





## Résumé :

Le présent travail a pour but, la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse permettant l'accès d'une façon efficace à des nouveaux systèmes hétérocycliques, la caractérisation structurale, et la recherche des propriétés biologiques *in vitro*, en utilisant comme matières premières les 2-arylidène-indolin-3(2*H*)-ones dites aza-aurones.

Nous avons d'abord élaboré une série de dérivés de l'aza-aurone, que nous avons engagé par la suite dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les nitrilimines afin de synthétiser des spiropyrazolines. Ces réactions de cycloaddition ont montré une grande régiosélectivité et ont abouti à un seul régioisomère dans tous les cas étudiés. Ensuite, le traitement des composés spiraniques par l'acide chlorhydrique à chaud, nous a permis de générer des intermédiaires de type 5-(2-aminobenzoyl)-3,4-diaryl-1-phénylpyrazoles. Les produits pyrazoliques ainsi obtenus sont engagés dans des réactions de N-alkylation, N-acylation et N-sulfonation pour donner une chimiothèque de composés pyrazoliques différemment substitués et fonctionnalisés. En outre, les produits issus de la réaction de la N-alkylation avec le bromure d'allyle sont utilisés comme dipolarophile dans la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les dipoles-1,3 de type nitriles oxydes et nitrilimines. Ces réactions conduisent à la formation de nouveaux systèmes hétérocycliques hybrides renfermant dans leur squelette le motif pyrazole couplé à l'isoxazoline d'une part et la pyrazoline d'autre part, liées entre eux par un espaceur méthylaminobenzoyl. 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<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C et RMN 2D (COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H et HSQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C)) et par la spectrométrie de masse. Les structures sont confirmées davantage et sans ambiguïté par des études cristallographiques de diffraction aux rayons X sur les monocristaux obtenus.

L'évaluation de l'activité antimicrobienne *in vitro* des composés synthétisés, vis-à-vis d'une série des souches pathogènes à savoir les bactéries Gram positif et Gram négatif, ainsi que des levures a révélé des activités remarquables pour la majorité des composés testés. Elle a aussi montré que les modifications structurales réalisées sur la structure de pyrazole, ont permis d'améliorer remarquablement l'activité biologique. De plus, certains composés testés pour leur activité antioxydante se sont avérés avoir une capacité de piégeage des radicaux libres très significative.

**Mots-clés :** synthèse, aza-aurone, spiropyrazoline, pyrazole, molécules hybrides, activité antimicrobienne, activité antioxydante.



## SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND IN VITRO BIOLOGICAL EVALUATION OF NEW HETEROCYCLES FROM AZA-AURONS

### Abstract:

The objective of the present work is to develop new synthetic methods allowing efficient access to new heterocyclic systems, structural characterization, and in vitro biological properties, using as starting materials the 2-arylidene-indolin-3(2H)-ones called aza-aurones. We first elaborated a series of aza-aurone derivatives, which we subsequently engaged in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with nitrilimines to synthesize spiropyrazolines. These cycloaddition reactions showed high regioselectivity and resulted in a single regioisomer in all cases studied. Then, the treatment of the spiro compounds with hydrochloric acid under heat, allowed us to generate 5-(2-aminobenzoyl)-3,4-diaryl-1-phenylpyrazole intermediates. The pyrazole products thus obtained are engaged in N-alkylation, N-acylation and N-sulfonation reactions to give a chemical library of differently substituted and functionalized pyrazole compounds. In addition, the products from the N-alkylation reaction with allyl bromide are used as a dipolarophile in the 1,3-dipolar cycloaddition reaction with 1,3-dipoles of the nitrile oxide and nitrilimine types. These reactions lead to the formation of new hybrid heterocyclic systems containing in their backbone the pyrazole unit coupled to isoxazoline on the one hand and pyrazoline on the other hand, linked between them by a methylaminobenzoyl spacer. All the reactions undertaken proceeded correctly in most cases, and gave the desired products in good yields of pure products. The structures of all the synthesized products were established by the usual spectroscopic methods (IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  and 2D-NMR ( $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$  and  $^1\text{H-}^{13}\text{C HSQC}$ )) and by mass spectrometry. The structures are further confirmed unambiguously by crystallographic X-ray diffraction studies on the obtained single crystals.

The evaluation of the in vitro antimicrobial activity of the synthesized compounds, against a series of pathogenic strains, namely Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as yeasts revealed remarkable activities for the majority of the tested compounds. It also showed that the structural modifications performed on the pyrazole structure, allowed to remarkably improve the biological activity. Moreover, some of the compounds tested for their antioxidant activity were found to have a very significant free radical scavenging capacity.

**Key-Words:** synthesis, aza-aurone, spiropyrazoline, pyrazole, hybrid molecules, antimicrobial activity, antioxidant activity.