



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

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

Mr : **SERIGNE ABDOU Khadir Fall**

Soutiendra : le **05/03/2022** à **09h 30**

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

Une thèse intitulée :

Synthèse et caractérisation de nouveaux modèles d' α - aminophosphonates mono et bi-hétérocycliques via la cycloaddition dipolaire par « click chemistry » catalysée par le cuivre (1) ; et d'un nouveau composé tri- (1 ,2,3-triazole) via la cycloaddition de Huisgen sans métal

FD : Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologie (MBSB)

Spécialité : Chimie

Devant le jury composé comme suit :

	NOM ET PRENOM	GRADE	ETABLISSEMENT
Président	Pr LACHKAR Mohammed	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Directeur de thèse	Pr ALAMI Anouar	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Co-directeur de thèse	Pr FARAJ Hassane	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Rapporteurs	Pr ZERBET Mohamed	PES	Faculté des Sciences - Agadir
	Pr GUENOUN Farhate	PES	Faculté des Sciences - Meknès
	Pr EL YAZIDI Mohamed	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Membre	Pr ACHAMLAL Said	PH	Centre Régional des Métiers de l'Education et de Formation – Fès - Meknès
Membres invités	Pr AKHAZZANE Mohamed	PES	Cité d'Innovation- Fès
	Pr AOUINE Younas	PES	Faculté des Sciences – Agadir

Résumé :

Plusieurs travaux de recherche ont démontré le vaste champ d'application des composés N-hétérocycliques, à fortiori ceux couplant le fragment aminophosphonate, qui couvrent un large spectre d'utilisation allant des herbicides, insecticides et fongicides à des composés plus intéressants pour l'homme : inhibiteur HIV, anti-tumoraux, antibactériens, etc. Raison pour laquelle, nous avons inscrit cette thèse dans le registre de deux thématiques : la synthèse et la caractérisation de nouveaux composés α -aminophosphonates mono et bi-hétérocycliques, et celle d'un nouveau dérivé tri-(1,2,3-triazole) N-tosylé comportant des groupes esters méthyliques en positions 4 et 5 de chaque noyau triazole.

À partir du modèle structural de l' α -azido(benzamido)méthyl)phosphonate de diéthyle, nous avons conçu et réalisé la synthèse de trois nouveaux α -aminophosphonates 1,2,3-triazoliques, portant en position 4 du noyau triazole, un benzimidazole, ou un carbazole ou un ester naphthalénique avec d'excellents rendements. La stratégie adoptée est basée sur la cycloaddition dipolaire-1,3 par « Click chemistry », catalysée par le cuivre (I) formé in situ par réduction des sels de Cu(II) ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) par l'ascorbate de sodium, entre divers alcynes substitués avec le dérivé azido phosphonate de diéthyle. Cette méthode, qui est directement liée aux principes de la chimie verte, permet de réduire le temps de réaction, effectuée à température ambiante dans un cosolvant moins toxique éthanol/eau en proportions égales, et en présence d'un catalyseur cuivre guidant la régiosélectivité vers l'obtention exclusive des régioisomères 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués. Les composés synthétisés ont été identifiés et caractérisés de manière adéquate, et selon un standard élevé avec une pureté élevée par les techniques spectroscopiques et d'analyse : RMN 1D (^1H , ^{13}C , ^{31}P), RMN 2D (COSY, HSQC et HMBC), Infrarouge, Analyse élémentaire et Spectrométrie de Masse à Haute Résolution (HRMS),

D'autre part, nous avons exploré l'intérêt des polytriazoles sur quelques papiers décrits dans la bibliographie, pour synthétiser et caractériser un nouveau composé tri-(1,2,3-triazole) N-tosylé, le 1,1-(2-[[4,5-bis(Méthoxycarbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]méthyl]-2-[(4-méthylphényl)sulfonamido]propane-1,3-diyl)bis(1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate) de tétraméthyle.

L'étape clé de la stratégie adoptée étant la cycloaddition dipolaire-1,3 de type Huisgen sans cuivre, entre le N-(1,3-diazido-2-(azidométhyl)propan-2-yl)-4-méthylbenzène sulfonamide, et l'acétylène dicarboxylate de diméthyle. Le composé tri-triazolique a été obtenu avec un excellent rendement. La structure moléculaire de ce composé, obtenue sous forme de monocristal, a été élucidée avec les mêmes techniques spectrales et d'analyse précitées. Les résultats obtenus ont fait l'objet de quatre publications dont trois articles sont doublement indexés dans les bases de données Scopus & Web of Science.

Mots clés : Aminophosphonate, Hétérocycle, Cycloaddition dipolaire-1,3, Click chemistry, tri-(1,2,3-triazole), RMN 2D, HRMS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW MONO- AND BI-HETEROCYCLIC α -AMINOPHOSPHONATE MODELS VIA COPPER (I)-CATALYZED DIPOLAR CLICK CHEMISTRY CYCLOADDITION; AND OF A NEW TRI-(1,2,3-TRIAZOLE) COMPOUND VIA COPPER-FREE HUISGEN CYCLOADDITION

Abstract:

Several research works have demonstrated the wide field of application of N-heterocyclic compounds, especially those coupling the aminophosphonate moiety, which covers a wide spectrum of uses ranging from herbicides, insecticides, and fungicides to more interesting compounds for humans: HIV inhibitor, anti-tumor, antibacterial, etc. For this reason, this thesis is focused on two topics: the synthesis and characterization of new mono- and bi-heterocyclic α -aminophosphonates, and a new N-tosylated tri-(triazole) derivative.

Starting from the structural model of diethyl α -azido(benzamido)methylphosphonate, we designed and carried out the synthesis of three new 1,2,3-triazolyl α -aminophosphonates, bearing in position 4 of the triazole ring, a benzimidazole, or a carbazole or a naphthalenic ester in excellent yields. The strategy adopted is based on the dipolar 1,3-cycloaddition by "Click chemistry", catalyzed by copper (I) formed in situ by reduction of Cu(II) salts (CuSO₄, 5H₂O) by sodium ascorbate, between various alkynes substituted with the diethyl azido phosphonate derivative. This method, which is directly related to the principles of green chemistry, allows to reduce the reaction time, carried out at room temperature in a less toxic co-solvent ethanol/water in equal proportions, and in the presence of a copper catalyst guiding the regio-selectivity towards the exclusive obtaining of the 1,2,3-triazole 1,4-disubstituted regioisomers. The synthesized compounds were identified and characterized adequately, and to a high standard with high purity by spectroscopic and analytical techniques: 1D NMR (¹H, ¹³C, ³¹P), 2D NMR (COSY, HSQC, and HMBC), Infrared, Elemental Analysis, and High-Resolution Mass Spectrometry (HRMS). On the other hand, we explored the interest of polytriazoles on some papers described in the bibliography, to synthesize and characterize a new tri-heterocyclic compound, tetramethyl 1,1-(2-[[4,5-bis(Methoxycarbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]methyl]-2-[(4-methylphenyl)sulfonamido]propane-1,3-diyl)bis(1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate). The key step of the adopted strategy is the copper-free Huisgen-type 1,3-dipolar cycloaddition between N-(1,3-diazido-2-(azidomethyl)propan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide, and dimethyl acetylene dicarboxylate. The tri-(1,2,3-triazole) compound was obtained in excellent yield. The molecular structure of this compound, obtained as a single crystal, was elucidated with the same spectral and analytical techniques mentioned above. The results obtained were the subject of four publications of which three articles are double indexed in the Scopus & Web of Science databases.

Keywords : Aminophosphonate, Heterocycle, 1,3-dipolar cycloaddition, Click chemistry, Tri-(1,2,3-triazole), 2D NMR, HRMS.