



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

UNIVERSITÉ ECHAHID HAMMA LAKHDAR – EL OUED

Faculté des Sciences Exactes

Département de Chimie

Thèse

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de

DOCTORAT 3^{ème} Cycle (**LMD**)

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

***Synthèse, Caractérisation Structurale et Activité Biologique des
Analogues de la Purine et la Pyrimidine***

Par : Fath Eddine BOUKHALLOUT

Soutenue publiquement le : 19/02/2025

Devant le jury

Naima BENCHIKHA	Pr	Présidente	U. El Oued
Samir BAYOU	Pr	Directeur de thèse	U. El Oued
Mohamed DEHAMCHIA	Pr	Co-Directeur de thèse	U. El Oued
Mohammed Said NEDJIMI	Pr	Examineur	U. Ouargla
Nawel BAYOU-KHIER	MCA	Examinatrice	U. Boumerdès
Salah NEGHMOUCHE NACER	MCA	Examineur	U. El Oued

Année universitaire : 2024/2025

Dédicaces

A mes très chers parents

Qui ont fait beaucoup de sacrifices et ont fait preuve de beaucoup d'abnégations pour que je puisse réaliser leur rêve de pouvoir terminer mes études. Pour leur encouragement, leur tendresse, leur amour et leur soutien durant mes études ; vous trouverez là le fruit de vos sacrifices.

A mes chers frères

Je vous remercie vivement pour le soutien que vous m'avez apporté pendant toutes mes années d'études, je vous souhaite tout le bonheur du monde et la réussite dans vos vies personnelles et professionnelles.

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein du laboratoire du département de chimie.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mes encadrateurs, Monsieur **Samir BAYOU**, professeur à l'université d'El Oued, et Monsieur **Mohamed DEHAMCHIA** professeur à l'université d'El Oued. Les mots ne suffiront pas pour exprimer toute ma gratitude, mais je tiens ici à exprimer ma gratitude de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse et de m'avoir accueilli dans leurs équipes de recherche. Je les remercie pour leurs patiences, leurs disponibilités, leurs générosités et leurs encouragements tout au long de la réalisation de ce travail.

Je tiens à remercier Mme **Naima BENCHIKHA**, Professeure à l'université d'El Oued, pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail en tant que présidente du jury.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Monsieur **Salah NEGHMOUCHE NACER**, Maître de conférence A à l'Université d'El Oued, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de juger ce travail.

Je suis profondément honoré par la présence de Mme **Nawel BAYOU-KHIER**, Maître de conférence A à l'Université de Boumerdès, parmi les membres du jury. Qu'elle soit assurée de ma profonde gratitude et de mes sincères remerciements.

Je souhaite exprimer mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur **Mohammed Said NEDJIMI**, de l'Université Kasdi Merbah-Ouargla, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour avoir aimablement accepté d'examiner et de juger l'exposé oral de cette recherche.

Table des Matières

Liste des abbreviations	10
Liste des figures	12
Liste des schémas	14
Liste des tableaux	16
Résumé	17
Abstract	18
ملخص	19
INTRODUCTION GENERALE	20
Références bibliographiques	26

CHAPITRE I

RAPPEL SUR LES INTERETS BIOLOGIQUES PYRIMIDINES, PURINES, IMIDAZOLES, PYRROLES ET LEURS ANALOGUES IMIDAZO-PYRIMIDINES, IMIDAZO-PURINES, PYRIMIDO-PYRIMIDINES, PYRIMIDO-PURINES.

Introduction	28
I. Propriétés biologique et thérapeutique des pyrimidines, purines, imidazoles, et pyrroles	29
I.1. Intérêts biologiques et thérapeutiques des pyrimidines	29
I.1.1. Activités antivirales	29
I.1.2 Activité anti-inflammatoire	30
I.1.3 Activités antimicrobiennes	31
I.1.4. Activité antituberculeuse	31
I.2. Intérêts biologique et thérapeutique des purines	32
I.2.1. Activités anti-cancéreuses	32
I.2.2. Activité antivirale	32
I.2.3. Activité antituberculeuse	33
I.3. Intérêts biologique et thérapeutique d'imidazole	33
I.3.1. Imidazoles en tant qu'agents anticancéreux	33
I.3.2. Activité antifongique	34
I.3.3. Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antituberculeux	34
I.4. Activités biologiques des dérivés de pyrrole	35
I.4.1. Activité anti-coccidiose	35

I.4.2. Activité anticonvulsivant et antipsychotiques.....	35
II. Propriétés biologiques des imidazo-pyrimidines, imidazo-purines, pyrimido-pyrimidines, pyrimido-purines	36
II.1. Activités biologiques des imidazo-pyrimidines	36
II.1.1. Activités antimicrobiennes	36
II.1.2. Propriétés anti-tumorales	36
II.2. Potentiels biologiques des imidazo- purines	37
II.2.1. Activités anticancéreuses	37
II.2.2. Comme antagonistes des récepteurs de l'adénosine A1	37
II.3. Propriétés biologiques des pyrimido-pyrimidine	38
II.3.1. Inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton	38
II.3.2. Activités antivirales	38
II.4. Propriétés biologiques des pyrimido-purines	39
II.4.1. Propriétés anticancéreuses	39
II.4.2. Activités anti-inflammatoires	39
Conclusion	40
Références	41

CHAPITRE II

SYNTHESE, CARACTERISATION STRUCTURALE DES ANALOGUES DE LA PURINE ET LA PYRIMIDINE

Partie I (Rappel Bibliographique)

Introduction.....	47
II. Principales voies d'accès aux pyrimidines, purines, imidazoles, pyrroles et à leurs analogues : (imidazo-pyrimidines, imidazo-purines, pyrimido-pyrimidines, et pyrimido-purines)	47
II.1. Synthèse des pyrimidines	47
II.1.1. La Biosynthèse	47
II.1.2. Via la réaction de cyclisation de β -formyl énamide et l'urée	47
II.1.3. Via la condensation de cétone α , β -insaturée et la thiourée ou le chlorhydrate de guanidine	48
II.1.4. Via la condensation d'alcyne et benzonitrile	48
II.2. Synthèse des purines	48
II.2.1. La Biosynthèse	48

II.2.2. La réaction de Emil Fischer	49
II.2.3. A partir de pyrimidines et d'imidazoles substitués	49
II.3. Voie de synthèse des imidazoles	49
II.3.1. Synthèse de Radziszewski	49
II.3.2. Déshydrogénation de l'imidazoline	50
II.3.3. Synthèse de Markwald	50
II.4. Synthèse des pyrroles	50
II.4.1. Synthèse de Piloty	50
II.4.2. Synthèse de Knorr	51
II.5. Méthodes générales de synthèse des imidazo-pyrimidines	51
II.5.1. Synthèse multi composants imidazo[1,2 a]pyrimidines	51
II.5.2. À partir de guanidine	52
II.5.3. À partir d'imidazole	53
II.6. Méthodes générales de synthèse des imidazo-purine	53
II.6.1. Synthèse de 1 <i>H</i> -imidazo[2,1- <i>f</i>]purine-2,4(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-dione à partir de purine	53
II.7.2. Synthèse de 1 <i>H</i> -imidazo[2,1- <i>i</i>]purin-5(4 <i>H</i>)-one	53
II.8. Méthodes générales de synthèse des pyrimido-pyrimidines	54
II.8.1. Synthèse de pyrimido[4,5- <i>d</i>]pyrimidones à partir d'énamino-uracil	54
II.8.2. Synthèse de 9-hydroxy-4 <i>H</i> -pyrimido[1,6- <i>a</i>]pyrimidin-4-one.....	54
II.9. Méthodes générales de synthèse des pyrimido- purines	55
II.9.1. Synthèse de pyrimido[1,2- <i>α</i>]purine-10(3 <i>H</i>)-one	55
II.9.2. Synthèse de 1,3-dialkyl-tétrahydropyrimido[1,2- <i>f</i>]purine-2,4-diones	55

Partie II (Résultats et discussion)

I. Synthèse et caractérisation des nouveaux dérivés de 2-phenyl-1 <i>H</i> -indoles imidazo-pyrimidines et imidazo-purines	56
I.1. 2-phenyl-1 <i>H</i> -indoles	56
I.1.1. Synthèse	56
I.1.2. Caractérisation	57
I.2. Imidazo-pyrimidines et imidazo-purines dérivés de nucléobases	58
I.2.1. Synthèse	58
I.2.2. Caractérisation	59
I.2.2.1. Caractérisation de imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-5(6 <i>H</i>)-one 131	59
I.2.2.2. Caractérisation de imidazo[2,1- <i>i</i>]purine 132	60

I.2.2.3. Caractérisation de imidazo[2,1-b]purin-4(5 <i>H</i>)-one 133	61
II.2. Synthèse et Caractérisation des imidazo-pyrimidine et imidazo-purines via la condensation des nucléobase avec la Benzoïne	63
II.2.1. Synthèse	63
II.2.2. Caractérisation	64
II.2.2.1. Caractérisation de 3-hydroxy-2,3-diphenyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6 <i>H</i>)-one 136	64
II.2.2.2. Caractérisation de 7,8-diphenyl-7,8-dihydro-3 <i>H</i> -imidazo[2,1-i]purin-7-ol 137	64
II.2.2.3. Caractérisation de 8-hydroxy-7,8-diphenyl-7,8-dihydro-1 <i>H</i> -imidazo[2,1-b]purin-4(5 <i>H</i>)-one 138	65
II.3. Synthèse et caractérisation des motifs pyrimido[1,6-a]pyrimidine, pyrimido[2,1-f]purine et pyrimido[2,1-b]purine	67
II.3.1. 2 <i>H</i> -1,2,6-thiadiazine et de pyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one	67
III.3.1.1. Synthèse	67
III.3.1.2. Caractérisation	68
III.3.2. Pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6-one, pyrimido[2,1-i]purine et pyrimido[2,1-b]purin-4(1 <i>H</i>)-one dérivés de <i>curcumine</i>	69
III.3.2.1. Synthèse	69
III.3.2.2. Caractérisation	71
III.3.2.2.1. Caractérisation du motif pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6-one 143 dérivé de la cytosine	71
III.3.2.2.2. Caractérisation du motif pyrimido[2,1-i]purine 144 dérivé de la adénine ...	72
III.3.2.2.3. Caractérisation du motif pyrimido[2,1-b]purine 145 dérivé de la guanine...	73
II.4. Synthèse et caractérisation des pyrimido-diazepine et pyrrolo-pyrimidine à partir de pyrimidine-4,5-dicarboxylate	74
II.4.1. Synthèse et caractérisation des pyrimido[4,5-e][1,3]diazepines	75
II.4.1.1. Synthèse	75
II.4.1.2. Caractérisation	76
II.4.2. Synthèse et caractérisation 1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-2,5,7(6 <i>H</i>)-triones analogues des nucléobases	77
II.4.2.1. Synthèse	77
II.4.2.2. Caractérisation	78

II.4.2.2.1. Caractérisation du motif 6-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine-2,5,7(6 <i>H</i>)-trione 149 analogue de la cytosine	79
II.4.2.2.2. Caractérisation du motif 4-phenyl-6-(9 <i>H</i> -purin-6-yl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine-2,5,7(6 <i>H</i>)-trione 150 analogue de l'adénine	79
Références	81

CHAPITRE III

EVALUATION DES PROPRIETES ANTI-OXYDANTES ET ANTIMICROBIENNES

Introduction	85
I. Evaluation biologique de nos composés synthétisés	85
I.1. Evaluation <i>in vitro</i> de l'activité antioxydante	85
I.1.1. Radicaux libres	85
I.1.2. Le stress oxydant	85
I.1.3. Les antioxydants	85
I.1.4. Classification et mécanismes d'action des antioxydants	85
I.1.4.1. Les antioxydantes enzymatiques	85
I.1.4.1.1. Le superoxyde dismutase (SOD)	86
I.1.4.1.2. La catalase	86
I.1.4.1.3. La glutathion peroxydase (GPX)	86
I.1.4.2. Les antioxydants non-enzymatiques	86
I.1.4.2.1. La vitamine E	86
I.1.4.2.2. L'acide ascorbique (vitamine C)	86
I.1.5. Méthodologie utilisée pour l'évaluation de l'activité antioxydante	87
I.1.5.1. Le piégeage du radical libre DPPH	87
I.1.5.2. Le radical ABTS	88
I.2. Evaluation <i>in vitro</i> de l'activité antimicrobienne	89
I.2.1. Micro-organismes utilisés	89
I.2.1.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	89
I.2.1.2. <i>Escherichia coli</i>	89
I.2.1.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	90
I.2.1.4. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	90
I.2.1.5. <i>Candida albicans</i>	90

I.2.2. Méthodologie utilisée pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne	90
I.2.2.1. Méthode des disques	90
I.2.2.2. Méthode des puits	90
II. Résultats et discussion	91
II.1. Activité anti-oxydante	91
II.1.1. Effet antioxydante de la série 1	91
II.1.2. Effet antioxydante de la série 2	93
II.1.3. Effet antioxydante de la série 3	95
II.1.4. Effet antioxydante de la série 4	98
II.2. Activité antimicrobienne	100
II.2.1. Effet antibactérien de la série 1	100
II.2.2. Effet antimicrobien de la série 2	101
II.2.3. Effet antibactérien de la série 3	102
Conclusion	103
Références	104
CONCLUSION GENERALE	108

CHAPITRE IV

PARTIE EXPERIMENTALE

Partie Expérimentale du Chapitre II	110
ANNEXE I	
ANNEXE I : Les spectres RMN	111
ANNEXE II	
ANNEXE I : Les publications	130

Abréviations

&Symboles utilisés

A

ABTS: 2,2-azinobis-3-éthyle-benzothiazoline-6-sulphonate

ADN : Acide déoxyribonucléique

AMP : Adénosine MonoPhosphate

ARN : Acide ribonucléique

B

BHT : Butylhydroxytoluène

C

°C : Degré Celsius

C. albicans : *Candida albicans*

CMI : Concentration minimale inhibitrice

COX-1 : Cyclooxygénase-1

COX-2 : Cyclooxygénase-2

D

DDC : Dideoxycytidine

DMPD : Balayage du radical cation *N,N*-diméthyl-4-phénylènediamine

DMSO : Diméthyl sulfoxyde

DMSO-*d*₆ : Diméthyl sulfoxy de deutéré

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

E

E. coli : *Escherichia coli*

F

FRAP : Capacités réductrices ferriques d'antioxydants

I

I % : Le pourcentage d'inhibition

IC50 : Concentration inhibitrice médiane.

IMP : Inosine MonoPhosphate

IR : Infra-rouge

G

GMP : Guanosine MonoPhosphate

GPX : Glutathion peroxydase

K

K. pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*

M

MP : Maladie de Parkinson

MTB : *Mycobacterium tuberculosis*

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

PCL : Photo-chimie-luminescence

ppm : Partie par million

PRPP : Phosphoribosyl Pyrophosphate

R

Rdt : Rendement

RMN¹H : Résonnance magnétique nucléaire du proton

RMN¹³C : Résonnance magnétique nucléaire du carbone 13

RT : Transcriptase inverse

S

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SOD : Superoxyde dismutase

T

TKB : Tyrosine kinase de Bruton

TRAP : Paramètre du piégeage du radical total

U

UMP : Uridine-5-monophosphat

LISTE DES FIGURES

1. Structure de pyrimidine, purine, imidazole, pyrrole	21
2. Nucléoside modifié à base de pyrimidine comme inhibiteurs du VIH-1	29
3. Pyrimidines comme anti-VIH	30
4. Structure de pyrimidine anti-inflammatoire	30
5. Pyrimidines anti-inflammatoires	30
6. Structures de pyrimidines antimicrobiennes	31
7. Pyrimidines antituberculeuses	31
8. Structures de Fludarabine et Sulfinosine	32
9. Structures de l'acyclovir	32
10. Analogues nucléosidiques approuvés comme agents anti-VHB	33
11. Purines comme agents antituberculeuse	33
12. Agents anticancéreux à base d'imidazole	34
13. Agents antifongiques à base d'imidazole.....	34
14. Nouveaux agents antituberculeux à base d'imidazole	35
15. Structure des dérivés de pyrrole (anti-coccidiose)	35
16. Structure des pyrroles anticonvulsivant et antipsychotiques	36
17. Analogues de imidazo-pyrimidines comme agent antimicrobiennes	36
18. Imidazo[1,5-a]pyrimidine comme agents anti-tumorales	37
19. Imidazo-purines anticancéreux	37
20. Imidazo- purine comme antagonistes des récepteurs de l'adénosine humains (A1)..	37
21. Inhibiteurs de TKB	38
22. Pyrimido-pyrimidine comme agents antiviraux	38
23. Pyrimido-purines comme agents anticancéreux	39
24. Pyrimido-purines comme inhibiteurs de COX-1 et COX-2	39
25. Spectre RMN ¹ H du composé 129 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm)	59
26. Spectre RMN ¹ H du composé 131 (400 MHz ; DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm)	62
27. Spectre RMN ¹ H du composé 132 (400 MHz ; DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm)	63
28. Spectre RMN ¹ H du composé 133 (400 MHz ; DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm)	64
29. Spectre RMN ¹ H du composé 137 (400 MHz ; DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm)	67
30. Spectre RMN ¹ H du composé 138 (400 MHz ; DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm)	68
31. Structure chimique de la <i>curcumine</i>	69
32. Spectre RMN ¹ H du composé 141 (400 MHz ; DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm)	71

33. Spectre RMN ^1H du composé 143	73
34. Spectre RMN ^1H du pyrimido[2,1-i]purine 144	74
35. Spectre RMN ^1H du composé 145	75
36. Structure chimique de pyrimidine-4,5-dicarboxylate 146	76
37. Spectre RMN ^1H du composé 148	78
38. Spectre RMN ^1H du composé 149 dérivé de la cytosine	80
39. Spectre RMN ^1H du composé 150 analogues de l'adénine	81
40. Pourcentages d'inhibition du DPPH $^\bullet$ et ABTS $^{+\bullet}$ en fonction des concentration des produits 128-133	92
41. Histogramme représente les valeurs des IC50 des produits 128-133 dans les deux méthodes	93
42. Pourcentages d'inhibition du DPPH $^\bullet$ et ABTS $^{+\bullet}$ en fonction des concentration des produits 134-138	94
43. Histogramme représente les valeurs des IC50 des produits 134-138 dans les deux méthodes	95
44. Pourcentages d'inhibition du DPPH $^\bullet$ et ABTS $^{+\bullet}$ en fonction des concentration des produits 140-145	97
45. Histogramme représente les valeurs des IC50 des produits 140-145 dans les deux méthodes	98
46. Pourcentages d'inhibition du DPPH $^\bullet$ et ABTS $^{+\bullet}$ en fonction des concentration des produits 147-151	99
47. Histogramme représente les valeurs des IC50 des produits 147-151 dans les deux méthodes	100

LISTE DES SCHEMAS

Schéma synoptique 1	22
Schéma synoptique 2	23
Schéma synoptique 3	24
Schéma synoptique 4	25
1. Synthèse de dérivés pyrimidiques à partir β -formyl énamide et l'urée	47
2. Synthèse de thiopyrimidine et de dihydropyrimidin-2(<i>1H</i>)-imine	48
3. Synthèse de pyrimidines via la condensation d'alcyne et benzonitrile	48
4. Première synthèse de la purine réalisée par Emil Fischer	49
5. Synthèse de purines à partir de pyrimidine et d'imidazole	49
6. Synthèse de Radziszewski	50
7. Déshydrogénation de l'imidazoline	50
8. Synthèse de Markwald	50
9. Synthèse de Piloty	51
10. Synthèse de Knorr	51
11. Synthèse multicomposants de l'imidazo-pyrimidine	52
12. Synthèse de l'imidazo-pyrimidines à partir de guanidine	52
13. Synthèse de <i>N</i> ,7-diphenylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-5-amine	53
14. Synthèse des imidazo[2,1- <i>f</i>]purinones	53
15. Synthèse de 1 <i>H</i> -imidazo[2,1- <i>i</i>]purin-5(4 <i>H</i>)-one	54
16. Synthèse de pyrimido[4,5- <i>d</i>]pyrimidine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione	55
17. 4 <i>H</i> -pyrimido[1,6- <i>a</i>]pyrimidin-4-one	55
18. Synthèse du pyrimido[1,2- α]purine-10(3 <i>H</i>)-one	56
19. Synthèse du pyrimido[2,1- <i>f</i>]purine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione	56
20. Synthèse de 2-phenyl-1 <i>H</i> -indoles	58
21. Imidazo-pyrimidine et imidazo-purines dérivés des nucléobases	60
22. Mécanisme proposé pour la synthèse de imidazo-pyrimidine et imidazo-purines dérivés des nucléobases	64
23. Réaction des nucléobases avec la benzoïne	65
24. Mécanisme proposé pour la réaction des nucléobases avec la benzoïne	68
25. Synthèse de pyrimidines et de thiadiazine 140-142	69
26. Synthèse de pyrimido[1,6- <i>a</i>]pyrimidin-6-one 143 et pyrimido-purine 144-145 dérivés des bases nucléiques	72

27. Synthèse de pyrimido-diazepines 147-148	76
28. Synthèse des pyrrolo[3,4-d]pyrimidines analogues des nucléobases.....	79
29. Mécanisme proposé pour la synthèse des dérivés 149-151	81
30. Structure du radical DPPH et produit de réduction DPPH-H	87
31. Formation du cation radical ABTS ⁺ •	88

LISTE DES TABLEAUX

1. Caractéristiques physico-chimiques et structurales des dérivés 128-130	58
2. Caractéristiques physico-chimiques et structurales des analogues 131-133	61
3. Caractéristiques physico-chimiques et structurales des analogues 136-138	66
4. Caractéristiques physico-chimiques et IR des dérivés 140-142	70
5. Caractéristiques physico-chimiques et conditions réactionnelles des pyrimido-pyrimidine et pyrimido-purines dérivés des nucléobases 143-145	72
6. Conditions et caractéristiques physico-chimiques des dérivés 147-148	77
7. Caractéristiques physico-chimiques et IR des dérivés 149-151	79
8. L'activité anti-oxydante <i>in vitro</i> des dérivés du 4-bromoacétophénone vis-à-vis du DPPH.....	91
9. L'activité anti-oxydante <i>in vitro</i> des dérivés du 4-bromoacétophénone vis-à-vis du l'ABTS.....	91
10. L'activité anti-oxydante <i>in vitro</i> des dérivés de la benzoïne vis-à-vis du DPPH.....	93
11. L'activité anti-oxydante <i>in vitro</i> des dérivés de la benzoïne vis-à-vis du ABTS.....	94
12. L'activité anti-oxydante <i>in vitro</i> des dérivés de la curcumine vis-à-vis du DPPH.....	95
13. L'activité anti-oxydante <i>in vitro</i> des dérivés de la curcumine vis-à-vis du ABTS.....	96
14. L'activité anti-oxydante <i>in vitro</i> des dérivés de la pyrimidine-4,5-dicarboxylate vis-à-vis du DPPH	98
15. L'activité anti-oxydante <i>in vitro</i> des dérivés de la pyrimidine-4,5-dicarboxylate vis-à-vis du ABTS	99
16. L'activité antibactérienne <i>in vitro</i> des dérivés du 4-bromoacétophénone	101
17. L'activité antimicrobienne <i>in vitro</i> des dérivés de la benzoïne	102
18. L'activité antimicrobienne <i>in vitro</i> des dérivés de la curcumine	103

Résumé

“Synthèse, Caractérisation Structurales et Activité Biologique des Analogues de Purine et Pyrimidine”

Les systèmes hétérocycliques azotés, tels que la pyrimidine, la purine, l'imidazole et le pyrrole, se retrouvent dans de nombreuses substances naturelles et synthétiques caractérisées par des activités biologiques diversifiées. Ces substances sont des cibles stratégiques pour l'élaboration de nouveaux agents thérapeutiques. Dans le cadre de notre projet, nous visons à synthétiser de nouveaux analogues hétérocycliques et l'étude de leurs propriétés antioxydantes et antimicrobiennes.

Dans la première partie, nous avons développé la synthèse de nouveaux dérivés de pyrimidines et de purines, en mettant en œuvre des réactions de condensation et de cyclisation des nucléobases (cytosine, adénine et guanine) dans des conditions basiques, avec des agents électrophiles tels que la 4-bromoacétophénone, la benzoïne, la *curcumine* et le pyrimidine-4,5-dicarboxylate.

Dans la deuxième partie, Nous avons évaluée l'activité antioxydante et antimicrobienne des produits synthétisés. L'évaluation *in vitro* de l'activité antioxydante a été réalisé par la méthode de réduction du radical DPPH et ABTS. Les résultats obtenus montrent globalement que les molécules évaluées possèdent une réelle capacité antioxydante, certaines d'entre elles affichant même une activité supérieure à celle des antioxydants standards (acide ascorbique, BHT). L'évaluation *in vitro* de l'activité antimicrobienne a été réalisée à l'aide de la technique de diffusion sur disc ou des puits. Les résultats obtenus indiquent que les produits évalués présentent une sensibilité à l'égard de certains microorganismes.

La détermination structurale des produits synthétisés a été réalisée en utilisant diverses méthodes spectroscopiques IR, RMN¹H, RMN¹³C, et analyse élémentaire.

Mots-clés : Pyrimidine, Purine, Imidazole, Pyrrole, Réactions de condensation, Cyclisation, Activité antioxydante, Activité antimicrobienne.

Abstract

“Synthesis, Structural Characterisation and Biological Activity of Purine and Pyrimidine Analogues”

Heterocyclic nitrogen systems, such as pyrimidine, purine, imidazole and pyrrole, are found in many natural and synthetic substances with diverse biological activities. These substances are strategic targets for the development of new therapeutic agents. As part of our project, we aim to synthesise new heterocyclic analogues and study their antioxidant and antibacterial properties.

In the first part, we developed the synthesis of new pyrimidine and purine derivatives by carrying out nucleobase (cytosine, adenine and guanine) condensation and cyclisation reactions under basic conditions with electrophilic agents such as 4-bromoacetophenone, benzoin, curcumin and pyrimidine-4,5-dicarboxylate.

In the second part, we evaluated the antioxidant and antimicrobial activity of the synthesised products. In vitro evaluation of antioxidant activity was carried out using the DPPH and ABTS radical reduction method. Overall, the results show that the molecules evaluated have real antioxidant capacity, with some of them even displaying greater activity than standard antioxidants, such as ascorbic acid and BHT. The in vitro assessment of antimicrobial activity was carried out using the disc or well diffusion technique. The results obtained indicate that the products evaluated are sensitive to certain micro-organisms.

The structural determination of the synthesised heterocycles was carried out using various IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopic methods, and was confirmed by elemental analysis.

Keywords: Pyrimidine, Purine, Imidazole, Pyrrole, Condensation reactions, Cyclisation, Antioxidant activity, Antimicrobial activity.

الملخص

“توليف وتوصيف الهيكلي والنشاط البيولوجي لنظائر البيورين والبيريميدين”

توجد أنظمة النيتروجين الحلقية، مثل البيريميدين والبيورين والإيميدازول والبيرول، في العديد من المواد الطبيعية والاصطناعية ذات الأنشطة البيولوجية المتنوعة. هذه المواد هي أهداف استراتيجية لتطوير عوامل علاجية جديدة. وكجزء من مشروعنا، نهدف إلى تخليق نظائر حلقية غير متجانسة جديدة ودراسة خصائصها المضادة للأكسدة والمضادة للبكتيريا.

في الجزء الأول، قمنا بتطوير تخليق مشتقات البيريميدين والبيورين الجديدة عن طريق إجراء تفاعلات التكثيف والتركيب للنيوكلوباز (السيتوزين والأدينين والجوانين) في ظروف قاعدية مع 4-برومو أسيتوفينون والبنزوين والكرمين والبيريميدين-5،4-دي كربوكسيلات .

في الجزء الثاني، قمنا بتقييم النشاط المضاد للأكسدة والمضاد للميكروبات للمنتجات المصنعة. تم إجراء تقييم في المختبر للنشاط المضاد للأكسدة باستخدام طريقة الاختزال الجذري DPPH و ABTS بشكل عام، أظهرت النتائج أن الجزيئات التي تم تقييمها تتمتع بقدرة حقيقية مضادة للأكسدة، حتى أن بعضها أظهر نشاطاً أكبر من مضادات الأكسدة القياسية، تم إجراء التقييم في المختبر للنشاط المضاد للميكروبات باستخدام تقنية القرص أو الانتشار الجيد. تشير النتائج التي تم الحصول عليها إلى أن المنتجات التي تم تقييمها حساسة لبعض الكائنات الحية الدقيقة. تم التحقق من الخصائص الهيكلية لجميع المركبات المحضرة بطرق تحليل مختلفة كالأشعة تحت الحمراء، الرنين النووي المغناطيسي للبروتون و الكربون و مطياف الكتلة.

الكلمات المفتاحية : البيريميدين، البيورين، الإيميدازول، البيرول، تفاعلات التكثيف، التدوير، نشاط مضاد للأكسدة، نشاط مضاد للميكروبات.

INTRODUCTION GENERALE

La chimie des hétérocycles représente un domaine de recherche majeur si l'on considère le nombre important de publications depuis des années, notamment les hétérocycles azotés qui présentent des activités biologiques et pharmacologiques très intéressantes [1-2], ainsi que l'on retrouve comme squelette de base dans de nombreux composés naturels (végétale et animale), ou synthétiques [3].

Étant donné aux activités très variées de la majorité de ces molécules, les chercheurs s'investissent continuellement dans la recherche de nouvelles voies d'accès à ce type de composés ainsi qu'aux leurs potentiels biologiques.

Par ailleurs, une importance significative a été mise sur la synthèse et l'étude biologique des composés hétérocycliques dérivés de pyrimidine [1](#), purine [2](#), imidazole [3](#) et pyrrole [4](#) en raison de leurs propriétés pharmacologiques diversifiées, notamment en tant qu'agents anti-inflammatoires [4-6], antiviraux [7-9], antimicrobiens [10-11], et anticancéreux [12-15].

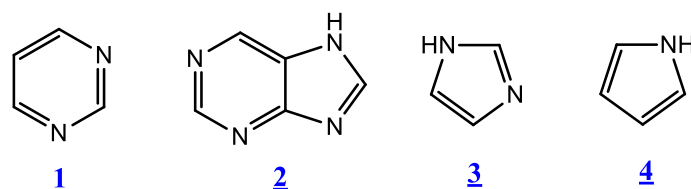


Figure 1. Structure de pyrimidine, purine, imidazole, pyrrole

De nombreuses recherches bibliographiques sur les composés poly-hétérocycliques comportant ces motifs azotés ont montré que ces dérivés occupent une place prédominante dans l'industrie pharmaceutique.

Ce travail fait partie de notre axe de recherche qui vise principalement l'élaboration de nouveaux composés hétérocycliques et poly-hétérocycliques d'intérêt biologique par le développement de nouvelles méthodes de synthèse, ainsi qu'à l'évaluation de leur potentiel biologique en tant qu'agents antioxydants et antimicrobiens.

Ce manuscrit se comporte de quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, nous offrirons un aperçu bibliographique résumant l'importance pharmacologique et thérapeutique des produits hétérocycliques, y compris les pyrimidines, purines, imidazoles et pyrroles ainsi que leurs analogues fusionnés, tels que l'imidazo-pyrimidines, imidazo-purines, pyrimido-pyrimidines, pyrimido-purines.

Le deuxième chapitre sera consacré à la synthèse, la caractérisation structurale et physicochimique des composés hétérocycliques synthétisés (pyrimidines, purines, imidazoles

et pyrroles), ainsi que de leurs analogues (imidazo-pyrimidines, imidazo-purines, pyrimido-pyrimidines et pyrimido-purines).

Le troisième chapitre présentera les résultats des tests biologiques (activités antioxydantes et antimicrobiennes) des dérivés synthétisés.

Le quatrième chapitre regroupe les protocoles expérimentaux ainsi que les caractéristiques structurales des produits obtenus.

Les stratégies de synthèse proposées pour la préparation de nouveaux composés poly-hétérocycliques sont résumées dans les schémas synoptiques suivants.

Schéma synoptique 1

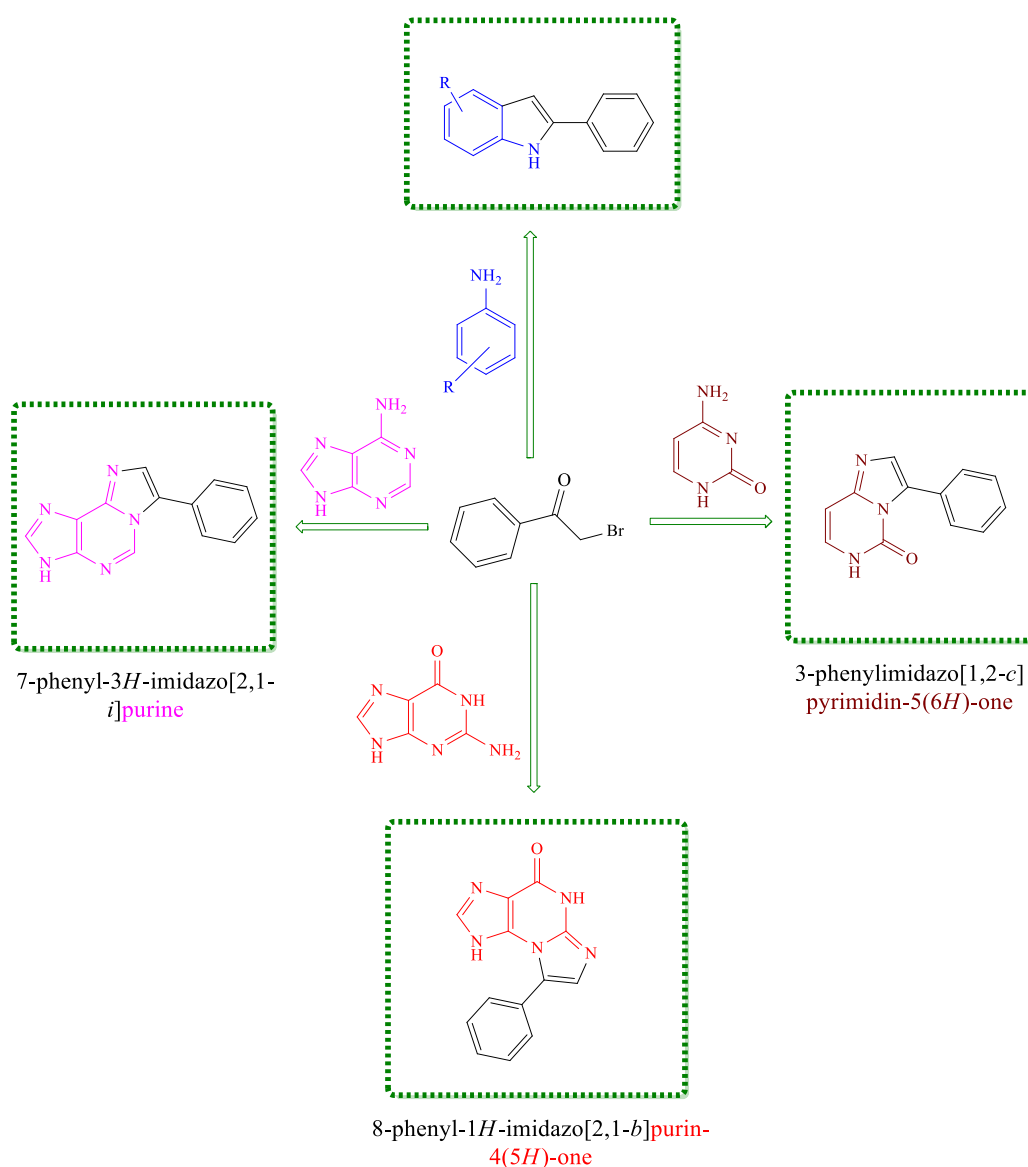


Schéma synoptique 2

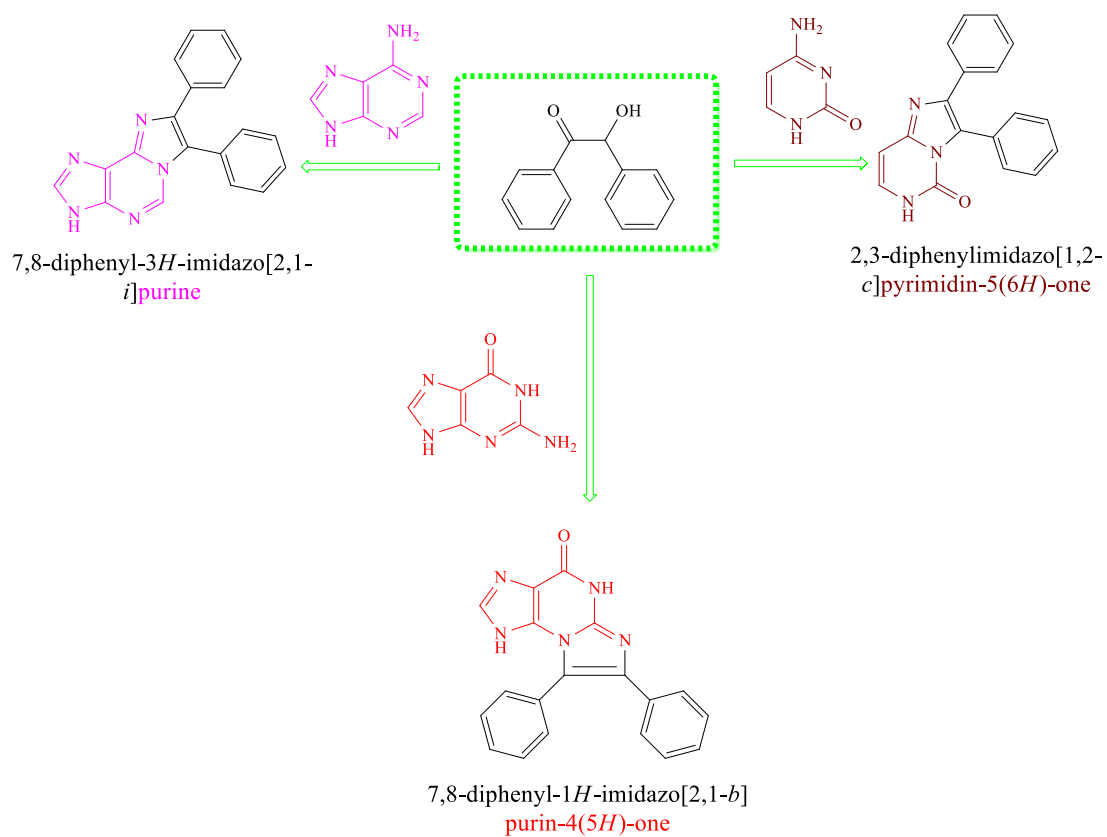


Schéma synoptique 3

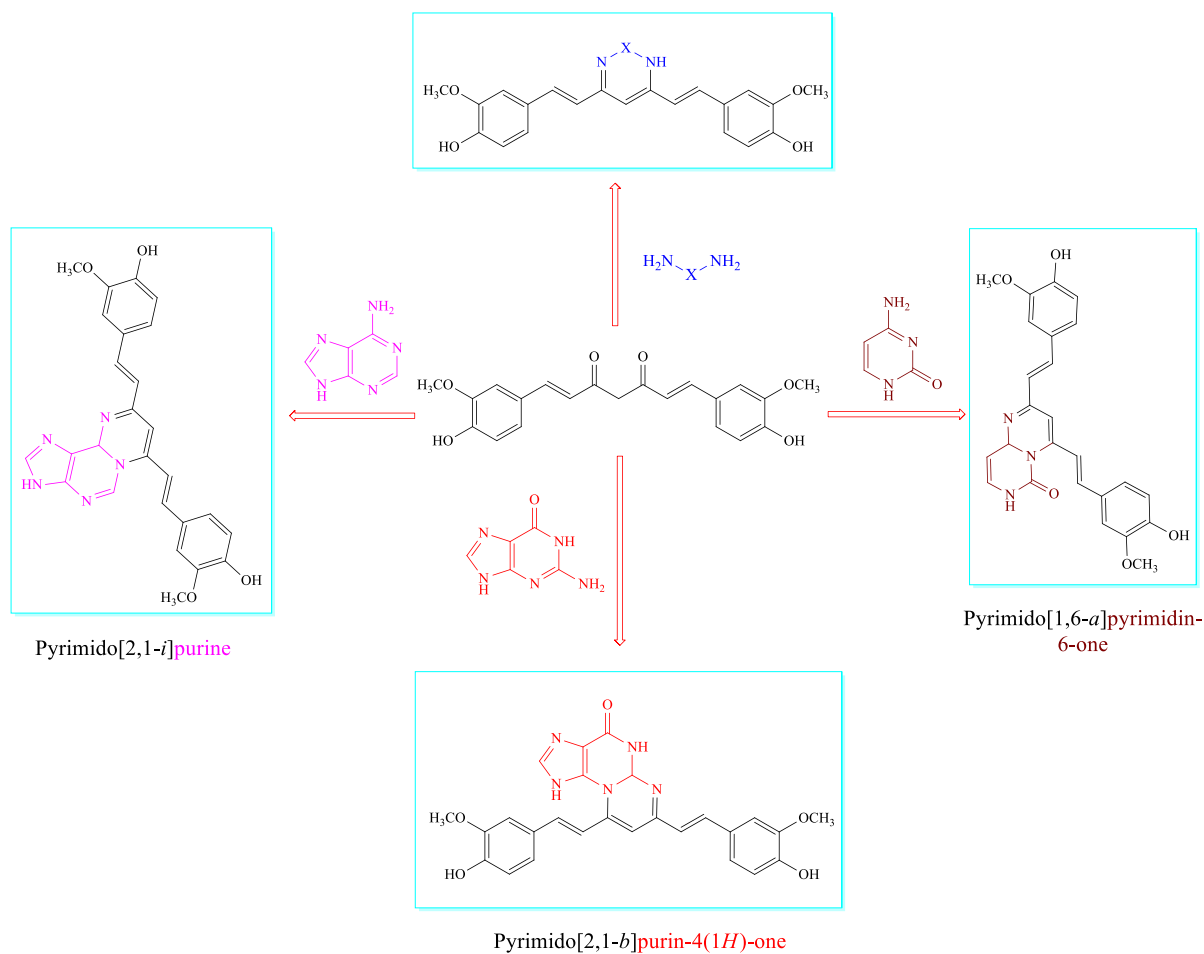
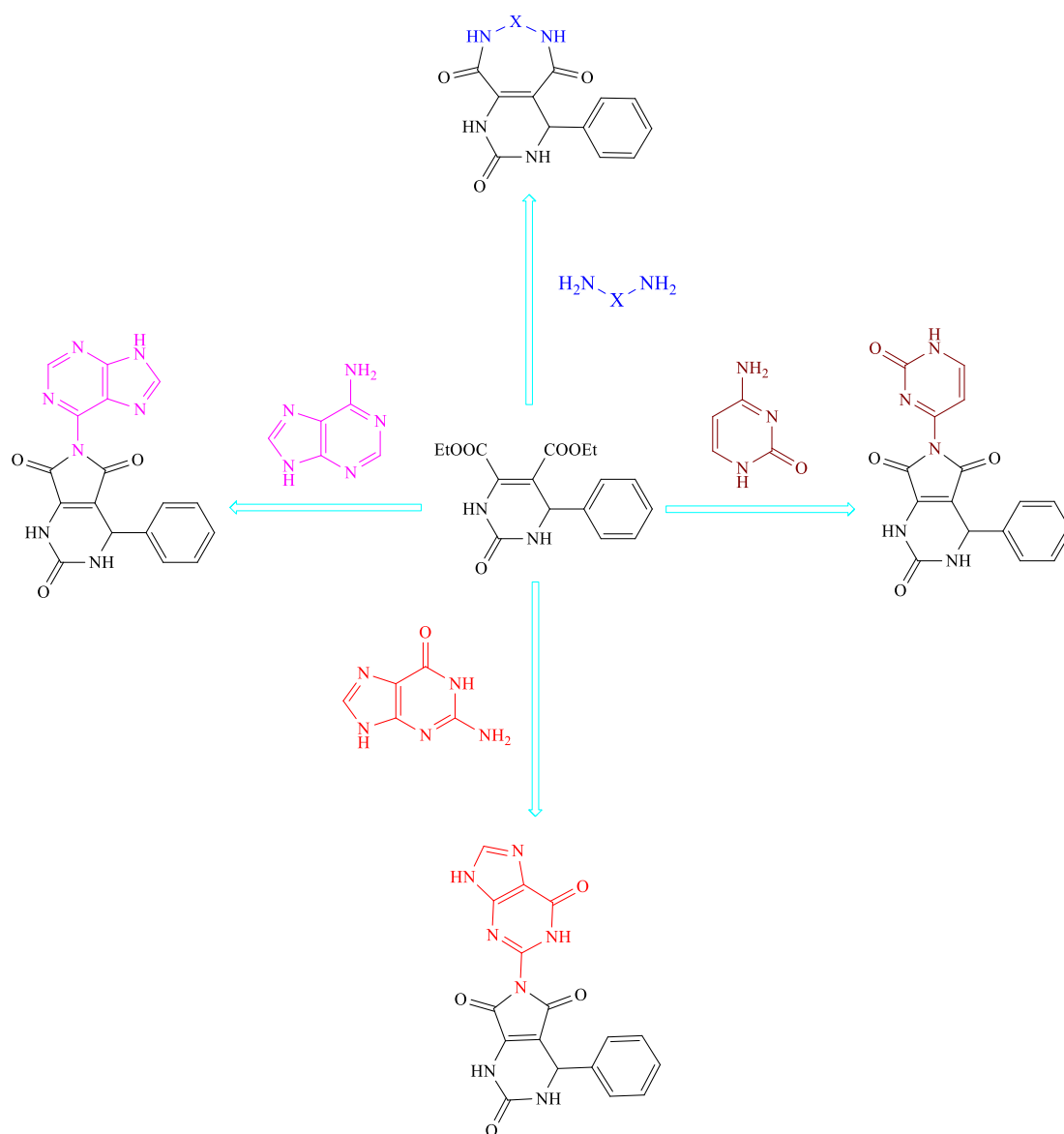


Schéma synoptique 4



Références bibliographiques

- [1] Bondock, S.; Fadaly, W.; & Metwally, M. A. "Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazole, thiophene and pyrazole derivatives containing benzothiazole moiety". *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 45(9), pp. 3692-3701. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.05.018>
- [2]. Musser, J. H.; Brown, R. E.; Loev, B.; Bailey, K.; Jones, H.; Kahen, R.; ...& Leibowitz, M. "Synthesis of 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-5-yl)benzo heterocycles. A novel series of orally active antiallergic agents". *Journal of Medicinal Chemistry*, **1984**, 27(2), pp.121-125. <https://doi.org/10.1021/jm00368a004>
- [3]. Sathisha, K.R.; Gopal, S.; & Rangappa, K.S. "Biological activities of synthetic pyrimidine derivatives". *World Journal of Pharmaceutical Research*, **2016**, 5(2), pp. 1467-1491.
- [4]. Bhalgat, C.M.; Ali, M.I.; Ramesh, B.; & Ramu, G. "Novel pyrimidine and its triazole fused derivatives: Synthesis and investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity". *Arabian Journal of Chemistry*, **2014**, 7(6), pp. 986-993. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.12.021>
- [5]. Huang, Y.; Zhang, B.; Li, J.; Liu, H.; Zhang, Y.; Yang, Z.; & Liu, W. "Design, synthesis, biological evaluation and docking study of novel indole-2-amide as anti-inflammatory agents with dual inhibition of COX and 5-LOX". *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2019**, 180, pp. 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.004>
- [6]. Kaminski J.J.; Solomon D.M.; Conn D.J.; Wong S.C.; Chiu P.J.; Massa T.; Siegel M.I.; Watnick A.S. "Antiinflammatory activity of a series of substituted 2,3-dihydro-6-hydroxypyrimido[2,1-f]purine-4,8(1H,9H)-diones". *Journal of Medicinal Chemistry*, **1989**, 32(5), pp.1118-27. <https://doi.org/10.1021/jm00125a029>
- [7]. Pertusat, F.; Serpi, M.; McGuigan, C. "Medicinal chemistry of nucleoside phosphonate prodrugs for antiviral therapy". *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, **2012**, 22(5), pp.181-203. <https://doi.org/10.3851/IMP2012>
- [8]. Kasralikar, H.M.; Jadhavar, S.C.; & Bhusare, S.R. "Synthesis and molecular docking studies of oxochromenyl xanthenone and indolyl xanthenone derivatives as anti-HIV-1 RT inhibitors". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2015**, 25(18), pp.3882-3886. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.07.050>

- [9]. Sanghvi, Y.S.; Larson, S.B.; Matsumoto, S.S.; Nord, L.D.; Smee, D.F.; Willis, R.C.; Avery, T.L.; Robins, R.K.; Revankar, G.R. “Antitumor and antiviral activity of synthetic alpha- and beta-ribonucleosides of certain substituted pyrimido[5,4-d]pyrimidines: a new synthetic strategy for exocyclic aminonucleosides”. *Journal of Medicinal Chemistry.*, **1989**, 32(3), pp. 629-637. <https://doi.org/10.1021/jm00123a022>
- [10]. Chen, P.J.; Yang, A.; Gu, Y.F.; Zhang, X.S.; Shao, K.P.; Xue, D.Q.; ... & Liu, H.M. “Synthesis, in vitro antimicrobial and cytotoxic activities of novel pyrimidine–benzimidazol combinations”. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, **2014**, 24(12), pp. 2741-2743. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.04.037>
- [11]. Kanawade, S.B.; Toche, R.B.; & Rajani, D.P. “Synthetic tactics of new class of 4-aminothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carbonitrile derivatives acting as antimicrobial agents”. *European Journal of Medicinal Chemistry.*, **2013**, 64, pp. 314-320. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.03.039>
- [12]. Revankar, G.R.; Hanna, N.B.; Imamura, N.; Lewis, A.F.; Larson, S.B.; Finch, R.A.; ... & Robins, R.K. “Synthesis and in vivo antitumor activity of 2-amino-9H-purine-6-sulfenamide,-sulfinamide, and-sulfonamide and related purine ribonucleosides”. *Journal of Medicinal Chemistry.*, **1990**, 33(1), pp. 121-128. <https://doi.org/10.1021/jm00163a020>
- [13]. Gupta, P.; & Gupta, J.K. “Synthesis of bioactive imidazoles: a review”. *Chemical Sciences Journal.*, **2015**, 6(2), pp. 1-12. <https://doi.org/10.4172/2150-3494.100091>
- [14]. Khalifa, M. E. “Design, synthesis and molecular docking study of new purine derivatives as Aurora kinase inhibitors”. *Journal of Molecular Structure.*, **2021**, 1229, pp.129843. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129843>
- [15]. Zagórska, A.; Czopek, A.; Mielczarek-Put, M.; Struga, M.; & Bajda, M. “Synthesis and biological evaluation of mono-and tri-heterocyclicazole derivatives as anticancer agents”. **2020**, <https://doi.org/10.3390/ECMC2020-07385>

Chapitre I

***RAPPEL SUR LES INTERETS BIOLOGIQUES DES
PYRIMIDINES, PURINES, IMIDAZOLES, PYRROLES ET
LEURS ANALOGUES : IMIDAZO-PYRIMIDINES, IMIDAZO-
PURINES, PYRIMIDO-PYRIMIDINES, PYRIMIDO-PURINES.***

Introduction

Les hétérocycles azotés suscitent l'intérêt des chimistes depuis longtemps, en raison de leurs nombreuses applications dans le domaine pharmacologique. Dans ce chapitre, nous ferons un résumé des propriétés biologiques et/ou thérapeutiques de certains hétérocycles azotés, tels que les pyrimidines, les purines, les imidazoles et les pyrroles, ainsi que de leurs analogues, à savoir les imidazo-purines, les imidazo-pyrimidines, les pyrimido-pyrimidines et les pyrimido-purines.

I. Propriétés biologiques et thérapeutiques des pyrimidines, purines, imidazoles et pyrroles

I.1. Intérêts biologiques et thérapeutiques des pyrimidines

La présence de bases pyrimidiques dans l'uracile, la cytosine et la thymine, qui constituent des éléments essentiels de l'ADN et de l'ARN dans les acides nucléiques, est l'une des raisons de leur large utilisation thérapeutique [1].

I.1.1. Activité antivirale

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) est l'agent responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), utilise une transcriptase inverse (RT) qui joue un rôle primordial dans son cycle de vie réplcatif. Jusqu'à présent, cette enzyme a été l'une des cibles chimio thérapeutiques les plus importantes dans la lutte contre les infections [2-3].

Le 2,3-dideoxycytidine (DDC) [5](#) (**Fig. 2**), c'est un analogue nucléosidique de l'uracile recommandé dans le traitement du SIDA, ce composé inhibant la transcriptase inverse virale du VIH-1 [4].

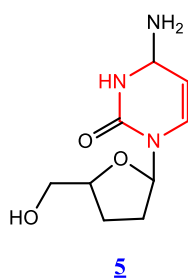


Figure 2. Nucléoside modifié à base de pyrimidine comme inhibiteurs du VIH-1

L'équipe de D.L. Guo, a synthétisé une nouvelle série de 5,6-dihydroxypyrimidine et criblé pour leurs activités anti-VIH. Les composés [6](#) et [7](#) (**Fig. 3**) ont démontré une bonne activité anti-VIH avec des valeurs IC_{50} de 0,14 et 0,15 μ M respectivement [5].

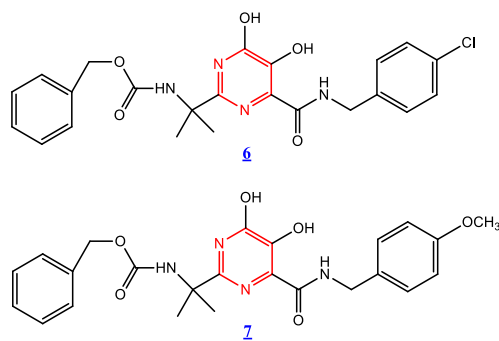


Figure 3. Pyrimidines comme anti-VIH

I.1.2 Activité anti-inflammatoire

Dans un effort pour développer de nouveaux agents anti-inflammatoires, en 2014, C.M. Bhalgat, et ses collègues ont synthétisé deux séries de dérivés pyrimidiques. Les résultats ont indiqué que le produit **8** (Fig. 4) présentait une activité significative, attribuée à la présence du groupement OCH_3 dans sa structure [6].

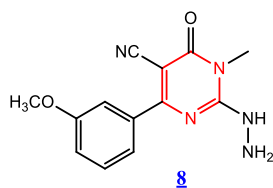


Figure 4. Structure de pyrimidine anti-inflammatoire

Récemment, P.K. Ashish, et *al.* ont préparé une série de produits basée sur la réaction de Suzuki-Miyaura, qui a été évaluée pour son effet anti-inflammatoire. Les composés finaux **9**, **10**, et **11** (Fig. 5) ont été révélés être de puissants agents anti-inflammatoires [7].

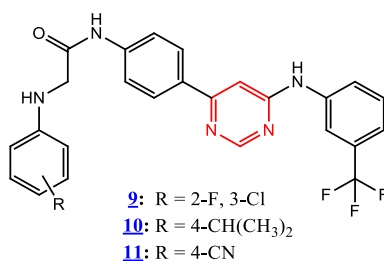


Figure 5. Pyrimidines anti-inflammatoires

I.1.3 Activité antimicrobienne

De nombreux micro-organismes présentent un danger pour la santé humaine. La surconsommation d'antibiotiques a amené ces micro-organismes à développer une certaine

résistance qui provoque des intoxications alimentaires. Il est donc très intéressant de chercher des alternatives à ces produits.

B. Ichrak, et *al.* ont synthétisé une nouvelle série de pyrimidine qu'ils ont ensuite évaluée pour leur activité antibactérienne contre certaines souches pathogènes. Le dérivé **12** (Fig. 6) a montré une activité significative envers tous les micro-organismes [8].

Plus récemment, une nouvelle série de 2-amino-5-cyano-6-hydroxy-4-aryl pyrimidine a été synthétisée dans le but d'évaluer leur activité antifongique et antimicrobienne. Le dérivé cyanpyrimidine **13** (Fig. 6) a montré des résultats positifs [9].

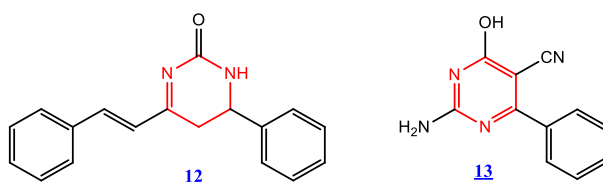


Figure 6. Structures de pyrimidines antimicrobiennes

I.1.4. Activité antituberculeuse

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par le *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), qui est devenue l'une des maladies les plus graves et les plus répandues au monde.

L'équipe de R. Chikhale, a étudié la synthèse et l'activité antituberculeuses d'une nouvelle série de benzothiazolyl pyrimidine-5-carboxamides dans le cadre de développer de nouveaux agents antituberculeux. Les trois dérivés **14**, **15** et **16** (Fig. 7) ont signalé une activité d'inhibition significative vis-à-vis la souche *M. tuberculosis* (H37Rv) avec des CMI de 0.08, 0.09 et 0.08 μ M [10].

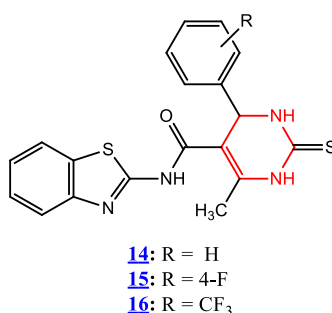


Figure 7. Pyrimidines antituberculeuses

I.2. Propriétés biologiques et thérapeutiques des purines

Les purines, également appelées imidazo[4,5-d]pyrimidine, ont de nombreuses applications biologiques et pharmacologiques qui ont enrichi la littérature par leurs diverses applications

pharmacologiques et biologiques. Ils sont généralement utilisés comme antiviraux, anti-inflammatoires, anticancéreux et antimicrobiens.

I.2.1. Activité anti-cancéreuse

Le cancer est la deuxième principale cause de mortalité à l'échelle mondiale après les maladies cardiovasculaires, malgré une variété de traitements comme la chimiothérapie. Le fludarabine **17** (Fig. 8) (analogue nucléosidique de l'adénine), couramment connu sous le nom de Fludara, synthétisée en 1960, est un médicament anti-cancéreux destiné principalement au traitement de la leucémie lymphoïde chronique [11].

De même, un grand nombre de nouveaux nucléosides puriques ont été élaborés et testés *in vivo* pour leurs propriétés anti-leucémiques. Le Sulfinosine ([R,S]-2-amino-9-β-D-ribofuranosylpurine-6-sulfinamide) **18** (Fig.8) était l'un des composés nouvellement synthétisés les plus efficaces qui a été sélectionné pour poursuivre la recherche anticancéreuse [12].

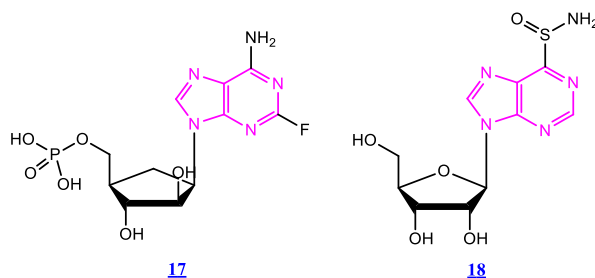


Figure 8. Structures du Fludarabine et Sulfinosine

I.2.2. Activité antivirale

Les hépatites aiguës ou chroniques représentent un énorme défi pour la santé publique à l'échelle mondiale. En ce moment, il existe plusieurs analogues nucléosidiques qui présentent une efficacité importante pour inhiber ce risque viral.

L'acyclovir **19** (Fig. 9), est le premier analogue nucléosidique commercialisé (découvert en 1977) indiqué dans le traitement de l'herpès simplex (HSV type 1 et 2) [13].

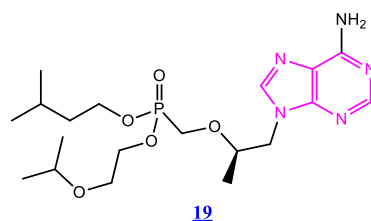


Figure 9. Structure de l'acyclovir

De plus, nous pouvons citer les prodrogues d'acyclonucleosides phosphonates de l'adénine comprenant l'adefovir dipivoxil [20](#) et le tenofovir disoproxil fumarate [21](#). Ils sont approuvés pour traiter l'hépatite B [[14](#)].

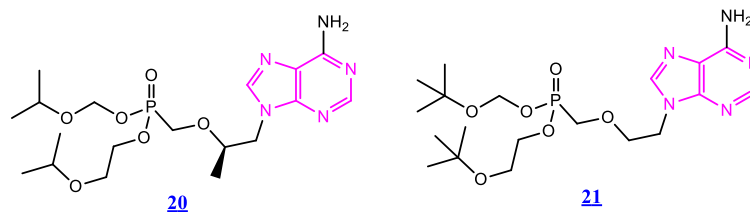


Figure 10. Analogues nucléosidiques approuvés comme agents anti-VHB

I.2.3. Activité antituberculeuse

Le traitement de la tuberculose, qui a été déclarée une urgence mondiale par l'OMS en 1993, peut entraîner des phénomènes de résistance importants. En plus des traitements antituberculeux déjà développés, certaines séries de purines ont démontré leur efficacité. Les thiopurines [22](#) et [23](#) synthétiques et l'agélasine [24](#) (**Fig. 11**), ainsi que certains de ses analogues synthétiques, sont tous issus d'une éponge marine appartenant à la famille Agelas [[15-18](#)].

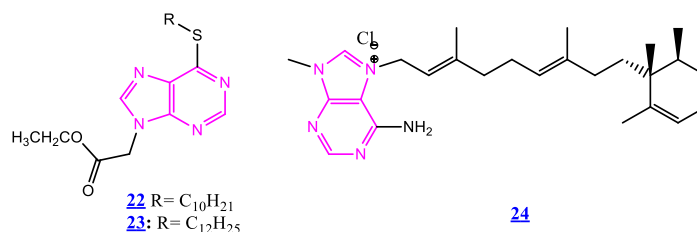


Figure 11. Purines comme agents antituberculeuse

I.3. Intérêts biologique et thérapeutique d'imidazole

I.3.1. Imidazole en tant qu'agent anticancéreux

La littérature présente plusieurs travaux sur la synthèse des dérivés d'imidazole, mettant en évidence leur potentiel significatif en tant qu'agents anticancéreux. Parmi les agents très prometteurs, le Fadrozole [25](#) (**Fig. 12**) un inhibiteur de l'enzyme cytochrome P450, le Tipifarnib [26](#) et le Dacarbazine [27](#) (**Fig. 12**) qui ont prouvé leur utilité en chimiothérapie [[19](#)].

O. Yusuf, et *al* ont synthétisé une série de nouveaux dérivés d'imidazole-(Benz)azole et d'imidazole épipérazine afin d'étudier l'activité anticancéreuse. Les deux dérivés [28](#) et [29](#) (**Fig. 12**) ont montré l'activité inhibitrice la plus puissante [[20](#)].

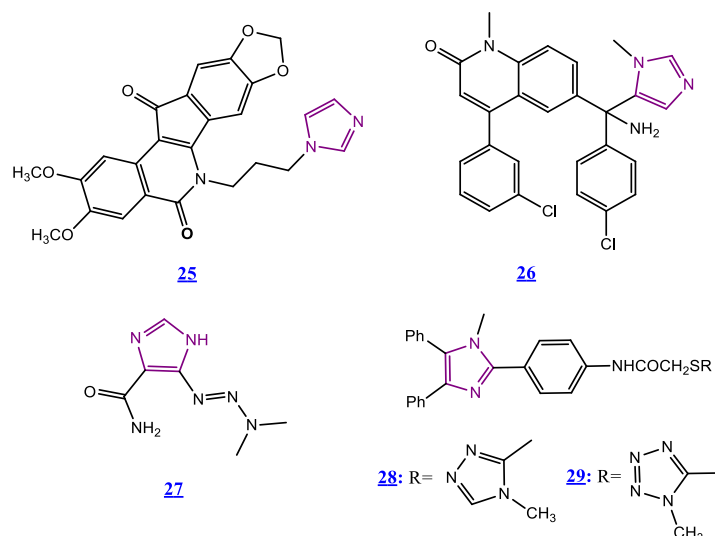


Figure 12. Agents anticancéreux à base d'imidazole

I.3.2. Activité antifongique

Les imidazoles représentent une classe importante d'agents antifongiques. Le Clotrimazole [30](#) (**Fig. 13**) qui a été commercialisé pour la première fois en 1972, est un antifongique à large spectre qui est principalement utilisé pour traiter les maladies contagieuses de la peau (candidose cutanée) [\[21\]](#).

D. Zampieri, et *al.* ont synthétisé des dérivés de bis-imidazole [31](#) (**Fig. 13**) et ont criblé leur activité antifongique contre *Candida albicans*. La majorité des composés ont présenté une activité modérée par rapport au Miconazole utilisé comme référence [\[22\]](#).

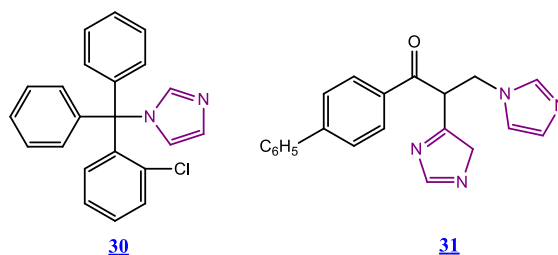


Figure 13. Agents antifongiques à base d'imidazole

I.3.3. Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antituberculeux

Des recherches sur les imidazoles en tant qu'antituberculeux sont actives pour créer des agents plus efficaces. Récemment, G. Preeti, et *al.* ont démontré que les dérivés 1*H*-imidazoles [32](#) et [33](#) (**Fig. 14**) sont des agents antituberculeux contre les souches de *M. tuberculosis* résistantes aux médicaments [\[23\]](#).

Ainsi, l'importance de cette catégorie de molécules biologiquement actives a encouragé J. Pandey, et *al.* à se consacrer à la synthèse des imidazoles afin de criblés contre *M. tuberculosis* où le produit [34](#) a montré une bonne activité [24].

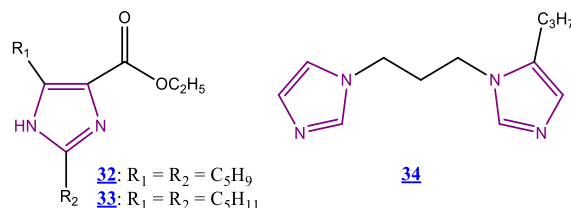


Figure 14. Nouveaux agents antituberculeux à base d'imidazole

I.4. Activités biologiques des dérivés de pyrrole

I.4.1. Activité anti-coccidiose

Les dérivés de 2,3-diarylpyrrole ont été examinés *in vitro* et *in vivo* pour leur efficacité anticoccidienne. Le dérivé substitué par la diméthylamine [35](#) (Fig. 15) s'est avéré être le plus puissant inhibiteur d'*Eimeria tenella* [25].

De même, les dérivés N-substitués du 2,3-diarylpyrrole ont également été évalués contre des souches de poulets Eimeriains, parmi lesquelles les dérivés 5-(*N*-méthyl, *N*-éthyl et *N*-méthyl azétidine méthyl) pipéridyle [36-38](#) (Fig. 15) se sont avérés être les plus puissants avec un large spectre d'activité [26].

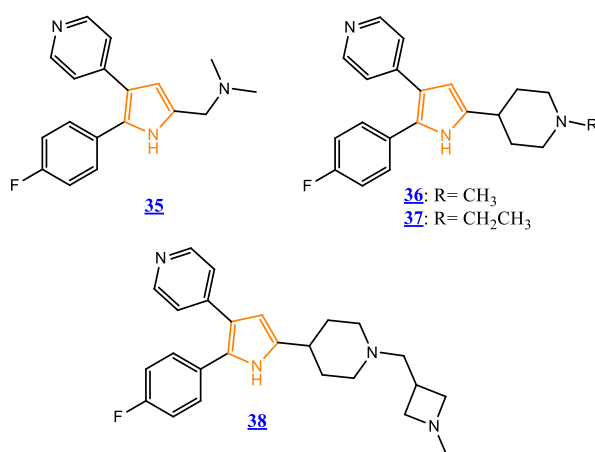


Figure 15. Structure des dérivés de pyrrole (anti-coccidiose)

I.4.2. Activité anticonvulsivante et antipsychotique

Des recherches axées vers la synthèse d'anticonvulsivants et d'antipsychotiques potentiels effectués par l'équipe de A. Idhayadhulla, révèlent que les composés [39](#) et [40](#) (Fig. 16) ont une

bonne activité anticonvulsivante qui peuvent donc être utilisés pour développer des composés antiépileptiques principaux [27].

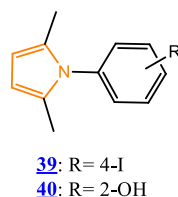


Figure 16. Structure des pyrroles anticonvulsivants et antipsychotiques

II. Propriétés biologiques des imidazo-pyrimidines, imidazo-purines, pyrimido-pyrimidines, pyrimido-purines

II.1. Activités biologiques des imidazo-pyrimidines

II.1.1. Activité antimicrobienne

Les imidazo-pyrimidines ont très souvent été étudiées pour leurs activités contre les microorganismes. L'équipe de P.J. Chen, décrit une série de 2-[[*(1H*-benzo[d]imidazol-2-ylmethyl)thio]-6-methylpyrimidines qui se distinguent par leurs propriétés antimicrobiennes. Les résultats indiquent que ces molécules et notamment les deux composés **41** et **42** (Fig. 17) présentent des activités antibactériennes sur des bactéries G^+ (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), G^- (*Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*), ainsi que des activités antifongiques sur *Candida albicans* [28].

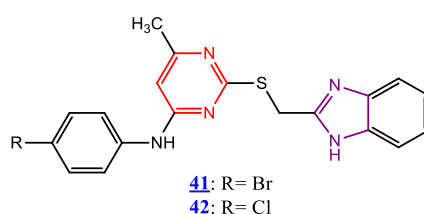


Figure 17. Analogues de imidazo-pyrimidine comme agent antimicrobiennes

II.1.2. Propriété anti-tumorale

Une attention considérable a été portée sur les dérivés de imidazo[1,5-a]pyrimidine en raison de leur potentiel en tant qu'agent-tumoral.

Dans une étude, les dérivés 1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidine ont été testés pour leur activité antitumorale vis-à-vis de la leucémie de souris L1210 et orale humaine lignées cellulaires KB de carcinome épidermoïde. Le composé **43** (Fig. 18) présentait une forte activité contre les cellules L1210 et KB [29].

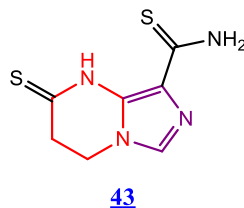


Figure 18. Imidazo[1,5-a]pyrimidine comme agent antitumorale

II.2. Potentiels biologiques des imidazo-purines

II.2.1. Activité anticancéreuse

Khalifa, M.E. [30] a synthétisé et évalué l'activité anticancéreuse des imidazo[2,1-f]purines substituées. Le dérivé **44** (Fig. 19) a présenté une activité inhibitrice intéressante vis-à-vis des lignées cellulaires du cancer du sein (SKBR3).

Le groupe de S. Pelliccia a élaboré des dérivés d'imidazo-purines comme des agents anticancéreux ciblant les ligands G-quadruplexes (G4). Les tests biologiques ont révélé que le composé **45** (Fig. 19) offre une meilleure réponse anticancéreuse [31].

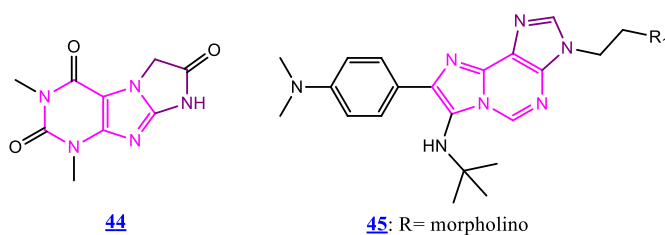


Figure 19. Imidazo-purines anticancéreux

II.2.2. Comme antagonistes des récepteurs de l'adénosine A1

L'adénosine est associée à diverses pathologies, notamment la maladie de Parkinson (MP) et l'ischémie [32].

De nombreuses recherches ont été menées sur les récepteurs de l'adénosine. Le groupe de V. Ozola, ont synthétisée une nouvelle série de 2-phénylimidazo[2,1-i]purin-5-one contenant de l'imidazoline. Ils ont prouvé que le produit **46** (Fig. 20) agit de manière puissante contre le récepteur d'adénosine humain (A1) [33].

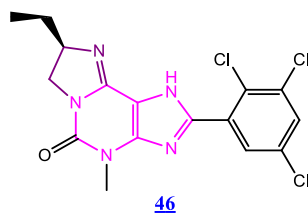


Figure 20. Imidazo- purine comme antagonistes des récepteurs de l'adénosine humain (A1)

II.3. Propriétés biologiques des pyrimido-pyrimidine

II.3.1. Inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton

Pour l'instant, les pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-diones sont en train d'être développés cliniquement pour inhiber la tyrosine kinase de Bruton (TKB) [34]. En 2019, Y. Diao, et *al.* ont découvert que les deux dérivés [47](#) et [48](#) (**Fig. 21**) ont des activités inhibitrices intéressantes sur la TKB responsable du développement des cellules lymphocyte B [35].

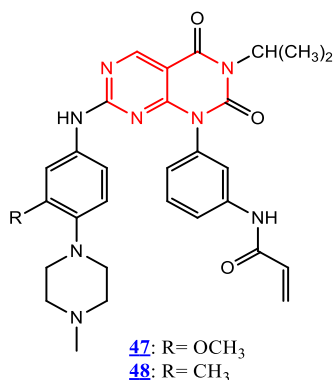


Figure 21. Inhibiteurs de TKB

II.3.2. Activité antivirale

Les dérivés de 4-méthoxy/amino-8-(beta-D ribofuranosylamino)pyrimido[5,4-d]pyrimidines ont été synthétisés et évalués par Y.S. Sanghvi et *al.* [36]. Les deux dérivés [49](#) et [50](#) (**Fig. 22**) ont présenté des activités antivirales très intéressantes vis-à-vis de tous les types de virus testés comme l'adénovirus-2, l'herpès de type 2 (HSV-2) et le rhino-1A.

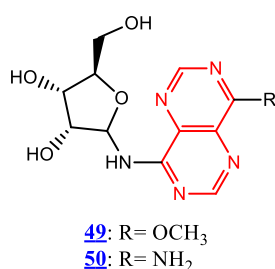


Figure 22. Pyrimido-pyrimidine comme agents antiviraux

II.4. Propriétés biologiques des pyrimido-purines

II.4.1. Propriété anticancéreuse

L'enzyme thymidine phosphorylase, qui fait partie de la famille des glycosyltransférases, est responsable de la conversion de la thymidine en thymine. Cette enzyme est particulièrement sensibilisée au cancer de la vessie [37].

En 2020, A. Zagórska et *al.* ont montré que les deux composés [51](#) et [52](#) (**Fig. 23**) présentent des activités inhibitrices intéressantes contre la thymidine phosphorylase [\[38\]](#).

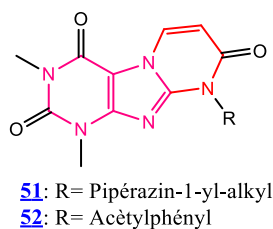


Figure 23. Pyrimido-purines comme agents anticancéreux

II.4.2. Activité anti-inflammatoire

J.J. Kaminski et *al.* ont rapporté des dérivés fusionnés pyrimido[2,1-f]purine-4,8(1*H*,9*H*)-diones portant un groupement hydroxyle ont été élaborés et évalués pour leur activité anti-inflammatoire *in vitro*. Le composé [53](#) (**Fig. 24**) présentait le meilleur profil anti-inflammatoire en inhibant les COX-1 et COX-2 [\[39\]](#).

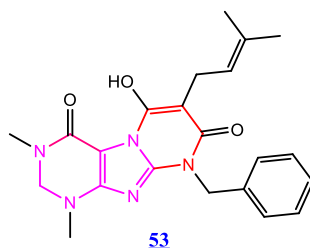


Figure 24. Pyrimido-purine comme inhibiteur de COX-1 et COX-2

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons exposé les propriétés biologiques et pharmacologiques des pyrimidines, purines, imidazoles, pyrroles, ainsi que de leurs analogues fusionnés (imidazo-pyrimidines, imidazo-purines, pyrimido-pyrimidines, pyrimido-purines).

Ces exemples illustrent l'importance biologique et les implications pharmacologiques présentées par ces motifs hétérocycliques.

Références

- [1]. Bhavanam, L.R.; Kotra, V.; Mule, S.R.; Krishna Khandapu, B.M.; Bollikolla, H. B. “Synthesis, Characterization, Anticancer and Antimicrobial Activity Studies of Novel Isomeric 2,4-Disubstituted Ureide Derivatives of Pyrimidinopiperidines”. *ChemistrySelect.*, **2019**, 4(1), pp. 441–450. <https://doi.org/10.1002/slct.201803294>
- [2]. Horwitz, J. P.; Chua, J.; Noel, M. “Nucleosides. V. The Monomesylates of 1-(2'-Deoxy- β -D-lyxofuranosyl) thymine1,2”. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29(7), pp. 2076-2078. <https://doi.org/10.1021/jo01030a546>
- [3]. Howard, M.T.; Satoshi, M. “Viral RNA-dependent DNA Polymerase: RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of Rous Sarcoma Virus”. *Nature.*, **1970**, 226(5252), pp. 1211–1213. <https://doi.org/10.1038/2261211a0>
- [4]. Asif, M. “Chemistry and biological potential of pyrimidine derivatives: study of nucleosides with pyrimidines”. *Org. Med. Chem. I. J.*, **2017**, 2(5), pp. 113-124. <https://doi.org/10.19080/OMCIJ.2017.02.555598>
- [5]. Guo, D.L.; Zhang, X.J.; Wang, R.R.; Zhou, Y.; Li, Z.; Xu, J.Y.; Chen, K.X.; Zheng, Y.T.; Liu, H. “Structural modifications of 5,6-dihydropyrimidines with anti-HIV activity”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22(23), pp. 7114–7118. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.09.070>
- [6]. Bhalgat, C.M.; Irfan Ali, M.; Ramesh, B.; Ramu, G. “Novel pyrimidine and its triazole fused derivatives: Synthesis and investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity”. *Arab. J. Chem.*, **2014**, 7(6), pp. 986–993. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.12.021>
- [7]. Ashish P. K.; Girish D.H.; Rajesh H.T.; Atish H.R.; Satish S.B.; Vandana M. K. “A novel pyrimidine derivatives with aryl urea, thiourea and sulfonamide moieties: Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial evaluation”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22(10), pp. 3445–3448. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.092>
- [8]. Bouguessa, I.; Aber, M.; Khier, N.; Dehamchia, M.; Bayou, S.; Régaïnia, Z. “WaterMediated Synthesis, Antibacterial and Antioxidant Evaluation of New Fused Pyrimidopyrimidine and Pyrimido-purines Derived From Nucleobases”. *Curr. Green Chem.*, **2023**, 11(1), pp. 75-83. <https://dx.doi.org/10.2174/2213346110666230720152024>

- [9]. Deshmukh, M.B.; Salunkhe, S.M.; Patil, D.R.; Anbhule, P.V. “A novel and efficient one step synthesis of 2-amino-5-cyano-6-hydroxy-4-aryl pyrimidines and their anti-bacterial activity”. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44(6), 2651–2654.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.018>
- [10]. Chikhale, R.; Menghani, S.; Babu, R.; Bansode, R.; Bhargavi, G.; Karodia, N.; Rajasekharan, M.V.; Paradkar, A.; Khedekar, P. “Development of selective DprE1 inhibitors: Design, synthesis, crystal structure and antitubercular activity of benzothiazolylpyrimidine-5-carboxamides”. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 96, pp. 30–46.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.011>
- [11]. Revankar, G.R.; Hanna, N.B.; Imamura, N.; Lewis, A. F.; Larson, S.B.; Finch, R.A.; Avery, T.L.; Robins, R.K. “Synthesis and in vivo antitumor activity of 2-amino-9H-purine-6-sulfenamide, -sulfinamide, and -sulfonamide and related purine ribonucleosides”. *J. Med. Chem.*, **1990**, 33(1), pp. 121–128.
<https://doi.org/10.1021/jm00163a020>
- [12]. Hocek, M.; Holý, A.; Votruba, I.; Dvořáková, H. “Synthesis and Cytostatic Activity of Substituted 6-Phenylpurine Bases and Nucleosides: Application of the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions of 6-Chloropurine Derivatives with Phenylboronic Acids”. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43(9), pp. 1817–1825.
<https://doi.org/10.1021/jm991167+>
- [13]. Pertusati, F.; Serpi, M.; McGuigan, C. “Medicinal Chemistry of Nucleoside Phosphonate Prodrugs for Antiviral Therapy”. *Antivir. Chem. Chemother.*, **2012**, 22(5), pp. 181–203. <https://doi.org/10.3851/IMP2012>
- [14]. Derse, D.; Cheng, Y.C.; Furman, P.A.; St Clair, M.H.; Elion, G.B. “Inhibition of purified human and herpes simplex virus-induced DNA polymerases by 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine triphosphate . Effects on primer-template function”. *J. Biol. Chem.*, **1981**, 256(22), pp. 11447–11451.
[https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)68420-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)68420-6)
- [15]. Bakkestuen, A.K.; Gundersen, L.L.; Langli, G.; Liu, F.; Nolsøe, J.M. “9-Benzylpurines with inhibitory activity against *Mycobacterium tuberculosis*”. *Bioorg. Medi. Chem. Lett.*, **2000**, 10(11), pp. 1207–1210.
[https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00188-8](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00188-8)

- [16]. Pathak, A.K.; Pathak, V.; Seitz, L.E.; Suling, W.J.; Reynolds, R.C. “Antimycobacterial agents. 1. Thio analogues of purine”. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47(1), pp. 273–276. <https://doi.org/10.1021/jm030389b>
- [17]. Bakkestuen, A.K.; Gundersen, L.L.; Utenova, B.T. “Synthesis, Biological Activity, and SAR of Antimycobacterial 9-Aryl-, 9-Arylsulfonyl-, and 9-Benzyl-6-(2-furyl)purines”. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48(7), pp. 2710–2723. <https://doi.org/10.1021/jm0408924>
- [18]. Fan, Y.L.; Jin, X.H.; Huang, Z.P.; Yu, H.F.; Zeng, Z.G.; Gao, T.; Feng, L.S. “Recent advances of imidazole-containing derivatives as anti-tubercular agents”. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 150, pp. 347–365. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.016>
- [19]. Rulhania, S.; Kumar, S.; Nehra, B.; Gupta, G.D.; Monga, V.; “An insight into the medicinal perspective of synthetic analogs of imidazole”. *J. Mol. Struct.*, **2021**, 1232, p. 129982. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.129982>
- [20]. Gupta, P.; Hameed, S.; & Jain, R. “Ring-substituted imidazoles as a new class of anti-tuberculosis agents”. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39(9), pp. 805–814. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.05.005>
- [21]. Ghannoum, Mahmoud A. “Human hyalohyphomycoses: a review of human infections due to *Acremonium* spp., *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp., and *Scopulariopsis* spp”. *Antifungal Therapy*, **2016**, p. 337–352.
- [22]. Zampieri, D.; Mamolo, M.G.; Vio, L.; Banfi, E.; Scialino, G.; Fermeglia, Ma.; Ferrone, M.; Pricl, S. “Synthesis, antifungal and antimycobacterial activities of new bis-imidazole derivatives, and prediction of their binding to P45014DM by molecular docking and MM/PBSA method”. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15(23), pp. 7444–7458. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.07.023>
- [23]. Hossain, M.; & Nanda, A.K. “A review on heterocyclic: synthesis and their application in medicinal chemistry of imidazole moiety”. *Science.*, **2018**, 6(5), pp. 83–94. <https://doi.org/10.11648/j.sjc.20180605.12>
- [24]. Pandey, J.; Tiwari, V.K.; Verma, S.S.; Chaturvedi, V.; Bhatnagar, S.; Sinha, S.; ... & Tripathi, R.P. “Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives”. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44(8), pp. 3350–3355. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.02.013>

- [25]. Qian, X.; Liang, G.B.; Feng, D.; Fisher, M.; Crumley, T.; Rattray, S.; Dulski, P.M.; Gurnett, A.; Leavitt, P.S.; Liberator, P.A.; Misura, A.S.; Samaras, S.; Tamas, T.; Schmatz, D.M.; Wyvratt, M.; Biftu, T. “*Synthesis and SAR Studies of diarylpyrrole anticoccidial agents*”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16(10), pp. 2817–2821. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.01.041>
- [26]. Liang, G.B.; Qian X.; Biftu, T.; Feng, D.; Fisher, M.; Crumley, T.; Sandra J.; Rattray, D.; Dulski, P.M.; Gurnett, A.; Leavitt, P.S.; Liberator, P.A.; Misura, A.S.; Samaras, S.; Tamas, T.; Schmatz, D.M.; Wyvratt, Matthew. “*Hydroxylated N-alkyl-4-piperidinyl-2,3-diarylpyrrole derivatives as potent broad-spectrum anticoccidial agents*”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15(20), pp. 4570–4573. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.06.096>
- [27]. Idhayadhulla, A.; Surendra Kumar, R.; Jamal Abdul Nasser, A.; Kavimani, S.; Indumathy, S. “*Synthesis and anticonvulsant activity of some new series of pyrrole derivatives*”. *Med. Chem. Res.*, **2012**, 21(11), pp. 3699–3708. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9919-3>
- [28]. Chen, P.J.; Yang, A.; Gu, Y.F.; Zhang, X.S.; Shao, K.P.; Xue, D.Q.; He, P.; Jiang, T.F.; Zhang, Q.R.; Liu, H.M. “*Synthesis, in vitro antimicrobial and cytotoxic activities of novel pyrimidine–benzimidazol combinations*”. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, **2014**, 24(12), pp. 2741–2743. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.04.037>
- [29]. Matsumoto, H.; Ikeda, K.; Nagata, N.; Takayanagi, H.; Mizuno, Y.; Tanaka, M.; Sasaki, T. “*Synthesis of 2, 8-disubstituted imidazo[1,5-a]pyrimidines with potent antitumor activity*”. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42(9), pp. 1661–1666. <https://doi.org/10.1021/jm980731y>
- [30]. Khalifa, M.E. “*Design, Synthesis and molecular docking study of new purine derivatives as Aurora kinase inhibitors*”. *J. Mol. Struct.*, **2021**, 1229, p. 129843. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129843>
- [31]. Pelliccia, S.; Amato, J.; Capasso, D.; Di Gaetano, S.; Massarotti, A.; Piccolo, M.; Irace, C.; Tron, G.C.; Pagano, B.; Randazzo, A.; Novellino, E.; Giustiniano, M. “*Bio-Inspired Dual Selective BCL-2/c-MYC G-Quadruplex Binders: Design, Synthesis and Anticancer Activity of Drug-like Imidazo[2,1-i]purine Derivatives*”. *J. Med. Chem.*, **2019**, 63(5), pp. 2035–2050. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00262>

- [32]. Chen, J.F.; Eltzschig, H.K.; Fredholm, B.B. “Adenosine receptors as drug targets—what are the challenges?”. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **2013**, 12(4), pp. 265–286.
<https://doi.org/10.1038/nrd3955>
- [33]. Ozola, V.; Thorand, M.; Diekmann, M.; Qurishi, R.; Schumacher, B.; Jacobson, K.A.; Müller, C.E. “2-Phenylimidazo[2,1-*i*]purin-5-ones: Structure–Activity relationships and characterization of potent and selective inverse agonists at Human A3 adenosine receptors”. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11(3), pp. 347–356.
[https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00456-X](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00456-X)
- [34]. Pal Singh, S.; Dammeijer, F.; Hendriks, R.W. “Role of Bruton’s tyrosine kinase in B cells and malignancies”. *Mol. Cancer.*, **2018**, 17(1), p. 57.
<https://doi.org/10.1186/s12943-018-0779-z>
- [35]. Diao, Y.; Fang, X.; Song, P.; Lai, M.; Tong, L.; Hao, Y.; Dou, D.; Liu, Y.; Ding, J.; Zhao, Z.; Xie, H.; Li, H. “Discovery and Biological Evaluation of Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione Derivatives as Potent Bruton’s Tyrosine Kinase Inhibitors”. *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, 27(15), pp. 3390–3395.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.06.023>
- [36]. Sanghvi, Y.S.; Larson, S.B.; Matsumoto, S.S.; Nord, L.D.; Smee, D.F.; Willis, R.C.; Avery, T.L.; Robins, R.K.; Revankar, G.R. “Antitumor and antiviral activity of synthetic alpha- and beta-ribonucleosides of certain substituted pyrimido[5,4-*d*]pyrimidines: a new synthetic strategy for exocyclic aminonucleosides”. *J. Med. Chem.*, **1989**, 32(3), pp. 629–637. <https://doi.org/10.1021/jm00123a022>
- [37]. Norman, R.A.; Barry, S.T.; Bate, M.; Breed, J.; Colls, J.G.; Ernill, R.J.; Luke, R.W.; Minshull, C.A.; McAlister, M.S.; McCall, E.J.; McMiken, H.H.; Paterson, D.S.; Timms D.; Tucker, J.A.; Pauptit, R.A. “Crystal structure of human thymidine phosphorylase in complex with a small molecule inhibitor”. *Structure.*, **2004**, 12(1), pp. 75–84.
<https://doi.org/10.1016/j.str.2003.11.018>
- [38]. Zagórska, A.; Czopek, A.; Mielczarek-Putka, M.; Struga, M.; Bajda, M. “Synthesis and biological evaluation of mono and tri-heterocyclicazole derivatives as anticancer agents”. *The 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry*, **2020**,
<https://doi.org/10.3390/ECMC2020-07385>.
- [39]. Kaminski, J.J.; Solomon, D.M.; Conn D.J.; Wong, S.C.; Chiu, P.J.; Massa, T.; Siegel, M.I.; Watnick, A.S. “Anti-inflammatory activity of a series of substituted 2,3-dihydro-

6-hydroxypyrimido[2,1-f]purine-4,8(1H,9H)-diones". *J. Med. Chem.*, **1989**, 32(5), pp. 1118-1127. <https://doi.org/10.1021/jm00125a029>

Chapitre II

***SYNTHESE, CARACTERISATION STRUCTURALE DES
ANALOGUES DE LA PURINE ET LA PYRIMIDINE***

Introduction

L'intérêt des pyrimidines, purines, imidazoles, pyrroles, ainsi que leurs analogues (imidazo-pyrimidines, imidazo-purines, pyrimido-pyrimidines, pyrimido-purines) en chimie médicinale a stimulé le développement de nouvelles méthodes de préparation de ces molécules.

Avant d'aborder notre travail, il nous a semblé pertinent de consacrer la première partie de ce chapitre à une présentation succincte d'un aperçu bibliographique qui résume les différentes méthodes de synthèse des hétérocycles cibles comme la pyrimidine, purine, imidazole, pyrroles, et leurs analogues fusionnés (imidazo-pyrimidine, imidazo-purine, pyrimido-pyrimidine, pyrimido-purine).

Dans la deuxième partie, nous présenterons nos résultats de recherche relatifs à la synthèse et la caractérisation structurales de différents motifs hétérocycliques.

II. Principales voies d'accès aux pyrimidines, purines, imidazoles, pyrroles et à leurs dérivés fusionnés : (imidazo-pyrimidines, imidazo-purines, pyrimido-pyrimidines, et pyrimido-purines)

II.1. Synthèse des pyrimidines

II.1.1. La Biosynthèse

La plupart des organismes vivants peuvent synthétiser naturellement les pyrimidines par une voie de biosynthèse similaire constituée de 6 étapes catalysées par des complexes multienzymatiques, à partir de l'aspartate (acide aspartique : acide 2-aminosuccinique). Ce dernier est transformé par trois réactions consécutives en orotate (sels minéraux) de l'acide orotique (dérivé pyrimidinique). Ensuite, il se transforme en uridine-5-monophosphate (UMP) après deux réactions supplémentaires. L'UMP est considéré comme précurseur pour la synthèse de plusieurs nucléotides pyrimidiniques [1-4].

II.1.2. Réaction des β -formylénamide avec l'urée

Le groupe de M.G. Barthakur [5] a rapporté la synthèse de dérivés pyrimidiques **56** par réaction de cyclisation des β -formylénamide **54** avec l'urée **55** en utilisant le SmCl_3 comme catalyseur (acide Lewis) sous irradiation micro-ondes (Schéma 1).

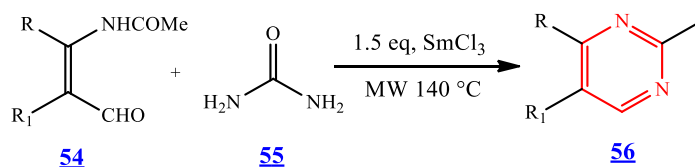


Schéma 1. Synthèse des pyrimidiques à partir de β -formylénamide et l'urée.

II.1.3. Condensation de cétones α,β -insaturées avec la thiourée ou la guanidine

Une méthode originale permettant de synthétiser le dérivé thiopyrimidine [59](#) et le dihydropyrimidin-2(1*H*)-imine [61](#) a été développée par M.N. Yousif, et *al.* [6]. La synthèse est réalisée par condensation d'un cétone α,β -insaturé [57](#) avec la thiourée [58](#) ou le chlorhydrate de guanidine [60](#) en milieux basique (Schéma 2).

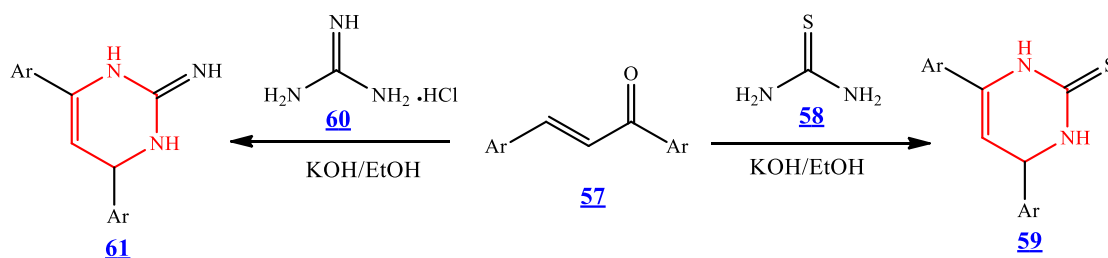


Schéma 2. Synthèse de thiopyrimidine et dihydropyrimidin-2(1*H*)-imine

II.1.4. Condensation des alcynes avec le benzonitrile

En 2012, Y. Satoh, et *al.* ont décrit une méthode efficace pour la synthèse de pyrimidine polysubstituées [64](#) avec de bons rendements. Cette méthode est réalisée en utilisant les alcynes [62](#) et le benzonitrile [63](#) en présence du chlorure de niobium (NbCl_5) comme catalyseur (Schéma 3) [7].

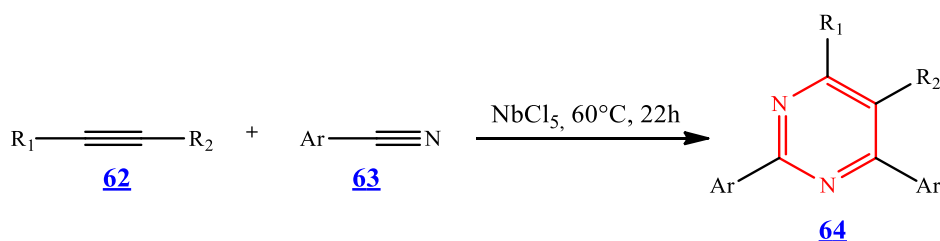


Schéma 3. Synthèse de pyrimidines via la condensation d'alcyne et benzonitrile

II.2. Synthèse des purines

II.2.1. La Biosynthèse

Les voies de biosynthèse des purines se divisent en deux catégories distinctes : la voie de novo et la voie de récupération [8]. La voie de *novo* qui a été entièrement préservée au sein de l'évolution et permet la synthèse de l'inosine mono phosphate (IMP) à partir du phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) en dix étapes enzymatiques. La voie de récupération permet une inter-conversion entre les différentes bases, nucléosides et nucléotides puriques, principalement issues de la dégradation des acides nucléiques, mais aussi de l'alimentation, du milieu

extracellulaire ou de la voie de novo (IMP). Ce recyclage aboutit à la formation de l'adénosine mono phosphate (AMP) et de la guanosine mono phosphate (GMP).

II.2.2. Synthèse d'Emil Fischer

En 1898, Emil Fischer [9] a réalisé la première synthèse de purine en trois étapes, à partir de l'acide urique **65** (Schéma 4). Dans un premier temps, l'action de PCl_5 sur l'acide urique **65** conduit à la formation de 2,6,8-trichloropurine **66**. Ce dernier est transformé en 2,6-diiodopurine **67** par l'action de $\text{HI}/\text{PH}_4\text{I}$. La dernière étape est la réduction catalytique par le zinc (Zn) pour donner le dérivé purinique **68**.

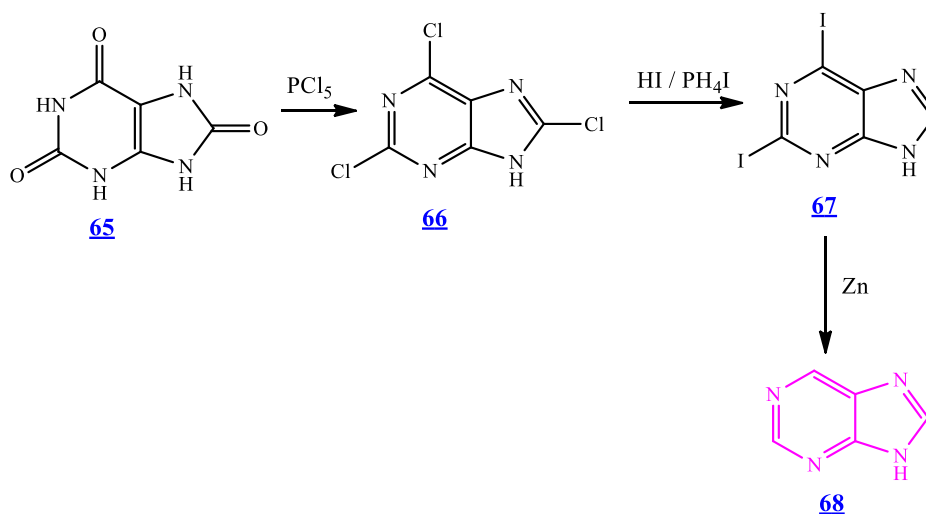


Schéma 4. Synthèse d'Emil Fischer

II.2.3. À partir de pyrimidine et d'imidazole substitué

En 1900, Traube [10] a décrit la synthèse des purines **71** par réaction de diaminopyrimidine **69** avec d'acide formique. Cette méthode a permis l'obtention de plusieurs purines naturelles telles que l'adénine, la xanthine, la guanine, et leurs dérivés. Actuellement, son utilisation est très répandue dans la construction des purines. De plus, la condensation des dérivés de l'imidazole **70** avec l'orthoformate d'éthyle conduit à la formation du dérivé **71** (Schéma 5).

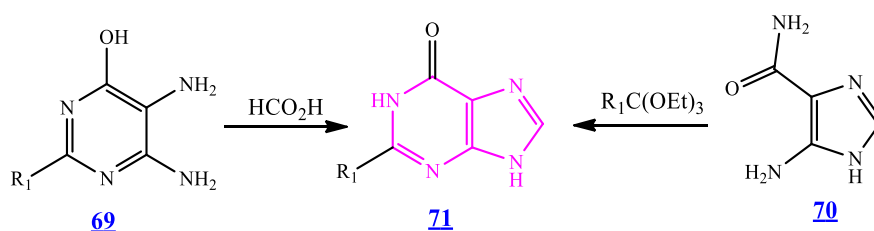


Schéma 5. Synthèse à partir de pyrimidine et l'imidazole

II.3. Synthèse des imidazoles

II.3.1. Synthèse de Radziszewski

En 1882, Radziszewski [11] a synthétisé les imidazoles 2,4,5-trisubstitués **75** via une condensation multi-composants du glyoxal (composé dicarbonylé), l'acétaldéhyde ou les α -dicétones **72**, l'ammoniaque **73** (deux équivalents) et l'aldéhyde **74** (Schéma 6).

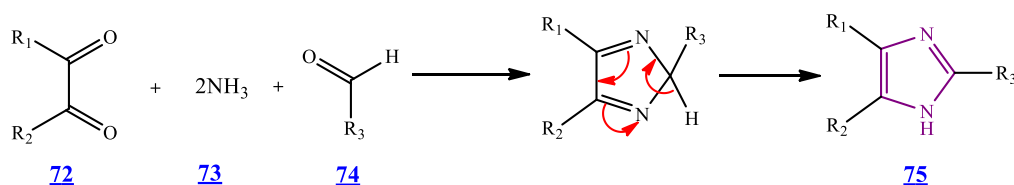


Schéma 6. Synthèse des imidazoles 2,4,5-trisubstitués

II.3.2. Déshydrogénation de l'imidazoline

S. Knapp et *al.* [12] ont réalisé la synthèse des imidazoles en utilisant le manganate de baryum. Dans une première étape, l'addition de 1,2-éthylènediamine **76** sur l'alkyle nitrile **77** conduit à la formation des imidazolines **78**. La déshydrogénation de ce dernier par le manganate de baryum (BaMnO_4) en présence de soufre conduit aux imidazoles substitués **79** (Schéma 7) [12].

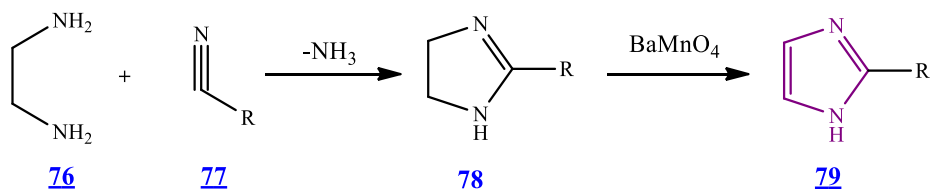


Schéma 7. Déshydrogénation de l'imidazoline

II.3.3. Synthèse de Markwald

Cette méthode implique l'action du thiocyanate de potassium (KSCN) **80** sur l' α -aminocétone **81**. L'imidazolinethione **82** obtenue est désulfurée par oxydation pour donner l'imazole **83** (Schéma 8) [13-14].

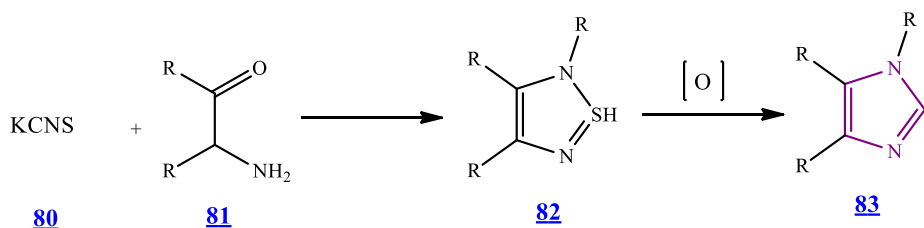


Schéma 8. Synthèse de Markwald

II.4. Synthèse des pyrroles

II.4.1. Synthèse de Piloty

Cette réaction fait intervenir un dérivé carbonylé [84](#) et l'hydrazine [85](#) et permet de conduire à la formation d'un pyrrole symétrique [88](#). Le mécanisme proposé met en jeu la formation d'un intermédiaire bis-énamine [86](#). Ce dernier se transforme en [87](#) par un réarrangement sigmatropique [3,3]. Une cyclisation intramoléculaire permet de former le pyrrole symétrique correspondant (Schéma 9) [15].

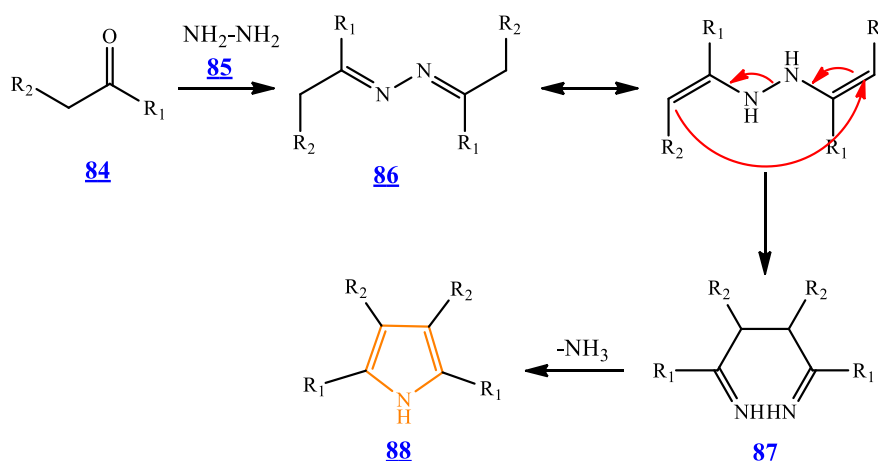


Schéma 9. Synthèse de Piloty

II.4.2. Synthèse de Knorr

En 1884, L. Knorr et *al.* [16] ont décrit pour la synthèse de pyrrole [94](#) par condensation d'un α -amino-cétone [89](#) et un dérivé β -cétoester [90](#) qui possède un groupement α -méthylène activé (Schéma 10).

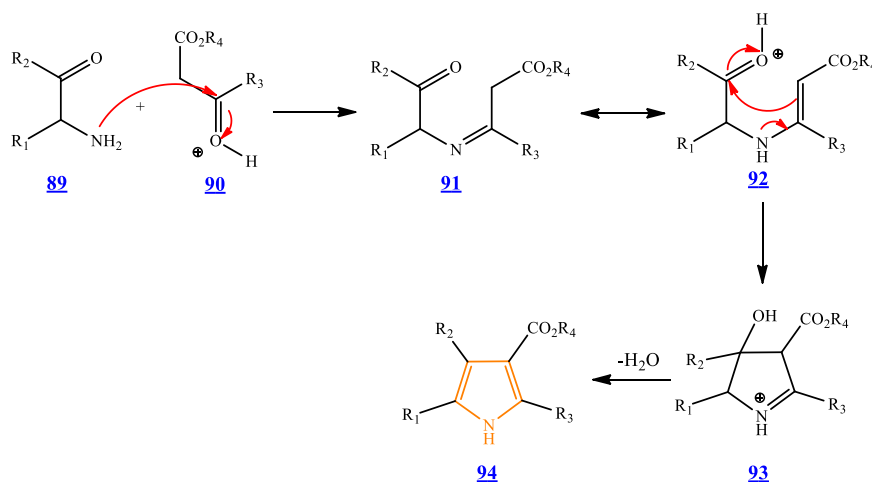


Schéma 10. Synthèse de Knorr

II.5. Méthodes générales de synthèse des imidazo-pyrimidine

II.5.1. Synthèse multi composants d'imidazo[1,2-a]pyrimidine

En 2006, V.Z. Parchinsky et ses collaborateurs ont décrit la synthèse multi-composant de l'imidazo[1,2-a]pyrimidine [100](#). La condensation de 2-aminopyrimidine [95](#) avec l'aldéhyde [96](#) conduit à la formation de l'intermédiaire [97](#). Ce dernier réagit avec l'isonitrile [98](#) pour conduire au dérivé [99](#). La cyclisation intramoléculaire conduit à la formation de l'imidazo[1,2-a]pyrimidine [100](#) [17]. Le mécanisme suggéré par les auteurs est illustré dans le **Schéma 11**.

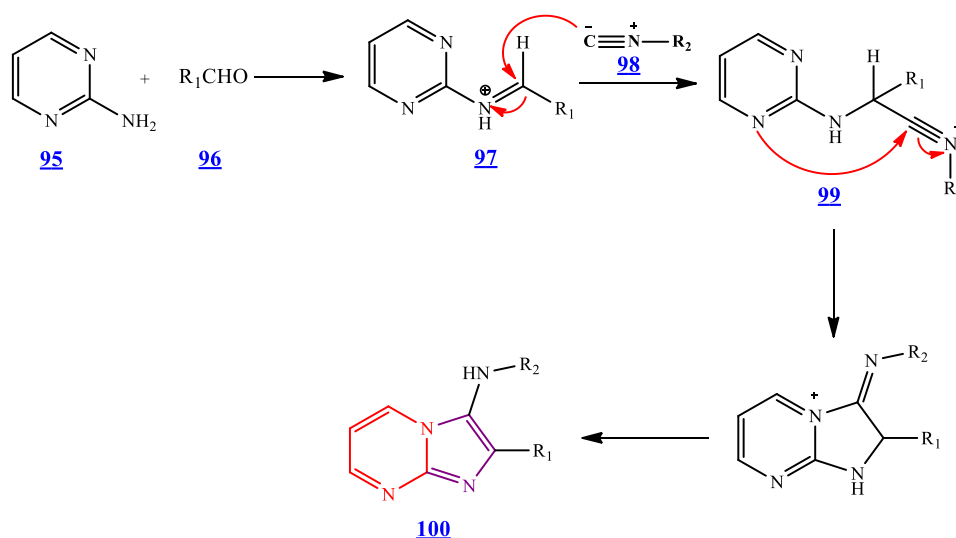


Schéma 11. Synthèse multi-composants de l'imidazo-pyrimidine

II.5.2. À partir de la guanidine

Récemment, K.M. Bonger, et *al.* [18] ont mis au point la synthèse ethyl-5-hydroxy-3-méthyl-8-(1-oxo-1-phénylpropan-2-yl)-2-phényl-5,8-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxylate [104](#) en deux étapes. La phase initiale consiste à la synthèse de l'éthyl 2-amino-4-hydroxypyrimidine-5-carboxylate [103](#) par réaction de la guanidine [101](#) avec le diéthyl 2-(éthoxyméthylène)malonate [102](#). Ensuite, l'éthyl 2-amino-4-hydroxypyrimidine-5-carboxylate [103](#) réagit avec le 2-bromo-1-phénylpropan-1-one pour donner l'imidazopyrimidine [104](#) (Schéma 12).

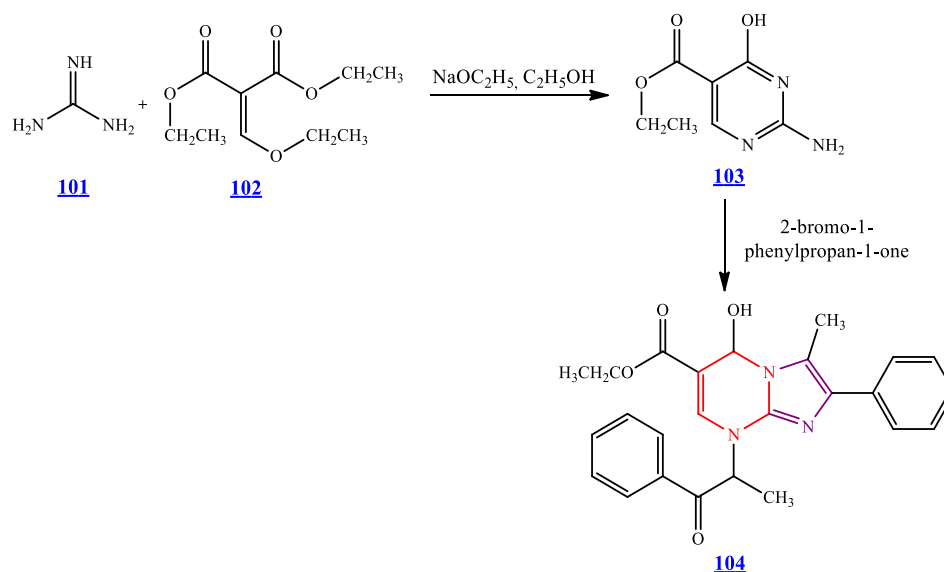


Schéma 12. Synthèse de l'imidazo-pyrimidine à partir de la guanidine

II.5.3. À partir d'imidazole

En 2011, V.N. Britsun et *al.* [19] ont décrit la préparation de *N*,7-diphénylimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5-amine 107 par condensation de 3-méthylthio-1-phényl-3-(phénylamino)prop-2-en-1-one 105 avec le sulfate de 2-aminoimidazole 106 en utilisant l'éthanoate de sodium comme catalyseur basique (Schéma 13).

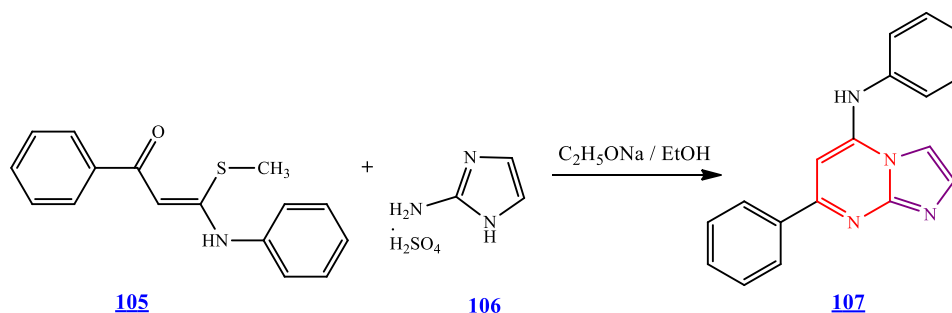


Schéma 13. Synthèse de *N*,7-diphénylimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5-amine

II.6. Méthodes générales de synthèse des imidazo-purines

II.6.1. Synthèse de 1*H*-imidazo[2,1-*f*]purine-2,4(3*H*,8*H*)-dione à partir de purine

En 2008, Baraldi, P.G. et *al.* [20] ont décrit la synthèse des imidazo[2,1-*f*]purinones 109 par condensation entre le 8-bromo-7-(2-oxo-propyl)-3,7-dihydro-purine 108 et un amine dans les conditions de la réaction de Mitsunobu (DEAD, PPh₃, THF) (Schéma 14) [21].

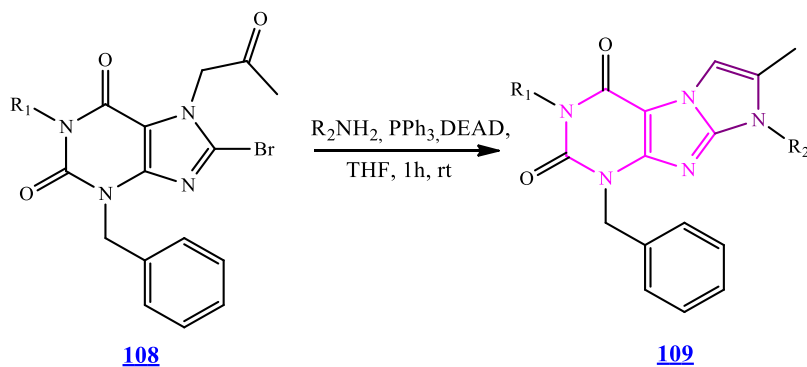
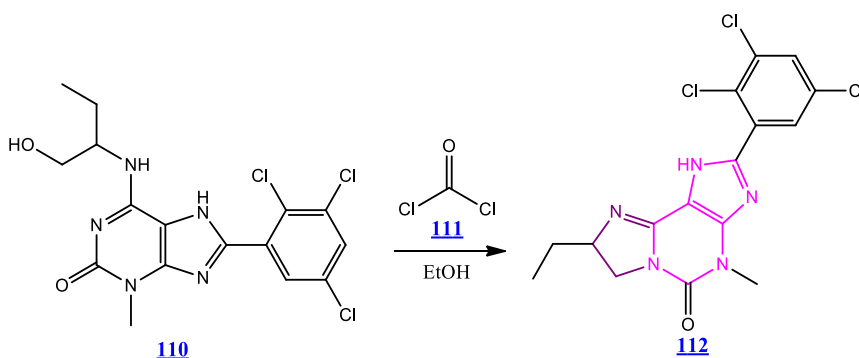


Schéma 14. Synthèse de Mitsunobu des imidazo[2,1-f]purinones

II.7.2. Synthèse de 1*H*-imidazo[2,1-*i*]purin-5(4*H*)-one

Ozola, V. et *al.* [22] ont préparé le 8-éthyl-4-méthyl-2-(2,3,5-trichlorophényl)-7,8-dihydro-1*H*-imidazo[2,1-*i*]purin-5(4*H*)-one **112** en faisant réagir le 6-((1-hydroxybutan-2-yl)amino)-3-méthyl-8-(2,3,5-trichlorophényl)-3,7-dihydro-2*H*-purin-2-one **110** avec dichlorure de méthanoyle **111** (Schéma 15).

Schéma 15. Synthèse de 1*H*-imidazo[2,1-*i*]purin-5(4*H*)-one

II.8. Méthodes de synthèse des pyrimido-pyrimidines

II.8.1. Synthèse de pyrimido[4,5-*d*]pyrimidones à partir d'énamino-uracil

Le groupe de Hamama, W.S. [23] a décrit la synthèse des pyrimido[4,5-*d*]pyrimidones **116** en une seule étape par condensation multi-composants de l'énaminouracil **113** avec un aldéhydes substitués **114** et une amine aromatique **115** (Schéma 16).

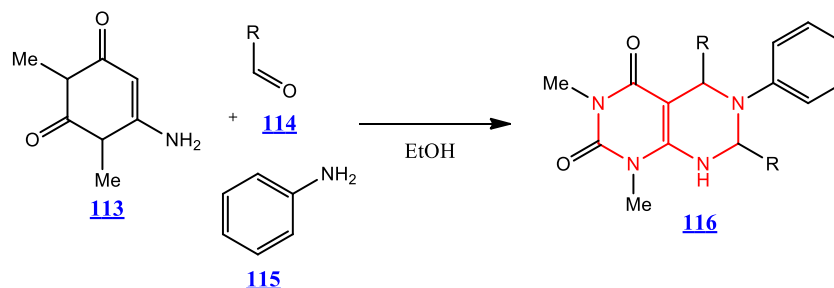


Schéma 16. Synthèse de pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

II.8.2. Synthèse de 9-hydroxy-4*H*-pyrimido[1,6-*a*]pyrimidin-4-one

La réaction de l'alcoxy-5-amino-4 pyrimidines [117](#) avec le 5-(méthoxyméthylène)-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione [118](#) suivie par d'une réduction catalytique et une cyclisation intramoléculaire, conduit au 4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-4-one [119](#) (Schéma 17) [24].

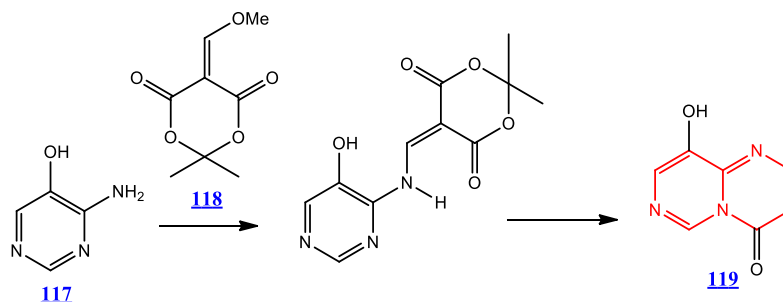
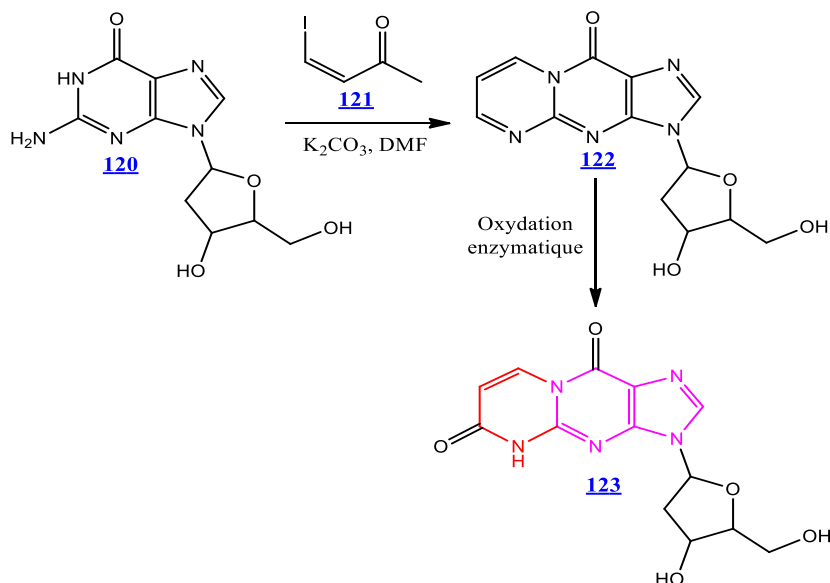


Schéma 17. Synthèse de 4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

II.9. Méthodes générales de synthèse des pyrimido- purines

II.9.1. Synthèse de pyrimido[1,2-*a*]purine-10(3*H*)-one

En 2007, Knutson, C.G. et *al.* [25] ont mis au point la synthèse de 3-(tétrahydro-4-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl)pyrimido[1,2-*f*]purine-6,10(3*H*,5*H*)-dione [123](#) en deux étapes. La première étape consiste à faire réagir le 2-amino-9-(tétrahydro-4-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl)-1*H*-purin-6(9*H*)-one [120](#) avec le 4-iodobut-3-én-2-one [121](#) pour donner le 3-(tétrahydro-4-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl)pyrimido[1,2-*f*]purin-10(3*H*)-one [122](#). L'oxydation enzymatique de ce dernier conduit au [123](#) (Schéma 18).

Schéma 18. Synthèse du pyrimido[1,2- α]purine-10(3H)-one

II.9.2. Synthèse de 1,3-dialkyl-tétrahydropyrimido[1,2-f]purine-2,4-dione

L'équipe de Koch, P. [26] a rapporté la synthèse de 1,3-dialkyl-tétrahydropyrimido[1,2-f]purine-2,4-diones [127](#) en trois étapes à partir de 8-bromo-3-méthyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione [124](#) (Schéma 19).

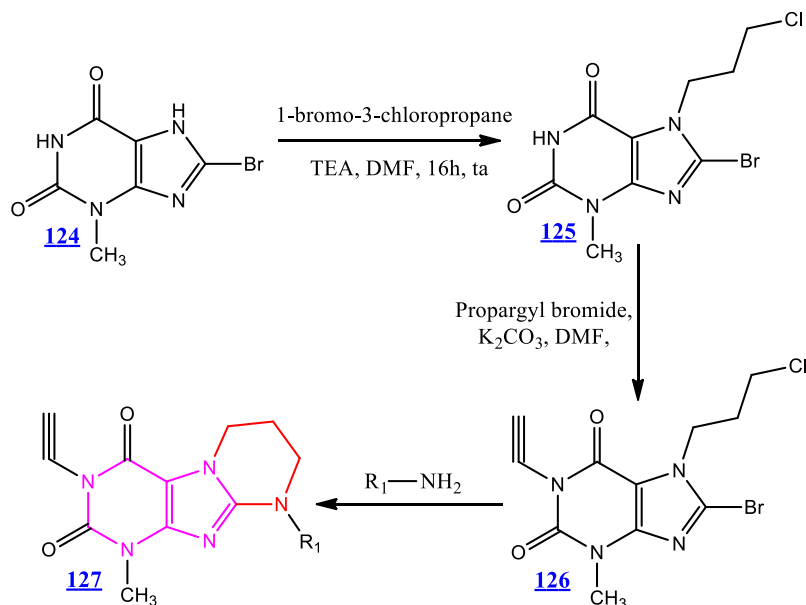


Schéma 19. Synthèse du pyrimido[1,2-f]purine-2,4(1H,3H)-dione

Conclusion

Au cours de cette première partie du chapitre II, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur les méthodes de synthèse des différents motifs hétérocycliques tel que les pyrimidines, les purines, les imidazoles, les pyrroles, les imidazo-pyrimidines, les imidazo-purines, les pyrimido-pyrimidines et les pyrimido-purines.

Ces exemples sont nombreux et n'ont cessé de permettre un accès aux différentes structures étudiées, dont beaucoup sont très importants en chimie médicinale.

PARTIE II

RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. Synthèse et caractérisation des nouveaux dérivés de 2-phenyl-1*H*-indoles, imidazo-pyrimidine et imidazo-purines

I.1. Synthèse et caractérisation des 2-phenyl-1*H*-indoles

I.1.1. Synthèse

Les dérivés du 2-phenyl-1*H*-indoles sont obtenus selon la méthode décrite par Bischler [27]. La réaction consiste à faire réagir le 4-bromoacétophénone avec un aryle amine dans l'éthanol (EtOH) en présence d'une base comme K₂CO₃. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique au reflux 4 à 5 heures à 90 °C. La réaction est représentée dans le schéma réactionnelle suivante (**Schéma 20**).

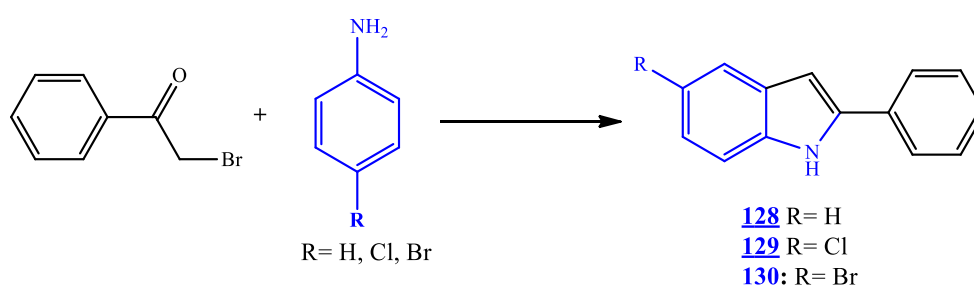


Schéma 20. Synthèse de 2-phenyl-1*H*-indoles

Les dérivés 2-phényl-1*H*-indoles **128-130** sont recueillis sous forme de poudre avec des bons rendements (entre 34 et 77%) après purification sur colonne de gel de silice éluée avec le mélange acétate d'éthyle-n-hexane (80:20) ou par recristallisation dans l'éthanol à basse température.

Les rendements, les caractéristiques physico-chimiques et structurales des produits **128-130** sont rassemblés dans le **Tableau 1** ci-dessous.

Tableau 1. Caractéristiques physico-chimiques et structurales des dérivés **128-130**

Réf	Arylamine	Temps (h)	Rdt %	Tf (°C)	IR (cm ⁻¹)		RMN ¹ H (δ ppm)	
					NH	CN	NH	CHPh
128	Aniline	4h	34	189-190	3351	1216	8.05	6.69- 7.57
129	4-Cl-aniline	5h	77	197-198	3386	1204	6.56	6.75 7.56 8.08
130	4-Br-aniline	5h	65	205-207	3232	1216	6.67	7.21 7.56

I.1.2. Caractérisation

Les structures des composés synthétisés [128-130](#) ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (FT-IR, résonance magnétique nucléaire RMN et analyse élémentaire).

Dans les spectres infrarouges des 2-phenyl-1*H*-indoles, on remarque la présence des bandes d'absorption correspondant à la vibration d'élongation des liaisons N-H, qui apparaissent vers 3351, 3386 et 3232 cm^{-1} . Ainsi, les bandes caractéristiques des groupements (C-N) sortent autour de 1200 cm^{-1} .

Les données spectroscopiques obtenues par RMN ^1H confirment les structures des produits obtenus. En effet, le spectre RMN ^1H du 5-chloro-2-phenyl-1*H*-indole [129](#) illustré sur la **Figure 25** montre :

1. La présence d'un singlet à 6.56 ppm d'intégration **1H** attribuable au proton du groupement amine (NH) de cycle indole.
2. Les deux protons en position 6 et 9 de l'indole résonnent respectivement sous forme d'un singlet vers 8.09 et 6.76 ppm, tandis que les deux protons en position 2 et 3 résonnent sous forme de deux doublets à 8.07 et 7.55 ppm.
3. Les signaux des protons aromatiques du groupement phényle sont situés vers 7.07 et 7.67 ppm.

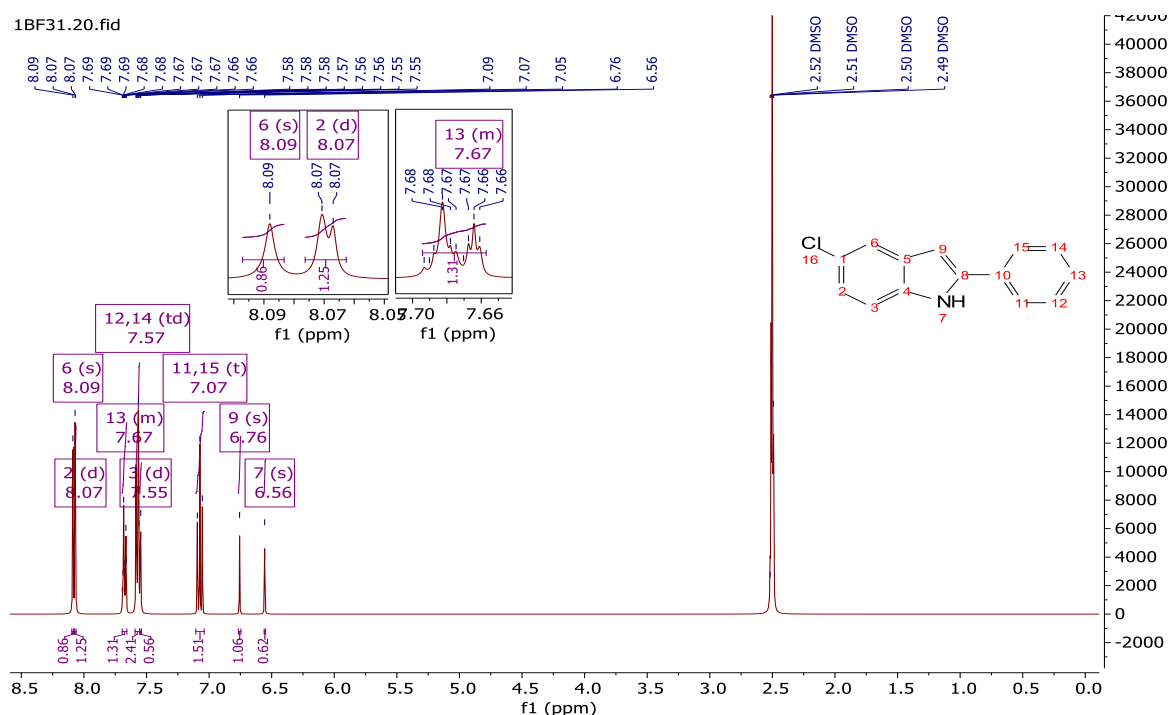


Figure 25. Spectre RMN ^1H du composé [129](#) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

I.2. Synthèse et caractérisation des imidazo-pyrimidine et imidazo-purines dérivés de nucléobases

Dans le cadre de nos recherches visant la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques et poly-hétérocycliques d'intérêts thérapeutiques, nous nous proposons d'élargir la synthèse de Bischler en intégrant divers nucléophiles azotés. La stratégie proposée implique le remplacement de l'arylamine par les bases nucléiques caractérisées par un groupement amine (NH_2) tels que la cytosine, l'adénine et la guanine.

I.2.1. Synthèse

La condensation de α -bromoacétophénone avec les nucléobases (cytosine, adénine ou guanine) dans l'éthanol les mêmes conditions déjà décrites précédemment [27], conduite respectivement aux 3-phenylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-one **131**, 7-phenyl-3H-imidazo[2,1-i]purine **132** et 8-phenyl-1H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-one **133** (Schéma 21).

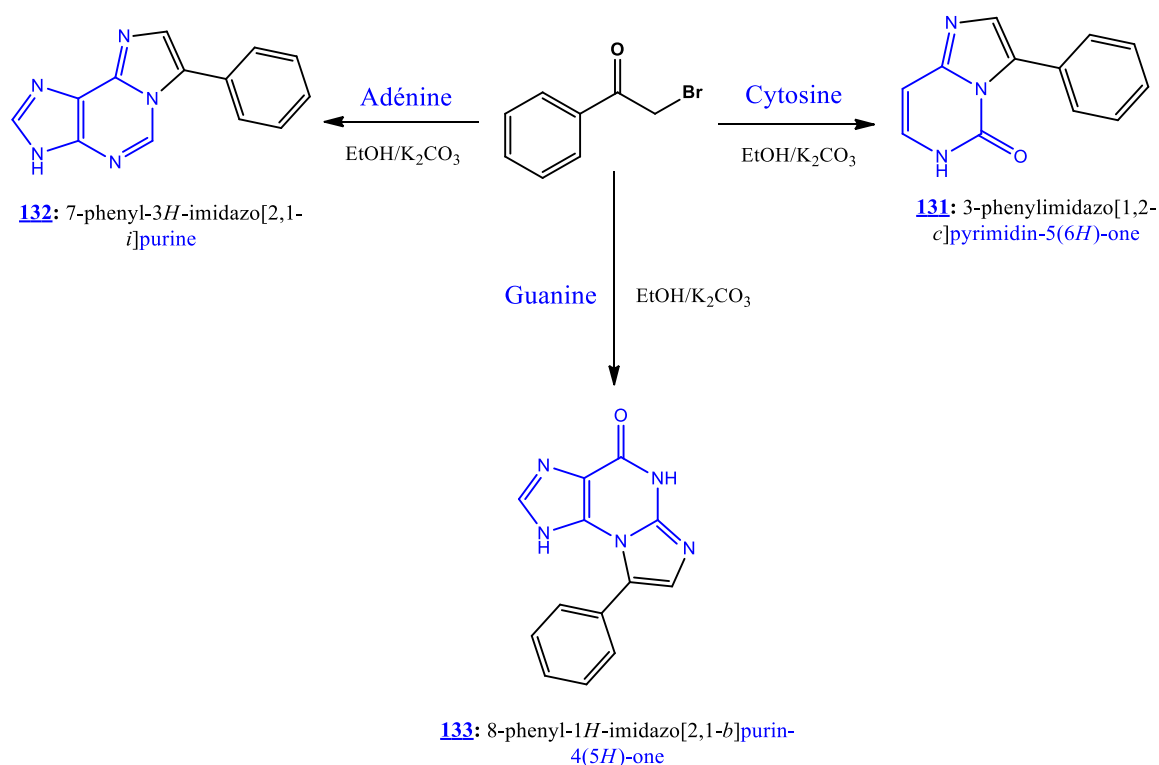


Schéma 21. Imidazo-pyrimidine et imidazo-purines dérivés des nucléobases

La réaction est maintenue à reflux sous agitation magnétique pendant 6 à 7 heures (suivie par CCM). Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée, les produits précipités sont recueillis par filtration sous forme de solides blancs avec des rendements variant de 33 % à 87 %.

Les résultats obtenus et les caractéristiques physico-chimiques des composés obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Tableau 2. Caractéristiques physico-chimiques et structurales des analogues [131-133](#)

Réf	Nucléobases	Temps (h)	Rdt %	Tf (°C)	Solvants / Catlys	IR (cm ⁻¹)		
						NH	C=C	C=O
131	Cytosine	6h	77*	227-229	EtOH K ₂ CO ₃	3303	1583	1655
132	Adénine	6h	33*	221-223	EtOH K ₂ CO ₃	3374	1702	/
133	Guanine	7h	87*	252-254	EtOH K ₂ CO ₃	3090 3493	1596	1702

*: Rendement en produit pure

I.2.2. Caractérisation structurale

Les structures des 3-phénylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6*H*)-one [131](#), 7-phényl-3*H*-imidazo[2,1-*i*]purine [132](#) et 8-phényl-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one [133](#) ont été élucidées sur la base des données spectrales RMN¹H et IR.

I.2.2.1. 3-phénylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6*H*)-one [131](#) dérivé de la cytosine

L'analyse du spectre IR (**Tableau 2**) révèle la présence

1. Une bande de vibration vers 3303 cm⁻¹ attribuée au groupement NH de cycle pyrimidine.
2. Une bande d'absorption vers 1655 cm⁻¹ caractéristique du groupement carbonyle (C=O).
3. Une autre bande caractéristique au groupement (C=C) a été observée vers 1553 cm⁻¹.

En RMN ¹H (**Fig. 26**), le spectre montre en particulier la présence de deux signaux sous forme d'un doublet correspondants aux protons éthyléniques (CH=CH) de cycle pyrimidine, l'un à 6.62 ppm et l'autre à 7.29 ppm. Ainsi, la présence d'un singulet vers 8.29 ppm attribué au proton du noyau imidazole, c'est-à-dire celui du groupement CH=N.

Un autre signal sous forme d'un singulet à 11.58 ppm assigné au groupement NH du cycle pyrimidine. De plus, Les protons aromatiques résonnent sous forme d'un multiplet entre 7.33 et 7.98 ppm.

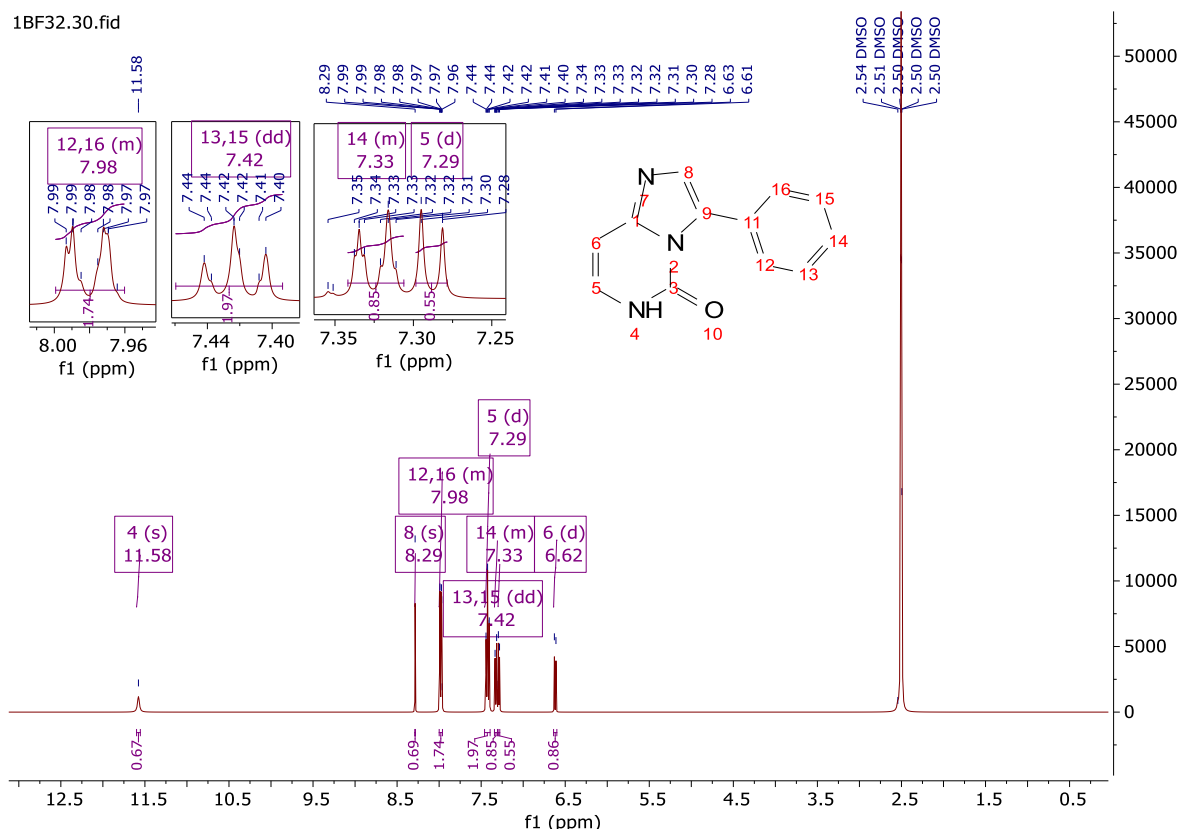


Figure 26. Spectre RMN ^1H du composé [131](#) (400 MHz ; DMSO- d_6 , δ ppm)

I.2.2.2. 7-phényl-3*H*-imidazo[2,1-*i*]purine [132](#) dérivé de l'adénine.

Le spectre RMN ^1H du composé [132](#) enregistré dans le DMSO- d_6 comme solvant (**Fig. 27**), montre la présence d'un proton amine (NH) sous forme de singulet à 9.77 ppm caractéristique de cycle imidazole de l'adénine.

La présence de trois singulets à 8.30, 8.51 et 7.49 ppm correspondent respectivement aux protons en C2, C8 et C11 de l'adénine. En effet, la présence de trois signaux (multiplet) à 7.37 ppm, 7.76 ppm et à 8.05 ppm relatifs aux protons aromatiques.

Concernant le spectre infrarouge (**Tableau 2**) on remarque une bande vers 3374 cm^{-1} caractéristique de la fonction NH, Ainsi, qu'une bande d'absorption vers 1702 cm^{-1} caractérisant le groupement C=C.

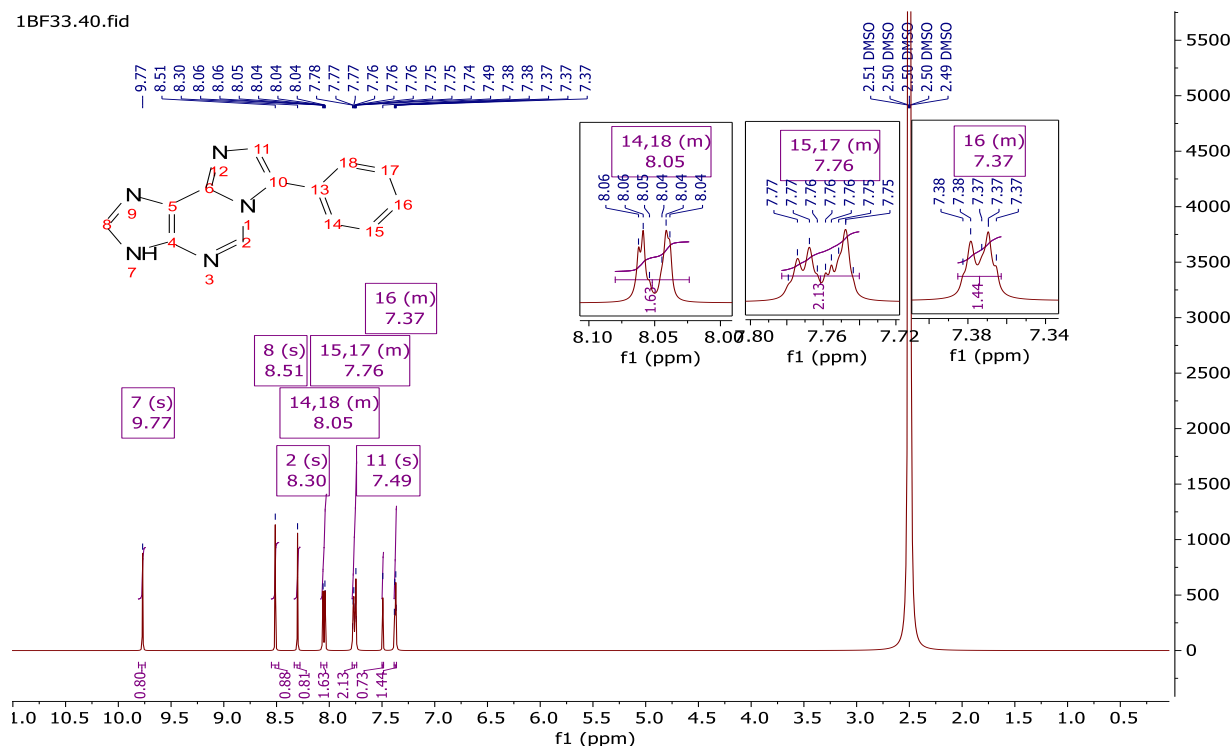


Figure 27. Spectre RMN ^1H du composé **132** (400 MHz ; DMSO- d_6 , δ ppm)

I.2.2.3. 8-phényl-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one **133** dérivé de la guanine

La spectroscopie infrarouge montre que le dérivé **133** présente plusieurs bandes d'absorption caractéristiques (**Tableau 2**). Les deux bandes d'absorptions correspondant à la vibration d'élongation des deux fonctions amines NH sur le noyau à 3090 et 3493 cm^{-1} . Une autre bande caractéristique au groupement carbonyle (C=O) a été observée vers 1702 cm^{-1} . Le spectre IR indique également la présence d'une bande vers 1596 cm^{-1} , absorption caractéristique au groupement (C=C).

De plus, le spectre RMN ^1H pris dans le DMSO- d_6 à températures ambiante (**Fig. 28**) nous a permis de déterminer la structure détaillée de dérivé **133**. La formation de ce dérivé est caractérisée par :

1. La présence de deux singulets à 6.69 ppm et 9.59 ppm correspondants aux deux protons N^1H et N^7H du cycle purine.
2. Deux signaux des protons éthyléniques en C8 et C12 des deux cycle imidazole résonnent sous forme de deux singulets à 7.49 et 8.06 ppm.
3. La présence d'un multiplet entre 7.37-8.15 ppm relatif aux protons aromatiques du groupement phényle.

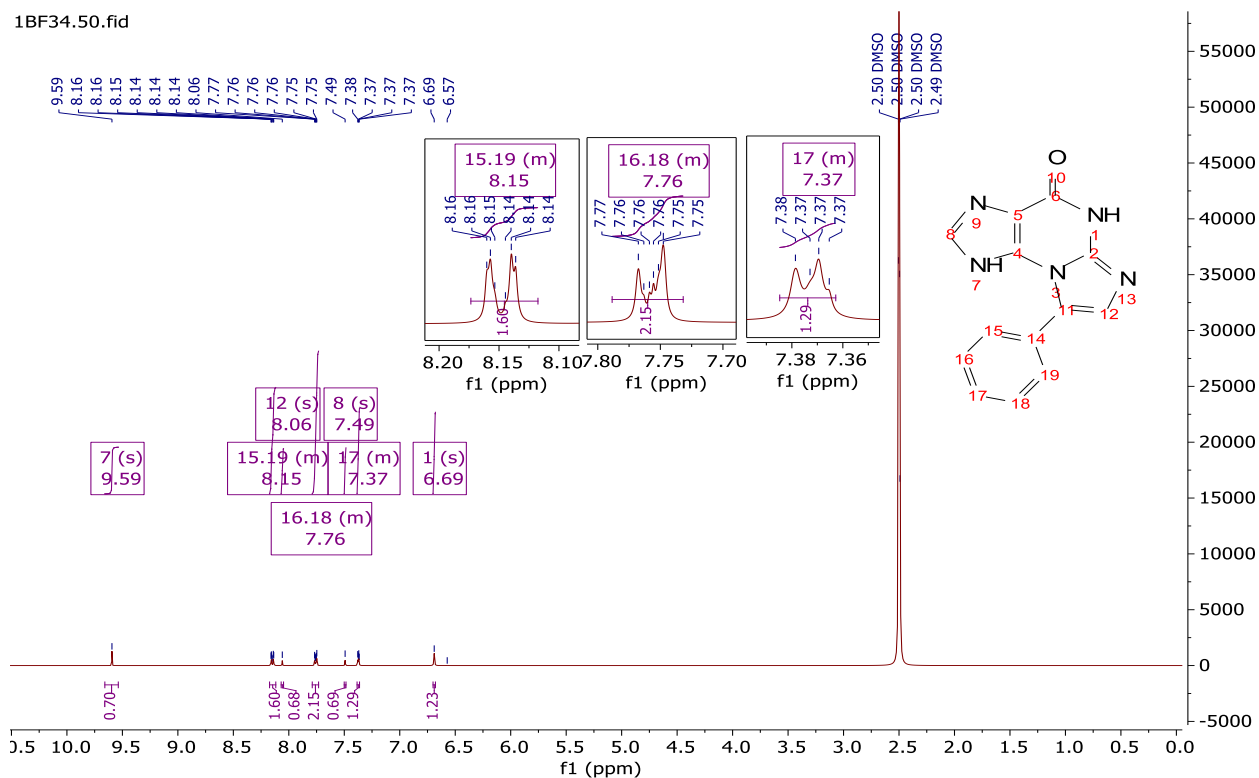


Figure 28. Spectre RMN ^1H du composé **133** (400 MHz ; DMSO- d_6 , δ ppm)

Le mécanisme proposé pour la condensation des nucléobases avec α -bromoacétophénone est illustré dans le **Schéma 22**

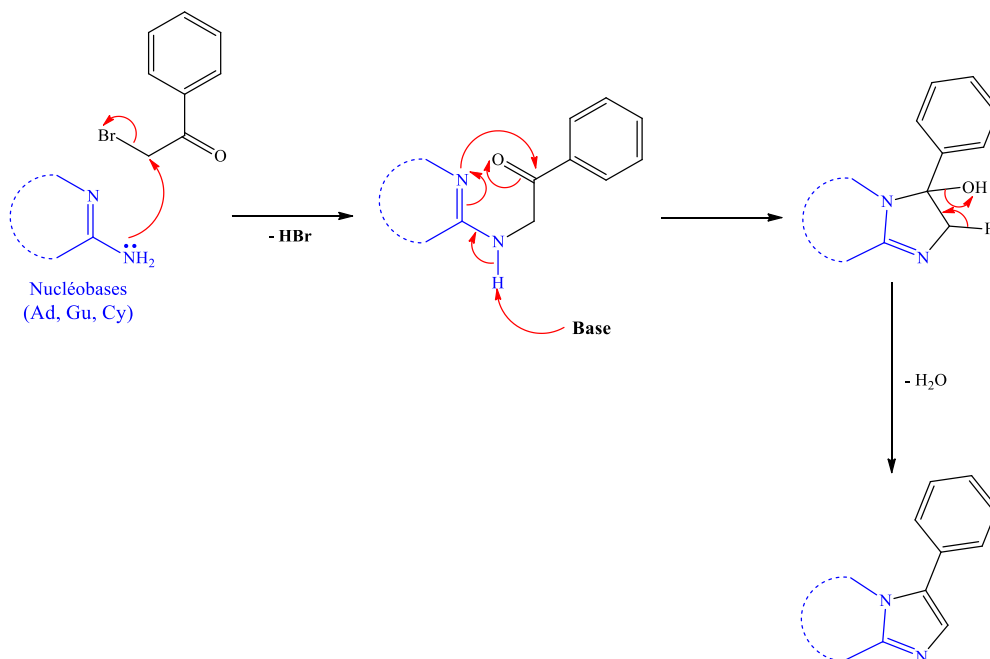


Schéma 22. Mécanisme proposé pour la synthèse des imidazo-pyrimidine et imidazo-purines dérivés de nucléobases

II. Synthèse des imidazo-pyrimidine et imidazo-purines à partir de la benzoïne (2-hydroxy-1,2-diphénylétanone)

II.1. Synthèse

Dans cette partie de travail, nous avons réalisés la synthèse de nouveaux analogues pyrimidiniques et puriques dérivés des nucléobases [136-138](#). La procédure que nous avons choisie consiste à remplacer le α -bromoacétophénone par le benzoïne (2-hydroxy-1,2-diphénylétanone) dans la méthode précédente.

La synthèse est effectuée par réaction de la benzoïne avec une nucléobase (cytosine, adénine ou guanine) au reflux dans l'éthanol. La séquence réactionnelle est représentée dans le **schéma 23**

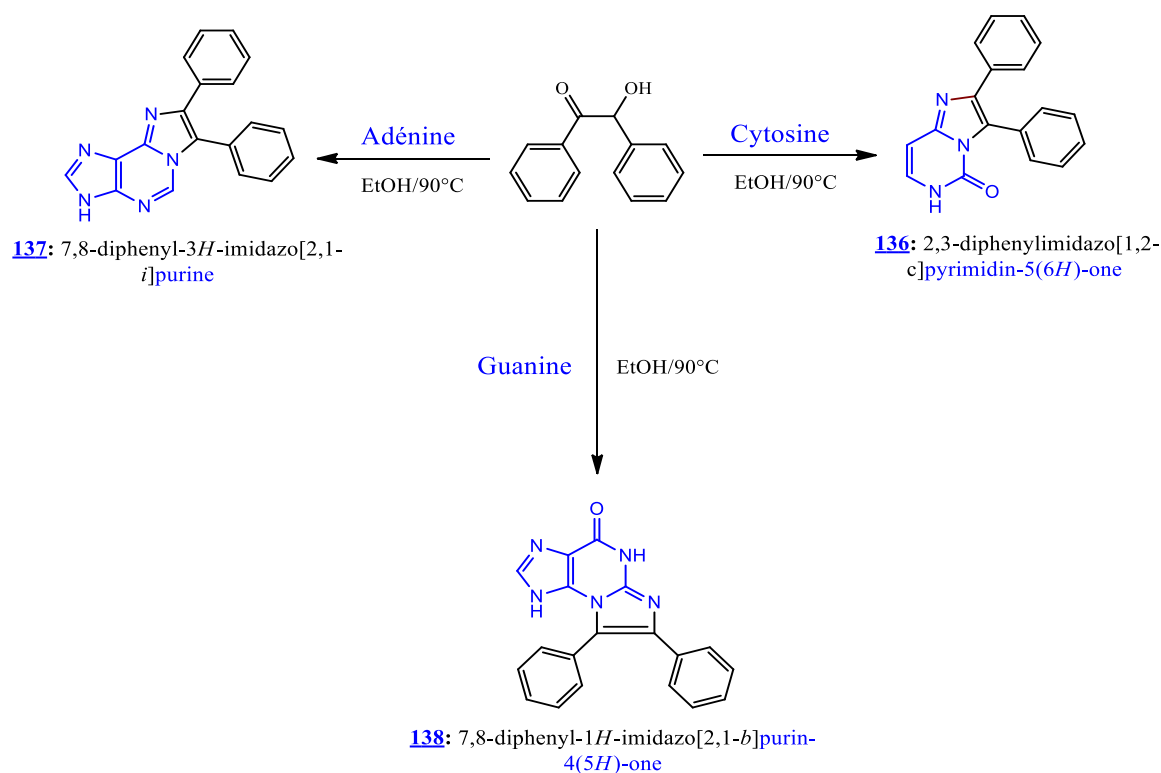


Schéma 23. Réaction des nucléobases avec la benzoïne

Lorsque les réactifs de départ sont totalement consommés (réactions suivies par CCM), le mélange réactionnel est refroidi, versé sur l'eau glacée sous agitation pendant quelques minutes, filtré puis lavé plusieurs fois avec de l'eau et l'hexane. Les produits sont obtenus avec des rendements de 70 % pour le 2,3-diphénylimidazo[1,2-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-one [136](#), 64 % pour le 7,8-diphényl-3*H*-imidazo[2,1-*i*]purine [137](#) et 76 % pour le 7,8-diphényl-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one [138](#). Les résultats obtenus et les caractéristiques physico-chimiques des composés cibles sont rassemblés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3. Caractéristiques physico-chimiques et structurales des analogues [136-138](#)

Réf	Nucléobases	Temps (h)	Rdt %	Tf (°C)	Solvants	IR (cm ⁻¹)	
						NH	C=O
136	Cytosine	6h	70*	124-126	EtOH	3410	1675
137	Adénine	6h	64*	142-144	EtOH	3407	/
138	Guanine	7h	76*	120-122	EtOH	3316 3103	1669

*: Rendement en produit pure

II.2. Caractérisation

Les dérivés synthétisés [136-138](#) ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H et analyse élémentaire).

II.2.1. Caractérisation 2,3-diphénylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-one [135](#)

En spectroscopie infrarouge (IR), le 2,3-diphénylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-one [136](#) est caractérisé par les bandes d'absorptions suivantes :

- Une bande située vers 1675 cm⁻¹ caractéristique du groupement carbonyle (C=O).
- Une bande correspondant à l'élongation de la liaison N-H vers 3410 cm⁻¹.

II.2.2. Caractérisation de 8-diphenyl-3H-imidazo[2,1-i]purine [137](#)

En, infrarouge (FT-IR), le spectre du produit [137](#) est caractérisé par la présence des bandes suivantes :

- Une bande vers 3407 cm⁻¹ caractéristique du groupement N-H de l'adénine.
- Une bande caractéristique de la fonction C=N vers 1601cm⁻¹.
- une bande caractéristiques des noyaux aromatique vers 1570 et cm⁻¹.

En RMN¹H, le spectre du produit [137](#) enregistrés dans le DMSO-*d*₆ (**Fig. 29**) est caractérisé par :

- La présence d'un singulet vers 7.94 ppm correspondant au proton du groupement NH.
- Deux singulets vers 7.80 et 7.92 ppm caractéristiques des deux protons éthyléniques.
- Les signaux des protons aromatiques des deux groupements phényles apparaissent vers 7.24-8.00 ppm.

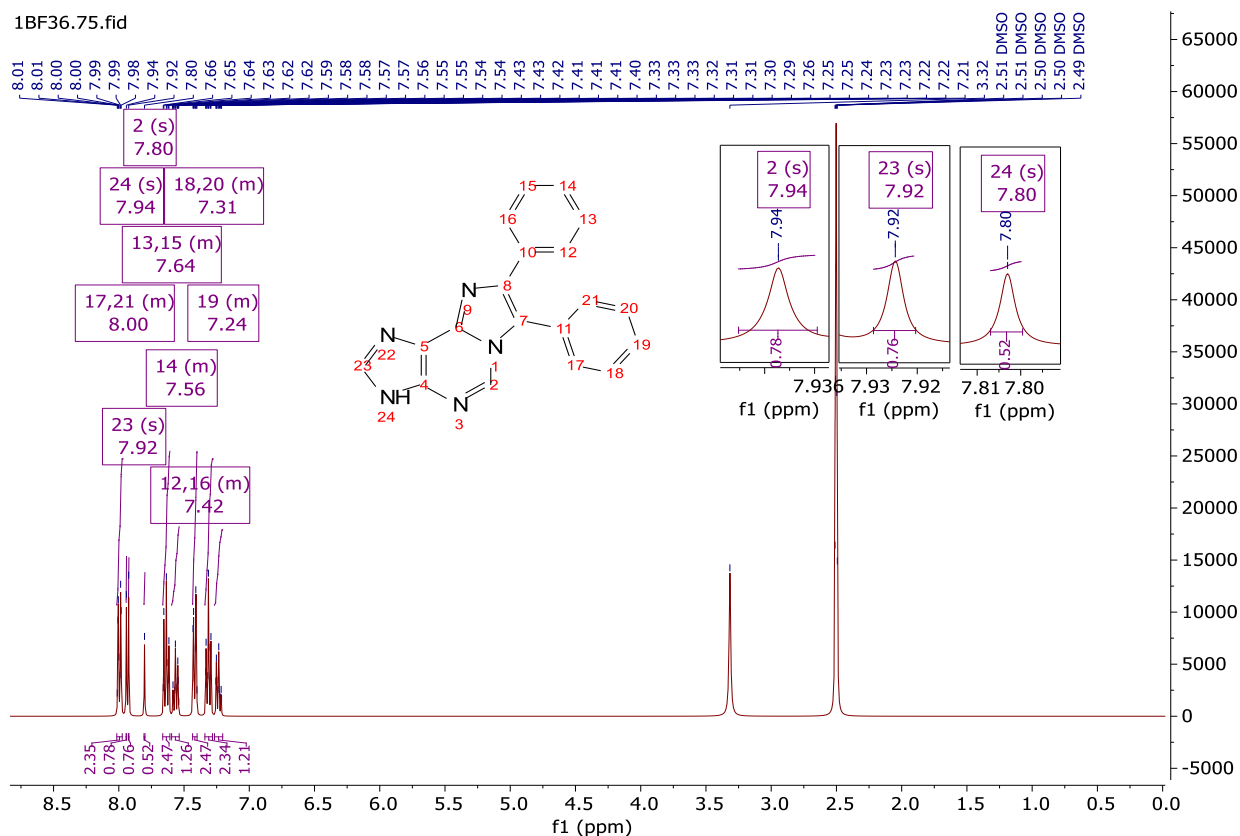


Figure 29. Spectre RMN ^1H de 8-diphenyl-3*H*-imidazo[2,1-*i*]purine [137](#)

II.2.3. Caractérisation structurale de 7,8-diphenyl-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one [138](#)

En spectroscopie infrarouge (IR), le spectre IR du produit [138](#) (Tableau 3) montre la présence de deux bandes vers 3316 et 3103 cm^{-1} correspondantes à la vibration d'élongation des deux fonctions amines NH des noyaux pyrimidine et imidazole.

On observe également la présence d'une bande d'absorption vers 1669 cm^{-1} caractéristique du groupement C=O.

Spectroscopie RMN ^1H , le spectre du produit [138](#) (Fig. 30) révèle la présence de tous les signaux caractéristiques. En effet, les deux protons des deux hétéroatomes $N^1\text{H}$ et $N^7\text{H}$ du cycle purine résonnent respectivement sous forme de deux singulets vers 7.62 et 8.00 ppm.

La présence d'un singlet vers 7.99 ppm caractéristique du proton éthylénique ($\text{CH}=\text{N}$) du noyau imidazole. Ainsi, les signaux des protons aromatiques apparaissent sous forme d'un multiplet (7.24-7.93) ppm.

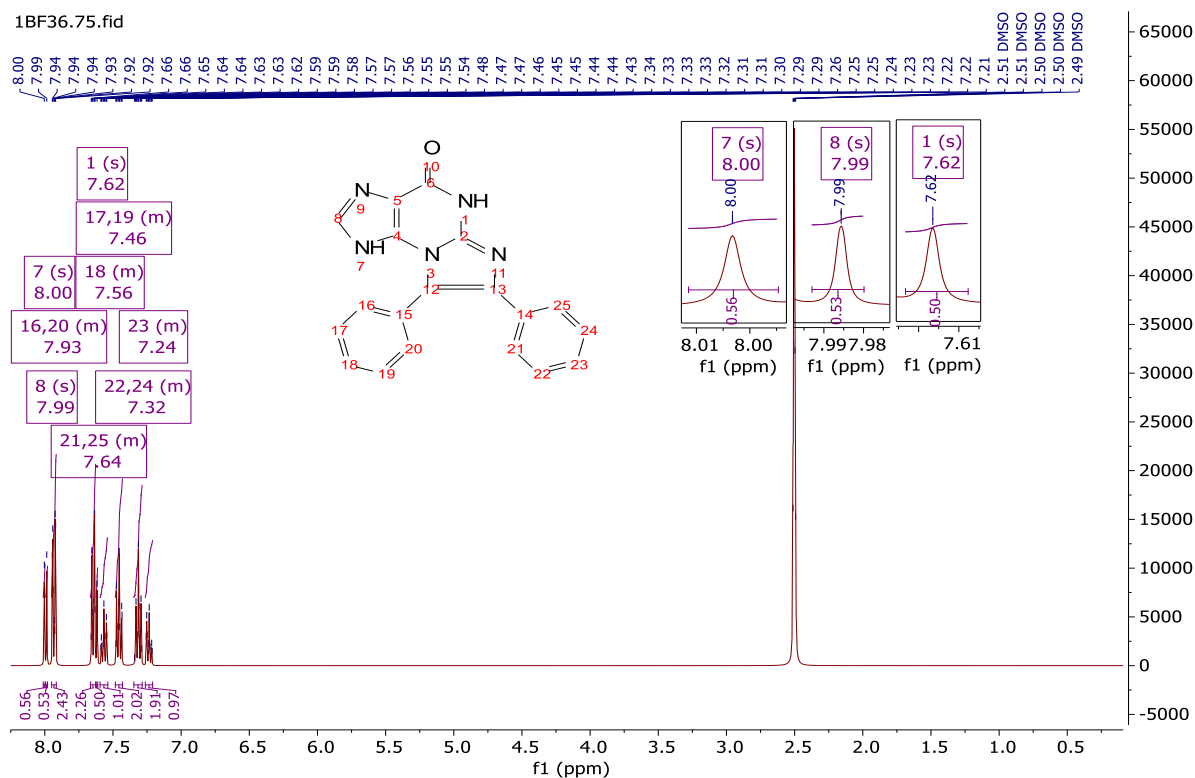


Figure 30. Spectre RMN ^1H de 7,8-diphenyl-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one [138](#)

Le mécanisme proposé pour la condensation des nucléobases avec la benzoïne est illustré dans le **schéma 24**.

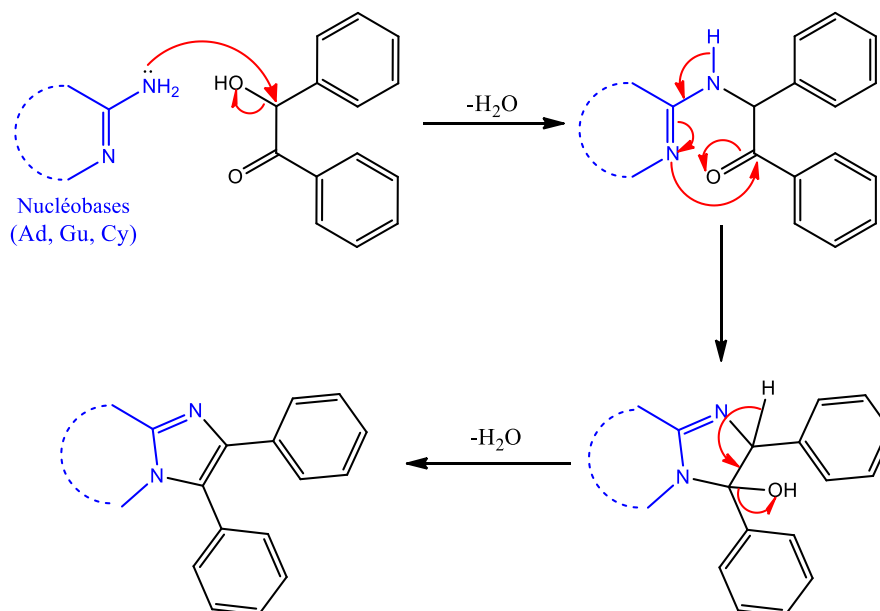


Schéma 24. Mécanisme proposé pour la réaction des nucléobases avec la benzoïne

III. Synthèse et caractérisation de pyrimidin-2(1*H*)-one, thiadiazine, pyrimido[1,6-*a*]pyrimidine, pyrimido[2,1-*f*]purine et pyrimido[2,1-*b*]purine dérivés de la *curcumine*

La *curcumine* ((1*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione)) (**Fig. 31**) a reçu une attention considérable pour les chimistes en raison de leurs utilisations en médecine traditionnelle et en chimie thérapeutique. Ce dérivé β -dicétone est considéré comme précurseur pour la synthèse des molécules biologiquement actives [28].

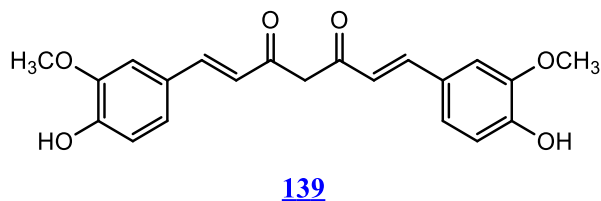


Figure 31. Structure chimique de la *curcumine*

III.1. Synthèse et caractérisation des nouveaux dérivés de pyrimidine et de thiadiazine

III.1.1. Synthèse

Dans cette partie, la synthèse de nouveaux dérivés de pyrimidine et de thiadiazine **140-142** a été réalisée par la condensation de la *curcumine* comme avec les dérivés 1,3-diamines (urée, sulfamide ou thiourée) dans l'EtOH en présence de NaOH (**Schéma 25**).

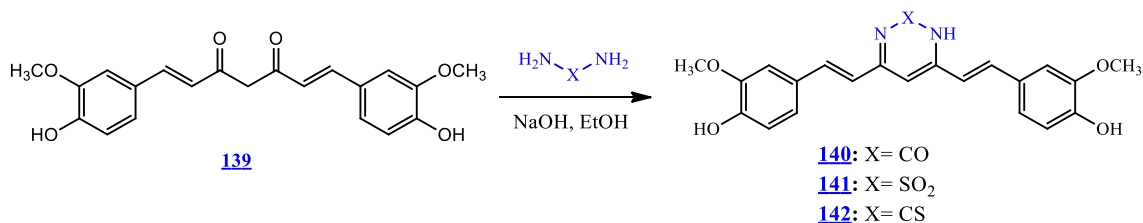


Schéma 25. Synthèse de thiadiazine et pyrimidines **140-142**

Les produits obtenus sont suffisamment purs pour être utilisés ultérieurement (les analyses sont effectuées sur des échantillons recristallisés dans le mélange (EtOH/H₂O : 50/50 %). Les résultats obtenus et les caractéristiques physico-chimiques des produits synthétisés sont regroupés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4. Caractéristiques physico-chimiques et IR des dérivés [140-142](#)

Réf	1,3-diamine	Rdt %	Tf (°C)	IR (cm ⁻¹)		
				OH	NH	X
140	Urée	80	128-130	3514-3100	3032	1587 (C=O)
141	Sulfamide	70	133-135	3152	3017	1340 1150 SO ₂
142	Thiourée	88	165-167	3556-3152	3027	(C=S) 1512

III.1.2. Caractérisation

Les structures des composés [140-142](#) ont été élucidées à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN¹H).

En IR, les données spectrales (**Tableau 4**) montrent la présence de deux bandes d'absorptions correspondant à la vibration d'élongation des deux fonctions OH et NH qui apparaissent respectivement vers 3152 et 3017 cm⁻¹.

Ainsi, le spectre IR du composé [141](#) indique la présence de deux bandes d'absorptions vers 1150 et 1340 cm⁻¹ caractéristique du groupement sulfonyle (SO₂).

En RMN ¹H, Le spectre du composé [141](#) montre :

- La présence d'un singulet vers 8.83 ppm correspondant aux deux groupements hydroxyles (OH) équivalents (molécule symétrique).
- Un multiplet vers 6.80 ppm correspond aux 6H protons aromatiques équivalents des deux groupements phényles.
- Les deux groupements méthyles (2OCH₃) apparaissent sous forme d'un singulet vers 3.82 ppm.
- Un singulet vers 4.17 ppm caractéristique du proton éthylénique CH=C du cycle thiadiazine.
- Le proton du groupement NH résonne sous forme d'un singulet vers 5.37 ppm, tandis que les quatre protons éthyléniques (CH=CHPh) des groupements styryles ne sont pas couplés et apparaissent sous forme des singulet vers 4.28, 4.54, 5.18 et 7.67 ppm.

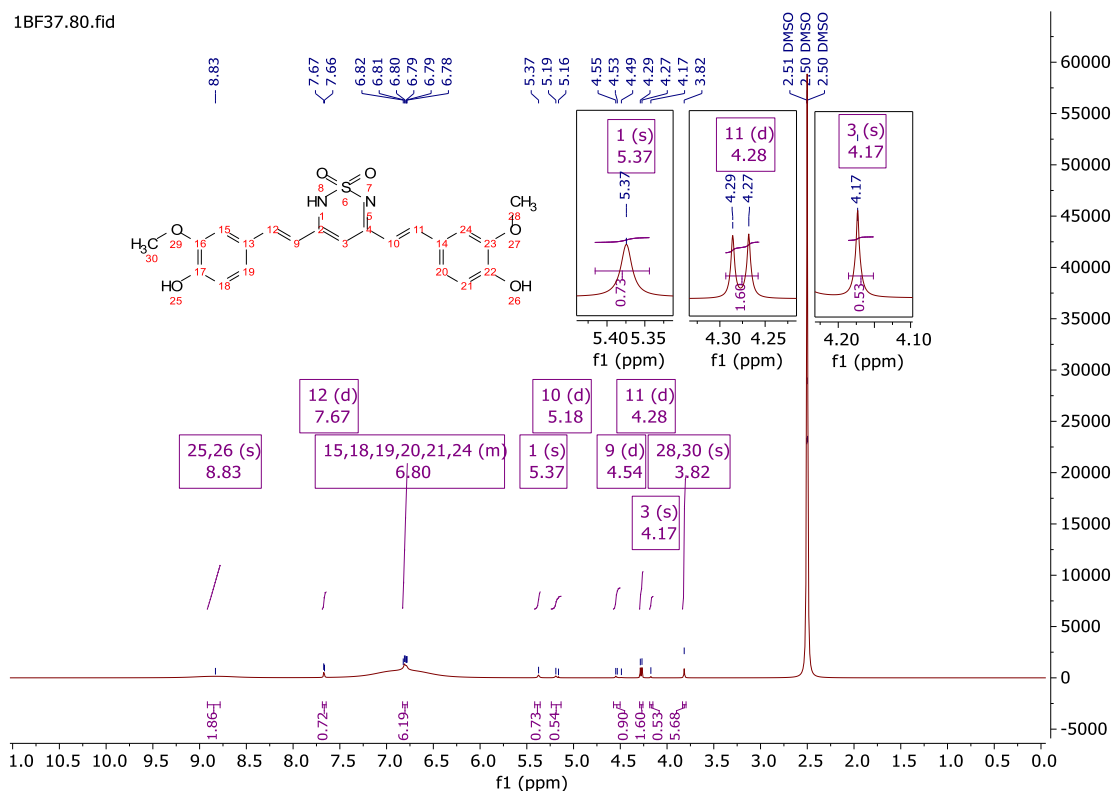


Figure 32. Spectre RMN ^1H du composé **141**

III.2. Synthèse et caractérisation structurale des pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6-one, pyrimido[2,1-i]purine et pyrimido[2,1-b]purin-4(1*H*)-one dérivés de la *curcumine* et les nucléobases.

III.2.1. Synthèse

Divers travaux réalisés par notre équipe sur la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques à visées thérapeutiques en utilisant les bases azotés (bases nucléiques) comme précurseurs pour la synthèse de plusieurs motifs hétérocycliques fusionnés [29-30]. Dans ces travaux, nous avons choisi les bases azotées caractérisées par un groupement amine (NH_2) comme la cytosine, l'adénine et la guanine. Dans ce qui suit, nous allons essayer d'élargir la méthode précédente pour la synthèse de nouveaux pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6-one, pyrimido[2,1-i]purine et pyrimido[2,1-b]purin-4(1*H*)-one dérivés de la cytosine, l'adénine et la guanine.

Comme illustré dans le **Schéma 26**, nous avons synthétisé les dérivés pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6-one **143**, pyrimido[2,1-i]purine **144** et pyrimido[2,1-b]purin-4(1*H*)-one **145** par réaction d'une nucléobase (adénine, guanine ou cytosine) avec la *curcumine* dans l'éthanol à reflux en présence de NaOH.

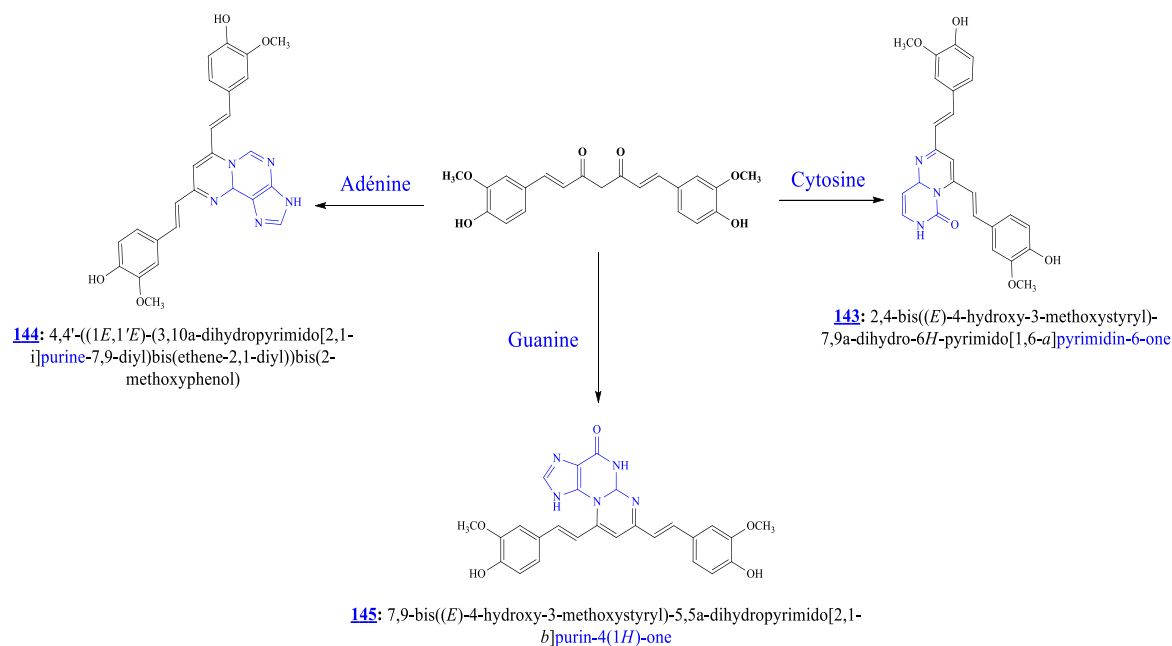


Schéma 26. Synthèse de pyrimido[1,6-*a*]pyrimidin-6-one **143** et pyrimido-purines **144-145** dérivés des bases nucléiques

L'évolution de la réaction est suivi par CCM jusqu'à la disparition totale des produits de départ. Le mélange est refroidi à température ambiante puis versé sur de l'eau glacée tout en maintenant l'agitation pendant 15 min.

Après filtration sous vide, les produits sont recueillis sous forme de solides orange avec de bons rendements.

Tableau 5. Caractéristiques physico-chimiques et conditions réactionnelles des pyrimido-pyrimidine et pyrimido-purines dérivés des nucléobases **143-145**

Réf	Nucléobases	Rdt %	Tf (°C)	IR (cm ⁻¹)		
				OH	NH	C=O
143	Cytosine	55 ^(a)	154-156	3563-3204	3155	1581
144	Adénine	72 ^(a)	165-167	3503-3165	3065	1577
145	Guanine	88 ^(a)	174-176	3550-3200	3050	1580

^(a) : EtOH, NaOH, reflux, 4h

III.2.2.2. Caractéristiques structurales de pyrimido[2,1-i]purine [144](#) dérivé de l'adénine

En RMN¹H, le spectre du produit [144](#) montre clairement la présence d'un singlet à 7.33 ppm correspond aux protons d'azométhine (CH=N) de cycle pyrimidine et imidazole. On observe également un singlet (6H) à 3.85 ppm caractéristique des deux groupements OCH₃ et un singlet vers 10.03 ppm caractéristique du groupement NH.

Dans le même spectre on remarque la présence d'un singlet à 9.63 ppm caractéristique des deux groupements hydroxyles (OH). Les protons éthyléniques (CH=CH) des groupements styryles apparaissent sous forme de quatre doublets à 6.05, 6.07, 7.15 et 7.17 ppm.

Le spectre IR confirme la formation du produit [144](#) et indique la présence d'une bande large entre 3503 et 3165 cm⁻¹ correspondant au groupement OH et une autre bande vers 3065 cm⁻¹ correspondants au groupement NH.

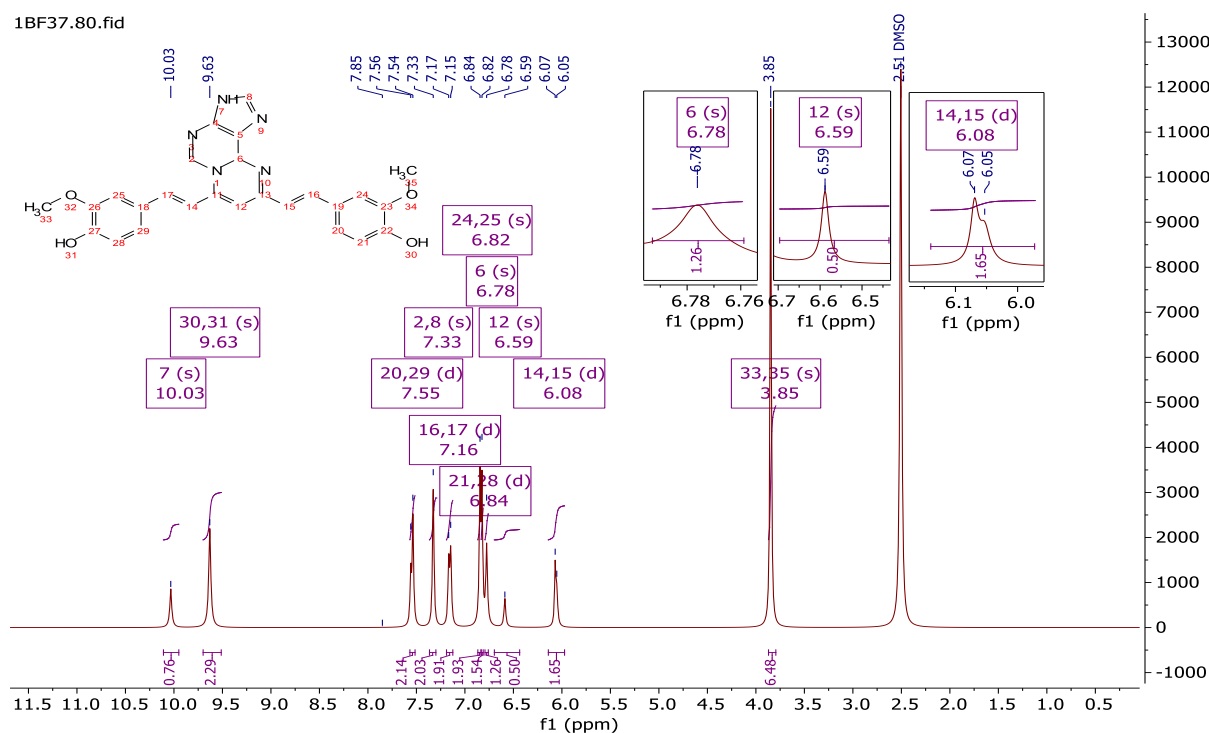


Figure 34. Spectre RMN ¹H du pyrimido[2,1-i]purine [144](#)

III.2.2.3. Caractéristiques structurales de pyrimido[2,1-b]purine [145](#) dérivé de la guanine

L'analyse du spectre RMN ¹H du produit [145](#) montre que les deux protons NH du cycle pyrimidine et imidazole résonnent sous forme de deux singlets à 5.00 et 10.02 ppm, tandis que les deux protons des groupements hydroxyles 2(OH) apparaissent sous forme d'un singlet vers 8.76 ppm.

Un doublet assigné au proton d'azométhine (CH=N) résonne à 9.35 ppm.

Les protons de deux groupements OCH_3 résonnent sous forme d'un singulet vers 3.81 ppm. On observe également un multiplet vers 6.79 ppm attribué aux six protons (6H) aromatiques.

De plus, l'analyse de spectre IR reflète la présence d'une bande de vibration large autour de $3550\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ attribuée aux groupements hydroxyles (OH), ainsi qu'une bande d'absorption vers 3050 cm^{-1} caractéristique du groupement amine (NH). La bande de vibration d'élongation de la fonction $\text{C}=\text{O}$ se trouve à 1580 cm^{-1} .

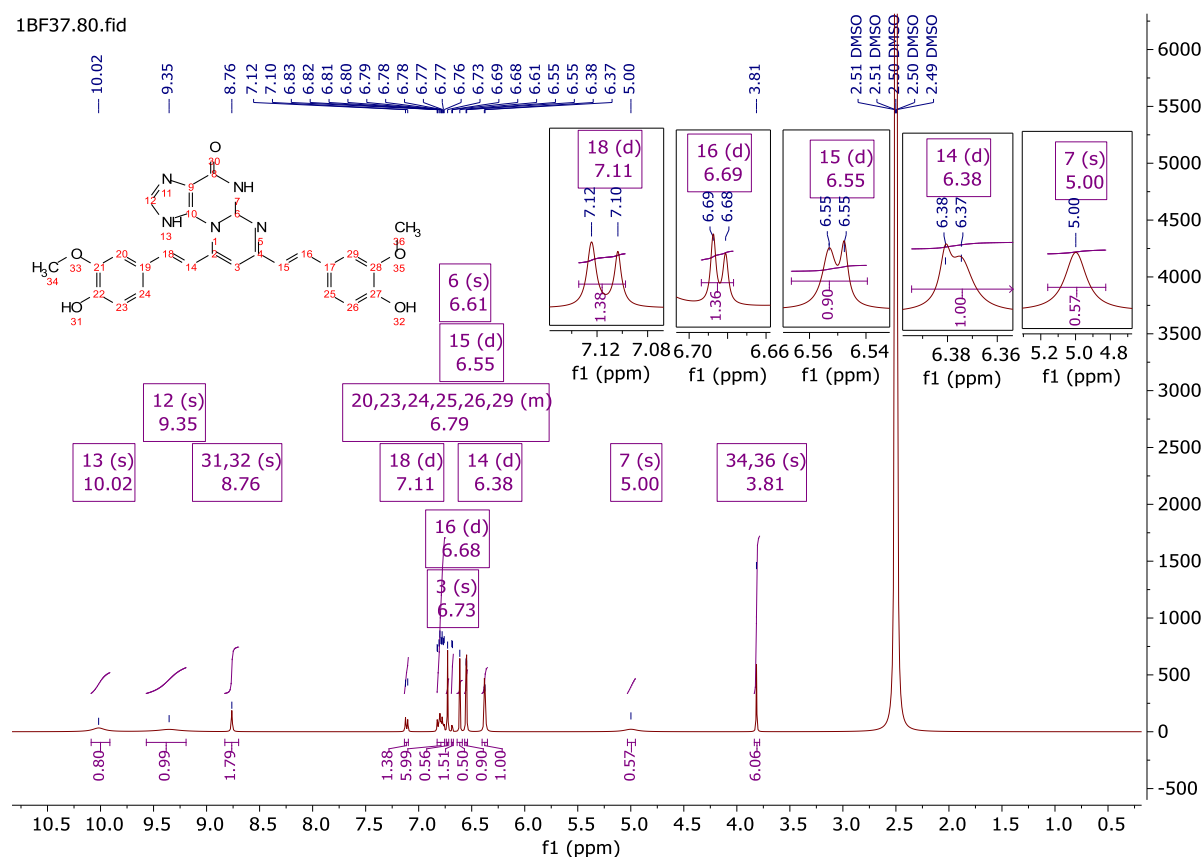


Figure 35. Spectre RMN ^1H du composé **145**

IV. Synthèse et caractérisation des pyrimido-diazépine et pyrrolo-pyrimidine à partir de pyrimidine-4,5-dicarboxylates

La présence de deux fonctions esters vicinaux dans la structure de l'intermédiaire pyrimidine-4,5-dicarboxylate **146** issu de la réaction multi-composants de Biginelli [11] nous permettront d'accéder aux plusieurs motifs hétérocycliques par condensation avec les nucléophiles azotés.

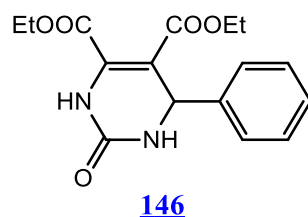


Figure 36. Structure chimique de pyrimidine-4,5-dicarboxylate **146**

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés dans cette partie à la synthèse de nouveaux pyrimido-diazépine, pyrrolo-pyrimidine et pyrrolo-pyrimidine liés avec les nucléobases.

IV.1. Synthèse et caractérisation des pyrimido[4,5-e][1,3]diazépines

IV.1.1. Synthèse

La condensation de diéthyl 2-oxo-6-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4,5-dicarboxylate **146** avec l'urée et le thiourée conduit aux 4-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrimido[4,5-e][1,3]diazépine-2,5,7,9(6*H*,8*H*)-tétraone **147** et 4-phenyl-7-thioxo-3,4,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrimido[4,5-e][1,3]diazépine-2,5,9(6*H*)-trione **148**. La réaction est effectuée dans l'EtOH à reflux sous agitation magnétique pendant 4h en présence de NaOH.

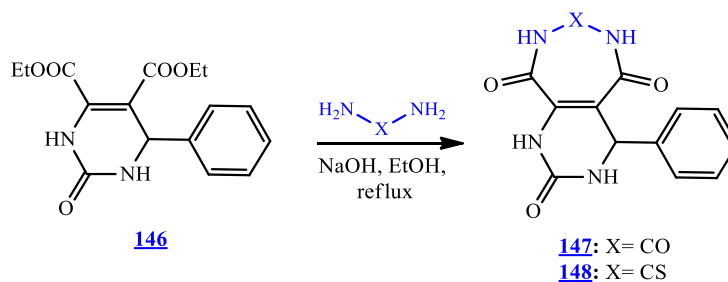


Schéma 27. Synthèse de pyrimido-diazépines **147-148**

Lorsque les produits de départ sont totalement consommés (réactions suivies par CCM), le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et acidifié par H₃PO₄. Les pyrimido[4,5-e][1,3]diazépines sont recueillis par une simple filtration avec des rendements moyens sous forme de solides blancs.

Tableau 6. Conditions et caractéristiques physico-chimiques des dérivés [147-148](#)

Réf	1,3-diamine	Temps (h)	Rdt %	Tf (°C)	Solvants / Catlys	IR (cm ⁻¹)	
						NH	X
147	Urée	3h	55	146-148	EtOH NaOH	3422	1595 (C=O)
148	Thiourée	3h	53	140-142	EtOH NaOH	3357	(C=S) 1676

Les structures des produits synthétisés ont été établies par les leurs données spectrales en IR et RMN ¹H et ¹³C.

En Spectroscopie infrarouge (IR) :

- Parmi les bandes présentes dans les spectres IR des dérivés [147-148](#), une bande vers 1595 cm⁻¹ caractéristique du groupement carbonyle (C=O) ou une bande de vers 1676 cm⁻¹ qui correspond à la fonction C=S dans le composé [148](#) dérivé de la thiourée.
- Une bande 3400 cm⁻¹ caractéristique de la fonction NH.

En spectroscopie RMN¹H : Les données fournies par cette technique sont en accord avec les structures proposées. En effet, le spectre RMN¹H du composé [148](#) présente les signaux relatifs aux protons aromatiques (5H) dans l'intervalle [7.10 - 7.23] ppm.

De plus, le spectre RMN¹H indique l'apparition de quatre singulets à 4.53, 7.14, 7.16 et 7.32 ppm caractéristiques des groupements NH.

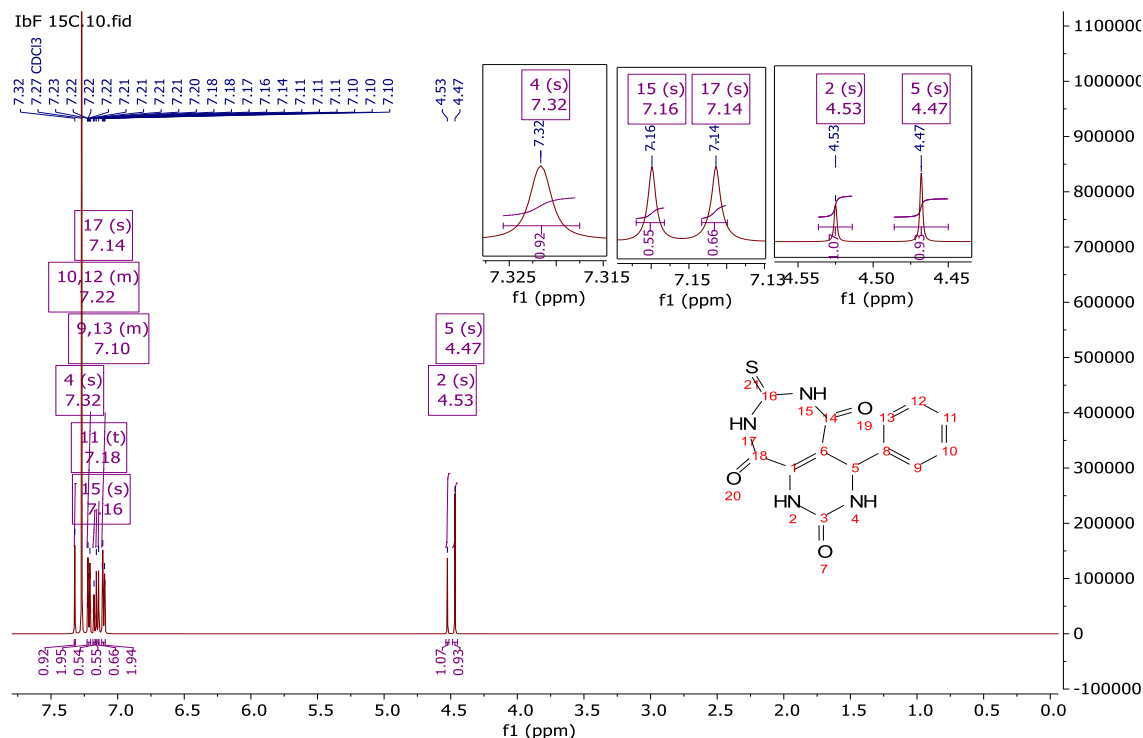


Figure 37. Spectre RMN ^1H du composé [148](#)

IV.2. Synthèse et caractérisation des pyrrolo-pyrimidines analogues des nucléobases

IV.2.1. Synthèse

Suite aux travaux menés par notre groupe de recherche dans ce domaine, nous souhaitons continuer à travailler sur la synthèse de nouveaux systèmes poly-hétérocycliques à des fins thérapeutiques en utilisant de bases nucléiques caractérisées par un groupe amine (NH_2) dans des réactions de cyclo-condensation avec les composés dicarbonylés.

Dans ce cas, nous avons tenté d'appliquer la méthode précédente pour synthétiser de nouveaux motifs poly-hétérocycliques dérivés de bases nucléiques (cytosine, adénine et guanine).

Comme illustré dans le **Schéma 28**, la synthèse est réalisée par réaction des nucléobases (cytosine, adénine ou guanine) comme nucléophile azoté avec le diéthyl 2-oxo-6-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyrimidine-4,5-dicarboxylate.

La réaction est effectuée dans l'éthanol à reflux pendant 3 heures en présence d'un catalyseur basique (NaOH). Ensuite la réaction est diluée par H_2O et les produits synthétisés sont recueillis par filtration sous vide avec des rendements variant de 47% à 58%.

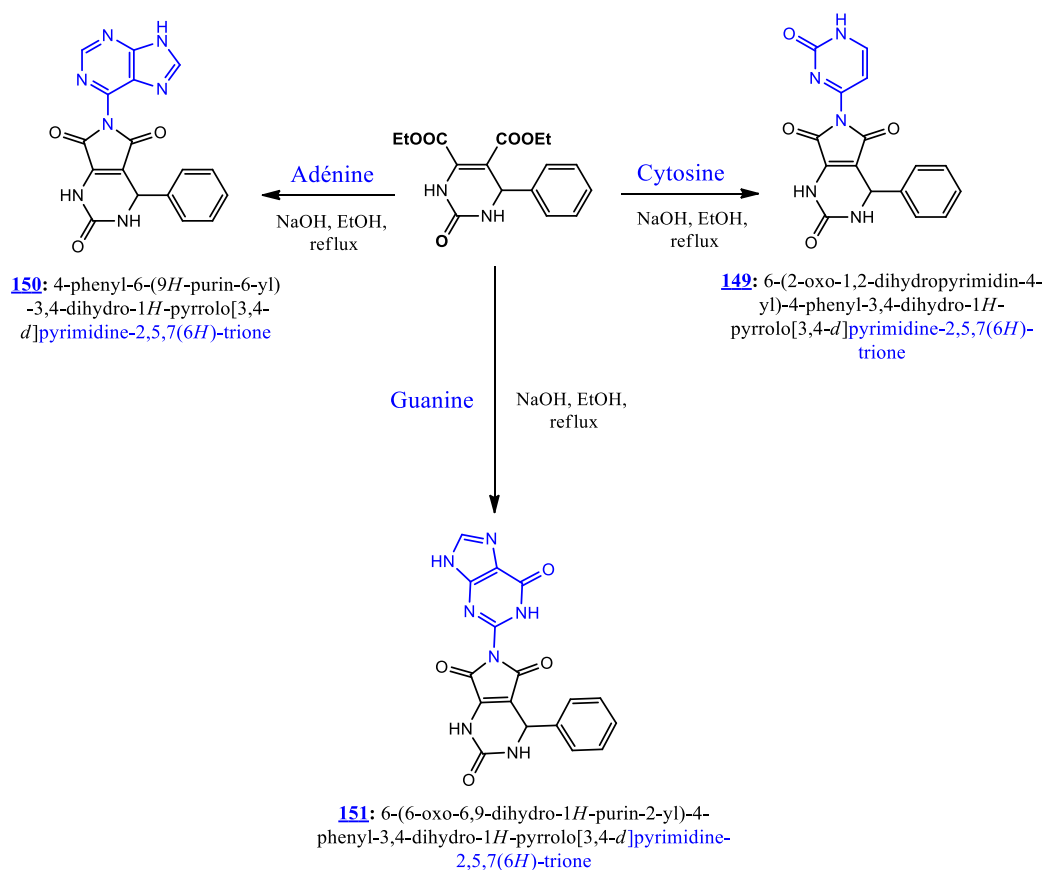


Schéma 28. Synthèse des pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidines analogues des nucléobases

Les dérivés 6-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-4-phényl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,5,7(6*H*)-trione **149**, 4-phényl-6-(9*H*-purin-6-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,5,7(6*H*)-trione **150** et 6-(6-oxo-6,9-dihydro-1*H*-purin-2-yl)-4-phényl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,5,7(6*H*)-trione **151** sont obtenus avec des rendements de 47, 58 et 50%.

Tableau 7. Caractéristiques physico-chimiques et IR des dérivés **149-151**

Réf	Nucléobases	Rdt %	Tf (°C)	IR (cm ⁻¹)		
				NH	C=O	C=N
149	Cytosine	47	146-148	3291	1655	1572
150	Adénine	58	154-156	3294	1646	1576
151	Guanine	50	159-161	3331	1697	1653

IV.2.2. Caractérisation

Les structures des produits [149-151](#) ont été élucidées leurs données spectrales en RMN¹H et IR.

D'après leurs structures, les trois dérivés [149](#), [150](#) et [151](#) ont le même (3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,5,7(6*H*)-trione) mais ils diffèrent entre eux par la partie de nucléobase.

IV.2.2.1. Caractéristiques structurales de 6-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-4-phényl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,5,7(6*H*)-trione [149](#) dérivé de la cytosine

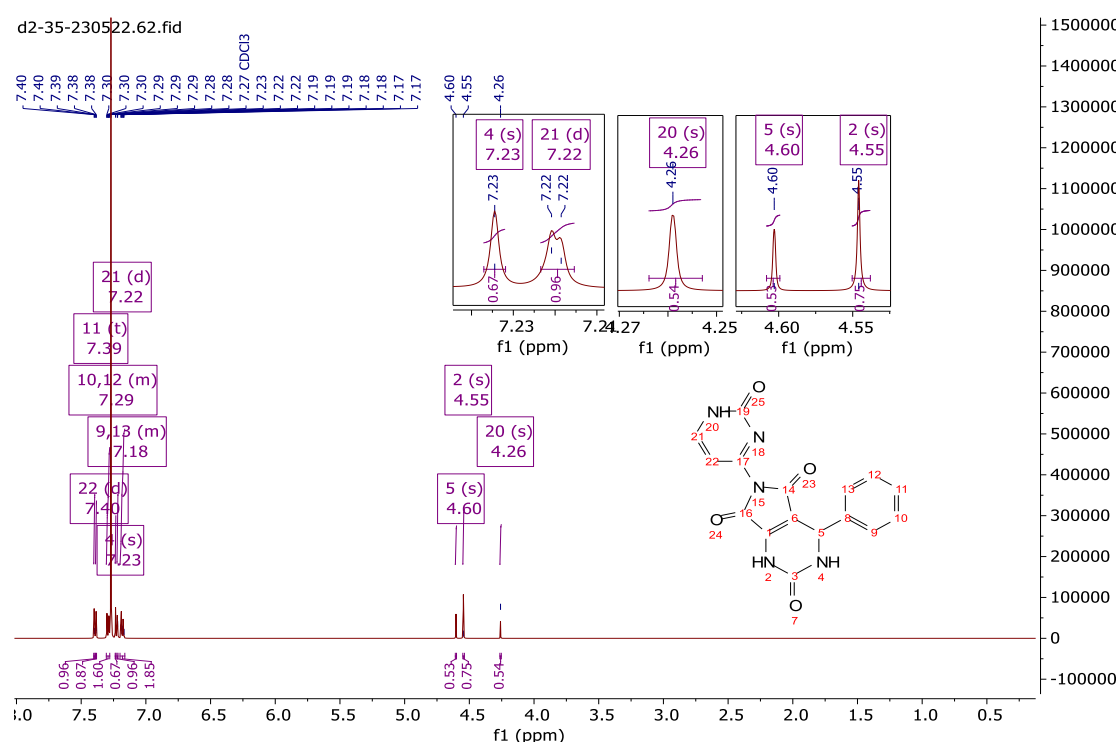


Figure 38. Spectre RMN ¹H du composé [149](#) dérivé de la cytosine

IV.2.2.2. Caractéristique structurale de 4-phényl-6-(9H-purin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-2,5,7(6H)-trione **150** analogue de l'adénine

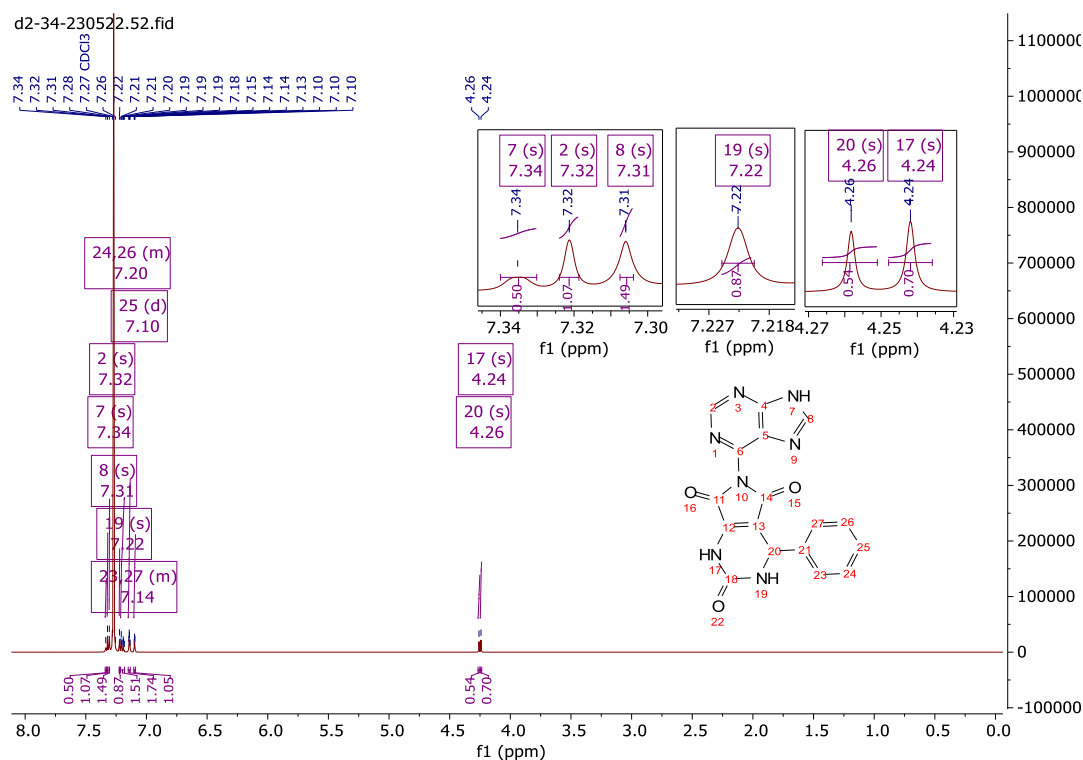


Figure 39. Spectre RMN ^1H du composé **150** dérivé de l'adénine

Le mécanisme proposé pour l'obtention des dérivés **149-151** est illustré sur le schéma 29

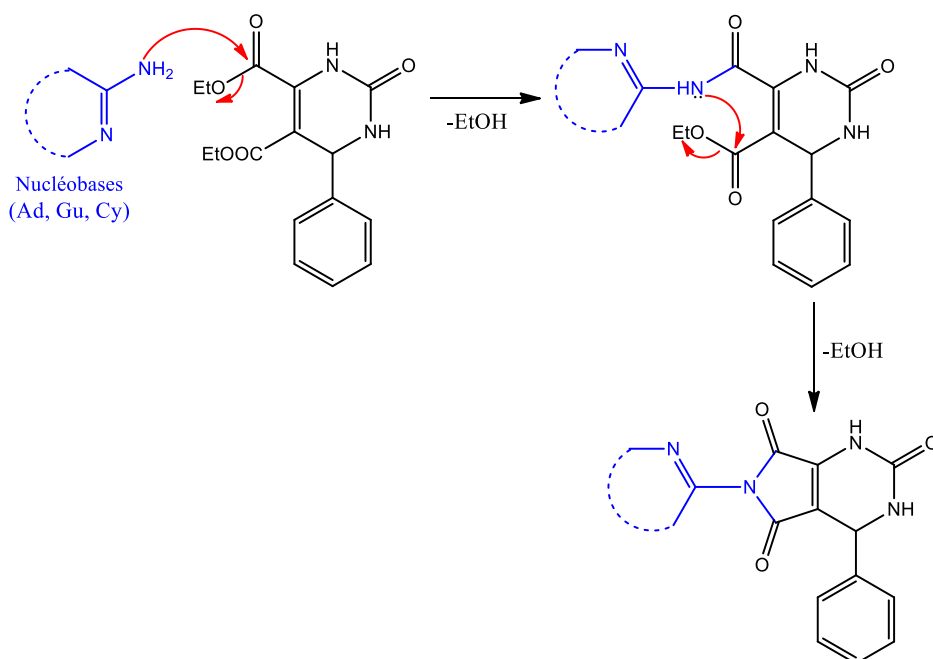


Schéma 29. Mécanisme proposé pour la synthèse des dérivés **149-151**

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons synthétisé divers motifs hétérocycliques tels que les pyrimidines, purines, imidazoles, pyrroles, imidazo-pyrimidines, imidazo-purines, pyrimido-pyrimidines et pyrimido-purines en faisant réagir les bases azotés comme la cytosine, l'adénine et la guanine comme nucléophiles azotés.

Ces composés ont été évalués pour leurs potentiels antioxydants et antimicrobiens.

Les résultats de ces tests seront détaillés et discutés dans le chapitre suivant.

Références

- [1]. Garavito, M.F.; Narváez-Ortiz, H.Y.; Zimmermann, B.H. “Pyrimidine Metabolism: Dynamic and Versatile Pathways in Pathogens and Cellular Development”. *J. Genet. Genomics.*, **2015**, 42(5), pp. 195–205.
<https://doi.org/10.1016/j.jgg.2015.04.004>
- [2]. Jones, M.E. “Pyrimidine nucleotide biosynthesis in animals: genes, enzymes, and regulation of UMP biosynthesis”. *Annu. Rev. Biochem.*, **1980**, 49(1), pp. 253-279.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bi.49.070180.001345>
- [3]. Zrenner, R.; Stitt, M.; Sonnewald, U.; Boldt, R. “Pyrimidine and purine biosynthesis and degradation in plants”. *Annu. Rev. Plant. Biol.*, **2006**, 57(1), pp. 805-836.
<https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.57.032905.105421>
- [4]. Doremus, H.D. “Organization of the pathway of de novo pyrimidine nucleotide biosynthesis in pea (*Pisum sativum* L. cv Progress No.9) leaves”. *Arch. Biochem. Biophys.*, **1986**, 250(1), pp. 112-119.
[https://doi.org/10.1016/0003-9861\(86\)90707-1](https://doi.org/10.1016/0003-9861(86)90707-1)
- [5]. Barthakur M.G.; Borthakur, M.; Devi, P.; Saikia, C.J.; Saikia, A.; Bora, U.; et al. “A novel and efficient lewis acid catalysed preparation of pyrimidines: Microwave-promoted reaction of urea and β -formyl enamides”. *Synlett.*, **2007**, 2007(2), pp. 223–226. <https://doi.org/10.1055/s-2007-968018>
- [6]. Yousif, M.N.; El-Sayed, W.A.; Abbas, H.A.S.; Awad, H.M.; Yousif, N.M. “Anticancer activity of new substituted pyrimidines, their thioglycosides and thiazolopyrimidine derivatives”. *J. Appl. Pharm. Sci.*, **2017**, 7(11), pp. 21–32.
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.71104>
- [7]. Satoh, Y.; Yasuda, K.; Obora, Y. “Strategy for the synthesis of pyrimidine derivatives: NbCl₅-mediated cycloaddition of alkynes and nitriles”. *Organometallics.*, **2012**, 31(15), pp. 5235–5238. <https://doi.org/10.1021/om300669s>
- [8]. Balasubramaniam, S.; Duley, J.A.; Christodoulou, J. “Inborn errors of purine metabolism: clinical update and therapies”. *J. Inherit. Metab. Dis.*, **2014**, 37(5), pp. 669–686. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9731-6>
- [9]. Rosemeyer, H. “The chemodiversity of purine as a constituent of natural products”. *Chemistry & Biodiversity.*, **2004**, 1(3), pp. 361-401.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.200490033>

- [10]. Wang, H. "Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents". John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2010**.
- [11]. Marqués-López, E.; Herrera, R.P. "Multicomponent reactions with organoboron compounds". *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*, **2015**, pp. 127-148. <https://doi.org/10.1002/9781118863992.ch4>
- [12]. Hugmey, J. L.; Knapp, S.; Shugan, H. *Synthesis*, **1980**, 489.
- [13]. Lantos, I.; Zhang, W.Y.; Shui, X.; Eggleston, D.S. "Synthesis of imidazoles via hetero-Cope rearrangements". *J. Org. Chem.*, **1993**, 58(25), pp. 7092-7095. <https://doi.org/10.1021/jo00077a033>
- [14]. Grimmett, M. R. "Imidazole and benzimidazole synthesis". *Academic press.*, **1997**.
- [15]. Schmuck, C.; Rupprecht, D. "The synthesis of highly functionalized pyrroles: a challenge in regioselectivity and chemical reactivity". *Synthesis*, **2007**, 2007(20) pp. 3095-3110. <https://doi.org/10.1055/s-2007-990783>
- [16]. Knorr, L. "Synthese von pyrrolderivaten". *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1884**, 17(2), pp. 1635-1642.
- [17]. Parchinsky, V.Z.; Shuvalova, O.; Ushakova, O.; Kravchenko, D.V., Krasavin, M. "Multi-component reactions between 2-aminopyrimidine, aldehydes and isonitriles: the use of a nonpolar solvent suppresses formation of multiple products". *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47(6), pp. 947-951. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.11.152>
- [18]. Bongers, K.M.; Van Den Berg, R.J.; Heitman, L.H.; Ijzerman, A.P.; Oosterom, J.; Timmers, C.M.; Van Der Marel, G.A. "Synthesis and evaluation of homo-bivalent GnRHR ligands". *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15(14), pp. 4841-4856. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.065>
- [19]. Britsun, V.N.; Pikun, N.V.; Ryabitskii, A.B.; Lozinskii, M.O. "Heterocyclization of 3-(R-amino)-3-methylthio-1-phenylpropenones and 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydropyridin-2-ones with 1,2-and 1,3-dinucleophilic reagents". *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2011**, 47, pp. 970-976. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0862-5>
- [20]. Baraldi, P.G.; Preti, D.; Tabrizi, M.A.; Romagnoli, R.; Saponaro, G.; Baraldi, S.; Borea, P.A. "Structure-activity relationship studies of a new series of imidazo[2,1-f]purinones as potent and selective A3 adenosine receptor antagonists". *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16(24), pp. 10281-10294. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.049>

- [21]. Mitsunobu, O.; Yamada, Y. "Preparation of Esters of Carboxylic and Phosphoric Acid via Quaternary Phosphonium Salts". *Bull. Chem. Soc. Japan.*, **1967**, 40(10), pp. 2380–2382. <https://doi.org/10.1246/bcsj.40.2380>
- [22]. Ozola, V.; Thorand, M.; Diekmann, M.; Qurishi, R.; Schumacher, B.; Jacobson, K.A.; Müller, C.E. "2-Phenylimidazo [2, 1-i] purin-5-ones: structure–activity relationships and characterization of potent and selective inverse agonists at human A3 adenosine receptors". *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11(3), pp. 347-356. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00456-X](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00456-X)
- [23]. Hamama, W.S.; Ismail, M.A.; Al-Saman, H.A.; Zoorob, H.H. "Facile construction of substituted pyrimido[4,5-d]pyrimidines by transformation of enaminoouracil". *J. Adv. Res.*, **2013**, 4(2), pp. 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2012.01.001>
- [24]. Dennin, F.; Blondeau, D.; Sliwa, H. "Synthèse de l'hydroxy-9-pyrimido[1,6-a]pyrimidine one-4 et dérivés". *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27(7), pp. 1963-1967. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570270721>
- [25]. Knutson, C.G.; Wang, H.; Rizzo, C.J.; Marnett, L.J. "Metabolism and elimination of the endogenous DNA adduct, 3-(2-deoxy-beta-D-erythropentofuranosyl)-pyrimido[1,2-alpha]purine-10(3H)-one, in the rat". *J. Biol. Chem.*, **2007**, 282(50), pp. 36257-36264. <https://doi.org/10.1074/jbc.M706814200>
- [26]. Koch P.; Akkari R.; Brunschweiler A.; Borrmann T.; Schlenk M.; Küppers P.; Köse, M.; Radjainia, H.; Hockemeyer, J.; Drabczyńska, A.; Kieć-Kononowicz, K.; Müller, C.E. "1,3-Dialkyl-substituted tetrahydro pyrimido[1,2-f]purine-2,4-diones as multiple target drugs for the potential treatment of neurodegenerative diseases". *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21(23), pp. 7435-52. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.09.044>
- [27]. Bischler, A.; Fireman, P. "Zur Kenntniss einiger α - β -Diphenylindole". *Ber. Der. Deutsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26(2), 1336-1349. <https://doi.org/10.1002/cber.18930260232>
- [28]. Mert, B.D.; Elattar, K.M., "Seven-membered rings with three heteroatoms: Chemistry of 1, 2, 5-and 1, 4, 5-thiadiazepines". *Curr. Org. Chem.*, **2018**, 22(4), pp. 386-410. <https://doi.org/10.2174/1385272821666170920163512>
- [29]. Bouguessa, I.; Aber, M.; Khier, N.; Dehamchia, M.; Bayou, S.; Régaïnia, Z. "WaterMediated Synthesis, Antibacterial and Antioxidant Evaluation of New Fused Pyrimidopyrimidine and Pyrimido-purines Derived From Nucleobases". *Curr. Green. Chem.*, **2023**, 11(1), pp. 75-83.

- [30]. Boukhallout, F.E.; Dehamchia, M.; Bayou, S.; Adaika, C.; Mohammed, A.M.A. and 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, 1–9.
<https://doi.org/10.59467/IJHC.2024.34.421>

Chapitre III

EVALUATION DES PROPRIETES ANTI-OXYDANTES ET ANTIMICROBIENNES

Introduction

La synthèse de diverses molécules poly-hétérocycliques et l'étude de leur potentiel biologique s'inscrivent dans un axe de recherche récemment établi par notre équipe. Ce chapitre est consacré à l'évaluation *in vitro* des activités antioxydantes et antimicrobiennes des composés que nous avons synthétisés.

I. Evaluation biologique de nos composés synthétisés

I.1. Evaluation *in vitro* de l'activité antioxydante

De nos jours, la biologie des radicaux libres attire une attention croissante en raison de leur implication dans diverses maladies chroniques, notamment le cancer, les affections cardiovasculaires, et la dégénérescence du système immunitaire, ainsi que dans des phénomènes aigus comme les traumatismes ou l'ischémie [1].

I.1.1. Radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique, qu'il s'agisse d'un atome ou d'une molécule, caractérisée par la présence d'un électron non apparié sur son orbitale externe. En raison de cette particularité, ces espèces sont extrêmement instables et donc hautement réactives. Pour atteindre une stabilité, elles vont tenter d'associer leur électron non apparié [2].

I.1.2. Le stress oxydant

Le stress oxydatif se caractérise par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives et la capacité de l'organisme à les neutraliser et à réparer les dommages qu'elles provoquent. Ces dommages sont causés par l'action des radicaux libres sur diverses biomolécules, notamment les protéines, les lipides et l'ADN, entraînant ainsi la dégradation et la mort cellulaire [3].

I.1.3. Les antioxydants

Le terme d'antioxydant désigne toutes substances naturelles ou synthétiques capables à concentration relativement faible de ralentir ou d'inhiber l'oxydation d'un substrat. Notre organisme utilise donc de nombreuses stratégies antioxydantes et d'une façon constante contre la production permanente de ces radicaux libres [4].

I.1.4. Classification et modes d'action des antioxydants

Selon leur mode d'action, les antioxydants peuvent être classés en deux catégories : les antioxydants enzymatiques et les antioxydants non enzymatiques.

I.1.4.1. Les antioxydantes enzymatiques

Le système enzymatique présent dans le corps humain se compose essentiellement de trois enzymes : le superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPX). Ces enzymes travaillent en synergie pour intervenir dans la chaîne des réactions radicalaires, ciblant

le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, aboutissant finalement à la production d'eau et d'oxygène moléculaire.

I.1.4.1.1. Le superoxyde dismutase (SOD)

La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme qui transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène par le biais d'une réaction de dismutation.



Chez l'être humain, on trouve trois isoformes des SOD avec des cofacteurs métalliques (Cu, Zn-SOD, Mn-SOD) qui situent dans le cytoplasme et la mitochondrie [5].

I.1.4.1.2. La catalase

Présente principalement dans les peroxysomes, la catalase est capable de transformer deux molécules du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau (H_2O) et en oxygène moléculaire (O_2) [6].



I.1.4.1.3. La glutathion peroxydase (GPX)

Une enzyme contenant un cofacteur de sélénium, présente à la fois dans la matrice mitochondriale et le cytosol. Son rôle principal consiste à dégrader peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les peroxydes organiques (ROOH) [7].



I.1.4.2. Les antioxydants non-enzymatiques

I.1.4.2.1. La vitamine E

Elle agit directement sur les membranes biologiques en capturant les radicaux libres avant qu'ils n'endommagent leurs cibles. Elle exerce également d'autres fonctions : elle régule l'activité de certaines enzymes affectées et corrige les effets d'une carence en sélénium [8].

I.1.4.2.2. L'acide ascorbique (vitamine C)

Les propriétés antioxydantes de cette substance proviennent de sa capacité à se transformer en radical ascorbyle après la perte d'un électron ou d'un proton. Ce radical s'oxyde facilement en capturant l'anion superoxyde ainsi que certaines espèces radicalaires comme les peroxydes et les perhydroxydes [6-9].

De nombreuses méthodes ont été mises au point pour évaluer l'activité antioxydante. En raison de la complexité des processus d'oxydo-réduction et de la diversité des antioxydants, il n'existe pas de méthode universelle permettant de mesurer avec précision la capacité antioxydante. La plupart des techniques se répartissent en deux grandes catégories.

La première technique est basée sur le transfert d'électron, évaluant la capacité d'un antioxydant à transférer un électron sans l'accompagnement d'un atome d'hydrogène pour réduire les radicaux libres.

La seconde technique basée sur le transfert d'un atome d'hydrogène.

Parmi ces techniques on cite :

La méthode du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) [10].

La méthode d'ABTS (2,2-azinobis-(3-éthyle-benzothiazoline-6-sulphonate) [11].

La méthode photo-chimie-luminescence (PCL) [12]

La méthode FRAP (capacités réductrices ferriques d'antioxydants) [13].

La méthode TRAP (Paramètre du piégeage du radical total) [14].

La méthode DMPD (Balayage du radical cation *N,N*- diméthyl-4-phénylènediamine) [15].

I.1.5. Méthodologie utilisée pour l'évaluation de l'activité antioxydante

Dans notre étude, nous avons mis en évidence l'activité *in vitro* de nos produits en utilisant deux méthodes chimiques, à savoir le piégeage du radical libre DPPH et le piégeage du radical cation ABTS^{•+}.

I.1.5.1. Le piégeage du radical libre DPPH

Le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle, ou DPPH, est un radical libre de couleur violette qui absorbe dans le domaine UV-visible à 517 nm. Il a été l'un des premiers radicaux libres employés pour évaluer les propriétés antioxydantes de divers composés. Ce radical est caractérisé par un électron non apparié sur un atome d'azote. En présence de molécules antioxydantes, le DPPH subit une réduction (par transfert d'un atome d'hydrogène ou d'un électron), se transformant en DPPH-H (Schéma 30), ce qui entraîne un changement de couleur, passant du violet au jaune pâle. Cette variation de coloration indique la capacité des molécules à piéger les radicaux libres [10-16].

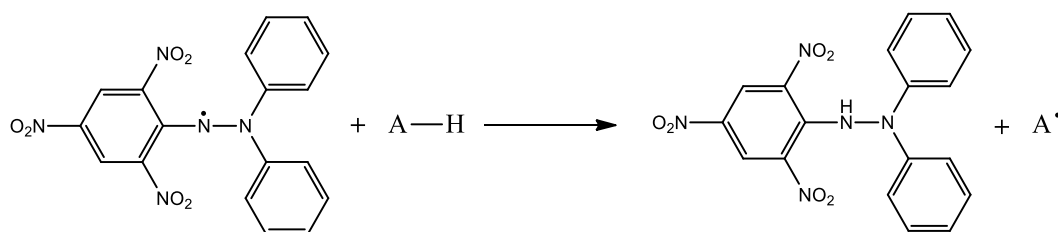


Schéma 30. Structure du radical DPPH et produit de réduction DPPH-H

La mesure du piégeage du radical DPPH a été réalisée conformément au protocole décrit par le groupe Brand-Williams (1995), en utilisant l'acide ascorbique (vitamine C) comme référence standard pour les comparaisons.

Une solution méthanolique de DPPH à 60 μM a été préparée en dissolvant 2,4 mg de DPPH dans 100 ml de méthanol. La solution obtenue a été agitée pendant 1 heure dans l'obscurité. Ensuite, 1 ml des différentes concentrations des composés testés (5, 10, 25, 50, 75, 100 et 150 $\mu\text{g/ml}$) a été ajouté à 2 ml de la solution méthanolique de DPPH fraîchement préparée. La réaction a été suivie par spectrophotométrie UV-visible, en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm après une incubation de 30 minutes dans l'obscurité à température ambiante.

Le pourcentage d'inhibition de DPPH $^{\bullet}$ a été calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\% \text{ de balayage DPPH} = [(A \text{ contrôle} - A \text{ échantillon}) / A \text{ contrôle}] \times 100$$

Où A contrôle représente l'absorbance de la réaction témoin (contenant tous les réactifs l'exception du composé à tester) et A échantillon correspond à l'absorbance du composé testé. Les valeurs d'IC₅₀ sont déterminées graphiquement à partir des régressions linéaires des courbes tracées, en fonction du pourcentage d'inhibition selon les différentes concentrations testées.

I.1.5.2. Le radical ABTS

Le radical ABTS $^{+\bullet}$ est un radical libre stable. Il est couramment employé pour mesurer les capacités antioxydantes des fluides biologiques, des mélanges complexes ainsi que des produits purs. La spécificité de ce radical libre réside dans sa capacité à interagir non seulement avec des antioxydants classiques tels que les polyphénols ou les thiols, mais aussi avec tout autre type de composé capable de donner des hydrogènes ou des électrons. Au cours de nos investigations, les radicaux libres ABTS $^{+\bullet}$ sont générés par l'utilisation de persulfate de potassium ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) (**Schéma 31**). D'autres agents oxydants, tels que le dioxyde de manganèse (MnO_2), peuvent également être employés [11].

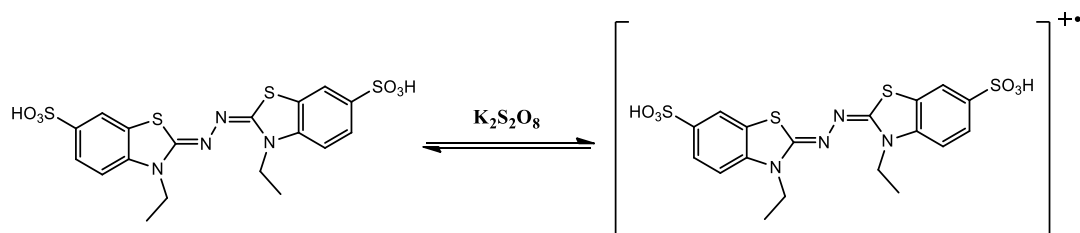


Schéma 31. Formation du cation radical ABTS $^{+\bullet}$

Dans la pratique, une solution d'ABTS à 7 mM dans l'eau est combinée avec une solution de persulfate de potassium à 2,4 mM. Les deux solutions mères, en quantités égales, sont mélangées et laissées à réagir pendant 12 heures à température ambiante, à l'abri de la lumière, afin de générer le radical cation ABTS $^{+\bullet}$. Avant utilisation, la solution doit être diluée afin

d'atteindre une absorbance de $0,701 \pm 0,005$ à 740 nm. Pour cette procédure, 990 µl de la solution diluée de radical ABTS⁺• ont été mélangés avec 10 µl des solutions des composés à évaluer, celles-ci présentant des concentrations variées. Après un temps de réaction de 7 minutes, l'absorbance a été mesurée à 734 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

Les valeurs de IC50 sont calculées à l'aide de régressions linéaires appliquées aux courbes tracées, lesquelles illustrent le pourcentage d'inhibition en relation avec les diverses concentrations examinées.

I.2. Evaluation *in vitro* de l'activité antimicrobienne :

Les bactéries sont des organismes unicellulaires qui ne font pas partie du règne animal ou végétal, mais qui sont autonomes et présentent une grande diversité de formes. Elles peuvent vivre en tant que saprophytes (dans le sol, l'eau, ou sur d'autres organismes vivants) ou en tant que parasites (sur les humains, les animaux, ou les plantes).

Leurs actions peuvent être soit commensal, soit pathogène. Les bactéries pathogènes entraînent des infections chez l'homme, caractérisées par des éruptions cutanées, des nausées, des douleurs musculaires, un écoulement nasal, de la fièvre, de la fatigue, etc. En revanche les bactéries commensales jouent un rôle essentiel dans le maintien de la santé en activant le système immunitaire. Elles peuvent devenir pathogènes chez les individus dont les défenses immunitaires affaiblies.

I.2.1. Micro-organismes utilisés

Pour avoir une vision large de l'étendue de l'activité biologique de nos produits, nous avons choisi une variété de micro-organismes. Par conséquent, quatre (04) bactéries pathogènes sensibles ont été sélectionnées lors de cette étude, à savoir :

I.2.1.1. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) [[ATCC 25923](#)] C'est l'une des bactéries les plus couramment rencontrées dans les maladies humaines. Il s'agit d'une bactérie commensale de la peau et du système digestif, présente dans les fosses nasales continuellement chez environ 20 % des individus et temporairement chez 30 % de la population générale [[17](#)].

I.2.1.2. *Escherichia coli* (*E. coli*) [[ATCC 25922](#)] : Il s'agit d'une bactérie colibacille Gram négatif appartenant à la famille des entérobactéries intestinales, qui se rencontre fréquemment chez les mammifères et surtout chez l'homme. Elle a été retrouvée dans les selles des nourrissons en 1885 par Théodore Escherich et est généralement considérée comme un coliforme fécal commensal [[18](#)].

I.2.1.3. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) [[ATCC 27853](#)] : sont des bacilles Gram négatif, aérobies strictes, fins, très mobiles, également connus sous le nom pyocyanique. Les

bacilles de ce genre sont considérés comme des pathogènes opportunistes nosocomiaux, pouvant causer des infections pulmonaires et urinaires chez les patients immunodéprimés [19].

I.2.1.4. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) [ATCC 13883] : une bactérie de la famille des entérobactéries qui appartient au genre *Klebsiella*. Il s'agit d'un bacille Gram-négatif, immobile et souvent encapsulé, qui est souvent observé chez les humains. Cette bactérie est à l'origine d'infections dans les hôpitaux et peut également causer des infections dans la communauté, notamment chez les patients ayant des comorbidités telles que la cirrhose hépatique et le diabète sucré [20].

I.2.1.5. *Candida albicans* (*C. albicans*) [ATCC 10231] : est un champignon opportuniste aussi appelé levure, présent chez les animaux, y compris les humains. Ce microorganisme se développe principalement sur les muqueuses de la cavité buccale et du système digestif. Cependant, il peut également causer diverses infections, en fonction de la nature de l'hôte sous-jacent [21].

I.2.2. Méthodologie utilisée pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne

I.2.2.1. Méthode des disques

Pour notre recherche, nous avons employé les disques de papier Watman N°3 d'un diamètre de 6 mm, qui doivent être parfaitement réguliers pour permettre une mesure précise de la zone d'inhibition. Après une stérilisation en autoclave à 120°C pendant 20 minutes, les disques ont été imprégnés de 10 µL de composés dissous dans du DMSO, à partir d'une solution de 20 mg/ml, ce qui correspond à une charge de 200 µg par disque. Ces disques ont ensuite été placés sur les boîtes de pétri préalablementensemencées avec une suspension bactérienne. Les disques de contrôle négatif ont été imbibés de DMSO. Les boîtes de petri ont été incubées à 37°C.

I.2.2.2. Méthode des puits

La méthode décrite ressemble à celle utilisant des disques, mais avec une différence notable : le produit à tester n'est pas appliqué sur des disques de papier puis déposé sur la gélose ensemencée. Au lieu de cela, une solution de concentration connue est directement versée dans un puits de 6 mm de diamètre creusé dans la gélose.

II. Résultats et discussion

II.1. Activité anti-oxydante

L'évaluation de l'activité antioxydante de nos produits a été effectuée à l'aide de deux méthodes chimiques différentes, notamment le piégeage du radical libre DPPH et le piégeage du radical cation ABTS^{•+}. Les résultats obtenus ont fourni des indications précieuses concernant la corrélation entre la structure et l'activité de nos composés au cours de cette évaluation, ce qui

nous a permis d'identifier des éléments significatifs. Les produits synthétisés sont classés en quatre séries.

Série 1 : 2-phenyl-1*H*-indoles, imidazo-pyrimidine, et imidazo-purines dérivés du 4-bromoacétophénone.

Série 2 : Imidazo-pyrimidine et imidazo-purines dérivés de la benzoïne.

Série 3 : Thiadiazine, pyrimido[1,6-*a*]pyrimidine, pyrimido[2,1-*i*]purine et pyrimido[2,1-*b*]purine dérivés de la *curcumine*.

Série 4 : Pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidines dérivés de la pyrimidine-4,5-dicarboxylate.

II.1.1. Effet antioxydant de la série 1

Les absorbances enregistrées pendant l'expérimentation ont été utilisées pour calculer les pourcentages d'inhibition des radicaux DPPH et ABTS (**Tableaux 8 et 9**), ce qui nous a permis ensuite de tracer les différentes courbes (**Figure 40**).

Tableau 8. Activité anti-oxydante *in vitro* des dérivés du 4-bromoacétophénone vis-à-vis du DPPH

Composés	Concentration µg/ml							
	5	10	25	50	75	100	150	IC ₅₀
<u>128</u>	44.76	60.55	75.88	87.01	93.07	95.88	96.71	7.72
<u>129</u>	37.21	52.67	65.01	68.67	69.95	69.95	70.12	8.74
<u>130</u>	49.13	67.31	84.44	92.27	95.55	96.08	97.67	5.80
<u>131</u>	47.08	48.88	50.15	53.86	55.34	56.4	57.03	12.81
<u>132</u>	48.99	63.63	70.59	77.71	79.51	82.18	85.51	5.69
<u>133</u>	39.86	42.45	55.59	61.25	63.46	63.58	66.31	11.00
<u>Vit C</u>	45.88	77.75	91.96	93.99	95.33	96.01	96.27	5.06

Tableau 9. Activité anti-oxydante *in vitro* des dérivés du 4-bromoacétophénone vis-à-vis de l'ABTS

Composés	Concentration µg/ml						IC ₅₀
	10	25	50	100	250	500	
<u>128</u>	15.70	20.23	32.16	37.10	61.82	70.30	139.71
<u>129</u>	10.50	17.50	45.50	57.70	80.30	95.30	74.62
<u>130</u>	18.30	23.29	45.22	47.51	55.60	58.32	85.43
<u>131</u>	23.40	33.20	49.95	71.55	83.60	90.38	47.59
<u>132</u>	23.40	33.20	49.95	71.55	83.60	90.38	23.28

133	25.50	52.36	75.89	90.02	92.30	94.12	79.27
BHT	28.43	31.52	39.25	60.50	83.58	99.86	70.12

La **Figure 40** illustre l'efficacité de nos produits ([128-133](#)) à piéger les radicaux DPPH et ABTS. Selon ces résultats, les pourcentages d'inhibition du DPPH[•] et ABTS^{•+} varient de manière proportionnelle en fonction des concentrations des produits.

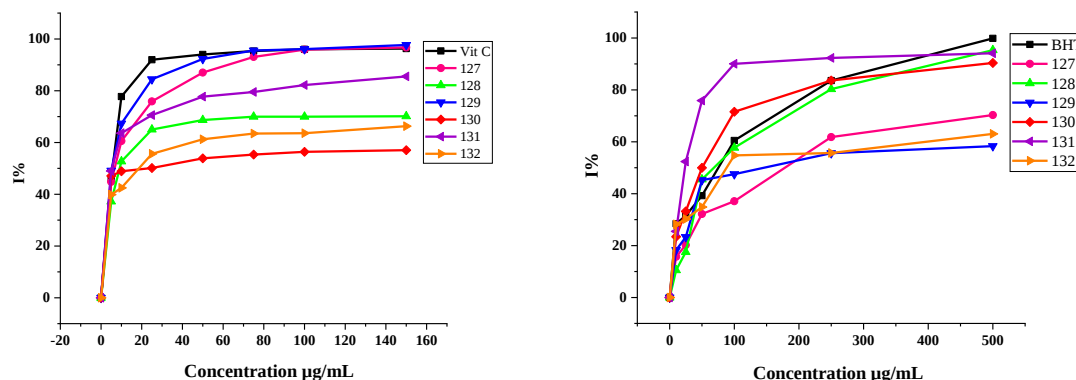


Figure 40. Pourcentages d'inhibition du DPPH[•] et ABTS^{•+} en fonction des concentrations des produits [128-133](#)

L'activité de piégeage des produits de la série 1 sur DPPH et ABTS a été évaluée en comparaison avec l'acide ascorbique (IC₅₀ = 5.06 µg/ml) et du BHT (IC₅₀ = 70.12 µg/ml) qui sont les agents standard utilisés dans cette étude. Les produits [130](#) et [132](#) ont montré une bonne activité de piégeage du DPPH[•] presque similaire à celle de l'acide ascorbique avec des valeurs d'IC₅₀ ont été trouvées respectivement 5.80 et 5.69 µg/ml. Les composés [131](#) et [133](#) ont démontré une activité modérée, tandis que les deux produits [128](#) et [129](#) ont exhibé des pouvoirs supérieurs à ces deux derniers avec des valeurs d'IC₅₀ mesurées à 7.72 et 8.74 µg/ml, respectivement.

Les données relatives à l'effet réducteur de l'ABTS^{•+} révèlent que les produits [131](#) et [132](#) affichent l'activité la plus élevée, tout en démontrant une capacité antioxydante qui dépasse celle du BHT, avec des valeurs d'IC₅₀ respectives de 47.59 et 23.28 µg/ml.

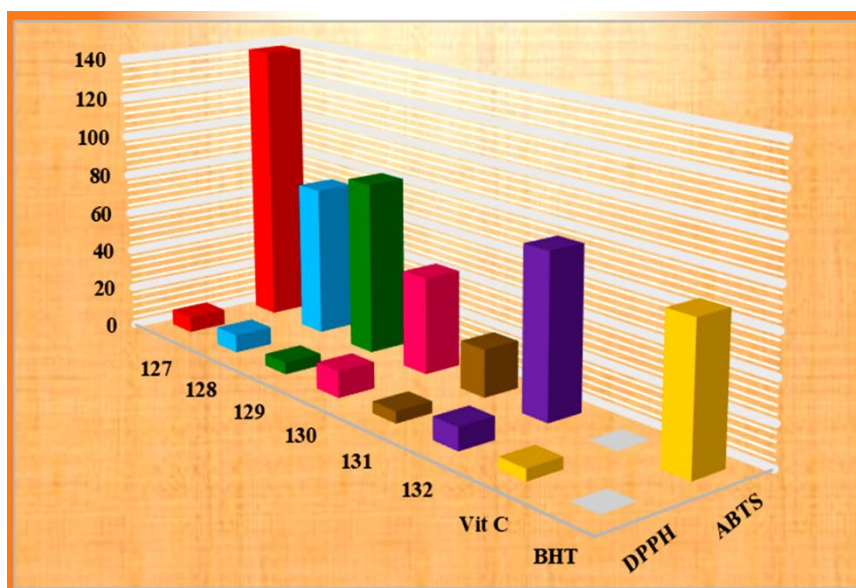


Figure 41. Histogramme représentant les valeurs des IC_{50} des produits [128-133](#) selon les deux méthodes

Suite à l'analyse des résultats obtenus, comprenant deux tests différents (DPPH, ABTS) ont montré que globalement, la majorité des produits de la série 1 possèdent un réel pouvoir antioxydant et certains d'entre eux se sont révélés aussi actifs, voire nettement plus actifs que les antioxydants de référence. L'utilisation de deux tests différents était nécessaire parce que le comportement antioxydant d'un composé chimique dépend du système oxydant en face et du mécanisme d'oxydation. En effet, les résultats ont montré que le comportement de nos molécules n'était pas le même selon le test (**Figure 41**), mais en revanche, ont révélé un vrai potentiel antioxydant qui mérite d'être approfondi.

II.1.2. Effet antioxydant de la série 2

Les produits de la série 2 ont été évalués pour leur activité antioxydante dans le but de les valoriser comme agents antioxydants. Cette évaluation a été réalisée à l'aide des tests de réduction des radicaux stables, notamment le DPPH et l'ABTS. Les valeurs IC_{50} sont résumées dans les **Tableaux 10** et **11**.

Tableau 10. Activité anti-oxydante *in vitro* des dérivés de la benzoïne vis-à-vis du DPPH

Composés	Concentration $\mu\text{g/ml}$							IC_{50}
	5	10	25	50	75	100	150	
134	45.70	51.79	57.76	65.56	68.80	70.33	73.82	7.35
135	49.81	55.04	55.4	57.71	61.72	62.08	63.54	5.34
136	47.75	54.43	55.04	55.52	56.62	57.10	60.14	5.87

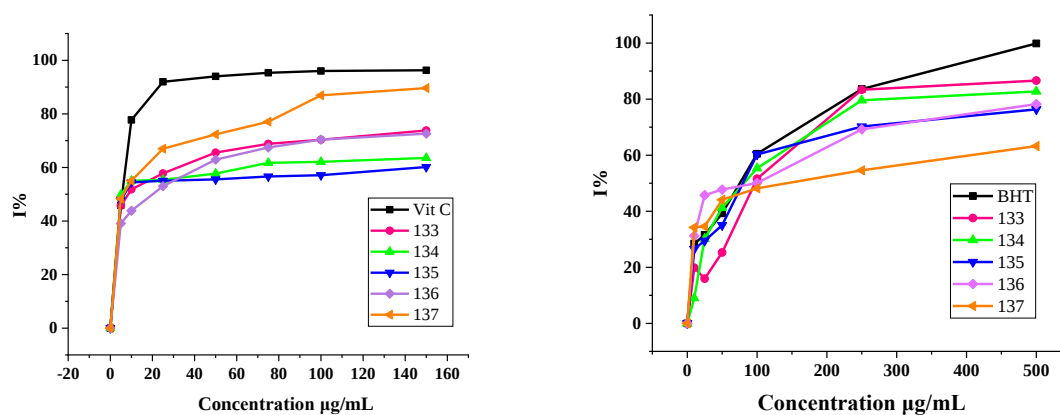
137	39.08	43.81	52.98	62.89	67.47	70.36	72.60	11.66
138	48.35	55.04	66.97	72.34	77.05	86.9	89.63	7.08
Vit C	45.88	77.75	91.96	93.99	95.33	96.01	96.27	5.06

Tableau 11. L'activité anti-oxydante *in vitro* des dérivés de la benzoïne vis-à-vis du ABTS

Composés	Concentration $\mu\text{g/ml}$						IC ₅₀
	10	25	50	100	250	500	
134	19.86	15.93	25.28	51.59	83.33	86.59	97.72
135	09.03	30.14	41.20	55.32	79.58	82.74	70.99
136	26.55	29.44	35.02	60.27	70.22	76.34	71.22
137	31.22	45.72	47.71	50.08	69.22	78.21	95.48
138	34.25	34.60	44.10	48.16	54.60	63.25	145.96
BHT	28.43	31.52	39.25	60.50	83.58	99.86	70.12

Les résultats obtenus montrent que les produits [135](#) et [136](#) possèdent un pouvoir réducteur supérieur pour les deux radicaux, avec des valeurs d'IC₅₀ respectives de 5.34 $\mu\text{g/ml}$ et 5.87 $\mu\text{g/ml}$ pour le DPPH, ainsi que de 70.99 $\mu\text{g/ml}$ et 71.22 $\mu\text{g/ml}$ pour l'ABTS. Cette efficacité est attribuée à la présence du groupement Br dans le composé [135](#) qui favorise la libération de protons grâce à un effet inductif attracteur, ou à la présence du groupement amide lié au noyau de la cytosine dans le composé [136](#).

Les graphes présents sur la **Figure 42** montrent l'évolution du pourcentage de réduction du DPPH[•] et de l'ABTS^{•+} en fonction de la concentration des composés testés, avec la vitamine C et le BHT comme standards.

**Figure 42.** Pourcentages d'inhibition du DPPH[•] et ABTS^{•+} en fonction des concentration des produits [134-138](#)

Les composés [134](#) et [138](#) ont révélé une capacité de capturer les radicaux DPPH comparable, avec des valeurs respectives de 7.35 $\mu\text{g/ml}$ et 7.08 $\mu\text{g/ml}$. En outre, les composés [134](#) et [137](#) ont montré une activité de piégeage des radicaux ABTS également similaire, se chiffrant à 97.72 $\mu\text{g/ml}$ et 95.48 $\mu\text{g/ml}$.

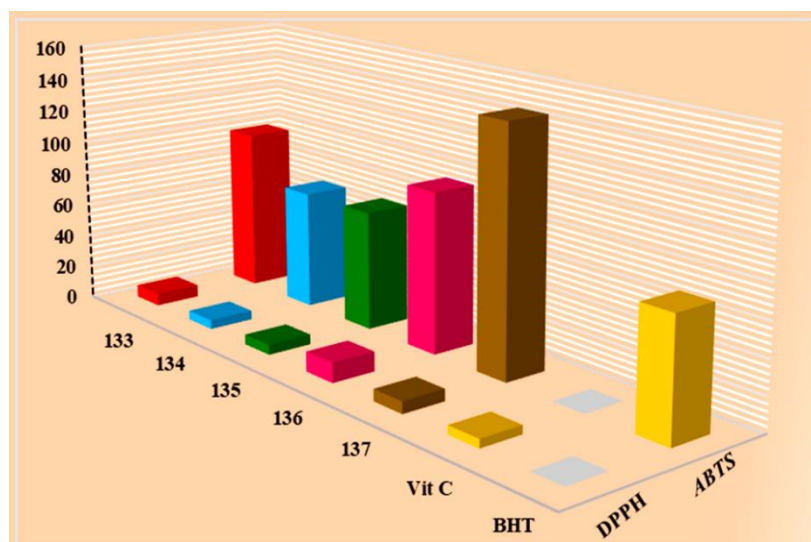


Figure 43. Histogramme représentant les valeurs des IC_{50} des produits [134-138](#) selon les deux méthodes

D'après les résultats présentés sous forme d'histogramme comparatif des valeurs d' IC_{50} des produits de la série 2 dans les deux méthodes (**Figure 43**), il apparaît que le produit [137](#) a démontré une activité réductrice des radicaux DPPH inférieure à celle de la vitamine C, avec une valeur d' IC_{50} de 11,66 $\mu\text{g/ml}$. En revanche, le produit [138](#) a montré la plus faible activité réductrice dans le test d'ABTS par rapport au BHT, avec une valeur d' IC_{50} mesurée à 145,96 $\mu\text{g/ml}$.

II.1.3. Effet antioxydant de la série 3

Le pourcentage de l'activité de piégeage des produits de la série 3 sur les radicaux DPPH et ABTS a été calculé pour différentes concentrations, et les résultats trouvés sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 12. L'activité anti-oxydante *in vitro* des dérivés de la *curcumine* vis-à-vis du DPPH

Composés	Concentration $\mu\text{g/ml}$							IC_{50}
	5	10	25	50	75	100	150	
140	04.25	17.46	21.11	35.96	51.05	55.36	56.27	68.06
141	37.02	43.25	53.27	57.55	71.19	78.85	80.19	15.01
142	16.13	19.80	34.51	49.78	57.04	66.34	52.83	59.73

<u>143</u>	29.38	47.53	59.05	60.29	65.15	75.23	77.48	12.26
<u>144</u>	34.59	35.32	36.26	57.03	61.53	69.06	76.01	35.59
<u>145</u>	42.56	47.02	53.22	56.14	69.48	78.23	84.66	10.01
<u>Vit C</u>	45.88	77.75	91.96	93.99	95.33	96.01	96.27	5.06

Tableau 13. L'activité anti-oxydante *in vitro* des dérivés de la *curcumine* vis-à-vis du ABTS

Composés	Concentration µg/ml						
	10	25	50	100	250	500	IC ₅₀
<u>140</u>	19.07	19.06	44.21	53.99	53.24	59.03	84.03
<u>141</u>	12.08	33.55	40.06	52.07	69.42	74.01	72.51
<u>142</u>	15.23	17.88	47.36	60.14	50.19	64.11	72.68
<u>143</u>	9.68	13.39	45.79	49.83	59.06	78.33	89.07
<u>144</u>	10.19	15.33	35.85	48.41	55.55	56.49	118.53
<u>145</u>	19.44	25.33	39.23	51.39	65.67	69.15	81.69
<u>BHT</u>	28.43	31.52	39.25	60.50	83.58	99.86	70.12

➤ Le piégeage du radical DPPH•

Les résultats obtenus indiquent que :

- Les deux dérivés [143](#) et [145](#) synthétisés à partir des bases nucléiques qui sont la cytosine et la guanine montrent le meilleur résultat avec des IC₅₀ de 12.68 et 10.01 µg/ml respectivement, ainsi le dérivé [141](#) exhibées un résultat inférieur que ces deux derniers.
- Les composés [140](#), [142](#) et [144](#) montrent une activité modérée vis-à-vis du radical DPPH•, affichant des valeurs d'IC₅₀ de 68.06, 59.73 et 35.59 µg/ml, respectivement.

➤ Le piégeage du radical ABTS⁺•

Les résultats obtenus montrent que :

- Les meilleurs résultats ont été obtenue avec les deux composés [141](#) et [142](#) avec des IC₅₀ de 72.51 et 72.68 µg/ml.
- Les dérivés [140](#), [143](#) et [145](#) présentent également une activité antioxydante moyenne selon la méthode de piégeage du radical ABTS⁺•, avec des valeurs d'IC₅₀ respectives de 84.03, 89.07 et 81.69 µg/ml.
- Le dérivé [144](#) présente une activité antioxydante très faible, avec une valeur d'IC₅₀ mesurée à 118.53 µg/ml.

Les résultats concernant l'activité réductrice des produits de la série 3 sont illustrés dans la **Figure 44**. D'après les données recueillies, il apparaît que le pouvoir réducteur en pourcentage des produits [140-145](#) est fonction de la dose, ce qui signifie que la capacité réductrice s'accroît avec l'augmentation des concentrations.

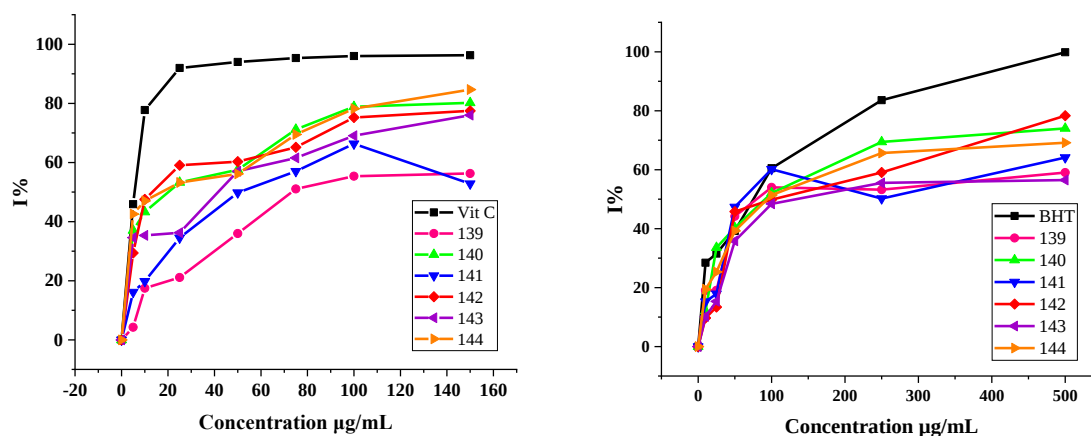


Figure 44. Pourcentages d'inhibition du DPPH• et ABTS•+ en fonction des concentration des produits [140-145](#)

Suite à l'analyse des résultats obtenus par les deux méthodes appliquées, il a été observé que le pourcentage d'inhibition du DPPH• et du ABTS•+ pour les produits examinés demeurerait inférieur à celui observé avec l'acide ascorbique et le BHT pour l'ensemble des concentrations testées. À une concentration élevée, les produits de la série 3 ont montré des niveaux d'inhibition variant de 56.27 à 84.66 % vis-à-vis du DPPH, et de 56.49 à 78.33 % concernant l'ABTS. En comparaison, aux mêmes niveaux de concentration, les pourcentages d'inhibition observés pour l'acide ascorbique et le BHT étaient respectivement de 96.27 % et 99.86 %



Figure 45. Histogramme représentant les valeurs des IC₅₀ des produits [140-145](#) selon les deux méthodes

II.1.4. Effet antioxydant de la série 4

Les résultats concernant l'activité antioxydante, mesurée par les méthodes DPPH et ABTS, sont présentés sous forme de pourcentages d'inhibition ainsi qu'en concentration médiane IC₅₀, comme indiqué dans les **Tableaux 14** et **15**.

Tableau 14. L'activité anti-oxydante *in vitro* des dérivés de la pyrimidine-4,5-dicarboxylate vis-à-vis du DPPH

Composés	Concentration µg/ml							IC ₅₀
	5	10	25	50	75	100	150	
147	48.59	51.98	73.25	84.66	85.02	92.58	96.35	8.05
148	40.05	45.23	56.70	67.56	70.09	78,90	81.23	11.5
149	46.03	51.65	54.42	55.62	63.13	65.27	65.48	6.88
150	31.26	58.36	66.85	73.99	75.28	79.03	83.36	8.96
151	47.29	52.09	53.50	55.82	61.03	63.41	65.49	6.41
Vit C	45.88	77.75	91.96	93.99	95.33	96.01	96.27	5.06

Tableau 15. L'activité anti-oxydante *in vitro* des dérivés de la pyrimidine-4,5-dicarboxylate vis-à-vis du ABTS

Composés	Concentration $\mu\text{g/ml}$						IC ₅₀
	10	25	50	100	250	500	
147	16.60	25.36	32.11	50.28	55.33	61.25	99.27
148	11.47	23.69	40.05	53.36	75.23	80.23	79.09
149	09.48	18.71	30.98	52.43	66.50	75.15	98.94
150	17.59	24.56	33.29	48.31	51.87	59.23	115.01
151	10.42	24.30	36.17	58,77	65.23	70.01	77.72
BHT	28.43	31.52	39.25	60.50	83.58	99.86	70.12

Il est observé que ces produits possèdent un pouvoir réducteur du DPPH• qui est relativement élevé en comparaison avec la vitamine C. Le produit [151](#) a démontré la capacité la plus significative de piégeage du DPPH, affichant une valeur d'IC₅₀ de 6.41 $\mu\text{g/ml}$, suivi du produit [149](#) avec une IC₅₀ de 6.88 $\mu\text{g/ml}$. Les autres produits ont montré des capacités inférieures à celles de ces deux derniers.

Les résultats concernant l'effet réducteur du radical libre ABTS⁺• démontrent que les composés [148](#) et [151](#) affichent une remarquable capacité anti-radicalaire, surpassant celle du BHT, avec des valeurs d'IC₅₀ de 79.09 $\mu\text{g/ml}$ et 77.72 $\mu\text{g/ml}$, respectivement.

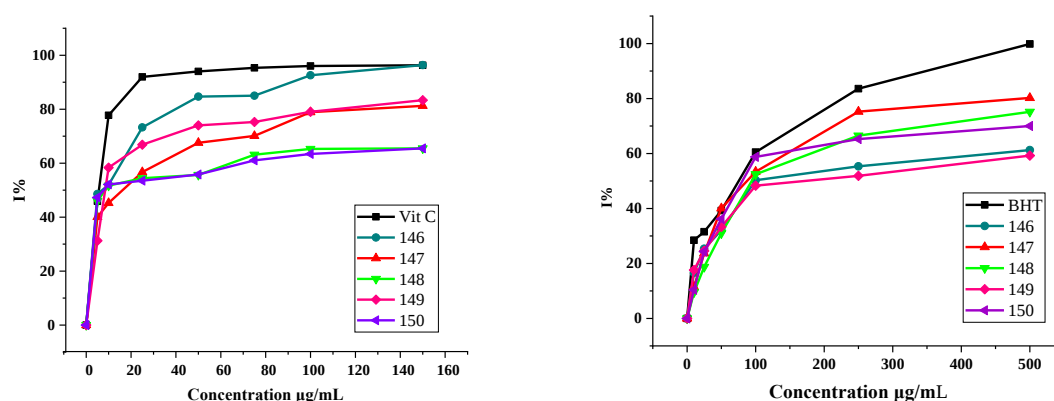


Figure 46. Pourcentages d'inhibition du DPPH• et ABTS⁺• en fonction des concentration des produits [147-151](#)

La **Figure 46** illustre l'efficacité de nos produits ([147-151](#)) à capter les radicaux DPPH et ABTS. Selon ces résultats, les pourcentages d'inhibition du DPPH• et ABTS⁺• varient de manière proportionnelle en fonction des concentrations des produits.

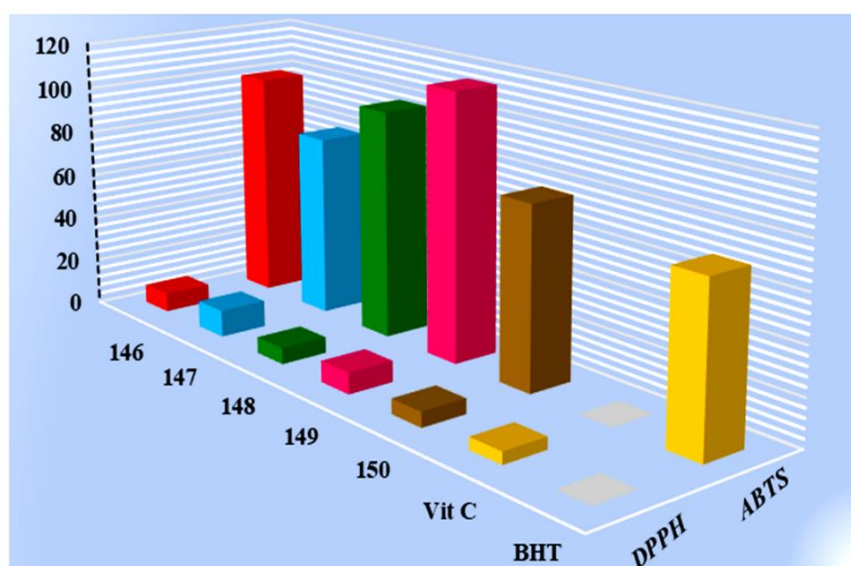


Figure 47. Histogramme représentant les valeurs des IC₅₀ des produits [147-151](#) selon les deux méthodes

D'après les résultats de l'activité réductrice représentée sous forme d'histogramme comparatif des valeurs des IC₅₀ des produits de la série 2 dans les deux méthodes (**Figure 47**), nous constatons que produits [147-151](#) possèdent une activité antioxydante relativement moyenne, tandis que le produit [151](#) présente une meilleure capacité de neutraliser les radicaux DPPH[•] et ABTS^{•+}, donc ce produit est le plus actif.

II.2. Activité antimicrobienne :

Les produits synthétisés ont été évalués *in vitro* pour leur activité antimicrobienne contre diverses souches microbiennes, en les comparant aux antibiotiques, à l'aide de la méthode de diffusion sur disque [22] ou de la méthode des puits [23]. Les produits synthétiques sont répartis en trois séries.

Série 1 : 2-phenyl-1*H*-indoles, imidazo-pyrimidine, et imidazo-purines dérivés du 4-bromoacétophénone.

Série 2 : Imidazo-pyrimidine et imidazo-purines dérivés de la benzoïne.

Série 3 : Thiadiazine, pyrimido[1,6-*a*]pyrimidine et pyrimido-purines dérivés de la *curcumine*.

II.2.1. Effet antibactérien de la série 1

L'activité antibactérienne des produits [128-133](#) a été évaluée *in vitro* vis-à-vis d'une souche de Gram positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), et deux souches de Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia Coli* ATCC 25922) par la méthode de diffusion sur disque en milieu gélose. Les résultats du pouvoir bactéricide sont regroupés dans le **Tableau 16**, exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition.

Tableau 16. Activité antibactérienne *in vitro* des dérivés du 4-bromoacétophénone

Composés	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)								
	Bactéries								
	G ⁺			G ⁻					
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)			<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)			<i>E. coli</i> (ATCC 25922)		
DMSO	-			-			-		
Ciprofloxacin	24			25			27		
Concentration µg/ml	100	50	25	100	50	25	100	50	25
128	-	-	7	8	4.5	-	9.5	8	5
129	10	8	5	-	-	-	11	9	8.5
130	9	-	-	11	9	8	10	6	-
131	22	19	12.5	20	18.5	12	23	18	10
132	12	9	7.5	14	11.5	7	-	-	-
133	10	9	8	-	-	-	8.5	-	-

Les trois souches bactériennes ont été significativement inhibées par le composé [131](#) dérivé de la cytosine, avec des zones d'inhibition de 23 mm (*E. coli*), 20 mm (*P. aeruginosa*) et 22 mm (*S. aureus*) à une concentration de 100 µg/ml. Il a également présenté des zones d'inhibition remarquables d'environ 10 mm pour *Escherichia coli* et d'environ 12 mm pour *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, même à la plus faible concentration de 25 µg/ml.

De plus, l'étude des résultats obtenus révèle que les composés restants ont affiché une activité modérée contre *Escherichia Coli*, avec une zone d'inhibition comprise entre 8,5 et 11 mm.

Concernant la souche *Pseudomonas aeruginosa*, l'activité antibactérienne observée dans les produits [128](#), [130](#) et [132](#) est considérée comme modérée, avec des zones d'inhibition variant de 8 à 14 mm. En revanche, les composés [129](#) et [133](#) n'ont montré aucune activité bactérienne significative. Pour le *Staphylococcus aureus*, les composés [129](#), [132](#) et [133](#) ont montré une légère activité, avec des diamètres d'inhibition variant de 9 à 12 mm. Tandis que, les composés [128](#) et [130](#) n'ont montré aucun effet, ce qui suggère une absence d'activité.

II.2.2. Effet antimicrobien de la série 2

Les produits de la série 2 ont été soumis à une évaluation *in vitro* afin de déterminer leur efficacité antimicrobienne contre une culture fongique, à savoir *Candida albicans* (ATCC 10231), ainsi que contre quatre souches bactériennes. Parmi celles-ci, deux appartiennent à la

catégorie des Gram positifs, à savoir *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) et *Bacillus subtilis* (ATCC 25973), tandis que les deux autres sont des Gram négatifs, à savoir *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) et *Escherichia Coli* (ATCC 25922). Cette évaluation a été réalisée selon la méthode des puits. D'après les résultats présentés dans le **Tableau 17**, les produits de cette série montrent une faible activité sur la plupart des souches bactériennes, et une activité moyenne vis-à-vis *Candida albicans* (ATCC 10231).

Tableau 17. Activité antimicrobienne *in vitro* des dérivés de la benzoïne

Composés	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)														
	Bactéries												Fongique		
	G ⁺						G ⁻								
	<i>B. subtilis</i> ATCC 25973			<i>S. aureus</i> ATCC 25923			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853			<i>E. coli</i> ATCC 25922			<i>C. albicans</i> ATCC 10231		
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicine	24			30			33			34			-		
Concentration µg/ml	100	50	25	100	50	25	100	50	25	100	50	25	100	50	25
<u>136</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	10	10
<u>137</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	-	-	7	9	8
<u>138</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	8	13

L'analyse des résultats révèle qu'aucune zone d'inhibition n'a été observée pour les microorganismes testés avec les dérivés 136, 137 et 138 indiquant l'absence de l'activité antimicrobienne. En revanche les produits de cette série montrent une zone d'inhibition relativement variable (7-13) vis-à-vis de la culture *Candida albicans* ce qui traduit une activité antifongique relativement modérée.

II.2.3. Effet antibactérien de la série 3

Les produits de la série 3 ont été évalués *in vitro* en utilisant la méthode des puits afin de tester leur efficacité contre quatre souches bactériennes, comprenant une souche à Gram positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), et trois souches à Gram négatif (*Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922).

D'après les résultats obtenus, il apparaît que les produits de la série 3 soumis aux tests présentent une capacité inhibitrice sur certaines souches bactériennes. Les zones d'inhibition varient entre 8 et 13 mm.

Tableau 18. Activité antimicrobienne *in vitro* des dérivés de la curcumine

Composés	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)											
	Bactéries											
	<i>G</i> ⁺						<i>G</i> ⁻					
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)			<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 13883)			<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)			<i>E. coli</i> (ATCC 25922)		
DMSO	-			-			-			-		
Ciprofloxacin	24			28			25			27		
Concentration µg/ml	100	50	25	100	50	25	100	50	25	100	50	25
141	8	-	-	-	-	-	-	-	-	12	10	-
143	10	8	7	-	-	-	-	-	-	11	10	8
144	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	10	9
145	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	9	9

Les composés [141](#), [143](#), [144](#) et [145](#) ont montré une activité antibactérienne variable vis-à-vis *Staphylococcus aureus* et *Escherichia Coli*. Les données présentées dans le **Tableau 18** montrent que chaque produit présente une capacité d'inhibition significative, à la concentration la plus élevée de 100 µg/ml pour *Escherichia Coli*. En moyenne, les zones d'inhibition varient de 10 à 13 mm, tandis qu'il n'y a pas eu d'activité inhibitrice pour *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusion

Dans cette partie réservée à l'évaluation biologique, nous avons rapporté les résultats concernant les effets antioxydants et antimicrobiens de nos produits synthétisés.

L'évaluation de l'activité antioxydante a été déterminée en utilisant deux techniques différentes : l'inhibition du radical DPPH et l'ABTS.

Les résultats obtenus indiquent dans l'ensemble que les molécules évaluées présentent une véritable capacité antioxydante et certaines d'entre elles ont révélé une activité supérieure à celle de l'antioxydant standard à savoir l'acide ascorbique et le BHT.

De plus, certains dérivés ont été soumis à une évaluation *in vitro* de leur activité antimicrobienne par la méthode de diffusion sur disc ou des puits contre les souches suivantes : *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (ATCC 25973), *Escherichia Coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883) et *Candida albicans* (ATCC 10231). Les résultats obtenus révèlent que les produits testés sont sensibles vis-à-vis certains microorganismes.

Références

- [1]. Walker, J.E.; Saraste, M.; Runswick, M.J.; & Gay, N.J. “Distantly related sequences in the alpha-and beta-subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold”. *The EMBO Journal.*, **1982**, 1(8), pp. 945-951. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1982.tb01276.x>
- [2]. Afonso, V.; Champy, R.; Mitrovic, D.; Collin, P.; & Lomri, A. “Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales”. *Revue du Rhumatisme.*, **2007**, 74(7), pp. 636-643. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2006.12.009>
- [3]. Ghedadba, N.; Hambaba, L.; Ayachi, A.; Aberkane, M.C.; Bousselsela, H.; & Oueld-Mokhtar, S.M. “Polyphénols totaux, activités antioxydante et antimicrobienne des extraits des feuilles de *Marrubium deserti* de Noé”. *Phytothérapie.*, **2015**, 13(2), pp. 118-129. <https://doi.org/10.1007/s10298-015-0944-4>
- [4]. Rahal, A.; Kumar, A.; Singh, V.; Yadav, B.; Tiwari, R.; Chakraborty, S.; Dhama, K. “Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay”. *BioMed Research International.*, **2014**, 2014(1), pp. 761264. <https://doi.org/10.1155/2014/761264>
- [5]. Landis, G.N.; Tower, J. “Superoxide dismutase evolution and life span regulation”. *Mechanisms of Ageing and Development.*, **2005**, 126(3), pp. 365-379. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.08.012>
- [6]. Valko, M.; Rhodes, C.J.; Moncol, J.; Izakovic, M.; Mazur, M. “Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer”. *Chemico-biological Interactions.*, **2006**, 160(1), pp. 1–40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
- [7]. Kryston, T.B.; Georgiev, A.B.; Pissis, P.; & Georgakilas, A.G. “Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis”. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.*, **2011**, 711(1-2), pp. 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.12.016>
- [8]. Evans, J.L.; Goldfine, I.D.; Maddux, B.A.; & Grodsky, G.M. “Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes”. *Endocrine Reviews.*, **2002**, 23(5), pp. 599-622. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0039>
- [9]. Vertuani, S.; Angusti, A.; & Manfredini, S. “The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview”. *Current Pharmaceutical Design.*, **2004**, 10(14), pp. 1677-1694. <https://doi.org/10.2174/1381612043384655>

- [10]. Brand-Williams, W.; Cuvelier, M.E.; Berset, C.L.W.T. "Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity". *LWT-Food Science and Technology*, **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)
- [11]. Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. "Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay". *Free Radical Biology and Medicine*, **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)
- [12]. Popov, I.; Lewin, G.; Baehr, R.V. "Photochemiluminescent detection of antiradical activity. I. Assay of superoxide dismutase". *Biomed Biochim Acta*, **1987**, 46(11), pp. 775-779.
- [13]. Benzie, I.F.; Strain, J.J. "The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay". *Analytical Biochemistry*, **1996**, 239(1), pp. 70-76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
- [14]. Wayner, D. D.; Burton, G.W.; Ingold, K.U.; Locke, S. "Quantitative measurement of the total, peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation. The important contribution made by plasma proteins". *FEBS Letters*, **1985**, 187(1), pp. 33-37. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(85\)81208-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(85)81208-4)
- [15]. Li, C.; Oldham, C.D.; May, S.W. "NN-dimethyl-1,4-phenylenediamine as an alternative reductant for peptidylglycine alpha-amidating mono-oxygenase catalysis". *Biochemical Journal*, **1994**, 300(1), pp.31-36. <https://doi.org/10.1042/bj3000031>
- [16]. Wootton-Beard, P.C.; Moran, A.; & Ryan, L. "Stability of the total antioxidant capacity and total polyphenol content of 23 commercially available vegetable juices before and after in vitro digestion measured by FRAP, DPPH, ABTS and Folin–Ciocalteu methods". *Food Research International*, **2011**, 44(1), pp. 217-224. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.033>
- [17]. Wertheim, H.F.; Melles, D.C.; Vos, M.C.; Van Leeuwen, W.; Van Belkum, A.; Verbrugh, H.A.; & Nouwen, J.L. "The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections". *The Lancet Infectious Diseases*, **2005**, 5(12), pp. 751-762. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4)
- [18]. Kolenda, R.; Burdukiewicz, M.; Schierack P. "A systematic review and metaanalysis of the epidemiology of pathogenic *Escherichia coli* of calves and the role of calves as reservoirs for human pathogenic *E. coli*". *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **2015**, 5, pp. 23. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00023>

- [19]. 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>
- [20]. El Fertas-Aissani, R.; Messai, Y.; Alouache, S.; & Bakour, R. “*Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of Klebsiella pneumoniae strains isolated from different clinical specimens*”. *Pathologie Biologie.*, **2013**, 61(5), pp. 209-216. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2012.10.004>
- [21]. Sudbery, P. “*Growth of Candida albicans hyphae*”. *Nature Reviews Microbiology.*, **2011**, 9(10), pp. 737–748. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2636>
- [22]. Bauer, A.W.; Kirby, W.M.; Sherris, J.C.; Turck. M. “*Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method*”. *American Journal of Clinical Pathology.*, **1966**, 45 (4), pp. 493-496. https://doi.org/10.1093/ajcp/45.4_ts.493
- [23]. Bonev, B.; Hooper, J.; Parisot, J. “*Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method*”. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*, **2008**, 61(6), pp. 1295-1301. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn090>

CONCLUSION GENERALE

L'objectif visé à travers cette thèse s'inscrit dans la continuité et le développement d'un axe de recherche élaboré au sein de notre laboratoire, concernant l'élaboration de nouvelles voies d'accès à des composés hétérocycliques à des fins thérapeutiques, comportant les noyaux de pyrimidine et/ou purine dans leur structure de base.

Dans le premier chapitre, nous avons procédé à l'exploitation des données de la littérature sur l'importance biologique et thérapeutique de divers hétérocycles étudiés tels que les pyrimidines, les purines, les imidazoles, et les pyrroles ainsi que leurs analogues tels que les imidazo-pyrimidines, les imidazo-purines, les pyrimido-pyrimidines, et les pyrimido-purines.

Dans le chapitre suivant, nous avons exposé nos résultats de la synthèse et la caractérisation structurale de nos composés hétérocycliques synthétisés dérivés de pyrimidine et purine.

La méthode employée pour la synthèse de divers motifs hétérocycliques repose sur les réactions de condensation en utilisant des nucléophiles azotés.

La première partie a été réservée à la présentation d'une revue de la littérature sur les principales méthodes de synthèse des pyrimidines, purines, indoles, imidazoles, pyrroles et leurs analogues imidazo-pyrimidines, imidazo-purines, pyrimido-pyrimidines, pyrimido-purines.

La deuxième partie de ce chapitre a été consacrée à la préparation et l'identification des nouveaux composés hétérocycliques qui sont regroupés en quatre séries :

Série 1 : la préparation des 2-phenyl-1*H*-indoles, des imidazo-pyrimidines, et des imidazo-purines via la réaction de condensation des arylamines et les nucléobases (cytosine, adénine et guanine) sur le 4-bromoacétophénone.

Série 2 : la préparation des imidazo-pyrimidines et des imidazo-purines via la réaction de condensation des nucléobases (cytosine, adénine et guanine) sur la benzoïne.

Série 3 : la préparation des thiadiazines, des pyrimido[1,6-*a*]pyrimidines, des pyrimido[2,1-*i*]purines et des pyrimido[2,1-*b*]purines via la réaction de condensation des dérivés 1,3-diamines (urée, thiourée ou sulfamide) et les nucléobases (cytosine, adénine et guanine) sur la *curcumine*.

Série 4 : pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidines dérivés de la pyrimidine-4,5-dicarboxylate la réaction de condensation des dérivés 1,3-diamines (urée, thiourée ou sulfamide) et les nucléobases (cytosine, adénine et guanine) sur le diéthyl-2-oxo-6-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyrimidine-4,5-dicarboxylate

Dans le troisième chapitre, les résultats des études biologiques (antimicrobiennes et antioxydantes) des molécules synthétisées ont été présentés. Ces études ont mis en évidence l'importance de ces dérivés hétérocycliques.

Chapitre IV

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareillages et matérielles

Solvants et Produits

Les produits chimiques organiques de départ disponibles commercialement (Aldrich, Acros organics) sont utilisées telles quelles, sans nécessiter une purification supplémentaire.

Les solvants de réactions sont purifiés et distillés avant utilisation en suivant les méthodes classiques.

Le suivi de l'évolution de la réaction et de la pureté des produits obtenus a été réalisé à l'aide de chromatographie sur couche mince (CCM) de silice d'aluminium (plaques commerciales Merck Kieselgel 60 F254, épaisseur de silice 0,2 mm).

La purification des produits obtenus a été effectuée en utilisant la chromatographie flash sur colonne de gel de silice ou par recristallisation à basse température ou précipitation.

Spectroscopie de Résonance Magnétique nucléaire (RMN ^1H et RMN ^{13}C)

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker Avance à température ambiante (400, 500 pour ^1H et 101 MHz pour ^{13}C).

Les positions des pics (déplacements chimiques) sont indiquées en échelle δ et exprimées en partie par million (ppm) par rapport au TMS pris comme référence interne.

La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations suivantes : singulet (s), doublet (d), doublet de double (dd), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m). Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz).

Spectre Infrarouge

Les spectres Infrarouges (IR) sont enregistrés sur un spectrophotomètre à transformée de Fourier (Agilent Cary 630) en utilisant des échantillons dispersés dans une matrice de bromure de potassium. Les fréquences des bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

Produits et matériel pour les tests biologiques

1. Müller Hinton : Milieu nutritif pour les souches bactériennes
2. Les microorganismes utilisés sont fournis par l'institut de pasteur
3. Solvant de dilution. DMSO
4. Antibiotique
5. Boîtes de pétries
6. Pipettes Pasteur, étuve, Bec Benzène.
7. Radicaux libres : DPPH et ABTS.
8. Acide ascorbique, BHT

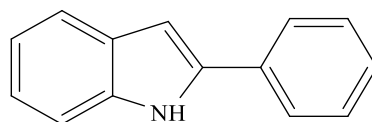
Protocoles Expérimentaux

Préparation des 2-phenyl-1H-indoles dérivés de 4-bromoacétophone [128-130](#)

Mode opératoire

Une solution de 2 équivalents de l'aryle amine (aniline, 4-chloroaniline, ou 4-bromoaniline), un équivalent de 4-bromoacétophénone et 2 équivalents de K_2CO_3 , dans l'éthanol est placée dans un ballon à fond rond surmonté d'un réfrigérant. Le mélange réactionnel est maintenue à reflux pendant 4-5h (réaction suivie par CCM). Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée puis filtré. Les produits obtenus sont recueillis sous forme de solides blancs avec des rendements varient de 34% à 77% après purification soit par recristallisation ou par purification sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant n-hexane/EtOAc (20:80).

2-phenyl-1H-indole [128](#)



Formule Chimique : $C_{14}H_{11}N$

Tf = 189-190 °C

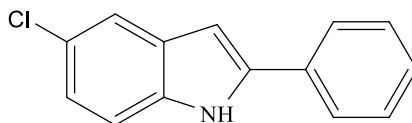
Rdt = 34 %

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm^{-1}): 1607-1667 (Ar), 3042 (CH), 3351 (NH).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.57 (s, 1H, $CH_{Pyrrole}$), 6.95-6.99 (t, 1H, $J = 7.8$, 6.7 Hz, H_{arom}), 7.07-7.11 (t, 1H, $J = 7.2$, 6.5 Hz, H_{arom}), 7.25 (s, 1H, NH), 7.38 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H_{arom}), 7.48 (td, 2H, $J = 7.8$, 5.7 Hz, H_{arom}), 7.57 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, H_{arom}), 7.67 (td, 1H, $J = 6.5$, 5.4, 1.4 Hz, H_{arom}), 8.01 (td, 2H, $J = 8.6$, 1.6 Hz, H_{arom})

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 111.64, 112.24, 122.03, 128.22, 128.62, 129.15, 129.23, 129.27, 133.63, 135.84, 136.29.

HRMS (IE, 70 eV): calc for $C_{14}H_{11}N$ 193.2271; found 193.2265. Elemental analysis, calculated for $C_{14}H_{11}N$ (193.25): C, 87.01; H, 5.74; N, 7.25; found: C, 87.01; H, 5.74; N, 7.25.

5-chloro-2-phenyl-1H-indole [129](#)

Formule Chimique : C₁₄H₁₀ClN

Tf = 197-198 °C

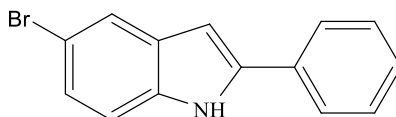
Rdt = 77 %

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1583-1667 (Ar), 3054 (CH), 3386 (NH).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.56 (s, 1H, NH), 6.76 (s, 1H, CH_{pyrrole}), 7.07 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{arom}), 7.55 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_{arom}), 7.57 (td, 2H, *J* = 7.5, 5.0 Hz, H_{arom}), 7.66 – 7.69 (m, 1H, H_{arom}), 8.07 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H_{arom}), 8.09 (s, 1H, H_{arom})

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 111.85, 112.14, 115.97, 128.38, 129.20, 129.26, 130.69, 134.07, 135.51, 150.21

HRMS (IE, 70 eV): calc for C₁₄H₁₀ClN: 227.6652; found 227.6647. Elemental analysis, calculated for C₁₄H₁₀ClN (227.69): C, 73.85; H, 4.43; N, 6.15. Found: C, 73.85; H, 4.43; N, 6.15.

5-bromo-2-phenyl-1H-indole [130](#)

Formule Chimique : C₁₄H₁₀BrN

Tf = 205-207 °C

Rdt = 65%

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1583-1678 (Ar), 3054 (CH), 3232 (NH).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 5.03 (s, 1H, NH), 6.10 (s, 1H, CH_{pyrrole}), 6.66 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz, H_{arom}), 7.17-7.24 (m, 2H, H_{arom}), 7.54-7.58 (m, 2H, H_{arom}), 7.64-7.71 (m, 1H, H_{arom}), 8.05 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{arom}), 8.07 (s, 1H, H_{arom})

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 107.25, 114.95, 128.34, 129.26, 131.74, 134.04, 135.56, 147.99

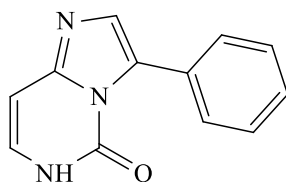
HRMS (IE, 70 eV): calc for C₁₄H₁₀BrN: 272.1202; found 272.1227. Elemental analysis, calculated for C₁₄H₁₀BrN (272.14): C, 61.79; H, 3.70; N, 5.15; found C, 61.79; H, 3.70; N, 5.15.

Préparation des 2-phenylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-one et imidazo-purines dérivés de 4-bromoacétophone [131-133](#)

Mode opératoire

Un mélange de 4-bromoacétophénone (un équivalent), nucléobase (cytosine, adénine ou guanine), et d'un équivalent de K_2CO_3 Dans de l'éthanol a été agité au reflux pendant 6 à 7 heures. Après que la réaction a été complète (comme indiqué par CCM), le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée puis, les produits précipités ont été filtrés et lavés avec l'eau et d'hexane. Les nouveaux dérivés hétérocycliques sont recueillis sous forme de solides blancs avec des rendements varient de 33% à 87%.

3-phenylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-one [131](#)



Formule Chimique : $C_{12}H_9N_3O$

Tf = 227-229 °C

Rdt = 77%

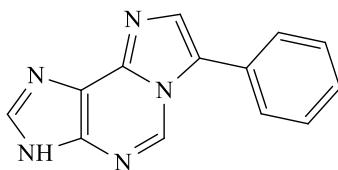
FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm^{-1}): 1583 (C=N), 1655 (C=O), 2994 (CH), 3303 (NH).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.62 (d, 1H, $J = 7.5, 1.0$ Hz, $CH_{pyrimidine}$), 7.29 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, $CH_{pyrimidine}$), 7.31–7.34 (m, 1H, H_{arom}), 7.42 (dd, 2H, $J = 8.3, 6.9$ Hz, H_{arom}), 7.96–8.00 (m, 2H, H_{arom}), 8.29 (s, 1H, $CH_{imidazole}$), 11.54–11.60 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 97.74, 108.19, 125.99, 128.26, 129.12, 130.27, 146.55, 146.57.

HRMS (IE, 70 eV): calc for $C_{12}H_9N_3O$: 211.2041; found 211.2032. Elemental analysis, calculated for $C_{12}H_9N_3O$ (211.22): C, 68.24; H, 4.29; N, 19.89; found: C, 68.24; H, 4.29; N, 19.89.

7-phenyl-3H-imidazo[2,1-i]purine [132](#)



Formule Chimique : C₁₃H₉N₅

Tf = 221-223°C

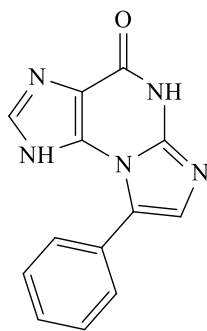
Rdt = 33%

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1690 (C=N), 3042 (CH), 3374 (NH)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.37 (m, 1H, H_{arom}), 7.49 (s, 1H, CH_{imidazole}), 7.74-7.78 (m, 2H, H_{arom}), 8.02-8.08 (m, 2H, H_{arom}), 8.30 (s, 1H, CH_{pyrimidine}), 8.51 (s, 1H, CH_{imidazole}), 9.77 (s, 1H, NH).

HRMS (IE, 70 eV): calc for C₁₃H₉N₅: 235.2275; found 235.2256. Elemental analysis, calculated for C₁₃H₉N₅ (234.24): C, 66.37; H, 3.86; N, 29.77; found: C, 66.37; H, 3.86; N, 29.77.

8-phenyl-1H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-one [133](#)



Formule Chimique : C₁₃H₉N₅O

Tf = 252-254 °C

Rdt = 87%

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1596 (C=N), 1702 (C=O), 2888 (CH), 3090 (NH_{amide}), 3493 (NH_{amine})

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.69 (s, 1H, NH-C=O), 7.37 (m, 1H, H_{arom}), 7.49 (d, 1H, CH_{imidazole}), 7.73-7.79 (m, 2H, H_{arom}), 8.06 (s, 1H, CH_{imidazole}), 8.12-8.17 (m, 2H, H_{arom}), 9.59 (s, 1H, NH).

HRMS (IE, 70 eV): calc for C₁₃H₉N₅O: 251.2265; found 251.2250. Elemental analysis, calculated for C₁₃H₉N₅O (251.24): C, 62.15; H, 3.61; N, 27.87; found: C, 62.15; H, 3.61; N, 27.87.

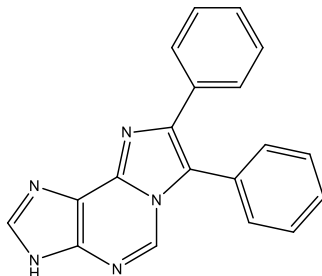
Préparation de imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-5(6H)-one et des imidazo-purines [136-138](#) **dérivés de Benzoïne**

Mode opératoire

Un mélange équimolaire de benzoïne et une nucléobase (cytosine, adénine, ou guanine) avec dans l'EtOH a été agité et chauffé à 90°C pendant 6 à 7 h. Une fois la réaction terminée (suivi par CCM), le mélange a été refroidi à température ambiante à l'aide d'eau glacée.

Le solide obtenu a été filtré et lavé plusieurs fois avec l'eau pour fournir les produits purs avec des rendements de 64%-76%.

8-diphenyl-3H-imidazo[2,1-i]purine [137](#)



Formule Chimique : C₁₉H₁₃N₅

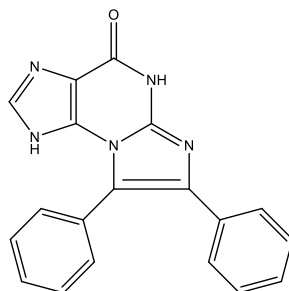
Tf = 142-144 °C

Rdt = 64%

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1570-1630 (CH_{arom}), 1601 (C=N), 3407 (NH).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.27 – 7.20 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 – 7.28 (m, 2H, H_{arom}), 7.43 – 7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.60 – 7.54 (m, 1H, H_{arom}), 7.66 – 7.61 (m, 2H, H_{arom}), 7.80 (s, 1H, NH), 7.92 (s, 1H, CH=N), 7.94 (s, 1H, CH_{pyrimidine}), 8.02 – 7.97 (m, 2H, H_{arom}).

7,8-diphenyl-1H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-one [138](#)



Formule Chimique : C₁₉H₁₃N₅O

Tf = 120-122 °C

Rdt = 76%

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1669 (C=O), 3103 (NH_{amide}), 3316 (NH_{amine}).

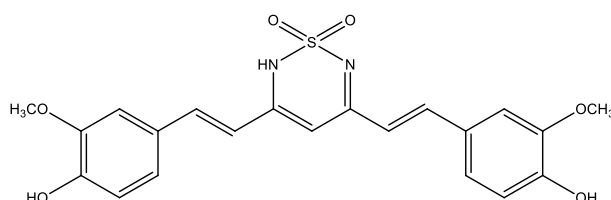
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.26 – 7.21 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 – 7.29 (m, 2H, H_{arom}), 7.48 – 7.43 (m, 2H, H_{arom}), 7.59 – 7.54 (m, 1H, H_{arom}), 7.62 (s, 1H, NH), 7.67 – 7.63 (m, 2H, H_{arom}), 7.95 – 7.92 (m, 2H, H_{arom}), 7.99 (s, 1H, CH=N), 8.00 (s, 1H, NH_{amide}).

Préparation de thiadiazine, pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6-one et pyrimido-purines dérivés de curcumine [141-145](#)

Mode opératoire

Un mélange équimolaire de *curcumine* et de nucléobase (cytosine, adénine, ou guanine) avec le 4-bromoacétophénone dans l'EtOH en présence d'une quantité catalytique de NaOH. L'avancement de la réaction est suivi par CCM jusqu'à disparition du produit de départ, le mélange est laissé revenir à température ambiante puis versé sur de l'eau glacée tout en maintenant l'agitation pendant 15 min. Après filtration sous vide, les produits sont recueillis sous forme de solides orange avec des bonnes rendements

5-((E)-3,4-dimethoxystyryl)-3-((E)-4-hydroxy-3-methoxystyryl)-2H-1,2,6-thiadiazine1,1 dioxide [141](#)



Formule Chimique: C₂₂H₂₂N₂O₆S

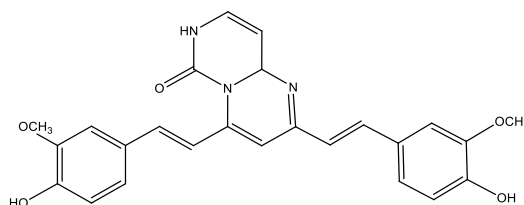
Tf = 133-135 °C

Rdt = 70%

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1118 (SO₂), 3017 (NH), 3152 (OH)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.82 (s, 6H, OCH₃), 4.17 (s, 1H, CH_{thiadiazine}), 4.28 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH_{styryl}), 4.54 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz, CH_{styryl}), 5.18 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, CH_{styryl}), 5.37 (s, 1H, NH), 6.83–6.78 (m, 6H, H_{arom}), 7.67 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, CH_{styryl}), 8.83 (s, 1H, OH), 9.67 (s, 1H, OH).

2,4-bis((E)-4-hydroxy-3-methoxystyryl)-7,9a-dihydro-6H-pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6-one [143](#)



Formule Chimique : C₂₅H₂₃N₃O₅

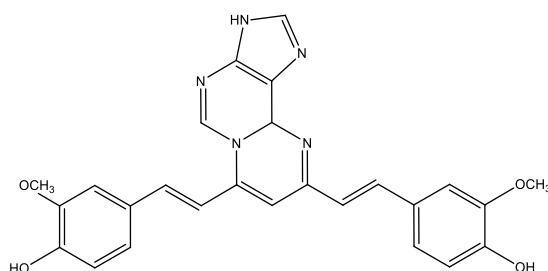
Tf = 154-156 °C

Rdt = 55 %

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1581 (C=O), 3155 (NH), 3563-3204 (OH)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.37 (s, 6H, OCH₃), 5.91 (t, 1H, *J* = 3.6 Hz, NH-C=CH), 6.37 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, CH_{cytosine}), 6.57 (s, 1H, CH_{pyrimidine}), 6.71 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH_{styryl}), 6.84-6.78 (m, 6H, H_{arom}), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH_{styryl}), 7.50 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, CH_{styryl}), 7.57 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH_{styryl}), 8.84 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, NH-CH=C), 9.62 (s, 1H, OH), 10.02 (s, 1H, OH), 11.96 (s, 1H, NH).

4,4'-((1*E*,1'*E*)-(3,10*a*-dihydropyrimido[2,1-*i*]purine-7,9-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))bis(2-methoxyphenol) [144](#)



Formule Chimique : C₂₆H₂₃N₅O₄

Tf = 165-167 °C

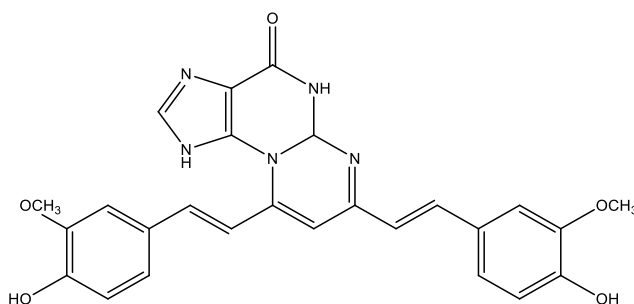
Rdt = 72 %

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1577 (C=O), 3065 (NH), 3503-3165 (OH)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.85 (s, 6H, OCH₃), 6.08 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, CH_{styryl}), 6.59 (s, 1H, CH_{adenine}), 6.78 (s, 1H, CH_{pyrimidine}), 6.82 (s, 2H, H_{arom}), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{arom}), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, CH_{styryl}), 7.33 (s, 2H, N=CH), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{arom}), 9.63 (s, 2H, OH), 10.03 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 56.18, 101.27, 101.35, 111.87, 116.20, 116.39, 121.28, 121.58, 123.57, 126.31, 126.83, 130.78, 140.83, 141.16, 148.48, 149.84, 160.27, 183.67.

7,9-bis((*E*)-4-hydroxy-3-methoxystyryl)-5,5*a*-dihydropyrimido[2,1-*b*]purin-4(1*H*)-one [145](#)



Formule Chimique : C₂₆H₂₃N₅O₅

Tf = 174-176 °C

Rdt = 88 %

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1580 (CO), 3050 (NH), 3550-3200 (OH)

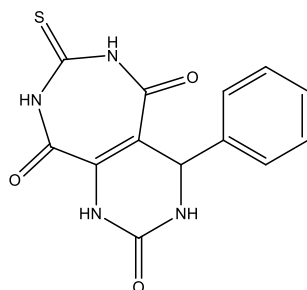
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.81 (s, 6H, OCH₃), 5.00 (s, 1H, NH-C=O), 6.38 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, CH_{styryl}), 6.55 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, CH_{styryl}), 6.61 (s, 1H, CH_{guanine}), 6.68 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH_{styryl}), 6.73 (s, 1H, CH_{pyrimidine}), 6.83 – 6.76 (m, 6H, H_{arom}), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, CH_{styryl}), 7.43 (s, 2H, OH), 9.35 (s, 1H, N=CH), 10.02 (s, 1H, NH).

Préparation de pyrimido-diazepine [148](#) et pyrrolo-pyrimidines [149-150](#) à partir de pyrimidine-4,5-dicarboxylate

Mode opératoire

Un mélange équimolaire de 1,3-diamines (urée ou thiourée) ou de nucléobase (cytosine, adénine, ou guanine) avec diethyl-2-oxo-6-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4,5-dicarboxylate a reflux dans l'éthanol en présence d'un catalyseur basique (NaOH). Une fois la réaction est terminée, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et acidifié par H₃PO₄. Après filtration sous vide les produits ont été isolés avec des rendements varient de 47% à 58%.

4-phenyl-7-thioxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-pyrimido[4,5-*e*][1,3]diazepine-2,5,9(6H)-trione [148](#)



Formule Chimique: C₁₃H₁₀N₄O₃S

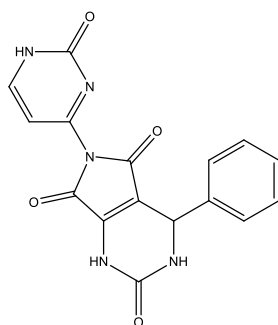
Tf=140-142 °C

Rdt = 53%

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1595 (C=S), 1676 (C=O), 3400 (NH),

¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 4.47 (s, 1H, CH), 4.53 (s, 1H, NH), 7.12 – 7.09 (m, 2H, H_{arom}), 7.14 (s, 1H, NH), 7.16 (s, 1H, NH), 7.18 (t, 1H, *J* = 6.5 Hz, H_{arom}), 7.23 – 7.20 (m, 2H, H_{arom}), 7.32 (s, 1H, NH).

6-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,5,7(6H)-trione [149](#)



Formule Chimique : $C_{13}H_{11}N_5O_4$

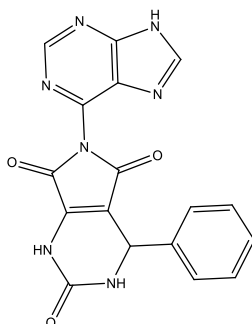
Tf = 146-148 °C

Rdt = 47 %

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm^{-1}): 1572 (C=N), 1655 (C=O), 3291 (NH)

1H -NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.40 (d, 1H, J = 6.6 Hz, $CH_{cytosine}$), 7.39 (t, 1H, J = 7.1 Hz, H_{arom}), 7.31 – 7.28 (m, 2H, H_{arom}), 7.23 (s, 1H, NH), 7.22 (d, 1H, J = 6.2 Hz, $CH_{cytosine}$), 7.20 – 7.16 (m, 2H, H_{arom}), 4.60 (s, 1H, CH), 4.55 (s, 1H, NH), 4.26 (s, 1H, $NH_{cytosine}$).

4-phenyl-6-(9H-purin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-2,5,7(6H)-trione [150](#)



Formule Chimique : $C_{17}H_{11}N_7O_3$

Tf = 154-156°C

Rdt = 58 %

FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm^{-1}): 1576 (C=N), 1646 (C=O), 3294 (NH)

1H -NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 4.24 (s, 1H, NH_{amide}), 4.26 (s, 1H, CH) 7.10 (d, 1H, J = 7.3 Hz, H_{arom}), 7.15 – 7.13 (m, 2H, H_{arom}), 7.21 – 7.18 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 (s, 1H, NH_{amide}), 7.31 (s, 1H, $CH_{imidazole}$), 7.32 (s, 1H, CH_{aden}), 7.34 (s, 1H, NH).

ANNEXE I

Les Spectres RMN

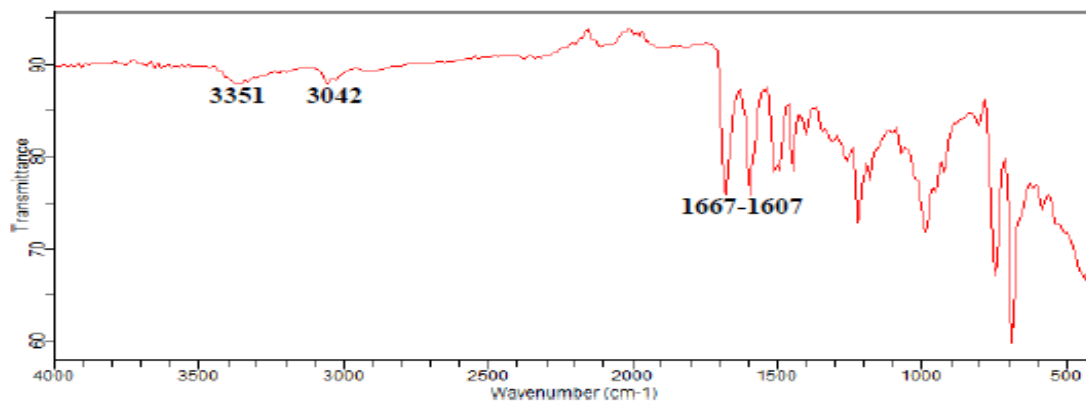
FT-IR: [128](#)



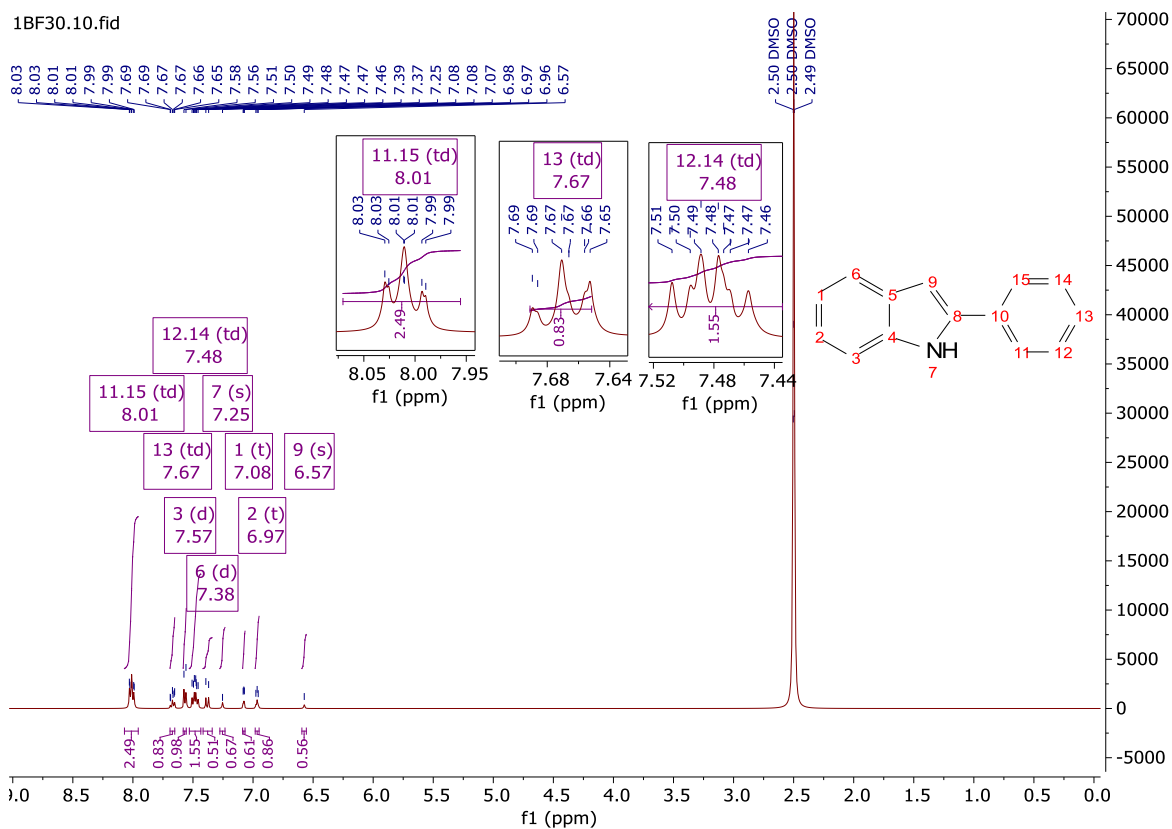
Agilent Technologies

Sample ID:01BF30
Sample Scans:16
Background Scans:16
Resolution:16
System Status:Good

Method Name:khelef
User:UNIV
Date/Time:30/11/2022 11:10:47 AM
Range:4000 - 400
Apodization:Happ-Genzel
File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\01BF30_2022-11-30T11-10-47.a2r

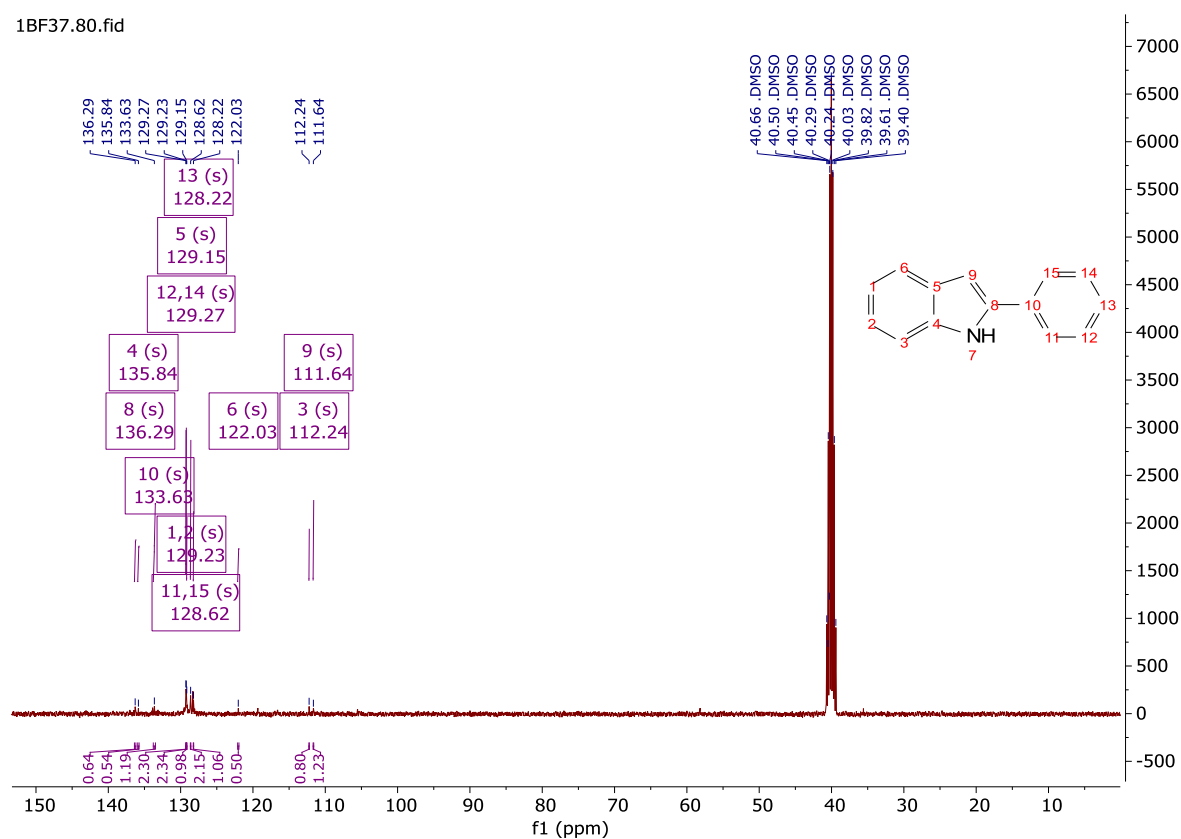


RMN¹H: [128](#)



RMN¹³C: [128](#)

1BF37.80.fid



FT-IR: [129](#)



Sample ID:01BF31

Sample Scans:16

Background Scans:16

Resolution:16

System Status:Good

File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\01BF31_2022-11-30T11-12-37.a2r

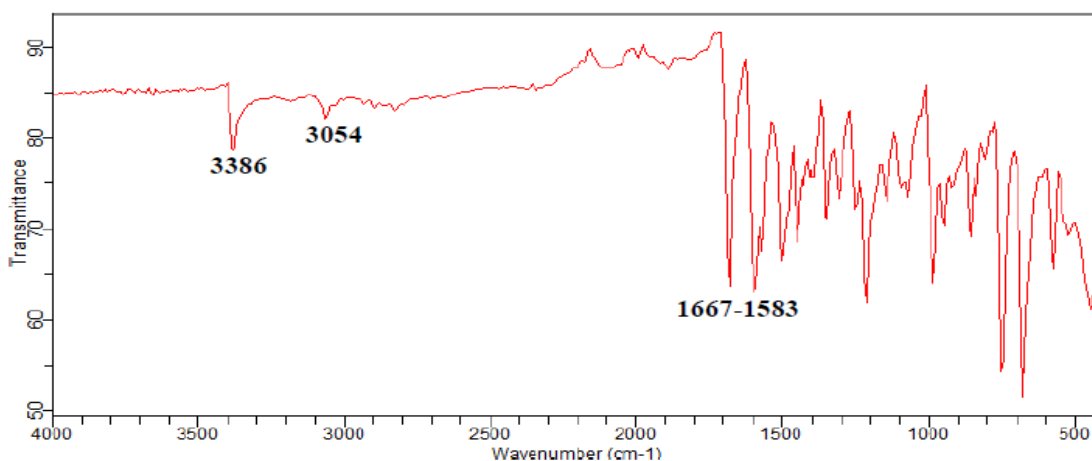
Method Name:khelef

User:UNIV

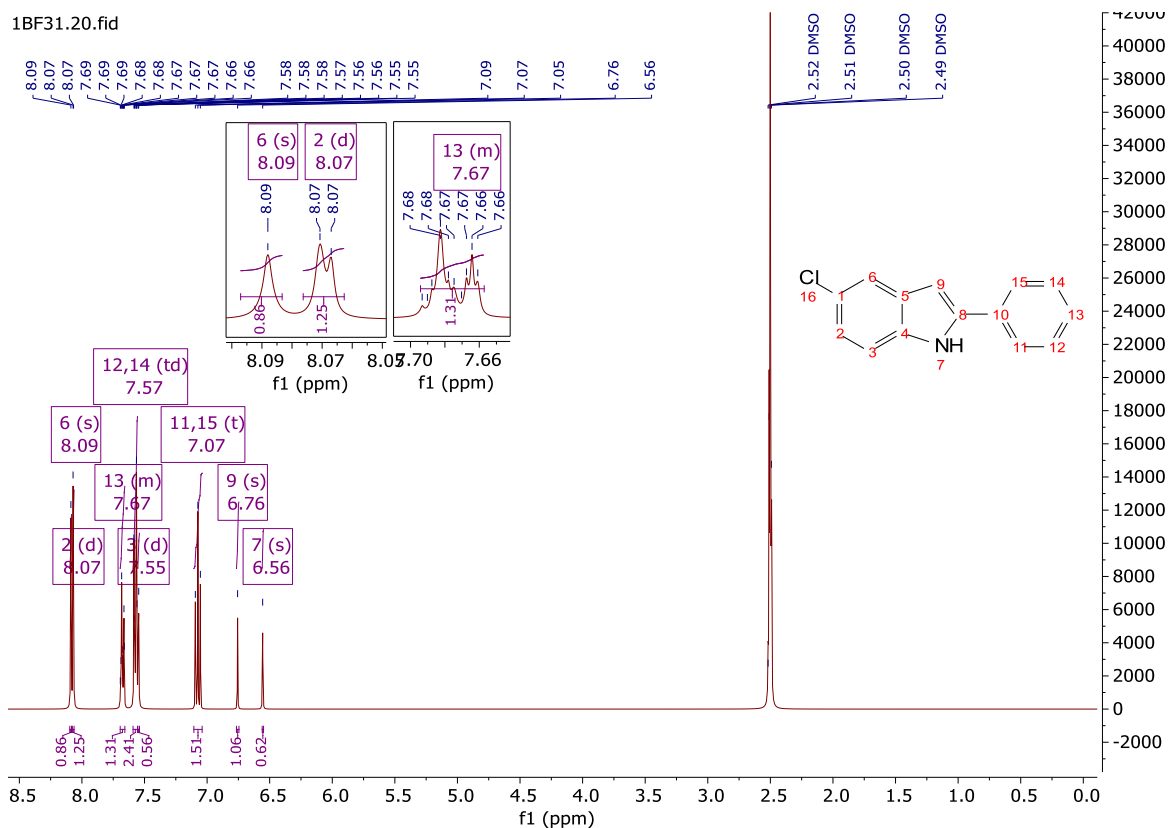
Date/Time:30/11/2022 11:12:37 AM

Range:4000 - 400

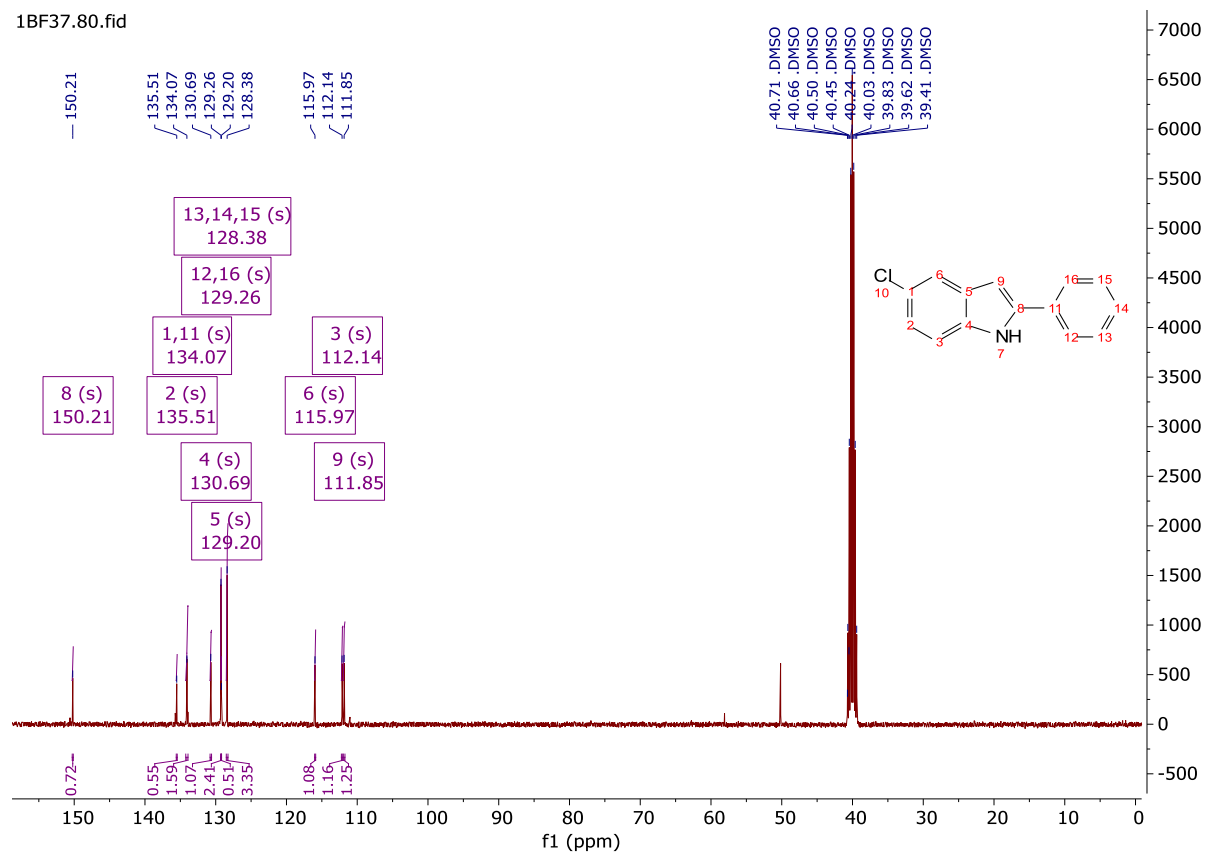
Apodization:Happ-Genzel



RMN¹H: [129](#)



RMN¹³C: [129](#)



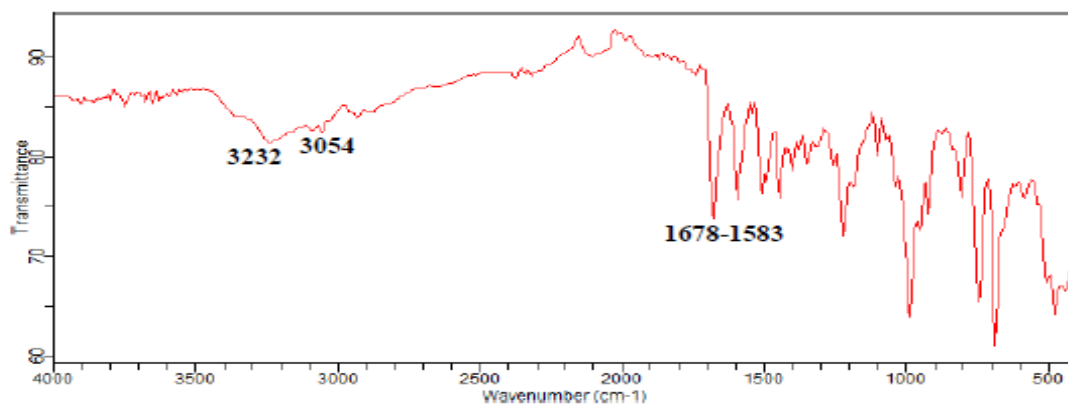
FT-IR: [130](#)



Agilent Technologies

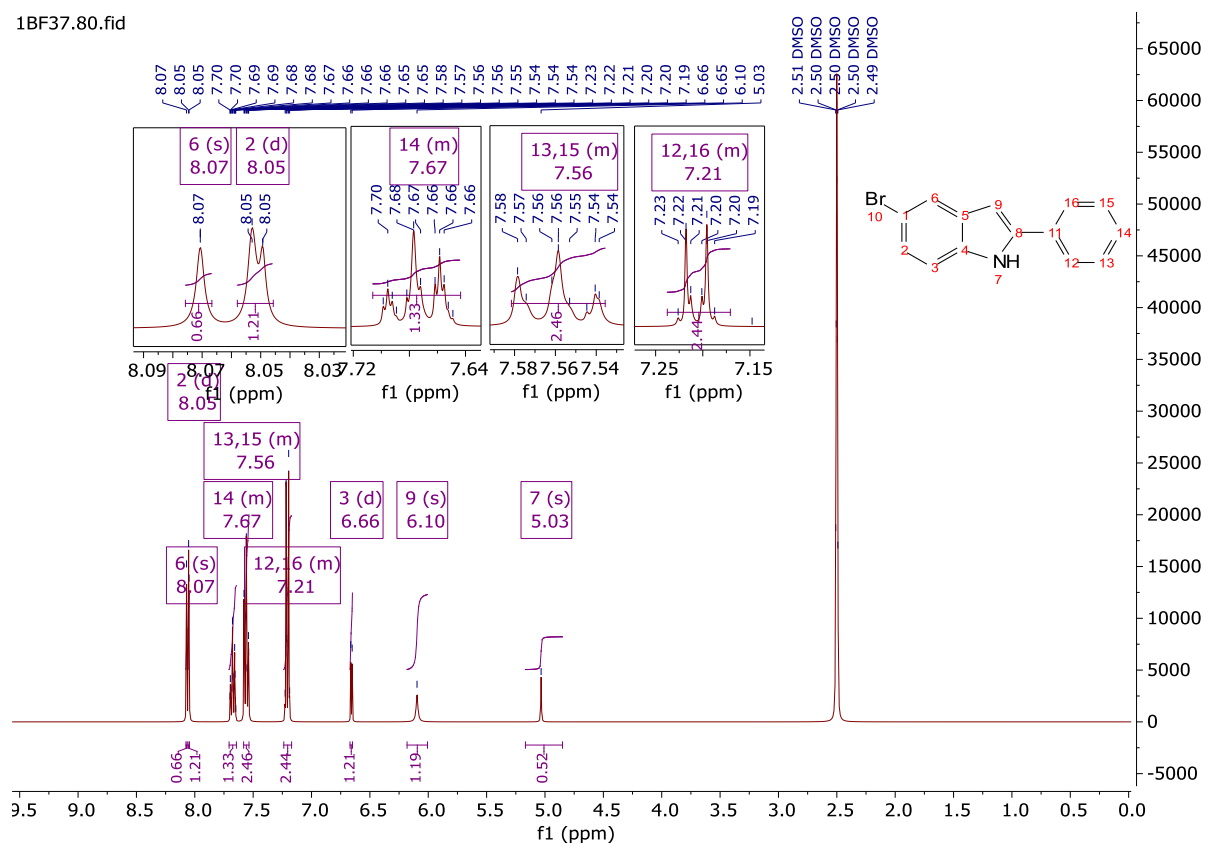
Sample ID:01BF35
Sample Scans:16
Background Scans:16
Resolution:16
System Status:Good
File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\01BF35_2022-11-30T11-55-33.a2r

Method Name:khelef
User:UNIV
Date/Time:30/11/2022 11:55:33 AM
Range:4000 - 400
Apodization:Happ-Genzel



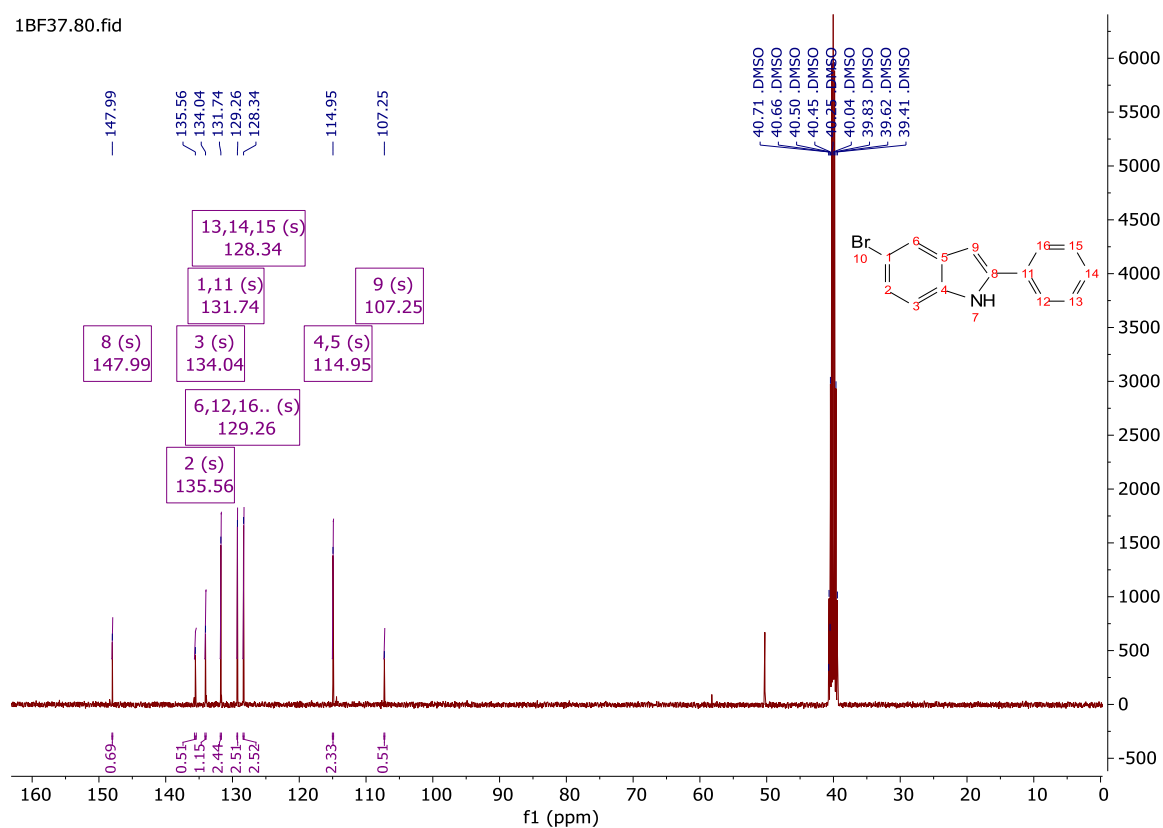
RMN¹H: [130](#)

1BF37.80.fid



RMN¹³C: [130](#)

1BF37.80.fid

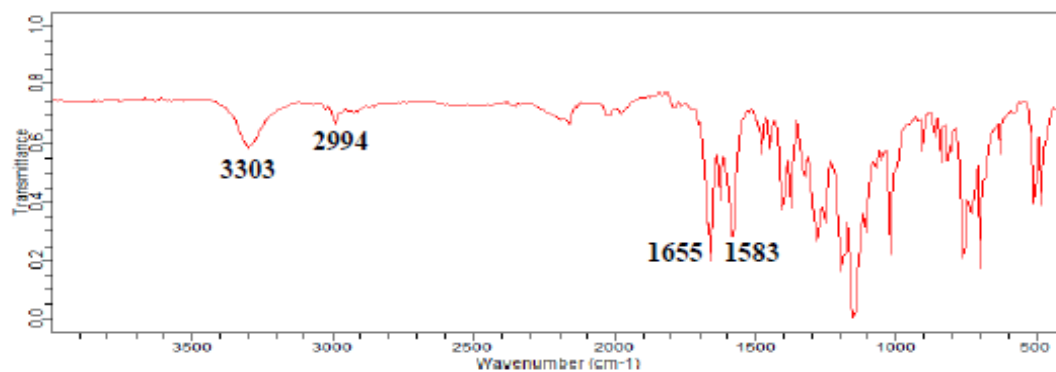


FT-IR: [131](#)



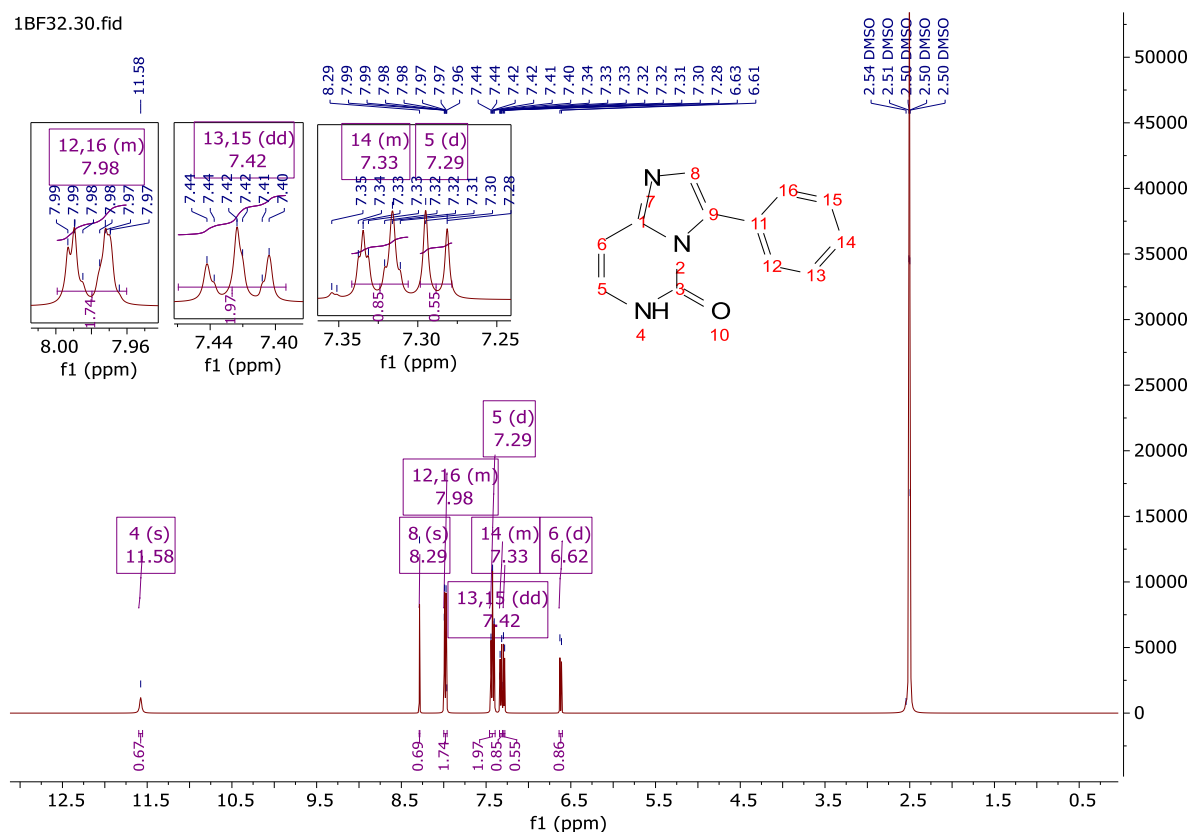
Agilent Technologies

Sample ID:01BF32	Method Name:khelef
Sample Scans:16	User:UNIV
Background Scans:16	Date/Time: 30/11/2022 11:18:33 AM
Resolution:16	Range:4000 - 400
System Status:Good	Apodization:Happ-Genzel
File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\01BF32_2022-11-30T11-18-33.a2r	



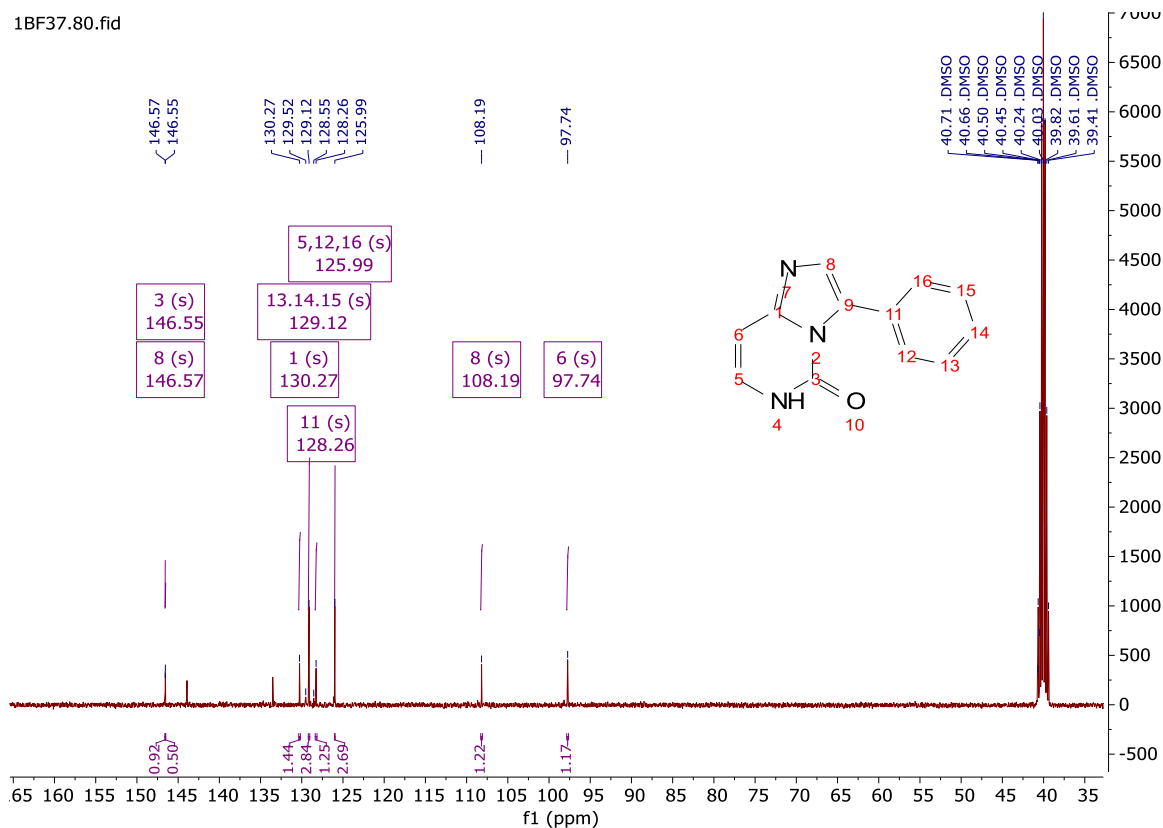
RMN¹H: [131](#)

1BF32.30.fid



RMN¹³C: [131](#)

1BF37.80.fid



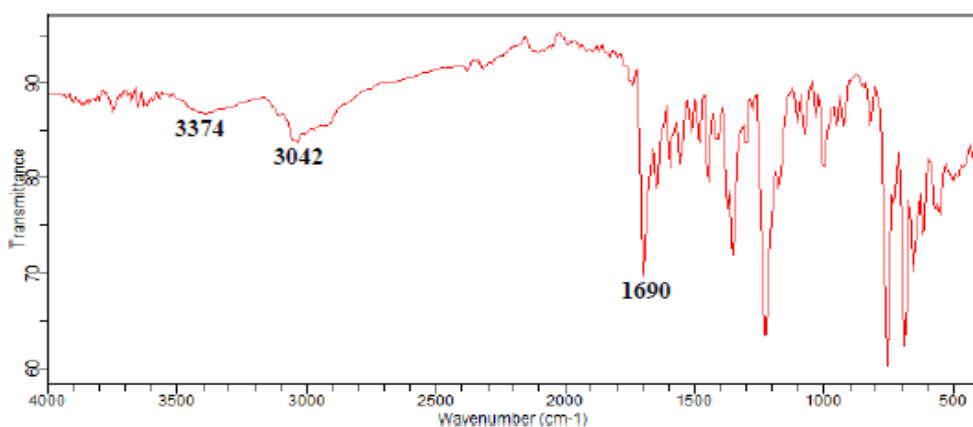
FT-IR: [132](#)



Agilent Technologies

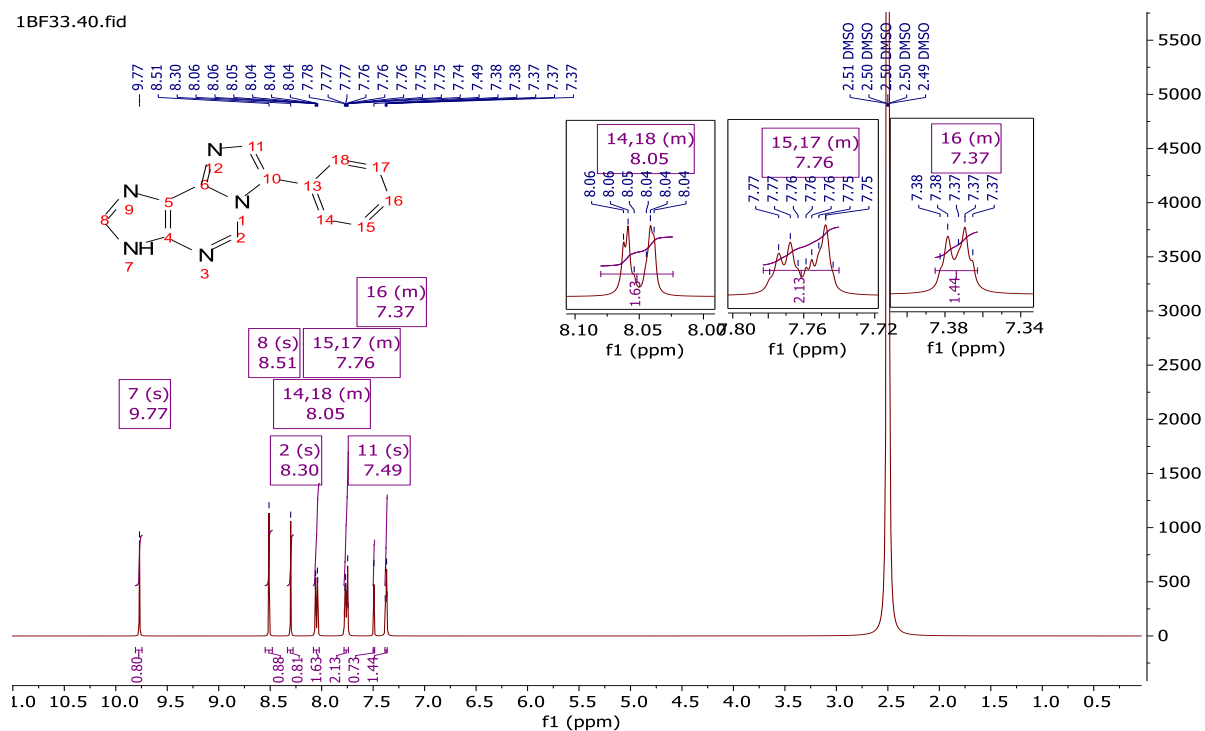
Sample ID: 01BF33
 Sample Scans: 16
 Background Scans: 16
 Resolution: 16
 System Status: Good
 File Location: C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\01BF33_2022-11-30T11-04-40.a2r

Method Name: khelef
 User: UNIV
 Date/Time: 30/11/2022 11:04:40 AM
 Range: 4000 - 400
 Apodization: Happ-Genzel



RMN¹H: [132](#)

1BF33.40.fid



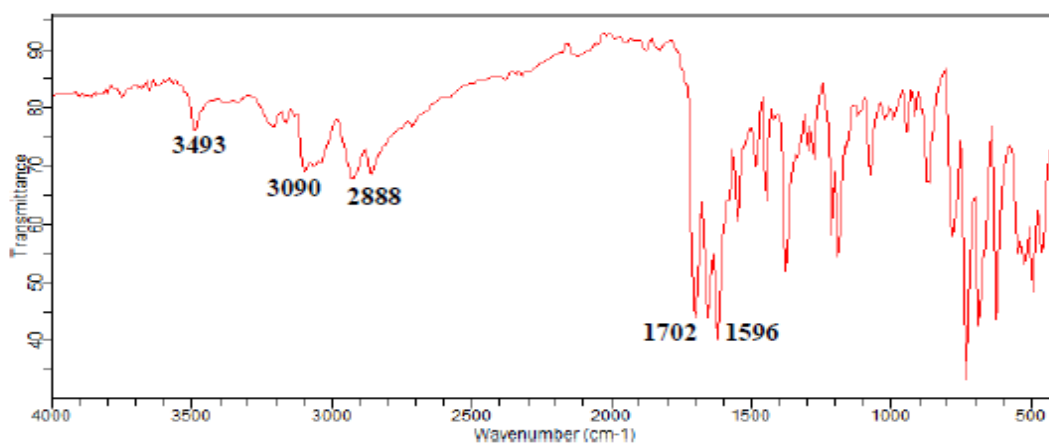
FT-IR: [133](#)



Agilent Technologies

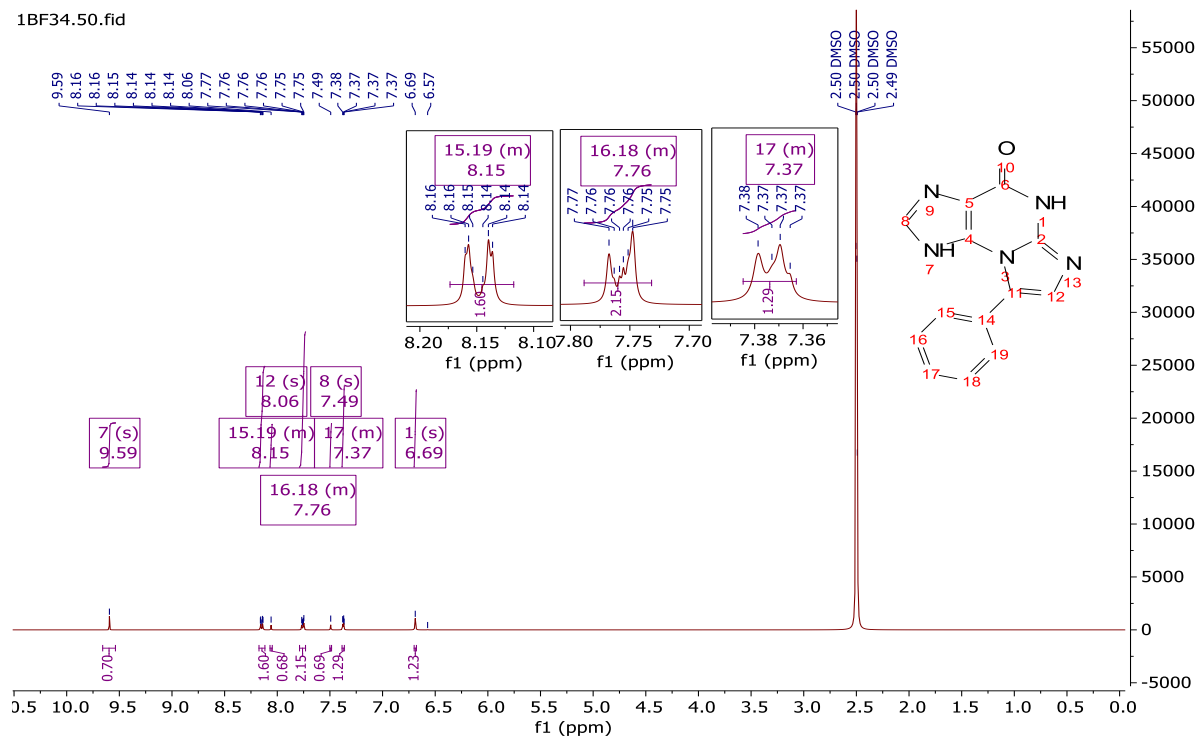
Sample ID:01BF34
 Sample Scans:16
 Background Scans:16
 Resolution:16
 System Status:Good
 File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\ 01BF34_2022-11-30T11-02-11.a2r

Method Name:khelef
 User:UNIV
 Date/Time:30/11/2022 11:02:11 AM
 Range:4000 - 400
 Apodization:Happ-Genzel



RMN¹H: [133](#)

1BF34.50.fid



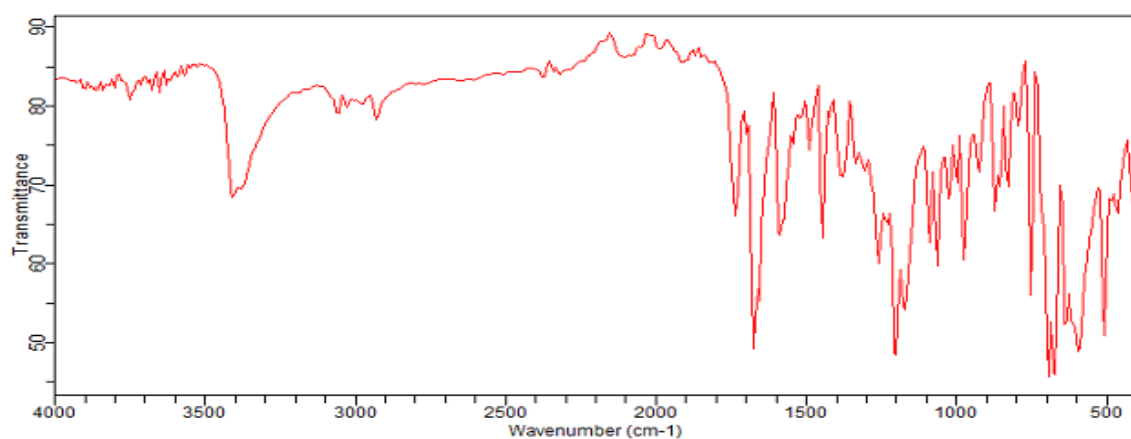
FT-IR: [137](#)



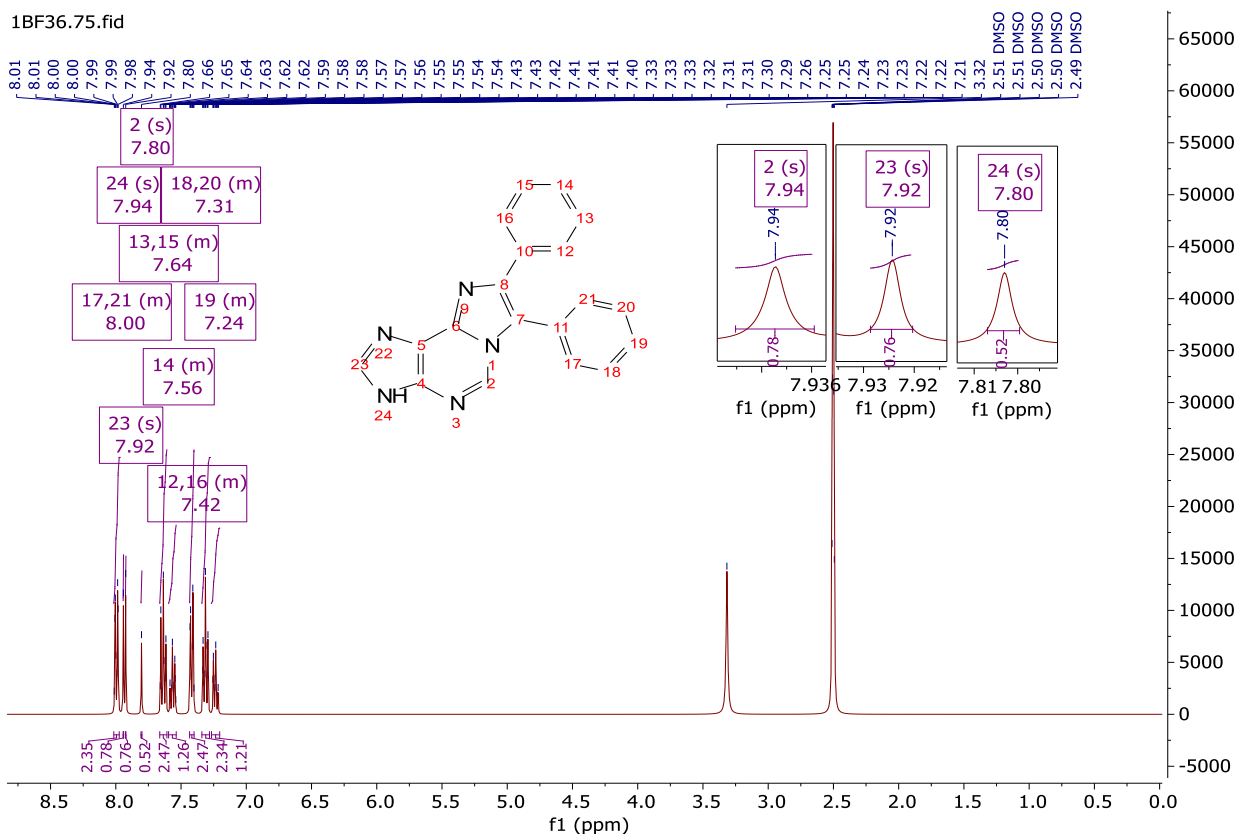
Agilent Technologies

Sample ID:f 36
Sample Scans:16
Background Scans:16
Resolution:16
System Status:Good
File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\lf 36_2022-11-30T09-13-57.a2r

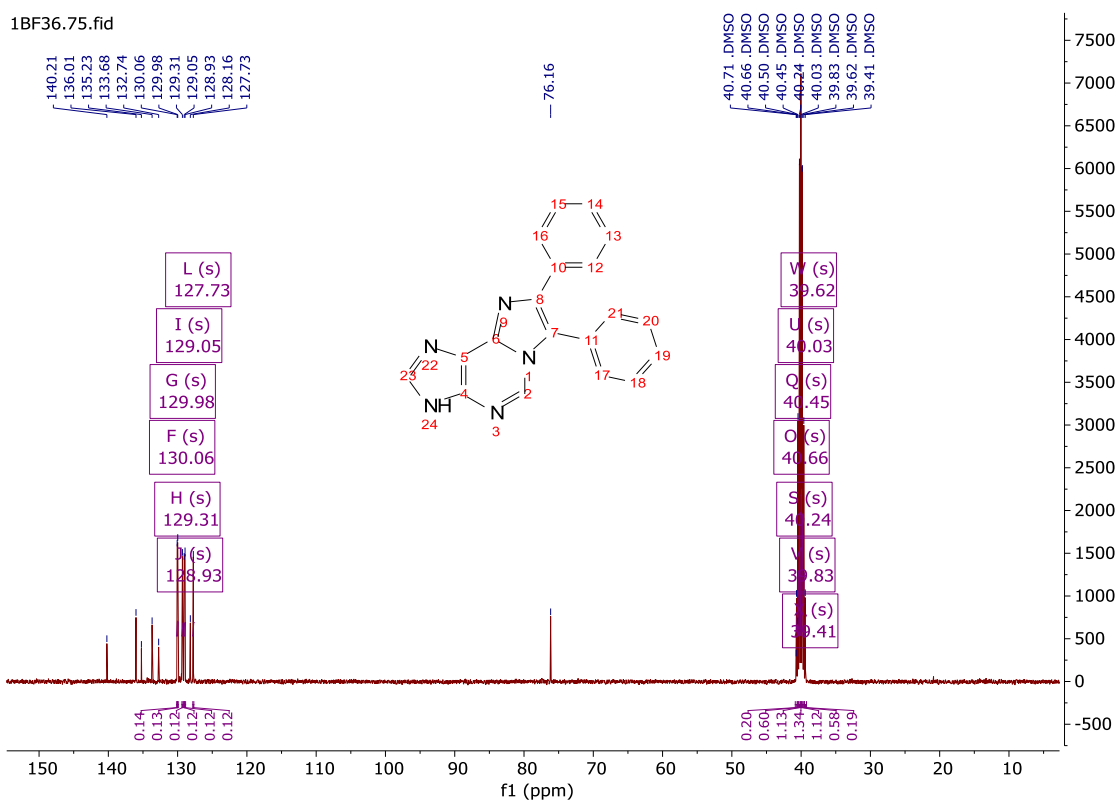
Method Name:khelef
User:UNIV
Date/Time:11/30/2022 9:13:57 AM
Range:4000 - 400
Apodization:Happ-Genzel



RMN¹H: [137](#)



RMN¹³C: [137](#)

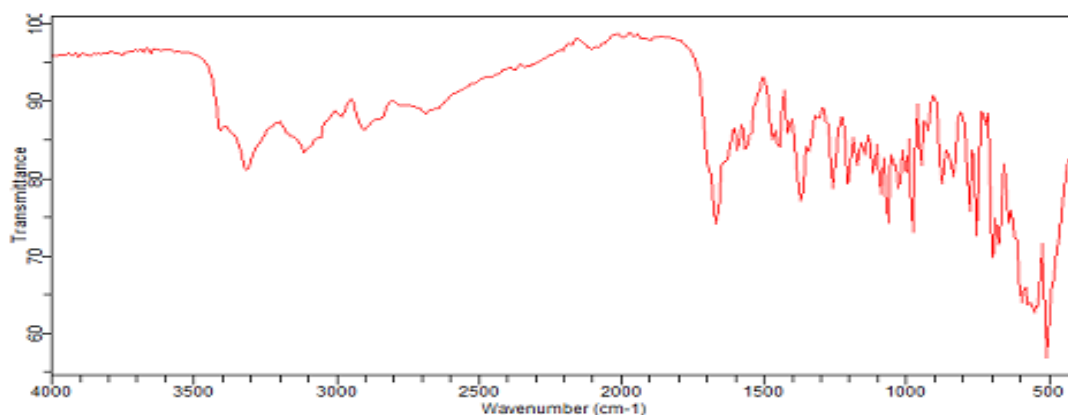


FT-IR: [138](#)

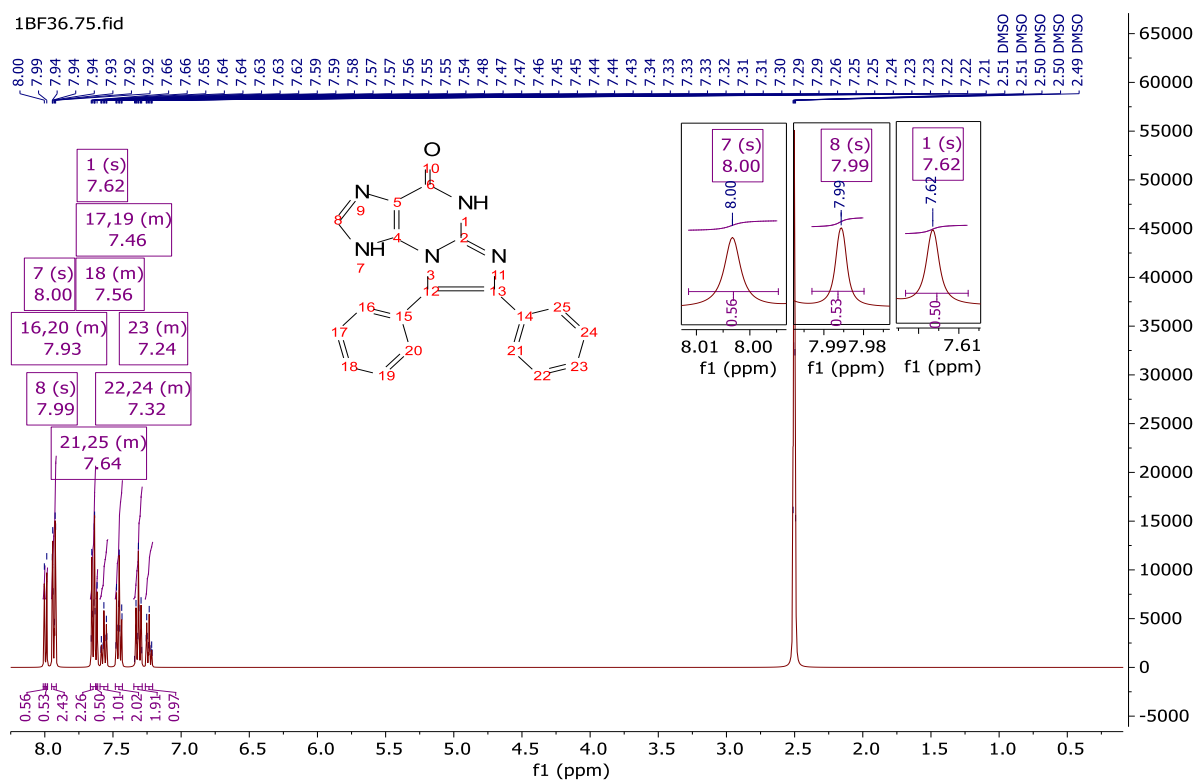


Sample ID: 01BF37
 Sample Scans: 16
 Background Scans: 16
 Resolution: 16
 System Status: Good
 File Location: C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\01BF37_2022-12-07T11-20-48.a2r

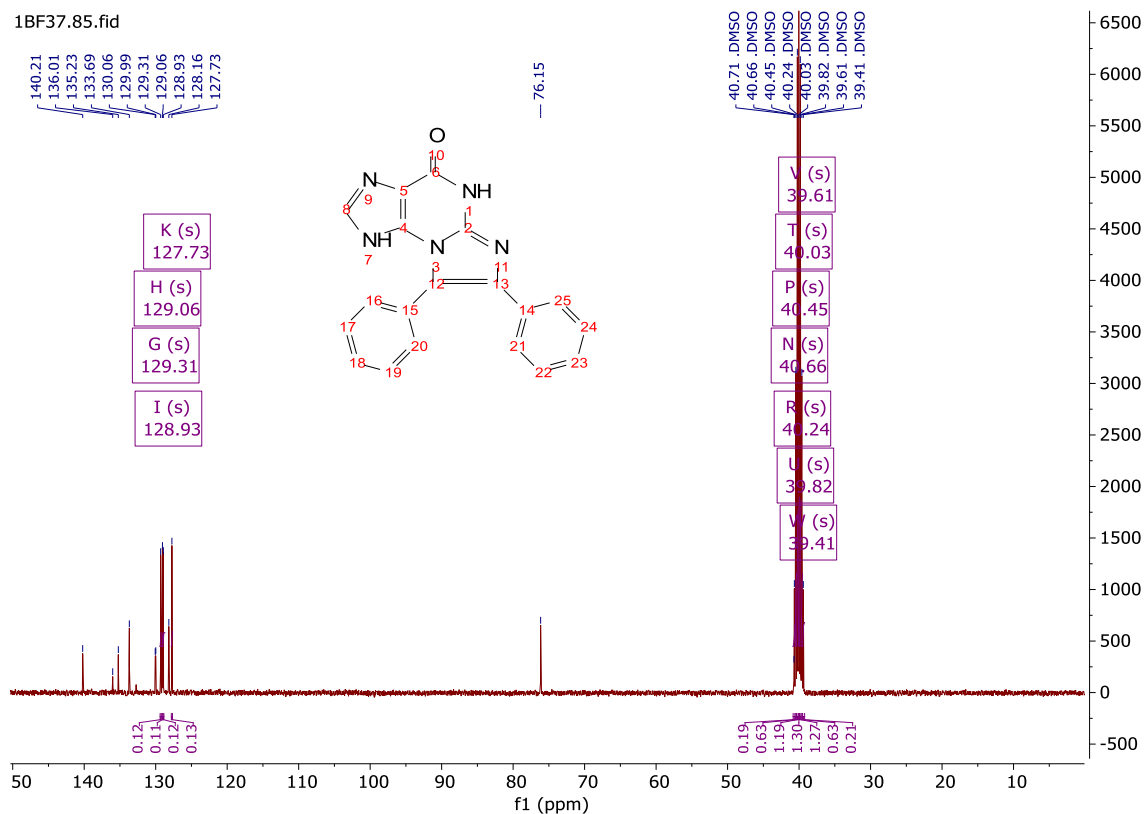
Method Name: khelef
 User: UNIV
 Date/Time: 12/07/2022 11:20:48 AM
 Range: 4000 - 400
 Apodization: Happ-Genzel



RMN¹H: [138](#)



RMN¹³C: [138](#)



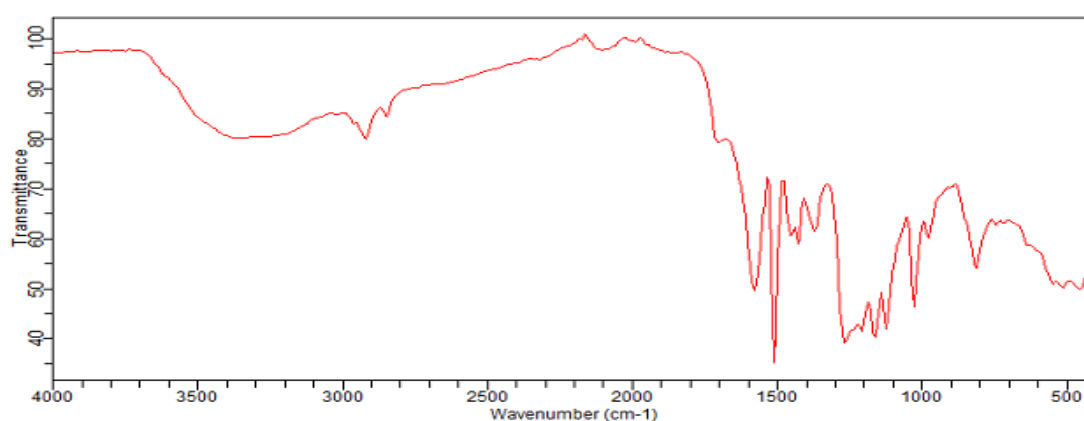
FT-IR: [141](#)



Agilent Technologies

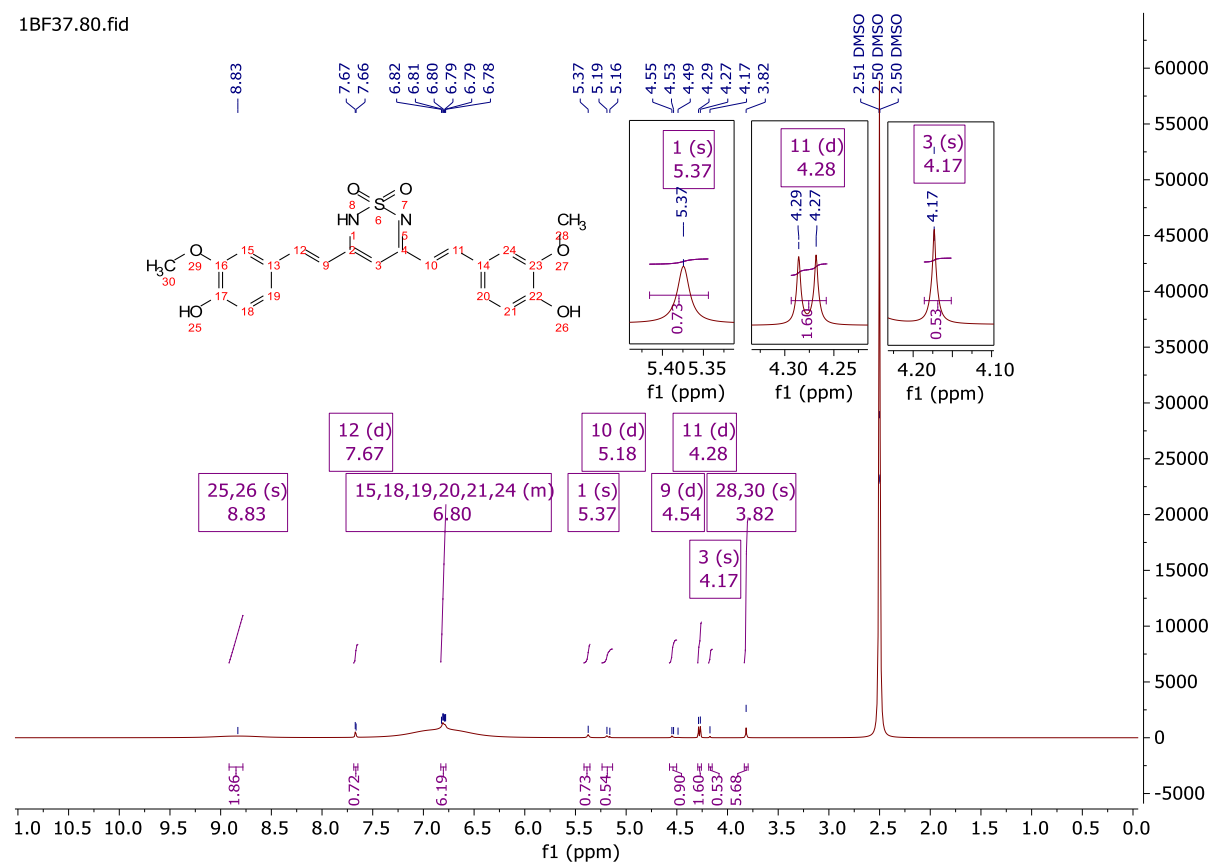
Sample ID:01BF02
Sample Scans:16
Background Scans:16
Resolution:16
System Status:Good
File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\01BF02_2022-02-07T09-41-44.a2r

Method Name:khelef
User:UNIV
Date/Time:02/07/2022 9:41:44 AM
Range:4000 - 400
Apodization:Happ-Genzel



RMN¹H: [141](#)

1BF37.80.fid



FT-IR: [143](#)

Sample ID:BF03A
Sample Scans:16
Background Scans:8
Resolution:4
System Status:Good

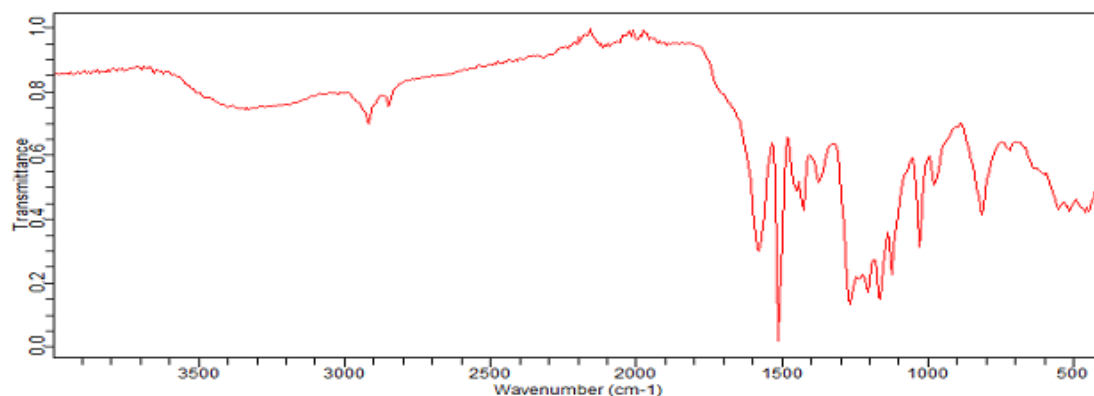
User:UNIV

Date/Time:2023-03-13T08:31:23.252-07:00

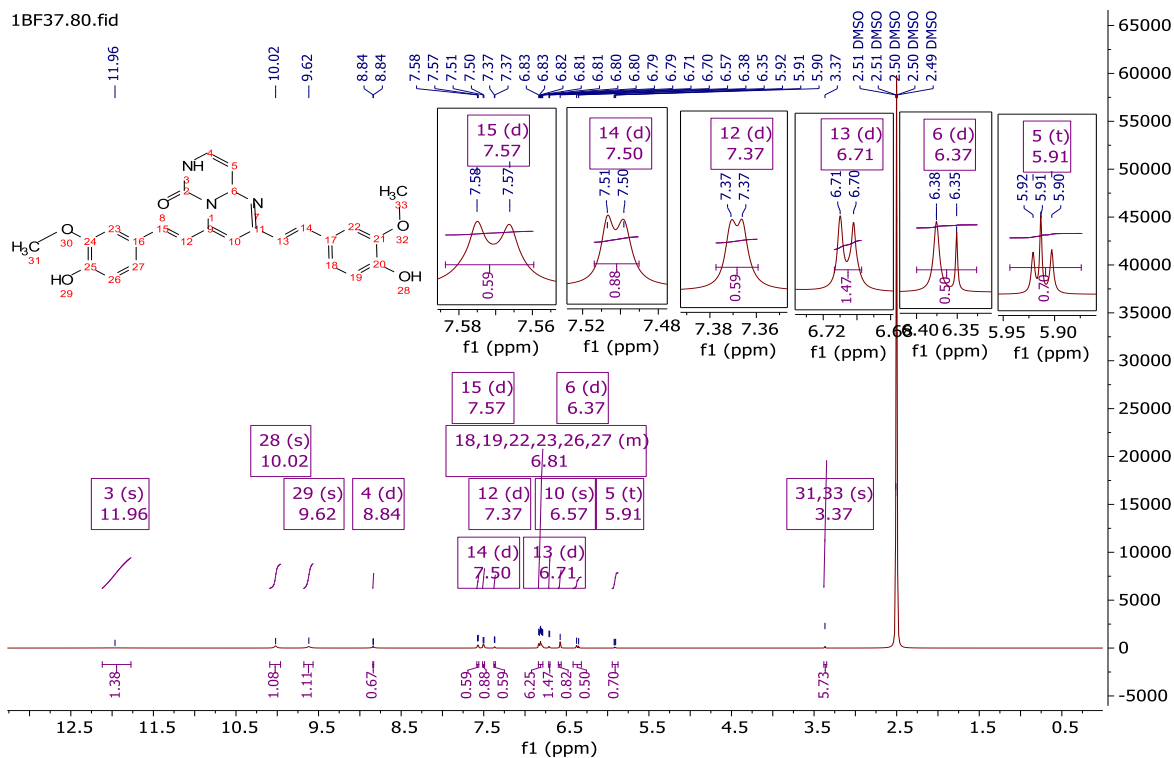
Range: 4000 - 400

Apodization: Happ-Genzel

File Location: C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\BF03A_2023-03-13T08-31-23.a2r



RMN¹H: 143



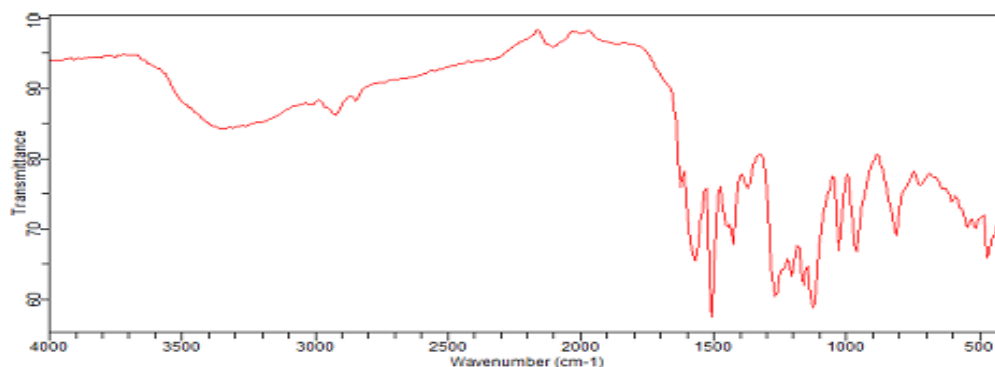
FT-IR: [144](#)



Agilent Technologies

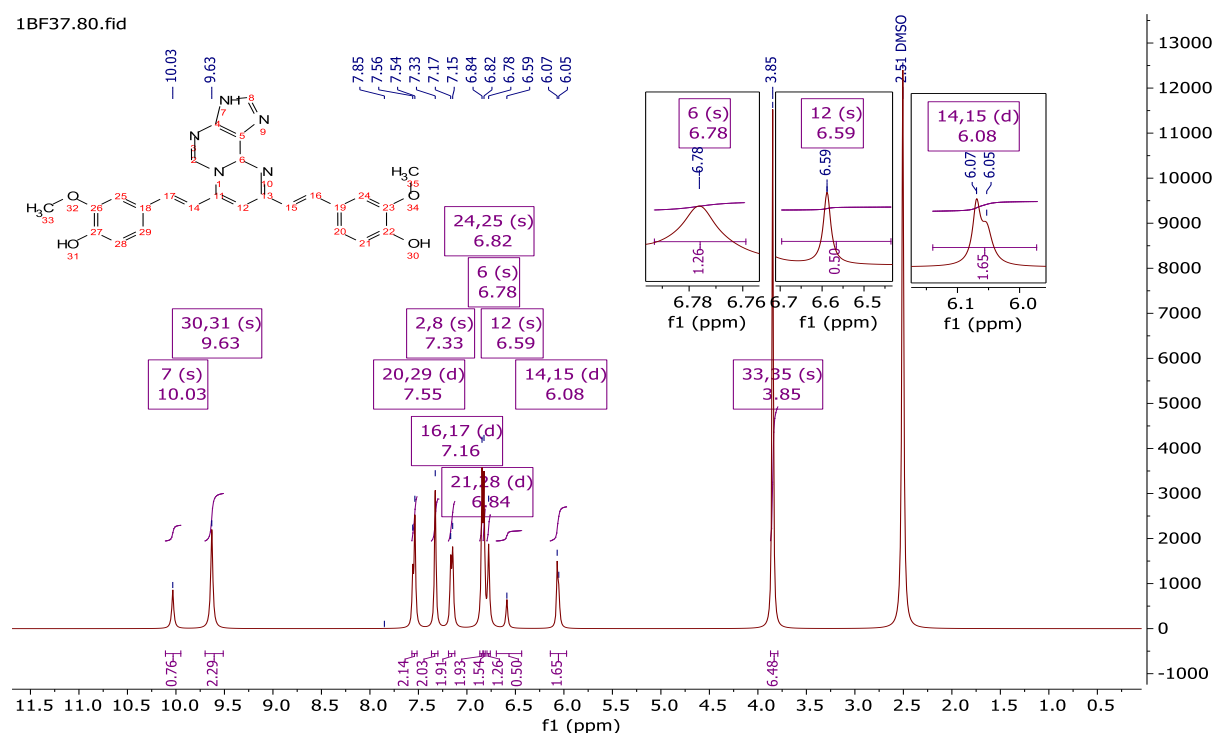
Sample ID:03
 Sample Scans:16
 Background Scans:16
 Resolution:16
 System Status:Good
 File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\03_2022-05-10T14-07-43.a2r

Method Name:khelef
 User:UNIV
 Date/Time:05/10/2022 2:07:43 PM
 Range:4000 - 400
 Apodization:Happ-Genzel

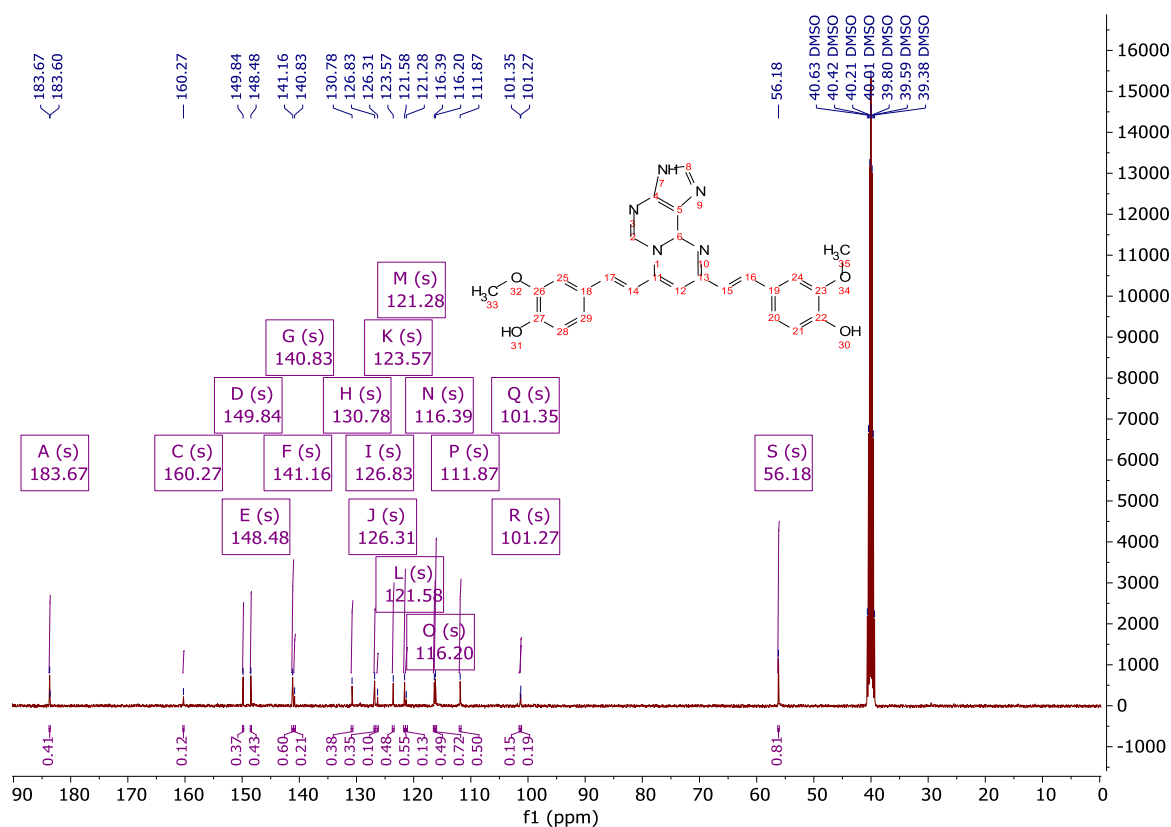


RMN¹H: [144](#)

1BF37.80.fid



RMN¹³C: [144](#)



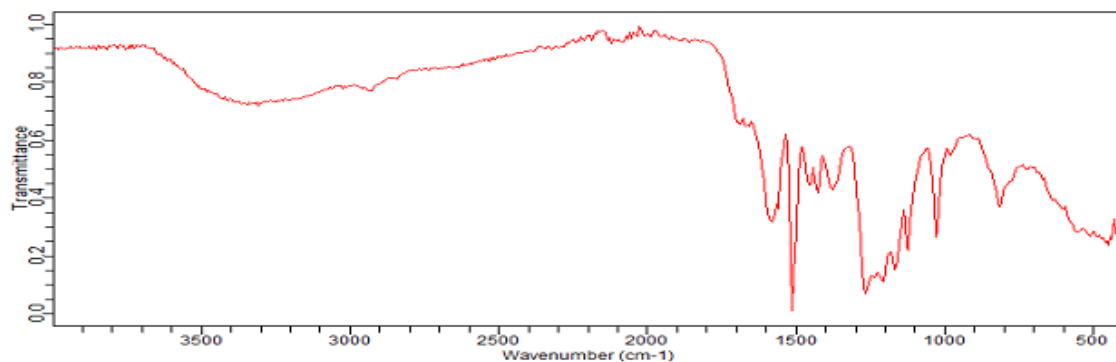
FT-IR: [145](#)



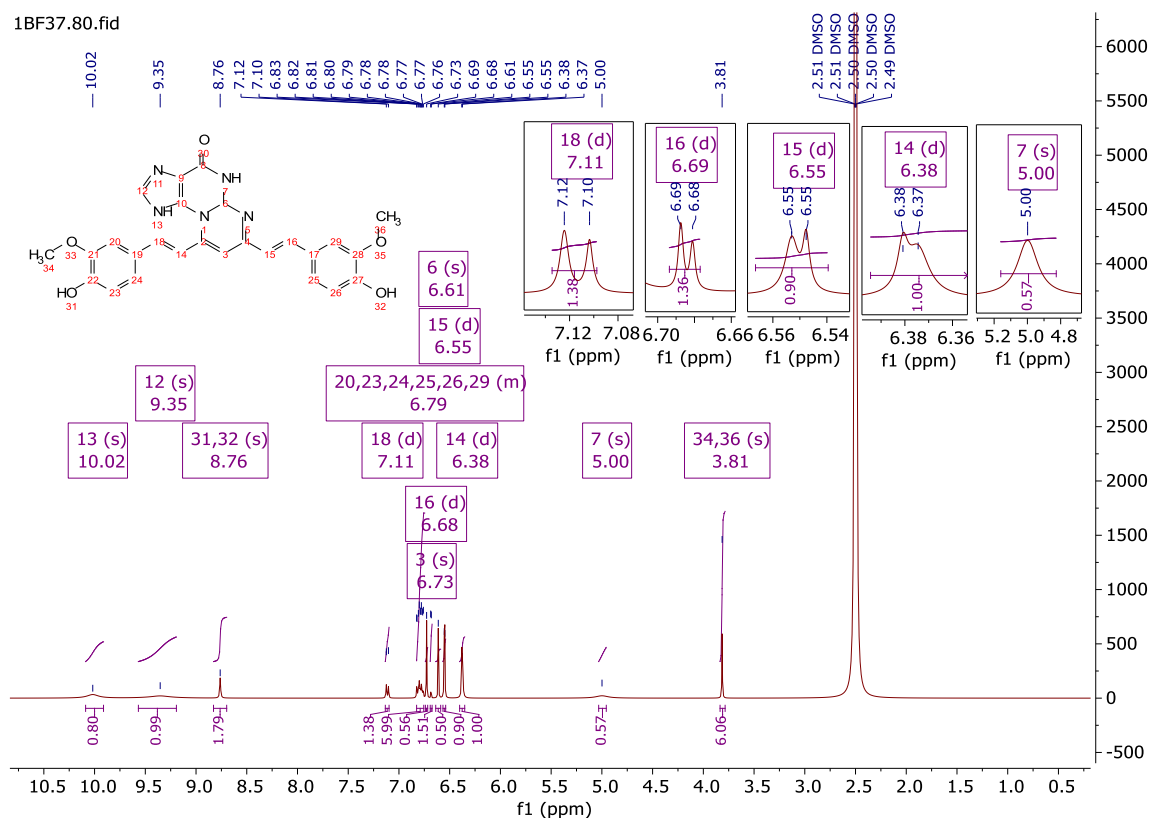
Agilent Technologies

Sample ID: BFB
 Sample Scans: 16
 Background Scans: 8
 Resolution: 4
 System Status: Good
 File Location: C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\BFB_2023-03-13T08-36-10.a2r

Method Name: kennnza
 User: UNIV
 Date/Time: 2023-03-13T08:36:10.137-07:00
 Range: 4000 - 400
 Apodization: Happ-Genzel



RMN¹H: [145](#)

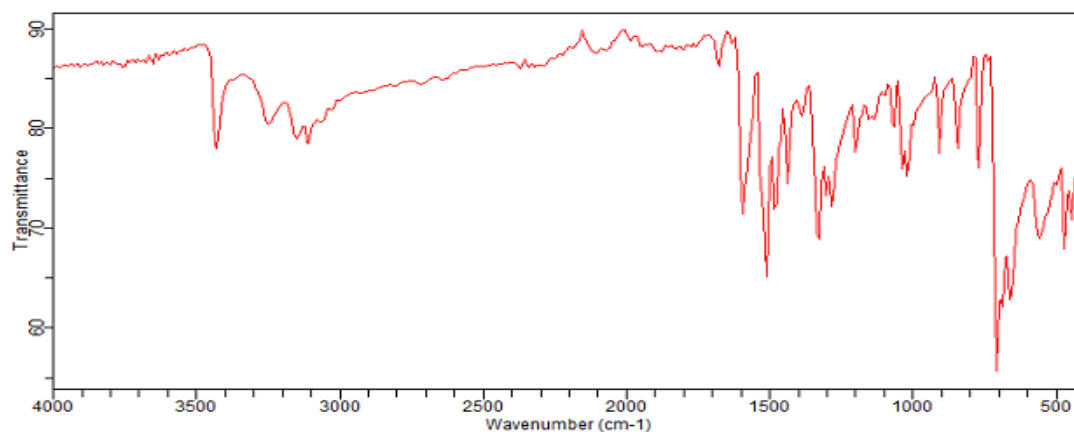


FT-IR: [148](#)

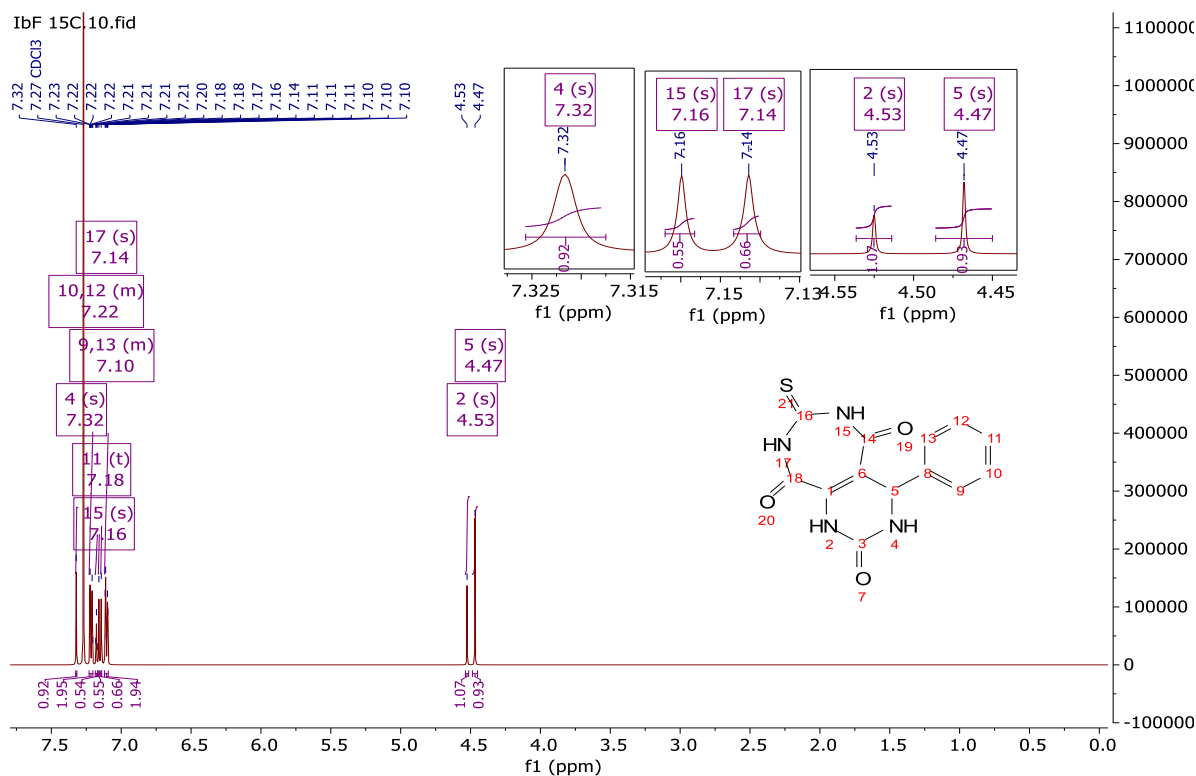


Sample ID:BF15CC
 Sample Scans:16
 Background Scans:8
 Resolution:4
 System Status:Good
 File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\BF15CC_2023-03-13T08-26-11.a2r

Method Name:kennnza
 User:UNIV
 Date/Time:2023-03-13T08:26:11.97-07:00
 Range:4000 - 400
 Apodization:Happ-Genzel



RMN¹H: [148](#)

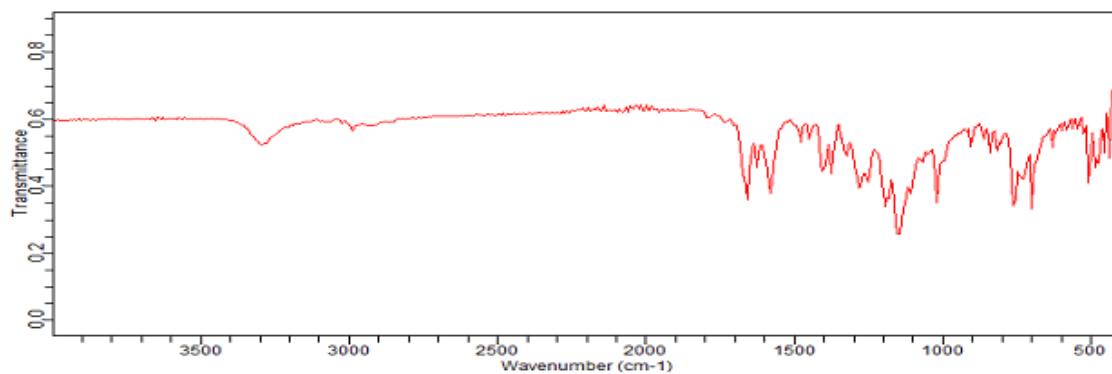


FT-IR: [149](#)

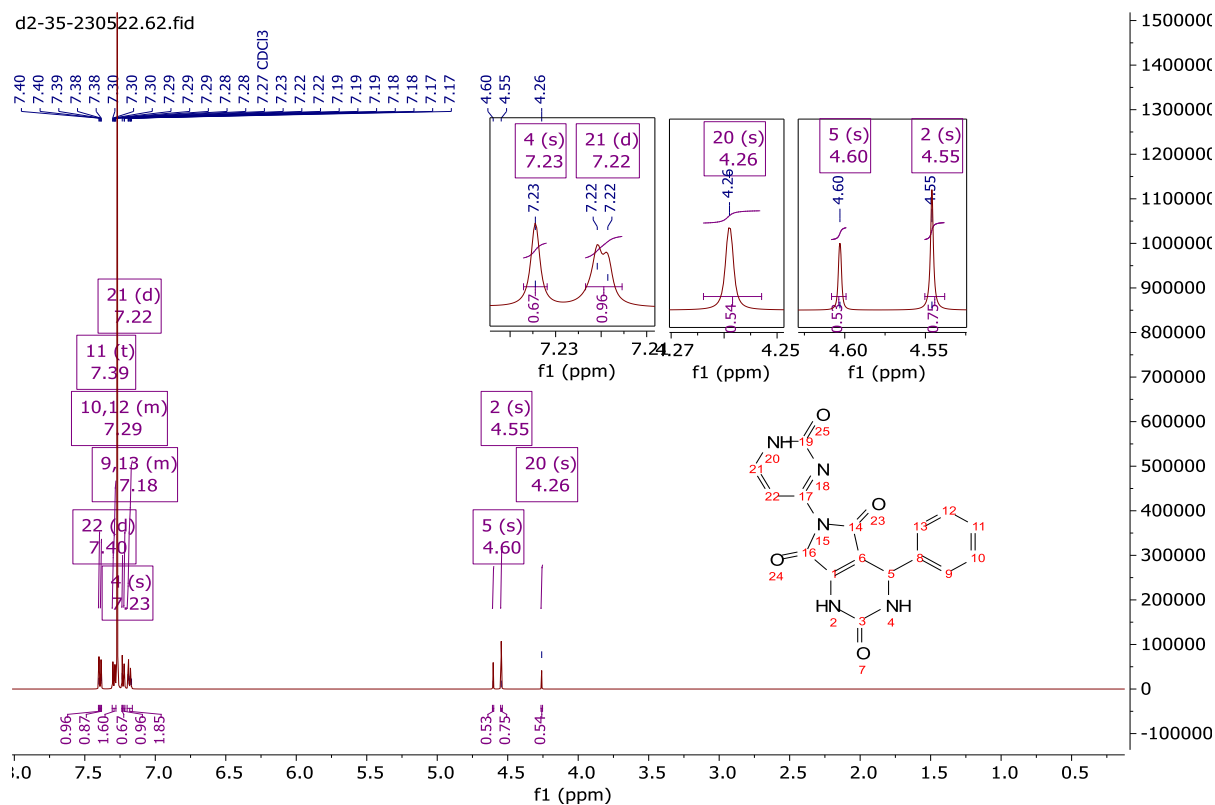


Sample ID:BF15A
Sample Scans:16
Background Scans:8
Resolution:4
System Status:Good

Method Name:kennnza
User:UNIV
Date/Time:2023-03-13T08:20:01.079-07:00
Range:4000 - 400
Apodization:Happ-Genzel
File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\BF15A_2023-03-13T08-20-01.a2r



RMN¹H: [149](#)



FT-IR: [150](#)



Agilent Technologies

Sample ID:BF14
Sample Scans:16

Background Scans:8
Resolution:4

System Status:Good

File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\BF14_2023-03-13T08-29-32.a2r

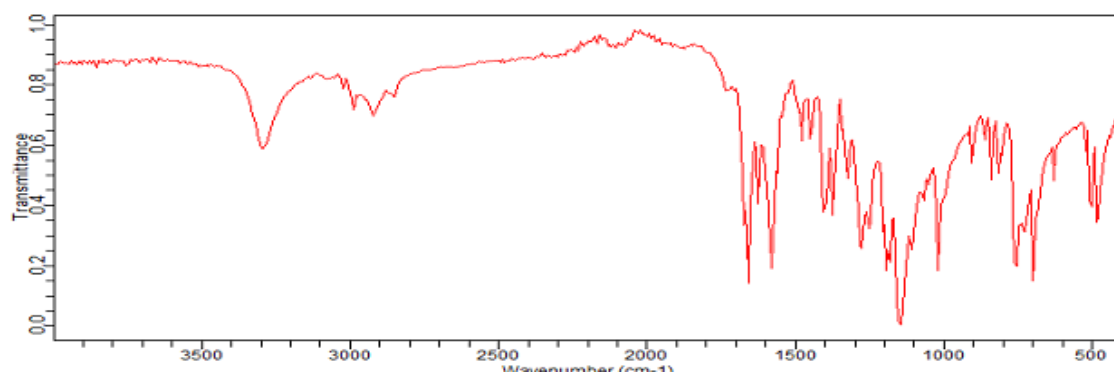
Method Name:kennnza

User:UNIV

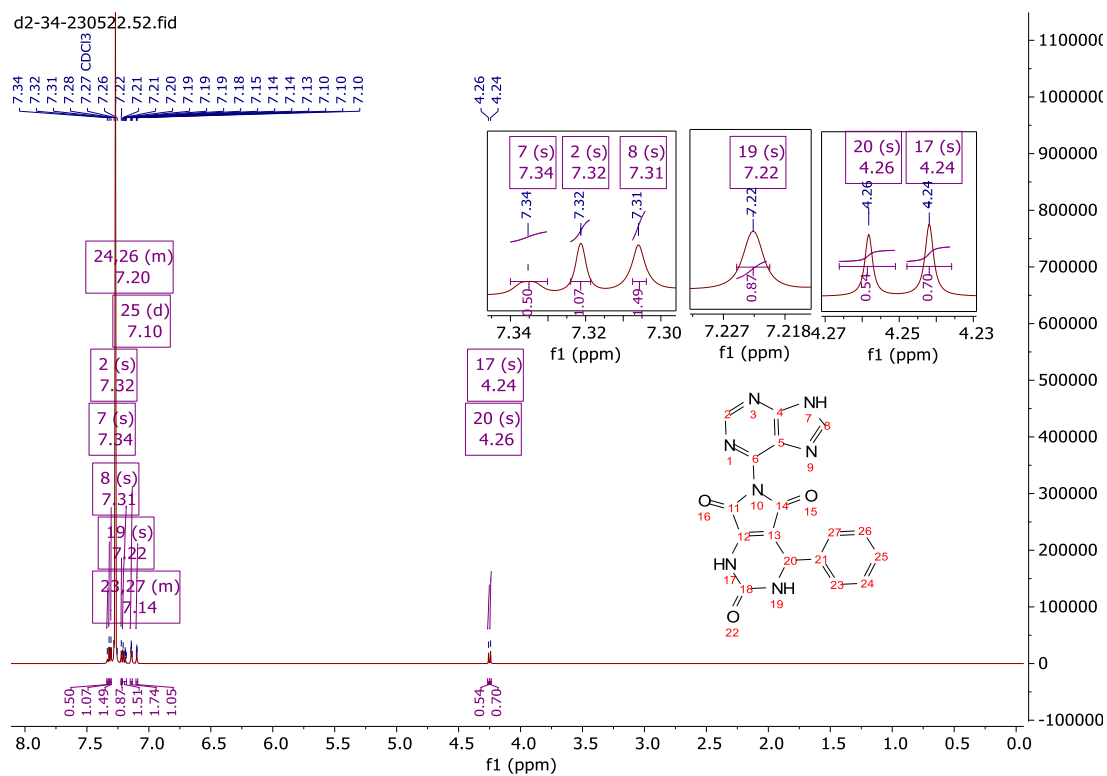
Date/Time:2023-03-13T08:29:32.508-07:00

Range:4000 - 400

Apodization:Happ-Genzel



RMN¹H: **150**



ANNEXE II
PUBLICATION

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale :

Boukhallout, F.E., Dehamchia, M., Bayou, S., Adaika, C., Mohammed, A.M.A. and 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, 421–430. Link web: <https://doi.org/10.59467/IJHC.2024.34.421>

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

Fath Eddine Boukhallout¹, Mohamed Dehamchia^{2*}, Samir Bayou³, Chaima Adaika¹,
Abdelhafeez M.A. Mohammed⁴ and Zine Régaïnia⁵

¹Department of Chemistry, University of El Oued, Laboratory of Applied Chemistry and Environment, Algeria

²Department of Biology, University of El Oued, Laboratory of Biodiversity and Application of Biotechnology in Agriculture Domain (BABDA), Algeria

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

⁴Department of Chemistry, College of Science and Arts, King Abdulaziz University, PO Box 344, Rabigh 21911, Saudi Arabia

⁵Laboratory of Applied Organic Chemistry, Heterocyclic Chemistry Group, Faculty of Sciences, Department of Chemistry, Badji Mokhtar University, Annaba, Algeria.

ABSTRACT This paper investigates the antioxidant and antibacterial applications of new fusedimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6*H*)-one, imidazo[2,1-i]purine, and imidazo[2,1-b]purin-4(5*H*)-one synthesized by the reaction of α -bromoacetophenone with nucleobases (adenine, guanine, and cytosine). The newly synthesized compounds were structurally confirmed using spectral studies and elemental analysis. All the products were screened for their antioxidant capacity by applying the methods of scavenging free radicals (ABTS and DPPH). The antibacterial activity was examined against three bacterial strains: *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), *Escherichia coli* (ATCC-25922), and *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923).

KEYWORDS Antibacterial Activity, Antioxidant Activity, Imidazole, Imidazo-purine, Imidazo-pyrimidine.

How to cite this article: Boukhallout, F.E., Dehamchia, M., Bayou, S., Adaika, C., Mohammed, A.M.A. and 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. (<https://doi.org/10.59467/IJHC.2024.34.421>)

INTRODUCTION

The building of new heterocyclic compounds continues to inspire organic chemists.^[1] Heterocyclic compounds have consistently been at the center of attention due to their abundance in many pharmaceutical applications and agrochemicals.^[2-4] Nitrogen-containing heterocyclic systems are a significant class of organic molecules among heterocycles.^[5] These compounds have substantial attention over the past two decades,^[6] because they are structural elements of numerous natural products, such as hormones, vitamins, nucleic acids, alkaloids, and several natural drugs, such as morphine, papaverine, atropine, quinine, theophylline, emetine, reserpine, and codeine.^[7-9] Among

various *N*-substituted heterocycles, pyrimidine, purine, and imidazole are important components of numerous biologically active compounds.

The indole ring is considered an important molecular entity in the organic chemistry field due to its fundamental role as a structural component present in natural products, which contributes significantly to their remarkable pharmacological activities.^[10,11] Scaffolds containing the indole heterocycle exhibit various biological effects, including anticancer,^[12-13] antiparkinsonian,^[14] antiviral,^[15] anti-diabetic,^[16] anti-inflammatory,^[17,18] and antimicrobial.^[19] Moreover, pyrimidine and purine play an essential role in organic synthesis, particularly in medicinal chemistry, where

*Corresponding author: Email: dehamchia-mohamed@univ-eloued.dz; mohchar5@yahoo.fr

they are found prevalent in biologically significant molecules, such as DNA and RNA.^[20-22] These two ring structures, along with their fused heterocyclic derivatives, constitute an extensive class of compounds renowned for their therapeutic applications as antioxidants,^[23,24] antimicrobials,^[25,26] anticonvulsants,^[27] anticancer,^[28,29] antivirals,^[30,31] anti-inflammatory,^[32,33] and antidiabetic activities.^[34,35]

Furthermore, another *N*-heterocyclic ring that occupies an important position in bioactive compounds and has received considerable attention from chemists is imidazole.^[36] Imidazole is well-documented for its anti-inflammatory, antithrombotic,^[37] anticancer, and antioxidant properties.^[38]

This study represents a continuation of our previous research on biologically active heterocyclic compounds.^[39,40] The objective of this is the synthesis of 2-phenyl-1*H*-indoles, imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-one, and fused imidazo-purine with a view to evaluate their antibacterial and antioxidant activities. The obtained results show a promising inhibitory property, making these compounds valuable for various applications in the field of biology.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Chemistry

Continuing from our prior investigations into the synthesis of *N*-heterocyclic compounds with biological activities, our present study details a synthesis of various newly substituted 2-phenyl-1*H*-indoles, imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-one, and fused imidazo-purine compounds. These compounds were synthesized using a simple, convenient, and highly efficient procedure.

Numerous strategies have been created for the synthesis of indole derivatives, with the Bischler-Mohrlau reaction being the most widely employed. This reaction involves the condensation between aniline analogs and α -halogenated ketone using a base catalyst in refluxed ethanol or xylene (Scheme 1).^[41-44]

The following phase of our study focused on the replacement of arylamines with nucleobases, characterized by a sole amino group (NH₂) as a source of nitrogen (1,3-diamines). This approach yielded a new category of fused imidazo-pyrimidine (**2a**) and imidazo-purine compounds (**3a** and **4a**). These compounds were synthesized through the reaction of α -bromoacetophenone with nucleobases including adenine, guanine, or cytosine. The reaction produced moderate to good yields ranging from 33% to 87%.

As demonstrated in Table 1, the formation of 3-phenylimidazo[1,2-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-one(**2a**) and 8-phenyl-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one(**4a**) yielded very favorable results with high yield (77 and 87%), when using cytosine and guanine as reactants, as compared to 7-phenyl-3*H*-imidazo[2,1-*i*]purine(**3a**). This observation can be ascribed to the presence of the carbonyl group within the cytosine and guanine structures.

A proposed mechanism for the formation of 3-phenylimidazo[1,2-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-one (**2a**), 7-phenyl-3*H*-imidazo[2,1-*i*]purine (**3a**) and 8-phenyl-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one (**4a**) is sketched in Scheme 2.

Biological activity

Antioxidant activity screening

To evaluate the antioxidant potential of compounds, the main mechanism employed is scavenging radicals. Numerous methods have been designed to measure the amount of synthetic radicals that are scavenged in different polar organic solvent solutions, such as methanol at room temperature. During this study, we opted for the DPPH and ABTS methods to assess the antioxidant potential of compounds **1a-c**, **2a**, **3a**, and **4a**. The selection of these methods is due to their efficiency in evaluating compounds, with Vitamin C and BHT serving as standard agents. The capacity to scavenge radicals was determined using the following equation:

$$\% \text{Scavenging activity} = \frac{A_{(\text{control})} - A_{(\text{sample})}}{A_{(\text{control})}}$$

$A_{(\text{control})}$ and $A_{(\text{sample})}$ correspond to the absorbances of the free radical when antioxidants are present and absent, respectively.

The IC₅₀ values of each sample were obtained by plotting radical scavenging activity (% inhibition) against the concentration. The IC₅₀ value represents the concentration of an antioxidant capable of scavenging 50% of the free radicals within the mixture under the assay conditions. A low value of IC₅₀ indicates a higher level of antioxidant activity in the sample compound.

DPPH radical scavenging activity

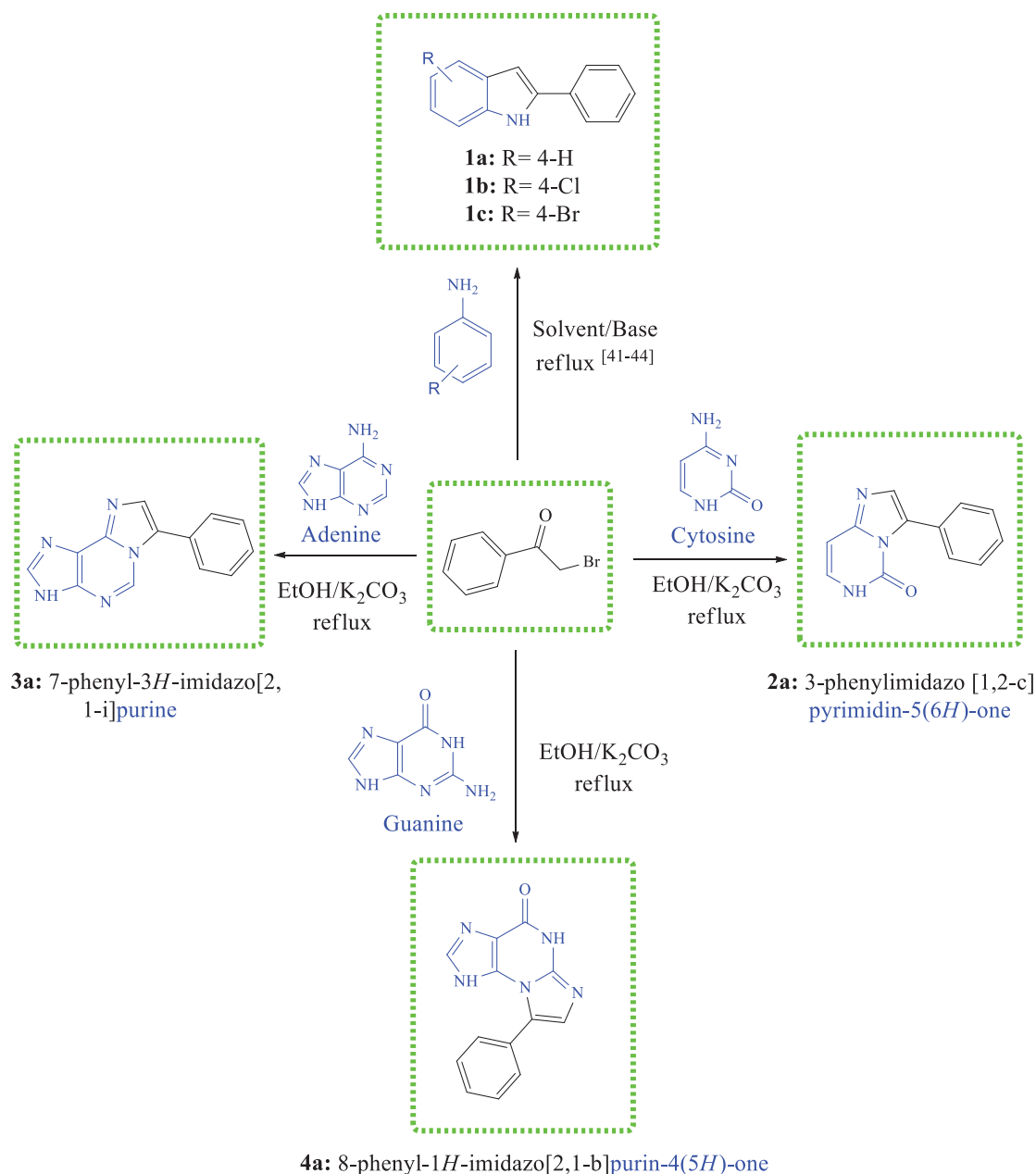
The capacity to scavenge free radicals for the six synthetic compounds was evaluated in vitro using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) assay.^[45] A solution of DPPH (60 μ M) was prepared with methanol to achieve an absorbance of roughly 0.98 ± 0.02 at 517 nm using the spectrophotometer. Then, 2 mL of this solution was combined with 1 mL of the sample at varying concentrations (5–150 μ g/mL), and the mixture was kept at room temperature in the dark. After half-hour incubation, the capacity for scavenging of the test compounds was followed spectrophotometrically by measuring the absorbance at 517 nm.

As is illustrated in Figure 1, the DPPH radical scavenging activity exhibited a notable increase in the concentrations of all compounds within the range of 5–150 μ g/mL. Furthermore, the IC₅₀ values of products **1a-c**, **2a**, **3a**, and **4a** were calculated, as depicted in Figure 2. The IC₅₀ values for the DPPH assay are within the range of 5.69–12.81 μ g/g/ml as shown in Table 2.

Products **3a** and **1** exhibited excellent radical scavenging activity compared to vitamin C (IC₅₀ = 5.06 μ g/mL), displaying IC₅₀ values of 5.69 and 5.80 μ g/mL, respectively. Compounds **2a** and **4a** demonstrated moderate activity, while products **1a** and **1b** showed lower activity. The presence of a bromine group and an adenine nucleus within the structures of products **1c** and **3a** may account for their remarkable DPPH scavenging ability.

ABTS cation radical scavenging assay

The spectrophotometric analysis of ABTS free radical scavenging activity was performed in accordance with



Scheme 1: General synthetic pathways of compounds 1a-c, 2a, 3a, and 4a

the methodology described in previous studies,^[46] with minor adjustments. In this experiment, the ABTS^{•+} solution was prepared by combining 2.4 mM potassium persulfate (K₂S₂O₈) and 7 mM ABTS in H₂O at proportionately equal amounts, letting them react in the dark for 12 h at room temperature. Subsequently, methanol was added to this solution to achieve an absorbance of 0.777 units at 734 nm. The sample solutions of test compounds were prepared with methanol (10–500 µg/mL). The ABTS solution was mixed with the sample at various concentrations and then incubated for 7 min.

The antioxidant capacity of each compound is determined spectrophotometrically based on the absorbance of the ABTS-reduced solution at 734 nm.

The ABTS radical scavenging activity of test compounds **1a-c**, **2a**, **3a**, and **4a**, as depicted in **Figure 3**, revealed

that all these compounds exhibited high potency at a low concentration (10 µg/mL). Accordingly, in line with the IC₅₀ values provided in **Figure 4** and **Table 3**, it is observed that compounds **3a** and **2a** displayed significantly greater activity compared to BHT. Specifically, they achieved IC₅₀ values of 23.28 and 47.59 µg/mL, respectively.

Compounds **1b**, **1c**, and **4a** demonstrated significant antioxidant activity in proximity to that of the standard compound. While compound **1a** displayed significantly weaker activity relative to the standard agent, with an IC₅₀ of 139.71 µg/mL. The variation in the results for ABTS radical scavenger activity among these six compounds is possibly related to the presence of different functional groups in their structures. Notably, the presence of a nucleic base such as adenine or cytosine, appears to enhance the capacity to scavenge free radicals and thereby elevate their antioxidant activity.

Table 1: Physical properties and yields of 1a-c, 2a, 3a and 4a

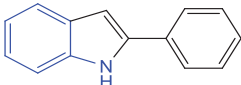
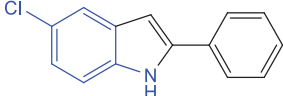
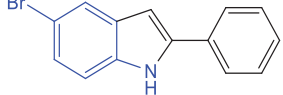
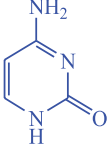
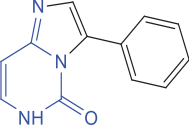
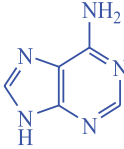
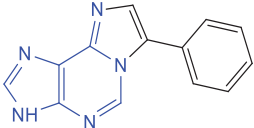
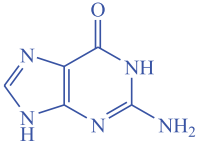
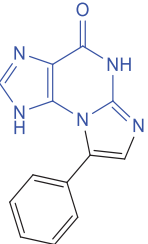
Entry	Products	(Solvent/Base)	Time (h)	Yield (%)	Mp °C
	 1a	EtOH/K ₂ CO ₃	4	34	189-190 ^[43]
	 1b	EtOH/K ₂ CO ₃	5	77	197-198 ^[44]
	 1c	EtOH/K ₂ CO ₃	5	65	205-207
	 2a	EtOH/K ₂ CO ₃	6	77	227-229
	 3a	EtOH/K ₂ CO ₃	6	33	221-223
	 4a	EtOH/K ₂ CO ₃	6	87	252-254

Table 2: IC₅₀ values for DPPH radical scavenging activity of synthesized compounds 1a-c, 2a, 3a, and 4a

Compounds	DPPH assay IC ₅₀ (µg/mL)
1a	7.72
1b	8.74
1c	5.80
2a	12.81
3a	5.69
4a	11.00
VitC	5.06

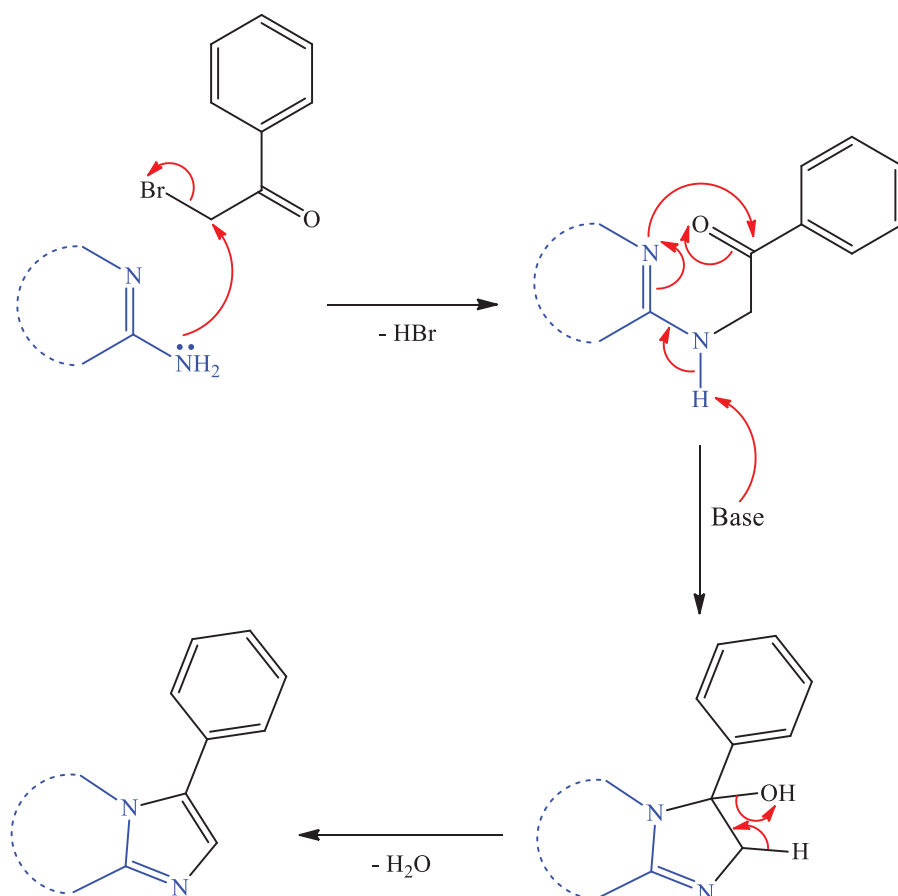
Table 3: IC₅₀ values for ABTS radical scavenging activity of synthesized compounds 1a-c, 2a, 3a, and 4a

Compounds	ABTS assay IC ₅₀ (µg/mL)
1a	139.71
1b	74.62
1c	85.43
2a	47.59
3a	23.28
4a	79.27
BHT	70.12

Antibacterial activity screening

The inhibitory properties of the newly synthesized products **1a-c**, **2a**, **3a**, and **4a**, were examined *in vitro*

against various pathogenic microbial strains at concentrations of 100, 50, and 25 µg/mL in dimethyl sulfoxide (DMSO) using the diffusion disc method.^[47] In



Scheme 2: A proposed mechanism for the synthesis of fused imidazo[1,2-c]pyrimidine(2a), imidazo[2,1-i]purine (3a), and imidazo[2,1-b]purine (4a)

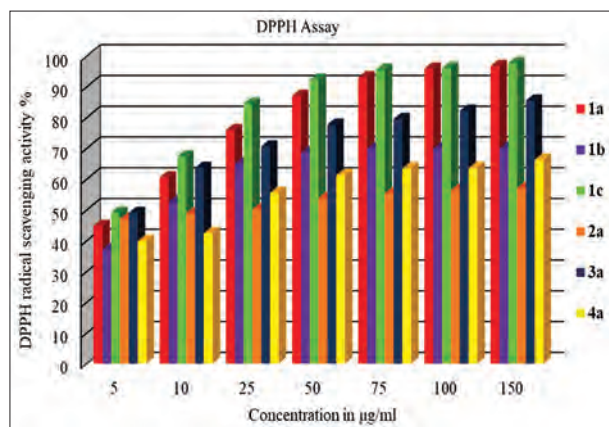


Figure 1: DPPH radical scavenging activity for the synthesized compounds. 1a-c, 2a, 3a and 4a

this study, three microorganisms were employed, including *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 (Gram-negative bacteria), as well as *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Gram-positive bacteria). Ciprofloxacin served as the standard antibacterial reference. Inhibition was determined by measuring the diameter of the inhibition zone. The data displayed in **Table 4** illustrates the inhibitory activities of the selected compounds based on the results of the inhibition zones.

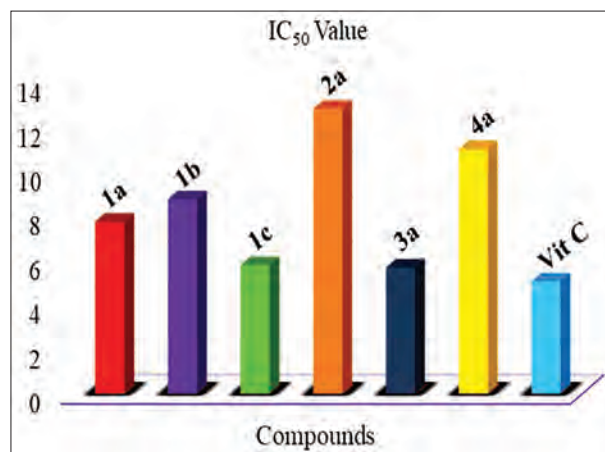


Figure 2: IC₅₀ values of synthesized compounds 1a-c, 2a, 3a, and 4a by DPPH

Table 4 presents the diverse inhibitory effects of the screened compounds on the growth of the tested bacteria compared to the standard medication Ciprofloxacin. Compound **2a** displayed considerable antibacterial activity against three bacterial strains: *E. coli*, *P. aeruginosa*, and *S. aureus*, having zones of inhibition measuring 23 mm, 20 mm, and 22 mm at a concentration of 100 µg/mL, respectively. It also exhibited remarkable inhibition zones of approximately 10 mm for *E. coli* and approximately 12 mm

for *P. aeruginosa* and *S. aureus*, even at the lowest tested dosage of 25 µg/mL.

Products **1a–c**, **3a**, and **4a** exhibit modest biological activity against the bacterium *E. coli*, with a range of inhibition from 8.5 to 11 mm. On another hand, *P. aeruginosa* displays a wide range of inhibition zones (8–14 mm) in response to products **1a**, **1c**, and **3a**, while compounds **1b** and **4a** do not show biological influence. Table 4 presents

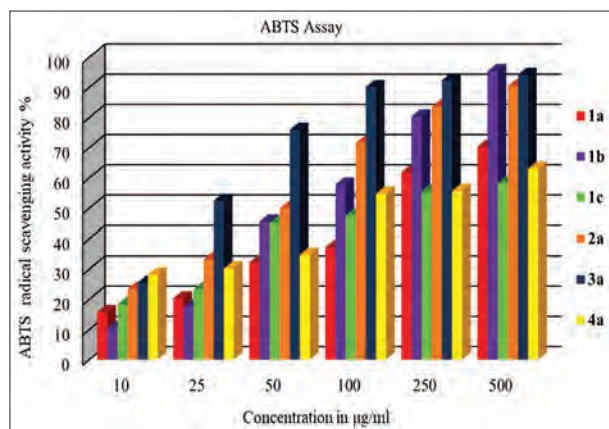


Figure 3: ABTS radical scavenging activity for the synthesized compounds. **1a–c**, **2a**, **3a** and **4a**

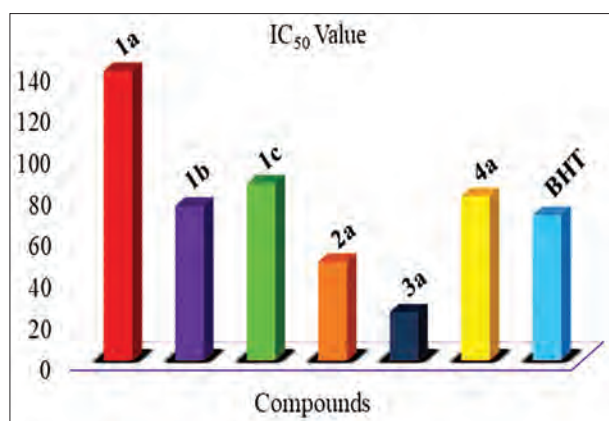


Figure 4: IC_{50} values of compounds **1a–c**, **2a**, **3a**, and **4a** by ABTS

preliminary bioassay data, indicating limited effectiveness. Compounds **1b**, **3a**, and **4a** inhibit *S. aureus* with zones of inhibition ranging from 9 to 12 mm. However, compounds **1a** and **1c** do not show any impact suggesting their inactivity.

EXPERIMENTAL SECTION

General

All chemicals were obtained from commercial suppliers and used as-is without further purification. Melting points (Mp) were determined using the WRS-2 Princeton instrument and were uncorrected. Analytical thin-layer chromatography was carried out using Silica Gel 60Å F254 precoated plates. IR spectra (in KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹) were recorded on an Agilent Cary 630 FTIR spectrometer. A Bruker micro TOF spectrometer was used to acquire high-resolution mass spectra (HRMS-ESI) with methanol serving as the spray solvent. Microanalyses were performed on a Carlo Erba EA 1108 apparatus. ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra of the compounds were acquired at ambient temperature on a Bruker Avance 400 spectrometer (working frequencies are 400 MHz and 101 MHz). The chemical shifts (δ) are reported in ppm and were measured in dimethylsulfoxide (DMSO-*d*₆) relative to tetramethylsilane (TMS, δ =0.0 ppm), serving as the internal standard.

Chemical synthesis

General procedure A for the synthesis of substituted 2-phenyl-1H-indoles (1a–c)

These compounds were synthesized as described in the literature.^[41–44]

General procedure B for the synthesis of fused imidazo-pyrimidine (2a) and imidazo-purine (3a and 4a)

In a round-bottomed flask, a mixture of equimolar amounts of α -bromoacetophenone, nucleobase (cytosine, adenine, and guanine), and K₂CO₃ in EtOH was refluxed at 90°C for 6 h. When the reaction was finished, the mixture was cooled to room temperature using ice water. The separated solid was filtered and washed thoroughly with excess distilled water and hexane to afford crude products, which were recrystallized from ethanol.

Table 4: Antibacterial activity of the newly synthesized compounds **1a–c**, **2a**, **3a**, and **4a**

Compounds	Zone of Inhibition sizes in diameter (mm)								
	<i>E. coli</i> ATCC 25922			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853			<i>S. aureus</i> ATCC 25923		
	Concentration (µg/mL)								
	100	50	25	100	50	25	100	50	25
1a	9.5	8	5	8	4.5	-	-	-	7
1b	11	9	8.5	-	-	-	10	8	5
1c	10	6	-	11	9	8	9	-	-
2a	23	18	10	20	18.5	12	22	19	12.5
3a	-	-	-	14	11.5	7	12	9	7.5
4a	8.5	-	-	-	-	-	10	9	8
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	27			25			24		

3-Phenylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-one (2a). This compound was prepared according to the general procedure B using α -bromoacetophenone (1.0 g, 5.0 mmol) and cytosine (0.56 g, 5.0 mmol), Compound **2a** was obtained as a white solid, mp 227–229°C. Yield 77%. FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1583 (C=N), 1655 (C=O), 2994 (CH), 3303 (NH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ : 6.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{pyrimidine}), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{pyrimidine}), 7.34–7.31 (m, 1H, H_{arom}), 7.42 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H, H_{arom}), 8.00–7.96 (m, 2H, H_{arom}), 8.29 (s, 1H, CH_{imidazole}), 11.58 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆), δ : 97.74, 108.19, 125.99, 128.26, 129.12, 130.27, 146.55, 146.57 ppm. HRMS (ESI): m/z = 212.0821 [MH]⁺ (calcd for C₁₂H₁₀N₃O): 212.0824). Elemental analysis, calculated for C₁₂H₉N₃O (211.22): C, 68.24; H, 4.29; N, 19.89; found: C, 68.30; H, 4.35; N, 19.79.

7-Phenyl-3H-imidazo[2,1-i]purine (3a). This compound was prepared according to the general procedure B using α -bromoacetophenone (1.0 g, 5.0 mmol) and adenine (0.67 g, 5.0 mmol), Compound **3a** was obtained as a white solid, mp 221–223°C. Yield 33%. FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1690 (C=N), 3042 (CH), 3374 (NH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ : 7.39–7.36 (m, 1H, H_{arom}), 7.49 (s, 1H, CH_{imidazole}), 7.78–7.74 (m, 2H, H_{arom}), 8.08–8.02 (m, 2H, H_{arom}), 8.30 (s, 1H, CH_{pyrimidine}), 8.51 (s, 1H, CH_{imidazole}), 9.77 (s, 1H, NH) ppm. HRMS (ESI): m/z = 236.0934 [MH]⁺ (calcd for C₁₃H₁₀N₅: 236.0931). Elemental analysis, calculated for C₁₃H₉N₅ (235.25): C, 66.37; H, 3.86; N, 29.77; found: C, 66.34; H, 3.92; N, 29.73.

8-Phenyl-1H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-one (4a). This compound was prepared according to the general procedure B using α -bromoacetophenone (1.0 g, 5.0 mmol) and guanine (0.75 g, 5.0 mmol), Compound **4a** was obtained as a white solid, mp 252–254°C. Yield 87%. FT-IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1596 (C=N), 1702 (C=O), 2888 (CH), 3090 (NH_{amide}), 3493 (NH_{amine}). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ : 6.69 (s, 1H, NH-C=O), 7.38–7.36 (m, 1H, H_{arom}), 7.49 (s, 1H, CH_{imidazole}), 7.79–7.73 (m, 2H, H_{arom}), 8.06 (s, 1H, CH_{imidazole}), 8.17–8.12 (m, 2H, H_{arom}), 9.59 (s, 1H, NH) ppm. HRMS (ESI): m/z = 252.0876 [MH]⁺ (calcd for C₁₃H₁₀N₅O: 252.0880). Elemental analysis, calculated for C₁₃H₉N₅O (251.25): C, 62.15; H, 3.61; N, 27.87; found: C, 61.97; H, 3.50; N, 27.72.

CONCLUSIONS

In summary, three new fused heterocyclic compounds namely, 3-phenylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-one, 7-phenyl-3H-imidazo[2,1-i]purine and 8-phenyl-1H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-one were successfully synthesized with favorable yields and characterized through various spectral studies. Thereafter, all compounds synthesized were subjected to screening for their antioxidant activity using DPPH and ABTS assays, as well as antibacterial activity against both Gram-negative bacteria (*E. coli* and *P. aeruginosa*), and Gram-positive bacteria (*S. aureus*).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express gratitude to the Technical Center on Physico-Chemical Analysis (CRAPC) for supplying all the

necessary spectral analysis. The authors are also grateful to the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research for financial support under PRFU project No. B00L01UN390120230001.

REFERENCES

- [1] Liu, C., Zhou, L., Jiang, D. and Gu, Y. Multicomponent reactions of Aldo-X bifunctional reagent α -oxoketene dithioacetals and indoles or amines: Divergent synthesis of dihydrocoumarins, quinolines, furans, and pyrroles, *Asian. J. Org. Chem.*, **2016**, 5, 367–372.
- [2] Sondhi, S.M., Johar, M., Rajvanshi, S., Dastidar, S.G., Shukla, R., Raghubir, R. and Lown, J.W. Anticancer, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of heterocyclic compounds synthesized by the reaction of 4-isothiocyanato-4-methylpentan-2-one with substituted o-phenylenediamines, o-diaminopyridine and (un)substituted o, *Aust. J. Chem.*, **2001**, 54, 69–74.
- [3] Mohana Roopan, S. and Sompalle, R. Synthetic chemistry of pyrimidines and fused pyrimidines: A review, *Synth. Commun.*, **2016**, 46, 645–672.
- [4] Zarenezhad, E., Farjam, M. and Iraj, A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application, *J. Mol. Struct.*, **2021**, 1230, 129833.
- [5] Jilloju, P.C., Srikanth, M., Kumar, S.V. and Vedula, R.R. One-pot, multi-component synthesis of substituted 2-(6-phenyl-7h-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-3-yl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4Diones, *Polycycl. Aromat. Compd.*, **2021**, 41, 2043–2054.
- [6] Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Gangu, K.K. and Jonnalagadda, S.B. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications, *Molecules.*, **2020**, 25, 1909.
- [7] Majumder, A., Gupta, R. and Jain, A. Microwave assisted synthesis of nitrogen-containing heterocycles, *Green. Chem. Lett. Rev.*, **2013**, 6, 151–182.
- [8] Balaban, A.T., Oniciu, D.C. and Katritzky, A.R. Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 2777–2812.
- [9] Ulu, Ö.D. Synthesis, characterization, and biological activity of 1,3-disubstituted benzimidazolium salt and its Ag-NHC complex, *Maced. J. Chem. Chem. Eng.*, **2023**, 42, 67–77.
- [10] Onitsuka, K., Suzuki, S. and Takahashi, S. A novel route to 2, 3-disubstituted indoles via palladium-catalyzed three-component coupling of aryl iodide, o-alkenylphenyl isocyanide and amine, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6197–6199.
- [11] Chadha, N. and Silakari, O. Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 134, 159–184.
- [12] Raja, V.J., Lim, K.H., Leong, C.O., Kam, T.S. and Bradshaw, T.D. Novel antitumour indole alkaloid, Jerantine A, evokes potent G2/M cell cycle arrest targeting microtubules, *Invest. New. Drugs.*, **2014**, 32, 838–850.



- [13] El-Sharief, A.M.S., Ammar, Y.A., Belal, A., El-Sharief, M.A.M.S., Mohamed, Y.A. and Mehany, A.B.M. Design, synthesis, molecular docking and biological activity evaluation of some novel indole derivatives as potent anticancer active agents and apoptosis inducers, *Bioorg. Chem.*, **2019**, 85, 399–412.
- [14] Sravanthi, T.V. and Manju, S.L. Indoles-a promising scaffold for drug development, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2016**, 91, 1–10.
- [15] Bag, P., Ojha, D., Mukherjee, H., Halder, U.C., Mondal, S., Biswas, A., Biswas, A., Sharon, A., Van Kaer, L., Chakrabarty, S., Das, G., Mitra, D. and Chattopadhyay, D. A dihydro-pyrido-indole potently inhibits HSV-1 infection by interfering the viral immediate early transcriptional events, *Antiviral. Res.*, **2014**, 105, 126–134.
- [16] Li, Y.Y., Wu, H.S., Tang, L., Feng, C.R., Yu, J.H., Li, Y., Yang, Y.S., Yang, B. and He, Q.J. The potential insulin sensitizing and glucose lowering effects of a novel indole derivative *in vitro* and *in vivo*, *Pharmacol. Res.*, **2007**, 56, 335–343.
- [17] Huang, Y., Zhang, B., Li, J., Liu, H., Zhang, Y., Yang, Z. and Liu, W. Design, synthesis, biological evaluation and docking study of novel indole-2-amide as anti-inflammatory agents with dual inhibition of COX and 5-LOX, *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 180, 41–50.
- [18] Lamie, P.F., Ali, W.A., Bazgier, V. and Rárová, L. Novel N-substituted indole schiff bases as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase enzymes: Synthesis, biological activities *in vitro* and docking study, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 123, 803–813.
- [19] Choppa, P., Bethu, M.S., Prasad, Y.V., Rao, J.V., Ranjan, T.U., Prasad, G.S., Doradla, R. and Murthy, Y.L.N. Synthesis, characterization and cytotoxic investigations of novel bis(indole) analogues besides antimicrobial study, *Arab. J. Chem.*, **2015**, 12, 2721–2731.
- [20] Pathak, A.K., Gupta, S., Punjabi, P.B., Ameta, G. and Ameta, C. Synthesis of some substituted pyrazolopyrimidine derivatives: An environmentally benign approach, *J. Heterocyclic. Chem.*, **2019**, 56, 2056–2062.
- [21] Kilic-Kurt, Z., Ozmen, N. and Bakar-Ates, F. Synthesis and anticancer activity of some pyrimidine derivatives with aryl urea moieties as apoptosis-inducing agents, *J. Bioorg. Chem.*, **2020**, 101, 104028.
- [22] Hassan, A.Y., Sarg, M.T., Bayoumi, A.H. and Kalaf, F.G.A. Design, synthesis, and anticancer activity of novel fused purine analogues, *J. Heterocyclic. Chem.*, **2017**, 54, 3458–3470.
- [23] Bhalgat, C.M., Ali, M.I., Ramesh, B. and Ramu, G. Novel pyrimidine and its triazole fused derivatives: Synthesis and investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity, *Arab. J. Chem.*, **2014**, 7, 986–993.
- [24] Salem, M.S., Farhat, M., Errayes, A.O. and Madkour, H.M. Antioxidant activity of novel fused heterocyclic compounds derived from tetrahydropyrimidine derivative, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **2015**, 63, 866–872.
- [25] Kumar, S. and Narasimhan, B. Therapeutic potential of heterocyclic pyrimidine scaffolds, *Chem. Central. J.*, **2018**, 12, 38.
- [26] Khalifa, N.M., Abdel-Rahman, A.A.H., Abd-Elmoez, S.I., Fathalla, O.A. and El-Gwed, A.A. A convenient synthesis of some new fused pyridine and pyrimidine derivatives of antimicrobial profiles, *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, 2295–2305.
- [27] Laddha, S.S. and Bhatnagar, S.P. Novel fused quinazolinones: Further studies on the anticonvulsant activity of 1,2,9,11-tetrasubstituted-7H-thieno [2',3':4,5] pyrimido [6,1-b]-quinazolin-7-one and 1,3,10,12-tetrasubstituted-8H-pyrido [2',3':4,5] pyrimido [6,1-b] quinazolin-8-one, *Future. Med. Chem.*, **2010**, 2, 565–573.
- [28] Abbas, N., Matada, G.S., Dhiwar, P.S., Patel, S. and Devasahayam, G. Fused and substituted pyrimidine derivatives as profound anti-cancer agents, *Anti-Cancer. Agents. Med. Chem.*, **2021**, 21, 861–893.
- [29] Leškovskis, K., Zakis, J.M., Novosjolova, I. and Turks, M. Applications of purine ring opening in the synthesis of imidazole, pyrimidine, and new purine derivatives, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 2021, 5027–5052.
- [30] Kumar, S., Deep, A. and Narasimhan, B. A review on synthesis, anticancer and antiviral potentials of pyrimidine derivatives, *Curr. Bioact. Compd.*, **2019**, 15, 289–303.
- [31] Gogineni, V., Schinazi, R.F. and Hamann, M.T. Role of marine natural products in the genesis of antiviral agents, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 9655–9706.
- [32] Nassar, E., El-Badry, Y.A.M. and El Kazaz, H. Synthesis, *in vivo* anti-inflammatory, and *in vitro* antimicrobial activity of new 5-benzofuranyl fused pyrimidines, *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, 64, 558–563.
- [33] Böklerink, J.P., Stet, E.H., De Abreu, R.A., Damen, F.J., Hulscher, T.W., Bakker, M.A. and Van Baal, J.A. 6-Mercaptopurine: Cytotoxicity and biochemical pharmacology in human malignant T-lymphoblasts, *Biochem. Pharma.*, **1993**, 45, 1455–1463.
- [34] Panahi, F., Yousefi, R., Mehraban, M.H. and Khalafi-Nezhad, A. Synthesis of new pyrimidine-fused derivatives as potent and selective antidiabetic α -glucosidase inhibitors, *Carb. Res.*, **2013**, 380, 81–91.
- [35] Bairagi, K.M., Younis, N.S., Emeka, P.M., Sangtani, E., Gonnade, R.G., Venugopala, K.N., Alwassil, O.I., Khalil, H.E. and Nayak, S.K. Antidiabetic activity of dihydropyrimidine scaffolds and structural insight by single crystal X-ray studies, *Med. Chem.*, **2020**, 16, 996–1003.
- [36] Saha, A., Jana, A. and Choudhury, L.H. Lemon juice mediated multicomponent reactions for the synthesis of fused imidazoles, *N. J. Chem.*, **2018**, 42, 17909–17922.
- [37] Nyaki, H.Y. and Mahmoodi, N.O. Synthesis and characterization of derivatives including thiazolidine-2,4-dione/1-H-imidazole and evaluation of antimicrobial, antioxidant, and cytotoxic properties of new synthetic heterocyclic compounds, *Res. Chem. Intermed.*, **2021**, 47, 4129–4155.

- [38] Bakavoli, M., Eshghi, H., Rahimizadeh, M., Housaindokht, M.R., Mohammadi, A. and Monhemi, H. Deep eutectic solvent for multi-component reactions: A highly efficient and reusable acidic catalyst for synthesis of 2, 4, 5-triaryl-1H-imidazoles, *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, *41*, 3497–3505.
- [39] Bouguessa, I., Aber, M., Khier, N., Dehamchia, M., Bayou, S. and Régainia, Z. Water-Mediated synthesis, antibacterial and antioxidant evaluation of new fused pyrimido-pyrimidine and pyrimido-purines derived from nucleobases, *Curr. Green. Chem.*, **2023**, *10*, 75–83.
- [40] Bouguessa, I., Dehamchia, M., Bayou, S., Gouasmia, A. and Régainia, Z. Silica sulfuric acid catalyzed synthesis of pyrimidines and new fused pyrimido-purines via biginelli reaction, *J. Chem. Technol.*, **2021**, *29*, 504–511.
- [41] Sridharan, V., Perumal, S., Avendaño, C. and Menéndez, J.C. Microwave-assisted, solvent-free Bischler indole synthesis, *Synlett*, **2006**, *2006*, 0091–0095.
- [42] Vara, Y., Aldaba, E., Arrieta, A., Pizarro, J.L., Arriortua, M.I. and Cossío, F.P. Regiochemistry of the microwave-assisted reaction between aromatic amines and alpha-bromoketones to yield substituted 1 H-indoles, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1763–1772.
- [43] Blades, C.E. and Wilds, A.L. The preparation of indoles from diazo ketones¹, *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 1013–1021.
- [44] Hudkins, R.L., Diebold, J.L. and Marsh, F.D. Synthesis of 2-aryl- and 2-vinyl-1H-indoles via palladium-catalyzed cross-coupling of aryl and vinyl halides with 1-carboxy-2-(tributylstannyl) indole, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6218–6220.
- [45] Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E. and Berset, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity, *LWT-Food Sci. Technol.*, **1995**, *28*, 25–30.
- [46] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M. and Rice-Evans, C., Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, *Free Radic. Boil. Med.*, **1999**, *26*, 1231–1237.
- [47] Bauer, A.W., Kirby, W.M., Sherris J.C. and Turck, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method, *Am. J. Clin. Pathol.*, **1966**, *45*, 493–496.

Received: 03 Feb 2024; Accepted: 10 Sep 2024

