# *AVIS DE SOUTENANCE DE THESE*

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

Mme **BARGHADY Najoua**
Soutiendra : **le Samedi 22/02/2025** à **10H00**
*Lieu : **FSDM – Département de Géologie***

*Une thèse intitulée :*

**« Synthèse des hétérocycles Fonctionnalisés à partir de l'aza-aurone via des réactions des cycloaddition 1,3-dipolaire et de N-acylation. Caractérisation et recherche des propriétés biologiques »**

*En vue d'obtenir le **Doctorat***

*FD : **Molécules Bioactives Santé et Biotechnologie***
*Spécialité : **Chimie organique***

***Devant le jury composé comme suit :***

| Nom et prénom | Etablissement | Grade | Qualité |
|---|---|---|---|
| LAZRAQ Mohammed | Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès | PES | Président |
| SENHAJI Omar | Faculté des Sciences, Meknès | PES | Rapporteur & examinateur |
| ACHAMLALE Said | Centre Régional des Métiers de l'Education et de Formation, Fès-Meknès | PES | Rapporteur & examinateur |
| AL HOUARI Ghali | Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès | PES | Rapporteur & examinateur |
| MABROUK El Houssine | Faculté des Sciences et Techniques, Errachidia | MCH | Examinateur |
| CHALKHA Mohammed | Faculté des Sciences et Techniques, Errachidia | MC | Invité |
| EL YAZIDI Mohamed | Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès | PES | Directeur de thèse |
| BAOUID Abdesselam | Faculté des Sciences Semlali, Marrakech | PES | Co-directeur de thèse |

## Résumé :

La chimie des hétérocycles est un élément clé de la chimie organique et médicinale. En effet, les hétérocycles constituent les éléments de base de l'architecture de nombreux composés biologiques naturels et synthétiques. La chimie médicinale synthétique des hétérocycles biologiquement pertinents a toujours été une source d'inspiration et a attiré l'attention des chimistes et des chercheurs scientifiques. Le présent travail avait pour but, la mise au point de méthodes de synthèse permettant l'accès d'une façon efficace à de nouveaux systèmes hétérocycliques, la caractérisation structurale et la recherche des propriétés biologiques in vitro, en utilisant comme produits de départ la 2-arylidène-indolin-3(2H)-one dites aza-aurone. Nous avons tout d'abord élaboré l'aza-aurone, que nous avons engagée par la suite dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec les arylnitriloxydes afin de synthétiser des spiroisoxazolines. Ces réactions de cycloaddition ont montré une grande régiosélectivité et ont abouti à un seul régioisomère dans tous les cas étudiés. Le traitement des composés spiraniques par l'hydroxyde de sodium à chaud, nous a permis de générer des intermédiaires de type 5-(2-aminobenzoyl)-isoxazoles. Les produits isoxazoliques ainsi obtenus sont engagés dans des réactions de N-acylation pour donner une chimiothèque de composés isoxazoliques différemment substitués et fonctionnalisés. En outre, Toutes les réactions entreprises s'effectuent correctement dans la plupart des cas, et donnent les produits souhaités avec des bons rendements en produits purs. Les structures de tous les produits synthétisés ont été établies par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN $^{1}H$, RMN $^{13}C$) et par la spectrométrie de masse. Les structures sont confirmées davantage et sans ambigüité par diffraction des rayons X sur monocristal dans le cas de l'obtention des monocristaux. L'évaluation de l'activité antimicrobienne in vitro des composés synthétisés, vis-à-vis d'une série des souches pathogènes a révélé des activités remarquables pour la majorité des composés testés. Elle a aussi montré que les modifications structurales réalisées sur la structure des isoxazoles, ont permis d'améliorer remarquablement l'activité biologique.

**Mots-clés :** Aza-aurone, spiroisoxazoles, isoxazole, Activité antimicrobienne.

# SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED HETEROCYCLES FROM AZA-AURONE VIA 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION AND N-ACYLATION REACTIONS. CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL PROPERTIES

## Abstract:

Heterocycle chemistry is a key component of organic and medicinal chemistry. Indeed, heterocycles are the building blocks of the architecture of many natural and synthetic biological compounds. The synthetic medicinal chemistry of biologically relevant heterocycles has always been a source of inspiration and has attracted the attention of chemists and research scientists. The aim of the present work was to develop synthetic methods for efficient access to new heterocyclic systems, to characterize their structure and to investigate their biological properties in vitro, using 2-arylidene-indolin-3(2H)-one (aza-aurone) as starting materials. We first developed the aza-aurone, which we then engaged in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with arylnitriloxides to synthesize spiroisoxazolines. These cycloaddition reactions showed high regioselectivity and led to a single regioisomer in all cases studied. Hot sodium hydroxide treatment of spiroisoxazoline compounds enabled us to generate 5-(2-aminobenzoyl)-isoxazole intermediates. The isoxazole products thus obtained are engaged in N-acylation reactions to give a chemical library of differently substituted and functionalized isoxazole compounds. In addition, all the reactions undertaken were carried out correctly in most cases, and gave the desired products in good yields of pure products. The structures of all the products synthesized have been established by the usual spectroscopic methods (IR, $^{1}$H NMR, $^{13}$C NMR) and by mass spectrometry. Structures are further confirmed unambiguously by single-crystal X-ray diffraction when single crystals are obtained. Evaluation of the in vitro antimicrobial activity of the synthesized compounds against a range of pathogenic strains revealed remarkable activities for the majority of the compounds tested. It also showed that structural modifications made to the isoxazole structure led to a remarkable improvement in biological activity.

**Key words:** Aza-aurone, spiroisoxazoles, isoxazole, antimicrobial activity.