأنتروكوكس فوكاليس و الإيشيريشيا كولي و التي أظهرت نتائج جيدة,

Résumé

L'acide sorbique (l'acide 2,4-hexadiénoïque) et leurs dérivés sont bien connus pour leur utilisation dans la biologie, la pharmaceutique et de nombreuses applications dans industriels.

Dans ce mémoire, nous avons décrit la méthode conventionnelle utilisées dans la synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques de l'acide sorbique.

Une série d'azoles 1,3,4-oxadiazole-2-thione, le 1,2,4-triazole-5-thiol, le 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol et 1,3,4-thiadiazole-2-thione ont été synthétisés avec succès et étudiés pour leur activité antibactérienne. Ces composés ont été préparés à partir de l'acide sorbique comme matériau de départ.

Les déterminations de structure de ces composés ont été faites sur la base de la spectroscopie infrarouge et la spectrométrie de masse.

Les composés synthétisés ont été testés pour l'activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* et *Escherichia coli* et montrent des bons résultats.

Abstract

Sorbic acid (2,4-hexadienoic acid) and their derivatives are well known for their use in biology, pharmaceutical and many applications in industrial fields.

In this memoire, we have described the conventional method for synthesis of novel heterocyclic derivatives of sorbic acid.

A series of azole derivatives 1,3,4-oxadiazole-2-thione, 1,2,4-triazole-5-thiol, 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol and 1,3,4-oxadiazole-2-one have been successfully synthesized and studied for their antibacterial activity. These compounds were prepared from sorbic acid as starting material.

The structure determinations of these compounds have been made on the basis of infrared spectroscopy and mass spectrometry.

The synthesized compounds were screened for antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* and show sound results.