

Nom et Prénom : SERRAR HOUDA

Date de soutenance : 24/10/2020

Directeur de Thèse : S. BOUKHRIS

Sujet de Thèse :

Synthèses et caractérisations de nouveaux polyhétérocycles. Evaluation de leurs activité antibactérienne, antidiabétique, antioxydante et inhibitrice de la corrosion du cuivre

Résumé :

Le travail que nous présentons s'inscrit dans le cadre des travaux de recherches réalisés au Laboratoire de Chimie Organique, Organométallique et Théorique et qui a pour but la synthèse de composés hétérocycliques originaux à visé synthétique, thérapeutique ou industrielle. Ce travail de thèse se répartit, en deux volets :

Dans un premier temps nous avons pu synthétiser de nouveaux systèmes hétérocycliques à partir des époxydes gem-bifonctionnalisés. Les dérivés de pyrido[1,2- b][1,2,4]triazine-2,6-dione, thiazolo [3,2-a]pyrimidinone, 6-aryl-2-amino-1,3,4-thiadiazinan-5-one et 2-(2-(arylidène)hydrazinyl)-4-(aryl)thiazol-5(4H)-one ont été obtenus à partir des époxydes gemdicyano. Par contre, les dérivés des pyrimido[2,1-b] [1,3] thiazine, pyrido[1,2- b] [1,2,4]triazépine-2,7-dione, pyrimido[2,1-c][1,2,4]triazépine-8-carbonitriles, 2-amino-6- aryl-4H-1,3,4-thiadiazine-5-carboxylate d'alkyle, 2-(2-(arylidène)hydrazinyl)-5-(aryl)thiazol-4-carboxylate d'alkyle, pyrazole, pyrazolo[1,2-a]pyrazole, pyrazolo[1,2-a]pyridazine et pyrazolo[1,2-b]phthalazine ont été obtenus à partir des époxydes cyanoesters.

Le deuxième volet de ce travail, est axé sur la valorisation de certains composés synthétisés dans le domaine de la biologie : antibactérienne, antidiabétique et antioxydante et dans l'inhibition de la corrosion.

En effet, l'évaluation de l'activité antibactérienne a été réalisée, pour quatre séries de composés hétérocycliques : pyridotriazines, pyridotriazépines, pyrimidotriazépines et 1,3,4- thiadiazines contre des souches bactériennes à Gram positif et négatif. Les résultats des tests antibactériens montrent que les pyridotriazines et les pyridotriazépines présentent un pouvoir antibactérien remarquable contre les bactéries à Gram positif, notamment la Staphylococcus aureus sp, par rapport aux bactéries à Gram négatif. Cependant les 1,3,4-thiadiazines possèdent une forte réponse contre les bactéries à Gram positif et aussi à Gram négatif.

Néanmoins la souche à Gram négatif (E. Coli CIP 53126) s'est révélée très sensible vis-à-vis des pyrimidotriazépines. En ce qui concerne l'activité antidiabétique, les résultats ont révélé que les pyrimidotriazépines et les 1,3,4-thiadiazines présentent une forte activité inhibitrice vis-à-vis de l' α -amylase. Cette activité est supérieure à celle de la molécule de référence (Acarbose). Par contre, les 1,3,4-thiadiazines s'avèrent plus efficaces que les pyrimidotriazépines dans le test d'inhibition de l' α -glucosidase.

Egalement, une évaluation in vitro du potentiel antioxydant a été entreprise pour les pyrido [1,2-b] [1,2,4] triazines et les pyrido [1,2-b] [1,2,4] triazépines. Les résultats montrent que l'activité antioxydante de ces composés demeure inférieure à celle des antioxydants de référence.

Au terme de ce travail de recherche, une évaluation du pouvoir inhibiteur de la corrosion du cuivre en milieu agressif HNO₃ 2M, a été également réalisée pour trois composés synthétisés de type «pyridotriazine». Cette étude a été menée en utilisant les courbes de polarisation comme méthode expérimentale. Et les résultats des méthodes théoriques telles que la DFT et la Dynamique Moléculaire suggèrent que ces composés agissent comme de bons inhibiteurs de corrosion du cuivre.

MOTS-CLES:

Synthèse organique, composés hétérocyclique, époxydes gem-bifonctionnalisés, identification des structures, visée thérapeutique, in vitro, activité antibactérienne, activité antioxydante, activité antidiabétique, inhibition de la corrosion.

Abstract :

The work that we present in this thesis, is part of the research carried out in the laboratory of Organic, Organometallic and Theoretical Chemistry, aims the synthesis of original heterocyclic compounds for synthetic, therapeutic or industrial uses. This thesis work is divided into two main parts:

The first one was focused on the synthesis of new heterocyclic systems from gemdifunctionalized epoxides. In fact, pyrido [1,2-b] [1,2,4] triazine-2,6-dione, thiazolo [3,2-a] pyrimidinone, 2-amino-6-aryl-1,3,4- thiadiazinan-5-one and 2- (2- (arylidene) hydrazinyl) -4- (aryl) thiazol-5 (4H) -one derivatives were obtained from gemdicyano epoxides.

In the other hand, the pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine, pyrido [1,2-b] [1,2,4] triazepine-2,7-dione, pyrimido [2,1- c] [1,2,4] triazepine-8-carbonitriles, alkyl 2-amino-6-aryl-4H-1,3,4- thiadiazine-5-carboxylate, 2- (2- (arylidene) hydrazinyl) -5- (aryl) alkyl thiazol-4-carboxylate, pyrazole, pyrazolo [1,2-a] pyrazole, pyrazolo [1,2-a] pyridazine and pyrazolo [1,2-b] phthalazine derivatives were synthesized from cyanoesters epoxides.

While the second part of this work was focused on the valuation of certain compounds synthesized in the field of biology: antibacterial, antidiabetic and antioxidant in the inhibition of corrosion for copper protection. The results of antibacterial tests showed that pyridotriazines and pyridotriazepines had remarkable antibacterial power against Grampositive bacteria, compared to Gram-negative bacteria, in particular Staphylococcus aureus sp. However, 1,3,4-thiadiazines had a strong response against Gram-positive and Gramnegative bacteria. Nevertheless, the Gram-negative strain (E. Coli CIP 53126) was found to be very sensitive towards pyrimidotriazepines.

In regard to the anti-diabetic activity, the results revealed that pyrimidotriazepines and 1,3,4-thiadiazines exhibited a strong inhibitory activity against α -amylase. This activity was found to be higher than the reference molecule (Acarbose). On the other hand, 1,3,4- thiadiazines were found to be more effective than pyrimidotriazepines in the α -glucosidase inhibition test.

Furthermore, the in vitro evaluation of the antioxidant potential was undertaken for pyrido [1,2-b] [1,2,4] triazine and pyrido [1,2-b] [1,2,4] triazepine derivatives. The results showed that the antioxidant activity of these compounds remained lower than the reference antioxidants.

At the end of this research work, an evaluation of the inhibitory power of copper corrosion in an aggressive HNO₃ 2M medium, was also carried out using three synthesized compounds belonging to pyridotriazine family. This study was carried out using polarization curves as experimental method, while DFT and Molecular Dynamics were used as theoretical methods. The results suggested that these compounds acted as good inhibitors of copper corrosion.

KEY WORDS:

Organic synthesis, heterocyclic compounds, gem-bifunctionalized epoxides, identification of structures, therapeutic aim, in vitro, antibacterial activity, antioxidant activity, antidiabetic activity, corrosion inhibition.