

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
ALAMI Anouar	Faculté des Sciences Dhar EL Mahraz, Fès	PES	Président
BOUGRIN Khalid	Faculté des Sciences, Rabat	PES	Rapporteur
SAFI Mohamed	Faculté des Sciences et Techniques, Mohammedia	PES	Rapporteur
AL HOUARI Ghali	Faculté des Sciences Dhar EL Mahraz, Fès	PES	Rapporteur
KANDRI RODI Youssef	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	PES	Examineur
OUSSAID Adil	Faculté Pluridisciplinaire, Nador	PES	Examineur
ELYAZIDI Mohamed	Faculté des Sciences Dhar EL Mahraz, Fès	PES	Directeur de thèse



Résumé :

Le présent travail, s'inscrit dans une démarche de conception rationnelle et de développement progressif de nouveaux systèmes hétérocycliques, fondée sur la synthèse de dérivés d'isoxazoles à partir de la 2-benzylidènebenzofuran-3(2H)-one dite aurone. Les composés ainsi synthétisés ont été ensuite évalués, *in vitro*, afin d'explorer leur potentiel pharmacologique.

Dans un premier temps, la 2-benzylidènebenzofuran-3(2H)-one a été engagée dans des réactions de cycloaddition-1,3-dipolaire avec des dipôles de type arylnitroxydes. Les cycloadduits ainsi formés subissent, dans le milieu réactionnel, un réarrangement prototropique-1,3, suivi d'une ouverture du cycle benzofuranone, conduisant progressivement à des aroylisoxazoles entièrement aromatiques. La réactivité des aroylisoxazoles ainsi obtenus vis-à-vis d'agents acylants et alkylants a permis d'accéder à des nouvelles séries de dérivés d'isoxazoles fonctionnalisés, portant des fonctions ; sulfonate ester, ester et éther. Les isoxazoles o-allylés et o-propargylés ainsi obtenus ont été utilisés comme dipolarophiles dans des réactions de cycloadditions-1,3-dipolaires avec des dipôles-1,3 de types arylnitroxydes, nitrilimines et azides, pour conduire à la formation de nouveaux systèmes hybrides basés sur le noyau isoxazole, associés aux motifs isoxazoline, isoxazole, 2-pyrazoline, et 1,2,3-triazole. Par ailleurs, des hybrides isoxazole-tétrazole ont été synthétisés par couplage des ces deux fragments hétérocycliques via le dibromoéthane. Les structures de l'ensemble des produits synthétisés ont été élucidées sans ambiguïté à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles, notamment l'IR, la RMN-1D (¹H, ¹³C), la RMN-2D (COSY, HSQC, HMBC), ainsi que la spectrométrie de masse (MS, HRMS). La diffraction des rayons X sur monocristal a confirmé de manière définitive la structure des composés obtenus sous forme de monocristaux.

Sur le plan biologique, les composés synthétisés ont été évalués, *in vitro*, pour leur activité antimicrobienne contre des bactériennes Gram positif et Gram négatif, ainsi que pour leur activité antifongique vis-à-vis d'une levure et des moisissures. Par ailleurs, leur potentiel antioxydant a été examiné, *in vitro*, au moyen des essais DPPH et TAC. Les résultats obtenus montrent que les modifications structurales du noyau isoxazole améliorent significativement l'activité antimicrobienne sur certaines souches ciblées, ainsi que le potentiel antioxydant des composés étudiés.

Mots-clés : 2-benzylidènebenzofuran-3(2H)-one, cycloaddition-1,3-dipolaire, isoxazole fonctionnalisés, hétérocycle hybride, activité antimicrobienne, activité antioxydante



SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW BIOACTIVE FUNCTIONALIZED AND HYBRID ISOXAZOLE HETEROCYCLES FROM (Z)-2-BENZYLIDENEBENZOFURAN-3(2H)-ONE

Abstract:

The present study constitutes a rational design and progressive development approach for new heterocyclic systems, based on the synthesis of isoxazole derivatives from 2-benzylidene-benzofuran-3(2H)-one, known as aurone. The compounds synthesized in this manner were subsequently evaluated, *in vitro*, to ascertain their pharmacological potential.

Initially, 2-benzylidene-benzofuran-3(2H)-one was utilized in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with aryl nitriloxide dipoles. The cycloadducts thus formed undergo a prototropic-1,3 rearrangement in the reaction medium, followed by the opening of the benzofuranone ring. This gradual process leads to the formation of fully aromatic aroylisoxazoles. The reactivity of the aroylisoxazoles thus obtained with acylating and alkylating agents has made it possible to obtain new series of functionalized isoxazole derivatives bearing sulfonate ester, ester, and ether functions. The *o*-allylated and *o*-propargylated isoxazoles obtained were utilized as dipolarophiles in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with 1,3-dipoles of the aryl nitriloxide, nitrilimines, and azides. These reactions resulted in the formation of new hybrid systems based on the isoxazole ring, associated with isoxazoline, isoxazole, 2-pyrazoline, and 1,2,3-triazole motifs. Furthermore, isoxazole-tetrazole hybrids were synthesized by coupling these two heterocyclic fragments via dibromoethane. The structures of all the synthesized products were unambiguously elucidated using standard spectroscopic methods, including IR, 1D NMR (^1H , ^{13}C), 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC), and mass spectrometry (MS, HRMS). Single crystal X-ray diffraction was employed to definitively confirm the structure of the compounds obtained in the form of single crystals.

The synthesized compounds were evaluated, *in vitro*, for their antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as for their antifungal activity against yeast and mold. Furthermore, the antioxidant potential of the extracts was examined *in vitro* using DPPH and TAC assays. The results obtained demonstrate that structural modifications to the isoxazole nucleus significantly enhance the antimicrobial activity against certain target strains, as well as the antioxidant potential of the compounds studied.

Key-words: 2-benzylidene-benzofuran-3(2H)-one, 1,3-dipolar cycloaddition, functionalized isoxazole, hybrid heterocycle, antimicrobial activity, antioxidant activity