

SYNTHESES DES DERIVES DE L'ACIDE ACETIQUE ET DETERMINATION DE LEURS ACTIVITES ANTIBACTERIENNES

A. Habchi, H. Hibbi, Y. Oueld Mohammed

Département des sciences de la matière, faculté des sciences et de la technologie. Université
d'Adrar 01000 Algérie

Email : habchiram@gmail.com

Résumé - L'acide acétique et leurs dérivés sont bien connus pour leur utilisation comme des agents de conservateur excellents dans les industries alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques. Dans ce travail, nous avons décrit les méthodes conventionnelles utilisées dans la synthèse des dérivés de l'acide acétique, tels que l'acétate d'éthyle, acétate d'hydrazide et le 5-méthyle-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thion, qu'ont été synthétisés et étudiés avec succès pour leur activité antibactérienne. Ces composés ont été préparés à partir de l'acide acétique comme une matière de départ. La détermination structurelle de ces composés a été faite sur la base de l'analyse physique chimique telle que la spectroscopie infrarouge IR et la chromatographie sur couche mince CCM. Les composés synthétisés ont été testés pour leur activité antibactérienne contre quatre souches bactériennes; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*, qu'ont montrés de bonne à modérée activité.

Mots-clés : Acide acétique, acétate d'éthyle, hydrazide, 1,3,4-oxadiazole.

Abstract - Acetic acid and its derivatives are well known for their use as preservative agents excellent in food, pharmaceutical and cosmetics industry. In this work, we described the conventional methods used in the derivatives synthesis of acetic acid such as ethyl acetate, hydrazide acetate and 5- methyl -1,3,4-oxadiazole -2 (3H) -thion, that were successfully synthesized and studied for their antibacterial activity. These compounds were prepared from acetic acid as starting materials. The structural determination of these compounds was made on the basis of the chemical physical analysis such as infrared spectroscopy and thin layer chromatography. The synthesized compounds were tested for their antibacterial activity against four bacterial strains; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*, that have shown from good to moderate activity.

Keywords: Acetic acid, ethyl acetate, hydrazide, 1,3,4-oxadiazol.

INTRODUCTION

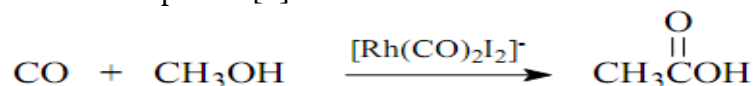
L'acide acétique, ou ce qui est également connu sous le nom -acide éthanoïque-, est le composé chimique responsable de l'odeur caractéristique et le goût aigre de vinaigre [1]. Typiquement, le vinaigre a de 4 à 8% de l'acide acétique. Comme définition est un ingrédient de vinaigre, l'acide acétique a été produit et utilisé par les humains depuis avant l'aube de l'histoire. En fait, son nom vient du latin du vinaigre. Le vinaigre est formé à partir de solutions diluées d'alcool, tels que le vin, par l'action de certaines bactéries en présence d'oxygène. Ces bactéries ont besoin d'oxygène, et le changement chimique global est la réaction de l'éthanol avec l'oxygène pour former de l'acide acétique et de l'eau [1].



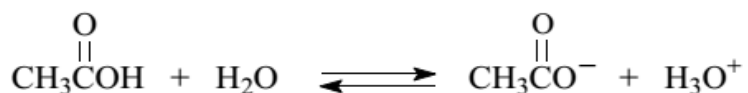
Des grandes quantités d'acide acétique sont utilisées pour fabriquer des produits tels que l'encre pour l'impression, textile, colorants, produits chimiques photographiques, les pesticides, les produits pharmaceutiques, les conservateurs alimentaires, le caoutchouc

et les matières plastiques. L'acide acétique peut pénétrer dans l'environnement à partir de rejets et des émissions des industries [2].

Pendant de nombreuses années, l'acide acétique commercial a été produit par l'oxydation de l'éthanol. Aujourd'hui, la plupart de la production industrielle de l'acide acétique fait par le procédé de Monsanto, dans lequel le monoxyde de carbone réagit avec le méthanol sous l'influence d'un catalyseur complexe de rhodium à 180 °C et des pressions de 30 à 40 atmosphères [1].



L'acide acétique est classé comme un acide faible, car il ne dissocie pas complètement lorsqu'il dissout dans une solution aqueuse. A une concentration de 0,1 M, à environ de 1% des molécules seulement sont ionisées. En solution, il existe un équilibre dynamique entre les molécules neutres, les ions acétate et hydronium [1].



La synthèse organique est duale. Son objet est soit l'obtention d'une molécule particulière donnée, naturelle ou imaginée, selon une voie originale, soit le développement d'une nouvelle méthode de synthèse, autrement dit d'une réaction ou d'une série de réactions accomplissant une transformation générique [3].

L'objectif principal de ce travail est la rationalisation de la réactivité et de l'intérêt de l'acide acétique et leurs dérivés.

MATERIELS ET METHODES

Le point de fusion des composés synthétisés ont mesurés par Melting point SMP 10, Stuart. L'avancement des réactions a suivi par la chromatographie CCM. L'analyse IR a enregistré avec Agilent technologies FTIR cary 660.

Les souches bactériennes sont obtenues au niveau de l'hôpital Tililane d'Adrar.

Synthèse des produits :

Procédure générale de synthèse de l'acétate d'hydrazide (B-3)

Dans un ballon mono-col on dépose 3 ml de l'acétate d'éthyle et on ajoute 25 ml de l'éthanol, l'hydrazine hydratée 80% (2,5 ml) est graduellement additionnée avec l'agitation. Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 06 heures. Après refroidissement et évaporation de solvant, le produit obtenu est déposé dans un cristallisateur pour obtenir un composé sous forme de cristaux transparent nommé acétate d'hydrazide avec un rendement 56,61% et un rapport frontal R_f : 0,66 (méthanol-Acétate d'éthyle : 1/4). IR, ν (KBr, cm⁻¹) : 3272 (N-H), 1613 (C=O) et 1155 (C-N).

Procédure générale de synthèse du 5-méthyle-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (B-4)

On dissout 1,54 g de l'acétate d'hydrazide obtenu dans une quantité excès de l'éthanol, puis on ajoute graduellement 0,25g d'hydroxyde de potassium KOH avec 2 ml de disulfure de carbone (CS₂) sous l'agitation. Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 04 heures. Après refroidissement, la solution est acidifiée avec l'acide chlorhydrique HCl (30%) jusqu'au pH égal à 2 [4]. Ensuite ; il se forme alors un

précipité qui est filtré, le produit obtenu est déposé dans un cristallisateur pour obtenir finalement sur un produit sous forme du pâte jaune foncé nommé 5-méthyl-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione avec un rendement 86,30%, un point de fusion 260°C et un rapport frontal Rf 0,78 (méthanol-Acétate d'éthyle : 2/3). IR, ν (KBr, cm^{-1}): 3189 (N-H), 1692-1655 (C=N), 1498 (C=S), 1265 (C-O), 1167 (C-N).

Activité antibactérienne

Le principe de cet examen consiste à déposer dans une boîte de Pétrie contenant une gélose Mueller Hinton (MH) et inoculée par une souche bactérienne, des disques de papier imprègnent des produits chimiques synthétisés avec une concentration 20 mg/ml. L'eau distillée est utilisé comme un solvant aux produits synthétisés pour la préparation des solutions avec une concentration de 20 mg/ml.

Les disques de papier sont stérilisés pendant 15 min.

Les disques de papier sont introduits dans les solutions préparés jusqu'à la saturation ou L'imprégnation.

L'incubation est à 37 °C pendent 24 heures.

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

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèses organique

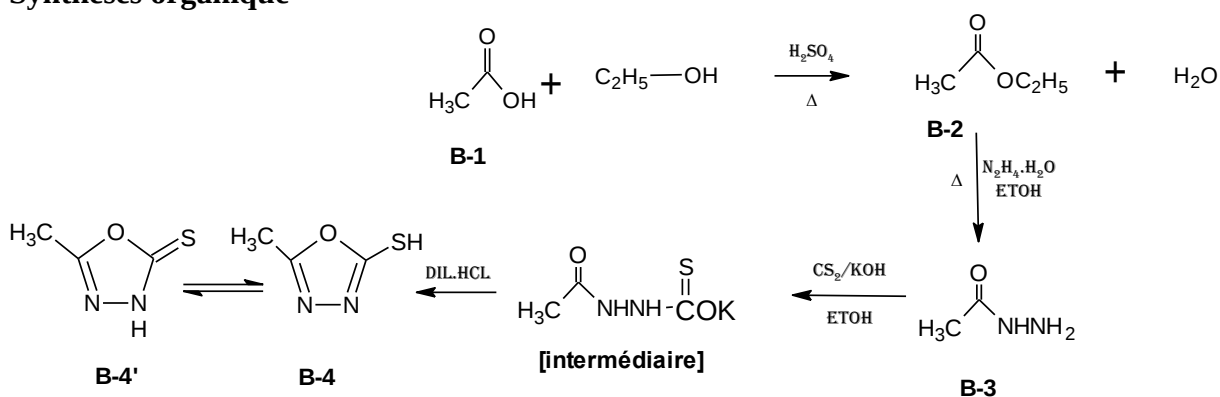


Fig. 1 : Schéma réactionnel de synthèse des dérivés de l'acide acétique

L'analyse IR de l'acide acétique (B-1) donne une bande d'absorption au groupement carbonyle C=O à environ 1705 cm^{-1} et groupement C-H à environ 3045 cm^{-1} et une bande d'absorption à environ 3426 cm^{-1} de la fonction hydroxyde O-H. (Fig. 2).

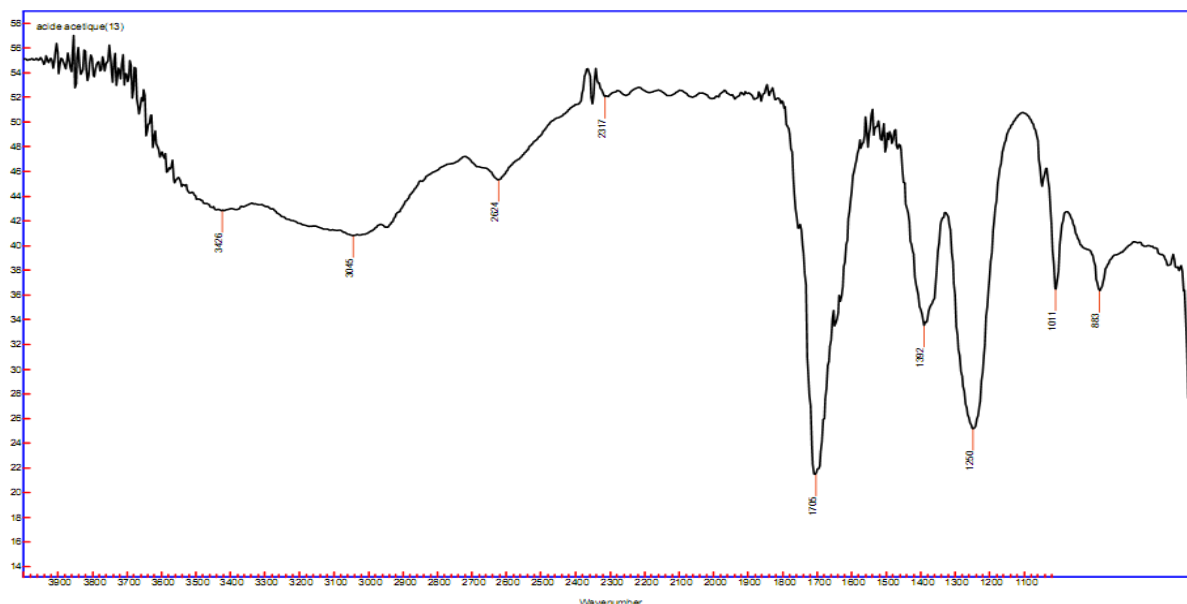


Fig. 2 : Le spectre IR de l'acide acétique (B-1) .

L'acétate d'éthyle (B-2) est caractérisé par un spectre IR présentant une bande d'adsorption à environ 2917 cm^{-1} attribuée au groupement C-H. Les bandes d'adsorptions des groupes (C=O) et (C-O) ont observées à environ 1742 cm^{-1} et 1239 cm^{-1} respectivement. (Fig. 3).

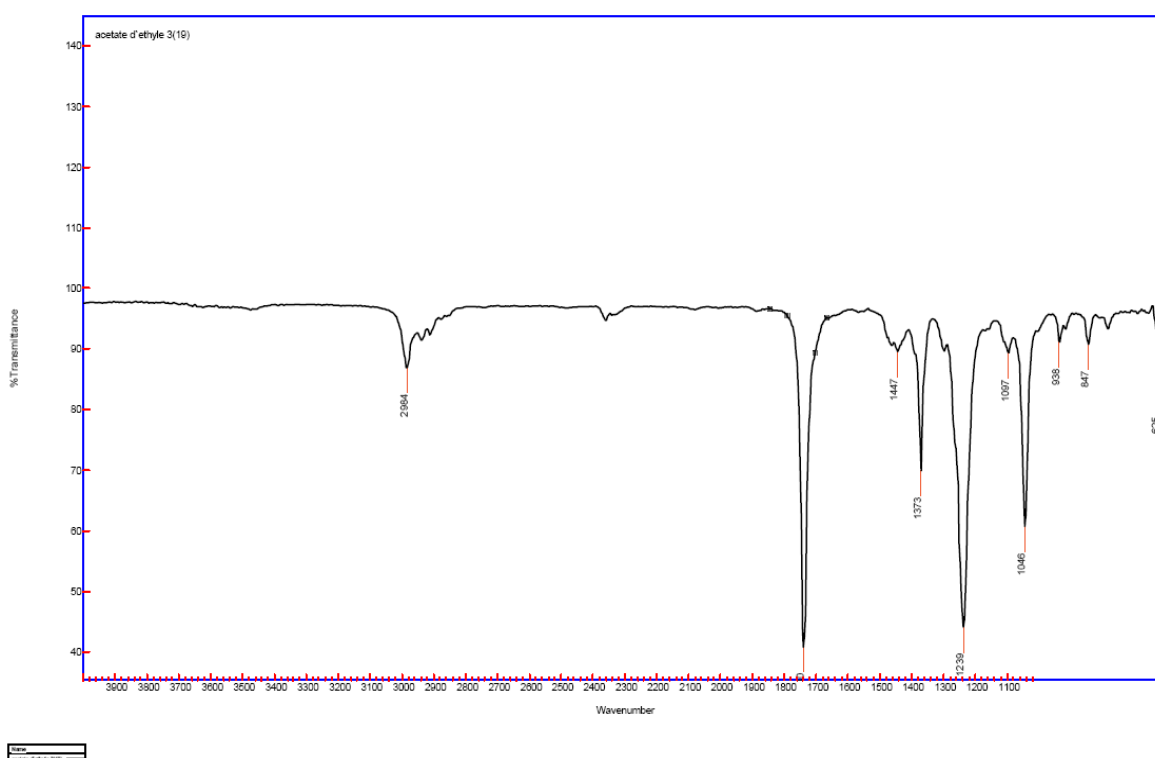


Fig. 3 : Le spectre IR de l'acétate d'ethyle (B-2).

L'acétate d'hydrazide (B-3) est synthétisé par traitement de l'ester avec l'hydrate d'hydrazine $N_2H_4.H_2O$ dans l'éthanol [5,6] sous chauffage à reflux, le spectre IR présente des bandes d'absorptions à environ 3056 cm^{-1} , 1613 cm^{-1} et 3272 cm^{-1} pour élongation de groupement C-H, de groupement carbonyle C=O [7] et de groupement N-H respectivement [8]. La bande d'adsorption observée à environ 1155 cm^{-1} est caractérisée la liaison C-N caractéristique de l'hydrazide (Fig. 4).

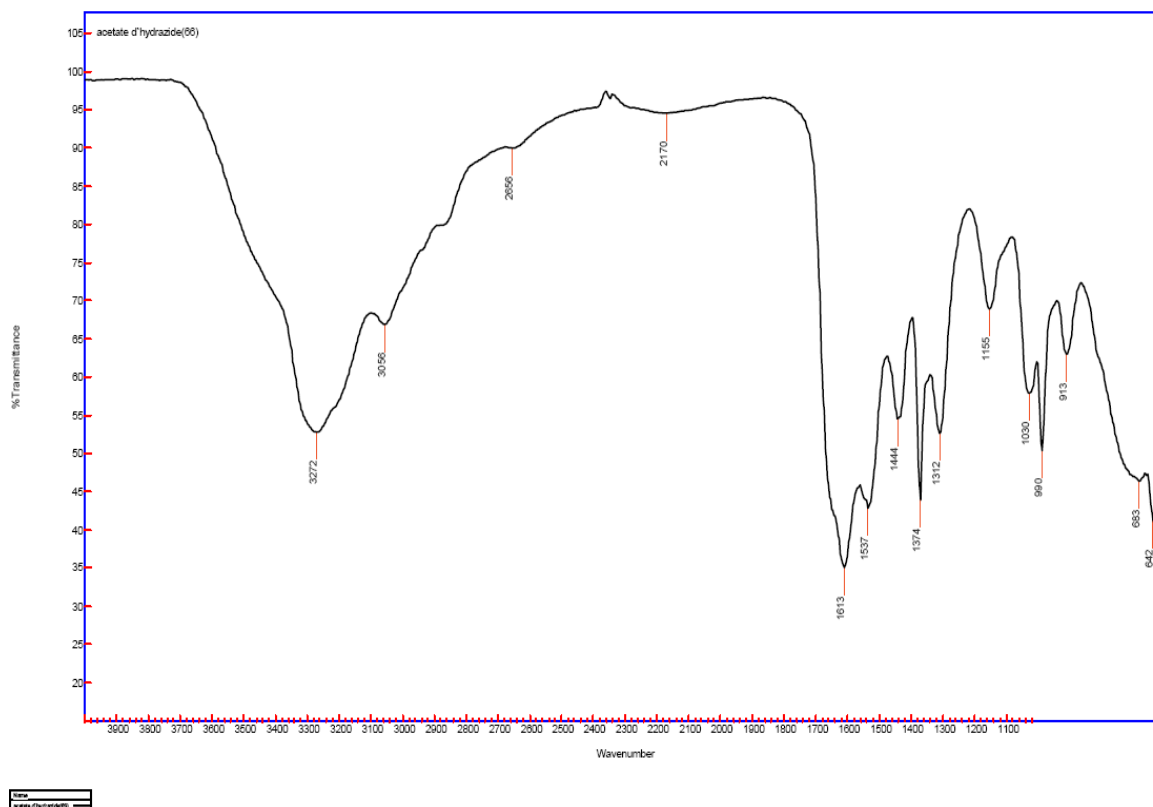


Fig. 4 : Le spectre IR de l'acétate d'hydrazide (B-3) .

La formation du 5-méthyle-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (B-4) est préparé par traitement de l'acétate d'hydrazide avec disulfure de carbone (CS_2) [9] et hydroxyde de potassium (KOH) dans l'éthanol sous chauffage à reflux [10]. Le spectre IR montre des bandes d'absorptions à environ 3189 cm^{-1} et $1692\text{--}1655\text{ cm}^{-1}$ aux groupements N-H, C=N respectivement [11]. Les bandes d'adsorptions C-O et C-N présentent à environ 1265 cm^{-1} et 1167 cm^{-1} respectivement. La formation de la forme thione (B-4) a été prédominance que la forme thiol (B-4'), et ce revient à la présence d'une bande d'adsorption à 1498 cm^{-1} caractérisant la fonction thione $NC=S$ [12]. (Fig. 5).

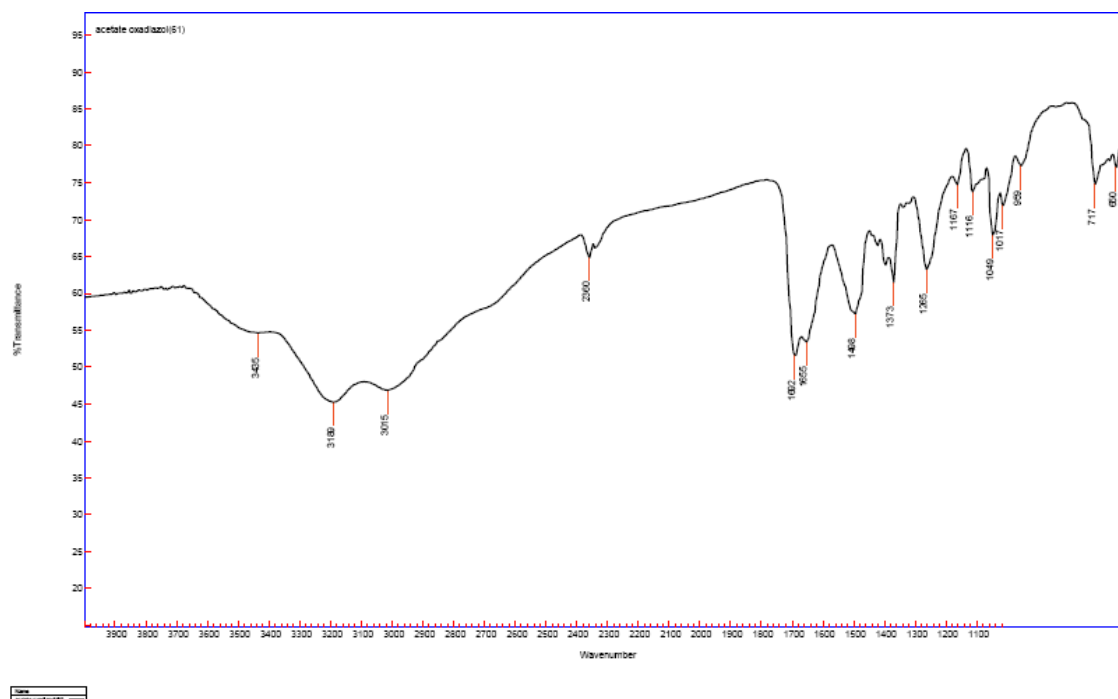


Fig. 5 : Le spectre IR du 5-méthyl-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (B-4) et (B-4').

Activité antibactérienne

Pour chaque espèce bactérienne, on utilise une boîte de Pétri, dans les boîtes Pétri on utilise les disques antibiotiques comme référence et les produits synthétisés; l'acide acétique (B-1), acétate d'éthyle (B-2), acétate d'hydrazide (B-3), 5-méthyle-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-Thion (B-4) sous forme des disques de papier. Après l'incubation à 37°C pendant 24 heures, il est possible de voir les zones circulaires d'inhibition de la croissance bactérienne 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 [3, 13].

Les résultats obtenus de l'examen bactériologique sont regroupé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Résultats de l'examen bactériologique.

Les produits chimiques	Les bactéries utilisées			
	Gram négative			Gram positive
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
(B-1)	*	38	36	43
(B-2)	*	13	*	*
(B-3)	*	*	*	*
(B-4)	14	*	*	16
Les antibiotiques de référence				
Type	Gentamicine			Rifampicine
	25	14	40	*

* : Produit inactif

les zones d'inhibition sont données en mm

Tous les composés chimiques nouvellement synthétisés sont testés pour leurs activités antibactériennes contre quatre exemplaires des souches bactériennes : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* à concentrations mère de 20 mg/ml.



Fig. 6 : Résultats obtenus sur les boîtes Pétri des bactéries *Escherichia coli* (E.C), *Pseudomonas aeruginosa* (P.M), *Klebsiella pneumoniae* (K.A) et *Staphylococcus aureus* (S.C)

A l'exception de l'acétate d'hydrazide (B-3), tous les composés chimiques nouvellement synthétisés ont montrés une activité antibactérienne entre bonne activité et modérée, on conclue que ; l'acide acétique (B-1) montre une bonne activité antimicrobienne contre les bactéries testées (Gram négative et Gram positive), mais sans activité antibactérienne contre *Escherichia coli*, l'acétate d'éthyle (B-2) montre une activité antibactérienne modérée contre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* mais sans activité antibactérienne contre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*, et le composé 5-méthyle-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-Thion (B-4) montre une activité antibactérienne modérée contre la bactérie *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et aucune activité antibactérienne conter les bactéries *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*.

A partir des résultats démontrés dans le tableau ci-dessus, il est constaté que l'acide acétique et 5-méthyle-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-Thion possède une bonne activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, tandis que l'acétate d'éthyle et l'acétate d'hydrazide possédés aucune activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*.

Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits chimiques actifs est effectuée par la méthode de dilution en série 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 et 1/32 de solution mère 20 mg/ml sur les quatre exemplaires bactériennes [13].

Le tableau ci-dessous regroupe toutes les concentrations minimales inhibitrices (CMI) obtenues.

Tableau 2 : Résultats de la détermination de la CMI

	Les bactéries utilisées			
	Gram négative			Gram positive
Les produits chimiques	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
(B-1)	*	1/4	1/16	1/4
(B-2)	*	1/4	*	*
(B-3)	*	*	*	*
(B-4)	1/2	*	*	1/2

* : Produit inactif

CONCLUSION

L'acide acétique est parmi les acides carboxyliques les plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique et alimentaire, pour cela, dans ce travail, nous avons réalisé la synthèse des dérivés de l'acide acétique et détermination de leurs activités antibactériennes.

Pour le test antimicrobien, tous les composés synthétisés ont présentés une activité antibactérienne de bonne à modérée contre les quatre bactéries choisies à l'exception de l'acétate d'hydrazide (B-3).

L'acide acétique est un composé qui a montré une bonne activité antibactérienne contre toutes les bactéries (Gram positive et Gram négative) testées, tandis que l'acétate d'éthyle (B-2) possède une activité modérée contre *Pseudomonas aeruginosa*, mais sans activité contre les autres bactéries.

Le composé 5-méthyle-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione (B-4) a présenté une bonne activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus* et une activité modérée contre *Escherichia coli*.

Finalement, l'étude de synthèse des dérivés de l'acide acétique et détermination de leurs l'activité antibactérien, alors est un sujet très riche et possède un domaine de recherche très vaste.

REFERENCES

- [1] . Shakhashiri, 2008 - Acetic acid and acetic anhydride, General Chemistry.
- [2] . Bull S., 2010 - Acetic acid general information, Health Protection Agency, 2-4.
- [3] . Djemoui L., 2013- Etude du transfert de matière multi constituant dans les procédés de séparation avec transfert et réaction chimique, Thèse de Doctorat, Université Mohamed Khider-Biskra.
- [4] . Feng Ch.T., Wang L.D., Yan Y.G., Liu J., Li Sh.H., 2010 - Synthesis and antitumor evaluation of some 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione and 1,2,4-triazole-5(1H)-thione derivatives. Med. Chem. Res. 6: 9544-9550.
- [5] . Liu Ch., Zhao P., Huang W., 2007 - New oxadiazole derivatives as promising electron transport materials: synthesis and characterization of thermal, optical and electrochemical properties. Cent. Eur. J. Chem., 5, No. 1: 303–315.
- [6] . Bhandari Sh.V., Bothara K.G., Raut M.K., Patil A.A., Sarkate A.P., Mokale V.J., 2008 - Design, Synthesis and Evaluation of Antiinflammatory, Analgesic and

Ulcerogenicity studies of Novel S-Substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of Diclofenac acid as Nonulcerogenic Derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, 16: 1822–1831.

- [7] . Smicius R., Jakubkiene V., Burbuliene M.M., Vainilavicius P., 2002 – Reactions of 5-(6-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione with Electrophiles, *Monatsh. Chem.* 133: 173-181.
- [8] . Patel J.M., Soman S.S., 2009 - Studies on the synthesis of furobenzisoxazole derivatives, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 45, No. 9: 1081-1088.
- [9] . Jha K.K., Samad A., Kumar Y., Shaharyar M., Khosa R.L., Jain J., Kumar V., Singh P., 2010 - Design, synthesis and biological evaluation of 1,3,4-oxadiazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 45: 4963-4967.
- [10] . Raval J.P., Akhaja T.N., Jaspara D.M., Myangar K.N., Patel N.H., 2011 - Synthesis and in vitro antibacterial activity of new oxoethylthio-1,3,4-oxadiazole derivatives, *J. Saudi Chem. Soc.* 9: 118-133.
- [11] . Dash S., Kumar B.A., Singh J., Maiti B.C., Maity T.K., 2010 - Synthesis of some novel 3,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives and anticancer activity on EAC animal model. *Med. Chem. Res.* 10: 9455-9461.
- [12] . Panchamukhi Sh.I., Belavagi N., Rabinal M.H., Khazi I.A., 2011 - Synthesis and Optoelectronic Properties of Symmetrical Thiophene Based 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles: Highly Fluorescent Materials for OLED Applications. *J. Fluoresc.*
- [13] . Gupta V., Kashaw S. K., Jatav V., Mishra P., 2008 - Synthesis and antimicrobial activity of some new 3-[5-(4-substituted) phenyl-1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. *Med. Chem. Res.* 17: 205–211.