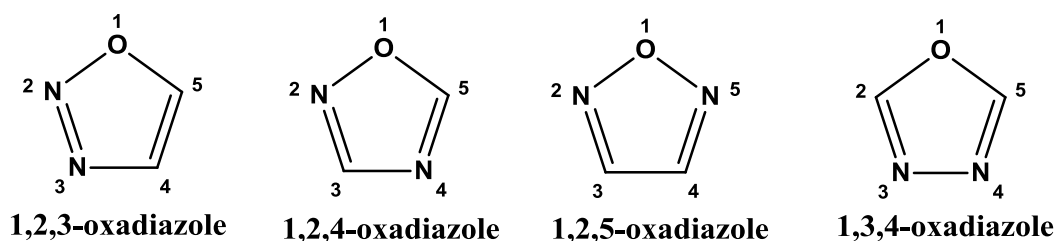


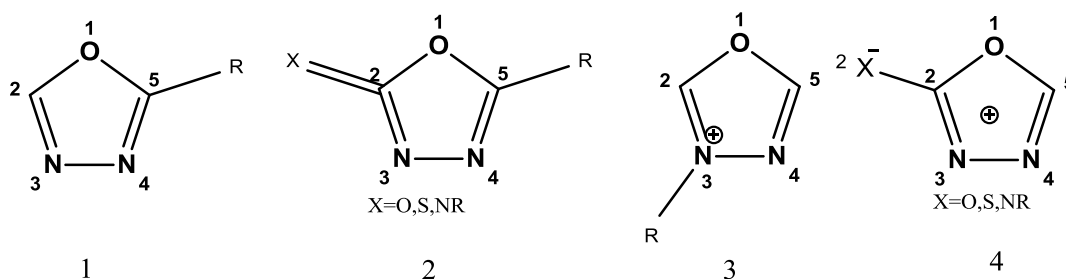
## I.1 Introduction :

L'oxadiazole est un hétérocycle à cinq chaînons ayant deux atomes de carbone, deux atomes d'azote, un oxygène et deux doubles liaisons ayant la formule générale  $C_2H_2ON_2$ . On considère que l'oxadiazole est dérivé du furane en remplaçant le groupe du méthane ( $-CH=$ ) par deux atomes d'azote de type pyridine ( $-N=$ ). Il existe quatre isomères possibles d'oxadiazole (1, 2, 3, 4) en fonction de la position de l'atome d'azote dans le cycle et sont numérotés comme indiqué sur la (Figure. I. 1). [1].



**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 [2]. 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 mésoionique conjugué exocyclique (4). (Figure. I. 2). [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. 1,3,4-oxadiazoles sont à l'honneur depuis 1965 lorsque le noyau 1,3,4-oxadiazole a bien été préparé par Ainsworth en employant thermolyse à formiate d'éthyle [3].

Pour la préparation de lots cadre 1,3,4-oxadiazole de méthodes ont été développées [4-7]. Deux méthodes importantes utilisées pour la synthèse du noyau 1,3,4-oxadiazole sont des diacylhydrazines déshydratant cyclisation et cyclisation oxydative du acylhydrazones (Figure.I.3).

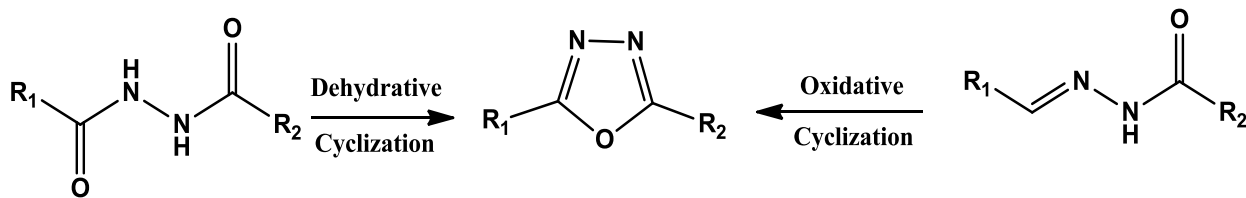


Figure. I. 3.Principaux Méthodes de la préparation de 1,3,4-oxadiazole.

### I.2. Chimie de 1,3,4-oxadiazole :

Le 1,3,4-oxadiazole est un très bon bio-isostère des groupes fonctionnels amide et ester et contribuerait de manière substantielle à l'activité pharmacologique en participant à des interactions de liaisons hydrogène avec divers récepteurs [8]. L'oxadiazole est une base très faible en raison de l'effet inductif de l'hétéroatome supplémentaire. Le remplacement de deux groupes -CH = dans le furanne par deux atomes d'azote de type pyridine (-N =) réduit l'aromaticité du noyau oxadiazole résultant de telle sorte que le noyau oxadiazole présente le caractère de diène conjugué. Une étude de la littérature révèle que les oxadiazoles subissent de nombreuses réactions telles que la substitution électrophile, la substitution nucléophile, thermique et photochimique [9].

### I.3. Propriétés physiques de L'oxadiazole :

En 1955, les premiers 1,3,4-oxadiazoles monosubstitués ont été signalés par deux laboratoires indépendants [10-11]. La nature des 1,3,4-oxadiazoles est liquide. Ils ont un point d'ébullition de 150° C [12-14]. 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 1640-1650 cm (C = N) et à 1020 cm (C = O) [15]. 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. Réactions de l'oxadiazole :

L'oxadiazole présente un effet inductif en raison de la présence d'hétéroatome dans le noyau ; il est donc considéré comme une base faible. Il est constitué de 2 azotes analogues à la pyridine, grâce à quoi il présente un caractère de type diène conjugué. La substitution électrophile sur le carbone est très difficile dans ce cas en raison de la densité électronique inférieure qui est principalement due à la présence d'azote de type pyridine dans le cycle qui présente un effet de retrait des électrons.

En raison de la présence de deux atomes d'azote de type pyridine, l'aromaticité sera supprimée. De nombreuses études sur la comparaison des paires 1,2,4- et 1,3,4-oxadiazole montrent que, dans tous les cas, l'isomère 1,3,4-oxadiazole présente une lipophilie de magnitude inférieure à celle de son partenaire isomère. D'autres différences impliquent la stabilité métabolique, l'inhibition des hERG et la solubilité dans l'eau. Toutes ces études ont privilégié les isomères 1, 3, 4-oxadiazole. La différence de profil entre les régi isomères 1, 2, 4 et 1, 3, 4 peut être rationalisée par leurs distributions de charge intrinsèquement différentes. Le 1, 3, 4-oxadiazole subit un certain nombre de réactions comprenant une substitution électrophile, une substitution nucléophile, thermique et photochimique.

#### I.4.1. Réaction électrophile

Faible densité électronique de l'atome de carbone dans le 1,3,4-oxadiazole, du fait de l'attraction d'électrons par un atome d'azote de type pyridine et également du fait que le protonage est possible sur un atome d'azote, les réactions de substitution électrophile sont très difficiles dans les oxadiazoles. L'association avec des groupes libérant des électrons dans l'anneau peut conduire à une attaque électrophile au niveau de l'azote. Aucun exemple de nitration et de sulfonation n'a encore été trouvé malgré les recherches en cours.

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

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

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

### I.5.1. Synthèse de 2,5-disubstitué-1,3,4-oxadiazoles :

Différentes méthodes ont été rapportées dans la littérature pour la synthèse du 1,3,4-oxadiazole et de ses dérivés [16]. La voie la plus largement applicable pour la synthèse du 1,3,4-oxadiazole et de ses dérivés disubstitués en 2,5 est la cyclisation thermique de leurs carbonylhydrazides correspondants, catalysée par un acide ou une base, [18]. L'hydrazide est préparée à partir d'acide carboxylique via un ester peut être considéré comme le véritable produit de départ pour la synthèse du 1,3,4-oxadiazole par traitement de ce dernier avec des dichlorures d'isocyanure [19] (schéma 1).

### I.5.2. Cyclodehydration de 1,2-diacylhydrazines

Les approches synthétiques des 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués (**schéma I.1**) peuvent impliquer :

- La fermeture de cycle dans des conditions déshydratantes ou oxydantes de précurseurs acycliques contenant les atomes requis positions appropriées (N, N'-diacylhydrazines et N-acylhydrazones), conduisant à un oxadiazole portant une large variété de substituants 2 et / ou 5.
- Réactions de Huisgen de tétrazoles et de chlorures d'acide ;
- Réactions de oxadiazoles substitués, habituellement sous catalyse par un métal de transition ;
- Procédures one-pot impliquant composés portant des atomes d'azote (hydrazides) et un autre réactif constituant le substituant 5 source (à savoir, acide carboxylique, CS<sub>2</sub> en tant que source de soufre pour la synthèse de 1,3,4-oxadiazole-2-thiones, isothiocyanates pour la synthèse de dérivés aminés, etc.).

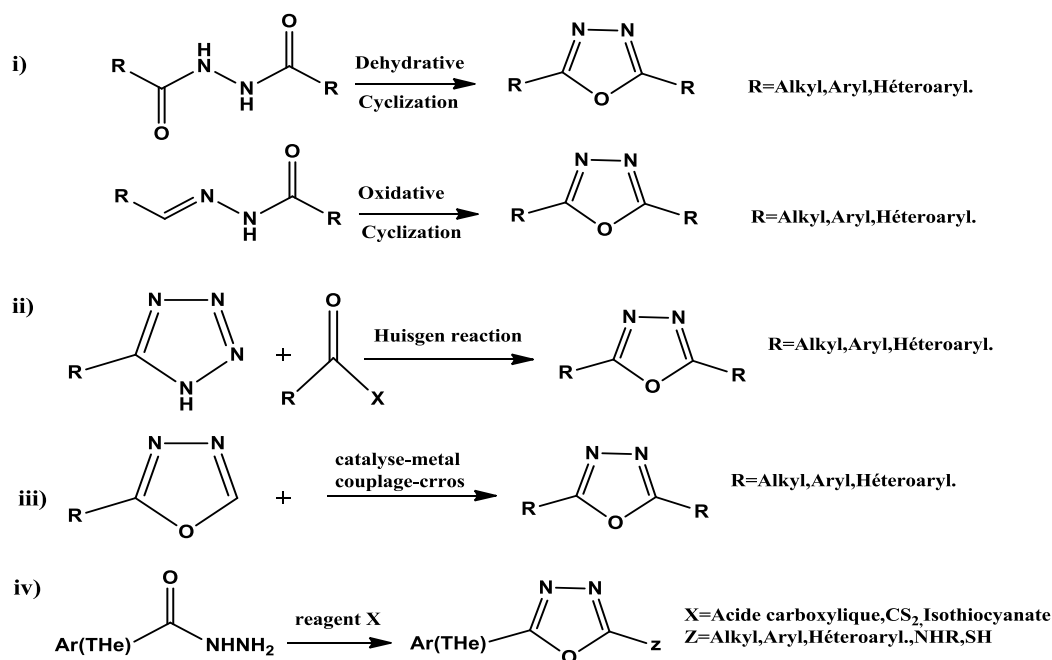


Schéma I. 1. Autres méthode de synthèse des dérivés 1,3,4-oxadiazoles.

### I.5.3. Synthèse de l'oxadiazole à partir des composés N, N'-diacylhydrazides:

La méthode ci-dessous est basée sur la cyclisation intramoléculaire déshydratante d'un dérivé N, N'-diacylhydrazide en présence de l'oxychlorure de phosphore avec une base, généralement la pyridine [20]. (Schéma I.2)

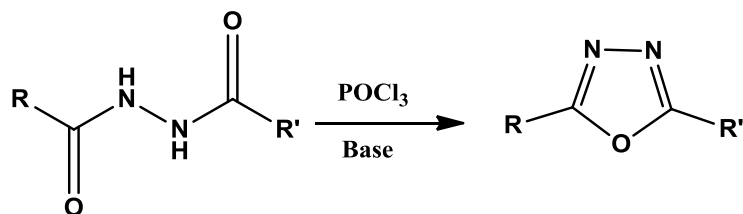


Schéma I. 2.Synthèse de l'oxadiazole par cyclisation d'un N,N'-diacylhydrazines.

### I.5.4. Synthèse de l'oxadiazole à partir d'un aldéhyde

Les aldéhydes substitués ont été condensés avec les hydrazones d'acide trichloracétique en présence d'une base pour former les 1,3,4-oxadiazoles [21]. (Schéma I.3)

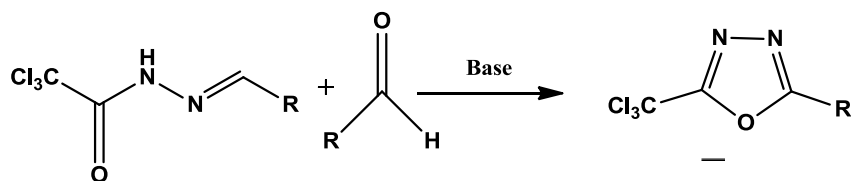


Schéma I. 3.Synthèse de l'oxadiazole a partir d'un aldéhyde et hydrazone.

### I.5.5. Synthèse de l'oxadiazole à partir de trichlorophénylméthane:

Les 2,5-diaryl 1,3,4-oxadiazole symétriques ont été préparés en faisant réagir le trichlorophénylméthane avec l' d'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol comme solvant [22].

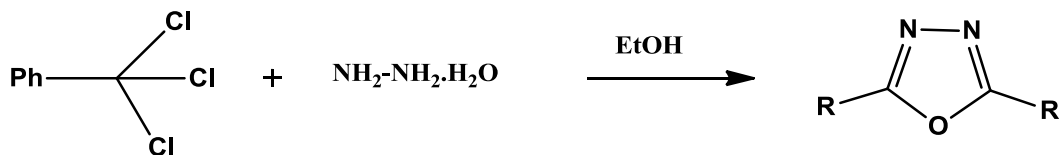
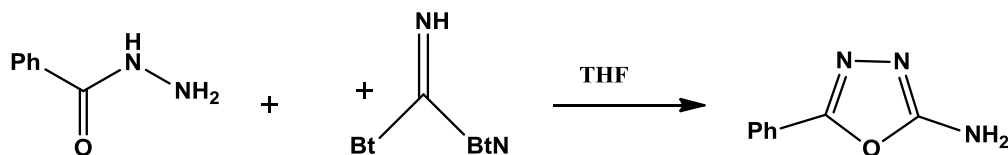


Schéma I. 4.Synthèse de l'oxadiazole à partir de trichlorophénylméthane.

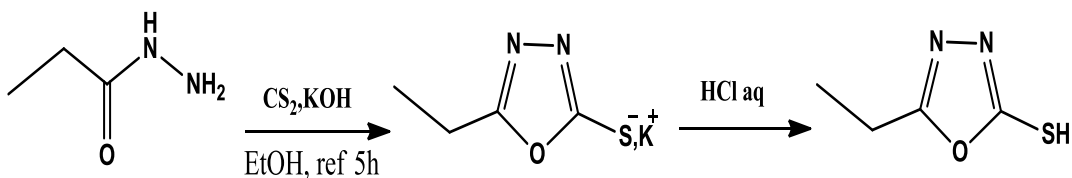
### I.5.6. Synthèse de l'oxadiazole à de di-(benzotriazole-1-yl) methanimine :

L'hétérocycle 2-amino 5-phenyl 1,3,4-oxadiazole a été obtenu par la réaction du benzohydrazide avec le di-(benzotriazol-1-yl) méthanimine dans le THF [23].



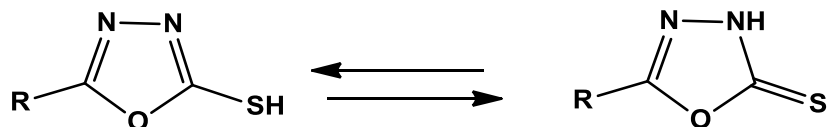
**Schéma I. 5.** Synthèse de l'oxadiazole à partir d'un dérivé hydrazide et du disulfure de carbone.

Les hétérocycles 1,3,4-oxadiazole 2-thiols (2-mercapto 1,3,4-oxadiazole) sont des composés potentiellement actifs, notamment comme inhibiteurs de corrosion de l'acier dans les solutions acides. A ce fait plusieurs protocoles expérimentaux ont été proposés pour l'obtention des dérivés 1,3,4-oxadiazole 2-thiols. Le plus couramment utilisé est celui qui consiste à faire réagir un dérivé hydrazide avec le disulfure de carbone en présence d'une base tel que (KOH, NaOH ou la pyridine) [24, 25]. Cette méthode permettant l'obtention d'un sel intermédiaire qui est neutralisé par le HCl pour donner un oxadiazole substitué par un groupement thiol en position 2.



**Schéma I. 6.** Synthèse de l'oxadiazole à partir du benzohydrazide et du CS<sub>2</sub>.

Il est intéressant de signaler que les composés 1,3,4-oxadiazole 3-thiol existent sous la forme d'un équilibre tautomérique comme indiqué la figure suivante : [26-27]

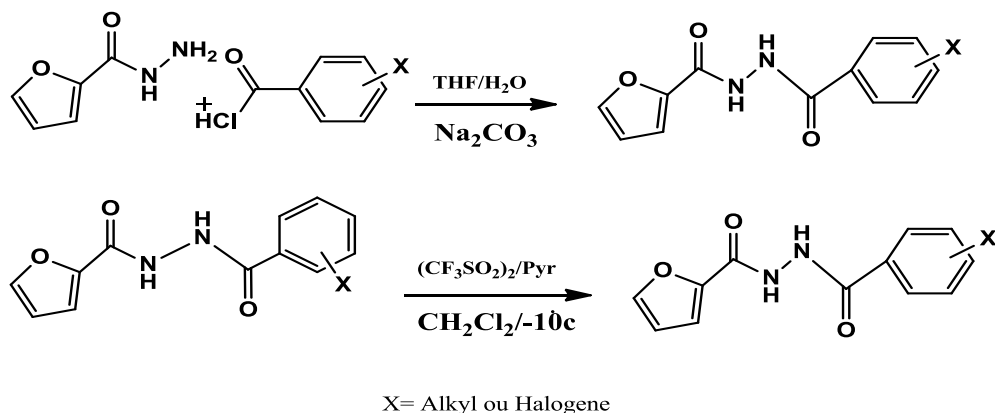


**Figure I. 4.** Équilibre tautomérique thiol-thione.

Les méthodologies de synthèse pour la préparation de 1,3,4-oxadiazoles continuent d'évoluer et tentatives de modification des conditions de réaction, c'est-à-dire trouver de meilleures conditions de réaction et en utilisant des réactifs doux ne produisant pas de produits secondaires indésirables.

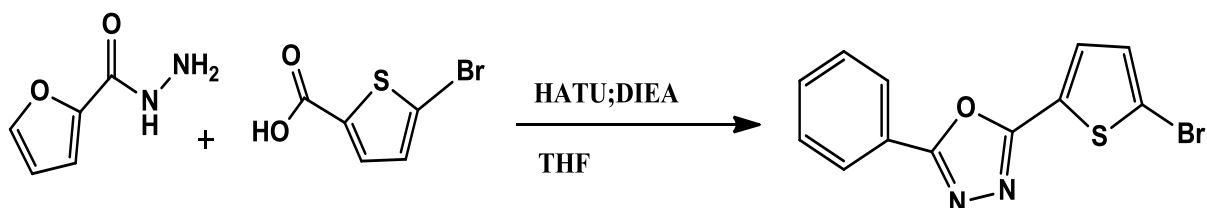
Spiros Liras et al ont rapporté [27] une méthode douce pour la préparation de 1,3,4-oxadiazoles via cyclisation de la diacylhydrazine 11 correspondante sous l'influence de triflic anhydride tamponné avec de la pyridine dans du dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en tant que solvant à les températures. Ils utilisaient l'hydrazide d'acide furique 9 et différents chlorures d'acide substitués 10.

Pour préparer différentes diacylhydrazines [11]. Les 1,3,4-oxadiazoles 12 souhaités sont obtenus dans les hauts rendements allaient de 70 à 95%. Schéma 1.7 [29].



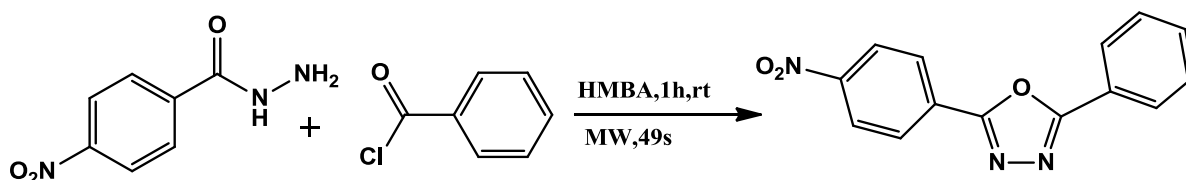
**Schéma I. 7.** 1,3,4-oxadiazoles via cyclisation de la diacylhydrazine sous l'influence de triflic.

Li et Dickson [28] ont mis au point un protocole pratique dans un seul récipient pour la synthèse de 1,3,4-oxadiazoles 15 à partir d'hydrazide 13 et de dérivés d'acide thiophène-2-carboxylique 14 à l'aide de 1. [Bis (diméthylamino) méthyl-1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] pyridinium-3-oxydant hexafluorophosphate (HATU) comme agent de couplage avec la N, N-diisopropylthylamine DIEA en tant que base et N- (triéthylammoniumsulfonyl) carbamate de méthyle (réactif de Burgess) en tant qu'agent déshydratant. Exemple sélectionné de leur travail est montré dans le schéma 1.8



**Schéma I. 8.** Synthèse de L'oxadiazole par HAUT et THF.

Kenny et al. [29] ont rapporté une procédure pratique en une étape pour la synthèse d'une variété de 1,3-oxadiazole-2,5-disubstitué 18 par condensation du monoarylhydrazide 16 avec du benzoyle chlorure 17 dans un solvant d'hexaméthylphosphoramide (HMPA) sous chauffage par micro-ondes. Un exemple sélectionné de leur travail est montré dans Schéma 1.9.



**Schéma I. 9.** Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par micro-onde.