

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



Université Du 20 Août 1955-Skikda  
Faculté De Science  
Département De Chimie

## Mémoire de Master

Filière : chimie

Spécialité : chimie des matériaux

Présenté par:

**Kahlouche Farah**

**Synthèse et modélisation par DFT d'un dérivé d'oxadiazole :  
Étude structurale et activité antioxydante**

**Soutenu : 27 / 06 / 2024**

Devant le jury:

<b>Dr. W. Yahia</b>	MCA	Univ de skikda	Présidente
<b>Dr. M. A. Benaouida</b>	MCA	Univ de skikda	Examineur
<b>Dr. S. Ouilia</b>	MCB	Univ de skikda	Rapportrice
<b>Dr. F. Chekkal</b>	MCB	Univ de skikda	Co-rapportrice

Année Universitaire : 2023/2024

## *Remerciements*

*Avant tout, je tiens à exprimer ma gratitude envers Dieu Tout Puissant, qui m'a donné la volonté, la force et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail.*

*Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères à mon encadrante, Dr.S. OUILIA et mon co-encadrante Dr. F. CHEKKAL pour leurs aides précieuses, leurs conseils avisés et leurs efforts constants tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Je suis également reconnaissante envers Dr. M.A. BENAOUIDA et Dr. W. YAHIA pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail.*

*Je n'oublie pas de remercier également le service du département, en particulier Dr. N. BENACHOUR, chef du département de chimie, et Pr. C. BENHAMIDECHE, chef du parcours.*

*Je tiens à exprimer ma gratitude aux responsables et aux membres des laboratoires du hall de technologie de l'université 20 août 1955 Skikda pour leur accueil chaleureux durant ma période de stage.*

*Je remercie également tous les enseignants du département sciences de la matière pour leurs soutiens.*

*Enfin, je souhaite remercier toutes les personnes qui m'ont apporté leurs aides et leurs soutiens pour l'accomplissement de ce travail.*

## Dédicace

La locomotive de recherche a traversé de nombreux obstacles, Cependant, j'ai essayé de la surmonter régulièrement, grâce à Dieu et à son aide.

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

### À MA CHÈRE MÈRE

Pour la femme la plus forte que je connaisse,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mon bien-être.

Merci pour tout ce que tu fais,

Puisse Dieu, le Très-Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

### À LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET MON FRÈRE CHIHAB

Vous avez été mon exemple, de votre vivant et même après votre départ. Il est temps que je vous rende fiers de moi. Que Dieu ait pitié de vos âmes.

### À MES CHÈRS SŒUR ET FRÈRE BOUCHRA ET AHMED

Mes bras, mon soutien, je vous aime plus que vous connaissez. Que Dieu vous protège de tout mal.

### À MES CHÈRES AMIES NOURHANE, HANANE, NAILA ET AYA

Votre présence dans ma vie est énormément apprécié, ainsi que chaque moment passé avec vous.

*Farah*

## Liste des Abréviations

**ABTS** : acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique).

**BHA** : hydroxyanisol butylé.

**BHT** : butylhydroxytoluène. Hdz : hydrazide.

**DPPH** : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl.

**DFT** : la théorie de la fonctionnelle de densité.

**ETE** : Electron Transfer Energy.

**GGA** : L'approximation du gradient généralisé.

**HAT** : hydrogen atom transfer.

**HF** : Hartree-Fock

**HOMO** : Highest Occupied Molecular Orbital.

**IP** : Ionization Potential.

**LDA** : L'approximation Locale de la Densité.

**LUMO** : Lowest Unoccupied Molecular Orbital. BDE : Bond Dissociation Energy.

**PA** : Proton Affinity.

**PDE** : Proton Dissociation Energy.

**SET-PT** : single Electron Transfer – Proton Transfer.

**SPLET** : Sequential Proton Loss Electron Transfer.

## Liste des figures

### Chapitre I : Généralités

Figure.I.1 : Structure des hydrazides.	3
Figure.I.2 : Les isomères des oxadiazoles.	4
Figure.I.3 : Tautomérisation dans les 1,3,4-oxadiazole-2-thiols.	5
Figure.I.4 : Modes de coordination du composé.	6
Figure I.5 : structure du ligand (L').	14
Figure.I.6 : Structure d'un complexe d'or possédant une activité anticancéreuse.	14
Figure.I.7 : Structure des complexes à base de dérivé d'oxadiazole.	15
Figure I.8 : Radical libre.	15

### Chapitre II : Partie Experimentale

Figure.II.1 : spectre infra-rouge du composé.	30
Figure.II.2 : Représentation de l'unité asymétrique [5-(3,5-dihydroxyphényle)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione] monohydrate.	33
Figure.II.3 : Enchaînement des molécules dans la maille.	34
Figure.II.4 : La jonction entre les molécules dans le cristal.	35
Figure.II.5 : L'édifice cristallin dans la structure du composé.	36
Figure.II.6 : Les liaisons hydrogène établies par la molécule d'eau.	36
Figure.II.7 : Représentation des interactions $\pi - \pi$ stacking dans la structure	37
Figure.II.8 : Activité antiradicalaire (DPPH) des composés (hdz et oxadiazole).	38
Figure.II.9 : Test de la capacité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC) par les composés (hdz et oxadiazole).	39
Figure.II.10 : Activité antiradicalaire (ABTS) des composés (hdz et oxadiazole).	40
Figure.II.11 : Activité pouvoir réducteur de l'hydrazide.	41
Figure.II.112 : Activité du blanchissement du $\beta$ -carotène par l'hydrazide.	42
Figure II.13 : Géométrie optimisée du composé [5-(3,5-dihydroxyphényle)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione] monohydrate	43
Figure II.14 : Diagramme des orbitales moléculaires frontières du composé.	43
Figure II.15 : Structure optimisée de l'oxadiazole des deux positions.	47

## Liste des schémas

### Chapitre I

Schéma.I.1 : Première préparation du 1,3,4-oxadiazole par thermolyse.	7
Schéma.I.2 : Méthodes possibles pour la préparation des 1,3,4-oxadiazoles.	7
Schéma.I.3 : Quelques synthèses de préparation des 1,3,4-oxadiazoles à partir d'un hydrazide.	8
Schéma.I.4 : Réactions de réarrangement des 1,3,4-oxadiazoles.	12
Schéma.I.5 : Addition électrophile de substituants alkyle sur l'azote	12
Schéma.I.6 : Addition nucléophile sur les 1,3,4-oxadiazoles monosubstitués	13
Schéma.I.7 : Organigramme de la modélisation moléculaire.	18
Schéma.I.8 : DFT de Kohn-Sham	19

### Chapitre II

Schéma II.1 : équation de la réaction du composé.	29
Schéma.II.2 : Représentation schématique du mécanisme de cyclisation.	30

## Liste des tableaux

### Chapitre I

Tableau.I.1 : quelques composés du 1,3,4-oxadiazole avec leurs activités.	9
---------------------------------------------------------------------------	---

### Chapitre II

Tableau.II.1 : les fonctions et leurs bandes caractéristiques.	31
Tableau.II.2 : Données cristallographiques et conditions d'enregistrements du composé.	32
Tableau.II.3 : Distances et angles caractérisant les liaisons hydrogènes dans la structure de l'unité.	35
Tableau II.4 : Bilan des synthèses élaborées par l'oxadiazole.	37
Tableau.II.5 : Inhibition du radical DPPH par les ligands (hdz et oxadiazole).	38
Tableau.II.6 : Inhibition du CUPRAC par l'oxadiazole.	39
Tableau.II.7: Activité antiradicalaire (ABTS) composés (hdz et oxadiazole).	40
Tableau.II.8 : Inhibition du pouvoir réducteur par les composés (hdz et oxadiazole).	40
Tableau.II.9 : Activité de blanchissement du $\beta$ -carotène par les deux composés.	41
Tableau II.10 : Principales données calculées pour le Composé étudié.	43
Tableau II.11 : Indices de réactivité calculés de l'oxadiazole à l'état neutre en eV.	44
Tableau II.12 : Valeurs de BDE, IP, PDE, PA et ETE (en kcal mol <sup>-1</sup> ) des deux positions actives du composé calculés au niveau B3LYP/6-31G (d, p).	47
Tableau II.13 : Valeurs énergétiques nécessaires aux mécanismes : HAT, SET-PT et SPLET en kcal mol <sup>-1</sup> calculés au niveau B3LYP/6-31G (d, p)	48

## SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des schémas

Liste des tableaux

Introduction générale	1
-----------------------	---

### Chapitre I : Généralités

I- Les hydrazides	3
II- Les oxadiazoles	3
II.1- La chimie de l'oxadiazole	4
II.2- Méthodes générales pour la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles.	6
II.3 -les propriétés biologiques des oxadiazoles	8
II.4- Réactions des 1,3,4-oxadiazoles	11
II.4.1- Réactions de réarrangement	11
II.4.2- Attaque électrophile sur l'azote	12
II.4.3- Attaque nucléophile sur le carbone	13
II.5-Les complexes à base de 1,3,4-oxadiazoles	13
III- Généralités sur l'effet antioxydant	15
III.1- Radicaux libres	15
III.1.1- Définition des radicaux libres	16
III.1.2- Différents types des radicaux libres	16
III.2- Activité antioxydante	16
III.2.2- Types des antioxydants	16
III.2.2.1- Antioxydants naturels	16
III.2.2.2- Antioxydant synthétiques	16
III.2.3- Rôle des antioxydants	17
III.2.4- L'évaluation de l'activité antioxydante	17
III.3- La mécanique quantique	17
III.3.1- La méthode de la densité fonctionnelle (DFT)	18
III.3.2- Définition de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	19
III.3.3- Différentes classes de fonctionnelles	20

III.3.3.1- Fonctionnelle de l'approximation locale de la densité	20
III.3.3.2- Fonctionnelle de l'approximation du gradient généralisé	20
III.3.3.3- Fonctionnelle hybride B3LYP	20
III.3.4- Indices de réactivité de la DFT conceptuelle	21
III.3.4.1- Indices de réactivités globaux	21
III.3.4.2- Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	22
III.3.5- Orbitales moléculaires frontières	22
III.3.6- Étude de l'activité antioxydante par la DFT	23
III.3.7- Détails de calculs des grandeurs énergétiques pour l'activité antioxydante	24
IV. Références	25

## Chapitre II : Partie Experimentale

I. Introduction	29
II. Mode Opérateur	29
III. Caractérisations chimiques	30
III.1. La spectroscopie infra rouge	30
III.2. Etude Structurale par diffraction des rayons X sur monocristal	31
IV. Activité antioxydante	38
IV.1. Activité antiradicalaire au DPPH	38
IV.2. Test de la capacité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)	39
IV.3. Activité ABTS	39
IV.4. Activité pouvoir réducteur	40
IV.5. Activité de blanchissement du $\beta$ -carotène	41
V. Modélisation par DFT	42
V.1. Étude structurale et orbitale	42
V.1.1. Optimisation de géométrie	42
V.1.2. Orbitales frontière LUMO et HOMO	43
V.2. Indices de réactivités globaux	44
V.3. Détermination théorique de l'activité antioxydante de l'oxadiazole	44
V.3.1. Par les trois mécanismes	44
V.3.2. Détails des calculs théoriques	46
VI. Référence	49
Conclusions générales et perspectives.	51

# Introduction générale

L'intérêt croissant pour développer de nouveaux composés dotés d'une large palette d'activités pharmacologiques, incluant des propriétés anti-convulsivantes, antidépressives, analgésiques, anti-inflammatoires, antiallergiques, antipsychotiques, antimicrobiennes, antitumorales, antimycobactériennes, antivirales et antituberculeuses, a stimulé la recherche sur les 1,3,4-oxadiazoles. Cette classe importante de composés hétérocycliques est reconnue pour ses diverses applications dans des secteurs tels que la chimie médicinale, la science des matériaux et la synthèse organique, attirant l'attention de nombreux chercheurs en raison de leurs structures uniques et de leurs propriétés biologiques variées. La diversité des propriétés biologiques des composés chimiques est intimement liée à leur structure moléculaire, influençant ainsi leur réactivité et leurs interactions au niveau cellulaire. Cette relation structure-activité revêt une importance capitale dans divers domaines, notamment en ce qui concerne l'activité antioxydante des composés, où la capacité à neutraliser les radicaux libres est recherchée pour ses implications potentielles sur la santé humaine.

Ce mémoire vise à explorer en profondeur les oxadiazoles à travers une approche structurée en deux parties distinctes.

➤ La première partie théorique offre une analyse approfondie des oxadiazoles, suivie d'une exploration détaillée de leur chimie et des méthodes de synthèse prédominantes. Cette section met également en lumière les diverses applications des oxadiazoles en chimie médicinale, soulignant leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques et leur rôle dans le développement de nouveaux médicaments.

➤ La deuxième partie expérimentale est subdivisée en deux sections distinctes : la première documente les protocoles expérimentaux, les conditions de réaction et les mécanismes réactionnels des oxadiazoles, incluant une étude structurale par RX et la spectroscopie infrarouge (IR). La seconde section de cette partie expérimentale se concentre spécifiquement sur le composé d'intérêt, en explorant sa géométrie optimisée à travers des calculs de théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) utilisant la méthode B3LYP avec la base 6-31G (d, p), visualisée à l'aide de GaussView 5.0. Les orbitales moléculaires frontières (OMF) sont analysées pour évaluer les énergies des orbitales HOMO et LUMO, ainsi que leur écart énergétique, offrant des insights cruciaux sur la réactivité potentielle du composé. De plus, cette section explore les indices de réactivité globaux tels que le potentiel chimique, la dureté chimique, l'électrophilicité globale, l'électronégativité et la mollesse, calculés à partir des

orbitales frontières HOMO et LUMO, enrichissant ainsi notre compréhension de l'activité antioxydante du composé.

Les résultats détaillés des analyses structurales et spectroscopiques sont discutés en relation avec les données théoriques disponibles dans la littérature, validant les hypothèses et identifiant les propriétés physico-chimiques spécifiques des oxadiazoles synthétisés. Enfin, l'efficacité potentielle de ces composés en tant qu'agents thérapeutiques est évaluée à travers une étude approfondie des mécanismes de transfert de charge, évalués par des calculs thermodynamiques tels que l'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (BDE), le potentiel d'ionisation (IP), l'affinité protonique (PA), l'enthalpie de dissociation du proton (PDE) et l'enthalpie de transfert d'électron (ETE).

Nous terminons ce travail par une conclusion générale qui résume les principaux résultats obtenus et des perspectives.

# Chapitre I : généralités

## I- Les hydrazides

Les hydrazides (Figure 01) représentent une classe de composés organiques contenant une liaison covalente azote-azote avec au moins un substituant acyle [1]. Elles sont utilisées comme matières premières pour la synthèse de tensioactifs et de divers hétérocycles tels que les 1,2,4-triazoles, les 1,3,4-thiadiazoles ou les 1,3,4-oxadiazoles présentant une activité pharmacologique [2]. Les hydrazides sont bien connues pour leurs activités antitumorale [6], anti-inflammatoire [7], analgésique [8], antibactérienne [7,9], et antivirale [10], tandis que les 1,3,4-oxadiazoles sont connus pour leurs activités antibactérienne, antifongique, et anti-inflammatoire [11,12].

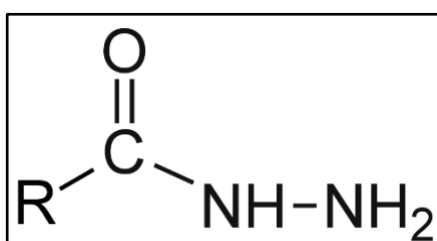


Figure.I.1 : Structure des hydrazides.

## II -Les oxadiazoles

Les oxadiazoles sont des composés hétérocycliques contenant un oxygène et deux atomes d'azote dans un cycle à cinq chaînons [13, 14]. Ils appartiennent à la famille des azoles et possèdent la formule moléculaire  $C_2H_2N_2O$ . On trouve quatre isomères de l'oxadiazole. Les trois isomères 1,2,4-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole et 1,3,4-oxadiazole présentent une large gamme d'applications pharmaceutiques. Le quatrième isomère, le 1,2,3-oxadiazole, est instable [15] et retourne au tautomère diazocétone, tandis que l'isomère 1,3,4-oxadiazole est une molécule thermiquement stable et l'étude bibliographique révèle que particulièrement ses dérivés présentent une large gamme d'activités biologiques [16]. L'oxadiazole est considéré comme étant le résultat du furane par remplacement de deux groupes méthane ( $-CH=$ ) par deux atomes d'azote de type pyridine ( $-N=$ ) [14].

Les quatre isomères possibles d'oxadiazole en fonction de la position de l'atome d'azote dans le cycle et ils sont numérotés comme indiqué dans la figure I.2

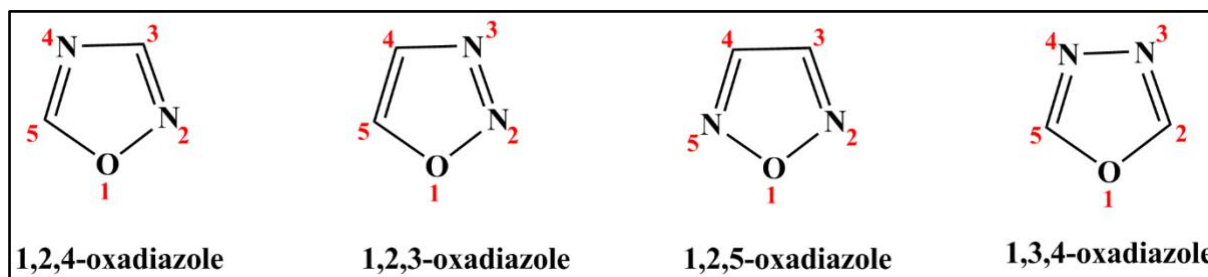


Figure.I.2 : Les isomères des oxadiazoles.

Le 1,3,4-oxadiazole est devenu un élément de base essentiel dans la création de nouveaux médicaments. Une étude bibliographique a démontré qu'un léger changement systémique dans la structure de la fraction 1,3,4-oxadiazole pourrait entraîner des modifications qualitatives et quantitatives de l'activité des dérivés du 1,3,4-oxadiazole. Ces conclusions nous ont incités à initier la synthèse de divers nouveaux dérivés du 1,3,4-oxadiazole afin d'accroître leur activité et de réduire leur toxicité. Au cours des deux dernières décennies, la synthèse de nouveaux dérivés du 1,3,4-oxadiazole et l'étude de leurs propriétés chimiques et biologiques ont connu une croissance significative. [17–20] De plus, la combinaison de l'oxadiazole avec d'autres hétérocycles, tels que les cycles pyrrole et pyrazole, au sein d'un même composé a donné lieu à plusieurs activités biologiques intéressantes. [21–23] Par conséquent, nous pouvons conclure que le 1,3,4-oxadiazole est l'un des principaux pharmacophores jouant un rôle crucial en chimie pharmaceutique. Il possède un large éventail d'activités biologiques importantes, notamment des propriétés anti-inflammatoires [24,25], anticancéreuses [26–29], antipaludiques [30], antibactériennes [31–34], anticonvulsivantes [35], antituberculeuses [36–38], antiallergiques [39], analgésiques [40], vasodilatatrices [41], antimicrobienne [42], antifongique [43], mutagène [44], herbicides [45] et anti-VIH [46].

## II.1- La chimie de l'oxadiazole

L'oxadiazole est une base très faible en raison de l'effet inductif de l'hétéroatome supplémentaire [47]. Le remplacement de deux groupes  $-CH=$  dans le furane par deux atomes d'azote de type pyridine ( $-N=$ ) réduit l'aromaticité du cycle oxadiazole résultant à tel point que le cycle oxadiazole présente les caractéristiques d'un diène conjugué. Les substitutions électrophiles dans le cycle oxadiazole sont extrêmement difficiles au niveau de l'atome de carbone en raison de la densité électronique relativement basse sur l'atome de carbone, ce qui peut être attribué à l'effet de retrait électronique de l'atome d'azote de type pyridine. Cependant, l'attaque des électrophiles se produit au niveau de l'azote si le cycle oxadiazole est substitué par des groupes libérant des électrons. Le cycle oxadiazole est généralement résistant à l'attaque nucléophile. Cependant,

l'oxadiazole substitué par un halogène subit une substitution nucléophile avec le remplacement de l'atome d'halogène par des nucléophiles. L'oxadiazole subit une substitution nucléophile de la même manière que celle se produisant au niveau d'un atome de carbone  $sp^2$  aliphatique [48].

La structure isomérique la plus stable parmi toutes les oxadiazoles isomériques est l'1,3,4-oxadiazole non substitué. L'unité de base du 1,3,4-oxadiazole est un liquide avec un point d'ébullition de 150 °C. Les dérivés alkyles inférieurs sont également des liquides. Les substituants aryles augmentent significativement les points de fusion et d'ébullition, en particulier dans le cas des dérivés symétriques. La substitution par différents groupes fonctionnels aux positions 2 et 5 du cycle oxadiazole diminue généralement les points de fusion et d'ébullition. La solubilité des 1,3,4-oxadiazoles dans l'eau est déterminée par le type de substituants sur le cycle hétérocyclique. Avec deux groupes méthyles, le 1,3,4-oxadiazole est complètement soluble dans l'eau, tandis que les substituants aryles réduisent considérablement la solubilité. Les oxadiazoles peuvent être convertis en d'autres hétérocycles à cinq membres : l'utilisation de l'hydrazine hydrate convertit les 1,3,4-oxadiazoles en triazolamines, tandis que la thiourée convertit le cycle 1,3,4-oxadiazole en thiadiazole [49-51]. Les oxadiazoles appartiennent à un groupe de composés capables de transporter efficacement les électrons et de bloquer les trous d'électrons. Cette activité est démontrée à la fois par les dérivés de faible poids moléculaire ainsi que par les polymères et les formes dendritiques [52-54]. Ils possèdent également un large intervalle d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO en raison de la conjugaison limitée des électrons  $\pi$  dans le cycle hétérocyclique [55]. Pour cette raison, de nombreux dérivés du 1,3,4-oxadiazole constituent une classe importante de composés qui ont été utilisés avec succès dans l'optoélectronique, les diodes électroluminescentes organiques et les photovoltaïques organiques [56-61].

Les 1,3,4-oxadiazole-2-thiols sont des molécules d'une grande importance de formule générale (a) (R = groupe alkyle ou aryle). Ils sont plus acides que les 1,3,4-oxadiazoles simples substitués par des groupes alkyles ou aryle. Il est rapporté aussi qu'ils sont présents dans les thiols et les composés tautomères de type céto-énol sous la forme de C=S (Figure.I.3).

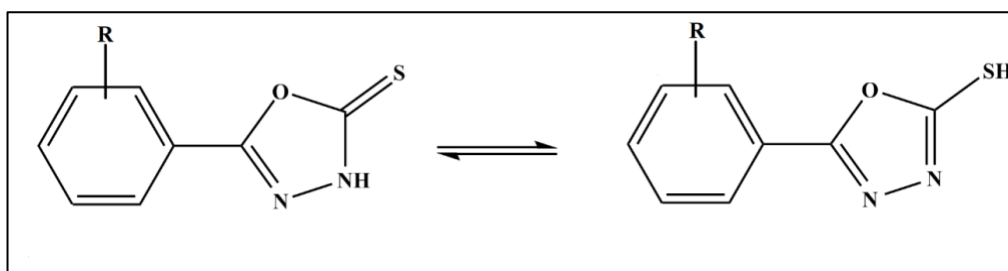


Figure.I.3 : Tautomérisation dans les 1,3,4-oxadiazole-2-thiols.

Les thiols montrent toutes les caractéristiques des réactions d'un nucléophile incluant le déplacement au niveau du carbone saturé et l'addition à un déficient en électrons.

Ce type de composé est caractérisé par les propriétés suivantes :

- Deux configurations possibles : thione et thiol (Figure.I.3), qui possèdent des modes de coordination polyvalents conduisant à de nouvelles architectures topologiques.
- Plusieurs sites de coordination. En effet, un oxadiazole contenant un groupement sulfure présente divers modes de coordination (Figure.I.4) [62-64]. Le groupe sulfure se coordine facilement à un métal mou tel que Cd (II) [65]. D'autre part, les groupements sulfures libres dans les complexes agissent souvent comme des sites d'interaction chimique, ce qui est intéressant pour le développement de nouveaux systèmes catalytiques [66].
- Une forte capacité à former des liaisons hydrogène qui jouent un rôle important dans la structure cristalline des composés.

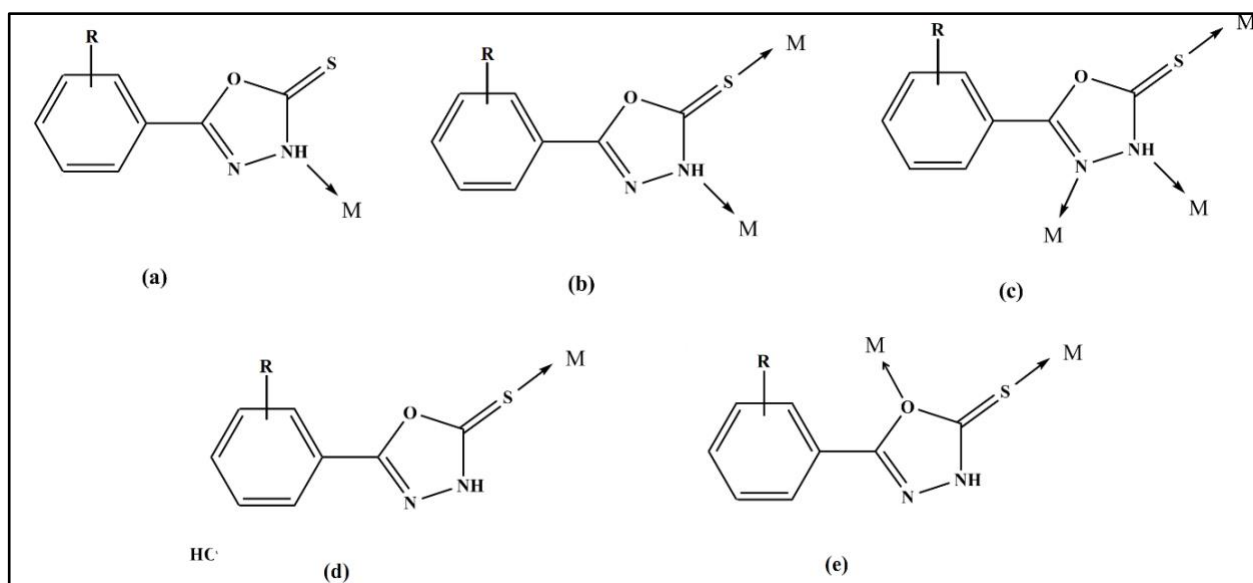


Figure.I.4 : Modes de coordination du composé.

## II.2- Méthodes générales pour la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles.

Plusieurs méthodes ont été rapportées dans la littérature pour la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles. La voie synthétique couramment utilisée pour les 1,3,4-oxadiazoles comprend des réactions d'hydrazides avec des chlorures d'acide/acides carboxyliques et la cyclisation directe des diacylhydrazines en utilisant une variété d'agents déshydratants tels que le chlorure d'oxyphosphore [67], le chlorure de thionyle [68], le pentaoxyde de phosphore [69], l'anhydride

triflique [70], l'acide polyphosphorique [71], et la réaction directe de l'acide avec le (N-isocyanimino-) triphénylphosphorane [71–75].

La préparation de 1,3,4-oxadiazole non substitué a été décrite pour la première fois par Ainsworth en 1965. La synthèse a été réalisée en appliquant une thermolyse à pression atmosphérique à l'éthylformiate de formylhydrazone (Schéma.I.1) [76,77].

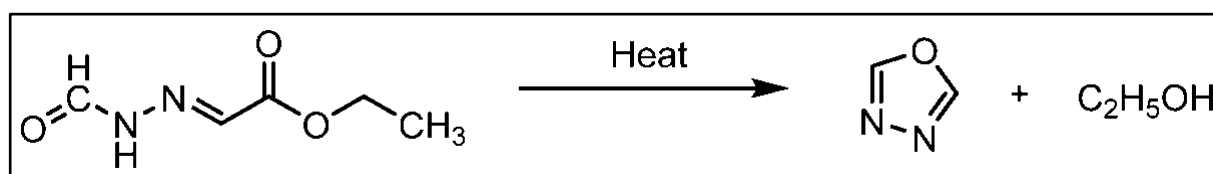


Schéma.I.1 : Première préparation du 1,3,4-oxadiazole par thermolyse.

Le 1,3,4-oxadiazole élémentaire non substitué peut être obtenu par plusieurs méthodes décrites dans le schéma suivant :

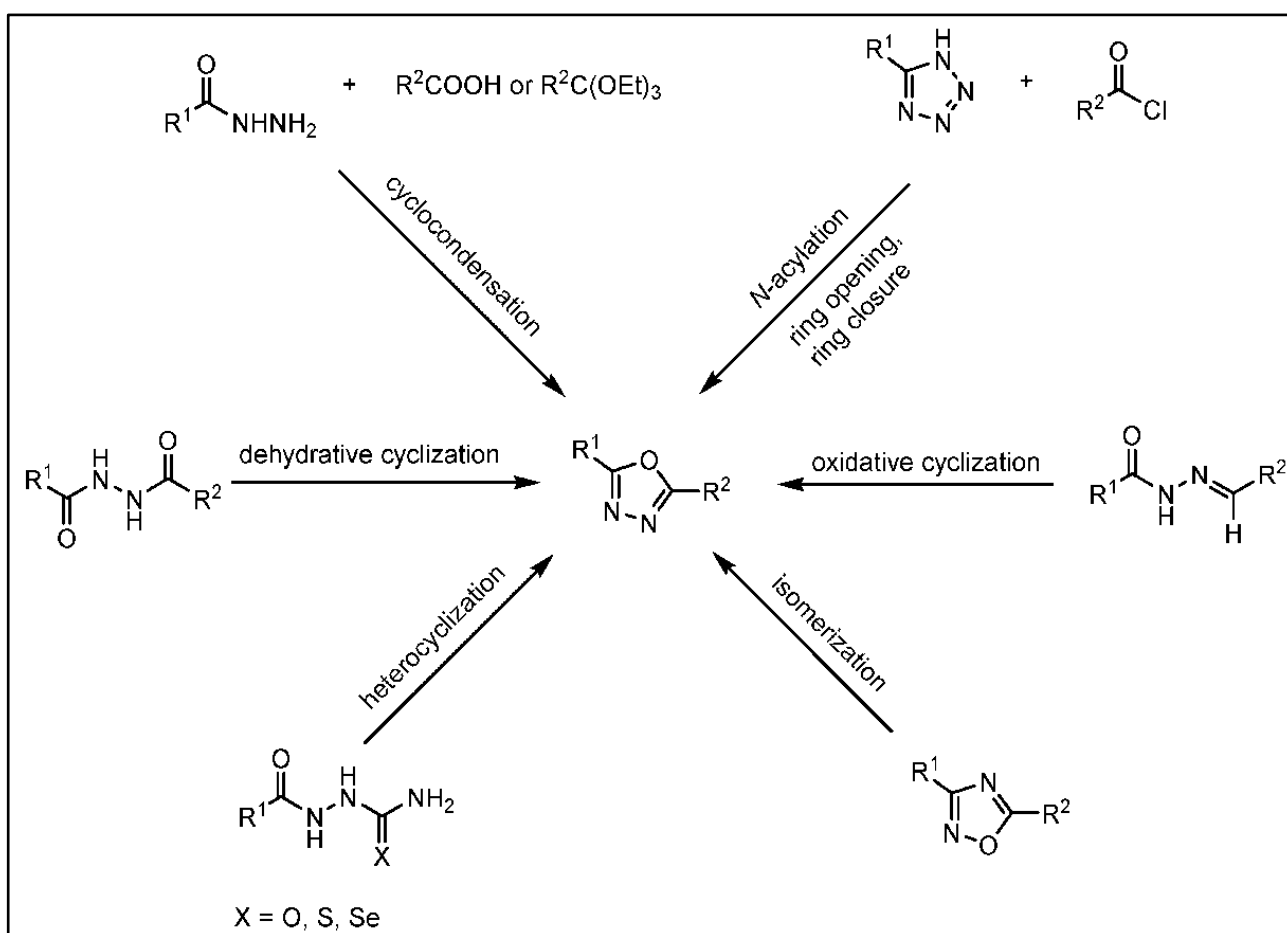


Schéma.I.2 : Méthodes possibles pour la préparation des 1,3,4-oxadiazoles.

Quelques rapports récents sur la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par différentes voies sont présentés dans le schéma.I.3 :

M.C Hosur [78] a rapporté la synthèse du 2-mercapto-5-aryl-1,3,4-oxadiazole (2) à partir de l'hydrazide substitué (1) en présence de CS<sub>2</sub> / KOH. Cette méthode est très populaire car la facilité de la synthèse et les rendements élevés sont systématiquement observés. Cependant, le temps de la réaction long est un facteur limitant. La formation de 1,3,4-oxadiazole disubstitué par la cyclodéhydrogénation à l'aide d'oxychlorure de phosphore (POCl<sub>3</sub>) a été également rapportée dans la littérature [79, 80]. La condensation de divers alkylhydrazides (1) avec des acides aromatiques substitués en présence de POCl<sub>3</sub> a donné des 2-alkyl-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles correspondants (3). Singh et al. [81] ont rapporté la synthèse du 1,3,4-oxadiazole (4) par le procédé « one pot » impliquant la réaction de l'acylhydrazide (1) avec des aldéhydes suivis d'une cyclisation in situ en utilisant de la chloramine T (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClNO<sub>2</sub>SNa. 3H<sub>2</sub>O) comme un oxydant.

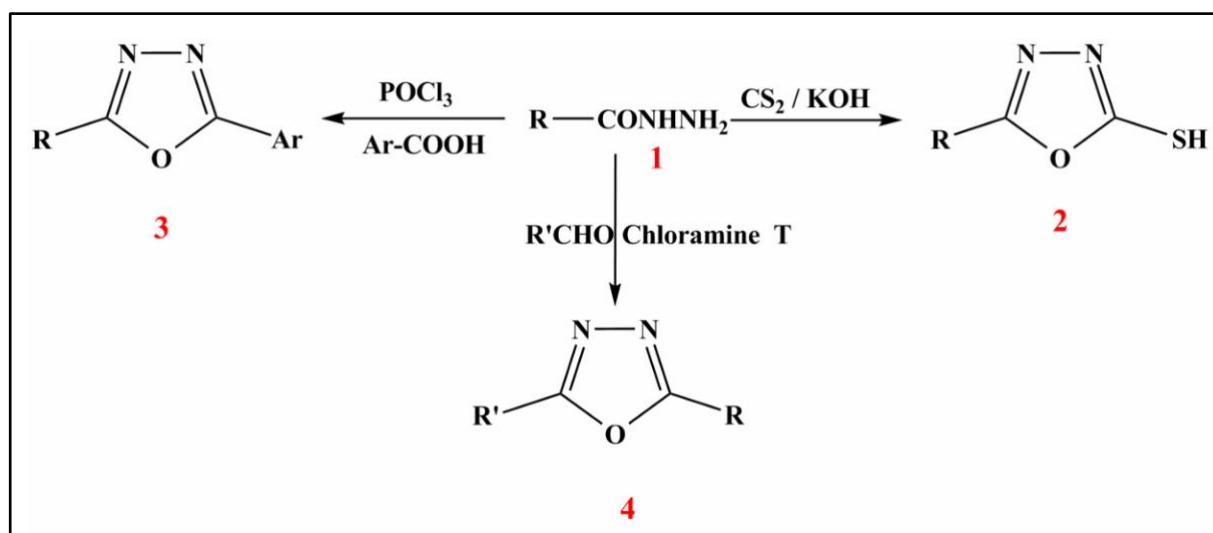


Schéma.I.3 : Quelques synthèses de préparation des 1,3,4-oxadiazoles à partir d'hydrazide.

### II.3- les propriétés biologiques des oxadiazoles

Les composés hétérocycliques, en particulier ceux contenant des hétéroatomes de l'azote, du soufre et de l'oxygène, constituent la classe la plus importante de composés dans les industries pharmaceutique et agrochimique, les hétérocycles représentant environ 60 % des substances médicamenteuses. Les hétérocycles à cinq chaînons contenant de l'azote et de l'oxygène ou du soufre, tels que l'oxazolidine, l'isoxazolidine, l'oxazole, l'isoxazole, la thiazolidine,

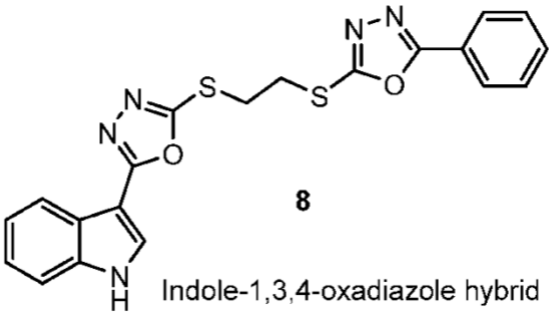
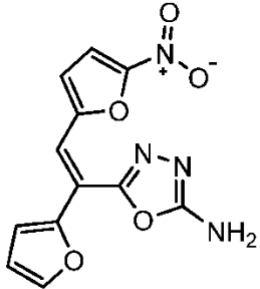
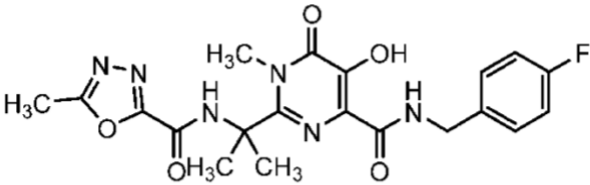
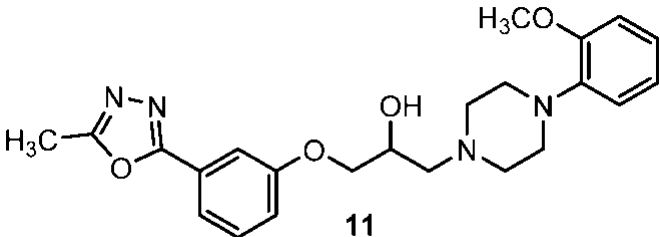
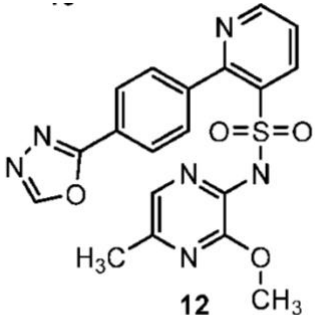
l'isothiazolidine, la thiazole, l'isothiazole, l'oxadiazole et la thiadiazole, sont des motifs structuraux importants et sont présents dans un grand nombre de composés biologiquement actifs.

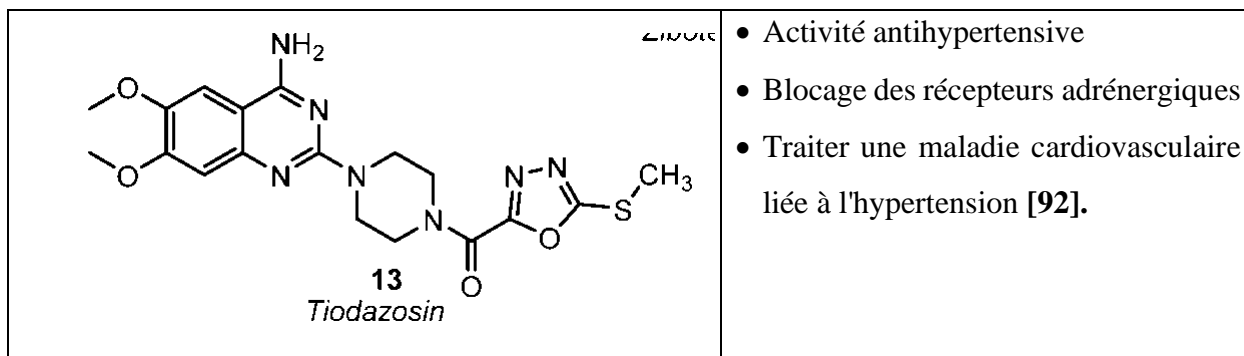
En raison de leurs propriétés insecticides, fongicides et herbicides, les 1,3,4-oxadiazoles sont largement utilisés en agriculture.

Le tableau.I.1 résume quelques dérivés du 1,3,4-oxadiazole présentant différentes propriétés biologiques.

**Tableau.I.1** : quelques composés du 1,3,4-oxadiazole avec leurs activités.

Le composé	L'activité
<p>3,5-Dihalophenoxy-pyridines 5</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activité herbicide contre <i>Echinochloa crus-galli</i>, <i>Avena fatua</i> et <i>Sorghum halepense</i> [82].</li> </ul>
<p>Oxadiazone 6</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activité herbicide [83-85].</li> </ul>
<p>DCPO 7</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une forte activité contre les mouches domestiques, les mouches et les tordeuses [86].</li> </ul>

 <p style="text-align: center;"><b>8</b> Indole-1,3,4-oxadiazole hybrid</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activité antibactérienne contre <i>Xanthomonas oryzae</i> et <i>Ralstonia solanacearum</i>, qui causent la brûlure bactérienne des feuilles de riz et contribuent au flétrissement bactérien du tabac [87].</li> </ul>
 <p style="text-align: center;"><i>Furamizole</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activité antibactérienne [88].</li> </ul>
 <p style="text-align: center;"><i>Raltegravir</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effet antiviral</li> <li>• Médicament principal dans le traitement de l'infection par le VIH [89].</li> </ul>
 <p style="text-align: center;"><b>11</b> <i>Nesapidil</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloquer le canal calcique en inhibant directement l'entrée des ions calcium dans les cellules du muscle cardiaque et des muscles lisses des vaisseaux sanguins.</li> <li>• Ralentir la conduction auriculo-ventriculaire et le rythme sinusal [90].</li> </ul>
 <p style="text-align: center;"><b>12</b> <i>Zibotentan</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activité anticancéreuse</li> <li>• Traitement des tumeurs sévères de la prostate.</li> <li>• Capable d'arrêter la croissance des vaisseaux sanguins au sein des tissus néoplasiques [91].</li> </ul>



## II.4- Réactions des 1,3,4-oxadiazoles

Des études ont confirmé une augmentation de l'aromaticité dans le 1,3,4-oxadiazole par rapport au 1,2,4-oxadiazole, probablement en raison de sa structure symétrique, conduisant à une réduction de l'électrophile du 1,3,4-oxadiazole [93]. Ainsi, le 1,3,4-oxadiazole favorise les réactions de substitution par rapport aux réactions d'addition, comme envisagé dans les composés aromatiques. Les 1,3,4-oxadiazoles subissent les réactions suivantes :

### II.4.1- Réactions de réarrangement

Les 1,3,4-oxadiazoles peuvent subir des réactions de réarrangement en présence de bases [94]. Almasirad et ses collègues ont rapporté la transformation du 1,3,4-oxadiazole en 1,3,4-triazole en présence d'hydroxyde de potassium [95]. De même, la même conversion a été réalisée en présence d'amines (2-méthoxyphénylamine et 2-méthoxybenzylamine) et d'hydrate d'hydrazine [96, 97]. La réaction de réarrangement suit une voie qui substitue l'oxygène en position 1 par un atome d'azote. Elle procède via une coupure de cycle formant un intermédiaire acyclique avant la formation du triazole. (Schéma.I.4).

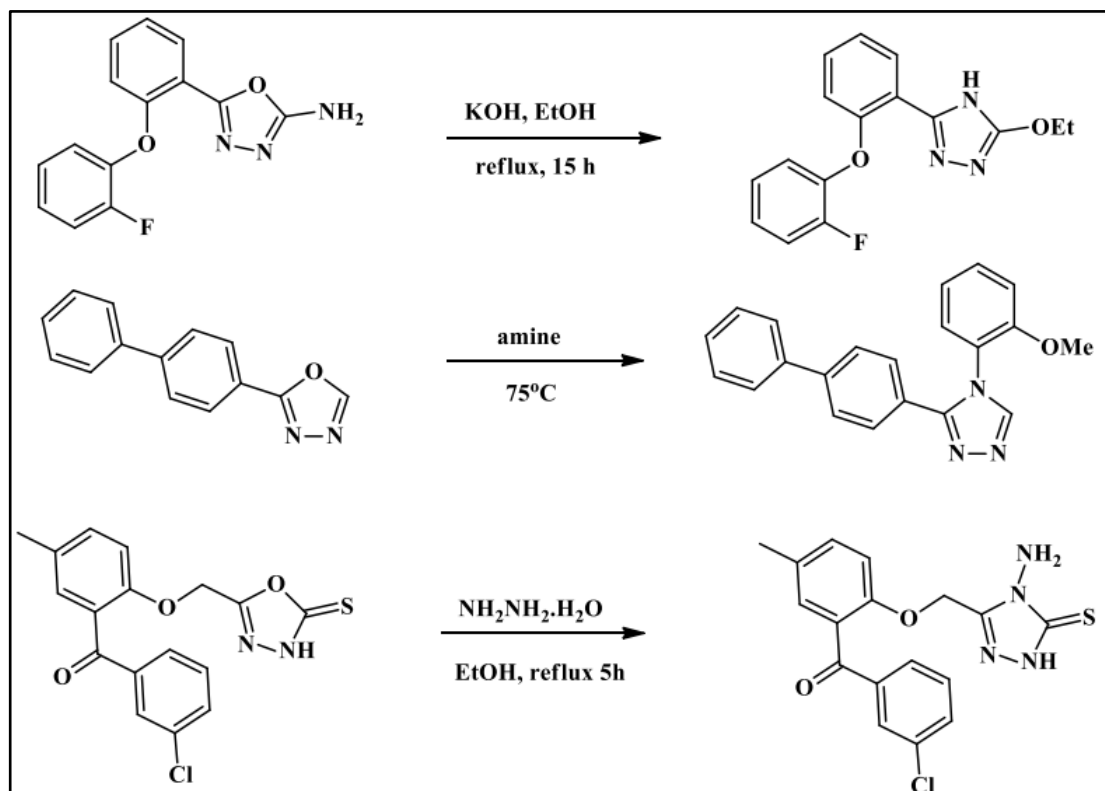


Schéma.I.4 : Réactions de réarrangement des 1,3,4-oxadiazoles.

#### II.4.2- Attaque électrophile sur l'azote

Les 1,3,4-oxadiazoles sont connus comme des bases faibles ; cela est dû à l'effet inductif global des hétéroatomes dans le cycle. Les 1,3,4-oxadiazoles peuvent subir des réactions de N-alkylation avec des halogénures d'alkyle. (Schéma.I.5).

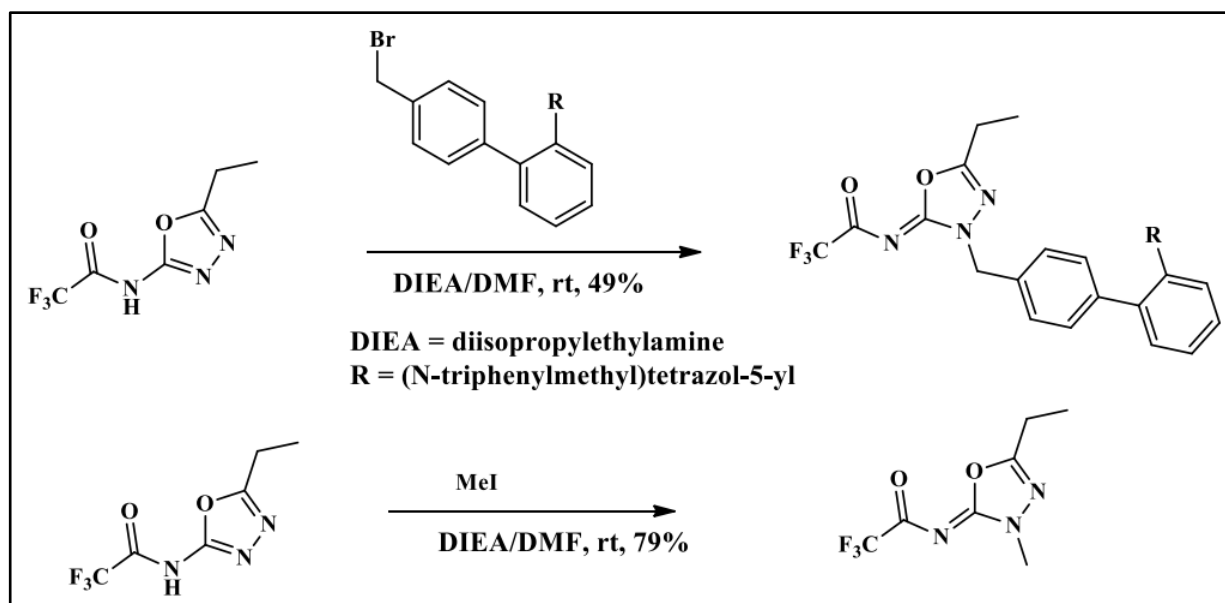
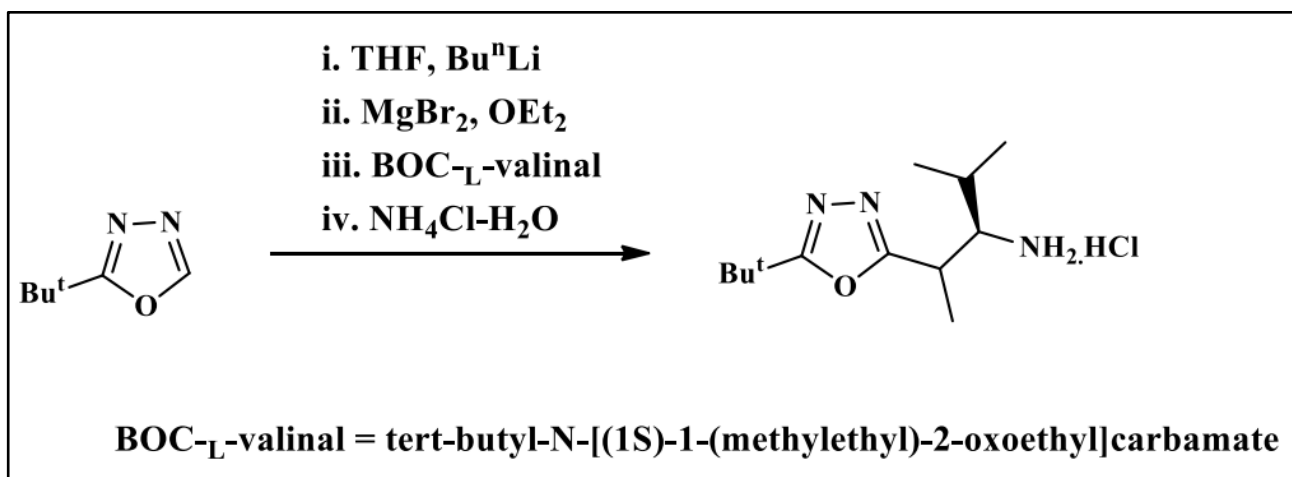


Schéma.I.5 : Addition électrophile de substituants alkyle sur l'azote.

### II.4.3- Attaque nucléophile sur le carbone

Les nucléophiles attaquent les atomes de carbone des 1,3,4-oxadiazoles. Cela constituait l'une des réactions clés de la structure lorsqu'elle était traitée avec des bases fortes. Les oxadiazoles monosubstitués étaient alkylés avant la déprotonation de l'atome de carbone méthine libre du cycle [98, 99]. (Schéma.I.6).

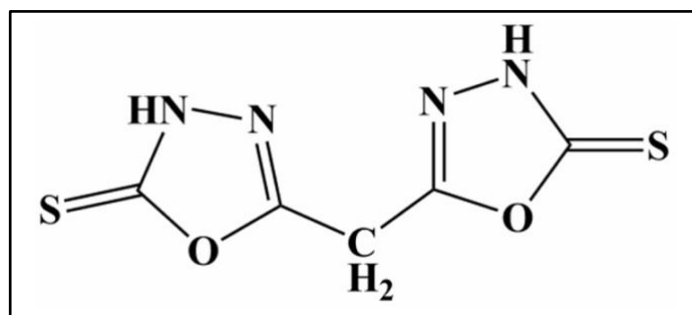


*Schéma.I.6 : Addition nucléophile sur les 1,3,4-oxadiazoles monosubstitués*

### II.5-Les complexes à base de 1,3,4-oxadiazoles

La chimie de coordination des complexes à base des composés hétérocycliques comme les oxadiazoles a attiré aussi beaucoup d'attention ces dernières années parce que ces ligands autour des centres métalliques dans les molécules naturelles sont asymétriques. Généralement, les complexes préparés présentent une plus grande activité et montrent de bons modèles de systèmes biologiques comparant aux ligands libres (ligands de départ), cela peut être dû à la chélation qui réduit la polarité des ions métalliques. Et par conséquent, il augmente le caractère hydrophobe des complexes et favorise la pénétration à travers les couches liploïdes des membranes des micro-organismes.

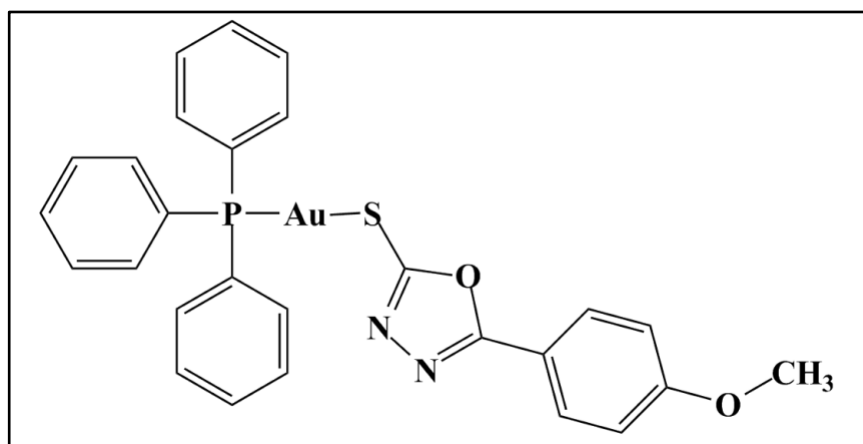
S.K. Ibrahim et al. [100] ont conclu que les complexes du ligand 1,3,4-oxadiazole (L') (Figure I.5) avec les métaux Co(III), Cu(II), Pd(II), V(IV) et Pt(IV) présentent une plus grande activité contre la bactérie : *Pseudomonas aeruginosa* et les micro-organismes *Bacillus subtilis*, par rapport au ligand (L').



**Figure.I.5 : structure du ligand (L').**

Chaves et al. [101] ont synthétisé de nouveaux complexes de Au(I) contenant de la phosphine et le 5-phényl-1,3,4-oxadiazole-2-thione en évaluant leurs activités anticancéreuses et antileishmaniales. La synthèse a été réalisée en faisant réagir des dérivés de 5-phényl-1,3,4-oxadiazole-2-thione avec le chloro(triphénylphosphine) Au(I) et le chloro(triéthylphosphine) Au (I).

Tous les complexes de Au(I) (Figure.I.6) sont actifs contre les lignées cellulaires cancéreuses et les parasites Leishmania.



**Figure.I.6 : Structure d'un complexe d'or possédant une activité anticancéreuse.**

Kumar Reddy et al. [102] ont décrit la synthèse, la caractérisation et l'activité antimicrobienne des complexes de métaux de transition (CuII, CoII, NiII et ZnII) à base de 5-(2-phénylpyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (Figure I.7). L'activité antimicrobienne de ces complexes s'est révélée être améliorée par rapport au ligand (L'activité maximale est atteinte dans le cas du complexe de cuivre).

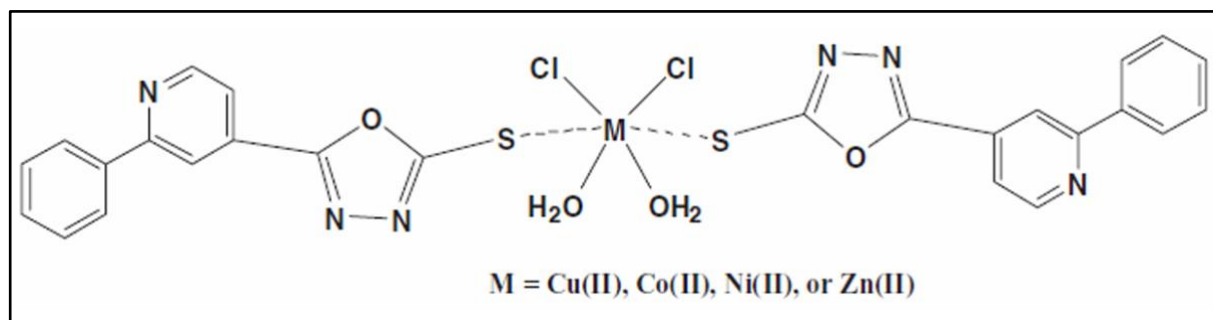


Figure.I.7 : Structure des complexes à base de dérivé d'oxadiazole.

### III- Généralités sur l'effet antioxydant :

#### III.1- Radicaux libres :

L'oxygène moléculaire est un élément crucial pour la vie des organismes aérobiques, toutefois il peut former des espèces partiellement réduites et fortement toxiques appelées les radicaux libres ou encore les espèces oxygénées réactives (EOR) (ou ROS, pour reactive oxygen species) et les espèces réactives de l'azote (ERN) [103].

##### III.1.1- Définition des radicaux libres :

Un radical libre est une espèce chimique qui possède un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe. La présence d'un électron non apparié confère à ces molécules une grande instabilité, c'est-à-dire qu'elles sont extrêmement réactives et que leur durée de vie est courte.

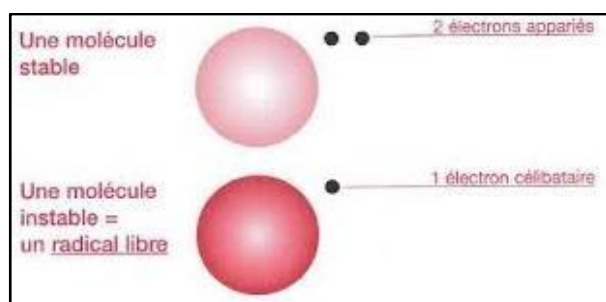


Figure.I.8 : Radical libre.

Ces molécules se lient rapidement aux molécules non radicalaires à proximité résultant généralement en la formation de nouveaux radicaux [104].

Il peut se former soit par la réaction redox (gain ou perte d'un ou de plusieurs électrons), soit par la fission homolytique (rupture de la liaison covalente par laquelle chaque atome possède un électron) [105].

### **III.1.1- Différents types des radicaux libres :**

Parmi les différentes classes de radicaux libres, les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont les radicaux les plus abondants. Cette classe de radicaux libres regroupe des radicaux qui dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron, comme l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ), le radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ ), le radical peroxy ( $RO_2^{\cdot}$ ), le radical alkoxy ( $RO^{\cdot}$ ) et le radical perhydroxyle ( $HO_2^{\cdot}$ ). Le monoxyde d'azote ( $NO^{\cdot}$ ) et le dioxyde d'azote ( $NO_2^{\cdot}$ ) appartiennent à une autre classe de radicaux libres, les espèces réactives de l'azote (ERN) [106].

### **III.2- Activité antioxydante :**

#### **III.2.1- Définition des antioxydants :**

Un antioxydant est par définition une espèce chimique plus ou moins complexe diminuant le stress oxydant au sein de l'organisme. Un antioxydant peut donc : prévenir la synthèse de radicaux libres en inhibant l'initiation des chaînes réactionnelles ou désactiver directement les ERO [107].

#### **III.2.2- Types des antioxydants :**

Les antioxydants sont classés selon leur origine en antioxydants naturels ou synthétiques.

##### **III.2.2.1- Antioxydants naturels :**

Les antioxydants naturels sont présents dans presque toute les plantes, tous les micro-organismes, les champignons et même dans les tissus animaux. Le groupe le plus important d'antioxydants naturels comprend l'acide ascorbique, la vitamine E, les composés phénoliques, les flavonoïdes... etc [108].

Elles peuvent stabiliser les membranes en diminuant leur perméabilité et elles ont également une capacité de lier les acides gras libres [109].

##### **III.2.2.2- Antioxydant synthétiques :**

Dans l'industrie alimentaire, les antioxydants synthétiques, tels que le butyl hydroxy anisole (BHA), le butyl hydroxy toluène (BHT), la gallate propylée (PG) et le tétra-butyl hydroquinone (TBHQ), sont largement utilisés parce qu'ils sont efficaces et moins chers que les antioxydants naturels. Cependant, leur sécurité est très discutée car ils génèrent un besoin de

recherche comme matières de substitution d'après des sources naturelles comme antioxydants de la nourriture [109].

### **III.2.3- Rôle des antioxydants :**

Les antioxydants sont les remèdes naturels qui permettent de rompre la chaîne de formation des radicaux libres dans l'organisme et de limiter ainsi les effets de vieillissement et dégénération des cellules, engendrés par ces substances. Le corps est capable de produire lui-même ses propres antioxydants, mais quand le taux de radicaux libres est élevé, il est nécessaire d'augmenter la quantité d'antioxydants dans l'organisme. Pour cela, il faut intégrer des aliments aux vertus antioxydants dans le régime alimentaire. Les antioxydants peuvent être apportés par des fruits comme les agrumes, les raisins, les pommes et des légumes comme les carottes, la tomate... etc.

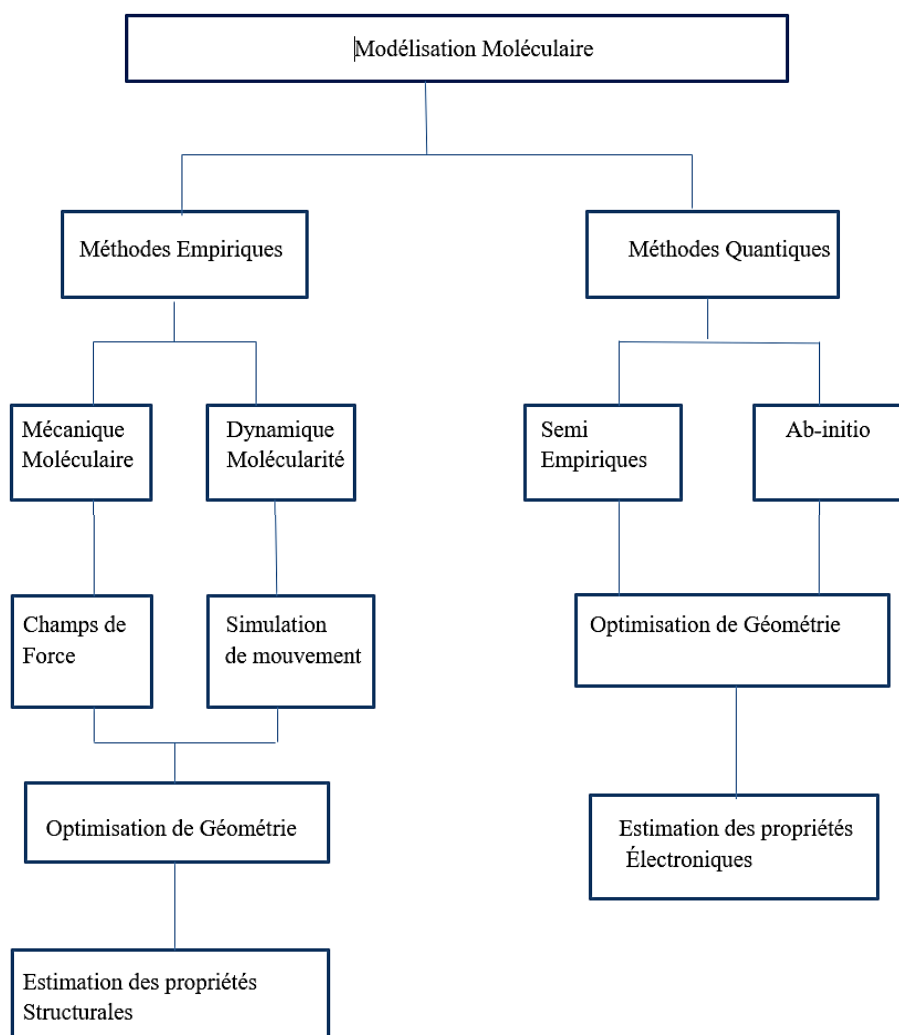
### **III.2.4- L'évaluation de l'activité antioxydante :**

Plusieurs méthodes sont disponibles pour mesurer l'activité antioxydante des aliments et les systèmes biologiques. Elle peut être évaluée par les techniques citées ci-dessus :

- \* La méthode du piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) [110].
- \* Réduction de l'ion  $\text{Cu}^{2+}$  par la méthode CUPRAC (Cupric reducing antioxidant power) [111].
- \* La méthode FRAP (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants) [112].
- \* La méthode d'ABTS (2,2-azino-bis (3-éthyle-benzothiazoline-6-sulphonate) ou TEAC (Capacité antioxydante équivalente de Trolox) [113].
- \* La méthode de blanchissement de  $\beta$ -carotène [114].

### **III.3- La mécanique quantique :**

La mécanique quantique est la théorie fondamentale des structures et processus physique à l'échelle microscopique (atomique, moléculaire...). Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, la mécanique quantique joue un rôle fondamental pour la description et la compréhension des phénomènes naturels à l'échelle atomique ou moléculaire. Historiquement on peut dire que la physique quantique voit ses premiers jours au début du vingtième siècle, lorsque Planck, proposa une formule simple en parfait accord avec les expériences sur le spectre du rayonnement du corps noir.



*Schéma.I.7 : Organigramme de la modélisation*

### III.3.1- La méthode de la densité fonctionnelle (DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une méthode de calcul quantique qui permet d'étudier la structure électronique des systèmes de manière exacte. Elle repose sur les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn : la première stipule qu'à une densité électronique donnée correspond une fonction d'onde unique, et le second postule que l'énergie, en tant que fonctionnelle de la densité électronique, obéit au principe variationnel. Ainsi, la DFT permet de déterminer entièrement l'état d'un système électronique en se basant sur sa densité électronique, et d'obtenir des propriétés telles que l'énergie de manière précise.

La DFT est largement utilisée en physique de la matière condensée et en chimie quantique pour étudier une gamme variée de systèmes, allant de quelques atomes à plusieurs centaines. Contrairement aux méthodes traditionnelles basées sur une fonction d'onde multiélectronique, la DFT remplace cette fonction d'onde complexe par la densité électronique, une quantité plus simple à traiter mathématiquement et conceptuellement. Cette approche permet une meilleure compréhension et prédiction des propriétés des systèmes étudiés.

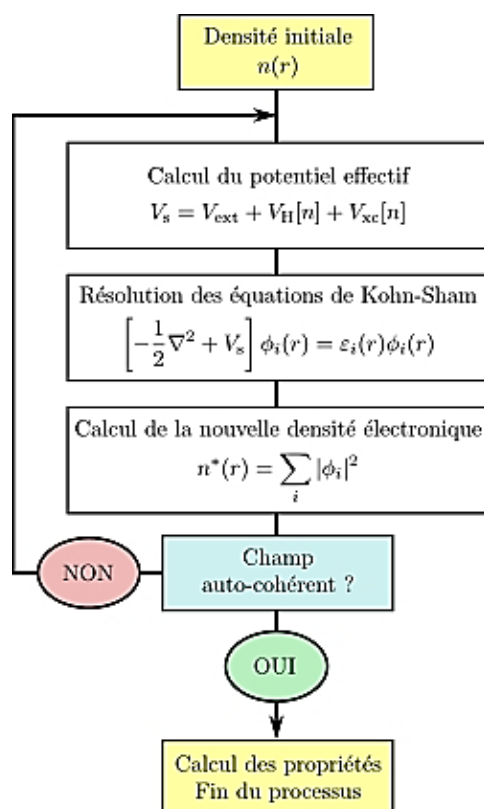


Schéma.I.8 : DFT de Kohn-Sham

La DFT a été développée à partir des années 1960, et elle constitue l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure des molécules et des solides. Elle a été étendue pour inclure la mécanique quantique dépendante du temps (TDDFT) et le domaine relativiste. En résumé, la DFT offre une approche puissante et efficace pour étudier la structure électronique des systèmes complexes en se basant sur la densité électronique comme paramètre clé.

### III.3.2- Définition de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

La théorie DFT est une branche de mécanique quantique qui utilise la fonction de densité électronique,  $\rho(r)$ , à la place de la fonction d'onde usuelle  $\psi$ , pour décrire un système chimique. Puisqu'un système est une collection quelconque d'électrons et de noyaux, il peut être un atome,

une molécule, un ion, un radical ou plusieurs molécules dans un état d'interaction [115].

### **III.3.3- Différentes classes de fonctionnelles :**

#### **III.3.3.1- Fonctionnelle de l'approximation locale de la densité :**

L'approximation locale de la densité (LDA) fut proposée par Kohn et Sham [116] afin d'exploiter un système de référence pour lequel des données exactes sont connues. L'idée de base est qu'il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant, sur des portions infinitésimales, les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale du système réel.

En principe, l'approximation LDA n'est en effet valable que pour des systèmes dont la densité varie peu et dans les régions où le trou d'échange est plus ou moins sphérique [117].

#### **III.3.3.2- Fonctionnelle de l'approximation du gradient généralisé :**

Afin de mieux tenir compte de l'inhomogénéité de la densité électronique, le gradient de cette dernière peut être introduit dans la description des effets d'échange-corrélation. Les fonctionnelles qui en résultent sont appelées fonctionnelles de l'approximation du gradient généralisé (GGA).

Les fonctionnelles de ces dernières permettent d'obtenir de bien meilleurs résultats que celles de la classe LDA. En particulier elles permettent de décrire correctement les systèmes mettant en jeu des liaisons hydrogènes [118].

#### **III.3.3.3- Fonctionnelle hybride B3LYP :**

Une fonctionnelle hybride est un élément d'une classe d'approximations à la fonctionnelle d'échange-corrélation, utilisé au sein de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). La caractéristique de ces fonctionnelles est d'avoir une partie d'échange basée sur la méthode de Hartree-Fock (HF) dépendante des orbitales alors que la partie de corrélation est basée sur une autre approche. La fonctionnelle B3LYP est actuellement la fonctionnelle la plus utilisée en théorie DFT. Il s'agit de fonctionnelle hybride obtenue par combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange et de corrélation GGA et d'échange Hartree-Fock. La méthode B3LYP s'est avérée très efficace pour un grand nombre de systèmes organiques et inorganiques [119].

### **III.3.4- Indices de réactivité de la DFT conceptuelle :**

### III.3.4.1- Indices de réactivités globaux :

Actuellement, La DFT constitue une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité...etc [120].

➤ **Le potentiel chimique  $\mu$  :**

Le potentiel chimique  $\mu$  est défini en thermodynamique, par la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électrons N. Cette propriété mesure la tendance des électrons éliminés d'une molécule. Le potentiel chimique  $\mu$  peut être calculé selon [121] :

$$\mu = 1/2 (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}).$$

➤ **L'électronégativité  $\chi$  :**

L'électronégativité permet de mesurer l'aptitude d'un atome d'une molécule à attirer des électrons, elle est exprimée en eV. L'électronégativité mesure l'écart entre l'énergie d'ionisation I et l'affinité électronique A, toutes deux exprimées aussi en eV est calculée par la formule [122]

$$\chi = I + A/2$$

➤ **La dureté chimique  $\eta$  :**

La dureté globale ( $\eta$ ) est définie comme la dérivé seconde de l'énergie totale par rapport dureté à partir des énergies des orbitales moléculaires précisément les énergies des orbitales moléculaires frontières, qui s'écrit sous la forme [123] :

$$\eta = I - A/2$$

Dont :

**I** : le potentiel d'ionisation qui est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système

$$I = -E_{\text{HOMO}}$$

**A** : l'affinité d'électronique qui est l'énergie gagné par un système lorsqu'il capte un électron.

$$A = -E_{\text{LUMO}}$$

➤ **La mollesse S :**

La mollesse S d'une molécule est exprimé comme l'inverse de la dureté et traduit une mesure de la polarisabilité de la molécule [124] :

$$S = 1/\eta$$

➤ **L'électrophilicité globale  $\omega$  :**

L'électrophilicité  $\omega$  est définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge quand le système acquiert une charge électronique. L'expression approximative de  $\omega$  à l'état fondamental est [125] :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta$$

➤ **Nucléophilicité N :**

Le modèle de nucléophilicité globale (N) a été récemment introduite, basé sur la relation :  $N = -IP$ , où IP est le potentiel d'ionisation en phase gazeuse et peut être simplement étendu pour décrire la nucléophilicité locale. Suite à ces dérivations concernant l'électrophilicité et les nucléophilicités locales .

L'indice de nucléophilicité N pour un système donné a donc été défini comme :

$$N = E_{\text{HOMO(nucleophile)}} - E_{\text{HOMO(TCE)}}$$

Où,  $E_{\text{HOMO}}$  est l'énergie HOMO, la molécule nucléophile en unités eV pour les réactifs que nous voulons étudier et  $E_{\text{HOMO(TCE)}}$  est l'énergie HOMO de la molécule de tétra cyano éthylène de référence en unités eV. Le TCE de référence est pris en raison de l'énergie HOMO la plus basse, ce qui nous permet d'avoir une échelle de nucléophilicité globale positive. Avec l'approximation la plus simple de la nucléophilicité, les valeurs IP peuvent être approximées en termes d'énergie HOMO dans une molécule dans un schéma d'orbitale moléculaire (OM) donné [126].

**III.3.4.2- Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle :**

Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors de l'approche d'un agent électrophile, nucléophile ou radicalaire, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre. Cependant, il est bien connu que le calcul des charges nettes sur les différents sites d'une molécule ne permet pas de bien décrire les interactions entre molécules, notamment dans le cas des réactions contrôlées par les orbitales frontières. En effet, la prédiction de la réactivité à l'aide des charges nettes peut conduire à des prédictions contradictoires avec l'expérience [127].

**III.3.5- Orbitales moléculaires frontières :**

Les orbitales moléculaires frontières se présentent sous deux types d'orbitales particulières : l'orbitale HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) qui est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron et l'orbitale LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) qui est l'orbitale la plus basse en énergie et non occupée.

Fukui démontra, en 1970, que seules les orbitales frontières HOMO et LUMO présentent un réel intérêt dans l'étude des mécanismes réactionnels. L'HOMO, contenant les électrons de plus haute énergie, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule. Quant à la LUMO, elle renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule [128].

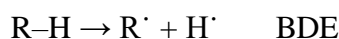
### III.3.6- Étude de l'activité antioxydante par la DFT :

Afin de corrélérer l'activité anti-oxydante expérimentale d'une molécule avec sa structure chimique, nous avons utilisé plusieurs indices ou descripteurs, tels que :

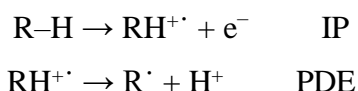
- L'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (de l'acronyme anglais Bond Dissociation Enthalpy: BDE)
- Le potentiel d'ionisation (Ionisation Potential: IP).
- Affinité protonique (Protonic Affinity: PA).
- L'enthalpie de dissociation du proton (Proton Dissociation Enthalpy: PDE).
- L'enthalpie de transfert de l'électron (Electron Transfer Enthalpy: ETE) [129].

Le choix du descripteur est lié au type de mécanisme. Les composés terpéniques désactivent les radicaux libres via trois mécanismes [130] :

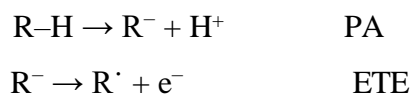
1- Transfert d'atome d'hydrogène (HAT: hydrogen atom transfer):



2- Transfert d'un électron suivi de celui d'un proton (Single Electron Transfer – Proton Transfer : SET-PT) :



3- Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (Sequential Proton Loss Electron Transfer : SPLET) :



Bien que l'énergie de dissociation des liaisons (BDE) soit utilisée comme facteur clé pour déterminer la capacité antioxydante du mécanisme HAT, le potentiel d'ionisation adiabatique (IP) et l'enthalpie de dissociation du proton (PDE) sont utilisés pour déterminer l'efficacité antioxydante du mécanisme SET – PT, tandis que le proton l'affinité (PA) et l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE) sont utilisées comme paramètres de calcul pour étudier l'efficacité antioxydante du mécanisme SPLET [131].

**III.3.7- Détails de calculs des grandeurs énergétiques pour l'activité antioxydante :**

- **L'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène « BDE »**

$$\text{BDE} = H(\text{R}^\cdot) + H(\text{H}^\cdot) - H(\text{R-H})$$

Avec :  $H(\text{R}^\cdot)$  L'enthalpie du radical,  $H(\text{R-H})$  l'enthalpie de la molécule neutre et  $H(\text{H}^\cdot)$  l'enthalpie de l'atome d'hydrogène ( $H(\text{H}^\cdot) = -0.5$  Hartree selon [132]).

- **L'enthalpie de dissociation du proton « PDE »**

$$\text{PDE} = H(\text{R}^\cdot) + H(\text{H}^+) - H(\text{RH}^{\cdot+})$$

Avec :  $H(\text{R}^\cdot)$  l'enthalpie du radical,  $H(\text{H}^+)$  l'enthalpie du proton,  $H(\text{RH}^{\cdot+})$  l'enthalpie du radical cation.

- **L'enthalpie de transfert de l'électron « ETE »**

$$\text{ETE} = H(\text{R}^\cdot) + H(\text{e}^-) - H(\text{R}^-)$$

Avec :  $H(\text{R}^\cdot)$  l'enthalpie du radical,  $H(\text{e}^-)$  l'enthalpie de l'électron,  $H(\text{R}^-)$  l'enthalpie de l'anion.

- **Le potentiel d'ionisation « IP »**

$$\text{IP} = H(\text{RH}^{\cdot+}) + H(\text{e}^-) - H(\text{R-H})$$

Avec :  $H(\text{RH}^{\cdot+})$  l'enthalpie du radical cation,  $H(\text{e}^-)$  l'enthalpie de l'électron,  $H(\text{R-H})$  l'enthalpie de la molécule neutre.

- **L'affinité protonique « PA »**

$$\text{PA} = H(\text{R}^-) + H(\text{H}^+) - H(\text{R-H})$$

Avec :  $H(\text{R}^-)$  l'enthalpie de l'anion,  $H(\text{H}^+)$  l'enthalpie du proton,  $H(\text{R-H})$  l'enthalpie de la molécule neutre [133].

Dans ces calculs, l'enthalpie du proton  $H(\text{H}^+)$  et celle de l'électron  $H(\text{e}^-)$  étant prises de la bibliographie et valent respectivement : -1.48 Kcal/mol et -0.75 kcal/mol.

## Références

- [1] A.D. Mcnaught, A. Wilkinson, Compendium of Chemical Terminology: IUPAC Recommendations, 2nd ed.; Blackwell Science: Oxford, UK, 1997.
- [2] Reichelt, J.R. Falsey, et al., *Org. Lett.*, 12, 792–795, 2010.
- [3] M.S. Abd Alla, M.I. Hegab, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 1267–1277, 2010.
- [4] B. Chandrakantha, P. Shetty, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 1206–1210, 2010.
- [5] S. Toliwal, K. Jadav, et al., *Indian J. Pharm. Sci.*, 71, 144–148, 2009.
- [6] R.M. Mohareb, D.H. Fleita, et al., *Molecules*, 16, 16–27, 2011.
- [7] A. Husain, *Acta Pol. Pharm.*, 66, 513–520, 2009.
- [8] A. Almasirad, R. Hosseini, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 29, 1180–1185, 2006.
- [9] S. Joshi, N. Khosla, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 571–576, 2004.
- [10] H. Zhao, N. Neamati, et al., *J. Med. Chem.*, 40, 937–944, 1997.
- [11] K.I. Bhat, K. Sufeera, et al., *J. Young Pharm.*, 3, 310, 2011.
- [12] A. Salahuddin, M. Mazumder, et al., *Synth. Commun.*, 47, 1805–1847, 2017.
- [13] P. Sengupta, M. Mal, et al., *Iranian J. Pharmacol. Therapeutics*, 7(2), 165–167, 2008.
- [14] N. Bhardwaj, S.K. Saraf, et al., *E-Journal of Chemistry*, 6(4), 1133–1138, 2009.
- [15] J. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, USA, 2010; pp. 569–574. ISBN 978-1-405-19365-8.
- [16] R.R. Somani, P.Y. Shirodkar, *Der Pharm. Chem.*, 1(1), 130, 2009.
- [17] G.V.S. Kumar, Y.R. Prasad, et al., *Med. Chem. Res.*, 22, 4239–4252, 2013.
- [18] M.A. Bhat, *Acta Pol. Pharm.*, 71, 763–770, 2014.
- [19] D. Pal, D. Pandey, et al., *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, 5, 196–201, 2014.
- [20] M.M. Gamal El-Din, M.I. El-Gamal, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 90, 45–52, 2015.
- [21] P. Puthiyapurayil, B. Poojary, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 53, 203–210, 2012.
- [22] M.A. Abu-Zaied, E.M. El-Telbani, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 229–235, 2011.
- [23] P. Horrocks, M.R. Pickard, et al., *Org. Biomol. Chem.*, 11, 4891–4898, 2013.
- [24] C.W. Moth, J.J. Prusakiewicz, et al., *J. Med. Chem.*, 48, 3613–3620, 2005.
- [25] S. Bala, V. Saini, et al., *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 17, 84–89, 2012.
- [26] P. Pinaki, D.K. Dash, et al., *Indian J. Chem.*, 47, 460–462, 2008.
- [27] K. Dalip, S. Swapna, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 4492–4494, 2009.
- [28] G.A. inna, G. Murineddu, et al., *ChemMedChem*, 4, 998–1009, 2009.
- [29] Z.-H. Luo, S.-Y. He, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 60, 887–891, 2012.
- [30] K. Mogilaiah, H.R. Babu, et al., *Heterocycl. Chem.*, 10, 109–112, 2000.
- [31] W.M. Xu, F.F. Han, et al., *J. Agric. Food Chem.*, 60, 1036–1041, 2012.
- [32] B.S. Holla, R. Gonsalves, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 267–271, 2000.
- [33] N. Cesur, S. Birteksoz, et al., *Acta Pharm. Turc.*, 44, 23–41, 2002.
- [34] R. Ritu, S.N. Sachchida, et al., *Synlett*, 26, 1201–1206, 2015.
- [35] S.L. Gaonkar, K.M.L. Rai, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 841–846, 2006.
- [36] A. Zarghi, S. A. Tabatabai, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 1863–1865, 2005.
- [37] S. G. Kucukguzel, E. E. Oruc, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 197–206, 2002.
- [38] M. A. Ali, M. Shaharyar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 3314–3316, 2007.
- [39] G. D. Reddy, S. Park, et al., *J. Med. Chem.*, 55, 6438–6444, 2012.
- [40] Husain, M. Ajmal, *Acta Pharm.*, 59, 223–233, 2009.
- [41] P. J. Shirote, M. S. Bhatia, et al., *Chin. J. Chem.*, 28, 1429–1436, 2010.
- [42] R. R. Somani, et al., *Int. J. Drug Des. Discov.*, 2(1), 353–360, 2011.

- [43] P. Ilangoan, et al., *J. Pharm. Res.*, 4(6), 1696-1698, 2011.
- [44] M. V. Aanandhi, et al., *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, 59, 223–233, 2009.
- [45] B. N. Goswami, et al., *Ind. J. Chem.*, 23B, 796-797, 1984.
- [46] N. Soni, et al., *Indian Drugs*, 1982, 23-26.
- [47] J. A. Jole, et al., *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell, 2004.
- [48] R. Alan, et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon, 1996.
- [49] M. Dabiri, P. Salehi, et al., *Tetrahedron Lett.*, 47, 6983–6986, 2006.
- [50] E.P. Nesynov, A.P. Grekov, *Russ. Chem. Rev.*, 33, 508–515, 1964.
- [51] S. Redhu, R. Kharb, *Int. J. Pharm. Innov.*, 3, 93–110, 2013.
- [52] J. Bettenhausen, M. Greczmiel, et al., *Synth. Met.*, 91, 223–228, 1997.
- [53] C. Adachi, T. Tsutsui, et al., *Appl. Phys. Lett.*, 55, 1489–1491, 1989.
- [54] G. Brocks, A. Tol, *J. Chem. Phys.*, 106, 6418–6423, 1997.
- [55] L. Naik, I.A.M. Khazi, et al., *Chem. Phys. Lett.*, 749, 137453, 2020.
- [56] Y. Tao, Q. Wang, et al., *Chem. Commun.*, 1, 77–79, 2009.
- [57] Y. Tao, Q. Wang, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 8104–8107, 2008.
- [58] X.Y. Shang, S.J. Wang, et al., *Mater. Chem. Phys.*, 104, 215–219, 2007.
- [59] A. Singh, G. Kociok-Köhn, et al., *New J. Chem.*, 43, 4745–4756, 2019.
- [60] P. Venkatakrishnan, P. Natarajan, et al., *Tetrahedron*, 68, 7502–7508, 2012.
- [61] C. Wang, G.Y. Jung, et al., *J. Mater. Chem.*, 12, 173–180, 2002.
- [62] N.K. Singh, M.K. Bharty, et al., *Trans. Met. Chem.*, 35, 337, 2010.
- [63] M Du, Z.H Zhang., et al., *Inorg. Chem.*, 45, 5785, 2006.
- [64] C. Beghidja, G. Rogez, et al., *New J. Chem.*, 31, 1403, 2007.
- [65] Y.T. Wang, H.H. Fan, et al., *J. Mol. Struct.*, 740, 61, 2005.
- [66] M. Kondo, M. Miyazawa, et al., *Chem. Commun.*, 2156, 2002.
- [67] A. A. Kadi, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 42(2), 235–242, 2007.
- [68] V. Mickevičius, et al., *Chem. Heterocycl. Compd.*, 45(2), 215–218, 2009.
- [69] F. Bentiss, et al., *J. Heterocycl. Chem.*, 36(4), 1029–1032, 1999.
- [70] S. Liras, et al., *Synth. Commun.*, 30(3), 437–443, 2000.
- [71] D. Gomes, et al., *Polymer*, 42(3), 851–865, 2001.
- [72] A. Souldozi, A. Ramazani, et al., *Tetrahedron Letters*, 48, 1549–1551, 2007.
- [73] A. Ramazani, B. Abdian et al., *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 188, 642–648, 2013.
- [74] A. Ramazani, F. Zeinalia Nasrabadi, et al., *Helv. Chim. Acta*, 94, 1024–1029, 2011.
- [75] A. Ramazani, A. Souldozi, et al., *Arkivoc*, 235–242, 2008.
- [76] B.K. Banik, B.M. Sahoo, et al., *Molecules*, 26, 1163, 2021.
- [77] C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5800–5801, 1965.
- [78] M. C. Hosur, M. B. Talawar et al, *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, 3, 237, 1994.
- [79] X. P. Hui, C. C. Hu et al, *Ind. J. Chem.*, 41B, 2176, 2000.
- [80] A. K. Dubey et N. K. Sangwan. *Ind. J. Chem.* 33B, 1034, 1994.
- [81] S. P. Singh, K. Naithani et al, *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, 8, 108, 1998.
- [82] H. Tajik, A. Dadras, *J. Pestic. Sci.*, 36, 27–32, 2011.
- [83] S. Wet-Osot, W. Phakhodee, et al., *J. Org. Chem.*, 82, 9923–9929, 2017.
- [84] B.S. Chauhan, D.E. Johnson, *Weed Sci.*, 59, 119–122, 2011.
- [85] D. Zeng, M.W. Wang, et al., *Pest Manag. Sci.*, 76, 2681–2692, 2020.
- [86] X. Zheng, Z. Li, et al., *J. Fluor. Chem.*, 123, 163–169, 2003.
- [87] F.P. Carvalho, *Environ. Sci. Policy*, 9, 685–692, 2006.

- [88] Siwach, P.K. Verma, *BMC Chem.*, 14, 70, 2020.
- [89] M. Markowitz, B.Y. Nguyen, et al., *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 46, 125–133, 2007.
- [90] R. Somani, P. Shirodkar, *Der Pharma Chem.*, 1, 130–140, 2009.
- [91] D.R. Shepard, R. Dreicer, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 19, 899–908, 2010.
- [92] S.T. Forgue, D.R. Van Harken, et al., *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 342, 221–227, 1985.
- [93] S. Sharma, P.K. Sharma, et al., *Der Pharma Chem.*, 2, 253–263, 2010.
- [94] A.D.M. Curtis, N. Jennings, *Compr. Heterocycl. Chem.*, 3, 159–209, 2008.
- [95] A. Almasirad, S.A. Tabatabai, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 6057–6059, 2004.
- [96] A. Kakefuda, T. Suzuki, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 1905–1912, 2002.
- [97] S.A. Khanum, S. Shashikanth, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 1156–1162, 2005.
- [98] M.R. Grimmett, I. Brian, *Heterocycles*, 41, 1525–1574, 1995.
- [99] K. Ohmoto, T. Yamamoto, et al., *J. Med. Chem.*, 44, 1268–1285, 2001.
- [100] S.K. Ibrahim, F.M. Abdul-Hameed et al, *J. Al-Nahrain. Univ.*, 11, 2, 24, 2008.
- [101] J. D. S. Chaves, L. G. Tunes et al, *Eur. J. Med. Chem.*, 127, 727, 2017.
- [102] D. H. K. Reddy, Y. Harinath et al, *Synt. Rea. Inorg. Met-Org. Chem. Nan-Org. Chem.*, 41, 287, 2011.
- [103] A. Manallah, Thèse de magister en biochimie appliquée, Université Ferhat Abbas Sétif, 2012.
- [104] F. M. Hocine, M. A. Gorine, Mémoire de master en biologie, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 2017.
- [105] Houairi, Mémoire de master en biochimie, Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi-B.B.A., 2019.
- [106] J. Carange, Mémoire, Université du Québec, 2010.
- [107] T. Desmier, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Limoges, 2016.
- [108] Z. Chaibeddra, Thèse de magister en biochimie, Université El Arbi Ben M'Hidi-Oum El Bouaghi, 2014.
- [109] M. Mimouni, Mémoire de master en biologie, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, 2016.
- [110] M. E. Cuvelier, C. Berset, 30, 25-30, 1995.
- [111] R. Apak, K. Guclu et al, *J. Agric. Food Chem.*, 52, 7970–7981, 2004.
- [112] I. F. F. Benzie, J. J. Strain, 76, 70-76, 1996.
- [113] N. J. Miller, C. Rice-Evans, et al., 412, 407-412, 1993.
- [114] T. Sun, C. Ho, 90, 743-749, 2005.
- [115] L. Selmi, S. Meziane Ben Tahar Meziane, Mémoire de master en chimie pharmaceutique, Université Djilali Bounaâma de Khemis Miliana, 2019.
- [116] W. Kohn, L. J. Sham, V 140, 1133-1138, November 1965.
- [117] B. Teyar, Thèse de magister en chimie théorique, Université Mentouri de Constantine.
- [118] V. Labet, Thèse de doctorat en chimie physique, Université Joseph Fourier Grenoble I, 2009.
- [119] N. Beghdad, L. Beghdad, Mémoire de master en chimie pharmaceutique, Université Djilali Bounaâma de Khemis Miliana, 2018.
- [120] Cour descripteurs globaux, 6-8, 1980.
- [121] M. Meciad, Mémoire de master en chimie physique, Université de Guelma, 2019.
- [122] F. Élie, 1-5, Août 2004.
- [123] R. G. Pearson, 83(November), 8440-8441, 1986.
- [124] Z. Bouakouk-Chitti, Thèse de magister en chimie physique et théorique, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène, 2014.
- [125] R. G. Parr, C. Hill, 10, 1922-1924, 1999.

- [126] H. Hazhazi, Thèse de doctorat en chimie moléculaire, Université Mohamed Khider Biskra, 2018.
- [127] A. Zeroual, M. El Idrissi, et al., International J. Innovation Appl. Studies, Faculté des Sciences, Université Chouaib El Doukkali, Maroc, ISSN 2028-9324, Vol. 5 No. 2, Feb. 2014, pp. 120-130.
- [128] Z. Bouakouk-Chitti, Thèse de magister en chimie physique et théorique, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène, 2014.
- [129] A. El-Hadj Said, Mémoire de master en chimie physique, Université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen, 2015.
- [130] T. C. Ngo, Q. Dao, M. Thong, P. Cam, RSC Adv., 7, 39686-39698, 2017.
- [131] S. B. Jayawardana, 1, 1-9, 2019.
- [132] T. C. Ngo, Q. Dao, M. Thong, P. Cam, RSC Adv., 6, 30824-30834, 2016.
- [133] T. C. Ngo, D. Q. Dao, et al., RSC Advances, 63, 39686-39698, 2017.

# Chapitre II :

## Partie expérimentale

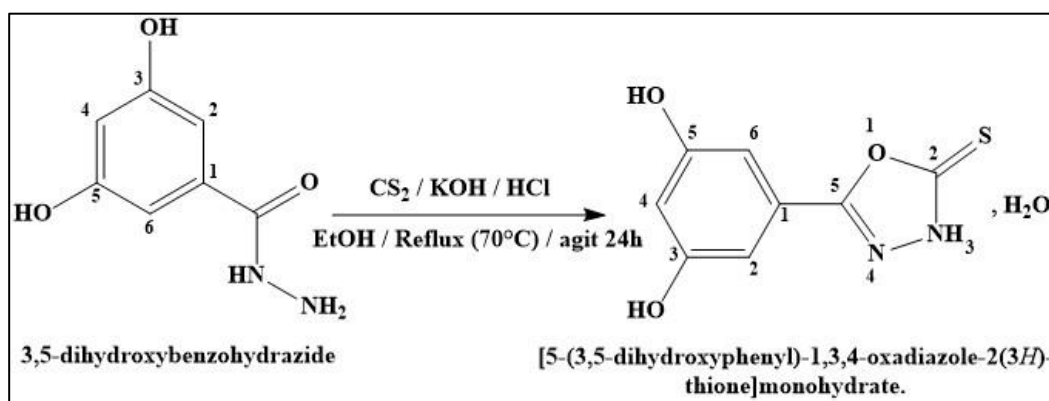
## I. Introduction

Dans ce chapitre, on va présenter la synthèse et la caractérisation structurale par spectroscopie infra-rouge et diffraction des rayons X du [5-(3,5-dihydroxyphényle)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione] monohydrate. La méthode générale suivie pour obtenir le composé consiste d'abord à utiliser l'hydrazide, qui a réagi avec du CS<sub>2</sub> et du KOH pour produire l'oxadiazole par cyclisation. Les résultats structurales ont été obtenus.

## II. Mode Opératoire

Dans un bécher, on ajoute (2.5 mmol, 0.42g) de 3,5-dihydroxybenzohydrazide à (2.5 mmol, 0.14g) du KOH, le mélange est dissous dans EtOH. La solution est chauffée et agitée pendant quelques minutes avant d'ajouter 5mmol du CS<sub>2</sub> et mettre le nouveau mélange sous reflux (70°C) pendant 24 heures. Le précipité est dissous dans l'eau en ajoutant quelques gouttes du HCl jusqu'à l'obtention d'une solution de PH-2. Après deux semaines, la solution donne un précipité sous forme des aiguilles fines de couleur blanc cassé. Rendement (60%).

**Analyse élémentaire. Calc.** Pour le composé (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S): (C: 41.1; H: 3.53; N: 12.27)%.  
 Trouvé : (C: 40.9; H: 3.3; N: 12.1)%.



*Schéma II.1 : équation de la réaction du composé.*

Le schéma réactionnel illustre la conversion d'un hydrazide en oxadiazole en passant par un intermédiaire dithiocarbazate. Initialement, l'hydrazide est traité avec du disulfure de carbone (CS<sub>2</sub>) en présence d'hydroxyde de potassium (KOH), formant ainsi un dithiocarbazate. Ce dernier intermédiaire subit ensuite une cyclisation intramoléculaire, où le soufre attaque le carbone carbonyle, favorisant la formation de l'anneau oxadiazole. Cette étape est facilitée par la résonance au sein du système dithiocarbazate, qui délocalise la charge négative et stabilise l'intermédiaire. L'atome de soufre se lie au carbone adjacent, et une réorganisation électronique

se produit, conduisant à l'élimination de  $K^+$  et à la formation finale de l'oxadiazole. Ce mécanisme implique des étapes de nucléophilie et de réarrangement intramoléculaire cruciales pour la formation de l'anneau hétérocyclique oxadiazole.

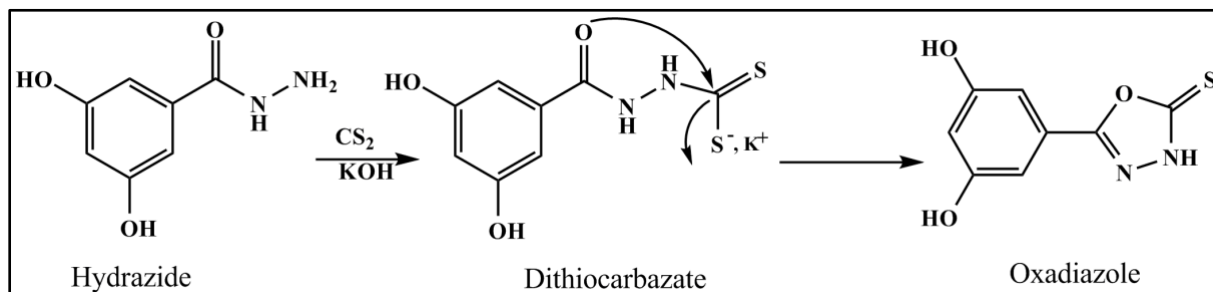


Schéma.II.2 : Représentation schématique du mécanisme de cyclisation.

### III. Caractérisations chimiques

#### III.1. La spectroscopie infra rouge:

Le spectre infrarouge du composé a été enregistré dans un domaine de fréquences allant de 400 à 4000  $\text{cm}^{-1}$  sur un spectromètre Perkin Elmer GX FT-IR 2000. Le spectre a été enregistré à partir d'une pastille de bromure de potassium (KBr), dans laquelle est dispersé le produit.

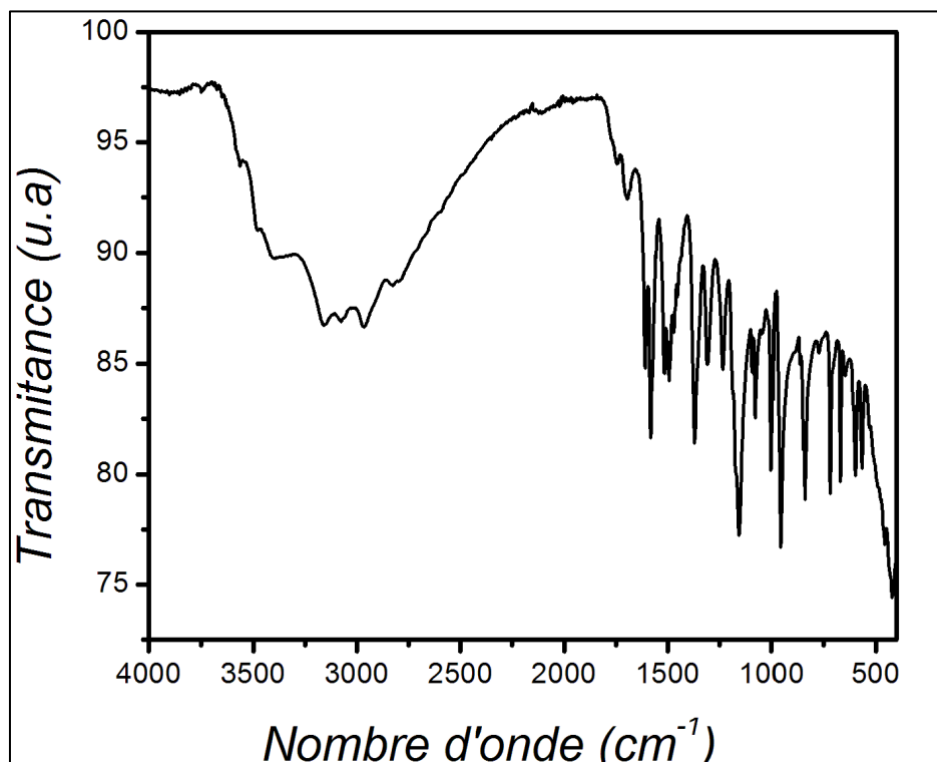


Figure.II.1 : spectre infra-rouge du composé.

Le spectre infrarouge montre une intense bande d'absorption au voisinage de  $3410\text{ cm}^{-1}$ , correspondant aux vibrations d'élongation de la liaison (N-H), caractéristique des groupes alcool. Une bande notable à  $3160\text{ cm}^{-1}$ ,  $3077\text{ cm}^{-1}$  et  $2966\text{ cm}^{-1}$  indiquent la vibration d'élongation de la liaison (O-H). On observe également une bande faible à  $2809\text{ cm}^{-1}$  attribuée à la vibration (C-H) aromatique. Une bande notable à  $1700\text{ cm}^{-1}$  indique la vibration d'élongation de la liaison (C=N).

On observe aussi une bande moyenne à  $1367\text{ cm}^{-1}$ , montrant la vibration d'élongation du groupe (C=S), caractéristique du groupe thione.

La bande à  $1496\text{ cm}^{-1}$  et une autre observée vers  $1579\text{ cm}^{-1}$  représentent la vibration d'élongation de la double liaison aromatique (C=C).

La bande à  $1006\text{ cm}^{-1}$  représente la vibration d'élongation (C-O-C) symétrique, tandis que celle à  $1163\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration (C-O-C) asymétrique. Enfin, la bande observée à  $1238\text{ cm}^{-1}$  et  $1312\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration (C-OH).

Le tableau suivant montre les valeurs des fréquences pour les liaisons correspondantes :

*Tableau.II.1 : les fonctions et leurs bandes caractéristiques.*

Fonctions	Bandes d'absorption ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensité
$\nu$ (N-H)	3410	Faible et large
$\nu$ (O-H)	2966, 3077, 3160	Moyenne et large
$\nu$ (C-H) (aromatique)	2809	faible
$\nu$ (C=N)	1700	moyenne
$\nu$ (C=C)	1496, 1579	moyenne
$\nu$ (C=S)	1367	moyenne
$\nu$ (C-OH)	1238, 1312	faible
$\nu$ (C-O-C) asymétrique	1163	moyenne
$\nu$ (C-O-C) symétrique	1006	moyenne

### III.2. Etude Structurale par diffraction des rayons X sur monocristal

Les données cristallographiques ont été effectuées sur un diffractomètre APEXII, Bruker-AXS avec un rayonnement Mo K  $\alpha$  monochromaté graphite ( $\lambda = 0,71073\text{ \AA}$ ) à  $150(1)\text{ K}$  en utilisant la technique de balayage  $\phi / \omega$  [1]. Les structures ont été résolues à l'aide de méthodes directes et de la synthèse des différences de Fourier successives (SHELXS-2014), et affinés en utilisant la méthode des moindres carrés de la matrice complète sur F2 avec des paramètres thermiques anisotropes pour tous les atomes autres que l'hydrogène (SHELXL- 2014). [2]

Tous les atomes autres que l'hydrogène ont été affinés anisotropiquement. Les atomes d'hydrogène ont été localisés à partir des cartes de Fourier de différence, affectées de facteurs de déplacement isotropes et incluses dans les cycles de raffinement final en utilisant des contraintes géométriques. Les parcelles moléculaires ont été réalisées avec le programme Mercury [3]. Les calculs géométriques ont été réalisés avec PLATON [4].

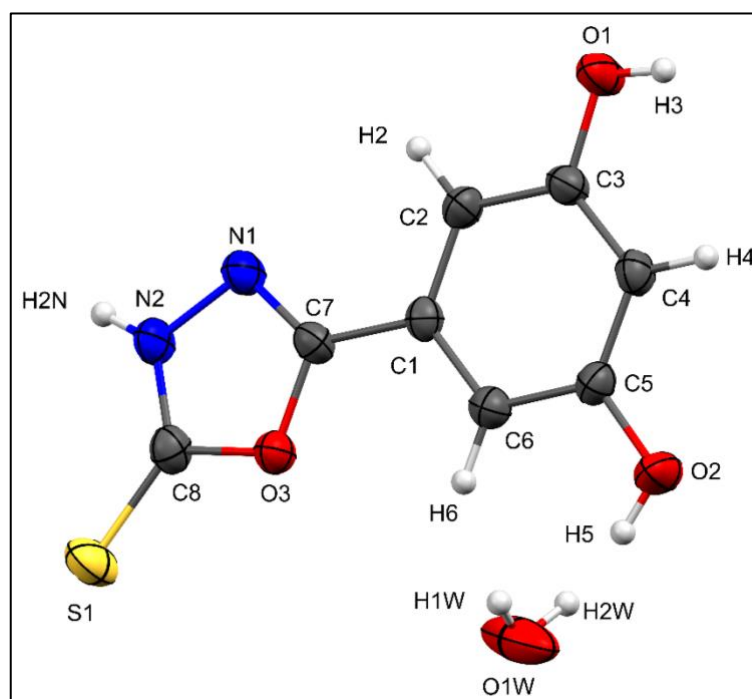
Le [5-(3,5-dihydroxyphényle) - 1,3,4-oxadiazole-2(3H) -thione] monohydrate, de formule chimique  $C_8H_6N_2O_4S \cdot H_2O$  présente une structure hétérocyclique, avec un noyau oxadiazole et un groupe thione. Il cristallise dans le groupe d'espace  $P2_1/c$  du système monoclinique. Le tableau ci – dessous resume les résultats obtenus :

**Tableau.II.2 : Données cristallographiques et conditions d'enregistrements du composé.**

<b>Données cristallographiques</b>	
Formule chimique	$C_8 H_8 O_4 N_2 S$
Masse moléculaire (g/mol)	228.22
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace (N°)	$P2_1/c$
Paramètre de maille (Å, °)	a = 6.8510 (5) b = 13.9620 (5) c = 10.5490 (5) $\alpha = \gamma = 90$ (5) $\beta = 106.451$ (5)
Volume (Å <sup>3</sup> )	967.74 (17)
Z	4
$d_c$ (g/cm <sup>3</sup> )	1.57
F (000)	472.0
<b>Condition d'enregistrement</b>	
Diffractomètre	APEXII, Bruker-AXS
Température (K)	293(2)
Réflexions mesurées	7202
Réflexions indépendantes	1832
réflexions $I > 2\sigma(I)$ ; Rint	1401 ; 0.03
$\theta_{min} - \theta_{max}$	2.5 – 25.7
h ; k ; l	-8/8 , -17/16 , -12/12

Affinement	
R1(all data) ; wR2(all data)	0.058 , 0.111
R1(obs data) ; wR2(obs)	0.041 , 0.103
S (GooF)	1.049
Réflexions	1831
Paramètres	145
Min, max. resd. dens. [ $e/\text{Å}^3$ ]	-0.417 ; 0.480

L'unité asymétrique représentée dans la Figure.II.4 est constituée d'un composé 5-(3,5-dihydroxyphényle)- 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione et d'une molécule d'eau de solvation.



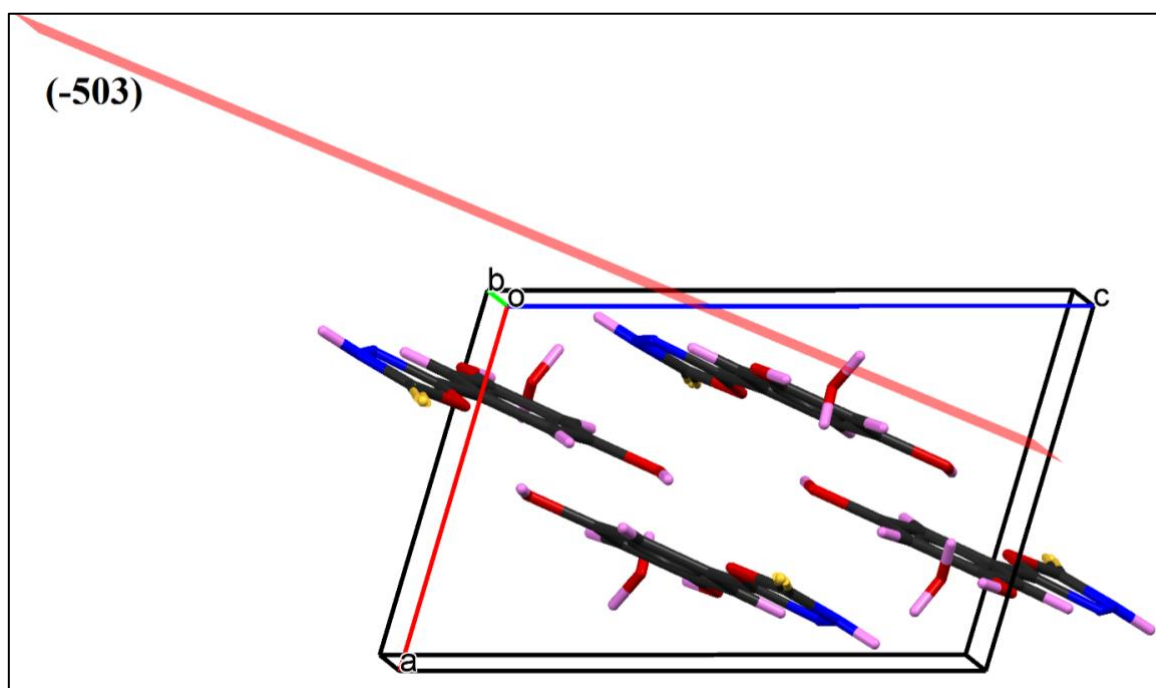
**Figure.II.2 : Représentation de l'unité asymétrique du composé [5-(3,5-dihydroxyphényle)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione] monohydrate.**

Les longueurs de liaison présentes dans le ligand sont en corrélation avec celles observées pour des ligands similaires. Pour le cycle 3,5-dihydroxyphenyl, les longueurs de liaison C-C se varient entre 1,383 Å et 1,395 Å, et pour les liaisons C-O, les longueurs sont entre 1,363 Å et 1,368 Å, et les longueurs de liaisons O-H et C-H sont respectivement 0,820 Å et 0,930 Å, ce qui est en accord avec les longueurs de liaison habituelles dans ce type de cycles [source]. Par ailleurs, pour les liaisons C-O, C=N, N-N et C-N dans le cycle 1,3,4-oxadiazole, les distances mesurent respectivement 1,374 Å, 1,291 Å, 1,378 Å et 1,323 Å.

Ce qui est compatible aussi avec les longueurs de liaison observés dans des ligands contenant le cycle 1,3,4-oxadiazole [5,6]. La longueur de liaison C=S qui est 1.646(3) Å correspond à une double liaison.

La comparaison des longueurs des liaisons C=S, C-N et C=N avec des articles contenant des structures similaires confirme un haut degré de délocalisation dans le cycle 1,3,4-oxadiazole 2-thione [7-10].

La molécule est quasi plane dont l'angle dièdre entre le cycle aromatique et l'oxadiazole est de 2.7° (2). Dans la maille, ces molécules se déploient suivant le plan (-503).



*Figure.II.3 : Enchaînement des molécules dans la maille.*

Dans le cas de la molécule [5-(3,5-dihydroxyphényle)- 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione] monohydrate, les liaisons hydrogène listées dans le tableau sont des interactions spécifiques entre les atomes d'hydrogène et d'autres atomes. Ces interactions contribuent à maintenir la structure tridimensionnelle de la molécule en stabilisant certaines conformations et en favorisant des arrangements particuliers entre les atomes.

Les distances et les angles présentent des informations sur la géométrie et la force des liaisons hydrogène présentes dans la molécule. Par exemple, une distance plus courte entre l'atome d'hydrogène et l'atome électronégatif indique une liaison hydrogène plus forte, tandis qu'un angle spécifique entre les atomes impliqués peut révéler la géométrie de l'interaction.

La liaison modérée de type N – H ... O entre l'atome N2 du cycle oxadiazole et l'atome O1 du groupement hydroxyle, forme des chaînes unidimensionnelles en zigzag le long de l'axe b.

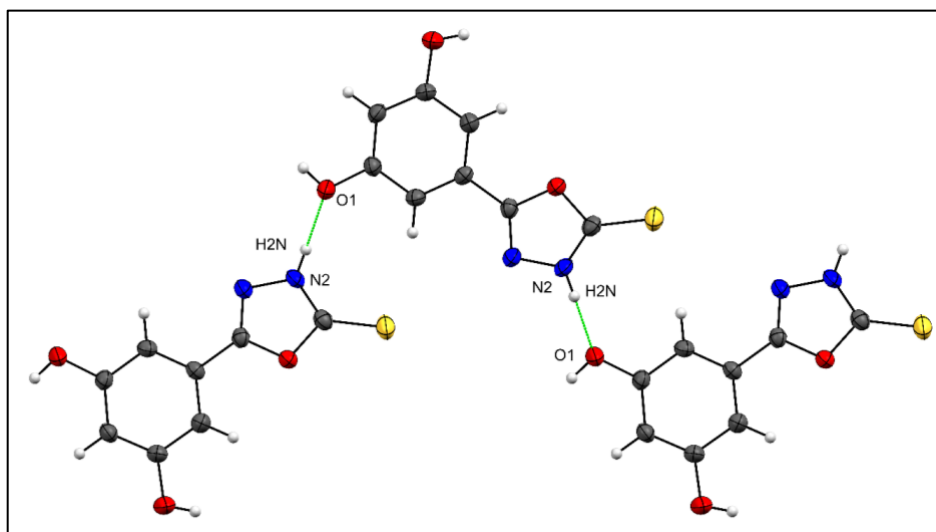


Figure.II.4 : La jonction entre les molécules dans le cristal.

Tableau.II.3 : Distances et angles caractérisant les liaisons hydrogènes dans la structure

Liaisons	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
N2 – H2W ... O1 <sup>i</sup>	0,829	2,033	2,824	159,40
O1 – H3 ... O1W <sup>ii</sup>	0.820	1.785	2.577	161.98
O1W – H1W ... N1 <sup>iii</sup>	0,839	2,340	3,030	139,82
O1W – H2W ... O2 <sup>iiii</sup>	0.839	2,084	2,898	163,25
O2 – H5 ... O1W <sup>iiii</sup>	0,820	2,305	2,898	129,65

i = -x , -1/2+y , -1/2-z

ii = x , 1/2-y , -1/2+z

iii = x , y , 1+z

iiii = 1-x , -y , 1-z

Les chaînes sont connectées via des liaisons hydrogènes établis par la molécule d'eau de solvation formant des cycles  $R_2^4(18)$  et  $R_6^4(14)$  suivant l'axe c et alternativement selon l'axe a assurant ainsi le réseau tridimensionnel de la structure.

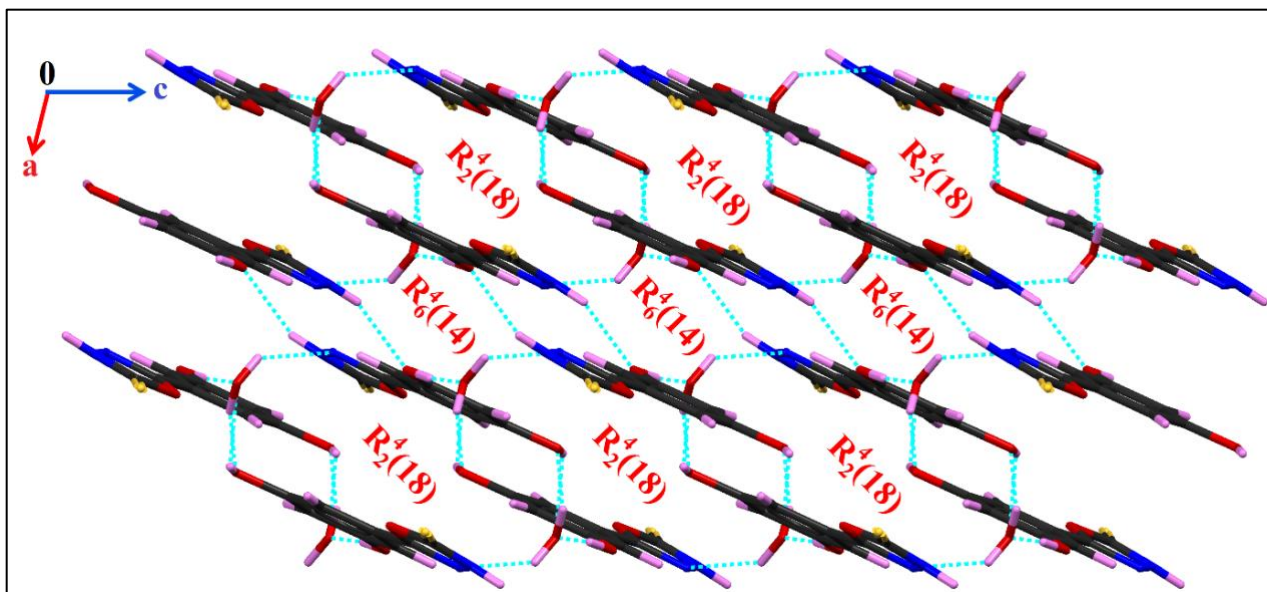


Figure.II.5 : L'édifice cristallin dans la structure du composé.

Chaque molécule d'eau est liée à trois entités du ligand par quatre liaisons hydrogène, dont trois liaisons fortes du type O-H...O et une liaison modérée du type O-H...N (figure.II.6).

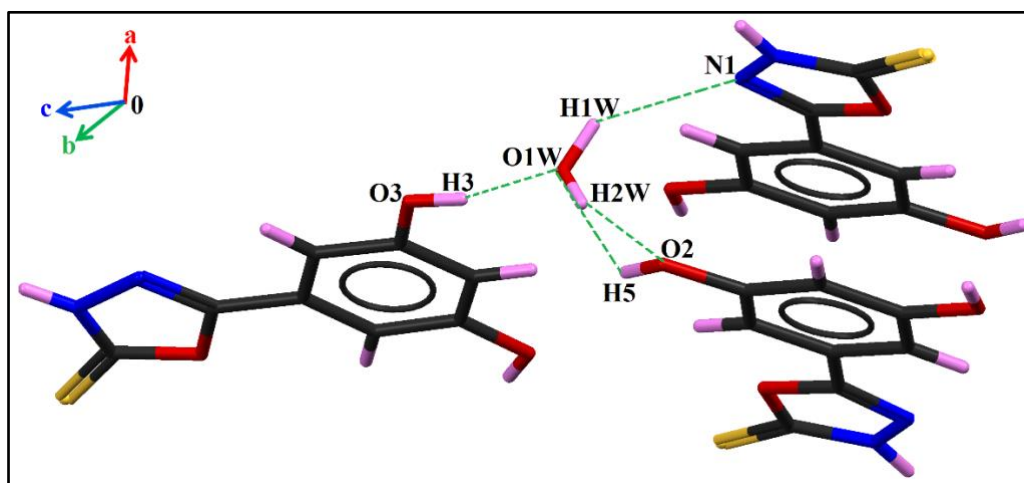


Figure.II.6: Les liaisons hydrogène établies par la molécule d'eau.

La structure cristalline est renforcée par des interactions de type  $\pi$ - $\pi$  stacking avec des distances de 3.546 Å et 3.471 Å alternativement entre le cycle oxadiazole et le cycle aromatique 3,5-dihydroxyphenyl.

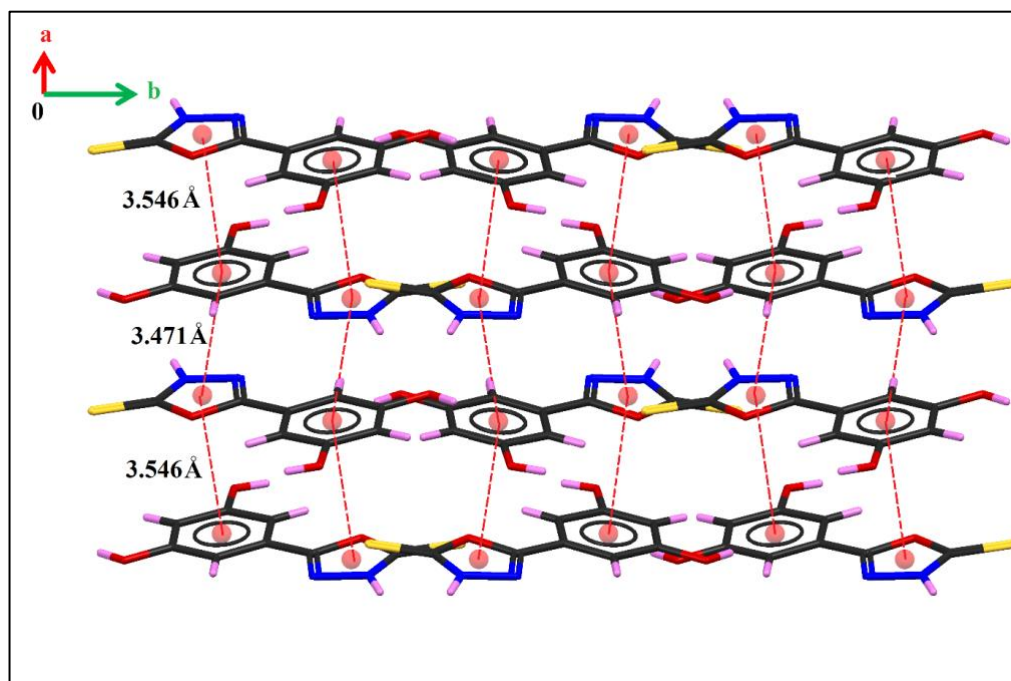


Figure.II.7 : Représentation des interactions  $\pi - \pi$  stacking dans la structure

### Remarque :

Nous avons tenté d'exploiter la chimie de coordination du composé 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione,(3,5-dihydroxyphenyl)monohydrate. Pour cette raison il a subi une série de réactions avec différents sels métalliques mais nous n'avons pas abouti des résultats.

L'ensemble des essais de synthèses réalisées sont rassemblées dans le tableau II.4 :

Tableau II.4 : Bilan des synthèses élaborées par l'oxadiazole.

Sel	Solvant	Conditions
Mn(OAc) <sub>2</sub> , 4H <sub>2</sub> O	DMF	Température ambiante
Mn(acac) <sub>2</sub>	DMF	Température ambiante
Co(OAc) <sub>2</sub> , 4H <sub>2</sub> O	DMF	Température ambiante
CuSO <sub>4</sub> , 5H <sub>2</sub> O	DMF	Température ambiante
Zn(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	DMF	Température ambiante
Ni(acac) <sub>2</sub>	DMF	Température ambiante
NiCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	DMF	Température ambiante
FeSO <sub>4</sub> , 7H <sub>2</sub> O	DMF	Température ambiante
Co(OAc) <sub>2</sub> , 4H <sub>2</sub> O	EtOH	Reflux/ 70°C
CuSO <sub>4</sub> , 5H <sub>2</sub> O	EtOH	Reflux/ 70°C
NiCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	EtOH	Reflux/ 70°C
Zn(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	EtOH/H <sub>2</sub> O	Reflux/ 70°C
FeSO <sub>4</sub> , 7H <sub>2</sub> O	MeOH/H <sub>2</sub> O	Reflux/ 70°C
Cd(OAc) <sub>2</sub> , 2H <sub>2</sub> O	MeOH/H <sub>2</sub> O	Température ambiante
Zn(OAc) <sub>2</sub> , 2H <sub>2</sub> O + Azide	MeOH/H <sub>2</sub> O	Température ambiante
CoCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O + Azide	MeOH/H <sub>2</sub> O	Température ambiante

## IV. Activité antioxydante

Cinq méthodes ont été utilisées pour évaluer l'activité antioxydante du composé 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione,(3,5-dihydroxyphenyl)monohydrate (oxadiazole) en comparant l'hydrazide de départ 3,5-dihydroxybenzohydrazide (hdz). Ces deux composés polyphénoliques donnent des résultats différents dans chaque méthode.

### IV.1. Activité antiradicalaire au DPPH

Les résultats de l'activité antiradicalaire au DPPH sont représentés par les pourcentages d'inhibition pour chaque concentration ainsi que les valeurs de la concentration d'inhibition à 50% (Tableau.II. 5, figure II.8).

L'oxadiazole a présenté une activité antiradicalaire très importante ( $CI_{50} = 4.77 \pm 0.50$   $\mu\text{g/mL}$ ). Elle est d'ailleurs mieux que les deux standards BHA ( $CI_{50} = 5.73 \pm 0.41$   $\mu\text{g/mL}$ ) et BHT ( $CI_{50} = 22.32 \pm 1.19$   $\mu\text{g/mL}$ ) ainsi que l'hydrazide de départ (hdz) ( $CI_{50} = 19.78 \pm 1.06$   $\mu\text{g/mL}$ ).

Tableau.II.5 : Inhibition du radical DPPH par les ligands (hdz et oxadiazole).

Composés	Inhibition %							
	3.125 $\mu\text{g}$	6.25 $\mu\text{g}$	12.5 $\mu\text{g}$	25 $\mu\text{g}$	50 $\mu\text{g}$	100 $\mu\text{g}$	200 $\mu\text{g}$	$CI_{50}$ $\mu\text{g/mL}$
<b>oxadiazol</b>	28.65 $\pm$ 1.72	52.80 $\pm$ 1.09	67.57 $\pm$ 0.71	75.51 $\pm$ 0.66	80.09 $\pm$ 0.21	82.21 $\pm$ 1.24	86.32 $\pm$ 0.63	<b>4.77<math>\pm</math>0.50</b>
<b>hdz</b>	19.42 $\pm$ 1.24	29.75 $\pm$ 2.38	40.90 $\pm$ 2.50	55.95 $\pm$ 2.79	70.04 $\pm$ 0.41	81.05 $\pm$ 0.12	80.64 $\pm$ 0.31	<b>19.78<math>\pm</math>1.06</b>
<b>BHT</b>	11.69 $\pm$ 1.88	22.21 $\pm$ 1.30	37.12 $\pm$ 1.80	52.63 $\pm$ 2.70	56.02 $\pm$ 0.53	83.60 $\pm$ 0.23	87.28 $\pm$ 0.26	<b>22.32<math>\pm</math>1.19</b>
<b>BHA</b>	28.95 $\pm$ 1.16	54.33 $\pm$ 1.59	76.76 $\pm$ 1.65	84.09 $\pm$ 0.35	87.53 $\pm$ 0.82	87.73 $\pm$ 0.15	88.43 $\pm$ 0.23	<b>5.73<math>\pm</math>0.41</b>

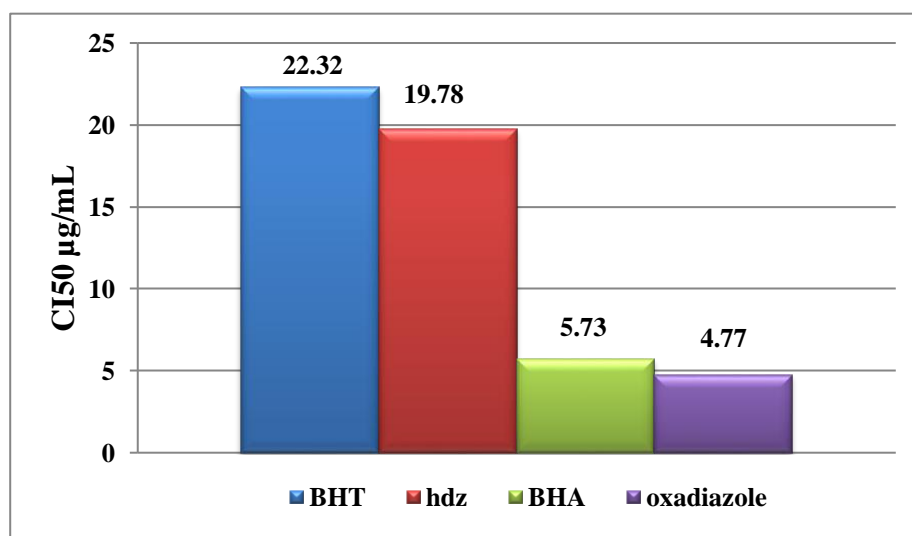


Figure.II.8 : Activité antiradicalaire (DPPH) des composés (hdz et oxadiazole).

## IV.2. Test de la capacité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)

L'oxadiazole a montré une forte activité inhibitrice du CUPRAC ( $A_{0.50} = 3.63 \pm 0.16 \mu\text{g/mL}$ ) mieux que le standard BHT ( $A_{0.50} = 9.62 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$ ), de même valeur que le standard BHA ( $A_{0.50} = 3.64 \pm 0.19 \mu\text{g/mL}$ ) et moins faible que l'hydrazide de départ ( $A_{0.50} = 3.49 \pm 0.16 \mu\text{g/mL}$ ) (Tableau II.6, figure II.9).

Tableau.II.6 : Inhibition du CUPRAC par l'oxadiazole.

Composés	Absorbance à 450 nm							$A_{0.50} \mu\text{g/mL}$
	3.125 $\mu\text{g}$	6.25 $\mu\text{g}$	12.5 $\mu\text{g}$	25 $\mu\text{g}$	50 $\mu\text{g}$	100 $\mu\text{g}$	200 $\mu\text{g}$	
oxadiazole	0.43±0.02	0.84±0.01	1.57±0.04	2.67±0.11	3.88±0.03	3.94±0.01	4.09±0.03	<b>3.63±0.10</b>
hdz	0.47±0.01	0.71±0.00	1.05±0.09	1.63±0,08	2.05±0.00	3.92±0.04	4.11±0.04	<b>3.49±0.16</b>
BHT	0.19±0.01	0.33±0.04	0.66±0.07	1.03±0.07	1.48±0.09	2.04±0.14	2.32±0.28	<b>9.62±0.87</b>
BHA	0.46±0.00	0.78±0.01	1.34±0.08	2.36±0.17	3.45±0.02	3.76±0.03	3.93±0.01	<b>3.64±0.19</b>

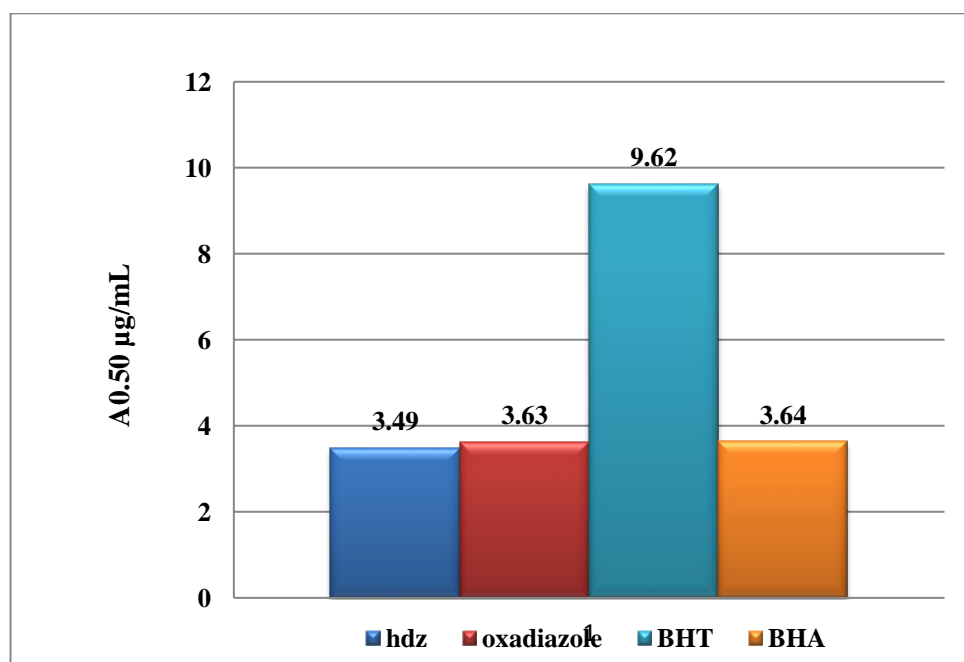


Figure.II.9 : Test de la capacité antioxydante par réduction du cuivre.

## IV.3. Activité ABTS

L'oxadiazole a montré une activité inhibitrice du radical  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  importante ( $\text{CI}_{50} = 2.30 \pm 0.18 \mu\text{g/mL}$ ) comparant aux deux standards BHT ( $\text{CI}_{50} = 1.29 \pm 0.30 \mu\text{g/mL}$ ) et BHA ( $\text{CI}_{50} = 1.81 \pm 0.10 \mu\text{g/mL}$ ) ainsi que l'hydrazide de départ, (Tableau II.7, figure.II.10).

Tableau.II.7 : Activité antiradicalaire (ABTS) composés (hdz et oxadiazole).

Composés	Inhibition %							
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	CI <sub>50</sub> µg/mL
oxadiazole	27.85 ±0.09	72.77±6.11	74.51±1.22	88.50±0.25	91.75±0.38	91.92±1.48	93.00±0.43	<b>2.30±0.18</b>
hdz	68.81±1.26	93.27±0.19	93.38±0.19	92.89±0.57	93.38±0.09	93.44±0.09	93.33±0.16	<b>1,46±0.09</b>
BHT	59.22±0.59	78.55±3.43	90.36±0.00	92.18±1.27	93.37±0.86	94.87±0.87	96.68±0.39	<b>1.29±0.30</b>
BHA	83.42±4.09	93.52±0.09	93.58±0.09	93.63±0.16	93.63±0.95	94.20±0.90	95.39±2.62	<b>1.81±0.10</b>

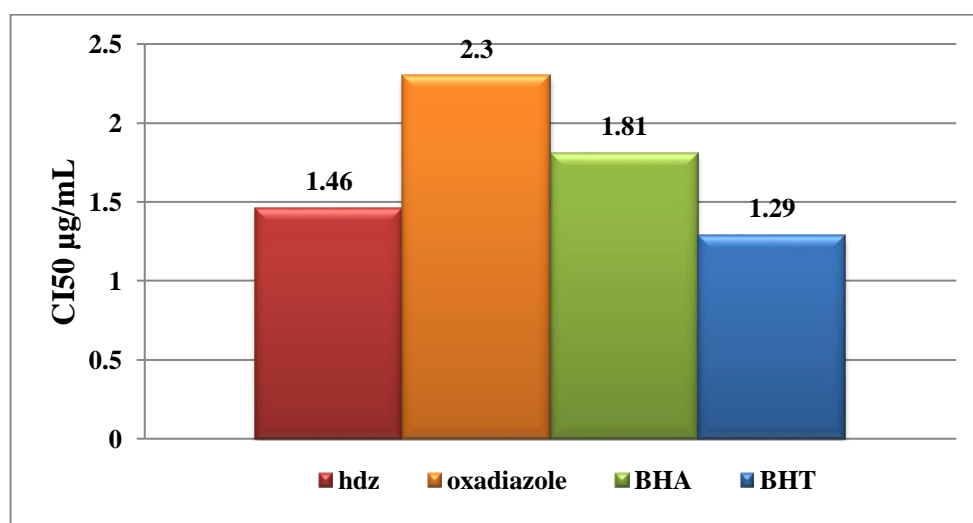


Figure.II.10 : Activité antiradicalaire (ABTS) des composés (hdz et oxadiazole).

#### IV.4. Activité pouvoir réducteur

L'oxadiazole n'a pas présenté une activité dans cette méthode tandis que l'hydrazide a montré une bonne activité. (Tableau II.8).

Tableau.II.8 : Inhibition du pouvoir réducteur par les composés (hdz et oxadiazole).

Composés	Absorbance à 700nm							
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	A <sub>0.50</sub> µg/mL
hdz	0.14±0.02	0.21±0.00	0.29±0.01	0.47±0.03	0.78±0.01	1.25±0.10	1.47±0.10	<b>6.82±0.55</b>
oxadiazole	0.07±0.02	0.07±0.03	0.08±0.03	0.09±0.04	0.11±0.06	0.16±0.10	0.22±0.15	>50
BHT	0.07±0.00	0.08±0.00	0.10±0.01	0.13±0.02	0.22±0.04	0.28±0.05	0.43±0.02	>50
BHA	0.09±0.00	0.11±0.01	0.18±0.02	0.36±0.04	0.78±0.07	1.74±0.07	3.53±0.19	<b>8.41±0.67</b>
Acide ascorbique	0.09±0.00	0.11±0.00	0.16±0.01	0.33±0.04	0.76±0.16	2.02±0.23	3.87±0.27	<b>9.01±1.46</b>

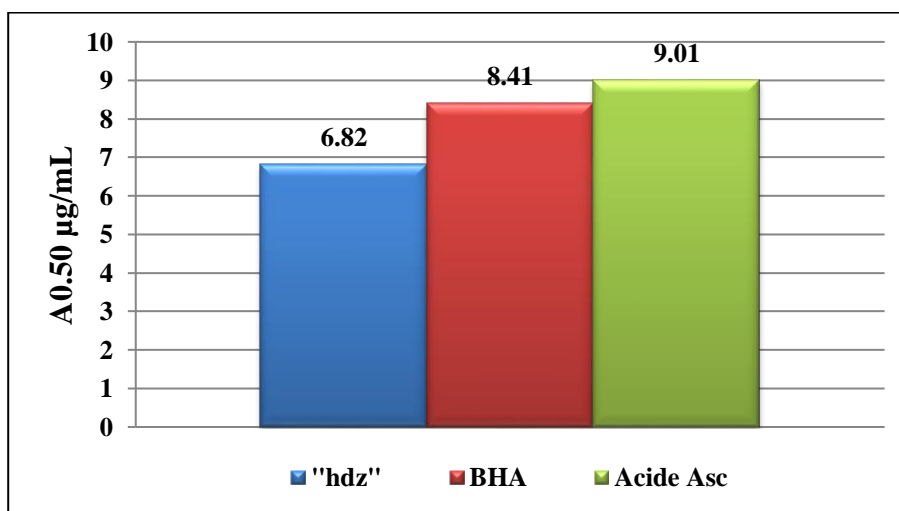


Figure.II.11 : Activité pouvoir réducteur de l'hydrazide.

#### IV.5. Activité de blanchissement du $\beta$ -carotène

L'oxadiazole a montré une très faible activité de blanchissement du  $\beta$ -carotène par rapport à l'hydrazide de départ ( $CI_{50}=7,35\pm 0.13 \mu\text{g/mL}$ ) et les deux standards BHA ( $CI_{50}=1,05\pm 0.01 \mu\text{g/mL}$ ) et BHA ( $CI_{50}=0.9\pm 0.02 \mu\text{g/mL}$ ) (Tableau II.9, figure.II.12).

Tableau.II.9 : Activité de blanchissement du  $\beta$ -carotène par les deux composés.

Composés	Inhibition%							
	3.125 $\mu\text{g}$	6.25 $\mu\text{g}$	12.5 $\mu\text{g}$	25 $\mu\text{g}$	50 $\mu\text{g}$	100 $\mu\text{g}$	200 $\mu\text{g}$	$CI_{50} \mu\text{g/mL}$
<b>hdz</b>	35.84 $\pm$ 5.86	47.49 $\pm$ 2.89	60.90 $\pm$ 1.99	69.40 $\pm$ 2.72	74.95 $\pm$ 2.13	76.37 $\pm$ 0.75	79.03 $\pm$ 4.19	<b>7.35<math>\pm</math>0.13</b>
<b>oxadiazol</b>	27.64 $\pm$ 1.37	24.58 $\pm$ 1.08	21.90 $\pm$ 1.71	29.55 $\pm$ 4.27	44.46 $\pm$ 0.76	48.96 $\pm$ 0.41	50.84 $\pm$ 1.90	<b>152.01<math>\pm</math>37.4</b>
<b>BHT</b>	81.14 $\pm$ 0.84	86.09 $\pm$ 1.04	87.52 $\pm$ 4.24	91.67 $\pm$ 0.52	94.11 $\pm$ 0.42	94.41 $\pm$ 0.32	95.28 $\pm$ 3.25	<b>1.05<math>\pm</math>0.01</b>
<b>BHA</b>	84.23 $\pm$ 1.14	90.11 $\pm$ 0.68	94.59 $\pm$ 0.77	96.09 $\pm$ 0.02	97.35 $\pm$ 1.08	99.59 $\pm$ 0.14	99.76 $\pm$ 0.25	<b>0.90<math>\pm</math>0.02</b>

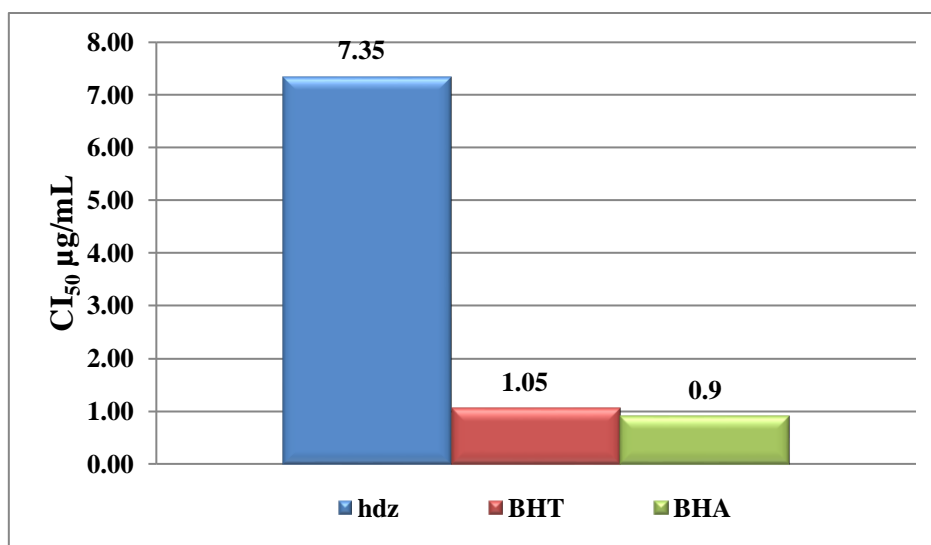


Figure.II.12 : Activité du blanchissement du  $\beta$ -carotène par l'hydrazide.

## V. Modélisation par DFT

La réactivité des composés chimiques évolue en fonction de leur structure chimique, entraînant ainsi des modifications de leurs propriétés biologiques. Il est donc pertinent d'explorer la relation entre la structure chimique et l'activité biologique des composés. Dans cette étude, nous nous concentrons spécifiquement sur l'activité antioxydante des composés chimiques.

Notre travail vise à déterminer la relation structure-activité en ce qui concerne la capacité de piégeage des radicaux libres d'un composé. Pour ce faire, nous utilisons des méthodes de calcul basées sur la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).

### V.1. Étude structurale et orbitalaire

#### V.1.1. Optimisation de géométrie

La géométrie du composé [5-(3,5-dihydroxyphényle)- 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione] monohydrate est optimisée à l'aide de la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G (d, p)[11]. En méthode DFT [12-13] à l'aide du programme Gaussien, et les structures ont été visualisées avec GaussView 5.0 [14]. Elle est représentée dans la Figure II.12.

La géométrie optimisée a été caractérisée par un calcul de fréquence des modes normaux de vibration comme étant un minimum de l'hypersurface d'énergie potentielle.

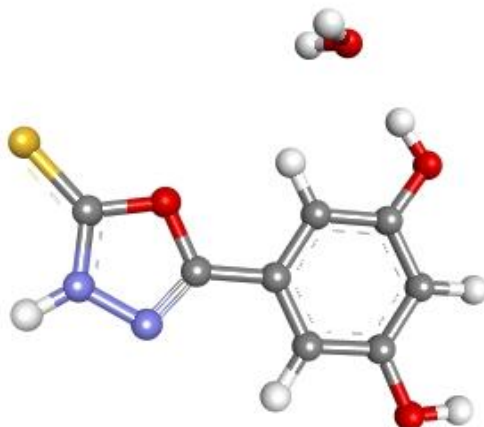


Figure II.13 : Géométrie optimisée du composé [5-(3,5-dihydroxyphényle)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione] monohydrate

### V.1.2. Orbitales frontière LUMO et HOMO

La Figure II.14 montre les orbitales moléculaires frontières (OMF) [15] pour le composé. Le Tableau II.10 fournit les énergies calculées des orbitales HOMO et LUMO ainsi que l'écart énergétique entre elles.

Tableau II.10 : Principales données calculées pour le Composé étudié.

	Energie	E HOMO	E LUMO	Gap HOMO-LUMO
Composé	-1118.26	-0.22	-0.06	0.16

L'HOMO est localisée essentiellement sur les deux cycles ; ce qui montre la préférence pour ces atomes de se coordonner plus fortement.

Un faible écart énergétique de 0,16 eV est généralement associé à une réactivité chimique accrue. Cela signifie que le composé est potentiellement réactif et pourrait facilement participer à des réactions chimiques.

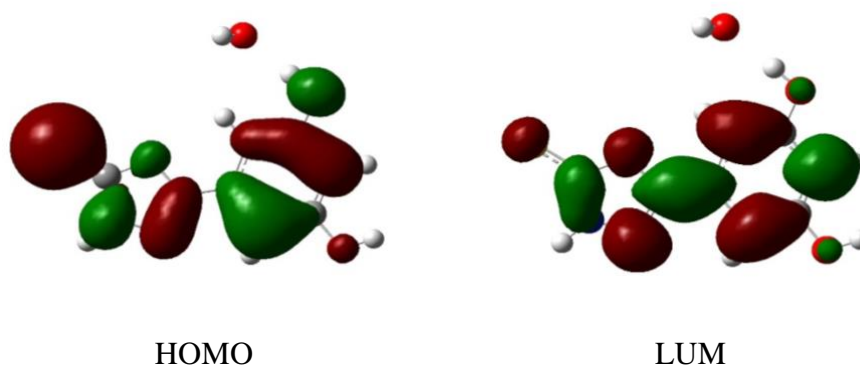


Figure II.14 : Diagramme des orbitales moléculaires frontières du composé.

## V.2. Indices de réactivités globaux

Pour trouver une relation structure-activité antioxydante du composé étudié, nous avons besoin de certains paramètres physico-chimiques. Ces derniers peuvent être traduits à travers les valeurs des indices de réactivité globaux [16], qui sont : le potentiel chimique ( $\mu$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ), l'électrophilicité globale ( $\omega$ ), l'électronégativité ( $\chi$ ) et la molesse (S). Ces indices sont calculés à partir des énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO.

**Tableau II.11** : Indices de réactivité calculés de l'oxadiazole à l'état neutre en eV.

Composé	$\mu$	$\chi$	$\eta$	S	$\omega$
Oxadiazole	-0.14	0.14	0.08	12.5	0.122

\* **L'électronégativité** : Une valeur de 0,14 eV suggère que l'oxadiazole a une faible attirance pour les électrons comparée à d'autres composés plus électronégatifs.

\* **La dureté chimique** : Une dureté de 0,08 eV signifie que l'oxadiazole est relativement mou et peut facilement être polarisé ou ionisé.

\* **La molesse** : Une valeur de 12,5 eV<sup>-1</sup> montre que l'oxadiazole est très doux, assurant sa faible dureté chimique.

\* **L'électrophilie** : Une valeur de 0,122 eV indique que l'oxadiazole a une faible électrophilie, donc une faible capacité à attirer des électrons.

## V.3. Détermination théorique de l'activité antioxydante de l'oxadiazole

### V.3.1. Par les trois mécanismes

On a calculé les différentes grandeurs thermodynamiques pour déterminer l'activité antioxydante du composé en utilisant la DFT.

Nous avons utilisé plusieurs indicateurs de la réactivité, pour calculer théoriquement l'activité antioxydante d'une molécule [17,18], tels que : BDE, IP, PA, PDE, ETE

La réactivité d'une molécule a été mesuré par sa capacité à :

❖ Céder un atome complet d'hydrogène (HAT) : lié à un atome de forte électronégativité (liaison fragile), cette réactivité est mesurée par la BDE [19].

❖ Laisser partir un électron suivi par le départ d'un proton (SET-PT), obtenue par le calcul d'IP et de PDE [20].

❖ Céder un proton suivi d'un électron (SPLET), déterminée par les deux paramètres thermodynamiques PA et ETE [21].

Les différents mécanismes de transfert de charge, les enthalpies ou les potentiels relatives au départ d'un électron ou d'un proton soit d'une molécule neutre, ou d'un cation ou alors d'un anion, ne sont pas nommés de la même manière par les chimistes, les conventions d'appellation sont citées auparavant (PA, PDE, IP et ETE) [22]. Dans les différentes réactions relatives aux mécanismes de transfert de l'atome d'hydrogène en une seule étape (dissociation homogène) ou dissociation en deux étapes (dissociation inhomogène) sont données ci-dessous :

1. Transfert d'un atome d'hydrogène (de l'anglais Hydrogen Atom Transfer : HAT)



Cette réaction relative à une dissociation homogène est calculée par le biais de la BDE.

2. Transfert d'un électron suivi d'un proton (de l'anglais Single-Electron Transfer – Proton Transfer: SET-PT)



Les deux réactions (2 et 3) représentent une dissociation inhomogène de l'hydrogène, la réaction 2 est mesurée par un IP et la réaction 3 par une PDE.

3. Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (de l'anglais Sequential Proton Loss Electron Transfer : SPLET)



Les deux réactions (4 et 5) montrent un mécanisme de dissociation inhomogène qui est décrit par une PA (réaction 4) et une ETE (réaction 5).

Dans ce travail, on a calculé, tous les descripteurs en tenant compte des différents types de mécanismes possibles. Nous avons déterminé l'activité antioxydante, et on a basé sur les trois mécanismes décrits auparavant. La molécule est toujours transformée en son radical  $R^\bullet$  plus un atome d'hydrogène  $H^\bullet$ .

Les grandeurs énergétiques : BDE, IP, PDE, PA et ETE, ont été calculé pour déterminer le site le plus actif qui cède facilement son atome d'hydrogène (c'est-à-dire le groupement OH le plus réactif) et par conséquent on peut déduire le mécanisme de transfert d'hydrogène le plus probable.

### V.3.2. Détails des calculs théoriques

Les différents paramètres thermodynamiques BDE, IP, PDE, PA et ETE sont calculés comme suit :

- Calcul de BDE :

$$BDE = H(R^\bullet) + H(H^\bullet) - H(R - H) \dots \dots \dots (6)$$

- Calcule d'IP:

$$IP = H(R^{+\bullet}) + H(e^-) - H(R - H) \dots \dots \dots (7)$$

- Calcule de PDE :

$$PDE = H(R^\bullet) + H(H^+) - H(R - H^{+\bullet}) \dots \dots \dots (8)$$

- Calcule de PA :

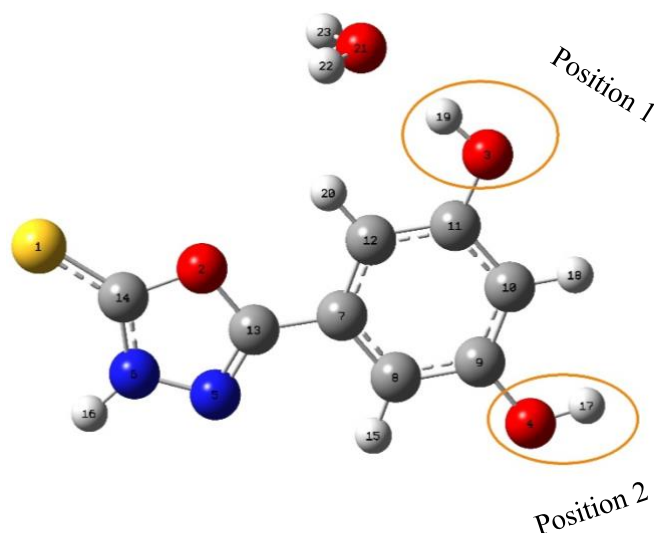
$$PA = H(R^-) + H(H^+) - H(R - H) \dots \dots \dots (9)$$

- Calcule de ETE :

$$ETE = H(R^\bullet) + H(e^-) - H(R^-) \dots \dots \dots (10)$$

L'enthalpie de l'électron H ( $e^-$ ) et celle du proton H ( $H^+$ ) étant prises de la référence [23] et leur valeur sont respectivement : 0.75 kcal/mol et 1.48 kcal/mol.

Le composé possède deux groupements OH dans les positions 1 et 2 comme il est indiqué dans la Figure II.15.



**Figure II.15** : Structure optimisée de l'oxadiazole des deux positions.

Le départ de l'atome d'hydrogène à partir de chaque position donne une différente valeur de l'activité antioxydante, et donc le pouvoir antioxydant d'une molécule dépend de la position (du site actif) qui a une grande capacité à céder son atome d'hydrogène (départ rapide de l'hydrogène).

Nous montrons dans le Tableau II.12 les valeurs calculées de BDE, IP, PDE, PA et ETE obtenues respectivement par la fonctionnelle B3LYP.

**Tableau II.12** : Valeurs de BDE, IP, PDE, PA et ETE (en kcal mol<sup>-1</sup>) des deux positions actives du composé calculés au niveau B3LYP/6-31G (d, p).

Composé	HAT	SET-PT		SPLET	
	BDE	IP	PDE	PA	ETE
<b>Position 1</b>	402.10	298,16	102,22	334.66	65.71
<b>Position 2</b>	397.28	397,04	-1,48	342.55	53.01

D'après les résultats de ce tableau, nous pouvons voir que les valeurs de BDE indiquent que le composé à la Position 2 est plus efficace en tant qu'antioxydant comparé à celui à la Position 1. Une BDE plus faible signifie que le composé peut plus facilement donner un atome d'hydrogène pour neutraliser les radicaux libres, améliorant ainsi ses propriétés antioxydantes, est en accord avec les valeurs de dureté chimique et de souplesse, qui montrent une disposition favorable à réagir avec les radicaux libres.

La position 1 cède difficilement son hydrogène (BDE=402.10 Kcal mol<sup>-1</sup>) cela est dû à la présence d'une liaison hydrogène O3-H19---O21. Cette liaison empêche le mouvement de l'hydrogène H19.

Nous reportons dans le tableau II.13 les énergies nécessaires aux trois mécanismes réactionnels de transfert de l'atome d'hydrogène en une seule étape (HAT) ou en deux étapes (SET-PT et SPLET).

**Tableau II.13 : Valeurs énergétiques nécessaires aux mécanismes : HAT, SET-PT et SPLET en kcal mol<sup>-1</sup> calculés au niveau B3LYP/6-31G (d, p)**

<b>Composé</b>	<b>HAT</b>	<b>SET-PT</b>	<b>SPLET</b>
<b>Position 1</b>	402.10	400,37	400.37
<b>Position 2</b>	397.28	395,55	395.55

D'après ce tableau on trouve que Les valeurs énergétiques indiquent que le composé à la Position 2 est plus efficace comme antioxydant que celui à la Position 1, car il nécessite moins d'énergie pour transférer un atome d'hydrogène, un électron ou un proton. Les mécanismes SET-PT et SPLET sont légèrement plus favorables énergétiquement que le mécanisme HAT pour les deux positions, mais la différence est plus marquée à la Position 2. Cela confirme les résultats précédents selon lesquels la Position 2 présente de meilleures propriétés antioxydantes en raison de ses valeurs de BDE plus faibles.

## **Références**

- [1] Bruker APEXII et SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2007.
- [2] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, C71, 3, 2015.
- [3] C. F. Macrae, P. R. Edgington et al, *J. Appl. Cryst.*, 39, 453-457, 2006.
- [4] E. Dowty, ATOMS. Shape Software, Kingsport, Tennessee, USA, 1999.
- [5] A. L. Spek, *Acta Cryst.*, D65, 148-155, 2009.
- [6] L. D. Wang, C. Feng et al, *Z. Kristallogr. New Cryst. Struct.*, 226, 45, 2011.
- [7] M. Du, X. J. Zhao et al, *Acta Cryst.*, Sect. E: Struct. Rep. Online., 60, o327, 2004.
- [8] Y. T. Wang, G. M. Tang et al, *Polyhedron*, 26, 782, 2007.
- [9] A. A. Ziyayev, G. G. Galust'yan et al, *Zh. Org. Khim.*, 28, 1538, 1992.
- [10] Z. Z. Qiu, P. F. Xu, *Acta Cryst.*, E60, o1365, 2004.
- [11] M. K. Bharty, R. K. Dani et al, *Polyhedron*, 98, 84, 2015.
- [12] Y. Zhao, N. Gonzalez-Garcia, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, 109, 2012.
- [13] F. Chekkal, S. M. Zendaoui et al, *New J. Chem.*, 37, 2293-2302, 2013.
- [14] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 34, 1293, 1929; 38, 1931.
- [15] Gaussian09, Frisch MJ, Trucks GW et al, Inc Wallingford CT, 121, 150-166, 2009.
- [16] L. S. Braga, D. H. Leal et al, *Curr. Org. Chem.*, 24, 314-331, 2020.
- [17] L. R. Domingo, P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, 11, 4350-4358, 2013.
- [18] H. Y. Zhang, Y. M. Sun et al, *Chem. Eur. J.*, 9, 502-508, 2003.
- [19] H. Y. Zhang, H. F. Ji, *New J. Chem.*, 30, 503-504, 2006.
- [20] V. B. Luzhkov, *Chem. Phys.*, 314, 211-217, 2005.
- [21] A. Mohajeri, S. S. Asemani, *J. Mol. Struct.*, 930, 15-20, 2009.
- [22] L. Estévez, R. A. Mosquera, *J. Phys. Chem. A*, 112, 10614-10623, 2008.
- [23] J. Rimarčík, V. Lukeš et al, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, 952, 25-30, 2010.

# Conclusions et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé et caractérisé le composé [5-(3,5-dihydroxyphényle)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione] monohydrate.

L'hydrazide 3,5- dihydroxybenzohydrazide été utilisé comme réactif de départ en comprenant les agents de cyclisation appropriés pour la formation de l'oxadiazole dans des conditions de réaction spécifiques.

Des tentations de complexation de ce composé avec quelques métaux de transition (Mn, Co, Cu, Zn, Ni, Fe et Cd) ont échoué, en plus le manque de quantité du produit a entravé le processus du travail. Le composé a présenté une bonne activité antioxydante en comparaison avec l'hydrazide de départ.

Ce travail nous a permis d'acquérir une expérience précieuse dans la synthèse des oxadiazoles, l'étude par diffraction des rayons X (DRX), la résolution structurale en utilisant les programmes SHELX et WinGX, ainsi que les illustrations graphiques réalisées par les logiciels Ortep et Mercury. La détermination des bandes de liaisons a été confirmés par la spectrométrie IR en utilisant le logiciel Origin.

L'étude théorique par DFT a montré que l'oxadiazole obtenu possède à la Position 2 une meilleure efficacité antioxydante grâce à une BDE plus faible et des mécanismes SET-PT et SPLET énergétiquement favorables. La DFT s'est révélée être un outil puissant pour évaluer ces propriétés.

Nous espérons compléter ce travail par l'analyse des modes de coordinations du composé et explorer la chimie des complexes de l'oxadiazole thione afin de mieux comprendre leurs propriétés structurales et fonctionnelles. En approfondissant notre étude, nous visons à découvrir de nouvelles applications potentielles et à optimiser les méthodes de synthèse pour améliorer l'efficacité et la spécificité de ces complexes dans divers domaines, y compris la chimie médicinale et les sciences des matériaux.

# Annexes

## Annexe I- Données cristallographiques

Tableau I : données cristallographiques.

Crystal data	
$C_8H_8N_2O_4S$	$V = 967.7 (9) \text{ \AA}^3$
$M_r = 228.22$	$Z = 4$
Monoclinic, $P2_1/c$	$F(000) = 472$
$a = 6.851 (5) \text{ \AA}$	$D_x = 1.566 \text{ Mg m}^{-3}$
$b = 13.962 (5) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$c = 10.549 (5) \text{ \AA}$	$\mu = 0.33 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 106.451 (5)^\circ$	$T = 293 \text{ K}$
Data collection	
7202 measured reflections	$\theta_{\max} = 25.7^\circ, \theta_{\min} = 2.5^\circ$
1831 independent reflections	$h = -8 \rightarrow 8$
1401 reflections with $I > 2\sigma(I)$	$k = -17 \rightarrow 16$
$R_{\text{int}} = 0.030$	$l = -12 \rightarrow 12$
Refinement	
Refinement on $F^2$	3 restraints
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: mixed
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.041$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$wR(F^2) = 0.111$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0474P)^2 + 0.6844P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.05$	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
1831 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.48 \text{ e \AA}^{-3}$
145 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.42 \text{ e \AA}^{-3}$

Tableau II : Positions atomiques et facteurs d'agitation thermique ( $\text{\AA}^2$ ).

	$x$	$y$	$z$	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
<b>S1</b>	0.24559 (12)	0.83468 (5)	0.38933 (7)	0.0435 (2)
<b>O3</b>	0.2676 (3)	0.65299 (11)	0.47161 (16)	0.0292 (4)
<b>O1</b>	0.1809 (3)	0.22415 (12)	0.46425 (17)	0.0426 (5)
<b>H3</b>	0.2098	0.1815	0.5199	0.064*
<b>O2</b>	0.4570 (3)	0.42277 (13)	0.84687 (17)	0.0454 (5)
<b>H5</b>	0.4766	0.4801	0.8622	0.068*
<b>N2</b>	0.1242 (3)	0.66654 (14)	0.2643 (2)	0.0314 (5)
<b>N1</b>	0.1190 (3)	0.57005 (14)	0.2905 (2)	0.0313 (5)
<b>C8</b>	0.2093 (4)	0.71839 (17)	0.3706 (2)	0.0287 (6)
<b>C1</b>	0.2476 (3)	0.48043 (16)	0.5003 (2)	0.0243 (5)

C5	0.3714 (4)	0.40941 (17)	0.7142 (2)	0.0276 (5)
C6	0.3365 (4)	0.49066 (17)	0.6352 (2)	0.0280 (5)
H6	0.3720	0.5509	0.6721	0.034*
O1W	0.7735 (4)	0.56729 (16)	0.9018 (3)	0.0698 (8)
C7	0.2074 (3)	0.56503 (16)	0.4159 (2)	0.0255 (5)
C3	0.2324 (4)	0.31071 (16)	0.5242 (2)	0.0276 (5)
C4	0.3212 (4)	0.31899 (17)	0.6602 (2)	0.0282 (5)
H4	0.3462	0.2649	0.7138	0.034*
C2	0.1933 (4)	0.39082 (16)	0.4438 (2)	0.0283 (6)
H2	0.1318	0.3848	0.3535	0.034*
H2N	0.060 (4)	0.6861 (19)	0.190 (3)	0.034*
H2W	0.675 (3)	0.5308 (16)	0.899 (3)	0.042*
H1W	0.861 (3)	0.5406 (17)	0.872 (3)	0.042*

**Tableau III : Facteurs d'agitation thermique anisotrope ( $\text{\AA}^2$ ).**

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
S1	0.0543 (5)	0.0236 (4)	0.0441 (5)	-0.0024 (3)	0.0002 (3)	0.0030 (3)
O3	0.0348 (10)	0.0245 (9)	0.0249 (9)	0.0000 (7)	0.0028 (7)	0.0027 (7)
O1	0.0651 (13)	0.0234 (9)	0.0289 (10)	-0.0049 (8)	-0.0034 (9)	0.0025 (7)
O2	0.0727 (14)	0.0332 (10)	0.0228 (10)	-0.0067 (9)	0.0014 (9)	-0.0012 (8)
N2	0.0376 (13)	0.0249 (11)	0.0256 (11)	0.0013 (9)	-0.0009 (10)	0.0073 (9)
N1	0.0379 (13)	0.0231 (10)	0.0278 (11)	0.0013 (9)	0.0012 (9)	0.0038 (8)
C8	0.0266 (13)	0.0278 (13)	0.0293 (13)	0.0026 (10)	0.0043 (11)	0.0054 (10)
C1	0.0232 (12)	0.0246 (12)	0.0248 (12)	0.0023 (9)	0.0065 (10)	0.0041 (10)
C5	0.0318 (14)	0.0293 (12)	0.0210 (12)	0.0005 (10)	0.0061 (10)	0.0012 (10)
C6	0.0312 (13)	0.0254 (12)	0.0269 (13)	-0.0006 (10)	0.0074 (11)	-0.0008 (10)
O1W	0.0760 (18)	0.0501 (15)	0.098 (2)	-0.0246 (12)	0.0483 (16)	-0.0394 (13)
C7	0.0241 (13)	0.0221 (12)	0.0291 (13)	-0.0025 (9)	0.0057 (10)	-0.0001 (10)
C3	0.0296 (13)	0.0221 (11)	0.0291 (13)	-0.0027 (10)	0.0051 (11)	-0.0015 (10)
C4	0.0314 (13)	0.0242 (12)	0.0277 (13)	0.0016 (10)	0.0064 (11)	0.0057 (10)
C2	0.0315 (14)	0.0292 (13)	0.0211 (13)	-0.0010 (10)	0.0024 (11)	0.0021 (10)

**Tableau IV : Paramètres géométriques ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ ).**

S1—C8	1.646 (3)	C1—C6	1.387 (3)
O3—C7	1.373 (3)	C1—C2	1.390 (3)
O3—C8	1.374 (3)	C1—C7	1.458 (3)
O1—C3	1.363 (3)	C5—C6	1.387 (3)
O2—C5	1.369 (3)	C5—C4	1.387 (3)
N2—C8	1.323 (3)	C3—C2	1.383 (3)
N2—N1	1.378 (3)	C3—C4	1.395 (3)

N1—C7	1.292 (3)		
C7—O3—C8	106.06 (18)	C6—C5—C4	121.2 (2)
C8—N2—N1	113.3 (2)	C5—C6—C1	118.8 (2)
C7—N1—N2	103.12 (19)	N1—C7—O3	112.74 (19)
N2—C8—O3	104.8 (2)	N1—C7—C1	128.5 (2)
N2—C8—S1	131.03 (19)	O3—C7—C1	118.8 (2)
O3—C8—S1	124.19 (19)	O1—C3—C2	116.9 (2)
C6—C1—C2	121.2 (2)	O1—C3—C4	122.1 (2)
C6—C1—C7	119.7 (2)	C2—C3—C4	121.0 (2)
C2—C1—C7	119.1 (2)	C5—C4—C3	118.8 (2)
O2—C5—C6	117.0 (2)	C3—C2—C1	118.9 (2)
O2—C5—C4	121.9 (2)		

## Annexe II- calculs DFT

Tableau I : Valeurs de l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H (BDE) en Kcal/mol.

Composé	H(R')	H(R-H)	BDE
Position 1	-701201.550255	-701604.1510069	402,1007519
Position 2	-701206.3663913		397,2846156

Tableau II : Valeurs du potentiel d'ionisation (IP), l'enthalpie de dissociation du proton (PDE) et leurs sommes en Kcal/mol.

Composé	H(R')	H(R <sup>+</sup> )	H(R-H)	IP	PDE	SET-PT
Position 1	-701201.550255	-701305,2456	-701604.1510069	298,155417	102,21534	400,370752
Position 2	-701206.3663913	-701206.3657638		397,035243	-1,4806275	395,554616

Tableau III : Valeurs de l'affinité protoniques (PA) et l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE) et leurs sommes en Kcal/mol.

Composé	H(R')	H(R <sup>+</sup> )	H(R-H)	PA	ETE	SPLET
Position 1	-701268.0085426	-701201.550255	-701604.1510069	334,6624643	65,7082876	400,3707519
Position 2	-701260.1251394	-701206.3663913		342,5458675	53,0087481	395,5546156