



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

Mme (elle) **KANZOUAI Youssra**
Soutiendra : **le Lundi 25/12/2023 à 10H00**
Lieu : **FSDM – Centre Visioconférence**

Une thèse intitulée :

Synthèse de nouvelles molécules hybrides de type chromone isoxazole et isoxazoline, caractérisation et évaluation biologique

En vue d'obtenir le Doctorat

FD : Molécules Bioactives Santé et Biotechnologie
Spécialité : Chimie Organique

Devant le jury composé comme suit :

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
Pr LACHKAR Mohammed	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Président
Pr FAHIM Mohammed	Faculté des Sciences, Meknès	PES	Rapporteur & Examineur
Pr EL MOUALIJ Nouredine	Faculté des Sciences, Meknès	PES	Rapporteur & Examineur
Pr EL YAZIDI Mohamed	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Rapporteur & Examineur
Pr BOUKTAIB Mohamed	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Examineur
Pr KERBAL Abdelali	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Invité
Pr AL HOUARI Ghali	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Directeur de thèse



Résumé :

La chimie des hétérocycles est un élément clé de la chimie organique et médicinale. En effet, les hétérocycles constituent les éléments de base de l'architecture de nombreux composés biologiques naturels et synthétiques. La chimie médicinale synthétique des hétérocycles biologiquement pertinents a toujours été une source d'inspiration et a attiré l'attention des chimistes et des chercheurs.

La présente thèse de doctorat s'est attachée à la synthèse, la caractérisation structurale et l'exploration des applications biologiques de nouveaux systèmes hétérocycliques, en utilisant la chromone comme molécule de départ.

Dans le cadre de ce projet, nous avons d'abord synthétisé et caractérisé de petites molécules comprenant le cycle chromone, telles que les esters chromones 2-carboxylate de méthyle et les chromones 2-carboxamide. Nous avons également synthétisé et évalué le pouvoir biologique de quelques dérivés de la 3-formylchromone, de même que des dérivés de l'énaminochromanone issus de la réaction de la 3-formylchromone avec une variété d'amines primaires aromatiques. Ensuite, nous avons effectué une réaction de O-alkylation de la 7-hydroxy-2-ester chromone avec des bromures de propargyle et d'allyle, formant ainsi la 2-ester chromone avec un motif de propargyle ou d'allyle. Ces produits ont été utilisés par la suite comme dipolarophiles dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Dans ce processus, nous avons fait réagir les oxydes de nitrile sur les esters portant un allyle ou propargyle pour produire de nouveaux systèmes hétérocycliques hybrides, ces systèmes ont comme structure principale l'unité chromone liée à une isoxazoline ou isoxazole.

Nous avons aussi synthétisé une série novatrice de composés hybrides. Ces structures se composent d'une unité chromone associée à un isoxazole et reliée par un espaceur amide. Ces hybrides ont été obtenus à l'aide d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire impliquant le N-propargyle chromone-2-carboxamide et des oxydes de nitrile. La préparation du N-propargyle chromone-2-carboxamide s'est faite par alkylation de l'amine propargyle avec le 2-acyl chromone. L'ensemble de ces réactions ont conduit à la formation d'un seul régioisomère grâce à une cycloaddition extrêmement régiosélective.

Les réactions reproductibles ont conduit aux produits souhaités avec de bons rendements de produits purs. Toutes les structures des produits synthétisés ont été caractérisées par des méthodes spectroscopiques conventionnelles (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et RMN 2D (COSY ^1H - ^1H et HSQC ^1H - ^{13}C) et confirmés par spectrométrie de masse.

Une évaluation de l'activité antimicrobienne des composés synthétisés cible une variété de pathogènes bactériens, y compris des bactéries Gram-positives et Gram-négatives, ainsi que des champignons et des levures, révélant une activité significative pour la majorité des composés testés.

De plus, les hybrides chromone-isoxazole, unis par un "linker" amide, se sont révélés avoir une capacité significative de piégeage des radicaux libres.

Mots clés : synthèse, chromone, isoxazoline, isoxazole, molécules hybrides, activité antimicrobienne, activité antioxydante.



SYNTHESIS OF NEW HYBRID MOLECULES OF THE CHROMONE ISOXAZOLE AND ISOXAZOLINE TYPE, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL EVALUATION

Abstract :

Heterocycle chemistry is a key component of organic and medicinal chemistry. Indeed, heterocycles are the building blocks of the architecture of many natural and synthetic biological compounds. Synthetic medicinal chemistry of biologically relevant heterocycles has always been a source of inspiration and has attracted the attention of chemists and researchers worldwide.

The present work has for Object, the synthesis, structural characterization, and biological valorization of new heterocyclic systems, using Chromone as starting material. Initially, we synthesized and characterized a number of small molecules incorporating the chromone ring, namely 2-ester chromones and 2- carboxamide chromones. Then, we synthesized and studied the activity of several 3-formylchromones, along with enaminochromanone derivatives resulting from the reaction of 3-formylchromones with a variety of aromatic primary amines. Furthermore, an O-alkylation reaction of 7-hydroxy-2-ester chromone with propargyl and allyl bromides gave us 2-ester chromone bearing an allyl or propargyl moiety. They are used as dipolarophiles in the 1,3-dipolar cycloaddition reaction, in which allyl reacts with nitrile oxides to generate new hybrid heterocyclic systems, the principal scaffold of which incorporates the chromone unit coupled to the isoxazoline compound, while the propargylic 2-ester chromone product reacts with nitrile oxide and to produce new heterocyclic systems bearing the isoxazole-coupled chromone unit linked by an ether linker. Meanwhile, the N-alkylation reaction of propargyl amine with 2-acyl chromone allowed us to prepare N-propargyl chromone-2-carboxamide, subsequently subjected to a 1,3-dipolar cycloaddition reaction with nitrile oxides. This reaction led to the development of a new series of hybrids containing the isoxazole-coupled chromone unit in their main structure, linked by an amide linker. All the reactions involved a highly regioselective cycloaddition leading to a single regioisomer.

Successful reactions produce the desired products in good yields of pure products. All the synthesized products are structured by conventional spectroscopic methods (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and 2D-NMR (COSY ^1H - ^1H and HSQC ^1H - ^{13}C)) and confirmed by mass spectrometry. An evaluation of the antimicrobial activity of synthesized compounds targets a variety of bacterial pathogens, including Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as fungi, revealing significant activity for the majority of compounds tested. Besides, chromone-isoxazole hybrids, linked by an amide linker, have been shown to have significant free radical scavenging capacity.

Key words: synthesis, chromone, isoxazoline, isoxazole, hybrid molecules, antimicrobial activity, antioxidant activity