



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشهيد حمدة لخضر - الوادي



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Echahid Hamma Lakhdar – El Oued

كلية العلوم الدقيقة
Faculté des Sciences exactes

قسم الكيمياء
Département de Chimie

Thèse
présentée en vue de l'obtention du diplôme de

DOCTORAT
en sciences

Option : Chimie

***Synthèse des dérivés azotés et oxygénés et étude de
leurs activités biologiques :***

*Synthèse et activité anticancéreuse de quelques dérivés Isoxazole-Acridinedione et
Isoxazole-Xanthenedione.*

Par

Abdelkader NAOURI

Devant le Jury

Pr: Touhami Lanez
Pr: Mohammed Ridha Ouahrani
Pr: Khalaf Abdelhamid
Pr: Belgacem Leghseir
Pr: Noureddine Gherraf
Pr: Ali Douadi

Président
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Examineur

Sommaire

Introduction générale	01
------------------------------	-----------

Chapitre I

Rappels Bibliographiques

I-Réactions multicomposants (RMC)	07
I.1- Méthodes de synthèse et activités des 1,4-dihydropyridines	07
I.1.1- Exemples récents de méthodes d'accès aux dérivés des 1,4-dihydropyridines	08
I.1.2- Importance médicinale et biologique des 1,4-dihydropyridines	19
I.2- Méthodes de synthèse et activités des dihydropyranes	22
I.2.1- Exemples récents de réactions de synthèse de dérivés de dihydropyrane	22
I.2.2- Importance médicinale et biologique des dérivés de dihydropyranes	31
I.3- Méthodes de synthèse et activités des 1,2-Isoxazoles	33
I.3.1- Méthodes récents de synthèse de dérivés de 1,2-Isoxazole	33
I.3.2- Importance médicinale et biologique des dérivés de 1,2-Isoxazols	35
I.4- Conclusion	39
I.5- Positionnement du sujet	40

Chapitre II

Résultats et Discussion

II-Réactions Multi-Composants (RMC)	42
II.1- Synthèse de dérivés de 1,8-acridinediones	43
II.1.1- Synthèse en One-pot de 1,8-acridinediones	44
II.1.2- Optimisation des conditions de la réaction	44
a- Effet de catalyseurs	44
b- Effet de solvants	45

II.1.3- Généralisation de la réaction	46
II.1.4- Etude spectrale	50
II.1.5- Exemple: Synthèse de composé (4d)	50
II.1.6- Mécanisme réactionnel	53
II.1.7- Etude comparative	55
II.1.8- Conclusion	56
II.2- Synthèse de dérivés de 1,8-dioxooctahydroanthène	57
II.2.1- Synthèse en One-pot de 1, 8-dioxo-octahydroanthènes	57
II.2.2- Optimisation des conditions de la réaction	58
II.2.3- Généralisation de la réaction	59
II.2.4- Etude spectrale	62
II.2.5- Exemple: Synthèse de composé (5c)	63
II.2.6- Mécanisme réactionnel	64
II.2.7- Etude comparative	65
II.2.8- Conclusion	66
III- Réactions de Cycloaddition 1,3-Dipolaire (Réaction de Click)	67
III.1- Synthèse de dérivés de 1,2-Isoxazole-N-Dioxodecahydro acridines via la réaction de click	68
III.1.1- Préparation des propargyle-N-Dioxodecahydroacridines	69
• Etude par spectroscopie RMN	69
III.1.2 - Préparation des aldoximes	70
III.1.3- Synthèse de dérivés de 1,2-Isoxazole-N-Dioxodecahydroacridines via la réaction de click	70
III.1.4- Exemple : Synthèse, caractérisation, propriétés spectroscopiques et structure cristalline de composé (9a)	73
III.1.4.1- Synthèse de 1,8-acridinedione (4b)	73
III.1.4.2- Etude spectrale de 1,8-acridinedione (4b)	73
III.1.4.3- Synthèse de propargyle-N-1,8-acridinedione (7b)	75

III.1.4.4- Etude spectrale de propargyle-N-1,8-acridinedione (7b)	76
III.1.4.5- Synthèse de 1,2-isoxazole-N-1,8-acridinedione (9a)	77
III.1.4.6- Etude spectrale de 1,2-isoxazole-N-1,8-acridinedione (9a)	79
III.1.4.7- Analyse du spectre HSQC J-modulé	80
III.1.4.8- Analyse des corrélations Hydrogène-Carbone dans le spectre HMBC	83
III.1.4.9- spectre de masse haute résolution composé 9a	86
III.1.4.10- Etude cristallographique	87
a-Enregistrement des intensités	87
b-Description de la structure	88
III.1.5- Mécanisme de formation du 1,2-Isoxazole-Acridinedione via la réaction de click	91
III.2- Synthèse de dérivés de 1,2-isoxazoles-O-Acridinedione et 1,2-isoxazoles-O-Xanthenedione 3,5-disubstitués via la réaction de click	92
III.2.1- Préparation des aldéhydes O-propargylés	93
III.2.2- Synthèse des 1,2-Isoxazole-O-aldehydes	93
• Etude par spectroscopie RMN	94
III.2.3- Synthèse de dérivés de 1,2-isoxazoles O-Acridinedione (12a-h)	94
• Etude par spectroscopie RMN	95
III.2.4- Exemple : Synthèse, caractérisation, propriétés spectroscopiques et structure cristalline de composé (12e)	97
III.2.4.1- Etude spectrale de 1,2-isoxazole-O-1,8-acridinedione (12e)	97
III.2.4.2- Analyse du spectre HSQC J-modulé	98
III.2.4.3- Analyse des corrélations Hydrogène-Carbone dans le spectre HMBC	100
III.2.4.4- Spectroscopie de masse	104
III.2.4.5- Etude cristallographique	105
• Description de la structure	105
III.2.5- Synthèse de dérivés de 1,2-isoxazoles-O-Xanthenedione 3,5-disubstitués	108
III.2.5.1- Etude par spectroscopie RMN	108
III.2.6- Exemple: Synthèse, caractérisation, propriétés spectroscopiques et structure cristalline de composé (13f)	110

III.2.6.1- Etude spectrale de 1,2-isoxazoles-O-Xanthenedione	110
III.2.6.2- Analyse des corrélations Hydrogène-Carbone dans le spectre HMBC	112
III.2.7- Mécanisme	113
III.3 Conclusion	116
IV- Détermination de la cytotoxicité des dérivés de 1,2-Isoxazole-acridinedion et 1,2-Isoxazole-xanthénédione	117
IV.1- Évaluation in vitro des effets cytotoxiques	117
V-Conclusion Générale	123
VI-Partie Expérimentale	127
VII- Références	139
VIII-Annexe	150