

THESE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de Recherche : Géophysique, Patrimoine Naturel et Chimie Verte

Structure de Recherche : Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bio-organique

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie organique & Méthodologie en synthèse hétérocyclique

Présentée et soutenue le : 29 / 10 /2022 par :

Fatima Zahra THARI

Synthèse innovante de nouveaux aza-hétérocycles dérivant de la thiazolidine-2,4-dione à visée thérapeutique

JURY

Youssef BAKRI	PES, Université Mohammed V, Faculté des Sciences - Rabat	Président
Saïd BOUKHRIS	PES, Université Ibn Tofaïl, Faculté des Sciences - Kénitra	Rapporteur/Examineur
M'hammed ANSAR	PES, Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie - Rabat	Rapporteur/Examineur
Hakima EL HAJJI	PES, Université Mohammed V, Faculté des Sciences - Rabat	Rapporteuse/Examinatrice
Youssef RAMLI	PH, Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie - Rabat	Examineur
Mohsine DRIOWYA	PA, Université Sultan Moulay Sliman, Ecole Supérieure de Technologie - Khénifra	Invité
Khalid KARROUCHI	PA, Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie - Rabat	Invité
Khalid BOUGRIN	PES, Université Mohammed V, Faculté des Sciences - Rabat	Directeur de thèse

Année Universitaire : 2022/2023

« سُبْحٰنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا ۖ إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ » سورة البقرة : الآية 32

« وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا » سورة طه : الآية 114

اللَّهُمَّ إِنِّي أَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا، وَرِزْقًا طَيِّبًا، وَعَمَلًا مُتَقَبَّلًا

A mes parents

A mes sœurs et frère

A ma famille

A mes amies

Dédicace

Dédicace

Louange à Allah tout puissant

de m'avoir donné la vie, la force, la santé et la persévérance de voir ce jour tant attendu.

Je dédie cette thèse à

Mes parents

A ma première meilleure amie, ma confidente, mon réconfort et ma plus belle certitude. A toi ma très chère maman **Hasna ELKAMALI**. Pour tous tes sacrifices, ta force contagieuse, ta tendresse inépuisable et ton amour inconditionnel, j'honore vivement la femme que tu es. Tu m'as toujours soutenue, épaulée, et c'est grâce à cela que nous vivons ce jour. La force linguistique m'a trahie en cherchant les mots qui expriment la profonde reconnaissance que je ressens toujours à ton égard. J'implore le tout puissant de t'accorder le bonheur, la joie de vivre et surtout la bonne santé.

A l'exemple d'altruisme et de générosité, mon très cher papa **Abdelaaziz THARI**. Tes encouragements, ton amour, ta compréhension et ton soutien continu m'ont toujours poussée à te rendre de plus en plus fier de moi. A travers toi, j'ai appris à être modeste, persévérante et à travailler avec conscience. Merci de m'avoir toujours protégée, éduquée, guidée et gâtée. J'espère ne jamais te décevoir.

A mes sœurs et frère

A ma complice et mon soleil ; ma sœur **Chaimae THARI**. Tu as toujours cru en moi, soutenu, réconforté et aidé par tous les moyens en étant disponible et encourageante. Ta présence est ressentie au quotidien malgré la distance qui nous sépare. Quoique je dise, je ne saurais t'exprimer la reconnaissance et l'affection que je porte pour toi. A tous nos rêves qui commencent à se réaliser et que nos liens fraternels se consolident et durent à jamais.

A ma juriste et ma protectrice, ma grande petite sœur **Asmae THARI**. Tu es toujours présente à mes côtés à me gâter, à m'encourager, à me défendre, à me critiquer et à m'épauler. Merci de m'avoir aidé à m'exprimer lorsque les mots m'échappent. Même en étant plus petite que moi, tu m'apprends beaucoup de choses. Ta présence est tant précieuse pour moi. J'espère que tu es fière de moi comme je le suis de toi.

Dédicace

A mon super-héro à bon cœur, mon petit frère **Omar THARI**. Merci d'avoir été mon premier élève et ma fierté. Saches que tu apportes énormément de bonheur à notre famille. Je te souhaite beaucoup de succès dans ta future carrière et qu'Allah te guide dans le bon chemin.

A ma famille El Kamali et ma grand-mère Thari

Les mots ne suffisent pas pour exprimer la profonde gratitude, le respect et l'affection que j'ai pour vous. Mes grands-parents, mes oncles, leurs femmes, ma tante et mes très chers cousins, aussi bien que ma Tata qui m'a transmis ; génétiquement ; l'amour de la chimie. Merci de m'avoir toujours gardée dans vos prières et de m'avoir soutenue dans mon investissement quitte à sacrifier des sorties et des week-ends. Qu'Allah vous garde et vous procure santé et bien-être.

A mes amies

A ma Twinnie, **Oumaima ZOUIDI**. Nous avons commencé ce chemin ensemble et tu as toujours été la meilleure accompagnante. À travers toutes les épreuves, tu as témoigné d'une armure de sentiments qui me réchauffe le cœur et d'une tendresse exceptionnelle. Ainsi, notre amitié s'est fortifiée, s'est consolidée et s'est scellée par une force incontournable. Merci d'avoir été toi-même, de m'avoir écoutée des heures et des heures, merci pour tous tes conseils et tes encouragements. Qu'Allah nous garde toujours unies, toujours ensemble.

A mon amie d'enfance, ma grande sœur et ma cousine **Zineb LOTFI**. Tu as toujours su me reconforter et me comprendre sans avoir besoin de mots. Ta présence me comble de joie et de tendresse. Merci pour m'avoir offert le plus beau sentiment que m'apporte Ines ; ma nièce.

Qu'Allah vous accorde une longue vie et beaucoup de bonheur.

A ma collègue et ma très chère amie **Dr. Aicha TALHA**. Que si j'ai réussi aujourd'hui à atteindre ce niveau, c'est en grande partie grâce à son amour et son soutien moral, scientifique et technique. Sans oublier qu'elle a couvert un grand rôle dans mon intégration au laboratoire, elle m'a assistée par son initiation, explication et attentivité, Je lui suis sincèrement reconnaissante.

A mon médecin et mon amie **Dr. Sarah EL AINI**, après 13 ans d'amitié, tu es toujours disponible à chaque fois que j'en ai besoin. Merci vivement Sarah. A tous les beaux moments du futur.

Dédicace

Je remercie également mes collègues *Dr. Hamza TACHALLAIT* et *Ayoub EL MAHMOUDI* pour leur amitié et leur soutien continu tout le long de la période de recherche. Sans oublier les chercheurs juniors de notre laboratoire, *Loubna MOKHI*, *Chaimae HOURMA* et *Khadija MZIBRI*, je vous souhaite beaucoup de courage.

Fatima Zahra

Remerciements

Remerciements

A tous ceux qui, durant mon processus de recherche, publication et réflexion dont cette thèse semble le fruit, m'ont aidée, de près ou de loin, de leurs instructions, encouragements, savoirs et critiques constructives, je désire peindre ici ma sincère et vive gratitude.

Cette thèse de doctorat réalisée après quatre années de recherche effectuée au sein du Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique n'aurait pas pu voir le jour sans la minutieuse assistance, le soutien et la direction du Professeur **Khalid BOUGRIN**.

Ma reconnaissance va également aux membres du jury qui, malgré leurs engagements et responsabilités m'ont accordé de leur temps précieux et m'ont honorée par leur intérêt et participation afin de perfectionner ce travail de thèse.

Tout d'abord, je tiens à remercier chaleureusement mon directeur de thèse le Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat **M. Khalid BOUGRIN**, qui m'a ouvert les bras et m'a joint à son équipe en me confiant ce travail. Un professeur qui m'a soutenue par tout moyen, et qui m'a réconfortée par ses paroles apaisantes et encourageantes sans oublier la panoplie de qualités scientifiques et pédagogiques qu'il m'a transféré ; la confiance, la patience, l'adaptabilité, la curiosité, l'autonomie et l'écoute. Outre le dévouement pour le travail, le respect, et la rigueur scientifique dont il a fait preuve durant ces années. Il m'a appris à aimer la Chimie, à créer des merveilles avec ce que j'ai et à ne jamais me plaindre qu'on n'a pas les moyens, qu'un bon chimiste peut commencer de si peu et faire de grandes choses. Si Aujourd'hui j'ai pu aboutir à ce présent travail, c'est incontestablement grâce à Allah le tout puissant en premier lieu et aux enseignements, directives et encouragements, que ça soit au cours de ma recherche expérimentale ou durant la période de rédaction de ce manuscrit, de **M. Khalid BOUGRIN**. Pour toutes ces raisons, je tiens à le remercier vivement.

Je voudrais également remercier **M. Khalid KARROUCHI**, Professeur Assistant à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et co-directeur de ma thèse pour le soutien amical, l'attention, la disponibilité même pendant les vacances, le travail et la modestie dont il a fait preuve depuis le jour de notre première rencontre. Je tiens à le remercier du fond du cœur.

Ensuite, Je dois une immense gratitude à **M. Youssef BAKRI**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat, pour avoir répondu favorablement à mon invitation à présider le jury de cette thèse.

Remerciements

Je tiens aussi à remercier **M. Saïd BOUKHRIS**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Kénitra, d'avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse et de m'avoir honoré en se déplaçant de loin afin d'assister à ma soutenance et d'examiner mon travail.

Je remercie également **M. M'hammed ANSAR**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, d'avoir accepté d'être rapporteur et examinateur de mon travail, et de faire partie de mon jury de thèse.

J'adresse aussi mes sincères remerciements à **Mme. Hakima EL HAJJI**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat, d'avoir accepté d'être rapporteure et examinatrice de ce travail.

Mes remerciements vont par la suite à **M. Youssef RAMLI** Professeur Habilité à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat pour avoir voulu assister à ma soutenance en tant qu'examineur et par conséquent membre de jury.

Je tiens à remercier vivement **M. Mohsine DRIOWYA** Professeur Assistant à l'Ecole Supérieure de Technologie de Khénifra pour le temps qu'il y a consacré et aussi d'avoir bien voulu faire partie du jury.

Mes sentiments de reconnaissance les plus sincères sont adressées au **M. Saad FETTACH**, membre du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat pour sa disponibilité, bienfaisance, exactitude et rapidité lors de son évaluation du pouvoir antidiabétique de nos molécules sous la direction de **M. My El Abbes FAOUZI**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Je n'oublie pas d'adresser ma gratitude à **Mme. Sylvie CHEVALIER** Professeur et membre du Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement de l'Université de Rouen Normandie, aussi bien qu'à **M. Luc DEMANGE** Professeur à l'Université Paris-Descartes pour leur collaboration, aide et contribution au perfectionnement de ce travail de thèse par l'évaluation de l'activité antibactérienne de notre chimiothèque et pour leur courtoisie, souplesse et amabilité.

Résumé :

Le développement de nouveaux médicaments est devenu un besoin et une question d'actualité. Par conséquent, l'élaboration de stratégies rapides et efficaces pour la recherche préclinique de médicaments se révèle primordiale. Ces derniers à base des composés hétérocycliques représentent la première réserve privilégiée pour les chercheurs en chimie médicinale, vu leur vaste spectre d'activités. Ainsi, nous avons décidé de contribuer à la conception de nouveaux médicaments en développant des stratégies de synthèse hétérocyclique respectant les règles de la chimie verte.

Notre objectif dans ce travail de thèse, est la préparation des dérivés hybrides à visée thérapeutique *via* une C- ou N-fonctionnalisation de la thiazolidine-2,4-dione (TZD) en y associant des aza-hétérocycles (isoxazoline, isoxazole, 1,2,3-triazole), selon des processus innovants sous activation non conventionnelle par ultrasons ou micro-ondes. Le succès de ce travail repose sur l'accès aux méthodologies de synthèse propres dans l'eau ou sans solvant, conduisant efficacement à ces molécules. Nous avons réussi à synthétiser une chimiothèque de nouveaux dérivés hybrides isoxazoline/isoxazole de part et d'autre de la TZD *via* deux processus différents. En one-pot catalysée par $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ dans l'eau sous sonication, ou en mettant en évidence un nouveau système catalytique $\text{NaCl}/\text{Oxone}/\text{Na}_3\text{PO}_4$ pour la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 sous activation ultrasonore. Puis, nous avons élaboré une grande chimiothèque variée de nouveaux dérivés TZD-1,2,3-triazole aromatiques et nucléosidiques *via* CuAAC en milieu sec sur silice sous micro-ondes. Enfin, nous avons valorisé nos chimiothèques synthétisées par des évaluations biologiques et pharmacologiques de leur potentiel antidiabétique, antibactérien et antioxydant.

Mots-clés : Thiazolidine-2,4-dione, Isoxazoline, Isoxazole, 1,2,3-Triazole, Cycloaddition dipolaire-1,3, One-pot, multi-component, Ultrasons, Micro-ondes, Chimie verte, Antidiabétique, Antibactérien, Antioxydant

Abstract :

The development of new drugs has become a current need and concern. Therefore, developing fast and effective strategies for preclinical drug discovery is of the utmost importance. The drugs based on heterocyclic compounds represent the first privileged reserve for researchers in medicinal chemistry, given their wide spectrum of activities. Thus, we decided to contribute to the drug discovery process by developing strategies for heterocyclic synthesis considering the rules of green chemistry.

The aim of this thesis is the preparation of hybrid molecules for therapeutic purposes *via* C- or N-functionalization of thiazolidine-2,4-dione (TZD) by linking it to aza-heterocycles (isoxazoline, isoxazole, 1,2,3-triazole) through innovative processes using non-conventional activation under ultrasound or microwave. The success of this work relies on the access to clean synthesis methodologies in water or without solvent, leading efficiently to these molecules. Therefore, we have successfully synthesized a chemical library of new isoxazoline or isoxazole derivatives, on both sides of TZD, *via* two different processes. The first one relies on a ultrasound assisted one-pot cycloaddition catalyzed by $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ in water, or by introducing a new catalytic system $\text{NaCl}/\text{Oxone}/\text{Na}_3\text{PO}_4$ for the 1,3-dipolar cycloaddition reaction under ultrasonic activation. Furthermore, we have developed a large and diversified chemical library of new aromatic and nucleoside TZD-1,2,3-triazole derivatives *via* CuAAC through a solvent-free silica supported CuAAC under microwaves. Finally, we have performed some biological and pharmacological tests to identify the antidiabetic, antibacterial and antioxidant potential of our synthesized molecules.

Keywords: Thiazolidine-2,4-dione, Isoxazoline, Isoxazole, 1,2,3-Triazole, 1,3-dipolar cycloaddition, One-pot, multi-component, Ultrasound, Microwaves, Green chemistry, Antidiabetic, Antibacterial, Antioxidant

Liste des abréviations

Liste des abréviations.

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ar : Aryle

ARN : Acide ribonucléique

AscNa : Ascorbate de sodium

BMIM : 1-butyl-3-méthylimidazolium

CAN : Nitrate de cérium et d'ammonium

CCM : Chromatographie sur couche mince

CD-1,3 : Cycloaddition dipolaire-1,3

CuAAC : Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre

d : doublet

DAPTA : D-Ala-peptide T-amide

DCA : Acide dichloroacétique

dd : doublet dédoublé

DIPEA : N,N-Diisopropyléthylamine

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DRX : Diffraction des rayons X

EAO : Espèces activées de l'oxygène

EPA : Agence de protection de l'environnement

équiv. : Equivalent

EtOH : Ethanol

HAP : Hydroxyapatite

H_{ar} : Hydrogène aromatique

Liste des abréviations.

HDL : Lipoprotéine de haute densité

HOMO : Plus haute orbitale moléculaire occupée

IR : Infrarouge

ISM : Domaine industriel, scientifique, médical

KHz : Kilohertz

LUMO : Plus basse orbitale moléculaire inoccupée

m : multiplet

ml : Millilitre

mmol : Millimole

MO : Micro-ondes

MOF : Metal-Organic framework

NaDCC : Dichloroisocyanurate de sodium

NCS : N-chlorosuccinimide

NPF : N-méthyl-2-pyrrolidone

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORTEP : Oak ridge thermal ellipsoid plot

PEG : Polyéthylène glycol

PIL : Liquide poly-ionique

PMDETA : Pentaméthyl diéthylène triamine

PPAR : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes

ppm : Partie par million

Rdt : Rendement en %

RMN : Résonance magnétique nucléaire

Liste des abréviations.

s : singulet

t : triplet

T(°C) : Température en degré Celsius

t(h) : Temps en heures

t(min) : Temps en minutes

ta : Température ambiante

TBAB : Bromure de tétrabutylammonium

TCCA : Acide trichloroisocyanurique

TEA : Triéthylamine

THF : Tétrahydrofurane

TMS : Triméthylsilyl

TZD : Thiazolidine-2,4-dione

US ou))) : Ultrasons

v/v : Rapport de volumes

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

W : watt

Å : Angström

Δ : Chauffage classique

δ : Déplacement chimique en ppm

δ_+ et δ_- : Charge élémentaire

% : Pourcent

°C : degré Celsius

Liste des figures

Liste des figures.

Figure 1 : Chimiothèques synthétisées.....	2
Figure 2 : Les médicaments à base de thiazolidine	6
Figure 3 : Différents tautomères de la thiazolidine-2,4-dione.....	7
Figure 4 : Nombre de médicaments approuvées à la vente depuis 1993	8
Figure 5 : Rôle de l'insuline et du glucagon dans la glycémie.....	9
Figure 6 : Les différents traitements du diabète de type 2	10
Figure 7 : Les antidiabétiques à base de la thiazolidine-2,4-dione	11
Figure 8 : Nouvelles molécules dérivées de la TZD comme antibactériens préparées par liu et al.(Liu et al. 2011).....	13
Figure 9 : Nouvelles molécules dérivées de la TZD comme antibactériens préparées par Moorthy et al.(Moorthy et al. 2019).....	14
Figure 10 : Nouvelles molécules dérivées de la TZD comme antibactériens préparées par Yagnam et al.(Yagnam et al. 2021)	14
Figure 11 : Les causes et conséquences du stress oxydatif	16
Figure 12 : Nouvelle molécule dérivée de la TZD comme antioxydant préparée par Marc et al.(Marc et al. 2019)	17
Figure 13 : Nouvelle molécule dérivée de la TZD comme antioxydant préparée par bansal et al.(Bansal et al. 2019).....	17
Figure 14 : Nouvelle molécule dérivée de la TZD comme antioxydant préparée par Singh et al.(Singh et al. 2020)	18
Figure 15 : Classification des dipôles-1,3	24
Figure 16 : Les états de transition possibles par la théorie des orbitales moléculaires frontières.....	26
Figure 17 : Analogues de l'isoxazoline	27
Figure 18 : Critères définissant une réaction de chimie clic	30
Figure 19 : Mécanisme proposé par Sharpless et al.(Rostovtsev et al. 2002).....	31
Figure 20 : Mécanisme propose par Meldal et al.(Meldal and Tornøe 2008).....	31
Figure 21 : Positionnement des micro-ondes dans le spectre électromagnétique	37
Figure 22 : Onde électromagnétique	38
Figure 23 : Comportement des dipôles face au champ électromagnétique	40
Figure 24 : Représentation des deux principaux mécanismes liés au chauffage par MO	41
Figure 25 : Types de matériaux en interaction avec les micro-ondes	42

Liste des figures.

Figure 26 : Comparaison entre les deux modes de chauffage	43
Figure 27 : Types de réacteurs micro-ondes (I) Réacteur multimodes (II) Réacteur monomode .	44
Figure 28 : Spectre des fréquences sonores.....	48
Figure 29 : Phénomène de cavitation	49
Figure 30 : Types d'émetteurs ultrasonores : bac (I) et sonde (II)	50
Figure 31 : Phénomène de cavitation dans un système homogène (I) et hétérogène (II).....	52
Figure 32 : Molécules bioactives à base de la thiazolidine-2,4-dione, l'isoxazoline et l'isoxazole.	57
Figure 33 : Structures des produits hybrides TZD-isoxazolines/isoxazoles à synthétiser.	58
Figure 34 : Mécanisme de formation de la thiazolidine-2,4-dione 3	59
Figure 35 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹ H et ¹³ C du produit 8k	68
Figure 36 : Spectre RMN ¹ H du produit 8k	69
Figure 37 : Spectre RMN ¹³ C du produit 8k	70
Figure 38 : Spectre MS du produit 8k	71
Figure 39 : <i>ORTEP</i> d'un nouveau monocristal du composé 8k	71
Figure 40 : Mécanisme proposé pour la synthèse <i>one-pot</i> des dipolarophiles 8a-l	72
Figure 41 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹ H et ¹³ C du produit isoxazoline 11b	78
Figure 42 : Spectre RMN ¹ H du produit isoxazoline 11b	78
Figure 43 : Spectre RMN ¹³ C du produit isoxazoline 11b	79
Figure 44 : Spectre RMN 2D ¹ H- ¹ H NOESY de l'isoxazoline 11b	80
Figure 45 : Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction <i>one-pot</i> à trois composants sous US.	81
Figure 46 : Produits hybrides TZD-isoxazolines/isoxazoles à synthétiser.....	83
Figure 47 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹ H et ¹³ C du composé 13g	87
Figure 48 : Spectre RMN ¹ H du produit 13g	88
Figure 49 : Spectre RMN ¹³ C du produit 13g	89
Figure 50 : <i>ORTEP</i> de la structure moléculaire du composé 13g	90
Figure 51 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹ H et ¹³ C du produit 14q	95
Figure 52 : Spectre RMN ¹ H du produit 14q	96
Figure 53 : Spectre RMN ¹³ C du produit 14q	97

Liste des figures.

Figure 54 : Les mécanismes concerté et radicalaire, probables pour la réaction de cycloaddition.	98
Figure 55 : Structure des médicaments contenant le motif 1,2,3-triazole.....	101
Figure 56 : Les différentes chimiothèques moléculaires synthétisées dans ce chapitre.....	102
Figure 57 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹ H et ¹³ C du produit 13n	109
Figure 58 : Spectre RMN ¹ H du dipolarophile 13n	109
Figure 59 : Spectre RMN ¹³ C du dipolarophile 13n	110
Figure 60 : Mécanisme proposé pour la synthèse <i>one-pot</i> des dipolarophiles 8g-l et 13j-p sur Al ₂ O ₃ par activation des micro-ondes.....	111
Figure 61 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹ H et ¹³ C du produit 16o	116
Figure 62 : Spectre RMN ¹ H du produit 16o	117
Figure 63 : Spectre RMN ¹³ C du produit 16o	118
Figure 64 : Spectre MS du produit 16o	119
Figure 65 : Mécanisme réactionnel proposé pour la cycloaddition sur SiO ₂ -Cu(II) en milieu sec par activation aux micro-ondes.....	120
Figure 66 : Chimiothèques soumises aux tests antidiabétiques, antibactériens et antioxydants.	122
Figure 67 : Molécules testées pour leur activité inhibitrice de l' α -glucosidase et α -amylase.	124
Figure 68 : Cycle de formation et de dispersion du biofilm bactérien.....	131
Figure 69 : Production de la pyocyanine et du biofilm en présence des dérivés de la TZD.....	133
Figure 70 : Dispersion du biofilm en présence des dérivés de la TZD.....	134
Figure 71 : Chimiothèque soumise aux tests antioxydants.....	135
Figure 72 : Piégeage des radicaux libres (DPPH et ABTS) en présence des dérivés TZD.....	136
Figure 73 : Réduction des ions Fe ³⁺ par les dérivés de la TZD.....	137
Figure 74 : Les aldéhydes 6a-d synthétisés.....	143
Figure 75 : Liste des dipolarophiles 8a-l synthétisés.....	145
Figure 76 : Liste des produits intermédiaires 7a-d synthétisés.....	149
Figure 77 : Liste des cycloadduits 11a-q synthétisés.....	150
Figure 78 : Liste des dipolarophiles 13a-q synthétisés.....	158
Figure 79 : Liste des produits intermédiaires 12a-m synthétisés.....	162
Figure 80 : Liste des cycloadduits 14a-q synthétisés.....	165
Figure 81 : Liste des molécules hybrides TZD-1,2,3-triazole 16a-y synthétisées.....	172

Liste des figures.

Figure 82 : Liste des molécules hybrides : TZD-1,2,3-triazole **17a-j**. 180

Figure 83 : Molécules finales synthétisées dans ce travail. 190

Figure 84 : Chemin réactionnel conduisant aux dérivés hybrides contenant trois aza-hétérocycles.
..... 191

Liste des schémas

Liste des schémas.

Schéma 1 : Quelques méthodes de synthèse de la thiazolidine-2,4-dione	19
Schéma 2 : Les différentes réactions de la TZD avec les halogénures d'alkyle	20
Schéma 3 : La <i>N</i> -alkylation de la thiazolidine-2,4-dione	21
Schéma 4 : La mono et di- <i>O</i> -alkylation de la thiazolidine-2,4-dione	21
Schéma 5 : La mono et di- <i>C</i> -alkylation de la thiazolidine-2,4-dione.....	22
Schéma 6 : La réaction de condensation de Knoevenagel.....	23
Schéma 7 : Formation du cycloadduit	24
Schéma 8 : Etats de transition polarisés et addition régiosélective	25
Schéma 9 : Stéréospécificité du cycloadduit	26
Schéma 10 : Préparation des isoxazoles à partir de l'ion nitrosonium.....	27
Schéma 11 : Préparation des isoxazoles/oles à partir des nitronates de silyle	27
Schéma 12 : Préparation des isoxazoles/oles à partir des oxydes de nitrile	28
Schéma 13 : Différentes réactions des oxydes de nitrile	29
Schéma 14 : Cycloaddition classique de Huisgen et CuAAC	30
Schéma 15 : Effet de la catalyse sur le produit de la réaction azide-alcyne.....	33
Schéma 16 : Synthèse de la thiazolidine-2,4-dione 3	58
Schéma 17 : Synthèse des dipolarophiles 8a-l suivant deux voies différentes.	62
Schéma 18 : Synthèse <i>one-pot</i> des dipolarophiles 8a-l	66
Schéma 19 : Synthèse des isoxazoles/isoxazoles 11a-p <i>via</i> une réaction <i>one-pot</i> à 3composants.	73
Schéma 20 : Synthèse <i>one-pot</i> des cycloadduits 11a-q en présence de Ca(OCl) ₂ sous US.....	76
Schéma 21 : Synthèse des dipolarophiles 13a-r <i>one-pot</i> sous ultrasons	84
Schéma 22 : Synthèse des cycloadduits 14a-q en présence de NaCl/Oxone/Na ₃ PO ₄ sous US. ...	93
Schéma 23 : Schéma global des réactions développées et effectuées dans ce chapitre.	103
Schéma 24 : Réaction de saponification des produits contenant un ester.	191

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principaux systèmes de chimie clic catalysée par le cuivre.	32
Tableau 2 : Comparaison entre l'énergie des liaisons chimiques et différentes énergies des MO.	39
Tableau 3 : Paramètres physiques de quelques solvants utilisés en synthèse organique	40
Tableau 4 : Quelques réactions organiques assistées par les micro-ondes	45
Tableau 5 : Quelques réactions organiques assistées par les ultrasons	52
Tableau 6 : Optimisation de la <i>O</i> -propargylation du 4-hydroxybenzaldéhyde 4a	60
Tableau 7 : Synthèse des aldéhydes 6a-d	61
Tableau 8 : Optimisation de la réaction de condensation de la thiazolidine-2,4-dione 3	63
Tableau 9 : Synthèse des produits intermédiaires 7a-d issus de la condensation de la TZD 3 avec les aldéhydes aromatiques 6a-d	64
Tableau 10 : Optimisation de la réaction de <i>N</i> -alkylation du produit 7d	65
Tableau 11 : Synthèse des dipolarophiles 8a-l	67
Tableau 12 : Optimisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'alcyne 8h avec l'aldéhyde 4d	74
Tableau 13 : Synthèse des cycloadduits 11a-q en présence de Ca(OCl) ₂ sous ultrasons dans l'eau.	77
Tableau 14 : Synthèse des dipolarophiles 13a-r	85
Tableau 15 : Synthèse des intermédiaires 12a-m	86
Tableau 16 : Optimisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du dipolarophile 13f avec l'oxime 10a	91
Tableau 17 : Synthèse sous ultrasons des isoxazolines et isoxazoles 14a-q en présence de NaCl/Oxone/Na ₃ PO ₄	93
Tableau 18 : Optimisation de la condensation de la TZD avec l'aldéhyde 4d en milieu sec.	104
Tableau 19 : Synthèse des arylidènes 7c-d et 12d-k en milieu sec par micro-ondes.	106
Tableau 20 : Synthèse <i>one-pot</i> des dipolarophiles 8g-l et 13j-p en milieu sec sous micro-ondes.	107
Tableau 21 : Optimisation de la cycloaddition dipolaire-1,3 du dipolarophile 8h avec l'azide 15c	112
Tableau 22 : Synthèse des dérivés hybrides TZD-triazole 16a-y et 17a-j	114
Tableau 23 : Activité inhibitrice de l' α -glucosidase des molécules synthétisées.	125

Liste des tableaux

Tableau 24 : Activité inhibitrice de l'α-amylase des molécules synthétisées..... 126

Tableau 25 : Effets des produits significatifs sur la variation du poids corporel de souris suisses avec une dose de 2g/kg. Les données sont exprimées en moyenne ± SD (n=6)..... 129

Table des matières

Dédicace	i
Remerciements	v
Résumé	viii
Abstract :	ix
Liste des abréviations	x
Liste des figures	xiv
Liste des schémas	xix
Liste des tableaux	xxi
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Etat de l'art.....	4
1 Introduction :	5
2 La TZD et ses applications dans le domaine pharmacologique et médicinal :	7
2.1 Activité antidiabétique :	8
2.1.1 Introduction :	8
2.1.2 La thiazolidine-2,4-dione comme antidiabétique :	10
2.2 Activité antibactérienne :	12
2.2.1 Introduction :	12
2.2.2 La thiazolidine-2,4-dione comme antibactérien :	13
2.3 Activité antioxydante :	15
2.3.1 Introduction :	15
2.3.2 La thiazolidine-2,4-dione comme antioxydant :	16
3 Synthèse de la thiazolidine-2,4-dione :	18
4 Réactivité de la thiazolidine-2,4-dione :	20
4.1 L'alkylation :	20
4.1.1 N-alkylation :	20

4.1.2	<i>O</i> -alkylation :.....	21
4.1.3	<i>C</i> -alkylation :.....	21
4.2	Condensation avec les aldéhydes (Réaction de Knoevenagel) :.....	22
5	La réaction de la cycloaddition dipolaire-1,3 :	23
5.1	Les dipôles-1,3 :	23
5.1.1	Types de dipôles-1,3 :	24
5.2	Régiosélectivité et stéréospécificité :	25
5.3	Synthèse des isoxazolines et isoxazoles :.....	26
5.3.1	Les oxydes de nitrile :	28
5.4	La chimie Clic :	29
5.5	CuAAC et synthèse des 1,2,3-triazoles :.....	30
5.5.1	Mécanismes perturbateurs de la CuAAC :.....	32
5.5.2	Principaux systèmes catalytiques :.....	32
6	Chimie verte et activation chimique non conventionnelle :.....	34
6.1	La chimie verte :	34
6.1.1	Définition et principes :.....	34
6.2	Les micro-ondes :	35
6.2.1	Histoire :	35
6.2.2	Nature et domaine des micro-ondes	36
6.2.3	La production des micro-ondes :.....	37
6.2.4	Phénomène de polarisation et effet thermique des micro-ondes :.....	38
6.2.5	Modes d'interaction onde-matière :	41
6.2.6	Comparaison du chauffage conventionnel au chauffage assisté par micro-ondes :.42	
6.2.7	Type d'applicateurs micro-ondes au laboratoire :.....	43
6.2.8	Les micro-ondes en synthèse organique :.....	44
6.3	Les ultrasons :.....	46
6.3.1	Histoire :.....	46
6.3.2	Nature et domaine des ultrasons :	47
6.3.3	Phénomène de cavitation et effets des ultrasons :.....	48

6.3.4	Types d'émetteurs ultrasonores au laboratoire :	50
6.3.5	Les ultrasons en synthèse organique :	51
7	Conclusion :	54

Chapitre II : Synthèse d'une nouvelle série des isoxazolines/isoxazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione catalysée par le calcium hypochlorite ($\text{Ca}(\text{OCl})_2$) dans l'eau par activation ultrasonore.

56

1	Introduction :	57
2	Stratégie de synthèse de nouveaux isoxazolines/isoxazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione via une réaction <i>one-pot</i> catalysée par $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ sous ultrasons :	58
2.1	Synthèse de la thiazolidine-2,4-dione :	58
2.2	Synthèse des aldéhydes <i>O</i> -alkylés :	59
2.3	Synthèse <i>one-pot</i> à trois composants des dipolarophiles 8a-l en milieu aqueux :	61
2.3.1	Optimisation de la réaction de condensation de Knoevenagel (<i>première stratégie</i>): 62	
2.3.2	Optimisation de la réaction de la <i>N</i> -alkylation :	64
2.3.3	Synthèse <i>one-pot</i> à trois composants des dipolarophiles 8a-l en milieu aqueux : ...	66
2.3.4	Mécanisme réactionnel proposé :	72
2.4	Synthèse <i>one-pot</i> des isoxazolines et isoxazoles assistée par ultrasons dans l'eau :	72
2.4.1	Optimisation de la cycloaddition dipolaire-1,3 :	74
2.4.2	Synthèse <i>one-pot</i> des isoxazoline/isoxazole dérivés de TZD dans l'eau sous ultrasons :	76
2.4.3	Mécanisme réactionnel proposé :	80
3	Conclusion :	81

Chapitre III : Synthèse de nouveaux dérivés *N*-isoxazoline/isoxazole thiazolidine-2,4-dione dans un milieu aqueux en présence de $\text{NaCl}/\text{Oxone}/\text{Na}_3\text{PO}_4$ sous ultrasons.

1	Introduction :	83
2	Stratégie de synthèse innovante assistée par ultrasons de nouveaux dérivés hybrides TZD-isoxazoline/isoxazole en présence de $\text{NaCl}/\text{Oxone}/\text{Na}_3\text{PO}_4$:	83
1.1	Synthèse <i>one-pot</i> des dipolarophiles <i>N</i> -allyl/propargyl TZD en milieu aqueux :	83

1.2	Synthèse des dérivés TZD-isoxazoline/isoxazole sous ultrasons en milieu aqueux :	90
1.2.1	Optimisation de la cycloaddition dipolaire-1,3 :	90
1.2.2	Synthèse des dérivés TZD-isoxazoline/isoxazole en présence de NaCl/Oxone/Na ₃ PO ₄ sous ultrasons :	92
1.2.3	Mécanisme réactionnel apparent :	97
3	Conclusion :	98
Chapitre IV : Synthèse de nouveaux dérivés hybrides triazole-thiazolidine-2,4-dione sur SiO ₂ -Cu(II) sans solvant assistée par micro-ondes.		
		100
1	Introduction :	101
2	Synthèse <i>one-pot</i> des dipolarophiles en milieu sec assistée par micro-ondes :	103
2.1	Optimisation de la condensation de Knoevenagel en milieu sec :	103
2.2	Synthèse <i>one-pot</i> des dipolarophiles en milieu sec :	106
2.3	Mécanisme réactionnel proposé :	110
3	Synthèse de nouveaux triazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione en milieu sec activée par les micro-ondes en présence de SiO ₂ -Cu(II):	111
3.1	Optimisation de la réaction de CuAAC par micro-ondes en milieu sec :	111
3.2	Elaboration de la chimiothèque de molécules hybrides TZD-1,2,3-triazole en milieu sec sous MO :	113
3.3	Mécanisme réactionnel :	119
4	Conclusion :	120
Chapitre V : Evaluation biologique et toxicologique de quelques dérivés de la thiazolidine-2,4-dione.		
		121
1	Introduction :	122
2	L'activité antidiabétique :	122
2.1	Inhibition de l'α-glucosidase :	124
2.2	Inhibition de l'α-amylase :	126
2.3	Toxicité orale aiguë :	128

2.4	Evaluation de cytotoxicité :	129
3	Activité antibactérienne :	130
3.1	Inhibition de la production de la pyocyanine et du biofilm bactérien :	132
3.2	Dispersion du biofilm bactérien :	133
4	Activité antioxydante :	134
4.1	Evaluation du pouvoir antioxydant des dérivés de la thiazolidine-2,4-dione :	135
5	Conclusion :	137
Chapitre VI : Partie expérimentale		139
1	Matériel et méthodes	140
1.1	Réactifs et solvants	140
1.2	CCM : Chromatographie sur Couche Mince	140
1.3	Chromatographie Liquide sur colonne	140
1.4	Spectroscopie Infra-rouge	140
1.5	SM : Spectrométrie de Masse	140
1.6	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire	140
1.7	Diffraction au Rayon X	141
1.8	Ultrasons	141
1.9	Micro-ondes	141
Partie expérimentale : Chapitre II		142
1	Procédure générale pour la synthèse de la thiazolidine-2,4-dione 3 :	143
2	Procédure générale pour la synthèse des aldéhydes <i>O</i> -allylés et <i>O</i> -propargylés 6a-d :	143
2.1	Les données spectrales des aldéhydes <i>O</i> -allylés et <i>O</i> -propargylés 6a-d synthétisés : ...	143
3	Procédure générale pour la synthèse en one-pot des dipolarophiles 8a-l sous ultrasons :	144
3.1	Données spectrales des dipolarophiles 8a-l synthétisés :	145
3.2	Données spectrales des produits intermédiaires 7a-d :	148

4	Procédure générale : Synthèse <i>one-pot</i> des molécules hybrides TZD-isoxazoline/isoxazole 11a-q <i>via</i> la CD-1,3 sous ultrasons :	149
4.1	Données spectrales des cycloadduits 11a-q synthétisés :	150
	Partie expérimentale : Chapitre III	156
1	Procédure générale pour la synthèse <i>one-pot</i> des dipolarophiles 13a-r sous ultrasons :	157
1.1	Données spectrales des dipolarophiles 13a-q :	158
2	Procédure générale pour la synthèse des produits intermédiaires 12a-m :	161
2.1	Données spectrales des produits intermédiaires 12a-m :	162
3	Procédure générale pour la synthèse des molécules hybrides <i>N</i> -isoxazoline/isoxazole TZD <i>via</i> CD-1,3 sous ultrasons :	164
3.1	Données spectrales des cycloadduits 14a-q :	165
	Partie expérimentale : Chapitre IV	170
1	Procédure générale : Synthèse <i>one-pot</i> des dipolarophiles 8g-l et 13j-p en milieu sec sous MO : 171	
2	Procédure générale : Synthèse des molécules hybrides TZD-1,2,3-triazole 16a-y et 17a-j <i>via</i> chimie-click sous micro-ondes :	171
3.1	Données spectrales des cycloadduits triazoles 16a-y synthétisés :	172
3.2	Données spectrales des cycloadduits triazoles 17a-j synthétisés :	180
	Partie expérimentale : Chapitre V	183
1	Activité antidiabétique :	184
1.1	Test d'inhibition de l' α -glucosidase :	184
1.2	Test d'inhibition de l' α -amylase :	184
1.3	Protocole suivi pour l'évaluation de cytotoxicité :	184
2	Activité antioxydante :	185
2.1	Protocole suivi pour l'analyse DPPH :	185
2.2	Protocole suivi pour l'analyse ABTS	185

2.3	Protocol suivi pour l'analyse FRAP	186
	Conclusion générale et perspectives.....	187
	Conclusion générale :	188
	Perspectives :	191
	Références bibliographiques.	192
	Annexes	212
	Publications :	213
	Communications:	214

Introduction générale

Introduction générale

Dans un soucis de santé et de bien-être, la recherche scientifique en chimie organique s'oriente dernièrement vers la conception de nouvelles méthodologies de synthèse vertes, rapides et économiques permettant l'obtention de nouvelles molécules biologiquement actives¹⁻³.

En raison de ses activités importantes dans plusieurs domaines, la chimie aza-hétérocyclique constitue une excellente source de molécules à visée thérapeutique⁴. La thiazolidine-2,4-dione (TZD) est un hétérocycle très populaire en chimie médicinale. La diversité au sein des dérivés de la TZD est due à la présence d'un spectre étroit d'activités biologiques et pharmacologiques⁵. La plus connue est leur capacité hypoglycémiant importante liée en majorité à leur activation du récepteur PPAR γ ^{6, 7}. D'autre part, les systèmes aza-hétérocycliques comme l'isoxazoline, l'isoxazole et le 1,2,3-triazole sont considérés parmi les motifs les plus importants en chimie médicinale⁸⁻¹².

Etant donné que le développement d'un nouveau médicament en modifiant un pharmacophore connu est toujours avantageux¹³. De même que les molécules hybrides ; contenant plusieurs pharmacophores ; sont les entités chimiques les plus populaires permettant de développer des molécules avec des propriétés améliorées et très intéressantes dans le domaine de la biologie et de la science médicinale¹⁴. Nous vous proposons d'explorer à travers nos différents travaux, des méthodologies de synthèse variées de nouveaux dérivés hybrides contenant deux hétérocycles ; notamment la thiazolidine-2,4-dione liée à l'isoxazoline, l'isoxazole ou le 1,2,3-triazole par un pont aliphatique ou aromatique en utilisant des méthodes non conventionnelles d'activation (ultrasons et micro-ondes) dans un cadre de chimie verte et écologique (**Figure 1**). Ainsi que l'exploration de leurs activités biologiques.

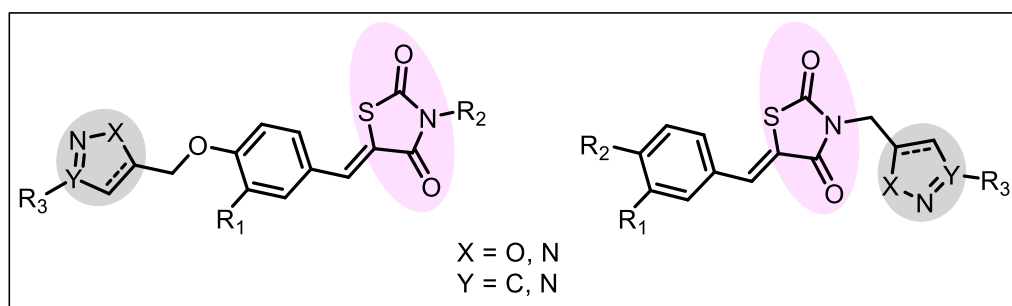


Figure 1 : Chimiothèques synthétisées.

Au cours du premier chapitre, nous allons présenter l'état de l'art bibliographique sur les sujets qui vont nous intéresser par la suite. Dans un premier temps, nous allons étudier la synthèse et la

Introduction générale

réactivité du noyau TZD, ainsi que quelques activités biologiques de ses dérivés. Par la suite, nous allons présenter une étude approfondie de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 que notre laboratoire y a contribué largement^{12, 15, 16}. Sans oublier d'évoquer l'application de la chimie verte et des méthodes non conventionnelles et propres d'activation en synthèse organique.

Dans le deuxième chapitre, nous allons décrire en détails les étapes qui nous ont conduit au développement d'une approche synthétique permettant la synthèse propre, efficace et en une seule étape de nouveaux dérivés hybrides TZD-isoxazoline/isoxazole reliés par un pont aromatique. La synthèse a été réalisée dans l'eau comme solvant non toxique et catalysée par un agent de chloration, le $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ avec activation ultrasonore.

Ensuite, le troisième chapitre s'articulera autour de la synthèse écologique de nouveaux dérivés TZD-isoxazoline/isoxazole reliés par un pont aliphatique en utilisant pour la première fois le système catalytique $\text{NaCl}/\text{oxone}/\text{Na}_3\text{PO}_4$ dans l' $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ sous ultrasons.

Au cours du quatrième chapitre, nous allons tracer minutieusement le chemin conduisant à l'élaboration d'une chimiothèque riche et variée de nouveaux dérivés hybrides dont la TZD est reliée de part et d'autre au système 1,2,3-triazolique par un pont aromatique ou aliphatique. En outre, nous allons développer une nouvelle méthode de synthèse en milieu sec sur support solide (SiO_2) en présence du $\text{Cu}(\text{II})$ sous irradiations micro-ondes.

L'exploration des activités biologiques de nos molécules synthétisées sera présentée dans le cinquième chapitre. En particulier, l'activité antidiabétique en testant *in-vitro* leur pouvoir inhibiteur des enzymes α -glucosidase et α -amylase responsables de la digestion des sucres lents. L'activité antibactérienne en examinant leur capacité d'inhibition de la production de la pyocyanine et du biofilm ainsi que leur pouvoir de dispersion du biofilm bactérien de la *Pseudomonas aeruginosa*. En plus que leur activité antioxydante par les tests DPPH, ABTS et FRAP.

En dernier lieu, le sixième chapitre sera dédié à la partie expérimentale qui révélera les détails des différents protocoles expérimentaux des réactions citées ci-dessus, ainsi que les données spectrales de toutes les chimiothèques de molécules synthétisées au cours de ce travail.

Chapitre 7 : Etat de l'art

1 Introduction :

Le développement de la chimie organique contribue en permanence aux progrès dans de multiples domaines de la science. La majorité des composés organiques nouvellement synthétisés possèdent une caractéristique commune qu'est la présence d'au moins un hétérocycle¹⁷.

Les hétérocycles sont largement connus pour leur très vaste champ d'application, notamment dans le domaine pharmaceutique¹⁸, agricole¹⁹, optique²⁰, électronique²¹ etc. Ils sont aussi présents dans la biochimie cellulaire de tout être vivant comme l'ADN et ARN¹⁷. Les hétérocycles sont l'un des points de départ préférés des chimistes pour élaborer de nouvelles molécules avec un potentiel important dans plusieurs domaines.

De nombreux composés naturels à effet thérapeutique contiennent des hétérocycles comme partie constitutionnelle de leur molécule²². Divers produits commercialisés comme les alcaloïdes : morphine, vinblastine, réserpine, les antibiotiques : pénicilline, clindamycine, métronidazole, céphalosporine, les antidiabétiques, les digitaliques,²³⁻²⁵ ainsi que différents types de pesticides sont à base des hétérocycles²⁶. De nos jours, les hétérocycles ont trouvé de nombreuses autres applications dans le domaine des cosmétiques, solvants, oxydants, stockage des données, plastiques etc²⁷. On peut dire que la chimie hétérocyclique est une réserve de composés exceptionnels. La famille des composés hétérocycliques contenant au moins un hétéroatome ; (N,O,S), en particulier l'atome de soufre expose des propriétés biologiques pertinentes essentielles pour la conception de nouveaux produits actifs.²⁸

En effet, La thiazolidine (**Figure 2**) est un hétérocycle à 5 chaînons possédant un soufre en position 1 et un azote en position 3, c'est l'analogue soufré de l'oxazolidine. Cet hétérocycle est présent dans des composés naturels et bioactifs²⁹. Il est devenu populaire en chimie hétérocyclique en raison de son accessibilité synthétique, sa réactivité et ses nombreuses applications³⁰. La thiazolidine substituée a été synthétisée accidentellement par Schubert en 1935-1936^{31, 32} à partir de la cystéine et la thiourée dans le cadre d'une étude de la réaction des thiols avec les aldéhydes³³. En 1937, Ratner et Clarke³⁴ ont investigué d'avantage cette réaction avec beaucoup de détails, ils ont procédé à la synthèse de la molécule mère ; la thiazolidine ; en faisant réagir de la même façon décrite par Schubert, le β -amino-éthyl mercaptan avec le formaldéhyde. En milieu aqueux, cette réaction devient réversible et reconduit aux réactifs de départ.³⁵ La thiazolidine possède plusieurs sous-familles dont les thiazoles³⁶, les thiazolidinones³⁷ et les thiazolidinediones^{6, 38, 39} sont les plus

connus en raison de leur grand nombre d'activités biologiques. Ils sont utilisés comme pharmacophore dans les combinaisons organiques grâce à la présence du soufre qui augmente leurs propriétés pharmacologiques. En tant qu'antidiabétiques, antimicrobiens, anti-inflammatoires, antioxydants, anti cancéreux, neuroprotecteurs, analgésiques, anticonvulsifs, anti malarieux, anti-VIH^{5,30}. De ce fait, La recherche abondante sur la thiazolidine a donné lieu à plusieurs médicaments commercialisés (**Figure 2**), certains sont toujours dans le marché et d'autres se sont retirés à cause de leur toxicité et leurs effets secondaires fatales⁴⁰. Parmi tous les dérivés connus de la thiazolidine, nous nous sommes intéressés à la thiazolidine-2,4-dione.

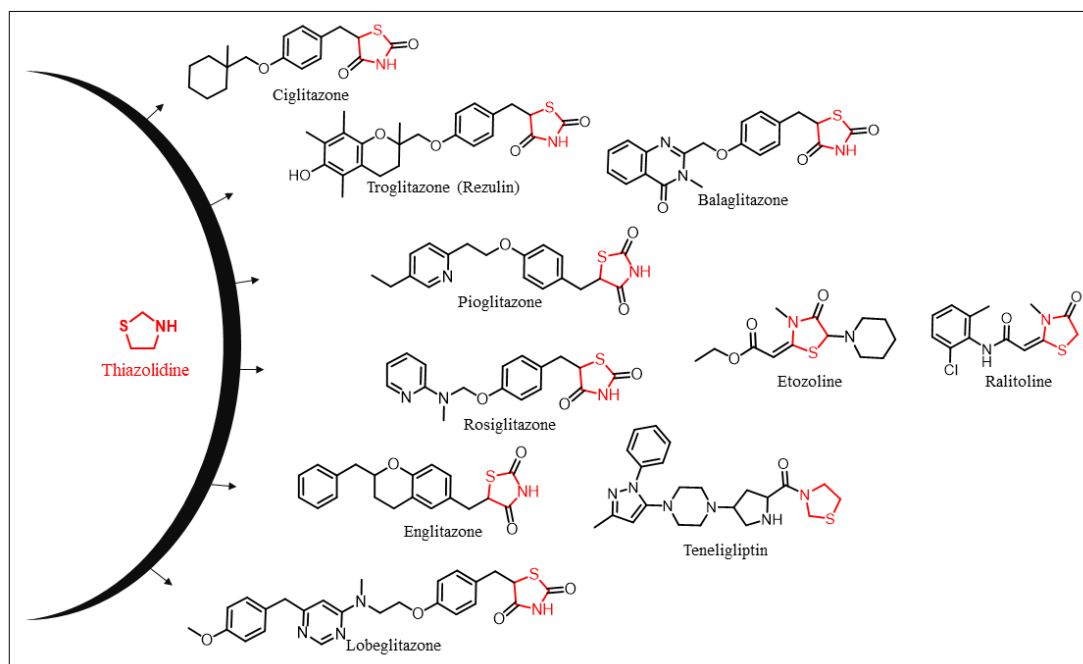


Figure 2 : Les médicaments à base de thiazolidine

En effet, la thiazolidine-2,4-dione ou TZD (**Figure 3**) a vu le jour au 19^{ème} siècle par Libermann et al.⁴¹ C'est un hétérocycle à 5 chaînons comprenant un groupement amide, thioéther et un groupement carbonyle avec un méthylène en α . Elle est considérée comme un pharmacophore très populaire en chimie hétérocyclique et thérapeutique pour trois raisons : tout d'abord, son principale point fort est son large spectre d'activités biologiques, on en cite l'activité anti-hyper glycémique⁴², anticancéreuse⁴³, anti-inflammatoire⁴⁴, antimicrobienne^{45, 46}, antimycobactérienne⁴⁷, antivirale⁴⁸, antiplasmodiale⁴⁹, antiproliférative⁵⁰, antioxydante⁵¹, neuroprotectrice⁵², modulateurs du PPAR γ ⁵³, activateurs d'insuline⁵⁴, inhibiteurs des transporteurs de glucose⁵⁵, inhibiteurs de la xanthine oxydase⁵⁶, inhibiteurs d'aldose réductase⁵⁷, inhibiteurs d' α -glucosidase^{58, 59}, inhibiteurs de la

neurotoxicité⁵². Grâce à cette grande diversité biologique, la thiazolidine-2,4-dione est encore sous le microscope pour trouver de meilleurs agents thérapeutiques plus sûrs. Encore, elle est capable de subir une tautomérisation grâce à la délocalisation des électrons au niveau des deux groupements carbonyles et des hydrogènes labiles en α , elle peut donc exister sous plusieurs formes tautomères : amide-imidol, céto-énol, ou les deux en même temps⁶⁰. (**Figure 3**)

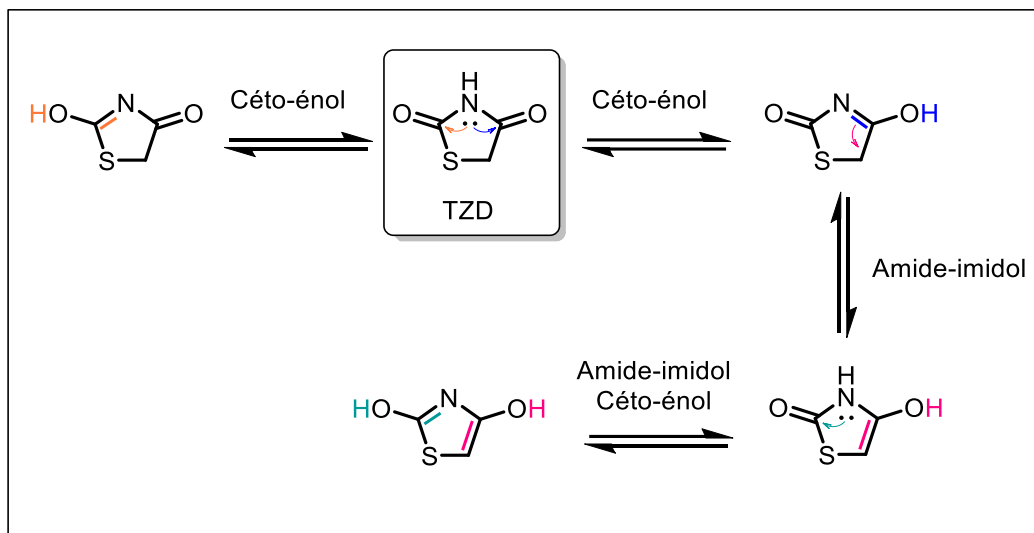


Figure 3 : Différents tautomères de la thiazolidine-2,4-dione

Son importance est aussi due à sa chimie, puisque la thiazolidine-2,4-dione comprend quatre sites réactionnels ce qui la rend capable de participer dans plusieurs réactions chimiques : condensation de Knoevenagel, substitution nucléophile (alkylation, acylation, benzylation...).

2 La TZD et ses applications dans le domaine pharmacologique et médicamenteux :

L'organisme humain est programmé pour bien affronter les pathogènes qui affectent négativement son fonctionnement. Cependant, dans certains cas, il se trouve en besoin d'un renforcement extérieur ; c'est là où les médicaments interviennent. Le nombre de nouveaux médicaments approuvés à la vente a augmenté considérablement par rapport aux dernières décennies (**Figure 4**). Ce qui explique la hausse importante de l'espérance de vie. L'oncologie, la neurologie, les maladies infectieuses et l'endocrinologie représentent les domaines thérapeutiques les plus visés par les chercheurs (Nature 2022)⁶¹.

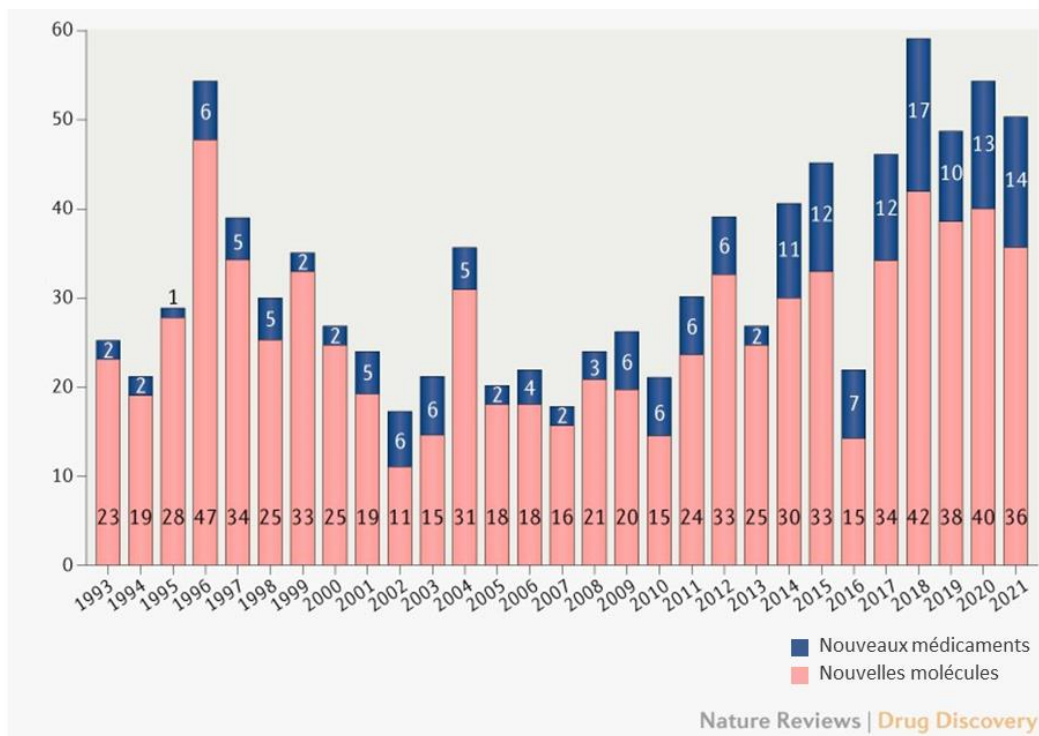


Figure 4 : Nombre de médicaments approuvés à la vente depuis 1993

En raison des applications biologiques multiples de la thiazolidine-2,4-dione, nous avons choisi le diabète, les infections bactériennes et le stress oxydatif comme pathologies cibles.

2.1 Activité antidiabétique :

2.1.1 Introduction :

Le diabète est la 8^{ème} maladie plus répandue dans le monde, elle affecte plus de 420 millions de personnes ; soit 5.7% de la population mondiale selon l'OMS (année 2022). Cependant, selon le ministère de santé du Maroc ; cette maladie touche plus de 2 million d'adultes marocains. Elle est considérée comme l'une des quatre principales maladies non transmissibles pouvant être fatale⁶².⁶³. Le diabète est défini comme étant un trouble endocrinien métabolique, distingué par une hyperglycémie chronique liée au dysfonctionnement du pancréas. Un fonctionnement considéré normal du pancréas repose sur la relation insuline-glucagon équilibrée. Ces derniers sont deux hormones sécrétées respectivement par les cellules β et α des îlots de Langerhans du pancréas. L'insuline intervient lors d'une hyperglycémie pour stocker le glucose dans les différents tissus (hépatique, musculaire et adipeux), et par conséquent diminuer le taux de glucose dans le sang (glycogénogenèse et lipogenèse). Inversement, le glucagon sert à augmenter le taux de glucose

dans le sang et produire de l'énergie par hydrolyse du glycogène stocké (glycogénolyse et gluconéogenèse)^{64, 65}.(Figure 5)

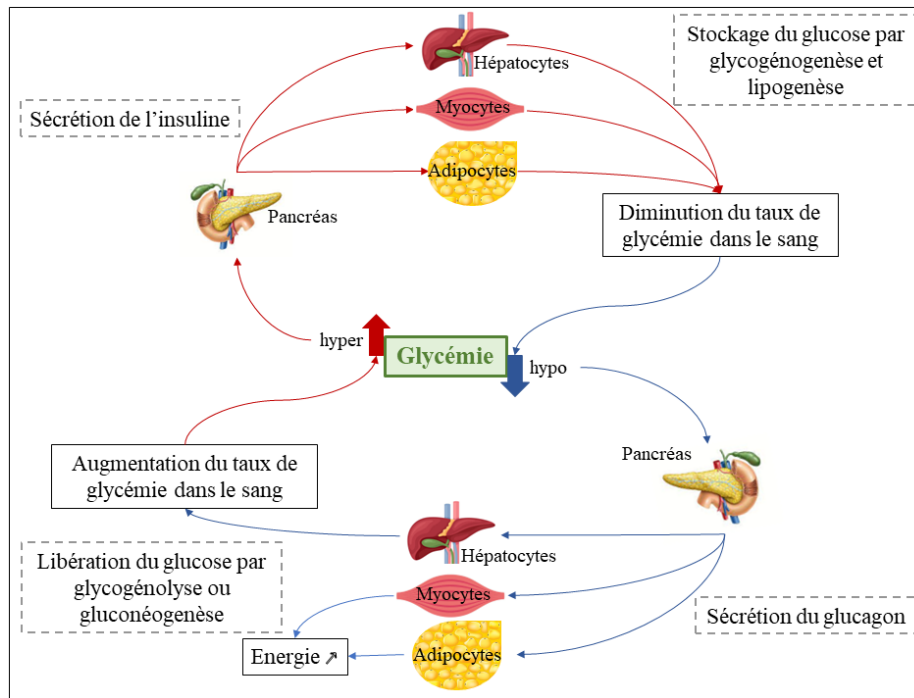


Figure 5 : Rôle de l'insuline et du glucagon dans la glycémie

On distingue deux types principaux de diabète :

- Le diabète de type 1 qui touche environ 10%⁶⁶ des patients diabétiques. Il est caractérisé par une carence totale en insuline et n'est traité que par administration journalière de l'insuline exogène⁶⁷.
- Le diabète de type 2 qui représente environ 90%⁶⁶ des cas diabétiques. C'est une maladie multifactorielle distinguée par une hyperglycémie modérée. Les patients diabétiques de type 2 développent une insulino-résistance associée à une insulino-pénie. Cela est dû à une mauvaise utilisation de l'insuline par les cellules de l'organisme. Ce qui est à l'origine d'une production hépatique élevée du glucose se manifestant dans l'hyperglycémie à jeun. Ainsi qu'un défaut de captation musculaire du glucose et une lipolyse accrue conduisant à l'augmentation des taux sanguins d'acide gras libres. A ce jour, et comme tout type de diabète, le diabète de type 2 ne peut malheureusement pas être guéri, mais il peut être contrôlé, équilibré et corrigé en suivant les règles hygiéno-diététiques et les traitements médicamenteux à base d'antidiabétiques oraux ou injectables⁶⁸.

La thérapie contre le diabète vise à augmenter la sécrétion de l'insuline, diminuer l'absorption du glucose, améliorer la sensibilité des cellules cibles à l'insuline et à diminuer la dégradation en glucose. Cependant, le diabète demeure une maladie non guérissable, seuls les symptômes sont traités. A ce jour, il existe cinq classes majeures d'antidiabétiques. (**Figure 6**)

1. Les agonistes PPAR γ qui agissent sur la résistance à l'insuline, comme les Glitazones.
2. Les inhibiteurs des α -glucosidases qui diminuent l'absorption intestinale du glucose en inhibant ou en ralentissant la digestion des oses complexes en sucre simple, comme l'Acarbose
3. Les insulinosécréteurs, qui stimulent la sécrétion de l'insuline, comme les sulfonylurées.
4. Les incrétines et gliptines qui stimulent également la sécrétion de l'insuline.
5. La métformine qui agit comme inhibiteur de la gluconéogenèse et améliore tout de même la sensibilité à l'insuline.

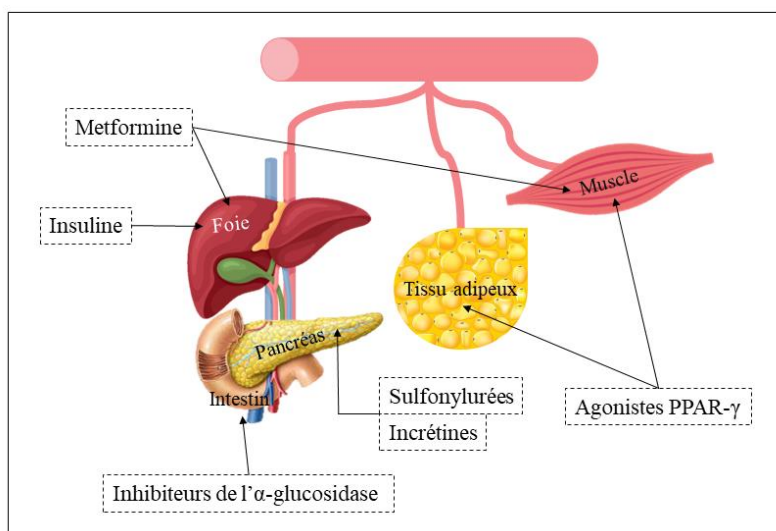


Figure 6 : Les différents traitements du diabète de type 2

2.1.2 La thiazolidine-2,4-dione comme antidiabétique :

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux thiazolidine-2,4-diones qui sont largement répandues dans le domaine médicale et pharmaceutique surtout pour leur activité antidiabétique, visant les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes PPARs, notamment comme activateurs des PPAR γ .⁶⁹ Elles sont appelées « insulinosensibilisateurs » en raison de l'amélioration de la résistance à l'insuline. Elles aident le corps à mieux utiliser cette hormone en entraînant l'augmentation de la captation du glucose par le muscle et la diminution du

taux sanguins de triglycérides et d'acides gras libres⁷⁰. Elles sont reconnues commercialement par leur suffixe « Glitazone ». Certaines d'entre elles ont été commercialisées puis retirées du marché pour des raisons de toxicité⁷¹. Ce n'est que jusqu'au 1997 que la thiazolidine-2,4-dione a rejoint le protocole médicamenteux du diabète de type 2⁷².

Les glitazones ont eu une histoire mouvementée depuis le début. La ciglitazone a été découverte en 1982, elle est la première molécule appartenant à cette classe à être utilisée comme antidiabétique⁷³. Cependant la troglitazone Rezulin[®] est la première glitazone à être disponible commercialement en 1997, elle a été malheureusement associée à l'hépatotoxicité à cause de plusieurs cas d'insuffisance hépatique et de mortalité ce qui a conduit à son retrait du marché 3 ans plus tard⁷². D'autres médicaments ont suivi ; la rosiglitazone Avandia[®] Rosix[®] et la pioglitazone Actos[®] Glitex[®] Glustin[®] ont été approuvés en 1999, ils ont été utilisés en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments antidiabétiques. Or, la prescription de ces médicaments est en diminution pour des raisons de sûreté, de mortalité cardiovasculaire, de l'anémie et du cancer de la vessie^{74, 75}. Lobeglitazone Duvie[®] est la plus récente glitazone, elle a été développée en Corée, et elle est disponible pour le traitement du diabète de type 2 depuis 2013⁷⁰. (**Figure 7**)

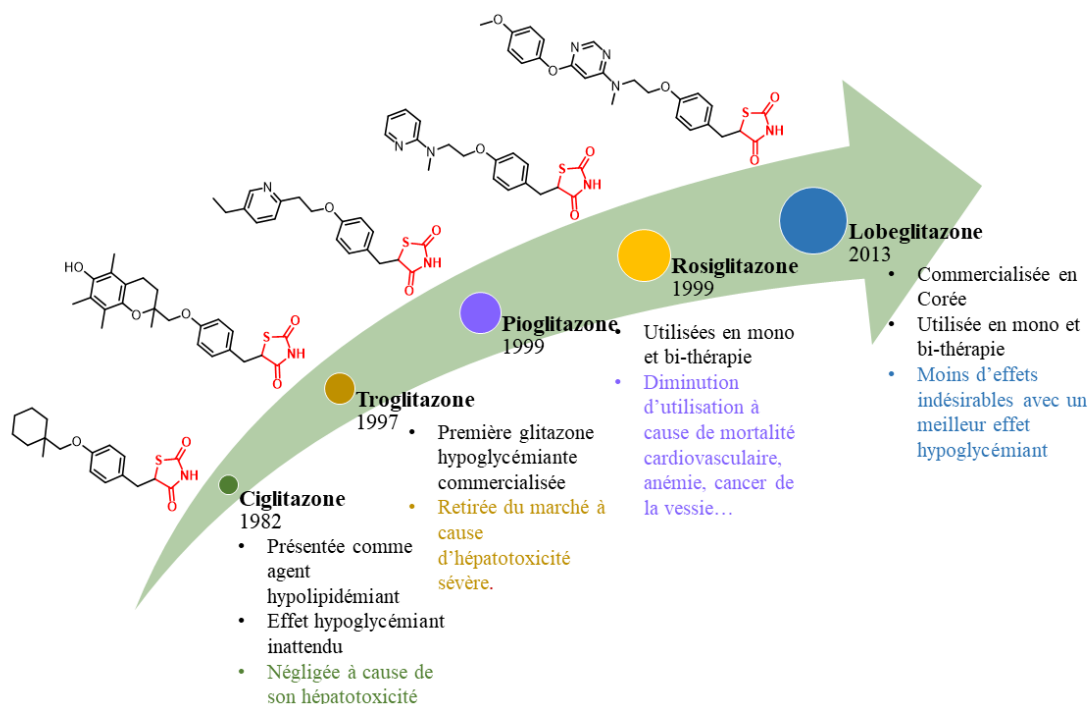


Figure 7 : Les antidiabétiques à base de la thiazolidine-2,4-dione

En outre, il existe de nouveaux candidats antidiabétiques sous investigation comme la netoglitazone, rivoglitazone, mitoglitazone, balaglitazone, darglitazone, englitazone et l'edaglitazone⁷⁶. En effet, les glitazones sont considérées comme des antidiabétiques exceptionnels grâce à leur mode d'action original et efficace qui ne ressemble à aucun autre médicament antidiabétique.

En addition à leur effet hypoglycémiant très important, les glitazones jouent un rôle bénéfique sur les facteurs de risque cardiovasculaires, cela est lié à leur effet non seulement sur le récepteur PPAR γ mais aussi sur le PPAR α connu être la cible principale des précurseurs HDL. En plus, Les glitazones ont montré un effet considérable de protection contre l'apoptose et comme cytoprotecteurs des cellules β du pancréas. Les glitazones peuvent être utilisés en monothérapie ou en bithérapie en association uniquement à la métformine ou sulfamides. L'association à l'insuline est déconseillée à cause du risque des œdèmes⁷⁷. De plus, les analogues de la thiazolidine-2,4-dione ont montré diverses activités très importantes en addition à leur principal effet sensibilisateur à l'insuline et hypoglycémiant. Heureusement que la science ne les a pas abandonnés.

2.2 Activité antibactérienne :

2.2.1 Introduction :

Une bactérie est un micro-organisme unicellulaire, elle contient à la place du noyau, un ADN chromosomique circulaire situé dans le cytoplasme. Ces êtres sont d'une extraordinaire diversité, ils ont l'habilité de coloniser tous les milieux et certains peuvent survivre même dans des conditions extrêmes. Ils sont capables de se multiplier et de croître à partir des molécules soufrées qui constituent leur environnement, du méthane et de l'hydrogène. Les bactéries pathogènes sont à l'origine des infections même chez les sujets sains. Ils peuvent appartenir ou pas à la flore humaine commensale. Leur pouvoir pathogène et leur virulence dépendent de l'espèce bactérienne. L'infection bactérienne par des bactéries pathogènes chez l'être humain peut s'accompagner de symptômes comme (toux, écoulement nasal, nausées, fatigue, fièvre...) et elle peut être traitée par des antibiotiques. Cependant cette contamination présente de graves risques pour la santé humaine ; elle peut parfois être fatale.

L'organisme humain possède la capacité de bloquer l'implantation bactérienne par des barrières comme les saprophytes/commensales, d'inhiber leur prolifération en les affamant des ions Fe³⁺ nécessaires pour leur métabolisme et d'éliminer les pathogènes à l'aide de l'immunité innée.

Cependant, parfois le corps humain ne parvient pas à se battre tout seul et se trouve dans l'obligation d'avoir recours aux traitements antibactériens. Les agents antibactériens, fréquemment appelés « antibiotiques », sont obtenus à partir des champignons, bactéries ou par synthèse. Comme leur nom l'indique, ils sont utilisés contre les bactéries en les tuant (bactéricide) ou en arrêtant leur prolifération (bactériostatique). Trois types de cibles d'inhibitions sont distinguées :

1. Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne comme les bêta-lactames
2. Inhibiteurs de la synthèse protéique comme les aminosides
3. Inhibiteurs de la synthèse de l'ADN comme les sulfamides.

2.2.2 La thiazolidine-2,4-dione comme antibactérien :

Les dérivés de la thiazolidine-2,4-dione se sont révélés très actifs contre plusieurs types de bactéries. Liu et al.⁷⁸ ont préparé et analysé l'activité antibactérienne d'une chimiothèque de molécules renfermant le noyau TZD et ils ont pu repérer cinq produits efficaces contre les *Staphylococcus aureus* (RN4220) et *Staphylococcus aureus* (503) avec des concentrations minimales inhibitrices de 1-4 µg/mL en comparaison avec l'Oxacilline (1 µg/mL) (**Figure 8**).

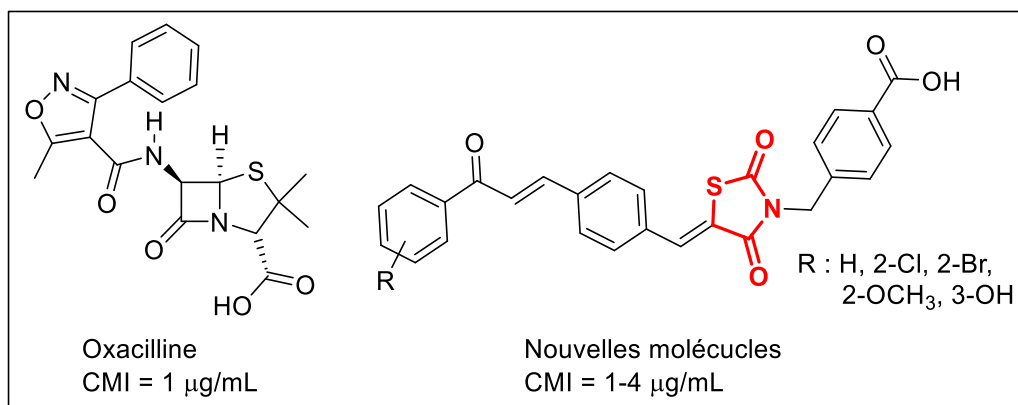


Figure 8 : Nouvelles molécules dérivées de la TZD comme antibactériens préparées par liu et al.⁷⁸

Dans un autre travail, Moorthy et al.⁴⁶, ont repéré une molécule dérivée de la TZD avec une activité plus importante que celle de la ciprofloxacine (33 µg/mL) contre la *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 2853) (**Figure 9**).

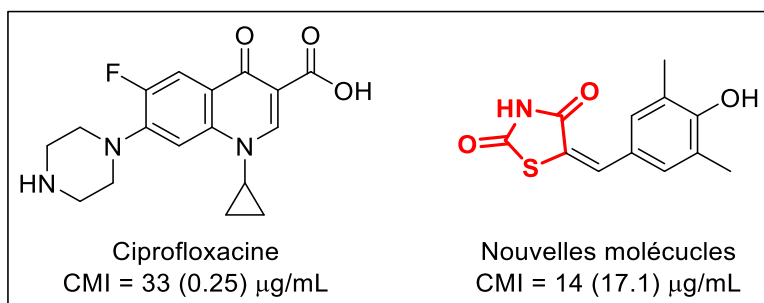


Figure 9 : Nouvelles molécules dérivées de la TZD comme antibactériens préparées par Moorthy et al.⁴⁶

Plus récemment, Yagnam et al.⁷⁹ ont synthétisé et étudié le pouvoir antibactérien d'une nouvelle chimiothèque de molécules dérivés de la TZD, et ils ont pu trouver des résultats très intéressants. Plusieurs molécules se sont montrées actives contre plusieurs types de bactéries Gram positif (*Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Mycobacterium smegmatis*, *Klebsiella pneumoniae*) et Gram négatif (*Escherichia coli*, *Salmonella Typhi*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas aeruginosa*) avec des concentrations minimales d'inhibition (17-20, 16-21, 15-22, 17-21, 16-20, 15-21, 15-21, 11-19 $\mu\text{g/mL}$) en comparaison avec la Streptomycine (21, 22, 25, 22, 21, 21, 23, 20 $\mu\text{g/mL}$) respectivement (**Figure 10**).

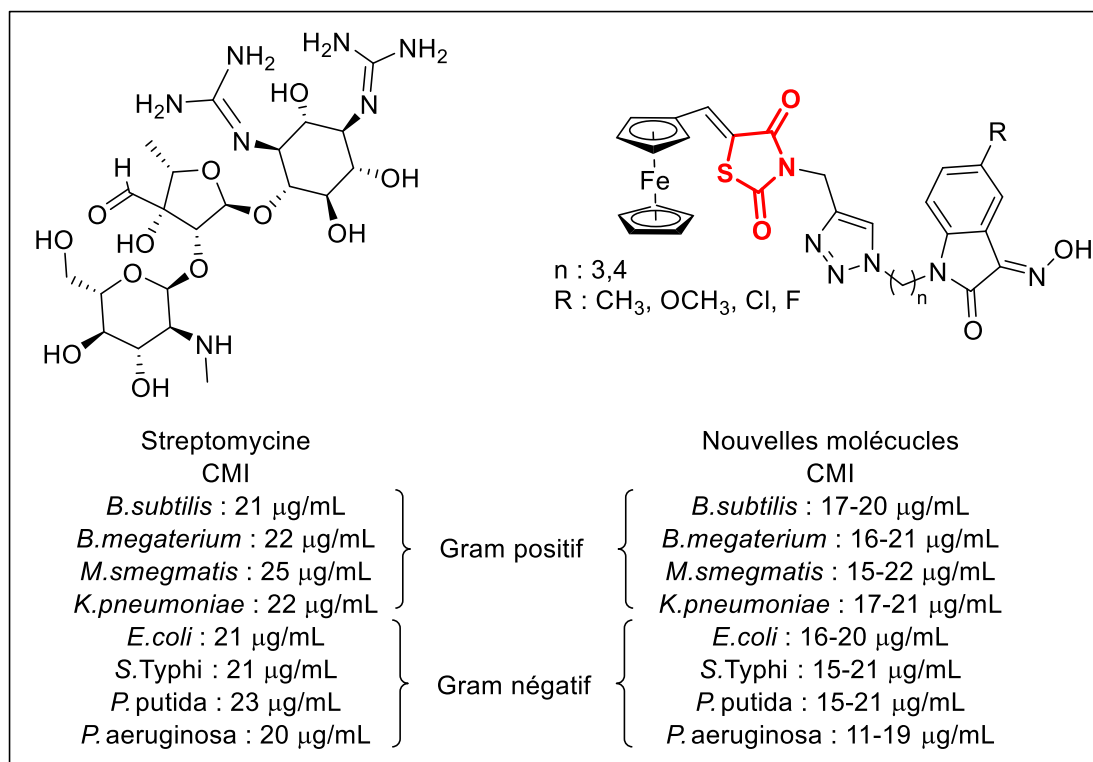


Figure 10 : Nouvelles molécules dérivées de la TZD comme antibactériens préparées par Yagnam et al.⁷⁹

2.3 Activité antioxydante :

2.3.1 Introduction :

L'énergie produite des rayonnements ionisants est suffisante pour provoquer l'éjection des électrons des atomes avec lesquels ils interagissent. Ces rayonnements heurtent aléatoirement les atomes et molécules des cellules vivantes en les traversant ce qui produit des ions et des radicaux libres. Un radical est un atome, ou un groupement d'atomes présentant un électron non apparié, d'où sa réactivité chimique élevée. Les rayonnements ionisants agissent sur les matières organiques soit directement ce qui conduit souvent à l'endommagement des molécules, ou indirectement en interagissant avec les molécules d'eau présents dans le tissu biologique. Ce phénomène appelé « radiolyse de l'eau » mène à la formation des espèces radicalaires très réactives H^{\bullet} et OH^{\bullet} ainsi que des molécules d'hydrogène et du peroxyde d'hydrogène. Le radical hydroxyle OH^{\bullet} est l'entité la plus active qui va attaquer les molécules biologiques et provoquer la majorité des lésions et modifications chimiques au niveau des constituants cellulaires. Puisque le corps humain est constitué d'à-peu-près 60% d'eau, les dégradations biomoléculaires sont produites généralement par des effets indirects des rayonnements ionisants. L'interaction de ces rayons avec les molécules d'eau conduit à la formation d'une espèce très réactive que le corps humain produit en permanence pour maintenir un bon fonctionnement physiologique appelée espèces activées de l'oxygène (EAO). Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre entre le processus biochimique de production des radicaux libres d'une part et ceux des défenses antioxydantes d'une autre part. Dans le cas normal, les espèces activées de l'oxygène (EAO) sont régulés par l'organisme grâce aux défenses antioxydantes. Ce métabolisme oxydatif est essentiel pour la survie des cellules. Mais la présence de certains facteurs extérieurs comme les rayons de soleil, la pollution, le tabagisme ou encore les rayonnements ionisants peut conduire à un excès de radicaux libres, qui peuvent envahir les enzymes protectrices ce qui provoque des effets de mort cellulaire comme l'apoptose⁸⁰⁻⁸³.(Figure 11)

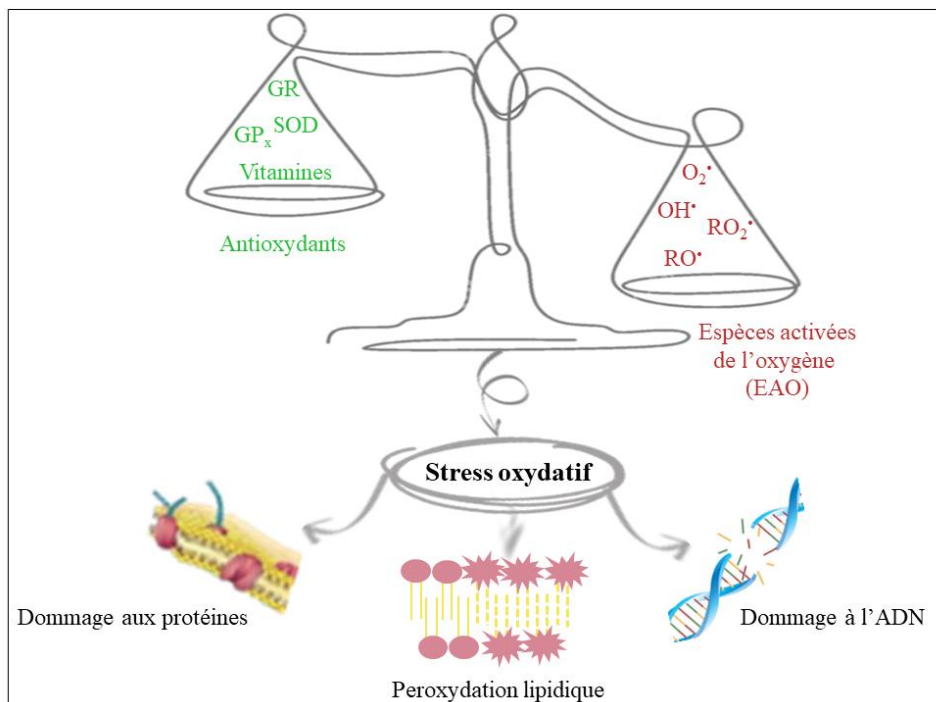


Figure 11 : Les causes et conséquences du stress oxydatif

Les mécanismes de défense contre les effets d'oxydation excessive sont fournis par l'action de divers antioxydants. Les antioxydants sont des substances qui retardent, empêchent ou préviennent considérablement l'oxydation d'une matière cible. Un bon antioxydant est aisément absorbé, capable d'éliminer les radicaux libres et chélater les métaux rédox à des niveaux appropriés⁸⁴. Pendant les années 90, les antioxydants sont devenus célèbres comme l'équivalent nutritionnel de la fontaine de jouvence. L'augmentation de la consommation des antioxydants comme la vitamine C, vitamine E, bêta-carotène et de sélénium a été présentée comme un moyen facile et indolore de prévenir le cancer, les maladies cardiaques, le diabète, les problèmes de vision, la maladie d'Alzheimer, l'arthrite et de nombreuses autres maladies^{85, 86}.

2.3.2 La thiazolidine-2,4-dione comme antioxydant :

Les dérivés de la thiazolidine-2,4-dione ont montré des résultats encourageants comme futurs antioxydants. Marc et al.⁸⁷ ont repéré une molécule possédant un pouvoir antioxydant plus important que celui du trolox (vitamine E) et de l'acide ascorbique (vitamine C) (**Figure 12**).

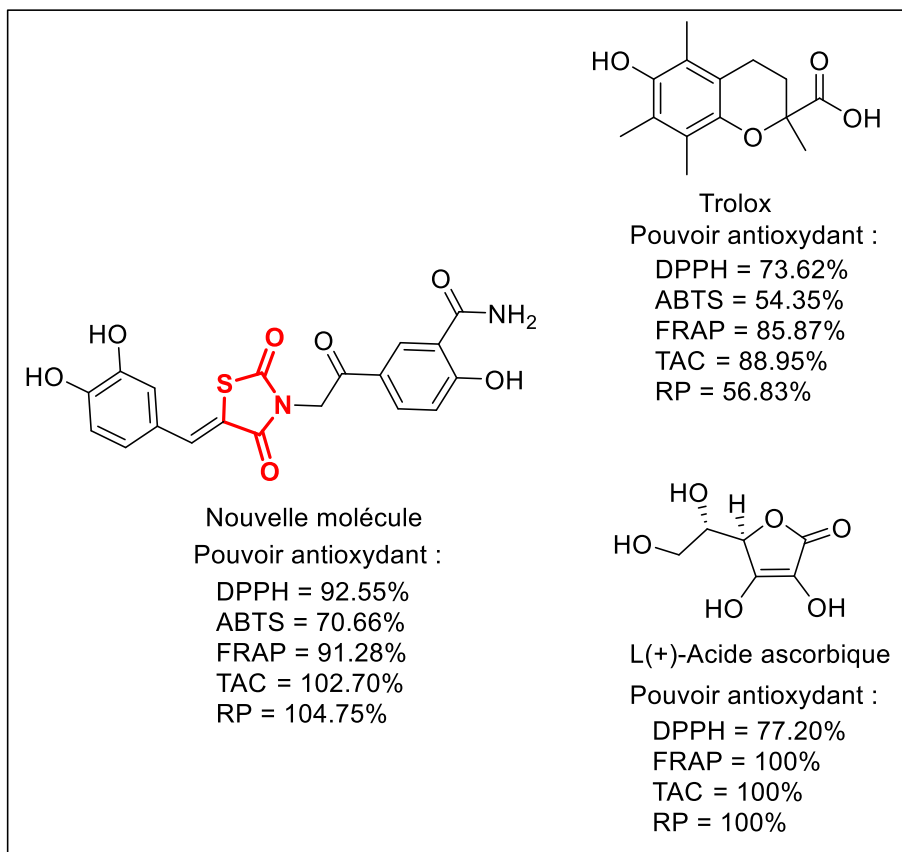


Figure 12 : Nouvelle molécule dérivée de la TZD comme antioxydant préparée par Marc et al.⁸⁷

Dans un autre travail, Bansal et al.⁸⁸ ont synthétisé une molécule qui a montré un pouvoir antioxydant acceptable en comparaison avec l'acide ascorbique (**Figure 13**).

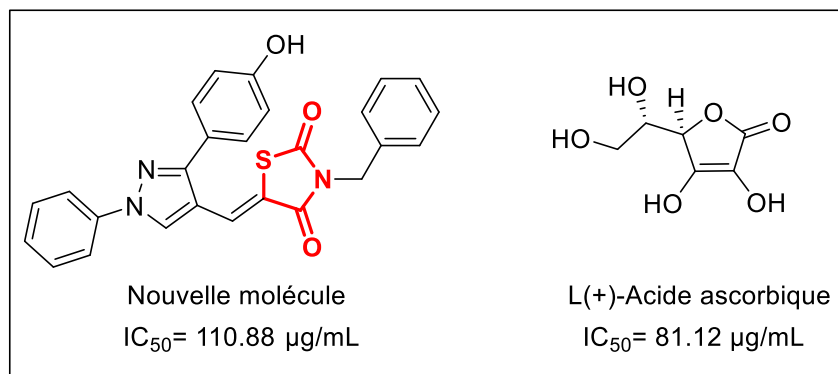


Figure 13 : Nouvelle molécule dérivée de la TZD comme antioxydant préparée par Bansal et al.⁸⁸

Encore, Singh et al.⁸⁹ ont trouvé une molécule ayant presque le même pouvoir antioxydant que l'acide ascorbique ().

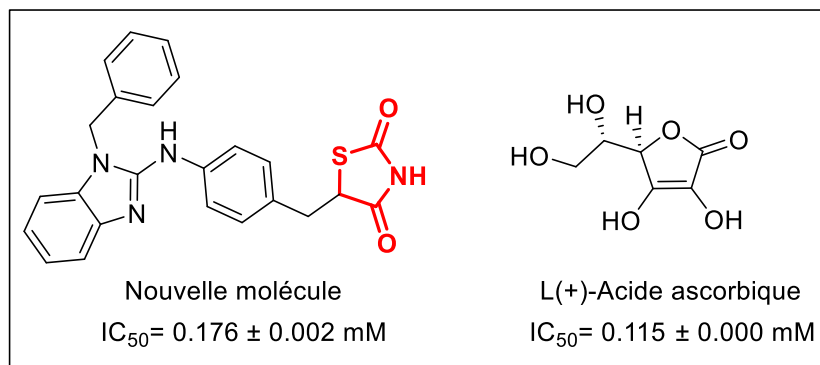


Figure 14 : Nouvelle molécule dérivée de la TZD comme antioxydant préparée par Singh et al.⁸⁹

En améliorant notre régime alimentaire et en consommant plus de molécules antioxydantes, nous pouvons éviter plusieurs maladies dangereuses et chroniques.

3 Synthèse de la thiazolidine-2,4-dione :

Cet hétérocycle à 5 chaînons ; renfermant deux groupements carbonyles, un carbone en α avec des hydrogènes labiles, un atome d'azote et un atome de soufre ; est commercialisé grâce à la disponibilité et au coût minime des produits de départ, ainsi que la facilité du mode opératoire. Selon la littérature, plusieurs stratégies ont été utilisées pour la synthèse efficace de cette molécule (**Schéma 1**).

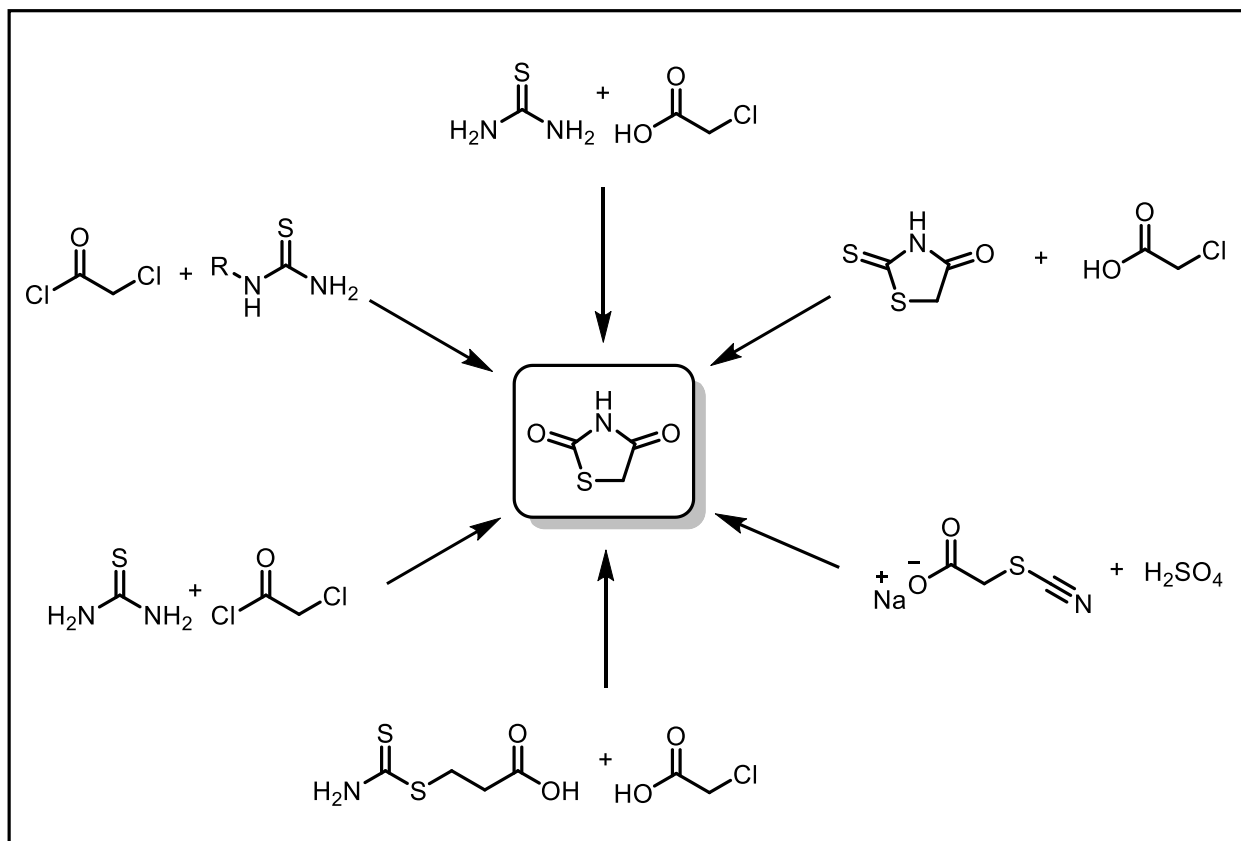


Schéma 1 : Quelques méthodes de synthèse de la thiazolidine-2,4-dione

La méthode impliquant la thiourée et l'acide chloroacétique dans l'eau en présence de HCl sous reflux pendant 18h est la plus ancienne et la plus utilisée^{90, 91}, elle a été décrite par Libermann et al. en 1948⁴¹ et modifiée par Albuquerque et al. en 1995⁹². En 2006, Kumar et al.⁹³ ont reproduit la même réaction sous micro-onde en présence des même réactifs de départ dans l'eau uniquement ; comme solvant et conducteur excellent de ces ondes ; pendant 11 à 13 min, et ils ont ainsi considérablement minimisé le temps de réaction. La thiazolidine-2,4-dione a été obtenue également à partir de son analogue la rhodanine avec l'acide chloroacétique⁹⁴, Elle a été aussi le produit de la conversion nitrile-amide lors de la réaction du sel sodique de l'acide thiocyanatoacétique avec l'acide sulfurique⁹⁵ sous reflux, et celui de la réaction de l'acide 3-(carbamothioylsulfanyl)propionique avec l'acide chloroacétique⁹⁶. Elle était encore synthétisée à partir de la thiourée et du chlorure de chloroacétyle⁹⁷, et de façon inattendue lors de la réaction de la thiourée monosubstituée avec le chlorure de chloroacétyle⁹⁸ en utilisant K₂CO₃ dans PEG-400/H₂O à 80°C.

4 Réactivité de la thiazolidine-2,4-dione :

4.1 L'alkylation :

Grace à sa diversité atomique, et ses quatre formes tautomères, la thiazolidine-2,4-dione est capable de réagir avec plusieurs classes de produits chimiques.

Les halogénures d'alkyle peuvent s'additionner sur plusieurs sites réactifs de la TZD et de ce fait aboutir à plusieurs composés différents (**Schéma 2**).

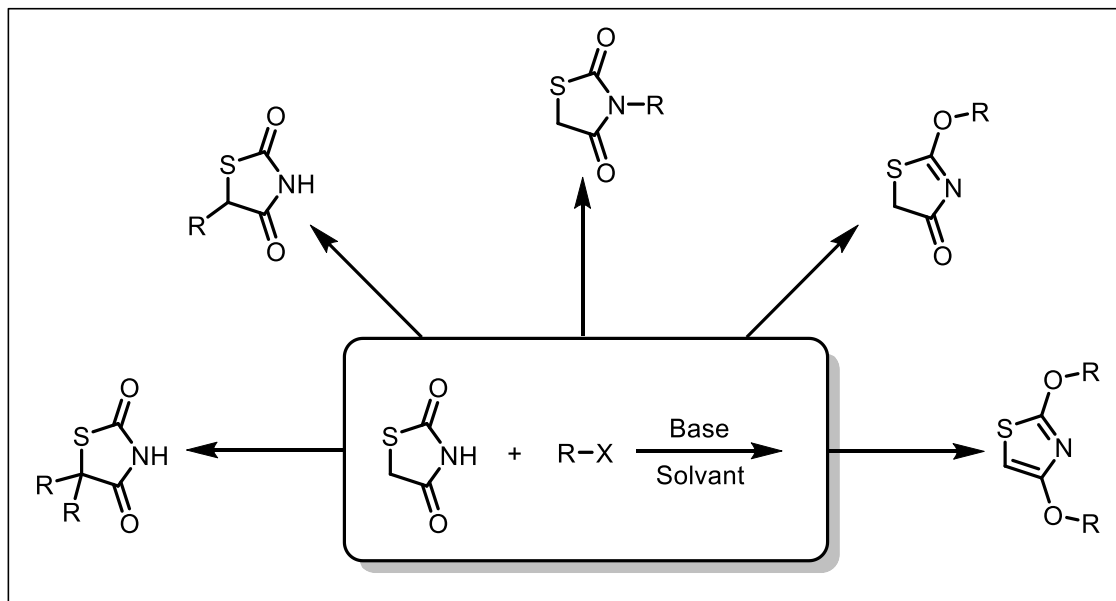


Schéma 2 : Les différentes réactions de la TZD avec les halogénures d'alkyle

Le choix de la base, du solvant et des conditions expérimentales joue un rôle important sur le type de réaction.

4.1.1 N-alkylation :

C'est la réaction la plus répandue dans la littérature, son produit a été obtenu en utilisant la triéthylamine comme base dans l'acétone⁹⁹, l'acétonitrile¹⁰⁰, le dichlorométhane¹⁰¹. Aussi en présence de l'hydroxyde de potassium dans le méthanol^{102, 103} et dans l'éthanol¹⁰⁴. Ou encore avec les carbonates de potassium dans le *N,N*-diméthylformamide¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ et dans l'acétone¹⁰⁹ (**Schéma 3**).

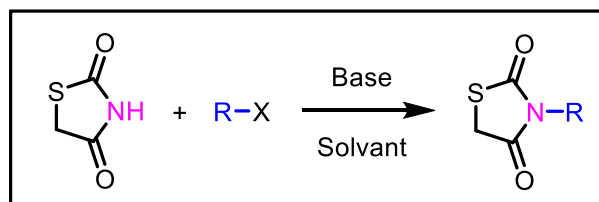


Schéma 3 : La *N*-alkylation de la thiazolidine-2,4-dione

Cette *N*-alkylation de la thiazolidine-2,4-dione non protégée est en concurrence avec des réactions secondaires ; la *O*-alkylation et la *C*-alkylation.

4.1.2 *O*-alkylation :

Le produit de la monoalkylation de l'oxygène a été obtenu comme produit secondaire lors de la *N*-alkylation par la triéthylamine dans l'acétone par V'ynov et al.⁹⁹ (**Schéma 4-a**).

Cependant, le produit de la dialkylation des deux oxygènes de la thiazolidine-2,4-dione a été obtenu en utilisant différentes bases et solvants ; la triéthylamine dans le dichlorométhane à basse température -78°C avec de bon rendements^{110, 111}, la même base dans le toluène, le benzène, le dioxane et l'acétonitrile à basse température $3-5^{\circ}\text{C}$ ¹¹², la diisopropylamine dans le THF¹¹³, et comme sous-produit lors de l'alkylation de l'azote en utilisant une base de potassium dans l'acétonitrile¹¹² (**Schéma 4-b**).

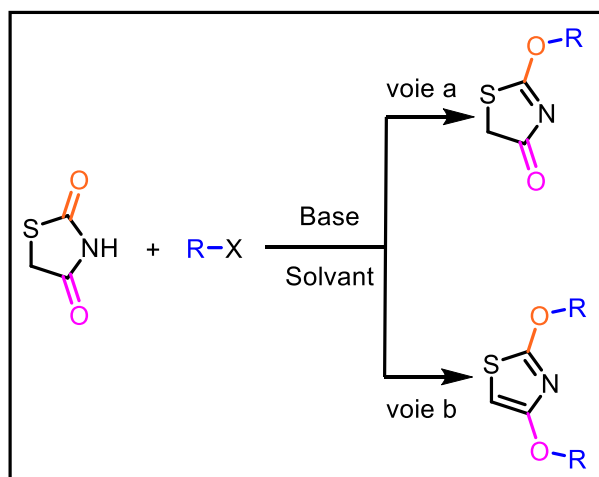


Schéma 4 : La mono et di-*O*-alkylation de la thiazolidine-2,4-dione

4.1.3 *C*-alkylation :

Le méthylène en α du carbonyle de la thiazolidine-2,4-dione est monoalkylé à basse température -78°C en utilisant le diisopropylamidure de lithium comme base dans le THF, le n-heptane et le

benzene¹¹⁴. Cette réaction a aussi eu lieu sans base en utilisant le dibrome dans l'acide acétique sous reflux^{115, 116} (**Schéma 5-a**).

De plus, ce méthylène a été di-alkylé dans le THF en utilisant le tert-butylate de potassium comme base à basse température -78°C ^{117, 118} et dans le DMF en présence de K_2CO_3 à température ambiante sous atmosphère inerte¹¹⁹(**Schéma 5-b**).

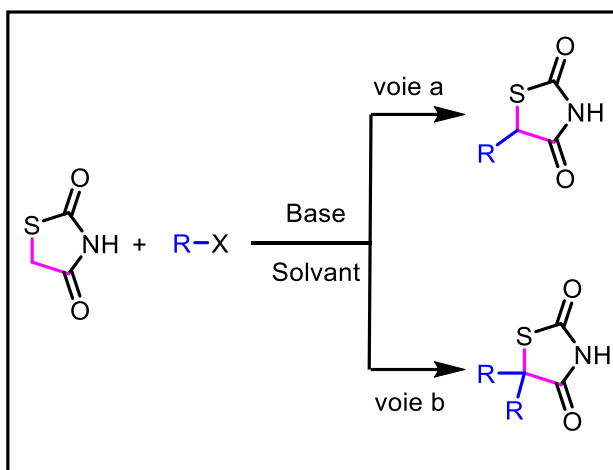


Schéma 5 : La mono et di-C-alkylation de la thiazolidine-2,4-dione

4.2 Condensation avec les aldéhydes (Réaction de Knoevenagel) :

Les aldéhydes s'additionnent au méthylène actif de la thiazolidine-2,4-dione suivant une réaction de condensation de Knoevenagel, en générant une liaison C-C avec perte d'une molécule d'eau. Plusieurs bases et solvants ont été utilisés pour cette réaction. Pipéridine dans l'éthanol^{91, 120-123}, acétate de sodium dans l'acide acétique⁵⁵, acétate de pipéridinium¹²⁴, acétate d'ammonium¹²⁵, carbonate de potassium avec le bromure de tetrabutylammonium¹²⁶, oxydes métalliques dans l'éthanol^{127, 128}, hydroxyde de sodium dans l'éthanol¹²⁹, hydroxyde de potassium dans l'éthanol¹³⁰, L-proline¹³¹, les liquides ioniques¹³², urée¹³³, éthylène diamine¹³⁴. Ainsi que différentes méthodes non conventionnelles d'activation ; micro-ondes^{133, 134}, ondes ultrasonores^{130, 132} et des méthodes assistés par le broyage¹³⁵ ont été utilisés pour améliorer les rendements. (**Schéma 6**)

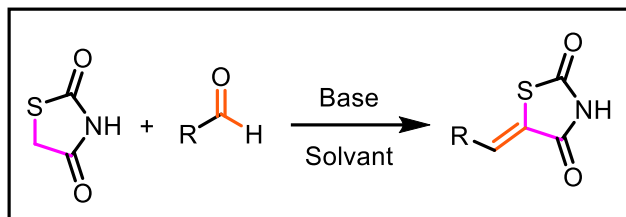


Schéma 6 : La réaction de condensation de Knoevenagel

5 La réaction de la cycloaddition dipolaire-1,3 :

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 (ou cycloaddition [3+2]) est considérée être le chemin le plus efficace et directe pour accéder aux hétérocycles à 5 chaînons. C'est une réaction chimique concertée qui implique un dipôle-1,3 et un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle, nitrile) et dans laquelle toutes les ruptures et formations de liaisons se produisent en une seule étape. L'histoire de cette réaction commence en 1883¹³⁶, lorsque Curtius a découvert le premier dipôle ; l'ester diazoacétique. Cinq ans plus tard, Buchner¹³⁷ a décrit les premières cycloadditions dipolaires-1,3 en faisant réagir ce dipôle avec différents alcènes et esters α,β -insaturés. Par la suite, et grâce aux travaux de Huisgen, plusieurs types de dipôles ont été identifiés, donnant lieu à de nombreuses applications en synthèse organique¹³⁸.

5.1 Les dipôles-1,3 :

Un dipôle-1,3 est un fragment composé de 3 atomes sous forme d'un Zwitterion (molécule ou ion ayant des charges électriques de signes opposés) capable de participer à la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 (ou cycloaddition [3+2]) avec une entité insaturée ; appelée dipolarophile et produire un cycloadduit. Cela est dû à la formation de deux liaisons σ à partir de deux électrons π du dipolarophile et quatre électrons π du dipôle (**Schéma 7**).

Les dipôles-1,3 sont devenu de plus en plus importants grâce aux travaux de Huisgen à partir de 1960¹³⁹⁻¹⁴¹, ainsi qu'au concept proposé par Woodward et Hoffman¹⁴² (prix Nobel de chimie 1985), visant la conservation de la symétrie orbitalaire. Par la suite, les études de Hook^{143, 144} ont énormément facilité la prédiction de la réactivité et l'explication de l'énantio-, la diastéréo- et la régiosélectivité dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.

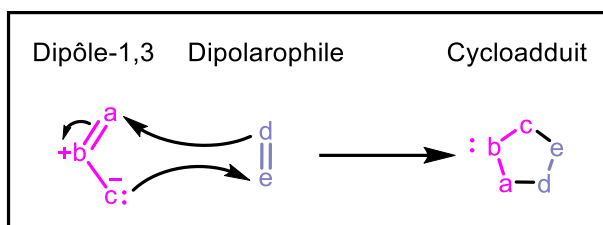


Schéma 7 : Formation du cycloadduit

5.1.1 Types de dipôles-1,3 :

On distingue deux types de dipôles-1,3 (**Figure 15**). Les dipôles de type allyliques qui contiennent quatre électrons répartis sur trois orbitales π parallèles avec l'atome centrale « b » hybridé sp^2 , et les dipôles de type propargyliques qui présentent une quatrième orbitale π perpendiculaire au plan des autres orbitales dont celui de l'atome centrale « b » hybridé sp , qui ne peut être qu'un atome d'Azote dû à la structure linéaire de ce type de dipôles. Or dans le cas des dipôles de type allylique qui possèdent une géométrie coudée, l'atome centrale « b » peut être soit un azote, un oxygène ou un soufre. Parmi les dipôles-1,3 ceux qui sont stables et peuvent être stockés pendant des mois comme les azotures, ceux qui sont assez instables et doivent être utilisés quelques heures après leur synthèse, et ceux qui sont préparés *in-situ* à partir de précurseurs stables comme les oxydes de nitrile^{138, 145}.

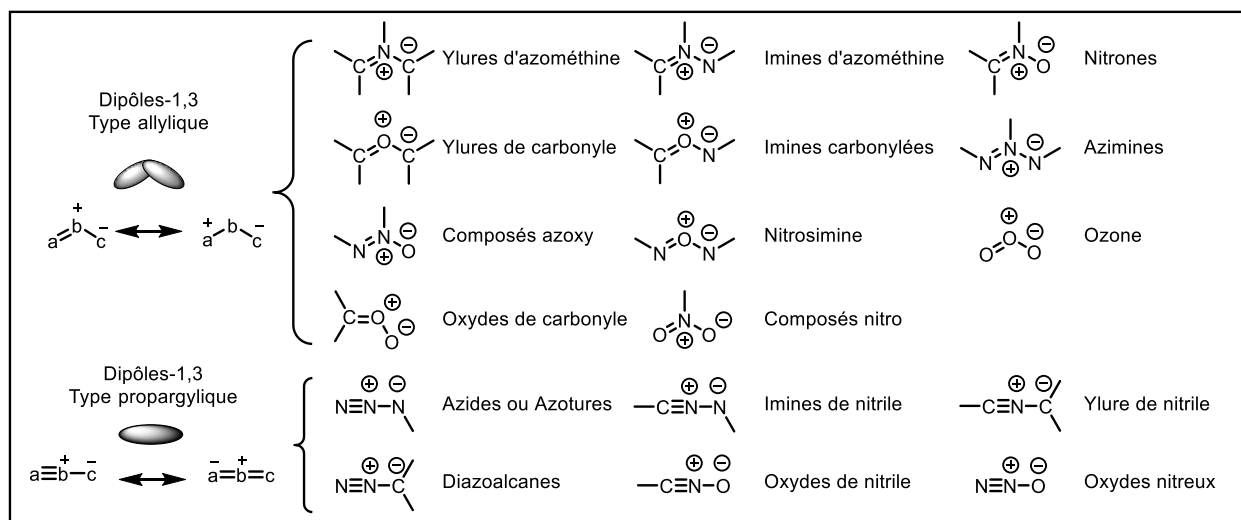


Figure 15 : Classification des dipôles-1,3

5.2 Régiosélectivité et stéréospécificité :

La régiosélectivité de cette addition est influencée par des facteurs électroniques et stériques. Lorsque le dipolarophile est dissymétrique, un mélange d'isomère est obtenu en raison des deux présentations possibles du dipôle et dipolarophile (**Schéma 8**).

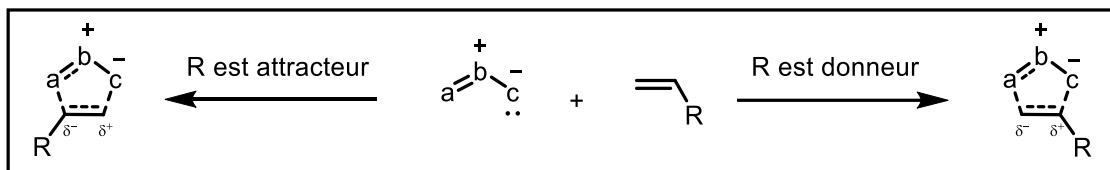


Schéma 8 : Etats de transition polarisés et addition régiosélective

La prédiction de la régiosélectivité nécessite des données sur les orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile, en raison de la grande influence des propriétés électroniques de ces derniers sur la cycloaddition. Les propriétés électroniques des atomes a et c du dipôle étant différents (électrophile et nucléophile) ainsi que la présence des substituants (donneurs ou attracteurs) sur le dipôle et sur le dipolarophile affecte la régiochimie et le contrôle diastéréofacial de cette addition¹⁴⁶. En effet les substituants électrodonneurs augmentent le niveau d'énergie des orbitales moléculaires frontières. Or, les substituants électroattracteurs diminuent le niveau d'énergie de ces derniers. Lorsque la nucléophilie aux bornes du dipôle (a et c) devient équivalente, il est fort probable d'obtenir un mélange de régioisomères. Il est à noter que trois cas de recouvrement orbitalaire sont possibles pour les cycloadditions dipolaires-1,3 concertées. Le premier impliquant la HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile (demande normale), le deuxième où la LUMO du dipôle intervient avec la HOMO du dipolarophile (demande inverse), et le dernier cas implique les deux types de recouvrements en même temps à cause de la similarité des énergies $HOMO_{\text{dipôle}}-LUMO_{\text{dipolarophile}}$ et $LUMO_{\text{dipôle}}-HOMO_{\text{dipolarophile}}$ ^{147, 148} (**Figure 16**).

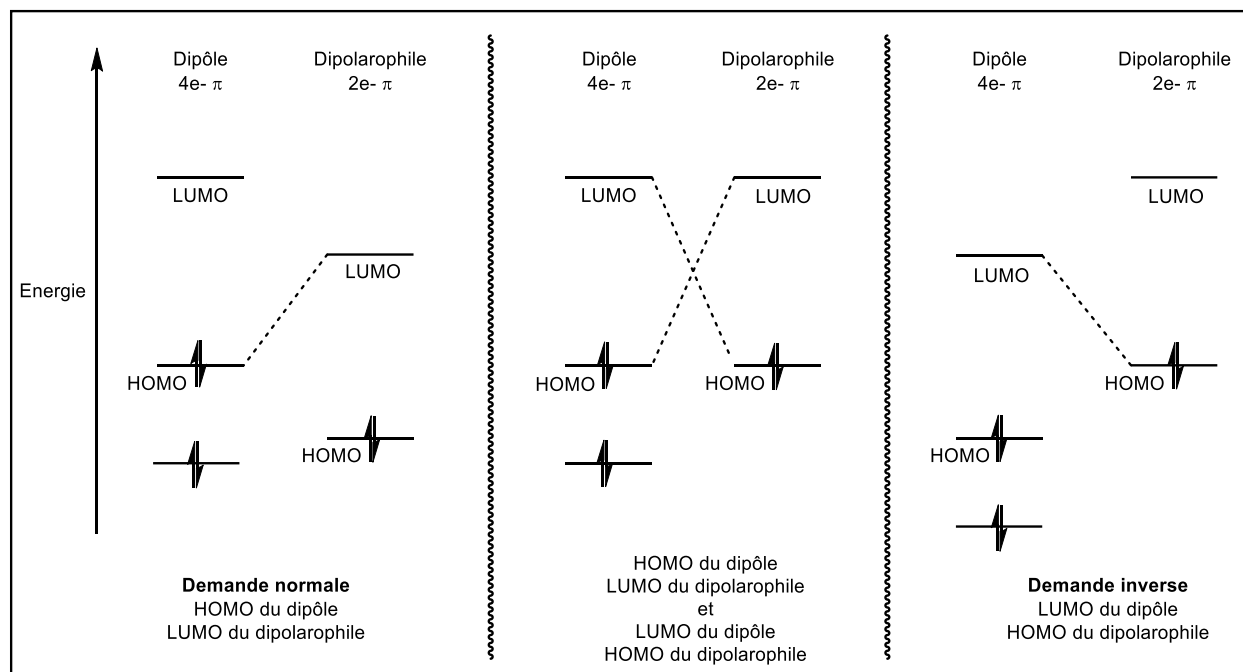


Figure 16 : Les états de transition possibles par la théorie des orbitales moléculaires frontières

Il est important d'ajouter que la stéréospécificité de la cycloaddition dipolaire-1,3 dépend de la stéréochimie du dipolarophile (alcène). Un alcène de stéréochimie E conduit à un cycloadduit *anti* alors qu'un alcène de stéréochimie Z mène à un produit *syn* (Schéma 9).

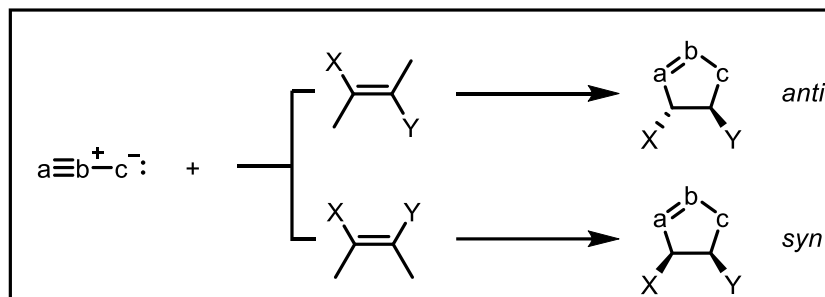


Schéma 9 : Stéréospécificité du cycloadduit

5.3 Synthèse des isoxazoles et isoxazoles :

Les isoxazoles ou leurs analogues complètement insaturés ; les isoxazoles sont des hétérocycles à 5 chaînons possédant deux hétéroatomes, un oxygène (sp³) et un azote (sp²). Le préfixe « iso » indique que les hétéroatomes sont adjacents, le suffixe « ine » désigne que le cycle est partiellement saturé alors que la terminaison « ole » montre que le cycle est totalement saturé. La migration de la double liaison de l'isoxazoline donne naissance à trois isomères de position : 2-isoxazoline, 3-

isoxazoline et 4-isoxazoline (**Figure 17**). Les 2-isoxazolines sont les plus répandus, les plus modulables, les plus stables aux conditions ambiantes et les plus faciles à préparer.

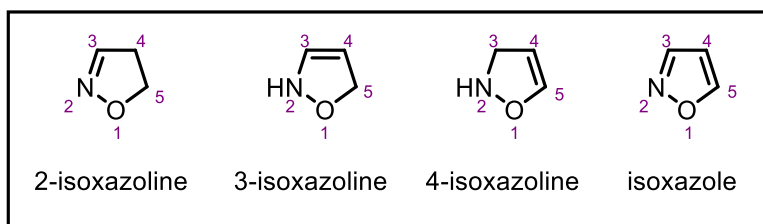


Figure 17 : Analogues de l'isoxazoline

A ce jour, les isoxazolines et isoxazoles peuvent être obtenus suivant trois méthodes :

1. La nitrosation électrophile du cyclopropane par l'ion nitrosonium (NO^+) généré à partir des sels nitrosonium (NOBF_4 et NOPF_6)¹⁴⁹ (**Schéma 10**).

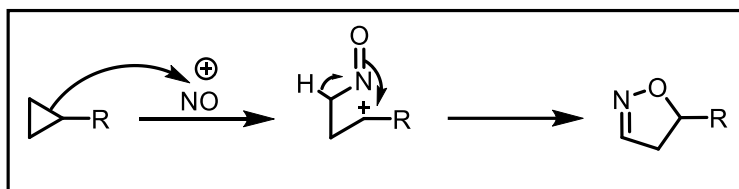


Schéma 10 : Préparation des isoxazolines à partir de l'ion nitrosonium

2. La cycloaddition des nitronates de silyle avec les alcènes ou alcynes suivie d'une élimination de Peterson (élimination de β -hydroxysilanes) en passant par l'intermédiaire : isoxazolidine¹⁵⁰ (**Schéma 11**).

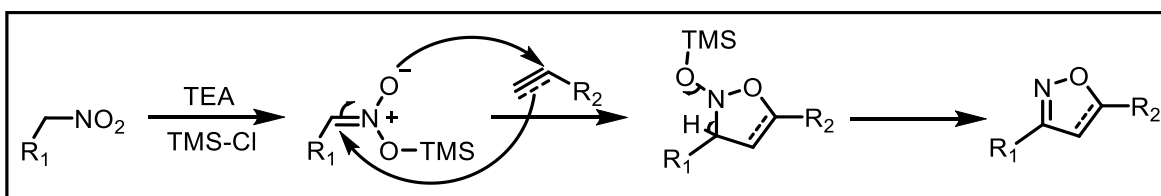


Schéma 11 : Préparation des isoxazolines/oles à partir des nitronates de silyle

3. La cycloaddition des oxydes de nitrile avec les alcènes ou alcynes est la plus utilisée car elle conduit facilement et directement au cycloadduit désiré¹⁵¹. Cependant, les oxydes de nitrile sont générés *in situ* généralement soit par la déshydratation des composés nitrés primaires¹⁵², ou par la déshydrogénation oxydative des aldoximes^{153, 154}, ou encore par la déshydrohalogénéation des halogénures d'hydroxyiminoyale¹⁵⁵ (**Schéma 12**).

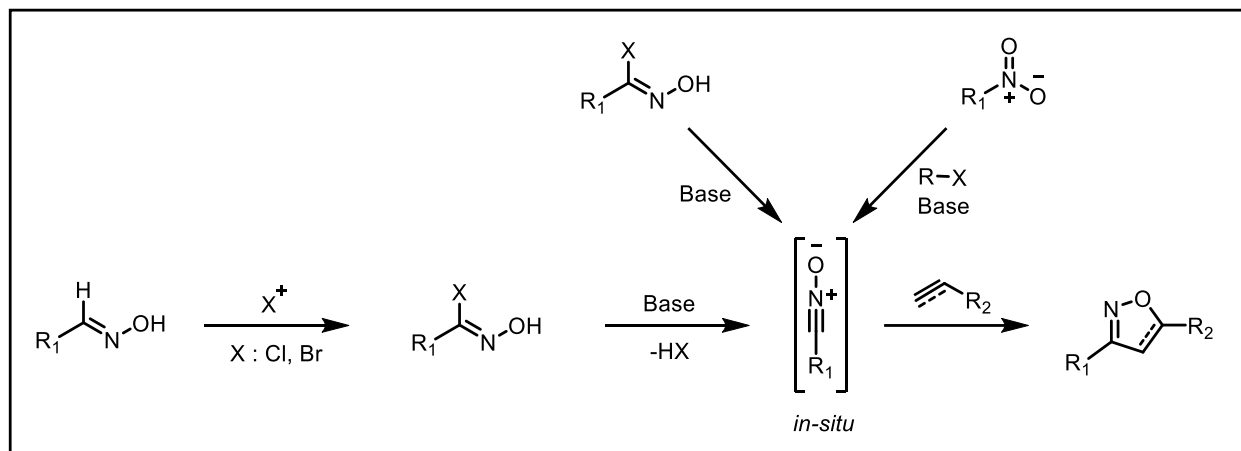


Schéma 12 : Préparation des isoxazolines/oles à partir des oxydes de nitrile

5.3.1 Les oxydes de nitrile :

Les oxydes de nitrile (RCNO) sont des dipôles-1,3 très réactifs et de grande importance en chimie organique de synthèse hétérocyclique. Ils sont souvent générés *in situ* en raison de leur instabilité à l'état pur et en solution. En absence d'un dipolarophile, ils subissent facilement une cyclo-dimérisation pour donner principalement des hétérocycles stables appelés furoxanes (1,2,5-oxadiazole-2-oxydes) dans le cadre d'une spéciale réaction de cycloaddition [3 + 2] où les oxydes de nitrile agissent à la fois comme dipôles-1,3 et dipolarophiles¹⁵⁶. Cependant ils peuvent aussi conduire à d'autres isomères comme 1,2,4-oxadiazole-4-oxydes et 1,4-dioxa-2,5-diazines et aux trimères et polymères dans des conditions acides ou basiques¹⁵⁷ (**Schéma 13**).

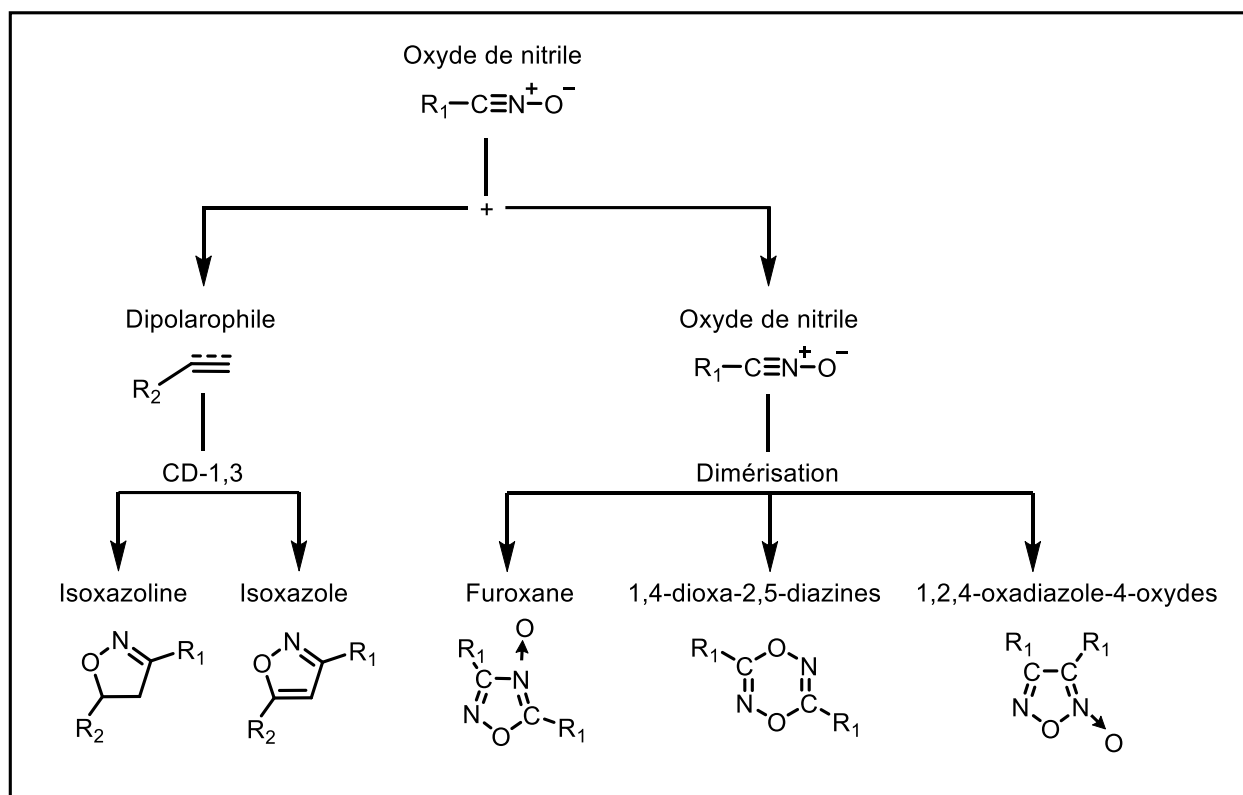


Schéma 13 : Différentes réactions des oxydes de nitrile

5.4 La chimie Clic :

La recherche de nouvelles méthodes à la fois simples, efficaces et versatiles, permettant la construction d'hétérocycles de grande valeur pharmacologique, est devenue le centre d'intérêt de la communauté des chimistes organiciens. A ce nouveau challenge fait écho l'apparition du concept de « Click Chemistry » en 2001, définissant une réaction chimique quantitative, régiosélective, compatible avec une grande variété de systèmes réactionnels et simple à mettre en œuvre. Depuis sa découverte par Kolb, Finn et Sharpless¹⁵⁸, plusieurs réactions permettant la création de liaisons C-X-C (X : hétéroatome) tout en répondant aux critères précis de chimie clic (**Figure 18**), et qui nécessitent généralement une forte enthalpie de réaction ($> 20 \text{ kcal mol}^{-1}$), afin de conduire rapidement à un produit unique, y compris la cycloaddition d'espèces insaturées (dipolaire-1,3, Diels-Alder), additions sur liaisons C-C (époxydation, dihydroxylation, aziridination, additions de Michael), ou certaines substitutions nucléophiles (ouverture d'hétérocycles électrophiles),... ces réactions ont été bientôt éclipsées lorsque Sharpless¹⁵⁸ et Meldal¹⁵⁹ ont introduit en 2002 la cycloaddition de l'alcyne et l'azide catalysée par le cuivre (I) (CuAAC). En raison de sa simplicité et sa fiabilité, la CuAAC est rapidement devenue la plus importante des réactions de chimie clic.

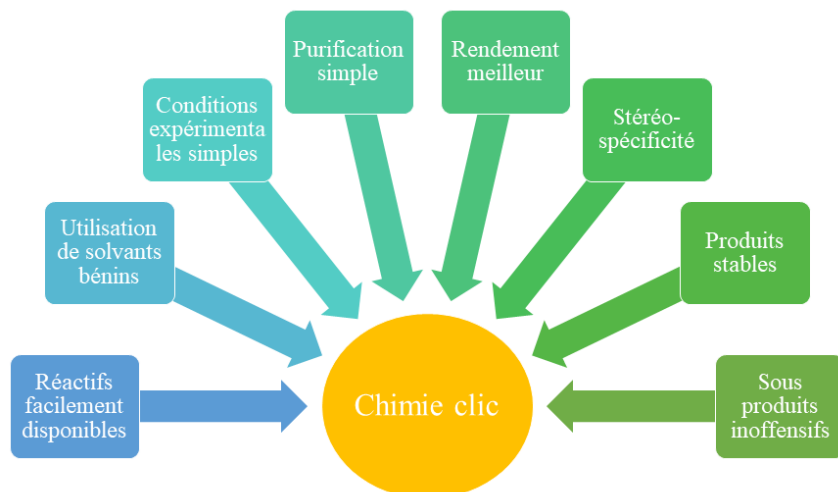


Figure 18 : Critères définissant une réaction de chimie clic

5.5 CuAAC et synthèse des 1,2,3-triazoles :

Les 1,2,3-triazoles sont des hétérocycles à cinq chaînons complètement insaturés avec trois atomes d'azote et deux carbones. Ils sont le résultat de la cycloaddition dipolaire-1,3 entre un azide et un alcyne. La première réaction introduite par Rolf Huisgen¹⁴⁶ nécessite une température élevée pendant beaucoup de temps ce qui conduit à un mélange de régioisomères (1,4 et 1,5 du cycle triazole) avec un risque d'explosion des azotures. Plus tard, cette réaction a été améliorée par Meldal et al.¹⁵⁹ qui ont utilisé des sels de cuivre (I) comme catalyseurs, afin de synthétiser à température ambiante le régioisomère 1,4 du cycle triazole uniquement (**Schéma 14**). En parallèle Sharpless et al.¹⁶⁰ et Meldal et al.¹⁵⁹ ont proposé conjointement le premier mécanisme de cette catalyse. (**Figure 19**)

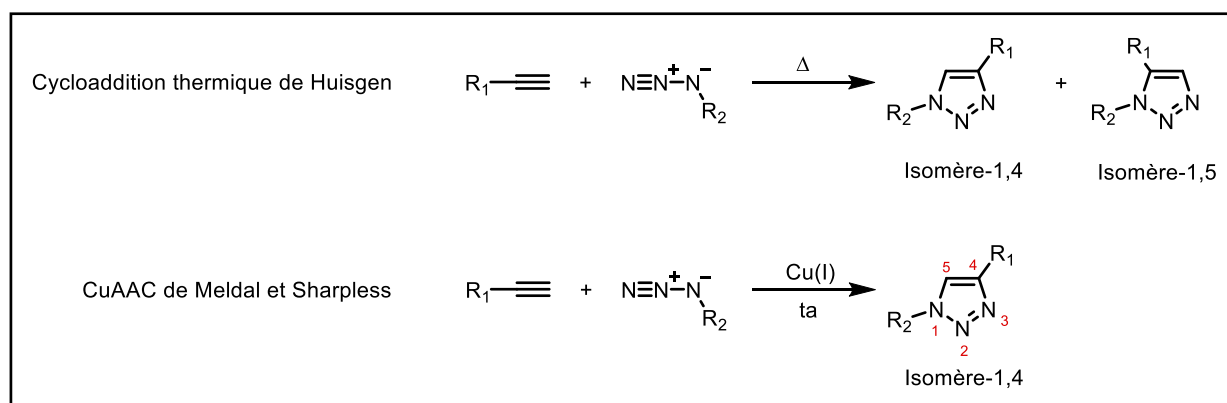


Schéma 14 : Cycloaddition classique de Huisgen et CuAAC

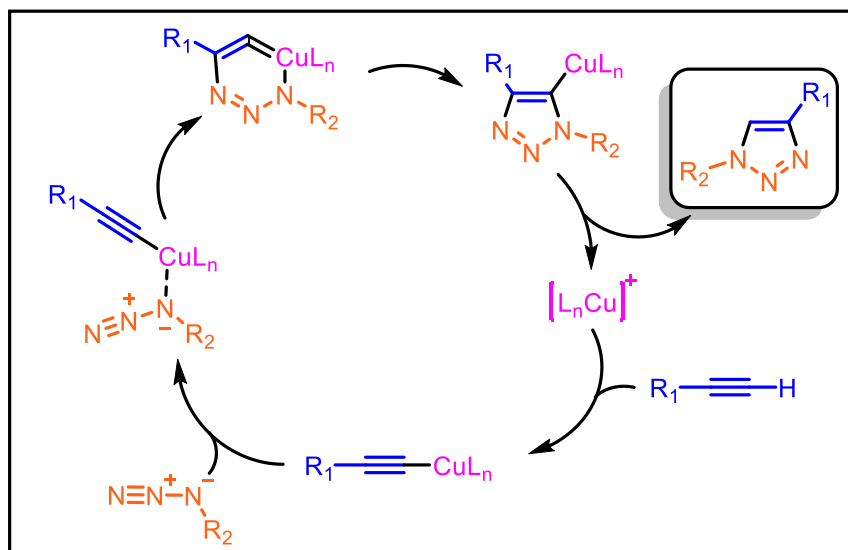


Figure 19 : Mécanisme proposé par Sharpless et al.¹⁶⁰

Mécaniquement, le résultat positif de cette catalyse de la réaction thermique de Huisgen au cuivre (I) est attribué au dépassement de la barrière cinétique dans la formation du cycle triazole souhaité. Des études informatiques et expérimentales ont conduit à un changement de la vision mécanistique du mononucléaire au binucléaire au moins¹⁶¹. Le mécanisme actuellement accepté pour la CuAAC a été proposé par Meldal et al.¹⁶² (Figure 20)

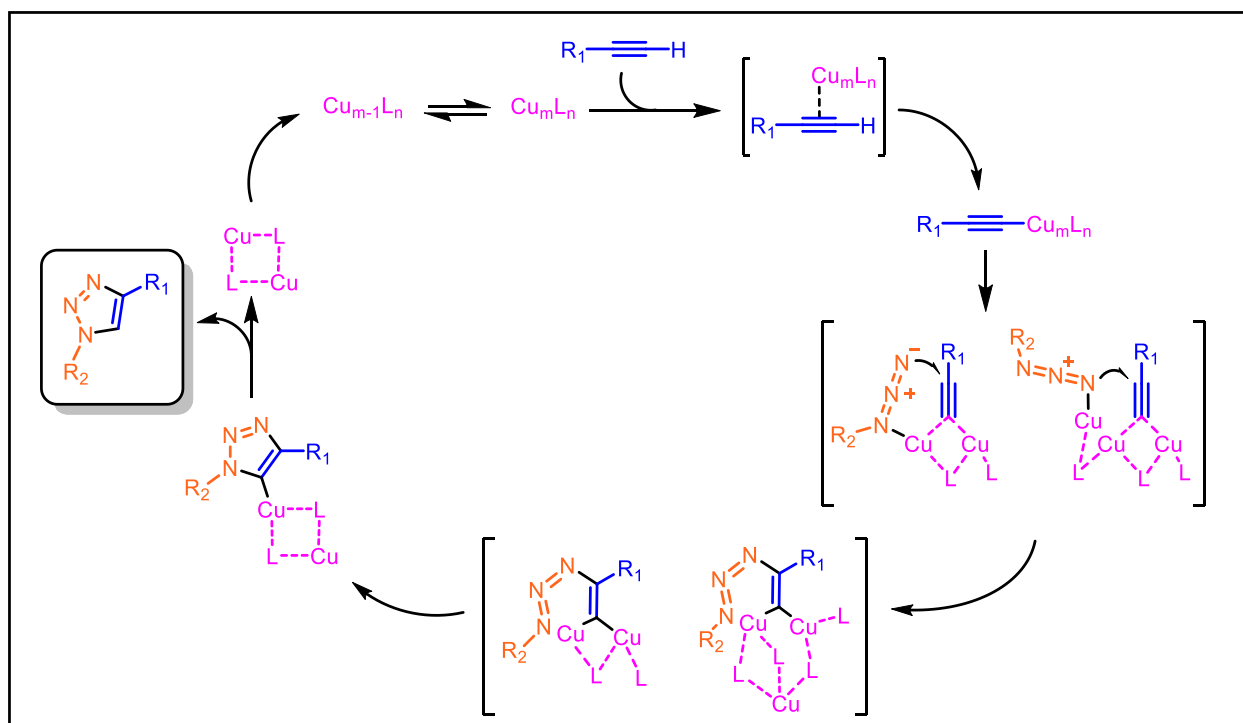


Figure 20 : Mécanisme propose par Meldal et al.¹⁶²

5.5.1 Mécanismes perturbateurs de la CuAAC :

La cycloaddition azide-alcyne catalysée par le cuivre est une réaction fiable et efficace. Cependant, deux réactions secondaires peuvent provoquer la formation de sous-produits et par conséquent limiter son rendement. La première est l'homo-couplage de deux fonctions alcynes terminales, également catalysée par le cuivre qui peut perturber certaines réactions de CuAAC. Par ailleurs, elle peut être ralentie en utilisant des bases encombrées. La deuxième réaction indésirable consiste en la saturation du catalyseur Cu(I), par complexation de ce dernier avec les différentes fonctions alcynes trouvées à proximité, ce qui empêche la réaction avec l'azoture¹⁶³. Généralement, ces deux réactions parasites sont rarement mentionnées dans la littérature, elles doivent être donc négligeables ou non observées dans la majorité des cas.

5.5.2 Principaux systèmes catalytiques :

Plusieurs méthodes permettant d'obtenir des ions Cu(I) dans le mélange réactionnel ont fait l'objet des études en chimie clic. La plus évidente est celle qui consiste à introduire des sels de Cu(I) dans la solution de réactifs. L'utilisation d'une base s'avère nécessaire pour faciliter la formation du complexe Cu-acétylide et limiter la formation de sous-produits. En outre, un excès de base permet d'améliorer le rendement de la réaction, en limitant la dégradation des ions Cu(I) par oxydation¹⁶⁴. Le Cu(I) peut aussi être généré *in situ* à partir de sels de Cu(II) en présence d'un agent réducteur comme l'ascorbate de Sodium, cette méthode ne nécessite pas de base et elle compte parmi les plus employées¹⁶⁵. Elle est souvent réalisée dans un mélange eau-alcool, même si des co-solvants organiques (DMSO, THF, DMF) sont également envisageables^{164, 166}. Une autre méthode consiste à obtenir les ions Cu(I) par oxydation du cuivre métallique, sous forme de copeaux ou de nanoparticules. La présence de cuivre sous forme solide permet de faciliter la purification du produit. Cependant, le prix élevé des nanopoudres de cuivre limite leur application¹⁶⁷. (**Tableau 1**)

Tableau 1 : Les principaux systèmes de chimie clic catalysée par le cuivre.

Degré d'oxydation initial	Catalyseurs	Agent réducteur ou oxydant	Bases additionnelles	Solvants
Cu(0)	Poudre de cuivre métallique Nanoparticules de cuivre métallique	Sel d'ammonium	Aucune	H ₂ O/t-BuOH (v/v, 2:1)
Cu(I)	CuI	Aucun	Triéthylamine	CH ₃ CN

	CuBr Cu(PPh ₃) ₃ Br		DIPEA PMDETA 2,6-lutidine	THF Toluène DMF
Cu(II)	CuSO ₄ ·5H ₂ O	Ascorbate de sodium	Aucune	H ₂ O/t-BuOH (v/v, 1:1) H ₂ O/EtOH (v/v, 1:1)

D'autres systèmes catalytiques plus complexes comportant du Cu(I) ont également catalysé cette réaction. Ainsi, Lipshutz et al.¹⁶⁸ ont rapporté un exemple de catalyse hétérogène par cuivre sur charbon. Le charbon actif traité au nitrate de cuivre contient des ions Cu(I), par conséquent, la présence d'un agent réducteur, d'une base et de ligand n'est pas nécessaire. Or, cette réaction peut être accélérée par une quantité stœchiométrique de triéthylamine. Sommer et al.¹⁶⁹ ont proposé le système Cu(I)-zéolite pour la catalyse hétérogène de la CuAAC. L'activité catalytique du Cu(I) est renforcée par la présence des zéolites modifiées même en absence de ligand. D'autres métaux se sont prouvés capable de catalyser cette réaction comme le Nickel, le platine, le palladium et l'argent^{170, 171}. Il convient de noter qu'il a été démontré par plusieurs travaux que l'utilisation de catalyseurs à base de Ruthénium lors de la réaction de cycloaddition favorise la formation de l'isomère 1,5 du cycle triazole¹⁷²⁻¹⁷⁴ (**Schéma 15**).

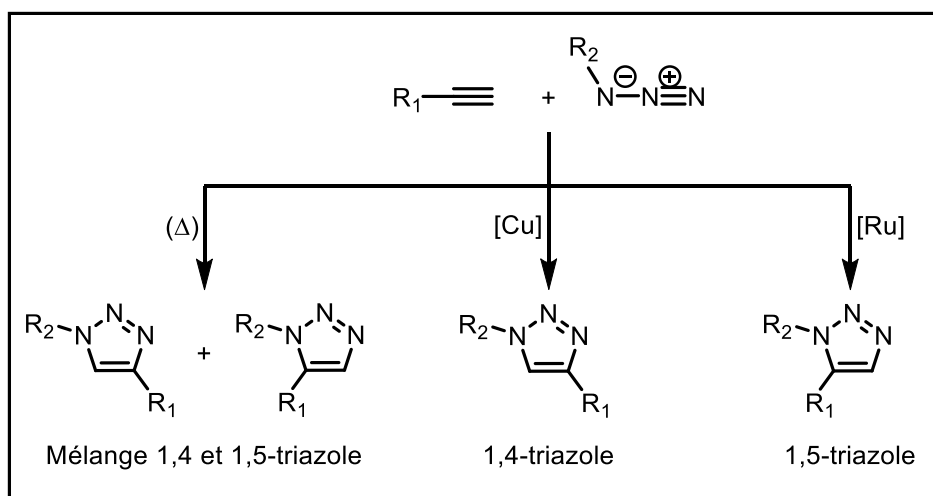


Schéma 15 : Effet de la catalyse sur le produit de la réaction azide-alcyne.

La chimie clic peut fonctionner avec une grande variété de solvants, polaires ou apolaires quelle que soit l'origine des sels de cuivre ainsi que la nature des azides et alcynes employés. Le mélange le plus répandu est celui du tertiobutanol/eau. Cependant, on trouve d'autres solvants comme le

toluène, le tétrahydrofurane, le *N,N*-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le chloroforme, l'acétonitrile, l'acétone ou encore l'eau uniquement. De nombreuses études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Cette dernière peut fonctionner dans l'eau même lorsque les réactifs y sont insolubles^{162, 175}.

6 Chimie verte et activation chimique non conventionnelle :

Actuellement, l'objectif principal d'un chimiste organicien est de s'engager activement dans le développement de protocoles synthétiques écologiques en réponse à la pression croissante pour produire un grand nombre de produits chimiques, agrochimiques, médicaux et pharmaceutiques requis par la société dans un environnement propre. Diverses réglementations strictes ont été imposées aux industries chimiques, en particulier dans le domaine de gestion des déchets, ce qui a inspiré les scientifiques à explorer de nouvelles méthodes respectueuses de l'environnement effectuant ainsi les réactions plus rapidement et plus proprement tout en protégeant la « Mère Nature » de la pollution qui croît sans cesse. Ces défis environnementaux sont désormais traités par une nouvelle branche de la chimie appelée « chimie verte ».

6.1 La chimie verte :

En 1990, l'agence américaine de la protection de l'environnement EPA a établi une loi de prévention de la pollution attestant clairement qu'elle est le moyen ultime de la protection environnementale. Le chimiste et membre de l'EPA ; Anastas ; a publié en 1996 avec Williamson un article intitulé Green Chemistry : An Overview mettant les bases de la chimie verte¹⁷⁶. Et en 1998 il a communiqué avec Warner les douze principes de la chimie verte qui sont considérés comme le premier outil concret vers une chimie écologique, et la ligne de conduite pour le chimiste au laboratoire¹⁷⁷.

6.1.1 Définition et principes :

La chimie verte ou chimie renouvelable est définie comme étant la prise en compte d'un ensemble de principes dans le but de réduire ou d'éliminer l'utilisation ou la production de substances dangereuses à travers la synthèse, la fabrication et l'application des produits chimiques. Ces principes sont :

1. La prévention des déchets à la source.

2. L'économie d'atomes portant sur la transformation optimale de la matière première en produit final en limitant la production des sous-produits.
3. Manipuler dans des conditions plus sûres (conditions opératoires douces, réactifs et solvants sans danger pour l'homme et l'environnement).
4. Générer des produits chimiques moins toxiques.
5. Supprimer l'application des solvants toxiques en trouvant des alternatifs comme l'eau, les fluides supercritiques et les méthodes non conventionnelles d'activation chimique.
6. Economiser l'énergie.
7. Utiliser des ressources renouvelables.
8. Utiliser des catalyseurs qui sont des substances rajoutées à la réaction en vue de l'accélérer.
9. Conception de produits inoffensifs et biodégradables en fin d'utilisation.
10. Diminuer les produits intermédiaires en réduisant les étapes de réaction.
11. Observer la réaction en vue de prévenir toute formation de produits dangereux.
12. Opérer dans le cadre d'une chimie fondamentale plus fiable.

Les risques de la chimie classique sur la santé de l'homme et son environnement ne peuvent pas être ignorés et ils sont classés en risques physiques, toxiques, environnementaux et globaux. Ils sont relatifs à l'exposition au danger (durée, fréquence et quantité). Cependant, ces risques diminuent considérablement en appliquant les règles de chimie verte dans le laboratoire¹⁷⁸.

La diversité du monde de la chimie de synthèse nécessite plusieurs chemins réactionnels écologiques dans la quête pour atteindre la durabilité. La zone émergente de la chimie verte envisage un minimum de risque lors de la conception de nouveaux procédés chimiques. Des processus plus propres ainsi que de nouvelles alternatives de synthèses et transformation chimiques sont en cours de développement. De ce fait, différentes nouvelles stratégies sont apparues, telles que les réactions sans solvant, utilisation des réactifs supportés sur des solides, le chauffage alternatif et les méthodes non conventionnelles d'activation chimique utilisant les micro-ondes et les ultrasons pour des synthèses rapides.

6.2 Les micro-ondes :

6.2.1 Histoire :

Tout a commencé lorsque J.C. Maxwell a affirmé dans sa théorie électromagnétique de la lumière l'existence de radiations invisibles en 1865. Les ondes électromagnétiques sont composées de

rayons gamma, de rayons X, de la lumière visible et des ondes radioélectriques. Cette théorie fut confirmée grâce aux nombreux travaux expérimentaux comme ceux de Hughes et Hertz 25 ans plus tard¹⁷⁹. En 1921, Hull a introduit un dispositif qu'il a appelé « magnétron ». Ce dernier consiste à faire osciller une simple diode placée dans un champ magnétique axial¹⁸⁰. En 1939, Boot et Randall ont inventé un tube à électrons capable de générer de fortes impulsions radio à fréquence élevée qu'ils ont appelé « magnétron à cavités résonantes ». Cette invention a permis le développement du radar à micro-ondes¹⁸¹. 7 ans après, dans le cadre de ses recherches sur les radars, Spencer a testé un nouveau magnétron. Il a remarqué que le morceau de chocolat dans sa poche a complètement fondu, ce qui l'a poussé à déduire que cette réaction a été provoquée par l'énergie provenant des micro-ondes. Spencer a exploité ces effets thermiques des micro-ondes en inventant le four à micro-ondes, ce qui a révolutionné la cuisine et l'industrie¹⁸².

La technologie des micro-ondes s'est ensuite montrée utile dans différents domaines comme le séchage, la minéralisation, et le traitement des déchets. Cependant, il a fallu attendre 40 ans pour que les micro-ondes soient utilisées en synthèse organique¹⁸³, avec les travaux de Gedye¹⁸⁴ et de Giguere¹⁸⁵. Le nombre de publications dans ce domaine a dramatiquement augmenté depuis.

6.2.2 Nature et domaine des micro-ondes

Les micro-ondes (MO) sont les rayonnements électromagnétiques les plus courts et les plus énergétiques des ondes radio, elles se positionnent dans le spectre électromagnétique entre ces derniers et l'infrarouge (**Figure 21**). Elles se trouvent alors dans la gamme des Radars et occupent le domaine des valeurs de fréquences ν variant entre 300MHz et 30GHz, avec des longueurs d'onde λ comprises entre 10cm et 1mm. Afin d'éviter toute interférence entre les transmissions Radar et les fréquences utilisées dans les domaines industriels, scientifiques et médicaux (ISM), une liste de quatre fréquences réservées à ces derniers a été établie par le Comité International de Régulation Radio en 1959 à Genève. Ces fréquences sont comme suit : 915, 2450, 5800 et 22125MHz. Ainsi la bande accordée aux utilisations industrielles, scientifiques, médicales et domestiques correspond à une fréquence $\nu = 2450\text{MHz}$ soit une longueur d'onde $\lambda = 12.2\text{cm}$ ¹⁸⁶.

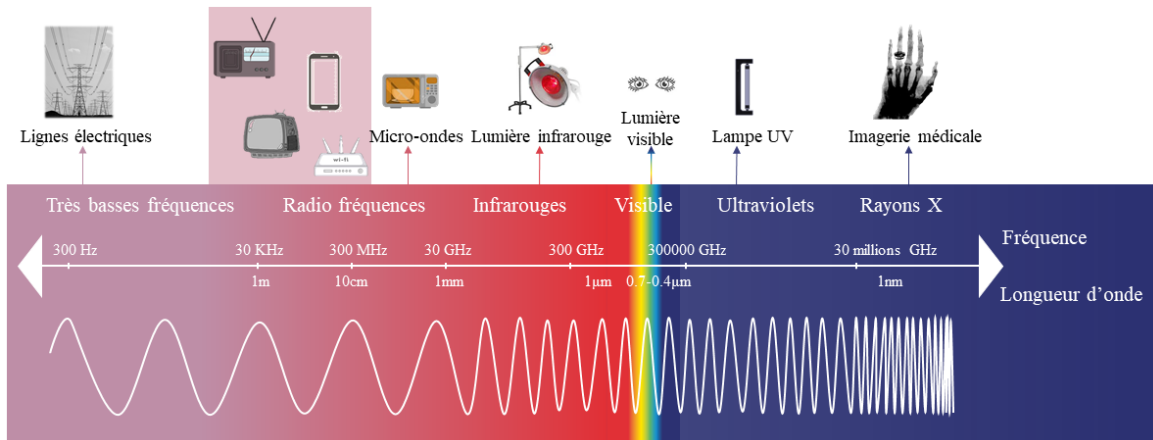


Figure 21 : Positionnement des micro-ondes dans le spectre électromagnétique

6.2.3 La production des micro-ondes :

La production des micro-ondes (à haute énergie en particulier) nécessite des dispositifs spécialisés tels que « le magnétron , le klystron et le gyrotron », dans lequel un courant rapide d'électrons suit une trajectoire en spirale sous l'effet d'un champ magnétique afin de générer une onde à haute fréquence¹⁸⁰. Le magnétron est le plus utilisé, il est composé d'un cylindre creux, fermé par deux aimants permanents. Ce cylindre couvre une cathode constituée d'un filament hélicoïdal en tungstène, et une anode renfermant des cavités résonantes de différentes formes. La distance entre la cathode et l'anode ayant une estimation de quelques millimètres est un environnement de vide très poussé qui sert d'espace d'interaction. Un électron de charge « e » et de vitesse « v » sous un champ électrique « E » et un champ magnétique perpendiculaire « B » subit une force totale « F » exprimée par la relation :

$$F = eE + ev \times B$$

Les micro-ondes sont le résultat de la superposition d'un champ électrique E et d'un champ magnétique perpendiculaire B, les deux champs varient de façon sinusoïdale dans le temps (**Figure 22**). L'onde se propage dans une direction perpendiculaire au plan contenant les champs qui la composent (E et B), cette propagation s'effectue à la vitesse de la lumière ($C = 3.10^8 \text{ m.s}^{-1}$).

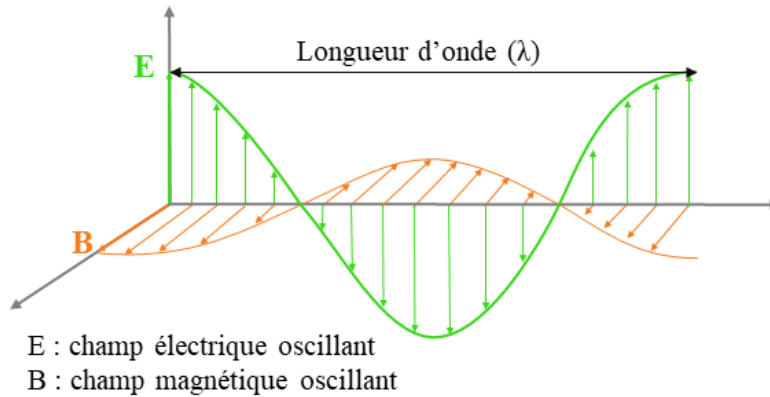


Figure 22 : Onde électromagnétique

6.2.4 Phénomène de polarisation et effet thermique des micro-ondes :

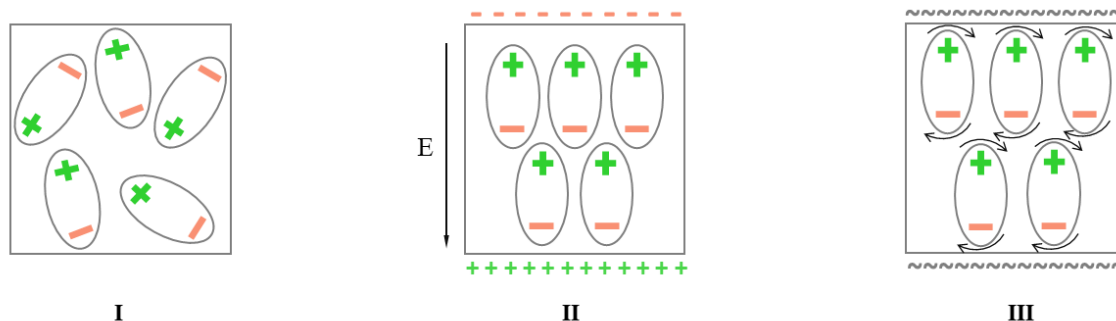
Afin d'interpréter l'interaction des micro-ondes avec les matières, il faut comprendre le comportement diélectrique de base. Lors d'une irradiation de la matière, l'énergie mise en jeu estimée par la loi de Planck est insuffisante pour casser les liaisons ce qui rend impossible la production des réactions (**Tableau 2**)¹⁸⁷. L'effet thermique observé des micro-ondes est alors dû au phénomène de la polarisation des molécules en fonction de deux mécanismes. Soit par leurs moments dipolaires ou par leur conduction ionique.

Tableau 2 : Comparaison entre l'énergie des liaisons chimiques et différentes énergies des MO.

	Energie/eV	Energie/KJmol⁻¹
C—C	3.61	347
C=C	6.35	613
C—O	3.74	361
C=O	7.71	744
C—H	4.28	413
O—H	4.80	463
Liaison hydrogène	0.04-0.44	4-42
Micro-ondes 0.3GHz	$1.2 \cdot 10^{-6}$	0.00011
Micro-ondes 2.45GHz	$1.0 \cdot 10^{-5}$	$0.00096 \approx 1$
Micro-ondes 30GHz	$1.2 \cdot 10^{-3}$	0.11

L'orientation des dipôles des molécules polaires changent à chaque alternance lorsqu'elles sont soumises à un courant alternatif à haute fréquence. Notamment à 2.45GHz, les dipôles électriques changent d'orientation un milliard de fois par seconde. Cette réorientation provoque des frictions internes des molécules induisant un échauffement très intense, de 10°C par seconde approximativement¹⁸⁸ (**Figure 23**). Par conséquent, la propriété diélectrique de chaque substance est responsable sur sa capacité de convertir l'énergie électromagnétique en énergie thermique¹⁸⁹. Les matériaux polarisés prennent du temps pour s'orienter et provoquer des frictions après l'application du champ électromagnétique. Ce retard est représenté par l'angle de perte δ qui relie le coefficient de perte diélectrique ϵ'' à la permittivité réelle du milieu ϵ' ¹⁹⁰ :

$$\tan(\delta) = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$$



- I** : Aucun champ électromagnétique n'est appliqué (dipôles orientés aléatoirement)
II : Champ électromagnétique continu appliqué (dipôles orientés dans le sens du champ)
III : Champ électromagnétique alternatif appliqué (dipôles changent d'orientation à chaque alternation du champ)

Figure 23 : Comportement des dipôles face au champ électromagnétique

Ce phénomène de polarisation est mieux élucidé par l'effet thermique des micro-ondes sur quelques solvants. Le **Tableau 3**¹⁸⁹ prouve que l'interaction onde-matière est d'autant meilleure que la molécule est polaire. Les solvants apolaires comme l'hexane et le tétrachlorométhane ne sont alors pas chauffés.

Tableau 3 : Paramètres physiques de quelques solvants utilisés en synthèse organique

Solvants	ϵ	$\mu(\text{D})$	$\tan(\delta)$	Point d'ébullition	Chauffage classique	Chauffage assisté par MO	Différence de température
Acétone	20.7	2.88	0.054	56	56	89	33
Acétonitrile	36.2	3.92	0.062	82	-	107	-
Eau	84.2	2.2	0.123	100	81	104	23
DMF	36.7	3.86	0.161	152	131	170	39
Méthanol	32.6	1.7	0.659	65	65	84	19
THF	7.32	1.63	0.047	66	81	81	0
Acide acétique	6.19	1.74	0.174	118	110	-	-
Chloroforme	4.70	1.87	0.091	62	49	-	-
Hexane	1.89	0.08	-	69	25	-	-

La conversion de l'énergie des micro-ondes en énergie thermique selon un mécanisme reposant sur la polarisation ionique ou conduction ionique du matériau survient par la migration oscillatoire des ions entraînant des collisions entre ces derniers et d'autres molécules menant à la transformation de l'énergie cinétique des ions en énergie thermique¹⁹¹.

Les mécanismes responsables de l'échauffement du milieu diffèrent en fonction de la fréquence des micro-ondes utilisée. Ainsi autour de 300MHz, les phénomènes de conduction ionique sont majoritairement responsables de l'élévation de température par rapport à la rotation dipolaire. Cependant, les mécanismes liés à la rotation dipolaire des molécules dominent à la fréquence de 2450MHz¹⁹² (**Figure 24**).

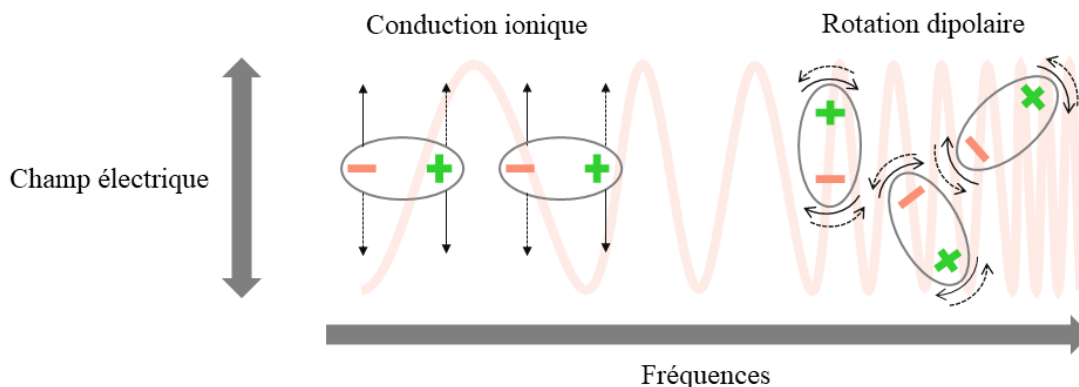


Figure 24 : Représentation des deux principaux mécanismes liés au chauffage par MO

6.2.5 Modes d'interaction onde-matière :

Les matériaux en interaction avec les micro-ondes peuvent être classés en trois groupes principaux : les transparents (I), qui sont des matériaux à faible perte diélectrique où les micro-ondes passent sans aucune perte; les opaques ou conducteurs (II), où les micro-ondes sont réfléchies et ne peuvent pas pénétrer (cette propriété est utilisée dans la détection radar) et les absorbant (III), qui sont des matériaux à pertes élevées où les micro-ondes sont absorbées en fonction de la valeur du facteur de perte diélectrique. Il existe un quatrième type d'interaction qui est l'absorption mixte. Ce dernier est observé dans les matériaux composites ou multiphasiques où l'une des phases contient un matériau à perte élevée tandis que l'autre est un matériau à faible perte¹⁹³ (**Figure 25**).

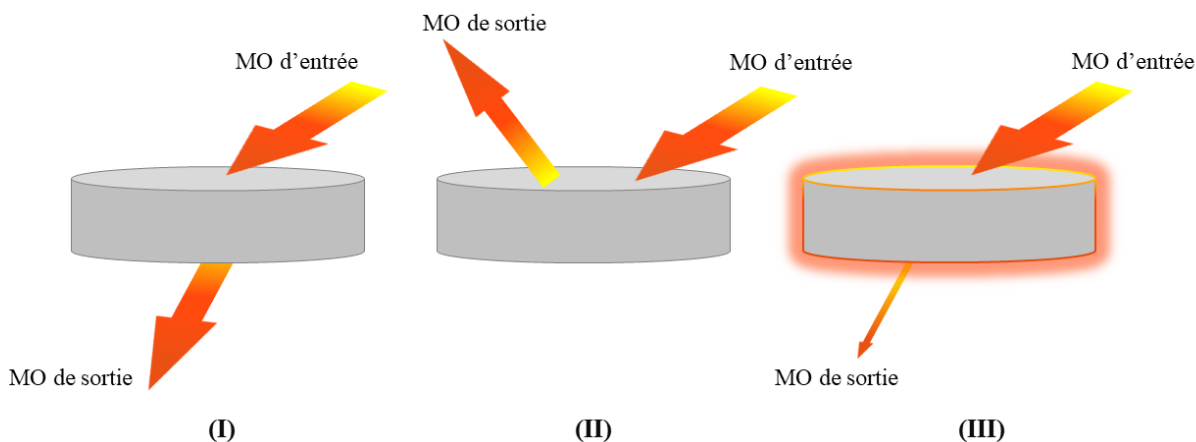


Figure 25 : Types de matériaux en interaction avec les micro-ondes

6.2.6 Comparaison du chauffage conventionnel au chauffage assisté par micro-ondes :

Dans le cas d'un chauffage classique (chauffe-ballon électrique, bain de sable, bain d'huile...), on constate une décroissance de température en s'éloignant des parois du récipient chauffé. Cependant, les interactions onde électromagnétique-matière se traduisent par un échauffement des molécules polaires qui constituent le milieu réactionnel, cette chaleur se transmet à l'intégralité du milieu par la suite en produisant un gradient de température allant du centre du milieu réactionnel vers ses parois. L'intérêt apportés par les micro-ondes par rapport au chauffage classique est cité par les profils de montée en température. Ainsi, les micro-ondes favorisent un chauffage nettement plus rapide^{194, 195} (**Figure 26**).

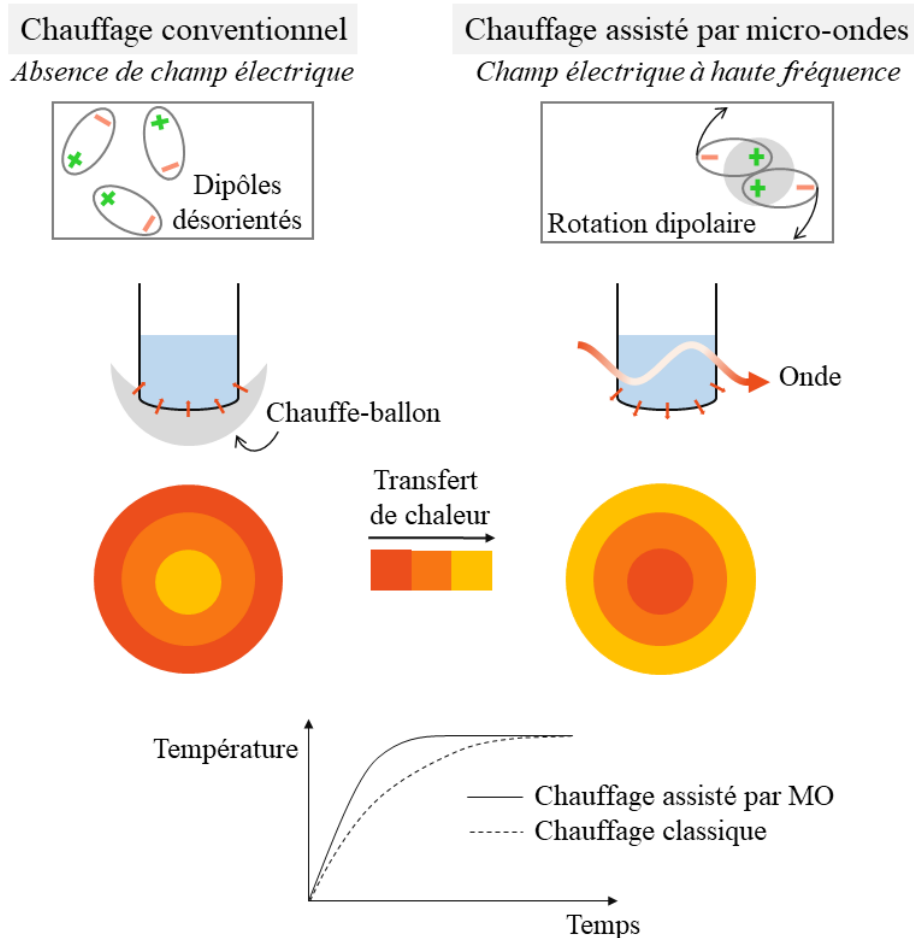


Figure 26 : Comparaison entre les deux modes de chauffage

6.2.7 Type d'applicateurs micro-ondes au laboratoire :

Un réacteur à micro-ondes ou applicateur est une cavité fermée qui assure le transfert de l'énergie de l'onde électromagnétique provenant du magnétron vers l'échantillon à irradier. Deux grandes catégories de réacteurs sont distinguées. Les réacteurs multimodes et les réacteurs monomodes.

Les réacteurs multimodes ont une puissance d'environ 800W, ils possèdent une cavité suffisamment grande pour avoir différents types de configurations de champ. Ces réacteurs sont les plus utilisés, et paradoxalement les plus difficile à analyser en raison du chauffage non uniforme à cause de la dispersion aléatoire des ondes et de l'instabilité du champ électrique. La présence de gradients thermiques, ainsi que la difficulté à mesurer la température de l'échantillon rendent la reproduction des expériences dans ces applicateurs multimodale difficile. Ils sont par conséquent destinés à l'usage domestique et industriel surtout lors du traitement de grands volumes. Cependant, les réacteurs monomodes sont beaucoup plus sophistiqués. Le champ électrique et la dispersion de

l'énergie électromagnétique sont contrôlés avec précision et la température peut être mesurée par détection infrarouge ou à l'aide d'une fibre optique. A une fréquence spécifique une seule configuration de champ est appliquée, et l'énergie électromagnétique étant réfléchi sur les parois donne lieu à des ondes stationnaires avec un grand rendement énergétique et un minimum de puissance émise (Inférieure à 300W). Ces applicateurs sont donc utilisés en laboratoires pour le traitement des petits volumes¹⁹⁶ (**Figure 27**).

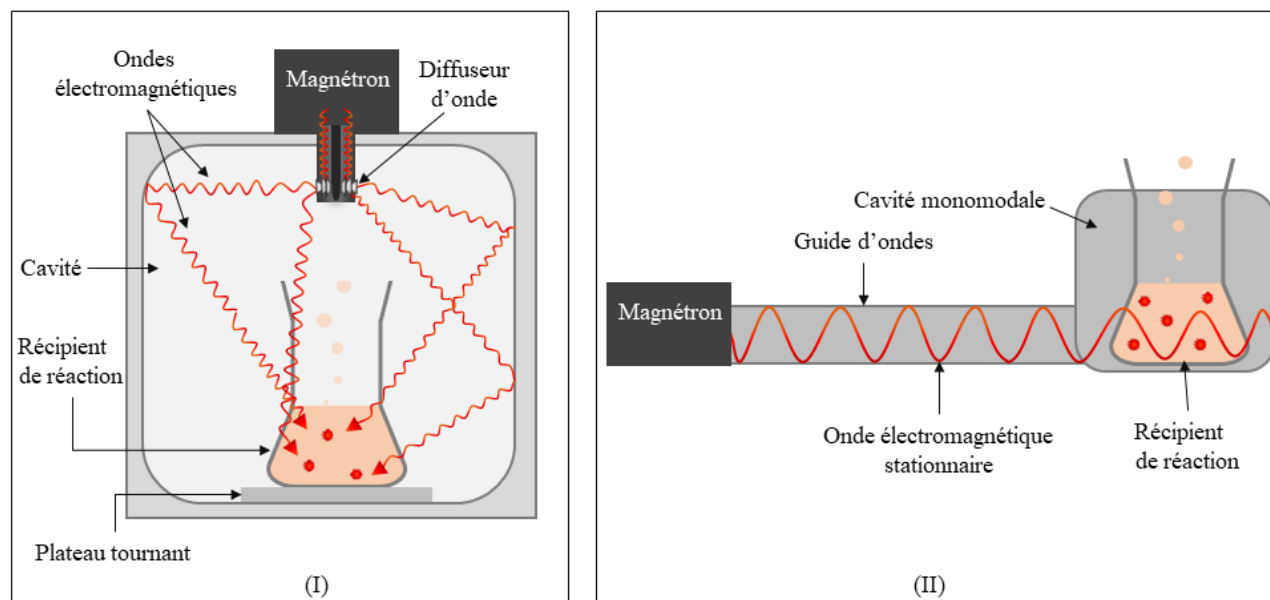


Figure 27 : Types de réacteurs micro-ondes (I) Réacteur multimodes (II) Réacteur monomode

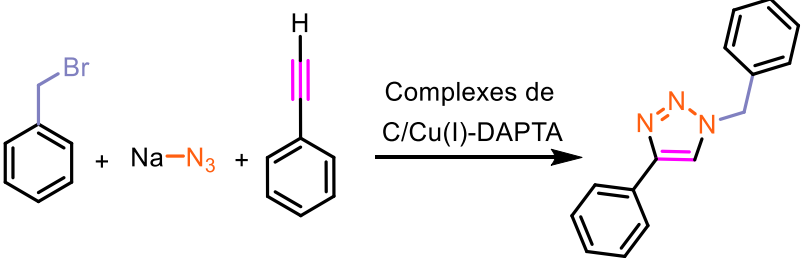
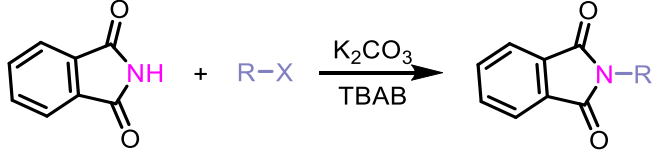
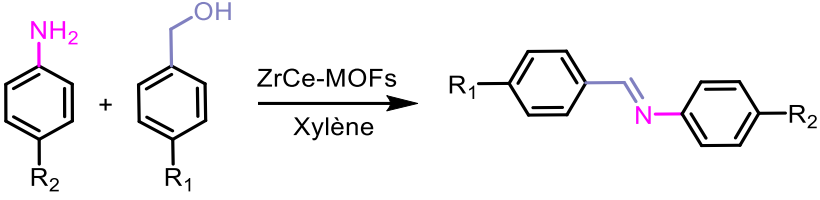
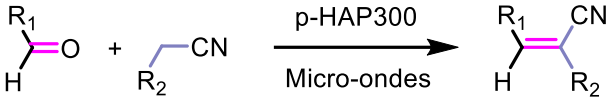
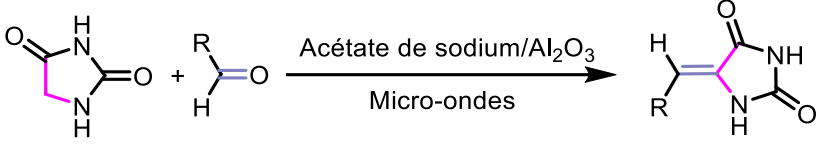
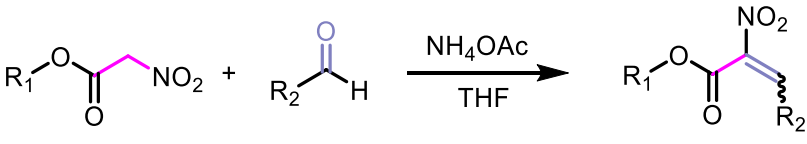
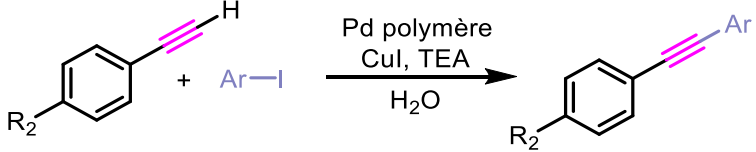
6.2.8 Les micro-ondes en synthèse organique :

Les réacteurs micro-ondes (multimode et monomode) sont employés en laboratoires et permettent d'effectuer des réactions avec ou sans solvant dites « en milieu sec », en présence ou en absence de catalyseurs organiques, inorganiques et des agents de transfert de phase. La technologie des micro-ondes est devenue un excellent outil pour la synthèse verte et efficace de composés organiques en offrant aux chimistes la possibilité d'achever des transformations adéquates, qui étaient susceptibles d'être embêtantes avec l'approche classique tout en évitant l'emploi de solvants organiques, toujours chers, toxiques, polluants et dangereux¹⁹⁷. Notre groupe de recherche a rapporté en 1994 la première synthèse assistée par micro-ondes des dérivés de benzodiazépines suivant une condensation de 1,2-phénylènediamine et d'acétoacétate d'éthyle¹⁹⁸. Et en 1995, nos collègues séniors ont décrit la première application de l'irradiation par micro-ondes dans la préparation du nitrilimine et sa cycloaddition avec des dipolarophiles dans des conditions sans

solvant¹⁹⁹. Depuis, nous avons élaboré plusieurs chimiothèques et testé différentes réactions sous micro-ondes en présence comme en absence de solvant. Le **Tableau 4** illustre quelques exemples sélectionnés de la littérature des réactions organiques assistées par les micro-ondes.

Tableau 4 : Quelques réactions organiques assistées par les micro-ondes

Type de réaction	Conditions sous irradiation micro-ondes	Référence
Cyclo-condensation		198
Cycloaddition dipolaire-1,3		199
Cycloaddition dipolaire-1,3		200
Cycloaddition dipolaire-1,3		201-203
Cycloaddition dipolaire-1,3		202, 204

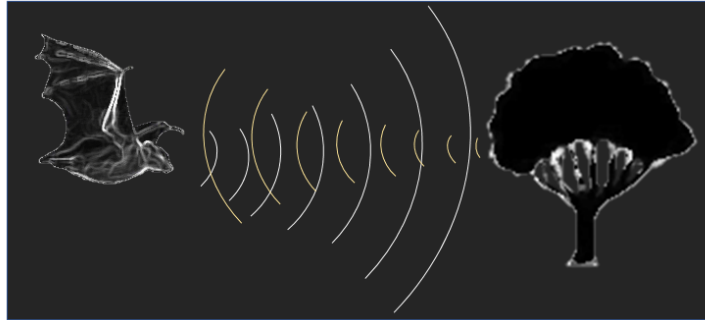
<p>CuAAC multi-composantes</p>	 <p>Complexes de C/Cu(I)-DAPTA</p>	<p>205</p>
<p>N-alkylation</p>	 <p>K_2CO_3 TBAB</p>	<p>206</p>
<p>N-alkylation</p>	 <p>ZrCe-MOFs Xylène</p>	<p>207</p>
<p>Condensation de Knoevenagel</p>	 <p>p-HAP300 Micro-ondes</p>	<p>208</p>
<p>Condensation de Knoevenagel</p>	 <p>Acétate de sodium/Al_2O_3 Micro-ondes</p>	<p>209</p>
<p>Condensation de Knoevenagel</p>	 <p>NH_4OAc THF</p>	<p>210</p>
<p>Couplage de sonogashira</p>	 <p>Pd polymère CuI, TEA H_2O</p>	<p>211</p>

6.3 Les ultrasons :

6.3.1 Histoire :

La notion des ultrasons (sons inaudibles à l'homme) a été introduite en premier par Spallanzani en 1794 lors de son étude du comportement des chauves-souris. Il a découvert que ces derniers étaient capables de naviguer en toute obscurité sans se heurter. Ce qui a été expliqué par L'écholocalisation,

les chauves-souris émettent un son à haute fréquence pour évaluer la distance des objets en fonction du temps que l'onde sonore prend pour leur revenir²¹².



Malgré leur importance, les découvertes de Spallanzani n'ont pas progressé pendant plus de 80 ans. En 1877, les frères Pierre et Jacques Curie ont découvert l'effet piézoélectrique qui repose sur la capacité des matériaux solides à générer de l'électricité en réponse aux contraintes mécaniques appliquées. Ils ont démontré cet effet en utilisant du sel, du sucre, du quartz et d'autres cristaux²¹³. Après le naufrage du Titanic en 1912, Paul Langevin ; l'étudiant de Pierre curie ; travaillait sur le développement d'un moyen permettant aux navires de localiser les icebergs pendant la nuit. Son expérience reposait sur les principes de la piézoélectricité et consistait en une fine couche de cristaux de quartz entre des plaques d'acier, immergées dans l'eau. Sa machine sonar (abréviation de Sound Navigation and Ranging) envoyait des ondes à basse fréquence et les recevait pour trouver des objets dans l'obscurité et sous l'eau ; ce fut un succès ! L'utilisation du sonar comme outil de détection des sous-marins a été favorisée au début de la Première Guerre mondiale. En 1927, Richards et loomis²¹⁴ ont introduit pour la première fois la sonochimie en activant des réactions chimiques à l'aide des ondes ultrasonores. Grâce à ses effets importants, cette technologie a attiré l'attention de plusieurs chimistes donnant lieu à un grand nombre de publications.

6.3.2 Nature et domaine des ultrasons :

Les ultrasons sont des ondes mécaniques et élastiques qui ; contrairement aux ondes électromagnétiques ; ne sont pas capables de se répandre dans le vide mais nécessitent un support solide, liquide ou gazeux pour se propager. Ils sont généralement représentés par : « US » ou «))) ». La célérité « c » ou la vitesse de propagation d'une onde ultrasonore de fréquence « f » et de longueur d'onde « λ » est exprimée par la relation :

$$c = f \times \lambda$$

Ces ondes sont caractérisées par des fréquences entre 20KHz et 10MHz et ils sont de ce fait inaudibles pour l'oreille humaine²¹⁵ (**Figure 28**).

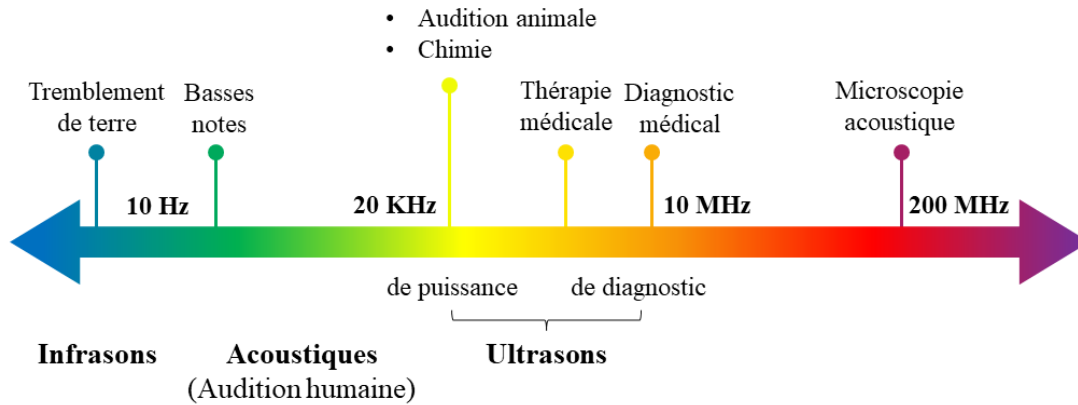


Figure 28 : Spectre des fréquences sonores

Les ultrasons sont utilisés dans plusieurs domaines ; en médecine (la radiographie cardio-vasculaire ou celle destinée au suivi de la croissance du fœtus), en industrie (les radars et sonars), en chimie (sonochimie) et en marine (mesure des profondeurs, localisation des ennemis)^{216, 217}.

6.3.3 Phénomène de cavitation et effets des ultrasons :

La sonochimie est la réalisation en solution des transformations chimiques et physiques grâce à l'énergie fournie par la propagation des ondes ultrasonores. Seuls les ultrasons de puissance (20KHz – 1MHz) induit des modifications dans le milieu où ils se propagent, contrairement aux ultrasons de diagnostic utilisés en médecine (au-delà de 1MHz). Dans un milieu de transmission, Les ondes ultrasonores sont constituées de compressions et de réfractions alternées le long de la direction de leur propagation. Les effets des ultrasons sont liés directement au phénomène de cavitation qui engendre la formation, la croissance et l'explosion violente des microbulles de gaz dans le liquide. La cavitation transitoire, responsable de la majorité des modifications chimiques (entraînées par l'augmentation de température du liquide ainsi que par la formation des radicaux libres) décrit l'oscillation non linéaire d'une microbulle instable dans un liquide à forte intensité contrairement à la cavitation stable (**Figure 29**). La croissance de ces bulles est due à la variation de pression provoquée par un champ acoustique à haute fréquence et leur implosion libère des pressions élevées d'environ 1000 bars, des quantités importantes d'énergie à l'origine de chaleur locale intense proche de 4500°C avec de grandes vitesses de réchauffement et de refroidissement, des microcourants acoustiques, des micro jets violents à côté des parois solides proches de la bulle

et des ondes de choc au voisinage immédiat²¹⁸. Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer l'influence de ce phénomène sur les réactions chimiques comme la théorie de décharge électrique évoquée en 1940, la formation d'un plasma à l'intérieur de la bulle, mais la théorie la plus populaire et acceptée est celle du point chaud ou « hot spot » qui remonte à 1956, d'après laquelle, l'effondrement d'une bulle de cavitation acoustique développe de grandes intensités de pression et de température²¹⁹.

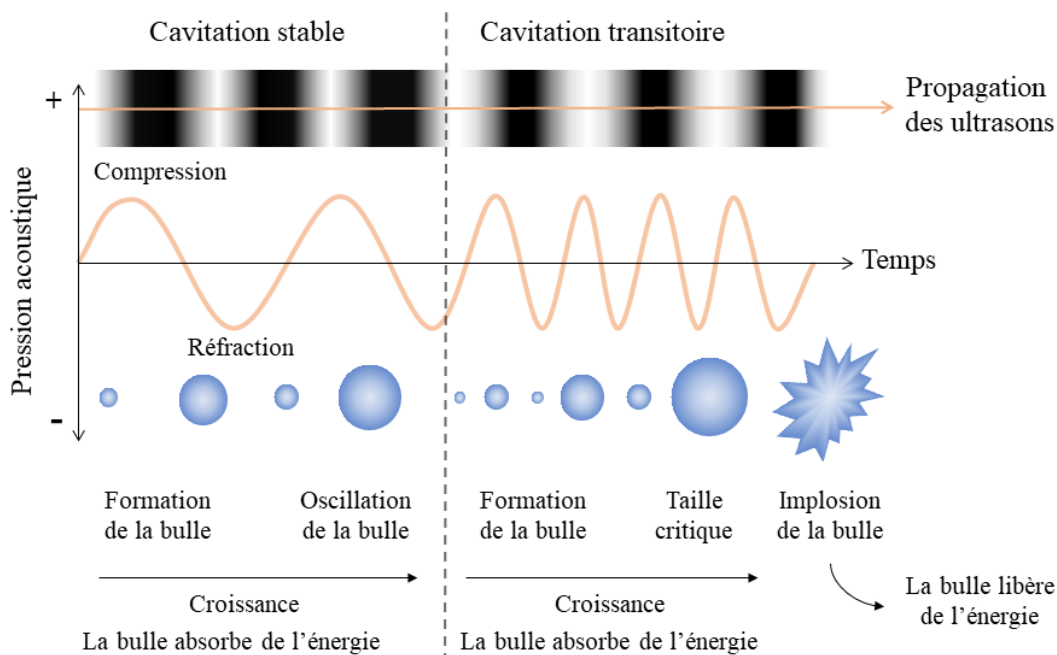


Figure 29 : Phénomène de cavitation

Ce phénomène de cavitation peut être influencé par quelques facteurs affectant ainsi la vitesse ou le rendement de la réaction chimique comme la puissance acoustique qui devrait être minimale, la fréquence des ultrasons qui détermine la durée de vie des microbulles de façon à ce que le diamètre de ces dernières varie proportionnellement avec la fréquence de l'onde ultrasonore, la pression hydrostatique qui varie inversement avec le taux de formation des microbulles, le choix de solvant de façon à ce que sa tension de vapeur et sa viscosité et sa température ne soient pas élevées, le niveau de hauteur de ce dernier et la géométrie du réacteur sont aussi responsables des effets ultrasonores²²⁰.

6.3.4 Types d'émetteurs ultrasonores au laboratoire :

6.3.4.1 Bacs à ultrasons :

C'est l'émetteur le plus économique et le plus répandu aux laboratoires, il est utilisé pour dissoudre des composés, dégazer des solutions, briser ou créer des émulsions et même pour nettoyer la verrerie. Il génère à faibles intensité acoustique des fréquences entre 20 et 60KHz. Dans ce type d'émetteurs ultrasonores, l'irradiation se produit indirectement. Généralement, l'eau placée dans le bac sert à conduire l'énergie depuis la source d'irradiation jusqu'au réacteur chimique, ce qui fait que le champ ultrasonore n'est pas homogène dans la globalité du volume d'eau. L'emplacement du réacteur dans la zone à intensité acoustique maximale sur le bac et des augmentations de températures dues aux effets des ultrasons peuvent affecter la réaction chimique limitant ainsi la reproductibilité des expériences (**Figure 30-I**).

6.3.4.2 Sonde à ultrasons :

Cet instrument doit son nom à une partie de sa totalité, il est en réalité composé d'un générateur qui permet de transformer le courant électrique normal en énergie électrique à haute fréquence, un convertisseur ultrasonore qui converti cette énergie électrique en énergie mécanique d'une fréquence donnée, une sonde d'amplification qui augmente l'amplitude de l'onde ultrasonore et finalement une sonde ultrasonore fabriquée en alliage de titane qui sert à conduire l'onde au milieu réactionnel. Contrairement au bac à ultrasons, la sonde permet une irradiation directe avec des puissance acoustiques cents fois plus élevés (**Figure 30-II**).

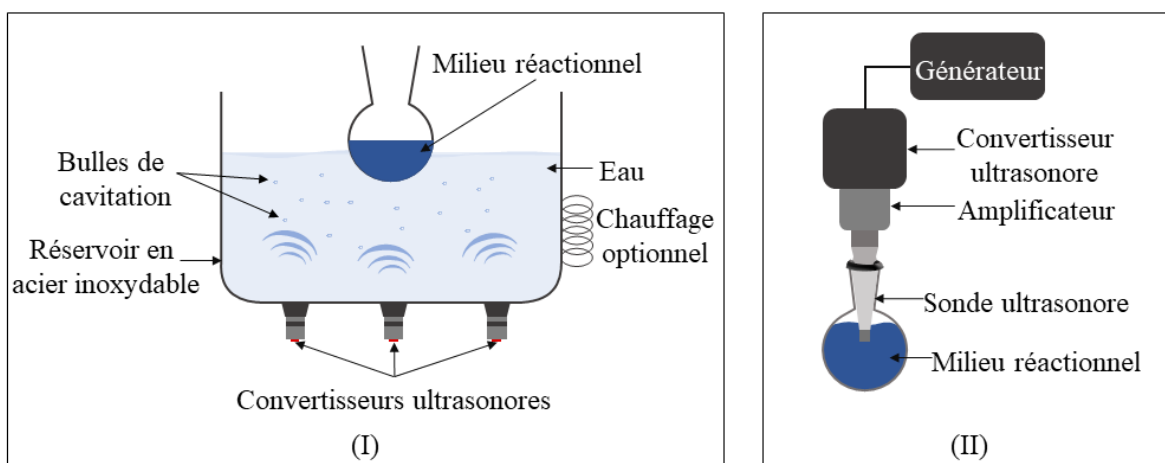


Figure 30 : Types d'émetteurs ultrasonores : bac (I) et sonde (II)

6.3.5 Les ultrasons en synthèse organique :

L'application des ultrasons en synthèse organique a gagné une attention considérable ces dernières années permettant d'effectuer un large spectre de réaction organiques en milieu homogène et hétérogène tout en réduisant la température de réaction et en augmentant sa vitesse même dans des conditions ambiantes.

- Les systèmes homogènes procèdent suivant un mécanisme impliquant un radical ou un radical-ion comme intermédiaire. La sonication n'affecte probablement pas les réactions ioniques, seules les réactions qui passent par un mécanisme radicalaire seront activés. Dans le cas des molécules volatiles, les bulles ou les cavités agissent comme des microréacteurs lorsqu'ils sont infiltrés par ces molécules volatiles. La haute température et la pression produite lors du phénomène de cavitation cassent les liaisons chimiques. Les espèces à courte durée de vie sont renvoyées en vrac au liquide à température ambiante où elles réagissent avec d'autres espèces. Or, dans le cas des composé faiblement volatiles, ne pouvant pas entrer dans les bulles et par conséquent être directement exposés à ces extrêmes conditions, découvrent un environnement à haute énergie résultant des changements de pression associés à la propagation de l'onde acoustique ou de l'implosion des bulles (les ondes de choc). Sinon, ils peuvent réagir avec des espèces radicalaires générées par sonolyse du solvant (**Figure 31-I**).
- Dans les systèmes hétérogènes, les réactions sont principalement influencées par les effets mécaniques du phénomène de cavitation, comme le nettoyage de surface, la réduction de la taille des particules et amélioration du transfert de masse. Lorsque la cavitation se produit dans un liquide à proximité d'une surface solide, la dynamique de l'implosion des bulles change complètement. Dans les systèmes homogènes, la cavité reste sphérique pendant l'effondrement parce que ses environs sont uniformes. Cependant, dans le cas hétérogène, la proximité à la surface solide fait que l'éclatement de la cavité est fortement asymétrique et il génère des jets de liquide à grande vitesse. Ces jets heurtent la surface avec une force immense. Ce processus peut causer beaucoup de dégâts au point de choc et produire de nouvelles surfaces hautement réactives (**Figure 31-II**).

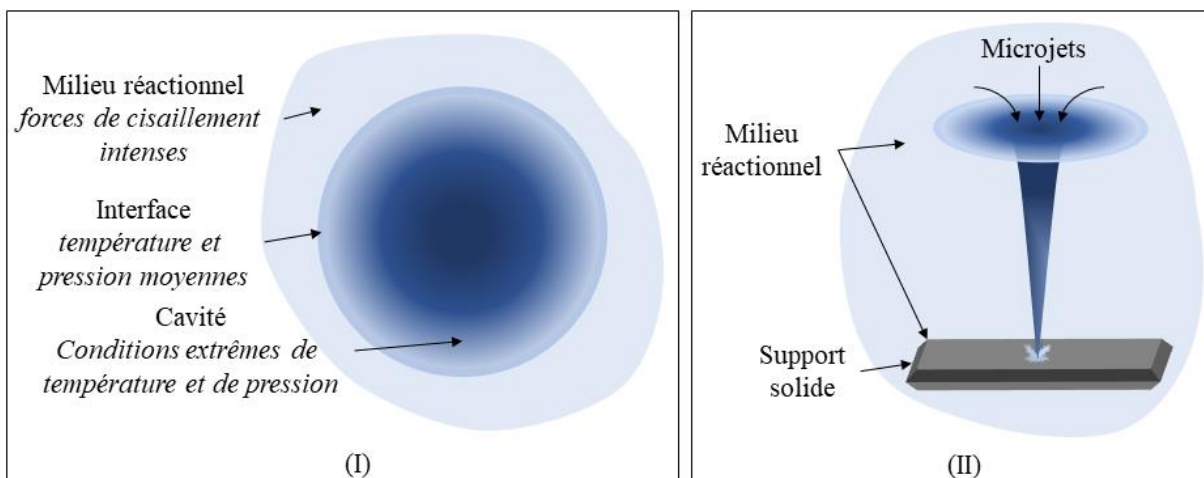
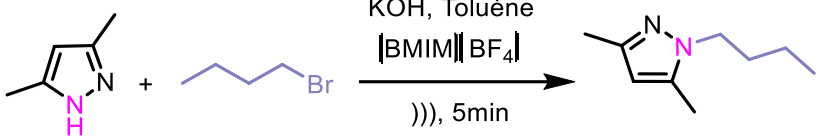
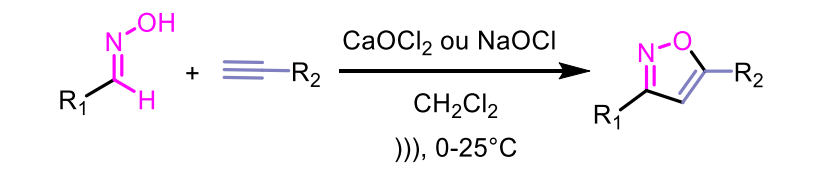
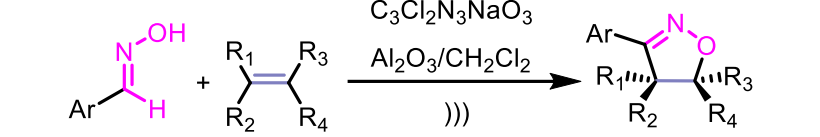
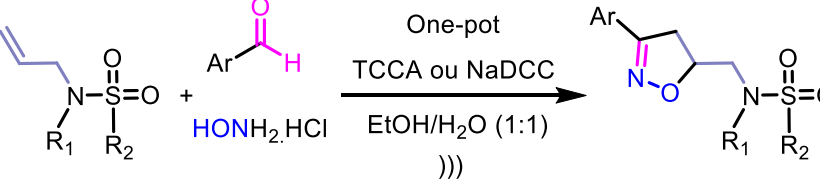
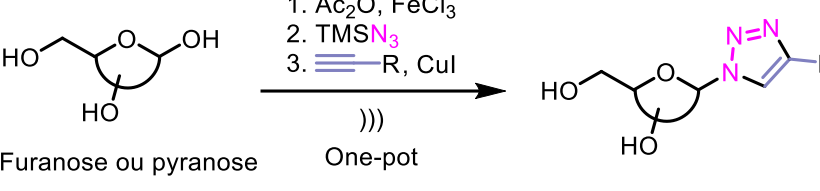
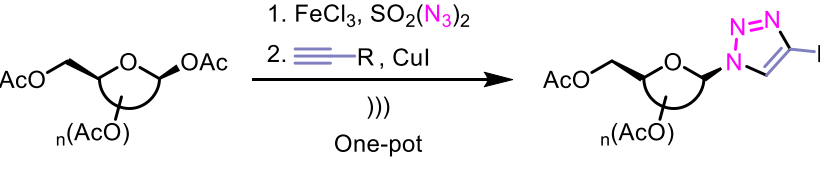
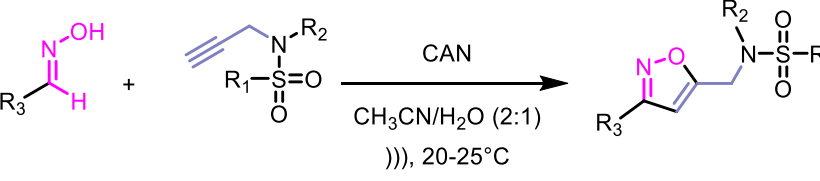
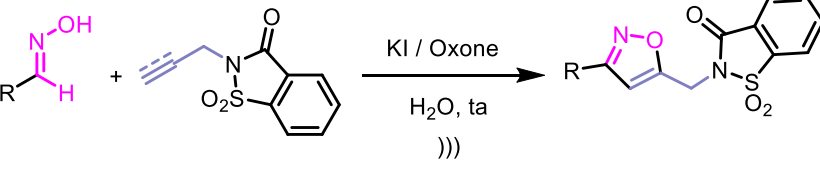


Figure 31 : Phénomène de cavitation dans un système homogène (I) et hétérogène (II)

Le **Tableau 5** illustre quelques exemples sélectionnés de la littérature des réactions organiques assistées par les ultrasons.

Tableau 5 : Quelques réactions organiques assistées par les ultrasons

Type de réaction	Conditions sous irradiations ultrasonores	Référence
Condensation de Knoevenagel		221
Condensation de Knoevenagel		222
C-alkylation		223
N-alkylation		224

<p>N-alkylation</p>	 <p>KOH, Toluène [BMIM][BF₄])), 5min</p>	<p>225</p>
<p>Cycloaddition dipolaire-1,3</p>	 <p>CaOCl₂ ou NaOCl CH₂Cl₂)), 0-25°C</p>	<p>226</p>
<p>Cycloaddition dipolaire-1,3</p>	 <p>C₃Cl₂N₃NaO₃ Al₂O₃/CH₂Cl₂))</p>	<p>227</p>
<p>Cycloaddition dipolaire-1,3</p>	 <p>One-pot TCCA ou NaDCC EtOH/H₂O (1:1)))</p>	<p>224, 228</p>
<p>Cycloaddition dipolaire-1,3</p>	 <p>1. Ac₂O, FeCl₃ 2. TMSN₃ 3. ≡R, CuI)) One-pot Furanose ou pyranose</p>	<p>229</p>
<p>Cycloaddition dipolaire-1,3</p>	 <p>1. FeCl₃, SO₂(N₃)₂ 2. ≡R, CuI)) One-pot</p>	<p>230</p>
<p>Cycloaddition dipolaire-1,3</p>	 <p>CAN CH₃CN/H₂O (2:1))), 20-25°C</p>	<p>231</p>
<p>Cycloaddition dipolaire-1,3</p>	 <p>KI / Oxone H₂O, ta))</p>	<p>232</p>

Cycloaddition dipolaire-1,3		233
Cycloaddition dipolaire-1,3		234
CuAAC		235
CuAAC		236
Aromatisation d'hétérocycles		237
Couplage de Heck		238
Couplage de sonogashira		239

7 Conclusion :

Grace à leur importance dans plusieurs domaines, notamment dans le secteur pharmacologique et médicinal, les hétérocycles sont le point de départ préféré des chimistes. Dans ce premier chapitre, nous avons visé quelques problèmes de santé comme le diabète, les infections bactériennes et le stress oxydatif dont les hétérocycles constituent une partie de la solution telle que notre molécule de départ : la thiazolidine-2,4-dione que nous avons évidemment élaboré ses méthodes de synthèse et sa réactivité. Suite à notre volonté d'assembler deux hétérocycles en une seule molécule dans un cadre de chimie verte, nous avons étudié en premier temps la réaction de Cycloaddition dipolaire-1,3 étant le moyen le plus facile d'accéder aux isoxazolines, isoxazoles et triazoles, et les méthodes

non conventionnelles d'activation chimique comme les micro-ondes et les ultrasons dans un dernier temps.

*Chapitre 99 : Synthèse d'une nouvelle série des
isoxazolines/isoxazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione
catalysée par le calcium hypochlorite ($\text{Ca}(\text{OCl})_2$) dans
l'eau par activation ultrasonore.*

1 Introduction :

La thiazolidine-2,4-dione, l'isoxazoline et son analogue insaturé l'isoxazole sont trois hétérocycles très connus pour leur large spectre d'activités biologiques^{58, 240, 241} (**Figure 32**). La combinaison de deux motifs biologiquement actifs dans une seule molécule fut un sujet de grand intérêt en chimie médicinale. Les molécules contenant des pharmacophores fusionnés dites hybrides ont montré plusieurs avantages notamment leur capacité à activer plusieurs cibles à la fois, ce qui permet d'améliorer leur efficacité thérapeutique, de modifier leur biodisponibilité et de faciliter leur élimination après avoir atteint la cible, ce qui pourrait conduire à une réduction de leur effets indésirables^{242, 243}.

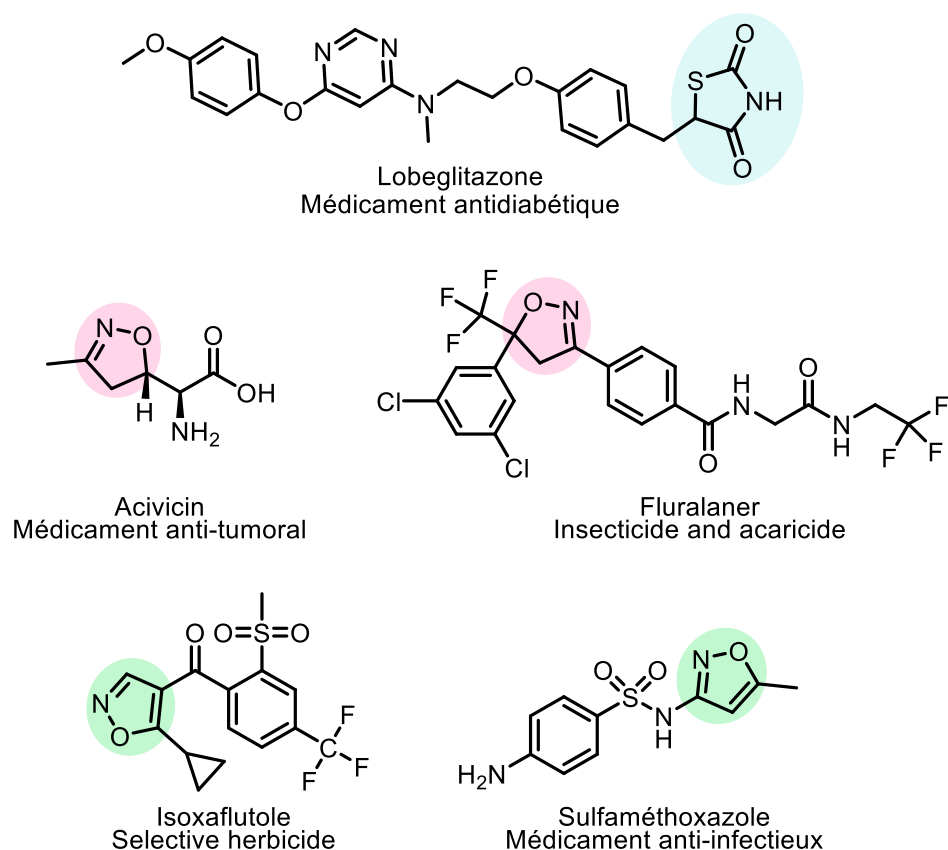


Figure 32 : Molécules bioactives à base de la thiazolidine-2,4-dione, l'isoxazoline et l'isoxazole. Autrefois, les industries chimiques envisageaient principalement le rendement de la réaction et la pureté des produits souhaités et se préoccupaient rarement des problèmes environnementaux, la consommation d'énergie et l'efficacité du processus chimique²⁴⁴. Vu les grands problèmes environnementaux que nous témoignons chaque jour, l'élaboration des molécules à visée thérapeutique suivant un chemin réactionnel vert et respectueux de la nature est encore plus

important. Outre son aspect écologique, la chimie verte considère la synthèse de molécules en respectant les douze principes basés principalement sur l'emploi de réactifs ou solvants non toxiques, l'économie atomique et énergétique, la réduction des sous-produits et l'amélioration des rendements.

Dans la continuité des travaux de recherches de notre laboratoire, visant la synthèse efficace de nouvelles molécules bioactives^{201, 224, 226, 228, 231, 232}, nous avons pensé à associer la thiazolidine-2,4-dione avec l'isoxazoline ou l'isoxazole (**Figure 33**).

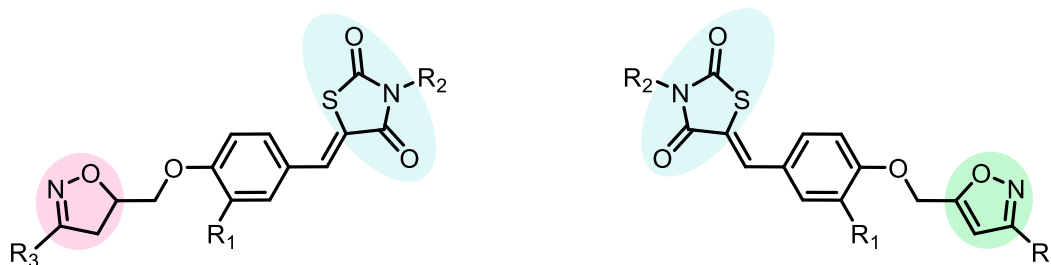


Figure 33 : Structures des produits hybrides TZD-isoxazolines/isoxazoles à synthétiser.

2 Stratégie de synthèse de nouveaux isoxazolines/isoxazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione via une réaction *one-pot* catalysée par $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ sous ultrasons :

2.1 Synthèse de la thiazolidine-2,4-dione :

La thiazolidine-2,4-dione **3** a été préparée selon le protocole déjà décrit dans la littérature^{92, 93}. Ce dernier consiste à faire réagir la thiourée **1** avec l'acide chloroacétique **2** dans l'eau en présence de HCl sous reflux pendant 12 heures (**Schéma 16**). Le composé **3** solide est isolé par simple filtration sous vide.

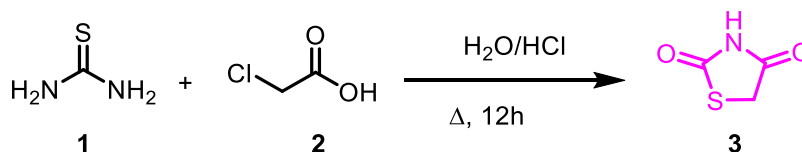


Schéma 16 : Synthèse de la thiazolidine-2,4-dione **3**

Cette réaction passe par le mécanisme décrit dans la **Figure 34**. Le doublet libre du soufre de la thiourée **1** suffisamment nucléophile attaque le méthylène actif de l'acide chloroacétique **2** avec départ de HCl. La cyclisation est induite par une attaque intramoléculaire de l'amine suivie d'une

déshydratation. Le cycle thiazolidine-2,4-dione **3** est obtenu après une hydrolyse d'imine catalysée par HCl.

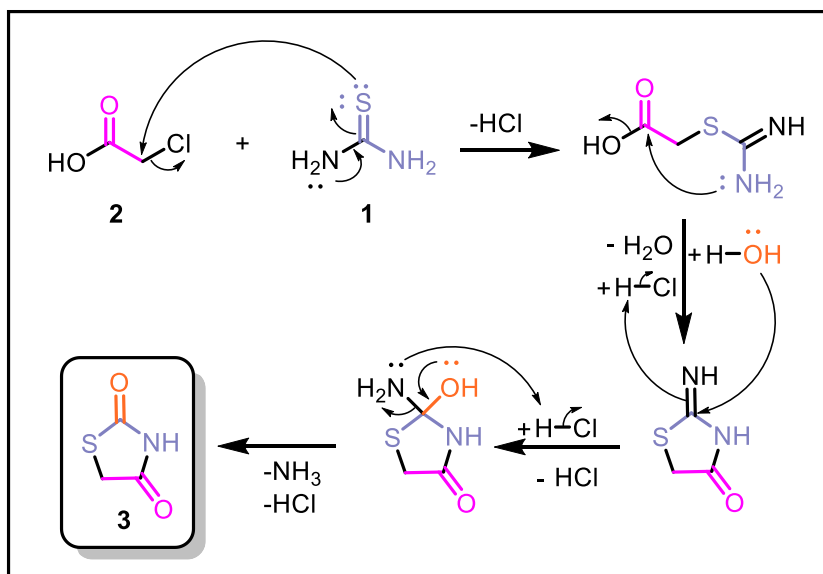


Figure 34 : Mécanisme de formation de la thiazolidine-2,4-dione **3**.

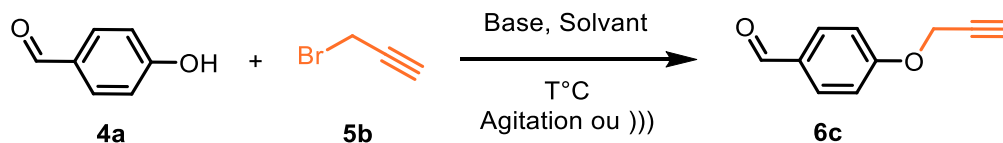
2.2 Synthèse des aldéhydes *O*-alkylés :

Dans le but de déterminer les meilleures conditions pour réaliser la réaction de *O*-alkylation des benzaldéhydes hydroxylés **4a-b** de manière simple et efficace, nous avons conduit une série d'essais expérimentaux. Nous avons choisi la réaction modèle ci-dessous pour réaliser cette optimisation et déterminer la base et le solvant adéquats (**Tableau 6**).

Nous avons réalisé la première expérience en présence de K_2CO_3 dans l'éthanol à température ambiante sous agitation conventionnelle pendant 4 heures. Le produit **6c** a été isolé avec un rendement faible de 28% (entrée 1). Lorsque nous avons utilisé un mélange de solvants EtOH/ H_2O (*v/v*, 2:1) en présence de la même base dans les mêmes conditions expérimentales (entrée 2), le rendement en produit **6c** a atteint 40%. Ensuite, nous avons testé d'autres bases plus fortes et hydrosolubles comme NaOH et KOH dans l'éthanol à température ambiante (entrées 3 et 4). La réaction est incomplète après 5 heures d'agitation. L'utilisation du mélange de solvants EtOH/ H_2O (*v/v*, 2:1) en présence de NaOH ou KOH a permis d'améliorer légèrement la réactivité du OH phénolique pour conduire au produit **6c** avec des rendements de 43% et 40% respectivement (entrées 5 et 6). Par chauffage à reflux du mélange réactionnel, nous avons remarqué la formation

des produits secondaires issus de la réaction de Cannizzaro, l'acide 4-hydroxybenzoïque et le 4-(hydroxyméthyl)phénol (entrée 7).

Tableau 6 : Optimisation de la *O*-propargylation du 4-hydroxybenzaldéhyde **4a**.



Entrée ^a	Base (1.1 équiv.)	Solvant	t(min)	T(°C)	⌚ ou)))	Rdt (%) ^c
1	K ₂ CO ₃	EtOH	240	25	⌚	28 ^d
2	K ₂ CO ₃	EtOH/H ₂ O (2:1)	240	25	⌚	40
3	NaOH	EtOH	240	25	⌚	32 ^d
4	KOH	EtOH	240	25	⌚	30 ^d
5	NaOH	EtOH/H ₂ O (2:1)	240	25	⌚	43
6	KOH	EtOH/H ₂ O (2:1)	240	25	⌚	40
7 ^e	NaOH	EtOH/H ₂ O (2:1)	300	75	⌚	5 ^f
8 ^b	NaOH	EtOH	45	25)))	67
9 ^b	KOH	EtOH/H ₂ O (2:1)	30	25)))	89
10^b	NaOH	EtOH/H₂O (2:1)	30	25)))	91

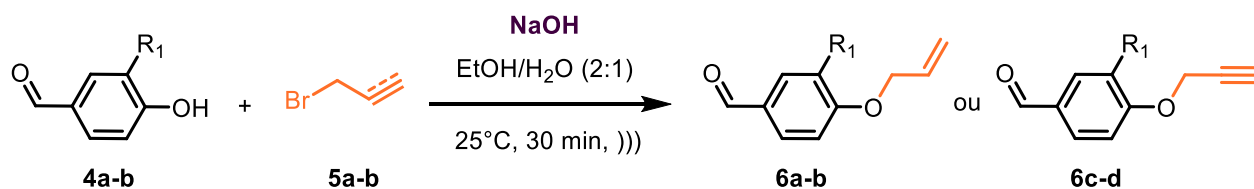
^a 4-Hydroxybenzaldéhyde **4a** (1mmol), Bromure de propargyle **5b** (1.1mmol) dans 10ml du solvant en présence de (1.1mmol) de la base. ^b Réaction réalisée à 25°C par une sonotrode (20kHz, 130W). ^c Rendement du produit condensé pur isolé. ^d Réaction incomplète. ^e Réaction réalisée sous reflux. ^f formation des produits secondaires.

En revanche, nous avons irradié le mélange réactionnel par ultrasons en utilisant KOH ou NaOH comme base dans l'éthanol (entrée 8) ou EtOH/H₂O (v/v, 2:1) (entrées 9 et 10). Nous avons remarqué une augmentation de la réactivité pour isoler le produit **6c** avec des rendements meilleurs (>89%) dans un temps court de 30 à 45 min d'irradiation. Par conséquent, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant 1.1 équivalents de NaOH dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) par sonication pendant 30 min, pour isoler le produit **6c** avec un excellent rendement (91%) (entrée 10). Les résultats ont montré que NaOH et KOH sont de bonnes bases pour cette réaction^{245, 246} et que l'utilisation du mélange de solvant EtOH/H₂O (v/v, 2:1) est avantageuse. L'utilisation de l'hydroxyde de sodium comme base offre certains avantages notamment le faible coût, la moindre corrosivité et la simplicité des procédures de manipulation²⁴⁷. Ces atouts sont particulièrement intéressants de point

de vue industriel. De plus, l'effet de l'activation des ultrasons est évident grâce aux accélérations observées d'un facteur $\times 8$ avec une augmentation des rendements en produit **6c** de 91% contre un rendement faible de 43% obtenu par agitation magnétique (entrées 5 et 10).

De ce fait, nous avons procédé à l'alkylation du 4-hydroxybenzaldéhyde **4a** et de la vanilline **4b** par le bromure d'allyle **5a** et le bromure de propargyle **5b** sous ultrasons en employant NaOH dans l'éthanol aqueux (v/v, 2:1) à température ambiante pendant 30min d'irradiation. Les aldéhydes allylés et propargylés **6a-d** ont été obtenus avec de très bons rendements variants de 77 à 96% (Tableau 7).

Tableau 7 : Synthèse des aldéhydes **6a-d**.



Produit ^a	R ₁	Rendement (%) ^b
6a	H	77
6b	OMe	89
6c	H	91
6d	OMe	96

^a Hydroxybenzaldéhydes **4a-b** (1mmol), Bromure d'allyle ou de propargyle **5a-b** (1.1mmol) dans 10ml de EtOH/H₂O (v/v, 2:1) en présence de NaOH (1.1 mmol) par sonotrode à 25°C. ^b Rendement du produit isolé pur **6a-d**.

2.3 Synthèse *one-pot* à trois composants des dipolarophiles **8a-l** en milieu aqueux :

Selon la littérature, les dipolarophiles **8a-l** peuvent être synthétisés suivant deux étapes réactionnelles : - Une condensation de Knoevenagel des aldéhydes avec la thiazolidine-2,4-dione en présence de la pipéridine dans l'éthanol sous reflux pendant 5 heures¹¹⁹, suivie d'une réaction de *N*-alkylation par des bromures d'alkyles avec la triéthylamine comme base à reflux de l'acétone pendant 3 heures⁹⁹. Malgré leur popularité, ces processus sont considérés très toxiques, longs et produisent beaucoup de déchets, d'où la nécessité d'innover dans la technique de synthèse. Nous visons dans ce travail, à préparer les dipolarophiles **8a-l** selon deux stratégies de synthèse illustrées sur le **Schéma 17**. La première stratégie nécessite deux étapes réactionnelles effectuées par voie classique ou sous ultrasons. La première étape est une réaction de condensation de Knoevenagel

de la TZD **3** avec l'aldéhyde **6** conduisant au produit **7**. La deuxième étape est une réaction de *N*-alkylation de **7** pour conduire au composé **8**. Ce dernier a été isolé *via* une seconde stratégie nécessitant une réaction *one-pot* à trois composants assistée par ultrasons (**Schéma 17**).

Pour ce faire, nous avons optimisé les conditions opératoires des deux stratégies pour pouvoir repérer la meilleure voie de synthèse. Nous avons alors opté pour développer une nouvelle stratégie de synthèse qui répond aux concepts de la chimie verte, où il faut s'engager à minimiser les déchets, avec réduction du temps, d'énergie et de toxicité.

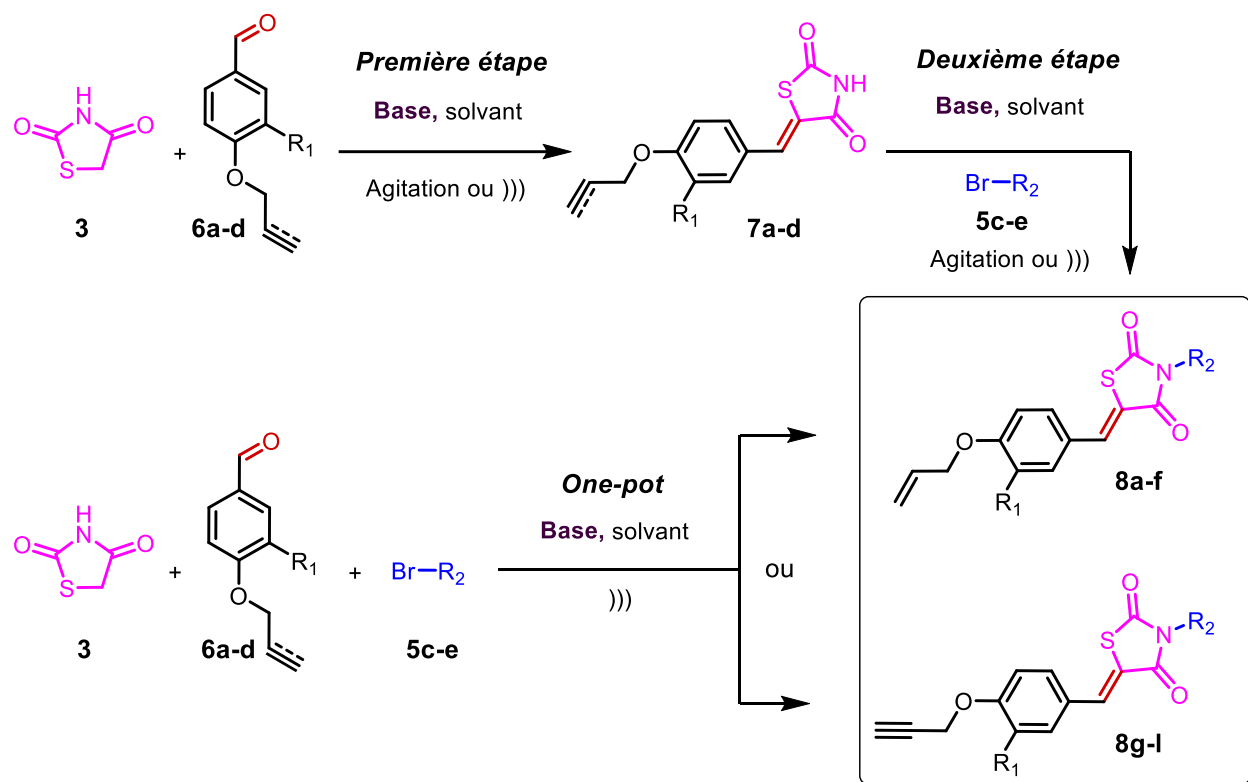
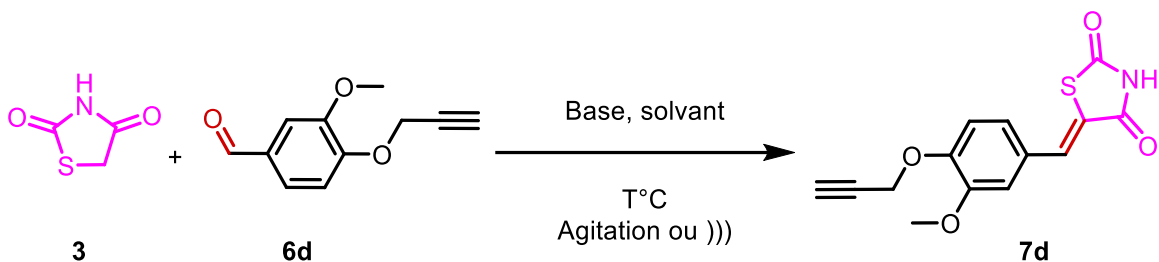


Schéma 17 : Synthèse des dipolarophiles **8a-l** suivant deux voies différentes.

2.3.1 Optimisation de la réaction de condensation de Knoevenagel (*première stratégie*):

La réaction de condensation de Knoevenagel consiste à construire une liaison C=C tout en induisant une perte d'une molécule d'eau. Le **Tableau 8** illustre les principales différentes optimisations effectuée pour cette réaction.

Tableau 8 : Optimisation de la réaction de condensation de la thiazolidine-2,4-dione **3**.



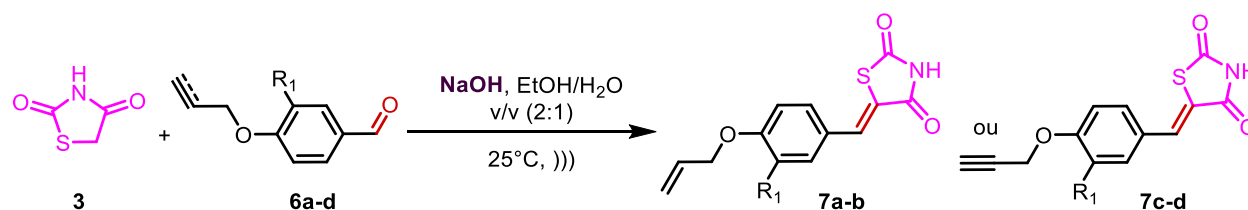
Entrée ^a	Base	Solvant	t(h)	T(°C)	Rdt(%) ^c
1	Pipéridine	EtOH	5	78	45
2	Triéthylamine	EtOH	8	78	15 ^d
3	NaOH	EtOH/H ₂ O (2:1)	5	80	17 ^e
4	NaOH	EtOH/H ₂ O (2:1)	10	25	37 ^d
5^b	NaOH	EtOH/H₂O (2:1)	0.34	25	74
6	KOH	EtOH/H ₂ O (2:1)	5	80	Traces ^e
7 ^b	KOH	EtOH/H ₂ O (2:1)	0.34	25	73
8	K ₂ CO ₃	EtOH	9	78	24 ^d
9 ^b	K ₂ CO ₃	EtOH	0.75	25	47

^a Thiazolidine-2,4-dione **3** (1mmol), 3-méthoxy-4-(propargyloxy)benzaldéhyde **6d** (1mmol) dans 10ml du solvant en présence de (1.1mmol) d'une base. ^b Réaction irradiée à 25°C par une sonde à ultrasons (20kHz, 130W). ^c Rendement du produit condensé pur isolé. ^d Réaction incomplète. ^e Formation des produits secondaires issus de la réaction de Cannizzaro.

La première expérience consiste en l'utilisation de la pipéridine comme base dans l'éthanol sous reflux pendant 5h (entrée 1). Le produit **7d** a été obtenu avec un rendement moyen de 45%. Nous avons ensuite changé la base par la triéthylamine et les carbonates de potassium dans l'éthanol (entrée 2 et 8), nous avons remarqué que la réaction n'est pas totale. Cette dernière s'est terminée lorsqu'on a irradié le mélange réactionnel par ultrasons durant 45min (entrée 9). Ensuite, nous avons introduit des bases hydroxylées comme NaOH et KOH (entrée 3 et 6) dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) sous reflux pour conduire au produit désiré avec de faibles rendements de 17% voire des traces. Ceci s'explique par la formation des produits secondaires issus de la réaction de Cannizzaro qui a eu lieu favorablement dans ces conditions expérimentales. Lorsque la même réaction a été reconduite à température ambiante (entrée 4), nous avons observé que la réaction est incomplète sans observer la réaction de Cannizzaro, et nous avons pu isoler le produit **7d** par chromatographie

sur colonne de silice avec un rendement de 37%. Cependant, la réaction devient totale une fois exposée aux irradiations ultrasonore (entrées 5, 7 et 9). Les résultats ont montré que NaOH et KOH permettent l'amélioration de la réaction (entrées 5 et 7). Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant 1.1 équivalents de NaOH dans une solution aqueuse d'éthanol par sonication pendant 20 min, pour conduire au produit **7d** avec un bon rendement de 74% (entrée 5). Par conséquent, les ultrasons se sont avérés très utiles pour l'activation de cette réaction, ce qui est expliqué par les accélérations observées d'un facteur de ×30, ainsi qu'une haute sélectivité obtenue. Cette réaction est à la fois propre, rapide, réalisable dans des conditions douces et beaucoup plus rentable que les autres processus conventionnels^{91, 120, 121}. Après avoir optimisé les conditions expérimentales de la réaction de condensation de Knoevenagel, nous avons étendu cette réaction à d'autres aldéhydes aromatiques **6a-d**. Le **Tableau 9** ci-dessous regroupe les résultats obtenus.

Tableau 9 : Synthèse des produits intermédiaires **7a-d** issus de la condensation de la TZD **3** avec les aldéhydes aromatiques **6a-d**.



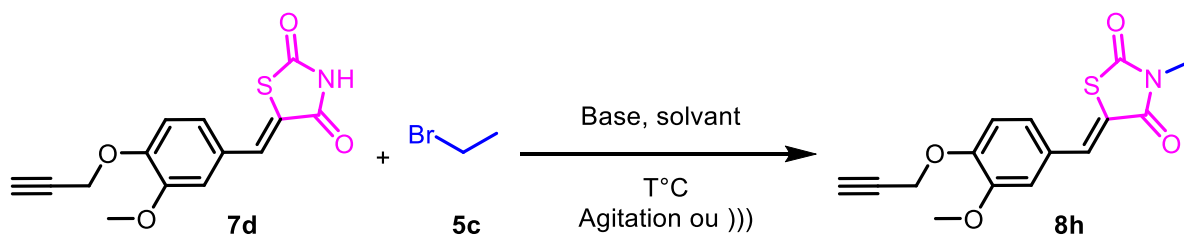
Produit ^a	R ₁	Temps (min)	Rendement (%) ^b
7a	H	22	61
7b	OMe	20	70
7c	H	21	66
7d	OMe	20	74

^aThiazolidine-2,4-dione **3** (1mmol), Aldéhyde **6a-d** (1mmol), dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) (10ml), en présence de NaOH (1.1 mmol), sous irradiation par sonotrode (20kHz, 130W) à 25°C, ^bRendement du produit isolé pur.

2.3.2 Optimisation de la réaction de la N-alkylation :

La N-alkylation de l'amide secondaire de la TZD **3** nécessite la présence d'une base pour améliorer la nucléophilie de l'atome d'azote avec le bromure d'alkyle comme électrophile. Généralement, cette réaction aboutit à un seul produit. L'optimisation de cette réaction de N-alkylation de la thiazolidine-2,4-dione nous a guidé à repérer les meilleures conditions réactionnelles (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Optimisation de la réaction de *N*-alkylation du produit **7d**.



Entrée ^a	Base	Solvant	t(h)	T(°C)	⌚ ou)))	Rdt(%) ^c
1	Triéthylamine	Acétone	3	56	⌚	70 ⁹⁹
2	Triéthylamine	EtOH	3	78	⌚	65
3	K ₂ CO ₃	EtOH/H ₂ O (2:1)	9	25	⌚	38 ²²⁴
4	NaOH	EtOH/H ₂ O (2:1)	9	25	⌚	49
5	NaOH	EtOH	9	25	⌚	40
6^b	NaOH	EtOH/H₂O (2:1)	0.5	25)))	87

^a Arylidène-TZD **7d** (1mmol), Bromure d'éthyle **5c** (1.1mmol), Base (1.1mmol) dans 10ml du solvant. ^b Réaction à température ambiante sous activation ultrasonique par sonotrode. ^c Rendement du produit isolé pur.

Nous avons débuté nos expériences dans l'acétone en présence de la triéthylamine comme base, cette voie réactionnelle nécessite le chauffage à reflux pendant 3 heures pour conduire au produit **8h** avec un bon rendement de 70% (entrée 1). En vue de manipuler dans des conditions écologiques, nous avons remplacé l'acétone par l'éthanol, mais nous avons constaté une courte diminution du rendement en produit **8h** de 65% (entrée 2). Dans le même contexte, nous avons substitué la triéthylamine par K₂CO₃ comme base verte dans l'EtOH en ajoutant de l'eau pour dissoudre K₂CO₃ avec un rapport v/v, 2:1, dans ces conditions, nous avons pu isoler le produit **8h** avec un rendement de 38% après 9 heures d'agitation à température ambiante (entrée 3). Par la suite, nous avons utilisé NaOH comme une base plus forte que K₂CO₃, et nous avons observé que le rendement augmente à 49% (entrée 4). Afin de vérifier l'importance de l'utilisation du mélange de solvants EtOH/H₂O (v/v, 2:1), nous avons conduit la réaction en présence de NaOH dans l'éthanol seul sous agitation à 25°C pendant 9 heures, et nous avons remarqué une diminution du rendement du produit **8h** à 40% (entrée 5). Dans l'objectif de surmonter le problème de réactivité, nous avons pensé à réaliser la réaction sous ultrasons afin d'améliorer la solubilité de NaOH et des réactifs **7d** et **5c** dans le mélange EtOH/H₂O (v/v, 2:1). Par conséquent, nous avons observé une accélération remarquable de la réaction, ceci peut être interprété par la diminution importante du temps, 30 min au lieu de 9

heures par agitation magnétique, avec une augmentation considérable du rendement en produit **8h**, 87% par sonication au lieu de 49% par agitation magnétique (entrées 4 et 6). Cela confirme l'importance des ultrasons dans l'accélération de la réaction de la *N*-alkylation d'un facteur de ×18. Cette accélération significative observée peut être expliquée par les effets mécaniques des ultrasons qui permettent une meilleure diffusion du mélange pseudo-hétérogène solide-liquide.

2.3.3 Synthèse *one-pot* à trois composants des dipolarophiles **8a-l** en milieu aqueux :

Après avoir optimisé les conditions expérimentales de la réaction de condensation et de *N*-alkylation de la thiazolidine-2,4-dione, nous avons réalisé la synthèse des dipolarophiles **8a-l** *via* une réaction *one-pot* à trois composants, en faisant réagir le noyau thiazolidinique **3**, les aldéhydes **6a-d** et les bromures d'alkyle **5c-e** dans un mélange de solvants EtOH/H₂O (v/v, 2:1) en présence de NaOH sous ultrasons (**Schéma 18**).

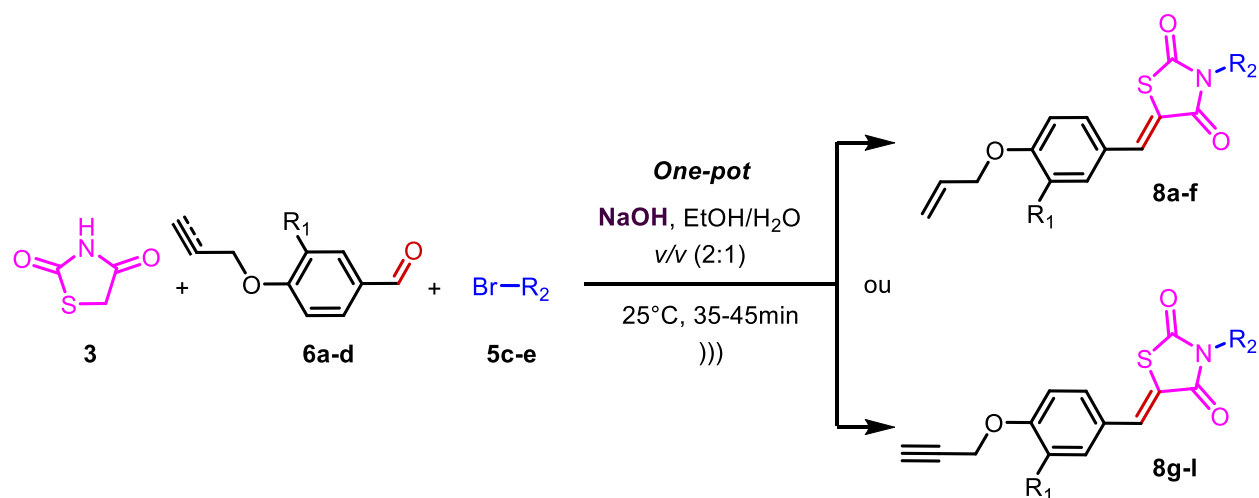


Schéma 18 : Synthèse *one-pot* des dipolarophiles **8a-l**.

Au cours de cette deuxième stratégie, l'état d'avancement de la réaction *one-pot* a été suivi par CCM. Alors, nous avons observé la formation de l'intermédiaire **7** qui va subir la réaction de *N*-alkylation pour former le produit **8**, la réaction est complète après 35 à 45 min par sonication. Nous avons isolé le produit **8** avec de bon à excellent rendements variants de 52 à 89% (**Tableau 11**). Il convient de noter que nous n'avons pas observé la formation des produits indésirables issus de la réaction de C- et O-alkylation^{99, 112, 114, 119} ni ceux de la dismutation de l'aldéhyde. Afin de vérifier l'apport des ultrasons pour cette stratégie à trois composants, nous avons réalisé la synthèse *one-pot* de quelques produits sous agitation magnétique. Dans tous les cas examinés, le produit **8** a été

isolé avec de faibles rendements allant de 24 à 36% après 24h d'agitation magnétique (**Tableau 11**).

Dans cette deuxième stratégie, l'association prometteuse de la réaction *one-pot* et les ultrasons a permis une avancée significative pour développer une nouvelle méthode de synthèse des produits **8** plus éco-compatible impliquant l'utilisation d'une base (NaOH) et un mélange de solvant (EtOH/H₂O) non toxique. De plus, cette réaction *one-pot* à trois composants s'est avérée chimiosélective et diastéréosélective permettant d'isoler le produit **8** sous forme d'un seul diastéréoisomère Z. A notre connaissance, la littérature ne rapporte aucun travail décrivant la synthèse des *N*-alkyl-5-arylidène-thiazolidine-2,4-diones en une seule étape à partir de la thiazolidine-2,4-dione, des aldéhydes et des bromures d'alkyles sous ultrasons. Le **Tableau 11** résume l'ensemble des résultats obtenus.

Tableau 11 : Synthèse des dipolarophiles **8a-l**.

Produit ^a	R ₁	R ₂	t (min)	Rdt (%) ^b (Agit.) ^c
8a	H	C ₂ H ₅	35	60
8b	OMe	C ₂ H ₅	35	78
8c	H	CH ₂ C ₆ H ₅	45	60 (28)
8d	OMe	CH ₂ C ₆ H ₅	45	85
8e	H	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	35	54 (24)
8f	OMe	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	35	69
8g	H	C ₂ H ₅	35	75
8h	OMe	C ₂ H ₅	35	87 (36)
8i	H	CH ₂ C ₆ H ₅	45	52
8j	OMe	CH ₂ C ₆ H ₅	45	89
8k	H	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	35	82
8l	OMe	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	35	85 (32)

^a Thiazolidine-2,4-dione **3** (1mmol), Aldéhyde **6a-d** (1mmol), Bromure d'alkyle **5c-e** (1.1 mmol) dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) (20ml), en présence de NaOH (2.2 mmol), par activation avec une sonotrode (20kHz, 130W) à 25°C.

^b Rendement du produit isolé pur. ^c Rendement de la réaction *one-pot* sous agitation classique à 25°C pendant 24h.

Les structures des dipolarophiles synthétisés **8a-l** ont été confirmées par différentes méthodes spectroscopiques notamment l'IR, RMN ¹H et ¹³C, spectrométrie de masse et dont certains ont été confirmées davantage par DRX. A titre d'exemple, le spectre RMN ¹H du composé **8k** (**Figure**

36), pris dans le chloroforme-*d*, présente deux triplets à $\delta = 1,32$ et $2,59$ ppm relatifs aux groupements CH₃ de l'ester et CH propargylique, respectivement, un quadruplet à $\delta = 4,27$ ppm attribuable aux protons du groupement OCH₂ de l'ester, un singulet à $\delta = 4,50$ ppm dû aux protons du groupement N-CH₂ et un doublet à $\delta = 4,78$ ppm attribuable aux protons du groupement OCH₂ du propargyle. Les quatre protons aromatiques apparaissent sous forme de deux doublets à $\delta = 7,11$ et $7,52$ ppm intégrant chacun deux protons. On note également la présence d'un singulet à $\delta = 7,92$ ppm attribuable au proton de la double liaison exocyclique C=CH (**Figure 35**).

De même, le spectre RMN ¹³C du composé **8k** (**Figure 37**), pris le chloroforme-*d*, montre un signal à $\delta = 14,10$ ppm correspondant au carbone du groupement CH₃ de l'ester, trois signaux à $\delta = 42,12$, $55,91$ et $62,12$ ppm relatifs aux carbones méthyliques des groupements N-CH₂ de l'ester, O-CH₂ du propargyle et OCH₂ de l'ester, respectivement, deux signaux à $\delta = 76,28$ et $77,71$ ppm caractéristiques des deux carbones d'alcyne C≡CH. Ainsi, les carbones aromatiques apparaissent à $\delta = 115,69$, $126,54$, $132,22$ et $159,49$ ppm, les carbones de la double liaison exocyclique C=CH apparaissent à $\delta = 118,59$ et $134,27$ ppm et les signaux caractéristiques des trois carbonyles apparaissent à $\delta = 165,72$, $166,29$ et $167,55$ ppm (**Figure 35**).

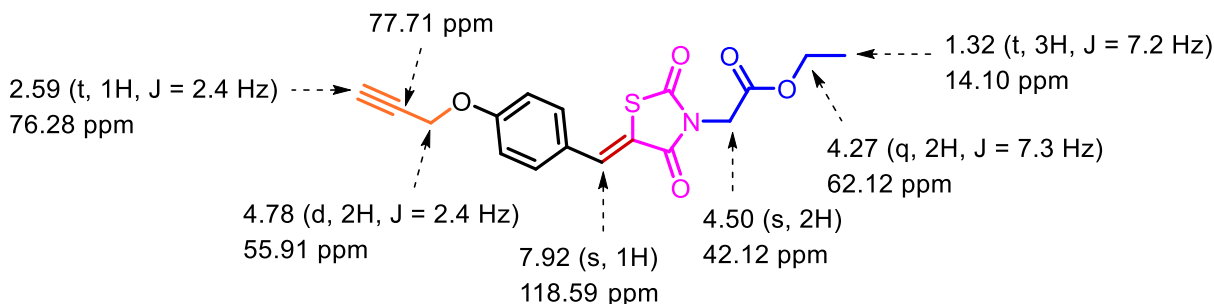


Figure 35 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C du produit **8k**

Chapitre II : Synthèse d'une nouvelle série des isoxazoles/isoxazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione catalysée par le calcium hypochlorite (Ca(OCl)₂) dans l'eau sous activation ultrasonore.

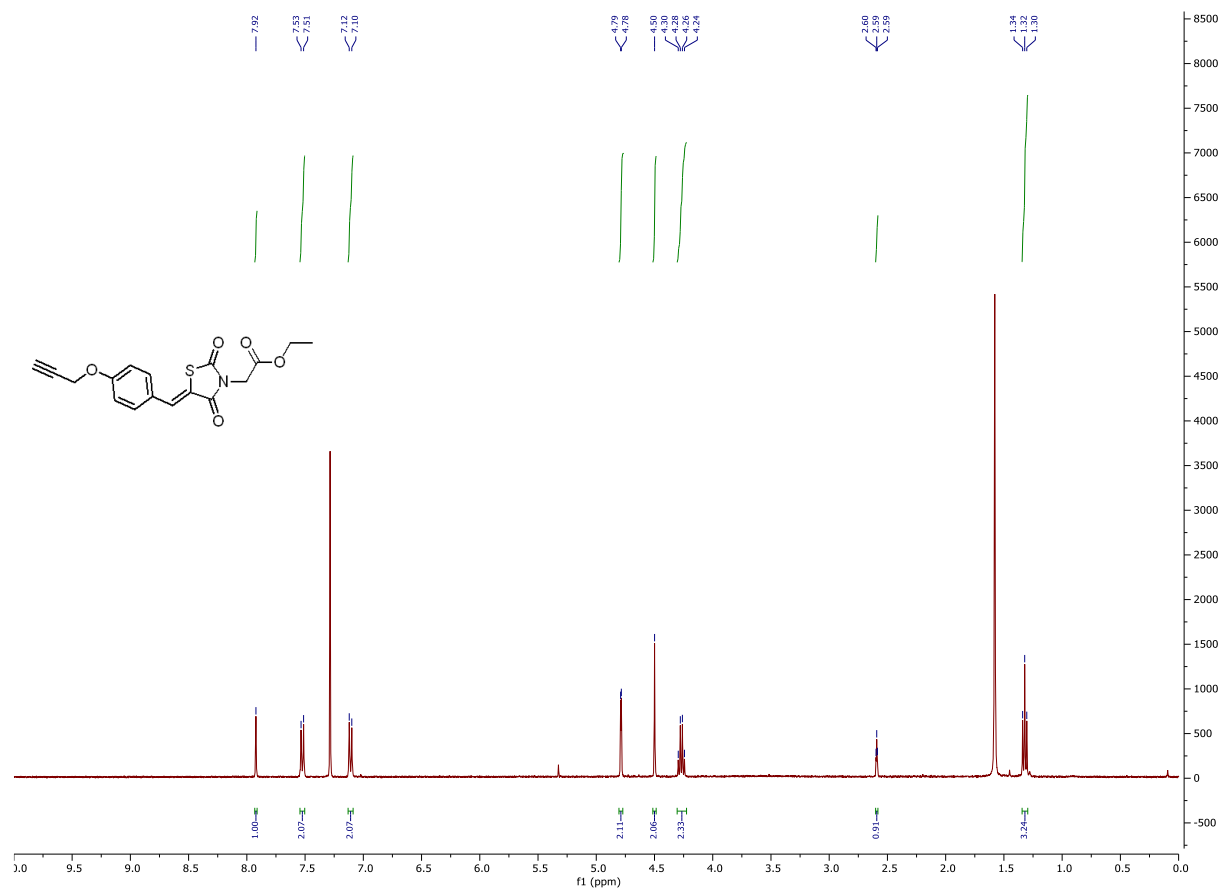


Figure 36 : Spectre RMN ¹H du produit **8k**

Chapitre II : Synthèse d'une nouvelle série des isoxazoles/isoxazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione catalysée par le calcium hypochlorite ($\text{Ca}(\text{OCl})_2$) dans l'eau par activation ultrasonore.

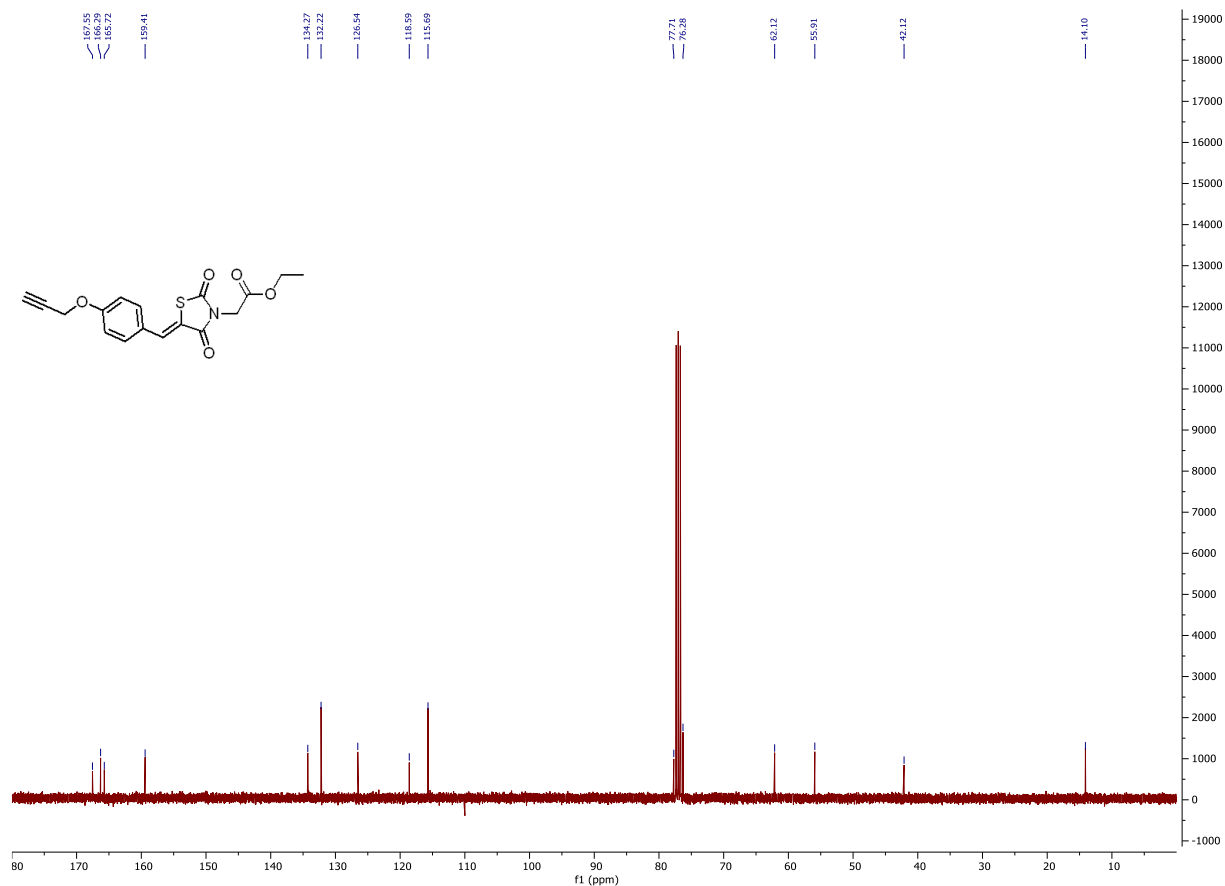


Figure 37 : Spectre RMN ^{13}C du produit **8k**.

La structure du produit **8k** a été confirmée davantage par spectrométrie de masse. Le spectre de masse du composé **8k** montre deux pics moléculaires à $m/z = 346.0$ et $713,1$ correspondant aux masses moléculaires $[\text{M}+\text{H}]^+$ et $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ respectivement (**Figure 38**).

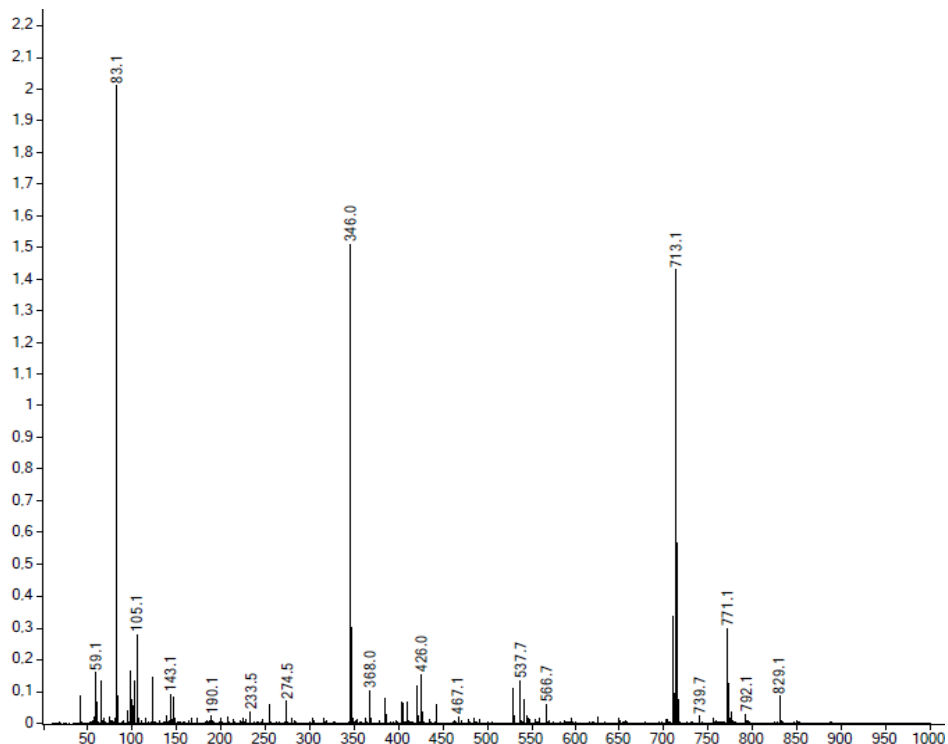


Figure 38 : Spectre MS du produit **8k**.

Les résultats discutés ci-dessus ont été supportés par la diffraction des rayons X (DRX) d'un nouveau monocristal du composé **8k** qui a été obtenu par évaporation lente d'éthanol. L'*Ortep* de ce produit affirme la grande chimio et diastéréosélectivité de cette réaction et montre la présence d'un seul diastéréoisomère « Z » (**Figure 39**).

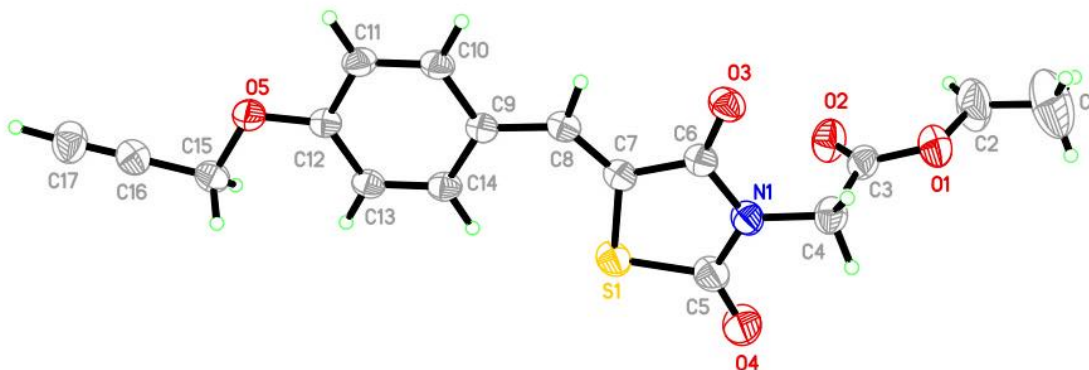


Figure 39 : *ORTEP* d'un nouveau monocristal du composé **8k**.

2.3.4 Mécanisme réactionnel proposé :

La **Figure 40** ci-dessous présente le mécanisme proposé pour la réaction de condensation de Knoevenagel et *N*-alkylation de la thiazolidine-2,4-dione **3** avec les aldéhydes aromatiques **6a-d** et les bromures d'alkyle **5c-e** en passant par l'intermédiaire **7**. Le mécanisme *one-pot* à trois composants commence par l'élimination de l'hydrogène labile du méthylène de la thiazolidine-2,4-dione par NaOH, avec formation d'un carbanion qui attaque le carbonyle de l'aldéhyde aromatique. Par la suite, une déshydratation permet la formation d'une double liaison exocyclique C=C. Le doublet libre de l'amide attaque le bromure d'alkyle suivant un mécanisme S_N2 suivie d'une déprotonation à l'aide de NaOH avec départ de NaBr et une molécule d'eau.

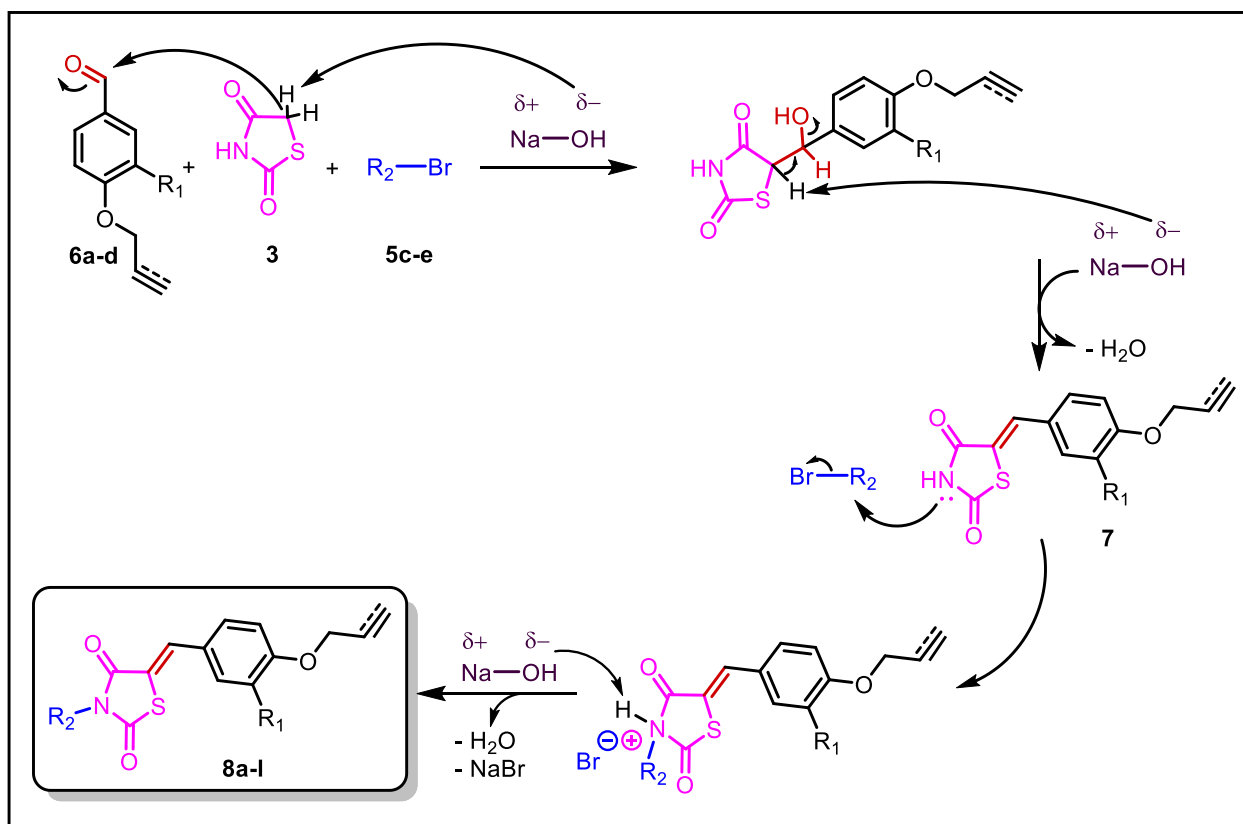


Figure 40 : Mécanisme proposé pour la synthèse *one-pot* des dipolarophiles **8a-l**.

2.4 Synthèse *one-pot* des isoxazolines et isoxazoles assistée par ultrasons dans l'eau :

La synthèse des isoxazolines et isoxazoles consiste en une réaction de CD-1,3 entre un dipolarophile et un nitrile oxyde comme dipôle-1,3. La présence d'une base, d'un oxydant et d'un agent d'halogénéation est indispensable pour le déroulement de cette réaction. Le nitrile oxyde va se former *in-situ* à partir de la réaction des arylaldéhydes et le chlorhydrate d'hydroxylamine à

Chapitre II : Synthèse d'une nouvelle série des isoxazolines/isoxazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione catalysée par le calcium hypochlorite ($\text{Ca}(\text{OCl})_2$) dans l'eau par activation ultrasonore.

l'aide d'une base, puis va réagir avec les dipolarophiles en présence d'un agent d'halogénéation en milieu basique. D'après la littérature, divers oxydants et agents d'halogénéation capables de catalyser cette cycloaddition, notamment le *N*-chlorosuccinimide²⁴⁸, *N*-bromosuccinimide²⁴⁹, chloramine-T²⁵⁰, *p*-chloranil²⁵¹, TCCA²⁵², DCA²⁵³ et NaOCl ²⁵⁴, ainsi que différentes bases comme K_2CO_3 ²⁵⁵, triéthylamine²⁵⁶, NaOH ²⁵⁷ et KOH ²⁵⁸.

En 1998, notre équipe de recherche a réalisé la synthèse des isoxazolines en utilisant $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ sur alumine sous micro-ondes²⁰³, et dans un milieu biphasique sous ultrasons²²⁶. Par ailleurs, le calcium hypochlorite $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ est un réactif à diverses applications, stable et économique, utilisé principalement pour le nettoyage, le blanchiment, la désinfection et le traitement de l'eau²⁵⁹. Il est commercialement adressé par la poudre de blanchiment ou chlorure de chaux. Ce réactif est aussi présent en synthèse organique comme un oxydant flexible compatible avec plusieurs groupements fonctionnels notamment les alcools^{260, 261}, éthers²⁶², thioéthers²⁶³, aldéhydes²⁶⁴, cétones²⁶⁵, amines²⁶⁶ et amides²⁶⁷. Il permet aussi l'époxydation des alcènes²⁶⁸ et l'oxydation des métaux²⁶⁹. $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ est également utilisé comme agent de chloration^{226, 263} et pour l'aromatisation de certains hétérocycles^{259, 270}. Nous nous sommes inspirés de l'importance de $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ comme oxydant et/ou agent de chloration bon marché, pour développer un nouveau procédé vert pour accéder à une nouvelle chimiothèque d'isoxazolines et isoxazoles dérivés de la TZD. En outre, les molécules à visée thérapeutique doivent être synthétisés selon des procédés propres, économiques et plus respectueux de l'environnement. De ce fait, nous avons réalisé la synthèse en une seule étape suivant une réaction de CD-1,3 en utilisant $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ comme agent de chloration, oxydant et base dans l'eau par activation ultrasonore (**Schéma 19**).

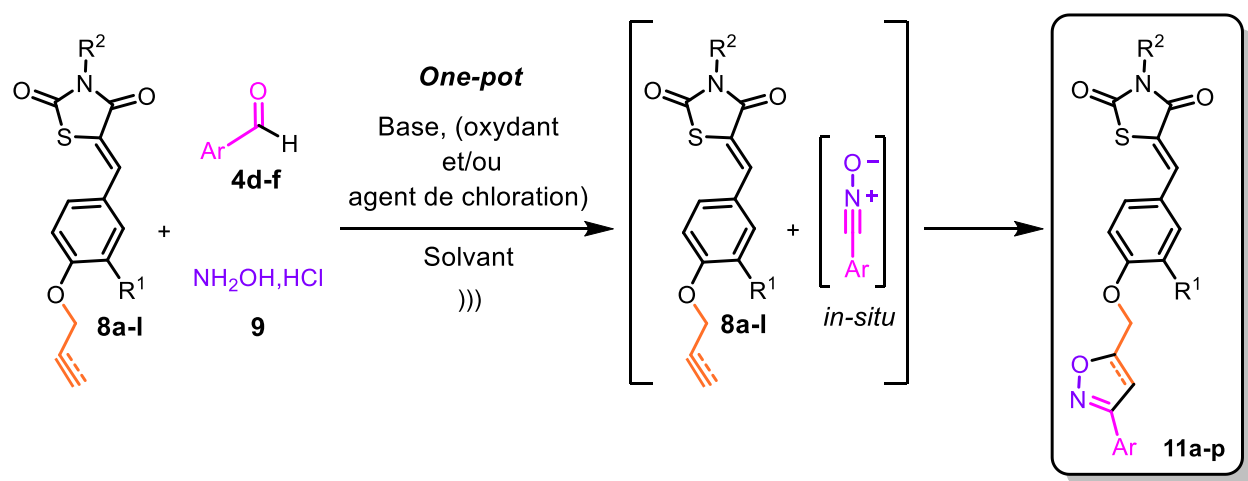


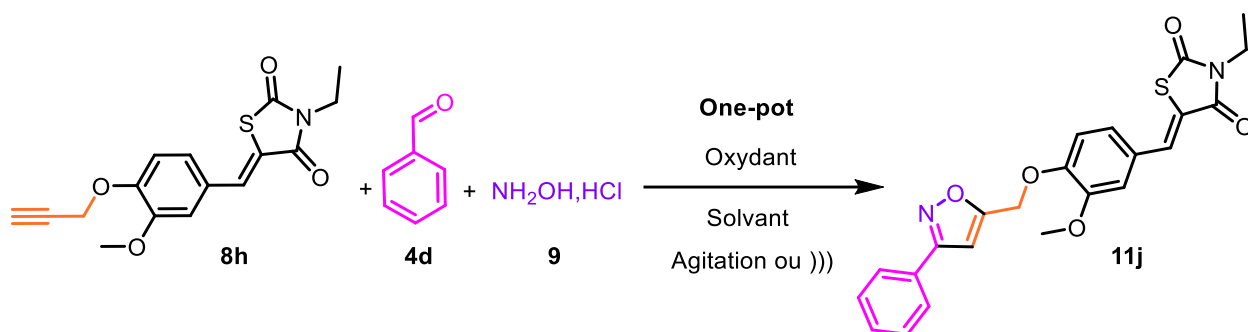
Schéma 19 : Synthèse des isoxazolines/isoxazoles **11a-p** via une réaction *one-pot* à 3 composants.

2.4.1 Optimisation de la cycloaddition dipolaire-1,3 :

Afin de trouver une approche efficace pour le procédé à trois composants en une seule étape, nous avons optimisé les conditions expérimentales idéales requises pour faire réagir trois substrats modèles, l'alcyne **8h**, l'aldéhyde **4d** et le chlorhydrate d'hydroxylamine **9** en variant l'agent de chloration en milieu aqueux (

Tableau 12).

Tableau 12 : Optimisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'alcyne **8h** avec l'aldéhyde **4d**.



Entrée ^a	Oxydant	Solvant	Agitation magnétique		Activation ultrasonore	
			t (h)	Rdt(%) ^b	t (min)	Rdt(%) ^b
1 ^c	-	EtOH/H ₂ O (v/v, 2:1)	10	Nd	45	Nd
2 ^c	NaOCl _(aq)	CH ₂ Cl ₂	5	40 ^d	30	60
3 ^c	NaOCl _(aq)	EtOH	5	15 ^d	30	55
4	Ca(OCl) ₂ (2 équiv.)	EtOH/H ₂ O (v/v, 2 : 1)	4	63	20	83
5	Ca(OCl) ₂ (1 équiv.)	EtOH/H ₂ O (v/v, 2 : 1)	4	60	20	80
6	Ca(OCl) ₂ (0,5 équiv.)	EtOH/H ₂ O (v/v, 2:1)	4	57	20	75
7	Ca(OCl)₂ (1 équiv.)	H₂O	8	Traces	20	88

^a Dipolarophile **8h** (1mmol), benzaldéhyde **4d** (1mmol), NH₂OH,HCl **9** (1.2mmol), oxydant, solvant sous agitation ou sonication par sonotrode à 25°C. ^b Rendement du produit pur isolé **11j**. ^c réaction réalisée dans un bain de glace afin de maintenir la température entre 0-5°C. ^d Réaction incomplète avec formation du dimère.

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du dipolarophile **8h** avec le benzaldéhyde **4d** et le chlorhydrate d'hydroxylamine **9** nécessite la présence d'un oxydant, la réaction n'a pas eu lieu par agitation ou sonication dans l'EtOH/H₂O (v/v, 2 : 1) (entrée 1). Nous avons remarqué que la réaction

Chapitre II : Synthèse d'une nouvelle série des isoxazolines/isoxazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione catalysée par le calcium hypochlorite ($\text{Ca}(\text{OCl})_2$) dans l'eau par activation ultrasonore.

avec NaOCl aqueux à 12% dans le dichlorométhane favorise la formation du cycloadduit **11j** dans les conditions conventionnelles et par activation ultrasonique²⁰¹, le produit **11j** a été isolé avec un faible rendement de 40% par agitation contre 60% sous US pendant 5h contre 30 min respectivement (entrée 2). En revanche, l'utilisation de l'EtOH comme solvant miscible avec l'eau, implique une diminution considérable de la réactivité sous agitation, vu que le rendement en produit **11j** ne dépasse pas 15% après 5h d'agitation (entrée 3). Selon nos observations, ce fait pourrait être expliqué par la mauvaise dissolution des réactifs dans l'éthanol/eau. Pour pallier cet inconvénient, une activation par sonotrode s'est avérée efficace pour améliorer la réactivité, afin d'isoler le produit **11j** avec un rendement de 55% dans un temps réduit de 30 min (entrée 3). Toutefois, en présence de deux équivalents de $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ comme oxydant dans l'éthanol aqueux, nous avons obtenu l'isoxazole **11j** souhaité avec un excellent rendement (83%) dans 20 minutes par sonication contre 63% pendant 4 heures d'agitation magnétique (entrée 4). Une diminution de la quantité de $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ (1 à 0,5 équiv.) donne des résultats similaires avec une baisse non significative du rendement en produit **11j** (entrées 5 et 6). Par ailleurs, l'utilisation de l'eau comme solvant ne favorise pas la réaction par agitation vu la mauvaise solubilité des réactifs en milieu aqueux, le produit **11j** a été obtenu sous forme des traces (entrée 7). Les meilleurs résultats ont été obtenus lors de l'utilisation d'un équivalent de $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ dans l'eau à température ambiante sous US. La réaction est totale après 15 minutes seulement et le produit **11j** pur est obtenu avec un rendement de 88 % (entrée 7). Il convient de noter que cette réaction ne favorise pas la formation de l'isoxazole souhaité et conduit à la dimérisation de l'oxyde de nitrile formé *in-situ* dans les conditions d'agitation magnétique.

L'introduction de la sonication dans notre processus réactionnel est basée sur nos recherches précédentes^{224, 228, 231, 232, 271}, où la synthèse hétérocyclique dans l'eau s'est révélée prometteuse en couplant les effets des ultrasons avec celle du catalyseur, nous avons analysé leur effet sur l'avancement de notre réaction. Ces irradiations ont permis l'augmentation des rendements et la diminution du temps de réaction dans chacune des expériences réalisées (entrée 7,

Tableau 12). Cette accélération remarquable sous sonication est due à l'effet mécanique ou physique des ondes acoustiques qui accélèrent efficacement les réactions hétérogènes solide-liquide par la diminution de la zone de diffusion entre les phases non miscibles^{272, 273}. Cela peut éventuellement s'expliquer par l'augmentation de la surface de rencontre des réactifs et la grande puissance issue du phénomène de cavitation capable d'abaisser l'énergie d'activation de la réaction et d'augmenter la solubilité des réactifs ; insolubles au départ de la réaction²⁷⁴.

2.4.2 Synthèse *one-pot* des isoxazoline/isoxazole dérivés de TZD dans l'eau sous ultrasons :

Après avoir optimisé les conditions expérimentales de la synthèse *one-pot* à trois composants, nous avons étendu notre méthodologie pour synthétiser de nouveaux dérivés hybrides TZD-isoxazolines/isoxazoles **11a-q**. Nous avons entamé la synthèse de la chimiothèque des produits **11a-q** en utilisant 1 équivalent de $\text{Ca}(\text{OCl}_2)$ dans l'eau à 25°C sous ultrasons (**Schéma 20**).

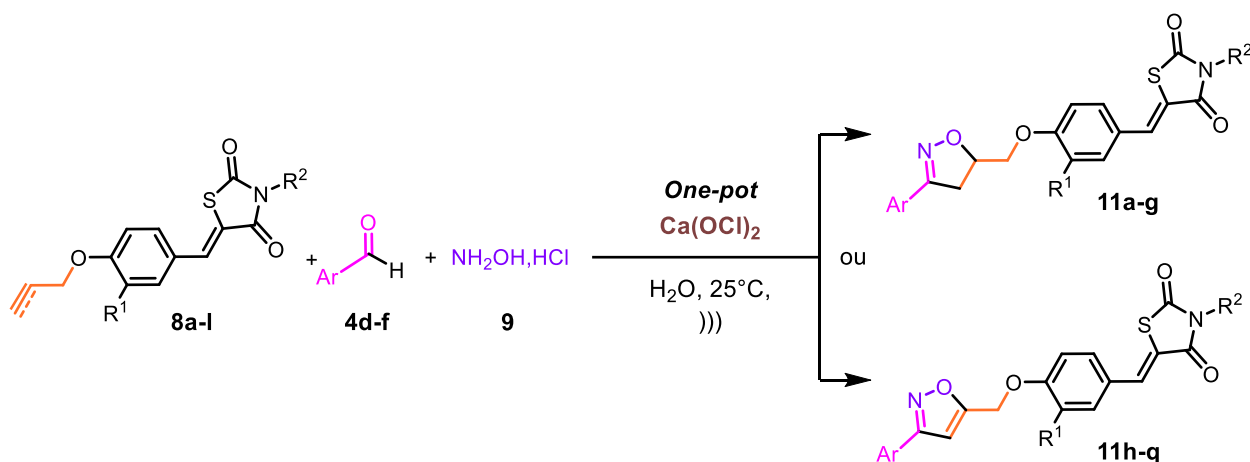


Schéma 20 : Synthèse *one-pot* des cycloadduits **11a-q** en présence de $\text{Ca}(\text{OCl}_2)$ sous US

L'avancement de la réaction *one-pot* a été suivi par chromatographie sur couche mince. Nous avons observé que la présence du dipolarophile **8** avec l'aldéhyde **4** et l'hydroxylamine **9** n'a pas empêché ni retardé la formation de l'oxime en premier lieu lors des premières minutes de la réaction. Une fois formé, l'oxime se convertit en dipôle-1,3 pour réagir rapidement avec le dipolarophile **8**. Nous avons isolé nos cycloadduits pur **11a-q** dans des temps très courts de 12 à 20 minutes sous US avec des rendements variant de 60-88% (**Tableau 13**). Il est important de noter que nous n'avons observé aucune dimérisation de l'oxime dans ces conditions douces de réaction, cela peut être expliqué par les accélérations observées de la CD-1,3 par rapport à la réaction de dimérisation de l'oxyde de nitrile en furoxanes.

Tableau 13 : Synthèse des cycloadduits **11a-q** en présence de Ca(OCl)₂ sous ultrasons dans l'eau.

Produit ^a	R ₁	R ₂	Ar	t (min)	Rdt (%) ^b
11a	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	15	66
11b	H	C ₂ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	18	67
11c	OCH ₃	C ₂ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	13	86
11d	H	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	16	82
11e	H	CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	17	72
11f	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	16	83
11g	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	16	82
11h	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	18	65
11i	H	C ₂ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	17	71
11j	OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	20	88
11k	OCH ₃	C ₂ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	16	71
11l	OCH ₃	C ₂ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	20	61
11m	H	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	17	72
11n	H	CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	14	80
11o	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	12	81
11p	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	20	60
11q	OCH ₃	CH ₂ CO ₂ Et	C ₆ H ₅	16	77

^a Dipolarophile **8a-l** (1mmol), Arylaldéhyde **4d-f** (1mmol), Chlorhydrate d'hydroxylamine **9** (1.2mmol), Ca(OCl)₂ (1mmol) dans l'eau par une sonde ultrasonore à 25°C, ^b Rendement du produit pur isolé **11a-q**.

Les structures des cycloadduits synthétisés **11a-q** ont été confirmés à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ¹H et ¹³C et spectrométrie de masse. A titre d'exemple, le spectre RMN ¹H du composé **11b** (**Figure 42**), pris dans le chloroforme-*d*, montre deux doublets dédoublés avec des déplacements chimiques $\delta = 3,29$ et $3,46$ ppm caractéristiques des protons du groupement CH₂-isoxazoliniques avec des constantes de couplage de $J = 16,7$, $6,9$ Hz et $J = 16,7$, $10,7$ Hz respectivement, suivis de deux autres doublets dédoublés à $\delta = 4,05$ et $4,15$ ppm ($J = 9,9$, $5,5$ Hz et $J = 9,9$, $5,0$ Hz respectivement) relatifs aux protons du groupement O-CH₂ et un multiplet à $\delta = 5,11 - 4,99$ ppm correspond au proton du groupement CH-isoxazolinique. Les huit protons aromatiques apparaissent sous forme de 4 doublets intégrant chacun 2 protons équivalents à $\delta = 6,93$, $7,16$, $7,39$ et $7,53$ ppm (**Figure 41**). Le spectre RMN ¹³C du composé **11b** (**Figure 43**),

présente un signal à $\delta = 21,48$ ppm relatif aux protons du groupement méthyle lié au phényle. Encore, les signaux à $\delta = 37,73$ et $78,28$ ppm sont attribuables aux carbones du groupement $\text{CH}_2\text{-CH}$ isoxazoliniques et le signal à $\delta = 68,76$ ppm correspond au carbone du groupement O-CH_2 (Figure 41).

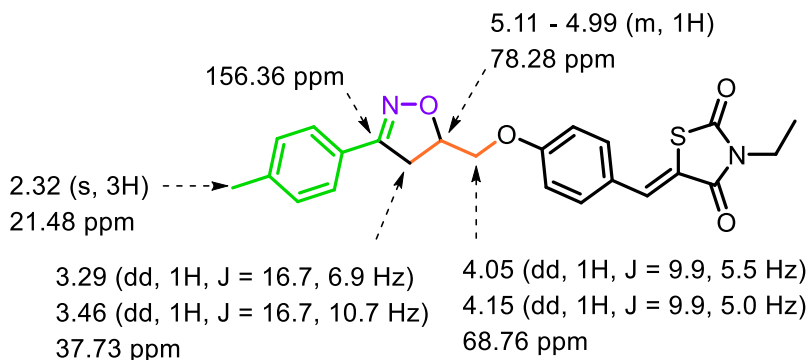


Figure 41 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C du produit isoxazoline **11b**.

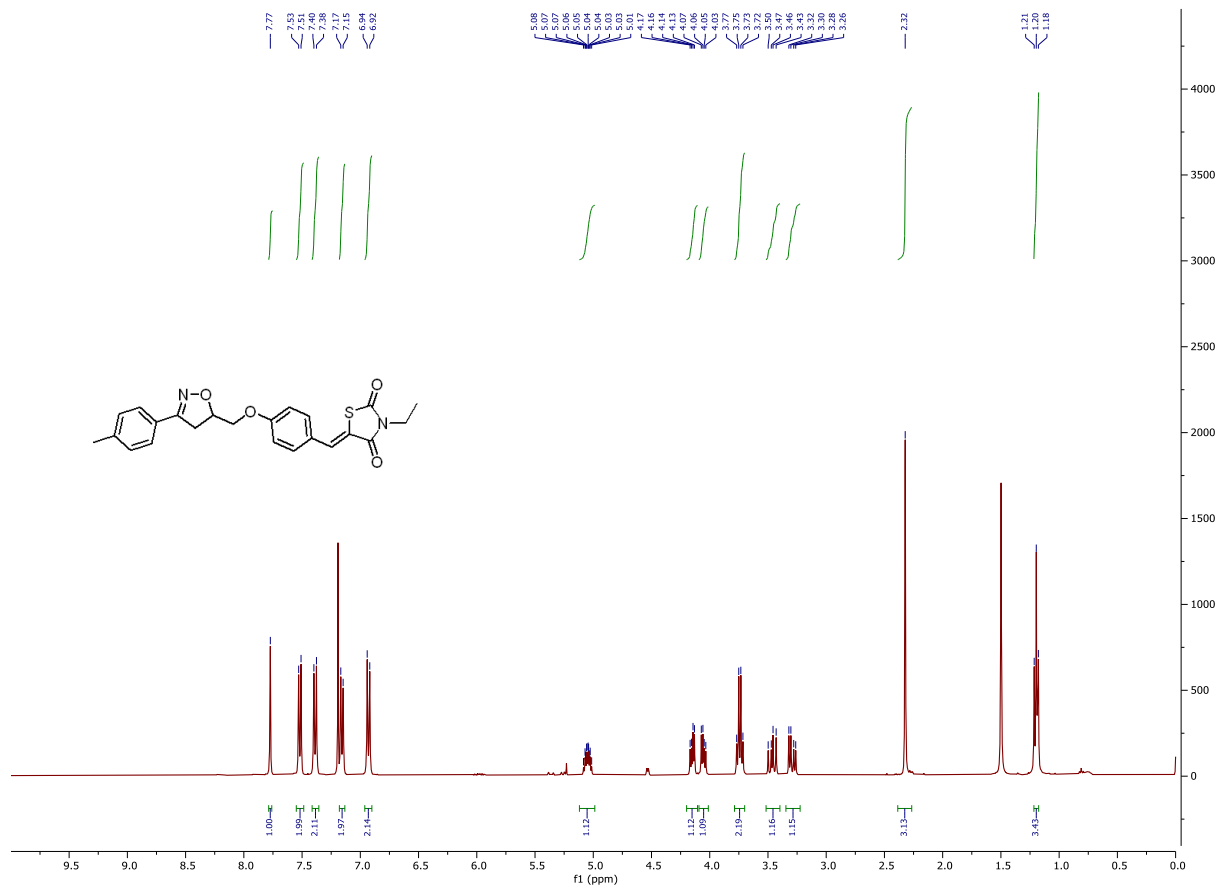


Figure 42 : Spectre RMN ^1H du produit isoxazoline **11b**.

Chapitre II : Synthèse d'une nouvelle série des isoxazoles/isoxazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione catalysée par le calcium hypochlorite ($\text{Ca}(\text{OCl})_2$) dans l'eau sous activation ultrasonore.

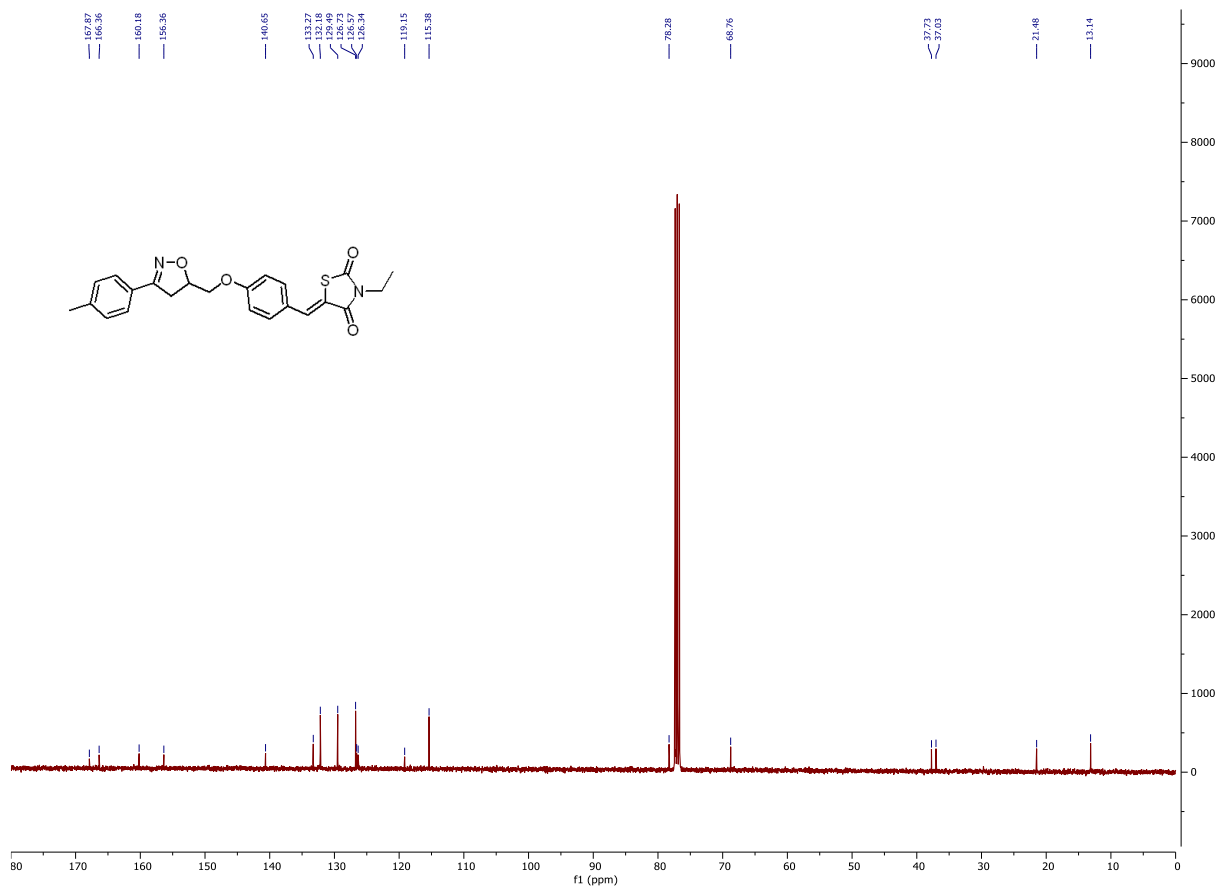


Figure 43 : Spectre RMN ^{13}C du produit isoxazoline **11b**.

Dans le but de confirmer la régiosélectivité des isoxazoles **11a-q**, nous avons réalisé une expérience RMN 2D ^1H - ^1H NOESY du produit isoxazoline **11b** (Figure 44). Le spectre du composé **11b** montre la présence des taches de corrélation du proton du CH-isoxazolinique avec lui-même et avec les 4 protons adjacents des groupements CH_2 -isoxazolinique en orange et les CH_2 -méthyléniques en mauve. Ces résultats confirment la présence d'un seul régioisomère 3,5-disubstitué dans le cas de l'isoxazoline **11b** et permettent ainsi d'établir explicitement la régiosélectivité de l'ensemble des cycloadduits **11a-q**. Il convient de noter que dans le cas du régioisomère 3,4-disubstitué, le proton CH isoxazolinique sera très blindé avec un déplacement chimique aux environs de 4ppm contrairement aux résultats obtenus. Cela appuie d'avantage la présence du régioisomère 3,4-disubstitué proposé.

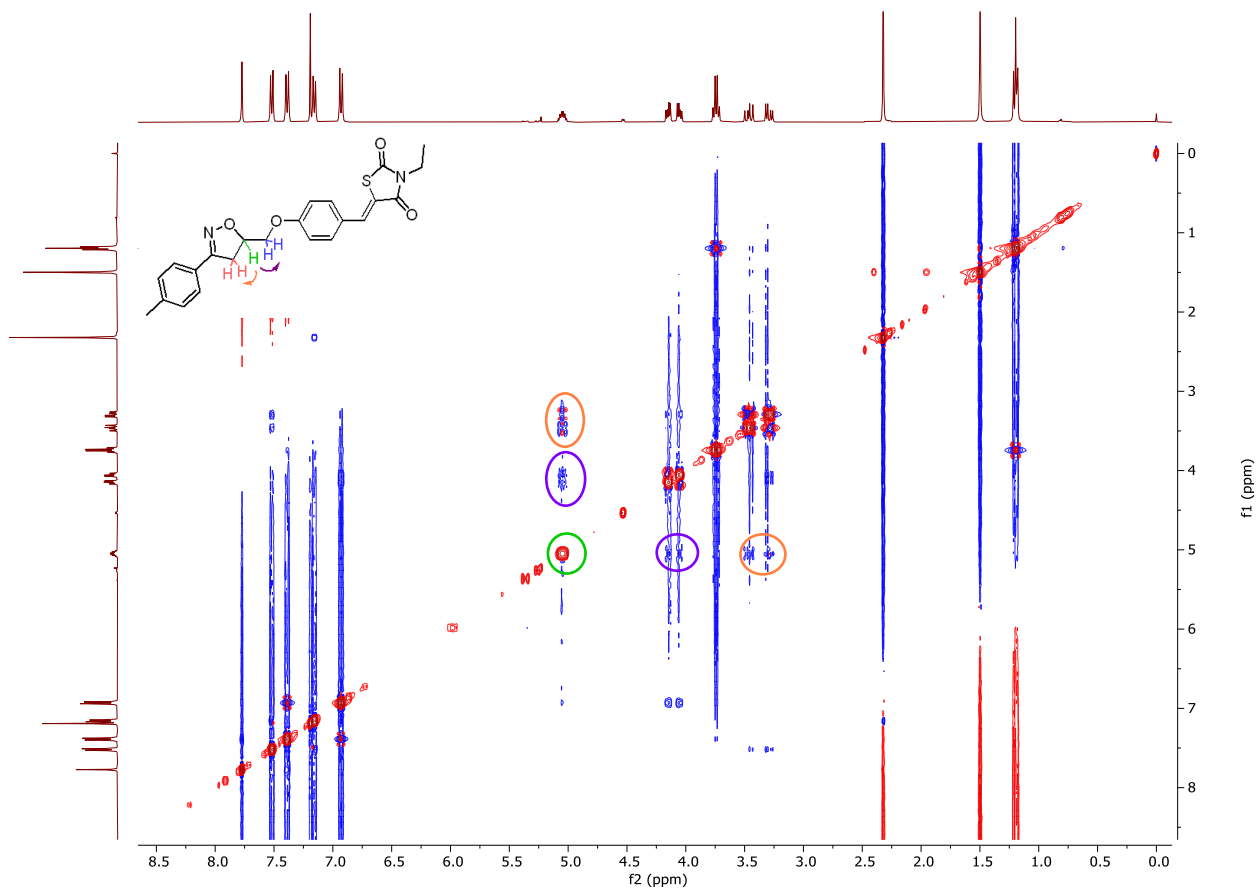


Figure 44 : Spectre RMN 2D ^1H - ^1H NOESY de l'isoxazoline **11b**.

2.4.3 Mécanisme réactionnel proposé :

La voie de synthèse *one-pot* à trois composants sous US, passe par un mécanisme à trois étapes réactionnelles principales ; l'oximation de l'aldéhyde, la formation de l'oxyde de nitrile suivie par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec le dipolarophile **8**. L'hydroxylamine issu du chlorhydrate d'hydroxylamine **9** en milieu basique, réagit avec l'aldéhyde **4** pour produire l'aldoxime **10** permettant la formation d'une double liaison C=N après déshydratation et la libération du CaOCl_2 et HOCl dans le milieu réactionnel. L'atome de chlore électrophile (Cl^+) nécessaire pour la conversion de l'aldoxime en dipôle d'oxyde de nitrile provient du CaOCl_2 formé lors de l'étape précédente à partir de $\text{Ca}(\text{OCl})_2$. L'oxyde de nitrile formé *in situ* est piégé par le dipolarophile **8** pour conduire au cycloadduit désiré **11** (**Figure 45**).

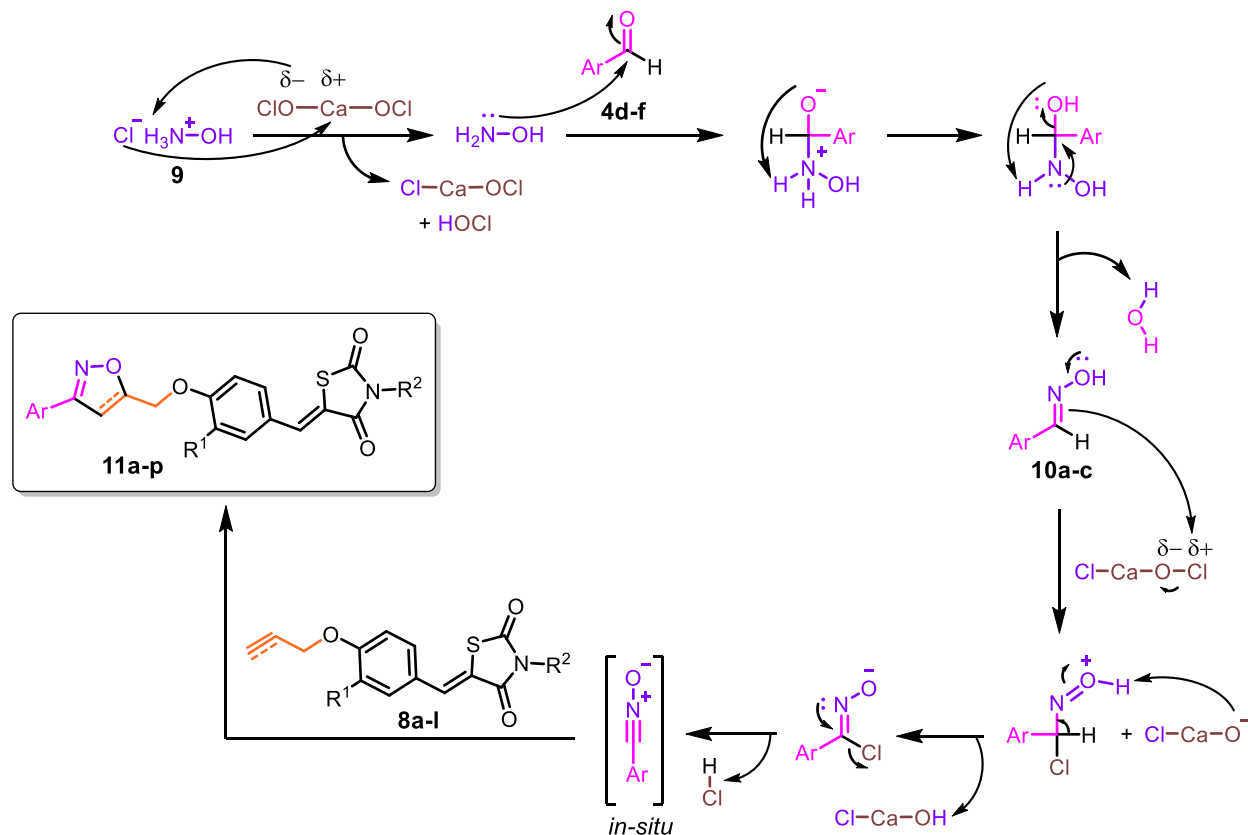


Figure 45 : Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction *one-pot* à trois composantes sous US.

3 Conclusion :

Au cours de ce chapitre, nous avons pu concevoir dans le cadre de la chimie verte, une méthode de synthèse efficace et propre pour l'élaboration de nouvelles systèmes hybrides où nous avons réussi à fusionner deux fragments hétérocycliques ; la thiazolidine-2,4-dione et l'isoxazoline ou l'isoxazole. Cette nouvelle méthode repose sur la synthèse *one-pot* à trois composantes des cycloadduits hybrides **11a-q** en passant par l'oximation et la CD-1,3 dans une durée très courte (12-20 min) en présence de $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ dans l'eau sous US. Il convient de noter que notre stratégie était très sélective et efficace pour isoler les produits **11** pseudo pur, sans nécessiter dans certains cas une étape de purification. De plus, nous n'avons observé aucune réaction secondaire, principalement la dimérisation de l'oxyde de nitrile en furoxane, en justifiant davantage l'originalité de cette voie de synthèse.

Chapitre 999 : Synthèse de nouveaux dérivés N-isoxazoline/isoxazole thiazolidine-2,4-dione dans un milieu aqueux en présence de NaCl/Oxone/Na₃PO₄ sous ultrasons.

1 Introduction :

Ce chapitre est une suite du précédent (§ II), rapportant la synthèse *one-pot* à trois composants de nouveaux dérivés hybrides TZD-isoxazolines/isoxazoles liés par un pont aromatique en présence de Ca(OCl)₂ dans l'eau à 25°C sous ultrasons. Considérant l'importance biologique de ces trois motifs^{8, 241, 275} et en enchaînant sur nos travaux de recherche visant le développement de nouvelles méthodologies vertes et efficaces pour la préparation des aza-hétérocycles bioactifs^{224, 228, 231, 232, 276, 277}. Ainsi, au cours de ce chapitre, nous allons lier par un pont aliphatique le motif isoxazoline ou isoxazole à la thiazolidine-2,4-dione en position 3 (**Figure 46**) selon une nouvelle stratégie de synthèse innovante *via* une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile avec des N-allyl/propargyl-5-arylidènethiazolidine-2,4-diones. Toutes les réactions ont été effectuées dans des solutions aqueuses d'éthanol en présence d'un système propre, écologique et efficace (NaCl/Oxone/Na₃PO₄) pour la génération *in-situ* des oxydes de nitrile destinés pour la cycloaddition dipolaire-1,3 et par activation ultrasonore²⁷¹.

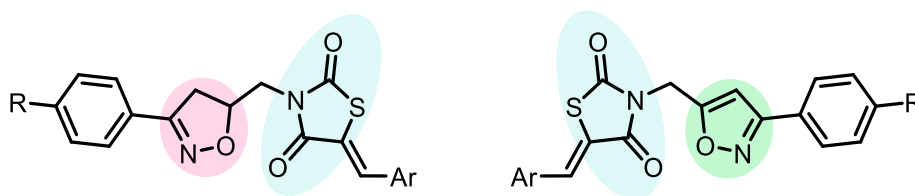


Figure 46 : Produits hybrides TZD-isoxazolines/isoxazoles à synthétiser.

2 Stratégie de synthèse innovante assistée par ultrasons de nouveaux dérivés hybrides TZD-isoxazoline/isoxazole en présence de NaCl/Oxone/Na₃PO₄ :

1.1 Synthèse *one-pot* des dipolarophiles N-allyl/propargyl TZD en milieu aqueux :

Nous avons préparé nos dipolarophiles **13a-r** *via* la méthode conçue précédemment qui consiste à faire réagir en *one-pot* la thiazolidine-2,4-dione **3**, les aldéhydes aromatiques **4a-m**, le bromure d'allyle **5a** ou de propargyle **5b** en présence de NaOH comme base dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) sous ultrasons à 25°C. Le mélange réactionnel a été mis sous sonication pendant 25 à 35min à température ambiante (**Schéma 21**). Nous avons obtenu nos produits désirés **13a-r** par une simple filtration après leur précipitation à température ambiante.

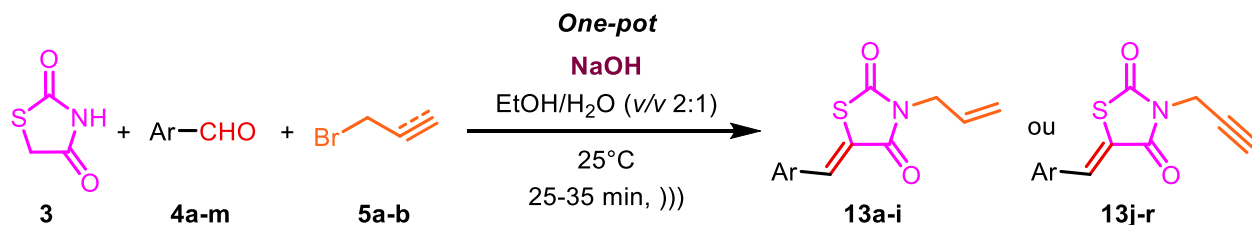


Schéma 21 : Synthèse des dipolarophiles **13a-r** *one-pot* sous ultrasons

Toutefois, dans tous les cas, les produits **13a-r** ont été obtenus avec une très bonne chimiosélectivité et diastéréosélectivité, et de bons rendements (61-95%) (**Tableau 14**). Il convient de noter que la réaction *one-pot* réalisée dans les conditions classiques n'est pas totale même après 12h d'agitation magnétique à température ambiante et également avec reflux du mélange réactionnel. Dans ces conditions, nous avons observé une faible sélectivité de la réaction avec la formation des produits secondaires non identifiés. Il est aussi important de signaler que dans le cas où l'aryle porte un groupement hydroxyle, nous n'avons pas observé les réactions d'*O*-allylation et l'*O*-propargylation. Cela peut être dû à la réactivité importante des amides cycliques secondaires avec les bromures d'allyle ou de propargyle en milieu basique, et aussi la *N*-alkylation est souvent plus favorable que l'*O*-alkylation car l'azote est moins électronégatif que l'oxygène et donc plus nucléophile. Typiquement, dans ce cas, l'*O*-alkylation est favorisée par l'ajout de sels d'argent à la réaction afin de moduler la dureté du réactif alkylant²⁷⁸⁻²⁸⁰. En outre, l'activation ultrasonique s'avère très utile pour faciliter cette réaction en milieu aqueux car les effets mécaniques de la cavitation en système hétérogène étant plus faciles à prévoir, en considérant alors que les ultrasons est un moyen d'agitation très utile en chimie hétérogène^{228, 232, 235, 281}. De l'effet des ultrasons résultent des températures très localisées pour améliorer le transfert d'énergie avec une diminution de façon significative des temps de réaction, une meilleure sélectivité et de très bons rendements. Le **Tableau 14** regroupe l'ensemble des résultats obtenus lors de la conception de cette chimiothèque de dipolarophiles **13a-r** en présence de NaOH dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) à température ambiante par activation ultrasonore.

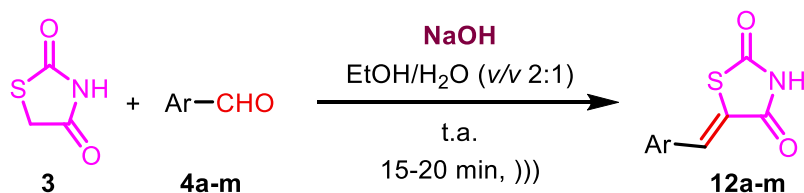
Tableau 14 : Synthèse des dipolarophiles **13a-r**.

Produit ^a	Ar	Temps (min)	Rendement (%) ^b
13a	C ₆ H ₅	25	79
13b	2-ClC ₆ H ₄	25	90
13c	2,4-diClC ₆ H ₃	25	76
13d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	25	89
13e	4-OH, 5-OCH ₃ C ₆ H ₃	35	84
13f	4-FC ₆ H ₄	32	75
13g	4-BrC ₆ H ₄	30	67
13h	Furyl	25	61
13i	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	25	85
13j	C ₆ H ₅	25	95
13k	4-CH ₃ C ₆ H ₄	25	80
13l	2-ClC ₆ H ₃	25	75
13m	2,4-diClC ₆ H ₃	25	73
13n	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	25	92
13o	4-ClC ₆ H ₄	25	84
13p	4-BrC ₆ H ₄	30	72
13q	4-OH, 5-OCH ₃ C ₆ H ₃	33	69
13r	4-OHC ₆ H ₄	35	89

^a Thiazolidine-2,4-dione **3** (1mmol), Aldéhyde **4a-m** (1mmol), Bromure d'allyle ou de propargyle **5a-b** (1.1 mmol) dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) (10ml), en présence de NaOH (2.2 mmol), par activation avec une sonotrode (20kHz, 130W) à 25°C, ^b Rendement en produit **13** isolé pur.

Nous avons pensé à synthétiser et à isoler les produits intermédiaires issus de la réaction de condensation de Knoevenagel **12a-m** afin de tester leurs activités biologiques ultérieurement et pouvoir comparer l'effet de l'alkylation sur le comportement thérapeutique de la thiazolidine-2,4-dione. Le **Tableau 15** illustre les résultats obtenus pour la réaction de la thiazolidine-2,4-dione **3** avec les aldéhydes **4a-m** en présence de 1.1 mmol de NaOH dans l'EtOH/H₂O (v/v, 2:1) par activation ultrasonore.

Tableau 15 : Synthèse des intermédiaires **12a-m**.



Produit ^a	Ar	Temps (min)	Rendement (%) ^b
12a	4-OHC ₆ H ₄	18	65
12b	4-OH, 5-OCH ₃ C ₆ H ₃	17	65
12c	2,4-diOHC ₆ H ₃	18	60
12d	C ₆ H ₅	15	67
12e	4-CH ₃ C ₆ H ₄	15	78
12f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	15	57
12g	2-ClC ₆ H ₄	15	72
12h	2,4-diClC ₆ H ₃	15	77
12i	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	15	78
12j	4-ClC ₆ H ₄	15	75
12k	4-BrC ₆ H ₄	18	61
12l	4-FC ₆ H ₄	20	60
12m	Furyl	18	60

^a Thiazolidine-2,4-dione **3** (1mmol), Aldéhyde **4a-m** (1mmol) dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) (10ml), en présence de NaOH (1.1 mmol), par activation ultrasonore à 25°C, ^b Rendement en produit **12** isolé pur.

La caractérisation des structures ainsi que la stéréochimie des produits **13a-r** ont été établies à l'aide des méthodes spectroscopiques : IR, RMN ¹H et ¹³C, MS, et la diffraction des rayons X sur monocristal.

A titre d'exemple, le spectre RMN ¹H du composé **13g** dans CDCl₃ (

Figure 48) montre un doublet à $\delta = 4,26$ ppm correspondant aux protons du méthylène (N-CH₂), deux doublets dédoublés à $\delta = 5,17$ et $5,24$ ppm relatifs aux protons du groupement CH₂ allyliques, alors que le proton du groupement CH allylique résonne sous forme d'un multiplet à $\delta = 5,88-5,69$ ppm. Les protons aromatiques apparaissent sous forme de deux doublets à $\delta = 7,29$ et $7,54$ ppm, et

le dernier singulet à $\delta = 7,76$ ppm correspond au proton de la double liaison exocyclique (CH-benzylidène) (

Figure 47). Le spectre RMN ¹³C du composé **13g** (**Figure 49**), pris dans le CDCl₃, montre la présence d'un signal $\delta = 43,9$ ppm relatif au carbone du groupement méthylène N-CH₂, deux signaux à $\delta = 119,1$ et $132,5$ ppm caractéristiques des carbones de l'allyle (HC=CH₂) et un signal déblindé à $\delta = 132,06$ ppm attribuable au carbone de la double liaison exocyclique (C=CH) (

Figure 47).

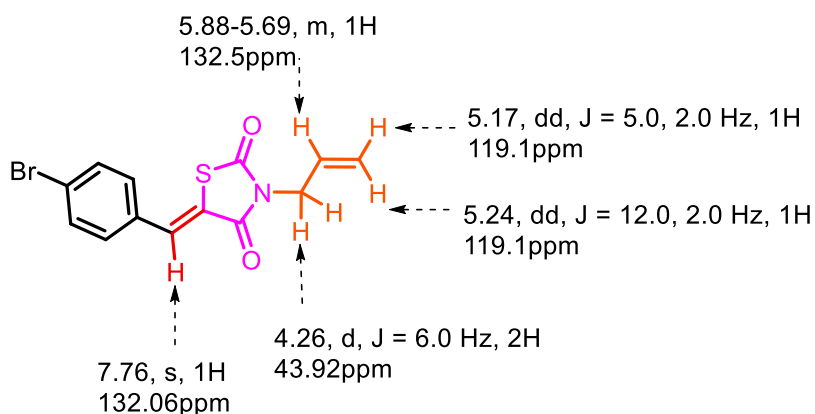


Figure 47 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C du composé **13g**.

Chapitre III : Synthèse de nouveaux dérivés N-isoxazoline/isoxazole thiazolidine-2,4-dione dans un milieu aqueux en présence de NaCl/Oxone/Na₃PO₄ sous ultrasons.

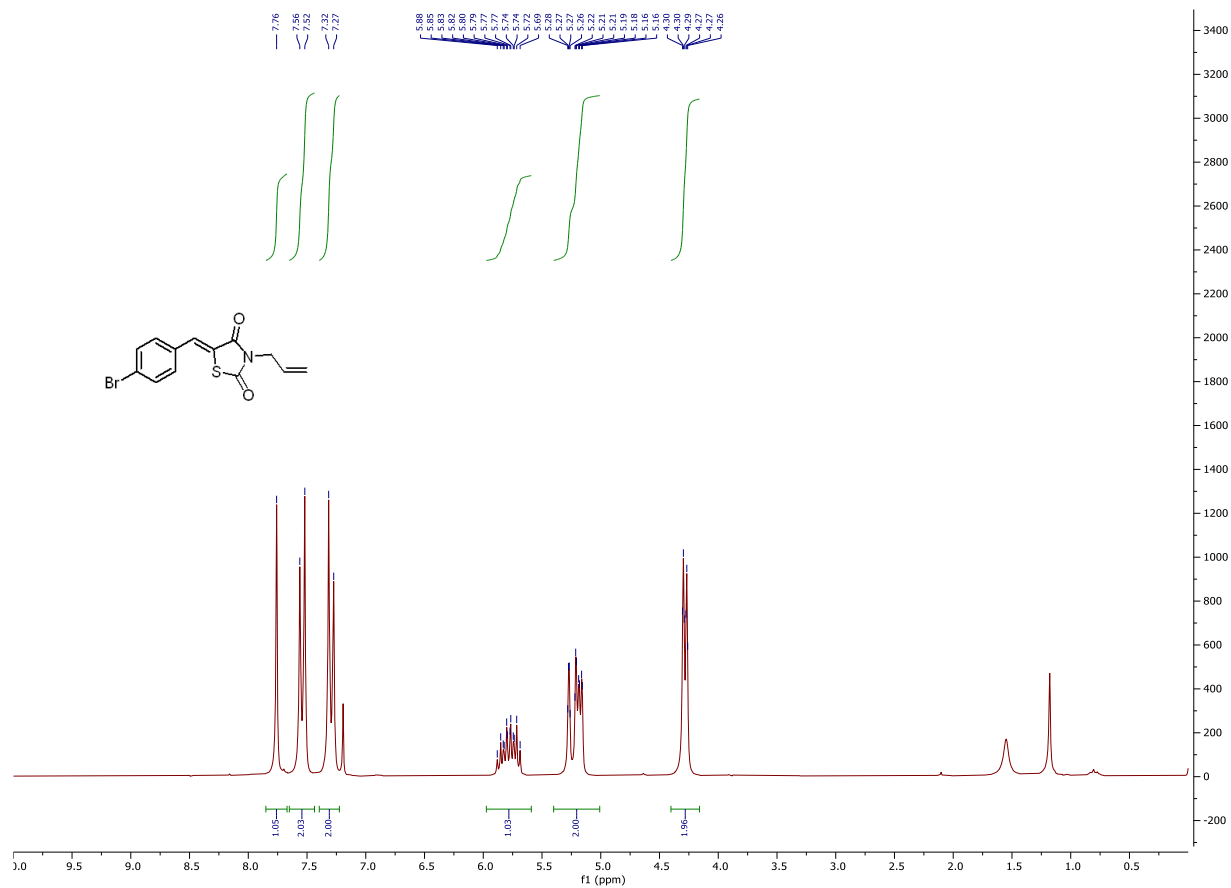


Figure 48 : Spectre RMN ¹H du produit 13g.

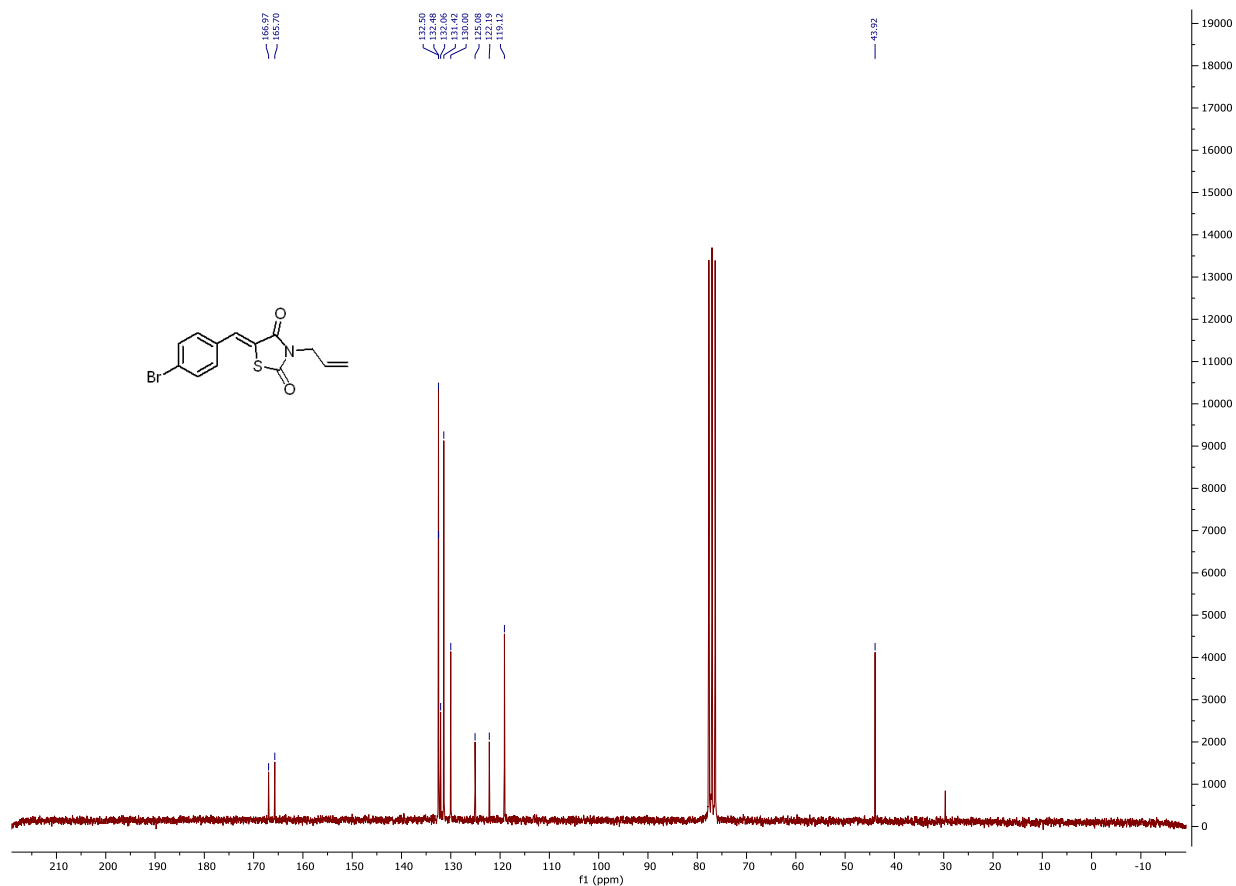


Figure 49 : Spectre RMN ¹³C du produit **13g**.

La structure moléculaire du composé **13g** cristallise dans le groupe d'espace triclinique, P1 ; tel que les dimensions de maille unitaire $a = 4.6173(2) \text{ \AA}$, $b = 10.7754(4) \text{ \AA}$, $c = 13.9714(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 71.638(2)^\circ$, $\beta = 98.952(2)^\circ$, $\gamma = 79.473(2)^\circ$. $V = 645.25(4) \text{ \AA}^3$ and $Z = 2$. L'*Ortep* de ce produit confirme donc la présence d'un seul régioisomère « Z » (**Figure 50**).

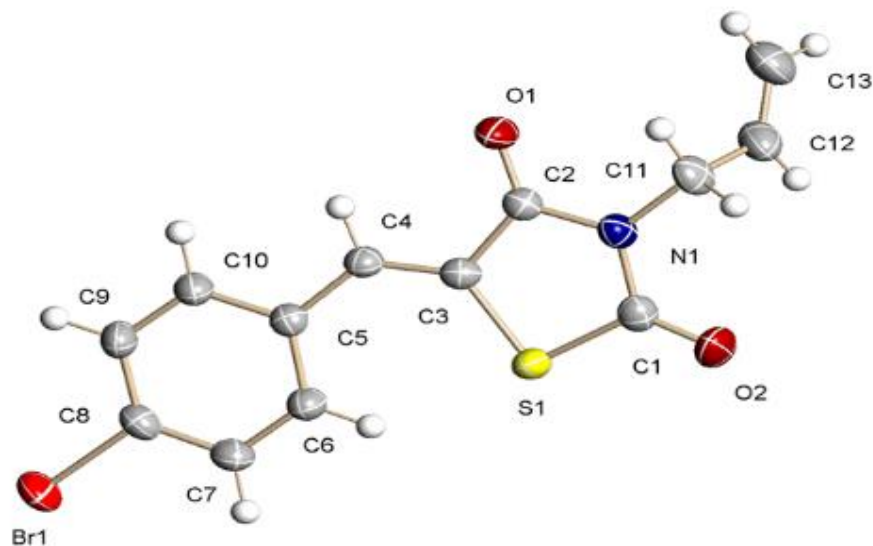


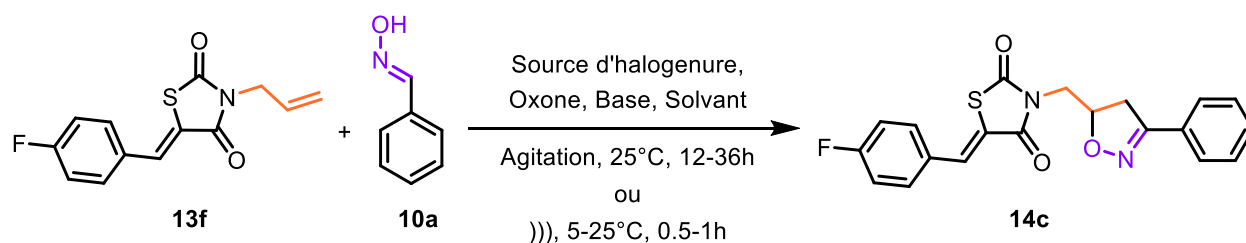
Figure 50 : ORTEP de la structure moléculaire du composé **13g**.

1.2 Synthèse des dérivés TZD-isoxazoline/isoxazole sous ultrasons en milieu aqueux :

1.2.1 Optimisation de la cycloaddition dipolaire-1,3 :

La synthèse des isoxazolines et isoxazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione **14a-q** a été effectuée par une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile avec les dipolarophiles **13a-r** en milieu aqueux. Les oxydes de nitriles ont été générés *in-situ* par une oxydation des aldoximes en présence d'une petite quantité d'halogénure de sodium (Cl, Br et I) comme précatalyseur, 1,2 équivalent d'oxone comme oxydant et un sel de phosphate comme base (**Tableau 16**).

Tableau 16 : Optimisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du dipolarophile **13f** avec l'oxime **10a**.



Entrée ^a	Source d'halogénure (équiv.)	Base	Solvant (v/v)	t (h)	Rdt (%) ^d
1	NaCl (0.2)	Na ₃ PO ₄	EtOH/H ₂ O (2:1)	12	30
2	NaCl (0.2)	Na ₃ PO ₄	EtOH/H ₂ O (2:1)	24	35
3	NaCl (0.8)	Na ₃ PO ₄	EtOH/H ₂ O (2:1)	12	78
4	NaCl (1.1)	Na ₃ PO ₄	EtOH/H ₂ O (2:1)	12	75
5	NaCl (0.8)	Ca ₃ (PO ₄) ₂	EtOH/H ₂ O (2:1)	24	56
6	NaCl (0.8)	Na ₂ HPO ₄	EtOH/H ₂ O (2:1)	48	27
7	NaCl (0.8)	-	EtOH/H ₂ O (2:1)	48	nd
8	NaCl (0.8)	Na ₃ PO ₄	H ₂ O ou EtOH	36	Traces
9	NaCl (0.8)	Na ₂ CO ₃	MeOH/H ₂ O (2:1)	24	55
10	NaBr (0.8)	Na ₃ PO ₄	EtOH/H ₂ O (2:1)	24	nd
11	NaI (0.8)	Na ₃ PO ₄	EtOH/H ₂ O (2:1)	24	48
12^b	NaCl (0.8)	Na₃PO₄	EtOH/H₂O (2:1)	0.5	80
13 ^b	NaCl (0.8)	Na ₃ PO ₄	H ₂ O	1	Traces
14 ^c	NaCl (0.8)	Na ₃ PO ₄	EtOH/H ₂ O (2:1)	1	30

^a Dipolarophile **13f** (1mmol), Aldoxime **10a** (1.2mmol) dans (10mL) de solvant à température ambiante en présence de (1.2mmol) d'Oxone, sel d'halogénure et (1.5mmol) de base sous agitation magnétique ou sonication, ^b Réaction réalisée en utilisant la sonde ultrasonore à 5-25°C, ^c Réaction réalisée en utilisant le bac ultrasonore à 5-25°C, ^d Rendement du produit pur correspondant au régioisomère (**14c**).

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du dipolarophile **13f** avec le phényloxyde de nitrile, a été effectuée en milieu aqueux en utilisant différentes quantités du sel d'halogénure de sodium en présence d'oxone comme préoxydant et divers sels de phosphates comme base (**Tableau 16**). Il convient de noter que sous agitation magnétique pendant 12 à 24h dans un mélange de solvants EtOH/H₂O (v/v, 2:1), le cycloadduit **14c** a été obtenu avec de faibles rendements lors de l'utilisation

de petites quantités de NaCl (0,2 équiv.) (entrées 1 et 2), et même avec 0,8 équiv. de NaI (entrée 11). Tandis qu'en présence d'un seul solvant EtOH ou H₂O (entrée 8), ou en utilisant NaBr comme précatalyseur (entrée 10) et aussi en absence de base (entrée 7), le produit de cycloaddition **14c** n'a pas été formé. L'optimisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 en variant les sels de phosphate et les quantités de NaCl nous a permis de repérer les meilleures conditions et la stœchiométrie optimale globale. Sous agitation magnétique, l'utilisation de 0,8 équivalents de NaCl comme précatalyseur pendant 12h donne toujours les meilleurs résultats avec un rendement de 78% (entrée 3). Dans les mêmes conditions de réaction rapportés par Zhao et al.²⁸², nous avons obtenu le produit cycloadduit **14c** avec un rendement de 55% en utilisant Na₂CO₃ comme base (entrée 9). D'autre part, lorsque la réaction a été effectuée dans un mélange de solvant EtOH/H₂O (v/v, 1:2), en présence de NaCl (0,8 équiv.) comme source d'halogénure, oxone (1,2 équiv.) comme préoxydant et Na₃PO₄ (1,5 équiv.) comme base à 5-25 °C par sonication, nous avons observé un effet ultrasonore important conduisant à un excellent rendement de 80% dans un temps très court (30 min) (entrée 12). Parallèlement, nous avons essayé de reproduire la même réaction dans l'eau uniquement, les traces du produit **14c** ont été obtenus après 1 heure de sonication (entrée 13). Ainsi d'après ces données, il ressortait clairement que les ultrasons pouvaient accélérer la cycloaddition dipolaire-1,3 dans un milieu hétérogène et conduire à un très bon rendement d'isoxazoline et isoxazole supérieur à celui obtenu par agitation magnétique. En vue de vérifier l'effet de la sonde ultrasonore, nous avons réalisé la réaction du composé **13f** avec le phénylaldoxime **10a** pendant 1 heure sous sonication dans un bain à ultrasons (47 KHz), le rendement de l'isoxazoline **14c** n'a pas dépassé 30% (entrée 14), ce résultat est remarquablement inférieur à celui obtenu par la sonde à ultrasons.

1.2.2 Synthèse des dérivés TZD-isoxazoline/isoxazole en présence de NaCl/Oxone/Na₃PO₄ sous ultrasons :

Afin d'évaluer le champ d'application et les limitations de cette réaction par activation ultrasonore, nous avons examiné la réactivité de plusieurs aldoximes **10a-e** avec les dipolarophiles **13a-r**. Les

réactions ont été effectuées dans le mélange de solvants EtOH/H₂O (v/v, 2:1) en présence de NaCl/Oxone/Na₃PO₄ (0,8/1,2/1,5) respectivement, sous irradiation ultrasonore (**Schéma 22**).

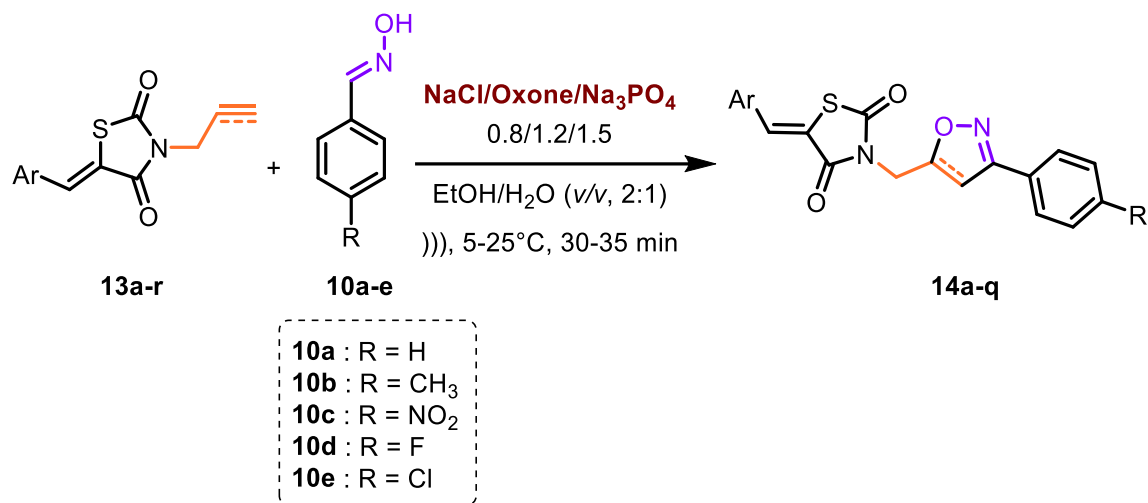


Schéma 22 : Synthèse des cycloadduits **14a-q** en présence de NaCl/Oxone/Na₃PO₄ sous US.

Selon les résultats présentés dans le **Tableau 17**, nous avons observé que tous les aldoximes **10** et les dipolarophiles **13** peuvent subir une cycloaddition dipolaire-1,3 et conduire au produit 3,5-isoxazoline ou 3,5-isoxazole désiré avec de très bons rendements (69-93%) dans les conditions optimales déterminés précédemment pendant 30 à 35 minutes de sonication. A notre surprise, lors de cette réaction, les dérivés du dimère furoxane n'ont pas été formés sous ultrasons²⁸³. Par conséquent, on conclut que les ultrasons jouent bien évidemment un rôle très important dans l'activation de cette réaction.

Tableau 17 : Synthèse sous ultrasons des isoxazolines et isoxazoles **14a-q** en présence de NaCl/Oxone/Na₃PO₄.

Produit ^a	Ar	R	Temps (min)	Rendement (%) ^b
14a	2-ClC ₆ H ₄	F	30	80
14b	2,4-diClC ₆ H ₄	F	30	85
14c	4-FC ₆ H ₄	H	30	90
14d	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	30	89
14e	4-FC ₆ H ₄	F	30	79
14f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	F	30	75
14g	Furyl	H	30	70

Chapitre III : Synthèse de nouveaux dérivés N-isoxazoline/isoxazole thiazolidine-2,4-dione dans un milieu aqueux en présence de NaCl/Oxone/Na₃PO₄ sous ultrasons.

14h	Furyl	F	30	69
14i	4-BrC ₆ H ₄	H	30	78
14j	4-BrC ₆ H ₄	F	30	88
14k	C ₆ H ₅	Cl	32	75
14l	C ₆ H ₅	NO ₂	35	69
14m	C ₆ H ₅	H	30	80
14n	4-ClC ₆ H ₄	Cl	32	85
14o	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Cl	30	89
14p	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	30	93
14q	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Cl	32	89

^a Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 des dipolarophiles **13a-r** (1mmol) avec les aldoximes **10a-e** (1.2mmol) ont été effectuées dans 10mL du mélange de solvants EtOH/H₂O, 2:1 à 5-25°C en présence de NaCl (0.8mmol), Oxone (1.2mmol) et Na₃PO₄ (1.5mmol) sous sonication, ^b Rendement du produit isolé pur.

Il convient de noter que cette réaction s'est avérée à la fois chimio et régiosélective parce qu'uniquement la double (C=C) ou la triple (C≡C) liaisons terminales du dipolarophile intervienne, contrairement à la double liaison exocyclique. Selon les données de la littérature concernant la cycloaddition intermoléculaire des oxydes de nitrile avec des allyles ou propargyles comme dipolarophiles, la régiochimie est gouvernée par les facteurs stériques et électroniques, ce qui conduit souvent à un seul régioisomère^{119, 284-286}.

D'après les résultats pertinents cités dans les **Tableau 16** et **Tableau 17**, nous avons remarqué que l'utilisation d'une source ultrasonore a conduit à une accélération significative des réactions en diminuant considérablement le temps de réaction de 12h à 0.5h avec un facteur d'accélération de (×24). Nous avons donc réussi à mettre en œuvre une meilleure alternative pour la synthèse des isoxazolines et isoxazoles en utilisant des réactifs écologiques et peu coûteux sous irradiation ultrasonore.

La caractérisation des structures des produits **14a-q** a été établie par analyse des données spectroscopiques : IR, RMN ¹H et ¹³C et spectrométrie de masse. Par exemple, le spectre RMN ¹H de l'isoxazole **14q** (

Figure 52), pris dans le DMSO-*d*₆, montre un singulet à δ = 5,07 ppm relatif aux protons du groupement méthylène (N-CH₂), un singulet à δ = 7,19 ppm correspondant aux proton unique du noyau isoxazole, les deux doublets à δ = 7,39 et 7,90 ppm et doublet dédoublé à δ = 7,57 ppm

correspondent aux 8 protons aromatiques. Le proton de la double liaison exocyclique (C=CH) résonne à $\delta = 7,98$ ppm (

Figure 51). Le spectre RMN ¹³C du composé **14q** (**Figure 53**), présente un signal à $\delta = 36,2$ ppm correspondant au carbone du méthylène (N-CH₂), un signal à $\delta = 100,9$ ppm relatif au carbone CH du cycle isoxazole. Les deux autres carbones quaternaires isoxazoliqes résonnent à $\delta = 160,6$ et $164,4$ ppm. Les deux carbones des groupements carbonyles du cycle thiazolidine-2,4-dione apparaissent à $\delta = 166,4$ et $166,5$ ppm (**Figure 51**).

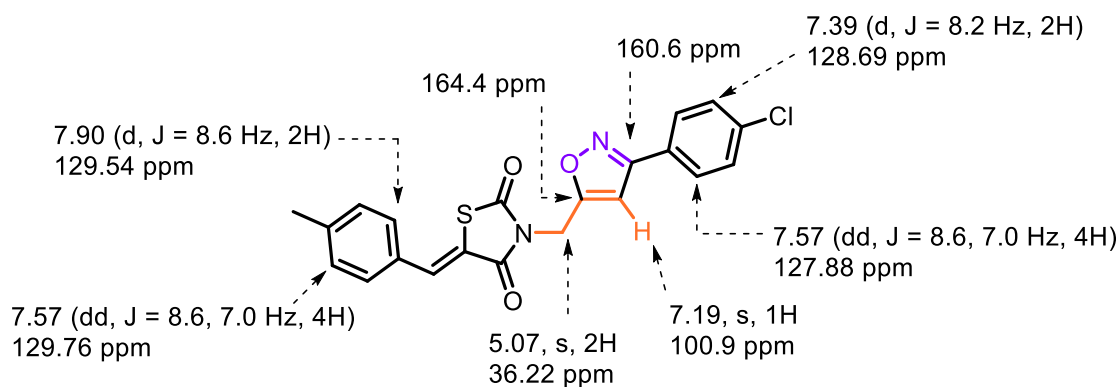


Figure 51 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C du produit **14q**.

Chapitre III : Synthèse de nouveaux dérivés *N*-isoxazoline/isoxazole thiazolidine-2,4-dione dans un milieu aqueux en présence de NaCl/Oxone/Na₃PO₄ sous ultrasons.

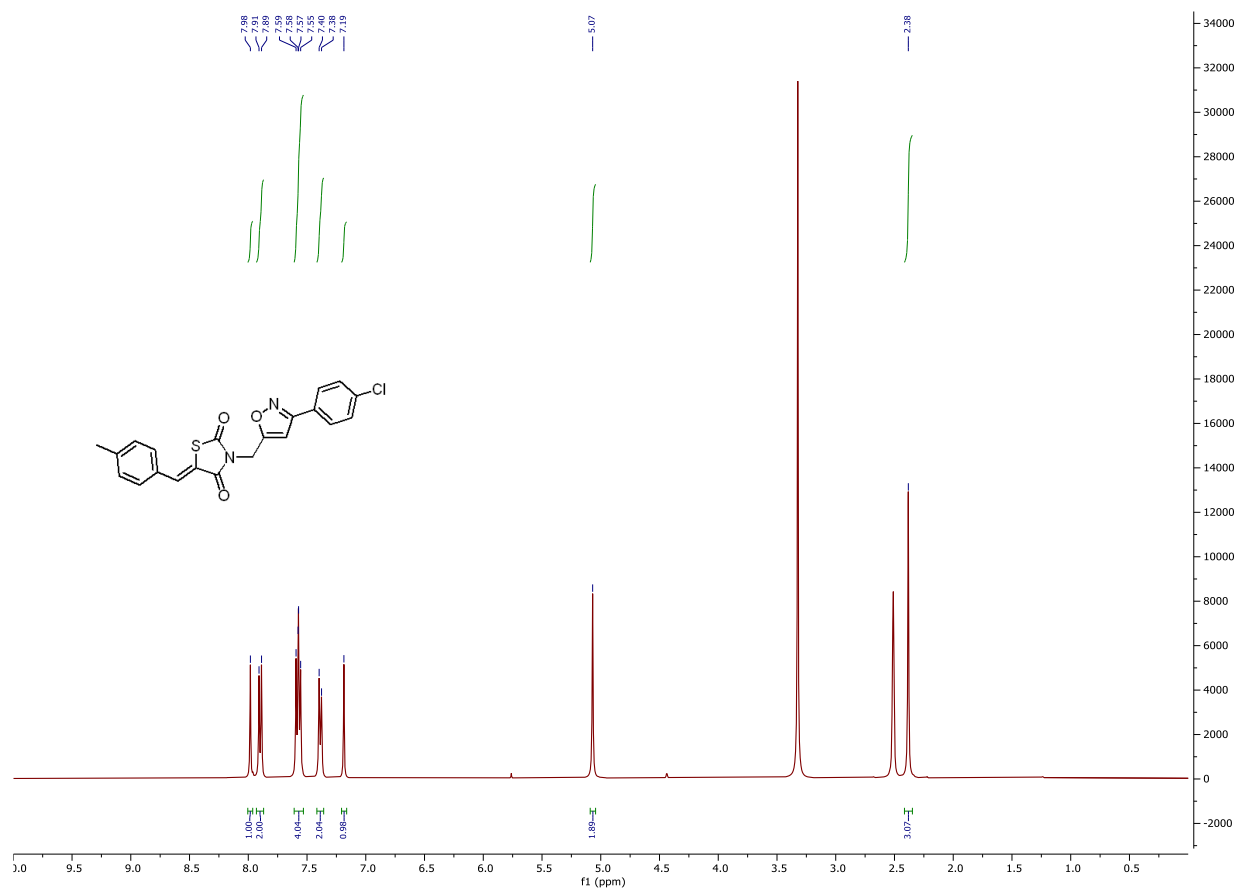


Figure 52 : Spectre RMN ¹H du produit 14q

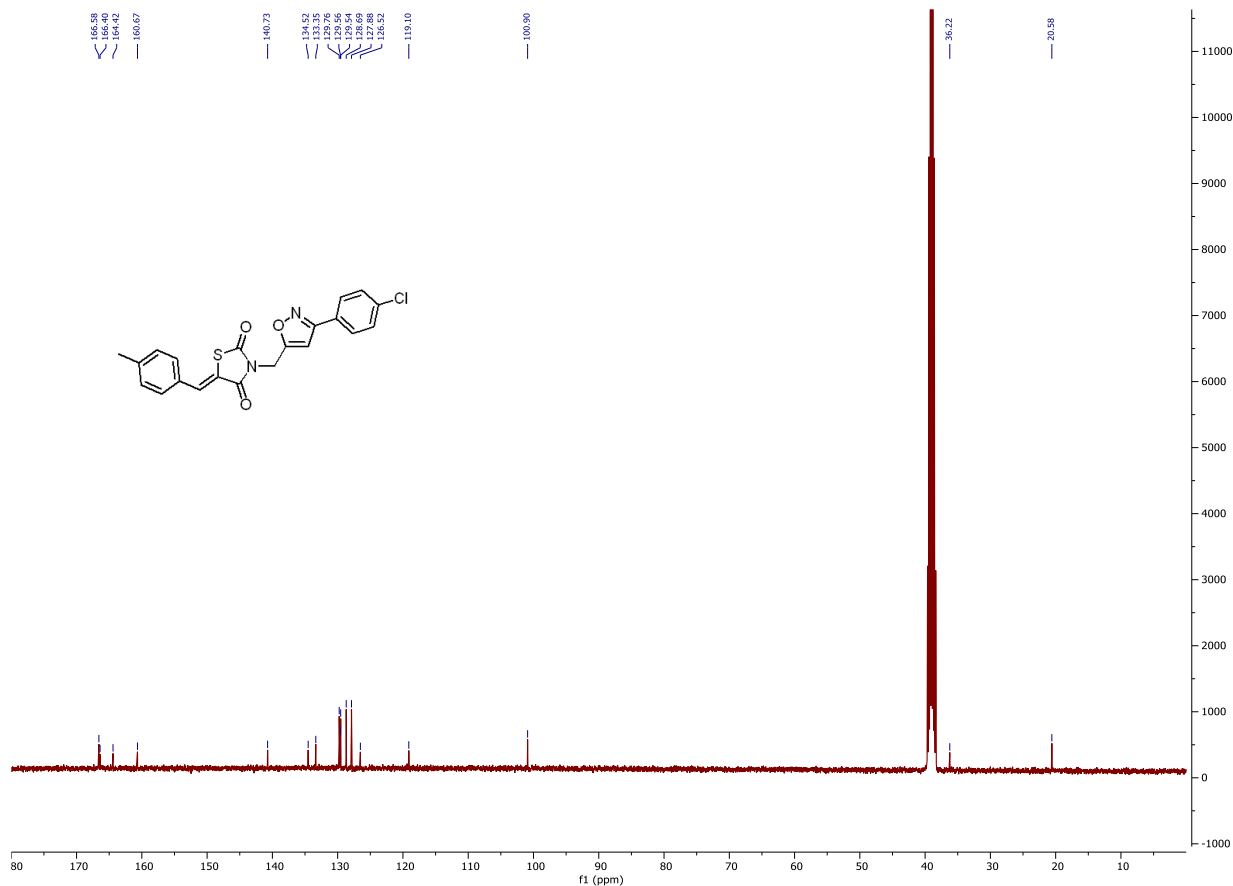


Figure 53 : Spectre RMN ¹³C du produit **14q**

1.2.3 Mécanisme réactionnel apparent :

L'optimisation expérimentale observée sous ultrasons, représentée par l'augmentation de l'efficacité de la réaction de cycloaddition en termes de régiosélectivité et stéréospécificité, l'amélioration du taux d'accélération de la réaction avec un facteur x24 en comparaison avec l'agitation conventionnelle. Ces résultats peuvent être expliqués par deux mécanismes compétitifs, qui peuvent avoir lieu simultanément ; un mécanisme concerté et un mécanisme radicalaire. Dans le cas du mécanisme radicalaire, un radical-cation va être favorisé sous sonication (**Figure 54**). Encore, la chloration de l'aldoxime peut avoir lieu avec un radical libre de chlore [Cl[•]] ou avec un cation de chlore [Cl⁺] formés et libérés à partir de la réaction du système NaCl/Oxone sous ultrasons en milieu aqueux²³². Cette réaction génère facilement l'acide hypochloreux (HOCl) ; considéré comme une source des radicaux libres du chlore. Ces radicaux réagissent avec l'aldoxime et donnent le chlorure d'hydroxymoyle, qui est par la suite déshydrochloré en présence de Na₃PO₄ conduisant au radical-cation iminoxyle (**Figure 54**). Il semble probable que la réaction de

cycloaddition dipolaire-1,3 par activation ultrasonore a été effectuée selon le mécanisme impliquant le radical-cation du chlore. Par ailleurs, la voie concertée (mécanisme de Huisgen) reste généralement moins affectée sous ultrasons^{229, 231, 232, 287, 288}. Encore, la coexistence ainsi que la compétition entre l'effet mécanique et/ou l'effet chimique des ultrasons peuvent être derrière cette amélioration des résultats de cette réaction. Cette observation confirme davantage ce qui a été décrit dans nos travaux antérieurs^{229, 231, 232, 287}. Les effets mécaniques des ultrasons sont qualitativement et quantitativement plus importants que ceux générés par agitation conventionnelle.

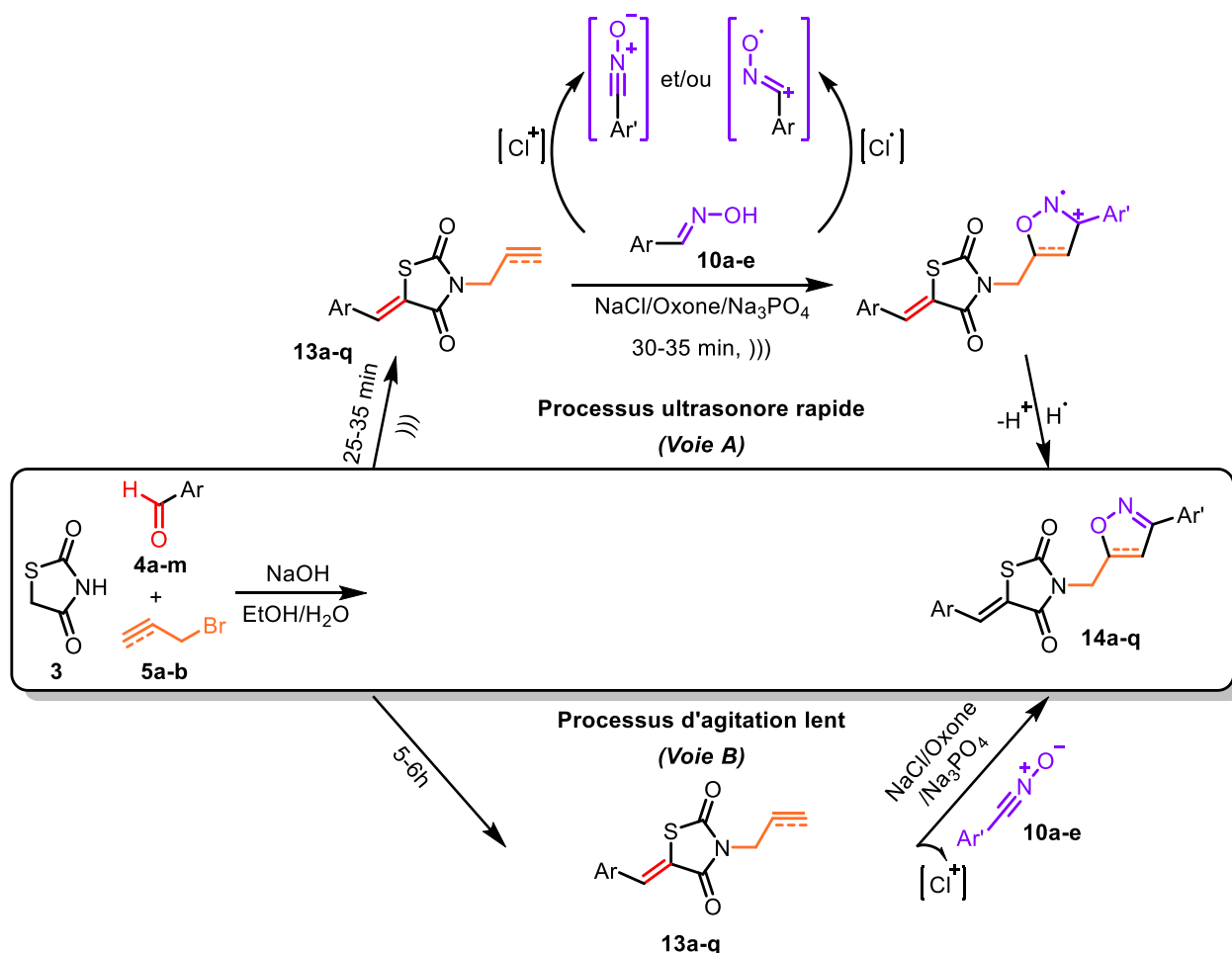


Figure 54 : Les mécanismes concerté et radicalaire, probables pour la réaction de cycloaddition.

3 Conclusion :

Au cours de ce chapitre, nous avons développé une nouvelle méthodologie verte pour la synthèse des isoxazoline et isoxazole dérivés de la thiazolidine-2,4-dione **14a-q** via une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, en utilisant des réactifs peu coûteux et non toxiques

Chapitre III : Synthèse de nouveaux dérivés N-isoxazoline/isoxazole thiazolidine-2,4-dione dans un milieu aqueux en présence de NaCl/Oxone/Na₃PO₄ sous ultrasons.

(NaCl/Oxone/Na₃PO₄) dans un mélange de solvants verts EtOH/H₂O. L'utilisation des ultrasons comme une source d'énergie alternative réduit considérablement le temps de réaction de 24 fois en comparaison avec la méthode d'agitation classique tout en améliorant le rendement de la réaction. En outre, nous avons réussi à bien appliquer la réaction *one-pot* à trois composants développée et détaillée dans le chapitre précédant mettant en œuvre la thiazolidine-2,4-dione, les aldéhydes aromatiques et le bromure d'allyle ou de propargyle pour la synthèse des dipolarophiles **13a-r** dans l'éthanol/eau. Cette stratégie s'est montrée encore une fois efficace en termes de haute chimio/régiosélectivité et de rendement. Les composés synthétisés ont été évalué pour leur activité antidiabétique et dont les résultats sont présentés dans le chapitre V.

*Chapitre IV : Synthèse de nouveaux dérivés hybrides
triazole-thiazolidine-2,4-dione sur SiO₂-Cu(II) sans
solvant assistée par micro-ondes.*

1 Introduction :

Le 1,2,3-triazole est un hétérocycle complètement insaturé à cinq chaînons contenant trois atomes d'azote adjacents et deux carbones. C'est un fragment d'immense popularité en chimie médicinale^{11, 289}, au point qu'il figure comme pharmacophore dans plusieurs médicaments, notamment l'anticancéreux Mubritinib, l'anticonvulsivant Rufinamide, l'antibiotique Tazobactam, et l'antiagrégant plaquettaire Ticagrélor (**Figure 55**).

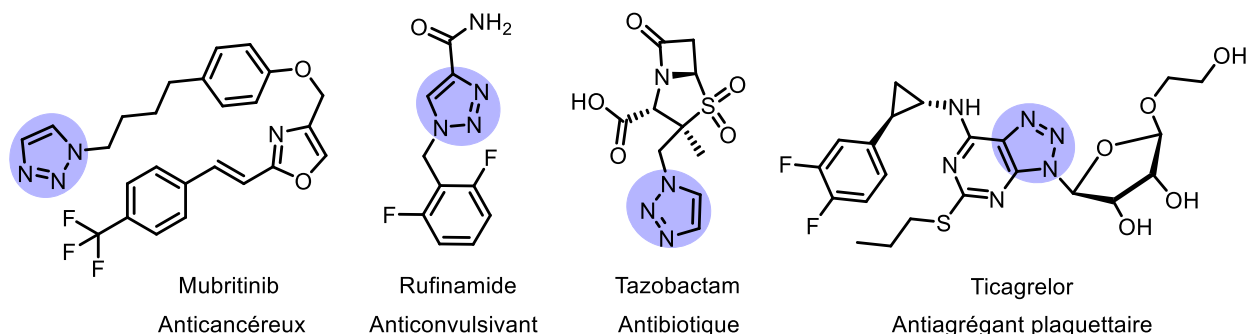


Figure 55 : Structure des médicaments contenant le motif 1,2,3-triazole.

Par ailleurs, les nucléosides sont des composés essentiels présents dans plusieurs substances bioactives connus pour leur activité inhibitrice de la topoisomérase et leur efficacité antitumorale^{290, 291}. Étant donné que le sucre interagit avec le sillon mineur de l'ADN, des modifications de ce fragment pourraient améliorer le potentiel de reconnaissance du médicament au niveau de la cible biologique²⁹².

D'autre part, les méthodes sans solvant sont développées en synthèse organique pour améliorer les procédés conventionnels en les rendant plus propres, plus sûres et plus faciles à réaliser pour des raisons d'économie et de toxicité posé par l'utilisation des solvants organiques^{293, 294}. Étant donné que la synthèse organique à la fois économique et respectueuse de l'environnement est de plus en plus recherchée²⁹⁵, les réactions en milieu sec assistées par micro-ondes sont parmi les meilleures alternatives envisagées^{12, 15, 296-298}.

Les méthodes sans solvant présentent donc un grand intérêt économique et environnemental. Il a été prouvé que les réactions sans solvant, sur des supports solides minéraux induisent des augmentations notables de réactivité et de sélectivité²⁹⁴. Ces méthodologies peuvent être améliorées davantage par la contribution bénéfique de l'activation aux micro-ondes en termes de sûreté, efficacité, rentabilité et gain de temps. Le chauffage par micro-ondes est une meilleure alternative verte du chauffage conventionnel.

Il reste vrai que le meilleur solvant est l'absence de solvant « The best solvent is no solvent »²⁹⁹. De ce fait, l'utilisation des procédés sans solvant par activation aux micro-ondes augmente rapidement et donne souvent une grande satisfaction²⁹³.

Dans le même contexte, nous souhaitons développer une nouvelle stratégie de synthèse de nouveaux composés hybrides 1,2,3-triazole-thiazolidine-2,4-dione sur support solide en milieu sec par activation aux micro-ondes (**Figure 56**).

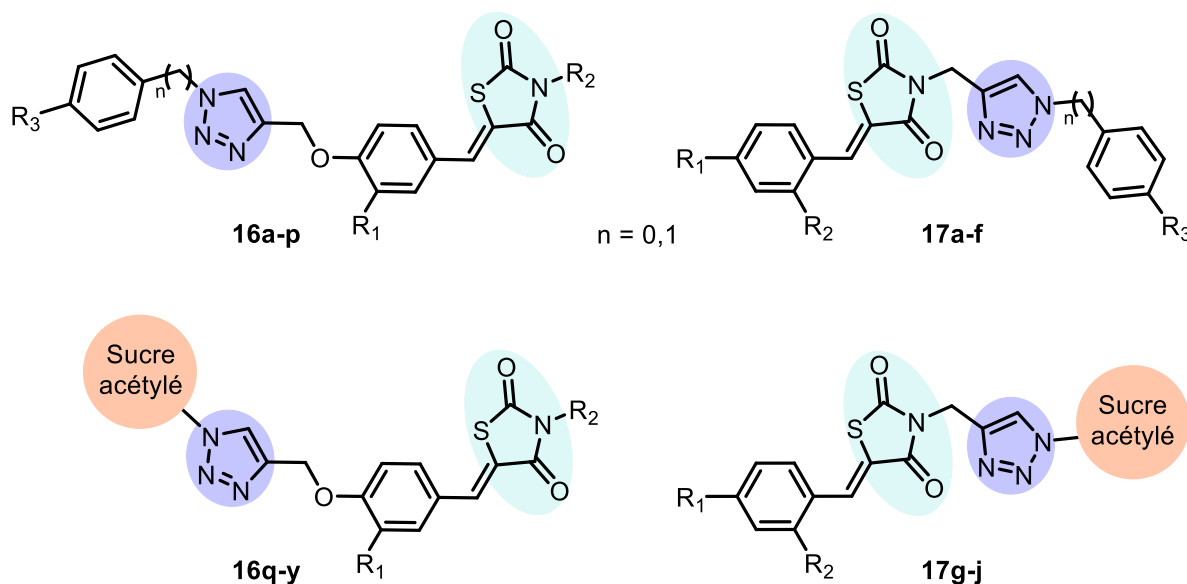


Figure 56 : Les différentes chimiothèques moléculaires synthétisées dans ce chapitre.

Notre stratégie de synthèse des dérivés hybrides TZD-Triazoles **16a-y** et **17a-j** repose dans un premier lieu sur la préparation en milieu sec des dipolarophiles **8g-l** et **13j-p** pour les engager par la suite dans une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 *via* la réaction chimie click avec les azides d'alkyle **15a-g** comme dipole-1,3. Nous avons développé par la suite de nouvelles conditions expérimentales en milieu sec sur silice comme support solide imprégné par du cuivre (II) comme catalyseur (SiO₂-Cu(II)) (**Schéma 23**).

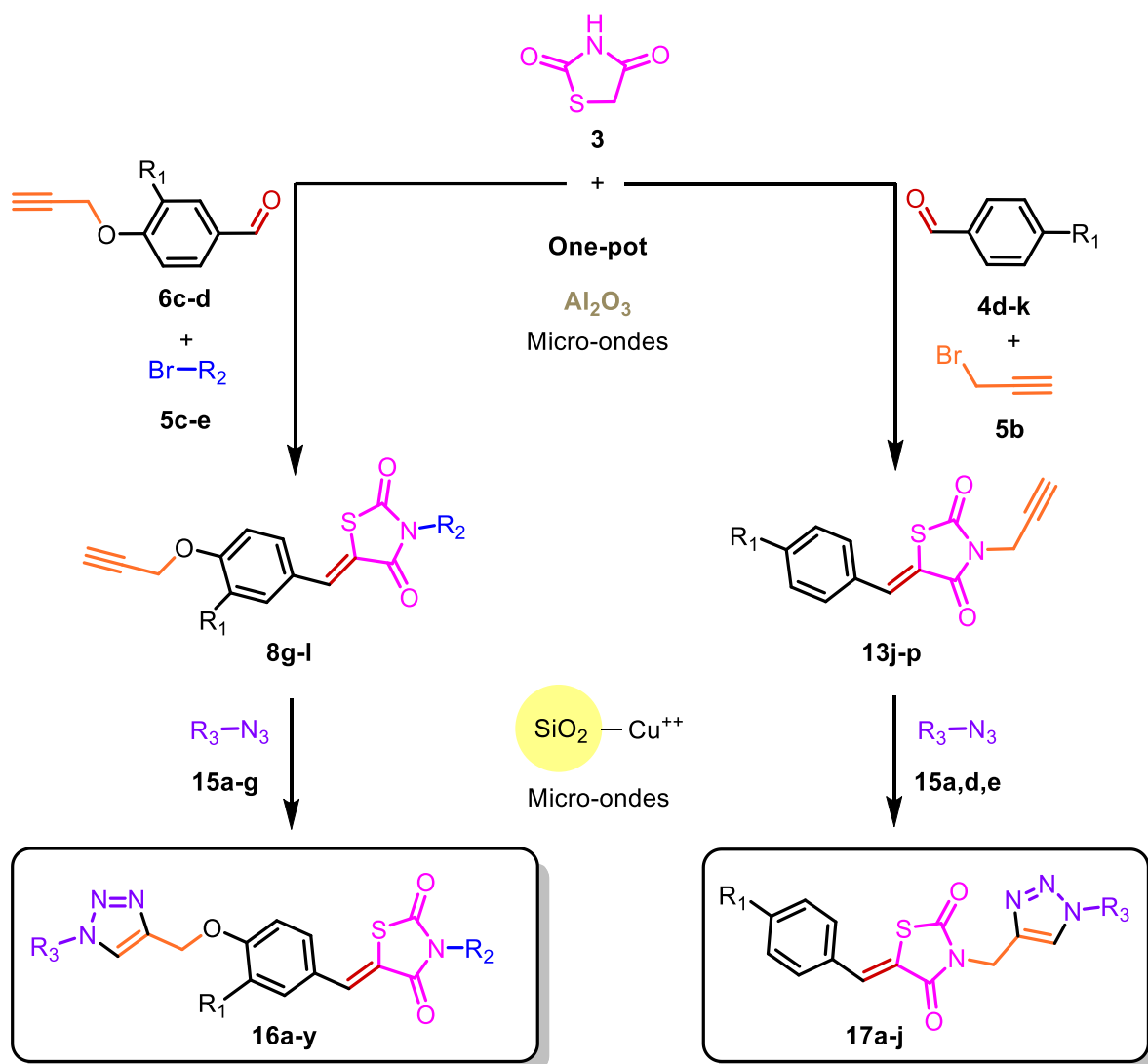


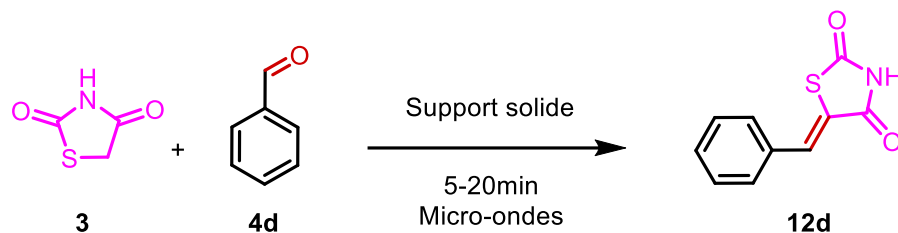
Schéma 23 : Schéma global des réactions développées et effectuées dans ce chapitre.

2 Synthèse *one-pot* des dipolarophiles en milieu sec assistée par micro-ondes :

2.1 Optimisation de la condensation de Knoevenagel en milieu sec :

Nous avons optimisé la réaction de condensation de Knoevenagel, de la thiazolidine-2,4-dione avec l'aldéhyde **4d** en utilisant une variété de support solide en milieu sec par activation aux micro-ondes (**Tableau 18**).

Tableau 18 : Optimisation de la condensation de la TZD avec l'aldéhyde **4d** en milieu sec.



Entrée ^a	Support solide	Temps (min)	Température (°C)	Rendement ^b (%)
1 ^c	NaOH _(aq) /EtOH	300	25	70 ²⁷¹
2	-	20	110	Nd
3	Al ₂ O ₃ (calcinée)	20	110	Nd
4	Al ₂ O ₃ (acide)	10	109	75
5	Al ₂ O ₃ (neutre)	5	108	79
6	SiO ₂	5	105	89
7	Al₂O₃ (basique)	5	108	95
8 ^d	Al ₂ O ₃ (basique)	10	110	30
9 ^e	Al ₂ O ₃ (basique)	30	110	Traces

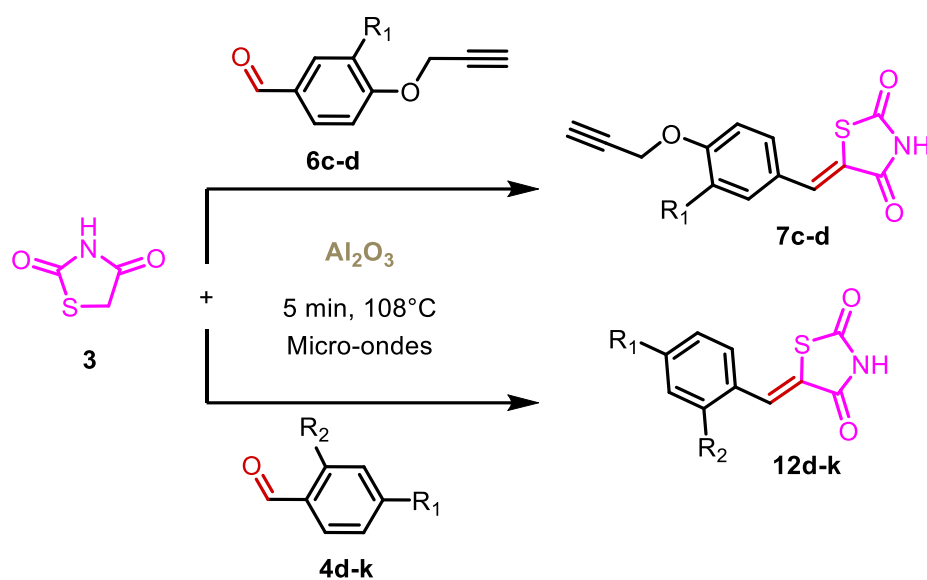
^a Thiazolidine-2,4-dione **3** (1mmol) et benzaldéhyde **4d** (1mmol) ont été absorbés sur support solide (1g/mmol de **3**) et irradiés sans solvant par micro-ondes dans un système ouvert à (105°C < T < 112°C) mesurée par un thermomètre à distance avec détection infrarouge. ^b Rendement du produit **12d** pur. ^c Réaction réalisée dans des conditions classiques en présence de NaOH (voir référence²⁷¹). ^d Réaction réalisée dans un réacteur fermé. ^e Réaction réalisée par chauffage classique en milieu sec.

Afin d'examiner les avantages de la procédure sans solvant, nous avons d'abord effectué la condensation de Knoevenagel en présence d'une solution aqueuse de NaOH dans l'éthanol, et nous avons obtenu le produit désiré **12d** avec un rendement de 70% après 5h d'agitation à température ambiante²⁷¹ (entrée 1). Ensuite, nous avons éliminé le solvant et nous avons remarqué que la réaction réalisée sous micro-ondes avec les réactifs seuls ou sur alumine calcinée, n'a pas eu lieu avec une T_{max} mesurée à la fin de la réaction, égale à 110°C durant 20 min (entrées 2 et 3). Par la suite, nous avons observé une accélération remarquable de la réaction nécessitant seulement 5 à 10 min d'exposition aux micro-ondes (entrées 4-7). Dans ces conditions, nous avons observé alors une amélioration meilleure du rendement en produit **12d** allant de 75 à 95%, lorsque la réaction a été réalisée sur alumine amorphe (acide, basique ou neutre) ou sur silice comme supports solides (entrées 4-7). Cela peut être lié aux effets catalytiques possibles de la réaction en milieu sec à la

surface du support, aussi le rôle que peut jouer le support comme solvant pour diluer les réactifs à la surface hydroxylée de l'alumine ou de la silice, qui possèdent des surfaces spécifiques élevées (> 300m²/g). Cependant, l'utilisation d'un réacteur micro-ondes à récipient fermé n'a pas favorisé cette condensation même après 10 min d'irradiation à 110°C. le produit **12d** a été obtenu avec un faible rendement de 30% (entrée 8). Cela peut être dû à la déshydratation réversible sous pression qui s'avère être une transformation difficile parce que la quantité d'eau éliminée du produit dans un système fermé pousse l'équilibre en faveur des composés hydratés. Afin de vérifier l'effet des micro-ondes sur la réaction de condensation observée sur alumine basique (entrée 7), nous avons chauffé le mélange réactionnel dans les mêmes conditions de temps et Tmax mesurés sous MO (110°C, 30 min) (entrée 9), et nous n'avons observé que des traces du produit **12d**. Par conséquent, le meilleur résultat a été obtenu en utilisant l'alumine basique dans un système ouvert, et le produit souhaité **12d** pur a été isolé avec un excellent rendement de 95% après 5 min d'irradiation par micro-ondes à 108°C (entrée 7). Il convient de noter que la réactivité augmente remarquablement en présence de supports hydroxylés, cela implique une amélioration significative du rendement du produit **12d** dans un temps court (entrées 5, 6 et 7). L'implication des groupements hydroxyles sur la surface des supports non calcinés d'alumine et de silice joue un rôle déterminant dans l'activation chimique de la condensation du groupement méthylène actif de la TZD avec les aldéhydes aromatiques. La réaction sans solvant sur support solide est donc écologique, économique, rapide et efficace.

La méthode repérée précédemment a été étendue à la synthèse de nos arylidènes **7c-d** et **12d-k** pour conduire à d'excellents rendements variant de 81 à 98%. La réaction a été effectuée en imprégnant la thiazolidine-2,4-dione **3** et l'aldéhyde **4** ou **6** sur alumine basique et en irradiant le mélange réactionnel pendant 5 minutes par micro-ondes dans un réacteur ouvert³⁰⁰. Toutes les réactions ont été réalisées avec succès, et les résultats obtenus sont résumés dans le **Tableau 19**.

Tableau 19 : Synthèse des arylidènes **7c-d** et **12d-k** en milieu sec par micro-ondes.



Produit ^a	R ₁	R ₂	Rendement (%) ^b
7c	H	-	95
7d	OMe	-	98
12d	H	H	95
12e	CH ₃	H	92
12f	NO ₂	H	81
12g	H	Cl	90
12h	Cl	Cl	89
12i	OCH ₃	H	98
12j	Cl	H	98
12k	Br	H	93

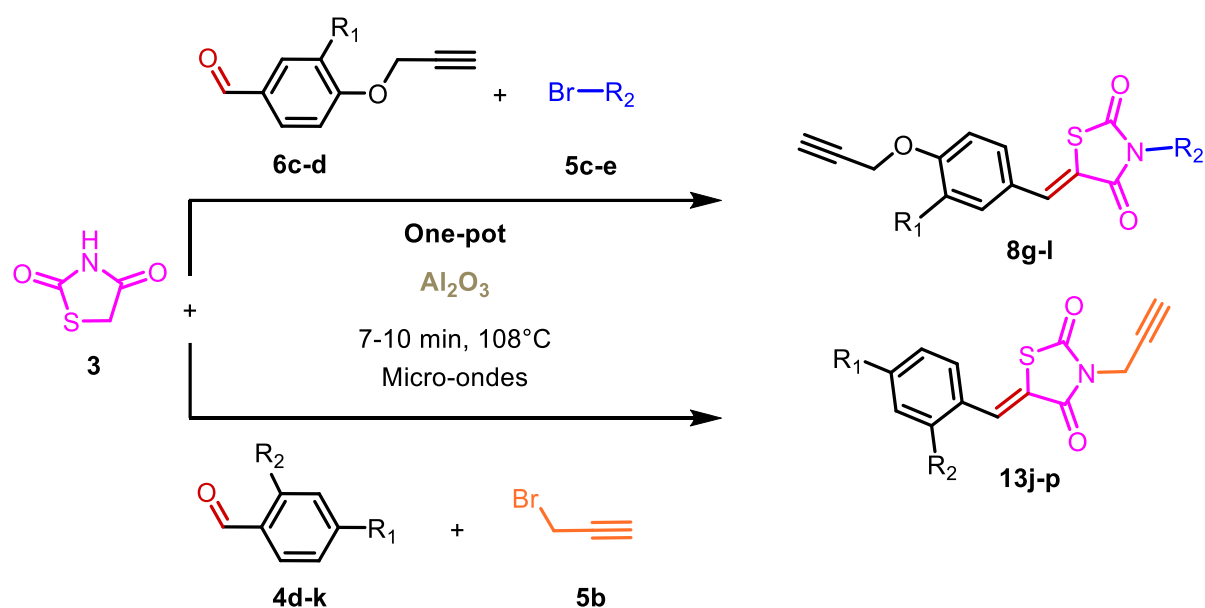
^a Thiazolidine-2,4-dione **3** (1 mmol), Aldéhyde **4** ou **6** (1 mmol) ont été absorbés sur support solide (1g/mmol de **3**) et irradiés sans solvant par micro-ondes dans un réactant ouvert à ($105^\circ\text{C} < T < 112^\circ\text{C}$) mesurée numériquement par un thermomètre infrarouge. ^b Rendement du produit isolé **7** ou **12** pur.

2.2 Synthèse *one-pot* des dipolarophiles en milieu sec :

De la même façon, nous avons tenté de *N*-alkyler notre chimiothèque d'arylidènes **7c-d** et **12d-k** avec les bromures d'alkyles **5c-e** ou le bromure de propargyle **5b** sur l'alumine basique par activation aux micro-ondes en vue de combiner les étapes de synthèse pour une bonne rentabilité dans des temps de réaction courts en milieu sec sous micro-ondes. Cette réaction s'est révélée aussi

facile que la précédente ce qui nous a encouragé à mettre la thiazolidine-2,4-dione **3** et les aldéhydes **6c-d** ou **4d-k** avec les bromures d'alkyles **5c-e** ou le bromure de propargyle **5b** sur alumine basique sous irradiation micro-ondes pendant 7 à 10 min. Cette réaction *one-pot* a permis l'obtention des produits *N*-alkylés **8g-l** et **13j-p** et les isoler avec une grande pureté et d'excellents rendements (77-95%). Il convient de noter que la silice et l'alumine neutre permettent de catalyser également cette réaction *one-pot*. Le **Tableau 20** regroupe les différents résultats obtenus lors de la condensation et la *N*-alkylation de la thiazolidine-2,4-dione **3** en une seule étape sur support solide, en milieu sec sous irradiations des micro-ondes.

Tableau 20 : Synthèse *one-pot* des dipolarophiles **8g-l** et **13j-p** en milieu sec sous micro-ondes.



Produit ^a	R ₁	R ₂	Temps (min)	Rendement (%) ^b
8g	H	C ₂ H ₅	7	84
8h	OMe	C ₂ H ₅	7	89
8i	H	CH ₂ C ₆ H ₅	10	77
8j	OMe	CH ₂ C ₆ H ₅	10	95
8k	H	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	9	87
8l	OMe	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	9	93

13j	H	H	7	95
13k	CH ₃	H	7	85
13l	H	Cl	7	75
13m	Cl	Cl	8	78
13n	OCH ₃	H	8	94
13o	Cl	H	7	89
13p	Br	H	8	75

^a Thiazolidine-2,4-dione **3** (1mmol), Aldéhyde **4** ou **6** (1mmol) et bromure d'alkyle ou de propargyle **5** (1.1 mmol) imprégnés sur Al₂O₃ (1g/mmol de **3**), sous irradiation micro-ondes à 108°C, ^b Rendement du produit isolé **8** ou **13** pur.

Cette réaction *one-pot* en milieu sec assistée par micro-ondes s'est avérée chimiosélective et diastéréosélective. A la fin de la réaction, un produit unique **8g-l** et **13j-p** a été récupéré. Cela confirme que seul le site amine a été alkylé par les bromures d'alkyle ou de propargyle. Tandis que le méthylène actif a réagi avec les aldéhydes uniquement formant une double liaison selon une réaction de condensation de Knoevenagel.

Nos dipolarophiles dérivés de la TZD **8g-l** et **13j-p** obtenus ont été tous caractérisés par IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et spectrométrie de masse. A titre d'exemple, le spectre RMN ¹H du produit **13n** (**Figure 58**) présente un triplet avec un déplacement chimique $\delta = 3.33$ ppm ($J = 2.6$ Hz) correspondant au proton CH propargylique, un singulet à $\delta = 3.85$ ppm attribuable aux protons du groupement méthoxy (CH₃O) et un doublet à $\delta = 4.43$ ppm ($J = 2.6$ Hz) relatif aux protons du groupement méthylène (N-CH₂). De plus, la présence de deux doublet à $\delta = 7,13$ et $7,63$ ppm caractéristiques des protons aromatique et un singulet $\delta = 7,95$ ppm attribuable au proton de la liaison exocyclique benzyldénique C=CH (**Figure 57**). D'autre part, le spectre RMN ¹³C du composé **13n** (**Figure 59**) présente un signal à $\delta = 29.95$ ppm qui correspond à N-CH₂. Le carbone du groupement méthoxy apparaît à $\delta = 55.01$ ppm et le CH propargylique à $\delta = 76.72$ ppm. Le signal à $\delta = 133.30$ ppm est attribuable au carbone de la liaison exocyclique C=CH (**Figure 57**).

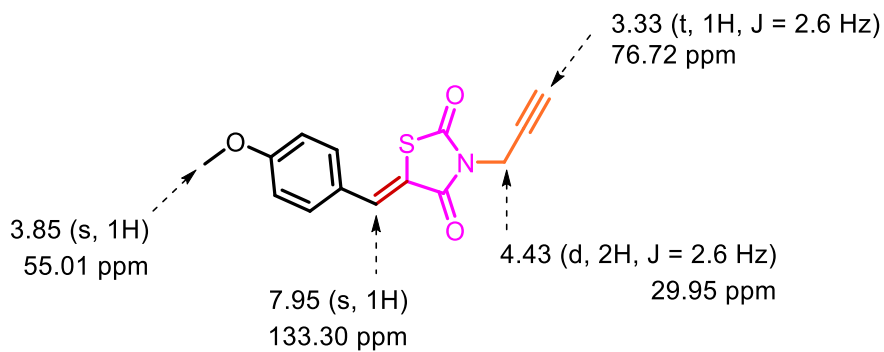


Figure 57 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C du produit **13n**.

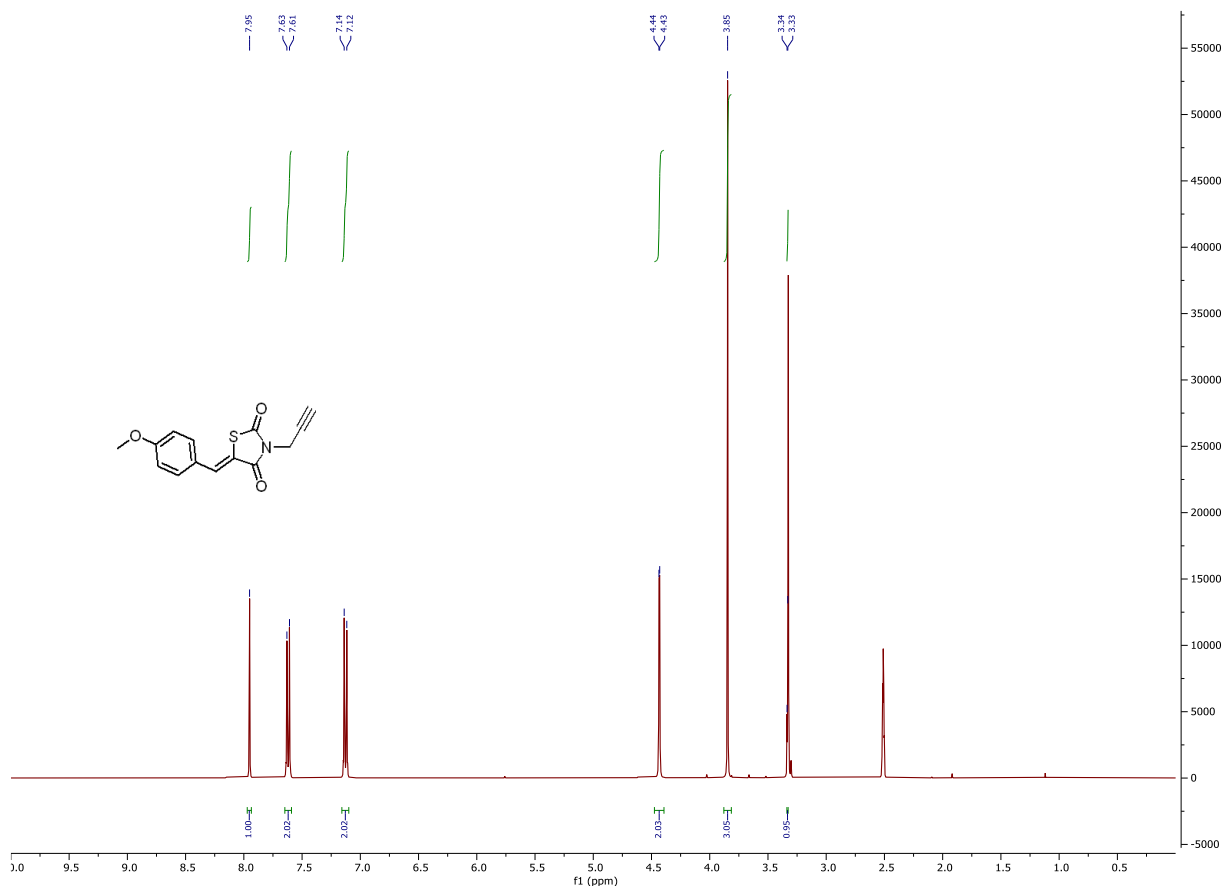


Figure 58 : Spectre RMN ¹H du dipolarophile **13n**.

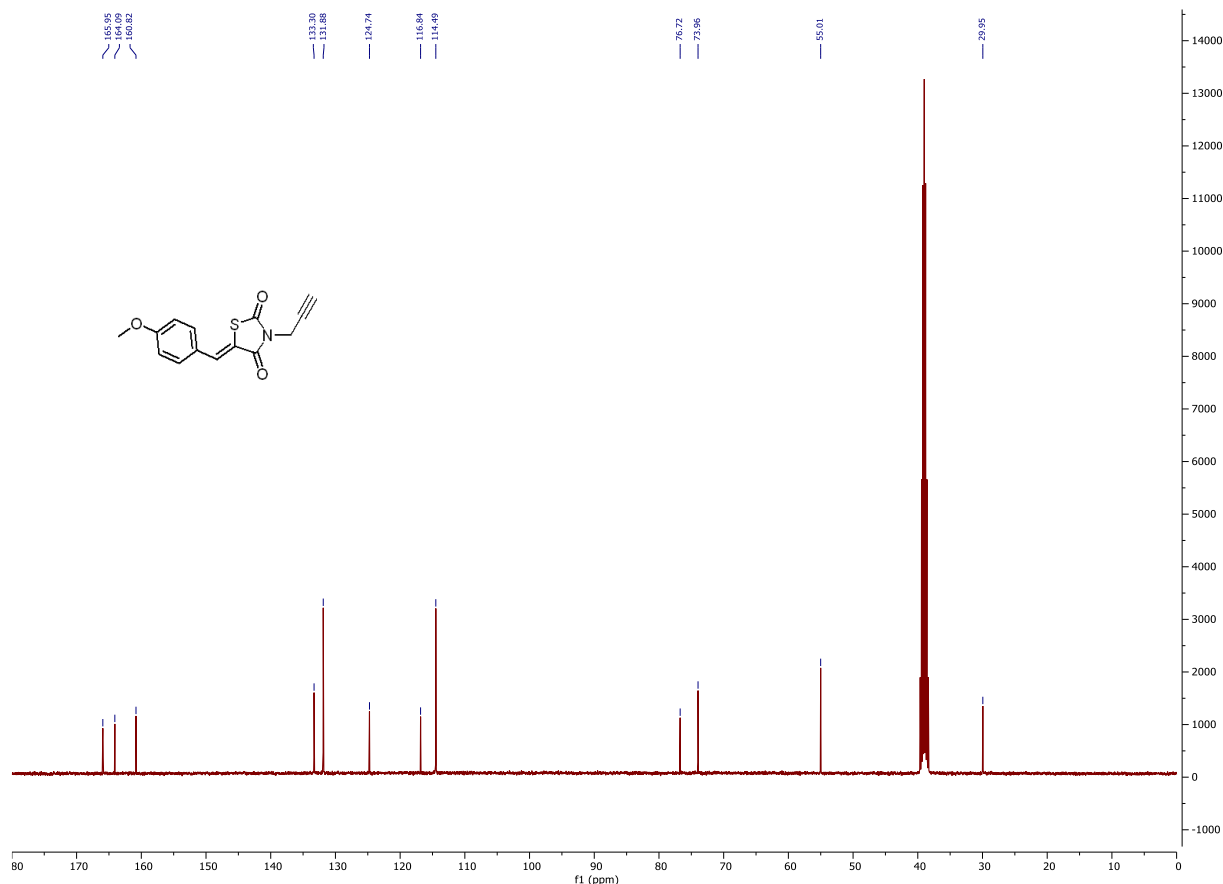


Figure 59 : Spectre RMN ¹³C du dipolarophile **13n**.

2.3 Mécanisme réactionnel proposé :

L'alumine (Al₂O₃) comme support solide a joué deux rôles essentiels dans cette réaction, comme solvant en diluant les réactifs à la surface de support, et comme catalyseur acido-basique en activant la réaction à la surface^{201, 204, 209, 301, 302}. L'alumine peut agir comme base ou acide pour provoquer des réarrangements moléculaires et des réactions chimiques³⁰³.

Nous avons proposé un mécanisme réactionnel pour l'élaboration des dipolarophiles **8g-l** et **13j-p** synthétisés sur support solide sous irradiation micro-ondes à partir de la thiazolidine-2,4-dione **3**, les aldéhydes **6c-d** ou **4d-k** et le bromure d'alkyle **5c-e** ou de propargyle **5b** (**Figure 60**). Tout d'abord, l'alumine peut être activée par une déshydratation de sa surface permettant d'activer les réactifs sur la surface du support. Ainsi, le support contient des sites basiques de Lewis (O⁻) et des sites acides de Lewis (Al⁺). Ensuite, les sites basiques réagissent comme une base et arrachent les hydrogènes labiles de NH et du méthylène, alors que les sites acides réagissent comme un acide de Lewis et assistent les doublets libres de l'aldéhyde (C=O) et du bromure d'alkyle (R-Br). Après

déshydratation et formation de la double liaison exocyclique, notre dipolarophile se forme à la surface du support. Les produits **8** ou **13** ainsi que l'alumine ont été récupérés par des opérations très simples, élution suivie par filtration.

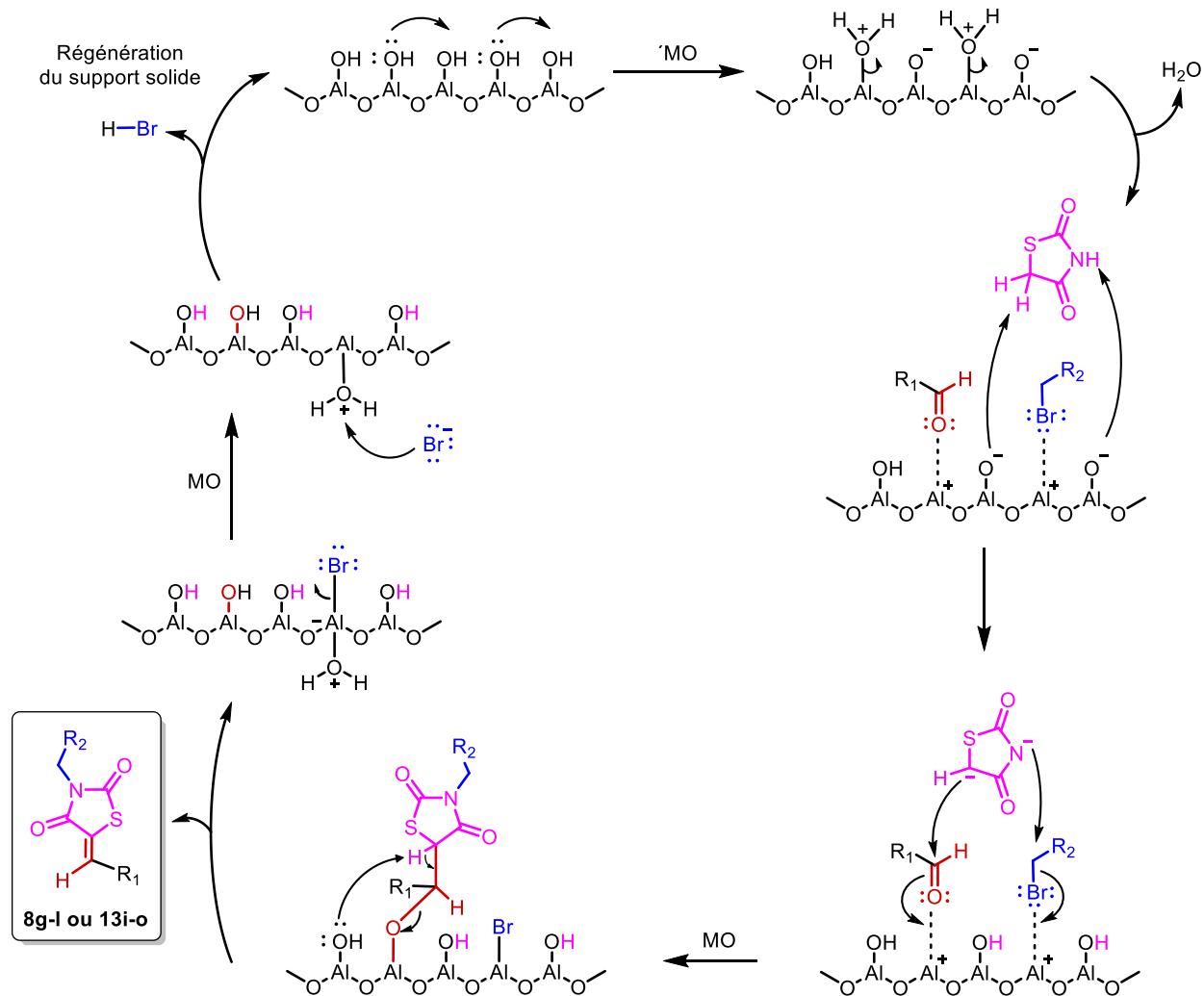


Figure 60 : Mécanisme proposé pour la synthèse *one-pot* des dipolarophiles **8g-l** et **13j-p** sur Al₂O₃ par activation des micro-ondes.

3 Synthèse de nouveaux triazoles dérivés de la thiazolidine-2,4-dione en milieu sec activée par les micro-ondes en présence de SiO₂-Cu(II):

3.1 Optimisation de la réaction de CuAAC par micro-ondes en milieu sec :

Les composés 1,2,3-triazoles sont connus depuis plus d'un siècle³⁰⁴. Leur synthèse consiste en une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre un azoture et un alcyne en présence d'une base. En effet, cette synthèse organique moderne se concentre principalement sur la conception de nouvelles

méthodologies vertes, dans des conditions réactionnelles adéquates et efficaces pour l'élaboration des dérivés de 1,2,3-triazole complexes. C'est donc devenu un défi important pour la communauté des chimistes organiciens^{3, 305}. A ce nouveau challenge fait écho l'apparition du concept de « Click Chemistry » en 2001¹⁵⁸, conduisant à une réaction chimique régiosélective, quantitative et réalisable en présence d'un catalyseur métallique. Le métal le plus connu être compatible avec cette réaction et qui permet l'obtention de 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué est le cuivre (I)^{158-160, 162}.

De notre part, nous proposons d'élaborer une grande chimiothèque bien variée afin de pouvoir repérer de bons candidats biologiquement actifs ainsi qu'étudier la relation entre la structure et l'activité. Pour ce faire, nous avons optimisé les conditions opératoires de la réaction modèle ci-dessous afin de trouver les plus adéquates. Nous avons procédé en utilisant des catalyseurs homogènes et hétérogènes contenant le cuivre (II) en présence ou en absence de solvant et de ligand ou réducteur sous agitation conventionnelle ou par micro-ondes (**Tableau 21**).

Tableau 21 : Optimisation de la cycloaddition dipolaire-1,3 du dipolarophile **8h** avec l'azide **15c**.



Entrée ^a	Catalyseur	Ligand ou réducteur	Solvant (v/v, 2/1)	Activation conventionnelle		Activation par micro-ondes	
				t (h)	Rdt (%) ^b	t (min)	Rdt (%) ^b
1	CuSO ₄	Et ₃ N/AscNa	EtOH/H ₂ O	24	56 ^e	--	--
2	SiO ₂ -Cu(II) (4%) ^c	Et ₃ N/AscNa	EtOH/H ₂ O	24	70	--	--
3	SiO ₂ -Cu(II) (4%) ^c	Et ₃ N/AscNa	-	20	Traces	20	86
4	SiO ₂ -Cu(II) (4%) ^c	-	-	20	Traces	20	25
5	SiO₂-Cu(II) (4%)^c	AscNa	-	20	Traces	20	87
6	SiO ₂ -Cu(II)(10%) ^d	-	-	--	--	23	58 ^e

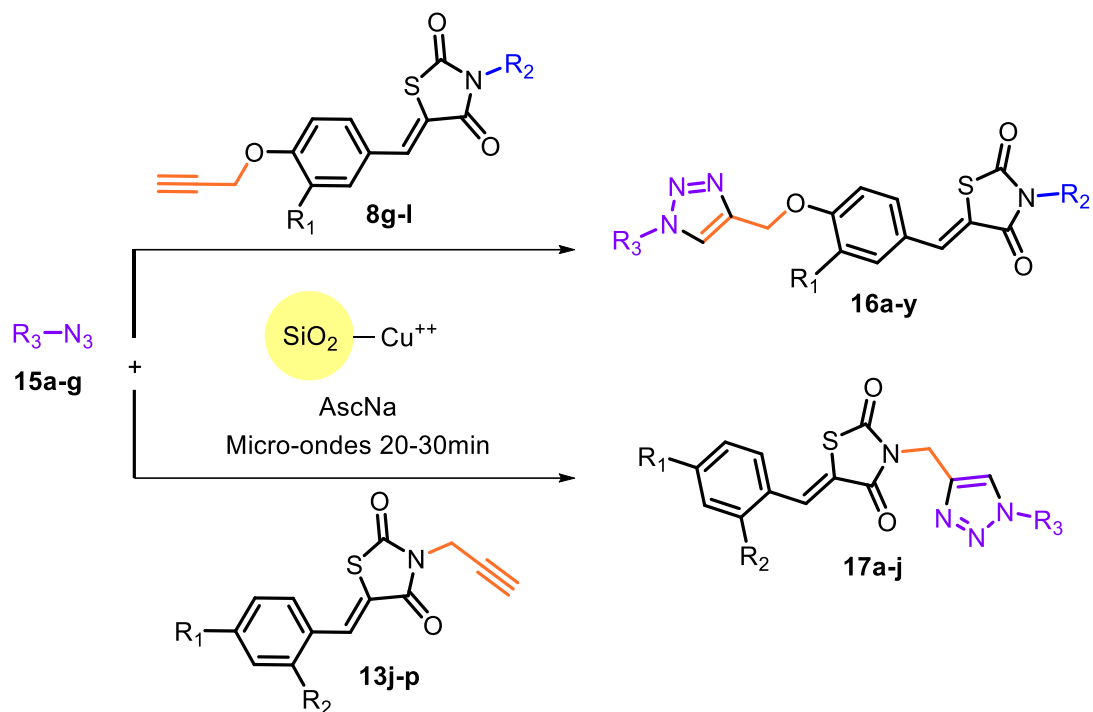
^a Dipolarophile **8h** (1mmol), Azide **15c** (1mmol), catalyseur (20%), réducteur (40%), ligand (1.1mmol) en présence de solvant ou en milieu sec, par activation conventionnelle ou micro-ondes, ^b rendement du produit isolé **16e** pur, ^c SiO₂-Cu(II) (4% : 4mg du Cu(II) pour 100 mg de silice), ^d SiO₂-Cu(II) (10%), ^e réaction incomplète.

Les expériences réalisées en présence de CuSO₄, de l'Ascorbate de sodium comme réducteur et de l'Et₃N comme ligand dans l'EtOH/H₂O (v/v 2:1) a conduit au cycloadduit **16e** avec un rendement moyen de 56% pendant 24 h par agitation magnétique (entrée 1). Nous nous sommes inspirés par la suite de la méthode développée dans notre laboratoire²³⁵ visant la préparation des systèmes 1,2,3-triazoliques en présence du cuivre (II) absorbé sur silice mésoporeuse dans l'EtOH/H₂O. Par conséquent, une amélioration nettement observée en ajoutant la silice comme support imprégné par le CuSO₄ avec un taux de 4% pour former le produit **16e** avec un bon rendement de 70% par agitation magnétique (entrée 2). Par ailleurs, nous constatons que la réaction effectuée sans solvant catalysée par le système silice- Cu(II) (4%), n'a pas besoin d'une base mais en présence d'un agent réducteur pour bien conduire au produit triazole **16e** avec des excellents rendements (environ 87%) sous irradiation micro-ondes (entrées 3,4 et 5). En effet, la réaction de cycloaddition de l'alcyne **8h** et de l'azoture **15c** est totale sous MO pendant 20h à une température maximale mesurée à la fin d'irradiation variant de 120 à 122°C. Par chauffage classique dans les mêmes conditions de temps et de température maximale (t_{120°C} =20min) mesurés sous MO, la réaction n'a pas évolué pour isoler le produit **16e** sous forme des traces (entrées 3, 4 et 5). L'utilisation d'un excès de Cu (10%) pendant 23 min sous irradiation micro-ondes a conduit à une diminution du rendement en produit **16e** de 58% (entrée 6). Cette diminution de réactivité observée sous micro-ondes peut être dû à l'agrégation des particules de cuivre à la surface du support solide^{306, 307}. Le meilleur résultat a été observé en présence d'un agent réducteur et en présence de 4% de Cu(II)-SiO₂ en milieu sec sous micro-ondes pendant 20 min (entrée 5). L'effet des irradiations micro-ondes comme source d'énergie était efficace pour activer cette réaction, par conséquent, nous avons observé une amélioration significative en rendement du triazole **16e** avec une accélération remarquable de la réaction par rapport à la méthode conventionnelle (**Tableau 21**).

3.2 Elaboration de la chimiothèque de molécules hybrides TZD-1,2,3-triazole en milieu sec sous MO :

Après avoir repérer les conditions expérimentales optimales pour cette réaction de cycloaddition, nous avons généralisé ce procédé en variant les alcynes **8g-l** ou **13j-p** et les azotures **15a-g**. Les dérivés hybrides TZD-1,2,3-triazole **16a-y** et **17a-j** ont été synthétisés en milieu sec en présence de 4% de Cu(II) imprégné sur silice pendant 20 à 30 minutes par activation aux micro-ondes. Le **Tableau 22** regroupe l'ensemble des résultats obtenus.

Tableau 22 : Synthèse des dérivés hybrides TZD-triazole **16a-y** et **17a-j**



Produit ^a	R ₁	R ₂	R ₃	t (min)	Rdt (%) ^b
16a	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	25	88
16b	H	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	25	89
16c	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	25	87
16d	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	25	91
16e	OCH ₃	C ₂ H ₅	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	20	87
16f	H	C ₂ H ₅	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	20	85
16g	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	23	86
16h	H	CH ₂ C ₆ H ₅	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	25	70
16i	OCH ₃	C ₂ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	20	84
16j	H	C ₂ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	20	85
16k	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	25	87
16l	OCH ₃	C ₂ H ₅	4-OCH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄	25	89
16m	H	C ₂ H ₅	4-OCH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄	25	89
16n	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	4-OCH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄	25	75
16o	H	CH ₂ C ₆ H ₅	4-OCH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄	25	86

16p	OCH ₃	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	4-OCH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄	25	86
16q	OCH ₃	C ₂ H ₅	Glucose pentaacétate	27	87
16r	H	C ₂ H ₅	Glucose pentaacétate	27	81
16s	OCH ₃	C ₂ H ₅	Ribose pentaacétate	27	81
16t	H	C ₂ H ₅	Ribose pentaacétate	27	89
16u	H	C ₂ H ₅	Maltose pentaacétate	30	71
16v	H	CH ₂ C ₆ H ₅	Maltose pentaacétate	30	87
16w	H	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	Glucose pentaacétate	27	73
16x	OCH ₃	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	Glucose pentaacétate	27	75
16y	H	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	Maltose pentaacétate	30	86
17a	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	20	86
17b	OCH ₃	H	4-ClC ₆ H ₄	22	73
17c	H	H	4-ClC ₆ H ₄	24	70
17d	Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	22	74
17e	Cl	H	4-ClC ₆ H ₄	24	74
17f	CH ₃	H	4-ClC ₆ H ₄	24	76
17g	OCH ₃	H	Glucose pentaacétate	20	89
17h	H	H	Glucose pentaacétate	20	87
17i	Cl	H	Glucose pentaacétate	22	75
17j	CH ₃	H	Glucose pentaacétate	22	75

^a Dipolarophile **8** ou **13** (1mmol), azide **15** (1mmol), SiO₂-Cu(II) (4%) par activation aux micro-ondes, ^b Rendement du produit **16** ou **17** isolé pur.

Le **Tableau 22** résume tous les résultats de la réaction de la cycloaddition des dipolarophiles **8g-l** et **13j-p** avec des azides d'aryle, de benzyle et de sucre acétylé **15a-g** réalisée sur un support solide du cuivre (II) imprégné sur silice en milieu sec par activation aux micro-ondes. Cette réaction nous a permis de synthétiser une grande chimiothèque de 35 molécules hybrides **16a-y** et **17a-j** avec de bons rendements, une haute régiosélectivité et une excellente pureté des produits isolés. Par ailleurs, toutes les expériences ont donné satisfaction en termes de rendement 70-91% pendant des temps très courts de réaction variant de 20 à 30 minutes.

Les rendements obtenus confirment que nos alcynes dérivés de la thiazolidine-2,4-dione sont très réactifs vis-à-vis des azides d'aryle, de benzyle et de sucre protégé. Quel que soit la nature

électronique du substituant ; donneur ou attracteur, la réaction se déroule convenablement et efficacement, et un seul produit 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué **16** ou **17** a été isolé. Ce qui montre les hautes régio- et stéréosélectivité observées dans la réaction clic.

Les structures des nouvelles molécules hybrides TZD-1,2,3-triazoles synthétisées **16a-y** et **17a-j** ont été confirmés à l'aide des méthodes spectroscopique usuelles à savoir FT-IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et spectrométrie de masse. A titre d'exemple, le spectre RMN ¹H du composé **16o** (**Figure 62**) montre trois singulets à $\delta = 4.84, 5.23$ et 5.53 ppm intégrant chacun deux protons attribuables aux groupements N-CH₂ thiazolidiniques, O-CH₂ et N-CH₂ triazoliques, respectivement. De plus, le proton triazolique apparaît sous forme d'un singulet avec un déplacement chimique $\delta = 8.26$ ppm (**Figure 61**). D'autres part, le spectre RMN ¹³C du même composé **16o** (**Figure 63**) présente deux signaux avec des déplacements chimiques $\delta = 51.88$ et 60.81 ppm caractéristiques des carbones des groupements N-CH₂ triazoliques et O-CH₂. Les signaux à $\delta = 132.89$ et 141.87 ppm sont attribuables au CH et au carbone quaternaire du cycle triazole, respectivement (**Figure 61**). Encore, le spectre de masse du produit **16o** (

Figure 64) montre trois pics à $m/z = 513.6, 535.0$ et 550.7 correspondant aux ions moléculaires $[M + H]^+$, $[M + Na]^+$ et $[M + K]^+$ respectivement, confirmant ainsi la structure proposée (C₂₈H₂₄N₄O₄S).

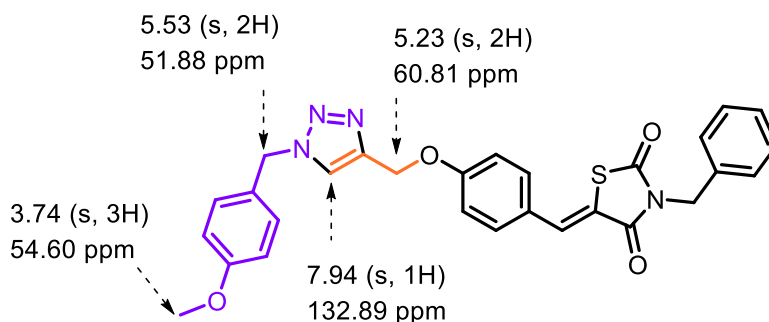


Figure 61 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C du produit **16o**.

Chapitre IV : Synthèse de nouveaux dérivés hybrides triazole-thiazolidine-2,4-dione sur SiO₂-Cu(II) sans solvant assistée par micro-ondes.

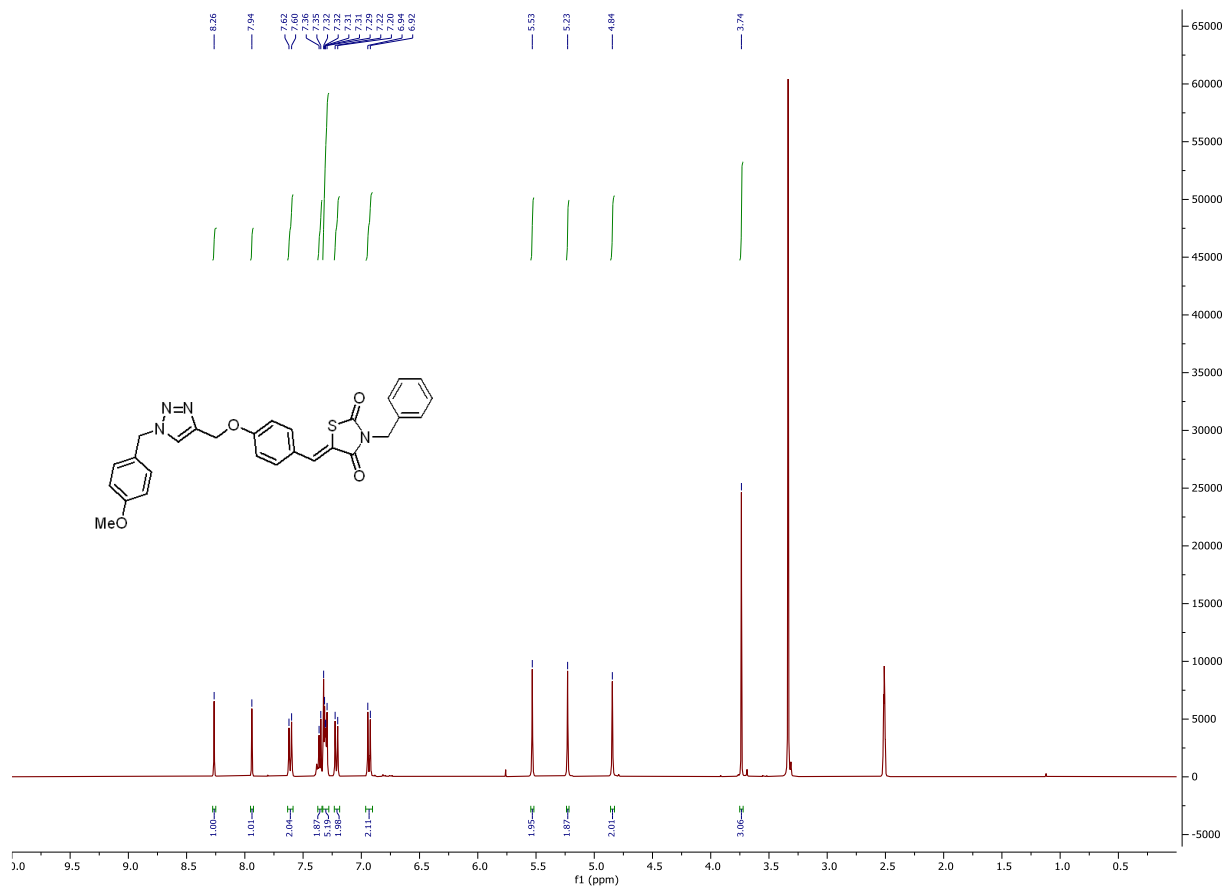


Figure 62 : Spectre RMN ¹H du produit **16o**.

Chapitre IV : Synthèse de nouveaux dérivés hybrides triazole-thiazolidine-2,4-dione sur SiO₂-Cu(II) sans solvant assistée par micro-ondes.

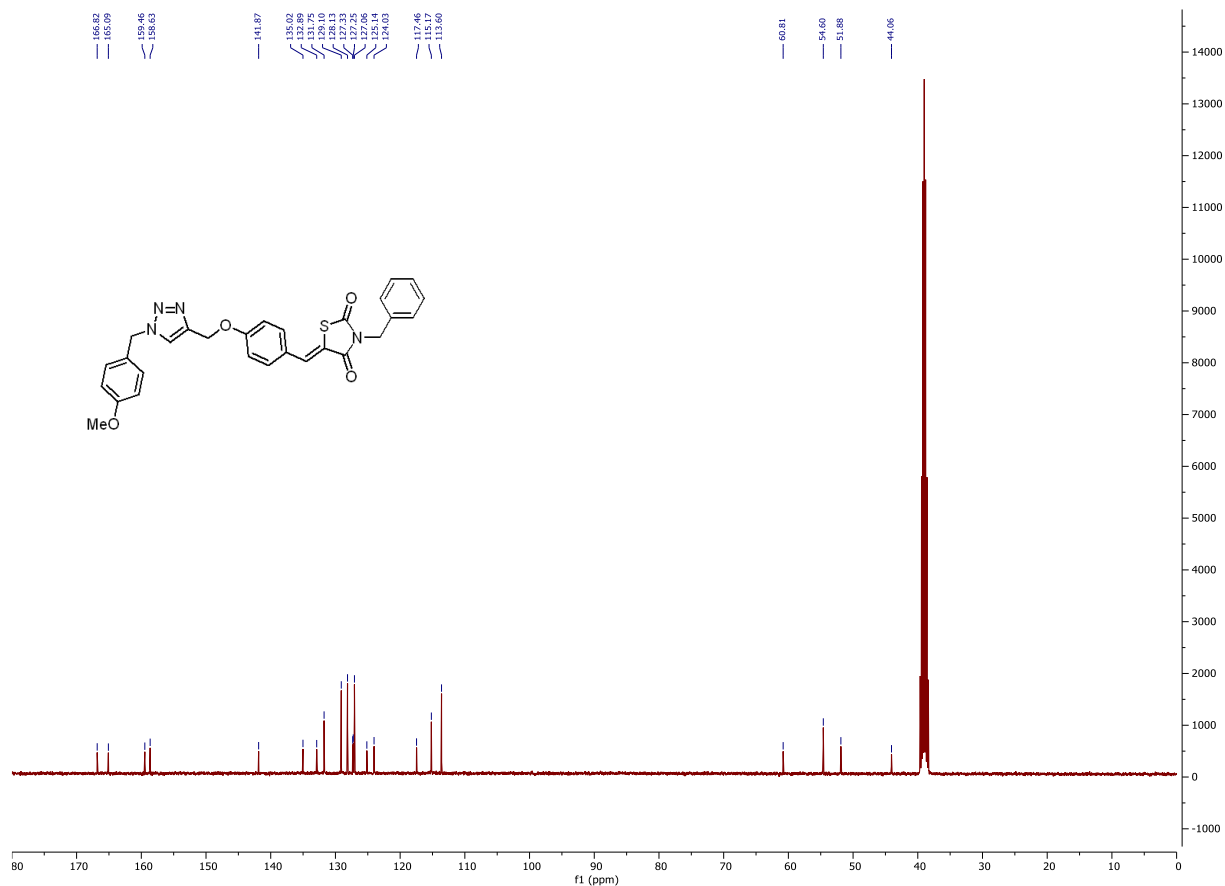


Figure 63 : Spectre RMN ¹³C du produit 16o.

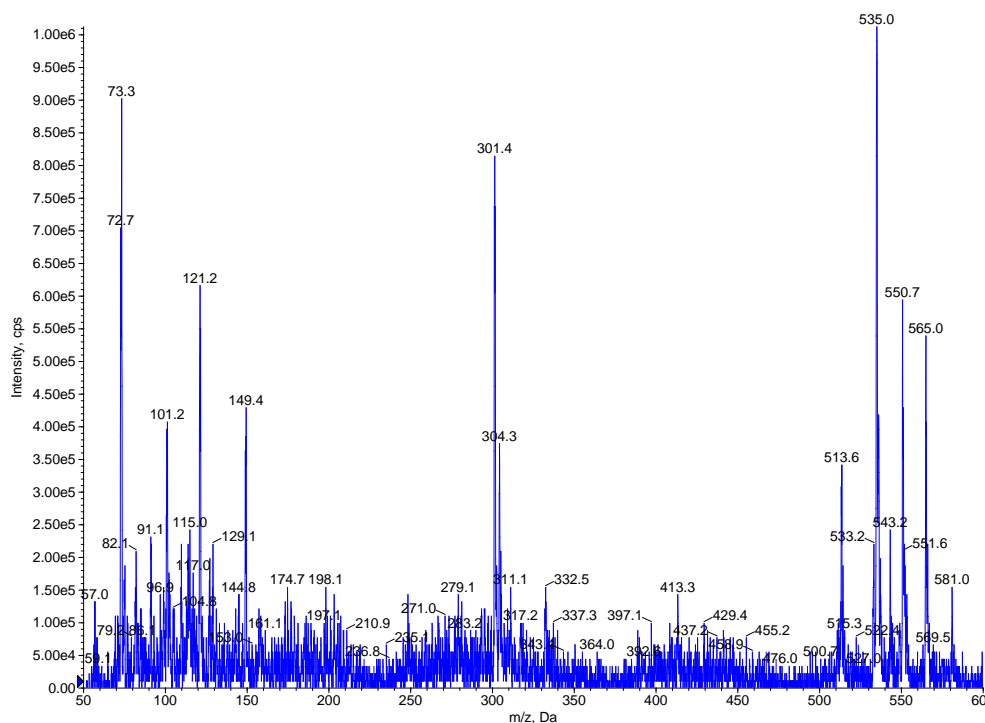


Figure 64 : Spectre MS du produit **160**

3.3 Mécanisme réactionnel :

Afin d'expliquer la régiosélectivité observée au cours de cette réaction de cycloaddition alcyne-azide catalysée par le cuivre (II) imprégné sur silice (SiO₂-Cu(II)), nous avons proposé le mécanisme réactionnel décrit sur la **Figure 65**. La première étape consiste en la réduction rapide et indispensable du cuivre (II) en cuivre (I) sous irradiations aux micro-ondes³⁰⁸ permettant sa coordination in-situ avec l'alcyne et la formation du complexe acétylure de cuivre. Ensuite, l'espèce de cuivre assiste l'azide **15** et l'alcyne **8** ou **13** et les oriente vers la formation d'un seul régioisomère. La coordination de l'azide avec le cuivre indique sa β-nucléophilie ce qui entraînera l'électrophilie de son extrémité facilitant ainsi la formation d'un complexe intermédiaire à six chaînons ; le cuivre compris. Cet intermédiaire sera rapidement converti en un cycle triazolide avec la formation d'une liaison Cu-C. Au final, le catalyseur est régénéré et le cycle 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué est formé et le produit **16** ou **17** est isolé avec succès.

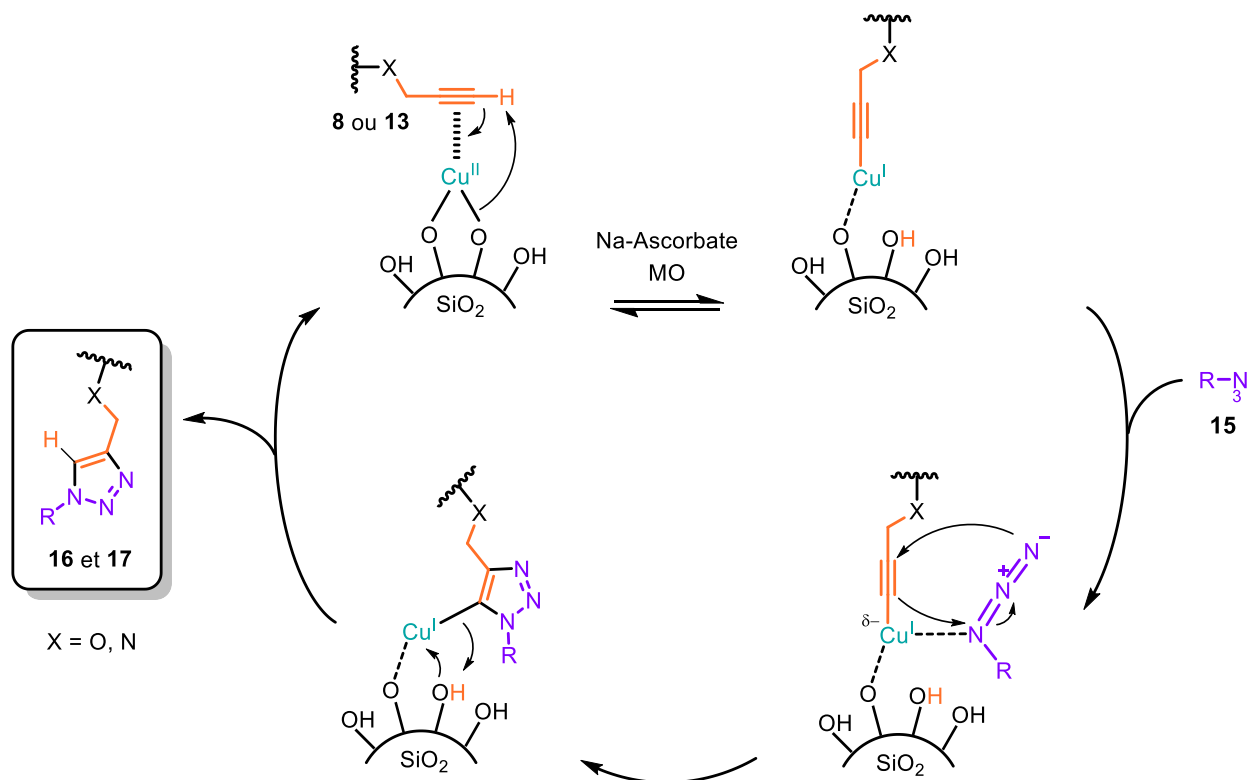


Figure 65 : Mécanisme réactionnel proposé pour la cycloaddition sur SiO₂-Cu(II) en milieu sec par activation aux micro-ondes.

4 Conclusion :

Au cours de ce chapitre, nous avons réussi à synthétiser une très grande chimiothèque de molécules hybrides contenant le motif 1,2,3-triazole relié de part et d'autre à la thiazolidine-2,4-dione par un pont aromatique (25 exemples **16a-y**) ou aliphatique (10 exemples **17a-j**). Après préparation des produits de départ, nous avons pu rétrécir le processus réactionnel à deux étapes. D'abord, nous avons préparé nos dipolarophiles par activation aux micro-ondes *via* une réaction engendrant une condensation de Knoevenagel et une *N*-alkylation de la TZD sans solvant sur alumine basique. Ensuite, les dipolarophiles purement isolés **8g-l** et **13j-p** ont été mis en réaction avec les azotures d'aryles et de benzyles **15a-g** sur silice imprégnée de Cu(II). Cette réaction de chimie click a été réalisée en milieu sec par activation aux micro-ondes et elle a montré de très bons résultats en matière d'efficacité, de rapidité, de rendement et de pureté. Cette chimiothèque a été valorisée par évaluation *in vitro* contre la pseudomonas aeruginosa afin de découvrir le pouvoir antibactérien de nos molécules hybrides synthétisées. Les résultats obtenus seront décrits dans le chapitre suivant (§ 5).

*Chapitre V : Evaluation biologique et toxicologique de
quelques dérivés de la thiazolidine-2,4-dione.*

1 Introduction :

La conception de nouvelles molécules hybrides contenant deux ou plusieurs pharmacophores attire de plus en plus l'attention des scientifiques, puisqu'il a été prouvé qu'une molécule hybride agit comme deux ou plusieurs pharmacophores distincts¹⁴. Ces dernières possèdent la capacité de surmonter la résistance aux médicaments, élargir le spectre biologique, réduire la toxicité et améliorer l'efficacité par rapport aux médicaments parents^{309, 310}. Évidemment, l'hybridation de la thiazolidine-2,4-dione avec d'autres pharmacophores importants comme l'isoxazoline, l'isoxazole ou le 1,2,3-triazole peut fournir de nouveaux candidats susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes.

Dans le but d'élargir la gamme de molécules dérivées de la thiazolidine-2,4-dione présentant des propriétés pharmacologiques potentielles, nous nous sommes proposés d'évaluer quelques-uns de nos dérivés thiazolidiniques pour leurs activités antidiabétique, antibactérienne et antioxydante (**Figure 66**).

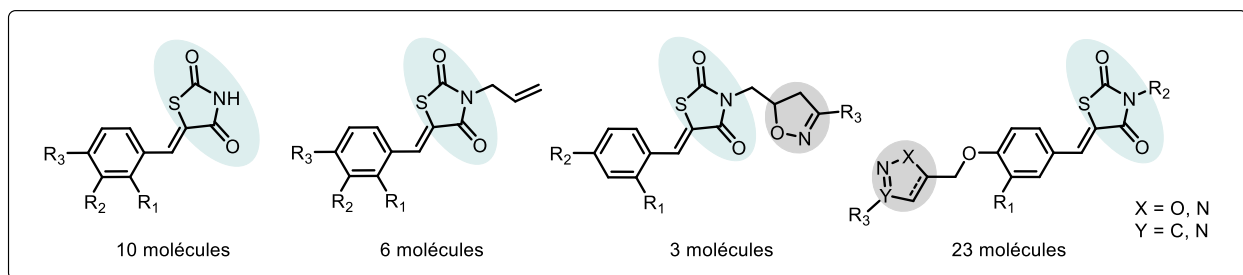


Figure 66 : Chimiothèques soumises aux tests antidiabétiques, antibactériens et antioxydants.

2 L'activité antidiabétique :

Le diabète sucré est un trouble métabolique multifactoriel caractérisé par une hyperglycémie chronique non contrôlée liée à une défaillance de la fonction insulinaire dans les tissus périphériques sur de longues périodes³¹¹. Le diabète sucré est l'un des problèmes de santé les plus répandus et représente 90 % de tous les cas de diabète, avec un taux de mortalité annuel d'environ 5 millions de personnes dans le monde³¹². L'une des stratégies thérapeutiques pour contrôler l'hyperglycémie postprandiale dans le diabète de type 2 consiste à inhiber la digestion des glucides alimentaires. Ainsi, l' α -glucosidase et l' α -amylase sont des enzymes clés dans le processus de dégradation de l'amidon et des glucides en glucose^{62, 313}. Par conséquent, la diminution de la

glycémie peut être obtenue en inhibant les enzymes α -amylase et α -glucosidase en supprimant la digestion des glucides et en retardant ainsi l'absorption du glucose³¹⁴.

Malgré la disponibilité des traitements régulateurs du diabète, la communauté scientifique est toujours à la recherche de nouvelles molécules susceptibles d'être des inhibiteurs plus efficaces et sans risques. L'objectif de cette partie est d'évaluer *in vitro* l'activité anti-hyperglycémiant de quelques dérivés de la thiazolidine-2,4-dione en utilisant deux tests enzymatiques, le test d'inhibition de l' α -glucosidase et le test d'inhibition de l' α -amylase.

Une collaboration avec le Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat a permis d'étudier l'action de quelques molécules synthétisées au cours de ce travail de thèse (**Figure 67**) sur l'inhibition de l' α -glucosidase et l' α -amylase considérée comme étape importante dans le processus de diminution de la glycémie.

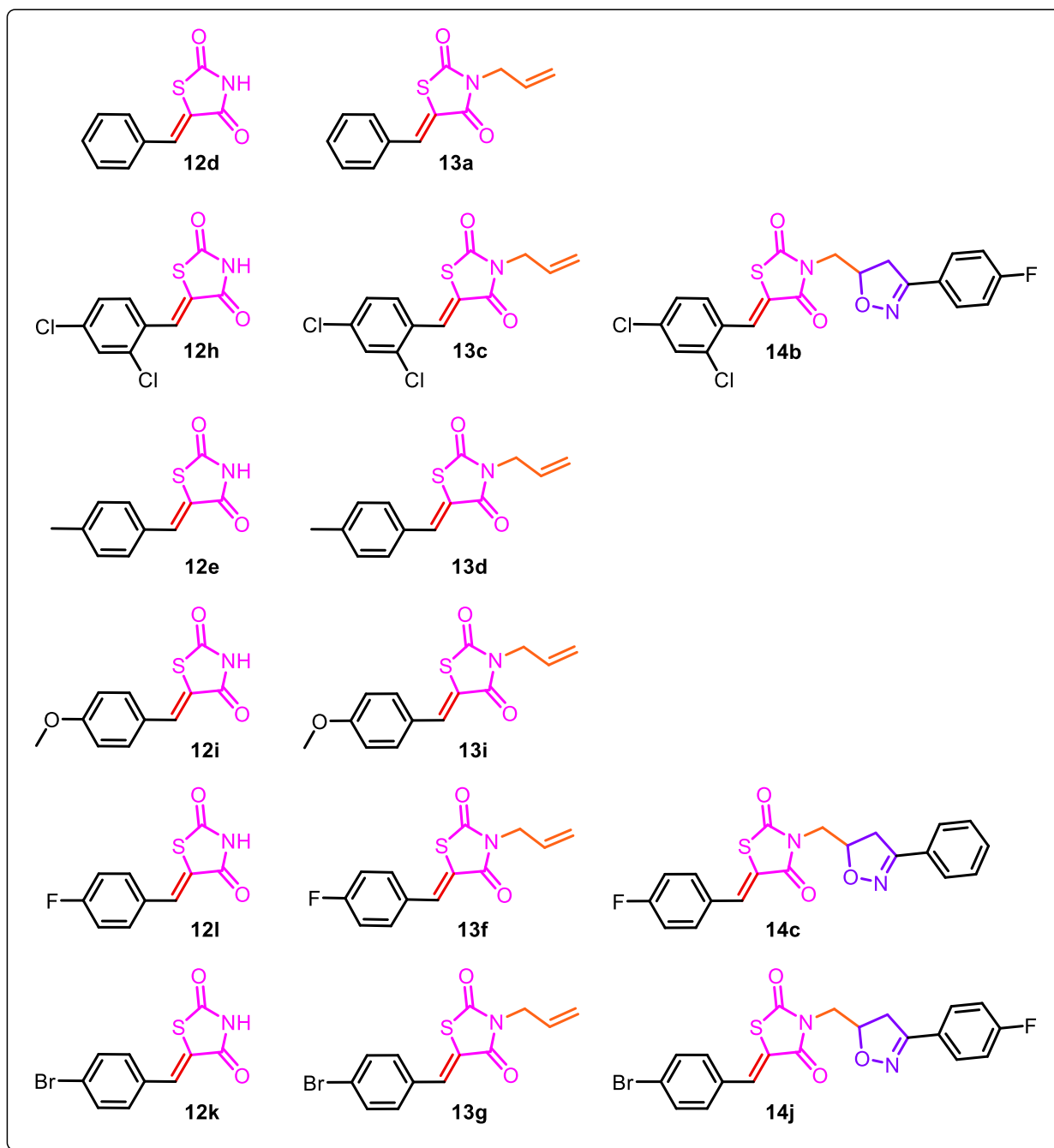


Figure 67 : Molécules testées pour leur activité inhibitrice de l' α -glucosidase et α -amylase.

2.1 Inhibition de l' α -glucosidase :

Les résultats de l'activité anti-hyperglycémiant de nos produits de synthèse dérivés de la thiazolidine-2,4-dione ont été exprimés en pourcentage d'inhibition des enzymes étudiés selon les formules décrites dans la partie expérimentale. La valeur de CI_{50} a été déterminée pour chaque produit, et elle exprime la concentration efficace d'un inhibiteur nécessaire pour la réduction de

50% d'une réaction enzymatique. Le pouvoir inhibiteur de l' α -glucosidase par les dérivés de la thiazolidine-2,4-dione et de l'Acarbose pris comme référence, est présenté dans le **Tableau 23**.

Tableau 23 : Activité inhibitrice de l' α -glucosidase des molécules synthétisées.

Composés	α -glucosidase $CI_{50} \pm \sigma$ (μ M)
12d	98,88 \pm 1,11
12h	84,95 \pm 1,01
12e	380,10 \pm 0,01
12i	284,00 \pm 1,08
12l	339,70 \pm 1,02
12k	116,30 \pm 7,93
13a	98,45 \pm 0,54
13c	43,85 \pm 1,06
13d	120,80 \pm 1,00
13i	148,50 \pm 0,89
13f	211,60 \pm 3,25
13g	101,90 \pm 0,43
14b	48,03 \pm 1,70
14c	92,54 \pm 0,43
14j	40,67 \pm 1,81
Acarbose	97,12 \pm 0,35

σ : écart-type

D'après ces résultats, on constate que tous les produits testés ont montré une activité inhibitrice importante avec des valeurs de CI_{50} comprises entre $40,67 \pm 1,81$ et $380,10 \pm 1,02$ μ M, par rapport à l'Acarbose ($CI_{50} = 97,12 \pm 0,35$ μ M) (**Tableau 23**). En effet, les trois produits **13c**, **14b** et **14j** se sont avérés être les inhibiteurs les plus puissants avec des valeurs de CI_{50} de 43,85 ; 48,03 et 40,67 μ M, respectivement. Ces valeurs sont *deux fois* plus faibles que celle de l'Acarbose ($CI_{50} = 97,12$ μ M). En outre, les produits **12d**, **12h**, **13a**, **13g** et **14c** ont montré une activité inhibitrice comparable à celle de l'Acarbose avec des valeurs de CI_{50} de 98,88 ; 84,95 ; 98,45 ; 101,9 et 92,54 μ M. Les autres produits ont montré une activité inhibitrice modérée avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 116,30 et 380,10 μ M.

Afin de faire une étude de la relation structure-activité (SAR), on peut diviser les produits testés en trois séries: la première série de 5-arylidènthiazolidine-2,4-dione (**12**), avec différentes substitutions sur le cycle benzénique, la deuxième série de *N*-allyl-5-arylidène-thiazolidine-2,4-dione (**13**) obtenue par réaction de *N*-allylation de la première série et la troisième série des produits thiazolidine-2,4-dione-isoxazoline (**14**) issue d'une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des dérivés (**13**).

On constate que la *N*-allylation des 5-arylidènthiazolidine-2,4-dione (**12**) a entraîné une augmentation de l'activité inhibitrice. Dans la série de dérivés de *N*-allyl-5-arylidène-thiazolidine-2,4-dione (**13**), les composés **13d** (CI₅₀ = 120,8 µM), **13f** (CI₅₀ = 211,6 µM) et **13g** (CI₅₀ = 101,9 µM) obtenus par *N*-allylation de **12e**, **12l** et **12k**, ont montré une augmentation considérable de l'activité inhibitrice, par rapport à leurs analogues non allylés. Par exemple, le composé **13c** (CI₅₀ = 43,85 µM) avec deux atomes de chlore en positions ortho et para du phényle s'est avéré être *deux fois* plus actif que son analogue non allylé **12h** (CI₅₀ = 84,95 µM).

Par ailleurs, on constate également que l'hybridation de la TZD avec un cycle isoxazoline a entraîné une augmentation de l'activité inhibitrice de l' α -glucosidase. En fait, les molécules hybrides **14b** (CI₅₀ = 48,03 µM), **14c** (CI₅₀ = 92,54 µM) et **14j** (CI₅₀ = 40,67 µM) ont montré une augmentation remarquable de l'activité inhibitrice de l' α -glucosidase, par rapport à leurs analogues non allylés et *N*-allylés **12a**, **12h**, **12k**, **13a** et **13g**. En effet, la thiazolidine-2,4-dione-isoxazoline **14j** s'est avéré la plus puissante avec une valeur de CI₅₀ *2,38 fois* plus faible que celle de l'Acarbose (CI₅₀ = 97,12 µM). Par conséquent, on peut conclure que l'insertion du cycle isoxazoline en position *N*-3 du système thiazolidine-2,4-dione a joué un rôle essentiel dans l'augmentation de l'affinité de fixation des molécules hybrides (**14b**, **14c** et **14j**) sur le site actif de l'enzyme α -glucosidase en entraînant une réduction des valeurs de la CI₅₀, par rapport aux autres composés.

2.2 Inhibition de l' α -amylase :

Dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules susceptibles d'être des inhibiteurs plus efficaces, nous avons évalué nos composés (**Figure 67**) pour leurs potentiels inhibiteurs vis-à-vis de l'enzyme α -amylase pancréatique et salivaire. Les concentrations inhibitrices (CI₅₀) ont été déterminées en comparaison avec l'Acarbose et les résultats sont présentés dans le **Tableau 24**.

Tableau 24 : Activité inhibitrice de l' α -amylase des molécules synthétisées.

Composés	α -amylase $CI_{50} \pm \sigma$ (μM)
12d	126,67 \pm 2,10
12h	47,09 \pm 0,04
12e	286,25 \pm 4,30
12i	231,49 \pm 2,13
12l	263,73 \pm 1,54
12k	173,30 \pm 4,70
13a	108,14 \pm 2,05
13c	18,19 \pm 0,11
13d	167,02 \pm 0,97
13i	182,17 \pm 1,53
13f	195,77 \pm 2,14
13g	156,48 \pm 3,17
14b	22,84 \pm 0,05
14c	75,10 \pm 1,06
14j	7,01 \pm 0,02
Acarbose	2,97 \pm 0,01

σ : écart-type

Tous les produits testés ont montré une activité inhibitrice vis-à-vis l'enzyme α -amylase avec des valeurs de CI_{50} variant entre 7,01 \pm 0,02 et 286,25 \pm 4,30 μM , par rapport à l'inhibiteur standard la molécule de l'Acarbose ($CI_{50} = 2,97 \pm 0,01 \mu M$). Parmi les produits testés, les composés **13c**, **14b** et **14j** se sont révélés être les plus actifs avec des valeurs CI_{50} de 18,18, 22,84 et 7,01 μM .

De même, dans l'inhibition de l'enzyme α -amylase la *N*-allylation et l'hybridation de la thiazolidine-2,4-dione jouent un rôle critique dans l'activité inhibitrice de nos composés de l'enzyme α -amylase en entraînant une réduction considérable des valeurs CI_{50} par rapport aux composés 5-arylidene-thiazolidine-2,4-diones. Par exemple, les inhibiteurs *N*-allylés **13a** ($CI_{50} = 108,14 \mu M$), **13c** ($CI_{50} = 18,19 \mu M$) et **13g** ($CI_{50} = 156,48 \mu M$) ont montré des activités inhibitrices importantes par rapport à leurs analogues non allylés **12d** ($CI_{50} = 126,67 \mu M$), **12h** ($CI_{50} = 47,09 \mu M$) et **12k** ($CI_{50} = 173,30 \mu M$), respectivement.

De plus, la substitution du groupement allyle par le cycle isoxazoline a entraîné une augmentation remarquable du pouvoir inhibiteur. En fait, l'inhibiteur hybride **14j** ($CI_{50} = 7,01 \mu M$) s'est avéré le

plus actif de cette série en étant 22,25 fois plus actif que son analogue *N*-allylé (**13g**) et 24,67 fois plus actif que son analogue non allylé (**12k**).

Nos résultats démontrent que la *N*-allylation et l'insertion du cycle isoxazoline en position *N*-3 du système thiazolidine-2,4-dione ont conduit à une augmentation remarquable de l'activité inhibitrice. Cela peut être expliqué par l'augmentation de l'affinité de fixation de ces molécules sur les sites actifs des enzymes α -glucosidase et α -amylase.

2.3 Toxicité orale aiguë :

L'étape essentielle dans le processus de développement d'un médicament est l'évaluation de la toxicité permettant l'évaluation des risques par rapport au bénéfice potentiel des nouvelles molécules synthétisées sur les animaux soumis aux expérimentations. L'objectif de cette partie est d'évaluer la toxicité aiguë de quelques molécules qui ont montré la meilleure activité inhibitrice de l'enzyme α -glucosidase et α -amylase.

La toxicité orale aiguë des produits **12h**, **13c**, **14b**, **14c** et **14j** a été évaluée *in-vivo* conformément à la ligne directrice n° 423 de l'OCDE pour les essais des substances chimiques adoptée le 17 décembre 2001³¹⁵. L'expérience est effectuée sur des souris albinos Swiss (20 à 25 g) issus de l'élevage de l'animalerie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat dans des conditions normales de nourriture *ad libitum*, de lumière soit 12h de jour et 12h de nuit et de température de 21 à 23°C.

Sept groupes de souris albinos suisses mâles (n=6), sélectionnés par échantillonnage aléatoire et maintenus à jeun pendant 12h avant et 2h après l'administration orale, en leur fournissant uniquement de l'eau. Après l'administration des solutions aqueuses (0,5% DMSO) de chaque produit à une dose maximale de 2000 mg/kg, les souris sont observées individuellement, au moins une fois au cours des 3 premières heures suivant l'administration du produit et régulièrement durant les premières 24 heures, puis quotidiennement par la suite, la période d'observation totalisant 14 jours au cours desquels on note les variations de poids, le taux de mortalité et toutes les modifications physiques et comportementales. Toutes les observations sont systématiquement consignées, de manière individuelle pour chaque animal.

Les expériences ont été réalisées conformément aux principes décrits dans le « Guide for the care and use of laboratory animals »³¹⁶. Tous les efforts ont été faits afin de minimiser la souffrance et

le nombre des animaux utilisés. La dose maximale de chaque produit évalué est de 2000 mg/kg du poids corporel de l'animal (**Tableau 25**).

Tableau 25 : Effets des produits significatifs sur la variation du poids corporel de souris suisses avec une dose de 2g/kg. Les données sont exprimées en moyenne \pm SD (n=6).

Référence	Dose (mg/kg)	Poids corporel (g)		
		Poids initial (1 ^{er} jour)	Poids final (14 ^{ème} jour)	Différence
12h	2000	29,99 \pm 1,88	32,67 \pm 0,95	+ 2,48
13c	2000	28,82 \pm 1,82	31,23 \pm 0,86	+ 2,41
14b	2000	25,10 \pm 3,32	30,51 \pm 2,07	+ 5,41
14c	2000	28,58 \pm 2,40	34,13 \pm 3,05	+ 5,55
14j	2000	27,83 \pm 2,18	31,95 \pm 1,18	+ 4,12
Contrôle	Véhicule	27,68 \pm 3,53	29,63 \pm 3,08	+ 1,95

Les résultats obtenus n'ont montré aucun signe de mortalité ou de toxicité chez les souris testées de chaque groupe pendant les 14 jours de test. Aucune perte de poids significative ni changement pathologique indésirable des animaux n'a été relevé pendant le traitement. Par conséquent, les doses létales orales de ces produits sont supérieures à 2000 mg/kg.

2.4 Evaluation de cytotoxicité :

L'hépatotoxicité est la principale cause de suspension de l'utilisation de quelques médicaments antidiabétiques oraux à base de la thiazolidine-2,4-dione. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'éventuelle hépatotoxicité de quelques molécules à base de la TZD qui ont montré le meilleur pouvoir inhibiteur des enzymes α -glucosidase et α -amylase.

Les tests d'hépatotoxicité/cytotoxicité ou ce qu'on appelle les tests de viabilité cellulaire fournissent un moyen de mesurer la nécrose cellulaire due à l'effet cytotoxique des composés testés. L'utilisation la plus courante des études de viabilité cellulaire consiste à déterminer la CI₅₀ d'un composé cytotoxique dans une culture cellulaire.

Les résultats obtenus ont révélé que les composés évalués n'indiquent aucune activité hépatocytotoxique dans les concentrations testées pendant 72 h d'exposition. Seul le produit **14j** a présenté une faible hépatotoxicité. L'incubation des cellules HepG2 avec la pioglitazone (médicament de référence) a entraîné une perte modérée de viabilité avec une CI₅₀ de 83,03 \pm 0,83 μ M en 72 h

d'exposition. Suite à l'analyse des composés synthétisés pour leur hépatotoxicité potentielle, nous avons observé que les produits **14b** et **14c** n'ont pas d'impact sur l'inhibition de la croissance cellulaire avec des CI_{50} allant jusqu'à 250 μ M, tandis que le composé **14j** a présenté une faible inhibition de la croissance cellulaire sur les cellules HepG2 ($CI_{50} = 241,4 \mu$ M). La solubilité limitée des composés nous a empêché d'évaluer la cytotoxicité à des concentrations plus élevées. Sur la base des valeurs CI_{50} individuelles, nous pouvons conclure que ces composés présentent une grande valeur thérapeutique potentielle grâce au pouvoir anti-hyperglycémiant puissant en absence d'effet hépatotoxique.

3 Activité antibactérienne :

Les biofilms bactériens constituent la forme de résidence de 80% de la biomasse microbienne de notre planète. Ce sont des agrégats de cellules bactériennes attachés à une surface (biotique ou abiotique) et enrobés d'une matrice polymérique composée d'exopolysaccharides, de protéines et d'acides nucléiques, d'agents tensioactifs, de lipides, de glycolipides et de cations. Les biofilms servent à protéger les bactéries contre le système immunitaire de l'hôte et les biocides (antibiotiques et désinfectants). Leur présence est importante car elle interfère avec les composés antibactériens. Ces biofilms rendent également la désinfection de surfaces beaucoup moins efficace, dans les fermes, à l'abattoir ou à l'usine. La dispersion des biofilms est donc d'une très grande importance, car elle permet de vulnérabiliser les bactéries vis-à-vis des traitements antibactériens³¹⁷⁻³¹⁹.

Les biofilms se forment et se développent à partir de plusieurs microorganismes suivant une série d'étapes bien établies et surviennent en réponse à des signaux extracellulaires présents dans l'environnement ou produits par les cellules bactériennes³²⁰. La formation du biofilm commence lorsque les bactéries adhèrent à une surface puis commencent à s'agglutiner et à se multiplier afin de former des microcolonies. Ensuite, ces bactéries synthétisent les constituants de la matrice polymérique lors de l'étape de maturation (biofilm mature). Finalement, les cellules bactériennes se détachent et se dispersent pour coloniser d'autres surfaces et former de nouveaux biofilms³²⁰ (**Figure 68**). Bien que le brossage et le nettoyage mécaniques puissent éliminer efficacement les biofilms des surfaces accessibles³²¹, il reste difficile ou impossible d'accéder aux surfaces colonisées par le biofilm dans de nombreux cas; c'est là où l'utilisation d'agents chimiques et biologiques puissants est nécessaire.

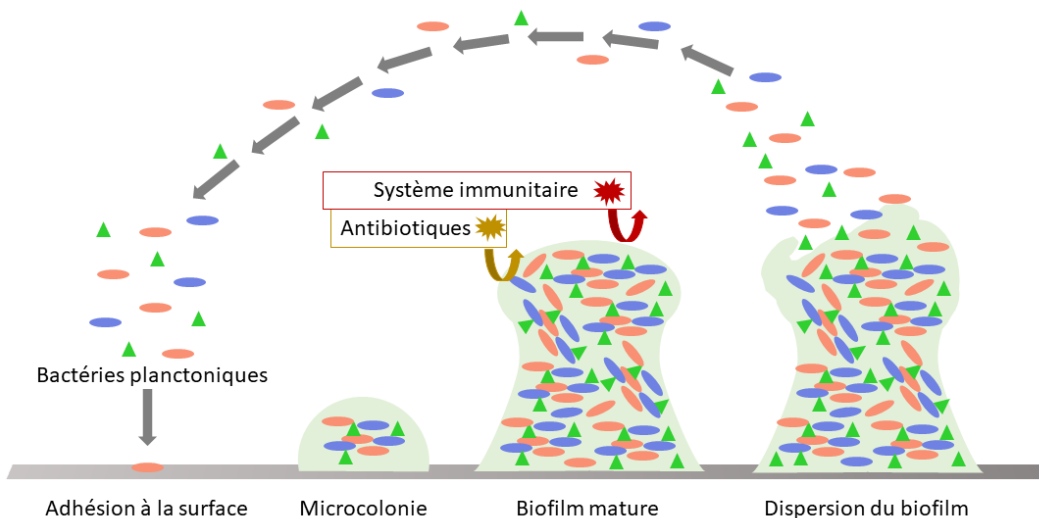


Figure 68 : Cycle de formation et de dispersion du biofilm bactérien.

Pseudomonas aeruginosa qui a servi de modèle dans cette étude, est un microorganisme pathogène humain opportuniste et multirésistant responsable de plusieurs infections mortelles. Il est capable d'adhérer aux surfaces solides et de développer un biofilm. *P. aeruginosa* est classée parmi les bactéries les plus dangereuses en termes de résistance aux antibiotiques et de capacité à former un biofilm rigide nécessitant un besoin urgent de nouveaux agents thérapeutiques³²². De nombreuses alternatives antimicrobiennes et agents de dispersion du biofilm ont été proposés récemment³²³⁻³²⁵. Les bactéries sont capables de produire des agents chimiques, appelés facteurs de virulence, qui peuvent renforcer leurs effets pathogènes. La pyocyanine (PYO) compte parmi les facteurs de virulences les plus importants produits par *P. aeruginosa*. Elle existe sous forme d'un pigment bleu rédox-actif (1-hydroxy-5-méthyl-phénazine) ou d'un zwitterion. La pyocyanine est capable de pénétrer les membranes biologiques facilement et provoquer un stress oxydatif en générant des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. Cela permet à *P. aeruginosa* de tuer les microbes habitant la même niche, ainsi qu'endommager les cellules hôtes ou moduler leur signal immunitaire^{326, 327}.

Etant donné que les dérivés contenant des hétérocycles notamment (TZD, isoxazoline, isoxazole et triazole) ont montré une bonne activité d'inhibition de la pyocyanine et du biofilm bactérien de la *P. aeruginosa*³²⁸⁻³³¹, nous avons pensé à tester le pouvoir inhibiteur de nos produits hybrides isoxazolines, isoxazoles ou 1,2,3-triazoles dérivés de la TZD contre *P. aeruginosa*.

3.1 Inhibition de la production de la pyocyanine et du biofilm bactérien :

Dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire de microbiologie signaux et microenvironnement de l'université de Rouen Normandie, nous avons testé l'effet des molécules hybrides thiazolidine-2,4-dione-1,2,3-triazole ou isoxazoline ou isoxazole séparés par un pont aromatique sur l'inhibition de production de la pyocyanine issue de la *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que sur la dispersion de son biofilm.

Tout d'abord, afin d'examiner l'impact de nos molécules hybrides sur la physiologie de *P. aeruginosa*, nous avons étudié leur effet sur la production de pyocyanine ainsi que sur la formation de biofilms. L'effet des dérivés hybrides de la TZD contre *P. aeruginosa* modèle H103 a été évalué à une concentration de 200 μ M en milieu liquide suivant le protocole décrit par Azuama et al.³³² et Tahrioui et al.³³³. La majorité de nos produits n'ont pas affecté la production de la pyocyanine. Seules les produits **11m**, **16a**, **16d**, **16q**, **16v** et **16y** ont montré une faible activité avec des taux de réduction de pyocyanine de 5.95%, 4.7%, 4.25%, 9.24%, 4.1% et 13.2% à 200 μ M respectivement. En revanche, les produits **11k**, **11o**, **16b**, **16f**, et **16o** ont induit une augmentation de la production de la pyocyanine (**Figure 69-a**).

Suite à une étude de la production du biofilm bactérien en présence des dérivés hybrides de la TZD. Plusieurs produits ont montré des pourcentages moyens de diminution de la formation du biofilm

qui varient entre 15 et 38% à 200 μM . Notamment les dérivés triazoliques **16f** (29%), **16u** (38%) et **16v** (31%) et isoxazolique **11i** (31%) se sont montrés les plus actifs (**Figure 69-b**).

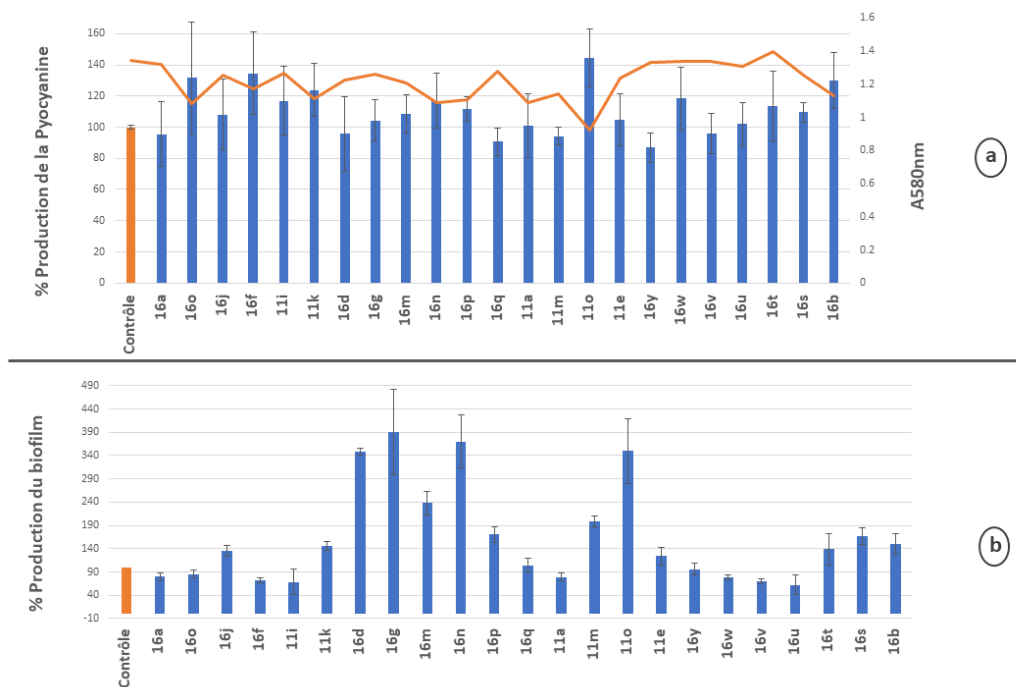


Figure 69 : Production de la pyocyanine et du biofilm en présence des dérivés de la TZD

3.2 Dispersion du biofilm bactérien :

Afin d'évaluer le pouvoir de nos molécules à disperser le biofilm bactérien de *P. aeruginosa*, nous l'avons cultivé dans des puits à 37°C pendant 24h sans agitation en présence de divers produits dérivés de la TZD. Nous avons quantifié la quantité du biofilm dans les puits à l'aide d'un test de coloration au cristal violet (CV 0.4%) et nous avons mesuré l'absorbance à 595 nm³³⁴. Comme le montre la **Figure 70**, la majorité de nos produits a montré une bonne dispersion du biofilm à une concentration de 200 μM . Et nous avons réussi à repérer quatre composés hits dérivés triazoliques de la TZD ayant entraîné une dispersion du biofilm supérieure à 50% : **16a** (57.5%), **16p** (61%), **16u** (54%) et **16y** (57%). Ainsi, nous pouvons conclure que ces molécules peuvent être considérées

comme des structures principales pour un développement et une optimisation ultérieure en agents antimicrobiens puissants.

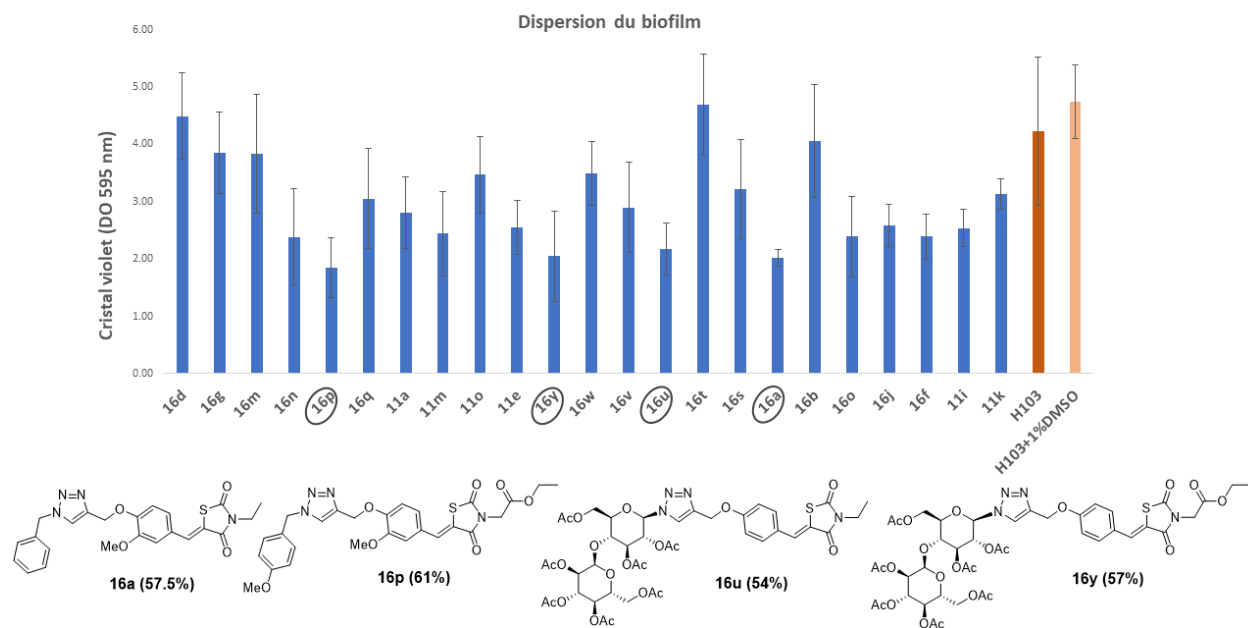


Figure 70 : Dispersion du biofilm en présence des dérivés de la TZD

Suite aux résultats préliminaires obtenus, nous avons constaté que la présence de nos produits hybrides TZD-isoxazoline, isoxazole ou 1,2,3-triazole comme agent antibactérien n'affecte pas significativement la production de la pyocyanine ni la formation du biofilm bactérien de *P. aeruginosa*. Cependant, quatre molécules ont réussi à disperser plus de 50% du biofilm bactérien à 200 μ M notamment **16a** (57.5%), **16p** (61%), **16u** (54%) et **16y** (57%). Cet effet dispersif est particulièrement intéressant car il peut rendre vulnérable les colonies de bactéries à des agents bactéricides traditionnels. Ce travail se poursuivra donc par des essais visant à utiliser de manière synergique nos composés dispersant le biofilm avec des composés bactéricides conventionnels.

4 Activité antioxydante :

Les antioxydants font actuellement l'objet de nombreuses études car, en plus d'un intérêt certain dans la conservation des denrées comestibles, ils pourraient s'avérer utiles dans le traitement des maladies dans lesquels le stress oxydatif est incriminé. Les antioxydants les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques. En effet, la plupart des antioxydants de synthèse ou d'origine naturelle

possèdent des groupes hydroxy phénoliques dans leurs structures. Les propriétés antioxydantes sont attribuées en partie, à la capacité de ces composés naturels à piéger les radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles (OH^{\bullet}) et superoxydes (O_2^{\bullet}). L'évaluation des candidats médication pour leurs éventuelles propriétés antioxydantes suscite un intérêt croissant. Pour cette raison, nous avons choisi d'étudier les propriétés antioxydantes de quelques dérivés de la thiazolidine-2,4-dione synthétisés (**Figure 71**).

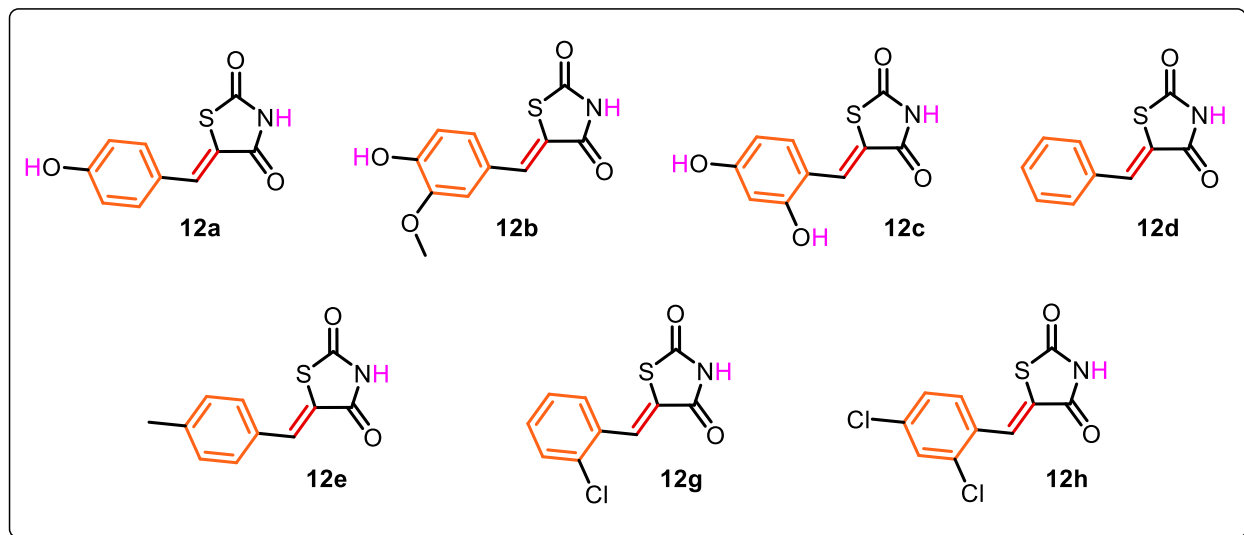


Figure 71 : Chimiothèque soumise aux tests antioxydants.

4.1 Evaluation du pouvoir antioxydant des dérivés de la thiazolidine-2,4-dione :

Le pouvoir antioxydant ne peut être mesuré qu'indirectement à partir de ses effets. La plupart des méthodes de mesure de l'activité antioxydante sont basées sur l'utilisation de systèmes générant des radicaux très variés. Ce sont principalement des méthodes dites "d'inhibition" dans lesquelles une espèce chimique capable de générer des radicaux libres est utilisée avec une substance capable de détecter ces espèces. L'échantillon dont on souhaite mesurer le pouvoir antioxydant est capable d'inhiber la génération des radicaux. Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation, il n'existe pas de méthode unique qui permettrait de refléter le profil antioxydant d'un échantillon. Nous avons choisi les méthodes DPPH, ABTS et FRAP pour mesurer le pouvoir antioxydant de nos produits selon les procédures décrites dans des travaux antérieurs³³⁵⁻³³⁷.

Les résultats de l'activité antioxydante des produits testés ont été exprimés en indice de la réduction de l'activité anti-radicalaire en pourcentage (%) selon les formules décrites dans la partie expérimentale. Les valeurs d' CI_{50} ont été déterminée pour chaque produit, et elle exprime la

détermination de la quantité d'antioxydant nécessaire pour réduire 50 % du radical. Les résultats obtenus de l'activité antioxydante de nos produits ont été exprimés sous forme des histogrammes de la concentration moyenne d'inhibition (CI_{50}) de chacun de nos produits par rapport aux références l'acide ascorbique et la catéchine (**Figure 72** et **Figure 73**).

D'après les résultats du test DPPH, nos composés ont montré une activité anti-radicalaire vis-à-vis du radical DPPH \cdot . En fait, les deux produits **12b** et **12c** se sont avérés les plus actifs avec des valeurs de CI_{50} de $0,61 \pm 0,07$ et $0,35 \pm 0,02 \mu\text{M}$, respectivement. Ces valeurs de CI_{50} sont *2,73 et 4,66 fois* plus faibles que celle de l'acide ascorbique ($CI_{50} = 1,67 \pm 0,004 \mu\text{M}$) (**Figure 72-a**). Les autres produits ont montré une activité antioxydante modérée avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 20,10 et 85,10 μM . Ainsi, les mêmes produits ont montré le meilleur pouvoir antioxydant vis-à-vis du radical libre ABTS avec des valeurs de CI_{50} (**12b**) = $2,51 \pm 0,027 \mu\text{M}$ et CI_{50} (**12c**) = $2,137 \pm 0,08 \mu\text{M}$ respectivement. Ces valeurs de CI_{50} sont plus faibles que celle de l'acide ascorbique ($CI_{50} = 2,59 \pm 0,029 \mu\text{M}$) (**Figure 72-b**).

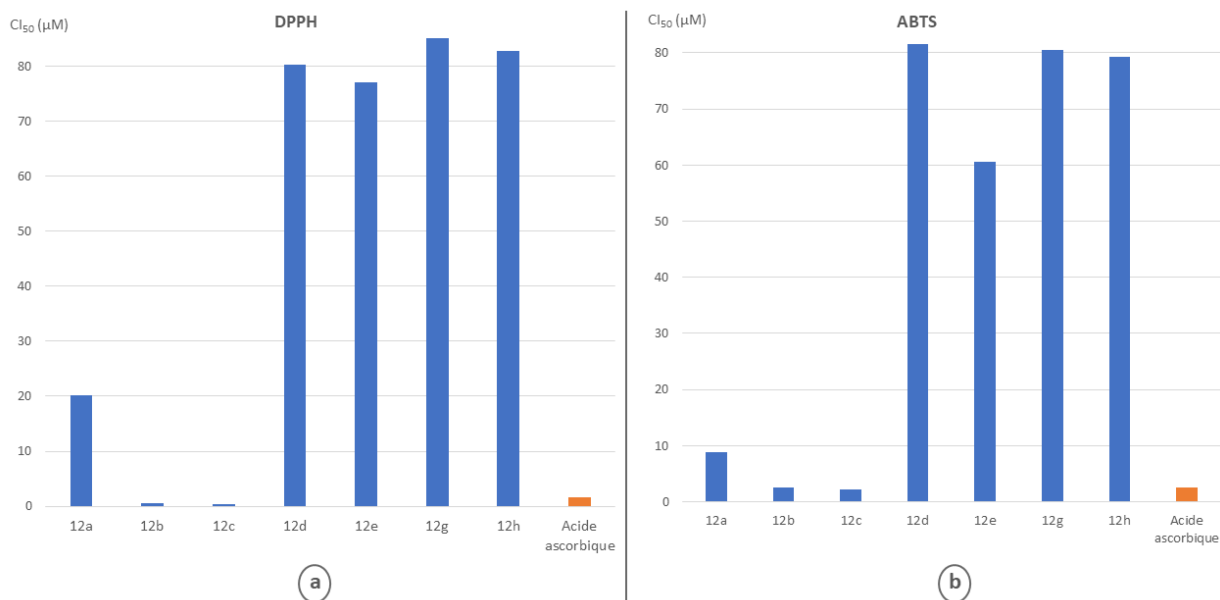


Figure 72 : Piégeage des radicaux libres (DPPH et ABTS) en présence des dérivés TZD.

D'autre part, La méthode FRAP dépend de la capacité de la molécule à réduire Fe^{3+} en Fe^{2+} . La mesure de l'absorbance peut être corrélée à l'activité de l'antioxydant et indique la quantité de Fe^{2+} réduite. Comme illustré dans la **Figure 73**, les composés **12a**, **12b** et **12c** ont montré une activité antioxydante remarquable avec des valeurs de CI_{50} de 13.09 ± 0.06 , 10.09 ± 0.04 et 6.05 ± 0.043 μM , respectivement. Le composé **12c** s'est avéré le plus puissant avec une CI_{50} 3,22 fois plus faible que celle de la catéchine ($\text{CI}_{50} = 19.54 \pm 0.257$ μM) (**Figure 73**).

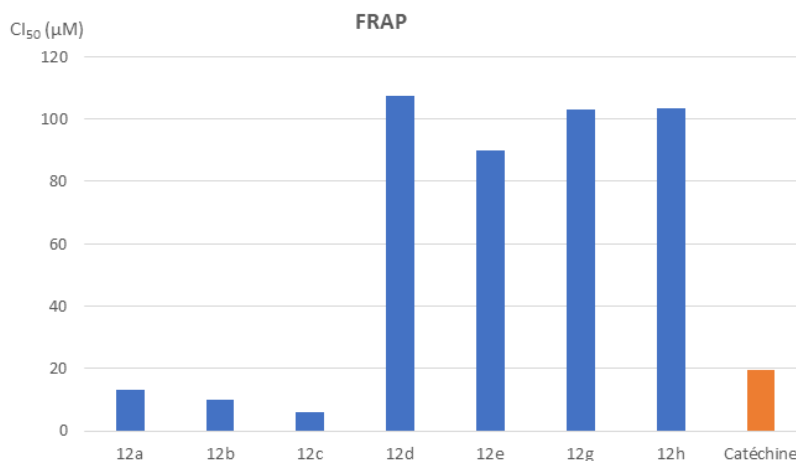


Figure 73 : Réduction des ions Fe^{3+} par les dérivés de la TZD.

D'après les résultats des trois tests DPPH, ABTS et FRAP, nous avons constaté que les produits **12a**, **12b** et **12c** ont montré des activités antioxydantes remarquables par rapport aux références. Par conséquent, on peut conclure que la présence de groupements hydroxy et méthoxy joue un rôle essentiel dans l'augmentation du pouvoir antioxydant des produits testés. Nous pouvons donc conclure que nos trois molécules **12a**, **12b** et **12c** s'avèrent prometteuses comme agents antioxydants.

5 Conclusion :

Au cours de ce chapitre, nous avons évalué le pouvoir antidiabétique de certaines de nos molécules par inhibition des enzymes α -glucosidase et α -amylase. Les molécules **12h**, **13c**, **14b**, **14c** et **14j** se sont avérées les plus actives avec des concentrations moyennes d'inhibition inférieures à celles de la référence l'Acarbose. De plus, nous avons constaté que la *N*-allylation de la TZD et l'insertion du cycle isoxazoline jouent un rôle essentiel en augmentant le pouvoir inhibiteur de l' α -glucosidase et l' α -amylase de nos produits testés.

Les résultats de la toxicité orale aiguë chez la souris a permis d'obtenir une $DL_{50} > 2000$ mg/kg. Cette valeur de la DL_{50} a permis de classer la toxicité des produits **12c**, **13c**, **14b**, **14c** et **14j** comme des substances à très faible toxicité. De plus, ces produits ne présentent pas d'impact d'inhibition de la croissance et développement des cellules hépatiques, aux concentrations testées, avec des CI_{50} supérieurs à 200 μ M.

Ensuite, nous avons testé des dérivés hybrides thiazolidine-2,4-dione-1,2,3-triazole, isoxazoline ou isoxazole pour leur activité antibactérienne contre la souche *Pseudomonas aeruginosa*. Les dérivés n'ont pas montré une activité sur la production de la pyocyanine ni sur la formation du biofilm. Cependant, quatre molécules ont induit une dispersion importante (>50%) du biofilm bactérien à 200 μ M. Notamment **16a** (57.5%), **16p** (61%), **16u** (54%) et **16y** (57%). Enfin, nous avons évalué quelques dérivés de la TZD pour leurs activité antioxydante. Nous avons constaté que les produits **12a**, **12b** et **12c** ont montré une activité antioxydante remarquable par rapport aux références.

Chapitre VI : Partie expérimentale

1 Matériel et méthodes

1.1 Réactifs et solvants

Tous les solvants organiques ont été achetés et utilisés tels quels ou séchés selon des procédures standard. Tous les produits chimiques ont été achetés chez Aldrich, Merck ou Alfa Aesar et utilisés sans purification supplémentaire.

1.2 CCM : Chromatographie sur Couche Mince

Des chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de gel de silice pré-revêtues (Kieselgel 60 F₂₅₄, E. Merck, Allemagne), et les chromatogrammes ont été révélés par irradiation UV ($\lambda = 254$ nm ou 365 nm), et également avec un mélange H₂SO₄/EtOH pour les dérivées de sucres et par révélation à l'iode à chaud sous la hotte.

1.3 Chromatographie Liquide sur colonne

Les purifications par chromatographie liquide ont été effectuées sur colonne de gel de silice Merck Si Geduran Si 60 (63-200 μm), ou Merck Si Geduran Si 60 (40-63 μm).

1.4 Spectroscopie Infra-rouge

Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil Jasco FT/IR-4600 en mode ATR balayant la gamme spectrale 4000 et 400 cm^{-1} .

1.5 SM : Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse (ESI-MS) ont été enregistrés sur un appareil Agilent technologies LC/MSD 1260 infinity II et les échantillons ont été dilués dans l'acétonitrile.

1.6 RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectroscopies RMN ont été enregistrées dans un solvant sec deutéré (DMSO ou chloroforme) sur un spectromètre Bruker AC BRUKER AC à 200, 300, 400 et 600 MHz pour la RMN ¹H et à 50, 101 ou 151 MHz pour la RMN ¹³C ; δ est exprimé en ppm par rapport au TMS (0 ppm) comme standard interne). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm, par rapport à la présence de solvant non deutérié dans le solvant deutérié : pour le ¹H, CH₂Cl₂ ($\delta = 5.32$), CHCl₃ ($\delta = 7.26$) et DMSO ($\delta = 2.50$), et pour le ¹³C, CH₂Cl₂ ($\delta = 53.5$), CHCl₃ ($\delta = 77.16$) et DMSO ($\delta = 39.52$). Les constantes de couplage *J* sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet).

1.7 Diffraction au Rayon X

Les paramètres du monocristal ont été adaptés à l'analyse par diffraction des rayons X et recouvert de perfluoropolyéther sec, monté sur une fibre de verre, et fixé dans un courant d'azote froid à la tête du goniomètre. La collecte des données a été effectuée sur un diffractomètre CCD Bruker-Nonius X8 Apex-II, en utilisant une radiation Mo monochromatisée en graphite (radiation Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Les données ont été réduites (SAINT) et corrigées des effets d'absorption par la méthode multiscan (SADABS).

1.8 Ultrasons

Les réactions assistées par ultrasons ont été réalisées dans un processeur ultrasonique Vibra-Cell™ modèle 75 022 avec une sonde en alliage de titane Ti-6Al-4 V (20 kHz, 130 W) avec une pointe de 4 mm de diamètre, en utilisant 60 % de Pmax. Les réactions ont été conduites dans des ballons coniques de 10 à 50 ml la sonotrode a été plongée dans la solution de manière à atteindre une meilleure activation ultrasonique.

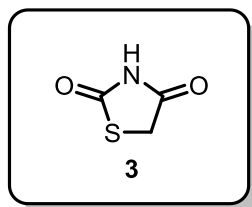
1.9 Micro-ondes

Les expériences sous irradiation micro-onde (MO) ont été réalisées avec un réacteur fermé en téflon Topex+ microwave digestion system avec une puissance maximale de 1800 W ou dans un réacteur ouvert placé dans un système multimode, fonctionnant avec une fréquence de 2.45 GHz. Le Topex+ microwave digestion system est équipé par un thermomètre à détection IR intégré pour la mesure instantanée de la température, et par une caméra de suivi interne pour la sécurité des réacteurs fermés sous pression. La cartographie du système multimode pour détecter les zones chaudes et froides, a été déterminée à l'aide d'un papier buvard préalablement imprégné avec une solution aqueuse à 10% de CoCl_2 , puis exposé quelques minutes aux micro-ondes. Les réactions en milieu sec sur support solide ont été réalisées dans des tubes en téflon d'une capacité de 10 mL sous pression contrôlée dans le cas du réacteur Topex+ ou dans des tubes en pyrex sous pression atmosphérique dans le cas du système multimode.

Partie expérimentale : Chapitre II

1 Procédure générale pour la synthèse de la thiazolidine-2,4-dione **3** :

Dans un ballon de 100 mL on dissout dans l'eau 1 mmol de la thiourée **1** et 1 mmol de l'acide chloroacétique **2**. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 15 min jusqu'à apparition d'un précipité blanc. On ajoute au mélange (0.5 mmol) de HCl concentré, goutte à goutte, puis on chauffe le mélange à reflux pendant 12 h. Après refroidissement, des cristaux blancs de TZD **3** sont récupérés par filtration, puis lavés à l'eau.



Procédure générale pour la synthèse des aldéhydes *O*-allylés et *O*-propargylés **6a-d** :

Dans un ballon forme poire, on dissout 1.0 mmol de l'hydroxybenzaldéhyde **4a-b** et 1.1 mmol de NaOH dans 10 mL d'EtOH/H₂O (v/v, 2:1), puis 1.1 mmol du bromure d'allyle /ou du propargyle **5a-b** a été ajouté goutte à goutte sous sonication. A la fin de la réaction (suivie par CCM), les sels ont été filtrés et le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été recristallisé dans l'éthanol pour donner les produits pur désirés **6a-d**.

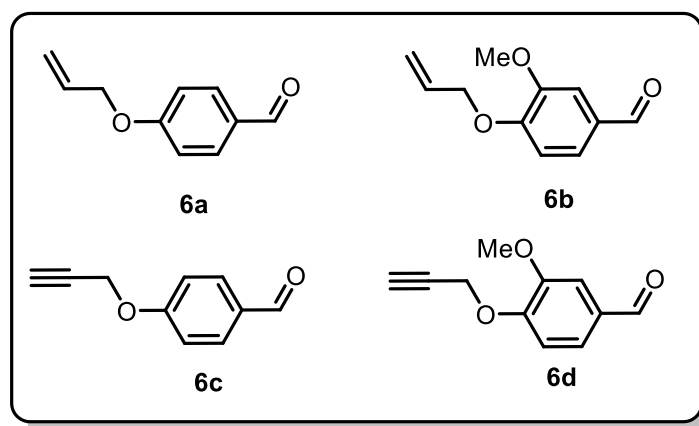


Figure 74 : Les aldéhydes **6a-d** synthétisés.

2.1 Les données spectrales des aldéhydes *O*-allylés et *O*-propargylés **6a-d** synthétisés :

4-(allyloxy)benzaldéhyde (6a) : Liquide jaune, R_f = 0.61 (cyclohexane-AcOEt : 5-5); RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 9.89 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.12

– 6.00 (m, 1H), 5.44 (dd, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme- d) δ 190.78, 163.60, 132.29, 131.95 (2C), 130.03, 118.33, 2 x 115.00, 69.00; MS (ESI) $^+$: $m/z = 162.9$ [M+H] $^+$, 184.9 [M+Na] $^+$.

4-(allyloxy)-3-méthoxybenzaldéhyde (6b) : Liquide marron, $R_f = 0.51$ (cyclohexane-AcOEt : 5-5); RMN ^1H (400 MHz, Chloroforme- d) δ 9.85 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.15 – 6.02 (m, 1H), 5.45 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme- d) δ 190.88, 153.48, 149.88, 132.22, 130.19, 126.57, 118.77, 111.92, 109.29, 69.79, 56.02; MS (ESI) $^+$: $m/z = 193$ [M+H] $^+$, 215.3 [M+Na] $^+$.

4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzaldéhyde (6c)³³⁸ : Solide marron, $P_f = 81-83$ °C (Littérature : 82°C) (EtOH), $R_f = 0.59$ (cyclohexane-AcOEt : 7-3); MS (ESI) $^+$: $m/z = 161$ [M+H] $^+$, 183 [M+Na] $^+$; Produit commercialisé, CAS : 5651-86-5.

3-méthoxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzaldéhyde (6d) : Solide beige, $P_f = 85-87$ °C (EtOH), $R_f = 0.63$ (cyclohexane-AcOEt : 5-5); MS (ESI) $^+$: $m/z = 191.1$ [M+H] $^+$, 213.4 [M+Na] $^+$; Produit commercialisé, CAS : 5651-83-2.

Procédure générale pour la synthèse en one-pot des dipolarophiles 8a-l sous ultrasons :

La thiazolidine-2,4-dione **3** (1.0 mmol), l'aldéhyde **6a-d** (1.0 mmol) et le bromure d'alkyle **5c-e** (1.1 mmol) ont été dissout dans 15 mL EtOH/H₂O ($v/v, 2:1$) en présence de NaOH (2.2 mmol) sous irradiation ultrasonique en utilisant une sonotrode pendant 35 à 45 minutes. La température est maintenue à 25°C pendant la sonication à l'aide d'un bain thermostaté. A la fin de la réaction (suivie par CCM), le sel formé a été filtré rapidement et le filtrat a été concentré à pression réduite pour obtenir un produit brute. Ce dernier a été purifié après recristallisation dans l'éthanol pour isoler le produit désiré **8a-l**.

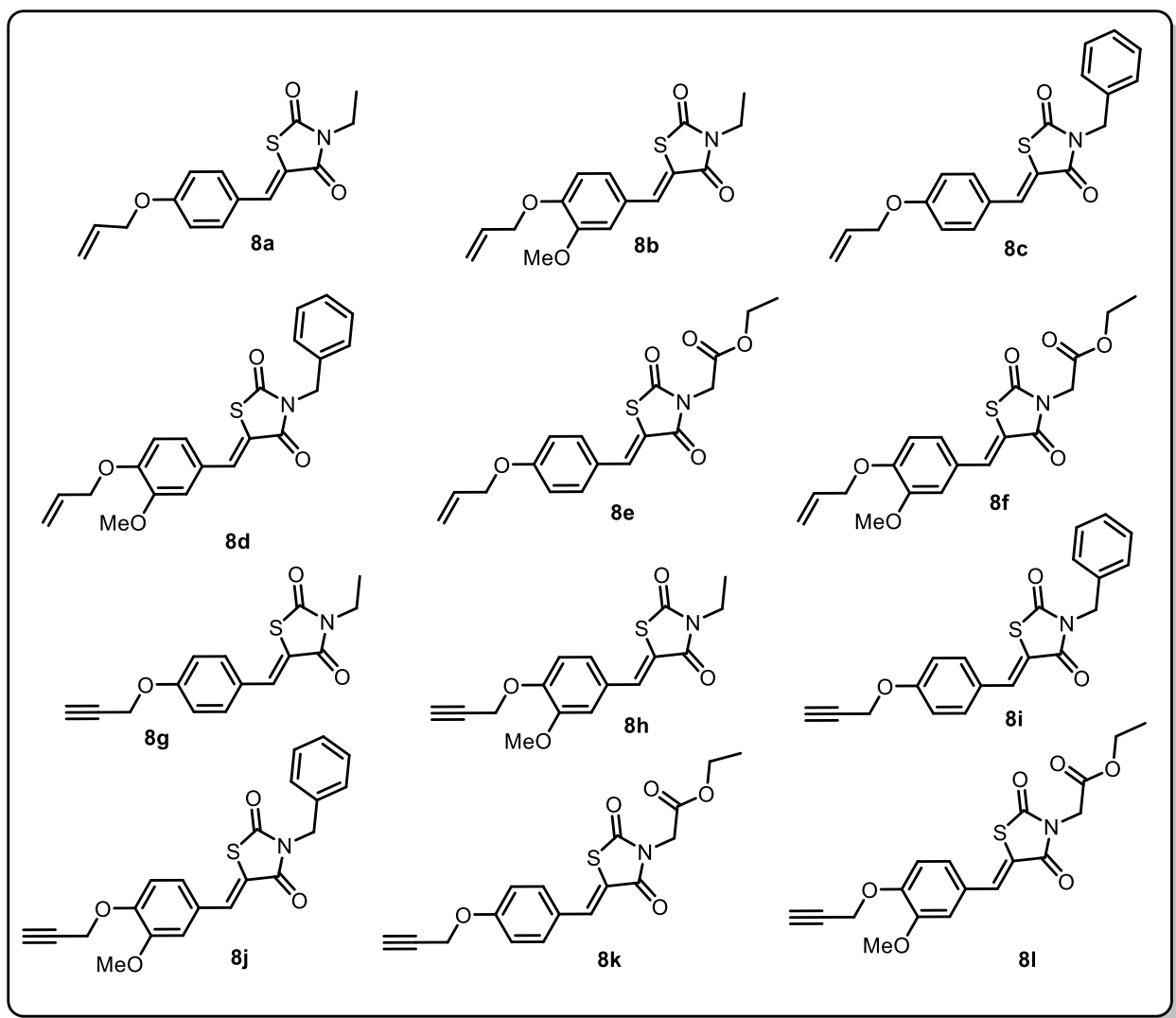


Figure 75 : Liste des dipolarophiles **8a-l** synthétisés

3.1 Données spectrales des dipolarophiles **8a-l** synthétisés :

(Z)-5-(4-(allyloxy)benzylidène)-3-éthylthiazolidine-2,4-dione (8a): Solide blanc, Pf = 94-96°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) Rf = 0.48; RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.77 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.03 – 5.92 (m, 1H), 5.36 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.9, 166.4, 160.4, 133.5, 132.5 (2C), 132.2, 126.1, 118.7, 118.3, 115.5 (2C), 69.0, 37.0, 13.2; MS (ESI)⁺ : 290.2 [M+H]⁺, 312.4 [M+Na]⁺, 328.3 [M+K]⁺.

(Z)-5-(4-(allyloxy)-3-méthoxybenzylidène)-3-éthylthiazolidine-2,4-dione (8b) : Solide jaune, Pf = 101-103°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) Rf = 0.52; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.11 – 6.00 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 10.5, 1.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.6, 165.0, 149.2, 148.6, 132.7, 132.6, 125.3, 123.1, 117.9, 117.5, 113.2, 112.9, 68.4, 55.1, 36.0, 12.2; MS (ESI)⁺ : 320 [M+H]⁺, 342 [M+Na]⁺.

(Z)-5-(4-(allyloxy)benzylidène)-3-benzylthiazolidine-2,4-dione (8c): Solide blanc, Pf = 132-134°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) Rf = 0.6; RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.78 (s, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 3H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.04 – 5.91 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H); RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 168.0, 166.4, 160.5, 135.3, 133.9, 132.5 (2C), 132.2, 128.8 (2C), 128.7, 128.2 (2C), 126.0, 118.4, 118.3, 115.5 (2C), 69.0, 45.2; MS (ESI)⁺ : 352.1 [M+H]⁺, 374.6 [M+Na]⁺.

(Z)-5-(4-(allyloxy)-3-méthoxybenzylidène)-3-benzylthiazolidine-2,4-dione (8d): Solide beige, Pf = 134-136°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) Rf = 0.56; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.11 – 6.00 (m, 1H), 5.42 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 10.5, 1.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.8, 165.0, 149.4, 148.6, 135.0, 133.3, 132.7, 128.1 (2C), 127.2, 127.0 (2C), 125.2, 123.3, 117.5, 117.5, 113.2, 112.9, 68.4, 55.1, 44.0; MS (ESI)⁺ : 382.1 [M+H]⁺, 403.7 [M+Na]⁺.

éthyl(Z)-2-(5-(4-(allyloxy)benzylidène)-2,4-dioxothiazolidin-3-yl)acetate (8e): Solide blanc, Pf = 129-131°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) Rf = 0.63; RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.13 – 6.02 (m, 1H), 5.46 (dd, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.62 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 182.1, 174.2, 163.2, 148.8, 136.7, 132.3 (2C), 121.4, 116.6, 115.6 (2C), 77.1, 69.0, 22.1, 14.1.

éthyle (Z)-2-(5-(4-(allyloxy)-3-méthoxybenzylidène)-2,4-dioxothiazolidin-3-yl)acetate (8f): Solide blanc, Pf = 141-143°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) Rf = 0.56; RMN ¹H

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.12 – 6.01 (m, 1H), 5.45 – 5.39 (m, 1H), 5.29 (dd, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.4, 167.2, 165.4, 150.5, 149.6, 134.9, 133.7, 126.0, 124.4, 118.6, 117.9, 114.3, 113.9, 69.4, 62.1, 56.1, 42.6, 14.4.

(Z)-3-éthyl-5-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (8g): Solide blanc, Pf = 143-145°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.54; RMN ^1H (400 MHz, Chloroforme- d) δ 7.78 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.74 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme- d) δ 167.9, 166.4, 159.2, 133.2 (2C), 132.1, 126.8, 119.3, 115.6 (2C), 77.8, 76.2, 55.9, 37.1, 13.1; MS (ESI)⁺ : 287.9 [M+H]⁺, 310.2 [M+Na]⁺, 326.2 [M+K]⁺.

(Z)-3-éthyl-5-(3-méthoxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (8h): Solide blanc, Pf = 124-126°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.43; RMN ^1H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.74 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 167.6, 166.1, 149.9, 148.8, 133.0, 127.4, 123.9, 119.8, 113.9, 113.1, 77.9, 76.0, 56.6, 55.9, 37.0, 12.8; MS (ESI)⁺ : 318.4 [M+H]⁺, 340 [M+Na]⁺.

(Z)-3-benzyl-5-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (8i): Solide blanc, Pf = 173-175°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.53; RMN ^1H (400 MHz, Chloroforme- d) δ 7.78 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.37 – 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme- d) δ 167.9, 166.3, 159.3, 135.2, 133.7, 132.1 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.2, 126.7, 119.0, 115.7 (2C), 77.8, 76.3, 55.9, 45.2; MS (ESI)⁺ : 350 [M+H]⁺, 372.2 [M+Na]⁺.

(Z)-3-benzyl-5-(3-méthoxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (8j): Solide blanc, Pf = 161-163°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.43; RMN ^1H (400 MHz, Chloroforme- d) δ 7.78 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.04 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme- d) δ 167.8, 166.2, 149.8, 148.9, 135.2, 134.0,

128.8, 128.7 (2C), 128.2, 127.2 (2C), 124.2, 119.3, 113.8, 112.9, 77.7, 76.6, 56.6, 56.0, 18.4; MS (ESI)⁺ : 380.3 [M+H]⁺, 402 [M+Na]⁺.

éthyle (Z)-2-(2,4-dioxo-5-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzylidène)thiazolidin-3-yl)acetate (8k): Solide blanc, Pf = 151-153°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) Rf = 0.53; RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.6, 166.3, 165.7, 159.4, 134.3, 132.2 (2C), 126.5, 118.6, 115.7 (2C), 77.7, 76.3, 62.1, 55.9, 42.1, 14.1, FT/IR : 1591.9, 1680.7 et 1734.7 cm⁻¹ (C=O), 2368.2 cm⁻¹ (C≡C), 3002.6 cm⁻¹ (CH₂), 3273.6 cm⁻¹ (C≡H) ; MS (ESI)⁺ : 346.0 [M + H]⁺, 713.1 [2M + Na]⁺.

éthyle (Z)-2-(5-(3-méthoxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzylidène)-2,4-dioxothiazolidin-3-yl)acetate (8l): Solide blanc, Pf = 163-165°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) Rf = 0.49; RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.58 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.4, 166.3, 165.6, 149.9, 149.0, 134.5, 127.1, 124.3, 118.9, 113.8, 112.9, 77.7, 76.6, 62.1, 56.6, 56.0, 42.1, 14.1.

3.2 Données spectrales des produits intermédiaires 7a-d :

Dans un ballon conique de 50 mL, la thiazolidine-2,4-dione **3** (1.0 mmol) et l'aldéhyde **6a-d** (1.0 mmol) ont été dissout dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) (10 mL) en présence de NaOH (1.1 mmol) sous ultrasons pendant 20 à 22 minutes. La température est maintenue à 25°C pendant la sonication à l'aide d'un bain marie réfrigérant. A la fin de la réaction (suivie par CCM), la partie organique a été extraite par CH₂Cl₂ et concentrée à pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ou par recristallisation dans l'éthanol pour obtenir le produit désiré **7a-d** pur.

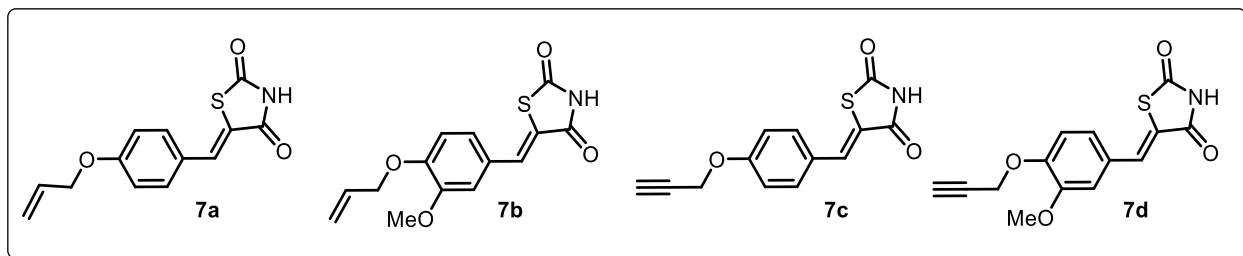


Figure 76 : Liste des produits intermédiaires **7a-d** synthétisés.

(Z)-5-(4-(allyloxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (7a): Solide blanc, Pf = 171-173°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.3$; RMN ^1H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 9.85 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.15 – 6.02 (m, 1H), 5.45 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (ESI) $^+$: $m/z = 262.1$ [M+H] $^+$, 284 [M+Na] $^+$, 300 [M+K] $^+$; produit commercialisé, référence sur www.molport.com : MolPort-001-505-728.

(Z)-5-(4-(allyloxy)-3-methoxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (7b) : Solide jaune, Pf = 161-163°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.39$; MS (ESI) $^+$: $m/z = 292.3$ [M+H] $^+$, 314 [M+Na] $^+$; produit commercialisé, référence sur www.molport.com : [MolPort-002-165-479](http://www.molport.com).

(Z)-5-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (7c): Solide jaune, Pf = 217-219°C (216-218°C)³³⁹ (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.61$; MS (ESI) $^+$: $m/z = 260$ [M+H] $^+$, 281 [M+Na] $^+$; produit décrit : DOI : [10.1016/j.ejmech.2019.02.034](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.034).

(Z)-5-(3-methoxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (7d): Solide jaune, Pf = 217-219°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.84$; ^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 0H), 4.78 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H) ; ^{13}C RMN (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.74, 164.36, 149.85, 149.40, 128.74 (2C), 128.27, 125.77 (2C), 123.56, 114.84 (2C), 114.08 (2C), 77.63, 77.56, 58.35, 56.02 ; MS (ESI) $^+$: $m/z = 290.2$ [M+H] $^+$, 312 [M+Na] $^+$.

Procédure générale : Synthèse *one-pot* des molécules hybrides TZD-isoxazoline/isoxazole 11a-q via la CD-1,3 sous ultrasons :

Dans un ballon conique de 50 mL, l'aldéhyde **4d-f** (1.0 mmol), le chlorhydrate d'hydroxylamine **9** (1.2 mmol) et le dipolarophile **8a-i** (1.0 mmol) ont été dissouts dans l'eau (15 mL) sous sonication par la sonotrode à 25°C en présence de $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ (1.0 mmol). Après 12 à 20 min, la réaction suivie

par CCM est terminée et le précipité solide formé a été filtré et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ou par recristallisation dans l'éther diéthylique pour donner le produit désiré **11a-q** pur.

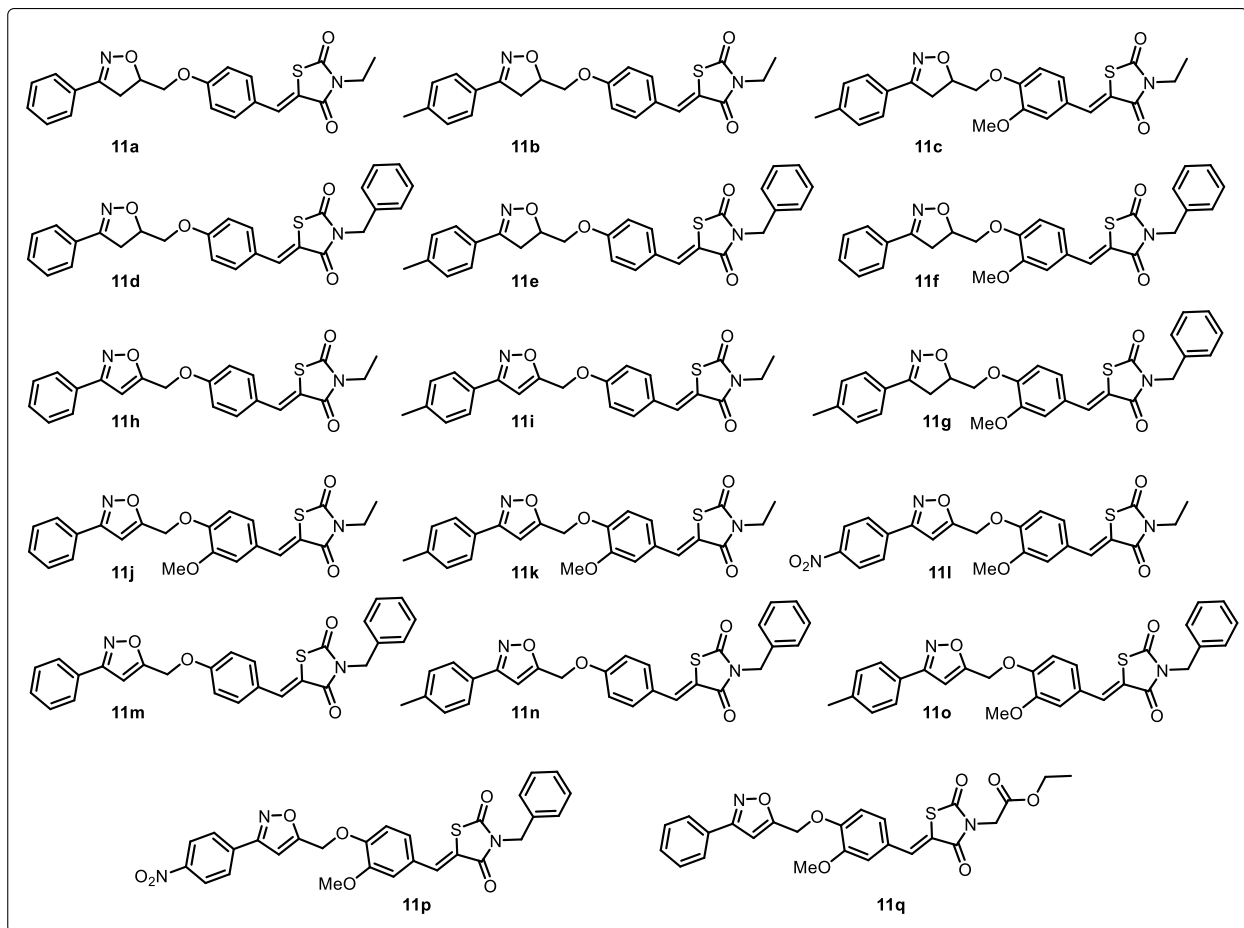


Figure 77 : Liste des cycloadduits **11a-q** synthétisés.

4.1 Données spectrales des cycloadduits **11a-q** synthétisés :

(Z)-3-éthyl-5-(4-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène) thiazolidine-2,4-dione (11a): Solide blanc, Pf 154-156°C (Et₂O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.52, RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.77 (s, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 16.7, 6.9 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.9, 166.4, 160.4, 156.41, 133.5 (2C), 133.2, 130.4, 129.2, 126.8 (2C), 126.1 (3C), 118.3, 115.4 (2C), 78.5, 69.0, 37.6, 37.0, 13.2; MS (ESI)⁺ : 409.1 [M+H]⁺.

(Z)-3-éthyl-5-(4-((3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène) thiazolidine-2,4-dione (11b): Solide jaune, Pf 149-151°C (Et₂O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.18; RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 16.7, 6.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.9, 166.4, 160.2, 156.4, 140.7, 133.3, 132.2 (2C), 129.5 (2C), 126.7 (2C), 126.6, 126.3, 119.2, 115.4 (2C), 78.3, 68.8, 37.7, 37.0, 21.5, 13.1. ; MS (ESI)⁺ : 423.3 [M+H]⁺, 445.2 [M+Na]⁺.

(Z)-3-éthyl-5-(3-méthoxy-4-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthoxy)

benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (11c): Solide jaune, Pf 144-146°C (Et₂O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.3; RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 5.12 – 5.02 (m, 1H), 4.19 (dd, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46 (dd, *J* = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 16.7, 6.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).; RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.8, 166.3, 156.5, 150.2, 149.9, 140.5, 133.5, 132.5, 129.4, 127.1 (2C), 126.8 (2C), 124.4, 119.4, 113.9, 113.2, 78.4, 69.9, 56.0, 37.9, 37.1, 21.5, 13.1; MS (ESI)⁺ : 453.2 [M+H]⁺, 475.2 [M+Na]⁺, 491.2 [M+K]⁺.

(Z)-3-benzyl-5-(4-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène) thiazolidine-2,4-dione (11d): Solide blanc, Pf 127-129°C (Et₂O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.43; RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.88 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 6.3, 2.8 Hz, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 8H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.19 – 5.11 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.24 (dd, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 16.7, 6.9 Hz, 1H) ; RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.8, 166.3, 160.2, 156.4, 135.3, 133.9 (2C), 133.7, 132.5, 130.3, 129.2, 128.8 (2C), 128.2 (2C), 126.8 (2C), 126.5, 126.0 (2C), 118.9, 115.4 (2C), 78.5, 68.7, 45.2, 37.6; MS (ESI)⁺ : 471.1 [M+H]⁺.

(Z)-3-benzyl-5-(4-((3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène) thiazolidine-2,4-dione (11e): Solide blanc, Pf 131-133°C (Et₂O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.46; RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.87 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.19 – 5.07 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.23 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J*

= 16.7, 10.7 Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 16.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme- d) δ 167.9, 166.3, 160.3, 156.4, 140.6, 135.3, 132.5, 132.2 (2C), 129.5 (2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.2, 126.7 (2C), 126.5, 126.0, 118.9, 115.4 (2C), 78.3, 69.0, 45.2, 37.7, 21.5; MS (ESI) $^+$: 485.1 [M+H] $^+$, 507.1 [M+Na] $^+$.

(Z)-3-benzyl-5-(3-méthoxy-4-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthoxy)

benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (11f): Solide blanc, Pf 123-125°C (Et $_2$ O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.24$; RMN ^1H (400 MHz, Chloroforme- d) δ 7.85 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 6.7, 2.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 6H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.23 – 5.14 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.28 (dd, $J = 10.2, 4.9$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 16.7, 10.6$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme- d) δ 167.8, 166.2, 156.5, 150.3, 149.7, 135.3, 134.1, 132.5, 130.3, 128.8, 128.7 (2C), 128.2 (2C), 127.1, 126.8 (2C), 126.3 (2C), 124.5, 118.6, 113.1, 112.8, 78.6, 69.8, 56.0, 45.2, 37.7; MS (ESI) $^+$: 501.2 [M+H] $^+$, 523.3 [M+Na] $^+$, 539.2 [M+K] $^+$.

(Z)-3-benzyl-5-(3-méthoxy-4-((3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène)-

thiazolidine-2,4-dione (11g): Solide jaune, Pf 138-140°C (Et $_2$ O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.28$; RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 – 7.16 (m, 10H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.21 (dd, $J = 10.8, 3.9$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 10.8, 6.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 17.0, 10.9$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 17.0, 7.3$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 166.8, 165.0, 155.9, 149.6, 148.6, 139.3, 135.0, 133.2, 128.8 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 127.0 (2C), 126.0 (2C), 126.0, 125.6, 123.3, 117.8, 113.4, 113.1, 77.9, 69.4, 55.2, 44.1, 36.3, 20.4; MS (ESI) $^+$: 515.2 [M+H] $^+$.

(Z)-3-éthyl-5-(4-((3-phenylisoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (11h):

Solide blanc, Pf 136-138°C (Et $_2$ O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.34$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (s, 1H), 7.91 – 7.88 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 3H), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.69 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 167.5, 166.6, 165.0, 161.5, 158.7, 132.0, 131.7 (2C), 129.9, 128.6 (2C), 127.7, 126.1 (2C), 125.9, 118.3, 115.2, 102.1, 102.1, 60.0, 36.1, 12.2.

(Z)-3-éthyl-5-(4-((3-(p-tolyl)isoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (11i):

Solide blanc, Pf 179-181°C (Et $_2$ O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.37$; RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J =$

8.5, 0.7 Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.68 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ 197.1, 191.2, 176.8, 167.6, 163.6, 141.0, 132.7, 130.2 (2C), 127.1, 127.0 (2C), 126.4, 126.1 (2C), 120.4, 116.2 (2C), 95.5, 85.0, 56.5, 23.8, 19.0; MS (ESI) $^+$: 421.1 [M+H] $^+$, 443.1 [M+Na] $^+$.

(Z)-3-éthyl-5-(3-méthoxy-4-((3-phenylisoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène) thiazolidine-2,4-dione (11j): Solide jaune, Pf 119-121°C (Et $_2$ O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.38$; RMN ^1H (400 MHz, Chloroforme- d) δ 7.76 (s, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (s, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.74 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme- d) δ 167.7, 166.3, 150.0, 149.8, 149.0, 148.8, 133.5, 130.2, 129.0, 128.6 (2C), 127.3, 126.8 (2C), 124.1, 119.6, 113.8, 112.9, 101.9, 56.6, 56.0, 37.1, 13.1.

(Z)-3-éthyl-5-(3-méthoxy-4-((3-(p-tolyl)isoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène) thiazolidine-2,4-dione (11k): Solide blanc, Pf 142-144°C (Et $_2$ O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.34$; RMN ^1H (400 MHz, CD $_2$ Cl $_2$) δ 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, CD $_2$ Cl $_2$) δ 167.6, 167.6, 166.1, 162.5, 150.1, 149.1, 140.6, 132.9, 129.6 (2C), 127.8, 126.6 (2C), 125.8, 124.0, 120.0, 114.2, 113.3, 101.9, 62.0, 55.9, 37.0, 21.1, 12.8; MS (ESI) $^+$: 451.2 [M+H] $^+$, 473.4[M+Na] $^+$.

(Z)-3-éthyl-5-(3-méthoxy-4-((3-(4-nitrophenyl)isoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène) thiazolidine-2,4-dione (11l): Solide jaune, Pf 140-142°C (Et $_2$ O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.42$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.07 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 – 6.98 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme- d) δ 169.0, 167.7, 167.5, 166.3, 150.0, 149.8, 148.8, 133.5, 133.1, 127.7, 127.3 (2C), 124.3 (2C), 124.1, 124.1, 119.6, 113.8, 112.9, 56.6, 56.0, 37.1, 13.1 ; MS (ESI) $^+$: 482.0 [M+H] $^+$.

(Z)-3-benzyl-5-(4-((3-phenylisoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (11m): Solide jaune, Pf 172-174°C (Et $_2$ O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.4$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 2.3$ Hz,

2H), 7.39 – 7.25 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.5, 166.8, 165.1, 161.5, 158.6, 135.0, 132.8, 131.7 (2C), 129.8, 128.6 (2C), 128.1 (2C), 127.7, 127.3, 127.1 (2C), 126.1 (2C), 125.5, 117.8, 115.3 (2C), 102.1, 55.2, 44.1.

(Z)-3-benzyl-5-(4-((3-(*p*-tolyl)isoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (11n): Solide jaune, Pf 158-160°C (Et₂O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.42$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 7H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.3, 166.8, 165.1, 161.4, 158.9, 139.6, 135.0, 132.7, 131.8 (2C), 129.2 (2C), 128.1 (2C), 127.3, 127.1 (2C), 126.0 (2C), 125.8, 124.9, 117.9, 115.2 (2C), 102.0, 60.1, 44.1, 20.4; MS (ESI)⁺ : 483.1 [M+H]⁺, 505.4 [M+Na]⁺, 521.4 [M+K]⁺.

(Z)-3-benzyl-5-(3-méthoxy-4-((3-(*p*-tolyl)isoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène) thiazolidine-2,4-dione (11o): Solide jaune, Pf 139-141°C (Et₂O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) $R_f = 0.58$; RMN ^1H (400 MHz, Chloroforme- d) δ 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme- d) δ 167.6, 167.5, 166.1, 162.5, 150.0, 149.9, 149.2, 148.9, 140.4, 135.2, 133.7 (2C), 129.6 (2C), 128.2 (2C), 127.7, 127.2, 126.7 (2C), 124.3, 119.7, 114.2, 113.2, 101.8, 62.3, 56.1, 45.3, 21.4; MS (ESI)⁺ : 513.5 [M+H]⁺, 535.2 [M+Na]⁺, 551.0 [M+K]⁺.

(Z)-3-benzyl-5-(3-méthoxy-4-((3-(4-nitrophenyl)isoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (11p): Solide jaune, Pf 171-173°C (Et₂O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.5$; RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 5.1, 2.2$ Hz, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 7H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ 171.3, 168.4, 166.1, 161.0, 154.1, 153.2, 150.3, 136.0, 130.9, 129.7 (2C), 129.2 (2C), 128.3, 128.0 (2C), 127.1 (2C), 126.5, 124.0, 119.2, 114.4, 106.3, 103.4, 100.0, 65.4, 61.3, 56.1.

éthyl(Z)-2-(5-(3-méthoxy-4-((3-phenylisoxazol-5-yl)méthoxy)benzylidène)-2,4-dioxothiazolidin-3-yl)acetate (11q): Solide jaune, Pf 159-161°C (Et₂O), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.45$; RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.41 (s, 2H),

Chapitre VI : Partie expérimentale (Chapitre II)

4.49 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ 174.1, 171.9, 169.7, 169.6, 168.2, 150.5, 149.7, 134.7, 130.6, 130.2 (2C), 127.1, 127.0 (2C), 124.1, 121.4, 115.6, 114.5, 103.3, 98.5, 62.2, 61.3, 56.1, 42.6, 14.4; MS (ESI) $^+$: 495.2 [M+H] $^+$;

Partie expérimentale : Chapitre III

Procédure générale pour la synthèse *one-pot* des dipolarophiles 13a-r sous ultrasons :

Dans un ballon conique de 50 mL, la thiazolidine-2,4-dione **3** (1.0 mmol), l'aldéhyde **4a-m** (1.0 mmol) et le bromure d'allyle ou de propargyle **5a-b** (1.1 mmol) ont été dissout dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) (10 mL) en présence de NaOH (2.2 mmol) sous ultrasons pendant 25 à 35 minutes. La température est maintenue à 25°C pendant la sonication à l'aide d'un bain marie réfrigérant. A la fin de la réaction (suivie par CCM), le sel formé a été filtré rapidement et le filtrat a été concentré à pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ou par recristallisation dans l'éthanol pour obtenir le produit désiré **13a-r** pur.

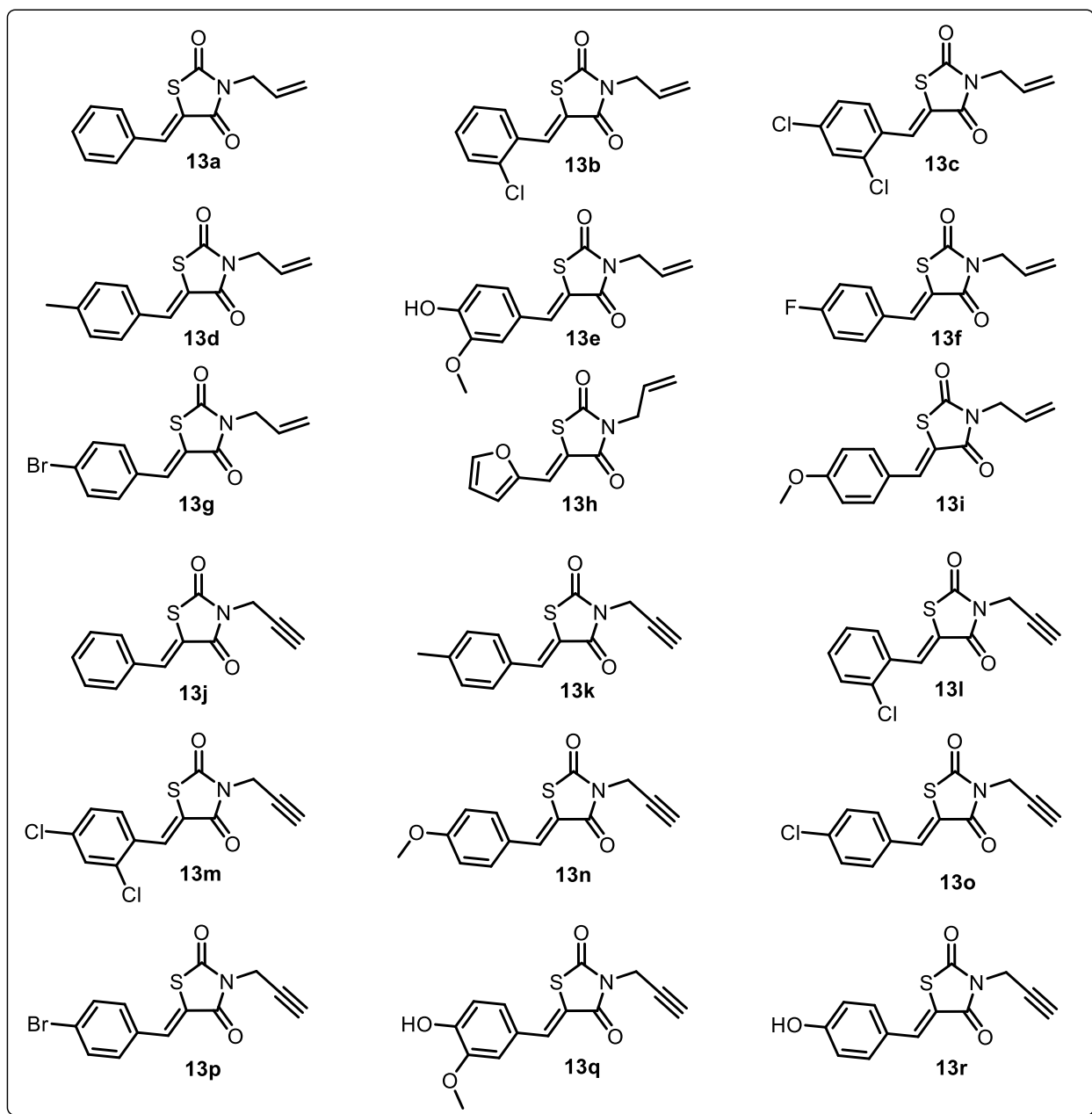


Figure 78 : Liste des dipolarophiles **13a-q** synthétisés

1.1 Données spectrales des dipolarophiles **13a-q** :

(Z)-3-allyl-5-benzylidènethiazolidine-2,4-dione (13a) : Solide blanc ; Pf 101–103 °C (EtOH) ; CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.73$; RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (J , Hz) : 8.01–7.88 (m, 2H), 7.63–7.38 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 6.08–5.67 (m, 1H), 5.30 (dd, $J = 13.7, 10.2$ Hz), 5.05 (dd, $J = 16.5, 13.8$ Hz), 4.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm

: 172.1, 169.1, 136.1, 133.1, 132.9, 130.2, 129.7, 129.1, 118.1, 117.6, 44.2; MS (ESI+) : m/z = 246.1 [M + H]⁺.

(Z)-3-allyl-5-(2-chlorobenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (I3b) : Solide jaune, Pf = 106–108 °C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.61; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm (*J*, Hz): 7.53 (s, 1H), 7.46–7.30 (m, 2H), 7.28–7.23 (m, 2H), 6.05 – 5.75 (m, 1H), 5.25 (dd, *J* = 13.8, 10.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 16.4, 13.7 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm: 168.39, 166.3, 134.3, 133.1, 132.8, 131.2, 130.2, 129.9, 128.1, 123.5, 121.2, 118.5, 45.3; MS (ESI+): m/z = 280.1 [M + H]⁺.

(Z)-3-allyl-5-(2,4-dichlorobenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (I3c) : Solide jaune, PF = 112–114 °C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.51; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm (*J*, Hz) : 8.09 (s, 1H) ; 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H) ; 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) ; 7.29 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H) ; 5.88–5.69 (m, 1H) ; 5.24 (dd, *J* = 13.0, 1.2 Hz, 1H); 5.18 (dd, *J* = 5.8, 1.1 Hz, 1H); 4.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm : 166.8, 165.2, 136.7, 136.6, 130.4, 130.3, 129.9, 129.5, 128.8, 127.7, 124.9, 119.3, 44.1; MS (ESI+) : m/z = 313.1 [M + H]⁺.

(Z)-3-allyl-5-(4-méthylbenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (I3d) : Solide blanc, Pf = 116–117 °C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.77; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm (*J*, Hz): 7.81 (s, 1H); 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); 5.88–5.69 (m, 1H); 5.23 (dd, *J* = 12 Hz, 1.4 Hz, 1H); 5.16 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1.4 Hz, 1H); 4.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); 2.33 (s, 3H). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm : 167.6, 166.0, 141.3, 134.0, 130.4, 130.3, 130.2, 129.9, 120.1, 118.8, 43.7, 21.5; MS (ESI+) : m/z = 260.0 [M + H]⁺, 282.0 [M + Na]⁺.

(Z)-3-allyl-5-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (I3e) : Solide blanc, Pf = 135–137 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.45; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm (*J*, Hz): 7.77 (s, 1H); 7.04 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H); 6.96 (s, 1H); 6.94–6.91 (m, 1H); 5.91–5.68 (m, 1H); 5.23 (dd, *J* = 12.4, 1.2 Hz, 1H); 5.17 (dd, *J* = 5.4, 1.2 Hz, 1H); 4.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H); 3.89 (s, 3H). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm : 167.5, 166.0, 148.1, 146.8, 134.2, 130.2, 125.7, 125.35, 118.8, 118.2, 115.2, 111.9, 56.0, 43.7; MS (ESI+) : m/z = 292.3 [M + H]⁺.

(Z)-3-allyl-5-(4-fluorobenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (I3f) : Solide blanc, Pf = 120–122 °C (EtOH) ; CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.66; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm (*J*, Hz) : 7.80 (s, 1H) ; 7.52 – 7.35 (m, 2H); 7.24 – 7.01 (m, 2H); 5.93 – 5.64 (m, 2H); 5.24 (dd, *J*

= 12.0, 2.0 Hz, 1H); 5.17 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H); 4.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (50 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm : 167.1, 166.1, 163.4, 132.6, 132.2, 130.0, 129.5, 121.0, 119.0, 116.3, 43.8; MS (ESI+) : $m/z = 264.2$ [M + H]⁺.

(Z)-3-allyl-5-(4-bromobenzylidene)thiazolidine-2,4-dione (13g) : Cristaux blancs, Pf = 145–147 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, *v/v*) $R_f = 0.58$; ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ , ppm (J , Hz): 7.76 (s, 1H); 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 5.92–5.66 (m, 1H); 5.24 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H); 5.17 (dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz, 1H) ; 4.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 166.9, 165.7, 132.5, 132.4, 132.0, 131.4, 130.0, 125.0, 122.1, 119.1, 43.9; MS (ESI+): $m/z = 348.4$ [M + Na]⁺. Les données cristallographiques correspondantes au monocristal de ce produit ont été déposées auprès du Cambridge Crystallographic Data Centre en tant que publications supplémentaires. Avec le numéro CCDC suivant ; 1893082. Les données peuvent être obtenues *via* le site : <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>

(Z)-3-allyl-5-(furan-2-ylméthylène)thiazolidine-2,4-dione (13h) : Solide marron, Pf = 113–115 °C (EtOH) ; CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, *v/v*) $R_f = 0.50$; ^1H RMN (200 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm (J , Hz) : 7.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H) ; 7.57 (s, 1H) ; 6.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) ; 6.50 (t, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H) ; 5.87–5.68 (m, 1H) ; 5.21 (dd, $J = 12.0, 1.4$ Hz, 1H) ; 5.14 (dd, $J = 4.0, 1.4$ Hz, 1H) ; 4.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (50 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm : 168.3, 165.7, 149.7, 146.4, 130.2, 119.7, 119.1, 118.7, 117.7, 113.1, 43.6; MS (ESI+) : $m/z = 236.5$ [M + H]⁺.

3-allyl-5-(4-methoxybenzylidene) thiazolidine- 2,4-dione (13i) : Solide blanc, Pf = 92–94 °C; CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, *v/v*) $R_f = 0.65$; RMN ^1H (200 MHz, DMSO- *d* 6) δ (ppm) = 7.78 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.93–5.63 (m, 1H), 5.22 (dd, $J = 12.8, 1.1$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 5.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ (ppm) = 167.64, 166.09, 161.47, 133.82, 132.24 (2C), 130.29, 125.84, 118.78, 118.33, 114.76 (2C), 55.47, 43.73; FT/IR : 1178 cm^{-1} (C–N) ; MS (ESI+): $m/z = 276.1$ [M + H]⁺

(Z)-5-benzylidene-3-(prop-2-yn-1-yl)thiazolidine-2,4-dione (13j) : Solide blanc, Pf = 162–164 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, *v/v*) $R_f = 0.67$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 165.88, 163.99, 133.26, 132.27, 130.30, 129.68 (2C), 128.87 (2C), 120.22, 76.61, 74.06, 30.04.

(Z)-5-(4-méthylbenzylidène)-3-(prop-2-yn-1-yl)thiazolidine-2,4-dione (13k) : Solide blanc, Pf = 153–155 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.74$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 165.90, 164.03, 140.71, 133.34, 129.76 (2C), 129.52, 129.48 (2C), 118.94, 76.65, 74.02, 29.99, 20.58.

(Z)-5-(2,4-dichlorobenzylidène)-3-(prop-2-yn-1-yl)thiazolidine-2,4-dione (13m) : Solide blanc, Pf = 173–175 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.64$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.66–7.59 (m, 2H), 4.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 165.47, 163.56, 135.33, 134.89, 129.66, 129.47, 129.39, 127.88, 127.13, 124.75, 76.42, 74.25, 30.23.

(Z)-5-(4-méthoxybenzylidène)-3-(prop-2-yn-1-yl)thiazolidine-2,4-dione (13n) : Solide jaune, Pf = 159–161 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) $R_f = 0.60$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 165.95, 164.09, 160.82, 133.30, 131.88 (2C), 124.74, 116.84, 114.49 (2C), 76.72, 73.96, 55.01, 29.95.; MS (ESI+): $m/z = 273.1$ [M + H] $^+$.

(Z)-5-(4-chlorobenzylidène)-3-(prop-2-yn-1-yl)thiazolidine-2,4-dione (13o) : Solide blanc, Pf = 199–201 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.61$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.69–7.61 (m, 4H), 4.44 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 165.65, 163.89, 134.91, 131.93, 131.31 (2C), 131.19, 128.94 (2C), 121.01, 76.56, 74.11, 30.11.; MS (ESI+); $m/z = 277.0$ [M + H] $^+$.

(Z)-5-(4-bromobenzylidène)-3-(prop-2-yn-1-yl)thiazolidine-2,4-dione (13p) : Solide blanc, Pf = 208–210 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.70$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 165.63, 163.88, 132.01, 131.87 (2C), 131.49, 131.44 (2C), 123.84, 121.08, 81.80, 74.13, 45.11; $m/z = 321.9$ [M + H] $^+$.

2 Procédure générale pour la synthèse des produits intermédiaires 12a-m :

Dans un ballon conique de 50 mL, la thiazolidine-2,4-dione **3** (1.0 mmol) et l'aldéhyde **4a-m** (1.0 mmol) ont été dissout dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) (10 mL) en présence de NaOH (1.1 mmol) sous

ultrasons pendant 10 à 20 minutes. La température est maintenue à 25°C pendant la sonication à l'aide d'un bain marie réfrigérant. A la fin de la réaction (suivie par CCM), la partie organique a été extraite par CH₂Cl₂ et concentrée à pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ou par recristallisation dans l'éthanol pour obtenir le produit désiré **12a-m** pur.

2.1 Données spectrales des produits intermédiaires **12a-m** :

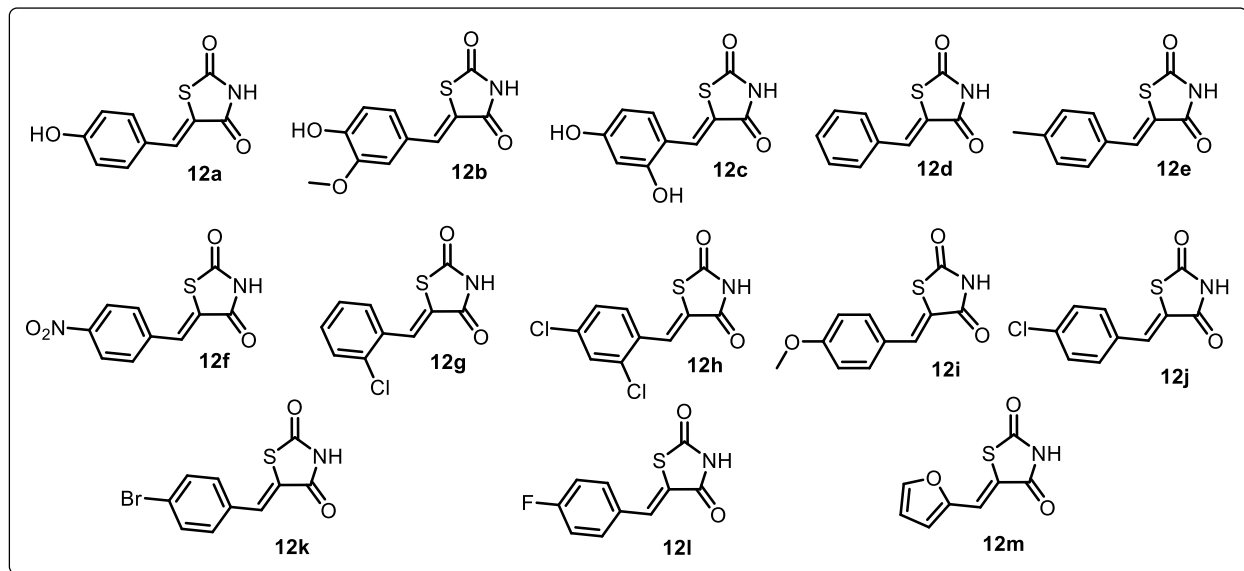


Figure 79 : Liste des produits intermédiaires **12a-m** synthétisés.

(Z)-5-(4-hydroxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (12a) : Solide jaune, Pf = 292–294 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.20; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 1H) ; ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 167.55, 167.01, 159.37, 131.86 (2C), 131.78, 123.42, 118.48, 115.80 (2C); IR (cm⁻¹) : 3399 (O-H), 3112 (N-H), 1672 (C=O), 1570 (C=C).

(Z)-5-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (12b) : Solide jaune, Pf = 223–225 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.22; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (s, 1H) ; ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 167.52, 166.93, 148.91, 147.46, 132.09, 123.87, 123.62, 118.69, 115.65, 113.63, 55.11; IR (cm⁻¹) : 3457(O-H), 3179 (N-H), 1673 (C=O), 1516 (C=C).

(Z)-5-(2,4-dihydroxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (12c) : Solide jaune, Pf = 293–295 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.09; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.45 (s, 0H), 7.61 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H) ; ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 167.65, 167.01, 148.11, 145.36, 132.20, 123.82, 123.43, 118.23, 115.92, 115.76; IR (cm⁻¹) : 3490 (O-H), 3252 (N-H), 1661 (C=O), 1586 (C=C).

(Z)-5-benzylidènthiazolidine-2,4-dione (12d) : Solide blanc, Pf = 246-248 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.42; ^1H RMN (200 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm (J , Hz): 12.60 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.59–7.43 (m, 5H). ^{13}C RMN (50 MHz, DMSO-*d*6): δ , ppm: 167.7, 167.2, 132.9, 131.6, 130.3, 129.9, 129.2, 123.4 ; m/z = 206.1 [M + H]⁺.

(Z)-5-(4-méthylbenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (12e) : Solide blanc, Pf = 229-231 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.46; ^1H RMN (200 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm (J , Hz): 12.56 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.46 (d, J =4.4 Hz, 2H); 7.32 (d, J =4.4 Hz, 2H); 2.33 (s, 3H) ; ^{13}C RMN (50 MHz, DMSO) δ , ppm: 167.8, 167.3, 140.6, 131.8, 130.2, 130.0, 129.8, 122.2, 21.0; m/z = 220.2 [M + H]⁺.

(Z)-5-(2-chlorobenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (12g) : Solide blanc, Pf = 216-218 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.33; ^1H RMN (200 MHz, DMSO-*d*6): δ , ppm (J , Hz): 12.71 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.51–7.10 (m, 4H) ; ^{13}C RMN (50 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm: 166.5, 165.3, 141.5, 135.3, 132.2, 131.1, 130.9, 128.4, 125.2, 123.9 ; MS (ESI⁺): m/z = 240.1 [M + H]⁺, 262.2 [M + Na]⁺.

(Z)-5-(2,4-dichlorobenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (12h) : Solide blanc, Pf = 215-217 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.36; ^1H RMN (200 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm (J , Hz): 7.99 (s, 1H); 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.12 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H) ; ^{13}C RMN (50 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm: 166.5, 164.0, 139.4, 135.3, 129.6, 128.9, 128.4, 128.0, 126.5, 118.0 ; MS (ESI⁺): m/z = 275.1 [M + H]⁺.

(Z)-5-(4-méthoxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (12i) : Solide jaune, Pf = 95-97 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.56; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H) ; ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 167.42, 166.90, 160.45, 131.54 (2C), 131.29, 124.96, 119.76, 114.35 (2C), 54.94 ; FT/IR

3129 (NH) ; 1728, 1692 cm^{-1} (C=O); 1470, 1621 cm^{-1} (CH), 1151 cm^{-1} (OCH₃), 1647 cm^{-1} (C=CH).
MS (ESI⁺): m/z = 236.1 [M + H]⁺.

(Z)-5-(4-bromobenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (12k) : Solide blanc, Pf = 245-247 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.41; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm (*J*, Hz): 12.31 (s, 1H); 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H); 7.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H); 7.55 (s, 1H) ; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm: 173.0, 172.4, 138.1, 136.9, 135.5, 135.1, 134.4, 128.7 ; MS (ESI⁺): m/z = 284.4 [M + H]⁺.

(Z)-5-(4-fluorobenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (12l) : Solide jaune, Pf = 218-220 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.38; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm (*J*, Hz): 12.60 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.64 (m, 2H); 7.35 (m, 2H) ; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm: 167.7, 167.3, 162.7 (2C), 132.3 (2C), 130.5, 129.7, 123.3 (2C), 116.14 (2C) ; MS (ESI⁺): m/z = 224.1 [M + H]⁺.

(Z)-5-(furan-2-ylméthylène)thiazolidine-2,4-dione (12m) : Solide marron, Pf = 229-231 °C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.45; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm (*J*, Hz): 12.45 (s, 1H); 8.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.05 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H); 6.71 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H) ; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO) δ, ppm: 168.5, 166.9, 149.1, 147.3, 120.3, 118.4, 118.3, 113.4 ; MS (ESI⁺): m/z = 195.9 [M + H]⁺.

Procédure générale pour la synthèse des molécules hybrides *N*-isoxazoline/isoxazole TZD via CD-1,3 sous ultrasons :

A une solution du dipolarophile **13a-r** (1 mmol) et d'aryldoxime **10a-e** (1.2 mmol) dans EtOH/H₂O (v/v, 2:1) (10 mL) à température ambiante, nous avons ajouté Oxone (1.2 équiv.), NaCl (0.8 équiv.) et Na₃PO₄ (1,5 équiv). Le mélange a été irradié par une sonde à ultrasons à 5-25°C pendant 30 à 35 min (5-10 °C pendant 10 min, puis 25 °C pendant 20 min). La température a été contrôlée par un thermostat en immergeant le ballon conique contenant le mélange réactionnel dans un bain marie réfrigérant. La réaction a été suivie par CCM. Le mélange brut a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x20 mL). Les extraits combinés d'acétate d'éthyle ont été séchés par Na₂SO₄ anhydre, filtrés et la solution a été concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner l'isoxazoline ou l'isoxazole désiré pur (**14a-q**).

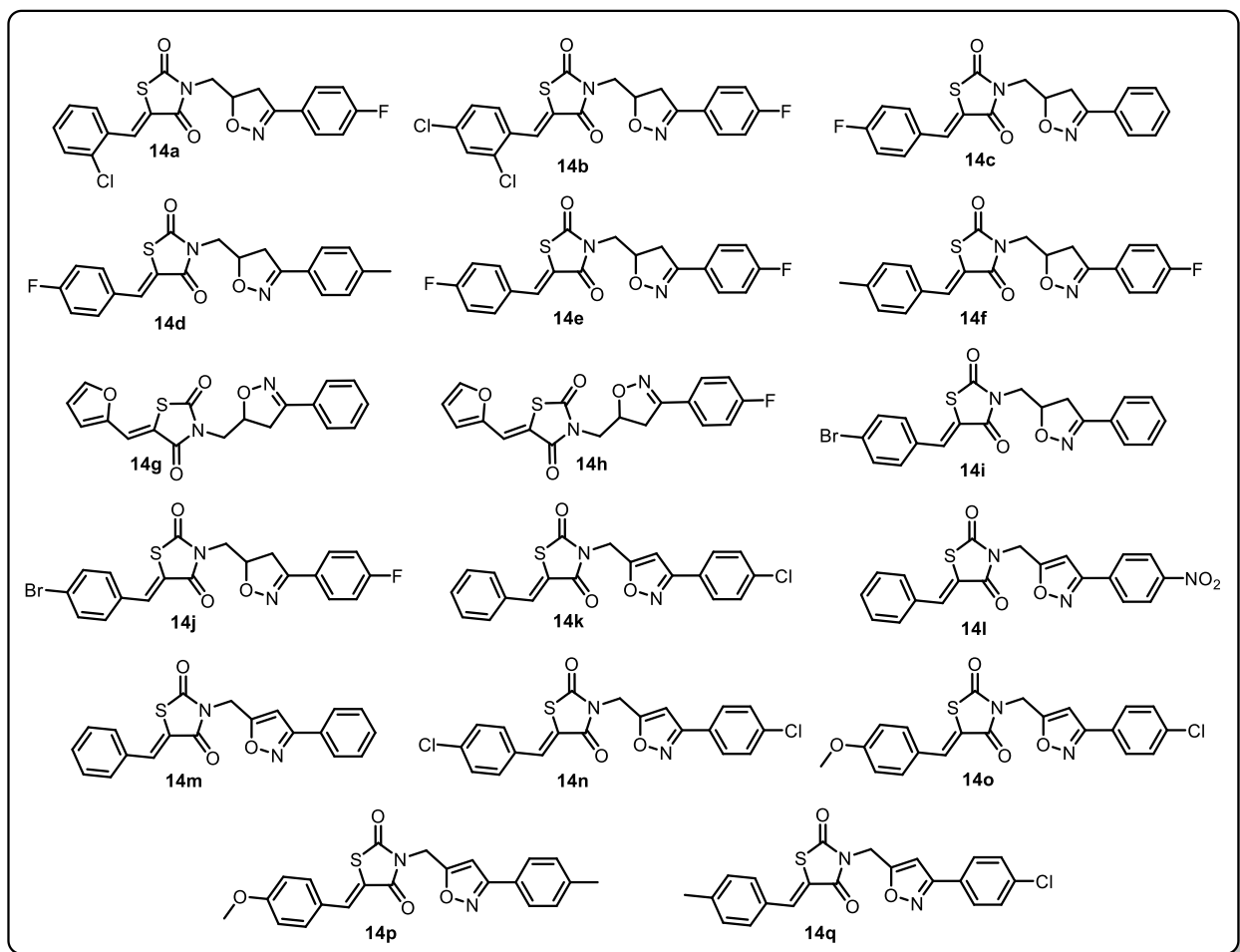


Figure 80 : Liste des cycloadduits **14a-q** synthétisés

3.1 Données spectrales des cycloadduits **14a-q** :

5-(2-chlorobenzylidene)-N-(3-(4-Fluorophenyl)isoxazolin-5-yl)methylthiazolidine-2,4-dione (14a) :

Solide blanc, Pf = 254–256 °C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), $R_f = 0.45$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm (J , Hz): 7.99 (1H, s); 7.88 (1H, d, $J = 2.2$ Hz); 7.73 (2H, dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz); 7.67 – 7.59 (3H, m); 7.39 – 7.26 (2H, m); 5.07 – 4.94 (1H, m); 3.95 (2H, dd, $J = 14.7, 8.1$ Hz); 3.78 (2H, dd, $J = 14.6, 5.3$ Hz); 3.59 (1H, dd, $J = 17.9, 10.7$ Hz); 3.33 (1H, dd, $J = 18.3, 6.7$ Hz). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm: 167.4, 165.6, 163.5, 156.4, 136.2, 135.8, 130.6, 130.4, 129.5, 129.4, 128.9, 127.6, 126.1, 126.1, 125.9, 116.3, 77.3, 45.0, 38.6 ; MS (ESI) $^+$: 417.8 [M+H] $^+$.

5-(2,4-dichlorobenzylidene)-N-(3-(4-Fluorophenyl)isoxazolin-5-yl)methylthiazolidine-2,4-dione (14b) :

Solide blanc, Pf = 212–214 °C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), $R_f = 0.31$; RMN ^1H (200 MHz, CDCl $_3$) δ , ppm (J , Hz): 8.11 (1H, s); 7.60 (1H, d, $J = 8.7$); 7.45 (1H, d, $J =$

1.8 Hz); 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.30 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz); 7.03 (2H, d, $J = 8.7$ Hz); 5.13 – 4.94 (m, 1H); 4.02 (1H, dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz); 3.79 (1H, dd, $J = 13.6, 5.5$ Hz); 3.40 (1H, dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz); 3.13 (1H, dd, $J = 16.7, 6.0$ Hz); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 168.1, 166.3, 161.3, 155.4, 136.7, 136.7, 130.44, 130.15, 129.5, 129.4, 128.8, 127.7, 125.1, 124.4, 115.97, 76.8, 44.2, 38.6; MS (ESI) $^+$: 451.3 [M+H] $^+$.

5-(4-fluorobenzylidene)-N-(3-(phenyl)isoxazolin-5-yl)methylthiazolidine-2,4-dione (14c) : Solide blanc, Pf > 400°C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), Rf = 0.35; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm (J , Hz): 7.99 (1H, s); 7.80 – 7.63 (4H, m); 7.54 – 7.36 (5H, m); 5.08 – 4.85 (1H, m); 3.93 (1H, dd, $J = 14.1, 7.7$ Hz); 3.75 (1H, dd, $J = 14.1, 6.9$ Hz); 3.57 (1H, dd, $J = 17.4, 10.5$ Hz); 3.31 (1H, dd, $J = 17.4, 6.1$ Hz); ; RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 173.2, 168.4, 162.4, 157.2, 131.9, 131.3, 131.2, 129.5, 129.3, 128.5, 128.5, 128.0, 127.4, 118.0, 116.3, 79.9, 46.8, 41.2; MS (ESI) $^+$: 383.3 [M+H] $^+$.

5-(4-fluorobenzylidene)-N-(3-(p-tolyl)isoxazolin-5-yl)methylthiazolidine-2,4-dione (14d) : Solide blanc, Pf = 207–209°C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 9.5/0.5), Rf = 0.32; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ , ppm (J , Hz): 7.82 (1H, s); 7.49 (2H, d, $J = 7.9$ Hz); 7.44 (dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 2H); 7.16 – 7.08 (4H, m); 5.11 – 4.92 (1H, m); 4.01 (1H, dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz); 3.79 (1H, dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz); 3.38 (1H, dd, $J = 16.7, 10.4$ Hz); 3.13 (dd, $J = 16.7, 6.0$ Hz); 2.31 (3H, s); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 167.7, 166.1, 163.7, 156.3, 140.6, 133.1, 132.3, 129.4, 126.8, 126.1, 120.7, 116.6, 44.5, 38.7, 21.48, MS (ESI) $^+$: 397.1 [M+H] $^+$.

5-(4-fluorobenzylidene)-N-(3-(4-fluorophenyl)isoxazolin-5-yl)methylthiazolidine-2,4-dione (14e) : Solide blanc, Pf = 389–391°C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), Rf = 0.46; RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm (J , Hz): 7.96 (1H, s); 7.80 – 7.62 (4H, m); 7.52 – 7.23 (4H, m); 5.09 – 4.84 (1H, m); 3.91 (1H, dd, $J = 14.1, 7.7$ Hz); 3.73 (1H, dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz); 3.56 (1H, dd, $J = 17.4, 10.5$ Hz); 3.29 (1H, dd, $J = 17.4, 6.1$ Hz); RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm : 167.2, 165.5, 160.5, 155.9, 132.6, 132.6, 132.1, 129.5, 128.9, 125.5, 120.7, 116.5, 115.8, 76.7, 44.3, 40.6; MS (ESI) $^+$: 401.3 [M+H] $^+$.

5-(4-methylbenzylidene)-N-(3-(4-fluorophenyl)isoxazolin-5-yl)methylthiazolidine-2,4-dione (14f) : Solide blanc, Pf = 198–200 °C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), Rf = 0.43; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ , ppm (J , Hz): 7.82 (s, 1H); 7.65 – 7.52 (m, 2H); 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.14 – 6.94 (m, 2H); 5.10 – 4.93 (m, 1H); 4.00 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H); 3.78 (dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H); 3.37 (dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz, 1H); 3.13 (dd, $J = 16.8, 6.2$ Hz, 1H);

2.33 (s, 3H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 168.1, 166.3, 158.4, 155.4, 141.5, 134.7, 130.8, 130.3, 130.0, 128.8, 125.3, 119.63, 116.1, 77.8, 44.3, 38.6, 21.6 ; MS (ESI)⁺ : 397.4 [M+H]⁺.

5-(furan-2-ylmethylene)-N-(3-(phenyl)isoxazolin-5-yl)methylthiazolidine-2,4-dione (14g) :

Solide marron, Pf = 255–257 °C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), Rf = 0.39; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ, ppm (*J*, Hz): 8.09 (1H, s); 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz); 7.56 – 7.40 (5H, m); 7.09 (1H, d, *J* = 3.5 Hz); 6.82 (1H, dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz); 5.17 – 4.91 (1H, m); 4.01 (1H, dd, *J* = 13.6, 7.4 Hz); 3.77 (1H, dd, *J* = 13.7, 7.4 Hz); 3.41 (1H, dd, *J* = 16.8, 10.3 Hz); 3.13 (1H, dd, *J* = 16.8, 6.2 Hz); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 167.2, 165.5, 156.4, 136.8, 136.6, 130.4, 130.1, 129.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.7, 128.2, 127.7, 126.8, 124.5, 76.7, 44.5, 38.6 ; MS (ESI)⁺ : 356.2 [M+H]⁺.

5-(furan-2-ylmethylene)-N-(3-(4-fluorophenyl)isoxazolin-5-yl) methylthiazolidine-2,4-dione (14h) :

Solide marron, Pf = 268–270 °C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), Rf = 0.36; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ, ppm (*J*, Hz): 7.87 (1H, s); 7.60 (1H, d, *J* = 1.6 Hz); 7.54 (2H, dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz); 7.03 (2H, t, *J* = 8.6 Hz); 6.72 (1H, d, *J* = 3.5 Hz); 6.50 (1H, dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz); 5.11 – 4.92 (1H, m); 3.98 (1H, dd, *J* = 13.6, 6.9 Hz); 3.77 (1H, dd, *J* = 13.6, 6.9 Hz); 3.37 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz); 3.13 (1H, dd, *J* = 16.8, 6.2 Hz).; RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 172.1, 168.4, 164.1, 157.3, 149.5, 142.2, 129.5, 129.3, 126.4, 126.3, 124.4, 116.1, 116.0, 115.7, 111.2, 110.5, 79.9, 46.8, 41.2 ; MS (ESI)⁺ : 373.4 [M+H]⁺.

2.2.3.9. 5-(4-bromobenzylidene)-N-(3-(phenyl)isoxazolin-5-yl)methylthiazolidine-2,4-dione (14i) :

Solide blanc, Pf = 249–251 °C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), Rf = 0.41; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm (*J*, Hz): 7.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H); 7.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H); 7.66 – 7.62 (m, 2H); 7.51 (s, 1H); 7.51 – 7.47 (m, 3H), 4.57 – 4.43 (m, 1H); 3.97 (dd, *J* = 12.3, 7.0 Hz, 1H); 3.66 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H); 3.07 (dd, *J* = 17.6, 7.0 Hz, 1H); 2.81 (dd, *J* = 17.6, 7.0 Hz, 1H); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 173.2, 168.4, 157.2, 132.0, 131.9, 131.3, 129.5, 129.3, 129.1, 128.0, 127.4, 126.8, 118.0, 79.9, 46.8, 41.2; MS (ESI)⁺ : 457.1 [M+H]⁺.

5-(4-bromobenzylidene)-N-(3-(4-fluorophenyl)isoxazolin-5-yl)methylthiazolidine-2,4-dione (14j) :

Solide blanc, Pf = 213–215 °C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), Rf = 0.40; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm (*J*, Hz): 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.90(d, *J* = 6.3 Hz, 1H); 7.64 (dd, *J* = 7.4, 5.7 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H); 7.27 (dd, *J* = 8.9, 7.5 Hz, 2H), 4.45 – 4.31 (m, 1H); 3.96 (dd, *J* = 12.3, 7.0 Hz, 1H); 3.66 (dd, *J* = 12.5, 7.0 Hz, 1H); 3.19 (dd, *J* = 17.8, 7.0 Hz, 1H); 2.75 (dd, *J* = 17.9, 6.9 Hz, 1H); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 173.2, 168.4, 166.6, 157.2, 132.0, 131.8, 131.3, 129.5, 129.4, 129.1, 126.8, 126.3, 118.0, 116.2, 79.8, 46.9, 42.0; MS (ESI)⁺ : 483.0 [M+H]⁺.

(Z)-5-benzylidene-3-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)thiazolidine-2,4-dione (14k) :

Solide blanc, Pf = 209–211°C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), Rf = 0.68 ; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 5.13 (s, 2H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.54, 164.37, 162.88, 160.68, 134.52, 133.26, 132.31, 130.33, 129.67 (2C), 128.91 (2C), 128.70 (2C), 127.88 (2C), 126.52, 120.38, 100.94, 36.26.

(Z)-5-benzylidene-3-((3-phenylisoxazol-5-yl)methyl)thiazolidine-2,4-dione (14m) :

Solide blanc, Pf = 183–185°C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 5/5), Rf = 0.69 ; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.67 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 6H), 7.16 (s, 1H), 5.08 (s, 2H) ; RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.40, 166.23, 164.39, 161.58, 133.25, 132.32, 130.32, 129.83, 129.67 (2C), 128.91 (2C), 128.58 (2C), 127.64, 126.08 (2C), 120.40, 100.91, 36.28 ; MS (ESI)⁺ : 363.0 [M+H]⁺.

(Z)-5-(4-chlorobenzylidene)-3-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)thiazolidine-2,4-dione (14n) :

Solide blanc, Pf = 172–174°C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), Rf = 0.7; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 4H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.12 (s, 2H) ; RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.47, 166.13, 164.26, 160.66, 134.93, 134.52, 131.92, 131.29 (2C), 131.21, 128.98 (2C), 128.94, 128.68 (2C), 127.86 (2C), 121.14, 100.97, 36.28.; MS (ESI)⁺ : 431.0 [M+H]⁺.

(Z)-3-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)-5-(4-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione (14o) :

Solide blanc, Pf = 181–183°C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 7/3), Rf = 0.61; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.85 (s, 3H) ; RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.63, 166.44, 164.46, 160.83, 160.67, 134.52, 133.33, 131.88 (2C), 128.68 (2C), 127.88 (2C), 126.52, 124.77, 116.98, 114.52 (2C), 100.86, 55.02, 36.18; MS (ESI)⁺ : 427.3 [M+H]⁺.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-((3-(p-tolyl)isoxazol-5-yl)methyl)thiazolidine-2,4-dione (14p) :

Solide blanc, Pf = 162–164°C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 8/2), Rf = 0.34; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ; RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.44, 166.12, 164.48, 161.47, 160.82, 139.55, 133.30, 131.87 (2C), 129.11

(2C), 125.98 (2C), 124.85, 124.78, 117.01, 114.52 (2C), 100.69, 55.01, 36.20, 20.40; MS (ESI)⁺ : 617.1 [M+H]⁺.

(Z)-3-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)-5-(4-methylbenzylidene)thiazolidine-2,4-dione (14q) : Solide blanc, Pf = 162–164°C (EtOH); CCM (cyclohexane–AcOEt: 8/2), Rf = 0.34; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 4H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.38 (s, 3H) ; ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 166.58, 166.40, 164.42, 160.67, 140.73, 134.52, 133.35, 129.76 (2C), 129.56, 129.54 (2C), 128.69 (2C), 127.88 (2C), 126.52, 119.10, 100.90, 36.22, 20.58; MS (ESI)⁺ : 411.2 [M+H]⁺.

Partie expérimentale : Chapitre IV

1 Procédure générale : Synthèse *one-pot* des dipolarophiles 8g-l et 13j-p en milieu sec sous MO :

Un mélange de TZD **3** (1 mmol), d'aldéhyde aromatique **4** ou **6** (1 mmol) et de bromure d'alkyle ou de propargyle **5** a été dissous dans CH₂Cl₂ (5 mL) puis le support minéral (1 g/mmol de **3**) a été ajouté sous agitation magnétique à température ambiante. Après 5 min, le solvant a été éliminé sous pression réduite et le solide obtenu a été irradié dans un réacteur ouvert sous chaPf =micro-onde pendant 7 à 10 min. A la fin de la réaction (suivie par CCM), CH₂Cl₂ est ajouté au mélange réactionnel refroidi, puis agité pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel est filtré sous vide et lavé avec CH₂Cl₂ (2x 15 mL). Les phases organiques ont été combinés et séchées par MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut a été recristallisé dans l'éthanol pour isoler un produit pur **8** ou **13**.

2 Procédure générale : Synthèse des molécules hybrides TZD-1,2,3-triazole 16a-y et 17a-j *via* chimie-click sous micro-ondes :

Dans un ballon rond de 100 mL, on dissout le dipolarophile **8** ou **13** (1 mmol) et l'azide **15** (1 mmol) dans 15 mL de CH₂Cl₂, on ajoute sous agitation magnétique, 2g du support solide préalablement préparé (CuSO₄/Silice, 4%) (0.48 mmol de Cu(II)). Après 5 min, l'ascorbate de sodium (0.2 mmol) dilué dans quelques gouttes d'eau, ont été ajoutés sous agitation. Après 5 min, le mélange a été concentré à sec et la poudre sèche obtenue a été irradiée par micro-ondes pendant 20 à 30 min. La réaction a été suivie par CCM, puis on effectue une élution par CH₂Cl₂ (2x15 mL). Après filtration, les traces de cuivre (II) dans le filtrat ont été éliminées par une extraction liquide-liquide avec une solution aqueuse de NH₄Cl ou par chromatographie sur colonne de gel de silice. Les phases organiques récupérées ont été combinées et séchées par Na₂SO₄ puis concentrées au rotavapor à sec sous pression réduite. Le produit désiré **16** ou **17** pur a été obtenu après recristallisation dans l'éthanol

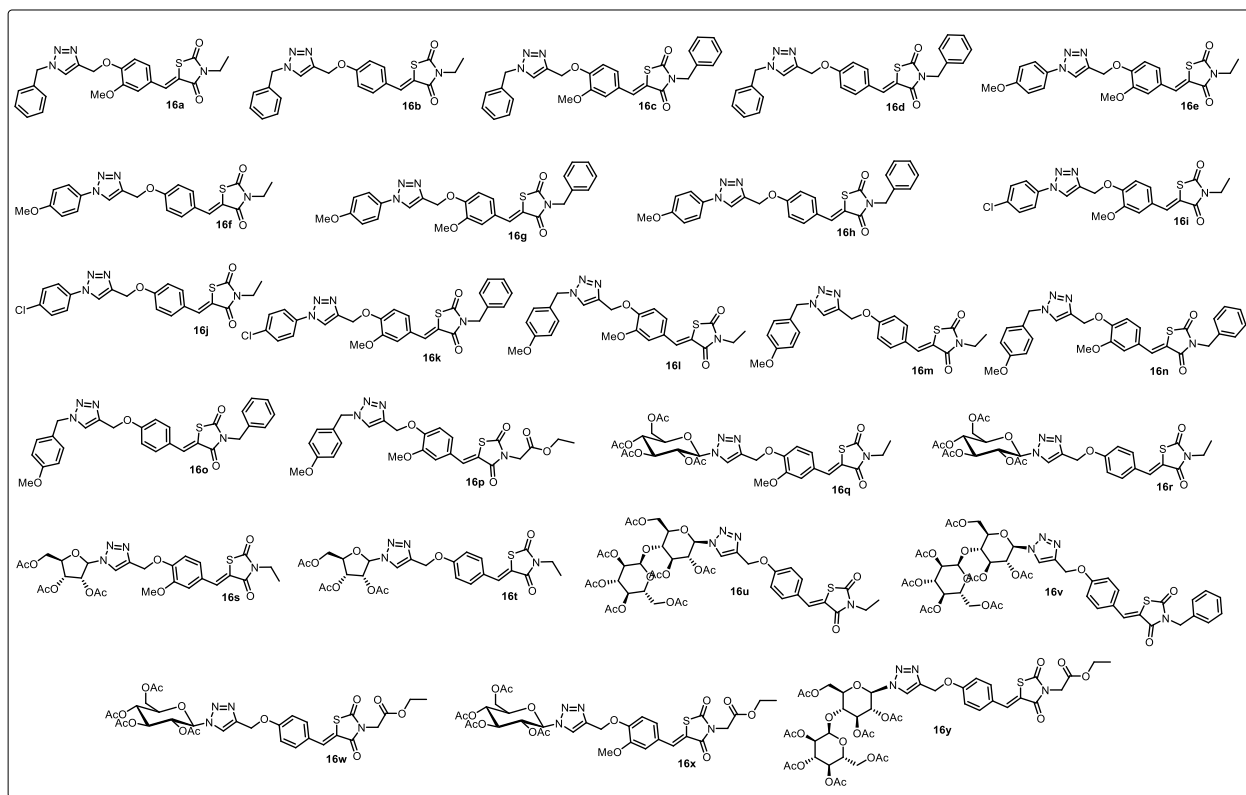


Figure 81 : Liste des molécules hybrides TZD-1,2,3-triazole **16a-y** synthétisées.

3.1 Données spectrales des cycloadduits triazoles **16a-y** synthétisés :

(Z)-5-(4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)-3-méthoxybenzylidène)-3-éthylthiazolidine-2,4-dione (16a): Solide jaune, Pf = 186-188°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.12; ^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.68 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.6, 166.1, 149.1, 148.9, 145.4, 133.8, 133.1, 129.1 (2C), 128.9, 128.3 (2C), 126.8, 123.6, 122.3, 119.3, 112.7, 112.3, 62.0, 55.4, 52.7, 37.1, 13.1; MS (ESI) $^+$: 451.2 [M+H] $^+$, 473.4 [M+Na] $^+$, 489.4 [M+K] $^+$.

(Z)-5-(4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)benzylidène)-3-éthylthiazolidine-2,4-dione (16b): Solide orange, Pf = 165-167°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.1; ^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.82 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, Chloroforme-

d) δ 167.8, 166.3, 160.0, 143.8, 134.33 (2C), 133.3, 132.2, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.14, 126.5, 122.8, 119.1, 115.5 (2C), 62.1, 54.3, 37.0, 13.1; MS (ESI)⁺ : 421.2 [M+H]⁺, 443.4 [M+Na]⁺, 459.1 [M+K]⁺.

***(Z)*-3-benzyl-5-(4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)-3-méthoxybenzylidène)**

thiazolidine-2,4-dione (16c): Solide jaune, Pf = 155-157°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.11; ¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.8, 166.2, 149.8, 149.7, 135.2, 134.3, 134.0, 129.2, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.2, 128.2 (2C), 128.2 (2C), 126.8, 124.5, 119.1, 113.9, 112.7, 63.0, 55.9, 54.3, 45.2; MS (ESI)⁺ : 513.5 [M+H]⁺, 535.1 [M+Na]⁺, 551.2 [M+K]⁺.

***(Z)*-3-benzyl-5-(4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione**

(16d): Solide jaune, Pf = 159-161°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.1; ¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.91 (s, 2H); ¹³C RMN (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.9, 166.3, 160.0, 135.3, 134.3, 133.7, 132.2 (2C), 129.2, 128.9 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.2 (2C), 128.2 (2C), 126.4, 122.8, 118.8, 115.6 (2C), 62.2, 54.4, 45.2; MS (ESI)⁺ : 483.3 [M+H]⁺, 505.4 [M+Na]⁺, 521.2 [M+K]⁺.

***(Z)*-3-éthyl-5-(3-méthoxy-4-((1-(4-méthoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)**

benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (16e): Solide blanc, Pf 183-185°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.52; ¹H RMN (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.8, 166.3, 160.0, 149.8, 149.7, 144.0, 133.5, 130.3, 127.0, 124.5, 122.3 (2C), 121.5, 119.4, 114.8 (2C), 113.7, 112.8, 62.9, 56.0, 55.7, 37.1, 13.1; MS (ESI)⁺ : [M+H]⁺, [M+Na]⁺, [M+K]⁺.

***(Z)*-3-éthyl-5-(4-((1-(4-méthoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)benzylidène)**

thiazolidine-2,4-dione (16f): Solide gris, Pf = 163-165°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v)

$R_f = 0.53$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.28 (t, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.9, 166.4, 160.0, 159.9, 143.9, 133.3, 133.2, 132.2 (2C), 126.6, 122.3 (2C), 121.3, 119.2, 115.6 (2C), 114.8 (2C), 62.1, 55.7, 37.0, 13.1; MS (ESI) $^+$: 437.1 [M+H] $^+$.

(Z)-3-benzyl-5-(3-méthoxy-4-((1-(4-méthoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)

benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (16g): Solide jaune, $P_f = 171-173^\circ\text{C}$ (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) $R_f = 0.37$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.88 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.44 – 7.21 (m, 8H), 7.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, DMSO-*d*6) δ 166.8, 165.1, 158.8, 149.1, 148.6, 142.5, 135.0, 133.2, 129.4, 128.1 (2C), 127.3, 127.0 (2C), 125.6, 123.2, 122.7, 121.3 (2C), 117.8, 114.4 (2C), 113.2, 113.1, 61.1, 55.1 (2C), 44.1; MS (ESI) $^+$: 529.6 [M+H] $^+$, 551.2 [M+Na] $^+$, 567.1 [M+K] $^+$.

(Z)-3-benzyl-5-(4-((1-(4-méthoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)benzylidène)

thiazolidine-2,4-dione (16h): Solide blanc, $P_f = 185-187^\circ\text{C}$ (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) $R_f = 0.6$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 167.9, 166.3, 160.0 (2C), 143.9, 135.2, 133.7, 132.3 (2C), 130.3, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.2, 126.5, 122.3 (2C), 121.3, 118.9, 115.6 (2C), 114.8 (2C), 62.1, 55.7, 45.2; MS (ESI) $^+$: 499.0 [M+H] $^+$, 521.4 [M+Na] $^+$.

(Z)-5-(4-((1-(4-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)-3-méthoxybenzylidène) -3-

éthylthiazolidine-2,4-dione (16i): Solide orange, $P_f = 189-191^\circ\text{C}$ (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) $R_f = 0.45$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.01 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, DMSO-*d*6) δ 166.6, 165.0, 149.0, 148.6, 143.0, 134.8, 132.6, 132.5, 129.3 (2C), 125.7, 123.0, 122.8, 121.3 (2C), 118.1, 113.2, 113.1, 61.0, 55.0, 36.1, 12.2; MS (ESI) $^+$: 471.1 [M+H] $^+$, 493.3 [M+Na] $^+$, 509.3 [M+K] $^+$.

(Z)-5-(4-((1-(4-chlorophényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)benzylidène)-3-éthyl

thiazolidine-2,4-dione (16j): Solide jaune, Pf =188-190°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.54; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.68 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.6, 165.0, 159.2, 143.0, 134.8, 132.6, 132.2, 131.7 (2C), 129.4 (2C), 125.4, 122.7, 121.4 (2C), 118.0, 115.2 (2C), 60.7, 36.1, 12.3; MS (ESI)⁺ : 441.0 [M+H]⁺.

(Z)-3-benzyl-5-(4-((1-(4-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)-3-méthoxy

benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (16k): Solide orange, Pf =208-210°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.52; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.8, 165.0, 149.1, 148.6, 143.0, 135.0, 134.8, 133.2, 132.6, 129.4 (2C), 128.1 (2C), 127.3, 127.0 (2C), 125.6, 123.2, 122.9, 121.4 (2C), 117.8, 113.2, 113.1, 61.0, 55.1, 44.1; MS (ESI)⁺ : 533.3 [M+H]⁺, 555.4 [M+Na]⁺.

(Z)-3-éthyl-5-(3-méthoxy-4-((1-(4-méthoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-

yl)méthoxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (16l): Solide jaune, Pf =156-158°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.15; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 166.6, 165.0, 158.6, 149.0, 148.6, 141.8, 132.6, 129.1 (2C), 127.3, 125.6, 125.1, 124.2, 123.0, 118.1, 113.6 (2C), 113.1, 61.1, 55.0, 54.6, 51.9, 36.1, 12.2; MS (ESI)⁺ : 481.5 [M+H]⁺.

(Z)-3-éthyl-5-(4-((1-(4-méthoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)benzylidène)

thiazolidine-2,4-dione (16m): Solide blanc, Pf =143-145°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.16; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (t, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.6, 166.0, 160.3, 159.6, 142.9, 133.2, 132.7 (2C), 2 x 130.1, 128.3, 126.2, 125.1, 118.8, 116.1 (2C), 114.6 (2C), 61.8, 55.6, 52.9, 37.0, 13.2; MS (ESI)⁺ : 651.3 [M+H]⁺, 473.3 [M+Na]⁺, 489.3 [M+K]⁺.

(Z)-3-benzyl-5-(3-méthoxy-4-((1-(4-méthoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)

benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (16n): Solide jaune, Pf =129-131°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.117; ¹H RMN (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 8H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 150.3, 150.0, 143.1, 136.0, 133.5 (2C), 129.7 (2C), 128.6 (2C), 128.4, 128.1 (2C), 127.9, 127.9, 127.7, 126.6, 124.0, 123.8, 114.1 (2C), 113.9, 113.5, 62.3, 55.3, 54.7, 54.7, 52.9, 44.8; MS (ESI)⁺ : 543.2 [M+H]⁺, 565.2 [M+Na]⁺, 580.8 [M+K]⁺.

(Z)-3-benzyl-5-(4-((1-(4-méthoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-

yl)méthoxy)benzylidène)thiazolidine-2,4-dione (16o): Solide jaune, Pf =176-178°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.26; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 166.8, 165.1, 159.5, 158.6, 141.9, 135.0, 132.9, 131.8 (2C), 129.1 (2C), 128.1 (2C), 127.3, 127.3, 127.1 (2C), 125.1, 124.0, 117.5, 115.2 (2C), 113.6 (2C), 60.8, 54.6, 51.9, 44.1; MS (ESI)⁺ : 513.6 [M+H]⁺, 535.0 [M+Na]⁺, 550.7[M+K]⁺.

éthyl (Z)-2-(5-(3-méthoxy-4-((1-(4-méthoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)benzylidène)-

2,4-dioxothiazolidin-3-yl)acetate (16p): Solide jaune, Pf =131-133°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.24; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 166.4, 166.2, 164.4, 158.6, 149.3, 148.7, 141.8, 133.8, 129.1 (2C), 127.3, 125.3, 124.2, 123.3, 117.1, 113.6 (2C), 113.2, 113.1, 61.1, 61.1, 55.0, 54.6, 51.9, 41.6, 13.4; MS (ESI)⁺ : 539.1[M+H]⁺.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxyméthyl)-6-(4-((4-((Z)-3-éthyl-2,4-dioxothiazolidin-5-

ylidène)méthyl)-2-méthoxyphenoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate (16q): Solide jaune, Pf =133-134°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.14; ¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.86 – 5.77 (m, 1H), 5.40 – 5.30 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 5.02 – 4.87 (m, 1H), 4.23 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 12H), 1.20 (t, *J* = 7.2

Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 170.5, 169.9, 169.3, 168.8, 167.8, 166.3, 149.8, 149.6, 144.3, 133.5, 127.1, 124.4, 121.6, 119.4, 114.0, 112.9, 85.8, 75.2, 72.6, 70.3, 67.7, 62.7, 61.5, 56.0, 37.1, 20.7, 20.5, 20.5, 20.1, 13.1; MS (ESI) $^{+}$: 691.5 [M+H] $^{+}$, 713.0 [M+Na] $^{+}$, 729.0 [M+K] $^{+}$.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxyméthyl)-6-(4-((4-((Z)-(3-éthyl-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)méthyl)phenoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate (16r): Solide blanc, Pf = 194-196°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.2; ^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.90 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.95 – 5.89 (m, 1H), 5.47 – 5.42 (m, 2H), 5.34 – 5.20 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 170.4, 169.8, 169.3, 168.9, 167.8, 166.4, 159.8, 144.3, 133.2, 132.2 (2C), 126.6, 121.3, 119.2, 115.6, 85.8, 75.3, 72.6, 70.3, 67.7, 61.9, 61.5, 37.0, 20.7, 20.5, 20.5, 20.1, 13.1; MS (ESI) $^{+}$: 661.5 [M+H] $^{+}$, 683.3 [M+Na] $^{+}$, 699.7 [M+K] $^{+}$.

(2R,3R,4R)-2-(acetoxyméthyl)-5-(4-((4-((Z)-(3-éthyl-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)méthyl)-2-méthoxyphenoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydrofuran-3,4-diyl diacétate (16s): Solide jaune, Pf = 60-62°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.15; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.58 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 – 3.71 (m, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.15 (t, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-*d*6) δ 170.4, 169.9, 169.7, 167.6, 166.0, 150.0, 149.6, 143.2, 133.5, 126.7, 125.6, 124.0, 119.2, 114.1, 114.0, 89.5, 80.4, 79.3, 73.8, 70.7, 63.0, 61.9, 56.0, 20.8, 20.8, 20.7, 13.2; MS (ESI) $^{+}$: 619.3 [M+H] $^{+}$, 641.3 [M+Na] $^{+}$, 657.3 [M+K] $^{+}$.

(2R,3R,4R)-2-(acetoxyméthyl)-5-(4-((4-((Z)-(3-éthyl-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)méthyl)phenoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydrofuran-3,4-diyl diacétate (16t): Solide jaune, Pf = 128-130°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.16; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.41 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 5.4, 3.4 Hz, 1H), 5.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.69 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.11

(s, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 169.4, 168.9, 168.7, 166.6, 165.0, 159.3, 142.2, 132.2, 131.7 (2C), 125.3, 124.4, 117.9, 115.1 (2C), 88.5, 79.4, 72.8, 69.7, 62.0, 60.6, 36.1, 19.8, 19.8, 19.7, 12.2 ; MS (ESI) $^+$: 589.2 [M+H] $^+$, 611.3 [M+Na] $^+$, 627.5 [M+K] $^+$.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxyméthyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxyméthyl)-6-(4-((4-((Z)-(3-éthyl-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)méthyl)phenoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate (16u): Solide blanc, Pf =171-173°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) $R_f = 0.16$; ^1H RMN (400 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.84 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.36 – 5.24 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.01 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.19 (dt, $J = 12.5, 4.3$ Hz, 2H), 4.08 (dd, $J = 9.8, 8.6$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 3H), 3.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 21H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, Chloroforme-*d*) δ 170.6, 170.5, 170.3, 170.0, 169.9, 169.4, 169.2, 167.8, 166.4, 159.8, 144.2, 133.2, 132.2 (2C), 126.6, 121.3, 119.2, 115.6 (2C), 95.9, 85.4, 75.5, 75.0, 72.4, 70.9, 70.0, 69.2, 68.8, 67.9, 62.5, 61.9, 61.5, 37.1, 20.8, 20.8, 20.7, 20.60 (3C), 20.2, 13.1; MS (ESI) $^+$: 949.4 [M+H] $^+$.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxyméthyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxyméthyl)-6-(4-((4-((Z)-(3-benzyl-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)méthyl)phenoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate (16v): Solide jaune, Pf =128-129°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) $R_f = 0.29$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.58 (dt, $J = 30.3, 9.3$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.31 – 5.20 (m, 3H), 5.02 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.46 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 3H), 4.04 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 21H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.6, 169.5, 169.3, 169.1, 169.0, 168.6, 168.1, 166.8, 165.1, 159.3, 142.3, 135.0, 132.8, 131.8 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 127.1 (2C), 125.2, 123.3, 117.5, 115.2 (2C), 95.8, 82.9, 73.8, 73.3, 72.7, 70.1, 68.9, 68.4, 67.6, 67.2, 62.2, 60.9, 60.6, 44.1, 20.0, 20.0, 19.9, 19.8, 19.79, 19.7, 19.4; MS (ESI) $^+$: 1011.2 [M+H] $^+$, 1033.9 [M+Na] $^+$, 1050.0 [M+K] $^+$.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxyméthyl)-6-(4-((4-((Z)-3-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)méthyl)phenoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate (16w): Solide jaune, Pf =175-177°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.14; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.10 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ; ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 169.5, 169.0, 168.8, 167.9, 166.4, 166.2, 164.5, 159.5, 142.4, 133.5, 131.9 (2C), 125.1, 123.3, 116.9, 115.3 (2C), 83.3, 72.8, 71.6, 69.6, 67.0, 61.2, 61.1, 60.7, 41.7, 20.0, 19.8, 19.7, 19.3, 13.4 ; MS (ESI)⁺ : 717.1 [M+H]⁺.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxyméthyl)-6-(4-((4-((Z)-3-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)méthyl)-2-méthoxyphenoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate (16x): Solide jaune, Pf =125-126°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.1; ¹H RMN (400 MHz, Chloroforme-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.44 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxyméthyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxyméthyl)-6-(4-((4-((Z)-3-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)méthyl)phenoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate (16y): Solide orange, Pf 125-126°C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.09; RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 5.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.54 – 5.27 (m, 8H), 5.15 – 5.05 (m, 2H), 4.95 – 4.87 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.30 – 4.24 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.22 – 2.00 (m, 18H), 1.85 (s, 3H), 1.36 – 1.25 (m, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 172.9, 170.6, 170.5, 169.9, 169.7, 169.4, 169.2, 167.5, 166.3, 165.7, 160.0, 148.0, 134.3, 132.3 (2C), 126.4, 118.5, 115.6, 110.0 (2C), 95.9, 88.3, 75.5, 75.1, 75.0, 70.0, 69.9, 69.2, 68.8, 67.9, 62.5, 62.1, 61.9, 61.4, 42.1, 20.8 (2C), 20.8, 20.7, 20.6 (2C), 20.2, 14.1; MS (ESI)⁺ : 1007.1 [M+H]⁺.

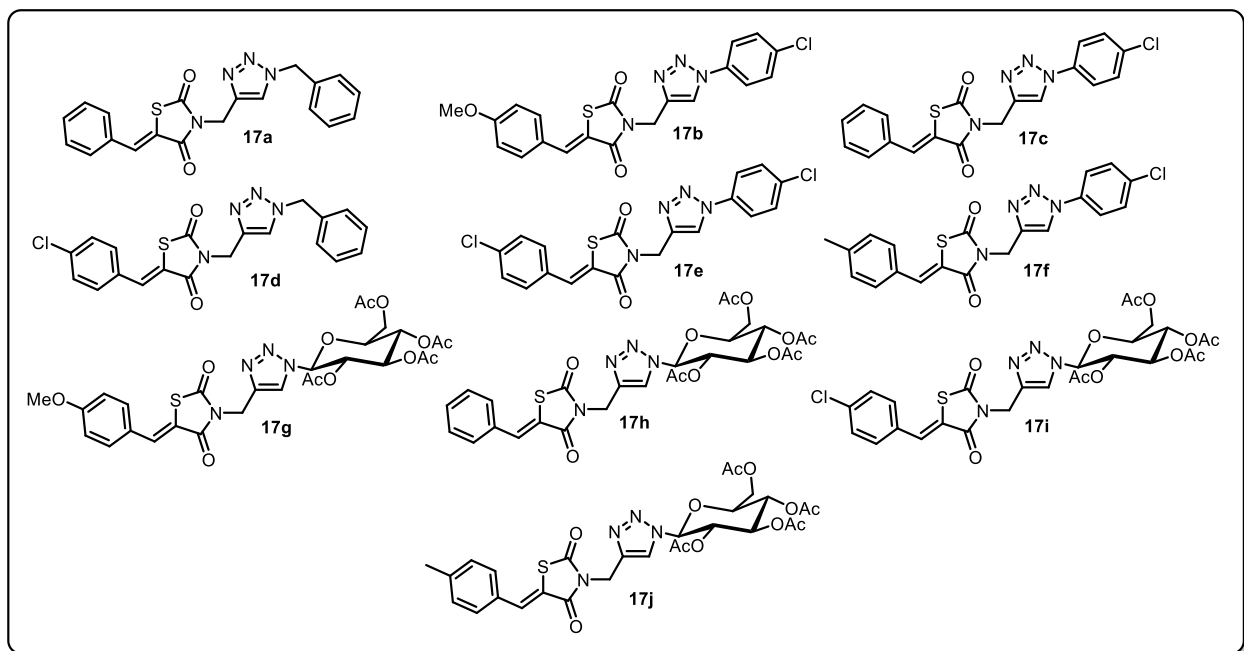


Figure 82 : Liste des molécules hybrides : TZD-1,2,3-triazole **17a-j**.

3.2 Données spectrales des cycloadduits triazoles **17a-j** synthétisés :

(Z)-3-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-5-benzylidènethiazolidine-2,4-dione (17a) : Solide blanc , Pf 193-195 °C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.34$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 4.91 (s, 2H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 166.41, 164.61, 140.77, 135.37, 132.81, 132.37, 130.19, 129.61 (2C), 128.86 (2C), 128.21 (2C), 127.62, 127.46 (2C), 123.18, 120.61, 52.30, 36.14; MS : $m/z = 376.1$

(Z)-3-((1-(4-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-5-(4-méthoxybenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (17b) : Solide blanc, Pf 188-190°C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) $R_f = 0.26$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 166.52, 164.72, 160.72, 142.11, 134.74, 132.85, 132.45, 131.78 (2C), 129.28 (2C), 124.84, 121.25, 121.20 (2C), 117.31, 114.48 (2C), 54.99, 36.03; MS (ESI) $^+$: 427.06 [M+H] $^+$.

(Z)-5-benzylidène-3-((1-(4-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)thiazolidine-2,4-dione (17c) : Solide blanc, Pf 207-209 °C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) $R_f = 0.65$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.67 (dt, $J = 7.9, 2.6$

Hz, 4H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 5.01 (s, 2H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.45, 164.62, 142.02, 134.75, 132.82, 132.47, 132.37, 130.21, 129.61 (2C), 129.30 (2C), 128.88 (2C), 121.31, 121.21 (2C), 120.66, 36.12; MS (ESI)⁺ : 397.13 [M+H]⁺.

(Z)-3-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-5-(4-chlorobenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (17d) : Solide jaune, Pf 187-189 °C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.38 ; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (q, J = 8.9 Hz, 4H), 7.41 – 7.28 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 4.91 (s, 2H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.15, 164.50, 140.73, 135.35, 134.78, 131.47, 131.28, 131.23 (2C), 128.92 (2C), 128.21 (2C), 127.62, 127.46 (2C), 123.19, 121.38, 52.30, 36.19.

(Z)-5-(4-chlorobenzylidène)-3-((1-(4-chlorophényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)thiazolidine-2,4-dione (17e) : Solide jaune, Pf 208-210 °C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.45; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.72 – 7.60 (m, 6H), 5.01 (s, 2H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.21, 164.51, 141.97, 134.81, 134.74, 132.48, 131.48, 131.31, 131.25 (2C), 129.30 (2C), 128.96 (2C), 121.44, 121.32, 121.21 (2C), 36.17.

(Z)-3-((1-(4-chlorophényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-5-(4-méthylbenzylidène)thiazolidine-2,4-dione (17f) : Solide blanc, Pf 195-197 °C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.62; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.48, 164.67, 142.06, 140.58, 134.74, 132.89, 132.46, 129.70 (2C), 129.62, 129.50 (2C), 129.29 (2C), 121.28, 121.20 (2C), 119.39, 36.08, 20.57; MS (ESI)⁺ : 411.6 [M+H]⁺.

(2S,3S,4R,5S,6S)-2-(acetoxyméthyl)-6-(4-((5-((Z)-4-méthoxybenzylidène)-2,4-dioxothiazolidin-3-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate (17g) : Solide blanc, Pf 225-227 °C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.78 (s, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 169.48,

169.00, 168.81, 167.87, 166.41, 164.65, 160.74, 141.43, 132.91, 131.81 (2C), 124.82, 122.18, 117.20, 114.49 (2C), 83.30, 72.76, 71.60, 69.57, 66.98, 61.27, 55.00, 35.94, 19.97, 19.83, 19.69, 19.31; MS (ESI)⁺ : 647.26 [M+H]⁺.

(2S,3S,4R,5S,6S)-2-(acetoxyméthyl)-6-(4-((5-((Z)-benzylidène)-2,4-dioxothiazolidin-3-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate (17h) : Solide blanc, Pf 203-205 °C (EtOH), (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.19; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 6.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.37 (ddt, J = 10.0, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 12.5, 2.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.78 (s, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 169.47, 168.99, 168.80, 167.86, 166.33, 164.54, 141.32, 132.87, 132.35, 129.63 (2C), 129.57, 128.87 (2C), 122.23, 120.55, 83.29, 72.76, 71.59, 69.57, 66.97, 61.26, 36.02, 19.97, 19.83, 19.69, 19.31; MS (ESI)⁺ : 616.87 [M+H]⁺.

Partie expérimentale : Chapitre V

Activité antidiabétique :

1.1 Test d'inhibition de l' α -glucosidase :

L'évaluation de l'activité inhibitrice de l' α -glucosidase a été réalisée selon la méthode décrite par Kee et al.³⁴⁰. D'abord, une solution de 150 μ L de l'échantillon dérivé de la TZD solubilisé dans du PBS (0.1M ; KH_2PO_4 - K_2HPO_4 , pH 6.7) à différentes concentrations a été mélangé avec 100 μ L d'une solution de l'enzyme -glucosidase dans du PBS (0.1 U/mL) et incubés à 37°C pendant 10 min. Par la suite, 200 μ L (1 μ M) de *p*-nitrophényl- α -D-glucopyranoside (*p*NPG) comme substrat ont été ajoutés pour initier la réaction. Après 30 min d'incubation à 37°C, 1 mL de Na_2CO_3 (0.1 M) a été ajouté au mélange et l'absorbance a été mesurée à 405 nm et calculée selon l'équation ci-dessous tel que Abs (éch) est l'absorbance de l'échantillon (enzyme et inhibiteur) ; et Abs(blanc éch) désigne l'absorbance du blanc d'échantillon (inhibiteur sans enzyme) ; Abs (contrôle) est l'absorbance du contrôle (enzyme et tampon) et Abs (blanc contrôle) désigne l'absorbance du blanc de contrôle (tampon sans enzyme) ; les valeurs CI_{50} ont été déterminées par la suite.

$$I (\%) = 100 \times [1 - (\text{Abs}(\text{éch}) - \text{Abs}(\text{blanc éch})) / (\text{Abs}(\text{contrôle}) - \text{Abs}(\text{blanc contrôle}))]$$

1.2 Test d'inhibition de l' α -amylase :

Encore, l'évaluation de l'activité d'inhibition de l' α -amylase a été effectuée selon le protocole décrit par Fettach et al.³⁴¹. Dans un premier temps, la préparation du substrat consiste à dissoudre 200 mg d'amidon dans 25 mL de NaOH (0.4 M) à 80°C pendant 5 min. le pH a été ajusté à 7.0 ± 0.1 et le volume final a été complété avec de l'eau distillé à 100 mL. Dans un deuxième temps, les échantillons dérivés de la TZD à différentes concentration ont été mélangés avec 500 μ L de PBS 0.02 M (pH 6.9, 0.006 M NaCl) contenant l'enzyme α -amylase humain (1.5 U/mL) et incubés à 37°C pendant 10 min. Le substrat de l'amidon préparé a été ajouté par la suite et le mélange a été incubé pendant 10 min à 37°C. 250 μ L de HCl (1 M) et 300 μ L de réactif iodé (5 μ M) ont été ajoutés pour arrêter la réaction et l'absorbance a été mesurée à 630 nm. L'activité d'inhibition des deux enzymes a été exprimée en pourcentage d'inhibition (calculé suivant la même équation ci-dessus) et les valeurs de CI_{50} ont été déterminés et comparés au contrôle positif Acarbose.

1.3 Protocole suivi pour l'évaluation de cytotoxicité :

Nous avons évalué l'hépatotoxicité de nos produits les plus actifs *in-vitro* contre la lignée cellulaire carcinome hépatocellulaire humain (HepG2) fournie par l'Institut de pathologie de l'université de

Mannheim (Allemagne) en utilisant le test colorimétrique au bromure de 3-(4,5-diméthyl-2-triazolyl)-2,5-diphényl-2H-tétrazolium (MTT) décrit par Meerloo et al.³⁴². Les cellules en croissance exponentielle ont été placés dans des plaques de 96 puits (avec une densité de 8000 cellule/puits). Après 24h, 0.1 mL de l'échantillon dérivé de la TZD dilué dans du DMSO à différentes concentrations a été ajouté et le mélange a été incubés pendant 72h à 37°C. Il convient de noter que la concentration finale en DMSO ne dépasse pas 0.1% (v/v), ce qui est considéré non toxique pour les cellules. Puis, 10 µL de MTT (5 mg/mL) ont été ajoutés à chaque puit et les plaques ont été incubés pendant 4h à 37°C. La réduction du MTT a été quantifiée par spectrométrie UV à 570 nm et les CI₅₀ ont été déterminés graphiquement à l'aide du logiciel GraphPad Prism 9.0.

Activité antioxydante :

2.1 Protocole suivi pour l'analyse DPPH :

La capacité de nos composés à réduire les radicaux libres du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) a été déterminée en mélangeant 50 µL de l'échantillon dérivé de la TZD dilué dans le méthanol à différentes concentrations avec 2 mL d'une solution DPPH à 0.0023% préparée également dans le méthanol (60 µM). Après homogénéisation au vortex, le mélange a été incubé à l'obscurité pendant 20 min à température ambiante, puis l'absorbance a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre à 517 nm. Le contrôle négatif a été représenté par la solution de DPPH dans le méthanol seul, et le contrôle positif a été représenté par une solution d'un antioxydant standard l'acide ascorbique. L'activité anti-radicalaire des échantillons peut être observée par le changement de coloration du violet au jaune (diphénylpicrylhydrazine), et elle a été exprimée par le pourcentage d'inhibition (I (%)) du radical DPPH par les échantillons dérivés de la TZD et a été calculé comme suit, tel que Abs (contrôle) : Absorbance du contrôle négatif et Abs (échantillon) : Absorbance de l'échantillon.

$$I (\%) = 100 \times \frac{Abs (\text{contrôle}) - Abs (\text{échantillon})}{Abs (\text{contrôle})}$$

2.2 Protocole suivi pour l'analyse ABTS

Le test d'ABTS a été réalisé en mélangeant dans un premier lieu, 10 ml d'une solution méthanolique d'ABTS à 7 µM et 10 ml d'une solution méthanolique de persulfate de potassium à 70 µM. Le mélange réactionnel a été agité et mis en incubation, à l'obscurité, pendant 16 h à température ambiante. La solution d'ABTS obtenue a été ensuite diluée avec le méthanol jusqu'à

obtention d'une absorbance entre 0,700 et 734 nm. Dans un second lieu, 100 µL de la solution méthanolique de l'échantillon dérivé de la TZD à différentes concentrations a été ajouté à 2 ml de la solution d'ABTS préparée préalablement. Après 1 min d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été enregistrée à 734 nm et le pourcentage d'inhibition a été calculé de la même manière de DPPH.

2.3 Protocol suivi pour l'analyse FRAP

L'évaluation du pouvoir réducteur des ions ferriques par nos dérivés thiazolidiniques a été effectuée en mélangeant 0.2 mL de l'échantillon à tester avec 2.5 mL du PBS (0.2M ; K_2HPO_4 - KH_2PO_4 , pH = 6.6) et 2.5 mL du complexe Ferricyanure de potassium ($K_3Fe(CN)_6$) à 1%. Après incubation à 50°C pendant 20 min, 2.5 mL de l'acide trichloracétique à 10% a été ajouté au mélange pour stopper la réaction. Par la suite, 2.5 mL d'eau distillé et 0.5 mL de chlorure de fer ($FeCl_3$) à 0.1% ont été ajoutés à 2,5 mL du mélange réactionnel. L'absorbance a été mesurée par un spectrophotomètre UV à 700 nm.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale :

Au cours de ce travail de thèse, nous avons développé plusieurs méthodologies de synthèse permettant l'accès à des aza-hétérocycles. Ces composés hétérocycliques constituent d'excellents précurseurs dans la conception de molécules à potentiel biologique, notamment la thiazolidine-2,4-dione, le nucléoside, l'isoxazoline, l'isoxazole et le 1,2,3-triazole^{5, 8, 11, 241, 291}. Pour cela, nous avons choisi de lier par un pont aromatique ou aliphatique séparant deux ou trois importants pharmacophores de ces systèmes pour donner une certaine rigidité ou une flexibilité aux molécules synthétisées. Ceci nous a permis aussi d'entamer dans nos différentes études des relations structure-activité ou structure-réactivité conduisant à de nouveaux composés aza-hétérocycliques de hautes affinités et pouvoirs en utilisant la thiazolidine-2,4-dione comme synthon de départ.

Pour atteindre ces objectifs, de nouvelles familles d'hétérocycles ont été préparées puis ont été liées sous différentes conditions en respectant les principaux critères de la chimie verte. Ces différentes chimiothèques ont été destinées aux criblages antidiabétique, antibactérien et antioxydant pour vérifier leur potentiel thérapeutique et évaluer leur toxicité.

Un état de l'art bibliographique précis a été le sujet du premier chapitre où nous avons argumenté notre choix des motifs hétérocycliques. De plus nous avons expliqué en détail la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 et l'intérêt de la chimie verte faisant appel à l'activation non conventionnelle comme les ultrasons et les micro-ondes qui s'avèrent être un outil encourageant et d'une efficacité accrue.

Au cours du deuxième chapitre, nous avons synthétisé une nouvelle série de *dix-sept* molécules hybrides TZD-isoxazoline/isoxazoles à partir de douze nouveaux dipolarophiles dérivés de la TZD. La préparation de cette chimiothèque requiert un protocole multi-étape qu'on a simplifié et amélioré à l'aide de deux processus 'one-pot' *via* deux étapes sans séparation des produits intermédiaires. D'une part, le premier processus requiert une réaction de condensation suivie de la *N*-alkylation à partir de la TZD **3**, des aldéhydes **6a-d** et le bromure d'alkyle **5c-e** en présence de NaOH comme base dans l'EtOH/H₂O (*v/v* 2:1) pour préparer les dipolarophiles **8a-l** sous irradiation ultrasonique. D'autre part, le second procédé nécessite une réaction d'oximation suivie d'une cycloaddition dipolaire-1,3 à partir de dipolarophiles **8a-l**, des aldéhydes **4d-f** et le chlorhydrate d'hydroxylamine **9** en utilisant Ca(OCl)₂ comme agent moins onéreux de chloration

Conclusion générale et perspectives

et d'oxydation pour conduire aux isoxazolines **11a-g** et isoxazoles **11h-q** avec de bons rendements (60 - 88 %) dans un temps réduit (12 à 20 min).

Ensuite, nous avons développé au cours du troisième chapitre, un nouveau système catalytique pour la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de *dix-huit* nouveaux dipolarophiles préparés en présence de NaOH dans l'EtOH/H₂O (v/v 2:1) *via* une réaction *one-pot* sous sonication de la TZD **3**, les aldéhydes aromatiques **4a-m** et le bromure d'allyle **5a** ou de propargyle **5b**. Ce système catalytique innovant contenant un agent de chloration, un oxydant et une base (NaCl/Oxone/Na₃PO₄) a permis la synthèse efficace de *dix-sept* nouveaux cycloadduits TZD-isoxazoline **14a-j/** et isoxazoles **14k-q**. La réaction a été effectuée par sonication pendant 30 à 35 min pour mener aux adduits **14a-q** avec d'excellents rendements (69 - 93 %) et avec un facteur d'accélération de (×24), contre un rendement de 78 % pendant 12 heures par agitation magnétique.

Dans le quatrième chapitre, nous avons élaboré une nouvelle chimiothèque riche et variée de *trente-cinq* molécules hybrides **16a-y** et **17a-j** où la TZD est liée au 1,2,3-triazole par un pont aromatique ou aliphatique. Cette nouvelle série d'aza-hétérocycles analogues de TZD-1,2,3-triazole **16a-y** et **17a-j** a été synthétisée *via* la réaction de chimie-click (CuAAC) entre des alcynes **8g-l** ou **13j-p** et des azides d'aryle, de benzyle et de sucre protégé **15a-g** selon un procédé sans solvant sur support solide (Cu(II)-SiO₂) sous micro-ondes. La réaction CuAAC est complète sous MO en 20 à 30 min d'irradiation à une température maximale variant de 120 à 122 °C. Dans les mêmes conditions de temps et de température mesurés sous MO, la réaction est n'a pas eu lieu par chauffage classique. Par ailleurs, les *treize* nouveaux alcynes ont été préparés en 7 à 10 min avec de bons rendements 77 - 95 % en milieu sec sur alumine basique par activation micro-ondes *via* une réaction *one-pot* de la TZD **3**, les aldéhydes aromatiques **6a-d** ou **4d-k** et les bromures d'alkyle **5c-e** ou de propargyle **5b**. Ces processus sans solvants se sont révélés propres, rentables et très efficaces.

Nos chimiothèques de molécules finales issues des différents processus ci-dessus ont été isolées avec une grande pureté et de très bons rendements (**Figure 83**).

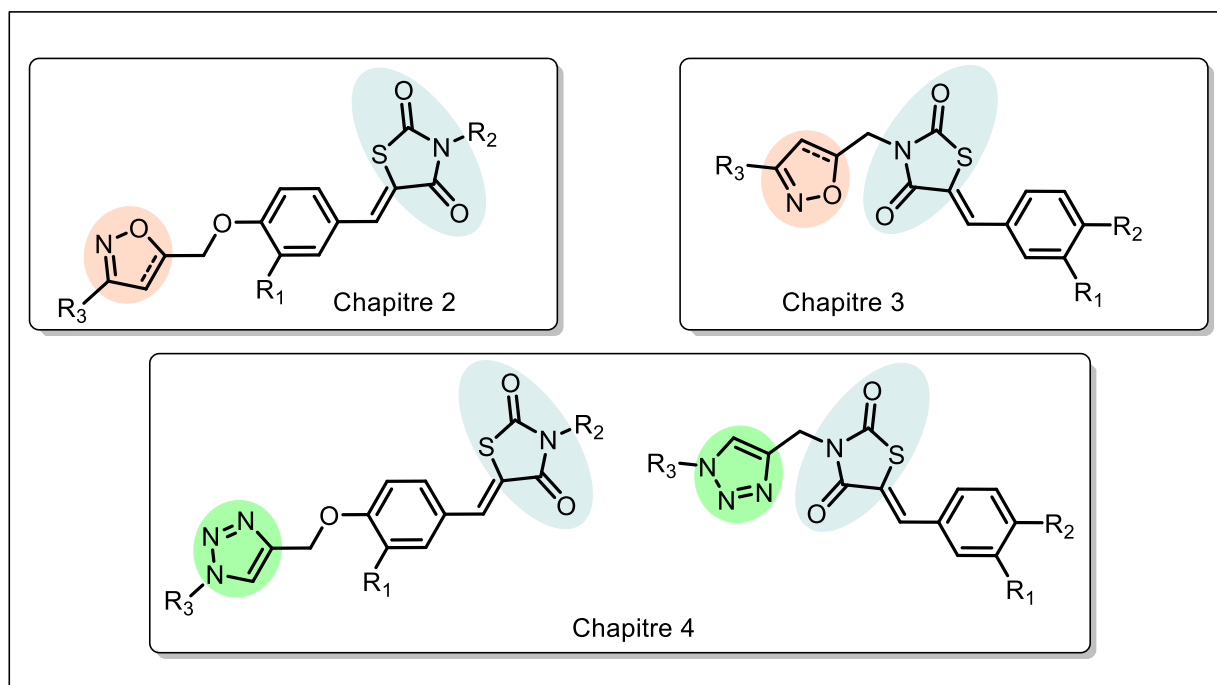


Figure 83 : Molécules finales synthétisées dans ce travail.

Les résultats de l'exploration de l'activité biologique de nos dérivés purs ont été rapportés dans le cinquième chapitre. Dans le cadre de l'activité antidiabétique ; *cinq* de nos molécules dont *trois* molécules hybrides TZD-isoxazoline **14b**, **14c** et **14j** ont révélé une très bonne inhibition *in-vitro* des enzymes α -glucosidase et α -amylase ; responsables de la digestion des sucres lents ; par comparaison au médicament Acarbose avec des $92.54 \mu\text{M} < \text{CI}_{50}(\alpha\text{-glucosidase}) < 40.67 \mu\text{M}$ et $75.10 \mu\text{M} < \text{CI}_{50}(\alpha\text{-amylase}) < 7.01 \mu\text{M}$. Aussi, l'évaluation de la toxicité *in-vitro* et *in-vivo* a confirmé la sécurité hépatique de nos molécules actives. De plus, nous avons obtenu d'autres pistes thérapeutiques pour nos molécules synthétisées. L'évaluation de leur potentiel antibactérien a révélé que *quatre* molécules hybrides TZD-triazole **16a**, **16p**, **16u** et **16y** ont induit une dispersion remarquable du biofilm bactérien de *P. Aeruginosa* allant jusqu'à 61%. L'exploration du pouvoir antioxydant de nos produits intermédiaires contenant un H terminal a permis de repérer *trois* molécules **12a**, **12b** et **12c** possédant une activité antioxydante importante qui dépasse celle de la vitamine C ou la catéchine.

Au final, nous avons révélé dans le sixième chapitre le détail de tous les protocoles réactionnels qui nous ont permis d'accéder aux différentes chimiothèques présentées dans ce travail. Ainsi que les données spectrales pour élucider et affirmer toutes les structures de molécules synthétisées.

Perspectives :

Suite à ces résultats très encourageants, nous avons pensé élargir le spectre d'activités de nos molécules déjà synthétisés. Certains sont sous tests antidiabétiques enzymatiques, et d'autres sous tests anticancéreux. En parallèle, nous avons ouvert plusieurs pistes visant la synthèse d'une variété des dérivés de la TZD. D'abord, nous avons effectué une saponification des molécules contenant un ester afin d'avoir un groupement COOH capable de faciliter la pénétration de la molécule, de favoriser la liaison et d'améliorer les interactions avec les cibles biologiques en formant des liaisons hydrogènes très avantageuses (**Schéma 24**).

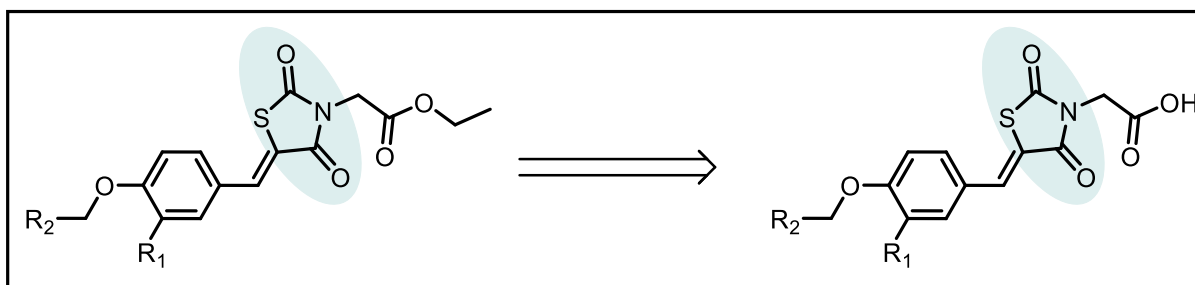


Schéma 24 : Réaction de saponification des produits contenant un ester.

De plus, la cycloaddition des intermédiaires portant un groupement hydroxyle avec les dipôles-1,3 s'est avérée difficile, tel qu'on aperçoit la formation d'une pâte qui empêche la formation du cycloadduit désiré. Un obstacle à surmonter lors de nos recherches ultérieures. Cependant, nous avons pensé à alkyler l'atome d'azote de la TZD et l'atome d'oxygène de l'hydroxyle benzyldénique par un groupement allyle ou propargyle pour conduire à des molécules hybrides contenant trois pharmacophores (**Figure 84**).

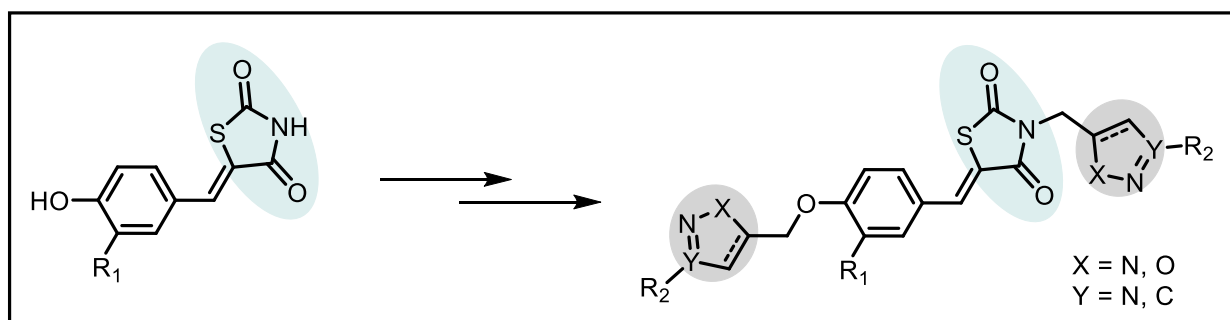


Figure 84 : Chemin réactionnel conduisant aux dérivés hybrides contenant trois aza-hétérocycles.

Références bibliographiques.

Références bibliographiques

1. Ameta, K.; Dandia, A., *Green chemistry: synthesis of bioactive heterocycles*. Springer: 2014.
2. Schäfer, C.; Cho, H.; Török, B., Green Synthesis of Common Heterocycles. In *Green Chemistry in Drug Discovery*, Springer: 2022; pp 3-33.
3. Nishanth Rao, R.; Jena, S.; Mukherjee, M.; Maiti, B.; Chanda, K. J. E. C. L., Green synthesis of biologically active heterocycles of medicinal importance: a review. **2021**, *19* (4), 3315-3358.
4. Jampilek, J. J. M., Heterocycles in medicinal chemistry. Multidisciplinary Digital Publishing Institute: 2019; Vol. 24, p 3839.
5. Jain, A. K.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Kashaw, S. K.; Agrawal, R. K. J. B.; chemistry, m., Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: a review. **2012**, *20* (11), 3378-3395.
6. Davidson, M. A.; Mattison, D. R.; Azoulay, L.; Krewski, D. J. C. r. i. t., Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: past, present and future. **2018**, *48* (1), 52-108.
7. Nanjan, M.; Mohammed, M.; Kumar, B. P.; Chandrasekar, M. J. B. c., Thiazolidinediones as antidiabetic agents: a critical review. **2018**, *77*, 548-567.
8. Kaur, K.; Kumar, V.; Sharma, A. K.; Gupta, G. K. J. E. j. o. m. c., Isoxazoline containing natural products as anticancer agents: A review. **2014**, *77*, 121-133.
9. Agrawal, N.; Mishra, P. J. M. C. R., The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs. **2018**, *27* (5), 1309-1344.
10. Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A. J. B.; chemistry, m., 1, 2, 3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. **2019**, *27* (16), 3511-3531.
11. Alam, M. M. J. A. d. P., 1, 2, 3-Triazole hybrids as anticancer agents: A review. **2021**, e2100158.
12. Driowya, M.; Bougrin, K.; Benhida, R. J. T. i. H. S.-C.; Properties; Attanasi, O., Spinelli, D., Eds, Recent advances in microwave-assisted heterocyclic chemistry. Synthesis of three, four and five-membred heterocycles. **2011**, 327-371.
13. Gao, Q.; Yang, L.; Zhu, Y. J. C. c.-a. d. d., Pharmacophore based drug design approach as a practical process in drug discovery. **2010**, *6* (1), 37-49.
14. Mishra, S.; Singh, P. J. E. j. o. m. c., Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. **2016**, *124*, 500-536.
15. Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. J. J. o. P.; Reviews, P. C. P., Microwave-assisted solvent-free heterocyclic synthesis. **2005**, *6* (2-3), 139-167.
16. Saber, A.; Marzag, H.; Benhida, R.; Bougrin, K. J. C. O. C., Microwave-assisted cycloaddition reactions in carbo-and heterocyclic chemistry. **2014**, *18* (16), 2139-2180.
17. García-Valverde, M.; Torroba, T., Sulfur-nitrogen heterocycles. Molecular Diversity Preservation International: 2005.
18. Kosjek, T.; Heath, E., Halogenated heterocycles as pharmaceuticals. In *Halogenated Heterocycles*, Springer: 2011; pp 219-246.
19. Hua, Z. J. P., The Recent Progresses of Heterocyclic Compounds as Plant Virucides [J]. **2002**.
20. Audebert, P. J. D.; Imaging, Strong Electron-withdrawing Heterocycles in Recent Nonlinear Optics Applications. **2017**, *2*, 197-206.
21. Allard, N.; Aïch, R. B.; Gendron, D.; Boudreault, P.-L. T.; Tessier, C.; Alem, S.; Tse, S.-C.; Tao, Y.; Leclerc, M. J. M., Germafluorenes: new heterocycles for plastic electronics. **2010**, *43* (5), 2328-2333.

Références bibliographiques

22. Khwaza, V.; Mlala, S.; Oyedeji, O. O.; Aderibigbe, B. A. J. M., Pentacyclic Triterpenoids with Nitrogen-Containing Heterocyclic Moiety, Privileged Hybrids in Anticancer Drug Discovery. **2021**, *26* (9), 2401.
23. Gomtsyan, A. J. C. o. h. c., Heterocycles in drugs and drug discovery. **2012**, *48* (1), 7-10.
24. Zhang, T. Y. J. A. i. H. C., The evolving landscape of heterocycles in drugs and drug candidates. **2017**, *121*, 1-12.
25. Torre, B. G.; Albericio, F. J. M., The pharmaceutical industry in 2020. An analysis of FDA drug approvals from the perspective of molecules. **2021**, *26* (3), 627.
26. Li, H.; Liu, H.; Zhang, Y.; Yang, N.; Xiong, L.; Li, Z.; Wang, B. J. C. C. L., Synthesis, insecticidal activities, and SAR studies of novel piperazine-containing heterocyclic mono-/di-/tri-amide derivatives. **2021**.
27. Ogawa, Y.; Tokunaga, E.; Kobayashi, O.; Hirai, K.; Shibata, N. J. I., Current contributions of organofluorine compounds to the agrochemical industry. **2020**, 101467.
28. Sharma, P. K.; Amin, A.; Kumar, M. J. T. O. M. C. J., A Review: Medicinally Important Nitrogen Sulphur Containing Heterocycles. **2020**, *14* (1).
29. Zhang, Q.; Zhou, H.; Zhai, S.; Yan, B. J. C. p. d., Natural product-inspired synthesis of thiazolidine and thiazolidinone compounds and their anticancer activities. **2010**, *16* (16), 1826-1842.
30. Pandey, Y.; Singh, A.; Sharma, P. K.; Kumar, N. J. J. o. C. P. R., Biological activities of thiazolidine-a review. **2011**, *1* (2), 192.
31. Schubert, M. P. J. J. o. B. C., Combination of thiol acids with methylglyoxal. **1935**, *111* (3), 671-678.
32. Schubert, M. P., Compounds of Thiol Acids with Aldehydes. *Journal of Biological Chemistry* **1936**, *114* (1), 341-350.
33. Schubert, M. P., Reactions of Semimercaptals with Amino Compounds. *Journal of Biological Chemistry* **1937**, *121* (2), 539-548.
34. Ratner, S.; Clarke, H. J. J. o. t. A. C. S., The action of formaldehyde upon cysteine. **1937**, *59* (1), 200-206.
35. Medes, G. J. A. R. o. B., The chemistry and metabolism of the compounds of sulfur. **1939**, *8* (1), 185-210.
36. T Chhabria, M.; Patel, S.; Modi, P.; S Brahmkshatriya, P. J. C. t. i. m. c., Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives. **2016**, *16* (26), 2841-2862.
37. Manjal, S. K.; Kaur, R.; Bhatia, R.; Kumar, K.; Singh, V.; Shankar, R.; Kaur, R.; Rawal, R. K. J. B. c., Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: a review. **2017**, *75*, 406-423.
38. Sun, J.; Chen, Y.-H.; Liu, H.-Y.; Hondo, E.; Zhou, Y.; Wu, Y.-F. J. C. T. i. M. C., Thiazolidinedione: A Privileged Scaffold for the Development of Anticancer Agents. **2021**.
39. Hussain, S.; Singh, A.; Baxi, H.; Taylor, B.; Burgess, J.; Antony, B. J. N. S., Thiazolidinedione use is associated with reduced risk of Parkinson's disease in patients with diabetes: a meta-analysis of real-world evidence. **2020**, *41*, 3697-3703.
40. Sahiba, N.; Sethiya, A.; Soni, J.; Agarwal, D. K.; Agarwal, S. J. T. i. C. C., Saturated five-membered thiazolidines and their derivatives: from synthesis to biological applications. **2020**, *378* (2), 1-90.
41. Libermann, D.; Himbert, J.; Hengl, L. J. B. d. l. s. c. d. F., La thiazolidione, Point de départ d'une synthèse des acides thiopyruviques et thioglyocylques substitués. **1948**, *15* (11-1), 1120-1124.

Références bibliographiques

42. Gutierrez-Hernández, A.; Galván-Ciprés, Y.; Domínguez-Mendoza, E. A.; Aguirre-Vidal, Y.; Estrada-Soto, S.; Almanza-Pérez, J. C.; Navarrete-Vázquez, G. J. J. o. C., Design, Synthesis, Antihyperglycemic studies, and docking simulations of benzimidazole-thiazolidinedione hybrids. **2019**, *2019*.
43. Corigliano, D. M.; Syed, R.; Messineo, S.; Lupia, A.; Patel, R.; Reddy, C. V. R.; Dubey, P. K.; Colica, C.; Amato, R.; De Sarro, G. J. P., Indole and 2, 4-Thiazolidinedione conjugates as potential anticancer modulators. **2018**, *6*, e5386.
44. Nastasă, C.; Tiperciuc, B.; Pârvu, A.; Duma, M.; Ionuț, I.; Oniga, O. J. A. d. P., Synthesis of New N-Substituted 5-Arylidene-2, 4-thiazolidinediones as Anti-Inflammatory and Antimicrobial Agents. **2013**, *346* (6), 481-490.
45. Parekh, N. M.; Juddhawal, K. V.; Rawal, B. M. J. M. c. r., Antimicrobial activity of thiazolyl benzenesulfonamide-condensed 2, 4-thiazolidinediones derivatives. **2013**, *22* (6), 2737-2745.
46. Moorthy, P.; Ekambaram, S. P.; Perumal, S. S. J. A. j. o. c., Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of imidazolyl thiazolidinedione derivatives. **2019**, *12* (3), 413-419.
47. Trotsko, N.; Golus, J.; Kazimierzczak, P.; Paneth, A.; Przekora, A.; Ginalska, G.; Wujec, M. J. B. c., Design, synthesis and antimycobacterial activity of thiazolidine-2, 4-dione-based thiosemicarbazone derivatives. **2020**, *97*, 103676.
48. Shaikh, F. M.; Patel, N. B.; Sanna, G.; Busonera, B.; La Colla, P.; Rajani, D. P., Synthesis of some new 2-amino-6-thiocyanato benzothiazole derivatives bearing 2, 4-thiazolidinediones and screening of their in vitro antimicrobial, antitubercular and antiviral activities. **2015**, *24*, 3129-3142.
49. Sharma, R. K.; Younis, Y.; Mugumbate, G.; Njoroge, M.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K. J. E. j. o. m. c., Synthesis and structure-activity-relationship studies of thiazolidinediones as antiplasmodial inhibitors of the Plasmodium falciparum cysteine protease falcipain-2. **2015**, *90*, 507-518.
50. Alzhrani, Z. M. M.; Alam, M. M.; Neamatallah, T.; Nazreen, S. J. J. o. e. i.; chemistry, m., Design, synthesis and in vitro antiproliferative activity of new thiazolidinedione-1, 3, 4-oxadiazole hybrids as thymidylate synthase inhibitors. **2020**, *35* (1), 1116-1123.
51. Shahnaz, M. J. J. o. D. D.; Therapeutics, Synthesis, characterization of 2, 4-thiazolidinedione derivatives and evaluation of their antioxidant activity. **2013**, *3* (6), 96-101.
52. El-Sahar, A. E.; Safar, M. M.; Zaki, H. F.; Attia, A. S.; Ain-Shoka, A. A. J. P. R., Neuroprotective effects of pioglitazone against transient cerebral ischemic reperfusion injury in diabetic rats: Modulation of antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic biomarkers. **2015**, *67* (5), 901-906.
53. Naim, M. J.; Alam, O.; Alam, M. J.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M.; Naidu, V. G. M. J. A. d. P., Synthesis, docking, in vitro and in vivo antidiabetic activity of pyrazole-based 2, 4-thiazolidinedione derivatives as PPAR- γ modulators. **2018**, *351* (3-4), 1700223.
54. Huiying, Z.; Guangying, C.; Shiyang, Z. J. J. o. e. i.; chemistry, m., Design, synthesis and biological activity evaluation of a new class of 2, 4-thiazolidinedione compounds as insulin enhancers. **2019**, *34* (1), 981-989.
55. Tilekar, K.; Upadhyay, N.; Schweipert, M.; Hess, J. D.; Macias, L. H.; Mrowka, P.; Meyer-Almes, F.-J.; Aguilera, R. J.; Iancu, C. V.; Choe, J.-y. J. E. J. o. P. S., Permuted 2, 4-thiazolidinedione (TZD) analogs as GLUT inhibitors and their in-vitro evaluation in leukemic cells. **2020**, *154*, 105512.
56. Begum, A. B.; Begum, M.; Ranganatha, V. L.; Prashanth, T.; Zameer, F.; Hegdekatte, R.; Khanum, S. A. J. A. d. P., Synthesis, Antioxidant, and Xanthine Oxidase Inhibitory Activities

Références bibliographiques

- of 5-[4-[2-(5-E thyl-2-pyridinyl) ethoxy] phenyl] methyl]-2, 4-thiazolidinedione Derivatives. **2014**, *347* (4), 247-255.
57. Pasala, V. K.; Gudipudi, G.; Sankeshi, V.; Basude, M.; Gundla, R.; Singh Jadav, S.; Srinivas, B.; Goud, E. Y.; Nareshkumar, D. J. B. C., Design, synthesis and biological evaluation of selective hybrid coumarin-thiazolidinedione aldose reductase-II inhibitors as potential antidiabetics. **2021**, *114*, 104970.
58. Jain, V. S.; Vora, D. K.; Ramaa, C. J. B.; chemistry, m., Thiazolidine-2, 4-diones: progress towards multifarious applications. **2013**, *21* (7), 1599-1620.
59. Naim, M. J.; Alam, M. J.; Ahmad, S.; Nawaz, F.; Shrivastava, N.; Sahu, M.; Alam, O. J. E. j. o. m. c., Therapeutic journey of 2, 4-thiazolidinediones as a versatile scaffold: An insight into structure activity relationship. **2017**, *129*, 218-250.
60. Safi, Z. S. J. A. J. o. C., A theoretical study on the structure of thiazolidine-2, 4-dione and its 5-substituted derivatives in the gas phase. Implications for the thiazolidine-2, 4-dione-water complex. **2016**, *9* (5), 616-625.
61. mullard, A., 2021 FDA approvals. *Nature reviews drug discovery* **2022**, (21), 83-88.
62. Nair, S. S.; Kavrekar, V.; Mishra, A., In vitro studies on alpha amylase and alpha glucosidase inhibitory activities of selected plant extracts. **2013**, *3*, 128-132.
63. Jhong, C. H.; Riyaphan, J.; Lin, S. H.; Chia, Y. C.; Weng, C. F. J. B., Screening alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitors from natural compounds by molecular docking in silico. **2015**, *41* (4), 242-251.
64. Grossman, S. P. J. N.; Reviews, B., The role of glucose, insulin and glucagon in the regulation of food intake and body weight. **1986**, *10* (3), 295-315.
65. Aronoff, S. L.; Berkowitz, K.; Shreiner, B.; Want, L. J. D. s., Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. **2004**, *17* (3), 183-190.
66. Morais, P.; Campbell, C.; Sales, M.; Motta, D.; Moreira, S.; Cunha, V.; Benford, R.; Simoes, H. J. D.; metabolism, Acute resistance exercise is more effective than aerobic exercise for 24 h blood pressure control in type 2 diabetics. **2011**, *37* (2), 112-117.
67. Mobasser, M.; Shirmohammadi, M.; Amiri, T.; Vahed, N.; Fard, H. H.; Ghojazadeh, M. J. H. p. p., Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. **2020**, *10* (2), 98.
68. Magkos, F.; Hjorth, M. F.; Astrup, A. J. N. R. E., Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. **2020**, *16* (10), 545-555.
69. Takada, I.; Makishima, M. J. E. o. o. t. p., Peroxisome proliferator-activated receptor agonists and antagonists: a patent review (2014-present). **2020**, *30* (1), 1-13.
70. Sharma, V. K.; Barde, A.; Rattan, S. J. S. C., A short review on synthetic strategies toward glitazone drugs. **2021**, *51* (1), 57-80.
71. Raveendran, A. V.; Fernandez, C. J.; Jacob, K. J. C. D. S., Efficacy and cardiovascular safety of Thiazolidinediones. **2021**, *16* (2), 233-249.
72. Scheen, A. J. D.; Metabolism, Thiazolidinediones and liver toxicity. **2001**, *27* (3), 305-13.
73. Day, C.; Bailey, C., Ciglitazone. In *Reference module in biomedical sciences*, Elsevier: 2016.
74. Agrawal, P.; Jain, A.; Gautam, A.; Nigam, A. K.; Pursnani, N.; Farooqui, M. J. P. i. C. R., A retrospective study to assess the risk of bladder cancer in type-2 diabetic patients treated with pioglitazone. **2021**, *12* (1), 9.
75. Xu, B.; Xing, A.; Li, S. J. D. I., The forgotten type 2 diabetes mellitus medicine: rosiglitazone. **2021**, 1-17.

Références bibliographiques

76. Vulichi, S. R.; Kabra, A.; Rupak, K.; Suman, K.; Rao, C. V.; Cruz-Martins, N. J. L. S., Concise perspectives on some synthetic thiazolidine-2, 4-dione derivatives and their specific pharmacodynamic aspects. **2021**, 119182.
77. Gomes, M. d. B. J. A. B. d. E.; Metabologia, Glitazones and the metabolic syndrome: mechanism of action, pathophysiology and therapeutic indications. **2006**, *50* (2), 271-280.
78. Liu, X.-F.; Zheng, C.-J.; Sun, L.-P.; Liu, X.-K.; Piao, H.-R. J. E. j. o. m. c., Synthesis of new chalcone derivatives bearing 2, 4-thiazolidinedione and benzoic acid moieties as potential anti-bacterial agents. **2011**, *46* (8), 3469-3473.
79. Yagnam, S.; Trivedi, R.; Krishna, S.; Giribabu, L.; Praveena, G.; Prakasham, R. S. J. J. o. O. C., Bioactive isatin (oxime)-triazole-thiazolidinedione ferrocene molecular conjugates: Design, synthesis and antimicrobial activities. **2021**, *937*, 121716.
80. Yamamori, T.; Yasui, H.; Yamazumi, M.; Wada, Y.; Nakamura, Y.; Nakamura, H.; Inanami, O. J. F. R. B.; Medicine, Ionizing radiation induces mitochondrial reactive oxygen species production accompanied by upregulation of mitochondrial electron transport chain function and mitochondrial content under control of the cell cycle checkpoint. **2012**, *53* (2), 260-270.
81. Antolovich, M.; Prenzler, P. D.; Patsalides, E.; McDonald, S.; Robards, K. J. A., Methods for testing antioxidant activity. **2002**, *127* (1), 183-198.
82. Riley, P. J. I. j. o. r. b., Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. **1994**, *65* (1), 27-33.
83. Shahidi, F.; Zhong, Y. J. J. o. f. f., Measurement of antioxidant activity. **2015**, *18*, 757-781.
84. Rahman, K. J. C. i. i. a., Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. **2007**, *2* (2), 219.
85. Zhang, P.; Xu, X.; Li, X. J. E. R. M. P. S., Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. **2014**, *18* (20), 3091-3096.
86. Swallah, M. S.; Sun, H.; Affoh, R.; Fu, H.; Yu, H. J. I. j. o. f. s., Antioxidant potential overviews of secondary metabolites (polyphenols) in fruits. **2020**, *2020*.
87. Marc, G.; Stana, A.; Oniga, S. D.; Pîrnău, A.; Vlase, L.; Oniga, O. J. M., New phenolic derivatives of thiazolidine-2, 4-dione with antioxidant and antiradical properties: synthesis, characterization, in vitro evaluation, and quantum studies. **2019**, *24* (11), 2060.
88. Bansal, G.; Singh, S.; Monga, V.; Thanikachalam, P. V.; Chawla, P. J. B. c., Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2, 4-dione-pyrazole conjugates as antidiabetic, anti-inflammatory and antioxidant agents. **2019**, *92*, 103271.
89. Singh, G.; Singh, A.; Singh, V.; Verma, R. K.; Tomar, J.; Mall, R. J. M. C. R., Synthesis, molecular docking, α -glucosidase inhibition, and antioxidant activity studies of novel benzimidazole derivatives. **2020**, *29* (10), 1846-1866.
90. Kaválek, J.; Macháček, V.; Štěrbá, V. J. C. o. C. c. c., Coupling Kinetics of 4-Sulfobenzenediazonium Ion with 2, 4-Thiazolidinedione, Its 3-Methyl Derivative and 3-Methyl-5-isoxazolone. **1994**, *59* (9), 2022-2028.
91. Neri, F. S. M.; Júnior, D. B. C.; Froes, T. Q.; da Silva, P. B. G.; do Egito, M. S.; Moreira, P. O. L.; de Pilla Varotti, F.; Castilho, M. S.; Teixeira-Neto, R. G.; de Albuquerque, J. F. C. J. P. R., Antileishmanial activity evaluation of thiazolidine-2, 4-dione against *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis*. **2020**, *119*, 2263-2274.
92. Cavalcanti Albuquerque, J.-F.; Cavalcanti Azevedo, L.; Lins Galdino, S.; Chantegrel, J.; Rocha Pitta, I. In *Synthèse et étude structurale des 5-arylidène thiazolidine-2, 4-diones et 4-thioimidazolidine-2-ones-3-substituées*, Annales pharmaceutiques françaises, 1995; pp 209-214.
93. Kumar, B. P.; Nanjan, M.; Suresh, B.; Karvekar, M.; Adhikary, L. J. J. o. h. c., Microwave induced synthesis of the thiazolidine-2, 4-dione motif and the efficient solvent free-solid phase

Références bibliographiques

- parallel syntheses of 5-benzylidene-thiazolidine-2, 4-dione and 5-benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one compounds. **2006**, *43* (4), 897-903.
94. Croxall, W.; Lo, C.-P.; Shropshire, E. Y. *J. J. o. t. A. C. S.*, 3-Trichloromethanesulfonyloxazolidine-and Thiazolidine-2, 4-diones. **1953**, *75* (21), 5419-5421.
95. Hendry, C. J. *J. o. t. A. C. S.*, The Synthesis and Reactions of Some Cyclic Imides. **1958**, *80* (4), 973-976.
96. Orlinskii, M. J. P. C. J., Preparative synthesis method for thiazolidine-2, 4-dione and its N-derivatives. **1995**, *29* (2), 144-145.
97. Akhavan, M.; Foroughifar, N.; Pasdar, H.; Khajeh-Amiri, A.; Bekhradnia, A. J. T. M. C., Copper (II)-complex functionalized magnetite nanoparticles: a highly efficient heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of 5-arylidenthiazolidine-2, 4-diones and 5-arylidene-2-thioxothiazolidin-4-one. **2017**, *42* (6), 543-552.
98. Yella, R.; Singh, R. K.; Majji, G.; Patel, B. K. *J. J. o. S. C.*, It is 'thiazolidine-2, 4-dione' and not thiohydantoin as the reaction product of monosubstituted thioureas and chloroacetylchloride. **2012**, *33* (1), 43-47.
99. V'Yunov, K.; V'Yunov, K.; AI, G.; EG, S., Etude de la réactivité et de la tautomérie des azolidines. XXII. Alkylation des sels de thiazolidinediones-2,4. **1978**.
100. Mohan, R.; Sharma, A. K.; Gupta, S.; Ramaa, C. J. M. C. R., Design, synthesis, and biological evaluation of novel 2, 4-thiazolidinedione derivatives as histone deacetylase inhibitors targeting liver cancer cell line. **2012**, *21* (7), 1156-1165.
101. Paladhi, S.; Bhati, M.; Panda, D.; Dash, J. J. T. J. o. o. c., Thiazolidinedione–Isatin Conjugates via an Uncatalyzed Diastereoselective Aldol Reaction on Water. **2014**, *79* (3), 1473-1480.
102. Menteşe, A.; Ceylan-Ünlüsoy, M.; Bozdağ-Dündar, O.; Altanlar, N.; Ertan, R. J. A., Synthesis and antimicrobial activity of some novel thiazolidine-2, 4-dione derivatives. **2009**, *59* (12), 659-665.
103. Demir, S.; Özen, C.; Ceylan-Ünlüsoy, M.; Öztürk, M.; Bozdağ-Dündar, O. J. J. o. H. C., Novel Furochromone derivatives: Synthesis and anticancer activity studies. **2019**, *56* (4), 1341-1351.
104. Tokala, R.; Thatikonda, S.; Sana, S.; Regur, P.; Godugu, C.; Shankaraiah, N. J. N. J. o. C., Synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of β -carboline-linked 2, 4-thiazolidinedione hybrids: potential DNA intercalation and apoptosis-inducing studies. **2018**, *42* (19), 16226-16236.
105. Nagarapu, L.; Yadagiri, B.; Bantu, R.; Kumar, C. G.; Pombala, S.; Nanubolu, J. J. E. j. o. m. c., Studies on the synthetic and structural aspects of benzosuberones bearing 2, 4-thiazolidenone moiety as potential anti-cancer agents. **2014**, *71*, 91-97.
106. Wang, P.; Zhang, S.; Meng, Q.; Liu, Y.; Shang, L.; Yin, Z. J. O. I., Site-specific chemical modification of peptide and protein by thiazolidinediones. **2015**, *17* (6), 1361-1364.
107. Li, Q.; Li, J.; Cai, Y.; Zou, Y.; Chen, B.; Zou, F.; Mo, J.; Han, T.; Guo, W.; Huang, W. J. B.; Chemistry, M., Design, synthesis and biological evaluation of novel 6-phenyl-1, 3a, 4, 10b-tetrahydro-2H-benzo [c] thiazolo [4, 5-e] azepin-2-one derivatives as potential BRD4 inhibitors. **2020**, *28* (15), 115601.
108. Caputo, S.; Di Martino, S.; Cilibrasi, V.; Tardia, P.; Mazzonna, M.; Russo, D.; Penna, I.; Summa, M.; Bertozzi, S. M.; Realini, N. J. J. o. m. c., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of a Series of Oxazolone Carboxamides as a Novel Class of Acid Ceramidase Inhibitors. **2020**, *63* (24), 15821-15851.

Références bibliographiques

109. Maccari, R.; Ottanà, R.; Ciurleo, R.; Vigorita, M. G.; Rakowitz, D.; Steindl, T.; Langer, T. J. B.; letters, m. c., Evaluation of in vitro aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2, 4-thiazolidinediones. **2007**, *17* (14), 3886-3893.
110. Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. J. O. I., Sonogashira coupling of functionalized trifloyl oxazoles and thiazoles with terminal alkynes: Synthesis of disubstituted heterocycles. **2002**, *4* (15), 2485-2488.
111. Dash, J.; Melillo, B.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. J. T. L., A concise approach towards the synthesis of WS75624 A and WS75624 B via the cross-metathesis of vinyl-functionalized thiazoles. **2011**, *52* (17), 2246-2249.
112. Levshin, I. B.; Rastorgueva, N. A.; Kiselev, A. V.; Vedenkin, A. S.; Stovbun, S. V.; Churakov, A. V.; Saveliev, O. Y.; Polshakov, V. I. J. C. o. H. C., Thiazolidine-2, 4-dione in benzoylation reaction. **2019**, *55* (2), 178-183.
113. Sorenson, R. J., Diacid-substituted heteroaryl derivatives as matrix metalloproteinase inhibitors. Google Patents: 2005.
114. Johnson, J. A.; Jiang, J.; Kim, S.-H.; Pi, Z.; Qiao, J. X.; Tora, G. O.; Wang, T. C.; Finlay, H., Sulfonyl containing benzothiazole inhibitors of endothelial lipase. Google Patents: 2014.
115. Zask, A.; Jirkovsky, I.; Nowicki, J. W.; McCaleb, M. L. J. J. o. m. c., Synthesis and antihyperglycemic activity of novel 5-(naphthalenylsulfonyl)-2, 4-thiazolidinediones. **1990**, *33* (5), 1418-1423.
116. Mainolfi, N.; Ji, N.; Kluge, A. F., Crbn ligands and uses thereof. Google Patents: 2020.
117. Moloney, G.; Martin, G.; Sang, P.; Glen, R. J. J. o. t. C. S., Perkin Transactions 1, Synthesis and serotonergic activity of a series of 2-(N-benzyl) carboxamido-5-substituted-N, N-dimethyltryptamine derivatives: novel antagonists for the vascular 5-HT 1B-like receptors. **1999**, (19), 2699-2711.
118. Kotha, S.; Sreevani, G.; Dzhemileva, L. U.; Yunusbaeva, M. M.; Dzhemilev, U. M.; D'yakonov, V. A. J. B. j. o. o. c., Diversity-oriented synthesis of spirothiazolidinediones and their biological evaluation. **2019**, *15* (1), 2774-2781.
119. Dhara, K.; Paladhi, S.; Midya, G. C.; Dash, J. J. O.; chemistry, b., Synthesis of spirocyclic thiazolidinediones using ring-closing metathesis and one-pot sequential ring-closing/cross metathesis. **2011**, *9* (10), 3801-3807.
120. Xia, Z.; Knaak, C.; Ma, J.; Beharry, Z. M.; McInnes, C.; Wang, W.; Kraft, A. S.; Smith, C. D. J. J. o. m. c., Synthesis and evaluation of novel inhibitors of Pim-1 and Pim-2 protein kinases. **2009**, *52* (1), 74-86.
121. Čačić, M.; Molnar, M. J. Z. f. N. B., Design, synthesis and characterization of some novel 3-coumarinyl-5-arylidene-1, 3-thiazolidine-2, 4-diones and their antioxidant activity. **2011**, *66* (2), 177-183.
122. Tanis, S. P.; Colca, J. R.; Parker, T. T.; Artman III, G. D.; Larsen, S. D.; Gadwood, R. C.; Zeller, J. R. J. T. L., The development of improved syntheses of PPAR γ -sparing, insulin sensitizing thiazolidinedione-ketones. **2019**, *60* (33), 150931.
123. Altaff, S. M.; Raja Rajeswari, T.; Subramanyam, C. J. P., Sulfur; Silicon; Elements, t. R., Synthesis, α -amylase inhibitory activity evaluation and in silico molecular docking study of some new phosphoramidates containing heterocyclic ring. **2020**, *196* (4), 389-397.
124. Ibrahim, M. A.; Abdel-Hamed, M. A.-M.; El-Gohary, N. M. J. J. o. t. B. C. S., A new approach for the synthesis of bioactive heteroaryl thiazolidine-2, 4-diones. **2011**, *22* (6), 1130-1139.

Références bibliographiques

125. Jeong, T.-S.; Kim, J.-R.; Kim, K. S.; Cho, K.-H.; Bae, K.-H.; Lee, W. S. J. B.; chemistry, m., Inhibitory effects of multi-substituted benzyliidenethiazolidine-2, 4-diones on LDL oxidation. **2004**, *12* (15), 4017-4023.
126. Durai Ananda Kumar, T.; Swathi, N.; Navatha, J.; Subrahmanyam, C.; Satyanarayana, K. J. J. o. S. C., Tetrabutylammonium bromide and K₂CO₃: an eco-benign catalyst for the synthesis of 5-arylidene-1, 3-thiazolidine-2, 4-diones via Knoevenagel condensation. **2015**, *36* (1), 105-115.
127. Rathod, S.; Navgire, M.; Arbad, B.; Lande, M. J. S. A. J. o. C., Preparation of Mg-doped Ce-Zr solid catalysts and their catalytic potency for the synthesis of 5-arylidene-2, 4-thiazolidinediones via Knoevenagel condensation. **2012**, *65*, 196-201.
128. Esam, Z.; Akhavan, M.; Bekhradnia, A.; Mohammadi, M.; Tourani, S. J. C. L., A Novel Magnetic Immobilized Para-Aminobenzoic Acid-Cu (II) Complex: A Green, Efficient and Reusable Catalyst for Aldol Condensation Reactions in Green Media. **2020**, *150*, 3112-3131.
129. Kumar, G. S.; Satheeshkumar, R.; Kaminsky, W.; Platts, J.; Prasad, K. J. R. J. T. L., A facile regioselective 1, 3-dipolar cycloaddition protocol for the synthesis of new class of quinolinyl dispiro heterocycles. **2014**, *55* (40), 5475-5480.
130. Drawanz, B. B.; Ribeiro, C. S.; Masteloto, H. G.; Neuenfeldt, P. D.; Pereira, C. M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W. J. U. s., Sonochemistry: A good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2, 4-thiazolidinediones. **2014**, *21* (5), 1615-1617.
131. Shelke, K. F.; Sapkal, S. B.; Kakade, G. K.; Sadaphal, S. A.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. J. G. C. L.; Reviews, Alum catalyzed simple and efficient synthesis of 5-arylidene-2, 4-thiazolidinedione in aqueous media. **2010**, *3* (1), 17-21.
132. Sandhu, J. S. J. O.; letters, m. c., Ultrasound-assisted synthesis of 2, 4-thiazolidinedione and rhodanine derivatives catalyzed by task-specific ionic liquid:[TMG][Lac]. **2013**, *3* (1), 1-6.
133. Tryambake, P. J. A. J. o. C., Microwave assisted urea-acetic acid catalyzed Knoevenagel condensation of ethyl cyanoacetate and 1, 3-thiazolidine-2, 4-dione with aromatic aldehydes under solvent free condition. **2017**, *29* (11), 2401-2405.
134. Gandini, A.; Bartolini, M.; Tedesco, D.; Martinez-Gonzalez, L.; Roca, C.; Campillo, N. E.; Zaldivar-Diez, J.; Perez, C.; Zuccheri, G.; Miti, A. J. J. o. m. c., Tau-centric multitarget approach for Alzheimer's disease: development of first-in-class dual glycogen synthase kinase 3 β and tau-aggregation inhibitors. **2018**, *61* (17), 7640-7656.
135. Metwally, N. H.; Rateb, N. M.; Zohdi, H. F. J. G. C. L.; Reviews, A simple and green procedure for the synthesis of 5-arylidene-4-thiazolidinones by grinding. **2011**, *4* (3), 225-228.
136. Curtius, T. J. B. d. d. c. G., Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocolläther. **1883**, *16* (2), 2230-2231.
137. Buchner, E. J. B. d. d. c. G., Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. **1888**, *21* (2), 2637-2647.
138. Breugst, M.; Reissig, H. U. J. A. C. I. E., The Huisgen Reaction: Milestones of the 1, 3-Dipolar Cycloaddition. **2020**, *59* (30), 12293-12307.
139. Huisgen, R., Festschrift Zehnjahresfeier Fonds der Chemischen Industrie, Düsseldorf. **1960**.
140. Huisgen, R., Centenary lecture-1, 3-dipolar cycloadditions. ROYAL SOC CHEMISTRY THOMAS GRAHAM HOUSE, SCIENCE PARK, MILTON RD, CAMBRIDGE ...: 1961.
141. Huisgen, R.; Grashey, R.; Sauer, J. J. T. A., Cycloaddition reactions of alkenes. **1964**, *1*, 739-953.
142. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. J. A. C. I. E. i. E., The conservation of orbital symmetry. **1969**, *8* (11), 781-853.

Références bibliographiques

143. Houk, K.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. o. t. A. C. S.*, Origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1, 3-dipolar cycloadditions. **1973**, *95* (22), 7301-7315.
144. Houk, K.; Sims, J.; Duke, R.; Strozier, R.; George, J. K. *J. o. t. A. C. S.*, Frontier molecular orbitals of 1, 3 dipoles and dipolarophiles. **1973**, *95* (22), 7287-7301.
145. Caramella, P.; Houk, K. *J. o. t. A. C. S.*, Geometries of nitrilium betaines. The clarification of apparently anomalous reactions of 1, 3-dipoles. **1976**, *98* (20), 6397-6399.
146. Huisgen, R. *J. A. C. I. E. i. E.*, 1, 3-dipolar cycloadditions. Past and future. **1963**, *2* (10), 565-598.
147. Epiotis, N. D. *J. o. t. A. C. S.*, Electrocyclic reactions. I. Importance of donor-acceptor interactions in thermal intermolecular cycloaddition reactions. **1972**, *94* (6), 1924-1934.
148. Houk, K. N. *J. A. o. C. R.*, Frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions. **1975**, *8* (11), 361-369.
149. Mizuno, K.; Ichinose, N.; Tamai, T.; Otsuji, Y. *J. T. J. o. O. C.*, Insertion of nitrogen oxide and nitrosonium ion into the cyclopropane ring: a new route to 2-isoxazolines and its mechanistic studies. **1992**, *57* (17), 4669-4675.
150. Han, X.; Dong, L.; Geng, C.; Jiao, P. *J. O. I.*, Catalytic Asymmetric Synthesis of Isoxazolines from Silyl Nitronates. **2015**, *17* (13), 3194-3197.
151. Kumar, K. A.; Govindaraju, M.; Jayaropa, P.; Kumar, G. V. *J. I. J. P. C. B. S.*, Nitrile oxides: a key intermediate in organic synthesis. **2013**, *3*, 91-101.
152. Shimizu, T.; Hayashi, Y.; Shibafuchi, H.; Teramura, K. *J. B. o. t. C. S. o. J.*, A convenient preparative method of nitrile oxides by the dehydration of primary nitro compounds with ethyl chloroformate or benzenesulfonyl chloride in the presence of triethylamine. **1986**, *59* (9), 2827-2831.
153. Just, G.; Dahl, K. J. T., Lead tetraacetate oxidation of aldoximes. **1968**, *24* (15), 5251-5269.
154. Liao, J.; Ouyang, L.; Jin, Q.; Zhang, J.; Luo, R. *J. O.*; Chemistry, B., Recent advances in the oxime-participating synthesis of isoxazolines. **2020**, *18* (25), 4709-4716.
155. AdejokeáOgunlana, A. J. O.; chemistry, b., In situ generation of nitrile oxides from copper carbene and tert-butyl nitrite: synthesis of fully substituted isoxazoles. **2018**, *16* (25), 4683-4687.
156. Yu, Z.-X.; Caramella, P.; Houk, K. *J. o. t. A. C. S.*, Dimerizations of nitrile oxides to furoxans are stepwise via dinitrosoalkene diradicals: a density functional theory study. **2003**, *125* (50), 15420-15425.
157. Pasinszki, T.; Hajgató, B.; Havasi, B.; Westwood, N. P. *J. P. C. C. P.*, Dimerisation of nitrile oxides: a quantum-chemical study. **2009**, *11* (26), 5263-5272.
158. Kolb, H. C.; Finn, M.; Sharpless, K. B. *J. A. C. I. E.*, Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **2001**, *40* (11), 2004-2021.
159. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. T. J. o. o. c.*, Peptidotriazoles on solid phase:[1, 2, 3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **2002**, *67* (9), 3057-3064.
160. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *J. A. C.*, A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. **2002**, *114* (14), 2708-2711.
161. Neumann, S.; Biewend, M.; Rana, S.; Binder, W. H. *J. M. r. c.*, The CuAAC: Principles, homogeneous and heterogeneous catalysts, and novel developments and applications. **2020**, *41* (1), 1900359.
162. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *J. C. r.*, Cu-catalyzed azide– alkyne cycloaddition. **2008**, *108* (8), 2952-3015.

Références bibliographiques

163. Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. J. E. J. o. O. C., CuI-catalyzed alkyne–azide “click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. **2006**, *2006* (1), 51-68.
164. Haldon, E.; Nicasio, M. C.; Perez, P. J. J. O.; chemistry, b., Copper-catalysed azide–alkyne cycloadditions (CuAAC): an update. **2015**, *13* (37), 9528-9550.
165. Ghodsinia, S. S.; Akhlaghinia, B.; Jahanshahi, R. J. R. a., Direct access to stabilized Cu I using cuttlebone as a natural-reducing support for efficient CuAAC click reactions in water. **2016**, *6* (68), 63613-63623.
166. Dubey, N.; Sharma, P.; Kumar, A. J. S. C., Clay-supported Cu (II) catalyst: An efficient, heterogeneous, and recyclable catalyst for synthesis of 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles from alloxan-derived terminal alkyne and substituted azides using click chemistry. **2015**, *45* (22), 2608-2626.
167. Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. J. A. o. c. r., Copper nanoparticles in click chemistry. **2015**, *48* (9), 2516-2528.
168. Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. J. A. C. I. E., Heterogeneous copper-in-charcoal-catalyzed click chemistry. **2006**, *45* (48), 8235-8238.
169. Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sani Souna Sido, A.; Pale, P.; Sommer, J. J. O. l., Click chemistry in CuI-zeolites: The Huisgen [3+ 2]-cycloaddition. **2007**, *9* (5), 883-886.
170. Sultana, J.; Sarma, D. J. C. R., Ag-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: copper free approaches for synthesis of 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles. **2020**, *62* (1), 96-117.
171. Wang, C.; Ikhlef, D.; Kahlal, S.; Saillard, J.-Y.; Astruc, D. J. C. C. R., Metal-catalyzed azide-alkyne “click” reactions: Mechanistic overview and recent trends. **2016**, *316*, 1-20.
172. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. J. J. o. t. A. C. S., Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. **2005**, *127* (46), 15998-15999.
173. Empting, M.; Avrutina, O.; Meusinger, R.; Fabritz, S.; Reinwarth, M.; Biesalski, M.; Voigt, S.; Buntkowsky, G.; Kolmar, H. J. A. C. I. E., “Triazole Bridge”: Disulfide-Bond Replacement by Ruthenium-Catalyzed Formation of 1, 5-Disubstituted 1, 2, 3-Triazoles. **2011**, *50* (22), 5207-5211.
174. Chang, C.-W.; Lee, G.-H. J. D. T., Facile synthesis of 1, 5-disubstituted 1, 2, 3-triazoles by the regiospecific alkylation of a ruthenium triazolato complex. **2019**, *48* (6), 2028-2037.
175. Meldal, M.; Diness, F. J. T. i. C., Recent fascinating aspects of the CuAAC click reaction. **2020**, *2* (6), 569-584.
176. Anastas, P. T.; Williamson, T. C., Green chemistry: an overview. **1996**.
177. Anastas, P. T.; Warner, J. C. J. G. c. T.; practice, Principles of green chemistry. **1998**, 29.
178. Anastas, P.; Zimmerman, J., The twelve principles of green engineering as a foundation for sustainability. In *Sustainability Science and Engineering*, Elsevier: 2006; Vol. 1, pp 11-32.
179. Cat, J., The Electromagnetic Way to the Scientific World-Conception: Maxwell’s Equations at the Service of Logical Empiricism. In *Logical Empiricism and the Physical Sciences*, Routledge: 2021; pp 21-63.
180. Hull, A. W. J. J. o. t. A. I. o. E. E., The magnetron. **1921**, *40* (9), 715-723.
181. Boot, H.; Randall, J. J. J. o. t. I. o. E. E.-P. I. R., The cavity magnetron. **1946**, *93* (5), 928-938.
182. Osepchuk, J. M. In *The history of the microwave oven: A critical review*, 2009 IEEE MTT-S International Microwave Symposium Digest, IEEE: 2009; pp 1397-1400.
183. de la Hoz, A.; Loupy, A., *Microwaves in organic synthesis*. John Wiley & Sons: 2013.
184. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. J. T. l., The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. **1986**, *27* (3), 279-282.

Références bibliographiques

185. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. J. T. I., Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. **1986**, 27 (41), 4945-4948.
186. Lambert, J. P. J. J. o. f. p., Biological hazards of microwave radiation. **1980**, 43 (8), 625-628.
187. Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Gum, A. J. G. c., Microwave assisted synthesis—a critical technology overview. **2004**, 6 (3), 128-141.
188. Loupy, A.; Haudrechy, A.; Gaudemer, A., *Effets de milieu en synthèse organique: des effets de solvants aux méthodes d'activation non classiques*. Masson: 1996.
189. Kuznetsov, D.; Raev, V.; Kuranov, G.; Arapov, O.; Kostikov, R. J. R. J. o. O. C., Microwave activation in organic synthesis. **2005**, 41 (12), 1719-1749.
190. Chandrasekaran, S.; Ramanathan, S.; Basak, T. J. F. R. I., Microwave food processing—A review. **2013**, 52 (1), 243-261.
191. Salazar-González, C.; San Martín-González, M. F.; López-Malo, A.; Sosa-Morales, M. E. J. F.; Technology, B., Recent studies related to microwave processing of fluid foods. **2012**, 5 (1), 31-46.
192. Kubo, M.; Curet, S.; Augusto, P.; Boillereaux, L. J. J. o. F. P. E., Artificial neural network for prediction of dielectric properties relevant to microwave processing of fruit juice. **2018**, 41 (6), e12815.
193. Oghbaei, M.; Mirzaee, O. J. J. o. a.; compounds, Microwave versus conventional sintering: A review of fundamentals, advantages and applications. **2010**, 494 (1-2), 175-189.
194. Kappe, C. O. J. C. o. i. c. b., High-speed combinatorial synthesis utilizing microwave irradiation. **2002**, 6 (3), 314-320.
195. Bougrin, K.; Loupy, A.; Petit, A.; Daou, B.; Soufiaoui, M. J. T., Nouvelle voie de synthèse des 2-trifluorométhylarylimidazoles sur montmorillonite K10 en ‘milieu sec’ sous micro-onde. **2001**, 57 (1), 163-168.
196. Rana, K. K.; Rana, S. J. O. A. L. J., Microwave reactors: a brief review on its fundamental aspects and applications. **2014**, 1 (06), 1.
197. Sreerenjini, C.; Balan, B.; Mani, G.; Mathew, S., Microwave-Assisted Synthesis: A New Tool in Green Technology. In *Renewable Materials and Green Technology Products*, Apple Academic Press: 2021; pp 55-74.
198. Bougrin, K.; Bennani, A. K.; Tétouani, S. F.; Soufiaoui, M. J. T. I., An easy route to synthesize 1, 5-arylodiazepin-2-ones. **1994**, 35 (45), 8373-8376.
199. Bougrin, K.; Soufiaoui, M.; Loupy, A.; Jacquault, P. J. C., The 1, 3 Dipolar Addition of Diphenylnitrilimine to Some Dipolarophiles in “Dry Media” under Microwaves. **1995**, 26 (41), no-no.
200. Guezguez, R.; Bougrin, K.; El Akri, K.; Benhida, R. J. T. I., A highly efficient microwave-assisted solvent-free synthesis of α - and β -2'-deoxy-1, 2, 3-triazolyl-nucleosides. **2006**, 47 (28), 4807-4811.
201. Mabrou, M.; Bougrin, K.; Benhida, R.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. J. T. I., An efficient one-step regiospecific synthesis of novel isoxazolines and isoxazoles of N-substituted saccharin derivatives through solvent-free microwave-assisted [3+ 2] cycloaddition. **2007**, 48 (3), 443-447.
202. Saber, A.; Driowya, M.; Alaoui, S.; Marzag, H.; Demange, L.; Álvarez, E.; Benhida, R.; Bougrin, K. J. C. o. H. C., Solvent-free regioselective synthesis of novel isoxazoline and pyrazoline N-substituted saccharin derivatives under microwave irradiation. **2016**, 52 (1), 31-40.
203. Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. J. T., Trois nouvelles voies de synthèse des dérivés 1, 3-azoliques sous micro-ondes. **1998**, 54 (28), 8055-8064.

Références bibliographiques

204. Atir, R.; Mallouk, S.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M.; Laghzizil, A. J. S. c., Porous calcium hydroxyapatite as an efficient catalyst for synthesis of pyrazolines via 1, 3-dipolar cycloaddition under solvent-free microwave irradiation. **2006**, *36* (1), 111-120.
205. Librando, I. L.; Mahmoud, A. G.; Carabineiro, S. A.; Guedes da Silva, M. F. C.; Geraldés, C. F.; Pombeiro, A. J. J. C., The Catalytic Activity of Carbon-Supported Cu (I)-Phosphine Complexes for the Microwave-Assisted Synthesis of 1, 2, 3-Triazoles. **2021**, *11* (2), 185.
206. Bogda, D.; Pielichowski, J.; Boro, A. J. S., Remarkable fast microwave-assisted N-alkylation of phthalimide in dry media. **1996**, *1996* (09), 873-874.
207. Valverde-González, A.; Pintado-Sierra, M.; Rasero-Almansa, A.; Sánchez, F.; Iglesias, M. J. A. C. A. G., Amino-functionalized zirconium and cerium MOFs: Catalysts for visible light induced aerobic oxidation of benzylic alcohols and microwaves assisted N-Alkylation of amines. **2021**, *623*, 118287.
208. Mallouk, S.; Bougrin, K.; Laghzizil, A.; Benhida, R. J. M., Microwave-assisted and efficient solvent-free Knoevenagel condensation. A sustainable protocol using porous calcium hydroxyapatite as catalyst. **2010**, *15* (2), 813-823.
209. Lamiri, M.; Bougrin, K.; Daou, B.; Soufiaoui, M.; Nicolas, E.; Giralt, E. J. S. c., Microwave-assisted solvent-free regiospecific synthesis of 5-alkylidene and 5-arylidenehydantoin. **2006**, *36* (11), 1575-1584.
210. Kuster, G. J.; Scheeren, H. W. J. T. L., The preparation of resin-bound nitroalkenes and some applications in high pressure promoted cycloadditions. **2000**, *41* (4), 515-519.
211. Lee, G. M.; Lee, S. W. J. P., A 1D palladium coordination polymer and its catalytic activity in microwave-assisted Sonogashira reactions. **2021**, *202*, 115229.
212. Jones, G. J. C. B., Echolocation. **2005**, *15* (13), R484-R488.
213. Duck, F. J. U., 'The electrical expansion of quartz' by Jacques and Pierre Curie. **2009**, *17* (4), 197-203.
214. Richards, W. T.; Loomis, A. L. J. J. o. t. A. C. S., The chemical effects of high frequency sound waves I. A preliminary survey. **1927**, *49* (12), 3086-3100.
215. Baig, R. N.; Varma, R. S. J. C. S. R., Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. **2012**, *41* (4), 1559-1584.
216. Newman, P. G.; Rozycki, G. S. J. S. c. o. n. A., The history of ultrasound. **1998**, *78* (2), 179-195.
217. Borowy, C. S.; Mukhdomi, T. J. S., Sonography Physical Principles And Instrumentation. **2021**.
218. Suslick, K. S.; Hammerton, D. A.; Cline, R. E. J. J. o. t. A. C. S., Sonochemical hot spot. **1986**, *108* (18), 5641-5642.
219. Vinatoru, M.; Mason, T. J. J. U. s., Can sonochemistry take place in the absence of cavitation?—a complementary view of how ultrasound can interact with materials. **2019**, *52*, 2-5.
220. Leong, T.; Ashokkumar, M.; Kentish, S., The fundamentals of power ultrasound—a review. **2011**.
221. Ghomi, J. S.; Akbarzadeh, Z. J. U. s., Ultrasonic accelerated Knoevenagel condensation by magnetically recoverable MgFe₂O₄ nanocatalyst: A rapid and green synthesis of coumarins under solvent-free conditions. **2018**, *40*, 78-83.
222. Kakesh, N.; Sayyahi, S.; Badri, R. J. C. R. C., Magnetic nanoparticle coated with ionic organic networks: A robust catalyst for Knoevenagel condensation. **2018**, *21* (11), 1023-1028.
223. Hofmann, J.; Freier, U.; Wecks, M. J. U. s., Ultrasound promoted C-alkylation of benzylic cyanide—effect of reactor and ultrasound parameters. **2003**, *10* (4-5), 271-275.

Références bibliographiques

224. Talha, A.; Favreau, C.; Bourgoïn, M.; Robert, G.; Auberger, P.; Ammari, L. E.; Saadi, M.; Benhida, R.; Martin, A. R.; Bougrin, K. J. U. S., Ultrasound-assisted one-pot three-component synthesis of new isoxazolines bearing sulfonamides and their evaluation against hematological malignancies. **2021**, 105748.
225. Frizzo, C. P.; Bacim, C.; Moreira, D. N.; Rodrigues, L. V.; Zimmer, G. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. J. U. s., Sonochemical heating profile for solvents and ionic liquid doped solvents, and their application in the N-alkylation of pyrazoles. **2016**, 32, 432-439.
226. Bougrin, K.; Lamiri, M.; Soufiaoui, M. J. T. l., Synthèse "one pot" de dérivés isoxazoliniques par activation sonochimique. **1998**, 39 (25), 4455-4458.
227. Syassi, B.; El Bakkali, B.; Benabdellah, G. A.; Hassikou, A.; Dinia, M. N.; Rivière, M.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M. J. T. l., Nouvelle methode de synthese des 4, 5-dihydroisoxazoles en milieu biphasique solide-liquide et par activation ultrasonique. **1999**, 40 (40), 7205-7209.
228. Talha, A.; Tachallait, H.; Benhida, R.; Bougrin, K. J. T. L., Green one-pot four-component synthesis of 3, 5-disubstituted isoxazoles-sulfonates and sulfonamides using a combination of NaDCC as metal-free catalyst and ultrasonic activation in water. **2021**, 81, 153366.
229. Driowya, M.; Puissant, A.; Robert, G.; Auberger, P.; Benhida, R.; Bougrin, K. J. U. s., Ultrasound-assisted one-pot synthesis of anti-CML nucleosides featuring 1, 2, 3-triazole nucleobase under iron-copper catalysis. **2012**, 19 (6), 1132-1138.
230. Marzag, H.; Alaoui, S.; Amdouni, H.; Martin, A. R.; Bougrin, K.; Benhida, R. J. N. J. o. C., Efficient and selective azidation of per-O-acetylated sugars using ultrasound activation: application to the one-pot synthesis of 1, 2, 3-triazole glycosides. **2015**, 39 (7), 5437-5444.
231. Alaoui, S.; Driowya, M.; Demange, L.; Benhida, R.; Bougrin, K. J. U. s., Ultrasound-assisted facile one-pot sequential synthesis of novel sulfonamide-isoxazoles using cerium (IV) ammonium nitrate (CAN) as an efficient oxidant in aqueous medium. **2018**, 40, 289-297.
232. Tachallait, H.; Driowya, M.; Álvarez, E.; Benhida, R.; Bougrin, K. J. C. O. C., Water Promoted One-pot Three-Step Synthesis of Novel N-Saccharin Isoxazolines/Isoxazoles Using KI/Oxone Under Ultrasonic Activation. **2019**, 23 (11), 1270-1281.
233. Feng, F.; Li, J.; Zhang, Z.; Fu, J.; Zhang, Y.; Gu, Q. J. C. R. i. C. U., Design, Ultrasonic-assisted Synthesis and Evaluation In vitro Antimicrobial Activity of Bis-isoxazole Derivatives Bearing Chloro-pyridinyl Group. **2021**, 37 (3), 668-673.
234. Hawaiz, F.; Shekh Omer, D. J. A.-T. S. J. o. K. U., Ultrasound-assisted Synthesis of Some New Curcumin Analogs and Their Corresponding Pyrazoline Derivatives. **2017**, 5 (1), 30-35.
235. Talha, A.; Mourhly, A.; Tachallait, H.; Driowya, M.; El Hamidi, A.; Arshad, S.; Karrouchi, K.; Arsalane, S.; Bougrin, K. J. T., One-pot four-component tandem synthesis of novel sulfonamide-1, 2, 3-triazoles catalyzed by reusable copper (II)-adsorbed on mesoporous silica under ultrasound irradiation. **2021**, 90, 132215.
236. Kapupara, V. H.; Kalavadiya, P. L.; Gojiya, D. G.; Parmar, N. D.; Joshi, H. S. J. W. S. N., Greener, facile and ultrasound assisted synthesis of 1, 2, 3-triazole via CuAAC of 2-(azidomethyl)-1H-benzo [d] imidazole and alkynes and their evaluation of antimicrobial activity. **2019**, 119, 139-167.
237. Mallouk, S.; Bougrin, K.; Doua, H.; Benhida, R.; Soufiaoui, M. J. T. l., Ultrasound-accelerated aromatisation of trans-and cis-pyrazolines under heterogeneous conditions using claycop. **2004**, 45 (21), 4143-4148.
238. Ambulgekar, G. V.; Bhanage, B. M.; Samant, S. D. J. T. l., Low temperature recyclable catalyst for Heck reactions using ultrasound. **2005**, 46 (14), 2483-2485.
239. Shahinshavali, S.; Hossain, K. A.; Kumar, A. V. D. N.; Reddy, A. G.; Kolli, D.; Nakhi, A.; Rao, M. V. B.; Pal, M. J. T. l., Ultrasound assisted synthesis of 3-alkynyl substituted 2-

Références bibliographiques

- chloroquinoxaline derivatives: Their in silico assessment as potential ligands for N-protein of SARS-CoV-2. **2020**, *61* (40), 152336.
240. Zhou, X.; Hohman, A. E.; Hsu, W. H. J. J. o. V. P.; Therapeutics, Current review of isoxazoline ectoparasiticides used in veterinary medicine. **2021**.
241. Kumar, K. A.; Jayaropa, P. J. I. J. P. C. B. S., Isoxazoles: molecules with potential medicinal properties. **2013**, *3*, 294-304.
242. Bosquesi, P. L.; Melo, T. R. F.; Vizioli, E. O.; Santos, J. L. d.; Chung, M. C. J. P., Anti-inflammatory drug design using a molecular hybridization approach. **2011**, *4* (11), 1450-1474.
243. Mathew, B. J. C. C.; Screening, H. T., Privileged pharmacophore of FDA approved drugs in combination with chalcone framework: a new hope for Alzheimer's treatment. **2020**, *23* (9), 842-846.
244. Kurniawan, Y. S.; Priyanga, K. T. A.; Krisbiantoro, P. A.; Imawan, A. C. J. J. o. M. A. N. S., Green chemistry influences in organic synthesis: A review. **2021**.
245. Xu, Q.; Chen, J.; Tian, H.; Yuan, X.; Li, S.; Zhou, C.; Liu, J. J. A. C., Catalyst-Free Dehydrative α -Alkylation of Ketones with Alcohols: Green and Selective Autocatalyzed Synthesis of Alcohols and Ketones. **2014**, *126* (1), 229-233.
246. Dubey, S. M.; Gogate, P. R. J. I.; Research, E. C., Ultrasound assisted synthesis of 4-benzyloxy-3-methoxybenzaldehyde by selective O-alkylation of vanillin with benzyl chloride in the presence of tetrabutylammonium bromide. **2014**, *53* (19), 7979-7985.
247. Kitamoto, Y.; Cao, K. L. A.; Le, P. H.; Abdillah, O. B.; Iskandar, F.; Ogi, T. J. L., A Sustainable Approach for Preparing Porous Carbon Spheres Derived from Kraft Lignin and Sodium Hydroxide as Highly Packed Thin Film Electrode Materials. **2022**, *38* (11), 3540-3552.
248. Liu, K.-C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. J. T. J. o. O. C., A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors). **1980**, *45* (19), 3916-3918.
249. Zhang, P.-Z.; Li, X.-L.; Chen, H.; Li, Y.-N.; Wang, R. J. T. L., The synthesis and biological activity of novel spiro-isoxazoline C-disaccharides based on 1, 3-dipolar cycloaddition of exo-glycals and sugar nitrile oxides. **2007**, *48* (44), 7813-7816.
250. Hansen, T. V.; Wu, P.; Fokin, V. V. J. T. J. o. o. c., One-pot copper (I)-catalyzed synthesis of 3, 5-disubstituted isoxazoles. **2005**, *70* (19), 7761-7764.
251. Cabrera-Espinoza, A.; Insuasty, B.; Ortiz, A. J. N. J. o. C., Synthesis, the electronic properties and efficient photoinduced electron transfer of new pyrrolidine [60] fullerene-and isoxazoline [60] fullerene-BODIPY dyads: nitrile oxide cycloaddition under mild conditions using PIFA. **2017**, *41* (17), 9061-9069.
252. Bhatt, A.; Singh, R. K.; Kant, R. J. S. C., Trichloroisocyanuric acid mediated one-pot synthesis of 3, 5-diarylisoxazoles from α , β -unsaturated ketones. **2019**, *49* (8), 1083-1091.
253. Algay, V.; Singh, I.; Heaney, F. J. O.; chemistry, b., Nucleoside and nucleotide analogues by catalyst free Huisgen nitrile oxide-alkyne 1, 3-dipolar cycloaddition. **2010**, *8* (2), 391-397.
254. Vaidya, V. V.; Wankhede, K. S.; Salunkhe, M. M.; Trivedi, G. K. J. C. J. o. C., Synthesis of isoxazole conjugates of sugars via 1, 3-dipolar cycloaddition. **2008**, *86* (2), 138-141.
255. Jiang, H.; Yue, W.; Xiao, H.; Zhu, S. J. T., Study on the 1, 3-dipolar cycloaddition reaction of 4-ethoxy-1, 1, 1-trifluoro-3-buten-2-one with nitrile oxides. **2007**, *63* (10), 2315-2319.
256. Sadashiva, M.; Mantelingu, K.; Swamy, S. N.; Rangappa, K. J. B.; chemistry, m., Solution-phase synthesis of novel Δ^2 -isoxazoline libraries via 1, 3-dipolar cycloaddition and their antifungal properties. **2003**, *11* (21), 4539-4544.
257. Adardour, M.; Zaballos-García, E.; Loughzail, M.; Dahaoui, S.; Baouid, A. J. J. o. M. S., Synthesis, characterization and X-ray structure of heterocyclic systems prepared via 1, 3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides with benzimidazolone. **2018**, *1165*, 153-161.

Références bibliographiques

258. Maheswari, S. U.; Perumal, S. J. T. L., A facile sequential three-component regio- and stereoselective synthesis of novel spiro-isoxazoline/acridinone hybrids. **2012**, *53* (51), 6885-6888.
259. Mohammed, A. N. J. J. o. G. A. R., Resistance of bacterial pathogens to calcium hypochlorite disinfectant and evaluation of the usability of treated filter paper impregnated with nanosilver composite for drinking water purification. **2019**, *16*, 28-35.
260. Lin, F.; Peng, W.; Xu, W.; Han, X.; Yu, B. J. C. r., A facile preparation of uronates via selective oxidation with TEMPO/KBr/Ca (OCl) 2 under aqueous conditions. **2004**, *339* (6), 1219-1223.
261. RajasekharaáReddy, S. J. R. a., A simple and efficient method for mild and selective oxidation of propargylic alcohols using TEMPO and calcium hypochlorite. **2013**, *3* (35), 14929-14933.
262. Nwaukwa, S. O.; Keehn, P. M. J. T. L., The oxidation of alcohols and ethers using calcium hypochlorite [Ca (OCl) 2]. **1982**, *23* (1), 35-38.
263. Pace, V.; Castoldi, L.; Holzer, W. J. T. L., Highly chemoselective synthesis of aryl allylic sulfoxides through calcium hypobromite oxidation of aryl allylic sulfides. **2012**, *53* (8), 967-972.
264. Nwaukwa, S. O.; Keehn, P. M. J. T. L., The oxidation of aldehydes to acids with calcium hypochlorite [Ca (OCl) 2]. **1982**, *23* (31), 3131-3134.
265. Hurd, C. D.; Thomas, C. L. J. J. o. t. A. C. S., The Action of Bleaching Powder on Ketones and on Ethyl Acetoacetate. **1933**, *55* (4), 1646-1649.
266. Mach, M. H.; Baumgartner, A. M. J. A. L., Oxidation of aqueous unsymmetrical dimethylhydrazine by calcium hypochlorite or hydrogen peroxide/copper sulfate. **1979**, *12* (9), 1063-1074.
267. Reddy, S. R.; Stella, S.; Chadha, A. J. S. c., Simplified Procedure for TEMPO-Catalyzed Oxidation: Selective Oxidation of Alcohols, α -Hydroxy Esters, and Amides Using TEMPO and Calcium Hypochlorite. **2012**, *42* (23), 3493-3503.
268. Mirhashemi, F.; Amrollahi, M. J. T. L., Epoxidation of vinyl cyanides by calcium hypochlorite under catalyst-and solvent-free conditions. **2018**, *59* (27), 2661-2663.
269. Hao, O. J.; Davis, A. P.; Chang, P. H. J. J. o. E. E., Kinetics of manganese (II) oxidation with chlorine. **1991**, *117* (3), 359-374.
270. Tamaddon, F.; Razmi, Z. J. S. C., Oxidation of 1, 4-Dihydropyridines and 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones to Substituted Pyridines and Pyrimidinones Using Ca (OCl) 2 in Aqueous Media. **2011**, *41* (4), 485-492.
271. Thari, F. Z.; Tachallait, H.; El Alaoui, N.-E.; Talha, A.; Arshad, S.; Álvarez, E.; Karrouchi, K.; Bougrin, K., Ultrasound-assisted one-pot green synthesis of new N-substituted-5-arylidene-thiazolidine-2, 4-dione-isoxazoline derivatives using NaCl/Oxone/Na₃PO₄ in aqueous media. *Ultrasonics sonochemistry* **2020**, *68*, 105222.
272. Zhao, S.; Yao, C.; Dong, Z.; Liu, Y.; Chen, G.; Yuan, Q. J. C. E. S., Intensification of liquid-liquid two-phase mass transfer by oscillating bubbles in ultrasonic microreactor. **2018**, *186*, 122-134.
273. Ji, S.; Wang, K.; Dong, X. J. C., An Overview on the Process Development and the Formation of Non-Dendritic Microstructure in Semi-Solid Processing of Metallic Materials. **2022**, *12* (8), 1044.
274. Cravotto, G.; Gaudino, E. C.; Cintas, P. J. C. S. R., On the mechanochemical activation by ultrasound. **2013**, *42* (18), 7521-7534.
275. Chadha, N.; Silakari, O., Thiazolidine-2, 4-Dione: A Potential Weapon for Targeting Multiple Pathological Conditions. In *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules*, Elsevier: 2018; pp 175-209.

Références bibliographiques

276. Tachallait, H.; Safir Filho, M.; Marzag, H.; Bougrin, K.; Demange, L.; Martin, A. R.; Benhida, R. J. N. J. o. C., A straightforward and versatile FeCl₃ catalyzed Friedel–Crafts C-glycosylation process. Application to the synthesis of new functionalized C-nucleosides. **2019**, *43* (14), 5551-5558.
277. Tachallait, H.; Bouyahya, A.; Talha, A.; Bakri, Y.; Dakka, N.; Demange, L.; Benhida, R.; Bougrin, K. J. A. d. P., Concise synthesis and antibacterial evaluation of novel 3-(1, 4-disubstituted-1, 2, 3-triazolyl) uridine nucleosides. **2018**, *351* (11), 1800204.
278. Mate, N. A.; Meador, R. I.; Joshi, B. D.; Chisholm, J. D. J. O.; Chemistry, B., Alkylation of isatins with trichloroacetimidates. **2022**, *20* (10), 2131-2136.
279. Mečiarová, M.; Toma, Š.; Magdolen, P. J. U. S., Ultrasound effect on the aromatic nucleophilic substitution reactions on some haloarenes. **2003**, *10* (4-5), 265-270.
280. Singh, B. K.; Cavalluzzo, C.; De Maeyer, M.; Debyser, Z.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. J. S., Microwave-assisted silver (I)-mediated selective O-alkylation of aromatic imidate systems. **2009**, *2009* (16), 2725-2728.
281. Machado, I. V.; Dos Santos, J. R.; Januario, M. A.; Corrêa, A. G. J. U. S., Greener organic synthetic methods: Sonochemistry and heterogeneous catalysis promoted multicomponent reactions. **2021**, *78*, 105704.
282. Zhao, G.; Liang, L.; Wen, C. H. E.; Tong, R. J. O. I., In Situ Generation of Nitrile Oxides from NaCl–Oxone Oxidation of Various Aldoximes and Their 1, 3-Dipolar Cycloaddition. **2018**, *21* (1), 315-319.
283. Efremova, M. M.; Molchanov, A. P.; Stepanov, A. V.; Kostikov, R. R.; Shcherbakova, V. S.; Ivanov, A. V. J. T., A highly efficient [3+ 2] cycloaddition of nitrile oxides and azomethine imines to N-vinylpyrroles. **2015**, *71* (14), 2071-2078.
284. Ben-Alloum, A.; Bakkas, S.; Bougrin, K. J. N. J. o. C., Synthèse de nouvelles spiro-rhodanine-pyrazolines par addition dipolaire-1, 3 de la diphe' nylnitrilimine sur quelques 5-arylidènerhodanines en 'milieu sec'et sous irradiation micro-onde. **1998**, *22* (8), 809-812.
285. Li, X.; Yi, R.; Liu, B.; Zheng, A.; Yu, X.; Yi, P. J. J. o. H. C., Synthesis of New Spiro Isoxazoline-Pyrrolizinone Derivatives via 1, 3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxide. **2014**, *51* (1), 274-276.
286. Savage, G. P. J. C. O. C., Spiro isoxazolines via nitrile oxide 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. **2010**, *14*, 1478-1499.
287. Marzag, H.; Robert, G.; Dufies, M.; Bougrin, K.; Auberger, P.; Benhida, R. J. U. s., FeCl₃-promoted and ultrasound-assisted synthesis of resveratrol O-derived glycoside analogs. **2015**, *22*, 15-21.
288. Chatel, G. J. U. s., How sonochemistry contributes to green chemistry? **2018**, *40*, 117-122.
289. Zhang, B. J. E. j. o. m. c., Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1, 2, 3-triazole hybrids. **2019**, *168*, 357-372.
290. Gmeiner, W. H.; Yu, S.; Pon, R. T.; Pourquier, P.; Pommier, Y. J. N., Nucleotides; Acids, N., Structural basis for topoisomerase I inhibition by nucleoside analogs. **2003**, *22* (5-8), 653-658.
291. Matsuda, A.; Sasaki, T. J. C. s., Antitumor activity of sugar-modified cytosine nucleosides. **2004**, *95* (2), 105-111.
292. Zunino, F.; Pratesi, G.; Perego, P. J. B. p., Role of the sugar moiety in the pharmacological activity of anthracyclines: development of a novel series of disaccharide analogs. **2001**, *61* (8), 933-938.
293. Avila-Ortiz, C. G.; Juaristi, E. J. M., Novel methodologies for chemical activation in organic synthesis under solvent-free reaction conditions. **2020**, *25* (16), 3579.
294. Loupy, A. J. M. S. i. O. S., Solvent-free reactions. **1999**, 153-207.

Références bibliographiques

295. Sharifi, A.; Moazami, M.; Abaee, M. S.; Mirzaei, M. J. H. C., Ionic liquid-catalyzed synthesis of (1, 4-benzoxazin-3-yl) malonate derivatives via cross-dehydrogenative-coupling reactions. **2022**, *28* (1), 51-57.
296. Singh, M. S.; Chowdhury, S. J. R. A., Recent developments in solvent-free multicomponent reactions: a perfect synergy for eco-compatible organic synthesis. **2012**, *2* (11), 4547-4592.
297. Bougrin, K.; Benhida, R. J. M. i. O. S., Microwave-assisted cycloaddition reactions. **2012**, 737-809.
298. Bougrin, K.; Soufiaoui, M.; Bashiardes, G. J. M. i. o. s., Microwaves in cycloadditions. **2006**, 524-578.
299. Sheldon, R. A. J. G. C., Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. **2005**, *7* (5), 267-278.
300. Fettach, S.; Thari, F. Z.; Hafidi, Z.; Tachallait, H.; Karrouchi, K.; El Achouri, M.; Cherrah, Y.; Sefrioui, H.; Bougrin, K.; Faouzi, M. E. A., Synthesis, α -glucosidase and α -amylase inhibitory activities, acute toxicity and molecular docking studies of thiazolidine-2, 4-diones derivatives. **2021**, 1-12.
301. Rao, K. T. V.; Hu, Y.; Yuan, Z.; Zhang, Y.; Xu, C. C. J. A. C. A. G., Green synthesis of heterogeneous copper-alumina catalyst for selective hydrogenation of pure and biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural to 2, 5-bis (hydroxymethyl) furan. **2021**, *609*, 117892.
302. Rohand, T.; Tanemura, K. J. A. C. S., A Catalysis, Kinetic and Mechanistical Studies for the Transformation of Ethylene Glycol by Alumina and Silica Gel under Autogenous Pressure and Solvent-free Conditions. **2021**, *68* (2), 387-394.
303. Dunstan, T. D. J.; Pincock, R. E. J. T. J. o. O. C., Heterogeneous catalysis of glucose mutarotation by alumina in dimethyl sulfoxide. 2. Catalytic activity of various aluminas, effects of inhibitors, and the acid/base properties of the active sites. **1985**, *50* (6), 863-866.
304. Michael, A.; Auf, U. D. E. V. D. J. J. p. C., Acetylcendicarbonsäuremethylester. **1893**, *48*, 94-95.
305. Bhaskaruni, S. V.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. J. A. J. o. C., A review on multi-component green synthesis of N-containing heterocycles using mixed oxides as heterogeneous catalysts. **2020**, *13* (1), 1142-1178.
306. Wang, L.; Li, W.; Qi, G.; Weng, D. J. J. o. C., Location and nature of Cu species in Cu/SAPO-34 for selective catalytic reduction of NO with NH₃. **2012**, *289*, 21-29.
307. Kim, Y. H.; Lee, D. K.; Cha, H. G.; Kim, C. W.; Kang, Y. C.; Kang, Y. S. J. T. J. o. P. C. B., Preparation and characterization of the antibacterial Cu nanoparticle formed on the surface of SiO₂ nanoparticles. **2006**, *110* (49), 24923-24928.
308. Samouhos, M.; Hutcheon, R.; Paspaliaris, I. J. M. E., Microwave reduction of copper (II) oxide and malachite concentrate. **2011**, *24* (8), 903-913.
309. Gao, F.; Zhang, X.; Wang, T.; Xiao, J. J. E. j. o. m. c., Quinolone hybrids and their anti-cancer activities: An overview. **2019**, *165*, 59-79.
310. Xu, Z.; Zhao, S.; Lv, Z.; Feng, L.; Wang, Y.; Zhang, F.; Bai, L.; Deng, J. J. E. j. o. m. c., Benzofuran derivatives and their anti-tubercular, anti-bacterial activities. **2019**, *162*, 266-276.
311. Mekala, K. C.; Bertoni, A. G., Epidemiology of diabetes mellitus. In *Transplantation, bioengineering, and regeneration of the endocrine pancreas*, Elsevier: 2020; pp 49-58.
312. Zheng, Y.; Tian, J.; Yang, W.; Chen, S.; Liu, D.; Fang, H.; Zhang, H.; Ye, X. J. F. C., Inhibition mechanism of ferulic acid against α -amylase and α -glucosidase. **2020**, *317*, 126346.
313. Bhosale, U.; Hallale, B., Gamma radiation induced mutations in black gram (*Vigna mungo* (L.) Hepper). **2011**, *1*, 96-100.

Références bibliographiques

314. Joshi, S. R.; Standl, E.; Tong, N.; Shah, P.; Kalra, S.; Rathod, R. J. E. o. o. p., Therapeutic potential of α -glucosidase inhibitors in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review. **2015**, *16* (13), 1959-1981.
315. OCDE, Toxicité orale aiguë - Méthode de la dose prédéterminée. In *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*, 2001; Vol. 1, pp 1-15.
316. Health, N. I. o., *Guide for the care and use of laboratory animals*. National Academies: 1985.
317. Van Houdt, R.; Michiels, C. J. J. o. a. m., Biofilm formation and the food industry, a focus on the bacterial outer surface. **2010**, *109* (4), 1117-1131.
318. Xu, D.; Jia, R.; Li, Y.; Gu, T. J. W. J. o. M.; Biotechnology, Advances in the treatment of problematic industrial biofilms. **2017**, *33* (5), 1-10.
319. Miao, J.; Liang, Y.; Chen, L.; Wang, W.; Wang, J.; Li, B.; Li, L.; Chen, D.; Xu, Z. J. J. o. f. s., Formation and development of Staphylococcus biofilm: with focus on food safety. **2017**, *37* (4), e12358.
320. Tremblay, Y. D.; Hathroubi, S.; Jacques, M. J. C. J. o. V. R., Les biofilms bactériens: leur importance en santé animale et en santé publique. **2014**, *78* (2), 110-116.
321. González-Rivas, F.; Ripolles-Avila, C.; Fontecha-Umaña, F.; Ríos-Castillo, A. G.; Rodríguez-Jerez, J. J. J. C. r. i. f. s.; safety, f., Biofilms in the spotlight: Detection, quantification, and removal methods. **2018**, *17* (5), 1261-1276.
322. Morkunas, B.; Galloway, W. R.; Wright, M.; Ibbeson, B. M.; Hodgkinson, J. T.; O'Connell, K. M.; Bartolucci, N.; Della Valle, M.; Welch, M.; Spring, D. R. J. O.; chemistry, b., Inhibition of the production of the Pseudomonas aeruginosa virulence factor pyocyanin in wild-type cells by quorum sensing autoinducer-mimics. **2012**, *10* (42), 8452-8464.
323. Mahajan, S.; Sunsunwal, S.; Gautam, V.; Singh, M.; Ramya, T. J. B.; Reports, B., Biofilm inhibitory effect of alginate lyases on mucoid P. aeruginosa from a cystic fibrosis patient. **2021**, *26*, 101028.
324. Chen, H.; Wu, L.; Su, Y.; Huang, Z.; Wang, L.; Xia, Z.; Huang, H.; Wang, W.; Fang, J.; Gu, Z. J. C. M., Inhibitory Effects of Compounds from Plumula nelumbinis on Biofilm and Quorum Sensing Against P. aeruginosa. **2022**, *79* (8), 1-10.
325. Cabanillas, B.; Chassagne, F.; Vásquez-Ocmín, P.; Tahrioui, A.; Chevalier, S.; Vansteelandt, M.; Triastuti, A.; Guerra, C. A. A.; Fabre, N.; Haddad, M. J. J. o. E., Pharmacological validation of Solanum mammosum L. as an anti-infective agent: Role of solamargine. **2021**, *280*, 114473.
326. Lau, G. W.; Hassett, D. J.; Ran, H.; Kong, F. J. T. i. m. m., The role of pyocyanin in Pseudomonas aeruginosa infection. **2004**, *10* (12), 599-606.
327. Morin, C. D.; Déziel, E.; Gauthier, J.; Levesque, R. C.; Lau, G. W. J. V., An organ system-based synopsis of Pseudomonas aeruginosa virulence. **2021**, *12* (1), 1469-1507.
328. Froes, T. Q.; Chaves, B. T.; Mendes, M. S.; Ximenes, R. M.; da Silva, I. M.; da Silva, P. B. G.; de Albuquerque, J. F. C.; Castilho, M. S. J. J. o. e. i.; chemistry, m., Synthesis and biological evaluation of thiazolidinedione derivatives with high ligand efficiency to P. aeruginosa PhzS. **2021**, *36* (1), 1217-1229.
329. Froes, T. Q.; Guido, R. V.; Metwally, K.; Castilho, M. S. J. F. M. C., A novel scaffold to fight Pseudomonas aeruginosa pyocyanin production: early steps to novel antivirulence drugs. **2020**, *12* (16), 1489-1503.
330. Li, S.; Zhang, Y.; Jiang, K.; Wang, H.; Lin, F. J. E. J. o. C. M.; Diseases, I., Inhibitory effects of novel 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazole compounds on quorum-sensing of P. aeruginosa PAO1. **2021**, *40* (2), 373-379.

Références bibliographiques

331. Kumar, N. V.; Murthy, P. S.; Manjunatha, J. R.; Bettadaiah, B. J. F. C., Synthesis and quorum sensing inhibitory activity of key phenolic compounds of ginger and their derivatives. **2014**, *159*, 451-457.
332. Azuama, O. C.; Ortiz, S.; Quirós-Guerrero, L.; Bouffartigues, E.; Tortuel, D.; Maillot, O.; Feuilloley, M.; Cornelis, P.; Lesouhaitier, O.; Grougnet, R. J. B., Tackling *Pseudomonas aeruginosa* Virulence by Mulinane-Like Diterpenoids from *Azorella atacamensis*. **2020**, *10* (12), 1626.
333. Tahrioui, A.; Duchesne, R.; Bouffartigues, E.; Rodrigues, S.; Maillot, O.; Tortuel, D.; Hardouin, J.; Taupin, L.; Groleau, M.-C.; Dufour, A. J. n. B.; Microbiomes, Extracellular DNA release, quorum sensing, and PrrF1/F2 small RNAs are key players in *Pseudomonas aeruginosa* tobramycin-enhanced biofilm formation. **2019**, *5* (1), 1-11.
334. Bouffartigues, E.; Moscoso, J. A.; Duchesne, R.; Rosay, T.; Fito-Boncompte, L.; Gicquel, G.; Maillot, O.; Bénard, M.; Bazire, A.; Brenner-Weiss, G. J. F. i. m., The absence of the *Pseudomonas aeruginosa* OprF protein leads to increased biofilm formation through variation in c-di-GMP level. **2015**, *6*, 630.
335. Karrouchi, K.; Fettach, S.; Jotani, M. M.; Sagaama, A.; Radi, S.; Ghabbour, H. A.; Mabkhot, Y. N.; Himmi, B.; Faouzi, M. E. A.; Issaoui, N., Synthesis, crystal structure, hirshfeld surface analysis, DFT calculations, anti-diabetic activity and molecular docking studies of (E)-N'-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene) isonicotinohydrazide. **2020**, *1221*, 128800.
336. Karrouchi, K.; Fettach, S.; Radi, S.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Alterary, S.; Faouzi, M. E.; Ansar, M. J. L. i. D. D.; Discovery, Synthesis, characterization, free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of novel series of hydrazone, 1, 3, 4-oxadiazole and 1, 2, 4-triazole derived from 3, 5-dimethyl-1H-pyrazole. **2019**, *16* (7), 712-720.
337. Chkirate, K.; Fettach, S.; Karrouchi, K.; Sebbar, N. K.; Essassi, E. M.; Mague, J. T.; Radi, S.; Faouzi, M. E. A.; Adarsh, N.; Garcia, Y. J. J. o. I. B., Novel Co (II) and Cu (II) coordination complexes constructed from pyrazole-acetamide: Effect of hydrogen bonding on the self assembly process and antioxidant activity. **2019**, *191*, 21-28.
338. Okuno, T. J. A. C. S. E. S. R. O., 4-(Prop-2-yn-1-yloxy) benzaldehyde. **2013**, *69* (1), o125-o125.
339. Elzahhar, P. A.; Alaaeddine, R.; Ibrahim, T. M.; Nassra, R.; Ismail, A.; Chua, B. S.; Frkic, R. L.; Bruning, J. B.; Wallner, N.; Knape, T. J. E. J. o. M. C., Shooting three inflammatory targets with a single bullet: Novel multi-targeting anti-inflammatory glitazones. **2019**, *167*, 562-582.
340. Kee, K. T.; Koh, M.; Oong, L. X.; Ng, K. J. I. j. o. f. s.; technology, Screening culinary herbs for antioxidant and α -glucosidase inhibitory activities. **2013**, *48* (9), 1884-1891.
341. Fettach, S.; Mrabti, H.; Sayah, K.; Bouyahya, A.; Salhi, N.; Cherrah, Y.; El Abbes, F. M. J. S. A. J. o. B., Phenolic content, acute toxicity of *Ajuga iva* extracts and assessment of their antioxidant and carbohydrate digestive enzyme inhibitory effects. **2019**, *125*, 381-385.
342. Meerloo, J. V.; Kaspers, G. J.; Cloos, J., Cell sensitivity assays: the MTT assay. In *Cancer cell culture*, Springer: 2011; pp 237-245.

Annexes

Publications :

- ☞ **Thari, F. Z.**; Tachallait, H.; El Alaoui, N.-E.; Talha, A.; Arshad, S.; Álvarez, E.; Karrouchi, K.; Bougrin, K., Ultrasound-assisted one-pot green synthesis of new N-substituted-5-arylidene-thiazolidine-2, 4-dione-isoxazoline derivatives using NaCl/Oxone/Na₃PO₄ in aqueous media. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2020, 105222.
- ☞ Fettach, S.; **Thari, F. Z.**; Hafidi, Z.; Tachallait, H.; Karrouchi, K.; El Achouri, M.; Cherrah, Y.; Sefrioui, H.; Bougrin, K.; Faouzi, M. E. A., Synthesis, α -glucosidase and α -amylase inhibitory activities, acute toxicity and molecular docking studies of thiazolidine-2, 4-diones derivatives. *Journal of Biomolecular Structures and Dynamics*, 2021, 1-12.
- ☞ Fettach, S.; **Thari, F. Z.**; Hafidi, Z.; Karrouchi, K.; Bouathmany, K.; Cherrah, Y.; El Achouri, M.; Benbacer, L.; El Mzibri, M.; Sefrioui, H. Bougrin, K.; Faouzi, M. E. A., Biological, toxicological and molecular docking evaluations of isoxazoline-thiazolidine-2, 4-dione analogues as new class of anti-hyperglycemic agents. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2021, 1-13.
- ☞ **Thari, F. Z.**; Fettach, S.; Tachallait, H.; Albalwi, H.; Ramli, Y.; Mague, J. T.; Karrouchi, K.; Faouzi, M. E. A.; Bougrin, K., Synthesis, crystal structures, α -glucosidase and α -amylase inhibition, DFT and molecular docking investigations of two thiazolidine-2, 4-dione derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 2022, 132960.

Communications:

- ✂ **Thari F.Z.**, Tachallait. H, El Alaoui. N, Karrouchi. K, Bougrin. K, Synthesis, characterization and antioxidant activity of new 2,4-thiazolidinediones derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition reaction, Doctoriales de l'Institut scientifiques, 8 Décembre 2018, Rabat, Maroc (Communication par affiche)
- ✂ **Thari F.Z.**, Talha. A, Tachallait. H, Karrouchi. K, Bougrin. K, Synthesis, characterization and antioxidant activity of novel 2,4-thiazolidinediones derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition reaction, 29-28 Juin 2019, Faculté des sciences de Rabat, Maroc (Communication orale)
- ✂ **Thari F.Z.**, Karrouchi. K, Bougrin. K, Synthesis, characterisation of new thiazolidine-2,4-diones derivatives and evaluation of their antioxidant activity, Journées de Chimie Organique, 29-31 Octobre, Ecole polytechnique de Palaiseau, France. (Communication par affiche)
- ✂ **Thari F.Z.**, Fettach. S, Karrouchi. K, Cherrah. Y, Tachallait. H, Faouzi. M.E.A, Bougrin. K, Thiazolidine-2,4-dione derivatives: Synthesis, α -glucosidase and α -amylase inhibition potential and acute toxicity evaluation, Young Research Fellows Meeting, 11,12 Février 2021, Paris, France (Communication orale) (*Prix de la meilleure communication orale*)
- ✂ **Thari F.Z.**, Fettach. S, Karrouchi. K, Cherrah. Y, Tachallait. H, Faouzi. M.E.A, Bougrin. K, Ultrasound assisted One-pot green synthesis of novel isoxazoline derivatives of thiazolidine-2,4-dione and antidiabetic activity investigation, 29th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, 26-28 Avril 2021, Rouen, France (Communication orale)
- ✂ **Thari F.Z.**, Fettach. S, Tachallait. H, Karrouchi. K, Bougrin. K, Green synthesis, α -glucosidase and α -amylase inhibition potential and acute toxicity evaluation of thiazolidine-2,4-dione derivatives, Les journées doctoriales de la FSR, 18-22 Juillet 2022, Faculté des Sciences de Rabat, Maroc (Communication orale)



Contents lists available at ScienceDirect

Ultrasonics - Sonochemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ultson

Ultrasound-assisted one-pot green synthesis of new *N*-substituted-5-arylidene-thiazolidine-2,4-dione-isoxazoline derivatives using NaCl/Oxone/Na₃PO₄ in aqueous media



Fatima Zahra Thari^a, Hamza Tachallait^a, Nour-Eddine El Alaoui^a, Aicha Talha^a, Suhana Arshad^b, Eleuterio Álvarez^c, Khalid Karrouchi^{d,*}, Khalid Bougrin^{a,e,*}

^a Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, URAC23, Faculty of Science, B.P. 1014, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEOPAC) Research Center, Mohammed V University of Rabat, Morocco

^b X-ray Crystallography Unit, School of Physics, Universiti Sains Malaysia, 11800 USM, Penang, Malaysia

^c Instituto de Investigaciones Químicas, CSIC-Universidad de Sevilla, Avda. Américo Vespucio 49, 41092 Sevilla, Spain

^d Laboratory of Analytical Chemistry and Bromatology, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohammed V University, Rabat, Morocco

^e Mohammed VI Polytechnic University, Lot 660, Hay Moulay Rachid, Benguerir, Morocco

ARTICLE INFO

Keywords:
Ultrasound
Thiazolidine-2,4-dione
Isoxazoline
1,3-dipolar cycloaddition
One-pot
Green chemistry

ABSTRACT

A rapid and green method for the synthesis of novel *N*-thiazolidine-2,4-dione isoxazoline derivatives **5** from *N*-allyl-5-arylidene-thiazolidine-2,4-diones **3** as dipolarophiles with aryl nitrile oxides via 1,3-dipolar cycloaddition reaction. The corresponding *N*-allyl substituted dipolarophiles were prepared by one-pot method from thiazolidine-2,4-dione with aldehydes using Knoevenagel condensation followed by *N*-allylation of thiazolidine-2,4-dione in NaOH aqueous solution under sonication. In addition, the isoxazoline derivatives **5** were synthesized by regioselective and chemoselective 1,3-dipolar cycloaddition using inexpensive and mild NaCl/Oxone/Na₃PO₄ as a Cl source, oxidant and/or catalyst under ultrasonic irradiation in EtOH/H₂O (v/v, 2:1) as green solvent. All synthesized products are furnished in good yields in the short reaction time, and then their structures were confirmed by NMR, mass spectrometry and X-ray crystallography analysis.

1. Introduction

Compounds containing heterocyclic ring system and both nitrogen and sulfur atoms are of high importance and receiving a particular attention as they appertain to class of compounds with immense utility in medicinal chemistry [1,2]. Thiazolidine-2,4-dione (TZD) is an attractive scaffold because of its prestigious position in medicinal chemistry as this unit is responsible for numerous pharmacological and biological activities [3-6]. In particular, anti-hyperglycemic properties are the broadly studied effect of TZD derivatives that has even been extended to the development of clinically used 'glitazone' drugs such as pioglitazone, ciglitazone and englitazone (Fig. 1). On the other hand, isoxazoline derivatives have also attracted the attention of organic and medicinal chemist due to their numerous biological and agrochemical properties such as anti-cancer [7,8], antimicrobial [9], anti-inflammatory [10], anti-diabetic [11], anti-alzheimer [12], anti-stress [13], analgesic [14], anti-tuberculosis [15], anti-viral [16], parasitocidal, insecticidal and acaricidal activities [17].

Subsequently, hybridization of bioactive molecules has been one of the interesting topics in medicinal chemistry, which is on the basis of the combination of two or more different pharmacophore moieties of different bioactive substances resulting into a new molecule. Recently, hybrid molecules based on TZD and/or isoxazoline have shown remarkable biological properties [18-22]. Obviously, hybridization of thiazolidine-2,4-dione with isoxazoline may provide new candidates with excellent potency pharmacological. However, several procedures were reported for the synthesis of isoxazolines from aldoxime with allyl units as dipolarophiles [23-26].

On the other hand, several methods have been developed for the Knoevenagel condensation of TZD with aldehydes, as this is a crucial step in the production of the above clinically used drugs (Fig. 1). To achieve this end, several production protocols are reported utilizing several reagents used such as amines salts [27], piperidine in toluene [28], piperidine in ethanol [29], glycine [30], anhydrous sodium acetate in glacial acetic acid [31], L-tyrosine in water [32], KF-Al₂O₃ [33], β-aniline in acetic acid [34], morpholine in acetic acid [35],

* Corresponding authors at: Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, URAC23, Faculty of Science, B.P. 1014, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEOPAC) Research Center, Mohammed V University of Rabat, Morocco (K. Bougrin).

E-mail addresses: Khalid.karrouchi@um5s.net.ma (K. Karrouchi), kbougrin@yahoo.fr (K. Bougrin).

<https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105222>

Received 1 March 2020; Received in revised form 13 May 2020; Accepted 6 June 2020

Available online 15 June 2020

1350-4177/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.



Synthesis, α -glucosidase and α -amylase inhibitory activities, acute toxicity and molecular docking studies of thiazolidine-2,4-diones derivatives

Saad Fettach^a, Fatima Zahra Thari^b, Zakaria Hafidi^c , Hamza Tachallait^b, Khalid Karrouchi^d, Mohammed El achouri^c, Yahia Cherrah^a , Hassan Sefrioui^e, Khalid Bougrin^{b,f} and My El Abbes Faouzi^a

^aLaboratory of Pharmacology and Toxicology, Biopharmaceutical and Toxicological Analysis Research Team, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohammed V University in Rabat, Rabat, Morocco; ^bEquipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, URAC23, Faculty of Science, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEOPAC) Research Center, Mohammed V University in Rabat, Rabat, Morocco; ^cLaboratoire de Physico-Chimie des Matériaux Inorganiques et Organiques, Centre des Sciences des Matériaux, Ecole Normale Supérieure-Rabat, Mohammed V University in Rabat, Rabat, Morocco; ^dLaboratory of Analytical Chemistry and Bromatology, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohammed V University in Rabat, Rabat, Morocco; ^eMoroccan Foundation for Science, Innovation & Research (MAScIR), Centre de Biotechnologie Médicale, Rabat, Morocco; ^fMohammed VI Polytechnic University, Benguerir, Morocco

Communicated by Ramaswamy H. Sama

ABSTRACT

In the present study, a series of thiazolidine-2,4-diones derivatives (**3a–3e**) and (**4a–4e**) were synthesized and characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and ESI-MS spectrometry. All compounds were screened for their α -glucosidase and α -amylase inhibitory activities. *In vitro* biological investigations revealed that most of compounds were active against α -glucosidase with IC₅₀ values in the range of 43.85 ± 1.06 to 380.10 ± 1.02 μ M, and α -amylase with IC₅₀ in the range of 18.19 ± 0.11 to 208.10 ± 1.80 μ M. Some of the tested compounds were found to be more potent inhibitors than the clinical drug Acarbose (IC₅₀ α -glucosidase = 97.12 ± 0.35 μ M and IC₅₀ α -amylase = 2.97 ± 0.004 μ M). The lead compounds were evaluated for their acute toxicity on Swiss mice and found to be completely non-toxic with LD > 2000 mg/kg BW. Furthermore, the Structure–activity relationship (SAR) and the binding interactions of all compounds with the active site of α -glucosidase and α -amylase were confirmed through molecular docking and stabilizing energy calculations. This study has identified the inhibitory potential a new class of synthesized thiazolidine-2,4-diones in controlling both hyperglycemia and type 2 diabetes mellitus. Furthermore, the theoretical binding mode of the target molecules was evaluated by molecular docking studies against the 3D Crystal Structure of human pancreatic α -amylase (PDB ID: 1B2Y) and α -glucosidase (PDB ID: 3W37)

ARTICLE HISTORY

Received 19 December 2020
Accepted 26 March 2021

KEYWORDS

Thiazolidine-2,4-diones;
 α -amylase; α -glucosidase;
SAR; docking; acute toxicity

1. Introduction

Over 90% of diabetic patients suffer from type 2 diabetes mellitus (T2DM), which is a multifactorial metabolic disorder, characterized by an uncontrolled chronic hyperglycemia, related to failure of insulin function (insulin resistance) over extended periods in peripheral tissues (Hameed et al., 2015). This chronic high blood glucose level leads to severe complications such as cardiovascular diseases, neuropathy, kidney failure and obesity (Abbas et al., 2019; Hanefeld et al., 1996). This makes it necessary to maintain a normal blood glucose level, especially postprandial hyperglycemia, as a solution for the control of this pathology and prevent their complications. One of the approaches to manage diabetes is to enhance the functionality of pancreatic α -amylase and intestinal α -glucosidase (Joshi et al., 2015; Rafique et al., 2020), which are two enzymes positioned in the digestive system. These enzymes are responsible for the degradation process

of starch and oligosaccharides respectively into monosaccharides such as glucose and fructose (Joshi et al., 2015). In this regard, inhibition of α -amylase and α -glucosidase play a critical role in modulating the absorption of carbohydrates and preventing postprandial hyperglycemia, making inhibitors a useful solution in the management of type 2 diabetes (Leroux-Stewart et al., 2014). Thiazolidine-2,4-diones (Glitazones) are an important class of oral antidiabetic agents that have attracted the community attention for their excellent control of glucose increasing effect without causing hypoglycemia (Bloomgarden et al., 2018). Due to their flexible and diverse nature, thiazolidinediones (TZDs) show also a wide range of pharmacological activities which include anti-hyperglycemic (Naim et al., 2017), anti-proliferative (Patil et al., 2010), anti-obesity (Bhattarai et al., 2010), anti-microbial (Avupati et al., 2012; Sun et al., 2019) and anti-inflammatory effects (Prabhakar et al., 1998). Furthermore, TZDs derivatives also reported as α -glucosidase inhibition

CONTACT Khalid Bougrin kbougrin@yahoo.fr Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, URAC23, Faculty of Science, B.P. 1014, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEOPAC) Research Center, Mohammed V University in Rabat, Rabat, Morocco; My El Abbes Faouzi myafaouzi@yahoo.fr Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Biopharmaceutical and Toxicological Analysis Research Team, Faculty of Medicine and Pharmacy, University Mohammed V in Rabat, Rabat, Morocco.

Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1911854>.

© 2021 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



Biological, toxicological and molecular docking evaluations of isoxazoline-thiazolidine-2,4-dione analogues as new class of anti-hyperglycemic agents

Saad Fettach^a, Fatima Zahra Thari^b, Zakaria Hafidi^c, Khalid Karrouchi^d, Kaoutar Bouathmany^e, Yahia Cherrah^a, Mohammed El Achouri^f, Laila Benbacer^e, Mohammed El Mzibri^e, Hassan Sefrioui^g, Khalid Bougrin^{b,h} and My El Abbes Faouzi^a

^aLaboratory of Pharmacology and Toxicology, Biopharmaceutical and Toxicological Analysis Research Team, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohammed V University in Rabat, Rabat, Morocco; ^bEquipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, URAC23, Faculty of Science, B.P. 1014, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEOPAC) Research Center, Mohammed V University in Rabat, Rabat, Morocco; ^cDepartment of Surfactants and Nanobiotechnology, IQAC-CSIC, c/Jordi Girona, Barcelona, Spain; ^dLaboratory of Analytical Chemistry and Bromatology, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohammed V University in Rabat, Rabat, Morocco; ^eBiology and Molecular Research Unit, Department of Life Sciences, National Center for Energy, Nuclear Science and Technology (CNESTEN), Rabat, Morocco; ^fLaboratoire de Physico-Chimie des Matériaux Inorganiques et Organiques, Centre des Sciences des Matériaux, Ecole Normale Supérieure-Rabat, Mohammed V University, Rabat, Morocco; ^gMoroccan Foundation for Science, Innovation & Research (MASdR), Centre de Biotechnologie Médicale, Rabat, Morocco; ^hChemical and Biochemical Sciences Green Process Engineering (CBS), Mohammed VI Polytechnic University (UM6P), Benguerir, Morocco

Communicated by Ramaswamy H. Sarma

ABSTRACT

In this work, three isoxazoline-thiazolidine-2,4-dione derivatives were synthesized and characterized by FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and ESI-MS spectrometry. All compounds have been investigated for their α -amylase and α -glucosidase inhibitory activities. *In vitro* enzymatic evaluation revealed that all compounds were inhibitory potent against α -glucosidase with IC_{50} values varied from 40.67 ± 1.81 to $92.54 \pm 0.43 \mu\text{M}$, and α -amylase with IC_{50} in the range of 07.01 ± 0.02 to $75.10 \pm 1.06 \mu\text{M}$. One of the tested compounds were found to be more potent inhibitor compared to other compounds and standard drug Acarbose (IC_{50} glucosidase = $97.12 \pm 0.35 \mu\text{M}$ and IC_{50} amylase = $2.97 \pm 0.01 \mu\text{M}$). All compounds were then evaluated for their acute toxicity *in vivo* and shown their safety at a high dose with $LD > 2000\text{mg/kg BW}$. A cell-based toxicity evaluation was performed to determine the safety of compounds on liver cells, using the MTT assay against HepG2 cells, and the results shown that all compounds have non-toxic impact against cell viability and proliferation compared to reference drug (Pioglitazone). Furthermore, the molecular homology analysis, SAR and the molecular binding properties of compound with the active site of α -amylase and α -glucosidase were confirmed through computational analysis. This study has identified the inhibitory potential of a new class of synthesized isoxazoline-thiazolidine-2,4-dione derivatives in controlling both hyperglycemia and type 2 diabetes mellitus without any hepatic toxicity.

ARTICLE HISTORY

Received 25 June 2021
Accepted 3 December 2021

KEYWORDS

Thiazolidine-2,4-dione; isoxazoline; antihyperglycemic potential; α -amylase inhibition; α -glucosidase inhibition; SAR; toxicity analysis

1. Introduction

Diabetes mellitus is a metabolic disorder of multiple etiologies especially type 2, which is the most common form of diabetes and accounts over 90% of all cases of diabetes and it is the fastest growing global threat to public health. Diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial metabolic disorder, characterized by an uncontrolled chronic hyperglycemia, related to a breakdown of insulin activity (called insulin resistance) over long periods of time in peripheral tissues (Hameed et al., 2015). This chronic hyperglycemia leads to severe complications such as cardiovascular diseases, kidney failure, obesity and neuropathy (Abbas et al., 2019; Hanefeld et al., 1996), which makes a maintain of normal blood glucose level an urgent necessity, especially the control of postprandial hyperglycemia, representing a solution

for monitoring of this pathology and preventing their complications. One of the approaches to manage pathological hyperglycemia is to adjust the functionality of pancreatic intestinal α -glucosidase and α -amylase (Joshi et al., 2015; Rafique et al., 2020), two enzymes of digestive system. These sugar hydrolases are responsible for the catabolism process of starch and oligosaccharides respectively into monosaccharides such as glucose and fructose (Joshi et al., 2015). In this regard, inhibition of α -amylase and α -glucosidase activities play an important role in absorption monitoring of carbohydrates and preventing postprandial hyperglycemia, making inhibitors a useful solution in the management of type 2 diabetes (Leroux-Stewart et al., 2014). Thiazolidine-2,4-diones (Glitazones) are an oral antidiabetic drugs that have attracted the attention for their excellent potential in

CONTACT Khalid Karrouchi khalid.karrouchi@um5s.net.ma; My El Abbes Faouzi myafaouzi@yahoo.fr

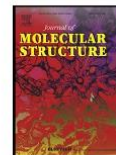
Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.2017348>

© 2021 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molstr

Synthesis, crystal structures, α -glucosidase and α -amylase inhibition, DFT and molecular docking investigations of two thiazolidine-2,4-dione derivatives



Fatima Zahra Thari^{a,1}, Saad Fettach^{b,1}, El Hassane Anouar^{c,*}, Hamza Tachallait^a, Hanan Albalwi^c, Youssef Ramli^d, Joel T. Mague^e, Khalid Karrouchi^{f,*}, My El Abbes Faouzi^b, Khalid Bougrin^{a,g,**}

^a Department of Chemistry, Laboratory of Plant Chemistry and Organic and Bioorganic Synthesis, URAC23, Faculty of Sciences, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEO PAC) Research Center, Mohammed V University in Rabat, PO Box 1014, Rabat 10000, Morocco

^b Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Biopharmaceutical and Toxicological Analysis Research Team, Faculty of Medicine and Pharmacy Mohammed V University in Rabat, Morocco

^c Department of Chemistry, College of Science and Humanities in Al-Kharj, Prince Sattam bin Abdulaziz University, Al-Kharj 11942, Saudi Arabia

^d Laboratory of Medicinal Chemistry, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohammed V University in Rabat, Morocco

^e Department of Chemistry, Tulane University, New Orleans, LA 70118, USA

^f Laboratory of Analytical Chemistry and Bromatology, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohammed V University in Rabat, Morocco

^g Chemical and Biochemical Sciences Green-Process Engineering (CBS-GPE), Mohammed VI Polytechnic University, Lot 660, Hay Moulay Rachid, Benguerir, Morocco

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 November 2021

Revised 27 March 2022

Accepted 28 March 2022

Available online 31 March 2022

Keywords:

Thiazolidine-2,4-dione
 α -glucosidase and α -amylase
DFT
Molecular docking

ABSTRACT

In this work, two thiazolidine-2,4-dione derivatives **3** and **4** have been synthesized and characterized through infrared (IR), nuclear magnetic resonance ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$ NMR), mass spectrometry (ESI-MS) and single-crystal X-ray diffraction (XRD). The optimized geometries, the vibrational frequencies, the frontier molecular orbital (HOMO-LUMO) energies and thermodynamic properties of the two molecules **3** and **4** were investigated using Density Functional Theory (DFT) calculation at the B3LYP/6-31++G(d,p) level of theory. Further, **3** and **4** were tested *in vitro* for their anti-diabetic activity through the inhibition of α -glucosidase and α -amylase enzymes. Binding interactions of **3** and **4** with α -glucosidase and α -amylase binding sites were emphasized by the analysis of molecular docking outputs. The results showed that the two compounds have low binding energies and good affinity toward the active site residues. Thus, they may be considered as good inhibitors of α -glucosidase and α -amylase enzymes.

© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Diabetes is a rapidly spreading, life threatening, 8th most common chronic endocrine/metabolic disorder with a global prevalence of 422 million in the year 2014 and it's rising more rapidly in poor countries than in rich ones [1,2]. It caused approximately 1.5 million deaths in 2019, and it's the prime cause for heart attacks, stroke and lower limb amputation, kidney failure and blindness

(WHO 13 April 2021). Diabetes can be detected by high blood glucose level and it's currently treated with oral hypoglycemic agents as sulfonylureas, thiazolidinediones, biguanides, meglitinides and α -glucosidase inhibitors [3]. Intestinal α -glucosidase and pancreatic α -amylase are two important enzymes required for the digestion of carbohydrates [4]. α -glucosidase breaks down disaccharides and starch to glucose and α -amylase is specific for long chain carbohydrates [1]. Hence α -glucosidase and α -amylase inhibitors when used for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, they block the digestion of starch and longer chained carbohydrates to glucose and therefore they can't be absorbed through the intestines in their original form [5]. On the other hand, thiazolidine-2,4-dione (TZD) is a privileged five membered heterocyclic compound, bearing nitrogen, oxygen and sulfur as heteroatoms. Glitazones are a class of synthetic antidiabetic drugs that directly target insulin resistance, they bind to the nuclear peroxisome proliferator-

* Corresponding authors.

** Corresponding author at: Department of Chemistry, Laboratory of Plant Chemistry and Organic and Bioorganic Synthesis, URAC23, Faculty of Sciences, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEO PAC) Research Center, Mohammed V University in Rabat, PO Box 1014, Rabat 10000, Morocco.

E-mail addresses: anouarelhassane@yahoo.fr (E.H. Anouar), khalid.karrouchi@um5s.net.ma (K. Karrouchi), k.bougrin@um5r.ac.ma (K. Bougrin).

¹ These authors contributed equally to this work.

Résumé :

Le développement de nouveaux médicaments est devenu un besoin et une question d'actualité. Par conséquent, l'élaboration de stratégies rapides et efficaces pour la recherche préclinique de médicaments se révèle primordiale. Ces derniers à base des composés hétérocycliques représentent la première réserve privilégiée pour les chercheurs en chimie médicinale, vu leur vaste spectre d'activités. Ainsi, nous avons décidé de contribuer à la conception de nouveaux médicaments en développant des stratégies de synthèse hétérocyclique respectant les règles de la chimie verte.

Notre objectif dans ce travail de thèse, est la préparation des dérivés hybrides à visée thérapeutique *via* une C- ou N-fonctionnalisation de la thiazolidine-2,4-dione (TZD) en y associant des aza-hétérocycles (isoxazoline, isoxazole, 1,2,3-triazole), selon des processus innovants sous activation non conventionnelle par ultrasons ou micro-ondes. Le succès de ce travail repose sur l'accès aux méthodologies de synthèse propres dans l'eau ou sans solvant, conduisant efficacement à ces molécules. Nous avons réussi à synthétiser une chimiothèque de nouveaux dérivés hybrides isoxazoline/isoxazole de part et d'autre de la TZD *via* deux processus différents. En one-pot catalysée par $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ dans l'eau sous sonication, ou en mettant en évidence un nouveau système catalytique $\text{NaCl}/\text{Oxone}/\text{Na}_3\text{PO}_4$ pour la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 sous activation ultrasonore. Puis, nous avons élaboré une grande chimiothèque variée de nouveaux dérivés TZD-1,2,3-triazole aromatiques et nucléosidiques *via* CuAAC en milieu sec sur silice sous micro-ondes. Enfin, nous avons valorisé nos chimiothèques synthétisées par des évaluations biologiques et pharmacologiques de leur potentiel antidiabétique, antibactérien et antioxydant.

Mots-clés : Thiazolidine-2,4-dione, Isoxazoline, Isoxazole, 1,2,3-Triazole, Cycloaddition dipolaire-1,3, One-pot, multi-component, Ultrasons, Micro-ondes, Chimie verte, Antidiabétique, Antibactérien, Antioxydant.

Abstract :

The development of new drugs has become a current need and concern. Therefore, developing fast and effective strategies for preclinical drug discovery is of the utmost importance. The drugs based on heterocyclic compounds represent the first privileged reserve for researchers in medicinal chemistry, given their wide spectrum of activities. Thus, we decided to contribute to the drug discovery process by developing strategies for heterocyclic synthesis considering the rules of green chemistry.

The aim of this thesis is the preparation of hybrid molecules for therapeutic purposes *via* C- or N-functionalization of thiazolidine-2,4-dione (TZD) by linking it to aza-heterocycles (isoxazoline, isoxazole, 1,2,3-triazole) through innovative processes using non-conventional activation under ultrasound or microwave. The success of this work relies on the access to clean synthesis methodologies in water or without solvent, leading efficiently to these molecules. Therefore, we have successfully synthesized a chemical library of new isoxazoline or isoxazole derivatives, on both sides of TZD, *via* two different processes. The first one relies on a ultrasound assisted one-pot cycloaddition catalyzed by $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ in water, or by introducing a new catalytic system $\text{NaCl}/\text{Oxone}/\text{Na}_3\text{PO}_4$ for the 1,3-dipolar cycloaddition reaction under ultrasonic activation. Furthermore, we have developed a large and diversified chemical library of new aromatic and nucleoside TZD-1,2,3-triazole derivatives *via* CuAAC through a solvent-free silica supported CuAAC under microwaves. Finally, we have performed some biological and pharmacological tests to identify the antidiabetic, antibacterial and antioxidant potential of our synthesized molecules.

Keywords: Thiazolidine-2,4-dione, Isoxazoline, Isoxazole, 1,2,3-Triazole, 1,3-dipolar cycloaddition, One-pot, multi-component, Ultrasound, Microwaves, Green chemistry, Antidiabetic, Antibacterial, Antioxidant.