

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DE SCIENCE

DEPARTEMENT CHIMIE

N° :...



FILIERE : CHIMIE

OPTION : CHIMIE ORGANIQUE

MEMOIRE

Présenter pour l'obtenir du diplôme de :

MASTER ACADEMIQUE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

Par

NADIR Ahlam

YAHY Chaima

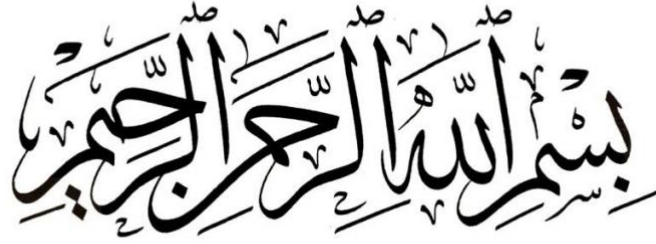
Thème

**Synthèse des nouvelles molécules à base
de 1,3,4 Oxadiazole, évaluation de leurs
activités biologiques**

Soutenu publiquement le : 24/06/2021 devant le jury composé de :

Dr.RAFFAS Abdelbaki	MCA	Université de M'sila	Président
Dr. KHENICHE Hakim	MCA	Université de M'sila	Encadreur
Dr.LAIB Nouri	MCA	Université de M'sila	Examineur

Année universitaire : 2020 / 2021



Remerciement

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour donner la santé et a volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Il nous est agréable de remercier vivement tous ceux qui, grâce à leur aide précieuse, ont permis la réalisation de ce travail :

*Nous tenons tout d'abord à l'aboutissement vivement le professeur **Dr., Kheniche Abdelhakim** qui à diriger et suivi ce travail avec patience pour sa compréhension, son amabilité et ses conseils précieux. Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre très vive gratitude.*

*Nos vifs remerciements vont également aux Membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions. Nos remerciements les plus vifs au **Dr. LAIB Nourri** pour avoir accepté de présider le jury, nous tenons à exprimer nos remerciements au **Dr. RAFFAS Abdel Baki** d'avoir accepté de juger et examiner ce travail.*

Et enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Ma source de tendresse, l'être la plus chère dans le monde, la femme la plus patiente, ma très chère mère.

Mon idéal, l'être le plus généreux, mon très cher père (رحمه الله)
tous leurs prières Leurs encouragements, et leurs sacrifices.

Mes frères et ma sœur.

Toute ma famille

A mon binôme : Ahlam

Tous mes amis.

Tous les membres du laboratoire : *Mme Imane, Mme Samia, Ahmed et Mourad*

Sans oublier Mme Benhlime Nadjat. Ingénieur laboratoire antibactérienne et le directeur d'institut Pasteur Dr

Ben Azzi

Tous mes professeurs durant tous mes études.

Chaima

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Ma source de tendresse, l'être la plus chère dans le monde, la femme la plus patiente, ma très chère mère.

Mon idéal, l'être le plus généreux, mon très cher père tous leurs prières, leurs encouragements, et leurs sacrifices.

Mes frères et mes sœurs.

Ma très chère grand-mère

Toute ma famille : Meryem

A mon binôme : Chaima

Tous mes amis.

Tous les membres du laboratoire : Naima et Hocine.

Sans oublier Mr. Khelil. Ingénieur de laboratoire immunologie et le directeur d'institut Pasteur Dr Ben Azzi

Tous mes professeurs durant tous mes études.

Phlam

Résumé

De nouveaux dérivés du 1,3,4-oxadiazole ont été synthétisés par le 4-hydroxybenzohydrazide avec divers aldéhydes pour donner naissance aux 1,3,4 oxadiazoles correspondants. Tous les composés synthétisés sont caractérisés par des techniques spectrales FT IR et UV-VIS. Les composés synthétisés sont criblés pour les activités microbiennes et antioxydantes. Les résultats montrent que tous les produits ne présentent aucun effet vis-à-vis les souches bactériennes *S. aureus*, *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. De plus, tous les dérivés d'oxadiazoles ont été testés pour le piégeage des radicaux libres avec des résultats intéressants.

Mots-Clés : 1,3,4-oxadiazole, hydrazide, souches bactériennes, piégeage des radicaux libres

Abstract

New derivatives of 1,3,4-oxadiazole were synthesized through 4-hydroxybenzohydrazide with various aldehydes to give the corresponding 1,3,4-oxadiazoles. All the synthesized compounds are characterized, FTIR and UV-vis techniques. Synthesized compounds are screened for microbial and antioxidant activities. The results show that all the products show no effect against against bacterial strains *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Furthermore, all the oxadiazole derivatives have been tested for free radical scavenging with interesting results.

Keywords : 1,3,4-oxadiazole, hydrazide, bacterial strains, for free radical scavenging

ملخص

تم تصنيع مشتقات جديدة من 1,3,4-أوكساديازول من خلال 4-هيدروكسي بنزو هيدرازيد مع الألدهيدات المختلفة لإعطاء 1,3,4-أوكساديازول الموافقة. تم تشخيص جميع المركبات المحضرة بتقنيات FTIR و UV-vis. تم فحص المركبات المحضرة بحثاً عن الأنشطة الميكروبية ومضادات الأكسدة. أظهرت النتائج أن جميع المنتجات لا تظهر أي تأثير ضد السلالات البكتيرية *S. aureus* و *E. Coli* و *Pseudomonas aeruginosa* علاوة على ذلك، تم اختبار جميع مشتقات أوكساديازول بحثاً عن الجذور الحرة مع نتائج مثيرة للاهتمام.

الكلمات المفتاحية

1,3,4-أوكساديازول، هيدرازيد، الأنشطة الميكروبية، الجذور الحرة.

TABLE DES MATIERES

Remerciement	
Dédicace	
LISTE DES ABREVIATIONS	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES SCHEMAS.....	
INTRODUCTION GENERALE	1

CHAPITRE I

Généralité sur les oxadiazoles

I.1.Introduction:	3
I.2.Oxadiazole :	3
I.3. Propriétés physiques de L'oxadiazole :	4
I.4. Activité biologique de 1,3,4-oxadiazole :	5
I.5. Méthodes de synthèse de 1,3,4-oxadiazole et ses dérivés :	5
I.5.1. Synthèse d'oxadiazole à partir du N, N- diacylhydrazines :	5
I.5.2.A partir d'un aldéhyde :	6
I.5.3.A partir de trichlorométhylarène :	6
I.5.4.A partir de Di-(benzotriazole-1-yl) méthanimine :	6
I.5.5.A partir de l'acide hydrazides :	7
I.5.6.A partir de l'ester hétérocyclique	8
I.5.7.A partir d'acide hydrazone trichloroacétique :	9
I.5.8.À partir d'hétérocyclique hydrazide :	9
I.5.9.A Partir cyclisation de l'hydrazide :	10

CHAPITRE II

Rappelle sur l'activité biologiques des 1,3,4-oxadiazoles

II.1. Introduction :	12
II.2. Synthèse et pharmacologie des dérivés de 1,3,4-oxadiazole :	12
II.2.1. Relaxant musculaire :	12
II.2.2. Activité hypoglycémique :	12
II.2.3. Activité antiallergique :	13
II.2.4. Inhibiteur de la tyrosinase :	13
II.2.5. Activité Anti cancéreuse :	14

II.2.6. Anti-Inflammatoire :	14
II.2.7. Activité Anticonvulsivant :	15

CHAPITRE III

Matériels et Méthodes

III.1. Introduction :	17
III.2. Réactifs et solvants utilisés :	17
III.3. Méthodes d'analyses :	18
III.3.1. Spectre infrarouge :	18
III.3.1.1. Principe :	18
III.3.1.1. Appareillage :	18
III.3.2. Spectroscopie UV –Visible :	19
III.3.2.1. Principe :	19
III.3.2.2. Appareillage :	20
III.3.3. La chromatographie sur couche mince (CCM) :	21
III.3.3.1. Définition :	21
III.3.3.2. Principe :	21
III.3.3.3. Pratique de la CCM :	22
III.4. Tests biologiques :	22
III.4.1. L'activité antibactérienne :	23
III.4.1.1. Technique d'étude par puits sur gélose :	23
III.4.1.2. Micro-organismes utilisés :	24
III.4.1.3. Mode d'opérateur :	24
III.4.2. Test de sensibilité aux antibiotiques : antibiogramme.....	24
III.4.3. Méthode de diffusion des disques sur milieu solide :	25
III.4.4. Test de sensibilité aux dérivées de 1, 3, 4-oxadiazoles :	26
III.5. L'activité antioxydant :	26

CHAPITRE IV

Résultats et Discussion

IV 1. Synthèse des dérivés 1,3,4-oxadiazole :	29
IV.1.1. Synthèse de 4-hydroxybenzohydrazide avec le 2,4-dihydroxybenzaldehyde :	29
IV.1.1.1. LA plaque CCM :	30
IV.1.1.2. Spectre UV :	30
IV.1.1.3. Spectre infrarouge :	31

IV.1.2. Synthèse de 4-hydroxybenzohydrazide avec le 2-hydroxy-5-méthoxybenzenealdéhyde :	31
IV.1.2.1. LA plaque CCM	31
IV.1.2.3. Spectre infrarouge :	33
IV.1.3. Synthèse de 4-hydroxybenzohydrazide avec le salicyle :	33
IV.1.3.1. LA plaque CCM	34
IV.1.3. 3. Spectre infrarouge :	35
IV.1.4. Synthèse de 4-hydroxybenzohydrazide avec le Anis aldéhyde :	35
IV.1.4.1. LA plaque CCM	36
IV.1.4.3. Spectre infrarouge :	37
IV.5. Données spectrales du spectre IR des composés synthétisés :	37
IV.6. Activité biologique :	40
IV.6.1. Activité Antibactérienne :	40
IV.6.2. Activité antioxydant :	42
CONCLUSION	46
REFERENCE	46

LISTE DES ABREVIATIONS

CCM	Chromatographie sur couche mince
IR	Infra-rouge
UV	Ultraviolet
T _f	Température de fusion
T _{éb}	Température d'ébullition
C°	Degrés Celsius
Mol	Mole
g	Gramme
ml	Millilitre
Min	Minute
nm	Nanomètre
KBr	Bromure de potassium
DMSO	Diméthyle sulfoxyde
Ar	Aromatique
CS ₂	Disulfure de carbone
KOH	Hydroxyde de potassium

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I

Généralité sur les oxadiazoles

Figure I.1 Isomères de 1,3,4-oxadiazole	3
Figure I.2 Quelques systèmes aromatiques de 1,3,4-oxadiazole.....	4
Figure I.3 Quelques exemples des dérivés 1, 3, 4-oxadiazole d'effet thérapeutique.....	5

CHAPITRE II

Rappelle sur l'activité biologiques des 1,3,4-oxadiazoles

Figure II.1 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiée comme relaxant musculaire.	12
Figure II.2 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiée	12
Figure II.3 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiée pour l'activité antiallergique	13
Figure II.4 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiée	13
Figure II.5 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiée pour l'activité anticancéreuse	14
Figure II.6 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiés comme agents anti- inflammatoires.....	14
Figure II.7 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiés pour l'activité anticonvulsivante.....	15

CHAPITRE III

Matériels et Méthodes

Figure III.1 Etapes pour la synthèse des dérivés 1,3,4-oxdiazole.....	17
Figure III.2 L'appareil de Spectrophotomètre IR.....	19
Figure III.3 appareille de Spectroscopie UV –Visible	20
Figure III.4 Plaque de CCM (chromatographie sur couche mince)	21
Figure III.5 Méthode de diffusion sur boîte Pétri.....	23
Figure III.6 Principe de la méthode de diffusion par disque.....	25

CHAPITRE IV

Résultats et Discussion

Figure IV.1 Plaque CCM de produit 1	30
Figure IV.2 spectre UV-vis du produit C1	30

Figure IV.3 Spectre infra-rouge du composés (C1) dans KBr.....	31
Figure IV.4 Plaque CCM de produit C2	32
Figure IV.5 spectre UV du produit C2.....	32
Figure IV.6 Spectre infra-rouge du composés (C2) dans KBr.....	33
Figure IV.7 Plaque CCM de produit C3	34
Figure IV.8 spectre UV du produit C3	34
Figure IV.9 Spectre infra-rouge du composés (C3) dans KBr.....	35
Figure IV.10 Plaque CCM de produit C4	36
Figure IV.11 spectre UV du produit C4.....	36
Figure IV.12 Spectre infra-rouge du composés (C4) dans KBr.....	37
Figure IV.13 La zone d'inhibition du produit C4 Contre Staphylococcus aureus	40
Figure IV.14 La zone d'inhibition du produit C2 Contre Bacillus cereus	40
Figure IV.15 La zone d'inhibition du produit C2 Contre Pseudomonas aeruginosa.	41
Figure IV.16 La zone d'inhibition du produit C3 Contre Escherichia coli	41
Figure IV.17 Pourcentage d'inhibition de DPPH en fonction de différentes concentrations de (C1)	42
Figure IV.18 Pourcentage d'inhibition de DPPH en fonction de différentes concentrations de (C2)	42
Figure IV.19 Pourcentage d'inhibition de DPPH en fonction de différentes concentrations de (C3)	43
Figure IV.20 Pourcentage d'inhibition de DPPH en fonction de différentes concentrations de (C4)	43
Figure IV.21 Test de piégeage des radicaux libre DPPH.....	44

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE III

Matériels et Méthodes

Tableau III.1 Tableau : Réactifs et solvants utilisés.....	18
Tableau III.2 Souches bactériennes choisix.	24

CHAPITRE IV

Résultats et Discussion

Tableau IV.1 Caractérisations Physique Des Dérives Obtenues.....	38
Tableau IV.2 Données physiques sur le 1,3,4-oxadiazole phényle substitué par 2- (4-hydroxy phényle) :.....	39

LISTE DES SCHEMAS

CHAPITRE I

Généralité sur les oxadiazoles

Schéma I.1 Principaux Méthodes de la préparation de 1,3,4-oxadiazole.	4
Schéma I.2 Synthèse d'oxadiazole à partir du N, N-diacylhydrazines	6
Schéma I.3 Synthèse d'oxadiazole à partir d'un aldéhyde	6
Schéma I.4 synthèse d'oxadiazoles à partir de trichlorométhylarène	6
Schéma I.5 Synthèse de 2-amino-5-phenyl-1, 3,4-oxadiazole.....	6
Schéma I.6 Synthèse d'oxadiazoles par l'ester orthoformique.	7
Schéma I.7 synthèse d'oxadiazole par l'acide aromatique.	7
Schéma I.8 synthèse d'oxadiazole à partir d'acide chloroacétique.....	7
Schéma I.9 Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles par un groupe phénol ou thiophénol.	8
Schéma I.10 Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles avec des Pyridazines.	8
Schéma I.11 Synthèse de 1,3,4-oxadiazole à partir d'acide hydrazone.	9
Schéma I.12 Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles à partir d'hétérocyclique hydrazide.	9
Schéma I.13 Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par cyclisation de l'hydrazide	10

CHAPITRE III

Matériels et Méthodes

Schéma III.1 Mécanisme de transfert d'électrons dans le radical libre DPPH.	26
--	----

CHAPITRE IV

Résultats et Discussion

Schéma IV.1 La réaction générale pour la synthèse des dérivés 1,3,4-oxdiazole	29
Schéma IV.2 Synthèse du produit C1	29
Schéma IV.3 Synthèse du produit C2	31
Schéma IV.4 Synthèse du produit C3	33
Schéma IV.5 Synthèse du produit C4	35
Schéma IV.6 Squelette générale des composés oxadiazoliques synthétisés.....	37
Schéma IV.7 Structure générale des oxadiazole synthétisés.....	38

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les oxadiazoles sont les composés hétérocycliques contenant un atome d'oxygène et deux atomes d'azote dans un cycle à cinq chaînons possédant une diversité d'effets biologiques utiles. L'oxadiazole est considéré comme dérivé du furane par remplacement de deux groupes méthane ($-CH_2-$) par deux atomes d'azote de type pyridine ($-N=$). Plusieurs méthodes ont été rapportés dans la littérature pour la synthèse de 1,3,4-oxadiazoles. La voie de synthèse couramment utilisée pour 1,3,4-oxadiazoles comprend les réactions des hydrazides acides (ou hydrazine) avec des chlorures d'acides/acides carboxyliques et cyclisation des diacylhydrazines à l'aide de divers déshydratants des agents tels que l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle, le pentaoxyde de phosphore, l'anhydride triflique, acide polyphosphorique, et réaction directe de l'acide avec le (Nisocyanimino-) triphénylphosphorane. Les dérivés substitués du 1,3,4-oxadiazole ont démontré un large spectre de propriétés biologiques dans les domaines pharmaceutiques et agrochimiques. Ils sont connus dans le monde de pharmacologie pour présenter diverses activités biologiques telles que virucide, dépresseur du SNC, génotoxique.

Par conséquent, les 1,3,4-oxadiazoles ont attiré l'intention des chercheurs du monde entier pour travailler dans ce domaine du développement de nouveaux médicaments. D'énormes recherches ont été entreprises pour synthétiser ces classes de composés en utilisant des méthodes traditionnelles, en introduisant de nouvelles méthodes et techniques innovantes, pour atteindre les molécules cibles et étudier leur application biologique.

Dans ce contexte nous avons synthétisés quatre molécules d'oxadiazoles afin que nous puissions évaluer leurs activités biologiques.

Le manuscrit est divisé en quatre chapitres :

- Le premier chapitre englobe un rappel de base sur les dérivés d'oxadiazoles, méthodes de synthèse et application dans le domaine de biologie.
- Le deuxième chapitre est consacré à l'activité biologiques des composés hétérocycliques à base de 1,3,4-oxadiazole.
- Troisième chapitre s'intéresse aux méthodes et matériels utilisés.
- Quatrième chapitre présentes l'ensembles des résultats obtenus dans les deux parties, synthèse et caractérisation et l'activité biologiques, avec bien évidemment la discussion de ces résultats.

CHAPITRE I
Généralité sur les oxadiazoles

I.1.Introduction:

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome, les plus communs sont l'azote, l'oxygène et le soufre. Cependant, les hétérocycles azotés constituent un intérêt particulier, de part leurs divers modes de synthèse ainsi que leurs propriétés remarquables. En effet, de nombreux hétérocycles azotés tels les triazoles, thiadiazoles, oxadiazoles ou imidazoles sont connus pour leurs vertus diverses, permettant ainsi le développement de l'industrie chimique. [1]

Elle varie, pour des cycles de taille égale, avec le degré d'insaturation, des systèmes aromatiques tels que Furannes, thiophène, pyrrole, sont planaires.[2]

I.2.Oxadiazole :

L'oxadiazole est un composé hétérocyclique à cinq chaînons, porte dans sa structure un atome d'oxygène et deux atomes d'azote. Le 1,3,4-oxadiazole est l'un des formes connus, ou les deux atomes d'azote occupent la position 3 et 4, qui lui confère des propriétés pharmaceutiques puissante. L'oxadiazole est une base très faible en raison de l'effet inductif de l'hétéroatome [3]. Le remplacement de deux groupes (-CH) dans le furane par deux atomes d'azote de type pyridine (=N) fait réduire l'aromaticité du cycle oxadiazole à laquelle le noyau oxadiazole présente le caractère de diène conjugué. En effet, la densité des électrons sur l'atome de carbone est relativement faible, ce qui rend le cycle oxadiazole très résistant vis-à-vis les substitutions électrophiles sur l'atome de carbone, toutefois l'attaque de l'électrophile se produit à l'azote, si le noyau de l'oxadiazole est remplacé par des groupes libérant des électrons, l'attaque nucléophile est assez difficile. Le fragment 1,3,4-oxadiazole est un pharmacophore important qui joue un rôle majeur dans la chimie pharmaceutique et un large éventail d'activités biologiques importantes telles qu'anti-inflammatoire [4], analgésique [5], anticonvulsivant [6,7], anticancéreux [7], antibactériel [8], et les activités antihypertensives, etc. comme rapporté dans la littérature.

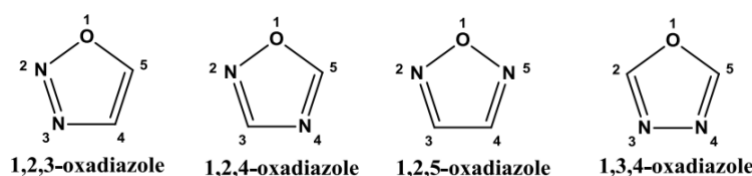


Figure I.1 Isomères de 1,3,4-oxadiazole

Le 1,3,4-oxadiazole (1) est une molécule aromatique neutre thermiquement stable. Parmi ses quatre isomères possibles (1-4), le 1,3,4-oxadiazole (1) est largement exploité pour diverses applications. Les autres systèmes apparentés aux aromatiques sont les 1,3,4-oxadiazolines (2), les

cations 1,3,4-oxadiazolium (3) et le 1,3,4-oxadiazole méso ionique conjugué exo cyclique (4) [9] (Figure.I.2)

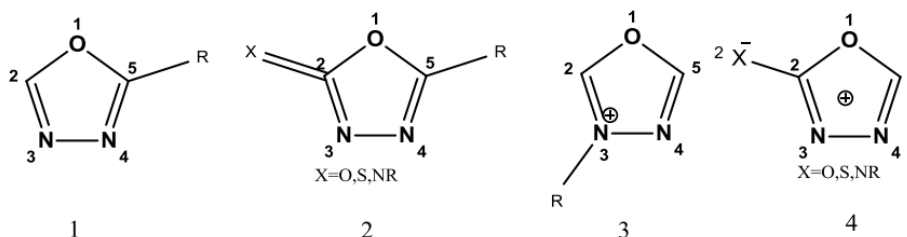


Figure I.2 Quelques systèmes aromatiques de 1,3,4-oxadiazole.

Parmi les quatre isomères connus pour les oxadiazoles, le 1,2,4-oxadiazoles et 1,3,4-oxadiazoles sont largement explorées en raison de leurs applications puissantes dans les domaines de l'électronique, biologiques et organiques.

Pour la préparation du produit 1,3,4-oxadiazole de méthodes ont été développées [10]. Deux méthodes importantes utilisées pour la synthèse du noyau 1,3,4-oxadiazole sont des diacylhydrazines déshydratant cyclisation et cyclisation oxydative du acylhydrazones

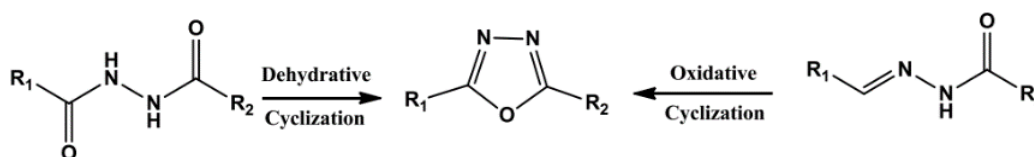


Schéma I.1 Principales Méthodes de la préparation de 1,3,4-oxadiazole.

I.3. Propriétés physiques de L'oxadiazole :

En 1955, les premiers 1,3,4-oxadiazoles monosubstitués ont été annoncé par deux laboratoires indépendants [11, 12]. Ainsworth a préparé le 1, 3, 4-Oxadiazole en 1965 par thermolyse de formiate d'éthyle anciennement hydrazine à pression atmosphérique [13]

La nature des 1,3,4-oxadiazoles est liquide. Ils ont un point d'ébullition de 150° C [9]. Il n'a pas de liens en rotation libre. Il possède 3 accepteurs de liaisons hydrogène. Les dérivés de 1,3,4-oxadiazoles tels que les -1,3,4-oxadiazoles-2,5-disubstitués sont incolores

Le spectre IR du 1,3,4-oxadiazole est caractérisé par des liaisons présentes à 1600-1650 cm (C = N) et à 1020 cm (C = O) [13]. La position des deux protons dans la RMN-H est de 1,27. L'indice de réfraction n D de 1,3,4-oxadiazole est égal à 1,43. Selon le spectre de masse, le pic de base est le pic d'ion moléculaire. La solubilité de l'oxadiazole dans l'eau varie en fonction du substituant présent : le 2,5-diméthyl-1,3,4-oxadiazole est miscible à l'eau dans toutes les proportions Alors que la solubilité du 2,5-diphényl-1,3,4-oxadiazole dans l'eau est inférieure à 11.

I.4. Activité biologique de 1,3,4-oxadiazole :

Le développement de nouveaux composés ayant des activités anticonvulsivants, antidépresseurs, analgésiques, anti-inflammatoires, antiallergiques, antipsychotiques, antimicrobiens, antimycobactériens, anti-oxydant, anti-diabète, anticancéreux, anti tumoraux, antiviraux et antituberculeux a suscité un intérêt considérable. Les 1,3,4-oxadiazoles constituent une classe importante de composés pour le développement de nouveaux médicaments. Par conséquent, de nombreux chercheurs ont synthétisé ces composés en tant que structures cibles et évalué leurs activités biologiques. Ces observations ont conduit au développement de nouveaux dérivés du 1,3,4-oxadiazole. Aujourd'hui, les chercheurs du monde entier travaillent sur cette fraction et a donc joué un rôle déterminant dans l'avancement de la chimie du 1,3,4-oxadiazole. [14]

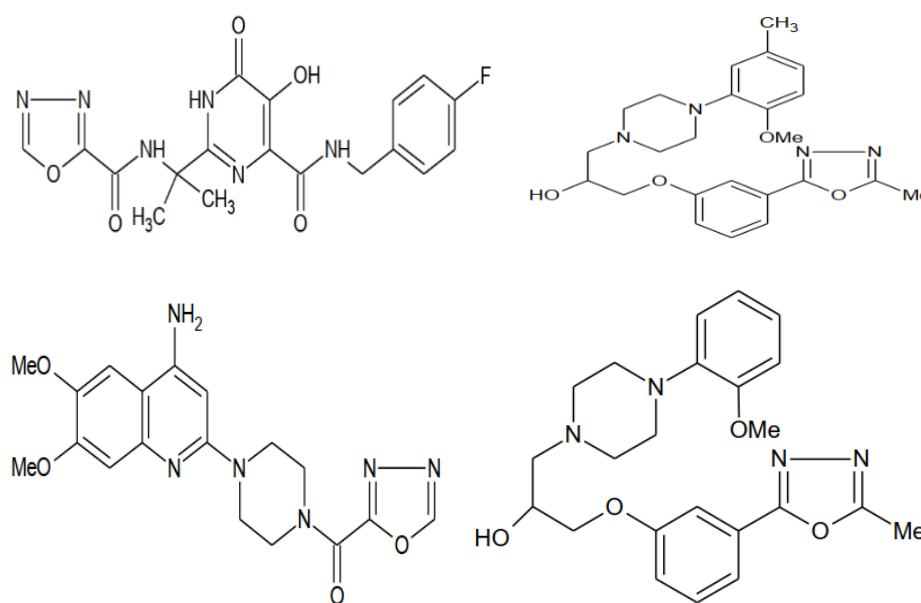


Figure I.3 Quelques exemples des dérivés 1, 3, 4-oxadiazole d'effet thérapeutique

I.5. Méthodes de synthèse de 1,3,4-oxadiazole et ses dérivés :

Les modes de synthèse des dérivés du 1, 3,4-oxadiazole sont nombreux, mais la méthode la plus connue de ces hétérocycles sont synthétisés par cyclisation des hydrazides. On citer quelque exemple :

I.5.1. Synthèse d'oxadiazole à partir du N, N'- diacylhydrazines :

Les approches synthétiques communes des oxadiazoles impliquent la cyclisation de diacylhydrazine. Une variété des conditions de la réaction et des réactifs anhydres comme mentionnés ci-dessous, ont été utilisés pour provoquer la cyclisation de N, N'-diacylhydrazines à leurs 1,3,4-oxadiazoles respectifs. La réaction générale est représentée par dans le schéma [15-17].

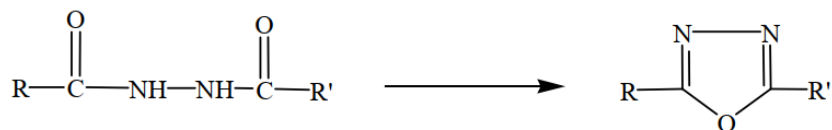


Schéma I.2 Synthèse d'oxadiazole à partir du N, N-diacylhydrazines

I.5.2.A partir d'un aldéhyde :

Les aldéhydes ont été utilisés avec l'hydrazide acide trichloracétique en présence d'une base pour former les 1,3,4-oxadiazoles [18].

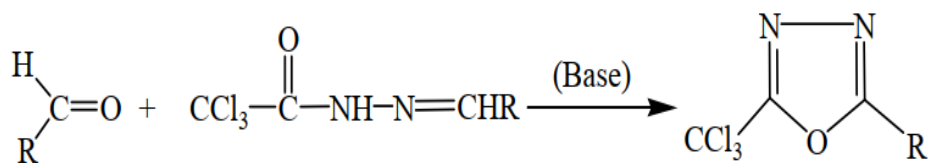


Schéma I.3 Synthèse d'oxadiazole à partir d'un aldéhyde

I.5.3.A partir de trichlorométhylarène :

Les 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles symétriques ont été préparés en faisant réagir des trichlorométhylarènes avec un excès d'hydrate d'hydrazine dans l'alcool, avec un rendement de 68-98% [19].

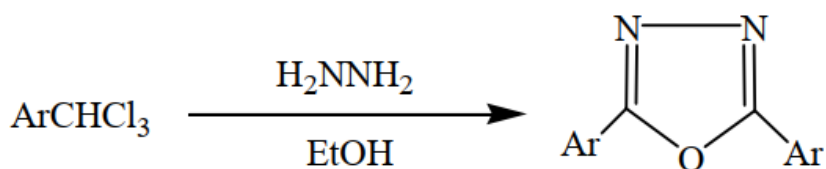


Schéma I.4 Synthèse d'oxadiazoles à partir de trichlorométhylarène

I.5.4.A partir de Di-(benzotriazole-1-yl) méthanimine :

La synthèse de 2-amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole fait par la réaction du benzène carbohydrazide avec di (benzotriazol-1-yl) méthanimine dans le THF [20].

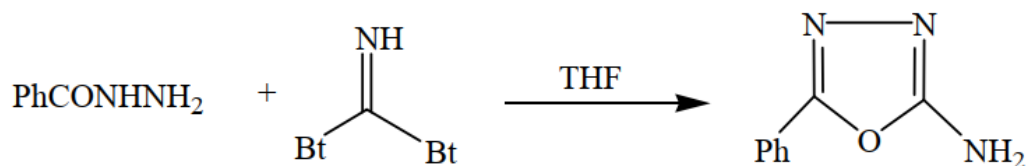
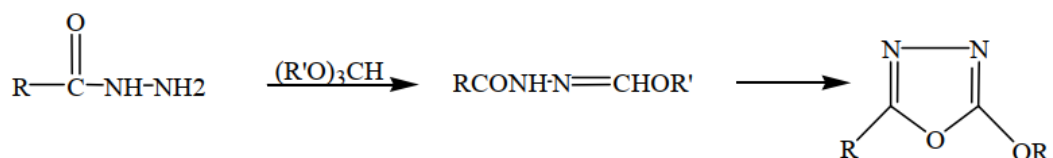


Schéma I.5 Synthèse de 2-amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole.

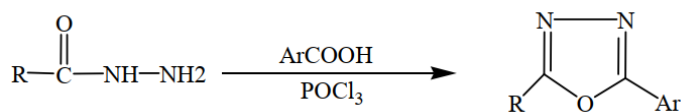
I.5.5.A partir de l'acide hydrazides :

À partir de l'acide hydrazides, quatre chemins différents sont connus pour réaliser la synthèse de 1,3,4 oxadiazoles.

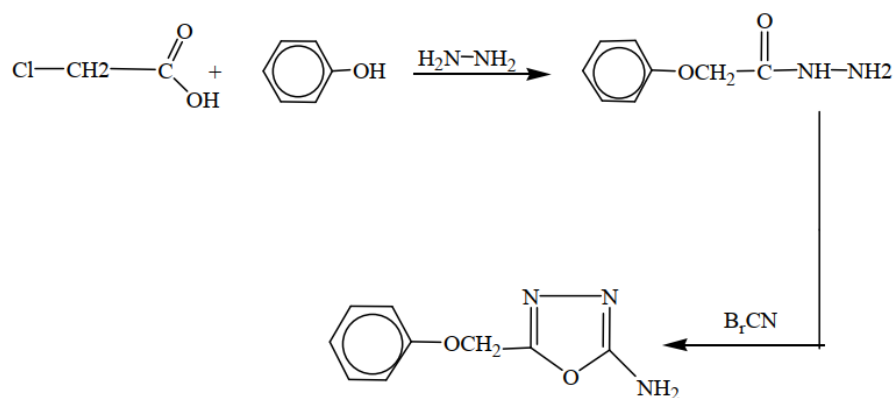
➤ Les N-Acylhydrazoides sont connus pour réagir avec l'ester orthoformique pour donner les dérivés imino intermédiaires, ces derniers conduisent au 1,3,4- oxadiazoles par cyclisation [20].

**Schéma I.6 Synthèse d'oxadiazoles par l'ester orthoformique.**

➤ La réaction de l'acide hydrazide avec les acides aromatiques en présence de chlorure de phosphoryle est utilisé pour la synthèse de 2,5-disubstituée-1,3,4-oxadiazoles [21]

**Schéma I.7 synthèse d'oxadiazole par l'acide aromatique.**

➤ L'acide chloroacétique réagit avec du phénol pour former un acide phénoxyacétique. Après conversion en phénoxy acétique de l'acide hydrazide, qui a été cyclisée en présence de bromure de cyanogène pour donner 2-amino-5-substitué-1,3,4-oxadiazole [22]. (**Schéma I.8**)

**Schéma I.8 synthèse d'oxadiazole à partir d'acide chloroacétique.**

➤ La synthèse de 1,3,4-oxadiazole par un groupe phénol ou thiophénol a été réalisée par une réaction de l'hydrazide acide salicylique dans le toluène avec l'anhydride acétique en présence d'acide méthyl sulfonique équimolaire [23].

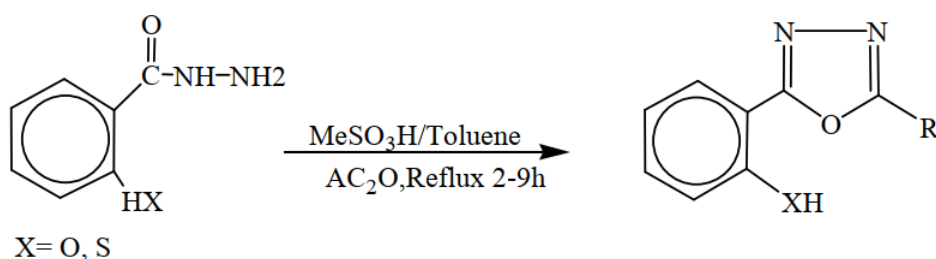


Schéma I.9 Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles par un groupe phénol ou thiophénol.

I.5.6.A partir de l'ester hétérocyclique

Vu l'importance biologique des pyridazines et 1,3,4-oxadiazoles, E.A. Bakhite et col [24] ont synthétisé des molécules contenant les deux entités ensemble. Le traitement de l'éthyl-5-hydroxy-3,4-diphénylthieno [2,3-c] pyridazine-6-carboxylate avec hydrazinehydrate dans l'éthanol donne le carbohydrazide. En outre, le reflux de carbohydrazide dans l'acide acétique glacial aboutit à la synthèse du 1,3,4-oxadiazole correspond.

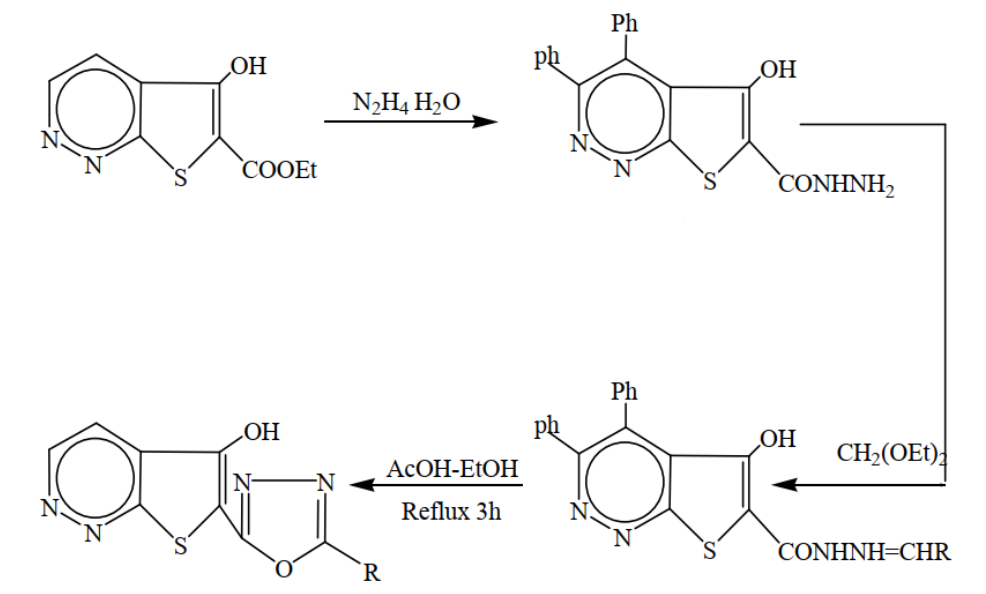


Schéma I.10 Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles avec des Pyridazines.

I.5.7.A partir d'acide hydrazone trichloroacétique :

El Kaim propose un nouveau chemin pour la synthèse de nouveaux 1,3,4-oxadiazoles à partir de hydrazone. Ceci a été réalisé par la réaction du 4-trichloroacétate nitrophénol avec de l'hydrazine. Le mélange a été suivi par un traitement de ces hydrazones avec du carbonate de potassium dans des conditions de transfert de phase pour former de nouveaux 1,3,4-oxadiazoles hétérocycles. [25]

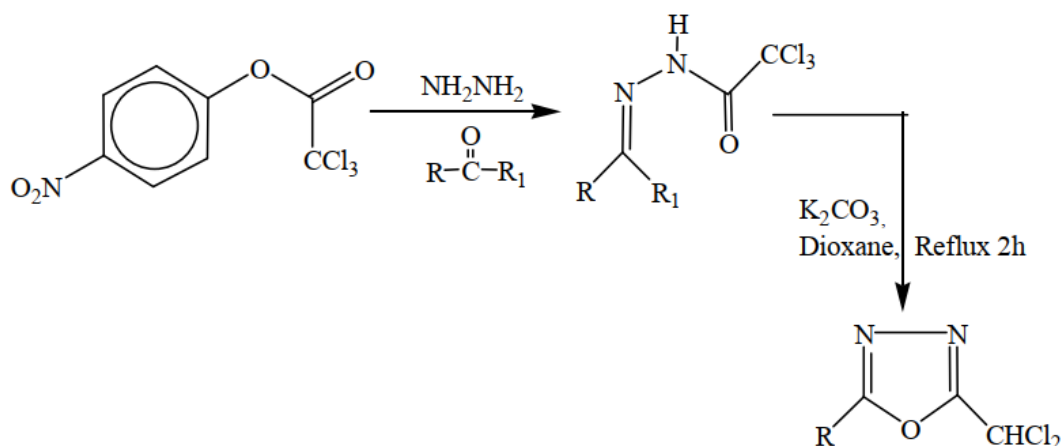


Schéma I.11 Synthèse de 1,3,4-oxadiazole à partir d'acide hydrazone.

I.5.8.À partir d'hétérocyclique hydrazide :

De nouveaux 5-indolyl-2-mercapto-1,3,4-oxadiazole sont obtenus à partir de l'hydrazide hétérocyclique avec le disulfure de carbone dans la pyridine bouillante avec un rendement de 87%. Dans cette cyclisation déshydraté, KOH a été remplacée par la pyridine [26].

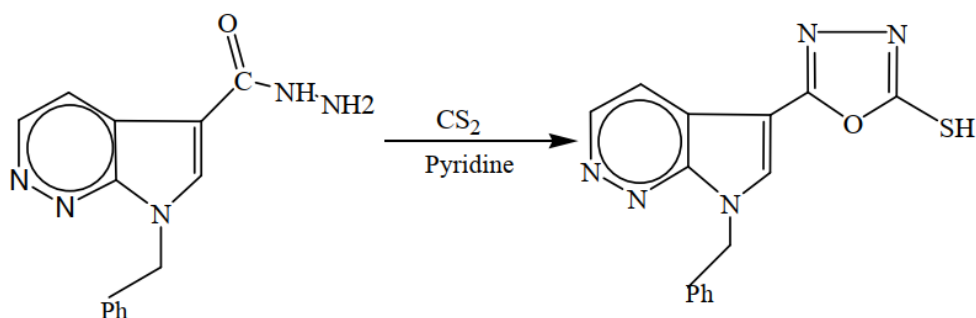
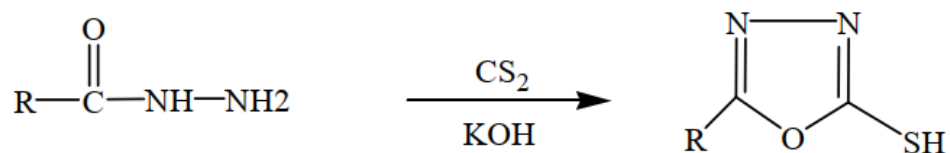


Schéma I.12 Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles à partir d'hétérocyclique hydrazide.

I.5.9.A Partir cyclisation de l'hydrazide :

Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par cyclisation de l'hydrazide L'acide hydrazide est chauffé pendant 12 heures avec le méthanol **KOH** et le **CS₂** sous reflux pour donner le 5-substitué -1,3,4-oxadiazol-2-thione [27]



R= OCH₃, OC₂H₅, CH₂COCH₃, COOC₂H₅

Schéma I.13 Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par cyclisation de l'hydrazide

CHAPITRE II

Rappelle sur l'activité biologiques des 1,3,4-oxadiazoles

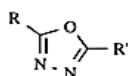
II.1. Introduction :

1,3,4-oxadiazoles appartiennent à une classe de médicaments importants composés synthétiques. Les nouvelles méthodes de préparation et différentes bio activités de 1, 3, 4-oxadiazoles système annulaire rapport au cours des cinq dernières années ont été article. Cette hétérocyclique moitié a été le vif intérêt de nombreux articles récents [28-32]. L'oxadiazole base très faible a moins de carbone de densité d'électrons faisant ainsi il est extrêmement résistant aux substitutions électrophiles ; cependant son azote est attaqué par l'électrophile avec Electron-releasing groups [32]. Une étude documentaire a révélé que de nombreux composés portant un hétérocyclique à cinq chaînons anneau contenant de l'azote et de l'oxygène comme l'oxadiazole ; ont été synthétisés et ont des effets anticancéreux, antiinflammatoires et analgésiques etc. [33-35].

II.2. Synthèse et pharmacologie des dérivés de 1,3,4-oxadiazole :

II.2.1. Relaxant musculaire :

Yale et al. [36] ont synthétisé une série de 2-amino-5--1,3,4-oxadiazoles substitués par la réaction du 1-acyl-3- thiosemicarbazide avec Pb3O4. Plusieurs de ces oxadiazoles ont été trouvés très puissants dans la production d'un flasque profond paralysie chez les animaux de laboratoire



R = H, *o*-chloro-phenyl, *m*-chlorophenyl, *p*-chlorophenyl, phenyl
R' = NH, NHCOCH₃

Figure II.1 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiée comme relaxant musculaire.

II.2.2. Activité hypoglycémique :

Un certain nombre de 5-alkyl-2-arylsulfonamido-1,3,4-oxadiazoles (a) [37] et 2(*p*-substitué-sulfonamide) -5-substitué-1,3,4-oxadiazoles (b) [38] ont été préparés. Plusieurs ils exerçaient une puissante activité hypoglycémique.

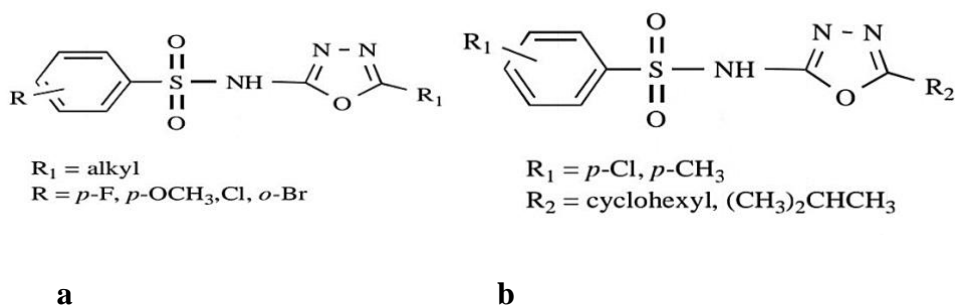


Figure II.2 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiée

II.2.3. Activité antiallergique :

Série de 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-5-yl) des hétérocycles de benzo (a) ont été préparés [39]. Les composés ont été testés comme inhibiteurs de la libération d'histamine (AIR) induite par l'antigène in vitro à partir du mât péritonéal du rat cellules (CMR) et comme inhibiteurs du rat passif à médiation IgE anaphylaxie cutanée (APC) chez le rat. La classe d'agents antiallergiques a montré une bonne activité au CMR essai. Le composé le plus puissant, le 3-chloro-2-(2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-5-yl) benzo[b]thiophène (b), avec une valeur IC50 de 0,2 M est 15 fois plus puissante que le disodium cromoglycate (DSCG) dans l'essai RMC. De nombreux composés étaient actifs oralement au test de l'APC, et plusieurs de ces L'activité des composés était plus élevée que celle des DSCG lorsqu'elle est administrée par voie intrapéritonéale.

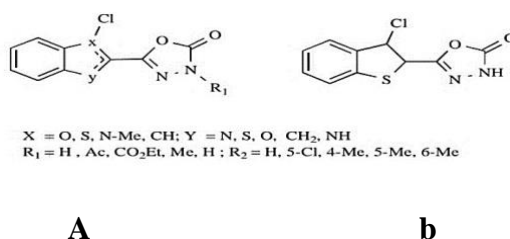


Figure II.3 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiée pour l'activité antiallergique

II.2.4. Inhibiteur de la tyrosinase :

Une série de 2,5-disubstitués-1,3,4-oxadiazoles (a) ont été préparé [40] et étudié pour expliquer leurs modèles d'inhibition relation structure-activité (SAR) contre l'enzyme tyrosinase, qui est un cuivre multifonctionnel contenant enzyme, largement distribué dans les plantes et les animaux et catalyse l'o-hydroxylation des monophénols et oxydation des o-diphénols en o-quinones. Il a été conclu pour une meilleure inhibition de la tyrosinase, électronegative la substitution est essentielle, car très probablement le site actif de l'enzyme contient un certain site hydrophobe et la position est également très important pour les fins d'inhibition en raison de l'espace conformationnel. Le composé 3 - [5-(4 -bromophényl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl] pyridine (b) présentait la plus grande inhibition puissante (CI50 = 2,18 M).

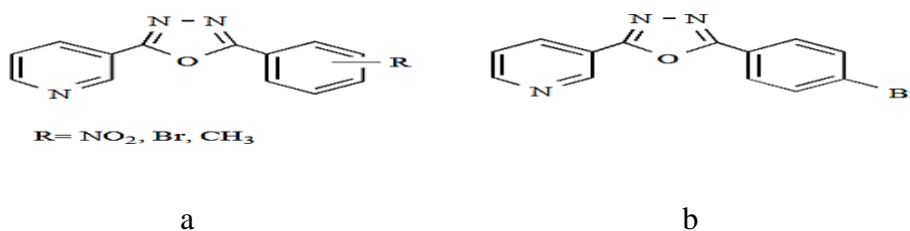


Figure II.4 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiée

II.2.5. Activité Anti cancéreuse :

Aboraia et coll. [41] ont synthétisé une série de 5-(2-hydroxyphényl) -2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-3-substitué 2-thione (a) dérivés et les a évalués pour leur activité anticancéreuse in vitro. Sept des produits étudiés composés ont affiché une activité anticancéreuse élevée dans le primaire essais. Ces composés ont été sélectionnés pour un anticancéreux complet dépistage contre un test de panel de 60 cellules où ils ont montré large spectre non sélectif et activité prometteuse contre toutes les lignées de cellules cancéreuses. Certains composés de l'étude hautement actif par rapport au 5-fluorouracile et le cyclophosphamide comme médicaments de référence, respectivement. 5- (6,7,8,9-Tetrahydro-5H- [1,2,4] -triazolo[1,5-a] -azépine- 2- ylméthylène) -1,3,4-oxadiazole-2-thione (b) et produits et connexes dérivés (c) ont été synthétisés [42] et évalués dans une série de cultures de lignées de cellules cancéreuses humaines. Aucune Les dérivés de l'oxadiazole ont montré une activité anticancéreuse importante.

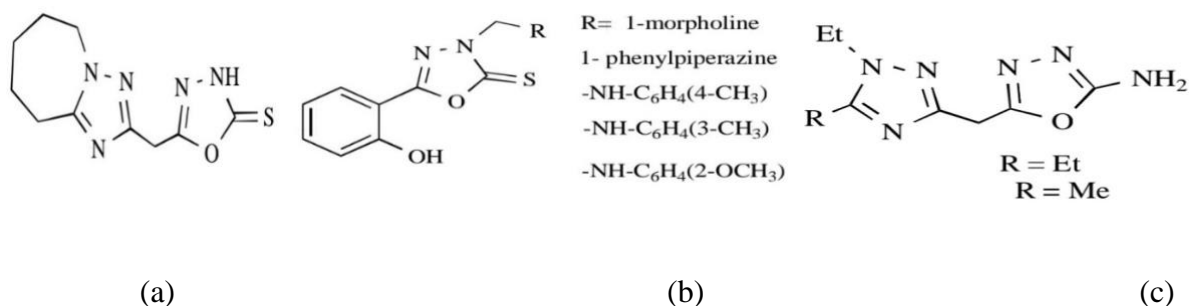


Figure II.5 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiée pour l'activité anticancéreuse

II.2.6. Anti-Inflammatoire :

Un certain nombre de 3-hétérocycl-1,2-benisothiazoles (a) ayant un système annulaire de 1,3,4-oxadiazole attaché à la position- 3 du noyau de 1,2-benisothiazole ont été préparés et l'activité anti-inflammatoire [43]. Certains composés synthétisés ont montré un puissant anti-inflammatoire activité par rapport au médicament standard Ibuprofène. Palaska et al. [44] ont préparé du 2-(2-naphthyloxyméthyl) -5-les dérivés amino-1,3,4-oxadiazole substitués et les ont trouvés être des agents anti-inflammatoires actifs par voie orale avec effets secondaires réduits.

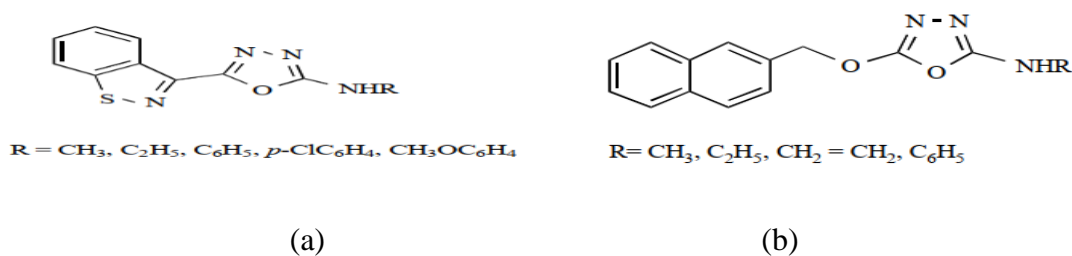


Figure II.6 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiés comme agents anti-inflammatoires

II.2.7. Activité Anticonvulsivant :

Zarghi et coll. [45] ont présenté la synthèse et activité anticonvulsivante du nouveau 5-(2-benzyloxyphényl) -1,3,4-oxadiazoles 2-substitués (a) Almasirad etcoll. [46] a signalé la synthèse et l'activité anticonvulsivante du 2-substitue- 5- [2-(2- fluoro-phénoxy) phényl] -1,3,4- oxadiazoles (b).
Figure. II.7.

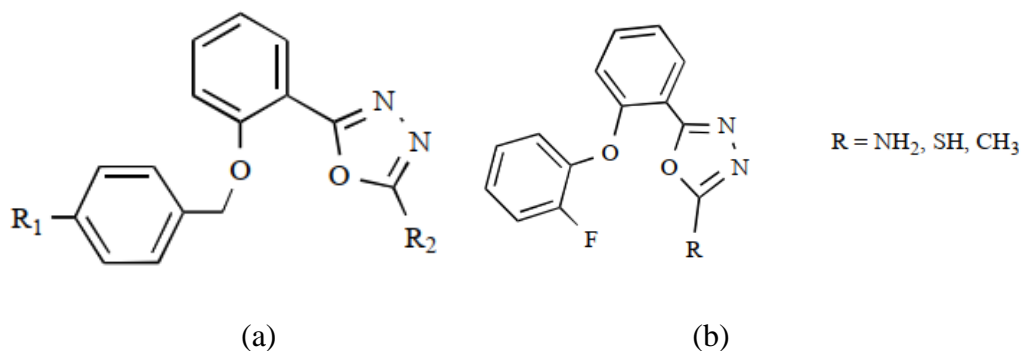


Figure II.7 Structure chimique des dérivés du 1,3,4-oxadiazole étudiés pour l'activité anticonvulsivante.

Chapitre III

Matériels et Méthodes

III.1. Introduction :

Ce travail est réalisé au sein de laboratoire des matériaux inorganiques, département de chimie, faculté des sciences université de M'sila. La stratégie suivie est de compléter la synthèse d'une série d'oxadiazole à base de 4-benzohydrazide, qui a été réalisé par kheniche et coll [9], ou on a synthétisé une série de produits avec de différents substituants, tel que O-H Cl Br. Nous avons procédé à la synthèse de nouveaux dérivés de 1,3,4-oxadiazole avec des substituants R= **-OH**, **-OMe** par voie verte. Le but de ce travail est Les produits synthétisés ont été caractérisés par IR, UV, T_f, et afin de pouvoir distinguer entre les réactifs de départ et les produits préparés, l'avancement des réactions a été suivi par CCM.

Enfin, Les dérivés oxadiazoliques élaborés au cours de ce travail seront testés pour ses propriétés antibactériennes et anti oxydante.

La synthèse consiste la réaction entre le 4-hydroxybenzohydrazide avec des aldéhydes substitués en présence d'agents oxydants qui est, dans ce cas, l'iode selon le chemin réactionnel global ci-dessous.

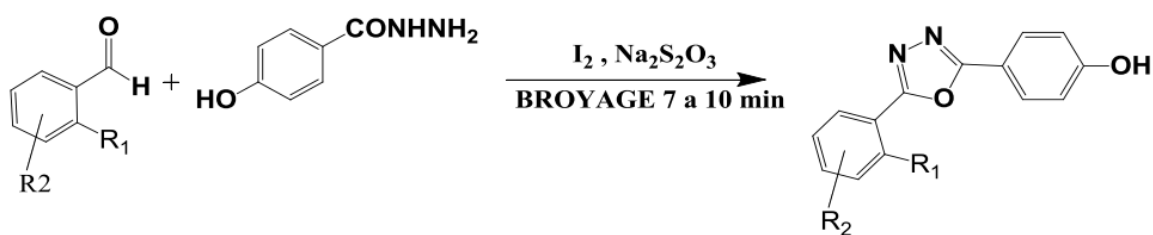


Figure III.1 Etapes pour la synthèse des dérivés 1,3,4-oxdiazole.

III.2. Réactifs et solvants utilisés :

Les propriétés physiques des réactifs et solvant utilisés au cours de cette partie ont été fournis et utilisés sous forme commerciale et sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau III.1 Tableau : Réactifs et solvants utilisés

Réactifs et solvants	Structure	M (g/mole)	Tf (°C)	Téb (°C)	Densité
Dichlorométhane (99,5%)	CH_2Cl_2	84,93	-		1,33
Ethanol (97%)	C_2H_5OH	46,07	-	78,5	0,81
Méthanol (99%)	CH_3OH	32,04	-	64,5	0,79
Thiosulfate de sodium	$Na_2S_2O_3$	156,12	-		
Eau distillée	H_2O	18	0	100	1
2,4dihydroxybenzène aldéhyde	$C_7H_6O_3$	138	135	-	-
4-hydroxybenzo Hydrazide	$C_7H_8N_2O_2$	152	260	-	-
Salicyle	$C_7H_7O_2$	122,2	-	211	-
Anis aldéhyde	$C_8H_8O_2$	136	0	248	-
2-hydroxy-5-méthoxybenzène aldéhyde	$C_8H_7O_3$	151	0		-
Iode	I_2	126,9	113	184,3	-

III.3. Méthodes d'analyses :

III.3.1. Spectre infrarouge :

III.3.1.1. Principe :

La spectroscopie l'infrarouge c'est une technique de caractérisation des composés organique fonctionnels, permet d'identifier les principales fonctions chimiques existant dans une molécule organique quelconque. Cette méthode est basée sur le phénomène d'absorption des radiations dans le domaine infra-rouge du spectre électromagnétique est lié à la variation de l'énergie de vibration moléculaire. Cette vibration implique une variation du moment dipolaire. Les radiations infrarouges constituent la partie du spectre électromagnétique.

Le domaine qui représente le plus grand intérêt pour les chimistes est compris entre 4000 et 400 cm^{-1} . Les radiations infrarouges dont les longueurs d'onde dépassent 100 μm sont absorbées par les molécules en modifiant leur énergie de rotation. Cette absorption est quantifiée. En revanche, les longueurs d'ondes comprises entre 1 et 100 μm correspondent à des transitions dans les énergies de vibrations moléculaires.

III.3.1.1. Appareillage :

Le spectre infra-rouge de tous les composés synthétisés a été enregistré au moyen de l'appareil Shimadzu FT/IR spectrophotomètre d'infrarouge à transformation de Fourier. La gamme d'intérêt est entre 400 et 4000 cm^{-1} . Les pastilles bromure de potassium sont employées pour la préparation des échantillons à analyser. L'appareil est calibré par une pastille qui contient uniquement le bromure de potassium KBr pour l'infra-rouge.



Figure III.2 L'appareil de Spectrophotomètre IR.

III.3.2. Spectroscopie UV –Visible :

En utilise le spectrophotomètre Agilent technologies Cary 60 UV-Visible au laboratoire de chimie organique université Mohammed Boudiaf

III.3.2.1. Principe :

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode qui se base sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde qui appartiennent au domaine UV-visible s'étendant entre de 800 à 10 nm.

- visible: 800 nm (rouge) - 400 nm (indigo)
- Proche-UV : 400 nm - 200 nm
- UV-lointain : 200 nm - 10 nm.

L'absorption de ces radiations provoque des transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie des molécules.

Soit une lumière monochromatique traversant une solution absorbante de concentration C contenue dans une cuve d'épaisseur l .

Une partie de ce rayonnement sera absorbée par l'échantillon et une partie sera transmise. Bouguer, Lambert et Beer ont étudié les relations qui existent entre I_0 et I : l'intensité d'une lumière monochromatique traversant un milieu où elle est absorbée décroît de façon exponentielle $I = I_0 e^{-kIC}$

I_0 : est l'intensité de la lumière incidente

I : est l'intensité après passage à travers la cuve contenant la solution (intensité transmise)

L : est la distance traversée par la lumière (épaisseur de la cuve) (en cm)

C : est la concentration des espèces absorbantes

K : est une constante caractéristique de l'échantillon. Cette équation peut se réécrire

$$\text{Log}(I_0/I) = kIC/2.3 = \epsilon l C.$$

$\text{Log}(I_0/I)$ est appelé absorbance (A)

$I/I_0 = T$ est la transmission

% T est la transmittance

Est le coefficient d'extinction molaire ; c'est une caractéristique de la substance étudiée à une longueur d'onde donnée. Si C est la molarité, est en $L \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

On obtient alors la relation connue sous le nom de loi de Beer-Lambert : $A = -\log T = \epsilon l C$

III.3.2.2. Appareillage :

Les spectres d'absorption électronique UV-vis des inhibiteurs synthétisés dissous dans des solvants appropriés ont été enregistrés dans une cellule de quartz de 1 cm en utilisant un spectrophotomètre UV-Vis Shimadzu 1650 PC dans la gamme de 200 à 400 nm (max).



Figure III.3 appareil de Spectroscopie UV –Visible

III.3.3. La chromatographie sur couche mince (CCM) :

III.3.3.1. Définition :

La chromatographie sur couche mince est une technique d'analyse extrêmement Utile. On l'utilise en générale pour suivre l'avancement des réactions, connaître la Composition de fraction séparés sur colonne ou contrôlé la pureté des produits.

Les rapports des hauteurs de migration du composé et du front de l'éluant est appelé rapport frontale, noté R_f défini par le rapport suivant :

$$R_f = d_{\text{substance}} / d_{\text{solvant}}$$

Dans la quelle :

$d_{\text{substance}}$: Distance parcourue par le composé (mesurée au centre de la tache) .

d_{solvant} : Distance parcourue par le front du solvant. L'éluant doit être choisi de telle sorte que produits et réactifs aient des R_f différents, afin de pouvoir les distinguer sur plaque.

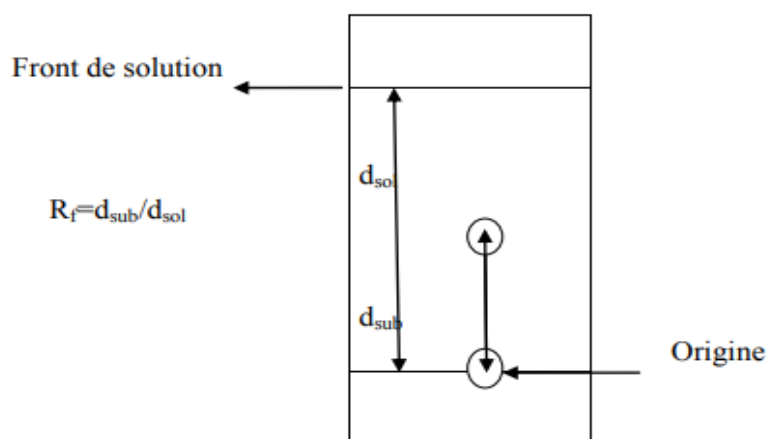


Figure III.4 Plaque de CCM (chromatographie sur couche mince)

III.3.3.2. Principe :

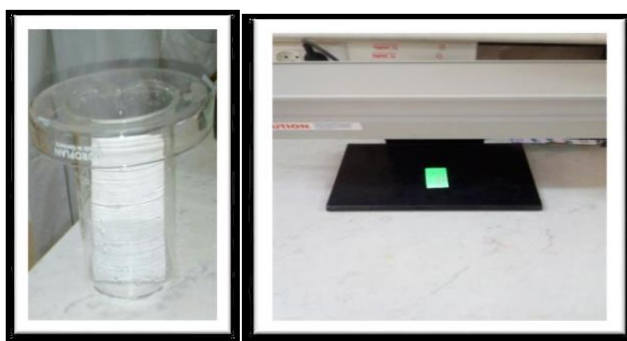
La chromatographie sur couche mince, ou sur plaque (CCM) est une méthode physique de séparation de mélanges en leurs constituants, Elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixé, l'autre mobile.

On a déposé l'échantillon sur la plaque CCM puis placée dans la cuve, l'éluant monte à travers la phase stationnaire, essentiellement par capillarité. En outre, chaque composant de l'échantillon se déplace à sa propre vitesse derrière le front du solvant. Cette vitesse dépend d'une part, des forces électrostatiques retenant le composant sur la plaque stationnaire et, d'autre part, de sa solubilité dans la phase mobile. Les composés se déplacent donc alternativement de la phase stationnaire à la phase

mobile, l'action de rétention de la phase stationnaire étant principalement contrôlée par des phénomènes d'adsorption. Généralement, en chromatographie sur couche mince, les substances de faible polarité migrent plus rapidement que les composants polaires.

III.3.3.3. Pratique de la CCM :

- Préparation de l'éluant et la cuve chromatographique
- Dépôt de l'échantillon sur la plaque
- Place la plaque dans la cuve et laisse migrer
- Révéler la CCM dans lampe UV



III.4. Tests biologiques :

Tous les tests biologiques sont effectués niveau du laboratoire de microbiologie et immunologie Institut Pasteur.

L'évaluation de l'activité biologique des produits préparés est l'un des méthodes pratiques utilisées pour mesurer la tendance des produits être un bioactives. Les oxadiazoles, fait l'objet de ce travail qui est la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs suscite un intérêt de plus en plus croissant, notamment dans le domaine pharmaceutique. C'est pourquoi nous avons souhaité évaluer l'activité antibactérienne de nos produits préparés vis-à-vis de diverses souches bactériennes choisis.

De nombreuses méthodes sont disponibles pour tester l'activité biologique des produits nouvellement synthétisés ou des composés naturels (Fisch et al, 2003). Antioxydants ou Essais de piégeage des radicaux libres, antimicrobiens (par exemple, antifongique, antibactérien, etc.), et tests de cytotoxicité sont parmi les nombreux tests disponibles pour les essais biologiques. Dans tous (ou plus) de ces tests, un test de contrôle, qui omet l'échantillon d'essai ou emploie un composé avec une activité biologique connue, est utilisé comme comparaison.

III.4.1. L'activité antibactérienne :

L'étude de l'activité antibactérienne des produits obtenus (C2, C3, C4) est effectuée au niveau du laboratoire de microbiologie et immunologie Institut Pasteur

Le but de cette étude est de voir l'évolution antimicrobienne de nos produits sur les différentes souches bactériennes. Nous avons tenu à vérifier leur pureté par les caractéristiques cellulaires, par des tests biochimiques et culturaux.

III.4.1.1. Technique d'étude par puits sur gélose :

La sensibilité des souches aux dérivées de 1, 3,4-oxadiazoles a été réalisée par la technique de diffusion en milieu gélose. Les milieux de Mueller Hinton ont été ensemencés par inondation après une dilution adéquate du microorganisme a testé réalisée suivant une échelle de Mc Farland où l'inoculum.

À l'aide d'une pipette Pasteur stérile, des puits d'environ 6 mm de diamètre ont été effectués dans la gélose. Chaque puits a reçu 50 μ L de 1, 3,4-oxadiazoles à tester aux différentes concentrations. Après 30 min de diffusion à température ambiante, les boîtes de Pétri ont été incubées à 37°C pendant 18 à 24 h. La présence ou non d'une zone d'inhibition a été observée (TOTY et al, 2013). Les essais sont répétés 2 fois et les résultats enregistrés comme diamètre moyen de ces deux expériences.

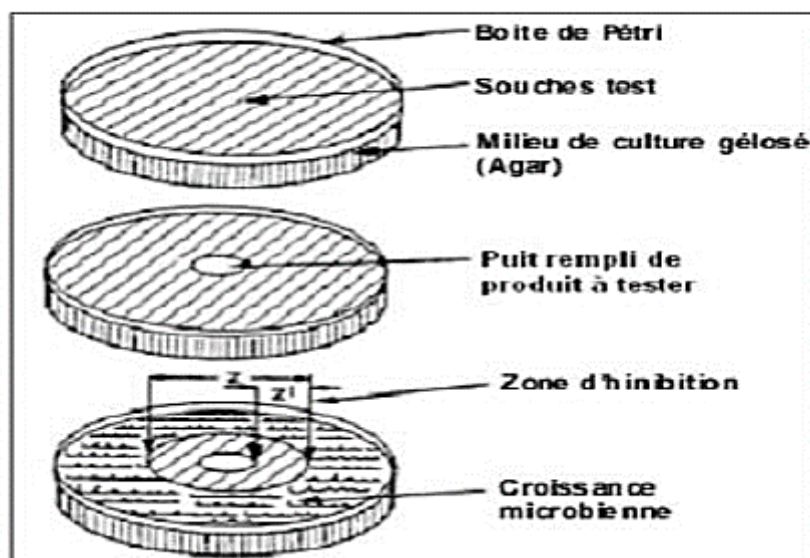


Figure III.5 Méthode de diffusion sur boîte Pétri

Chaque antibiotique diffuse à partir du puits au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des puits une zone circulaire indemne de colonies, appelée zone d'inhibition.

Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique.

Plus, il est petit, plus la bactérie est résistante

III.4.1.2. Micro-organismes utilisés :

Nous avons choisi de travailler sur une large gamme de micro-organisme afin de donner une idée sur l'étendue du champ d'activité antimicrobienne de nos produits.

4 souches de référence ATCC, provenant du l'institut de pasteur d'Alger, sont testées

Tableau III.2 Souches bactériennes choisix.

	Bactéries	Code	Pathogénicité
Gram positif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	Infection Nosocominale
	<i>Escherichia coli</i>	ATCC 8739	Gastro-entérite et infection urinaire
Gram positif	<i>Bacillus cereus</i>	ATCC 25921	Infection alimentaire
	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538	Intoxication alimentaire

III.4.1.3. Mode d'opérateur :

➤ Préparation de l'inoculum :

Chaque souche est ensemencée au préalable sur une gélose nutritive, pour obtenir une culture de 18 à 24h. Ensuite, 4 à 5 colonies bactériennes bien isolées sont mis en suspension dans bouillon nutritif (ou en eau physiologique à 0,9 % NaCl). Puis cette suspension est ajustée au standard Mc Farland 0,5 à l'aide d'un spectrophotomètre, correspondant à une densité optique DO entre 0,08 à 0,1 lue à 625 nm, ce qui correspond à une suspension contenant environ 108 UFC/ml (CA-SFM, 2010).

III.4.2. Test de sensibilité aux antibiotiques : antibiogramme

Ce test a été réalisé pour étudier l'antibiogramme standard des germes utilisés et le comparer avec l'effet des dérivées de 1, 3,4-oxadiazoles. Les disques d'antibiotiques sont déposés à la surface d'un milieu gélosé, préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier. La sensibilité des bactéries aux antibiotiques est appréciée selon le même protocole qu'avec les disques de papiers imprégnés de dérivées de 1, 3,4-oxadiazoles

Nous avons utilisé un antibiotique : **CIP**

III.4.3. Méthode de diffusion des disques sur milieu solide :

L'ensemencement est réalisé par écouvillonnage à partir d'un inoculum dilué au 0,1 (environ 107 UFC/ml) (CA-SFM, 2010). À l'aide d'un écouvillon stérile, introduit dans la suspension bactérienne et essoré contre la paroi interne du tube, réaliser des stries parallèles et aussi serrées que possible à la surface d'une boîte de Pétri préalablement coulée avec la gélose de Mueller-Hinton. Répéter l'opération deux fois en tournant la boîte 60° et en tournant l'écouvillon sur lui-même.

Des disques de papier filtre, de 6 mm de diamètre, sont préparés et stérilisés. Ils sont ensuite imprégnés de 50 µl de dérivé testé dilué dans du DMSO pur, et déposés à la surface de la boîte de Pétri ensemencée. La quantité finale de dérivé sur le disque est 1 mg/disque.

Pour chaque type de dérivé, l'opération est répétée trois fois. Les boîtes ont été enfin incubées pendant 24 h à 37 °C. La lecture a été effectuée par la mesure des diamètres des zones d'inhibition (exprimé en mm). A l'aide d'une règle graduée (y compris le diamètre des disques) en prenant la moyenne de trois mesures différentes.

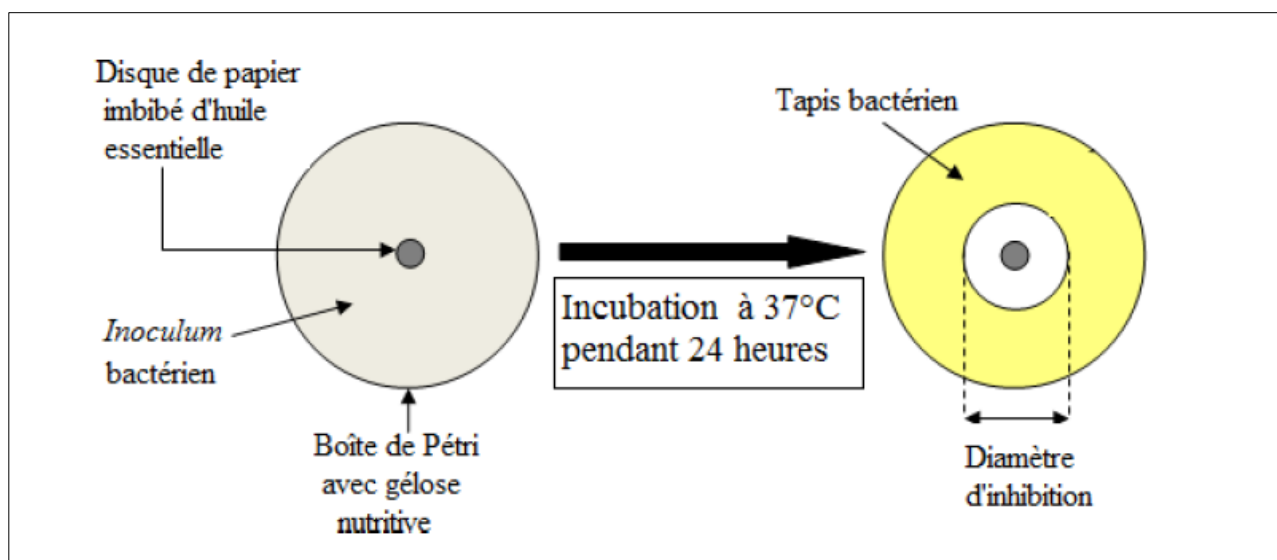


Figure III.6 Principe de la méthode de diffusion par disque.

L'activité antibactérienne est considérée comme positive à partir d'un diamètre supérieur à 6 mm

- Très forte activité : diamètre ≥ 30 mm
- Forte activité : diamètre entre 21-29 mm
- Moyenne activité : diamètre entre 16-20 mm
- Faible activité : diamètre entre 11-15 mm
- Petite ou pas d'activité : diamètre ≤ 10 mm Test de sensibilité aux dérivées de 1, 3, 4- Test

III.4.4. Test de sensibilité aux dérivées de 1, 3, 4-oxadiazoles :

Nous avons utilisé la gélose aux peptones de caséine. Le milieu de culture gélosé en surfusion est coulé dans des boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre, à raison de 15 ml par boîte.

L'ensemencement a été réalisé en écouvillonnant trois fois toute la surface de la gélose en faisant tourner la boîte de 60° à chaque fois pour assurer une répartition uniforme de l'inoculum (ensemencement en nappe).

Des disques de papier Wattman stériles (6 mm de diamètre) ont été imprégnés avec 25µL de la dérivée de 1, 3,4-oxadiazoles (0.02g/ml) et on laisse sécher puis on place sur des boîtes de pétrie. Les boîtes ont été laissées au repos à 4°C pendant 2 h avant d'incubation avec les agents microbiens à tester (Matar et al., 2013).

Après l'incubation et à l'aide d'une pince stérile, les disques de cellulose stérile sont déposés à la surface de la gélose ensemencée à raison de trois disques par boîte. Les boîtes de Pétrie sont ensuite fermées et laissées diffuser à la température ambiante pendant 30mn, et mises à l'étuve à 37°C pendant 24 heures.

III.5. L'activité antioxydant :

En présence des piègeurs de radicaux libres, le DPPH. (2,2 diphényle -1- picrylhydrazyl) de couleur violette se réduit en 2,2 Diphényle -1-picryl hydrazine de couleur jaune

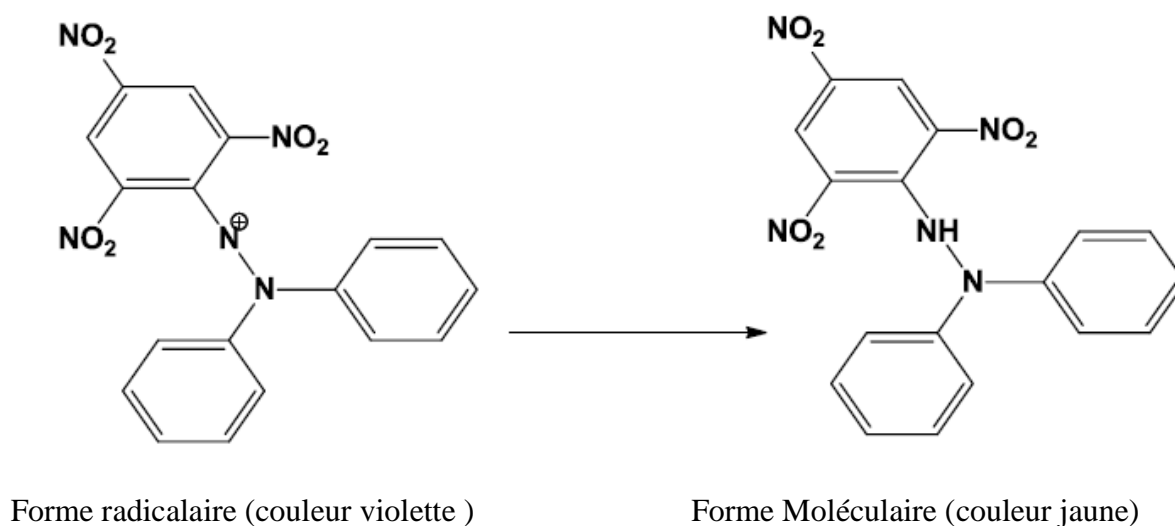


Schéma III.1 Mécanisme de transfert d'électrons dans le radical libre DPPH.

L'activité des dérivés 1,3,4 oxadiazoles synthétisés vis-à-vis le radical DPPH a été mesurée selon le protocole décrit par (Zhang et al., 2011). Dans des tubes à essai on introduit 0.1 ml de chaque dérivés oxadiazoles (solubilisé dans le DMF) à différentes concentrations et 3.9 ml de la solution méthanoïque de DPPH (0.004 % P/V), après l'agitation par un vortex, les tubes sont incubés à

l'obscurité à température ambiante pendant 30 minutes. La lecture est effectuée par la mesure de l'absorbance à 490 nm. Les résultats peuvent être exprimés en tant qu'activité anti-radicalaire ou l'inhibition des radicaux libres en pourcentages (%) en utilisant la formule suivante :

$$\% = \left(1 - \frac{(\text{Abs Échantillon})}{(\text{Abs Contrôle négatif})}\right) \times 100$$

Où : % : pourcentage de l'activité anti-radicalaire

Abs Échantillon : absorbance de l'échantillon

Abs Contrôle négatif : absorbance du contrôle négatif

L'activité antioxydant est ainsi exprimée comme IC50. Les valeurs d'IC50 ont été obtenues par l'interpolation à partir d'une analyse de régression linéaire avec 99.989% de niveau de confiance. IC50 est définie comme la concentration suffisante pour piéger 50% des radicaux libres DPPH. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type (n = 3). BHT et de l'acide ascorbique ont été utilisés comme contrôle positif. Chaque essai a été répété trois fois. Le résultat moyen et le niveau type ont été signalés. Cette étude a été réalisée au sein du laboratoire microbiologie et Immunologie de Institut Pasteur.

Chapitre IV

Résultats et Discussion

IV 1. Synthèse des dérivés 1,3,4-oxadiazole :

Un mélange d'hydrazide aromatique (1 mmol) et l'aldéhyde approprié (1 mmol) a été broyé avec l'iode I_2 (0,2 mmol) pendant (5 à 7 minutes) dans un mortier par un pilon. La fin de la réaction a été contrôlée par la chromatographie sur couche mince (plaques CCM gel de silice) en utilisant comme éluant le dichlorométhane / méthanol (9 :1).

Une solution glacée de thiosulfate de sodium (10% ; 10 ml), préparé par le dissout de 1g de $Na_2S_2O_3$ dans 10 ml d'eau distillée, a été ajouté au mélange réactionnel pour éliminer l'excès de l'iode présent

Le solide qui s'est séparé a été filtré par le papier filtre, lavé à l'eau et recristallisé dans de l'éthanol, pour donner notre composé le 1,3,4-oxadiazole di substitué en 2,5.

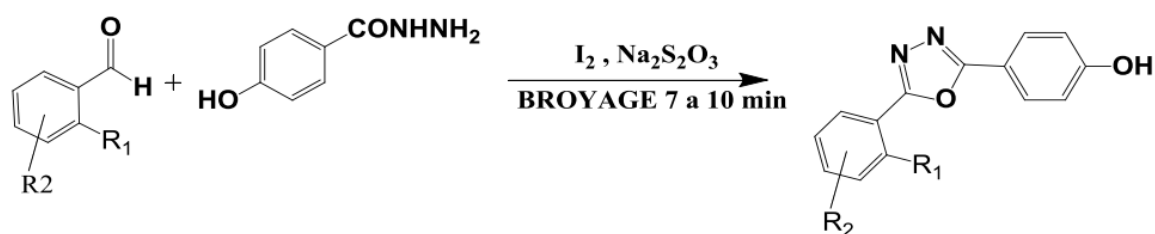


Schéma IV.1 La réaction générale pour la synthèse des dérivés 1,3,4-oxadiazole

C1 : $R_1=2-OH$, $R_2=4-OH$

C2 : $R_1=4-OH$, $R_2=5-OMe$

C3 : $R_1=2-OH$

C4 : $R_1=4-OMe$

IV.1.1. Synthèse de 4-hydroxybenzohydrazide avec le 2,4-dihydroxybenzaldehyde :

Le 4-hydroxybenzohydrazide réagir avec le 2,4-dihydroxybenzaldehyde sont mélangés et broyés pour donner le produit (C1).

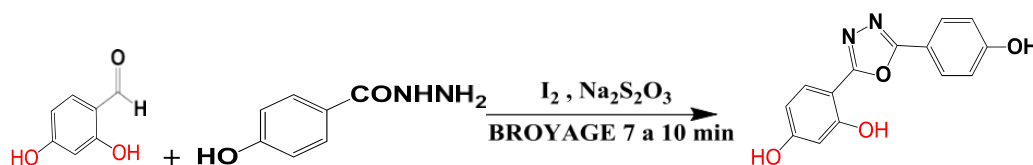


Schéma IV.2 Synthèse du produit C1

IV.1.1.1.LA plaque CCM :

Sur la plaque CCM en va poser 3 spots sur le dépôt 2 spots de produits de départ et le spot 3 de C1 après la migration du spot en va montrer que le produit final est pur.

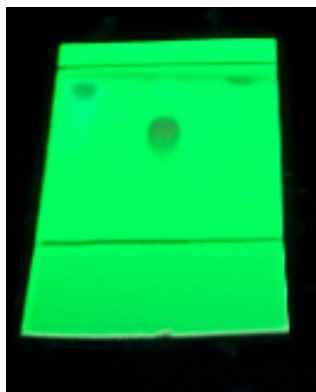


Figure IV.1 Plaque CCM de produit 1

IV.1.1.2. Spectre UV :

Le spectre UV-visible du composé présente une principale bande d'absorption maximale, $\lambda_{\text{max}} = 330 \text{ nm}$ due à la transition $\pi - \pi^*$ qui indique un système conjugués.

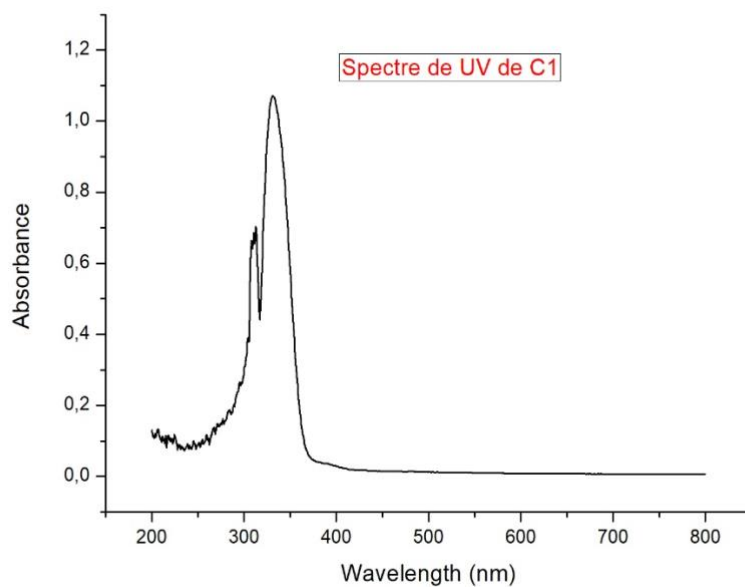


Figure IV.2 spectre UV-vis du produit C1

IV.1.1.3. Spectre infrarouge :

La structure du composé (C1) a été établie sur la base des données spectrales de spectroscopie l'infrarouge la figure présente les principales bandes de vibration du composé (C1), une large bande d'intensité moyenne entre $3105,2\text{ cm}^{-1}$ et $3348,2\text{ cm}^{-1}$ désignant la vibration d'élongation du groupement (O-H), une bande intense située à $1602,7\text{ cm}^{-1}$ assignée aux vibrations d'élongation de liaison C=N, ainsi qu'une bande aiguë à $1456,2\text{ cm}^{-1}$ désignant la vibration d'élongation de la liaison (C=C), et une bande à $1174,6\text{ cm}^{-1}$ assignée aux vibrations de déformation de la liaison (C-O-C).

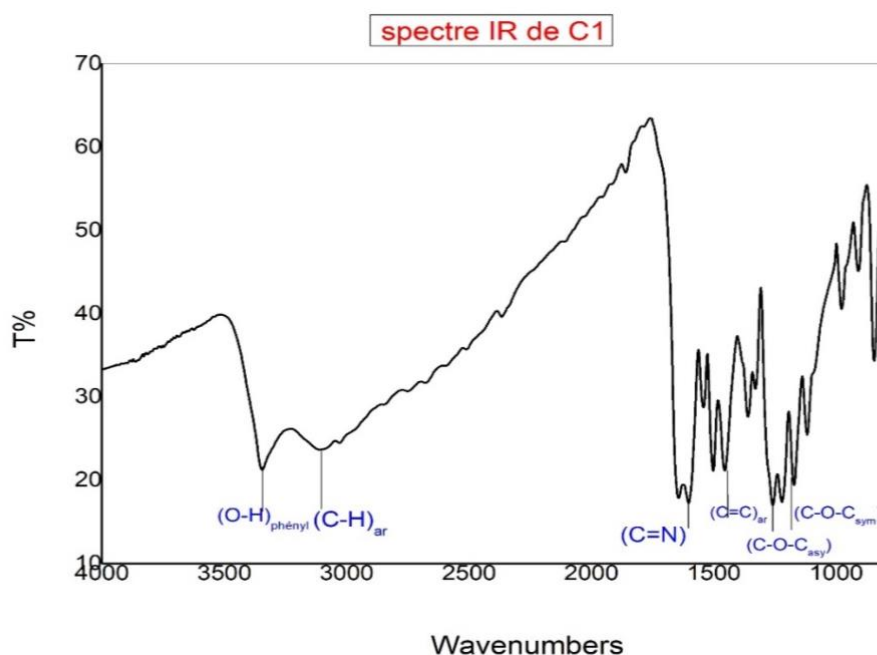


Figure IV.3 Spectre infra-rouge du composé (C1) dans KBr.

IV.1.2. Synthèse de 4-hydroxybenzohydrazide avec le 2-hydroxy-5-méthoxybenzènealdéhyde :

Le 4-hydroxybenzohydrazide réagit avec le 2-hydroxy-5-méthoxybenzènealdéhyde sont mélangés et broyés pour donner le produit (C2).

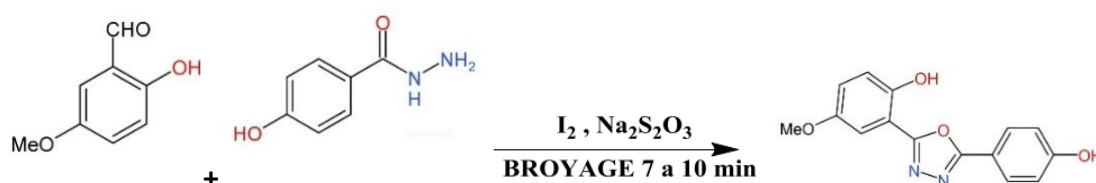


Schéma IV.3 Synthèse du produit C2

IV.1.2.1. LA plaque CCM

Sur la plaque CCM on va poser 3 spots sur le dépôt 2 spots de produits de départ et le spot 3 de C2 après la migration du spot on va montrer que le produit final est pur.

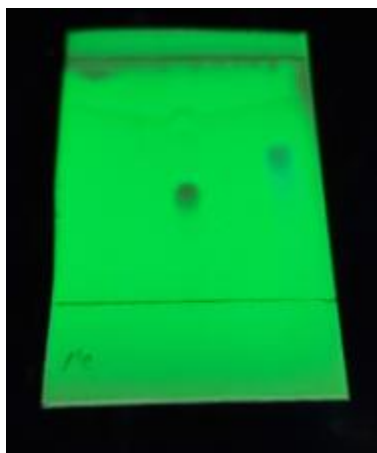


Figure IV.4 Plaque CCM de produit C2

IV.1.2.2. Spectre électronique :

Le spectre UV-visible du composé présente une principale bande d'absorption maximale, $\lambda_{\text{max}} = 325 \text{ nm}$ due à la transition $\pi - \pi^*$ qui indique un système conjugué.

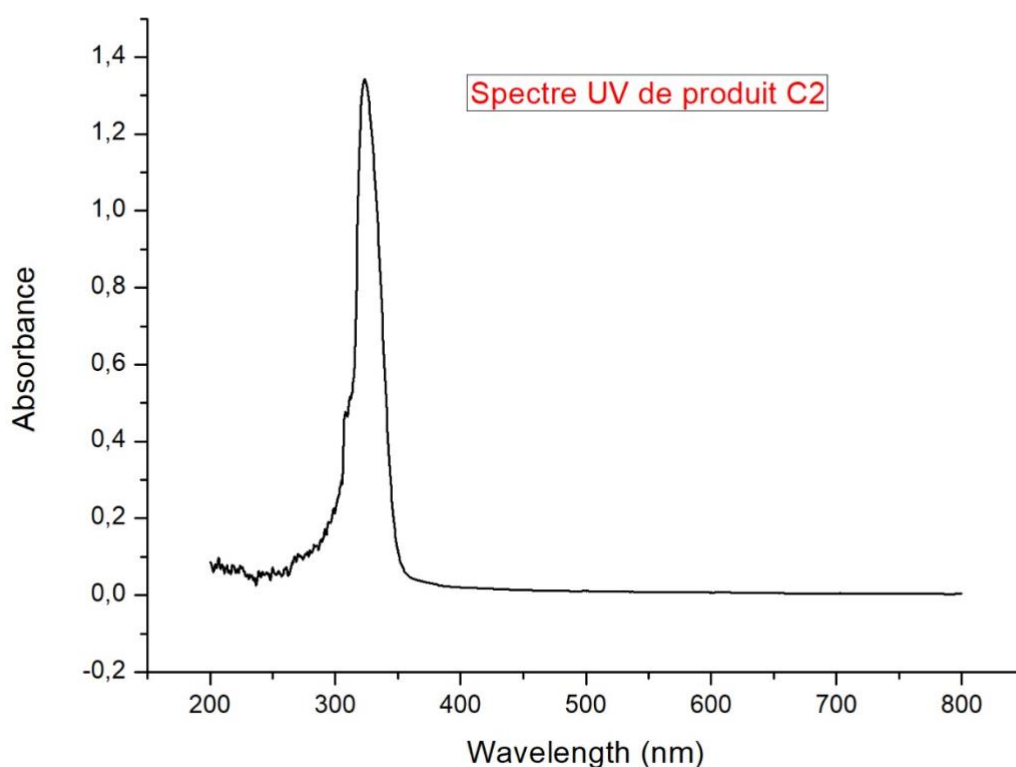


Figure IV.5 spectre UV du produit C2

IV.1.2.3. Spectre infrarouge :

La structure du composé (C2) a été établie sur la base des données spectrales de spectroscopie l'infrarouge la figure présente les principales bandes de vibration du composé (C2), une large bande d'intensité moyenne entre $3224,8\text{ cm}^{-1}$ et 3301 cm^{-1} , désignant la vibration d'élongation du groupement (O-H), une bande intenses située à 1641 cm^{-1} assignée aux vibration d'élongation de liaison C=N, ainsi qu'une bande aigüe à 1541 cm^{-1} désignant la vibration d'élongation de la liaison (C=C) de cycle aromatique, et une bonde à $1172,6\text{ cm}^{-1}$ assignée aux vibration déformation de la liaison (C-O-C).

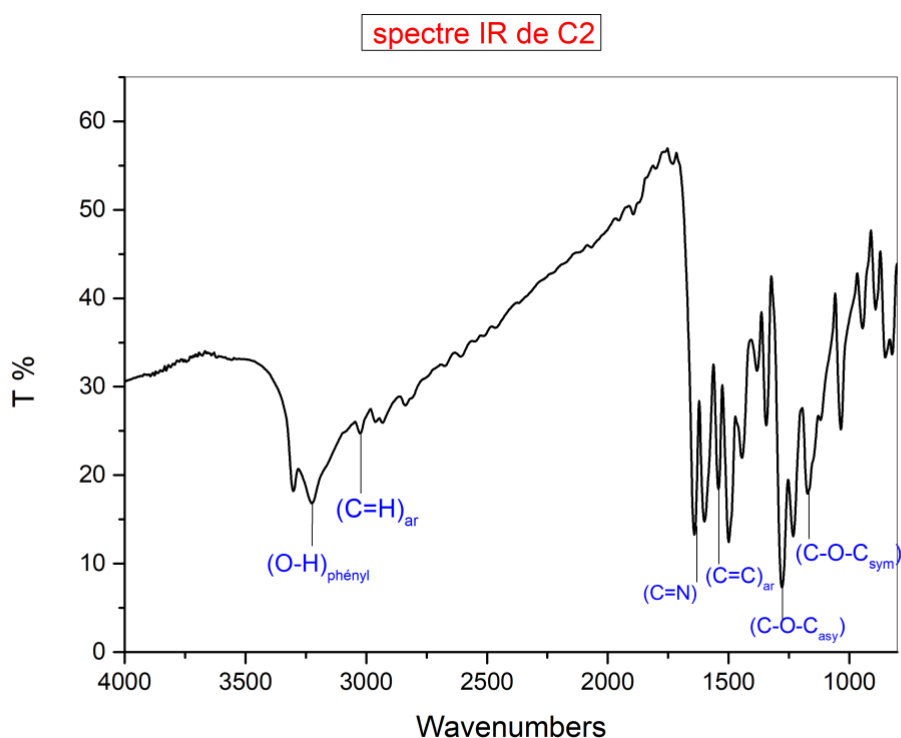


Figure IV.6 Spectre infra-rouge du composés (C2) dans KBr.

IV.1.3. Synthèse de 4-hydroxybenzohydrazide avec le salicyle :

Le 4-hydroxybenzohydrazide avec le salicyle sont mélangés et broyés pour donner le produit (C3).

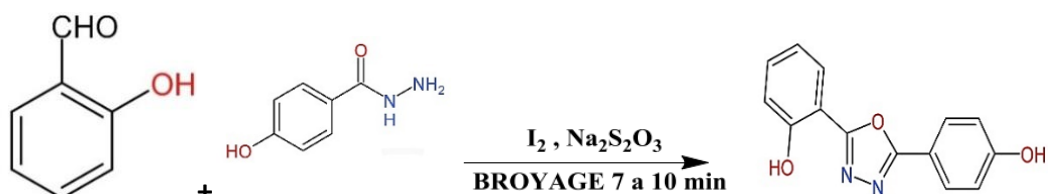


Schéma IV.4 Synthèse du produit C3

IV.1.3.1. LA plaque CCM

Sur la plaque CCM en va poser 3 spots sur le dépôt 2 spots de produits de départ et le spot 3 de C3 après la migration du spots en va montrer que le produit final est pur.

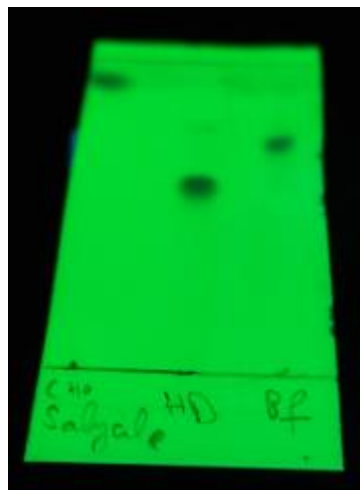


Figure IV.7 Plaque CCM de produit C3

IV.1.3.2. Spectre UV :

Le spectre UV-visible du composé présente une principale bande d'absorption maximale, $\lambda_{\text{max}} = 358 \text{ nm}$ due à la transition $\pi - \pi^*$ qui indique un système conjugué.

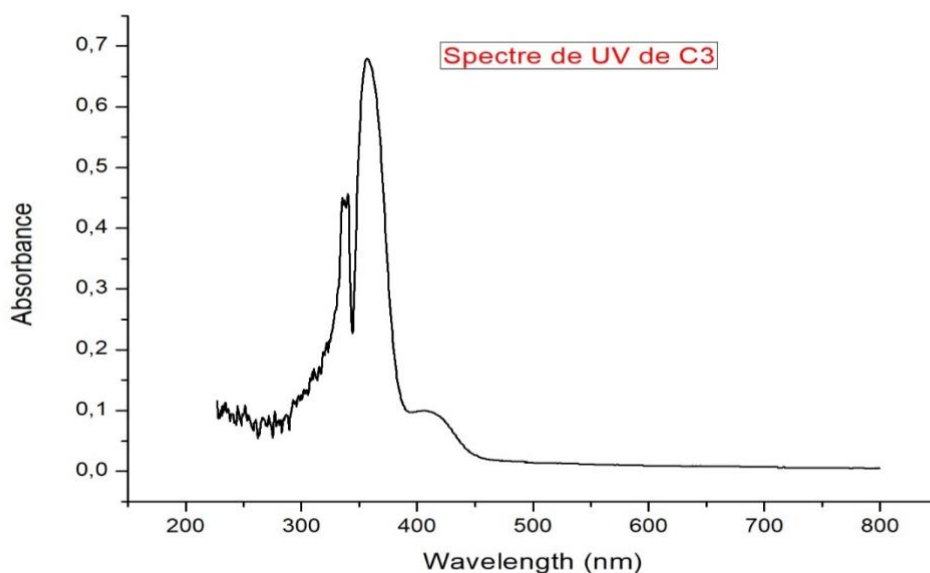


Figure IV.8 spectre UV du produit C3

IV.1.3. 3. Spectre infrarouge :

La structure du composé (C3) a été établie sur la base des données spectrales de spectroscopie l'infrarouge la figure présente les principales bandes de vibration du composé (C3), une large bande d'intensité large entre 3159,2 et 3317,3 cm^{-1} , désignant la vibration d'élongation du groupement (O-H), une bande intense située à 1641,3 cm^{-1} , assignée aux vibrations d'élongation de liaison C=N, ainsi qu'une bande aigüe à 1500,5 cm^{-1} désignant la vibration d'élongation de la liaison (C=C), et une bande à 1164,9 cm^{-1} assignée aux vibration déformation de la liaison (C-O-C).

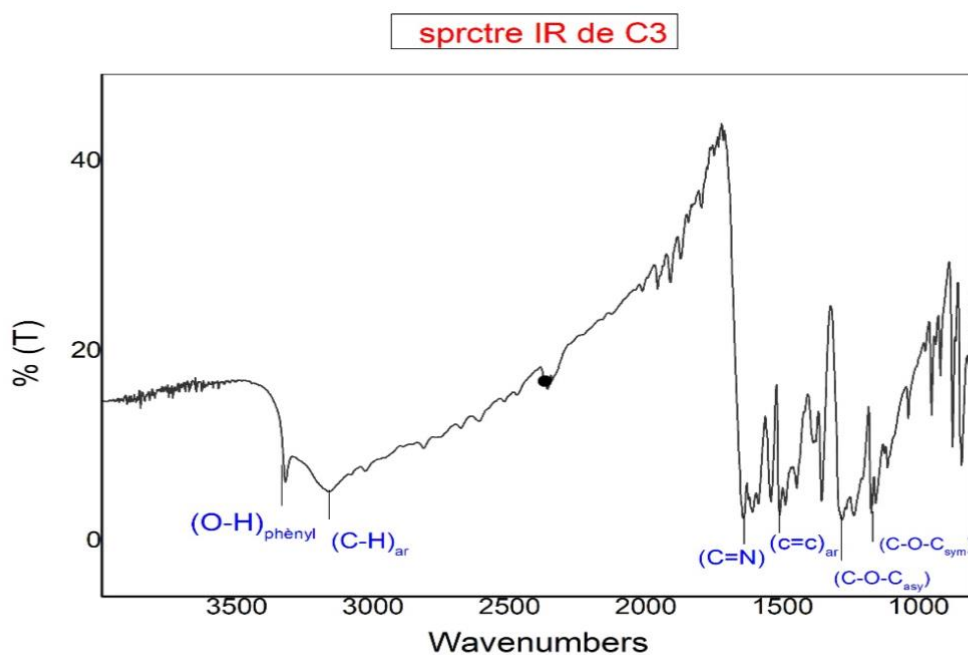


Figure IV.9 Spectre infra-rouge du composés (C3) dans KBr.

IV.1.4. Synthèse de 4-hydroxybenzohydrazide avec le Anis aldéhyde :

Le 4-hydroxybenzohydrazide réagir avec le Anis aldéhyde sont mélangés et broyés pour donner le produit (C4)

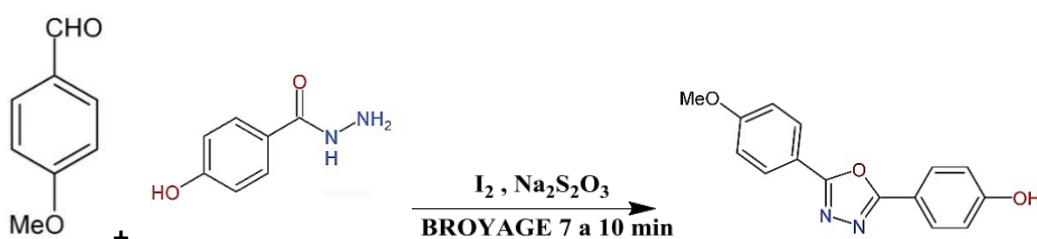


Schéma IV.5 Synthèse du produit C4

IV.1.4.1. LA plaque CCM

Sur la plaque CCM en va poser 3 spots sur le dépôt 2 spots de produits de départ et le spot 3 de C4 après la migration du spots en va montrer que le produit final est pur.

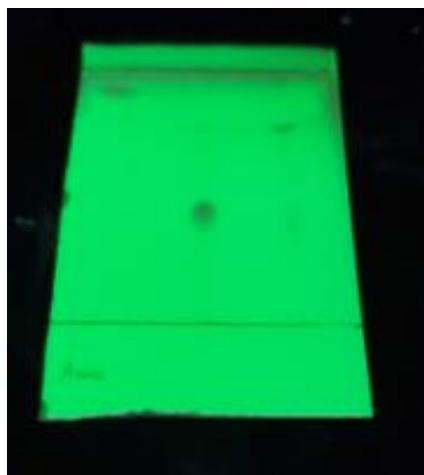


Figure IV.10 Plaque CCM de produit C4

IV.1.4.2. Spectre UV :

Le spectre UV-visible du composé présente une principale bande d'absorption maximale, $\lambda_{\text{max}} = 360 \text{ nm}$ due à la transition $\pi - \pi^*$ qui indique un système conjugué.

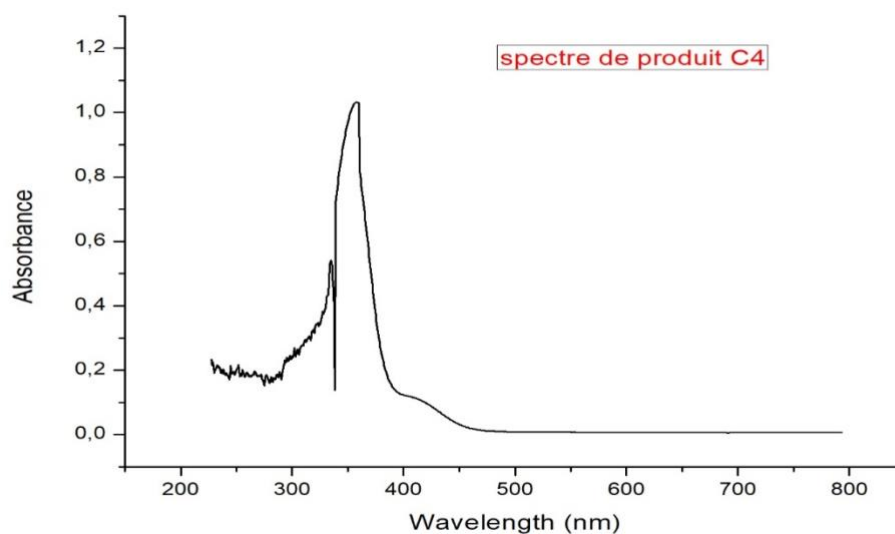


Figure IV.11 spectre UV du produit C4

IV.1.4.3. Spectre infrarouge :

La structure du composé (C4) a été établie sur la base des données spectrales de IR la figure présente les principales bandes de vibration du composé (C4), une large bande d'intensité large 3271 cm^{-1} , désignant la vibration d'élongation du groupement (O-H), une bande intense située à $1656,7\text{ cm}^{-1}$, assignée aux vibrations d'élongation de liaison C=N, ainsi qu'une bande aigüe à $1504,4\text{ cm}^{-1}$ désignant la vibration d'élongation de la liaison (C=C), et une bande à $1170,7\text{ cm}^{-1}$ assignée aux vibrations de déformation de la liaison (C-O-C).

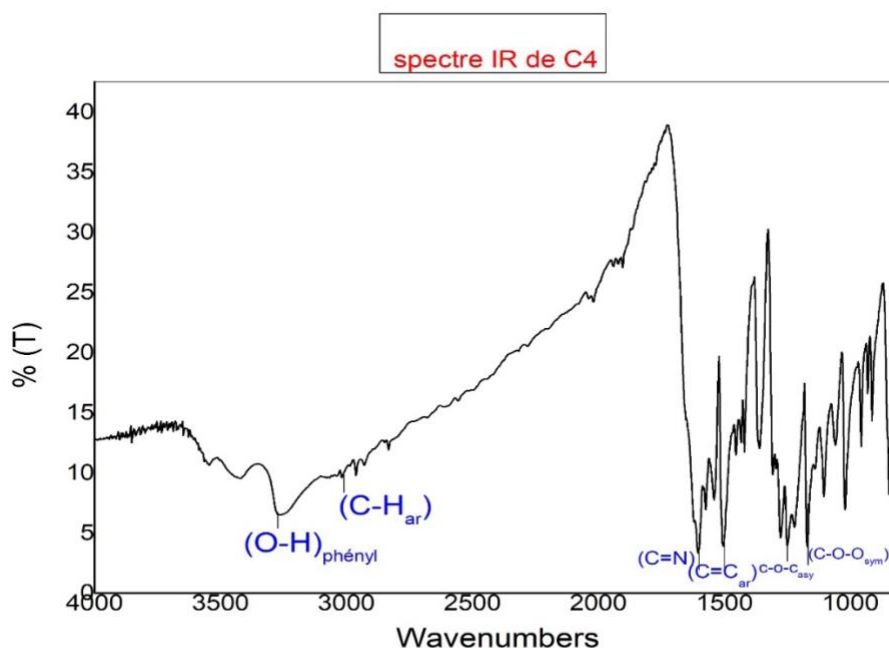


Figure IV.12 Spectre infra-rouge du composé (C4) dans KBr

IV.5. Données spectrales du spectre IR des composés synthétisés :

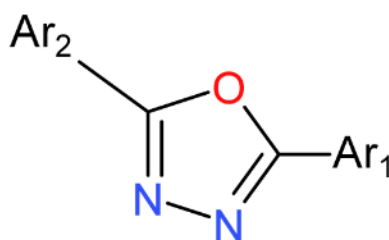
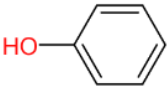
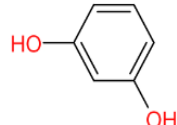
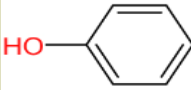

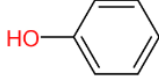
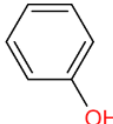
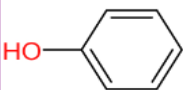
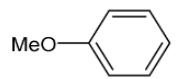


Schéma IV.6 Squelette générale des composés oxadiazoliques synthétisés.

Tableau.IV.1. Données spectrales infra-rouge des composés synthétisé.

Tableau IV.1 Caractérisations Physique Des Dérives Obtenues

Dérivé	Ar ₂	Ar ₂	IR(KBr)Cm ⁻¹			
			C=N	C=C	C-O-C sym	OH
C1			1602	1456,6	1174,6	3348,2
C2			1641,3	1541	1172,6	3301,9
C3			1641,3	1541	1164,9	3317,3
C4			1656,7	1500,5	1170,7	3271

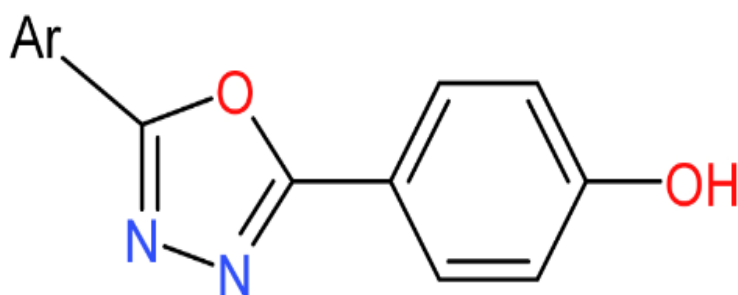
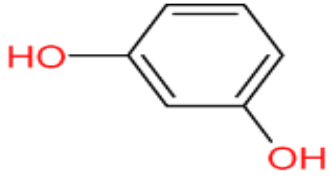
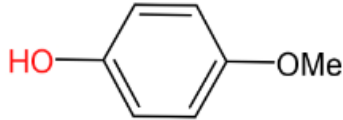
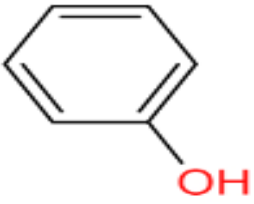
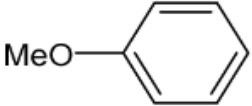


Schéma IV.7 Structure générale des oxadiazole synthétisés

Tableau IV.2 Données physiques sur le 1,3,4-oxadiazole phényle substitué par 2- (4-hydroxy phényle) :

Dérivé	Ar	Couleur	MM(g/mol)	Rendement %	T _f C°
C1		Jaune claire	270	80	275
C2		Crème	284	75	280
C3		Crème	254	77	288
C4		Blanc	268	88	290

IV.6. Activité biologique :**IV.6.1. Activité Antibactérienne :**

Nous remarquons que toutes les bactéries testées (gram positifs et gram négatifs) aux différentes concentrations des dérivés oxadiazoles. Toutes les bactéries qui sont montrés résistants au nos produits synthétisés

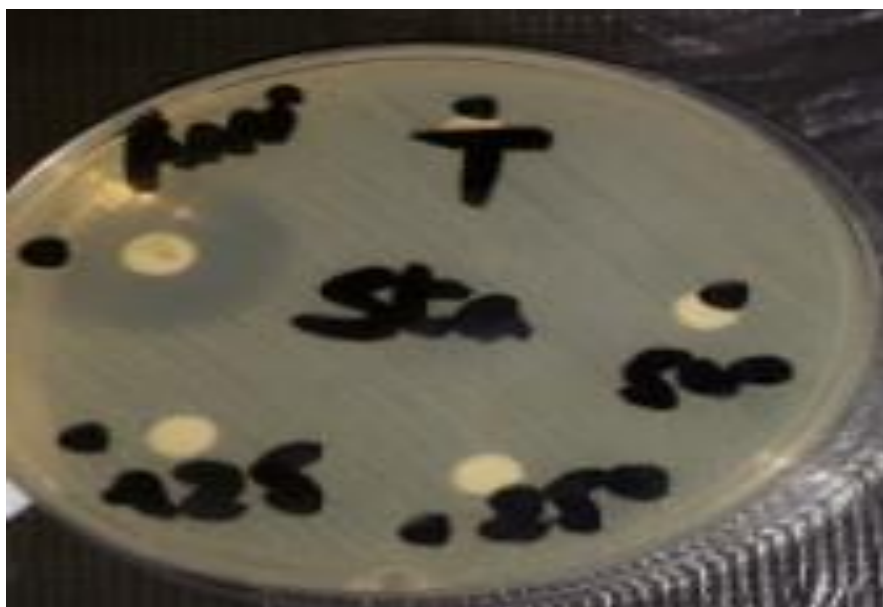


Figure IV.13 La zone d'inhibition du produit C4 Contre Staphylococcus aureus

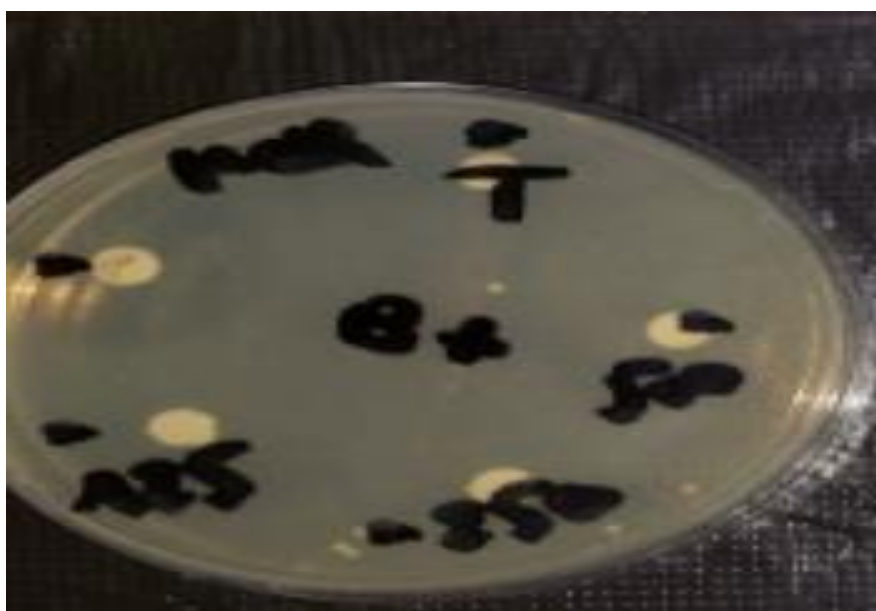


Figure IV.14 La zone d'inhibition du produit C2 Contre Bacillus cereus



Figure IV.15 La zone d'inhibition du produit C2 Contre Pseudomonas aeruginosa.



Figure IV.16 La zone d'inhibition du produit C3 Contre Escherichia coli .

IV.6.2. Activité antioxydant :

A la recherche d'une potentielle classe de composés de piégeage de radical libre DPPH•, les composés, C1 C2, C3et C4 ont été sélectionnés pour mesurer l'activité de piégeage de ce radical libre in vitro. Ces composés ont montré des degrés variés de l'activité de piégeage de radical DPPH• et leurs valeurs d'IC50 entre 3 variables 0,134 et 0,561 ($\mu\text{g/ml}$) comme il est montré dans le tableau suivant :

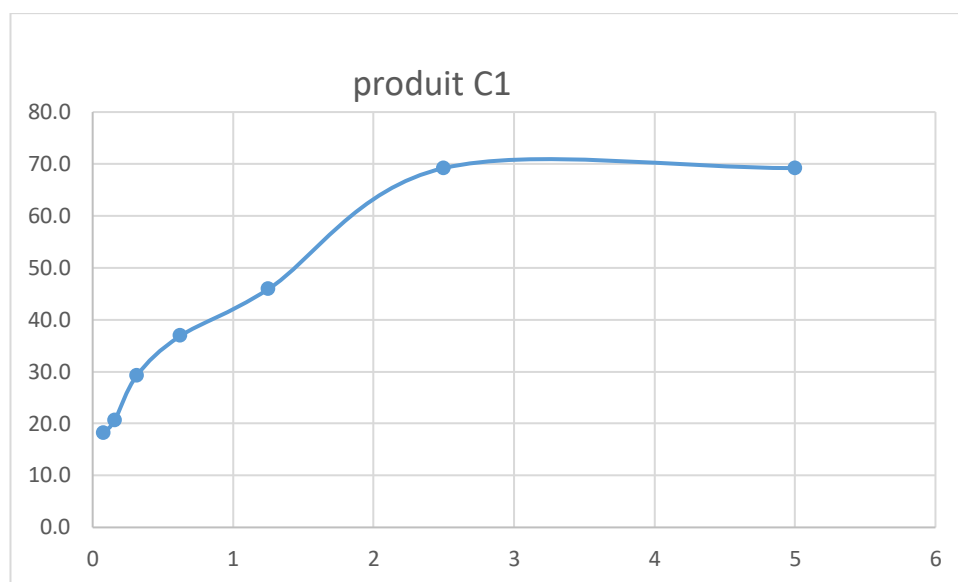


Figure IV.17 Pourcentage d'inhibition de DPPH en fonction de différentes concentrations de (C1)

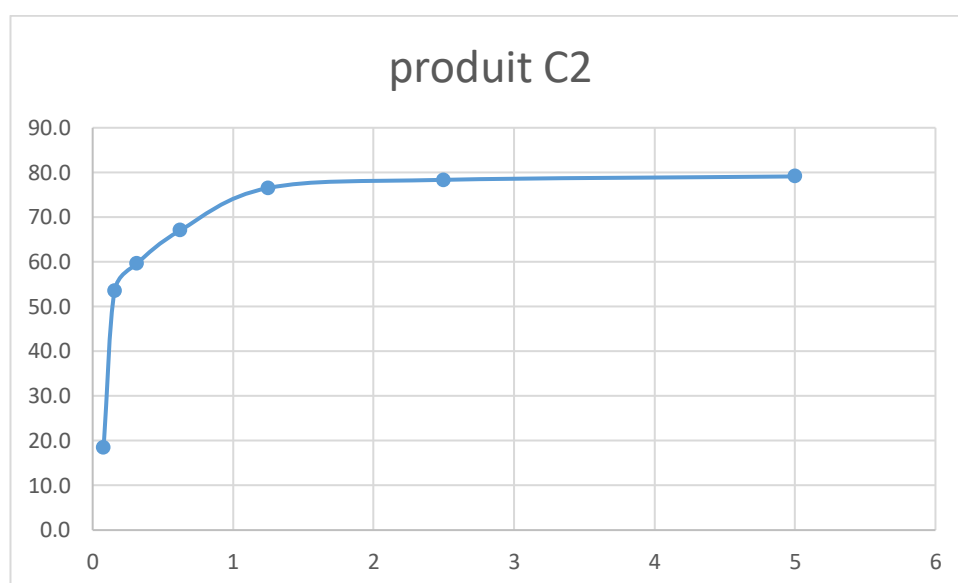


Figure IV.18 Pourcentage d'inhibition de DPPH en fonction de différentes concentrations de (C2)

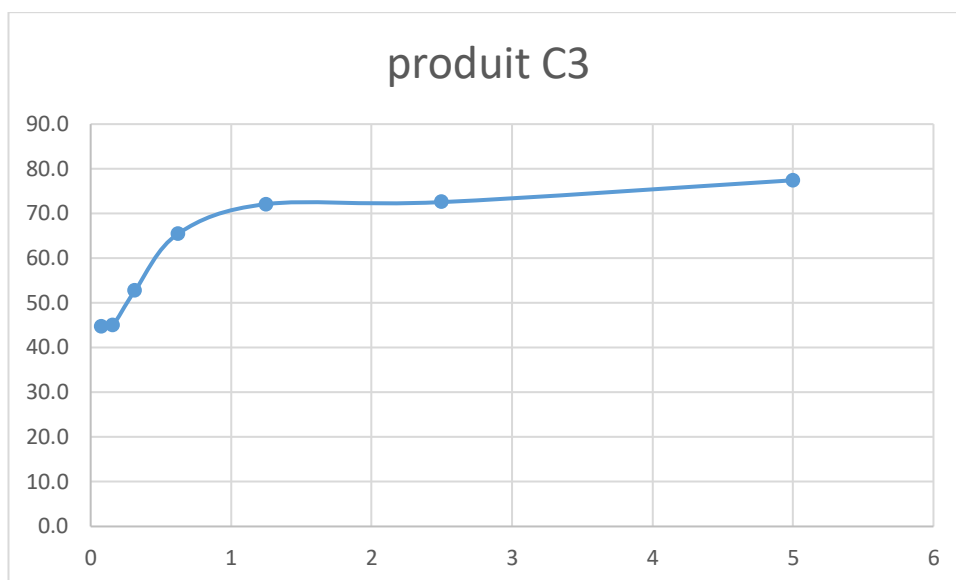


Figure IV.19 Pourcentage d'inhibition de DPPH en fonction de différentes concentrations de (C3)

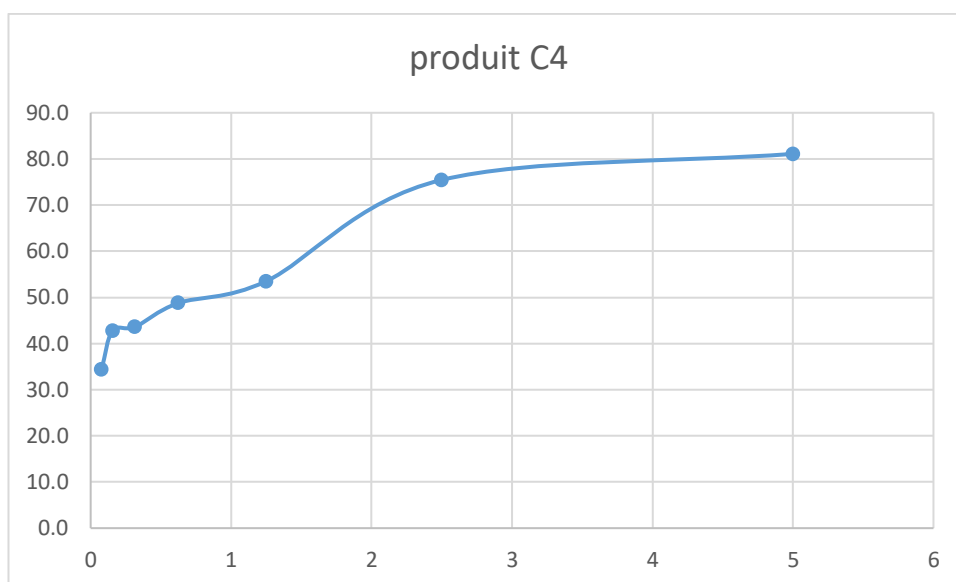


Figure IV.20 Pourcentage d'inhibition de DPPH en fonction de différentes concentrations de (C4)



Figure IV.21 Test de piégeage des radicaux libre DPPH.

Voilà une photo représente le changement du couleur au cours du test de piégeage des radicaux libre DPPH et les graphes du Pourcentage d'inhibition de DPPH en fonction de différentes concentrations des produits (C1, C2, C3, C4)

D'après les résultats obtenus, on remarque que :

- Les composés qui possèdent une activité antioxydant plus élevé est : C1 (0,549mg / ml) et montré des valeurs des IC50 qui étaient beaucoup mieux que le référence BHT (IC50 = 3.204 $\mu\text{g/ml}$)
- Le composés C2 est montré une activité plus élevée que celle des autres composés, ceci est probablement causée par la présence de deux (02) groupement hydroxyle et méthoxy qui jouent un rôle stabilisant des radicaux d'ions phénoxyde.
- D'autre part, les composé C1, C3 et C4 possèdent une d'activité faible par rapport, qui sont probablement due aux présences des substituants hydroxyles qui exerce un effet mésomère activant mais faible.

CONCLUSION

CONCLUSION

Ce travail a visé l'élaboration d'une série de 1,3,4-oxadiazoles différemment fonctionnalisés. La mise au point de ces systèmes hétérocycliques a été précédée par celle 4-hydroxybenzohydrazides et des aldéhydes appropriés. En effet, la stratégie de synthèse adoptée au cours de ce travail consiste à macérer les produits de départ par voie verte, nous avons synthétisé une série de dérivés de 1,3,4-oxadiazoles, dans le but d'obtenir de meilleurs agents antibactériens et antioxydants. Les structures des composés synthétisés ont été confirmées au moyen de la spectroscopie IR et UV-visible.

En effet, différentes souches pathogènes à Gram (+) et à Gram (-) ont été utilisées lors des tests biologiques en utilisant la méthode d'antibiogramme. Toutes les bactéries qui sont montrés résistantes au nos produits synthétisés

L'ensemble des résultats obtenus aussi sur le plan organique que celui de l'activité biologique confirment l'intérêt de nos noyaux oxadiazoliques ce qui fait l'originalité de notre travail.

Les résultats des tests biologiques rendent de nouveaux oxadiazoles intéressants comme molécules de tête pour une évaluation synthétique et biologique plus poussée. On peut en conclure que cette classe de composés est très prometteuse pour la découverte des nouveaux substrats organiques à noyaux hétérocycliques divers conduit à des molécules médicamenteuses

REFERENCE

REFERENCE

- [1] Shukla, C., & Srivastava, S. (2015). Biologically active oxadiazole. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 5(6), 8-13.
- [2] Ainsworth, C., & Hackler, R. E. (1966). Alkyl-1, 3, 4-oxadiazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 31(10), 3442-3444.
- [3] Ismailova, D., Ziyayev, A., Elmuradov, B., Toshmurodov, T., Bobakulov, K., & Zakirova, R. (2016). Targeted synthesis and in vitro bactericidal and fungicidal activities of 2-alkylthio-5-(p-aminophenyl) -1,3,4-oxadiazoles. *Journal of Basic and Applied Research in Biomedicine*, 2(4), 476-479.
- [4] Amir, M., & Shahani, S. (1998). Synthesis and antiinflammatory activity of naphthylmethyl oxadiazoles, thiadiazoles and triazoles. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 8(2), 107-110.
- [5] Varma, R. S., Bajpai, V., & Kapil, A. (1999). 4-heterocyclic aminomethyl-2-(3'-nitro-4'-benzyloxy phenyl)-1, 3, 4-oxadiazoline-5-thiones and their antileishmanial activity. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 8(4), 281-284.
- [6] Hazarika, J., & Katakya, J. C. (1998). Synthesis and biological screening of some 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 8, 83-84.
- [7] Somani, R. R., & Shirodkar, P. Y. (2011). Oxadiazole: A biologically important heterocycle. *ChemInform*, 42(10), no.
- [8] Jafari, E., Mohammadi, T., Jahanian-Najafabadi, A., & Hassanzadeh, F. (2017). Synthesis and antimicrobial evaluation of some 2, 5 disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives. *Research in pharmaceutical sciences*, 12(4), 330.
- [9] ABBAS, M. T. H. E. (2019). Synthèse de nouveaux dérivés 1, 3, 4-Oxadiazole à partir de 4-hydroxybenzoïque et l'évaluation de l'activité biologique (Doctoral dissertation, Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila).
- [10] Orío, M. (2007). Etude par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité des propriétés électroniques et magnétiques de complexes de fer. Application aux systèmes de types Catalase et Fer-Soufre (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- [11] Müller, E., & Ludsteck, D. (1955). Untersuchungen an Diazomethanen, V. Mitteil. 1): Reaktives Verhalten von Diazomethylithium. *Chemische Berichte*, 88(7), 921-933.
- [12] Mashraqui, S. H., Ghadigaonkar, S. G., & Kenny, R. S. (2003). An expeditious and convenient one pot synthesis of 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles. *Synthetic communications*, 33(14), 2541-2545.

- [13] Ainsworth, C., & Hackler, R. E. (1966). Alkyl-1, 3, 4-oxadiazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 31(10), 3442-3444.
- [14] Khalilullah, H., J Ahsan, M., Hedaitullah, M., Khan, S., & Ahmed, B. (2012). 1, 3, 4-oxadiazole: a biologically active scaffold. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 12(8), 789-801.
- [15] Runti, C., Sindellari, L., & Nisi, C. (1959). Reactions between organic nitrogen compounds and ethyl orthoformates. I. Hydrazides and derivatives. *Ann. Chim.(Rome)*, 49, 1649-1667.
- [16] Brain, C. T., Paul, J. M., Loong, Y., & Oakley, P. J. (1999). Novel procedure for the synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles from 1, 2-diacylhydrazines using polymer-supported Burgess reagent under microwave conditions. *Tetrahedron Letters*, 40(16), 3275-3278.
- [17] Lutun, S., Hasiak, B., & Couturier, D. (1999). A New Synthesis Of 1, 3, 4-Oxadiazoles. Cyclization Of NN'-Diacylhydrazes Catalyzed By Palladium (0). *Synthetic communications*, 29 (1), 111-116.
- [18] El Kaim, L., Le Menestrel, I., & Morgentin, R. (1998). Trichloroacétique acid hydrazones I: New formation of 1, 3, 4-oxadiazoles from aldehydes. *Tetrahedron letters*, 39(38), 6885-6888.
- [19] Luiksaar, S. I., Belen'kii, L. I., & Krayushkin, M. M. (1998). An efficient synthesis of symmetrical 2, 5-diaryl-1,3, 4-oxadiazoles. *Mendeleev communications*, 8(4), 136-137.
- [20] Mashraqui, S. H., Ghadigaonkar, S. G., & Kenny, R. S. (2003). An expeditious and convenient one pot synthesis of 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles. *Synthetic communications*, 33(14), 2541-2545.
- [21] HAIBAOUI, S., DADDA, N., & RAHMOUNI, M. (2017). Synthèses et caractérisations des hétérocycles 1, 3, 4-oxadiazole et 1, 2, 4-triazole a partir de l'acide cinnamique (Doctoral dissertation, Université Ahmed Draia-ADRAR) .
- [22] SHERMAN, W. R. (1961). 5-Nitro-2-furyl-substituted 1, 3, 4-Oxadiazoles, 1,3, 4-Thiadiazoles, and 1, 3, 5-Triazines¹. *The Journal of Organic Chemistry*, 26(1), 88-95.
- [23] LEE, Chang Hun, JO, Hyeon In, et LEE, Gi Jeong. Synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles having phenol or thiophenol group. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2001, vol. 22, no 10, p. 1153-1155.
- [24] BAKHITE, Etify A., MOHAMED, Omima S., et RADWAN, Shaban M. Synthesis and some reactions of new Thierno [2,3-c] pyridazine derivatives. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2002, vol. 23, no 12, p. 1715-1718.
- [25] Buddh, M. B. (2010). Studies on some compounds of Therapeutic Interest (Doctoral dissertation, Saurashtra University).

- [26] REYES-PARADA, Miguel, FIERRO, A., ITURRIAGA-VASQUEZ, Patricio, et al. Monoamine oxidase inhibition in the light of new structural data. *Current Enzyme Inhibition*, 2005, vol. 1, no 1, p. 85-95.
- [27] Pace, A., & Pierro, P. (2009). The new era of 1,2,4-oxadiazoles. *Organic & biomolecular chemistry*, 7(21), 4337-4348.
- [28] Salu VKR, Singh AK and Yadav D., "Review Article on 1,3,4-oxadiazole derivatives and its pharmacological activities", *Int. J. ChemTech Res.*, 3: 1362-1372, 2011.
- [29] Nagaraj, Chaluvaraju KC, Niranjan MS and Kiran S., "1,3,4 oxadiazole: a potent drug candidate with various pharmacological activities", *Int. J. Pharmacy and Pharm. Sci.*, 3: 9-16, 2011.
- [30] Bhatia S and Gupta M., "1,3,4-Oxadiazole as antimicrobial agents: an overview", *J. Chem. Pharm. Res.*, 3: 137-147, 2011.
- [31] Bala S, Kamboj S and Kumar A., "Heterocyclic 1, 3, 4-oxadiazole compounds with diverse biological activities: A comprehensive review", *J. Pharm. Res.*, 3: 2993-2997, 2010.
- [32] Habibullah K, Ahsan M, Hadaitullah M, Khan S and Ahmed B., "1, 3, 4-Oxadiazole: A Biologically active scaffold", *Mini Rev. Med. Chem.*, 12: 789-801, 2012.
- [33] Gudipati R, Anreddy RNR and Manda S., "Synthesis, characterization and anticancer activity of certain 3-{4-(5-mercapto-1, 3, 4-oxadiazole-2-yl) phenylimino} indolin-2-one derivatives", *Saudi Pharm. J.*, 19: 153-158, 2011.
- [34] Dewangan D, Pandey A, Sivakumar T, Rajavel R and Dubey RD, "Synthesis of some novel 2,5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole and its analgesic, anti-inflammatory, anti- bacterial and anti-tubercular activity", *Int. J. Chemtech Res.*, 3: 1397-1412, 2010.
- [35] Gilani SJ, Khan SA and Siddiqui N., "Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1, 2, 4- triazolo-[3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazole and 1, 3, 4- oxadiazole derivatives of isoniazid", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 4762-4765, 2010.
- [36] Yale, H. L., & Losee, K. (1966). 2-Amino-5-substituted 1, 3, 4-oxadiazoles and 5-imino-2-substituted Δ^2 -1, 3, 4-oxadiazolines. A group of novel muscle relaxants. *Journal of medicinal chemistry*, 9(4), 478-483.
- [37] Hokfelt, B., & Jonsson, A. (1962). Hypoglycemic Activity in Relation to Chemical Structure of Potential Oral Antidiabetic Substances. III. 2-Benzenesulfonamido-5-alkyl-1, 3, 4-thiadiazoles and-oxadiazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 5(2), 247-257.
- [38] O'Neal, J. B., Rosen, H., Russell, P. B., Adams, A. C., & Blumenthal, A. (1962). Potential hypoglycemic agents: 1, 3, 4-oxadiazoles and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 5(3), 617-626.

- [39] Musser, J. H., Brown, R. E., Loev, B., Bailey, K., Jones, H., Kahen, R., ... & Leibowitz, M. (1984). Synthesis of 2-(2, 3-dihydro-2-oxo-1, 3, 4-oxadiazol-5-yl) benzo heterocycles. A novel series of orally active antiallergic agents. *Journal of medicinal chemistry*, 27(2), 121-125.
- [40] Khan, M. T. H., Choudhary, M. I., Khan, K. M., & Rani, M. (2005). Structure–activity relationships of tyrosinase inhibitory combinatorial library of 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazole analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(10), 3385-3395.
- [41] Aboraia, A. S., Abdel-Rahman, H. M., Mahfouz, N. M., & El-Gendy, M. A. (2006). Novel 5-(2-hydroxyphenyl)-3-substituted-2, 3-dihydro-1, 3, 4-oxadiazole-2-thione derivatives: Promising anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(4), 1236-1246.
- [42] Al-Soud, Y. A., Al-Dweri, M. N., & Al-Masoudi, N. A. (2004). Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1, 2, 4-triazole derivatives. *Il Farmaco*, 59(10), 775-783.
- [43] Sawhney, S. N., & Sharma, P. K. (1993). Synthesis and anti-inflammatory activity of some 3-heterocycle-1, 2-benzisothiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 3(8), 1551-1554.
- [44] Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T., & Altinok, G. (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1, 3, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 2, 4-triazole-3-thiones. *Il Farmaco*, 57(2), 101-107.
- [45] Zarghi, A., Tabatabai, S. A., Faizi, M., Ahadian, A., Navabi, P., Zanganeh, V., & Shafiee, A. (2005). Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzyloxyphenyl)-1, 3, 4-oxadiazoles. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(7), 1863-1865.
- [46] Almasirad, A., Tabatabai, S. A., Faizi, M., Kebriaeezadeh, A., Mehrabi, N., Dalvandi, A., & Shafiee, A. (2004). Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy) phenyl]-1, 3, 4-oxadiazoles and 1, 2, 4-triazoles. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(24), 6057-6059.