



Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie

N° de Série : 06/CH/2024

N° d'ordre : 69/D3C/2024

**Nouvelles Synthèses d'Hétérocycles Azotés et Oxygénés,
Évaluation Biologique et Étude Théorique : Cas des
Thiazolidinediones, Pyranes, Chromènes et Isoxazolones**

THÈSE

**Présentée pour l'Obtention du Diplôme de
Doctorat de Troisième Cycle**

Par

Yasmine ZINE

Devant le jury composé de :

Présidente	Pr. Zahia KABOUCHE	Université Constantine 1
Rapporteur	Pr. Raouf BOULCINA	Université Batna 2
Examineur	Pr. Djafer BENACHOUR	Université de Sétif 1
Examinatrice	Pr. Hassina HARKAT	Université de Batna 2
Examinatrice	Pr. Naima KHIRI	Université Constantine 1
Examineur	Pr. Youcef MECHHOUD	Université Constantine 1
Invité	Pr. Abdelmadjid DEBACHE	Université Constantine 1

**Soutenue publiquement
Le : 10/11/2024**

"La véritable signification de la vie est de donner un sens à la recherche scientifique."

Albert Einstein

Je dédie ce travail qui couronne mes études À **Mes PARENTS** pour leurs sacrifices, leur amour et leur soutien inconditionnel, et à ma sœur **Djihane** pour sa présence réconfortante.

Remerciements

Les recherches décrites dans cette thèse ont été menées au sein du laboratoire de synthèse de molécules d'intérêts biologiques sous la direction du Professeur **Abdelmadjid DEBACHE**.

C'est avec une profonde gratitude que je commence à exprimer mes remerciements aux personnes qui ont contribué au bon déroulement et à l'aboutissement de cette thèse.

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance au Professeur **Abdelmadjid DEBACHE**, pour son accompagnement inestimable tout au long de ce parcours de recherche. Sa guidance experte, sa patience et son dévouement ont été des atouts majeurs dans la réalisation de cette thèse. Ses conseils éclairés, son soutien continu et sa disponibilité ont grandement enrichi mon expérience dans le domaine de la chimie organique. J'apprécie infiniment l'opportunité qui m'a été offerte de travailler sous sa direction et de bénéficier de ses connaissances.

Je voudrais également exprimer ma profonde gratitude envers le Professeur **Raouf BOULCINA** pour son soutien et son expertise tout au long de ce projet de recherche. Sa collaboration précieuse, ses conseils avisés et son dévouement ont été d'une valeur inestimable pour la réussite de cette thèse.

Je suis reconnaissante envers Monsieur **Adel KRID** et Monsieur **Mohamed Abdesslem DEMS** pour leur contribution inestimable à cette thèse. Leur expertise et leur dévouement dans la réalisation de l'étude théorique et du docking moléculaire ont été essentiels à l'avancement de mes travaux.

J'ai eu l'opportunité d'effectuer un stage au laboratoire d'hygiène de la wilaya, où j'ai entrepris des activités de recherche sur les activités antibactériennes. Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers Mme **Maya BENDALI**, Mme **Wahiba YOUSFI** et Mme **Mouni BELHAFFAF** pour leur aide précieuse et leur contribution essentielle à la réussite de ce projet.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude envers le Dr. **Chawki BENSOUICI** du Centre de Recherche en Biotechnologie pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire. Je souhaite également remercier l'ensemble du personnel du laboratoire pour leur accompagnement précieux tout au long de mon stage.

Un grand merci à Monsieur **Dominique HARKAT** et Monsieur **Anthony ROBERT**, affiliés à l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims UMR CNRS, pour leur précieuse contribution à ce travail. Leurs analyses spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C , ainsi que leur

spectroscopie de masse, ont été d'une importance capitale dans l'élucidation des structures moléculaires étudiées dans cette thèse.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements au professeure **Zahia KABOUCHE**, présidente du jury, à Mr. **Djafer BENACHOUR**, professeur à l'Université de Sétif 1, à Mme **Hassina HARKAT**, professeur à l'Université de Batna 2, ainsi qu'à Mme **Naima KHIRI** et à Mr. **Youcef MECHHOUD**, professeurs à l'Université de Constantine 1 - Frères Mentouri, pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour leurs contributions enrichissantes.

Je souhaite remercier vivement tous les membres de notre laboratoire (SYMOBIO), qu'ils soient enseignants, doctorants ou chercheurs. En particulier, je voudrais remercier **Chaima BOUREGHDA**, **Racha Amira BENOUNE** et **Djihane ZINE** pour leur contribution essentielle à l'atmosphère collaborative et enrichissante de notre environnement de recherche.

Abréviations et symboles utilisés

A

A_{0.50} : Concentration donnant une absorption de 0.50.

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzotiazoline-6-sulphonique).

AChE: Acétylcholine estérase.

ACI : Iodure d'Acétylthiocholine.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

Ar: Aryle.

Arom: Aromatique.

ATP: Adénosine triphosphate.

B

BHA: Hydroxyanisole butylé.

BHT: Hydroxytoluène butylé.

Bn: Benzyle.

Bu: Butyle.

BuChE: Butyrylcholine estérase.

BuChEI: Inhibiteur de la butyrylcholine estérase.

n.BuLi: n.Butyllithium.

C

°C: Degré Celsius

CCM: Chromatographie sur couche mince.

CMI (MIC): Concentration minimale inhibitrice.

Cuprac : Cupric reducing antioxydant capacity “ capacité antioxydant de la réduction du cuivre”

D

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

DCE: 1,2-Dichloroéthane.

DCM: Dichlorométhane.

DFT: Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

DMAP: Diméthylaminopyridine.

DMF: N,N-diméthylformamide.

DMSO: Diméthylsulfoxyde.

DPPH: 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.

DRO: Radicaux dérivés de l'oxygène.

DTNB: Acide 5.5- dithiobis-2-nitrobenzoïque.

E

EC50: Concentration efficace médiane.

ERO: Espèces réactives oxygénées.

éq. : Équivalent.

Et: Ethyle.

F

FDA: Agence fédérale pour le médicament et l'alimentation (Food & Drug Administration). USA

FRAP: Capacités réductrices ferriques d'antioxydants.

H

Het: Hétérocycle.

Hz: Hertz.

I

IC₅₀: Concentration inhibitrice médiane.

M

MA: Maladie d'Alzheimer.

MCRs: Réaction multi-composants.

M.M : Masse molaire.

N

NBS: N-bromosuccinimide.

P

Ph: Phényle

ppm: Partie par million

PPTS: Pyridinium-*p*-toluènesulfonate.

R

Rdt: Rendement.

T

T.A ou T.amb: Température ambiante.

T.fus: Température de fusion.

TZD: Thiazolidine-2,4-dione.

δ: Déplacement chimique.

Δ: Chauffage.

Liste des schémas

Schéma 1: Synthèse de 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles.	2
Schéma 2: Synthèse de 2,4-diamino-5-[4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitrile.	2
Schéma 3: Synthèse d'analogues structuraux de la tacrine.	3
Schéma 4: Synthèse des 5-arylidène-thiazolidine-2,4-diones catalysée par le DMAP.	3
Schéma 5: Synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones catalysée par le sulfite de sodium.	4

Chapitre I

Schéma I.1: Synthèse de 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles.	6
Schéma I.2: Réaction d'hétérocyclisation.	11
Schéma I.3: Réaction de N-alkylation.	12
Schéma I.4: Hydrolyse de la fonction nitrile.	12
Schéma I.5: Réaction d'ouverture du cycle 4 <i>H</i> -pyrane.	13
Schéma I.6: Préparation des 2-amino-4-méthyl-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -thiochroméno [4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles.	14
Schéma I.7: Préparation des 2-amino-4-méthyle-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -thiochroméno[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitrile.	14
Schéma I.8: Préparation des 5-acétyl-2-amino-4-aryle-3-cyano-4 <i>H</i> -pyrano[3,2- <i>b</i>]indoles.	15
Schéma I.9: Préparation des dérivés de 2-amino-5,6,7,8-tétrahydro-4- <i>H</i> -chromène-3-carbonitriles catalysée par la pipéridine.	15
Schéma I.10: Synthèse des 2-amino-6-hydroxyméthyl-8-oxo-4-phényl-4,8-dihydropyrano[3,2- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles.	16
Schéma I.11: Synthèse des dérivés de 2-amino-4 <i>H</i> -pyran-3-carbonitriles sous irradiation micro-ondes.	16
Schéma I.12: Synthèse des dérivés de 2-amino-5,6,7,8-tétrahydro-4- <i>H</i> -chromène-3-carbonitriles sous ultrasons.	17
Schéma I.13: Synthèse de pyrano[4,3- <i>b</i>]pyranes catalysée par le liquide ionique BBSI-HSO ₄	20

Schéma I.14: Synthèse de pyrano[4,3- <i>b</i>]-pyranes catalysée par le liquide ionique protique [DABCO: AcOH: H ₂ O] (1:1:3).....	21
Schéma I.15: Synthèse de pyrano[4,3- <i>b</i>]-pyranes catalysée par la TMDP.....	21
Schéma I.16: Synthèse de pyrano[4,3- <i>b</i>]pyranes catalysée par le TMDPS.....	22
Schéma I.17: Synthèse de pyrano[4,3- <i>b</i>]pyranes catalysée par la pipéridine.	22
Schéma I.18: Synthèse de pyrano[4,3- <i>b</i>]pyranes catalysée par le PIPES.....	23
Schéma I.19: Synthèse de pyrano[4,3- <i>b</i>]-pyrans catalysée par le MgO.	23
Schéma I.20: Synthèse de pyrano[4,3- <i>b</i>]pyranes catalysée par la DBu.....	23
Schéma I.21: Optimisation des conditions opératoires.	27
Schéma I.22: Synthèse des dérivés de 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitrile catalysée par le PPTS.....	29
Schéma I.23: mécanisme de la réaction des dérivés de 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitrile catalysée par le pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate. ...	33
Schéma I.24: Optimisation des conditions opératoires.	34
Schéma I.25: Synthèse des 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles catalysée par la triéthylamine.	35
Schéma I.26: Synthèse des 1,3-diaryl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbaldéhydes.	36
Schéma I.27: Synthèse du 5-chloro-3-méthyl-1-phénylpyrazole-4-carboxaldehyde.....	36
Schéma I.28: Mécanisme de formation des 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles.	40
Schéma I.29: Synthèse des 2,4-diamino-5-[4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitriles.	90
Schéma I.30: Synthèse des dérivés de 5-(4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-substituées-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine.	94
Schéma I.31: Synthèse des dérivés de 2,4-diamino-8,8-diméthyl-6-oxo-5-aryl-6,7,8,9-tétrahydro-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitrile.	95
Schéma I.32: Synthèse des dérivés de 2-aminoprop-1-ène-1,1,3-tricarbonitrile et de 3-trifluorométhyl-2-pyrazolin-5-one.	96
Schéma I.33: Synthèse des dérivés de 2,4-diamino-5-(3-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-oxo-4 <i>H</i> -pyran-2-yl)-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitrile.....	96
Schéma I.34: Synthèse des dérivés de 2,4-diamino-5-(nitrométhyl)-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitrile.	97
Schéma I.35: Synthèse des dérivés de 2,4-diamino-5-(5-amino-3-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitrile.....	98

Schéma I.36: Synthèse des dérivés de 2,4-diamino-5-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitriles.	98
Schéma I.37: Synthèse des 2,4-diamino-5-[4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitriles.	99
Schéma I.38: Mécanisme de transformation des 2,4-diamino-5-[4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitriles.	101
Schéma I.39: Synthèse des analogues de la tacrine.	118
Schéma I.40: Représentation schématique du système cholinergique.	120
Schéma I.41: Le métabolisme de la tacrine par le CYP1A2 pour former des espèces hépatotoxiques.	122
Schéma I.42: Synthèse des analogues de la tacrine par la réaction de <i>Friedländer</i>	127
Schéma I.43: Synthèse des analogues de la tacrine à partir de 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitrile.	128
Schéma I.44: Mécanisme réactionnel de la synthèse des analogues de la tacrine.	131

Chapitre II

Schéma II.1: Synthèse des dérivés de 5-arylidène-thiazolidine-2,4-dione catalysée par le DMAP.	147
Schéma II.2: Synthèse de thiazolidine-2,4-dione à l'aide de thiocarbamate et d'acide chloracétique.	148
Schéma II.3: Synthèse de la thiazolidine-2,4-dione en utilisant de la thiourée et de l'acide chloroacétique.	149
Schéma II.4: Synthèse assistée par micro-ondes de thiazolidine-2,4-diones.	149
Schéma II.5: Synthèse de thiazolidine-2,4-dione en utilisant la thiosemicarbazone, l'ester d'acide chloroacétique et l'éthylate de sodium	149
Schéma II.6: Synthèse de thiazolidine-2,4-dione en utilisant du chloroacétate d'éthyle et du thiocyanate de potassium.	150
Schéma II.7: Principales réactions du cycle TZD.	150
Schéma II.8: Réaction d'oxydation.	151
Schéma II.9: Réaction de N-alkylation.	151
Schéma II.10: Réaction de thioanation de la thiazolidine-2, 4-dione.	152
Schéma II.11: Synthèse des 5-arylidène-2,4-thiazolidinediones.	153

Schéma II.12: Synthèse de 5-[(4-oxo-4 <i>H</i> -chromène-3-yl)méthylène]-1,3-thiazolidine-2,4-dione par chauffage classique.....	153
Schéma II.13: Synthèse d'arylidène-2,4-thiazolidinediones par chauffage classique catalysée par la pipéridine.....	154
Schéma II.14: Synthèse de la 5-(2-pyridylméthylène) thiazolidine-2,4-dione par chauffage classique.	154
Schéma II.15: Synthèse catalysée par l'alun, des 5-arylidène-2,4-thiazolidinediones en milieu aqueux.	155
Schéma II.16: Synthèse d'arylidène-2,4-thiazolidinediones sur le polyéthylène glycol-300.	155
Schéma II.17: Synthèse d'arylidène-2,4-thiazolidinediones par chauffage classique catalysée par les liquides ioniques dicationiques.....	156
Schéma II.18: Synthèse d'arylidène-2,4-thiazolidinediones catalysée par l'acétate de pipéridinium sous irradiation micro-ondes.....	156
Schéma II.19: Synthèse de 5-arylidène-2,4-thiazolidinediones par condensation de Knoevenagel catalysée par la levure de boulangerie.....	156
Schéma II.20: Synthèse d'arylidène-2,4-thiazolidinediones par broyage.	157
Schéma II.21: Réaction de Mannich.	157
Schéma II.22: Synthèse de la thiazolidine-2,4-dione.....	161
Schéma II.23: Mécanisme réactionnel de formation de la thiazolidine-2,4-dione.	161
Schéma II.24: Synthèse des dérivés de la 5-arylidène-2,4-thiazolidinedione.....	162
Schéma II.25: Mécanisme réactionnel de la formation des 5-arylidène-2,4-thiazolidinediones catalysée par la DMAP.....	168

Chapitre III

Schéma III.1: Synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones catalysée par le sulfite de sodium.	213
Schéma III.2: Les formes tautomères du noyau isoxazolone.	215
Schéma III.3: Réaction de spiro-cyclisation.	216
Schéma III.4: Réaction de Knoevenagel.	217
Schéma III.5: Réaction de clivage de la liaison N-O du noyau isoxazolone.....	217
Schéma III.6: Synthèse des 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones catalysée par l'acétate de sodium.	218

Schéma III.7: Synthèse des 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones catalysée par le phtalimide de potassium.....	218
Schéma III.8: Synthèse des 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones catalysée par le perchlorate de tétrabutylammonium (TBAP)/glycine/oxalate de sodium.....	219
Schéma III.9: Synthèse des 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones catalysée par l'acide tartrique.	220
Schéma III.10: Synthèse des 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones catalysée par l'acide 2-hydroxy-5-sulfobenzoïque (2-HSBA).	220
Schéma III.11: Synthèse des dérivés de 4-arylméthylidène-3-méthyl-isoxazol-5(4 <i>H</i>)-one en présence de sulfite de sodium.....	224
Schéma III.12: Mécanisme réactionnel de la formation du : 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4 <i>H</i>)-one catalysée par Na ₂ SO ₃	229

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1: Structure du noyau 4 <i>H</i> -pyrane.	7
Figure I.2: La structure des dérivés 2-amino-4 <i>H</i> -pyran-3-carbonitrile.....	7
Figure I.3: Molécule à activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase.	8
Figure I.4: Molécule à activité antibactérienne.....	9
Figure I.5: Molécule à activité anticancéreuse.....	9
Figure I.6: Molécules à activité antioxydante.....	10
Figure I.7: Réactivité des 2-amino-4 <i>H</i> -pyran-3-carbonitriles.....	11
Figure I.8: Structure de la 4-hydroxy-6-méthyl-2 <i>H</i> -pyran-2-one.	18
Figure I.9: Molécules à activité anticancéreuse.....	24
Figure I.10: Molécule à activité anticancéreuse.	25
Figure I.11: Molécules à activité antimicrobienne.....	25
Figure I.12: Structure du pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate	26
Figure I.13: Histogramme représentant l'activité antibactérienne des composés 4a-p.....	44
Figure I.14: diagramme énergétique des composés 4c, 4n, 4p.	48
Figure I.15: Surface du potentiel électrostatique moléculaire de 4c, 4n et 4p.....	49
Figure I.16: Vue en mode d'amarrage du composé 4c sur le site actif de <i>Bacillus cereus</i> (ID PDB : 1gym).....	50
Figure I.17: Vue en mode d'amarrage du composé 4c sur le site actif de <i>Staphylococcus aureus</i> (ID PDB : 5bs3).....	51
Figure I.18: Molécule à activité anticancéreuse.	91
Figure I.19: Molécule à activité anti-oxydante et anti-Alzheimer.	92
Figure I.20: Molécule à activité anti-inflammatoire.	92
Figure I.21: Molécule à activité anti-allergique.....	93
Figure I.22: Molécule à activité antibactérienne.....	93
Figure I.23: Spectre RMN ¹ H du composé 2d.	102
Figure I.24: Spectre RMN 13 C du composé 2d.....	103
Figure I.25: Zones d'inhibition en mm pour les composés 2a-e.....	105
Figure I.26: Zones d'inhibition en mm pour le médicament de référence.....	106
Figure I.27: La tacrine.....	117
Figure I.28: Structure de la tacrine.....	121
Figure I.29: Structure du tacrine pyranopyrazole.	123

Figure I.30: Hybride tacrine-pyranopyranone.	123
Figure I.31: Exemples de modifications structurales du noyau (A) de la tacrine.	124
Figure I.32: Structures des thiourée tacrines 28a–l, 29a–c, 31 et 33 et des urées tacrines 30 et 32.	125
Figure I.33: Structure des pyranopyrimidinones naphtalène 42a–i et 43a–i, des pyranopyrimidinones naphtoquinone 44a–l, et des pyrimidinimines naphthalène 42j–o et 43j–o.	126

Chapitre II

Figure II.1: Structure chimique de la thiazolidine-2,4-dione.	148
Figure II.2: Différents tautomères de la thiazolidine-2,4-dione.	158
Figure II.3: Structures moléculaires de quelques dérivés de la TZD présentant différentes activités biologiques.	160
Figure II.4: Diagramme d'O'Farell-Jencks illustrant chaque étape individuelle impliquée dans le mécanisme de réaction courant. Le diagramme original a été extrait de la référence ⁵⁷	174
Figure II.5: Diagramme des orbitales moléculaires des molécules neutres 3d et 3l.	177
Figure II.6: Diagramme des orbitales moléculaires des radicaux 3d et 3l.	178
Figure II.7: Potentiel électrostatique moléculaire des composés 3d et 3l, calculé par la théorie B3LYP/TZP.	179
Figure II.8: La distribution de densité de spin des molécules étudiées, calculée en phase gazeuse avec la méthode B3LYP/TZP.	180
Figure II.9: Structure 3D de PIM-1 : N-terminal (en vert), C-terminal (en bleu clair), boucle G (en bleu), boucle A (en jaune) et région hingée (en rouge).	182
Figure II.10: Superposition de la diffraction aux rayons X OF5 (violet) et de la meilleure pose de docking (rouge) dans le site actif de la kinase Pim-1.	183
Figure II.11: Mode de liaison et interactions 3j-Pim-1. Le 3j (orange) est représenté sous forme de bâtonnets.	186
Figure II.12: Mode de liaison et interactions 3k-Pim-1. Le 3k (bleu-vert foncé) est représenté sous forme de bâtonnets.	186
Figure II.13: Superposition des inhibiteurs 3a (magenta), 3e (rose chaud), 3g (gris) et OFS (vert pâle). Tous les ligands sont représentés sous forme de bâtonnets.	187

Chapitre III

Figure III.1: Quelques dérivés d'isoxazole à activité biologique démontrée.	214
Figure III.2: Structure du noyau isoxazolone.	215
Figure III.3: Réactivité du noyau isoxazolone.	215
Figure III.4: Réaction de N-alkylation.	216
Figure III.5: Molécule à activité anti-Alzheimer.	221
Figure III.6: Molécule à activité anticancéreuse.	222
Figure III.7: Molécules à activité anti-bactérienne.	222
Figure III.8: Molécule à activité anti-oxydante et anti-tuberculose.	223
Figure III.9: Structure du sulfite de sodium.	224

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau I.1: Quelques références bibliographiques relatives à la Synthèse de dérivés de pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-5-one à partir de 4-hydroxy-6-méthyl-2 <i>H</i> -pyran-2-one.	19
Tableau I.2: Optimisation de la réaction : effet de la température et du solvant.	28
Tableau I.3: Optimisation de la réaction : concentration du catalyseur	28
Tableau I.4: Dérivés de 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitrile préparés.	29
Tableau I.5: Optimisation de la réaction : effet de la température et du solvant.	35
Tableau I.6: Synthèse des 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles catalysée par la triéthylamine dans l'éthanol.	37
Tableau I.7: Tableau comparatif des résultats	41
Tableau I.8: Concentration minimale inhibitrice (CMI en mg/ml) des composés sélectionnés	45
Tableau I.9: Les descripteurs globaux des composés 4c, 4n et 4p.	47
Tableau I.10: Les caractéristiques d'interaction du composé étudié avec <i>Bacillus cereus</i> et <i>Staphylococcus aureus</i> (1gym et 5bs3)	50
Tableau I.11: Dérivés de 2,4-diamino-5-[4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitrile préparés (2 a-e).	99
Tableau I.12: Activités inhibitrices du cholinestérase des composés sélectionnés	104
Tableau I.13: CMI (mg/ml) des composés sélectionnés.	107
Tableau I.14: Dérivés hybrides 4 <i>H</i> -pyrane-tacrine préparés.	129

Chapitre II

Tableau II.1: Optimisation de la réaction : effet de la température.	162
Tableau II.2: Optimisation de la réaction : effet du solvant	163
Tableau II.3: Optimisation de la réaction : influence du catalyseur	163
Tableau II.4: Optimisation de la réaction : concentration du catalyseur	164
Tableau II.5: Synthèse des 5-arylidène-2,4-thiazolidinediones par la condensation des aldéhydes et la TZD catalysée par DMAP, sans solvant à 80 °C.	165
Tableau II.6: Données de RMN ¹ H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des dérivés de 5-arylidènthiazolidine-2,4-diones préparés.	169

Tableau II.7: Données de ^{13}C RMN des dérivés de 5-arylidèthiazolidine-2,4-diones préparés.	170
Tableau II.8: Résultats de l'activité antioxydante des composés 3d et 3l par les tests DPPH, ABTS, CUPRAC et FRAP.....	173
Tableau II.9: Descripteurs thermodynamiques en KJ mol ⁻¹ des mécanismes antioxydants pour les composés 3d et 3l en phase gazeuse et dans l'EtOH calculés au niveau de théorie B3LYP/TZP.	174
Tableau II.10: Les propriétés moléculaires (énergies HOMO et LUMO, intervalle HOMO-LUMO, l'électronégativité (χ), la mollesse (S), la dureté (η), le potentiel chimique électronique (μ), l'indice d'électrophilie (ω), l'ionisation. Énergie (VIP) et affinité électronique (VEA), puissance électroaccepteur (ω^+), puissance électrodonneur (ω^-) eV et moment dipolaire en Debye) calculées au niveau de théorie B3LYP/TZP pour les composés 3d et 3l en phase gazeuse.	175
Tableau II.11: Activité biologique prédite par le serveur PassOnline ⁷³ pour la molécule TZD. Seules celles avec $\text{Pa} \geq 0, 7$ sont répertoriées.	180
Tableau II.12: Énergies de docking moléculaire des dérivés de TZD avec la kinase Pim-1 (PDB : 3VBQ).....	183
Tableau II.13: Interactions entre les inhibiteurs dérivés de TZD et Pim-1.	184

Chapitre III

Tableau III.1: Optimisation de la réaction : effet de la température	225
Tableau III.2: Optimisation de la réaction : effet du solvant	225
Tableau III.3: Optimisation de la réaction : concentration du catalyseur	226
Tableau III.4: Synthèse d'une série de 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4 <i>H</i>)-one....	227
Tableau III.5: Comparaison du pouvoir catalytique du sulfite de sodium avec quelques catalyseurs utilisés pour la synthèse des 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones.	230

Généralités expérimentales

L'appareillage utilisé au cours de ce travail est le suivant :

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

Les spectres RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier DP 500 (500 MHz pour le ^1H , 125.8 MHz pour le ^{13}C) de l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims UMR CNRS. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du ^1H et du ^{13}C . Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré ou le chloroforme deutéré CDCl_3 . Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz), pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :

s: singulet, d: doublet, dd: doublet dédoublé, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet.

Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler.

Chromatographie

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄ (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Spectroscopie de masse

Les mesures en spectrométrie de masse ont été effectuées en mode positif, sur un instrument Synapt-G2 HDMS TravelingWave-Ion Mobility (TWIMS) équipé d'une source d'ionisation par électronébuliseur (Waters, Manchester, UK).

Tables des matières

Remerciements	
Abréviations et symboles utilisés	
Liste des schémas	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Généralités expérimentales.....	
Introduction générale.....	1
Chapitre I: Synthèse, évaluation biologique et étude théorique de dérivés de pyranes, chromènes et analogues de la tacrine.	
Partie I: Nouvelles procédures de Synthèse de 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles avec évaluations biologiques, DFT et docking moléculaire.	
1 Introduction	6
2 Les 4 <i>H</i> -Pyranes : propriétés biologiques, synthèse et potentiel thérapeutique	7
2.1 Généralités :.....	7
2.2 Activités biologiques des 2-amino-4 <i>H</i> -pyran-3-carbonitriles.....	8
2.2.1 Activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE)	8
2.2.2 Activité antibactérienne	8
2.2.3 Activité anticancéreuse	9
2.2.4 Activité anti-oxydante.....	10
3 Réactivité des 2-amino-4 <i>H</i> -pyran-3-carbonitriles	10
3.1 Réaction d'hétérocyclisation	11
3.2 Réaction de N-alkylation.....	12
3.3 Réaction d'hydrolyse de la fonction nitrile	12
3.4 Ouverture du cycle 4 <i>H</i> -pyrane	12
4 Méthodes de synthèse des 2-amino-4 <i>H</i> -pyran-3-carbonitriles	13
4.1 Addition de Michael.....	13
4.1.1 Synthèse à température ambiante.....	13
4.1.2 Synthèse par chauffage classique.....	14
4.2 Synthèse par réaction multi-composants.....	15
4.2.1 Synthèse à température ambiante.....	15
4.2.2 Synthèse par chauffage classique.....	15
4.2.3 Synthèse sous irradiation micro-ondes	16
4.2.4 Synthèse sous ultrasons.....	16

5	Synthèse des dérivés de pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-5-one à partir du 4-hydroxy-6-méthyl-2 <i>H</i> -pyran-2-one.....	17
5.1	Structure et réactivité de la 4-hydroxy-6-méthyl-2 <i>H</i> -pyran-2-one	17
5.2	Méthodes de synthèse de dérivés de pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-5-one à partir de 4-hydroxy-6-méthyl-2 <i>H</i> -pyran-2-one.....	19
6	Synthèse des 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles.....	20
7	Activités biologiques	24
7.1	Activité anticancéreuse	24
7.2	Activité antimicrobienne	25
8	Résultats et discussion	26
8.1	Etude de l'effet catalytique du PPTS sur la synthèse des 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles.....	26
8.1.1	Généralités sur le catalyseur	26
8.1.2	Effet de la température et du solvant	27
8.1.3	Effet de la concentration du catalyseur	28
8.2	Généralisation de la réaction	29
8.3	Synthèse des 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles catalysée par la triéthylamine	33
8.3.1	Généralités sur le catalyseur	33
8.3.2	Utilisation de la triéthylamine en synthèse organique	34
8.4	Généralisation de la réaction	35
8.4.1	Préparation des 1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbaldehydes	35
8.4.1.1	Préparation des 1,3-diaryl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbaldehydes	36
8.4.1.2	Préparation du 5-chloro-3-méthyl-1-phényl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbaldéhyde	36
8.5	Lecture comparative des résultats obtenus.....	41
8.6	Activités biologiques.....	42
8.6.1	Activité antibactérienne	42
8.6.2	Activité anti-oxydante.....	46
8.7	Etudes théoriques	46
8.7.1	Orbitales moléculaires frontalières (FMO).....	46
8.7.2	Analyse du Potentiel Électrostatique Moléculaire	48
8.8	Docking moléculaire	49
9	Conclusion	51
10	Partie expérimentale :	53
10.1	Synthèse de la matière première.....	53

10.1.1	Synthèses des 1,3-diaryl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbaldéhydes.....	53
10.1.2	Synthèse du 5-chloro-3-méthyl-1-phényl-1 <i>H</i> -pyrazole-4 carbaldéhyde	54
10.2	Données spectroscopiques des aldéhydes synthétisés.....	54
10.3	Procédures générales de la synthèse des 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles	58
10.4	Évaluation antibactérienne <i>in vitro</i>	58
10.4.1	Préparation des tests sur les micro-organismes.....	58
10.4.2	La méthode de diffusion sur gélose avec puits	58
10.4.3	La méthode de macrodilution	59
10.5	Investigations théoriques.....	60
10.5.1	Matériel et méthodes	60
10.6	Docking moléculaire	60
10.7	Données spectrales des 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]pyran-3-carbonitriles synthétisés	61
Partie II: Synthèse, caractérisation et évaluation biologique de nouveaux dérivés de 2,4-diamino-5-[4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>] pyridine-3-carbonitriles.		
1	Introduction	90
2	Activités biologiques	91
2.1	Activité anticancéreuse	91
2.2	Activités anti-oxydante et anti-Alzheimer	91
2.3	Activité anti-inflammatoire des inhibiteurs de la MK-2	92
2.4	Activité anti-allergique.....	92
2.5	Activité antibactérienne.....	93
3	Méthodes de synthèse des chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridines.....	93
3.1	Synthèses des dérivés de 2,4-diamino-5-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitrile	94
3.2	Synthèse des dérivés de 2,4-diamino-8,8-diméthyl-6-oxo-5-aryl-6,7, 8, 9-tétrahydro-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>] pyridine-3-carbonitriles	94
3.3	Synthèse des 2,4-diamino-5-[5-hydroxy-3-(trifluorométhyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl]-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitriles substitués	95
3.4	Synthèse des 2,4-diamino-5-(3-hydroxy-6-(hydroxyméthyl)-4-oxo-4 <i>H</i> -pyran-2-yl)-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitriles substitués	96
3.5	Synthèse de 2,4-diamino-5-(nitrométhyl)-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitrile	97
3.6	Synthèse de 2,4-diamino-5-(5-amino-3-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitrile	97

3.7	Synthèse de 2,4-diamino-5-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitrile	98
4	Résultats et discussion	99
4.1	Structure du composé 2d	102
4.2	Activités biologiques.....	104
4.2.1	Exploration de l'activité anti-alzheimer des cholinestérases.....	104
4.2.1.1	Rôle et fonctionnement des cholinestérases dans le système nerveux...	104
4.2.1.2	Évaluation de l'inhibition de l'AChE et du BChE	104
4.2.2	Activité antibactérienne	105
5	Conclusion.....	107
6	Partie expérimentale	109
6.1	Méthode de préparation des 2, 4-diamino-5-[4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitriles	109
6.2	Etude de l'inhibition de l'acétylcholine estérase.....	109
6.3	Données spectrales des dérivés de 2, 4-diamino-5-[4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carbonitriles synthétisés	110
Partie III: Synthèse des analogues structuraux de la tacrine.		
1	Introduction	117
2	Rappels bibliographiques	119
2.1	La maladie d'Alzheimer.....	119
2.2	L'acétylcholine et la maladie d'Alzheimer.....	119
2.3	Chimie de la tacrine.....	120
2.4	La métabolisation de la tacrine par le CYP1A2 : un lien crucial avec la toxicité hépatique	121
2.5	La tacrine et les modifications structurales	122
2.6	Préparation des analogues de la tacrine : la réaction de <i>Friedländer</i>	126
3	Résultats et discussion	128
3.1	Mécanisme	130
3.2	Elucidation structurale.....	131
4	Conclusion et perspectives	131
5	Partie expérimentale	133
5.1	Synthèse des analogues de la tacrine.....	133
5.1.1	Mode opératoire général	133
5.1.2	Données spectrales des analogues de la tacrine synthétisés	133
Chapitre II: Synthèse, caractérisation, étude expérimentale et théorique de l'activité antioxydante et docking moléculaire des dérivés de 5-arylidène-thiazolidine-2,4-diones.		

1	Introduction	146
2	Le noyau thiazolidine-2,4-dione	147
2.1	Généralités.....	147
2.2	Synthèse et Réactivité de la thiazolidine-2,4-dione	148
2.2.1	Synthèse du noyau TZD.....	148
2.2.2	Réactivité de la thiazolidine-2,4-dione	150
2.2.2.1	Réaction d'oxydation	150
2.2.2.2	Réaction de N-alkylation.....	151
2.2.2.3	Réaction de thionation.....	152
2.2.2.4	La réaction de Knoevenagel : synthèse des 5-arylidènthiazolidine-2,4-diones	152
2.2.2.5	La réaction de Mannich.....	157
2.3	Tautomérie	157
2.4	Propriétés physico-spectrales du noyau TZD.....	158
3	Intérêt biologique des dérivés des 5-arylidène-2,4-thiazolidinediones	158
3.1	Activité anticancéreuse	158
3.2	Activité antibactérienne.....	159
3.3	Activité antidiabétique	159
3.4	Activité anti-oxydante	159
3.5	Effets neuroprotecteurs	160
4	Résultats et discussion	161
4.1	Préparation de la matière première (thiazolidine-2,4-dione).....	161
4.2	Synthèse des dérivés de la 5-arylidène-2,4-thiazolidinedione	162
4.2.1	Optimisation des conditions opératoires	162
4.2.1.1	Effet de la température	162
4.2.1.2	Effet du solvant	163
4.2.1.3	Etude de l'influence du catalyseur	163
4.2.1.4	Effet de la concentration du catalyseur	164
4.2.2	Etude du mécanisme réactionnel.....	167
4.2.3	Etude spectrale	168
4.3	Stress Oxydatif	172
4.3.1	Introduction.....	172
4.3.2	Evaluation <i>in vitro</i> de l'activité antioxydante des 5-arylidène-thiazolidine-2,4-diones	172
4.4	Etudes théoriques	173
4.4.1	Etude de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	173

4.4.1.1	Investigations théoriques.....	173
4.5	Prédictions de l'activité biologique et élucidation des cibles	180
4.6	Docking moléculaire	182
5	Conclusion.....	187
6	Partie expérimentale	189
6.1	Synthèse de la matière première (thiazolidine-2,4-dione).....	189
6.1.1	Mode opératoire	189
6.2	Synthèse des dérivés de la 5-Arylidène-2,4-thiazolidinedione	190
6.2.1	Mode opératoire général	190
6.2.2	Données spectrales des arylidène-2,4-thiazolidinediones synthétisées	190
6.3	Etude <i>in vitro</i> de l'activité antioxydante	197
6.3.1	Préparation des échantillons	197
6.3.2	La méthode du piégeage du radical DPPH [•]	197
6.3.3	La méthode du piégeage du radical cation ABTS ^{•+}	198
6.3.4	La méthode CUPRAC.....	198
6.3.5	La méthode du pouvoir réducteur FRAP	198
6.4	Investigation DFT sur l'activité antioxydante des molécules 3d et 3l.....	199
6.4.1	Détails de calcul.....	199
6.5	Prédictions d'activité biologique et élucidation de la cible	199
6.6	Docking moléculaire	199
Chapitre III: Etude de l'effet catalytique du sulfite de sodium dans la synthèse des 4-arylméthylidèneisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones.		
1	Introduction	213
2	Généralités	214
3	Réactivité de l'isoxazalone.....	215
3.1	Réaction de N-alkylation.....	216
3.2	Réaction de spiro-cyclisation	216
3.3	Knoevenagel.....	217
3.4	Réaction de clivage de la liaison N-O	217
4	Méthodes de synthèse des 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones.....	217
5	Activités biologiques des 4-arylidèneisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones.....	221
5.1	Activité anti-alzheimer	221
5.2	Activité anticancéreuse	221
5.3	Activité anti-bactérienne	222
5.4	Activité anti-oxydante et anti-tuberculose	222

6	Résultats et discussion	224
6.1	Généralité sur le catalyseur	224
6.2	Optimisation des conditions opératoires	224
6.2.1	L'effet de la température	225
6.2.2	L'effet du solvant	225
6.2.3	L'effet de la concentration du catalyseur	226
6.3	Généralisation de la réaction	226
6.4	Etude du mécanisme réactionnel	228
6.5	Etude spectrale	229
6.6	Lecture comparative des résultats obtenus	230
7	Conclusion	231
8	Partie expérimentale	232
8.1	Mode opératoire	232
8.2	Données spectrales des 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones synthétisées.....	232
	Conclusion générale	243
	Annexes	245
	Abstract	
	ملخص.....	
	Résumé.....	

observations. Additionally, we explored the potential of molecular docking for studying inhibition of PIM-1 kinase.

In the third chapter, we investigated the synthesis of 4-arylmethylene-3-methylisoxazole-5(*4H*)-ones using Na₂SO₃ as a catalyst. This choice of catalyst proved advantageous due to its non-hazardous and non-toxic nature, being a safe and easily handled food additive. The use of water as a solvent, environmentally friendly, allowed the reaction to proceed under mild conditions. The obtained products were pure with excellent yields.

Additionally, all parts are accompanied by a recent, rich, and varied bibliography.

Keywords: 4*H*-pyran, 5-arylidene-thiazolidine-2,4-dione, chromene, tacrine analogues, isoxazolone, biological activities, DFT, molecular docking.

ملخص

الهدف من الأبحاث المقدمة في هذه الرسالة هو تطوير طرق جديدة للوصول إلى مجموعة متنوعة من المركبات البولي هيتيروسيكلية النيتروجينية والأكسجينية، بالإضافة إلى التقييم البيولوجي والدراسة النظرية باستخدام تقنية DFT والتحامل الجزيئي.

الفصل الأول من الأطروحة مقسم إلى ثلاثة أجزاء. درسنا في الجزء الأول من الفصل الأول تأثير محفزين جديدين، وهما PPTS و triethylamine ، في تخليق مشتقات بيران، حيث تم الحصول على عوائد مرتفعة في وقت قصير. تم تأكيد هياكل المركبات باستخدام طيف الرنين المغناطيسي النووي للبروتونات والكربونات (RMN) وطيف الرنين المغناطيسي الكتلي للرفوف العالية (HRMS).

أظهرت الاختبارات المضادة للبكتيريا على المركبات المختلفة نتائج واعدة، ولكن الاختبارات لتنشيط AChE و BChE وتقييم النشاط المضاد للأكسدة أعطت أداءً محدودًا. قامت دراسة DFT على ثلاث جزيئات ممثلة، وقام التحامل الجزيئي بتقييم النشاط المضاد للبكتيريا للمركب الأكثر وعدًا.

درسنا في الجزء الثاني من الفصل الأول إلى تكوين الكرومان بنسبة عائد ممتازة. أظهرت الجزيئات المخلقة إمكانية واعدة من حيث النشاط البيولوجي.

درسنا في الجزء الثالث من الفصل الأول تخليق عدة مشتقات للتاكرين بنجاح، حيث كانت نسب العائدات مرضية. قامت التحليلات الطيفية بواسطة ^1H RMN و ^{13}C بتأكيد هياكل المركبات المخلقة، وكشفت عن خصائص متوافقة مع التوقعات.

في الفصل الثاني، قمنا بتطوير طريقة جديدة بسيطة وفعالة باستخدام DMAP كمحفز بدون مذيب لتخليق مشتقات من 5-أريليدين-ثيازوليدين-4،2-ديون، حيث تم الحصول عليها بنسبة عائد ممتازة من خلال تفاعل Knoevenagel. تم توصيف المركبات باستخدام طيف الرنين المغناطيسي النووي للبروتونات وتم تحديد خصائصها الفيزيائية. كشف تقييم النشاط المضاد للأكسدة عن تأثير البديلات على نشاطها البيولوجي، حيث أظهر بعض المركبات نشاطاً مضاداً للأكسدة واعدًا. أكدت المحاكاة الحاسوبية هذه الملاحظات. كما استكشفنا إمكانيات التحامل الجزيئي لدراسة تنشيط الكيناز-PIM.

في الفصل الثالث، قمنا بدراسة تخليق إيزوكسازولون باستخدام Na_2SO_3 كمحفز. أظهر هذا الاختيار للمحفز فوائد عديدة بسبب عدم خطورته وعدم سميته، حيث يعتبر مضاف غذائي آمن وسهل التعامل. وقد سمح استخدام الماء كمذيب، الذي يحترم البيئة، بإجراء التفاعل في ظروف معتدلة. وكانت المنتجات الناتجة نقية بنسبة عالية مع عائدات ممتازة.

إضافة إلى ذلك، جميع الأجزاء معبأة بمراجع حديثة غنية ومتعددة.

الكلمات الرئيسية: H4-بيران، 5-أريليدين-ثيازوليدين-4،2-ديون، كرومين، نظائر التاكرين، إيزوكسازولون، الأنشطة البيولوجية، DFT، الالتحام الجزيئي.



Yasmine Zine

**Nouvelles Synthèses d'Hétérocycles Azotés et Oxygénés,
Évaluation Biologique et Étude Théorique : Cas des
Thiazolidinediones, Pyranes, Chromènes et Isoxazolones**

**Thèse
en vue de l'Obtention du Diplôme de
Doctorat de Troisième Cycle**

Résumé

L'objectif des travaux présentés dans cette thèse est la mise au point de nouvelles voies d'accès à une variété de composés polyhétérocycliques azotés et oxygénés, ainsi que l'évaluation biologique, l'étude théorique par la DFT et le docking moléculaire.

Le premier chapitre de la thèse est structuré en trois parties. Nous avons étudié dans la première partie du premier chapitre l'effet de deux nouveaux catalyseurs, le Pyridinium-*p*-toluènesulfonate et la triéthylamine, pour synthétiser des dérivés de 2-amino-4-(aryl)-7-méthyl-5-oxo-4*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-3-carbonitrile, obtenant des rendements élevés en temps réduit. Les structures des composés ont été confirmées par RMN et HRMS.

Les tests antibactériens sur les composés synthétisés ont montré des résultats prometteurs. Cependant, les tests d'inhibition de l'ACHé, de la BChE et l'évaluation de l'activité antioxydante ont donné des performances limitées.

Une étude DFT a été menée sur trois molécules représentatives, et le docking moléculaire a évalué l'activité antibactérienne du composé le plus prometteur.

Nous avons étudié dans la deuxième partie du premier chapitre une transformation multi-composant sélective de salicylaldehydes, de 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one et de malononitrile en présence de 10 mol % de PPTS. Cette réaction a conduit à la formation de 2,4-diamino-5-[4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl]-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine-3-carbonitrile avec d'excellents rendements. Les molécules synthétisées ont démontré un potentiel prometteur en termes d'activité biologique.

Nous avons étudié dans la troisième partie du premier chapitre la synthèse de plusieurs dérivés de la tacrine avec succès, et les rendements obtenus sont satisfaisants. Les analyses spectroscopiques par RMN ¹H et ¹³C ont confirmé les structures des composés synthétisés, révélant des caractéristiques conformes aux attentes.

Dans le deuxième chapitre, nous avons développé une nouvelle méthode simple et efficace utilisant le DMAP comme catalyseur sans solvant pour synthétiser des dérivés de 5-arylidène-thiazolidine-2,4-dione, obtenus avec d'excellents rendements par réaction de Knoevenagel. Les composés ont été caractérisés par spectroscopie RMN et leurs propriétés physiques ont été déterminées. L'évaluation de l'activité antioxydante a révélé l'impact des substituants sur leur activité biologique, avec certains composés montrant une activité antioxydante prometteuse. Des simulations computationnelles ont corroboré ces observations. De plus, nous avons exploré le potentiel du docking moléculaire pour l'étude de l'inhibition de la kinase PIM-1.

Nous avons étudié dans le troisième chapitre la synthèse des 4-arylméthylidène-3-méthylisoxazol-5(4*H*)-ones en utilisant le Na₂SO₃ comme catalyseur. Ce choix de catalyseur s'est révélé avantageux en raison de sa non-dangerosité et de sa non-toxicité, étant un additif alimentaire sûr et facile à manipuler. L'utilisation de l'eau comme solvant, respectueux de l'environnement, a permis de mener la réaction dans des conditions douces. Les produits obtenus étaient purs avec d'excellents rendements.

Par ailleurs toutes les parties sont accompagnées d'une bibliographie récente riche et variée.

Mots clés : 4*H*-pyrane, 5-arylidènthiazolidine-2,4-dione, chromène, analogues de la tacrine, isoxasolone, activités biologiques, DFT, docking moléculaire.

Directeur de soutenance: Raouf Boulcina – Université : Batna 2 – Mostefa Ben Boulaid

Année Universitaire : 2023-2024