

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université D^r. Tahar Moulay SAIDA
Faculté de Technologie
Département de Génie des procédés



جامعة د الطاهر مولاي سعيدة
كلية التكنولوجيا
قسم : هندسة الطرائق

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE
Pour l'obtention du diplôme Master
En Génie des procédés
Option: Génie Pharmaceutique

Présenté par :
KOURAT NACERA et TALEB BENKHLOUF RAIHANA

Thème :

**Etude des propriétés biologiques de nouveaux hétérocycles tétra
cyclique multi fonctionnel incorporés avec de l'aspirine**

Soutenu le 22/06/2026

Devant le jury :

Dr. O. BELARBI	Maître de Conférences B	Université de Saida	Présidente
Dr. A. BOUMEFTAH	Maître de Conférences B	Université de Saida	Examineur
Dr. S. DAOUDI	Maître de Conférences A	Université de Saida	Rapporteur

Promotion : 2025-2026

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui mes sont chers,

À Dieu le Tout-Puissant

Pour m'avoir guidé sur le chemin du savoir, accordé la force, la patience et la santé nécessaires pour mener à bien ce modeste travail. Sa grâce m'accompagne à chaque instant.

À mes chers parents

Les piliers de ma vie. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma profonde gratitude pour votre amour inconditionnel, vos prières quotidiennes et vos sacrifices inestimables. Que ce diplôme soit la juste récompense de votre dévouement.

À mon cher frère

Pour ta présence rassurante, ton soutien indéfectible et ta complicité à chaque étape de ce parcours. Tu es une source constante de motivation.

À mes fidèles amis

Pour votre soutien moral, les moments de partage et les précieux encouragements qui ont rendu cette aventure universitaire plus belle et plus mémorable.

Raïhana Taleb Benkhoulouf

Dédicace

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail,

À mes très chers parents,

Aucun mot ne saurait exprimer pleinement mon amour, mon respect et ma profonde reconnaissance envers vous. Merci pour vos sacrifices, votre soutien indéfectible, vos encouragements et votre confiance qui m'ont accompagnée tout au long de mon parcours. Que Dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie.

À toute ma famille,

Pour leur amour, leur présence et leurs prières qui ont toujours été une source de force et de motivation.

À mes amis(es),

Pour les moments de partage, de soutien et d'encouragement durant toutes ces années d'études.

À toutes les personnes qui me sont chères et qui ont contribué, de près ou de loin, à ma réussite.

KOURAT NACERA

REMERCIEMENTS:

Je tiens à remercier DIEU le tout puissant pour toute la volonté et la patience d'achever ce modeste travail.

Ce mémoire a été dirigé par Mr .Sofiane. Daoudi enseignant à l'université de Saïda, je tiens à le remercier tout spécialement pour la confiance qu'il m'a accordée en me proposant ce sujet de recherche. Je le remercie également pour ses précieux conseils en me dirigeant tout au long de la réalisation de ce mémoire.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Mme Ouassila Belarbi enseignante à l'université de saïda, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Je remercie chaleureusement Mr. Ali Boumeftah, enseignant à l'université de saïda, pour avoir participé avec intérêt à mon jury de mémoire en qualité d'examinateur.

Un grand merci à mes professeurs et mes collègues de la spécialité de génie des procédés pharmaceutique De l'université de Saïda, Promotion 2026.

Enfin je tiens à remercier tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Kourat Nacera et Taleb Benkhoulouf RaIhana

Sommaire

Sommaire

Introduction Générale.....	01
Référence.....	03

Chapitre A-I

A-1-1 Introduction	05
A-1-2 Propriétés chimiques des ammoniums quaternaires	05
A-1-3 Propriétés spectroscopiques des sels d'ammonium quaternaire	06
A-1-4 Classification des sels d'ammonium quaternaires	07
A-1-4-1 Classification des sels d'ammoniums quaternaires selon le nombre de substituant liés à l'atome d'azote.....	07
A-1-4-2 Classification des sels d'ammoniums quaternaires selon la position de l'atome d'azote dans la chaîne carboné	08
A-1-5 Méthode de synthèses des sels d'ammonium quaternaire.....	11
A-1-5-1 La synthèse des sels d'ammonium quaternaire à partir des sels d'ammonium	11
A-1-5-2-Synthèse des sels d'ammonium quaternaire par l'action des époxydes	12
A-1-5-3-Sels d'ammonium quaternaire avec des contre-Novel	12
A-1-5-4-Synthèses par dosage acido basique	12
A-1-5-5 Synthèses à partir des amides	13
A-1-6 Application des sels d'ammoniums quaternaires.....	13
A-1-6-1 Activité antipaludique	13
A-1-6-2 Agents antifongiques	14
A-1-6-3 Agents antibactériens	14
A-1-6-4 anticancéreuse	15
A-1-6-5 Activité antivirale	15
A-1-6-6 Herbicides	16
A-1-6-7 Traceurs utilisés pour la tomographie par émission de positons	16
A-1-6-8 Inhibiteur de corrosion.....	17
A-1-6-9 Activité antiprottozoaire	17
A-1-6-10 Agents antistatiques.....	18
A-1-6-11 Activité anesthésique	18
A-1-6-12 Bronchodilatateurs	19
A-1-6-13 Agent intercalant	19

A-1-6-14 Bio régulateurs.....	20
Références.....	21

Chapitre A-2

A-2-1 Introduction.....	26
A-2-2 Propriétés physiques de 1,3,4 oxadiazoles.....	26
A-2-3 Le spectre IR du 1,3,4-oxadiazole	27
A-2-4 Chimie des oxadiazoles.....	28
A-2-5 Type des Oxadiazoles.....	28
A-2-6 Réactivité chimique.....	28
A-2-7 Méthodes de synthèse de 1,3,4-oxadiazole	29
A-2-7-1 Réactions avec les nucléophiles	29
A-2-7-2 1,3,4-Oxadiazole-2-thiones.....	29
A-2-7-3 À partir de thiosemicarbazides.....	31
A-2-7-4 À partir d'Hydrazines.....	32
A-2-7-5 À partir de thiosemicarbazide	33
A-2-7-6 À partir de N-Acyl Hydrazones.....	33
A-2-8 Applications du 1,3,4-oxadiazole.....	34
A-2-8-1 Antibactérien.....	34
A-2-8-2 Oxadiazole comme agent Anti-HIV	35
A-2-8-3 Antihypertenseur.....	35
A-2-8-4 l'insuffisance rénale.....	36
A-2-8-5 Antidiabétique Activité.....	36
A-2-8-6 oxadiazole comme agent anti-Alzheimer.....	37
A-2-8-7 Agents anticancéreux.....	37
A-2-8-8 Anti-inflammatoires.....	38
A-2-8-9 Antioxydants.....	38
Référence.....	39
Généralités	44

Chapitre B-1

B-1-1 Généralités.....	44
B-1-1-1-Techniques et appareillages utilisés.....	44
<i>a-i-La pesée</i>	44
<i>a-ii-Chauffage</i>	44
<i>a-iii-Température de fusion</i>	44
<i>a-iv-Titrage ph-métrique</i>	44
<i>a-v-Mesure de température</i>	44
<i>a-vi-Montage a reflux</i>	45
<i>a-vii-Montage de distillation</i>	45
<i>a-viii-Extraction liquide-liquide</i>	46
<i>a-ix-Chromatographie sur couche mince CCM</i>	46
<i>a-x-Spectroscopie infra rouge</i>	48
<i>a-xi-RMN H^1, ^{13}C</i>	49
<i>a-xii-Tests antioxydents</i>	49
B-1-1-2-La liste des produits chimiques utilisés.....	50
Référence.....	51

Chapitre B-2

B-2-1 : Préparation de tetraethyl ethane-1,2-diylbis(imidodicarbonate (1).....	52
B-2-1-1- Caractérisation par infrarouge IR.....	53
B-2-2 Synthèse de N,N'-didodecyl-N,N,N',N'-tetrakis(ethoxycarbonyl)ethane-1,2-diammonium bromide (2).....	56
B-2-2-1- Caractérisation par infrarouge IR.....	57
B-2-3-: Synthèse de N,N'-didodecyl-N,N,N',N'-tetrakis(2-hydrazino-2-oxoethyl)ethane-1,2-diammonium bromide (3).....	60
B-2-3-1- Caractérisation par infrarouge IR.....	61
B-2-4 Synthèse de N,N'-didodecyl-N,N,N',N'-tetrakis[5-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]ethane-1,2-diammonium bromide (4).....	64
B-2-4-1- Caractérisation par infrarouge IR.....	65
B-2-5- Synthèse de N,N'-didodecyl-N,N,N',N'-tetrakis(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethane-1,2-diammonium bromide (5).....	68
B-2-5-1- Caractérisation par infrarouge IR.....	69

B-2-6- Synthèse de N,N'-didodecyl- <i>N,N,N',N'</i> -tetra-1,3,4-oxadiazol-2-ylethane-1,2-diammonium bromide (6).....	72
B-2-6-1- Caractérisation par infrarouge IR.....	73
Références.....	76

Chapitre B-3

B-3-1 Introduction.....	77
B-3-2 Les principaux radicaux libres	77
B-3-2 Le Protocole expérimentale.....	78
B-3-2-1 Mode opératoire.....	78
B-3-3 Résultats et discussions.....	79
B-3-3-1 Courbe d'étalonnage d'acide ascorbique	79
B-3-3-2 Pour le composé (1).....	79
B-3-3-3 Pour le composé (2).....	80
B-3-3-4 Pour le composé (3).....	81
B-3-3-5 Pour le composé (4).....	81
B-3-3-6 Pour le composé (5).....	82
B-3-3-7 Pour le composé (6).....	83
B-3-4 Discussion	83
Conclusion Générale.....	84
Annexe	85

Liste des figures

Chapitre A-I :

Figure A-1-1 : Structure générale des composés d'ammoniums quaternaires.	01
Figure A-1-2 : Structure d'un sel d'ammoniums primaires.	03
Figure A-1-3 : Structure d'un sel d'ammoniums secondaires.	03
Figure A-1-4: Structure d'un sel d'ammoniums tertiaires.	04
Figure A-1-5 : Structure d'un sel d'ammonium quaternaire.	04
Figure A-1-6: Structure de N-ethyl-N,N-dimethylhexadecan-1-ammonium bromide.	04
Figure A-1-7 : Structure d'un sel d'ammonium Alicyclique.	05
Figure A-1-8 : Structure d'un sels d'ammonium aromatiques.	05
Figure A-1-9 : Structure des sels d'ammoniums hétérocycliques.	05
Figure A-1-10 : Structure de glycopyrrolate.	06
Figure A-1-11 : Structure de 1-Citronellylpyridinium bromide.	06
Figure A-1-12 : Structure des sels d'ammoniums hétéro bicycliques.	06
Figure A-1-13 : Structure de l'Épipatidine.	07
Figure A-1-14 : Structure d'un composé ammonium quaternaires à activités antipaludique.	09
Figure A-1-15 : Structure d'un composé ammonium quaternaires à activités antifongique.	10
Figure A-1-16 : Structure d'un composé ammonium quaternaires à activités antibactériens.	10
Figure A-1-17 : Structure d'un composé ammonium quaternaires à activités anticancéreuse.	11
Figure A-1-18 : Structure d'un composé ammonium quaternaires utilisés comme agent antivirale.	11
Figure A-1-19 : Structure d'un composé ammonium quaternaires utilisés comme herbicides.	12
Figure A-1-20 : Trois dérivés de sels d'ammonium marqués comme agents en d'imagerie de perfusion cardiaque.	12
Figure A-1-21 : Structure d'un composé ammonium quaternaires utilisés comme inhibiteurs de corrosion.	13
Figure A-1-22 : Structure d'un agent a activité antiprottozoaire.	13
Figure A-1-23 : Structure d'un agent a effet antistatiques.	14
Figure A-1-24 : Structure d'un agent a effet anesthésique bufotenine.	14
Figure A-1-25 : Structure de Bromure d'Ipratropium.	15

Figure A-1-26 : Structure d'un composés quaternaires d'ammonium présentent une activité intercalante.	15
---	----

Figure A-1-27 : Structure d'un régulateur neuromusculaire.	16
--	----

Chapitre A-2

Figure A-2-1 : Présentation des angles de 1.3.4 oxadiazole.	02
---	----

Figure A-2-2 : Structure de Furamizole.	09
---	----

Figure A-2-3 : Structure de raltégravir.	10
--	----

Figure A-2-4 : Structure de Nésapidil.	10
--	----

Figure A-2-5 : Structure de Zibotentan.	11
---	----

Figure A-2-6 : Structure d'un antidiabétique.	11
---	----

Figure A-2-7 : Structure d'un agent anti-Alzheimer.	12
---	----

Figure A-2-8 : Structure d'un agents anticancéreux.	12
---	----

Figure A-2-9 : Structure d'un anti-inflammatoires.	13
--	----

Figure A-2-10 : Structure d'un antioxydants.	13
--	----

Chapitre B-1

Figure B-1-1 : Appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz.	01
--	----

Figure B-1-2 : Montage a reflux.	02
----------------------------------	----

Figure B-1-3 : Montage de distillation.	02
---	----

Figure B-1-4 : Purification des produits synthétisés par l'extraction liquide-liquide.	03
--	----

Figure B-1-5 : Chromatographie sur couche mince.	04
--	----

Figure B-1-6 : La migration du solvant.	05
---	----

Figure B-1-7 : Spectrophotomètre.IR Shimadzu FTIR-8300.	05
---	----

Chapitre B-2

Figure B-2-1 : Spectre infrarouge du compose 1.	02
---	----

Figure B-2-2 : Structure numéroté du composé 1.	02
---	----

Figure B-2-3 : Spectre RMN 1 H du composé 1.	03
--	----

Figure B-2-4 : Spectre RMN 13 C du composé 1.	04
---	----

Figure B-2-5 : Spectre infrarouge du compose 2.	06
---	----

Figure B-2-6 : Structure numéroté du composé 2.	06
---	----

Figure B-2-7 : Spectre RMN 1 H du composé 2.	07
--	----

Figure B-2-8 : Spectre RMN 13 C du composé 2.	08
---	----

Figure B-2-9 : Spectre infrarouge du composé 3.	10
Figure B-2-10 : Structure numéroté du composé 3.	10
Figure B-2-11 : Spectre RMN 1 H du composé 3.	11
Figure B-2-12 : Spectre RMN 13 C du composé 3.	12
Figure B-2-13 : Spectre infrarouge du composé 4.	14
Figure B-2-14 : Structure numéroté du composé 4.	14
Figure B-2-15 : Spectre RMN 1 H du composé 4.	15
Figure B-2-16 : Spectre RMN 13 C du composé 4.	16
Figure B-2-17 : Spectre infrarouge du composé 2.	18
Figure B-2-18 : Structure numéroté du composé 5.	18
Figure B-2-19 : Spectre RMN 1 H du composé 5.	19
Figure B-2-20 : Spectre RMN 13 C du composé 5.	20
Figure B-2-21 : Spectre infrarouge du composé 6.	22
Figure B-2-22 : Structure numéroté du composé 6.	22
Figure B-2-23 : Spectre RMN 1 H du composé 6.	23
Figure B-2-24 : Spectre RMN 13 C du composé 6.	24

Chapitre B-3

Figure B-3-1 : Réaction de DPPH • durant la réduction.	01
Figure B-3-2 : Droite d'étalonnage de l'acide ascorbique.	03
Figure B-3-3 : Pourcentage d'inhibition du composé (1).	04
Figure B-3-4 : Pourcentage d'inhibition du composé (2).	04
Figure B-3-5 : Pourcentage d'inhibition du composé (3).	05
Figure B-3-6 : Pourcentage d'inhibition du composé (4).	06
Figure B-3-7 : Pourcentage d'inhibition du composé (5).	06
Figure B-3-8 : Pourcentage d'inhibition du composé (6).	07

Liste des schémas

Chapitre A-I :

<i>Schéma A-1-1: Synthèse des sels d'ammonium quaternaire à partir des sels d'ammoniums</i>	11
<i>Schéma A-1-2: Synthèse des sels d'ammonium quaternaire à partir des époxydes</i>	12
<i>Schéma A-1-3: Synthèse des sels d'ammonium quaternaire avec des contre-Novel.</i>	12
<i>Schéma A-1-4: Synthèses des ammoniums quaternaires par dosage acido basique</i>	12
<i>Schéma A-1-5: Synthèses des ammoniums quaternaires à partir des amides.</i>	13

Chapitre A-2

<i>Schéma A-2-1 : Réactions de l'oxadiazole avec les nucléophiles.</i>	29
<i>Schéma A-2-2 : Forme tautomère de forme thione et la forme thiol</i>	29
<i>Schéma A-2-3 : synthétisés en utilisant de l'acide carboxylique</i>	30
<i>Schéma A-2-4 : synthétisés de 1,3,4 Oxadiazole par Ainsworth</i>	30
<i>Schéma A-2-5 : synthétisés de 1,3,4 Oxadiazole à partir diacylhydrazines.</i>	30
<i>Schéma A-2-6 : Synthèse de 2,5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole par cyclodehydrogenation.</i>	30

<i>Schéma A-2-7 : Synthèse de 1, 3, 4-oxadiazolone utilisant du brome en milieu alcalin.</i>	31
<i>Schéma A-2-8 : Synthèse de 5-substitué-1,3,4-oxadiazole-2-thiols en utilisant du sulfure de carbone en milieu alcalin</i>	31
<i>Schéma A-2-9 : Synthèse de 2-amino-5-substitué-1,3,4-oxadiazoles</i>	31
<i>Schéma A-2-10 : Synthèse de 2-amino-5-substitué-1,3,4-oxadiazole.</i>	32
<i>Schéma A-2-11 : Synthèse de disubstitué -1,3,4-oxadiazole</i>	32
<i>Schéma A-2-12 : Synthèse de 2-aryl-1,3,4-oxadiazole.</i>	32
<i>Schéma A-2-13 : Synthèse d'oxadiazole à partir de thiosemicarbazide.</i>	33
<i>Schéma A-2-14 : Synthèse de 1,3,4-oxadiazole disubstitués.</i>	33
Généralités	
<i>Schéma B : Résumé de synthèse des composés finaux</i>	44
Chapitre B-2	
<i>Schéma B-2-1: Synthèse du composés 1</i>	52
<i>Schéma B-2-2: Synthèse du composé 2.</i>	56
<i>Schéma B-2-3: Synthèse du composé 3.</i>	60
<i>Schéma B-2-4: Synthèse du composé 4</i>	64
<i>Schéma B-2-5: Synthèse du composé 5.</i>	68
<i>Schéma B-2-6: Synthèse du composé 6.</i>	72

Liste des tableaux

Chapitre A-2 :

Tableau A-2-1 : degré des angles dans le cycle 1.3.4 oxadiazole	02
Tableau A-2-2 : Isomères d'Oxadiazole	03

Chapitre B-1

Tableau B-1-1 : Liste des produits chimiques utilisés	07
---	-----------

Chapitre B-3

Tableau B-3-1 : Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (1).	03
Tableau B-3-2 : Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (2)	04
Tableau B-3-3 : Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (3).	05
Tableau B-3-4 : Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (4).	05
Tableau B-3-5 : Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (5).	06
Tableau B-3-6 : Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (6).	07

Introduction générale

Introduction Générale

Les radicaux libres, espèces oxygénées activées (EOA), stress oxydant et antioxydants sont devenus des termes familiers tant dans le monde médical que dans le grand public. Au début des années 2000, ces notions n'étaient généralement évoquées que dans les congrès scientifique. Mais ces dernières années, l'industrie pharmaceutique, les laboratoires d'analyses médicales et la presse grand publique ont massivement diffusé des informations relatives aux antioxydants[1].

L'un des objectifs clés de la chimie organique et médicinale est de concevoir et de synthétiser des molécules ayant des valeurs thérapeutiques efficaces [2]. Le développement de nouveaux agents chimio thérapeutiques est une tâche importante et difficile pour le chimiste organicien et de nombreux programmes de recherche sont orientés vers la conception et la synthèse de nouveaux composés bioactifs pour leur usage en chimie thérapeutique [3].

Les composés hétérocycliques à cinq chaînons sont des unités structurales indispensables tant pour les chimistes et les biochimistes [4]. 1.3.4 oxadiazole et ces dérivés ont été largement étudiés en raison de leur large spectre d'activités biologiques [5]. La combinaison de plusieurs groupements actifs confiés a ce dernier, des propriétés très particulières [6].

Les 1,3,4 oxadiazoles sont d'un intérêt pharmaceutique, et matériel considérable. Il a été démontré qu'ils peuvent être relaxants musculaires[7]. Ils possèdent également des activités diverses et peuvent être tranquillisants[8], antituberculeux[9], hypoglycémiques[10], herbicides[11], antiviraux, insecticides, hypnotiques et sédatifs[12].

Composés d'ammonium quaternaire (CAQ) sont des molécules organiques qui sont largement utilisé dans les applications domestique[13], agricole[14], de la santé[15], et industrielles plus de deux siècles. Leur production et leur taux de consommation augmentent à mesure qu'ils trouvent de nouvelles applications. Comme des tensioactifs[16], des émulsifiants[17], des adoucissants de tissus[18], des désinfectants, des pesticides, des inhibiteurs de corrosion, Une des nouvelles applications pour CAQ est en catalyse de transfert phase dans les synthèses organiques dans lequel un réactif est dissous dans une solution aqueuse et l'autre dans une phase organique hydrophobe. CAQ agissent comme médiation de la réaction à l'interface entre les deux phases [19].

C'est pourquoi nous nous sommes orientés vers la synthèse de nouveaux composés dérivés Acide Éthylène Diamine Tétra-Acétique contenant en leur sein un hétérocycle de type 1,3,4-oxadiazole.

Nous avons par la suite fait intervenir des différentes réactions d'addition, de cyclisations,

Les composés synthétisés ont été caractérisés par diverses techniques d'analyse physico-chimique, à savoir: CCM, température de fusion, FTIR et RMN théoriques du ^1H et ^{13}C .

Tous les composés synthétisés ont été testés pour leur activité antioxydante

Ce manuscrit est organisé en deux principales parties qui détaillent les différents aspects de notre travail:

- Partie A (Théorie)
- Partie B (Expérimental)

La première partie théorique A s'articule autour de trois chapitres :

Dans le premier chapitre, nous montrerons différents aspects importants de la chimie des aminés quaternaires. Par la suite, nous décrirons la classification pour ce type de composés, nous y développerons les différents dérivés et nous donnons quelques exemples compte tenu des châssis moléculaires hétérocycliques sans vouloir être exhaustif.

Dans le deuxième chapitre, nous avons passé en revue, les hétérocycles de type 1,3,4-oxadiazole, les propriétés physiques et chimiques et certaines méthodes de synthèses. Nous avons exploré diverses activités pharmacologiques du type de composés, afin de préparer des composés visant différentes applications.

La deuxième partie B, rassemble les résultats obtenus sur toutes les différentes méthodes de synthèse que nous avons utilisées pour les préparations qui donnera les détails des techniques et les protocoles expérimentaux utilisés pour réaliser, ainsi que les indexations des spectres IR de RMN ^1H et ^{13}C des produits synthétisés, et enfin nous décrivons les résultats des tests de l'activité antioxydants.

Finalement, nous concluons sur les résultats obtenus pour les réactions de synthèse que nous avons effectuée, ainsi sur les perspectives engendrées découlant de ces travaux réalisés pour poursuivre cette recherche.

Référence:

- [1]. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, Modu B, Calina D, Sharifi-Rad J. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem.* **2023**, 10,11,1158198. doi: 10.3389/fchem.2023.1158198.
- [2]. GUCHHAIT, Sankar K. Medicinal chemistry education: Molecular level understanding of all medicinal properties and innovative strategies. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2024**, 67, 21, 18637-18639.
- [3]. SARKISYANA, Ramela Shmavonovna, GONCHARENKOA, Sofia Vyacheslavovna, VILENOVNA, Valeria, *et al.* Innovative approaches in pharmaceutical chemistry: From drug discovery to green synthesis. *waste management*, **2025**, 5, 7.
- [4]. THAKUR, Archana, ANSARI, Anam. Synthesis of Five-Membered Heterocyclic Compounds and Their Anticorrosive, Thermal, Electron Transfer, and Biological Properties. In : *Biennial International Conference on Future Learning Aspects of Mechanical Engineering*. Singapore : Springer Nature Singapore, **2022**. 247-261.
- [5]. ATMARAM, Upare Abhay et ROOPAN, Selvaraj Mohana. Biological activity of oxadiazole and thiadiazole derivatives. *Applied microbiology and biotechnology*, **2022**, 106, 9, 3489-3505.
- [6]. ERTL, Peter, ALTMANN, Eva, MCKENNA, Jeffrey M. The most common functional groups in bioactive molecules and how their popularity has evolved over time. *Journal of medicinal chemistry*, **2020**, 63, 15, 8408-8418.
- [7]. YALE, Harry L. LOSEE, Kathryn. 2-Amino-5-substituted 1, 3, 4-oxadiazoles and 5-imino-2-substituted Δ^2 -1, 3, 4-oxadiazolines. A group of novel muscle relaxants. *Journal of medicinal chemistry*, **1966**, 9, 4, 478-483.
- [8]. KUMAR, K. Ajay, JAYAROOPA, P, KUMAR, G. Vasanth. Comprehensive review on the chemistry of 1, 3, 4-oxadiazoles and their applications. *Int. J. ChemTech Res*, **2012**, 4, 4, 1782-1791.
- [9]. SRAVANTHI, B., HIMAVATHI, G., ROBERT, A. R., *et al.* Design, synthesis, computational molecular docking studies of novel heterocyclics bearing 1, 2, 4-triazole, 1, 3, 4-oxadiazole conjugates as potent antibacterial and antitubercular agents. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **2024**, 42, 10, 5376-5389.
- [10]. HENDAWY, Omnia M. A comprehensive review of recent advances in the biological activities of 1, 2, 4-oxadiazoles. *Archiv der Pharmazie*, **2022**, 355, 7, 2200045.

- [11]. ZHONG, Liangkun, WU, Changyuan, LI, Mimi, 1, 2, 4-Oxadiazole as a potential scaffold in agrochemistry: a review. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2023**, 21, 37, 7511-7524.
- [12]. SHARMA, Sadhana, MAJEE, Chandana, MAZUMDER, Rupa, Insight into the Synthesis Approaches of Oxadiazole and its Derivatives, Focuses on their Pharmacological Activities. *Indian Journal of Pharmaceutical Education & Research*, **2025**, 59.
- [13]. ARNOLD, William A., BLUM, Arlene, BRANYAN, Jennifer, *et al.* Quaternary ammonium compounds: a chemical class of emerging concern. *Environmental Science & Technology*, **2023**, 57, 20, 7645-7665.
- [14]. PEYNEAU, Marine, DE CHAISEMARTIN, Luc, GIGANT, Nicolas, Quaternary ammonium compounds in hypersensitivity reactions. *Frontiers in Toxicology*, **2022**, 4, 973680.
- [15]. FRANTZ, Aubrey L. Chronic quaternary ammonium compound exposure during the COVID-19 pandemic and the impact on human health. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, **2023**, 15, 3, 199-206.
- [16]. BRYCKI, Bogumił, SZULC, Adrianna, BRYCKA, Justyna, Properties and applications of quaternary ammonium gemini surfactant 12-6-12: an overview. *Molecules*, **2023**, 28, 17, 6336.
- [17]. WOJCIESZAK-MICHALAK, Marta, MISIAK, Paweł, MARKIEWICZ, Roksana, Amphiphilic bis-quaternary ammonium salts as promising emulsifiers in emulgel. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2026**, 140028.
- [18]. HUANG, Zixin, CHEN, Qinpeng, CHEN, Yingzhi, Synthesis and application of a quaternary ammonium salt-type organosilicon multifunctional antibacterial finishing agent on cotton fabrics. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2025**, 138062.
- [19]. BOZ, Mesut et BAŞTÜRK, Sedat Semih. Phase transfer catalysis with quaternary ammonium type gemini surfactants: O-alkylation of isovanillin. *Journal of Surfactants and Detergents*, **2016**, 19, 4, 663-671.

Partie A

Partie théorique

Chapitre A-1:

Les sels d'ammoniums quaternaires

Chapitre A-1 : Les sels d'ammoniums quaternaires

A-1-1 Introduction

les composés d'ammonium quaternaire (CAQ), également connu sous le nom "quats", sont de structure générale $N^+R_1R_2R_3R_4 X^-$, *Figure A-1-1*-avec R les atomes étant d'hydrogène, des groupes alkyle simples ou des groupes alkyle substitués par d'autres groupes fonctionnels, et X étant un anion [01]. CAQ sont chargés positivement cations, par conséquent, leur mode d'action est liée à leur attrait pour chargé négativement matériaux [02]. Les sels d'ammonium quaternaires ont de multiples usages dans l'industrie [03], dans les laboratoires et dans le ménage [04]. Ces composés agir comme désinfectants[05], des agents antiseptiques[06], des agents tensioactifs[07], des adoucissants textiles[08], des inhibiteurs de corrosion[09], émulsifiants et antistatique agents[10]. Un des avantages les plus favorables de CAQ est aussi leur faible toxicité et décomposition à des fragments simples par oxydation à l'hydrolyse ou biodégradation [11]. CAQ ont une bonne efficacité biologique, de environnemental acceptable, En synthèse organique, ces composés sont utilisés en tant que catalyseurs de transfert de phase pour un large éventail de réactions organiques impliquant solvant non miscible [12].

On nomme ammoniums quaternaires les produits dont les molécules sont constituées d'un atome d'azote (N) auquel sont accrochés quatre groupes alkyles, Le nom quaternaire provient du nombre de groupes (R) attachés à l'atome d'azote, soit quatre [13].

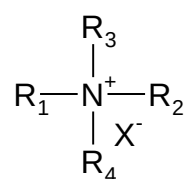


Figure A-1-1: Structure générale des composés d'ammoniums quaternaires

A-1-2 Propriétés chimiques des ammoniums quaternaires :

Les ammoniums quaternaires que l'on désigne parfois par "quats" se présentent sous forme de sels neutres ; ce sont des solides cristallins généralement hygroscopiques. Les composés d'ammonium quaternaire montrent une variété de propriétés physiques, chimiques et biologiques et la plupart des composés sont solubles dans des solvants miscibles à l'eau.

A-1-3 Propriétés spectroscopiques des sels d'ammonium quaternaire :

Les sels d'amines primaires présentent une absorption large et intense entre 3000 et 2800 cm^{-1} , provenant des élongations symétriques et asymétriques dans le groupe NH_3^+ . De plus, des bandes de combinaisons multiples d'intensité moyenne apparaissent entre 2800 et 2000 cm^{-1} . La plus importante étant celle vers les 2000 cm^{-1} . Les sels d'amines secondaires absorbent fortement entre 3000 et 2700 cm^{-1} avec des bandes multiples s'étendant jusqu'à 2273 cm^{-1} . On peut observer une bande d'intensité moyenne vers 2000 cm^{-1} . Les sels d'amines tertiaires absorbent à des longueurs d'onde plus élevées que les sels d'amines primaires et secondaires (de 2700 à 2250 cm^{-1}). Les sels d'ammonium quaternaires ne possèdent aucunes vibrations d'élongation N-H.

➤ Les vibrations de déformation angulaire N-H

L'ion ammonium montre une bande de déformation angulaire du groupe NH_4^+ large et intense vers 1429 cm^{-1} . Le groupe NH_3^+ d'un sel d'amine primaire absorbe de 1600 à 1575 cm^{-1} et de 1550 à 1504 cm^{-1} . Ces bandes ont pour origine la déformation angulaire asymétrique et symétrique que du groupe NH_3^+ , analogues aux bandes correspondantes d'un groupe CH_3 . Les sels d'amines secondaires absorbent entre 1620 et 1560 cm^{-1} . La bande de déformation angulaire du lien N-H des sels d'amines tertiaires est de faible intensité et ne possède aucune valeur pratique.

Une bande d'élongation large et intense du groupe NH_3^+ entre 3100 et 2600 cm^{-1} . Les bandes de combinaisons multiples et les bandes harmoniques étendent l'absorption jusqu'aux environs des 2000 cm^{-1} . Cette région des harmoniques contient, en général, une bande prédominante vers 2222 à 2000 cm^{-1} attribuée à une combinaison de la déformation angulaire asymétrique du groupe NH_3^+ avec l'oscillation de torsion de ce même groupe. L'oscillation de torsion apparaît vers 500 cm^{-1} . La bande à 2000 cm^{-1} est absente si l'atome d'azote du groupe amino est substitué [14].

Une faible bande de déformation angulaire asymétrique du groupe NH_3^+ , entre 1660 et 1610 cm^{-1} , et une bande de déformation angulaire symétrique assez intense entre 1550 et 1485 cm^{-1} .

A-1-4 Classification des sels d'ammonium quaternaires :

Les composés de sels d'ammoniums quaternaires peuvent être classés en deux classifications, une selon la position de l'atome d'azote dans la chaîne carbonée et l'autre selon le nombre de substituant liés à l'azote.

A-1-4-1 Classification des sels d'ammoniums quaternaires selon le nombre de substituant liés à l'atome d'azote :

Les sels d'ammonium quaternaire peuvent être classés selon le nombre de substituant liés à l'atome d'azote. Il existe donc quatre classes des sels d'ammoniums quaternaires : les sels d'ammoniums primaires de type RNH_3^+ , secondaires de type R_2NH_2^+ et tertiaires de type R_3NH^+ et les sels d'ammonium quaternaire de type R_4N^+ où R pouvant être alkyle ou aryle.

➤ *Les sels d'ammoniums primaires :*

Dans cette classe les sels d'ammoniums quaternaires dont l'azote ne comporte qu'une seule chaîne alkyl, la formule générale est présentée dans la Figure A-1-2

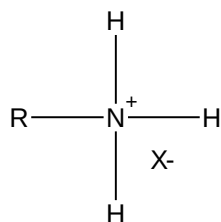


Figure A-1-2: Structure d'un sel d'ammoniums primaires.

➤ *Les sels d'ammoniums secondaires :*

Dans cette classe des sels d'ammoniums secondaires, l'azote comporte deux chaînes alkyls.

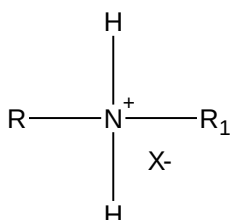


Figure A-1-3: Structure d'un sel d'ammoniums secondaires.

➤ Les sels d'ammoniums tertiaires :

Dans les sels d'ammoniums tertiaires, l'atome d'azote comporte trois chaînes alkyls.

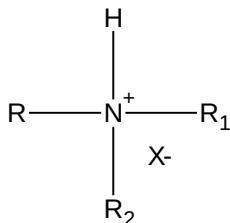


Figure A-1-4: Structure d'un sel d'ammoniums tertiaires.

➤ Les sels d'ammoniums quaternaires :

Dans cette classe les sels d'ammoniums quaternaires l'azote comporte quatre chaînes alkyls.

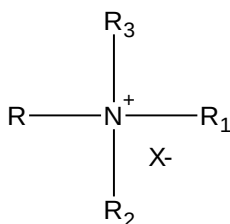


Figure A-1-5: Structure d'un sel d'ammonium quaternaire.

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

➤ Les sels d'ammonium Acyclique :

Dans les sels d'ammoniums quaternaires acycliques l'atome d'azote est relié à un ou plusieurs groupes alkyles. Exemple le *N*-ethyl-*N,N*-dimethylhexadecan-1-ammonium bromide

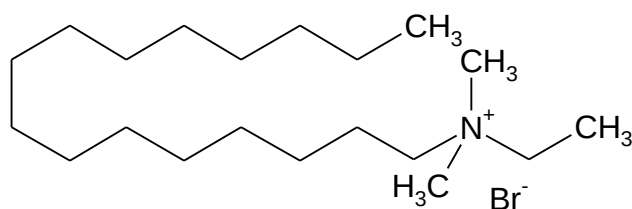


Figure A-1-6: Structure de *N*-ethyl-*N,N*-dimethylhexadecan-1-ammonium bromide.

➤ Les sels d'ammonium cyclique :

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

➤ Les sels d'ammonium Alicyclique :

Dans les sels d'ammonium quaternaire alicyclique l'atome d'azote est lié à un cycle non aromatique. Exemple le composé qui est un surfactant [15].

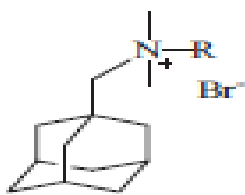


Figure A-1-7: Structure d'un sel d'ammonium Alicyclique

➤ Les sels d'ammonium aromatiques :

Dans cette classe l'atome d'azote est lié à un cycle aromatique. Exemple le composé qui présente une activité la plus puissante contre les tumeurs [16].

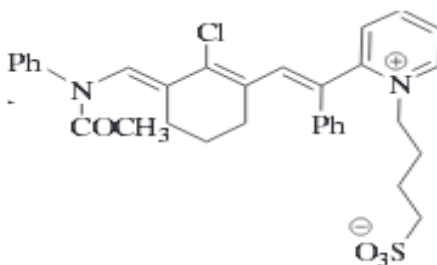


Figure A-1-8: Structure d'un sel d'ammonium aromatiques

➤ Les sels d'ammonium Hétérocyclique :

Dans les sels d'ammonium quaternaires hétérocycliques l'atome d'azote est engagé dans un cycle qui peut être aromatique ou non aromatique selon la structure dans la Figure A-3-9-.

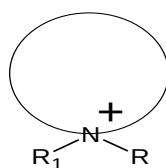


Figure A-1-9: Structure des sels d'ammoniums hétérocycliques.

A titre d'exemple, la glycopyrrolate est un médicament utilisé dans le traitement de l'asthme[17].

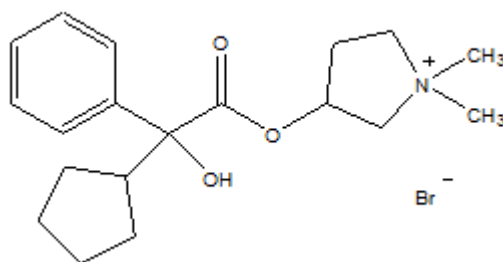


Figure A-1-10: Structure de glycopyrrolate.

➤ Les sels d'ammonium quaternaires hétérocycliques aromatiques

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

Exemple : la 1-Citronellylpyridinium bromide [18]

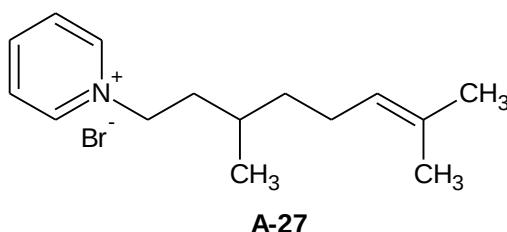


Figure A-1-11: Structure de 1-Citronellylpyridinium bromide

➤ Les sels d'ammonium bi hétérocyclique :

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

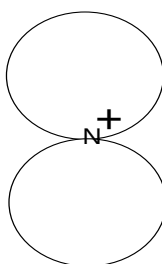


Figure A-1-12: Structure des sels d'ammoniums hétéro bicycliques.

Exemple : Les dérivés d'ammonium quaternaire de épibatidine qui est un alcaloïde naturellement présent dans la peau de la grenouille qui montrent une meilleure activité analgésique[19].

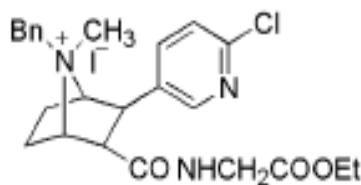


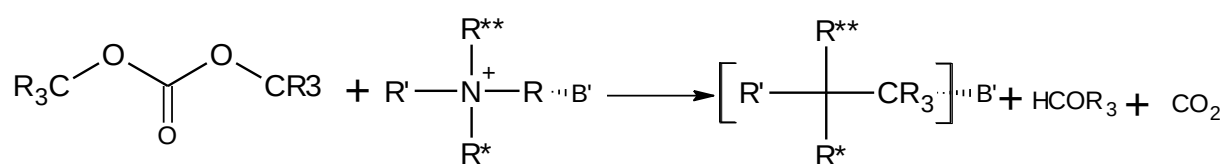
Figure A-1-13: Structure de l'Épibatidine.

A-1-5 Méthode de synthèses des sels d'ammonium quaternaire :

Les composés d'ammonium quaternaire sont obtenus par alkylation d'amines tertiaires. De façon générale, les amines tertiaires qui ont 1 ou 2 groupements alkyls longs sont utilisées comme composé de départ pour la synthèse des ammoniums quaternaires. Menshutkin rapporté en 1890 première préparation de sels d'ammonium quaternaire par réaction d'un halogénure d'alkyle avec une amine tertiaire. Cette réaction, appelée réaction Menshutkin, est la méthode la plus commode pour la synthèse de ces composés (CAQ).

A-1-5-1 La synthèse des sels d'ammonium quaternaire à partir des sels d'ammonium :

Les sels d'ammonium quaternaire ont été synthétisés à partir des sels d'ammonium et les carbonates de di alkyle sur un catalyseur liquide ionique 1-éthyl-3-méthylimidazolium le bromure [20].



R,R',R*,R** des groups alkyl

Schéma A-1-1: Synthèse des sels d'ammonium quaternaire à partir des sels d'ammoniums

A-1-5-2-Synthèse des sels d'ammonium quaternaire par l'action des époxydes :

Une autre méthode de synthèse, est la réaction entre une amine tertiaire, l'oxyde d'éthylène et de l'eau et en absence de catalyseur[21] selon le schéma réactionnelle qui suit

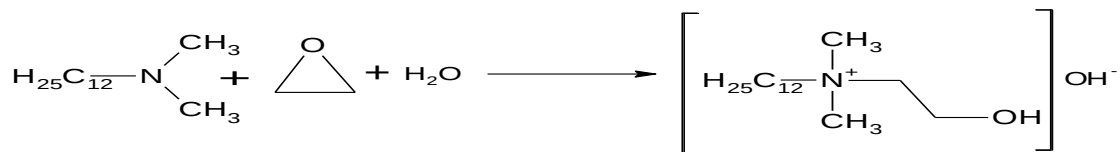


Schéma A-1-2: Synthèse des sels d'ammonium quaternaire a partir des époxydes.

A-1-5-3-Sels d'ammonium quaternaire avec des contre-Novel :

Synthétisés par l'hydrolyse du carbonate de méthyle sels d'ammonium quaternaire ou par une réaction d'échange d'ions de carbonate de méthyle sels d'ammonium quaternaire avec des acides correspondants [22].

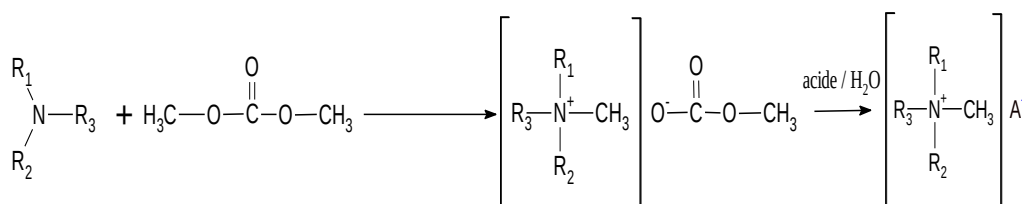


Schéma A-1-3: Synthèse des sels d'ammonium quaternaire avec des contre-Novel.

A-1-5-4-Synthèses par dosage acido basique :

Des sels d'ammonium d'acide caféique ont été synthétisés par neutralisation acide-base, entre l'amine et l'acide caféique. [23] selon le schéma ci dessous :

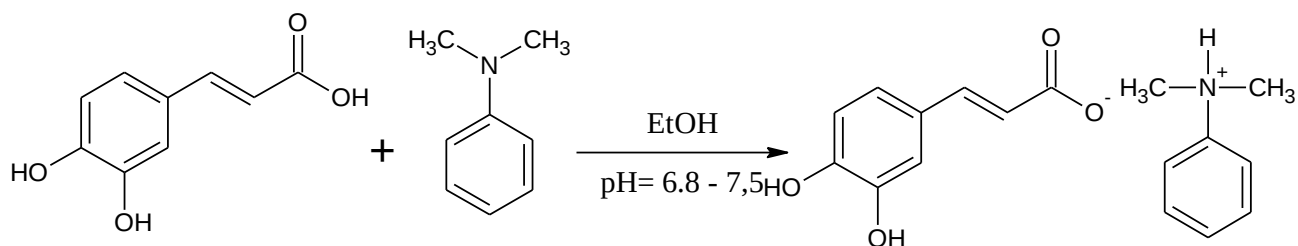


Schéma A-1-4: Synthèses des ammoniums quaternaires par dosage acido basique

A-1-5-5 Synthèses à partir des amides :

Le mécanisme démontre un processus de synthèse en une seule étape pour la préparation de composé ammonium quaternaire de formule (III). R-L est un agent alkylant dans lequel R est soit un alkyl substitué et/ou insaturé et L est un groupe partant. A est H ou est soit un alkyl substitué et/ou insaturé. X est L ou un autre ion. Le composé de la formule (I) est le diméthyl formamide et le composé de la formule (II) est un halogénure d'alkyle [24].

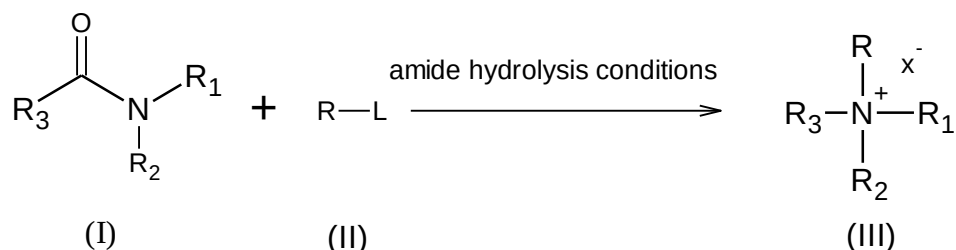


Schéma A-1-5: Synthèses des ammoniums quaternaires à partir des amides.

A-1-6 Application des sels d'ammoniums quaternaires

A-1-6-1 Activité antipaludique :

Le mécanisme d'action des composés ammoniums quaternaires à activité antipaludique repose principalement sur leur capacité à perturber le métabolisme lipidique du parasite. Grâce à leur charge cationique permanente, ces molécules interagissent fortement avec les membranes riches en phospholipides de *Plasmodium*[25].

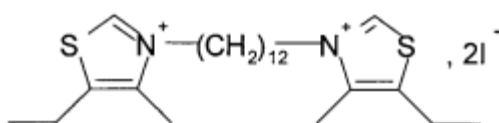


Figure A-1-14: Structure d'un composé ammonium quaternaires à activités antipaludique.

A-1-6-2 Agents antifongiques :

Les composés quaternaires d'ammonium présentent une activité antifongique remarquable. Leur mécanisme d'action repose sur l'interaction électrostatique entre leur charge cationique permanente et les membranes cellulaires chargées négativement des champignons. Plusieurs études ont montré que la longueur optimale des chaînes alkyles (C10–C14) est cruciale pour maximiser l'efficacité antifongique [26].

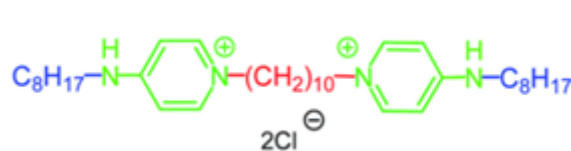


Figure A-1-15: Structure d'un composé ammonium quaternaire à activités antifongiques.

A-1-6-3 Agents antibactériens :

Les composés quaternaires d'ammonium représentent une classe d'agents antibactériens largement utilisés en raison de leur efficacité rapide et de leur large spectre d'action. Leur mécanisme repose principalement sur l'interaction électrostatique entre la charge cationique permanente des QACs et les membranes bactériennes chargées négativement, entraînant une perturbation de la bicouche lipidique, une fuite d'ions et la mort cellulaire [27-28].



Figure A-1-16: Structure d'un composé ammonium quaternaire à activités antibactériennes.

A-1-6-4 anticancéreuse

Les composés quaternaires d'ammonium suscitent un intérêt croissant en raison de leur capacité à perturber les membranes cellulaires et à cibler des protéines essentielles à la survie tumorale. Leur mécanisme anticancéreux repose d'une part sur la déstabilisation de la bicouche lipidique des cellules malignes[29].

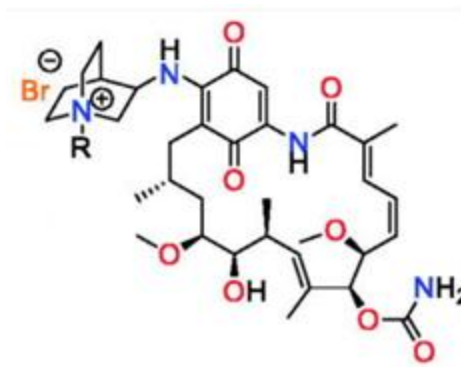


Figure A-1-17: Structure d'un composé ammonium quaternaires à activités anticancéreuse.

A-1-6-5 Activité antivirale :

Les composés quaternaires d'ammonium (QACs) se distinguent par une activité antivirale marquée, en particulier contre les virus enveloppés tels que les coronavirus et les virus grippaux[30].

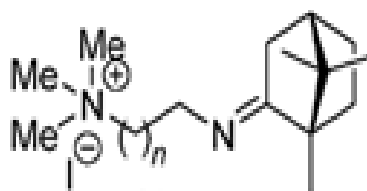


Figure A-1-18: Structure d'un composé ammonium quaternaires utilisés comme agent antivirale.

A-1-6-6 Herbicides :

Les composés quaternaires d'ammonium ont également été étudiés pour leurs propriétés herbicides en raison de leur capacité à inhiber des processus physiologiques essentiels chez les plantes [31].

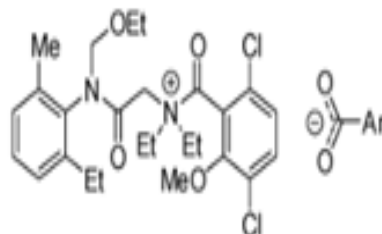


Figure A-1-19: Structure d'un composé ammonium quaternaires utilisés comme herbicides.

A-1-6-7 Traceurs utilisés pour la tomographie par émission de positons :

Les composés d'ammonium quaternaires (QAC) interviennent en TEP à deux niveaux : comme traceurs pour l'imagerie cardiaque et comme outils de radiomarquage [32-34].

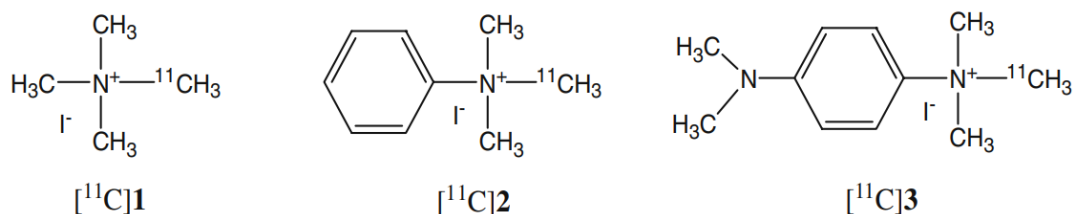


Figure A-1-20: Trois dérivés de sels d'ammonium marqués comme agents en d'imagerie de perfusion cardiaque.

A-1-6-8 Inhibiteur de corrosion:

Les composés ammonium quaternaires (QAC) sont largement étudiés comme inhibiteurs organiques pour aciers et alliages en milieux acides ou salins. Ils agissent principalement par adsorption à la surface du métal et formation d'un film protecteur hydrophobe [35-40].

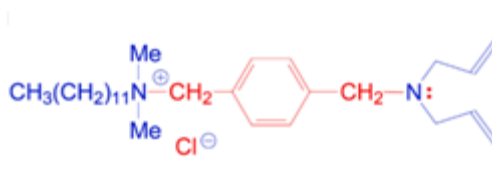


Figure A-1-21: Structure d'un composé ammonium quaternaires utilisés comme inhibiteurs de corrosion.

A-1-6-9 Activité antiprottozoaire :

Les composés d'ammonium quaternaire (QAC) montrent aussi une activité antiprottozoaire ciblée, en particulier les plasmodies et d'autres parasites protozoaires[41].

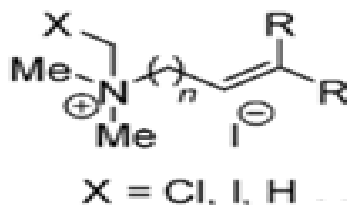


Figure A-1-22: Structure d'un agent a activité antiprottozoaire.

A-1-6-10 Agents antistatiques:

Les composés d'ammonium quaternaire (QAC) sont des tensioactifs cationiques très utilisés comme agents antistatiques dans les détergents, textiles, adoucissants [42-45].

exemple :Chlorure de cétyltriméthylammonium (CTAC) Très utilisé dans les après-shampooings pour éliminer l'effet "cheveux électriques".

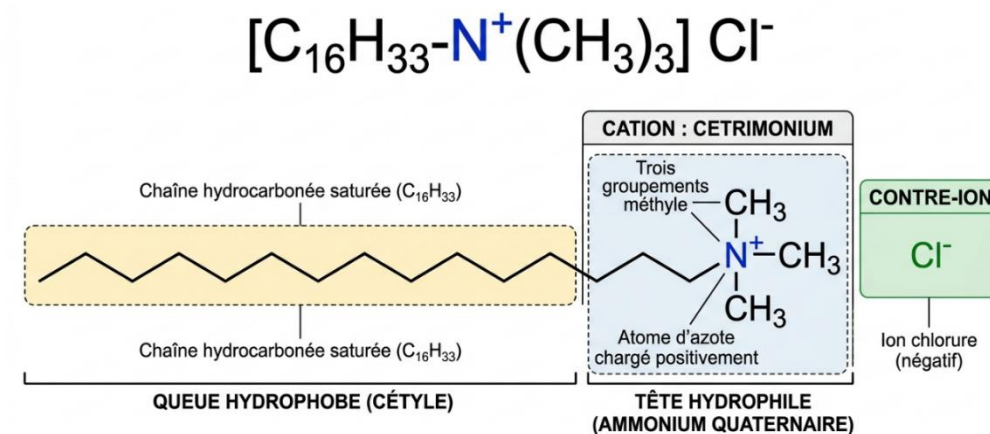


Figure A-1-23: Structure d'un agent a effet antistatiques.

A-1-6-11 Activité anesthésique :

La bufoténine d'ammonium quaternaireest utilisée exclusivement comme agent pharmacologique expérimental en recherche médicale. Elle est principalement étudiée pour ses puissantes propriétés anesthésiques [46].

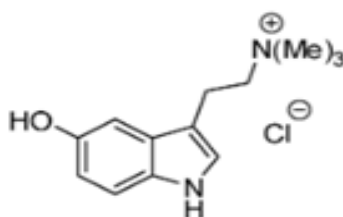


Figure A-1-24: Structure d'un agent a effet anesthésique bufotenine.

A-1-6-12 Bronchodilatateurs :

Les composés d'ammonium quaternaires (QAC) utilisés comme bronchodilatateurs Ipratropium exerce un effet bronchodilatateur Il agit en relâchant les muscles lisses des voies respiratoires pour faciliter la respiration et l'asthme[47].

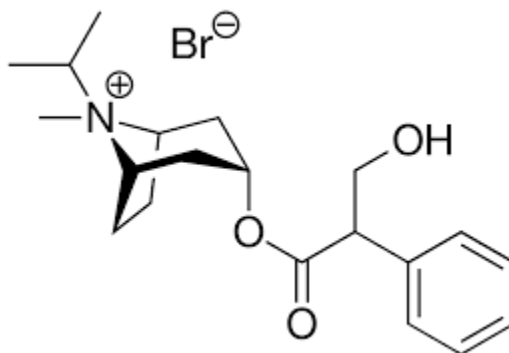


Figure A-1-25: Structure de Bromure d'Ipratropium.

A-1-6-13 Agent intercalant :

Certains dérivés des composés quaternaires d'ammonium (QACs) présentent une activité intercalante vis-à-vis de l'ADN, et perturbent sa réplication, sa transcription et sa réparation[48].

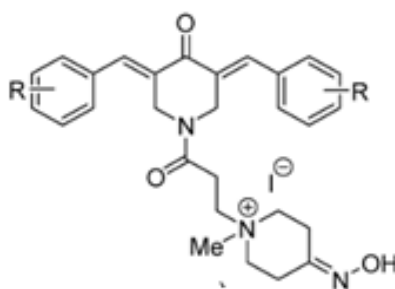


Figure A-1-26: Structure d'un composés quaternaires d'ammonium présentent une activité intercalante.

A-1-6-14 Bio régulateurs :

Les composés quaternaires d'ammonium (QACs) présentent des effets bio-régulateurs remarquables, notamment dans le domaine végétal et biomédical. certains dérivés exercent des effets antispasmodiques ou cholinestérase-inhibiteurs, agissant comme régulateurs neuromusculaires[49].

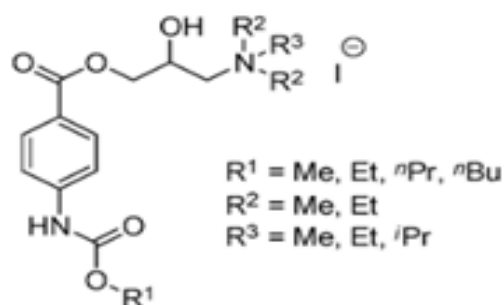


Figure A-1-27: Structure d'un régulateur neuromusculaire.

Référence :

1. Arnold WA, Blum A, Branyan J, Bruton TA, Carignan CC, Cortopassi G, Datta S, DeWitt J, Doherty AC, Halden RU, Harari H, Hartmann EM, Hrubec TC, Iyer S, Kwiatkowski CF, LaPier J, Li D, Li L, Muñiz Ortiz JG, Salamova A, Schettler T, Seguin RP, Soehl A, Sutton R, Xu L, Zheng G. Quaternary Ammonium Compounds: A Chemical Class of Emerging Concern. *Environ Sci Technol*. **2023** 23, 57, 20, 7645-7665. doi: 10.1021/acs.est.2c08244.
2. Gang Jin, Hai V. Ngo, Jie Wang, Jing-Hao Cui, Qing-Ri Cao, Chulhun Park, Beom-Jin Lee, Electrostatic molecular effect of differently charged surfactants on the solubilization capacity and physicochemical properties of salt-caged nanosuspensions containing pH-dependent and poorly water-soluble rebamipide, *International Journal of Pharmaceutics*, **2022**, 619, 121686. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121686>.
3. Y. Yao, Z. Ye, Y. Zhang, Y. Wang, C. Yu, Quaternary Ammonium Compounds and Their Composites in Antimicrobial Applications. *Adv. Mater. Interfaces*, **2024**, 11, 2300946. <https://doi.org/10.1002/admi.202300946>.
4. J. Templ, M. Schnürch. Stratégies d'utilisation des sels d'ammonium quaternaire comme réactifs alternatifs dans les alkylations. *Chem. Eur. J*, **2024**, 30, e202400675. <https://doi.org/10.1002/chem.202400675>.
5. Boyce JM. Quaternary ammonium disinfectants and antiseptics: tolerance, resistance and potential impact on antibiotic resistance. *Antimicrob Resist Infect Control*. **2023**, 13,12,1, 32. doi: 10.1186/s13756-023-01241-z.
6. Kula, N., Lamch, Ł., Futoma-Kołoch, B. The effectiveness of newly synthesized quaternary ammonium salts differing in chain length and type of counterion against priority human pathogens. *Sci Rep*, **2022**, 12, 21799. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24760-y>.
7. Brycki, B, Szulc, A, Brycka, J, Kowalczyk, I. Properties and Applications of Quaternary Ammonium Gemini Surfactant 12-6-12: An Overview. *Molecules* **2023**, 28, 6336. <https://doi.org/10.3390/molecules28176336>.
8. Yiran Li, Hui Zhao, Tao Li, Dawei Shang, Limin Wu, Ning Guan, Shaohua Wu, Quaternary ammonium salts functionalized cotton fibers with highly effective and durable antibacterial performances for daily healthcare textile applications, *Industrial Crops and Products*, **2023**, 202, 117100. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.117100>.

9. Le Gao, Biyun Su, Yuzhen Bai, Shaowei Wu, Yu Zhao, Zhuchao Meng, Boli Hou, Quaternary ammonium salt corrosion inhibitors: a QSAR-based strategy for targeted molecular design, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, **2026**, 183, 106623 , <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2026.106623>.
10. ZHANG, Chenming, CUI, Yihua, LIN, Shiping, Preparation and applications of hydrophilic quaternary ammonium salt type polymeric antistatic agents. *e-Polymers*, **2022**, 22, 1, 370-378.
11. A Degradable Quaternary Ammonium-Based Pesticide Safe for Humans Wenwen Han†, Xiao-Qi Xu†, Xiaodong Lian, Yanji Chu & Yapei Wang *CCS Chem*, **2024**, 6, 1499–1511, <https://doi.org/10.31635/ccschem.023.2023033381499>.
12. R. Schettini, M. R. Acocella, *Chem Cat Chem*, **2024**, 16, e202301425. <https://doi.org/10.1002/cctc.202301425>.
13. Peyneau M, de Chaisemartin L, Gigant N, Chollet-Martin S, Kerdine-Römer S. Quaternary ammonium compounds in hypersensitivity reactions. *Front Toxicol*. **2022** 16, 4, 973680. doi: 10.3389/ftox.2022.973680.
14. Handbook of Vibrational Spectroscopy, **2006** John Wiley & Sons, Ltd. DOI: 10.1002/9780470027325.s4102.
15. Khalfallah, A. Structure and Applications of Surfactants. In Surfactants - Fundamental Concepts and Emerging Perspectives. *IntechOpen*. **2024**, <https://doi.org/10.5772/intechopen.111401>.
16. Skrzypczak N, Pyta K, Ruszkowski P, Mikołajczak P, Kucińska M, Murias M, Gdaniec M, Bartł F, Przybylski P. Anticancer activity and toxicity of new quaternary ammonium geldanamycin derivative salts and their mixtures with potentiators. *J Enzyme Inhib Med Chem*. **2021**, 36,1, 1898-1904. doi: 10.1080/14756366.2021.1960829.
17. Papi A, Wise R, Jackson D et al. Budesonide–glycopyrronium–formoterol fumarate dihydrate in uncontrolled asthma (KALOS and LOGOS): twin multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group, randomised, phase 3 trials, *The Lancet Respiratory Medicine*, **2026**, 14, 350-362
18. Imperato, G., König, B. and Chiappe, C. (2007), Ionic Green Solvents from Renewable Resources. *Eur. J. Org. Chem*, **2007**, 1049-1058. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600435>.

19. Salehi B, Sestito S, Rapposelli S, Peron G, Calina D, Sharifi-Rad M, Sharopov F, Martins N, Sharifi-Rad J. Epibatidine: A Promising Natural Alkaloid in Health. *Biomolecules*, **2018**, 23, 9, 1, 6. doi: 10.3390/biom9010006.
20. Zhuoqun Zheng, Tinghua Wu, Xiaoping Zhou, *Chem. Commun*, **2006**, 17, 1864-1865.
21. Kosswig K, Surfactants. *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2000**, 15.
22. Jiang, Y., Geng, T. and Li, Q. Synthesis of Quaternary Ammonium Salts with Novel Counterions. *J Surfact Deterg*, **2012**, 15, 67-71. <https://doi.org/10.1007/s11743-011-1289-9>
23. Jie F, Hai-Liang Z, *Int J Pharma. Bio. Sci*, **2010**, 1(2), 1-13.
24. Louis P, *USPR patent application filed*, Q4/2010.
25. A Review on Synthetic Thiazole Derivatives as an Antimalarial Agent By Tutumoni Kalita, Ankita Choudhury, Anshul Shakya, Surajit K. Ghosh, Udaya Pratap Singh and Hans Raj Bhat Source: *Current Drug Discovery Technologies*, **2024**, 21, 5, DOI: <https://doi.org/10.2174/0115701638276379231223101625>
26. Lainioti, G. C., & Druvari, D. (2024). Designing antibacterial-based quaternary ammonium coatings for biomedical applications: Recent advances. *International Journal of Molecular Sciences*, **2024**, 25, 22, 12264. <https://doi.org/10.3390/ijms252212264>
27. Crnčević, D., Krce, L., Brkljača, Z., Cvitković, M., Babić Brčić, S., Čož-Rakovac, R., Odžak, R., & Šprung, M. A dual antibacterial action of soft quaternary ammonium compounds: bacteriostatic effects, membrane integrity, and reduced toxicity. *RSC Advances*, **2025**, 15, 2, 1490–1506. <https://doi.org/10.1039/d4ra07975b>
28. Skrzypczak N, Pyta K, Ruszkowski P, Mikołajczak P, Kucińska M, Murias M, Anticancer activity and toxicity of new quaternary ammonium geldanamycin derivative salts and their mixtures with potentiators. *J Enzyme Inhib Med Chem*. **2021**, 36, 1, 1898-1904. doi:10.1080/14756366.2021.1960829.
29. Xia, X.; Chen, Y.; Wang, L.; Yang, Z.-G.; Ma, X.-D.; Zhao, Z.-G.; Yang, H.-J. Synthesis of Diosgenyl Quaternary Ammonium Derivatives and Their Antitumor Activity. *Steroids*, **2021**, 166, 108774.
30. Hosseini, P, Osipitan, O, Mesgaran, M. Seed germination responses of broomrape species (*Phelipancheramosa* and *Phelipanche aegyptiaca*) to various sanitation chemicals. *Weed Technol*. **2022**.

31. Kwaśniewska, D., Chen, Y.-L., & Wieczorek, D, Biological activity of quaternary ammonium salts and their derivatives. *Pathogens*, **2020**, 9(6), 459. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060459>.
32. Ofer Sh, Hilbert Grievink, Netanel K, Seweryn K, Lukasz S, Ella M, Shimon Yitshak, Eyal M & Galith Abourbeh. Development and preclinical evaluation of novel fluorinated ammonium salts for PET myocardial perfusion imaging. *Scientific reports*, **2021**. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99212-0>
33. Jian Rong, Achi Haider, Troels E. Jeppesen, Lee Josephson & Steven H. Liang. Radiochemistry for positron emission tomography. *Nature communications*, **2023**.
34. Deepshikha, Sanjay S. Bisht, Nand Lal, Puja Singh, Jonaid A. Malik, Javed N. Agrewalab and Aslam C. Shaikh. Helicene-backed quaternary ammonium salts: synthesis, photophysical investigation, and lysosomal tracking. *Journal of materials chemistry B*, **2025**. DOI <https://doi.org/10.1039/D5TB01192B>.
35. G. Mubarak, Exploring the hydrophobic effects of quaternary ammonium copolymers on corrosion of casing and tubing steel in acidic solution. *PLOS One*, **2025**.
36. L. K. Goni et al. Synthesis of a new quaternary ammonium salt for efficient inhibition of mild steel corrosion in 15 % HCl: Experimental and theoretical studies. *Heliyon*, **2024**.
37. E. Robles, Quaternary-ammonium- structure-based ionic liquids as organic corrosion inhibitors of API 5L X52 steel in HCl medium. *Journal of Molecular Structure*, **2024**.
38. Jianing Tian, Substituted-quinoline-1-yl) Methylbenzylammonium Chloride: Quaternization Reaction Process, Corrosion Inhibition Behavior, and Calculation Process. *Molecules*, **2025**.
39. G. Mubarak et al. Corrosion inhibition of P110 carbon steel useful for casing and tubing applications in 3.5% NaCl solution using quaternary ammonium-based copolymers. *Journal of Molecular Liquids*, **2024**.
40. A. Suthar, Evaluation of the inhibitory efficacy of quaternary ammonium compounds on in vitro growth of *Theileria equi* parasite in MASP culture. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, **2022**. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2022.07.001>.

-
41. D. Kwaśniewska et al. Biological Activity of Quaternary Ammonium Salts and Their Derivatives. *Pathogens*, **2020**. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060459>.
42. Doris Crnčević, A dual antibacterial action of soft quaternary ammonium compounds: bacteriostatic effects, membrane integrity, and reduced in vitro and in vivo toxicity, *RSC Advances*, **2025**. <https://doi.org/10.1039/D4RA07975B>.
43. Natalie Hanheiser, Mechanism and Molecular Design Principles of Cationic Surfactants: From Charge-Driven Membrane Interactions to Next-Generation Quaternary Ammonium Compounds, *ChemMedChem* **2026**. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202501104>.
44. Sanjeeb Mohapatra, Quaternary ammonium compounds of emerging concern: Classification, occurrence, fate, toxicity and antimicrobial resistance, *Journal of Hazardous Materials*, **2022**, <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130393>.
45. Paola Marzullo, Quaternary Ammonium Salts-Based Materials: A Review on Environmental Toxicity, Anti-Fouling Mechanisms and Applications in Marine and Water Treatment Industries, *Biomolecules*, **2024**.
46. Chao ZHAO, Min CHEN, Shan-Liang SUN, Jiao-Jiao WANG, Yue ZHONG, Huan-Huan CHEN, He-Min LI, Han XU, Nian-Guang LI, Hong-Yue MA, Xiao-Long WANG, Bufotenine and its derivatives: synthesis, analgesic effects identification and computational target prediction, *Chinese Journal of Natural Medicines*, **2021**, 19, 6, 454-463, [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(21\)60044-4](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(21)60044-4).
47. N. Miguères, Occupational asthma caused by quaternary ammonium compounds: A multicenter cohort study. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, **2021**.
48. Fedorowicz, J., & Sączewski, J. Advances in the synthesis of biologically active quaternary ammonium compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, **2024**, 25, 9, 4649. <https://doi.org/10.3390/ijms25094649>
49. Kwaśniewska, D, Chen, Y.-L, & Wiczorek, D, Biological activity of quaternary ammonium salts and their derivatives. *Pathogens*, **2022**, 9, 6, 459. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060459>.
-

Chapitre A-2
Généralité sur les
hétérocycles de type 1,3,4-
Oxadiazole

Chapitre A-2 : Généralité sur les hétérocycles de type 1,3,4-Oxadiazole

A-2-1 Introduction :

Le 1,3,4-oxadiazole est un hétérocycle conjugué, plan et stable à cinq chaînons, composé de deux atomes d'azote adjacents en positions 3 et 4, d'un atome d'oxygène et de deux atomes de carbone. L'oxadiazole est un composé aromatique hétérocyclique de formule moléculaire $C_2H_2N_2O$. Chaque atome d'azote du cycle est séparé de l'hétéroatome d'oxygène par un atome de carbone. Le cycle du 1,3,4-oxadiazole est déficient en électrons en raison de la présence de deux atomes d'azote de type pyridine, ce qui explique ses propriétés chimiques différentes de celles du furane. Du point de vue de la chimie médicinale, il s'agit d'une molécule très importante car elle est un substitut des acides carboxyliques, des esters et des carboxamides et présente un large spectre d'activités pharmacologiques.

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

En 1955, le premier 1,3,4-oxadiazoles monosubstitués ont été rapportés par deux laboratoires indépendants [1]. Nature de 1,3,4 oxadiazoles est liquide. Ils ont un point d'ébullition de $150^{\circ}C$ [2]. Il n'a pas de liens en rotation libre. Il a 3 accepteurs de liaisons hydrogène. Dérivés de 1,3,4 oxadiazoles comme -1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués sont trouvés incolores.

Les dérivés 2,5-disubstitués du 1,3,4-oxadiazole sont des substances incolores. Le remplacement d'un groupe alkyle par un radical aryle augmente considérablement les points de fusion et d'ébullition. Généralement, les dérivés asymétriques du 1,3,4-oxadiazole fondent et bouillent à des températures inférieures à celles des composés symétriques. La solubilité des oxadiazoles dans l'eau varie selon les substituants présents : le 2,5-diméthyl-1,3,4-oxadiazole est miscible à l'eau en toutes proportions, tandis que la solubilité du 2,5-diphényl-1,3,4-oxadiazole est moindre. L'introduction électrophile de groupes fonctionnels (par exemple, nitro ou acide sulfurique) sur le noyau est rare. La substitution électrophile se produit sur le substituant aryle. L'halogénéation est également difficile, mais les 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles forment des complexes avec les halogènes. Une série de réactions d'acylation et d'alkylation des hydroxyl, thio et amino-1, 3, 4-oxadiazoles se produisent au niveau de l'azote du cycle.



Figure A-2-1 : Présentation des angles de 1.3.4 oxadiazole.

En raison de la disposition asymétrique de ses hétéroatomes, la molécule présente des angles de liaison internes variables, fluctuant généralement entre 103° et 111° afin de maintenir un système cyclique conjugué plan.

Tableau A-2-1 : degré des angles dans le cycle 1.3.4 oxadiazole

Angle	Angle De Liaison
A	105.6
B	113.4
C	102
D	113.4
E	105.6

Le 1,3,4-oxadiazole est un liquide dont le point d'ébullition est de 150°C . Il est soluble dans l'eau et ses propriétés varient selon les substituants. La présence de groupements hydrophobes diminue sa solubilité dans l'eau. Le remplacement d'un groupe alkyle par un groupe aryle augmente les points d'ébullition et de fusion du composé.

A-2-3 Le spectre IR du 1,3,4-oxadiazole

Le cycle 1.3.4 oxadiazole est caractérisé par Liaisons présentes à $1640\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{N}$) et à 1020 cm^{-1} le groupement ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$) [3]. comme en témoigne le déplacement chimique vers les bas champs du proton en C2(5) à $\delta\ 8,73\text{ ppm}$ du 1,3,4-oxadiazole parent. La présence de ces deux atomes d'azote électronégatifs désactive le cycle, rendant difficile la substitution électrophile en positions C2 et C5.

A-2-4 Chimie des oxadiazoles

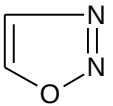
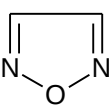
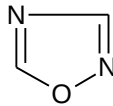
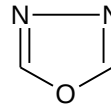
Ces composés sont constitués d'un cycle hétérocyclique à cinq chaînons contenant deux atomes d'azote et un atome d'oxygène. En raison de l'agencement différent des atomes d'azote et d'oxygène, ces composés présentent des propriétés spécifiques.

A-2-5 Type des Oxadiazoles

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

Les oxadiazoles existent sous différentes formes isomères, par exemple le 1,3,4-oxadiazole, le 1,2,3-oxadiazole, le 1,2,4-oxadiazole et le 1,2,5-oxadiazole. Les systèmes aromatiques sont appelés azoxines, tandis que les molécules cycliques à cinq chaînons ayant le même nombre d'atomes d'azote et d'oxygène et ayant été partiellement réduites sont appelées furoxanes.

Tableau A-2-2 : Isomères d'Oxadiazole

			
1:2:3-oxadiazole ou Furo [a,b] diazole diazoxide	1:2:5-oxadiazole ou Furo[a a1]Diazole or Furazan	1:2:4-oxadiazole ou Furo [a b1] diazole azoxime	1:3:4-oxadiazole ou Furo[b b1]diazole

A-2-6 Réactivité chimique

La différence de profil entre les 1, 2, 4 et 1, 3, 4. Le 1, 3, 4-oxadiazole subit un certain nombre de réactions, y compris électrophiles substitution, substitution nucléophile, thermique et photochimique.

La substitution électrophile du 1,3,4-oxadiazole est inhabituelle en raison de la faible densité électronique en positions C2 et C5. Cette substitution est facilitée par la présence d'un groupe aryle [6].

A-2-7 Méthodes de synthèse de 1,3,4-oxadiazole:

La méthode classique de synthèse du 1,3,4-oxadiazole implique la condensation intermoléculaire d'hydrazides d'acides avec des acides carboxyliques en présence de réactifs de cyclisation tels que l'oxychlorure de phosphore, et photochimique.

A-2-7-1 Réactions avec les nucléophiles

Les oxadiazoles sont normalement résistants aux réactions de substitution nucléophile, à l'exception des substitués halogénés. oxadiazoles. Dans cette réaction, l'atome d'halogène sera remplacé par un nucléophile. En raison de l'électron densité en C2 et C5, de nombreux réactifs nucléophiles peuvent provoquer des réactions de clivage du cycle [7].

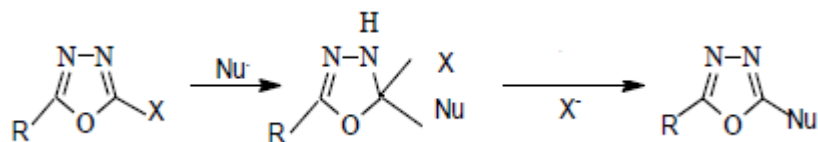


Schéma A-2-1 : Réactions de l'oxadiazole avec les nucléophiles.

A-2-7-2 1,3,4-Oxadiazole-2-thiones

Les 1,3,4-oxadiazole-2-thiones sont également appelées mercapto oxadizoles, il s'agit d'une classe de cycles à cinq chaînons comportant de l'oxygène, deux atomes d'azote et un groupe thiol en position 2, présente sous sa forme tautomère. La forme thione est en tautomère avec sa forme thiol [8].

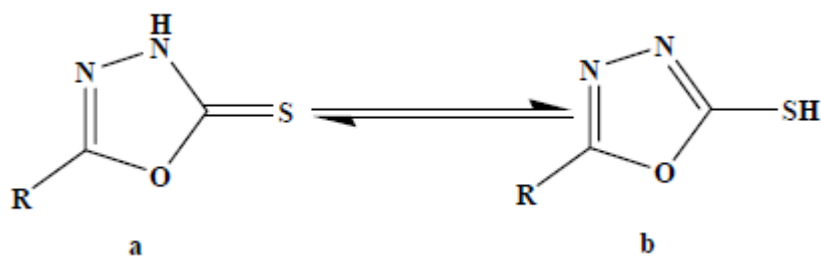


Schéma A-2-2 : Forme tautomère de forme thione et la forme thiol

Oxadiazoles peuvent être synthétisés par plusieurs méthodes en utilisant de l'acide carboxylique en tant que matériau de départ [9].

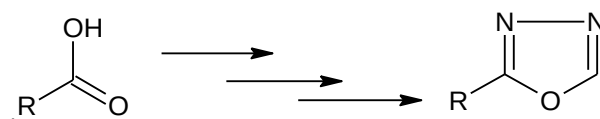


Schéma A-2-3 : synthétisés en utilisant de l'acide carboxylique

1,3,4 Oxadiazole , Il a été préparé pour la première fois en 1965 par Ainsworth . Il a été préparé par thermolyse du formiate d'éthyle et du formyle. hydrazone à pression atmosphérique [10]

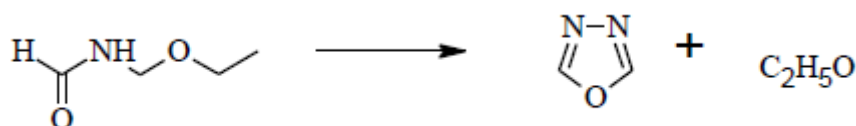


Schéma A-2-4 : synthétisés de 1,3,4 Oxadiazole par Ainsworth

En chauffant les diacylhydrazines avec du chlorure de thionyle (SOCl_2), on obtient un oxadiazole[11]

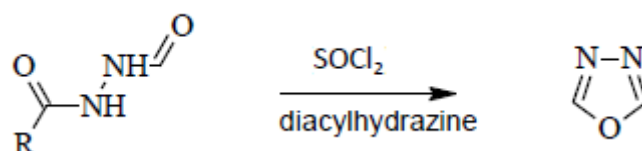


Schéma A-2-5 : synthétisés de 1,3,4 Oxadiazole à partir diacylhydrazines.

La formation de disubstituted-1, 3, 4-oxadiazole par cyclo déshydrogénation en utilisant phosphore oxychlorure (POCl_3) a également été pris en compte dans les diverses littératures [12].

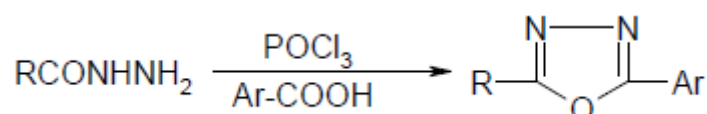


Schéma A-2-6 : Synthèse de 2,5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole par cyclodehydrogenation.

H. Singh et ses collègues synthétisent 1, 3, 4-oxadiazolone en utilisant du brome dans du NaOH [13].

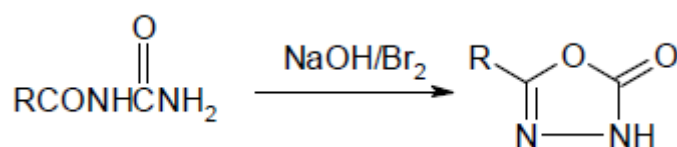


Schéma A-2-7 : Synthèse de 1, 3, 4-oxadiazolone utilisant du brome en milieu alcalin.

À partir d'hydrazides acides

Hydrazides d'acides sont cyclisés avec du disulfure de carbone en présence de hydroxyde de métal alcalin pour donner le 2-mercapto-1,3,4-oxadiazole [14].

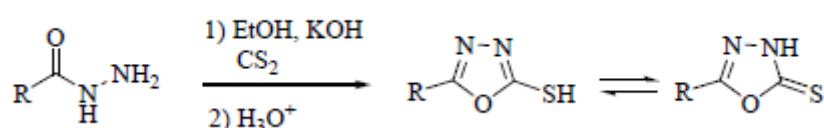


Schéma A-2-8 : Synthèse de 5-substitué-1,3,4-oxadiazole-2-thiols en utilisant du sulfure de carbone en milieu alcalin

A-2-7-3 À partir de thiosemicarbazides

2-amino-5-substitué-1,3,4-oxadiazoles peut être commodément préparé à partir de 1-benzoyl-thiosemicarbazide par cyclisation avec l'oxyde de plomb[15]

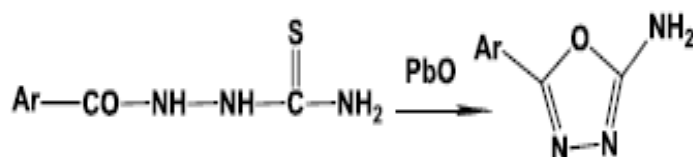


Schéma A-2-9 : Synthèse de 2-amino-5-substitué-1,3,4-oxadiazoles

Thiosemicarbazides sont cyclisés en présence d'oxyde mercurique pour donner le 2-amino-5-substitué-1,3,4-oxadiazole[16]

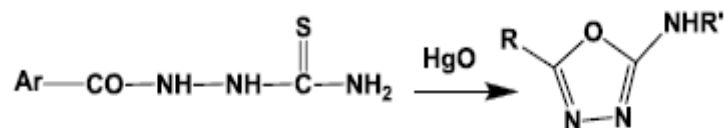


Schéma A-2-10 : Synthèse de 2-amino-5-substitué-1,3,4-oxadiazole.

A-2-7-4 À partir d'Hydrazines

Hydrazones sont cyclisés par oxydation par le tétraacétate de plomb pour donner le disubstitué -1,3,4-oxadiazole [17]

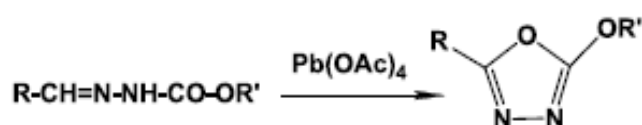


Schéma A-2-11 : Synthèse de disubstitué -1,3,4-oxadiazole

Hydrazides d'acides aryle sont cyclisés avec des ortho-esters pour donner le 2-aryl-1,3,4-oxadiazole [18].

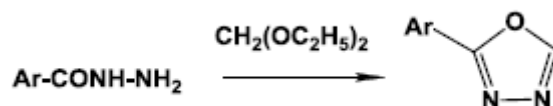


Schéma A-2-12 : Synthèse de 2-aryl-1,3,4-oxadiazole.

A-2-7-5 À partir de thiosemicarbazide

Barbuceanu et. Al.; [19]; a rapporté la synthèse de l'oxadiazole par réaction du N1- [4-(4-bromophénylesulfonyl) benzoyl] -N4- (4-fluorophényle) -thiosemicarbazide12 avec (a) de l'oxyde mercurique (HgO) dans du milieu éthanolique (b) I₂ / KI dans une solution de NaOH .

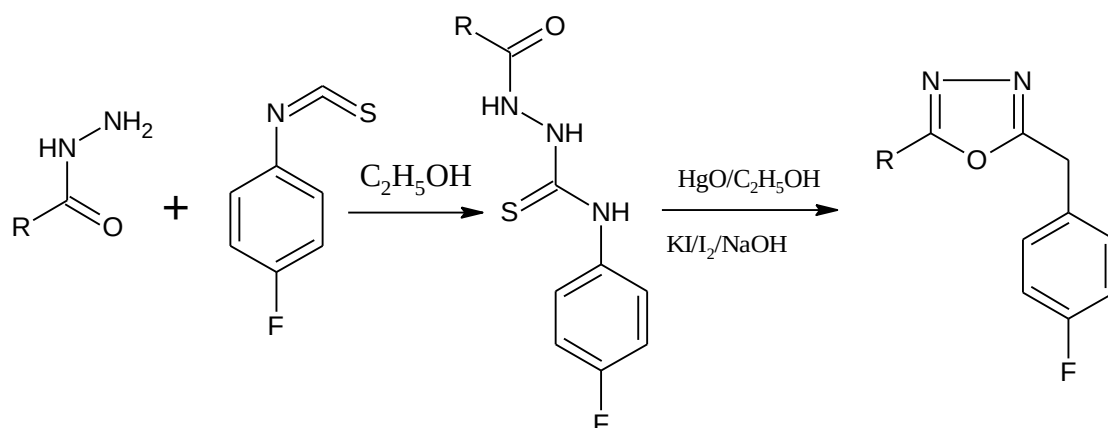


Schéma A-2-13 : Synthèse d'oxadiazole à partir de thiosemicarbazide.

A-2-7-6 À partir de N-Acyl Hydrazones

Prakash et. Al.; [20]; ont rapporté la synthèse d'une série de nouveaux 1,3,4-oxadiazole disubstitués en 2,5 par cyclisation oxydative des pyrazolylaldéhyde N-acylhydrazones catalysées par le diacétate d'iodobenzène sous conditions .

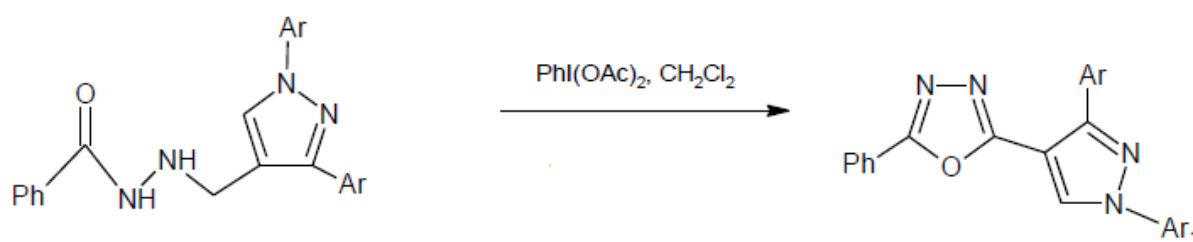


Schéma A-2-14 : Synthèse de 1,3,4-oxadiazole disubstitués.

A-2-8 Applications du 1,3,4-oxadiazole

Les diaryl- et amino-1,3,4-oxadiazoles présentent diverses activités pharmacologiques, notamment bactéricides[21], fongicides[22], anti-inflammatoires[23], analgésiques[24], antidépresseurs[25], antiprotéolytiques[26], anesthésiques et anticonvulsivants[27]. Certains dérivés d'oxadiazole, tels que les oxadiazolinones, possèdent des propriétés insecticides[28] et herbicides[29]. Le (2-[4-biphénylyl]-5-[4-tert-butylphényl])-1,3,4-oxadiazole, un dérivé d'oxadiazole, est utilisé en diagnostic comme scintillateur[30]. La corrosion de l'acier doux par une solution acide a été inhibée par des 2-aryl-5-oxadiazoline-5-thiones[31].

A-2-8-1 Antibactérien

Furamizole ce produit possède de puissantes propriétés antibactériennes. Son mécanisme d'action repose sur les nitroreductases bactériennes, qui transforment le furamizole en intermédiaires cytotoxiques attaquant les macromolécules bactériennes essentielles et l'ADN[32].

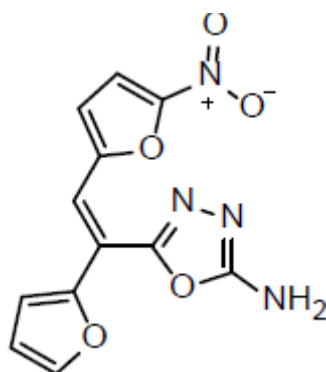


Figure A-2-2 : Structure de Furamizole.

A-2-8-2 Oxadiazole comme agent Anti-HIV

Le raltégravir (commercialisé sous le nom d'Isentress) est un médicament antirétroviral utilisé en association avec d'autres traitements pour lutter contre le virus du VIH-1. Il appartient à une classe d'inhibiteurs qui empêchent le virus de s'intégrer au génome humain pour se multiplier [33].

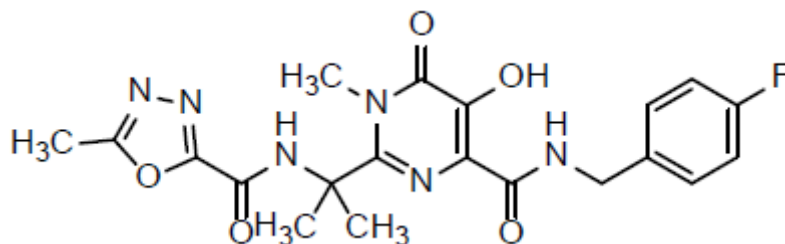


Figure A-2-3 : Structure de raltégravir.

A-2-8-3 Antihypertenseur

Le nésapidil est un agent vasodilatateur, antihypertenseur et antiarythmique appartenant à la classe des 1,3,4-oxadiazoles. Principalement étudié pour les affections cardiovasculaires [34],

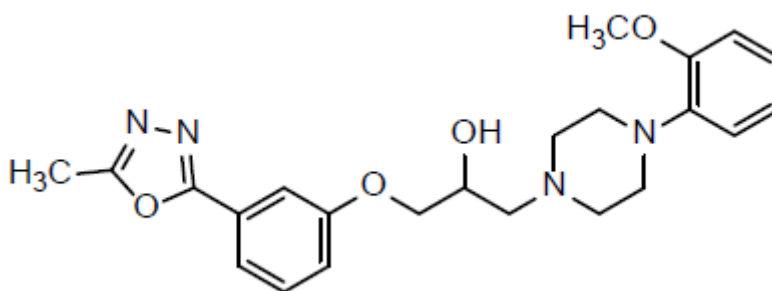


Figure A-2-4 : Structure de Nésapidil.

A-2-8-4 l'insuffisance rénale

Le zibotentan est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline A (ARE) expérimental, principalement étudié pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et réduire l'albuminurie. Associé à des inhibiteurs du SGLT2 comme la dapagliflozine, il contribue à protéger la fonction rénale [35].

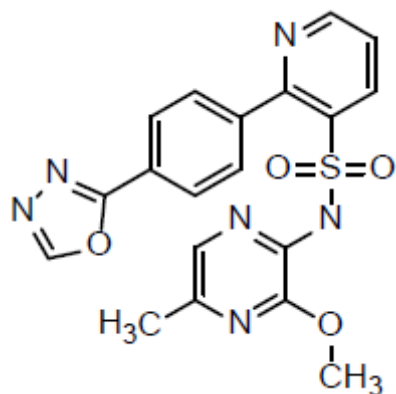


Figure A-2-5 : Structure de Zibotentan.

A-2-8-5 Antidiabétique Activité

Les dérivés du 1,3,4-oxadiazole sont largement étudiés qui démontrent une activité antidiabétique significative, principalement en inhibant les enzymes hydrolysant les glucides (α -amylase et α -glucosidase) et en améliorant la sensibilité à l'insuline [36].

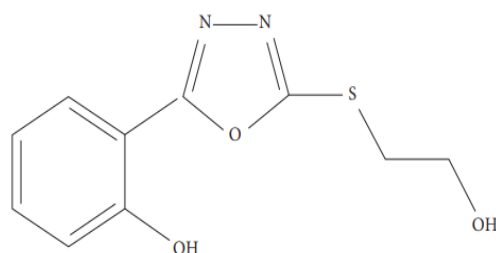


Figure A-2-6 : Structure d'un antidiabétique.

A-2-8-6 oxadiazole comme agent anti-Alzheimer

Les dérivés de la 1,3,4-oxadiazole sont des candidats prometteurs en chimie médicinale pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Ils agissent principalement comme des ligands multifonctionnels capables de cibler simultanément plusieurs mécanismes impliqués dans la neurodégénérescence [37].

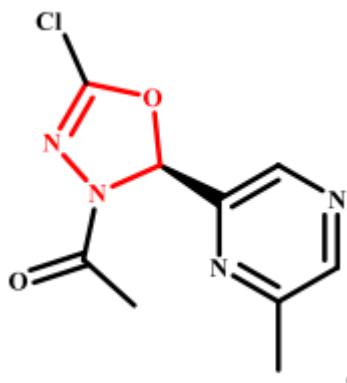


Figure A-2-7 : Structure d'un agent anti-Alzheimer.

A-2-8-7 Agents anticancéreux

Le noyau 1,3,4-oxadiazole est un puissant pharmacophore hétérocyclique utilisé en chimie médicinale pour concevoir des agents anticancéreux. Ces dérivés attirent l'attention pour leur capacité à inhiber la croissance tumorale et à surmonter les mécanismes de résistance aux médicaments [38].

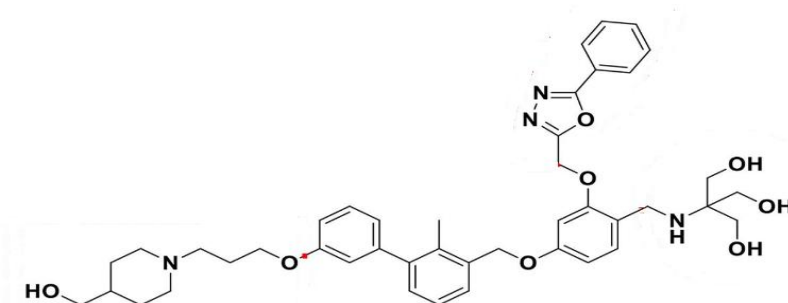


Figure A-2-8 : Structure d'un agents anticancéreux

A-2-8-8 Anti-inflammatoires

Les dérivés de la 1,3,4-oxadiazole sont particulièrement reconnus pour leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et neuroprotectrices. Ils sont largement étudiés comme alternatives prometteuses aux AINS classiques pour réduire les effets secondaires gastro-intestinaux [39].

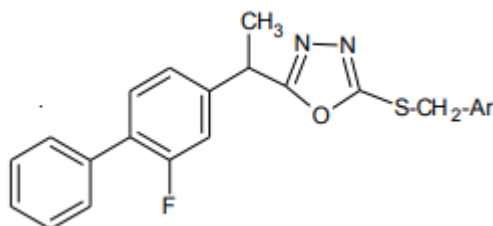


Figure A-2-9 : Structure d'un anti-inflammatoires,

A-2-8-9 Antioxydants

1,3,4-oxadiazole sont des composés hétérocycliques largement étudiés en chimie médicinale pour leurs propriétés pharmacologiques. Dotés d'un fort potentiel, ils agissent comme d'excellents antioxydants en piégeant les radicaux libres (notamment via le test DPPH) [40],

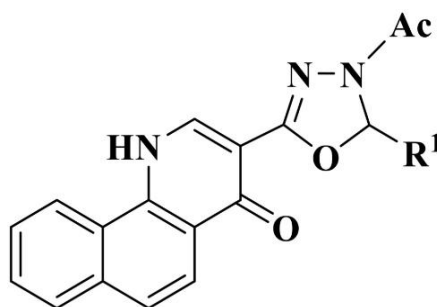


Figure A-2-10 : Structure d'un antioxydants.

Référence :

1. Sharma R, Kumar N, Yadav R, Chemistry and Pharmacological Importance of 1,3,4-Oxadiazole Oxadiazole Oxadiazole Derivatives, *Research & Reviews: Journal of Chemistry*, **2015**, 4, 2, 1-27.
2. Nour Abd Alrazzak Synthesis, characterization and study some of physical properties of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives, *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* **2018**, 454, 012096. DOI 10.1088/1757-899X/454/1/012096.
3. Alatawi K, Qarah AF, Alharbi H, Alisaac A, Abualnaja MM, Attar RMS, Alsoliemy A, El-Metwaly NM. Synthesis of designed new 1,3,4-oxadiazole functionalized pyrano [2,3-f] chromene derivatives and their antimicrobial activities. *Heliyon*. **2024**, 25, 10, 19, e38294. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e38294.
4. Abu Sulman, Aleeha Afzal, Hadiqa Arif, Asbah Muatter, Zarish Aamir, Malaika Fatima Alvi, Hafiz Aamir Ali Kharl, Oxadiazole Derivatives: A Comprehensive Review of Their Chemistry, Synthesis, and Pharmacological Potential, *J.Pharma. Bio.Med*, **2025**, 03, 02, 37-50. DOI: 10.39401/jpbm.003.02.0050.
5. Alexander V. Shaferov, Leonid L. Fershtat, Energetic 1,2,4-oxadiazoles: synthesis and properties, *Russ. Chem. Rev*, **2024**, 93, 2, 5109, <https://doi.org/10.59761/RCR5109>.
6. Kaplancikli ZA. Synthesis of some oxadiazole derivatives as new anticandidal agents. *Molecules*. **2011**, 7, 16, 9, 7662-71. doi: 10.3390/molecules16097662.
7. E D Shtefan, V Yu Vvedenskii, The tautomerism of heterocyclic thiols. Five-membered heterocycles, *Russian Chemical Reviews*, **1996**, 65, 4, 307 - 314.
8. Daniel Matheau-Raven, Darren J. Dixon, A One-Pot Synthesis-Functionalization Strategy for Streamlined Access to 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acids, *The Journal of Organic Chemistry*, **2022**, 87, 18, 12498–12505. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01669>.
9. Rébecca F Poulain, André L Tartar, Benoît P Déprez, Parallel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acids using an improved, uronium-based, activation, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 8, 2001, 1495-1498, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)02293-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)02293-0).
10. Banik BK, Sahoo BM, Kumar BVVR, Panda KC, Jena J, Mahapatra MK, Borah P. Green Synthetic Approach: An Efficient Eco-Friendly Tool for Synthesis of Biologically Active Oxadiazole Derivatives. *Molecules*. **2021**, 22, 26, 4, 1163. doi: 10.3390/molecules26041163.

11. Nevena Mihailovic, Violeta Markovic, Ivana Z. Matic, Nemanja S. Stanisavljevic, Zivko S. Jovanović, Snežana Trifunovic, Ljubinka Joksovic, Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazoles and their diacylhydrazine precursors derived from phenolic acids, *RSC Adv*, **2017**, 7, 8550, DOI: 10.1039/c6ra28787e.
12. Khamkar T, Kadam R, Mali S, Udugade B, Singh S. Recent Advances in Synthetic Approaches for 1,3,4-Oxadiazole Derivatives: A Comprehensive Review on Therapeutic Applications. *Open Med Chem J*, **2025**, 19, e18741045372896. <http://dx.doi.org/10.2174/0118741045372896250619051210>
13. H. Singh, L.D. Yadav, K.S. Sharma. *Ind. J. Chem.*, **1983**, 22B, 1177-1178.
14. Toliwal S, Jadav K, Patel K. Synthesis and Biological Evaluation of Fatty Hydrazides of By-products of Oil Processing Industry. *Indian J Pharm Sci.* 2009, 71, 2, 144-8. doi: 10.4103/0250-474X.54282.
15. Pham EC, Truong TN, Dong NH, Vo DD, Hong Do TT. Synthesis of a Series of Novel 2-Amino-5-substituted 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole Derivatives as Potential Anticancer, Antifungal and Antibacterial Agents. *Med Chem.* **2022**, 18, 5, 558-573. doi: 10.2174/1573406417666210803170637.
16. Sarah J. Dolman, Francis Gosselin, Paul D. O'Shea, Ian W. Davies, Superior Reactivity of Thiosemicarbazides in the Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles, *The Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 25, 9548–9551. <https://doi.org/10.1021/jo0618730>.
17. Karolina Jasiak, Agnieszka Kudelko, Wojciech Zieliński, Nikodem Kuźnik, *Arkivoc*, **2017**, part ii, 87-106. DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.668>
18. Liu, Fang, Lei, Ping, Sohail, Akbar, Ablajan, Keyume, I₂-Mediated Synthesis of 1,3,4-Oxa/thiadiazoles from Aroylhydrazide and Acetonitrile/Thioacetamide. *The Journal of Organic Chemistry*, **2024**, 89, 21, 0022-3263. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01513>.
19. Pooja Khatkar , Kuldeep Saini , Dinesh Kumar , A Review on 1, 3, 4-Oxadiazole Its Chemical Synthesis and Pharmacological Properties, *Eur. Chem. Bull.* **2023**, 12, 4, 255-280.
20. Om Prakash, Manoj Kumar, Rajesh Kumar, Chetan Sharma, K.R. Aneja, Hypervalent iodine(III) mediated synthesis of novel unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as antibacterial and antifungal agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 45, 9, 4252-4257, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.023>.

-
21. Himanshu¹ and Vivek Kumar Joshi , ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 1, 3, 4-OXADIAZOLES: A REVIEW, *Int. J. of Medical Sciences & Pharma Res.***2016**, 2, 4. <http://www.ijmspr.com/currentissue.php>.
22. Bangcan He , Yuzhi Hu , Piao Mao , Tianyu Deng , Yuhong Wang, Xingping Luo, Hongqian Zou, Zhenchao Wang, Wei Xue, Design, synthesis and antifungal activity of indole derivatives containing 1,3,4-oxadiazole, *Arabian Journal of Chemistry*, 2024, 17, 05, 105758, <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.105758>.
23. Zainab SR, Khan JZ, Batool SA, Nadeem H, Tipu MK, Fatima H, Ahmad N, Ul-Haq Z, Irshad N. 1,3,4-Oxadiazole Derivative: A Potential Anti-inflammatory and Antioxidant Agent in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Neurochem Res*, **2026** 20, 51, 1, 50. doi: 10.1007/s11064-026-04669-y.
24. Kumud Kumari, Anita Singh, Kajal Kumari, Dona Adak, Shweta Pandey, 1, 3, 4-Oxadiazole: A Versatile Compound With Potent Analgesic Activity, *Int. J. of Pharm. Sci.*, **2024**, 2, 8, 2420-2434. <https://doi.org/10.5281/zenodo.13168236>.
25. Wang S, Qi L, Liu H, Lei K, Wang X, Liu R. Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles derivatives with antidepressant activity and their binding to the 5-HT_{1A} receptor. *RSC Adv.* **2020**, 20, 10, 51, 30848-30857. doi: 10.1039/d0ra05886f.
26. Kumar G, Kumar R, Mazumder A, Salahuddin, Kumar U. 1,3,4-Oxadiazoles as Anticancer Agents: A Review. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2024, 19, 3, 257-267. doi: 10.2174/1574892818666230727102928.
27. Anagha Balachandra¹ Shridhar Narayan Deshpande¹ Anjana Raj¹ Bistuvalli C. Revanasiddappa¹ Synthesis, Molecular Docking, and Anticonvulsant Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **2025**, 15, 1, . DOI <https://doi.org/10.1055/s-0044-1787814>.
28. Khasanov S, Ziyaev A, Abdurakhmanov J, Sasmakov S, Toshmurodov T, Mardonov A, Kadirova S, Ashirov O, Ikramov S, Azimova S, Egamberdieva D. In vitro evaluation of 1,3,4-oxadiazolethiones for insecticidal activity in agricultural pest cell lines. *Braz J Biol.* **2026**, 27, 86, e302395. doi: 10.1590/1519-6984.302395.
29. Luczynski, M.; Kudelko, A. Synthesis and Biological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles Used in Medicine and Agriculture. *Appl. Sci.* **2022**, 12, 3756. <https://doi.org/10.3390/app12083756>.
30. Salimgareeva, V.N., Polevoi, R.M., Ponomareva, V.A. 2-Phenyl-5-(4-Biphenyl)-1,3,4-Oxadiazole and 2-(4'-tert-Butylphenyl)-5-(4''biphenyl)-1,3,4-Oxadiazole in a Polymethyl Methacrylate Based Plastic Scintillator. *Russian Journal of Applied Chemistry*, **2003**, 76, 1655–1658. <https://doi.org/10.1023/B:RJAC.0000015732.07117.4e>.
-

-
31. Nergiz Üstün, Mounia Dalouh, Issam Azghay, Chahid Zannagui, Mohamed Chiban, Amin Lahhit, Rachid Aziam, Abdellah Elyoussfi, M'hamed Ahari, Amin Salhi, Fatih Tok, Corrosion inhibition and substituent impact of newly synthesized 1,3,4-oxadiazole derivatives on mild steel in acidic media: Electrochemical and quantum chemistry insights, *Journal of Molecular Structure*, **2025**, 1341, 142685, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142685>.
32. Siwach A, Verma PK. Therapeutic potential of oxadiazole or furadiazole containing compounds. *BMC Chem.* **2020**, 7, 14, 1, 70. doi: 10.1186/s13065-020-00721-2.
33. Johnson M. Raltegravir use in special populations. *Eur J Med Res.* **2009**, 24, 14, 3, 3,43-6. doi: 10.1186/2047-783x-14-s3-43.
34. Lehot JJ, Bonnefoy E, Dalmas JP, Filley S, Bastien O, George M. Place de l'urapidil dans le traitement de l'hypertension artérielle aiguë [Role of urapidil in the treatment of acute hypertension]. *Cah Anesthesiol.* **1995**, 43, 1, 67-76.
35. Wasehuus V, Smeijer JD, Ambery P, Greasley PJ, Wijkmark E, Wheeler DC, Rossing P, Heerspink HJL. Effects of combined treatment with zibotentan and dapagliflozin compared to dapagliflozin alone in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* **2025** 27, 8, 4311-4319. doi: 10.1111/dom.16468.
36. Qazi AI, Ahmad B, Sahibzada MUK, Anwar F, Khusro A, Alhumaydhi FA, Mohamed AA, Mostafa-Hedeab G, Emran TB. Evaluation of Antidiabetic Activity of Oxadiazole Derivative in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* **2023**, 25, 1141554. doi: 10.1155/2023/1141554.
37. Preeti Shrivastava, Jaydip D. Bhaliya, Mitesh Solanki, Lokesh Bontha Venkata Subramanya, Gautam Patel, Soundarajan Krishnan, Exploring N-acetyl-1,3,4-oxadiazoline derivatives against Alzheimer's disease: ADMET, molecular docking, and DFT analysis, *Letters in Drug Design & Discovery*, **2025**, 22, 7, 100102, <https://doi.org/10.1016/j.lddd.2025.100102>.
38. Lincheng Fang, Jiping Tian, Kaixuan Zhang, Xiaoyi Zhang, Yingqiao Liu, Zhibo Cheng, Jinpei Zhou, Huibin Zhang, Discovery of 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antitumor agents inhibiting the programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1, interaction, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2021**, 46, 116370, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116370>.
39. Rana, S.M.; Islam, M.; Saeed, H.; Rafique, H.; Majid, M.; Aqeel, M.T.; Imtiaz, F.; Ashraf, Z. Synthesis, Computational Studies, Antioxidant and Anti-Inflammatory Bio-
-

Evaluation of 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Pharmaceuticals*, **2023**, 16, 1045. <https://doi.org/10.3390/ph16071045>.

40. A. Fadda, E. R. El-Sawy, T. A. Zidan, A. A.-H. Abdel-Rahman, W. A. El-Sayed, D. R. Emam, Synthesis, Antioxidant, and Anticancer Studies of New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Linked to Benzoquinoline *Chemistry Select*, **2024**, 9, e202400358. <https://doi.org/10.1002/slct.202400358>.

Partie B (Expérimentale)

Généralités :

Un composé organique qui contient à la fois un groupe fonctionnel amine quaternaire ($^+NR_4$) et quatre cycle de type 1.3.4 Oxadiazole sont des hétérocycliques polyvalents ont présenté une large gamme de propriétés biologiques. Dans la conception de nouveaux composés bioactive, la combinaison de différents groupement peut conduire à des composés bioactifs avec des intérêts biologiques très intéressent.

Compte tenu de ce qui précédé, l'objectif de notre travail basés sur la synthétisé des nouveaux composés polyfonctionnels contenant des cycles hétérocycliques à cinq chaînon de type 1.3.4 oxadiazole à partir de l'Acide Éthylène Diamine Tétra-Acétique, selon le schéma **B**.

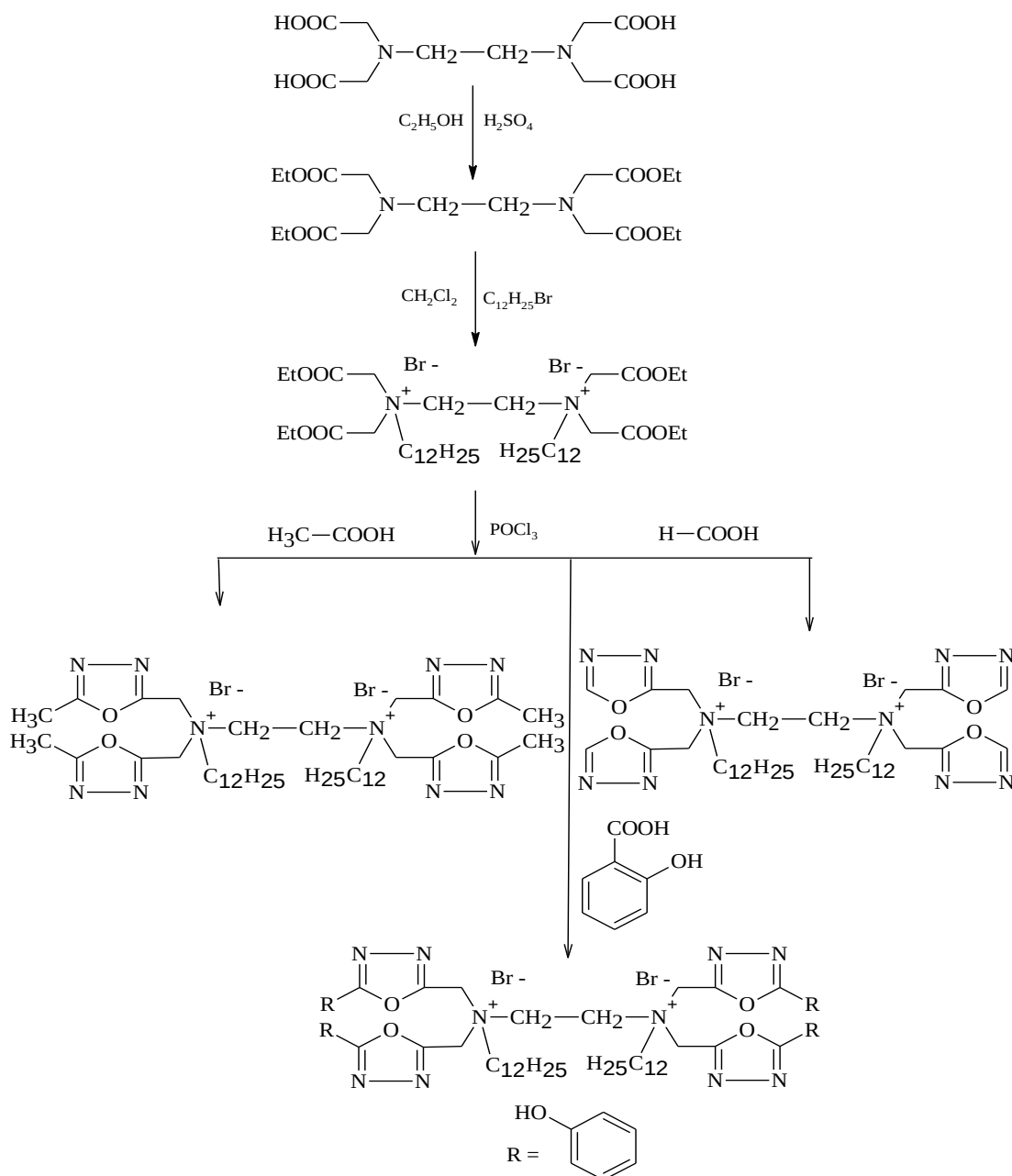


Schéma B : Résumé de synthèse des composés finaux.

La structure de tous les composés synthétisés a été caractérisée par les méthodes d'analyse physico-chimiques à savoir CCM, Tf, IR et spectre théoriques du RMN ^1H et ^{13}C . Ces composés ont fait l'objectif d'une évaluation anti oxydantes des composés testés. Les différentes méthodes de synthèses effectuées dans le présent travail, la caractérisation spectroscopique, et l'interprétation de l'ensemble des résultats de la synthèse, sont exposées et discutés, dans les chapitres suivants :

- **Chapitre B-1** : Techniques Et Appareillages Utilisés.
- **Chapitre B-2** : Synthèse et caractérisation des composés synthétisés.
- **Chapitre B-3** : Résultats de l'activité anti oxydantes des composés testés.

Chapitre B-1

Techniques et appareillages utilisées

Chapitre B-1 Techniques Et Appareillages Utilisés

B-1-1 Généralités :

B-1-1-1-Techniques et appareillages utilisés :

a-i-La pesée:

La pesée des réactifs a été effectuée par l'emploi d'une balance électrique analytique précise de type SCALTEC .Sa précision est de 10^{-4} g.

a-ii-Chauffage :

Le mélange réactionnel est porté au reflux sur bain marie, sur un appareil de type HEIDOLOPH.

a-iii-Température de fusion :

Tous les points de fusion des produits synthétisés ont été déterminés sur un appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz (Tmax= 260°C).



Figure B-1-1: Appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz.

a-iv-Titrage ph-métrique :

Les pH sont mesurés avec du papier pH.

a-v-Mesure de température

Les températures sont mesurées avec du thermomètre à mercure.

α -vi-Montage a reflux :

Le montage à chauffage à reflux est un montage expérimental qui permet de chauffer un mélange réactionnel et en accélérer la réaction chimique, la température étant un facteur cinétique. Le reflux empêche la perte de réactif ou de solvant par vaporisation.



Figure B-1-2: Montage a reflux

 α -vii-Montage de distillation :

Pour l'élimination de l'excès de solvant nous avons effectuée le montage de distillation qui consiste à porter le mélange à ébullition et à recueillir, après une succession de vaporisations et de condensations, une fraction dite légère appelée le distillat. Celui-ci correspond au produit le plus volatil qui a le point d'ébullition le plus bas et qui distille en premier.



Figure B-1-3: Montage de distillation.

a-viii-Extraction liquide-liquide :

Pour la purification des produits synthétisés nous avons utilisées l'extraction liquide-liquide c'est est une méthode de purification basée sur la différence de solubilité d'un soluté dans deux phases non miscibles



Figure B-1-4: Purification des produits synthétisés par l'extraction liquide-liquide.

a-ix-Chromatographie sur couche mince CCM :

La chromatographie est une technique de séparation très puissante, mais aussi considérablement complexe. Les séparations par chromatographie mettent en œuvre des techniques basées sur des propriétés physiques générales des molécules [1].

L'apparition de la chromatographie sur couche mince remonte à 1938 [2]. La CCM (en anglais TLC ou Thin layer chromatography) est une méthode de choix pour suivre l'évolution d'un milieu réactionnel ou de tester la pureté de composés organiques , cette méthode repose principalement sur des phénomènes d'absorption : la phase mobile (est n'importe quel mélange de solvants de développement) qui progresse le long dans une phase stationnaire est constituée d'une poudre, il y a quatre substances les plus utilisées: gel de silice (acide silique), alumine (oxyde d'aluminium), kieselguhr (terre d'infusoire) et cellulose , fixée sur une plaque de verre ou une feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium. Après que l'échantillon ait été déposé sur la phase stationnaire, les substances migrant à une vitesse qui dépend de leur et de celle du solvant [3].

➤ **Principaux éléments utilisés de la CCM :**

Pour réaliser ce type d'analyse, il nous faut :

- **une cuve chromatographique** : un récipient habituellement en verre, de forme variable, fermé par un couvercle étanche.
- **la phase stationnaire** : une couche d'environ 0,25 mm de gel de silice ou d'un autre adsorbant, fixée sur une plaque de verre, de plastique ou d'aluminium. On préfère alors l'emploi d'alumine neutre. Certaines plaques sont traitées par une substance fluorescente qui permet la révélation aux UV.
- **l'échantillon** : environ un microlitre de solution diluée (de 2 à 5 %) du mélange à analyser, déposé en un point repère situé au-dessus de la surface de l'éluant.
- **l'éluant (phase mobile)** : un solvant pur ou un mélange de solvants qui migre lentement le long de la plaque en entraînant les composants de l'échantillon. Le principe de la chromatographie est schématisé sur la figure suivante :

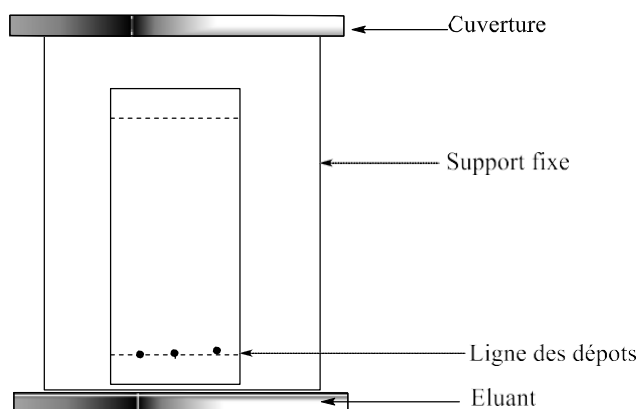


Figure B-1-5: Chromatographie sur couche mince.

➤ **Rapport frontal [4]:**

On détermine le ratio frontal R_f étant le rapport entre la distance parcourue par le soluté divisé par la distance parcourue par le front du solvant.

Le rapport frontal est donc égal à :

$$R_f = L_1/L_2$$

- L_1 : est la distance entre la ligne de dépôt et le centre de la tache même distance parcourue par l'espèce chimique.
- L_2 : est la distance parcourue par l'éluant dans le même temps.

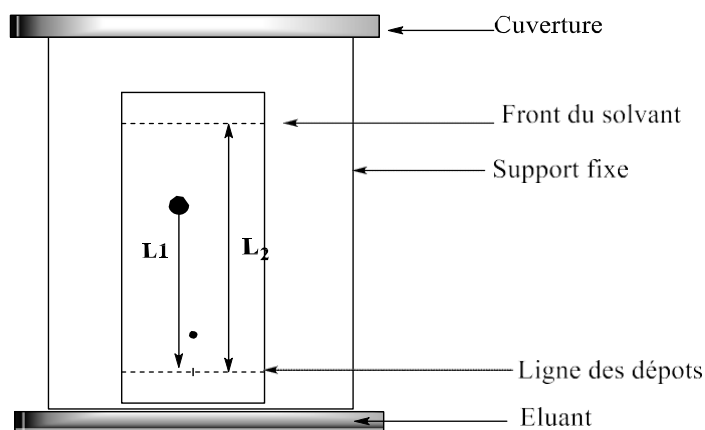


Figure B-1-6: La migration du solvant.

➤ **Application :**

- Utiliser pour l'isolement et la purification des composés obtenus après réaction par synthèse.
- Suivi de l'évolution réaction chimique.
- Vérification de la pureté des produits de départ et des produits finaux.

α -X-Spectroscopie infra rouge

Les principes à la base de la spectroscopie IR sont très proches de ceux qui régissent la spectroscopie UV-visible. La différence provient des niveaux d'énergies sollicités par cette technique : il s'agit des énergies de vibration moléculaire. 0,5 à 2 mg de la substance à analyser sont mélangés avec 100 mg de dispersif (KBr) dans un mortier. Le mélange est broyé très finement.

L'appareil spectrophotométrique IR utilisé dans ce travail pratique est de la référence Shimadzu série FTIR-8300. Le domaine de scanne est entre 400-4000 cm^{-1} .



Figure B-1-7: Spectrophotomètre IR Shimadzu FTIR-8300.

α -xi-RMN H^1 , ^{13}C

Les mesures de RMN H^1 , ^{13}C ont été effectuées à l'aide d'un logiciel spécialisés ACD LABS. Le standard interne pour le spectre est le TMS ($\delta=0.00\text{ppm}$), les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

 α -xii-Tests de l'activité anti oxydantes :

Les essais sur l'activité anti oxydantes ont été effectués aux niveaux de Laboratoire de département génie des procédés, Université du Dr Moulay Taher, Saida.

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

Tous les solvants et les réactifs chimiques utilisés durant cette thèse sont obtenus de sigma Aldrich et Biochem

Tableau B-1-1 : Liste des produits chimiques utilisés

Produits (pureté%)	Formule brute	Mg/mol	T _f °C	T _{eb} °C	d g/cm ³
Les acides aminés					
L-méthionine	C ₅ H ₁₁ NO ₂ S	149.21	281	-	-
L-leucine	C ₆ H ₁₃ NO ₂	131.17	286	-	-
Les solvants					
Ether di éthylique	C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	74.12	-116	35	0.715
Chloroforme (99.6)	CHCl ₃	119.38	-63.5	61.2	1.48
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	84.93	-95,1	40	1.33
Méthanol (99%)	CH ₃ OH	32.04	-98	64.5	0.79
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46.07	-117	79	0,78
Réactifs et catalyseur					
Hydrazine	N ₂ H ₄	32.04	2	114	1.01
EDTA (Acide Éthylène Diamine Tétra-Acétique)	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₈	292,24	245	-	0,86
DPPH(2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)	C ₁₈ H ₁₂ N ₅ O ₆	394.32	135	-	1.4
Hydroxyde de Potassium	KOH	56,10	360	1 327	2,044
Acide sulfurique	H ₂ SO ₄	98.07	-15	310	1.84
Bicarbonate de sodium	NaHCO ₃	84,00	50 °C	-	2,22
Iode	I ₂	126.9	113.7	184.3	-

Référence :

- [1]. J.M. Bobbit, A.E. Schwarting, R.G. Gritter, *Introduction à la chromatographie*, **1972**.
- [2]. K. Randerath, G. Villars, *Chromatographie sur couche mince*, **1971**.
- [3]. K. Randerath. *Chimie de Surface*, 2^{ème} édition, Gautier-Villars, **1970**.
- [4]. Gaston Vernin, *La chromatographie en couche mince: techniques et applications en chimie organique*, Dunod, **1970**.

Chapitre B-2
Synthèse et caractérisation
des composés hétérocycliques

Chapitre B-2 : Synthèse Et Caractérisation des composés hétérocycliques

B-2-1 : Préparation de tetraethyl ethane-1,2-diylbis(imidodicarbonate (1) :

L'ester de l'éthylène diamine tétra acétate d'éthyle a été préparé selon le schéma réactionnel **B-2-1** par l'action l'acide Éthylène Diamine Tétraacétique (10g ,0.012 mol) dans un excès de d'éthanol absolu (60ml) en présence de quelques gouttes de l'acide sulfurique. Le mélange est chauffé sous reflux à 90 ° C et agitation magnétique pendant 16 heures.

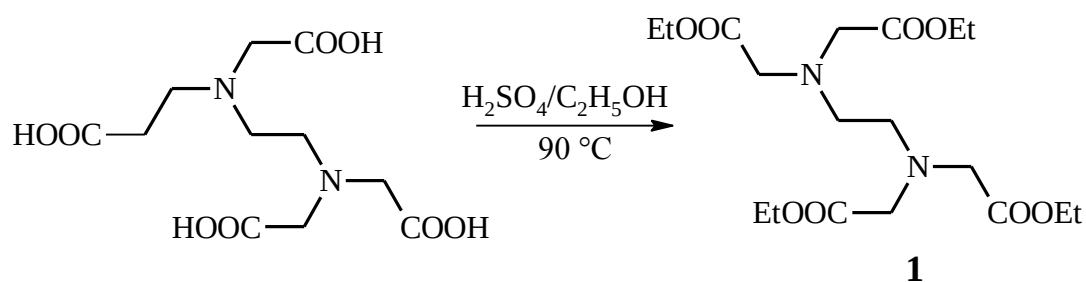


Schéma B-2-1: Synthèse du composés 1 L'ester.

L'analyse CCM indique l'apparition de la tache de $R_f=0.35$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/$), en obtient l'ester sous forme d'un solide de couleur blanche avec un rendement de 56 %. Après neutralisation de l'acide sulfurique par une solution de bicarbonate de sodium est extraction plusieurs fois par le chloroforme et évaporation du solvant.

Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$

T_f = 256°C.

Rendement : 56 %

B-2-1-1- Caractérisation par infrarouge IR:

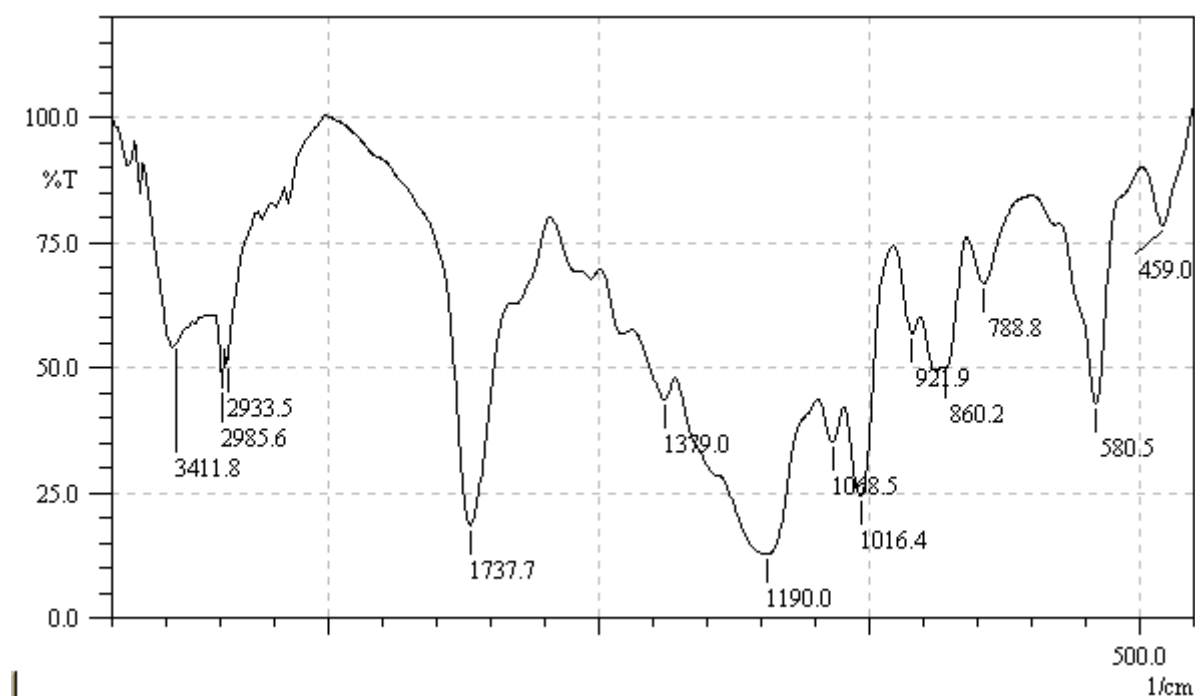


Figure B-2-1: Spectre infrarouge du composé 1.

Le spectre infrarouge du composé **(1)** montre une forte bande d'absorption pour l'élongation du groupement carbonyle (C=O) à 1737.7 cm^{-1} ainsi la présence de la bande du groupe (C-O-C) de l'ester à 1016.4 cm^{-1} .

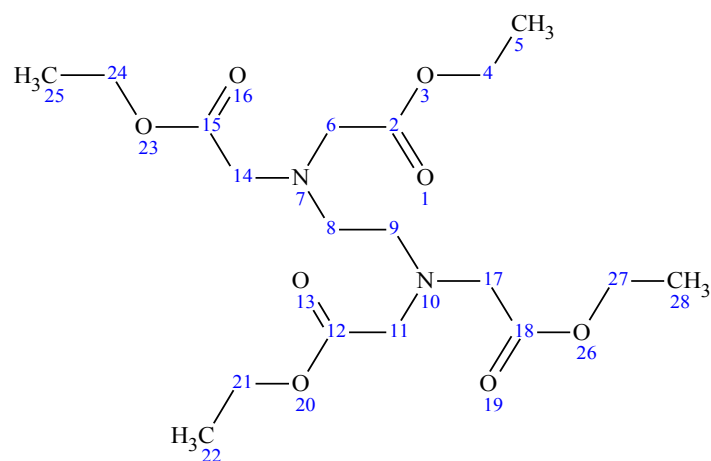
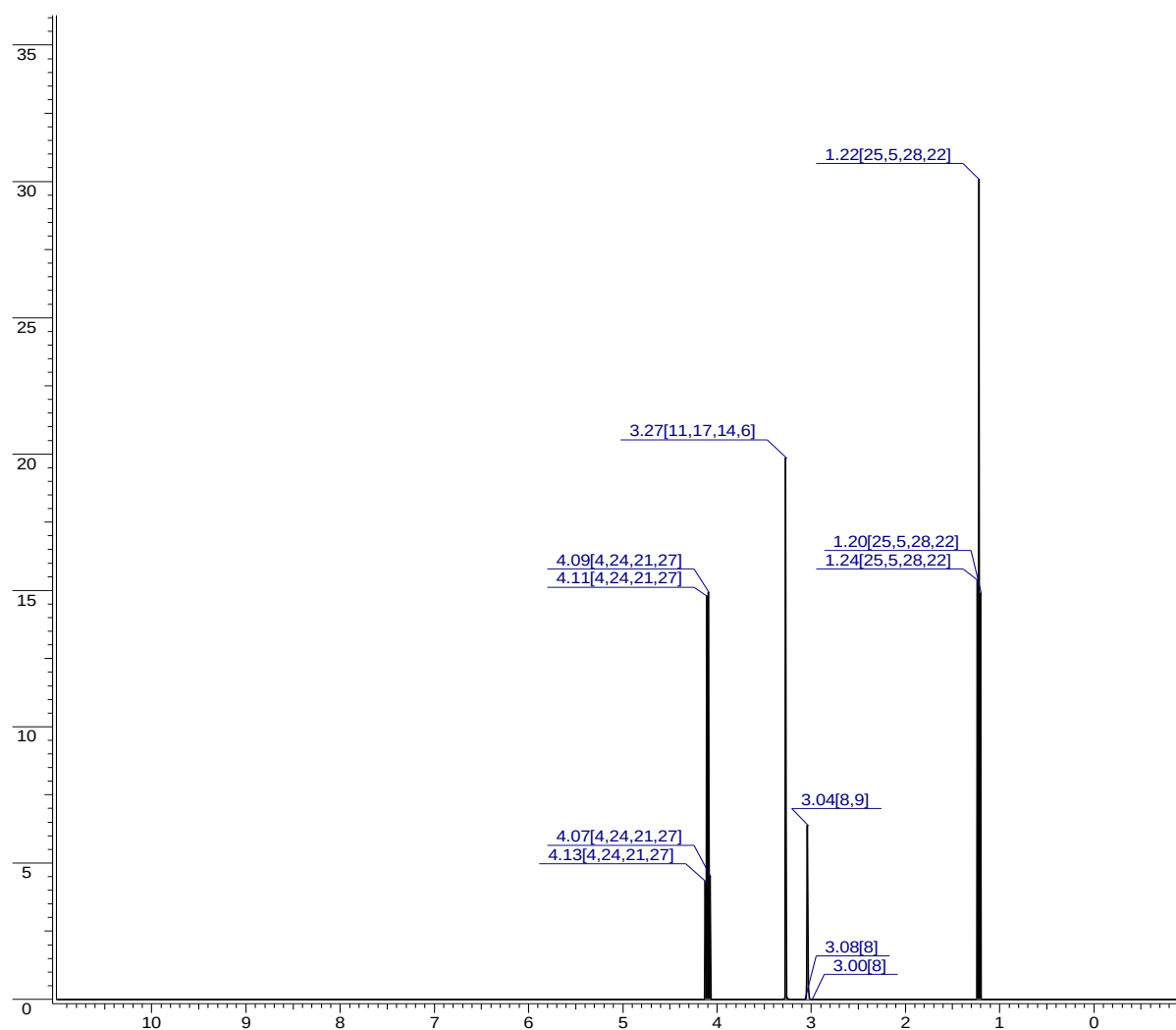


Figure B-2-2: Structure numéroté du composé 1.

Figure B-2-3: Spectre RMN ^1H du composé 1.

RMN ^1H (300MHz, D_2O), δ (ppm): 4.09 (2H, OCH_2CH_3); 3.27 (2H, NCH_2); 1.22 (3H, CH_2CH_3).

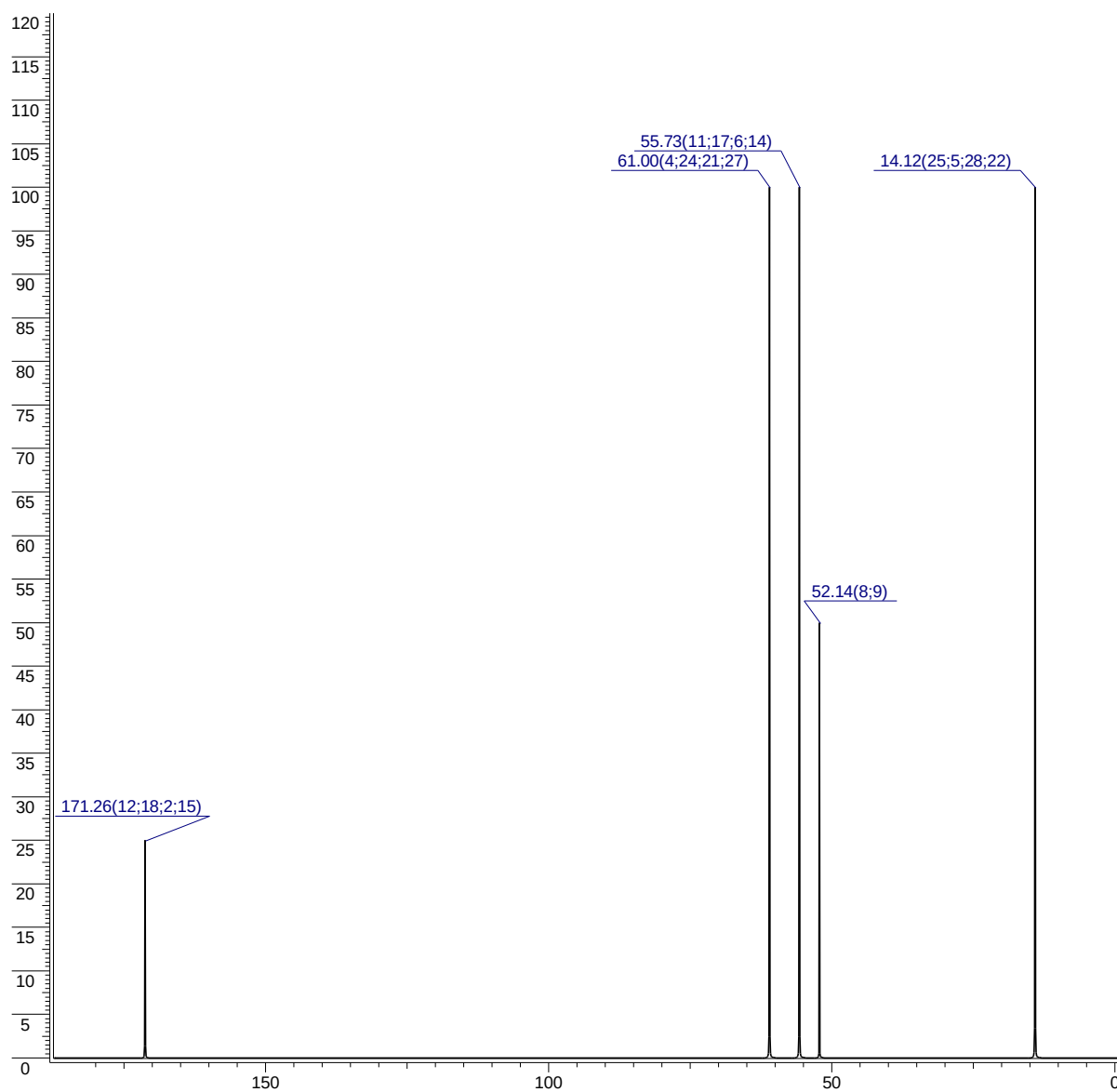


Figure B-2-4: Spectre RMN ^{13}C du composé 1.

RMN ^{13}C (300MHz, D_2O), δ (ppm): 171.26 ($\text{C}=\text{O}$); 61 (OCH_2CH_3); 55 (NCH_2);
14.12 (OCH_2CH_3).

B-2-2 Synthèse de N,N'-didodecyl-N,N,N',N'-tetrakis(ethoxycarbonyl)ethane-1,2-diammonium bromide (2):

Le composé **1** ester d'éthyle (8g, 0.02 mol) et additionné à 1-bromododecane (10g, 0.041mol). Le mélange est dissous dans le dichloromethane CH_2Cl_2 (50ml) et légèrement chauffé dans un bain marie à température de 60 °C pendant 48 heures, après l'achèvement de la réaction, la CCM révèle une seule tache de $R_f=0.25$ dans l'éluant (CHCl_3), puis le produit est obtenu après évaporation du solvant et enfin lavé plusieurs fois avec du éthyle de éther et mis dans le dessiccateur.

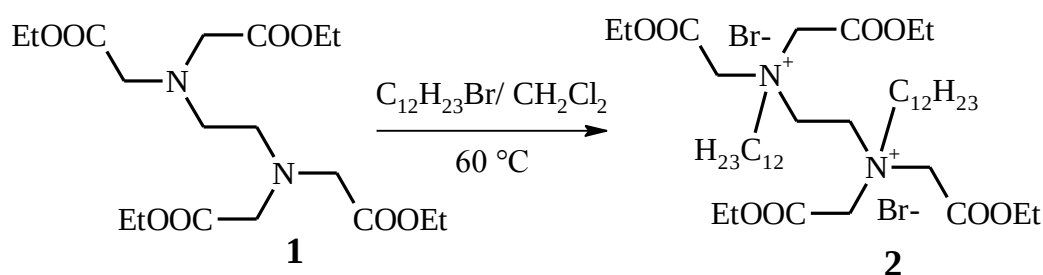


Schéma B-2-2: Synthèse du composé 2.

Aspect physique: cristaux blanc.

Formule brute : $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_8\text{Br}_2$

T_f= 282°C.

Rendement : 68 %

B-2-2-1- Caractérisation par infrarouge IR:

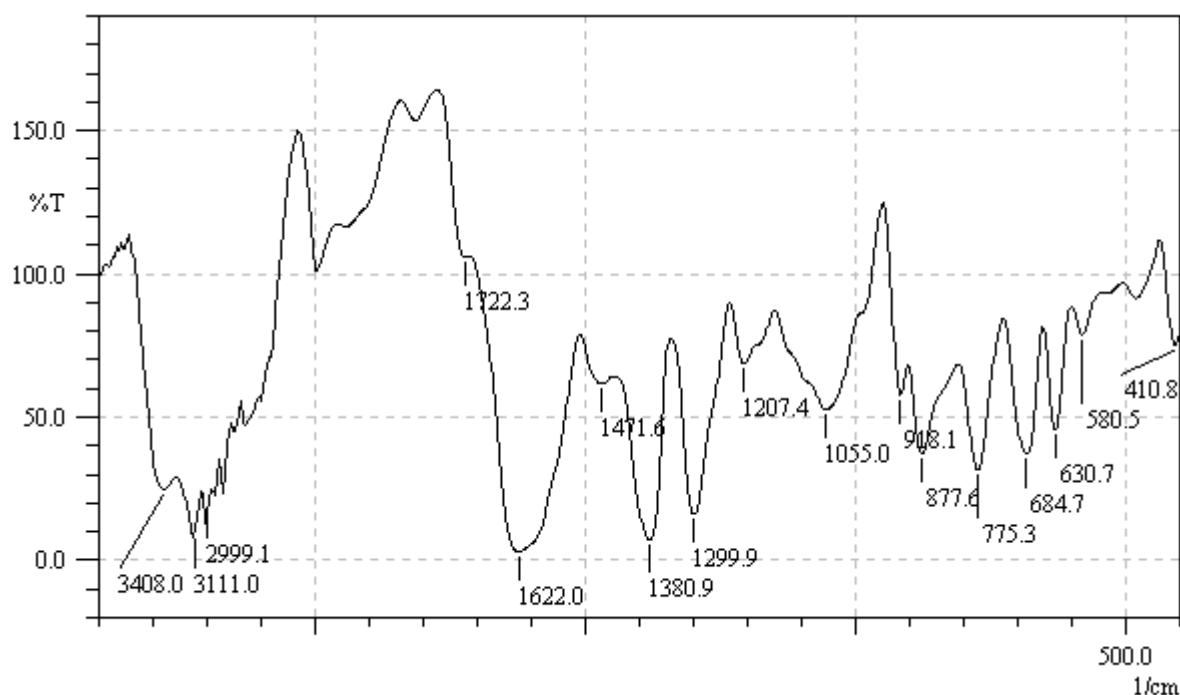


Figure B-2-5: Spectre infrarouge du composé 2.

L'analyse par spectroscopie IR du composé **2** (Figure B-2-5) montre la présence de la bande du groupement ammonium $C-N^+$ à 1380.9 cm^{-1} , ainsi que la bande carbonyle $C=O$ est observé à 1622 cm^{-1} , le groupement $C-O-C$ est observé à 1055 cm^{-1} .

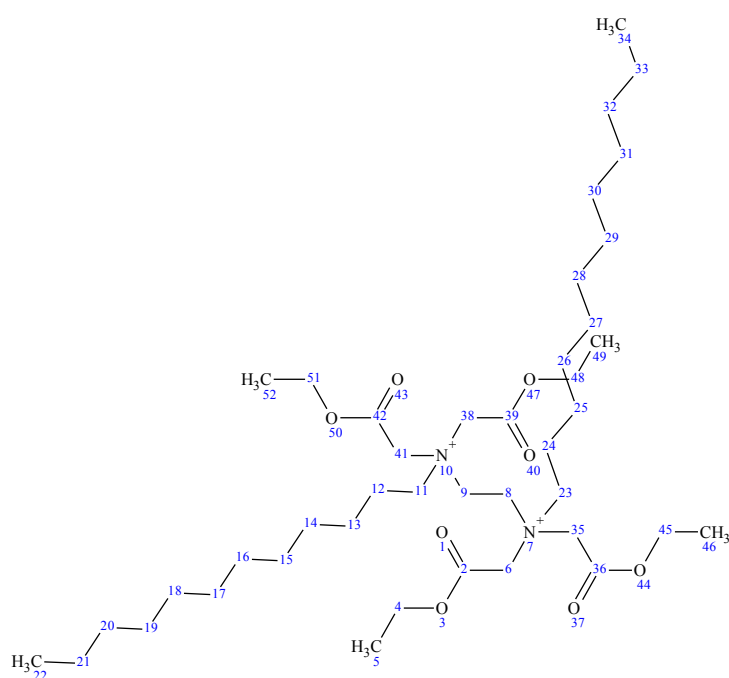


Figure B-2-6: Structure numéroté du composé 2.

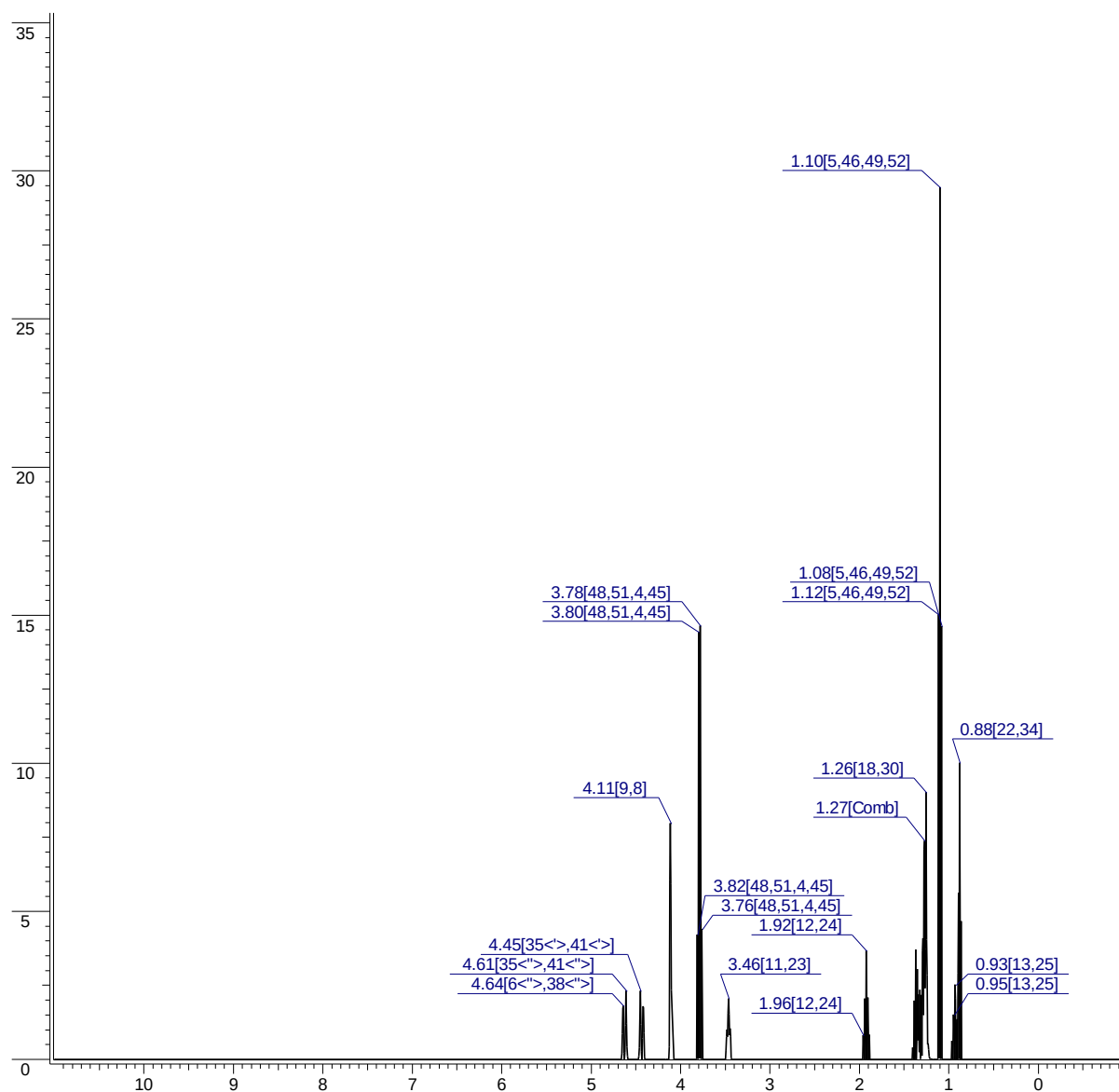


Figure B-2-7: Spectre RMN ^1H du composé 2.

RMN ^1H (300MHz, D_2O), δ (ppm): 3.78 (2H, OCH_2CH_3); 3.64 (2H, N^+CH_2); 1.10 (3H, CH_2CH_3).

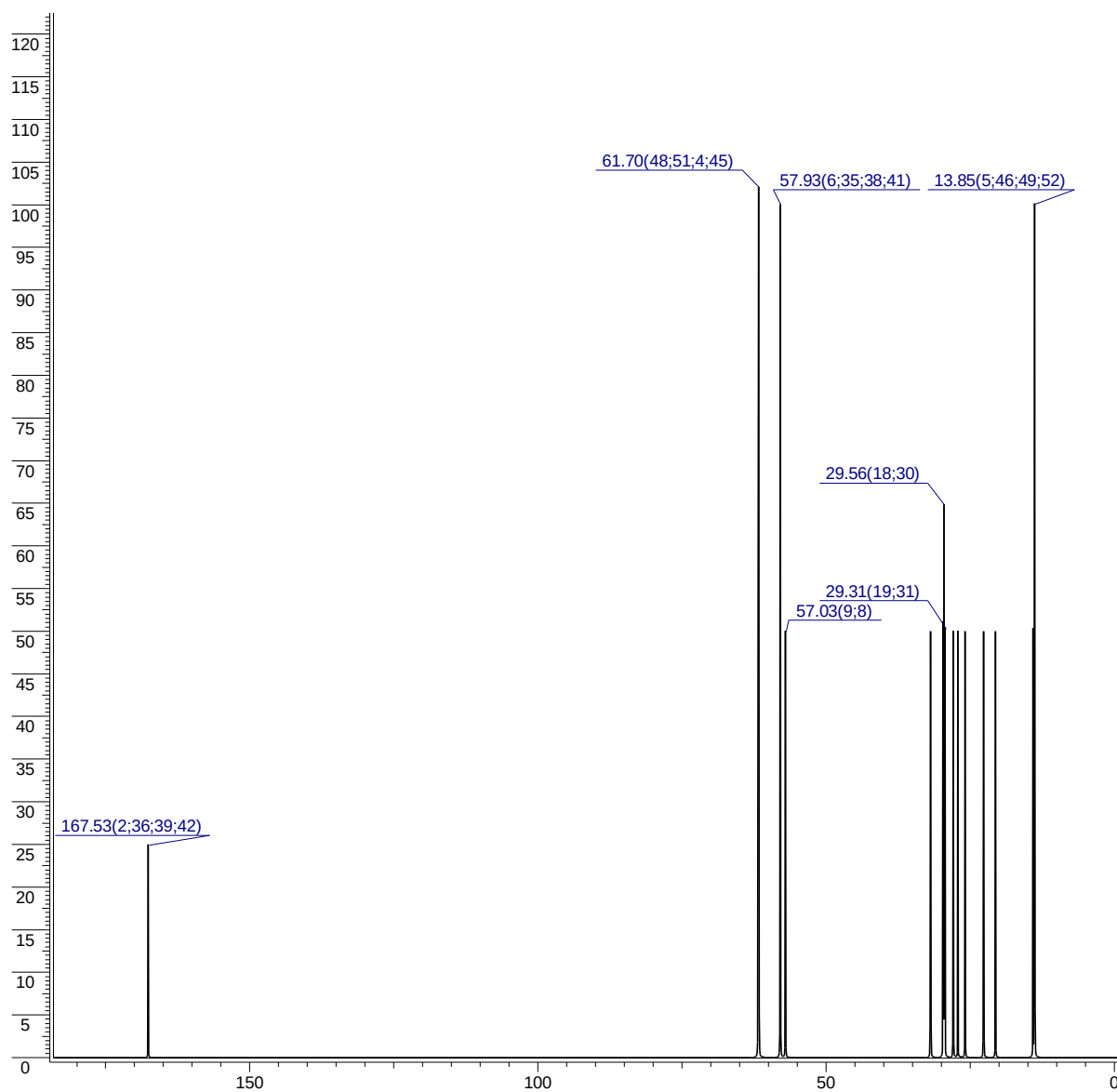


Figure B-2-8: Spectre RMN ^{13}C du composé 2.

RMN ^{13}C (300MHz, D_2O), δ (ppm): 167.53 (C=O); 61.70 (OCH₂CH₃); 57.93 (NCH₂); 13.85 (OCH₂CH₃).

B-2-3-: Synthèse de N,N'-didodecyl-N,N,N',N'-tetrakis(2-hydrazino-2-oxoethyl)ethane-1,2-diammonium bromide (3) :

La formation de l'acide hydrazide a été obtenu par un mélange du composé (2) (10 g ,0.013mol) dans un excès d'hydrate d'hydrazine (10 ml) dans l'éthanol absolu (50 ml), selon le schéma réactionnel **B-2-3**. Le mélange est porté sous reflux pendant 6 heures à une température de 80°C dans un bain d'huile.

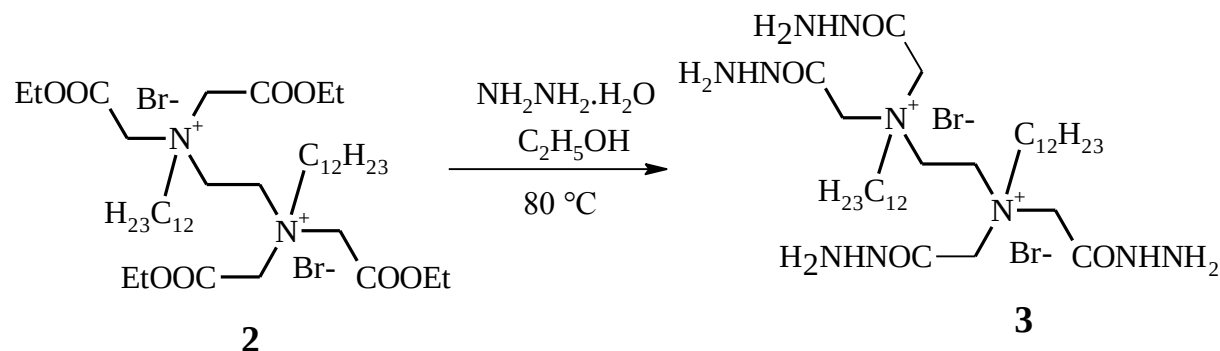


Schéma B-2-3: Synthèse du composé 3.

L'analyse par CCM indique l'apparition d'une tache de adipique acide dihydrazide (**3**) de $R_f=0.27$ dans l'éluant (CHCl_3) avec un rendement de 74 %, le produit est obtenue sous forme de gels de couleur blanche.

Aspect physique: gels.

Formule brute : $\text{C}_{34}\text{H}_{70}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{Br}_2$

Rendement : 74 %

B-2-3-1- Caractérisation par infrarouge IR:

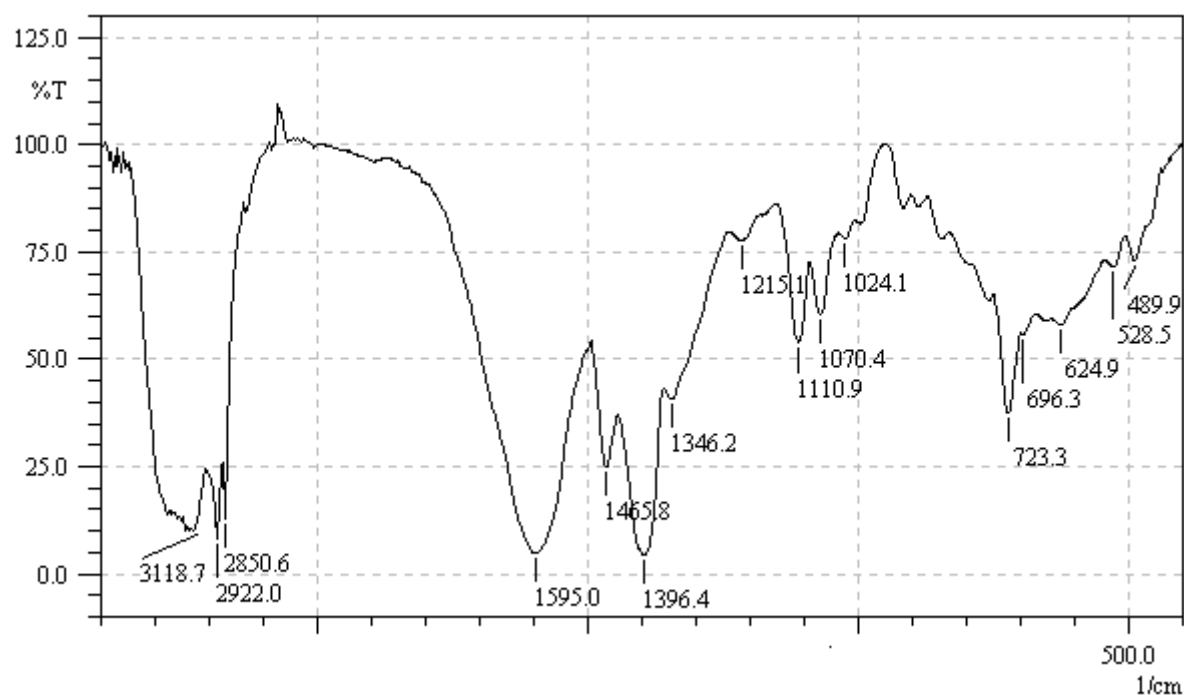


Figure B-2-9: Spectre infrarouge du composé 3.

Les résultats de la caractérisation par spectroscopie infrarouge du composé (3) présente une importante bande qui confirme la formation de l'acide hydrazide située à 3118.7 cm^{-1} du groupement (NH-NH_2), ainsi que le déplacement de la bande carbonyle (C=O) de la fonction amide vers 1595 cm^{-1} . Comme nous remarquons la présence de la bande du groupement ammonium C-N^+ à 1396.4 cm^{-1} .

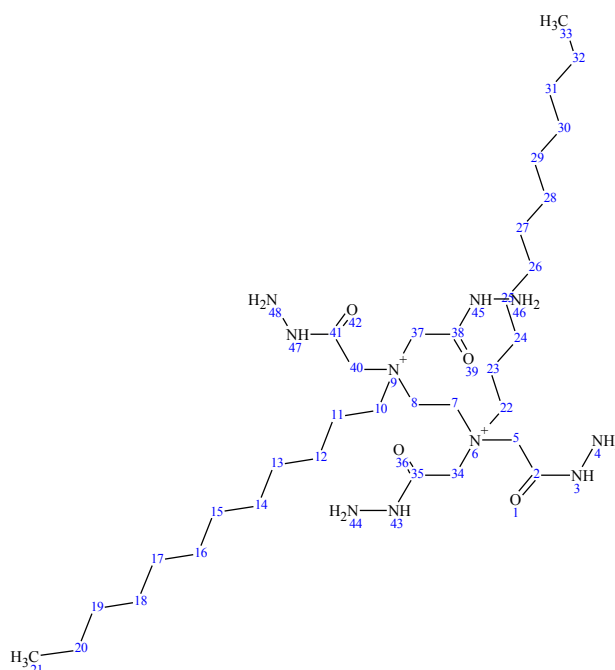


Figure B-2-10: Structure numérotée du composé 3.

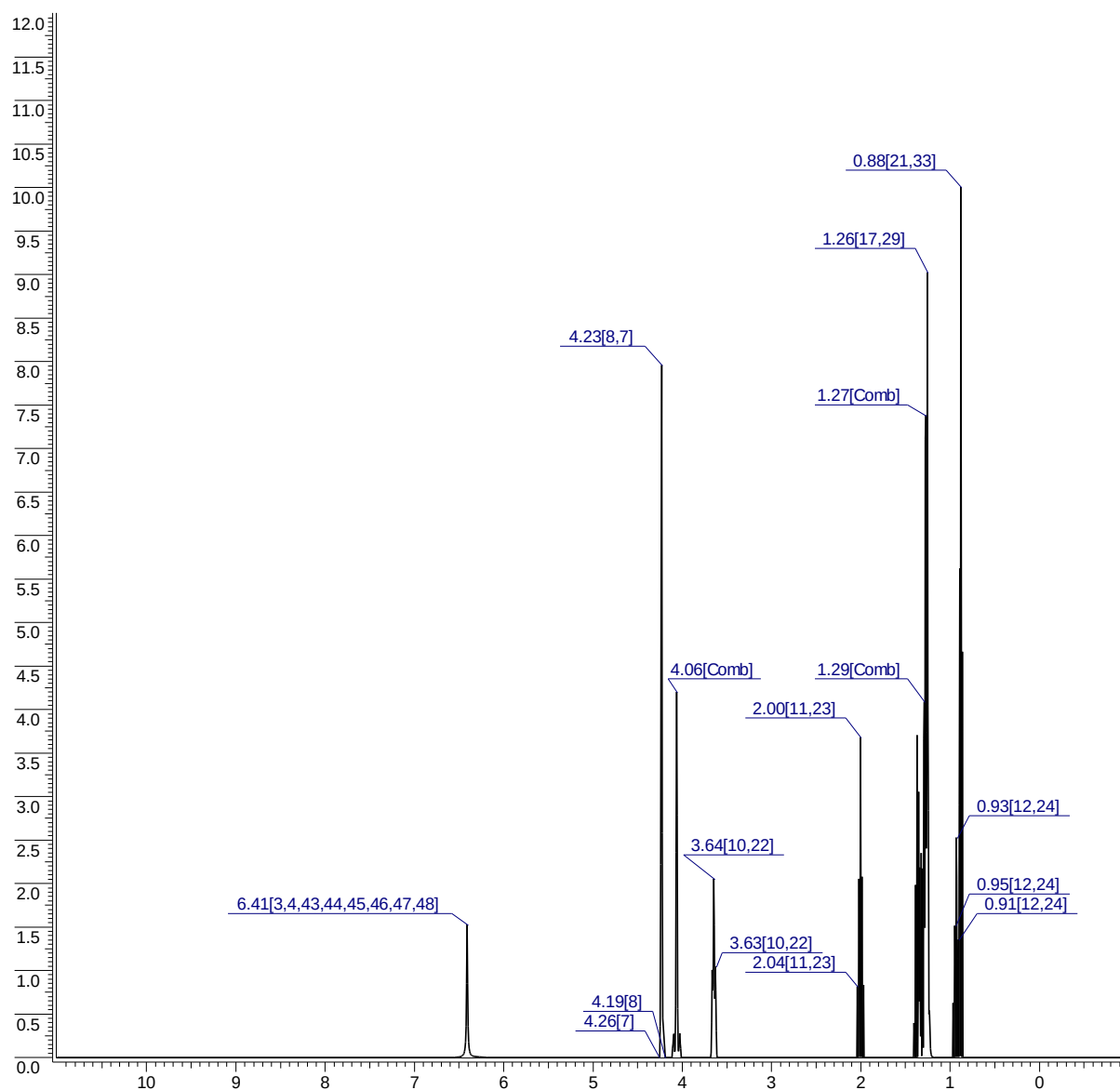


Figure B-2-11: Spectre RMN ^1H du composé 3.

RMN ^1H (300MHz, D_2O), δ (ppm): 6.41 (3H, NHNH_2); 4.23 (2H, N^+CH_2); 0.88 (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

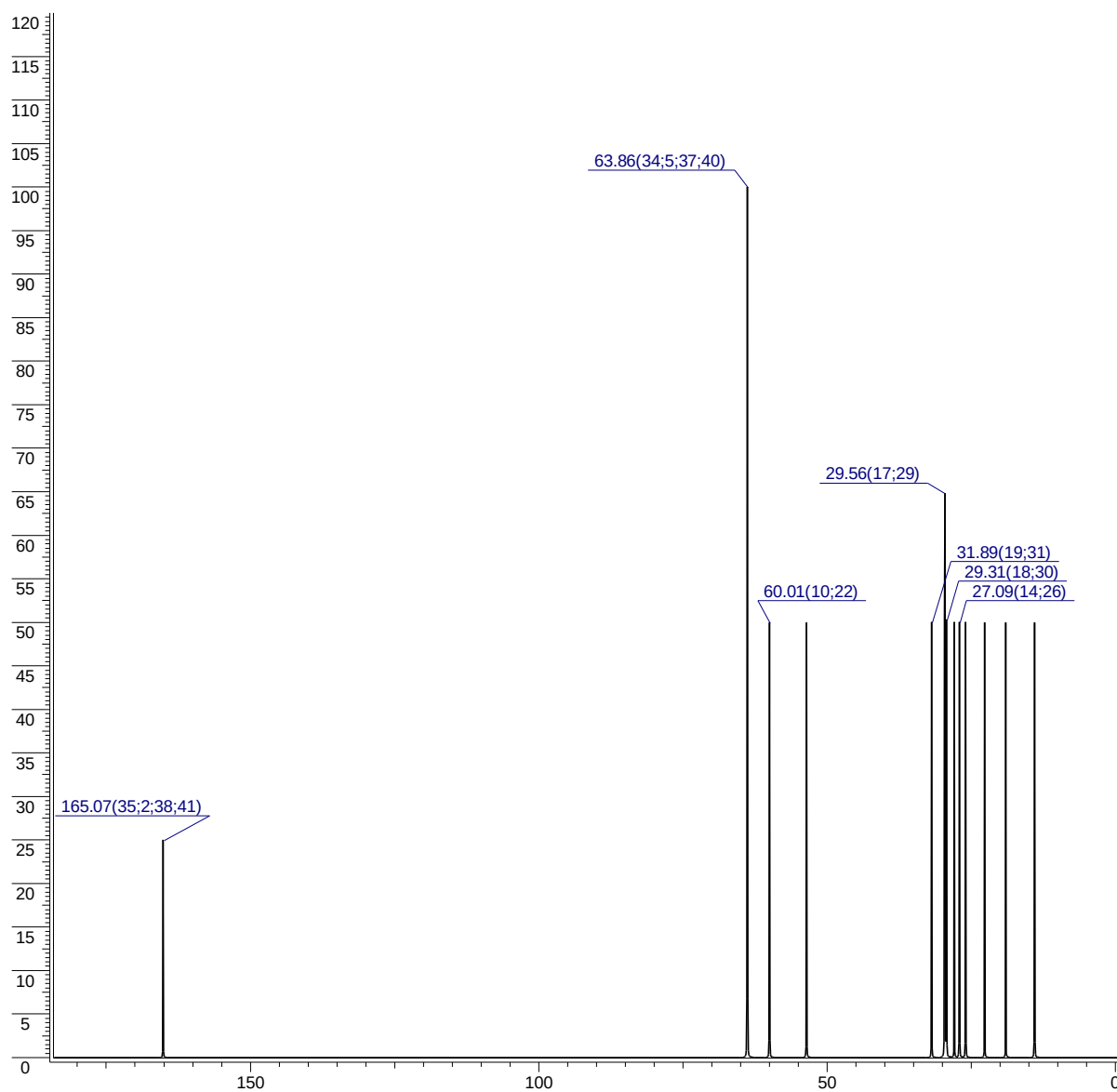


Figure B-2-12: Spectre RMN ^{13}C du composé 3.

RMN ^{13}C (300MHz, D_2O), δ (ppm): 165.07 ($\text{C}=\text{O}$); 63.86 ($^+\text{NCH}_2$); 14.07 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

B-2-4 Synthèse de *N,N'*-didodecyl-*N,N,N',N'*-tetrakis[5-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]ethane-1,2-diammonium bromide (4) :

Le composé (4) à été synthétisé par la réaction de cyclisation en faisant réagir le composés (4) (4g ,0.0047mol) avec le l'acide salicylique (2.65g ,0.018mol) dans le trichlorure de phosphoryle POCl₃ (15ml) selon le schéma réactionnel **B-2-4**.

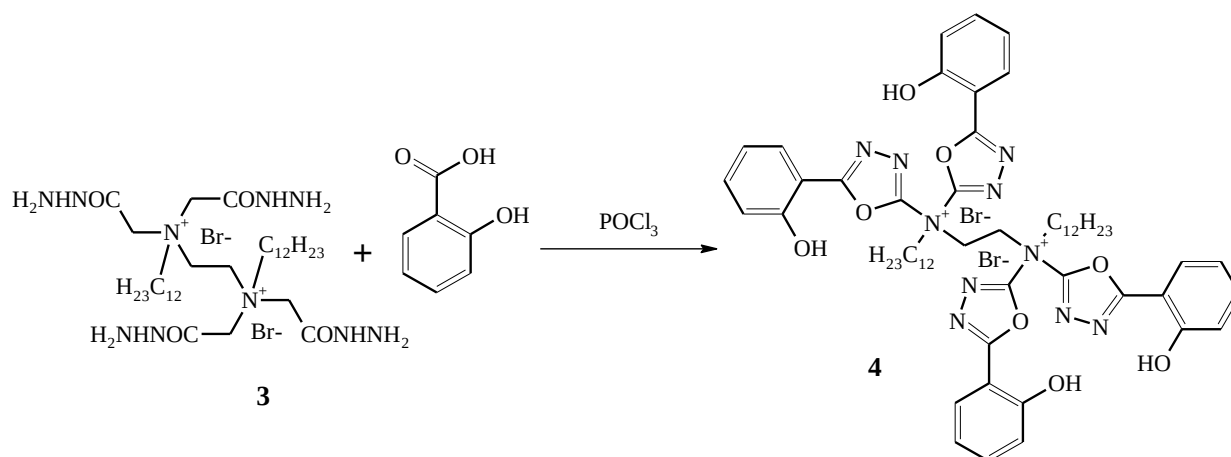


Schéma B-2-4: Synthèse du composé 4

Après 8 heures sous reflux, l'analyse par CCM dévoile l'apparition d'une nouvelle tache de $R_f = 0.62$ dans l'éluant (CHCl₃/) le produit final et obtenu sous forme de pate dense de couleur marron claire avec un rendement de 85% après évaporation du solvant.

Formule brute : C₅₈H₇₀N₁₀O₈Br₂

Couleur : marron.

Rendement : 82 %

B-2-4-1- Caractérisation par infrarouge IR:

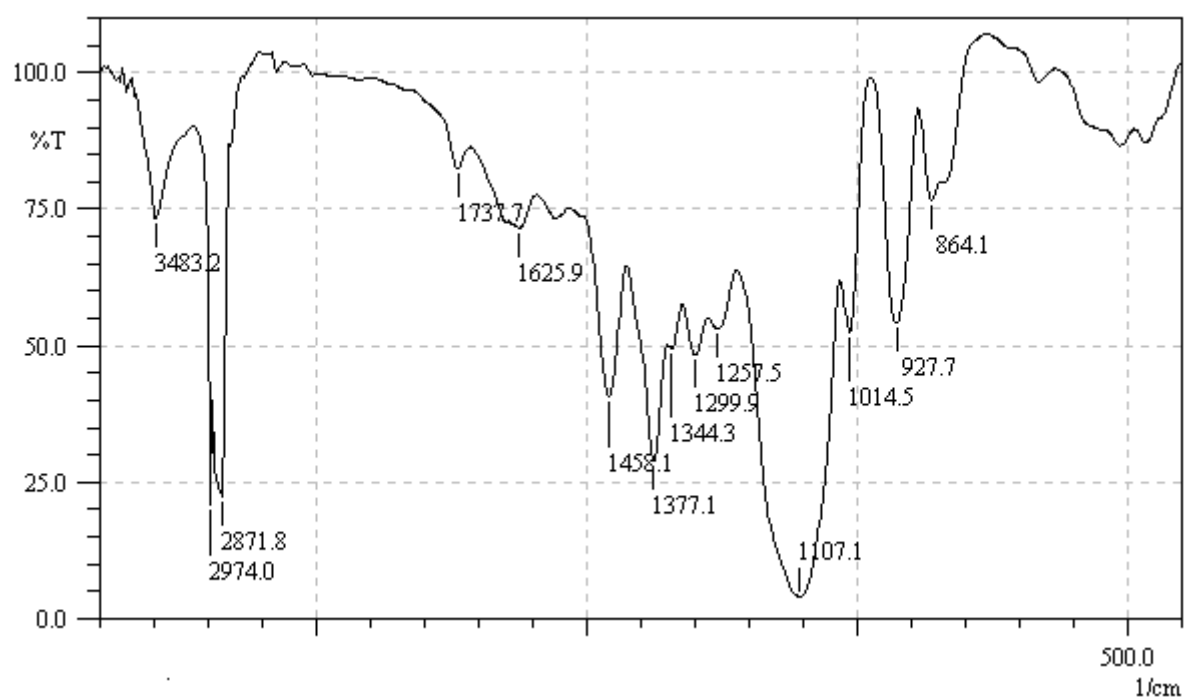


Figure B-2-13: Spectre infrarouge du composé 4.

Le spectre IR du composé (**4**) présente une bande située à 1625.9 cm^{-1} du groupement (C=N), et une autre bande située à 1107.1 cm^{-1} de la fonction éther (C-O-C) du cycle 1,3,4-oxadiazole qui confirme la formation du cycle. Ainsi la présence de la bande du groupement (CN⁺) située à 1377.1 cm^{-1} la bande C=C est observée à 1458.1 cm^{-1} du cycle aromatique.

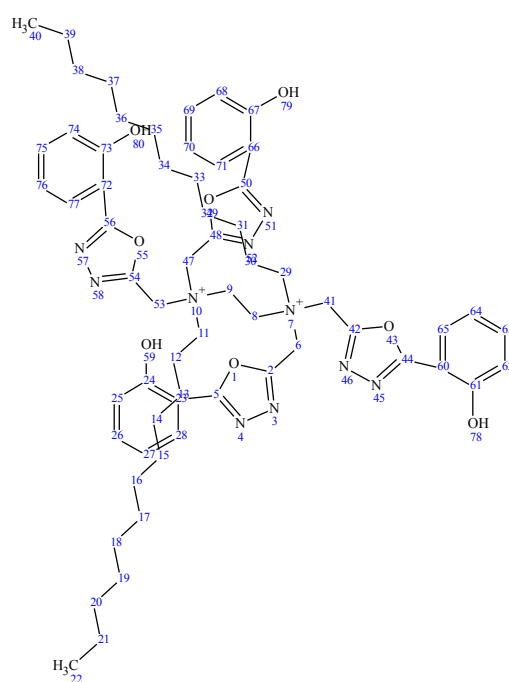


Figure B-2-14: Structure numérotée du composé 4.

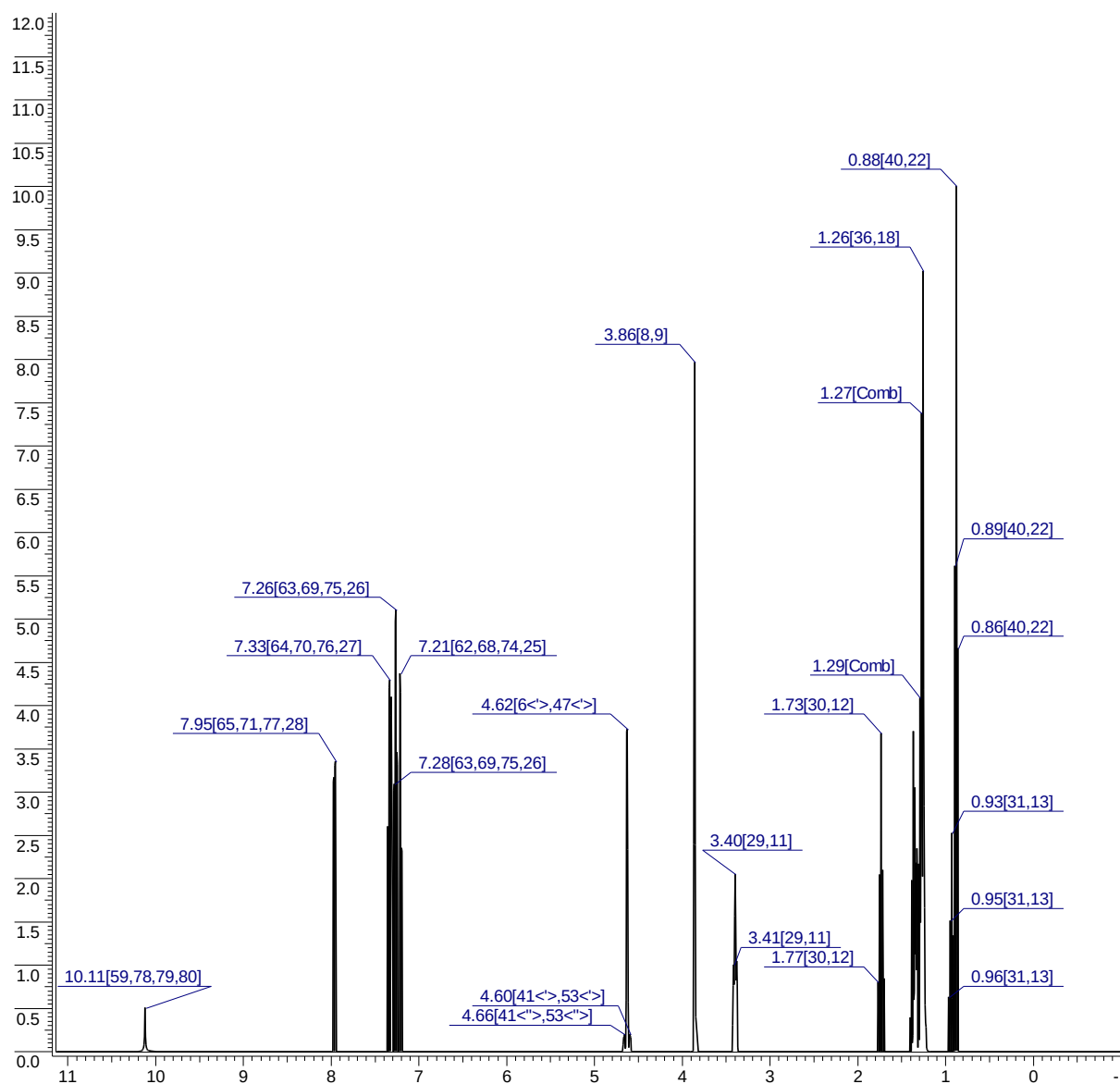


Figure B-2-15: Spectre RMN ^1H du composé 4.

RMN ^1H (300MHz, D_2O), δ (ppm): 10.11 (1H, HO-Ar); 4.62 (2H, N^+CH_2); 0.88 (3H, CH_2CH_3).

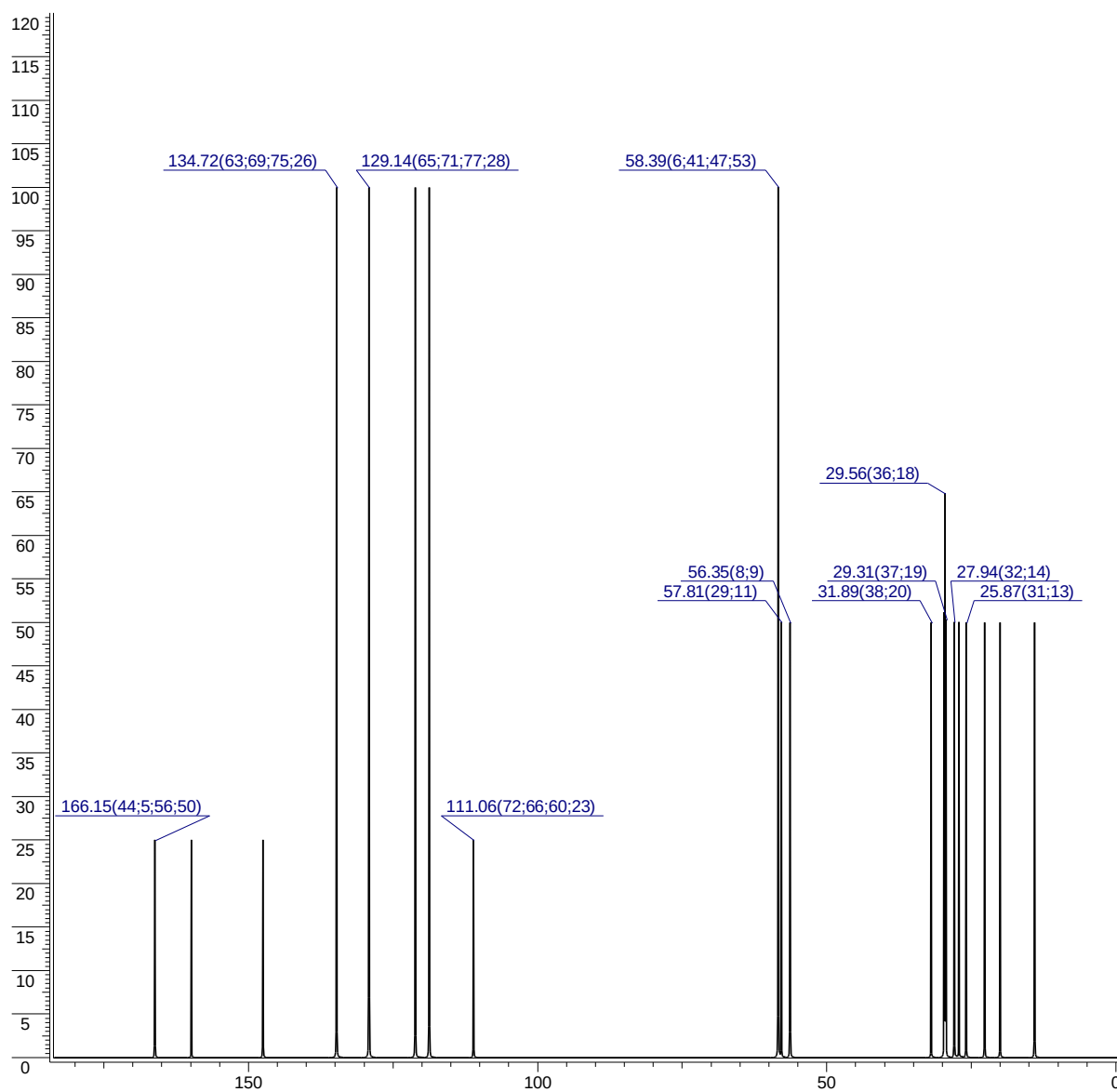


Figure B-2-16: Spectre RMN ^{13}C du composé 4.

RMN ^{13}C (300MHz, D_2O), δ (ppm): 166.15 ($\text{C}=\text{N}$ -ar); 1487.46 ($\text{C}=\text{N}$ - CH_2); 14.07 (- CH_2CH_3).

B-2-5- Synthèse de N,N'-didodecyl-N,N,N',N'-tetrakis(5-méthyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethane-1,2-diammonium bromide (5):

Le composé (5) à été préparés par la réaction de cyclisation en faisant réagir le composé (5) (4g ,0.0047mol) avec l'acide acétique (1.2g ,0.29mol) dans le trichlorure de phosphore POCl₃ selon le schéma réactionnel **B-2-5**. Le mélange est porté aux reflux pendant 8h sur un bain d'huile.

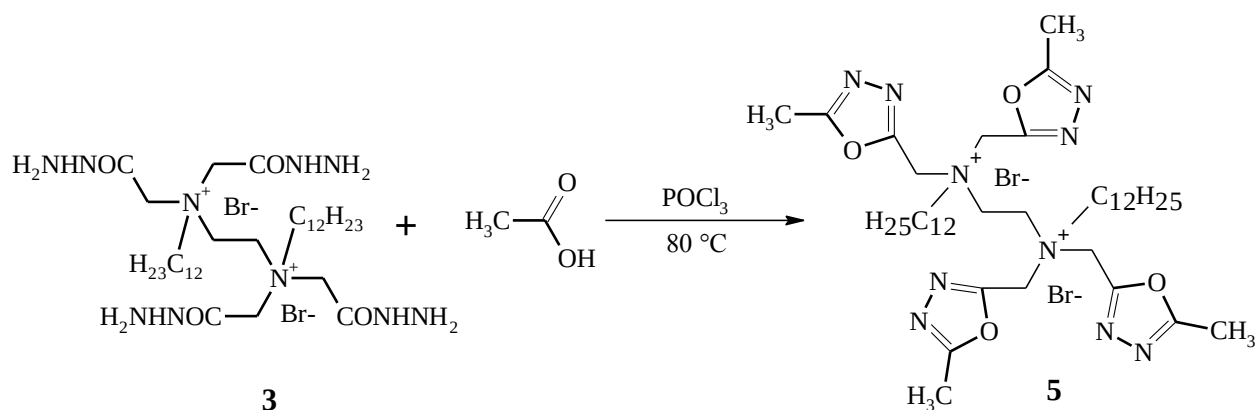


Schéma B-2-5: Synthèse du composé 5.

Après l'achèvement de la réaction l'analyse par CCM dévoile l'apparition d'une nouvelle tache de $R_f = 0.52$ dans l'éluant (CHCl₃). puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et le produit est obtenu après évaporation de solvant , sous forme de pate de couleur marron.

Aspect physique: Pate de couleur marron.

Formule brute : C₃₈H₆₂N₁₀O₄Br₂

Rendement : 78 %

B-2-5-1- Caractérisation par infrarouge IR:

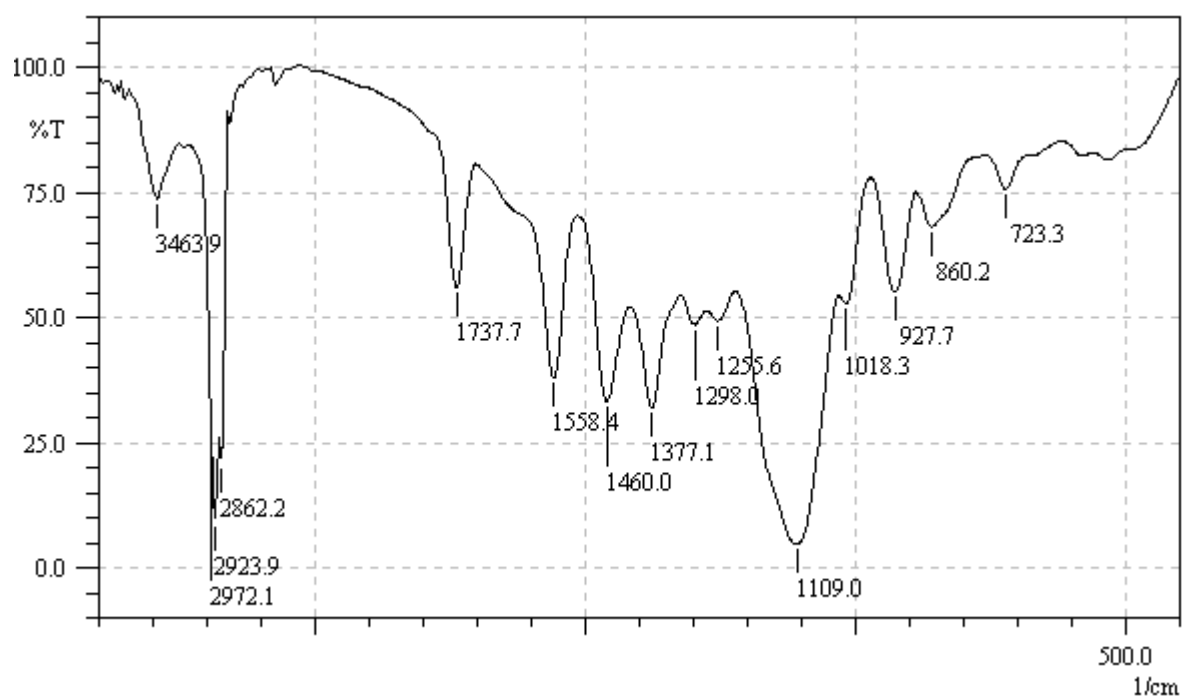


Figure B-2-17: Spectre infrarouge du composé 2.

Le spectre IR du composé B-3 Figure (B-2-17), révèle une bande à 1558.4 cm^{-1} correspond de la liaison $\text{C}=\text{N}$ du groupement imine. Une autre bande forte et intense à 1377.1 cm^{-1} correspond d'élongation de la liaison $\text{C}-\text{N}^+$ du groupement amine quaternaire, comme remarquant la présence de la bande $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ à 1109 cm^{-1} .

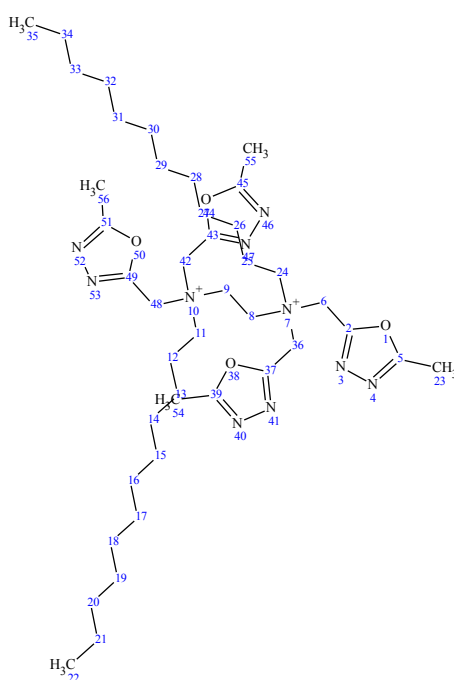


Figure B-2-18: Structure numéroté du composé 5.

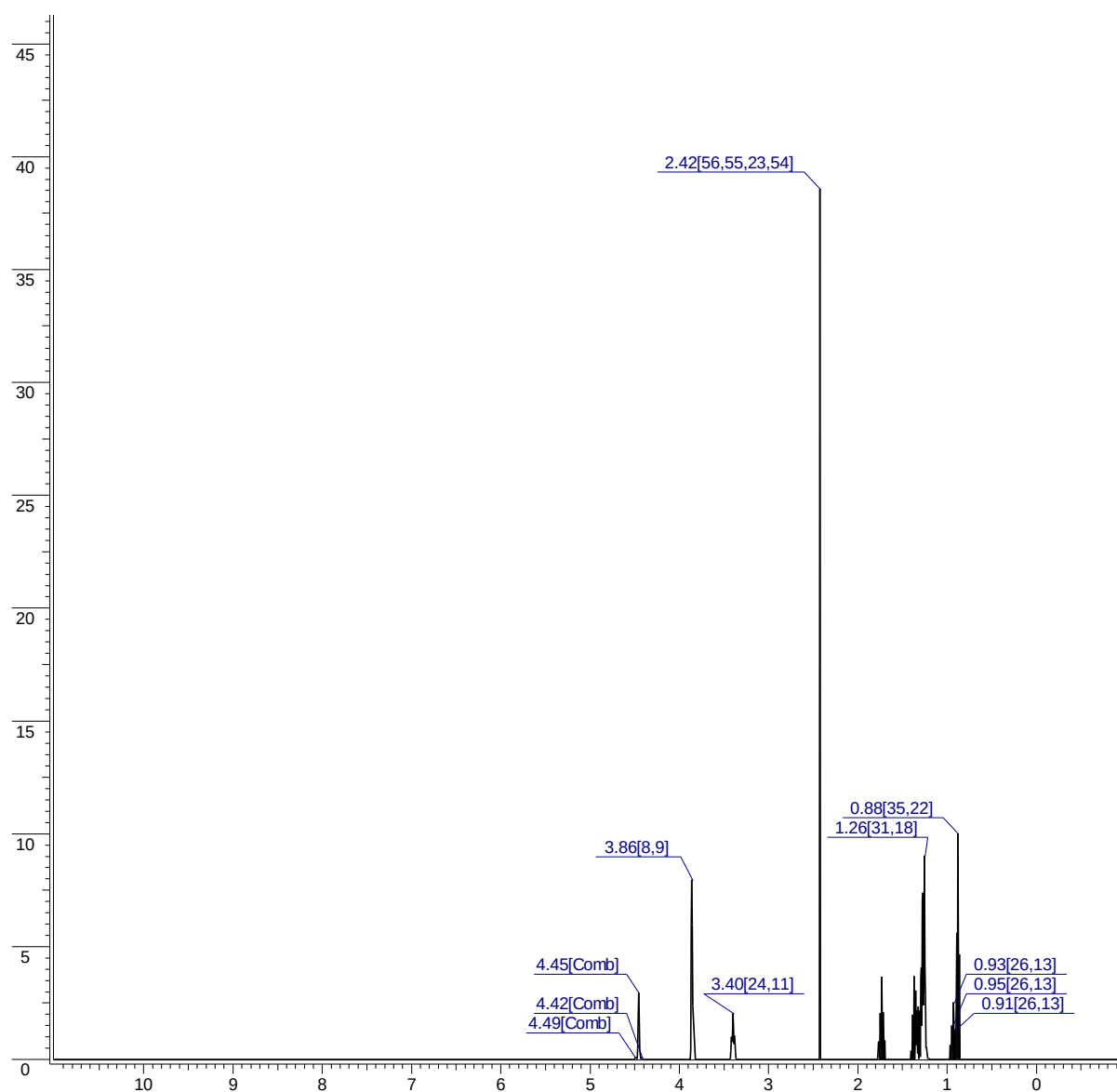


Figure B-2-19: Spectre RMN ^1H du composé 5.

RMN ^1H (300MHz, D₂O), δ (ppm): 4.45 (2H, N⁺CH₂); 2.46 (3H, O=C-CH₃), 0.88 (3H, -CH₂CH₃).

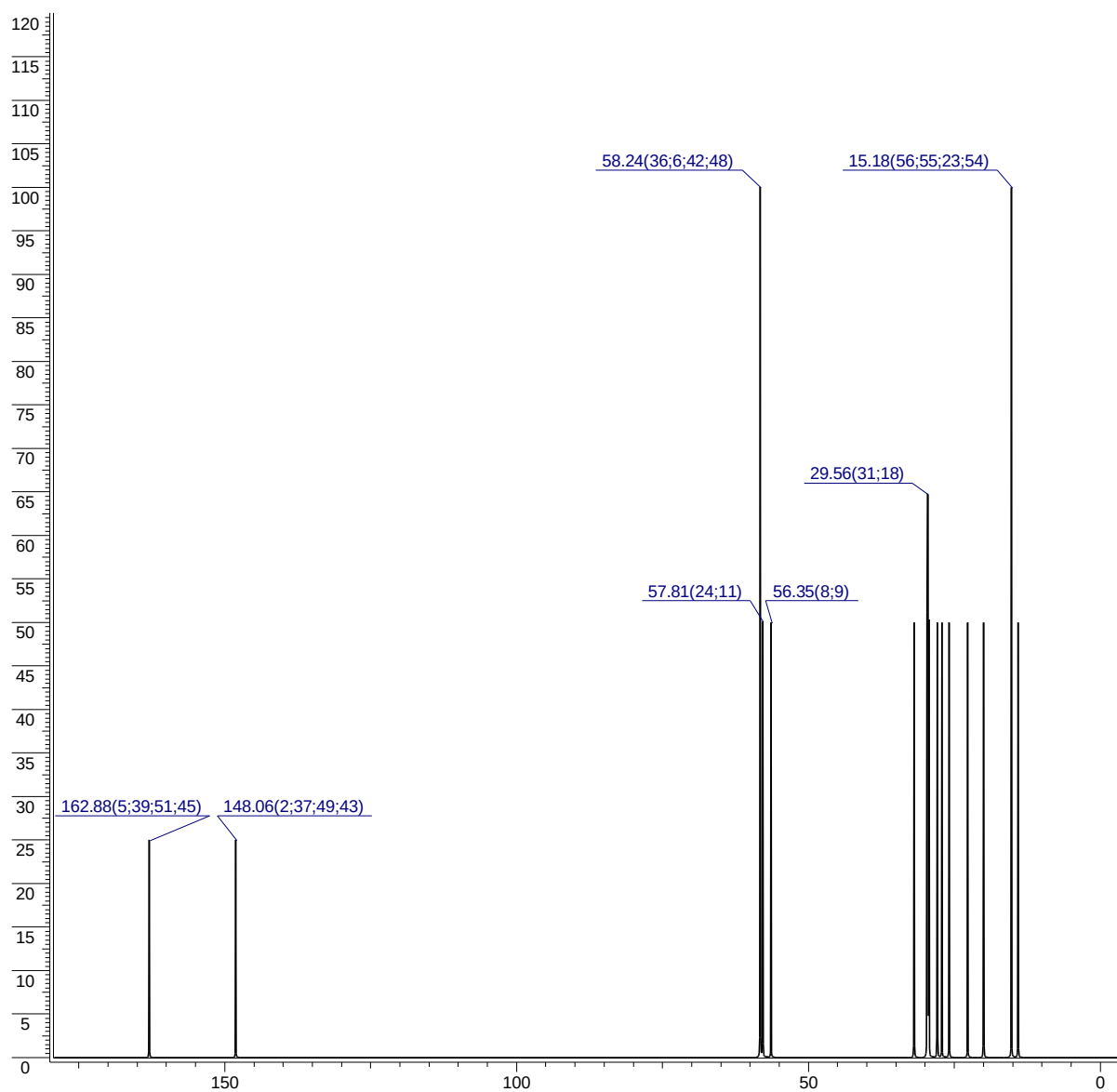


Figure B-2-20: Spectre RMN ^{13}C du composé 5.

RMN ^{13}C (300MHz, D_2O), δ (ppm): 162.88 ($\text{C}=\text{N}-\text{CH}_3$); 148.06 ($\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2$); 15.18 ($\text{C}=\text{N}-\text{CH}_3$).

B-2-6- Synthèse de N,N'-didodecyl-N,N,N',N'-tetra-1,3,4-oxadiazol-2-ylethane-1,2-diammonium bromide (6):

La réaction de formation de composés (6) à été réalisé selon le schéma réactionnel **B-2-6** par l'action du composé **3** (4g, 0.0047mol) avec l'acide formique (0.9g, 0.0018mol) dans le trichlorure de phosphore POCl_3 (15ml) ensuite, le mélange est porté sous reflux à une température 80°C pendant 8 heures après l'achèvement de la réaction l'analyse par CCM révèle un spot de $R_f=0.70$ dans l'éluant CHCl_3 , après l'achèvement de la réaction le produit est obtenu après évaporation de solvant sous pression réduite l'aspect de produit est pâteux dense de couleur marron avec un rendement de 67 %

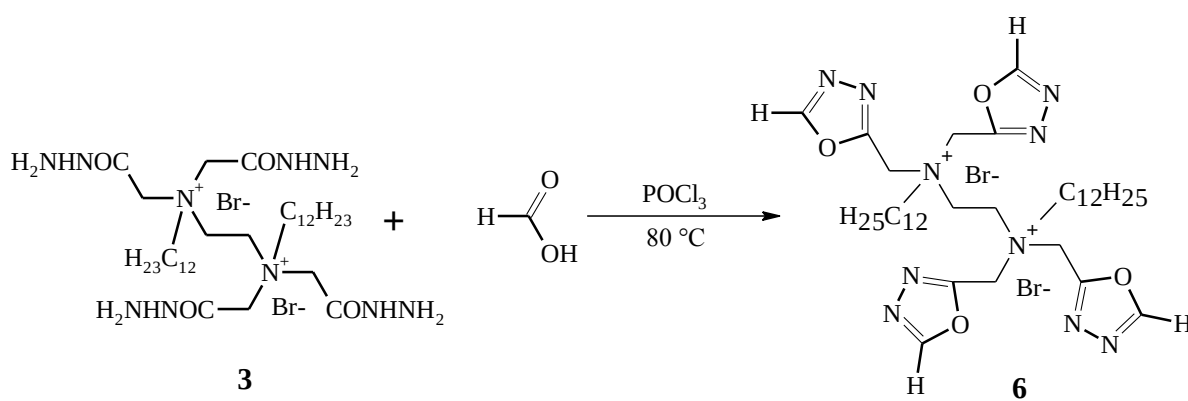


Schéma B-2-6: Synthèse du composé 6.

Aspect physique: Pâteux.

Formule brute : $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{Br}_2$

B-2-6-1- Caractérisation par infrarouge IR:

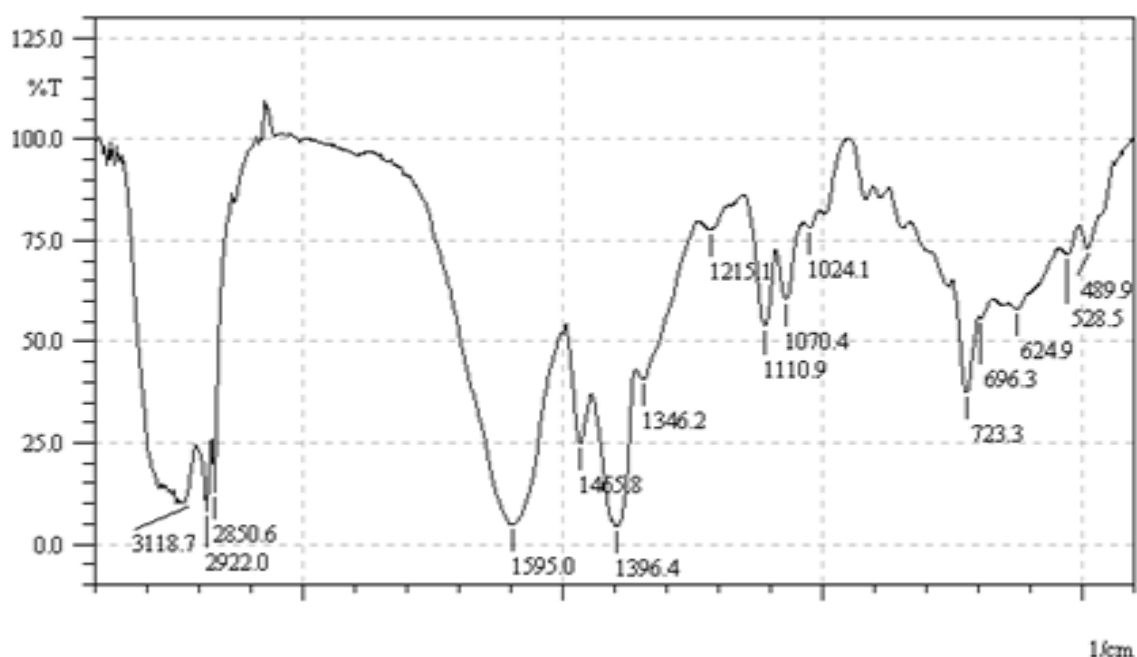


Figure B-2-21: Spectre infrarouge du composé 6.

L'analyse par spectroscopie IR du composé **6** (Figure B-2-21) montre la présence de la bande du groupement imine C=N à 1595 cm⁻¹, ainsi qu'une autre bande intense à 1396.4 cm⁻¹ correspond d'élongation de la liaison C-N⁺ du groupement amine quaternaire, comme nous remarquons la bande C-O-C à 1110.9 cm⁻¹.

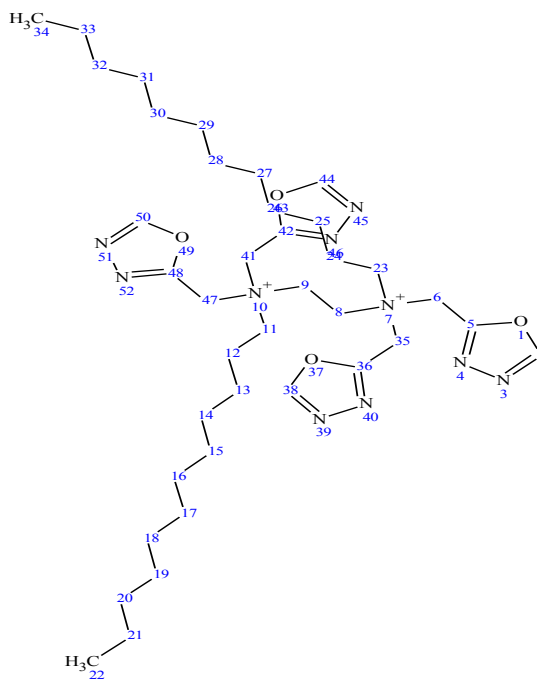


Figure B-2-22: Structure numéroté du composé 6.

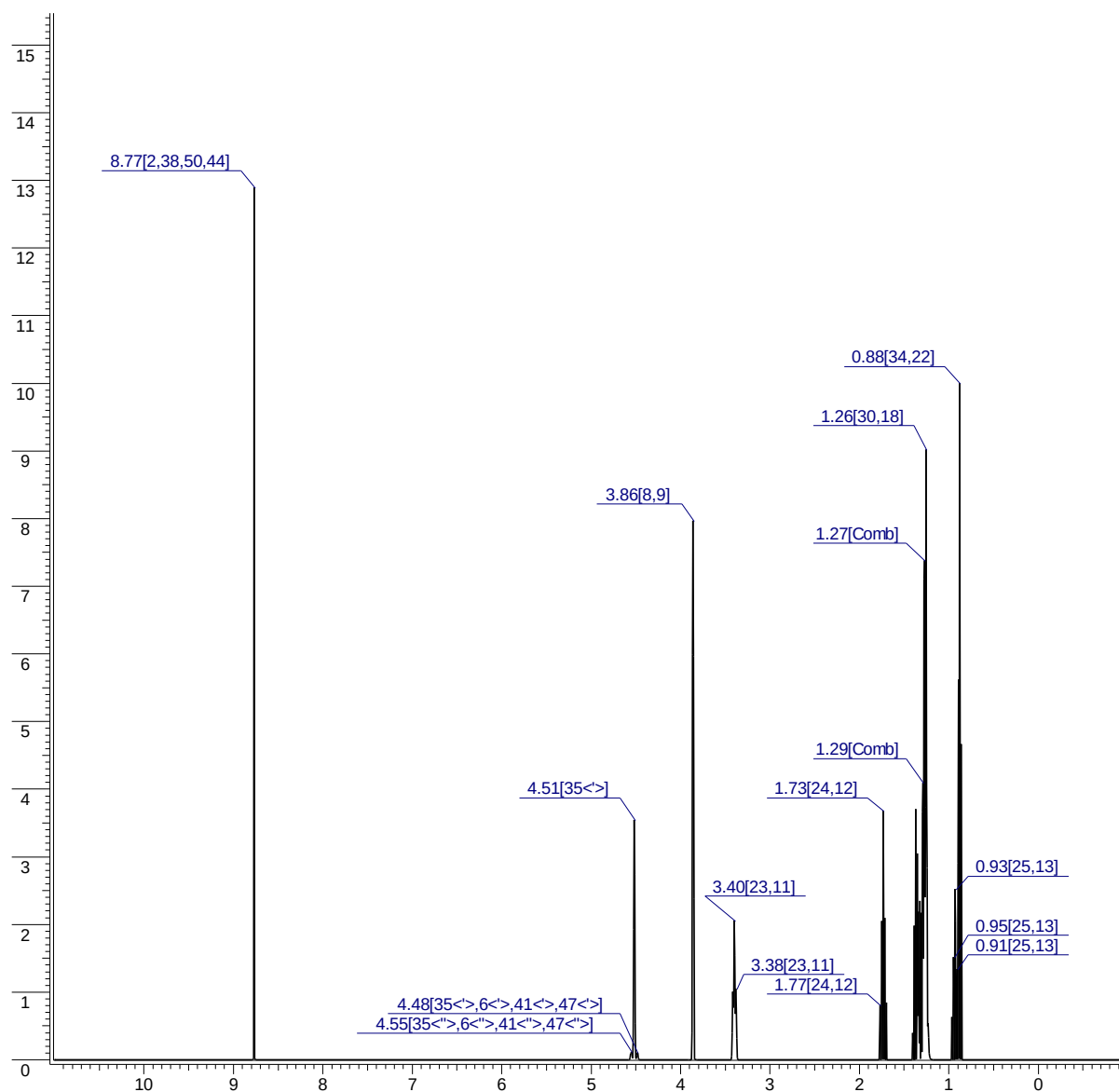


Figure B-2-23: Spectre RMN ^1H du composé 6.

RMN ^1H (300MHz, D_2O), δ (ppm): 8.77 (1H, $\text{C}=\text{N}-\underline{\text{H}}$); 3.86 (2H, N^+CH_2), 0.88 (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

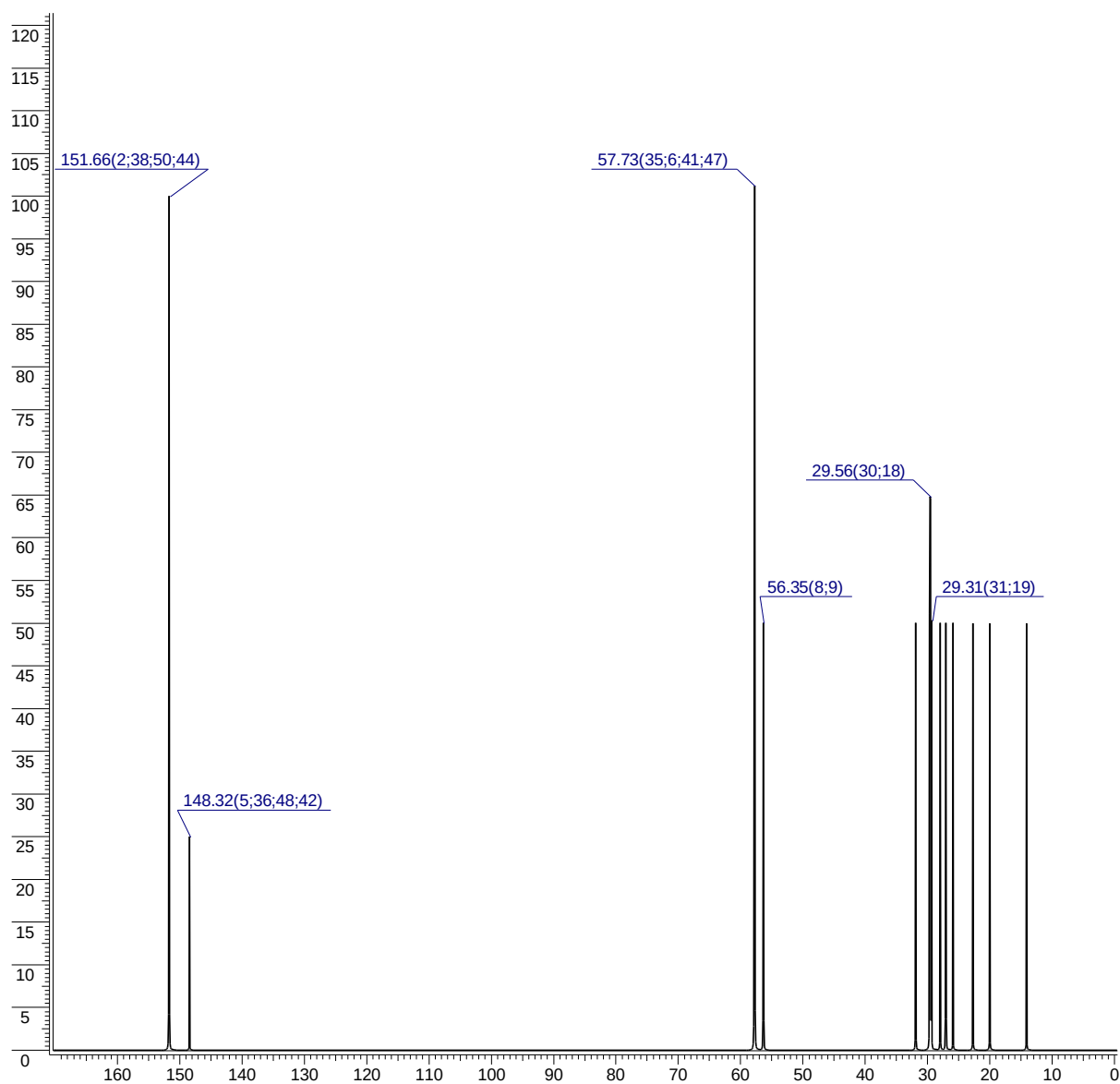


Figure B-2-24: Spectre RMN ^{13}C du composé 6.

RMN ^{13}C (300MHz, D_2O), δ (ppm): 151.66 ($\underline{\text{C}}=\text{N}-\text{H}$); 148.32 ($\underline{\text{C}}=\text{N}-\text{CH}_2$); 14.07 ($-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Références

- [1]. Furniss B S, Hannford A J, Smith P W G, Tatchell A R, Vogel's Text Book of Practical Organic Chemistry **1989**, 1076.

Chapitre B-3

Activité antioxydants

Chapitre B-3: Activité antioxydants

B-3-1 Introduction :

Aujourd'hui, les antioxydants deviennent la clé de la longévité dans la lutte contre les maladies modernes. Ce sont des éléments protecteurs qui agissent comme des capteurs de radicaux libres. Ceux-ci sont produits par l'organisme chaque jour, ce sont des composés très actifs contenant des électrons uniques, qui sont nécessaires à des mécanismes importants, mais lorsqu'ils deviennent excessifs, ils deviennent nocifs et provoquent certains niveaux de structure des organes en provoquant un stress oxydatif. Aidant à produire diverses maladies, telles que les maladies cardiovasculaire, le cancer, ... etc

B-3-2 Les principaux radicaux libres :

Espèces réactives de l'oxygène : $\text{OH}^\bullet$, H_2O_2 , $\text{ROO}^\bullet$, $\text{RO}^\bullet$, HOCl .

Espèces réactives de l'azote : $\text{ONNO}^\bullet$, $\text{NO}^\bullet$, ROONO .

Pour évaluer l'effet antioxydant des composés étudiés. Nous avons choisi pour évaluer l'activité de nos composés, le test au DPPH.

Le DPPH (2,2- Diphenyle-1-picrylhydrazyl), de formule chimique ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6$) et de masse molaire $M=394,32$ g/mol est un radical libre de couleur violacée. En présence de composé anti radicalaire, le radicale DPPH peut être réduit par l'addition d'un hydrogène fournit par un composé antioxydant ce qui peut être accompagné par un changement de couleur (virant une coloration jaune-verte).

Le DPPH absorbe intensément dans le domaine du Visible à 517nm.

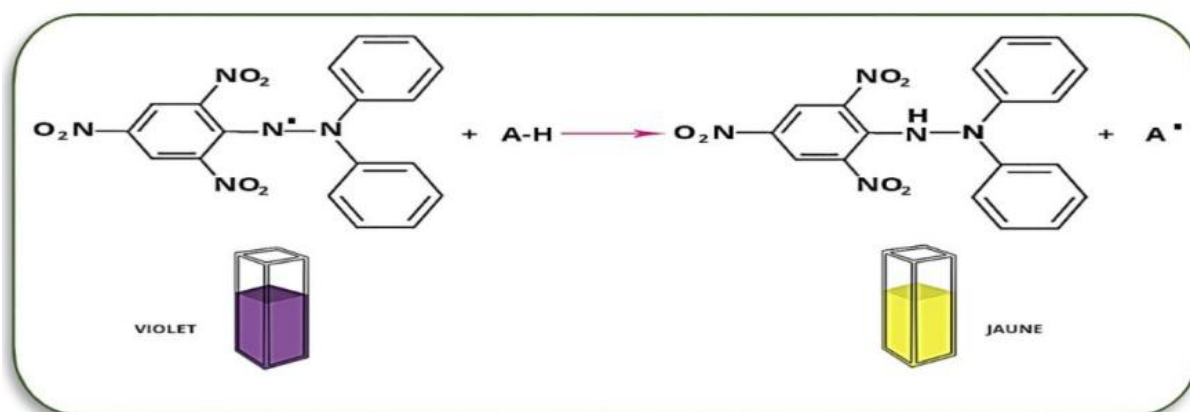


Figure B-3-1: Réaction de $\text{DPPH}^\bullet$ durant la réduction.

B-3-2 Le Protocole expérimentale

B-3-2-1 Mode opératoire :

On prépare une solution de DPPH à une concentration de $0.4 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ dans 100ml le méthanol,

$$M_{\text{DPPH}} = 394.32 \text{ g/mol}, C_{\text{DPPH}} = 0.4 \cdot 10^{-3} \text{ M}, \text{Volume}_{\text{DPPH}} = 100 \cdot 10^{-3} \text{ l}$$

On a : $n = C \cdot V$ $n_{\text{DPPH}} = 4 \cdot 10^{-5} \text{ mol}$

On a aussi : $m = n \times M$ $m_{\text{DPPH}} = 0.00157 \text{ g}$

Nous avons dissout cette masse de DPPH dans 100 ml de Méthanol pour obtenir notre solution.

Pour chaque composé testés **(1), (2), (3), (4), (5), (6)**, différentes concentrations ont été testés de 10^{-2} , $5 \cdot 10^{-3}$, $2.5 \cdot 10^{-3}$ et $1.25 \cdot 10^{-3}$. exprimés en (mg/ml) sont préparées dans le puis chaque (0,1 ml) de la solution a été ajouté à 3,9 ml d'une solution de méthanol DPPH, la détermination de l'absorbance a été mesuré à 517 nm.

Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard, dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons et pour chaque concentration le test est répété 3 fois.

On a couvrez nos mélanges avec du papier aluminium pendant 30 min, ensuite on a mesuré l'absorbance de chaque mélange à 517 nm **[02]**.

On trace le graphe d'inhibition (**I%**) en fonction de la concentration ; afin de déterminés le **IC₅₀**

Le pourcentage de l'activité anti-oxydante est calculé selon l'équation suivante :

$$\text{Activité anti-oxydante (\%)} = [(Ac - At) / Ac] \cdot 100$$

Ac : Absorbance du contrôle.

At : Absorbance du test à chaque concentration.

B-3-3 Résultats et discussions :

B-3-3-1 Courbe d'étalonnage d'acide ascorbique :

On prépare des solutions d'acide ascorbique (vitamine C) de différentes concentrations et le même protocole est suivi pour les échantillons. Un spectrophotomètre (UV- visible) à une longueur d'onde 517 nm est utilisé pour la lecture des résultats.

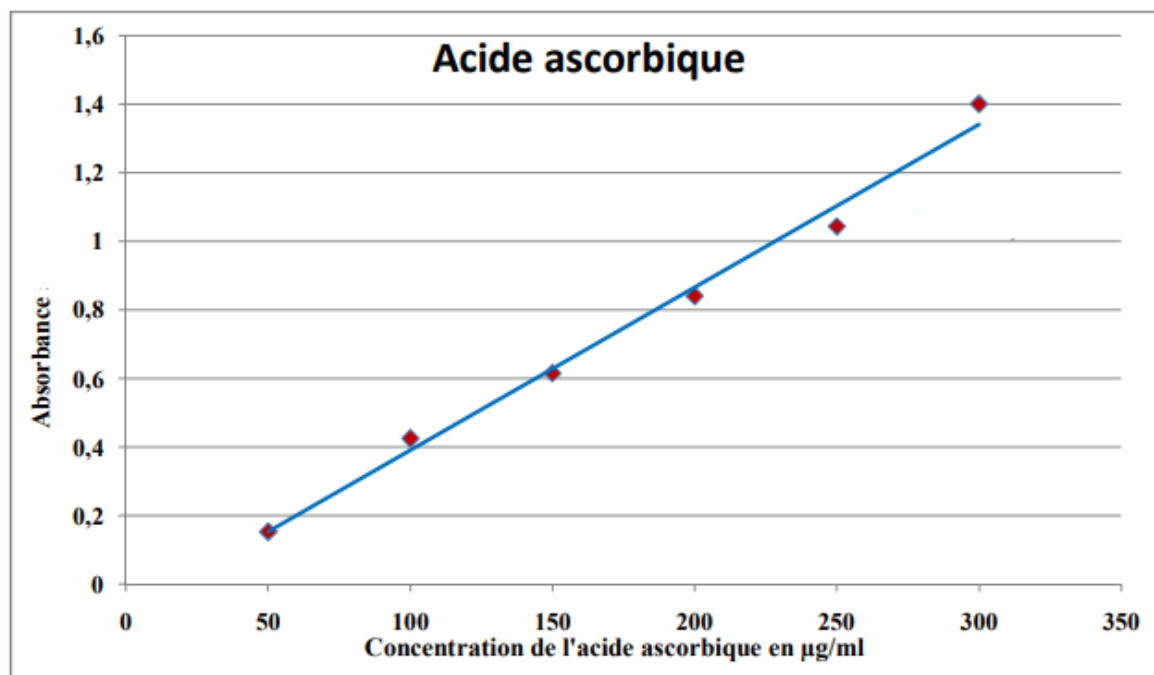


Figure B-3-2: Droite d'étalonnage de l'acide ascorbique.

B-3-3-2 Pour le composé (1) :

Tableau B-3-1: Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (1)

a concentration en (mg/ml)	C1=1.25.10 ⁻³	C2=2.5.10 ⁻³	C3= 5.10 ⁻³	C4=10 ⁻²
Inhibition (I%)	49	58	70	86

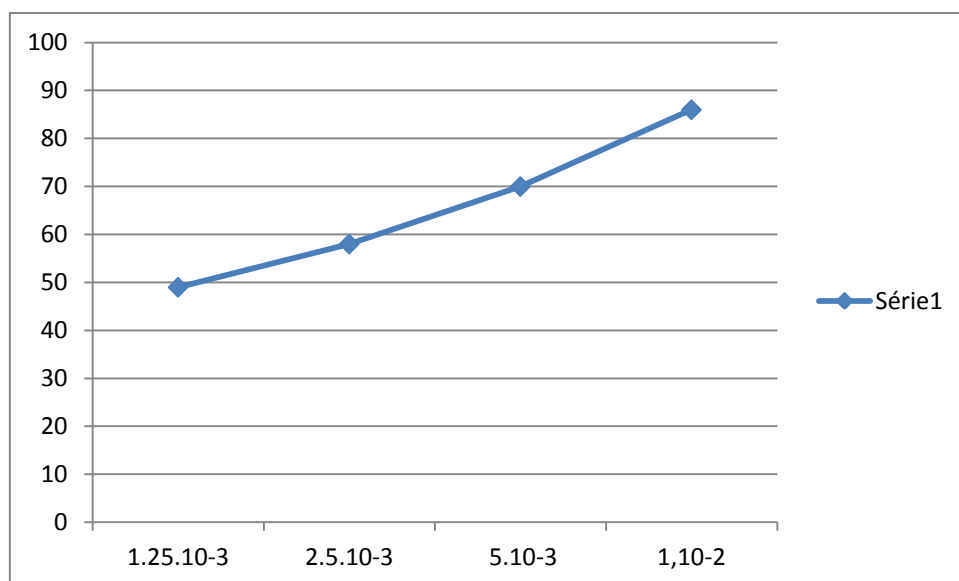


Figure B-3-3: Pourcentage d'inhibition du composé (1).

B-3-3-3 Pour le composé (2):

Tableau B-3-2: Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (2)

a concentration en (mg/ml)	C1= $1.25 \cdot 10^{-3}$	C2= $2.5 \cdot 10^{-3}$	C3= $5 \cdot 10^{-3}$	C4= 10^{-2}
Inhibition (I%)	27	32	43	57

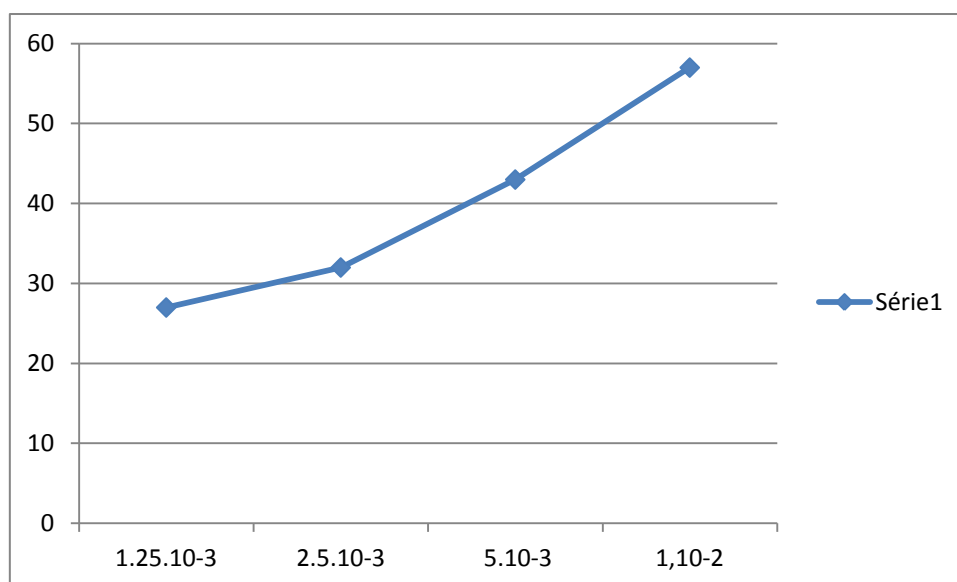
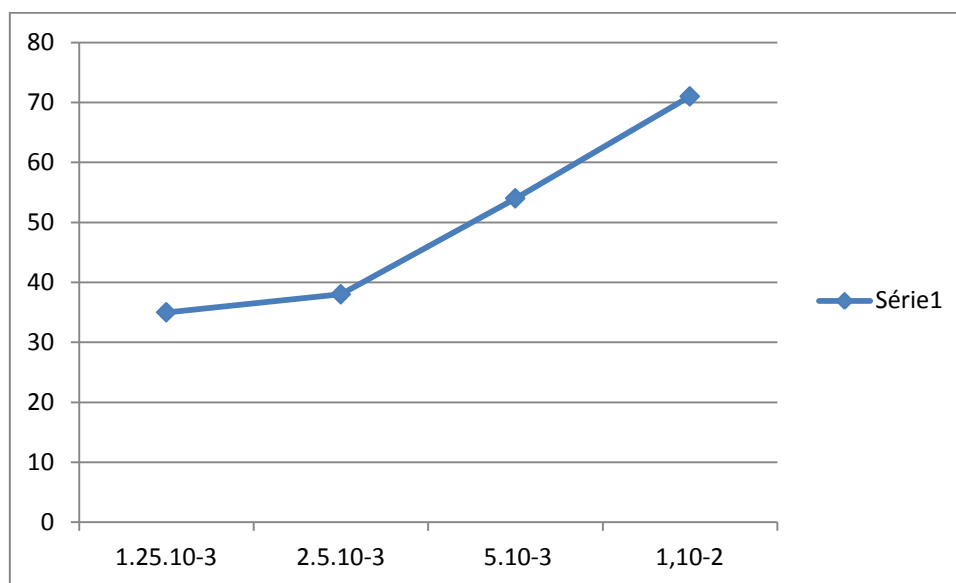


Figure B-3-4: Pourcentage d'inhibition du composé (2).

B-3-3-4 Pour le composé (3):**Tableau B-3-3:** Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (3).

a concentration en (mg/ml)	C1=1.25.10 ⁻³	C2=2.5.10 ⁻³	C3= 5.10 ⁻³	C4=10 ⁻²
Inhibition (I%)	35	38	54	71

**Figure B-3-5:** Pourcentage d'inhibition du composé (3).**B-3-3-5 Pour le composé (4):****Tableau B-3-4:** Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (4).

a concentration en (mg/ml)	C1=1.25.10 ⁻³	C2=2.5.10 ⁻³	C3= 5.10 ⁻³	C4=10 ⁻²
Inhibition (I%)	54	76	88	95

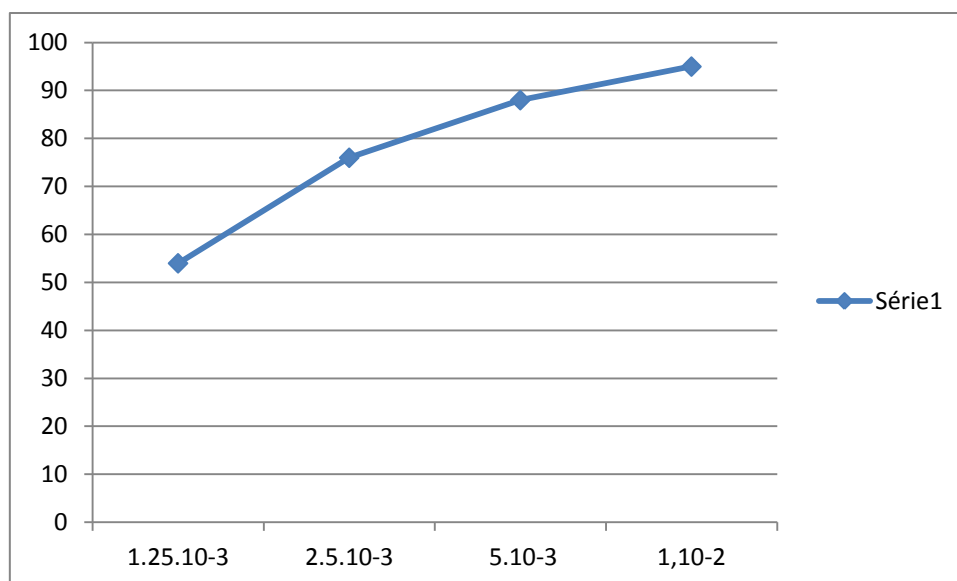


Figure B-3-6: Pourcentage d'inhibition du composé (4).

B-3-3-6 Pour le composé (5):

Tableau B-3-5: Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (5).

a concentration en (mg/ml)	C1= $1.25 \cdot 10^{-3}$	C2= $2.5 \cdot 10^{-3}$	C3= $5 \cdot 10^{-3}$	C4= 10^{-2}
Inhibition (I%)	48	66	78	89

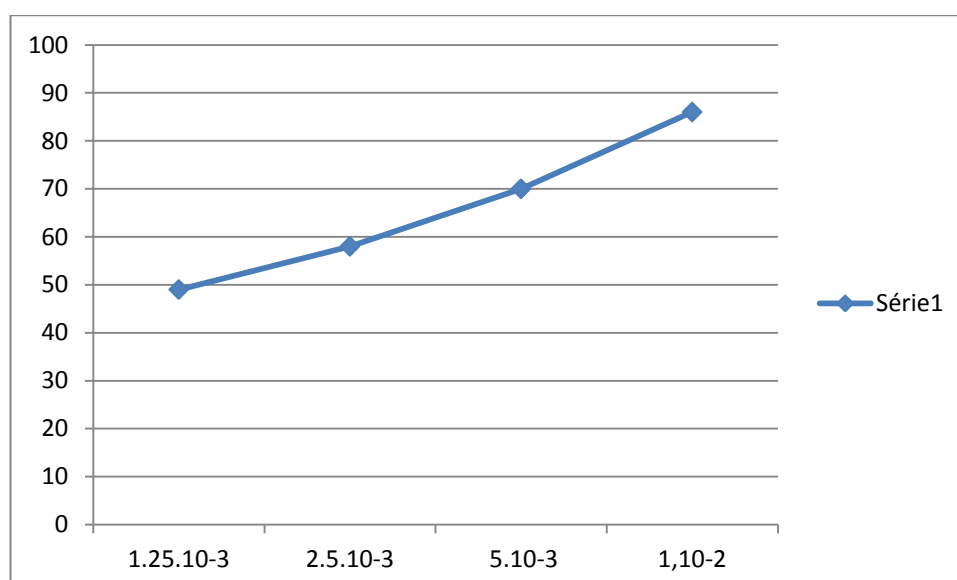
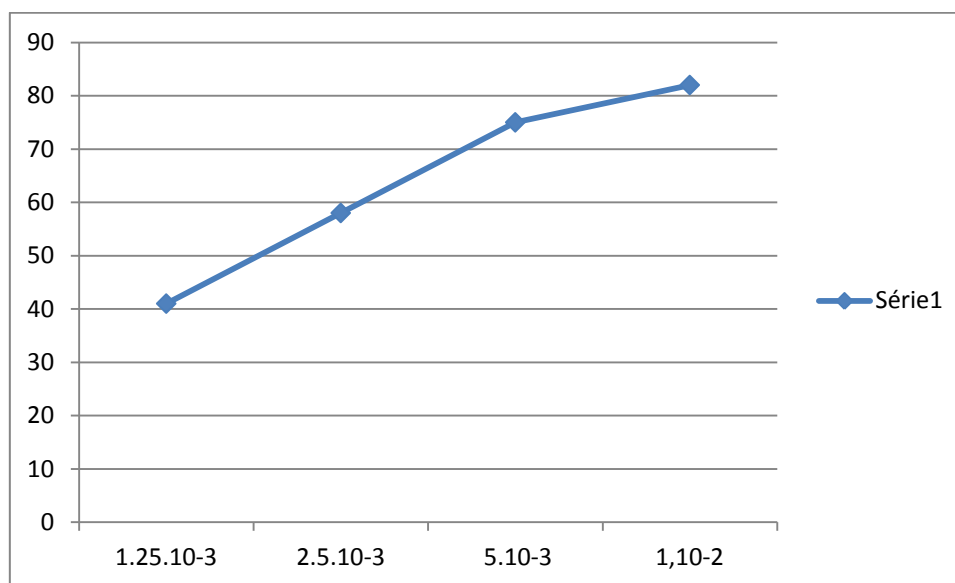


Figure B-3-7 : Pourcentage d'inhibition du composé (5).

B-3-3-7 Pour le composé (6):**Tableau B-3-6:** Le pourcentage d'activité antioxydant du composé (6).

a concentration en (mg/ml)	C1=1.25.10 ⁻³	C2=2.5.10 ⁻³	C3= 5.10 ⁻³	C4=10 ⁻²
Inhibition (I%)	41	58	75	82

**Figure B-3-8 :** Pourcentage d'inhibition du composé (6)**B-3-4 Discussion :**

L'analyse des résultats obtenus a montré qu'à des concentrations élevées ont influencé sur l'activité anti-oxydante.

La concentration inhibitrice IC₅₀ est proportionnelle à la capacité antioxydante des composés, elle exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50 %. Plus l'activité antioxydante d'un composé est grande, la bonne activité a été observée pour les hétérocycles en particulier le composé **4** qui contient un groupement phénol.

Conclusion générale

Conclusion Générale

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

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

Les composés cibles ont été synthétisés par plusieurs étapes, la voie de synthèse est déclenchée à partir de l'estérification de l'acide Éthylène Diamine Tétra-Acétique. Suivi par réaction de quaternisation de l'amine par l'action d'alkylehalide, la conversion de la fonction ester et converti en acide hydrazide, puis dans la quatrième étape nous avons effectuée la réaction de cyclisation pour former le cycle hétérocyclique 1.3.4 oxadiazole.

L'analyse par CCM montre que ces composés sont purs. Et l'interprétation des spectres IR de ces composés s'avère bonne. Il y a à la fois apparition et disparition de toutes les bandes nécessaires, malheureusement nous n'avons pas pu terminer leurs caractérisations par manque de moyens

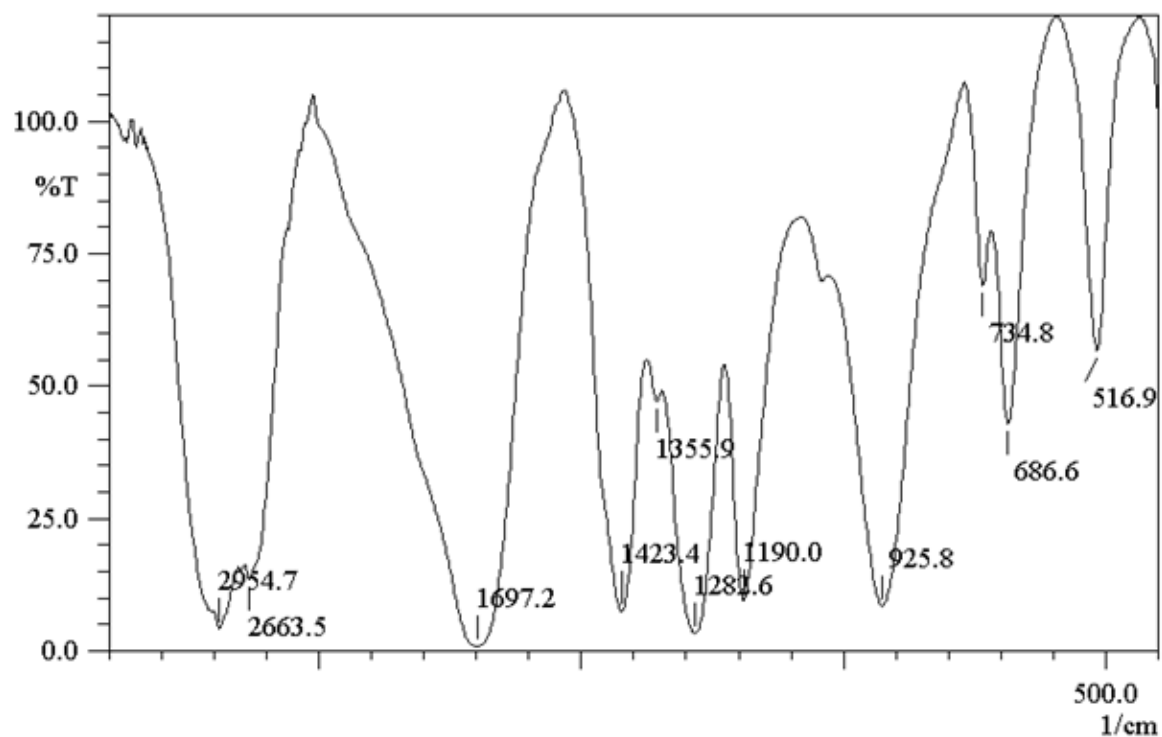
En suite nous avons tenté d'évaluer l'activité antioxydante des molécules synthétisées par la méthode de piégeage de radical libre DPPH. Le criblage antioxydant réalisé selon les méthodes DPPH a révélé d'importantes propriétés antiradicalaires pour molécules synthétisées. ce qui nous a permis d'affirmer que l'ensemble des composés étudiés présentent de très bonnes propriétés antioxydantes

Perspectives

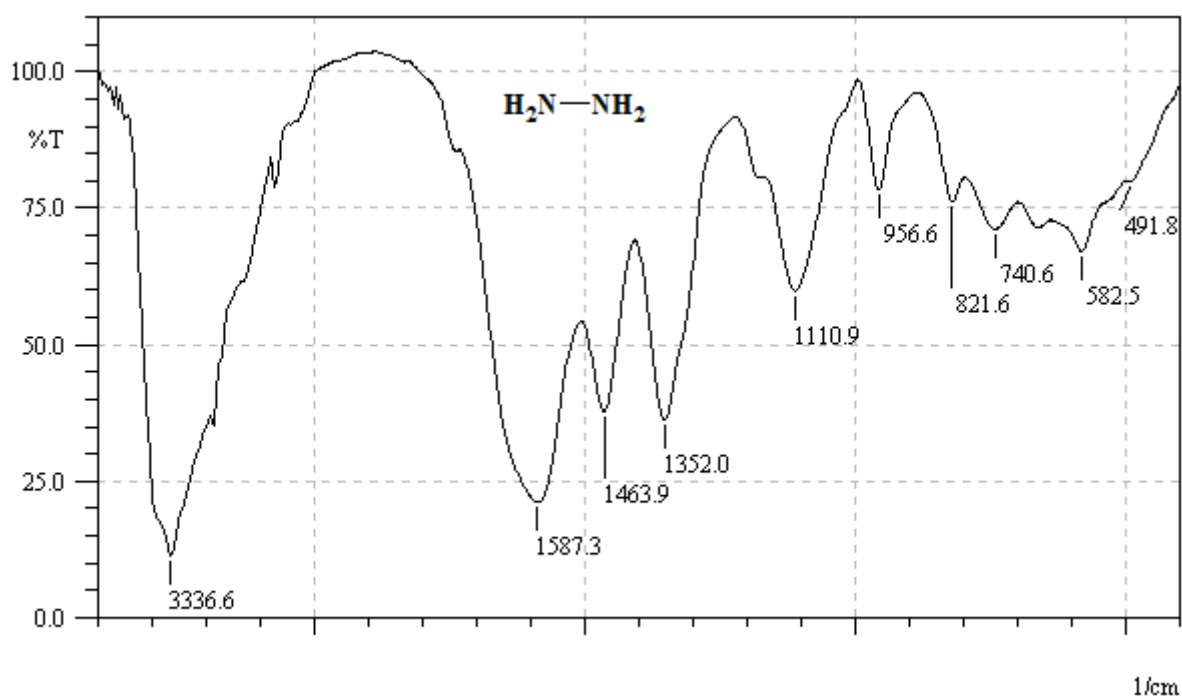
A l'issue de ce travail, diverses perspectives de recherches peuvent apparaître liées principalement avec le mécanisme d'action antimicrobien des sels d'ammoniums quaternaire et des hétérocycles 1.3.4 oxadiazole il est cependant nécessaire de synthétiser d'autres composés d'ammoniums quaternaires et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

il serait très intéressant d'étudier l'activité thérapeutique de manière plus exhaustive de ses molécules. Nous comptons réaliser des tests anticancéreux.

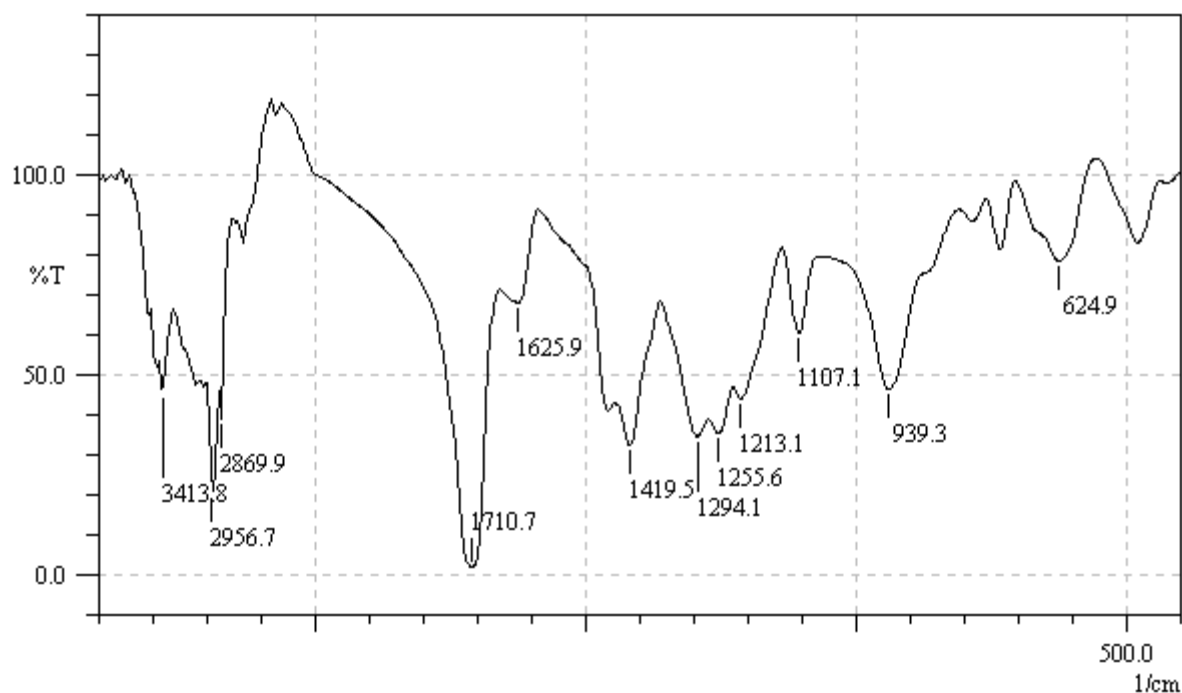
Annexe



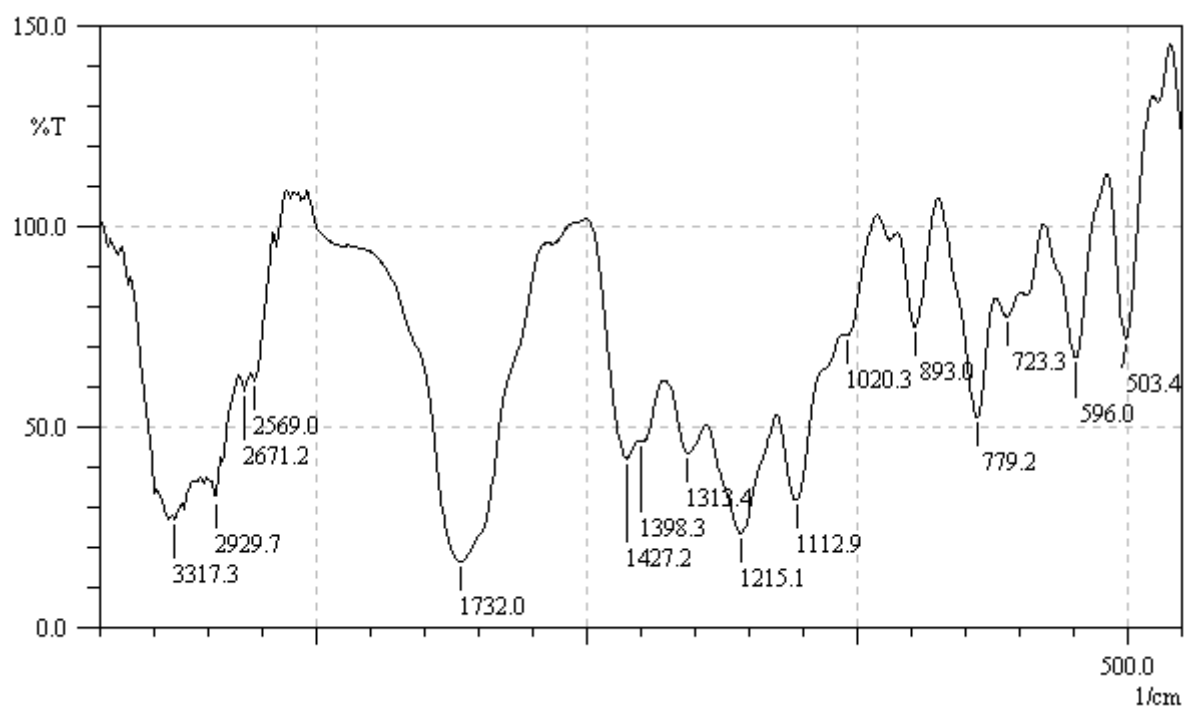
Annexe-1- spectre infrarouge du acide Éthylène Diamine Tétra-Acétique dans le KBr.



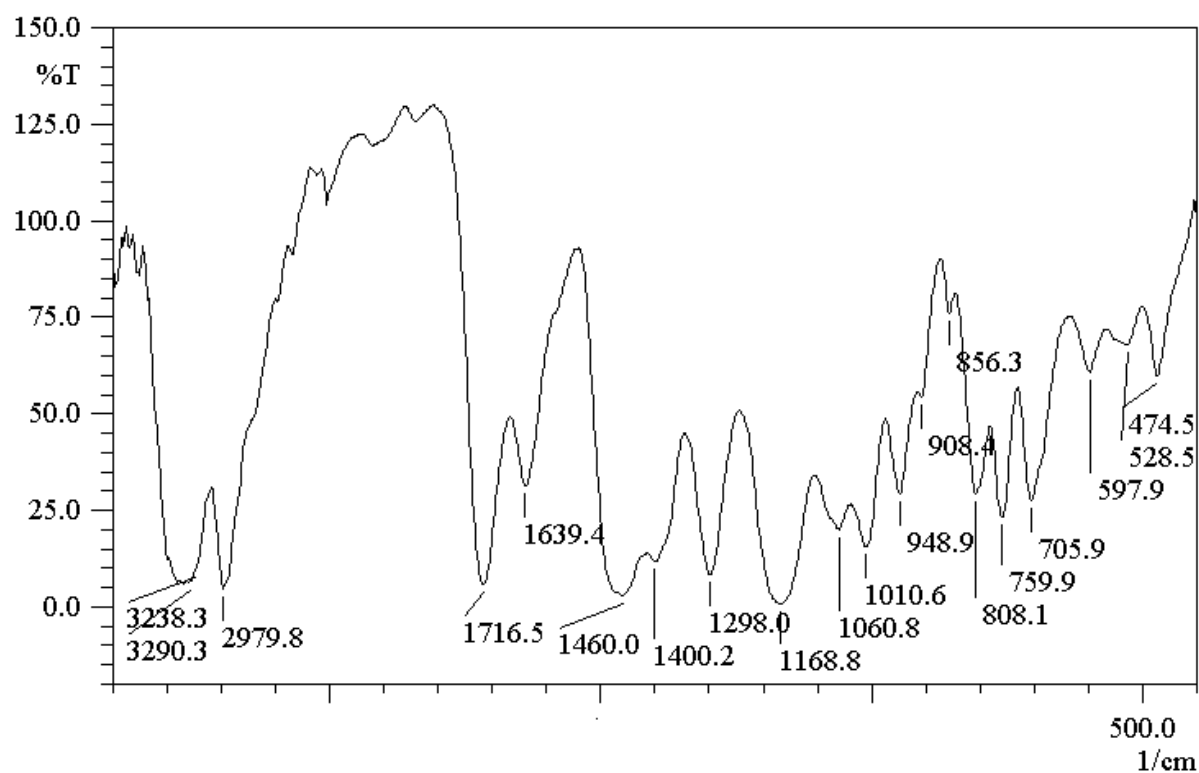
Annexe-2- Spectre infrarouge de l'hydrazine dans le KBr.



Annexe-3- Spectre infrarouge de l'acide acétique dans le KBr.



Annexe-4- Spectre infrarouge de l'acide formique dans le KBr.



Annexe-5- Spectre infrarouge de l'acide salicylique dans le KBr.

Résumé :

Ce manuscrit décrit la synthèse et l'étude de l'activité antioxydante d'un nouveau molécule organique bioactive contenant quatre cycle de type 1,3,4 oxadiazole dérivés de l'acide Éthylène Diamine Tétra-Acétique avec un groupement ammonium quaternaire, les hétérocycles et les intermédiaires ont été synthétisés et caractérisés par les méthodes physico-chimique tel que la CCM, Tf, IR et spectre théorique de RMN ^{13}C , ^1H , tous les composés ont été évalué pour leurs pouvoir antioxydante par la méthode de piégeage du radical stable DPPH. ils avaient des résultats remarquables.

Mots clés: Ammonium quaternaire, 1,3,4 oxadiazole, activité antioxydante.

Abstract

This manuscript describes the synthesis and study of the antioxidant activity of a new bioactive organic molecule containing four 1,3,4-oxadiazole rings derived from Ethylenediaminetetraacetic acid with a quaternary ammonium group. The heterocycles and intermediates were synthesized and characterized by physicochemical methods such as TLC, Tf, IR and theoretical ^{13}C , ^1H NMR spectrum. All compounds were evaluated for their antioxidant power by the DPPH stable radical scavenging method. They had remarkable results.

Keywords: Quaternary ammonium, 1,3,4-oxadiazole, antioxidant activity.

خلاصة:

تصف هذه المذكرة عملية تصنيع ودراسة النشاط المضاد للأكسدة لمركب عضوي حيوي جديد يحتوي على أربع حلقات أوكساديازول 1,3,4 مشتقة من حمض الإيثيلين ديامين رباعي الأسيتيك مع مجموعة أمونيوم رباعية. تم تصنيع المركبات الحلقية غير المتجانسة والمركبات الوسيطة وتوصيفها باستخدام طرق فيزيائية كيميائية مثل كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، ودرجة النضج (Tf)، والأشعة تحت الحمراء (IR)، وطيف الرنين النووي المغناطيسي النظري للكربون-13 والبروتون (^1H NMR). تم تقييم جميع المركبات من حيث قدرتها المضادة للأكسدة باستخدام طريقة DPPH لإزالة الجذور الحرة المستقرة. كانت لديهم نتائج متميزة

الكلمات المفتاحية:

الأمونيوم الرباعي، 1,3,4-أوكساديازول، نشاط مضاد للأكسدة..