



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf

Faculté des Sciences

Département de Chimie Physique

THÈSE

En vue de l'obtention du

Diplôme de Doctorat en Sciences

Présentée et Soutenue par :

Abbassi Mouna Souad

Intitulé

*Synthèse, caractérisation et étude de l'activité
biologique des hétéroatomes de diazole dérivés de
L-cystéine*

Domaine

: Chimie

Spécialité

: Chimie Organique Bioactive

Le jury est composé de :

prof, Hadjel Mohamed

prof, Bekka Ahmed

prof, Lahrech Mokhtar Boualem

Prof, Kihel Mebrouk

prof, Bounaceur Boumediene

MCA, Benhammadi Samia

prof, Ali Othmane Adel

Président

Encadreur

Co-Encadreur

Examineur

Examineur

Examinatrice

Invité

USTOMB

USTOMB

U. Djelfa

U-Oran 1

U-Oran 1

USTOMB

USTOMB

Année Universitaire 2020 / 2021

Remerciements et Dédicace

Remerciement

Je remercie tout d'abord **ALLAH** le tout puissant qui m'a guidé sur le bon chemin et m'a donné la force pour pouvoir dépasser toutes les difficultés;

J'exprime ma profonde reconnaissance à ma source d'amour et d'affection, mes très chers parents qui ont sacrifié leur vie pour mon éducation et mon instruction afin que je puisse arriver à mon but;

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse, Monsieur **Ali Othmane Adel**, enseignant à l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, Département de Chimie Industrielle, Faculté des Sciences pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Je lui suis également reconnaissant pour le temps conséquent qu'il m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout cela;

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Monsieur **Bekka Ahmed**, enseignant à l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, Département de Chimie-Physique, Faculté des Sciences, pour son encadrement, son aide et son soutien, notamment dans les moments difficiles;

J'adresse de chaleureux remerciements à mon co-encadrant de thèse, Monsieur **Lahrech Mokhtar Boualem**, enseignant à l'Université de Ziane Achour-Djelfa- Faculté S.N.V, pour son attention de tout instant sur mes travaux, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse, son énergie et sa confiance ont été des éléments moteurs pour moi. J'ai pris un grand plaisir à travailler avec lui;

J'adresse mes remerciements à Monsieur **Hadjel Mohamed**, enseignant à l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, Département de Chimie Industrielle, Faculté des Sciences, pour avoir accepté la présidence du jury de soutenance de thèse et pour le temps consacré à la lecture de ma thèse et les améliorations suggérées;

Je remercie également Monsieur **Kihel Mebrouk**, enseignant à l'Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, Département de Biologie, Faculté de SNV et Monsieur **Bounaceur Boumediene**, enseignant à l'Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, Département de Chimie, et Madame **Benhammadi Samia**, enseignante à l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, Département de Chimie, Faculté des Sciences, pour avoir accepté d'examiner mon travail et pour le temps consacré à la lecture de ma thèse et les améliorations suggérées;

Je voudrais remercier aussi madame **Abed Karima**, Ingénieur de notre laboratoire de Chimie Organique Bioactive et madame **Ouzlifi Souad** pour leurs soutiens pendant cette période et pour son aide et son soutien, notamment dans les moments difficiles;

Merci également à toutes les personnes du laboratoire de Chimie Organique Bioactive de l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran, Département de Chimie Industrielle et du laboratoire de biologie de l'Université de Ziane Achour-Djelfa- Faculté SNV, et du laboratoire central, laboratoire de pharmacie de l'université AinShams, Caire, Egypte pour tous leurs efforts et pour faire ce travail;

Je remercie chaleureusement mon époux **Briki Khaled** pour la grande patience et l'encouragement et pour son soutien morale ininterrompu et ses nombreux conseils au cours de la réalisation de ma thèse;

Enfin, je remercie mes proches "**mes frères et sœurs**" pour leur soutien durant la réalisation de ma thèse.

Dédicace

À toute ma famille ;

À tous mes amis.

Abréviations et Symboles

Abréviations et symboles

- **Solvants**

DMF : N,N- diméthylformamide ;

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

- **Chromatographie et spectroscopie**

CCM : Chromatographie sur couche mince ;

R_f : Rapport frontale en centimètre cm ;

UV : Ultraviolet en nanomètre nm;

IR : Infrarouge;

¹HRMN : Résonance Magnétique Nucléaire du proton

¹³CRMN : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone

CG-SM : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

ppm: partie par million

R_f: rapport frontal

- **Termes biologiques**

CMI: concentration minimale d'inhibition

E. Coli : *Escherichia Coli*

MH: Muller Hinton

P. aeruginosae : *Pseudomonas aeruginosae*

***S. aureus* 25923** : *Staphylococcus aureus* 25923

***S. aureus* 43300** : *Staphylococcus aureus* 43300

- **Unités et constantes physiques**

C° : degrés Celsius

g : gramme

h : heures

cm : centimètre

nm : nanomètre

T_f : Température de fusion

T_{eb} : Température d'ébullition

V: volume

Sommaire

SOMMAIRE

Remerciement

Dédicace

Abréviation et symbole

Introduction générale.....1

Partie A: Théorique

CHAPITRE A.1

1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole et leurs activités biologiques

A.1.1. Introduction.....	6
A.1.2. 1,3,4-oxadiazole	7
A.1.2.1. Différentes méthodes de synthèse du 1,3,4-oxadiazole et leurs activités biologiques .	7
A.1.2.1.1. Synthèse du 1,3,4-oxadiazole par de réaction d'hydrazide et de disulfure de carbone en milieu basique (Méthode O.1)	8
A.1.2.1.2. Synthèse du 1,3,4-oxadiazole par réaction d'hydrazide et acide carboxylique (Méthode O.2)	11
A.1.2.1.3. Synthèse du 1,3,4-oxadiazole par de réaction d'hydrazide et carbaldéhyde (Méthode O.3)	14
A.1.2.1.4. Synthèse du 1,3,4-oxadiazole par de réaction de cyclodéshydratation des diacylhydrazines (Méthode O.4)	17
A.1.2.1.5. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par de réaction d'hydrazide avec orthoester (Méthode O.5)	19
A.1.3. 1,2,4-triazole	19
A.1.3.1. Tautomérie de 1,2,4-triazole	20
A.1.3.2. Tautomérie dans 1,2,4-triazoles substitués	20
A.1.3.3. Différentes méthodes de synthèse de 1,2,4-triazole et leurs activités biologiques	21
A.1.3.3.2. Synthèse de 1,2,4-triazole à partir d'hydrazide puis 1,3,4-oxadiazole (Méthode T.1)	23

A.1.3.3.3. Synthèse de 1,2,4-triazole à partir d'hydrazide puis carbothionate de potassium (Méthode T.2).....	24
A.1.3.3.4. Synthèse de 1,2,4-triazole à partir d'hydrazide puis carbothioamide (Méthode T.3)	25
A.1.4. Conclusion	27

Chapitre A.2

Complexes organométalliques des dérivés de 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole et leurs activités biologiques

A.2.1. Introduction.....	30
A.2.2. Complexes organométalliques des dérivés de 1,3,4-oxadiazole.....	30
A.2.2.1. Complexes de 2-amino-5-substitué aryl-1,3,4-oxadiazole avec Cu(II) et Sn(II).....	30
A.2.2.1.1. Activité antibactérienne	32
A.2.2.2. Complexes de N,N-(benzene-1,3-diyl-1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)bis{2-[(5-benzene-1,3-diyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino]acetamide avec Cu(II), Fe(II) et Co(II)	33
A.2.2.2.1. Activité biologique	34
A.2.2.3. Complexes de 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione avec Au(I)	35
A.2.2.3.1. Activités anticancéreuse.....	36
A.2.2.4. Complexes de 5-(2-phenyl-4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione avec Cu(II), Co(II), Ni(II) et Zn(II)	36
A.2.2.4.1. Activité antibactérienne et antifongique	37
A.2.2.5. Complexes des dérivés 1,3,4-oxadiazole avec Cu(II)	38
A.2.2.5.1. Activité antibactérienne et antifongique	39
A.2.2.6. Complexes de 2-Mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (phozSH) avec Co(II), Ni(II) et Cu(II).....	39
A.2.2.6.1. Activité antioxydant	40
A.2.3. Complexes des dérivés 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole	41
A.2.3.1. Complexes des dérivés 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole avec Fe(III) et Hg(II)	41

A.2.3.1.1. Activité antibactérienne	42
A.2.3.2. Complexes des dérivés 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole avec Fe(II) et Hg(II)	42
A.2.3.3. Complexes des dérivés 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole avec Pd(II)	43
A.2.3.3.1. Activité antibactérienne et antifongique	43
A.2.4. Complexes des dérivés 1,2,4-triazole	44
A.2.4.1. Complexes de 2-[(1Z)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-yl) -etanimidoyl] phenol avec VO(IV), Cr(III), Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) et Zn(II).....	44
A.2.4.1.1. Activité antibactérienne	46
A.2.4.2. Complexes des dérivés de 1,2,4-triazole avec Ni (II), Pd (II) et Pt(II)	46
A.2.4.2.1. Activité antibactérienne et antifongique	47
A.2.4.3. Complexes des dérivés de 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole avec Cu(II)	47
A.2.4.3.1. Activité anti-inflammatoire et analgésique	49
A.2.4.4. Complexes des dérivés de 5-amino-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol avec Cu(II), Fe(II), Au(III) et Mn(II)	50
A.2.4.4.1. Activité anti-HIV	52
A.2.4.5. Complexes des dérivés de 3,5-diamino-1,2,4-triazole et 3-amino-5-methylthio-1H-1,2,4-triazole avec VO(IV), Ni(II), Co(II), Cu(II) et Zn(II).....	52
A.2.4.5.1. Activité antibactérienne et antifongique	54
A.2.5. Conclusion	54

Partie B: Résultats et discussion

Chapitre B.1

Synthèse de 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole dérivés de L-cystéine et leurs complexes avec Ni(II) et Cu(II)

B.1.1. Introduction	58
B.1.2.1. Caractéristiques du produit de départ (L-Cystéine hydrochloride anhydre	59
B.1.2.2. Préparation des ligands organiques	60
B.1.2.2.1. Préparation de méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate	60

B.1.2.2.2. préparation de 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide	61
B.1.2.2.3. Préparation de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate	62
B.1.2.2.4. Préparation de 2-(2-Amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide	63
B.1.2.2.5. Préparation de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione.....	64
B.1.2.2.7. Préparation de 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thio .	66
B.1.2.2.8. Préparation de 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol ...	68
B.1.2.2.9. Préparation de 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol	69
B.1.3. Préparation des complexes dérivés des ligands.....	71
B.1.3.1. Préparation du complexe B.1.1 dérivé de L-cystéine et Ni(II)	71
B.1.3.2. Préparation du complexe B.1.2 dérivé de L-cystéine et Cu(II).....	72
B.1.3.3. Préparation du complexe B.2.1 dérivé d'ester méthylique de L-cystéine et Ni(II)	73
B.1.3.5. Préparation du complexe B.3.1 dérivé d'hydrazide de L-cystéine et Ni(II).....	75
B.1.3.6. Préparation du complexe B.3.2 dérivé d'hydrazide de L-cystéine et Cu(II)	76
B.1.4. Préparation des complexes de diazole avec Ni(II) et Cu(II):.....	77

Chapitre B.2

Evaluation de l'activité antibactérienne	84
B.2.2. Interprétation des résultats des ligands B.1-B.3 et leurs complexes	87
B.2.3. Interprétation des résultats des diazoles B.6-B.9 et leurs complexes	91
B.2.4. Discussion générale	92

PARTIE C: Experimentale

Chapitre C.1 : Synthèse chimique

C.1.1. Généralité	96
C.1.1.1. Réactifs et solvants utilisés	96
C.1.1.2. Appareillages et techniques d'analyses utilisés.....	96
C.1. 1.3. Caractérisation du l-Cystéine hydrochloride anhydre	98
C.1.2. Synthèse et caractérisation des ligands organiques	98

C.1.2.1 Synthèse du méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate	98
C.1.2.2 Synthèse de 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide	99
C.1.2.3 Synthèse de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazine carbothioate....	100
C.1.2.4 Synthèse de 2-(2-Amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide	100
C.1.2.5 Synthèse du 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione	101
C.1.2.6 Synthèse du 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol.....	102
C.1.2.7 Synthèse du 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol.....	103
C.1.2.8 Synthèse du 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol	103
C.1.3. Synthèse et caractérisation des complexes des ligands	105
C.1.3.1. Synthèse du complexe B.1.1 dérivé de L-cystéine B.1 et Ni(II).....	105
C.1.3.2. Synthèse du complexe B.1.2 dérivé de L-cystéine B.1 et Cu(II)	106
C.1.3.3. Synthèse du complexe B.2.1 dérivé d'ester méthylique de L-cystéine B.2 et Ni(II)	106
C.1.3.4. Synthèse du complexe B.2.2 dérivé d'ester méthylique de L-cystéine B.2 et Cu(II)	107
C.1.3.5. Synthèse du complexe B.3.1 dérivé d'hydrazide de L-cystéine B.3 et Ni(II)	107
C.1.3.6. Synthèse du complexe B.3.2 dérivé d'hydrazide de L-cystéine B.3 et Cu(II)	108
C.1.4. Synthèse et caractérisation des complexes de diazole (B.6-9) avec Ni(II) et Cu(II): .	109
C.1.4.1. Synthèse des complexes B.6.1 de ligand 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6 et Ni(II)	109
C.1.4.2. Synthèse du complexe B.6.2 de ligand 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6 et Cu(II)	110
C.1.4.3. Synthèse du complexe B.7.1 de ligand 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B.7 et Ni(II)	111
C.1.4.4. Synthèse du complexe B.7.2 de ligand 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B.7 et de Cu(II).....	111
C.1.4.5. Synthèse du complexe B.8.1 de ligand 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol B.8 et Ni(II)	112

C.1.4.6. Synthèse du complexe B.8.2 de ligand 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol B.8 et Cu(II).....	112
C.1.4.7. Synthèse du complexe B.9.1 de ligand 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol B.9 et Ni(II)	113
C.1.4.8. Synthèse du complexe B.9.2 de ligand 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol B.9 et Cu(II).....	114

Chapitre C.2

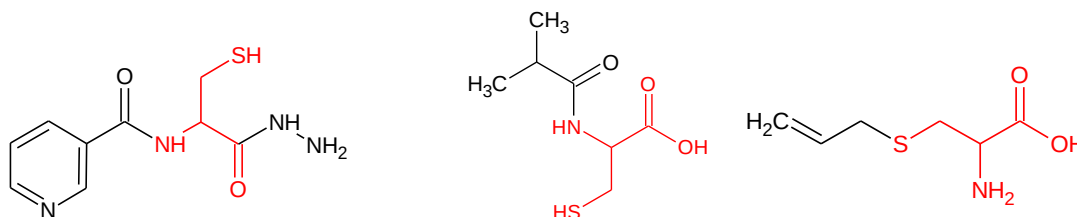
Evaluation de l'activité antibactérienne

C.2.1. Principe	116
C.2.2. Modes Opératoires :.....	116
C.2.3. Les témoins	118
Conclusion générale	120
Liste des références.....	122
Annexes.....	141
Résumé	

Introduction générale

Introduction générale

Les acides aminés constituent des éléments constitutifs des protéines et des peptides, qui jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus biologiques [1]. Les acides aminés contenant du soufre avaient un rôle protecteur contre les radicaux libres et les métaux lourds [2,3] en montrant une activité antioxydante précieuse et une complexation des métaux lourds. L'importance du soufre dans les systèmes biologiques augmente en tant qu'agent régulateur. [4] La cystéine, la méthionine, l'homocystéine et la taurine sont les quatre acides aminés soufrés communs, mais les deux premiers sont incorporés dans les protéines. Ils ont montré des radicaux DPPH, ABTS (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl et 2-2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulfonate) un piégeage similaire à un antioxydant standard (acide ascorbique). [5] Dérivés de cystéine via différentes positions: COOH tel que l'hydrazide (**A**) ou NH₂, comme en N-iso butyl amide (**B**) et S- comme dans la S-allyl cystéine (**C**) qui ont été rapportés. [6]

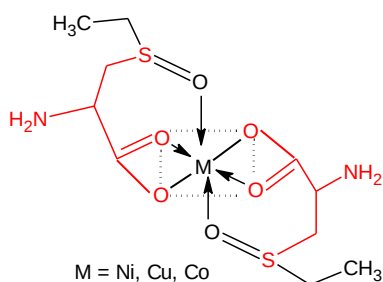


A, Isoler les fractions périplasmiques de bactéries **B**, Activité antifongique **C**, Activité neuroprotectrice

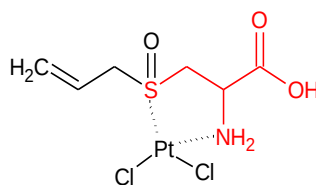
L'étude de l'activité des dérivés de la cystéine contre les espèces de scédosporium a été rapportée pour la première fois sur l'effet antifongique comme l'ester méthylique de la l-cystéine et ses interactions synergiques avec l'agent antifongique conventionnel contre les isolats de scédosporium. [7] Deux formes de cystéine et trois de leurs dérivés (d-cystéine, l-cystéine, chlorhydrate d'ester méthylique de la l-cystéine, N-isobutyryl-d-cystéine et N-isobutyryl-l-cystéine (**B**)) ont été signalés avoir une activité antifongique contre différents champignons filamenteux. [8,9] De plus, la S-allyl-l-cystéine (**C**) est connue pour ses propriétés neuroprotectrices. La S-propyl-l-cystéine a présenté la plus forte activité neuroprotectrice dans les HPN "hydrocéphalie à pression normale" du syndrome neurologique à haute pression, suivie de la S-éthyl-l-cystéine et de la S-méthyl-l-cystéine. [10] Aucun diazole du groupe carboxyle modifié n'a été signalé.

Les complexes métalliques jouent un rôle important dans la conception des médicaments et présentent plusieurs applications biologiques. [11,12] L'éthiine, un acide

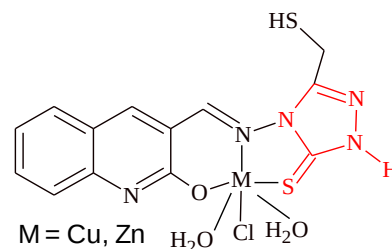
aminé (sulfoxyde de S-éthyl-L-cystéine) ne montre aucune activité biologique, mais lors de la complexation avec certains métaux (**D**), il présente de nombreux antimicrobiens lorsqu'il est testé contre *E. coli*, *S. aureus* et *S. cerevisiae*. [13].



D, Antimicrobien



E, Anticancer

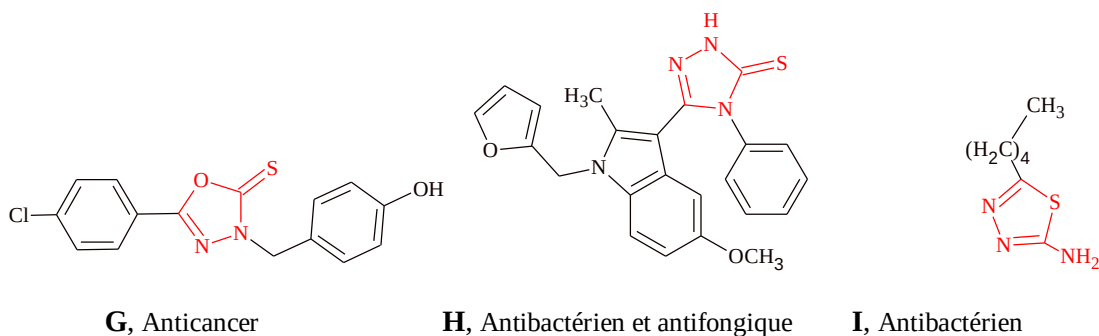


F, activité anticonvulsivante

Le complexe de platine du sulfoxyde de S-allyl-L-cystéine (alliine) (**E**) a révélé un effet cytotoxique modéré contre la lignée cellulaire cancéreuse humaine HeLa. [14] Les complexes des dérivés de triazolo-quinoléine 3-méthylsulphydryl-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole avec Cu(II) et Zn(II) (**F**) ont une activité anticonvulsivante. [15] Les complexes de carbènes N-hétérocycliques d'or, de platine et de palladium [16] ont été conçus pour susciter une cytotoxicité puissante des cellules cancéreuses, des activités anti-tumorales efficaces dans des modèles animaux ainsi qu'une liaison sélective à des cibles moléculaires (par exemple, des protéines thiols, l'ADN G-quadruplexes, ADN non apparié). [17]

L'incorporation d'acides alpha-aminés dans des structures hétérocycliques est une stratégie efficace pour générer de nombreux échafaudages de peptidomimétiques et de bibliothèques combinatoires, 2 - {[2- (6-chloro-2-iodo-9H-purin-9-yl) prop-2- l'én-1-yl] thio} phénol a montré une activité importante contre les cellules des souches cancéreuses. Fait intéressant, inhibe la formation de mammosphère à l'échelle micromolaire. [4]

Les dérivés du diazole comme les 1,3,4-oxadiazoles présentent souvent des effets d'inhibition plus élevés contre les bactéries en médecine et en agriculture par rapport aux médicaments de référence. [18-21] Divers dérivés du 1,3,4-oxadiazole ont montré une activité anticancéreuse contre différents types de cancer, cervical, colon, gastrique, sein, mélanome, poumon, colorectal et osseux. Le 5-(4-chlorophényl)-3-(4-hydroxyphénylaminométhyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**G**) a montré une activité puissante contre les lignées cellulaires MCF-7. [22] Les pharmacophores du 1,3,4-thiadiazole et du 1,2,4-triazole sont présents dans plusieurs médicaments, à savoir la tiadazosine et le nesapidil (antihypertenseur), le raltégravir (antirétroviral), le furamizole, la céfazoline et le céftezole (antibiotiques). [23,24]



5- [1- (furan-2-ylméthyl) -5-méthoxy-2-méthyl-1H-indol-3-yl] -4-phényl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole- Le 3-thione (**H**) [25] et le 2-pentyl-5-amino-D-glycoyl-1,3,4-thiadiazole (**I**) ont été testés sur Gram positifs (*B. Cirroflagellosus*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*), Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens* et *Escherichia coli*) et activité antifongique (*penicillium*, *A. niger*) [26].

La présente étude vise à présenter la synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole de la *L*-Cystéine avec des complexes métalliques Ni(II) et Cu(II) à tester pour l'activité antibactérienne. La caractérisation des composés synthétisés a été réalisée par des méthodes spectroscopiques FT-IR, UV-Vis, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS.

Le travail présent dans cette thèse se divise en 3 parties détaillées comme suit :

- **La partie A**, qui est la partie théorique, comprend deux chapitres :
 - ✓ **Chapitre A.1:** concerne la synthèse des diazoles 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole et leurs activités biologiques.
 - ✓ **Chapitre A.2:** aborde les complexes organométalliques des 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole et leurs activités biologiques.
- **La partie B**, qui est la partie "résultats et discussions" scindée en deux chapitres, regroupent toutes les interprétations et les discussions des résultats concernant:
 - ✓ **Chapitre B.1:** la synthèse des composés cités ultérieurement.
 - ✓ **Chapitre B.2:** valorisation des produits synthétisés par l'étude de leur activité antibactérienne sur des souches bactériennes pathogènes.
- **La partie C**, qui est la partie expérimentale, regroupe aussi deux chapitres:
 - ✓ **Chapitre C.1:** les modes opératoires, les analyses spectrales physico-chimiques effectuées
 - ✓ **Chapitre C.2:** le test antibactérien de tous les produits synthétisés contre une série de souches bactériennes à Gram positif et à Gram négatif.

En fin, on achève cette thèse par une conclusion générale..

PARTIE A : Théorique

CHAPITRE A.1 :

***1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole et leurs
activités biologiques***

CHAPITRE A.1

1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole et leurs activités biologiques

A.1.1. Introduction

Les analogues de composés hétérocycliques ont attiré une large attention en raison de leurs propriétés biologiques utiles. Parmi eux, les 1,3,4-oxadiazoles, 1,2,4-triazoles ont présenté un large éventail de propriétés biologiques, notamment antibactériennes [26], antivirales [27, 28], antifongiques [29, 30], anticancéreuses [31], anti-inflammatoires [32, 33], anti-hypertensives [34, 35], anticonvulsivants [36, 37] et anti-Alzheimer, [38]. Plusieurs exemples de composés contenant le groupement 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole utilisé en médecine clinique sont Raltegravir **A.1**, Taribavirin **A.2** des médicaments antirétroviral [39] pour le traitement de l'infection par le VIH, ainsi que Zibotentan **A.3** et Letrozole **A.4** comme candidat médicament expérimental anticancéreux (Fig. A.1) [40, 41].

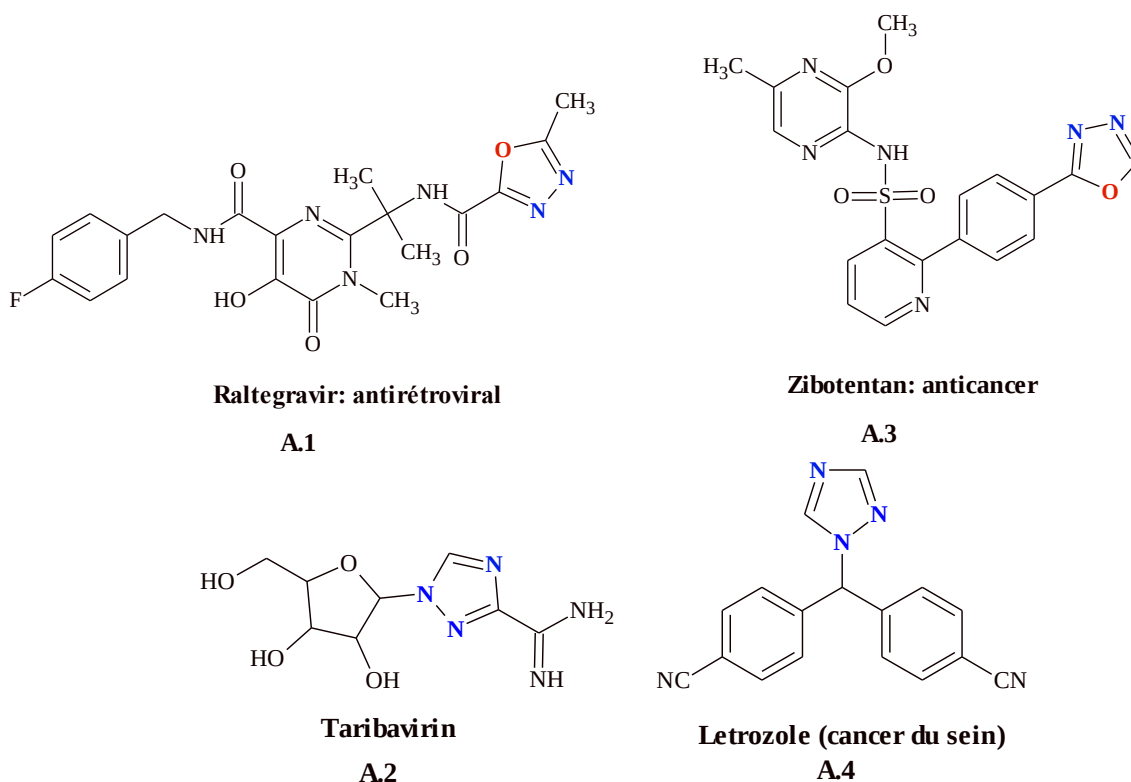


Fig. A.1: Les structures chimiques des médicaments utilisés dans la pratique médicale contenant diazole.

Notre but est de recueillir les travaux de la littérature rapportés par les chercheurs sur quelques méthodes de synthèse des dérivés de 1,3,4-oxadiazole et de 1,2,4-triazole ainsi que l'étude leurs diverses activités pharmacologiques.

A.1.2. 1,3,4-oxadiazole

Les oxadiazoles sont un système cyclique monocyclique avec de multiples applications bien que le système cyclique 1,3,4-oxadiazole était connu en 1880, l'étude appropriée de sa chimie, de sa structure, de ses propriétés physiques et de l'application de divers dérivés n'a commencé qu'en 1950 [42]. Hétérocycles contenant des N, en particulier les cycles à cinq chaînons, sont d'un grand intérêt car ils se trouvent dans les produits naturels [43] et sont fréquemment utilisés en chimie médicinale. Il existe trois isomères possibles du 1,3,4-oxadiazole **A.5** en fonction de la position d'un atome d'azote dans le cycle: 1,2,4-oxadiazole **A.6**, 1,2,3-oxadiazole **A.7** et 1,2,5-oxadiazole **A.8** (Fig. A.2).

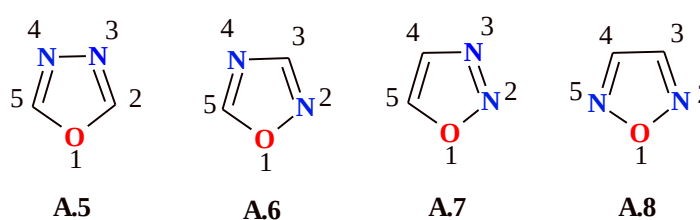


Fig. A.2: Isomères de l'oxadiazole

Parmi les isomères de l'oxadiazole, les dérivés du 1,3,4-oxadiazole sont connus pour être les plus stables [44]. Le cycle 1,3,4-oxadiazole agit également comme bioisostère pour les composés contenant du carbonyle tels que: Les esters, les amides et les carbamates. Le cycle oxadiazole est utilisé comme une partie substantielle du pharmacophore qui a la capacité de s'engager avec le ligand. Dans certains cas, il agit comme un lieu aromatique plat pour fournir la bonne orientation de la molécule [45].

A.1.2.1. Différentes méthodes de synthèse du 1,3,4-oxadiazole et leurs activités biologiques

Plusieurs protocoles de synthèse du 1,3,4-oxadiazole sont disponibles dans la littérature, La voie de synthèse couramment utilisée pour les 1,3,4-oxadiazoles comprend des réactions d'hydrazides dérivés d'acide carboxylique(ou hydrazine) avec des disulfure de carbone [46], chlorures d'acide / acides carboxyliques et une cyclisation directe des diacylhydrazines en utilisant une variété d'agents déshydratants tels que: L'oxychlorure de phosphore [47], le chlorure de thionyle [48], le pentaoxyde de phosphore [49], l'anhydride triflique [50], l'acide polyphosphorique [51] et la réaction directe de l'acide avec le Nisocyanimino- triphénylphosphorane [52,53].

A.1.2.1.1. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par de réaction d'hydrazide et de disulfure de carbone en milieu basique (Méthode O.1)

Méthode O.1: Les 1,3,4-oxadiazoles contenant du soufre peuvent être synthétisés commodément à partir d'hydrazides **A.9** en utilisant CS₂ comme source de soufre (Fig. A.3). Généralement, les dérivés d'hydrazides ont été synthétisés à partir d'acide carboxylique RCOOH.

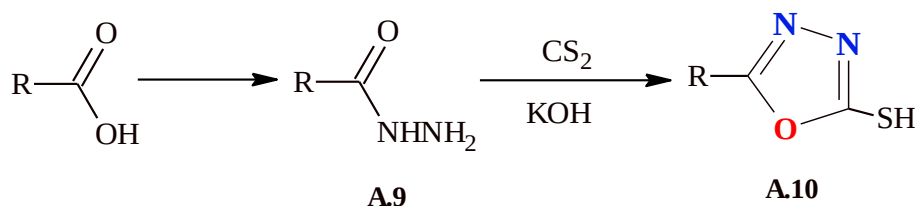


Fig. A.3: Synthèse de 1,3,4-oxadiazole de réaction d'hydrazide avec le disulfure de carbone en milieu basique (méthode O.1)

L'interprétation de la figure A.3 avec quelques exemples de réaction de synthèse des 1,3,4-oxadiazoles-2,5-disubstitués à partir d'hydrazide et d'acide carboxylique seront mentionnés dans la figure A.4.

L'addition nucléophile de disulfure de carbone (CS₂) à l'hydrazide **A.9** dans des milieux basiques a donné 1,3,4-oxadiazole-2-thiones (Fig. A.4). Le composé 5-[1-amino-3-(méthylsulfanyl) propyl]-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **A.11** est un dérivé de l'hydrazide de *L*-méthionine, il a un bon effet antibactérienne contre *E. coli* et *P. aeruginosae* [54].

Une série de 1,3,4-oxadiazole-2-thiones **A.(12-13)** a été préparée de même méthode, ils sont utilisés comme médicaments antiviraux, anti-infectieux [55], antibactérienne contre *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. multocida* et *E. coli* et activité antifongique contre *A. niger*, *A. flavus*, *G. lucidum* et *A. alternata* notamment les substituant de chlore "si **R**₂ : 3-Cl; **A.13** = 2-[[5-(3-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]-N- [4-(4-morpholinyl)phenyl] acetamide et si **R**₂ : 4-Cl; **A.13** = 2-[[5-(4-Chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]-N- [4-(4-morpholinyl)phenyl] acetamide" [56] (Fig. A.4).

La présence de tautomérie thiol-thione a provoqué une nouvelle modification chimique du composé **A.14** par réaction de S-alkylation avec l'iodure de méthyle pour donner le dérivé **A.15** (2-(furan-2-yl)-5-(méthylsulfanyl)-1,3,4-oxadiazole), et avec le formaldéhyde, les amines aromatiques ou cycliques pour donner la 2-méthylmercapto-1,3,4-oxadiazoles 2 et 3H-1,3,4-diazoline-2-thiones **A.16** [57] (Fig. A.4).

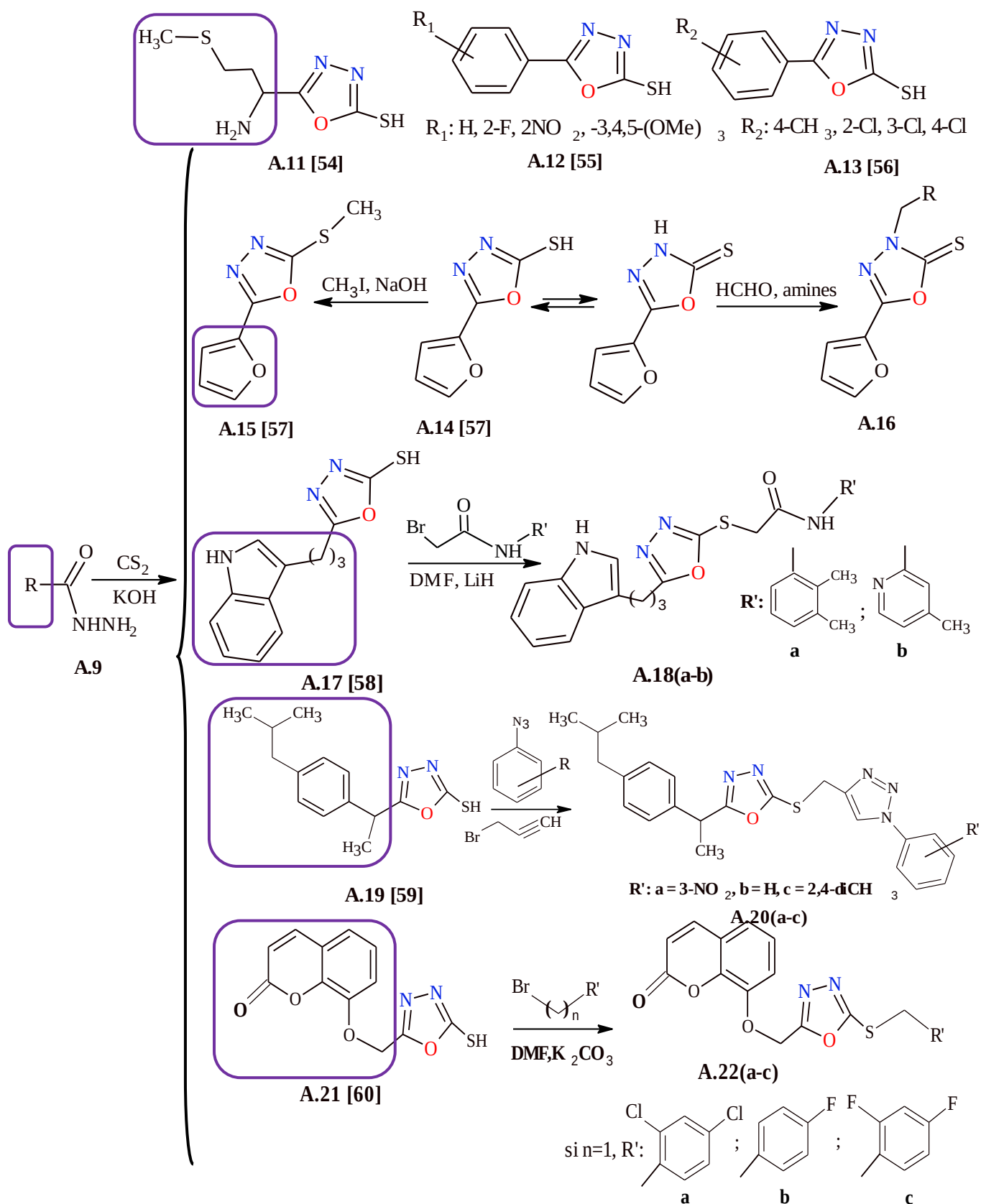


Fig. A.4: Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués à partir d'hydrazide et de disulfure de carbone (méthode O.1).

Les nouveaux oxadiazoles à base d'indole avec des amides de N- (phényl-substitué) butane **A.18** (Fig. A.4) ont synthétisé à partir de l'acide 4-(1H-indol-3-yl) butanoïque, qui a été transformé séquentiellement en éthyl 4- (1H-indol-3-yl) butanoate puis 4- (1H-indol-3-yl) butane-hydrazide et 5-[3- (1H-indol-3-yl) propyl]-1,3,4-oxadiazole-2-thiol **A.17** en tant que nucléophile. Le criblage des dérivés d'oxadiazole (2-({5-[3-(1H-Indol-3-yl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}thio)-N-(2,3-diméthylphényl)acetamide **A.18a** (R=58 %; T_f = 81-83 °C; Poudre amorphe de couleur marron foncé), 2-({5-[3-(1H-Indol-3-yl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}thio)-N-(4-méthylpyridin-2-yl)acetamide) **A.18b** (R= 76 %; T_f = 169-171 °C; Poudre amorphe de couleur orange rougeâtre) pour le potentiel inhibiteur contre l'enzyme uréase et des agents antidiabétiques [58].

Un nouveau modèle de polydenté comprenant des groupes pharmacophoriques distinctifs, à savoir, l'ibuprofène, le 1,3,4-oxadiazole et le 1,2,3-triazole liés par un pont thioéther **A.20(a-c)**. Ces derniers ont été synthétisés à partir de 1,3,4-oxadiazole **A.19** dérivés d'hydrazide d'ibuprofène. Les composés 2-(1-(4-isobutylphényl)éthyl)-5-(((1-(3-nitrophényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)thio)-1,3,4-oxadiazole **A.20(a)** (R= 94 %; T_f = 112–114 °C; Solide jaune) et 2-(1-(4-isobutylphényl)éthyl)-5-(((1-phényl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)thio)-1,3,4-oxadiazole **A.20(b)** (R= 92 %; T_f = 108–110 °C; Solide blanc) ont démontré une activité antibactérienne plus puissante contre les souches à Gram négatif (*E. coli* et *P. aeruginosa*), ainsi le composé 2-(((1-(2,4-diméthylphényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)thio)-5-(1-(4 isobutylphényl)éthyl)-1,3,4-oxadiazole **A.20(c)** (R= 93 %; T_f = 123–12 °C; Solide jaune clair) a présenté une activité anticancéreuse avec une CI_{50} de 27,50 et 31,03 µg/ml contre les cellules HeLa et MCF-7, respectivement [59].

Une nouvelle 1,3,4-oxadiazole **A.21**, **A.22** (Fig A.4) a été synthétisée par des dérivés d'hydrazide de coumarine. Les 1,3,4-oxadiazoles **A.22(a-c)** ont été synthétisés par une réaction entre 7-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthoxy) -4,5-diméthyl-2H-chromen-2-one **A.21** avec différents halogénures d'alkyle et de benzyle substitués en présence de K_2CO_3 et du DMF comme solvant. Les composés **A.22(a-c)** nommés: 7-((5-((2,4-dichlorobenzyl)thio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthoxy)-4,5-diméthyl-2H-chromen-2-one **A.22(a)** (R= 85%; T_f = 166-168 °C; Solide amorphe blanc), 7-((5-((3-fluorobenzyl)thio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthoxy)-4,5-diméthyl-2H-chromen-2-one **A.22(b)** (R= 85%; T_f = 150-152 °C; Solide amorphe blanc), 7-((5-((3,4-difluorobenzyl)thio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) méthoxy)-4,5-diméthyl-2H-chromen-2-one **A.22(c)** (R= 89%; T_f = 172–174 °C; Solide amorphe blanc)

ont montré une bonne activité contre les lignées cellulaires de cancer du sein MDA-MB-231 et MCF-7 [60].

Selon ce qui a été mentionné précédemment, on a constaté que la méthode **O.1** de préparation des composés 1,3,4-oxadiazole se fait en une seule étape en utilisant l'hydrazide et le composé disulfure de carbone, et il est également possible de préparer plusieurs dérivés dans plusieurs méthodes différentes. La plupart des chercheurs utilisent ces composés dans l'étude de leur activité biologique.

A.1.2.1.2. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par réaction d'hydrazide et d'acide carboxylique (Méthode O.2)

Méthode O.2: Les composés 2,5-diaryl-(alkyl)-1,3,4-oxadiazoles symétriques et asymétriques **A.23** peuvent être synthétisés par la réaction d'hydrazide et d'acide carboxylique (Figure A.5). Pour ce type de synthèse les dérivés de 1,3,4-oxadiazole, ils existent plusieurs catalyseurs, par exemple la présence de l'oxychlorure de phosphore (POCl_3) comme agent déshydratant [61-70] (Figure A.5). Cette méthode **O.2** est la plus utilisée pour ce type de synthèse. Il existe aussi des autres catalyseurs comme: Acide polyphosphorique PPA [71], 1,1'-Carbonyldiimidazole CDI avec Triphenylphosphine Ph_3P et Tétrabromométhane CBr_4 [72], Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tétraméthyl Uronium HATU avec *N,N*-diisopropylethylamine DIPEA [73] et chlorure de sulfuryle SO_2Cl_2 [74] (Figure A.5).

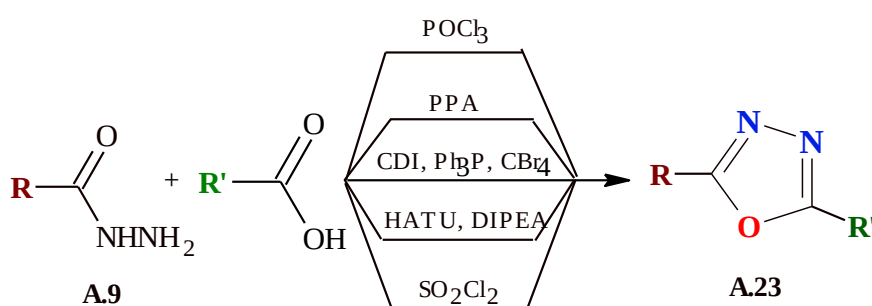


Fig. A.5: synthèse de 2,5-diaryl- (alkyl) -1,3,4-oxadiazoles à partir d'hydrazide et d'acide carboxylique par cyclisation en utilisant divers réactifs (Méthode O.2).

L'interprétation de la figure A.5 avec quelques exemples de réaction de synthèse des 1,3,4-oxadiazoles-2,5-disubstitués à partir d'hydrazide et d'acide carboxylique seront mentionnés dans la figure A.6

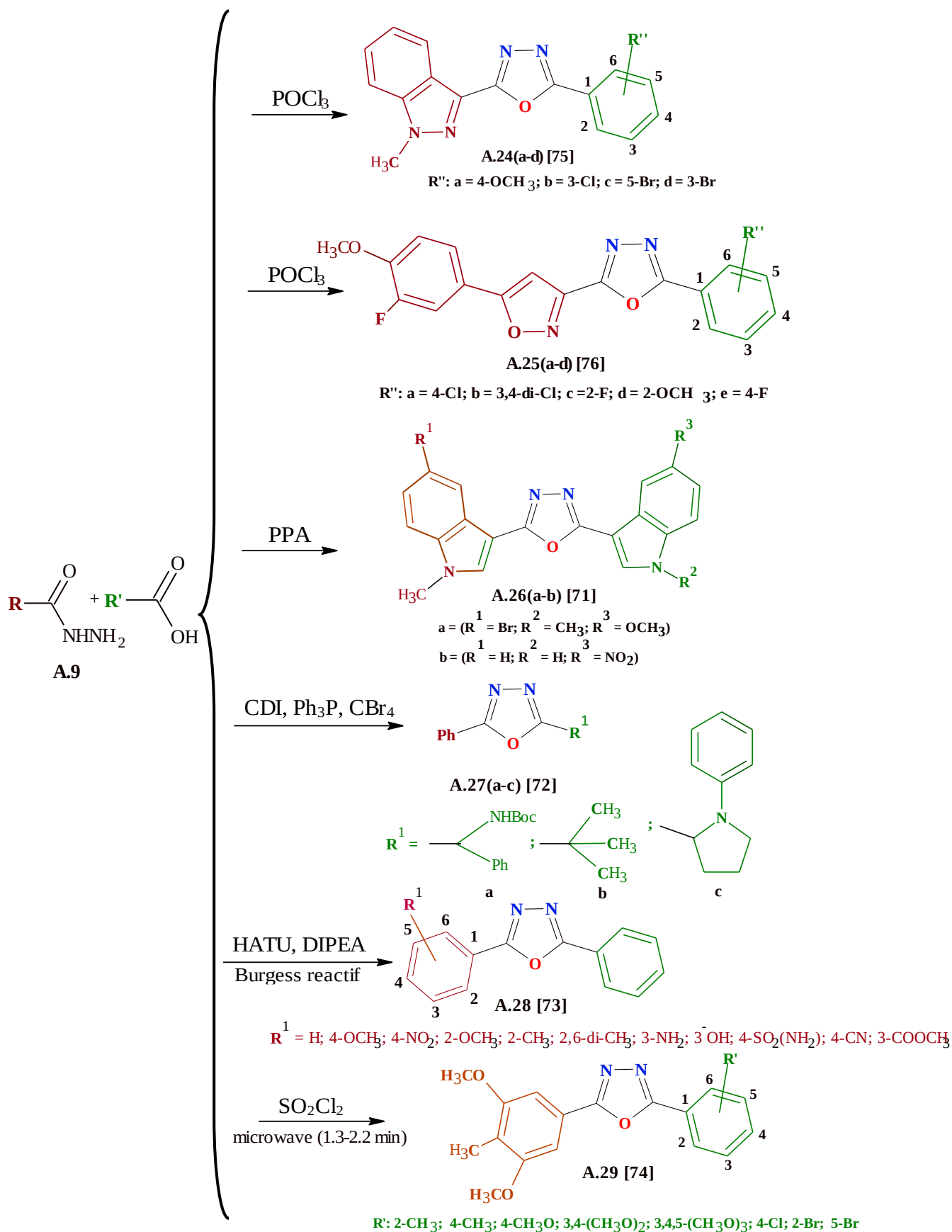


Fig. A.6: Exemples de synthèse des 1,3,4-oxadiazoles-2,5-disubstitués à partir d'hydrazide et d'acide carboxylique (Méthode O.2).

Une série d'oxadiazoles attachés à l'indazole (OTD) **A.24(a-d)** (figure A.6) ont été synthétisés par reflux d'hydrazide d'acide N-méthylindazole avec différents acides carboxyliques aromatiques en présence l'oxychlorure de phosphore POCl_3 . Tous les 1,3,4-oxadiazoles finaux 2-(4-methoxyphenyl)-5-(1-methyl-1H-indazol-3-yl)-1,3,4-oxadiazole **A.24(a)** ($R = 83\%$; $T_f = 196-200\text{ }^\circ\text{C}$; solide blanc), 2-(3-chlorophenyl)-5-(1-methyl-1H-indazol-3-yl)-1,3,4-oxadiazole **A.24(b)** ($R = 86\%$; $T_f = 180-184\text{ }^\circ\text{C}$; solide blanc), 2-(2-bromophenyl)-5-(1-methyl-1H-indazol-3-yl)-1,3,4-oxadiazole **A.24(c)** ($R = 88\%$; $T_f = 160-165\text{ }^\circ\text{C}$; solide blanc) et 2-(3-bromophenyl)-5-(1-methyl-1H-indazol-3-yl)-1,3,4-oxadiazole **A.24(d)** ($R = 77\%$; $T_f = 172-176\text{ }^\circ\text{C}$; solide jaune pâle) ont présenté une activité anticancéreuse significative contre les cellules de carcinome hépatocellulaire (CHC) [75].

Une série de 1,3,4-oxadiazoles **A.25(a-e)** avec groupement 3-fluoro-4-méthoxyphenyle a été synthétisée pour évaluer l'activité antibactérienne et antituberculeuse.

Les composés **A.25(a-c)** s'avèrent une bonne activité antibactérienne contre *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *S. pyogenes* par rapport à l'ampicilline. Les composés **A.25(d,e)** se sont révélés des agents actifs antituberculeux contre *M. tuberculosis H37Rv* [76].

Une série de 2,5-bis (indolyl) -1,3,4-oxadiazoles **A.26** ont été synthétisés en présence d'acide polyphosphorique (Polyphosphoric acid PPA) comme catalyseur. Tous ces composés ont été évalués pour leur cytotoxicité contre quatre lignées de cellules cancéreuses à savoir A549, MDA-MB-231, MCF-7 et HeLa. Le composé 3-[5-(5-bromo-1-methyl-1H-indol-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-methoxy-1-methyl-1H-indole **A.26a** (Rendement 68 %; $T_f > 250\text{ }^\circ\text{C}$; solide jaune) a présenté une bonne cytotoxicité sur la lignée cellulaire MCF-7 avec une valeur IC_{50} de 1,8 mM et il a été identifié comme un médicament prometteur par rapport au médicament standard doxorubicine (valeur $\text{IC}_{50} = 0,98\text{ mM}$). Le composé 1-methyl-3-[5-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1H-indole **A.26b** ($R = 71\%$; $T_f = 117-119\text{ }^\circ\text{C}$; solide jaune) a présenté une meilleure activité antitumorale contre trois lignées de cellules cancéreuses, à savoir le poumon (A549), le sein (MCF-7) et le col de l'utérus (HeLa) avec des valeurs IC_{50} de 3,3 mM, 2,6 mM et 6,34 mM respectivement [71].

Une autre méthode de synthèse du 1,3,4-oxadiazole-2,5-disubstitué **A.27(a-c)** a été faite avec un bon rendement en présence de carbonyldiimidazole (CDI), Ph_3P et CBr_4 dans le dichlorométhane (figure A.6) [72].

La réaction entre l'acide carboxylique, l'acylhydrazides en présence de HATU "Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tétraméthyl Uronium" et le réactif de Burgess a donné les 1,3,4-oxadiazoles correspondants **A.28** avec des rendements de 63 à 96%. Les conditions de réaction sont tolérantes à une variété de groupes fonctionnels, y compris les esters, les nitriles, les alcynes, les oléfines, les halogénures d'alkyle, les phénols, les carbamates et les sulfonamides [73].

Les 1,3,4-oxadiazoles **A.29** (Figure A.6) ont été synthétisés par la réaction de 3,5-diméthoxy-4-l'hydrazide de méthylbenzoyle avec certains acides carboxyliques en présence de chlorure de thionyle SO_2Cl_2 sous irradiation aux micro-ondes. Cette réaction se caractérise par un bon rendement ($> 85\%$), un gain de temps et de solvant par rapport à leur synthèse dans des conditions de chauffage thermique classique [74].

A.1.2.1.3. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par de réaction d'hydrazide et carbaldéhyde (Méthode O.3)

Méthode O.3: La synthèse des dérivés 1,3,4-oxadiazole-2,5-disubstitué (Figure A.7) a été réalisée efficacement par condensation d'acylhydrazides **A.9** et d'aldéhyde **A.30** suivie d'une cyclisation oxydante en utilisant différents réactifs (Figure A.7).

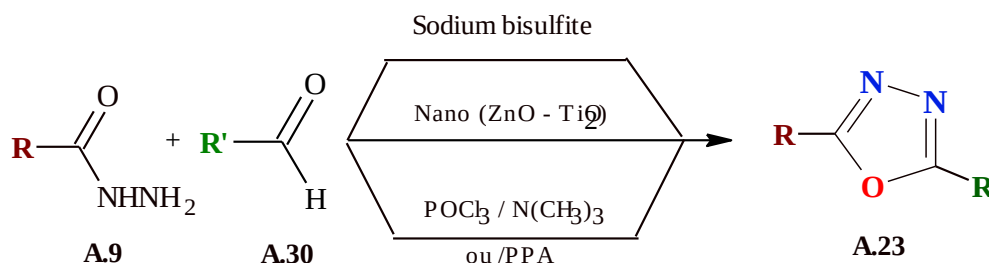


Fig. A.7: Synthèses de 1,3,4-oxadiazole par condensation impliquant des aldéhydes substitués (Méthode O.3).

L'interprétation de la figure A.7 avec quelques exemples de réaction de synthèse des 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués à partir d'hydrazide et d'aldéhydes seront mentionnés dans la figure A.8

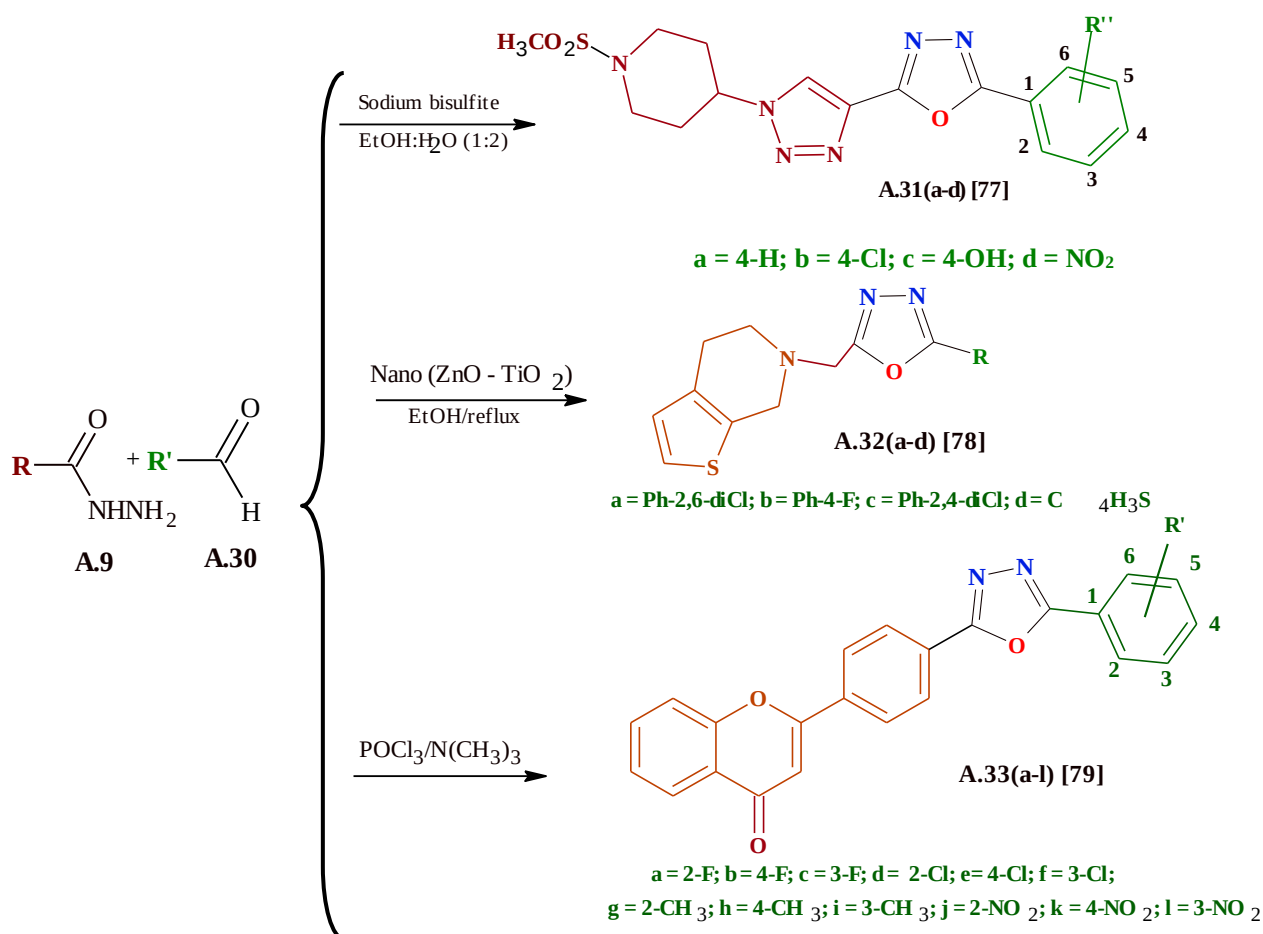


Fig. A.8: Exemples de synthèse des 1,3,4-oxadiazoles-2,5-disubstitués à partir d'hydrazide et de carbaldéhyde (Méthode O.3).

La série de 1,3,4-oxadiazole 2,5-disubstitué **A.31(a-d)** (Figure A.8) a été synthétisée par une réaction entre le dérivé d'hydrazide **A.9** et dérivé d'aldéhyde **A.30** en présence de bisulfite de sodium en utilisant un micro-ondes dans l'éthanol-eau. Les rendements de cette méthode sont de l'ordre de 90 à 95%. Tous les composés synthétisés **A.31** ont été évalués pour leur activité antifongique et ont été comparés avec le miconazole et le fluconazole. Certains des composés de la série **A.31** comme **A.31(b)** sont équipotents avec le miconazole contre *Candida albicans* et *Fusarium oxysporum*. Le composé **A.31(c)** est également équipotent avec le miconazole contre *F. oxysporum* [77].

Le nano oxyde de zinc combiné et le dioxyde de titane [nano (ZnO - TiO₂)] ont été utilisés pour la synthèse d'une série de 4,5,6,7-tetrahydro-6-((5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)thieno[2,3-c]pyridine **A.32(a-d)** (Figure A.8). Les rendements de cette méthode sont de l'ordre de 91 à 96%. Tous les composés ont été synthétisés pour évaluer leur activité antimicrobienne contre quatre souches différentes: "*E. Coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *B. subtilis* " et leur activité antifongique contre deux souches: "*Candida albicans* et *Aspergillus*

niger". Les 1,3,4-oxadiazoles **A.32(a-c)** montrent une bonne activité antibactérienne et antifongique tandis que le composé thiophénitué **A.32(d)** montre une activité antibactérienne prometteuse [78].

Les analogues de 1,3,4-oxadiazole **A.33(a-l)** substitués par chromen-4-one (figure A.8) ont été synthétisés et évalués pour l'inhibition de la β -glucuronidase. La synthèse de la nouvelle série d'inhibiteurs de l'oxadiazole β -glucuronidase à base de chromène a commencé par la réaction de la 2-hydroxyacétophénone et de l'acide p-formylbenzoïque dans l'hydroxyde de potassium éthanolique à température ambiante. La dernière étape comprenait la réaction des dérivés d'hydrazide **A.9** correspondants avec des aldéhydes en présence de POCl_3 . Tous les 1,3,4-oxadiazole **A.33(a-l)** ont montré un potentiel inhibiteur puissant, de $0,8 \pm 0,1 \mu\text{M}$ à $42,3 \pm 0,8 \mu\text{M}$ par rapport à l'acide d-saccharique-1,4 lactone (valeur $\text{IC}_{50} = 48,1 \pm 1,2 \mu\text{M}$). Le composé **A.33a** (ortho-fluoro, 2-(4-(5-(2-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-4H-chromen-4-one, solide; R= 78%; $T_f = 291\text{--}292^\circ\text{C}$) est un analogue caractérisé par un effet ($\text{IC}_{50} = 0,8 \pm 0,1 \mu\text{M}$) et s'est avéré être le plus puissant de la série. Le plus grand potentiel montré par cet analogue peut être dû au groupe fluoro attracteur d'électrons. Les analogue ortho-fluoro **A.33(a)** s'est révélé supérieur aux les analogues **A.33b** (para-fluoro, 2-(4-(5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-4H-chromen-4-one, $\text{IC}_{50} = 1,1 \pm 0,05 \mu\text{M}$, solide; R= 82%; $T_f = 299\text{--}300^\circ\text{C}$) et **A.33c** (méta-fluoro, 2-(4-(5-(3-Fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-4H-chromen-4-one, $\text{IC}_{50} = 3,8 \pm 0,2 \mu\text{M}$, Solide; R= 80%; $T_f = 294\text{--}295^\circ\text{C}$). La petite différence de potentiel semble être due à la différence de position des groupes fluoro sur le cycle phényle. Le même résultat a été constaté pour l'inhibition de la β -glucuronidase par les 1,3,4-oxadiazoles **A.33(d-l)**, ortho (chloro, méthyl, nitro) > para (chloro, méthyl, nitro) > méta (chloro, méthyl, nitro) [79].

A.1.2.1.4. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par de réaction de cyclodéshydratation des diacylhydrazines (Méthode O.4)

Méthode O.4: Certains 1,3,4-oxadiazoles peuvent être obtenus à partir d'acides carboxyliques ou (chlorure d'acyle **A.34**) et d'hydrazides en deux étapes par cyclodéshydratation des diacylhydrazines **A.35** (figure A.9).

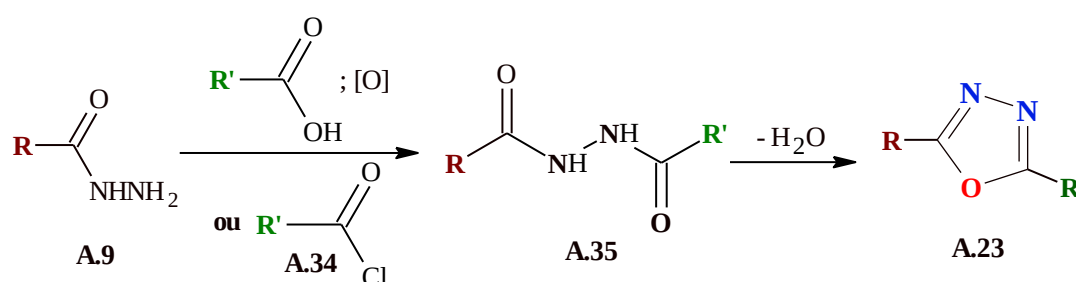


Fig. A.9: Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles-2,5-disubstitués de cyclodéshydratation des diacylhydrazines (Méthode O.4).

L'interprétation de la figure A.9 avec quelques exemples de réaction de synthèse des 1,3,4-oxadiazoles-2,5-disubstitués à partir d'hydrazide et diacylhydrazines seront mentionnés dans la figure A.10

Les deux composés 2-fluorophenyl-5-substitué-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazoles **A.36a** "2-(3-fluorophenyl)-5-[2,2-diméthyl-3-(2,2-dichlorovinyl)-cyclopropyl]-1,3,4-oxadiazole, cristaux d'aiguille blanche, R= 67%, $T_f = 150-154.98\text{ }^{\circ}\text{C}$ " et **A.36b** "2-(2,4-dichloro-5-fluorophenyl)-5-[2,2-diméthyl-3-(2,2-dichlorovinyl)-cyclopropyl]-1,3,4-oxadiazole, cristaux d'aiguille blanche, R= 60%, $T_f = 139.1-140.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ " ont été synthétisés à partir d'hydrazide et chlorure d'acyle en deux étapes (figure A.10). Cependant, la réaction similaire de l'hydrazide d'acide avec l'acide 2,4-dichloro-5-fluorobenzoïque a donné le produit 2,5-bis (2,4-dichloro-5-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazole symétrique **A.37**(DCFPO, cristaux blancs, R= 58%, $T_f = 176.1-176.28^{\circ}\text{C}$). Les activités contre les chenilles légionnaires augmentent dans l'ordre suivant: **A.36(a)** < **A.36(b)** < **A.37** (DCFPO) [80].

Parmi la variété d'agents déshydratants disponibles de réaction de cyclodéshydratation des diacylhydrazines est le chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyl (TsCl) en tant que réactif non toxique. L'acide carboxylique a été condensé efficacement avec le benzohydrazide **A.9** en présence de O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N1,N1-tetraméthyluronium tétrafluoroborate (TBTU) pour produire de la diacylhydrazine **A.38** comme un composé intermédiaire. Ce dernier réagit

avec TsCl et diisopropyléthylamine (DIPEA) pour donner 1,3,4-oxadiazole-2,5-disubstitué **A.39** à température ambiante.

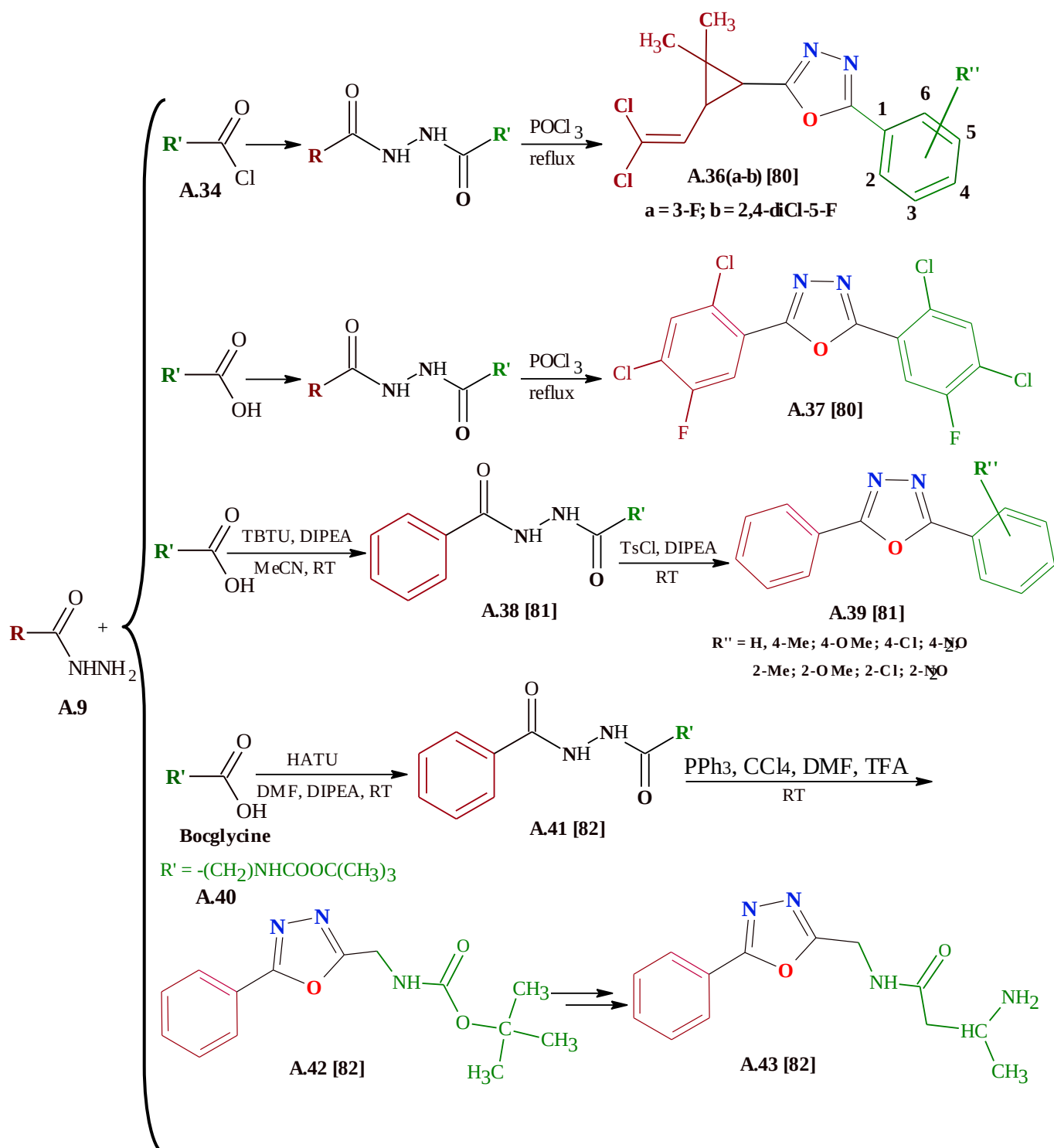


Fig. A.10: Exemples de synthèse 1,3,4-oxadiazole-2,5-disubstitué par cyclodéshydratation des diacylhydrazines (Méthode O.4).

La synthèse de 1,3,4-oxadiazolylméthylamine **A.42** liée à la Bocglycine **A.40** est protégée en présence de (Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tétraméthyl Uronium) "HATU" et suivie d'une déprotection par TFA (Trifluoroacetic acid). Le composé (R)-2-Amino-N-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)propanamide **A.43** (R= 60%; solide jaune clair, $T_f = 215-218\text{ }^\circ\text{C}$) a été synthétisé par plusieurs étapes à partir de **A.42** [82]. Le composé **A.43** a montré une activité inhibitrice importante d'histone désacétylase (HDAC) et une meilleure activité anticancéreuse comparable à: acide suberanilohydroxamique (SAHA ou Vorinostat) [82].

A.1.2.1.5. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par de réaction d'hydrazide avec orthoester (Méthode O.5)

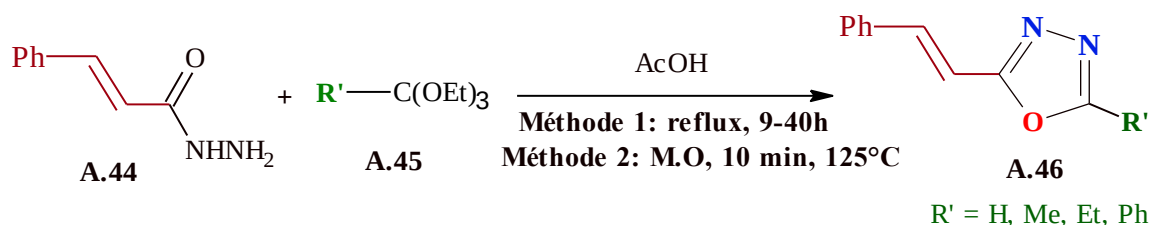


Fig. A.11: Exemples de Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués de réaction d'hydrazide avec les orthoester

Méthode O.5: La synthèse de 2-styryl-1,3,4-oxadiazoles **A.46** (figure A.11) par cyclocondensation d'hydrazide d'acide cinnamique **A.44** et d'orthoesters de triéthyle **A.45** sous reflux (méthode 1) et sous irradiation par micro-ondes (méthode 2) et a été faite par Kudelko et al. Ils ont constaté des meilleurs rendements 95-98% pour la méthode 2 que la méthode 1 "80-95%" [83].

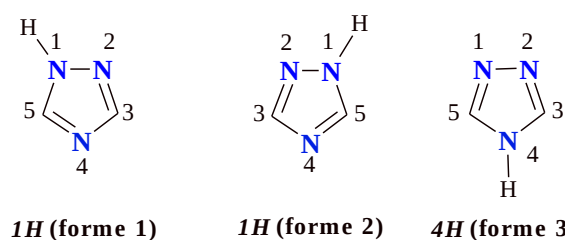
A.1.3. 1,2,4-triazole

Les triazoles sont deux isomères hétérocycliques aromatiques basiques, le 1,2,3-triazole **A.47** et son isomère 1,2,4-triazole **A.48** (schéma A.12).



Schéma A.12 : Différentes structures de triazole

A.1.3.1. Tautomérie de 1,2,4-triazole

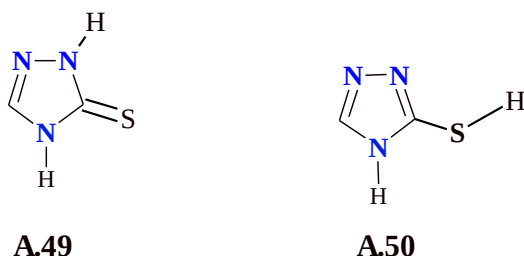
**Fig. A.12: Formes de tautomère de 1,2,4-triazole**

Les différences d'énergie calculées entre les tautomères azolés soutiennent la préférence pour le tautomère *1H* par rapport *4H* [84]. (Figure A.12)

Les substituants aux 1,2,4-triazoles aromatiques et non aromatiques peuvent être situés dans toutes les positions de la molécule en raison de la valence multiple des atomes de carbone et d'azote.

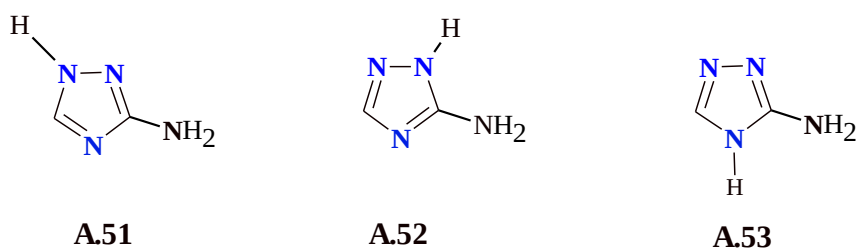
A.1.3.2. Tautomérie dans 1,2,4-triazoles substitués

Parmi les 1,2,4-triazoles substitués, les 3-mercapto-1, 2, 4-triazoles existent sous deux formes tautomères, c'est-à-dire que l'hydrogène mobile peut être fixé soit à l'azote (forme thione) **A.49** soit au soufre (forme thiol) **A.50** [26, 54, 85-86]. Thione **A.49** est la forme prédominante [87].



D'autre forme tautomère de 1, 2, 4-triazole substitué peut exister:

Le 3-amino-1,2,4-triazole peut exister sous la forme; 3-amino-1H-1,2,4-triazole **A.51**, 3-amino-2H-1,2,4-triazole **A.52** et 3-amino-4H-1,2,4-triazole **A.53**. L'ordre de stabilité selon les études physiques et théoriques [88] pour les tautomères est; **A.51** > **A.52** > **A.53**.



A.1.3.3. Différentes méthodes de synthèse 1,2,4-triazole et leurs activités biologiques

Plusieurs protocoles de synthèse du 1,2,4-triazole sont disponibles dans la littérature, la voie de synthèse couramment utilisée pour les 1,2,4-triazoles comprend des réactions d'hydrazides d'acides en passant par 1,3,4-oxadiazoles (**Méthode T.1**) [89] ou Thiosemicarbazides (**Méthode T.2**) [90] ou thiocarbohydrazides (**Méthode T.3**) [91].

A.1.3.3.1. Synthèse du 1,2,4-triazole à partir d'hydrazide dérivé d'acide carboxylique

Les 1,2,4-triazoles contenant du soufre **A.54**, **A.57**, **A.59** (figure A.13) peuvent être synthétisés commodément à partir d'hydrazide **A.9**.

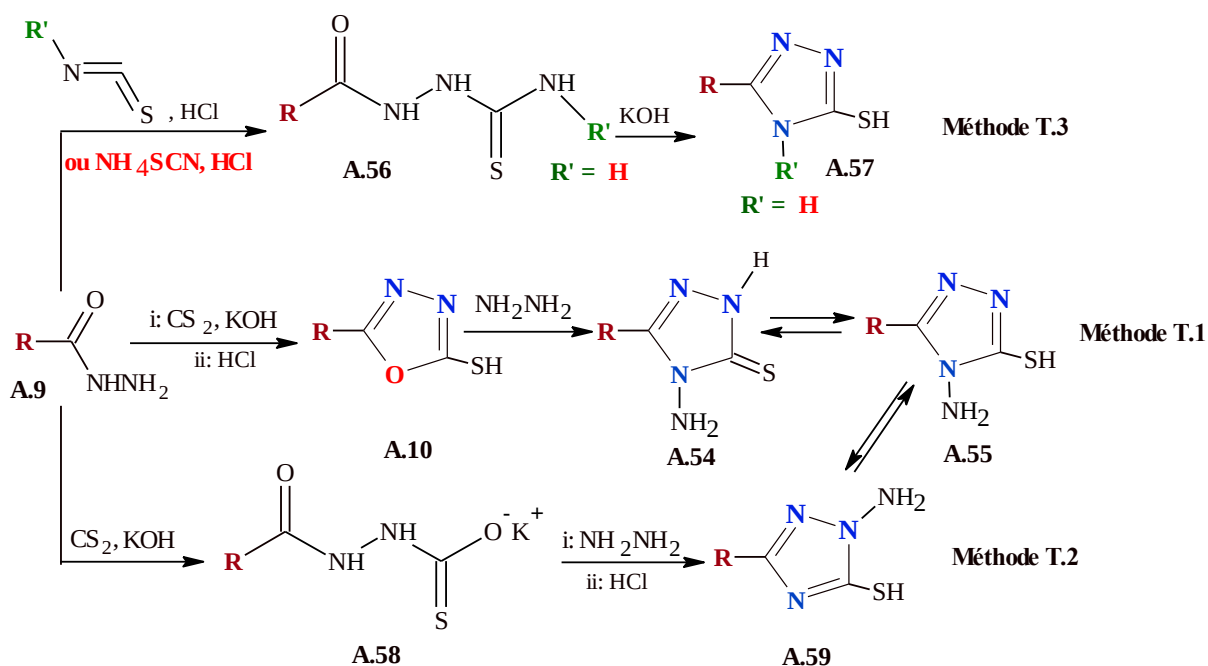


Fig. A.13: Synthèse de 1,2,4-triazole de réaction d'hydrazide A.9

Méthode T.1: L'hydrazide **A.9** a conduit de synthèse 1,3,4-oxadiazole **A.10** (La synthèse de 1,3,4-oxadiazole est mentionnée dans la partie **A.1.2.1.1**, page 8). Ce dernier réagit avec l'hydrazine pour donner le composé 4-amino-1,2,4-triazole **A.54**.

Méthode T.2: Pour la synthèse du 1-amino-1,2,4-triazole **A.59**, le sel **A.58** a été obtenu à partir d'une réaction de l'hydrazide **A.9** en présence KOH et CS₂ pour donner le carbothionate de potassium **A.58**. Le traitement de ce dernier avec l'hydrazine produit le composé 1,2,4-triazole **A.59**. Les deux 1,2,4-triazole **A.55** et **A.59** sont des isomères [54, 92].

Méthode T.3: La synthèse du 1,2,4-triazole **A.57** est réalisée en deux étapes à partir de l'hydrazide **A.9**. Tout d'abord par traitement de **A.9** avec du thiocyanate RNCS et HCl pour donner l'hydrazinecarbothioamide **A.56**. La deuxième étape a été réalisée par une réaction

entre **A.56** et KOH. L'utilisation de NH_4SCN , HCl suivi par KOH a donné les composés **A.56**, **A.57** mais le radical **R'** prend l'atome d'hydrogène **R' = H**.

L'interprétation de la figure A.13 (méthode **T.1-3**) avec quelques exemples de réaction de synthèse des 1,2,4-triazoles 2,5-disubstitués à partir d'hydrazide se présentera dans les figures A.14-16

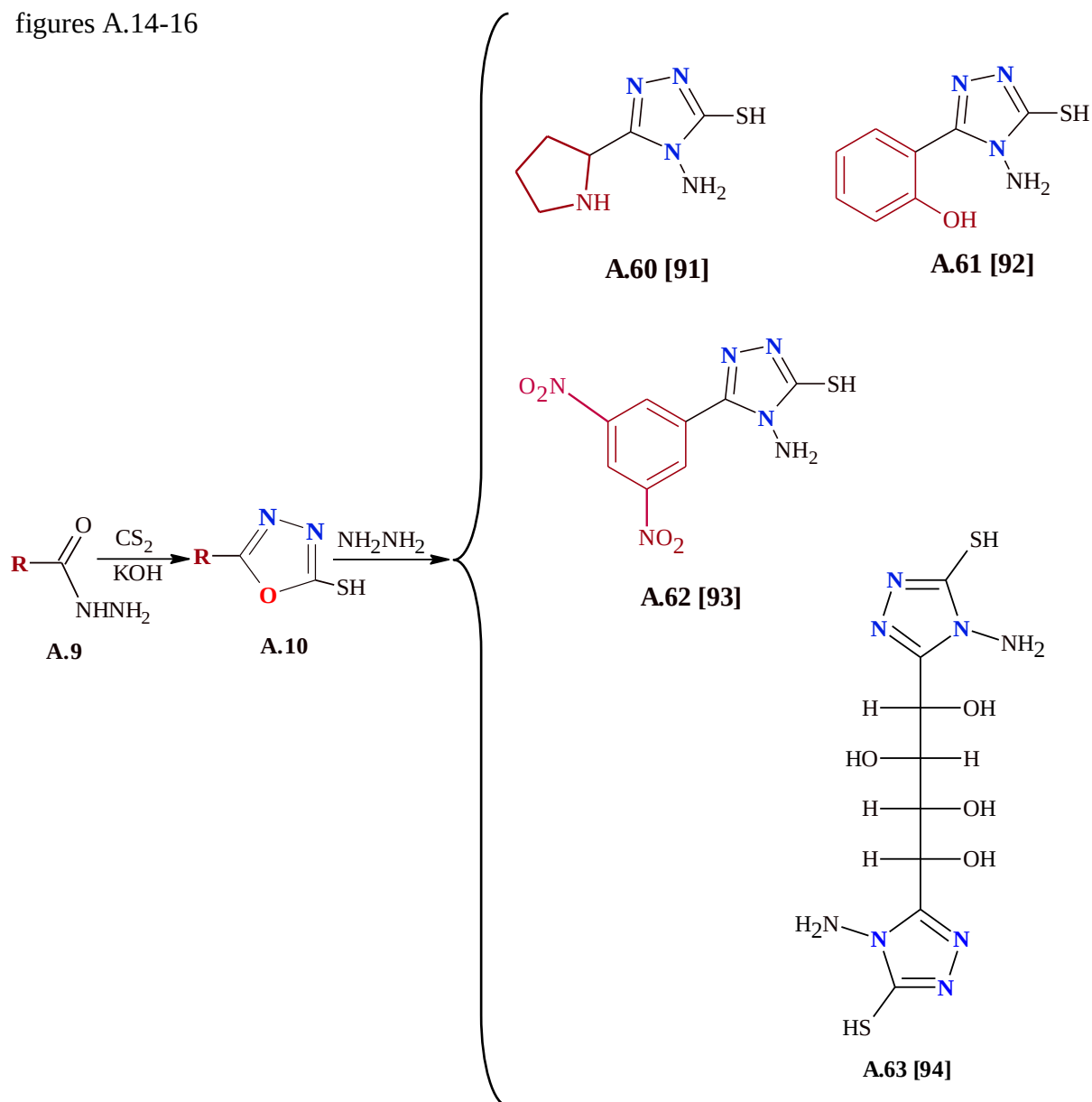


Fig. A.14: Exemples de synthèse de 1,2,4-triazole-2,5-disubstitué (méthode T.1).

A.1.3.3.2. Synthèse de 1,2,4-triazole à partir d'hydrazide puis 1,3,4-oxadiazole (Méthode T.1)

Le composé 4-Amino-5-[(2S)-pyrrolidine-2-yl]-2H-1,2,4-triazole-3-thiol **A.60** ($R\% = 87\%$, cristallin jaune, $T_f = 132\text{ }^\circ\text{C}$), (schéma A.14) a été synthétisé à partir d'hydrazide d'acide aminé *L*-proline selon la méthode **T.1**. Ce composé a présenté une activité significativement

élevée à faible concentration 10/16 µg/ml sur *E. coli* et *P. aeruginosa* 1139 par rapport à antibiotique ampicilline et gentamicine [91].

Le 4-Amino-1,2,4-triazole **A.61** (R% = 72%, cristaux brun jaunâtre, $T_f = 144\text{ °C}$), (schéma A.14) a été synthétisé à partir d'hydrazide d'acide salicylique [92]

Les résultats antibactériens indiquent que 1,2,4-triazole **A.61** a montré une activité modérée à légère contre les bactéries *E. coli* et *S. aureus* à concentration 10mg/ml [92].

La réaction entre 3,5-Dinitrobenzoic hydrazide **A.9** et disulfure de carbone a donné le 1,3,4-oxadiazole correspondant **A.10**. Ce dernier réagit avec hydrazine pour donner le composé 5-(3,5-Dinitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol **A.62** (R% = 60%, solide jaune, $T_f = 286\text{ °C}$), (schéma A.14) selon la méthode **T.1** [93].

Le 4-Amino-1,2,4-triazole **A.62** a montré une activité modérée à légère contre les microorganismes Gram négative *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *E. coli* et Gram positive *B. cereus* et *S. aureus* à une concentration 1/16 µg/ml par rapport les antibiotiques: Polymyxine et oxytétracycline [93].

Le composé 1,4-Bis(4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butane-1,2,3,4-tetrol **A.63** (R% = 72.2%, Cristaux bruns, $T_f = 142.7\text{ °C}$), (schéma A.14) contient deux cycle de 1,2,4-triazole parce qu'il a été synthétisé par le dérivé d'hydrazide de D-glucose qui a deux fonction carboxylique [94].

Le bis-4-amino-triazole **A.63** a présenté sa CMI plus faible à 0,94 µg/ml sur *S. aureus* et à 1,875 µg/ml sur *E. coli* et un effet plus élevé par rapport à l'antibiotique amoxicilline + clavulanic acid (AMC). Ce composé a montré une activité antibactérienne modérée contre *Listeria inovanii* et *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella sp* [94].

A.1.3.3.3. Synthèse de 1,2,4-triazole à partir d'hydrazide puis carbothionate de potassium (Méthode T.2)

Le composé 2-[(E)-{[3-(pyrazin-2-yl)-5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl]imino}methyl]phenol **A.65** (Figure A.15) a été obtenu par une réaction de 2-hydroxybenzaldehyde et 4-amino-5-(pyrazin-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **A.64**. Ce dernier a été synthétisé selon la méthode **T.2** [95].

Le 1,2,4-triazole **A.65** a montré l'activité antibactérienne la plus puissante avec des valeurs de CMI de 0,39 à 1,56 µg/ml contre les souches bactériennes *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. subtilis* et *B. amyloliquefaciens*, et aussi a présenté l'activité inhibitrice de *E. coli*

FabH (inhibiteurs potentiels de la b-cétoacyl-acyl support protéine synthase III (*FabH*)) la plus puissante avec une CI_{50} de 5,2 μM , étant meilleure par rapport le témoin positif Kanamycine avec IC_{50} de 6,3 μM [95].

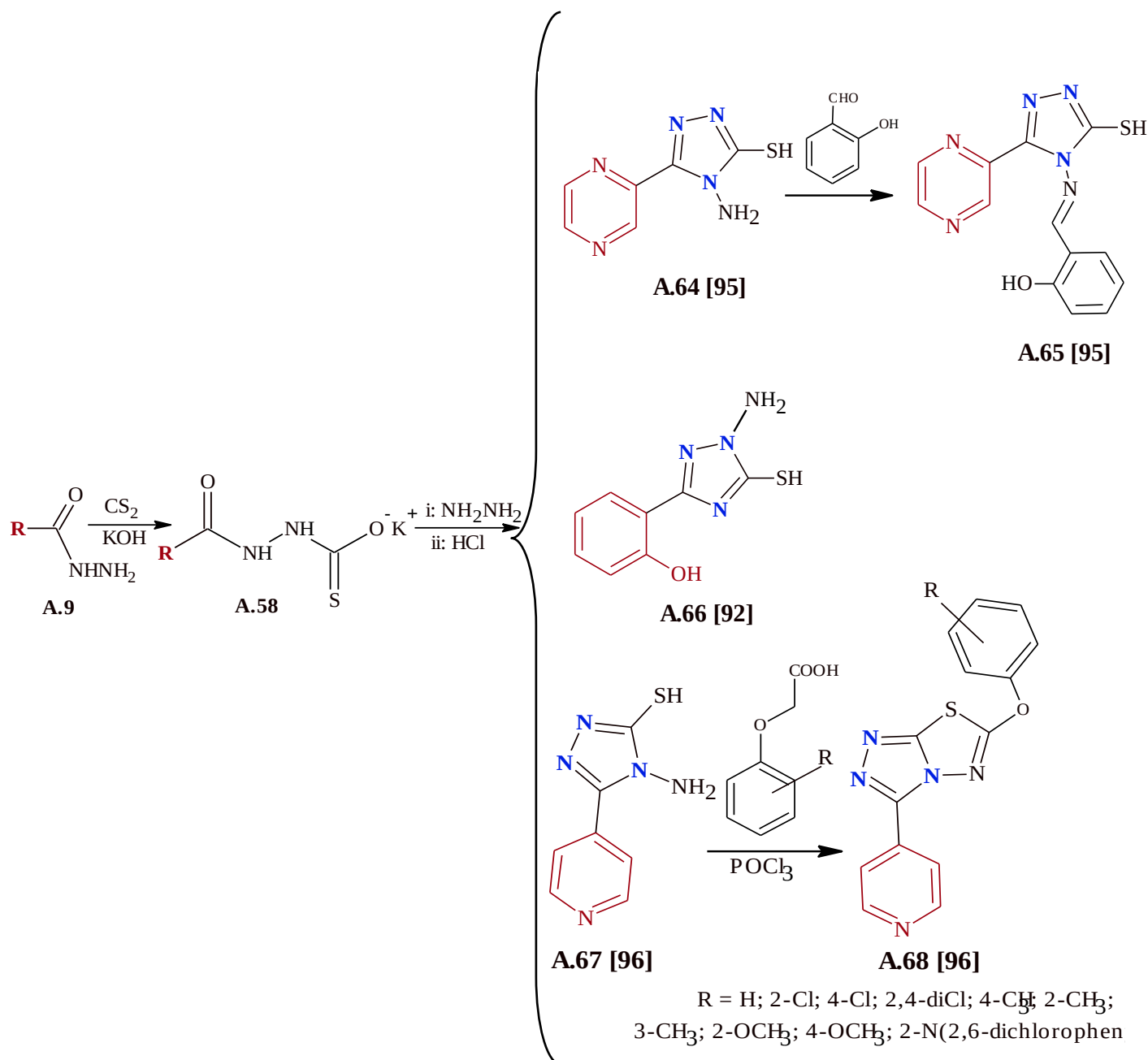


Fig. A.15: Exemples de synthèse de 1,2,4-triazole-2,5-disubstitué (méthode T.2).

Khiati, Z et al, ont synthétisé aussi le composé 3-(2-Hydroxy phenyl)-1-amino-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **A.66** (R% = 68%, solide marron, T_f = 87-88°C), (schéma A.15) à partir d'hydrazide d'acide salicylique. La formation du composé **A.66** aurait pu résulter du réarrangement thermique du groupe NH_2 en position N-4 sur le composé **A.61** en position N-1 sur **A.66** [96]. Les modèles moléculaires de **A.66** suggèrent que la molécule préfère exister

sous une forme coplanaire, tandis que **A.61** préfère la forme non-coplanaire. Ces différences affectent évidemment la polarité et la distribution des électrons π entre les deux formes **A.61** et **A.66** et affectent leurs points de fusion [92].

Le 6-(substitué)-3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazole **A.68** a le radical de l'hydrazide d'acide isonicotinique **A.9** qui a été converti en dithiocarbazinate de potassium **A.58**. Ensuite, le sel **A.58** a été traité avec l'hydrazine hydratée pour donner du 1,2,4-triazole **A.67**, qui a été traité avec divers acides carboxyliques pour obtenir une série de composé **A.68** (Figure A.15) [96].

A.1.3.3.4. Synthèse de 1,2,4-triazole à partir d'hydrazide puis carbothioamide (Méthode T.3)

Une nouvelle série de thiosemicarbazides **A.69(a-g)** (Figure A.16) dérivés d'hydrazide de méthyl o-chlorobenzylsalicylate et ses formes cyclisées 2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione **A.70(a-g)** a été synthétisée et testés pour l'anti-activité de *Candida albicans*. Les composés **A.70(a-g)** ces ont des valeurs de CMI comprises entre 0,08 et 0,17 $\mu\text{mol/ml}$, tandis que la valeur de CMI du fluconazole est de 0,05 $\mu\text{mol/ml}$. Le composé 5-(2-(4-chlorobenzoyloxy)phenyl)-4-allyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione **A.70(b)** (R% = 74%, solide, $T_f = 231\text{-}233^\circ\text{C}$) s'est révélé le plus actif, avec de valeur de CMI de 0,08 $\mu\text{mol/ml}$ [97].

Un ensemble de série de 1,2,4-triazole **A.72(a-j)** (Figure A.16) ont été préparés à partir d'hydrazide dérivé de l'indole en passant par thiosemicarbazides **A.71(a-j)**. Tous les composés **A.72(a-j)** synthétisés ont été soumis à un dépistage à dose unique (10 μM) contre 60 lignées cellulaires cancéreuses humaines. Parmi toutes les lignées cellulaires cancéreuses, celles du côlon (HCC-2998) et du sein (MCF-7, T-47D) se sont révélées plus sensibles à cette classe de composés. Parmi les composés testés, (4-(4-Fluorophenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)(1H-indol-3-yl)methanone **A.72(c)** (R% = 87%, solide jaune, $T_f = 278.3^\circ\text{C}$) et (4-(3-Bromophenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)(1H-indol-3-yl)methanone **A.72(e)** (R% = 65%, solide jaune, $T_f = 193.8^\circ\text{C}$), ont présenté une bonne activité anti-proliférative contre diverses lignées cellulaires cancéreuses. Les composés **A.72(c)** et **A.72(e)** ont démontré une meilleure activité avec IC_{50} de 3.06 μM et 3.30 μM respectivement contre la lignée cellulaire cancéreuse humaine MCF-7 que celle du médicament standard doxorubicine IC_{50} de 6,31 μM [98].

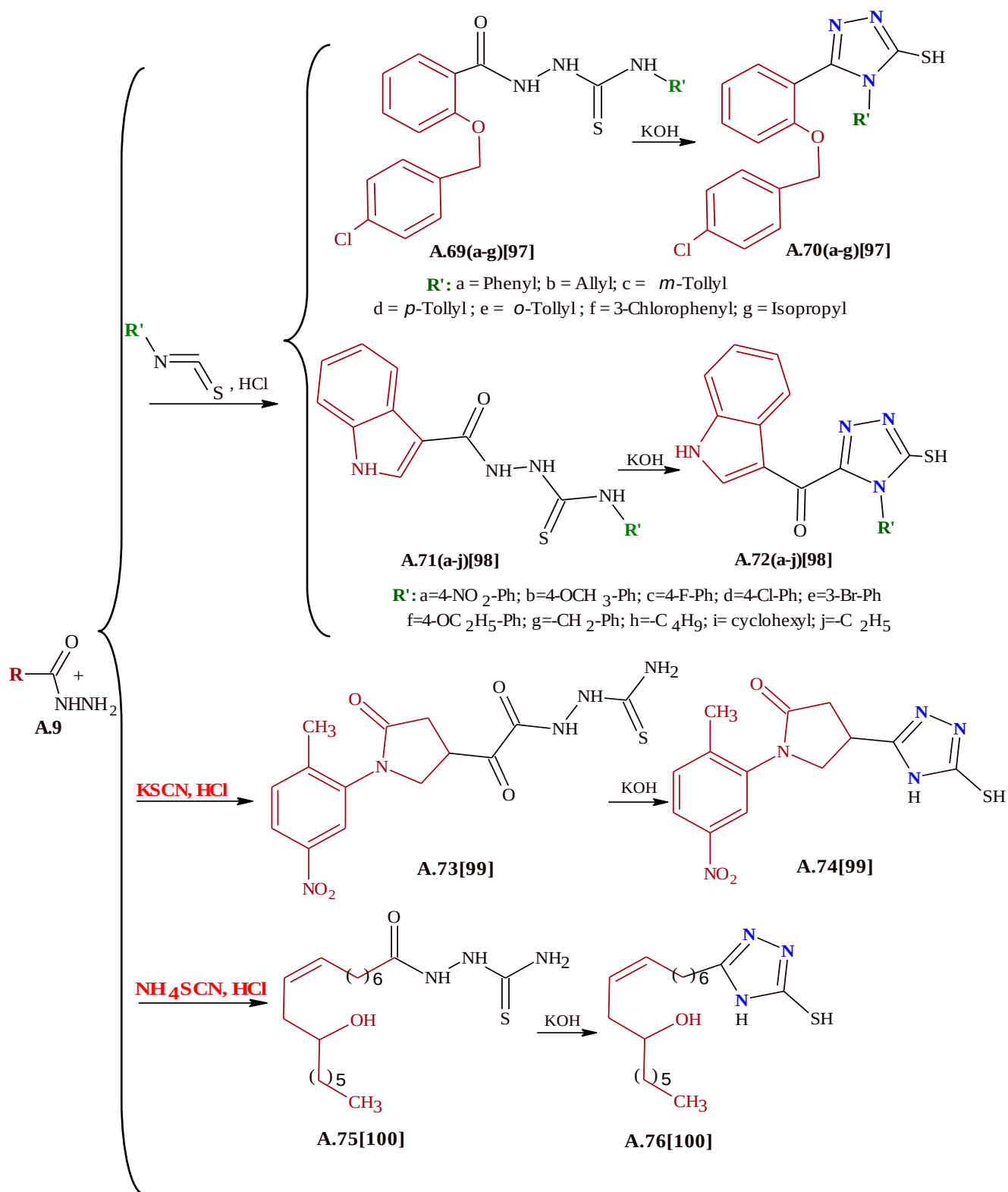


Fig. A.16: Exemples de synthèse des 1,2,4-triazoles 2,5-disubstitués (méthode T.3).

1-(2-Méthyl-5-nitrophényl)-4-(5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-2-one **A.74** (R% = 65%, solide jaune clair, T_f = 249-250°C) a été synthétisés à partir de 1-(2-méthyl-5-nitrophényl)-5-oxopyrrolidine-3-carbohydrazide. Ce composé a montré une activité

modérée contre les bactéries *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *E. coli* et *P. aeruginosa* par rapport à l'antibiotique standard: Oxytetracycline [99].

Le composé 5-Ricinoleyl-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol **A.76** (Figure A.16) ($R\% = 75\%$, cristaux blancs en forme d'aiguilles, $T_f = 95^\circ\text{C}$) a été préparé à partir de N-thiosemicarbazide ricinoléique **A.75** qui a déjà été préparé en traitant hydrazide d'acide ricinoléique correspondant **A.9** avec du thiocyanure d'ammonium NH_4SCN . Le ricinoléyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **A.76** a été obtenu par cyclisation de **A.75** avec KOH [100].

Les composés **A.75** et **A.76** ont montré une activité bactérienne modérée à $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ contre *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. planticola*, *Salmonella*, *P. vulgaris* par rapport à l'antibiotique standard: Ampiciline. Le composé **A.75** a montré un effet antifongique compétitif par rapport à l'amphotéricine B contre *Trichosporon Sp*, *Fusarium* et *Penicillium Sp*. Le composé **A.76** a montré des propriétés antioxydantes (Dosage de piégeage des radicaux DPPH "2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle") compétitives, à une concentration de $1000\text{ }\mu\text{g/ml}$ par rapport à l'acide ascorbique, et aussi a montré une bonne d'inhibition de l' α -amylase [100].

A.1.4. Conclusion

Ce chapitre a résumé la plus part des méthodes de synthèse des dérivés du 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole-2,5-disubstitués à partir des dérivés d'hydrazide (figure A.17), et ses larges d'activités biologiques .

Les principales méthodes de synthèse 1,3,4-oxadiazole comprennent une réaction de l'hydrazide dérivés d'acide carboxylique avec: Le disulfure de carbone en milieu basique "méthode **O.1**", l'acide carboxylique "méthode **O.2**", l'aldéhyde "méthode **O.3**", l'halide "méthode **O.4**", et pour la synthèse de 1,2,4-triazole, on a mentionné trois méthodes **T.1-3** (figure A.17).

De plus, on est convaincu que le 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole trouvera de larges applications et continuera à attirer beaucoup d'attention dans les applications de synthèse organique.

La figure A.17 suivante résume les différentes méthodes **O.1-4** et **T.1-3** pour la synthèse 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole.

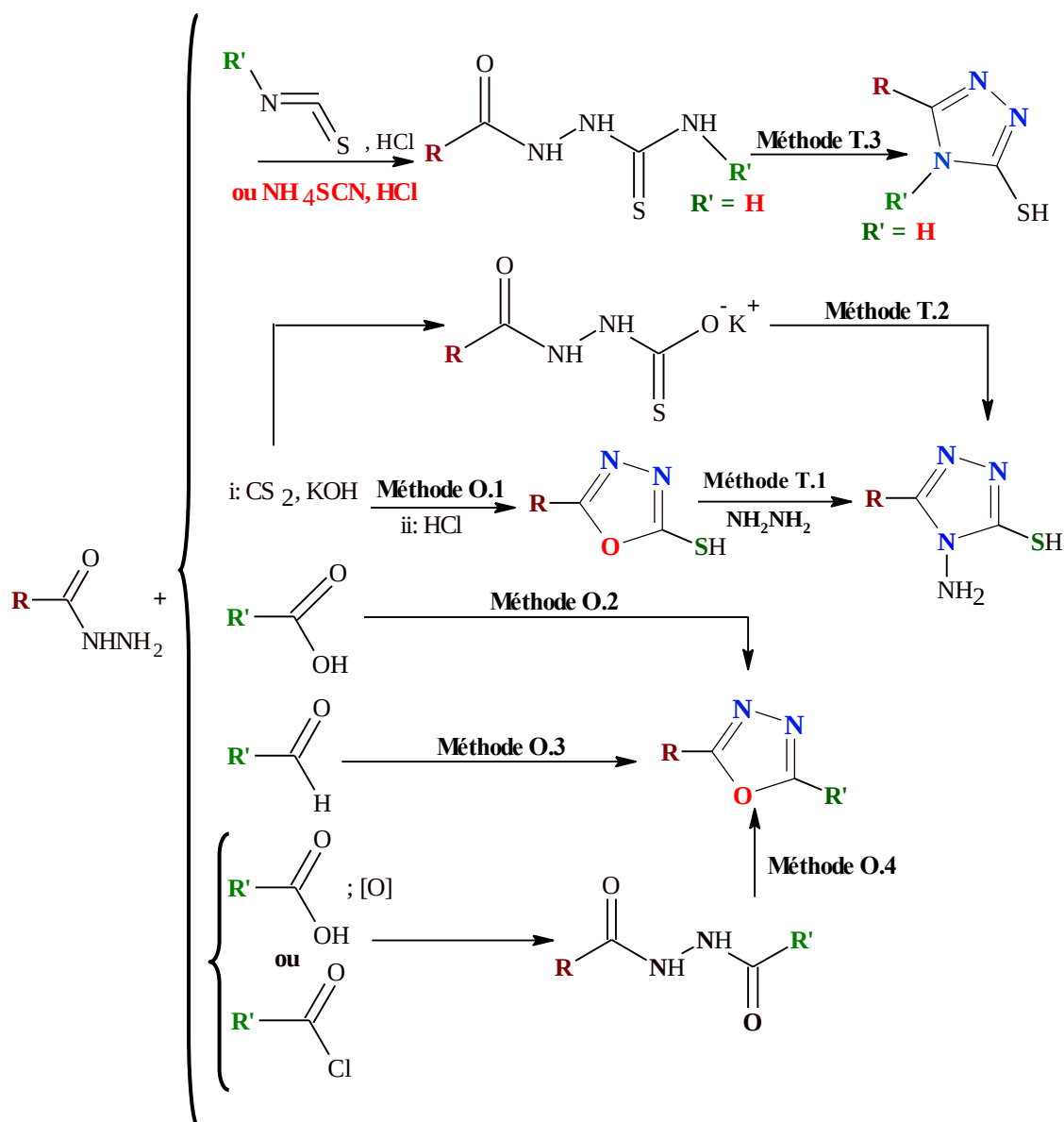


Fig. A.17: Les méthodes de synthèse 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazoles 2,5-disubstitués à partir d'hydrazide (méthodes O.1-4 et T.1-3).

Dans notre travail pratique, on a utilisé la méthode **O.1** pour la synthèse 1,3,4-oxadiazole, et les méthodes **T.1-3** pour la synthèse 1,2,4-triazole dérivés d'hydrazide de L-cystéine.

Chapitre A.2 :

***Complexes organométalliques des dérivés
de 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole et leurs
activités biologiques***

CHAPITRE A.2

Complexes organométalliques des dérivés de 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole et leurs activités biologiques

A.2.1. Introduction

Au cours des dernières décennies, plusieurs études de recherche ont montré l'importance des complexes de métaux de transition dans divers domaines tel que la biologie [101]. Les atomes d'azote et d'oxygène étant présents dans de nombreuses molécules naturelles ou dans celles d'intérêt pharmacologique [102, 103], des recherches ont été consacrées à la synthèse de complexes de métaux de transition avec des hétéroatomes et des ligands chélateurs [104, 105]. Il est également bien établi que certaines de ces molécules organiques (médicaments) sont beaucoup plus efficaces lorsqu'elles sont administrées liées à un métal [106, 107].

Le 1,3,4-oxadiazole et le 1,2,4-triazole constituent une classe importante de ligands en chimie de coordination en raison de leur utilisation dans la synthèse de complexes de métaux de transition. Il a été démontré que ces complexes ont des activités biologiques importantes: antibactérienne [108, 109], anticancéreuse [110, 111], antifongique [112, 113], agents antiprolifératives [114], anti-inflammatoire, analgésique [115], antioxydante [116, 117] et antimicrobienne [118, 119], et inhibition enzymatique [120, 121]. Ces caractéristiques ont suscité un nombre croissant de publications dans ce domaine, et aussi pour cela on veut étudier dans ce chapitre la méthode de préparation de certains complexes de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole, leurs propriétés physiques et leurs importances biologiques.

A.2.2. Complexes organométalliques des dérivés de 1,3,4-oxadiazole

A.2.2.1. Complexes de 2-amino-5-substitué aryl-1,3,4-oxadiazole avec Cu(II) et Sn(II)

Cu(II) forme une série de composés de coordination avec des structures bien définies et joue un rôle important dans de nombreux processus biologiques qui impliquent des réactions de transfert d'électrons ou l'activation de certaines substances antitumorales [122]. L'étain Sn(II) est largement utilisé comme fongicide dans l'agriculture, dans les emballages alimentaires, dans certaines formulations vétérinaires, dans la préservation du bois, comme stabilisant pour le polychlorure de vinyle, comme initiateurs de polymérisation et catalyseurs [123, 124].

Abdalla M. Khedr et al. ont synthétisé quatorze complexes de 2-amino-5-substitué aryl-1,3,4-oxadiazole **A.77(a-g)** avec Cu(II) et **A.78(a-g)** avec Sn(II) **A.79(a-g)** selon la figure A.18 pour évaluer leurs activités antibactériennes (*E. coli* et *S. aureus*) et antifongiques (*Aspergillus flavus* et *Candida albicans*) [108, 112].

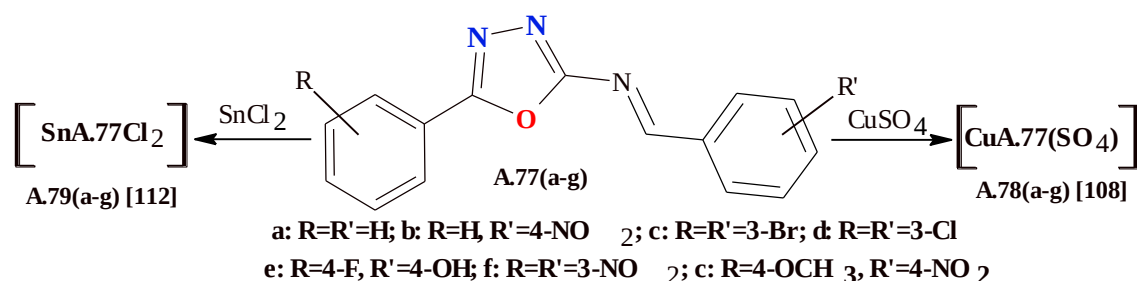


Fig. A.18: synthèse des complexes de 2-amino-5-substitué aryl-1,3,4-oxadiazole **A.77(a-g) avec Cu(II) et **A.78(a-g)** avec Sn(II).**

Les complexes **A.78-79(a-g)** ont été chauffés au reflux pendant 4 à 6 h, et sont des solides microcristallins colorés, stables à l'air, insolubles dans l'eau mais solubles dans le méthanol, l'éthanol, le DMF et le DMSO. Les données analytiques de synthèse ces complexes ont indiqué une stœchiométrie métal-ligand 1: 1.

Les structures proposées des complexes ont été soutenues par la modélisation moléculaire 3-D de **A.78(b)** et **A.79(c)** en tant que composés représentatifs (figure A.19).

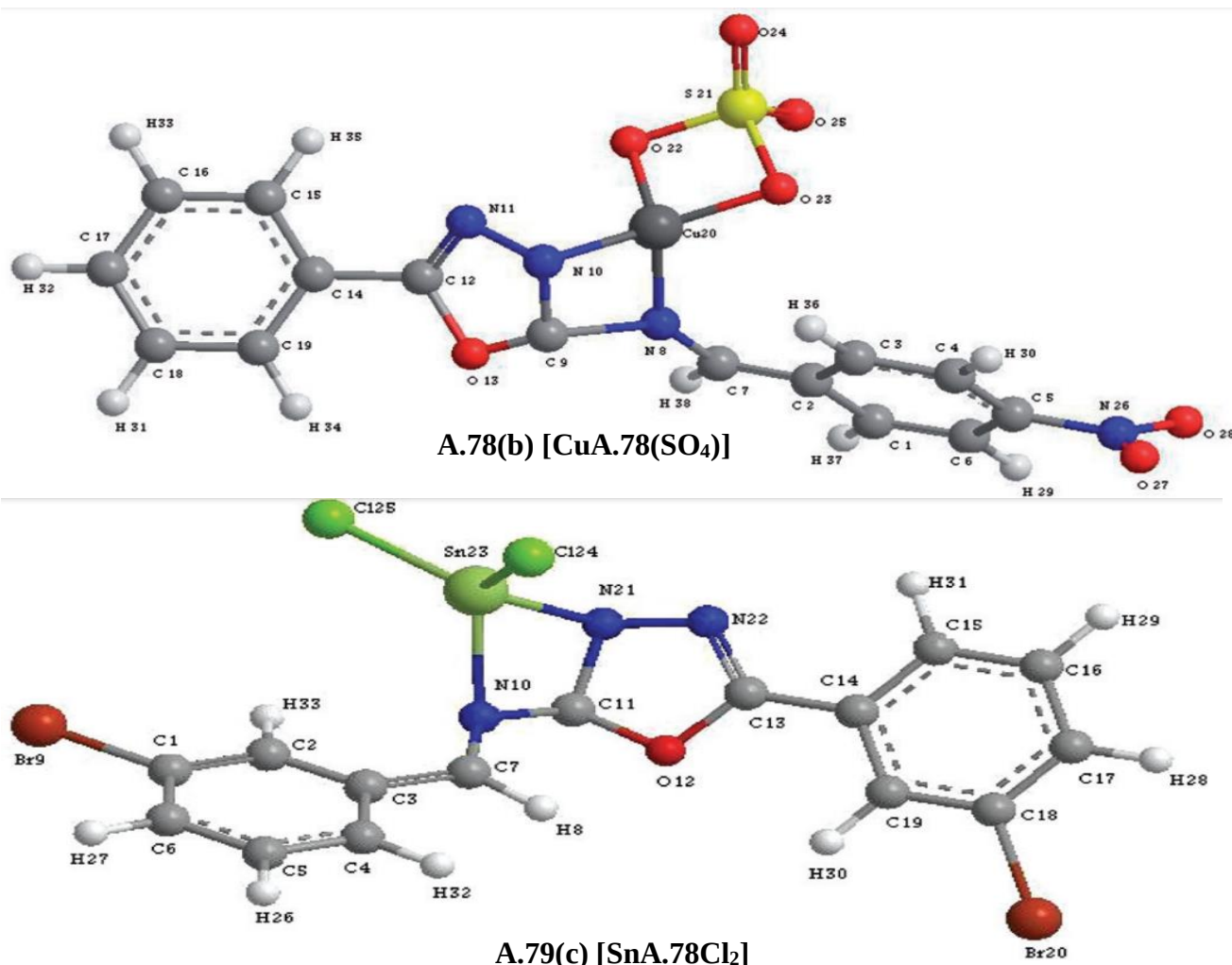


Fig. A.19: Modélisation moléculaire 3-D des complexes A.78(b) [CuA.78(SO₄)] et A.79(c) [SnA.78Cl₂]

A.2.2.1.1. Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne de **A.78(a-g)** montre une activité modérée à bonne contre *E. coli* et *S. aureus* par rapport à la tétracycline. D'après les études sur l'activité antifongique, il est déduit que la plupart des complexes **A.78(a-g)** présentent une activité antifongique élevée contre *A. flavus* et *C. albicans* par rapport à l'amphotéricine B (sauf les complexes **A.78(c)** à **A.78(f)** qui n'ont aucune activité contre *A. flavus*).

Les complexes **A.79(a,b,f,g)** ont présenté une activité élevée contre la plupart des bactéries et champignons testés par rapport aux médicaments standards (tétracycline et amphotéricine B) [108,112].

A.2.2.2. Complexes de N,N-(benzene-1,3-diyl-1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)bis{2-[(5-benzene-1,3-diyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino]acetamide avec Cu(II), Fe(II) et Co(II)}

Le cuivre, le cobalt et le fer sont des ions métalliques essentiels et jouent un rôle crucial dans les processus biologiques et biomédicaux [125]. Les complexes de cuivre (II) qui possèdent des potentiels redox biologiquement accessibles démontrent une affinité nucléobase élevée et sont signalés comme de nouveaux agents de clivage de l'ADN [126,127]. Le Fer est l'un des micro-éléments les plus importants pour la santé humaine et il existe souvent dans l'état de complexe dans le corps. Le Fer sous forme du complexe peut participer au processus du transport et de l'échange de l'oxygène dans le sang et il participe également à l'autre métabolisme important comme le fer enzyme [128]. Le cobalt est un composant central de la vitamine B₁₂, il aide dans l'activation d'enzymes et dans la formation d'hémoglobine. Il aide également le système immunitaire à écarter des infections et peut stimuler la production de globule rouge [129].

Kumar, B. V et al. ont synthétisé les complexes **A.82** ($T_f = 318\text{ }^{\circ}\text{C}$, Marron foncé), **A.83** ($T_f = 337\text{ }^{\circ}\text{C}$, brun rougeâtre) et **A.84** ($T_f = 306\text{ }^{\circ}\text{C}$, marron) à partir de N,N-(benzene-1,3-diyl-1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)bis{2-[(5-benzene-1,3-diyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino]acetamide **A.81** (R= 68%; $T_f = 105\text{ }^{\circ}\text{C}$) dérivé de benzene-1,3-dicarbohydrazide **A.80** (figure A.20) [125].

Le rapport molaire de la réaction du ligand **A.81** avec les sels métalliques CuCl₂, FeCl₂ et CoCl₂ est 1: 1 dans une solution d'éthanol. Tous les complexes sont de nature microcristalline, stables et solubles dans presque tous les solvants polaires. Les fonctions amines (NH) liées avec quatre cycles de 1,3,4-oxadiazole se coordonnent avec les métaux Cu, Fe et Co [125].

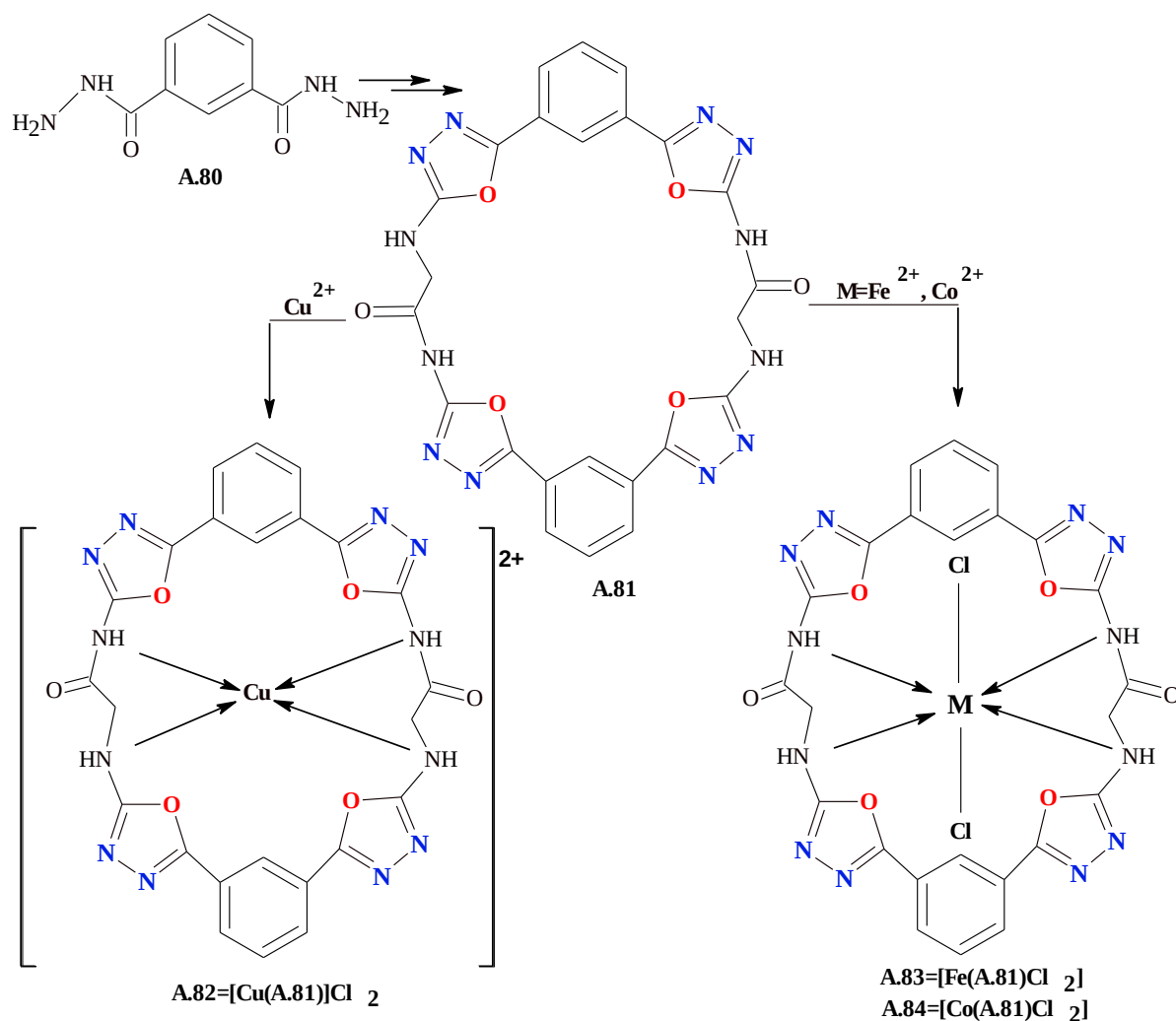


Fig. A.20: synthèse des complexes de *N,N*-(benzene-1,3-diyl-di-1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl)bis[2-[(5-benzene-1,3-diyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino]acetamide A.81 avec Cu(II), Fe(II) et Co(II).

A.2.2.2.1. Activité biologique

Les complexes ont présenté une propriété de photonucléase contre pUC19 DNA sous irradiation UV-visible [125]. "pUC19 fait partie d'une série de vecteurs de clonage plasmidique créés par Joachim Messing et ses collègues. La désignation «pUC» est dérivée du préfixe classique «p» (désignant «plasmide») et de l'abréviation de l'Université de Californie, où les premiers travaux sur la série de plasmides avaient été menés [130]".

A.2.2.3. Complexes de 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione avec Au(I)

L'or est un métal pharmaceutiquement important, en raison de son utilisation en drogue antiarthritique [131,132]. L'Or peut former des complexes avec de divers bioligands en particulier cela contiennent le soufre [133]. Les complexes de Au(I) et Au(III) présentent une activité antitumorale contre les cellules tumorales résistantes au cisplatine [134], et une activité antiparasitaire contre *Plasmodium*, *Schistosoma* et d'autres *Trypanosomatides* tels que *Trypanosoma cruzi* et *T. brucei* [135,136].

Chaves, J. D. S et al. ont synthétisé de nouveaux complexes de Au(I) **A.87-88(a-e)** (R= 62-84%) contenant de la phosphine et de la 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione **A.85(a-e)** et évalué leurs activités anticancéreuses et antileishmania spp. La synthèse a été réalisée en faisant réagir des dérivés de 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione contenant différents substituants en position cinq du cycle aromatique **A.85(a-e)** avec du chloro(triphenylphosphine)Au(I) **A.86(a)** et du chloro(triethylphosphine)Au(I) **A.86(b)** à température ambiante (figure A.21).

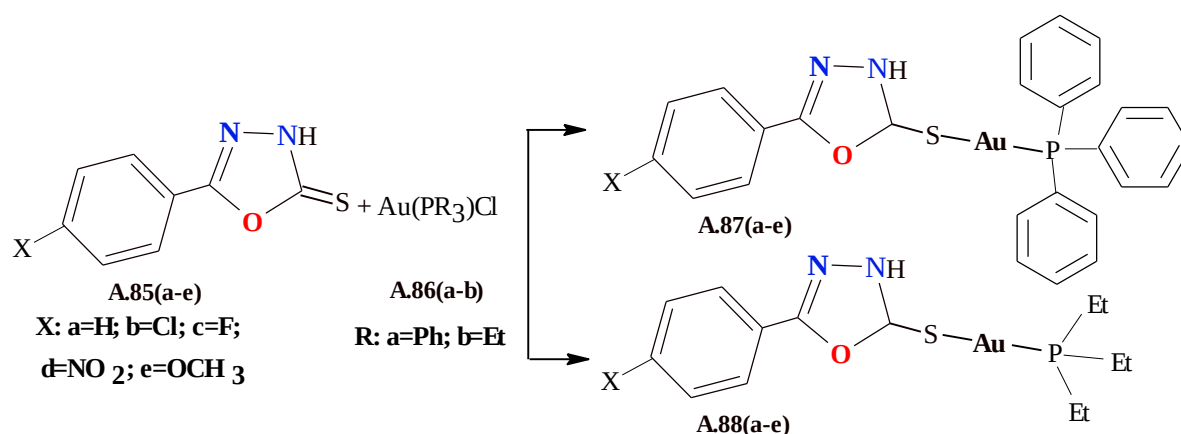


Fig. A.21: synthèse des complexes dérivés de 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione **A.85(a-e) avec Au(I).**

Les complexes sont insolubles dans l'eau et solubles dans le dichlorométhane, le DMSO et présentent une stabilité chimique élevée dans les mélanges de solvants organiques. Quelques propriétés physiques des complexes sont représentées dans le tableau A.1.

Les structures cristallines des complexes ont montré que l'atome S du groupe thione est coordonné au métal dans tous les cas [110].

Tableau A.1: quelques propriétés physiques des complexes A.87-88(b-e)

	A.87				A.88			
	b	c	d	e	b	c	d	e
R%	64	69	62	63	67	84	51	65
T _f (°C)	181-182	159-160	223	178-181	127-129	65-66	180-181	103-104
Aspect " Solide"	blanc	blanc	jaune	blanc	blanc	blanc	jaune	blanc

A.2.2.3.1. Activité anticancéreuse

Les complexes de Au(I) sont très actifs contre les lignées cellulaires du mélanome murin B16F10 et du cancer du côlon CT26.WT avec une puissance sur la gamme nanomolaire. La plupart des composés sont plus actifs que le médicament anticancéreux de référence cisplatine contre les lignées cellulaires B16F10 et CT26.WT avec des indices de sélectivité élevés. Lors de la complexation, le complexe **A.88(b)** est environ 300 fois plus actif que le ligand libre sur la lignée cellulaire CT26.WT.

Tous les complexes de Au(I) contenant de la phosphine oxadiazole sont actifs contre *Leishmania* spp [110].

A.2.2.4. Complexes de 5-(2-phenyl-4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione avec Cu(II), Co(II), Ni(II) et Zn(II)

Le nickel et le zinc sont des métaux essentiels pour les êtres vivants et ils se trouvent dans les cofacteurs d'enzymes qui catalysent des diverses réactions, mais ses présences en excès dans la cellule peuvent s'avérer toxique [137, 138].

Reddy, D. H. K. et al. ont synthétisé les complexes de 5-(2-phenyl-4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione **A.90** dérivé de 2-phenylisonicotinohydrazide **A.89** selon la méthode O.2 (chapitre A.1, page 21) avec les métaux de transition Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) (figure A.22). Le ligand **A.90** et ses complexes de métaux de transition ont été criblés contre des champignons *R. bataticola* et *A. alternate* et des bactéries *S. aureus* et *E. coli* [139].

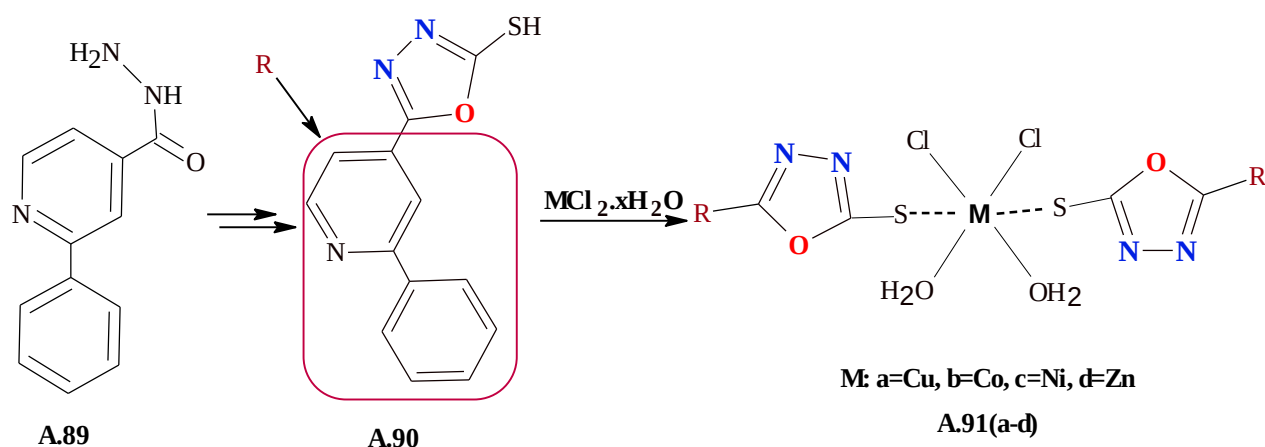


Fig. A.22: synthèse des complexes dérivés de 5-(2-phenyl-4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione A.90 avec Cu(II), Co(II), Ni(II) et Zn(II).

Les complexes de métaux de transition **A.91(a-d)** ont été obtenus par réaction (1 heure au reflux à 60°C) de substitution d'un halogénure métallique avec un ligand monodenté **A.90**, dans des rapports molaire de 1: 2. Quelques propriétés physiques des complexes sont représentées dans le tableau A.2.

Tableau A.2: quelques propriétés physiques des complexes A.91(a-d)

	A.91			
	a	b	c	d
T _f (°C)	232	201	243	235
Aspect "solide"	marron	noir	vert	Jaune clair
Solubilité	insolubles dans les solvants organiques			

Tous les complexes **A.91(a-d)** sont non hygroscopiques et stables à l'air [139].

A.2.2.4.1. Activité antibactérienne et antifongique

Le ligand 5-(2-phenyl-4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione **A.90** présente une activité biologique modérée, tandis que les complexes métalliques présentent une inhibition plus élevée contre les bactéries et les champignons.

Le complexe de cuivre a montré une bonne inhibition contre toutes les bactéries à une concentration de 200 µg/ml par rapport à ceux des complexes de cobalt, de nickel et de zinc, qui ont montré une activité modérée.

L'activité antimicrobienne élevée des complexes métalliques par rapport au ligand libre peut être comprise en termes de théorie de la chélation, qui stipule que lors de la complexation, la polarité des complexes métalliques les facilite à traverser la membrane cellulaire facilement [140]. La chélation réduit considérablement la polarité de l'ion métallique dans les complexes, principalement en raison du partage partiel de sa charge positive avec le groupe donneur. La délocalisation éventuelle des électrons sur le système cyclique chélate augmente à son tour le caractère hydrophobe du chélate métallique favorisant ainsi sa perméation à travers la couche lipophile du micro-organisme.

La relation structure-activité montre que la complexation avec le cuivre améliore l'activité antimicrobienne du ligand contre certains des micro-organismes testés [139].

A.2.2.5. Complexes des dérivés 1,3,4-oxadiazole avec Cu(II)

Deeba, F et al. ont synthétisé une série de nouveaux analogues de 1,3,4-oxadiazole **A.95(a-i)** (figure A.23) qui a été synthétisée à partir de la cyclisation d'hydrazones de 1-ethyl-1,4-dihydro-7-méthyl-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carbohydrazides **A.93** avec dérivés d'aldéhydes **A.94(a-i)** selon la méthode **O.3** (Chapitre A.1, page 14). L'hydrazide **A.93** a été préparé par d'acide nalidixique **A.92** [141].

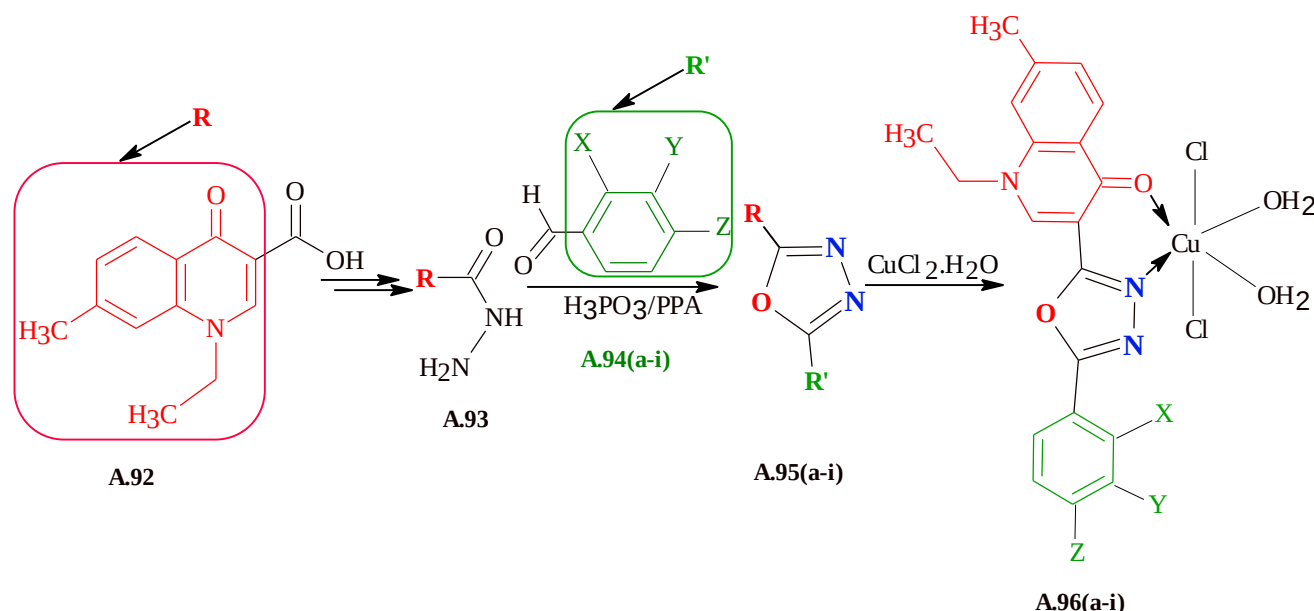


Fig. A.23: synthèse des complexes dérivés de 1,3,4-oxadiazole **A.96(a-i) avec Cu(II)**

Les complexes de cuivre oxadiazole **A.96(a-i)** sont bidentés ayant un rapport de ligand métallique de 1:1 et forment des complexes stables avec le chlorure de cuivre. Quelques propriétés physiques des complexes sont représentées dans le tableau A.3.

Tableau A.3: quelques propriétés physiques des complexes A.96(a-i)

	A.96								
	a	b	c	d	e	f	g	h	i
X	H	H	H	H	H	H	H	H	H
Y	H	H	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	H	H
Z	H	Cl	OCH ₃	OH	NHCOCH ₃	N(CH ₃) ₂	OC ₆ H ₅	CH ₃	OCH ₃
T _f (°C)	>300	>300	>250	>270	>250	>300	>250	>250	>270
R%	40	65	30	30	65	40	30	40	40
Aspect 'solide'	jaune	jaune foncé	jaune	jaune	marron	marron	jaune	-	orange
solubilité	DMSO								

Les complexes sont coordonnés avec les ions métalliques par un oxygène du groupe 4-oxo des naphtyridines de **A.92** et d'azote du cycle 1,3,4-oxadiazole **A.95(a-i)** [141].

A.2.2.5.1. Activité antibactérienne et antifongique

Les complexes de cuivre des oxadiazoles **A.69(a-i)** ont meilleures activités antibactériennes contre *E. Coli* et antifongiques contre *A.Niger* par rapport à leurs oxadiazoles respectifs **A.95(a-i)** qui ont une meilleure activité antioxydante que leurs complexes de cuivre [141].

A.2.2.6. Complexes de 2-Mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (phozSH) avec Co(II), Ni(II) et Cu(II)

L'acide 2,2'-bipyridine-3,3'-dicarboxylique (bpdc) **A.97** avec d'hydroxyde de potassium (KOH) ont été mélangés au reflux et suivi de l'addition de solution de méthanol de MCl₂.nH₂O (où M = Co, Ni ou Cu) pour donner des complexes colorés des ions métalliques de [M(bpdc)(H₂O)₄] **A.98(a-c)**. Les **A.98(a-c)** ont été mis à réagir avec 2-Mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (phozSH) **A.99** produisant les complexes de ligands mixtes colorés de formule générale [M (bpdc)(phozSH) (H₂O)₃] **A.100(a-c)** dans lequel les ions métalliques se sont coordonnés au ligand par l'intermédiaire des atomes O du groupe carboxyle dans (bpdc) **A.97** et N-atome du ligand (phozSH) **A.99** (figure A.24). Quelques propriétés physiques des complexes **A.100(a-c)** sont représentées dans le tableau A.4 [116].

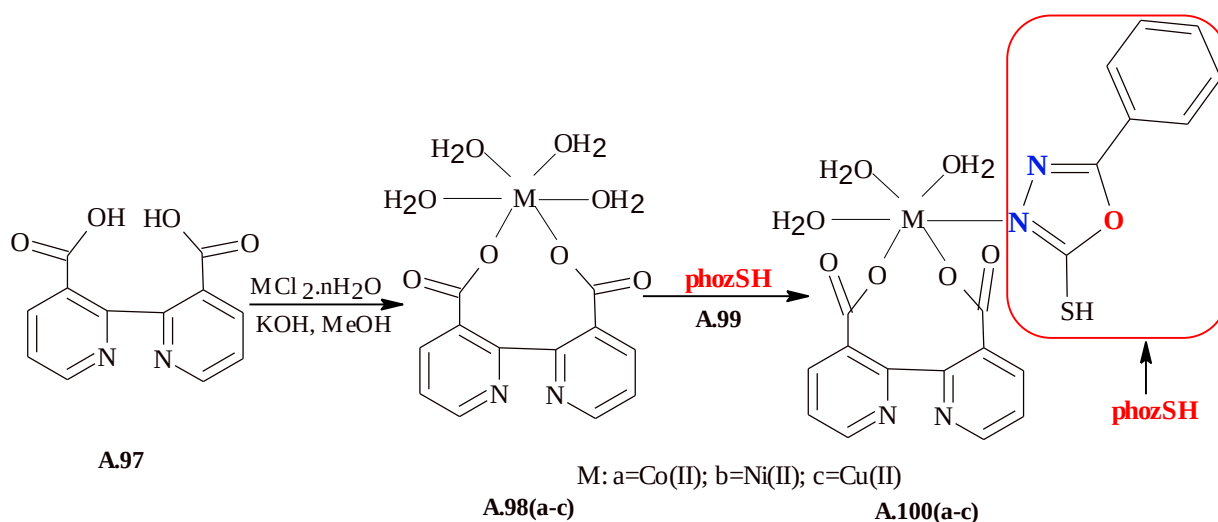


Fig. A.24: synthèse des complexes de 2-Mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (phozSH) A.100 avec Co(II), Ni(II) et Cu(II).

Tableau A.4: quelques propriétés physiques des complexes A.100(a-c)

	A.100		
	a	b	c
Rendement %	81	94.3	80
T _f (°C)	174-176	230-232	210-212
Aspect " Solide"	vert jaunâtre	vert foncé	vert

A.2.2.6.1. Activité antioxydante

Les complexes métalliques ont été contrôlés pour l'activité de piégeage des radicaux libres par la méthode 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH). Tous les complexes **A.100(a-c)** ont montré une activité comparable ou légèrement inférieure à celle de l'acide ascorbique standard.

Les complexes métalliques de Cu(II), Co(II) ont montré une activité de piégeage plus élevée tandis que le complexe Ni(II) a une activité plus faible que le standard "acide ascorbique" [116].

A.2.3. Complexes des dérivés 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole

A.2.3.1. Complexes des dérivés 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole avec Fe(III) et Hg(II)

Briki, K. et al. ont synthétisé des dérivés de 1,3,4-oxadiazole **A.103** et de 1,2,4-triazoles **A.104-106** à partir d'hydrazide **A.102** de *L*-méthionine **A.101** selon les méthodes **O.1**, **T.1**, **T.2** et **T.3** qui sont mentionnées dans le chapitre A.1 (page 9 pour **O.1** et page 21 pour **T.1-3**) (figure A.25) [54].

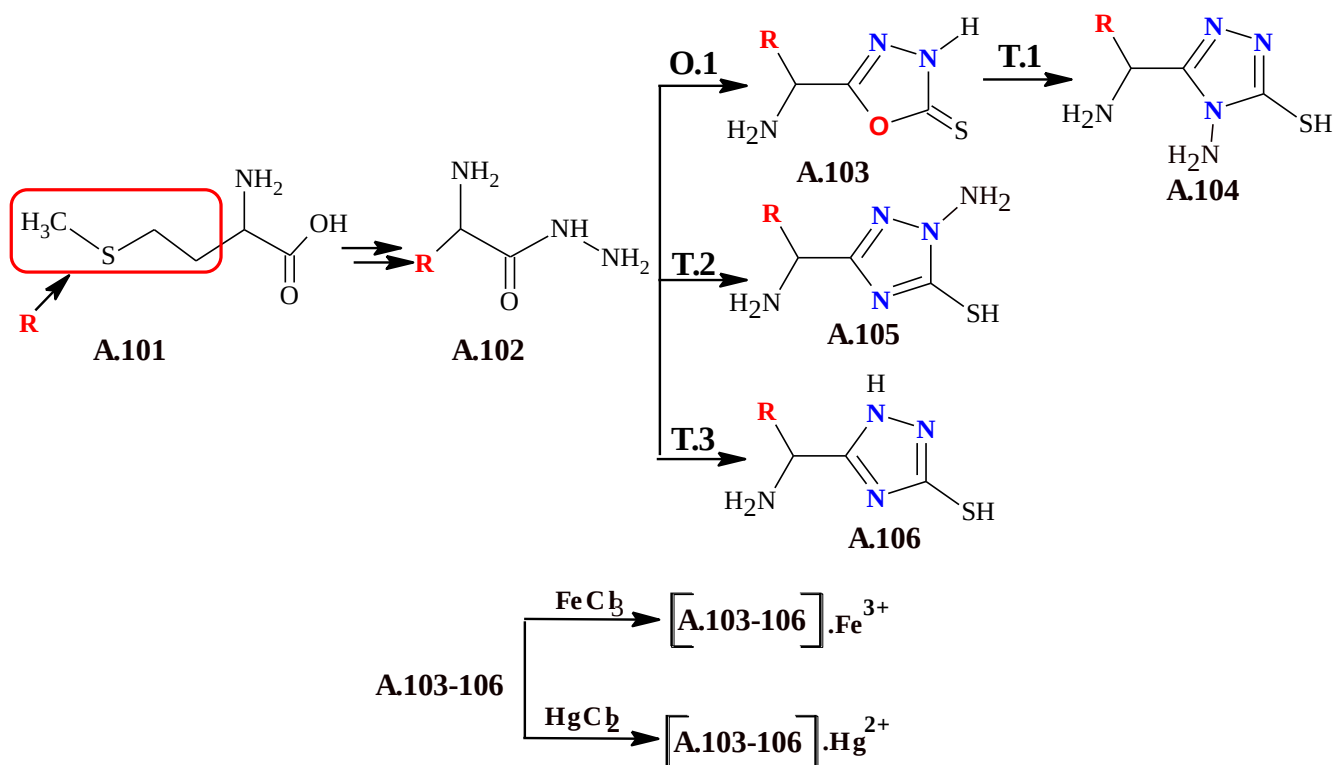


Fig. A.25: synthèse des complexes de diazole avec Fe(III) et Hg(II) dérivés d'hydrazide de *L*-méthionine.

L'addition de solution méthanolique de FeCl_3 et HgCl_2 aux diazoles **A.103-106** a été faite pour donner des complexes métalliques de Fe(III) et de Hg(II) (figure A.25). Quelques propriétés physiques des complexes sont représentées dans le tableau A.5

Tableau A.5: quelques propriétés physiques des complexes de Fe^{3+} et de Hg^{2+}

	Complexe de Fe^{3+}				Complexe de Hg^{2+}			
	A.103	A.104	A.105	A.106	A.103	A.104	A.105	A.106
Rendement %	61	82	78	84	75	66	71	69
T_f (°C)	275.3	232	258	>300	243	245	282	280
Aspect	Poudre marron	Solide jaune	Poudre jaune	Poudre marron	Poudre jaune	Poudre vert	Solide marron	Poudre marron

A.2.3.1.1. Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne a montré que les complexes de Fe(III) ont exercé de faibles inhibitions contre les trois bactéries, *S. aureus* 25923, *E. coli* et *P. aeruginosa* par rapport à la référence de céphalosporine. Alors que les complexes de Hg(II) ont montré une activité plus élevée à 10mg/ml contre *S. aureus* 25923, *E. coli* et *P. aeruginosa*, ces activités sont plus élevées que les antibiotiques kanamycine et céphalosporine [54].

A.2.3.2. Complexes des dérivés 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole avec Fe(II) et Hg(II)

Boulerba. D et al. ont synthétisé aussi des dérivés de 1,3,4-oxadiazole **A.109** et de 1,2,4-triazoles **A.110** à partir d'hydrazide **A.108** d'acide propanoïque **A.107** selon les méthodes **O.1** et **T.3** qui sont mentionnées dans le chapitre A.1 (page 9 pour **O.1** et page 21 pour **T.3**) (figure A.25) [142].

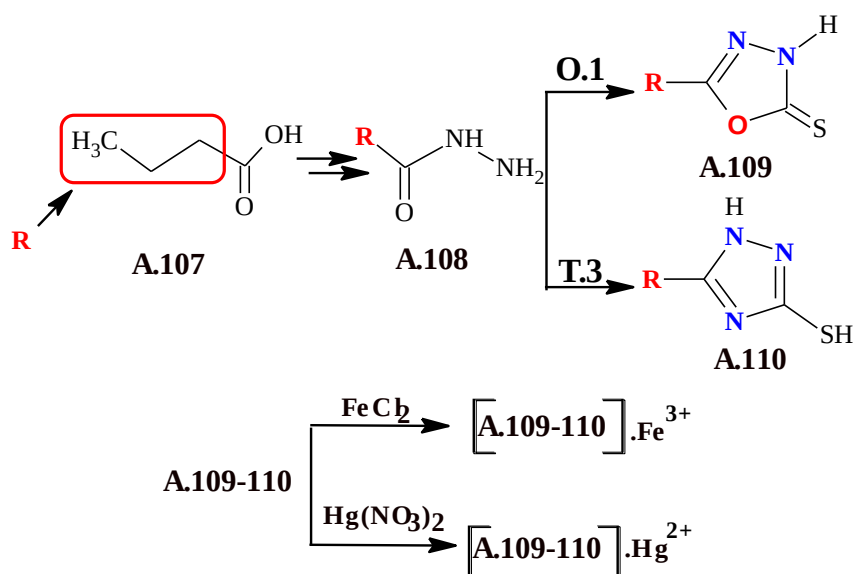


Fig. A.26: synthèse des complexes de diazole avec Fe(II) et Hg(II) dérivés d'hydrazide d'acide propanoïque.

L'addition de solution méthanolique de FeCl₂ et Hg(NO₃)₂ aux diazoles **A.109-110** a été faite pour donner des complexes métalliques de Fe(II) et de Hg(II) (figure A.26). Quelques propriétés physiques des complexes sont représentées dans le tableau A.6

Tableau A.6: quelques propriétés physiques des complexes A.100(a-c)

	Complexe de Fe ²⁺		Complexe de Hg ²⁺	
	A.109	A.110	A.109	A.110
T _f (°C)	330-333	338-340	288	336
Aspect "solide"	blanc	marron	vert	Gris

A.2.3.3. Complexes des dérivés 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole avec Pd(II)

Le palladium(II) a attiré les chercheurs en raison de son activité biologique importante, Il est un candidat approprié pour les métallomédicaments car il présente des propriétés structurales similaires à celles du platine [143]

Chehrouri, M et al. ont synthétisé des dérivés de 1,3,4-oxadiazole **A.112** et de 1,2,4-triazoles **A.113** à partir hydrazide d'acide octadécanoïque **A.111** selon les méthodes **O.1** et **T.2** qui sont mentionnées dans le chapitre A.1(page 9 pour **O.1** et page 21 pour **T.2**) (figure A.27) [144].

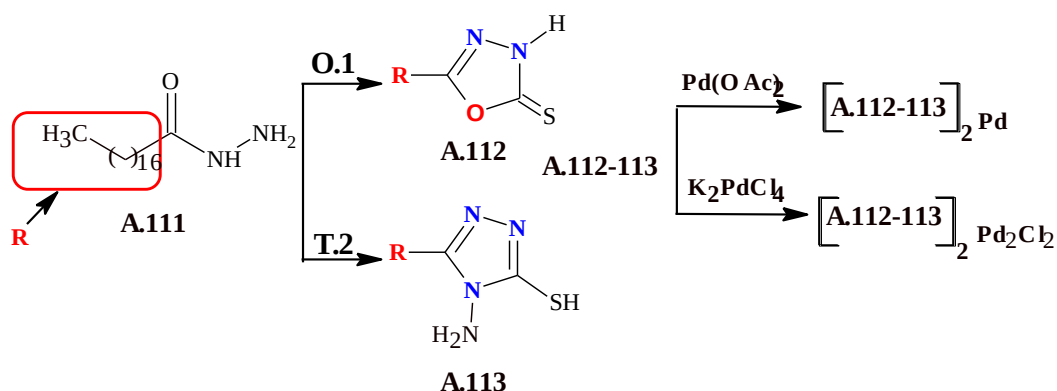


Fig. A.27: synthèse des complexes de diazole avec Pd(II) dérivés d'hydrazide d'acide octadécanoïque.

Les complexes ont été préparés par les ligands diazoles **A.112** et **A.113** à une température ambiante dans le chloroforme et une solution de sel de palladium **Pd(OAc)₂** ou **K₂PdCl₄** avec un rapport molaire 1:1 (figure A.27). Quelques propriétés physiques des complexes sont représentées dans le tableau A.7

Tableau A.7: quelques propriétés physiques des complexes A.112-113 de palladium(II)

	[A.112]₂Pd	[A.113]₂Pd	[A.112]₂Pd₂Cl₂	[A.113]₂Pd₂Cl₂
T _f (°C)	> 300	> 300	> 300	274-279
Aspect	Poudre marron	Poudre marron	Poudre collante brune	Solide collante brune

A.2.3.3.1. Activité antibactérienne et antifongique

5-heptadecyl-1,3,4-oxadiazole-2 (3H) -thione **A.112** et 4-amino-5-heptadecyl-1,2,4-triazole-3-thiol **A.113** et complexes de palladium (II) ont été testés contre des bactéries Gram-positives *S. aureus* (ATCC 25923), *E. faecalis* (ATCC 29212), des bactéries à Gram négatif, *E. coli* (ATCC 25922), *P. aeruginosa* (ATCC 27853) et champignon *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Trichosporon*. La vancomycine et la colistine ont été utilisées comme références positives et le DMSO comme référence négative. Les concentrations utilisées sont à 10mg/ml.

L'activité antibactérienne a montré que le 4-amino triazole **A.113** a un effet significatif sur les bactéries Gram-positives, Gram-négatives et un champignon *Candida albicans*. Il y a des cas où le ligand **A.13** contre *S. aureus* (ATCC 25923) et *E. coli* a dépassé les références, tandis que l'oxadiazole **A.112** est efficace contre les bactéries Gram positives uniquement. Les complexes Pd de l'aminotriazole **[A.113]₂Pd**, **[A.113]₂PdCl₂** et le complexe Pd de l'oxadiazole **[A.112]₂Pd** sont presque inefficaces contre les bactéries Gram-positives, Gram-négatives et les champignons en raison de l'attachement puissant du ligand-Pd [144].

A.2.4. Complexes des dérivés de 1,2,4-triazole

A.2.4.1. Complexes de 2-[(1Z)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-yl) -etanimidoyl] phenol avec VO(IV), Cr(III), Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) et Zn(II)

Le vanadium V est largement répandu dans la biosphère et son rôle essentiel a été reconnu tant chez les plantes que chez les animaux. Le cation oxovanadium (IV) s'est avéré inhiber l'ATPase de la membrane plasmique de *Neurospora crassa* et *Saccharomyces cerevisiae*, l'ATPase de translocation de protons de *Mycobacterium phlei* et de Ca^{++} - ATPase des membranes des globules rouges [145-147]. Ainsi, la formation de complexe du cation oxovanadium (IV) avec des ligands tétraaza semble intéressante, notamment pour explorer l'importance biochimique du cation oxovanadium (IV) à pH neutre [148-149].

Le manganèse Mn est un élément essentiel impliqué dans la synthèse et l'activation de nombreuses enzymes [150]"par exemple: les oxydoréductases, les transférases, les hydrolases, les lyases, les isomérases et les ligases" [151]; métabolisme du glucose et des lipides; accélération de la synthèse des protéines, de la vitamine C et de la vitamine B; catalyse de l'hématopoïèse, régulation du système endocrinien et amélioration de la fonction immunitaire [152].

Le ligand "biologiquement important" 2-[(1Z)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-yl) -etanimidoyl] phenol **A.116** est synthétisé par condensation de 3-amino-1,2,4-triazole **A.114** avec 2-hydroxyacetophenone **A.115** (figure A.28).

Le ligand **A.116** forme les complexes correspondants **A.117-118** et **A.119(a-f)** lors de la réaction avec les sels de VO(IV), Cr(III), Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) et Zn(II) dans un rapport 2: 1. Le ligand de base de schiff **A.116** se coordonne aux atomes métalliques via des atomes d'azote d'azométhine et de triazole, et l'oxygène de l'acétophénone (figure A.28). L'activité antibactérienne du ligand triazole **A.116** et leurs complexes de métaux de transition

A.117-118 et **A.119(a-f)** est testée contre plusieurs souches bactériennes: *E. coli*, *S. typhi*, *B. subtilis*, *K. pneumonia* et *S.aureus* [109].

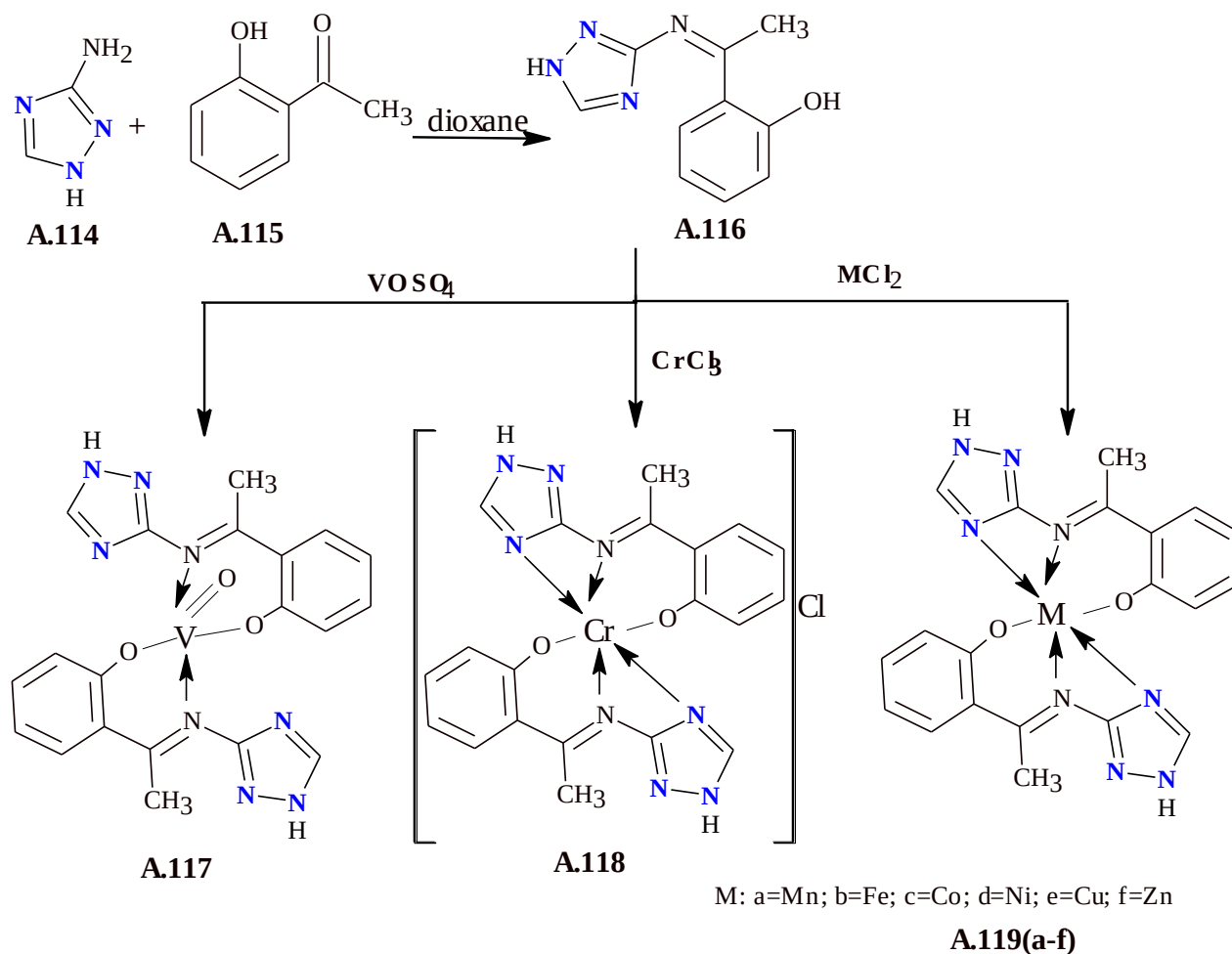


Fig. A.28: Synthèse des complexes de 1,2,4-triazole avec VO(IV), Cr(III), Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) et Zn(II) [109].

Le 1,2,4-triazole **A.116** est hautement soluble dans le DMSO, l'éthanol, le DMF et le dichlorométhane à température ambiante. Tous les complexes sont stables à température ambiante et solubles dans le DMSO et le DMF (tableau A.8) [109].

Tableau A.8: quelques propriétés physiques des complexes A.117-118 et A.119(a-f)

	A.117	A.118	A.119					
			a	b	c	d	e	f
T _f (°C)	218-220	172-173	236-237	>300	265-269	196-197	267-269	295-296
R%	70	81	71	92	73	72	72	69
solubles dans le DMSO et le DMF								

A.2.4.1.1. Activité antibactérienne

Les complexes métalliques ont démontré à concentration 2g/ml une activité supérieure à 70% contre *B. subtilis* et *S. aureus* par rapport à l'antibiotique ampicilline et streptomycine. Le ligand 1,2,4-triazole **A.116** a montré une activité élevée par rapport aux complexes **A.117-118** et **A.119(a-f)** [109].

A.2.4.2. Complexes des dérivés de 1,2,4-triazole avec Ni(II), Pd(II) et Pt(II)

Certains complexes platine-métal interagissent avec les systèmes biologiques en tant qu'agents bactériostatiques, bactéricides, virocydes et immunosuppresseurs. Les complexes de platine utilisés seuls et en association avec d'autres médicaments sont récemment apparus comme des agents efficaces dans la chimiothérapie anticancéreuse [153].

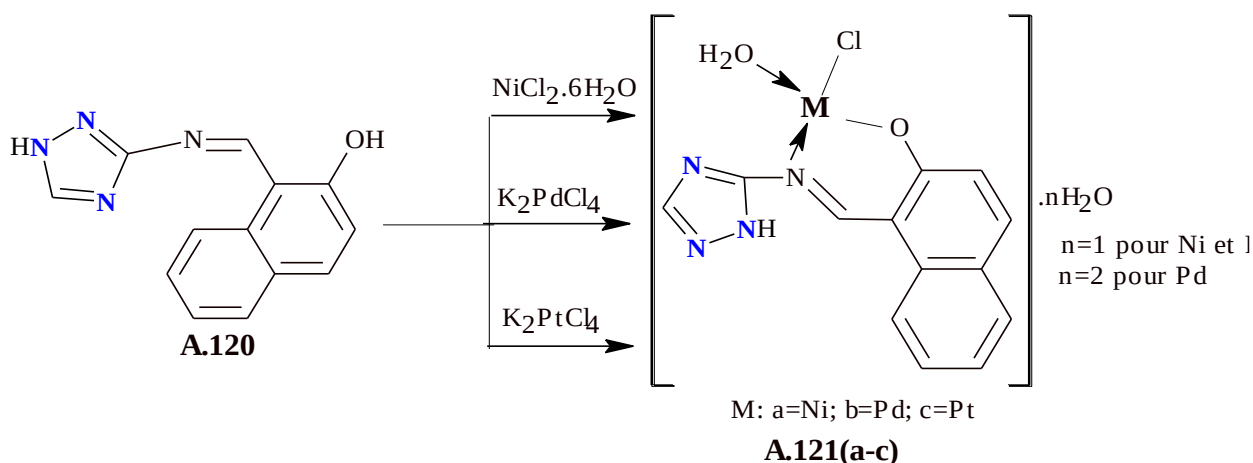


Fig. A.29: synthèse des complexes de 1,2,4-triazole avec Ni(II), Pd(II) et Pt(II) [111].

Les complexes métalliques **A.121(a-c)** de formule générale $[ML(H_2O)Cl] \cdot nH_2O$; $n = 1$ pour $M = Ni$ et Pt et $n = 2$ pour $M = Pd$, sont préparés par le ligand 1,2,4-triazole **A.120**. Le ligand **A.120** est coordonné aux ions métalliques de manière bidentée via l'atome N du groupe azométhine et le groupe OH phénolique. Les structures proposées sont présentées dans la figure A.29. Quelques propriétés physiques sont présentées dans le tableau A.9 [111].

Tableau A.9: quelques propriétés physiques des complexes A.117-118 et A.119(a-f)

	A.121		
	a	b	c
T_f (°C)	367.5	432.5	503.5
R%	89	70	72
Solubles dans le DMSO			

A.2.4.2.1. Activité antibactérienne et antifongique

Tous les complexes ont une activité modérée envers les bactéries *E. coli* et *S. aureus* sauf le complexe de Ni(II) avec *E. coli* et *S. aureus* qui a une faible activité. Le ligand **A.120** et ses complexes n'ont montré aucune activité contre *A. flavus*. Avec *C. albicans*, le ligand **A.120** a montré une activité modérée tandis que les complexes Ni(II), Pd(II) et Pt(II) présentent une activité plus faible.

Le ligand **A.120** et ses complexes présentent une activité anticancéreuse contre la cellule HEPG2.

Le ligand présente une forte activité antitumorale tandis que ses complexes Pd (II), Pt (II) et Ni (II) présentent une faible activité antitumorale.

Le ligand **A.120** est plus efficace que leurs complexes vis-à-vis de la lignée cellulaire cancéreuse.

L'ordre de l'activité de piégeage "antioxydant" des complexes métalliques **A.120(a-c)** en fonction de leurs valeurs IC₅₀ est Pd(II) > Ni(II) > Pt(II) [111].

A.2.4.3. Complexes des dérivés de 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole avec Cu(II)

La figure A.30 présente la synthèse des ligands 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole **A.125(a-j)** dérivés d'hydrazides **A.123(a-j)** qui ont été synthétisé par différents d'acides carboxyliques **A.122(a-j)**. Les ligands 1,2,4-triazoles **A.125(a-j)** ont été synthétisés par deux méthodes (méthodes **T.1** et **T.2**) qui sont mentionnées dans le chapitre A.1 (page 21) et ont formé des complexes **A.126(a-j)** lors de la réaction avec une solution éthanolique d'acétate de cuivre Cu(OAc)₂ dans un rapport 2: 1.

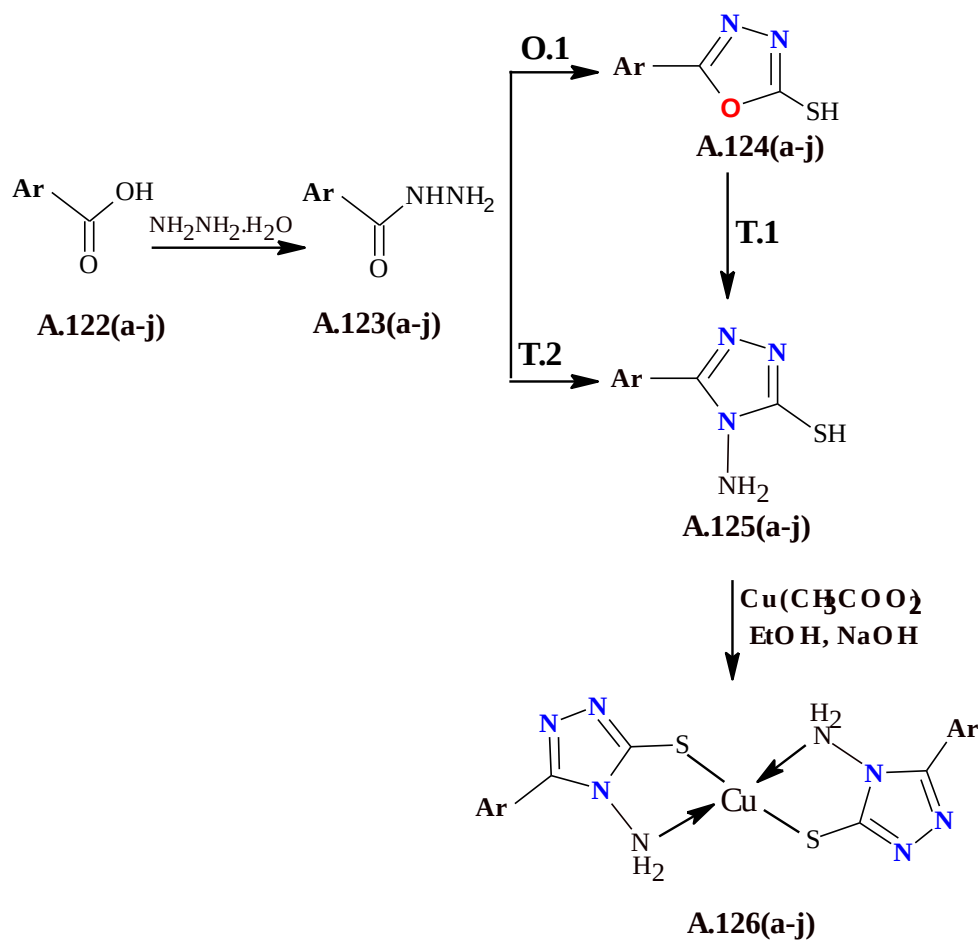
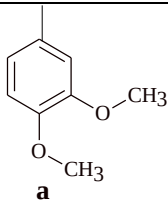
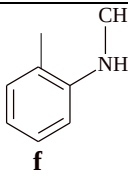
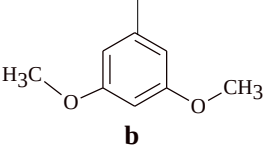
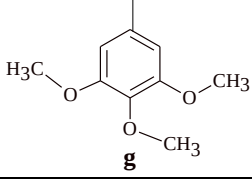
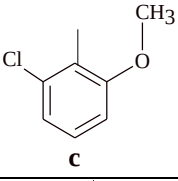
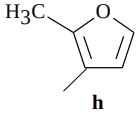
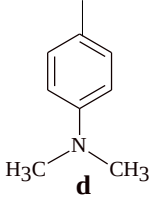
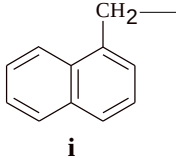
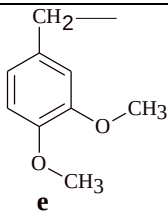
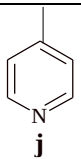


Fig. A.30: synthèse des complexes de 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole avec Cu(II) [115].

Les complexes **A.126** présentent la coordination de l'atome de cuivre via des atomes d'azote et de soufre de triazole.

Quelques propriétés physiques des complexes **A.126(a-j)** sont présentées dans le tableau A.10 [115].

Tableau A.10: quelques propriétés physiques des complexes A.126(a-j)

Ar	R%	Aspect	Ar	R%	Aspect
	57	Cristallin noir		57	Cristallin noir
	61	Cristallin noir		54	Poudre amorphe marron
	53	Poudre amorphe vert clair		48	Poudre amorphe bleu pâle
	51	Poudre amorphe verte		59	Poudre amorphe bleue
	52	Cristallin noir		55	Poudre jaune d'or
Les complexes sont peu solubles dans les solvants organiques et se décomposent supérieur à 300 °C.					

A.2.4.3.1. Activité anti-inflammatoire et analgésique

Les études sur l'activité anti-inflammatoire et analgésique ont révélé que les complexes de cuivre du triazole présentent des activités anti-inflammatoires et analgésiques significatives. Les complexes **A.126(c, h, j)** ont montré l'activité la plus élevée parmi les complexes. D'autres composés ont des activités anti-inflammatoires et analgésiques modérées. Une protection maximale est montrée dans les composés ayant des substituants électroattracteurs sur le cycle aromatique et hétérocyclique à la 5ème position du cycle triazole [115].

L'activité maximale est observée dans **A.126(b)** avec 3,5 groupes méthoxy, tandis que les complexes des groupes méthoxy 3,4 sont moins d'activité. L'introduire de plus de groupes méthoxy, comme **A.126(g)** a produit le composé le moins actif de la série **A.126(a-j)**.

Le remplacement du méthoxy par un amino à substitution alkyle a entraîné une réduction de l'activité.

L'introduire d'un substituant aromatique volumineux au triazole a produit le complexe de cuivre le moins actif. La conversion des triazoles en complexes de cuivre a produit de bonnes activités anti-inflammatoires et analgésiques. Le pourcentage d'inhibition des triazoles est de 12 à 18 % et les complexes de 24 à 34 % [115].

A.2.4.4. Complexes des dérivés de 5-amino-4-phényl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol avec Cu(II), Fe(II), Au(III) et Mn(II)

Les ligands de base de schiff 5-(4-arylidèneamino)-4-phényl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols **A.129(a-d)** ont été obtenus avec des rendements de 82%, 80%, 70% et 78%, respectivement, par des réactions de condensation du 5-amino-4-phényl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **A.127** avec le 4-nitro-, 4-chloro-, 3-nitro- et 2-chlorobenzaldéhyde **A.128(a-d)** respectivement, dans reflux de l'éthanol (figure A.31).

Le dérivé de benzothiazole **A.131** a été obtenu avec un rendement de 61% par condensation de **A.130** avec le 1,2,4-triazole **A.129(b)**, en utilisant du K₂CO₃ anhydre dans l'acétone.

Les complexes métalliques **A.132-135** dérivés de 1,2,4-triazoles ont été préparés à partir de sels de Cu(II), Fe(II), Au(III) et Mn(II). Les ligands de base de Schiff 1,2,4-triazole **A.129(a-d)** se coordonnent généralement à travers l'atome de soufre du cycle 1,2,4-triazole et l'atome d'azote du groupe azométhine.

La composition des complexes **A.132(a-c)** est ML₂ dans laquelle **M** est: Cu(II), Fe(II) et **L** est le ligand de base de Schiff, le rapport molaire M:L est (1:2). D'autre part, le rapport molaire M:L est (1:1) pour des complexes Fe(II), Au(III) et Mn(II), avec des bases de schiff monodenté (ML) **A.133-135**. Quelques propriétés physiques des complexes **A.132-135** sont présentées dans le tableau A.11 [154].

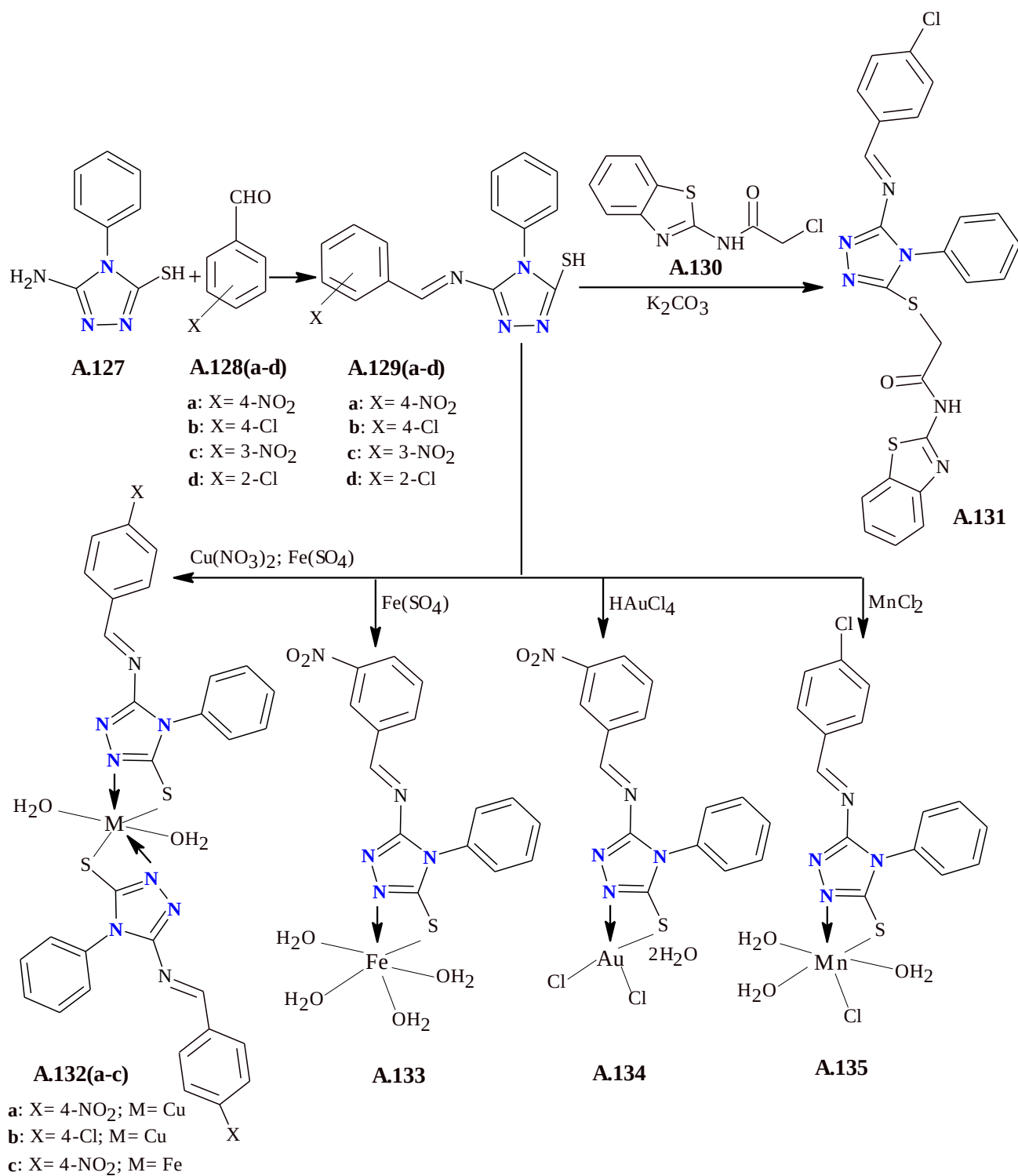


Fig. A.31: Synthèse des complexes de 5-amino-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol avec Cu(II), Fe(II), Au(III) et Mn(II) [154].

Tableau A.11: quelques propriétés physiques des complexes A.132-135

	A.132(a)	A.132(b)	A.132(c)	A.133	A.134	A.135
R%	74	80	84	70	74	60
T _f	300	240	156	278	143	153
Solubilité	DMSO					

A.2.4.4.1. Activité anti-HIV

Les 1,2,4-triazoles **A.129(a-d)**, **A.131** et les complexes **A.132-135** ont été évalués pour leur activité in vitro du HIV-1 (Souche virale III_B) et du HIV-2 (Souche virale ROD) dans les cellules lymphocytaires T humaines (MT-4).

Les composés **A.131** et **A.134** se sont avérés être les seuls composés de la série inhibant la réplication du HIV-1 et du HIV-2 en système cellulaire, qui ont montré une CE₅₀ de 12,4 g/ml et 2,11 g/ml, respectivement, et une CC₅₀ de 50,20 ± 2,17 g /mL et 2,11 ± 1,13 g/mL contre le HIV-1. Le 1,2,4-triazole **A.131** a montré une CE₅₀ de 10,2 g/mL et une CC₅₀ de 91,80 ± 2,26 g/mL contre le HIV-2.

La plupart des composés ont perdu leur efficacité, par rapport au prototype du complexe Au-ligand **A.134**, ce qui est probablement dû à la stéréochimie des complexes tétradentés et du substituant nitro aux positions 2 et 3 du cycle aromatique.

Cette étude a suggéré l'importance d'un atome d'Au(III) avec son groupe dichloro en manifestant une activité inhibitrice du HIV plus élevée que celle des analogues correspondants contenant des métaux Cu(II), Fe(II) et Mn(II) [115].

A.2.4.5. Complexes des dérivés de 3,5-diamino-1,2,4-triazole et 3-amino-5-methylthio-1H-1,2,4-triazole avec VO(IV), Ni(II), Co(II), Cu(II) et Zn(II)

Chohan, Z. H et al. ont synthétisé plusieurs dérivés de 1,2,4-triazole et leurs complexes organométalliques avec les ions VO(IV), Ni(II), Co(II), Cu(II) et Zn(II) [155-160] (figure A.32).

Les ligands utilisés pour la synthèse des complexes de vanadium **A.136**, **A.137**, **A.139**, **A.141** agissent comme des bidentés, dans lesquels l'oxygène du furfural et l'azote de l'azométhine "**A.136**, **A.137**", soufre de thiophène "**A.139**" et l'oxygène de phénol "**A.141**" se coordonnent avec l'atome d'oxovanadium pour donner une stœchiométrie des complexes vanadyle 1:2 (M:L) dans une géométrie pyramidale carrée.

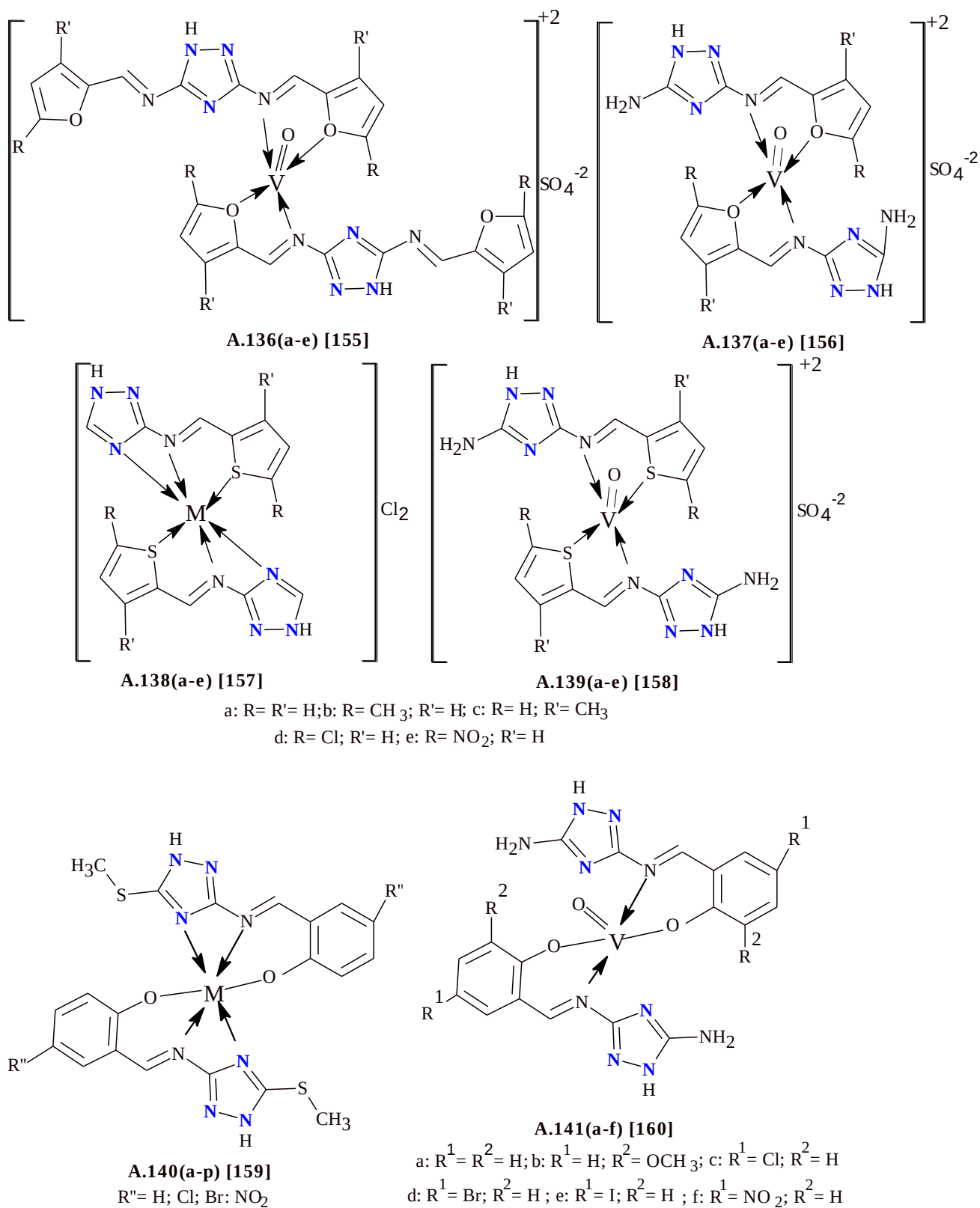


Fig. A.32: synthèse des complexes dérivés de 3,5-diamino-1,2,4-triazole et 3-amino-5-methylthio-1H-1,2,4-triazole avec VO(IV) et M = Ni(II), Co(II), Cu(II), Zn(II) [155-160].

Toutes les ligands utilisés pour la synthèse des complexes **A.138**, **A.140** agissent comme des ligands tridentés grâce à la coordination des azotes triazole (C=N) et azométhine (CH=N), soufre de thiophène "**A.139**" et de l'oxygène phénolique **A.140** avec l'ion métallique Ni(II), Co(II), Cu(II) et Zn(II).

La liaison des ligands à l'ion métallique a formé une géométrie octaédrique pour tous les complexes métalliques **A.138** et **A.140**.

Tous les complexes **A.136-141** sont des solides stables à l'air, solubles dans le DMF et le DMSO, non hygroscopiques et se décomposent en chauffant de 220-283°C.

A.2.4.5.1. Activité antibactérienne et antifongique

Tous les complexes ont montré une activité antibactérienne modérée à significative contre plusieurs souches bactériennes "*E. coli*, *S. flexneri*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *S. aureus* et *B. subtilis*", et une bonne activité antifongique contre la plupart des souches fongiques "*T. longifusus*, *C. albicans*, *A. flavus*, *M. canis*, *F. solani* et *C. glabrata*". Les résultats d'inhibition ont été comparés à ceux des médicaments standards, le miconazole et l'amphotéricine B.

Les composés qui ne sont pas biologiquement actifs deviennent biologiquement actifs, et ceux qui sont biologiquement actifs deviennent plus actifs, lors de la coordination/chélation avec les ions métalliques [155-160].

A.2.5. Conclusion

Ce chapitre a traité d'une vaste étude de la littérature concernant la synthèse et l'activité biologique des complexes des dérivés de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole avec différents métaux de transition Ni, Cu, Co, Zn, Fe, Cd, Pd, Pt, Au, Hg, Mn, Sn, VO.

Les ligands dérivés de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole se coordonnent généralement aux métaux de transition par l'intermédiaire de leurs atomes donneurs d'oxygène, d'azote sous leur forme bidentée ou tridentée pour former des complexes métalliques.

La synthèse des complexes de métaux de transition avec des dérivés de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole est importante en raison de leurs propriétés pharmacologiques

Les complexes de métaux de transition sont bien plus actifs biologiquement que les dérivés de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole non coordonnées. De nombreux auteurs ont rapporté des activités anticancéreuses, antibactériennes, antifongiques, antipaludiques, antivirales et antifilariennes, anti-inflammatoires et analgésiques de ces composés.

En conséquence, en considérant ce potentiel biologique, et dans notre partie pratique, on a synthétisé des complexes de 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole avec les métaux de transition Ni, et Cu dérivés de L-cystéine.

Partie B :

RESULTATS ET DISCUSSION

Chapitre B.1 :

***Synthèse et caractérisation de 1,3,4-
oxadiazole-thione, 1,2,4-triazole-thiol
dérivés de L-cystéine et leurs complexes
avec Ni(II) et Cu(II)***

CHAPITRE B.1

Synthèse de 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole dérivés de L-cystéine et leurs complexes avec Ni(II) et Cu(II)

B.1.1. Introduction

On a proposé dans ce travail l'élaboration des ligands L-cystéine **B.1**, ester méthylique de L-cystéine **B.2**, Hydrazide de l-cystéine **B.3**, diazole 1,3,4-oxadiazole **B.6** et 1,2,4-triazole **B (7-9)** dérivés de L-cystéine (figure B.1) qui sont utilisés comme des agents complexant vis-à-vis du nickel(II) et du cuivre(II) (figure B.2).

Les produits diazoles finaux sont 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (**B.6**), 4-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (**B.7**), 1-amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (**B.8**) et 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol (**B.9**). Les ligands organiques élaborés ainsi que leurs complexes organométalliques feront l'objet d'étude biologique visant la mise en exergue de leurs vertus bactériologiques éventuelles.

Pour optimiser les rendements des produits, plusieurs facteurs sont mis en en jeu tels que: la température, le changement du solvant, le temps du reflux, les proportions des réactifs.

Les produits synthétisés ont été caractérisés par le point de fusion T_f , IR, UV-visible, $^1\text{HMRN}$, $^{13}\text{CRMN}$ et GC-MS afin de pouvoir distinguer entre les réactifs de départ et les produits préparés, l'avancement des réactions a été suivi par CCM.

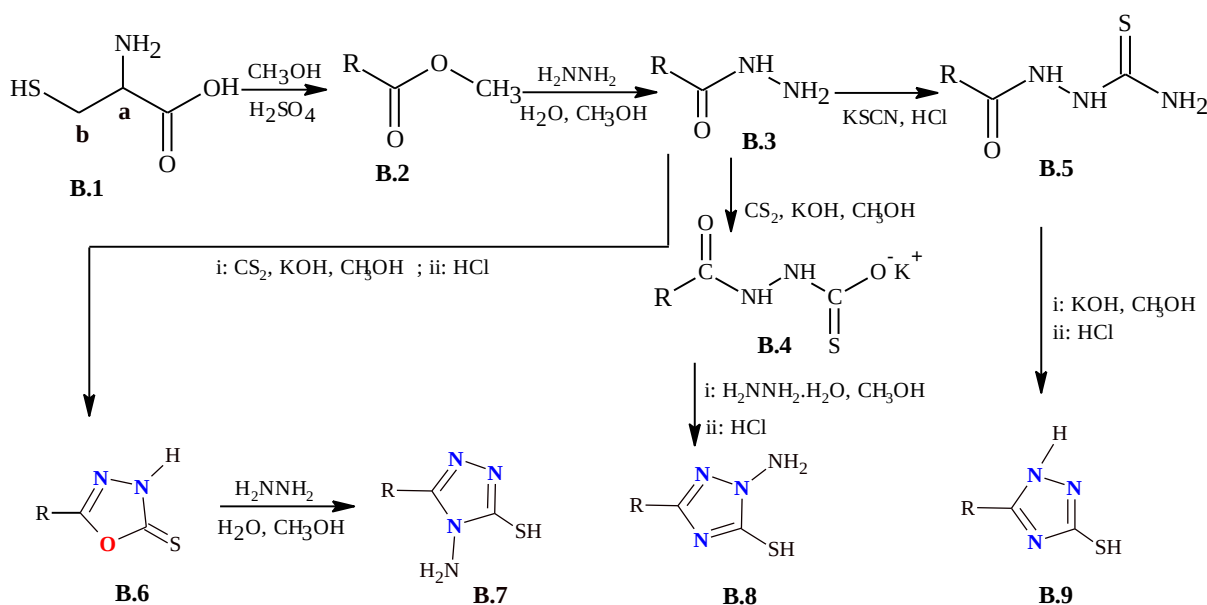


Figure B.1 : Chemin réactionnel global des diazoles synthétisés B(6-9).

R: HSCH₂CH(NH₂)-

L'ester méthylique de *L*-cystéine **B.2** a été synthétisé au reflux avec d'hydrazine Hydraté 64% pour produire de l'hydrazide **B.3**. Ce dernier a été utilisé comme produit de départ pour la synthèse du diazole: **B.6** et **B.7**, **B.8** et **B.9** (Figure B.1).

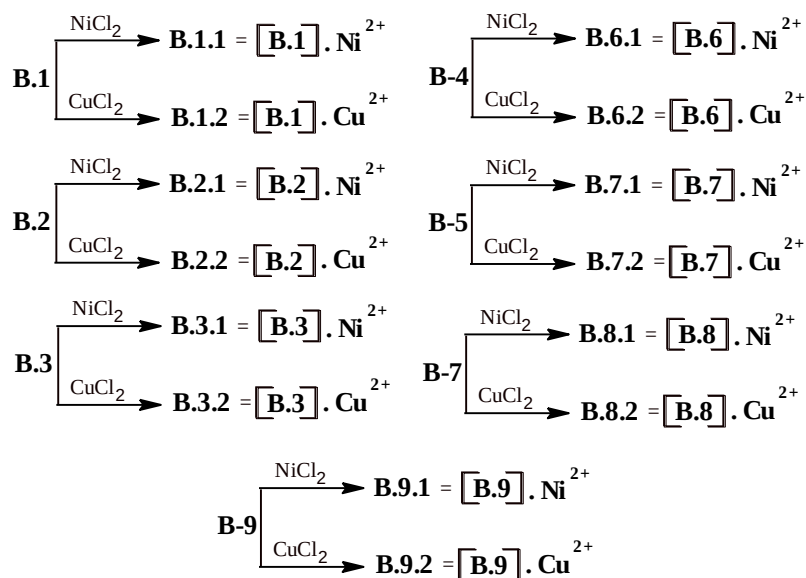
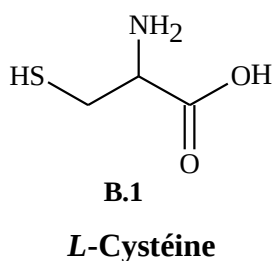


Figure B.2 : Chemin réactionnel global des Complexes synthétisés.

B.1.2.1. Caractéristiques du produit de départ (L-cystéine hydrochloride anhydre B.1)



Température de fusion : 180.7°C ;

R_f = 0,55 (éluant : méthanol /Chloroforme : 2/2 ; v /v) ;

IR ν (cm⁻¹) :3366.83(NH₂) ; 3019.7 et 2854.64(OH) ; 2560.41, 2552.01(SH) ;

1734.25 et 1622.7(C=O) (Annexes, figure 1);

UV (H₂O); λ (ε. l.cm⁻¹.mol⁻¹): 215(1.626) (Annexes, figure 2). .

B.1.2.2. Préparation des ligands organiques

B.1.2.2.1. Préparation de méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate B.2

Le composé méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate **B.2** est obtenu par réaction de L-cystéine hydrochloride anhydre **B.1** avec le méthanol en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur.

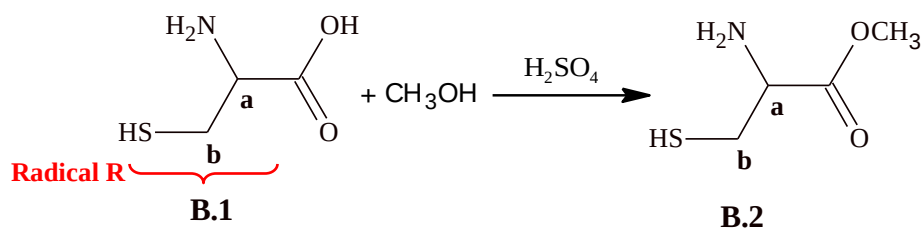


Figure B.3 : Préparation de méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate B.2.

Après 5 heures de reflux, le rendement du produit obtenu varie entre 5-10%. On a repris la même synthèse mais avec un excès de méthanol dans le but d'augmenter le rendement. Après 6 heures de reflux, tout en contrôlant la réaction par CCM, le rendement s'est amélioré à 62% (Figure B.3).

L'identification de la structure du composé **B.2** a été établie grâce aux données spectrales d'IR UV, ¹HRMN.

- **Analyse de spectre IR**

Le spectre infrarouge de l'ester **B.2** indique l'apparition d'une bande intense située à 1732 cm⁻¹ caractéristique du groupement carbonyle (C=O). Le spectre IR présente des bandes d'adsorption à environ 3303.93 et 2850.42 cm⁻¹ attribuée aux groupements NH₂, SH respectivement (Annexe, figure 3).

- **Analyse du spectroscopie UV**

Les spectres électroniques de notre produit synthétisé ont été enregistrés entre 200 et 800 nm dans le DMSO, deux bandes étaient observées à 250 et 289nm avec les absorbances 1.027 et 2.189 respectivement indiquent la présence des transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$. Ces bandes diffèrent au celle de L-cystéine hydrochloride anhydre **B.1** (Annexe, figure 4).

- **Résonance magnétique nucléaire $^1\text{HRMN}$**

Le spectre $^1\text{HRMN}$ du composé **B.2** (Annexes, figure 5) se manifeste par la présence de trois pics sous forme de singulet à 1.22-1.43, 3.52 et 8.25 ppm attribuable aux groupements de S-H, O-CH₃ et 3H de C_a-NH₃⁺ respectivement, ainsi que des pics multiplet à 3.03-3.7 ppm correspondants aux protons H_a et H_b de C_a et C_b (radical R). Le pic 2H de NH₂ est apparu à 1.65-1.86 ppm.

B.1.2.2.2. préparation de 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide B.3

Cette synthèse se fait par réaction de méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate **B.2** avec l'hydrazine hydratée 64%. La réaction se fait dans une solution méthanolique et nécessite un reflux de 6 heures à 90°C (Figure B.4).

Le produit **B.3** apparu est sous forme d'une poudre de couleur marron avec un point de fusion de 110.9°C. Le rendement de cette réaction est de 90%.

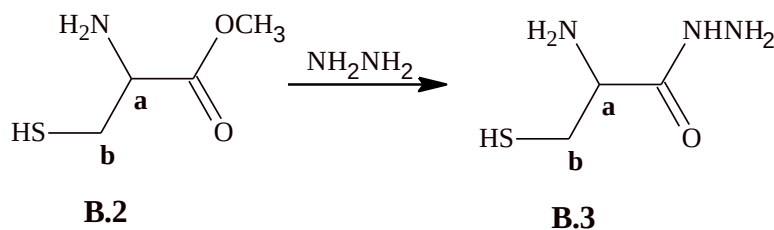


Figure B.4 : Préparation de 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide B.3

L'analyse CCM révèle une seule tache avec $R_{f\text{ B.3}} = 0.75$.

L'identification du composé **B.3** a été établie sur les bases des données spectrales d'IR, UV, $^1\text{HRMN}$.

- **Analyse de spectre IR**

L'analyse par infrarouge reflète la présence des bandes de vibration autour de 3186.99, 3083.33 cm⁻¹ attribué aux groupements NH, NH₂ et OH (présence de OH vue l'hygroscopicité du composé) et une autre bande à 2919.61 cm⁻¹ attribué aussi aux groupements amine.

La bande caractéristique du groupement thiol apparaît à 2493.33 cm⁻¹, cette bande est faible et fine (Annexe, figure 6).

Le groupement carbonyle (CO-N) présente sous forme d'une bande aiguë et intense à 1608 cm⁻¹.

- **Analyse du spectroscopie UV**

Les données de la spectroscopie électronique de 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide **B.3** ont été enregistrées entre 200 et 500 nm dans le DMSO. Ils présentent deux bandes larges à 265 nm (1.743), 299 nm (2.949) correspondant aux transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$, ainsi ils diffèrent de celles des produits de départ (Annexe, figure 7).

- **Résonance magnétique nucléaire $^1\text{HRMN}$**

Le spectre $^1\text{HRMN}$ du composé **B.3** (Annexes, figure 8), pris dans le DMSO- d_6 , se manifeste par la présence de deux pics à 1.24 et 6.88-7.48 ppm attribuable aux deux groupements: thiol SH et ammonium de $\text{C}_\alpha\text{-NH}_3^+$ respectivement et on a observé l'absence des pics 3H de OCH_3 d'ester **B.2**, ainsi que l'apparition de trois pics à 1.79-1.92, 2.93 et 8.55-9.18 ppm correspondant aux protons 3H(NHNH_2), 2H_b de C_β et 3H de $\text{O}=\text{C-NH-NH}_2$ respectivement. La présence de pic à 3.88 ppm attribuable au proton 1H_a de C_α .

B.1.2.2.3. Préparation de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate **B.4**

L'hydrazide **B.3** avec CS_2 dans un milieu alcalin et en présence de méthanol sont portés au reflux pendant 5 heures à 80°C (Figure B.5). Le rendement de cette réaction est 85%.

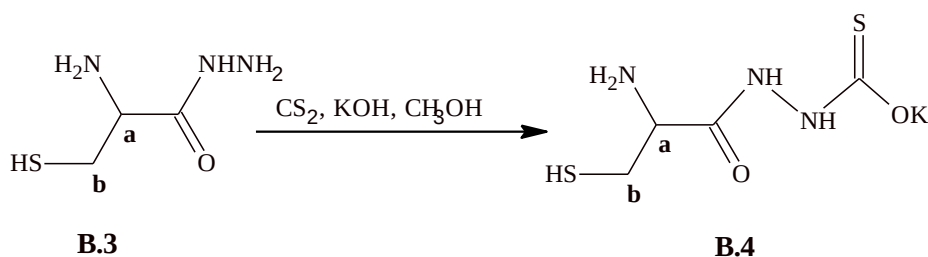


Figure B.5 : Préparation de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate **B.4**

L'analyse CCM révèle une seule tache avec $R_f \text{ B.4} = 0.10$ avec l'éluant chloroforme / éther diéthylique 2 : 1.

Le produit obtenu a été recristallisé par méthanol/éther diéthylique. Le composé **B.4** est un solide marron de température de fusion 285°C.

L'identification du composé **B.4** a été établie sur les bases des données spectrales IR, $^1\text{HRMN}$.

➤ Spectroscopie IR

Le spectre infrarouge présente des bandes larges vers 3489.2 cm^{-1} désignant le groupement amine, la fonction amide CO-N a apparu à 1627.9 cm^{-1} .

Ainsi une bande aigue à 1141.8 cm^{-1} relative au groupement C=S. Une bande à 2927.9 cm^{-1} attribuée à vibration thiol SH (Annexes, figure 9).

• Résonance magnétique nucléaire $^1\text{HRMN}$

On a constaté dans le spectre $^1\text{HRMN}$ du composé **B.4** (Annexes, figure 10a-b) l'apparition deux nouvelle pics singulets à 2.74 ppm attribuable à 1H de O=C-NH-N- et 2.52 ppm attribuable à 1H de HN-C(S)-O-. Les autres pics 3.39 (3H, H_a et H_b), 1.24 (1H, SH) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B.1**.

B.1.2.2.4. Préparation de 2-(2-Amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide **B.5**

L'hydrazide **B.3** avec thiocyanate de potassium KSCN dans un milieu acide et en présence de méthanol sont portés au reflux pendant 7 heures à 80°C (Figure B.6). Le rendement de cette réaction est 75%.

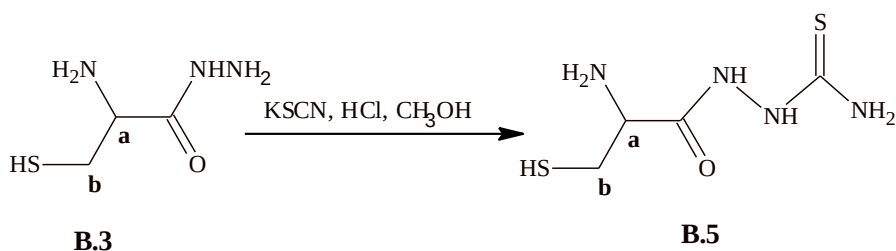


Figure B.6: Préparation du 2-(2-Amino-3- sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide **B.5**

L'analyse CCM révèle une seule tâche avec $R_{f\text{ B.5}} = 0.79$.

Le produit obtenu a été recristallisé par méthanol/éther diéthylique. Le composé **B.5** est un Crystal marron de température de fusion 126°C .

L'identification du composé **B.6** a été établie sur les bases des données spectrales IR, $^1\text{HRMN}$.

➤ Spectroscopie IR

Le spectre infrarouge présente des bandes larges vers 3232.7 et 3174.83 cm^{-1} désignant le groupement amine, la fonction amide CO-N a apparait à 1716.6 cm^{-1} .

Ainsi la nouvelle fonction thione apparente C=S a pris une bande aigue à 1251.8 cm^{-1} , et la vibration de liaison SH est observé à 2578.83 cm^{-1} (Annexes, figure 11).

- Résonance magnétique nucléaire $^1\text{HRMN}$

On a constaté dans le spectre $^1\text{HRMN}$ du composé **B.5** (Annexes, figure 12) l'apparition deux nouvelles pics à 8.7 ppm attribuable à 2H de $\text{O}=\text{C}-\text{NH}_2^+-\text{N}$ et 7.54 ppm attribuable à 2H de $-\text{NH}_2^+-\text{C}=\text{S}$. Les autres pics 3.39-2.5 (3H, H_a et 2H_b), 1.45 (1H, SH) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B.1**.

B.1.2.2.5. Préparation de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B.6**

La formation du 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B.6** se fait par la réaction du 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide **B.3** avec l'hydroxyde de potassium en présence de disulfure de carbone CS_2 et le mélange des solvants méthanol-eau.

Cette réaction nécessite 9 heures de reflux à 80°C (Figure B.7). L'évolution de la réaction suivi par CCM (méthanol /chloroforme 3:2 ; v : v) à $R_{f,B.3} = 0.93$ et $R_{f,B.6} = 0.79$.

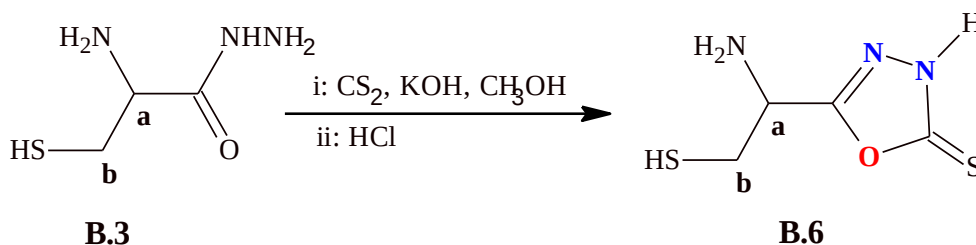


Figure B.7 : Préparation de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B.6.**

Après acidification avec l'acide hydrochloride HCl à pH=5, un précipité marron apparu, ce dernier est lavé avec l'acétate d'éthyle et aboutit à la formation d'un composé **B.6** sous forme de cristaux brun jaunâtre avec un point de fusion $T_f = 147^\circ\text{C}$ et un rendement 93.43%. L'identification du composé **B.6** a été établie sur les bases des données spectrales IR, UV, $^1\text{HRMN}$, $^{13}\text{CRMN}$, GC-MS

➤ Spectroscopie IR

Parmi les bandes plus importants caractérisant le composé **B.6**, nous relevons celles correspondants aux groupements thiocarbonyle ($\text{C}=\text{S}$) à 1398.57 et 1262.16cm^{-1} , amine (NH_2) à 3064.9cm^{-1} .

En effet, les bandes apparaissant au voisinage de 3027 et 2848cm^{-1} correspondent au groupement NH_2 et NH_3^+ interférant avec la vibration hydroxyle qui indique que le composé **B.6** est hygroscopique.

La vibration de la valence de la liaison C=N dans le noyau de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B.6** est caractérisée par une bande forte 1665.5 cm^{-1} .

Les absorptions observées dans la région 1100.93, 1010.7 et 2666.66, 2359.43 cm^{-1} sont attribués respectivement aux vibrations $\nu(\text{C-O-C})$ et $\nu(\text{S-H})$ (Annexe, figure 13).

- **Analyse du spectroscopie UV**

Les spectres électroniques du 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B.6** dans un solvant polaire DMSO ont été enregistré entre 200 et 500 nm. Deux bandes ont été observées à 265 nm (1.97) et 354 nm (3.9). Ces bandes diffèrent au celle de **B.3** (Annexe, figure 14).

- **Résonance magnétique nucléaire $^1\text{HRMN}$**

On a constaté dans le spectre $^1\text{HRMN}$ du composé **B.6** (Annexes, figures 15a-b) l'apparition de nouvelle pic singulet à 10.69 ppm attribuable à 2H de $-\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2^+-\text{C}=\text{S}$ (cycle de 1,3,4-oxadiazole). Les autres pics 7.29 (3H, C_a-NH_3^+), 3.57 (1H, H_a), 3.45 (2H, 2H_b), 1.94 (2H, NH_2), 1.24 (1H, SH) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B.1**. On a constaté l'absence des pics des protons 3H(NHNH_2), et 3H de $\text{O}=\text{C}-\text{NH}-\text{NH}_2$ de l'hydrazide.

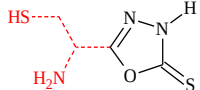
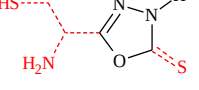
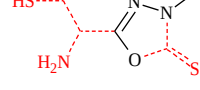
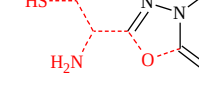
- **Résonance magnétique nucléaire $^{13}\text{CRMN}$**

Afin d'obtenir de plus amples informations, les spectres de $^{13}\text{CRMN}$ ont été étudiés. Le spectre $^{13}\text{CRMN}$ (Annexes, figure 16) a présenté des signaux 200.7, 178.6 et 161.04 ppm attribuables aux C=S, $-\text{N}=\text{C}-\text{O}-$ et $\text{N}=\text{C}-\text{S}$ de cycle d'oxadiazole. Les signaux observés à 58.01 et 39.54 ppm sont attribués à C_a et C_b respectivement de radical R.

➤ **Spectroscopie de masse**

La structure du 1,3,4-oxadiazole **B-6** obtenue a été confirmée par spectrométrie de masse (Annexes, figure 17) et les résultats de ces analyses sont résumés dans le Tableau B.1.

Tableau B.1: Spectroscopie de masse de fragments importants (traits pleins) du 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6

N°	Mm	Fragments/Mm.			
		a	b	c	d
B.6	177				
		101 (C ₂ HN ₂ OS)	69 (C ₂ HN ₂ O)	57 (CHN ₂ O)	85 (C ₂ HN ₂ S)

Mm = Masse moléculaire pour la formule de liaison solide

Le pic principal (pic moléculaire à M-108, fragmentation **b**) du spectre de masse de **B.6** indique la formation du cycle de 1,3,4-oxadiazole.

B.1.2.2.7. Préparation de 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B.7

Le 4-aminotriazole **B.7** a été obtenu par reflux de l'oxadiazole **B.6** avec hydrazine hydratée 64% pour donner des cristaux marron avec un excellent rendement 93% et un point de fusion de 138 °C (Figure B.8).

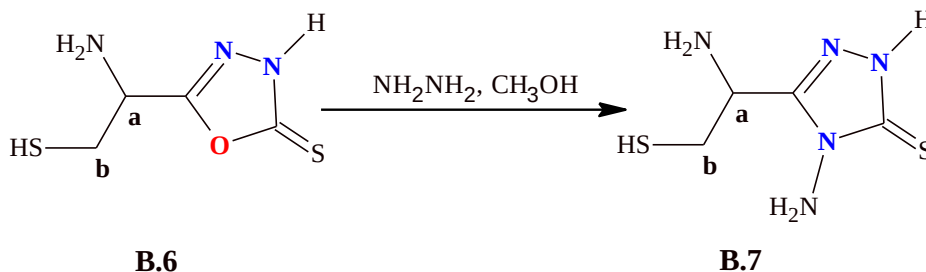


Figure B.8 : synthèse du ligand 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B.7

L'analyse CCM (éthanol / éther diéthylique 1: 3) révèle une seule tâche avec $R_{f\text{B-7}} = 0.54$.

On a obtenu le diazole **B.7** après 5 heures de reflux, sa température de fusion est 138°C.

L'identification du composé **B-7** a été établie sur les bases des données spectrales IR, UV, ¹HRMN, ¹³CRMN et GC-MS.

• Spectroscopie IR

Le spectre infrarouge présente une bande large vers 3248.13 cm⁻¹ de fonction NH₂.

Une bande intense située à 1647.21 cm⁻¹ assignée à vibration d'élongation de liaison C=N.

Ainsi le spectre présente la bande thiol à 2550 cm⁻¹ du groupement SH (Annexes, figure 18).

• Spectroscopie UV

Deux bandes ont été observées à 232 et 311 nm avec les absorbances 4.457 et 3.821 respectivement. Ces bandes diffèrent de celle de **B.6**.

• Résonance magnétique nucléaire $^1\text{HMRN}$

On a constaté dans le spectre $^1\text{HMRN}$ du composé **B-7** (Annexes, figure 19) l'apparition de deux nouveaux pics à 9.68 et 8.88 ppm attribuable à 2H de $-\text{C}=\text{N}_1-\text{N}_2\text{H}_2^+-\text{C}_3=\text{S}$ et 1H de $-\text{C}-\text{N}_1-\text{N}_2\text{H}-\text{C}=\text{S}$ (cycle de 1,2,4-triazole), ainsi les pics des protons 3H de $\text{N}-\text{NH}_3^+$, 2H de $\text{N}-\text{NH}_2$ sont apparus aux signaux 7.21 et 2.8 respectivement. Les autres pics 3.50 (1H, H_a), 3.2 (2H, 2H_b), 2.4 (3H, C_a-NH_3^+), 1.8 (2H, C_a-NH_2), 1.30 (1H, SH) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B.1**.

➤ Résonance magnétique nucléaire $^{13}\text{CRMN}$

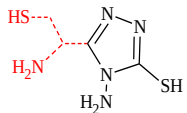
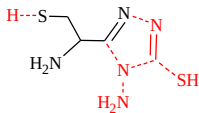
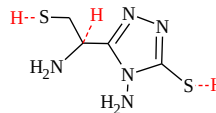
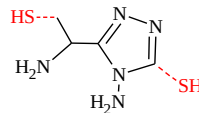
Pour le spectre $^{13}\text{CRMN}$ (Annexe, figure 20), on note :

- * la présence d'un signal à 169.26 ppm attribuable au groupement caractéristique $\text{N}=\text{C}=\text{S}$.
- * deux signaux aux 159.28, 142.62 ppm dû au groupement $-\text{N}=\text{C}-\text{N}-$ et $\text{N}=\text{C}-\text{S}$ (cycle triazole).
- * Les signaux observés à 40.12 et 20.92 ppm sont attribués aux C_a et C_b de radical R.

➤ Spectroscopie de masse

La structure du 4-Amino-1,2,4-triazole **B.7** obtenue a été confirmée par spectrométrie de masse et les résultats de cette analyse sont résumés dans le Tableau B-2.

Tableau B-2: Spectroscopie de masse de fragments importants (traits pleins) du 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.7**

N°	Mm	Fragments/Mm.			
		a	b	c	d
B.7					
	191	115 ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_4\text{S}$)	101 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_2\text{S}$)	188 ($\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_5\text{S}_2$)	125 ($\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_5$)

Mm = Masse moléculaire pour la formule de liaison solide.

Le spectre de masse (Annexe, figure 21) obtenu pour le produit **B.7** donne un pic principal (fragmentation a) indiquant la formation du cycle de 1,2,4-oxadiazole-3-thiol **B.7**

B.1.2.2.8. Préparation de 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B.8**

La réaction (figure B.9) entre le composé Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazine carbothioate **B.4** et l'hydrazine hydraté 64% puis HCl présente la synthèse de 1-aminotriazole **B.8** avec un bon rendement 82%, ce produit a une température de fusion 138 °C.

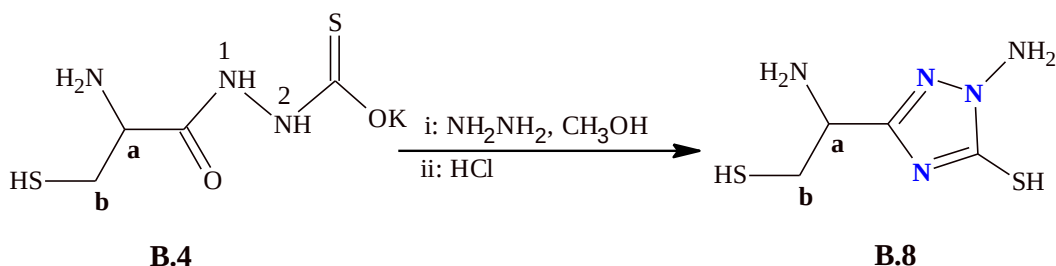


Figure B.9 : synthèse du ligand 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B.8**

L'analyse CCM (éthanol / benzène 1: 2) révèle une seule tâche avec $R_{f\text{ B.4}} = 0.44$.

On a obtenu le produit **B.8** après 15 heures de reflux.

L'identification du composé **B.8** a été établie sur les bases des données spectrales IR, UV, $^1\text{HRMN}$, $^{13}\text{CRMN}$ et GC-MS.

- Spectroscopie IR**

Le spectre IR 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B.8** est indiqué la présence d'une bande d'absorption à environ 1616.4 cm^{-1} pour la fonction C=N de cycle triazol, et deux bandes d'adsorptions: l'une à environ 3390 cm^{-1} pour le groupement NH_2 et l'autre à 2920.2 cm^{-1} attribuée au groupement NH_3^+ .

Par ailleurs, la bande d'absorption observée au voisinage de 2373 cm^{-1} indiquent l'existence des groupements thiol SH (Annexes, figure 22).

- Spectroscopie UV**

Deux bandes ont été observées à 232 et 311 nm avec les absorbances 4.457 et 3.821 respectivement. Ces bandes diffèrent au celle de **B.4**.

- Résonance magnétique nucléaire $^1\text{HRMN}$**

L'analyse du spectre $^1\text{HRMN}$ 1-Amino-1,2,4-triazole **B.8** (Annexes, figure 23), mettent en évidence, en particulier, trois pics de cycle 1,2,4-triazole 13.66, 10.6 et 8.43 ppm assigné

au proton 1H de =N-HN⁺(NH₂)-C=S, 2H de =C-NH₂⁺-C=S et 2H de N-NH₂. Les autres pics 7.6-7.2 (3H, C_a-NH₃⁺), 3.7-2.9 (3H, H_a and 2H_b), 1.24 (1H, SH) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B.1**.

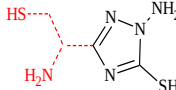
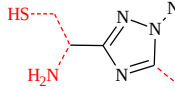
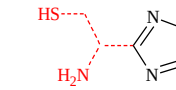
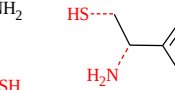
- **Résonance magnétique nucléaire ¹³CRMN**

Dans le spectre ¹³CRMN (Annexe, figure 24), on note la présence des signaux aux 187.88 ppm, 179.78 ppm, 142.58 ppm attribuable au groupement C=S, -N-C=N-N-, N=C(N)-SH caractéristique de cycle triazole. Deux signaux à 187, 180 ppm dû au C₅ et C₃ de cycle de triazole (effet d'équilibre tautomérique entre la forme thiol et thione). Les signaux observés à 63.95 (C_a), 24.90 (C_b) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B.1**.

- **Spectroscopie de masse**

La structure du 1-Amino-1,2,4-triazole **B.8** obtenue a été confirmée par spectrométrie de masse et les résultats de cet analyse sont rassemblés dans le tableau B.3.

Tableau B.3: Spectroscopie de masse de fragments importants (traits pleins) du 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B.8**

N°	Mm	Fragments/Mm.			
		a	b	c	d
B.8	191				
		115 (C ₂ H ₃ N ₄ S)	95 (C ₃ H ₃ N ₄)	82 (C ₂ N ₄ H ₂)	109 (C ₄ H ₅ N ₄)

Mm = Masse moléculaire pour la formule de liaison solide.

Le spectre de masse (Annexe, figure 25) obtenu pour le produit **B.8** donne un pic principal (fragmentation c) indiqué la formation du cycle de 1,2,4-triazole de **B.8**

B.1.2.2.9. Préparation de 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.9**

La réaction (Figure B.10) entre le composé **B.5** et solution méthanolique de KOH puis HCl présente la préparation de 1,2,4-triazole **B.9** avec un bon rendement 82.66%, ce produit a une température de fusion 138-141° C.

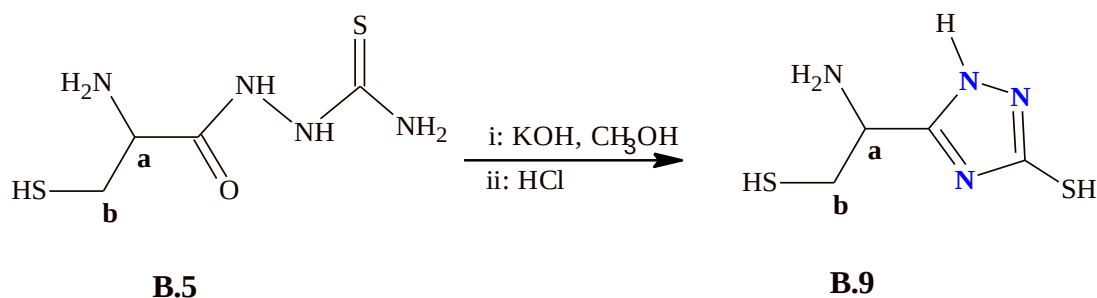


Figure B.10 : synthèse du ligand 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol B.9

L'analyse CCM (chloroforme / benzène 3: 1) révèle un seul spot avec $R_{f\text{ B.9}} = 0.64$.

On a obtenu le produit **B.9** après 17 heures de reflux.

L'identification du composé **B.9** a été établie sur les bases des données spectrales IR, UV, $^1\text{HRMN}$, $^{13}\text{CRMN}$ et GC-MS.

- Spectroscopie IR**

Le spectre IR du ligand 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.9** est présenté une bande d'absorption à 1624 cm^{-1} pour la fonction $\text{C}=\text{N}$, une bande d'absorption à 3169 cm^{-1} attribuée au groupement NH , ainsi que l'apparition de SH à 2374.4 cm^{-1} (Annexes, figure 26).

- Spectroscopie UV**

Deux bandes ont été observées à 245 et 264 nm avec les absorbances 4.286 et 3 respectivement. Ces bandes diffèrent au celle de **B.5**.

- Résonance magnétique nucléaire $^1\text{HRMN}$**

L'analyse du spectre $^1\text{HRMN}$ 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.9** (Annexes, figure 27) se manifeste de présence deux pics plus importants concernant le cycle de 1,2,4-triazole, l'un est apparu à 8.77 ppm correspondant les protons 2H de $=\text{N}-\text{NH}_2^+-\text{C}=\text{S}$, et l'autre à 7.4 ppm de proton 1H correspondant $=\text{NH}^+-\text{NH}-\text{C}=\text{S}$. Les autres pics 3.72-3.30 (3H, H_a et 2H_b), 1.38 (1H, SH) sont attribués aux protons de radical R de produit de départ **B.1**.

- Résonance magnétique nucléaire $^{13}\text{CRMN}$**

Pour l'analyse $^{13}\text{CRMN}$ (Annexe, figure 28), on note la présence d'un signal à 172.16 ppm attribuable au groupement caractéristique $\text{N}-\text{C}=\text{N}-\text{N}$, et aussi un signal à 141 ppm dû au

carbone de -N=C(N)-SH de cycle triazole. Les signaux observés à 58 (C_a), 25.23 (C_b) sont attribués au radical R de produit de départ L-cystéine **B.1**.

• Spectroscopie de masse

La structure du 1,2,4-triazole **B.9** obtenue a été confirmée par spectrométrie de masse et les résultats de cet analyse sont représentés dans le tableau B.4.

Tableau B.4: Spectroscopie de masse de fragments importants (traits pleins) du 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.9**

N°	Mm	Fragments/Mm.			
		A	b	c	d
B.9	176				
		129 (C ₃ H ₅ N ₄ S)	67 (C ₂ H ₃ N ₃)	109 (C ₄ H ₅ N ₄)	115 (C ₃ H ₅ N ₃ S)

Mm = Masse moléculaire pour la formule de liaison solide.

Le spectre de masse (Annexe, figure 29) obtenu pour le produit **B.9** donne un pic principal (fragmentation b) indiqué la formation du cycle de 1,2,4-triazole **B.9**.

B.1.3. Préparation des complexes dérivés des ligands **B.1**, **B.2**, **B.3**

B.1.3.1. Préparation du complexe **B.1.1** dérivé de L-cystéine **B.1** et Ni(II)

Ce complexe est obtenu par la réaction du L-cystéine hydrochloride anhydre **B.1** avec le chlorure de nickel hexahydraté en présence de méthanol. Cette réaction est immédiate (Figure B.11) et est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1) $R_{f,B.1} = 0.83$ et $R_{f,B.1.1} = 0.66$.

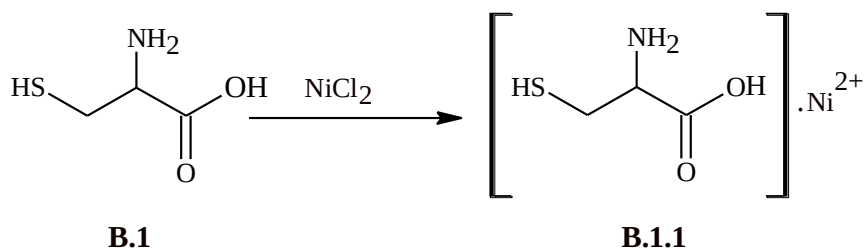


Figure B.11 : Synthèse du complexe (B.1.1) à partir du ligand (B.1) et de chlorure de nickel.

Après purification de **B.1.1** par cristallisation puis recristallisation avec un mélange de (chloroforme/méthanol) (2/1), on obtient une poudre de couleur verte claire avec un point de fusion est égale à 227.7°C.

B.1.3.2. Préparation du complexe B.1.2 dérivé de L-cystéine B.1 et Cu(II)

Cette synthèse se fait par L-cystéine hydrochloride anhydre **B.1** avec le sulfate de cuivre pentahydraté ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (Figure B.12)

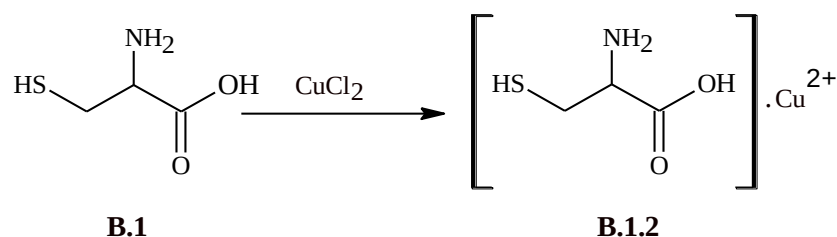


Figure B.12 : Synthèse du complexe B.1.1 à partir du ligand B.1 et de sulfate de cuivre.

Cette réaction est immédiate et aboutit à la formation d'un précipité qui donne après le lavage avec le méthanol chaud, le complexe **B.1.2** sous forme d'une pâte verte avec un rendement 63%. Cette réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1), $R_{f,B.1} = 0.79$ et $R_{f,B.1.2} = 0.66$

Spectroscopie IR de deux complexes de L-Cystéine B.1.1 et B.1.2

Table B.5: Propriétés physiques du ligands B.1 et leurs complexes:

No. Comp	T_f (°C)	Forme	R (%)	IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$				U.V : $\lambda_{nm}(\epsilon, \text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1})$	
				NH ₂	SH	C=O	CS		
B.1	180.7	Solide blanche	-	3366.8	2560.4	1734.2	774.97	215(1.626)	$\pi \rightarrow \pi^*$
B.1.1	222.7	Poudre verte	75	2987.7	2550.5	1606.7	725.7	244(0.197)	$n \rightarrow \pi^*$
[B.1].Ni²⁺								263(0.719);	$\pi \rightarrow \pi^*$
								285(0.595);	$n \rightarrow \pi^*$
B.1.2	-	Pâte verte	63	3063.4	2195.1	1617.7	767.93	415(0.1).	d $\rightarrow$ d
[B.1].Cu²⁺								250(0.625);	$n \rightarrow \pi^*$
								293(2.51);	$\pi \rightarrow \pi^*$
								435(0.7).	d $\rightarrow$ d

Les données de la spectroscopie infrarouge (tableau B.5, Annexes, figures 30 et 32) dans les deux complexes de L-cystéine reflètent l'apparition de la fonction carbonyle à 1606.7 cm^{-1} pour le complexe de nickel et 1617.7 cm^{-1} pour le complexe de cuivre. Les translations de ces différentes fréquences vers les bases valeurs par apport à l'acide aminé correspondant, constituent une preuve de coordination de ces carbonyles.

Dans le complexe de cuivre, la bande de groupement thiol apparait à 2195.1 cm^{-1} . La translation de sa fréquence d'environ 300 cm^{-1} dans le complexe par rapport au ligand justifie la coordination de ce groupement au cuivre (II).

Les bandes amines et hydroxyles dans les deux complexes apparaissent sous forme d'une bande large centrée à 2987.7 cm^{-1} pour le complexe de nickel et 3063.4 cm^{-1} pour celui de cuivre. L'interférence de plusieurs bandes amines et hydroxyle dans cette région rend son interprétation difficile et donc inexploitable à la participation des groupements NH_2 et OH dans la coordination du métal (Annexes, figures 30 et 32).

Spectroscopie électronique de deux complexes de L-cystéine B.1.1 et B.1.2

Les données de la spectroscopie électroniques (tableau B.5, Annexes, figures 31 et 32) des complexes de L-cystéine hydrochloride anhydre obtenues avec le Cu(II) et le Ni(II) sont similaires et présentent chacun une large bande à 250 nm pour le complexe de cuivre et à 263 nm pour le deuxième complexe. Ces bandes dues à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$. La présence de la bande d'absorption à 285 nm dans le complexe **B.1.1** et à 293 nm dans le complexe de cuivre **B.1.2**. En effet, une telle bande est généralement attribué à la transition $n \rightarrow \pi^*$.

Un grand décalage des bandes d'absorption dans les spectres des complexes par rapport au le ligand correspondant et l'apparition d'une nouvelle bande pour la transition de d-d à 435 nm pour le complexe de cuivre(II) et 415 nm pour le complexe de nickel(II) indiquent également la probabilité de la formation des complexes de type ML (Annexes, figure 31, 33).

B.1.3.3. Préparation du complexe B.2.1 dérivé d'ester méthylique de L-cystéine B.2 et Ni(II)

La formation du complexe **B.2.1** se fait par la réaction de méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate **B.2** avec le chlorure de nickel en présence du mélange de solvant éthanol/dichlorométhane (6 : 2) (10 ml). Cette réaction nécessite 10 heures de reflux à 70°C (Figure B.13). L'évolution de cette réaction est suivie par CCM (Méthanol/Chloroforme 4:1), $R_{f,B.2} = 0.87$ et $R_{f,B.2.1} = 0.72$.

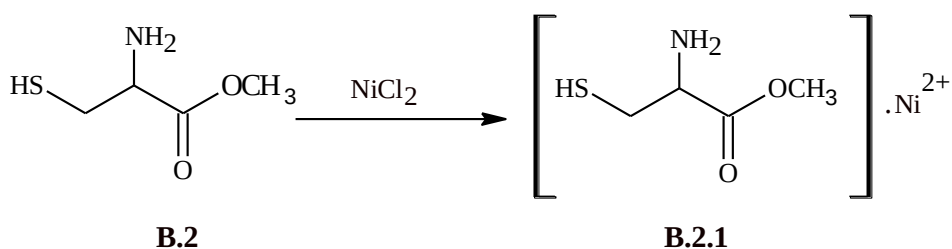


Figure B.13 : Synthèse du complexe (B.2.1) à partir du ligand (B.2) et de chlorure de nickel.

Un précipité apparu est lavé plusieurs fois avec l'eau chaude pour donner une poudre verte avec un point de fusion de 277.5°C. Le rendement de cette réaction est de 63%.

B.1.3.4. Préparation du complexe B.2.2 dérivé d'ester méthylique de L-cystéine B.2 et Cu(II)

Le composé méthyl 2-amino-3-sulfanylpromanoate **B.2** avec le sulfate de cuivre dans le mélange du solvant méthanol et dichlorométhane sont portés au reflux pendant 9 heures (Figure B.14). L'évolution de cette réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1), $R_{f,B.2.2} = 0.75$.

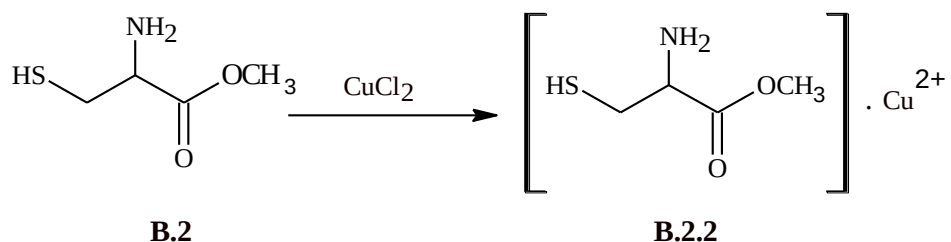


Figure B.14 : Synthèse du complexe (B.2.2) à partir du ligand (B.2) et de sulfate de cuivre.

Le précipité apparu est recristallisé par mélange de méthanol/chloroforme, le point de fusion de ce complexe est de 230.7°C. Le rendement de cette réaction est de 78%.

Spectroscopie IR de deux complexes de méthyl 2-amino-3-sulfanylpromanoate B.2

Table B.6: Propriétés physiques du ligands B.2 et leurs complexes:

No. Comp	T _f (°C)	Forme	R (%)	IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$				U.V : $\lambda\text{nm}(\epsilon, \text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1})$	
				NH ₂	SH	C=O	CS		
B.2	140	Poudre marron foncée	62	3303.9	2850.4	1732.1	735,4	250 (1.027) 289(2.189); 265(0.628);	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
B.2.1 [B.2].Ni²⁺	277.5	Poudre verte	63	3421.2	2333.3	1734.5	636.4	285(0.568); 759(0.9) 264(1.003);	$n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$ $\pi \rightarrow \pi^*$
B.2.2 [B.2].Cu²⁺	230.7	Poudre verte foncée	78	3117.4	2357.1	1619.1	601.3	285(0.886); 740(0.54).	$n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$

Les fréquences des bandes (tableau B.6, Annexes: figures 34 et 36) des groupements C=O et SH pour le complexe de cuivre sont d'environ de 1619, 2357.14 cm^{-1} respectivement. Il est à noter que ces mêmes bandes ont été observées dans notre ligand organique correspondant. Toute fois, certaines de leurs fréquences subissent un déplacement dans les complexes par apport au ligand de base **B.2**, confirmant la coordination de ces fonctions au métal central.

Les bandes amine dans ce complexe apparaissent sous forme d'une bande large centrée à 3117 cm^{-1} à cause de l'hygroscopicité de **B.2.2**. L'interférence de plusieurs bandes dans cette région rend son interprétation difficile et inexploitable à la participation des groupements NH_2 dans la coordination du métal.

La spectroscopie infrarouge reflète pour le complexe **B.2.1** une bande aigue et faible à 2333 cm^{-1} correspondant au groupement thiol SH. Des bandes intenses appartiennent environ à 3512-3174 cm^{-1} correspondants au groupement amine. Les translations de ces fréquences d'environ 10 cm^{-1} vers les basses valeurs pour la fonction amine et d'environ 200 cm^{-1} pour le groupement thiol, par rapport à l'ester justifie la coordination de ces groupements au Ni(II).

Le caractère hygroscopique des deux complexes de ligand **B.2** et donc leur association des molécules d'eau occulte la bande 3421 et 3360 cm^{-1} (Annexes: figures 34, 36).

Spectroscopie électronique de deux complexes de méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate B.2

En spectroscopie électronique (tableau B.6, Annexes: figures 35 et 37), les deux complexes **B.2.1** et **B.2.2** présents dans le DMSO, deux bandes, l'une à 265nm de type $\pi \rightarrow \pi^*$, la deuxième à 285nm attribuée à la transition $n \rightarrow \pi^*$, et la troisième bande reflète dans la région du visible à 740nm pour le complexe **B.2.2** et à 759nm pour le complexe **B.2.1** avec le nickel caractéristique des complexes à géométrie octaédrique.

Ces bandes sont généralement attribuées à la transition des électrons d (Annexes, figures 35, 37)

B.1.3.5. Préparation du complexe B.3.1 dérivé d'hydrazide de L-cystéine B.3 et Ni(II)

Le complexe **B.3.1** est préparé par une réaction entre 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide **B.3** et chlorure de nickel en présence d'une solution méthanolique comme solvant (Figure B.15). La réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 2:2) $R_{f,B.3} = 0.66$ et $R_{f,B.3.1} = 0.86$.

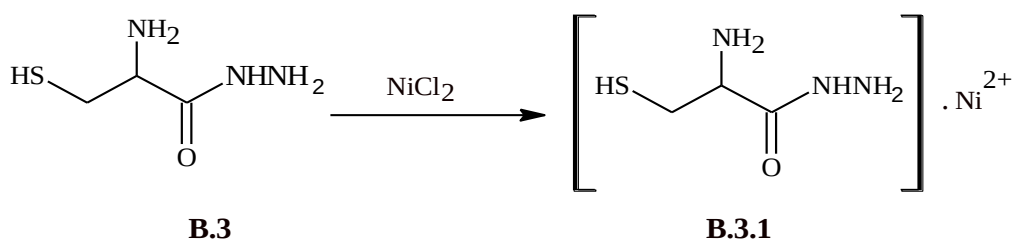


Figure B.15 : Synthèse du complexe B.3.1 à partir du ligand (B.3) et de chlorure de nickel.

Cette synthèse nécessite un reflux de 6 heures à 65°C. Le produit obtenu est recristallisé par le méthanol pour donner le complexe **B.3.1** sous forme des cristaux marrons avec un point de fusion $T_f = 317.3^\circ\text{C}$ et un rendement de 45%.

B.1.3.6. Préparation du complexe B.3.2 dérivé d'hydrazide de L-cystéine B.3 et Cu(II)

La réaction de 2-amino-3 sulfanylp propanehydrazide **B.3** avec le sulfate de cuivre dans une solution méthanolique donne le complexe désiré **B.3.2** après 6 heures à 80°C (Figure B.16).

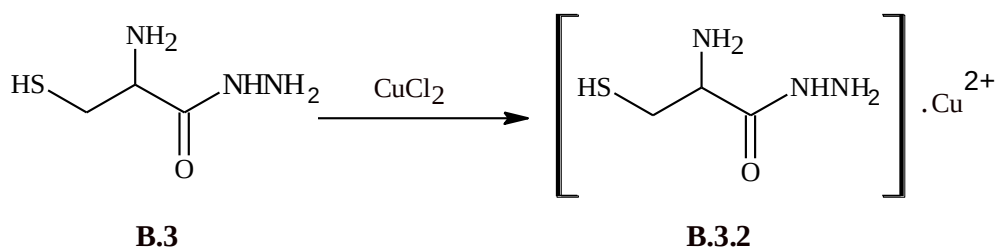


Figure B.16 : Synthèse du complexe B.3.2 à partir du ligand (B.3) et de sulfate de cuivre.

L'analyse CCM (Méthanol /Chloroforme 2:2) révèle un seul spot avec un $R_f \text{ B.3.2} = 0.84$ qui confirme de formation du complexe **B.3.2** avec un point de fusion $T_f = 245^\circ\text{C}$ et un rendement de 69%.

Spectroscopie IR deux complexes de 2-amino-3-sulfanylp propanehydrazide B.3.1 et B.3.2

Table B.7: Propriétés physiques du ligands B.3 et leurs complexes:

No. Comp	$T_f (^\circ\text{C})$	Forme	R (%)	IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$				U.V : $\lambda_{\text{nm}}(\epsilon, \text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1})$	
				NH ₂	SH	NC=O	CS		
B.3	110.9	Poudre marron	90	3186.9	2493.3	1608	651.1 611.2	250 (1.027) 289(2.189);	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
B.3.1 [B.3].Ni ²⁺	>300	Cristaux marron	45	3143.6	2354.9	1596.3	610	265(0.628); 285(0.568); 759(0.9)	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$
B.3.2 [B.3].Cu ²⁺	245	Poudre verte	69	3027.7	2361.1	1611	561.9 519.1	264(1.003); 285(0.886); 740(0.54).	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ $d \rightarrow d$

La spectroscopie IR (tableau B.7, Annexes: figures 38 et 40) reflète des bandes aiguës et intenses au environ de 1596.3 cm^{-1} et des bandes faibles au environ 1611 cm^{-1} correspondant au groupement CO-N pour les deux complexes de l'hydrazide **B.3** avec le nickel, et le cuivre respectivement. Les translations de ces bandes dans les complexes par rapport au ligand libre ont justifié la coordination de ce groupement aux métaux de transition (Ni(II) et Cu(II)).

Les bandes thiol dans les deux complexes apparaissent sous forme d'une bande aiguë et faible à 2354.9 cm^{-1} pour le complexe de nickel, et 2361.1 cm^{-1} pour l'autre complexe de cuivre. La fréquence de cette bande ayant décalé vers les basses valeurs par rapport à **B.3** correspondants, constituent une preuve de coordination de ce thiol.

Les bandes amines dans les deux complexes de nickel et de cuivre apparaissent sous forme d'une bande large centrée à 3143 cm^{-1} pour le complexe de nickel et 3027.7 cm^{-1} pour celui de cuivre. L'interférence de plusieurs bandes amines dans cette région rend son interprétation difficile et donc inexploitable à la participation de ces groupements dans la coordination du métal (Annexes, figures 38, 40).

Spectroscopie électronique de deux complexes B.3.1 et B.3.2 du ligand 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide B.3

Les spectres d'absorption électroniques (tableau B.7, Annexes: figures 39 et 41) des complexes du ligand **B.3** présentent une bande de type $n \rightarrow \pi^*$ dans la région 285-291nm, et une autre bande de type d-d dans la région 625-651nm.

B.1.4. Préparation des complexes de diazole (B.6-B.9) avec Ni(II) et Cu(II):

Suite à l'étude réalisée dans qui précède sur les structures de notre acide aminé L-cystéine hydrochloride anhydre et leurs dérivés, nous entamons dans cette partie l'étude des modes des coordinations des dérivés diazole **B(6-9)** vis-à-vis des chlorure de nickel et de sulfate de cuivre à l'état solide.

Par ailleurs, les rares données analytiques dont nous disposons et qui se limitent à la seule spectroscopie infrarouge et électronique, ne nous permettent guère d'établir de façon formelle la stœchiométrie de nos complexes, leurs configurations ainsi que la nature des hétéroatomes coordonnant le métal central.

Pour la formation de complexes par reflux des ligands **B(6-9)** avec les sels NiCl_2 et CuCl_2 dans le méthanol pendant un temps approprié en fonction de chaque ligands et sel. Après recristallisation par différents solvants, les complexes ont montré différents: couleurs

cristallines, points de fusion, absorptions maximales UV et spectres IR modifiés comme résumé dans le tableau B.8. Les structures proposées provisoires présentées dans la figure B.17 sur la base des informations physiques obtenues à partir de tableau B.8.

Ces suggestions sont étayées par raisonnement logique basé sur des données théoriques sur la géométrie la plus stable, ainsi que, quelques résultats analytiques découlant des spectroscopies IR et UV mais ces simples méthodes sont complémentaires à une étude d'analyse plus approfondies.

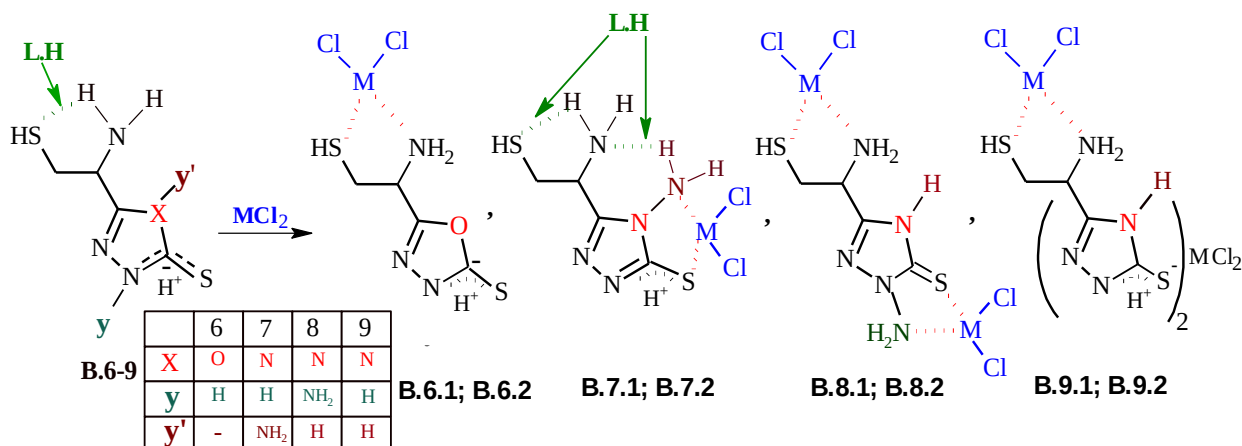


Figure B.17: Structures des complexes proposées des ligands diazoles B.6-9 avec NiCl₂ et CuCl₂, L.H = Liaison d'hydrogène intramoléculaire

Compte tenu du fait que ces structures possèdent des doubles liaisons mobiles dans le cycle hétérocyclique (tautomérie thione/thiol), la complexation entre le métal et le cycle hétérocyclique ne peut être localisée de manière décisive entre N et S ou entre y et S.

D'après le tableau B.8, IR (figures B(18-21)), UV, couleur et points de fusion des complexes se sont révélés différents de leurs ligands **B.6-9**. Les bandes IR des groupes NH, NH₂, SH et C = S dans les complexes ont montré des écarts observés par rapport à leur ligand mère, mais pas de manière décisive entre la chaîne latérale, hétérocyclique ou les deux. De même, il y a des changements clairs dans les absorptions UV, la couleur et les points de fusion des complexes correspondants, qui peuvent exister sous différentes formes comme le montrent les figures B.18-21 et le tableau B.8.

Tableau B.8: Propriétés physiques des ligands diazoles B(6-9) et de leurs complexes proposés:

No Comp	IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$				UV. (DMSO)		Couleur	T _f (°C)
	NH ₂	SH	C=N	C=S	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	$\epsilon(\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1})$		
B.6	3064.9	2359.4	1665.5	1262.2	265, 354	1.97, 3.9	Cristallin brunâtre	147
B.6.1 [B.6].Ni(II)	3167.9	2347.8	1610.9	1236.1	263, 348, 651	0.72, 0.64, 0.39	Poudre verte	>300
B.6.2 [B.6].Cu(II)	3215.9	2326	1628.5	1197.8	261, 599, 651, 677	0.86, 0.27, 0.27, 0.21	Poudre vert foncé	>300
B.7	3248.1	2550	1647.2	1012.6	232, 311	4.45, 3.82	Cristaux bruns	138
B.7.1 [B.7].Ni(II)	3422.1	2326.6	1621.8	1069.3	202, 280, 511	3.312, 0.70, 0.13	Solide vert foncé	>300
B.7.2 [B.7].Cu(II)	3398.9	2342.1	1631.5	1109.8	197, 332, 492, 564	3,25, 2,93, 0.93, 0,9	Poudre jaune	>300
B.8	3390	2373	1616,4	1053.1	242, 263, 320	4,43, 4, 3.06	Solide marron	138
B.8.1 [B.8].Ni(II)	3314.1	2309.3	1636.3	1090.5	205, 275, 511	3,4, 0.92, 0.21	Poudre jaune	275
B.8.2 [B.8].Cu(II)	3163.6	2254.3	1601.6	1222.8	197, 203, 455	3.02, 2.82, 0.2	Poudre marron	214
B.9	3169	2374.4	1624	1084	245, 264	4.28, 3	Fibre brunâtre	138- 141
B.9.1 [B.9].Ni(II)	3426.9	2313,2	1563,9	1101.1	227, 238, 605	4.43, 4.2, 0.34	Poudre marron	268
B.9.2 [B.9].Cu(II)	3416.3	2316.1	1597.7	1174.4	203, 577	3.48, 0.2	Poudre marron	241

Variations en IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$:

Fréquence d'élongation NH: à l'exception des complexes de type **B.7.1** et **B.7.2**, tous les spectres IR des complexes Ni et Cu des composés **B.6**, **B.8**, **B.9** présentent des bandes pour $\nu(\text{NH}_2)$ supérieures à leurs ligands d'origine en raison de la formation d'hydrogène intramoléculaire "liaison entre NH... S ou / et SH... N" qui ont été remplacés par la coordination des groupes N ou S de la chaîne latérale et / ou des cycles diazole avec des métaux (figure B.17). [161,162].

Fréquence d'élongation SH: De même, la fréquence $\nu(\text{SH})$ inférieure à celle du ligand d'origine est probablement attribuée au processus de coordination avec les métaux ou/et au statut différent de la liaison hydrogène intramoléculaire. [163]

Fréquence d'élongation -C=N: La fréquence $\nu(\text{C=N})$ a été rapportée à 1635cm^{-1} , [164] tandis que les complexes montrés à une fréquence plus basse que leurs ligands d'origine comme effectué par complexation métallique avec Ni ou Cu.

Fréquence d'élongation -C=S: Gingras a rapporté que la fréquence de C = S à 1062 et 811cm⁻¹ soit abaissée ou disparu sur le complexe de cuivre [165] en raison de la transformation de forme de liaison de C=S à -C-S. Cependant, toutes les élongations de liaison C = S ont été modifiées par rapport à leurs ligands d'origine attribués à la formation de complexes.

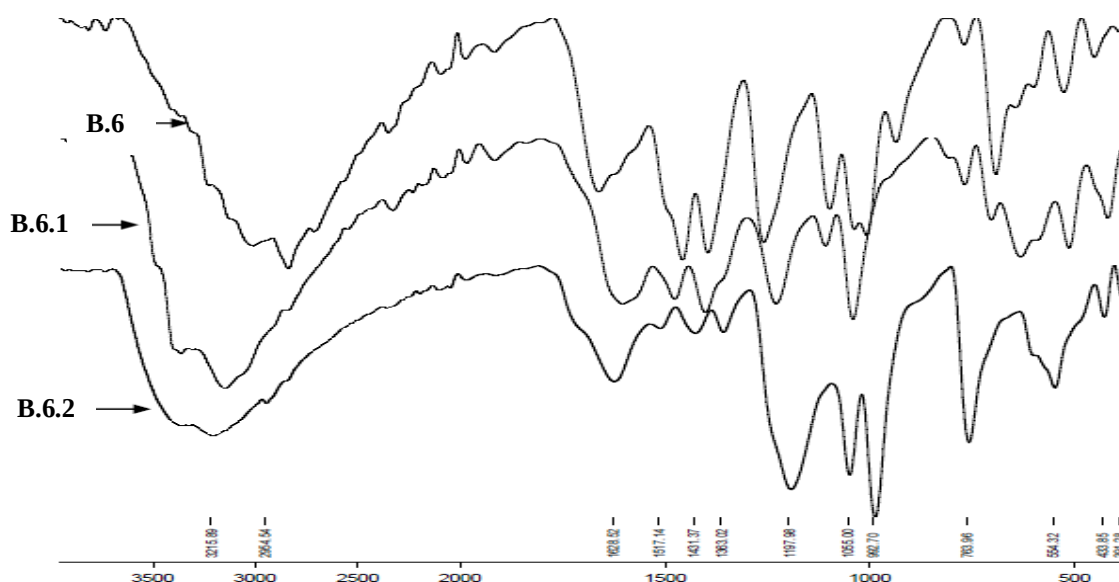


Fig B.18. Comparaison entre les spectres FT-IR du ligand B.6 et leurs complexes de Ni B.6.1 et de Cu B.6.2

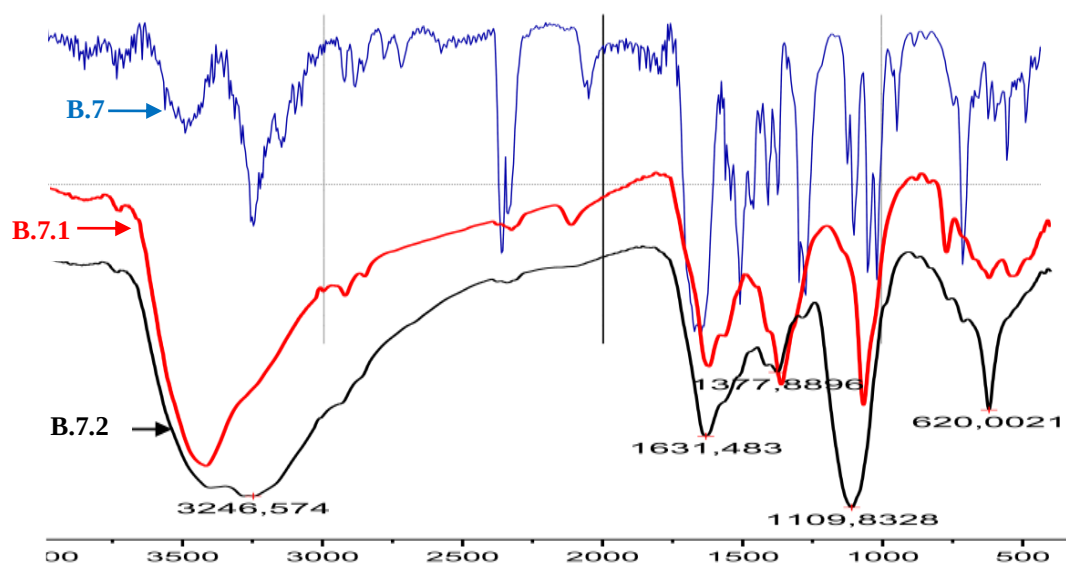


Figure B.19. Comparaison entre les spectres FT-IR du ligand B.7 et leurs complexes de Ni B.7.1 et de Cu B.7.2

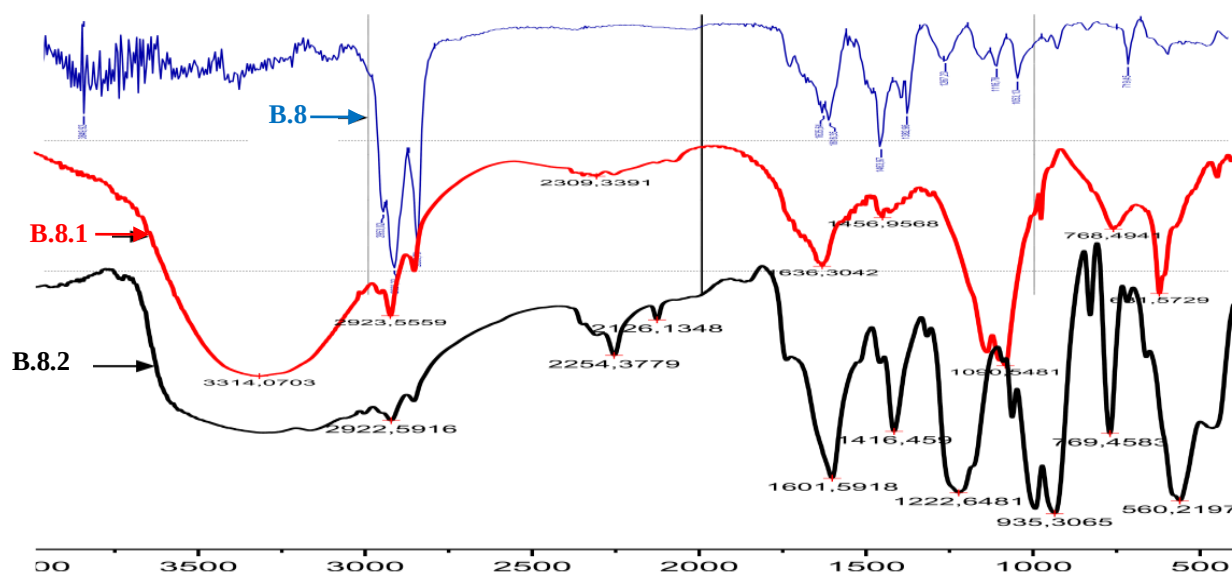


Figure B.20. Comparaison entre les spectres FT-IR du ligand **B.8** et leurs complexes de Ni **B.8.1** et de Cu **B.8.2**

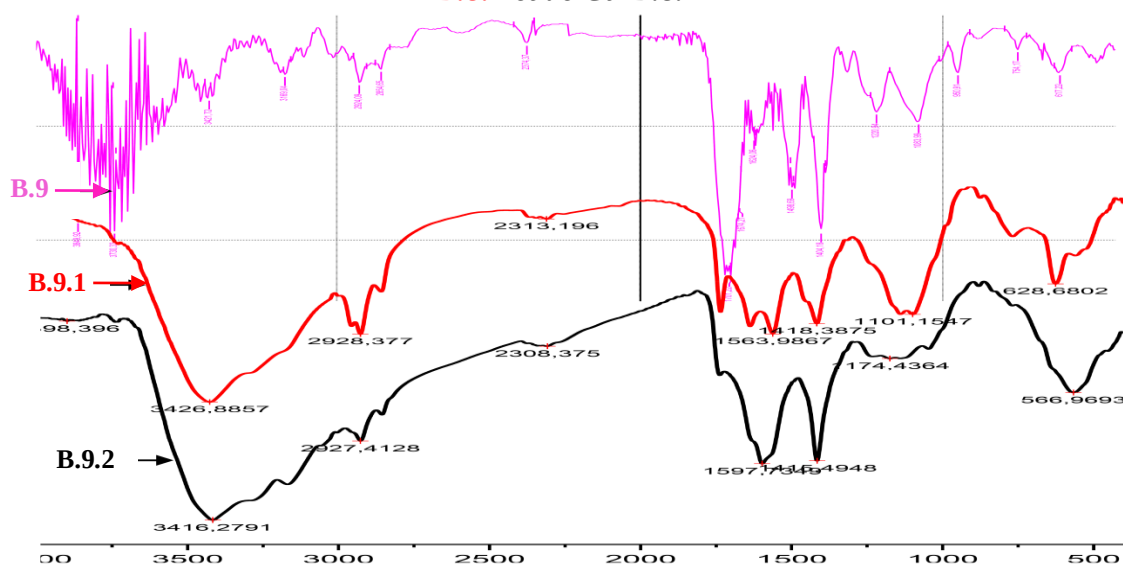


Figure B.21. Comparaison entre les spectres FT-IR du ligand **B.9** et leurs complexes de Ni **B.9.1** et de Cu **B.9.2**

Absorptions d'UV:

Les absorptions des complexes **B.6-B.9** (Ni et Cu) ont montré l'apparition de pics de valeur plus élevée sur 455 nm qui n'existent pas dans les ligands **B.6-B.9**. [166]

Malheureusement, la $^1\text{HRMN}$ n'a pas donné d'informations très utiles sur la structure réelle car il n'y a pas de liaison C-H à détecter dans les lieux de coordination.

Remarques

Les points de fusion des différents complexes métalliques, dépassant tous 200°C constituent une preuve à priori de leur formation (Les points de fusion des ligands de départ ne dépassant 180°C).

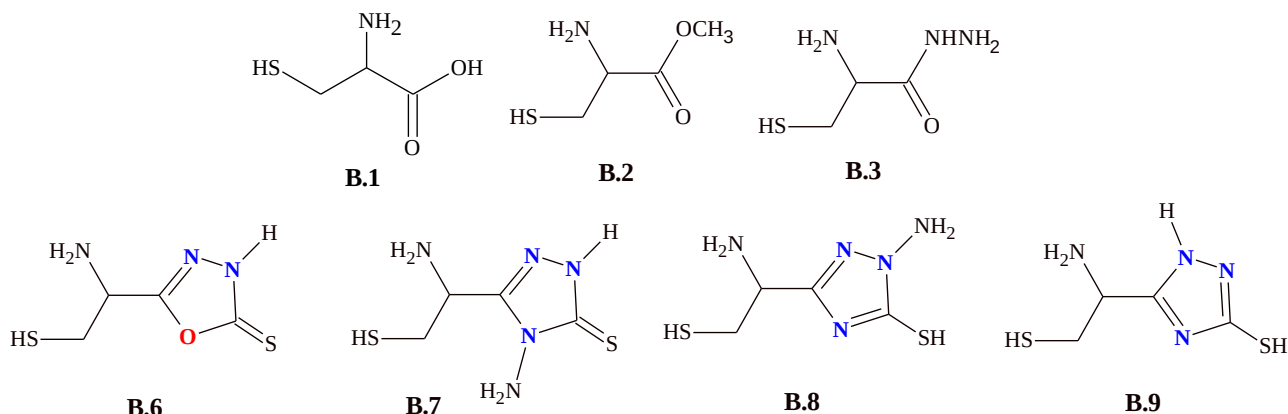
Il est cependant à signaler que ce ne sont là que des suggestions sont certes étayées par un raisonnement logique basé sur quelques résultats analytiques découlant des spectroscopies IR et UV-visible, mais ces simples méthodes sont loin d'être exhaustives. Une étude plus profonde et plus détaillée s'impose dans l'avenir où on aura à s'appuyer sur des analyses plus complètes et plus adéquates telle que l'analyse élémentaire, DRX....etc

Chapitre B.2 :

Evaluation de l'activité antibactérienne

CHAPITRE B.2 : EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les ligands **B(1-3)**, diazoles **B(6-9)** et leurs complexes avec Ni(II) et Cu(II) synthétisés sont testés sur différentes bactéries afin d'évaluer l'activité antibactérienne dans le but de découvrir de nouvelles substances bioactives, et la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs.



Les bactéries choisies sont :

- Bactérie de gram positif: *S. aureus* 25923 et *S. aureus* 43300
- Bactérie de gram négatif: *E. coli* et *P. aeruginosa*
- Les antibiotiques pris comme référence sont : Kanamicyne K et Cephalosporine C

B.2.1. Evaluation de l'effet antibactérien

Pour chaque espèce bactérienne, on a préparé des boîtes de pétries contenant des antibiotiques de références Kanamicyne et Cephalosporine, sous forme de disques de papier et disque de DMSO, ainsi que disques de papier imbibés.

Après incubation à 37°C pendant 24 heures, il est possible de voir la croissance bactérienne ainsi que les zones circulaires d'inhibition de la croissance à proximité de chaque disque.

La mesure du diamètre de la zone claire autour du disque permet d'évaluer l'activité inhibitrice du produit vis-à-vis de la bactérie choisie.

Les tableaux **B.9**, **B.10** suivants résument les résultats obtenus.

Tableau B.9: Activité antibactérienne des composés synthétisés B.1-B.3 et de leurs complexes à des concentrations ($\alpha = 10$ et $\beta = 5$) μg / ml. Zone d'inhibition en mm

	<i>S. aureus</i> 25923				<i>S. aureus</i> 43300				<i>E.Coli</i>				<i>P. aeruginosae</i>			
	ZI		IR %		ZI		IR %		ZI		IR %		ZI		IR %	
	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β
B.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.1.1 [B.1].Ni ²⁺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.1.2 [B.1].Cu ²⁺	10	0	37.03	0	9	0	39.13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.2	20	0	74.07	0	12	0	52.17	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.2.1 [B.2].Ni ²⁺	21	0	77.77	0	15	0	65.21	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.2.2 [B.2].Cu ²⁺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24.24	0
B.3.1 [B.3].Ni ²⁺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.3.2 [B.3].Cu ²⁺	16	0	59.25	0	10	0	43.47	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K	14		100		0		100		26		100		0		100	
C	27		100		23		100		33		100		21		100	

ZI: zone d'inhibition; IR: inhibition relative; α , β : concentration des composés testés à 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivement; **K**: Kanamycine; **C**: Céphalosporine. DMSO comme contrôle négatif.

Tableau B.10: Activité antibactérienne des diazoles synthétisés B.6-B.9 et de leurs complexes à des concentrations ($\alpha = 10$ et $\beta = 5$) μg / ml. Zone d'inhibition en mm

Com N°.	<i>S. aureus</i> 25923				<i>E. coli</i>				<i>P. aeruginosa</i>			
	ZI		IR%		ZI		IR %		ZI		IR %	
	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β
B.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6a												
[B6.Ni(II)]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6a'												
[B6.Cu(II)]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7a	< 8	0	< 29.62	0	< 8	0	< 24.24	0	< 8	0	< 38.09	0
[B7.Ni(II)]												
7a'	< 8	0	< 29.62	0	< 8	0	< 24.24	0	< 8	0	< 38.09	0
[B7.Cu(II)]												
B.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8a	< 8	0	< 29.62	0	< 8	0	< 24.24	0	< 8	0	< 38.09	0
[B8.Ni(II)]												
8a'	11.53	< 8	42.70	< 29.62	< 8	0	< 24.24	0	< 8	0	< 38.09	0
[B8.Cu(II)]												
B.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9a	< 8	0	< 29.62	0	< 8	0	< 24.24	0	< 8	0	< 38.09	0
[B9.Ni(II)]												
9a'	16.5	10.33	61.11	38.26	9.54	< 8	28.9	< 24.24	9.61	8.27	45.76	30.63
[B9.Cu(II)]												
K	14		100		26		100		0		100	
C	27		100		33		100		21		100	

ZI: zone d'inhibition; IR: inhibition relative; α , β : concentration des composés testés à 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivement; **K**: Kanamycine; **C**: Céphalosporine. DMSO comme contrôle négatif.

B.2.2. Interprétation des résultats des ligands B.1-B.3 et leurs complexes

Les cinq composés synthétisés (**B.1.2**), (**B.2**), (**B.2.1**), (**B.3**) et (**B.3.2**) montrent une activité antibactérienne, tous les autres produits sont inactifs.

▪ Effet des produits testés sur le *S. aureus* 25923

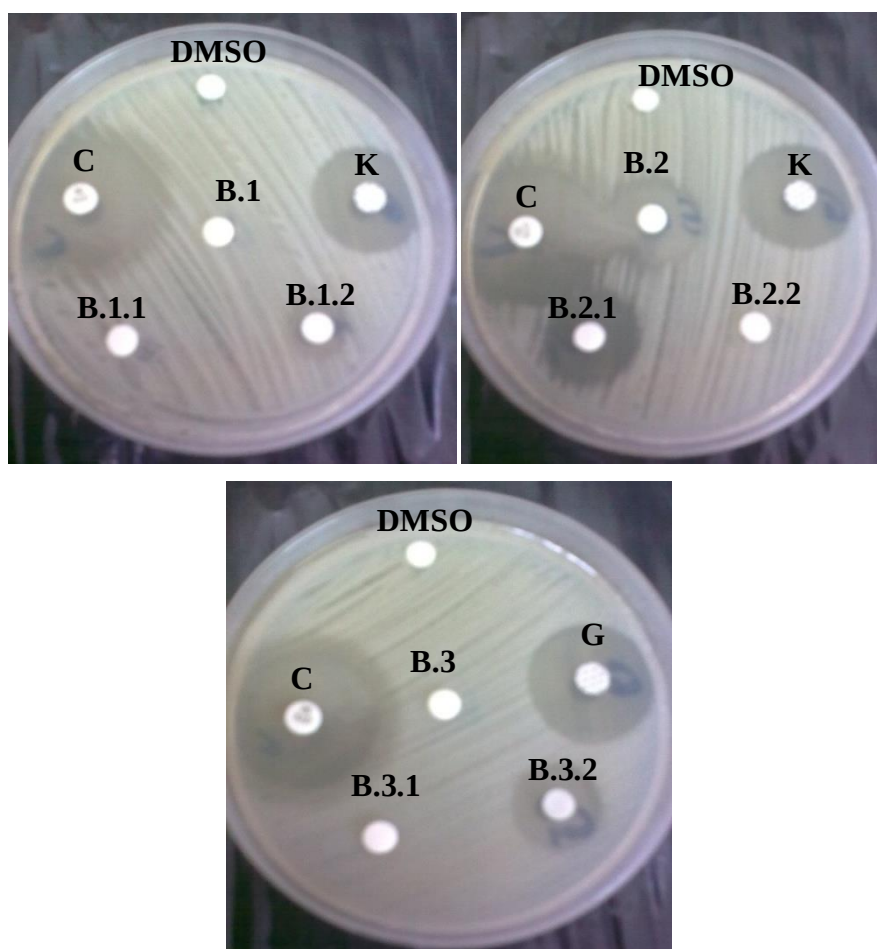


Figure B.22 : produits testés sur *S. aureus* 25923 à concentration de 10µg/ml.

- La Cephalosporine et la Kanamycine sont actifs contre le *S. aureus* 25923, leurs zone d'inhibition sont respectivement de 27mm et 14mm.
- Le composé **B.3** est inactif sur cette bactérie.
- Le complexe **B.1.2** présente une très bonne activité contre cette bactérie avec une zone d'inhibition de 10mm.
- Les composés **B.2**, **B.2.1**, et **B.3.2** ont également une très bonne activité, mais possédant par contre des zones d'inhibitions supérieures à celle du **B.1.2** ainsi supérieure à celle de l'antibiotique Kanamycine.

▪ Effet des produits testés sur *S. aureus* 43300

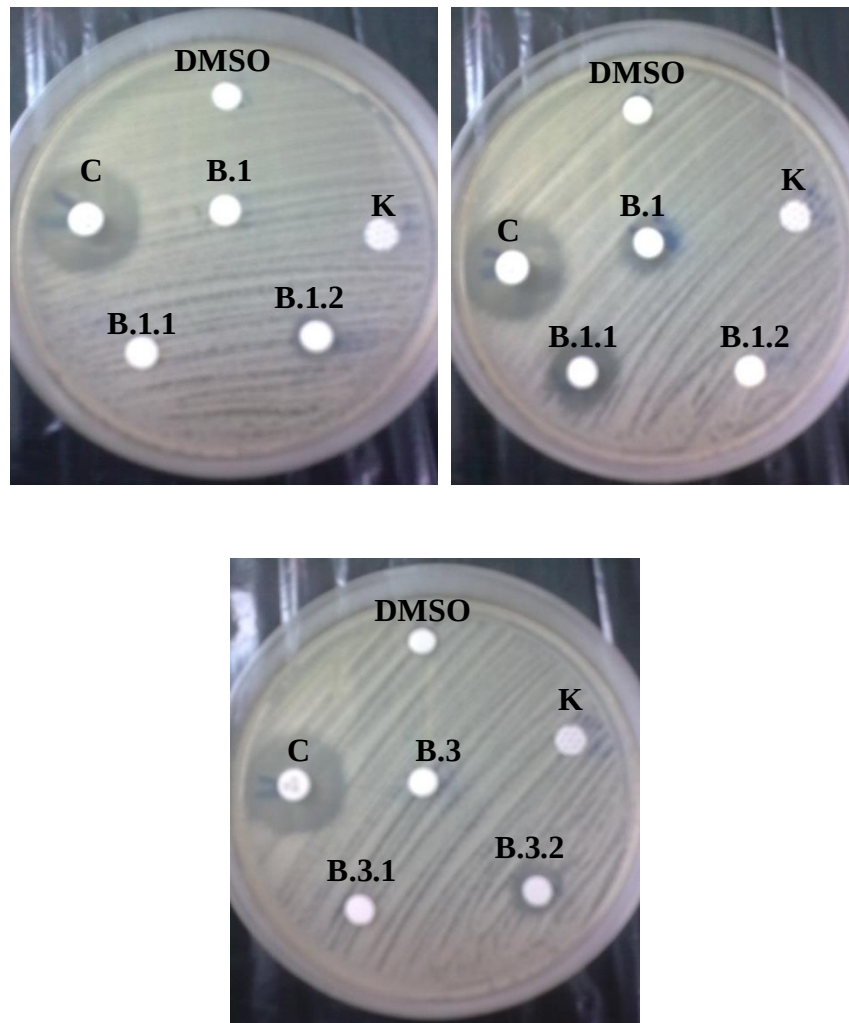


Figure B.23 : produits testés sur *S. aureus* 43300 à concentration de 10µg/ml.

- *S. aureus* 43300 est sensible à la cephalosporine, et résistant à la kanamicyne.
- Les deux complexes du cuivre (II) : **B.1.2** et **B.3.2** possèdent des très bonnes activités contre cette bactérie avec des zones d'inhibition de 9mm et 10mm respectivement.
- Le composé **B.2** et leur complexe avec Nickel **B.2.1** présente des très bonnes activités contre le *S. aureus* 43300 avec des zones de 12mm et 15mm respectivement.

▪ Effet des produits testés sur *E. coli*

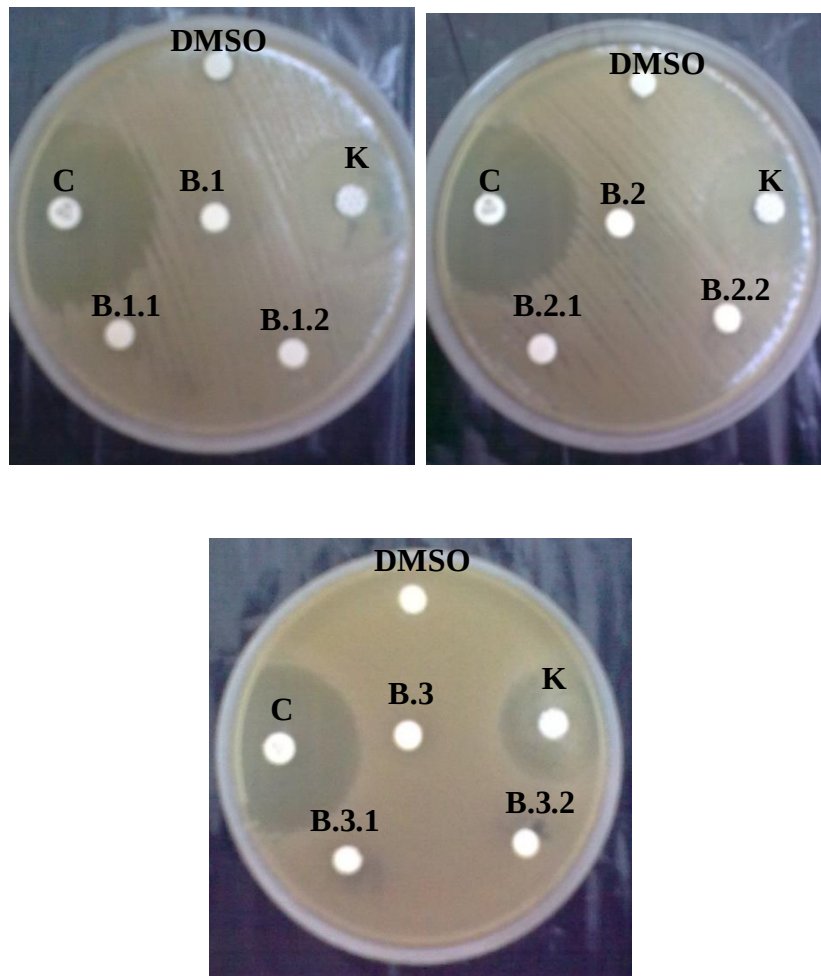


Figure B.24 : produits testés sur *E. Coli* à concentration de 10µg/ml.

- La cephalosporine et la kanamicyne sont actifs contre *E. coli* avec des zones d'inhibition de 33 mm et 26 mm.
- Tous les produits synthétisés sont inactifs contre cette bactérie.

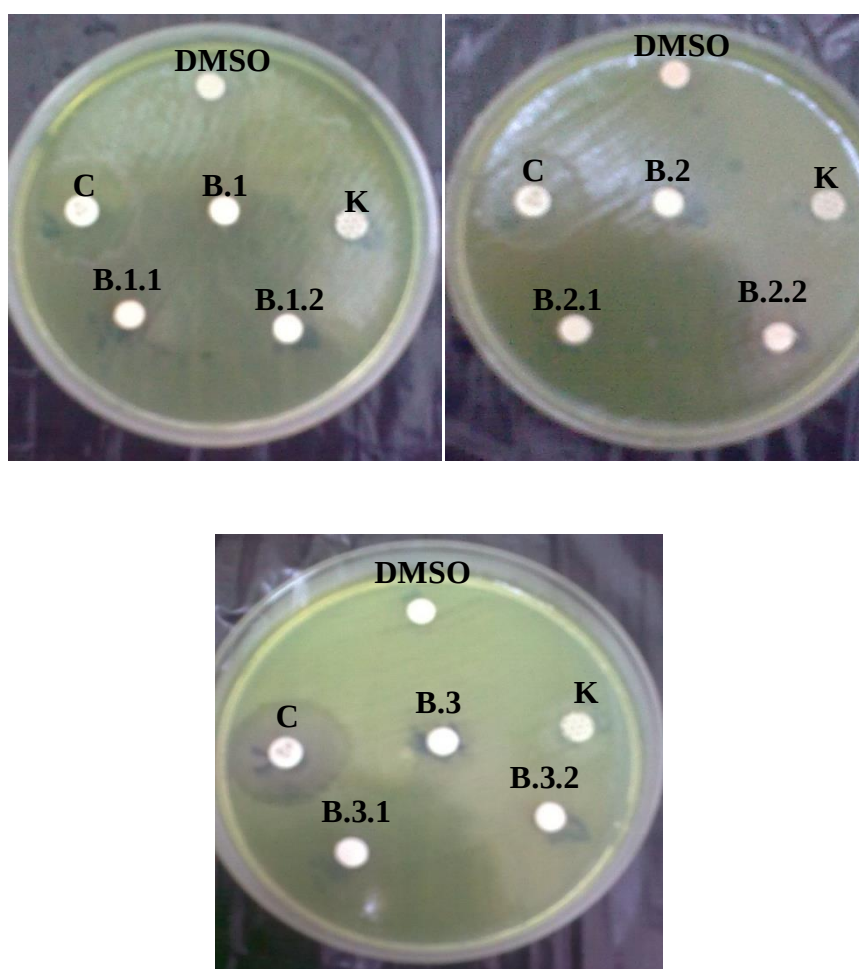
▪ Effet des produits testés sur *P. aeruginosa*

Figure B.25 : *produits testés sur P. aeruginosa* à concentration de 10µg/ml.

- *Pseudomonas* est sensible à la céphalosporine C, et résistante à la Kanamycine K.
- Les composés **B.1.2**, **B.2**, **B.2.1** et **B.3.2** sont inactifs sur *P. aeruginosa*.
- Le composé **B.3** présente une bonne activité contre cette bactérie avec une zone d'inhibition de 8mm.

B.2.3. Interprétation des résultats des diazoles B.6-B.9 et leurs complexes

- Effet de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6 et leurs complexes B.6.1, B.6.2

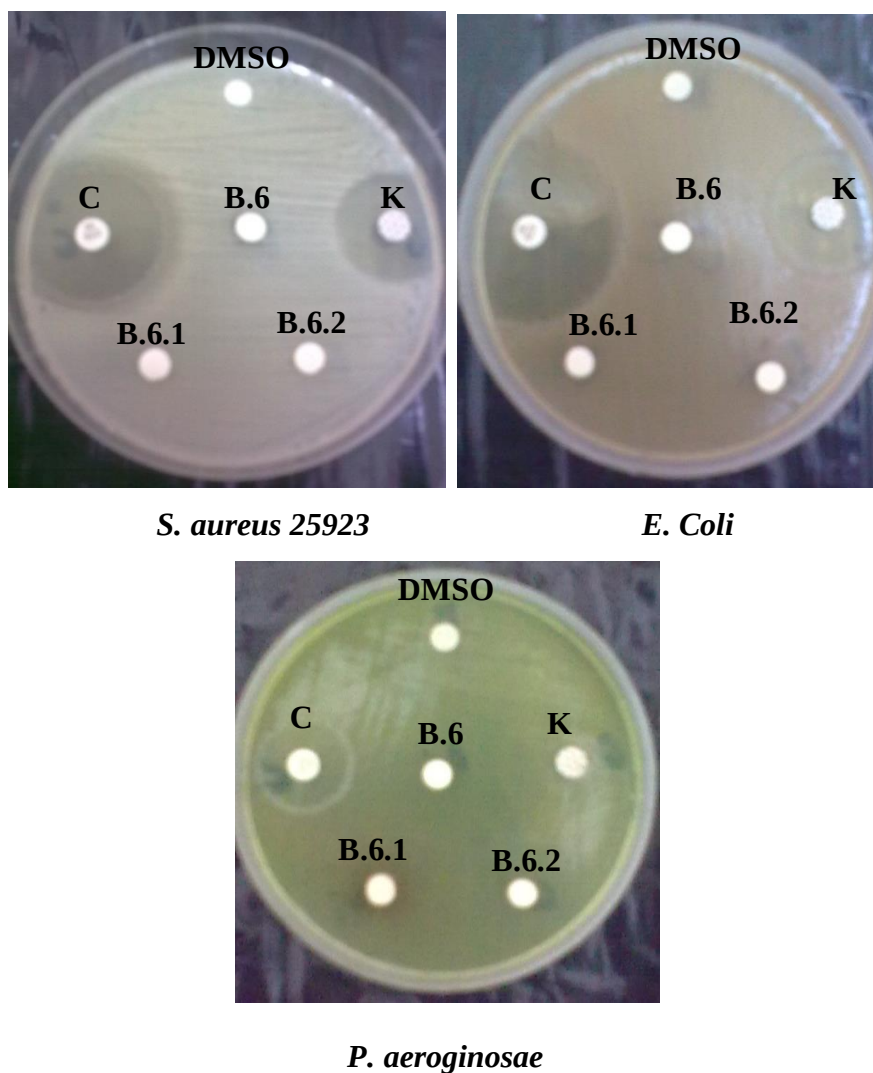


Figure B.26 : Effet de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6 et leurs complexes B.6.1, B.6.2 à concentration de 10 μ g/ml.

▪ Effet des complexes B.8.2 et B.9.2 sur la *S. aureus* 25923



Figure B.27 : Effet des complexes B.8a' et B.9a' sur la *S. aureus* 25923 à concentration de 10µg/ml.

B.2.4. Discussion générale

- La Céphalosporine C et la Kanamycine K sont actifs contre toutes les bactéries testées sauf la *P. aeruginosa* qui résiste à l'effet de la Kanamycine, les zones d'inhibition sont notées dans les tableaux B.9 et B.10.
- A l'exception de deux ligands méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate **B.2**, 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide **B.3** et les trois complexes organométalliques **B.2.1**, **B.1.2** et **B.3.2** qui sont actifs, tous les autres composés synthétisés sont inactifs sur les bactéries utilisées.
- Particulièrement le complexe de L-cystéine avec le cuivre présente une très bonne activité contre *S. aureus* 25923, Le **B.1.1** est aussi actif contre le *S. aureus* 43300.
- Concernant méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate **B.2** est actif contre *S. aureus* 25923 et *S. aureus* 43300. Par contre, il ne présente pas d'activité contre *E. coli* et *P. aeruginosa*. Il est important de noter que les résultats donnés par le **B.2** sont supérieures à ceux de la Kanamycine.
- Le complexe de méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate avec le nickel **B.2.1** présente une très bonne activité contre *S. aureus* 25923 et *S. aureus* 43300, toute fois cette activité est supérieure à celle de la Kanamycine. Les autres bactéries testées sont résistantes au **B.2.1**.
- Le composé 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide **B.3** présente une bonne activité contre *P. aeruginosa*, cette activité est plus efficace que la Kanamycine, les autres bactéries testées sont résistantes au **B.3**.

- Le complexe **B.3.2** est inactif contre les deux bactéries grammes négatifs *E. coli* et *P. aeruginosae*, par contre ce complexe montre une très bonne activité contre *S. aureus* 25923 et *S. aureus* 43300 qui est supérieure par rapport à l'antibiotique Kanamycine.
- Les diazoles **B(6-9)** et les complexes d'oxadiazole (**B.6.1**, **B.6.2**) n'ont montré aucune activité antibactérienne contre les micro-organismes considérés. Alors que les complexes métalliques des amino triazoles **B.7**, **B.8** et du triazole **B.9** ont montré une activité variable. Des cas similaires ont été rapportés dans la littérature [167-169]. Les complexes de 1-amino triazole **B.8.2** et de triazole **B.9.2** avec Cu(II) ont montré un effet le plus élevé sur les bactéries de Gram-positives *S. aureus* 25923 (figure B.27), tandis qu'en plus, le triazole **B.9.2** a montré l'effet le plus élevé sur la bactérie Gram-négative *P. aeruginosa* (tableau B.10). Les résultats remarquables sont que les complexes **B.8.1** et **B.9.1** ont montré leur activité (CMI) sur des organismes similaires par des composés relatifs à des concentrations inférieures de 5 µg/ml à celles qui avaient été rapportées pour la L-méthionine [54] et d'autres composés similaires dans la littérature [170-171].

PARTIE C :
Expérimentale

Chapitre C.1 :
Synthèse Chimique

CHAPITRE C.1 : SYNTHÈSES CHIMIQUES

C.1.1. Généralité

C.1.1.1. Réactifs et solvants utilisés

Les structures et les spécifications des réactifs et des solvants utilisés au cours de cette partie sont présentées dans le tableau C.1

Tableau C.1 : Les structures des réactifs et des solvants utilisés

Réactifs et solvants	Structure	M.m (g/mol)	T _f (°C)	Densité	T _{eb} (°C)
Acétate d'éthyle	CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	88.11	-83.6	0.90	77.1
Acétone	CH ₃ COCH ₃	58.08	-94.6	0.79	56
Acide sulfurique	H ₂ SO ₄	98.07	-15	1.84	290
Chloroforme (99.6%)	CHCl ₃	119.38	-63	1.478	61.2
Chlorure de cuivre (II)	CuSO ₄ · 5H ₂ O	249.6	110	2.3	650
Chlorure de nickel (II)	NiCl ₂ · 6H ₂ O	237.71	140	3.5	451
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	40	-95.1	1.32	40
DMSO (99%)	(CH ₃) ₂ SO	78.13	18.4	1.84	189
DMF	HCO-N(CH ₃) ₂	73	-61	0.94	153
Ethanol (96%)	C ₂ H ₅ OH	46.07	-117.4	0.81	79
Hexane	C ₆ H ₁₄	86.17	-95.3	0.65	68.73
Hydrazine hydratée (64%)	NH ₂ NH ₂ · H ₂ O	50.06	2	1.03	114
Méthanol (99.7%)	CH ₃ OH	32.04	-98	0.79	65
Thiocyanate de potassium	KSCN	97.18	173.2	1.886	500

C.1.1.2. Appareillages et techniques d'analyses utilisés

Afin de mener à bien ce travail, des différents types d'appareil et de technique ont été utilisés.

- **Une balance électronique:** permet d'effectuer des pesés d'une précision de 10⁻⁴g.
- **Appareil de mesure du point de fusion (Type GALLENKAMP):** Utilisé pour la détermination de la température de fusion d'un solide (T_{max} = 400°C). Le solide est placé dans un capillaire.
- **Une plaque chauffante avec agitateur magnétique (Type Assistant TMA):** Cette plaque sert de la source de chaleur pour chauffer divers récipients et leur contenu.

Elle permet également d'assurer une bonne homogénéisation de la solution à l'agitation magnétique.

- **Spectroscopie infrarouge:** Les spectres IR ont été enregistrés dans un spectromètre JASCO FT-IR, entre 400 et 4000 cm^{-1} , et ont été réalisés au laboratoire de chimie de polymère, département de chimie, Université d'Es-Sénia Oran et au laboratoire de S.N.V, Université Ziane Achour, Djelfa

- **Spectroscopie électronique:** Les spectres électroniques ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer Lambda 20, en utilisant des cuves de quartz de 1 cm d'épaisseur, entre 200 et 800 nm sur des solutions de concentrations d'environ 10^{-4} se trouvent dans le laboratoire de chimie pharmaceutique au département de chimie, Université de Yahia Fares de Médéa à l'Ecole Normale Supérieure de Laghouat, Talib Abdelrahman.

- **Résonance magnétique nucléaire $^1\text{HRMN}$ et $^{13}\text{CRMN}$:** Les spectres $^1\text{HRMN}$ et $^{13}\text{CRMN}$ (1D) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 400 MHz (Université d'AinShamss, Département de Pharmacie, Egypte) dans DMSO- d_6 et référencés à TMS. Symboles δ , pour les tamisages chimiques en ppm, s = singulet, d = doublet, ds = doubles singulets, dd = doubles doublets, dt = double triplet et m = multiplets).

- **Spectroscopie de masse GC-MS:** Les spectres de masse ont été obtenus en utilisant un GC-MS Agilent Technologie 7890B (Université d'AinShamss, Egypte).

- **Test Biologique:** Les micro-organismes de cette étude ont été fournis par l'Université de Djelfa, Département de biologie.

- **Chromatographie sur couche mince:** Les plaques CCM sont préparées au niveau de nos laboratoires "laboratoire de Chimie Organique Bioactive-USTOMB, et laboratoire de Chimie Organique et de Substances Naturelles-U. Djelfa". Cette préparation consiste à l'étalement en couche mince d'un gel de silice sur des plaques en verre. Après dépôt des échantillons sur la plaque CCM, cette dernière est placée dans une cuve chromatographique (récipient en verre) contenant un éluant et fermée de manière étanche. Le choix de l'éluant et doit être en fonction de la nature du composé à séparer.

La révélation a été réalisée par l'iode.

C.1. 1.3. Caractérisation du L-Cystéine hydrochloride anhydre

Nom IUPAC : L-Cystéine hydrochloride anhydre

Autres nom : 2-amino-4-(méthylsulfanyl) acide butanoïque hydrochloride

Etat physique : solide

Aspect : poudre blanche

Odeur : inodore

Formule brute : $C_3H_7NO_2S.HCl$

Masse molaire : 157.62 g/mol

Point de fusion : 180.7

Solubilité dans l'eau : Soluble

N° cas : 52-89-1

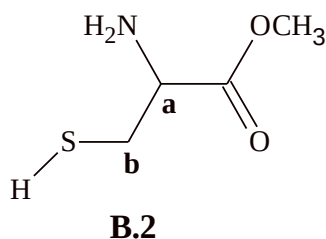
$R_f = 0,55$ (éluant : méthanol /Chloroforme : 2/2 ; v /v)

IR ν (cm^{-1}) : 3366.83(NH₂) ; 3019.7 et 2854.64(OH) ; 2560.41, 2552.01 (SH) ; 1734.25 et 1622.7(C=O).

UV(H₂O) ; λ nm (ϵ . l.cm⁻¹.mol⁻¹): 215(1.626)

C.1.2. Synthèse et caractérisation des ligands organiques B.1-B.9

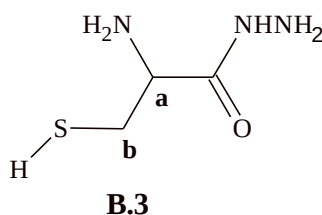
C.1.2.1 Synthèse du méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate (B.2)



La L-cystéine hydrochloride anhydre **B.1** (1g, $6,344 \cdot 10^{-3}$ mol) est dissous dans le méthanol (55ml) on y ajouter sous agitation magnétique de l'acide sulfurique concentré (2,5 ml). Le mélange est porté au reflux pendant 6 heures à 80°C.

L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince CCM dans l'éluant (méthanol /chloroforme ; 4 :1 ; v : v) à $R_{f,B.1} = 0,65$ pour le produit de départ **B.1** et $R_{f,B.2} = 0,83$ pour l'ester méthylique **B.2**.

Après le refroidissement de la solution à température ambiante, La solution obtenue a été neutralisée avec NaHCO₃ aqueuse à 5% (100 ml) jusqu'au pH atteint 7. Puis, on sépare la phase organique dissoute dans la phase aqueuse par extraction en utilisant le dichlorométhane puis séchage par sulfate de magnésium anhydre MgSO₄, le produit est filtré pour donner une poudre de couleur marron foncé **B.2** (62%).

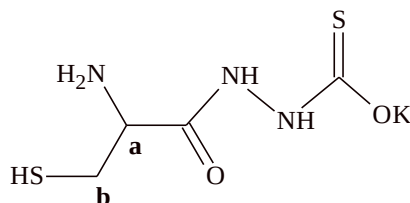
Caractéristiques du produit :**R%** = 62**T_f** = 140°C.**IR $\nu(\text{cm}^{-1})$:** 3303.93(NH₂), 2953.24 (NH₃⁺); 2850.42(SH); 1732 (C=O).**UV (DMSO); λ nm (ϵ . l.cm⁻¹.mol⁻¹):** 250 (1.027), 289(2.189);**¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ :** 8.5 (3H, s, -NH₃⁺), 3.7 (1H, m, H_a), 3.52 (3H, s, OCH₃); 3.03 (2H, m, 2H_b), 1.86-1.65 (2H, NH₂), 1.43-1.22 (1H, s, SH).**C.1.2.2 Synthèse de 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide B.3**

Le méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate (**B.2**) (1g, 7.398 mmole) est dissous dans le mélange des solvants méthanol (100ml) et d'eau (20 ml). On ajoute l'hydrazine hydratée 64% (17 ml) à la solution précédente.

Le mélange est maintenu au reflux sous agitation magnétique à 90°C pendant 6 heures. La réaction est suivie par CCM (méthanol /chloroforme 2:2 ; v : v). **R_{f,B.2}** = 0.53 et **R_{f,B.3}** = 0.75. Le méthanol aqueux est ensuite éliminé par évaporation rotative pour donner une poudre de couleur marron **B.3** (90%).

Caractéristiques du produit :**R%** = 90**T_f** = 110.9°C.**IR $\nu(\text{cm}^{-1})$:** 1608.04 (CO -N) ; 3186.94 et 3083.33 (OH, NH et NH₂) ; 2919.61 (NH₃⁺) ; 2493.33 (SH).**UV (DMSO); λ nm (ϵ . l.cm⁻¹.mol⁻¹):** 265(1.743) ; 299(2.949).**¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ :** 9.18-8.55 (1H, O=C-NH-NH₂), 7.48-6.88 (3H, C_a-NH₃⁺), 3.88 (1H, H_a), 2.93 (2H, 2H_b), 1.92-1.79 (3H, -NH-NH₂), 1.24 (1H, s, SH).

C.1.2.3 Synthèse de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazine carbothioate B.4



B.4

Le 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide (**B.3**), (1 g, 7,407 mmol) et du méthanol / eau (228 ml / 30 ml) ont été ajoutés à une solution méthanolique (20ml) d'hydroxyde de potassium (0.3112 g, 5.55 mmol) et du disulfure de carbone (9 ml). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 5h. La CCM éluee avec du chloroforme/éther diéthylique 2: 1 a montré $R_f = 0,34$ pour la trace d'hydrazide **B.3** et $R_f = 0,10$ pour le nouveau spot. Le méthanol aqueux a été évaporé sous pression réduite et un produit recristallisé à partir de méthanol / éther diéthylique 3: 1 pour donner un produit solide marron **B.4**.

Caractéristiques du produit :

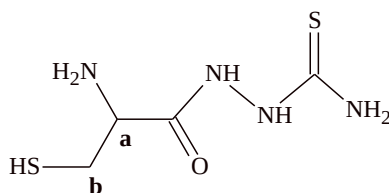
$R\% = 85$

$T_f = 285^\circ\text{C}$.

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3489.2 (NH), 2927.9 (SH), 1627.9 (CO-N), 1141.8 (C=S) [123].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.39 (3H, H_a et H_b), 2.74 (1H, s, O=C-NH-N-), 2.52 (1H, s, HN-C(S)-O $^-$), 1.24 (1H, s, SH).

C.1.2.4 Synthèse de 2-(2-Amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide B.5



B.5

2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide (**B.3**), (1 g, 1,407 mmol) dissout dans le méthanol/eau (180 ml/ 35 ml) sous l'agitation. Le thiocyanate de potassium (0,228 g, 2,35 mmol) et HCl (2,34 ml, 37%) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux à 80 °C pendant 7 h. La CCM éluee avec l'éthanol / éther diéthylique 1: 3 a montré $R_f = 0,52$ pour la trace d'hydrazide **B.3** et $R_f = 0,79$ pour un nouveau spot. L'excès de solvant s'est

éaporé à presque siccité et le solide a été séparé par filtration et recristallisé par méthanol / éther diéthylique 1: 1 pour donner un produit cristallin marron **B.5**.

Caractéristiques du produit :

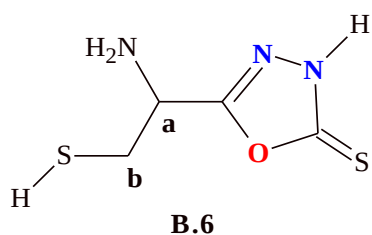
R% = 75

T_f = 126°C.

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3232.7, 3174.8 (NH), 2578.83 (SH), 1716.6 (CO-N), 1251.8 (C=S).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.7 (2H, O=C-NH₂⁺-N), 7.54 (2H, -NH₂⁺-C=S), 3.39-2.5 (3H, H_a et 2H_b), 1.45 (1H, SH).

C.1.2.5 Synthèse du 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B.6**



L'hydrazide de L-cystéine **B.3** (1g, 7.398mmol) est dissous dans une solution méthanolique (168ml) et additionné sous agitation magnétique, à une solution d'hydroxyde de potassium formée de KOH (0.338g) et le méthanol (8.5ml). Le disulfure de carbone (8.5 ml) est ajouté goutte à goutte à la réaction.

Le mélange est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 9 heures à 80°C. L'évolution de la réaction suivi par CCM (méthanol /chloroforme 3:2 ; ν : ν) à **R_{f,B.3}** = 0.93 et **R_{f,B.6}** =0.79.

Après un refroidissement à température ambiante, la solution est acidifiée avec de l'acide hydrochloride HCl (10%) jusqu'au pH = 5. Il se forme alors un précipité de couleur marron qui est filtré puis lavé par l'acétate d'éthyle, et recristallisé dans le chloroforme, on obtient un produit **B.4** sous forme de cristaux bruns jaunâtres.

Caractéristiques du produit :

R% = 93.43

T_f = 147°C

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3064.9 (NH₂) ; 2848.43 (NH₃⁺) ; 2359.43 et 2666.66 (SH) ; 1665.5 (C=N) ; 1398.57 et 1262.16 (C=S) ; 1100.93 et 1010.7 (C-O-C).

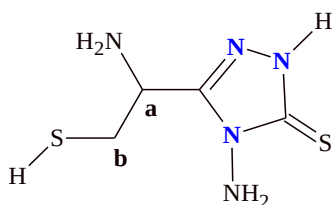
UV (DMSO); λ nm (ϵ . l.cm⁻¹.mol⁻¹): 265(1.97); 354(3.9).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.69 (2H, -C=N-NH₂⁺-C=S), 7.29 (3H, C_a-NH₃⁺), 3.57 (1H, H_a), 3.45 (2H, 2H_b), 1.94 (2H, NH₂), 1.24 (1H, SH).

¹³CNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 200.7 (C=S), 178.6 (-N=C-O-), 161.04 (N=C-S), 58.01(C_a), 39.54 (C_b).

GC-MS: les résultats de tous les ligands **B.6-B.9** sont résumés dans le tableau B.11 (page 104).

C.1.2.6 Synthèse du 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.7**



B.7

L'oxadiazole **B.6** (0.7 g, 3.954 mmol) est dissous dans le méthanol (75 ml). L'hydrazine hydratée de 64% (8 ml) est additionné au mélange réactionnel chauffé au reflux à 80 ° C pendant 5 h. La CCM éluee avec de l'éthanol / éther diéthylique 1: 3 a montré R_f = 0.78 pour la trace d'oxadiazole **B.6** et R_f = 0.54 pour le nouveau spot. L'excès de solvant a été évaporé à presque siccité et le solide restant a été filtré et lavé avec de l'acétate d'éthyle pour donner le composé **B.7** qui est recristallisé par le méthanol / dichlorométhane (1/3).

Caractéristiques du produit :

R% = 93

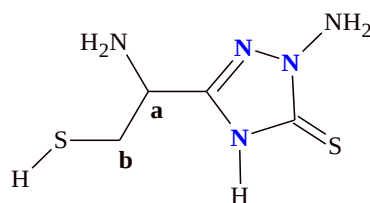
T_f = 138°C

IR ν(cm⁻¹) : 3248.13 (NH₂), 2550 (SH), 1647.21 (C=N)

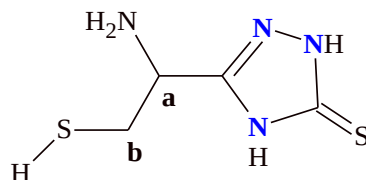
UV (DMSO); λ nm (ε. l.cm⁻¹.mol⁻¹): 232 (4.457), 311(3.821)

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.68 (2H, -C=N1-N2H₂⁺-C3=S), 8.88 (1H, -C-N1-N2H-C=S), 7.21 (3H, N-NH₃⁺), 3.50 (1H, H_a), 3.2 (2H, 2H_b), 2.8 (2H, N-NH₂), 2.4 (3H, C_a-NH₃⁺), 1.8 (2H, C_a-NH₂), 1.30 (1H, SH).

¹³CNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 169.26 (N=C=S), 159.28 (-N=C-N-), 142.62 (N=C-S), 40.12 (C_a), 20.92 (C_b).

C.1.2.7 Synthèse du 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B.8****B.8**

Le composé **B.4** (0.4 g, 1.716 mmol) est dissous dans le méthanol (30 ml). L'hydrazine hydratée de 64% (1.8 ml) est additionné au mélange réactionnel chauffé au reflux à 80 ° C pendant 15h. La CCM éluee avec de l'éthanol / benzène 1: 2 a montré $R_f = 0,44$ pour la trace de **B.4** et $R_f = 0,72$ pour le nouveau spot. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et est acidifié avec HCl (37%) jusqu'à pH = 3. Un précipité s'est formé et filtré. Le filtrat extrait par l'éther diéthylique puis recristallisé dans l'acétone pour donner un produit solide marron **B.8**.

Caractéristiques du produit :**R%** = 82**T_f** = 138°C**IR** $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3390 (NH₂), 2920,2 (NH₃⁺), 2373 (SH), 1616,4 (C=N)**UV (DMSO); λ nm (ϵ . l.cm⁻¹.mol⁻¹):** 232 (4.457), 311(3.821)**¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ :** 13.66 (1H, =N-HN⁺(NH₂)-C=S), 10.60 (2H, =C-NH₂⁺-C=S), 8.43 (2H, N-NH₂), 7.6-7.2 (3H, C_a-NH₃⁺), 3.7-2.9 (3H, H_a and 2H_b), 1.24 (1H, SH)**¹³CNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ :** 187.88 (C=S), 179.78 (-N-C=N-N-), 142.58 (N=C(N)-SH), 63.95 (C_a), 24.90 (C_b).C.1.2.8 Synthèse du 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.9****B.9**

Le composé 2- (2-amino-3-sulfanylpropanoyl) hydrazinecarbothioamide (**B.5**), (0.41 g, 2.113 mmol) est dissous dans le méthanol (25 ml) sous agitation. Une solution méthanolique de KOH (0.18 g, 3.214 mmol dans 15 ml) est ajoutée et chauffée au reflux à 80 °C pendant 17 h. La CCM éluee avec du chloroforme / benzène 3: 1 a montré $R_f = 0.53$ pour

la trace de **B.5** et $R_f = 0,64$ pour un nouveau spot. Le mélange réactionnel a été refroidi dans l'eau glacée et filtré. Le produit obtenu est recristallisé par d'acétate d'éthyle / méthanol 3: 1 pour donner des fibres marrons **B.9**.

Caractéristiques du produit :

$R\% = 82.66$

$T_f = 138-141^\circ\text{C}$

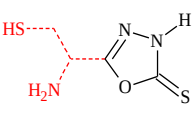
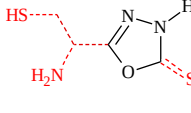
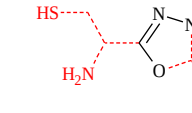
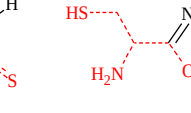
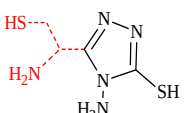
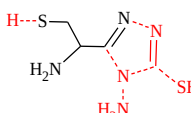
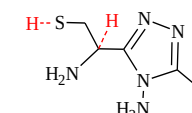
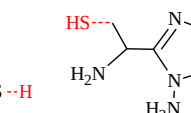
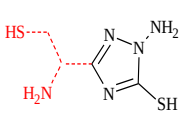
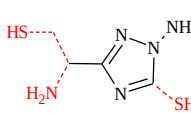
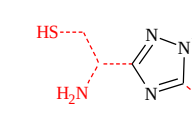
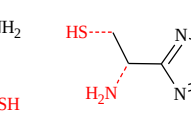
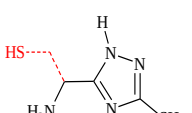
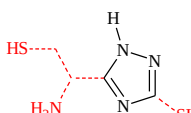
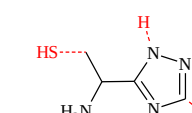
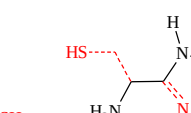
IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3169 (NH), 2374.4 (SH), 1624 (C=N)

UV (DMSO); λ nm (ϵ . $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$): 245 (4.286), 264 (3)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.77 (2H, =N-NH $_2^+$ -C=S), 7.4 (1H, =NH $^+$ -NH-C=S), 4.23 (2H, =C-NH $_2^+$ -C=S), 3.72-3.30 (3H, H $_a$ et 2H $_b$), 1.38 (1H, SH).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 172.16 (N-C=N-N), 141 (-N=C(N)-SH), 58 (C $_a$), 25.23 (C $_b$).

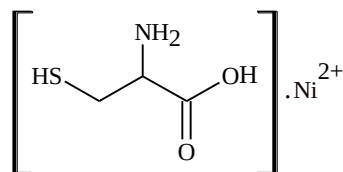
Tableau B.11 : Spectroscopie de masse des fragments importants de diazole hétérocyclique synthétisé **B.6-B.9**.

N°	Mm	Fragments/Mm.			
		a	b	c	d
B.6	177				
		101 (C $_2$ HN $_2$ OS)	69 (C $_2$ HN $_2$ O)	57 (CHN $_2$ O)	85 (C $_2$ HN $_2$ S)
B.7	191				
		115 (C $_2$ H $_3$ N $_4$ S)	101 (C $_3$ H $_5$ N $_2$ S)	188 (C $_4$ H $_6$ N $_5$ S $_2$)	125 (C $_4$ H $_7$ N $_5$)
B.8	191				
		115 (C $_2$ H $_3$ N $_4$ S)	95 (C $_3$ H $_3$ N $_4$)	82 (C $_2$ N $_4$ H $_2$)	109 (C $_4$ H $_5$ N $_4$)
B.9	176				
		129 (C $_3$ H $_5$ N $_4$ S)	67 (C $_2$ HN $_3$)	109 (C $_4$ H $_5$ N $_4$)	115 (C $_3$ H $_5$ N $_3$ S)

Mm = Masse moléculaire pour la formule de liaison solide.

C.1.3. Synthèse et caractérisation des complexes des ligands B.1, B.2, B.3

C.1.3.1. Synthèse du complexe B.1.1 dérivé de L-cystéine B.1 et Ni(II)



B.1.1

L-cystéine hydrochloride anhydre **B.1** (0.30g, 1.903.mmmole) est dissous dans le méthanol (11 ml). La solution de chlorure de nickel ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (0.52g, 1.903 mmmole) avec méthanol (8 ml) sont ajouté à la solution précédente.

Cette réaction est immédiate.

La réaction est maintenue une heure sous agitation magnétique et suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1 ; v : v), $R_{f,B.1} = 0.83$ et $R_{f,B.1.1} = 0.66$.

La solution est alors concentrée par évaporation du solvant et le solide résultant est filtré, cristallisé puis recristallisé avec (chloroforme /méthanol) (2/1) donnant une poudre verte claire (**B.1.1**).

Caractéristiques du produit :

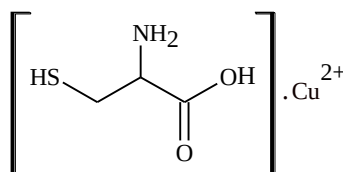
R% = 75%

T_f = 222.7°C

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3377 (NH_2); 2987.24 (OH); 2550.55, 2611.11(SH); 1737.46, 1606.7 (C=O).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$): 263(0.719); 285(0.595); 415(0.01).

C.1.3.2. Synthèse du complexe B.1.2 dérivé de L-cystéine B.1 et Cu(II)



B.1.2

L-cystéine hydrochloride anhydre **B.1** (0.3g, 1.903 mmmole) dissoute dans le minimum de méthanol (11ml). À cette solution, on ajoute une quantité équimolaire de sulfate de cuivre ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (0.47g, 1.903 mmmole), dissous dans le méthanol (8 ml). La réaction est immédiate et entraîne l'apparition d'un précipité.

La réaction est maintenue 30 minutes sous agitation magnétique et est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1; v : v), $R_{f,B.1} = 0.79$ et $R_{f,B.1.2} = 0.66$.

Le précipité est filtré, lavé plusieurs fois avec le méthanol chaud pour donner une pâte verte (**B.1.2**).

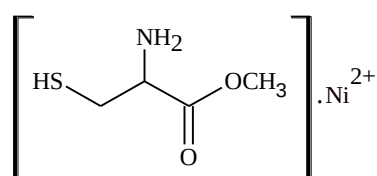
Caractéristiques du produit:

$R\% = 63\%$

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3111.11, 3063.49 (NH_2 , OH); 2944.44 (NH_3^+); 2195.15 (SH); 1740.24, 1617.71($\text{C}=\text{O}$).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$): 250(0.0625); 293(2.51); 435(0.07).

C.1.3.3. Synthèse du complexe B.2.1 dérivé d'ester méthylique de L-cystéine B.2 et Ni(II)



B.2.1

Le méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate **B.2** (0.3g, 2.21 mmole) est dissous dans le mélange du solvant éthanol (60 ml) et dichlorométhane (20 ml). La solution de chlorure de nickel ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (0.6g, 2.21 .mmole) avec éthanol (10 ml) est ajoutée à la solution précédente.

Le mélange est maintenu au reflux sous agitation magnétique à 70°C pendant 10 heures et entraîne l'apparition d'un précipité. La réaction est suivie par CCM (Méthanol/Chloroforme 4:1 ; v : v), $R_{f,B.2} = 0.87$ et $R_{f,B.2.1} = 0.72$.

Le précipité est filtré, lavé avec à l'eau chaude plusieurs fois pour donner une poudre verte foncée (**B.2.1**).

Caractéristiques du produit:

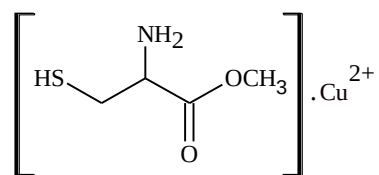
$R\% = 63\%$

$T_f = 277.5^\circ\text{C}$

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3512.98, 3421.26, 3174.67 (NH_2); 2333.33(SH); 1734.55, 1618.08 ($\text{C}=\text{O}$).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$): 265(0.628); 285(0.568); 759(0.009).

C.1.3.4. Synthèse du complexe B.2.2 dérivé d'ester méthylique de L-cystéine B.2 et Cu(II)



B.2.2

Le méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate **B.2** (0,3g, 2,21 mmole) est dissous dans mélange éthanol- dichlorométhane (6 :2) (10 ml). A cette solution, on a ajouté un mélange constitué de chlorure de cuivre ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (0.55g, 2.21 mmole) et de méthanol (9 ml).

La réaction est maintenue au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 9 heures, et est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 4:1; v : v), $R_{f,B.2.2} = 0.75$.

Le précipité apparu est filtré, cristallisé puis recristallisé avec un mélange de méthanol /chloroforme (3 /1 ; V/V) pour donner une poudre verte foncé (**B.2.1**).

Caractéristiques du produit:

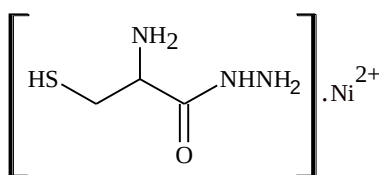
$R\% = 78\%$

$T_f = 228.5\text{-}230.7\text{ }^\circ\text{C}$.

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3143.66 (NH_2); 2357.14 (SH); 1619.19 (C=O).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$):264(1.003); 285(0.886); 740(0.054).

C.1.3.5. Synthèse du complexe B.3.1 dérivé d'hydrazide de L-cystéine B.3 et Ni(II)



B.3.1

2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide **B.3** (0.32g, 2.36 mmole) est dissous dans le méthanol (60 ml) avec (10 ml) de l'eau distillée. (0,64g, 2,36 mmole) de chlorure de nickel hexhydraté ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) est dissous dans le méthanol (10 ml), Ce dernier est ajouté à la solution précédente.

Le mélange est maintenu au reflux sous agitation magnétique à 65°C pendant 6 heures. La réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 2:2 ; v : v), $R_{f,B.3} = 0.66$ et $R_{f,B.3.1} = 0.86$.

Le solvant est évaporé, le produit obtenu est recristallisé par le méthanol pour donner **B.3.1** sous forme des cristaux de couleur marron.

Caractéristiques du produit:

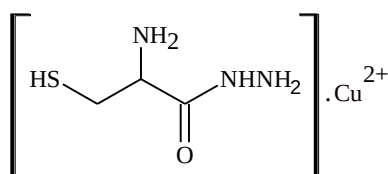
R% = 45%

T_f = 317.3°C

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3143.66 (NH₂); 2354.09 (SH); 1596.31 (CO-N).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . l.cm⁻¹.mol⁻¹): 285 (0.034); 651(0.025).

C.1.3.6. Synthèse du complexe B.3.2 dérivé d'hydrazide de L-cystéine B.3 et Cu(II)



B.3.2

Le **B.3** (0.32g, 2.36 mmole) est dissous dans le mélange méthanol-eau (6 :1) (10 ml) au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 1 heure. À cette solution, on ajoute une quantité équimolaire (0.64g, 2.36 mmole) de sulfate de cuivre (CuSO₄·6H₂O) dissous dans le méthanol (10 ml). Le mélange est maintenu au reflux sous agitation magnétique pendant 6 heures à 80°C.

L'avancement de la réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 2:2),

R_{f,B.3.2} = 0.84.

Le produit obtenu est purifié puis séché pour donner le complexe **B.3.2** sous forme d'une poudre verte.

Caractéristiques du produit:

R% = 69%

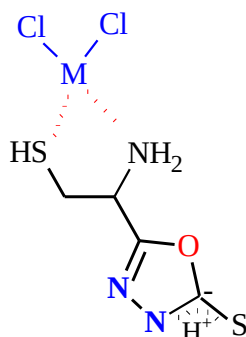
T_f = 245°C

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3027.77 (OH, NH₂); 2918.32 (NH₃⁺); 2361.11 (SH); 1611.11(CO-N).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . l.cm⁻¹.mol⁻¹): 291(2.587); 625(0.5).

C.1.4. Synthèse et caractérisation des complexes de diazole (B.6-9) avec Ni(II) et Cu(II):

C.1.4.1. Synthèse des complexes B.6.1 de ligand 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6 avec Ni(II)



B.6.1; B.6.2

Structures proposés des complexes **B.6.1** et **B.6.2**

B.6.1: Complexe de **B.6** et Ni(II); **B.6.2:** Complexe de **B.6** et Cu(II)

5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B.6** (0.25, 1.4106 mmole) est dissous dans le méthanol (20 ml) au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 1 heure. Le sulfate de cuivre hexahydraté (0,386g, 1.4106 mmole) est dissous dans le méthanol (10 ml). Ce dernier est ajouté à la solution précédente.

Le mélange est maintenu au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 9 heures. La réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 3:2 ; v:v), $R_{f,B.6} = 0.84$, $R_{f,B.6.1} = 0.75$.

Le précipité apparu est filtré, et recristallisé par l'éthanol pour obtenir une poudre de couleur verte **B.6.1**

Caractéristiques du produit

$R\% = 49$

$T_f > 300^\circ\text{C}$

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3167.88 (OH, NH_2); 2888.88 (NH_3^+); 2347.78 (SH); 1610.98 (C=N); 1236.08 (C=S); 1115.37 et 1048.17 (C-O-C).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$): 263(0.722); 348(0.644); 651(0.039).

C.1.4.2. Synthèse du complexe B.6.2 de ligand 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6 avec Cu(II)

5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1, 3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B.6** (0.25g, 1.4106 mmole) est dissous dans le méthanol (20 ml) au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 1 heure. A cette solution on ajoute une quantité équimolaire de sulfate de cuivre hexahydraté ($\text{CuSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (0.35g, 1.4106 mmole) dissous dans le méthanol (10 ml).

Le tout est maintenu au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 8 heures. L'avancement de la réaction est suivie par CCM (Méthanol /Chloroforme 3:2 ; v : v). $R_{f,B.6.2} = 0,91$.

Le solvant est évaporé, le produit obtenu est recristallisé pour donner le complexe **B.6.2** sous forme des cristaux de couleur vert très foncé.

Caractéristiques du produit :

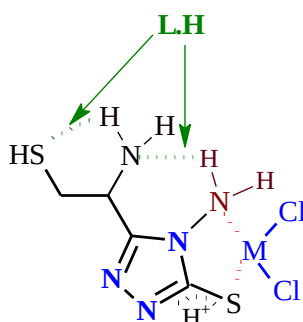
$R\% = 79$

$T_f > 300^\circ\text{C}$

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3388.88, 3215.98 (OH, NH_2); 2954.54 (NH_3^+); 2326 (SH); 1628.52 (C=N); 1363.02, 1197.78 (C=S); 1055 (C-O-C).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$): 261(0.866); 599(0.027); 651(0.027); 677(0.021).

C.1.4.3. Synthèse du complexe B.7.1 de ligand 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B.7 avec Ni(II)



B.7.1; B.7.2

Structures proposés des complexes **B.7.1** et **B.7.2**

B.7.1: Complexe de **B.7** et Ni(II); **B.7.2**: Complexe de **B.7** et Cu(II); **L.H**: Liaison d'hydrogène intramoléculaire.

Le composé 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.7** (1 mmole) est dissous dans le méthanol (25 ml). La solution de chlorure de nickel ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (1 mmole) avec méthanol (8 ml) est ajoutée à la solution précédente.

Le mélange est maintenu au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 4 heures. La réaction est suivie par CCM (éthanol/éther de pétrole, 1:3; v : v), $R_{f,B.7} = 0.76$ et $R_{f,B.7.1} = 0.65$.

Le précipité est filtré puis recristallisé par l'éthanol pour donner le complexe **B.7.1** sous forme d'un solide vert.

Caractéristiques du produit :

$R\% = 85$

$T_f > 300^\circ\text{C}$

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3422.1 (NH_2), 2326.6 (SH), 1621,8 (C=N).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$): 202 (3.312), 280 (0.70), 511 (0.13).

C.1.4.4. Synthèse du complexe **B.7.2** de ligand 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.7** avec Cu(II)

Le Composé 4-Amino-1,2,4-triazole **B.7** (1 mmole) est dissous dans le méthanol (25 ml). A cette solution, on a ajouté une solution méthanolique (9ml) de chlorure de Cuivre ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (1 mmole).

La réaction est maintenue au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 9 heures, et est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3; v : v), $R_{f,B.7.2} = 0.6$.

Le précipité apparait est filtré puis recristallisé par éthanol pour donner le complexe **7a'** sous forme d'une poudre verte.

Caractéristiques du produit

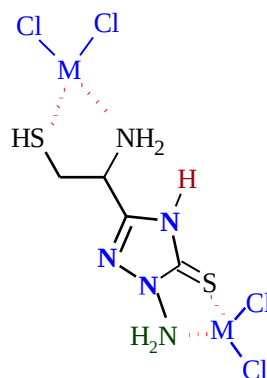
$R\% = 72$

$T_f > 300^\circ\text{C}$

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3398.9 (NH_2), 2342.1 (SH), 1631.5 (C=N).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$): 197 (3.25), 332 (2.93), 492 (0.93), 564 (0.9).

C.1.4.5. Synthèse du complexe B.8.1 de ligand 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol B.8 avec Ni(II)



B.8.1; B.8.2

Structures proposés des complexes **B.8.1** et **B.8.2**

B.8.1: Complexe de **B.8** et Ni(II); **B.8.2:** Complexe de **B.8** et Cu(II);

On a préparé la solution de 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B.8** (1 mmole) qui est dissous dans 15 ml de méthanol. Cette solution est ajoutée à solution méthanolique (8ml) de chlorure de nickel hexahydraté ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (1 mmole).

Le mélange est maintenu au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 3 heures. La réaction est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3; v : v), $R_{f,B.8} = 0.72$ et

$R_{f,B.8.1} = 0.55$.

Le solvant est évaporé, le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol pour donner le complexe **B.8.1** sous forme d'une poudre jaune.

Caractéristiques du produit :

$R\% = 49$

$T_f = 275^\circ\text{C}$

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3314.1 (NH_2), 2309.3 (SH), 1636.3 ($\text{C}=\text{N}$).

UV (DMSO); λ nm (ϵ , $\text{l}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$): 205 (3.402), 275 (0.92), 511 (0.21) .

C.1.4.6. Synthèse du complexe B.8.2 de ligand 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol B.8 avec Cu(II)

Le 1,2,4-triazole **B.8** (1 mmole) est dissous dans le méthanol (15 ml) au reflux sous agitation magnétique à 80°C pendant 1 heure. À cette solution, on a ajouté une quantité équimolaire (1mmole) de sulfate de Cuivre ($\text{CuSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) dissous dans le méthanol (8 ml). Le mélange est maintenu au reflux sous agitation magnétique pendant 6 heures à 80°C.

L'avancement de la réaction est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3; v : v),

$$R_{f,B.8.2} = 0.52.$$

Le précipité apparaît est filtré puis recristallisé par éthanol pour donner le complexe **B.8.2** sous forme d'une poudre marron foncé.

Caractéristiques du produit :

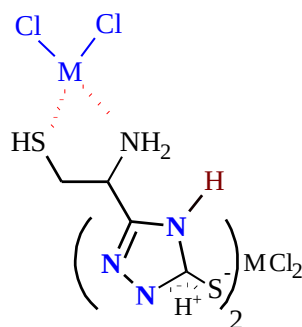
$$R\% = 80$$

$$T_f = 214^\circ\text{C}$$

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3163.6 (NH_2), 2254.3 (SH), 1601.59 ($\text{C}=\text{N}$).

UV (DMSO); λ nm (ϵ . $\text{l.cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}$): 197 (3,029), 203 (2.82), 455 (0.2).

C.1.4.7. Synthèse du complexe **B.9.1** de ligand 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.9** avec Ni(II)



B.9.1; B.9.2

Structures proposés des complexes **B.9.1** et **B.9.2**

B.9.1: Complexe de **B.9** et Ni(II); **B.9.2**: Complexe de **B.9** et Cu(II);

5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.9** (1 mmole) est dissous dans le méthanol (20 ml). La solution de chlorure de Nickel ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (1 mmole) avec méthanol (8 ml) est ajoutée à la solution précédente.

La réaction est maintenue 5h sous agitation magnétique et est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3; v : v), $R_{f,B.8} = 0.75$ et $R_{f,B.9.1} = 0.61$.

La solution est alors concentré par évaporation du solvant et le produit résultant est filtré, puis recristallisé par l'éthanol pour obtenir le complexe **B.9.1** sous forme d'une poudre marron foncée.

Caractéristiques du produit :**R%** = 80**T_f** = 268°C**IR $\nu(\text{cm}^{-1})$:** 3426.88 (NH₂), 2313.2 (SH), 1563.9 (C=N).**UV (DMSO); λ nm (ϵ . l.cm⁻¹.mol⁻¹):** 227(4.433), 238 (4.206), 605 (0.34).**C.1.4.8. Synthèse du complexe B.9.2 de ligand 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol B.9 avec Cu(II)**

Le ligand 1,2,4-triazole **B.9** (1 mmole) est dissous dans le minimum de méthanol (20 ml). À cette solution, on a ajouté une quantité équimolaire de sulfate de Cuivre (CuSO₄.5H₂O) (1 mmole) dissous dans le méthanol (8 ml).

La réaction est maintenue 5 heures au reflux et est suivie par CCM (éthanol /éther de pétrole 1:3; v : v), **R_{f,B.8}** = 0.75 et **R_{f,B.9.2}** = 0.59.

Le précipité est filtré puis recristallisé avec éthanol pour obtenir le complexe **B.9.2** sous forme d'une poudre marron foncée.

Caractéristiques du produit:**R%** = 78**T_f** = 241°C**IR $\nu(\text{cm}^{-1})$:** 3416.27 (NH₂), 2316.1 (SH), 1597.6 (C=N).**UV (DMSO); λ nm (ϵ . l.cm⁻¹.mol⁻¹):** 203 (3.481), 577 (0.2).

Chapitre C.2 :

Evaluation de l'activité antibactérienne

CHAPITRE C.2 : Evaluation de l'activité antibactérienne

La chimie organique, de part son lien avec la biologie et la pharmacie, aborde de nos jours directement le problème des fondements chimiques de la vie. Ce domaine d'étude acquiert actuellement une importance primordiale, tant sur le plan théorique que pratique. Il s'est ainsi créé une base scientifique pour lutter contre les plus graves maladies infectieuses, par transformation chimique de produits naturels en antibiotiques et par différentes synthèses organiques de produits doués de propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, antifongiques etc....

Les acides aminés de nos jours ont été le sujet de beaucoup d'investigations dues à son rôle dans la médecine, la biologie et la chimie de base.

Dans ce contexte, nous sommes intéressés à l'étude de l'activité antibactérienne des ligands **B.1** "L-cystéine", **B.2** "ester méthylique de L-cystéine", **B.3** "Hydrazide de L-cystéine", diazole 1,3,4-oxadiazole **B.6** et 1,2,4-triazole **B (7-9)** dérivées de L-cystéine et de leurs complexes avec Ni(II), Cu(II). Différents essais ont été réalisés au laboratoire afin de mettre en évidence leurs effets antibactériens. Il a été choisi pour cette étude des espèces bactériennes à Gram(+) "*Staphylococcus aureus* 25923, *Staphylococcus aureus* 43300" et à Gram(-) "*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*".

C.2.1. Principe

Le principe de cet examen consiste à disposer, dans une boîte à pétrie contenant une gélose Mueller Hinton (MH) et incubée par une souche bactérienne, des disques de papier imprégnés du produit chimique « à tester » à une concentration donnée.

Après incubation, il est possible de voir la croissance bactérienne ainsi que des zones circulaires d'inhibition. La taille de la zone d'inhibition est grande est la sensibilité de la souche bactérienne vis-à-vis du produit testé.

C.2.2. Modes Opératoires :

Chaque composé chimique synthétisé est dissous dans du DMSO pour préparer des solutions mères d'une concentration de 10 µg/ml. La dilution sera effectuée avec le DMSO, pour arriver à la concentration 5 µg/l. Le 0 µg/ml, comme étant le témoin, ne contient que le solvant utilisé pour la solubilité de chaque produit (DMSO).

Après stérilisation, les tubes sont introduits dans une étuve pour l'évaporation du solvant, et on n'obtiendra que les disques en papier séchés stériles.

Test sur le milieu solide

Le milieu utilisé pour le test de l'activité antibactérienne, de chaque produit synthétisé, et le milieu Muller Hinton (MH), ayant la composition suivante :

Milieu MH.....34g
Eau distillé.....1000ml

Les micro-organismes utilisés

Les micro-organismes utilisés pour L'étude de l'activité antimicrobienne: 4 souches bactériennes sont utilisées pour ce test

Bactérie à Gram positif	Bactérie à Gram négatif
<i>Staphylococcus aureus</i> 25923	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> 43300	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Elles sont ensemencées sur une gélose (GNO), puis incubées à 37°C pendant 48 heures. Une colonie de chaque souche bactérienne est introduite dans un tube à essai contenant 9ml d'eau distillée stérile. Quelques gouttes de cette suspension bactérienne sont déposées puis établies, avec une pipette Pasteur stérile, sur la surface de la boîte de pétrie contenant le milieu MH.

A l'aide d'une pince stérile, un disque de chaque concentration préparée de chaque produit à tester est déposée sur la surface de boîte de pétrie.

On observe ainsi autour des disques une zone circulaire indemne de colonies, appelée Zone d'inhibition.

Les zones d'inhibition sont définies comme suit :

Le produit est actif pour un diamètre ≥ 15 mm

Le produit est modérément actif pour un diamètre compris entre 8 et 15mm

Le produit est inactif pour un diamètre

Le produit est de très bonne activité

C.2.3. Les témoins

Des testes antibactériennes Des antibiogrammes ont été réalisés pour des disques de Kanamycine K et Céphalosporine C : Les diamètres d'inhibition ont été mesuré par les deux antibiotiques de références.

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

Le travail présenté dans cette thèse est basé sur la synthèse des diazoles par trois méthodes différentes en passant par l'hydrazide de L-cystéine (**B.3**). Les diazoles dérivés de L-cystéine sont : 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H) -thione (**B.6**), 4-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (**B.7**), 1-amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol (**B.8**) et 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol (**B.9**). A partir de chaque ligand, on a synthétisé des complexes avec les métaux de transition nickel(II) et cuivre (II).

Le ligand organique de L-cystéine et ses dérivés ont d'abord été élaborés et leurs structures confirmés à l'aide de méthodes d'analyse diverses: IR et UV, ¹HRMN, ¹³CRMN et GC-MS. On a observé qu'il y avait un isomère régional de 4-Amino-1,2,4- triazole a été détecté par ¹HRMN et ¹³CRMN et par fragmentation de masse.

Les résultats plus importants de l'activité antibactérienne ont donné: Le composé méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate **B.2** et leur complexe avec Ni(II) **B.2.1** présentent une très bonne activité contre *S. aureus* 25923 et *S. aureus* 43300, toute fois cette activité est supérieure à celle de la Kanamicyne, tandis que le composé 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide **B.3** présente une bonne activité contre *P. aeroginosae* et leur complexe avec Cu(II) **B.3.2** montre une très bonne activité contre *S. aureus* 25923 et *S. aureus* 43300, Ces activités sont supérieure par apport à l'antibiotique Kanamycine.

Les diazoles **B(6-9)** et les complexes d'oxadiazole (**B.6.1**, **B.6.2**) n'ont montré aucune activité antibactérienne contre les micro-organismes considérés. Alors que les complexes métalliques des amino triazoles **B.7**, **B.8** et du triazole **B.9** ont montré une activité variable. Les complexes de 1-amino triazole **B.8.2** et de triazole **B.9.2** avec Cu(II) ont montré un effet le plus élevé sur les bactéries de Gram-positives *S. aureus* 25923, tandis qu'en plus, le triazole **B.9.2** a montré l'effet le plus élevé sur la bactérie Gram-négative *P. aeruginosa*. Les résultats remarquables sont que les complexes **B.8.1** et **B.9.1** ont montré leur activité (CMI) sur des organismes similaires par des composés relatifs à des concentrations inférieures de 5 µg/ml à celles qui avaient été rapportées pour la L-méthionine [54] et d'autres composés similaires dans la littérature [170-171].

Nos composés synthétisés présentent une grande importance dans les domaines de chimie organique, d'hétérocyclique, d'organométallique, ainsi dans le domaine biologique et médicale.

En nouvelles perspectives, la confirmation des structures exactes des complexes par des analyses plus profonds comme DRX, analyse élémentaire...etc, et la synthèse des autres dérivés comme la famille de thiazoles dérivés d'hydrazide de L-cystéine et leurs complexes avec autres métaux de transitions comme platine(II), Au(III)...etc., et leurs applications sur nouveau souches bactériennes comme les champignons.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. R.M. Balabin, Conformational equilibrium in alanine: Focal-point analysis and ab initio limit, *Comput. Theor. Chem.* 965(1) (2011) 15-21.
2. McAuliffe, C. A., & Murray, S. G. (1972). Metal complexes of sulphur-containing amino acids. *Inorganica Chimica Acta Reviews*, 6, 103-121.
3. Colovic, M. B., Vasic, V. M., Djuric, D. M., & Krstic, D. Z. (2018). Sulphur-containing amino acids: protective role against free radicals and heavy metals. *Current medicinal chemistry*, 25(3), 324-335.
4. Mahfoudh, N., Marín-Ramos, N. I., Gil, A. M., Jimenez, A. I., Choquesillo-Lazarte, D., Kawano, D. F., ... & Cativiela, C. (2018). Cysteine-based 3-substituted 1, 5-benzoxathiepin derivatives: Two new classes of anti-proliferative agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 11(3), 426-441.
5. Kim, J. H., Jang, H. J., Cho, W. Y., Yeon, S. J., & Lee, C. H. (2020). In vitro antioxidant actions of sulfur-containing amino acids. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 1678-1684.
6. Jang, K. S., Nani, R. R., Kalli, A., Levin, S., Müller, A., Hess, S., ... & Clemons, W. M. (2015). A cationic cysteine-hydrazide as an enrichment tool for the mass spectrometric characterization of bacterial free oligosaccharides. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 407(20), 6181-6190.
7. Galgóczy, L. N., Homa, M., Papp, T., Manikandan, P., & Vágvolgyi, C. (2016). In vitro antifungal activity of cysteine derivatives and their combinations with antifungal agents against clinically relevant *Scedosporium* species. *international journal of clinical and medical microbiology*, 1(2), Terjedelem-5.
8. Octave, S., Amborabé, B. E., Luini, E., Ferreira, T., Fleurat-Lessard, P., & Roblin, G. (2005). Antifungal effects of cysteine towards *Eutypa lata*, a pathogen of vineyards. *Plant Physiology and Biochemistry*, 43(10-11), 1006-1013.
9. Galgóczy, L., Kovács, L., Krizsán, K., Papp, T., & Vágvolgyi, C. (2009). Inhibitory effects of cysteine and cysteine derivatives on germination of sporangiospores and hyphal growth of different Zygomycetes. *Mycopathologia*, 168(3), 125-134.
10. Imai, T., Kosuge, Y., Saito, H., Uchiyama, T., Wada, T., Shimba, S., ... & Ito, Y. (2016). Neuroprotective effect of S-allyl-L-cysteine derivatives against endoplasmic reticulum stress-induced cytotoxicity is independent of calpain inhibition. *Journal of pharmacological sciences*, 130(3), 185-188.

11. Yaşar, Ş., Köprülü, T. K., Tekin, Ş., & Yaşar, S. (2018). Synthesis, characterisation and cytotoxic properties of N-heterocyclic carbene silver (I) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 479, 17-23.
12. Kannan, K., Radhika, D., Nesaraj, A. S., Sadasivuni, K. K., Reddy, K. R., Kasai, D., & Raghu, A. V. (2020). Photocatalytic, antibacterial and electrochemical properties of novel rare earth metal oxides-based nanohybrids. *Materials Science for Energy Technologies*, 3, 853-861.
13. Nazir, S., Anwar, J., Munawar, M. A., Qazi, J. I., Best, S. P., Cheah, M., & Yaseen, M. (2018). Metal complexation induces antibiotic activity in S-ethyl-L-cysteine sulfoxide. *Inorganica Chimica Acta*, 478, 166-175.
14. Corbi, P. P., Massabni, A. C., Sabeh, L. P. B., & Costa-Neto, C. M. (2008). Characterization and biological studies of a new platinum (II) complex with the amino acid L-alliin. *Journal of Coordination Chemistry*, 61(15), 2470-2477.
15. Kulkarni, N. V., Budagumpi, S., Kurdekar, G. S., Revankar, V. K., & Didagi, S. (2010). Anticonvulsant Activity and Toxicity Evaluation of CuII and ZnII Metal Complexes Derived from Triazole-Quinoline Ligands. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58(12), 1569-1575.
16. Chehrouri, M., Othman, A. A., Moreno-Cabrerizo, C., Gholinejad, M., & Sansano, J. M. (2020). Synthesis of 5-heptadecyl-and 5-heptadec-8-enyl substituted 4-amino-1, 2, 4-triazole-3-thiol and 1, 3, 4-oxadiazole-2-thione from (Z)-octadec-9-enoic acid: preparation of Palladium (II) complexes and evaluation of their antimicrobial activity. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 151(2), 173-180.
17. Zou, T., Lok, C. N., Wan, P. K., Zhang, Z. F., Fung, S. K., & Che, C. M. (2018). Anticancer metal-N-heterocyclic carbene complexes of gold, platinum and palladium. *Current opinion in chemical biology*, 43, 30-36.
18. Belkadi, M., & Othman, A. A. (2011). Regioselective glycosylation: Synthesis, characterization and biological evaluation of new acyclo C-nucleosides bearing 5-(substituted)-1, 3, 4-oxadiazole-2-thione, 5-(substituted)-4-amino-1, 2, 4-triazole-3-thiol and 5-(substituted)-1, 2, 4-triazole-3-thiones moieties. *Trends in Applied Sciences Research*, 6(1), 19-33.
19. Kerzare, D., Chikhale, R., Bansode, R., Amnerkar, N., Karodia, N., Paradkar, A., & Khedekar, P. (2016). Design, synthesis, pharmacological evaluation and molecular docking studies of substituted oxadiazolyl-2-oxoindolinylidene propane hydrazide derivatives. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 27(11), 1998-2010.

20. Ahtzaz, S., Abbasi, M. A., Siddiqui, S. Z., Rasool, S., & Ahmad, I. (2017). Synthesis, spectral analysis and antibacterial evaluation of 5-substituted-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl 4-(4-methylpiperidin-1-ylsulfonyl) benzyl sulfides. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 62(1), 3370-3375.
21. Szulczyk, D., Tomaszewski, P., Jóźwiak, M., Kozioł, A. E., Lis, T., Collu, D., ... & Struga, M. (2017). Synthesis and biological activities of ethyl 2-(2-pyridylacetate) derivatives containing thiourea, 1, 2, 4-triazole, thiadiazole and oxadiazole moieties. *Molecules*, 22(3), 409.
22. Bajaj, S., Roy, P. P., & Singh, J. (2018). Synthesis, thymidine phosphorylase inhibitory and computational study of novel 1, 3, 4-oxadiazole-2-thione derivatives as potential anticancer agents. *Computational biology and chemistry*, 76, 151-160.
23. Gnanasekaran, K. K., Nammalwar, B., Murie, M., & Bunce, R. A. (2014). Efficient synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles promoted by NH₄Cl. *Tetrahedron Letters*, 55(50), 6776-6778.
24. Singh, S. J., Rajamanickam, S., Gogoi, A., & Patel, B. K. (2016). Synthesis of 2-amino-substituted-1, 3, 4-thiadiazoles via 2, 3-dichloro-5, 6-dicyano-1, 4-benzoquinone (DDQ) mediated intramolecular C–S bond formation in thiosemicarbazones. *Tetrahedron Letters*, 57(9), 1044-1047.
25. D.S. Donawade, A.V. Raghu, G.S. Gadaginamath, Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-substituted-3-pyrrolyl aminocarbonyl/oxadiazolyl/trizzolyl/-methoxy-2-methylindoles and benz[g]indoles, *Indian J Chem Sect B*. 45B (2006) 689-696.
26. Brahimi, F. T., Belkadi, M., & Othman, A. A. (2017). Synthesis of nonionic surfactants with azole ring bearing N-glycosides and their antibacterial activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S1690-S1698.
27. Li, Z., Zhan, P., & Liu, X. (2011). 1, 3, 4-Oxadiazole: A privileged structure in antiviral agents. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 11(13), 1130-1142.
28. El-Sebaey, S. A. (2020). Recent Advances in 1, 2, 4-Triazole Scaffolds as Antiviral Agents. *ChemistrySelect*, 5(37), 11654-11680.
29. Faria, D. R., Melo, R. C., Arita, G. S., Sakita, K. M., Rodrigues-Vendramini, F. A. V., Capoci, I. R. G., ... & Kioshima, E. S. (2021). Fungicidal Activity of a Safe 1, 3, 4-Oxadiazole Derivative against *Candida albicans*. *Pathogens*, 10(3), 314.
30. Jiao, S., Li, Y., Gao, Z., Chen, R., Wang, Y., & Zou, Z. (2019). The synthesis of an antifungal 1, 2, 4-triazole drug and the establishment of a drug delivery system based on zeolitic imidazolate frameworks. *New Journal of Chemistry*, 43(47), 18823-18831.

31. Abdelrehim, E. S. M. (2021). Synthesis and Screening of New [1, 3, 4] Oxadiazole,[1, 2, 4] Triazole, and [1, 2, 4] Triazolo [4, 3-b][1, 2, 4] triazole Derivatives as Potential Antitumor Agents on the Colon Carcinoma Cell Line (HCT-116). *ACS omega*, 6(2), 1687-1696.
32. Glomb, T., Wiatrak, B., Gębczak, K., Gębarowski, T., Bodetko, D., Czyżnikowska, Ż., & Świątek, P. (2020). New 1, 3, 4-Oxadiazole Derivatives of Pyridothiazine-1, 1-Dioxide with Anti-Inflammatory Activity. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 9122.
33. Paprocka, R., Wiese, M., Eljaszewicz, A., Helmin-Basa, A., Gzella, A., Modzelewska-Banachiewicz, B., & Michalkiewicz, J. (2015). Synthesis and anti-inflammatory activity of new 1, 2, 4-triazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25(13), 2664-2667.
34. Banik, B. K., Sahoo, B. M., Kumar, B. V. V. R., Panda, K. C., Jena, J., Mahapatra, M. K., & Borah, P. (2021). Green Synthetic Approach: An Efficient Eco-Friendly Tool for Synthesis of Biologically Active Oxadiazole Derivatives. *Molecules*, 26(4), 1163.
35. Liu, J., Liu, Q., Yang, X., Xu, S., Zhang, H., Bai, R., ... & Xu, J. (2013). Design, synthesis, and biological evaluation of 1, 2, 4-triazole bearing 5-substituted biphenyl-2-sulfonamide derivatives as potential antihypertensive candidates. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(24), 7742-7751.
36. Wang, S., Liu, H., Wang, X., Lei, K., Li, G., Li, J., ... & Quan, Z. (2020). Synthesis of 1, 3, 4-oxadiazole derivatives with anticonvulsant activity and their binding to the GABAA receptor. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 206, 112672.
37. Kaproń, B., Czarnomysy, R., Wysokiński, M., Andrys, R., Musilek, K., Angeli, A., ... & Plech, T. (2020). 1, 2, 4-Triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging activity are effective in a model of pharmacoresistant epilepsy. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 35(1), 993-1002.
38. Unsal-Tan, O., Küçükkılınc, T. T., Ayazgök, B., Balkan, A., & Ozadali-Sari, K. (2019). Synthesis, molecular docking, and biological evaluation of novel 2-pyrazoline derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *MedChemComm*, 10(6), 1018-1026.
39. Lelyukh, M., Martynets, M., Kalytovska, M., Drapak, I., Harkov, S., Chaban, T., ... & Matychuk, V. (2020). Approaches for synthesis and chemical modification of non-condensed heterocyclic systems based on 1, 3, 4-oxadiazole ring and their biological activity: A review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(10), 151-165.
40. James, N. D., & Growcott, J. W. (2009). Zibotentan endothelin ETA receptor antagonist oncolytic. *Drugs of the Future*, 34(8), 624-633.

41. Mojaddami, A., Sakhteman, A., Fereidoonhezad, M., Faghih, Z., Najdian, A., Khabnadideh, S., ... & Rezaei, Z. (2017). Binding mode of triazole derivatives as aromatase inhibitors based on docking, protein ligand interaction fingerprinting, and molecular dynamics simulation studies. *Research in pharmaceutical sciences*, 12(1), 21.
42. Somani, R. R., & Shirodkar, P. Y. (2011). Oxadiazole: A biologically important heterocycle. *ChemInform*, 42(10).
43. Kumar, V., & Kaur, K. (2014). Triazole and oxadiazole containing natural products: a review. *The Natural Products Journal*, 4(2), 115-130.
44. Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Joule, J. A., & Zhdankin, V. V. (2010). *Handbook of heterocyclic chemistry*. Elsevier.
45. Boström, J., Hogner, A., Llinàs, A., Wellner, E., & Plowright, A. T. (2012). Oxadiazoles in medicinal chemistry. *Journal of medicinal chemistry*, 55(5), 1817-1830.
46. Giammona, G., Neri, M., Carlisi, B., Palazzo, A., & La Rosa, C. (1991). Reactions of azoesters and dimethyl acetylenedicarboxylate with 3-methyl-1, 2, 4-triazole-5-thione. *Journal of heterocyclic chemistry*, 28(2), 325-327.
47. Verma, G., Khan, M. F., Nainwal, L. M., Ishaq, M., Akhter, M., Bakht, A., ... & Shaquiquzzaman, M. (2019). Targeting malaria and leishmaniasis: Synthesis and pharmacological evaluation of novel pyrazole-1, 3, 4-oxadiazole hybrids. Part II. *Bioorganic chemistry*, 89, 102986.
48. Kamal, A., Srikanth, Y. V. V., Shaik, T. B., Khan, M. N. A., Ashraf, M., Reddy, M. K., ... & Kalivendi, S. V. (2011). 2-Anilinonicotinyllinked 1, 3, 4-oxadiazole derivatives: Synthesis, antitumour activity and inhibition of tubulinpolymerization. *MedChemComm*, 2(9), 819-823.
49. Faghihi, K., & Moghanian, H. (2010). Synthesis and characterization of new optically active poly (amide-imide) s based on N, N'-(pyromellitoyl)-bis-L-amino acids and 1, 3, 4-oxadiazole moieties. *Designed Monomers and Polymers*, 13(3), 207-220.
50. Gurupadaswamy, H. D., Girish, V., Kavitha, C. V., Raghavan, S. C., & Khanum, S. A. (2013). Synthesis and evaluation of 2, 5-di (4-aryloxyaryloxymethyl)-1, 3, 4-oxadiazoles as anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 536-543.
51. Kangani, C. O., Kelley, D. E., & Day, B. W. (2006). One pot direct synthesis of oxazolines, benzoxazoles, and oxadiazoles from carboxylic acids using the Deoxo-Fluor reagent. *Tetrahedron letters*, 47(37), 6497-6499.

52. Ramazani, A., Ahmadi, Y., & Mahyari, A. (2011). One-pot efficient synthesis of fully substituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives from (N-isocyanimino) triphenylphosphorane, carboxylic acids, and aromatic bis-aldehydes. *Synthetic Communications*, 41(15), 2273-2282.
53. Ramazani, A., Ahmadi, Y., Fattahi, N., Ahankar, H., Pakzad, M., Aghahosseini, H., ... & Joo, S. W. (2016). Synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles from the reaction of N-isocyaniminotriphenylphosphorane (NICITPP) with cyclohexanone, a primary amine and an aromatic carboxylic acid via intramolecular aza-Wittig reaction of in situ generated iminophosphoranes. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 191(7), 1057-1062.
54. Briki, K., Othman, A. A., Abbassi, M. S., & Lahrech, M. B. (2020). Synthesis, characterization and biological activity of Hg (II), Fe (III) complexes with 1, 3, 4-oxadiazole, 1, 2, 4-triazole derivatives from L-methionine. *Journal of Saudi Chemical Society*, 24(12), 1051-1059.
55. Aly, A. A., A Hassan, A., Makhoulf, M. M., & Bräse, S. (2020). Chemistry and Biological Activities of 1, 2, 4-Triazolethiones-Antiviral and Anti-Infective Drugs. *Molecules*, 25(13), 3036.
56. Gul, S., Abbasi, M. A., Khan, K. M., Nafeesa, K., Siddiqa, A., Akhtar, M. N., ... & Subhani, Z. (2017). Synthesis, antimicrobial evaluation and hemolytic activity of 2-[[5-alkyl/aralkyl substituted-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl] thio]-N-[4-(4-morpholinyl) phenyl] acetamide derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, S425-S433.
57. Koparır, M., Çetin, A., & Cansız, A. (2005). 5-Furan-2yl [1, 3, 4] oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2yl-4H [1, 2, 4] triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism. *Molecules*, 10(2), 475-480.
58. Nazir, M., Abbasi, M. A., Siddiqui, S. Z., Khan, K. M., Salar, U., Shahid, M., ... & Khan, F. A. (2018). New indole based hybrid oxadiazole scaffolds with N-substituted acetamides: As potent anti-diabetic agents. *Bioorganic chemistry*, 81, 253-263.
59. Rayam, P., Polkam, N., Kummari, B., Banothu, V., Gandamalla, D., Yellu, N. R., & Anireddy, J. S. (2019). Synthesis and Biological Evaluation of New Ibuprofen-1, 3, 4-oxadiazole-1, 2, 3-triazole Hybrids. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56(1), 296-305.
60. Dhawan, S., Kerru, N., Awolade, P., Singh-Pillay, A., Saha, S. T., Kaur, M., ... & Singh, P. (2018). Synthesis, computational studies and antiproliferative activities of coumarin-tagged 1, 3, 4-oxadiazole conjugates against MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 26(21), 5612-5623.

- 61.** Husain, A., Ahmad, A., Alam, M. M., Ajmal, M., & Ahuja, P. (2009). Fenbufen based 3-[5-(substituted aryl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl) propan-1-ones as safer antiinflammatory and analgesic agents. *European journal of medicinal chemistry*, 44(9), 3798-3804.
- 62.** Liao, B. R., He, H. B., Yang, L. L., Gao, L. X., Chang, L., Tang, J., ... & Yang, F. (2014). Synthesis and structure–activity relationship of non-phosphorus-based fructose-1, 6-bisphosphatase inhibitors: 2, 5-Diphenyl-1, 3, 4-oxadiazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 83, 15-25.
- 63.** Kashid, B. B., Salunkhe, P. H., Dongare, B. B., More, K. R., Khedkar, V. M., & Ghanwat, A. A. (2020). Synthesis of novel of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives and their in vitro anti-inflammatory, anti-oxidant evaluation, and molecular docking study. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 30(12), 127136.
- 64.** Chandrakantha, B., Shetty, P., Nambiyar, V., Isloor, N., & Isloor, A. M. (2010). Synthesis, characterization and biological activity of some new 1, 3, 4-oxadiazole bearing 2-flouro-4-methoxy phenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(3), 1206-1210.
- 65.** Farshori, N. N., Rauf, A., Siddiqui, M. A., Al-Sheddi, E. S., & Al-Oqail, M. M. (2017). A facile one-pot synthesis of novel 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles under conventional and microwave conditions and evaluation of their in vitro antimicrobial activities. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S2853-S2861.
- 66.** Ningegowda, R., Chandrashekharappa, S., Singh, V., Mohanlall, V., & Venugopala, K. N. (2020). Design, synthesis and characterization of novel 2-(2, 3-dichlorophenyl)-5-aryl-1, 3, 4-oxadiazole derivatives for their anti-tubercular activity against Mycobacterium tuberculosis. *Chemical Data Collections*, 28, 100431.
- 67.** Benmansour, F., Eydoux, C., Quérat, G., de Lamballerie, X., Canard, B., Alvarez, K., ... & Barral, K. (2016). Novel 2-phenyl-5-[(E)-2-(thiophen-2-yl) ethenyl]-1, 3, 4-oxadiazole and 3-phenyl-5-[(E)-2-(thiophen-2-yl) ethenyl]-1, 2, 4-oxadiazole derivatives as dengue virus inhibitors targeting NS5 polymerase. *European journal of medicinal chemistry*, 109, 146-156.
- 68.** Khalilullah, H., Khan, S., Nomani, M. S., & Ahmed, B. (2016). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of benzodioxane ring containing 1, 3, 4-oxadiazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S1029-S1035.
- 69.** Kumar, H., Javed, S. A., Khan, S. A., & Amir, M. (2008). 1, 3, 4-Oxadiazole/thiadiazole and 1, 2, 4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: synthesis and preliminary

evaluation of biological properties. *European journal of medicinal chemistry*, 43(12), 2688-2698.

70. Kuo, H. M., Chen, Y. L., Lee, G. H., & Lai, C. K. (2016). Symmetric quinoxaline–oxadiazole conjugates: mesogenic behavior via quinoxaline–CH interactions. *Tetrahedron*, 72(43), 6843-6853.

71. Sreenivasulu, R., Tej, M. B., Jadav, S. S., Sujitha, P., Kumar, C. G., & Raju, R. R. (2020). Synthesis, anticancer evaluation and molecular docking studies of 2, 5-bis (indolyl)-1, 3, 4-oxadiazoles, Nortopsentin analogues. *Journal of Molecular Structure*, 1208, 127875.

72. Rajapakse, H. A., Zhu, H., Young, M. B., & Mott, B. T. (2006). A mild and efficient one pot synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles from carboxylic acids and acyl hydrazides. *Tetrahedron letters*, 47(28), 4827-4830.

73. Li, C., & Dickson, H. D. (2009). A mild, one-pot preparation of 1, 3, 4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*, 50(47), 6435-6439.

74. Saeed, A., & Mumtaz, A. (2008). Solvent-free synthesis of some new 2-(3, 5-dimethoxy-4-methylphenyl)-5-aryl-1, 3, 4-oxadiazoles. *Chinese Chemical Letters*, 19(4), 423-427.

75. Shanmugam, M. K., Rangappa, S., Metri, P. K., Mohan, S., & Rangappa, K. S. (2020). Anti-proliferative activity and characterization data on oxadiazole derivatives. *Data in Brief*, 31, 105979.

76. Shingare, R. M., Patil, Y. S., Sangshetti, J. N., Patil, R. B., Rajani, D. P., & Madje, B. R. (2018). Synthesis, biological evaluation and docking study of some novel isoxazole clubbed 1, 3, 4-oxadiazoles derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 27(4), 1283-1291.

77. Sangshetti, J. N., Chabukswar, A. R., & Shinde, D. B. (2011). Microwave assisted one pot synthesis of some novel 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles as antifungal agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(1), 444-448.

78. Sangshetti, J. N., Dharmadhikari, P. P., Chouthi, R. S., Fatema, B., Lad, V., Karande, V., ... & Shinde, D. B. (2013). Microwave assisted nano (ZnO–TiO₂) catalyzed synthesis of some new 4, 5, 6, 7-tetrahydro-6-((5-substituted-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl) methyl) thieno [2, 3-c] pyridine as antimicrobial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(7), 2250-2253.

79. Taha, M., Rahim, F., Ali, M., Khan, M. N., Alqahtani, M. A., Bamarouf, Y. A., ... & Zakaria, Z. A. (2019). Synthesis of chromen-4-one-oxadiazole substituted analogs as potent β -glucuronidase inhibitors. *Molecules*, 24(8), 1528.

80. Shi, W., Qian, X., Song, G., Zhang, R., & Li, R. (2000). Syntheses and insecticidal activities of novel 2-fluorophenyl-5-aryl/cyclopropyl-1, 3, 4-oxadiazoles. *Journal of Fluorine Chemistry*, 106(2), 173-179.

81. Stabile, P., Lamonica, A., Ribecai, A., Castoldi, D., Guercio, G., & Curcuruto, O. (2010). Mild and convenient one-pot synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*, 51(37), 4801-4805.
82. Pidugu, V. R., Yarla, N. S., Pedada, S. R., Kalle, A. M., & Satya, A. K. (2016). Design and synthesis of novel HDAC8 inhibitory 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles containing glycine and alanine hybrids with anti cancer activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24(21), 5611-5617.
83. Kudelko, A., & Zieliński, W. (2012). Microwave-assisted synthesis of 2-styryl-1, 3, 4-oxadiazoles from cinnamic acid hydrazide and triethyl orthoesters. *Tetrahedron letters*, 53(1), 76-77.
84. Kurtzer, F., Katritzky, A.R., Boulton, A.J. (1965) "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press, New York, 5, 165.
85. Mroczek, T., Plech, T., & Wujec, M. (2016). Novel concept of discrimination of 1, 2, 4-triazole-3-thione and 3-thiol tautomers. *Journal of chromatographic science*, 1-13.
86. Linciano, P., Gianquinto, E., Montanari, M., Maso, L., Bellio, P., Cebrián-Sastre, E., ... & Tondi, D. (2020). 4-Amino-1, 2, 4-triazole-3-thione as a Promising Scaffold for the Inhibition of Serine and Metallo-β-Lactamases. *Pharmaceuticals*, 13(3), 52.
87. Pinto, D. C. G. A., Santos, C. M., & Silva, A. M. (2007). Advanced NMR techniques for structural characterization of heterocyclic structures. *Recent research developments in heterocyclic chemistry*, 37(661), 397-475.
88. Dolzhenko, A. V., Pastorin, G., Dolzhenko, A. V., & Chui, W. K. (2009). An aqueous medium synthesis and tautomerism study of 3 (5)-amino-1, 2, 4-triazoles. *Tetrahedron Letters*, 50(18), 2124-2128.
89. Aday, H. A. (2013). Synthesis and Characterization of the Triazole Derived from Thiosemicarbazide, 4-Amino-5-Phenyl-4H-1, 2, 4-Triazole-3-Thiol and Their Copper (II) and Nickel (II) Complexes. *Engineering And Technology Journal*, 31(2 Part (B) Scientific).
90. Hashim, C. S., & Alias, M. F. (2012). Synthesis, spectroscopic study of Pt (IV), Au (III), Rh (III), Co (II) and V (IV) complexes with sodium [5-(p-nitro phenyl)-/4-phenyl-1, 2, 4-triazole-3-dithiocarbamate hydrazide] and cytotoxicity assay on rhabdomyosarcoma cell line of heavy metals. *Baghdad Science Journal*, 9(4).
91. Amarouche, L., Brahimi, F. T., & Othman, A. A. (2016). Synthesis of Azole Derivatives of l-Proline and their Antibacterial Activity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(4), 896-900.

92. Khiati, Z., Guessas, B., Othman, A. A., & (2007). Synthesis and antibacterial activity of 1, 3, 4-oxadiazole and 1, 2, 4-triazole derivatives of salicylic acid and its synthetic intermediates. *South African Journal of Chemistry*, 60(1), 20-24.
93. Belkhadem, F., & Othman, A. A. (2017). Synthesis and antibacterial evaluation of new N-and S-glycosides analogues with dinitrophenyl-substituted heterocyclic bases. *Molecular diversity*, 21(1), 115-124.
94. Amara, S., & Othman, A. A. (2016). A convenient new synthesis, characterization and antibacterial activity of double headed acyclo-C-nucleosides from unprotected D-glucose. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S1840-S1846.
95. Zhang, F., Wen, Q., Wang, S. F., Karim, B. S., Yang, Y. S., Liu, J. J., ... & Zhu, H. L. (2014). Design, synthesis and antibacterial activities of 5-(pyrazin-2-yl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol derivatives containing Schiff base formation as FabH inhibitory. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24(1), 90-95.
96. Ramesh, D. K., Krishna, B. G., Mruthyunjaya, J. H., Katagi, M. S., & Bolakatti, G. (2013). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Newly Synthesized Triazolothiadiazole Analogs. *International Journal of Drug Design and Discovery*, 4(2), 1050-1055.
97. Radwan, A. A., Alanazi, F. K., & Al-Agamy, M. H. (2017). 1, 3, 4-Thiadiazole and 1, 2, 4-triazole-3 (4 H)-thione bearing salicylate moiety: synthesis and evaluation as anti-Candida albicans. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(1).
98. Naaz, F., Ahmad, F., Lone, B. A., Pokharel, Y. R., Fuloria, N. K., Fuloria, S., ... & Yar, M. S. (2020). Design and synthesis of newer 1, 3, 4-oxadiazole and 1, 2, 4-triazole based Topsentin analogues as anti-proliferative agent targeting tubulin. *Bioorganic chemistry*, 95, 103519.
99. Balandis, B., Anusevičius, K., Šiugždaitė, J., Kantminienė, K., & Mickevičius, V. (2019). Synthesis and antibacterial activity of 3-substituted 1-(2-methyl-5-nitrophenyl)-5-oxopyrrolidine derivatives. *Research on Chemical Intermediates*, 45(11), 5499-5517.
100. Brahimi, F. T., Belkhadem, F., Trari, B., & Othman, A. A. (2020). Diazole and triazole derivatives of castor oil extract: synthesis, hypoglycemic effect, antioxidant potential and antimicrobial activity. *Grasas y Aceites*, 71(4), 378.
101. Laachir, A., Rhoufal, F., Guesmi, S., Ketatni, E. M., Jouffret, L., Sergent, N., ... & Bentiss, F. (2020). Cobalt (II) coordination complex with 2, 5-bis (pyridine-2-yl)-1, 3, 4-thiadiazole and thiocyanate as co-ligand: Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, spectroscopic, thermal and magnetic properties. *Journal of Molecular Structure*, 1208, 127892.

102. Zou, X. Z., Zhang, J. A., Zhang, L. J., Liu, Y. J., Li, N., Li, Y., ... & Pan, M. (2015). Crystal structures and biological activities of a symmetrical quinoline thioether ligand and its transition metal complexes. *Inorganic Chemistry Communications*, 54, 21-24.
103. Silva, D., Chioua, M., Samadi, A., Carreiras, M. C., Jimeno, M. L., Mendes, E., ... & Marco-Contelles, J. (2011). Synthesis and pharmacological assessment of diversely substituted pyrazolo [3, 4-b] quinoline, and benzo [b] pyrazolo [4, 3-g][1, 8] naphthyridine derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 46(9), 4676-4681.
104. Klingele, J., Kaase, D., Schmucker, M., & Meier, L. (2013). Unexpected Coordination Behaviour of 3, 5-Di (2-pyridyl)-1, 2, 4-oxadiazole. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2013(28), 4931-4939.
105. Huxel, T., Skaisgirski, M., & Klingele, J. (2015). Low-melting cationic 3d-transition metal complexes of azole-based ligands. *Polyhedron*, 93, 28-36.
106. Elsayed, S. A., Butler, I. S., Claude, B. J., & Mostafa, S. I. (2015). Synthesis, characterization and anticancer activity of 3-formylchromone benzoylhydrazone metal complexes. *Transition Metal Chemistry*, 40(2), 179-187.
107. do Couto Almeida, J., Marzano, I. M., Pivatto, M., Lopes, N. P., Ferreira, A. M. D. C., Pavan, F. R., ... & Guerra, W. (2016). Synthesis, cytotoxic and antitubercular activities of copper (II) complexes with heterocyclic bases and 3-hydroxypicolinic acid. *Inorganica Chimica Acta*, 446, 87-92.
108. Khedr, A. M., El-Wakiel, N. A., Jadon, S., & Kumar, V. (2011). Synthesis, spectral, thermal analyses, molecular modeling, and antimicrobial activities of Cu (II)-complexes with 1, 3, 4-oxadiazole Schiff-base derivatives. *Journal of Coordination Chemistry*, 64(5), 851-862.
109. Sumrra, S. H., Ramzan, S., Mustafa, G., Ibrahim, M., Mughal, E. U., Nadeem, M. A., ... & Khalid, M. (2018). Complexes of Imino-1, 2, 4-triazole Derivative with Transition Metals: Synthesis and Antibacterial Study. *Russian Journal of General Chemistry*, 88(8), 1707-1711.
110. Chaves, J. D. S., Tunes, L. G., Franco, C. H. D. J., Francisco, T. M., Corrêa, C. C., Murta, S. M., ... & de Almeida, M. V. (2017). Novel gold (I) complexes with 5-phenyl-1, 3, 4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 127, 727-739.
111. Gaber, M., El-Ghamry, H. A., & Fathalla, S. K. (2015). Ni (II), Pd (II) and Pt (II) complexes of (1H-1, 2, 4-triazole-3-ylimino) methyl] naphthalene-2-ol. Structural, spectroscopic, biological, cytotoxicity, antioxidant and DNA binding. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 139, 396-404.

112. Khedr, A. M., Jadon, S., & Kumar, V. (2011). Synthesis, spectral analysis, and molecular modeling of bioactive Sn (II)-complexes with oxadiazole Schiff bases. *Journal of Coordination Chemistry*, 64(8), 1351-1359.
113. Li, J., Ren, G. Y., Zhang, Y., Yang, M. Y., & Ma, H. X. (2019). Two Cu (II) complexes of 1, 2, 4-triazole fungicides with enhanced antifungal activities. *Polyhedron*, 157, 163-169.
114. Gaccioli, F., Franchi-Gazzola, R., Lanfranchi, M., Marchiò, L., Metta, G., Pellinghelli, M. A., ... & Tegoni, M. (2005). Synthesis, solution equilibria and antiproliferative activity of copper (II) aminomethyltriazole and aminomethylthioxotriazoline complexes. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(8), 1573-1584.
115. Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P., & Khan, M. M. (2008). Triazoles as complexing agents: synthesis, characterization and pharmacological activities of copper complexes of 4-amino-3-mercapto-5-substituted aryl-1, 2, 4-triazoles. *Journal of Coordination Chemistry*, 61(16), 2629-2638.
116. Saleh, R. A., Mohammad, H. A., & Saber, S. N. A. (2020). New Mixed Ligand Cobalt (II), Nickel (II) and Copper (II) Complexes of 2, 2'-Bipyridine-3, 3'-Dicarboxylic acid (bpdc) with 2-Mercapto-5-Phenyl-1, 3, 4-Oxadiazole (phozSH) and Their Antioxidant activity. *Oriental journal of chemistry*, 36(5), 834-842
117. Gaber, M., El-Ghamry, H. A., Fathalla, S. K., & Mansour, M. A. (2018). Synthesis, spectroscopic, thermal and molecular modeling studies of Zn²⁺, Cd²⁺ and UO₂²⁺ complexes of Schiff bases containing triazole moiety. Antimicrobial, anticancer, antioxidant and DNA binding studies. *Materials Science and Engineering: C*, 83, 78-89.
118. Amer, S., El-Wakiel, N., & El-Ghamry, H. (2013). Synthesis, spectral, antitumor and antimicrobial studies on Cu (II) complexes of purine and triazole Schiff base derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1049, 326-335.
119. Patil, S. A., Kamble, U. V., & Badami, P. S. (2009). Template synthesis, characterization, in vitro antimicrobial, and DNA cleavage studies of Co (II), Ni (II), Cu (II), and Zn (II) complexes with 15-membered N 2 O 2 diazadioxo macrocycles. *Main Group Chemistry*, 8(3), 189-206.
120. Lu, L., & Zhu, M. (2014). Protein tyrosine phosphatase inhibition by metals and metal complexes. *Antioxidants & redox signaling*, 20(14), 2210-2224.
121. Zhang, L., Carroll, P., & Meggers, E. (2004). Ruthenium complexes as protein kinase inhibitors. *Organic letters*, 6(4), 521-523.

122. Rosu, T., Pasculescu, S., Lazar, V., Chifiriuc, C., & Cernat, R. (2006). Copper (II) complexes with ligands derived from 4-amino-2, 3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one: synthesis and biological activity. *Molecules*, 11(11), 904-914.
123. Nimitsiriwat, N., Gibson, V. C., Marshall, E. L., & Elsegood, M. R. (2009). Bidentate salicylaldiminato tin (II) complexes and their use as lactide polymerisation initiators. *Dalton Transactions*, (19), 3710-3715.
124. Qi, C. Y., & Wang, Z. X. (2006). Synthesis and characterization of aluminum (III) and tin (II) complexes supported by diiminophosphinate ligands and their application in ring-opening polymerization catalysis of ϵ -caprolactone. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 44(15), 4621-4631.
125. Kumar, B. V., Naik, H. B., Girija, D., Sharath, N., & Pradeepa, S. M. (2012). Metal complexes of new tetraazamacrocyclic constrained oxadiazole ring as subunits: Synthesis, DNA binding and photonuclease activity. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 49(2), 139-148.
126. Liu, J., Zou, X. H., Zhang, Q. L., Mei, W. J., Liu, J. Z., & Ji, L. N. (2000). Synthesis, characterization and antitumor activity of a series of polypyridyl complexes. *Metal-based drugs*, 7(6), 343-348.
127. Pindur, U., Haber, M., & Sattler, K. (1993). Antitumor active drugs as intercalators of deoxyribonucleic acid: Molecular models of intercalation complexes. *Journal of chemical education*, 70(4), 263.
128. Lynch, S. R. (1997). Interaction of iron with other nutrients. *Nutrition Reviews*, 55(4), 102-110.
129. Banerjee, D. (1995). Some aspects on the role of metal ions in biological systems. *Everyman's Sci*, 29(6), 176-184.
130. Yanisch-Perron, C., Vieira, J., & Messing, J. (1985). Improved M13 phage cloning vectors and host strains: nucleotide sequences of the M13mpl8 and pUC19 vectors. *Gene*, 33(1), 103-119.
131. Whitehouse, M. W. (2008). Therapeutic gold. Is it due for a come-back?. 16, 107-109.
132. Ronconi, L., Giovagnini, L., Marzano, C., Bettò, F., Graziani, R., Pilloni, G., & Fregona, D. (2005). Gold dithiocarbamate derivatives as potential antineoplastic agents: design, spectroscopic properties, and in vitro antitumor activity. *Inorganic chemistry*, 44(6), 1867-1881.

133. Shoeib, T., Atkinson, D. W., & Sharp, B. L. (2010). Structural analysis of the anti-arthritic drug Auranofin: its complexes with cysteine, selenocysteine and their fragmentation products. *Inorganica Chimica Acta*, 363(1), 184-192.
134. Marzano, C., Gandin, V., Folda, A., Scutari, G., Bindoli, A., & Rigobello, M. P. (2007). Inhibition of thioredoxin reductase by auranofin induces apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(6), 872-881.
135. Navarro, M. (2009). Gold complexes as potential anti-parasitic agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(11-12), 1619-1626.
136. da Silva Maia, P. I., Deflon, V. M., & Abram, U. (2014). Gold (III) complexes in medicinal chemistry. *Future medicinal chemistry*, 6(13), 1515-1536.
137. Nies, D. H., & Silver, S. (Eds.). (2007). *Molecular microbiology of heavy metals* (Vol. 6). Springer Science & Business Media.
138. MIROUZE, M. (2005). Study of the zinc molecular mechanisms in the zinc hyperaccumulator plant *Arabidopsis halari* (a putative novel role for plant defensins in zinc tolerance).
139. Reddy, D. H. K., Harinath, Y., Suneetha, Y., Sessaiah, K., & Reddy, A. V. (2011). Synthesis, characterization, and biological activity of transition metal complexes of oxadiazole. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 41(3), 287-294.
140. Thimmaiah, K. N., Chandrappa, G. T., & Lloyd, W. D. (1985). Biologically important coordination compounds of 4-acetyl-2-(acetylamino)-5-dimethyl- δ^2 -1, 3, 4-thiadiazole with manganese (II), iron (II), cobalt (II) and nickel (II). *Inorganica chimica acta*, 107(4), 281-284.
141. Deeba, F., Abbas, N., Butt, M. T., Khan, R. A., & Muneeb, M. (2018). Synthesis, characterization and biological activities of 1, 3, 4-oxadiazole derivatives of nalidixic acid and their copper complexes. *Chemistry International*, 4(4), 206-215.
142. Djilali, B., Adil, A. O., & Taouti, M. B., (2017). Synthesis of [Oxa-, Thia-diazoles- and Triazole]-Thiols Derived from Butyric Acid: Conductivity Property, Complex Formation with Fe (II), Hg (II), and Synthesis of Seco-Acyclo-S-Glycosides. *Chemical Science International Journal*, 18(4), 1-9
143. Sharma, N. K., Ameta, R. K., & Singh, M. (2016). From synthesis to biological impact of Pd (II) complexes: synthesis, characterization, and antimicrobial and scavenging activity. *Biochemistry research international*, 2016.

144. Chehrouri, M., Othman, A. A., Moreno-Cabrerizo, C., Gholinejad, M., & Sansano, J. M. (2020). Synthesis of 5-heptadecyl-and 5-heptadec-8-enyl substituted 4-amino-1, 2, 4-triazole-3-thiol and 1, 3, 4-oxadiazole-2-thione from (Z)-octadec-9-enoic acid: preparation of Palladium (II) complexes and evaluation of their antimicrobial activity. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 151(2), 173-180.
145. Evangelou, A. M. (2002). Vanadium in cancer treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*, 42(3), 249-265.
146. Winter, P. W., Al-Qatati, A., Wolf-Ringwall, A. L., Schoeberl, S., Chatterjee, P. B., Barisas, B. G., ... & Crans, D. C. (2012). The anti-diabetic bis (maltolato) oxovanadium (IV) decreases lipid order while increasing insulin receptor localization in membrane microdomains. *Dalton Transactions*, 41(21), 6419-6430.
147. Evangelou, A. M. (2002). Vanadium in cancer treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*, 42(3), 249-265.
148. Crans, D. C., Mahroof-Tahir, M., & Keramidas, A. D. (1995). Vanadium chemistry and biochemistry of relevance for use of vanadium compounds as antidiabetic agents. In *Vanadium Compounds: Biochemical and Therapeutic Applications* (pp. 17-24). Springer, Boston, MA.
149. Hakimelahi, R. (2011). Stability and molecular structure of some vanadium complexes effective in biological systems: a quantum mechanical study. *Int. J. Chem. Environ. Eng*, 2.
150. Li, L., & Yang, X. (2018). The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.
151. Deng, Q., Liu, J., Li, Q., Chen, K., Liu, Z., Shen, Y., ... & Yang, X. (2013). Interaction of occupational manganese exposure and alcohol drinking aggravates the increase of liver enzyme concentrations from a cross-sectional study in China. *Environmental Health*, 12(1), 1-6.
152. Aschner, J. L., & Aschner, M. (2005). Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular aspects of medicine*, 26(4-5), 353-362.
153. LeRoy, A. F. (1975). Interactions of platinum metals and their complexes in biological systems. *Environmental health perspectives*, 10, 73-83.
154. Al-Masoudi, N. A., Aziz, N. M., & Mohammed, A. T. (2009). Synthesis and In vitro anti-HIV activity of some new Schiff base ligands derived from 5-Amino-4-phenyl-4 H-1, 2, 4-triazole-3-thiol and their metal complexes. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 184(11), 2891-2901.

155. Chohan, Z. H., & Sumrra, S. H. (2010). Some biologically active oxovanadium (IV) complexes of triazole derived Schiff bases: their synthesis, characterization and biological properties. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 25(5), 599-607.
156. Chohan, Z. H., Sumrra, S. H., Youssoufi, M. H., & Hadda, T. B. (2010). Design and synthesis of triazole Schiff bases and their oxovanadium (IV) complexes as antimicrobial agents. *Journal of Coordination Chemistry*, 63(22), 3981-3998.
157. Chohan, Z. H., & Hanif, M. (2010). Design, synthesis, and biological properties of triazole derived compounds and their transition metal complexes. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 25(5), 737-749.
158. Chohan, Z. H., & Sumrra, S. H. (2012). Synthesis, characterization and biological properties of thienyl derived triazole Schiff bases and their oxovanadium (IV) complexes. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 27(2), 187-193.
159. Chohan, Z. H., & Hanif, M. (2013). Antibacterial and antifungal metal based triazole Schiff bases. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 28(5), 944-953.
160. Sumrra, S. H., & Chohan, Z. H. (2013). In vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of some triazole Schiff bases and their oxovanadium (IV) complexes. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 28(6), 1291-1299.
161. Solimannejad, M., Gharabaghi, M., & Scheiner, S. (2011). SH $\cdots$ N and SH $\cdots$ P blue-shifting H-bonds and N $\cdots$ P interactions in complexes pairing HSN with amines and phosphines. *The Journal of chemical physics*, 134(2), 024312.
162. Alhazmi, H. A. (2019). FT-IR spectroscopy for the identification of binding sites and measurements of the binding interactions of important metal ions with bovine serum albumin. *Scientia Pharmaceutica*, 87(1), 5.
163. Brzezinski, B., & Zundel, G. (1993). Formation of disulphide bonds in the reaction of SH group-containing amino acids with trimethylamine N-oxide: A regulatory mechanism in proteins. *FEBS letters*, 333(3), 331-333.
164. Gaye, M., Sarr, O., Sall, A. S., Diouf, O., & Hadabere, S. (1997). Infrared and UV-Vis studies of copper (II) complexes of 3, 6-bis ((saliclidenamino) ethyl)-sulfanylpuridazine. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 11(2), 111-120.
165. Gingras, B. A., Suprunchuk, T., & Bayley, C. H. (1962). The preparation of some thiosemicarbazones and their copper complexes: Part III. *Canadian Journal of Chemistry*, 40(6), 1053-1059.

166. Banaei, A., Saadat, A., Mohammad Goli, M., McArdle, P., Pourbasheer, E., & Pargolghasemi, P. (2016). Synthesis, characterization, and molecular structures of Ni (II) and Cd (II) complexes derived from dithiophosphonate. *Heteroatom Chemistry*, 27(6), 353-360.
167. Sridhar, G., Mohammed Bilal, I., Easwaramoorthy, D., Kutti Rani, S., Siva Kumar, B., & Manohar, C. S. (2017). Synthesis, characterization and antimicrobial activities of copper, nickel, cobalt, chromium complexes derived from (Z)-4-Fluoro-N-(2, 7-dimethylhept-6-enylidene) benzenamine. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 28, 756-767.
168. Sallam, S. A., Ibrahim, E. S. I., & Anwar, M. I. (2012). Synthesis, complexation and biological activity of new isatin schiff_bases. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 57(4), 1482-1491.
169. Rajasekar, M., Sreedaran, S., Prabu, R., Narayanan, V., Jegadeesh, R., Raaman, N., & Kalilur Rahiman, A. (2010). Synthesis, characterization, and antimicrobial activities of nickel (II) and copper (II) Schiff-base complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, 63(1), 136-146.
170. Kulikova, V., Morozova, E., Rodionov, A., Koval, V., Anufrieva, N., Revtovich, S., & Demidkina, T. (2018). Non-stereoselective decomposition of (±)-S-alk (en) yl-l-cysteine sulfoxides to antibacterial thiosulfinates catalyzed by C115H mutant methionine γ-lyase from *Citrobacter freundii*. *Biochimie*, 151, 42-44.
171. Spera, M. B., Quintão, F. A., Ferraresi, D. K., Lustri, W. R., Magalhães, A., Formiga, A. L., & Corbi, P. P. (2011). Palladium (II) complex with S-allyl-l-cysteine: New solid-state NMR spectroscopic measurements, molecular modeling and antibacterial assays. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 78(1), 313-318.

Annexes

Annexes

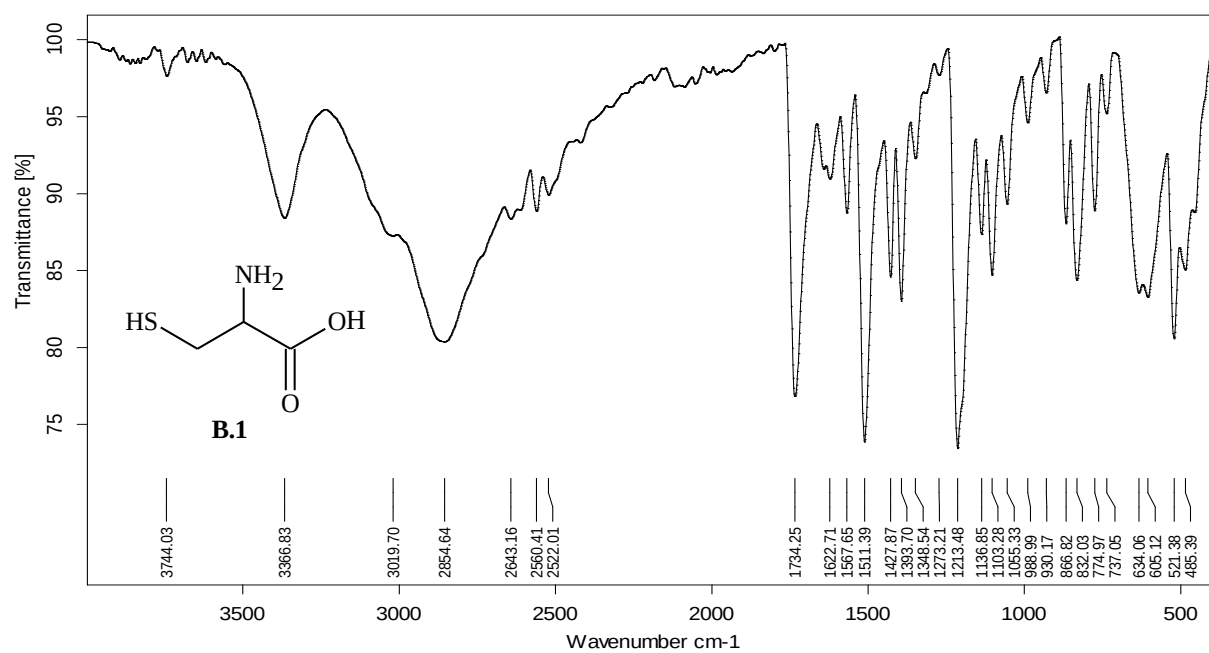


Figure 1 : Spectre IR de L-Cystéine B.1

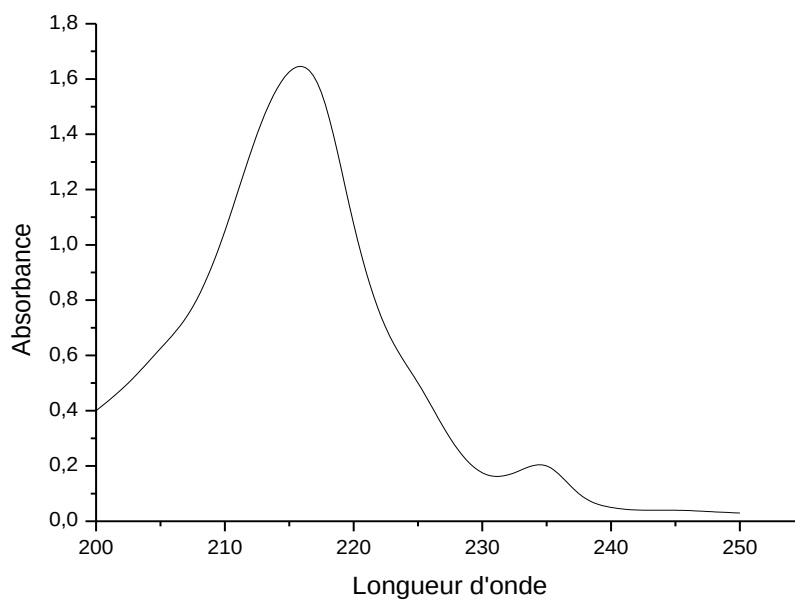


Figure 2 : Spectre UV de L-cystéine B.1

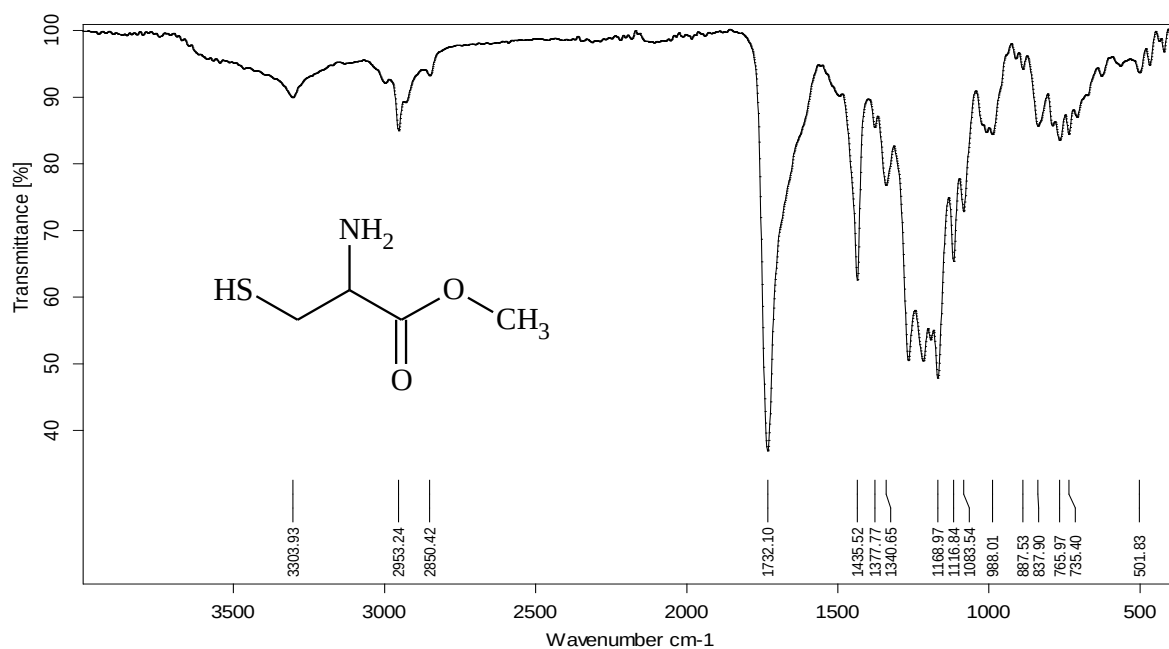


Figure 3 : Spectre IR de méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate B.2

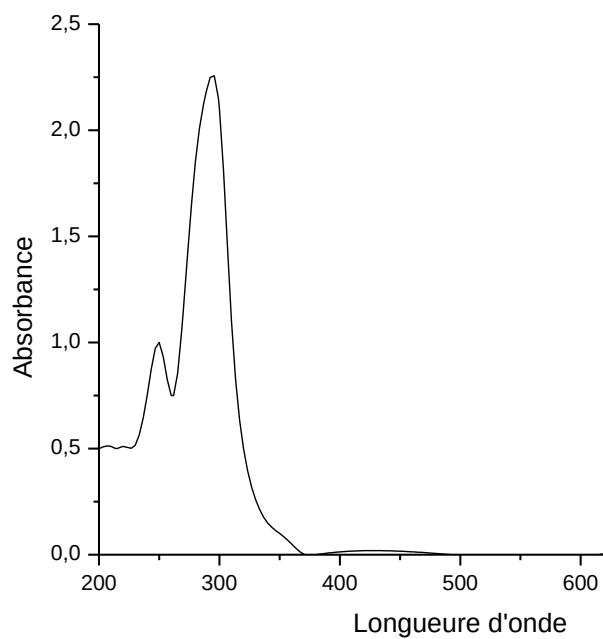


Figure 4 : Spectre UV de méthyl 2-amino-3-sulfanylpropanoate B.2

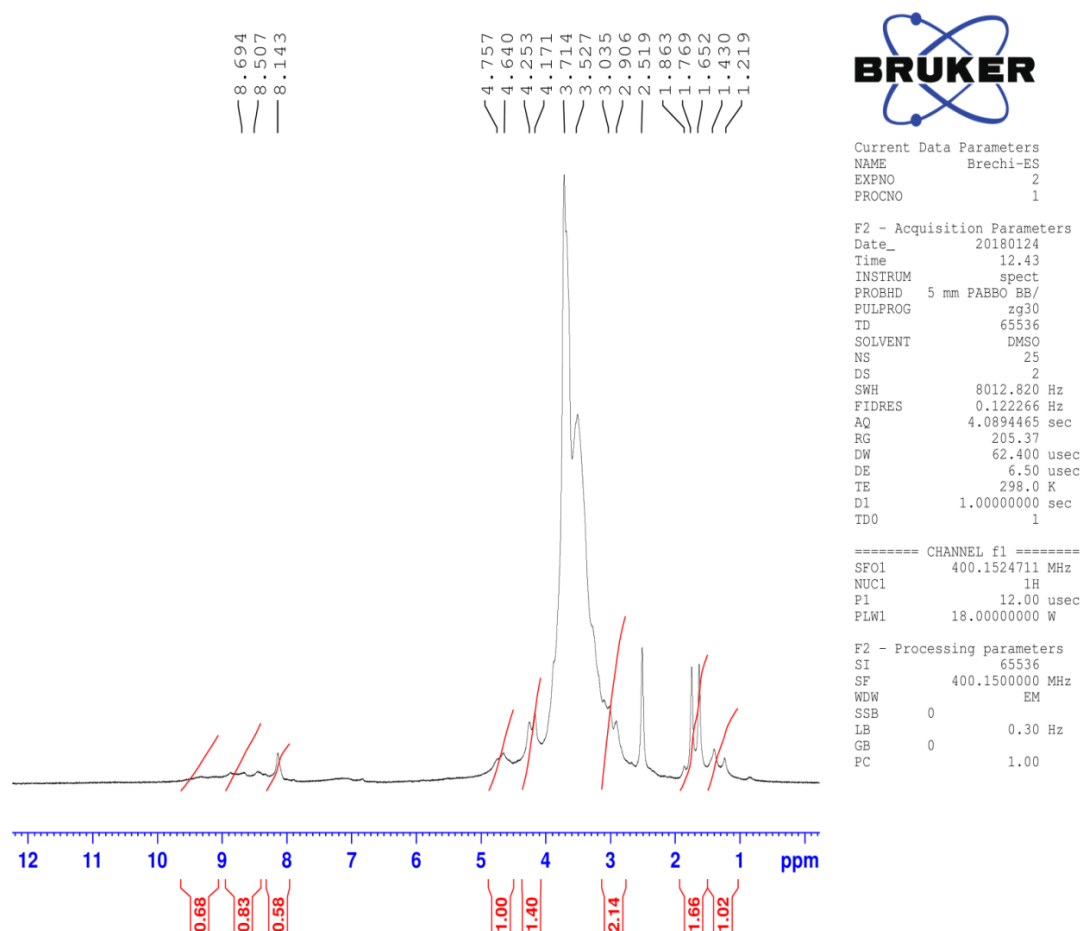


Figure 5: Spectre ^1H RMN de méthyl 2-amino-3-sulfanypropanoate B.2

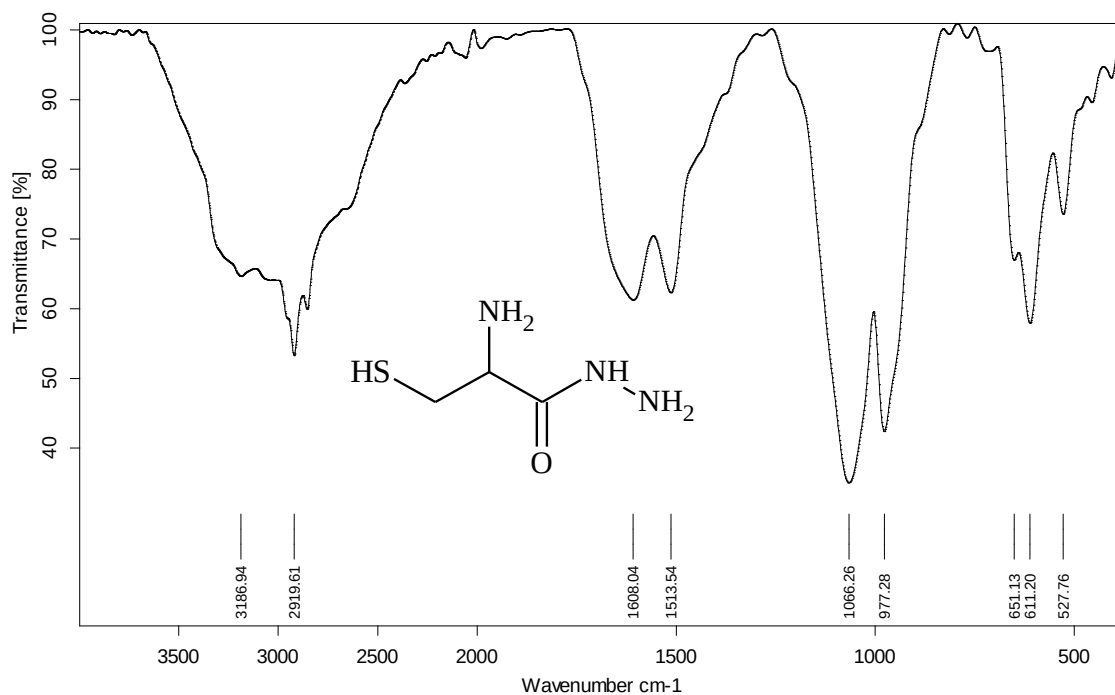


Figure 6 : Spectre IR de 2-amino-3-sulfanypropanehydrazide B.3

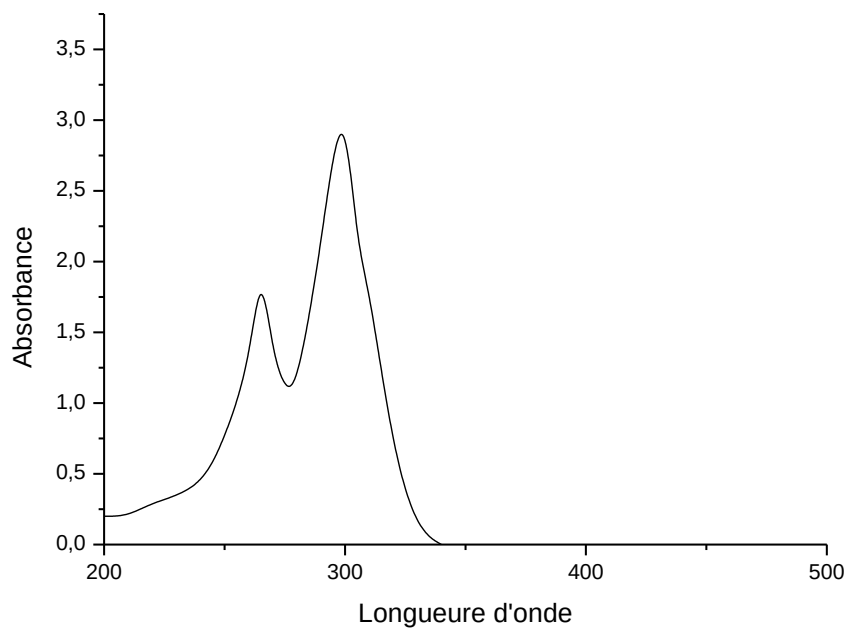


Figure 7 : Spectre UV de 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide B.3

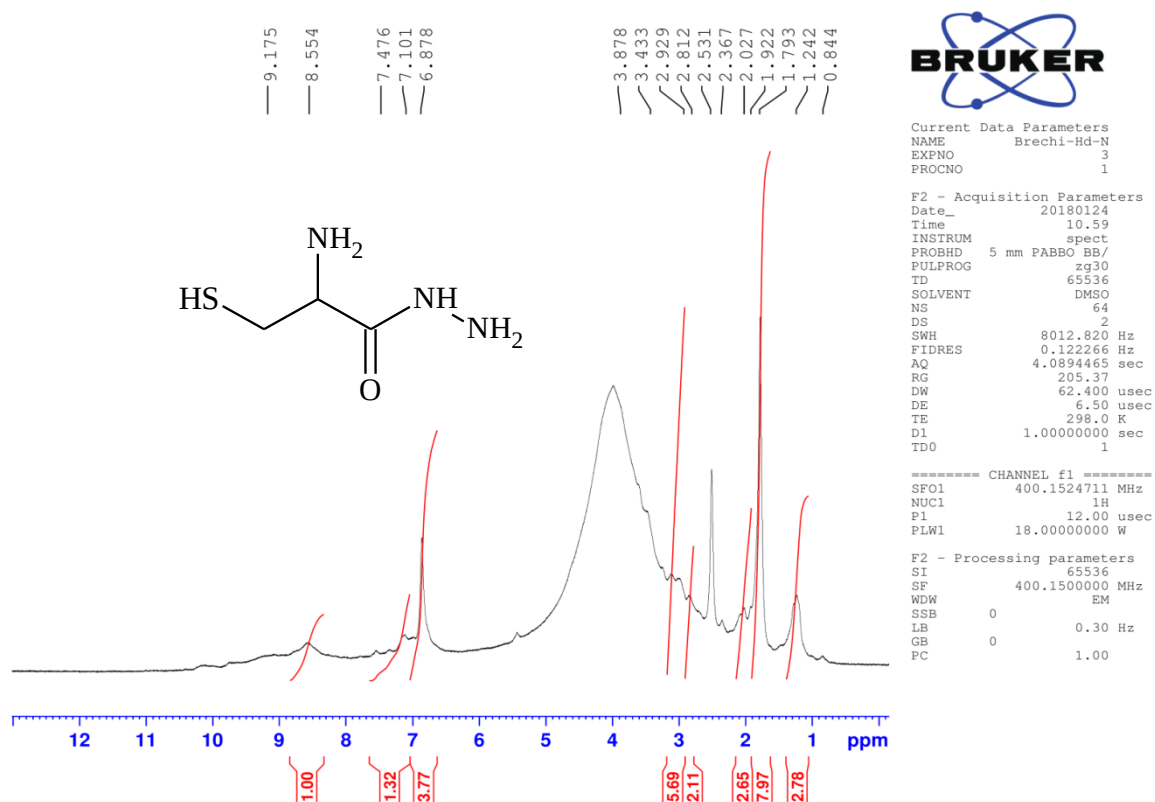


Figure 8 : Spectre ¹HRMN de 2-amino-3-sulfanylpropanehydrazide B.3

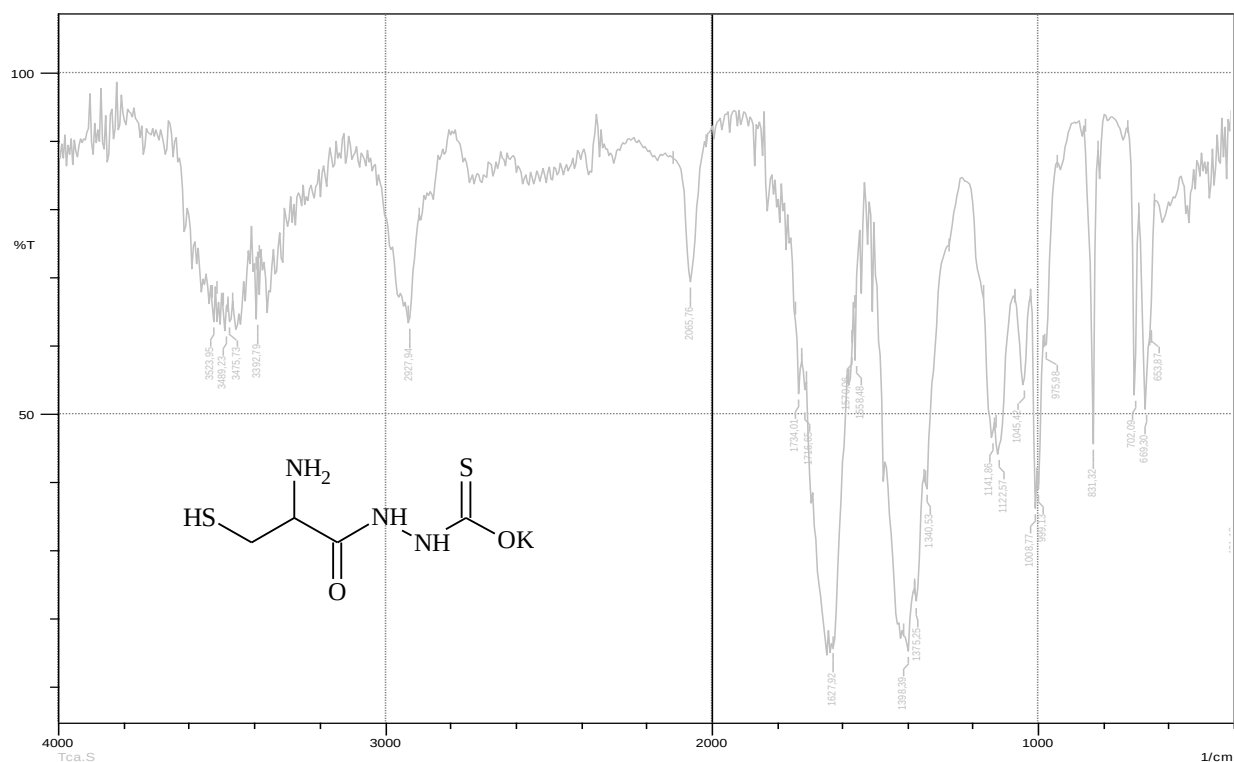


Figure 9 : Spectre IR de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate B.4.

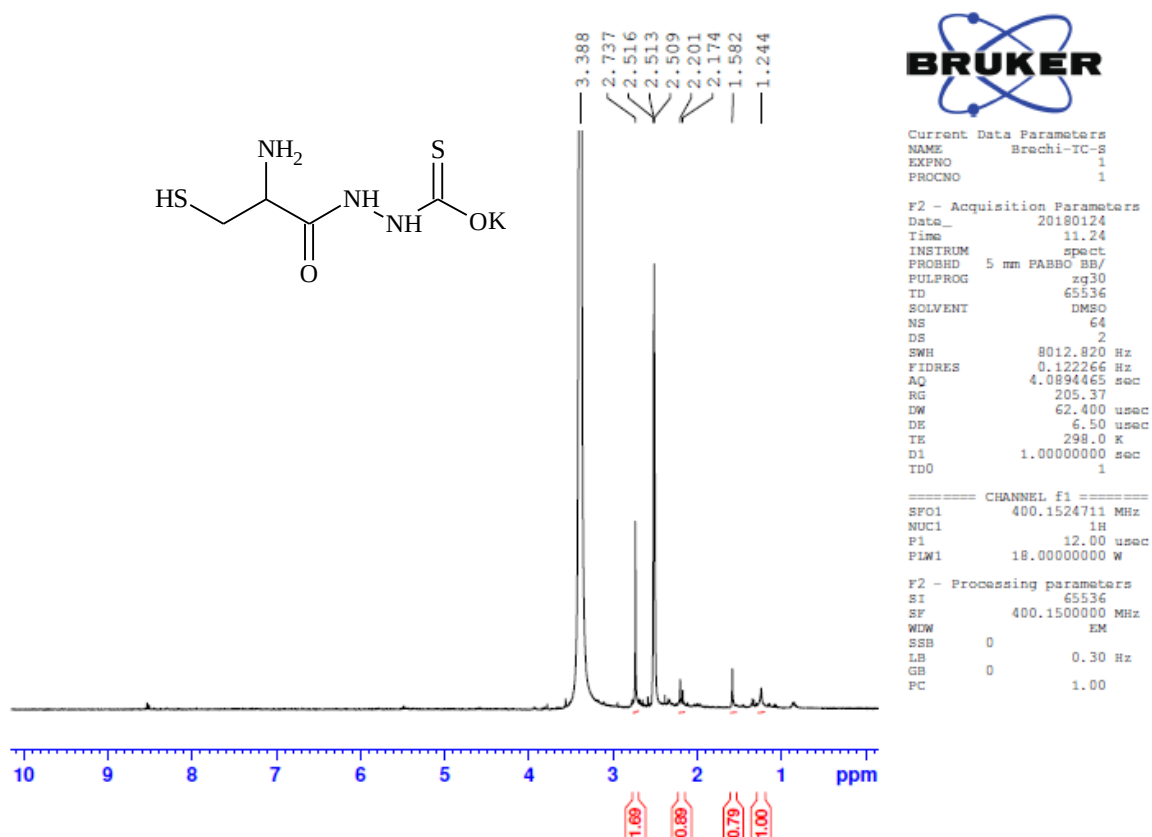


Figure 10a: Spectre ¹HRMN de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate B.4.

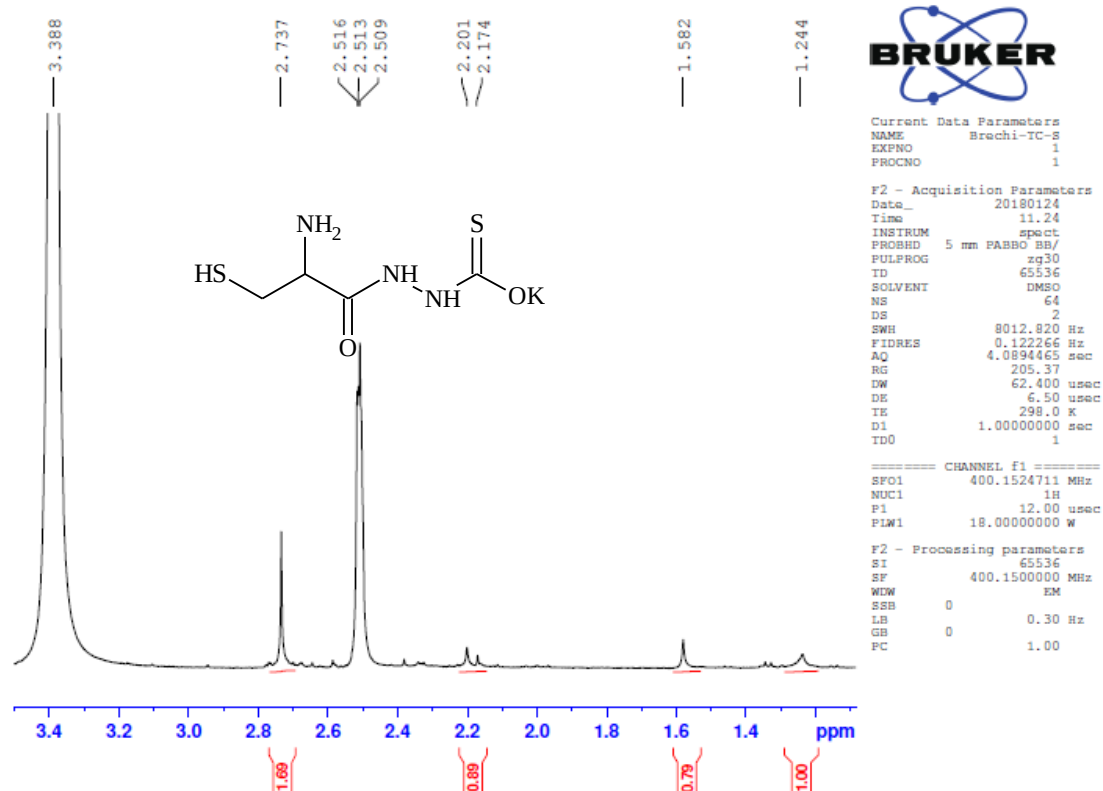


Figure 10b: Spectre ^1H RMN de Potassium 2-(2-amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioate B.4.

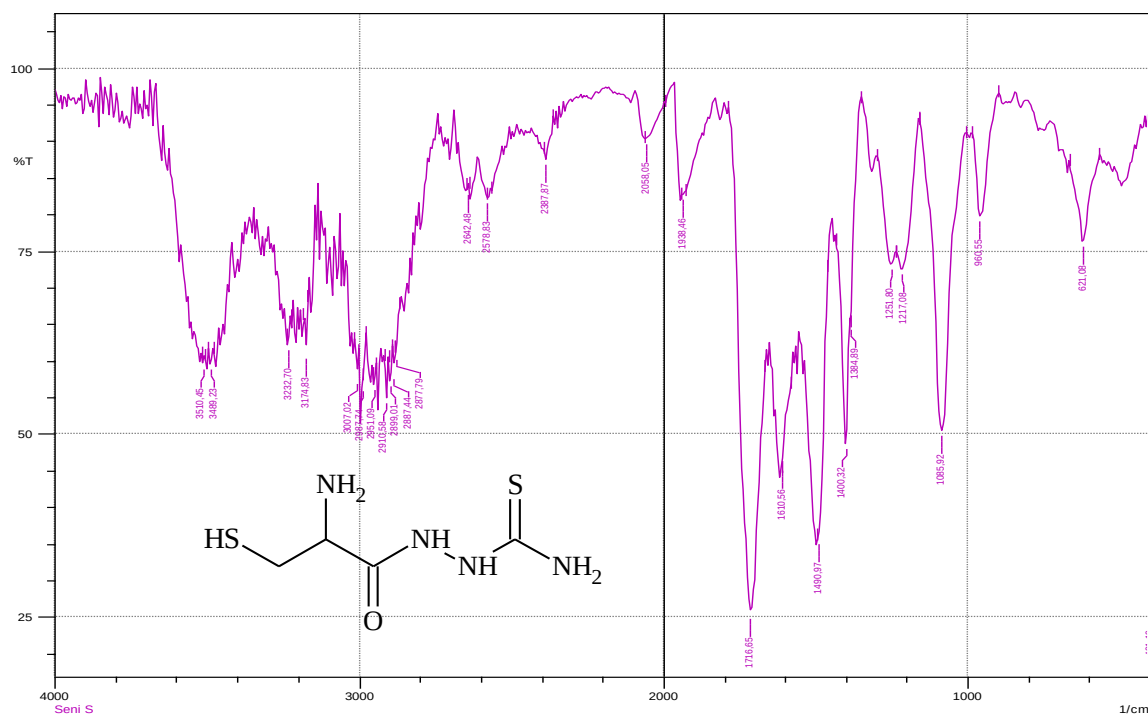


Figure 11: Spectre IR de 2-(2-Amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide B.5.

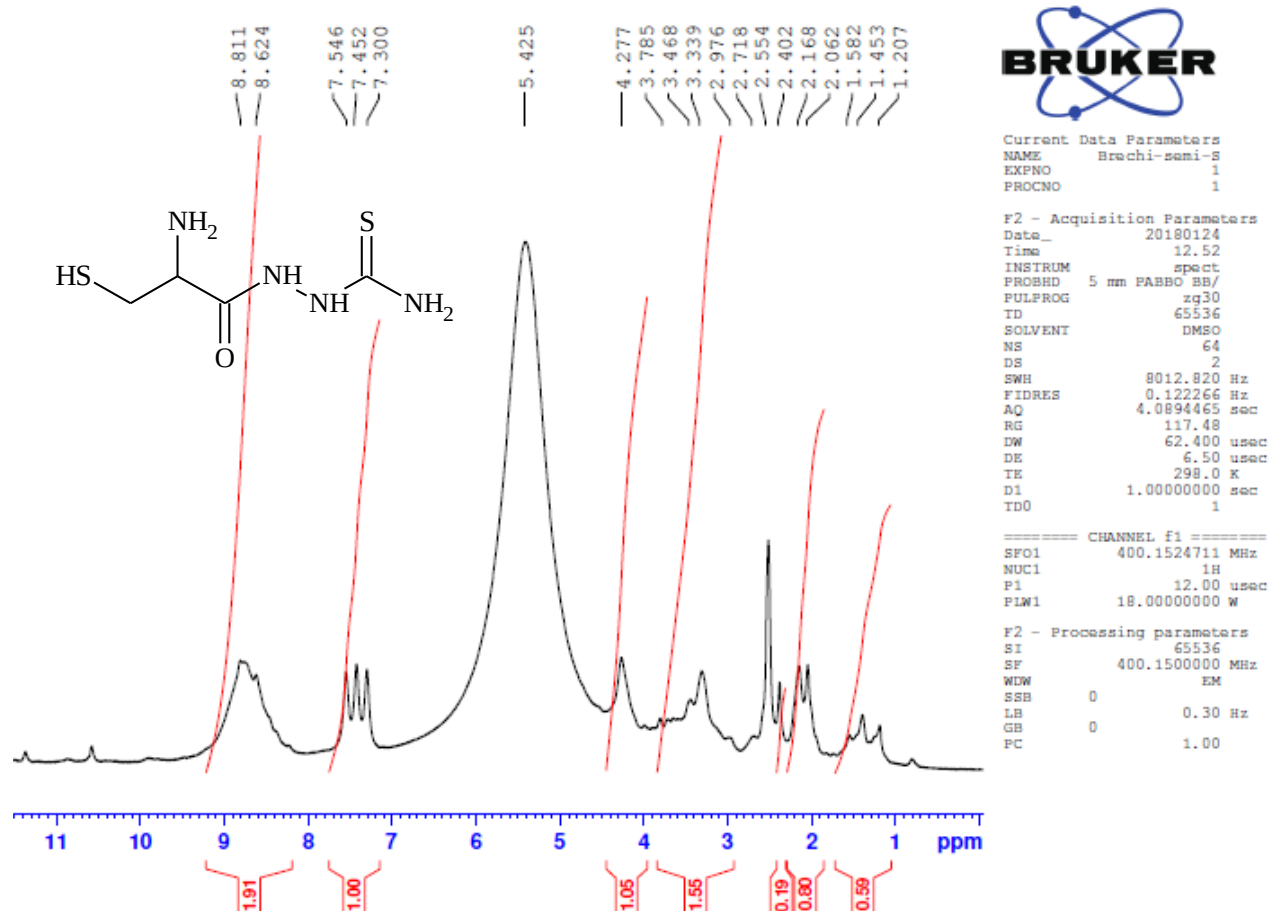


Figure 12: Spectre $^1\text{HRMN}$ de 2-(2-Amino-3-sulfanylpropanoyl)hydrazinecarbothioamide B.5.

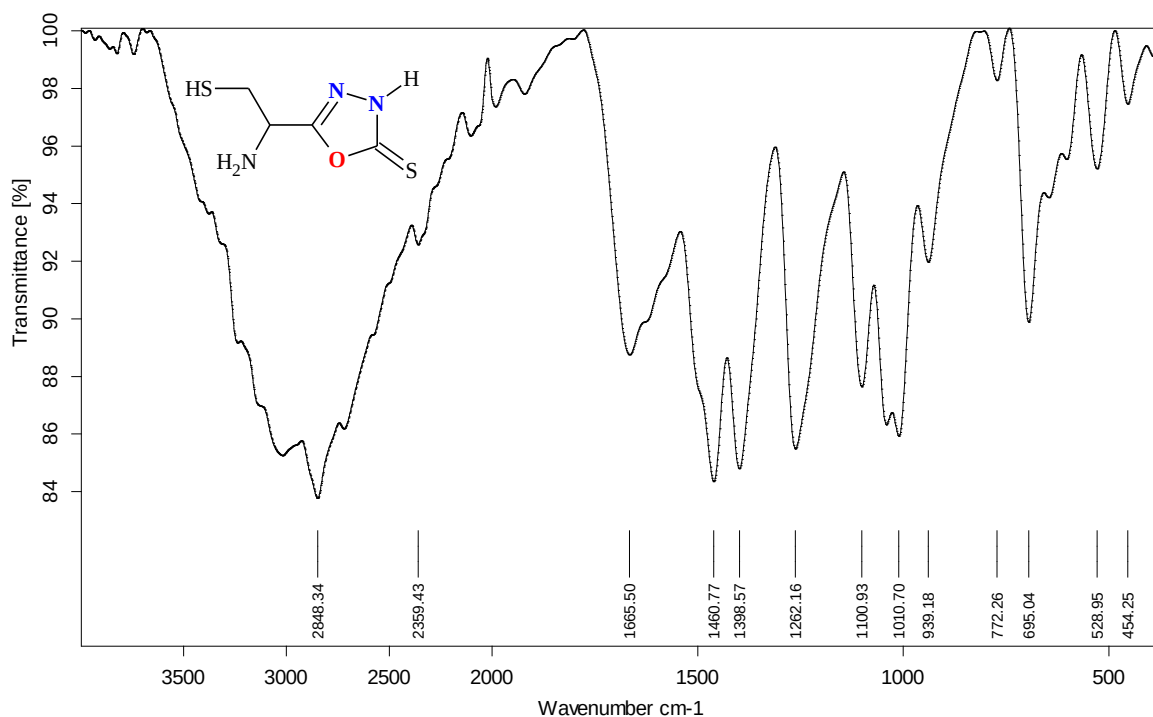


Figure 13 : Spectre IR de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6

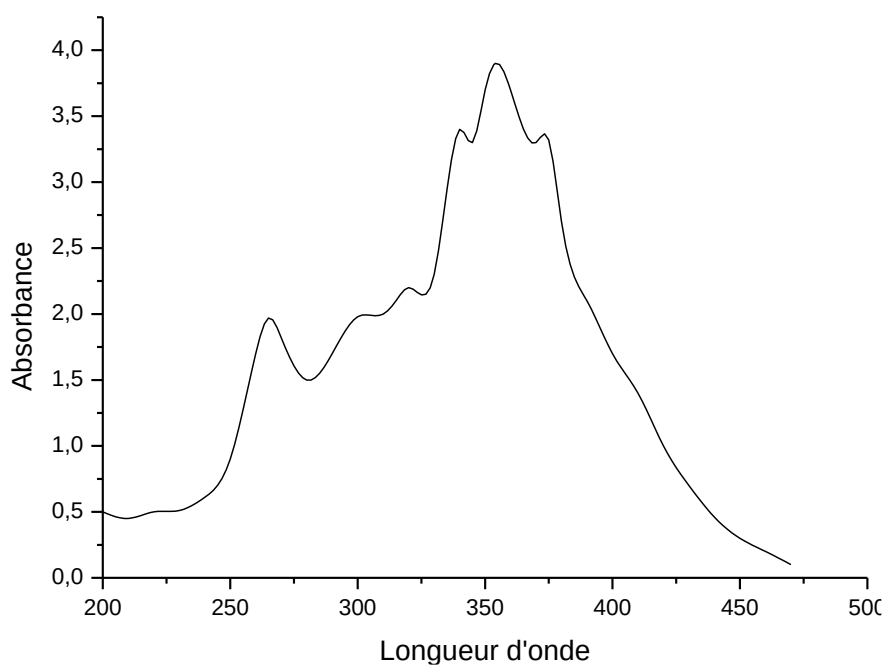


Figure 14 : Spectre UV de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6.

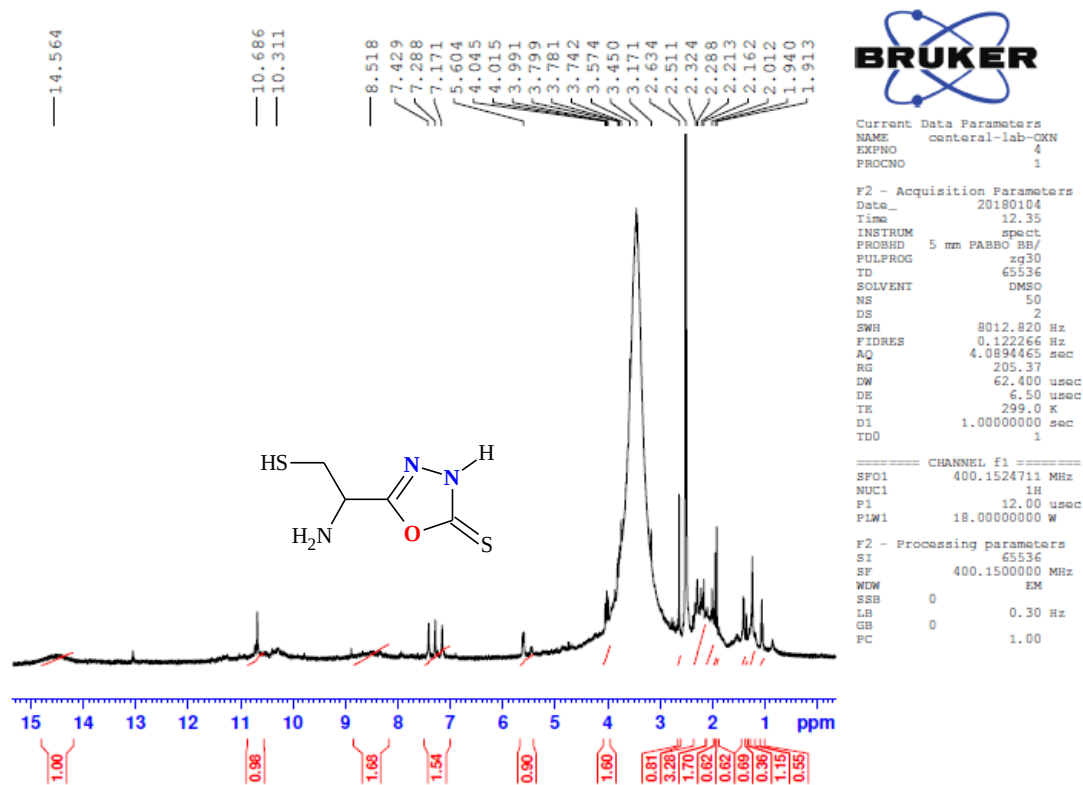


Figure 15a : Spectre $^1\text{HRMN}$ de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6.

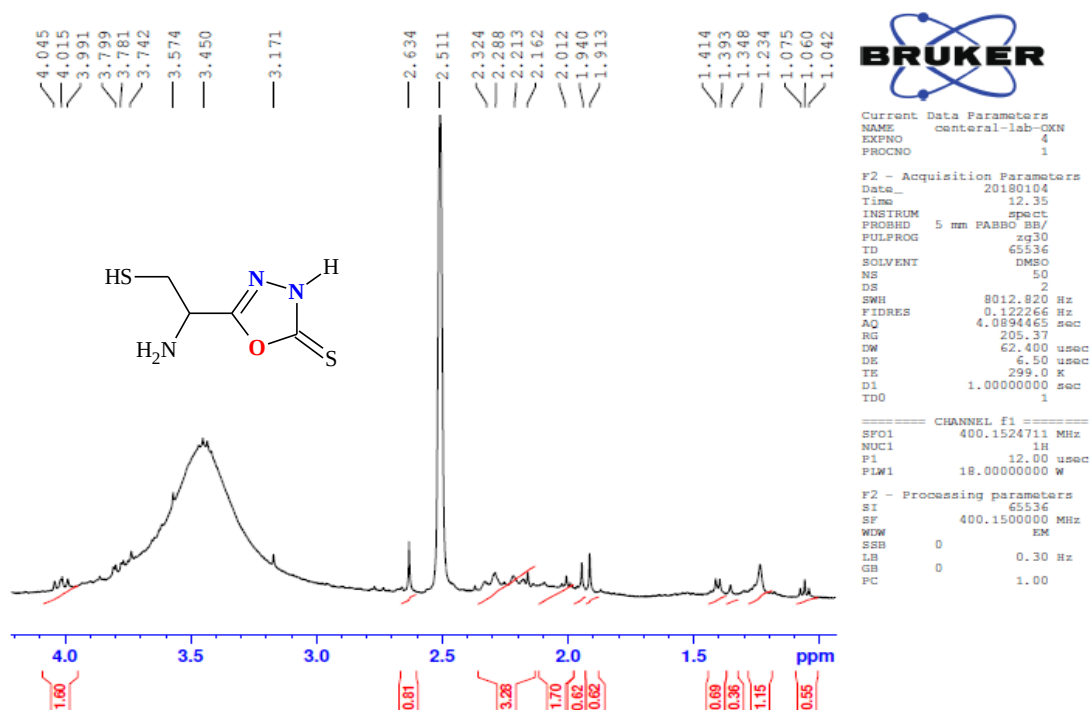


Figure 15b : Spectre $^1\text{HRMN}$ de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione B.6.

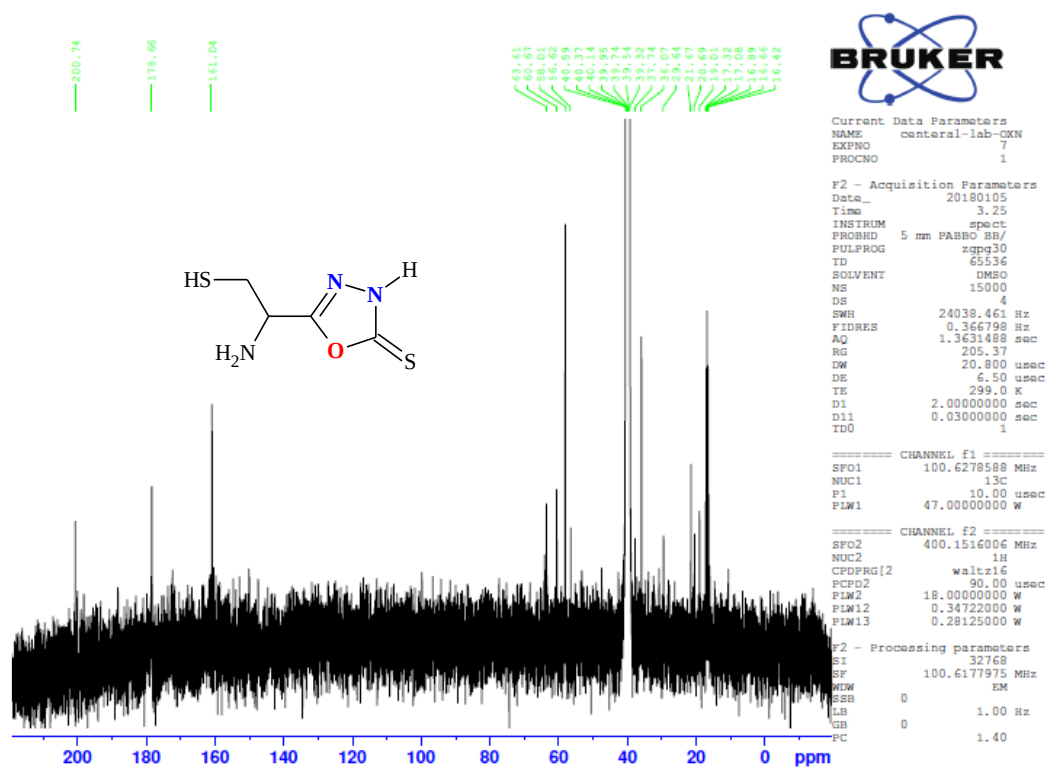


Figure 16: Spectre $^{13}\text{CRMN}$ de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione

B.6.

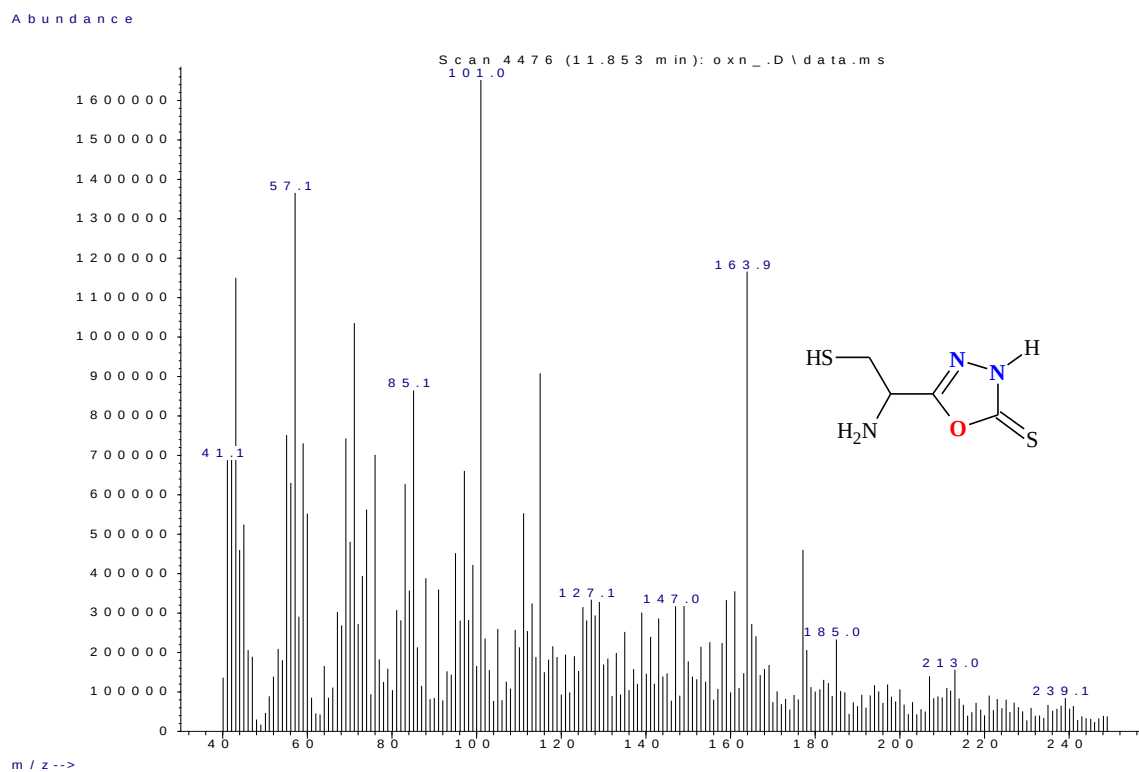


Figure 17: Spectre GC-MS de 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione

B.6.

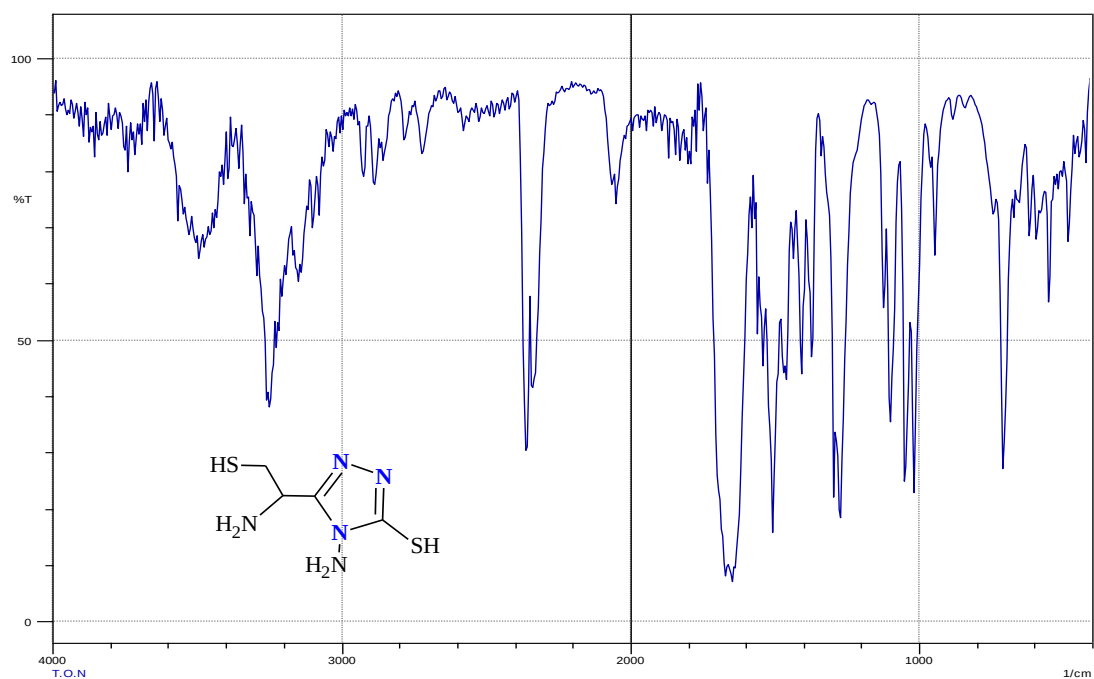


Figure 18: Spectre IR de 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B.7.

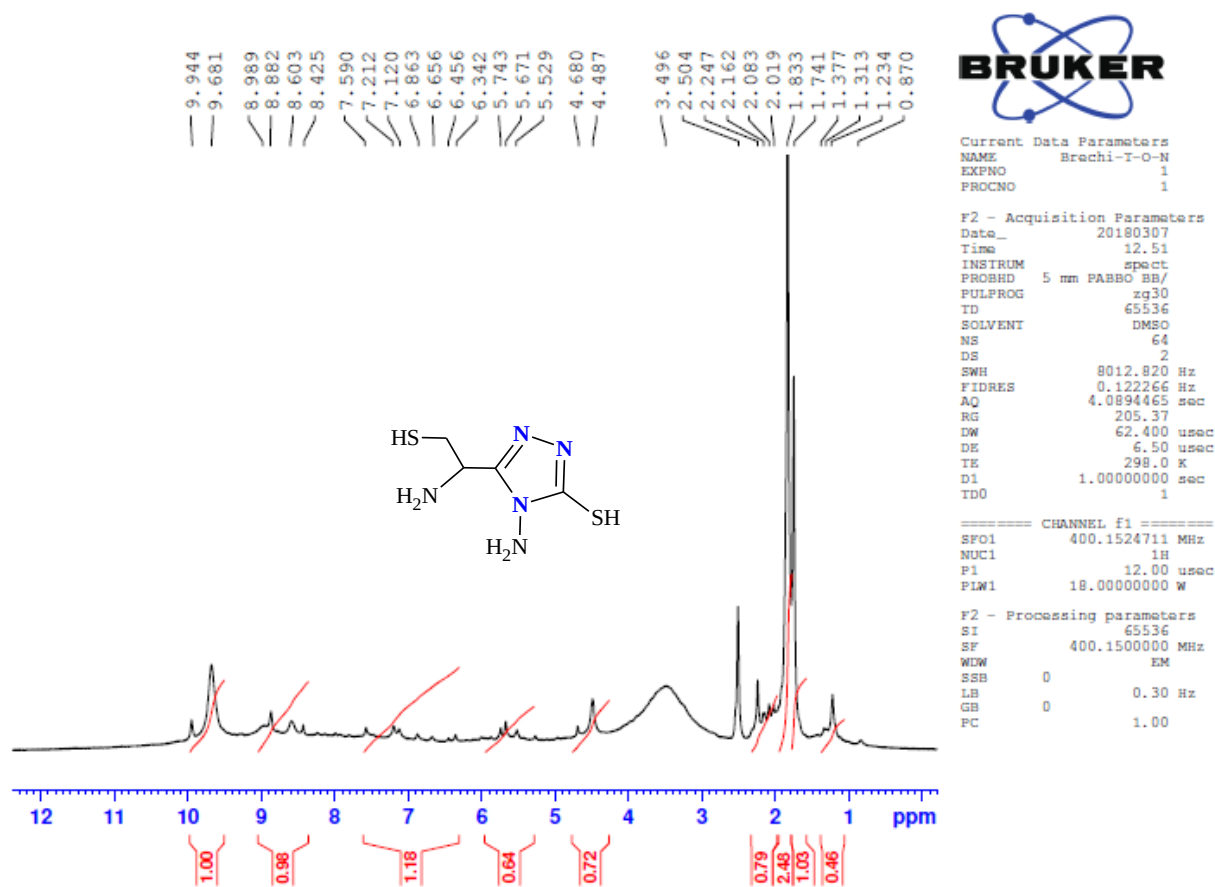


Figure 19: Spectre $^1\text{HRMN}$ de 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B.7.

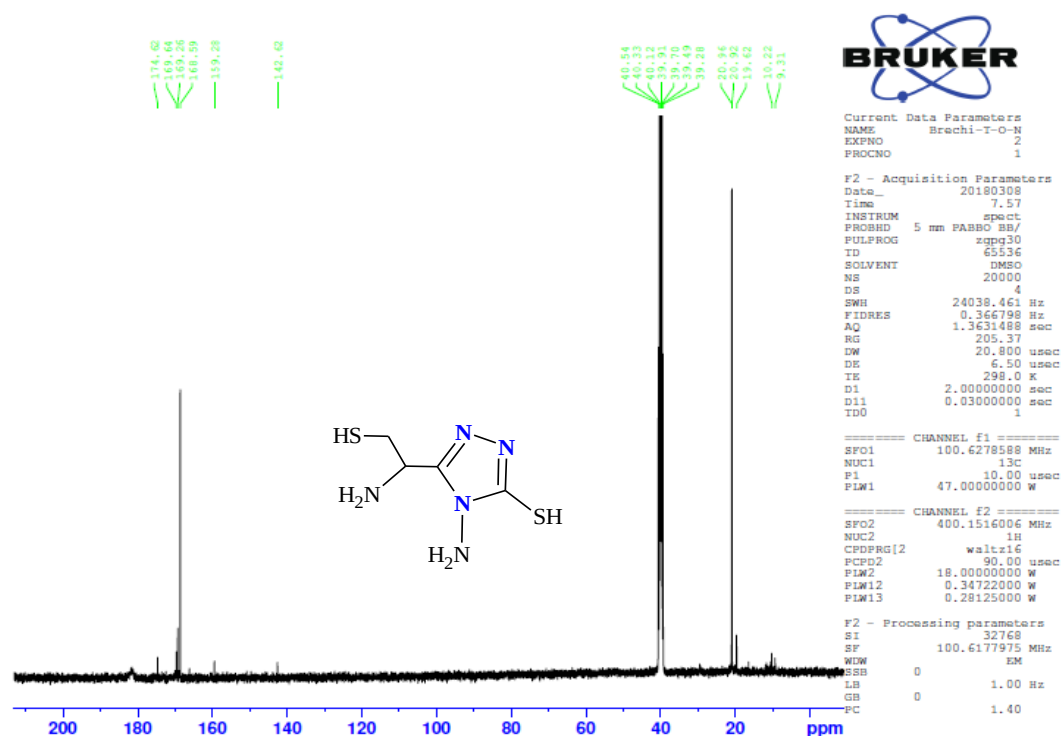
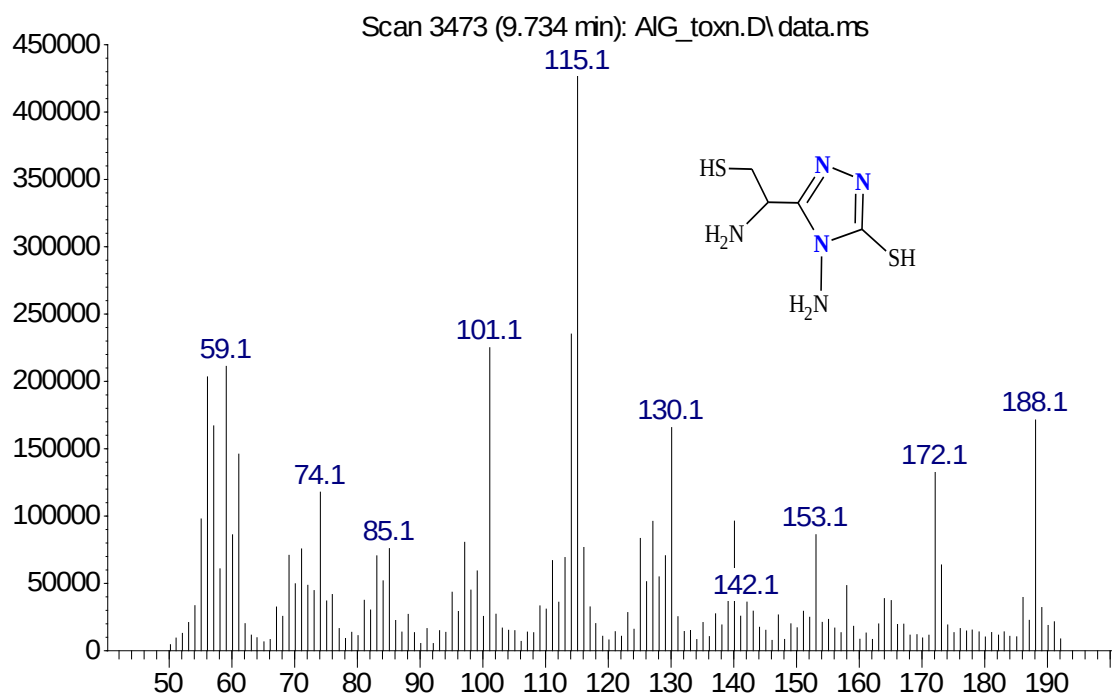


Figure 20: Spectre $^{31}\text{CRMN}$ de 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B.7.

Abundance



$m/z \rightarrow$

Figure 21: Spectre GC-MS de 4-N-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol B.7.

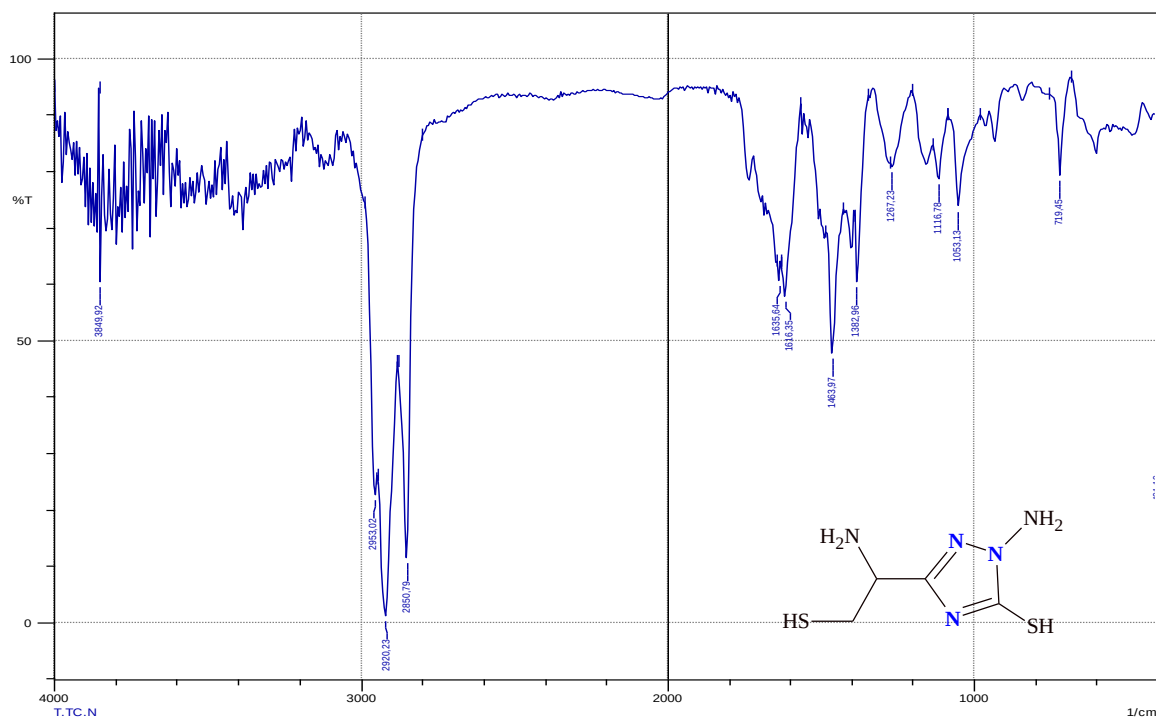


Figure 22: Spectre IR de 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol

B.8.

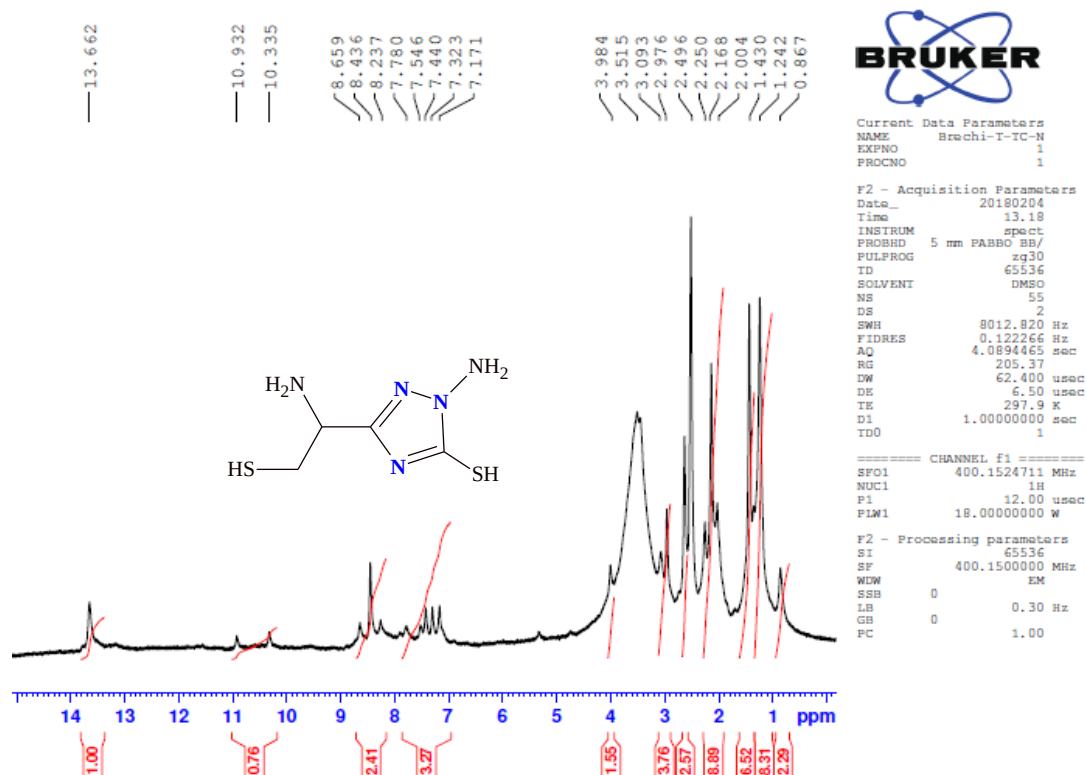


Figure 23: Spectre ^1H RMN de 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol B.8.

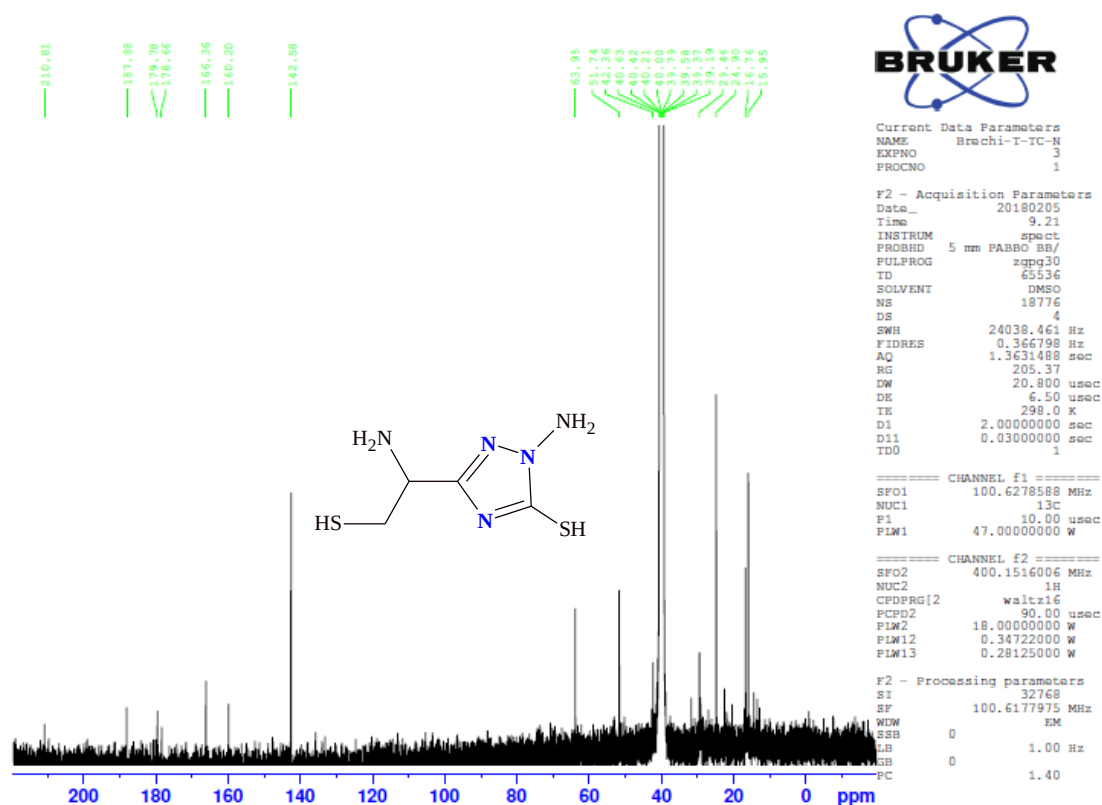


Figure 24: Spectre $^{13}\text{CRMN}$ de 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol B.8.

Abundance

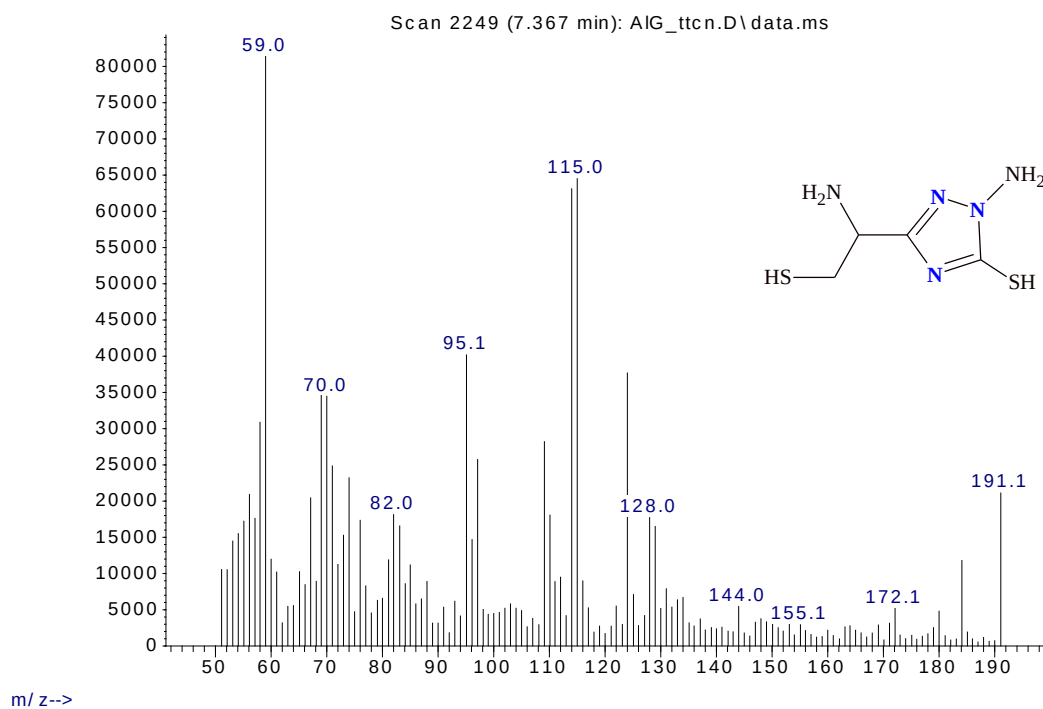


Figure 25: Spectre GC-MS de 1-Amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol B.8.

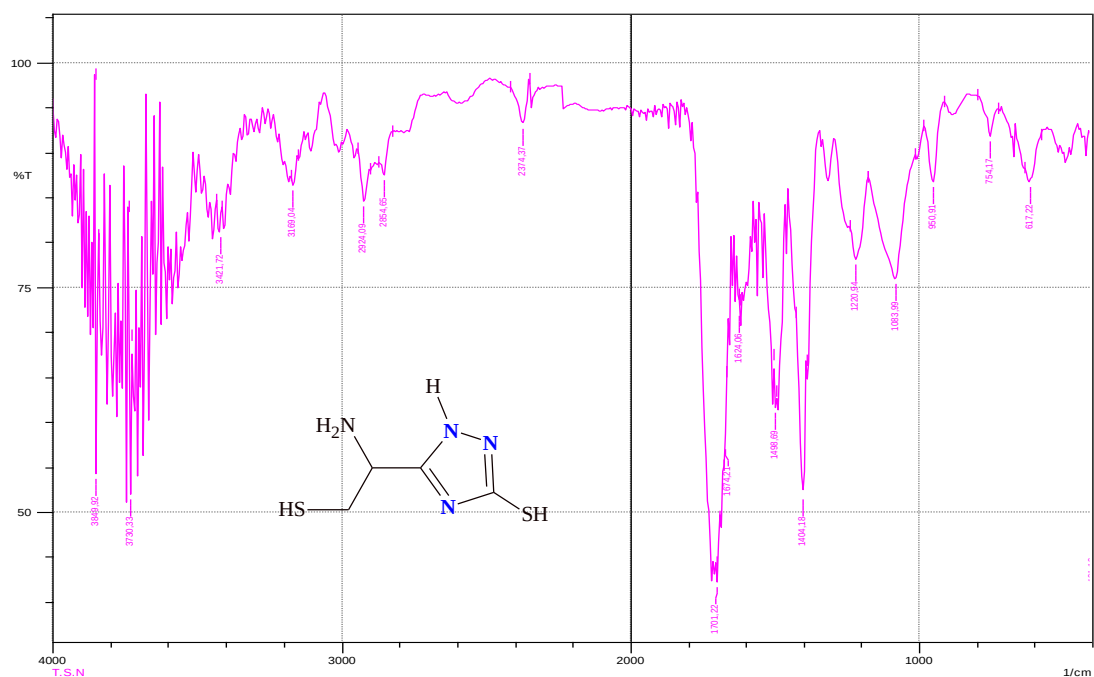


Figure 26: Spectre IR de 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol B.9.

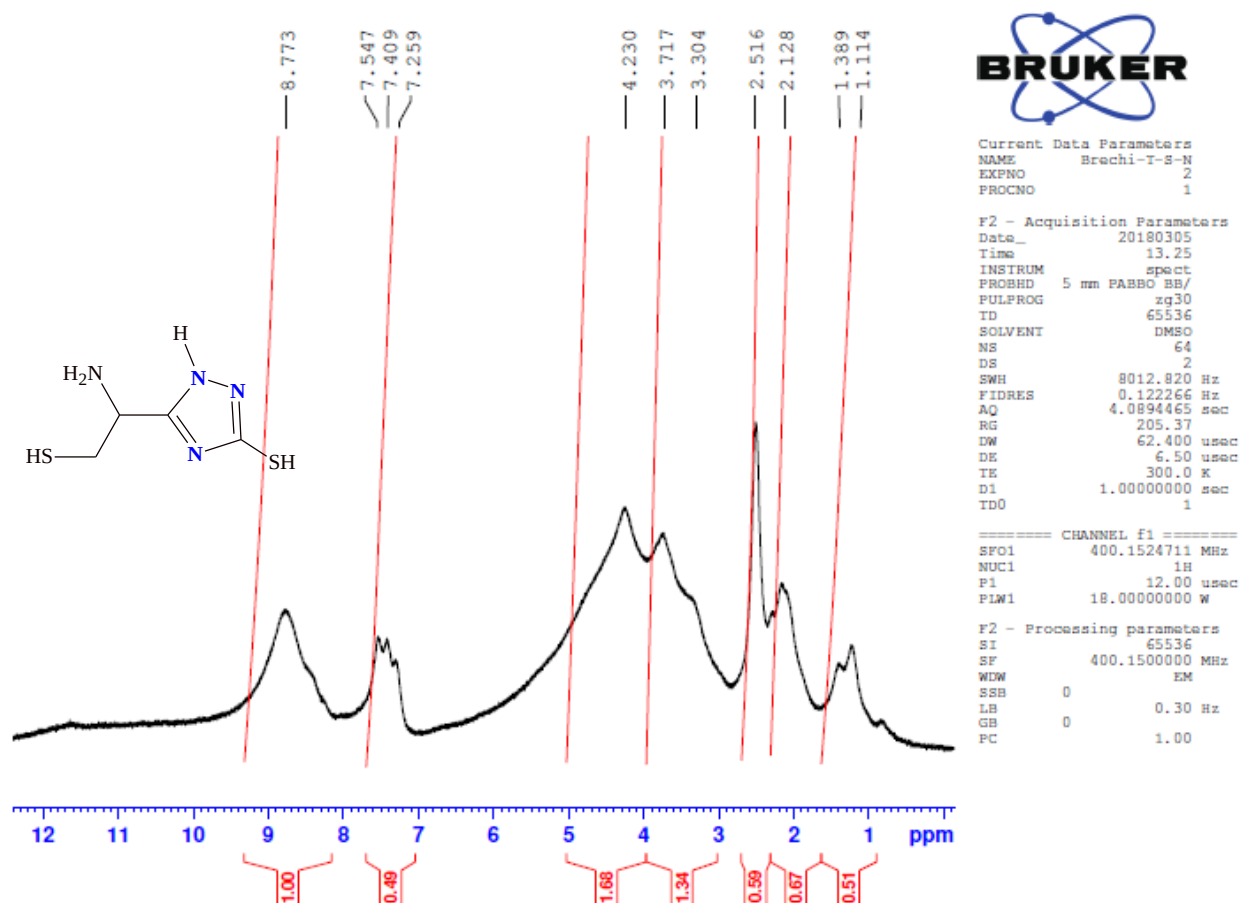


Figure 27: Spectre ¹HRMN de 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol B.9.

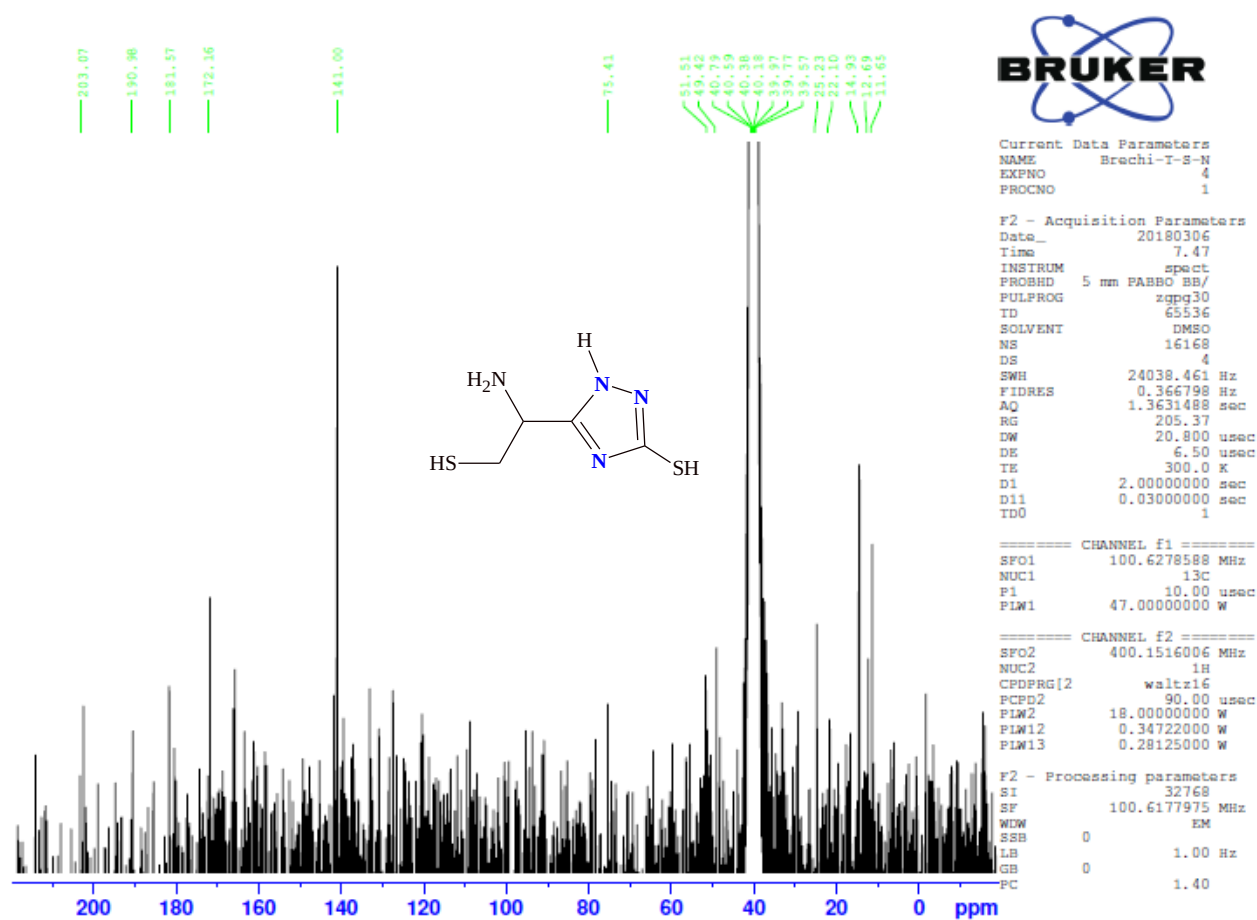


Figure 28: Spectre $^{13}\text{CRMN}$ de 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol B.9.

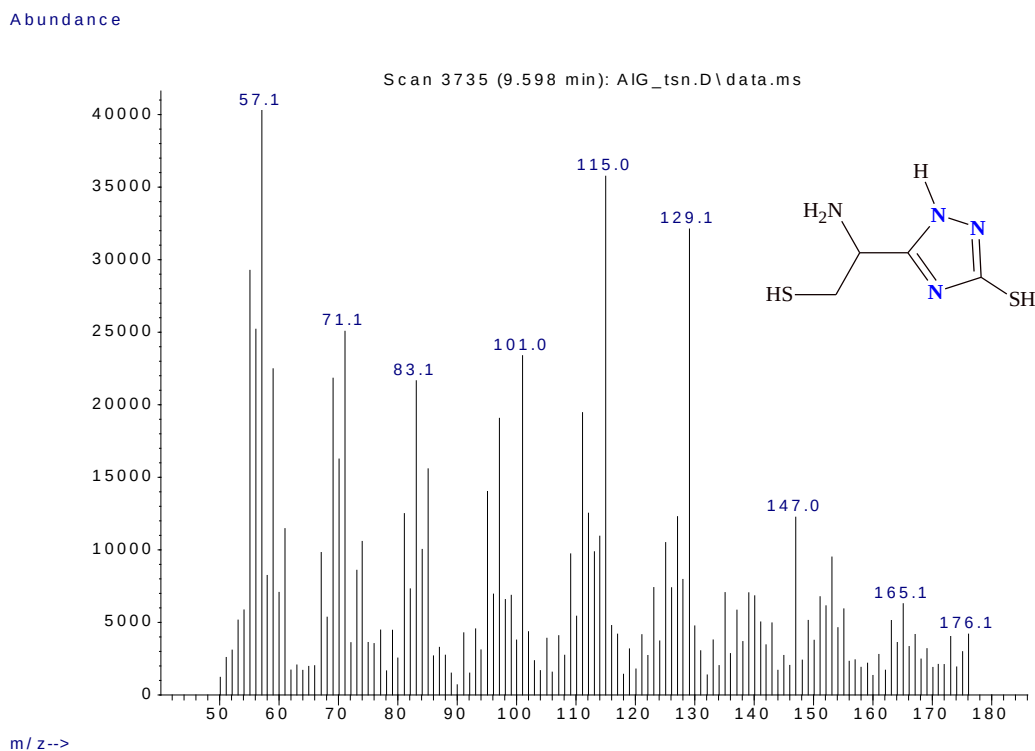


Figure 29: Spectre GC-MS de 5-(1-Amino-2-sulfanylethyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol B.9.

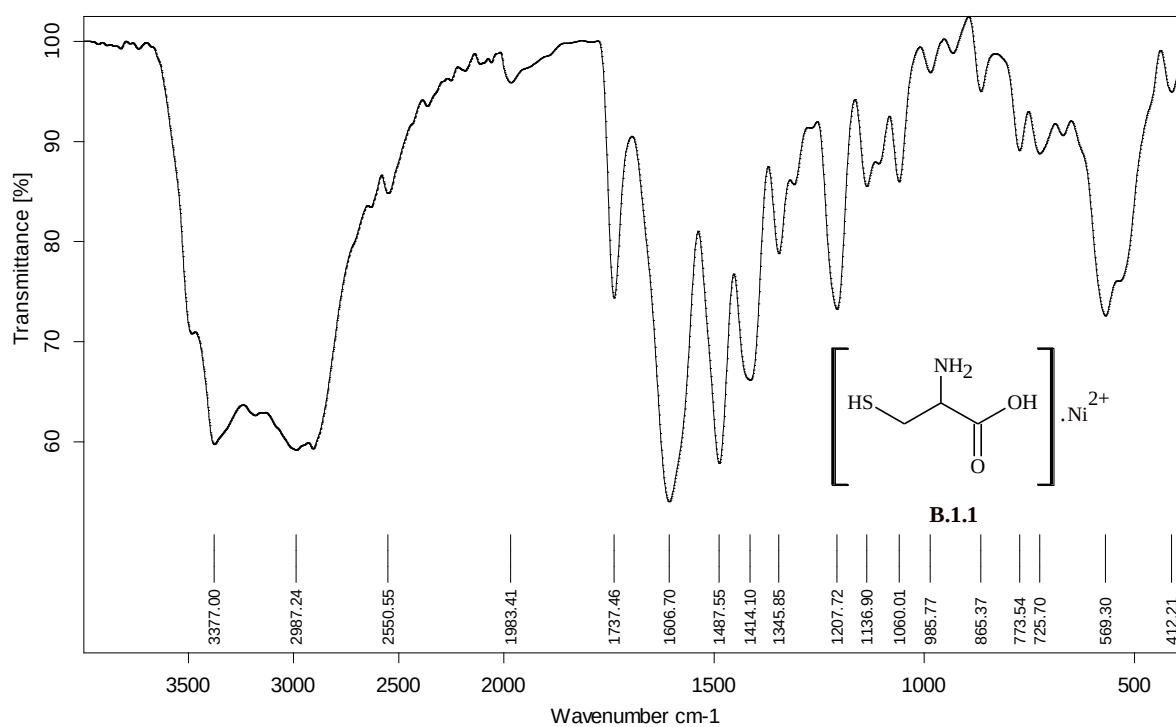


Figure 30 : Spectre IR du complexe B.1.1

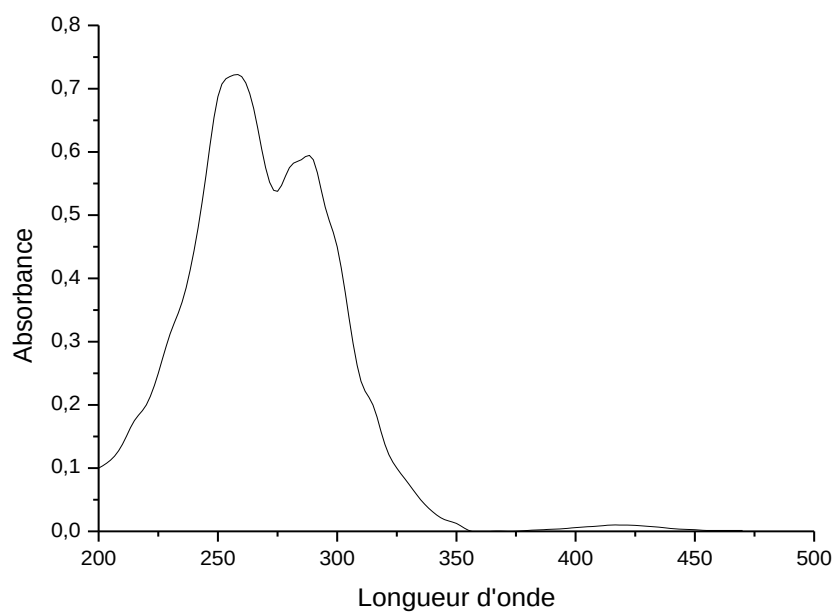


Figure 31 : Spectre IR du complexe B.1.1

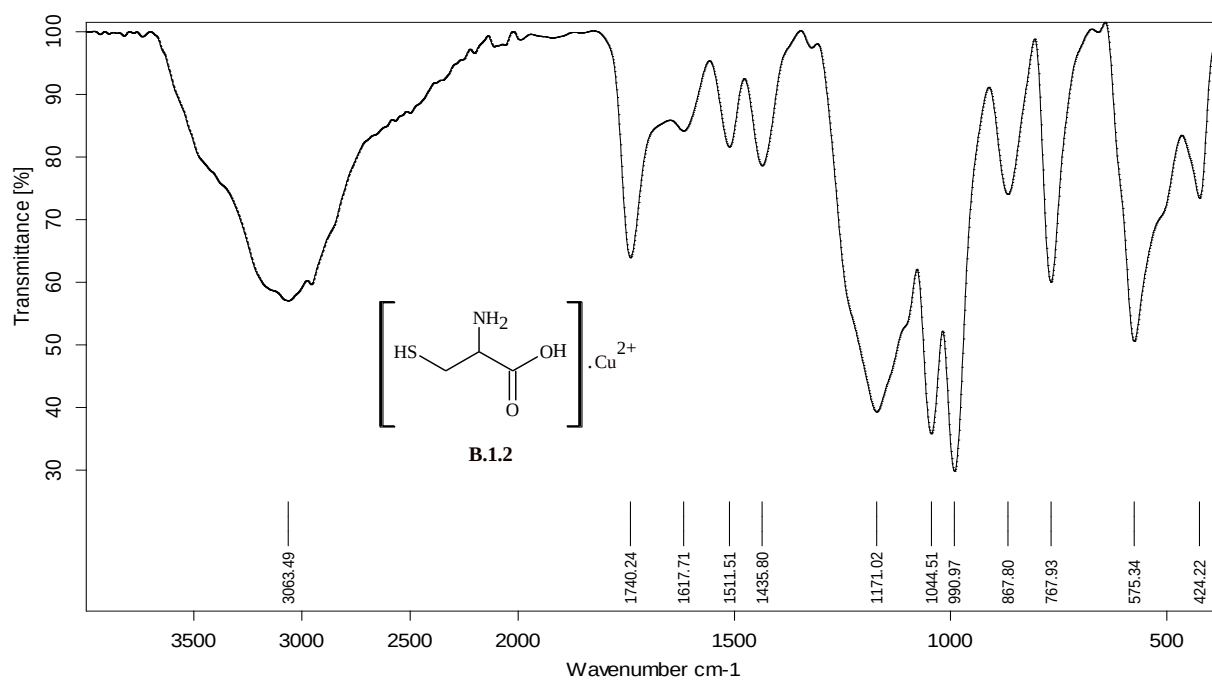


Figure 32 : Spectre IR du complexe B.1.2

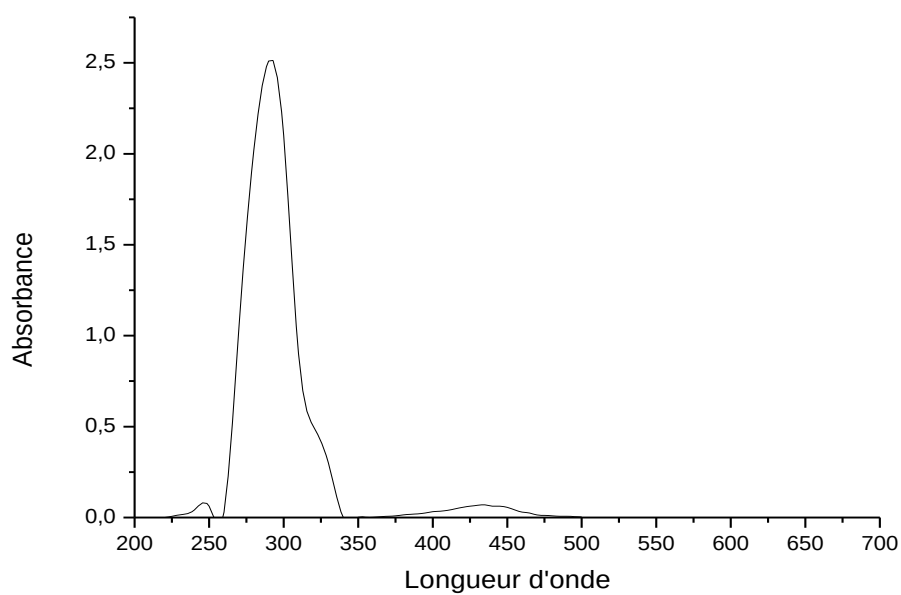


Figure 33 : Spectre UV du complexe B.1.2

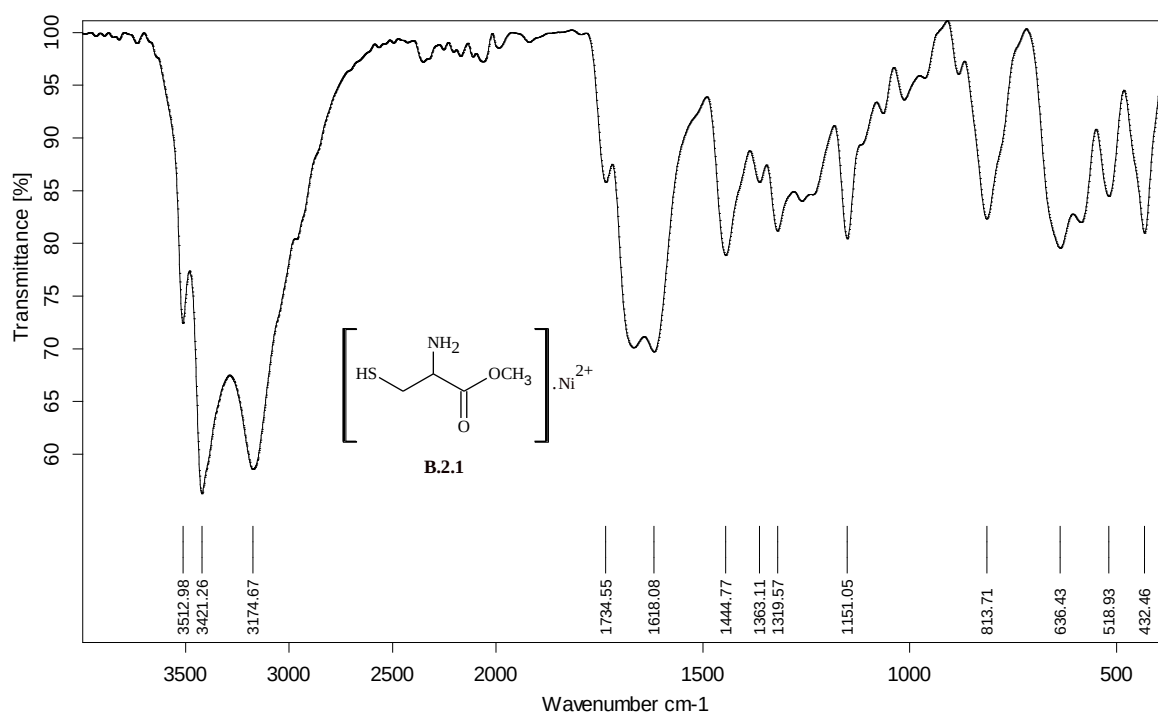


Figure 34 : Spectre IR du complexe B.2.1

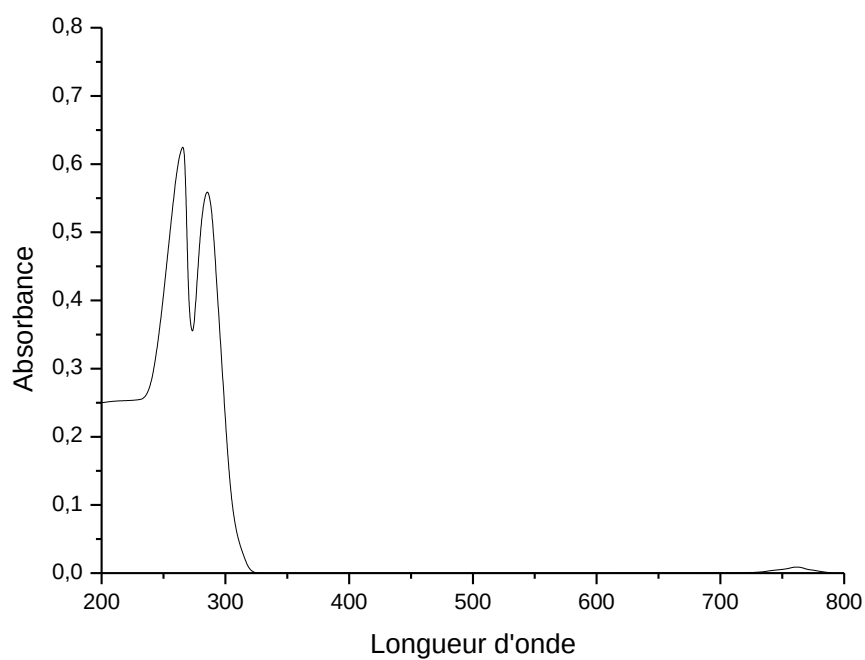


Figure 35 : Spectre UV du complexe B.2.1

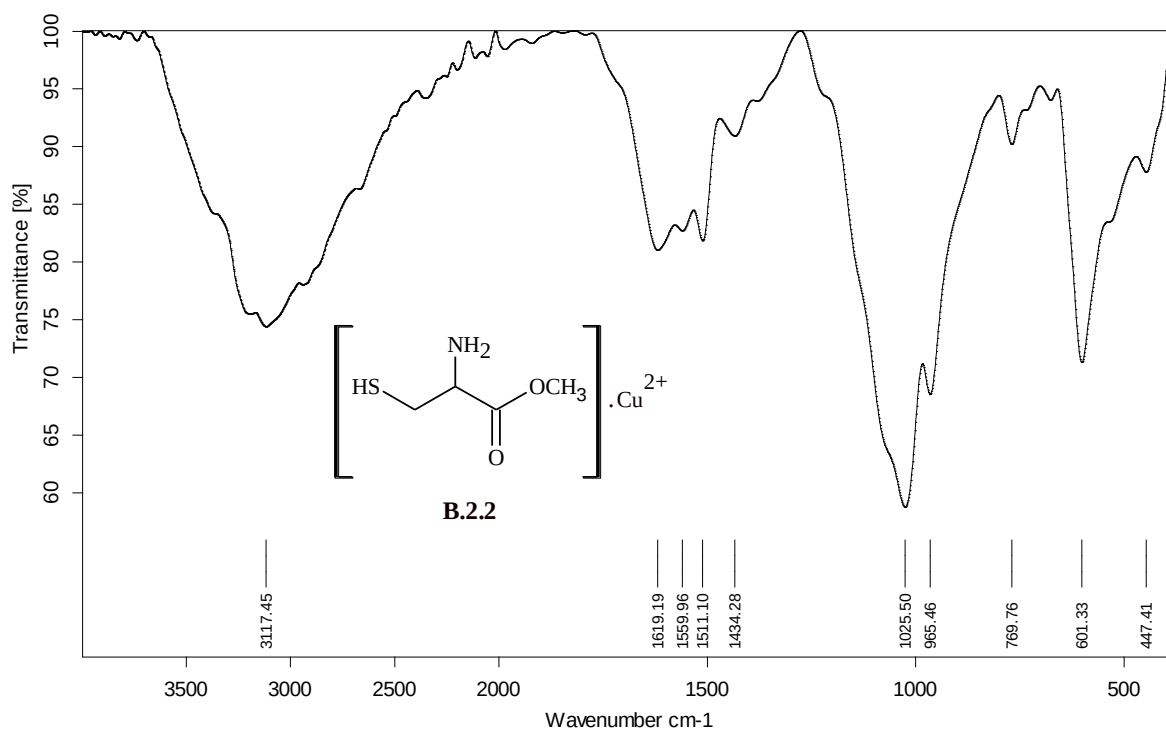


Figure 36 : Spectre IR du complexe B.2.2

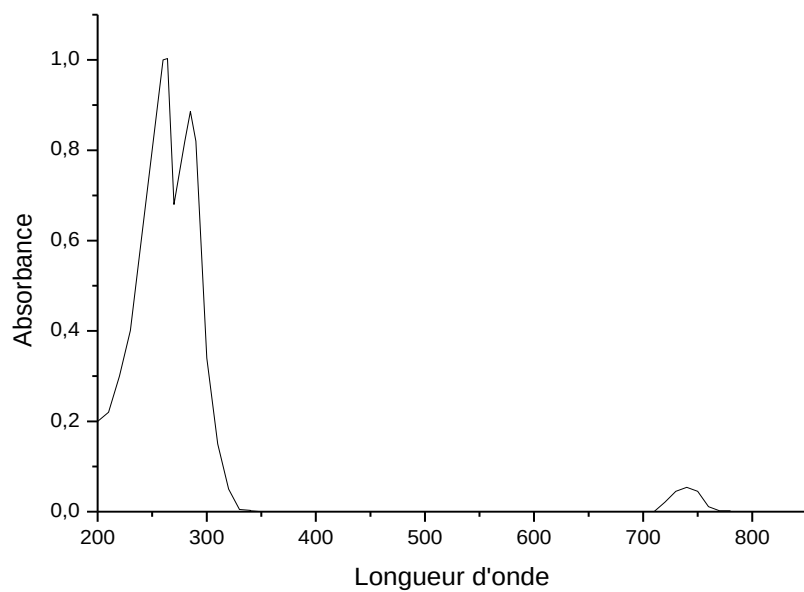


Figure 37 : Spectre UV du complexe B.2.2

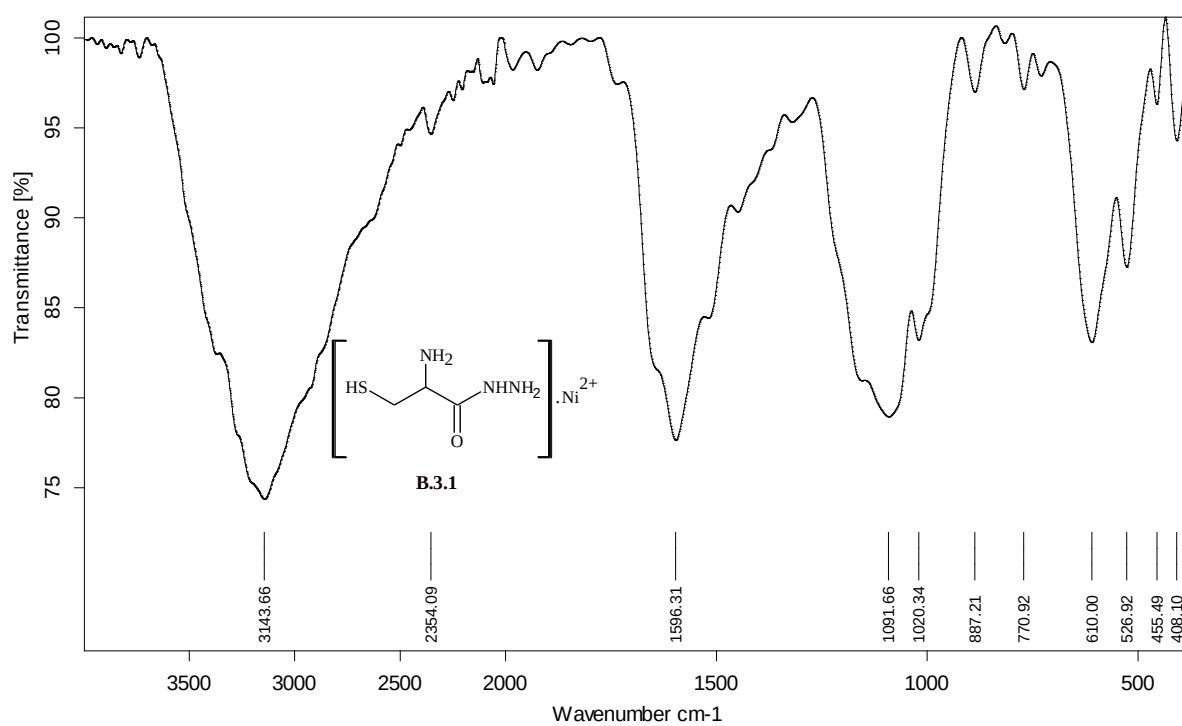


Figure 38 : Spectre IR du complexe B.3.1

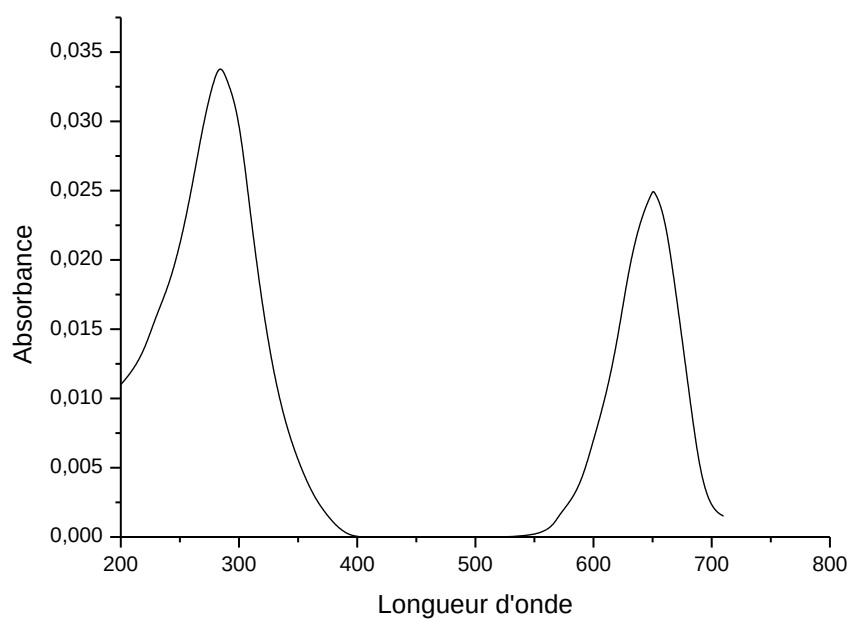


Figure 39 : Spectre UV du complexe B.3.1

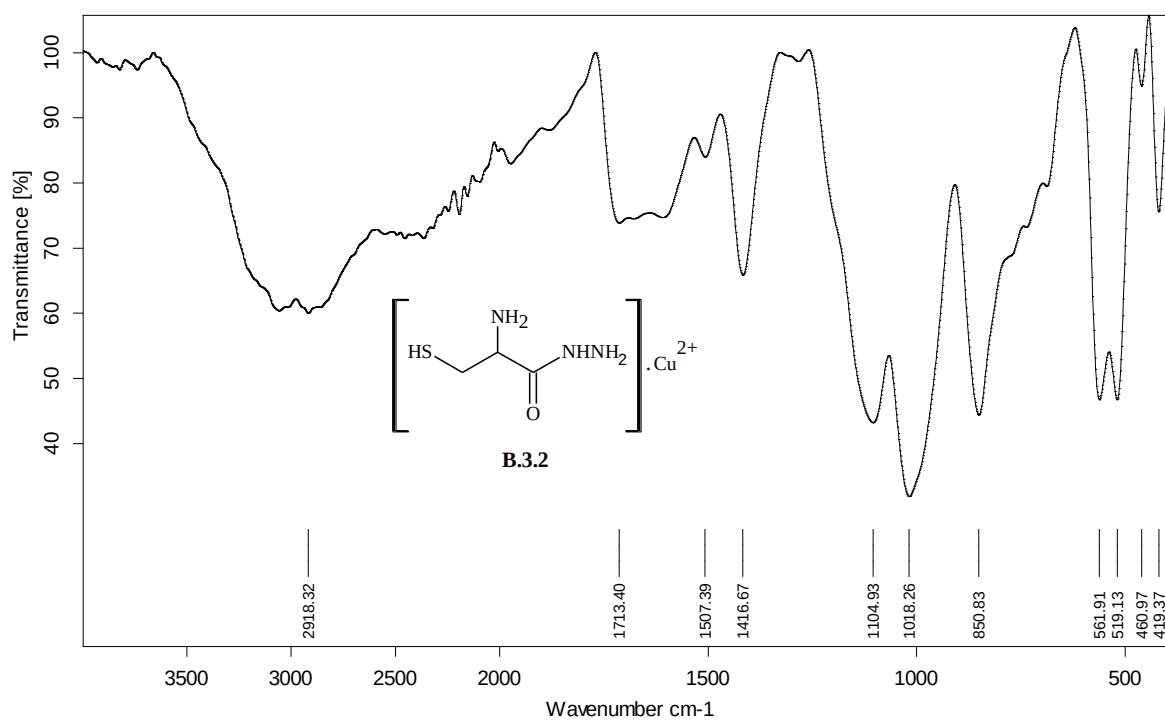


Figure 40 : Spectre IR du complexe B.3.2

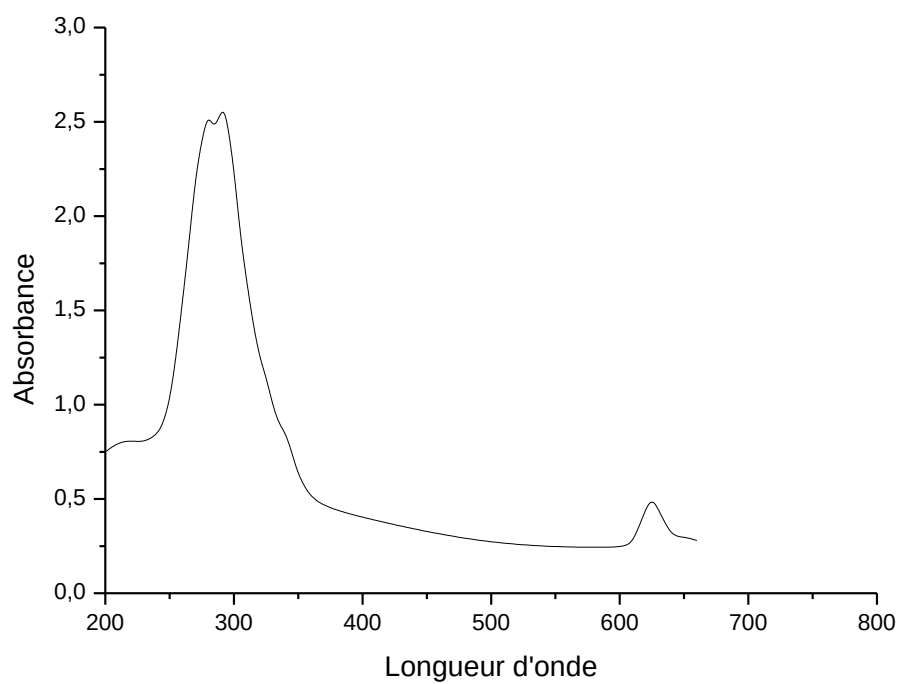


Figure 41 : Spectre UV du complexe B.3.2

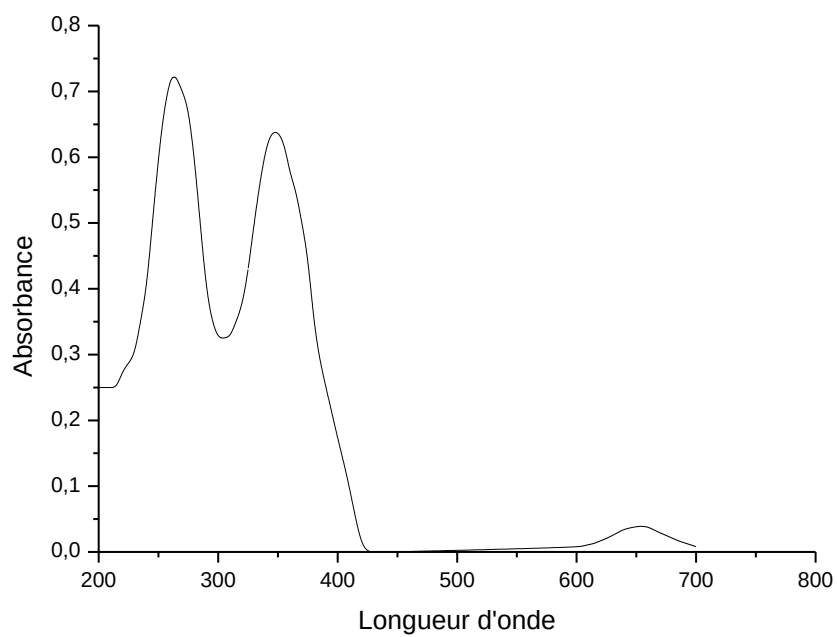


Figure 22 : Spectre UV du complexe B.4.1

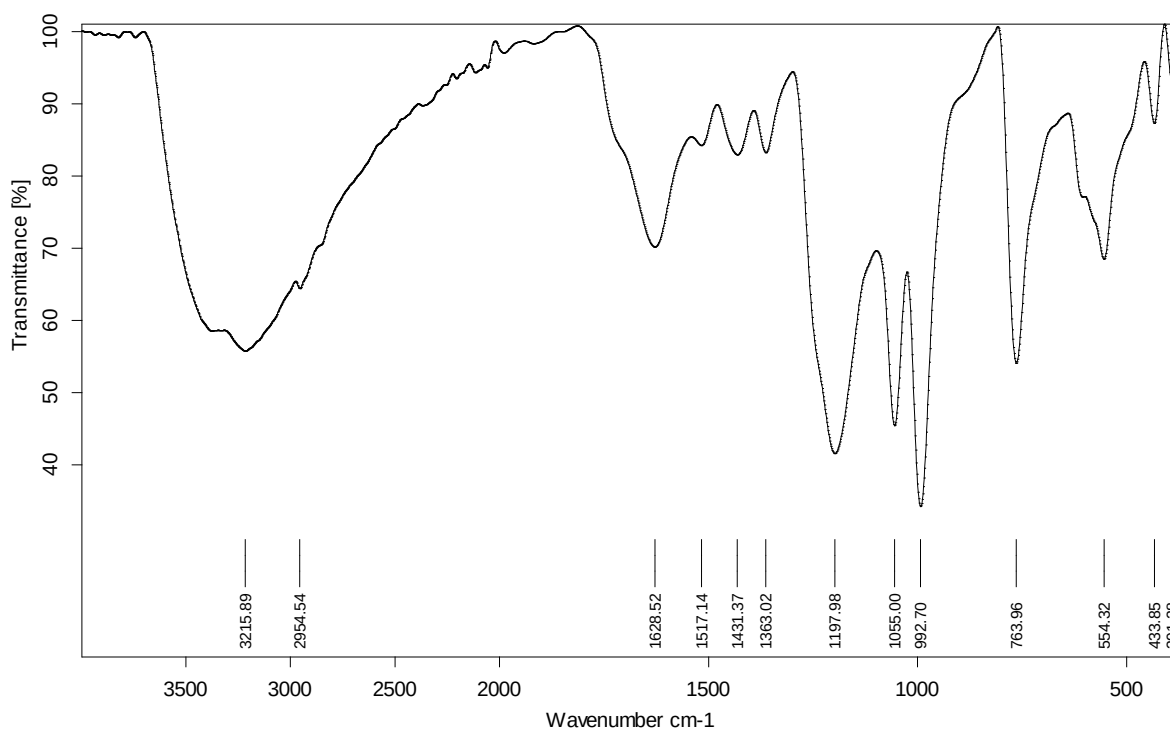


Figure 23 : Spectre IR du complexe B.4.2

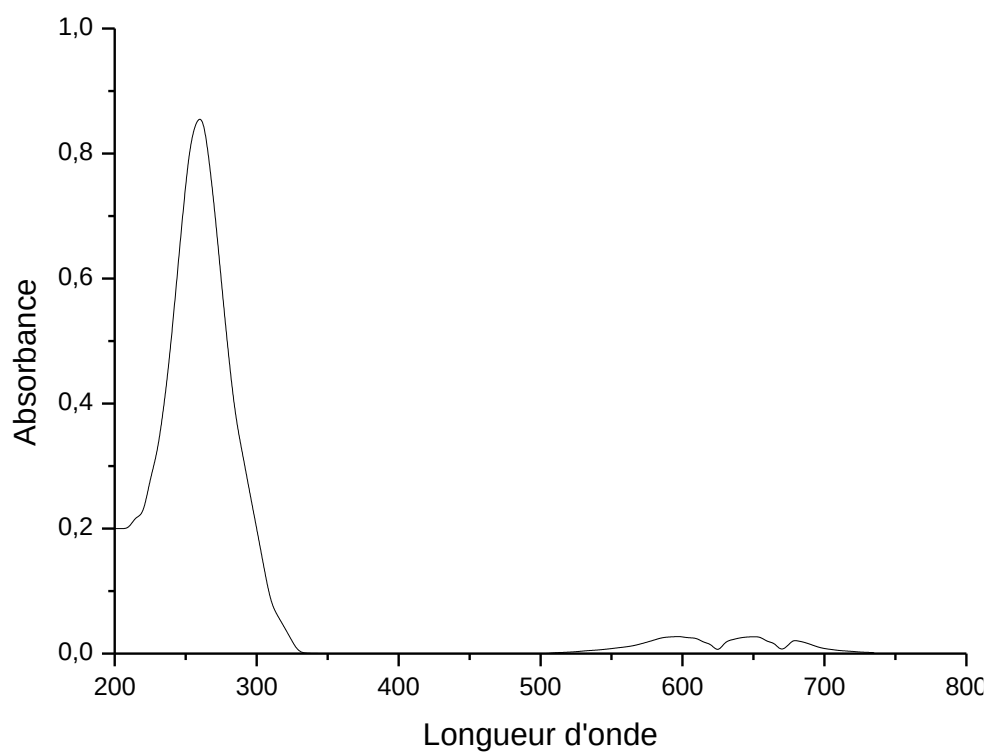


Figure 24 : Spectre UV du complexe B.4.2

Résumé

الملخص

أربعة مشتقات جديدة للديازول-ثيول المسماة: 5- (1-أمينو-2-سلفانيل إيثيل) -4،3،1-أوكساديازول 2- (3H) - ثيون **B.6**، 4-أمينو 5- (1-أمينو 2-سولفانيل إيثيل-4،3،1-أوكساديازول 2-(3H)-ثيون **B.7**، 4-أمينو-5- (1-أمينو-2-سلفاني إيثيل) - 4،2،1،H4- تريازول-3-ثيول، 1-أمينو-3- (1-أمينو-2-سلفاني إيثيل) -[H1- 4،2،1- تريازول-5-ثيول **B.8**، 5- (1-أمينو-2-سلفاني إيثيل) - [H1- 4،2،1- تريازول 3-ثيول **B.9** من ل- سيستيين وتم معرفة بنياتها بتقنيات طيفية مختلفة: الأشعة تحت الحمراء، الأشعة فوق البنفسجية، الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون ومطيافية الكتلة. تم تشكيل وعزل تكوين مركب مع أيونات النيكل والنحاس الثنائيين مع أربعة مشتقات ديازول ثيول من ل-سيسيئين. تم اختبار المواد التركيبية النهائية (**B.9**) ومعقداتها مع Ni(II) و Cu(II) ضد البكتيريا سالبة الجرام: *Escherichia coli* و *Pseudomonas aeruginosa* والبكتيريا موجبة الجرام: *Staphylococcus aureus* 25923. أظهرت معقدات Ni(II) و Cu(II) (**B.9**) نشاطاً ملحوظاً ضد الكائنات الحية الدقيقة التي تم اختبارها. النتائج اللاحقة للنظر هي أن معقدي النحاس **B.8.2** و **B.9.2** أظهرتا نشاطهما (MIC) على الكائنات الحية المماثلة بتركيزات منخفضة للغاية (5 ميكروغرام / مل) وهو في الواقع تركيز أقل مما تم الإبلاغ عنه في الأنواع الأخرى من عن المركبات ذات الصلة

الكلمات المفتاحية: ل-سيستين ، ديازول-ثيول، مخالب، ، مركب عضوي معدني ، نشاط مضاد للجراثيم.

Résumé

Quatre nouveaux dérivés de diazole-thiol nommés : 5-(1-amino-2-sulfanyléthyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione **B.6**, 4-amino-5-(1-amino-2-sulfanyléthyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.7**, 1-amino-3-(1-amino-2-sulfanyléthyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol **B.8** et 5-(1-amino-2-sulfanyléthyl)-1H-1,2,4-triazole-3-thiol **B.9** ont été synthétisés à partir de la L-cystéine et caractérisés par IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN et GC-MS. La formation d'un complexe avec des ions Ni(II) et Cu(II) avec quatre dérivés diazole-thiol de la L-cystéine a été formée et isolée. Les produits synthétiques finaux **B(6-9)** et leurs complexes avec Ni(II) et Cu(II) correspondants ont été testés contre des bactéries Gram-négatives : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et Gram-positives bactérie : *Staphylococcus aureus* 25923 et n'a montré aucune activité biologique. Les complexes Ni(II) et Cu(II) de **B(7-9)** ont présenté une activité appréciable contre les micro-organismes testés. Les résultats remarquables sont que les complexes de Cu(II) **B.8.2** et **B.9.2** ont montré leur activité (MIC) sur des organismes similaires à très faibles concentrations (5µg/ml) qui est en fait une concentration inférieure à ce qui avait été rapporté sur d'autres composés relatifs .

Mots clés : L-cystéine, diazole thiols, ligands, complexe organométallique, activité antibactérienne.

Abstract

Four novel diazole-thiol derivatives namely: 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1,3,4-oxadiazole-2(3*H*)-thione **6**, 4-amino-5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol **7**, 1-amino-3-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol **8**, and 5-(1-amino-2-sulfanylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-3-thiol **9** have been synthesized from *L*-Cysteine and characterized by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and GC-MS. Complex formation with Ni(II) and Cu(II) ions with four diazole-thiol derivatives of *L*-Cysteine were formed and isolated. The final synthetic products (**6-9**) and their corresponding Ni(II) and Cu(II) complexes were tested against Gram-negative bacteria: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosae* and Gram-positive bacteria: *Staphylococcus aureus* 25923 and showed no biological activity. While Ni(II) and Cu(II) complexes of **B(7-9)** exhibited appreciable activity against tested microorganisms. The outstanding results is that the Cu(II)-complexes **B.8.2** and **B.9.2** showed their (MIC) activity on similar organisms at very low concentrations (5µg/ml) which is in fact lower concentration than what had been reported on other relative compounds.

Keywords: *L*-Cysteine, diazole thiols, ligands, organometallic complex, antibacterial activity.