



RECHERCHES DANS LE DOMAINE DES OXADIAZOLES 3,5-DISUBSTITUES♦

Irina Zarafu¹, Lucia-Veronica Ivan¹, Irinel Badea², Ion Baci¹

¹*Universite de Bucarest, Faculté de Chimie, Département de Chimie Organique, Sos. Panduri 90-92, Sector 5, zarafuirina@yahoo.fr, ivan_lucia@yahoo.com, ion_baciu2004@yahoo.com*

²*Universite de Bucarest, Faculté de Chimie, Département de Chimie Analytique, Sos. Panduri 90-92, Sector 5, irinel_badea@yahoo.com*

Abstract: Taking into account the practical importance of the 1,2,4-oxadiazoles [1], the paper deals with establishing the optimal synthesis methods of the 3,5-disubstituted derivatives containing phenyl, styryl and *para*-methoxystyryl radicals. The synthesis method uses as syntons the dithiazolium salts, and the case of 3,5-diphenyl, 3,5-distyryl and 3,5-di(*p*-methoxystyryl) perchlorates was studied. The compounds purity has been investigated by thin layer chromatography, and the obtained compounds have been analyzed through usual physical and chemical procedures. The antibacterial activity has been studied, concluding that 3,5-distyryl-1,2,4-oxadiazole has a remarkable antimicrobial activity.

Keywords : *1,2,4-oxadiazoles, dithiazolium-3,5-disubstituted salts.*

Résumé : Dans ce travail, tenant compte de l'importance pratique des 1,2,4-oxadiazoles [1], on a été préoccupé d'établir les méthodes optimales de synthèse des dérivés 3,5-disubstitués qui comportent radicaux phényle, styryl et *p*-méthoxystyryl. La méthode de synthèse a utilisé comme syntons les sels de dithiazolium et a été étudiée dans le cas de perchlorates de 3,5-

♦ Paper presented at **COFrRoCA 2006: Quatrième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée**, 28 June – 2 July, Clermont-Ferrand, France

diphenyle, 3,5-distiryle et 3,5-di(p-méthoxystiryle). La pureté des composés a été vérifiée par chromatographie en couche mince et les combinaisons obtenues ont été analysées par des méthodes physiques et chimiques usuelles. L'activité antibactérienne a été étudiée et on a constaté que le 3,5-distiryle-1,2,4-oxadiazole présente une activité antimicrobienne remarquable.

Mots clés: 1,2,4-oxadiazoles, sels de dithiazolium-3,5-disubstitués.

INTRODUCTION

La littérature de spécialité récente a mis en évidence les applications multiples des 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disubstitués dans les domaines suivants : médecine, industrie textile, agriculture, etc. [1, 2]. Tenant compte de l'importance pratique de ces composés, la synthèse a été réalisée par des méthodes multiples qui utilisent des produits de départ accessibles.

Un grand intérêt a présenté la méthode élaborée par Liebscher et Hartmann (substitution d'un hétéroatome dans les composés cycliques qui comportent plusieurs hétéroatomes) [3] qui ont obtenu le 3,5-diphényl-1,2,4-oxadiazole avec de bons rendements, par traitement du perchlorate de 3,5-diphényl de dithiazolium avec l'hydroxyle amine dans une solution d'acide acétique glacial.

Dans le présent travail on a cherché à optimiser et généraliser la méthode de Liebscher et Hartmann et déterminer la structure et les propriétés antibactériennes des nouveaux composés de cette série.

On a étudié la possibilité d'utiliser comme matière première, pour la synthèse des oxadiazoles de type **2**, les perchlorates, phosphates, tribromures et triiodures de dithiazolium 3,5-disubstitués avec les radicaux stiryl et stiryl-substitué et on a déterminé les conditions réactionnels (*Schéma 1*). La réaction a été réalisée par chauffage (120-122 °C) et sous l'influence d'ultrasons.

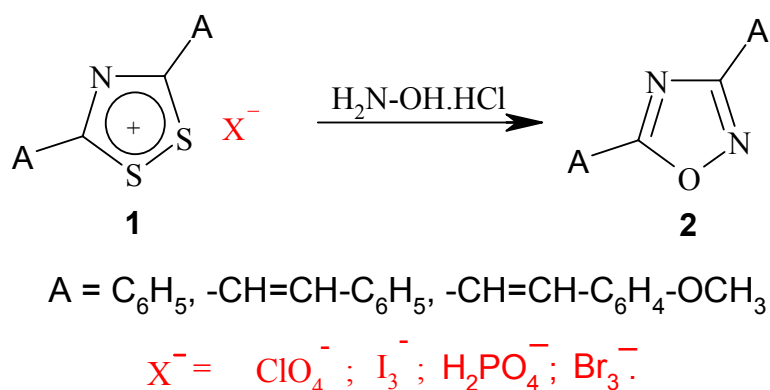


Schéma 1.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthode A. Synthèse du 1,2,4-oxadiazole 3,5-disubstitué par chauffage

Dans un bicol muni d'un réfrigérant ascendant, d'un tube de CaCl_2 , d'un thermomètre, sous agitation magnétique, on introduit 2,4 mmoles de sel [on a utilisé le perchlorate ($\eta = 95\%$), la tribromure ($\eta = 99\%$), la triiodure ($\eta = 90\%$) et le phosphate diacide de dithiazolium ($\eta = 85,7\%$)] de 1,2,4-dithiazolium 3,5-disubstitué dissous dans 7 mL d'acide acétique glacial. On agite jusqu'à la dissolution complète et on ajoute 2,4 mmoles de $\text{NH}_2\text{-OH.HCl}$. Le mélange réactionnel est soumis au chauffage sous agitation pendant 15 minutes à la température de $120\text{-}122^\circ\text{C}$. Puis, le mélange de réaction est concentré au rotavapor type RVO 64 pour éliminer l'acide acétique. Le résidu obtenu est introduit dans 20 mL d'eau glacée et est agité pendant 2 heures. On filtre sous vide et on sèche les cristaux (rendements = 67-75%).

Methode B. Synthèse de 1,2,4-oxadiazole 3,5-disubstitué sous l'action d'ultrasons

Dans un bicol muni d'un réfrigérant ascendant, d'un tube de CaCl_2 , d'un thermomètre, sous agitation magnétique, on introduit 1,46 mmoles de sel [on a utilisé le perchlorate ($\eta = 95\%$), la tribromure ($\eta = 99\%$), la triiodure ($\eta = 90\%$) et le phosphate diacide de dithiazolium ($\eta = 85,7\%$)] de 1,2,4-dithiazolium 3,5-disubstitué dissous dans 5 mL d'acide acétique glacial. On agite jusqu'à la dissolution complète et on ajoute 1,46 mmoles de $\text{NH}_2\text{-OH.HCl}$. Le mélange réactionnel est soumis aux ultrasons pendant 15 minutes à température ambiante, dans un bain d'ultrasons type BRANSONIC-1510M-MT (puissance 70 W, fréquence $42\text{ KHz} \pm 60\%$) ayant les dimensions MT (L x W x H) = $140 \times 150 \times 100\text{ mm}$. Puis, le mélange réactionnel est concentré au rotavapor type RVO 64 pour éliminer l'acide acétique. Le résidu obtenu est introduit dans 20 mL d'eau glacée et est agité pendant 2 heures. On filtre sous vide et on sèche les cristaux obtenus. Les oxadiazoles obtenus ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur chromatoplaques type Merck-DC-Plastikfolien Kieselgel 60 F_{254} , ALUGRAM-SIL G/UV $_{254}$, POLYGRAM-SIL G/UV $_{254}$ (Eluants = benzène : tétrahydrofurane : acide propionique = 8 : 3 : 0,5 et éther de pétrole : toluène : acétone : éther éthylique = 5 : 3 : 4 : 0,5). Pour visualiser on a utilisé une lampe UV type VL-4C 4W-254 nm, puissance 8W.

Les points de fusion des oxadiazoles 3,5-disubstitués ont été déterminés sur un appareil Bøetius et Kiejdal.

La structure des oxadiazoles a été confirmée par les analyses spectrales UV-VIS, et ^1H RMN. Les spectres dans l'UV –VIS ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre à double faisceau Jasco V530 et le logiciel Jasco. Les paramètres d'enregistrement ont été les suivants : cellule en quartz avec un trajet optique de 1 cm, concentration d'échantillon 10^{-3}M , le domaine des longueurs d'onde 200 – 400 nm, la vitesse d'enregistrement du spectre de 100 nm/min. Les spectres ^1H RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian, 100 MHz, en utilisant les solvants deutérés suivants : CDCl_3 ,

CD_3COCD_3 et DMSO-d_6 . Pour déterminer le domaine de décomposition on a utilisé un appareil MOM Paulik-Paulik-Erdely (Budapest).

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Dans un premier temps on a fait la synthèse comparative d'oxadiazoles de type **2** 3,5-disubstitués par phényle et d'oxadiazoles substitués par styrile, du départ des perchlorates de 1,2,4-dithiazolium et on a constaté que la liaison double des substituants en position 3 et 5 du noyau dithiazolique n'a pas d'influence négative sur le rendement de la réaction. Le comportement du perchlorate de 3,5-distyryl dithiazolium est semblable à celui du perchlorate substitué par un phényle.

Afin de trouver une méthode optimisée de synthèse d'oxadiazoles 3,5-disubstitués on a utilisé la technique d'ultrasons sur les perchlorates, méthode qui a conduit à de meilleurs rendements (Tableau 1).

Tableau 1. Résultats obtenus dans la synthèse d'oxadiazoles à partir des perchlorates

Comp.	A	Conditions de réaction	η %	P.f. ($^{\circ}\text{C}$)	R_f^*
2a	Ph-	Méthode A	74	110	0,71
2b	Ph-CH=CH-	Méthode A	67	113-115	0,55
2b	Ph-CH=CH-	Méthode B	95	113-115	0,55

* Eluant = Benzène : THF : Acide propionique = 8 : 3 : 0,5.

Dans le tableau 1 on a présenté une comparaison des résultats obtenus avec les méthodes A et B. Si on utilise la technique d'ultrasons pendant 15 minutes sous l'agitation on obtient les meilleurs rendements. On a vérifié permanent la réaction par chromatographie sur couche mince. La méthode optimisée a été appliquée aux autres sels de dithiazolium (phosphates, tribromures et triiodures) (Tableau 2).

Tableau 2. Résultats obtenus dans la synthèse d'oxadiazole **2c** à partir de sels de dithiazolium **1**

Anion du sel* X^-	$\eta\%$	P.f. ($^{\circ}\text{C}$)	Couleur des cristaux des oxadiazoles	CCM R_f^{**}
ClO_4^-	85	117 – 120	Marron	0,61
Br_3^-	99	117 – 120	Marron	0,60
I_3^-	90	117 – 120	Marron	0,60
H_2PO_4^-	85,7	117 – 120	Beige	0,615

* MP = matière première : sel de dithiazolium de type **1**.

** Eluant = Benzène : THF : Acide propionique = 8 : 3 : 0,5.

Les résultats obtenus ont montré que tous les sels de dithiazolium peuvent conduire aux oxadiazoles correspondants et que l'anion n'a pas une grande influence sur le rendement de cette réaction. Les oxadiazoles nouvellement synthétisés ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol, la pureté a été vérifiée par chromatographie sur couche mince et la structure a été confirmée par les analyses chimiques et physiques. Ainsi, les oxadiazoles 3,5-disubstitués ont été soumis aux analyses élémentaires et spectrales [4].

Les caractéristiques des spectres UV-VIS théoriques et expérimentaux enregistrés pour le 3,5-diphényle-1,2,4-oxadiazole sont présentées dans le tableau 3 et sont en bonne concordance avec les données mentionnées dans la littérature [5].

Tableau 3. Caractéristiques spectrales du 3,5-diphényle-1,2,4-oxadiazole **1a**

Caractéristiques spectrales	Spectre			
	expérimental		théorique	
λ_{\max} , nm	250	278	246	272
ϵ , mole·L ⁻¹ ·cm ⁻¹	1946	1657	52683	45623
λ_{\min} , nm	209	248	211	260
ϵ , mole·L ⁻¹ ·cm ⁻¹	1123	1342	2354	35122

Les caractéristiques des spectres enregistrés pour le 3,5-distiryl-1,2,4-oxadiazole sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques spectrales du 3,5-distiryl-1,2,4-oxadiazole **2b**

Caractéristiques spectrales	Spectre			
	expérimental		théorique	
λ_{\max} , nm	251	280	209	280
ϵ , mole·L ⁻¹ ·cm ⁻¹	1899	2129	34336	87311
λ_{\min} , nm	206		230	
ϵ , mole·L ⁻¹ ·cm ⁻¹	6960		2289	

Dans le tableau 5 on a présenté les données obtenues pour les analyses ¹H RMN et le dosage de l'azote. Les résultats présentés dans les tableaux 3-5 confirment la structure des oxadiazoles **2b** et **2c**. Pour les oxadiazoles nouvellement obtenus on a étudié la stabilité thermique dans des conditions nonisothermes [6] et la solubilité dans l'eau et acétone (Tableau 6). On a étudié pour les oxadiazoles de type **2** l'activité antimicrobienne et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 5. Résultats d'analyse élémentaire et ¹H RMN d'oxadiazoles 3,5-disubstitués

Comp.	A	Analyse élémentaire N%		¹ HRMN δ (ppm)
		Calc.	Exp.	
2a	Ph	12,61	12,69	7,3 – 7,8 (m, 4H); 7,9 – 8,3 (m, 6H)
2b*	Ph-CH=CH	10,21	10,25	6,55(d, 2H, J _{trans} = 15,5Hz); 7,3-8,0(m, 10H, -C ₆ H ₅); 7,8(d, 2H, J _{trans} = 15,5Hz).
2c*	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH=CH-	8,38	8,40	3,95(s, 6H, O-CH ₃); 6,60(d, 2H, J _{trans} =15,65Hz), 7,10-7,75(m, 8H, -C ₆ H ₄ -); 7,81(d, 2H, J _{trans} =15,65Hz).

* Nouveaux composés

Tableau 6. Etude de la solubilité et de la stabilité thermique des oxadiazoles synthétisés

Composé	Solubilité		P.f. (°C)	Domaine de décomposition (°C)
	H ₂ O	acétone		
2a	+-	++	110	250 – 255
2b	+-	++	113 – 115	260 – 275
2c	+-	+++	117 – 120	275 – 290

Tableau 7. L'activité biologique des oxadiazoles*

Comp.	<i>E. Coli</i>	<i>Pyocyanique</i>	<i>Proteus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomonas aerugin.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. β-hem.</i>	<i>Act. Hemolit</i>
2a	+	-	-	-	-	-	+	+
2b	+	+	-	-	+	-	+	+
2c	+	-	-	-	-	-	+	+

* activité antibactérienne : „++” = grande; „+” = moyenne; „-” = petite.

CONCLUSIONS

Les recherches effectuées ont permis de présenter les conclusions suivantes :

- On a réalisé la synthèse de nouveaux dérivés en série 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disubstitués avec des radicaux styrile et p-méthoxystyrile par la méthode d'ultrasons avec des rendements élevés (compris entre 85 – 99%).
- On a utilisé la méthode optimisée sur les sels de dithiazolium qui comportent un anion phosphate, tribromure et triiodure et on a constaté que l'anion n'a pas une grande influence sur le rendement de la réaction.
- La structure a été confirmée par les analyses physiques et chimiques.
- On a constaté une bonne activité vis-à-vis de bactéries utilisées et une grande stabilité thermique (> 250 °C) pour les composés **2b** et **2c**.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rosenbleem, W.I., Wei, E.P., Kontos, H.A.: *Eur. J. Pharm.*, **2002**, 448 (2-3), 201.
2. Wang, S., Hua, W., Chen, X., Hou, J.: *J. Appl. Polymer Sci.*, **2002**, 86 (10), 2424.
3. Liebscher, J., Hartmann, H.: *Heterocycles*, **1985**, 23 (4), 997.
4. Braga, V.M.L., de Melo, S.J., Srivastava, R.M., Falcao, E.P. da S., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, 15(4), 603.
5. da Silva, J.B.P., Malvesti, I., Hallwass, F., Ramos, M.N.: *Quim. Nova*, **2005**, 28(3), 492.
6. Katrizky, A.R., Boulton, A.J.: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1976**, 20, 123.