



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

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

Mme (elle) : **HAJIB Sara**

Soutiendra : le 26/02/2022 à 09h 30

Lieu : **Centre Polyvalent des Etudes Doctorales (Amphi 1)**

Une thèse intitulée :

Synthèse, caractérisation, et évaluation de l'activité anticorrosive de nouveaux précurseurs d' α - aminoacides pyrazoliques, et étude de l'effet antibactérien du 5-(thiophen-2-yl)-1H-tétrazole et de son dérivé oxime contre des souches de référence ATCC et des souches isolées de l'environnement hospitalier.

En vue d'obtenir le Doctorat

FD : Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologie (MBSB)

Spécialité: Chimie organique

Devant le jury composé comme suit :

	NOM ET PRENOM	GRADE	ETABLISSEMENT
Président	Pr EL AZAMI EL HASSANI Mohammed	PES	Centre Régional des Métiers de l'Education et de Formation-Fès-Meknès
Directeur de thèse	Pr ALAMI Anouar	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Rapporteurs	Pr SENHAJI Omar	PES	Faculté des Sciences- Meknès
	Pr LARHZIL Hayat	PH	Centre Régional des Métiers de l'Education et de Formation - Fès-Meknès
	Pr MISBAHI Khalid	PES	Faculté des Sciences et Techniques - Fès
Membres	Pr TALEB Mustapha	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
	Pr BEKKARI Hicham	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
	Pr FARAJ Hassane	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Invités	Pr EL HALLAOUI Abdelilah	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
	Pr LABRITI Brahim	PA	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès

Résumé :

La présente étude a pour objectif la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse permettant d'accéder de façon efficace à de nouveaux systèmes bi et tri-hétérocycliques susceptibles de présenter des activités biologiques et anticorrosives. Pour atteindre notre objectif, nous avons mis au point une procédure simple et pratique pour la préparation avec de bons rendements de nouveaux modèles de composés bi-hétérocycliques, précurseurs d' α -aminoaldéhydes et d' α -aminoacides pyrazoliques, à savoir le 4-((1H-pyrazol-1-yl)méthyl)-4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazole [Pyr-H₂] et le 4-[(3,5-Diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl]-4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazole [Pyr-(CH₃)₂]. La stratégie adoptée pour cette synthèse, est basée sur la substitution du groupe O-tosylé du dérivé oxazolinique par le noyau pyrazole. Les structures des composés synthétisés ont été attribuées sur la base de la spectroscopie RMN 1D (¹H & ¹³C) & 2D (¹H-¹H & ¹H-¹³C), de l'analyse élémentaire, et des données de la spectrométrie de masse. Le produit issu de la condensation de l'oxazoline O-tosylé avec le 3,5-diméthyl pyrazole a été obtenu sous forme d'un monocristal dont la structure chimique a été élucidée récemment par diffraction des Rayons X. Les résultats de cette étude cristallographique fait l'objet actuellement d'un article en cours de publication.

Concernant les résultats de l'évaluation de l'inhibition de la corrosion des deux dérivés pyrazoliques, à savoir [Pyr-H₂] et [Pyr-(CH₃)₂] contre la corrosion de l'acier doux dans un milieu HCl 1M, Les deux dérivés pyrazoliques étudiés se sont classés comme des inhibiteurs efficaces contre la corrosion de l'acier doux au milieu agressive (HCl 1M). Ce résultat expérimental a été confirmé par plusieurs approches théoriques (DFT à B3LYP et simulation de Monte Carlo), en plus de l'analyse de surface SEM.

En second lieu, nous avons également synthétisé de nouveaux systèmes trihétérocycliques, précurseurs d'aminoaldéhydes et d'aminoacides bi-triazoliques, en se basant sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre le dérivé oxazoline azide et l'alcyne hétérocyclique, dérivé du 1,2,4-triazole. Les structures des deux dérivés régioisomères 1,4 et 1,5 ont été attribuées au moyen d'une étude spectroscopique RMN 1D du proton et de carbone 13, ainsi que sur la base des données de la littérature concernant la réaction de cycloaddition. De plus, la RMN 2D utilisant les séquences COSY et HSQC a été également utilisé et a montré une parfaite corrélation homonucléaire proto-proton, et hétéronucléaire proton-carbone 13.

Finalement, nous avons terminé cette recherche par une étude de l'effet antibactérien du 5-(thiophen-2-yl)-1H-tétrazole et de son dérivé oxime contre des souches de référence ATCC et des souches isolées de l'environnement d'un hôpital public à vocation provinciale de la ville de Fès. Les valeurs de CMI, obtenus par les deux méthodes de macrodilution et de microdilution en milieu liquide, ont montré que le 5-(thiophén-2-yl)-1H-tétrazole est plus actif que thiophène 2-carbaldéhyde. Quant aux résultats de CMB des produits testés, le produit oxime de thiophène-2-carbaldéhyde présente un effet bactéricide contre E. Coli R, les deux souches de P. Aeruginosa et Streptococcus spp A. Alors que le dérivé tétrazolique a un effet bactéricide sur toutes les souches testées.

Mots clés : Oxazoline, Pyrazole, Triazole, Tétrazole, N-alkylation, cycloaddition, bi et tri-hétérocycles, activité antibactérienne, activité anticorrosive

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND EVALUATION OF THE
ANTICORROSIVE ACTIVITY OF NEW PRECURSORS OF PYRAZOLYL α -
AMINOACIDS; AND STUDY OF THE ANTIBACTERIAL EFFECT OF 5-(THIOPHEN-2-
YL)-1H-TETRAZOLE AND ITS OXIME DERIVATIVE AGAINST ATCC REFERENCE
STRAINS AND STRAINS ISOLATED FROM THE HOSPITAL ENVIRONMENT**

Abstract:

The objective of the present study is to develop new synthetic methods for efficient access to new bi- and tri-heterocyclic systems that may exhibit biological and anticorrosive activities. To achieve our goal, we have developed a simple and practical procedure for the preparation of new model bi-heterocyclic compounds in good yields, namely 4-((1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole [Pyr-H2] and 4-[(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole [Pyr-(CH₃)₂]. The strategy adopted for this synthesis is based on the substitution of the O-tosyl group of the oxazolinic derivative by the pyrazole ring. The structures of the synthesized compounds were assigned on the basis of 1D (1H & 13C) & 2D (1H-1H & 1H-13C) NMR spectroscopy, elemental analysis, and mass spectrometry data. The product of the condensation of O-tosylated oxazoline with 3,5-dimethyl pyrazole was obtained as a single crystal whose chemical structure was recently elucidated by X-ray diffraction. The results of this crystallographic study are currently the subject of an article in the progress of publication.

Concerning the results of the evaluation of the corrosion inhibition of the two pyrazole derivatives, namely [Pyr-H2] and [Pyr-(CH₃)₂] against the corrosion of mild steel in a 1M HCl medium, the two pyrazole derivatives studied were classified as effective inhibitors against the corrosion of mild steel in an aggressive medium (1M HCl). This experimental result was confirmed by several theoretical approaches (DFT to B3LYP and Monte Carlo simulation), in addition to SEM surface analysis.

Secondly, we also synthesized new triheterocyclic systems, based on the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between the oxazoline azide derivative and the heterocyclic alkyne, derived from 1,2,4-triazole. The structures of the two regioisomeric derivatives 1,4 and 1,5 were assigned by means of a 1D proton and carbon-13 NMR spectroscopic study, as well as on the basis of literature data concerning the cycloaddition reaction. In addition, 2D NMR using COSY and HSQC sequences was also used and showed a perfect homonuclear proton, and heteronuclear proton-carbon 13 correlation.

Finally, we concluded this research by studying the antibacterial effect of 5-(thiophen-2-yl)-1H-tetrazole and its oxime derivative against ATCC reference strains and strains isolated from the environment of a provincial public hospital in the city of Fez. The MIC values, obtained by the two methods of macrodilution and microdilution in a liquid medium, showed that 5-(thiophen-2-yl)-1H-tetrazole is more active than thiophene-2-carbaldehyde. As for the BMC results of the tested products, the oxime product of thiophene-2-carbaldehyde shows a bactericidal effect against E. Coli R, both strains of P. Aeruginosa and Streptococcus spp A. While the tetrazole derivative has a bactericidal effect on all tested strains.

Keywords: Oxazoline, Pyrazole, Triazole, Tetrazole, N-alkylation, cycloaddition, bi and tri-heterocycles, antibacterial activity, anticorrosive activity