

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
Pr LACHKAR Mohammed	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Président
Pr SENHAJI Omar	Faculté des Sciences, Meknès	PES	Rapporteur & Examineur
Pr ACHAMLALE Said	Centre Régional des Métiers de l'Education et de la Formation Fès-Meknès	MCH	Rapporteur & Examineur
Pr EL YAZIDI Mohamed	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Rapporteur & Examineur
Pr LAZRAQ Mohammed	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Examineur
Pr AL HOUARI Ghali	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Directeur de thèse



Résumé :

Ce travail vise à développer des méthodes de synthèse efficaces pour accéder à de nouveaux systèmes hétérocycliques, à caractériser leurs structures et à explorer leurs propriétés biologiques in vitro, en utilisant comme produits de départ : la (E)-2-éthylidène-3-méthyl-3,4-dihydronaphtalène-1(2H) one, également appelé arylidène tétralone, et la 3-formylchromone.

Dans la première partie, nous avons synthétisé cinq produits à partir de la (E)-2-éthylidène-3-méthyl-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one. Un ensemble de quatre spiroisoxazolines a été obtenu en utilisant la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. Cette réaction a montré une régiosélectivité remarquable, aboutissant essentiellement à un seul régioisomère dans tous les cas examinés. Dans cette partie nous décrivons la synthèse d'un autre produit qui est le (2-(1-(3-méthyl-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-yl)éthyl)malononitrile-2-(1-(3-méthyl-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-yl)éthyl)malononitrile) par une réaction de cyclocondensation. Ainsi, le traitement de l'arylidène-tétralone par le malononitrile en présence d'un catalyseur basique dans un solvant polaire protique conduit à la formation de ce produit de la réaction d'addition de Michael 1,4.

Dans la deuxième partie, nous avons synthétisé des dérivés de la 3-formylchromone et évalué leurs activités biologiques. Nous avons commencé cette partie par la réaction de cycloaddition entre benzylazide et la 3-formylchromone sous reflux de toluène, ce qui a conduit à deux produits : un produit d'ouverture triazolique ((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2-hydroxyphényl)méthanone) et une amine secondaire résultant d'une perte d'azote moléculaire (N₂) (2-(benzylamino)-4-oxo-4H-chromène-3-carbaldéhyde). La préparation de ces deux composés a été suivie de deux autres réactions

qui sont la cycloaddition de la chromone non substituée avec benzylazide et la N-alkylation du 2-amino-3-formyl chromone par le chlorure de benzyle. La 2-amino-3-formyl chromone a été synthétisée en deux étapes à partir de la 3-formylchromone, du chlorhydrate d'hydroxylamine et de l'hydroxyde d'ammonium. Ensuite, nous avons réalisé les réactions d'O- et de N-alkylation sur les composés précédemment préparés : (1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2-hydroxyphényl)méthanone, 2-(benzylamino)-4-oxo-4H-chromène-3 carbaldéhyde et le 2-amino-4-oxo-4H-chromène-3-carbaldéhyde dans le but de les utiliser comme dipolarophiles dans la réaction de cycloaddition -1,3.

Dans ce processus, nous avons fait réagir les oxydes de nitrile sur des dipolarophiles propargyliques et allyliques pour produire de nouveaux systèmes hétérocycliques hybrides, ces systèmes ayant comme structure principale l'unité triazoleisoxazole, chromone-isoxazole et chromone-isoxazoline. Toutes ces réactions ont conduit à la génération d'un seul régioisomère par une cycloaddition hautement régiosélective. Les réactions effectuées au cours de ce travail ont permis d'obtenir les produits souhaités avec de bons rendements en produits purs. Toutes les structures des produits synthétisés ont été Année Universitaire : 2022-2023 caractérisées par des méthodes spectroscopiques conventionnelles (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C), analyse élémentaire, diffraction des rayons-X et confirmées par spectrométrie de masse.

Les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité biologique, notamment leur potentiel antimicrobien, contre divers pathogènes microbiens, y compris les bactéries Gram-positifs et les Gram-négatifs, ainsi que contre des champignons et des levures. Nous avons aussi testé ces produits pour leur activité anti-inflammatoire et antioxydante. Les résultats ont montré une activité notable pour la plupart des composés.

Mots clés : Synthèse, Chromone, Isoxazole, Isoxazoline, Spiroisoxazoline, Triazole, Molécules Hybrides, Activité antioxydante, Activité Antimicrobienne, Activité antiinflammatoire.



SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL SPIROISOXAZOLINE HETEROCYCLES AND CHROMONE-TYPE HYBRIDS ISOXAZOLE AND ISOXAZOLINE

Abstract:

This work aims to develop efficient synthesis methods to access new heterocyclic systems, characterize their structures, and explore their in vitro biological properties, using starting materials such as (E)-2-ethylidene-3-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one, also known as arylidene tetralone, and 3-formylchromone.

In the first part of this work, we synthesized five products from (E)-2-ethylidene-3-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one. A set of four spiroisoxazolines was obtained through a 1,3-dipolar cycloaddition reaction, which exhibited remarkable regioselectivity, yielding predominantly a single regioisomer in all cases studied. In this section, we describe the synthesis of another product, 2-(1-(3-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)malononitrile, via a cyclocondensation reaction. Thus, the treatment of arylidene tetralone with malononitrile in the presence of a basic catalyst in a polar protic solvent resulted in the formation of this product through a 1,4-Michael addition reaction.

In the second part, we synthesized derivatives of 3-formylchromone and evaluated their biological activities. We initiated this section with a cycloaddition reaction between benzyl azide and 3-formylchromone under toluene reflux, which led to two products: a triazole-opening product ((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2-hydroxyphenyl)methanone) and a secondary amine resulting from the loss of molecular nitrogen (N₂) (2-(benzylamino)-4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde). The preparation of these two compounds was confirmed by two other reactions: the cycloaddition of unsubstituted chromone with benzyl azide and the N-alkylation of 2-amino-3-formylchromone by benzyl chloride. The 2-amino-3-formylchromone was synthesized in two steps starting from 3-formylchromone, hydroxylamine hydrochloride, and ammonium hydroxide. Following this, we carried out O- and N-alkylation reactions on the previously prepared compounds: (1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2-hydroxyphenyl)methanone, 2-(benzylamino)-4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde, and 2-amino-4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde with the aim of using them as dipolarophiles in the 1,3-dipolar cycloaddition reaction.

In this process, we reacted nitrile oxides with propargylic and allylic dipolarophiles to produce new hybrid heterocyclic systems, with the main structure consisting of triazole-isoxazole, chromone-isoxazole, and chromone-isoxazoline units. All these reactions led to the generation of a single regioisomer through highly regioselective cycloaddition.

Academic year: 2022-2023 The reactions carried out in this work successfully yielded the desired products with good purity and high yields.

All the structures of the synthesized products were characterized using conventional spectroscopic methods (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR), elemental analysis, X-ray diffraction, and confirmed by mass spectrometry.

The synthesized compounds were evaluated for their biological activity, particularly their antimicrobial potential, against various microbial pathogens, including Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as fungi and yeasts. We also tested these products for their anti-inflammatory and antioxidant activity. The results demonstrated significant activity for most of the compounds.

Key Words: Synthesis, Chromone, Isoxazole, Isoxazoline, Spiroisoxazoline, Triazole, Hybrid molecules, Antioxidant activity, Antimicrobial activity, Anti-inflammatory activity.