



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة الوادي  
كلية العلوم الدقيقة  
مخبر الكيمياء التطبيقية والبيئية



## أطروحة دكتوراه

مقدمة لاستكمال متطلبات نيل شهادة الدكتوراه في الطور الثالث (LMD)  
الشعبة: الكيمياء  
التخصص: كيمياء عضوية

**Les Bases Azotées (bases nucléiques) dans les Réactions Multi-composants:  
Synthèse et Étude Biologique de Nouveaux Purines et Pyrimidines  
Fusionnées.**

إعداد الطالب: عدايكة شيماء

نوقشت بتاريخ [2025/11/06] أمام لجنة المناقشة:

الاسم واللقب	الرتبة	الجامعة	الصفة
محمد رضا وهراني	أستاذ	جامعة الوادي	رئيساً
محمد دهامشية	أستاذ	جامعة الوادي	مشرفاً و مقرراً
سمير بعيو	أستاذ	جامعة الوادي	مشرفاً مساعداً
سعد زغدي	أستاذ	جامعة ورقلة	ممتحنا
نصر صالح نغموش	أستاذ محاضر "أ"	جامعة الوادي	ممتحنا
عمر جموعي	أستاذ محاضر "أ"	جامعة الجلفة	ممتحنا

السنة الجامعية: 2024-2025 م / 1446-1447 هـ

رَبِّكَ الْوَاقِعِ

## شكر وعرفان

قال الله تعالى: "ومن يشكر فإنما يشكر لنفسه" صدق الله العظيم

بعيدًا عن التخصص الذي أنتمي إليه، لا يسعني في هذه اللحظة إلا أن أتقدم بخالص الشكر والتقدير إلى أستاذي ومشرفي الفاضل البروفيسور محمد دهامشية، الذي لم يدخر جهدًا في تقديم توجيهاته القيمة ونصائحه السديدة، وكان خير داعم لي طوال فترة إعداد هذه المذكرة.

وأتقدم بالشكري الجزيل إلى أستاذتي الموقرين في لجنة المناقشة رئاسة وأعضاء لتفضلهم على قبول مناقشة هذه الرسالة، سائلًا الله تعالى أن يثيبهم خيرًا، أخص بالذكر البروفيسور محمد رضا وهراني، أستاذ بجامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي، الذي تكرم برئاسة لجنة المناقشة ومساعدته.

كما أتقدم بالشكر إلى الأستاذ بروفيسور سعد زغدي من جامعة ورقلة والدكتور عمر جموعي من جامعة الجلفة على تحملهما عناء السفر وقبولهما لمناقشة هذا العمل.

كما أتوجه بجزيل الشكر إلى الدكتور نصر صالح نغموش أستاذ بجامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي على قبوله مناقشة هذا العمل.

ولا يفوتني أن أتوجه بخالص شكري للمشرف المساعد، البروفيسور سمير بعبو، أستاذ بجامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي، على مشاركته في لجنة المناقشة ودعمه المتواصل.

كما أود أن اشكر كل من ساندني خلال مشواري التعليمي، سواء من الأساتذة أو الطلبة دكتوراه، وكذلك جميع العاملين في مختبر الكيمياء، الذين ساهموا في تيسير عملي وتقديم الدعم اللازم. كما أخص بالشكر لجميع طلبة الدكتوراه وكل الأشخاص الذين جمعني بهم سنوات بحثي، ومن بينهم: كنزة، إشراق، ربيعة، عبير، فتحي، منى، حفيظة، وكريمة.

ولا يفوتني أن أعبر عن أسى معاني التقدير لعائلي الغالية وصديقتي العزيزة سرين، الذين كانوا دائمًا مصدر دعم وتشجيع لي طوال هذه السنوات. لهم جميعًا كل الشكر والامتنان.

## الملخص:

يهدف هذا العمل إلى تحضير وتوصيف مجموعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على حلقات أساسية مثل البيريميدين والبيورين والبيروول والبيرولو-بنزإيميدازول، وذلك باستخدام تفاعلات متعددة المركبات في خطوة واحدة. وقد تميزت هذه المركبات بخصائصها البيولوجية المتنوعة.

تم التعرف على بنية المركبات المحضرة بواسطة استخدام تقنيات التحليل الطيفي المختلفة مثل مطيافية الأشعة تحت الحمراء، مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون، وتحليل العنصري.

كما تم تقييم الفعالية المضادة للميكروبات لخمسة سلالات بكتيرية وفطرية واحد باستخدام طريقة الانتشار الآجار بواسطة بئر، فتبين ان جميع المركبات المحضرة تمتلك فعالية ملحوظة ضد بعض السلالات البكتيرية واطافة الى فعالية جيدة ضد الفطر المبيضية البيضاء. كما قدرت الفعالية المضادة للأكسدة بثلاث طرق كيميائية أهمها طريقة اختبار ال DPPH و ال ABTS واختبار القدرة الارجاعية لموليبيدات الفوسفات (PM) وقد تبين ان المركبات تمتلك فعالية مضادة للأكسدة وبعضها تفوقت على الشاهد المرجعي فيتامين سي.

**الكلمات المفتاحية:** تفاعلات متعددة المركبات، بيريميدين، بيورين، بيروول، بيرولو-بنزإيميدازول، فعالية مضادة للميكروبات، فعالية مضادة للأكسدة.

**Abstract:**

This work aims to synthesize and characterize a series of heterocyclic compounds containing key rings such as pyrimidine, purine, pyrrole, and pyrrolo-benzimidazole, using one-pot multicomponent reactions. These compounds exhibited diverse biological properties.

The structures of the synthesized compounds were identified using various spectroscopic techniques, including infrared spectroscopy (IR), proton and carbon nuclear magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR), and elemental analysis. The antimicrobial activity was evaluated against five bacterial strains and one fungal strain using the agar well diffusion method. The results showed that all synthesized compounds exhibited noticeable activity against certain bacterial strains, as well as good activity against the fungus *Candida albicans*.

The antioxidant activity was also assessed by three chemical methods: the DPPH radical scavenging assay, the ABTS assay, and the phosphomolybdate (PM) reducing power assay. The results revealed that the compounds possess antioxidant activity, with some showing higher activity than the reference standard vitamin C.

**Keywords:** Multicomponent reactions, pyrimidine, purine, pyrrole, pyrrolo-benzimidazole, antimicrobial activity, antioxidant activity.

## Résumé:

Ce travail vise à synthétiser et à caractériser une série de composés hétérocycliques contenant des noyaux tels que la pyrimidine, la purine, le pyrrole et le pyrrolo-benzimidazole, en utilisant des réactions multicomposants en une seule étape. Ces composés se distinguent par leurs diverses propriétés biologiques.

La structure des composés synthétisés a été identifiée à l'aide de différentes techniques spectroscopiques, notamment la spectroscopie infrarouge (IR), la résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  RMN), ainsi que l'analyse élémentaire. L'activité antimicrobienne a été évaluée contre cinq souches bactériennes et une souche fongique en utilisant la méthode de diffusion sur gélose par puits. Les résultats ont montré que tous les composés synthétisés présentent une activité remarquable contre certaines souches bactériennes, ainsi qu'une bonne activité contre le champignon *Candida albicans*. L'activité antioxydante a également été évaluée par trois méthodes chimiques : le test DPPH, le test ABTS et le test du pouvoir réducteur au phosphomolybdate (PM). Les résultats ont révélé que les composés possèdent une activité antioxydante, certains surpassant même la référence standard, la vitamine C.

**Mots-clés** : Réactions multicomposants, pyrimidine, purine, pyrrole, pyrrolo-benzimidazole, activité antimicrobienne, activité antioxydante.

## فهرس المحتويات

I	شكر وعرهان
II	الملخص
VI	فهرس المحتويات
XI	فهرس الأشكال
XIII	فهرس المخططات
XV	فهرس الجداول
XVII	قائمة الترميزات
2	مقدمة عامة
7	المراجع
	<b>الفصل الأول: الفعالية البيولوجية لمشتقات البيريميدين، البيورين، البيرول، والبيرولو-إيميدازول</b>
11	مقدمة
11	I. الأهمية البيولوجية والعلاجية لمركبات البيريميدين ( <i>Pyrimidine</i> )، البيورين ( <i>Purine</i> )، البيرول ( <i>Pyrrrole</i> )، والبيرولو-إيميدازول ( <i>Pyrrolo-imidazole</i> )
11	1.I الفعالية البيولوجية لمشتقات <i>Pyrimidine</i>
11	1.1.I الفعالية المضادة للفيروسات ( <i>Antiviral activity</i> )
12	2.1.I الفعالية المضادة للسرطان ( <i>Anticancer activity</i> )
13	3.1.I الفعالية المضادة للإلتهاب ( <i>Anti-inflammatory activity</i> )
13	4.1.I الفعالية المضادة للأكسدة ( <i>Antioxidant activity</i> )
14	2.I الفعالية البيولوجية لمشتقات <i>Purine</i>
14	1.2.I الفعالية المضادة للفيروسات ( <i>Antiviral activity</i> )
14	2.2.I الفعالية المضادة للسرطان ( <i>Anticancer activity</i> )
15	3.2.I الفعالية المضادة للفطريات ( <i>Antifungal activity</i> )
16	3.I الفعالية البيولوجية لمشتقات <i>Pyrrrole</i>
16	1.3.I الفعالية المضادة للميكروبات ( <i>Antimicrobial activity</i> )
17	2.3.I الفعالية المضادة للسرطان ( <i>Anticancer activity</i> )
17	3.3.I الفعالية المضادة للفيروسات ( <i>Antiviral activity</i> )
19	4.I الفعالية البيولوجية لمشتقات <i>Pyrrolo-imidazole</i>

19	1.4.I	الفعالية المضادة لمستقبلات NPSR ( <i>Anti-Neuropeptide S Receptor activity</i> )
19	2.4.I	الفعالية المضادة للبكتيريا والمضادة للفطريات ( <i>Antibacterial and Antifungal Activity</i> )
20	3.4.I	الفعالية المضادة للسرطان ( <i>Anticancer activity</i> )
20		الخلاصة
21		المراجع
		الفصل الثاني: طرق تحضير سلسلة من مشتقات البيريميدين، البيورين، البيرول، والبيرولو-بنزإيميدازول
		الدراسة النظرية (الجزء الأول)
26		مقدمة
26	II.	بعض الطرق الرئيسية لتحضير <i>Purine</i> ، <i>Pyrimidine</i> ، <i>Pyrrole</i> و <i>Pyrrolo-imidazole</i>
26	1.II	طرق تحضير البيريميدينات ( <i>Synthesis of pyrimidines</i> )
26	1.1.II	التصنيع الحيوي للبيريميدينات ( <i>Biosynthesis of pyrimidines</i> )
27	2.1.II	بواسطة تفاعل <i>Biginelli</i>
28	3.1.II	تفاعل مركبات <i>Carbonyl</i> مع <i>Amidine</i>
28	4.1.II	إنطلاقاً من <i>Enamines</i>
28	5.1.II	تفاعل <i>Amides</i> مع <i>Nitriles</i>
29	2.II	طرق تحضير البيورينات ( <i>Synthesis of purines</i> )
29	1.2.II	التصنيع الحيوي للبيورينات ( <i>Biosynthesis of Purines</i> )
30	2.2.II	انطلاقاً من <i>Ethyl-(Z)-N-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidat</i>
30	3.2.II	انطلاقاً من <i>Formamide</i>
30	4.2.II	انطلاقاً من <i>5-nitro-4,6-diamino pyrimidines</i>
31	3.II	تحضير البيرولات ( <i>Synthesis of pyrroles</i> )
31	1.3.II	تفاعل هانتش متعدد المركبات ( <i>Hantzsch multicomponent reaction</i> )
31	2.3.II	تفاعل بال-كنور ( <i>Paal-Knorr Reaction</i> )
32	3.3.II	تفاعل كنور ( <i>Knorr Reaction</i> )
32	4.3.II	تفاعل إعادة التدوير الذاتي ( <i>Cyclization Reaction</i> )
33	4.II	تحضير مشتقات بيرولو-إيميدازول ( <i>Synthesis of pyrrolo-imidazole derivatives</i> )
33	1.4.II	إنطلاقاً من <i>2-pyrrolocarbonylaminoacetates</i>
33	2.4.II	تفاعل <i>N-methoxylamide</i> المرتبطة بالـ <i>Pyrrole</i>
34	3.4.II	باستخدام تفاعل أوجي ( <i>Synthesis of pyrrolo-imidazole by Ugi reaction</i> )

## النتائج والمناقشة (الجزء الثاني)

- I. تحضير مشتقات البيريبيدين والبيورين المرتبطة بالبيورول الجديدة انطلاقاً من تفاعل *Hantzsch* متعدد المركبات  
36  
(*Synthesis of new pyrimidine- and purine ligated pyrrole derivatives*)
- 1.1 تحضير مشتقات *N-aryl-pyrrole*  
36
- 2.1 استخدام القواعد الأزوتية لتحضير مشتقات البيورول (*Pyrrole derivatives*)  
37
- 1.2.1 استبدال *Arylamine* بالقواعد الأزوتية (*Nucleobases*) في التفاعل السابق  
37
- 2.2.1 استخدام *Sodium diethyl oxalacetate*  
42
- II. تحضير مشتقات *Bis-pyrroles* و *Bis-dioxopyrroles* حسب تفاعلات *Hantzsch* و *Biginelli*  
48
1. II تحضير مشتقات *Bis-pyrroles* انطلاقاً من تفاعل *Hantzsch*  
48
2. II تحضير مشتقات *Bis-dioxopyrrolidines*  
53
3. III تحضير مشتقات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazoles*  
57
- الخلاصة  
63
- المراجع  
64

## الفصل الثالث: الفعالية البيولوجية المضادة للميكروبات والمضادة للأوكسدة

- مقدمة  
68
- III. الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة  
68
1. III تقييم النشاط المضاد للبكتيريا  
68
- 1.1. III الكائنات الحية الدقيقة المستخدمة في الدراسة  
68
- 1.1.1. III العصيات القولونية (*Escherichia coli ATCC 25922*)  
68
- 2.1.1. III المكورات العنقودية (*Staphylococcus aureus ATCC 25923*)  
68
- 3.1.1. III الكلبسيلا الرئوية (*Klebsiella pneumonia ATCC 13883*)  
69
- 4.1.1. III زائفة زنجارية (*Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853*)  
69
- 5.1.1.1. III المكورة المعوية البرازية (*Enterococcus faecalis ATCC 29212*)  
69
- 6.1.1.1. III المبيضة البيضاء (*Candida albicans ATCC 14053*)  
69
- 2.1. III طريقة العمل  
69
- 1.2.1. III تعقيم المعدات  
69
- 2.2.1. III تحضير أوساط الزرع  
69
- 3.2.1. III طريقة الانتشار في الآجار (طريقة البثر)  
70

70	4.2.1.III تحديد وقياس منطقة التثبيط
70	3.1.III النتائج والمناقشة
71	1.3.1.III تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للسلسلة (01)
72	2.3.1.III تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للسلسلة (02)
74	3.3.1.III تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للسلسلة (03)
77	2.III تقييم النشاط المضاد للأوكسدة
77	1.2.III الجذور الحرة
77	1.1.2.III تعريفها
77	2.1.2.III مصادر الجذور الحرة
78	3.1.2.III أنواع الجذور الحرة
79	2.2.III مضادات الأوكسدة
79	1.2.2.III تعريفها
79	2.2.2.III مصادر مضادات الأوكسدة
80	3.2.III طرق إختبار الفعالية المضادة للأوكسدة
80	1.3.2.III إختبار DPPH
81	2.3.2.III إختبار ABTS
82	3.3.2.III إختبار مولبيدات الفوسفات (PM)
83	4.2.III النتائج والمناقشة
83	1.4.2.III تقييم النشاط المضاد للأوكسدة للسلسلة (01)
83	1.1.4.2.III إختبار الجذور الحرة (ABTS & DPPH)
85	2.1.4.2.III إختبار مولبيدات فوسفات (PM)
87	2.4.2.III تقييم النشاط المضاد للأوكسدة للسلسلة (02)
87	1.2.4.2.III إختبار الجذور الحرة (DPPH)
88	2.2.4.2.III إختبار مولبيدات فوسفات (PM)
91	3.4.2.III تقييم النشاط المضاد للأوكسدة للسلسلة (03)
91	1.3.4.2.III إختبار الجذور الحرة (DPPH)
92	2.3.4.2.III إختبار مولبيدات فوسفات (PM)
94	الخلاصة
95	المراجع

## الفصل الرابع: الطرق التجريبية

100	المواد والمذيبات الكيميائية المستعملة
103	التحضير المخبري للمركبات عن طريق تعديل في تفاعل <i>Hantzsch</i>
109	التحضير المخبري للمركبات عن طريق تعديل في تفاعل <i>Biginelli</i>
121	الخاتمة العامة
124	الملحق

فهرس الأشكال	
المقدمة العامة	
2	الشكل 1. البنية الكيميائية لكل من البريميدين، البيورين، البيورول و الإيميدازول.
2	الشكل 2. تمثيل مبسط لتفاعلات متعددة المركبات MCRs.
الفصل الأول	
11	الشكل 3. بنية القواعد البريميدينية وفيتامين B <sub>1</sub> .
12	الشكل 4. <i>3'-pyrimidinyl-isoxazolidines</i> كمضاد لـ HIV-1.
12	الشكل 5. <i>Pyrimidine nucleoside</i> كمضاد لفيروس HCV.
13	الشكل 6. <i>(S)-Monastrol</i> مثبط الإنزيم Eg5.
13	الشكل 7. مشتقات <i>Pyrimidin-5-yl-propanoic acid</i> كمضادات للالتهابات.
14	الشكل 8. <i>D-lyxo-pyranonucleoside</i> كمضادات للأوكسدة.
14	الشكل 9. مشتقات <i>6-methoxypurine</i> المضادة لفيروس HSV-17.
15	الشكل 10. مشتقات البيورين المضادة للسرطان.
15	الشكل 11. <i>O<sup>6</sup>-alkylguanine</i> كمضادات للفطريات.
16	الشكل 12. <i>Pyrrolo-pyrimidine</i> كمضاد للبكتيريا.
16	الشكل 13. مركب <i>Bis-pyrroles</i> كمضاد للبكتيريا ضد السلالات الموجبة.
17	الشكل 14. <i>Dihydropyrimidone linked pyrroles</i> كمضاد للخلايا السرطانية.
17	الشكل 15. الصيغة الكيميائية لـ <i>Sunitinib</i> .
18	الشكل 16. <i>7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine</i> كمضاد لفيروس Zika.
18	الشكل 17. <i>Bis-pyrroles</i> مضادة لفيروس <i>Flavivirus</i> وفيروس <i>Enterovirus</i> .
19	الشكل 18. بنية <i>Pyrrolo[1,2-c]imidazol-1-one</i> المضادة لمستقبلات NPSR.
19	الشكل 19. مركب <i>3-aryl-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazole</i> المضاد للبكتيريا والمضاد للفطريات.
20	الشكل 20. أحد مشتقات <i>Pyrrolo-imidazoles</i> المضاد لسرطان البنكرياس.
الفصل الثاني	
39	الشكل 21. طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup> H NMR للمركب 88 (300 MHz; DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , δ ppm).
40	الشكل 22. طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>13</sup> C NMR للمركب 88 (75 MHz; DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , δ ppm).
44	الشكل 23. طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup> H NMR للمركب 91 (600 MHz; DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , δ ppm).
45	الشكل 24. طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup> H NMR للمركب 92 (300 MHz; DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , δ ppm).
46	الشكل 25. طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup> H NMR للمركب 93 (300 MHz; DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , δ ppm).
50	الشكل 26. طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup> H NMR للمركب 94 (600 MHz; DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , δ ppm).
51	الشكل 27. طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup> H NMR للمركب 95 (300 MHz; DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , δ ppm).
55	الشكل 28. طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب 101.

60	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H}$ NMR للمركب <b>105</b> ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ , 500 MHz; ppm)	الشكل 29.
62	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^{13}\text{C}$ NMR للمركب <b>107</b> ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ , 126 MHz; ppm)	الشكل 30.
<b>الفصل الثالث</b>		
70	طريقة الانتشار بواسطة بئر	الشكل 31.
76	صورة موضحة للأثر التثبيطي لبعض المركبات المختبرة على السلالة الفطرية ضد <i>C. albicans</i> (A) وعلى السلالتين مختلفتين من البكتيريا ضد <i>S. aureus</i> و <i>P. aeruginosa</i> (B) عند التركيز 15 ملغ/مل.	الشكل 32.
78	مصادر مختلفة لجزيئات الأوكسجين التفاعلية في الدماغ والخلايا العصبية.	الشكل 33.
80	التركيب الكيميائي لمعظم مضادات الأوكسدة الاصطناعية الشائعة.	الشكل 34.
80	معادلة تثبيط جذر DPPH في وجود مضادات الأوكسدة.	الشكل 35.
81	معادلة تشكل الجذر الكاتيوني $\text{ABTS}^{+\bullet}$ .	الشكل 36.
84	منحنى نسبة تثبيط جذر DPPH (A) وجذر ABTS (B) بدلالة التركيز لمختلف مشتقات الأزوميثين الامين ( <i>Azomethine imines</i> ) ( <b>90-88</b> ) ومشتقات البيريمين والبيورين المرتبطة بالبيورول ( <b>93-91</b> ).	الشكل 37.
85	منحنى القياسي لحمض الغاليك (A) وحمض الأسكوربيك (B) بدلالة التركيز في اختبار موليبدات الفوسفات	الشكل 38.
86	مخطط يوضح مقارنة قيم TAC لمشتقات <i>azomethine imines</i> ( <b>90-88</b> ) و مشتقات البيريميدين والبيورين المرتبطة بحلقة البيورول ( <b>93-91</b> ) عند استخدام حمض الغاليك ( <i>Gallic acid</i> ) وحمض الأسكوربيك ( <i>Ascorbic acid</i> ) كمنحنى قياسي والقيم عبارة عن متوسط حسابي لثلاثة اختبارات $\pm$ الانحراف المعياري (n=3).	الشكل 39.
88	منحنى نسبة تثبيط جذر DPPH بدلالة التركيز لمختلف مشتقات <i>Bis-</i> و <i>Bis-pyrroles</i> ( <b>104-94</b> ) <i>dioxopyrrolidines</i> .	الشكل 40.
90	مخطط يوضح مقارنة قيم TAC لمشتقات <i>Bis-pyrroles</i> ( <b>95-94</b> ) و <i>Bis-</i> ( <b>104-96</b> ) <i>dioxopyrrolidines</i> عند استخدام حمض الغاليك وحمض الأسكوربيك كمنحنى قياسي والقيم عبارة عن متوسط حسابي لثلاثة اختبارات $\pm$ الانحراف المعياري (n=3).	الشكل 41.
92	منحنى نسبة تثبيط جذر DPPH بدلالة التركيز لمختلف مشتقات <i>Pyrrolo[a-</i> ( <b>116-105</b> ) <i>1,2]benzimidazole</i> .	الشكل 42.
94	مخطط يوضح مقارنة قيم TAC لمشتقات <i>pyrrolo[a-1,2]benzimidazole</i> ( <b>116-105</b> ) عند استخدام حمض الغاليك (GA) وحمض الأسكوربيك كمنحنى (AA) قياسي والقيم عبارة عن متوسط حسابي لثلاثة اختبارات $\pm$ الانحراف المعياري (n=3).	الشكل 43.

فهرس المخططات		
المقدمة العامة		
4	المخطط 1. يوضح الطريقة المستخدمة لتحضير مشتقات البيريميدين والبيورين المرتبطة بالبيورول ( <i>Pyrimidine-</i> and <i>purine-ligated pyrrole derivatives</i> ) باستخدام تفاعل <i>Hantzsch</i> متعدد المركبات.	
4	المخطط 2. تحضير مشتقات <i>Bis-pyrroles</i> من خلال تعديل في تفاعل <i>Hantzsch</i> باستخدام مجموعة من الأمينات العطرية التي تحتوي على مجموعتين أمين في موقع ( <i>Para</i> ).	
5	المخطط 3. قمنا بتحضير مشتقات <i>Bis-dioxopyrrolidines</i> عبر تعديل في تفاعل <i>Biginelli</i> ، وذلك باستخدام مجموعة متنوعة من الأمينات العطرية أو الأليفاتية تحتوي على مجموعتي أمين في موقع ( <i>Para</i> ).	
6	المخطط 4. تحضير مشتقات <i>Pyrrolo[a-1,2]benzimidazoles</i> عبر تعديل في تفاعل <i>Biginelli</i> باستخدام الأمينات العطرية التي تحتوي على مجموعتي أمين في موقع ( <i>Ortho</i> ) بدلا من البيوريا ( <i>Uree</i> ).	
الفصل الثاني (الجزء النظري)		
27	المخطط 5. تصنيع الحيوي للبيريميدين ( <i>Biosynthesis of pyrimidine</i> ).	
27	المخطط 6. تفاعل <i>Biginelli</i> .	
28	المخطط 7. تصنيع <i>2,6-diphenylpyrimidine</i> .	
28	المخطط 8. تصنيع <i>Pyrimidine</i> إنطلاقا من <i>Enamine</i> .	
28	المخطط 9. تفاعل <i>Amides</i> مع <i>Nitrile</i> .	
29	المخطط 10. التصنيع الحيوي للبيورين ( <i>Biosynthesis of purine</i> ).	
30	المخطط 11. تصنيع <i>Purine</i> انطلاقا من <i>Ethyl-(Z)-N-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidat</i> .	
30	المخطط 12. تحضير <i>Purine</i> إنطلاقا من <i>Formamide</i> .	
31	المخطط 13. تحضير <i>Purine</i> انطلاقا من <i>5-nitro-4,6-diamino pyrimidines</i> .	
31	المخطط 14. تحضير <i>Pyrrole</i> عن طريق تفاعل <i>Hantzsch</i> .	
32	المخطط 15. تحضير <i>Pyrrole</i> عن طريق تفاعل <i>Paal-Knorr</i> .	
32	المخطط 16. تحضير <i>Pyrrole</i> عن طريق تفاعل <i>Knorr</i> .	
32	المخطط 17. تحضير <i>Pyrrole</i> عن طريق تفاعل <i>Cyclization</i> .	
33	المخطط 18. تحضير <i>Pyrrolo-imidazole</i> عن طريق تكتيف الحلقي.	
33	المخطط 19. تحضير مشتقات <i>Pyrrolo-imidazole</i> عن طريق تفعيل الرابطة $C_2-H$ .	
34	المخطط 20. تحضير <i>Pyrrolo-imidazole</i> عن طريق تفاعل <i>Ugi-4CR</i> .	
الفصل الثاني (مناقشة النتائج)		
36	المخطط 21. تحضير مشتقات <i>N-aryl-pyrrole</i> .	

37	تحضير <i>Azomethine imines</i> .	المخطط 22.
41	آلية التفاعل المقترحة للحصول على المركبات <a href="#">90-88</a> .	المخطط 23.
42	تحضير <i>Pyrimidine- and purine-ligated pyrrole</i> حسب تفاعل <i>Hantzsch</i> .	المخطط 24.
47	آلية التفاعل المقترحة للمركبات <a href="#">93-91</a> .	المخطط 25.
48	تحضير مشتقات <i>Bis-pyrroles</i> حسب تفاعل <i>Hantzsch</i> .	المخطط 26.
52	آلية التفاعل المقترحة للمركبين <a href="#">94</a> و <a href="#">95</a> .	المخطط 27.
53	تحضير مشتقات <i>Bis-dioxopyrrolidines</i> حسب تفاعل <i>Biginelli</i> <a href="#">104-99</a> .	المخطط 28.
56	آلية التفاعل المقترحة لتشكيل <i>Bis-dioxopyrrolidines</i> <a href="#">98-96</a> .	المخطط 29.
57	تحضير مشتقات <i>Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole</i> <a href="#">116-105</a> .	المخطط 30.
63	آلية التفاعل المقترحة للمشتقات <i>Pyrrolo[a-1,2]benzimidazoles</i> <a href="#">116-105</a> .	المخطط 31.

فهرس الجداول	
الفصل الثاني	
36	الجدول 1. المرود وملخص الخصائص الطيفية لمركبات <i>N-aryl-pyrrole</i> .
38	الجدول 2. المرود والخصائص الفيزيائية و الكيميائية لمشتقات <i>Azomethine imines</i> <a href="#">90-88</a>
38	الجدول 3. قيم مطيافية الأشعة تحت الحمراء لقواعد شيف ( <i>Schiff bases</i> ) للمركبات <a href="#">90-88</a> .
38	الجدول 4. قيم مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ( $^1\text{H NMR}$ ) لمشتقات <i>Azomethine imines</i> .
39	الجدول 5. نتائج الرنين النووي المغناطيسي للكربون ( $^{13}\text{C NMR}$ ) لمشتقات <i>Azomethine imines</i> <a href="#">90-88</a>
42	الجدول 6. الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات <i>Pyrimidine- and purine-ligated pyrrole</i> <a href="#">93-91</a> .
43	الجدول 7. قيم مطيافية الأشعة تحت الحمراء لمختلف المركبات <a href="#">93-91</a> .
49	الجدول 8. الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات <i>Bis-pyrroles</i> <a href="#">95-94</a> .
49	الجدول 9. قيم مطيافية الأشعة تحت الحمراء لمختلف المركبات <a href="#">95-94</a> .
54	الجدول 10. مرود وزمن التفاعل ودرجة الانصهار لمشتقات <i>Bis-dioxopyrrolidines</i> <a href="#">104-96</a> .
55	الجدول 11. قيم مطيافية الأشعة تحت الحمراء لمختلف المركبات <a href="#">104-96</a> .
	الجدول 12. نتائج أطيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ( $^{13}\text{C NMR}$ ) لمشتقات <i>Bis-dioxopyrrolidines</i>
58	الجدول 13. الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات <i>Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole</i> <a href="#">116-105</a> .
59	الجدول 14. قيم مطيافية الأشعة تحت الحمراء لمختلف المركبات <a href="#">116-105</a> .
61	الجدول 15. قيم مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للكربون ( $^{13}\text{C NMR}$ ) لمشتقات <i>Pyrrolo[a-1,2]benzimidazoles</i> .
الفصل الثالث	
71	الجدول 16. قيم أقطار مناطق التثبيط <i>Inhibition Zones</i> (ملم) لمختلف المركبات في السلسلة (01).
72	الجدول 17. قيم أقطار مناطق التثبيط <i>Inhibition Zones</i> (ملم) لمختلف المركبات في السلسلة (02).
74	الجدول 18. قيم أقطار مناطق التثبيط <i>Inhibition Zones</i> (ملم) للمركبات المحضرة مقارنة بالمضادات الحيوية القياسية الجنتاميسين والنيسيتاتين ضد البكتيريا والفطريات.
83	الجدول 19. قيم النشاط المضاد للأوكسدة بطريقة DPPH لمشتقات <i>azomethine imines</i> <a href="#">(90-88)</a> والبيرول المرتبطة بحلقات البيريميدين والبيورين <a href="#">(93-91)</a> .
84	الجدول 20. قيم النشاط المضاد للأوكسدة بطريقة ABTS لمشتقات <i>azomethine imines</i> <a href="#">(90-88)</a> .

	والبيروول المرتبط بحلقات البيريميدين والبيورين (93-91).	
85	قيم TAC لمشتقات <i>Azomethine imines</i> (88-90) والبيروول المرتبط بحلقات البيريميدين والبيورين (93-91) عند تركيز 62.5 µg/ml.	الجدول 21.
87	قيم النشاط المضاد للأوكسدة بطريقة DPPH لمشتقات <i>Bis-pyrroles</i> و <i>Bis-</i> <i>dioxopyrrolidines</i> (104-94).	الجدول 22.
89	قيم TAC لمشتقات <i>Bis-pyrroles</i> و <i>Bis-dioxopyrrolidines</i> (104-94) عند تركيز 60 µg/ml.	الجدول 23.
91	قيم النشاط المضاد للأوكسدة بطريقة DPPH لمشتقات <i>Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole</i> (116-105).	الجدول 24.
93	قيم TAC لمشتقات <i>Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole</i> (116-105) عند تركيز 60 µg/ml.	الجدول 25.
<b>الفصل الرابع</b>		
100	الخصائص الفيزيوكيميائية للمواد المستعملة	الجدول 26.
101	الخصائص الفيزيوكيميائية للمذيبات العضوية	الجدول 27.

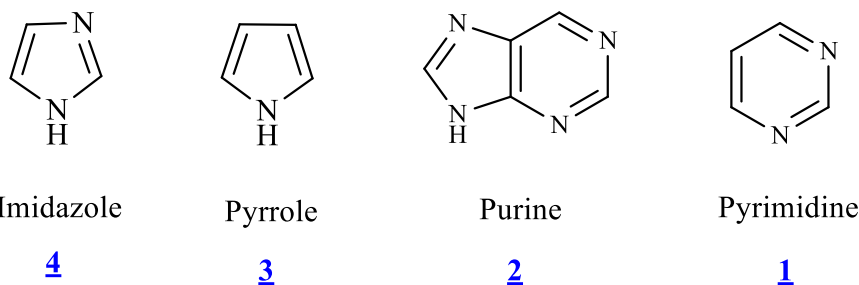
المقدمة العامة

*General Introduction*

في السنوات الأخيرة، أصبحت المركبات الحلقية غير المتجانسة (*Heterocyclic Compounds*) مجالاً يشهد تطور سريعاً نتيجة البحث المستمر عن مركبات ذات فعالية أفضل وطرق تصنيع أبسط، بهدف تقليل الآثار السلبية الناتجة عن الاستخدام المستمر للمواد الكيميائية [1]. يمكن تحقيق ذلك من خلال اتباع طرق جديدة أكثر كفاءة وصدقية للبيئة لتحضير مركبات حلقية غير متجانسة جديدة مثل استخدام الميكروويف (*Microwave*) والموجات فوق الصوتية (*Ultrasound*) أو التحضير العضوي في الوسط المائي [2-5].

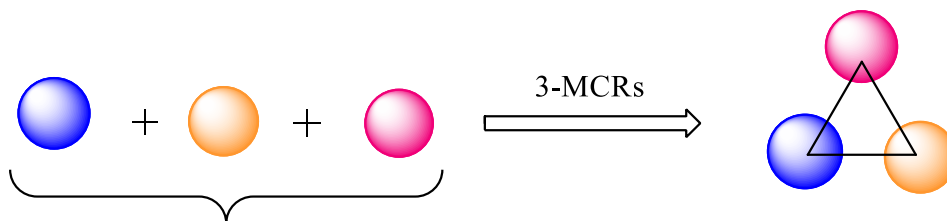
قد أظهرت العديد من الدراسات والأبحاث أن المركبات الحلقية غير المتجانسة مثل البيريميدين (*Pyrimidine*) **1**، البيورين (*Purine*) **2**، البيرول (*pyrrole*) **3** وإيميدازول (*Imidazole*) **4** (الشكل 1)، الموجودة في العديد من المركبات الطبيعية (نباتية أو حيوانية) والإصطناعية تمتلك نشاطاً دوائياً وبيولوجياً واسع النطاق من خلال تطبيقاتها المتعددة في مجال الكيمياء الطبية والصيدلانية [6-9].

من جهة أخرى، تعتبر التفاعلات متعددة المركبات (*Multicomponent Reactions - MCRs*) من التفاعلات الكيميائية المهمة في الاصطناع العضوي، حيث يتم من خلالها دمج ثلاثة متفاعلات أو أكثر في خطوة واحدة (*One pot*) والتي تسمح بالحصول على مركبات تتميز بانتقائية ومردودية عالية [10-11].



الشكل (1): البنية الكيميائية لكل من البيريميدين، البيورين، البيرول و الإيميدازول.

من أهم تفاعلات *MCRs* المستخدمة في تحضير الحلقات غير المتجانسة نجد تفاعل *Hantzsch* و *Biginelli* اللذان يستخدمان في تحضير مشتقات الـ *pyrrole* و *pyrimidine* على التوالي [12-13]، والتي تعتبر مكونات أساسية في بنية العديد من المنتجات الطبيعية والاصطناعية ذات خصائص بيولوجية متنوعة من خلال استخداماتها المتنوعة في صناعة الأدوية والمبيدات الزراعية، مما جعلها محط اهتمام متزايد من الباحثين في مجالات الكيمياء الطبية والصيدلانية [14-15] كمضادات للفيروسات [16]، مضادات للسرطان [17]، مضادات للالتهابات [18]، مضادات للفطريات [19]، ومضادات للبكتيريا [20].



الشكل (2): تمثيل مبسط لتفاعلات متعددة المركبات *MCRs*.

لسنوات عديدة، قام مختبرنا بتطوير خط بحث جديد يعتمد على اكتشاف طرق جديدة وسهلة لتصنيع مركبات حلقيّة غير متجانسة ذات فعالية بيولوجية متنوّعة [21-22]، لذلك سيكون الهدف الرئيسي لهذا العمل هو تطوير وإكتشاف تفاعلات متعددة *MCRs* لتصنيع مركبات حلقيّة غير متجانسة جديدة تحتوي على حلقات أساسية مثل البيريميدين (*Pyrimidine*) **1**، البيورين (*Purine*) **2**، البيرول (*pyrrole*) **3** وإيميدازول (*Imidazole*) **4** ودراسة خصائصها البيولوجية كمضادات للأوكسدة والبكتيريا. وفي هذا الإطار، تم استبدال الأمينات العطرية (*arylamines*) بالقواعد الأزوتية للحمض الريبي النووي (DNA) مثل السيتوزين (*Cytosine*)، الأدينين (*Adenine*) والجوانين (*Guanine*) في تفاعل *Hantzsch*. ومن جهة أخرى، قمنا باستبدال اليوريا (*Uree*) بأمينات عطرية تحتوي على مجموعتين أمين في موقع (*Para*) وموقع (*Ortho*) في تفاعل *Biginelli*.

تنقسم هذه الأطروحة الى مقدمة عامة وأربعة فصول منفصلة وخلاصة عامة.

**الفصل الأول**، تناولنا فيه دراسة نظرية حول الخصائص البيولوجية والتطبيقات الدوائية لكل من البيريميدين (*Pyrimidine*)، البيورين (*Purine*)، البيرول (*Pyrrole*) وبيرولو-إيميدازول (*Pyrrolo-imidazole*). **الفصل الثاني** ينقسم الى جزئين:

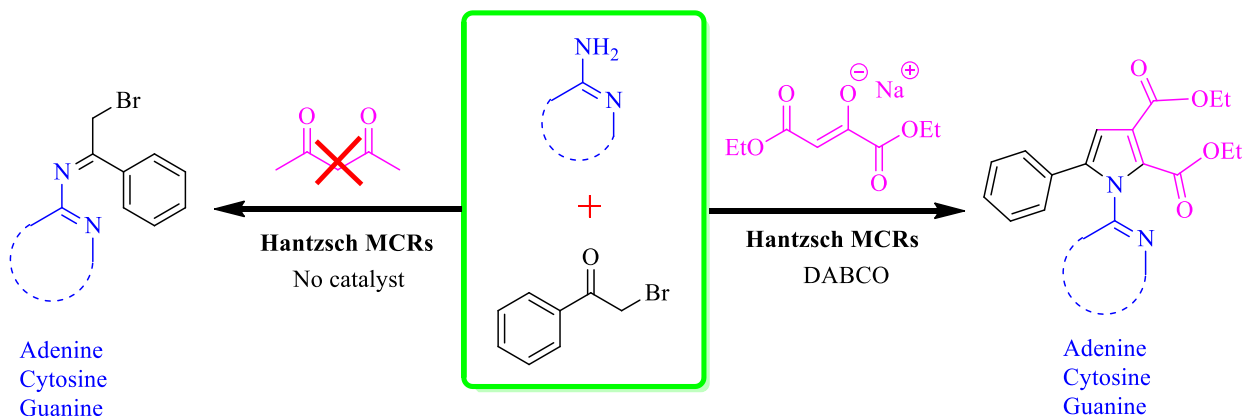
الجزء الأول يحتوي على ملخص نظري لأهم طرق التحضير للحلقات غير متجانسة المدروسة مثل البيريميدين (*Pyrimidine*)، البيورين (*Purine*)، البيرول (*Pyrrole*) والبيرولو-بنزيميدازول (*Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole*). أما الجزء الثاني فيشمل عرض مفصل لأهم النتائج المتحصل عليها في هذا العمل بخصوص تحضير ودراسة الخصائص الطيفية (*IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, and EA*) والفيزيائية والكيميائية للمركبات الحلقيّة غير المتجانسة مثل مركبات البيريميدين والبيورين المرتبطة بالبيرولو (*Pyrimidine- and purine-ligated pyrrole derivatives*) المشتقة من قواعد أزوتية مثل الأدينين (*Adenine*)، الستوزين (*Cytosine*) والجوانين (*Guanine*). بالإضافة إلى ذلك قمنا بتحضير العديد من المركبات الحلقيّة غير المتجانسة مثل مشتقات ثنائي البيرولو (*Bis-pyrrole derivatives*) بالاعتماد على التفاعلات متعددة المركبات (*MCRs*) في تفاعل *Hantzsch*، ومشتقات ثنائي ديوكسوبيرولو (*Bis-dioxopyrrolidine derivatives*) ومشتقات البيرولو-بنزيميدازول (*Pyrrolo[a-1,2]benzimidazoles*) عن طريق تفاعل *Biginelli*.

في **الفصل الثالث** تم عرض أهم الطرق المستعملة ومناقشة نتائج العملية الخاصة بتقدير الفعالية البيولوجية مثل الفعالية المضادة للميكروبات والفعالية المضادة للأوكسدة للمركبات المحضرة.

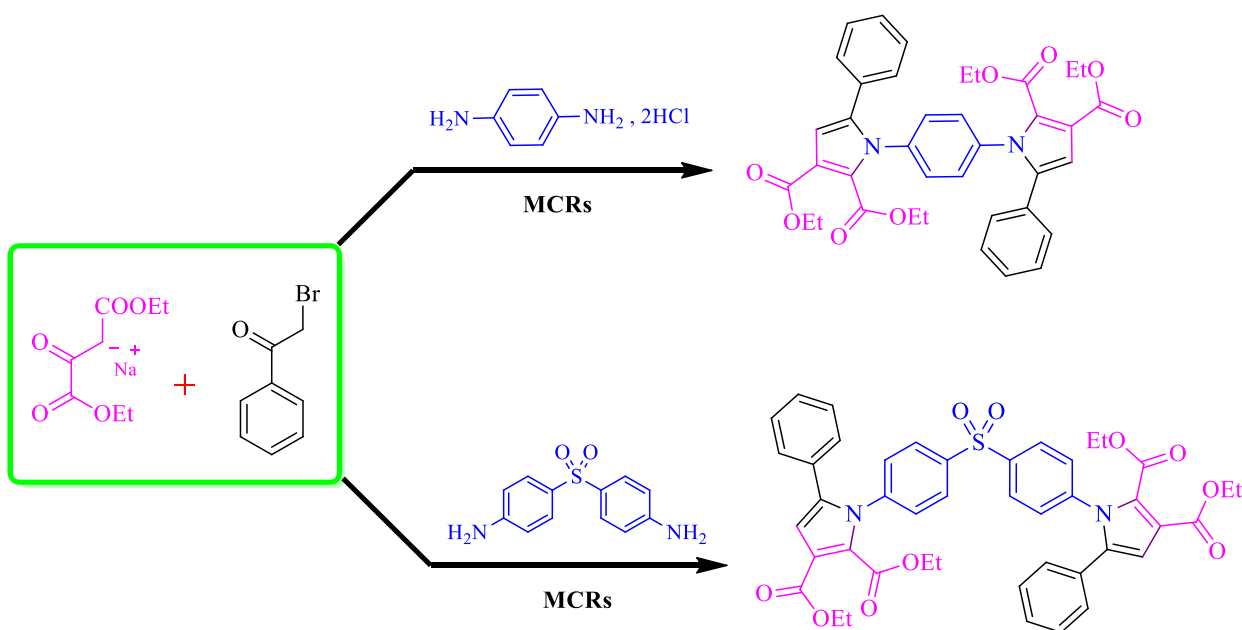
**الفصل الرابع** تم فيه جمع البروتوكولات التجريبية والخصائص الفيزيائية والكيميائية والطيفية (*IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, and EA*) لجميع المركبات المحضرة.

الاستراتيجيات الاصطناعية المتعلقة بتحضير الهياكل الحلقية غير المتجانسة التي تمت دراستها بشكل شامل تم عرضها في المخططات التوضيحية التالية:

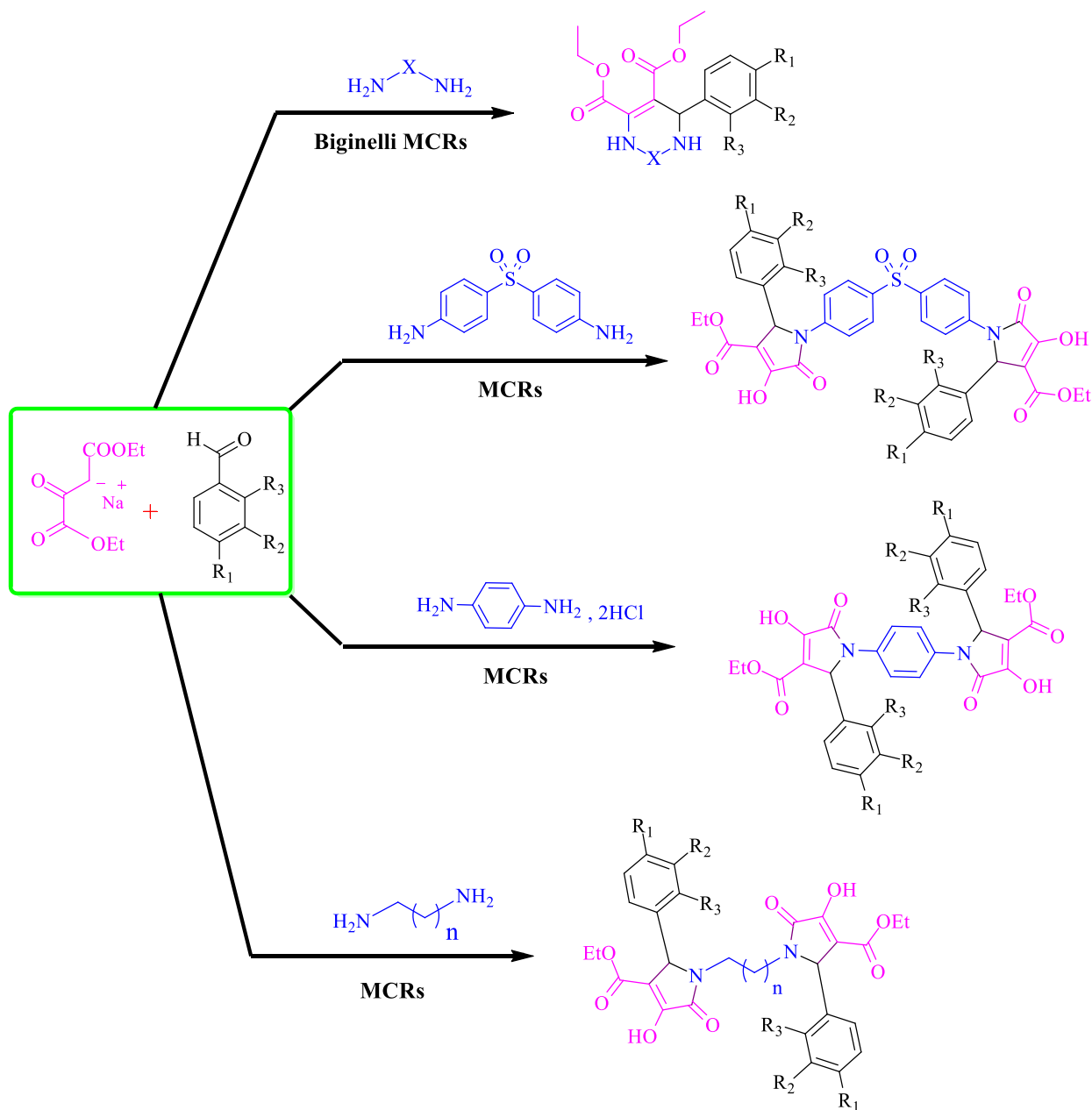
**المخطط (01):** يوضح الطريقة المستخدمة لتحضير مشتقات البيريبيدين والبيورين المرتبطة بالبيورول (Pyrimidine- and purine-) باستخدام *ligated pyrrole derivatives* (Hantzsch) متعدد المركبات.



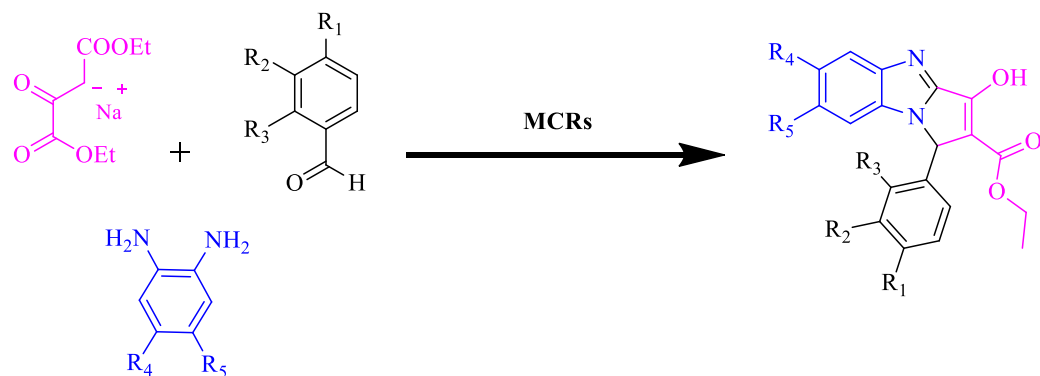
**المخطط (02):** تحضير مشتقات *Bis-pyrroles* من خلال تعديل في تفاعل *Hantzsch* باستخدام مجموعة من الأمينات العطرية التي تحتوي على مجموعتين أمين في موقع (*Para*).



**المخطط (03):** قمنا بتحضير مشتقات *Bis-dioxopyrrolidines* عبر تعديل في تفاعل *Biginelli*، وذلك باستخدام مجموعة متنوعة من الأمينات العطرية التي تحتوي على مجموعتي أمين في موقع (*Para*) أو باستخدام ثنائي الأمينات الأليفاتية.



**المخطط (04):** تحضير مشتقات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazoles* عبر تعديل في تفاعل *Biginelli* باستخدام الأمينات العطرية التي تحتوي على مجموعتي أمين في موقع (*Ortho*) بدلا من اليوريا (*Uree*).



## References

## قائمة مراجع

- [1]. Flores-Reyes, J. C., Cotlame-Salinas, V. D. C., Ibarra, I. A., González-Zamora, E., & Islas-Jácome, A. "Pseudo-multicomponent reactions". *RSC. Adv.*, **2023**, 13(24), pp: 16091-16125. <https://doi.org/10.1039/D3RA02746E>
- [2]. Campanati, M., Vaccari, A., & Piccolo, O. "Environment-friendly synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds". *Catal. Today.*, **2000**, 60(3-4), pp: 289-295. [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(00\)00345-X](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(00)00345-X)
- [3]. Henary, M., Kananda, C., Rotolo, L., Savino, B., Owens, E. A., & Cravotto, G. "Benefits and applications of microwave-assisted synthesis of nitrogen containing heterocycles in medicinal chemistry". *RSC. Adv.*, **2020**, 10(24), pp: 14170-14197. <https://doi.org/10.1039/D0RA01378A>
- [4]. Mohammadi Ziarani, G., Kheilkordi, Z., & Gholamzadeh, P. "Ultrasound-assisted synthesis of heterocyclic compounds". *Molecular Diversity.*, **2020**, 24, pp: 771-820. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09964-1>
- [5]. Kumawat, M. K., Bhanot, A., Rav, S., & Kumar, K. "Water-mediated green synthetic strategies for four-to seven-membered heterocyclic systems: A review". *J. Organomet. Chem.*, **2024**, 1015, p.123239. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2024.123239>
- [6]. Qadir, T., Amin, A., Sharma, P. K., Jeelani, I., & Abe, H. "A review on medicinally important heterocyclic compounds". *Open. J. Med. Chem.*, **2022**, 16(1). <https://doi.org/10.2174/18741045-v16-e2202280>
- [7]. Kaur, R., Rani, V., Abbot, V., Kapoor, Y., Konar, D., & Kumar, K. "Recent synthetic and medicinal perspectives of pyrroles: An overview". *J. Pharm. Chem. Chem. Sci.*, **2017**, 1 (1): 17, 32. <https://www.researchgate.net/publication/327741021>
- [8]. Kundu, D., & Dubey, V. K. "Purines and pyrimidines: metabolism, function and potential as therapeutic options in neurodegenerative diseases". *Curr. Protein Pept. Sci.*, **2021**, 22(2), pp: 170-189. <https://doi.org/10.2174/1389203721999201208200605>
- [9]. Alghamdi, S. S., Suliman, R. S., Almutairi, K., Kahtani, K., & Aljatli, D. "Imidazole as a promising medicinal scaffold: current status and future direction". *Drug. Des. Devel. Ther.*, **2021**, pp: 3289-3312. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S307113>
- [10]. Zhu, J., & Bienaymé, H. (Eds.). "Multicomponent reactions". *John Wiley & Sons.*, **2006**.
- [11]. Younus, H. A., Al-Rashida, M., Hameed, A., Uroos, M., Salar, U., Rana, S., & Khan, K. M. "Multicomponent reactions (MCR) in medicinal chemistry: a patent review (2010-2020)". *Expert. Opin. Ther. Pat.*, **2021**, 31(3), pp: 267-289. <https://doi.org/10.1080/13543776.2021.1858797>

- [12]. Leonardi, M., Estévez, V., Villacampa, M., & Menéndez, J. C. “*The Hantzsch pyrrole synthesis: Non-conventional variations and applications of a neglected classical reaction*”. *Synthesis.*, **2019**, 51(04), pp: 816-828.  
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1610320>
- [13]. Nagarajaiah, H., Mukhopadhyay, A., & Moorthy, J. N. “*Biginelli reaction: an overview*”. *Tetrahedron. Lett.*, **2016**, 57(47), pp: 5135-5149.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.047>
- [14]. Ganesh, B. H., Raj, A. G., Aruchamy, B., Nanjan, P., Drago, C., & Ramani, P. “*Pyrrole: A Decisive Scaffold for the Development of Therapeutic Agents and Structure-Activity Relationship*”. **2024**. *Chem. Med. Chem.*, 2024. 19(1), p: e202300447.  
<https://doi.org/10.1002/cmdc.202300447>
- [15]. Lagoja, I. M. “*Pyrimidine as constituent of natural biologically active compounds*”. *Chem. Biodiversity.*, **2005**, 2(1), pp: 1-50.  
<https://doi.org/10.1002/cbdv.200490173>
- [16]. Mutalabisin, F., Ghafarikhaliq, M., Mihankhah, P., & Khaligh, N. G. “*Recent developed nitrogen/sulfur heterocyclic compounds with marked and selective antiviral activities (microreview)*”. *Curr. Org. Chem.*, **2023**, 27(9), pp: 741-746.  
<https://doi.org/10.2174/1385272827666230726144613>
- [17]. Lang, D. K., Kaur, R., Arora, R., Saini, B., & Arora, S. “*Nitrogen-containing heterocycles as anticancer agents: An overview*”. *Anti-Cancer. Agents. Med. Chem.*, **2020**, 20(18), pp: 2150-2168. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200705214917>
- [18]. Sondhi, S. M., Dinodia, M., Singh, J., & Rani, R. “*Heterocyclic compounds as anti-inflammatory agents*”. *Curr. Bioact. Compd.*, **2007**, 3(2), pp: 91-108.  
<https://doi.org/10.2174/157340707780809554>
- [19]. Kathiravan, M. K., Salake, A. B., Chothe, A. S., Dudhe, P. B., Watode, R. P., Mukta, M. S., & Gadhwé, S. “*The biology and chemistry of antifungal agents: a review*”. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20(19), pp: 5678-5698.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.045>
- [20]. Aatif, M., Raza, M. A., Javed, K., Nashre-ul-Islam, S. M., Farhan, M., & Alam, M. W. “*Potential nitrogen-based heterocyclic compounds for treating infectious diseases: a literature review*”. *Antibiotics.*, **2022**, 11(12), p: 1750.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11121750>
- [21]. Bouguessa, I., Aber, M., Khier, N., Dehamchia, M., Bayou, S., & Ra, Z. “*Water-Mediated Synthesis, Antibacterial and Antioxidant Evaluation of New Fused Pyrimido-pyrimidine*

and Pyrimido-purines Derived From Nucleobases”. *Curr. Green Chem.*, **2024**, *11(1)*, pp: 75-83. <https://doi.org/10.2174/2213346110666230720152024>

- [22]. Boukhallout, F. E., Dehamchia, M., Bayou, S., Adaika, C., Mohammed, A. M., & Régaïnia, Z. “Synthesis and biological activity of new imidazo [1, 2-c] pyrimidin-5 (6H)-one, imidazo [2, 1-b] purin-4 (5H)-one and imidazo [2, 1-i] purine as antioxidant and antibacterial agents”. *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2024**, *34(03)*, pp: 421-430. <https://doi.org/10.59467/IJHC.2024.34.421>

## الفصل الأول

الفعالية البيولوجية لمشتقات البيريميدين، البيورين، البيرول، والبيرولو-

إيميدازول

*Biological Activities of Pyrimidines, Purines, Pyrroles  
And Pyrrolo-imidazoles*

## مقدمة

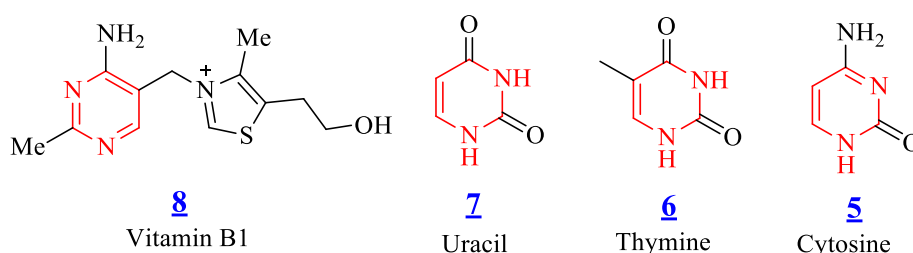
اكتسبت المركبات الحلقية غير المتجانسة الكثير من الاهتمام بسبب استخدامها الطبية والبيولوجية المهمة [1-3]، حيث تتزايد الأبحاث حول هذه المركبات بسرعة كبيرة في تطوير العديد من المركبات النشطة بيولوجيا والتي تلعب دوراً أساسياً في تركيب الجزيئات الحيوية الأساسية مثل الإنزيمات، الفيتامينات، المنتجات الطبيعية [4]. كما تدخل في بنية العديد من الأدوية المستخدمة كمضادات الفطريات [5]، مضادات الالتهابات [6]، مضادات الفيروسات [7] ومضادات السرطان [8].

في هذا الفصل، سنقوم بدراسة نظرية شاملة (*Bibliographic study*) حول الخصائص البيولوجية والدوائية لمختلف المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على مشتقات البيريميدين (*Pyrimidine derivatives*)، البيورين (*Purine derivatives*)، البيورول (*Pyrrrole derivatives*)، البيورول-إيميدازول (*Pyrrolo-imidazole derivatives*).

**I. الأهمية البيولوجية والعلاجية لمركبات البيريميدين (*Pyrimidine*)، البيورين (*Purine*)، البيورول (*Pyrrrole*)، والبيورول-إيميدازول (*Pyrrolo-imidazole*)**

**1.1. الفعالية البيولوجية لمشتقات *Pyrimidine***

من المعروف أن البيريميديونات تتواجد بكثرة في المركبات الطبيعية من أهمها القواعد الأزوتية مثل اليوراسيل، التايمين وسيتوزين المشكلة للحمض النووية DNA، RNA، وفيتامين B<sub>1</sub> (الشكل 3).



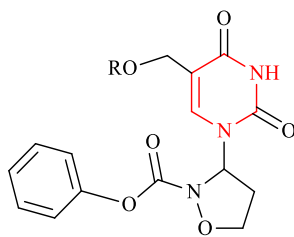
الشكل (3): بنية القواعد البيريميدينية وفيتامين B<sub>1</sub>.

أثبتت العديد من الدراسات أن البيريميديينات من أهم المركبات الحلقية الغير المتجانسة التي تمتلك فعالية بيولوجية كمضادة للفيروسات، مضادة للسرطان، مضادة للالتهابات ومضادة للأوكسدة [9-10].

**1.1.1. الفعالية المضادة للفيروسات (*Antiviral activity*)**

منذ اكتشاف فيروس نقص المناعة المكتسبة HIV-1 عام 1983 [11]، أصبح تصنيع المركبات الجديدة المضادة لهذا الفيروس موضوعاً رئيسياً للأبحاث في علم تصميم وتصنيع الأدوية. في هذا السياق، كشفت العديد من الأبحاث أن مشتقات البيريميدين تستخدم كمثبطات لإنزيم النسخ العكسي (*Reverse transcriptase*) الخاص بفيروس HIV-1. هذا الإنزيم يعد هدفاً علاجياً مهماً، حيث يحول الحمض النووي الريبي الفيروسي (*Viral RNA*) إلى الحمض النووي الفيروسي (*Viral DNA*) عبر عملية النسخ العكسي، وهي خطوة أساسية في دورة حياة الفيروس [12].

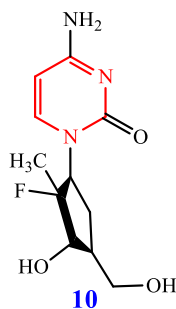
في عام 2019، تمكن فريق *Romeo. R* من تحضير ودراسة الفعالية البيولوجية لمشتقات البيريميدين كمضادات لفيروس HIV-1 (الشكل 4) [13]. في هذه الدراسة، أظهر المركب **9** فعالية عالية كمثبط لإنزيم النسخ العكسي الذي يعتبر جزء أساسي من دورة حياة الفيروس،

**9**

3'-pyrimidinyl-isoxazolidines

الشكل (4): 3'-pyrimidinyl-isoxazolidines كمضاد لـ HIV-1.

وفي عام 2005، أجرى *Clark. J* وزملاؤه تقييما دراسة الفعالية البيولوجية لمجموعة من النوكليوسيدات (*Nucleosides*) المعدلة كمضادات لفيروس الالتهاب الكبدي (HCV) [14]. أثبتت هذه الدراسة أن المركب **10** له نشاط فعال كمضاد لـ HCV و السرطان (الشكل 5).

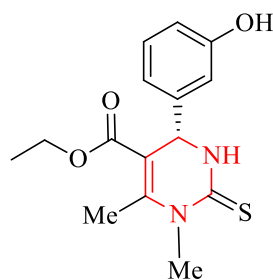
**10**

4-amino-1-((1S,2R,3R,4S)-2-fluoro-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-2-methylcyclopentyl)pyrimidin-2(1H)-one

الشكل (5): *Pyrimidine nucleoside* كمضاد لفيروس HCV.

### 2.1.I. الفعالية المضادة للسرطان (*Anticancer activity*)

في عام 2005، تمكن فريق *Cochran. J* من دراسة النشاط المضاد للسرطان للمركب **11** والمعروف باسم الموناسترول (*S-Monastrol*) الذي يعتبر من بين مشتقات البيريميدين *2-thioxopyrimidine-5-carboxylate* التي حققت فعالية كبيرة في علاج السرطان من خلال تثبيط إنزيم *kinesin-5 (Eg5)* المسؤول عن حدوث عملية انقسام الخلايا السرطانية. [15].

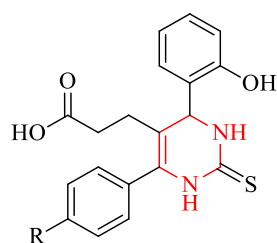
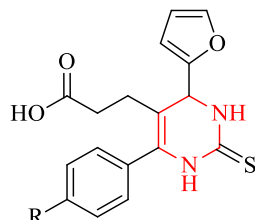
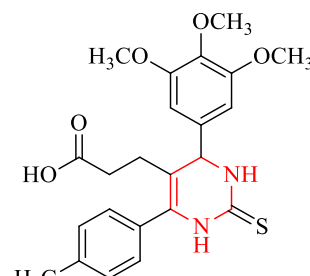
**11**

(S)-Monastrol

الشكل (6): (S)-Monastrol مثبط الإنزيم Eg5.

**3.1.I. الفعالية المضادة للإلتهاب (Anti-inflammatory activity)**

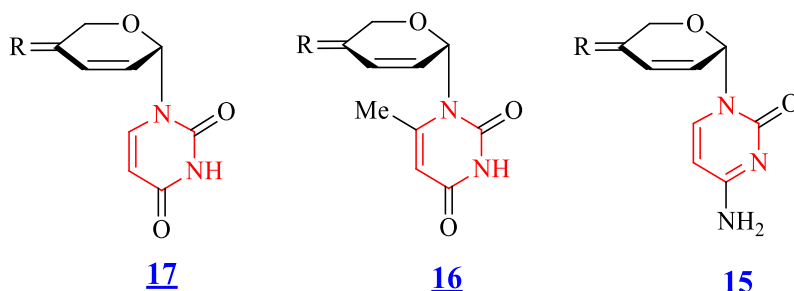
في عام 2010، تمكن فريق S. Mokale من تحضير ودراسة الفعالية المضادة للإلتهاب لمجموعة من مركبات البيريميدين

[16]. أظهرت المركبات **12**، **13**، و **14** (الشكل 7) قدرة كبيرة في مقاومة الإلتهاب مقارنة بدواء ديكلوفيناك (*Diclofenac*).**14**R: H or OCH<sub>3</sub>**13**R: H or CH<sub>3</sub>**12**الشكل (7): مشتقات *Pyrimidin-5-yl-propanoic acid* كمضادات للإلتهابات.**4.1.I. الفعالية المضادة للأكسدة (Antioxidant activity)**أظهرت دراسة لـ *Spanou. C* أن النشاط المضاد للأكسدة لمركبات البيريميدين **15**، **16** و **17** المرتبطة مع البيرانوز

(Pyranose) المعدل متعلق بالقواعد الأزوتية (السيتوزين، التايمين و اليوراسيل) (الشكل 8). [17-18]. وجد الباحثين في هذه

الدراسة أن المركبات لها قدرة على التخلص من الجذور الحرة. كما أظهرت هذه النتائج وجود مجموعات الكربونيل أو الهيدروكسيل في

المواضع 2 أو 4 من القواعد الأزوتية تساهمت بشكل أفضل في التخلص من الجذور الحرة [19].



D-lyxo-pyranouracil      D-lyxo-pyranothymine      D-lyxo-pyranocytosine

R: O or CH<sub>2</sub>

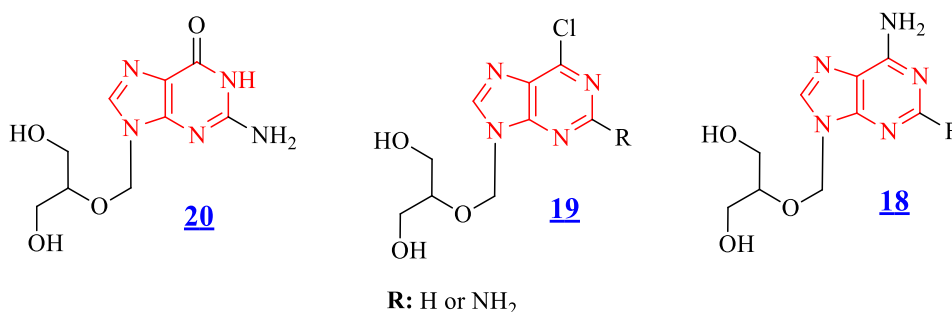
الشكل (8): *D-lyxo-pyranonucleoside* كمضادات للأوكسدة.

## 2.1. الفعالية البيولوجية لمشتقات Purine

البيرينات (*Purines*) هي وحدات هيكلية أساسية في الأحماض النووية ذات أهمية أساسية في جميع الأنظمة الحية [20]. أظهرت العديد من الدراسات أن هذه المركبات لها دور كبير وأساسي في تطوير وتصميم الأدوية المضادة للأورام السرطانية والفيروسات لأنها تعمل كمثبطات إنتقائية للإنزيمات الرئيسية المساعدة في تكاثر الخلايا السرطانية والفيروسية [21].

### 1.2.1. الفعالية المضادة للفيروسات (*Antiviral activity*)

أجريت العديد من الدراسات على مشتقات البيرين لاختبار فعاليتها المضادة للفيروسات، ومن بين المركبات التي خضعت للدراسة مشتقات *6-methoxypurine* (18، 19 و 20) (الشكل 9). حيث أظهرت النتائج التي توصل إليها *Ogilvie. K* وزملاؤه أن مركب *6-methoxyguanine* (20) يمتلك نشاطا ملحوظ ضد فيروس HSV-17 [23].

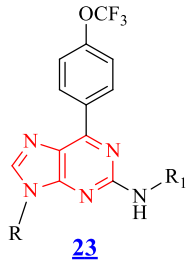


R: H or NH<sub>2</sub>

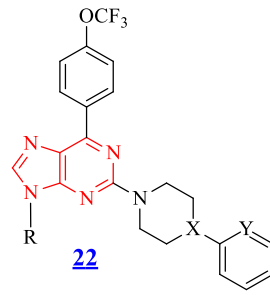
الشكل (9): مشتقات *6-methoxypurine* المضادة لفيروس HSV-17.

### 2.2.1. الفعالية المضادة للسرطان (*Anticancer activity*)

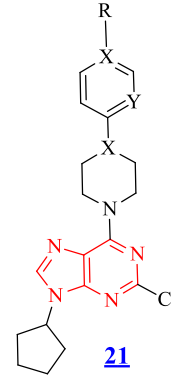
في عام 2019 [24]، تمكن *Cristian. S* وفريقه من تحضير ودراسة الفعالية المضادة للسرطان لمشتقات البيرين ثلاثية الاستبدال (*2,6,9-trisubstituted purine*) (الشكل 10). تمت دراسة الفعالية ضد عدة أنواع من الخلايا السرطانية، حيث أظهرت النتائج أن المركبات 21، 22 و 23 كانت لها فعالية مثبطة ضد كل من خط خلايا سرطان الرئة (NCI-H460) وخط خلايا سرطان الدم (HL-60) وذلك عند مقارنتها بدواء السيسبلاتين (*Cisplatin*).



R: Alkyl chain  
R<sub>1</sub>: Cycloalkyl or methylcyclohexyl fragment



R: Alkyl chain  
X or Y: N, or CH



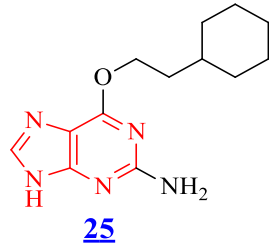
R: EWG or EDG  
X or Y: N, or CH

الشكل (10): مشتقات البيورين المضادة للسرطان.

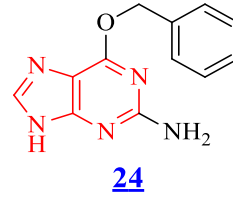
### 3.2.I. الفعالية المضادة للفطريات (*Antifungal activity*)

في عام 2010، تمكن *Hu Lin. Y* ومساعديه من تصنيع ودراسة النشاط المضاد للفطريات (*Antifungal*) لمشتقات

البيورين (*O<sup>6</sup>-alkylguanine*) [25]. أظهرت النتائج أن المركبين **24** و **25** (الشكل 11) لها فعالية جيدة ضد *Candida tropicalis* و *Aspergillus niger*.



O6-(2-cyclohexylethoxy)guanine



O6-benzylguanine

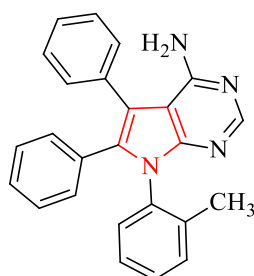
الشكل (11): *O<sup>6</sup>-alkylguanine* كمضادات للفطريات.

## 3.I الفعالية البيولوجية لمشتقات Pyrrole

من المعروف على نطاق واسع أن البيرولات (*pyrroles*) تتمتع بفعالية بيولوجية مثيرة للاهتمام، حيث تشارك في تركيبية العديد من المنتجات الطبيعية والاصطناعية [28]. تشمل هذه الفعالية البيولوجية خصائص مضادة للالتهابات، مضادة للسرطان، مضادة للبكتيريا، ومضادة للأكسدة، بالإضافة إلى أنها تعمل كمضاد للسلس، منشط للذاكرة، وعامل خفض للكوليسترول [29].

1.3.I الفعالية المضادة للميكروبات (*Antimicrobial activity*)

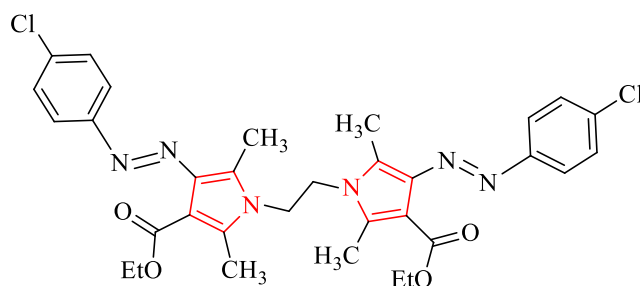
في عام 2009، تم تحضير مشتقات البيروول وتقييم نشاطها ضد أنواع عديدة من البكتيريا مثل المكورات العنقودية الذهبية (*S. aureus*)، الإشريكية القولونية (*E. coli*)، العصوية الرقيقة (*B. subtilis*)، والزائفة الزنجارية (*P. aeruginosa*) [30]. أظهرت النتائج أن المركب 26 يتميز بفعالية أكثر من الأموكسيسيلين (*Amoxicillin*) ضد العصوية الرقيقة (*B. subtilis*) (الشكل 12)



26

الشكل (12): *Pyrrolo-pyrimidine* كمضاد للبكتيريا.

في دراسة أخرى، تمكن فيها *Kheder. N* وزملاؤه من تصنيع مشتقات *Bis-pyrroles* (الشكل 13) ودراسة نشاطها المضاد للبكتيريا [31]. أظهرت النتائج ان المركبات المحضرة تتميز بنشاط فعال ضد السلالات الموجبة مقارنةً بالسلالات السالبة بينما أظهر المركب 27 (الشكل 13) الذي يحتوي على مجموعة الكلور *p*-Cl-phenyl فعالية عالية جدا ممتازة ضد العصوية الرقيقة (*B. subtilis*) والمكورات العنقودية الذهبية (*S. aureus*).

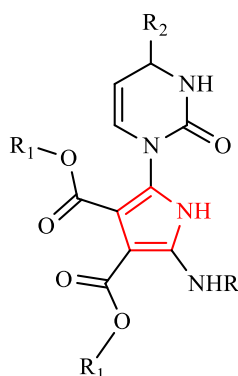


27

الشكل (13): مركب *Bis-pyrroles* كمضاد للبكتيريا ضد السلالات الموجبة.

2.3.I. الفعالية المضادة للسرطان (*Anticancer activity*)

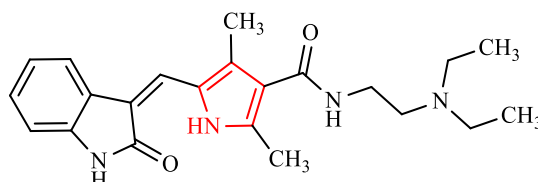
في عام 2022 [32]، تمكن *Mateev. E* وزملاؤه من تحضير مشتقات البيريميدين المرتبطة بالبيرول (*Dihydropyrimidone substituted pyrroles*) وتقييم فعاليتها المضادة للخلايا السرطانية من نوع *HeLa cervix carcinoma* (الشكل 14). أظهرت النتائج أن كلا المركبين 28 و 29 لهما فعالية كبير ضد السلالة السرطانية HeLa عند مقارنتها بالدواء المرجعي الدوكسوروبيسين (*Doxorubicin*) يرجع هذا التأثير الى وجود مجموعة *p-chlorophenyl* في موضع R<sub>2</sub> لمشتقات البيريميدين المرتبطة بالبيرول.



28: R= Tetra-butyl, R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>= p-chlorophenyl  
29: R= Tetra-butyl, R<sub>1</sub>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>= p-chlorophenyl

الشكل (14). *Dihydropyrimidone linked pyrroles* كمضاد للخلايا السرطانية.

وفي عام 2009 [33]، وصف *Papaetis. G* مركب سونيتيب (*Sunitinib*) 30 (الشكل 15) كدواء مثبط لإنزيم التيروسين كيناز (*Tyrosine kinases*) الذي يلعب دورا هاما في نمو وانتشار الخلايا السرطانية.

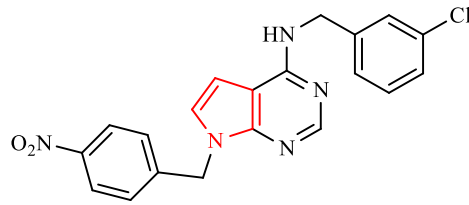


30: Sunitinib

الشكل (15): الصيغة الكيميائية لـ *Sunitinib*.

3.3.I. الفعالية المضادة للفيروسات (*Antiviral activity*)

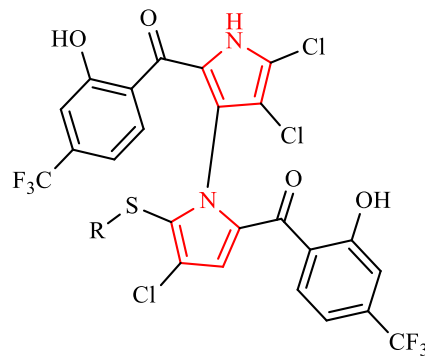
في عام 2021، أجرى *Soto-Acosta. R* ومساعديه دراسة لتقييم النشاط المضاد للفيروس زيكا (*Zika virus*)، حيث تم اكتشاف المركب 31 (*7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*) كمثبط لهذا الفيروس (*ZIKV*)، مما منع تكاثره (الشكل 16) [34].



**31:** pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

الشكل (16): *7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine* كمضاد لفيروس Zika.

في دراسة أخرى، تمكن *Yaxin. X* وفريقه [35] من تصميم وتحضير مجموعة من مشتقات *Bis-pyrroles* وتقييم فعاليتها المضادة للفيروسات، حيث أظهرت النتائج أن المركبين **32** و**33** (الشكل 17) الذان يحتويان على مجموعة *5'-sulfhydryl* يمتلكان نشاطا قويا ضد *flavivirus* و ضد *enterovirus*.



**32:** R=  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$

**33:** R=  $-(\text{CH}_2)_3\text{-OH}$

10,10'-Bis(trifluoromethyl) marinopyrrole

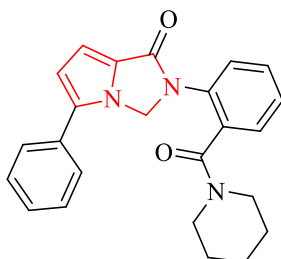
الشكل (17): *Bis-pyrroles* مضادة لفيروس *Flavivirus* وفيروس *Enterovirus*.

#### 4.I الفعالية البيولوجية لمشتقات *Pyrrolo-imidazole*

حظيت مشتقات البيرولو-إيميدازول باهتمام كبير في مجال الكيمياء الطبية والعضوية، وذلك بفضل تنوعها الهيكلي وخصائصها البيولوجية المتعددة. تشمل هذه المركبات مجموعة واسعة من المشتقات الطبيعية والمستحضرات الصيدلانية التي تتمتع بنشاط بيولوجي متعدد كمضادات للسرطان، ومضادات للبكتيريا، ومضادات للأوكسدة [38-36].

##### 1.4.I الفعالية المضادة لمستقبلات NPSR (*Anti-Neuropeptide S Receptor activity*)

في عام 2011 [39]، تمكن *Del Ben. D* وفريقه من تصنيع ودراسة الفعالية المضادة لمستقبلات NPSR، ووجدوا أن المركب *pyrrolo[1,2-c]imidazol-1-one* 34 لديه القدرة على تثبيط نشاط المستقبل الببتيدي العصبي NPSR الذي له دور في تنظيم عدة وظائف بيولوجية مثل الضغط النفسي، تنشيط الذاكرة و الاستجابات المناعية.



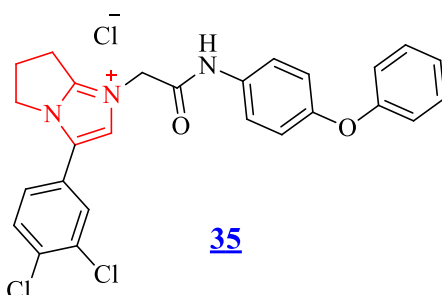
*Pyrrolo[1,2-c]imidazol-1-one*

34

الشكل (18): بنية *Pyrrolo[1,2-c]imidazol-1-one* المضادة لمستقبلات NPSR.

##### 2.4.I الفعالية المضادة للبكتيريا والمضادة للفطريات (*Antibacterial and Antifungal Activity*)

في عام 2021، تمكن *Demchenko. S* وفريقه من تصنيع ودراسة النشاط المضاد للبكتيريا ومضاد للفطريات (*Antimicrobial*) لمشتقات بيرولو-إيميدازول (*3-aryl-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazole*) [40]. أظهرت النتائج أن المركب 35 (الشكل 19) له فعالية عالية ضد مجموعة من السلالات البكتيرية والفطرية (*S. aureus, E. coli, K. pneumoniae, A. baumannii, and C. neoformans*) وتمت مقارنة هذه النتائج مع المضادات الحيوية المرجعية فانكوميسين (*Vancomycin*)، كولستين (*Colistin*) وفلوكونازول (*Fluconazole*).

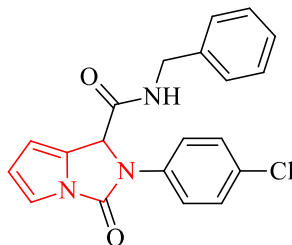


35

الشكل (19): مركب *3-aryl-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazole* المضاد للبكتيريا والمضاد للفطريات.

3.4.I. الفعالية المضادة للسرطان (*Anticancer activity*)

في عام 2020، قام *Ming. Z* وفريقه بتصنيع مشتقات بيرولو-إيميدازول باستخدام الميكروويف (*Microwave*)، وتقييم فعاليتها المضادة للسرطان [41]. أظهرت الدراسة أن المركب **36** يمتلك فعالية عالية في تثبيط نمو وانتشار خلايا البنكرياس السرطانية (خطوط الخلايا PANC وASPC-1) عند تركيز منخفض.

**36**

الشكل (20). أحد مشتقات *Pyrrolo-imidazoles* المضاد لسرطان البنكرياس.

## خلاصة

يستعرض هذا الفصل الخصائص البيولوجية والصيدلانية لأهم مشتقات الـ *Pyrrole*، *Purine*، *Pyrimidine* و *Pyrrolo-imidazole* التي تحظى باهتمام كبير من طرف الباحثين في ظل تطویرها، حيث استخدمت كمضادات للفيروسات، مضادات للسرطان، مضادات للالتهابات، ومضادات للبكتيريا والفطريات. توضح هذه الأمثلة القليلة الأهمية البيولوجية والعلاجية لهذه المشتقات.

- [1]. Baranwal, J., Kushwaha, S., Singh, S., & Jyoti, A. "A review on the synthesis and pharmacological activity of heterocyclic compounds". *Curr. Phys. Chem.*, **2023**, 13(1), pp: 2-19. <https://doi.org/10.2174/1877946813666221021144829>
- [2]. Kabir, E., & Uzzaman, M. "A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds". *Results Chem.*, **2022**, 4, p: 100606. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100606>
- [3]. Al-Mulla, A. "A review: biological importance of heterocyclic compounds". *Der Pharma Chemica.*, **2017**, 9(13), pp: 141-147.
- [4]. Vitaku, E., Smith, D. T., & Njardarson, J. T. "Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective". *J. Med. Chem.*, **2014**, 57(24), pp: 10257-10274. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>
- [5]. Kathiravan, M. K., Salake, A. B., Chothe, A. S., Dudhe, P. B., Watode, R. P., Mukta, M. S., & Gadhwhe, S. "The biology and chemistry of antifungal agents: a review". *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20(19), pp: 5678-5698. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.045>
- [6]. Sharma, S., Kumar, D., Singh, G., Monga, V., & Kumar, B. "Recent advancements in the development of heterocyclic anti-inflammatory agents". *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 200, p: 112438. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112438>
- [7]. Mermer, A., Keles, T., & Sirin, Y. "Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review". *Bioinorg. Chem.*, **2021**, 114, p: 105076. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105076>
- [8]. Lang, D. K., Kaur, R., Arora, R., Saini, B., & Arora, S. "Nitrogen-containing heterocycles as anticancer agents: An overview". *Anti-Cancer Agents Med. Chem (Formerly Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents)*, **2020**, 20(18), pp: 2150-2168. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200705214917>
- [9]. Natarajan, R., Anthoni Samy, H. N., Sivaperuman, A., & Subramani, A. "Structure-activity relationships of pyrimidine derivatives and their biological activity-A review". *Med. Chem.*, **2023**, 19(1), pp: 10-30. <https://doi.org/10.2174/1573406418666220509100356>
- [10]. Patil, S. B. "Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review". *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2018**, 9(1), pp: 44-52.
- [11]. Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., ... & Montagnier, L. "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for

*acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*". *Science.*, **1983**, 220(4599), pp: 868-871.  
<https://doi.org/10.1126/science.6189183>

- [12]. Horwitz, J. P., Chua, J., & Noel, M. "Nucleosides. V. The Monomesylates of 1-(2'-Deoxy- $\beta$ -D-lyxofuranosyl) thymine1, 2". *J. Org. Chem.*, **1964**, 29(7), pp: 2076-2078.  
<https://doi.org/10.1021/jm501100b>
- [13]. Romeo, R., Iannazzo, D., Veltri, L., Gabriele, B., Macchi, B., Frezza, C., ... & Giofrè, S. V. "Pyrimidine 2, 4-diones in the design of new HIV RT inhibitors". *Molecules.*, **2019**, 24(9), p: 1718. <https://doi.org/10.3390/molecules24091718>
- [14]. Clark, J. L., Hollecker, L., Mason, J. C., Stuyver, L. J., Tharnish, P. M., Lostia, S., ... & Pankiewicz, K. W. "Design, synthesis, and antiviral activity of 2 '-deoxy-2 '-fluoro-2 '-C-methylcytidine, a potent inhibitor of hepatitis C virus replication". *J. Med. Chem.*, **2005**, 48(17), pp: 5504-5508. <https://doi.org/10.1021/jm0502788>
- [15]. Cochran, J. C., Gatial, J. E., Kapoor, T. M., & Gilbert, S. P. "Monastrol inhibition of the mitotic kinesin Eg5". *J. Biol. Chem.*, **2005**, 280(13), pp: 12658-12667.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M413140200>
- [16]. Mokale, S. N., Shinde, S. S., Elgire, R. D., Sangshetti, J. N., & Shinde, D. B. "Synthesis and anti-inflammatory activity of some 3-(4, 6-disubstituted-2-thioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidin-5-yl) propanoic acid derivatives". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20(15), pp: 4424-4426. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.058>
- [17]. Spanou, C., Manta, S., Komiotis, D., Dervishi, A., & Kouretas, D. "Antioxidant Activity of a Series of Fluorinated Pyrano-nucleoside Analogues of N4-benzoyl Cytosine and N6-benzoyl Adenine". *Int. J. Mol. Sci.*, **2007**, 8(7), pp: 695-704.  
<https://doi.org/10.3390/i8070695>
- [18]. Spanou, C., Tzioumaki, N., Manta, S., Margaris, P., Kouretas, D., Komiotis, D., & Liadaki, K. "Unsaturated keto and exomethylene pyranonucleoside analogues of thymine and uracil exhibit potent antioxidant properties". *Pharmacol. Pharm.*, **2011**, 2(3), p: 122. <https://doi.org/10.4236/pp.2011.23016>
- [19]. Muraoka, S., & Miura, T. "Inhibition by uric acid of free radicals that damage biological molecules". *Pharmacol. Toxicol.*, **2003**, 93(6), pp: 284-289.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.2003.pto930606.x>
- [20]. Legraverend, M., & Grierson, D. S. "The purines: Potent and versatile small molecule inhibitors and modulators of key biological targets". *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14(12), pp: 3987-4006. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.12.060>

- [21]. Sharma, S., Mehndiratta, S., Kumar, S., Singh, J., MS Bedi, P., & Nepali, K. "Purine analogues as kinase inhibitors: a review". *Recent Pat. Anticancer Drug. Discov.*, **2015**, *10*(3), pp: 308-341. <https://doi.org/10.2174/1574892810666150617112230>
- [22]. Burrell, A. L., & Kollman, J. M. "IMPDH dysregulation in disease: a mini review". *Biochemical Society Transactions.*, **2022**, *50*(1), pp: 71-82. <https://doi.org/10.1042/BST20210446>
- [23]. Ogilvie, K. K., & Hanna, H. R. "Synthesis of antiviral compounds. Preparation and rearrangement of 6-methoxyglyceropurines". *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*(12), pp: 2702-2706. <https://doi.org/10.1139/v84-459>
- [24]. O. Salas, C., Zarate, A. M., Kryštof, V., Mella, J., Faundez, M., Brea, J., ... & Espinosa-Bustos, C. "Promising 2, 6, 9-trisubstituted purine derivatives for anticancer compounds: Synthesis, 3D-QSAR, and preliminary biological assays". *Int. J. Mol. Sci.*, **2019**, *21*(1), p: 161. <https://doi.org/10.3390/ijms21010161>
- [25]. Hu, Y. L., Ge, Q., Lu, M., & Lu, H. F. "Synthesis and biological activities of O6-alkylguanine derivatives". *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, **2010**, *24*(3), pp: 425-432. <https://doi.org/10.4314/bcse.v24i3.60791>
- [26]. Murti, Y., Badal, N., & Pathak, D. "Synthesis, spectral studies and biological screening of 6-Chloropurine derivatives". *Int. Pharm. Sci.*, **2011**, *1*(1), pp: 116-122.
- [27]. Gordaliza, M. "Terpenyl-purines from the sea". *Mar. Drugs.*, **2009**, *7*(4), pp: 833-849. <https://doi.org/10.3390/md7040833>
- [28]. Estevez, V., Villacampa, M., & Menendez, J. C. "Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles". *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*(11), pp: 4402-4421. <https://doi.org/10.1039/B917644F>
- [29]. Petri, G. L., Spano, V., Spatola, R., Holl, R., Raimondi, M. V., Barraja, P., & Montalbano, A. "Bioactive pyrrole-based compounds with target selectivity". *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, *208*, p: 112783. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112783>
- [30]. SAYED MOHAMED, M. O. S. A. A. D., El-Domany, R. A., & Abd El-Hameed, R. H. "Synthesis of certain pyrrole derivatives as antimicrobial agents". *Acta. Pharm.*, **2009**, *59*(2), pp: 145-158. <https://doi.org/10.2478/v10007-009-0016-9>
- [31]. Kheder, N. A. "Hydrazonoyl chlorides as precursors for synthesis of novel bis-pyrrole derivatives". *Molecules.*, **2016**, *21*(3), p: 326. <https://doi.org/10.3390/molecules21030326>
- [32]. Mateev, E., Georgieva, M., & Zlatkov, A. "Pyrrole as an important scaffold of anticancer drugs: recent advances". *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2022**, *25*, pp: 24-40. <https://doi.org/10.18433/jpps32417>

- [33]. Papaetis, G. S., & Syrigos, K. N. “Sunitinib: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in the era of molecular cancer therapies”. *BioDrugs.*, **2009**, 23, pp: 377-389. <https://doi.org/10.2165/11318860-000000000-00000>
- [34]. Soto-Acosta, R., Jung, E., Qiu, L., Wilson, D. J., Geraghty, R. J., & Chen, L. “4, 7-Disubstituted 7 H-Pyrrolo [2, 3-d] pyrimidines and Their Analogs as Antiviral Agents against Zika Virus”. *Molecules.*, **2021**, 26(13), p: 3779. <https://doi.org/10.3390/molecules26133779>
- [35]. Xiao, Y., Yang, J., Zou, L., Wu, P., Li, W., Yan, Y., ... & Qin, Y. “Synthesis of 10, 10'-bis (trifluoromethyl) marinopyrrole A derivatives and evaluation of their antiviral activities in vitro”. *Eur. J. Med. Chem.*, **2022**, 238, p: 114436. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114436>
- [36]. Grube, A., & Köck, M. “Structural assignment of tetrabromostyloguanidine: does the relative configuration of the palau'amines need revision?”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46(13), pp: 2320-2324. <https://doi.org/10.1002/anie.200604076>
- [37]. Lanman, B. A., Overman, L. E., Paulini, R., & White, N. S. “On the structure of palau'amine: Evidence for the revised relative configuration from chemical synthesis”. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129(42), pp: 12896- 12900. <https://doi.org/10.1021/ja074939x>
- [38]. Iwata, M., Kamijoh, Y., Yamamoto, E., Yamanaka, M., & Nagasawa, K. “Total synthesis of pyrrole–imidazole alkaloid (+)-cylindradine B”. *Org. Lett.*, **2017**, 19(2), pp: 420-423. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03722>
- [39]. Dal Ben, D., Antonini, I., Buccioni, M., Lambertucci, C., Marucci, G., Thomas, A., ... & Cristalli, G. “Neuropeptide S receptor: recent updates on nonpeptide antagonist discovery”. *Chem. Med. Chem.*, **2011**, 6(7), pp: 1163-1171. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201100038>
- [40]. Mollanejad, K., Asghari, S., & Jadidi, K. “Diastereoselective synthesis of pyrrolo [1, 2-c] imidazoles using chiral thiohydantoins, malononitrile, and aldehydes and evaluation of their antioxidant and antibacterial activities”. *J. Heterocycl. Chem.*, **2020**, 57(2), pp: 556-564. <https://doi.org/10.1002/jhet.3762>
- [41]. Zhang, M., Ding, Y., Qin, H. X., Xu, Z. G., Lan, H. T., Yang, D. L., & Yi, C. “One-pot synthesis of substituted pyrrole–imidazole derivatives with anticancer activity”. *Mol. Divers.*, **2020**, 24, pp: 1177-1184. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09982-z>

## الفصل الثاني

طرق تحضير مشتقات البيريميدين، البيورين، البيرول، والبيرولو-  
بنزايמידازول.

*Synthesis Methods of Pyrimidine, Purine, Pyrrole and  
Pyrrolo-benzimidazole Derivatives*

## مقدمة

حظيت المركبات الحلقية غير المتجانسة مثل البيريميديينات (*Pyrimidines*)، البيورينات (*Purines*)، البيورولات (*Pyrrroles*) والإيميدازولات (*Imidazoles*) باهتمام كبير خلال السنوات الأخيرة نظرًا لتطبيقاتها البيولوجية والدوائية المتنوعة كعوامل مضادة للفيروسات، مضادة للسرطان، ومضادة للالتهابات [4-1]، قمنا في هذا العمل بتحضير ودراسة الفعالية البيولوجية للعديد من الحلقات غير المتجانسة الجديدة كلياً التي تحتوي على حلقات أساسية مثل البيريميدين، البيورين، البيورول بيرولو-إيميدازول.

في الجزء الأول من هذا الفصل، سنقوم بتقديم حوصلة نظرية لأهم طرق تحضير لمشتقات *purine*، *pyrimidine* و *pyrrole* و *pyrrolo-imidazole*

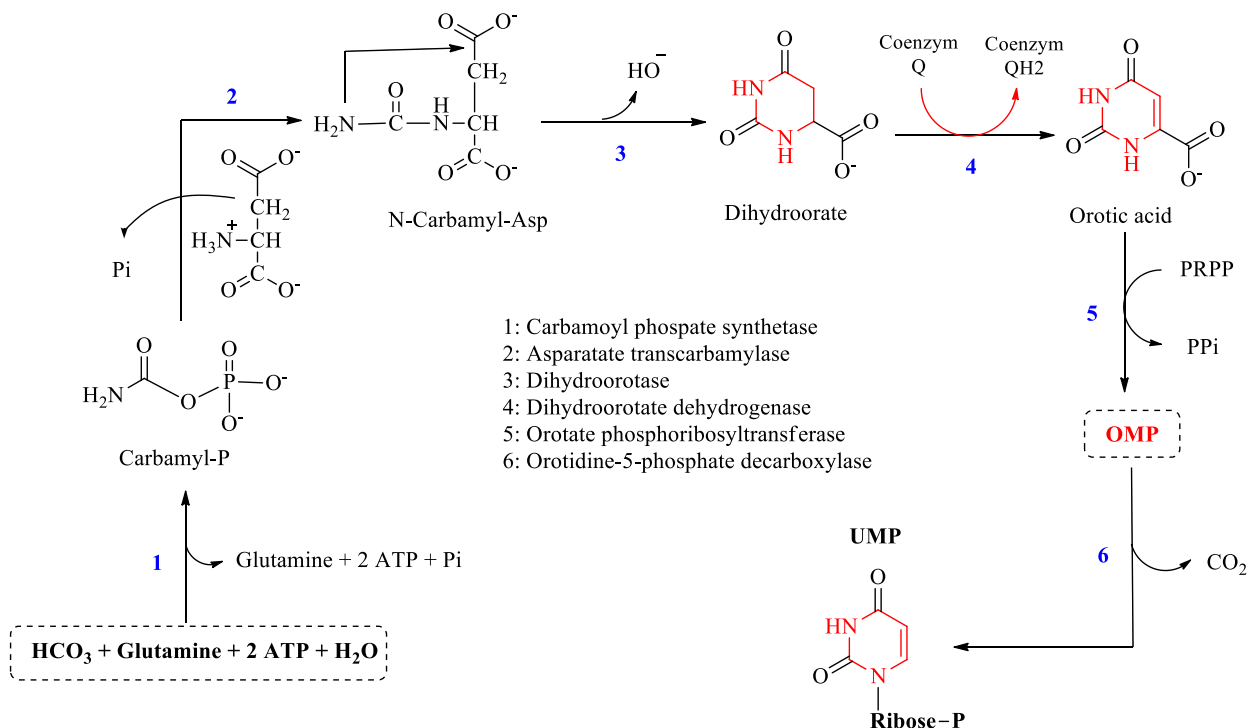
أما الجزء الثاني من هذا الفصل، فهو مخصص لعرض ومناقشة النتائج المتحصل عليها بخصوص تحضير ودراسة الخواص الفيزيوكيميائية والطفية لمركبات حلقية غير متجانسة الجديدة تحتوي في بنيتها على نماذج حلقية مثل *purine*، *pyrimidine* و *pyrrole* و *pyrrolo-benzimidazole*.

## II. بعض الطرق الرئيسية لتحضير *Purine*، *Pyrimidine* و *Pyrrrole*، *Pyrrrolo-imidazole*

### II.1. طرق تحضير البيريميديينات (*Synthesis of pyrimidines*)

#### II.1.1. التصنيع الحيوي للبيريميديينات (*Biosynthesis of pyrimidines*)

تعتمد عملية تصنيع البيريميديينات بشكل طبيعي لجميع الكائنات الحية الدقيقة باستخدام مسار حيوي يتكون من 6 مراحل متتالية محفزة بعدة أنزيمات مختلفة. تبدأ العملية بتحويل الأسبارتات (*Aspartate: aspartic acid*) إلى أورتات (*Orotate*) من حمض الأوروتيك (*Orotic acid*) المشتق من البيريميدين عن طريق ثلاثة تفاعلات متتالية. بعد ذلك، يتم دمج حمض الأوروتيك (*Orotic acid*) مع فوسفوريبوزيل بيروفوسفيت (*Phosphoribosyl pyrophosphate: PRPP*) لتكوين أورتيدين أحادي فوسفات (*Orotidine-5'-monophosphate: OMP*) هذا الأخير يتم تحويله إلى يوريدين أحادي الفوسفات (*Uridine-5'*) بواسطة إنزيم أورتيديلات ديكاربوكسيلاز (*Orotidylate decarboxylase*). تعتبر كل هذه المراحل تحولات أساسية وضرورية لتخليق الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (DNA) والحمض النووي الريبوزي (RNA) [6-5].

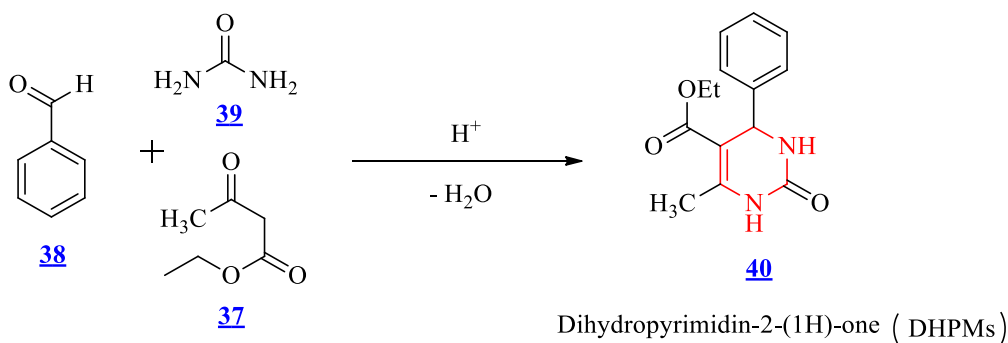


المخطط (5): تصنيع الحيوي للبيريميدين (Biosynthesis of pyrimidine)

### 2.1.II بواسطة تفاعل Biginelli

في عام 1891، نجح الإيطالي Biginelli. P [7] في تحضير مشتقات *dihydropyridin-2-(1H)-one* عن طريق تفاعل متعدد المركبات MCR والذي أصبح معروفاً باسم تفاعل Biginelli (المخطط 6). يعتمد هذا التفاعل على تكثيف أسيتو أسيتات الإيثيل (*Ethyl acetoacetate*) 37 مع مشتقات البنزلهيد 38 واليوربا 39 لتكوين ثنائي هيدروبيريدين 40 (*Dihydropyrimidine*).

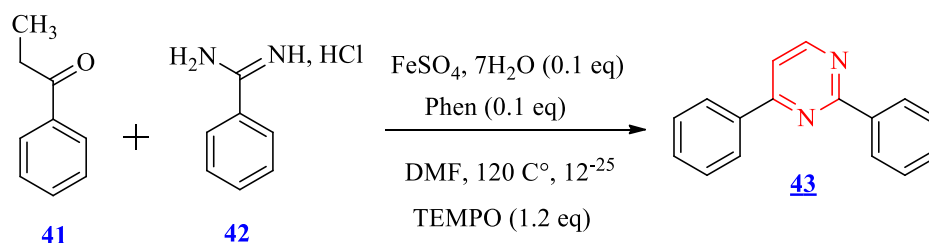
يُعتبر هذا التفاعل طريقة أساسية و عامة لتحضير مشتقات الـ *pyrimidine*. ذات الأهمية الصيدلانية والبيولوجية [8-9].



المخطط (6): تفاعل Biginelli.

### 3.1.II. تفاعل مركبات Carbonyl مع Amidine

في عام 2017، تمكن *Xue-Qiang. C* وزملاؤه [10] من تصنيع *2,6-diphenylpyrimidine* **43** عن طريق تفاعل تكتيف *2-methyl-1-phenylethanone* **41** مع amidine **42** بوجود TEMPO و *phenanthroline* كمحفزات (المخطط 7).

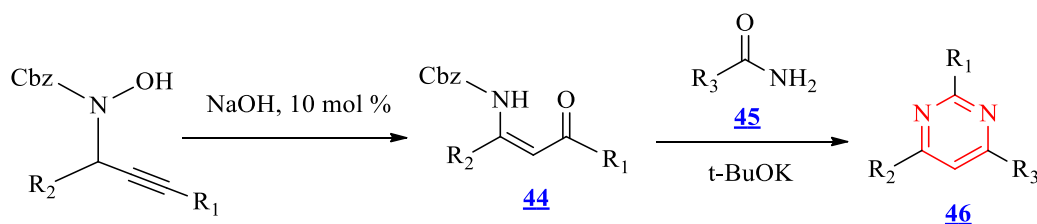


**TEMPO:** (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl  
**Phen:** Phenanthroline

المخطط (7): تصنيع *2,6-diphenylpyrimidine*

### 4.1.II. إنطلاقاً من Enamines

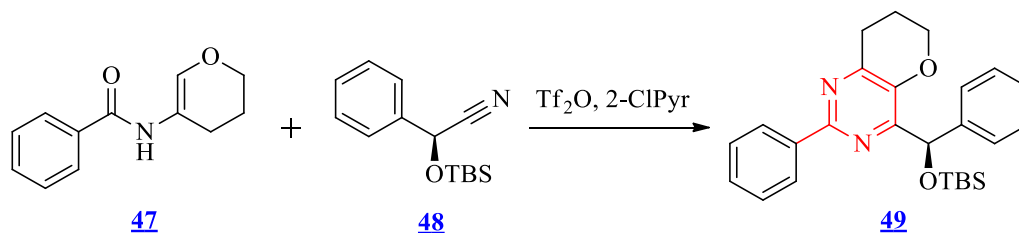
طور *Gayon. E* وزملاؤه [11]، طريقة فعالة لتحضير البيريميدين **46** (المخطط 8) بمردود جيد بواسطة تفاعل *enaminones* **44** مع amides **45** بوجود *t*-BuOK.



المخطط (8): تصنيع *Pyrimidine* إنطلاقاً من *Enamine*.

### 5.1.II. تفاعل Amides مع Nitriles

تمكن *Movassaghi. M* وزملاؤه [12] من تحضير مشتقات البيريميدين **49** بواسطة تفاعل الأميدات (*N*-aryl/vinyl) **47** مع النتريلات (*Nitriles*) **48** في وجود محفز (*Trifluoromethane sulfonic anhydride*) Tf<sub>2</sub>O و 2-Clpyr (المخطط 9).

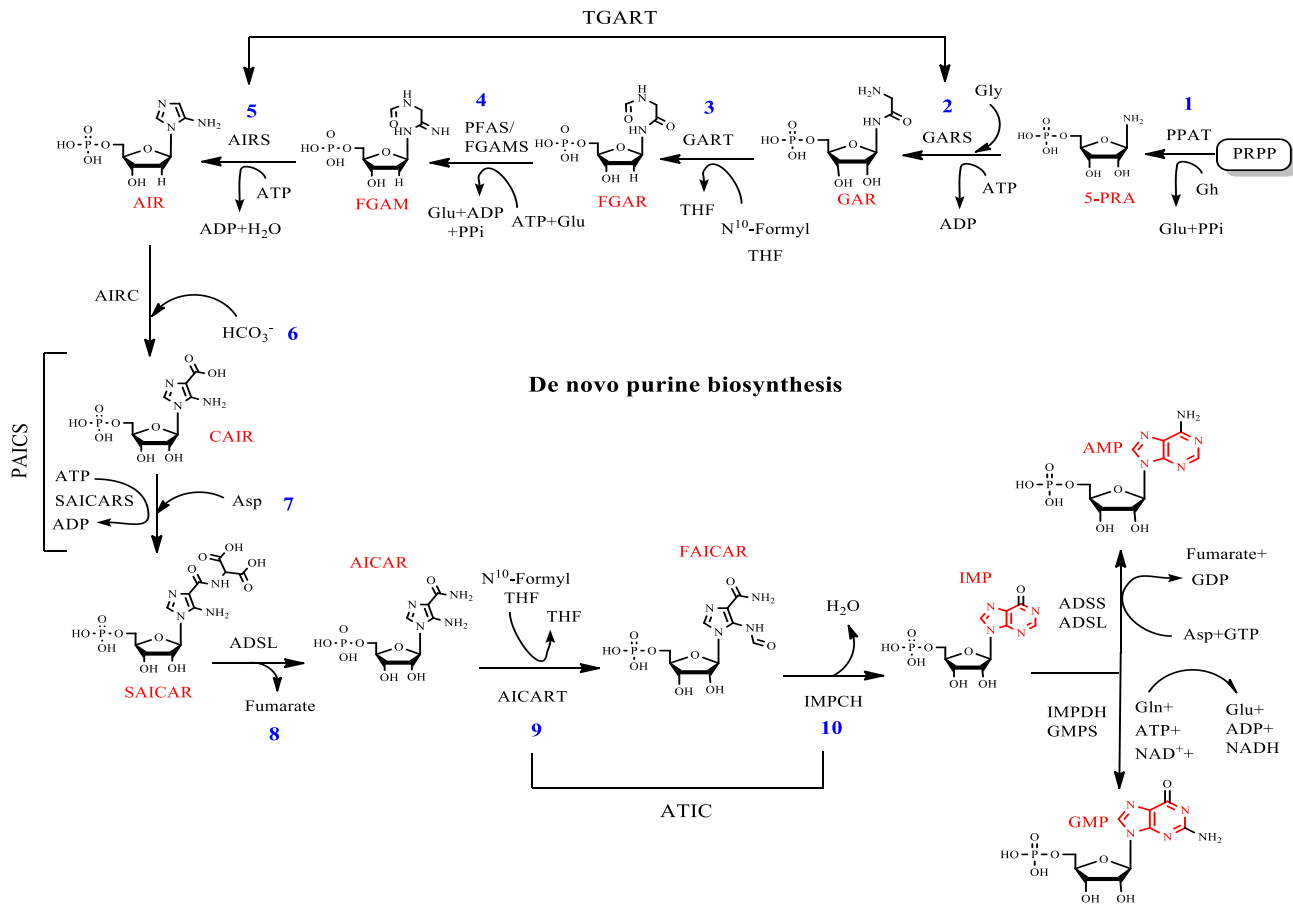


المخطط (9): تفاعل *Amides* مع *Nitrile*.

## 2.II طرق تحضير البيورينات (*Synthesis of purines*)

### 1.2.II التصنيع الحيوي للبيورينات (*Biosynthesis of Purines*)

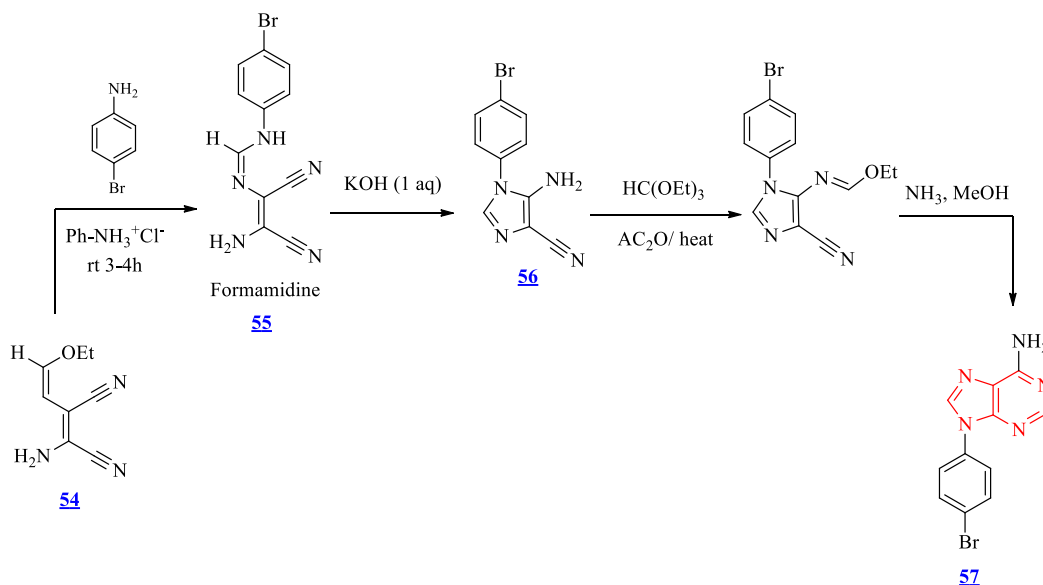
يبدأ التصنيع الحيوي للبيورين من الفوسفوريبوسيل بيروفوسفات (*Phosphoribosyl pyrophosphate: PRPP*) ويؤدي في النهاية إلى تصنيع أحادي الفوسفات الإينوسين (*Inosine monophosphate: IMP*) عن طريق 10 خطوات متتالية محفزة بستة انزيمات مختلفة (بعضها متعدد الوظائف). بعد ذلك يتم تحويل IMP إلى أحادي فوسفات الأدينوزين (*Adenosine monophosphate: AMP*) عبر إنزيمين؛ حيث يقوم إنزيم *Adenylosuccinate synthase* بإضافة حمض الأسبارتيك (*Aspartic acid*) إلى IMP لتكوين *Adenylosuccinate*، ثم يعمل إنزيم *Adenylosuccinate lyase* على تحويل هذا الأخير إلى AMP مع تحرير *Fumarate* كناتج ثانوي. ويتم تحويل IMP إلى أحادي فوسفات الجوانوزين (*Guanosine monophosphate: GMP*) بواسطة إنزيمين، حيث يقوم الإنزيم *IMP dehydrogenase* بأكسدة IMP إلى زانثوسين أحادي الفوسفات (*Xanthosine monophosphate: XMP*) باستخدام  $\text{NAD}^+$  كمرافق إنزيمي. بعد ذلك يتم تحويل XMP إلى GMP بواسطة إنزيم *GMP synthetase*، وذلك باستخدام  $\text{GTP}$ ،  $\text{GDP}$ ،  $\text{ATP}$  و  $\text{ADP}$  كمصدر لتوفير الطاقة اللازمة للتفاعل [13].



المخطط (10): التصنيع الحيوي للبيورين (*Biosynthesis of purine*).

## 2.2.II. انطلاقا من Ethyl-(Z)-N-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidat

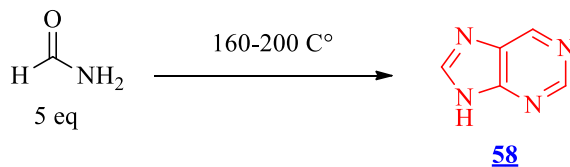
في عام 2007، تمكن *Yahyazadeh. A* وزملاؤه [14] من تحضير 9-phenyl-9H-purin-6-amine (**57**) (المخطط 11) وذلك عن طريق معالجة المركب **54** بواسطة *aniline* في وجود هيدروكلوريد الأنيلين (*Aniline hydrochloride*) كمحفز لإعطاء *formamidine* **55**، هذا الأخير تمت معالجته بواسطة محلول هيدروكسيد البوتاسيوم (KOH) لإنتاج 5-amino-1-triethyl phenyl-2H-imidazole-4-carbonitrile (**56**) الذي يمكن تحويله بسهولة إلى المركب **57** باستخدام *orthoformate* و *acetic anhydride* في وجود الأمونيا (NH<sub>3</sub>).



المخطط (11): تصنيع Purine انطلاقا من Ethyl-(Z)-N-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidat.

## 3.2.II. انطلاقا من Formamide

في عام 1972، إقترح *Yamada. H* و *Okamoto. T* [15] طريقة لتصنيع هيكل البيورين **58** انطلاقاً من *formamide*. هذه العملية تتم عن طريق تعرض خمسة مكافئات (5 eq) من *formamide* إلى درجة حرارة تتراوح بين -160 °C و 200 °C كما هو موضح في المخطط 12.

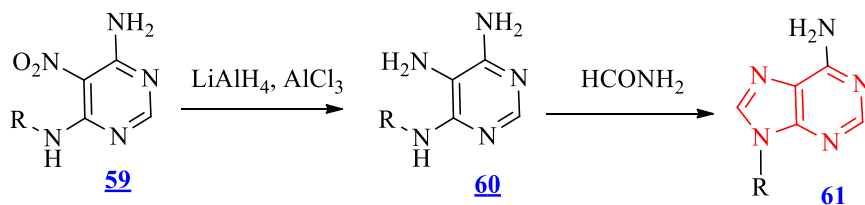


المخطط (12): تحضير Purine إنطلاقا من Formamide.

## 4.2.II. انطلاقا من 5-nitro-4,6-diamino pyrimidines

في عام 2000، اكتشف *Di Lucrezia. R* وزملاؤه [16] طريقة جديدة لتحضير مشتقات البيورين **61** (المخطط 13). في هذه الطريقة يتم ارجاع المجموعة (NO<sub>2</sub>) في مركب 5-nitro-4,6-diamino pyrimidines (**59**) إلى مجموعة أمينية (NH<sub>2</sub>)

باستخدام هيدريد ألومنيوم الليثيوم ( $\text{LiAlH}_4$ ) وفي وجود كلوريد الألمنيوم ( $\text{AlCl}_3$ ). بعد ذلك يتفاعل المركب الناتج **60** مع *formamide* للحصول على البيورين المستبدل **61** بوجود *(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)* DCC.



5-nitro-4,6-diamino pyrimidines

Purines

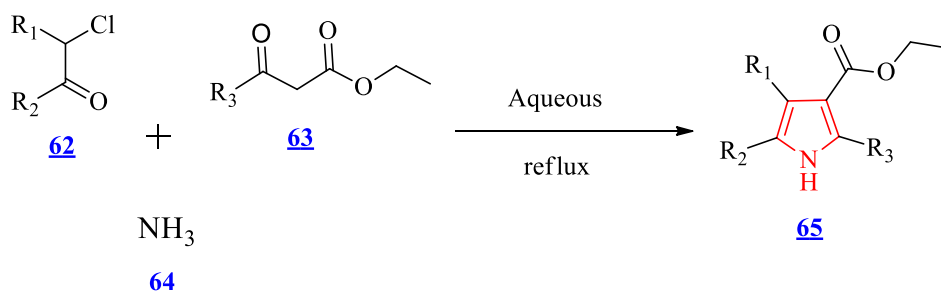
R: butyl, pentyl, or hexyl

المخطط (13): تحضير *Purine* انطلاقاً من 5-nitro-4,6-diamino pyrimidines

### 3.II تحضير البيرولات (*Synthesis of pyrroles*)

#### 1.3.II تفاعل هانتش متعدد المركبات (*Hantzsch multicomponent reaction*)

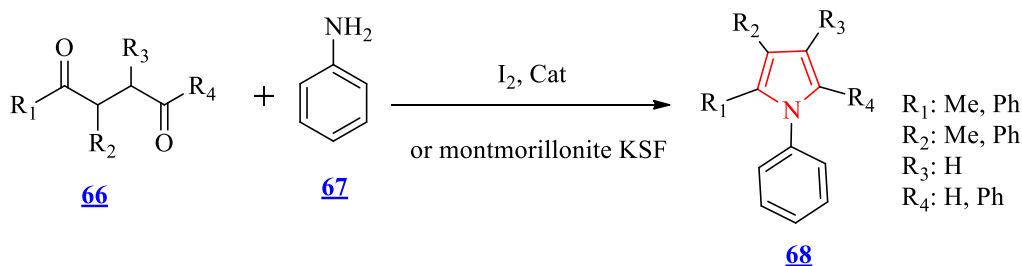
في عام 1890، قام *Hantzsch. A* [17] بتحضير *pyrrole* المستبدل **65** من خلال تفاعل  $\beta$ -ketoesters **63** مع  $\alpha$ -haloketones **62** ثم يتم معالجة الناتج بالأمونيا ( $\text{NH}_3$ ) **64**. ينتج عن هذا التفاعل عملية تكاثف يتبعها تدوير حلقي، مما يؤدي إلى تكوين مركب البيرول وذلك في غياب المذيب، كما هو موضح في المخطط 14.



المخطط (14): تحضير *Pyrrole* عن طريق تفاعل *Hantzsch*.

#### 2.3.II تفاعل بال-كنور (*Paal-Knorr reaction*)

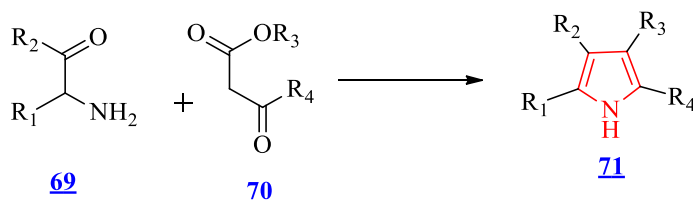
في عام 2004، تمكن *Banik. B* وزملاؤه [18] من توسيع نطاق تفاعل *Paal-Knorr* ليشمل الأمينات العطرية **67** ذات نشاط نوكليويفيلي منخفض، والتي واجهت صعوبة في التفاعل مع *1,4-diketone* **66** في ظل الظروف التقليدية [19]. مما أدى إلى تطوير طرق محفزة جديدة باستخدام اليود أو *montmorillonite KSF* ودمجوا هذه المحفزات باستخدام الموجات فوق الصوتية (*Ultrasound*) [20]، وأثبتت هذه المحفزات فعاليتها في تحسين التفاعل مع الأمينات العطرية، مما أدى إلى تكوين البيرول **68** وزيادة كفاءة التفاعل وسرعته (المخطط 15).



المخطط (15): تحضير *Pyrrole* عن طريق تفاعل *Paal-Knorr*.

### 3.3.II. تفاعل كنور (*Knorr reaction*)

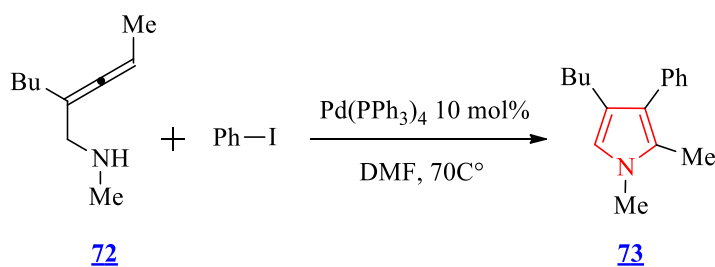
في عام 1884، تمكن *Knorr. L* لأول مرة من وصف تفاعل يتمثل في تكاثف  $\alpha$ -aminoketone **69** مع مشتقات كربونيل (*Carbonyl*) **70** التي تحتوي على مجموعة  $\alpha$ -methylene يتم تنشيطها غالباً بوجود مجموعة *ester*، كما هو موضح في المخطط 16 [21].



المخطط (16): تحضير *Pyrrole* عن طريق تفاعل *Knorr*.

### 4.3.II. تفاعل إعادة التدوير الذاتي (*Cyclization reaction*)

في عام 2001، تمكن كل من *Yu. H* و *Dieter. R* [22] من تطوير تفاعل التدوير الذاتي (*Cycloisomerization*) لـ  $\alpha$ -aminoallenes **72** في وجود محفز البلاديوم ( $\text{Pd(PPh}_3\text{)}_3$ ). ويتميز هذا التفاعل بكفاءته العالية في تحضير *pyrrole* المطلوب **73**، كما هو موضح في المخطط 17.

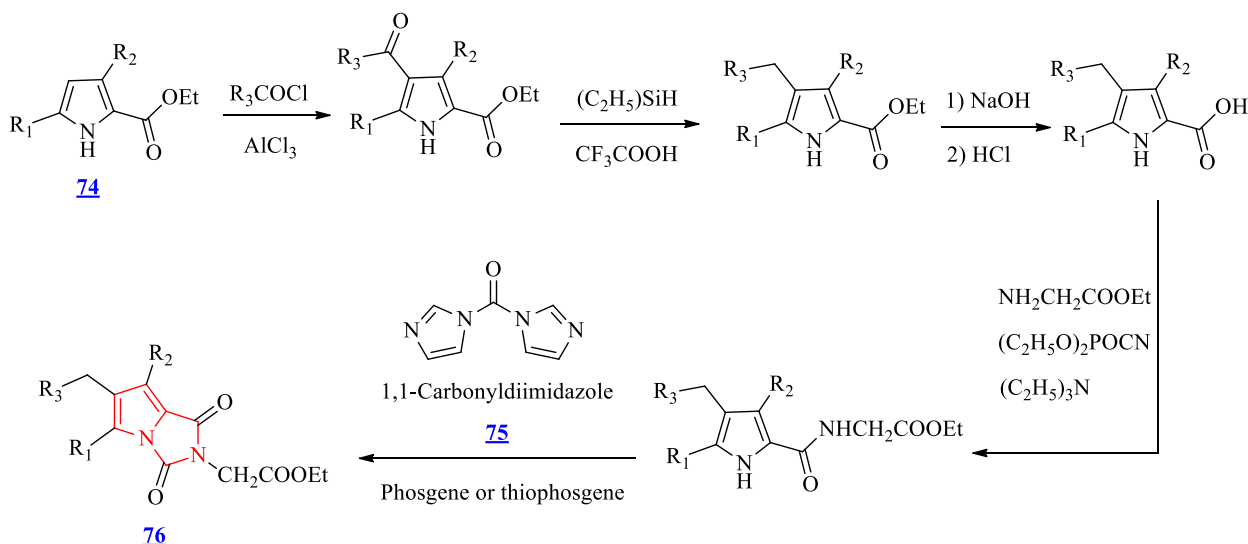


المخطط (17): تحضير *Pyrrole* عن طريق تفاعل *Cyclization*.

## 4.II. تحضير مشتقات بيرولو-إيميدازول (*Synthesis of pyrrolo-imidazole derivatives*)

### 1.4.II. إنطلاقاً من 2-pyrrolocarbonylaminoacetates

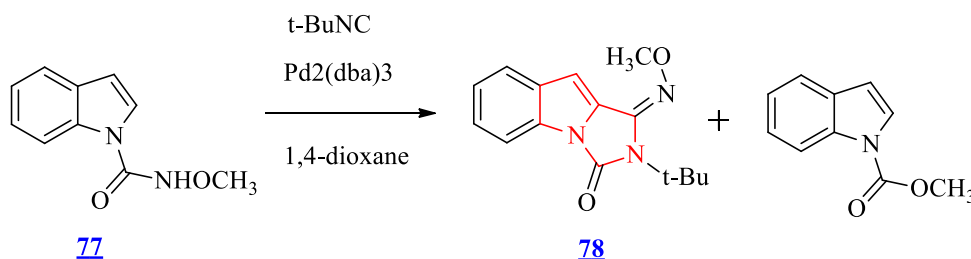
في عام 1993، تمكن Yamawaki. I [23] من تحضير مركبات pyrrolo-imidazole **76** (المخطط 18) عن طريق التكتيف الحلقي بين 2-pyrrolocarbonylaminoacetates **74** و 1,1-carbonyldiimidazole **75** مع فوسجين (Phosgene) أو ثيوفوسجين (Thiophosgene) في وجود محفز قاعدي.



المخطط (18): تحضير Pyrrolo-imidazole عن طريق تكتيف الحلقي.

### 2.4.II. تفاعل N-methoxylamide المرتبطة بال Pyrrole

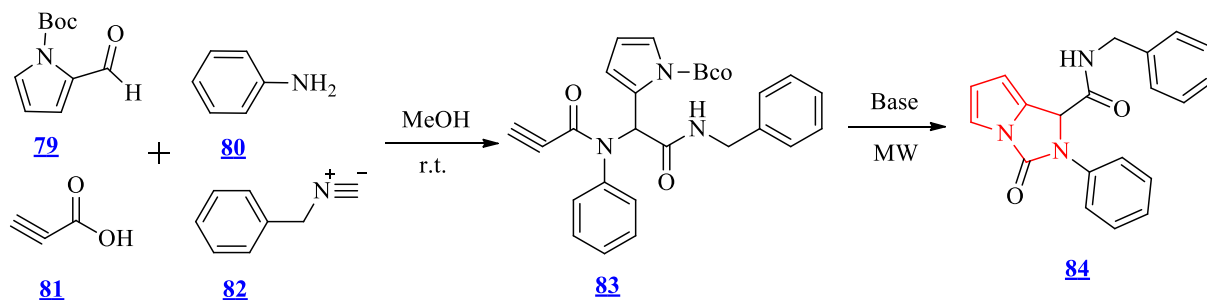
في عام 2018، قام Kong. W وزملاؤه [24] بتفعيل الرابطة الكيميائية C<sub>2</sub>-H في جزيئات البيرول المحمية بمجموعة N-methoxylamide **77**، وذلك باستخدام محفز معدن البالاديوم (Pd(0)) الهوائي، هذا التفعيل سمح بإدخال مجموعة إيزوسيانيد (Isocyanide) في الموقع C<sub>2</sub> مما أدى إلى تكوين مشتقات جديدة pyrrolo[1,2-c]imidazole **78** هذا التفاعل يمثل تقدماً مهماً في مجال تفعيل الروابط C-H (المخطط 19)، ويوفر طريقة جديدة لتخليق مركبات حلقيّة غير متجانسة ذات أهمية صيدلانية وصناعية.



المخطط (19): تحضير مشتقات Pyrrolo-imidazole عن طريق تفعيل الرابطة C<sub>2</sub>-H.

## 3.4.II. باستخدام تفاعل أوجي (Synthesis of pyrrolo-imidazole by Ugi reaction)

في عام 2019، تم تطوير طريقة سهلة وفعالة لتصنيع مشتقات pyrrolo-imidazole من قبل Zhang. M وزملائه [25] باستخدام تفاعل أوجي متعدد المركبات (Ugi-4CR). في هذه الطريقة يتفاعل *tert-butyl 2-formyl-1H-pyrrole-1-* مع الأنيلين (80) وحمض البروبيوليك (81) وبنزيل إيزوسيانيد (Benzyl isocyanide) (82) في الميثانول مخطط 20 فنتحصل على الوسيط 83 الذي يتم تحويله إلى pyrrolo-imidazole 84 باستخدام الميكروويف في وسط قاعدي.



المخطط (20): تحضير Pyrrolo-imidazole عن طريق تفاعل Ugi-4CR.

## خلاصة

تناولنا في هذا الجزء من الفصل الثاني ملخص عام لمجموعة من الطرق المستخدمة لتحضير مشتقات البيريميدين، البيورين، البيرول، والبيرولو-إيميدازول.

تعدّ هذه المركبات من العناصر الأساسية نظرًا لدورها الأساسي في تصميم وتطوير العديد من الأدوية والمركبات النشطة بيولوجيًا حيث أكثر من 50% من الأدوية المسوقة تحتوي في بنيتها الكيميائية على حلقات غير متجانسة.

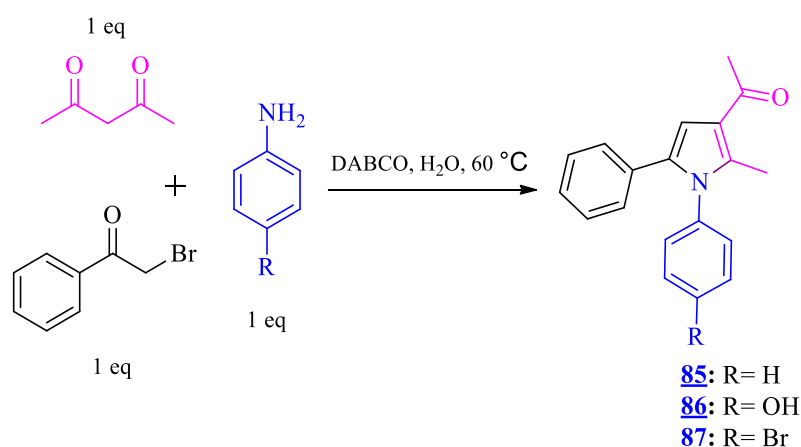
النتائج والمناقشة

*Results & Discussion*

**I. تحضير مشتقات البيريبيدين والبيورين المرتبطة بالبيورول الجديدة انطلاقاً من تفاعل *Hantzsch* متعدد المركبات (*Synthesis of new pyrimidine- and purine ligated pyrrole derivatives*)**

### 1.1. تحضير مشتقات *N*-aryl-pyrrole

تعتمد دراستنا الحالية لتصنيع مشتقات *pyrrole* على تفاعل *Hantzsch* متعدد المركبات وفقاً للطريقة الموضحة في دراسات سابقة [26-27]. هذه الطريقة تعتمد على تكثيف الأمينات العطرية مثل *aniline*، *p-aminophenol*، أو *p-bromoaniline* مع الاسيتيل الأسيتون (*Acetylacetone*)، و 2-بروموأسيتوفينون (*2-bromoacetophenone*) باستخدام الماء كمذيب عند درجة حرارة 60 °م وبوجود 5 mol% من *DABCO* (*1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane*) كمحفز (المخطط 21).



#### المخطط (21): تحضير مشتقات *N*-aryl-pyrrole

تتم مراقبة تقدم التفاعل باستخدام الكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، مع استخدام كلوريد الميثيلين ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) كمذيب. بعد اكتمال التفاعل، يبرد الخليط إلى درجة حرارة العادية ثم تستخلص المكونات العضوية يتم باستخدام كلوريد الميثيلين ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). بعد ذلك، تضاف كبريتات المغنيسيوم ( $\text{MgSO}_4$ ) للتجفيف وإزالة الرطوبة ( $\text{H}_2\text{O}$ ). بعد ذلك تتم عملية تبخير المذيب تحت ضغط منخفض فتتحصل على بقايا زيتية. هذه الأخير يتم تنقيتها بواسطة تقنية كروماتوغرافيا العمود، باستخدام خليط من أستات الإيثيل (*Ethyl acetate*) والهكسان (*Hexane*) بنسبة 2:8 كمذيب. وفي الأخير تم عزل المركبات **85**، **86** و **90** كزيتات صفراء بمرودود جيد. المرودود وملخص الخصائص الطيفية للمركبات المتحصل عليها موجودة في الجدول 1.

#### الجدول 1. المرودود وملخص الخصائص الطيفية لمركبات *N*-aryl-pyrrole

Comp	1,3-dicarbonyl	Arylamine	Time (hrs)	Yield (%)	IR ( $\text{Cm}^{-1}$ )			MS ESI (m/z)
					C-N	C=O	C=C	
<b>85</b>	Acetylacetone	Aniline	1.5-2h	87	1223	1654	1501	276.1379
<b>86</b>		<i>p</i> -aminophenol	1.5-2h	89	1220	1665	1519	292.1334
<b>87</b>		<i>p</i> -bromoaniline	2-3h	90	1313	1654	1595	354.0488

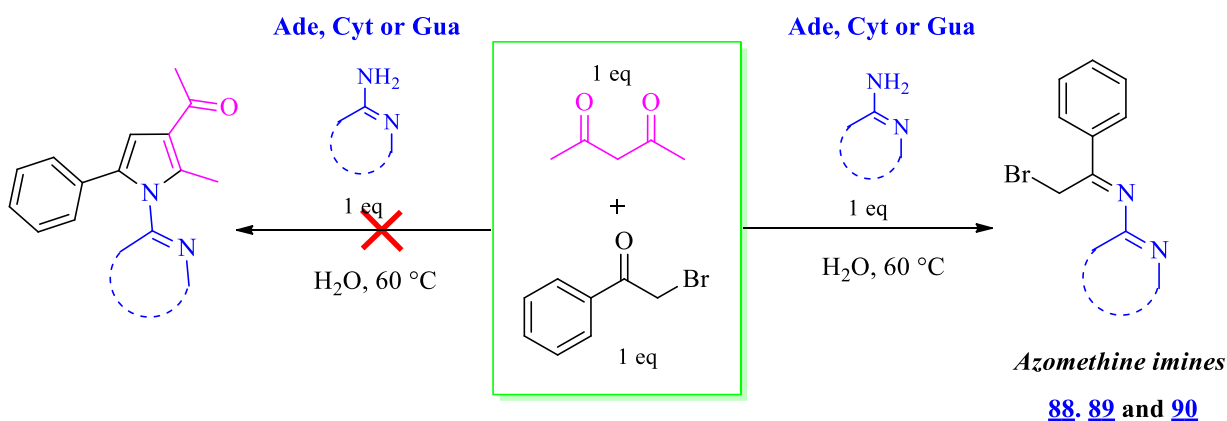
من خلال هذه النتائج الموجودة في الجدول 1، نلاحظ أن استخدام الماء كبديلا للمذيبات العضوية في التفاعل أعطى مشتقات *N-aryl-pyrrole* بمرودودًا جيدًا في وجود DABCO كمحفز قاعدي. حيث ساهم النشاط التحفيزي لـ DABCO في تسريع التفاعل وتحسين مردوده. أظهرت النتائج أيضًا تأثير المجموعات المانحة للإلكترونات مثل OH و Br في الموضع 4 للمجموعات الأمينية العطرية على مردود التفاعل في كلا المركبين **86** و **87**.

## 2.1. استخدام القواعد الأزوتية لتحضير مشتقات البيروول (*Pyrrole derivatives*)

في هذه المرحلة سوف نقوم بتحضير مشتقات البيروول وفق تفاعل *Hantzsch* السابق مع تغيير في شروط التفاعل وبعض المتفاعلات مثل استخدام القواعد الأزوتية كمجموعات أمينية واستخدام مجموعات *1,3-dicarbonyls* مختلفة عن متفاعل الـ *acetylacetone*

### 1.2.1. استبدال *Arylamine* بالقواعد الأزوتية (*Nucleobases*) في التفاعل السابق

وفقًا للطريقة الموضحة في الدراسة المذكورة سابقا [26-27]، استبدلت الأمينات العطرية بالقواعد الأزوتية التي تحتوي على مجموعة أمينية ( $\text{NH}_2$ ) مثل الأدينين (*Adenine*) والسيتوزين (*Cytosine*) والجوانين (*Guanine*)، في المخطط 22. في هذه الحالة، نقوم بتفاعل القواعد الأزوتية مع 2-بروموأسيتوفينون (*2-bromoacetophenone*)، وأستيل الأسيتون (*Acetylacetone*) وفق الشروط السابقة (التسخين في وسط مائي بالارتداد لمدة تتراوح بين 5 إلى 6 ساعات عند درجة حرارة 60 م°) في غياب المحفز. تحصلنا في هذه المرحلة على مشتقات جديدة من قواعد شيف (*Schiff bases*) التي تحتوي على مجموعة الأزوميثين (*Azomethine imine*) **88-90** بدلا من مشتقات البيروول المحتملة.



### المخطط (22): تحضير *Azomethine imines*.

تمت متابعة التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (حتى اختفاء جميع المتفاعلات). بعد ذلك يترك الخليط ليبرد عند درجة حرارة الغرفة ثم ترشح المادة المترسبة. بعد ذلك يتم غسل هذه المادة عدة مرات بالأثير البترولي، وإعادة بلورتها في الإيثانول (EtOH) عند درجة حرارة منخفضة فتتحصل على المركبات **88**، **89** و **90** بمرودود 97% و 77% و 40% على التوالي (الجدول 2).

الجدول 2. المردود والخصائص الفيزيائية و الكيميائية لمشتقات *Azomethine imine* **90-88**

Comp	1,3-dicarbonyl	Nucleobase	Time (hrs)	Yield (%)	m.p. (°C)
<b>88</b>		Adenine	5-6h	97	271-273
<b>89</b>	Acetylacetone	Cytosine	5-6h	77	196-198
<b>90</b>		Guanine	5-6h	40	>300

دراسة الخصائص الطيفية للمركبات **90-88**

لتحديد البنية الكيميائية للمركبات المحضرة (**90-88**) استخدمنا طرق التحليل الطيفي الممكنة مثل الأشعة تحت الحمراء (IR)، الرنين النووي المغناطيسي للبروتونات ( $^1\text{H NMR}$ )، والرنين النووي المغناطيسي للكربون ( $^{13}\text{C NMR}$ ).

الأشعة تحت الحمراء: تظهر أطراف الأشعة تحت الحمراء لمشتقات الأزوميثين المحضرة **90-88** (الجدول 3)، حزم امتصاص عند ( $3038-3318\text{ cm}^{-1}$ ) تتوافق مع اهتزازات رابطة NH بالإضافة إلى وجود حزمة امتصاص خاصة بالرابعة الكربونيلية ( $\text{C=O}$ ) لمجموعة الأמיד في حدود  $1662\text{ cm}^{-1}$  و  $1676\text{ cm}^{-1}$  في كل من المركبين **90** و **89**. علاوة على ذلك، نلاحظ ظهور حزمة امتصاص قوية في المجال ( $1558-1609\text{ cm}^{-1}$ ) خاصة بالوظيفة إيمين (*Imine*) ( $\text{C=N}$ )، مما يؤكد تشكل قاعدة شيف (*Schiff bases*).

الجدول 3. قيم مطيافية الأشعة تحت الحمراء لقواعد شيف (*Schiff bases*) للمركبات **90-88**.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	Compound	N-H	C=O	C=N	C-Br
	<b>88</b>		3038	-	1593
<b>89</b>		3063	1676	1609	685
<b>90</b>		3318-3059	1662	1558	686

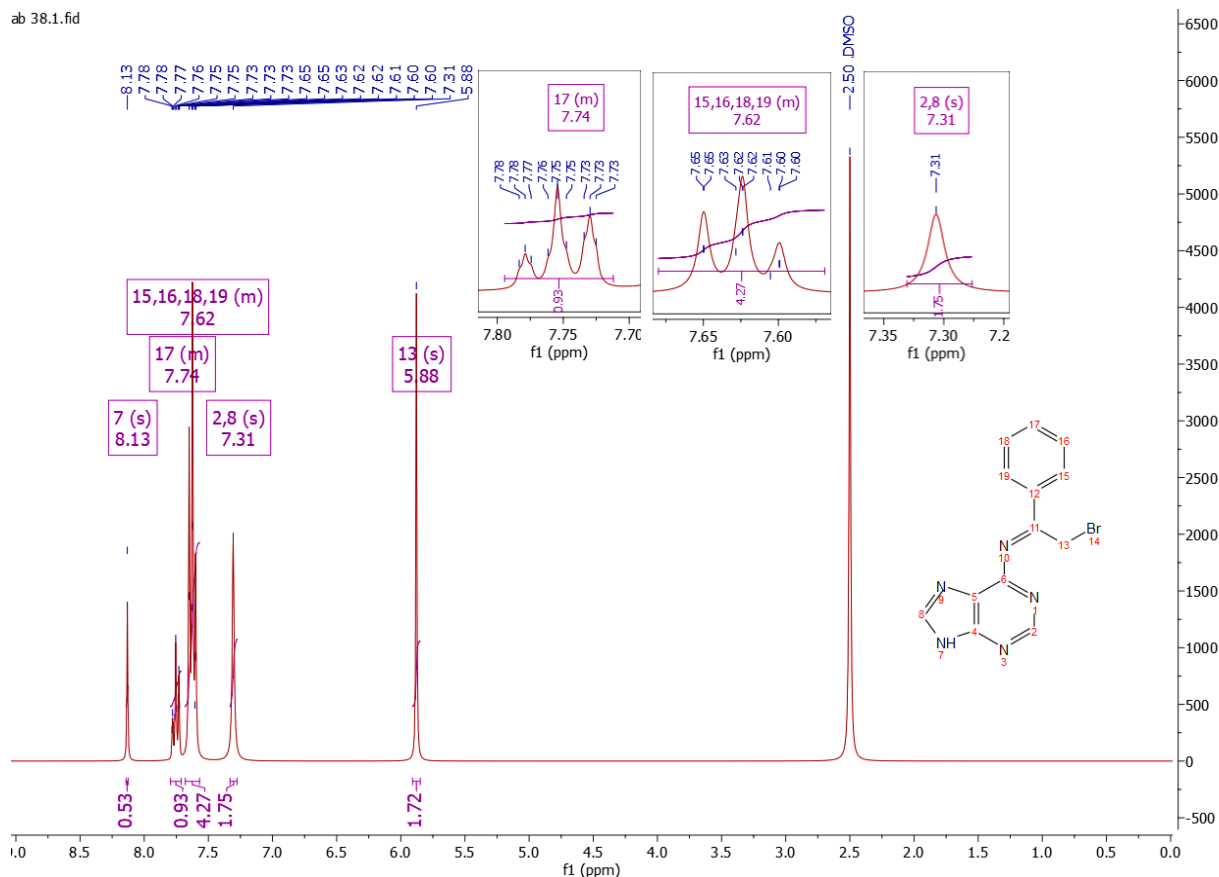
الرنين النووي المغناطيسي: من خلال تحليل نتائج أطراف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ( $^1\text{H NMR}$ ) لمركبات (*Azomethine imine*) **90-88** الموجودة في الجدول 4 يمكننا التأكد من الصيغة الكيميائية المفصلة لهذه المركبات.

الجدول 4. قيم مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ( $^1\text{H NMR}$ ) لمشتقات *Azomethine*.

Comp	$^1\text{H NMR}$ ( $\delta$ : ppm)				
	NH	H-Ar	$\text{CH=N}_{\text{purine}}$	$\text{CH=CH}_{\text{ethylenic}}$	$\text{CH}_2\text{-Br}$
<b>88</b>	8.13 (s, 1H)	7.62-7.74 (s, 1H)	7.31 (s, 1H)	-	5.88 (s, 2H)
<b>89</b>	11.62 (s, 1H)	7.99 (d, 2H), 7.42 (m, 3H)	-	5.68 (d, 1H), 6.62 (d, 1H)	5.23 (s, 2H)
<b>90</b>	12.33 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)	6.67 (s, 1H)	2.38 (s, 3H)	-	2.06 (s, 3H)

فمثلا طيف  $^1\text{H NMR}$  للمركب **88** الموضح في الشكل **21**، نلاحظ وجود الإشارات التالية:

- وجود إشارة عند (8.13 ppm) تمثل بروتون المجموعة (NH) في حلقة الإيميدازول.
- ظهور إشارة متعددة (*Multiplet*) ما بين (7.62-7.74 ppm) خاصة ببروتونات المجموعة فينيل (5H).
- المجموعة الميثيلين (-CH<sub>2</sub>-) المرتبطة بذرة البروم (Br) تظهر على شكل إشارة أحادية (*Singlet*) عند (5.88 ppm).



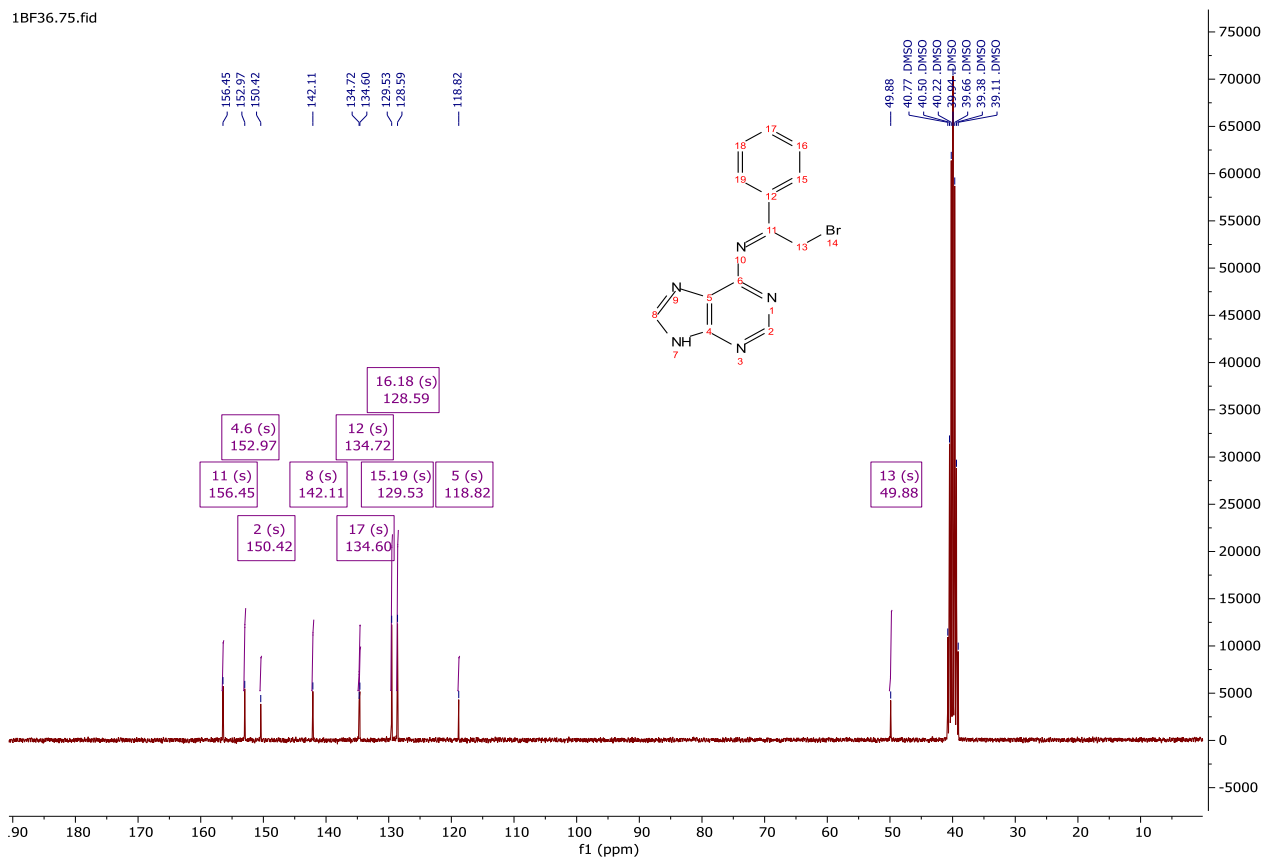
الشكل (21): طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب **88** (300 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)

أما بالنسبة لأطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون-13 ( $^{13}\text{C NMR}$ ) الموجودة في الجدول 5 و الشكل 22، فيلاحظ أنها تظهر قمم مميزة تؤكد تكوين مختلف مشتقات الأزوميثين اليمين المرتبطة بحلقات البيريمين والبيورين (90-88).

الجدول 5. قيم مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للكربون ( $^{13}\text{C NMR}$ ) لمشتقات *Azomethine imine* **90-88**

Comp	$^{13}\text{C NMR}$ ( $\delta$ : ppm)
<b>88</b>	49.88, 156.45, 134.72, 134.60, 129.52, 128.59, 152.97, 150.42, 142.11, 150.42
<b>89</b>	30.47, 146.54, 130.32, 129.15, 128.49, 128.29, 147.19, 134.02, 108.23, 146.58
<b>90</b>	33.14, 128.73, 134.84, 129.59, 129.38, 128.42, 136.74, 133.63, 134.51, 126.76, 129.12

- من خلال النتائج الموجودة في الجدول **الجدول 5** والشكل **22** نلاحظ ظهور جميع الإشارات الخاصة بهذه المركبات مثل:
- إشارة عند المجال (128.73-156.45 ppm) تعود الى ذرة الكربون ذات التهجين  $Sp^2$  المرتبطة بمجموعة الأمينية (C=N).
- ظهور إشارات ذرات الكربون لمجموعات الفينيل في مجال (128.29-134.84 ppm).
- نلاحظ وجود إشارة أخرى في المجال (30-50ppm) تعود إلى المجموعة (-CH<sub>2</sub>-Br) حيث ذرة الكربون لها تهجين  $sp^3$ .

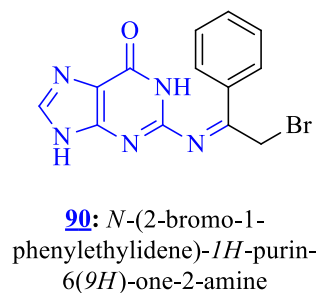
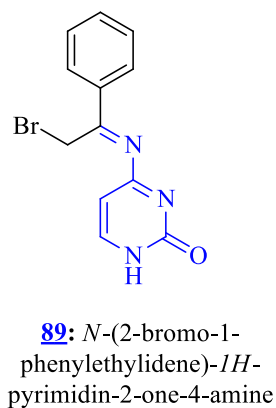
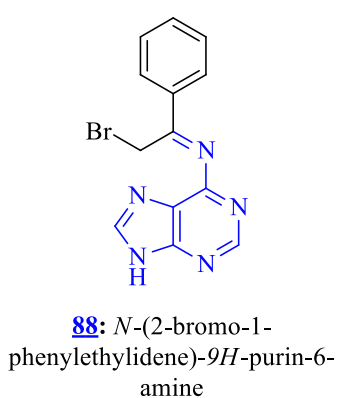
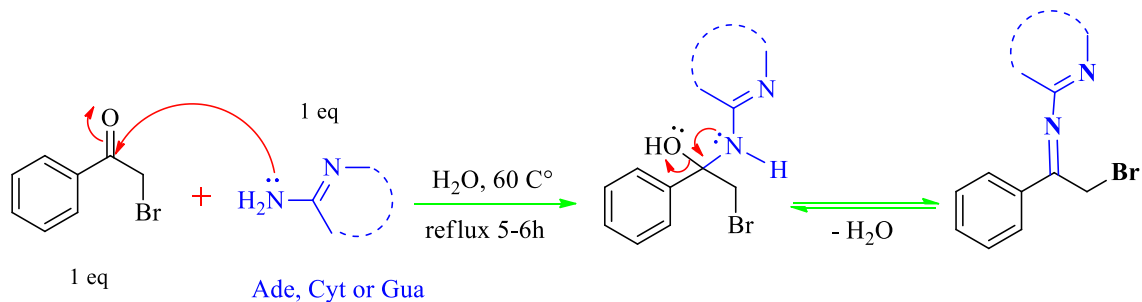


الشكل (22): طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^{13}C$  NMR للمركب **88** (75 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm).

بناءً على المعطيات الطيفية (IR،  $^1H$  NMR و  $^{13}C$  NMR) الخاصة بالمركبات **88-90**، التي تؤكد عدم دخول *acetylacetone* في تفاعل *Hantzsch* في هذه الحالة و ذلك نظرا لغياب مجموعة الكاربونيل (C=O) الخاصة بهذا المركب في طيف IR و غياب مجموعة الميثيل (CH<sub>3</sub>) في طيف  $^1H$  NMR وهو ما يؤكد عدم تشكل حلقة البيرول في غياب المحفز. وبالتالي تتفاعل القواعد الأزوتية (*Nucleobases*) كأمينات أولية مع 2-بروموأسيتوفينون (*2-bromoacetophenone*) ككربونيل فنتحصل على قواعد شيف (*Schiff bases*) (**88-90**).

من المحتمل أن عدم تفاعل الـ *acetylacetone* كان نتيجة شروط التفاعل المذكورة سابقا (عند درجة حرارة 60 م° وغياب المحفز DABCO). حيث يؤدي هذا الأخير إلى إثارة *1,3-dicarbonyles* من خلال تشكل الإينولات (*Enolization*) التي تتفاعل بطريقة أسهل من الكربونيل بالإضافة إلى احتمال التأثير الضعيف لدرجة الحرارة والمقدرة بـ 60 م°.

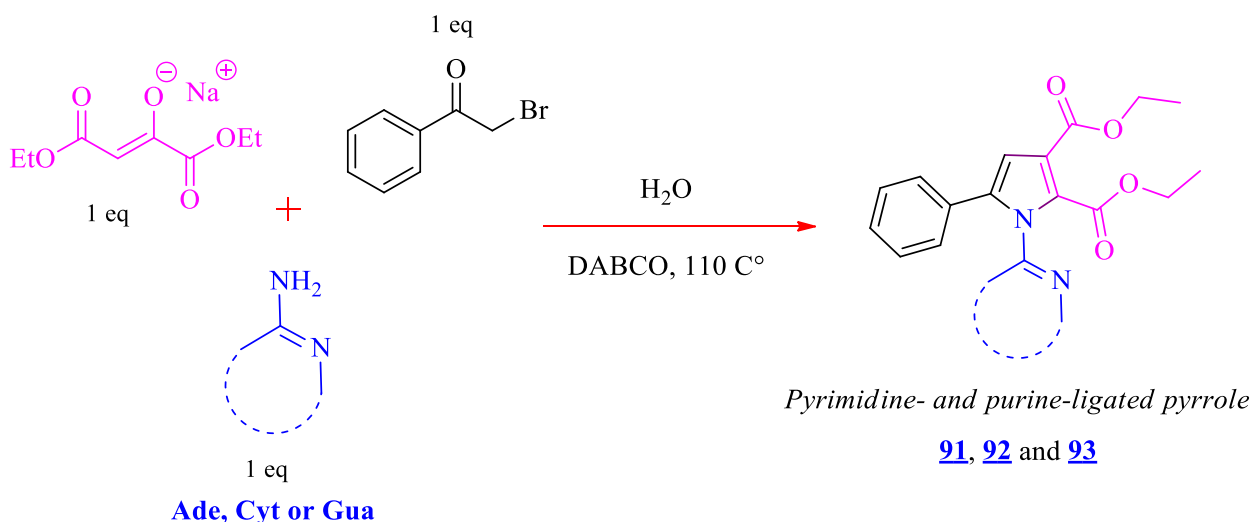
من جهة أخرى، يؤثر السحب الإلكتروني لمجموعة الكربونيل (C=O) في رابطة الأميدية حلقة السيتوزين والجوانين (المركب 89 و 90) على توزيع الشحنة الإلكترونية في القواعد الأزوتية وهو ما يؤدي إلى تقليل الكثافة الإلكترونية على ذرة النيتروجين في مجموعات الأمينية (NH<sub>2</sub>) مما يؤدي إلى تقليل سرعة التفاعل ومردوده. من خلال النتائج الطيفية المذكورة أعلاه، فإن الآلية المحتملة للتفاعل تكون حسب المخطط 23 التالي:



المخطط (23): آلية التفاعل المقترحة للحصول على المركبات 88-90.

2.2.I استخدام *Sodium diethyl oxalacetate*

في هذه الحالة سوف نقوم باستبدال أسيتيل الأسيتون (*Acetylacetone*) بواسطة ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (*Sodium diethyl oxalacetate*) في تفاعل *Hantzsch* متعدد المركبات (المخطط 24).  
نقوم بمزج ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (*Sodium diethyl oxalacetate*) مع 2-بروموأسيتوفينون (-2 *bromoacetophenone*) والقاعدة الأزوتية (*Adenine*، *Cytosine*، أو *Guanine*) في وجود (5 mol%) من المحفز *DABCO* والماء كمذيب. بعد ذلك يسخن المزيج إلى درجة حرارة 110 °م مع الارتداد لمدة تتراوح ما بين 7 إلى 8 ساعات. هذا التفاعل موضح في المخطط 24 التالي.



المخطط (24): تحضير *Pyrimidine- and purine-ligated pyrrole* حسب تفاعل *Hantzsch*.

يتم تتبع تقدم التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) حتى اختفاء جميع المتفاعلات. بعد ذلك، يبرد الخليط الناتج إلى درجة الحرارة العادية فيتشكل لنا راسب أبيض مصفر يتم فصله بالترشيح. يعاد بلورة المركب في خليط من الإيثانول والماء بنسبة 50:50 (Ethanol/water (50:50)) عند درجة حرارة منخفضة فتتحصل على المركبات *Pyrimidine- and purine-ligated pyrrole* **91**، **92** و **93** بمردود 23%، 36% و 74% على التوالي. النتائج المتحصل عليها والخصائص الفيزيائية و الكيميائية موضحة في الجدول 6.

الجدول 6. الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات *Pyrimidine- and purine-ligated pyrrole* **91-93**.

Comp	1,3-dicarbonyl	Nucleobase	Time (hrs)	Yield (%)	m.p. (°C)	MS ESI (m/z)
<b>91</b>	Sodium	Adenine	7-8h	23	274-276	406.1506
<b>92</b>	diethyl	Cytosine	7-8h	36	224-226	382.1406
<b>93</b>	oxaloacetate	Guanine	7-8h	74	298-300	422.1457

### دراسة الخصائص الطيفية للمركبات **91-93**

تم التعرف على المركبات **91-93** التي قمنا بتحضيرها باستخدام تقنيات التحليل الطيفي المختلفة مثل الأشعة تحت الحمراء (IR)، الرنين النووي المغناطيسي للبروتونات ( $^1\text{H NMR}$ )، الرنين النووي المغناطيسي للكربون ( $^{13}\text{C NMR}$ ).

الأشعة تحت الحمراء: تظهر أطيف الأشعة تحت الحمراء لمشتقات البيريميدين والبيورين المرتبطة بالبيورول المحضرة **91-93** (الجدول 7)، حزم امتصاص عند ( $3093-3318\text{ cm}^{-1}$ ) تتوافق مع اهتزازات رابطة N-H بالإضافة الى وجود حزمة امتصاص خاصة بالرابطه الكربونيلية (C=O) لمجموعة الأستر في حدود  $1690\text{ cm}^{-1}$  و  $1739\text{ cm}^{-1}$  ولمجموعة الأמיד في حدود  $1670\text{ cm}^{-1}$  و  $1697\text{ cm}^{-1}$  في كل من المركبين **93** و **92**. علاوة على ذلك، تظهر حزمة خاصة بالرابطه الثنائية (C=C) وبالرابطه (C-N) في المجال ( $1467-1613\text{ cm}^{-1}$ ) و ( $1302-1373\text{ cm}^{-1}$ ) الموجودة في حلقة البيورول. كما تظهر حزمة أخرى خاصة بالرابطه (C-O) تظهر في المجال ( $1180-1222\text{ cm}^{-1}$ ).

الجدول 7. قيم مطيافية الاشعة تحت الحمراء لمختلف المركبات **91-93**.

	<b>91</b>	<b>92</b>	<b>93</b>
<i>Comp</i>			
<i>N-H</i>	3093	3353	3107-3318
<i>C=O<sub>ester</sub></i>	1692	1739	1690
<i>C=O<sub>amid</sub></i>	-	1697	1670
<i>C=C</i>	1569	1613	1467
<i>C-N</i>	1302	1369	1373
<i>C-O</i>	1222	1215-1180	1208

الرنين النووي المغناطيسي: من خلال تحليل نتائج أطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ( $^1\text{H NMR}$ ) لمشتقات البيريميدين والبيورين المرتبطة بالبيورول (**91-93**) الموضحة في الشكل **23**، **24** و **25** التي ساهمت في تحديد بنية المركبات بدقة.

يتميز طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ( $^1\text{H NMR}$ ) للمركب **91**، كما هو موضح في الشكل **23**، بظهور عدة اشارات مميزة.

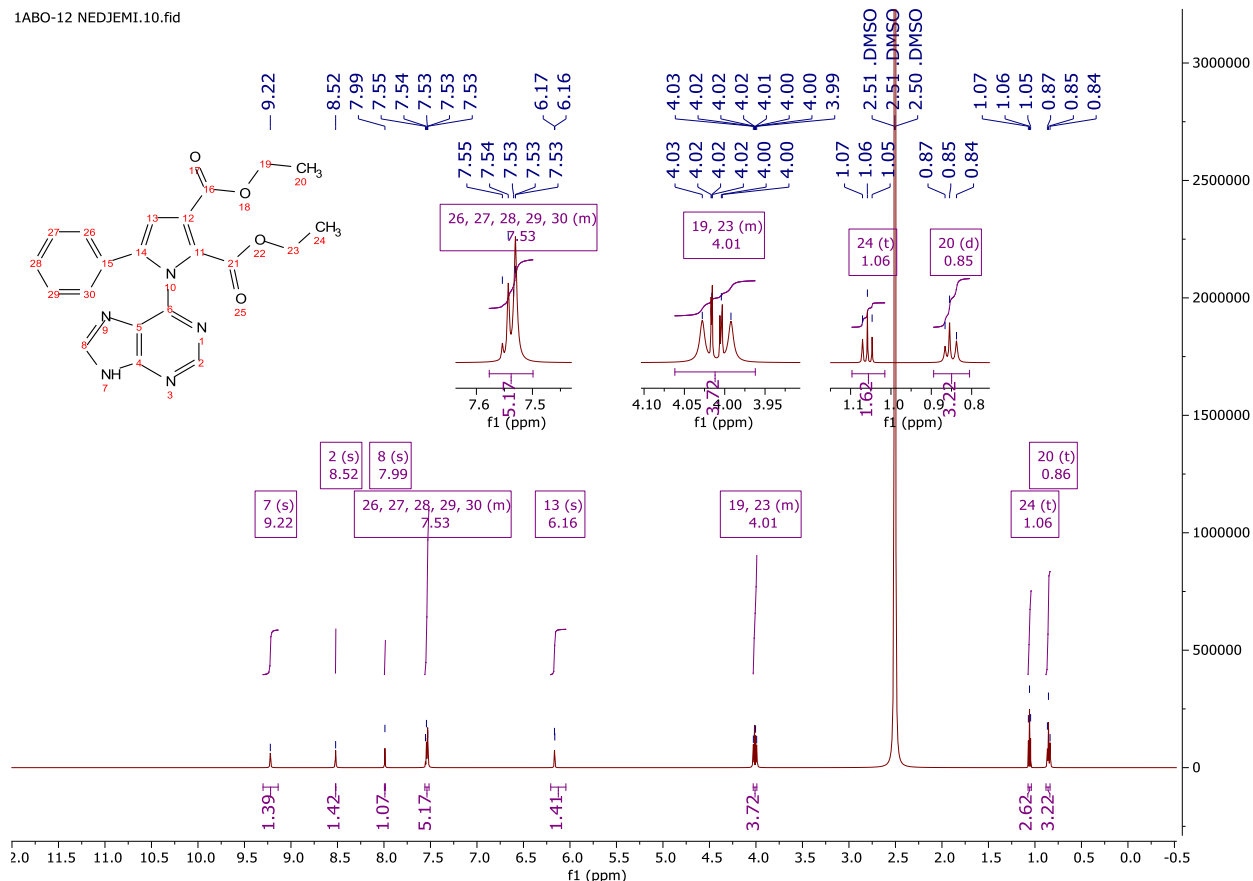
- تظهر إشارة منفردة (*Singlet*) عند الإزاحة (9.22 ppm) تعود إلى بروتون الإيميدازول (1H) لمجموعة (NH) في حلقة البيورين.

- وجود إشارتان عند الإزاحة (7.99 ppm) و (8.52 ppm) تظهر على شكل إشارة أحادية (*Singlet*) تعودان الى بروتون (1H) المرتبط برابطة مزدوجة (CH=N) في حلقة البيورين (البيريميدين والإيميدازول).

- تظهر إشارات متعددة (*Multiple*) عند الإزاحة (7.53 ppm) تعود إلى (5H) في حلقة فينيل.

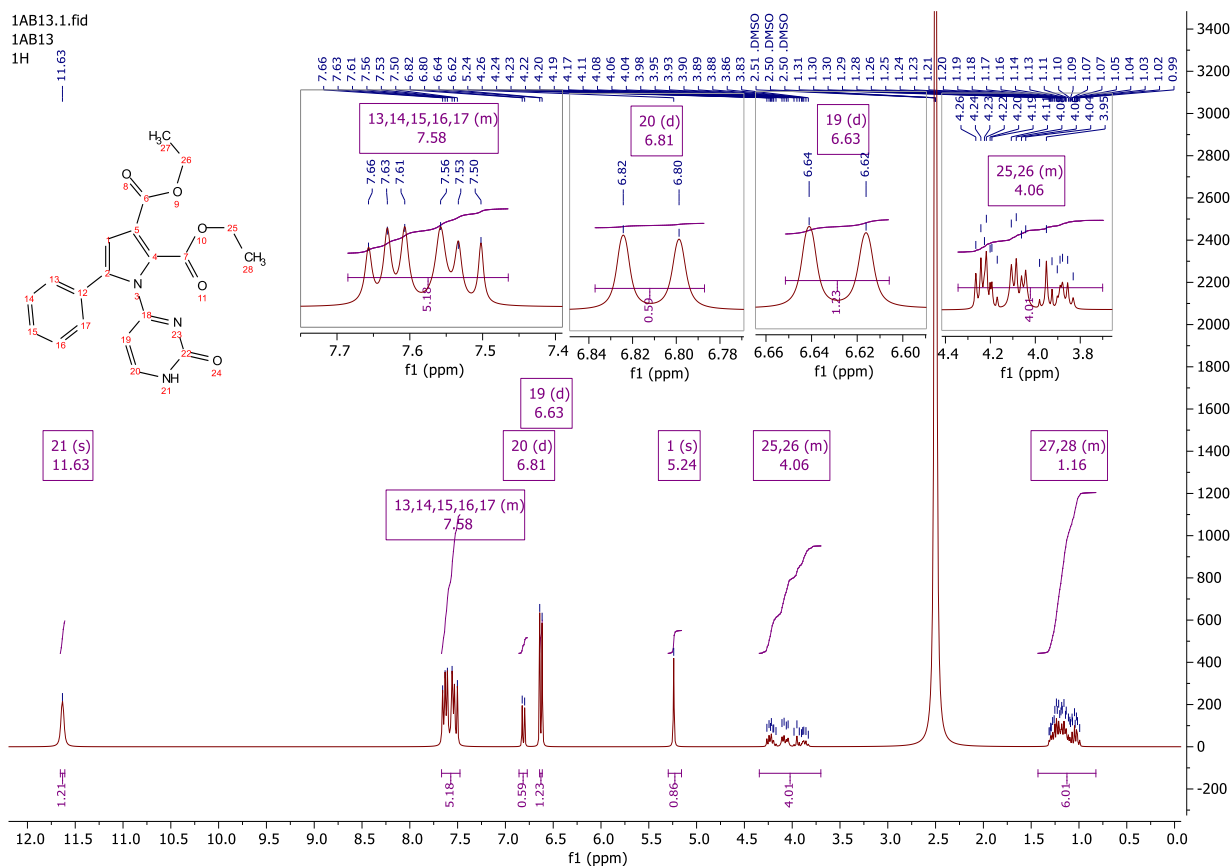
- البروتون H لمجموعة (CH) حلقة البيورول يظهر على شكل إشارة أحادية (*Singlet*) عند الإزاحة (6.16 ppm).

- تظهر بروتونات الميثيلان (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) على شكل إشارة رباعية (*Quadruplet*) عند الازاحة (4.03-3.99 ppm)، بينما تظهر بروتونات الميثيل (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) المرتبطة بالوظيفة الأسترية على شكل إشارة ثلاثية (*Triplet*) عند الازاحة (0.86, 1.06 ppm).



الشكل (23): طيف الرنين المغناطيسي النووي <sup>1</sup>H NMR للمركب **91** (600 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm).

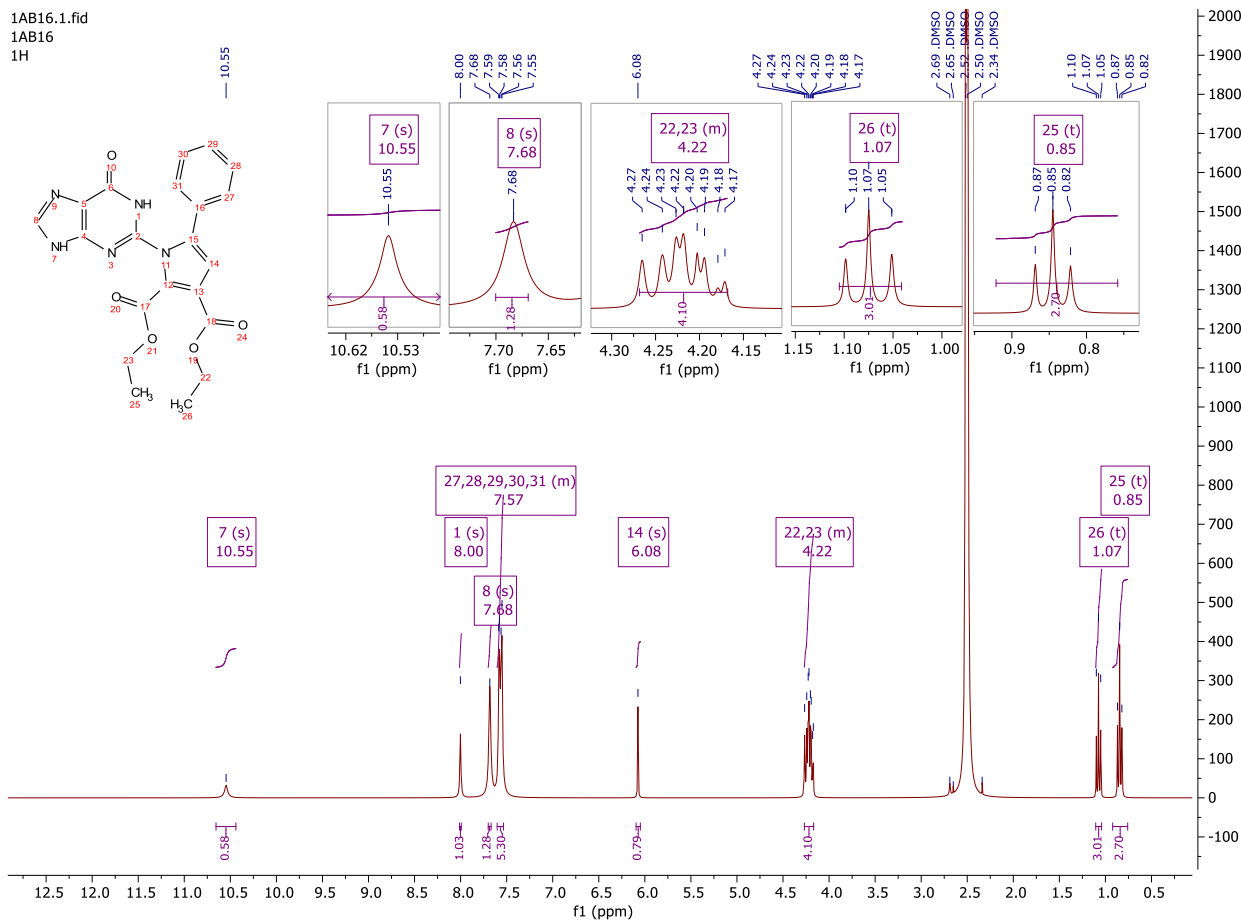
في طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب **92** (الشكل 24)، لوحظت إشارة أحادية (*Singlet*) عند (11.63 ppm) تعود إلى (1H) لمجموعة الأميدية (NH) في حلقة البيريميدين، بينما ظهرت إشارات متعددة (*Multiplet*) في المجال (7.67-) (7.48 ppm) منسوبة إلى بروتونات الفينيل. كما أظهر الطيف إشارتين على شكل إشارة أحادية (*Singlet*) عند (6.81 ppm) و(6.63 ppm) تعودان إلى بروتونين (2H) لمجموعة الإيثيلين (CH=CH) في حلقة البيريميدين، بالإضافة إلى إشارة أحادية أخرى (*Singlet*) عند الازاحة (5.24 ppm) تعود إلى (1H) لمجموعة (CH) لحلقة البيرول. علاوة على ذلك، ظهرت إشارات متعددة (*Multiplets*) عند الازاحة (4.06 ppm) وأخرى عند الازاحة (1.16 ppm) منسوبة إلى بروتونات مجموعة الميثيلان (2CH<sub>2</sub>) والميثيل (2CH<sub>3</sub>) لوظيفة الاستر على التوالي.



الشكل (24): طيف الرنين المغناطيسي النووي  $^1\text{H}$  NMR للمركب **24** (300 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm).

بالنسبة للمركب **23**، يتميز الطيف ( $^1\text{H}$  NMR) الموضح في الشكل **25** بوجود جميع الإشارات الخاصة بهذا المركب مثل:

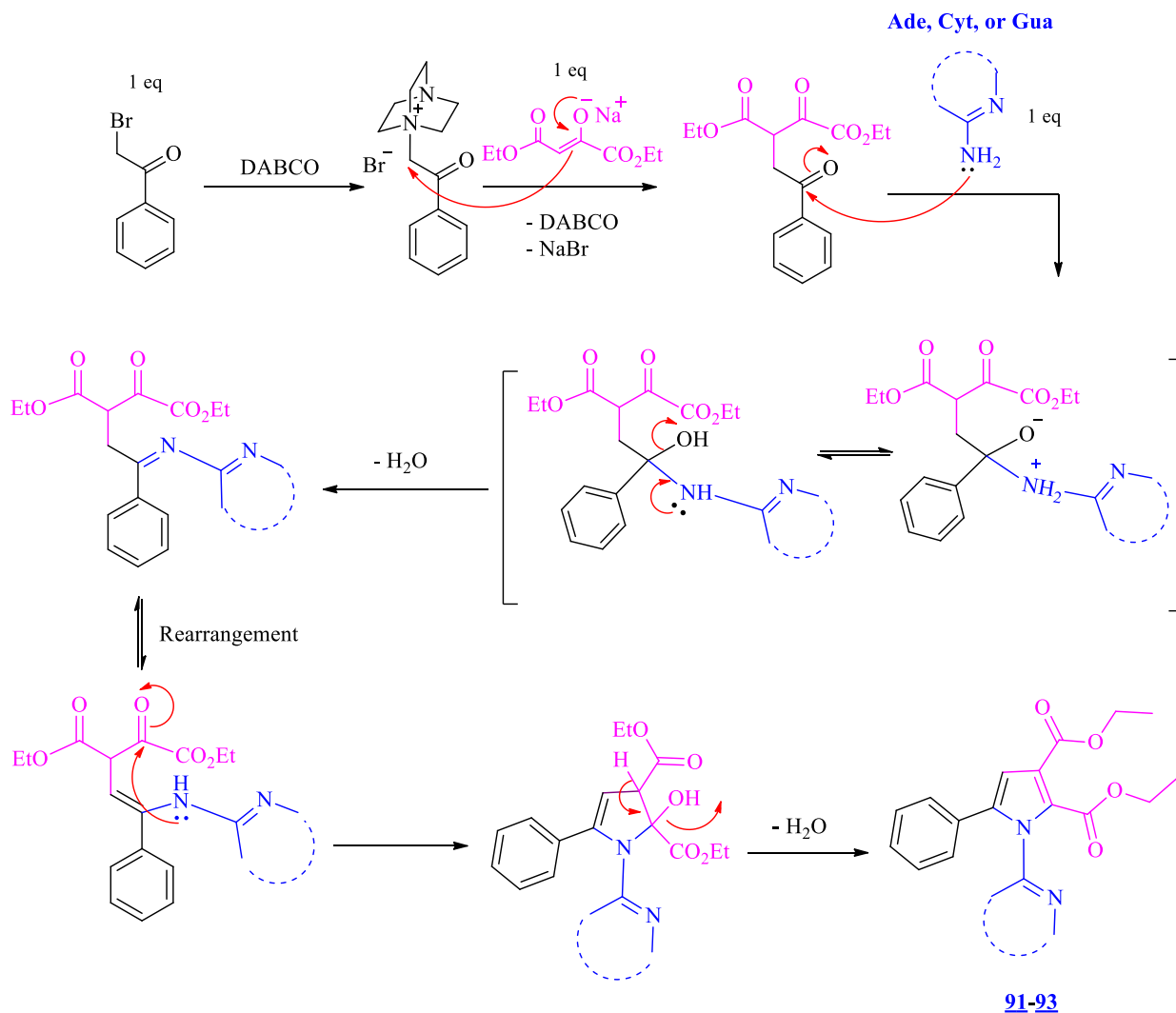
- وجود إشارتين أحاديتين (*Singlet*) عند 10.55 ppm و 8 ppm تمثلان بروتونات المجموعتين (NH) في حلقتي الإيميدازول والبيريميدين على التوالي.
- ظهور إشارة متعددة (*Multiplet*) بين (7.60-7.53 ppm) خاصة بروتونات المجموعة الفينيل.
- إشارة أحادية (*Singlet*) عند (6.08 ppm) خاصة بروتون المجموعة (CH) في حلقة البيروول.
- إضافة الى ذلك، نلاحظ وجود الإشارات الخاصة بمجموعي الميثيل والميثيلان ( $\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$ ) على شكل إشارات ثلاثية (*Triplet*) و رباعية (*Quadruplet*) عند (0.85-1.07 ppm) و (4.22 ppm) على التوالي.



الشكل (25): طيف الرنين المغناطيسي النووي  $^1\text{H}$  NMR للمركب **93** (300 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm).

بناءً على المعطيات الطيفية ( $^1\text{H}$  NMR، IR) الخاصة بالمركبات **91-93**، فإنه عند إستبدال *acetylacetone* بـ *sodium diethyl oxalacetate* في تفاعل *Hantzsch* في وجود (5 mol%) من محفز DABCO و الماء ( $\text{H}_2\text{O}$ ) نلاحظ تشكل مشتقات البيريبيدين والبيورين المرتبطة بالبيرول (*Pyrimidine- and purine-ligated pyrrole derivatives*) التي تحتوي على مجموعتي أستر في الموضع 2 و 3 من حلقة البيرول.

الآلية المحتملة لتفاعل تشكل مشتقات *Pyrimidine- and purine-ligated pyrrole* تكون حسب المخطط 25 التالي:



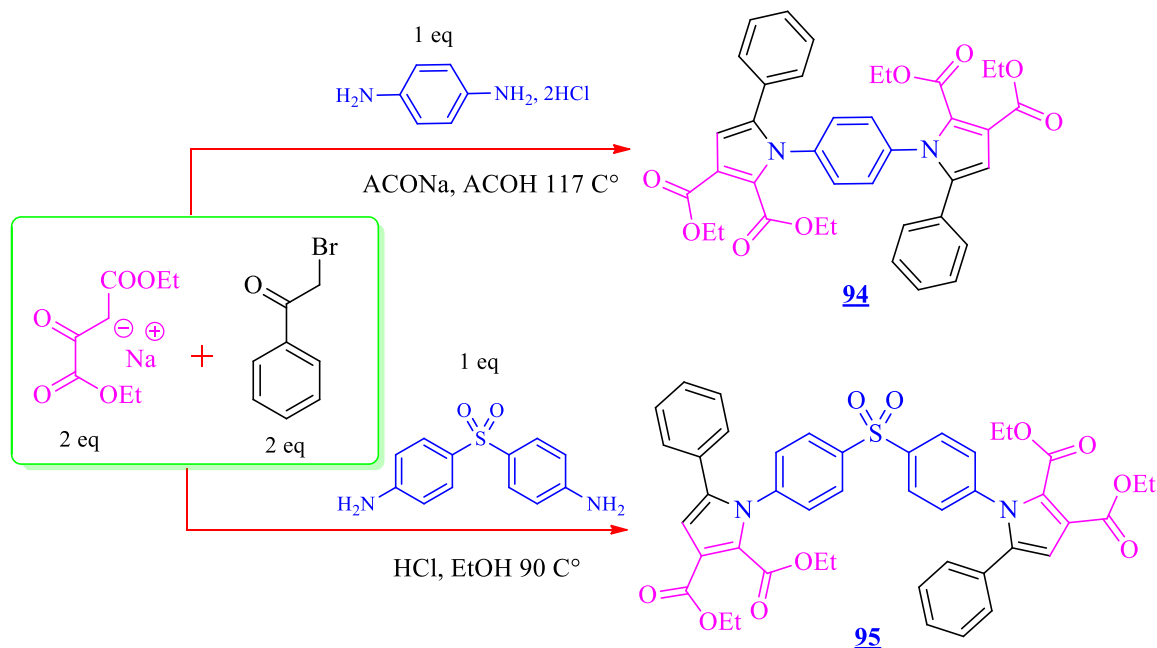
المخطط (25): آلية التفاعل المقترحة للمركبات **93-91**.

## II. تحضير مشتقات *Bis-pyrroles* و *Bis-dioxopyrroles* حسب تفاعلات *Hantzsch* و *Biginelli*

### 1.II. تحضير مشتقات *Bis-pyrroles* إنطلاقاً من تفاعل *Hantzsch*

اعتماداً على النتائج السابقة، يمكن استخدام تفاعل *Hantzsch* لتحضير مشتقات *Bis-pyrroles* [94-95](#) الجديدة كلياً. وتعتمد الاستراتيجية المقترحة في المخطط 26 على استبدال الأمينات العطرية أو القواعد الأزوتية بواسطة مركبات *p-phenylenediamine* أو *4,4'-diaminodiphenyl sulfone* كمفاعلات تحتوي على مجموعتي أمين ( $\text{NH}_2$ ) متناظرتين في الموقع *para*.

في هذه التجربة قمنا بتعديل في تفاعل *Hantzsch* حيث استخدمنا (2 eq) من ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (*Sodium diethyl oxalacetate*) و (2 eq) 2-بروموأستوفينون (*2-bromoacetophenone*) مع (1 eq) من *p-phenylenediamine* أو *4,4'-diaminodiphenyl sulfone* في وجود محفز حمضي مثل  $\text{HCl}$  أو قاعدي مثل أسيتات الصوديوم (ACONa).



#### المخطط (26): تحضير مشتقات *Bis-pyrroles* حسب تفاعل *Hantzsch*.

يسخن خليط التفاعل بالارتداد مع الرج في الإيثانول أو حمض الأسيتيك حتى اختفاء جميع المتفاعلات. عند اكتمال التفاعل، يبرد الخليط إلى درجة الحرارة العادية ثم نضيف الماء البارد إلى الخليط مع إضافة بضع قطرات من حمض الفوسفوريك ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) عند استخدام الإيثانول كمذيب.

يفصل الراسب الناتج بالترشيح، ثم يتم غسل المادة الصلبة بالماء والهكسان عدة مرات لإزالة الشوائب. إعادة بلورة المركب باستخدام مزيج من الميثانول والماء بنسبة (50:50) عند درجة حرارة منخفضة فتحصلنا على مشتقات *Bis-pyrroles* [94](#) و [95](#) بمرود

54% و 77%. مردود وزمن التفاعل ودرجة ذوبان للمركبات [95-94](#) موضحة في الجدول 8.

الجدول 8. الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات *Bis-pyrroles* **95-94**.

Comp	Aryldiamine	Catalyst	Time (hrs)	Yield%	m.p. (°C)
<b>94</b>	<i>p</i> -phenylenediamine	ACONa	5h	54	143-145
<b>95</b>	4,4'-diaminodiphenylsulfone	HCl	5h	77	205-207

دراسة الخصائص الطيفية للمركبات **95-94**

للتعرف على الصيغ الكيميائية للمركبات المحضرة (**95-94**) تم إجراء التحليل الطيفية مثل الأشعة تحت الحمراء (IR) والرنين النووي المغناطيسي للبروتونات ( $^1\text{H NMR}$ ) و ( $^{13}\text{C NMR}$ ). أكدت دراسة الأطياف الأشعة تحت الحمراء لمشتقات *Bis-pyrroles* على التركيب الكيميائي للمركبات المحضرة **95-94** وذلك من خلال ظهور حزم امتصاص مميزة، كما هو موضح في الجدول 9. حيث لوحظ وجود حزمة امتصاص قوية في المجال (1696-1722  $\text{cm}^{-1}$ ) خاصة بالرابطة الكربونيلية (C=O) لمجموعة الأستر، وحزمة أخرى في المجال (1296-1347  $\text{cm}^{-1}$ ) خاصة بالرابطة (C-N) لحلقة البيرول. بالإضافة إلى ذلك وجود حزمتي امتصاص عند 1146  $\text{cm}^{-1}$  و 1356  $\text{cm}^{-1}$  خاصتين بالمجموعة سلفونيل ( $\text{SO}_2$ ) في المركب **95** المحضرة.

الجدول 9. قيم مطيافية الأشعة تحت الحمراء لمختلف المركبات **95-94**.

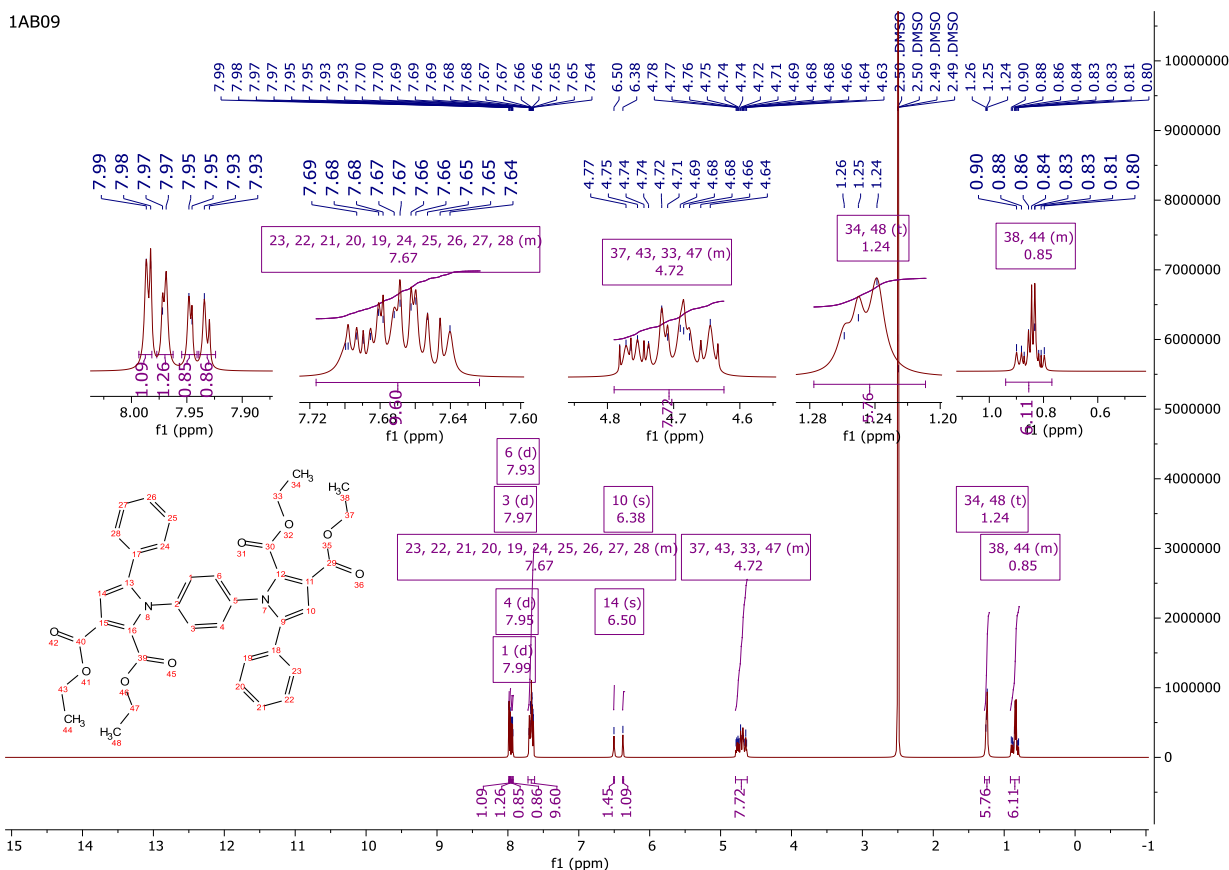
IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	Comp	C=O	C=C	C-N	$\text{SO}_2$
	<b>94</b>	1701-1676	1600-1516	1347	-
	<b>95</b>	1722-1676	1596-1490	1296	1356-1146

كما تم التعرف على الصيغ المفصلة للمركبين **94** و **95** من خلال معطيات أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتونات ( $^1\text{H NMR}$ )، كما هو موضح في الشكلين 26 و 27.

من خلال طيف الرنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H NMR}$ ) للمركب **94** الموضح في الشكل 26 نلاحظ وجود عدد من الإشارات:

- إشارات ثنائية (*Doublet*) عند الازاحات (7.93 ppm)، (7.95 ppm)، (7.97 ppm) و (7.99 ppm) خاصة ببروتونات المجموعة الفينيل.
- إشارة متعددة (*Multiplet*) بين (7.62-7.72 ppm) بتكامل 10 بروتونات خاصة بحلقتي فينيل المرتبطة بالبيرول.
- بروتون حلقة البيرول (CH) يظهر على شكل شاريتين أحاديتين (*Singlets*) عند الازاحة (6.50 ppm) و (6.38 ppm).
- المجموعات ميثيلان  $\text{CH}_2$  الخاصة بمجموعات الاستر ( $\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$ ) تظهر عند المجال (4.62-4.79 ppm) على شكل إشارتين رباعيتين (*Quadruplet*) بتكامل 4 بروتونات لكل إشارة بينما نلاحظ إشارتين خاصة بمجموعات الميثيل ( $4\text{CH}_3$ ) التي تظهر على شكل إشارتين ثلاثيتين (*Triplet*) عند المجال (0.79-0.91 ppm) و (1.24 ppm).

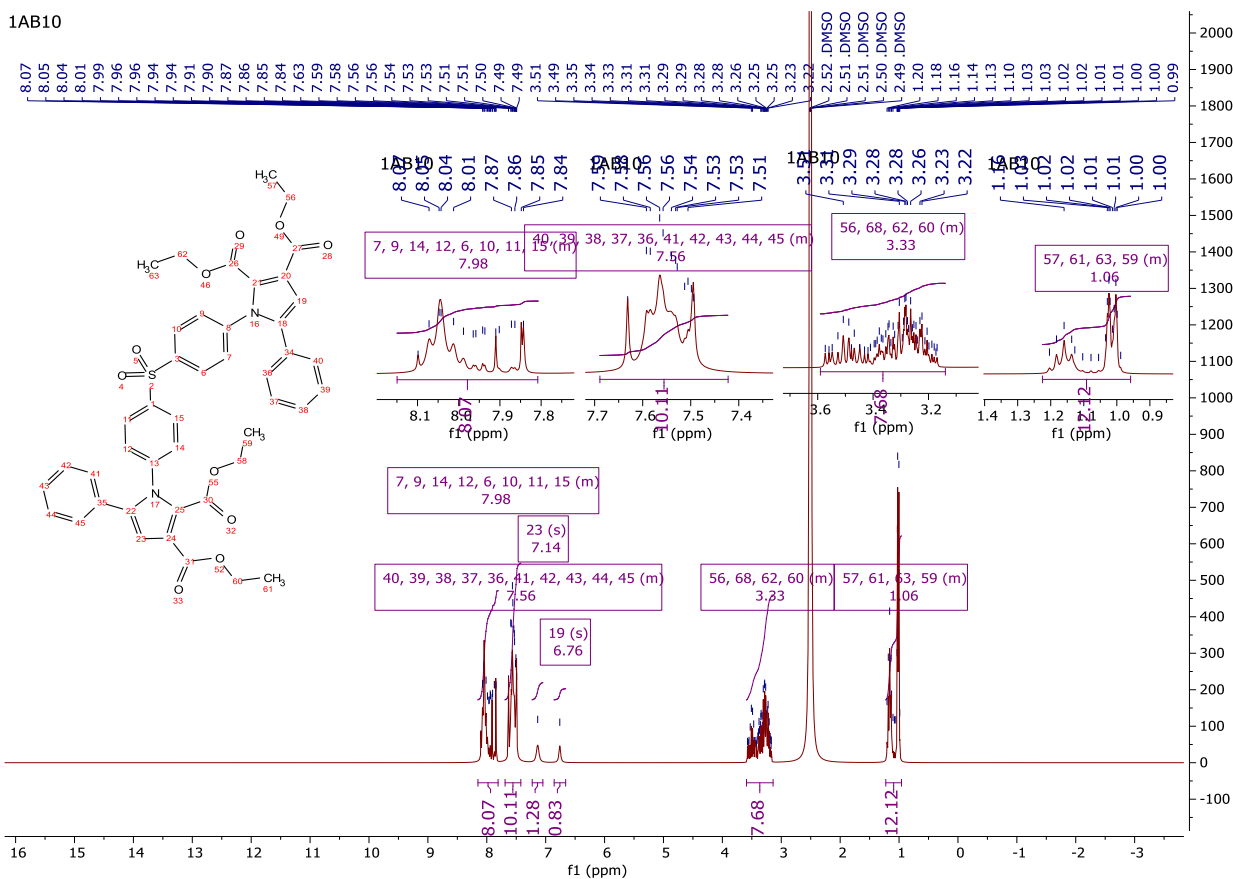
1AB09



الشكل (26): طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H}$  NMR للمركب **94** (600 MHz; DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm).

من خلال طيف الرنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H}$  NMR) للمركب **95** الموضح في الشكل **27** نلاحظ وجود إشارتين متعدديتين (*Multiplets*) بين (7.81-8.15 ppm) و(7.42-7.69ppm) خاصة ببروتونات مجموعات الفينيل. إضافة الى ذلك، نلاحظ وجود إشارتين أحاديتين (*Singlets*) عند (7.14 ppm) و(6.76 ppm) خاصة ببروتونين المجموعتين (CH) لحلقتي البيرول. كما نلاحظ وجود إشارتين ثلاثيتين (*Triplets*) خاصة بمجموعات الميثيل (4CH<sub>3</sub>) للوظيفة استر (COOCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). أما إشارة بروتونات مجموعات الميثيلان (4CH<sub>2</sub>) فتظهر عند المجال (3.14-3.59 ppm) على شكل إشارتين رباعيتين بتكامل ثمانية بروتونات 8H.

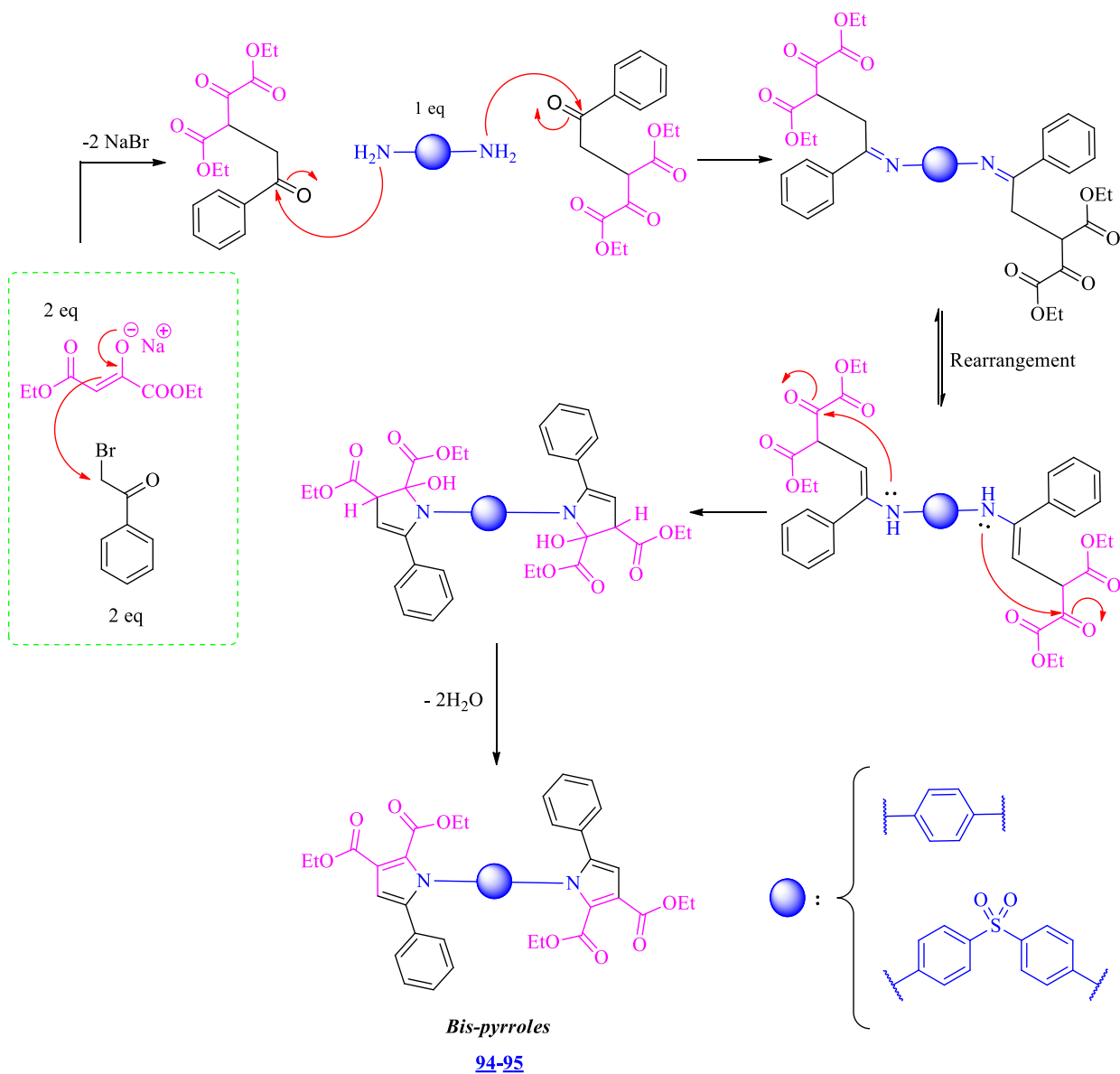
1AB10



الشكل (27): طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup>H NMR للمركب 95 (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm).

من خلال المعطيات الطيفية المتحصل عليها، نتأكد من تشكل مشتقات *Bis-pyrroles* 94 و 95 تحتوي على محور تناظر ومركز تناظر وهو ما يفسر عدد الإشارات الموجودة في أطيف هذه المركبات.

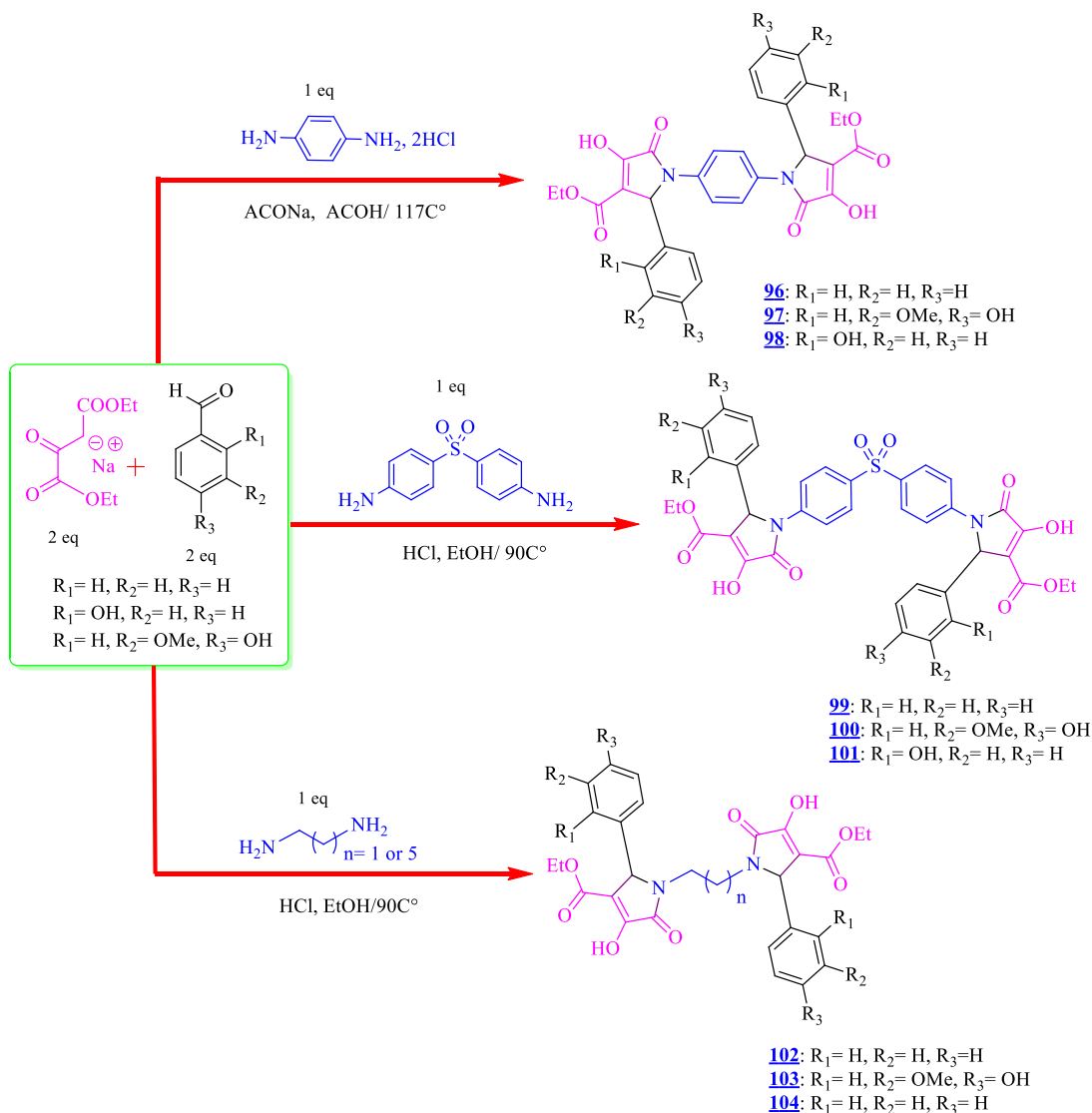
الآلية المحتملة لتفاعل حسب المخطط 27 التالي:



المخطط (27): الآلية المقترحة للحصول على المركبين 94 و 95.

## 2.II. تحضير مشتقات Bis-dioxopyrrolidines

اعتمادا على الطريقة المذكورة في الدراسات السابقة [29-28]، يمكن تحضير مشتقات Bis-dioxopyrrolidines (104-96)، كما هو موضح في المخطط 28. تعتمد هذه الطريقة على شروط تفاعل Biginelli حيث يتم استبدال اليوريا (Urea) بواسطة الأمينات العطرية *arylamines* التي تحتوي على مجموعتي أمين (NH<sub>2</sub>) في موقع *para* مثل مركبات *p-phenylenediamine* و *4,4'-diaminodiphenyl sulfone* أو مجموعات ثنائي أمين مثل ألفاتيه مثل 1,2-*ethylenediamine* و *1,6-hexamethylenediamine* كمتفاعلات. في هذا التفاعل استخدمنا (2 eq) من ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (Sodium diethyl oxalacetate)، و (2 eq) من الألدheid العطري مثل (Benzaldehyde، Salicylaldehyde أو Vanilline) مع (1 eq) من ثنائي الأمين العطري (*p-phenylenediamine* أو *4,4'-diaminodiphenyl sulfone*) أو ثنائي أمين الألفاتي (1,2-*ethylenediamine* أو *1,6-hexamethylenediamine*) في وجود محفز حمضي مثل HCl أو قاعدي مثل (ACONa).

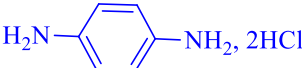
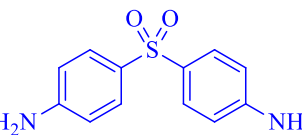
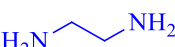
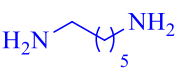


المخطط (28): تحضير مشتقات Bis-dioxopyrrolidines حسب تفاعل Biginelli 99-104.

يسخن خليط التفاعل بالارتداد مع الرج (ما بين 3 و 6 ساعات) في الإيثانول أو حمض الأسيتيك حتى اختفاء جميع المتفاعلات (متابعة تقدم التفاعل باستخدام TLC). عند اكتمال التفاعل، يبرد الخليط إلى درجة الحرارة الغرفة ثم نضيف الماء البارد إلى الخليط فيترسب المركب الناتج مباشرة. في حالة استخدام الإيثانول كمذيب يجب إضافة قطرات من حمض الفوسفوريك ( $H_3PO_4$ ) حتى  $pH=2$  فنلاحظ ترسب المركب الناتج.

نقوم بعملية الترشيح لفصل المركب المترسب ثم نقوم بعملية التنقية بواسطة تقنية كروماتوغرافيا العمود (*column chromatography*) باستخدام خليط من ثنائي كلوروميثان ( $CH_2Cl_2$ ) والميثانول (MeOH) بنسبة (99:1)، أو بواسطة إعادة بلورة باستخدام الإيثانول عند درجات حرارة منخفضة. مردود وزمن التفاعل ودرجة الانصهار لمشتقات *Bis-dioxopyrrolidines* الناتجة **104-96** المجددة في الجدول 10.

الجدول 10. مردود وزمن التفاعل ودرجة الانصهار لمشتقات *Bis-dioxopyrrolidines* **104-96**.

Comp	Diamine	Aldehyd	Catalyst	Time (h)	Yield%	m.p. (°C)
<b>96</b>		Benzaldehyde	ACONa	5.5	44 <sup>a</sup>	123-125
<b>97</b>		Vanilline	ACONa	5	50 <sup>a</sup>	184-186
<b>98</b>		Salicylaldehyde	ACONa	5.7	64 <sup>a</sup>	186-189
<b>99</b>		Benzaldehyde	HCl	4.5	61 <sup>b</sup>	95-97
<b>100</b>		Vanilline	HCl	5.2	82 <sup>b</sup>	134-136
<b>101</b>		Salicylaldehyde	HCl	5	70 <sup>b</sup>	199-201
<b>102</b>		Benzaldehyde	HCl	3.5	49 <sup>b</sup>	149-151
<b>103</b>		Vanilline	HCl	4	32 <sup>b</sup>	137-139
<b>104</b>		Benzaldehyde	HCl	3	28 <sup>b</sup>	159-161

(a): Acetic acid / (b): Ethanol

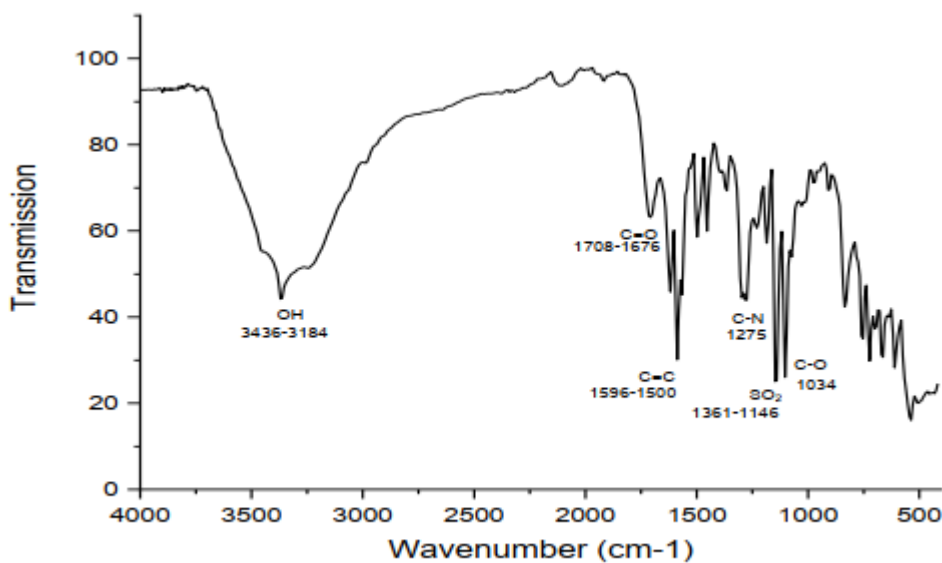
### دراسة الخصائص الطيفية للمركبات **104-96**

تم التأكد من الصيغ الكيميائية لمشتقات *Bis-dioxopyrrolidines* التي قمنا بتحضيرها (**104-96**) بواسطة طرق التحليل الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء (IR) و الرنين النووي المغناطيسي للبروتونات ( $^1H$  NMR).  
 الأشعة تحت الحمراء: أظهرت أطياف الأشعة تحت الحمراء لمشتقات *Bis-dioxopyrrolidines* (**104-96**) الموضحة في الجدول 11، حزمة امتصاص قوية في المجال ( $1633-1746\text{ cm}^{-1}$ ) خاصة برابطة الكربونيل (C=O) لمجموعة الأستر. كما نلاحظ وجود حزمة امتصاص أخرى الخاصة برابطة (C-N) عند المجال ( $1258-1369\text{ cm}^{-1}$ ). إضافة الى ذلك، تم تسجيل حزم امتصاص في المجالين ( $1328-1362\text{ cm}^{-1}$ ) و ( $1146-1163\text{ cm}^{-1}$ ) خاصة بمجموعة السلفونيل ( $SO_2$ ) في المركبات (**99**، **100** و **101**). أما بالنسبة لمجموعات الهيدروكسيل (OH) تظهر عند المجال ( $2916-3436\text{ cm}^{-1}$ ).

الجدول 11. قيم مطيافية الأشعة تحت الحمراء لمختلف المركبات **104-96**.

	Comp	OH	C=O	C=C	C-N-C	SO <sub>2</sub>
IR (cm <sup>-1</sup> )	<b>96</b>	3065-2916	1679-1743	1499-1606	1361	-
	<b>97</b>	3324-3153	1698-1719	1519-1600	1361	-
	<b>98</b>	3310-3150	1666-1709	1510-1617	1369	-
	<b>99</b>	3301-3088	1700-1746	1453-1605	1285	1163-1328
	<b>100</b>	3377-3206	1682-1725	1554-1629	1309	1149-1362
	<b>101</b>	3436-3184	1676-1708	1500-1596	1275	1146-1361
	<b>102</b>	3331	1690-1711	1450-1610	1258	-
	<b>103</b>	3335	1662-1715	1516-1610	1272	-
	<b>104</b>	3290	1633-1697	1500-1558	1308	-

فمثلا طيف IR للمركب **101** الموضح في الشكل 28، يؤكد وجود جميع الحزم المتصاصية الخاصة لهذا المركب.

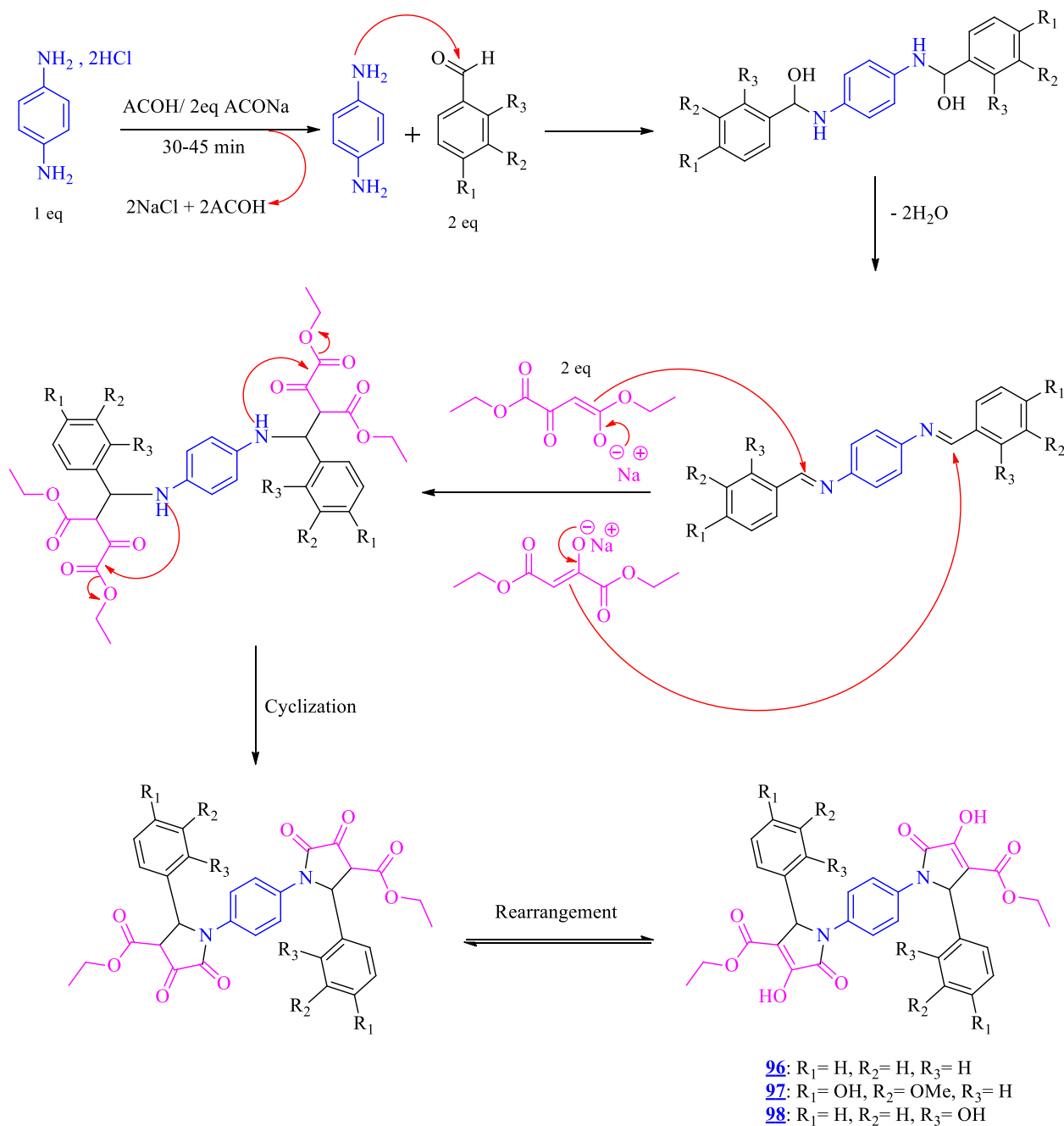


الشكل (28): طيف الأشعة تحت الحمراء IR للمركب **101**.

من خلال نتائج الموضحة في الجدول 10، تم استخدام أسيتات الصوديوم (ACO<sup>-</sup> Na<sup>+</sup>) كقاعدة في تفاعل *Biginelli*، حيث تعمل على ضبط درجة حموضة الخليط في مركبات (**99**، **100** و **101**). في هذا التفاعل، يتفاعل *I,4-phenylenediamine dihydrochloride* مع (2 eq) من أسيتات الصوديوم (ACO<sup>-</sup> Na<sup>+</sup>) لمدة تتراوح ما بين 30 الى 45 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة، مما ينتج عنه حمض الأستيك (ACOH) وكلوريد الصوديوم (NaCl) كملح. عند تسخين المزيج عند 117م<sup>o</sup> مع إضافة (2 eq) من ألدهيدات العطرية، يتشكل الإمين (*Imine*) مع تحرير جزيئين ماء. وفي الخطوة الأخيرة، تعالج

الإيمينات مع (2 eq) من ثنائي الإيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (*Sodium diethyl oxalacetate*) لتكوين المركبات **99**-

**101**، كما هو موضح في المخطط **29**.

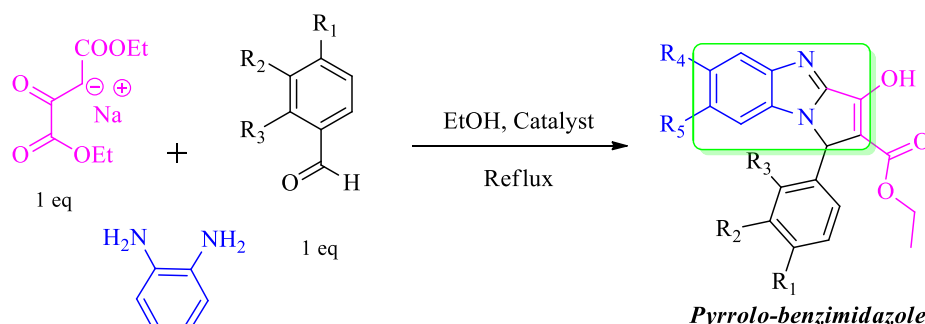


المخطط (29): آلية التفاعل المقترحة لتشكل **98-96 Bis-dioxopyrrolidines**

### 3.II. تحضير مشتقات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazoles*

في هذه الحالة نستخدم مركبات أورثو فينيلين ثنائي الأمين (*1,2-phenylenediamine derivatives*) بدلا من مركبات (*1,4-phenylenediamine derivatives*) المذكورة في الدراسة السابقة.

يتم تحضير مشتقات جديدة لمركبات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* (105-116) كما هو موضح في المخطط 30. تتفاعل الألدهيدات العطرية (*salicylaldehyde* و *vanilline*) مع ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (*Sodium diethyl oxalacetate*) ومركبات (*1,4-phenylenediamine derivatives*) في الإيثانول كمذيب، بوجود حمض كلوريد الهيدروجين (HCl)، كلوريد الأمونيوم (NH<sub>4</sub>Cl)، حمض السيلكا الكبريتيك (SSA) أو حمض بارا-تولولين سلفونيك (p-TsOH) كمحفزات حمضية. يتم تسخين خليط التفاعل مع الارتداد لمدة تتراوح بين 3 و 8 ساعات تحت درجة حرارة 90 م°.



- 105:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = H  
**106:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub>  
**107:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub>  
**108:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = COOH, R<sub>5</sub> = H  
**109:** R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = OMe, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = COOH, R<sub>5</sub> = H  
**110:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = Cl, R<sub>5</sub> = Cl  
**111:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH, R<sub>4</sub> = Cl, R<sub>5</sub> = Cl  
**112:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = NO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> = H  
**113:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = NO<sub>2</sub>  
**114:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH, R<sub>4</sub> = NO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> = H  
**115:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = Cl  
**116:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = Cl

#### المخطط (30): تحضير مشتقات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* 105-116.

تمت متابعة تقدم التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC). عند انتهاء التفاعل (اختفاء جميع المتفاعلات)، يتم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة ثم نضيف الماء البارد إلى الخليط مع قطرات من حمض الفوسفوريك (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) حتى pH = 2 فيترسب المركب الناتج.

يفصل الراسب الناتج بالترشيح ثم يعاد تنقيته باستخدام كروماتوغرافيا العمود (*Silica gel column*) باستخدام خليط من ثنائي كلوروميثان (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) والميثانول (MeOH) بنسبة (99:1)، أو عن طريق إعادة بلورة في الإيثانول (EtOH) والماء (H<sub>2</sub>O) بنسبة (50:50) عند درجة حرارة منخفضة. النتائج التي تم الحصول عليها والخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات 105-116 ملخصة في الجدول 13.

الجدول 13. الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمشتقات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* **105-116**.

Comp	Diamine	Aldehyd	Catalyst	Time (h)	Yield%	m.p. (°C)
<b>105</b>	<i>o</i> -phenylenediamine	Benzaldehyde	SSA	4h	94	197-199
<b>106</b>	<i>4-methyl-o</i> -phenylenediamine	Benzaldehyde	<i>p</i> -TsOH	3h	77	167-169
<b>107</b>	<i>o</i> -phenylenediamine	Vanillin	HCl	3h	72	170-172
<b>108</b>	<i>3,4</i> -diaminobenzoic acid	Benzaldehyde	SSA	5h	58	205-207
<b>109</b>	<i>3,4</i> -diaminobenzoic acid	Vanillin	NH <sub>4</sub> Cl	5h	65	223-225
<b>110</b>	<i>4,5-dichloro-o</i> -phenylenediamine	Benzaldehyde	<i>p</i> -TsOH	3h	81	174-176
<b>111</b>	<i>o</i> -phenylenediamine	Salicylaldehyde	NH <sub>4</sub> Cl	3h	73	143-145
<b>112</b>	<i>o</i> -phenylenediamine	Benzaldehyde	SSA	4h	62	183-185
<b>113</b>	<i>4-nitro-o</i> -phenylenediamine	Benzaldehyde	SSA	4h	36	224-226
<b>114</b>	<i>o</i> -phenylenediamine	Salicylaldehyde	HCl	4h	49	154-156
<b>115</b>	<i>4-chloro-o</i> -phenylenediamine	Benzaldehyde	SSA	3h	79	192-194
<b>116</b>	<i>o</i> -phenylenediamine	Salicylaldehyde	HCl	8h	87	217-219

وفقاً للناتج الموضحة في الجدول 13، وجدنا أن المجموعات المانحة للإلكترونات (Me و Cl) المرتبطة بحلقة العطرية لمشتقات *o*-phenylenediamine تزيد من نكليفولية مجموعة الأمين (NH<sub>2</sub>)، مما يسرع عملية التفاعل. ونتيجة لذلك، تم الحصول على أعلى نسبة مردود لمركبات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* (**105-116**) التي تحتوي على المستبدلات المانحة.

#### دراسة الخصائص الطيفية لمركبات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* **105-116**

تم التعرف على البنية الكيميائية لـ *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* **105-116** التي قمنا بتحضيرها باستخدام تقنيات التحليل الطيفي مثل الأشعة تحت الحمراء (IR)، الرنين النووي المغناطيسي للبروتونات (<sup>1</sup>H-NMR) والرنين النووي المغناطيسي للكربون (<sup>13</sup>C-NMR).

الأشعة تحت الحمراء: أظهرت أطياف الأشعة تحت الحمراء للمركبات **105-116** المجموعات الوظيفية المميزة لهذه المركبات (الجدول 14). وجود حزم امتصاص في المجال (2500-3700 cm<sup>-1</sup>) خاصة بالمجموعة هيدروكسيل (OH)، كما تظهر حزمة امتصاص أخرى عند المجال (1600-1653 cm<sup>-1</sup>) تتوافق مع رابطة (C=N) الموجودة حلقة بيرولو-إيميدازول. إضافة إلى ذلك، نلاحظ وجود حزم امتصاص خاصة بكاربونيل الأستر (C=O) في المجال (1680-1718 cm<sup>-1</sup>) و حزم أخرى في المجال (1200-1278 cm<sup>-1</sup>) تمثل الرابطة الأحادية (C-O).

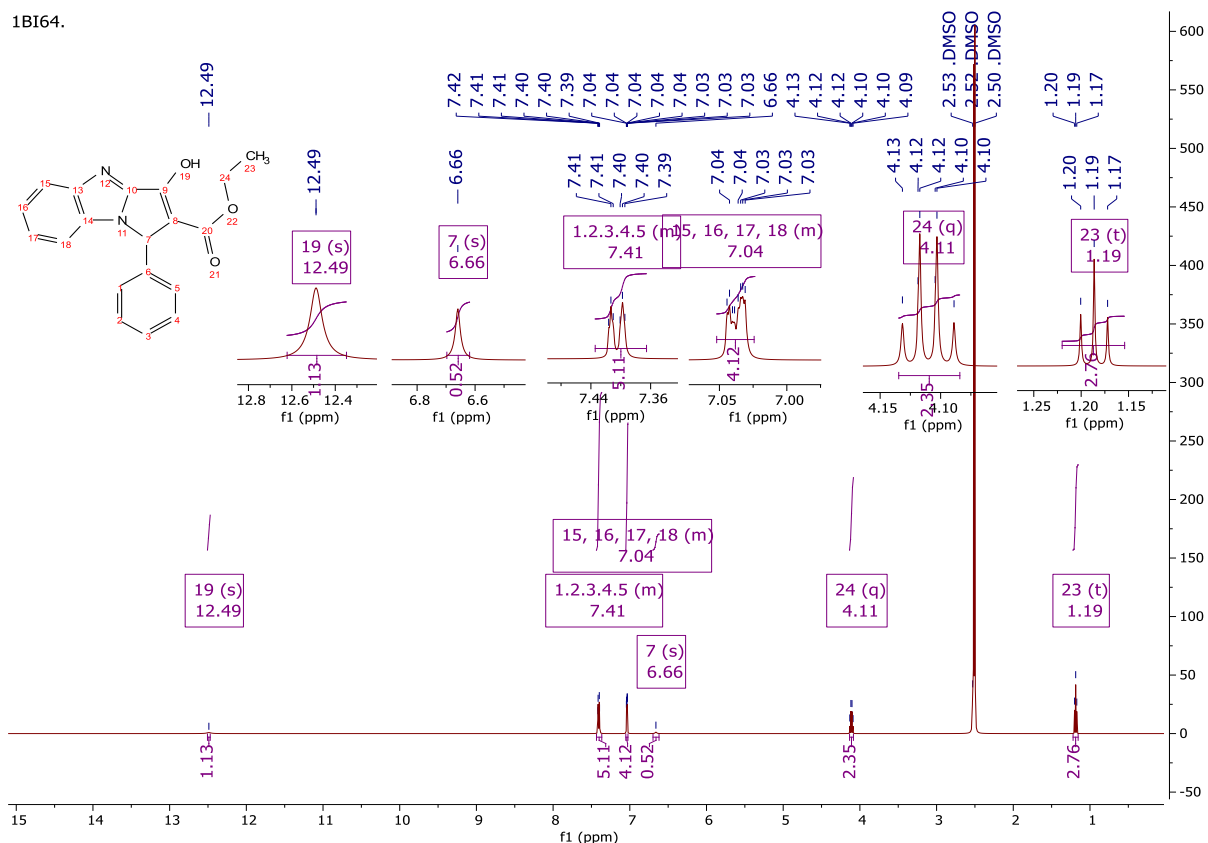
الجدول 14. قيم مطيافية الأشعة تحت الحمراء لمختلف المركبات **116-105**.

IR (cm <sup>-1</sup> )	Comp	OH	C=O	C=N	C-O
	<b>105</b>		2857-3059	1694	1609
<b>106</b>		2893-3373	1697	1622	1238
<b>107</b>		2800-3185	1700	1620	1216
<b>108</b>		2718-3199	1698	1603	1209
<b>109</b>		2500-3143	1699	1586	1278
<b>110</b>		2992-3217	1701	1653	1230
<b>111</b>		2983-3324	1701	1605	1230
<b>112</b>		3457-3700	1706	1641	1222
<b>113</b>		3220-3338	1653	1586	1236
<b>114</b>		2730-3388	1718	1593	1222
<b>115</b>		3010-3224	1700	1648	1222
<b>116</b>		2850-3200	1680	1610	1200

مطيافية الرنين النووي المغناطيسي: تم تحديد الصيغة الكيميائية للمركبات المحضرة (**116-105**) بواسطة الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (<sup>1</sup>H NMR) باستخدام DMSO-d<sub>6</sub> كمذيب في جهاز تواتره 500 Hz و 600 Hz أما مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للكربون (<sup>13</sup>C NMR) فتواتره 126 Hz و 151 Hz.

فمثلا من خلال طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (<sup>1</sup>H NMR) للمركب **105** الموضح في الشكل 29 نلاحظ وجود إشارتين تمثلان بروتونات مجموعة الايثيل لوظيفة الاستر (COOCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) أحدهما إشارة ثلاثية (Triplet) خاصة بروتونات الميثيل (CH<sub>3</sub>) عند 1.19 ppm، والأخرى عبارة عن إشارة رباعية (Quadruplet) خاصة بروتونات الميثيلان (CH<sub>2</sub>) عند 4.11 ppm. نلاحظ أيضا وجود إشارة أحادية (Singlet) عند الإزاحة 6.66 ppm خاصة بروتون حلقة البيروول (N-CH). إضافة إلى ذلك، ظهور إشارتين متعددتين (Mutiplets) عند 7.02 - 7.05 ppm و 7.41 ppm خاصة بروتونات حلقتي الفينيل. أما بروتون مجموعة هيدروكسيل (OH) فيظهر على شكل إشارة أحادية (Singlet) عند 12.49 ppm.

1BI64.



الشكل (29): طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H NMR}$  للمركب **105** (500 MHz; DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm).

أما أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) لمشتقات بيرولو-بنزيميدازول فتتميز بظهور إشارات مختلفة كما هو موضح في جدول 15.

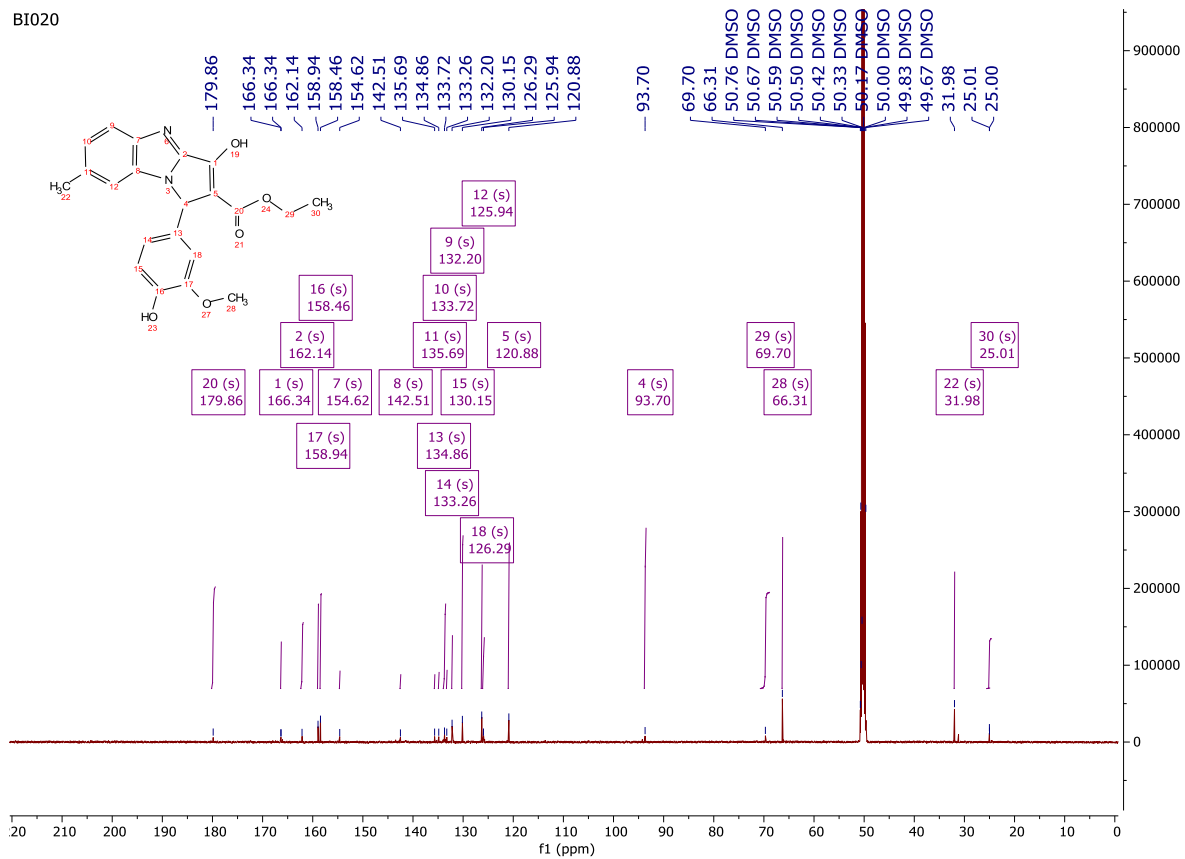
- إشارة كربون الميثيل ( $\text{CH}_3$ ) والميثيلان ( $\text{CH}_2$ ) المرتبطان بالمجموعة ( $\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$ ). فتظهرا عند مجال (-14.49- 24.64 ppm) و(44.11-69.93 ppm) على التوالي.
- إشارة خاصة بكربون الحلقة المرتبط بحلقة البنزين في المجال (62.12-98.43 ppm).
- ذرة الكربون المرتبطة بمجموعة الهيدروكسيل (OH) فتظهر في المجال (133.36-166.97 ppm).
- إشارة خاصة بمجموعة الكربونيل ( $\text{C=O}$ ) للوظيفة كربوكسيلات في المجال (158.22-179.86 ppm).

الجدول 15. قيم مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للكربون ( $^{13}\text{C}$  NMR) لمشتقات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazoles*.

Comp	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	C-Ar	C-OH	C=O
<a href="#">105</a>	14.49	59.28	83.88	155.71	169.29
<a href="#">106</a>	14.81	59.61	84.10	133.36	169.65
<a href="#">107</a>	25.01	69.70	93.70	166.34	179.86
<a href="#">108</a>	14.74	59.89	86.51	166.97	168.21
<a href="#">109</a>	14.77	59.80	86.51	166.96	168.26
<a href="#">110</a>	14.77	59.82	86.43	155.94	169.03
<a href="#">111</a>	24.55	54.11	69.91	166.38	168.29
<a href="#">112</a>	24.54	69.93	98.43	166.33	178.68
<a href="#">114</a>	14.34	44.11	62.12	157.10	158.22
<a href="#">115</a>	14.78	59.72	85.40	155.96	169.23
<a href="#">116</a>	24.64	69.43	94.08	165.86	179.45

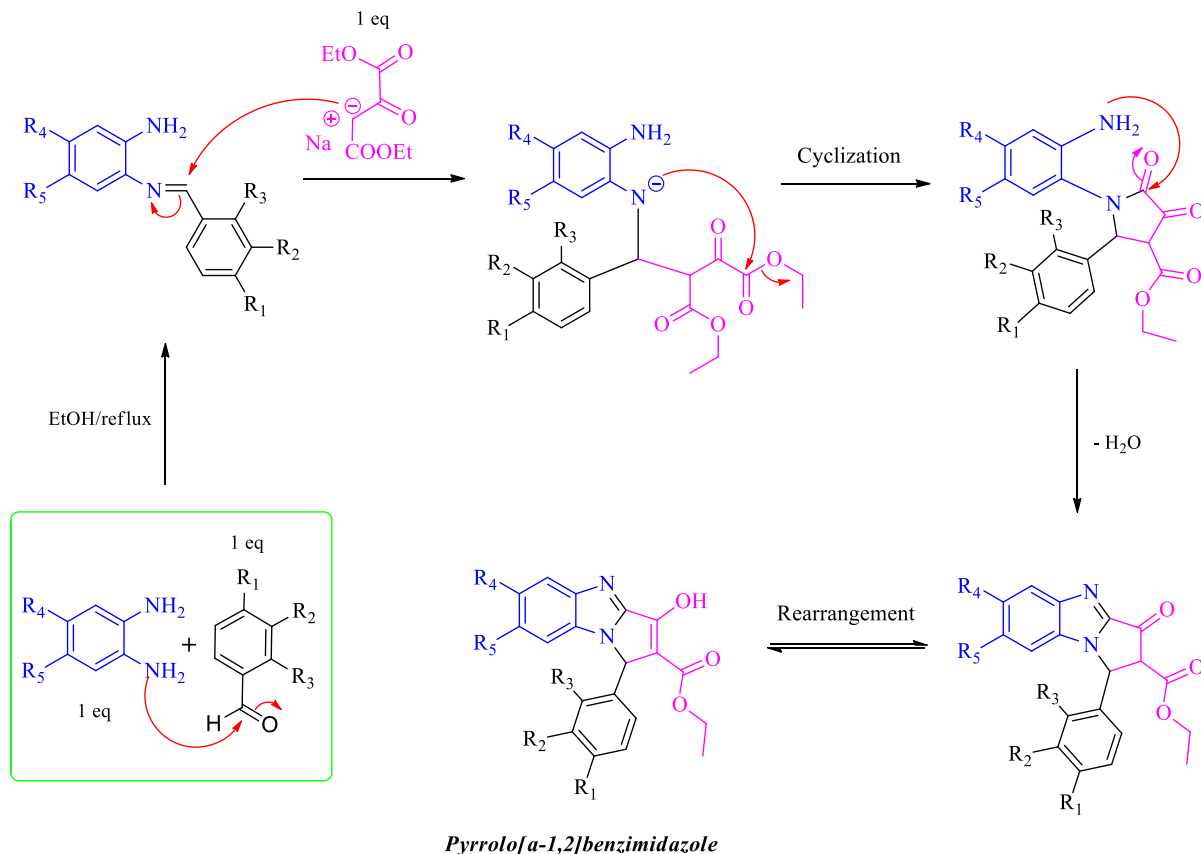
فمثلا طيف  $^{13}\text{C}$ -NMR للمركب [107](#) الموضح في الشكل 30، يؤكد وجود جميع الإشارات الخاصة بهذا المركب مثل:

- كربون الكربونيل لمجموعة الاستر (C=O) عند 179.86 ppm
- كربون الهيدروكسيل (C-OH) عند 66.34 ppm.
- كربون الحلقة المرتبط بحلقة البنزن عند 93.70ppm.
- كربون الميثيلان عند 69.70 ppm.
- كربون الميثيل عند 25.01 ppm



الشكل (30). طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^{13}\text{C}$  NMR للمركب **107** (126 MHz; DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm).

من خلال النتائج المتحصل عليها، يمكن اقتراح آلية خاصة بتشكيل مركبات بيرولو-بنزيميدازول (*Pyrrolo[a-]* مشتقات *o*-phenylenediamine derivatives في تفاعل *Biginelli* (المخطط 31).



المخطط (31): آلية التفاعل المقترحة للمشتقات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazoles* **116-105**.

### خلاصة

في هذا الفصل قمنا بتحضير مجموعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة الجديدة كلياً مثل حلقات البيرولو المرتبطة بالقواعد الأزوتية (الأدينين، الجوانين، والسيتوزين) (*purine- and pyrimidine-ligated pyrrole*)، وحلقات *Bis-pyrroles* و *Bis-dioxopyrroles* المرتبطة بنثائي الأمينات العطرية والأليفاتية، وحلقات *Pyrrolo-benzimidazoles* باستخدام تفاعلات متعددة المركبات (*MCRs*) لـ *Hantzsch* و *Biginelli*. كل المركبات المحضرة خضعت إلى العديد من الاختبارات البيولوجية مثل (الفعالية المضادة للميكروبات والفعالية المضادة للأوكسدة) وسيتم عرض نتائج هذه الدراسة ومناقشتها في الفصل الثالث.

- [1]. Kumar, S., & Narasimhan, B. “*Therapeutic potential of heterocyclic pyrimidine scaffolds*”. *Chem. Cent. J.*, **2018**, *12*, pp: 1-29.  
<https://doi.org/10.1186/s13065-018-0406-5>
- [2]. Díaz-Muñoz, M., Hernández-Muñoz, R., & Butanda-Ochoa, A. “*Structure–activity features of purines and their receptors: Implications in cell physiopathology*”. *Mol. Biomed.*, **2022**, *3(1)*, p: 5. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00068-1>
- [3]. Kaur, R., Rani, V., Abbot, V., Kapoor, Y., Konar, D., & Kumar, K. “*Recent synthetic and medicinal perspectives of pyrroles: An overview*”. *J. Pharm. Chem. Chem. Sci.*, **2017**, *1(1)*, pp: 17-32.
- [4]. Saliyeva, L. M., Dyachenko, I. V., Danyliuk, I. Y., & Vovk, M. V. “*Di-, tetra-, and perhydropyrrolo [1, 2-a] imidazoles: The Methods of Synthesis and Some Aspects of Application*”. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.*, **2022**, *58(12)*, pp: 661-680.  
<https://doi.org/10.1007/s10593-023-03142-w>
- [5]. Garavito, M. F., Narváez-Ortiz, H. Y., & Zimmermann, B. H. “*Pyrimidine metabolism: dynamic and versatile pathways in pathogens and cellular development*”. *J. Genet. Genom.*, **2015**, *42(5)*, pp: 195-205. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2015.04.004>
- [6]. Schröder, M., Giermann, N., & Zrenner, R. “*Functional analysis of the pyrimidine de novo synthesis pathway in solanaceous species*”. *Plant. Physiol.*, **2005**, *138(4)*, pp: 1926-1938. <https://doi.org/10.1104/pp.105.063693>
- [7]. Biginelli, P. “*Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones*”. *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, *23*, pp: 360-416.
- [8]. Kappe, C. O. “*100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis*”. *Tetrahedron.*, **1993**, *49(32)*, pp: 6937-6963. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87971-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87971-0)
- [9]. Nagarajaiah, H., Mukhopadhyay, A., & Moorthy, J. N. “*Biginelli reaction: an overview*”. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57(47)*, pp: 5135-5149.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.047>
- [10]. Chu, X. Q., Cao, W. B., Xu, X. P., & Ji, S. J. “*Iron catalysis for modular pyrimidine synthesis through  $\beta$ -ammoniation/cyclization of saturated carbonyl compounds with amidines*”. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82(2)*, pp: 1145-1154.  
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02767>
- [11]. Gayon, E., Szymczyk, M., Gérard, H., Vrancken, E., & Campagne, J. M. “*Stereoselective and catalytic access to  $\beta$ -enaminones: An entry to pyrimidines*”. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77(20)*, pp: 9205-9220. <https://doi.org/10.1021/jo301675g>

- [12]. Movassaghi, M., & Hill, M. D. "Synthesis of pyrimidines by direct condensation of amides and nitriles". *Nat. Protoc.*, **2007**, 2(8), pp: 2018-2023. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.280>
- [13]. Dewulf, J. P., Marie, S., & Nassogne, M. C. "Disorders of purine biosynthesis metabolism". *Mol. Genet. Metab.*, **2022**, 136(3), pp: 190-198. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.12.016>
- [14]. Yahyazadeh, A., & Habibi, F. "Synthesis and Characterization of 9-Phenyl-9H-purin-6-amines from 5-Amino-1-phenyl-1H-imidazole-4 carbonitriles". *J. Chem.*, **2007**, 4(3), pp: 372-375. <https://doi.org/10.1155/2007/218508>
- [15]. Yamada, H., & Okamoto, T. "A one-step synthesis of purine ring from formamide". *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, 20(3), pp: 623-624. <https://doi.org/10.1248/cpb.20.623>
- [16]. Di Lucrezia, R., Gilbert, I. H., & Floyd, C. D. "Solid phase synthesis of purines from pyrimidines". *J. Comb. Chem.*, **2000**, 2(3), pp: 249-253. <https://doi.org/10.1021/cc990063h>
- [17]. Hantzsch, A. *Ber Dtsch Chem Ges.*, **1890**, 23, p: 1474.
- [18]. Banik, B. K., Samajdar, S., & Banik, I. "Simple synthesis of substituted pyrroles". *J. Org. Chem.*, **2004**, 69(1), pp: 213-216. <https://doi.org/10.1021/jo035200i>
- [19]. Paal, C. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17(2), p: 2756-2767
- [20]. Minetto, G., Raveglia, L. F., Sega, A., & Taddei, M. "Microwave-Assisted Paal-Knorr Reaction-Three-Step Regiocontrolled Synthesis of Polysubstituted Furans, Pyrroles and Thiophenes". *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, pp: 5277-5288. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500387>
- [21]. Knorr, L. "Synthese von pyrrolderivaten". *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.*, **1884**, 17(2), pp: 1635-1642. <https://doi.org/10.1002/cber.18840170220>
- [22]. Dieter, R. K., & Yu, H. "Synthesis of 3-pyrrolines, annulated 3-pyrrolines, and pyrroles from  $\alpha$ -amino allenes". *Org. Lett.*, **2001**, 3(24), pp: 3855-3858. <https://doi.org/10.1021/ol016654+>
- [23]. Yamawaki, I., Matsushita, Y., Asaka, N., Ohmori, K., Nomura, N., & Ogawa, K. "Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of acetic acid derivatives of pyrrolo [1, 2-c] imidazole". *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, 28(6), pp: 481-498. [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(93\)90016-8](https://doi.org/10.1016/0223-5234(93)90016-8)
- [24]. Kong, W. J., Chen, X., Wang, M., Dai, H. X., & Yu, J. Q. "Rapid syntheses of heteroaryl-substituted imidazo [1, 5-a] indole and pyrrolo [1, 2-c] imidazole via aerobic C2-H functionalizations". *Org. Lett.*, **2018**, 20(1), pp: 284-287.

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03596>

- [25]. Zhang, M., Ding, Y., Qin, H. X., Xu, Z. G., Lan, H. T., Yang, D. L., & Yi, C. “One-pot synthesis of substituted pyrrole–imidazole derivatives with anticancer activity”. *Mol. Divers.*, **2020**, *24*, pp: 1177-1184. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09982-z>
- [26]. Murthy, S. N., Madhav, B., Kumar, A. V., Rao, K. R., & Nageswar, Y. V. D. “Multicomponent Approach Towards the Synthesis of Substituted Pyrroles under Supramolecular Catalysis Using  $\beta$ -Cyclodextrin as a Catalyst in Water Under Neutral Conditions”. *Helv. Chim. Acta.*, **2009**, *92(10)*, pp: 2118-2124. <https://doi.org/10.1002/hlca.200900098>
- [27]. Meshram, H. M., Bangade, V. M., Reddy, B. C., Kumar, G. S., & Thakur, P. B. “DABCO promoted an efficient and convenient synthesis of pyrrole in aqueous medium”. *Int. J. Org. Chem.*, **2012**, *2(2)*, pp: 159-165. <https://doi.org/10.4236/ijoc.2012.22024>
- [28]. Metten, B., Kostermans, M., Van Baelen, G., Smet, M., & Dehaen, W. “Synthesis of 5-aryl-2-oxopyrrole derivatives as synthons for highly substituted pyrroles”. *Tetrahedron.*, **2006**, *62(25)*, pp: 6018-6028. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.04.005>
- [29]. Mohammat, M. F., Z. Shaameri, and A. S. Hamzah. “Synthesis of 2, 3-dioxo-5-(substituted) arylpyrroles and their 2-oxo-5-aryl-3-hydrazone pyrrolidine derivatives”. *Molecules.*, **2009**, *14(1)*, pp: 250-256. <https://doi.org/10.3390/molecules14010250>
- [30]. Kolosov, M. A., Al-Ogaili, M. J. K., Parkhomenko, V. S., & Orlov, V. D. “Synthesis and Alkylation of Diethyl 6-Aryl-2-Oxo-1, 2, 3, 6-Tetrahydropyrimidine-4, 5-Dicarboxylates”. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2014**, *49(10)*, pp: 1484-1489. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1399-1>
- [31]. Bouguessa, I., Dehamchia, M., Bayou, S., Gouasmia, A., & Régaïnia, Z. “SILICA SULFURIC ACID CATALYZED SYNTHESIS OF PYRIMIDINES AND NEW FUSED PYRIMIDO-PURINES via BIGINELLI REACTION”. *J. Chem. Technol.*, **2021**, *29(4)*, pp: 504-511. <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v29i4.241661>

## الفصل الثالث

الفعالية المضادة للميكروبات والمضادة للأكسدة

*Antimicrobial And Antioxidant Activities*

## مقدمة

في هذا الفصل، سيتم تقييم الفعالية البيولوجية للمركبات التي تم تحضيرها باستخدام تفاعل *Hantzsch* وتفاعل *Biginelli* كمضادات للبكتيريا ضد خمس سلالات بكتيرية مختلفة، بالإضافة إلى فطري واحد. كما سيتم دراسة فعاليتها كمضادات للأوكسدة باستخدام ثلاث طرق مختلفة مثل اختبار جذر الـ DPPH<sup>•</sup>، اختبار جذر الكاتينيوني ABTS<sup>+</sup> واختبار إرجاع Mo (VI) إلى Mo (V).

## III. الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة

## III.1. تقييم النشاط المضاد للبكتيريا

تعرف الكائنات الدقيقة التي لا ترى بالعين المجردة باسم الميكروبات وتشمل مجموعة متنوعة من الكائنات الحية الدقيقة مثل البكتيريا، الفيروسات والفطريات التي لها دور أساسي في العديد من العمليات البيولوجية الطبيعية ولكنها أيضا مسؤولة عن العديد من الأمراض المعدية التي تهدد صحة الإنسان لذا يعتبر اكتشاف المضادات الحيوية محطة مهمة في تطور الطب الحديث [1].

مهدت الأبحاث التي أجريت في أواخر القرن التاسع عشر التي قام بها كل من *Pasteur* و *Roubert* من خلال اقتراح و تطوير النظرية الجرثومية واثبات العلاقة السببية بين الميكروبات والأمراض الحيوانية، بينما لاحظ *Duchesne* أول ملاحظة علمية مسجلة لتأثيرات المضادة للبكتيريا لدى بعض الكائنات الدقيقة (تثبيط نمو البكتيريا)، مما مهد الطريق لاكتشاف البنسلين (*Benicillin*) لاحقا على يد *Fleming* في القرن العشرين [2].

## III.1.1. الكائنات الحية الدقيقة المستخدمة في الدراسة

في هذه الدراسة تم اختيار خمس سلالات بكتيرية مختلفة وفطري واحد (البكتيريا والفطريات) من أجل تحديد الفعالية البيولوجية المضادة للبكتيريا والمضادة للفطريات للمركبات المحضرة.

III.1.1.1. العصيات القولونية (*Escherichia coli ATCC 25922*)

العصيات القولونية (*E. coli*) هي بكتيريا هوائية اختيارية ومتحركة على شكل عصيات يتراوح بعدها بين 1 و 3 ميكرومتر، تعيش في جسم الإنسان، الحيوان، النباتات والتربة. هذه البكتيريا تتكاثر بسرعة عند درجة حرارة 37 م<sup>°</sup> مسببة العديد من الأمراض مثل الإسهال الطفيلي والتهاب السحايا وتسمم الدم [4].

III.1.1.1. المكورات العنقودية (*Staphylococcus aureus ATCC 25923*)

المكورات العنقودية (*S. aureus*) هي بكتيريا إيجابية الغرام (*Gram-Positive*) مرتبطة في مجموعات على شكل عنقود عنب قطرها حوالي 1 μm تعيش عادة على جلد الإنسان أو في الجهاز التنفسي. هذه البكتيريا تسبب العديد من الأمراض مثل التهاب الأذن الوسطى، التسمم الغذائي والالتهابات الجلدية الخطيرة. وذلك بسبب قدرتها على تحليل كريات الدم الحمراء مما يمكنها من إفراز السموم و إحداث التسممات الغذائية [5].

**3.1.1.III الكلبسيلا الرئوية (*Klebsiella pneumonia ATCC 13883*)**

كلبسيلا الالتهاب الرئوي (*K. pneumonia*) هي عبارة عن بكتيريا معوية غير متحركة سالبة الغرام يتراوح طولها بين 1 و 2  $\mu\text{m}$ ، وعرضها بين 0.5 و 0.8  $\mu\text{m}$ . هذا النوع من البكتيريا يعيش في الأمعاء والجهاز التنفسي وعلى الجلد و بالتالي إذا إنتشرت إلى أعضاء أخرى من الجسم فقد تسبب عن العديد من الأمراض مثل الالتهابات الرئوية، التهابات المسالك البولية، تجرثم الدم، العدوى المعوية وأمراض الكلى [6].

**4.1.1.III الزائفة الزنجارية (*Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853*)**

الزائفة الزنجارية (*P. aeruginosa*) تصنف كبكتيريا سالبة الغرام (*Gram-Negative*) تتواجد في التربة، المياه والأسطح الرطبة. هذه البكتيريا تتكاثر في الأوساط الاستشفائية و تتميز بقدرتها الكبيرة على مقاومة المضادات الحيوية مسببة عدة أنواع من الأمراض مثل الجهاز البولي، الجلد، الرئتين، والعيون [7].

**5.1.1.III المكورة المعوية البرازية (*Enterococcus faecalis ATCC 29212*)**

المكورات المعوية (*E. faecalis*) التي تصنف ضمن مجموعة D (*Group D*)، وهي بكتيريا إيجابية الغرام (*Gram-Positive*) تتواجد بشكل طبيعي في الجهاز الهضمي، يمكن أن تسبب هذه البكتيريا مجموعة متنوعة من العدوى الخطيرة مثل التهاب البطانة الداخلية للقلب، وتعفن الدم، والتهابات المسالك البولية، والتهاب السحايا [8].

**6.1.1.III المبيضة البيضاء (*Candida albicans ATCC 14053*)**

المبيضات البيضاء (*C. albicans*) هي نوع من الفطريات الضعيفة التي تنتمي إلى فصيلة الخميرة يمكن أن تنمو وتتكاثر في بيئات رطبة ودافئة مثل الأغشية المخاطية، الفم، الأعضاء التناسلية، الرئتين، والقلب [9].

**2.1.III طريقة العمل**

تم تقييم النشاط المضاد للميكروبات (البكتيريا والفطريات) باستخدام طريقة الانتشار بواسطة بئر (*agar well diffusion assay*) [10].

**1.2.1.III تعقيم المعدات:**

قبل البدء في هذا العمل، يجب تعقيم جميع الأدوات وتنظيف المكان بشكل جيد و وضع الأدوات المعقمة بالقرب من موقد البنزين.

**2.2.1.III تحضير أوساط الزرع:**

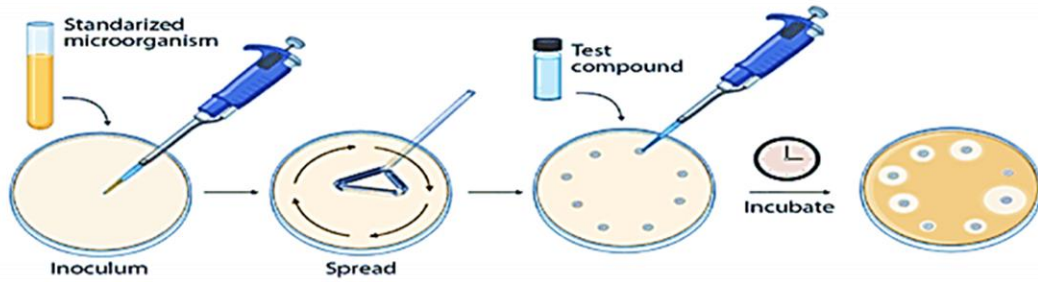
وسط الزرع الموصي به هو وسط مولر-هنتون (*Muller-Hinton*) ووسط سابورو ديكستروز (*Sabouraud dextrose*) ويتم تحضيره على النحو التالي:

- إذابة 38 g من وسط مولر-هنتون (*Muller-Hinton*) أو سابورو ديكستروز (*Sabouraud dextrose*) في لتر واحد من الماء المقطر.
- يتم تعقيم المحلول الناتج بالأوتوكلاف (*Autoclave*) عند درجة حرارة 121 °م لمدة 15 دقيقة.

- نسكب وسط مولر-هنتون أو سابورو ديكستروز المذاب في أطباق بيتري ذات قطر 9 cm في وسط معقم مع مراعات تجانس سمك الوسط المزروع (سمكها 4 mm) ثم نترك الأطباق لتبرد وتتجمد.

### III.3.2.1. طريقة الانتشار في الآجار (طريقة البثر):

حضرت أوساط الزرع من مزارع فطرية أو بكتيرية، وضبط الكثافة الفطرية أو البكتيرية باستخدام الماء الفيزيولوجي المعقم، مع الرج الجيد للحصول على معلق متجانس. تم ضبط الكثافة وفق مقياس *McFarland* لتتراوح بين 0.5-0.8، مايعادل تقريبا  $10^6$  CFU/ml وبعد التأكد من تجانس المعلق، أجري التطعيم عن طريق الماسح القطبي معقم وتدوير طبق بيتري بزاوية  $45^\circ$  لضمان التوزيع المنتظم للفطريات أو البكتيريا على سطح الوسط. بعد جفاف الوسط، أنشئت آبار معقمة في وسط الآجار باستخدام الطرف العلوي من ماصة باستور بقطر 6 mm. نملأ التجاويف بمحلول المركبات المحضرة بتركيزين 7.5 mg/ml و 15 mg/ml (حوالي  $60 \mu\text{l}$  لكل بئر) المذابة في DMSO. بعد ذلك، حضنت الأطباق في فرن عند درجة حرارة  $37^\circ\text{C}$  لمدة 48 ساعة للفطريات ولمدة 24 ساعة للبكتيريا [11].



الشكل (31): طريقة الانتشار بواسطة بئر [12].

### III.4.2.1. تحديد وقياس منطقة التثبيط:

منطقة التثبيط تشير إلى المنطقة المحيطة بالبئر حيث يتم تثبيط نمو الفطريات أو البكتيريا نتيجة لتأثير العوامل المضادة للميكروبات. يمكن قياس قطر هذه المنطقة بالمليمتر (mm) بواسطة مسطرة مدرجة أو قدم قنوية.

### III.3.1. النتائج والمناقشة

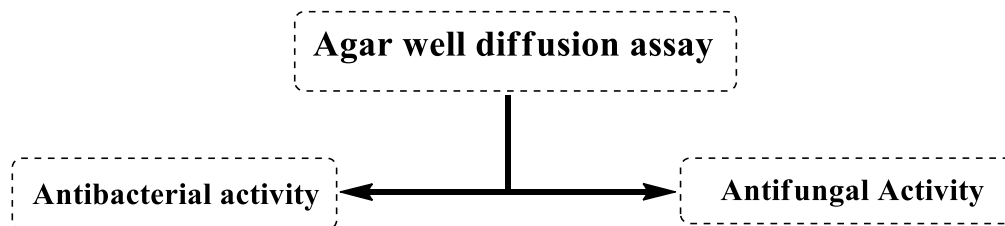
أجري اختبار الفعالية المضادة للميكروبات على مستوى مصلحة الميكروبيولوجيا بمخبر المجد -ولاية الوادي- باستخدام طريقة الانتشار على الوسط الصلب بواسطة الحفر. طبق هذا الاختبار على خمسة (05) سلالات بكتيرية ممرضة وفطري واحد. قيم نشاطية المضادة للبكتريا والمضادة للفطريات يتم حسابها بقسمة قطر منطقة التثبيط للمركبات المدروسة على قطر منطقة التثبيط للمضاد الحيوي نيسستاتين (*Nystatin*) أو جنتاميسين (*Gentamicin*).

قمنا بتقسيم المركبات المدروسة في ثلاث سلاسل مختلفة حسب الهيكل الأساسي:

- السلسلة (01): مشتقات *azomethine imine* و مشتقات *pyrimidine- and purine-ligated pyrrole* (93-88).

- السلسلة (02): مشتقات *Bis-pyrroles* و *Bis-dioxypyrrolidines* (104-94).

- السلسلة (03): مشتقات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* (105-116).



1. *Escherichia coli* ATCC 25922
2. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853
3. *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883
4. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
5. *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

1. *Candida albicans* ATCC 14053

### 1.3.1.III. تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للسلسلة (01)

من خلال دراسة النشاط البيولوجية لمشتقات *azomethine imine* ومشتقات *pyrimidine- and purine-* *ligated pyrrole* (88-93) والمضاد الحيوي جنتاميسين (*Gentamicin*) ضد أربع سلالات بكتيرية مختلفة تحصلنا على النتائج المرفقة في الجدول 16.

الجدول 16. قيم أقطار مناطق التثبيط *Inhibition Zones* (mm) لمختلف المركبات في السلسلة (01).

Comp	Inhibition Zone (mm)			
	Gram (-)			Gram (+)
	<i>E. Coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>
DMSO	-	-	-	-
<u>88</u>	8	15	17	-
<u>89</u>	13	11	12	-
<u>90</u>	-	10	13	-
<u>91</u>	18.5	-	12	12.5
<u>92</u>	8	12	15	-
<u>93</u>	10.5	12	12	-
<b>Gentamicin</b>	20	19	21	22

من خلال النتائج الموضحة في الجدول 16، لاحظنا أن السلالة البكتيرية *S. aureus* لم تبدي أي حساسية إتجاه المركبات المختبرة 88، 89، 90، 92 و 93، باستثناء المركب 91 الذي أظهر حساسية متوسطة بقطر تثبيط قدره 12.5 mm عند التركيز 15 mg/ml.

أما بالنسبة للسلسلة *E. coli* فقد أبدى المركب **91** حساسية عالية بقطر تثبيط قدره 18.5 mm عند التركيز 15 mg/ml، أما بقية المركبات الأخرى كانت لها حساسية محدودة الى متوسطة بمناطق تثبيط أقطارها تتراوح ما بين 8 mm إلى 13 mm، باستثناء المركب **90** الذي لم يظهر أي فعالية عند نفس التركيز.

والسلسلة *K. pneumoniae* فقد أبدت حساسية عالية اتجاه المركب **88** بقطر تثبيط قدره 17 mm عند التركيز 15 mg/ml، أما بقية المركبات فقد أبدت حساسية متوسطة بمناطق تثبيط أقطارها تتراوح ما بين 12 mm و 15 mm عند نفس التركيز.

تظهر جميع المركبات **88، 89، 90، 92، 93** حساسية متوسطة ضد السلسلة *P. aeruginosa* بمناطق التثبيط أقطارها تتراوح ما بين 10 mm و 15 mm عند التركيز 15 mg/ml، بينما لم يظهر المركب **91** أي فعالية عند نفس التركيز.

### III.2.3.1. تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للسلسلة (02):

أدت معاملة خمس سلالات بكتيرية بمشتقات *Bis-pyrroles* و *Bis-dioxopyrrolidines* (**94-104**) بتركيزين مختلفين. كما تم إختبار نشاطية المضاد الحيوي جنتاميسين (*Gentamicin*) على كل أنواع البكتيرية المختبرة واقطار مناطق التثبيط هذه الانواع مدونة في الجدول 17.

الجدول 17. قيم أقطار مناطق التثبيط *Inhibition Zones* (mm) لمختلف المركبات في السلسلة (02).

Compounds	Inhibition Zone (mm)									
	Gram (-)					Gram (+)				
	<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E. faecalis</i>	
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Concentration mg/ml	15	7.5	15	7.5	15	7.5	15	7.5	15	7.5
<b>94</b>	8	-	12	8	13	9	10	-	14	8
<b>95</b>	12	8	17	15	14	10	11	8	15	12
<b>96</b>	-	-	16	13	10	9	14	8	12	11
<b>97</b>	-	-	12	10	15	12	13	9	12	10
<b>98</b>	-	-	13	11	13	10	18	15	15	11
<b>99</b>	8	6	14	8	-	-	16	13	14	13
<b>100</b>	-	-	15	12	-	-	15	14	11	10
<b>101</b>	8	-	14	9	9	6	15	12	13	9
<b>102</b>	-	-	14	11	10	8	16	13	16	14
<b>103</b>	-	-	15	8	15	10	18	16	12	10
<b>104</b>	-	-	11	7	10	7	14	9	11	8
Gentamicin	20		19		21		22		19	

من خلال النتائج المتحصل عليها والمدونة في الجدول 17، نلاحظ أن جميع المركبات المحضرة حققت أقطار تثبيطية معتبرة عند كل السلالات البكتيرية المختبرة.

أظهرت المركبات 94، 99 و 101 حساسية محدودة ضد سلالة *E. coli* حيث بلغت مناطق التثبيط 8 mm. بينما أظهر المركب 95 حساسية متوسطة بمنطقة تثبيط 12 mm في تركيز 15 mg/ml عند مقارنتها بالتركيز 7.5 mg/ml. في المقابل لم تظهر باقي المركبات المختبرة أي نشاط تثبيطي ضد نفس السلالة.

أما عند السلالة *P. aeruginosa* نلاحظ أعلى قطر تثبيطي سجل عند التركيز 15 mg/ml لكل من المركب 95 و 96 إذ بلغ قطر التثبيط لهما 17 mm و 16 mm، وعند التركيز 7.5 mg/ml نلاحظ نشاط تثبيطي متوسط قدره 15 mm و 13 mm على التوالي. بينما أظهرت المركبات 101، 102، 98 و 97 حساسية متوسطة في تركيز 15 mg/ml وتركيز 7.5 mg/ml. أما بالنسبة للسلالة *K. Pneumoniae* فنلاحظ أعلى قطر تثبيطي قدره 15 mm تم تسجيله عند التركيز 15 mg/ml لكل من المركبين 97 و 103 مقارنة بالتركيز 7.5 mg/ml، أما أدنى قطر تثبيطي كان للمركب 101 حيث بلغ قطر التثبيط 9 mm و 6 mm عند التراكيز 15 mg/ml و 7.5 mg/ml على التوالي. في المقابل لم يظهر المركبان 99 و 100 أي فعالية تثبيطية ضد هذه السلالة.

فيما يخص السلالة *S. aureus*، لاحظنا أن المركبات 103، 98، 99 و 102 تمتلك أعلى أقطار تثبيط بلغت ما بين 18 mm و 16 mm عند التركيز 15 mg/ml مقارنة بالتركيز 7.5 mg/ml الذي سجل أقطار تثبيط بلغت 16 mm و 15 mm و 13 mm على التوالي. بينما أظهر المركبين 100 و 101 حساسية متوسطة تتراوح ما بين 12-15 mm عند تركيز 15 mg/ml وتركيز 7.5 mg/ml. أما بالنسبة لبقية المركبات، فكانت لها حساسية ضعيفة عند التركيز 7.5 mg/ml وحساسية متوسطة عند التركيز 15 mg/ml، حيث تراوحت أقطار التثبيط بين 8-9 mm و 10-14 mm على التوالي.

أما في السلالة *E. faecalis* يمتلك المركب 102 أعلى قطر تثبيط إذ يبلغ 16 mm و 14 mm عند التركيز 15 mg/ml وتركيز 7.5 mg/ml على التوالي. بينما أظهرت المركبات 94، 101 و 104 حساسية متوسطة عند التركيز 15 mg/ml بمناطق تثبيط قدرها 14 mm، 13 mm و 11 mm على التوالي، أما عند التركيز 7.5 mg/ml كانت حساسية هذه المركبات ضعيفة. أما بقية المركبات، فكانت لها حساسية متوسطة عند التركيزين 15 mg/ml و 7.5 mg/ml، حيث تراوحت أقطار التثبيط بين 15-11 mm.

## 3.3.1.III. تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للسلسلة (03):

أدت معاملة أربعة السلالات البكتيرية وفطري واحد بمشتقات *pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* (105-116) وبعض مضادات حيوية (جنتاميسين (*Gentamicin*) و نيسستاتين (*Nystatin*)) تحصلنا على النتائج المرفقة في الجدول 18. الجدول 18. قيم أقطار مناطق التثبيط *Inhibition Zones* (mm) للمركبات المحضرة مقارنة بالمضادات الحيوية القياسية الجنتاميسين والنيسستاتين ضد البكتيريا والفطريات.

Compounds	Inhibitin Zone (mm)									
	Gram (-)					Gram (+)		Antifungal		
	<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>S. aures</i>		<i>C. albicans</i>	
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Concentration mg/ml	15	7.5	15	7.5	15	7.5	15	7.5	15	7.5
<a href="#">105</a>	-	-	-	-	-	-	10	7	15.29	12.45
<a href="#">106</a>	12	9.25	10	7.5	-	-	11	10	13.24	12.33
<a href="#">107</a>	-	-	-	-	-	-	13	12	11.74	10
<a href="#">108</a>	10.7	7.67	8.11	-	-	-	-	-	12.05	11.45
<a href="#">109</a>	-	-	-	-	-	-	9.7	7.01	12.49	10.67
<a href="#">110</a>	15	14.23	-	-	13	11.33	10	9	15.30	14.30
<a href="#">111</a>	-	-	-	-	-	-	14.41	13.67	12.29	11
<a href="#">112</a>	-	-	9	-	8	-	11	9.66	28.17	25.33
<a href="#">113</a>	-	-	-	-	-	-	-	-	18.49	14.7
<a href="#">114</a>	-	-	-	-	-	-	16.30	14.7	13	11.33
<a href="#">115</a>	-	-	-	-	-	-	12	10.67	16	15
<a href="#">116</a>	-	-	-	-	-	-	10	8	9.05	6.25
Gentamicin	20		19		21		22		-	
Nystatin	-		-		-		-		24	

تشير النتائج إلى أن جميع المركبات المختبرة لم تظهر أي فعالية مضادة للبكتيريا سالبة الغرام، باستثناء المركبات [106](#)، [108](#)،

[110](#)، و [112](#).

فقد أبدت السلالة *E. coli* حساسية متوسطة اتجاه المركبين [106](#) و [108](#) إذ بلغ قطر التثبيط لهما 12 mm و 10.7 mm عند التركيز 15 mg/ml وحساسية محدودة عند التركيز 7.5 mg/ml، بينما المركب [110](#) سجل حساسية متوسطة عند التركيز 15 mg/ml و 7.5 mg/ml بقطر تثبيط قدره 15 mm و 14.23 mm.

والسلالة *P. aeruginosa* سجلت حساسية متوسطة إتجاه المركب **106** إذ بلغ قطر التثبيط 10 mm عند التركيز 15 mg/ml وحساسية محدودة عند التركيز 7.5 mg/ml بقطر تثبيط قدره 7.5 mm. أما المركبين **108** و **112** فقد أظهرتا حساسية محدودة عند تركيز 15 mg/ml، بينما لم تسجل أي فعالية تثبيطية لهما عند التركيز 7.5 mg/ml.

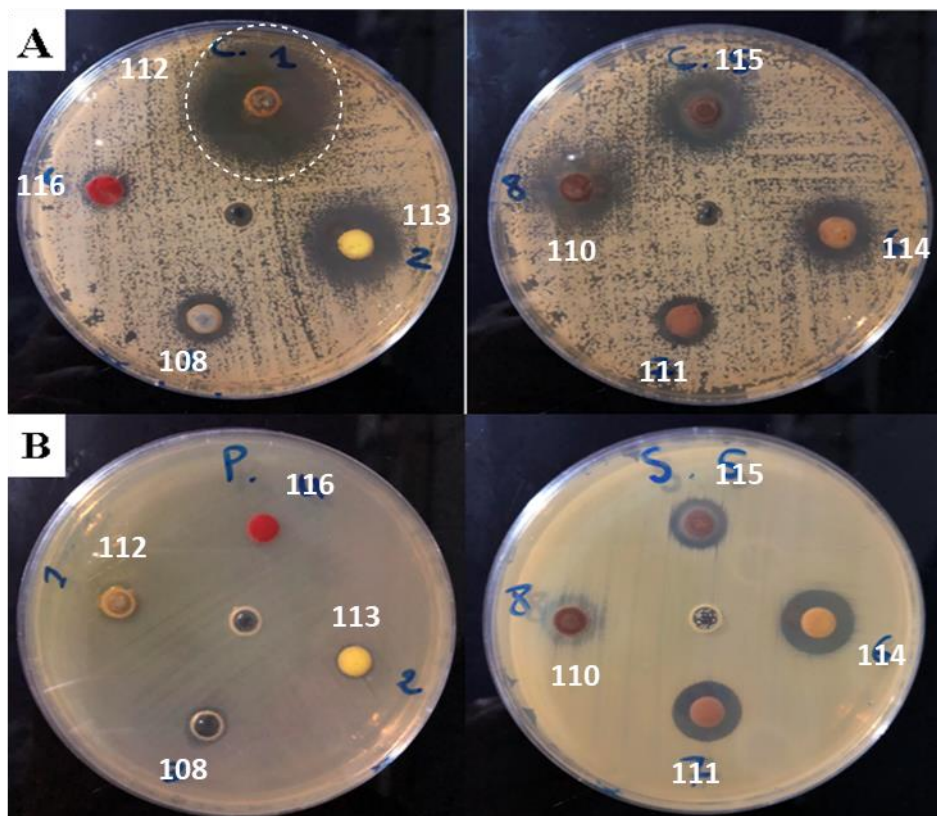
أما بالنسبة للسلالة *K. pneumoniae* أظهر المركب **110** حساسية متوسطة عند التركيزين 15 mg/ml و 7.5 mg/ml بمنطقة تثبيط قطرها 13 mm و 11.33 mm على التوالي. في المقابل أظهر المركب **112** حساسية محدودة عند التركيز 15 mg/ml، بينما لم يتم تسجيل أي فعالية تثبيطية عند التركيز 7.5 mg/ml.

ويمكن تفسير هذه النتائج الضعيفة ضد البكتيريا سالبة الغرام بوجود غشاء آخر يقلل من نقل هذه المركبات المختبرة عبر الغشاء السيتوبلازمي.

أما عند السلالة *S. aureus* أظهر المركب **114** أعلى قطر تثبيطي سجل في التراكيز 15 mg/ml و 7.5 mg/ml بمناطق تثبيط قطرها 16.3 mm و 14.7 mm على التوالي. في مقابل، لم يسجل أي قطر تثبيط للمركبين **108** و **113** عند نفس التراكيز. في المقابل أظهرت المركبات **106**، **107**، **111** و **115** حساسية متوسطة في التراكيز 15 mg/ml و 7.5 mg/ml بمناطق تثبيط تتراوح ما بين 10-14.41 mm. كما أظهرت المركبات **105**، **116**، **110** و **112** حساسية متوسطة عند التركيز 15 mg/ml بمناطق تثبيط تتراوح ما بين 10-11 mm، وحساسية محدودة عند التركيز 7.5 mg/ml بمناطق تثبيط قطرها يتراوح ما بين 7-9.66 mm.

ومنه يمكن القول أن المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحمل مجموعات مانحة للإلكترونات في حلقة البنزان المرتبطة بنواة بيرولو-بنزإيميدازول أظهرت أكبر نشاط ضد البكتيريا إيجابية الغرام.

أما بالنسبة لفطري *C. albicans* فقد أظهر المركب **112** حساسية عالية تفوق المضاد الحيوي نيستاتين (*Nystatin*) إذ بلغ قطر تثبيطه 28.17 mm و 25.3 mm في التراكيز 15 mg/ml و 7.5 mg/ml، وهذا راجع لوجود مجموعة ساحبة (-NO<sub>2</sub>) في حلقة البنزان لهذا المركب. في المقابل أظهر المركب **116** حساسية محدودة عند نفس التراكيز بمناطق تثبيط قطرها 9.05 mm و 6.25 mm. أما باقي المركبات فقد بينت حساسية من متوسطة الى جيدة، إذ تراوحت قيم مناطق التثبيط بين 18.49-11.74 mm عند التركيز 15 mg/ml، وبين 10-14.7 mm ملم عند التركيز 7.5 mg/ml.



الشكل (32): صورة موضحة للأثر التثبيطي لبعض المركبات المختبرة على السلالة الفطرية ضد *C. albicans* (A) وعلى السلالتين مختلفتين من البكتيريا ضد *P. aeruginosa* و *S. aureus* (B) عند التركيز 15 ملغ/مل.

**2.III. الجذور الحرة ومضادات الأكسدة****1.2.III. الجذور الحرة****1.1.2.III. تعريفها:**

الجذور الحرة هي أصناف ذرية أو جزيئية غير مستقرة تمتلك إلكترونات حرة غير مرتبطة في مدارها الخارجي [13-15]. هذا الإلكترون الفردي يجعل الجذر الحر شديد التفاعل، مما يدفعه للبحث عن إلكترون آخر من جزيئات أخرى ليشكل زوجًا مستقرًا، ويحدث ذلك إما من خلال اكتسابها إلكترونًا (حيث تعمل كمؤكسد)، أو بفقدانها إلكترونًا (حيث تعمل كمرجع)، وينتج عن هذا التفاعل سلسلة من التفاعلات ينتج عنها ظهور جذور حرة جديدة، وهذا ما يفسر أن قدرة الجذر الواحد قادر على اتلاف الخلية [16].

**2.1.2.III. مصادر الجذور الحرة:**

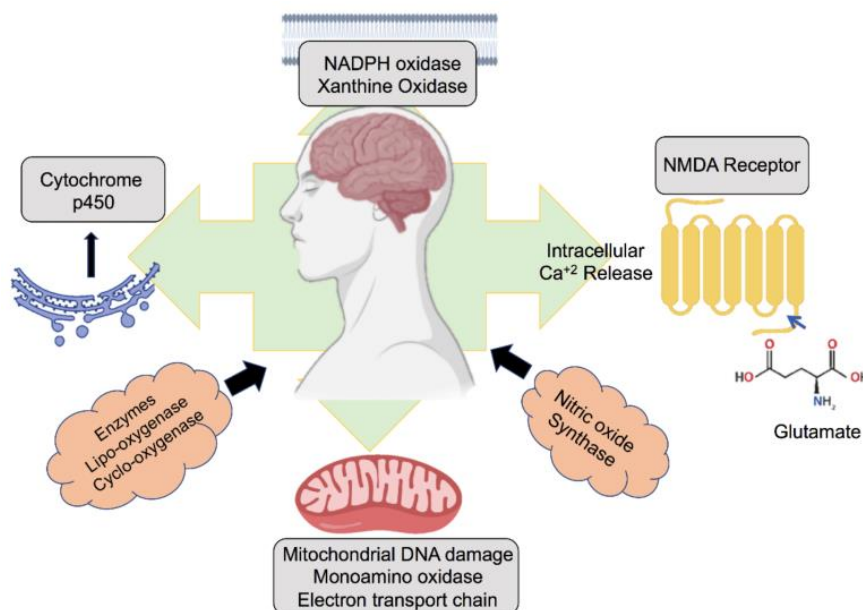
تنتج الجذور الحرة بشكل مستمر في الجسم من مصادر داخلية وخارجية [17].

**✓ المصادر الداخلية:**

تنشأ الجذور الحرة نتيجة للعمليات الفيزيولوجية الطبيعية مثل التنفس الخلوي والالتهاب، والعمليات البيوكيميائية مثل تفاعلات الأكسدة والاختزال في الميتوكوندريا. كما تلعب بعض الحالات المرضية مثل فقر الدم، الاجهاد العقلي والضغط النفسي دورًا في زيادة إنتاجها [18-19].

**✓ المصادر الخارجية:**

عند تعرض الجسم لبعض العوامل البيئية السامة مثل الأشعة فوق البنفسجية والأشعة السينية، وملوثات الهواء والماء والمواد الكيميائية الصناعية من المصادر الخارجية في إنتاج الجذور الحرة [19-21]. كما تساهم العمليات الإنزيمية داخل جسم مثل تلك المرتبطة بسلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا، وعمليات البلعمة، وتخليق البروستاغلاندينات، ونظام السيتوكروم (CytP-450) في توليد الجذور الحرة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تتشكل الجذور الحرة من التفاعلات غير إنزيمية بين الأوكسجين والمركبات العضوية (الشكل 33) [22].



الشكل (33): مصادر مختلفة لجزيئات الأوكسجين التفاعلية في الدماغ والخلايا العصبية [22].

### III.3.1.2. أنواع الجذور الحرة:

تنقسم الجذور الحرة من حيث :

#### ✓ الشحنة:

الجذور متعادلة الشحنة منها أحادية تحتوي على إلكترون منفرد واحد مثل جذور الهيدروجين ( $\cdot\text{H}$ )، الكلور ( $\cdot\text{Cl}$ )، الفلور ( $\cdot\text{F}$ )، الميثيل ( $\cdot\text{CH}_3$ ) والإيثيل ( $\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ ). والثنائية تحتوي على إلكترونين منفردين أو أكثر (غير مزدوجة) مثل جذور الميثيلين ( $\cdot\text{CH}_2$ ) وجذور ( $\cdot\text{NH}$ )، وتتميز بفعالية أكبر وعمر أقصر مقارنة بالجذور الأحادية. بينما تكون الجذور المشحونة (الجذور الموجبة و السالبة) مثل ( $\text{H}_2\text{O}^{+\cdot}$ )، ( $\text{CH}_4^{+\cdot}$ )، ( $\cdot\text{NH}_3$ ) و ( $\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ ) أكثر فعالية وتتميز باستقرار أعلى مقارنة بالجذور الثنائية إلا أن أعمارها تكون قصيرة جدا [23-24].

#### ✓ إستقرارها:

الجذور الحرة المستقرة هي الجذور تكون قادرة على البقاء لفترة أطول تقدر بالثواني أو الدقائق أو الساعات وحتى بالأيام دون التفاعل بشكل فوري مثل (DPPH). بينما تتميز الجذور الحرة غير المستقرة بأعمار قصيرة جدا تتراوح الى المايكروثانية ( $10^{-6}$  ثانية) أو أقل وتصل حتى بالبيكوثانية ( $10^{-12}$  ثانية) في الظروف الاعتيادية، و عادة ما تكون هذه الجذور لها وزن جزيئي منخفض مثل الهيدروجين، الكلور و الفلور [25].

## 2.2.III. مضادات الأكسدة

## 1.2.2.III. تعريفها:

مضادات الأكسدة هي نوع من الجزيئات أو الأيونات أو الجذور المستقرة نسبياً، قادرة على منع أكسدة الجزيئات الأخرى [26]. وتتميز بحماية الخلايا من الأضرار التي تسببها الجزيئات غير المستقرة والتي تعرف بالجذور الحرة [27-29]. وتم تعريفها أيضاً أنها مواد تؤخر أو تمنع الضرر التأكسدي للجزيئات المستهدفة، وتزيل الأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) بشكل مباشر أو تعمل بشكل غير مباشر على تنظيم التفاعلات المضادة للأكسدة و تثبيط إنتاجها [30].

## 2.2.2.III. مصادر مضادات الأكسدة:

تنقسم مضادات الأكسدة من حيث مصدرها إلى طبيعية وإصطناعية، وذلك حسب آلية عملها. فمضادات الأكسدة الطبيعية تعمل على كسر سلسلة تفاعلات المواد المؤكسدة، بينما مضادات الأكسدة الاصطناعية تعتبر وقائية [24].

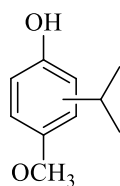
## ✓ مصادر طبيعية:

اكتسبت مضادات الأكسدة في الآونة الأخيرة اهتماماً متزايداً نظراً لأهميتها فمنها المصنعة من قبل الجسم الإنسان كالأنزيمات المضادة للأكسدة مثل إنزيم فوق أوكسيد ديسميوتيز (SOD)، إنزيم كاتاليز (CAT)، إنزيم كلوتاثايون بيروكسيدز (PX-GSH)، وإنزيم كلوتاثايون ريدأكتيز (ed-GSH)، ومنها ما يتم الحصول عليها من المواد الغذائية التي نتناولها مثل الفيتامينات (فيتامين C وفيتامين E) وكاروتينات ( $\beta$ -Carotene) وعليه فإن مضادات الأكسدة الطبيعية تحمي الجسم من الجذور الحرة وتؤخر تقدم الكثير من الأمراض المزمنة وكذلك أكسدة الدهون التي ينتج عنها فساد الأطعمة [24].

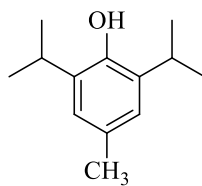
## ✓ مصادر اصطناعية:

تُضاف مضادات الأكسدة الاصطناعية إلى الأغذية لمنع أو تأخير أكسدة الدهون أثناء عمليات المعالجة والتخزين. ولديها نظام قياسي لتقييم نشاطها المضاد للأكسدة ومقارنتها مع مضادات الأكسدة الطبيعية لدورها في الصناعات الغذائية، الأدوية ومستحضرات التجميل.

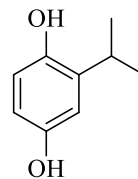
هناك أربع مضادات أكسدة اصطناعية شائعة تستخدم على نطاق واسع في الأغذية وهي المركبات الفينولية مثل البيوتيل هيدروكسي أنيسول (BHA)، والبيوتيل هيدروكسي تولوين (BHT)، وثلاثي بوتيل هيدروكسينون (TBHQ)، وبروبيل غاليت (PG)، وأوكثيل غاليت (OG) (الشكل 34) [24].



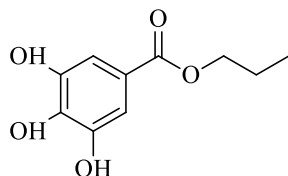
BHA



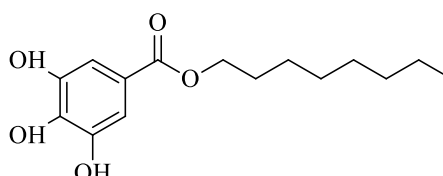
BHT



TBHQ



Propyl gallat (PG)



Octyl gallate (OG)

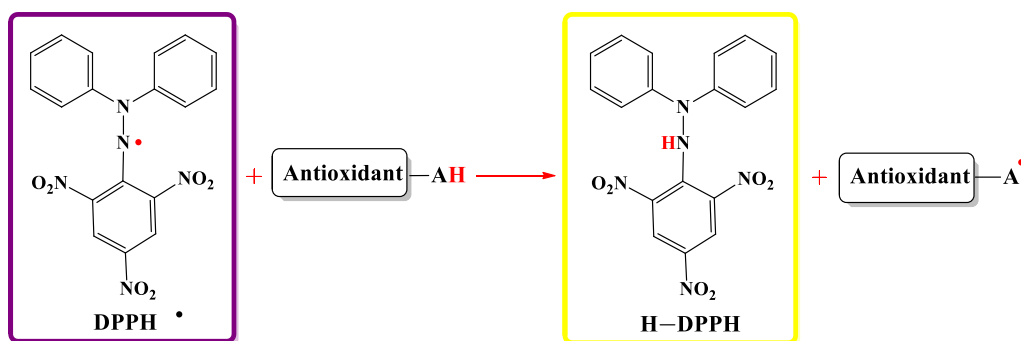
الشكل (34): التركيب الكيميائي لمعظم مضادات الأوكسدة الاصطناعية الشائعة.

### 3.2.III. طرق إختبار الفعالية المضادة للأوكسدة

#### 1.3.2.III. إختبار DPPH:

✓ مبدأ عمله:

يتميز هذا الاختبار بتشكيل جذر حر ومستقر للمركب الأزوتي DPPH<sup>\*</sup> (Diphenylpicrylhydrazyl)، وهذا الإستقرار ناتج عن تركز الإلكترون الحر على مستوى الجزيء، ويعتمد هذا الاختبار على تغيير لون الجذر الحر (DPPH<sup>\*</sup>) من اللون البنفسجي الى اللون الأصفر عند إختزاله (DPPH-H) في وجود مركب مضاد للأوكسدة قادر على منح إلكترون أو جذر هيدروجيني (الشكل 35)، ويقاس التغيير اللوني بقياس إنخفاض في القيم الإمتصاصية عند طول الموجي 517 nm.



الشكل (35): معادلة تثبيط جذر DPPH في وجود مضادات الأوكسدة.

✓ طريقة العمل إختبار DPPH:

تم تحديد النشاط المضاد للأوكسدة لجميع المركبات المحضرة من خلال تبييض المحلول الميثانولي البنفسجي لـ DPPH (1,1-diphenyl-1-picrylhydrazyl)، وذلك بإتباع البروتوكول المحدد في الدراسات السابقة [31-32]. تم تحضير تراكيز منخفضة تتراوح ما بين (10-150 µg/ml) من المركبات المختبرة، حيث تمت هذه العملية بخلط 1 مل من التراكيز المختلفة

مع 2 مل من محلول DPPH بتركيز 0.004% في الميثانول. تم تحضين الخليط في الظلام لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة ثم تقرأ شدة الإمتصاصية الضوئية بجهاز المطيافية (UV-Visible) عند طول الموجي 517 nm. تم حساب نشاط إزالة الجذور الحرة لـ DPPH\* كنسبة تثبيط مئوية باستخدام المعادلة التالية:

$$(I\%) = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100$$

**I%:** نسبة تثبيط العامل المضاد للأكسدة للجذر الحر DPPH\*.

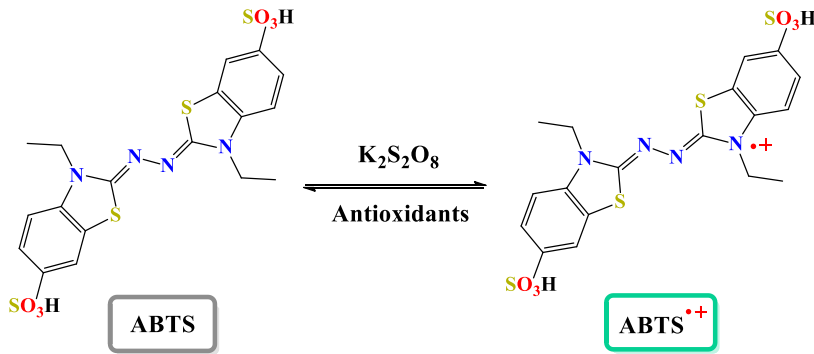
**A<sub>0</sub>:** الإمتصاصية الضوئية للجذر الحر في غياب المركبات المختبرة بعد مرور 30 دقيقة.

**A<sub>1</sub>:** الإمتصاصية الضوئية للجذر الحر في وجود المركبات المختبرة بعد مرور 30 دقيقة.

### 2.3.2.III. اختبار ABTS:

✓ مبدأ عمله:

يعتمد على تفاعل ABTS (2,2'-azino-bis(3ethylbenz-thiazoline-6-sulfonic acid)) مع بيركربونات البوتاسيوم (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) لإنتاج الجذر الكاتيوني ABTS<sup>•+</sup> ذات اللون الأزرق المخضر عن طريق فقدان إلكترون لذرة النتروجين في ABTS (الشكل 36)، وفي ظل وجود أحد مضادات الأكسدة الموجودة في المركب أو المادة يؤدي إلى انخفاض في شدة اللون بواسطة التبرع بالهيدروجين. يتم قياس هذا الانخفاض في الشدة باستخدام الطيف الضوئي عند طول موجي 734 نانومتر (nm).



الشكل (36): معادلة تشكل الجذر الكاتيوني ABTS<sup>•+</sup>.

✓ طريقة العمل اختبار ABTS:

تم تحديد النشاط المضاد للأكسدة لجميع المركبات المحضرة من خلال إزالة لون المحلول الميثانولي الأزرق المحضر لـ ABTS (2,2'-azino-bis(3ethylbenz-thiazoline-6-sulfonic acid))، وذلك بإتباع البروتوكول المحدد في الدراسات السابقة [33-34]. تم تحضير الجذر الكاتيوني (ABTS<sup>•+</sup>) من خلال تفاعل جزئي ABTS (7 mM) مع بيركربونات البوتاسيوم K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (2.4 mM) في الميثانول. قمنا بتخزين الخليط في الظلام لمدة 16 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. بعد

ذلك، تم تخفيف الخليط الجذري في الميثانول للحصول على إمتصاصية قدرها  $0.701 \pm 0.005$  عند  $734 \text{ nm}$ . ولتحديد تأثير إزالة الجذور الحرة، تم إضافة  $990 \mu\text{l}$  من الجذر الكاتيوني ( $\text{ABTS}^{*+}$ ) مع  $10 \mu\text{l}$  من كل عينة مخففة في الميثانول بتركيز مختلفة تتراوح ما بين ( $5-250 \mu\text{g/ml}$ ). بعد ذلك تخضن المحاليل لمدة 7 دقائق. يتم قياس الامتصاصية عند الطول الموجي  $734 \text{ nm}$  باستخدام التحليل الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية (*spectrophotometry*). تم تعيين القدرة التثبيطية للمركبات المدروسة بحساب النسبة المئوية للتثبيط (I%) لـ  $\text{ABTS}^{*+}$  وذلك بإستخدام العلاقة التالية:

$$(I\%) = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100$$

**I%:** نسبة تثبيط العامل المضاد للأوكسدة للجذر الحر  $\text{ABTS}^{*+}$ .

**A<sub>0</sub>:** الإمتصاصية الضوئية للجذر الحر في غياب المركبات المختبرة بعد مرور 7 دقائق.

**A<sub>1</sub>:** الإمتصاصية الضوئية للجذر الحر في وجود المركبات المختبرة بعد مرور 7 دقائق.

### III.3.2.3. إختبار موليبدات الفوسفات (PM):

✓ مبدأ عمله:

يسمح هذا الإختبار بقياس القدرة المضادة للأوكسدة للمركبات المراد دراستها في وجود عامل إختزال، وهذا بإرجاع الموليبدات (*Molybdate*) إلى موليبدنوم (*Molybdenum*) بواسطة المركبات المدروسة التي تحتوي على مضادات الأوكسدة، هذا المعقد ذو لون أخضر فاتح يتشكل في وسط حمضي ويمتص عند  $695 \text{ nm}$ . يعتمد هذا الإختبار على إنتقال إلكترون أو ذرة هيدروجين من المركب أو المادة المضادة للأوكسدة نحو المعقد PM (*Phosphate/Mo (V) complex*).

✓ طريقة العمل إختبار موليبدات الفوسفات (PM):

يتم تقدير القدرة الكلية المضادة للأوكسدة لجميع المركبات المدروسة بالاعتماد على طريقة موليبدات الفوسفات (*Phosphomolybdenum*) التي وصفها Prieto ومساعديه عام 1999 [36-35]. يتم مزج  $0.1 \text{ ml}$  من محلول العينة المحضرة بتركيز  $60 \mu\text{g/ml}$  أو  $62.5 \mu\text{g/ml}$  مع  $1 \text{ ml}$  من محلول الكاشف ( $0.6 \text{ M}$  من حمض الكبريتيك،  $28 \text{ mM}$  من فوسفات الصوديوم،  $4 \text{ mM}$  من موليبدات الأمونيوم)، أما في حالة شاهد نضع  $0.1 \text{ ml}$  من الميثانول بدل من المادة المدروسة، يحضن الخليط في حمام مائي عند  $95^\circ$  درجة مئوية لمدة 90 دقيقة. بعد ذلك نترك العينات تبرد عند درجة حرارة الغرفة ويتم قياس الإمتصاصية عند الطول الموجي  $695 \text{ nm}$  بإستخدام جهاز المطيافية (*UV-Visible*)، ويتم التعبير عن النتائج بالمليغرام (mg) مكافئ من حمض الغاليك (*Gallic acid*) أو من حمض الاسكوربيك (*Ascorbic acid*) لكل غرام (g) من المركبات المدروسة. يتم تعيين القدرة الكلية المضادة للأوكسدة بحساب المقدار TAC وذلك من العلاقة التالية:

$$\text{TAC} = K/K'$$

حيث:

TAC: القدرة الكلية المضادة للأوكسدة.

K: ميل منحني المركبات المدروسة.

K': ميل منحني حمض الغاليك (*Gallic acid*).

### 4.2.III. النتائج والمناقشة

#### 1.4.2.III. تقييم النشاط المضاد للأوكسدة للسلسلة (01):

#### 1.1.4.2.III. اختبار الجذور الحرة (ABTS & DPPH):

تم تعيين قدرة النشاط المضاد للأوكسدة للمركبات المدروسة لمشتقات *azomethine imines* (90-88) ومشتقات البيريميدين والبيورين المرتبطة بالبيورول (91-93) على كبح الجذور الحرة (ABTS & DPPH) وذلك بحساب نسبة التثبيط I% من العلاقة السابقة، لرسم المنحني البياني للنسبة المئوية للتثبيط (I%) بدلالة التركيز (C µg/ml) كما هو موضح في الشكل 37. استخدام حمض الأسكوربيك (*Vitamin C*) كمنحني قياسي مرجعي وذلك قصد مقارنة فعالية المركبات المدروسة بالمركبات المضادة للجذور الحرة. لخصت نتائج قيم IC<sub>50</sub> لاختبار DPPH في الجدول 19 و لاختبار ABTS والجدول 20. الجدول 19. قيم النشاط المضاد للأوكسدة بطريقة DPPH لمشتقات *azomethine imines* (90-88) ومشتقات البيريميدين والبيورين المرتبطة بالبيورول (91-93).

Comp	Concentration µg/ml							IC <sub>50</sub>
	5	25	50	75	100	125	150	
<u>88</u>	27.7	43.81	46.08	46.46	48.35	51.64	52	112.79
<u>89</u>	51.6	53.1	46.06	56.4	53.1	52	67	35.43
<u>90</u>	36.3	59	64.4	72	88.7	89.4	97.2	17.29
<u>91</u>	44	46	49.2	50	50.02	53	55	75
<u>92</u>	41.1	42	47	53.53	54.54	55.02	54.67	60.71
<u>93</u>	34.67	57	58	57.6	67	74.2	82.5	18.56
<i>Vit C</i>	61.6	72.92	74.36	74.69	75.03	75.36	75.36	9.97

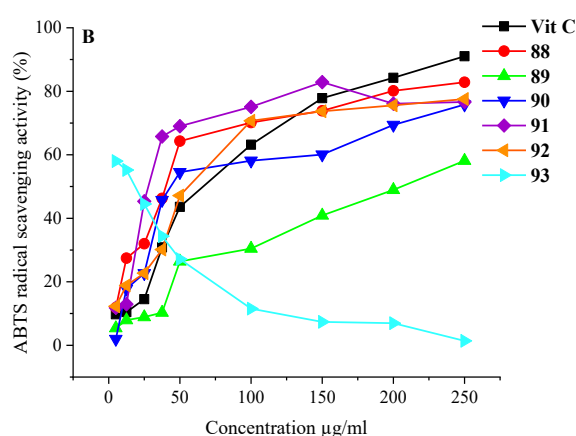
أوضحت النتائج المبينة في الجدول 19 والشكل 37 (A) أن المركبين 90 و 93 يمتلكان أعلى قدرة على تثبيط الجذور الحرة، حيث بلغت قيمة IC<sub>50</sub> لهما 17.29 µg/ml و 18.56 µg/ml على التوالي، مما يدل على فعاليتهما في كبح التفاعلات التأكسدية. ويعود ذلك إلى البنية الكيميائية لهذين المركبين المحتوية على مجموعة أميد (NH-C=O) ومجموعة هيدرازون (NH-C=N) المرتبطين في حلقة الجوانين الغنية بالإلكترونات، والتي تساعد على منح إلكترونات أو بروتونات للتفاعل مع الجذور الحرة وتعطيلها. في المقابل، أظهر المركبان 88 و 91 أقل قدرة على تثبيط الجذر الحر DPPH، حيث بلغت قيمة IC<sub>50</sub> لهما 112.79 و 75.11 µg/ml على التوالي، وذلك مقارنة بالشاهد المرجعي حمض الأسكوربيك، الذي سجل IC<sub>50</sub> قدره 9.97 µg/ml.

الجدول (20): قيم النشاط المضاد للأكسدة بطريقة ABTS لمشتقات *azomethine imines* (88-90) ومشتقات البيريمين والبيورين المرتبطة بالبيورول (91-93).

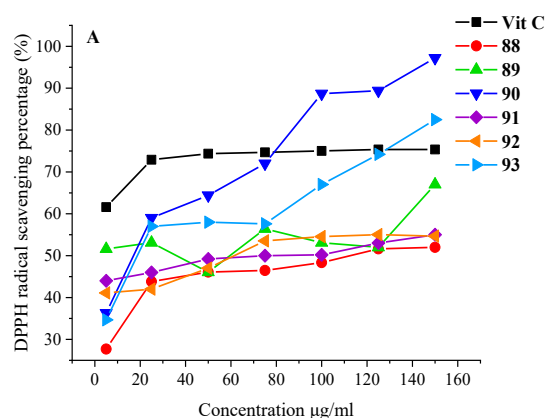
Comp	Concentration µg/ml									
	5	12.5	25	37.5	50	100	150	200	250	IC <sub>50</sub>
<u>88</u>	11.86	27.43	32	46.29	64.29	70.14	73.86	80.14	82.86	40.34
<u>89</u>	5.42	7.93	8.9	10.29	26.43	30.46	40.89	48.96	58.14	205.26
<u>90</u>	1.97	17.8	22.67	45.76	54.52	58.14	60.08	69.4	75.8	43.76
<u>91</u>	11.82	12.93	45.34	65.77	68.99	75.10	82.89	76.08	76.63	28.15
<u>92</u>	12.28	18.86	22.71	30.14	47.14	70.71	73.71	75.57	77.57	55.71
<u>93</u>	58	55.22	44.51	34.35	27.12	11.54	7.37	6.95	1.4	18.37
<i>Vit C</i>	9.78	10.46	14.54	30.84	43.61	63.18	77.85	84.24	91.03	66.72

من خلال النتائج المدونة في الجدول 20 والشكل 37 (B)، نلاحظ أن جميع المركبات المدروسة تمتلك أعلى تأثير إزاحي لجذر ABTS يفوق الشاهد المرجعي لحمض الأسكوربيك (66.72 µg/ml)، بإستثناء المركب 89 الذي سجل أقل تأثير إزاحي لجذر ABTS (205.26 µg/ml).

المركبان 91 و 93، يمتلكان أكبر قدرة إختزال مع قيمة IC<sub>50</sub> تقدر بـ 18.37 µg/ml و 28.15 µg/ml على التوالي. تعود هذه النتيجة إلى وجود مجموعة إيثوكسي (O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) المرتبطة بحلقة البيورول و مجموعة هيدرازون (NH-C=N) الموجودة في حلقة البيورين حيث تشكل جذرا حرا يكون مركزه النيتروجين، وذلك من خلال التبرع بذرة الهيدروجين (جذر هيدرازيل) للجذر الكاتبوني ABTS، مما يؤدي الى تكوين جذور مستقرة عن طريق الإقتران.



(B)

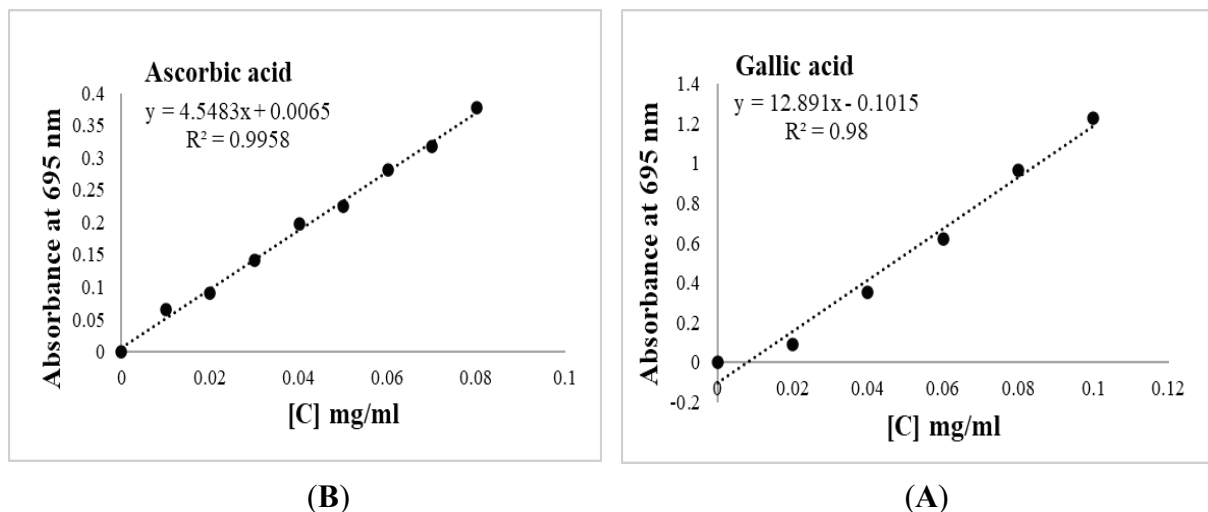


(A)

الشكل (37): منحنى نسبة تثبيط جذر DPPH (A) وجذر ABTS (B) بدلالة التركيز لمختلف مشتقات *azomethine imines* (88-90) ومشتقات البيريمين والبيورين المرتبطة بالبيورول (91-93).

## 2.1.4.2.III. إختبار موليبيدات فوسفات (PM):

استخدم حمض الغاليك (GA) وحمض الأسكوربيك (AA) كمركبات قياسية بتراكيز تتراوح ما بين (10-100 µg/ml)، وبناءً على قيم الامتصاصية لحمض الغاليك وحمض الأسكوربيك، يتم رسم المنحنى القياسي الذي يوضح تغير الامتصاصية بدلالة التركيز، كما هو مبين في الشكل 38. ويتم حساب قيم TAC من العلاقة المذكورة سابقاً، ويتم تلخيص النتائج في الجدول 21.



الشكل (38): منحنى القياسي لحمض الغاليك (A) وحمض الأسكوربيك (B) بدلالة التركيز في اختبار موليبيدات الفوسفات.

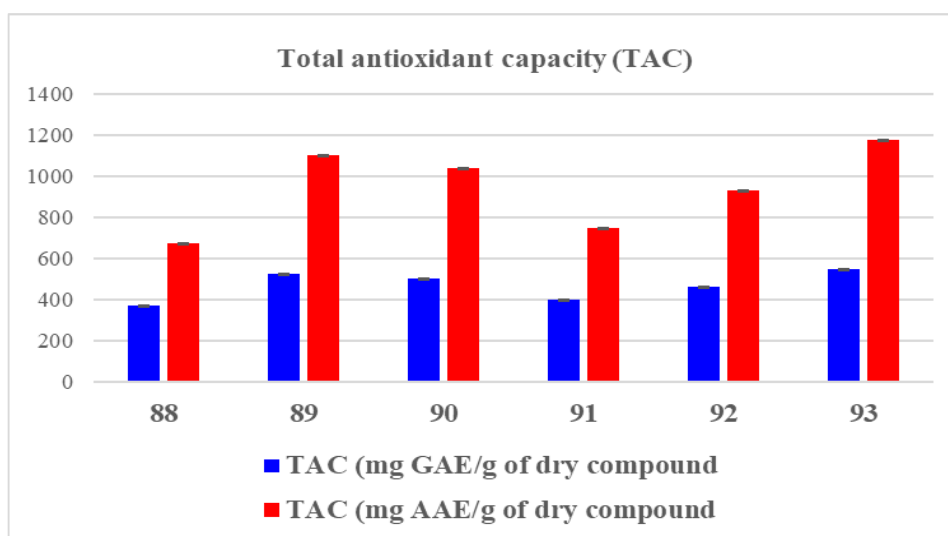
الجدول 21. قيم TAC لمشتقات Azomethine imines (88-90) ومشتقات البيريميدين والبيورين المرتبط بالبيورول (91-93) عند تركيز 62.5 µg/ml.

Total antioxidant capacity (TAC)			
Comp	Concentration µg/ml	TAC (mg GAE/g of dry compound)	TAC (mg AAE/g of dry compound)
<a href="#">88</a>	62.5	372.9±0.073	677.1±0.0761
<a href="#">89</a>		524.3±0.096	1106.3±0.0474
<a href="#">90</a>		502±0.055	1043±0.0271
<a href="#">91</a>		397.7±0.096	747.5±0.0320
<a href="#">92</a>		463.5±0.079	933.9±0.0753
<a href="#">93</a>		550.4±0.061	1180.2±0.0211
Linear equation		Y = 12.891x - 0.1015	Y = 4.5483x + 0.0065

من خلال الجدول 21 والشكل 39، نلاحظ أن جميع المركبات المدروسة تمتلك قدرة مضادة للأوكسدة تختلف من مركب إلى آخر، حيث تراوحت قيم TAC من 677.1 ± 0.0761 mg AAE/g إلى 1180.2 ± 0.0211 mg AAE/g عند

مقارنتها مع قيم TAC لحمض الغاليك. فنجد أن قيم إجمالي القدرة المضادة للأكسدة لمشتقات البيورول و *azomethine imines* المرتبطة بحلقة الجوانين (*Guanine*) في المركب **93** و **90** تمتلك أكبر فعالية مضادة للأكسدة والمقدرة بـ  $1180.2 \pm 0.0211$  mg AAE/g و  $1106.3 \pm 0.0474$  mg AAE/g و  $1043 \pm 0.0271$  mg AAE/g على التوالي، يليها المركبان **89** و **92** المقدر بـ  $747.5 \pm 0.0753$  mg AAE/g و  $933.9 \pm 0.0753$  mg AAE/g، بينما أضعف قيمة سجلت بالنسبة للمركبين **91** و **88** المقدر بـ  $0.677.1 \pm 0.0761$  mg AAE/g و  $0.0320$  mg AAE/g.

ويمكن تفسير هذه النتائج بوجود مجموعة الأميد (-NH-C=O) في حلقة الجوانين (*Guanine*) والسيتوزين (*Cytosine*) المرتبطة بمشتقات الازوميثين والبيورول، والتي تعمل على إرجاع شوارد Mo(VI) إلى شوارد Mo(V) عن طريق التبرع بالإلكترونات.



الشكل (39): مخطط يوضح مقارنة قيم TAC لمشتقات *azomethine imines* (**90-88**) ومشتقات البيريمين والبيورين المرتبطة بحلقة البيورول (**93-91**) عند استخدام حمض الغاليك (*Gallic acid*) وحمض الأسكوربيك (*Ascorbic acid*) كمنحني قياسي والقيم عبارة عن متوسط حسابي لثلاثة اختبارات  $\pm$  الانحراف المعياري (n=3).

## III.2.4.2. تقييم النشاط المضاد للأوكسدة للسلسلة (02):

## III.2.4.2.1. اختبار الجذور الحرة (DPPH):

من منحنيات تغير النسبة المئوية للتثبيط (I%) بدلالة التركيز (الشكل 40)، تم تعيين قدرة المشتقات *Bis-pyrroles* و *Bis-dioxopyrrolidines* (94-104) المدروسة على كبح الجذور الحرة DPPH من خلال تحديد قيم  $IC_{50}$ ، ودونت النتائج في الجدول 22.

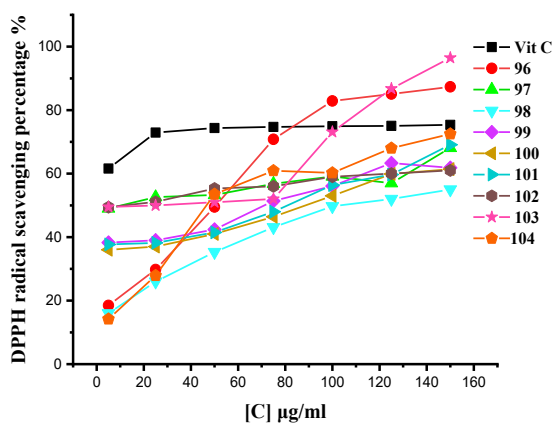
الجدول 22. قيم النشاط المضاد للأوكسدة بطريقة DPPH لمشتقات *Bis-pyrroles* و *Bis-dioxopyrrolidines* (94-104).

Comp	Concentration $\mu\text{g/ml}$							IC <sub>50</sub>
	5	25	50	75	100	125	150	
<a href="#">94</a>	47.7	56.24	63.19	70.14	75.77	79.1	81.5	10.03
<a href="#">95</a>	38.4	50.05	50.42	51.17	55.31	56.06	64.04	24.49
<a href="#">96</a>	18.5	29.8	49.5	70.8	82.9	85.07	87.35	50.73
<a href="#">97</a>	49.02	52.6	53.3	56.8	59.1	57	68.09	10.19
<a href="#">98</a>	16	26	35.3	43.12	49.7	52	55	100.89
<a href="#">99</a>	38.3	39	42.4	51.4	56.1	63.3	61.86	70.64
<a href="#">100</a>	36	37	41	46.4	53	59.9	61.4	88.62
<a href="#">101</a>	37.7	38.2	41.5	48	56.4	59.7	69.11	80.61
<a href="#">102</a>	49.42	51.1	55.3	56	59	60	61	12.04
<a href="#">103</a>	49.5	50	51	52.01	73.11	86.75	96.46	25
<a href="#">104</a>	14.2	27.9	53.5	60.9	60.24	68	72.5	46.47
<i>Vit C</i>	61.6	72.92	74.36	74.69	75.03	75.36	75.36	9.97

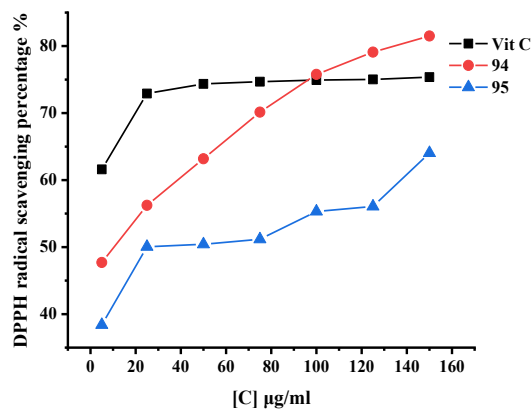
تشير هذه النتائج إلى أن جميع المركبات التي تم دراستها (94-104) تتمتع بفعالية عالية في إزالة الجذور الحرة لـ DPPH. ومع ذلك، يختلف هذا النشاط بناءً على التركيب الكيميائي لكل مركب. كما نلاحظ أن نسب التثبيط تزداد مع زيادة التركيز، مما يثبت أن المركبات التي تم اختبارها تمتلك نشاطاً مضاداً للجذور الحرة.

أظهرت المركبات [94](#)، [97](#) و [102](#) أعلى فعالية في تثبيط الجذر الحر DPPH، حيث كانت قيم  $IC_{50}$  المقدره بـ  $10.03 \mu\text{g/ml}$ ،  $10.19 \mu\text{g/ml}$  و  $12.04 \mu\text{g/ml}$  على الترتيب، وهي قريبة للشاهد المرجعي لحمض الأسكوربيك، يليها المركبان [95](#) و [103](#) بـ قيم  $IC_{50}$  بلغت  $24.49 \mu\text{g/ml}$  و  $25 \mu\text{g/ml}$  على التوالي. بينما كان المركب [98](#) الأقل فعالية في تثبيط الجذر الحر، حيث بلغت قيمة  $IC_{50}$  له  $100.89 \mu\text{g/ml}$ .

تظهر النتائج أن النشاط المضاد للأوكسدة يتأثر بشكل كبير بنوع المجموعات المرتبطة بحلقة البيروول، والتي تتضمن مجموعة الهيدروكسيل (OH)، الكربونيل (C=O)، والإيثوكسي (OEt)، بالإضافة إلى مجموعات الفينيل المستبدلة. تمتلك هذه المجموعات قدرة على التبرع بذرة الهيدروجين بسهولة، مما يساعد في تثبيط الجذر الحر DPPH بشكل فعال.



(B)



(A)

الشكل (40): منحنى نسبة تثبيط جذر DPPH بدلالة التركيز لمختلف مشتقات *Bis*-و-*Bis-pyrroles*

*dioxopyrrolidines* (94-104).

### 2.2.4.2.III. إختبار موليبيدات فوسفات (PM):

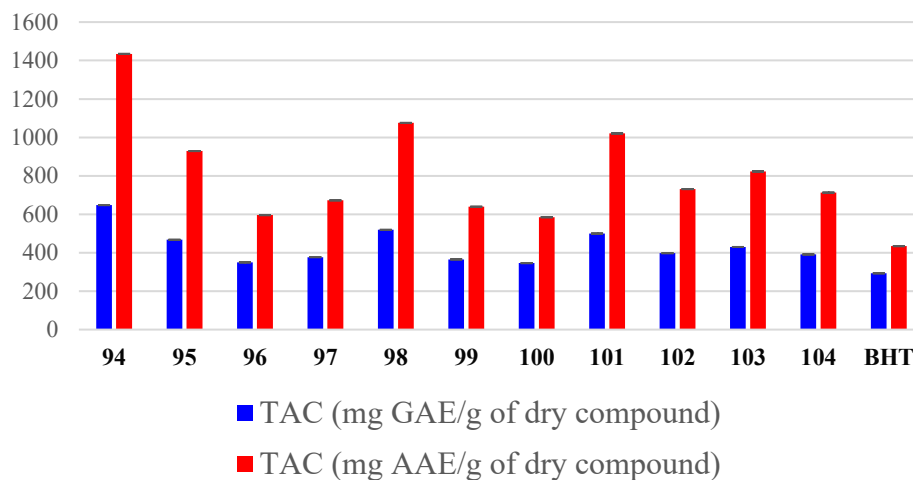
أستعمل حمض الغاليك (GA) وحمض الأسكوربيك (AA) كمركات قياسية بتراكيز تتراوح ما بين (10-100 µg/ml). وبناءً على قيم الامتصاصية لحمض الغاليك وحمض الأسكوربيك، يتم رسم المنحنى القياسي الذي يوضح تغير الامتصاصية بدلالة التركيز، كما هو مبين في الشكل 38. ويتم حساب قيم TAC من العلاقة المذكورة سابقاً، ويتم عرض النتائج في الجدول 23.

الجدول 23. قيم TAC لمشتقات *Bis-pyrroles* و *Bis-dioxopyrrolidines* (94-104) عند تركيز 60 µg/ml.

Total antioxidant capacity (TAC)				
Comp	Concentration µg/ml	TAC (mg GAE/g of dry compound)	TAC (mg AAE/g of dry compound)	
<a href="#">94</a>	60	647.8 ± 0.067	1434.6 ± 0.067	
<a href="#">95</a>		467.4 ± 0.085	928.9 ± 0.085	
<a href="#">96</a>		349.7 ± 0.073	595.5 ± 0.073	
<a href="#">97</a>		376.9 ± 0.225	672.4 ± 0.225	
<a href="#">98</a>		519.1 ± 0.073	1075.5 ± 0.073	
<a href="#">99</a>		365.2 ± 0.098	639.4 ± 0.098	
<a href="#">100</a>		345.8 ± 0.012	584.5 ± 0.012	
<a href="#">101</a>		499.7 ± 0.332	1020.5 ± 0.332	
<a href="#">102</a>		397.6 ± 0.127	731.04 ± 0.127	
<a href="#">103</a>		429.9 ± 0.067	822.7 ± 0.067	
<a href="#">104</a>		391.1 ± 0.165	712.7 ± 0.165	
<a href="#">BHT</a>		292.8 ± 0.008	434.2 ± 0.009	
Linear equation		$Y = 12.891x - 0.1015$	$Y = 4.5483x + 0.0065$	

من خلال النتائج المتحصل عليها والمسجلة في الجدول 23 والموضحة في الشكل 41، نلاحظ أن جميع المركبات المدروسة لمشتقات *Bis-pyrroles* و *Bis-dioxopyrrolidines* (94-104) تمتلك قدرة مضادة للأوكسدة تختلف من مركب إلى آخر، حيث تراوحت قيم TAC من 584.5 ± 0.012 mg AAE/g إلى 1434.6 ± 0.067 mg AAE/g عند مقارنتها مع قيم TAC لحمض الغاليك، والتي تعمل على إرجاع شوارد الموليبيدات (IV) Mo إلى شوارد الموليبيدات (V) Mo، واعتماداً على قيم TAC التي تزداد بزيادة الفعالية المضادة للأوكسدة، نجد أكبر فعالية مضادة للأوكسدة سجلت في المركبات 94، 98 و 101 والمقدرة بـ 1434.6 ± 0.067 mg AAE/g، 1075.5 ± 0.073 mg AAE/g و 1020.5 ± 0.332 mg AAE/g على التوالي، وهي تمتلك أكبر قدرة إرجاعية مقارنة بالشاهد المرجعي BHT. بينما كانت أقل فعالية في المركبين 100 و 96 المقدره بـ 584.5 ± 0.012 mg AAE/g و 595.5 ± 0.073 mg AAE/g.

### Total antioxidant capacity (TAC)



الشكل (41): مخطط يوضح مقارنة قيم TAC لمشتقات *Bis-pyrroles* (95-94) و *Bis-dioxopyrrolidines* (104-96) عند إستخدام حمض الغاليك وحمض الأسكوربيك كمنحني قياسي والقيم عبارة عن متوسط حسابي لثلاثة اختبارات  $\pm$  الانحراف المعياري (n=3).

## III.3.4.2. تقييم النشاط المضاد للأوكسدة للسلسلة (03):

## III.1.3.4.2. اختبار الجذور الحرة (DPPH):

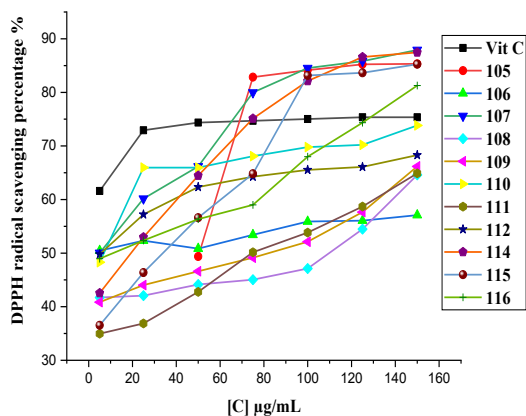
من خلال تطبيق اختبار تثبيط الجذر الحر DPPH لمشتقات *pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* (**105-116**) تحصلنا على النتائج الموضحة في الجدول 24 و الشكل 42.

الجدول 24. قيم النشاط المضاد للأوكسدة بطريقة DPPH لمشتقات *pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* (**105-116**).

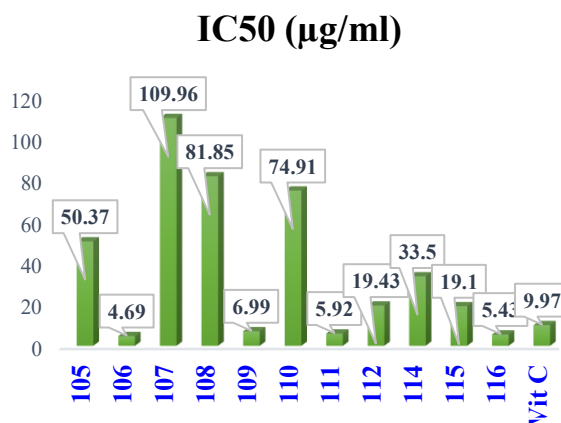
Comp	Concentration $\mu\text{g/ml}$							IC <sub>50</sub>
	5	25	50	75	100	125	150	
<b>105</b>	43.52	48.86	49.36	82.85	84.14	85.23	85.33	50.37
<b>106</b>	50.45	52.33	50.84	53.42	55.9	56.06	57.09	5.43
<b>107</b>	50.05	60.16	66.17	79.98	84.54	85.83	87.91	4.69
<b>108</b>	41.72	42.06	44.14	45.05	47.13	54.48	64.59	109.96
<b>109</b>	40.85	44.04	46.6	49.15	52.13	57.66	66.17	81.85
<b>110</b>	48.3	65.96	65.96	68.09	69.79	70.21	73.83	6.99
<b>111</b>	34.96	36.87	42.77	50.15	53.83	58.7	64.9	74.91
<b>112</b>	49.79	57.23	62.34	64.26	65.53	66.09	68.3	5.92
<b>114</b>	42.55	52.98	64.47	75.11	82.13	86.6	87.45	19.43
<b>115</b>	36.53	46.37	56.61	64.81	83.16	83.65	85.26	33.5
<b>116</b>	48.97	52.36	56.34	59	68	74.34	81.27	19.1
<b>Vit C</b>	61.6	72.92	74.36	74.69	75.03	75.36	75.36	9.97

عند تراكيز منخفضة جدا، أظهرت المركبات **107**، **106**، **112** و **110** نشاطا قويا يفوق حمض الأسكوربيك (الشاهد المرجعي) في إزالة الجذور الحرة DPPH، مع قيم IC<sub>50</sub> تبلغ  $4.69 \mu\text{g/ml}$ ،  $5.43 \mu\text{g/ml}$ ،  $5.92 \mu\text{g/ml}$  و  $6.99 \mu\text{g/ml}$  على التوالي. قد يكون هذا نشاط القوي ناتج عن وجود مجموعة الهيدروكسيل (-OH)، الميثوكسي (-OCH<sub>3</sub>)، الكلور (-Cl) و النيترو (-NO<sub>2</sub>) في حلقة الفينيل المرتبطة بحلقة بيرولو-إيميدازول. في المقابل أظهرت المركبات **116**، **114** و **115** نشاطا معتدلا، بينما سجل المركب **108** أقل نشاط في إزالة الجذور الحرة، حيث بلغت قيمته  $109.96 \mu\text{g/ml}$ .

يمكن تفسير النتائج بأن نشاط إزالة الجذور الحرة يعود إلى وجود حلقة بيرولو-إيميدازول، والتي ترتبط بمجموعة الهيدروكسيل (-OH) ومجموعة الإيثوكسي (-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)، بالإضافة إلى مجموعة الفينيل المستبدلة. تلعب هذه المجموعات دورًا في إزالة الجذور الحرة، حيث تعمل المجموعات المانحة والساحبة للإلكترونات على حلقة الفينيل على زيادة أو تقليل النشاط إزالة الجذور الحرة. فالمجموعات المانحة قد تزيد من الكثافة الإلكترونية على الحلقة، مما يزيد من قدرتها على التفاعل مع الجذور الحرة، بينما قد تقلل المجموعات الساحبة من هذا التأثير.



(A)



(B)

الشكل (42): منحى نسبة تثبيط جذر DPPH بدلالة التركيز لمختلف مشتقات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* (105-116).

### 2.3.4.2.III. إختبار موليبيدات فوسفات (PM):

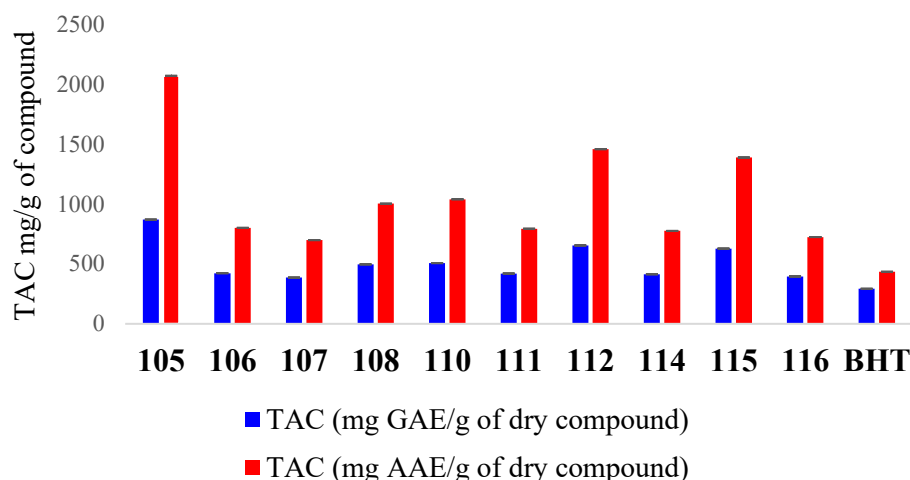
تقاس القدرة المضادة للأوكسدة لمشتقات *pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* من خلال قيمة الامتصاصية، حيث يشير ارتفاع هذه القيمة إلى زيادة فعالية النشاط المضاد للأوكسدة. ويتم التعبير عن نتائج النشاط الكلي المضاد للأوكسدة (Total antioxidant capacity) لحمض الغاليك وحمض الأسكروبيك من خلال رسم الامتصاصية بدلالة التركيز (في الشكل 38)، ويتم حساب TAC من العلاقة المذكورة سابقا، ويتم تلخيص النتائج في الجدول 25.

الجدول 25. قيم TAC لمشتقات *Pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* (116-105) عند تركيز 60 µg/ml.

Total antioxidant capacity (TAC)			
Comp	Concentration µg/ml	TAC (mg GAE/g of dry compound)	TAC (mg AAE/g of dry compound)
<a href="#">105</a>	60	869.5 ± 0.451	2068.5 ± 0.096
<a href="#">106</a>		422.1 ± 0.115	800.7 ± 0.021
<a href="#">107</a>		385.9 ± 0.635	698.1 ± 0.028
<a href="#">108</a>		495.8 ± 0.808	1002.2 ± 0.033
<a href="#">110</a>		506.2 ± 0.0577	1038.8 ± 0.067
<a href="#">111</a>		419.5 ± 0.67	793.3 ± 0.073
<a href="#">112</a>		653.6 ± 0.237	1456.6 ± 0.086
<a href="#">114</a>		413.1 ± 0.26	775 ± 0.008
<a href="#">115</a>		627.7 ± 0.095	1387 ± 0.092
<a href="#">116</a>		395 ± 0.071	723.7 ± 0.078
<a href="#">BHT</a>		292.8 ± 0.008	434.2 ± 0.009
Linear equation		$Y = 12.891x - 0.1015$	$Y = 4.5483x + 0.0065$

من خلال النتائج المتحصل عليها والمسجلة في الجدول 25 والموضحة في الشكل 43، نلاحظ أن جميع المركبات المدروسة لمشتقات *pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* (116-105) تملك فعالية مضادة للأوكسدة تعمل على إرجاع شوارد الموليبيدات Mo (IV) إلى شوارد الموليبيدات Mo (V)، واعتماداً على قيم TAC التي تزداد بزيادة الفعالية المضادة للأوكسدة، حيث تراوحت قيم TAC من 698.1 ± 0.028 mg AAE/g إلى 2068.5 ± 0.096 mg AAE/g عند مقارنتها مع قيم TAC لحمض الغاليك. وقد تم تحديد أكبر قدرة إرجاعية في المركب [105](#) وقدرت بقيمة 2068.5 ± 0.096 mg AAE/g، تليها المركبات ([112](#)، [115](#)، [110](#)، و [108](#)) المقدرة بـ 1456.6 ± 0.086 mg AAE/g، 1387 ± 0.092 mg AAE/g، 1038.8 ± 0.067 mg AAE/g و 1002.2 ± 0.033 mg AAE/g على التوالي. في المقابل أظهر المركب [107](#) أقل قدرة إرجاعية بقيمة 698.1 ± 0.067 mg AAE/g. ومع ذلك تفوقت جميع المركبات المدروسة في قدرتها الإرجاعية على الشاهد المرجعي BHT الذي سجل 434.2 ± 0.009 mg AAE/g.

## Total Antioxidant Capacity (TAC)



الشكل (43): مخطط يوضح مقارنة قيم TAC لمشتقات *pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* (105-116) عند استخدام حمض الغاليك (GA) وحمض الأسكوربيك كمنحني (AA) قياسي والقيم عبارة عن متوسط حسابي لثلاثة اختبارات  $\pm$  الانحراف المعياري (n=3).

## خلاصة

في هذا الفصل، كنا مهتمين بدراسة النشاطية المضادة للأوكسدة والمضادة للبكتيريا لجميع مشتقات *azomethine pyrrolo[a-1,2]benzimidazole* و *Bis-dioxopyrrolidines*، *Bis-pyrroles*، *pyrimidine- and purine-ligated pyrrole*، *imine*، *Structure-Activity Relationship* (PM). في جميع الاختبارات، كان هناك علاقة ارتباطية بين بنية المركب والنشاط البيولوجي (Structure-Activity Relationship)، حيث تُظهر هذه المركبات المصنعة قدرة كبيرة على إزالة الجذور الحرة بفضل تركيبها الكيميائي الذي يتيح لها التفاعل مع الجذور الحرة عن طريق التبرع بذرة هيدروجين أو إلكترون في اختبار الـ DPPH و ABTS، واختبار القدرة الأرجاعية للمولبيدات الفوسفات التي تعتمد على خاصية إرجاع المولبيدات (*Molybdate*) إلى مولبيدنيوم (*Molybdenum*). كما تم فحص النشاط المضاد للبكتيريا والفطريات في المختبر على خمس سلالات (*E. coli*، *P. aeruginosa*، *K. pneumonia*، *S. aureus*، *E. faecalis*). أبدت جميع المركبات المدروسة حساسية فعالة ضد جميع السلالات البكتيرية والفطرية التي تم اختبارها، لذا يمكن تفسير الاختلاف في الحساسية بين السلالات البكتيرية سالبة الغرام وموجبة الغرام يعود للاختلاف في بنية وتركيب وطبيعة جدار الخلية البكتيرية بين النوعين.

## References

- [1]. Cos, P., Vlietinck, A. J., Berghe, D. V., & Maes, L. “*Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro ‘proof-of-concept’*”. *J. Ethnopharmacol.*, **2006**, pp. 106(3), 290-302.  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.003>
- [2]. Rbaa, M., Hichar, A., Bazdi, O., Lakhrissi, Y., Ounine, K., & Lakhrissi, B. “*Synthesis, characterization, and in vitro antimicrobial investigation of novel pyran derivatives based on 8-hydroxyquinoline*”. *Beni-Suef univ. j. basic appl. sci.*, **2019**, 8, pp. 1-7.  
<https://doi.org/10.1186/s43088-019-0009-9>
- [3]. Schwartz, T., Kohnen, W., Jansen, B., & Obst, U. “*Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms*”. *FEMS Microbiol. Ecol.*, **2003**, 43(3), pp. 325-335.  
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2003.tb01073.x>
- [4]. Kolenda, R., Burdukiewicz, M., & Schierack, P. “*A systematic review and meta-analysis of the epidemiology of pathogenic Escherichia coli of calves and the role of calves as reservoirs for human pathogenic E. coli*”. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **2015**, 5, p. 23.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00023>
- [5]. Mehraj, J., Witte, W., Akmatov, M. K., Layer, F., Werner, G., & Krause, G. “*Epidemiology of Staphylococcus aureus nasal carriage patterns in the community*”. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **2016**, 398, pp. 55-87.  
[https://doi.org/10.1007/82\\_2016\\_497](https://doi.org/10.1007/82_2016_497)
- [6]. Paczosa, M. K., & Meccas, J. (2016). “*Klebsiella pneumoniae: going on the offense with a strong defense*”. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 80(3), **2016**, pp. 629-661.  
<https://doi.org/10.1128/mubr.00078-15>
- [7]. Sharma, G., Rao, S., Bansal, A., Dang, S., Gupta, S., & Gabrani, R. “*Pseudomonas aeruginosa biofilm: potential therapeutic targets*”. *Biologicals.*, **2014**, 42(1), pp. 1-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2013.11.001>
- [8]. Rôças, I. N., Siqueira Jr, J. F., & Santos, K. R. “*Association of Enterococcus faecalis with different forms of periradicular diseases*”. *J. Endod.*, 30(5), **2004**, pp. 315-320.  
<https://doi.org/10.1097/00004770-200405000-00004>
- [9]. Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. “*Candida albicans—the virulence factors and clinical manifestations of infection*”. *J. Fungus.*, 7(2), **2021**, p. 79.

<https://doi.org/10.3390/jof7020079>

- [10]. Kiehlbauch, J. A., Hannett, G. E., Salfinger, M., Archinal, W., Monserrat, C., & Carlyn, C. "Use of the National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines for disk diffusion susceptibility testing in New York state laboratories". *J. Clin. Microbiol.*, **2000**, 38(9), pp. 3341-3348.  
<https://doi.org/10.1128/jcm.38.9.3341-3348.2000>
- [11]. Ela, M. A., El-Shaer, N. S., & Ghanem, N. B. "Antimicrobial evaluation and chromatographic analysis of some essential and fixed oils". *Pharmazie.*, 51(12), **1996**, pp. 993-994  
<https://doi.org/10.5555/19970303671>
- [12]. Correa, M. G., Martínez, F. B., Vidal, C. P., Streitt, C., Escrig, J., & de Dicastillo, C. L. "Antimicrobial metal-based nanoparticles: A review on their synthesis, types and antimicrobial action". *Beilstein J. Nanotechnol.*, 11(1), **2020**, pp. 1450-1469.  
<https://doi.org/10.3762/bjnano.11.129>
- [13]. Favier, A. "Le stress oxydant". *L'actualité chimique.*, 108(10), **2003**, pp. 863-832.
- [14]. Rafieian-Kopaei, M., Baradaran, A., & Rafieian, M. "Plants antioxidants: From laboratory to clinic". *J. Nephrothol.*, **2013**, 2(2), p. 152.  
<https://doi.org/10.12860/JNP.2013.26>
- [15]. Valko, M., Rhodes, C. J. B., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer". *Chem Biol Interact.*, **2006**, 160(1), pp. 1-40.  
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
- [16]. Dodet, B. "La chasse aux radicaux libres oxygénés". *Biofutur (Puteaux).*, 101, **1991**, pp. 23-34.
- [17]. Rao, P. S., Kalva, S., Yerramilli, A., & Mamidi, S. "Free radicals and tissue damage: Role of antioxidants". *Free Rad. Antiox.*, **2011**, 1(4), pp. 2-7.  
<https://doi.org/10.5530/ax.2011.4.2>
- [18]. Nagmoti, D. M., Khatri, D. K., Juvekar, P. R., & Juvekar, A. R. "Antioxidant activity free radical-scavenging potential of *Pithecellobium dulce* Benth seed extracts". *Free Rad. Antiox.*, **2012**, 2(2), pp. 37-43.  
<https://doi.org/10.5530/ax.2012.2.2.7>
- [19]. Kumar, S., Lemos, M., Sharma, M., & Shriram, V. "Free radicals and antioxidants". *Adv Appl. Sci. Res.*, **2011**, 2(1), pp. 129-35.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fra.2013.04.001>

- [20]. Mazumder, P. M., Rathinavelusamy, P., & Sasmal, D. “Role of antioxidants in phytomedicine with special reference to antidiabetic herbs”. *Asian Pac. J. Trop. Dis.*, **2012**, 2, pp. 969-979.  
[https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60303-X](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60303-X)
- [21]. Agrawal, S., Kulkarni, G. T., & Sharma, V. N. “A comparative study on the antioxidant activity of methanolic extracts of *Terminalia paniculata* and *Madhuca longifolia*”. *Free Rad. Antiox.*, **2011**, 1(4), pp. 62-68.  
<https://doi.org/10.5530/ax.2011.4.10>
- [22]. Mitra, S., Kaushik, N., Moon, I. S., Choi, E. H., & Kaushik, N. K. “Utility of reactive species generation in plasma medicine for neuronal development”. *Biomedicines.*, **2020**, 8(9), p. 348.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines8090348>
- [23]. Mathew, B. B., Tiwari, A., & Jatawa, S. K. “Free radicals and antioxidants: A review”. *J. Pharm. Res.*, **2011**, 4(12), pp. 4340-4343.
- [24]. Gulcin, İ. “Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview”. *Archives of toxicology.*, **2020**, 94(3), pp. 651-715.  
<https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>
- [25]. Prenzler, P. D., Ryan, D., & Robards, K. “Introduction to basic principles of antioxidant activity”. *Food Chem. Funct. Anal.*, **2021**, pp. 1-62  
<https://doi.org/10.1039/9781839165337-00001>
- [26]. Pinchuk, I., Shoval, H., Dotan, Y., & Lichtenberg, D. “Evaluation of antioxidants: scope, limitations and relevance of assays”. *Chem. Phys. Lipids.*, **2012**, 165(6), pp. 638- 647.  
<https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2012.05.003>
- [27]. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1985). “Free radicals in biology and medicine”. *Free Radical Biol. Med.*, 1985, 1, pp. 331-334.
- [28]. Sies, H. (1993). “Strategies of antioxidant defense”. *Eur. J. Biochem.*, **1993**, 215(2), pp. 213-219.  
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb18025.x>
- [29]. Halliwell, B. “Antioxidant characterization: methodology and mechanism”. *Biochem. Pharmacol.*, **1995**, 49(10), pp. 1341-1348.  
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00088-H](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00088-H)
- [30]. Halliwell, B. “Antioxidants in human health and disease”. *Annu. Rev. Nutr.*, **1996**, 16(1), pp. 33-50.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.nu.16.070196.000341>

- [31]. Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., Berset, C. L. W. T. “Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity”. *LWT-Food. Sci., Tech.*, **1995**, 28(1), pp. 25-30.  
[https://doi.org/10.1016/S0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5)
- [32]. Tanzadehpanah H, Asoodeh A, Chamani J. “An antioxidant peptide derived from ostrich (Struthio camelus) egg white protein hydrolysates”. *Food. Res. Int.*, **2012**, 49(1), pp. 105- 11.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.08.022>
- [33]. Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. “Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay”. *Free-Radic. Biol. Med.*, 1999, 26(9-10), pp. 1231-1237.  
[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
- [34]. N. Pellegrini, M. Ying, and C. Rice-Evans. “Screening of dietary carotenoids and carotenoid-rich fruits extract for antioxidant activities applying 2,2'-azobis (3-ethylbenzothine-6-sulfonic acid) radical cation decolorization assay”. *Methods in Enzymology.*, **1999**, 299, pp. 384–389.
- [35]. Prieto P, Pineda M, Aguilar M. “Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: Specific application to the determination of vitamin E. *Anal Biochem.*, **1999**, 269(2), pp. 337-341.  
<https://doi.org/10.1006/abio.1999.4019>
- [36]. Prasad KN, Yang B, Yang SY, Chen YL, Zhao MM, Ashraf M, et al. “Identification of phenolic compounds and appraisal of antioxidant and antityrosinase activities from litchi (*Litchi sinensis* Sonn.) seeds”. *Food Chem.*, **2009**, 116(1), pp. 1–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.01.079>

الفصل الرابع

الطرق التجريبية

*Experimental Methods*

## المواد والمذيبات الكيميائية المستعملة

تم الحصول على جميع المركبات العضوية المستخدمة في هذه الدراسة من شركات تجارية مثل (Aldrich and Acros Organics) والتي تتمثل في: أستيل الأسيتون (Acetylacetone)، ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (Sodium diethyloxalacetate)، 2-بروموأسييتوفينون (2-bromoacetophenone)، بنزالدهيد (Benzaldehyde)، فانيلين (Vanilline)، ساليسالدهيد (Salicylaldehyde)، الأدينين (Adenine)، الستوزين (cytosine)، الجوانين (Guanine)، بارافانيلين ثنائي الأمين (p-phenylenediamine)، 4,4'-ثنائي أمين ثنائي فينيل سلفون (4,4'-diaminodiphenyl sulfone)، ثنائي أمين الإيثيلين (ethylenediamine)، سداسي الميثيلين ثنائي الأمين (hexamethylenediamine)، أورثو-فينيلين ثنائي الأمين (o-phenylenediamine)، 4-ميثيل-أورثو-فينيلين ثنائي الأمين (4-methyl-o-phenylenediamine)، 4-كلورو-أورثو-فينيلين ثنائي الأمين (4-chloro-o-phenylenediamine)، 5,4-ثنائي كلورو-أورثو-فينيلين ثنائي الأمين (4,5-dichloro-o-phenylenediamine)، 4-نترو-أورثو-فينيلين ثنائي الأمين (4-nitro-o-phenylenediamine)، وحمض 4,3-ثنائي أمينو-بنزويك (3,4-diaminobenzoic acid)، والجدول أدناه يوضح الخصائص الفيزيوكيميائية للمواد المستعملة في هذا البحث.

الجدول 26. الخصائص الفيزيوكيميائية للمواد المستعملة.

Chemical product	Chemical formula	Molar mass	Melting point
Acetylacetone	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	100.12 g/mol	-23 °C
Sodium diethyloxalacetate	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> Na	210.16 g/mol	188 to 190 °C
2-bromoacetophenone	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BrO	199.04 g/mol	48 to 51 °C
Benzaldehyde	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O	106.12 g/mol	-57.12 °C
Vanilline	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	152.15 g/mol	81 °C
Salicylaldehyde	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	122.12 g/mol	-7 °C
Adenine	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	135.13 g/mol	360 to 365 °C
Cytosine	C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	111.10 g/mol	320 to 325 °C
Guanine	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> O	151.13 g/mol	360 °C
p-phenylenediamine (2HCl)	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	181.06 g/mol	137 to 147 °C
4,4'-diaminodiphenyl sulfone	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	248.30 g/mol	172 to 175 °C
Ethylenediamine	C <sub>2</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	60.100 g/mol	8 °C
Hexamethylenediamine	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	116.21 g/mol	39 to 42 °C
o-Phenylenediamine	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	108.14 g/mol	102 to 104 °C
4-methyl-o-phenylenediamine	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub>	122.17 g/mol	87 to 89 °C
4-chloro-o-phenylenediamine	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> Cl	142.59 g/mol	70 to 73 °C
4,5-dichloro-o-phenylenediamine	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	177.03 g/mol	158 to 164 °C
4-nitro-o-phenylenediamine	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	153.14 g/mol	199 to 201 °C
3,4-diaminobenzoic acid	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	152.15 g/mol	210 °C

كما تم استعمال عدة مذيبات غير قطبية شائعة وتمثل في: الهكسان (*Hexane*)، ثنائي إيثيل الإيثر (*Diethyl ether*)، ومذيبات قطبية والتي تتمثل في: الماء (*Water*)، إيثانول (*Ethanol*)، ميثانول (*Methanol*)، أسيتات الإيثيل (*Ethyl acetate*)، ثنائي كلورو الميثان (*Dichloromethane*)، ثلاثي كلورو ميثان (*Chloroform*)، وثنائي ميثيل السلفوكسيد (*Dimethyl sulfoxide*).

الجدول 27. الخصائص الفيزيوكيميائية للمذيبات العضوية.

<i>Solvent</i>	<i>Chemical formula</i>	<i>Boiling point</i>	<i>Density</i>
<i>Hexane</i>	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	68.5 to 69.1 °C	0.6606 g/cm <sup>3</sup>
<i>Diethyl ether</i>	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	34.6 °C	0.7134 g/cm <sup>3</sup>
<i>Water</i>	H <sub>2</sub> O	99.98 °C	0.999 g/cm <sup>3</sup>
<i>Ethanol</i>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	78.23 °C	0.78945 g/cm <sup>3</sup>
<i>Methanol</i>	CH <sub>3</sub> OH	64.7 °C	0.792 g/cm <sup>3</sup>
<i>Ethyl acetate</i>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	77.1 °C	0.902 g/cm <sup>3</sup>
<i>Dichloromethane</i>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	39.6 °C	1.3266 g/cm <sup>3</sup>
<i>Chloroform</i>	CHCl <sub>3</sub>	61.15 °C	1.564 g/cm <sup>3</sup>
<i>Dimethyl sulfoxide</i>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS	189 °C	1.1004 g/cm <sup>3</sup>

### الكروماتوغرافيا (*Chromatographie*)

تم تتبع سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) على ألواح المنيوم (*Merck Kiesel gel 60 F254*) المطلية بالسيليكا جال (*Silica gel*) على سمك (2 mm)، وتم كشف عن المركبات بواسطة مصباح الأشعة فوق البنفسجية (*UV radiation at 254 nm*). كما تمت عملية فصل المنتجات إما عن طريق الكروماتوغرافيا العمود (*Silica gel column*)، أو عن طريق إعادة التبلور (*Recrystallization*) عند درجة حرارة منخفضة.

### مطيافية الرنين النووي المغناطيسي (*Nuclear magnetic resonance spectroscopy*)

تم تسجيل أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (<sup>1</sup>H-NMR) والكربون (<sup>13</sup>C-NMR) على التوالي، بترددات التالية (300, 500, 600 MHz) للبروتون و(75, 126, 151 MHz) للكربون، وذلك باستخدام أجهزة المطيافية (*Bruker Avance Spectrometers*) عند درجة حرارة الغرفة. وتمت مقارنة الإزاحات الكيميائية ( $\delta$ )، المعبر عنها بوحدات جزء في المليون (ppm)، بإشارة رباعي ميثيل السيلان (TMS) كمرجع داخلي.

كما تم التعبير عن ثابت الاقتران (*Coupling constant J*) بالقيمة المطلقة بوحدته الهرتز (Hz). يشير هذا الثابت إلى تردد التبادل بين حالات الدوران النووي، مما يؤدي إلى انقسام إشارة الرنين النووي لكل نواة إلى إشارات فرعية تُعرف بانقسام التزاوج وهي كالتالي:

s (singlet) indicates a single peak, d (doublet) indicates two peaks, dd (doublet of doublets) indicates four peaks, t (triplet) indicates three peaks, q (quartet) indicates four peaks, and m (multiplet) indicates a complex pattern of peaks.

وقد تم استخدام برنامج *MestReNova 11.04-18998* لمعالجة الأطياف الناتجة.

### مطيافية الأشعة تحت الحمراء (*Specter infra-rad*)

طيف الأشعة تحت الحمراء (*Specter infra-rad*) سجل بواسطة جهاز تحويل فورييه (*Fourier F-IR 630*) من نوع (*Marque Aguent*)، لتحديد الترددات المميزة بواسطة العدد الموجي المعبر عنه بـ ( $\text{cm}^{-1}$ ) ويتم المسح في المجال (400-4000  $\text{cm}^{-1}$ ).

### نقطة إنصهار (*Melting point*)

تم تحديد نقطة الانصهار (Mp) باستخدام جهاز نقطة الانصهار (*Cole-Parmer Stuart MP-200*).

### جهاز قياس الضوء الطيفي (*UV-Vis*)

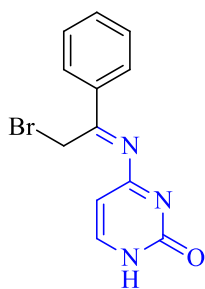
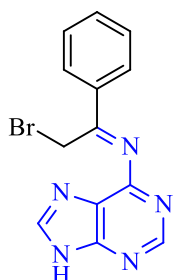
تم تسجيل الامتصاص باستخدام قارئ (*PRIMLIGHT*) و (*SECOMAM*).

### الأدوات والمواد المستخدمة في اختبار الفعالية لبيولوجية

- ✓ مولر هينتون (*Müller Hinton*): وسط غذائي للسلاطات البكتيرية.
- ✓ سابورو ديكستروز (*Sabouraud dextrose*): وسط غذائي للسلاطات الفطرية.
- ✓ السلاطات البكتيرية والفطرية التي تم الحصول عليها من معهد باستور بالجزائر العاصمة.
- ✓ ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO) كمذيب للتخفيف العينات المدروسة.
- ✓ الماء الفيزيولوجي (NaCl 0.9%)
- ✓ المضاد الحيوي (*Antibiotic*): الجنتاميسين (*Gentamicin*) والنيستاتين (*Nystatin*).
- ✓ علب بيتري.
- ✓ حاضنة (*Bacterial Incubator*)، جهاز تعقيم بالضغط (*Autoclave*)، موقد بنزن (*Benzene burner*)، ماصة ميكرولترية (*Micropipette*).
- ✓ الجذور الحرة: DPPH, ABTS, *sulfuric acid*, *sodium phosphate*, *ammonium molybdate*.
- ✓ حمض الأسكوربيك (*Ascorbic acid*)، حمض الغاليك (*Gallic acid*)، بوتيل هيدروكسي تولوين (BHT).

التحضير المخبري للمركبات عن طريق تعديل في تفاعل *Hantzsch*1. تحضير مشتقات الأزوميثين (*Preparation of azomethine derivatives*):

تم تحضير مشتقات الأزوميثين الامين (*Azomethine imines*) من خلال اتباع الخطوات التجريبية التالية: في دورق سعته 50 مل مزود بمخلوط مغناطيسي، تمت إضافة قاعدة أزوتية (الأدينين، السيتوزين، الجوانين) (2.5 mmol) مع الأستيل الأسيتون (*Acetylacetone*) (2.5 mmol) و-2-بروموأستوفينون (*2-bromoacetophenone*) (2.5 mmol) في غياب المذيب والمحفز. بعد ذلك، تم توصيل الدورق بمكثف إرتدادي عند درجة حرارة 60 °م لمدة 5-6 ساعات، مع متابعة تقدم التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC). بعد انتهاء التفاعل، تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، ثم أضيف إليه الماء البارد لترسيب الناتج. جمع الراسب الناتج بالترشيح، وغسل جيدا بالماء ثم بإيثر البترول عدة مرات لإزالة الشوائب. تمت تنقية الراسب الناتج بالإيثانول عند درجة حرارة منخفضة.

***N*-(2-bromo-1-phenylethylidene)-9H-purin-6-amine (88):****Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>5</sub>**Molar mass:** 315.01**Melting point:** 271-273 °C**Yield :** 97% in water**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 1593 (C=N)<sub>aliphatic</sub>, 1676-1697 (C=N)<sub>purine</sub>, 1222 (C-N), 646 (C-Br).**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.13 (s, 1H, NH)<sub>imidazole</sub>, 7.74 (m, 1H, Ar), 7.62 (m, 4H, H-Ar), 7.31 (s, 2H, CH)<sub>purine</sub>, 5.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 156.45, 152.97, 150.42, 142.10, 134.72, 134.60, 129.52, 128.59, 118.82, 49.88.***N*-(2-bromo-1-phenylethylidene)-1H-pyrimidin-2-one-4-amine (89):****Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O**Molar mass:** 291**Melting point:** 196-198 °C**Yield :** 77% in water**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3063 (N-H), 1676 (C=O), 1609 (C=N), 1355 (C-N), 685 (C-Br).**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 11.62 (s, 1H, NH), 7.99 (d, 2H, H-Ar), 7.42 (m, 3H, H-Ar), 6.62 (d, 1H, CH)<sub>ethylenic</sub>, 5.68 (d, 1H, CH)<sub>ethylenic</sub>, 5.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 147.19, 146.58, 146.54,

134.02, 130.32, 129.15, 128.49, 128.29, 108.23, 30.47.

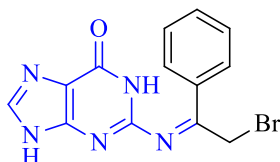
***N*-(2-bromo-1-phenylethylidene)-1*H*-purin-6(9*H*)-one-2-amine (20):**

**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>5</sub>O

**Molar mass:** 331.01

**Melting point:** >300 °C

**Yield :** 40% in water



**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3059(N-H)<sub>imidazole</sub>, 3318 (N-H)<sub>amide</sub>, 1662 (C=O), 1558 (C=N), 1373 (C-N), 686 (C-Br).

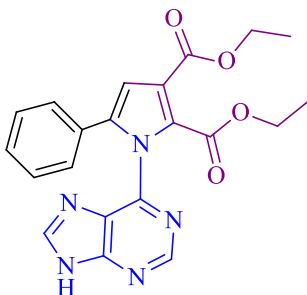
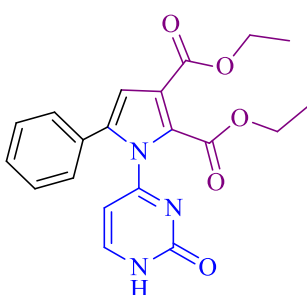
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 12.33 (s, 1H, NH)<sub>imidazole</sub>, 10.52 (s, 1H, NH)<sub>pyrimidine</sub>, 7.98 (m, 2H, H-Ar), 7.61 (s, 1H, CH)<sub>imidazole</sub>, 7.49 (m, 2H, H-Ar), 7.37(m,1H, H-Ar), 6.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

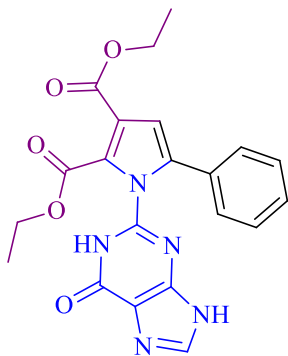
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 136.74, 134.84, 134.51, 133.63, 129.59, 129.38, 129.12, 128.73, 128.42, 126.76, 33.14.

## 2. تحضير مشتقات البيورول المرتبطة بالبيريميدين والبيورين (Preparation of pyrimidine- and purine ligated-pyrrole derivatives)

تم تحضير مشتقات البيورول المرتبطة بالبيريميدين والبيورين من خلال اتباع الخطوات التجريبية التالية:

في دورق سعته 50 مل مزود بمخلوط مغناطيسي، تمت إضافة قاعدة أزوتية (الأدينين، السيتوزين، الجوانين) (2.5 mmol) مع ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (diethyl oxalacetate sodium) (2.5 mmol) و 2-بروموأسيتوفينون (-2-bromoacetophenone) (2.5 mmol) في غياب المذيب و بوجود DABCO (5 mol%) كمحفز قاعدي، ثم يتم وضع المزيج في المكثف الارتدادي مع التسخين عند درجة حرارة 110 °م لمدة 7-8 ساعات، مع متابعة تقدم التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC). بعد انتهاء التفاعل، تم تبريد الخليط عند درجة حرارة الغرفة، ثم أضيف الماء البارد، وتم فصل الراسب الناتج عن طريق الترشيح تحت الفراغ، وإعادة بلورته بالإيثانول والماء بنسبة (50/50) عند درجة حرارة منخفضة.

**Diethyl 1-(9H-purin-6-yl)-5-phenyl-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylate (91):****Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>**Molar mass:** 405.14**Melting point:** 274-276 °C**Yield :** 23% in water**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3235 (NH)<sub>imidazole</sub>, 3093 (C-H)<sub>aromatic</sub>, 2926 (C-H)<sub>aliphatic</sub>, 1692 (C=O), 1569 (C=N), 1302 (C-N), 1222 (C-O).**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 9.22 (s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H, CH)<sub>imidazole</sub>, 7.99 (s, 1H, CH)<sub>pyrimidine</sub>, 7.56 – 7.52 (m, 5H, H-Ar), 6.16 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 4.03 – 3.99 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 203.67, 203.44, 160.69, 160.54, 152.43, 144.85, 144.79, 144.79, 139.91, 139.77, 139.66, 139.52, 138.80, 138.73, 138.66, 138.58, 128.97, 128.73, 60.04, 58.63, 15.32, 14.87, 14.41, 13.87.**Diethyl 1-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylate (92):****Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>**Molar mass:** 381.13**Melting point:** 224-226 °C**Yield :** 36% in water**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3352 (N-H)<sub>amide</sub>, 3050 (C-H)<sub>aromatic</sub>, 2938 (C-H)<sub>aliphatic</sub>, 1697 (C=O)<sub>amide</sub>, 1739 (C=O)<sub>ester</sub>, 1613 (C=C), 1653 (C=N), 1369 (C-N), 1215-1180 (C-O).**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 11.63 (s, 1H, NH), 7.67 – 7.48 (m, 5H, H-Ar), 6.81 (d, 1H, J = 7.6 Hz, CH)<sub>ethylenic</sub>, 6.63 (d, 1H, J = 7.5 Hz, CH)<sub>ethylenic</sub>, 5.24 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 4.34 – 3.70 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.43 – 0.82 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 194.44, 193.19, 147.20, 143.87, 135.06, 134.78, 133.50, 130.30, 129.39, 128.57, 128.37, 128.28, 125.96, 108.71, 108.24, 97.74, 55.61, 55.07.

**Diethyl 1-(6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-2-yl)-5-phenyl-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylate (93):****Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>**Molar mass:** 421.14**Melting point:** 298-300 °C**Yield :** 74% in water**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3010 (C-H)<sub>aromatic</sub>, 3107 (N-H)<sub>imidazole</sub>, 2909 (C-H)<sub>aliphatic</sub>, 1670 (C=O)<sub>amide</sub>, 1690 (C=O)<sub>ester</sub>, 1558 (C=N), 1467 (C=C), 1373 (C-N), 1208 (C-O).**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 10.55 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, NH), 7.68 (s, 1H, CH)<sub>imidazole</sub>, 7.60 – 7.53 (m, 5H, H-Ar), 6.08 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 4.27 – 4.17 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 200.24, 197.66, 160.31, 144.31, 136.19, 134.20, 133.24, 129.30, 128.90, 128.83, 128.62, 128.42, 125.93, 103.31, 60.97, 14.15, 14.08.

3. تحضير مشتقات *Bis pyrroles* (*Preparation of Bis pyrroles derivatives*):

تم تحضير مشتقات *Bis pyrroles* من خلال اتباع الخطوات التجريبية التالية:

في دورق سعته 50 مل مزود بمخلاط مغناطيسي، تمت إضافة الأمينات العطرية التي تحتوي على مجموعتي أمين *p-* (2.5 mmol) (*phenylenediamine or 4,4'-diaminodiphenyl sulfone*) مع مكافئين من ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (5 mmol) (*Sodium diethyl oxalacetate*) ومكافئين من 2-بروموأسيتوفينون (*bromoacetophenone*) (5 mmol) في الإيثانول أو حمض الأسيتيك كمذيب، في وجود حمض كلوريد الهيدروجين (HCl) أو أسيتات الصوديوم كمحفز (ACONa). بعد ذلك، تم توصيل الدورق بمكثف إرتداددي ووضعه في حمام زيتي عند درجة حرارة 90 م° لمدة 5-6 ساعات، مع متابعة تقدم التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC). بعد انتهاء التفاعل، تم تبريد الخليط عند درجة حرارة الغرفة ثم يضاف الماء البارد للخليط التفاعلي وفصله عن طريق الترشيح تحت الفراغ، وإعادة بلورته بالإيثانول أو الميثانول عند درجة حرارة منخفضة.

**Tetraethyl 1,1'-(1,4-phenylene)bis(5-phenyl-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylate) (94):**

**Chemical Formula:** C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

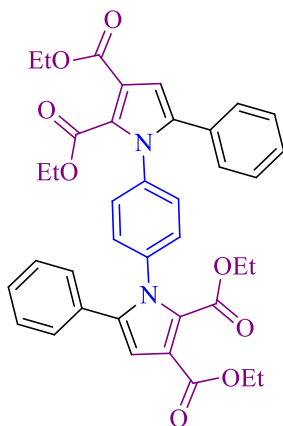
**Molar mass:** 648.25

**Melting point:** 143-145 °C

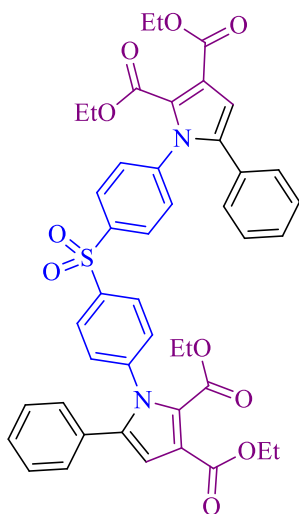
**Yield :** 54% in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 1701-1676 (C=O), 1600-1516 (C=C), 1347 (C-N), 1205 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 7.99 (d, 1H, H-Ar), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 10H, H-Ar), 6.50 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 6.38 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 4.79 – 4.62 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0.91 – 0.79 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>).



**Tetraethyl 1,1'-(sulfonylbis(4,1-phenylene))bis(5-phenyl-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylate) (95):**



**Chemical Formula:** C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S

**Molar mass:** 788.24

**Melting point:** 205-207 °C

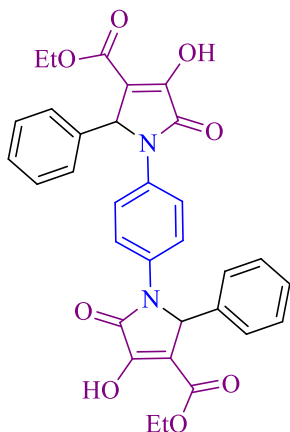
**Yield :** 77% in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 1722-1676 (C=O), 1596-1490 (C=C), 1356-1146 (SO<sub>2</sub>), 1296 (C-N), 1104 (C-O).

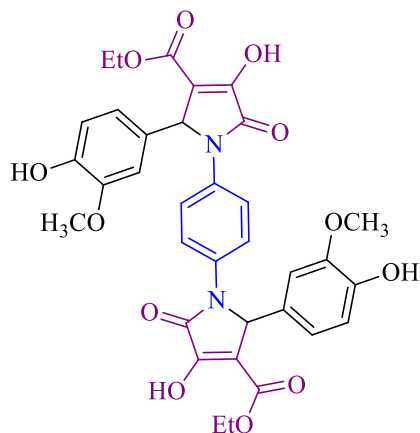
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.15 – 7.81 (m, 8H, H-Ar), 7.69 – 7.42 (m, 10H, H-Ar), 7.14 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 6.76 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 3.59 – 3.14 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 1.23 – 0.96 (m, 12H, 4CH<sub>3</sub>).

التحضير المخبري للمركبات عن طريق تعديل في تفاعل *Biginelli*1. تحضير مشتقات ثنائي البيروول (*Preparation of Bis dioxopyrrolidines derivatives*):

تم تحضير مشتقات *Bis dioxopyrrolidines* من خلال اتباع الخطوات التجريبية التالية:  
 في دورق سعته 50 مل مزود بمخلاط مغناطيسي، تمت إضافة الأمينات العطرية التي تحتوي على مجموعتي أمين ( *p-phenylenediamine* or *4,4'-diaminodiphenyl sulfone* ) أو مجموعات ثنائي الأمين الأليفاتية (*Ethylenediamine* or *Hexamethylenediamine*) (2.5 mmol) مع مكافئين من ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (*Sodium diethyl oxalacetate*) (5 mmol) ومكافئين من ألدهيدات العطرية (*Benzaldehyde*، *Salicylaldehyde* و *Vanilline*) (5 mmol) في الإيثانول أو حمض الأستيك كمذيب، في وجود حمض كلوريد الهيدروجين (HCl) أو أسيتات الصوديوم كمحفز (ACONa). بعد ذلك، تم توصيل الدورق بمكثف إرتدادي عند درجة حرارة 90 م° أو 117 م° لمدة 3-5 ساعات، مع متابعة تقدم التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC). بعد انتهاء التفاعل، تم تبريد الخليط عند درجة حرارة الغرفة ثم يضاف الماء البارد للخليط مع قطرات من حمض الفوسفوريك ( $H_3PO_4$ ) لتعديل الوسط التفاعلي (pH = 2)، ثم تم فصل الراسب الناتج عن طريق الترشيح تحت الفراغ، وإعادة بلورته بالإيثانول (EtOH) عند درجة حرارة منخفضة، أو من خلال كروماتوغرافيا العمود باستخدام مزيج من ثنائي كلوروميثان ( $CH_2Cl_2$ ) والميثانول (MeOH) كمادة شافطة بنسبة (99:1).

**Diethyl 1,1'-(1,4-phenylene)bis(4-hydroxy-5-oxo-2-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate) (96):****Chemical Formula:**  $C_{32}H_{28}N_2O_8$ **Molar mass:** 568.18**Melting point:** 123-125 °C**Yield :** 44 % in Acetic acid**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$   $cm^{-1}$ ):** 3065-2916 (OH), 1743-1679 (C=O), 1606-1499 (C=C), 1361 (C-N), 1194 (C-O). **$^1H$  NMR (... MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):**

**Diethyl 1,1'-(1,4-phenylene)bis(4-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate) (97):**



**Chemical Formula:** C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

**Molar mass:** 660.20

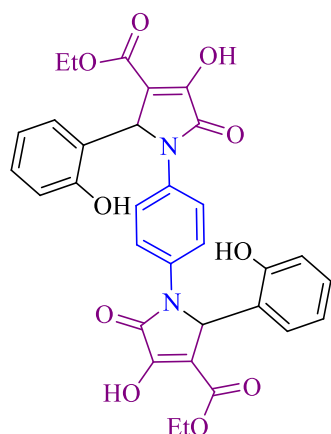
**Melting point:** 184-186 °C

**Yield :** 50 % in Acetic acid

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3324-3153 (OH), 1719-1698 (C=O), 1600-1519 (C=C), 1361 (C-N), 1208 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (... MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):**

**Diethyl 1,1'-(1,4-phenylene)bis(4-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate) (98):**



**Chemical Formula:** C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

**Molar mass:** 600.17

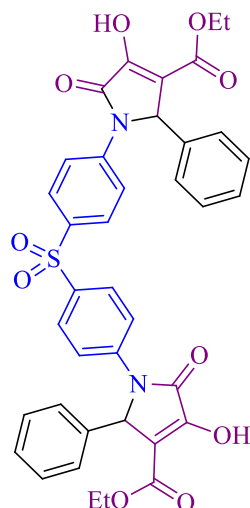
**Melting point:** 186-189 °C

**Yield :** 64 % in Acetic acid

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3310-3150 (OH), 1709-1666 (C=O), 1617-1510 (C=C), 1369 (C-N), 1187 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (... MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):**

**Diethyl 1,1'-(sulfonylbis(4,1-phenylene))bis(4-hydroxy-5-oxo-2-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate) (99):**



**Chemical Formula:** C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S

**Molar mass:** 708.18

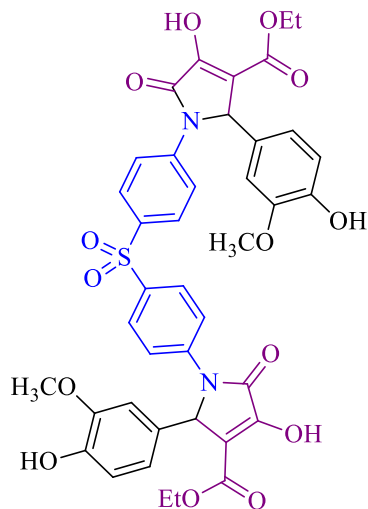
**Melting point:** 95-97 °C

**Yield :** 61 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3301-3088 (OH), 1746-1700 (C=O), 1605-1453 (C=C), 1328-1163 (SO<sub>2</sub>), 1285 (C-N), 1127 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (... MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):**

**Diethyl 1,1'-(sulfonylbis(4,1-phenylene))bis(4-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate) (100):**



**Chemical Formula:** C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>S

**Molar mass:** 800.19

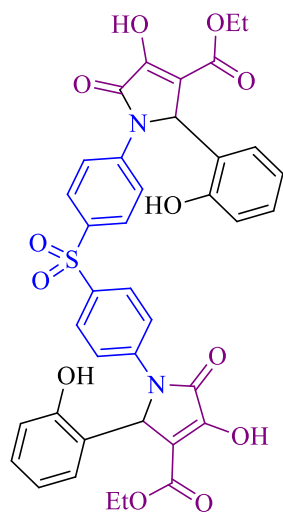
**Melting point:** 134-136 °C

**Yield :** 82 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3377-3206 (OH), 1725-1682 (C=O), 1629-1554 (C=C), 1362-1149 (SO<sub>2</sub>), 1309 (C-N), 1106 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (... MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):**

**Diethyl 1,1'-(sulfonylbis(4,1-phenylene))bis(4-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate) (101):**



**Chemical Formula:** C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>S

**Molar mass:** 740.17

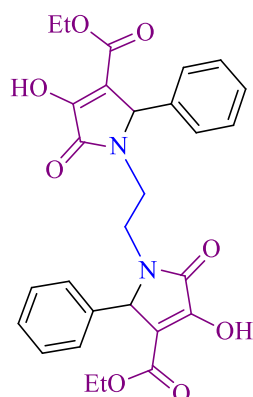
**Melting point:** 199-201 °C

**Yield :** 70 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3436-3184 (OH), 1708-1676 (C=O), 1596-1500 (C=C), 1361-1146 (SO<sub>2</sub>), 1275 (C-N), 1034 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (... MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):**

**Diethyl 1,1'-(ethane-1,2-diyl)bis(4-hydroxy-5-oxo-2-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate) (102):**



**Chemical Formula:** C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

**Molar mass:** 520.18

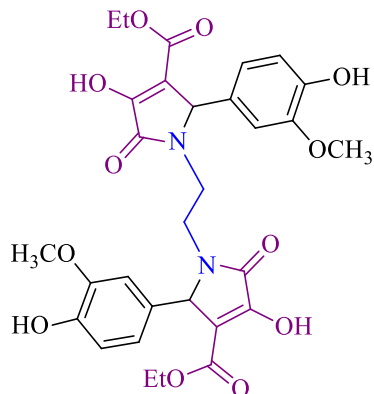
**Melting point:** 149-151 °C

**Yield :** 49 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3331 (OH), 2982-1900 (CH<sub>2</sub>-Sp<sup>3</sup>), 1711-1690 (C=O), 1610-1450 (C=C), 1258 (C-N), 1219 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (... MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):**

**Diethyl 1,1'-(ethane-1,2-diyl)bis(4-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate) (103):**



**Chemical Formula:** C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

**Molar mass:** 612.20

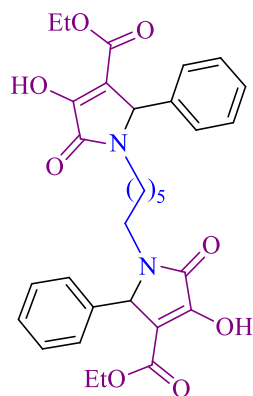
**Melting point:** 137-139 °C

**Yield :** 32 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3335 (OH), 2982-2918 (CH<sub>2</sub>-Sp<sup>3</sup>), 1715-1662 (C=O), 1610-1516 (C=C), 1272 (C-N), 1201 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (... MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):**

**Diethyl 1,1'-(hexane-1,6-diyl)bis(4-hydroxy-5-oxo-2-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate) (104):**



**Chemical Formula:** C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

**Molar mass:** 668.26

**Melting point:** 159-161 °C

**Yield :** 28 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3290 (OH), 2919-2850 (CH<sub>2</sub>-Sp<sup>3</sup>), 1697-1633 (C=O), 1558-1500 (C=C), 1308 (C-N), 1090 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (... MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):**

## 2. تحضير مشتقات بيرولو-بنزيميدازول (*Preparation of pyrrolo-benzimidazole derivatives*):

تم تحضير مشتقات *pyrrolo-benzimidazole* من خلال اتباع الخطوات التجريبية التالية:  
 في دورق سعته 50 مل مزود بمخلاط مغناطيسي، تمت إضافة مشتقات أورثو فينيلين ثنائي الأمين (*o-phenylenediamine*) (*derivatives*) (2.5 mmol) مع ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم (*Sodium diethyl oxalacetate*) (2.5 mmol) وألدهيدات العطرية (*Benzaldehyde*، *Salicylaldehyde* و *Vanilline*) (2.5 mmol) في الإيثانول كمذيب، في وجود محفزات حمضية ( $\text{HCl}$ ،  $p\text{-TsOH}$ ،  $\text{SSA}$ ، or  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). بعد ذلك، تم توصيل الدورق بمكثف إرتدادى عند درجة حرارة 90 م° لمدة 3-8 ساعات، مع متابعة تقدم التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC). بعد انتهاء التفاعل، تم تبريد الخليط عند درجة حرارة الغرفة ثم يضاف الماء البارد للخليط مع قطرات من حمض الفوسفوريك ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) لتعديل الوسط التفاعلي ( $\text{pH} = 2$ ). تم فصل الراسب الناتج عن طريق الترشيح تحت الفراغ، وإعادة بلورته باستخدام خليط من الميثانول ( $\text{MeOH}$ ) والماء ( $\text{H}_2\text{O}$ ) بنسبة (50:50) عند درجة حرارة منخفضة، أو من خلال كروماتوغرافيا العمود باستخدام مزيج من ثنائي كلوروميثان ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) والميثانول ( $\text{MeOH}$ ) كمادة شافطة بنسبة (99:1).

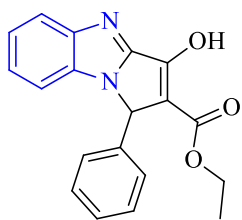
### ***Ethyl 3-hydroxy-1-phenyl-1H-benzof[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-2-carboxylate* (105):**

**Chemical Formula:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

**Molar mass:** 320.12

**Melting point:** 197-199 °C

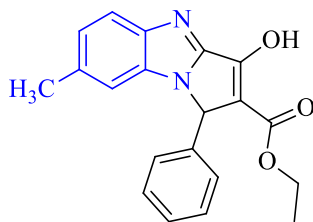
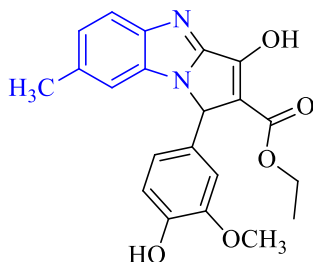
**Yield :** 94 % in Ethanol



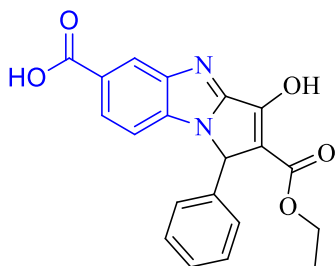
**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 3059-2857 (OH), 1694 (C=O), 1609 (C=N), 1385 (C=C), 1268 (C-N), 1215 (C-O).

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 12.49 (s, 1H, OH), 7.41 (m, J = 7.8, 1.6 Hz, 5H, Ar-H), 7.05 – 7.02 (m, 4H, Ar-H), 6.66 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{pyrrole}}$ ), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 169.29, 155.71, 153.83, 145.75, 144.12, 140.31, 131.70, 130.36, 125.94, 125.75, 125.27, 124.99, 123.60, 122.67, 115.54, 115.34, 83.88, 59.28, 14.49.

**Ethyl 3-hydroxy-7-methyl-1-phenyl-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-2-carboxylate (106):****Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**Molar mass:** 334.13**Melting point:** 167-169 °C**Yield :** 77 % in Ethanol**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3373-2893 (OH), 1697 (C=O), 1622 (C=N), 1450 (C=C), 1366 (C-N), 1238 (C-O).**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 11.01 (s, 1H, OH), 7.63 (dd, *J* = 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, Ar-H), 6.90 – 6.82 (m, 5H, Ar-H), 5.48 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.19 – 4.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 169.65, 133.36, 132.35, 130.16, 128.53, 125.22, 124.95, 124.71, 123.77, 123.15, 122.94, 115.90, 115.82, 115.69, 115.61, 115.48, 84.10, 59.61, 21.01, 14.81.**Ethyl 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-methyl-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-2-carboxylate (107):****Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**Molar mass:** 350.13**Melting point:** 170-172 °C**Yield :** 72 % in Ethanol**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3185-2800 (OH), 1700 (C=O), 1620 (C=N), 1600 (C=C), 1375 (C-N), 1216 (C-O).**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 11.69 (s, 1H, OH), 11.04 (s, 1H, OH), 7.42 (s, 1H, Ar-H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.05 – 7.00 (m, 1H, Ar-H), 6.94 (d, 1H, Ar-H), 6.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.73 – 6.61 (m, 1H, Ar-H), 5.46 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.15 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 179.86, 166.34, 162.14, 158.94, 158.46, 154.62, 142.51, 135.69, 134.86, 133.72, 133.26, 132.20, 130.15, 126.29, 125.94, 120.88, 93.70, 66.31, 31.98, 25.01.

**2-(ethoxycarbonyl)-3-hydroxy-1-phenyl-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-6-carboxylic acid (108):**



**Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

**Molar mass:** 364.11

**Melting point:** 205-207 °C

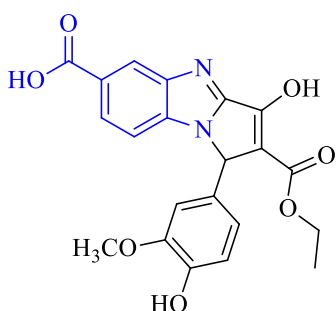
**Yield :** 72 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3199-2718 (OH), 1698 (C=O)<sub>ester</sub>, 1624 (C=O)<sub>acid</sub>, 1603 (C=N), 1390 (C=C), 1262 (C-N), 1209 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 11.84 (s, 1H, OH), 11.13 (s, 1H, OH), 8.31 (s, 1H, Ar-H), 7.95 (d, J = 23.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.66 – 7.57 (m, 5H, Ar-H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.16 (q, J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.23 (t, J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>  $\delta$  ppm):** 169.23, 168.21, 166.97, 155.92, 143.55, 130.91, 129.99, 129.53, 127.18, 125.32, 125.25, 124.70, 116.83, 116.77, 115.62, 86.51, 59.89, 14.74.

**2-(ethoxycarbonyl)-3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-6-carboxylic acid (109):**



**Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

**Molar mass:** 410.11

**Melting point:** 223-225 °C

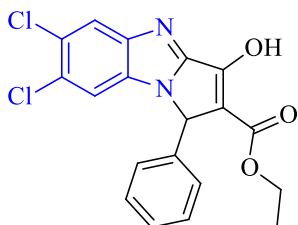
**Yield :** 65 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3143-2500 (OH), 1699 (C=O)<sub>ester</sub>, 1678 (C=O)<sub>acid</sub>, 1586 (C=N), 1502 (C=C), 1364 (C-N), 1278 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>  $\delta$  ppm):** 11.84 (s, 1H, OH), 11.13 (s, 1H, OH), 8.12 (s, 1H, Ar-H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, Ar-H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.16 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>  $\delta$  ppm):** 169.22, 168.26, 166.96, 155.92, 149.33, 148.33, 143.55, 125.32, 125.25, 124.68, 124.52, 121.18, 120.58, 116.76, 116.14, 115.63, 111.04, 86.51, 59.80 (d, J = 27.6 Hz), 56.20, 14.77 (d, J = 7.1 Hz).

**Ethyl 6,7-dichloro-3-hydroxy-1-phenyl-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-2-carboxylate (110):**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Molar mass:** 388.04

**Melting point:** 174-176 °C

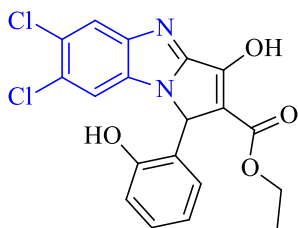
**Yield :** 81 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3217-2992 (OH), 1701 (C=O), 1653 (C=N), 1473 (C=C), 1341 (C-N), 1230 (C-O), 695 (C-Cl).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>  $\delta$  ppm):** 11.00 (s, 1H, OH), 8.17 (s, 1H, Ar-H), 7.86 (s, 1H, Ar-H), 7.61 – 7.51 (m, 5H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>  $\delta$  ppm):** 169.03, 155.94, 154.33, 143.24, 136.10, 131.01, 129.78, 129.53, 127.22, 125.94, 125.83, 117.63, 117.33, 116.35, 86.43, 59.82, 14.77.

**Ethyl 6,7-dichloro-3-hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-2-carboxylate (111):**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**Molar mass:** 404.03

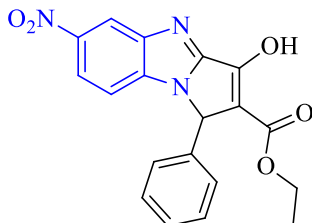
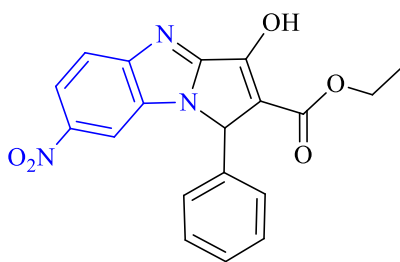
**Melting point:** 143-145 °C

**Yield :** 73 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3324-2983 (OH), 1701 (C=O), 1605 (C=N), 1450 (C=C), 1362 (C-N), 1230 (C-O), 755 (C-Cl).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>  $\delta$  ppm):** 10.97 (s, 1H, OH), 9.80 (s, 1H, OH), 7.96 (s, 1H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, Ar-H), 7.42 – 7.32 (m, 2H, Ar-H), 6.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 5.35 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>  $\delta$  ppm):** 168.29, 166.38, 165.22, 164.33, 145.46, 142.90, 141.71, 139.26, 137.60, 132.70, 130.59, 129.96, 129.54, 127.80, 125.69, 123.12, 69.91, 54.11, 24.55.

**Ethyl 3-hydroxy-6-nitro-1-phenyl-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-2-carboxylate (112):****Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>**Molar mass:** 365.10**Melting point:** 183-185 °C**Yield :** 62 % in Ethanol**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3457-3700 (OH), 1706 (C=O), 1641 (C=N), 1523 (NO<sub>2</sub>), 1460 (C=C), 1341 (C-N), 1222 (C-O).**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 11.00 (s, 1H, OH), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.86 (d, 2H, Ar-H), 7.63 – 7.47 (m, 3H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, Ar-H), 5.56 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 178.68, 166.33, 165.75, 152.70, 151.58, 141.27, 135.77, 128.75, 126.02, 125.65, 121.06, 98.43, 73.41, 69.93, 24.54.**Ethyl 3-hydroxy-7-nitro-1-phenyl-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-2-carboxylate (113).****Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>**Molar mass:** 365.10**Melting point:** 224-226 °C**Yield :** 36 % in Ethanol**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3338-3220 (OH), 1653 (C=O), 1586 (C=N), 1522 (NO<sub>2</sub>), 1467 (C=C), 1311 (C-N), 1236 (C-O).**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.54 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H, Ar-H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.64 – 7.58 (m, 5H, Ar-H), 5.78 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Ethyl 3-hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)-6-nitro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-2-carboxylate (114):**

**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

**Molar mass:** 381.10

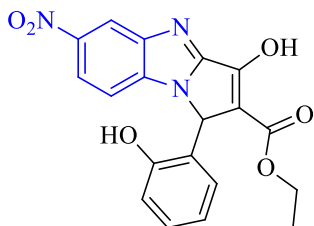
**Melting point:** 154-156 °C

**Yield :** 49 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3388-2730 (OH), 1718 (C=O), 1593 (C=N), 1520 (NO<sub>2</sub>), 1457 (C=C), 1320 (C-N), 1222 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.58 (s, 1H, OH), 8.46 (s, 1H, Ar-H), 8.12 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (dd, 1H, Ar-H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (d, J = 4.7 Hz, 1H, Ar-H), 5.45 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 158.22, 157.10, 155.25, 155.20, 147.65, 143.36, 133.20, 132.53, 131.92, 128.02, 120.01, 118.76, 116.69, 115.55, 113.21, 112.01, 62.12, 44.11, 14.34.



**Ethyl 7-chloro-3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-2-carboxylate (115):**

**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Molar mass:** 354.08

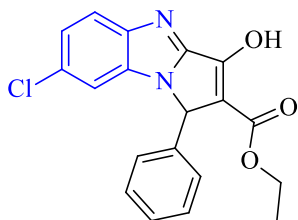
**Melting point:** 192-194 °C

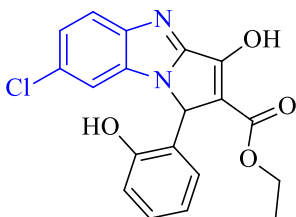
**Yield :** 79 % in Ethanol

**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3224-3010 (OH), 1700 (C=O), 1648 (C=N), 1452 (C=C), 1375 (C-N), 1222 (C-O), 773 (C-Cl).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 11.79 (s, 1H, OH), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.63 (s, 1H, Ar-H), 7.58 – 7.50 (m, 1H, Ar-H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.13 – 6.99 (m, 2H, Ar-H), 5.51 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.20 – 4.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 169.23, 155.96, 143.57, 129.49, 129.30, 127.61, 126.71, 126.54, 126.32, 124.48, 124.42, 123.48, 122.48, 117.33, 116.87, 115.50, 114.88, 85.40, 59.72, 14.78.



**Ethyl 7-chloro-3-hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazole-2-carboxylate (116):****Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**Molar mass:** 366.12**Melting point:** 217-219 °C**Yield :** 87 % in Ethanol**FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>):** 3200-2850 (OH), 1680 (C=O), 1610 (C=N), 1400 (C=C), 1295 (C-N), 1200 (C-O).**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 11.71 (s, 1H, OH), 11.05 (s, 1H, OH), 7.40 (s, 1H, Ar-H), 7.08 – 7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.05 (d, 1H, Ar-H), 7.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 5.50 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>  $\delta$  ppm):** 179.45, 165.86, 154.27, 135.43, 135.15, 133.75, 132.81, 125.66, 125.50, 94.08, 69.43, 24.64.

الخاتمة العامة

*General Conclusion*

العمل المقدم في هذه الأطروحة يندرج ضمن المساهمة في دراسة التفاعلات متعددة المركبات (MCRs) التي شهدت تطورا سريعا في السنوات الأخيرة، حيث تسمح هذه التفاعلات بتحضير مشتقات حلقية غير متجانسة مثل مشتقات *azomethine pyrrolo-* و *Bis-dioxopyrrolidines*، *Bis-pyrroles*، *pyrimidine- and purine-ligated pyrrole*، *imine benzimidazole* التي تتمتع بنشاط بيولوجي كبير.

كخلاصة لهذه الأطروحة قمنا بتلخيص أهم نتائجها، حيث تم تقسيم هذا العمل الى اربعة فصول:  
في الفصل الأول، تمت دراسة الخصائص البيولوجية لمختلف مشتقات *pyrrolo-* و *pyrrole*، *purine*، *pyrimidine* و *imidazole* وتطبيقاتها العلاجية وذلك من خلال تقديم نبذة حول دور الذي تلعبه هذه المشتقات في عدة علاجات من بينها العلاج الكيميائي المضاد للسرطان والمضاد للالتهابات ومضاد للفيروسات.

أما في الفصل الثاني، قدمنا نتائجنا المتعلقة بتحضير ودراسة الخصائص البنوية لمركبات حلقية غير متجانسة الجديدة المشتقة من *pyrrolo-benzimidazole* و *pyrrole*، *purine*، *pyrimidine* عن طريق تعديل في تفاعل *Hantzsch* و *Biginelli*. في الجزء الأول، قدمنا دراسة نظرية حول أهم الطرق التحضيرية للحلقات غير المتجانسة مثل *pyrrole*، *purine*، *pyrimidine* و *pyrrolo-imidazole*.

أما الجزء الثاني، قمنا بتحضير مشتقات *Bis-* و *pyrimidine- and purine-ligated pyrrole*، *azomethine imine pyrroles* عن طريق تعديل في تفاعل *Hantzsch*. إتمدت المنهجية على التحضير الكيميائي لهذه المركبات من خلال تكاثف القواعد الأزوتية (الأدينين، السيتوزين و الجوانين) أو ثنائي الأمينات العطرية في وجود *1,3-dicarbonyl* و *2-bromoacetophenone* وتم إجراء التفاعل في ظروف الخالية من المذيبات أو في وجود مذيب مع استخدام محفز قاعدي (DABCO) أو محفز حمضي (HCl). ومن جهة أخرى، تم تنفيذ تفاعل *Biginelli* في إنتاج مشتقات *Bis-dioxopyrrolidines* و *pyrrolo-benzimidazole* من خلال تكاثف ثنائي الامينات العطرية و الاليفاتية أو مشتقات *1,2-phenylenediamine* في وجود المذيب (*Ethanol or acetic acid*) ومحفز قاعدي (ACONa) أو محفز حمضي (HCl, *p*-TsOH, SSA, or NH<sub>4</sub>Cl).

تم تأكد من البنية الكيميائية للمركبات المحضرة الناتجة باستخدام تقنيات التحليل الطيفي المختلفة مثل مطيافية الأشعة تحت الحمراء (IR)، مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون وللكربون (<sup>1</sup>H-NMR و <sup>13</sup>C-NMR)، تحليل العنصري (EA) ومطيافية الكتلة (Esi Mass).

والفصل الثالث، تم إجراء إختبارات بيولوجية شملت النشاط المضاد للبكتيريا والنشاط المضاد للفطريات للمركبات المحضرة باستخدام طريقة الانتشار الاجار بواسطة بئر (*Agar well diffusion*). أظهرت النتائج أن المركبات (91، 88، 98، 103، 111 و 112) تمتلك نشاطا بيولوجيا فعالا ضد السلالات البكتيرية (*E. Coli*)، (*K. pneumoniae*)، (*S. aureus*) والفطرية (*C. albicans*). وتم استخدام جينتاميسين (*Gentamicin*) والنيستاتين (*Nystatin*) كمضادات حيوية مرجعية.

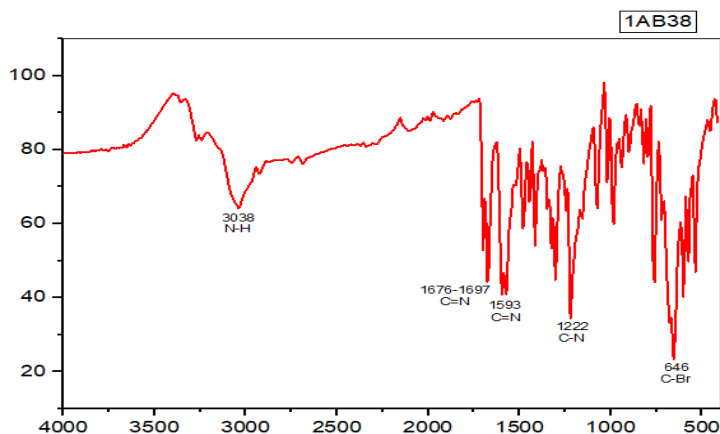
وفيما يخص الفعالية المضادة للأكسدة للمركبات استعملنا ثلاثة طرق كيميائية مهمة منها طريقة اختبار ال DPPH و ال ABTS واختبار القدرة الارجاعية لمولبيدات الفوسفات (PM)، حيث سجلت المركبات 90، 93، 94، 107، 106، 112 و 114 أعلى

نشاط في كبح الجذور الحرة في إختبار DPPH بل تفوقت بعضها على نشاط الشاهد المرجعي للـ *Vitamin C*. أما في إختبار ABTS، فقد تفوق المركبات **93**، **91**، **88**، **90** و **92** على *Vitamin C* (المرجع القياسي) من حيث النشاط المضاد للأكسدة لكبح الجذر الكتيوني للـ  $ABTS^{*+}$ . وكشفت عملية إرجاع شوارد الموليبيدات Mo(IV) التي تعكس خاصية إرجاع الالكترونات أن المركبات **105**، **94** و **93** تعطي أكبر قدرة إرجاعية. عموماً، ساهمت هذه الاطروحة في توسيع نطاق المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات فعالية بيولوجية، وهذا ما يساعد بشكل كبير في تطوير أدوية جديدة نظراً لخصائصها البنوية. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة إلى إجراء إختبارات إضافية لتقييم فعاليتها كمضادات للسرطان، مضادات للفيروسات، مضادات للالتهابات، والتاكل.

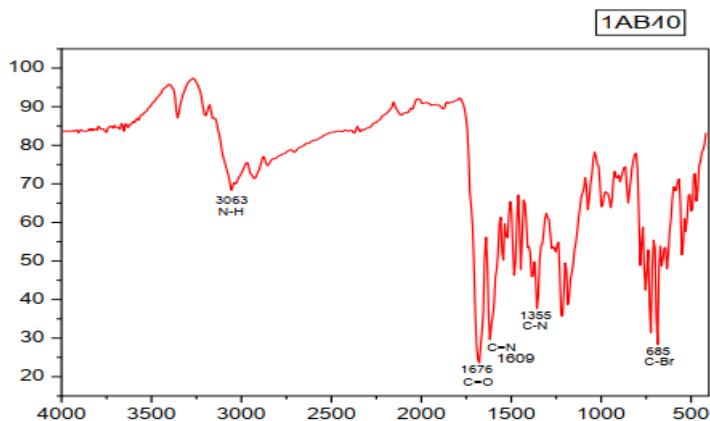
الملحق

*Annex*

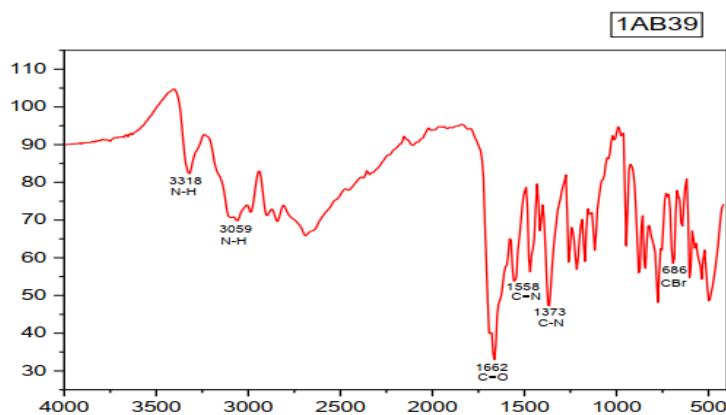
المركب 88



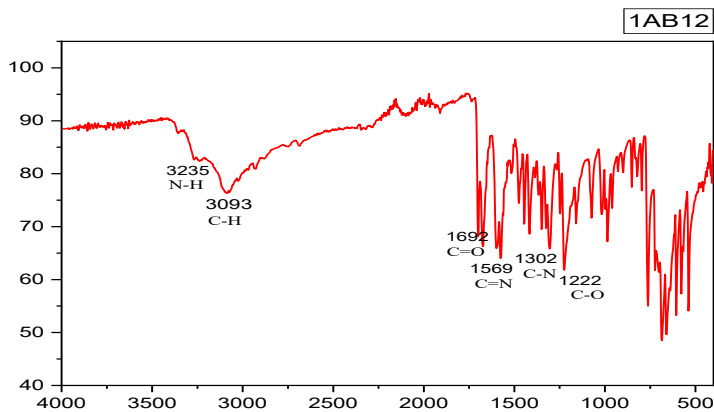
المركب 89



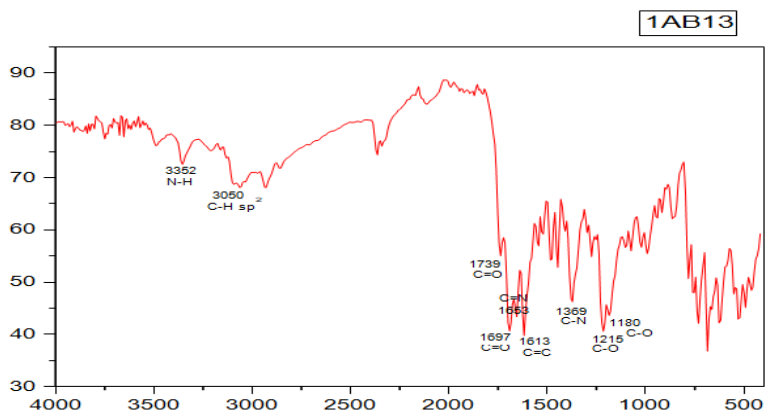
المركب 90



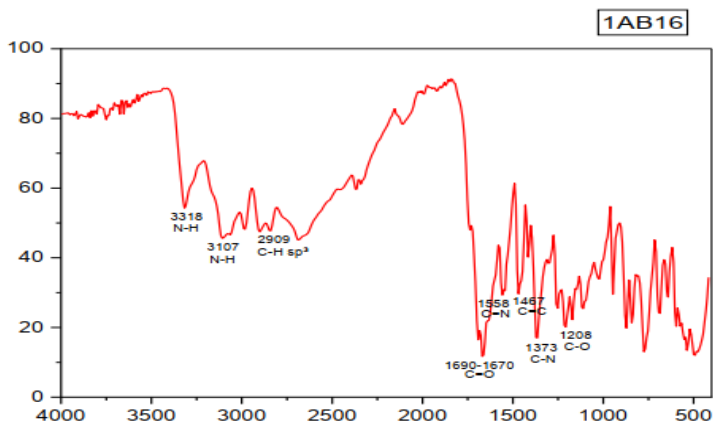
المركب 91



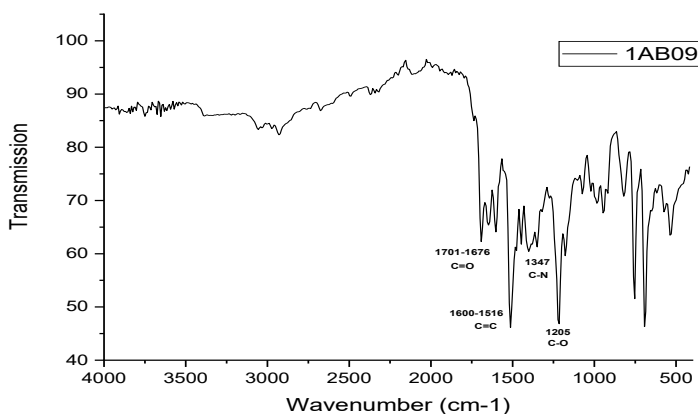
المركب 92



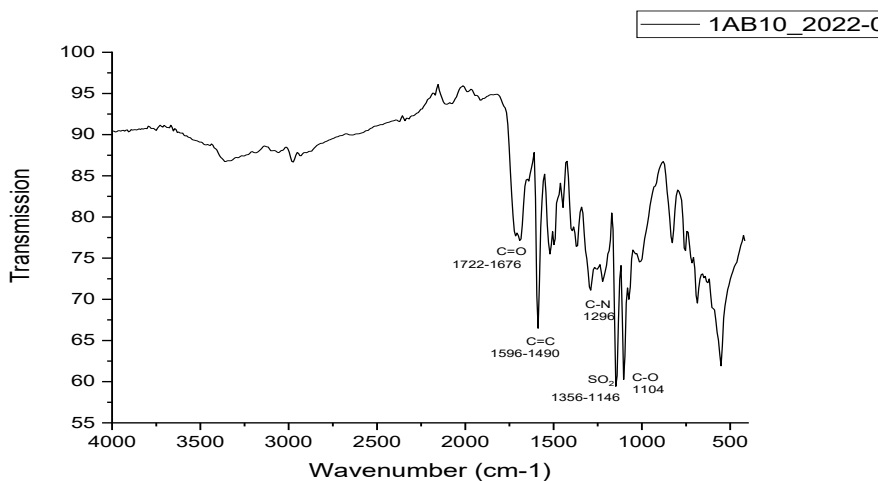
المركب 93



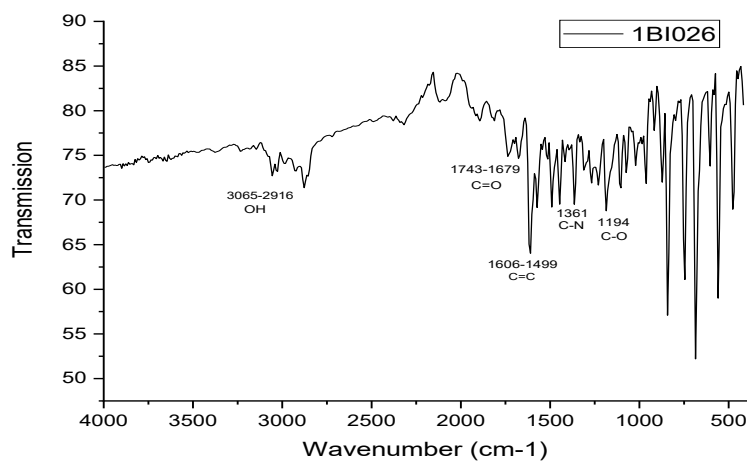
المركب 94



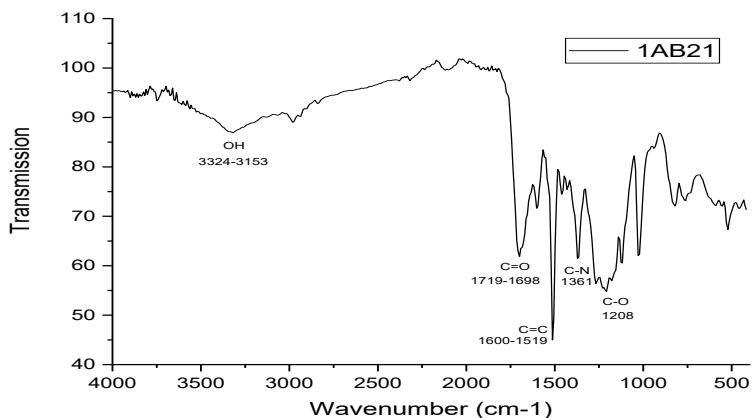
المركب 95



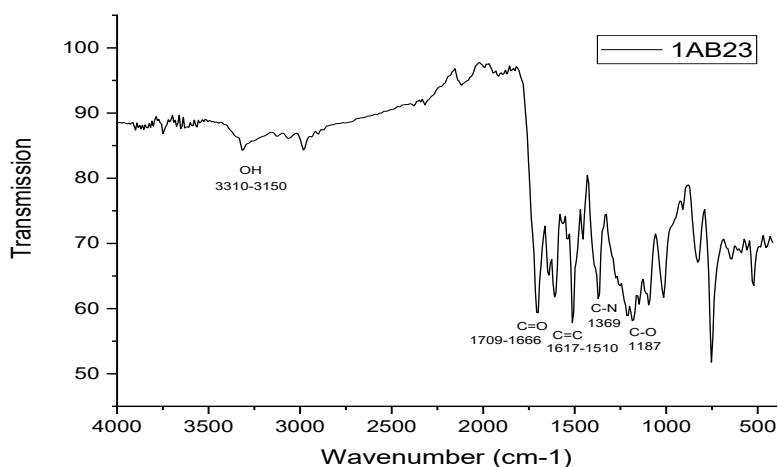
المركب 96



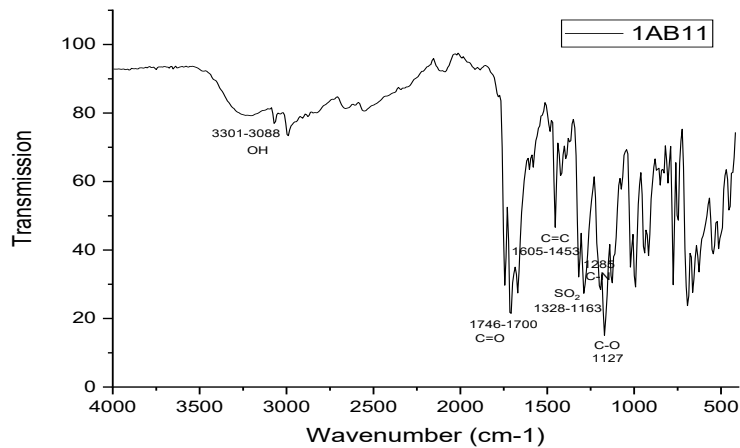
المركب 97



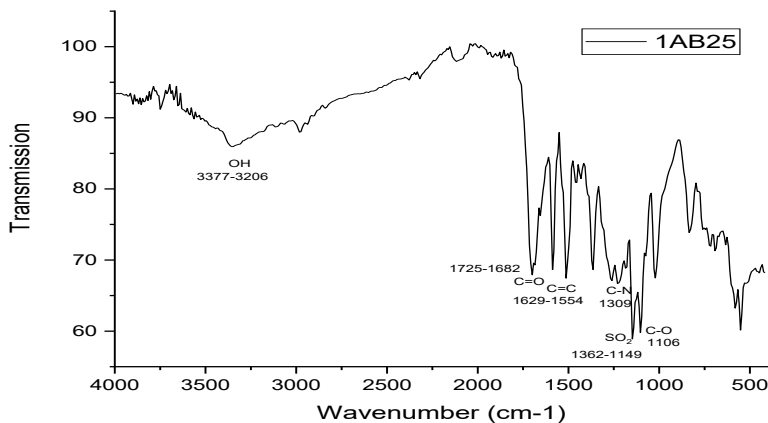
المركب 98



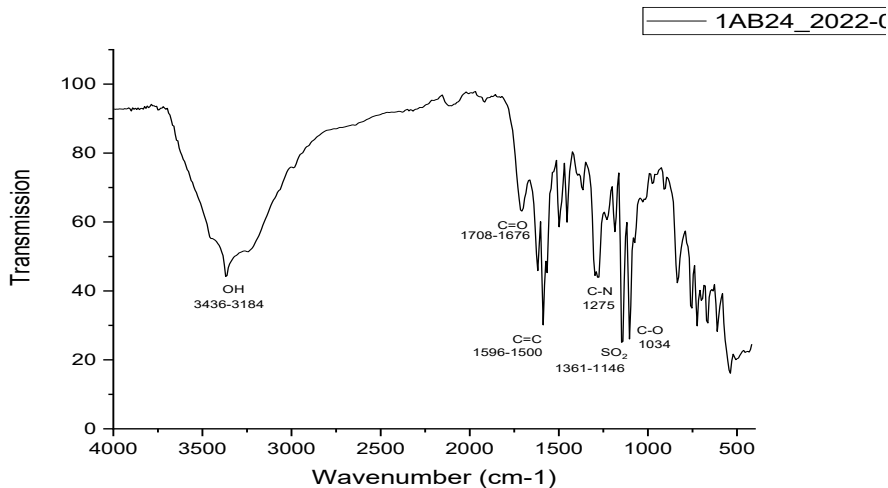
المركب 99



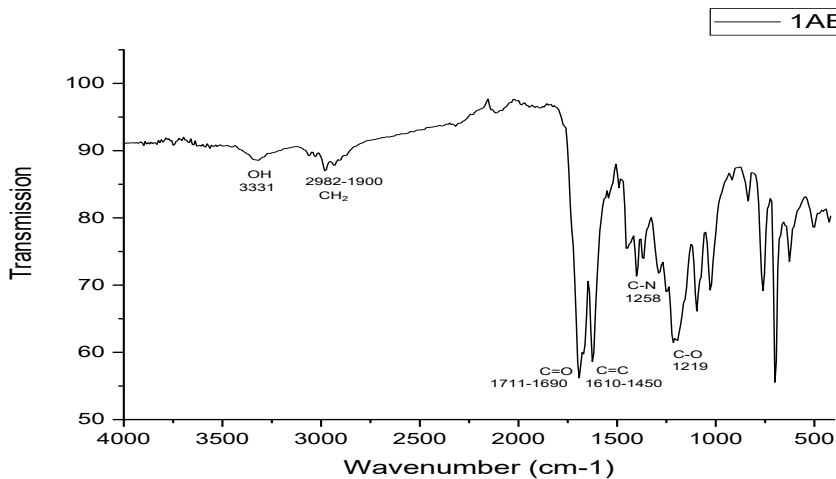
المركب 100



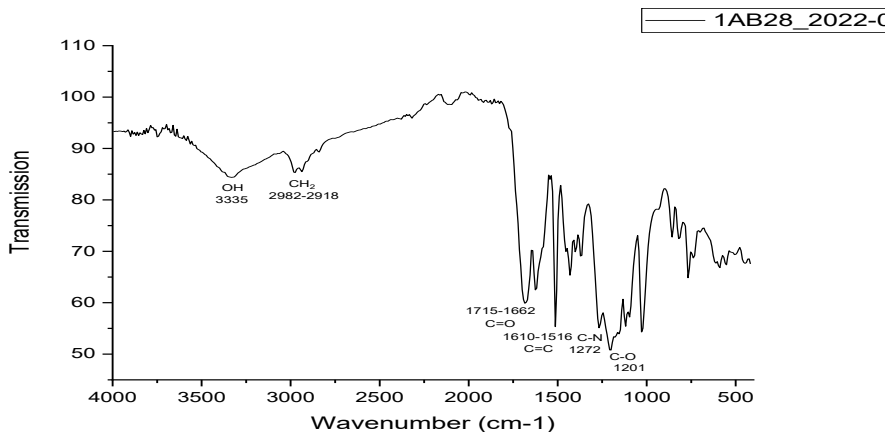
المركب 101



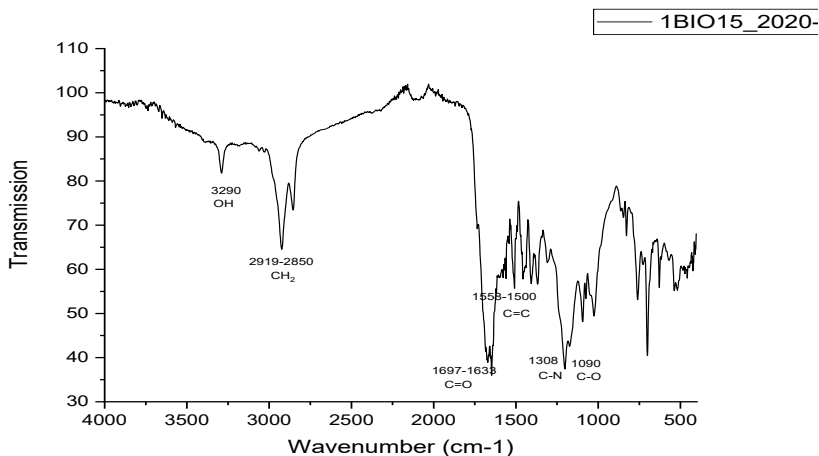
المركب 102



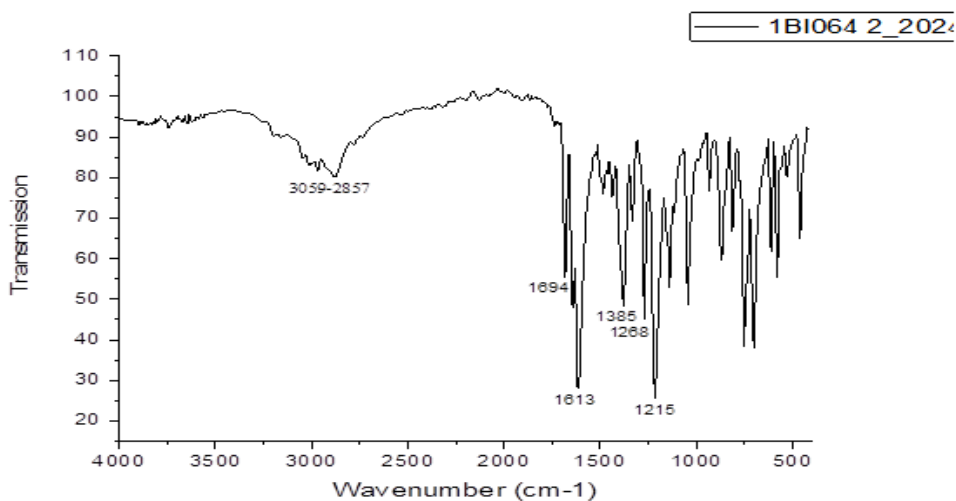
المركب 103



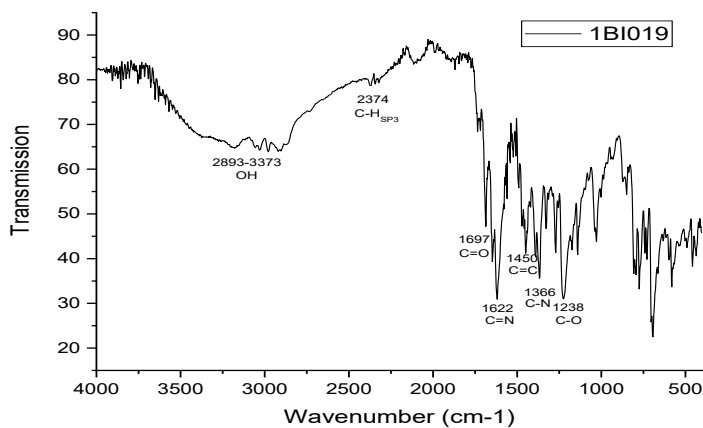
المركب 104



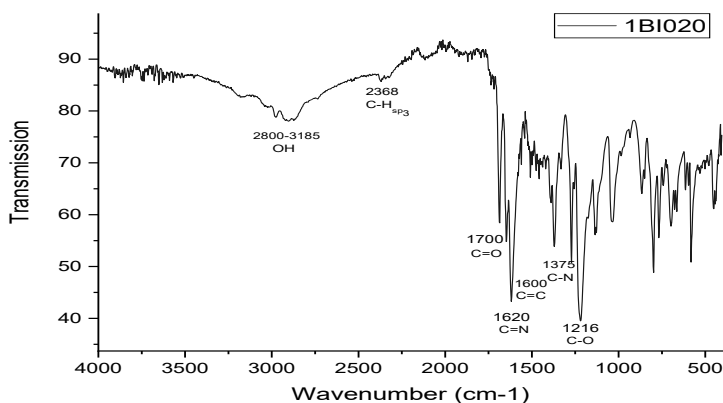
المركب 105



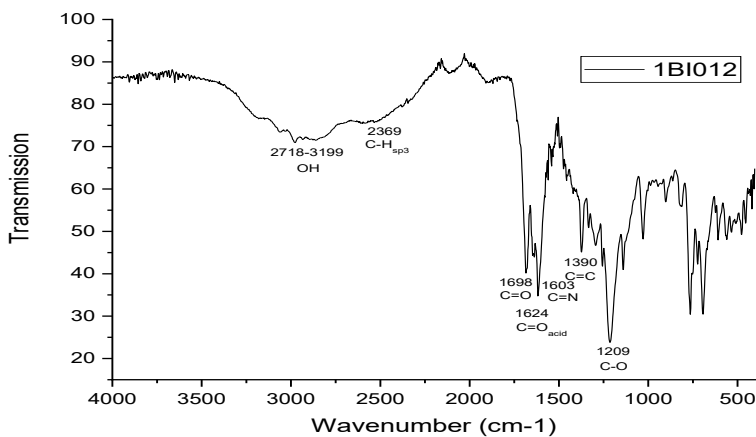
المركب 106



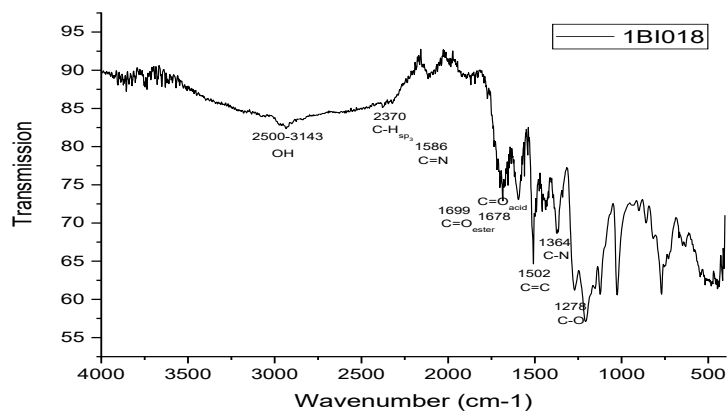
المركب 107



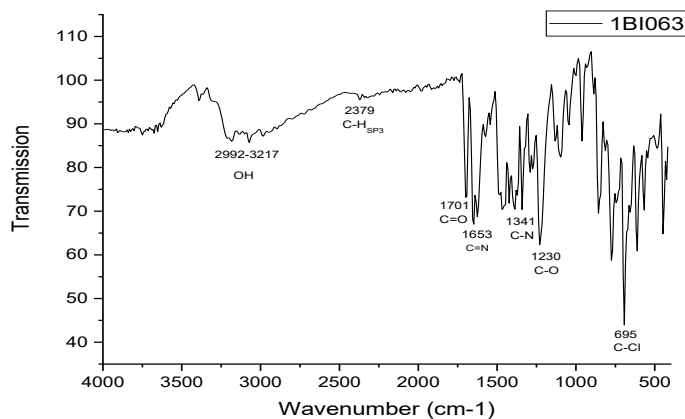
المركب 108



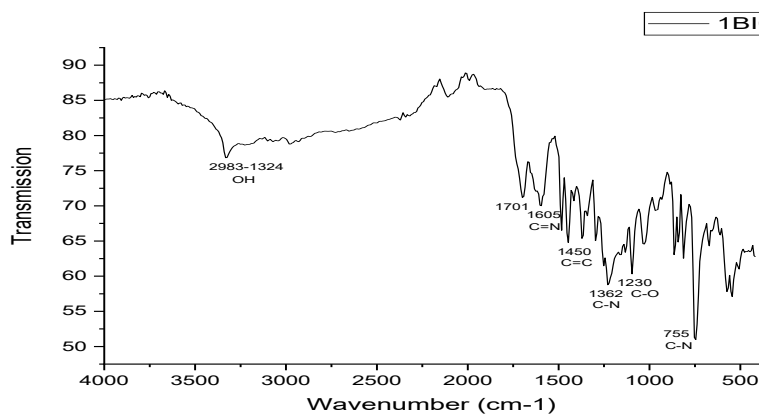
المركب 109



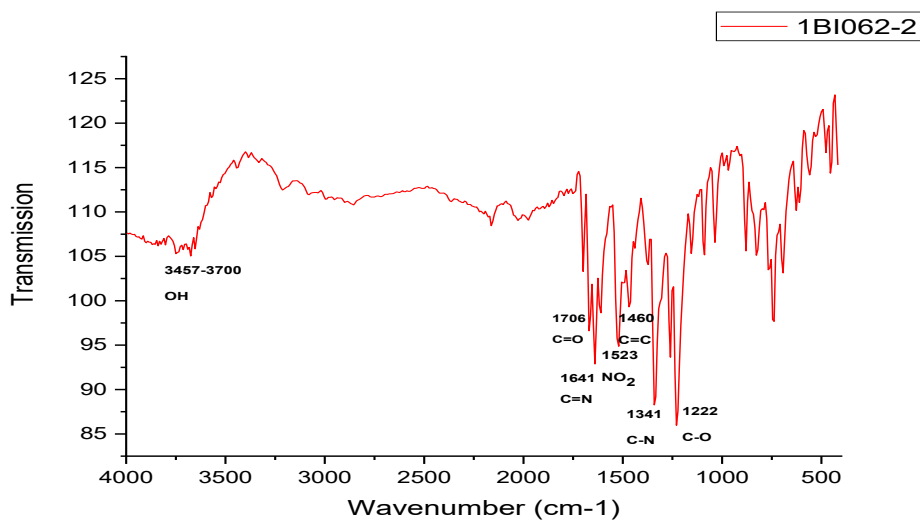
المركب 110



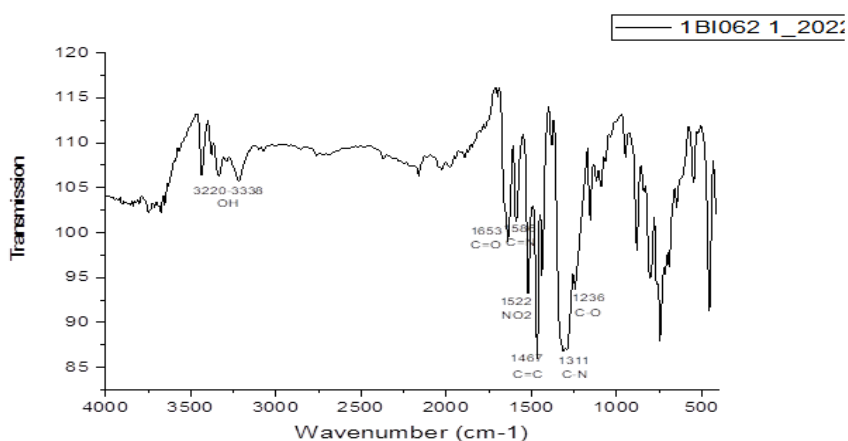
المركب 111



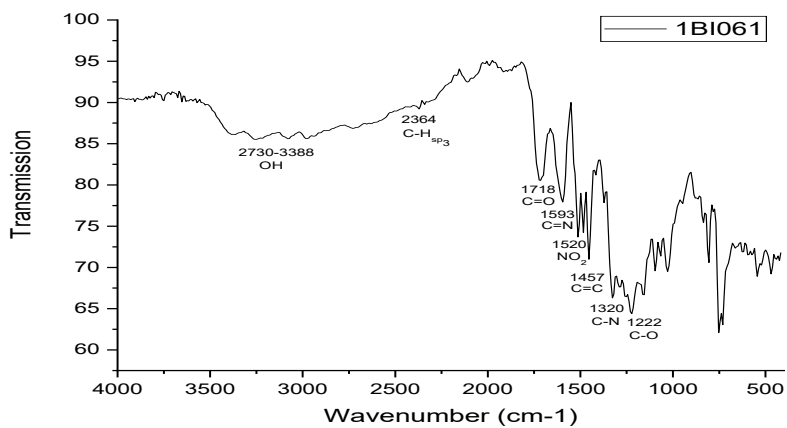
المركب 112



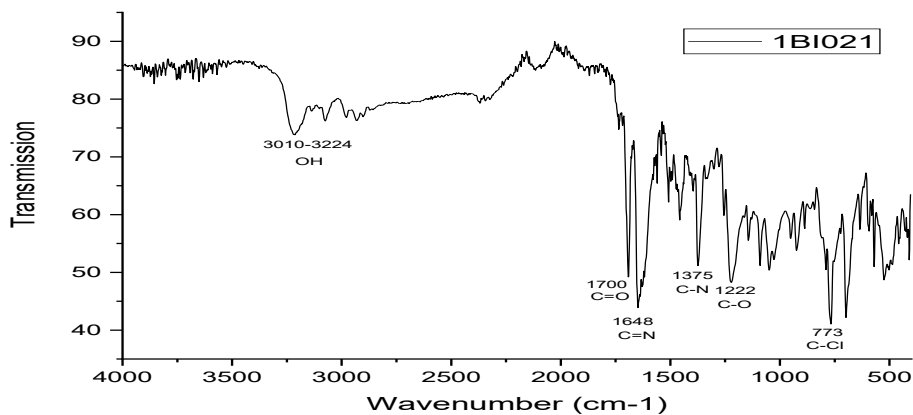
المركب 113



المركب 114



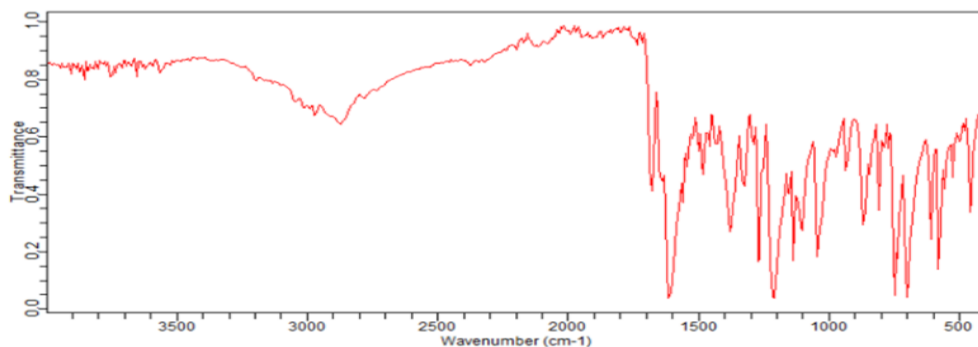
المركب 115

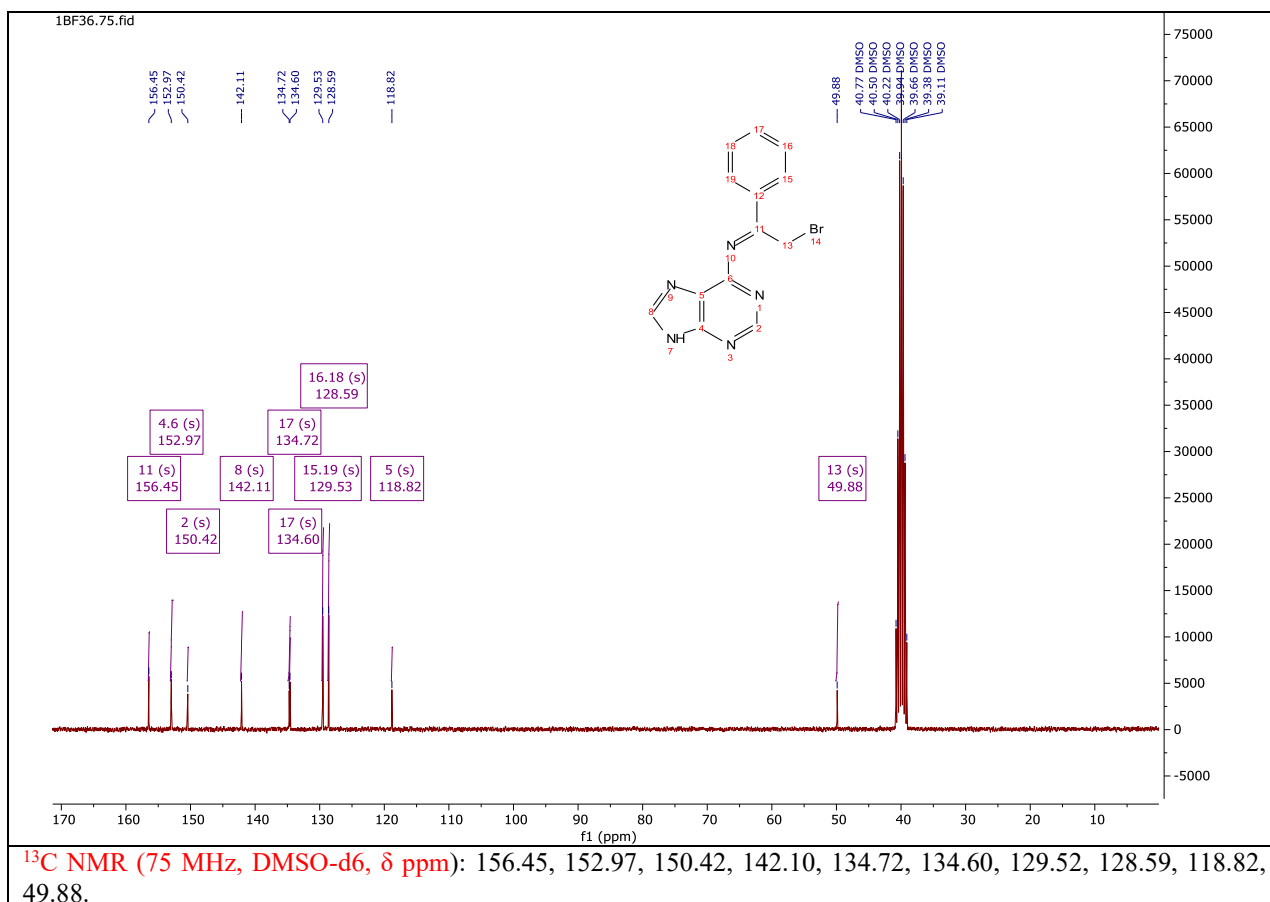
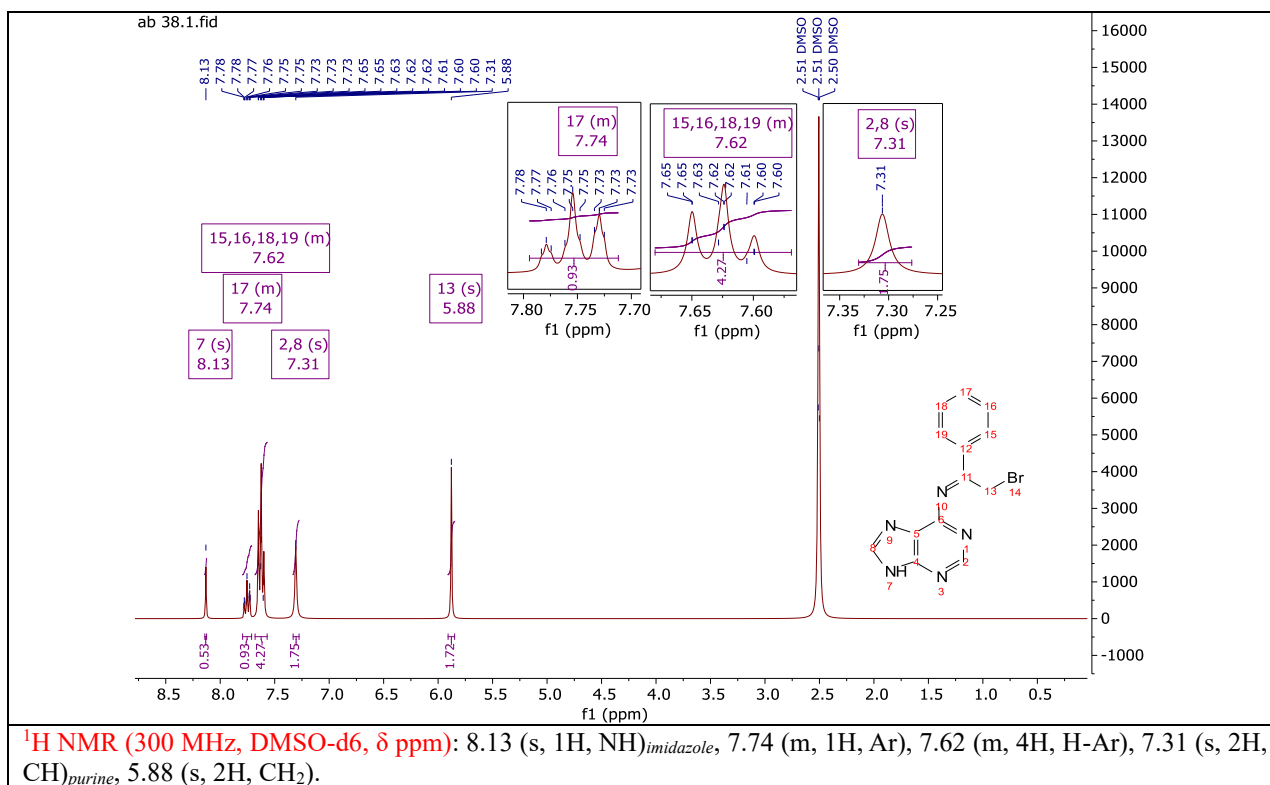


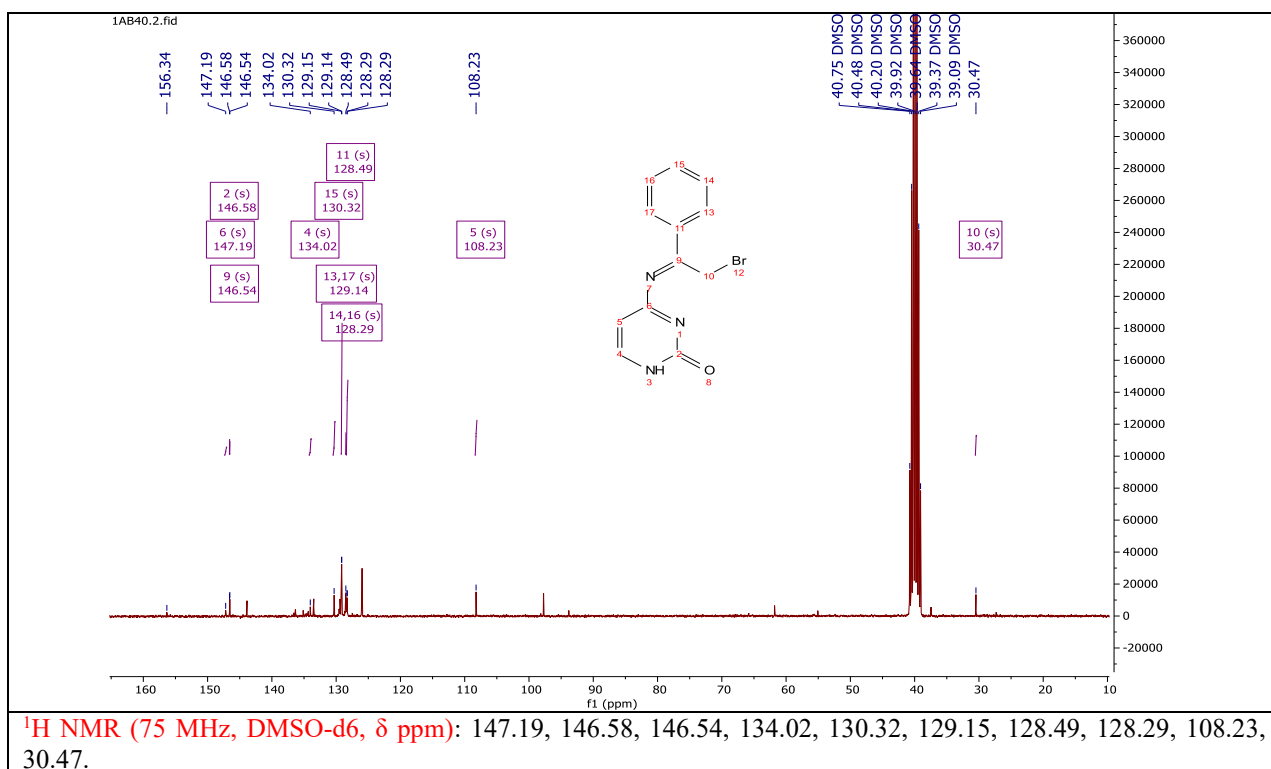
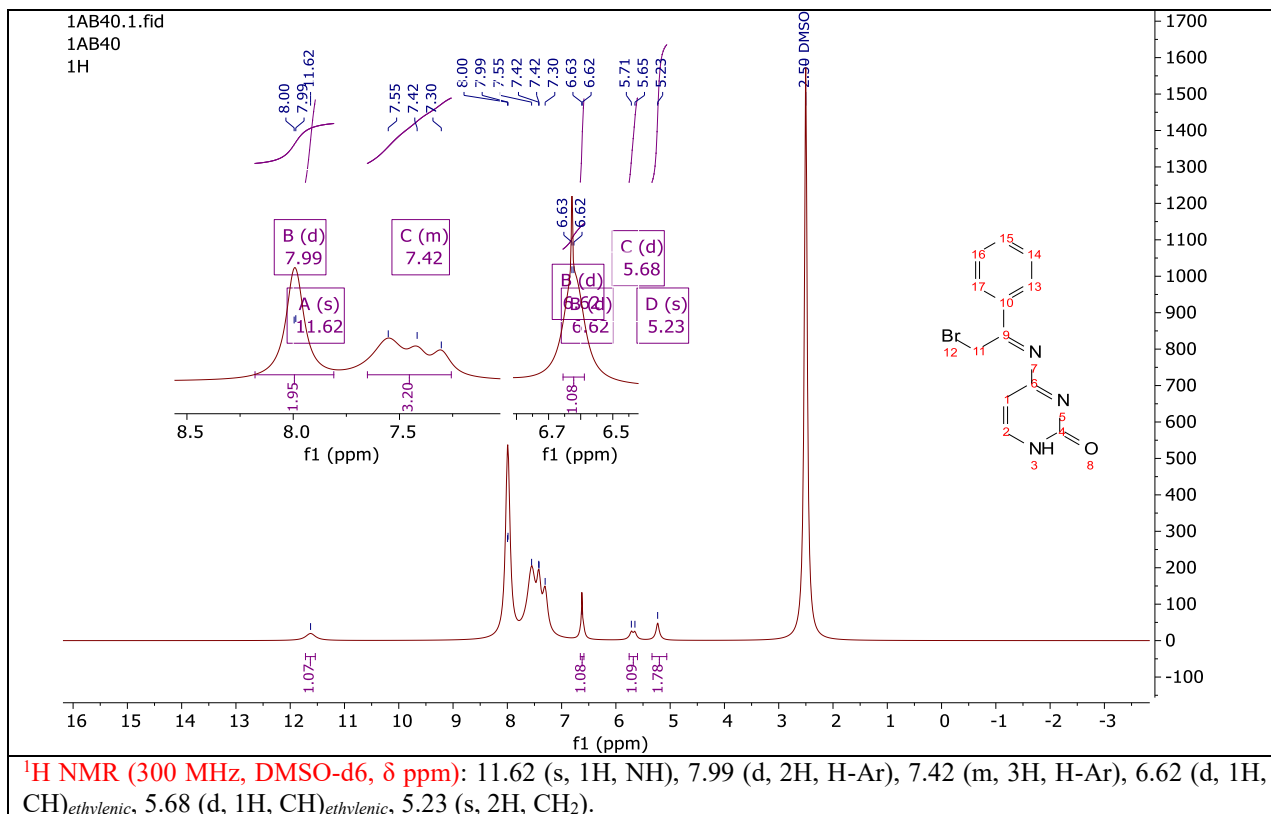
المركب 116

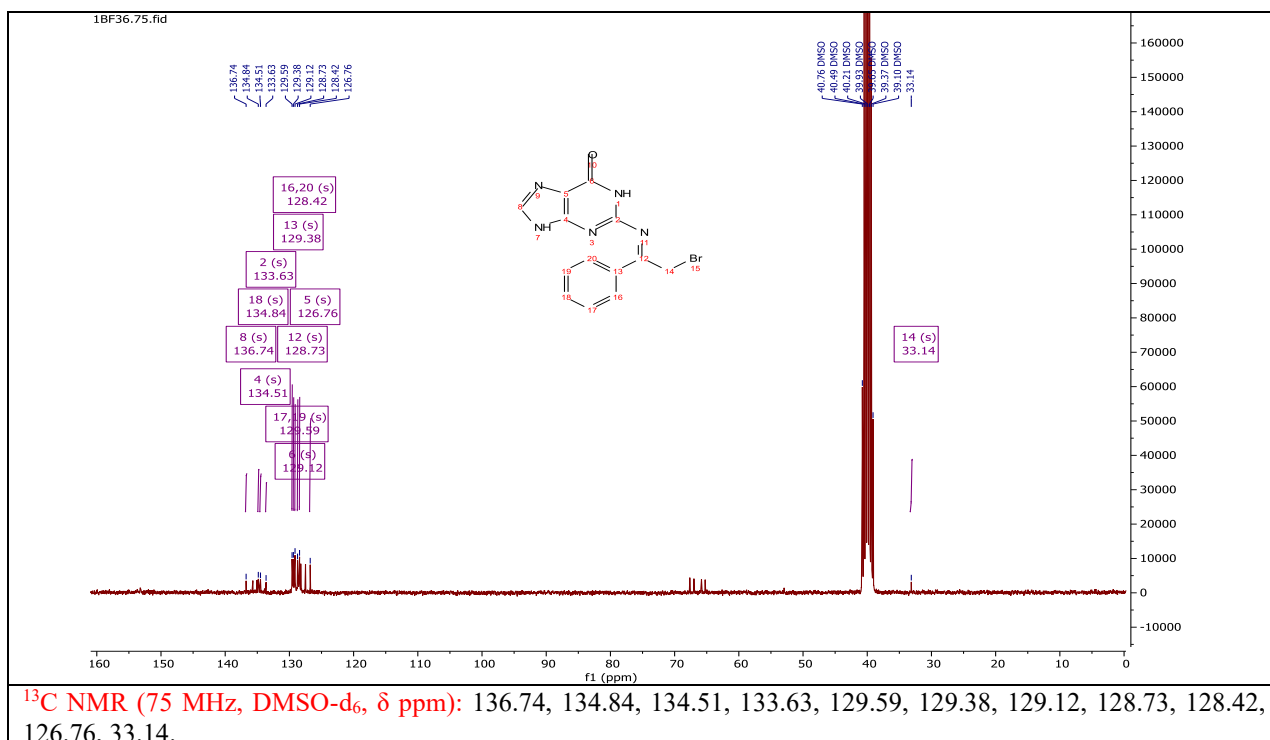
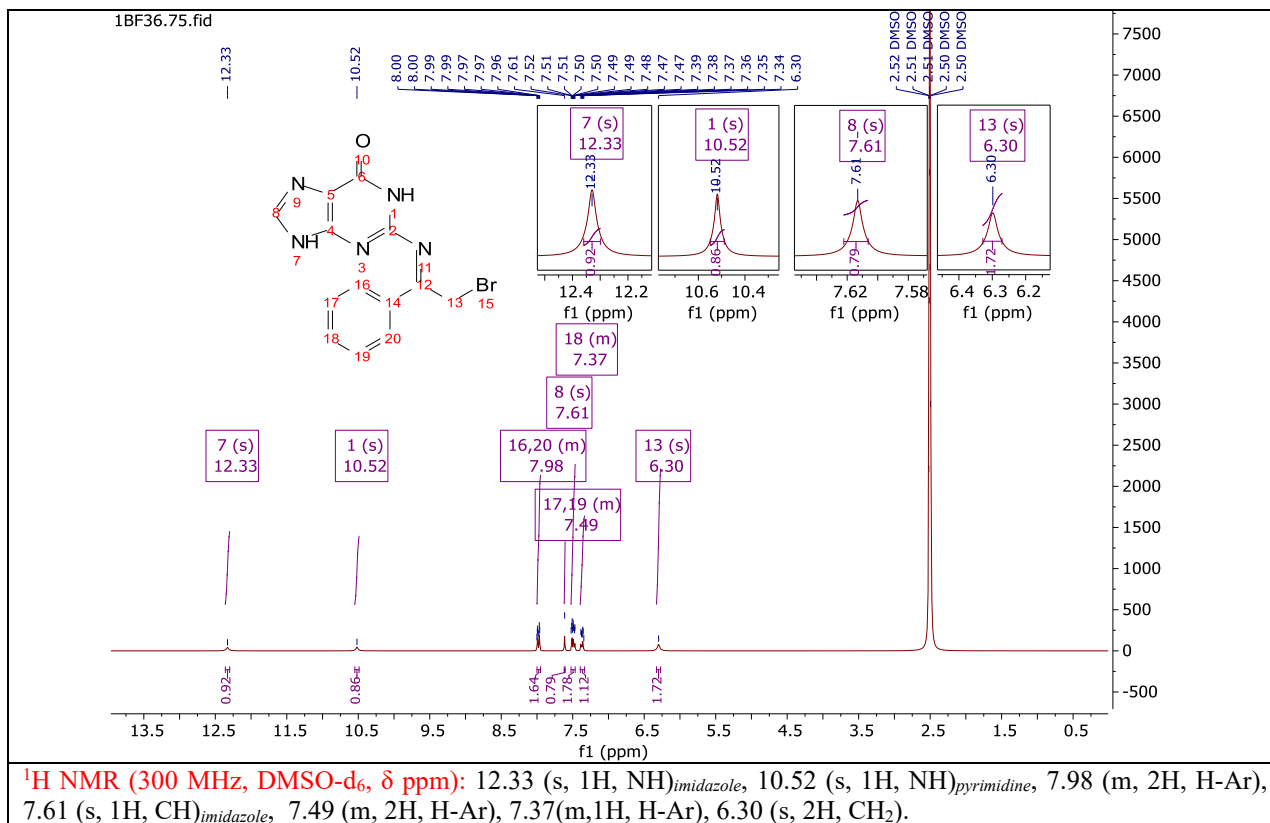
Background Scans:8  
Resolution:4  
System Status:Good  
File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\1BIO16\_2020-11-23T11-47-34.a2r

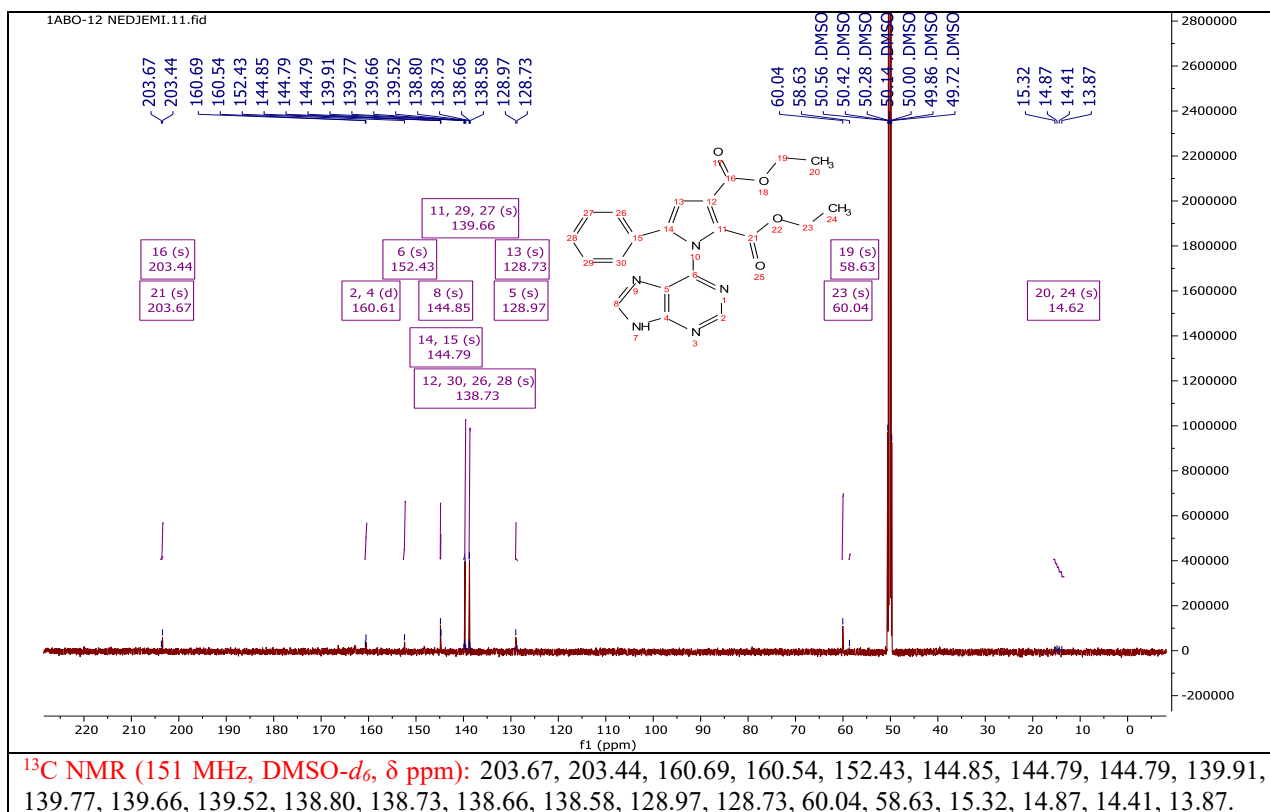
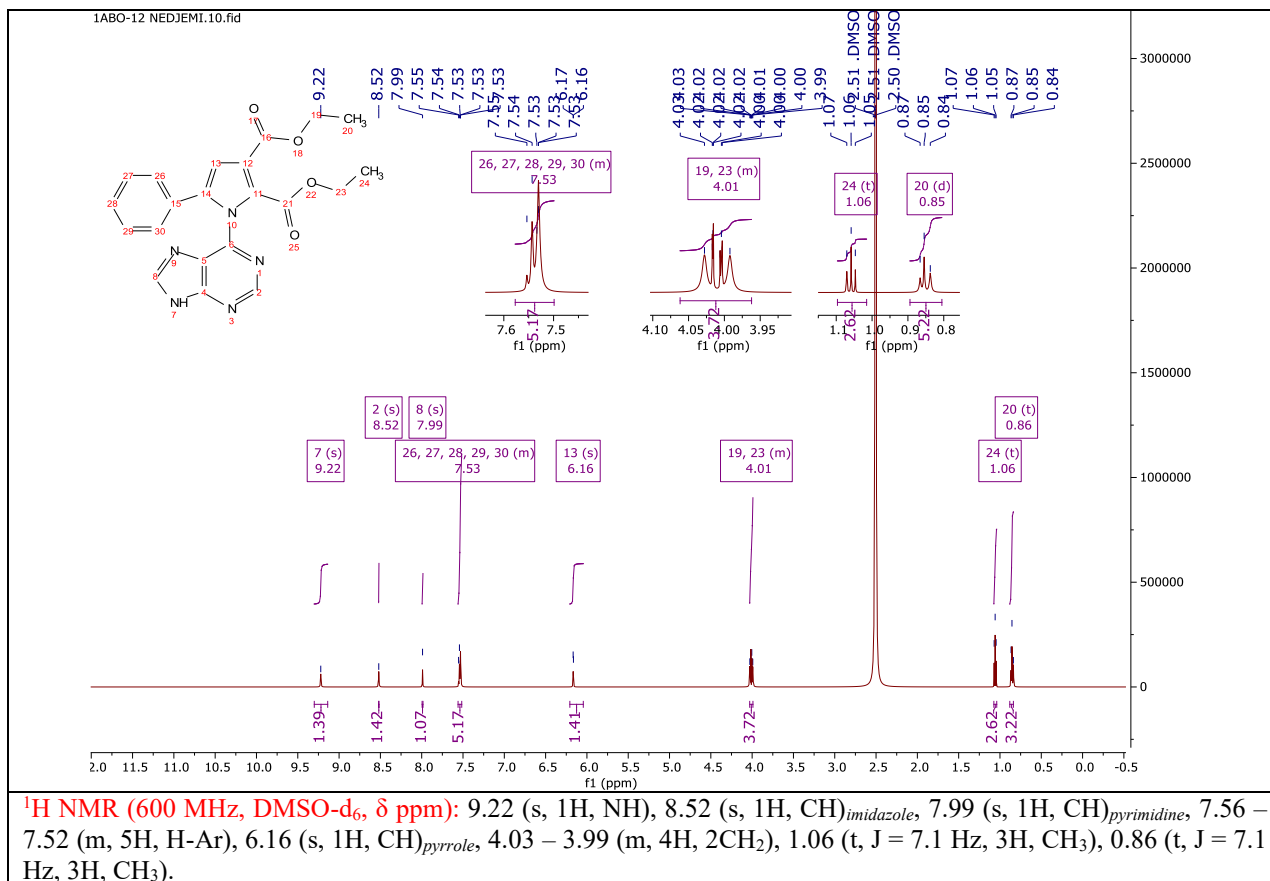
Date/Time:2020-11-23T11:47:34.566-08:00  
Range:4000 - 400  
Apodization:Happ-Genzel

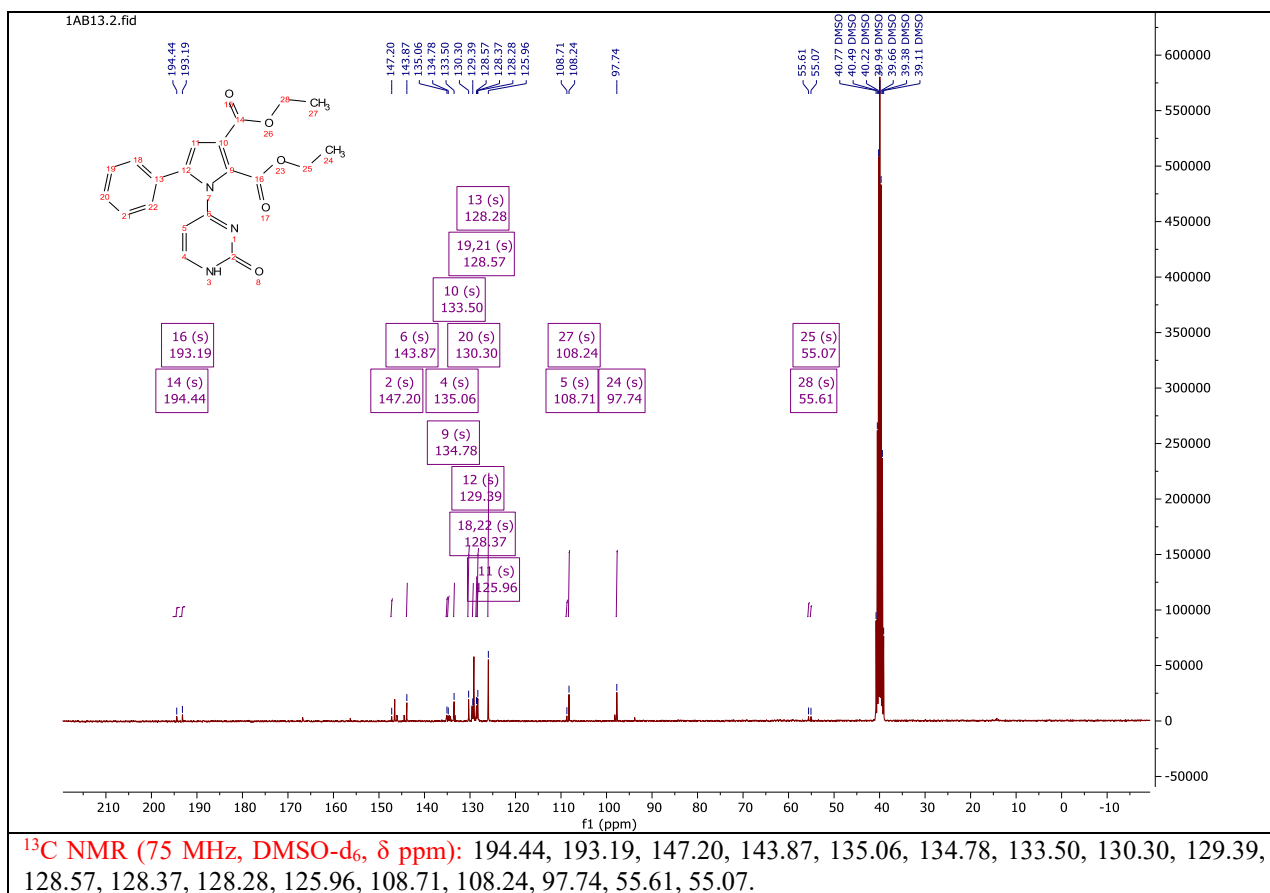
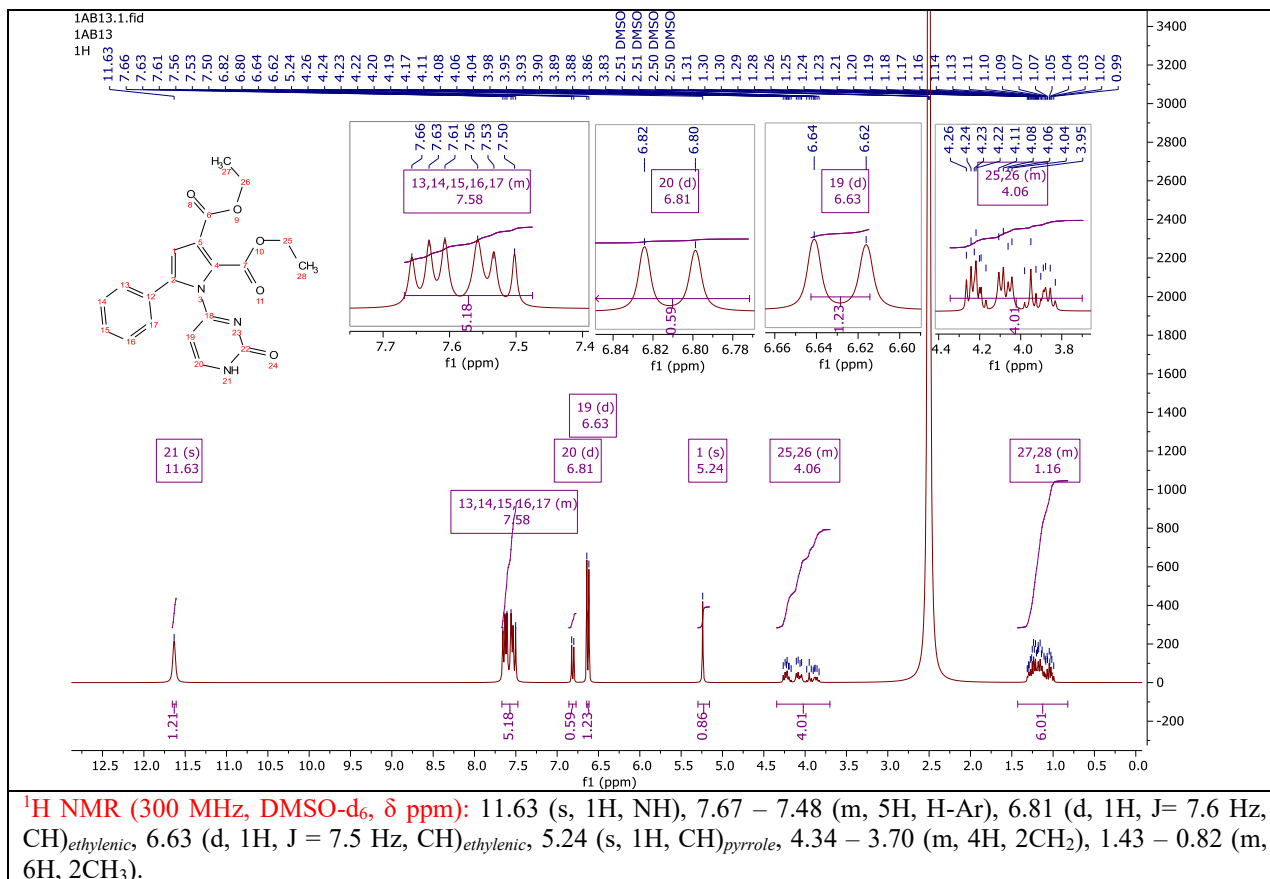


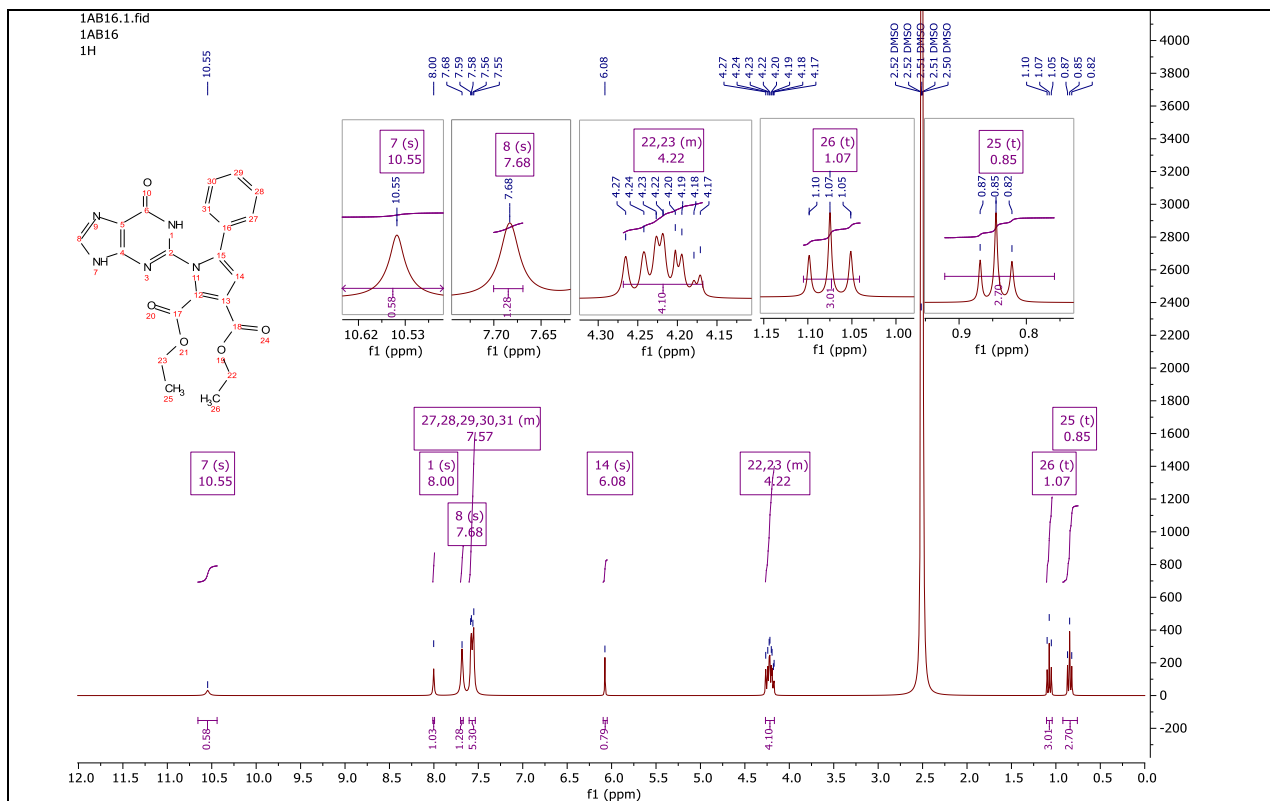




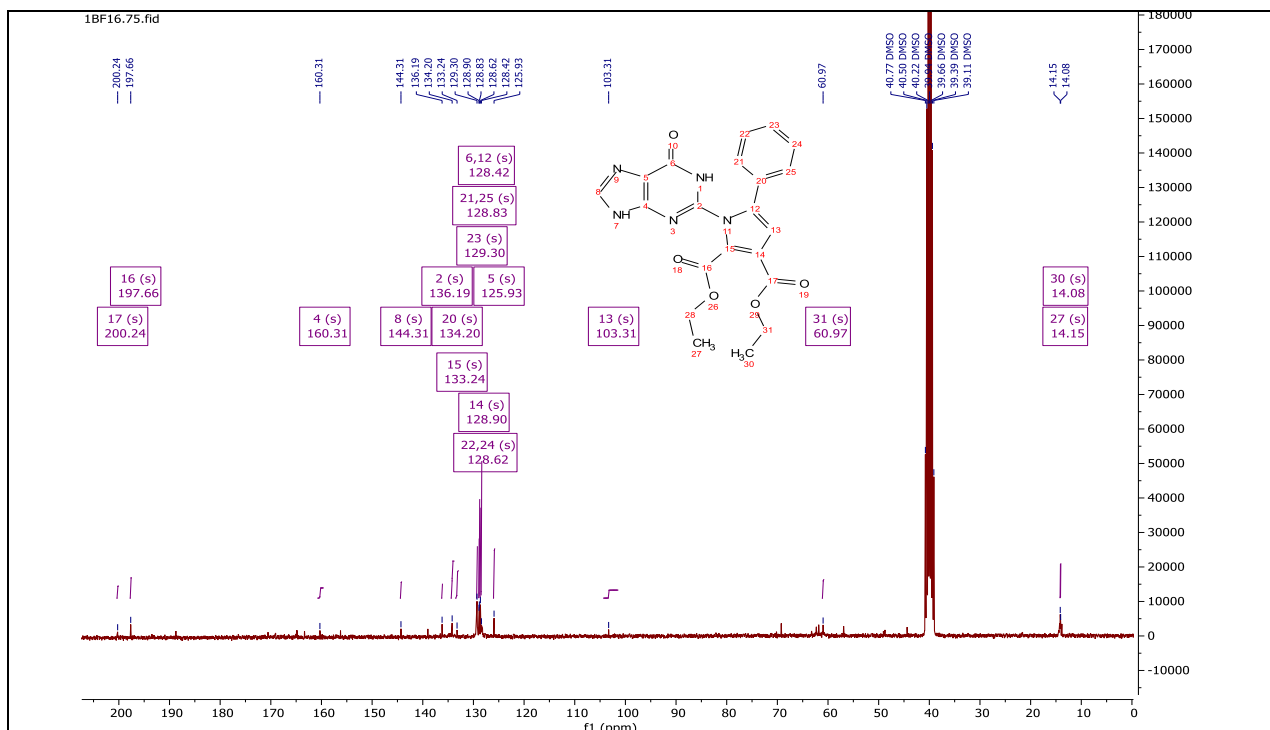




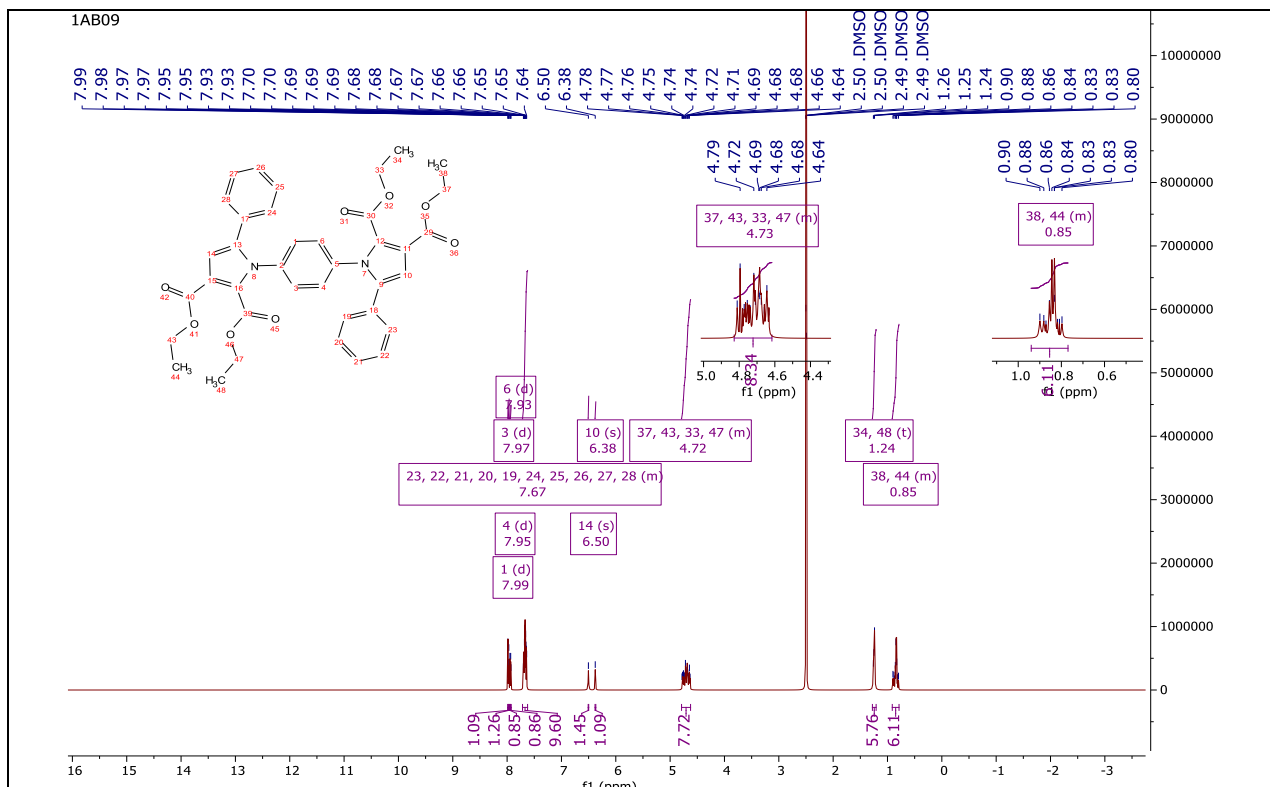




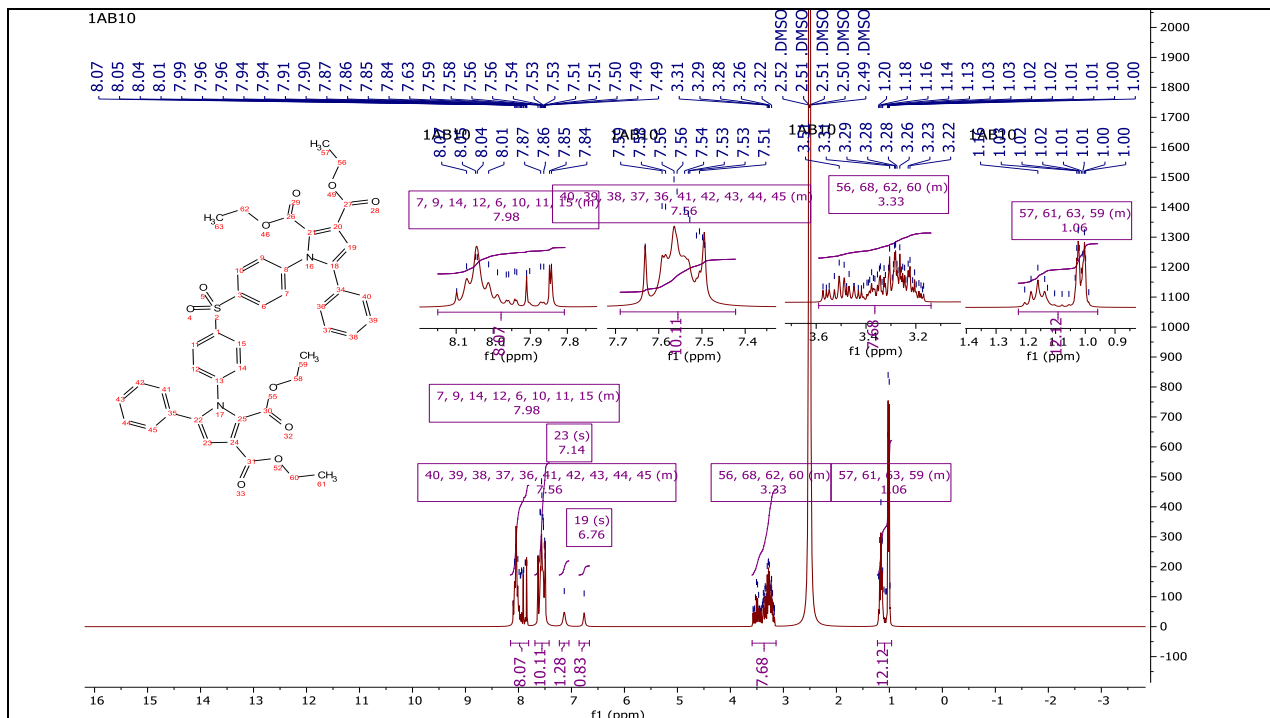
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 10.55 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, NH), 7.68 (s, 1H, CH)<sub>imidazole</sub>, 7.60 – 7.53 (m, 5H, H-Ar), 6.08 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 4.27 – 4.17 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).



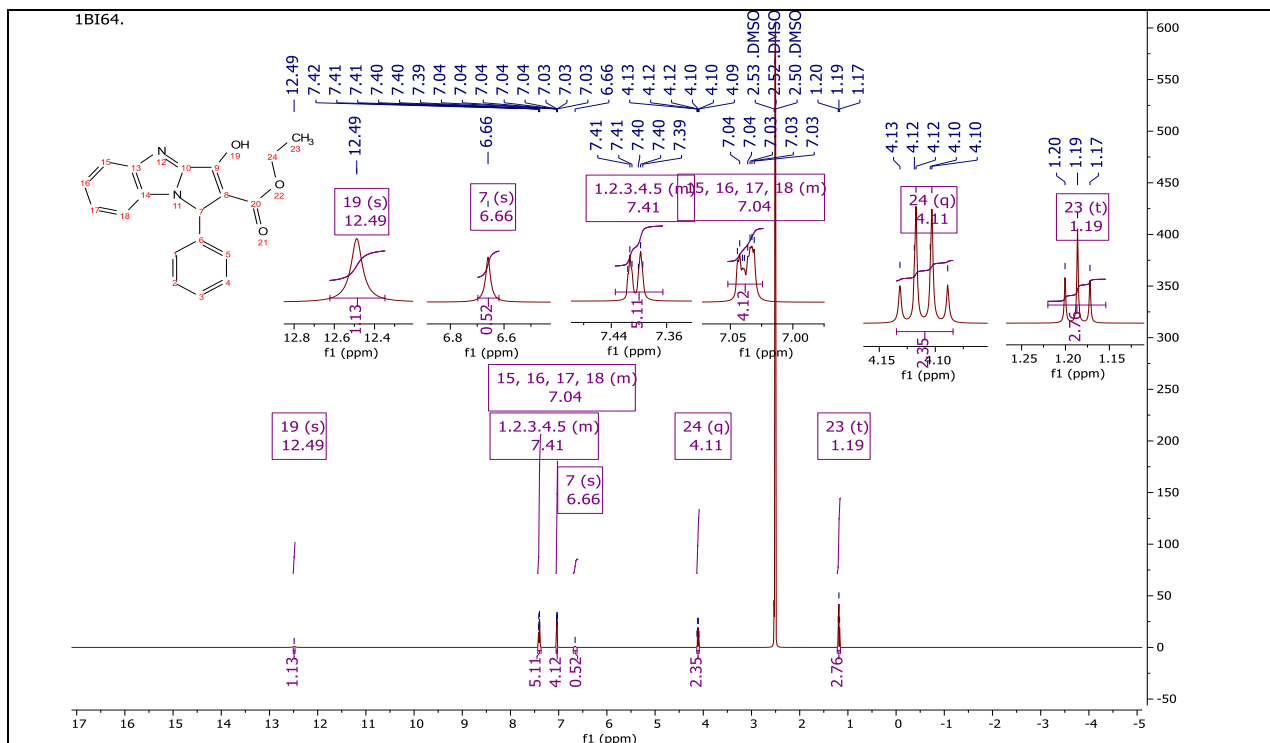
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 200.24, 197.66, 160.31, 144.31, 136.19, 134.20, 133.24, 129.30, 128.90, 128.83, 128.62, 128.42, 125.93, 103.31, 60.97, 14.15, 14.08.



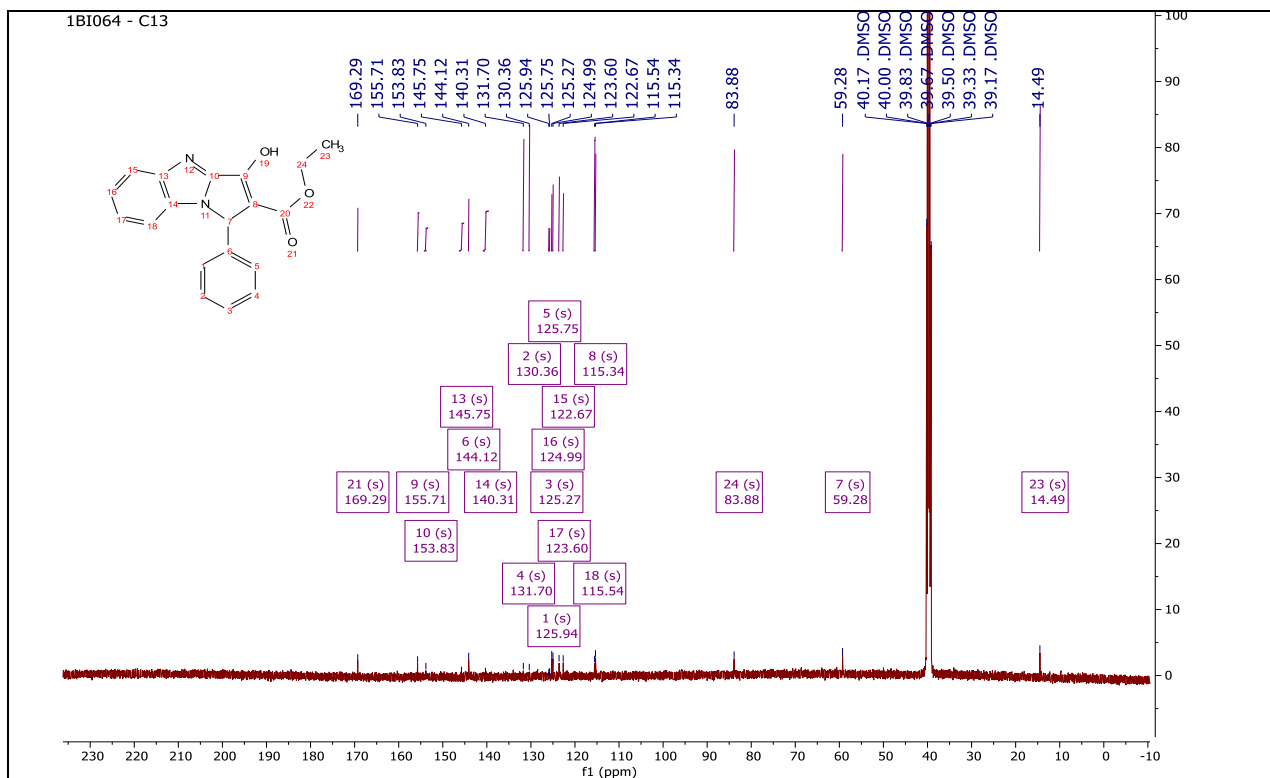
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 7.99 (d, 1H, H-Ar), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 10H, H-Ar), 6.50 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 6.38 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 4.79 – 4.62 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0.91 – 0.79 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>).



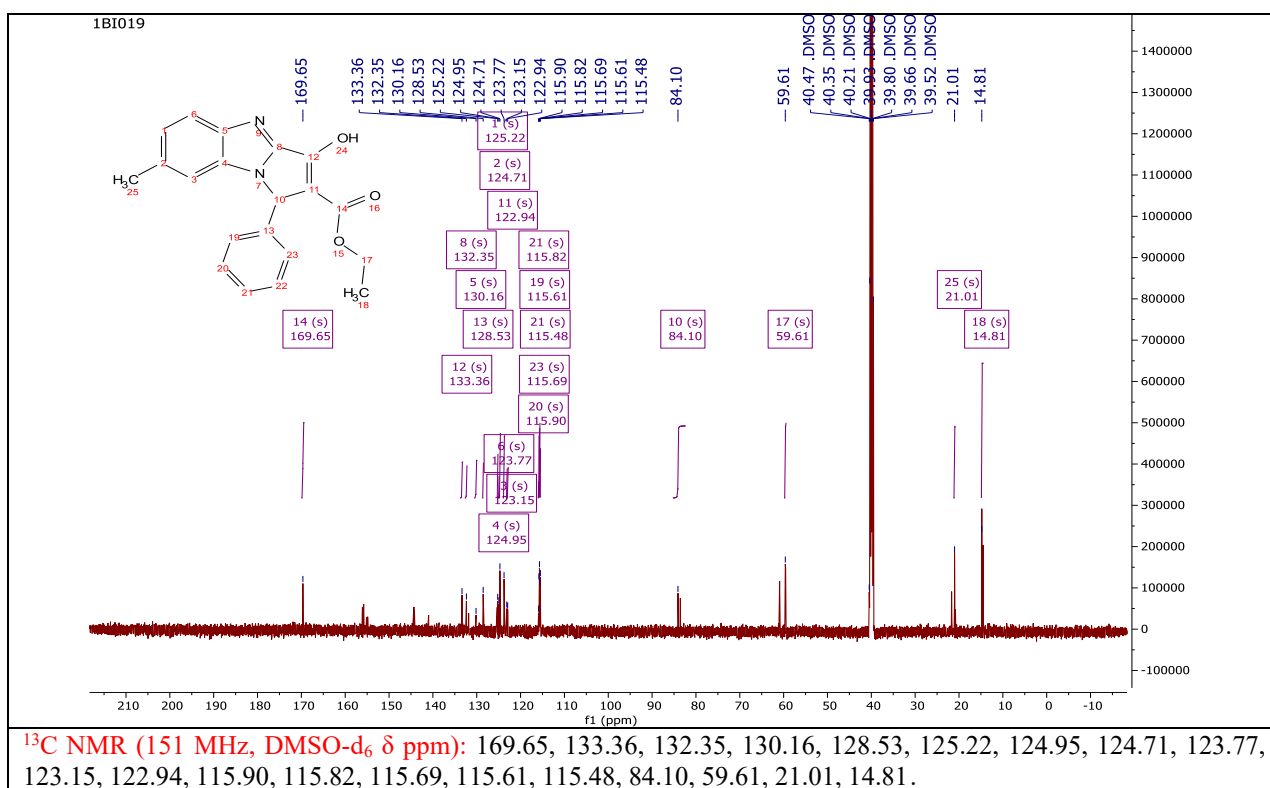
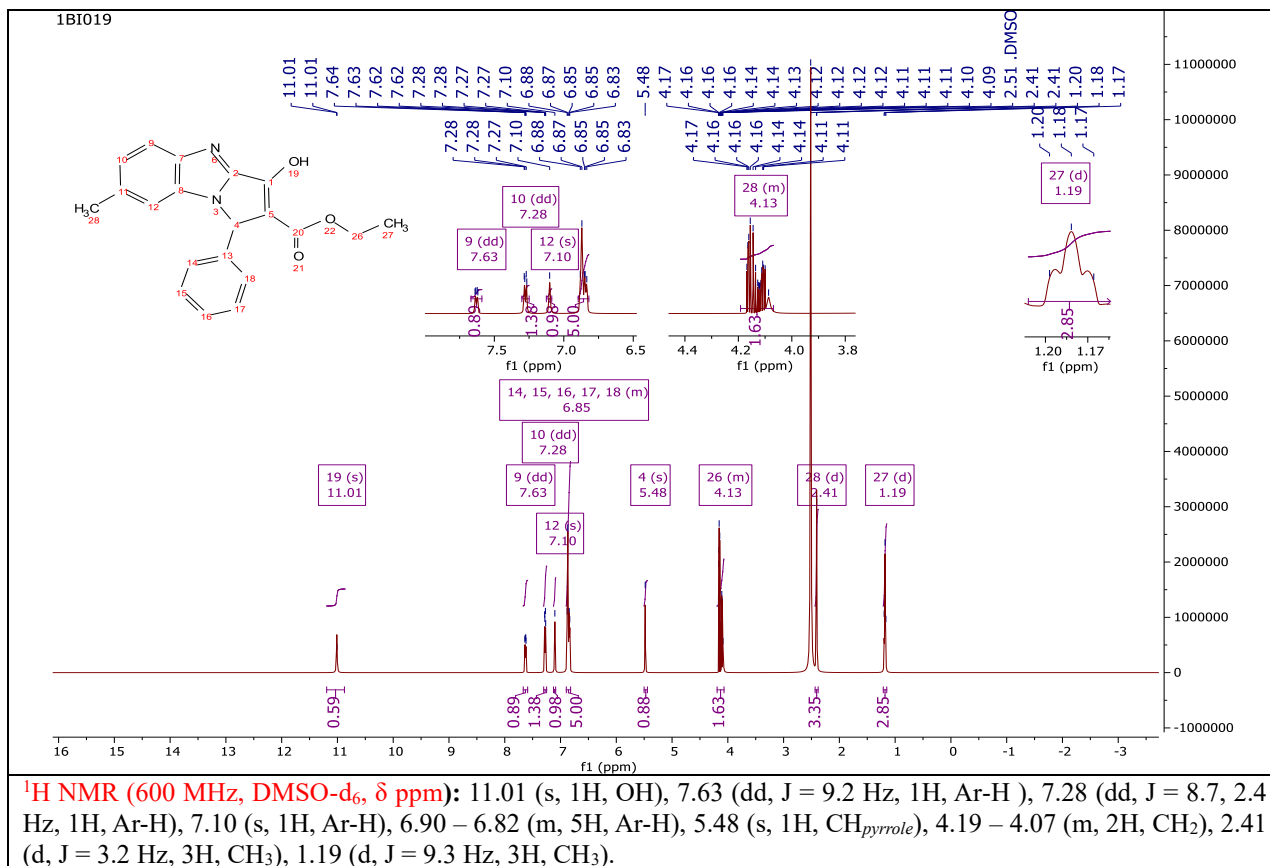
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 8.15 – 7.81 (m, 8H, H-Ar), 7.69 – 7.42 (m, 10H, H-Ar), 7.14 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 6.76 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 3.59 – 3.14 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 1.23 – 0.96 (m, 12H, 4CH<sub>3</sub>).

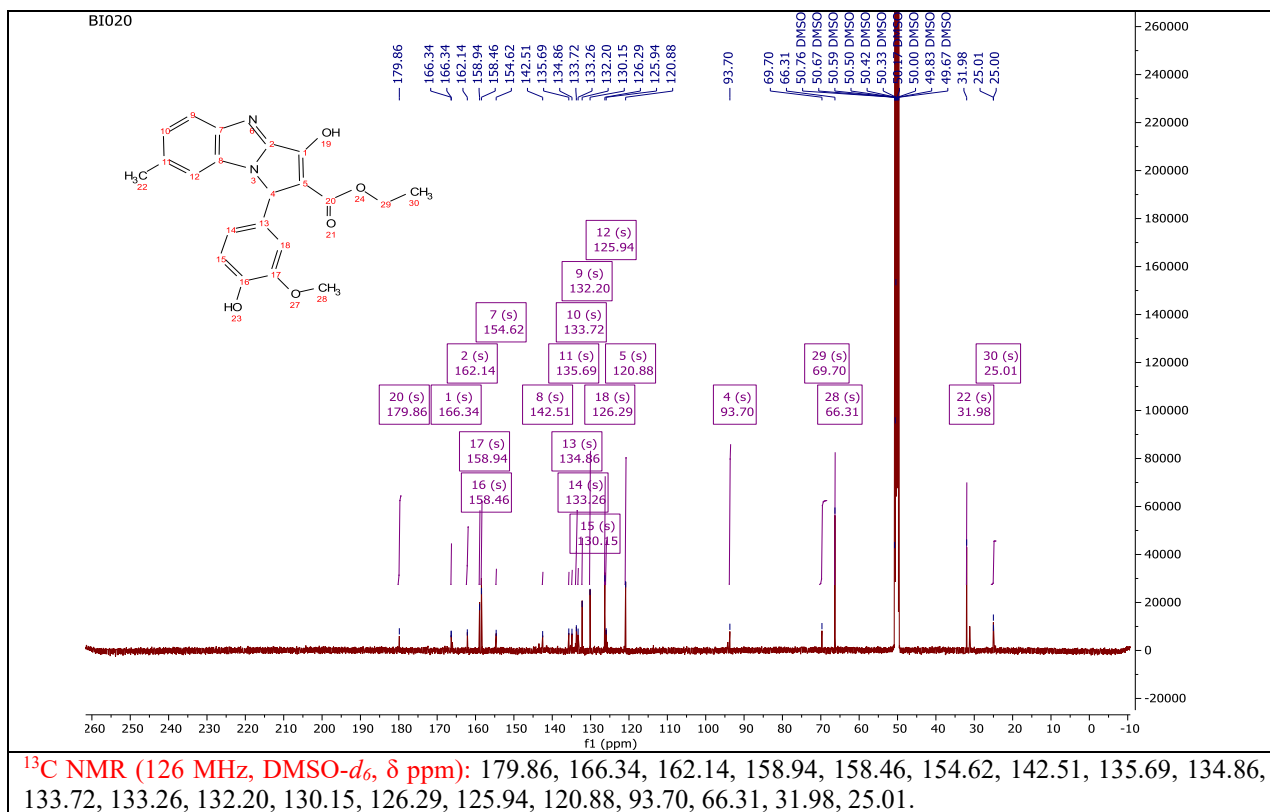
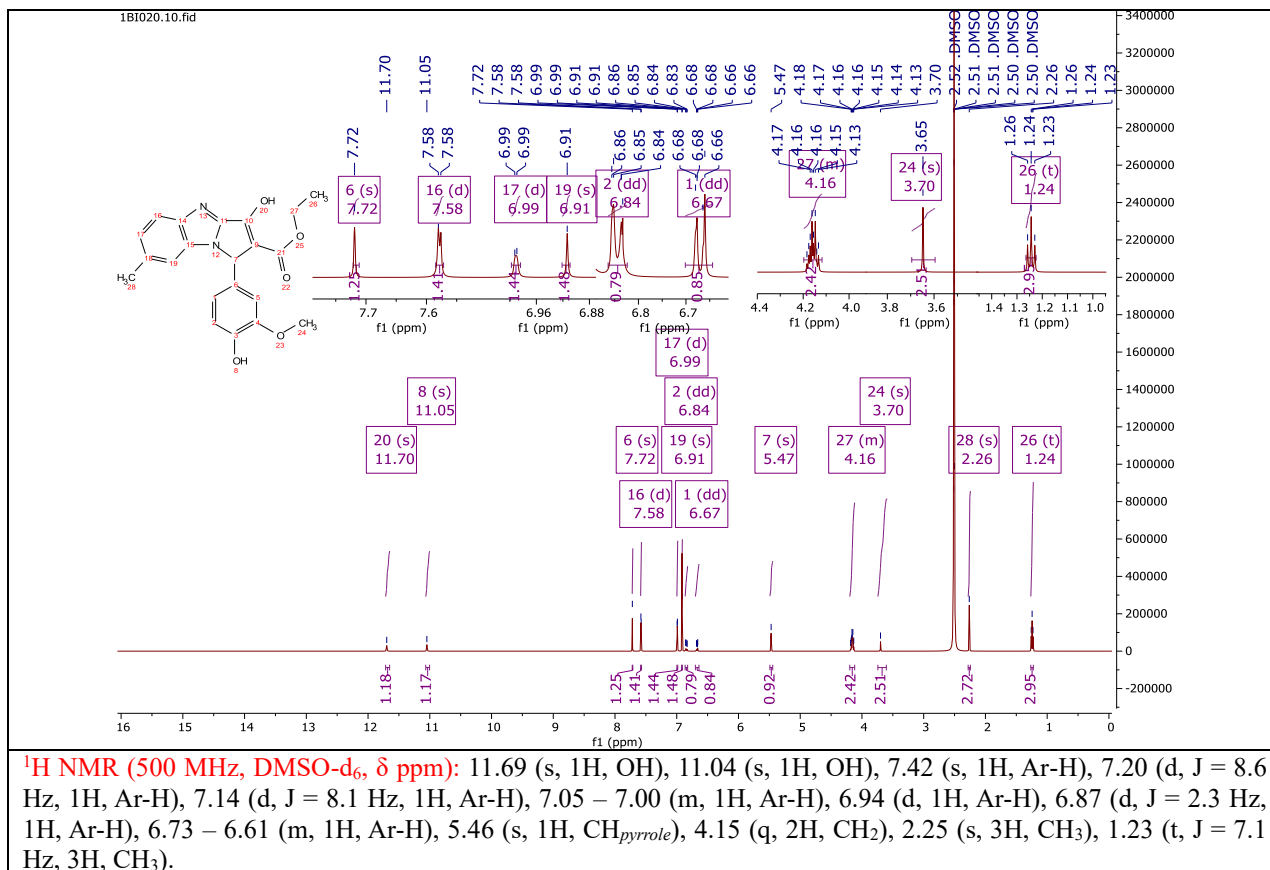


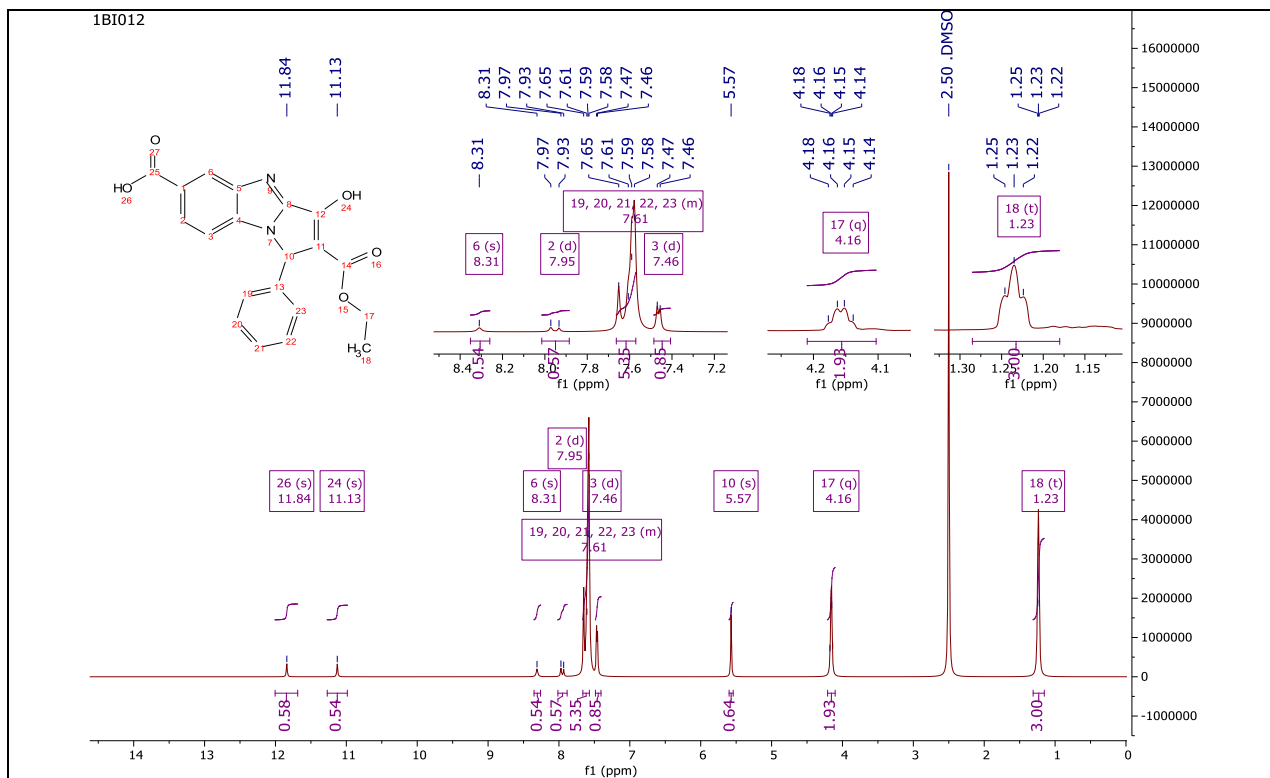
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 12.49 (s, 1H, OH), 7.41 (m, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 5H, Ar-H), 7.05 – 7.02 (m, 4H, Ar-H), 6.66 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).



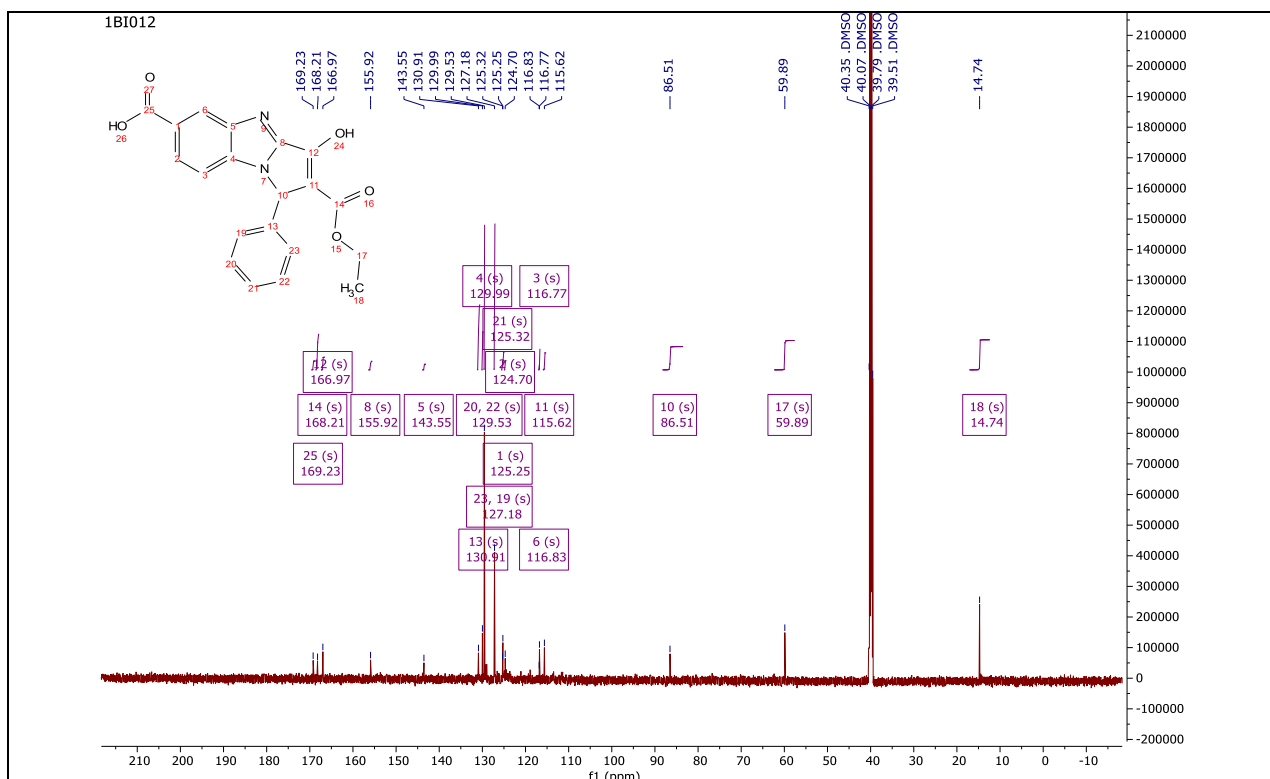
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 169.29, 155.71, 153.83, 145.75, 144.12, 140.31, 131.70, 130.36, 125.94, 125.75, 125.27, 124.99, 123.60, 122.67, 115.54, 115.34, 83.88, 59.28, 14.49.



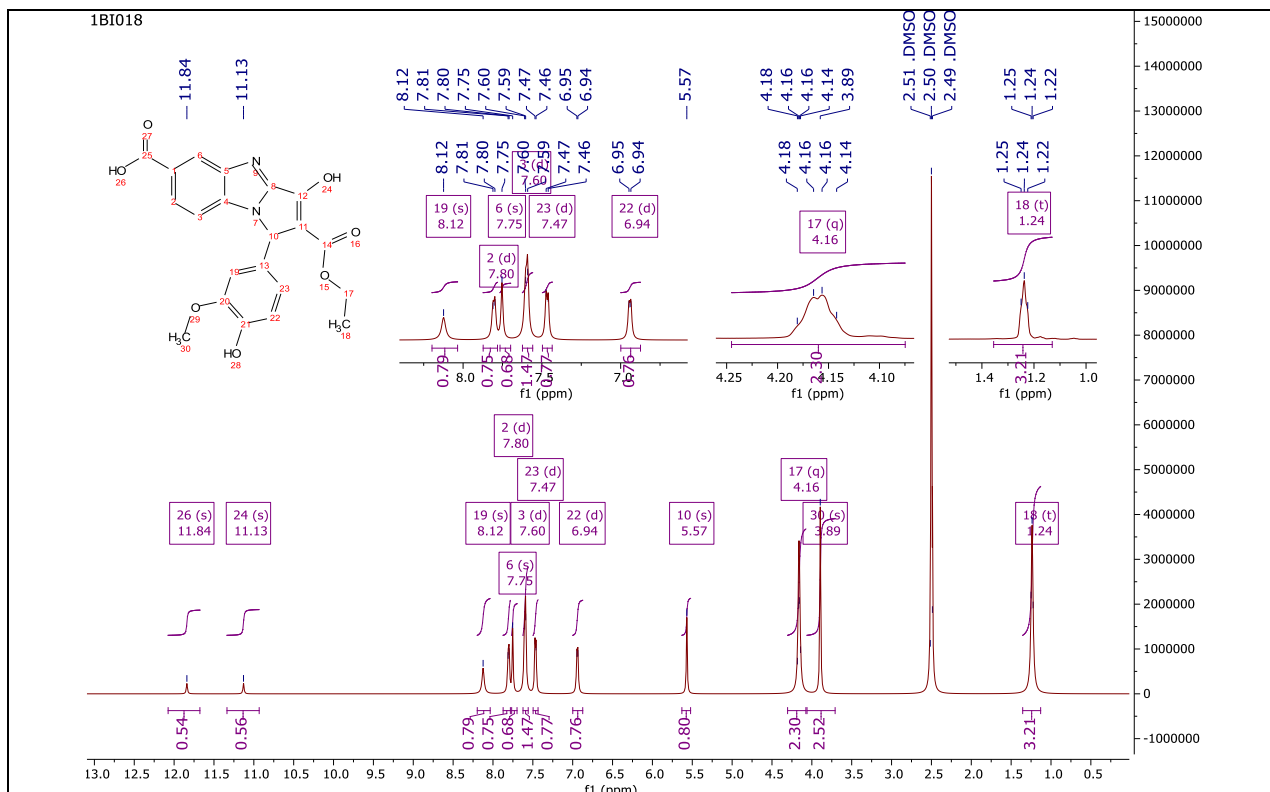




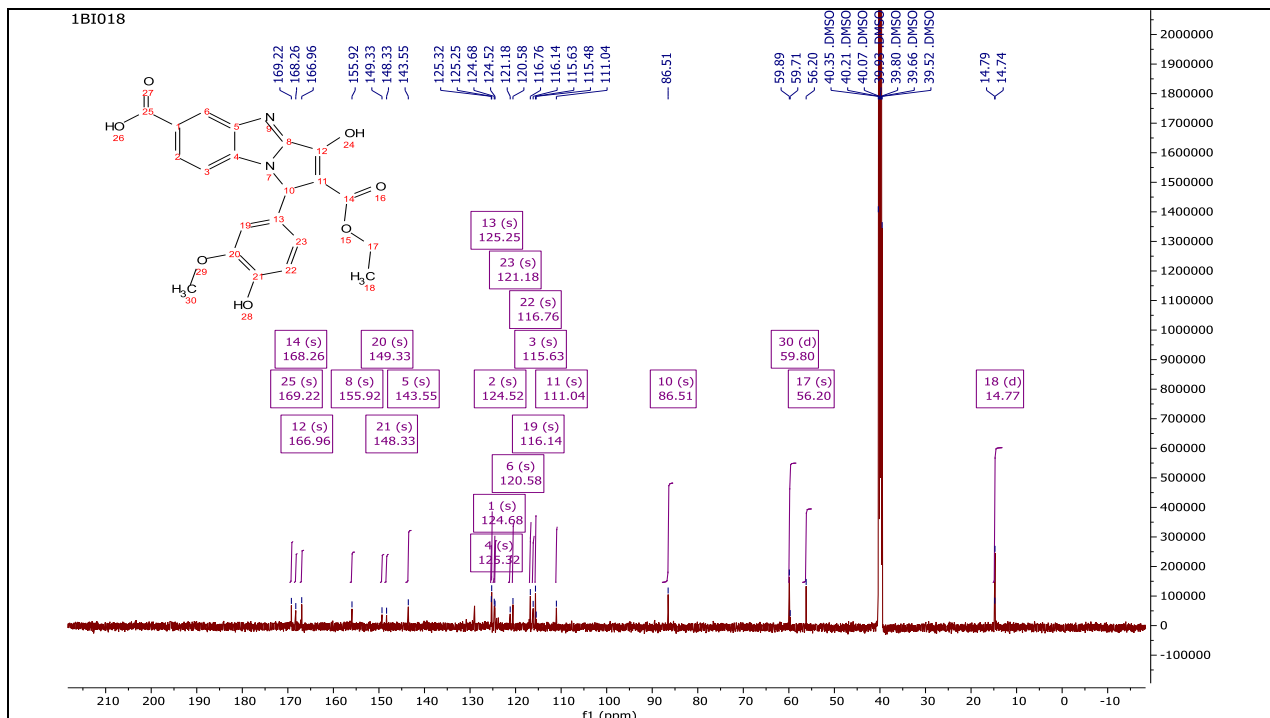
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.84 (s, 1H, OH), 11.13 (s, 1H, OH), 8.31 (s, 1H, Ar-H), 7.95 (d, J = 23.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.66 – 7.57 (m, 5H, Ar-H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.16 (q, J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.23 (t, J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).



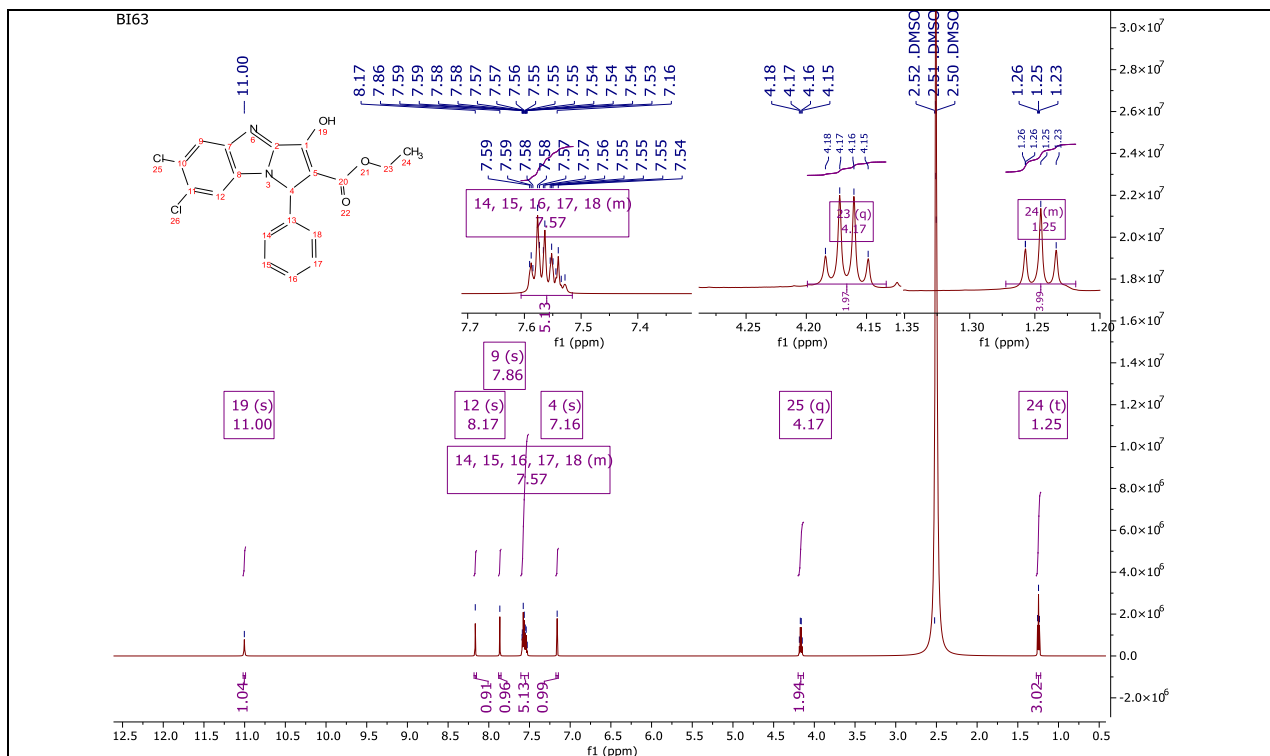
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 169.23, 168.21, 166.97, 155.92, 143.55, 130.91, 129.99, 129.53, 127.18, 125.32, 125.25, 124.70, 116.83, 116.77, 115.62, 86.51, 59.89, 14.74.



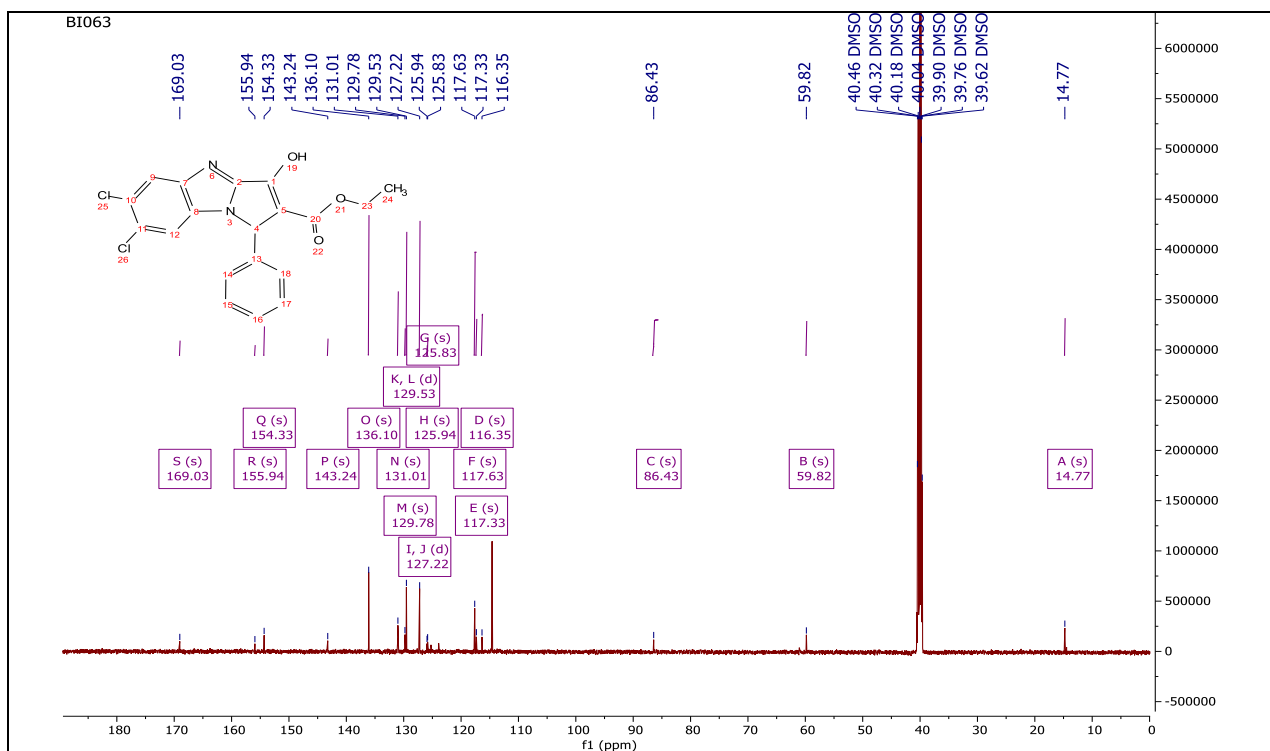
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm): 11.84 (s, 1H, OH), 11.13 (s, 1H, OH), 8.12 (s, 1H, Ar-H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, Ar-H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.16 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).



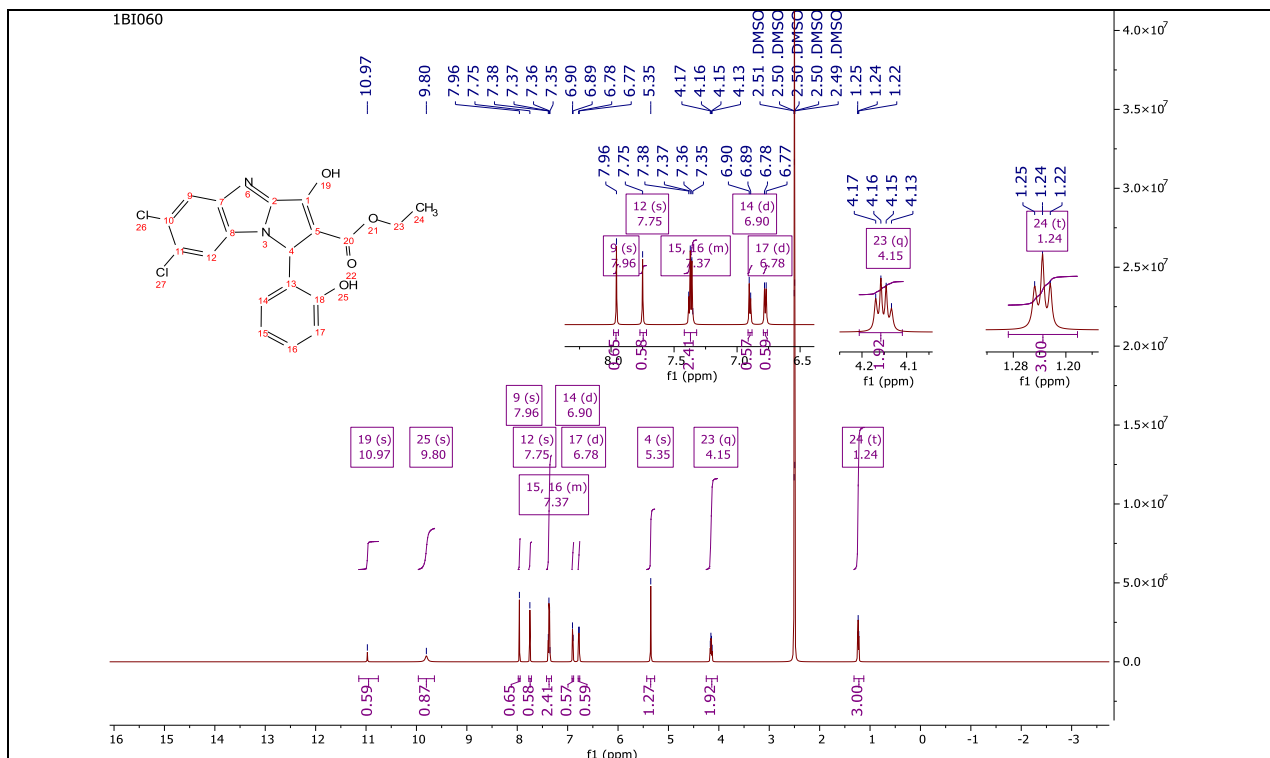
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm): 169.22, 168.26, 166.96, 155.92, 149.33, 148.33, 143.55, 125.32, 125.25, 124.68, 124.52, 121.18, 120.58, 116.76, 116.14, 115.63, 111.04, 86.51, 59.80 (d, J = 27.6 Hz), 56.20, 14.77 (d, J = 7.1 Hz).



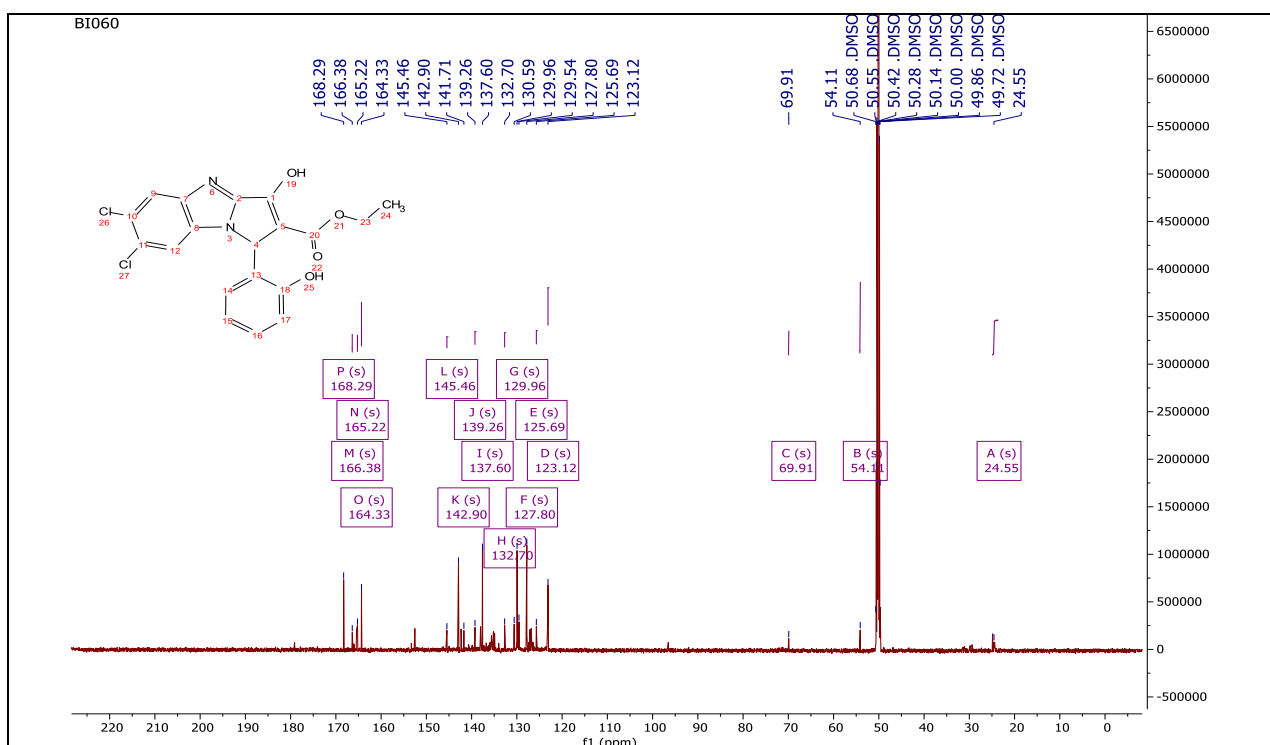
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm): 11.00 (s, 1H, OH), 8.17 (s, 1H, Ar-H), 7.86 (s, 1H, Ar-H), 7.61 – 7.51 (m, 5H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).



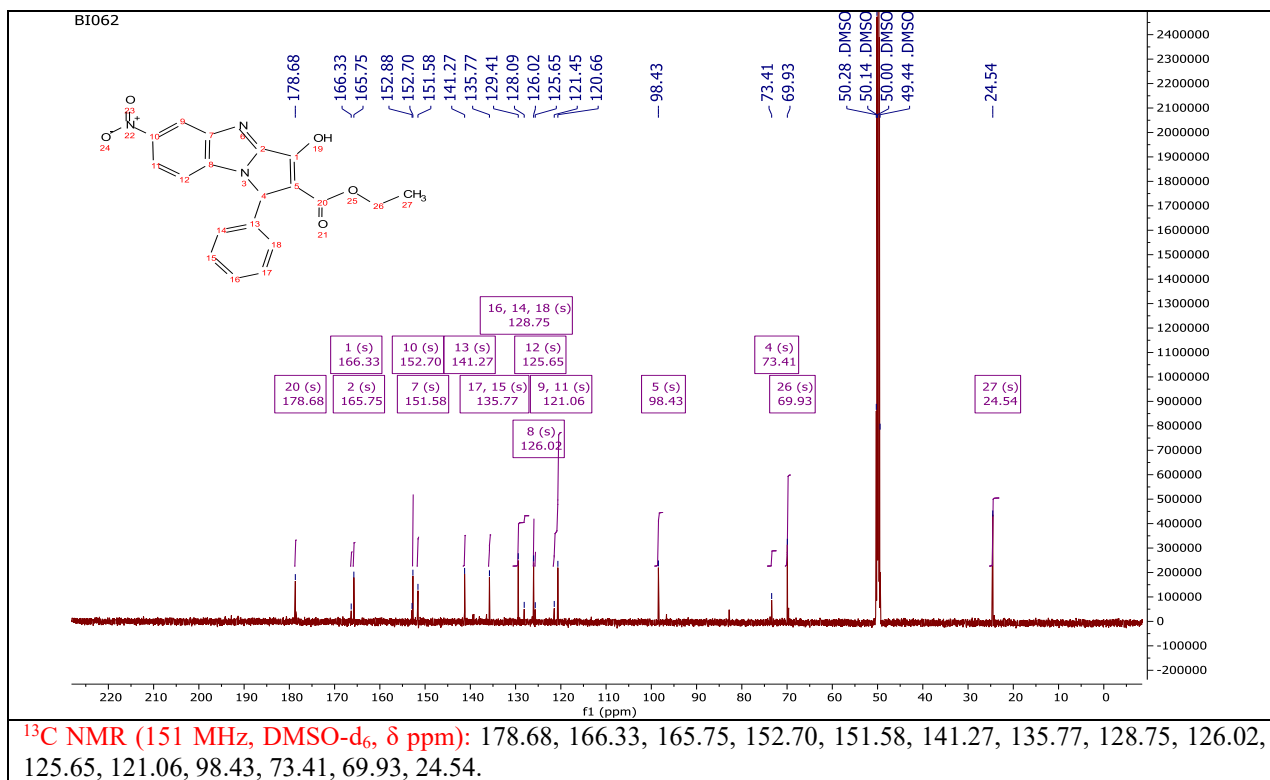
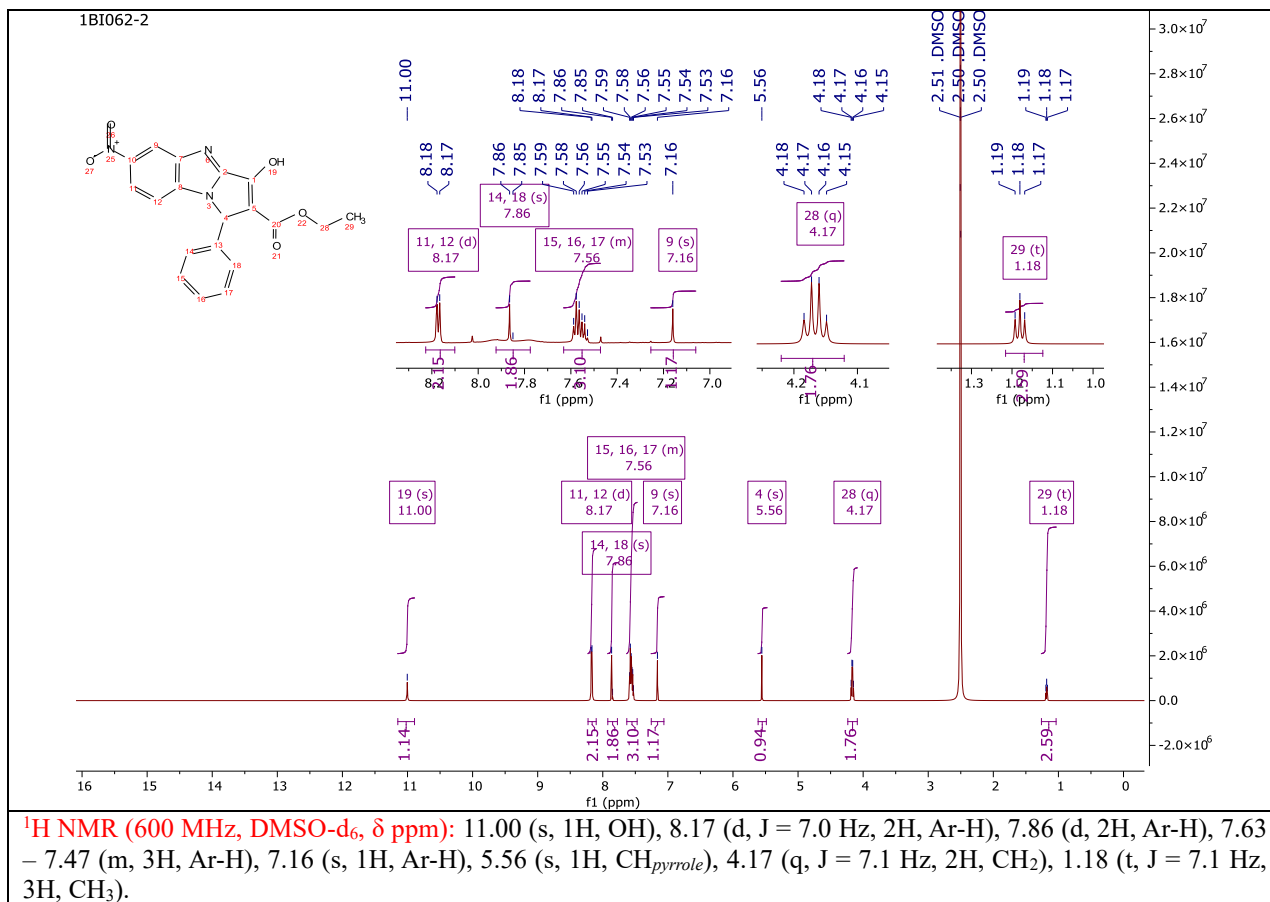
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm): 169.03, 155.94, 154.33, 143.24, 136.10, 131.01, 129.78, 129.53, 127.22, 125.94, 125.83, 117.63, 117.33, 116.35, 86.43, 59.82, 14.77.

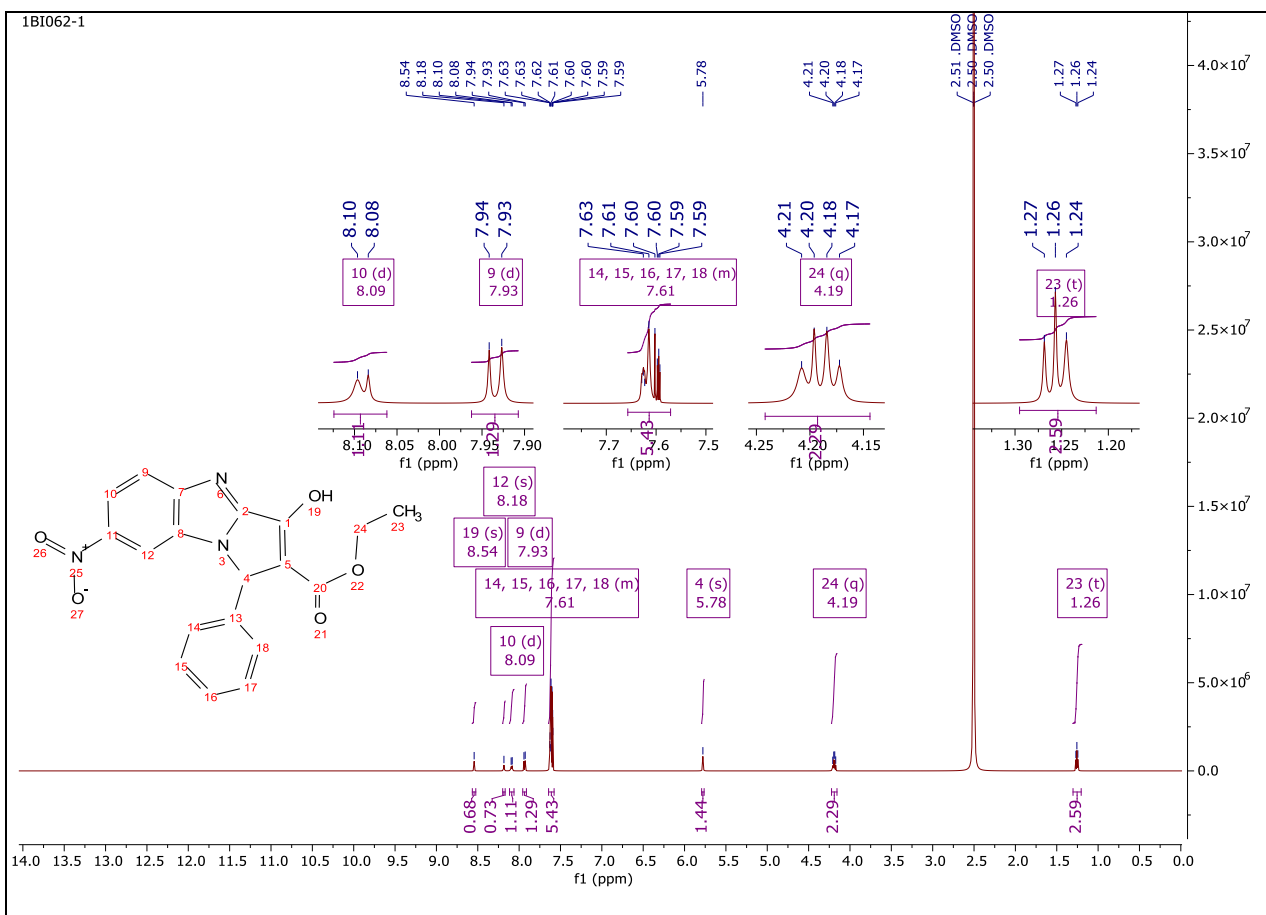


<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 10.97 (s, 1H, OH), 9.80 (s, 1H, OH), 7.96 (s, 1H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, Ar-H), 7.42 – 7.32 (m, 2H, Ar-H), 6.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 5.35 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

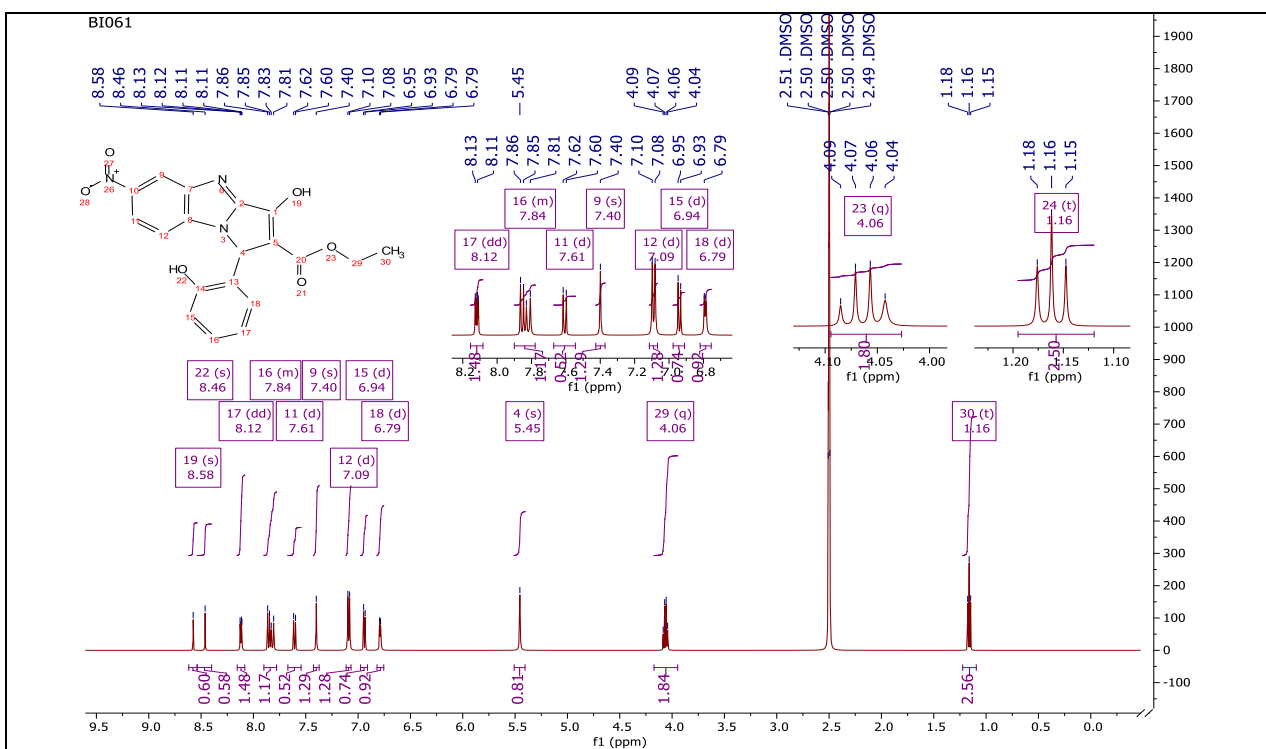


<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 168.29, 166.38, 165.22, 164.33, 145.46, 142.90, 141.71, 139.26, 137.60, 132.70, 130.59, 129.96, 129.54, 127.80, 125.69, 123.12, 69.91, 54.11, 24.55.

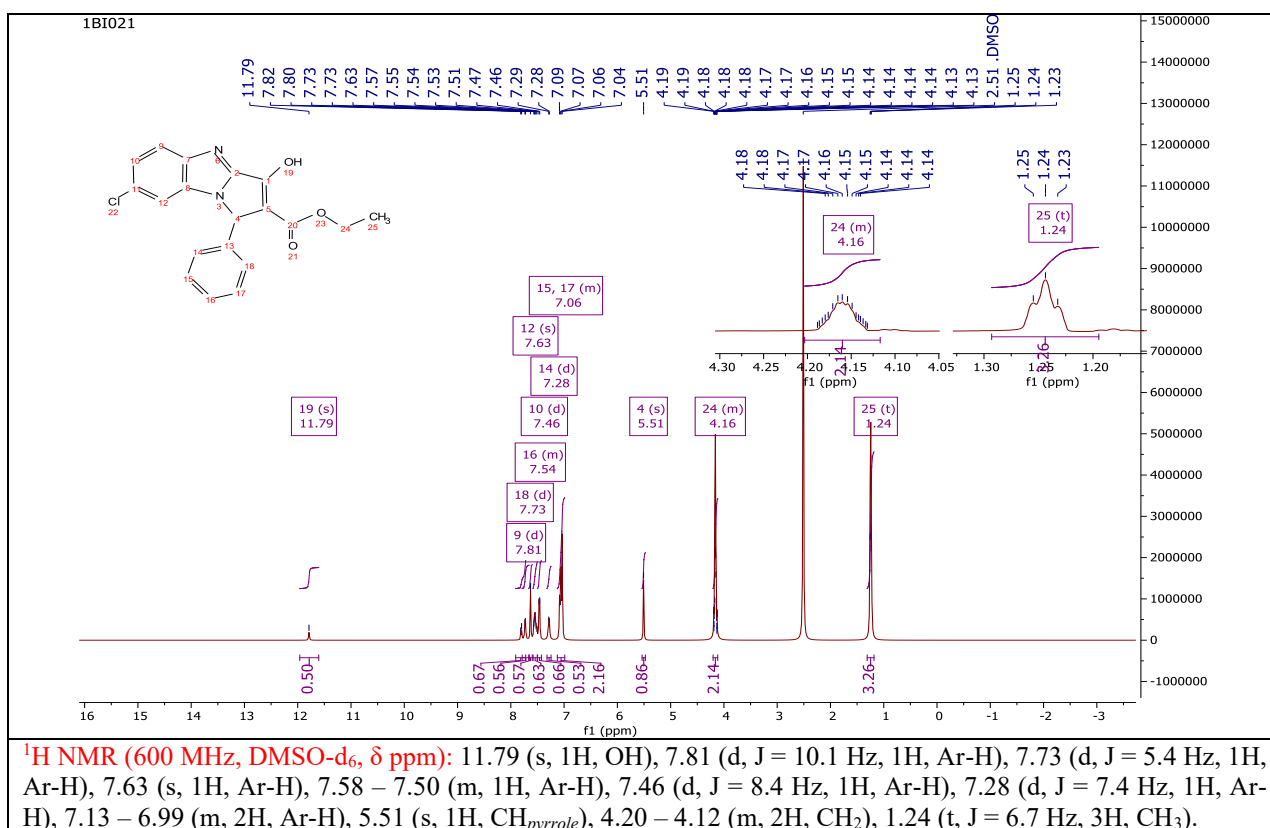
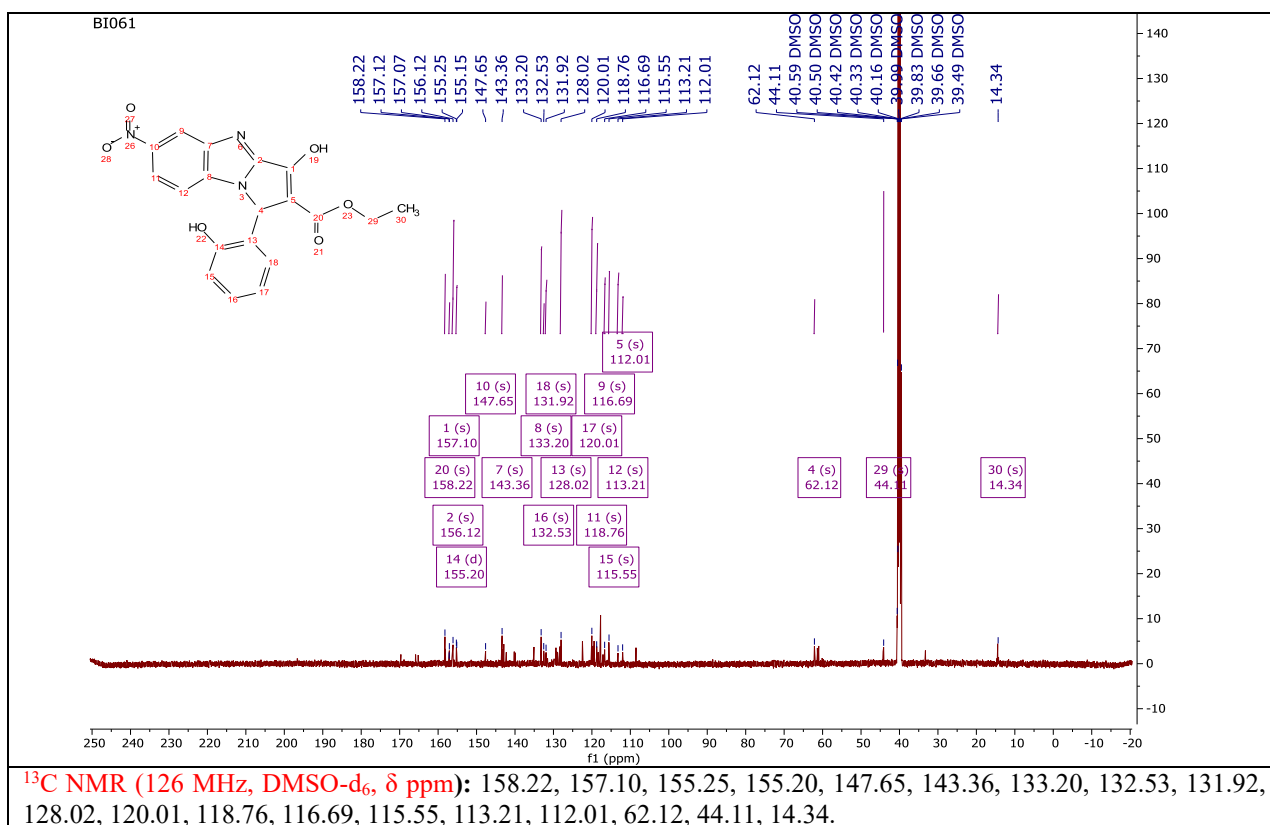


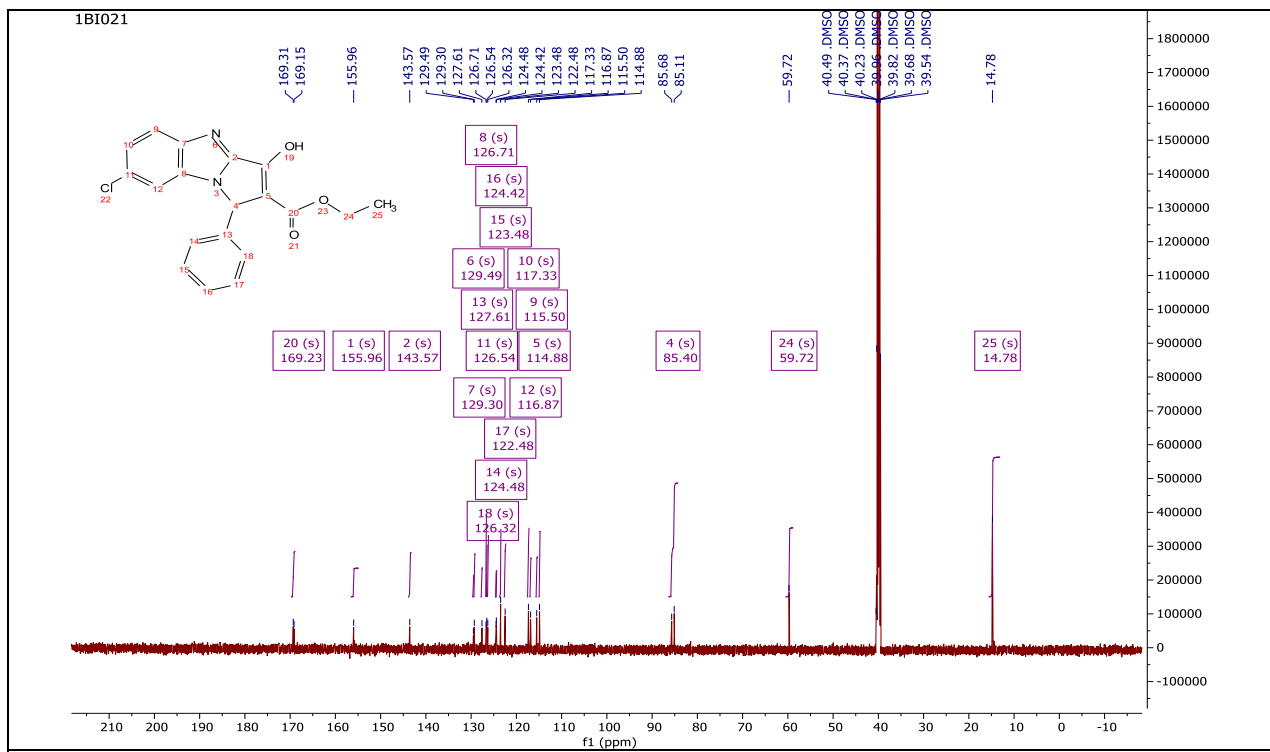


<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 8.54 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H, Ar-H), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.64 – 7.58 (m, 5H, Ar-H), 5.78 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

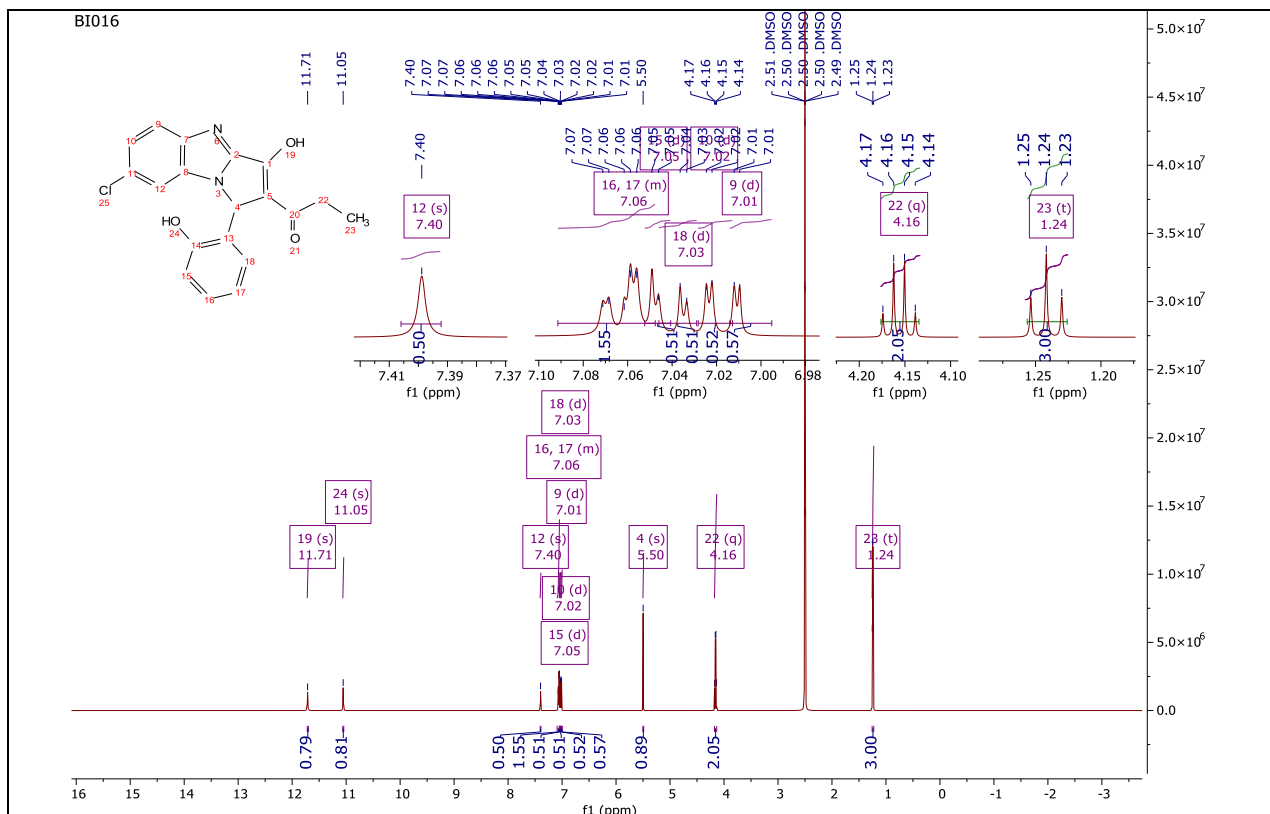


<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 8.58 (s, 1H, OH), 8.46 (s, 1H, Ar-H), 8.12 (dd, *J* = 6.2, 2.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (dd, 1H, Ar-H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, Ar-H), 5.45 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

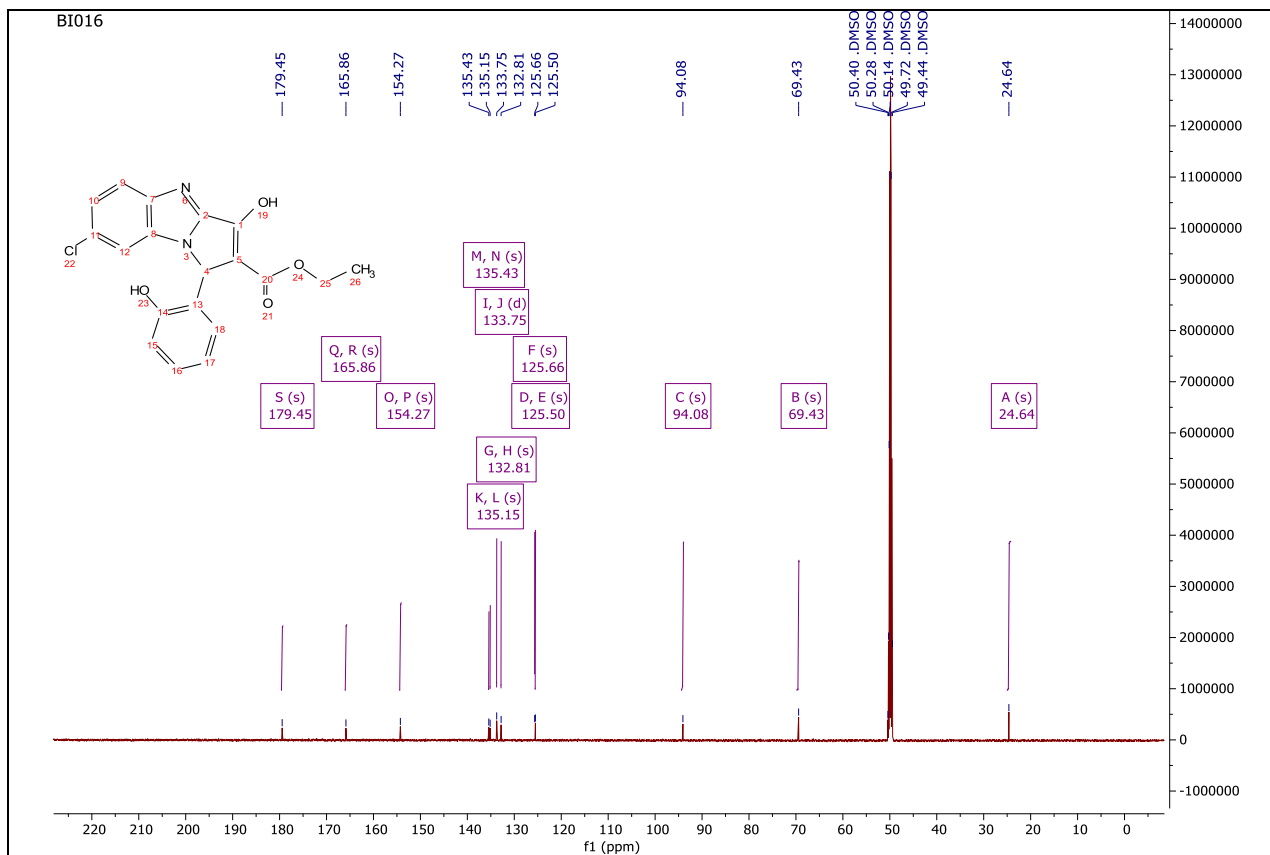




<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 169.23, 155.96, 143.57, 129.49, 129.30, 127.61, 126.71, 126.54, 126.32, 124.48, 124.42, 123.48, 122.48, 117.33, 116.87, 115.50, 114.88, 85.40, 59.72, 14.78.



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.71 (s, 1H, OH), 11.05 (s, 1H, OH), 7.40 (s, 1H, Ar-H), 7.08 – 7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.05 (d, 1H, Ar-H), 7.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 5.50 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).



$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$  ppm): 179.45, 165.86, 154.27, 135.43, 135.15, 133.75, 132.81, 125.66, 125.50, 94.08, 69.43, 24.64.

موضوع المقال الدولي المنشور:

Adaika, C., Dehamchia, M., Khier, N., Bayou, S., Boukhallout, F., Mohammed, A. M., & Regainia, Z. “*Aqueous medium synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and antibacterial activities of new pyrimidine-and purine-ligated pyrrole*”. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, **2025**, 39(6), pp. 1185-1200.

DOI: <https://dx.doi.org/10.4314/bcse.v39i6.13>

## AQUEOUS MEDIUM SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF NEW PYRIMIDINE- AND PURINE-LIGATED PYRROLE

Chaima Adaika<sup>1</sup>, Mohamed Dehamchia<sup>1\*</sup>, Nawal Khier<sup>2</sup>, Samir Bayou<sup>3</sup>, Fatheddine Boukhallout<sup>1</sup>, Abdelhafeez M. A. Mohammed<sup>4</sup> and Zine Regainia<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Applied Chemistry and Environment, Department of Chemistry, Faculty of Exact Sciences, University of El Oued, PO Box 789, 39000, Algeria

<sup>2</sup>Laboratory of Bioinformatics, Applied Microbiology and Biomolecules, University of Boumerdès, 35000 Bumerdes, Algeria

<sup>3</sup>Laboratory of Macromolecular Synthesis and Thio-Organic Macromolecular (LSMTM), Department of Macromolecular Chemistry, Faculty of Chemistry, USTHB BP 32 el Alia, Algiers, 16111, Algeria

<sup>4</sup>Department of Chemistry, Alzaiem Alazhari University, PO Box 1432, Khartoum North, 13311, Sudan

<sup>5</sup>Laboratory of Applied Organic Chemistry (LAOC), Faculty of Sciences, Department of Chemistry, Badji Mokhtar University PO Box 12 Annaba-Algeria

(Received November 6, 2024; Revised March 3, 2025; Accepted March 6, 2025)

**ABSTRACT.** A new pyrimidine- and purine-ligated pyrrole were synthesized through the Hantzsch multicomponent reaction using nucleobases (cytosine, adenine or guanine) as amine nucleophiles in water as solvent. The structures of the synthesized compounds were elucidated through proton (<sup>1</sup>H) and carbon (<sup>13</sup>C) nuclear magnetic resonance (NMR) and Fourier-transform infrared (FT-IR) spectroscopy, mass spectrometry, and elemental analysis. The total antioxidant capacity (TAC) of the products was evaluated by the phosphomolybdenum assay. The *in vitro* antioxidant activity of the target compounds was assessed using 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH<sup>•</sup>) and 2,2'-azino-bis(3-ethylenzothiazoline-sulfonic acid) diammonium salt (ABTS<sup>•+</sup>) free radicals. Compound **2c** displayed the highest antioxidant activity against DPPH with IC<sub>50</sub> of 6.55 µg/mL, and **3c** exhibited the highest antioxidant activity against ABTS with IC<sub>50</sub> of 18.37 µg/mL. Furthermore, the *in vitro* antibacterial properties of these compounds was assessed against *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883 (Gram-negative: G<sup>-</sup>), and *Staphylococcus aureus* ATCC 25932 (Gram-positive: G<sup>+</sup>) bacterium, and compared with Gentamicin used as reference antibiotic. Compound **2a** exhibited good antibacterial activity against *Klebsiella pneumonia* with inhibition zone of 17 mm. Compound **3a** also showed a good antibacterial effect against *E. coli* taxon with inhibition zone of 18.5 mm relative to Gentamicin (20 mm).

**KEY WORDS:** Antibacterial activity, Antioxidant activity, Hantzsch synthesis, Nitrogenous bases, Pyrrole

## INTRODUCTION

The pyrrole moiety is an attractive five-membered heterocyclic structure showing enormous and diverse types of biological and pharmacological properties [1-3]. Substituted pyrroles have been shown to possess a wide variety of biological activities, which include anticancer [4], antifungal [5], antileishmanial [6], antimicrobial [7], anticonvulsant [8], antiviral [9], antioxidant [10], and anti-inflammatory [11]. Furthermore, the pyrrole core structure is essential to the structure of many pharmaceuticals that are sold commercially as well as naturally occurring substances including tolmetin [12], zomepirac [13], atorvastatin [14], vitamin B<sub>12</sub>, and bile pigments like bilirubin and biliverdin [15].

\*Corresponding authors. E-mail: mohchar5@yahoo.fr; dehamchia-mohamed@univ-eloued.dz  
This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License

The development of new biological and pharmacological entities has focused a lot of emphasis on pyrrole fused with heterocycles that contain nitrogen [16, 17]. Among them, pyrrolo-pyrimidine and pyrrolo-purine are of particular importance [18, 19]. Some of their derivatives have antitumor activity [20], anti-cancer activity [21], and human A3 adenosine receptor antagonists [21].

Over the past few decades, the bacterial infections have remained one of the leading causes of death worldwide. In 2019, approximately 8 million deaths around the world are associated with 33 types of bacteria, with a half of these fatalities attributed *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumonia*, *Klebsiella pneumonia* and *Pseudomonas aeruginosa* [22]. These microorganisms have shown resistance to a large number of commercial antibiotics. This difficult situation is a great challenge for researchers to design and develop new therapeutic agent in order to prevent from this bacterial infections damage [23-25].

Due to the importance of pyrrole for various biological applications, several methods for the synthesis of polysubstituted pyrroles have attracted the attention of organic chemists and varieties of synthetic strategies have been reported in the literature [26, 27]. In this case, Hantzsch multicomponent reaction (MCR) is widely used as practical and convenient one-pot method for the synthesis of various biologically active pyrrole derivatives [28, 29].

In the literature, numerous reports about the Hantzsch pyrrole synthesis have been reported [28-30]. These include solid-phase synthesis [31], organocatalytic synthesis [32], green synthesis [33] and solvent-free synthesis, using the high-speed vibration milling (HSVM) technique [34]. Our research team recently published a study on the synthesis of certain new fused heterocyclic compounds using nitrogenous bases (nucleobases), such as adenine, guanine, and cytosine, as amine donors [35-37].

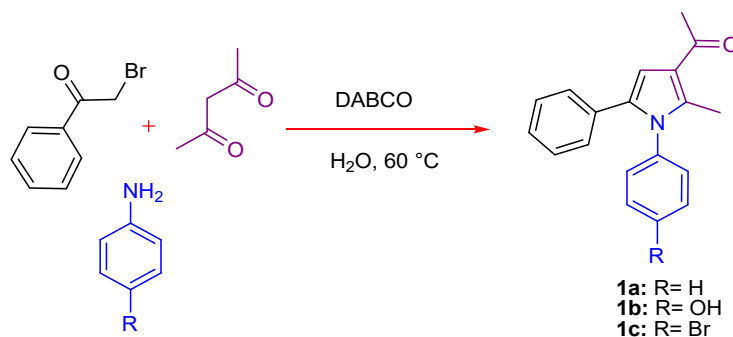
Given the aforementioned results, and as part of our ongoing research on the synthesis of biologically active heterocycles, we report here the synthesis of new pyrimidine- and purine-linked with pyrrole moiety compounds by Hantzsch MCR using nitrogenous bases (cytosine, adenine, or guanine). Furthermore, we evaluated the antibacterial and the antioxidant activities of synthesized compounds.

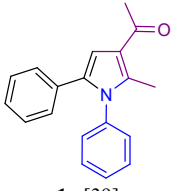
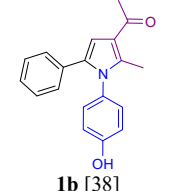
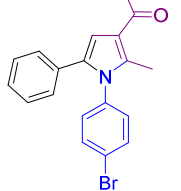
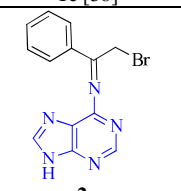
## RESULTS AND DISCUSSION

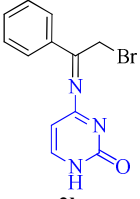
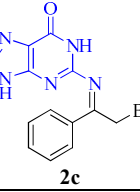
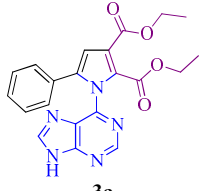
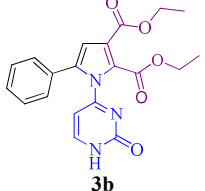
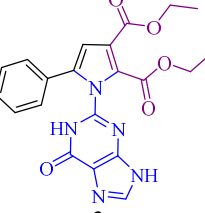
### *Chemical synthesis*

Our current study started from the synthesis of the *N*-aryl-pyrrole derivatives (**1a-c**) *via* Hantzsch multicomponent reaction according to the previously reported method [38, 39]. The reactions were carried out by condensation of an aromatic amine (aniline, *p*-aminophenol, or *p*-bromoaniline), acetylacetone, and  $\alpha$ -bromoacetophenone. As indicated in Scheme 1, the reactions were performed in water as solvent at 60 °C using 5 mol% of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) as catalyst. All the products were isolated as yellow oil in yields ranged between 82% and 89%, and the results are summarized in Table 1.

In order to show the generality of this reaction and to investigate the effect of other parameters on the reaction yields and products, nucleobases, which have an amino (NH<sub>2</sub>) group such as cytosine, adenine and guanine, were employed as amine reagents. As shown in Scheme 2, three novel Schiff-bases (azomethine imines) derivatives **2a-c** were synthesized by condensation of nucleobase,  $\alpha$ -bromoacetophenone and acetylacetone without catalyst. All reactions were performed in H<sub>2</sub>O at 60 °C and the products **2a-c** were obtained by filtration in 60-97% yields. The results are summarized in Table 1. All products **2a-c** were characterized by their spectroscopic and analytical data.

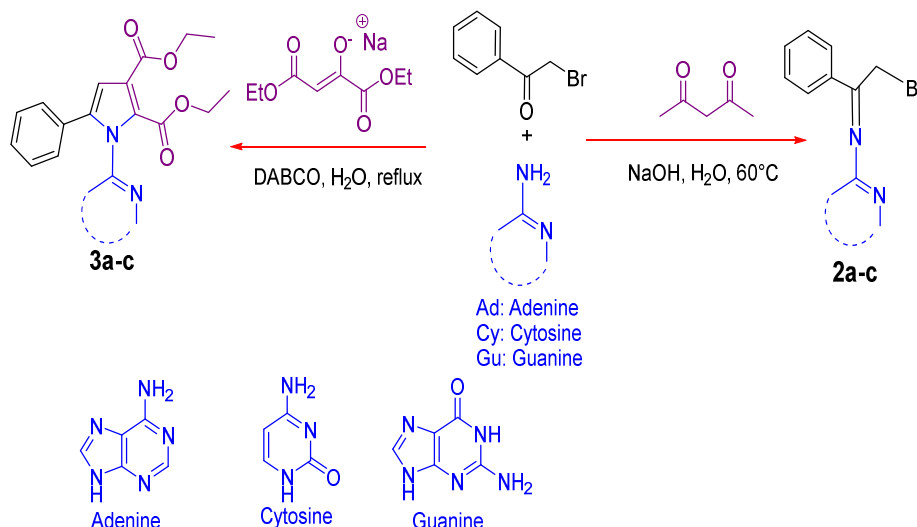
Scheme 1. Synthesis of 1,2,3,5-substituted-4*H*-pyrroles (**1a-c**).Table 1. Reaction conditions and isolated yields of synthesized compounds (**1a-c**), (**2a-c**), and (**3a-c**).

Product	1,3-Dicarbonyle	Amine	Reaction conditions	Yield (%)	m.p. (°C)
 <b>1a</b> [39]	Acetylacetone	Aniline	1.5-2 h <sup>(a)</sup>	87	Yellow oil
 <b>1b</b> [38]		4-Aminophenol	1.5-2 h <sup>(a)</sup>	89	Yellow oil
 <b>1c</b> [38]		4-Bromoaniline	2-3 h <sup>(a)</sup>	90	Yellow oil
 <b>2a</b>		Adenine	5-6 h <sup>(a)</sup>	97	271-273

 <b>2b</b>		Cytosine	5-6 h <sup>(a)</sup>	77	196-198
 <b>2c</b>		Guanine	5-6 h <sup>(a)</sup>	40	>300
 <b>3a</b>	Sodium diethyl oxalacetate	Adenine	7-8 h <sup>(b)</sup>	23	274-176
 <b>3b</b>		Cytosine	7-8 h <sup>(b)</sup>	36	224-226
 <b>3c</b>		Guanine	7-8 h <sup>(b)</sup>	74	298-300

<sup>(a)</sup>: H<sub>2</sub>O, 60 °C; <sup>(b)</sup>: H<sub>2</sub>O, DABCO, reflux.

In addition, we evaluated the replacement of acetylacetone by sodium diethyl oxalacetate as activated 1,3-dicarbonyl reagent. In this case, pyrimidine- and purine-ligated pyrrole derivatives (**3a–c**) were prepared by the Hantzsch multicomponent condensation of sodium diethyl oxalacetate, nucleobase, and 2-bromoacetophenone in water as solvent using 5 mol% of DABCO as catalyst (Scheme 2). The products **3a**, **3b**, and **3c** were obtained with 23, 36, and 74% yields, respectively (Table 1).



Scheme 2. Synthesis of Schiff-bases (**2a-c**) pyrimidine- and purine-ligated pyrrole (**3a-c**).

The structure of pyrimidine- and purine ligated-pyrrole (**3a-c**) were elucidated using  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$  NMR, FT-IR, mass spectroscopy and Elemental analyses. The Fourier transform (FT-IR) spectra of the Hantzsch products **3a-c** showed a strong absorption band over  $1700\text{ cm}^{-1}$ , which corresponds to  $\text{C}=\text{O}$  ester groups. In addition, all IR spectra showed a characteristic band over  $1600\text{ cm}^{-1}$ , which corresponds to aromatic ring stretch in all products. The proton nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H}$  NMR) spectra of compounds **3a-c** show two triplets of 6 protons at 1.10-1.20 ppm region belong to methyl group ( $2\text{CH}_3$ ) of ethyl carboxylate groups. The two methylene ( $2\text{CH}_2$ ) of ester groups appear as two quartets at 4.10-4.20 ppm. Another signal at  $\delta \approx 7-8$  ppm belongs to the proton of the aromatic rings. The electrospray ionization (ESI) mass spectra of synthesized compounds showed peaks at  $m/z = [\text{M}+1]^+$ , which correspond to the molecular mass of the ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

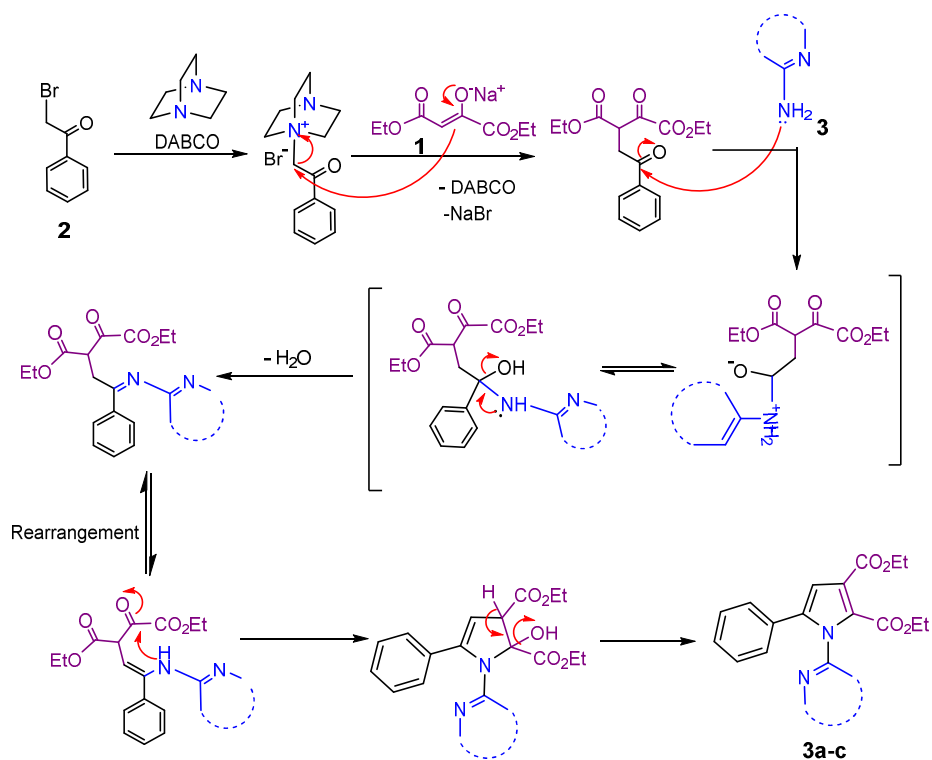
The suggested mechanism for the synthesis of pyrimidine- and purine-ligated pyrrole catalyzed by DABCO is shown in Scheme 3.

#### Bioactivities

To discover the beneficial effects of the synthesized compounds in the treatment of different diseases, it is essential to study for their *in vitro* biological activity. In particular, for the nitrogen-containing heterocycles, it is important to evaluate their antioxidant, antibacterial and antimicrobial activity.

#### *In vitro* antibacterial activity

The newly prepared compounds **2a-c** and **3a-c** were screened for their *in vitro* antibacterial effects against Gram-positive bacterial taxon *S. aureus*, ATCC 25923 and Gram-negative bacterial strains *E. coli* (ATCC 25922), *P. aeruginosa* (ATCC 27853) and *K. pneumonia* (ATCC 13883) at a concentration of 15 mg/mL using the disk diffusion method [40, 41]. The inhibition zones were given in mm and were compared to Gentamicin, which was used as reference drugs at a concentration of 15 mg/mL. DMSO was used as negative control. The results of the bioassays expressed as diameters of the inhibition zones in mm and are reported in Table 2.



Scheme 3. Suggested Mechanism for the synthesis of pyrimidine- and purines ligated-pyrrole **3a-c**.

Table 2. In vitro antibacterial activity of synthesized compounds (**2a-c**) and (**3a-c**) against Gram-negative and Gram-positive bacteria.

Compounds	Inhibition zones (mm) at 15 mg/mL			
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>
DMSO	-	-	-	-
<b>2a</b>	8	15	17	-
<b>2b</b>	13	11	12	-
<b>2c</b>	-	10	13	-
<b>3a</b>	18.5	-	12	12.5
<b>3b</b>	8	12	15	-
<b>3c</b>	10.5	12	12	-
<b>Gentamicin</b>	20	19	21	22

(-): No activity was observed

The observed values in Table 2 show that compounds derived from adenine (**2a** and **3a**) are compared with the activity of selected antibiotic gentamicin against *E. coli* and *K. pneumoniae* at 15 mg/mL. These compounds expressed antibacterial activity against both bacterial species with zones of inhibition of 17 and 18.5 mm, respectively. Against *S. aureus*, the tested compounds **2a-c**, **3b-c** did not express antibacterial effect at the same concentration (15 mg/mL), but compound **3a** displayed low activity with inhibition zone value of 12.5 mm.

*In vitro antioxidant activity*

The *in vitro* antioxidant properties of compounds **2a-c** and **3a-c** were screened using 1,1-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) [42, 43] and 2,2-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)diammonium salt (ABTS<sup>+</sup>) [44] assays. The total antioxidant activity was obtained using the phosphomolybdenum method.

*DPPH scavenging activity of synthesized compounds 2a-c and 3a-c*

The radical scavenging activity (RSA) of DPPH was calculated as a percentage inhibition using the following equation:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{A_{\text{control}} - A_{\text{sample}}}{A_{\text{control}}} \times 100 \quad (1)$$

where  $A_{\text{control}}$  is the absorbance of the control reaction (containing all reagents except the test compound) and  $A_{\text{sample}}$  is the absorbance of the test compound. Ascorbic acid (vitamin C) was used as standard agent. The DPPH reducing potentials of synthesized compounds **2a-c** and **3a-c** were reported in  $IC_{50}$  values. The results obtained in this assay are summarized in Table 3 and the percentage inhibition (I %) are clarified in Figure 1(A).

Table 3. *In vitro* antioxidant property of **2a-c** and **3a-c** using the DPPH assay.

Compound	Concentration $\mu\text{g/mL}$							$IC_{50}$
	5	25	50	75	100	125	150	
<b>2a</b>	27.7	43.81	46.08	46.46	48.35	51.64	52	112.79
<b>2b</b>	51.6	53.1	46.06	56.4	53.1	52	67	35.43
<b>2c</b>	36.3	59	64.4	72	88.7	89.4	97.2	17.29
<b>3a</b>	44	46	49.2	50	50.02	53	55	75.11
<b>3b</b>	41.1	42	47	53.53	54.54	55.02	54.67	60.71
<b>3c</b>	34.67	57	58	57.6	67	74.2	82.5	18.56
<b>Vitamin C</b>	61.6	72.92	74.36	74.69	75.03	75.36	75.36	9.97

The  $IC_{50}$  values correspond to the concentration of a sample, which has capability to quench 50% of DPPH radical present in the reaction mixture. Low  $IC_{50}$  values indicate a high antioxidant activity of the sample compound.

As shown in the Table 3 and Figure 1(A), all synthesized molecules **2a-c** and **3a-c** have free radical scavenging activity in the DPPH assay. The  $IC_{50}$  values in the DPPH assays were ranged between 17.29 and 112.79  $\mu\text{M}$ . Compounds derived from guanine **2c** and **3c**, which have a (NH) and (CO) groups, showed the highest antioxidant activity (17.29 and 18.56  $\mu\text{M}$ ). Whereas, shift base derived from adenine **2a** showed lower antioxidant activity (112.79  $\mu\text{M}$ ). These results revealed that the presence of the guanine ring contributed differently to the radical scavenging capacity.

*ABTS scavenging activity of synthesized compounds 2a-c and 3a-c*

The ability of the synthesized compounds to scavenge ABTS radical was expressed as percent (%) RSA and calculated using the formula:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{A_{\text{control}} - A_{\text{sample}}}{A_{\text{control}}} \times 100 \quad (2)$$

where  $A_{\text{control}}$  is the absorbance of the ABTS radical cation in methanol and  $A_{\text{sample}}$  is the absorbance of the ABTS radical cation in the sample solution. Ascorbic acid (vitamin C) was used

as positive control. The radical scavenging activities of synthesized compounds **2a-c** and **3a-c** in the ABTS assay are summarized in Table 4 and the percentage inhibition at different concentrations are presented in Figure 1(B).

Table 4. *In vitro* antioxidant activity of compounds **2a-c** and **3a-c** using ABTS assay.

Compound	Concentration $\mu\text{g/mL}$									
	5	12.5	25	37.5	50	100	150	200	250	IC <sub>50</sub>
<b>2a</b>	11.86	27.43	32	46.29	64.29	70.14	73.86	80.14	82.86	40.34
<b>2b</b>	5.42	7.93	8.9	10.29	26.43	30.46	40.89	48.96	58.14	205.26
<b>2c</b>	1.97	17.8	22.67	45.76	54.52	58.14	60.08	69.4	75.8	43.76
<b>3a</b>	11.82	12.93	45.34	65.77	68.99	75.10	82.89	76.08	76.63	28.15
<b>3b</b>	12.28	18.86	22.71	30.14	47.14	70.71	73.71	75.57	77.57	55.71
<b>3c</b>	58	55.22	44.51	34.35	27.12	11.54	7.37	6.95	1.4	18.37
<b>Vitamin C</b>	9.78	10.46	14.54	30.84	43.61	63.18	77.85	84.24	91.03	66.72

As shown in Table 4 and Figure 1(B), the significant antioxidant properties against ABTS<sup>•+</sup> radical cation were observed for the compounds **3c** and **3a** with IC<sub>50</sub> values 18.37  $\mu\text{g/mL}$  and 28.15  $\mu\text{g/mL}$ , respectively. The lowest antioxidant activity was observed for compound **2b** with IC<sub>50</sub> value 205.26  $\mu\text{g/mL}$ . In addition, the results in Table 4 indicated that the antioxidant activities of the synthesized compounds **2a**, **2c**, **3a-c** are more than that of vitamin C used as a standard antioxidant.

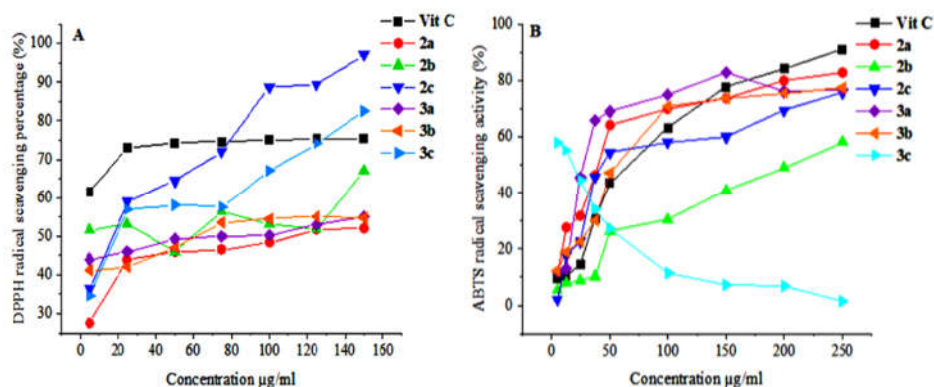


Figure 1. Radical scavenging activity of the synthesized compounds (**2a-c**) and (**3a-c**) at various concentrations against DPPH (A) and ABTS (B) radicals at 517 and 734 nm.

#### Total antioxidant capacity (TAC) assessment

The total antioxidant capacity (TAC) of the synthesized library was estimated by the phosphomolybdenum assay described by Prieto *et al.* [45]. This method is based on the reduction of Mo(VI) to Mo(V) by the formation of a green phosphate/Mo(V) complex at an acidic pH. The results are expressed in milligrams (mg) of Gallic acid or ascorbic acid per gram (g) of tested sample and are depicted in Table 5.

Table 5. Total antioxidant capacity (TAC) of the tested compounds using the phosphomolybdenum method.

Total antioxidant capacity (TAC)		
Comp	TAC (mg GAE/g dry compounds)	TAC (mg AAE/g dry compounds)
<b>2a</b>	372.9±0.073	677.1±0.0761
<b>2b</b>	524.3±0.096	1106.3±0.0474
<b>2c</b>	502±0.055	1043±0.0271
<b>3a</b>	397.7±0.096	747.5±0.0320
<b>3b</b>	463.5±0.079	933.9±0.0753
<b>3c</b>	550.4±0.061	1180.2±0.0211
Linear equation	$y = 12.891x - 0.1015$	$y = 4.5483x + 0.0065$

AAE: Ascorbic acid equivalent. GAE: Gallic acid equivalent.

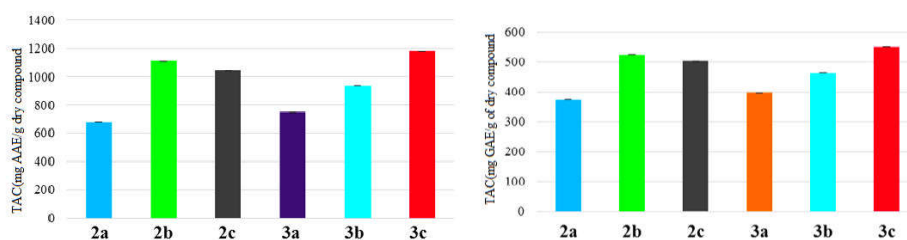


Figure 2. Total antioxidant capacity of synthesized compounds by phosphomolybdenum assay.

As we can see from Table 5 and Figure 2, the TAC values of the synthesized compounds **2a-c** and **3a-c** were ranged from  $372.9 \pm 0.073$  to  $550.4 \pm 0.061$  mg (GAE)/g sample, and from  $677.1 \pm 0.0761$  to  $1180.2 \pm 0.0211$  mg (AAE)/g sample, respectively. All tested compounds **2a-c** and **3a-c** exhibited antioxidant capacity. Compound **3c** showed the highest antioxidant capacity in the two methods with TAC values of  $550.4 \pm 0.061$  mg (GAE)/g sample and  $1180.2 \pm 0.0211$  mg (AAE)/g of sample. In addition, the lowest potent level of activity was observed in compound **2a** with TAC values of  $372.9 \pm 0.073$  mg (GAE)/g of dry compound and  $677.1 \pm 0.0761$  mg (AAE)/g of dry compound.

## EXPERIMENTAL

### Materials and methods

Solvents, reagents and free radicals (DPPH and ABTS) were commercially available and used without further purification.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a Bruker Avance spectrometer at Scientific and Technical Research Center in Physicochemical Analysis (CRAPC). The chemical shifts,  $\delta$ , are reported in parts per million (ppm) and were measured in  $\text{DMSO-}d_6$  relative to tetramethylsilane (TMS) as internal standard. FT-IR spectra (in KBr,  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ) were recorded on an Agilent Cary 630 FT-IR spectrometer. High-resolution mass spectra (HRMS-ESI) were obtained on Bruker micro TOF spectrometer using methanol as the spray solvent. Melting points (m.p.) were measured using Cole-Parmer Stuart MP-200 instrument and are uncorrected. Absorbance measurements for the antioxidant assays were conducted using a SECOMAM PRIMLIGHT reader. TLC was performed on Merck Kiesel gel 60 F254 aluminum backed plates. The spots were detected by ninhydrin using UV irradiation. The  $\text{G}^+$  and  $\text{G}^-$  bacterial species used in this study were sourced from the Pasteur Institute, Ministry of health, Algeria.

### Chemical synthesis

#### General procedure **A** for the multicomponent synthesis of pyrroles (**1a-c**) in aqueous medium [38, 39]

A mixture containing  $\alpha$ -bromoacetophenone (1 mmol), acetyl acetone (1 mmol), amine (1 mmol), and DABCO (5 mol%) was stirred in 5 mL of water at 60°C for the specified duration (Figure 1). Once the reaction was complete, as confirmed by TLC, the mixture was diluted with ice water and extracted twice with ethyl acetate (2×10 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sodium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) or calcium chloride (CaCl<sub>2</sub>). The solvent was then evaporated under reduced pressure to concentrate the crude product, which was subsequently purified by silica gel column chromatography eluted with a mixture of ethyl acetate and n-hexane (20:80). These compounds were synthesized according to the literature procedure [38, 39].

#### General procedure **B** for the synthesis of Schiff-bases *N*-(2-bromo-1-phenylethylidene)arylamine derivatives (**2a-c**)

The Schiff-bases **2a-c** were obtained by reacting equimolar quantities of nucleobase (adenine, cytosine, or guanine), acetylacetone and 2-bromoacetophenone in water in the presence of one equivalent of NaOH. The mixture was heated for about 5–6 hours at 60 °C. The progress of the reaction was monitored using TLC. Once the reaction was complete, the mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with water and a solid product was formed. The precipitate was separated by filtration, washed with water, then with petroleum ether several times. The obtained solid was recrystallized in EtOH at low temperature yielded the pure product.

*N*-(2-Bromo-1-phenylethylidene)-9H-purin-6-amine (**2a**). This compound was prepared according to the general procedure **B** using adenine (0.34 g, 2.5 mmol), 2-bromoacetophenone (0.5 g, 2.5 mmol), acetylacetone (0.25 g, 2.5 mmol) and NaOH (0.1 g, 2.5 mmol). Compound **2a** was obtained as a white solid in 97% yield; m.p. 271-273 °C. FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 1593 (C=N)<sub>aliphatic</sub>, 1676-1697 (C=N)<sub>purine</sub>, 1222 (C-N), 646 (C-Br); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 8.13 (s, 1H, NH<sub>imidazole</sub>), 7.74 (m, 1H, Ar), 7.62 (m, 4H, H-Ar), 7.31 (s, 2H, CH<sub>purine</sub>), 5.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)  $\delta$  156.45, 152.97, 150.42, 142.10, 134.72, 134.60, 129.52, 128.59, 118.82, 49.88. HRMS (ESI): *m/z* = 315.9937 [M+H]<sup>+</sup> (calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup>: 316.0198). Elemental analysis, calculated for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>5</sub> (316.16): C, 49.39; H, 3.19; N, 22.15. Found: C, 49.70; H, 3.42; N, 22.37%.

*N*-(2-Bromo-1-phenylethylidene)-1H-pyrimidin-2-one-4-amine (**2b**). This compounds was prepared according to the general procedure **B** using cytosine (0.28 g, 2.5 mmol),  $\alpha$ -bromoacetophenone (0.5 g, 2.5 mmol), acetylacetone (0.25 g, 2.5 mmol), and NaOH (0.1 g, 2.5 mmol). Compound **2b** was obtained as a white solid in 77% yield; m.p. 196-198 °C. FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3063 (N-H), 1676 (C=O), 1609 (C=N), 1355 (C-N), 685 (C-Br); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 11.62 (s, 1H, NH), 7.99 (d, 2H, H-Ar), 7.42 (m, 3H, H-Ar), 6.62 (d, 1H, CH<sub>ethyl</sub>), 5.68 (d, 1H, CH<sub>ethyl</sub>), 5.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 156.34, 147.19, 146.58, 146.54, 134.02, 130.32, 129.15, 128.49, 128.29, 108.23, 30.47. HRMS (ESI): *m/z* = 292.0023 (calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O+H]<sup>+</sup>: 292.0085). Elemental analysis, calculated for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O (292.13): C, 49.34; H, 3.45; N, 14.38. Found: C, 49.20; H, 3.48; N, 14.18%.

*N*-(2-Bromo-1-phenylethylidene)-1H-purin-6(9H)-one-2-amine (**2c**). This compounds was prepared according to the general procedure **B** using guanine (0.34 g, 2.5 mmol),  $\alpha$ -bromoacetophenone (0.5 g, 2.5 mmol), acetylacetone (0.25 g, 2.5 mmol), NaOH (0.1 g, 2.5 mmol). Compound **2c** was obtained as a white solid in 40% yield; m.p. >300 °C. FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$

$\text{cm}^{-1}$ ): 3059(N-H)<sub>imidazole</sub>, 3318 (N-H)<sub>amide</sub>, 1662 (C=O), 1558 (C=N), 1373 (C-N), 686 (C-Br). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 12.33 (s, 1H, NH)<sub>imidazole</sub>, 10.52 (s, 1H, NH)<sub>pyrimidine</sub>, 7.98 (m, 2H, H-Ar), 7.61 (s, 1H, CH)<sub>imidazole</sub>, 7.49 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.37(m,1H, H<sub>arom</sub>), 6.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 136.74, 134.84, 134.51, 133.63, 129.59, 129.38, 129.12, 128.73, 128.42, 126.76, 33.14. HRMS (ESI):  $m/z$  = 333.0228 [M+H]<sup>+</sup> (calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>: 333.0219. Elemental analysis, calculated for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>5</sub>O (332.16): C, 47.01; H, 3.03; N, 21.08. Found: C, 47.03; H, 3.04; N, 21.11%.

*General procedure C for the synthesis of pyrimidine- and purine-ligated pyrrole 3a-c using DABCO as catalyst*

An equimolar mixture of sodium diethyloxalacetate (2.5 mmol), nucleobase (adenine, cytosine, or guanine) (2.5 mmol), 2-bromoacetophenone (2.5 mmol) and 5 mol% of DABCO in 20 mL of water as solvent was stirred for 5-6 hours at reflux. The progress of the reaction was monitored by TLC. After completion of the reaction, the mixture was cooled to room temperature, diluted with water, and the precipitate was separated by filtration. Recrystallization from ethanol/water (50/50) at low temperature to obtain the corresponding pyrimidine- and purine ligated-pyrrole **3a-c**.

*Diethyl 1-(9H-purin-6-yl)-5-phenyl-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylate (3a)*. The compounds was prepared according to the general procedure C using adenine (0.34 g, 2.5 mmol), 2-bromoacetophenone (0.5 g, 2.5 mmol), and sodium diethyloxalacetate (0.5 g, 2.5 mmol). Compound **3a** was obtained as a yellowish-white solid in 23% yield; m.p. 274-276 °C. FT-IR (KBr,  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3235 (NH)<sub>imidazo</sub>, 3093 (C-H)<sub>aromas</sub>, 2926 (C-H)<sub>aliphatic</sub>, 1692 (C=O), 1569 (C=N), 1302 (C-N), 1222 (C-O). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 9.22 (s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H, CH)<sub>imidazole</sub>, 7.99 (s, 1H, CH)<sub>pyrimidine</sub>, 7.56 – 7.52 (m, 5H, H-Ar), 6.16 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 4.03 – 3.99 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.06 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 203.67, 203.44, 160.69, 160.54, 152.43, 144.85, 144.79, 144.79, 139.91, 139.77, 139.66, 139.52, 138.80, 138.73, 138.66, 138.58, 128.97, 128.73, 60.04, 58.63, 15.32, 14.87, 14.41, 13.87. HRMS (ESI):  $m/z$  = 406.1506 [M+H]<sup>+</sup> (calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 406.1510). Elemental analysis, calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (405.41): C, 62.22; H, 4.71; N, 17.27. Found: C, 62.14; H, 4.73; N, 17.30%

*Diethyl 1-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylate (3b)*. The compounds was prepared according to the general procedure C using cytosine (0.28 g, 2.5 mmol), 2-bromoacetophenone (0.5 g, 2.5 mmol), and sodium diethyloxalacetate (0.5 g, 2.5 mmol). Compound **3b** was obtained as a yellowish-white solid in 36% yield; m.p. 224-226 °C. IR (KBr,  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3352 (N-H)<sub>amides</sub>, 3050 (C-H)<sub>aromatic</sub>, 2938 (C-H)<sub>aliphatic</sub>, 1697 (C=O)<sub>amides</sub>, 1739 (C=O)<sub>esters</sub>, 1613 (C=C), 1653 (C=N), 1369 (C-N), 1215-1180 (C-O); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 11.63 (s, 1H, NH), 7.67 – 7.48 (m, 5H, H-Ar), 6.81 (d, 1H,  $J$  = 7.6 Hz, CH<sub>ethyl</sub>), 6.63 (d, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, CH<sub>ethylen</sub>), 5.24 (s, 1H, CH)<sub>pyrrole</sub>, 4.34 – 3.70 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.43 – 0.82 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 194.44, 193.19, 147.20, 143.87, 135.06, 134.78, 133.50, 130.30, 129.39, 128.57, 128.37, 128.28, 125.96, 108.71, 108.24, 97.74, 55.61, 55.07. HRMS (ESI):  $m/z$  = 382.1406 [M+H]<sup>+</sup> (calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup>: 382.1397). Elemental analysis, calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (381.38): C, 62.99; H, 5.02; N, 11.02. Found: C, 62.82; H, 4.98; N, 11.10%.

*Diethyl 1-(6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-2-yl)-5-phenyl-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylate (3c)*. The compounds was prepared according to the general procedure C using guanine (0.34 g, 2.5 mmol), 2-bromoacetophenone (0.5g, 2.5 mmol), and sodium diethyloxalacetate (0.5 g, 2.5 mmol). Compound **3c** was obtained as a yellowish-white solid in 74% yield; m.p. 298-300 °C. IR (KBr,

$\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3318 (N-H)<sub>amide</sub>, 3010 (C-H)<sub>aromatic</sub>, 3107 (N-H)<sub>imidazole</sub>, 2909 (C-H)<sub>aliphatic</sub>, 1670 (C=O)<sub>amide</sub>, 1690 (C=O)<sub>ester</sub>, 1558 (C=N), 1467 (C=C), 1373 (C-N), 1208 (C-O); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 10.55 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, NH), 7.68 (s, 1H, CH<sub>imidazo</sub>), 7.60 – 7.53 (m, 5H, H), 6.08 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 4.27 – 4.17 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, *J* = *arom* 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 200.24, 197.66, 160.31, 144.31, 136.19, 134.20, 133.24, 129.30, 128.90, 128.83, 128.62, 128.42, 125.93, 103.31, 60.97, 14.15, 14.08. HRMS (ESI): *m/z* = 422.1457 [M+H]<sup>+</sup> (calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup>: 422.1459). Elemental analysis, calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (421.41): C, 59.85; H, 4.54; N, 16.62. Found: C, 59.84; H, 4.55; N, 16.62%.

### Biological effectiveness

#### Protocol for the *in vitro* antibacterial assessment

The *in vitro* antibacterial activity of the target prepared compounds was screened against the strains of gram-positive (*S. aureus* ATCC 25923 and gram-negative (*E. Coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *K. pneumonia* ATCC 13883) by the agar disc diffusion test [38-39].

All the products were dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO), which has no inhibitory activity for dilution in order to prepare stock solutions and two daughter solutions (15-3.25 mg/mL). The Whatman filter papers were sterilized in an autoclave for 1 hour at 140 °C. The agar plates were uniformly inoculated on the surface with a fresh culture broth of G<sup>+</sup> bacteria including the impregnated discs with 60  $\mu$ L placed on the agar plates, and then incubated at 30 °C for 1 h to allow good diffusion. They were then transferred to an incubator at 37 $\pm$ 2 °C for 24 hours before to examine the inhibition zones causing by tested compounds on the bacterial strains. The inhibition zones were recorded by measuring the zones surrounding the disk at the mm scale, and the results were compared with gentamicin as standard antibiotic.

#### *In vitro* antioxidant evaluation

The *in vitro* antioxidant capacity of the synthesized compounds was tested through their ability to reduce the 1,1-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH<sup>•</sup>) and 2,2-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)diammonium salt (ABTS<sup>•+</sup>) free radicals. The total antioxidant activity was evaluated by phosphomolybdenum method. Ascorbic acid (vitamin C), butylated hydroxy toluene (BHT), and gallic acid (GA) were used as standard agents.

#### Protocol for the DPPH radical scavenging assay [40]

The antioxidant activity of the prepared compounds was determined from the bleaching of the purple-colored methanolic solution of 1,1-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) according to the previously described protocol [41, 42]. Different concentrations (10, 25, 50, 100, 200, 250 and 500  $\mu$ g/mL) of the tested compounds were prepared, and 1 mL of varying concentrations were mixed with 2 mL of a 0.004% (w/v) solution of DPPH in methanol. The mixture was incubated for 30 min in the dark at room temperature. Next, 100  $\mu$ L of each solution were placed into 96-well plates, and the absorbance (A) of the mixture was recorded at 517 nm.

#### Protocol for the ABTS radical scavenging assay

Free radical scavenging activity of compounds **2a-c** and **3a-c** was determined by ABTS radical cation decolonization assay [43]. ABTS<sup>•+</sup> radical cation was prepared by reaction of two stock solutions of ABTS (7 mM) and potassium persulfate (2.4 mM). The mixture was kept in the dark

at room temperature for 16 h to give the free radicals. The solution of ABTS radical was then diluted to obtain an absorbance of  $0.701 \pm 0.005$  units at 734 nm using a spectrophotometer.

To determine the ABTS scavenging effect, 990  $\mu\text{L}$  ABTS<sup>•+</sup> radical cation was reacted with 10  $\mu\text{L}$  of each sample and was incubated at room temperature for 7 min. After incubation, the absorbance was recorded at 734 nm using a PRIMLIGHT, SECOMAM reader.

#### *Evaluation of total antioxidant activity (TAC) by phosphomolybdenum (PM) assay*

Using micropipette, 0.1 mL of each compound (62.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) in methanol was mixed with 1 mL of reagent solution (containing 0.6 M sulfuric acid, 28 mM sodium phosphate and 4 mM ammonium molybdate). The test tubes containing the mixture were incubated at 95 °C in a water bath for 90 min. After incubation, the mixture was cooled to room temperature and the absorbance of the sample solution was read at 695 nm using a PRIMLIGHT, SECOMAM reader against the blank. All experiments were carried out in triplicate. The total antioxidant capacity of the sample was expressed as the number of gallic acid equivalent (GAE) or ascorbic acid equivalent (AAE).

### CONCLUSION

New pyrimidine- and purine-ligated pyrrole derivatives were synthesized using nucleobases (cytosine, adenine or guanine) by Hantzsch multicomponent reaction in the presence of DABCO as a catalyst. The *in vitro* antioxidant activity of all the newly compounds was investigated by examining their scavenging effects on 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) and 2,2'-azino-bis(3-ethylenzothiazoline-sulfonic acid) diammonium salt (ABTS) free radicals, in comparison with vitamin C and gallic acid. The results show that compounds **2c** and **3c** exhibit significant antioxidant activity against DPPH and ABTS free radicals. Additionally, the total antioxidant capacity (TAC) of the synthesized compounds was checked using the phosphomolybdenum method. The *in vitro* antibacterial activities of these compounds have been evaluated against *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, and *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883 (Gram-negative: G<sup>-</sup>) and *Staphylococcus aureus* ATCC 25932 (Gram-positive: G<sup>+</sup>) bacterium using gentamicin as reference antibiotic. Compounds **2a** and **3a** show significant inhibitory effects and could be considered as the most potent antibacterial agents.

#### *Conflict of interest*

There are no conflict to declare.

### ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific research for financial support for this PRFU project (No. B00L01UN390120230001).

### REFERENCES

1. Gholap, S.S. Pyrrole: An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 110, 13-31.
2. Li Petri, G.; Spanò, V.; Spatola, R.; Holl, R.; Raimondi, M.V.; Barraja, P.; Montalbano, A. Bioactive pyrrole-based compounds with target selectivity. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 208, 112783.

3. Ganesh, B.H.; Raj, A.G.; Aruchamy, B.; Nanjan, P.; Drago, C.; Ramani, P. Pyrrole: A decisive scaffold for the development of therapeutic agents and structure-activity relationship. *Chem. Med. Chem.* **2024**, *19*, e202300447.
4. Mateev, E.; Georgieva, M.; Zlatkov, A. Pyrrole as an important scaffold of anticancer drugs: Recent advances. *J. Pharm. Sci.*, **2022**, *25*, 24-40.
5. Gao, Z.; Fan, W.; Zhang, R.; Li, P.; Yang, X.; Gao, X.; Ji, X.; Wei, Y.; Lai M. Synthesis, thermal stability and antifungal evaluation of two new pyrrole esters. *Chem. Biodivers.* **2024**, *21*, e202301684.
6. Santiago, C.; Ortega-Tenezaca, B.; Barbolla, I.; Fundora-Ortiz, B.; Arrasate, S.; Dea-Ayuela, M.A.; González-Díaz, H.; Sotomayor, N.; Lete, E. Prediction of antileishmanial compounds: General model, preparation, and evaluation of 2-acylpyrrole derivatives. *J. Chem. Inf. Model.* **2022**, *62*, 3928-3940.
7. Hussain, A.M.; Mansoor, S.S.; Aswin, K.; Logaiya, K.; Sudhan, S.P.N. Synthesis and *in vitro* antimicrobial evaluation of 5-amino-7-aryl-6-cyano-4*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyrrole derivatives catalyzed by reusable  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ . *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2014**, *28*, 91-100.
8. Carson, J.R.; Carmosin, R.J.; Pitis, P.M.; Vaught, J.L.; Almond, H.R.; Stables, J.P.; Wolf, H.H.; Swinyard, E.A.; White, H.S. Aroyl(aminoacyl)pyrroles, a new class of anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1578-84.
9. Bianco, M.D.C.A.D.; Marinho, D.I.L.F.; Hoelz, L.V.B.; Bastos, M.M.; Boechat, N. Pyrroles as privileged scaffolds in the search for new potential HIV inhibitors. *Pharm.* **2021**, *14*, 893.
10. Kundu, T.; Pramanik, A. Expedient and eco-friendly synthesis of new multifunctionalized pyrrole derivatives and evaluation of their antioxidant property. *Bioorg. Chem.* **2020**, *98*, 103734.
11. Battilocchio, C.; Poce, G.; Alfonso, S.; Porretta, G.C.; Consalvi, S.; Sautebin, L.; Pace, S.; Rossi, A.; Ghelardini, C.; Di Cesare Mannelli, L.; Schenone, S.; Giordani, A.; Di Francesco, L.; Patrignani, P.; Biava, M. A class of pyrrole derivatives endowed with analgesic/anti-inflammatory activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3695-3701.
12. Brogden, R.N.; Heel, R.C.; Speight, T.M.; Avery, G.S. Tolmetin: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drugs* **1978**, *15*, 429-450.
13. Carson, J.R.; Wong, S. 5-Benzoyl-1-methylpyrrole-2-acetic acids as anti-inflammatory agents. The 4-methyl compounds. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 172-174.
14. Roth, B.D. 1 The discovery and development of atorvastatin, a potent novel hypolipidemic agent. *Prog. Med. Chem.* **2002**, *40*, 1-22.
15. Osman, D.; Cooke, A.; Young, T.R.; Deery, E.; Robinson, N.J.; Warren, M.J. The requirement for cobalt in vitamin B<sub>12</sub>: A paradigm for protein metalation. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* **2021**, 1868, 118896.
16. Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. Pyrrole: A resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233-15266.
17. Kaur, R.; Rani, V.; Abbot, V.; Kapoor, Y.; Konar, D.; Kumar, K. Recent synthetic and medicinal perspectives of pyrroles: An overview. *J. Pharm. Chem. Chem. Sci.* **2017**, *1*, 17-32.
18. Liang, T.; Yang, Y.; Wang, J.; Xie, Z.; Chen, X. The application of pyrrolo[2, 3-*d*]pyrimidine scaffold in medicinal chemistry from 2017 to 2021. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2023**, *23*, 1118-1136.
19. Baraldi, P.G.; Preti, D.; Tabrizi, M.A.; Fruttarolo, F.; Romagnoli, R.; Zaid, N.A.; Moorman, A.R.; Merighi, S.; Varani, K.; Borea, P.A. New pyrrolo[2,1-*f*]purine-2,4-dione and imidazo[2,1-*f*]purine-2,4-dione derivatives as potent and selective human A3 adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4697-4701.
20. Lauria, A.; Patella, C.; Abbaten, I.; Martorana, A.; Almerico, A.M. Lead optimization through VLAK protocol: new annelated pyrrolo-pyrimidine derivatives as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 375-383.

21. Cawrse, B.M.; Robinson, N.M.; Lee, N.C.; Wilson, G.M.; Seley-Radtke, K.L. Structural and biological investigations for a series of N-5 substituted pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines as potential anti-cancer therapeutics. *Mol.* **2019**, *24*, 2656.
22. *GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators*. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* **2022**, *400*, 2221-2248.
23. Ismail, M.; Gul, S.; Khan, M.I.; Khan, M.A.; Asiri, A.M.; Khan, S.B. Medicago polymorpha-mediated antibacterial silver nanoparticles in the reduction of methyl orange. *Green. Process. Synth.* **2019**, *8*, 118-127.
24. Sabir, S.M.; Shahida, S.; Zeb, A.; Abbas, S. R.; Hameed, M. U.; Shanableh, A.; Khan, M.I.; Ghernaout, D.; Lajimi, R.H.; Elgharbi, S.; Besbes, M.; Elboughdiri, N. Antioxidant activities and phenolic composition of *Sarcococca saligna* leaves. *Lett. Org. Chem.* **2024**, *21*, 876-882.
25. Nacer, S.N.; Zobeidi, A.; Bensouici, C.; Ben Amor, M.L.; Haouat, A.; Louafi, F.; Moussaoui, Y.; Ben Salem, R.; Khan, M.I.; Ghernaout, D.; Elboughdiri, N. In vitro antioxidant and antibacterial activities of ethanolic extracts from the leaves and stems of *Oudneya Africana* R. growing in the El Oued (Algeria). *Biomass Conv. Bioref.* **2024**, *14*, 29911-29922.
26. Estevez, V.; Villacampa, M.; Menendez, J.C. Recent advances in the synthesis of pyrroles by multicomponent reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633-4657.
27. Gullapelli, K.; Brahmeshwari, G.; Ravichander, M. A facile synthesis of 1-aryl pyrroles by Clauson-Kaas reaction using oxone as a catalyst under microwave irradiation. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2019**, *33*, 143-148.
28. Hantzsch, A. Neue bildungsweise von pyrrolderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474-1476.
29. Leonardi, M.; Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J.C. The Hantzsch pyrrole synthesis: Non-conventional variations and applications of a neglected classical reaction. *Synth.* **2019**, *51*, 816-828.
30. Matiichuk, V.; Frolov, D.; Pokhodylo, N.; Pavlyuk, V.; Obushak, M. Selective formation of products of interrupted feist-benary reaction under the conditions of hantzsch pyrrole synthesis. *Rus. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 799-801.
31. Trautwein, A.W.; Süßmuth, R.D.; Jung, G. Hantzsch pyrrole synthesis on solid support. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2381-2384.
32. Borah, B.; Dwivedi, K.D.; Chowhan, L.R. Recent approaches in the organocatalytic synthesis of pyrroles. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 13585-13601.
33. Portilla Zúñiga, O. M.; Sathicq, Á.G.; Martínez, J.; Romanelli, G.P. Green synthesis of pyrrole derivatives. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 1-18.
34. Estévez, V.; Sridharan, V.; Sabaté, S.; Villacampa, M.; Menéndez, J.C. Three-component synthesis of pyrrole-related nitrogen heterocycles by a Hantzsch-type process: Comparison between conventional and high-speed vibration milling conditions. *Asian. J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 652-662.
35. Bouguessa, I.; Dehamchia, M.; Bayou, S.; Gouasmia, A-k.; Régaïnia, Z. Silica sulfuric acid catalyzed synthesis of pyrimidines and new fused pyrimido-purines via biginelli reaction. *J. Chem. Tech.* **2022**, *29*, 504-511.
36. Bouguessa, I.; Dehamchia, M.; Bayou, S.; Gouasmia, A-K.; Régaïnia, Z. Water-mediated synthesis, antibacterial and antioxidant evaluation of new fused pyrimido-pyrimidine and pyrimido-purines derived from nucleobases. *Curr. Green Chem.* **2024**, *11*, 75-83.
37. Boukhallout, F.E.; Dehamchia, M.; Bayou, S.; Adaika, C.; Mohammed, A.M.A.; Régaïnia, Z. Synthesis and biological activity of new imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-5(6*h*)-one, imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*h*)-one and imidazo[2,1-*i*]purine as antioxidant and antibacterial agents. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2024**, *34*, 421-430.

38. Meshram, H.M.; Bangade, V.M.; Reddy, B.C.; Kumar, G.S.; Thakur, P.B. DABCO promoted an efficient and convenient synthesis of pyrrole in aqueous medium. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, *2*, 159-165.
39. Murthy, S.N.; Madhav, B.; Kumar, A.V.; Rao, K.R.; Nageswar, Y.V.D. Multicomponent approach towards the synthesis of substituted pyrroles under supramolecular catalysis using  $\beta$ -cyclodextrin as a catalyst in water under neutral conditions. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 2118-2124.
40. Bauer, A.W.; Perry, D.M.; Kirby, W.M. Single-disk antibiotic-sensitivity testing of staphylococci: An analysis of technique and results. *Arch. Intern. Med.* **1959**, *104*, 208-216.
41. Bauer, A.W.; Kirby, W.M.; Sherris, J.C.; Turck, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Pathol.* **1966**, *45*, 493-496.
42. Blois, M. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature* **1958**, *181*, 1199-1200.
43. Brand-Williams, W.; Cuvelier, M.E.; Berset, C.L.W.T. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food. Sci. Tech.* **1995**, *28*, 25-30.
44. Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free-Radic. Biol. Med.* **1999**, *26*, 1231-1237.
45. Prieto, P.; Pineda, M.; Aguilar, M. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: Specific application to the determination of vitamin E. *Anal. Biochem.* **1999**, *269*, 337-341.