

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE d'ADRAR
FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
MASTER CHIMIE DE L'ENVIRONNEMENT**

Thème

**Synthèses et caractérisations des hétérocycles 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole a
partir de l'acide cinnamique**

Soutenu le : 21/05/2017

Présenté par :

M^{elle} HAIBAOUI Souldana

M^{elle} DADDA Naima

Membres de Jury

Président:

Mme DJEDID Kheira, Univ ADRAR

Encadré par :

Mr RAHMOUNI Mostafa, Univ ADRAR

Examineur

Mr ARROUSSI Abdelaziz, Univ ADRAR

Année Universitaire 2016/2017

RÉSUMÉ

ملخص

ABSTRACT



Résumé

L'acide cinnamique (ou l'acide (2E) -3-phénylprop-2-énoïque) et leurs dérivés sont bien connus pour leur utilisation dans la biologie, la pharmacétique et de nombreuses applications dans industriels.

Dans ce mémoire, nous avons décrit la méthode conventionnelle utilisées dans la synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques de l'acide cinnamique.

Le 1,3,4-oxadiazole-2-thiol et le 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol ont été synthétisés avec succès. Ces composés ont été préparés à partir de l'acide cinnamique comme matériau de départ. Les déterminations de structure de ces composés ont été faites sur la base de la spectroscopie infrarouge IR et la spectroscopie ultraviolette -visible UV.

Mots clés : L'acide cinnamique, 1,3,4-oxadiazole-2-thiol, 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol, spectroscopie infrarouge IR, spectroscopie ultraviolette -visible UV.

ملخص

حمض السيناميك ومشتقاته هي عبارة عن مركبات جد معروفة, وهذا بفضل إستعمالاتها في المجال البيولوجي, الصيدلي و التطبيقات الصناعية. في هذه الأطروحة, قمنا بشرح الطريقة المعتمدة في تحضير مشتقات حلقيه مختلفة جديدة إنطلاقا من حمض السيناميك. 1,3,4-او كساديازول-2-تيول و 4-أمينو-1,2,4-تريازول-3-تيول حضرت إنطلاقا من حمض السيناميك كمادة أولية. تم تحديد تراكيب هذه المركبات المحضرة بواسطة الاعتماد على الفحص تحت الحمراء و الفحص فوق البنفسجية.

الكلمات المفتاحية: حمض السيناميك, 1,3,4-او كساديازول-2-تيول, 4-أمينو-1,2,4-تريازول-3-تيول, الفحص تحت الحمراء, الفحص فوق البنفسجية.

Abstract

Cinnamic acid ((2E) -3-phenylprop-2-enoic acid) and their derivatives are well known for their uses in biology, pharmaceutical and many applications in industrial fields.

In this work, we have described the conventional method for synthesis of new heterocyclic derivatives of cinnamic acid. The 1,3,4-oxadiazole-2-thiol and 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol have been successfully synthesized. These compounds were prepared from cinnamic acid as a starting material.

The structures of the synthesized compounds were established by infrared spectroscopy (IR) and ultraviolet spectroscopy (UV).

Keywords: Cinnamic acid, 1,3,4-oxadiazole-2-thiol, 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol, infrared spectroscopy (IR), ultraviolet spectroscopy (UV).

REMERCIEMENTS

En premier, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de chimie de la faculté des sciences et technologies, département des sciences de la matière, de l'université Ahmed Draya Adrar;

Nous tenons à exprimer nos remerciements à nos encadreur Mr RAHMOUNI Mostafa pour leurs conseils et leurs orientations et qu'il n'est jamais cessé de donner pour réaliser ce travail;

Nous remercions très sincèrement les membres de jury président Mme DJEDID Kheira, et examinateur Mr ARROUSSI Abdelaziz, qui nous ont fait honneur d'accepter de jury notre travail;

Nous remercions aussi l'équipe de laboratoire de chimie de l'université Adrar ;

Nous n'oublie pas de remercier Mr BOUKHETACHE Ishaq, pour son aide et son conseils;

Nos remerciements vont également à tous les enseignants de département des sciences de la matière;

Une très grand merci à nos collègues de la promotion de chimie l'environnement 2017;

Cette liste sera incomplète si on ne mentionne pas nos aimables professeurs durant les années d'étude;

Nous adressons également remercier toute Personne qui a participé de près ou de loin pour l'accomplissement de ce modeste Travail;

Merci à tous et toutes.

Soultana

Naima

Dédicace

*De ma part, et avec des grands sentiments et d'une joie immense que je
Dédie ce travail à mes très chers parents qui ont sacrifié pour que je réussisse.*

A ma mère

*que la source d'amour, de force et de tendresse qui est ma lumière
dans la vie.*

A mon père (رحمه الله)

*A mes très chère frère : **Kaddour** qui est à la place de mon père et sa femme.*

*A mes très chères sœurs: **Alkhadem; Rahim; Fatiha; Yamina.***

*A mon binôme **Soultana.***

*Et les fils de mon frère: **Ferdousse, Mohammed, Abdelmadjid.***

*A toute la famille: **DADDA; MEBARKAOUI.***

Sans oublier tous mes amis.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.

Naima

Dédicace

*De ma part, et avec des grands sentiments et d'une joie immense que je
Dédie ce travail à mes très chers parents qui ont sacrifié pour que je réussisse.*

À ma mère

Que la source d'amour, de force et de tendresse qui est ma lumière.

À mon père

*En signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour le dévouement et les
sacrifices dont vous avez fait toujours preuve à mon égard.*

*À mes très chère frère; **Mohammed** pour son dévouement et encouragement.*

*À mes très chères sœurs; pour leur présence dans les moments difficiles et leur
support moral.*

*A mon binôme **Naima**.*

*Et les fils de mes sœurs: **L.AYA; M.DRISSE; L.FATIMA; M.OMAR;
L.BASSMA; M.AHMED; L.NASSIMA**.*

*A toute la famille **HAIBAOUI; BAYA; SARHANI; BENHACHEM;
BELOUAFI et BENHIBA**.*

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.

Soultana

Sommaire

Sommaire

Liste des l'abréviations.....	i
Liste des figures.....	ii
Liste des photos.....	iii
Liste des schémas.....	iv
Liste des tableaux	v
Introduction générale.....	01

Partie A (Théorique)

Chapitre A I: utilisations de l'acide cinnamique et ses dérivés

A.I.1 Introduction.....	05
A.I.2 Acide cinnamique et ses dérivés.....	06
A.I.2.1 Acide cinnamique.....	06
A- La structure de l'acide cinnamique.....	07
B-Quelques synonymes de l'acide cinnamique.....	08
C- Les propriétés physiques, chimiques et Thermochimique de l'acide cinnamique.....	09
D- La Source de l'acide cinnamique.....	09
A. I.2.2 Synthèse de l'acide cinnamique.....	10
a) Réaction de Perkin.....	10
b) Condensation de Knoevenagel.....	10
A.I.2.3 Les utilisations de l'acide cinnamique.....	11
A.I.2.4 Les dérivés de l'acide cinnamique.....	11
A.I.2.4.1 Les dérivés de l'acide carboxylique.....	11
A.I.2.4.3 Les dérivés de noyau aromatique.....	12
a) Acides férulique.....	12
b) L'acide p-coumarique.....	12
c) Acide caféique.....	12

Chapitre A II Synthèse des hétérocycles à cinq chaines

A.II.1 Introduction.....	15
A.II.2 Les compose 1, 3,4-oxadiazoles.....	16

A.II.2.1 Méthodes de synthèse des composés 1, 3,4-oxadiazoles.....	16
a) Synthèse des 1, 3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec cétones de méthyle.....	16
b) Synthèse d'oxadiazole à partir du N, N,-diacylhydrazines.....	17
c) Synthèse d'oxadiazole à partir de trichlorométhylarene.....	17
d) Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec POC _l ₃	17
e) Synthèse d'oxadiazole par l'ester orthoformique.....	17
f) Synthèse d'oxadiazole par l'acide aromatique.....	18
g) Synthèse d'oxadiazole par le disulfure de carbone.....	18
h) Synthèse des 1,3,4 par condensation du semicarbazide avec des aldéhydes.....	18
i) Synthèse d'oxadiazole par un groupe phénol ou thoiphénol.....	19
A.II.2.2 Applications thérapeutiques et activité biologique de 1,3,4 – oxadiazoles.....	19
A.II.3 Composés 1,2,3- Triazoles.....	21
A.II-.3.1 Méthodes de synthèse des composés 1,2,3- Triazoles.....	22
a) Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir des 1,3,4-oxadiazoles.....	22
b) Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des thiosemicarbazides.....	22
c) Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine.....	22
d) La synthèse de 1,2,4-triazoles à partir de S -methylisothiouras hydrazides d'acyle.....	23
e) La synthèse de 1,2,4-triazoles à partir à la réaction d'acides carboxyliques, des amidines primaires et hydrazines monosubstituées.....	23
f) La synthèse de 1,2,4-triazoles à partir à cyclisation d'amidrazor et d'aldéhydes.....	23
A.II-3.2 Applications thérapeutiques et activité biologique de 1,2,4-triazole	24

Partie B (expérimentale)

Chapitre B-I Travail effectué et appareillages

B.I.1 Introduction.....	28
-------------------------	----

B.I.2	Présentation du projet de synthèse.....	28
B.I.3	Estérification de l'acide cinnamique.....	28
B.I.4	Les réactifs et les solvants utilisés.....	30
B.I.5	Techniques et appareillages.....	31
B.I.5.1	La chromatographie sur couche mince (CCM).....	31
B.I.5.1.1	Définition.....	31
a)	Influence de la Polarité des groupements fonctionnels neutres..	32
b)	Influence de la polarité de la phase mobile.....	32
c)	Influence de la solubilité des composés dans la phase stationnaire.....	33
d)	Influence de la solubilité des composés dans la phase mobile...	33
B.I.5.1.2	Technique expérimentale.....	33
B.I.5.1.3	Calcul du rapport frontal R_f	34
B.I.5.2	Spectroscopie infrarouge IR.....	34
B.I.5.3	Spectroscopie ultraviolette UV.....	35
B.I.5.4	Le point de fusion.....	35

Chapitre B II: résultats et dissection

B.II.1	Introduction	38
B.II.2	L'acide cinnamique (ou l'acide (2E) -3-phénylprop-2-énoïque)(A-4)	40
B.II.3	Synthèse du (2E) -3-phénylprop-2-énoate de méthyle (B-1).....	40
B.II.4	Synthèse du (2E) -3-phénylprop-2-ènehydrazide (B-2).....	41
B.II.5	Synthèse du 5- [(E) -2-phényléthényl]-1,3,4-oxadiazole-2-thiol (B-3)	42
B.II.6	Synthèse du 4-amino-5 - [(E) -2-phényléthényl]-4H-1, 2,4-triazole-3- thiol (B-4).....	43
	Conclusion générale	46

Références bibliographique

Annexe d'UV et d'IR

Solvants et Réactifs

AcOEt : Acétate d'éthyle

MeOH: Méthanol

EtOH: Ethanol

AcOH: acide acétique

C₆H₁₂: Cyclohexane

CH₃COCH₃: acétone

CS₂: Disulfure de carbone

KOH: hydroxyde de potassium

H₂SO₄: acide sulfurique

HCl: L'acide chlorhydrique

CHCl₃: Chloroforme

DMF: N-N diméthylformamide

DMSO: diméthyl sulfoxide

Chromatographie et spectroscopie

CCM : Chromatographie sur couche mince

Ppm: partie par mettre

nm : nanomètre;

UV: Ultra violet

IR: Infra rouge

R_f : Rapport frontale

λ_{max} :longeur d'onde

Abs: l'absorbance

KBr: bromure de potassium

cm⁻¹ : 1/centimeter

Autres abbreviations

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

E : trans

Z : cis

Ar: Aryle

R: Radical ou alkyle

PM: poids molaire

d: petite hauteur

D: grand hauteur

Ld: ligne de dépote

fpm: front de la phase mobile

Unités et constantes physiques

d: la densité.

mL: millilitre

T_f: Température de fusion

Δ: Chauffage classique

g/mol : gramme par mol

g/cm : gramme par centimètre

°C : degrés Celsius;

g : gramme;

h : heures ;

cm : centimètre;

T_{eb}: Température d'ébullition.

kJ/mol : kilo joule par mol

J/mol·K: joule par mol fois kalvenne

C_p : capacité calorifique

Δ_fH⁰_{solide} : l'enthalpie standard

g·l⁻¹ : gramme par litre

PK_a : constante d'acidité

Liste des figures

Figure A.I- 1 : Structure d'acide cinnamique.....	07
Figure A.I- 2 : Structure Benzaldéhyde.....	07
Figure A.I- 3 : Structure Anhydride Acétique.....	08
Figure A.I- 4 : Structure d'acide férulique.....	12
Figure A.I- 5 : Structure L'acide p-coumarique.....	12
Figure A.I- 6 : Structure d'acide caféique.....	12
Figure A.II -7 : Aspect des hétérocycles.....	15
Figure A.II-8 : structure de 1, 3,4-oxadiazoles, 1, 2,4-triazoles.....	15
Figure A.II-9 : Structures des quatre isomères des oxadiazoles.....	16
Figure A.II-10: Quelques exemples des dérives 1, 3, 4-oxadiazole.....	20
Figure A.II-11: Structures des isomères des triazoles.....	21
Figure A.II-12: Quelques exemples des triazoles.....	24
Figure A.II-13: Les triazoles en chimie médicinale.....	25

Liste des photos

Photo A.I- 1:	Poudre de l'acide cinnamique.....	06
Photo A.I- 2:	Acide cinnamique 3D.....	07
Photo A.I- 3:	Cannelle.....	09
Photo B.I- 4:	mélange réactionnel sous reflux et solide d'ester qui a produit.....	29
Photo B.I- 5:	CCM dans la cuve.....	31
Photo B.I- 6:	CCM dans la lampe UV.....	31
Photo B.I- 7:	CCM après la lampe UV.....	31
Photo B.I- 8:	l'appareil de l'analyse infrarouge IR.....	35
Photo B.I- 9:	l'appareil de l'analyse ultraviolette-vis UV.....	35
Photo B.I-10:	l'appareil de mesuré point de fusion.....	36

Liste des schémas

Schéma A.I-1 :	la Structure de l'acide cinnamique.....	07
Schéma A.I-2:	Schéma réactionnel de Perkin.....	10
Schéma A.I-3:	Condensation de Knoevenagel.....	10
Schéma B-1 :	Schéma réactionnelle de synthèse des dérivés de l'acide cinnamique.....	39
Schéma B -2 :	L'acide cinnamique ou(l'acide (2E) -3-phénylprop-2-énoïque).....	40
Schéma B-3 :	Synthèse du (2E) -3-phénylprop-2-énoate de méthyle.....	40
Schéma B-4 :	Synthèse du (2E) -3-phénylprop-2-ènehydrazide.....	41
Schéma B-5 :	Synthèse du 5- [(E) -2-phényléthényl]-1,3,4-oxadiazole-2-thiol.....	42
Schéma B-6:	Synthèse du 4-amino-5 - [(E) -2-phényléthényl]-4H-1, 2,4-triazole- 3-thiol.....	43

Liste des tableaux

Tableau A.I-1 :	Les propriétés de l'acide cinnamique.....	09
Tableau A. I-2 :	Les groupes caractéristiques des dérivées de l'acide carboxylique.....	11
Tableau A. I-3 :	dérivé de l'acide cinnamique.....	13
Tableau B.I-4:	Liste des produits chimiques utilisés.....	30
Tableau B.I-5 :	Liste des solvants par ordre croissant de leur polarité.....	32

Introduction générale



Introduction générale

De nombreuses familles de molécules ont été étudiées pour le but de trouver des traitements efficaces contre diverses maladies.

Un très grand nombre de substances naturelles et des médicaments sont des composés hétérocycliques.

Les hétérocycliques sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

La nomenclature des hétérocycliques azotés dépend de la taille de leur cycle et des substitutions de ce cycle.

Les hétérocycliques que l'on rencontre le plus souvent dans ce travail sont 1, 3,4-oxadiazole et 1, 2,4-triazole.

Le but de cette étude consiste sur la valorisation de la synthèse des hétérocycliques à cinq chaînons à partir de l'acide cinnamique comme une matière de départ, et leurs utilisations dans les divers domaines. .

Le travail présenté dans ce mémoire se classe en deux parties détaillées avec une conclusion générale, référence bibliographique et annexes clôturent ce mémoire:

La partie A, qui est la partie théorique, comprend deux chapitres : le premier concerne l'acide cinnamique et ses dérivés et le deuxième chapitre étudie les hétérocycliques à cinq chaînons, leurs synthèses, et leurs utilisations.

La partie B, qui est la partie expérimentale divisée en deux chapitres, le premier: le travail effectué et les appareillages utilisés (chapitre B.I) et le deuxième chapitre étudie les interprétations et les discussions des résultats concernant: la synthèse des composés cités ultérieurement (chapitre B.II).

En fin nous terminons par une conclusion permettant de donner les perspectives que ce travail ouvre.

Partie A (théorique)

**Chapitre A-I L'utilisation de l'acide
cinnamique et ses dérivés**

**Chapitre A-II Synthèse des
hétérocycles à cinq chaines**

Chapitre A-I

L'utilisation de l'acide cinnamique et ses dérivés

Chapitre A- l'utilisation de l'acide cinnamique et ses dérivés

Chapitre A-I L'utilisation de l'acide cinnamique et ses dérivés

A.I. 1 Introduction :

En chimie organique, le groupe phényle ou le cycle phényle est un groupe cyclique d'atomes de formule C_6H_5 ; Les groupes phényle sont étroitement liés au benzène et peuvent être considérés comme un noyau benzénique, moins un hydrogène, servant de groupe fonctionnel; Les groupes phényle ont six atomes de carbone liés ensemble dans un cycle planaire hexagonal, dont cinq sont liés à des atomes d'hydrogène individuels, le carbone restant lié à un substituant; Les groupes phényle sont courants en chimie organique. Bien que souvent représentés par des liaisons doubles et simples alternantes, les groupes phényle sont chimiquement aromatiques et présentent des longueurs de liaison pratiquement égales entre les atomes de carbone dans l'anneau. [1]

Les acides carboxyliques forment une classe de composés caractérisés par la présence du groupe fonctionnel carboxyle $-CO_2H$. Le nom de ce groupe caractéristique rappelle qu'il est constitué formellement d'un groupe carbonyle $-CO-$ et d'un groupe hydroxyle $-OH$. Cependant l'interaction entre ces deux groupes est telle qu'on ne peut pas les considérer individuellement.

Plusieurs composés sont considérés comme des dérivés de l'acide carboxylique. Les groupes caractéristiques de ces fonctions dérivées sont: Anhydride d'acide, amide, ester, acide.....etc. [2]

Chapitre A- l'utilisation de l'acide cinnamique et ses dérivés

A.I.2 Acide cinnamique et ses dérivés:

A.I.2.1 Acide cinnamique :

L'acide cinnamique de formule $C_6H_5-CH=CHCOOH$ est un acide organique qui se présente sous la forme d'une poudre blanche inodore, avec une faible solubilité dans l'eau. Il a été découvert et purifié par Péligot et Dumas en 1834. [3]



Photo A I- 1: Poudre de l'acide cinnamique

L'acide cinnamique (pKa de 4,37 à 4,44) est un composé Organique naturel qui se trouve dans de nombreuses épices (cannelle et clou de girofle), les canneberges, et les pruneaux, et fournit une protection naturelle contre les organismes pathogènes. [4]

Et le est aussi un intermédiaire dans la voie de biosynthèse de l'acide shikimique, ainsi que de tous les phénylpropanoïdes.

Cet acide présente sous deux formes isomériques trans- et cis- (E et Z en nomenclature IUPAC). L'isoforme trans-est synthétisée dans les plantes à partir de la L-phénylalanine et constitue le précurseur d'un grand nombre de composés phénoliques. [3]

La forme cis- était considérée comme très rare dans la nature, jusqu'en 2003 où elle fut trouvée dans le chou Brassica parachinensis; D'autres formes cis- ont été trouvées chez les phénylpropanoïdes : les acides cis-p-coumarique, cis-férulique, et cis-caféique sont présents chez les plantes. Il a été montré que l'acide trans-cinnamique peut être isomérisé dans l'isoforme cis- chez l'arabette des dames (Arabidopsis thaliana) soumis à la lumière solaire. [5]

L'acide cinnamique et ses dérivés sont étudiés pour ses diverses activités biologiques comme antioxydant, anxiolytique, insectifuge, antidiabétique et anticholestérolémique..... Etc. [6]

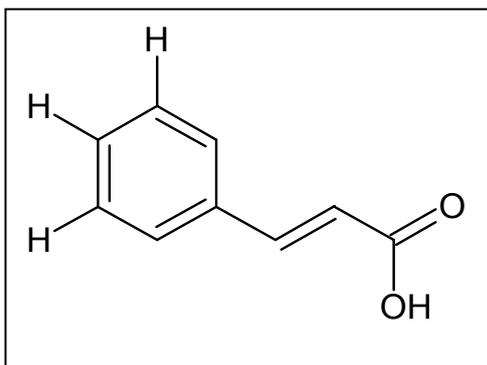


Figure A I-1: Structure de l'acide cinnamique

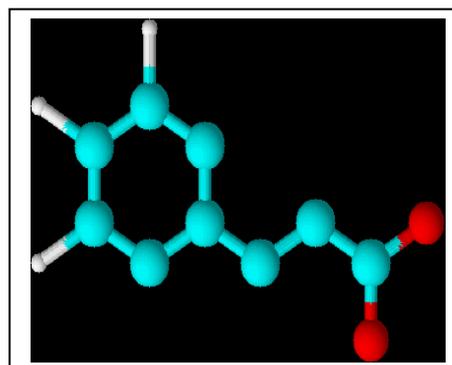


photo A I-2: l'acide cinnamique3D

A- La structure de l'acide cinnamique :

- L'acide cinnamique est divisé par trois parties :

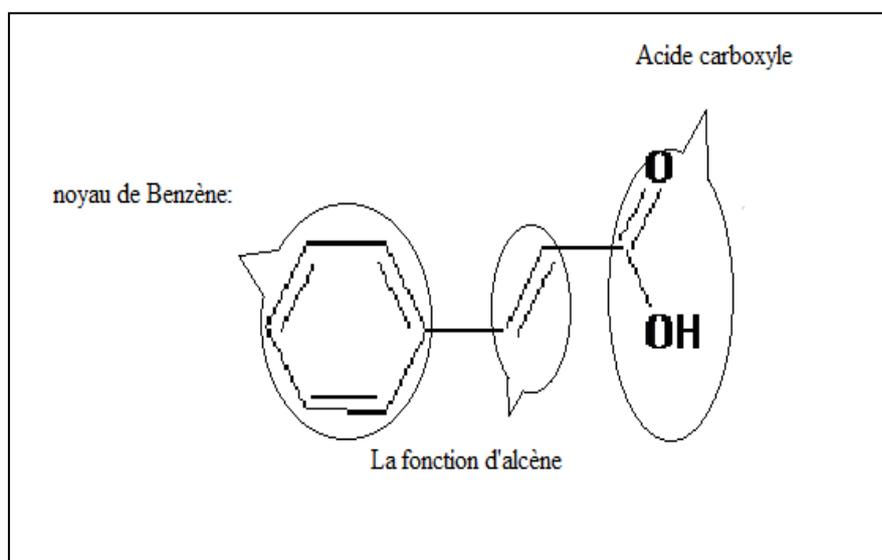


Schéma A I-1: la Structure de l'acide cinnamique

- L'acide cinnamique a été synthétisé par le traitement de benzaldéhyde et anhydride acétique selon la réaction de perkin :

*Benzaldéhyde: [7]

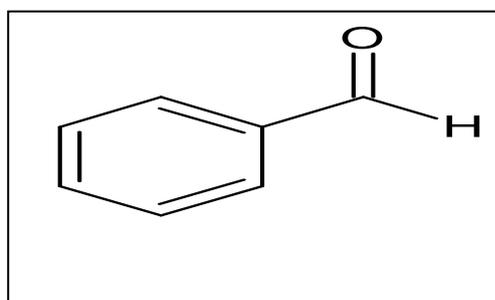


Figure A I-2: Structure Benzaldéhyde

Chapitre A- l'utilisation de l'acide cinnamique et ses dérivés

$M = 106,12 \text{ g/mol}$; $d = 1,05$ à 20°C ; $T_{\text{eb}} = 179^\circ \text{C}$ sous pression normale.

Très soluble dans l'acide éthanoïque, l'éthanol, le diéthyléther. Soluble dans l'éther de pétrole. Peu soluble dans l'eau.

***Anhydride Acétique:** [7]

$M = 102,09 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{\text{éb}} = 139^\circ \text{C}$ $d = 1,08$ à 20°C soluble dans l'éthanol, l'acétone, le chloroforme, l'éther diéthylique.

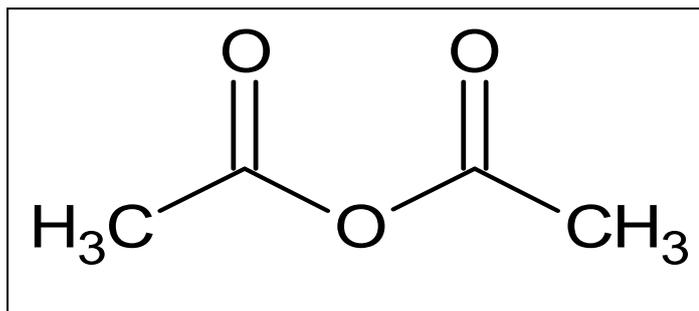


Figure A I-3: Structure Anhydride Acétique

B-Quelques synonymes de l'acide cinnamique : [8]

- Acide cinnamique
- Acide trans-cinnamique
- Acide 3-phénylpropénoïque
- L'acide cinnamique, l'isomère (Z)
- Acide phénylène carboxylique
- Acide benzènepropénoïque

Chapitre A- l'utilisation de l'acide cinnamique et ses dérivés

C- Les propriétés physiques, chimiques et Thermochimique de l'acide cinnamique:

Tableau A I-1 : Les propriétés physiques, chimiques et Thermochimique de l'acide cinnamique

Propriétés physiques		Propriétés chimiques		Propriétés Thermochimique		Réf
T° fusion	135°C à 136°C	Formule brute	C ₉ H ₈ O ₂	$\Delta_f H^0_{\text{solide}}$	-325,3 kJ/mol	[9]
T° ébullition	300°C	Masse molaire	148.1586	C _p	197,5 J/mol·K (solide)	
Solubilité	0,4 g·l ⁻¹ dans l'eau	PKa	4.44			
Masse volumique	1,2475					
Point d'éclair	° c < 110					

D- La Source de l'acide cinnamique :

La cannelle est une substance végétale aromatique provenant de l'écorce interne du cannellier. Sa forme d'origine ressemble à de petits tubes, mais on la consomme souvent moulue. Très appréciée pour sa saveur parfumée, elle est également riche en antioxydants potentiellement bénéfiques pour la santé. La partie de la cannelle utilisée est son écorce. [11]



Photo A I- 3: Cannelle

Chapitre A- l'utilisation de l'acide cinnamique et ses dérivés

A.I.2.2 Synthèse de l'acide cinnamique :

Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes de synthèses de l'acide cinnamique; on cite quelques-unes:

a) Réaction de Perkin :

L'acide cinnamique est facilement préparé par synthèse de Perkin en utilisant:

La condensation du benzaldéhyde avec l'anhydride éthanoïque en présence d'éthanoate de sodium, pour donner de l'acide cinnamique (Cet acide se trouve par ailleurs dans certaines plantes comme *Styrax benzoe* (originnaire d'Indonésie). [12]

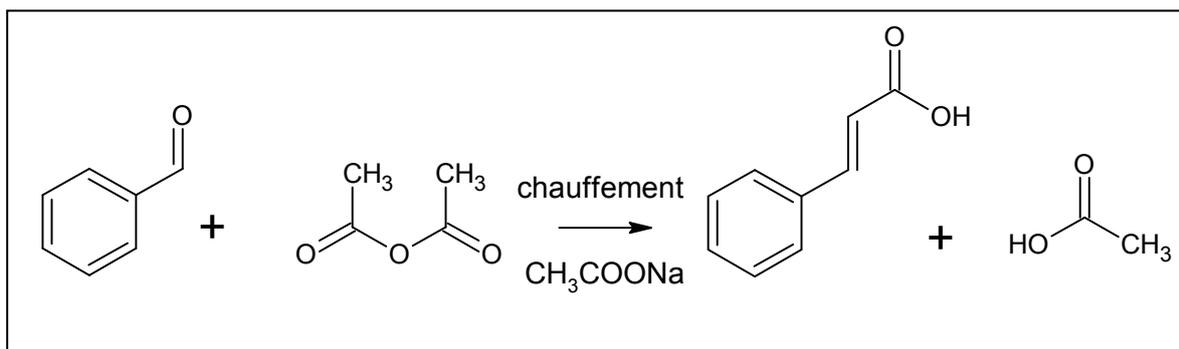


Schéma A I-2: Schéma réactionnel de Perkin

b) Condensation de Knoevenagel:

Synthèse de l'acide trans-cinnamique par condensation de Knoevenagel entre le benzaldéhyde et l'acide malonique : [13]

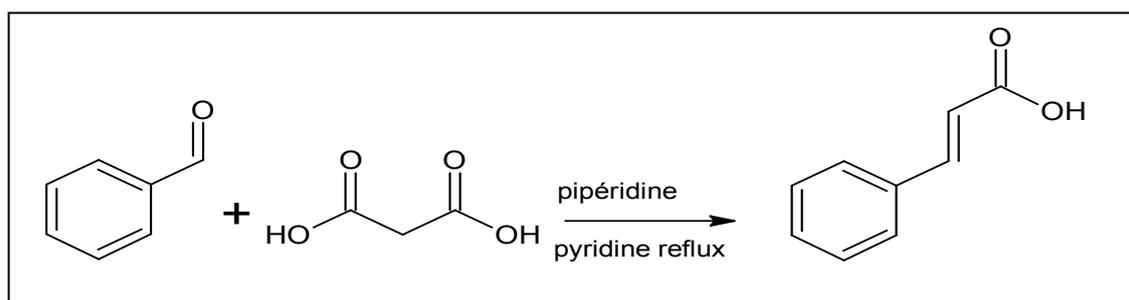


Schéma A I-3: Condensation de Knoevenagel

Chapitre A- l'utilisation de l'acide cinnamique et ses dérivés

A.I.2.3 Les utilisations de l'acide cinnamique:

Il est principalement utilisé dans l'industrie du parfum, où ses esters de méthyle, d'éthyle et de benzyle sont odorants. Il sert aussi pour la composition d'exhausteurs de goût, d'indigo synthétique et de certains produits pharmaceutiques.

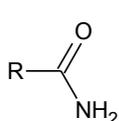
En cosmétologie, l'aldéhyde cinnamique, ainsi que son dérivé réduit, l'alcool cinnamique, sont utilisés comme matières premières aromatiques en parfumerie, voire comme substances parfumantes des produits cosmétiques. Allergènes potentiels, leur présence doit être obligatoirement indiquée sur l'étiquetage dans la liste des ingrédients lorsque leur concentration est supérieure à 0,001 % (10 ppm) dans les produits non rincés et à 0,01 % (100 ppm) dans les produits rincés.[14]

A.I.2.4 Les dérivés de l'acide cinnamique:

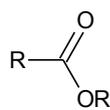
Les dérivés de l'acide cinnamique sont:

A.I.2.4.1 Les dérivés de l'acide carboxylique:

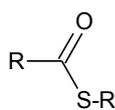
Les groupes caractéristiques des fonctions dérivées de l'acide carboxylique sont:



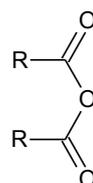
amide



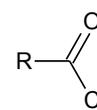
ester



thioester



anhydride



chlorure d'acide

Tableau A. I-2 : Les groupes caractéristiques des dérivées de l'acide carboxylique

La structure		Les fonctions	Les dérivés de l'acide carboxylique
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	OH	NH ₂	Amide
		OR	Ester
		S-R	Thioester
		$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$	Anhydride
		Cl	Chlorure

Chapitre A- l'utilisation de l'acide cinnamique et ses dérivés

A.I.2.4.3 Les dérivés de noyau aromatique:

a) Acides férulique:

L'acide férulique est identifié dans les grains d'orge, maïs, mils, avoine, seigle, blé, riz. Cet acide a comme principale propriété biologique, l'effet antioxydant. [15]

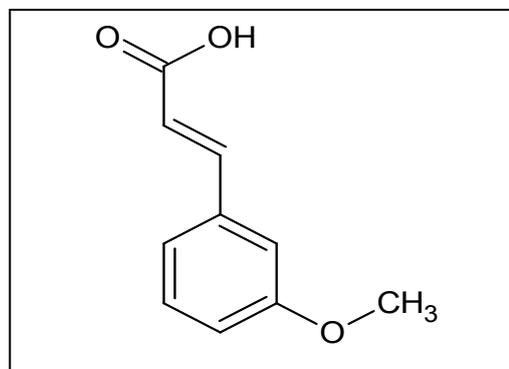


Figure A I-4: Structure d'acide férulique.

b) L'acide p-coumarique:

L'acide p-coumarique est un acide hydroxycinnamique faisant partie des composés non flavonoïdes existant dans le raisin. Il se trouve naturellement estérifié avec une fonction de l'acide tartrique sous forme d'acide coumaroyltartrique [16].

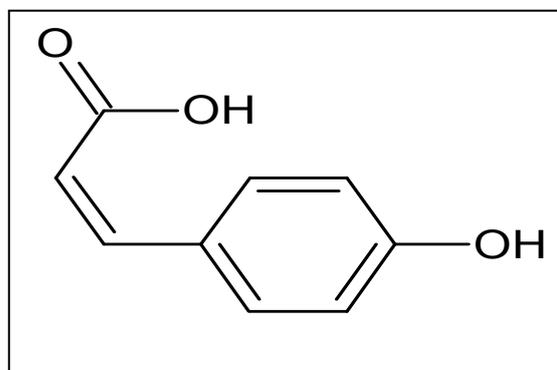


Figure A I-5 : Structure L'acide p-coumarique

c) Acide caféique:

L'acide caféique est abondant dans l'orge, maïs, mils, avoine, seigle, blé, riz et les orges ; [17] L'acide caféique est un composé naturellement présent dans toutes les plantes, intervenant dans la synthèse de la lignine (molécule formant les parois des cellules végétales).

A des propriétés, anti tumorales, antivirales, anti radicalaires et anti-inflammatoires, il a été employé comme antioxydant naturel pour inhiber l'oxydation des lipides de poisson dans les matrices alimentaires. [18]

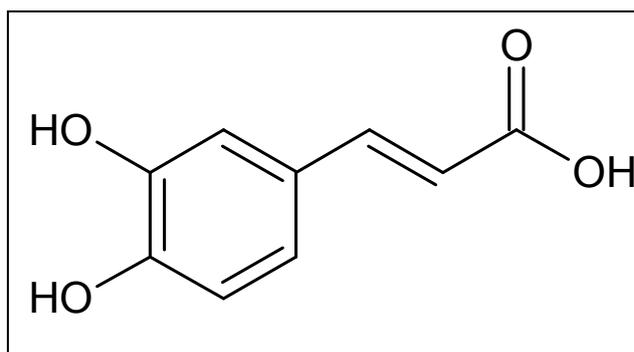


Figure A I-6 : Structure d'acide caféique

Tableau A. I-3 : dérivé de l'acide cinnamique

Structure	R1	R2	R3	Acide phénoliques	Réf
	H	OH	H	Acide p coumarique	[19]
	OH	OH	H	Acide caféique	
	OCH3	H	H	Acide férulique	

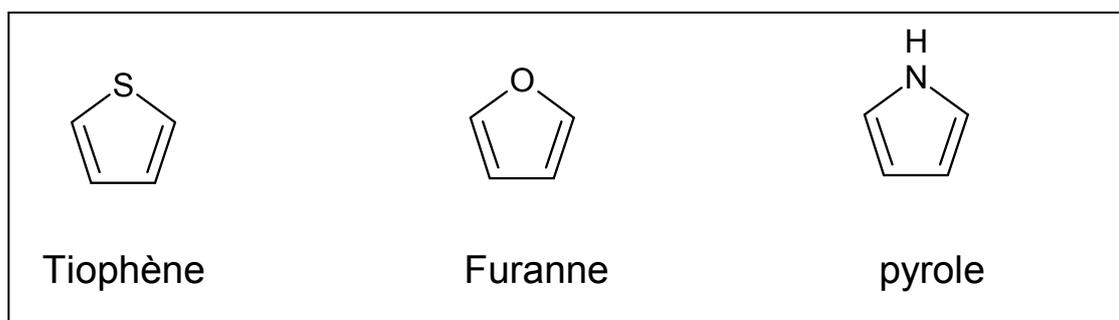
Chapitre A-II

Hétérocycles à cinq chaînes

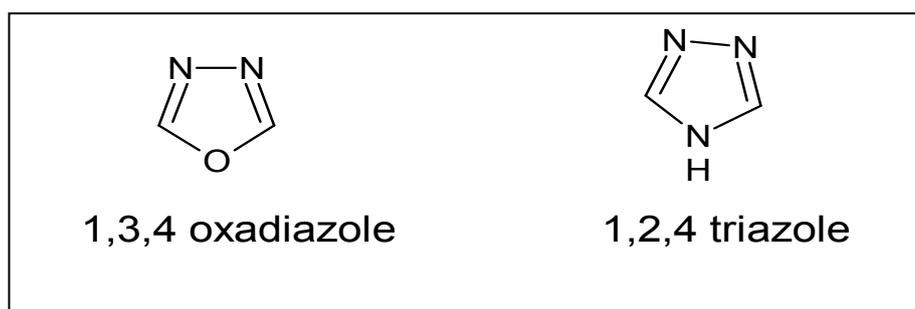
*Chapitre A-II Synthèse des hétérocycles à cinq chaînes***A.II.1 Introduction:**

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans les quels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome, les plus communs sont l'azote, l'oxygène et le soufre. Cependant, les hétérocycles azotés constituent un intérêt particulier, de part leurs divers modes de synthèse ainsi que leurs propriétés remarquables. En effet, de nombreux hétérocycles azotés tels les triazoles, thiadiazoles, oxadiazoles ou imidazoles sont connus pour leurs vertus diverses, permettant ainsi le développement de l'industrie chimique. [20]

Elle varie, pour des cycles de taille égale, avec le degré d'insaturation, des systèmes aromatiques tels que Furannes, thiophène, pyrole, sont planaires.[21]

**Figure A.II -7: Aspect des hétérocycles**

Dans ce chapitre, nous allons rapporter les diverses méthodes utilisées dans la synthèse des composés hétérocycliques comme 1, 3,4-oxadiazoles et 1, 2,4-triazoles.

**Figure A.II-8:structure de 1, 3,4-oxadiazoles, 1, 2,4-triazoles**

A.II.2 Les composés 1, 3,4-oxadiazoles:

Les oxadiazoles sont des hétérocycles penta atomique, contenant deux atomes d'azote et un atome d'oxygène .ces derniers, existent sous quatre formes d'isomères de position [22], soit le 1,2,4-oxadiazole, le 1,2,3-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole et le 1,2,5-oxadiazole.[21]

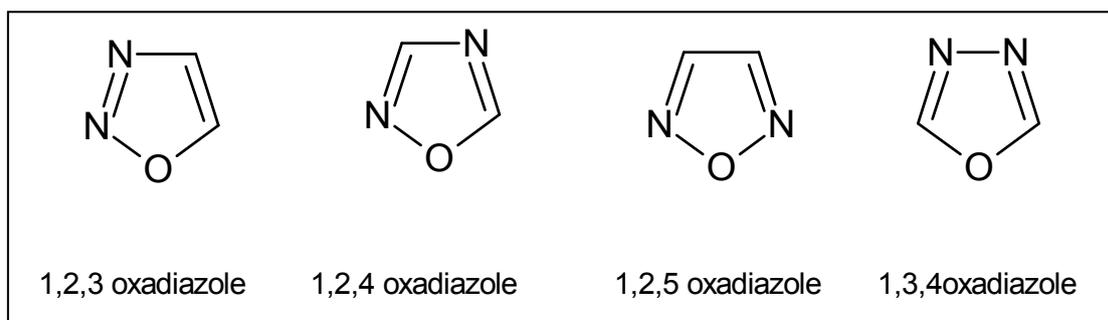


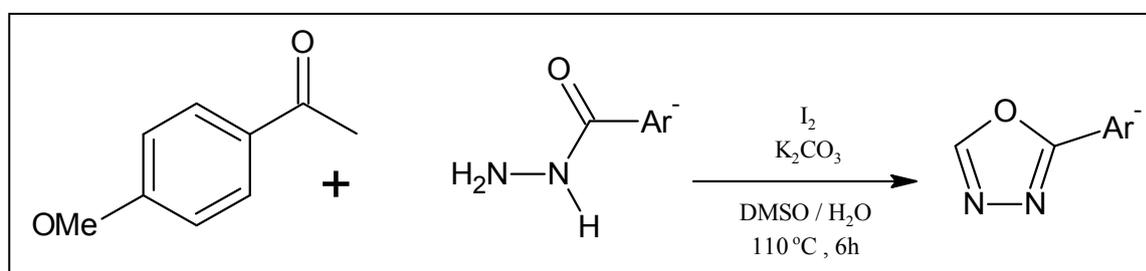
Figure A.II-9: Structures des quatre isomères des oxadiazoles

A.II.2.1 Méthodes de synthèse des composés 1, 3,4-oxadiazoles:

Les hétérocycliques 1,3,4-oxadiazoles sont généralement préparés par l'hydrazine hydratée comme dans les exemples suivants:[23]

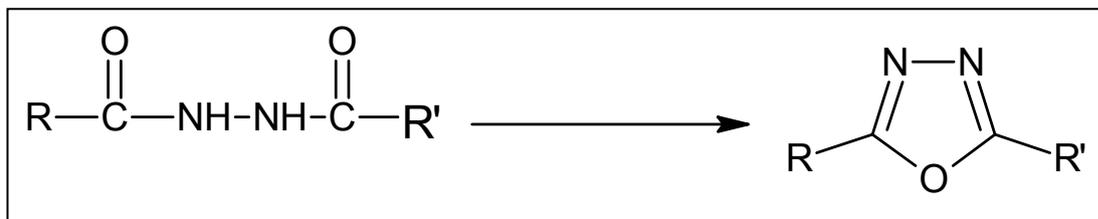
a) Synthèse des 1, 3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec cétones de méthyle:

Dans une annulation directe des hydrazides avec des cétones de méthyle pour la synthèse de 1,3,4-oxadiazoles, l'utilisation de K_2CO_3 comme base réalise un clivage liaison CC inattendue et très efficace. Cette réaction est proposé de passer par clivage oxydatif $C sp^3-H$ obligations, suivie par cyclisation et désacylation.[24]

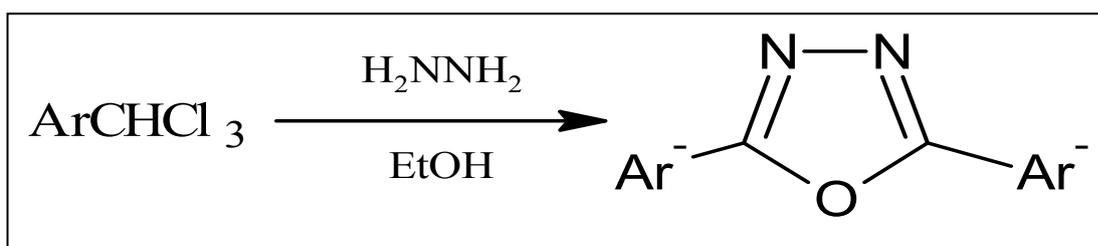


b) Synthèse d'oxadiazole à partir du N, N,- diacylhydrazines:

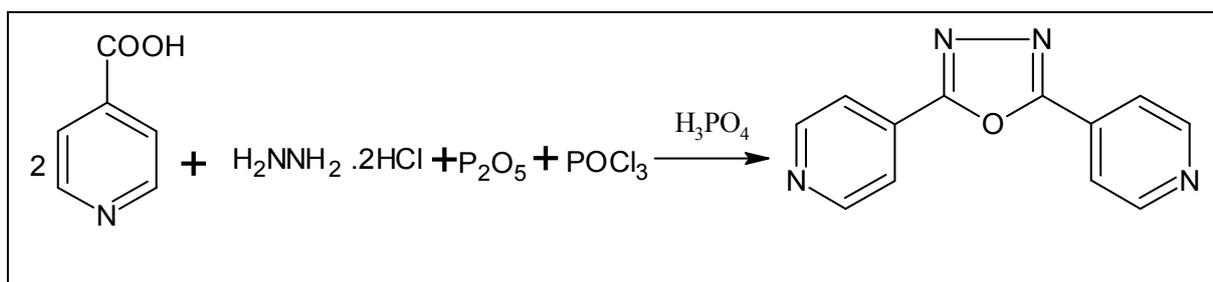
Les approches synthétiques communes impliquent la cyclisation de diacylhydrazine, une variété des conditions de la réaction et des réactifs anhydres comme mentionnés ci-dessous, ont été utilisés pour provoquer la cyclisation de N, N' -diacylhydrazines à leur 1, 3,4-oxadiazoles respectifs.[25]

**c) Synthèse d'oxadiazole à partir de trichlorométhylarene:**

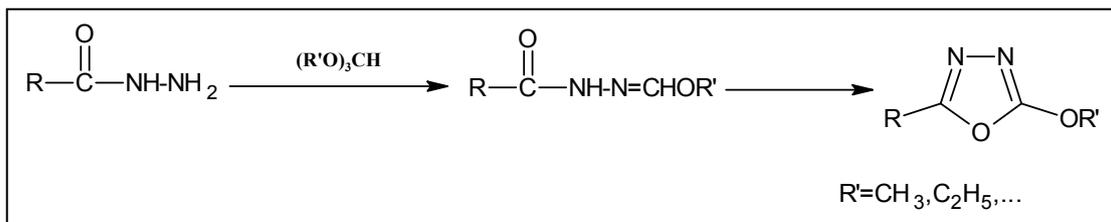
Le 2,5-diaryl- 1, 3,4-oxadiazoles symétriques ont été préparés en utilisant le trichlorométhylarene avec un excès d'hydrate d'hydrazine dans l'alcool. [26]

**d) Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec POCl3:**

Le composé 2,5-bis-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole est préparé par réaction de l'acide isonicotinique avec l'hydrazine dichlorhydratée en présence de P₂O₅, POCl₃, et H₃PO₄. [27]

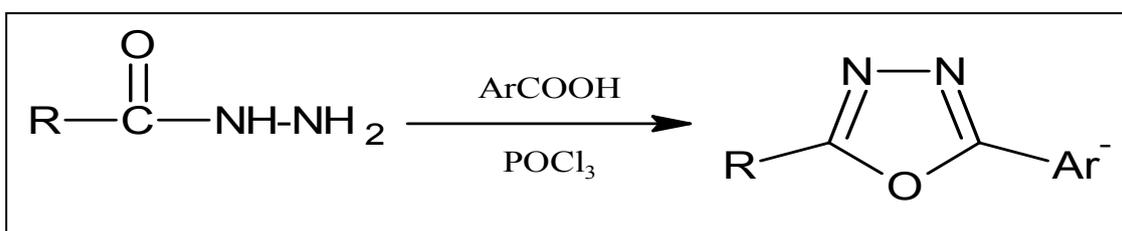
**e) Synthèse d'oxadiazole par l'ester orthoformique:**

Les N-Acylhydrazoïdes sont connus pour réagir avec l'ester orthoformique pour donner les dérivés imino intermédiaires, ces derniers conduisent au 1,3,4-oxadiazoles par cyclisation. [28]



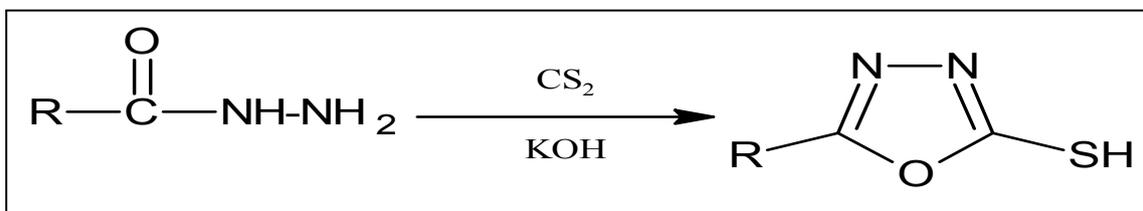
f) Synthèse d'oxadiazole par l'acide aromatique:

La réaction de l'acide hydrazide avec les acides aromatiques en présence de trichlorure de phosphore est utilisée pour la synthèse de 2,5-disubstitué-1,3,4-oxadiazoles. [29]



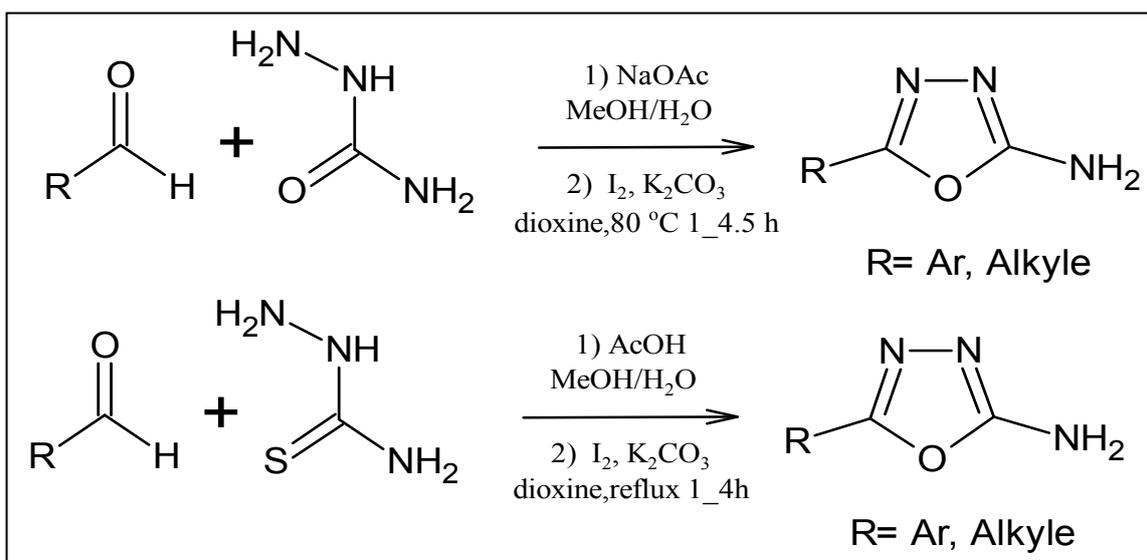
g) Synthèse d'oxadiazole par le disulfure de carbone:

L'hydrazide d'acide carboxylique traité avec le disulfure de carbone en présence d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol, donne le 5-substitué-2-mercapto 1,3,4-oxadiazoles. [30]



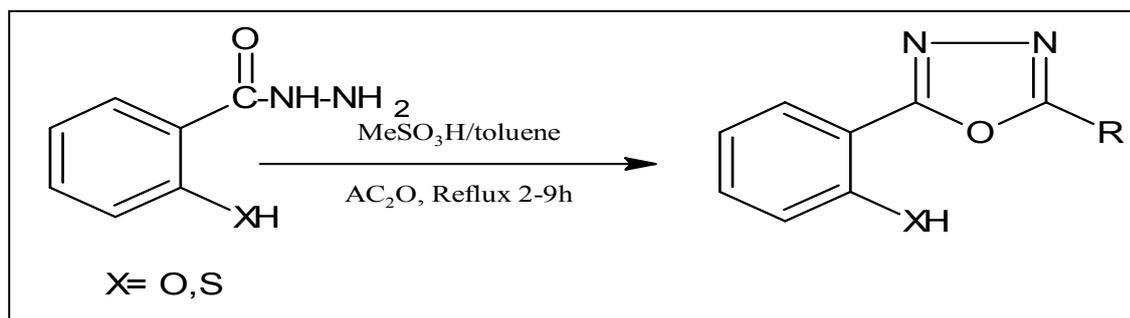
h) Synthèse des 1,3,4-oxadiazole par condensation du semicarbazide avec des aldéhydes:

Une condensation exempt de métal de transition du semicarbazide / thiosemicarbazide avec des aldéhydes suivie par I_2 par oxydation CO / CS formation de la liaison fournit la 2-amino-1,3,4-oxadiazoles substitués et 1,3,4-thiadiazoles de façon efficace et mode évolutif. [31]



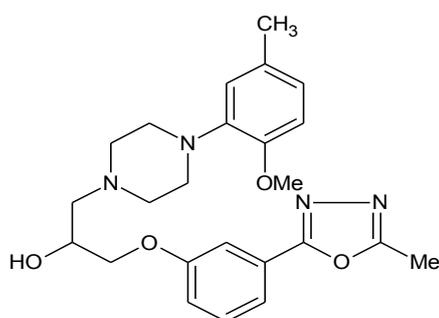
i) Synthèse d'oxadiazole par un groupe phénol ou thoiphénol:

La synthèse de 1, 3,4-oxadiazole par un groupe phénol ou thiophénol a été réalisé par une réaction de l'hydrazide acide salicylique dans le toluène avec l'anhydride acétique en présence d'acide méthyl sulfonique équimolaire.. [32]

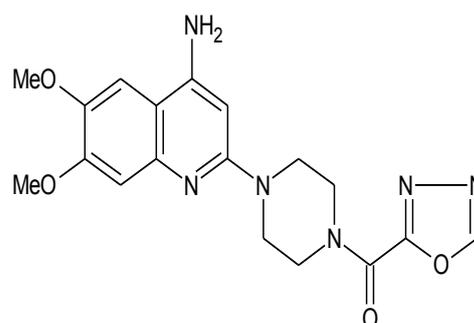


A.II.2.2 Applications thérapeutiques et activité biologique de 1,3,4 –oxadiazoles:

La capacité de 1, 3, 4-oxadiazole noyau de subir variété de réaction chimique. Il médicinale épine dorsale sur laquelle nombre de molécules potentielles peuvent être construites. Quelques uns thérapeutiques ont été synthétisés possédant de 1,3,4-oxadiazole noyau sont mentionnés ci-dessous.



II.A



II.B

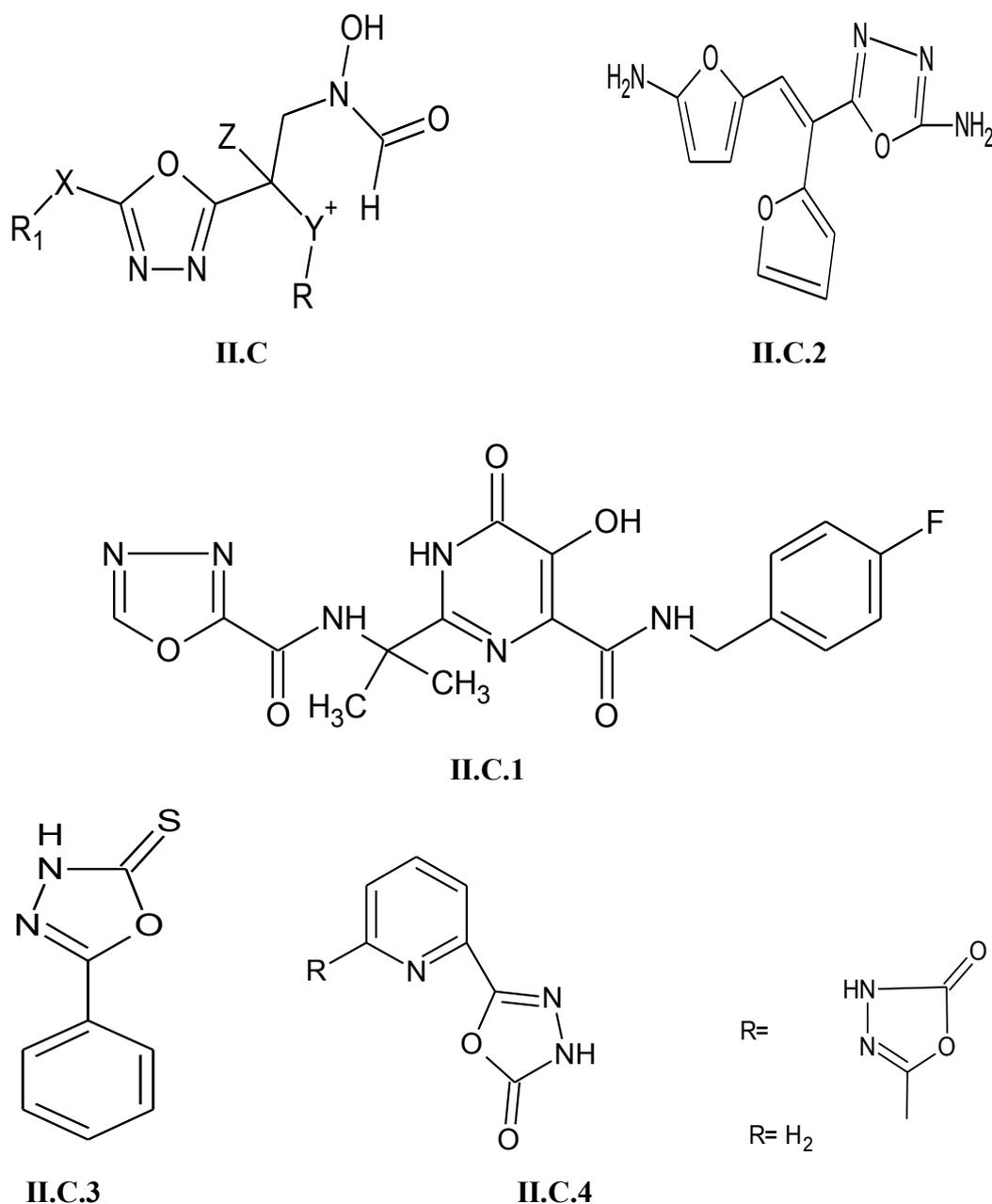


Figure A.II-10 : Quelques exemples des dérivés 1, 3, 4-oxadiazole

(II.C.1) un médicament antirétroviral par Merck & Co, est utilisé pour traiter l'infection à VIH. La réplication implique la conversion de l'ARN viral en ADN, qui est ensuite incorporé dans le génome de cellule hôte par un procédé catalysé par l'enzyme de l'intégrase du VIH. En bloquant le raltégravir inhibe la réplication du VIH. Nesapidil (II.A) est classé comme un de classe IV. Drogues antiarrhythmie. Il est bloqueur des canaux calciques. Son effet principal est de ralentir Ca²⁺.

Le résultat est un ralentissement de la conduction et le rythme sinusal. Nesapidil causes provoque un changement dans la précontrainte, après le flux sanguin charge, la contractilité et coronaire. Nitrofurane Furamizole (**II.C.2**) dérivé possède une activité antibactérienne solide. Tiodazosin (**II.B**) est un antihypertenseur drogues. Sous des conditions, tiodazosin produit un antagonisme non compétitif de l'alpha récepteurs adrénergiques dans la veine porte, Il n'a pas d'affinité marquée pour l'alpha présynoptique récepteurs adrénergiques et manquait d'effets mesurables vasodilatateurs directs (non associée Independent. médiation) indépendante de blocus des récepteurs alpha adrénergiques. (**II.C**) est un agent antibactérien. Il est un inhibiteur de l'enzyme métallo (Peptide déformylase). Sont considérées comme les cibles les plus prometteuses dans la recherche de bactéries pour le mode d'action novateur .des antibiotiques qui manquent de résistance croisée aux médicaments existants. (**II.C.3**), (**II.C.4**) des composés ayant une activité antimicrobienne sur les phospholipides et les microorganismes gram-négative. [33]

A.II.3 Composés 1, 2,4- Triazoles:

Les triazoles sont des hétérocycles insaturés à cinq chaînons, contenant trois atomes d'azotes, et pouvant être dérivés formellement du pyrrole par le remplacement de deux unités isométhine (=CH-) par deux atomes d'azotes. Ils existent principalement dans la littérature en trois isomères, le 1,2,3- triazole, le 1,2,4-triazole et le 1,3,4-triazole.[34]

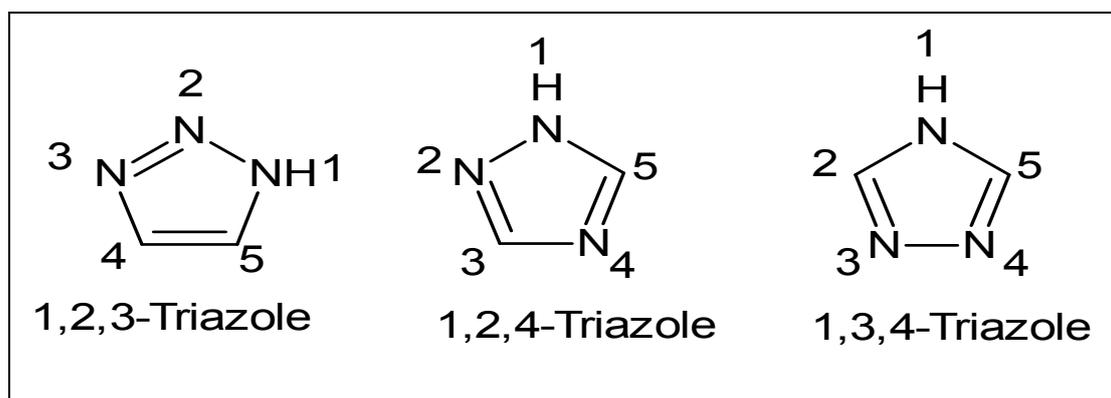


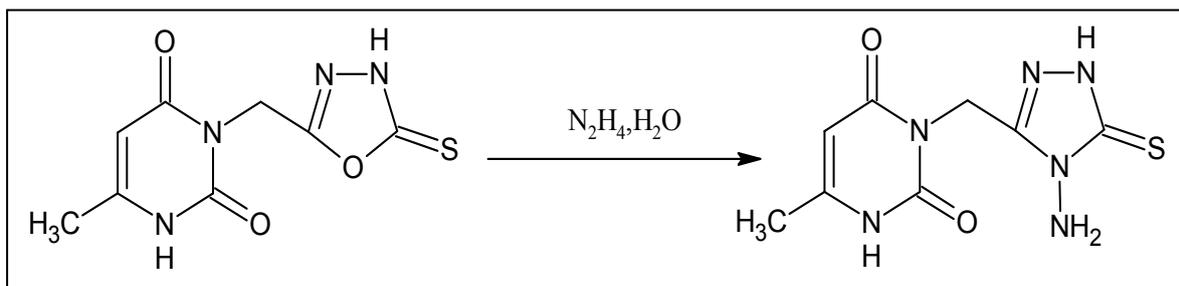
Figure A.II-11 : Structures des isomères des triazoles

A.II.3.1 Méthodes de synthèse des composés 1,2,4- Triazoles:

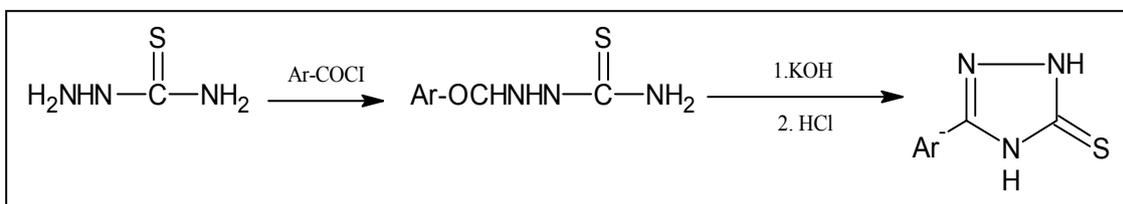
Les composés 1, 2,4-triazoles peuvent être préparés par plusieurs méthodes, parmi ces méthodes il existe :

a) Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir des 1,3,4-oxadiazoles:

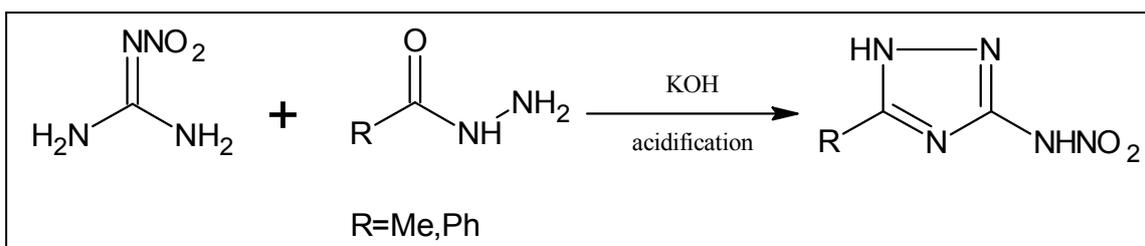
En présence de l'hydrate d'hydrazine, le 5-substitué-1,3,4-oxadiazole-2-thione subit une récyclisation pour former le 5-substitué-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione. [35]

**b) Synthèse de 1,2,4-triazole par cyclisation des thiosemicarbazides:**

Le chlorure de benzoyle est réagi avec le thiosemicarbazide pour donner le produit 2-(arylcabonyl)-hydrazine carbothioamide, qui est chauffé sous reflux avec le KOH pour former finalement le produit 3-aryle-1,2,4-triazole-5-thione. [36]

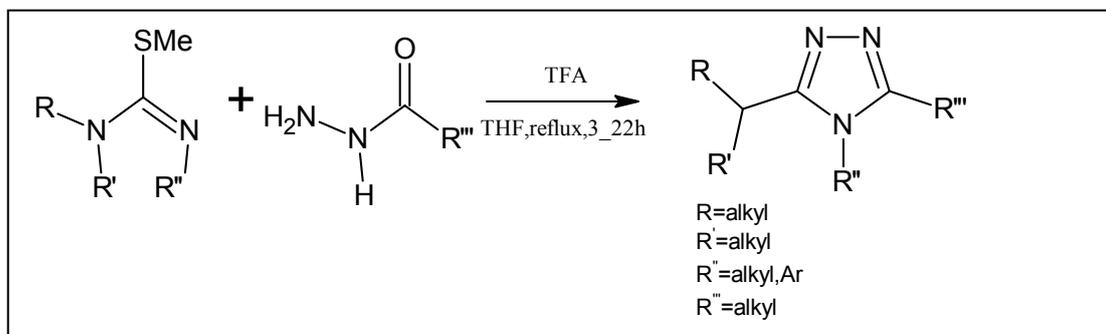
**c) Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine:**

En présence d'une quantité équimolaire de KOH, le 2-nitroguanidine a réagi avec l'acide hydrazide pour donner après l'acidification avec HCl le produit 5-substitué-3-nitroamino-1,2,4-triazole. [37]



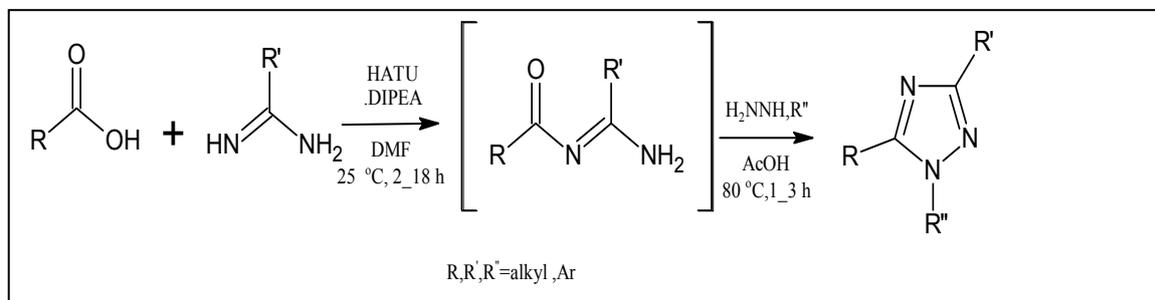
d) La synthèse des 1,2,4-triazoles à partir de *S*-methylisothiouréas et hydrazides d'acyle:

3-dialkyl-1,2,4-triazoles peuvent être préparés à partir de *S*-methylisothiouréas et hydrazides d'acyle dans de bons rendements. Les conditions de réaction sont relativement douces et tolèrent une large gamme de groupes fonctionnels.[38]



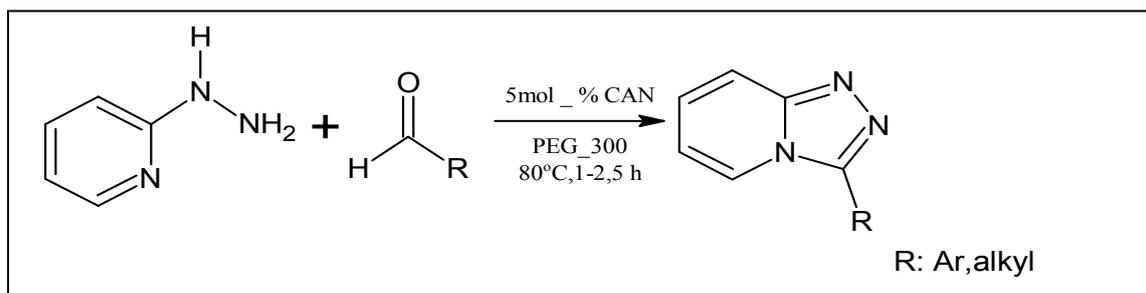
e) La synthèse de 1,2,4-triazoles à partir à la réaction d'acides carboxyliques, des amidines primaires et hydrazines monosubstituées:

Un processus unique pot hautement régiosélective offre un accès rapide à une grande diversité 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués de la réaction d'acides carboxyliques, des amidines primaires et hydrazines monosubstituées.[39]



f) La synthèse de 1,2,4-triazoles à partir à cyclisation d'amidrazones et d'aldéhydes:

Une synthèse respectueuse de l'environnement de divers 3,4,5-trisubstitués 1,2,4-triazoles via le nitrate cérique d'ammonium catalysé par oxydation, cyclisation d'amidrazones et d'aldéhydes en utilisant le polyéthylène glycol comme milieu réactionnel est recyclable économique et potentiellement viable pour des applications commerciales. [40]



A.II-3.2 Applications thérapeutiques et activité biologique de 1,2,4-triazoles:

Les hétérocycles contenant le noyau 1,2,4-triazole sont connus pour leurs activités pharmacologiques diverses comme agents antimicrobiens, Anti-inflammatoires, Antitumorals, Anti-hypertensives, antispasmodiques, Antivirals, antimycotiques, Analgésiques et antioxydants.

De plus; Un tel système d'anneau a été utilisé comme un agent thérapeutique essentiel dans la Préparation de plusieurs médicaments tels que le fluotrimazole (**II.D**), le fluconazol (**II.E**) et le ribavirine (**II.F**).

La famille de 1,2,3-triazoles joue un rôle de première plan en chimie médicinale. En effet, cette structure hétérocyclique est présente au sein de multiples composés ayant des applications thérapeutique extrêmement diverses l'une des classes de médicaments qui comporte le plus de 1,2,4-triazoles est peut-être celle des antifongiques .[33]

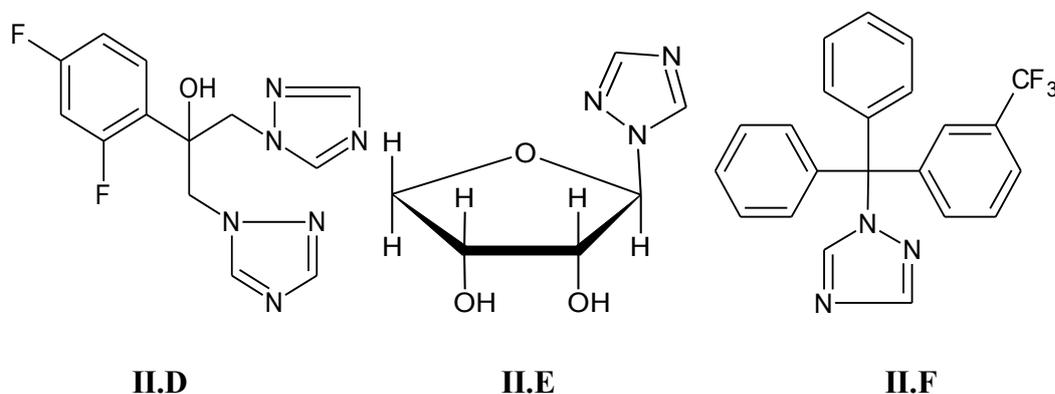


Figure A.II-12 : Quelques exemples des triazoles

Ainsi, des molécules comme le fluconazole (**II.G**) et le voriconazole (**II.H**) sont actuellement commercialisées. Le ribavirine (**II.K**), un ribose N-glycoside qui contient une entité 3-aminocarbonyl-triazole, est quant à lui un agent antiviral au champ d'action très large, il est actif contre les virus à ADN et ARN, et en outre utilisé pour le traitement de la grippe, de la fièvre de Lassa, ou du virus Hantaan.

Autres molécules que nous avons choisi de mettre en lumière, le vorozole (**II.J**), et l'anastrozole (**II.I**), qui préviennent le cancer du sein. Pour finir, nous avons également fait figurer sur la (**Figure A.II-13**) des antagonistes du récepteur angiotensine, qui sont utilisés pour augmenter la pression sanguine. Les dérivés de 1,2,4-triazoles en chimie médicinale possèdent toute fois de nombreuses autres vertus, puisque certains ont caractère antibactérien, anticonvulsivant, antidépresseur.[33]

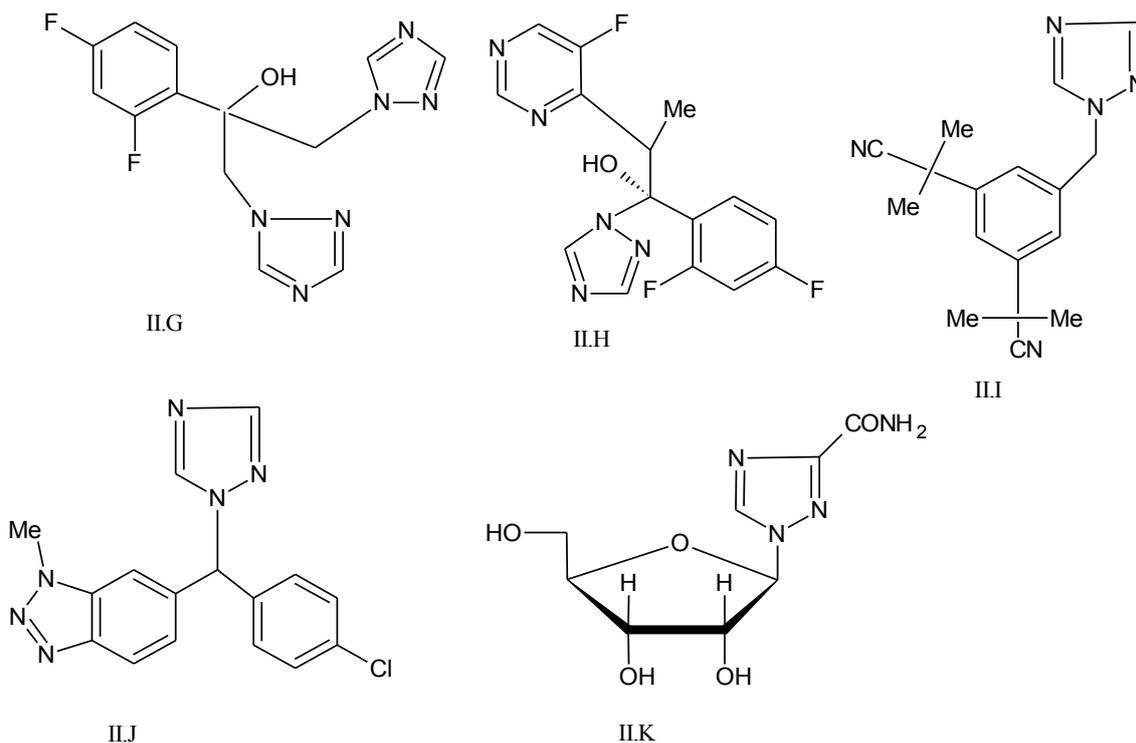


Figure A.II-13: Les triazoles en chimie médicinale.

Partie B(Expérimentale)

Chapitre B-I Travail effectué et appareillages

Chapitre B.II: résultats et dissection

Chapitre B-I

Travail effectué et appareillages

*Chapitre B-I Travail effectué et appareillages***B.I.1 Introduction :**

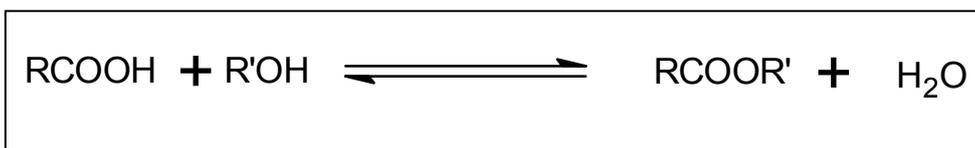
Nous avons proposées dans ce travail à l'élaboration des substances organiques et les produits chimiques utilisés pour synthétiser les composés hétérocycliques à cinq chaînons tel que 1, 3,4-oxadiazoles et 1, 2,4-triazoles à partir de l'acide cinnamique.

Pour optimiser les rendements des produits, plusieurs acteurs étaient mis 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, IR, et UV-visible; l'avancement des réactions a été suivi par CCM.

B.I.2 Présentation du projet de synthèse:

L'objectif de notre travail est de pouvoir trouver un moyen simple, efficace et économique pour la synthèse des dérivés de l'acide cinnamique et précisément les composés hétérocycliques à cinq chaînons tel que 1, 3,4-oxadiazoles et 1, 2,4-triazoles.

Le produit de départ de notre synthèse est l'acide cinnamique qui a montré de nombreux effets non dangereux sur la santé.

B.I.3 Estérification de l'acide cinnamique:

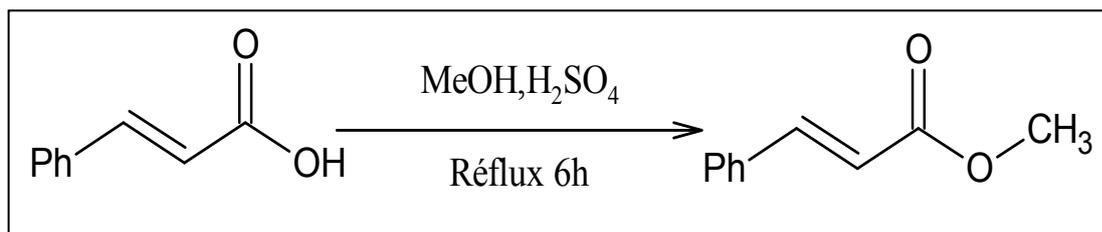
L'estérification joue un rôle très important dans la synthèse organique. Les groupements ester cyclique ou acyclique constituent des groupes fonctionnels d'importance dans de nombreux produits chimiques, les produits naturels et les composés synthétiques.

Ils jouent un rôle polyvalent temporaire en synthèse organique pour la protection des acides carboxyliques et les groupements hydroxyle [41]. La réaction d'estérification est généralement une réaction de condensation entre un acide carboxylique et un alcool. [42]

Le problème fréquemment rencontré lors de l'estérification provient de l'équilibre de la réaction. Pour déplacer l'équilibre du côté des produits, l'un des réactifs doit être utilisé en excès qui est généralement l'alcool; si non l'un des produits, doit être constamment éliminé (l'eau ou l'ester) pendant la réaction [41]. Si R' est un groupe méthyle (OR'=OMe), la façon la plus courante de la conduite de l'équilibre se fait par l'ajout d'un excès de MeOH; lorsque R'

est un groupe éthyle ($\text{OR}'=\text{OEt}$), il est préférable d'éliminer l'eau par distillation azéotropique. Le groupe R' peut être un groupe alkyle primaire ou secondaire autres que méthyle ou éthyle mais les alcools tertiaires donnent généralement des carbocations conduisant à des réactions d'élimination. Les réactions d'estérification sont généralement menées à l'aide de catalyseurs acides (H_2SO_4 , TsOH , HCl). [43]

Cette étape dans notre synthèse consiste à estérifier l'acide cinnamique en ester méthylique. On introduit l'acide sulfurique dans une solution contenant l'acide cinnamique et le méthanol sec en excès dans ce mélange réactionnel est agité sous reflux pendant 6h.



Le produit obtenu après extraction, subit un lavage avec le solvant est évaporé; un solide jaune avec un rendement de 95%.



Photo B.I-4: mélange réactionnel sous reflux et solide d'ester qui obtenu a produit

B.I.4 Les réactifs et les solvants utilisés:

La liste de ces produits chimique (réactifs et solvants) et leurs caractéristiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau B.I-4: Liste des produits chimiques utilisés

Les réactifs et les Solvants	La formule Chimique	Téb (°C)	Tf (°C)	PM (g/mol)	La Densité (g/cm ³)	L'origine
Méthanol	CH ₃ OH	65	-98	32.04	0,791	Carlo Bra
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	79	-114	46.07	0.812	Sigma Aldrich
Chloroforme	CHCl ₃	62	-64	119.38	1.478	Biochem
L'acide sulfurique	H ₂ SO ₄	340	3	98,078	1,830	VWR Chemicals
L'acide Chlorhydrique	HCl	48	-30	36,461	1,19	Biochem
Acétate d'éthyle	CH ₃ COOC ₂ H ₅	77,1	-83,6	88,11	0.90	Biochem
Cyclohexane	C ₆ H ₁₂	80.75	6,47	84,16	0.7781	Biochem
Hydroxyde de Potassium	KOH	1324	380	56,105	2,04	Biochem
Hydrazine hydratée 80%	NH ₂ NH ₂ .H ₂ O	114	2	50,06	1,01	Biochem
Disulfure de carbone	CS ₂	46	-111	76,141	1.26	Biochem
Acétone	CH ₃ COH ₃	56.05	-94.6	58.07	1.052	VWR Chemicals

B.I.5 Techniques et appareillages:**B.I.5.1 La chromatographie sur couche mince (CCM):****B.I.5.1.1 Définition:**

La chromatographie sur couche mince, ou sur plaque (CCM) est une méthode physique de séparation de mélanges en leurs constituants;

Elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixé, l'autre mobile.

La vitesse de migration d'une espèce chimique est la résultante de :

- la force d'entraînement par le solvant (solubilité),
- la force de rétention par le gel (adsorption).

La phase stationnaire solide est fixée sur une plaque, et la phase mobile liquide, nommée éluant, est un solvant ou un mélange de solvants. On dépose sur la phase stationnaire une petite quantité du mélange à séparer par tube capillaire et on met cette phase au contact de la phase mobile. La phase mobile migre de bas en haut, par capillarité, le long de la phase stationnaire en entraînant les constituants du mélange. C'est le phénomène d'élution, qui permet la séparation des constituants du mélange à analyser. [44]



**Photo B.I-5: CCM
dans la cuve**



**photo B.I-6: CCM dans
la lampe UV**



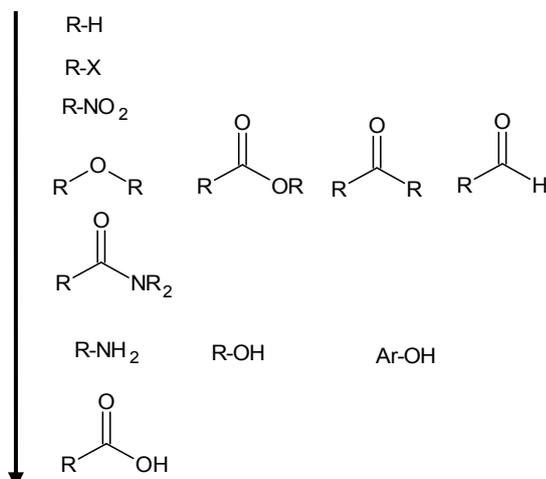
**photo B.I-7: après
la lampe UV**

a) Influence de la Polarité des groupements fonctionnels neutres:

le gel de silice est polaire, il a par conséquent une plus grand affinité pour les composés polaires :

-un composé peu polaire est peu adsorbé.

-Un composé polaire est très adsorbé.

**b) Influence de la polarité de la phase mobile:**

Une phase mobile liquide est appelée éluant. C'est elle qui fait migrer les composés, son choix est donc important. Il faut que le soluté soit soluble dans l'éluant. Il est possible de faire des mélanges de solvants pour changer sa polarité.

Tableau B.I-5 : Liste des solvants par ordre croissant de leur polarité

Hexane
Ether de pétrole
Tétrachlorure de carbone
Benzène
Dichlorométhane
Chloroforme
Ether d'éthylique
Acétate d'éthyle
Acétone
Propanol
Ethanol
Méthanol
Eau
Acide acétique

c) Influence de la solubilité des composés dans la phase stationnaire:

Plus ; un composé est soluble dans la phase liquide stationnaire, moins vite il se déplacera.

d) Influence de la solubilité des composés dans la phase mobile:

Plus ; un composé est soluble dans la phase mobile, plus vite il se déplacera.

B.I.5.1.2 Technique expérimentale:

Les principales étapes d'une chromatographie sur couche mince sont:

1) Préparation de la plaque CCM : Les plaques CCM sont préparées au niveau du laboratoire de Chimie, Université d'Adrar.

Tracer un trait fin au crayon à papier (plaque), à 1cm d'un des bords et bien parallèle, dont les dimensions 3 X 6 cm.

2) Préparation d'éluant: dans un bocal avec couvercle, introduire une petite quantité d'éluant (hauteur 0,5 cm) puis fermer le couvercle et attendre quelques minutes, cela permet de saturer l'atmosphère en vapeurs d'éluant, l'éluant souvent dans ce travail (cyclohexane et acétate d'éthyle).

3) Dépôt de la goutte sur la plaque (1) : avec un capillaire, déposer sur la ligne de base de la plaque une petite goutte du mélange à analyser ; il est possible de répéter le dépôt plusieurs fois afin d'augmenter la quantité d'espèces chimiques déposées sans élargir les taches.

4) L'éluition (2) et (3): placer la plaque dans l'éluant et refermer immédiatement le couvercle. L'éluant monte alors lentement. Attendre que l'éluant atteigne les 2/3 ou les 3/4 de la hauteur de la plaque.

5) Révélation (4): retirer la plaque et marquer immédiatement, au crayon la position des taches que former, les produits que l'on a séparés sont incolores, on ne voit alors aucune tache sur la plaque, il faut la révéler; Il existe pour cela deux méthodes:
-la révélation chimique : on pulvérise sur la plaque un réactif spécifique qui réagit avec les taches pour donner un produit coloré.

-La révélation avec une lampe UV qu'utilisée à notre travailles : UV proche (366nm) ou lointain (254nm).

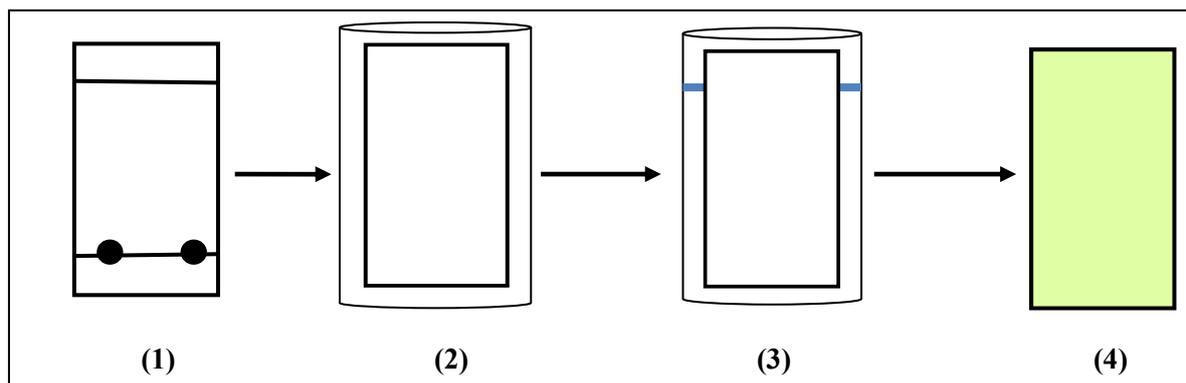


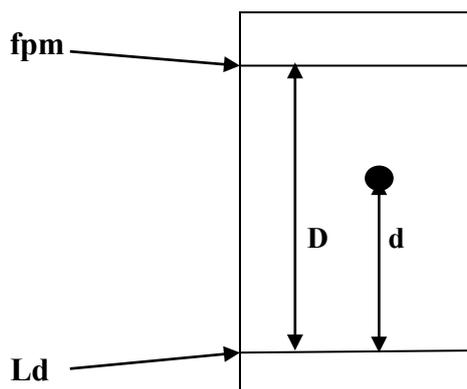
Schéma B.I: Technique de la plaque CCM

B.I.5.1.3 Calcul du rapport frontal R_f :

La distance d est calculée à partir au niveau de la ligne de dépôt L_d jusqu'au centre de la tache, tandis que la distance D est calculée à partir au niveau de la ligne de dépôt L_d jusqu'au niveau de front de la phase mobile f_{pm} , marqué à la fin de l'éluion.

Le R_f est un nombre sans unités qui varie entre 0 et 1.

$$R_f = \frac{d}{D}$$

**B.I.5.2 Spectroscopie infrarouge IR:**

La spectroscopie IR est un outil important et populaire pour l'élucidation ou l'identification structurale des composés.

Les spectres IR des composés synthétisés ont été enregistrés sous forme de PDF entre 400 et 4000 cm^{-1} (pour solide), 600 et 4000 cm^{-1} (pour liquide) et l'analyse infrarouge a été réalisée par un appareil du type Agilent Technologies au niveau de Laboratoire de Chimie, Université d'Adrar.

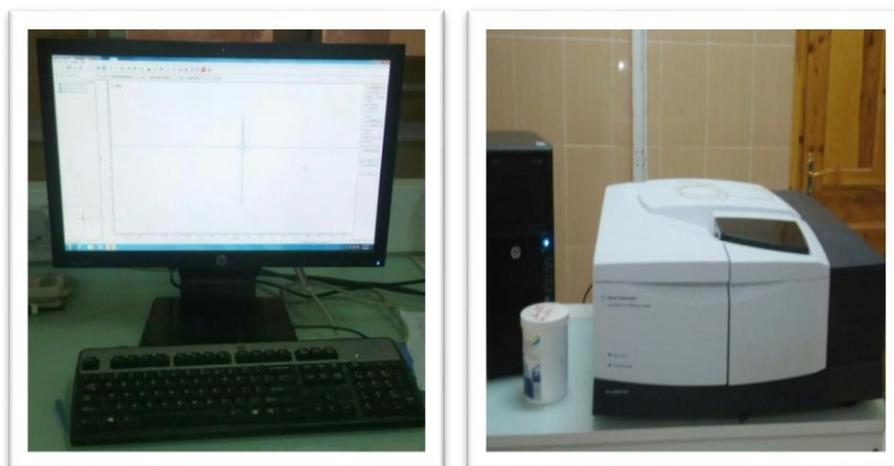


Photo B.I-8: l'appareil de l'analyse infrarouge IR

B.I.5.3 Spectroscopie ultraviolette UV:

Un spectrophotomètre UV est un appareil qui permet de mesurer l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde λ donnée ou sur une région donnée du spectre; Les longueurs d'ondes des pics d'absorption peuvent être corrélées avec les types de liaisons dans une molécule donnée et sont valides pour déterminer les groupes fonctionnels dans une molécule.

Un spectrophotomètre UV a été appliqué par un appareil du type Agilent Technologies (cary 60 UV-Vis) au niveau de Laboratoire de Chimie, Université d'Adrar.



Photo B.I-9: l'appareil de l'analyse ultraviolette-vis UV

B.I.5.4 Le point de fusion:

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique fond c'est-à-dire passe de l'état solide à l'état liquide.

Les points de fusion des composés synthétisés ont été mesurés dans un appareil du type STAURT (T max est 300 °C) au niveau de laboratoire de Chimie, Université d'Adrar.



Photo B.I-10: l'appareil de mesuré point de fusion

Chapitre B.II

Résultats et dissection

*Chapitre B II: résultats et dissection***B.II.1 Introduction :**

Dans cet projet, nous allons tenter la conversion de la fonction carboxylique de l'acide cinnamique à des composés hétérocycliques à cinq chaînons tels que les 1,3,4-oxadiazole et les 1,2,4-triazole ,qui ont été largement étudiés comme des produits essentielles dans la chimie, la biologique et la pharmaceutique[45], ce travail décrit les synthèses, les caractéristiques d'une série de dérivés des composés hétérocycliques à cinq chaînons . Généralement, l'hydrazide de l'acide carboxylique peut considérer comme intermédiaire réactionnel utile dans la formation des plusieurs hétérocycles, par exemple 1,3,4-oxadiazoles, et 1,2,4-triazoles [46].

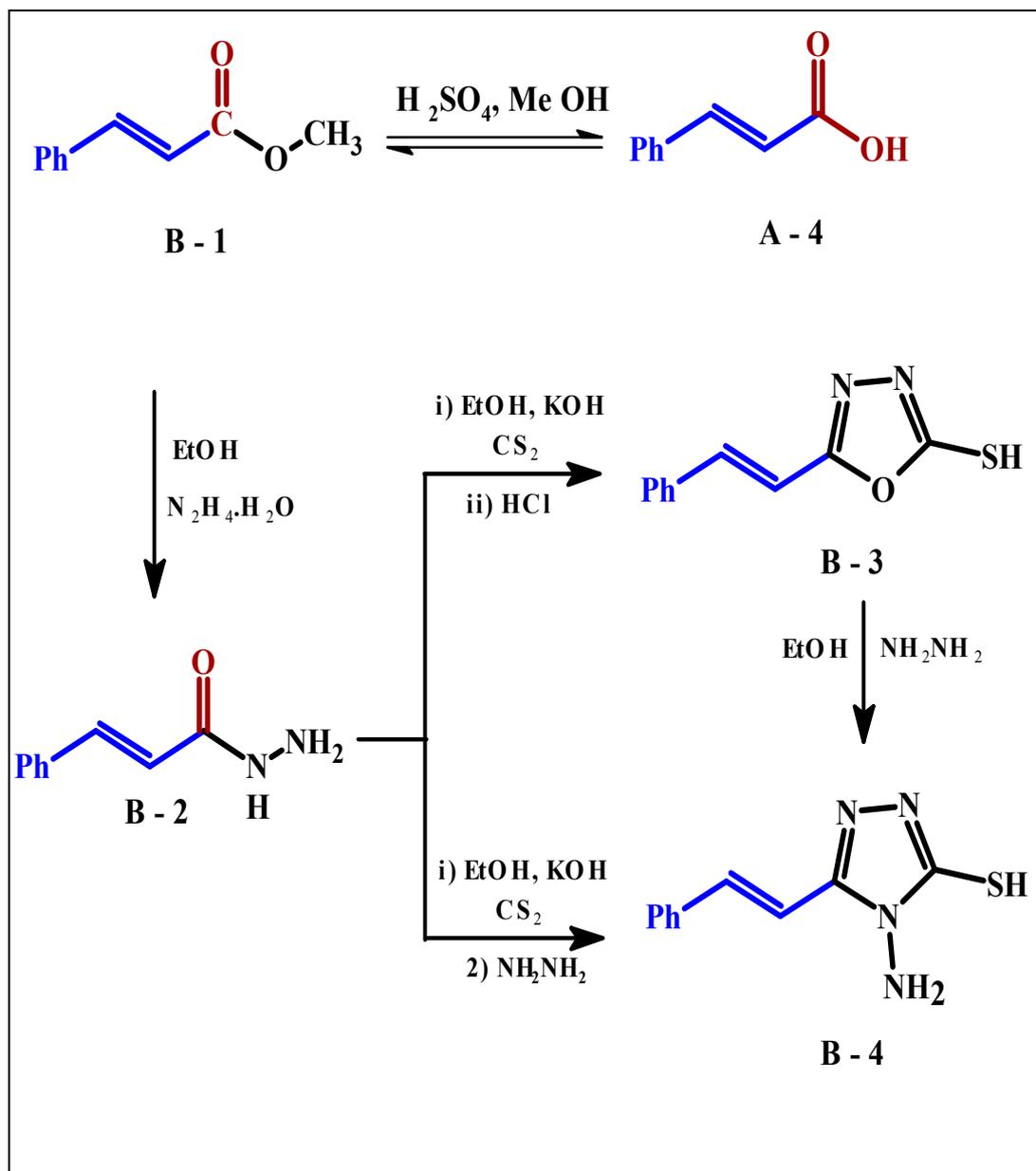
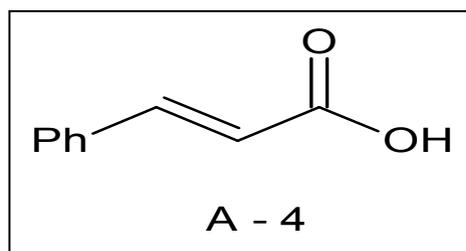


Schéma B-1 : Schéma réactionnelle de synthèse des dérivés de l'acide cinnamique

B.II.2 L'acide cinnamique (ou l'acide (2E) -3-phénylprop-2-énoïque) (A-4):**Schéma B -2 : L'acide cinnamique****Caractéristique du l'acide cinnamique:**

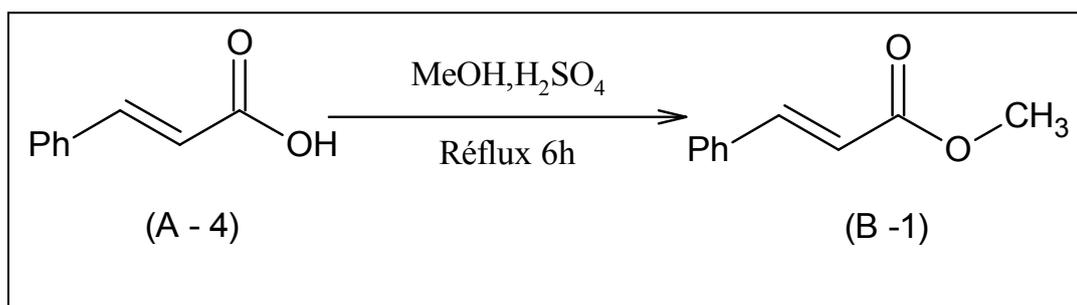
La masse molaire (MM) : 148 g/mole

La masse du produit : 3 g

Le point de fusion : 137 °c

Rapporte frontal Rf : 0.41 (cyclohexane-acétate d'éthyle : 3/2)

IR (KBr) cm⁻¹: 710 (C-H aromatique), 1628 (C=C aromatique), 1284 (C-O), 1494 (C=C), 1681 (C=O), 3300 (O-H), 2971 (C-H). (Annexe IR-1)

B.II.3 Synthèse du (2E) -3-phénylprop-2-énoate de méthyle (B-1):**Schéma B-3**

La voie de préparation du (2E) -3-phénylprop-2-énoate de méthyle (B-1) est décrite dans le schéma B-3.

L'acide cinnamique (3g, 0.02mole) est dissout dans le méthanol (30 mL), en présence de l'acide sulfurique H₂SO₄ (comme catalyseur à 0.5 mL) le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 6 heures, il est contrôlé par CCM. Après refroidissement :

On effectue l'extraction liquide-liquide, et pour cela il faut ajouter dans l'ampoule à décanter l'eau et le chloroforme et qui donner deux phases bien distinctes sont la phase aqueuse et la phase organique. La phase aqueuse constituée d'eau avec l'acide sulfurique et la phase organique constituée d'ester formé et le chloroforme.

En suite juste après l'obtention de la phase organique, on fait l'évaporation de chloroforme, on obtient un composé sous forme de solide jaune est nommé ester (cinnamate de méthyle).

Caractéristique du produit:

La masse molaire (MM) : 162 g/mole

La masse du produit : 3.08 g

Le point de fusion : 33 °c

Rendement du produit : 95 %

Rapporte frontal Rf : 0.83 (cyclohexane-acétate d'éthyle : 3/2)

IR (KBr) cm^{-1} : 710 (C-H aromatique), 2949(C-H), 1713 (C=O), 1450 (C=C aromatique), 1634 (C=C), 1201 (C-O). (Annexe IR-2)

B.II.4 Synthèse du (2E) -3-phénylprop-2-ènehydrazide (B-2):

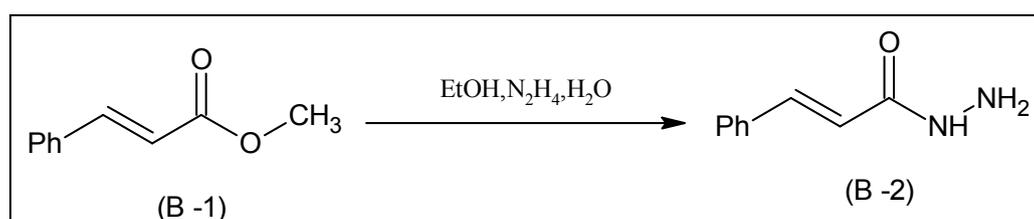


Schéma B-4

La voie de synthèse utilisée pour synthétiser du (2E) -3-phénylprop-2-ènehydrazide (B-2) est décrite dans le schéma B-4.

Le (2E) -3-phénylprop-2-énoate de méthyle (B-1) (1 g, 0.00214 mole) est dissout dans l'éthanol (10 mL), l'hydrazine hydratée (H₂O, NH₂NH₂) 7 mL; Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 10 heures.

Après refroidissement, et évaporation de solvant, on obtient un composé sous forme des cristaux jaunes est nommé cinnamoyle hydrazide.

Caractéristique du produit:

La masse molaire (MM) : 162 g/mole

La masse du produit : 0,225g

Rendement du produit : 65%

Le point de fusion : 125°C

Rapporte frontal R_f : 0.35 (cyclohexane-éthanol : 3/2)

IR (KBr) cm⁻¹: 3266 (N-H), 3028 (C-H), 1569 (C=O), 1112 (C-N). (Annexe IR-3)

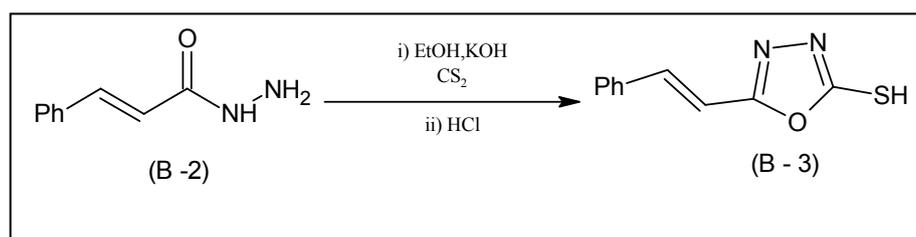
B.II.5 Synthèse du 5- [(E) -2-phényléthényl]-1,3,4-oxadiazole-2-thiol (B-3):

Schéma B-5

La synthèse de produit du 5- [(E) -2-phényléthényl]-1,3,4-oxadiazole-2-thiol (B-3) est réalisée comme décrite dans le schéma B-5.

Le (2E) -3-phénylprop-2-ènehydrazide (B-2) (1 g, 0.006 mole) est dissout dans l'éthanol (10mL), la solution d'hydroxyde de potassium formée de KOH (0.34 g, 0.006 mole) et d'éthanol (5mL), le disulfure du carbone CS₂ (2mL) est ajouté goutte à goutte à la réaction. Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 18 heures.

Après refroidissement, la solution est acidifiée avec l'acide chlorhydrique HCl pur jusqu'au pH égal à 5. Ensuite ; il se forme alors un précipité blanc qui est filtré, lavé par l'acétate d'éthyle, puis on fait évaporer le solvant, pour obtenir un composé sous forme des cristaux jaunes foncer est nommé 1, 3,4-oxadiazole.

Caractéristique du produit:

La masse molaire (MM) : 204 g/mole

La masse du produit : 2.02 g

Rendement du produit : 80 %

Le point de fusion : 105°C

Rapporte frontal Rf : 0.60 (cyclohexane -Acétate d'éthyle : 3/2)

IR (KBr) cm^{-1} : 3058 (N-H), 1496 (C=C), 1603 (C=N), 1416 (C=S), 1052(C-O-C), 2650 (S-H). (Annexes IR-4)

UV-visible (EtOH) λ_{max} =249 nm, Abs =0,614. (Annexes UV-1)

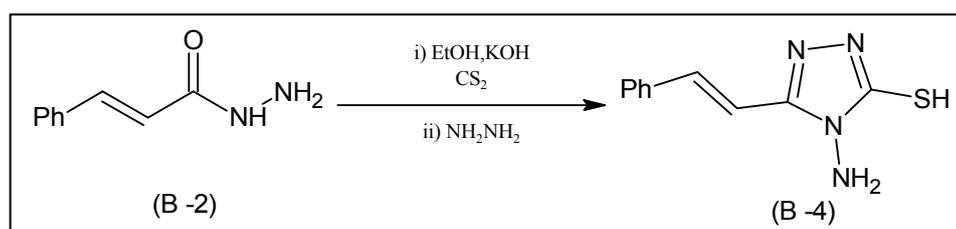
B.II.6 Synthèse du 4-amino-5 - [(E) -2-phényléthényl]-4H-1, 2,4-triazole-3-thiol (B-4):

Schéma B-6

La préparation du 4-amino-5 - [(E) -2-phényléthényl]-4H-1, 2,4-triazole-3-thiol (B-4) est réalisée comme décrite dans le schéma B-6.

Le (2E) -3-phénylprop-2-ènehydrazide (B-2) (1g, 0.006mol) est dissout dans l'éthanol (10ml), le mélange est traité par une solution d'hydroxyde de potassium KOH formée de KOH(0.34,0.006mol) et d'éthanol(5ml), le disulfure du carbone CS₂ (2ml), est ajouté goutte à goutte à la réaction après chauffé sous reflux pendant 21 heures .

Après refroidissement, la solution est acidifiée avec l'acide chlorhydrique HCl.

Après filtration et lavage avec l'acétate d'éthyle. Le solvant est évaporé le produit obtenue est sous forme des cristaux de couleur blanc.

Caractéristique du produit

La masse molaire (MM) : 218 g/mole

La masse du produit : 0.75 g

Rendement du produit : 55 %.

Le point de fusion : 204 °C.

Rapporte frontal Rf : 0.29 (cyclohexane-Acétate d'éthyle : 3/2).

IR (KBr) cm^{-1} : 3320.21-3206.88 (NH), 2748.84 (SH), 1684.84 (C=N), 1330.16 (C=C). (Annexes IR-5)

UV-visible (EtOH) $\lambda_{\text{max}} = 335 \text{ nm}$, Abs=0.806. (Annexes UV-2)

Conclusion générale



Conclusion générale

Le travail présenté dans ce mémoire est basé sur les synthèses et les caractéristiques des hétérocycles 1,3,4-oxadiazole et 1,2,4-triazole à partir de l'acide cinnamique, ce dernier est considéré comme produit de départ.

Notre objectif étant l'obtention de nouveaux hétérocycles à cinq chaînons à partir de l'acide cinnamique : le 5- [(E) -2-phényléthényl]-1,3,4-oxadiazole-2-thiol (B-3) et le 4-amino-5 - [(E) -2-phényléthényl]-4H-1, 2,4-triazole-3-thiol (B-4).

L'analyse utilisée dans notre travail a été réalisée par des méthodes physico-chimiques telles que : la chromatographie **Rf**, le point de fusion **Tf**, l'infrarouge **IR** et la spectroscopie de **UV-visible**.

Au cours de ce travail, les différentes manipulations effectuées ainsi que les difficultés rencontrées nous ont permis de mettre nos connaissances théoriques en pratique et les enrichir.

Ce travail ouvre des perspectives destinées à optimiser la synthèse des dérivés de l'acide cinnamique.

- De tester l'activité biologique de nos composés vis-à-vis diverses classes de bactéries.

- D'étudier la toxicité des composés synthétisés afin de confirmer leurs usages en pharmacologie.

- De confirmer nos composés par une étude détaillée en utilisant la diffraction des rayons X, la spectroscopie de masse SM, la résonance magnétique nucléaire RMN et l'analyse élémentaire.

Référence Bibliographique



Chapitre A.I

[1]: March, Jerry (1992). *Advanced organic chemistry : reactions, mechanisms, and structure (4th ed.)*. New York: Wiley.

[2]: Michael B. Smith ; March, J. « marche's advanced organic chemistry », 6th ed, p1358, 1414, .2005.

[3]: Plant Physiology and Biochemistry, vol. 43, 2005, p. 929-937

[4]: Macheix J J.; Fleuriet A.; Jay-Allemand, C. « Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique», presses polytechnique et universitaires romandes (PPUR).2005, p4-5.

[5]: Chinese Science Bulletin, vol. 48, n° 6, 2003, p. 555-558

[6]: I. MAMI, « Synthèse d'un dérivés de l'acide cinnamique », Thèse de Master, UAB, Tlemcen ; Algérie, 2014-2015.

[7]: Sharma P. J. Chem. Pharm. Res. 2011, 3, 403-423.

[8]: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

[9]: Hoskins, J.A. J. Appl. Toxicol., 1984, 4, 283-292.

[10]: Cah. ORSTOM, sb. Biol., 110 13 - novembre 1970. page 7

[11]: Cannelle bio – Cinnamomum zeylanicum bio - Esprit Santé.html

[12]: <http://sciences-physiques.acmontpellier.fr/ABCDORGA/Famille/QQREACDEBASE.html>

[13]: Laue, T.;Plagens, A. « Named Organic Reactions »,2nd ed, p291,178 . John Wiley & Sons. 2005.

[14]: De, P. ;Baltas, M; Bedos-Belval, F. *Current Medicinal Chemmistry*, 2001, 18, 1672-1703.

[15]: Hahn et al., 1983 ; Andreasen et al., 2000; Zhou et al., 2004; Kim et al., 2006

[16]: Ribéreau- Gayon, 1998

[17]: Suba et al., 2002 ; Zhou et al., 2004 ; Kim et al., 2006

[18]: Cunha, et al ;(2004)

[19]: Ribéreau-Gayon, 1968 ; Häkkinen, 2000

Chapitre A.II

[20]: R.R.Gupta, M. Kumar, V. Gupta, « Heterocyclic Chemistry: Five membered Heterocycles » 1st ed. India, Springer, **2005**.

[21]: D. HASNI, « *Etude physico-chimique des complexes de l'acide phtalique et ces dérivés avec les métaux de transition (Ni, Cu, et Zn)* », Thèse de Magister, USTO, Oran; Algérie, **2014-2015**.

[22]: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suède. *J. Med. Chem.* , **2012** , 55 (5), pp 1817-1830.

[23]: J. P. Jasinski, et al, *J. Chem. Crystallogr.*, 39, 761–765 (2009).

[24]: Q. Gao, S. Liu, X. Wu, J. Zhang, A. Wu, *Org. Lett.* , **2015** , 17 , de 2960 à 2963

[25]: S. Belkadi, « *Synthèse et étude de l'effet antibactérien des composés synthétisés N- et C-acyclo-nucléosides dérivés de l'acide lactique* », Thèse de Magister, USTO, Oran; Algérie, **2009**.

[26]: S.I. Luiksaar, B.K.Krayushkin, M.M ; *Mendeleev Commun*, **1998**, 4, 136.

[27]: I. L. Karle, Y. B. R. D. Rajesh, S. Ranganathan, *J. Chem. Crystallogr.*, 39, 201–208 (2009)..

[28]: C .Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc*, **1995**,77,1148.

[29]: L. Kartik; U .Paresh; *Ind .J. Chem. Sect.B*, **1996**, 35B, 1062.

[30]: A.Pace, P.Pierro, «*The new era of 1, 2, 4-oxadiazoles*», *Org.Biomol.Chem*, **2009**, 4337-4348.

[31]: P. Niu, J. Kang, X. Tian, L. Song, H. Liu, J. Wu, W. Yu, J. Chang, *J. Org. Chem.* , **2015** , 80 , 1018-1024.

[32]: R. Shelman, *J.Org. Chem.*, **1961**, 26, 88. alkyle

[33]: N. MEDDAH ARAIBI, «*La Synthèse des dérivés hétérocycliques à cinq chaînons de L-tryptophane et détermination de leurs activités biologiques*», Thèse de Magister, USTO, Oran; Algérie, **2012-2013**.

[34]: B.N.Goswami, J.C. Katakya, M.M. Datta .Ind.J. Chem. **1984**, 23B, 796-797.

[35]: P. Vainilavicius et al, Monatsh. Chem., 132, 825-831 (2001).

[36]: AB. Tozkoparan, et al, *Med. Chem. Res.*, 9508-9517 (2010).

[37]:E. L. Metelkina, T. A. Novikova, *Russ. J. Org. Chem.*, 40, No. 4, 593 (2004).

[38]: DV Batchelor, DM Beal, TB Brown, D. Ellis, DW Gordon, PS Johnson, HJ Mason, MJ Ralph, TJ Underwood, S. Wheeler, *Synlett* , **2008** , 2421 à 2424.

[39]: GM Castanedo, PS Seng, N. Blaquiére, S. Trapp, ST Staben, *J. Org. Chem.* , **2011** , 76 , 1177-1179.

[40]: M. Nakka, R. Tadikonda, S. Rayavarapu, P.Sarakula,S.Vidavalur, *Synthesis* , **2015** , 47 , 517-525.

Chapitre B.I

[41]: Otera, J.;Joji, N. «Esterification: Methods, Reaction, and Applications »2nd ed, pl,21.Wiley.**2009**

[42]: Solomons, T, W.Graham. «chimie organique»,7th ed, p 734.MODULO.**2000**

[43]: Michael B. Smith; March, J. « marche's advenced organic chemistry», 6th ed, p1358,1414, .**2005**.

[44]: Chromatographie sur couche mince, Version 1.2 (2009).

<http://www.educnet.education.fr/rnchimie/>

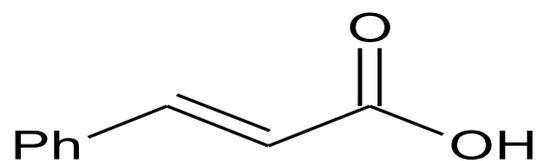
Chapitre B.II

[45]: H. Sh. Lv, et al, J. Fluoresc., (2011).

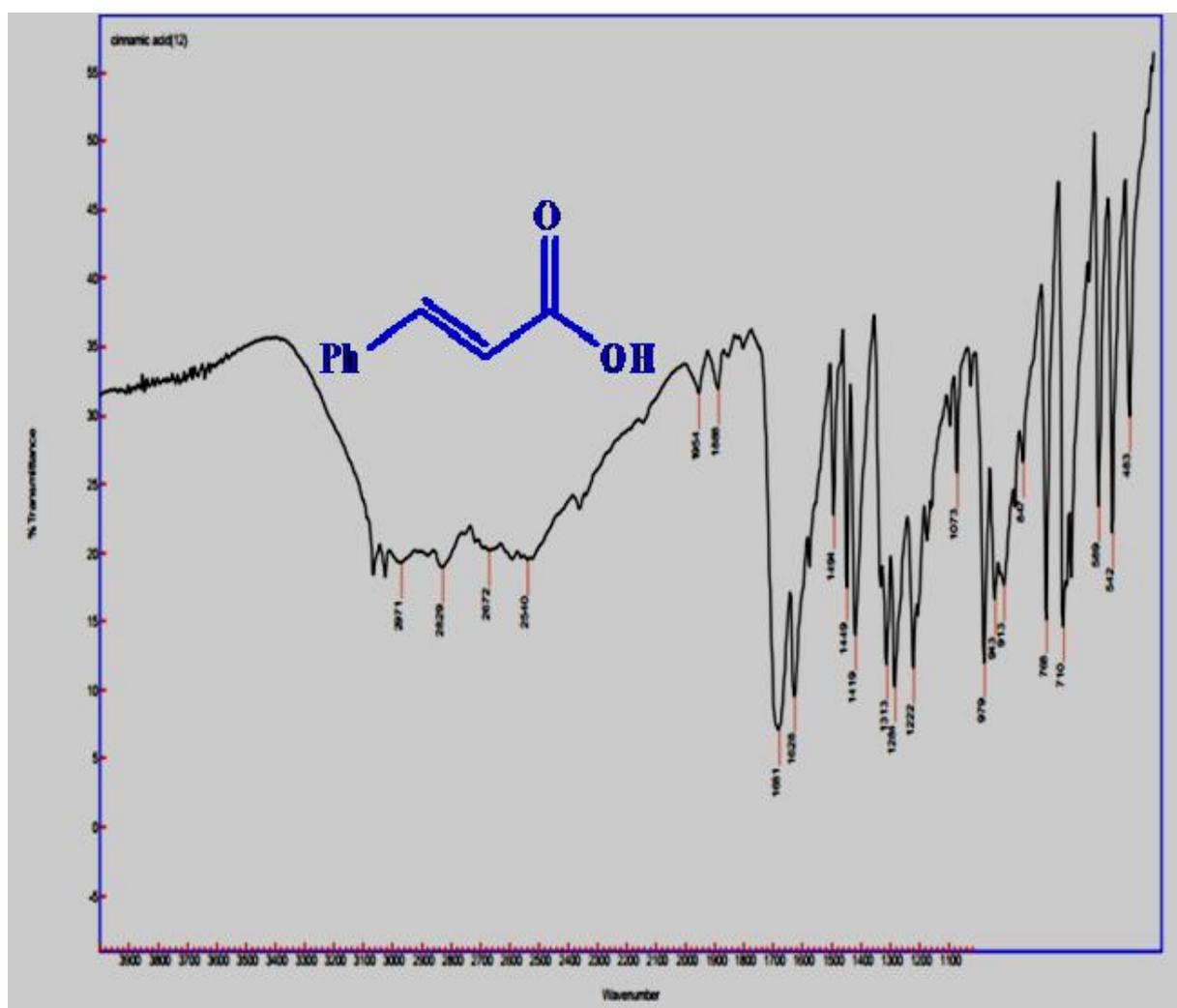
[46]: B. F. Abdel-Wahab, H. A. Abdel-Aziz, E. M. Ahmed, Monatsh. Chem., 140, 601–605 (2009).

Annexes

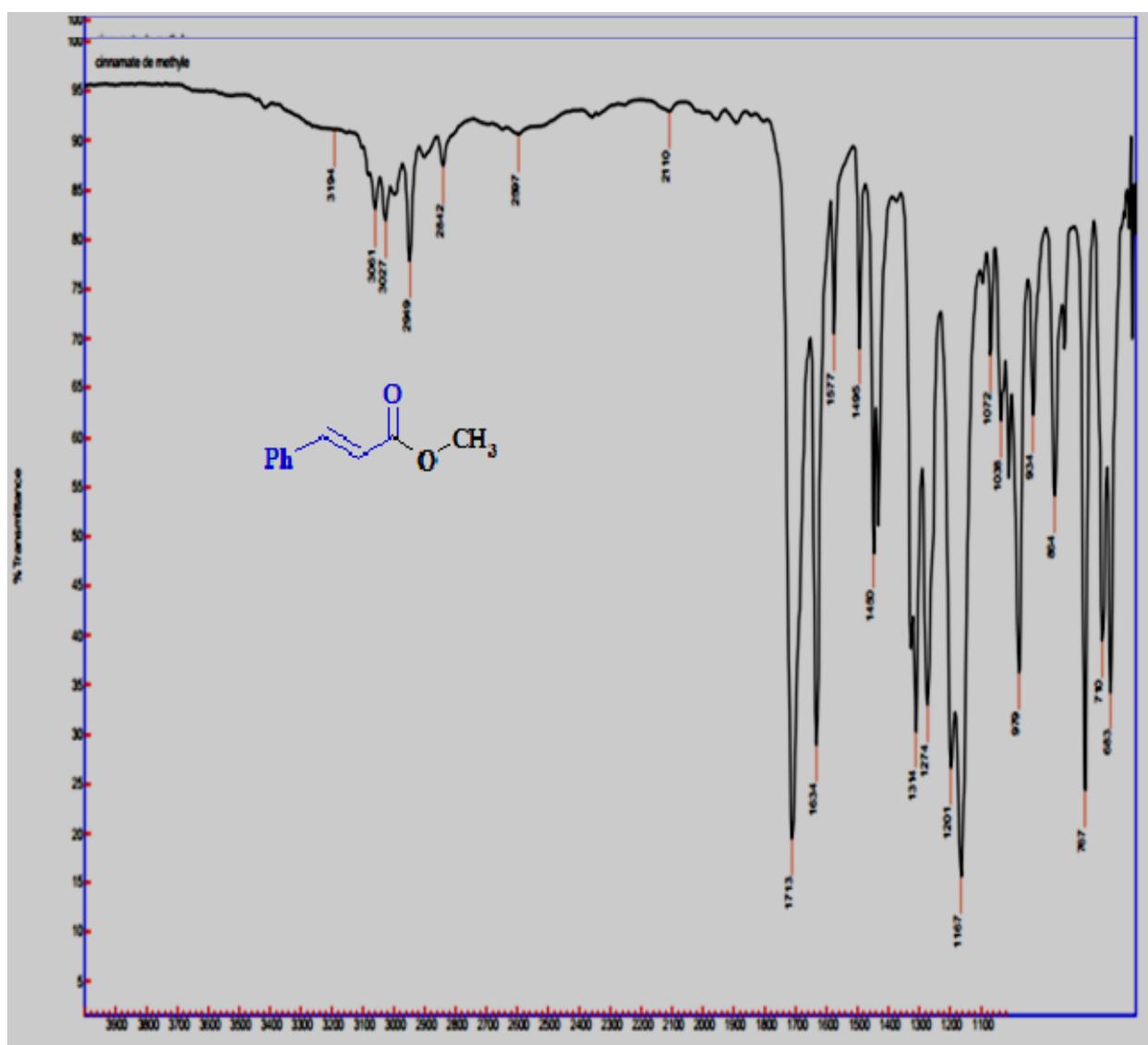
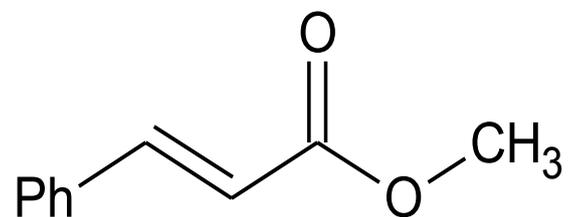
L'acide cinnamique (ou l'acide (2E) -3-phénylprop-2-énoïque) (A-4)



A - 4

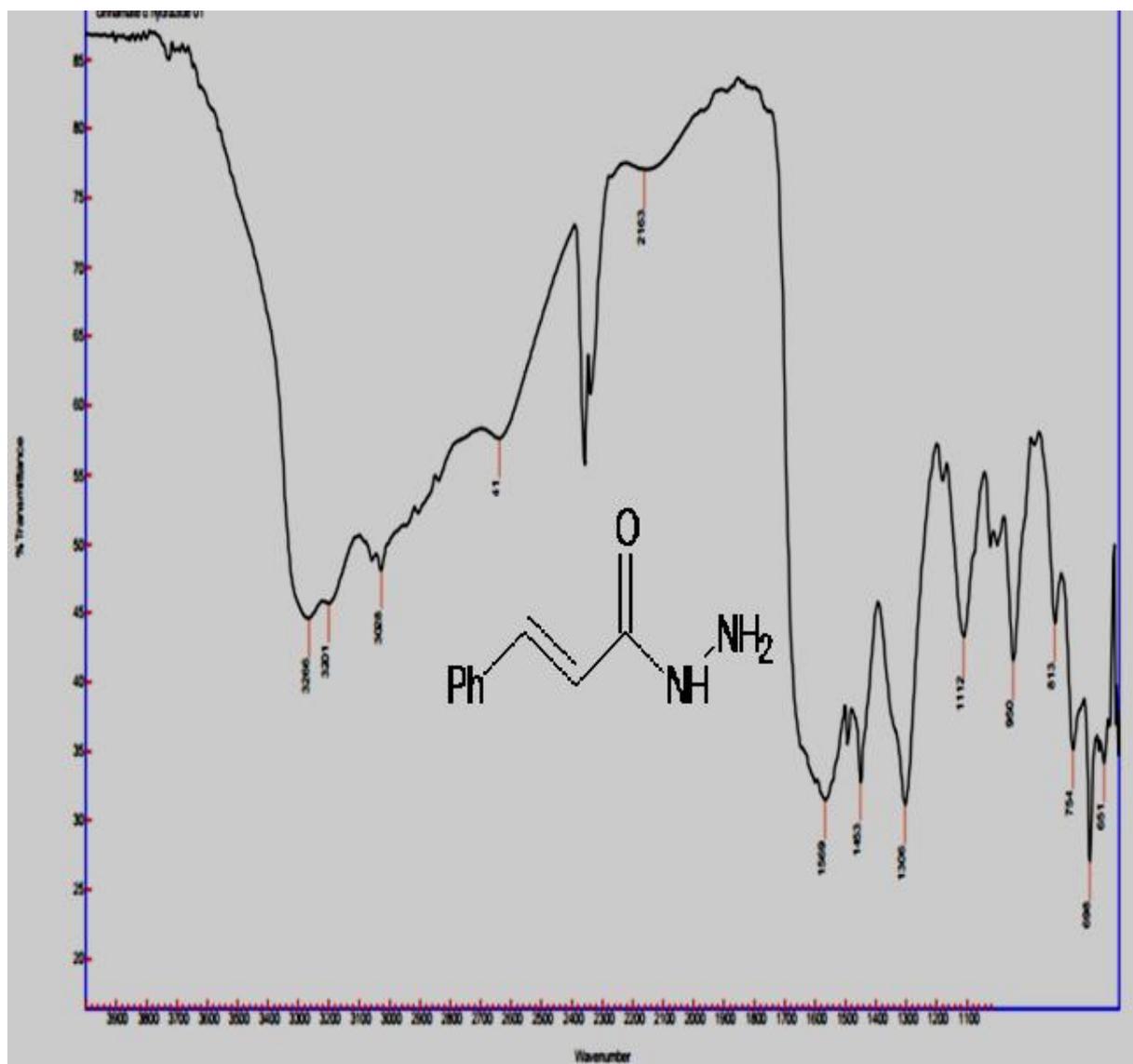
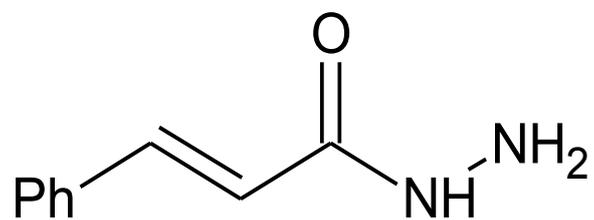


Annexe IR-1: Spectre IR composé A.4

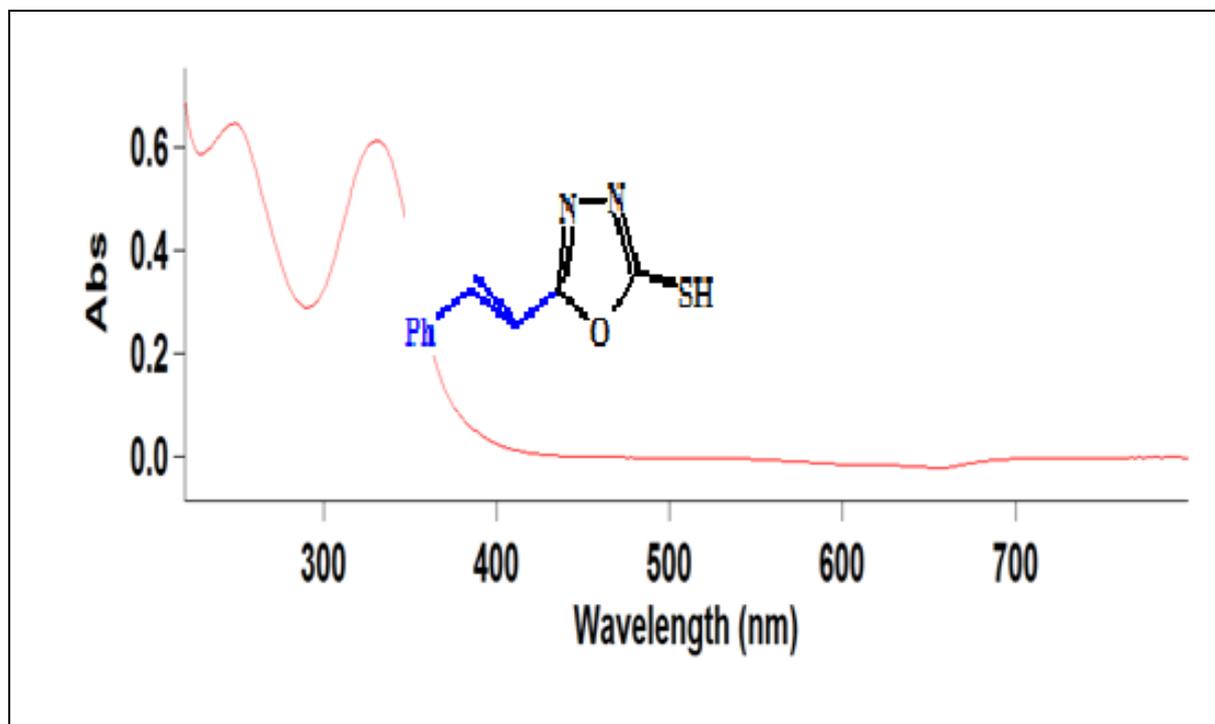
(2E) -3-phénylprop-2-énoate de méthyle (B-1)

Annexe IR-2: Spectre IR du composé B.1

(2E) -3-phénylprop-2-ènehydrazide (B-2)

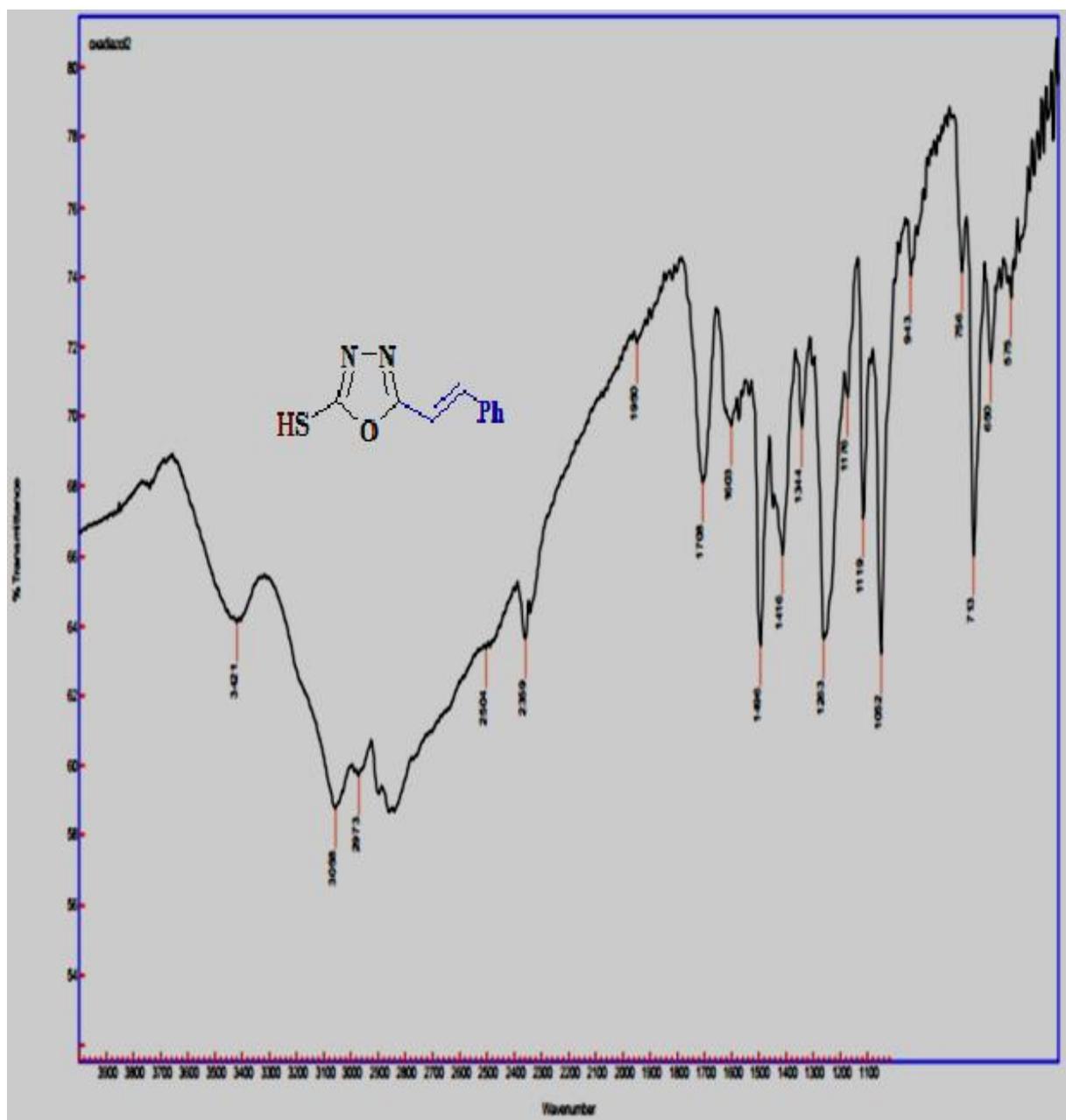


Annexe IR-3: Spectre IR du composé B.2

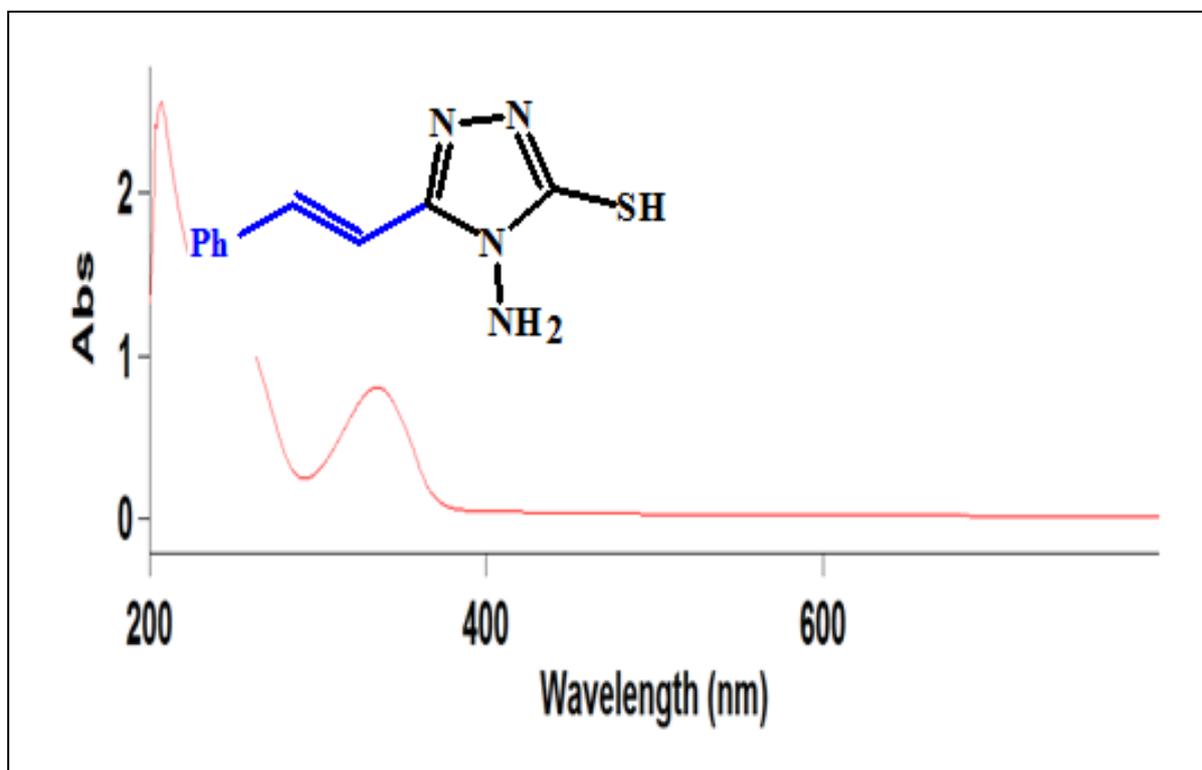
1, 3,4 - oxadiazole (B-3)

Annexe UV-1 : Spectre UV du composé (B. 3)

5- [(E) -2-phényléthényl]-1,3,4-oxadiazole-2-thiol

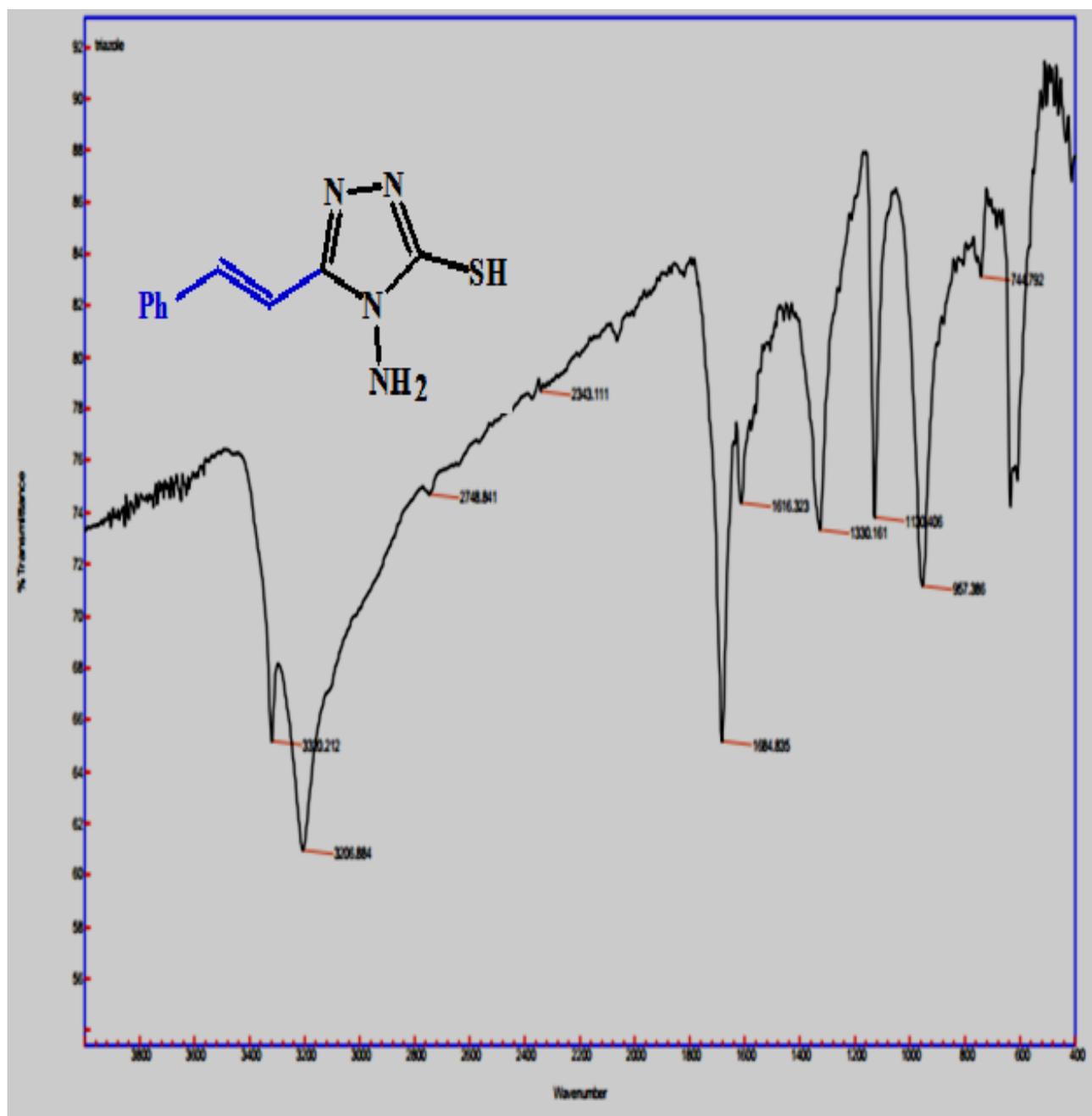


Annexe IR-4: Spectre IR du composé (B.3)

1,2,4 triazole(B-4)

Annexe UV-2 : Spectre UV du composé B.4

4-amino-5 - [(E) -2-phényléthényl]-4H-1, 2,4-triazole-3-thiol (B-4)



Annexe IR-5: Spectre IR du composé B.4