Résumé :

Les composés hétérocycliques sont d'une importance considérable dans divers domaines, Ils se retrouvent dans de nombreuses structures bioactives, anticorrosives ou dans des matériaux de construction. Raison pour laquelle, nous avons inscrit cette thèse dans le registre de deux thématiques de recherche : la synthèse et la caractérisation de nouveaux modèles de composés bi et tri-hétérocycliques, dérivés de l'isoindoline-1,3-dione, du 1,2,3-triazole et du tétrazole 5-substitué; et celle de l'évaluation des activités antimicrobienne et anticorrosive de quelques composés tétrazoliques.

Ainsi, dans une première partie réservée à la synthèse, nous avons mis au point une méthode de synthèse du 2-(4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-ylméthyl)-isoindoline-1,3-dione, via la substitution du groupe O-tosyle de l'oxazoline par l'hétérocycle isoindoline-1,3-dione. Nous avons également préparé un nouveau composé bi-hétérocyclique, dérivé de l'acide 2-amino-2-méthyl-3-(5-phényl-2H-tétrazol-2-yl)propanoïque via la réaction de N-alkylation du 5-phényltétrazole par le même synthon de départ utilisé précédemment. Nous avons finalement décrit dans cette première partie notre approche correspondante à la synthèse de façon régiosélective du 5-(4-méthoxyphényl)-2-(prop-2-yn-1-yl)-2H-tétrazole, qui a été utilisé par la suite comme dipolarophile dans une réaction de cycloaddition par « Click Chemistry », catalysée par le Cu(I) avec le dipôle 4-(azidométhyl)-4-ethyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole. La catalyse au Cu(I) nous a permis d'une part, d'effectuer la cycloaddition à température ambiante durant un temps de réaction assez court, et d'autre part d'obtenir sélectivement le triazole-1,4 (5), un des deux isomères possibles, avec un excellent rendement. Les structures des nouvelles molécules synthétisées ont été établies sur la base des méthodes spectroscopiques et d'analyse, à savoir la RMN 1D (1H & 13C) & 2D (1H-1H & 1H-13C), l'analyse élémentaire et la spectrométrie de masse. Deux composés de cette série ont été isolés sous forme de monocristaux dont les structures chimiques ont été élucidées par diffraction aux rayons X

Dans une deuxième partie, nous avons rapporté les résultats de l'évaluation de l'activité antibactérienne du 5-(4-chlorophényl)-1H-tétrazole et de son précurseur oxime contre des souches de référence ATCC et des souches isolées de l'environnement hospitalier, qui ont montré que le produit oxime possède une activité importante contre les souches testées, avec des CMI allant de 0,25 à 2 mg/mL. Quant au composé 5-(4-chlorophényl)-1H-tétrazole, il n'a montré aucune activité antibactérienne contre les souches étudiées, sauf pour *P. Aeruginosa* qui a montré une faible sensibilité de 9 mm. Les CMI du produit tétrazolique varient de 1,25 à 2,5 mg/mL. De plus, le calcul du rapport MBC/MIC des produits tétrazole et oxime, a montré que les deux produits ont un effet bactéricide sur les souches testées.

Dans un second temps, nous avons présenté les résultats de l'effet d'inhibition de la corrosion de deux aminoesters tétrazoliques synthétisés au laboratoire, à savoir le 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-[5-(4-hydroxyphényl)-2H-tétrazol-2-yl]butanoate de méthyle (**AN8**) et le 2-(benzoylamino)-4-[5-(thiophén-2-yl)-2H-tétrazol-2-yl]butanoate de méthyle (**AN11**), contre la corrosion d'un acier doux en milieu acide chlorhydrique 1M. A la lumière des résultats obtenus, l'inhibiteur **AN8** protège l'acier doux contre la corrosion plus que l'**AN11** pour atteindre un taux de recouvrement de l'ordre de 84% et 76% à une concentration de 10^{-3} M de **AN8** et **AN11**, respectivement. Les différents modèles d'isothermes d'adsorption ont été testés afin de comprendre le comportement d'adsorption des deux dérivés, précurseurs d'acides aminés tétrazoliques. Finalement, les résultats théoriques (DFT et simulation Monte Carlo) sont corrélés avec les données expérimentales.

Mots clés : O-tosyl oxazoline, Azide, alcyne, substitution, Cycloaddition, Click chemistry, bi et tri-(hétérocycle), Activité antimicrobienne, Activité anticorrosive, DFT, Simulation Monte-Carlo.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW BI- AND TRI-HETEROCYCLIC COMPOUNDS, AND EVALUATION OF ANTIBACTERIAL AND ANTICORROSIVE ACTIVITIES OF SOME 5-SUBSTITUTED TETRAZOLE COMPOUNDS

Abstract:

Heterocyclic compounds are of considerable importance in various fields, they are found in many bioactive structures, anticorrosive or in building materials. For this reason, we have included this thesis in the register of two research themes: the synthesis and characterization of new models of bi and tri-heterocyclic compounds, derived from isoindoline-1,3-dione, 1,2,3-triazole and 5-substituted tetrazole; and the evaluation of the antimicrobial and anticorrosive activities of some tetrazole compounds.

Thus, in the first part reserved for synthesis, we developed a method for the synthesis of 2-(4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-ylmethyl)-isoindoline-1,3-dione, via the substitution of the O-tosyl group of oxazoline by the heterocycle isoindoline-1,3-dione. We also prepared a new bi-heterocyclic compound, derived from 2-amino-2-methyl-3-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)propanoic acid via the N-alkylation reaction of 5-phenyltetrazole by the same starting synthon used previously. Finally, we described in this first part our corresponding approach to the regioselective synthesis of 5-(4-methoxyphenyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)-2H-tetrazole, which was subsequently used as a dipolarophile in a Cu(I)-catalyzed click chemistry cycloaddition reaction with the dipole 4-(azidomethyl)-4-ethyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole. The Cu(I) catalysis allowed us on the one hand to perform the cycloaddition at room temperature during a rather short reaction time, and on the other hand to selectively obtain the 1,4-triazole (5), one of the two possible isomers, with an excellent yield. The structures of the newly synthesized molecules were established on the basis of spectroscopic and analytical methods, namely 1D (^1H & ^{13}C) & 2D (^1H - ^1H & ^1H - ^{13}C) NMR, elemental analysis, and mass spectrometry. Two compounds of this series were isolated as single crystals whose chemical structures were elucidated by X-ray diffraction

In a second part, we reported the results of the evaluation of the antibacterial activity of 5-(4-chlorophenyl)-1H-tetrazole and its precursor oxime against ATCC reference strains and strains isolated from the hospital environment, which showed that the oxime product has significant activity against the tested strains, with MICs ranging from 0.25 to 2 mg/mL. As for the compound 5-(4-chlorophenyl)-1H-tetrazole, it showed no antibacterial activity against the strains studied, except for *P. Aeruginosa* which showed low sensitivity of 9 mm. The MICs of the tetrazole product varied from 1.25 to 2.5 mg/mL. Moreover, the calculation of the MBC/MIC ratio of the tetrazole and oxime products, showed that both products have a bactericidal effect on the tested strains.

In a second step, we presented the results of the corrosion inhibition effect of two tetrazole aminoesters synthesized in the laboratory, namely methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-[5-(4-hydroxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl]butanoate (**AN8**) and methyl 2-(benzoylamino)-4-[5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]butanoate (**AN11**), against the corrosion of mild steel in 1M hydrochloric acid medium. Based on the results obtained, the inhibitor **AN8** protects mild steel against corrosion more than **AN11** to reach a recovery rate of about 84% and 76% at 10⁻³M concentrations of **AN8** and **AN11**, respectively. The different adsorption isotherm models were tested in order to understand the adsorption behavior of the two derivatives, precursors of tetrazolic amino acids. Finally, the theoretical results (DFT and Monte-Carlo simulation) are correlated with the experimental data.

Key Words: O-tosyl oxazoline, Azide, alkyne, substitution, Cycloaddition, Click chemistry, bi and tri-(heterocycle), Antimicrobial activity, Anticorrosive activity, DFT, Monte-Carlo simulation.