



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة عبد الحميد ابن باديس - مستغانم
Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem
كلية العلوم والتكنولوجيا
Faculté des Sciences et de la Technologie



N° D'ORDRE :D .../2023

Thèse

Présentée pour obtenir le diplôme
DE DOCTORAT EN SCIENCES

En
Génie des procédés
Spécialité : Génie des procédés

Par

ABED Fethi

***Synthèse, Caractérisation des Nouveaux Composés
et leurs Application dans le Traitement des Eaux***

Soutenue le 16 Mars 2023 devant le jury composé de :

Président :	Pr. BESTANI Benouda	Université de Mostaganem
Examineurs :	Pr. BOUAMRANE Rachid	Université USTO (MB)
	Pr. MOUFFOK Benali	Université de Sidi Bel Abbès
Directeur de thèse :	Pr. GHEZZAR Mouffok Rédouane	Université de Mostaganem

*A ma famille, Malika, Ma fille Maram et mes deux fils Anes et Khalil,
A mes parents, mes frères et mes sœurs,
A la mémoire de mon frère Belhadj TRARI,
qui nous manque beaucoup.*

Remerciements

Remerciements

Je remercie ALLAH Le Tout Puissant de m'avoir donné courage et patience pour accomplir ce travail.

En premier lieu, je tiens à exprimer ma profonde gratitude et ma reconnaissance au Professeur GHEZZAR Mouffok Redouane, mon directeur de thèse, pour la confiance qu'il m'a accordée depuis ma première année de thèse. Je le remercie pour l'autonomie qu'il m'a accordée, tout en restant disponible, et pour ses qualités humaines et scientifiques qui m'ont permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions.

Je remercie aussi Monsieur GUENOUNE Abdelkader, Directeur de l'Institut Algérien du Pétrole, de m'avoir autorisé à préparer cette thèse.

Que Monsieur BESTANI Benouda, Professeur à l'Université de Mostaganem, qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de Jury, trouve ici l'expression de mes remerciements distingués.

Mes sincères gratitude vont au Professeur BOUAMRANE Rachid pour avoir accepté d'examiner mon travail.

Je remercie sincèrement Professeur MOUFFOK Benali de l'Université de Sidi Bel Abbès d'avoir accepté d'évaluer ce travail en tant qu'examineur.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements au Professeur Adil A. OTHMAN, le Directeur du laboratoire de Synthèse Organique Bioactive « LSPBE » Université USTO(MB), pour m'avoir permis de réaliser mes travaux de synthèses dans les meilleures conditions possibles.

Je suis particulièrement reconnaissant au Professeur HARRATS Charef pour sa compétence scientifique, son aide continue, ses précieux conseils et sa gentillesse ainsi que pour le soutien constant qu'il m'a apporté au cours de la rédaction de cette thèse. Je tiens à lui exprimer mon respect et mes vifs remerciements.

Je remercie très chaleureusement Professeur ABED Bouabdellah pour tout le temps qu'il a passé à faire la partie simulation sur mes nombreux résultats de thèse. Merci pour toute ton aide précieuse, pour tout le temps que tu m'as accordé.

Que mon ami et confrère RAYAH Houari trouve l'expression de ma sincère gratitude pour m'avoir soutenu et encouragé surtout lors du marathon final.

Bien entendu, je n'oublierai pas ma sœur Hadjira SMAIN, Chef de Département à l'IAP, et Monsieur GAFFOUR Sid Ahmed, Directeur de l'IAP Ecole - d'Arzew que je remercie de m'avoir soutenu et encouragé tout au long du développement de cette thèse.

Les mots ne suffiraient pas pour exprimer toute ma reconnaissance envers ma très sœur ABED Karima, ingénieur de laboratoire « LSPBE », Université USTO(MB) pour sa compétence

scientifique, son aide continue, ses précieux conseils et sa gentillesse. Je tiens à lui exprimer mon respect et mes vifs remerciements.

Mes vifs remerciements s'adressent aussi à Mr. Ali BENOUAR, Maitres de Conférences, à ESGEE, Oran, pour son aide précieux dans la partie simulation.

Que ma chère amie et consœur Dr. Lemia AMAROUCHE trouve l'expression de ma sincère gratitude pour sa participation à mes travaux surtout pour son soutien moral et ses nombreux conseils tout au long de ma thèse.

Je souhaite remercier spécialement Dr. Sid Ahmed DAOUD pour son soutien et sa patience tout au long de la thèse.

C'est avec beaucoup de reconnaissance que je remercie Melle Houaria, ingénieur de laboratoire LPCEM, pour toutes les analyses spectrométriques qu'elle m'a fait et pour le temps qu'elle m'a consacré.

Je souhaite remercier tous les chercheurs du laboratoire « LSPBE » Université USTO(MB), en particulier Mr Hansi, Melle Fadela Benali, Mme Fátima Benmiloud, Mme Fawzia TAIEB BRAHIMI, pour leur soutien tout au long de la thèse. Cependant, ma reconnaissance va tout particulièrement à Dr. Fatima BELKHADEM pour sa grande disponibilité et sa collaboration.

Enfin, ma dernière pensée est destinée à ma famille père, mère, frères et sœurs d'avoir cru en moi.

Des dédicaces particulières vont à mon épouse, et mes enfants Maram, Anes et Khalil pour leur contribution sociale positive tout au long de la préparation de cette thèse.

Table de matières

Table de matières

Liste des tableaux	
Liste des figures	
Nomenclature.....	
Résumé.....	
Introduction.....	
PARTIE A : Théorique	
Chapitre A.I : Généralités sur les oxadiazoles.....	30
A.I.1 Dérivés d'oxadiazoles	31
A.I.2 Propriétés physiques de l'oxadiazole	32
A.I.3 Propriétés chimiques de l'oxadiazole	33
A.I.4 Intérêt des 1,3,4-oxadiazoles et leurs dérivés	34
A.I.5 Synthèse de 1,3,4-oxadiazole et ses dérivés	37
A.I.5.1 Déshydratation intramoléculaire des diacylhydrazines	37
A.I.5.1 Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles à partir de dérivés silylés.....	38
PARTIE B : Résultats Et Discussions	
Chapitre B.I : Synthèse	41
B.I.1. Introduction	42
B.I.2 Caractéristiques du produit de départ Acide 2,2'-thiodiacétique	44
B.I.3 Synthèse chimique et caractérisation	45
B.I.3.1 Préparation de diester de l'acide 2,2'-thiodiacétique (2.a-2.b)	46
B.I.3.1.a Synthèse de diméthyle 2,2'-thio-diacétate (2.a)	47
B.I.3.1.b Synthèse de diéthyle 2,2'-thio-diacétate (2.b)	48
B.I.3.2 Synthèse de 2,2'-thiodiacétohydrazide (3).....	48
B.I.3.3 Procédure générale pour la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles (4 a-d)	49
B.I.4 Données spectrales des composés synthétisés 4. (a-d)	49
B.I.4.1 Bis((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl) sulfane (4.a)	50
B.I.4.2 Bis((5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl) sulfane (4.b)	50
B.I.4.3 4,4'-(5,5'-(thiobis(methylene)) bis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)) dianiline (4.c)	51
B.I.4.4 Bis((5-(4-chlorophenyl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl) sulfane (4.d).....	51
Chapitre B.II Etude conductimétrique des produits synthétisés	51
B.II.1. Introduction	52
B.II.2 Étude de la conductivité	52
B-I-2.1 Conductance équivalente molaire	53
B.II.2.2 Conductance équivalente limite	57
B-II.2.3 Constante d'association	58

B.II.3 Etude thermodynamique	59
B.II.3.1 Energie d'activation	63
B.II.3.2 Variation de l'énergie libre	63
B.II.3.3 Variation de l'enthalpie.....	63
B.II.3.4 Variation de l'entropie	64
Chapitre B.III : Activité biologique	65
Chapitre B.III.1 : Evaluation antimicrobienne	66
B.III.1.1 Introduction.....	67
B.III.1.2 Evaluation de l'effet antibactérien	68
B.III.1.3 Antibiogrammes des produits synthétisés	69
B.III.1.4 Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI	70
B.III.1.5 Effet biologique des produits testés sur les bactéries.....	71
B.III.1.6 Conclusion	73
Chapitre B.III.2 : Evaluation de l'activité antioxydante	75
B.III.2.1 Tests in vitro de l'activité antioxydante par le DPPH.....	76
B.III.2.2 Evaluation du potentiel antioxydant	78
B.III.2.3 Détermination d'IC50.....	80
B.III.2.4 Conclusion	80
PARTIE C : Expérimentale	
Chapitre C.I : Synthèse et caractérisation des produits.....	82
Généralité	84
Techniques d'analyses et appareillages utilisés	86
Caractéristiques du produit de départ (Acide 2,2'-thiodiacétique (1))	87
C.I.1 Synthèse chimique et caractérisation	88
C.I.1.1 Préparation de diester de l'acide 2,2'-thiodiacétique (2.a-2.b)	88
C.I.1.1.a Synthèse de diméthyle 2,2'thio-diacétate (2.a)	89
C.I.1.1.b Synthèse de diéthyle 2,2'thio-diacétate (2.b)	90
C.I.1.2 Synthèse de 2,2'-thiodiacétohydrazide (3).....	90
C.I.1.3 Procédure générale pour la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles (4 a-d)	91
C.I.1.3.a Bis((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl) sulfane (4.a)	91
C.I.1.3.b Bis((5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl) sulfane (4.b)	91
C.I.1.3.c 4,4'-(5,5'-(thiobis(methylene))bis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)dianiline	92
C.I.1.3.d Bis((5-(4-chlorophenyl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl) sulfane (4.d).....	93
Chapitre C.II : Etude conductimétrique des produits synthétisés	94
C.II.1 Matériels et mesures	95
C.II.1.1 Propriétés physico-chimiques des produits utilisés	96
C.II.1.2 Préparation des solutions	97
C.II.1.3 Mesure de la conductivité électrique	98
C.II.1.4 Conductance équivalente molaire	98
C.II.2 Méthode de calcul	99
C.II.2.1 Calcul par la méthode de Fuoss	99
C.II.2.2 Choix du rayon d'interaction	100

Chapitre C.III : Activité biologique	102
Evaluation de l'activité antioxydante	103
C.III.1 Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante	103
C.III.2 Principe de la méthode : Piégeage du radical libre DPPH	103
C.III.3 Protocole du test au DPPH	104
C.III.4 Détermination du pourcentage d'inhibition	104
C.III.5 Détermination du temps d'équilibre TEC50	105
C.III.6 Pouvoir anti-radicalaire APR	106

Conclusion générale et perspectives

Annexes

Références

Liste des tables

Liste des tableaux

- Tableau B.I.1** : Données physiques des composés synthétisés
- Tableau B.1.2** : Résultats et les caractéristiques physiques des composés synthétisés⁴. (a-d).
- Tableau B.II.1** : Conductance équivalente limite Λ_0
- Tableau B.II.2** : Constante d'association (k_a) des composés synthétisés dans la solution aqueuse, à différentes températures
- Tableau B.II.2** : Paramètres thermodynamiques du composé (1) en solution aqueuse à différentes températures.
- Tableau B.II.3** : Paramètres thermodynamiques du composé (2) en solution aqueuse à différentes températures.
- Tableau B.II.4** : Paramètres thermodynamiques du composé (3) en solution aqueuse à différentes températures.
- Tableau B.II.5** : Paramètres thermodynamiques du composé (4.a) en solution aqueuse à différentes températures.
- Tableau B.II.6** : Paramètres thermodynamiques du composé (4.b) en solution aqueuse à différentes températures.
- Tableau B.II.7** : Paramètres thermodynamiques du composé (4.c) en solution aqueuse à différentes températures.
- Tableau B.II.8** : Paramètres thermodynamiques du composé (4.d) en solution aqueuse à différentes températures.
- Tableau B.III.1** : Résultats des tests in vitro de l'activité antibactérienne des produits testés
- Tableau B.III.2** : Résultats de CMI des produits synthétisés
- Tableau B.III.3** : Activité de piégeage des radicaux libres (%) des composés testés
- Tableau B.III.4** : IC₅₀, ARP des différents produits testés.
- Tableau C.II.1** : Propriétés physico-chimiques des produits utilisés
- Tableau C.II.1** : Conductance équivalente du composé (1) en solution aqueuse à différentes températures

- Tableau C.II.2 :** Conductance équivalente du composé (2) en solution aqueuse à différentes températures
- Tableau C.II.3 :** Conductance équivalente du composé (3) en solution aqueuse à différentes températures
- Tableau C.II.4 :** Conductance équivalente du composé (4.a) en solution aqueuse à différentes températures
- Tableau C.II.5 :** Conductance équivalente du composé (4.b) en solution aqueuse à différentes températures
- Tableau C.II.6 :** Conductance équivalente du composé (4.c) en solution aqueuse à différentes températures
- Tableau C.II.7 :** Conductance équivalente du composé (4.d) en solution aqueuse à différentes températures
- Tableau C.III.2 :** Activité antioxydante des différents composés vis-à-vis du radical DPPH

Liste des figures

Liste des figures

- Figure A.I.1 :** Isomères de l'oxadiazole
- Figure A.I.2 :** Dérivés de l'oxadiazole
- Figure A.I.3 :** Applications des dérivés de 1,3,4-oxadiazole.
- Figure A.I.4 :** Dérivés de 2,5- bis (2-pyridyl) -1, 3, 4-oxadiazole (1)
2,5-bis (2-hydroxyphenyl) -1, 3, 4-oxadiazole (2)
- Figure A.I.5:** Efficacité inhibitrice de quelques composés organiques hétérocycliques
- Figure A.I.6 :** 2- (5-substitués-1,3,4-oxadiazole-2-yl) -1,3-benzothiazole et leur activité antibactérienne
- Figure A.I.7 :** Dérivés de 5-(Benzotriazole-1-yl-méthyle) -2-phényle-1,3,4-oxadiazole.
- Figure A.I.8 :** 1,3,4- oxadiazole-benzotriazole
- Figure A.I.9 :** 1,3,4- oxadiazole-benzotriazole
- Figure A.I.10 :** Efficacité inhibitrice de quelques composé
- Figure A.I.11 :** 5- (2-hydroxyphényl) -1,3,4-oxadiazole-2-thiol
- Figure A.I.12 :** Méthodes de la préparation de 1,3,4-oxadiazole
- Figure A.I.13 :** Synthèse de l'oxadiazole par cyclisation de N,N'-diacylhydrazines
- Figure A.I.14 :** Synthèse de l'oxadiazole à partir de trichlorophénylméthane
- Figure A.II.1 :** Modèle de Debye et Hückel
- Figure A.II.2 :** Modèle de l'atmosphère ionique dans la théorie de Debye et Hückel
- Figure A.II.3 :** Effet de relaxation
- Figure A.II.4 :** Effet d'électrophorèse
- Figure A.II.5 :** Formation de paire d'ions selon Bjerrum

- Figure A.II.6 :** Diverses formes d'association (a) ions libre (b) paires d'ions séparées par des molécules de solvant (c)
- Figure B.I.1 :** Chemin réactionnel des produits synthétisés.
- Figure B.I.2 :** Synthèse de diester de l'acide 2,2'-thiodiacétique
- Figure B.I.3 :** Spectre de masse de diéthyle 2,2'-thiodiacetate (2.b)
- Figure B.I.4 :** Synthèse de 2,2'-thiodi acétohydrazide
- Figure B.I.5 :** Données spectrales de RMN ^1H du composé (3)
- Figure B.I.6 :** Données spectrales de RMN ^{13}C du composé (3)
- Figure B.I.7 :** Spectre de masse du 2,2'-thiodi (acétohydrazide) (3)
- Figure B.I.8 :** Synthèse des dérivés 1,3,4-oxadiazoles
- Figure B.I.9 :** Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des composés 4.(a-d)
- Figure B.I.10 :** Synthèse de Bis((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.a)
- Figure B.I.11 :** Données spectrales de RMN ^1H du composé (4.a)
- Figure B.I.12 :** Données spectrales de RMN ^{13}C du composé (4.a)
- Figure B.I.13:** Spectre de masse du Bis((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.a)
- Figure B.I.14:** Synthèse de Bis((5-(pyridin-3-yl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.b)
- Figure B.I.15** Données spectrales de RMN ^1H du composé (4.b)
- Figure B.I.16** Données spectrales de RMN ^{13}C du composé (4.b)
- Figure B.I.17** Spectre de masse Bis((5-(pyridin-3-yl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.b)
- Figure B.I.18 :** Synthèse de 4,4'-(5,5'-(thiobis(methylene))bis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)) dianiline (4.c)
- Figure B.I.19** Données spectrales de RMN ^1H du composé (4.c)

- Figure B.I.20** Données spectrales de RMN ^{13}C du composé (4.c)
- Figure B.I.21** Spectre de masse 4,4'-(5,5'-(thiobis(méthylène))bis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)) dianiline (4.c)
- Figure B.I.22 :** Synthèse de Bis((5-(4-chlorophenyl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.d)
- Figure B.I.23** Données spectrales de RMN ^1H du composé (4.d)
- Figure B.I.24** Données spectrales de RMN ^{13}C du composé (4.d)
- Figure B.I.25** Spectre de masse Bis((5-(4-chlorophenyl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.d)
- Figure B.II.1 :** Variation de la conductance équivalente molaire du composé (1) dans la solution aqueuse à différentes températures.
- Figure B.II.2 :** Variation de la conductance équivalente molaire du composé (2) dans la solution aqueuse à différentes températures.
- Figure B.II.3 :** Variation de la conductance équivalente molaire du composé (3) dans la solution aqueuse à différentes températures.
- Figure B.II.4 :** Variation de la conductance équivalente molaire du composé (4.a) dans la solution aqueuse à différentes températures.
- Figure B.II.5 :** Variation de la conductance équivalente molaire du composé (4.b) dans la solution aqueuse à différentes températures.
- Figure B.II.6 :** Variation de la conductance équivalente molaire du composé (4.c) dans la solution aqueuse à différentes températures.
- Figure B.II.7 :** Variation de la conductance équivalente molaire du composé (4.d) dans la solution aqueuse à différentes températures.
- Figure B.II.8 :** Variation de la conductance équivalente limite en fonction de $(1/T)$ du composé (1)
- Figure B.II.9 :** Variation de la conductance équivalente limite en fonction de $(1/T)$ du composé (2)
- Figure B.II.10 :** Variation de la conductance équivalente limite en fonction de $(1/T)$ du composé (3)
- Figure B.II.11 :** Variation de la conductance équivalente limite en fonction de $(1/T)$ du composé (4.a)
- Figure B.II.12 :** Variation de la conductance équivalente limite en fonction de $(1/T)$ du composé (4.b)
- Figure B.II.13 :** Variation de la conductance équivalente limite en fonction de $(1/T)$ du composé (4.c)
- Figure B.II.14 :** Variation de la conductance équivalente limite en fonction de $(1/T)$ du composé (4.d)

- Figure B.III.1 :** Composés testés pour évaluation antimicrobienne
- Figure B.III.2 :** Composés testés pour évaluation antioxydante
- Figure B.III.3 :** Pourcentage d'inhibition du radical DPPH des composés synthétisés.
- Figure B.III.4 :** Détermination d'IC50 de l'acide ascorbique (Vit C).
- Figure B.III.5 :** Taux d'inhibition de DPPH en fonction de la concentration à 30 min d'incubation
- Figure C.I.1 :** Chemin réactionnel des produits synthétisés
- Figure C.III.4 :** Structure chimique du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle).
- Figure C.III.5 :** Réduction du radical DPPH

Nomenclature

Nomenclature



Réactifs & Solvants

MH	: Milieu Muller Hinton	H₂SO₄	: Acide sulfurique
CS₂	: Disulfure de carbone	KOH	: Hydroxyde de potassium
AcOH	: Anhydride acétique	Ac₂O	: Acide acétique
NaOH	: Hydroxyde de sodium	GNO	: Gélose nutritive ordinaire
SOCl₂	: Chlorure de thionyle	POCl₃	: Trichlorodéphosphore
THF	: Tétrahydrofurane	CHCl₃	: Chloroforme
MeOH	: Methanol	DMF	: Diméthylformamide
EtOH	: Ethanol	DMSO d₆	: Diméthylsulfoxyde deutéré
DMSO	: Diméthylsulfoxyde	CCl₄	: Tétrachlorure de carbone



Groupements chimiques

Ac	: Acétyle	Ar	: Aryle (aromatique)
Bn	: Benzyle	Bz	: Benzoyle
Et	: Ethyle	Me	: Méthyle
Bu	: Butyle	Ph	: Phényle



Paramètre spectrométrique

R_f	: Rapport frontal	ppm	: Partie par million
Cm⁻¹	: Centimètre moins un	δ	: Déplacement chimique
J	: Constante de couplage	s	: Singulet
MHz	: Mégahertz	d	: Doublet
t	: Triplet	m	: Multiplet
FTIR	: Spectroscopie à transformée de Fourier infrarouge		
CCM	: Chromatographie sur couche mince		
H¹ RMN	: Résonance magnétique nucléaire à proton		
C¹³ RMN	: Résonance magnétique nucléaire à carbone		
MS	: Spectrométrie de masse		



Constantes physiques

°C	: Degré Celsius	g	: Gramme
V	: Volume	h	: Heure
μg	: Micro gramme	ml	: Millilitre
mmol	: milimole	C	: Concentration molaire
Ka	: Constante d'association	λ_{\max}	: Longueur d'onde
ΔG	: Variation de l'énergie libre	ABS	: Heure
ΔS	: Variation de l'entropie libre	R	: Constante des gaz parfaits
Ea	Energie d'activation	Λ	Conductivité molaire
Zi	Charge d'ion individuel	α	Activité
Ci	Concentration d'ion individuel	γ_i	Coefficient d'activité
UV	: Ultraviolet-Visible	μ	: Force ionique
ΔH	: Variation de l'enthalpie libre	T	: Température de la réaction
ABS	: Absorbance du mélange à l'équilibre au λ_{\max}		
Λ₀	: Conductivité équivalente limite		
CMI	: Concentration inhibitrice minimale		
TEC₅₀	: Temps d'équilibre		
APR	: Pouvoir anti-radicalaire		

Résumé

Résumé

Les 1,3,4-oxadiazoles dérivés de l'acide 2,2'-thiodiacétique sont des composés organiques dotés de multiples propriétés fascinantes. L'incorporation de noyaux hétérocycliques et de certaines fonctions, dont les vertus biologiques sont avérées intéressantes, a pour effet d'accentuer la bioactivité de ces composés et de leurs vertus multiples dans de nombreuses applications.

Compte tenu de ce fait, et à la lumière des résultats bibliographiques qui s'y rapportent, nous avons mis au point une stratégie de synthèse multi-étape, permettant d'obtenir une série hétérocyclique possédant des antibactériennes et antioxydantes.

La structure de l'ensemble des substrats hétérocycliques élaborés a été élucidée par différentes techniques d'analyse spectroscopique y compris FTIR, RMN-¹H, RMN-¹³C et la Spectroscopie de masse SM.

L'étude du comportement de ces ligands en solution par le biais de la conductimétrie en milieu aqueux à différentes températures nous a permis grâce au modèle de Fuoss, de déterminer des grandeurs physiques les caractérisant, tels que la constante d'association (Ka), la conductivité molaire (Λ) et la conductivité équivalente limite (Λ_0).

L'énergie d'activation (E_a), l'énergie libre de Gibbs (ΔG), la variation de l'enthalpie (ΔH) et l'entropie (ΔS) ont été déterminées par des méthodes de calcul.

En effet, différentes souches pathogènes à Gram (+) et à Gram (-) ont été utilisées lors des tests biologiques qui a révélé une bonne activité microbienne.

L'étude du pouvoir antioxydant de ces composés synthétisés a été réalisée par la méthode de DPPH. Les résultats obtenus ont montré une bonne activité antioxydante et une capacité de piégeage de radicaux libres intéressante.

Mots-clés : traitement des eaux, oxadiazoles, activité antibactérienne, activité antioxydante, constante d'association, fonctions thermodynamiques de dissociation.

Abstract

The 1,3,4-oxadiazoles derived from 2,2'-thiodiacetic acid represent a class of organic compounds with multiple fascinating properties. The incorporation of heterocyclic nuclei and certain functions, whose biological activity have proven to be of interest, enhances the bioactivity of these compounds in many applications.

Considering these features and based on a literature review on the subject, we have developed a multi-step synthesis strategy to synthesize a heterocyclic series possessing better antibacterial and antioxidant activities.

The structure of all heterocyclic substrates developed has been characterized using various physical analysis methods, such as: FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS.

The study of the behavior of these ligands in solution through conductimetry in aqueous media at different temperatures has enabled us, by using the Fuoss model, to determine a number of physical quantities characterizing them, such as the association constant (K_a) and the limit equivalent conductivity (Λ_0).

The activation energy (E_a), Gibbs free energy (ΔG), enthalpy change (ΔH) and entropy (ΔS) have been determined by calculation methods.

Moreover, different Gram (+) and Gram (-) pathogenic strains were used during biological tests which revealed good microbial activity.

The study of the antioxidant capacity of these synthesized compounds was carried out using the DPPH method. The results obtained showed good antioxidant activity and interesting free radical scavenging capacity.

Keywords: water treatment, oxadiazoles, antibacterial activity, antioxidant activity, association constant, thermodynamic dissociation functions.

ملخص

تمثل 1,3,4 الأوكساديازول (1.3.4 oxadiazoles) المشتقة من حامض (2,2' thiodiacetic acid) من فئة المركبات العضوية ذات الخصائص الرائعة المتعددة. إن دمج النوى الحلقية غير المتجانسة وبعض الوظائف التي ثبت أن نشاطها البيولوجي مفيد يعزز النشاط الحيوي لهذه المركبات في العديد من التطبيقات . بالنظر إلى هذه الميزات واستناداً إلى مراجعة الأدبيات حول هذا الموضوع، قمنا بتطوير استراتيجية تجميع متعددة الخطوات لتجميع سلسلة حلقية غير متجانسة تمتلك أنشطة أفضل مضادة للبكتيريا ومضادات الأكسدة. تم تمييز هيكل جميع الركائز الحلقية غير المتجانسة التي تم تطويرها باستخدام طرق تحليل فيزيائية مختلفة مثل FTIR ، $^1\text{H-NMR}$ ، $^{13}\text{C-NMR}$ ، إلخ. لقد مكنتنا دراسة سلوك هذه الروابط في المحلول من خلال قياس الموصلية في الوسط المائي عند درجات حرارة مختلفة، باستخدام نموذج *Fuoss* ، من تحديد عدد من الكميات الفيزيائية التي تميزها ، مثل ثابت الارتباط (K_a) ومكافئ الحد. الموصلية (Λ_0). بالإضافة إلى ذلك، تم حساب طاقة التنشيط (E_a) ، وطاقة جيبس الحرة (ΔG) وتغير المحتوى الحراري (ΔH) والنتروبيا (ΔS) من أجل تحديد سلوك هذه المركبات بشكل أفضل. علاوة على ذلك، تم استخدام سلالات مختلفة من الغرام (+) وغرام (-) خلال الاختبارات البيولوجية التي كشفت عن نشاط جرثومي جيد. تم إجراء دراسة القوة المضادة للأكسدة لهذه المركبات المركبة باستخدام طريقة DPPH أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها نشاطاً جيداً مضاداً للأكسدة وقدرة مثيرة للاهتمام على إزالة الجذور الحرة.

الكلمات المفتاحية: معالجة المياه، الأوكساديازول، الفاعلية المضادة للبكتيريا، الفاعلية المضادة للأكسدة ، ثابت الارتباط ، وظائف التفكك الحراري الديناميكي.

Introduction Générale

Introduction Générale

Les composés hétérocycliques suscitent ces dernières années un grand intérêt chez les chercheurs chimistes et biologistes, vu leur innombrable propriétés industrielles, pharmaceutiques et thérapeutiques [1]. A titre d'exemple, peuvent être utilisés comme des inhibiteurs de corrosion, des chélateurs, des réducteurs d'oxygènes, des antituberculeux des hypoglycémiques, des herbicides, des antiviraux, des insecticides, des hypnotiques et des sédatifs.

Récemment, de nouveaux composés hétérocycliques à cinq chaînons ayant à la fois des activités industrielles et biologiques ont été mises au point [2-3].

Cet énorme potentiel d'applications a motivé les scientifiques à trouver des méthodes de synthèse efficaces afin de disposer d'une grande gamme de composés hétérocycliques y compris des oxadiazoles.

La stabilité de ces composés en milieu aqueux est l'une des caractéristiques les plus importantes qui justifient l'intérêt pour le développement de molécules bioactives contenant ce motif.

Diverses applications des dérivés d'oxadiazole sont connues dans les domaines de la formation de complexes avec les métaux et les cristaux liquides [4].

Par ailleurs, ces composés jouent un rôle très important dans le contrôle de la corrosion de l'acier en milieu acide [5-6]. L'utilisation principale des inhibiteurs en milieu acide est dans les procédés industriels de nettoyage [7-8].

Franski a préparé des complexes à partir de Cu (I) et Cu (II) et les 2,5 disubstitués 1,3,4-oxadiazoles ; les composés étudiés ont tendance à former des complexes de types (1:1 et 2:1) [9].

Dans cette optique, le travail que nous présentons fait partie d'un ensemble de produits réalisés dans notre laboratoire. Il est axé sur la synthèse, la réactivité et l'étude physico-chimique d'une nouvelle série de hétérocycles azotés dotés de propriétés physiques et biologiques intéressantes. L'incorporation de noyaux hétérocycliques et de certaines fonctions chimiques telle la fonction thiol, dont les vertus biologiques sont avérées, a pour effet d'accentuer la bio activité de ces systèmes organiques.

Les hétérocycles azotés jouent un rôle important dans l'industrie chimique. Ils sont utiles dans de nombreux domaines scientifiques et technologiques très variés tel que le contrôle de la pollution des eaux, les procédés de cristallisation, les effets « salting-in et salting-out » dans l'extraction et la distillation. Dans ces exemples la connaissance de l'activité des électrolytes est à la base d'une bonne compréhension de ces phénomènes. Par la suite, des modèles thermodynamiques précis décrivant ces solutions d'électrolytes sont essentiels pour le design et le contrôle de ces processus.

Compte tenu de ce fait, et à la lumière des résultats bibliographiques qui s'y rapportent, nous avons mis au point une stratégie de synthèse multi-étapes, permettant d'obtenir une série de 1,3,4-oxadiazoles dérivés de l'acide 2,2'-thiodiacétique.

L'ensemble des travaux présentés dans ce manuscrit s'articule autour de trois parties :

La première partie théorique est partagée en deux chapitres :

- Le premier chapitre regroupe les travaux effectués sur la synthèse des 1,3,4-oxadiazole et leurs applications. Les résultats obtenus ont permis de mieux connaître leur réactivité et ont laissé entrevoir quelques applications intéressantes en synthèse.
- Le deuxième chapitre sera consacré d'abord, à une étude bibliographique sur les théories de la conductivité ionique des électrolytes en fonction de la concentration et la température ainsi que les méthodes de calcul pour les différents modèles.

La deuxième partie de notre travail scindée aussi en trois chapitres, regroupent les interprétations et les discussions des résultats concernant : la synthèse des composés cités ultérieurement et leurs intermédiaires (chapitre B.I), l'étude conductimétrique des produits synthétisés (chapitre B.II) et la valorisation des produits synthétisés par l'étude de leur activité antibactérienne sur des souches bactériennes et antioxydantes (chapitre B.III).

La troisième partie expérimentale comporte trois chapitres :

- Le premier chapitre sera consacré à la synthèse de nouvelles molécules partant de l'acide 2,2'-thiodiacétique comme produit de départ. Pour y parvenir, plusieurs produits intermédiaires ont été préparés : (Diméthyle 2,2'thio-diacétate, Diéthyle 2,2'thio-diacétate, Synthèse de 2,2'-thiodiacétohydrazide, Bis((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane, Bis((5-(pyridin-3-yl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane, 4,4'-(5,5'-

Introduction Générale

(thiobis(méthylène)) bis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl) dianiline, Bis((5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane.)

- Le deuxième chapitre sera consacré à l'étude du comportement de ces ligands en solution par le biais de la conductimétrie dans le milieu aqueux à des différentes températures. Ceci nous permettra par l'utilisation des équations de **Fuoss** de déterminer leur constante d'association (Ka), leur conductivité molaire (Λ) et leur conductivité équivalente limite (Λ_0).
- En outre l'énergie d'activation (E_a), les paramètres thermodynamiques, telles que l'énergie libre de Gibbs (ΔG), la variation de l'enthalpie (ΔH) et l'entropie (ΔS) ont aussi été calculées pour mieux décrire le comportement de ces composés.
- Le troisième chapitre concernera le test antibactérien de tous les produits synthétisés contre une série de souches bactériennes à gram positif et négatif et l'activité antioxydante.

La conclusion générale, à la fin du manuscrit, résume l'ensemble des résultats et des perspectives que ce travail aura dégagés.

Partie A : Théorique

- *Introduction*
- *Chapitre A.I : Généralités sur les oxadiazoles*

Chapitre A.I

Généralités sur les oxadiazoles

Chapitre A.I : Généralités sur les oxadiazoles

Introduction

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome tels que l'azote, l'oxygène ou 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 oxadiazoles sont fortement présents dans l'industrie chimique. Ils sont souvent utilisés comme additifs aux polymères [10] et aussi comme inhibiteurs de corrosion [11]. En outre, l'incorporation des groupements amine dans ces hétérocycles permet d'améliorer élargir leurs champs d'applications. (Voir figure A.I.1) :

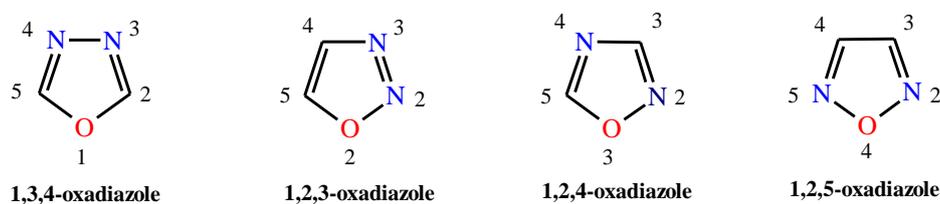


Figure A.I.1 : Isomères de l'oxadiazole

A.I.1 Dérivés de l'oxadiazole

Le 1,3,4-oxadiazole (1) est une molécule aromatique neutre et thermiquement stable. Parmi ses quatre isomères possibles on retrouve le 1,3,4-oxadiazole (1) qui est largement exploité dans 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. A.I. 2). [12]

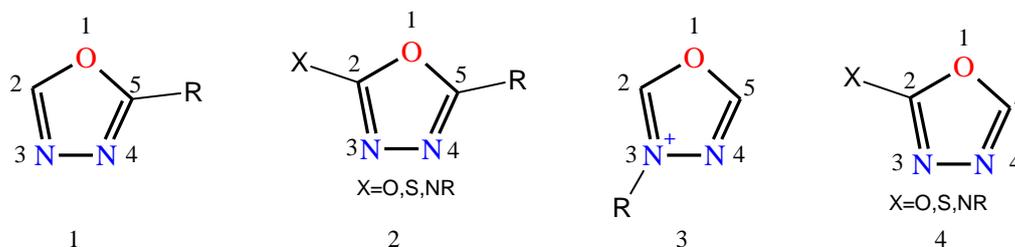


Figure A.I.2 : Dérivés de l'oxadiazole

Parmi les quatre isomères connus pour les oxadiazoles, le 1,2,4-oxadiazoles et 1,3,4-oxadiazoles sont largement explorés en électronique, biologie et en chimie organique.

ci-dessous sont citées quelques applications industrielles des oxadiazoles: Les 1,3,4-oxadiazoles sont utilisés en industrie pétrolière & gazière en tant qu'inhibiteur de la corrosion de l'acier en milieu acide, en traitement des eaux (comme coagulant-floculant), en pharmacie comme analgésiques, anti-inflammatoires, comme décontractants de relaxation musculaire ou antidépresseur.

- Ils sont utilisés pour leurs propriétés de fluorescence et de scintillement (photographie, protection UV ...) [13].

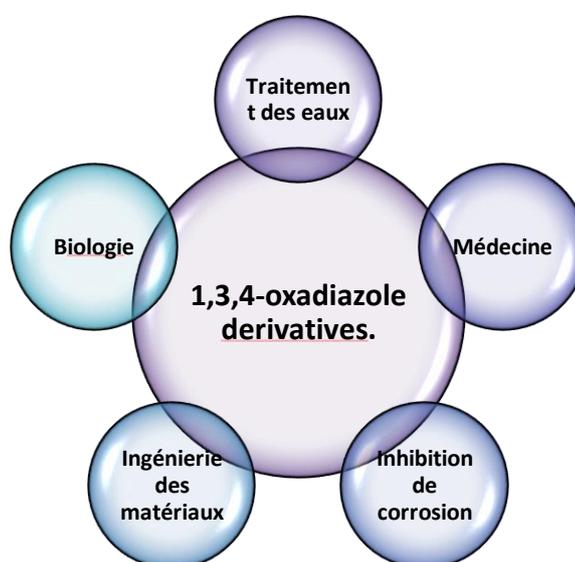


Figure A.I.3 : Applications des dérivés de 1,3,4-oxadiazole.

A.I.2 Propriétés physiques de l'oxadiazole

A la température ordinaire, les oxadiazoles peuvent être liquides ou solides suivant la structure des chaînes latérales. Les oxadiazoles aliphatiques sont des liquides assez mobiles, incolores et possédant un indice de réfraction élevé. L'odeur, légèrement irritante, le diméthyle oxadiazole, devient agréable lorsque la longueur des chaînes latérales augmente. Les premiers termes sont miscibles à l'eau, hygroscopiques et moyennement stables.

Le point d'ébullition croît régulièrement avec la condensation en carbone des chaînes latérales. Les oxadiazoles métamères (isomères de compensation) ont des constantes physiques voisines

(Annexe A.10). Les oxadiazoles ayant un ou plusieurs noyaux aromatiques dans les chaînes latérales sont, en général, des solides bien cristallisés, assez facilement sublimables au voisinage de leur point de fusion. Quelques-uns sont liquides avec une forte odeur aromatique, un point d'ébullition et un indice de réfraction élevé (Annexe A.22).[14].

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.

A.I.3 Propriétés chimiques de l'oxadiazole

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 [15].

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 [16].

Les oxadiazoles sont assez stables, lorsqu'on distille le butyl-3 méthyl-5 oxadiazole-1, 2, 4 on obtient de la valéramide si la température de distillation est avoisine $110^{\circ} C$ sous 30-40 mm de mercure. Ils résistent à l'action des alcalis concentrés.

Les oxadiazoles n'ont pas de caractère basique : l'acide chlorhydrique concentré, par exemple, ne réagit pas sur le phényl-3 méthyl-5 oxadiazole-1, 2, 4. Les oxadiazoles monosubstitués donnent des complexes avec les sels métalliques, en particulier l'oxadiazole-1, 2, 4 donne avec le chlorure de cadmium un complexe qui peut être libéré par chauffage [17].

A.I.4 Intérêt des 1,3,4-oxadiazoles et leurs dérivés

L'effet du 2,5-bis(2-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole (1) et du 2,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (2) sur l'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu acide (HCl ; 1M, H₂SO₄ ; 0,5M) a été étudié par **Bentiss et coll.** [18]. Ces oxadiazoles sont efficaces dans les deux milieux, mais la meilleure efficacité a été trouvée en milieu HCl. Le composé (2) s'est avéré le plus efficace, grâce à l'introduction du groupement ($-OH$) dans le cycle aromatique à la position ortho.

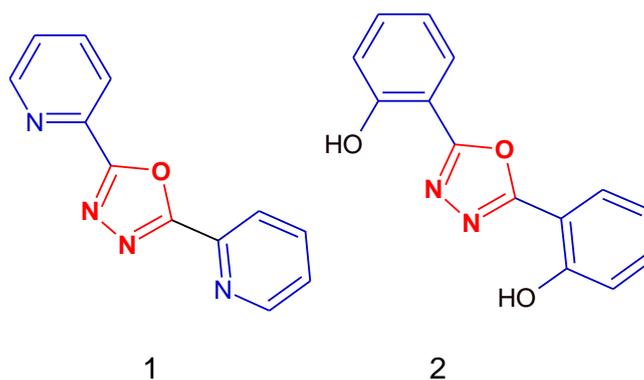


Figure A.I.4 : Dérivés de 2,5- bis (2-pyridyl) -1, 3, 4-oxadiazole (1)
2,5-bis (2-hydroxyphenyl) -1, 3, 4-oxadiazole (2)

L'efficacité inhibitrice de quelques composés organiques hétérocycliques à savoir le 2-acétylamino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole (1), le 3,4-diméthyl-5-aminoiso-oxazole (2), le 3-méthyl-5-aminoiso-oxazole (3), le 2-acétylamino-5-sulphamoyl-1,3,4-oxadiazole (4), le 4-méthyl-5-oxazole-carboxamide (5) et le 4-méthyl-5-imidazole-carbaldehyde (6), a été étudiée sur le fer en milieu chlorhydrique à 20°C et en milieu sulfurique de 20 à 60°C [19].

Parmi ces composés, le 4-méthyl-5-imidazole-carbaldehyde a révélé une meilleure efficacité inhibitrice en milieu chlorhydrique 5N.

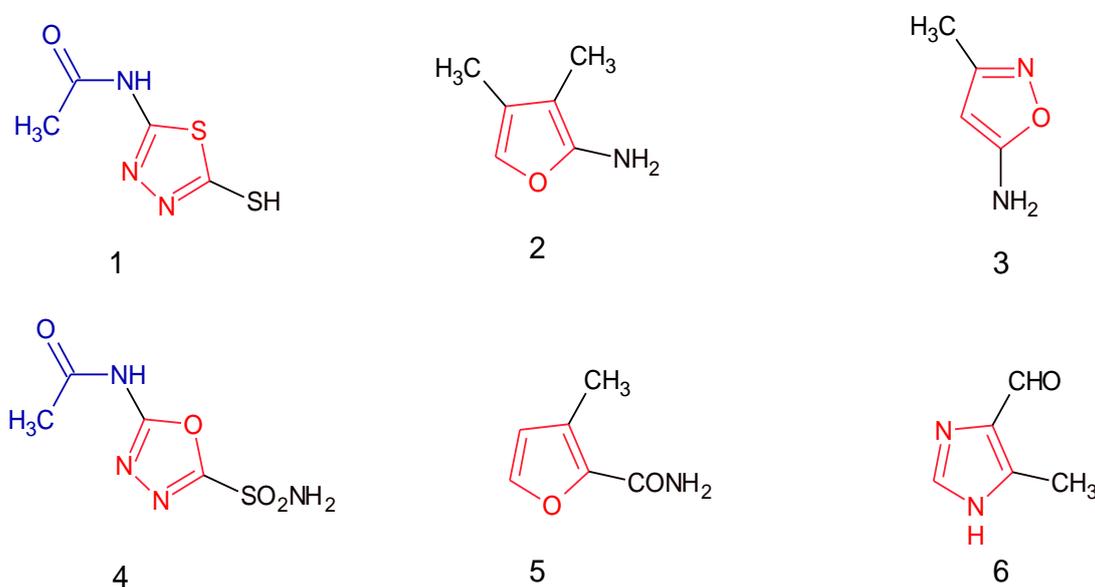


Figure A.I.5 : efficacité inhibitrice de quelques composés organiques hétérocycliques

S. M. Shantakumar et al. ont évalué de nouveaux dérivés 2-(5-substitués-1,3,4-oxadiazole-2-yl)-1,3-benzothiazole (Figure A.I.10) pour leur activité antibactérienne in vitro à une concentration de 100 µg / ml en utilisant la ciprofloxacine comme médicament standard contre

les souches bactériennes Gram positif et Gram négatif telles que *B. subtilis*, *Bacillus pumilis*, *E. coli* et *Pseudomonas aeruginosa* par la méthode de diffusion discale. [20].

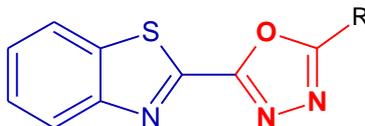


Figure A.I.6: 2- (5-substitués-1,3,4-oxadiazole-2-yl) -1,3-benzothiazole et leur activité antibactérienne testée *in vitro* (S. M. Shantakumar et al, 2009)

Rakesh S. et al. Ont synthétisé le 5-(Benzotriazole-1-yl-méthyle) -2-phényle-1,3,4-oxadiazole et leurs dérivés. Ces composés ont montré une bonne activité antifongique [20].

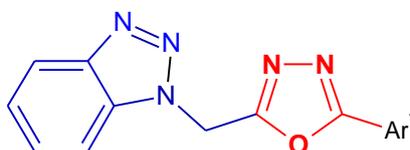


Figure A.I.7 : Dérivés de 5-(Benzotriazole-1-yl-méthyle) -2-phényle-1,3,4-oxadiazole.

Somani et al. Ont rapporté la synthèse des 1,3,4- oxadiazole par cyclisation de 1,2,3-benzo[d]triazole-1-ylacetic hydrazide et évalué leur activité antibactérienne [21].



Figure A.I.8 : 1,3,4- oxadiazole-benzotriazole

Zhang S. et al. ont conçu et synthétisé une série de nouveaux dérivés 1,3,4-oxadiazole contenant le motif benzotriazole en tant qu'inhibiteurs potentiels focaux d'adhérence de kinase (FAK) [22].

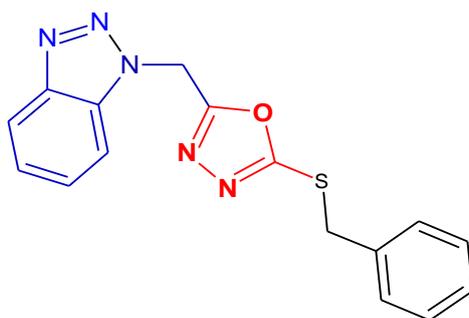


Figure A.I.9 : 1,3,4- oxadiazole-benzotriazole

M.A. Quraishi et coll. ont synthétisé trois mercapto-oxadiazoles substitués à des acides gras à longue chaîne (1), (2) et (3). Les trois produits présentent d'excellentes propriétés protectrices contre la corrosion de l'acier en milieu acide en particulier (1) dont la chaîne aliphatique est saturée s'est révélé le meilleur inhibiteur de corrosion [22].

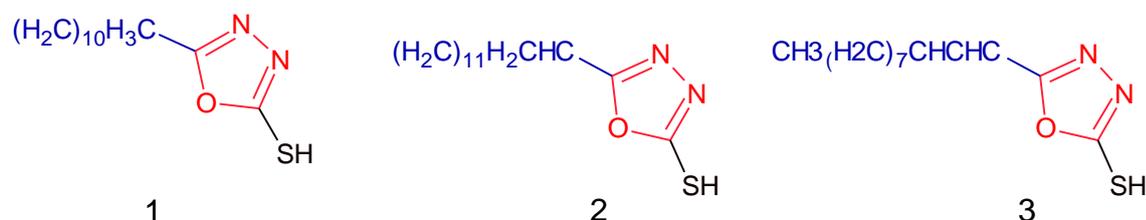


Figure A.I.10 : Efficacité inhibitrice de quelques composés

2-Undecane-5-mercapto-1-oxa-3,4-diazole (1), 2-Decene-5-mercapto-1-oxa-3,4-diazole (2),
2-Heptadecene-5-mercapto-1-oxa-3,4-diazole (3)

Messikh, Sarraet al. Ont décrit la synthèse de 5- (2-hydroxyphényl) -1,3,4-oxadiazole-2-thiol. Ce composé présente d'excellentes propriétés protectrices contre la corrosion de l'acier en milieu acide. L'ajout d'iodure de potassium KI à l'inhibiteur en solution a augmenté l'efficacité d'inhibition de ces derniers. Un effet synergique a été observé entre le KI et l'inhibiteur avec un optimum à 0,5 mM/inhibiteur + 0,2 % KI.[23].

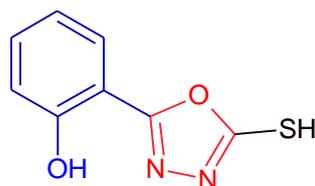


Figure A.I.11 : 5- (2-hydroxyphényl) -1,3,4-oxadiazole-2-thiol

A.I.5 Synthèse des oxadiazoles et dérivés

A.I.5.1 Déshydratation intramoléculaire des diacylhydrazines

En raison de leurs diverses applications et l'intérêt qu'ils suscitent, plusieurs méthodes de synthèse des dérivés d'oxadiazole ont été décrites dans la littérature.

La condensation de la 2,3-diphénylcyclopropenone et les dérivés de la thiosemicarbazone selon la méthode d'Aly et coll. 51, nous obtenons les oxadiazoles substitués en position 2. La réaction est réalisée dans l'acide acétique, en chauffant le mélange réactionnel à une température de 100°C. La réaction dure entre 4 et 8 heures et les composés désirés sont obtenus avec des rendements qui varient entre 60 et 76% (Figure A.I.12). [24].

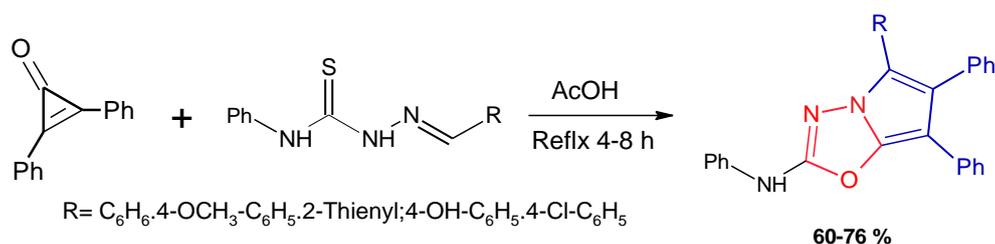


Figure A.I.12 : Méthodes de la préparation de 1,3,4-oxadiazole

La cyclisation intramoléculaire déshydratante d'un dérivé N, N'-diacylhydrazide en présence de l'oxychlorure de phosphore avec une base, généralement la pyridine [25]. (Figure A.I.13).

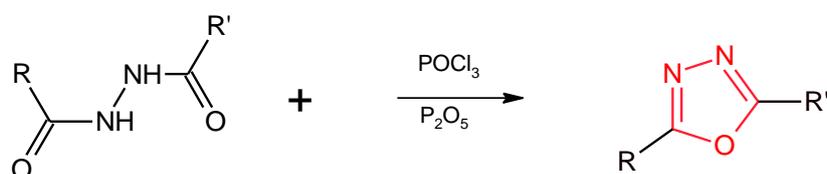


Figure A.I.13 : Synthèse de l'oxadiazole par cyclisation d'un N,N'-diacylhydrazines

Golfier et Coll. ont étudié l'action du mélange (SOCl₂ /pyridine) sur différents diacyl, diaroyl, ou acyl-aroyl-hydrazines [25]. (Figure A.I.14)

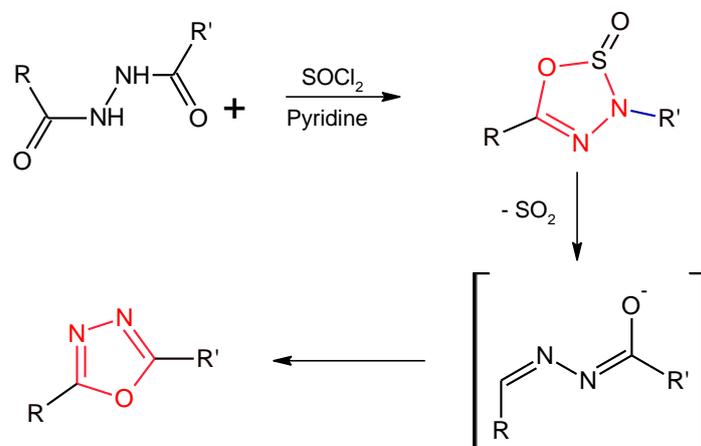
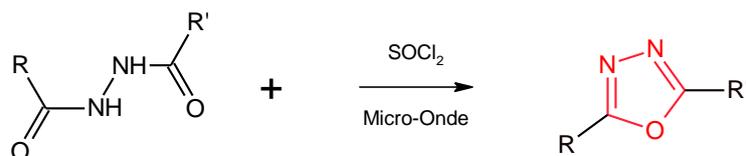
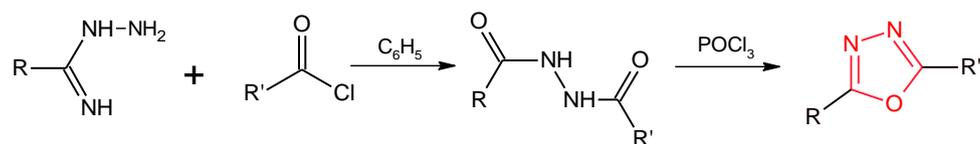


Figure A.I.14: Synthèse de l'oxadiazole à partir de trichlorophénylméthane

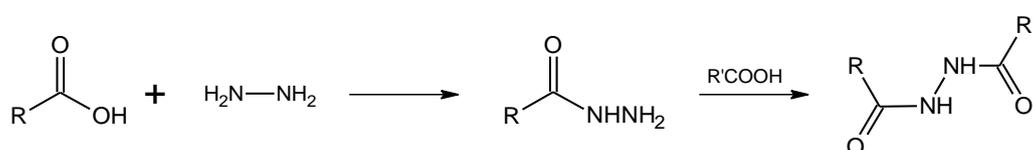
Garrigues et Coll. ont synthétisé des 1,3,4-oxadiazoles par irradiation micro-ondes des diacylhydrazines [23]:



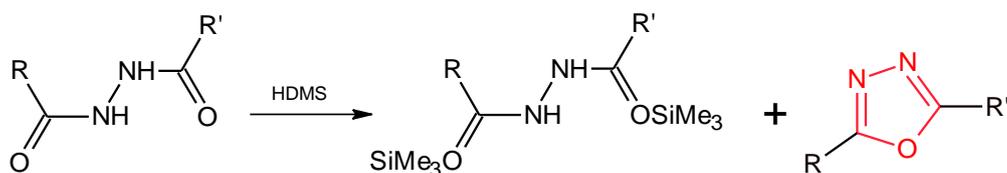
Par condensation d'une amidrazone et d'un chlorure d'acide puis cyclisation avec POCl_3 : [24]



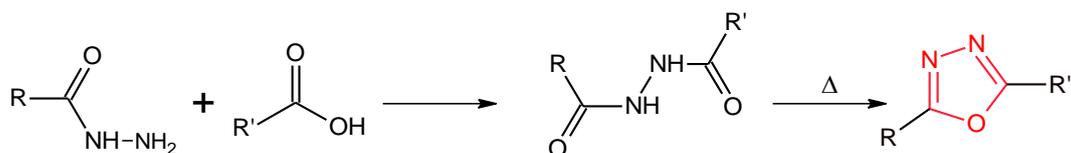
A.I.5.2 Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles à partir de dérivés silylés



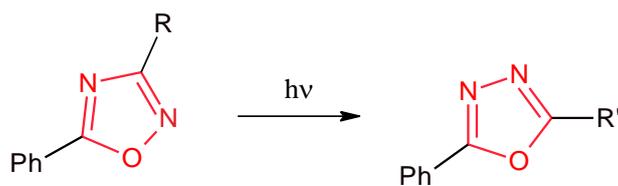
Ensuite, on fait réagir l'hexaméthylidisilazane (HMDS) sur la diacylhydrazine formée, en présence d'une quantité catalytique de fluorure de tétrabutylammoniumtrihydraté. [24]



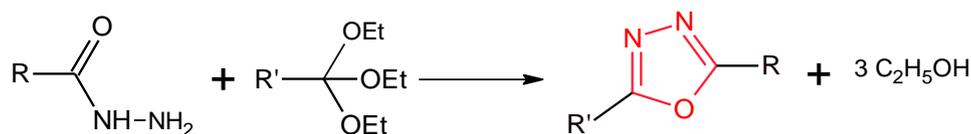
Par chauffage des diacyl ou diaroylhydrazines [24]:



Par réarrangement photochimique des 1,2,4-oxadiazoles [24]:

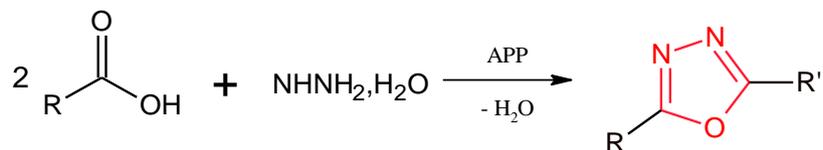


A partir des orthoesters et des arylhydrazines [24] :

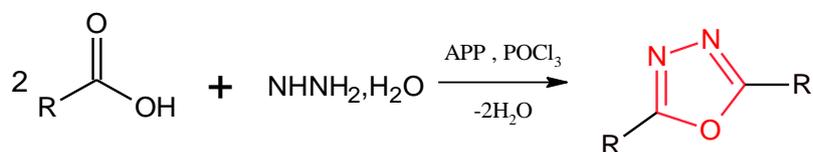


A partir des acides carboxyliques :

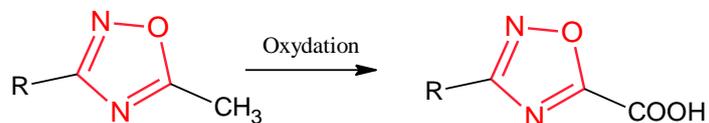
Utilisation de l'acide poly phosphorique comme déshydratant [25]:



Utilisation de POCl_3 comme déshydratants [24]:



Par oxydation des chaînes latérales aliphatiques, on pourrait espérer préparer des oxadiazoles acides carboxyliques selon le schéma [25]:



L'oxydation du phényl-3 méthyl-5 et du méthyl-3 phényl-5oxadiazole-1, 2, 4, donne une réaction différente pour chacun d'eux : dans le premier cas, par oxydation au permanganate, en solution alcaline, on obtient la phényl-3 H-4 oxadiazoline-1, 2, 4, one-5.

Dans le second cas, le noyau oxadiazole est dégradé, et l'on obtient de l'acide benzoïque. Un essai d'oxydation par l'acide chromique (mélange sulfochromique) a laissé l'oxadiazole intact.

Résultats et discussions

Partie B : Résultats Et Discussions

- *Chapitre B.I : Synthèses*
- *Chapitre B.II : Etude conductimétrique des produits synthétisés*
- *Chapitre B.III : Activité Biologique*
 - *Chapitre B.III.1 : Evaluation de l'activité antimicrobienne*
 - *Chapitre B.III.2 : Evaluation de l'activité antioxydante*

Chapitre B.I

Synthèses

Chapitre B.I : Synthèses

B.I.1. Introduction

Ce travail consiste à synthétiser une nouvelle série d'hétérocycles azotés dotés de propriétés physiques et biologiques intéressantes. L'incorporation de noyaux aromatique et de certaines fonctions chimiques telle la fonction thiol, dont les vertus biologiques sont avérées, a pour effet d'accentuer la bioactivité de ces molécules organiques.

De ce fait, et à la lumière des résultats bibliographiques qui s'y rapportent, nous avons mis au point une stratégie de synthèse multi-étapes, permettant d'obtenir une série 1,3,4-oxadiazoles dérivés de l'acide 2,2'-thiodiacétique selon le chemin réactionnel global décrit dans le **schéma B.I.1**.

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

Pour optimiser les rendements des produits synthétisés, plusieurs facteurs étaient mis en jeu tels que la température, le solvant, le temps de reflux et les proportions des réactifs.

Le mode de synthèse multi-étapes adopté nous a permis l'élaboration de ces nouveaux composés et l'élucidation de leurs structures par diverses techniques d'analyses y compris le point de fusion (T_f), les spectroscopies FTIR, UV-Visible, RMN ^1H , RMN ^{13}C et SM.

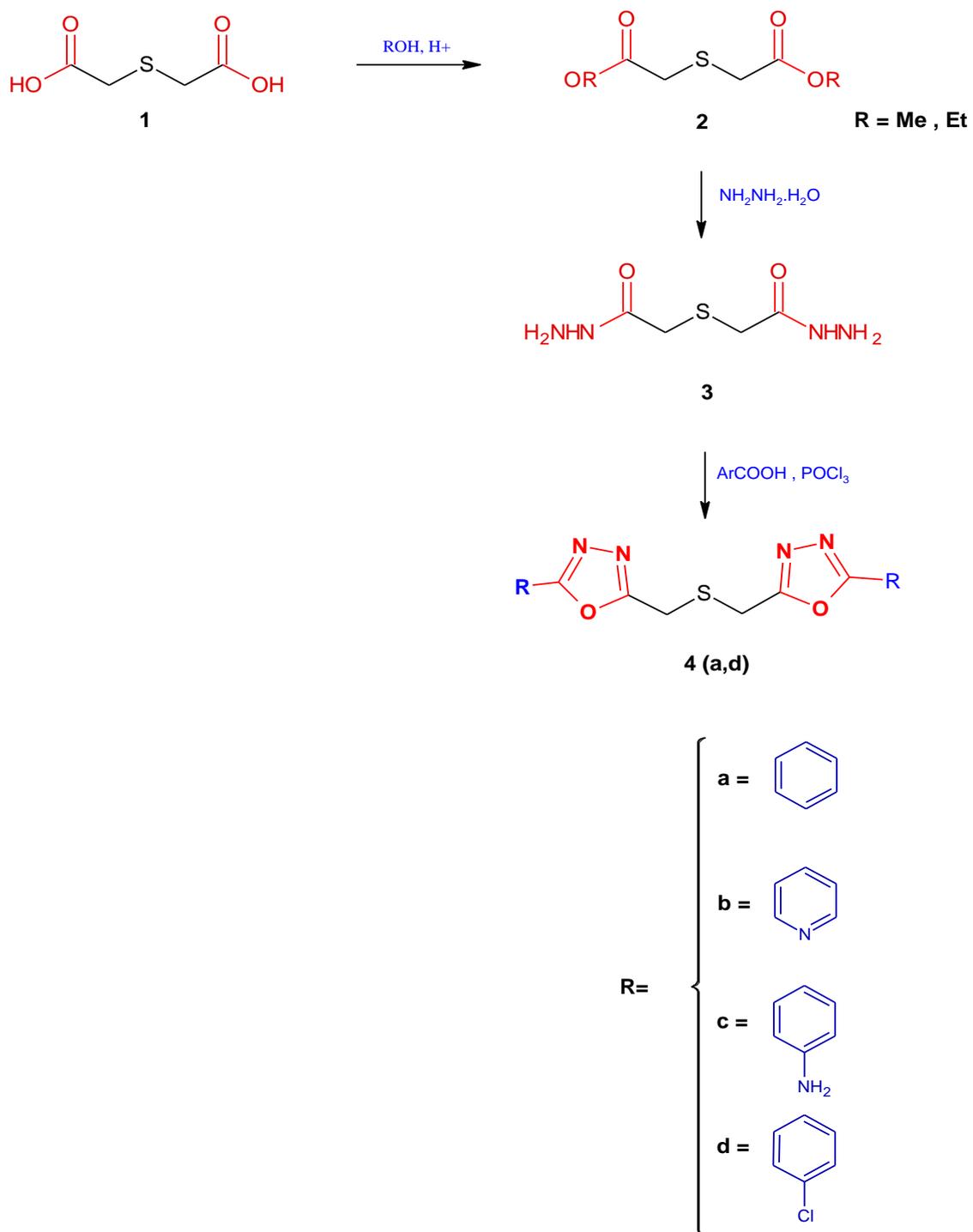
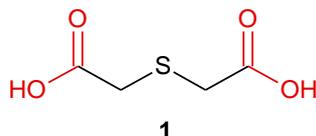


Schéma B.I.1 : Chemin réactionnel des produits synthésés.

B.I.2 Caractéristiques du produit de départ (Acide 2,2'-thiodiacétique (1))

Notre produit de départ est l'acide 2,2'-thiodiacétique (1) dont, Il est caractérisé par :



- **CCM** : éluant (MeOH - Chloroforme : 2/8), **R_f**=0.57
- **IR (cm⁻¹)** :1679-1688 (C=O) ; 2500-3200 (OH) (Annexe A.1).

B.I.3 Synthèse chimique et caractérisation

B.I.3.1 Préparation de diester de l'acide 2,2'-thiodiacétique (2.a-2.b)

Le diester de l'acide 2,2'-thiodiacétique (2.a-2.b) est préparé par réaction de l'acide 2,2'-thiodiacétique (1) avec l'alcool (méthanol / éthanol) en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur.

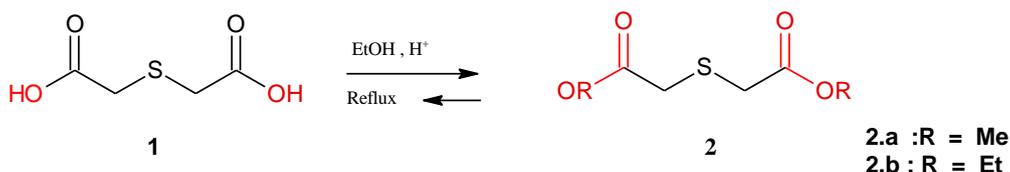


Schéma B.I.2 : Synthèse de diester de l'acide 2,2'-thiodiacétique (2.a-2.b)

Après cinq heures de reflux, le rendement du produit obtenu a atteint 70%. Un excès de méthanol dans le milieu réactionnel nous a permis d'augmenter le rendement à 81 % après huit heures de reflux. (**Schéma B.I.2**).

Le spectre infrarouge du diester de l'acide 2,2'-thiodiacétique indique l'apparition d'une bande intense située à 1728 cm⁻¹ caractéristique du groupement carbonyle C=O pour le **diméthyle 2,2'thio-diacétate (2.a)** et d'une bande intense située à 1726 cm⁻¹ pour le **diéthyle 2,2'thio-diacétate (2.b)** (Annexe A.3). Les résultats spectroscopiques obtenus sont en accord avec ceux de la littérature [69].

Le spectre de masse du composé (2.b) montre un pic de base correspondant à une valeur de m/z égale à 206 (Figure B.I.3).

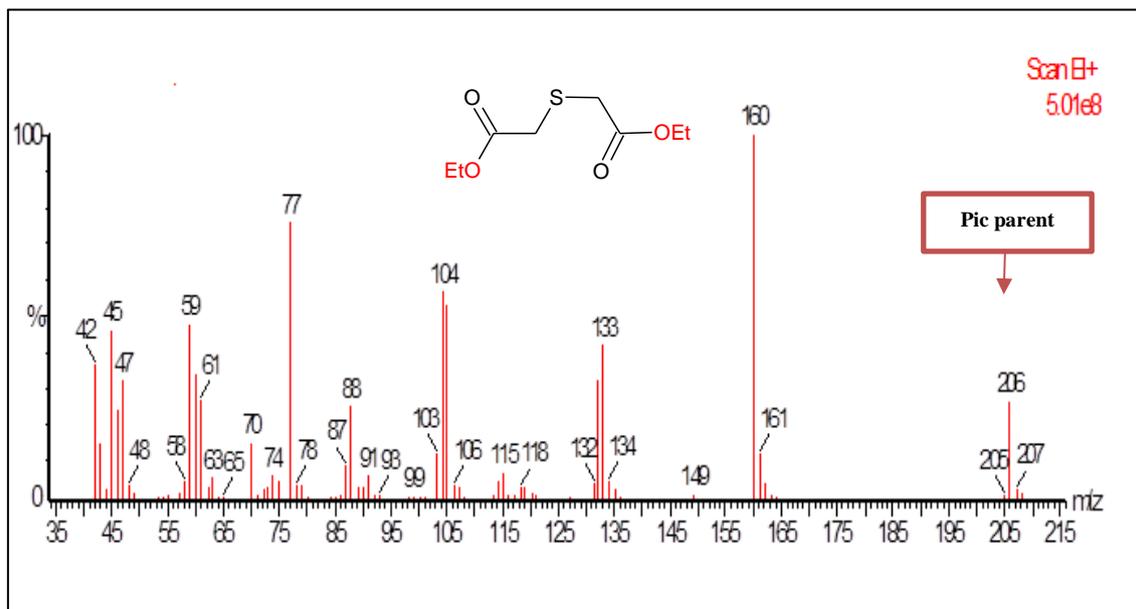


Figure B.I.3 : Spectre de masse de diéthyle 2,2'-thiodiacétate (2.b)

B.I.3.2 Synthèse de 2,2'-thiodi acétohydrazide (3)

2,2'-thiodi acétohydrazide (3) est obtenu par réaction de l'hydrazine hydratée à 80% avec diméthyle 2,2'-thio-diacétate (2a) dans l'éthanol. Après un reflux de 07 heures le composé (3) est obtenu avec un rendement de 50%.

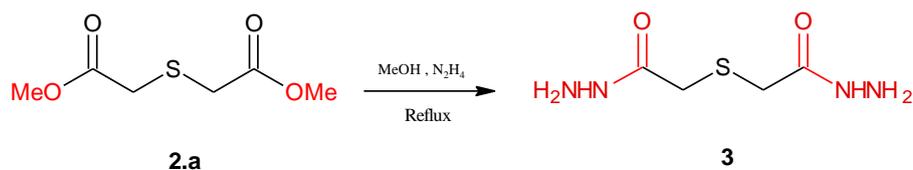


Schéma B.I.4 : Synthèse de 2,2'-thiodi acétohydrazide

Afin d'améliorer le rendement, l'hydrazine hydratée et le diméthyle 2,2'-thio-diacétate (2.a) sont ajoutés à des proportions équimolaires. Après 09 heures de reflux, l'analyse CCM révèle une seule tache avec un $R_f = 0,15$. Le produit obtenu est sous forme de cristaux blanc avec un rendement de 93% et un point de fusion T_f situé dans la fenêtre de 206,8 à 210,5°C. (Schéma B.1.4).

L'identification de la structure du composé (3) a été établie grâce aux données spectrales de FTIR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et SM.

Le spectre FTIR du composés (3) indique une bande large à 3329.9 cm^{-1} attribuée au groupement (NH, NH_2). Le groupement carbonyle C=O présente une bande aiguë et intense à 1607 cm^{-1} et se déplaçant vers les faibles fréquences traduisant l'établissement d'une forte liaison hydrogène intramoléculaire (Annexe A.4).

B.I.3.3 Procédure générale pour la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles (4 a-d)

Un mélange de 2,2'-thiodi acetohydrazide (3), d'acides aromatiques et d'oxychlorure de phosphore POCl_3 est porté sous agitation magnétique pendant 1 heure jusqu'à solubilisation complète du produit (3).

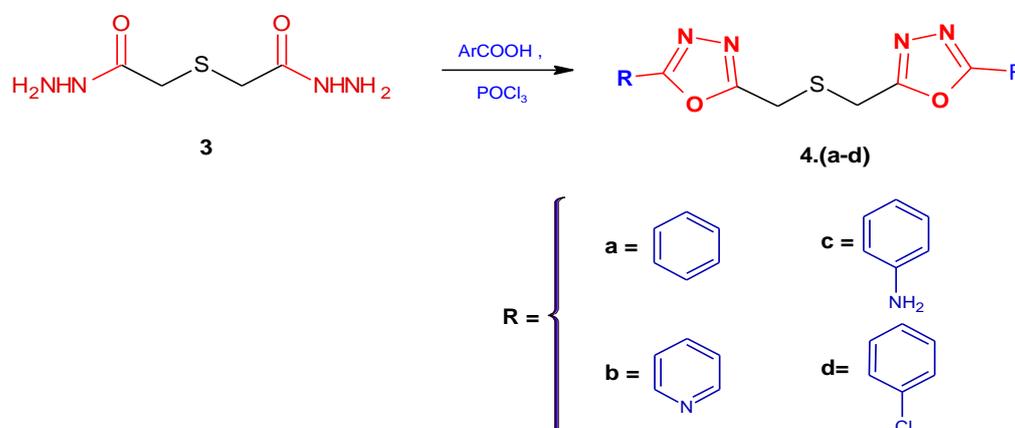


Schéma B.I.8 : Synthèse des dérivés 1,3,4-oxadiazoles

La solution est portée à reflux dans un bain marie pendant 12 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel, l'excès de POCl_3 a été éliminé sous pression réduite. Le produit obtenu est neutralisé avec du carbonate de sodium sous agitation magnétique, ensuite il est filtré, lavé avec de l'eau glacée et recristallisé dans l'éthanol pour donner les composés (4 a-d).

La cyclisation intramoléculaire de l'hydrazine (3) en présence d'un acide carboxylique et un acide fort POCl_3 se fait à la suite d'un mécanisme 'une d'addition et d'-élimination sur le groupement carbonyle qui conduisant ainsi à la formation du cycle oxadiazolique final (Schéma B.I.9).

• Mécanisme réactionnel proposé

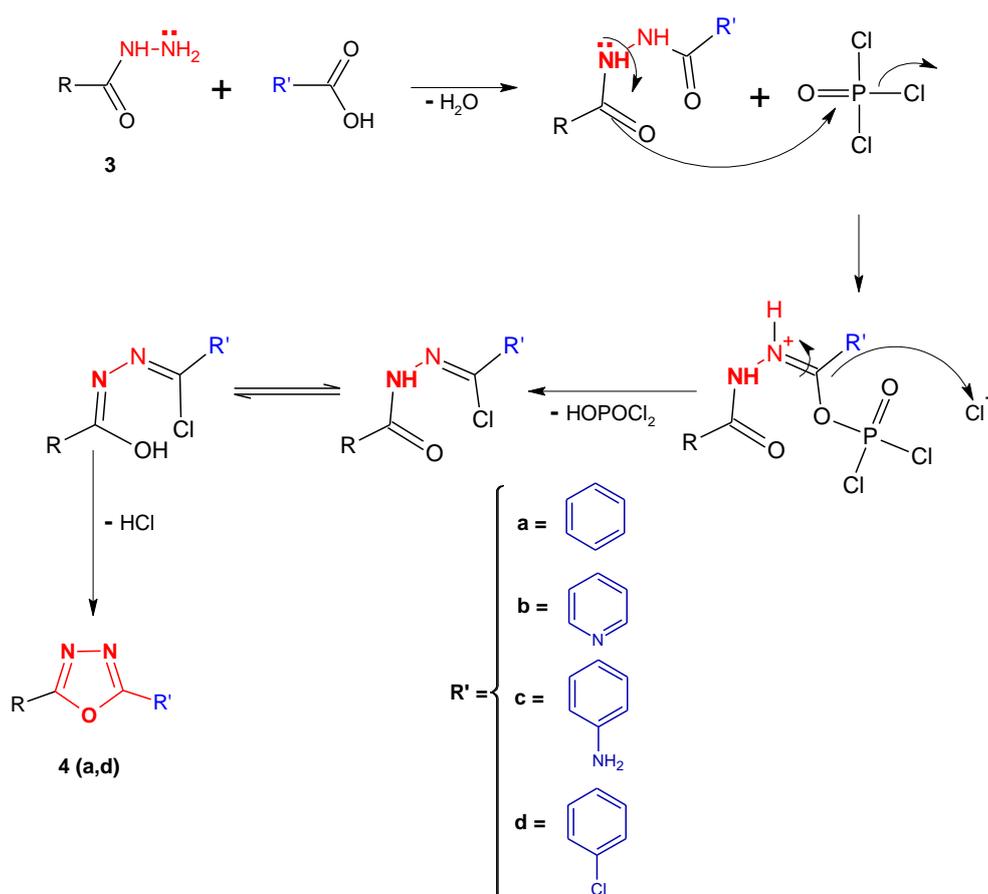


Schéma B.I.9 : Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des composés 4.(a-d)

Les Propriétés physiques des composés synthétisés 4 (a-d) sont rapportées dans le tableau B.1.1.

Tableau B.I.1 : Propriétés physiques des composés synthétisés

Composé	Divers acides aromatiques (R)	T _f (°C)	Rendement (%)
4.a	Acide benzoïque	125.70-126.90	70.00
4.b	Acide iso nicotinique	175.20-180.90	65.80
4.c	Acide P-Aminobenzoïque	205.60-207.30	69.00
4.d	Acide P-chlorobenzoïque	198.60-200.50	60.70

B.I.4 Données spectrales des composés synthétisés 4 (a-d)

Les structures des produits obtenus ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles :

- Spectroscopie FTIR

Tableau B.I.2: Caractéristiques FTIR des composés synthétisés 4.(a-d).

Produits	FTIR (cm ⁻¹)						
	CH aromatique	C=N	C=C	C-S-C	C-O-C	C-X (X : Halogène)	
4.a	3375-3214	1639	1639 1590	1038	1163	---	---
4.b	3347-2959	1733	1639 1441	1037	1186	---	---
4.c	3339-2851	1632	1558 1446	1049	1183	---	---
4.d	2943-2910	1688	1591	1043	1193	Cl	742

B.I.4.a Bis((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl) sulfane (4.a)

Obtenu à partir d'hydrazide (**3**) et de l'acide benzoïque, la structure du composé (**4.a**) a été établie sur la base des données spectrales FTIR, RMN¹H, RMN¹³C et SM.

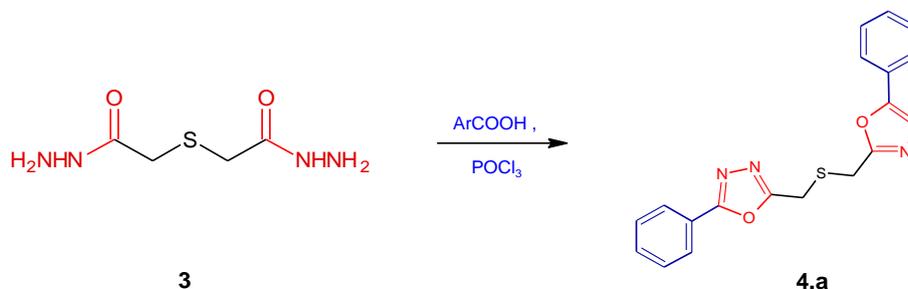


Schéma B.I.10 : Synthèse de Bis((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.a)

Le spectre FTIR du composé **4.a** présente une bande large vers 3375 et 3214 cm⁻¹ désignant caractéristique du groupement CH_{aromatique}, deux bandes intenses situées à 1639 cm⁻¹ et 1161cm⁻¹ assignées respectivement aux vibrations d'élongation des liaisons C=N et C-O-C ainsi qu'une bande aiguë à 1038 cm⁻¹ relative au groupement C-S-C (Annexe A.5).

B-I-4.b Bis((5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.b)

Obtenu à partir d'hydrazide (3) et d'acide iso nicotinique, la structure du composé (4.b) a été établie sur la base des données spectrales FTIR, RMN¹H, RMN¹³C et SM.

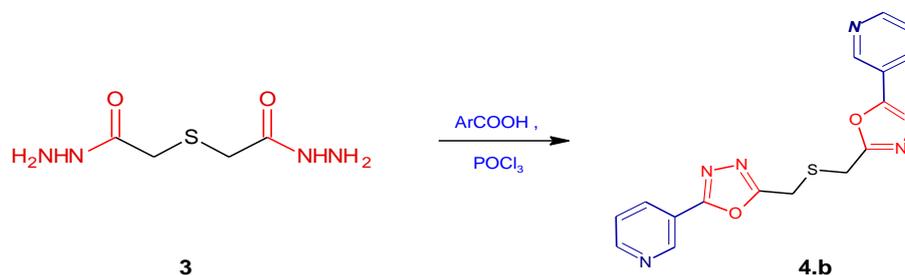


Schéma B.I.14 : Synthèse de Bis((5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.b)

Le spectre infrarouge du produit 4.b indique la présence d'une bande large située entre 2959 cm⁻¹ attribuée aux groupements (CH_{aromatique}) et celle située à 1639.24 cm⁻¹ du groupe (C=N). A 1733.71 cm⁻¹ apparaît une bande centrée et aiguë relative au groupement (C=C) et une bande située à 1186.25 cm⁻¹ qui est caractéristique de la vibration de la fonction (C-O-C). (Annexe A.6).

B-I-4.c 4,4'-(5,5'-(thiobis(méthylène)) bis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl) dianiline (4.c)

Obtenu à partir d'hydrazide (3) et l'acide P-Aminobenzoïque, la structure du composé (4.c) a été établie sur la base des données spectrales FTIR, RMN¹H, RMN¹³C et SM.

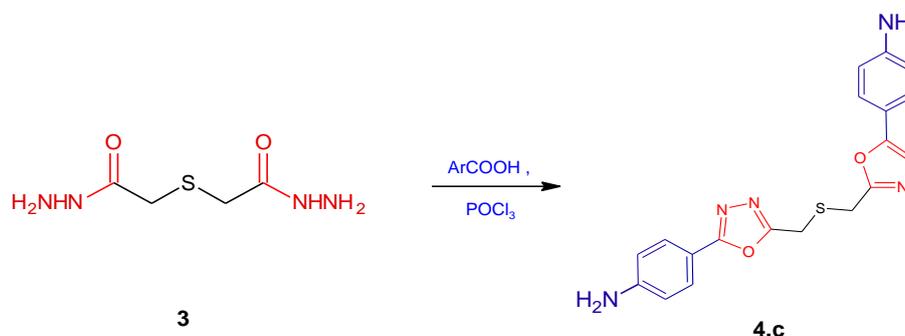


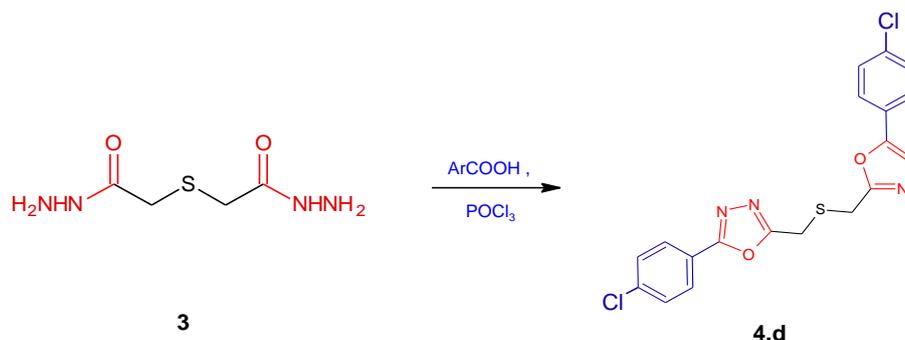
Schéma B.I.18 : Synthèse de composé (4.c)

L'analyse spectrale infrarouge du composé 4.c montre une bande large à 2851 cm⁻¹ caractéristique du groupement (CH_{aromatique}) et une bande intense assignée aux vibrations d'élongation du groupement C=N qui est visible à 1632 cm⁻¹. Aussi on observe une bande intense située à 1183 cm⁻¹ que l'on pourrait attribuer à la vibration de la liaison C=N. Enfin on

note une bande bien intense à 1049 cm^{-1} caractéristique de la vibration de la fonction C-S-C (Annexe A.7).

B-I-4.d Bis((5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl) sulfane (4.d)

Obtenu à partir d'hydrazide (3) et l'acide P-chlorobenzoïque, la structure du composé (4.d) a été établie sur la base des données spectrales FTIR, RMN¹H, RMN¹³C et SM.



Schema B.I.22 : Bis((5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl) sulfane (4.d)

Le spectre FTIR du produit **4.d** montre une bande large s'étalant vers $2910\text{-}2943\text{ cm}^{-1}$ attribuée aux groupements ($\text{CH}_{\text{aromatique}}$). La bande aiguë et intense centrée à 1171 cm^{-1} est attribuée à la vibration de la fonction (C-O-C). Celle située à 1688 cm^{-1} est caractéristique de la vibration de liaison (C=N). Une autre bande intense, assignée aux vibrations d'élongation du groupement C=C, est située à 1591 cm^{-1} . Enfin, une bande aiguë et intense à 742 cm^{-1} relative à la fonction (C-Cl) (Annexe A.8).

Chapitre B.II

Etude conductimétrique des produits synthétisés

Chapitre B.II : Etude conductimétrique des produits synthétisés

B.II.1 Introduction

Dans cette étude, nous avons travaillé avec des solutions à faibles concentrations comprises entre $6,1035E-06$ mol/l et 0.1 mol/l. Afin que les propriétés physiques du solvant ne soient pas affectées, les données expérimentales de la conductance équivalente des électrolytes ont été analysées par l'équation de **Fuoss** :

$$\Lambda = P[\Lambda_0(1 + \frac{\Delta X}{X}) + \Delta\Lambda_e] \quad (C.1)$$

Les différents symboles des équations (C.1) et (C.2) sont définis dans le chapitre A.III.

Les données expérimentales de la conductance équivalente Λ de nos solutions sont analysées par le modèle de **Debye-Huckel-Onsager** et le modèle de **Fuoss** (F).

Les valeurs initiales de la conductance équivalente limite Λ_0 ont été déterminée par application de la loi de **Debye-Huckel-Onsager (DHO)**.

$$\Lambda = \Lambda_0^{exp} - SC^{1/2} \quad (C.2)$$

Avec : Λ

$$S = A_1 - A_2\Lambda_0^{cal}$$

B.II.2 Étude de la conductivité

B.II.2.1 Conductance équivalente molaire

Les figures B.II.1 à B.II.7 regroupent les résultats expérimentaux des conductivités molaires (Λ) des électrolytes en fonction de la concentration (C) à différentes températures dans la solution aqueuse.

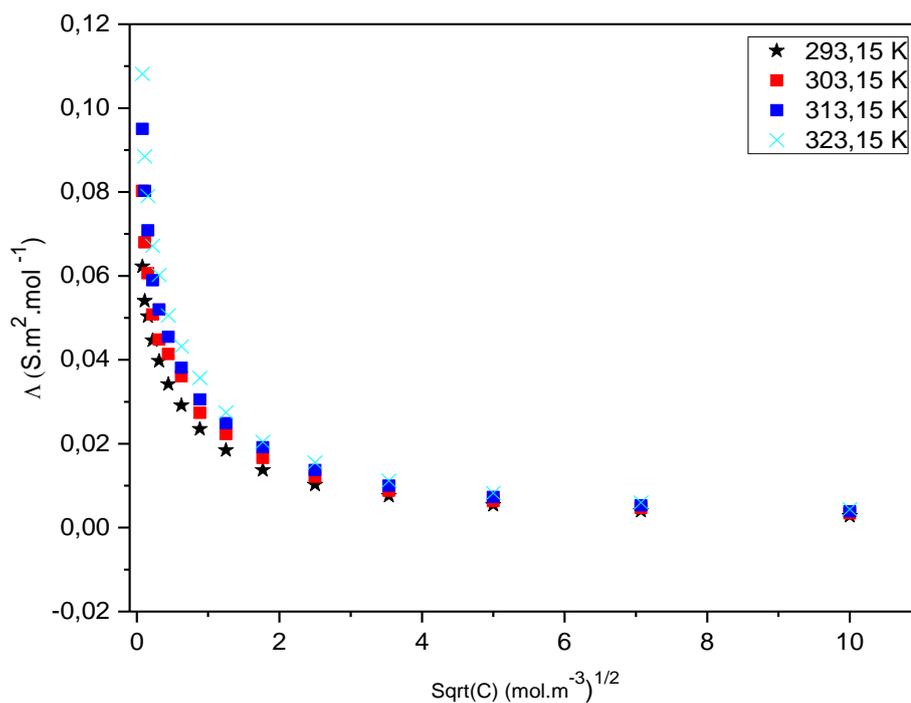


Figure B.II.1 Variation de la conductance équivalente molaire du composé (1) dans la solution aqueuse à différentes températures.

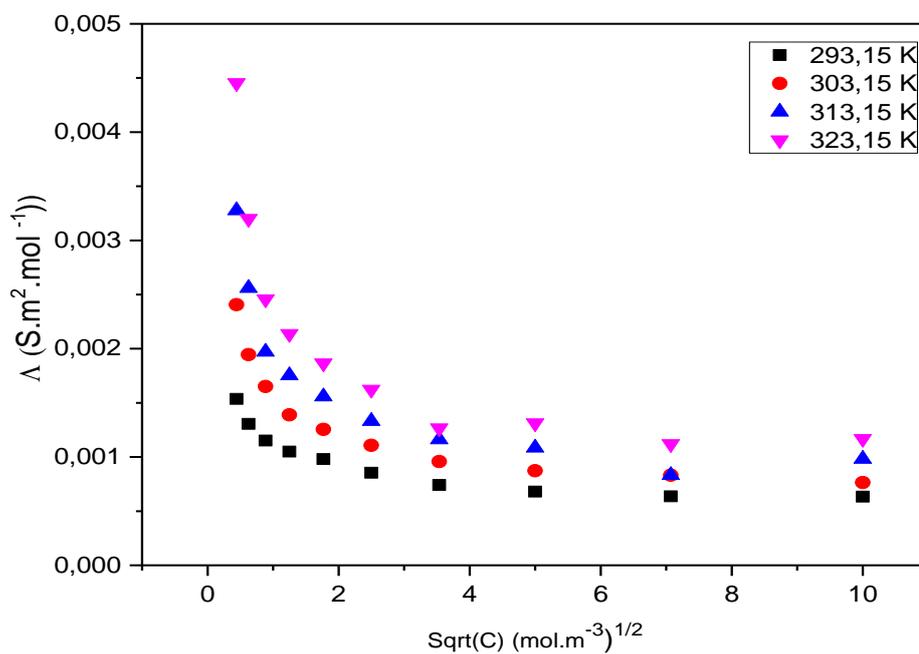


Figure B.II.2 Variation de la conductance équivalente molaire du composé (2) dans la solution aqueuse à différentes températures.

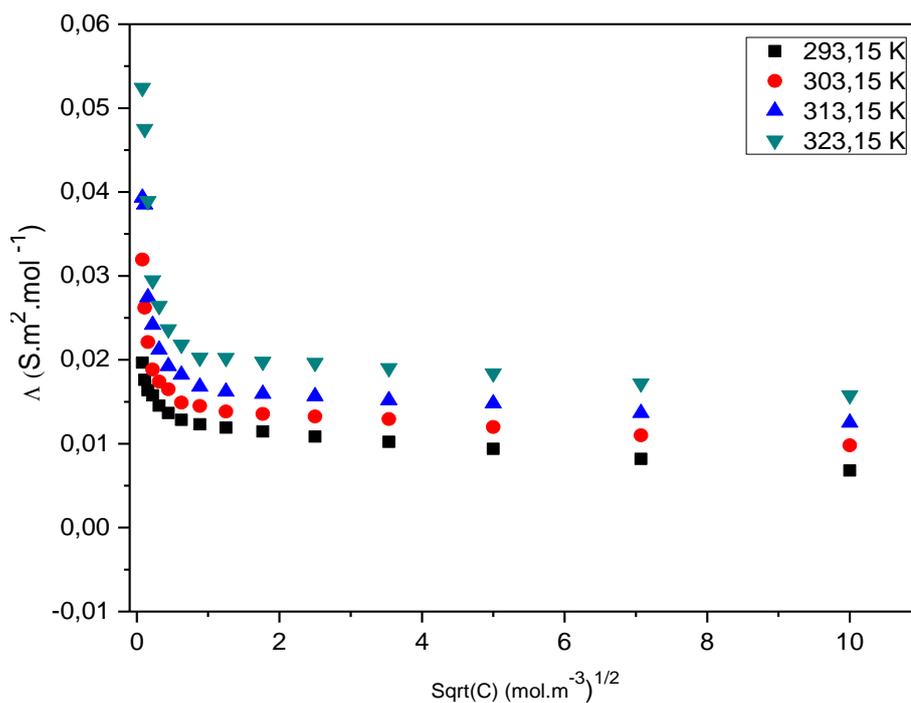


Figure B.II.3 Variation de la conductance équivalente molaire du composé (3) dans la solution aqueuse à différentes températures.

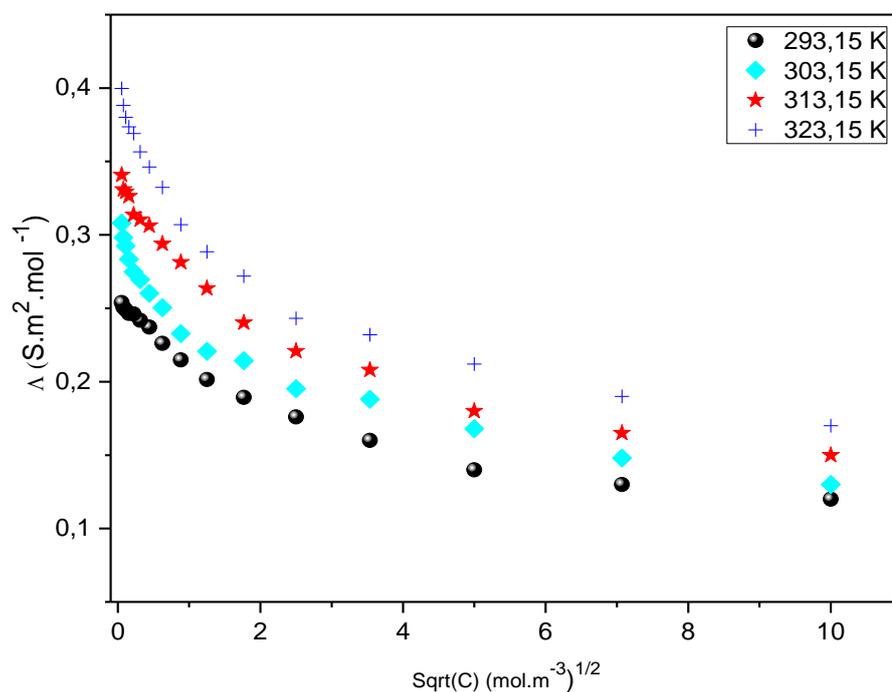


Figure B.II.4 Variation de la conductance équivalente molaire du composé (4.a) dans la solution aqueuse à différentes températures.

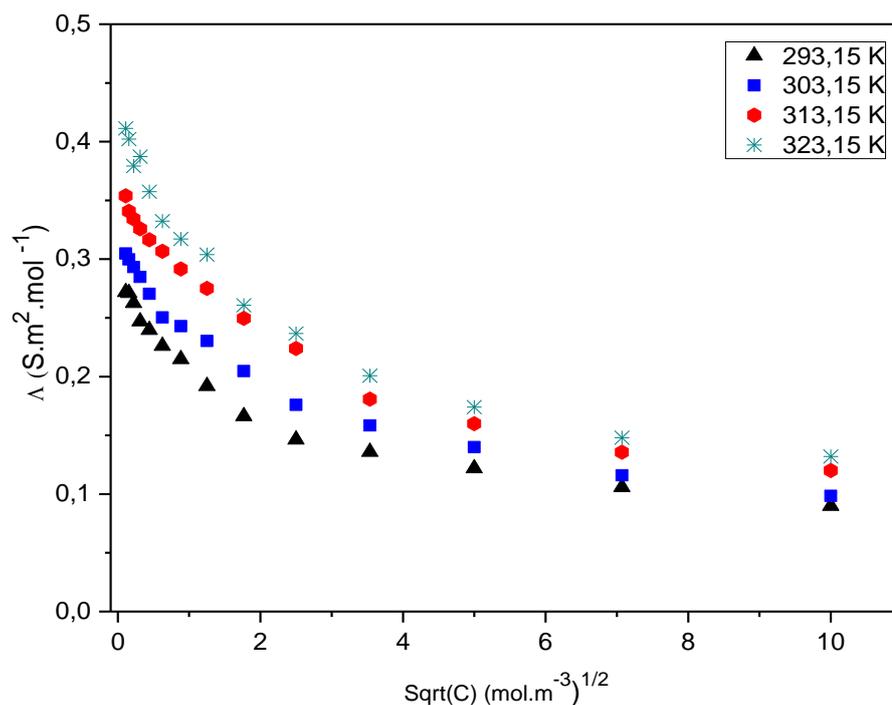


Figure B.II.5 Variation de la conductance équivalente molaire du composé (4.b) dans la solution aqueuse à différentes températures.

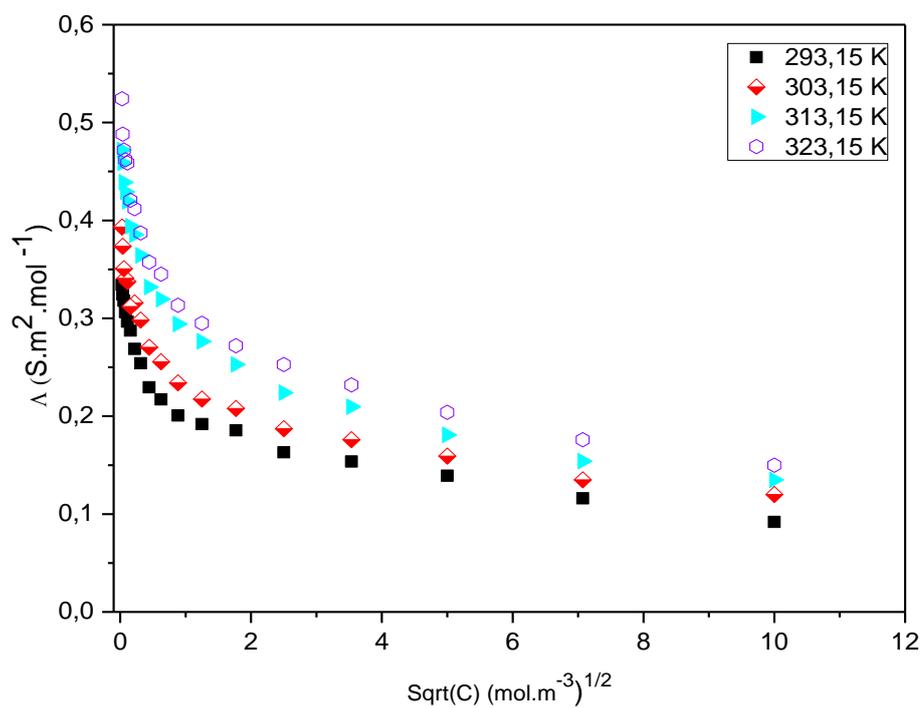


Figure B.II.6 Variation de la conductance équivalente molaire du composé (4.c) dans la solution aqueuse à différentes températures.

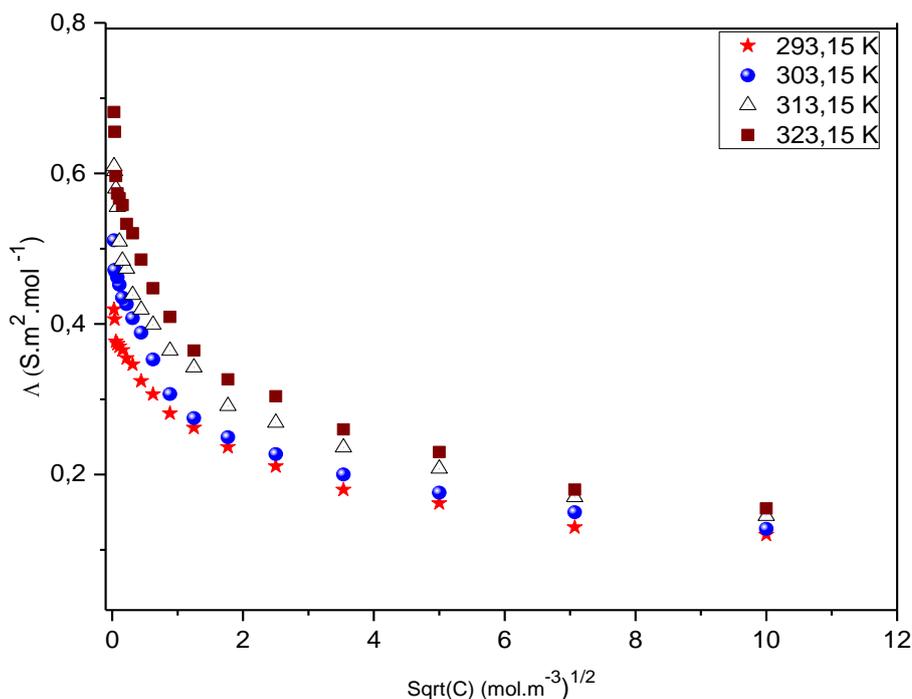


Figure B.II.7 Variation de la conductance équivalente molaire du composé (4.d) dans la solution aqueuse à différentes températures.

B.II.2.2 Conductance équivalente limite

Les valeurs de la conductance équivalente limite Λ_0 et la constante d'association k_a ont été déterminées en appliquant les deux modèles d'analyses **Debye-Huckel-Onsager (DHO) (1)** et **Fuoss (2)**.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau B.II.1.

Tableau B.II.1 : Conductance équivalente limite Λ_0

T (K)	Λ_0 (S.cm ² .mol ⁻¹)							
	1		2		3		4.a	
	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
293.15	385	390	138	145	125	129	2552	2485
303.15	416	418	177	175	139	145	2851	2900
313.15	463	470	210	223	161	163	3280	3295
323.15	500	495	255	260	200	201	3771	3800

<i>T</i> (K)	Λ_0 (S.cm ² .mol ⁻¹)					
	4.b		4.c		4.d	
	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
293.15	2744	2790	3123	3100	3735	3800
303.15	3030	3100	3566	3526	4460	4650
313.15	3440	3500	4120	4310	5310	5320
323.15	4010	4120	4544	4620	5865	5880

L'augmentation de la conductance équivalente limite Λ_0 peut être interprétée en termes d'interactions de nature électrostatique : ion-ion et ion-solvant qui augmentent en fonction de la température du milieu.

Nos valeurs de la conductance équivalente Λ dans la solution aqueuse sont en accord avec celles calculées en utilisant d'autres méthodes d'analyse [78].

B.II.2.3 Constante d'association

La constante d'association est obtenue grâce à l'application du programme de *Fuoss*. Nous avons pris la distance minimum de Bjerrum « q » comme valeur de « R » tel que proposé par Justice [79].

Les résultats pour chaque complexe sont reportés dans le tableau **Tableau B.II.2**.

Tableau B.II.2 : Constante d'association (k_a) des composés synthétisés dans la solution aqueuse, à différentes températures.

<i>T</i> (K)	k_a						
	1	2	3	4.a	4.b	4.c	4.d
293.15	3.58E-05	2.66E-05	1,39E-06	3.84E-02	6.72E-03	4.50E-02	6.15E-02
303.15	3.36E-05	2.10E-05	1,29E-06	3.30E-02	5.91E-03	4.11E-02	5.74E-02
313.15	2.88E-05	1.60E-05	1,16E-06	2.79E-02	5.12E-03	3.60E-02	5.20E-02
323.15	2.59E-05	1.09E-05	1,01E-06	2.11E-02	4.50E-03	3.09E-02	4.86E-02

La constante d'association (K_a) a légèrement diminué avec l'augmentation de la température. Cette diminution peut être due à l'augmentation de la dissociation. Cela conduit à la libération d'ions, qui subissent une solvation.

L'augmentation de la constante d'association (k_a) est observée avec les composés (4.a), (4.d), (4.c) et (4.d) grâce à la présence des motifs NH-C(S)-NH, C=O et C=S et aussi le noyau aromatique dont la densité électronique est élevée.

B.II.3 Etude thermodynamique

B.II.3.1 Energie d'activation

La variation de la conductance avec la température peut être traitée comme similaire à la variation de la constante de vitesse avec la température qui est donnée par l'équation d'Arrhenius [30], puisque la conductance d'un ion dépend de sa vitesse de déplacement.

$$\Lambda_0 = A e^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (C.3)$$

Avec:

A: constante Arrhenius

E_a: énergie d'activation.

La détermination des pentes des ordonnées à l'origine des droites obtenues ($\text{Log}(\Lambda_0)$) en fonction de ($1/T$), permet d'établir l'énergie d'activation *E_a* pour les différents électrolytes étudiés à des concentrations variant de 6,1035E-06 mol/l à 0.1 mol/l. (Tableau B.III.3-9).

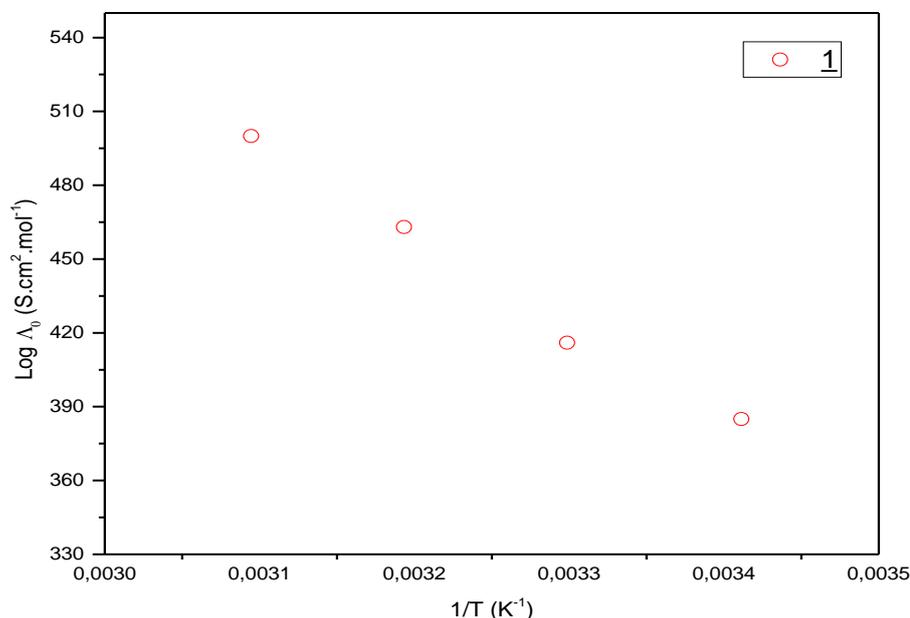


Figure B.II.8 Variation de la conductance équivalente limite en fonction de ($1/T$) du composé (I)

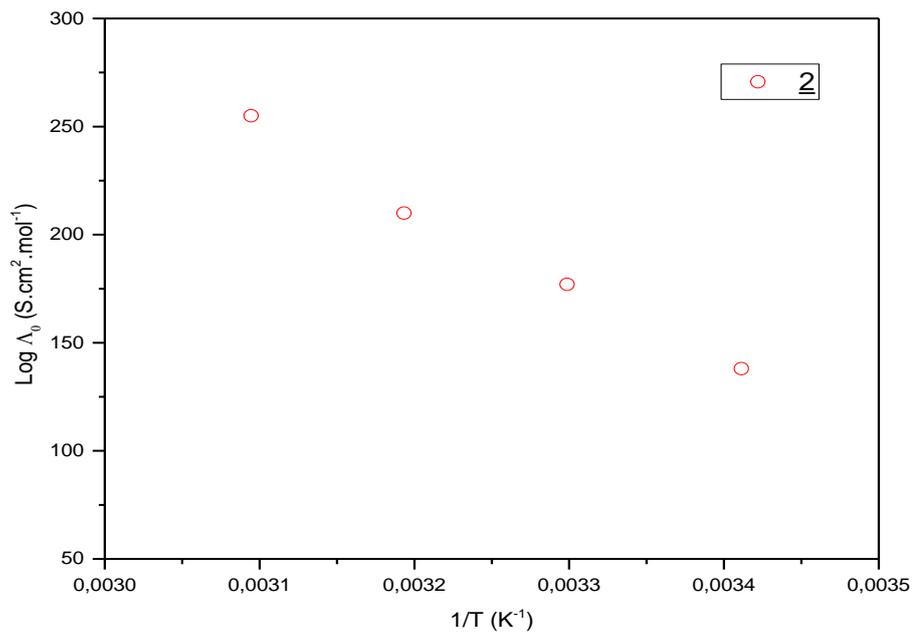


Figure B.II.9 Variation de la conductance équivalente limite en fonction de $(1/T)$ du composé (2)

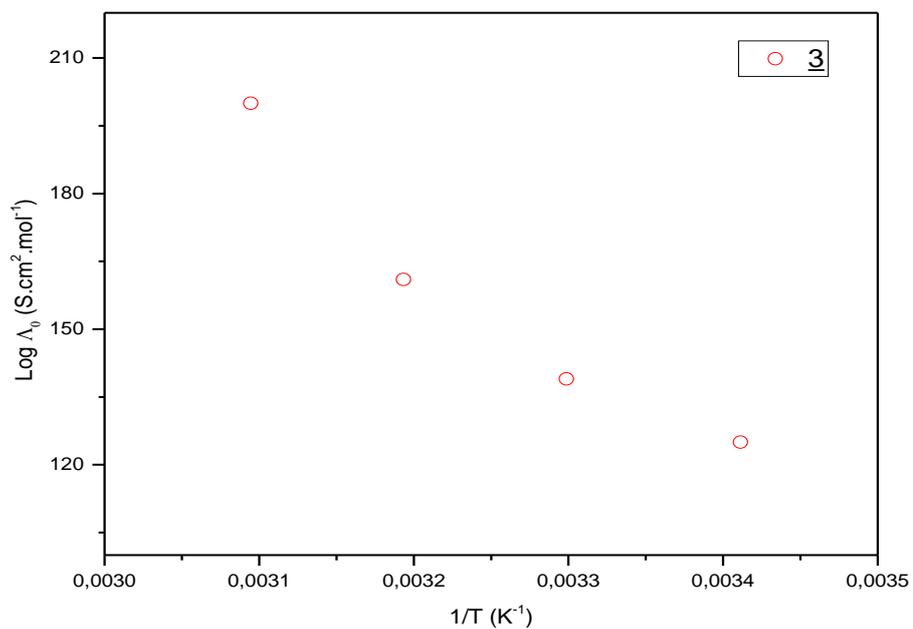


Figure B.II.10 Variation de la conductance équivalente limite en fonction de $(1/T)$ du composé (3)

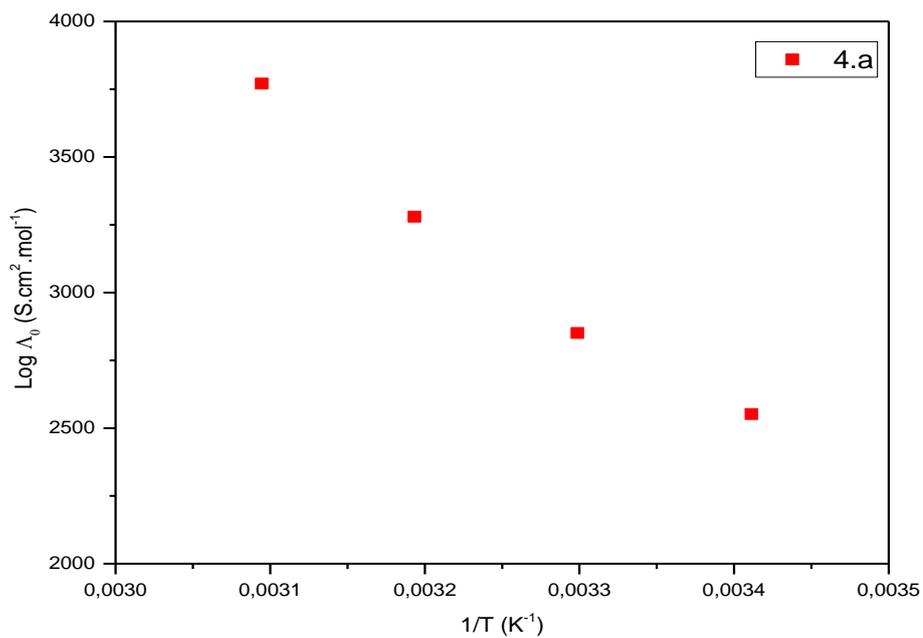


Figure B.II.11 Variation de la conductance équivalente limite en fonction de ($1/T$) du composé (4.a)

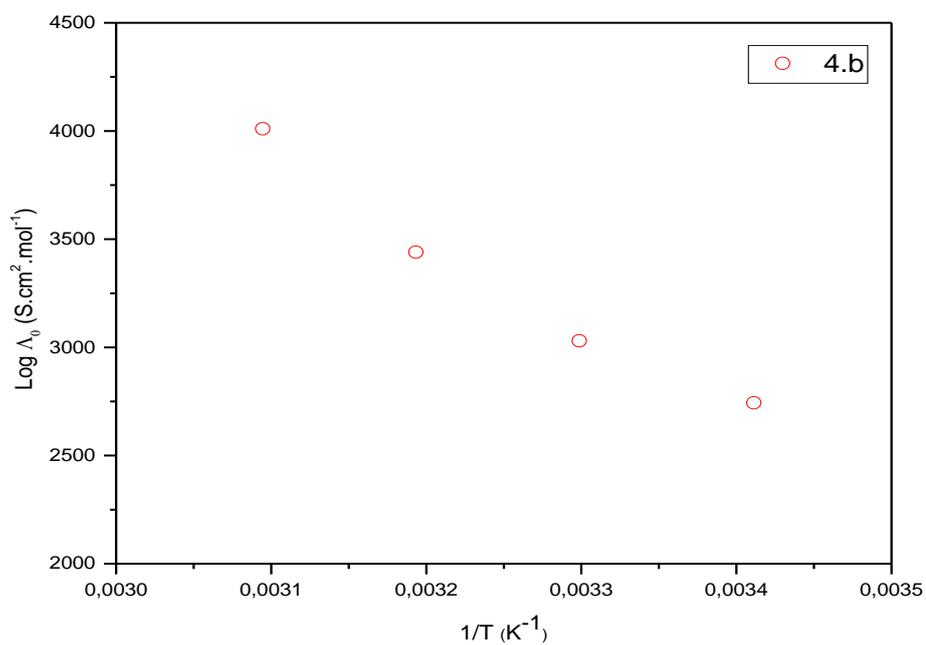


Figure B.II.12 Variation de la conductance équivalente limite en fonction de ($1/T$) du composé (4.b)

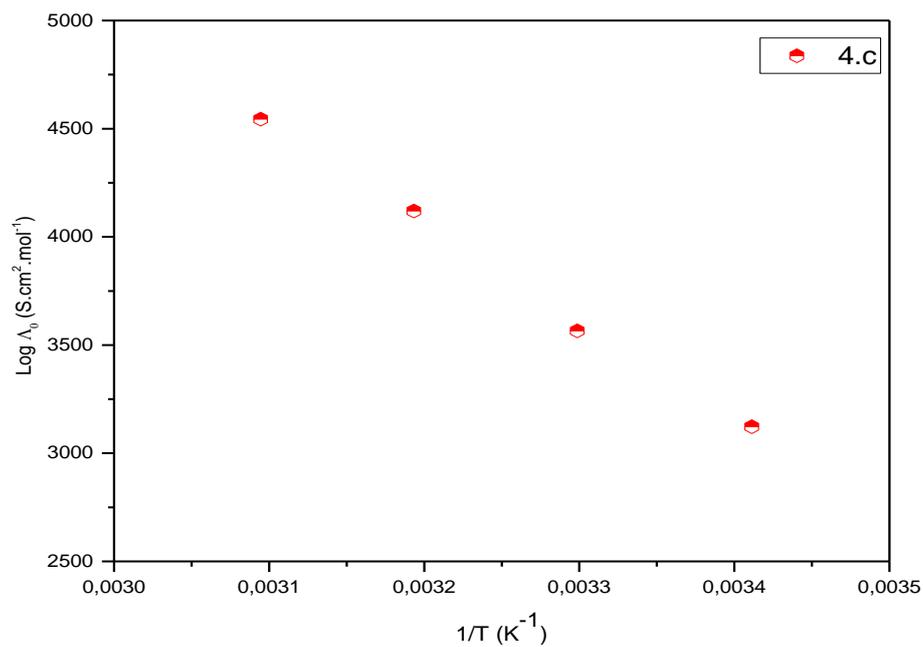


Figure B.II.13 Variation de la conductance équivalente limite en fonction de (1/T) du composé (4.c)

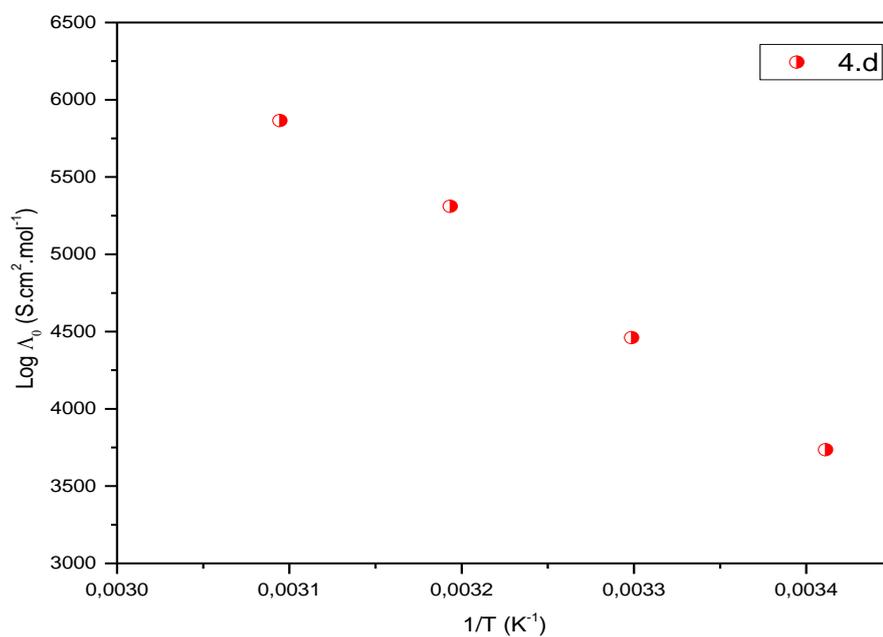


Figure B.II.14 Variation de la conductance équivalente limite en fonction de (1/T) du composé (4.d)

B.II.3.2 Variation de l'énergie libre

La variation de l'énergie libre, ΔG_0 est déterminée par utilisation de l'équation (5) de Gibbs, où k_a représente la constante d'équilibre préalablement établie.

$$\Delta G_0 = -RT \ln k_a \quad (5)$$

R : Constante des gaz parfaits.

T : Température de la réaction.

B.II.3.3 Variation de l'enthalpie

La variation d'enthalpie du processus d'association ΔH est déduite à partir des graphes ($\ln k_a$) en fonction ($1/T$).

$$\ln k_a = - \frac{\Delta H}{RT} + c \quad (6)$$

B.II.3.4 Variation de l'entropie

Les valeurs ΔS ont été calculées à partir de l'équation (7):

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad (7)$$

Les résultats de l'étude thermodynamique pour chaque composé sont reportés dans le tableau B.II.3-9

Tableau B.II.3 : Paramètres thermodynamiques du composé (1) en solution aqueuse à différentes températures.

T (K)	1			
	E_a (kJmol ⁻¹)	$-\Delta G_0$ (kJmol ⁻¹)	ΔH (kJmol ⁻¹)	$-\Delta S$ (K ⁻¹ mol ⁻¹)
293.15	7.01	25.79	-8.26	12,03
303.15		25.95		11,68
313.15		26.34		11,42
323.15		26.61		11,14

Tableau B.II.4 : Paramètres thermodynamiques du composé (2) en solution aqueuse à différentes températures.

<i>T</i> (K)	2			
	Ea (kJmol ⁻¹)	- ΔG₀ (kJmol ⁻¹)	ΔH (kJmol ⁻¹)	-ΔS (K ⁻¹ mol ⁻¹)
293.15		26.54		16,75
303.15	13.86	27.13	-21.63	16,24
313.15		27.82		15,83
323.15		28.78		15,41

Tableau B.II.5 : Paramètres thermodynamiques du composé (3) en solution aqueuse à différentes températures.

<i>T</i> (K)	3			
	Ea (kJmol ⁻¹)	- ΔG₀ (kJmol ⁻¹)	ΔH (kJmol ⁻¹)	-ΔS (JK ⁻¹ mol ⁻¹)
293.15		33.97		11,87
303.15	11.88	34.16	-7.80	11,52
313.15		34.43		11,27
323.15		34.78		10,99

Tableau B.II.6 : Paramètres thermodynamiques du composé (4.a) en solution aqueuse à différentes températures.

<i>T</i> (K)	4.a			
	Ea (kJmol ⁻¹)	- ΔG₀ (kJmol ⁻¹)	ΔH (kJmol ⁻¹)	-ΔS (JK ⁻¹ mol ⁻¹)
293.15		8.21		14,20
303.15	10.31	8.60	-14.39	13,77
313.15		9.01		13,44
323.15		9.72		13,10

Tableau B.II.7 : Paramètres thermodynamiques du composé (4.b) en solution aqueuse à différentes températures.

<i>T</i> (K)	4.b			
	Ea (kJmol ⁻¹)	- ΔG₀ (kJmol ⁻¹)	ΔH (kJmol ⁻¹)	-ΔS (JK ⁻¹ mol ⁻¹)
293.15		12.60		12,61
303.15	9.93	12.93	-9.91	12,24
313.15		13.29		11,96
323.15		13.61		11,67

Tableau B.II.8 : Paramètres thermodynamiques du composé (4.c) en solution aqueuse à différentes températures.

<i>T</i> (K)	4.c			
	Ea(kJmol ⁻¹)	- ΔG ₀ (kJmol ⁻¹)	ΔH (kJmol ⁻¹)	-ΔS (JK ⁻¹ mol ⁻¹)
293.15		7.812		12,38
303.15	10.01	8.041	-9.24	12,01
313.15		8.375		11,74
323.15		8.759		11,45

Tableau B.II.9 : Paramètres thermodynamiques du composé (4.d) en solution aqueuse à différentes températures.

<i>T</i> (K)	4.d			
	Ea(kJmol ⁻¹)	- ΔG ₀ (kJmol ⁻¹)	ΔH (kJmol ⁻¹)	- ΔS (JK ⁻¹ mol ⁻¹)
293.15		7.03		11,21
303.15	12.07	7.20	-5.93	10,88
313.15		7.45		10,65
323.15		7.62		10,39

Les valeurs de ΔH (enthalpie d'association) sont négatives ce qui révèle un comportement exothermique du système étudié.

La variation de l'enthalpie libre des différents composés est négative dont la valeur dépend du type d'ions (Al-Tamer, 1999). Elles varient entre (-34,78 KJ. mole⁻¹) pour l'hydrazine (3) à (-07,03 KJ. mole⁻¹) pour le composé (4.d). Ceci signifie que le processus est spontané (Doet al., 1990 ; Al-Mustawi, 2002)., et elle est proportionnelle à la valeur de la constante d'équilibre.

Les valeurs de ΔS sont également négatives en raison de la valeur de ΔH. Ceci conduit à un ordre dans le système en raison de l'association sous l'influence de la solvation et de l'effet coulombique dans les milieux continus spontanés (Nancollas, 1960).

Chapitre B.III

Activité Biologique

- ***Chapitre B.III.1 : Evaluation de l'activité antimicrobienne***
- ***Chapitre B.III.2 : Evaluation de l'activité antioxydante***

Chapitre B.III.1

Evaluation de l'activité antimicrobienne

Chapitre B.III.1 : Evaluation de l'activité antimicrobienne

B.III.1.1. Introduction

L'antibiogramme consiste à rechercher la sensibilité des souches vis-à-vis des produits synthétisés (**Figures B.III.1**).

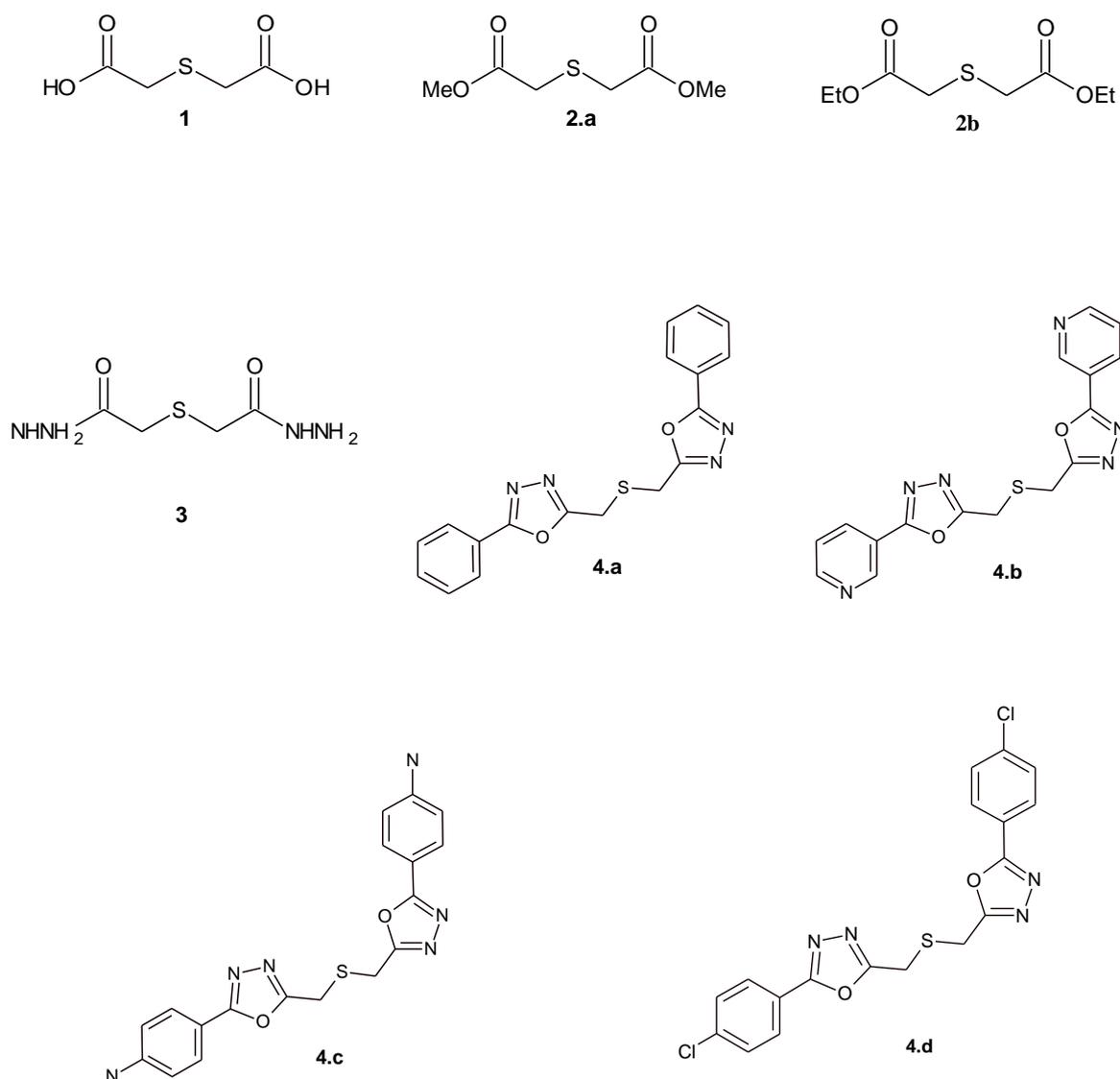


Schéma B.III.1 : Composés testés pour l'évaluation antimicrobienne

B.III.1.2 Evaluation de l'effet antibactérien

La méthode du disque du papier filtre a été employée pour l'étude in vitro des effets antibactériens des produits de synthèses : **1, 2.a, 2.b, 3, 4.a, 4.b, 4.c, 4.d** . Contre une large gamme de micro-organisme : *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus blanc*, *Streptococcus alpha hémolytique* en utilisant l'Ampicilline (Amp) et Gentamicine (Gent) comme références.

Tableau B.III.1 : Résultats des tests in vitro de l'activité antibactérienne des produits testés.

Bactéries	Souches bactériennes Gram-positif (G+)				Souches bactériennes Gram-positif (G-)			
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus Blanc</i>	<i>Streptococcus Alpha hémolytique</i>	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Serratia marscesus</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
Produits	Zone d'Inhibition (mm)				Zone d'Inhibition (mm)			
1	--	--	--	--	12	18	--	--
2	--	--	--	--	--	--	--	--
3	--	--	--	--	--	--	--	--
4.a	25	--	--	--	--	--	--	--
4.b	32	--	--	--	--	--	13	20
4.c	--	--	--	--	--	--	10	15
4.d	--	--	--	--	--	--	9	11
Ampicilline	--	--	10	--	--	--	0	0
Gentamycine	23	15	0	0	8	19	8	10

 : Hautement active
 : Modérément active
 : Légèrement active
 : Inactif

Clé d'activité des zones d'inhibition est :

- ✓ Hautement active : zone d'inhibition (16 - 30) mm.
- ✓ Modérément active : zone d'inhibition (9 - 15) mm.
- ✓ Légèrement active : zone d'inhibition (6 - 8) mm.
- ✓ Inactif : zone 0 (--) mm.

B.III.1.4 Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI

Les inhibitions des concentrations minimales ont été déterminées en milieu solide pour les substances actives avec différentes concentrations en ordre décroissant. Les résultats sont regroupés dans le tableau **B.III.2**.

Tableau B.III.2 : Résultats de CMI des produits synthétisés

Bactéries	<i>Staphylococcus aureus</i>					<i>Escherichia coli</i>					<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
	Zone d'inhibition (mm)				Inhib. relative %	Zone d'inhibition (mm)				Inhib. relative %	Zone d'inhibition (mm)				Inhib. relative %
	a	b	c	d		a	b	c	d		a	b	c	d	
Composés	1/2	1/4	1/8	1/16		1/2	1/4	1/8	1/16		1/2	1/4	1/8	1/16	
1	---	---	---	---		12	9	8	0	52,17	9	7	0	0	47,37
2	---	---	---	---		---	---	---	---		---	---	---	---	
3	---	---	---	---		---	---	---	---		---	---	---	---	
4.a	20	10	10	7	86,96	---	---	---	---		---	---	---	---	
4.b	18	10	9	8	78,26	---	---	---	---		---	---	---	---	
4.c	---	---	---	---		---	---	---	---		---	---	---	---	
4.d	---	---	---	---		---	---	---	---		---	---	---	---	
Ampicilline	---					---					---				
Gentamycine	23					23					19				

Bactéries	<i>Serratia marsceseus</i>					<i>Enterobacter aerogenes</i>				
	Zone d'inhibition (mm)				Inhib. relative %	Zone d'inhibition (mm)				Inhib. relative %
	a	b	c	d		a	b	c	d	
Composés	1/2	1/4	1/8	1/16		1/2	1/4	1/8	1/16	
1	---	---	---	---		---	---	---	---	
2	---	---	---	---		---	---	---	---	
3	---	---	---	---		---	---	---	---	
4.a	---	---	---	---		---	---	---	---	
4.b	10	10	9	8	>100	16	11	5	0	>100
4.c	10	7	5	0	>100	10	8	6	0	100
4.d	7	6	0	0	87.50	10	6	0	0	100
Ampicilline	---					---				
Gentamycine	8					10				

	: Hautement active
	: Modérément active
	: Légèrement active
	: Inactif

Chapitre B.III.2

Evaluation de l'activité antioxydante

Chapitre B.III.2 : Evaluation de l'activité antioxydante**B.III.2.1 Evaluation de l'activité antioxydante en utilisant le test DPPH**

L'activité antioxydante des différents échantillons testés vis-à-vis du radical DPPH a été évaluée spectrométriquement en suivant la réduction de ce radical qui s'accompagne par son passage de la couleur violette à la couleur jaune mesurable à 517 nm, en les comparant à l'acide ascorbique ou à la vitamine C comme référence.

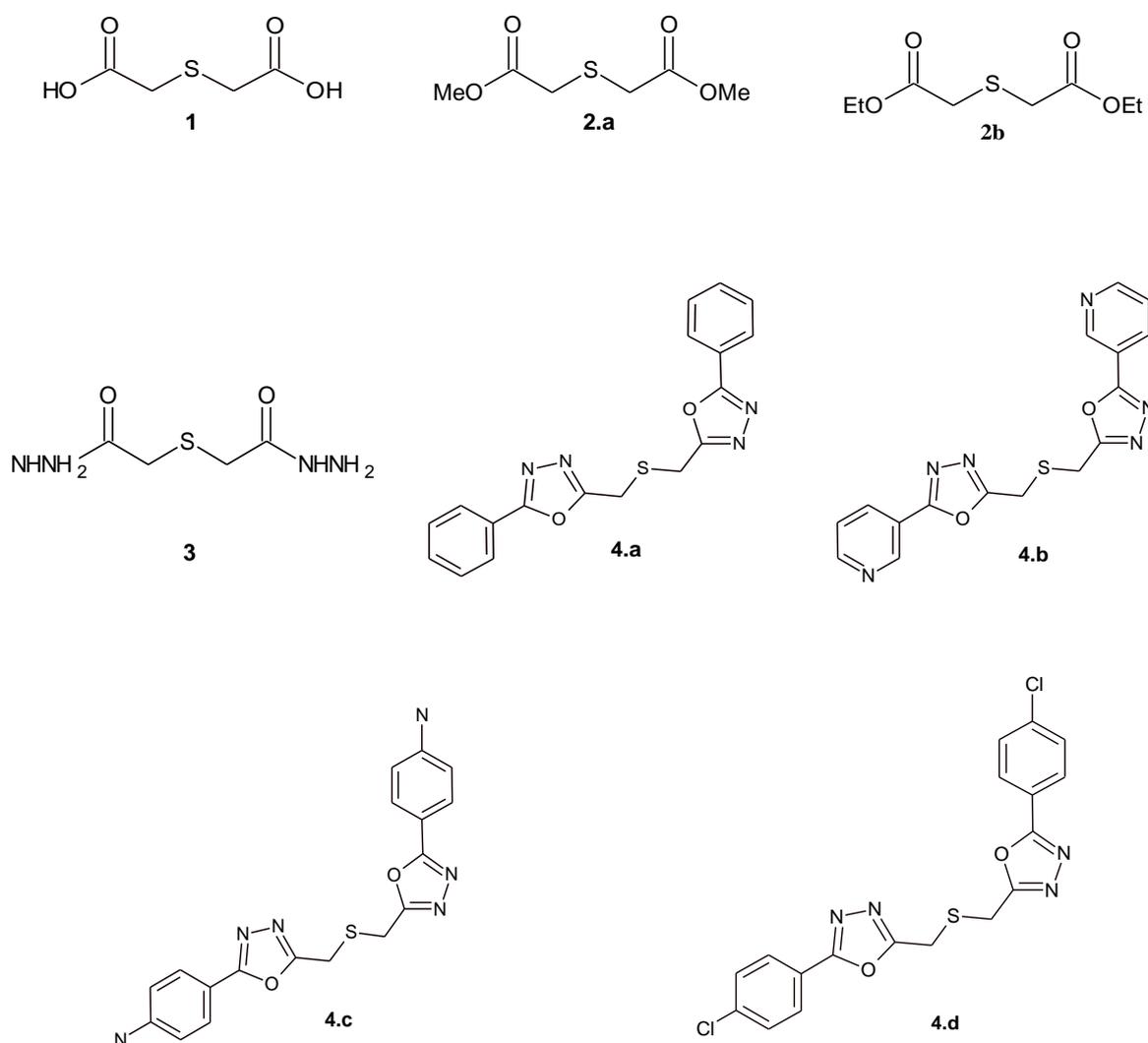


Schéma B.III.10 : Composés testés pour évaluation antioxydante

Le test antioxydant au DPPH est simple, très rapide, et indépendant de la polarité des échantillons (Athemna et al., 2010). Il implique l'utilisation du radical libre Le 1,1-diphényle-2-picrylhydrazyle (DPPH). Ce dernier est un radical libre stable de couleur violette utilisé pour mesurer l'activité de piégeage des radicaux libres. Les antioxydants réagissent avec le DPPH en le transformant en 1,1-diphényle-2-picrylhydrazine incolore. Le degré de décoloration indique l'activité antioxydante de piéger un radical libre.

B.III.2.2 Evaluation du potentiel antioxydant

Les pourcentages d'inhibition du radical DPPH pour les produits testés sont groupés dans le **tableau B.III.3**.

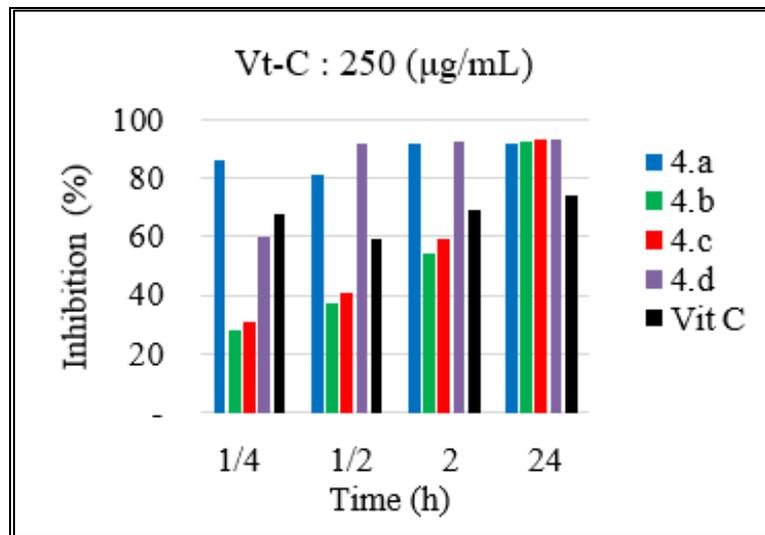
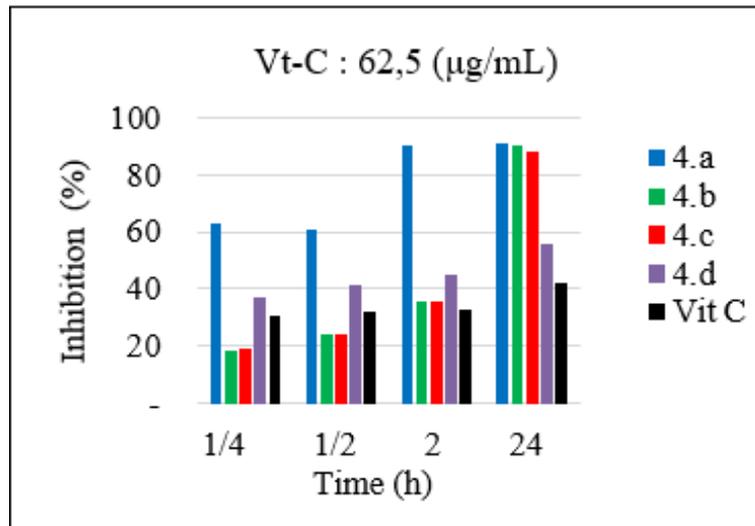
Tous les essais ont été effectués trois fois afin de vérifier la reproductibilité.

Tableau B.III.3 : *Activité de piégeage des radicaux libres (%) des composés testés.*

Concentration	Temps (h)	% Inhibition				
		4a	4b	4c	4d	Vit C
62.5(µg/mL)	00.25 h	62.70	18.7	19.44	36.89	30.74
	00.50 h	60.97	24.45	24.03	41.17	31.74
	02.00 h	89.97	35.95	35.53	45.14	32.47
	24.00 h	91.01	90.07	88.09	55.49	42.1
125(µg/mL)	00.25 h	76.49	21.42	19.96	58.73	32.03
	00.50 h	70.67	26.23	24.14	82.03	34.31
	02.00 h	91.43	39.50	36.36	85.79	35.17
	24.00 h	91.64	92.16	91.33	92.48	43.07
250(µg/mL)	00.25 h	86.42	28.00	31.03	60.19	67.97
	00.50 h	81.43	37.51	40.96	91.54	59.00
	02.00 h	92.06	54.23	59.25	92.58	69.37
	24.00 h	91.95	92.48	92.89	92.89	74.13
500(µg/mL)	00.25 h	88.54	42.95	42.01	44.51	71.65
	00.50 h	88.88	67.79	76.18	92.17	82.19
	02.00 h	89.56	93.21	92.79	93.10	72.62

	24.00 h	90.81	92.89	93.31	93.00	75.32
1000($\mu\text{g/mL}$)	00.25 h	88.54	54.31	67.53	65.61	91.33
	00.50 h	88.88	77.33	76.62	93.21	91.33
	02.00 h	89.56	91.50	91.26	89.78	91.67
	24.00 h	90.81	91.62	92.28	92.28	91.67

Les graphes ci-dessous représentent la variation du pourcentage du pouvoir inhibiteur en fonction de la concentration de chaque composé.



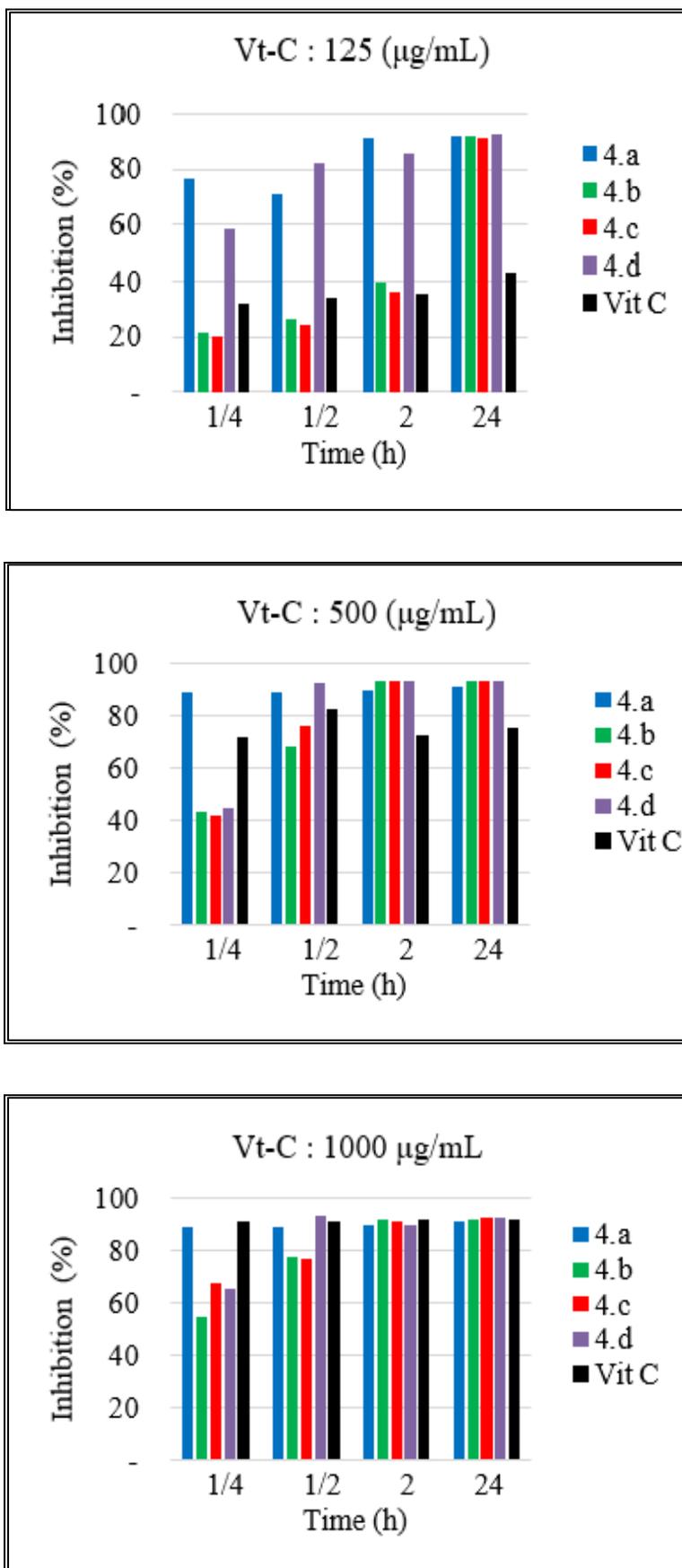


Figure B.III.12 : Pourcentage d'inhibition du radical DPPH des composés synthétisés.

Les résultats obtenus montrent que tous les oxadiazoles testés possèdent une activité antioxydante instantanée (Tableau B.III.1) évoluant au cours du temps.

B.III.2.3 Détermination d'IC₅₀ :

À des fins comparatives, nous avons évalué un autre paramètre le IC₅₀ qui exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50% (plus la valeur d'IC₅₀ est basse, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande). Les valeurs de l'IC₅₀ ont été déterminées graphiquement par la régression linéaire.

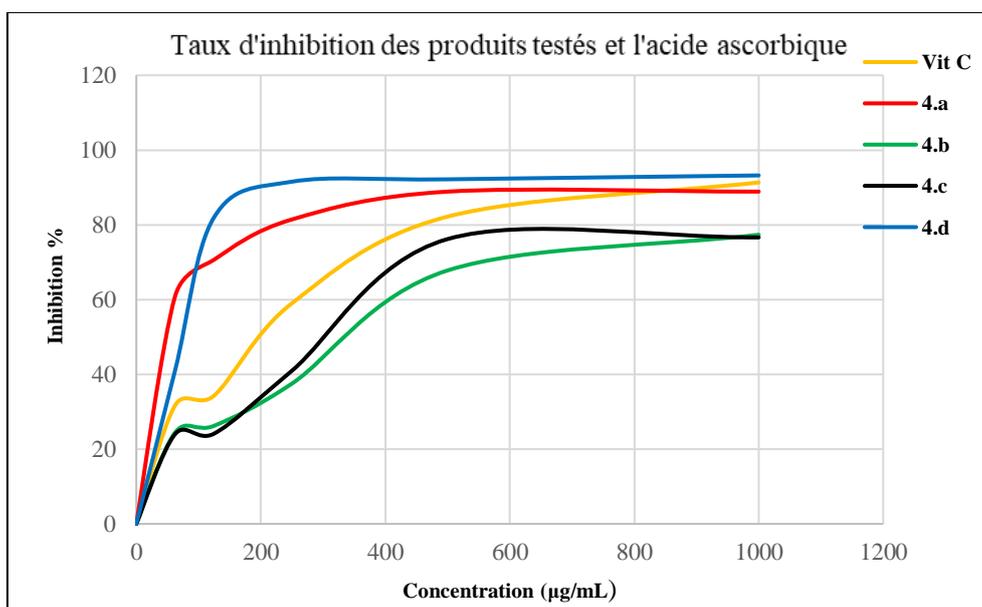
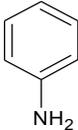
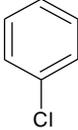


Figure B.III.14 : Taux d'inhibition de DPPH en fonction de la concentration à 30 min d'incubation

A partir de ces données, la concentration qui a piégé 50% (IC₅₀) du radical DPPH[•] ainsi que la puissance anti-radicalaire de chaque composé ont été déterminées (Tableau B.III.4)

Tableau B.III.4 : IC₅₀, ARP des différents produits testés.

Ligand	R	IC ₅₀ (µg/mL)	ARP
4.a		109.5 ± 0.01	0,0091
4.b		343.6 ± 0.02	0,0028
4.c		308.5 ± 0.01	0,0032
4.d		99.1 ± 0.01	0,0101
Vit-C	--	281.8 ± 0.02	0,0035

Partie C : Expérimentale

- *Techniques d'analyses et appareillages utilisés*
- *Chapitre C.I : Synthèse et caractérisation des produits*
- *Chapitre C.II : Etude conductimétrique des produits synthétisés*
- *Chapitre C.III : Activité Biologique*

Chapitre C.I

Synthèse et caractérisation des produits

Chapitre C.I : Synthèse et caractérisation des produits

Généralités

- **Techniques d'analyses et appareillages**

- **Chromatographies**

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice **Merck-60 F254** (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée par l'iode, de la vanilline ou par une solution de permanganate de potassium avec chauffage.

- **Point de fusion**

Les points de fusion (T_f) des composés solides ont été déterminés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil **GALLENKAMP**.

- **Pesées**

Les pesées sont effectuées à l'aide d'une balance de type **OHAUS AS 200** standard analytique dont l'incertitude absolue est de 10^{-4} g.

- **Conductivité**

Les mesures de conductivité (σ) ont été effectuées à l'aide d'un conductimètre **EC 215** de type **Hanna Instruments** muni d'une cellule de mesure à quatre anneaux de platine de type **HI 76300**. La gamme de mesure est de $0.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ à $200 \text{mS}\cdot\text{cm}^{-1}$ avec une précision de $\pm 0.1\%$ et une résolution de $0.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

- **Spectroscopie infrarouge**

Les spectres infra-rouge **FTIR** ont été enregistrés sur un spectromètre **Perkin-Elmer 1600** à transformée de Fourier. La longueur d'onde des bandes caractéristiques est exprimée en cm^{-1} .

- **Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)**

Les spectres de résonance magnétique nucléaire à savoir **RMN ^1H et RMN ^{13}C** sont réalisés sur un appareil **Bruker Advance 300 MHz** au niveau du laboratoire de chimie des polymères, département de chimie, à l'Université d'Es-Sénia Oran.

- Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse à haute résolution est effectuée sur un appareil **Claruss 500 GC** interfacé à un **Claruss 500 MS** et équipé d'une source **EI** et d'un auto-injecteur. Les données sont traitées par le logiciel **Turbo Mass (Perkin Elmer, USA)**. Les spectres de masse (**MS**) sont effectués au niveau du laboratoire régional de la sureté d'ORAN.

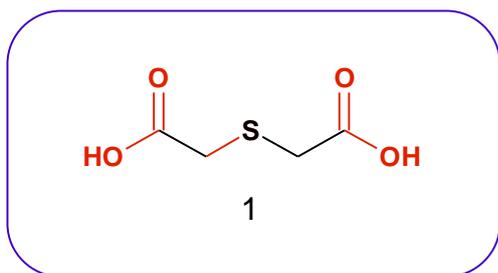
- Spectrométrie UV-VISIBLE

L'évaluation de l'activité de l'antioxydant est effectuée à l'aide d'un spectromètre **UV-Visible Optizen 21-20 MECA 6** au niveau du laboratoire régional de la sureté d'ORAN.

- Tests biologiques

Les tests de l'activité antibactérienne ont été effectués au niveau du Laboratoire de Bactériologie-EHU d'Oran.

- **Caractéristiques du produit de départ**



- **Généralité**

- Nom IUPAC : 2,2'-thiodiacétique acide
- Formule brute : C₄H₆O₄S
- Apparence : poudre cristalline blanche.

- **Propriétés physiques et chimiques**

- Masse Molaire : 150.153 g/mole
- Point de fusion : 128-131 °C.
- Solubilité : 400 g/L dans l'eau à 25°C
- Densité : 1.311 g/cm³.
- Point d'ébullition : 377 °C à 760 mmHg.
- Point d'éclair : 181.8 °C.

- **Spectre FTIR**

Nombre d'onde cm ⁻¹	Liaison mise en vibration	Type de vibration
2800-3200	C-H Aliphatique	Valence
1670-1710	C=O	Valence
2491-3000	OH	Valence

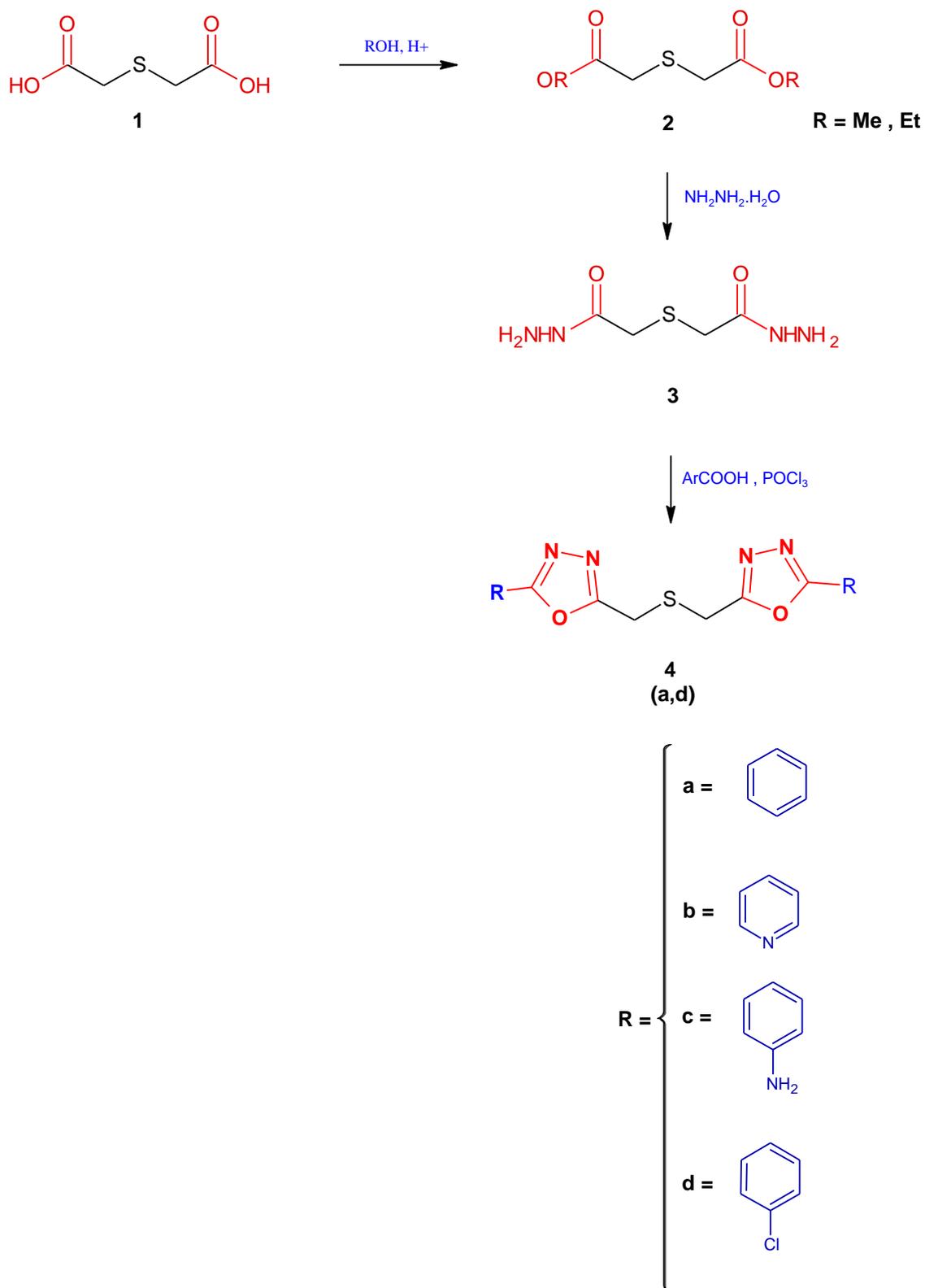


Schéma C.I.1 : Chemin réactionnel des produits synthétisés.

C.I.1 Synthèse de diester de l'acide 2,2'-thiodiacétique (2a-2b)

Un mélange de 2,2'-thiodiacétique acide (**1**) (2g, 0.0133 mmol) dans le méthanol (50 ml), de l'acide sulfurique est ensuite ajouté goutte-à-goutte et le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 4 h. Après retour à température ambiante, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (50 ml x3), les phases organiques sont récupérées et lavées à l'eau (50 ml x3), séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Après la recristallisation dans MeOH/ H₂O, on obtient le produit correspondant (**2a**. 1.92 g et **2b**. 2.14g).

• C.I.1.a Diméthyle 2,2' thio-diacétate (2a)

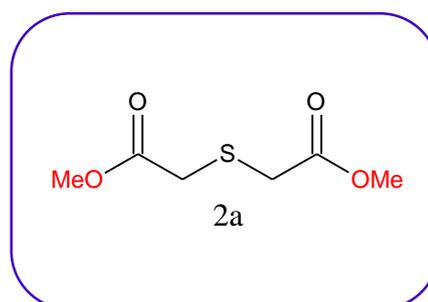
R_f 2a : 0.9 Eluant (MeOH - Chloroforme : 1/4).

Rendement : 81%.

Aspect : huile visqueuse

Masse molaire : 178.206 g/rno1.

Formule brute : C₆H₁₀O₄S



FT-IR $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1728 (C=O); 3459 (OH).

RMN¹H σ (ppm): 1H-NMR (ppm): 3.40-3.42 (d, 2H, -CH₂); 3.34-3.38 (d, 2H, -CH₂); 3.67(s, 3H, 2COOMe).

• C.I.1.b Diéthyle 2,2' thio-diacétate (2b)

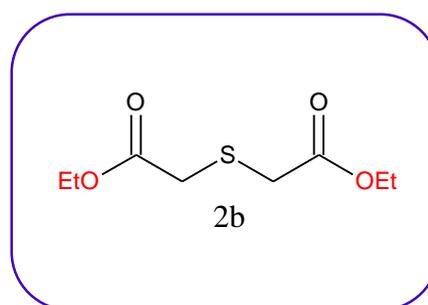
R_f 2b : 0.9 Eluant (EtOH - Chloroforme : 1/3).

Rendement : 78%.

Aspect : liquide visqueux de couleur jaune foncé

Masse molaire : 206.26 g/rno1.

Formule brute : C₈H₁₄O₄S



FT-IR $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1726.1 (C=O); 3238 (OH).

RMN¹H (300 MHz, DMSO d₆) σ (ppm): 1.19 (m, 3H, ¹COOEt, ²COOEt); 2.69- 2.74 (d, 2H, ²CH₂); 2.84-2.89 (d, 2H, ⁴CH₂); 4.03-4.05; 4.11-4.14 (m, 2H, ²COOEt); 5.57(s, 1H, OH). [**2b**]

Spectrométrie de Masse : C₄H₁₀N₄O₂S, calculée m/z 206.052, observée m/z 206.

C.I.2 Synthèse de 2,2'-thiodi acétohydrazide (3)

Diéthyle 2,2'-thiodiacétate **2b** (2g, 13.32mmol) a été dissous dans le méthanol (50 ml) ensuite l'hydrazine hydraté 80% (5 ml) a été ajoutée et le mélange réactionnel a été porté au reflux pendant 7 h. La réaction a été suivie par CCM. Après retour à la température ambiante, le composé obtenu a été filtré puis cristallisé dans l'éthanol pour donner le produit désiré (**3**), (1.78g) sous forme de cristaux blanc.

- **2,2'-thiodi (acétohydrazide) (3)**

R_{f3} : 0.14 Eluant (EtOH – CCl₄ : 1/4).

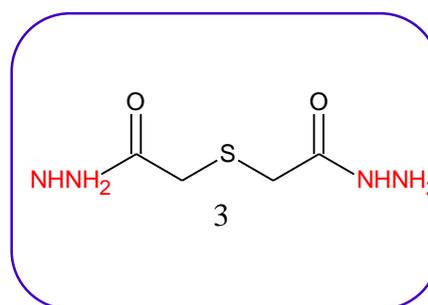
Rendement : 93 %.

Aspect : Solide blanc.

Masse molaire : 178.213 g/mol.

Formule brute : C₄H₁₀N₄O₂S.

Point de fusion : 206,8-210,5 °C



FT-IR $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3329.9 (NH, NH₂), 1607.05 (CO-N).

¹H-NMR δ (ppm): ¹H-NMR (ppm): 3.45-3.51 (d, 2H, -CH₂); 3.50-3.69 (d, 2H, -CH₂); 7.62 (s, 1H, ²NH), 2.10-2.02 (d, 2H, ²C-NH₂).

¹³C-NMR δ (ppm): 35.1 (2C, s, CH₂), 161.1 (2C, s, R-CO-NH-NH₂).

Spectrométrie de Masse : C₄H₁₀N₄O₂S, calculée m/z 178.052, observée m/z 178.

C.I.3 Procédure générale pour la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles : (4a-d)

Un mélange de 2,2'-thiodi acétohydrazide (**3**) (1.782 g, 0.01 mol), d'acides aromatiques (0,01 mole) et d'oxychlorure de phosphore (15 ml) a été porté au reflux sur un bain-marie pendant 12 à 15 h. La réaction est suivie par CCM. L'excès de POCl₃ a été éliminé sous pression réduite. Le mélange réactionnel a été refroidi puis rendu basique avec du NaHCO₃. Le solide résultant a été lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol.

Les données physiques des composés synthétisés **4.(a-d)** sont données dans le tableau C.1.1.

Tableau C.1.1. Données physiques des composés synthétisés **4.(a-d)**.

Composé	Divers acides aromatiques	T _f (°C)	Rendement (%)
4.a	Acide benzoïque	125.70-126.90	70.00
4.b	Acide isonicotinique	175.20-180.90	65.80
4.c	Acide P-Aminobenzoïque	205.60-207.30	69.00
4.d	Acide P-chlorobenzoïque	198.60-200.50	60.70

Les données spectrales des composés synthétisés **4.(a-e)**

- C.I.3.a Bis((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane(4.a)**

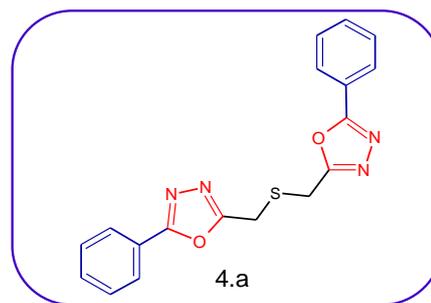
Obtenu à partir d'hydrazide (**3**) et d'acide benzoïque (**4.a**, **2.45 g**, **70%**).

R_{f4.a} : 0.7 Eluant (AcOt - Chloroforme : 1/4).

Aspect : Solide blanc.

Masse molaire : 350,394 g/rno1.

Formule brute : C₁₈H₁₄N₄O₂S.



FT-IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3375.16 (CH)_{aromatique}; 1639.27 (C=N); 1163.19 (C-O-C) ; 1038 (C-S-C)

¹H-NMR (δ , ppm): 7.35-7.29 (d, 2H, Ar-CH), 3.51-3.73 (d, 2H, -CH₂), 8.00-8.11 (d, 2H, Ar-CH), 8.08-8.14 (d, 2H, Ar-CH), 7.45-7.52 (d, 2H, Ar-CH), 3.48-3.60 (d, 2H, -CH₂), 7.40-7.46 (d, 2H, Ar-CH)

¹³C-NMR (δ , ppm): 33.6 (2C, s, CH₂), [122.8 (2C, s), 126.7 (4C, s), 127.8 (2C, s), 128.4 (4C, s)] aromatique, 161.7 (2C, s, R-C=N), 163.2 (2C, s, N=C-Ar).

Spectrométrie de Masse : C₁₆H₁₂N₆O₂S, calculée m/z 350.074, observée m/z 350.

- **C.I.3.b Bis((5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.b):**

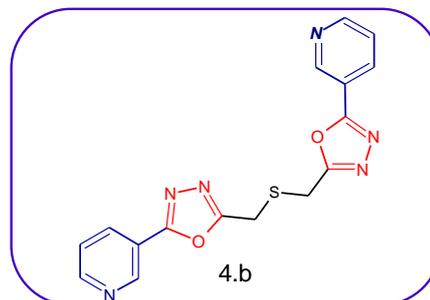
Obtenu à partir d'hydrazide (3) et d'acide isonicotinique (4.b, 2.32 g, 65.80%).

$R_{f\ 4.b}$: 0.58 Eluant (AcOt - Chloroforme : 1/4).

Aspect : Solide blanc.

Masse molaire : 352,370 g/rno1.

Formule brute : $C_{16}H_{12}N_6O_2S$.



FT-IR $\nu_{max}(cm^{-1})$: 3347.78, 2959 (CH)_{aromatique} ; 1733.71 (C=N) ; 1639.24-1441.55 (C=C)_{aromatique} ; 1186.25 (C-O-C) ; 1037 (C-S-C).

1H -NMR (δ , ppm): 8.52-8.46 (d, 2H, Ar-CH), 3.50-3.76 (d, 2H, -CH₂), 7.90-7.85 (d, 2H, Ar-CH), 7.93-7.82 (d, 2H, Ar-CH), 3.50-3.58 (d, 2H, -CH₂),

^{13}C -NMR (δ , ppm): 33.6 (2C, s, CH₂), [119.7 (4C, s), 126.0 (2C, s), 149.9 (4C, s)]pyr, 161.17(2C, s), **R-C=N**, 163.2 (2C, s, N=C-pyr).

Spectrométrie de Masse : $C_{16}H_{12}N_6O_2S$, calculée m/z 352.074, observée m/z 352.

- **C.I.3.c 4,4'-(5,5'-(thiobis(méthylène))bis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl))dianiline (4.c):**

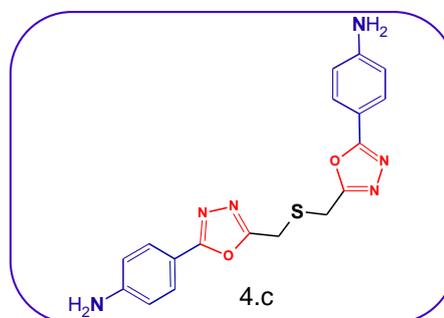
Obtenu à partir d'hydrazide (3) et Acide P-Aminobenzoïque(4.c, 2.63 g, 69%).

$R_{f\ 4.c}$: 0.52 Eluant (AcOt - Chloroforme : 1/4).

Aspect : Solide blanc.

Masse molaire : 380,423 g/rno1.

Formule brute : $C_{18}H_{16}N_6O_2S$.



FT-IR $\nu_{max}(cm^{-1})$: 2851 (CH)_{aromatique} ; 1632.4 (C=N); 1558.3-1460 (C=C)_{aromatique}; 1183.0 (C-O-C), 1049 (C-S-C).

1H -NMR (δ , ppm): 6.22 (d, 2H, ²Ar-NH₂), 3.58 (d, 2H, -CH₂); 7.95-7.88 (d, 2H, Ar-CH), 7.90-7.87 (d, 2H, Ar-CH), 6.55-6.62 (d, 2H, Ar-CH), 3.48-3.63 (d, 2H, -CH₂), 6.49-6.53 (d, 2H, Ar-CH).

^{13}C -NMR (δ , ppm): 33.6 (2C, s, CH₂), [114.3 (4C, s), 122.8 (2C, s), 129.4 (4C, s), 148.4 (2C, s)] aromatique, 161.7 (2C, s, **R-C=N**), 163.2 (2C, s, N=C-Ar).

Spectrométrie de Masse : $C_{18}H_{16}N_6O_2S$, calculée m/z 380.106, observée m/z 380.

- **C.I.3.d Bis((5-(4-chlorophenyl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane(4.d):**

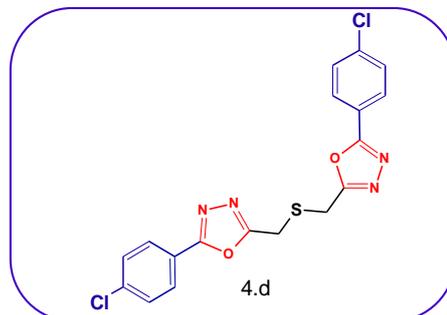
Obtenu à partir d'hydrazide (3) et Acide P-chlorobenzoïque(4.d, 2.545 g, 60.70%).

$R_{f_{4.d}}$: 0.72 Eluant (AcOt - Chloroforme : 1/4).

Aspect : Poudre blanche.

Masse molaire : 419,284 g/mol.

Formule brute : $C_{18}H_{12}Cl_2N_4O_2S$.



FT-IR $\nu_{max}(cm^{-1})$: 2910.8-2943.3 (CH)_{aromatique} ; 1688.7 (C=N); 1591.9 (C=C)_{aromatique}; 1193.6 (C-O-C), 1043.5 (C-S-C), 742 (C-Cl).

1H -NMR (δ , ppm): 3.50-3.62 (d, 2H, -CH₂); 7.76-7.70 (d, 2H, Ar-CH), 7.45-7.52 (d, 2H, Ar-CH), 3.53-3.72 (d, 2H, -CH₂),

^{13}C -NMR (δ , ppm): 33.6 (2C, s, CH₂), [122.8 (2C, s), 128.2 (4C, s), 128.7 (4C, s), 133.7 (2C, s)] aromatique, 161.7 (2C, s, R-C=N), 163.2 (2C, s, N=C-Ar).

Spectrométrie de Masse : $C_{18}H_{12}Cl_2N_4O_2S$, calculée m/z 419.106, observée m/z 419.

Chapitre C.II

Etude conductimétrique des produits synthétisés

Chapitre C.II : Etude conductimétrique des produits synthétisés

Ce chapitre présente une étude portant sur le comportement des différentes solutions électrolytes en milieu aqueux à différentes températures et pour des concentrations qui varient de $6,1035E-06$ mol/l à 1.5 mol/l. Les données expérimentales de la conductance électrique équivalente de ces solutions sont analysées par le modèle de *Debye-Huckel-Onsager* et le modèle de *Fuoss*.

La conductivité équivalente limite Λ_0 a été calculée via l'équation de *Fuoss* à de très faibles concentrations en fonction de la température.

A partir de ces valeurs, nous avons pu calculer la constante d'équilibre K_a , la variation d'énergie libre ΔG , l'énergie d'activation E^a , l'enthalpie libre ΔH et la variation de l'entropie ΔS .

C.II.1 Matériels et mesures

C.II.1.1 Propriétés physico-chimiques des produits utilisés

Tableau C.II.1 : Propriétés physico-chimiques des produits utilisés

Produits	Formule Brute	Nomenclature IUPAC	Masse Molaire g/mole	Point de fusion °C	Densité g/cm ³
1	C ₄ H ₆ O ₄ S	2,2'-thiodiacétique acide	150.153	128 - 131	1.535
2	C ₆ H ₁₀ O ₄ S	Diméthyle 2,2' Thiodiacétate	178.206	---	1.199
3	C ₄ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	2,2'-thiodi (acetohydrazide)	178.212	206,8-210,5	1.394
4.a	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	Bis((5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane	350.390	125.7-126.9	1.317
4.b	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₂ S	Bis((5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)sulfane	352.370	175.2-180.9	1.395
4.c	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	4,4'-(5,5' (thiobis(methylene)) bis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl))dianiline	380.420	205.6-207.3	1.406
4.d	C ₁₈ H ₁₂ F ₂ N ₄ O ₂ S	Bis((5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)sulfane	386.375	198.6-200.5	1.408
4.e	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	Bis((5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)sulfane	419.284	120-120,5	1.446

Dans cette étude nous avons choisi comme solvant l'eau désionisée de conductivité électrique inférieure à 1 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

C.II.1.2 Préparation des solutions

Les solutions initiales sont préparées en dissolvant une masse mesurée « m » de chaque ligand dans une masse « m₀ » du solvant. Les pesées sont faites sur une balance de type OHAUS AS 200 standard analytique d'incertitude absolue de 10⁻⁴ g. Cette solution est diluée en ajoutant avant chaque mesure de la conductivité électrique une quantité du solvant afin d'avoir un intervalle de concentration bien déterminé.

La concentration en mol/l dans notre cas est calculée par :

$$c = \rho \cdot m_s$$

c : concentration de la solution en mol/l

m_s : molalité de la solution en mol/kg

ρ : masse volumique en mol/kg

C.II.1.3 Mesure de la conductivité électrique

Les mesures de conductivité ont été effectuées à l'aide d'un conductimètre EC 215 de type Hanna Instruments (Figure C.II.1) muni d'une cellule de mesure à quatre anneaux de platine de type HI 76300. Cette cellule comporte une compensation automatique de la valeur de conductivité en fonction de la température de la solution (température de référence : 25°C) à l'aide d'un capteur intégré à la sonde. La gamme de mesure est de 0. 1μS.cm⁻¹ à 200 mS.cm⁻¹ avec une précision de ±0.1% et de résolution de 0. 1μS.cm⁻¹. L'étalonnage de la cellule est effectué à l'aide des solutions étalons HI 7030 de conductivité 1413μS à 25 °C fournies par Hanna Instruments.

Les produits ont été utilisés sans purification ultérieure. Toutes les solutions ont été préparées avec de l'eau déminéralisée (*la conductivité spécifique de l'eau varie entre 0.2 et 1.8 μS.cm⁻¹*).

Les solutions mères des différents ligands ont été initialement préparées dans un domaine de concentration compris entre 0.0005 et 0.1 mol/L

Pour chaque étape et pour chaque type d'électrolyte, on met **50** ml de la solution désirée dans un bécher, puis on prélève la valeur correspondante de la conductivité. Ensuite, on dilue la solution à la moitié et on prend de nouveau 50 ml pour la mesure de la conductivité. On procède ainsi jusqu'à ce que la conductivité de la solution soit égale à celle de l'eau.

La conductivité électrique « σ » en S.cm⁻¹ est calculée par :

$$\sigma = \sigma_s - \sigma_0 \quad (C.II.1)$$

σ_s : conductivité électrique mesurée de la solution

σ_0 : conductivité électrique mesurée du solvant

C.II.1.4 Conductance équivalente molaire

La conductance équivalente molaire (Λ) de chaque électrolyte est calculée selon la relation suivante:

$$\Lambda = \frac{\sigma}{1000c} \quad (C.II.2)$$

σ : conductivité électrique mesurée en S.cm⁻¹ pour une concentration c

Λ : conductance équivalente molaire en S.cm².mol⁻¹

c : concentration de la solution en mol/l

C.II.2 Méthode de calcul

La validité des modèles de DHO et de Fuoss a été vérifiée en analysant certaines données expérimentales de la conductivité électrique des solutions électrolytiques.

C.II.2.1 Calcul par la méthode de Fuoss

Dans notre programme informatique, nous avons utilisé les polynômes d'interpolations établis par Fuoss sur la base de son modèle de paires d'ions (1978) équation (A.II-104) du chapitre A.II.

Nous avons travaillé avec la valeur de conductivité molaire à dilution infinie (Λ_0) obtenue graphiquement par l'extrapolation en utilisant la loi limite **Debye-Hucel-Onsager**. En effet, pour chaque électrolyte et pour chaque concentration, nous avons fait varier la valeur de (R_G) (Rayon de Gurney), en fixant la valeur de (α). Après, nous avons fixé (R_G) et avons varié (α) pour calculer la fraction des ions libres (γ) et les autres paramètres tels que la conductivité molaire (Λ), la fraction des ions participant au processus de conduction (P) et la constante d'association K_a . La valeur calculée est comparée à celle mesurée, pour chaque valeur de (R_G) et (α), en cherchant l'écart quadratique minimum.

La recherche du minimum se fait par les deux équations (AII.1) et (AII.2):

$$\sigma^2 = \frac{\sum(A_{j(calc)} - A_{j(obsd)})^2}{n-2} \quad (C.II.3)$$

Avec :

n : nombre de données expérimentales où le modèle de Fuoss est valable

Λ_0 : conductivité molaire à dilution infinie.

Tableau C.II.2 : Conductance équivalente du composé (I) en solution aqueuse à différentes températures.

Sqrt (c) (mol.m ⁻³) ^{1/2}	Λ (S.m ² .mol ⁻¹)			
	293 K	303 K	313 K	323 K
10	2,80E-03	3,40E-03	3,90E-03	4,40E-03
7,07107	4,00E-03	4,70E-03	5,30E-03	6,00E-03
5	5,40E-03	6,32E-03	7,32E-03	8,28E-03
3,53553	7,59E-03	8,79E-03	9,99E-03	1,12E-02
2,5	1,02E-02	1,21E-02	1,37E-02	1,55E-02
1,76777	1,37E-02	1,66E-02	1,92E-02	2,04E-02

1,25	1,85E-02	2,23E-02	2,49E-02	2,74E-02
0,88388	2,35E-02	2,74E-02	3,06E-02	3,57E-02
0,625	2,91E-02	3,60E-02	3,81E-02	4,32E-02
0,44194	3,42E-02	4,14E-02	4,55E-02	5,06E-02
0,3125	3,97E-02	4,49E-02	5,20E-02	6,02E-02
0,22097	4,46E-02	5,08E-02	5,90E-02	6,72E-02
0,15625	5,04E-02	6,06E-02	7,09E-02	7,91E-02
0,11049	5,41E-02	6,80E-02	8,03E-02	8,85E-02
0,07813	6,23E-02	8,03E-02	9,50E-02	1,08E-01

Tableau C.II.3 : Conductance équivalente du composé (2) en solution aqueuse à différentes températures.

\sqrt{c} ($\text{mol}\cdot\text{m}^{-3}$) ^{1/2}	A ($\text{S}\cdot\text{m}^2\cdot\text{mol}^{-1}$)			
	293 K	303 K	313 K	323 K
10	6,33E-04	7,64E-04	9,82E-04	1,17E-03
7,07107	6,36E-04	8,32E-04	8,32E-04	1,12E-03
5	6,80E-04	8,73E-04	1,08E-03	1,31E-03
3,53553	7,42E-04	9,58E-04	1,16E-03	1,27E-03
2,5	8,54E-04	1,11E-03	1,33E-03	1,62E-03
1,76777	9,80E-04	1,25E-03	1,56E-03	1,87E-03
1,25	1,05E-03	1,39E-03	1,75E-03	2,14E-03
0,88388	1,15E-03	1,65E-03	1,97E-03	2,46E-03
0,625	1,31E-03	1,95E-03	2,56E-03	3,20E-03
0,44194	1,54E-03	2,41E-03	3,28E-03	4,45E-03
0,3125	1,96E-03	3,01E-03	4,83E-03	6,29E-03

Tableau C.II.4 : Conductance équivalente du composé (3) en solution aqueuse à différentes températures.

\sqrt{c} ($\text{mol}\cdot\text{m}^{-3}$) ^{1/2}	A ($\text{S}\cdot\text{m}^2\cdot\text{mol}^{-1}$)			
	293 K	303 K	313 K	323 K
10	6,80E-03	9,80E-03	1,25E-02	1,58E-02
7,07107	8,20E-03	1,10E-02	1,37E-02	1,72E-02
5	9,39E-03	1,20E-02	1,48E-02	1,84E-02
3,53553	1,02E-02	1,29E-02	1,52E-02	1,90E-02
2,5	1,09E-02	1,33E-02	1,57E-02	1,97E-02
1,76777	1,15E-02	1,35E-02	1,59E-02	1,98E-02
1,25	1,19E-02	1,38E-02	1,62E-02	2,02E-02

0,88388	1,23E-02	1,45E-02	1,68E-02	2,02E-02
0,625	1,29E-02	1,49E-02	1,82E-02	2,18E-02
0,44194	1,37E-02	1,65E-02	1,93E-02	2,37E-02
0,3125	1,45E-02	1,74E-02	2,12E-02	2,64E-02
0,22097	1,58E-02	1,88E-02	2,42E-02	2,95E-02
0,15625	1,64E-02	2,21E-02	2,74E-02	3,89E-02
0,11049	1,76E-02	2,62E-02	3,85E-02	4,75E-02
0,07813	1,97E-02	3,19E-02	3,93E-02	5,24E-02

Tableau C.II.5 : Conductance équivalente du composé (4.a) en solution aqueuse à différentes températures.

$Sqrt(c)$ ($mol.m^{-3}$) ^{1/2}	A ($S.m^2.mol^{-1}$)			
	293 K	303 K	313 K	323 K
10	1,20E-01	1,30E-01	1,50E-01	1,70E-01
7,07107	1,30E-01	1,48E-01	1,65E-01	1,90E-01
5	1,40E-01	1,68E-01	1,80E-01	2,12E-01
3,53553	1,60E-01	1,88E-01	2,08E-01	2,32E-01
2,5	1,76E-01	1,95E-01	2,21E-01	2,43E-01
1,76777	1,89E-01	2,14E-01	2,40E-01	2,72E-01
1,25	2,01E-01	2,21E-01	2,64E-01	2,89E-01
0,88388	2,15E-01	2,33E-01	2,81E-01	3,07E-01
0,625	2,26E-01	2,50E-01	2,94E-01	3,32E-01
0,44194	2,37E-01	2,60E-01	3,06E-01	3,46E-01
0,3125	2,42E-01	2,70E-01	3,10E-01	3,57E-01
0,22097	2,46E-01	2,75E-01	3,14E-01	3,69E-01
0,15625	2,47E-01	2,83E-01	3,26E-01	3,74E-01
0,11049	2,49E-01	2,92E-01	3,29E-01	3,80E-01
0,07813	2,51E-01	2,98E-01	3,31E-01	3,88E-01
0,05524	2,54E-01	3,08E-01	3,41E-01	4,00E-01

Tableau C.II.6 : Conductance équivalente du composé (4.b) en solution aqueuse à différentes températures.

$Sqrt(c)$ ($mol.m^{-3}$) ^{1/2}	A ($S.m^2.mol^{-1}$)			
	293 K	303 K	313 K	323 K
10	9,20E-02	9,85E-02	1,20E-01	1,32E-01
7,07107	1,06E-01	1,16E-01	1,36E-01	1,48E-01
5	1,22E-01	1,40E-01	1,60E-01	1,74E-01
3,53553	1,36E-01	1,58E-01	1,81E-01	2,01E-01
2,5	1,46E-01	1,76E-01	2,24E-01	2,37E-01
1,76777	1,66E-01	2,05E-01	2,50E-01	2,61E-01
1,25	1,92E-01	2,30E-01	2,75E-01	3,04E-01

0,88388	2,15E-01	2,43E-01	2,92E-01	3,17E-01
0,625	2,26E-01	2,50E-01	3,07E-01	3,32E-01
0,44194	2,40E-01	2,70E-01	3,17E-01	3,57E-01
0,3125	2,47E-01	2,85E-01	3,26E-01	3,87E-01
0,22097	2,63E-01	2,93E-01	3,34E-01	3,79E-01
0,15625	2,71E-01	3,00E-01	3,41E-01	4,02E-01
0,11049	2,72E-01	3,05E-01	3,54E-01	4,11E-01
0,07813	2,74E-01	3,15E-01	3,64E-01	4,29E-01

Tableau C.II.7 : Conductance équivalente du composé (4.c) en solution aqueuse à différentes températures.

$Sqrt(c)$ $(mol.m^{-3})^{1/2}$	Λ ($S.m^2.mol^{-1}$)			
	293 K	303 K	313 K	323 K
10	9,20E-02	1,20E-01	1,35E-01	1,50E-01
7,07107	1,16E-01	1,35E-01	1,54E-01	1,76E-01
5	1,39E-01	1,59E-01	1,81E-01	2,04E-01
3,53553	1,54E-01	1,76E-01	2,10E-01	2,32E-01
2,5	1,63E-01	1,87E-01	2,24E-01	2,53E-01
1,76777	1,86E-01	2,08E-01	2,53E-01	2,72E-01
1,25	1,92E-01	2,17E-01	2,76E-01	2,95E-01
0,88388	2,01E-01	2,34E-01	2,94E-01	3,13E-01
0,625	2,17E-01	2,56E-01	3,20E-01	3,45E-01
0,44194	2,29E-01	2,70E-01	3,32E-01	3,57E-01
0,3125	2,54E-01	2,98E-01	3,64E-01	3,87E-01
0,22097	2,69E-01	3,16E-01	3,85E-01	4,12E-01
0,15625	2,88E-01	3,12E-01	3,94E-01	4,21E-01
0,11049	2,97E-01	3,38E-01	4,19E-01	4,59E-01
0,07813	3,06E-01	3,41E-01	4,29E-01	4,62E-01
0,05524	3,18E-01	3,51E-01	4,39E-01	4,72E-01
0,03906	3,24E-01	3,74E-01	4,59E-01	4,88E-01
0,02762	3,34E-01	3,93E-01	4,72E-01	5,24E-01

Tableau C.II.8 : Conductance équivalente du composé (4.d) en solution aqueuse à différentes températures.

$Sqrt(c)$ $(mol.m^{-3})^{1/2}$	Λ ($S.m^2.mol^{-1}$)			
	293 K	303 K	313 K	323 K
10	1,20E-01	1,28E-01	1,45E-01	1,55E-01
7,07107	1,30E-01	1,50E-01	1,70E-01	1,80E-01
5	1,62E-01	1,76E-01	2,08E-01	2,30E-01
3,53553	1,80E-01	2,00E-01	2,36E-01	2,60E-01
2,5	2,11E-01	2,27E-01	2,69E-01	3,04E-01
1,76777	2,37E-01	2,50E-01	2,91E-01	3,26E-01

1,25	2,62E-01	2,75E-01	3,42E-01	3,65E-01
0,88388	2,81E-01	3,07E-01	3,65E-01	4,09E-01
0,625	3,07E-01	3,53E-01	3,99E-01	4,48E-01
0,44194	3,24E-01	3,88E-01	4,19E-01	4,85E-01
0,3125	3,46E-01	4,08E-01	4,38E-01	5,20E-01
0,22097	3,55E-01	4,26E-01	4,73E-01	5,33E-01
0,15625	3,65E-01	4,35E-01	4,84E-01	5,58E-01
0,11049	3,70E-01	4,52E-01	5,10E-01	5,67E-01
0,07813	3,74E-01	4,62E-01	5,55E-01	5,73E-01
0,05524	3,77E-01	4,69E-01	5,80E-01	5,96E-01
0,03906	4,06E-01	4,72E-01	6,03E-01	6,55E-01
0,02762	4,19E-01	5,11E-01	6,09E-01	6,82E-01

Chapitre C.III

Evaluation de l'activité antioxydante

Chapitre C.III : Evaluation de l'activité antioxydante

C.III.2.1 Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante

La diversité de la nature et la structure des composés synthétisés nécessitent le développement de nombreuses méthodes pour évaluer leur activité antioxydante. Chaque méthode utilise ou génère un radical différent impliqué dans le processus d'oxydation. Quatre différentes méthodes ont été utilisées pour évaluer l'activité antioxydante de nos composés :

- Activité antiradicalaire vis-à-vis le radical DPPH,
- Chélation aux ions ferreux,
- Pouvoir réducteur du fer ferrique,
- Test de blanchissement β -carotène /acide linoléique.

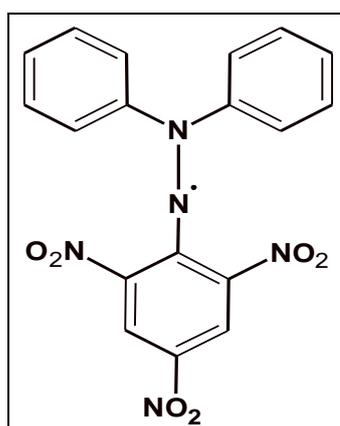


Figure C.III.11 : Structure chimique du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle).

C.III.2.2 Principe de la méthode : Piégeage du radical libre DPPH

Le DPPH (2,2 diphényl-1- picrylhydrazyle) est généralement le substrat le plus utilisé pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydante en raison de sa stabilité en forme radicalaire libre et la simplicité de l'analyse (Bozin et al., 2008). Une forte activité de piégeage de DPPH confère des niveaux élevés d'activité antioxydante de l'échantillon.

Le test DPPH est effectué à la température ambiante, ce qui permet d'éliminer tout risque de dégradation thermique des molécules thermolabiles.

Le DPPH^{*} est un radical stable à base d'azote qui possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. Du fait de cette délocalisation, les molécules du radical ne forment pas de dimères et le DPPH^{*} reste dans sa forme monomère relativement stable à température ordinaire.

La solution de DPPH^{*} est caractérisée par une coloration violette avec un maximum d'absorption dans le visible à 517 nm en solution alcoolique. La capacité de la réduction est déterminée par une diminution de l'absorbance déduite par des substances anti radicalaires.

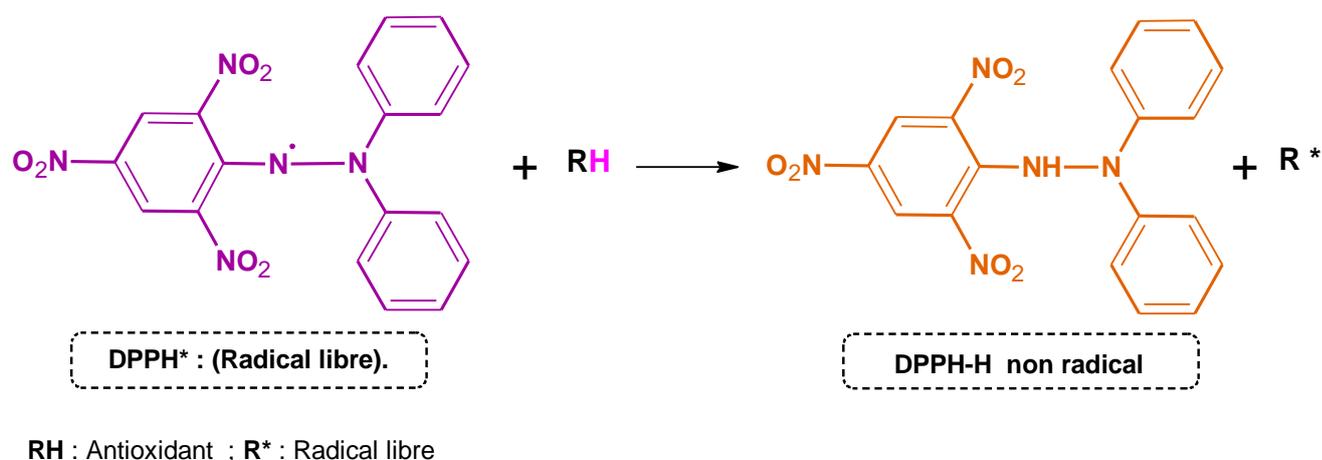


Figure C.III.12 : Réduction du radical DPPH

C.III.2.3 Protocole du test au DPPH

Le protocole expérimental suivi pour étudier l'activité du piégeage du radical libre DPPH est celui décrit par **Mansouri et al., 2005**. Dans cette étude, l'efficacité d'un antioxydant donneur est testée avec un gradient de concentration, ce qui permet l'obtention d'une courbe de mesure de l'absorbance, à 517 nm, en fonction de la concentration de l'antioxydant. Le pouvoir antioxydant des échantillons testés a été estimé par une comparaison avec un antioxydant naturel (Acide ascorbique).

La cinétique de la réaction et les paramètres de calcul de l'activité antioxydante pour l'acide ascorbique et les échantillons synthétisés étudiés, ont été calculés.

C.III.2.4 Détermination du pourcentage d'inhibition

Selon (Sharififar et al., (2007), l'inhibition du radical libre de DPPH en pourcentage (I%) est calculée de la manière suivante :

$$I \% = (A \text{ blanc} - A \text{ échantillon}) / A \text{ blanc}$$

Avec :

- I % : Pourcentage d'inhibition.
- A blanc : Absorbance du blanc
- A échantillon : Absorbance de l'échantillon.

Les résultats sont exprimés selon IC₅₀ (µM) qui correspond à la concentration efficace d'antioxydant nécessaire pour diminuer 50% l'absorbance initiale du DPPH. Plus cette concentration est faible, plus le composé est considéré comme antioxydant.

La concentration des échantillons synthétisés provoquant 50% d'inhibition (IC₅₀) du radical DPPH, est déterminée graphiquement par la régression linéaire à partir du graphe des pourcentages d'inhibition en fonction de la concentrations des échantillons.

C.III.2.5 Détermination du temps d'équilibre TEC₅₀

Le paramètre TEC₅₀ est défini comme le temps atteint à l'équilibre avec une concentration d'antioxydant égale à IC₅₀. Ce temps est calculé graphiquement (Sharififar et al., 2007).

C.III.2.6 Pouvoir anti-radicalaire APR

Les deux facteurs IC₅₀ et TE₅₀ sont combinés afin d'obtenir le paramètre d'efficacité anti-radicalaire EA (Sharififar et al., 2007).

$$APR = 1/IC_{50} \times TEC_{50}$$

Les résultats de l'activité antiradicalaire déterminés à l'aide du test de DPPH sont représentés dans le **tableau C.III**.

Tableau C.III.1 : Activité antioxydante des différents composés vis-à-vis du radical DPPH

Produit	Temps (h)	Concentration (mg / mL)					% Inhibition				
		1000	500	250	125	62,500	In 1000	In 500	In 250	In 125	In 62,500
62.5(µg/mL)	00.25	0,101	0,130	0,225	0,357	0,437	62.70	18.7	19.44	36.89	30.74
	00.50	0,098	0,082	0,118	0,23	0,315	60.97	24.45	24.03	41.17	31.74
	02.00	0,092	0,076	0,082	0,096	0,121	89.97	35.95	35.53	45.14	32.47
	24.00	0,081	0,077	0,080	0,086	0,090	91.01	90.07	88.09	55.49	42.1
125(µg/mL)	00.25	0,387	0,546	0,689	0,752	0,778	76.49	21.42	19.96	58.73	32.03
	00.50	0,192	0,404	0,598	0,706	0,723	70.67	26.23	24.14	82.03	34.31
	02.00	0,072	0,065	0,438	0,579	0,613	91.43	39.50	36.36	85.79	35.17
	24.00	0,071	0,068	0,072	0,075	0,095	91.64	92.16	91.33	92.48	43.07
250(µg/mL)	00.25	0,303	0,531	0,381	0,395	0,604	86.42	28.00	31.03	60.19	67.97
	00.50	0,069	0,065	0,081	0,172	0,563	81.43	37.51	40.96	91.54	59.00
	02.00	0,090	0,066	0,071	0,136	0,525	92.06	54.23	59.25	92.58	69.37
	24.00	0,068	0,067	0,068	0,072	0,426	91.95	92.48	92.89	92.89	74.13
500(µg/mL)	00.25	0,275	0,555	0,66	0,766	0,771	88.54	42.95	42.01	44.51	71.65
	00.50	0,198	0,228	0,565	0,726	0,727	88.88	67.79	76.18	92.17	82.19
	02.00	0,074	0,069	0,39	0,609	0,617	89.56	93.21	92.79	93.10	72.62
	24.00	0,068	0,064	0,068	0,083	0,114	90.81	92.89	93.31	93.00	75.32
1000(µg/mL)	00.25	0,077	0,262	0,296	0,628	0,64	88.54	54.31	67.53	65.61	91.33
	00.50	0,077	0,257	0,293	0,607	0,632	88.88	77.33	76.62	93.21	91.33
	02.00	0,074	0,253	0,283	0,599	0,624	89.56	91.50	91.26	89.78	91.67
	24.00	0,074	0,228	0,239	0,526	0,535	90.81	91.62	92.28	92.28	91.67

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Plusieurs études réalisées récemment au niveau de notre laboratoire ont permis d'accéder progressivement à la synthèse multi-étapes des hétérocycles azotés dotés de propriétés physiques et biologiques intéressantes. C'est dans ce contexte, que nous avons conçu de nouveaux 1,3,4-oxadiazoles dérivés de l'acide 2,2'-thiodiacétique qui nous ont servi comme produit de départ pour la synthèse des molécules étudiées.

Pour y parvenir, plusieurs produits intermédiaires ont été synthétisés à savoir :

Diméthyle 2,2'thio-diacétate, Diéthyle 2,2'thio-diacétate, 2,2'-thiodiacétohydrazide, Bis((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane, Bis((5-(pyridin-3-yl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane, 4,4'-(5,5'-(thiobis(méthylène)) bis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)) dianiline, Bis((5-(4-chlorophenyl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane.).

Grâce à la microanalyse et aux techniques d'analyse spectroscopique telles que IR, UV, RMN-¹H et RMN-¹³C, GCMS que nous avons réussi à élucider avec succès leurs structures.

Le comportement de ces ligands a été, par la suite, exploré en solution par le biais de la conductimétrie en milieu aqueux à différentes températures. L'utilisation des équations de **Fuoss** nous a permis de déterminer des grandeurs physiques les caractérisant, tels que la constante d'association (K_a), la conductivité molaire (Λ) et la conductivité équivalente limite (Λ_0).

En outre, l'énergie d'activation (E_a), les paramètres thermodynamiques, telles que l'énergie libre de Gibbs (ΔG), la variation de l'enthalpie (ΔH) et l'entropie (ΔS) ont été déterminées par des méthodes de calcul.

Pour étudier la variation de la conductivité en fonction de la concentration, nous avons utilisé en premier lieu la loi empirique de **Debye-Huckel-Onsager** où nous retenons que les résultats expérimentaux de la conductivité molaire sont reproductibles théoriquement, dans le domaine de faibles concentrations $C < 0.01$ mol/l. Toutefois, pour des concentrations modérées, nous avons fait appel au modèle des paires d'ions de **Fuoss** qui se base sur le modèle de la cosphère de Gurney.

Les valeurs de la constante d'association expliquent l'interaction ion-solvant et ion-ion.

Dans le cas de l'acide 2,2'-thiodiacétique, nos valeurs de la constante d'association (K_a) et la conductivité équivalente limite (Λ_0) sont similaires à celles rapportées dans la littérature en appliquant d'autres méthodes d'analyse. Pour les hétérocycles (1,3,4-oxadiazoles) il n'existe aucune étude conductimétrique dans la littérature scientifique.

L'évaluation de l'activité antibactérienne a été rapportée dans la dernière partie. La CMI obtenue avec nos produits présente des valeurs plus élevées que celles des substances de références utilisées. Parmi les produits testés, les composés (4.a) et (4.b) ont montré une très bonne activité inhibitrice sur certaines souches bactériennes. Par ailleurs, les bactéries à gram positif (*Staphylococcus aureus*) montrent des zones d'inhibition supérieures à celles observées chez les bactéries à gram négatif (*Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes* et *Klebsiella pneumoniae*).

L'étude de l'activité antioxydante par la méthode chimique consiste à utiliser le test DPPH, qui est basée sur la réduction du radical libre 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle. Cette méthode est indépendante de la polarité du substrat. Les résultats obtenus montrent que le composé (4.b) détient une activité antiradicalaire moyenne avec une IC_{50} de l'ordre de (343.6 ± 0.01) $\mu\text{g/mL}$. Cette valeur est supérieure à celles enregistrée par le composé (4.c) qui est de l'ordre (308.5 ± 0.01) $\mu\text{g/mL}$. Ce dernier a montré une activité antioxydante puissante.

Un fort pouvoir antiradicalaire est noté par les composés (4.d) et (4.a) (99.1 ± 0.01 ; 109.5 ± 0.01) $\mu\text{g/mL}$ se traduisant par un IC_{50} plus faible que celui du composé standard (acide ascorbique) (281.8 ± 0.02) $\mu\text{g/mL}$

Cette étude ouvre de nouvelles perspectives quant à l'utilisation de ces composés en matière de protection comme inhibiteurs de corrosion. De nouvelles études sont entreprises dans ce sens. Elles visent à corréler les résultats catalytiques obtenus avec la structure des oxadiazoles. L'ensemble des résultats obtenus nous permettent d'envisager de nouvelles possibilités dans lesquelles ces composés qui possèdent de noyaux hétérocycliques et de certains atomes donateurs d'électrons. Ils pourraient constituer de bons agents flocculants dans le traitement des eaux industrielles.

Annexes

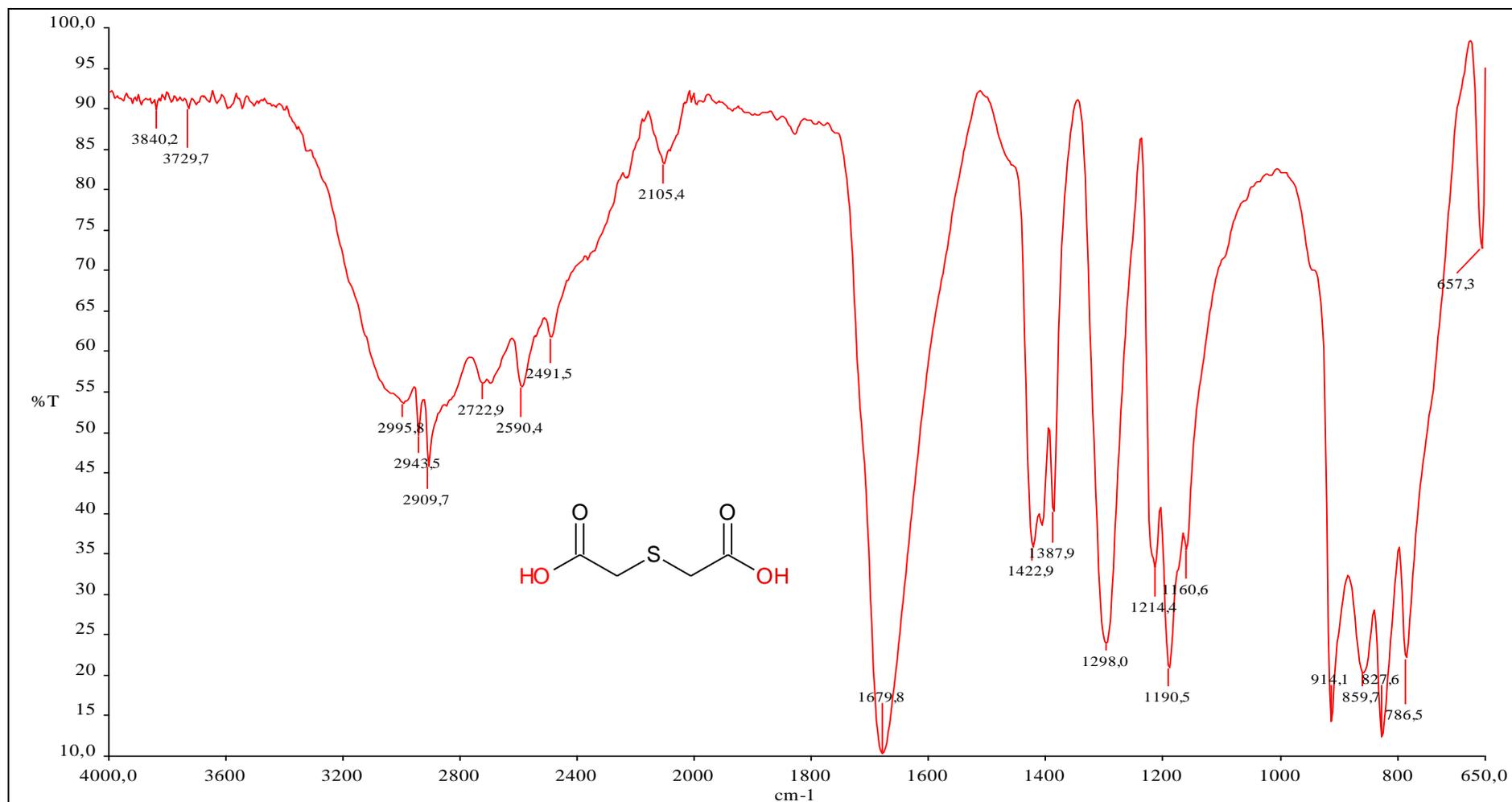


Figure A.1 : Spectre FTIR de l'acide 2,2'-thiodiacétique (1)

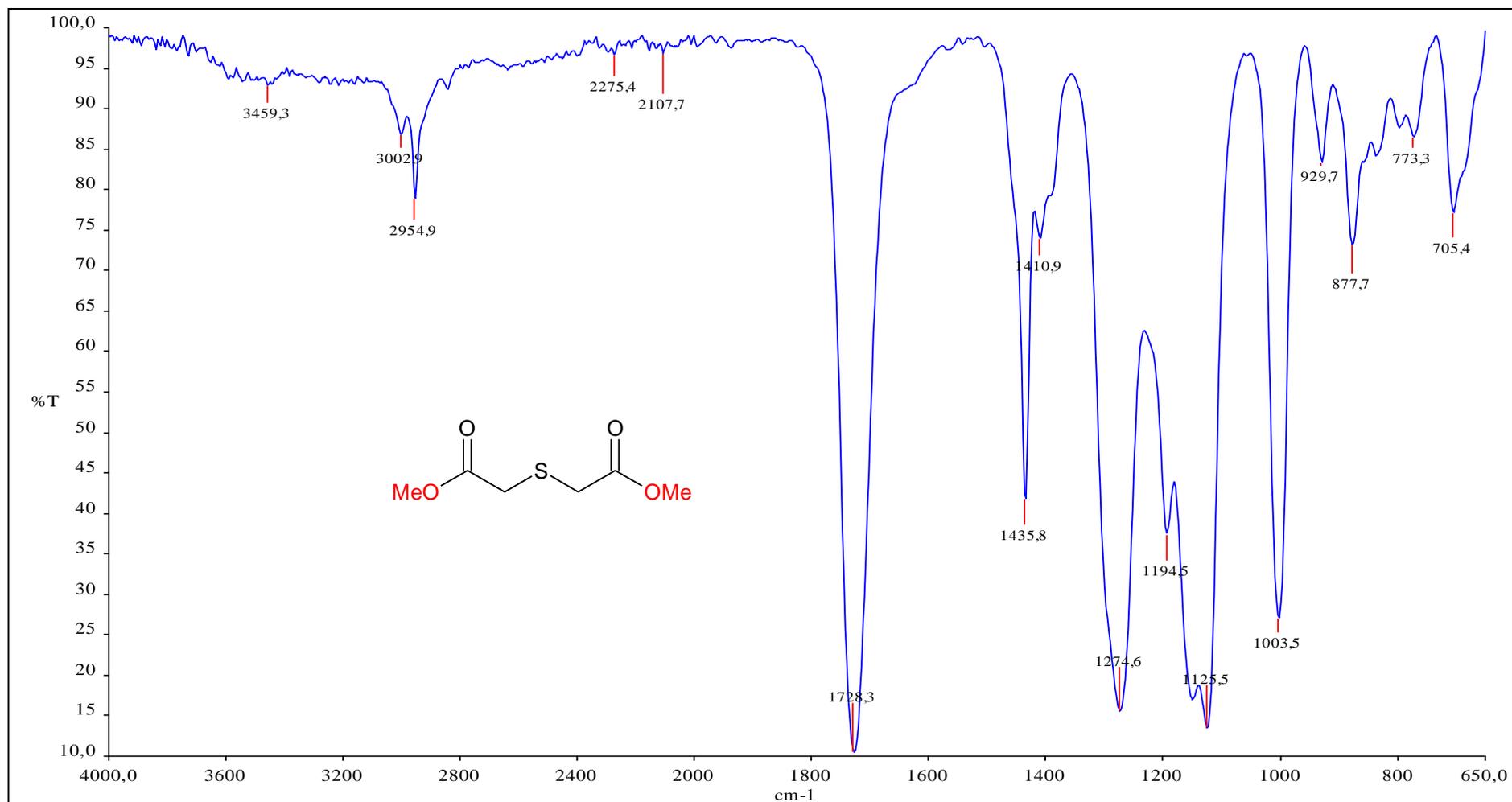


Figure A.2 : Spectre FTIR de diméthyle 2,2'-thiodiacetate (2.a)

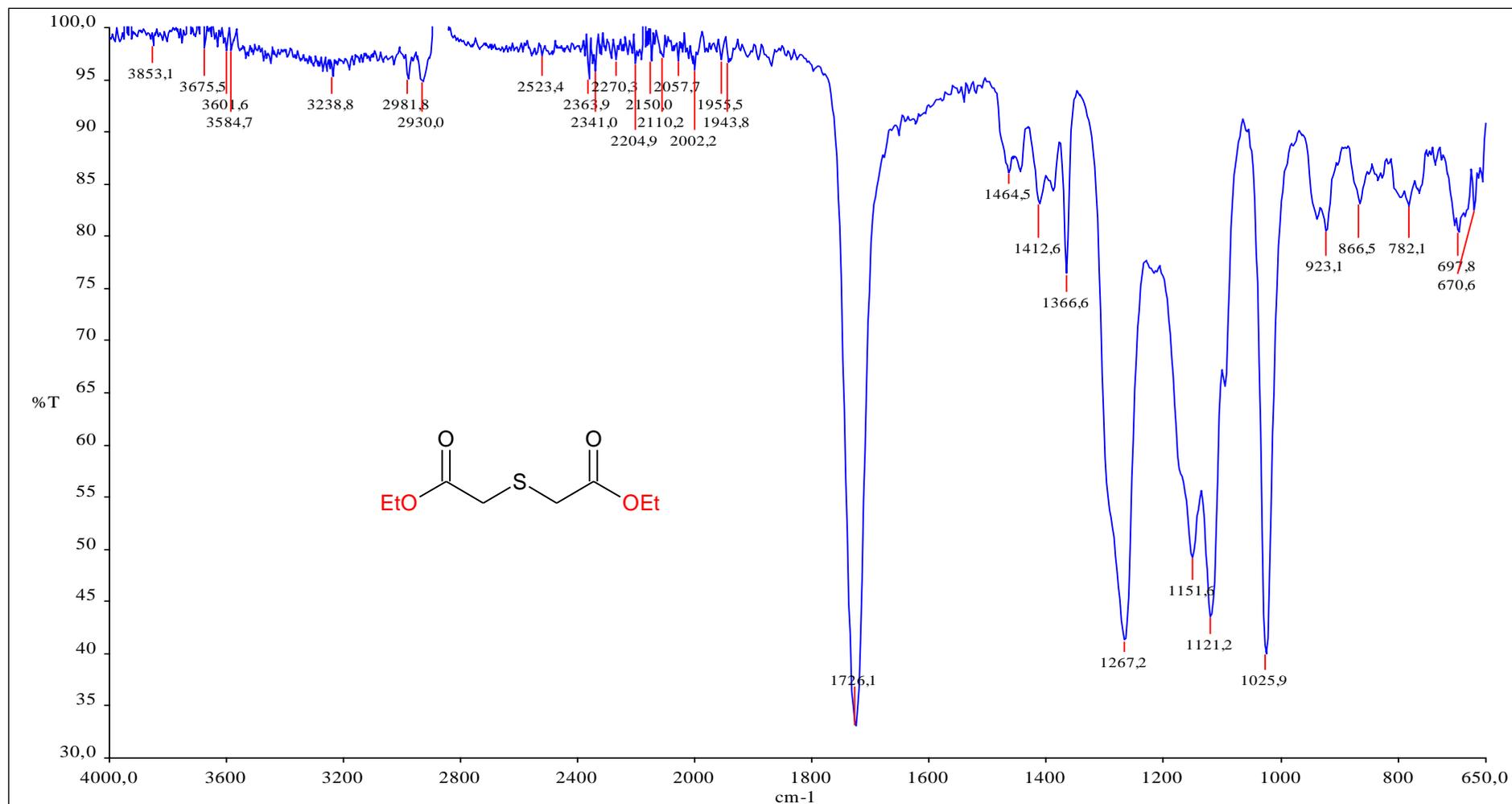


Figure A.3 : Spectre FTIR de diéthyle 2,2'-thiodiacetate (2.b)

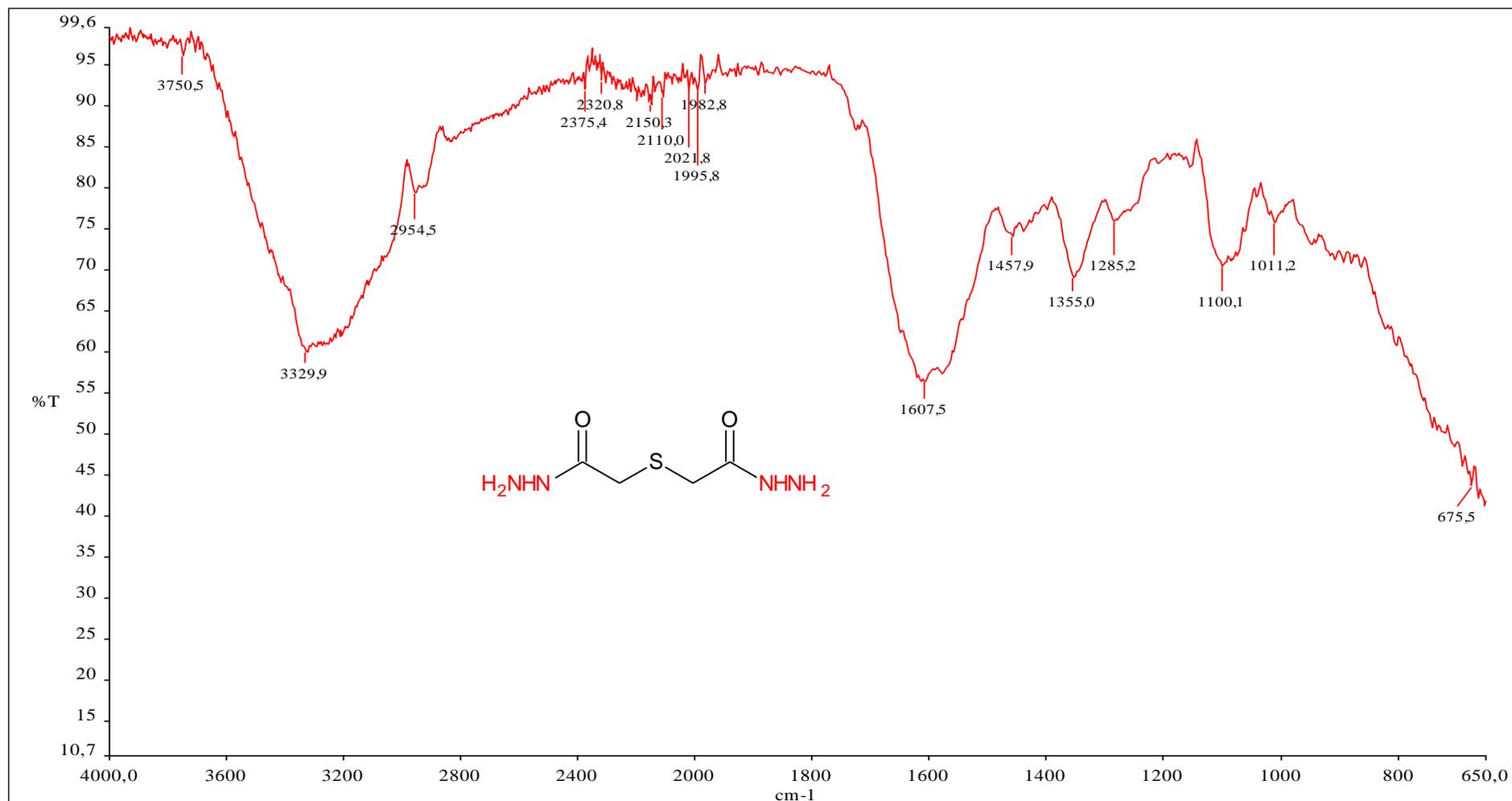


Figure.A.4 : Spectre FTIR de 2,2'-thiodi(acetohydrazide) (3)

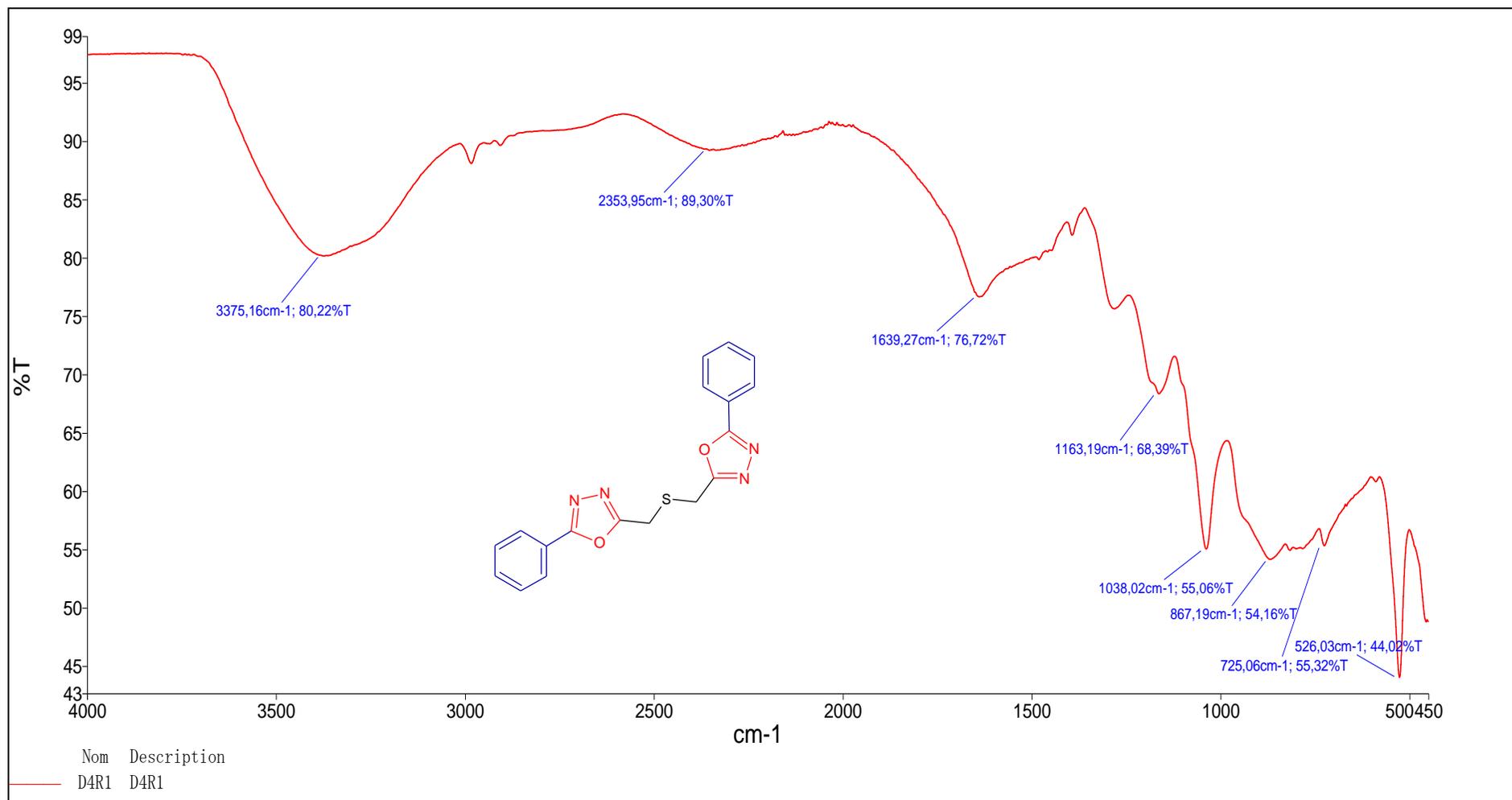


Figure A.5 : Spectre FTIR de Bis((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl)sulfane (4.a)

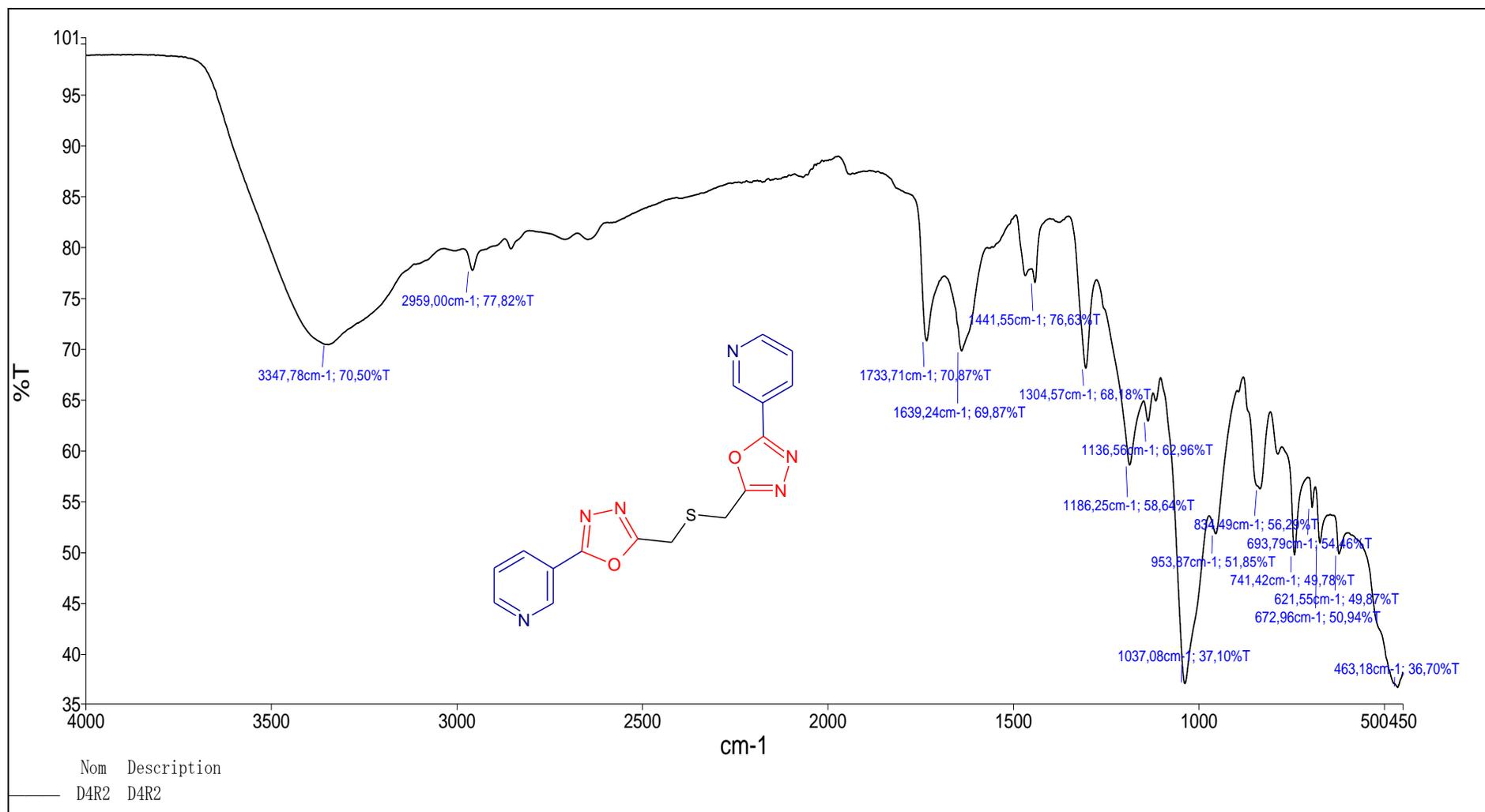


Figure A.6 : Spectre FTIR de Bis((5-(pyridin-3-yl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthyl) sulfane (4.b)

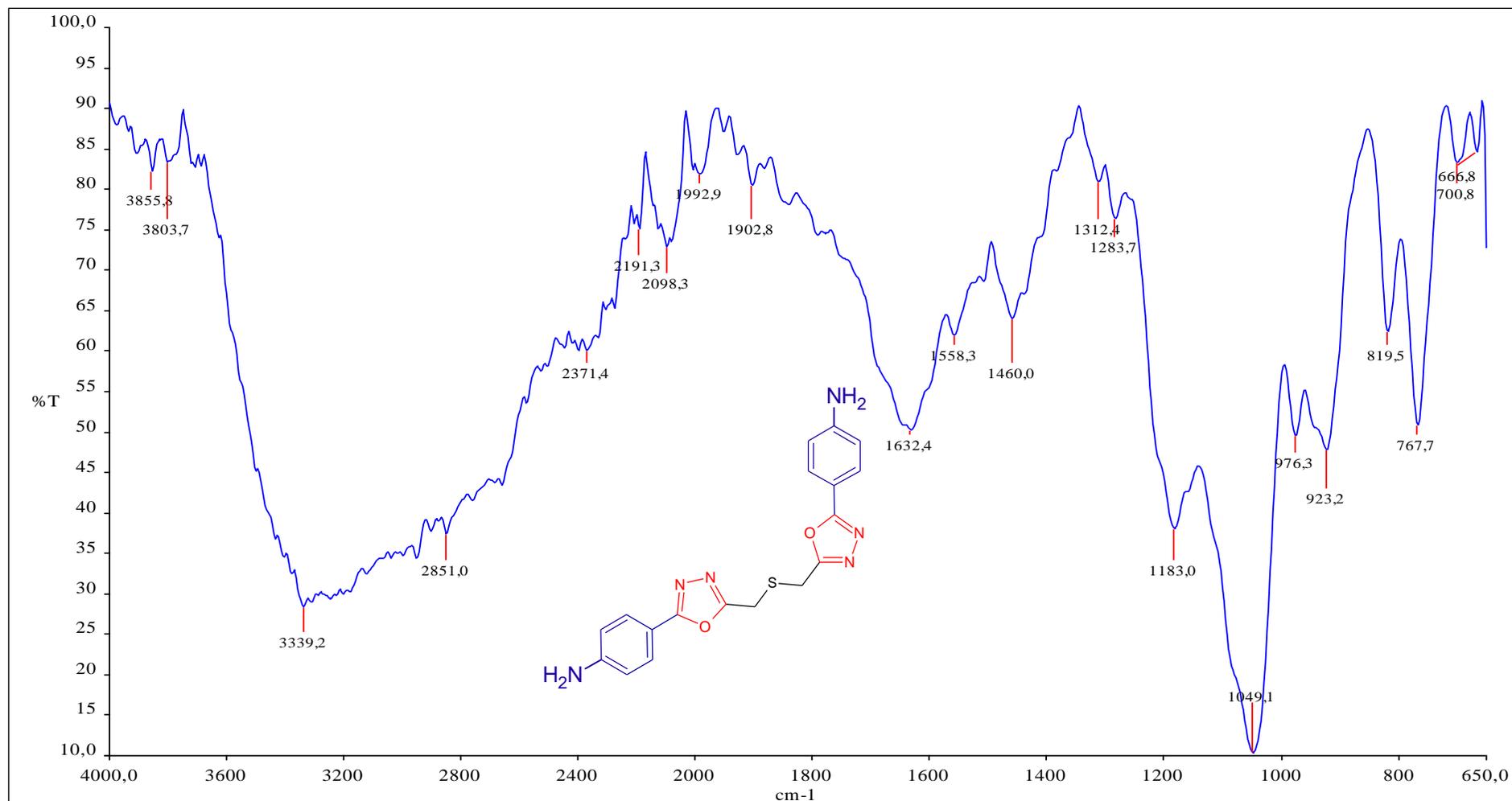


Figure A.7 : Spectre FTIR de (4,4'-(5,5'-(thio-bis(méthylène)) bis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)) dianiline) (4.c)

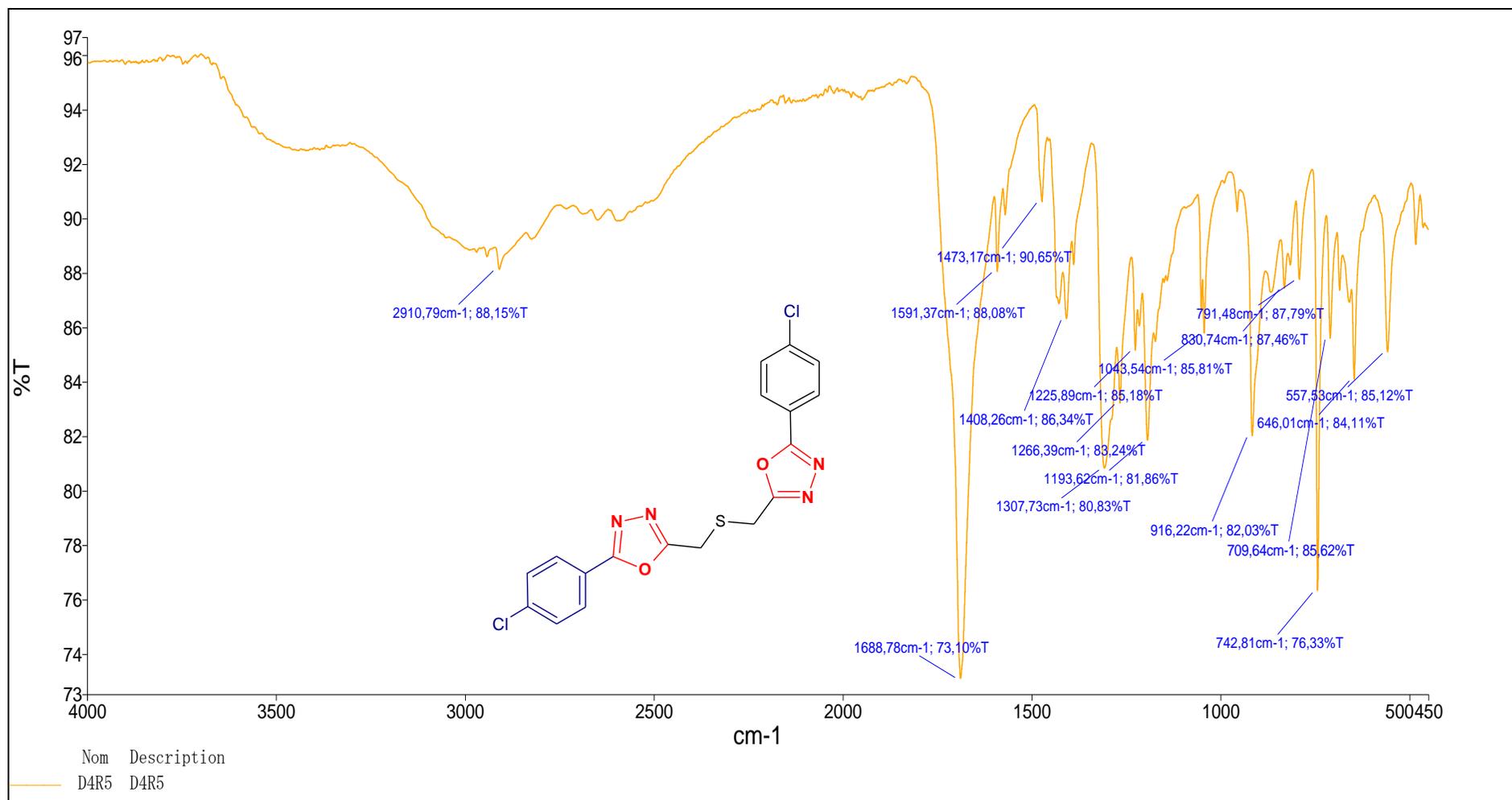


Figure A.8 : Spectre FTIR de Bis((5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl) sulfane (4.d)

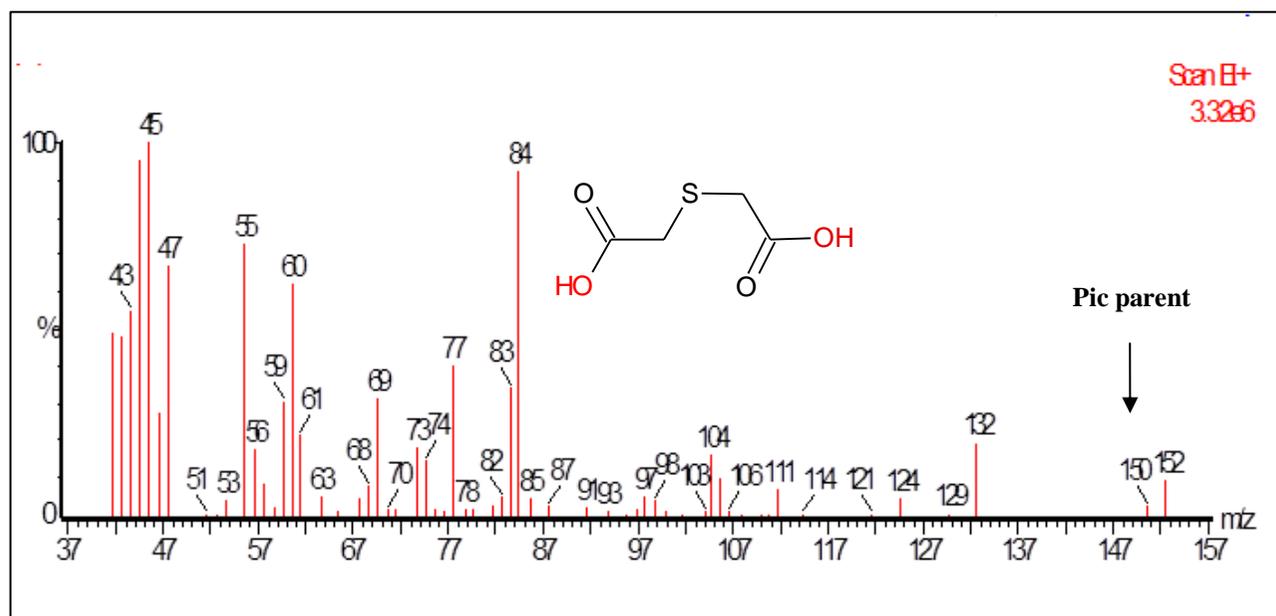


Figure A.15 : Spectre de masse de l'acide 2,2'-thiodiacétique (1)

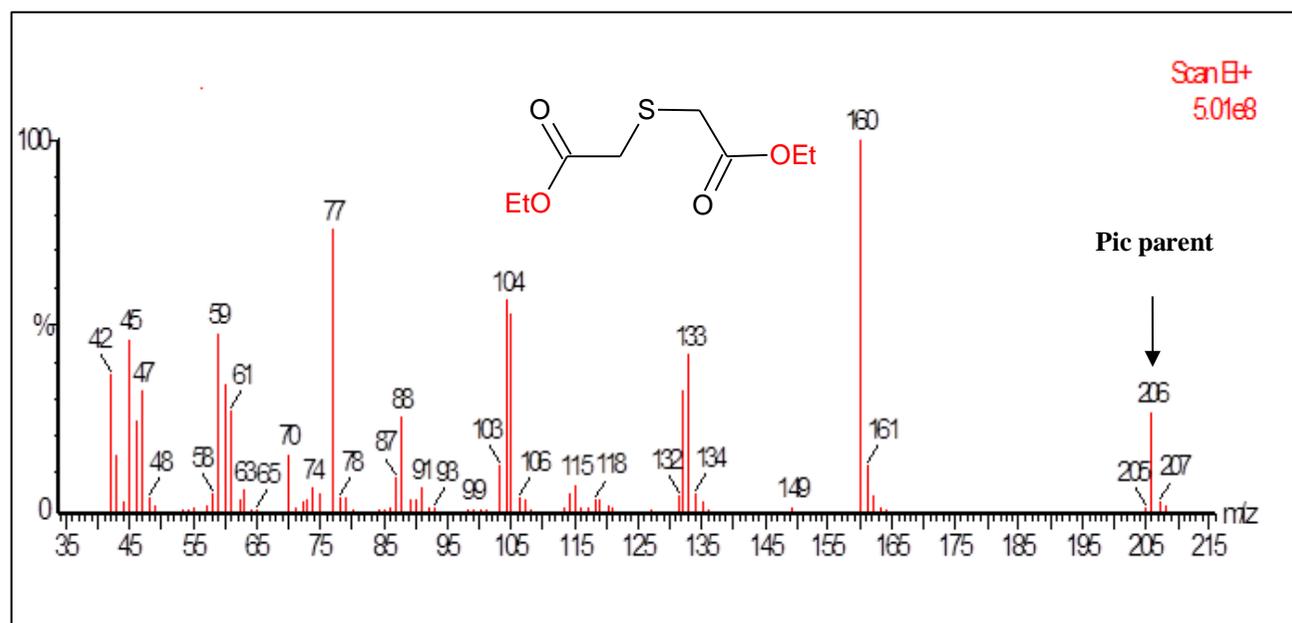


Figure A.16 : Spectre de masse de diéthyle 2,2'-thiodiacetate (2.b)

$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}=\text{N} \\ \\ \text{N}=\text{C} \\ \\ \text{R}' \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array} $	R	R'	Eb °C ou F °C	n _D (t°)
LXVIII	C ₆ H ₅	CH ₃	F 41°	
LXXX	CH ₃	C ₆ H ₅	F 56°	
LXXXI	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	E (ss qq 1/10 mm Hg) 81°	1,5442 (15°)
LXXXII	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	F 108°	
LXXXIII	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	E (ss 2 mm Hg) 112°	
LXXXIV	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	F 88°	
LXXXV	C ₆ H ₅	OH (?)	F 202°	
LXX	CH ₃	CH ₃	E 124°5	1,4251 (18°)
LXXI	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	E (ss 9 à 10 mm Hg) 125°	1,5391 (25°)
LXXII	C ₆ H ₇	C ₆ H ₅	E (ss qq 1/10 mm Hg) 100°	
LXXIII	C ₆ H ₅	C ₆ H ₇	E (ss 9 à 10 mm Hg) 139°	
LXXIV	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	F 44°	
LXXV	CH ₃	C ₂ H ₅	E 139°	
LXXVI	C ₂ H ₅	CH ₃	E 140°	1,4297 (22°)
LXXVII	C ₆ H ₇	C ₂ H ₅	E 173°5	1,4331 (24°)
LXXVIII	C ₂ H ₅	CH ₃	E (ss 20 mm Hg) 79°	1,4342 (20°)
LXXIX	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	E 154°5	1,4309 (24°)
LXXXVI	C ₂ H ₇	CH ₃	E (ss 20 mm Hg) 79°	1,4355 (20°)

Figure A.22 : Propriétés physiques de l'oxadiazole

Références

Références

- [1] Adjagodo A, Kelomè NC, Vissin EW, et al. Pollution Physique Et Bactériologique De L'eau Du Fleuve Dans La Basse Vallée De L'ouémé Pendant Les Périodes De Basses Et Hautes Eaux Au Bénin. *European Scientific Journal*, ESJ.2017;13.
- [2] Adjagodo A, Kelomè NC, Vissin EW, et al. Pollution Physique Et Bactériologique De L'eau Du Fleuve Dans La Basse Vallée De L'ouémé Pendant Les Périodes De Basses Et Hautes Eaux Au Bénin. *European Scientific Journal*, ESJ.2017;13.
- [3] Bougherira N, Hani A, Toumi F, et al. Impact des rejets urbains et industriels sur la qualité des eaux de la plaine de la Meboudja (Algérie). *Hydrological Sciences Journal*. 2017;62:1290–1300
- [4] Kpoda NW, Sorgho H, Poda J-N, et al. Endémie bilharzienne à *Schistosoma mansoni* à la vallée du Kou : caractérisation du système de transmission et impact socioéconomique. *Comptes Rendus Biologies*.2013;336:284–288.
- [5] Mekhalif F. Réutilisation des eaux résiduaires industrielles épurées comme eau d'appoint dans un circuit de refroidissement. Mémoire de Magister. Université de Skikda (Algérie), 2009, 139p.
- [6] Sy I, Traoré D, Diène AN, et al. Eau potable, assainissement et risque de maladies diarrhéiques dans la Communauté Urbaine de Nouakchott, Mauritanie. *Santé Publique*. 2017;29:741–750.
- [7] Rouamba J, Nikiema E, Rouamba S, et al. Accès à l'eau potable et risques sanitaires en zone périphérique de Ouagadougou, Burkina Faso. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*.2016;64:S211.
- [8] Brahim Khalfaoui, Abdessalem Hassen Meniai, Rafael Borja "Removal the copper from waste water by raw charcoal obtained from reeds", *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 64, 153-156 (1995).
- [9] Gérard Groscaude « L'eau ». Volume 1, éditions Quae, ISBN : 9782759211975 (1999). [3] F. Meinck, H. Stooff, H. Kohlschutter « Les eaux résiduaires industrielles », 2ème édition MASSON (1977).
- [10] S. Akoudad, J. Roncali, *Electrochem. Commun.*, 2000, 2, 72-76.
- [11] E. Stupnisek-USac, Z. Ademovic, Proceedings of the 8th European Symposium on Corrosion Inhibitors, *Ann. Univ. Ferrara (Italy)*, N. S. Sez suppl. 3, 1995, vol. 1, p. 257.
- [12] *Heterocyclic Chemistry*, Raj K. Bansal 5th Edn, New Age International Publisher, ISBN 978-81-224-3143-8.
- [13] *Organic Chemistry* by T. W. Graham Solomons, Published by John Wiley; ISBN-10: 1118133579.
- [14] Prabhashankar J, Kariyappa AK (2013). Synthesis, characterization, and biological studies of five-membered nitrogen heterocycles. PhD Thesis, No 20912, ETH Zürich.

- [15] Nimavat B, Mohan S, Saravanan J, Deka S, Talukdar A, Sahariah BJ, Dey BK, Sharma RK (2012) Synthesis and characterization of some novel oxadiazoles for in-vitro Anti-inflammatory activity. *Int J Res Pharm Chem* 2(3):594–602.
- [16] Somani RR, Agrawal AG, Kalantri PP, Gavarkar PS, Clercq ED (2011) Investigation of 1,3,4 oxadiazole scaffold as potentially active compounds. *Int J Drug Des Dis* 2:353–360
- [17] S. Ningaiah, U.K. Bhadraiah, S.D. Doddaramappa, S. Keshavamurthy, and C. Javarasetty, “Novel pyrazole integrated 1,3,4-oxadiazoles: synthesis, characterization And antimicrobial evaluation,” *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 24, pp. 245–248, 2014.
- [18] G. K. Gomma, *Mat. Chem. Phys.*, **55** (1998) 131.
- [19] F.N. Hayes, B.S. Rogers, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 1850 (1955).
- [20] B. Riga, P. Gauliez et O. Couturier, *Synthetic Communication*, **16**, 1665 (1986).
- [21] P.S.N. Reddy et P.P. Reddy, *Indian J. Chem.*, **268**, 890 (1987).
- [22] S. Buscemi et M.G. Cicero, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 931 (1988).
- [23] A. Kënnecke, R. Darre et E. Lippmann, *Tetrahedron Letters*, **24**, 2071 (1978).
- [24] Fouad BENTISS, *Synthèses et études physicochimiques des inhibiteurs organiques de Corrosion en milieu acide*, 1999, *Spectroscopies et Réactivité des Systèmes Chimiques*.
- [25] J. BARRANS, *Étude chimique et spectrographique de quelques amidoximes et de leurs dérivés*, *Annales de la faculté des sciences de Toulouse 4e série*, tome **25** (1961), p. 7-96.
- [26] *La conductivité des solutions d'électrolytes forts et faibles*, Pierre-Alexandre Turgeon
- [27] M. Golfier et M. G. Guillerez, *Tetrahedron Letters*, **267** (1976).
- [28] B. Oussaid, L. Moeini, B. Martin, O. Villemin et B. Garrigues, *Synthetic Communication*, **25** (10), 1451 (1995).
- [29] Jean-Marc Berland et Catherine Juery, « Les procédés membranaires pour le traitement de l'eau, *Documentation Technique (FNDAE)*, N°14, Décembre (2002).
- [30] G. Trabanelli, F. Zucchi, G. Gullini, V. Carassiti, *Werkstoffe und Korrosion.*, **20** (1968) 407.
- [31] F. Zucchi, G. Trabanelli, G. Gullini, *Eleetrochimica Metallorm.*, **3** (1968) 407.
- [32] Rajesh Haldhar , Dwarika Prasad , Divya Kamboj, Savas Kaya , Omar Dagdag , Lei Guo , *Corrosion inhibition, surface adsorption and computational studies of Momordica charantia extract: a sustainable and green approach. SN Applied Sciences* (2021) 3:25
- [33] Benouar Ali, Ahmed Bacha Reda Mohammed. *Ionic Conductivity of Chitosan-Lithium Electrolyte in Biodegradable Battery Cell. Indones. J. Chem.*, 2020, **20** (3), 655 – 660.
- [34] Zahra Chaaoui , Ali H. AL-Taiar , Adil A. Othman *Comparative conductimetric studies of salicylic acid in methanol–water mixtures at 25 0C*, *Arabian Journal of Chemistry* (2013), 07.028.

- [35] Alexander Apelblat , Milan Vranes, Slobodan Gadžurić , Marija Bešter-Rogač , Conductivity study with caffeinate anion-Caffeic acid and its sodium and potassium salts, *Journal of Molecular Liquids*, Volume 300, 15 February 2020, 112219.
- [36] Malabika Talukdar, Sulochana Singh , Sujit K. Dehuri, A review on conductometric studies of electrolytes in mixed solvent systems to understand ion-ion and ion-solvent interactions, *Journal of Molecular Liquids* , Volume 228, February 2017, Pages 38-44
- [37] Abad, N., Hajji, M., Ramli, Y., Belkhiria, M., Moftah H. Elmgirhi, S., A. Habib, M., ... Essassi, E. M. (2020). A newly synthesized nitrogen-rich derivative of bicyclic quinoxaline—Structural and conceptual DFT reactivity study. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 33(6).
- [38] Neuhaus, J.; Harbou, E.; vonHasse, H. Physico-chemical properties of solutions of lithium bis(fluorosulfonyl)imide (LiFSI) in dimethyl carbonate, ethylene carbonate, and propylene carbonate. *J. Power Sources* 2018, 394 , 148-159,
- [39] Boruń, A. Conductance and ionic association of selected imidazolium ionic liquids in various solvents: A review. *J. Mol. Liq.* 2019, 276, 214-224,
- [40] Viktor Pilepić, Alexander Apelblat , Marija Bešter-Rogač. A conductivity study of dilute aqueous solutions of tetramethylammonium hexacyanoferrate(III), tetraethylammonium hexacyanoferrate(III) and benzyltrimethylammonium hexacyanoferrate(III)
- [41] Angélica M. Escobar , Guillermo Blustein , Rafael Luque , and Gustavo P. Romanelli . Recent Applications of Heteropolyacids and Related Compounds in Heterocycle Synthesis. Contributions between 2010 and 2020. *Catalysts* 2021, 11, 291.11020291.
- [42] Benouar Ali, Ahmed Bacha Reda Mohammed. Ionic Conductivity of Chitosan-Lithium Electrolyte in Biodegradable Battery Cell. *Indones. J. Chem.*, 2020, 20 (3), 655 – 660.
- [43] A. Benouar, M. Kameche and M. A. Bouhlala. Molar conductivities of concentrated lithium chloride–glycerol solutions at low and high temperatures: application of a quasi-lattice model, physics and chemistry of liquids, 2015. 1068660.
- [44] Fuoss RM. Paired ions: Dipolar pairs as subset of diffusion pairs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1978;75:16.
- [45] Fuoss RM. Paired ions: Dipolar pairs as subset of diffusion pairs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1978;75:16.
- [46] D. Descamps, *Antiviraux Classification Mécanismes d'action Spectre d'activité*, 2006, P 37.
- [47] Izutsu K. *Electrochemistry in non-aqueous solutions*, Second revised and enlarged edition. Wiley-VCH; 2011
- [48] Barthel J, Gores HJ, Neueder R, Schmid A. Electrolyte solutions for technology - new aspects and approaches. *Pure Appl. Chem.* 1999; 71:1705-1715,
- [49] Blanco MC, Champeney DC. Mobility of nickel ions in ethylene glycol and glycerol at 25°C. *Phys. Chem. Liq.* 1991; 23:93.
- [50] Fuoss RM. Paired ions: Dipolar pairs as subset of diffusion pairs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1978;75:16.

- [51] Fuoss RM. Conductimetric determination of thermodynamic pairing constants for symmetrical electrolytes. *Proc. Natn. Acad. Sci. USA.* 1980; 77:34-38.
- [52] Vogel's, textbook of quantitative chemical analysis 5 th ed, Longman Scientific & Technical, New York, 1989.
- [53] Silvers R. M., Bassler G.C, Morrill T.C, Identification spectrométrique de composés organiques, 4.5.2, 2004, 185.
- [54] Vogel H. The law of the relation between the viscosity of liquids and the temperature. *Phys. Z.* 1921; 22: 645-646.
- [55] Tammann G, Hesse W. Die Abhängigkeit der Viscosität von der Temperatur bie unterkühlten Flüssigkeiten. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 1926; 156: 245.
- [56] Ghosh JC. The abnormality of strong electrolytes. Part I. Electrical conductivity of aqueous salt solutions. *J. Chem. Soc. Trans.* 1918;113: 449-458.
- [57] Bahe LW. Structure in concentrated solutions of electrolytes. Field-dielectric-gradient forces and energies. *J. Phys. Chem.* 1972;76: 1062-1071.
- [58] Chagnes A, Carré B, Willmann P, Lemordant D. Ion transport theory of nonaqueous electrolytes. LiClO₄ in γ -butyrolactone: the quasi lattice approach. *Electrochim. Acta.* 2001;46:1783- 1791.
- [59] Chagnes A. Propriétés de transport dans les electrolytes concentrés à base de γ -ButyroLactone : Application aux accumulateurs rechargeables au lithium[PhD]. Tours : University François Rabelais Tours ;2002.
- [60] Casteel JF, Amis ES. Specific conductance of concentrated solutions of magnesium salts in water-ethanol system. *J. Chem. Eng. Data.* 1972;17: 55.
- [61] Kelarev V. I., Silin M. A., Grigor'eva N. A., Koshelev V. N., *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2000**, 207-214
- [62] Karegoudar P., Prasad J. D., Ashok M., Mahalinga M., Poojary B., Holla S. B., *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, 1-8.
- [63] Mirela Stefana C., thèse de doctorat, Synthesis of C-nucleoside analogues for mechanistic study of uracyl DNA glycosylase, université de Florida, 2004, 1. 161
- [64] Izutsu K. *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*. Second, Revised and Enlarged Edition. Wiley-VCH; 2011:35-36.
- [65] Blanco MC, Champeney DC, Kameche M. Ionic Molar Conductivities in Solutions of KCl, NaCl and LiCl in Glycerol at 25°C. *Phys. Chem. Liq.* 1989;19:163.
- [66] M. Koparır *, A. Çetin and A. Cansız : 5-Furan-2yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-Furan-2yl-4H [1,2,4] triazole-3-thiol and Their Thiol-Thione Tautomerism, *molecules* 2005, 10, 475-480].
- [67] H. H. Gadebusch, H. I. Basch, *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 6, 3, 1974, 263-267.

- [68] B. S. Holla, B. Veerendra, M. K. Shivananda, B. Poojary, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, **38**, 759-767
- [69] J. V. d. Anjos, D. Sinon, S. J. D. Melo, R. M. Srivastava, *Carbohydrate Research*, 2007, 342, 2440–2449.
- [70] D. Descamps, *Antiviraux Classification Mécanismes d'action Spectre d'activité*, 2006, P 73.
- [71] FT Brahim, Diazole and triazole derivatives of castor oil extract: synthesis, hypoglycemic effect, antioxidant potential and antimicrobial activity *Grasas y Aceites* 71 (4), e378
- [72] L Amarouche, Synthesis of some 2-substituted pyrrolidine alkaloid analogues: N-benzyl-2-(5-substituted 1, 3, 4-Oxadiazolyl) Pyrrolidine derivatives and pharmacological screening, *Journal of Saudi Chemical Society*, 101448
- [73] C. Ainsworth, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 1148 (1955).
- [74] R. Milcent et G. Barbier, *J. Heterocyclic Chem.*, 20, 77 (1983).
- [75] Y.A. Levin et M.S. Skorobogatova, *Khim. Heterotsykl. Soed.*, 6, 1114 (1967).
- [76] B.L. Sharma et S.K. Tandon, *Pharmazie*, 39 (H-12), 858 (1984).
- [77] Taieb Brahim Fawzia, *Extraction, Synthèses, Propriétés de Surface et Evaluation Biologique de Nouveaux Biosurfactifs Dérivés de L'huile de Ricin*, Thèse de doctorat, Université, USTO(MB) 2017.
- [78] Fatima BELKHADEM, *Synthèses, caractérisation et évaluation biologiques des 1,2,3-oxadiazoles dérivés des acides halo-nitro-aromatiques et leurs application en agrochimie* Thèse de doctorat 2019, Université USTO(MB).
- [79] Fatima Belkhadem, Adil A Othman, *Synthesis and antibacterial evaluation of new N-and S-glycosides analogues with Dinitrophenyl-Substituted heterocyclic bases* 115-124, Volume 21, 2017
- [80] Govindaraju M., Kumar G. V., Pavithra G., *Evaluation of New Tetra Substituted Pyrazolines for Their Antimicrobial and Antioxidant Activity, Structure-Activity Relationship. J Pharm Biol Sci*, 2: 6, 2012, 30-34. ISSN: 2278-3008.
- [81] Franski R., Gierczyk B., Grzegorz Schroeder G., *Mass spectrometric fragmentation pathways of isotope labeled 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles. Int J Mass Spectrom*, 231, 2004, 47-49.
- [82] D'Argenio D. A., Gallagher L. A, Berg C. A., Manoil C., *Drosophila as a model host for Pseudomonas aeruginosa infection, J. Bacteriol*, 183, 2001, 1466-1471