

Mémoire de fin d'études

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER

OPTION : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Intitulé

**ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE DES
DERIVÉS 3,4 DIHYDROPYRIMIDINONE PORTANT
DES RESTES URÉE, THIOURÉE ET SULFONYLURÉE
ET FORMULATION DERMOCOSMETIQUE A BASE
DE CES DERIVES**

Réalisé par : Massilya FERRAT

Zineb RAKDI

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. KHENICHE HAKIM	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. HABILAT TAHIR	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Encadreur
Dr. DJERIW AMMAR	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur
Dr. MEGUIRECHE SOUMIA	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Historique de discussion : 24/06/2024

Année Universitaire 2023/2024

Remerciements

Nous remercions avant tout « Allah » le tout puissant de nous avoir accordé la volonté, la patience et le courage de mener à terme le présent travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers notre encadreur Dr HABILA Tahir pour ses précieux conseils, sa guidance, et son soutien constant. Son expertise et sa disponibilité ont grandement contribué à la réussite de ce travail.

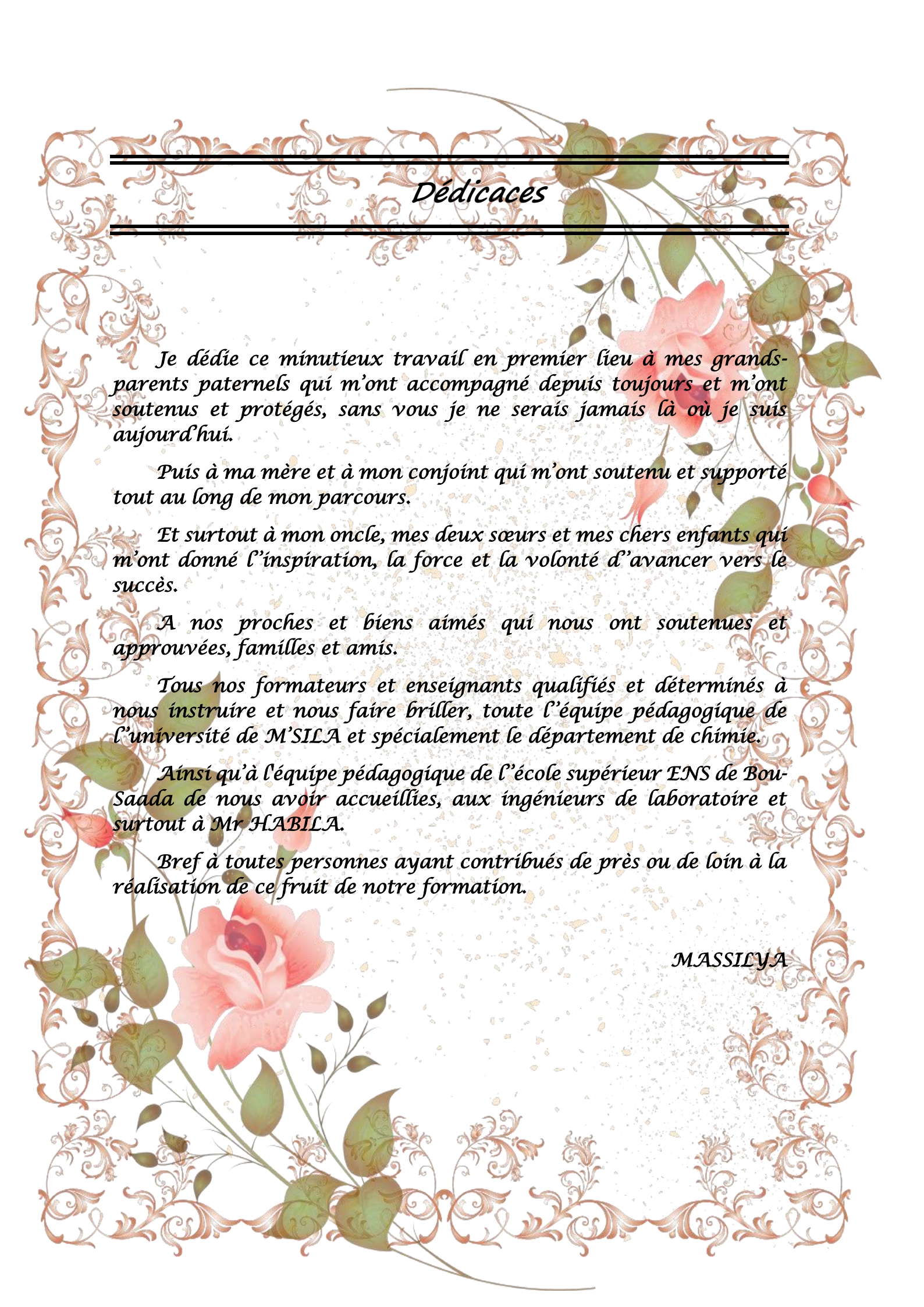
Au même titre, nous adressons nos remerciements à Mr KHENNICHE Hakim, pour son encouragement et son aide qui ont grandement enrichi notre expérience et facilité notre recherche.

Nos vifs remerciements aux ingénieurs de laboratoire de l'école supérieure ENS Bou-saada : Mme Hassina . Ainsi au responsable de laboratoire de chimie de l'université de M'sila Mohamed Boudhiaf: Mr Arioua. Sans oublier les enseignants de laboratoire de recherche électrochimique : Mme Samia, Mme Khenniche, Mr Dakhouche pour leur présence et contribution à la réalisation des recherches et études nécessaires.

Nous tenons à exprimer notre gratitude envers Mr DILMI Oualid de nous avoir accompagné pendant l'étude électrochimique et d'avoir subvenu à nos besoins durant notre recherche.

Nous remercions également les membres de jury : Mr LAIB ainsi que tous nos enseignants et l'ensemble de l'équipe pédagogique de l'université Mohamed BOUDHIAF de M'SILA pour leur enseignement de qualité et leur accompagnement tout au long de notre formation.

Enfin, nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers nos proches, famille et amis, pour leur soutien inconditionnel et leur compréhension durant cette période intense de travail.



Dédicaces

Je dédie ce minutieux travail en premier lieu à mes grands-parents paternels qui m'ont accompagné depuis toujours et m'ont soutenus et protégés, sans vous je ne serais jamais là où je suis aujourd'hui.

Puis à ma mère et à mon conjoint qui m'ont soutenu et supporté tout au long de mon parcours.

Et surtout à mon oncle, mes deux sœurs et mes chers enfants qui m'ont donné l'inspiration, la force et la volonté d'avancer vers le succès.

A nos proches et biens aimés qui nous ont soutenues et approuvées, familles et amis.

Tous nos formateurs et enseignants qualifiés et déterminés à nous instruire et nous faire briller, toute l'équipe pédagogique de l'université de M'SILA et spécialement le département de chimie.

Ainsi qu'à l'équipe pédagogique de l'école supérieur ENS de Bou-Saada de nous avoir accueillies, aux ingénieurs de laboratoire et surtout à Mr HABILA.

Bref à toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce fruit de notre formation.

MASSILYA

Dédicaces

J'adresse ce rapport de fin de cycle avant tout, à ma chère mère et mon défunt père qui m'ont éduqué et orienté, sans votre soutien et guidance je n'aurais jamais réussie.

Puis à mes grands-mères et à mon conjoint spécialement qui m'ont appuyé et accompagné dans chaque étape de mon parcours.

Et surtout à mes sœurs, mes frères et mes chers enfants qui m'ont donné la puissance et la détermination d'aller vers l'avant.

A toute ma famille et mes amis qui ont toujours approuvé mes choix.

Sans oublier l'ensemble pédagogique de l'université de M'SILA, surtout le département de chimie et mes enseignants qualifiés qui se sont consacré à nous former dans la perfection.

Ce travail est aussi dédié à l'équipe pédagogique de l'école supérieur ENS de Bou-Saada de nous avoir accueillies, aux ingénieurs de laboratoire et surtout à Mr HABILA.

Au final à toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'étude.

ZINEB

Résumé

Les dérivés substitués d'aryle sont devenus essentiels en chimie organique synthétique en raison de leur similitude avec l'ADN et l'ARN. Parmi ces dérivés, les dihydropyrimidinones sont les systèmes hétérocycliques les plus importants, jouant un rôle crucial dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Leur synthèse a été réalisée à l'aide de réactions à plusieurs composants MCR, telles que la réaction de Biginelli.

Au fil des décennies, les dihydropyrimidinones de type Biginelli ont suscité un intérêt croissant en raison de leurs propriétés pharmacologiques prometteuses. Dans cette revue, nous mettons en lumière les développements récents dans ce domaine, en mettant en avant les DHPM récemment développés pour leur activité anti-inflammatoire, anti-VIH, antituberculeuse, antifongique, anticancéreuse, antibactérienne, antifilaire, antihyperglycémique, antihypertensive, analgésique, anticonvulsivante, antioxydante, anti-TRPA1, anti-SRAS, ainsi que leur activité anticancéreuse et leur affinité de liaison α 1a.

Dans ce travail, nous débiterons par la synthèse exemple d'un des dérivés du 3,4 dihydropyrimidinone selon la méthode de Habila et *al.* (2019). Ensuite, nous évaluerons l'activité antioxydante de 12 dérivés 3,4 dihydropyrimidinone et de 2 molécules intermédiaires 4 et 5, en utilisant des tests classiques tels que DPPH, ABTS, FRAP ainsi que la méthode électrochimique de l'étude de l'inhibition à la corrosion.

Afin d'explorer le potentiel thérapeutique des dérivés DHPM en tant qu'antioxydants, nous allons les introduire dans le domaine cosmétique, pour formuler une gamme de produits à base de 3,4 dihydropyrimidinone : crème antirides, sérum antiâge et démêlant pour cheveux. Des analyses physicochimiques, microbiologiques et toxicologiques sont indispensables à réaliser pour garantir leur efficacité et leur sécurité d'utilisation par voie cutanée.

ABSTRACT

Substituted aryl derivatives have become essential in synthetic organic chemistry due to their similarity to DNA and RNA. Among these derivatives, dihydropyrimidinones are the most important heterocyclic systems, playing a crucial role in the synthesis of DNA and RNA. Their synthesis was carried out using multicomponent MCR reactions, such as the Biginelli reaction.

Over the decades, Biginelli-type dihydropyrimidinones have attracted increasing interest due to their promising pharmacological properties. In this review, we highlight recent developments in this field, highlighting recently developed DHPMs for their anti-inflammatory, anti-HIV, anti-tuberculosis, antifungal, anti-cancer, antibacterial, antifilarial, antihyperglycemic, antihypertensive, analgesic, anticonvulsant, antioxidant, anti-TRPA1, anti-SARS, as well as their anticancer activity and their α 1a binding affinity.

In this work, we will begin with the example synthesis of one of the 3,4 dihydropyrimidinone derivatives according to the method of Habila et al. (2019). Then, we will evaluate the antioxidant activity of 12 derivatives of 3,4 dihydropyrimidinone and 2 intermediate molecules, using classical tests such as DPPH, ABTS, FRAP as well as the electrochemical method of corrosion inhibition study.

In order to explore the therapeutic potential of 3,4 dihydropyrimidinone derivatives as antioxidants, we will introduce them into the cosmetic field, to formulate a sequence of products based on DHPM: anti-wrinkle cream, anti-aging serum and hair conditioner. physicochemical, microbiological and toxicological analyzes are essential to carry out to guarantee their effectiveness and safety of cutaneous use.

TABLE DES MATIERES

Introduction générale.....	1
I. Chapitre 1 : Les dérivés du 3,4 Dihydropyrimidinone	2
I.1 Généralités :.....	3
I.2 Réactions de Biginelli	3
I.3 Synthèses améliorées à partir de celle de Biginelli :	4
I.3.1 Utilisation des acides de Lewis	4
I.3.2 Utilisation des acides de Bronsted	5
I.3.3 Utilisation des micro-ondes.....	6
I.3.4 Utilisation des liquides ioniques	7
I.3.5 Utilisation des ultrasons	8
I.4 Intérêt biologique des dihydropyrimidinones:	9
I.4.1 Activité anti-inflammatoire	10
I.4.2 Activité anti-VIH.....	11
I.4.3 Activité antituberculeuse.....	14
I.4.4 Activité antifongique.....	14
I.4.5 Activité antibactérienne.....	15
I.4.6 Activité antifilaire :	16
I.4.7 Activité antihyperglycémique	17
I.4.8 Activité antihypertensive.....	18
I.4.9 Activité analgésique	19
I.4.10 Activité anticonvulsivante.....	20
I.4.11 Activité anticancéreuse	20

I.4.12	Activité de l'antagoniste du potentiel transitoire du récepteur A1 (TRPA1)	25
I.4.13	Activité anti-SRAS.....	26
I.4.14	Activité antioxydante	27
I.5	Conclusion :.....	28
II.	Chapitre 2 : L'activité antioxydante.....	29
II.1	Introduction	30
II.2	L'oxydation :	30
II.3	Les radicaux libres :	33
II.4	Stress oxydatif :	36
II.5	Les antioxydants :.....	37
II.5.1	Systèmes antioxydants endogènes	41
II.5.2	Système antioxydants exogène :	43
II.6	Analyse de l'état des antioxydants :.....	48
II.7	Utilisation et application des antioxydants:.....	48
II.8	Toxicité des antioxydants :.....	49
II.9	Evaluation de la capacité antioxydante :	50
II.10	Conclusion	51
III.	CHAPITRE 3 : TRAVAUX PERSONNELS	52
III.1	Matériel et méthodes :	53
III.1.1	Synthèse des molécules cibles :.....	53
III.1.2	Evaluation de l'activité antioxydante :	54
III.1.3	Formulations de produits dermocosmétiques antioxydants :	59
III.1.4	Analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologique des trois formules cosmétiques :.....	62
III.2	Résultats et discussion :	64
III.2.1	Effet anti-oxydant contre le radical libre DPPH°	64

III.2.2	Détermination du pouvoir réducteur (FRAP).....	66
III.2.3	Test de piégeage du radical-cation ABTS•+	68
III.2.4	Résultats d'étude du pouvoir d'inhibition à la corrosion :	69
III.2.5	Discussion sur les produits cosmétiques et leurs résultats de test :	71

Liste des Abréviations

DHPM : Dihydropyrimidinones

MCR: Multi-component reaction

ILP : Ionic liquid phase

ARN: Acideribonucléique

ADN: Acidedésoxyribonucléique

ATP : adenosine triphosphate

ROS : Reactive Oxygen Species

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

FRAP : Ferric reducing antioxidant power

ABTS :Cide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique

DMSO : Dimethyl sulfoxide

OCV : Open Circuit Voltage

PEIS : Programa de Estímulo à InovaçãoemSaúde

LP : Limited Partnership

ABTS :Cide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique

BHA :Hydroxyanisolebutylé

BHT :Hydroxytoluènebutylé

CAT : Catalase

EC50 : Concentration effectrice de 50%

EC-SOD : Extracellulaire superoxydedismutase

EDTA : Ethylenediaminetetraaceticacid

GPx : Glutathions peroxydases

GR : Glutathion réductase

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxydé

NOS : Oxyde nitrique synthase

SOD : Superoxydedismutase

Liste des figures

Figure 1-1: Structure de la 3,4-dihydropyrimidinone	3
Figure 1-2 : La réaction classique de Biginelli	3
Figure 1-3 : Réaction de Biginelli catalysé par $\text{LaCl}_3, 7\text{H}_2\text{O}$	4
Figure 1-4 : Condensation multi composants sous catalyseur CaF_2	4
Figure 1-5 : Réaction de Biginelli catalysée par $\text{Sr}(\text{OTf})_2$	4
Figure 1-6 : Synthèse des DHPMs catalysé par LiBr	5
Figure 1-7 : Synthèse de DHPM catalysé par 40 gttes d' HCl	5
Figure 1-8 : Réaction de Biginelli catalysée par H_2SO_4 cc.....	5
Figure 1-9 : La synthèse des coumari-3,4-dihydroprymidinone.	6
Figure 1-10 : Synthèse des dérivés des benzoxazoles substitué par des groupements dihydropyrimidinones.	6
Figure 1-11 : Synthèse des DHPMs catalysée par les ondes micro.	7
Figure 1-12: Synthèse des DHPMs sous irradiation MW.	7
Figure 1-13 : Synthèse des DHPMs catalysée par $[\text{bmim}][\text{FeCl}_4]$	7
Figure 1-14 : Synthèse des DHPMs catalysée par $\text{bmim} \cdot \text{PF}_6, \text{CuCl}_2$	8
Figure 1-15: Synthèse des DHPMS sous d'irradiation ultrason.	8
Figure 1-16) Activités biologiques des dihydropyrimidines.	9
Figure 1-17) Squelette de dihydropyrimidinone contenant des médicaments.	10
Figure 1-18: La structure des DHPM puissants ayant une activité anti-inflammatoire.	11
Figure 1-19: Analogues naturels de dihydropyrimidinones présentant une activité antivirale (anti VIH).	12
Figure 1-20: La structure des composés anti-VIH de première génération.	13
Figure 1-21: La structure des composés anti-VIH de deuxième génération.	13
Figure 1-22: La structure des composés antituberculeux puissants.	14
Figure 1-23: La structure des composés antifongiques puissants.	15

Figure 1-24: La structure de puissants composés DHPM antibactériens.....	16
Figure 1-25:La structure des composés anti filaires puissants.....	17
Figure 1-26:La structure de composés anti-hyperglycémiques puissants.....	18
Figure 1-27:: La structure des composés antihypertenseurs puissants.....	19
Figure 1-28:: La structure des composés analgésiques puissants.	19
Figure 1-29: La structure des composés anticonvulsivants puissants	20
Figure 1-30: Exemples de DHPMs dotées des propriétés anticancéreuses (inhibiteur de la kinésie mitotique Eg5).	21
Figure 1-31: La structure de composés puissants contre le cancer du côlon.	22
Figure 1-32: La structure de molécules puissantes contre le cancer du sein.....	23
Figure 1-33:: La structure d'un composé puissant pour le cancer du sang.	24
Figure 1-34:Composés d'acides gras DHPM actifs contre les cellules de gliome.....	25
Figure 1-35: La structure des puissants antagonistes de TRPA1	26
Figure 1-36:La structure des puissants composés anti -SRAS	26
Figure 1-37:Structure de l'antagoniste du récepteur MCH1	27
Figure 1-38:La structure de puissants composés antioxydants	27
Figure 1-39:La structure de composés antioxydants puissants à l'aide d'un test DPPH.	28
Figure 1-40::La structure de composés antioxydants puissants à l'aide du test CUPRAC.....	28
Figure 2-1: Schéma des différentes formes de ROS	31
Figure 2-2: schéma d'une oxydation mitochondriale et l'apparition de ROS.....	31
Figure 2-3:Les sources des radicaux libre	33
Figure 2-4:Le graphique montre comment les espèces réactives de l'oxygène (ERO) interagissent	34
Figure 2-5: Exemple de réactivité de l'acide hypochloreux HOCL vis-à-vis de protéines, de lipides et de d'ADN.....	36
Figure 2-6: Pathologies liées au stress oxydatif	37

Figure 2-7: Répartition des principales défenses antioxydants dans la cellule.	39
Figure 2-8: Etude clinique des composés naturels dans le traitement du cancer.	40
Figure 2-9:: Cycle biochimique du glutathion et son rôle dans le métabolisme cellulaire.....	42
Figure 2-10: Structure chimique de la vitamine c	43
Figure 2-11:Structure chimique de la vitamine E	44
Figure 2-12: Structure chimique des bêta-carotène.....	44
Figure 2-13: structure chimique de quelque rétinoïdes.....	44
Figure 2-14: La structure chimique des flavonoïdes.....	45
Figure 2-15: Structure chimique de sélénium	45
Figure 2-16: Structure chimique de poly phénols	46
Figure 2-17: Structure chimique oméga 3.....	46
Figure 2-18: Structure chimique de BHA	46
Figure 2-19: structure chimique de TBHQ	47
Figure 2-20 : Structure chimique d'EDTA	47
Figure 2-21: Structure chimique de PROPYL GALLATE.....	47
Figure 2-22: Comment les antioxydants causent le Cancer	50
Figure 3-1: Voie de Synthèse des dérivés des 3,4-dihydroprimidinone portant des .	54
Figure 3-2: Structures générales des dérivés 3,4-DHPMs testées.....	54
Figure 3-3: mécanisme générale de réduction de 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyle DPPH	56
Figure 3-4:Effet Scavenger des différentes concentrations des échantillons envers le radical DPPH• produits testés.	65
Figure 3-5:: Effet Scavenger des différentes concentrations des échantillons. Envers le radical DPPH•d'acide ascorbique.	65
Figure 3-6:Activité antiradicalaire de molécules étudiés et de l'acide ascorbique envers le radical DPPH•. Les résultats sont exprimés en moyennes et barre d'erreur (M±SEM). Les différences significatives entre les différents composés sont indiquées par des lettres minuscules. (p<0,05).....	66

Figure 3-7: Effet piègeur des différentes concentrations des échantillons. Produits testés Chaque valeur représente la moyenne de 4 essais indépendants.	68
Figure 3-8: Effet piègeur des différentes concentrations des échantillons. Produits testés (B) d'acide ascorbique. (B) envers le radical ABTS•+. Chaque valeur représente la moyenne de 4 essais indépendants.....	68
Figure 3-9: Activité antiradicalaire de nos molécules et de l'acide ascorbique envers le radical ABTS ^{•+} . Les résultats sont exprimés en moyennes et barre d'erreur (M±SEM) ; Les différences significatives entre les différents composés sont indiquées par des lettres minuscules. (p<0.05).....	69
Figure 3-10: Evolution du potentiel d'abandon de l'électrode d'acier XC45 dans une solution HCl (1 M) en absence et en présence de l'extrait DHPM.....	70
Figure 3-11: : Voltampérogrammes linéaires d'électrode de l'acier XC45 dans une solution d'HCl (1 M) en absence et présence de de l'extrait	70
Figure 3-12: Diagrammes de nyquist d'électrode de l'acier XC45 dans une solution d'HCl (1 M) en absence et présence de de l'extrait	71

Liste des Tableaux

Tableau1: Les espèces réactives de l'oxygène	32
Table 2 :Principaux organes cellulaires de production des radicaux libres	35
Table 3: Les dérivés 3,4-dihydroprimidinones portant des restes urée, thiourée et sulfonylurée testées.	55
Table 4: Résultats d'étude physico-chimique de la crème antirides DIORIMIDEX...	62
Table 5:Résultats d'étude physico-chimique du sérum antiâge DIORIMIDEX.....	63
Table 6: Résultats d'étude physico-chimique du démêlant cheveu DIORIMIDEX	63
Table 7:Analyse microbiologique de la crème antirides DIORIMIDEX.....	63
Table 8 :Analyse microbiologique du sérum antirides DIORIMIDEX.	64
Table 9: Analyse microbiologique du démêlant cheveu DIORIMIDEX.....	64

Introduction générale

Dans le domaine de la médecine moderne et de la biotechnologie, de nombreux chercheurs se sont penchés sur le noyau dihydropyrimidinone et la synthèse de Biginelli, afin d'exploiter le potentiel thérapeutique des composés DHPMs (**Biginelli, 1893**). Leur large spectre d'activité permet de résoudre divers problèmes de santé et de servir de précurseur à plusieurs synthèses pharmaceutiques (**Sánchez-Sancho et al. 2022**).

Sur le plan médical, la dihydropyrimidinone est un composé largement utilisé en pharmacologie en raison de ses propriétés pharmacologiques diverses, notamment comme base de départ dans la synthèse de nombreux médicaments tels que les antiviraux, les antifongiques, les antiparasitaires, les antihypertenseurs, les antitumoraux, etc.

En outre, la DHPM est également étudiée pour ses potentiels effets thérapeutiques dans le traitement de diverses maladies, notamment les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives, les maladies inflammatoires, les maladies infectieuses, etc. Son activité pharmacologique, notamment son activité antioxydante, est liée à sa capacité à interagir avec des cibles biologiques spécifiques, telles que des récepteurs, des enzymes, des canaux ioniques, etc. (**Habila, 2019**).

En chimie pharmaceutique, l'étude des antioxydants revêt une importance particulière dans le développement de médicaments et de traitements visant à lutter contre les maladies liées au stress oxydant et à la neurodégénérescence. Les chercheurs s'efforcent de concevoir des molécules antioxydantes plus efficaces et mieux adaptées aux besoins spécifiques des patients, afin de prévenir et traiter efficacement différentes pathologies (**Sánchez-Sancho et al. 2022**).

Ce travail vise essentiellement à étudier l'activité antioxydante des dérivés de 3,4 – dihydropyrimidinone portant des restes urée, thiourée et sulfonyl-urée. Puis tenter de réaliser une formule dermocosmétique en utilisant la molécule dihydropyrimidinone ayant le plus grand IC 50. Pour commencer, nous allons procéder à la synthèse de 3,4 dihydropyrimidinone selon Habila et al, 2019. On passera alors à l'évaluation de la capacité anti radicalaire de plusieurs dérivés de DHPM (12 molécules) et deux intermédiaires (composé 4 et 5 de la figure 3.1), soit par test DPPH, ABTS, FRAP et Electrochimie via l'étude de l'inhibition à la corrosion. Puis, en utilisant la dihydropyrimidinone, on procédera à la formulation des cosmétiques dermatologiques : crème hydratante antirides, sérum visage et démêlant soin pour cheveux.

A la fin, nous aborderons une discussion des résultats sur la capacité antioxydante des composés de Biginelli, aussi sur les tests : physicochimiques, microbiologique et toxicologique réalisés sur les produits dermocosmétiques formulés, pour pouvoir conclure.

Partie bibliographique

**I. Chapitre 1 :
Les dérivés du 3,4 Dihydropyrimidinone**

I.1 Généralités :

Le 3,4 Dihydropyrimidinone est un composé chimique doté de propriétés pharmaceutiques polyvalentes, appartenant à la famille des pyrimidinones de formule moléculaire C₄H₆N₂O.

Les dihydropyrimidinones ont une variété d'activités biologiques. Ces composés hétérocycliques contiennent deux atomes d'azote en positions 1 et 3, ainsi qu'un groupe cétone supplémentaire dérivé de la pyrimidine. Leur structure a inspiré le développement de nombreuses méthodes de synthèse et de transformations chimiques.

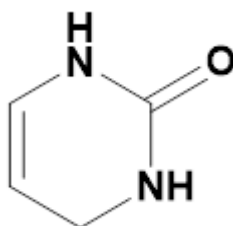


Figure I-1: Structure de la 3,4-dihydropyrimidinone

I.2 Réactions de Biginelli

La synthèse des 3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones a été réalisée la première fois en 1893, par le chimiste Italien de l'Université de Florence P.Biginelli, qui a signalé l'une des réactions multi composants MCR les plus importantes qui permet la synthèse des dihydropyrimidinones et de leurs analogues soufrés pour la première fois, ce qui a donné naissance à cette réaction portant son nom (Biginelli, P. 1893).

Pour réaliser cette réaction, il a cyclo-condensé en milieu catalysée par un acide, dans un seul pot ou réacteur, trois composés : l'acétoacétate d'éthyle, un aldéhyde et l'urée (ou la thiourée), en chauffant à reflux le mélange de ces trois composés dissous dans de l'éthanol avec une quantité catalytique de HCl.

En refroidissant, il a obtenu un produit cristallin solide, la 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-one.

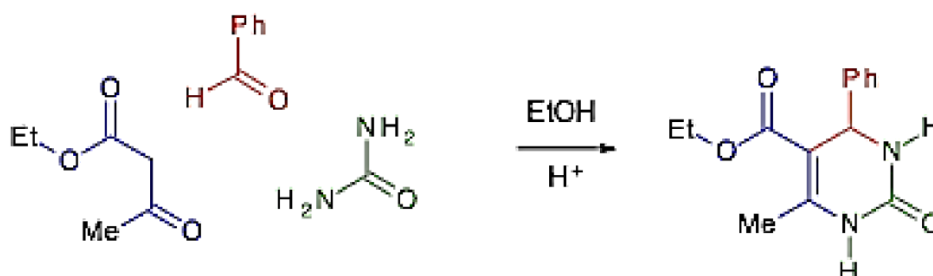


Figure I-2 : La réaction classique de Biginelli

La réaction de Biginelli présente de nombreux inconvénients, étant une réaction très lente avec un faible rendement .Cela a conduit à l'élaboration de diverses stratégies de synthèse

visant à pallier ces problèmes. Dans la suite, nous présenterons quelques exemples de synthèse de DHPMs utilisant différents types de catalyseurs.

I.3 Synthèses améliorées à partir de celle de Biginelli :

I.3.1 Utilisation des acides de Lewis

A base de métaux de transition, de nombreux acides de Lewis ont été utilisés dans la réaction de Biginelli. Des chlorures, des nitrates, des triflates et d'autres sels de ces métaux, ont été efficacement employés. Ce qui a permis d'obtenir des rendements et des vitesses de réactions très élevées. Citons-en :

1-La méthode de J, Lu et al. ont utilisé le chlorure de lanthane heptahydraté comme catalyseur, avec un bon rendement atteignant les 97%.

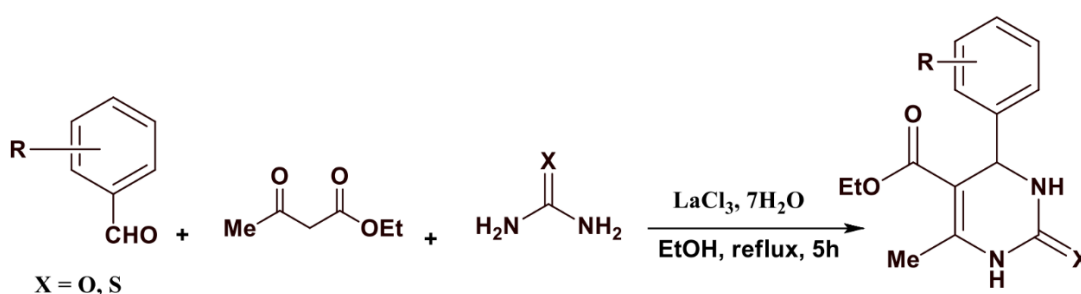


Figure I-3 : Réaction de Biginelli catalysé par $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

2-S. Chitra et al. ont développé une nouvelle synthèse en utilisant du fluorure de calcium (CaF_2) comme catalyseur, cette méthode est un succès en temps de réaction réduit et un rendement excellent (90-98%).

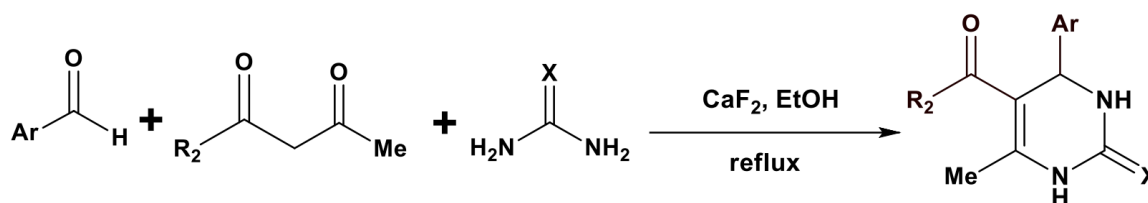


Figure I-4 : Condensation multi composants sous catalyseur CaF_2 .

3-W, Su et al. ont rapporté une nouvelle issue en présence d'une entité catalytique de triflate de strontium (II) sans solvant et dont les rendements sont excellents (85-97%).

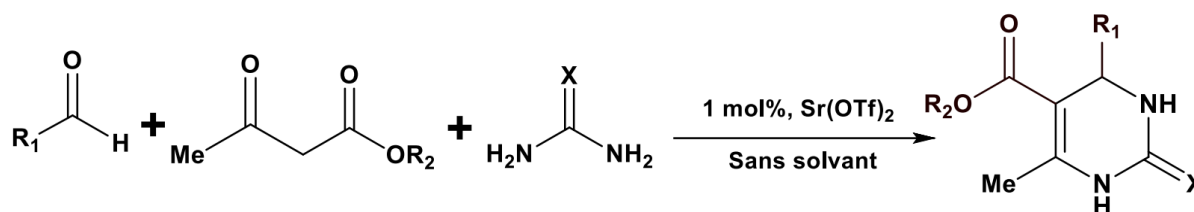


Figure I-5 : Réaction de Biginelli catalysée par $\text{Sr}(\text{OTf})_2$.

4-G, Maiti et al. ont préparé des dérivés de DHPMs en présence de bromure de lithium comme catalyseur (revu par Slimi, H., Saïd, K., Moussaoui, Y., & Ben Salem, R. en 2013). Les rendements sont élevés (72-94%).

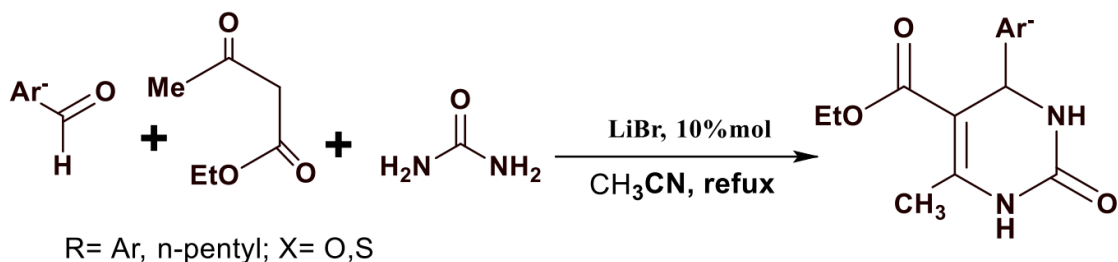


Figure I-6 : Synthèse des DHPMs catalysé par LiBr.

I.3.2 Utilisation des acides de Bronsted

Pour améliorer les rendements de la réaction de Biginelli et la synthèse de nouveaux dérivés de DHPMS, plusieurs acides de Brønsted ont été utilisés comme catalyseurs, par exemple :

1-La synthèse est K. Folkers et al. en 1932, en utilisant 40 gouttes de catalyseur HCl au lieu des 20 gouttes utilisées dans la synthèse classique de Biginelli. Les rendements sont satisfaisants atteignant 78%.

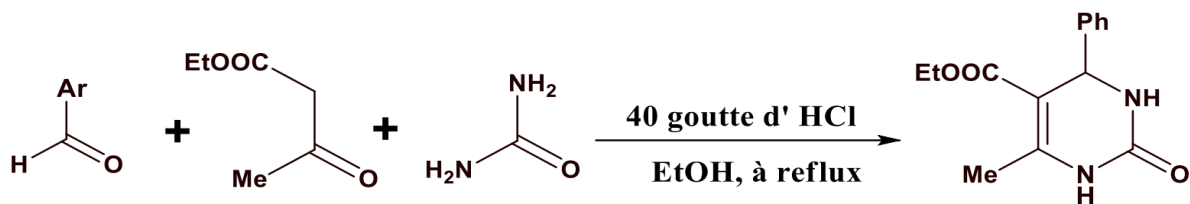


Figure I-7 : Synthèse de DHPM catalysé par 40 gttes d'HCl.

2- Zahra et al. ont établi une méthode de synthèse de la tétrahydroquinazolinone avec des rendements très élevés (90-98%), en utilisant le 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione, en présence de deux gouttes catalytiques d'H2SO4 concentré, dans de l'eau comme solvant.

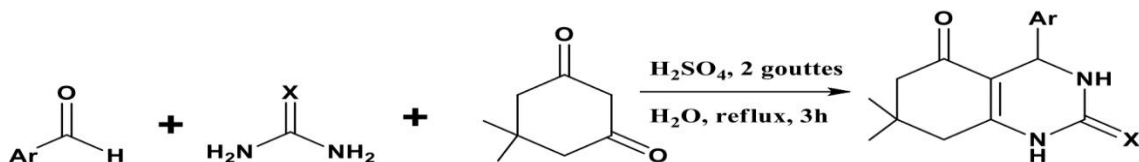


Figure I-8 : Réaction de Biginelli catalysée par H2SO4 cc.

3-A, Benazzouz et ses collaborateurs ont élaboré une nouvelle synthèse, en employant les dérivés de 3- (acétoacétyl) coumarine, des aldéhydes substitués en position para, l'urée ou la thiourée et le H2SO4 comme catalyseur, permettant ainsi d'obtenir des dérivés de coumarin-3,4-dihydropyrimidinone avec des taux de rendement allant de 42% à 94%.

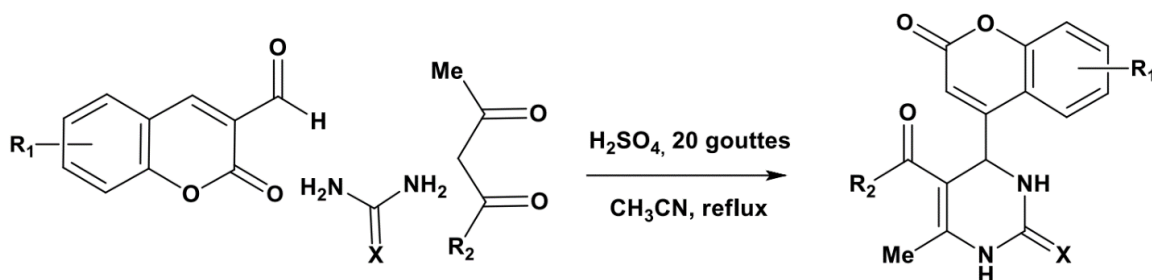


Figure I-9 : La synthèse des coumari-3,4-dihydropyrimidinone.

4-D. Shobha et ses collègues ont préparé des dérivés de benzoxazole substitués par des groupes dihydropyrimidinones. Cette méthode utilise des dérivés de benzoxazole substitués par l'urée / thiourée, des benzaldéhydes, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'acide trifluoroacétique comme catalyseur. Les dérivés de benzoxazoles ont été obtenus avec des rendements exceptionnels (80-91%).

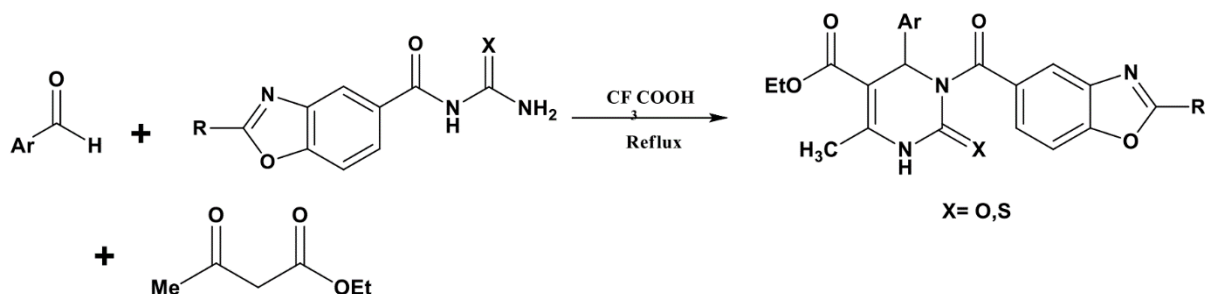


Figure I-10 : Synthèse des dérivés des benzoxazoles substitué par des groupements dihydropyrimidinones.

I.3.3 Utilisation des micro-ondes

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques de longueur d'onde situées entre l'infrarouge et les ondes radio, avec une bande de fréquence de 0,3 à 1 000 GHz. Elaborées la première fois en 1884 dans les fameuses équations de Maxwell. Les ondes micros résultent d'énergie électromagnétique de radiofréquence, elles sont utilisées dans divers domaines.

Plusieurs synthèses de DHPMs sont effectuées sous irradiation micro-ondes. Ainsi l'avantage en vitesse de réaction, sélectivité et rendement élevés ont été prouvés grâce à l'utilisation de ces irradiations. Ce qui justifie son large spectre d'utilisation, notamment en synthèse organique :

1- En 2010, J. Kalyan Kumar, a utilisé du triflate de cuivre (II) comme catalyseur, activé sous irradiation micro-onde, ce qui permet d'obtenir des composés de Biginelli avec des rendements quantitatifs en seulement 1 heure.

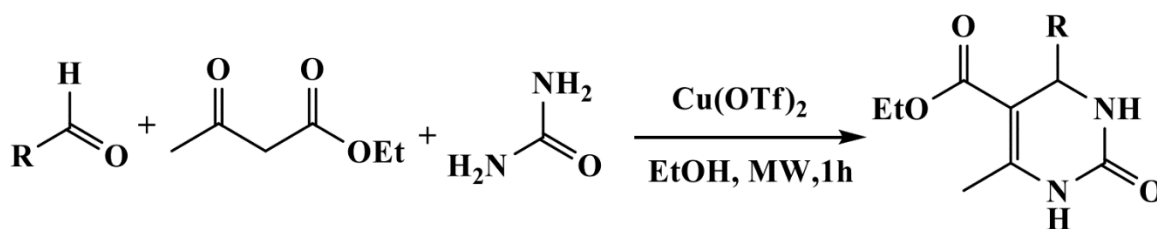


Figure I-11 : Synthèse des DHPMs catalysée par les ondes micro.

2-Bataille et son équipe ont synthétisé avec succès le Méthyl 6-méthyl-4- (4-iodophényl) -1, 2, 3,4-tétrahydro-2-thioxo-5-pyrimidinecarboxylate en utilisant la réaction de Biginelli et une approche de synthèse verte. La réaction a été réalisée sous irradiation micro-ondes en présence d'iode, et a mené à la formation de cristaux jaunes avec un rendement de 87%.

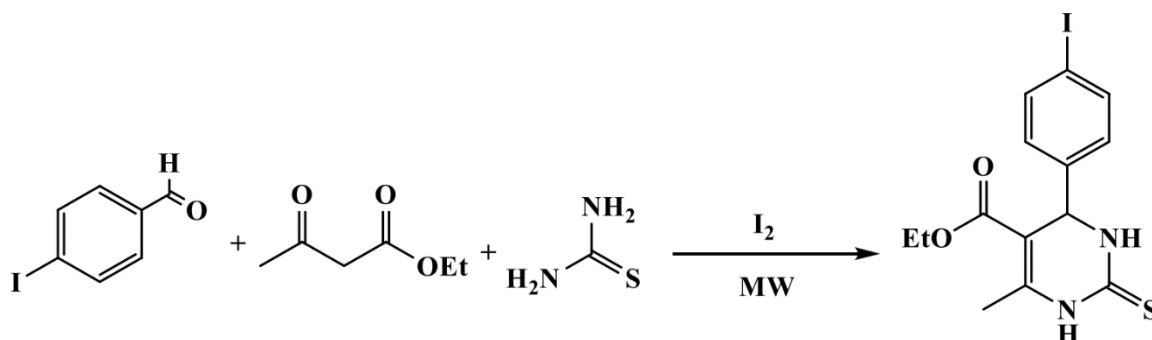
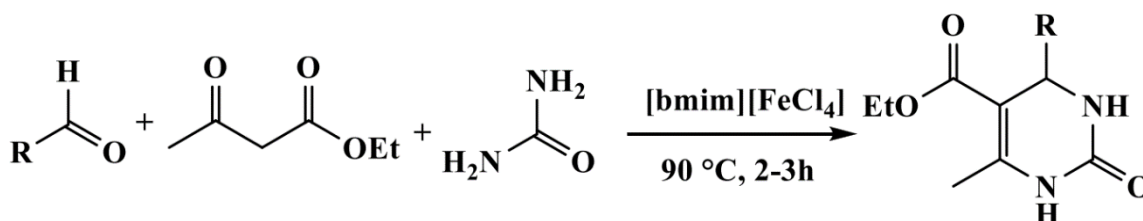


Figure I-12: Synthèse des DHPMs sous irradiation MW.

I.3.4 Utilisation des liquides ioniques

Depuis vingt ans, les liquides ioniques (ILP) sont devenus des solvants essentiels dans divers domaines tels que la synthèse et la catalyse, en tant que solvants pour des réactions organiques, catalytiques ou biochimiques. Ils ont la capacité de dissoudre de nombreux composés organiques ou inorganiques, mais présentent des propriétés de solvant uniques par rapport aux solvants organiques traditionnels, ce qui en fait des solvants innovants. Les liquides ioniques sont très utilisés dans la synthèse des dihydropyrimidinones en tant que solvants et catalyseurs, (**Legeay, J.P. 2007**). Voyons à titre d'exemple :

Xiaofen Chen et Yanqing Peng ont développé une synthèse verte d'un groupe de dérivés de 3,4-Dihydropyrimidinones en utilisant le catalyseur butylmethylimidazoliumtetrachloroferrate [bmim][FeCl₄]. Avec une vitesse de réaction très courte et des rendements satisfaisants, allant de 68% à 92%.

Figure I-13 : Synthèse des DHPMs catalysée par [bmim][FeCl₄].

1-En utilisant un liquide ionique, le 1-n-butyl-3-méthylimidazolium hexafluorophosphate, avec du chlorure de cuivre, Luciana M. Ramos et ses collègues ont préparé des composés de Biginelli. Ce qui a abouti à des rendements efficaces de (64-95%).

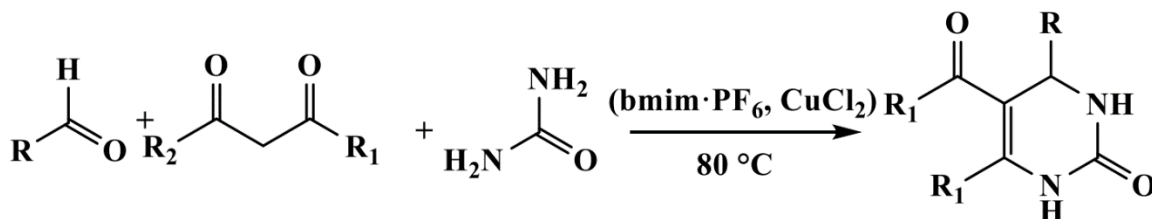


Figure I-14 : Synthèse des DHPMs catalysée par *bmim*-PF₆, CuCl₂.

I.3.5 Utilisation des ultrasons

Les ultrasons sont des ondes mécaniques qui se propagent à travers différents supports et ont une gamme de fréquences imperceptibles à l'oreille humaine. Leur utilisation est variée, allant de la communication avec les animaux à la synthèse de molécules organiques. En chimie, les ultrasons peuvent être utilisés pour améliorer le rendement et réduire le temps de réaction, comme dans le cas de la réaction de Biginelli pour la préparation des dérivés de DHPM (Stefani et al., 2006).

Q. Wang et W. Pei.⁸⁰ ont développé une nouvelle synthèse de la 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones par cyclo condensation d'aldéhydes, de dérivés 3-dicarbonyle et l'urée ou thiourée à l'aide du Nafion-H (C₇H₉F₁₃O₅S.C₂F₄) comme catalyseur et sous irradiation ultrasons. En comparaison avec les réactions classiques de Biginelli, cette méthode est avantageuse de conditions douces, d'excellents rendements 85% à 95% et de temps de réaction très court.

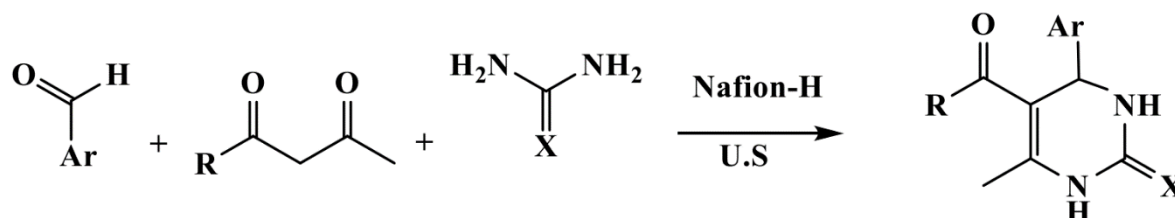


Figure I-15: Synthèse des DHPMS sous d'irradiation ultrason.

Avec :

X=O, S. R= OMe, OEt.

Ar= C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃ C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-OHC₆H₄, 4- NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄.

Pour tout dire, il existe encore une variété de méthodes de synthèses MCR de Biginelli, catalysées par des bases, sur supports solides, oxydes mixtes ou combinaison entre ILP et un catalyseur classique etc. Toutes dans l'intérêt de développer de nouveaux composés dotés d'activité thérapeutique, avec rendement optimal et vitesse de réaction maximale.

I.4 Intérêt biologique des dihydropyrimidinones:

Une revue récente publiée dans l'European Journal of Medicinal Chemistry par Kaur, R., Chaudhary, S., Kumar, K., Gupta, M. K., & Rawal, R. K. en 2017, explore les perspectives synthétiques et médicinales récentes des dihydropyrimidinones. Cette revue offre un aperçu approfondi des avancées dans ce domaine de la chimie médicinale, mettant en lumière les applications potentielles de ces composés dans le développement de nouveaux médicaments :

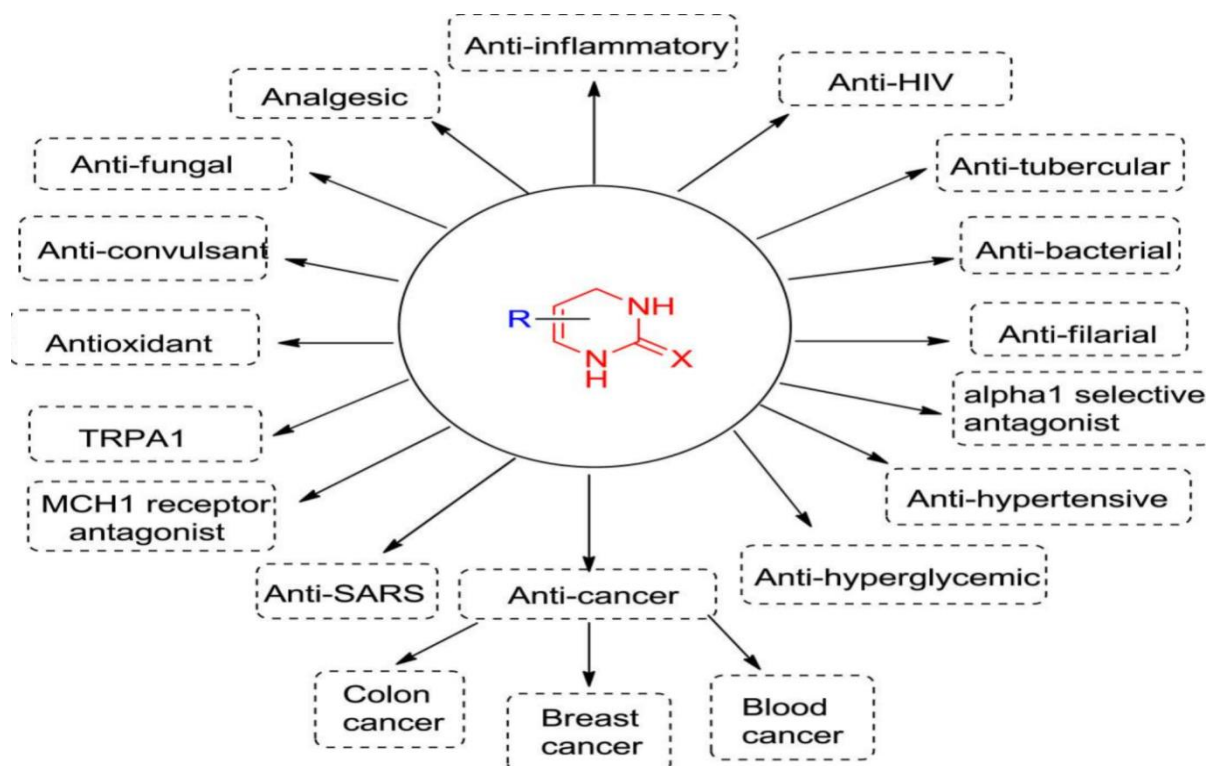


Figure I-16 Activités biologiques des dihydropyrimidines.

L'étude biologique des dihydropyrimidines implique différents mécanismes tels que l'action enzymatique, le mécanisme médié par les récepteurs et l'activité contre le canal ionique.

Les recherches ont montré que la substitution de différents groupes sur l'anneau confère une activité distincte à ces composés. Les composés dihydropyrimidinones jouent un rôle essentiel dans notre système biologique, étant présents dans de nombreuses molécules pharmacologiquement actives, et dans une grande variété de candidats médicaments tels que les agents antitumoraux, antibiotiques, anti-inflammatoires, antidépresseurs, antipaludéens, anti-VIH, antimicrobiens, antibactériens, antifongiques, antiviraux, antidiabétiques, herbicides, fongicides et insecticides (Kaur et al. 2017).

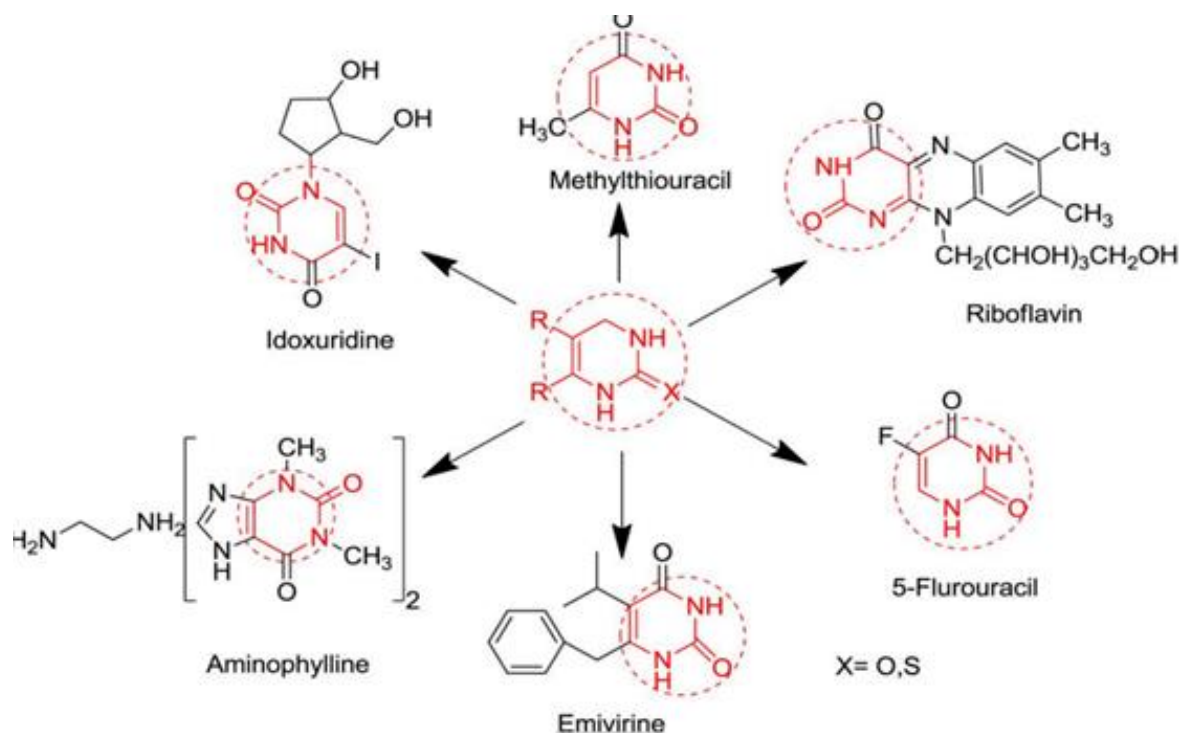


Figure I-17 : Squelette de dihydropyrimidinone contenant des médicaments.

Les dihydropyrimidinones sont des composés chimiques qui partagent une relation de structure avec plusieurs autres molécules. Par exemple, l'emivirine est un analogue de la dihydropyrimidinone utilisé comme inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH. L'aminophylline, un dérivé de la xanthine, possède également une structure similaire aux dihydropyrimidinones. Le 5-fluorouracil, un médicament anticancéreux, contient également une structure de pyrimidine similaire. De plus, la riboflavine, le méthylthiouracil et l'idoxuridine partagent également des similitudes structurelles avec les dihydropyrimidinones. Ces relations de structure peuvent avoir des implications sur leurs propriétés pharmacologiques et leurs interactions avec les protéines cibles (Seboletswe, Awolade, and Singh (2021).

En effet, les dihydropyrimidinones ont démontré des effets thérapeutiques prometteurs dans le traitement de diverses maladies :

I.4.1 Activité anti-inflammatoire

En 2004, Kumar et al. ont étudié de nouveaux dérivés de l'acide [4,6-(4-substituted aryl)-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydroimidine-5-yl]-acétique en tant qu'agents anti-inflammatoires potentiels.

Les chercheurs ont évalué l'activité anti-inflammatoire de différents composés par rapport au diclofénac sodique. Ils ont tous montré une capacité à réduire l'œdème et ont démontré une activité anti-inflammatoire. Les composés 36, 40 et 44, se sont révélés être les plus puissants. La présence du groupe 4-méthoxy en C-4 a été identifiée comme un facteur important dans l'activité des composés.

Le groupe phényle en C-6 a été associé à une diminution de l'activité, mais le remplacement par un p-chlorophényle en C-6 et un 4-méthoxyphényle en C-4 a augmenté l'activité. Le remplacement du groupe méthoxy en C-4 par un autre groupe a entraîné une diminution de l'activité. La structure et le pourcentage inhibiteur 50 (IP50) des composés ont été présentés dans la figure 18 (Brands et al. 2003).

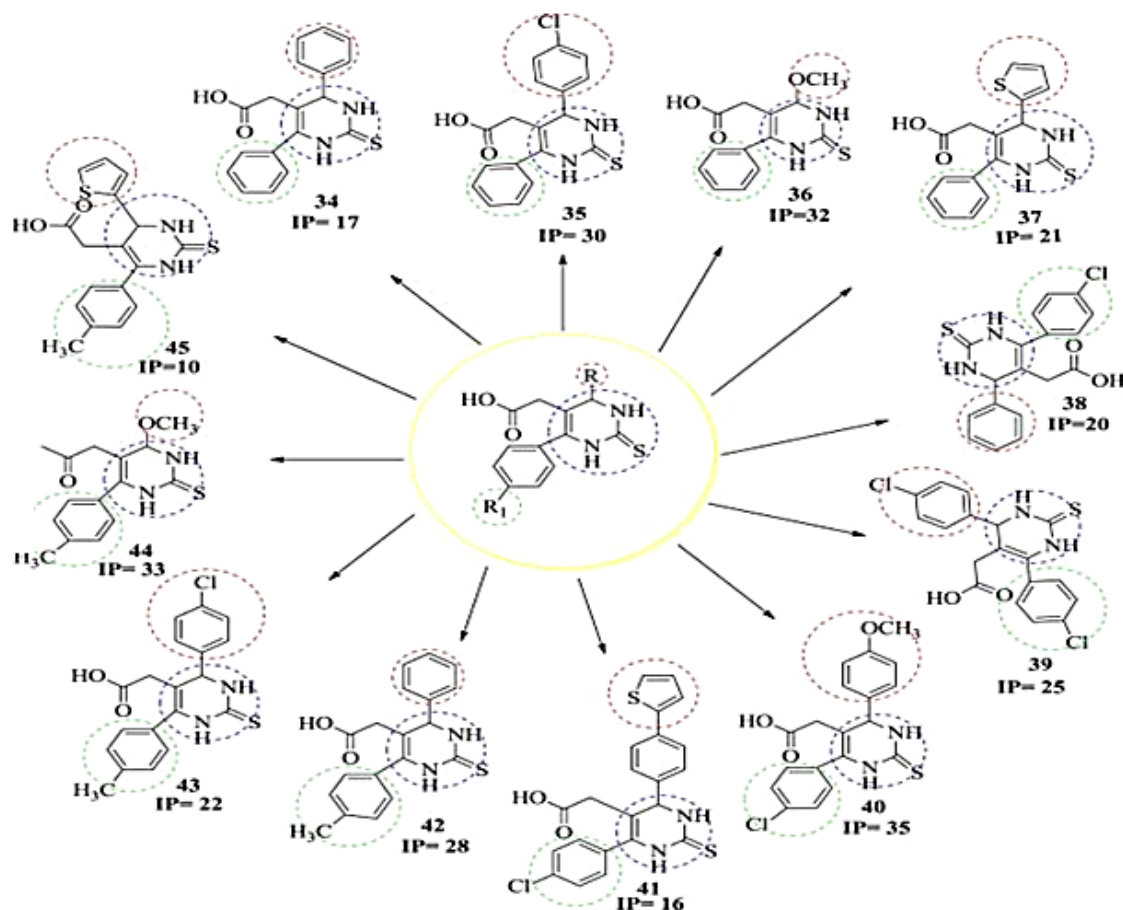


Figure I-18: La structure des DHPM puissants ayant une activité anti-inflammatoire.

I.4.2 Activité anti-VIH

De nombreux alcaloïdes de sources marines naturelles contenant des dihydropyrimidinones ont été isolés, comme la Batzelladine A et B. Étudiés en raison de leur propriétés inhibitrices de la combinaison entre le virus VIHgp-120 et les lymphocytes CD4 et CD8, agents déclencheurs de la réponse immunitaire (Kaur et al. 2017).

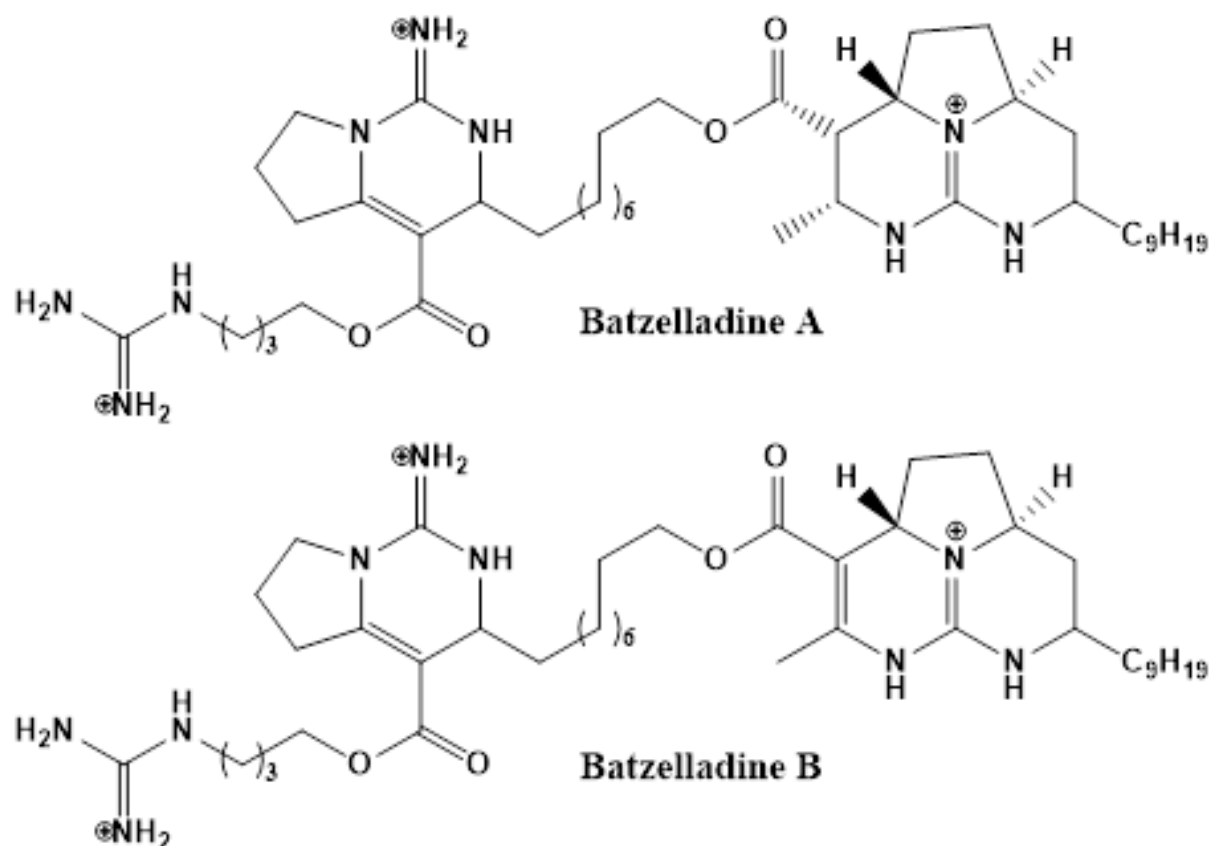


Figure I-19: Analogues naturels de dihydropyrimidinones présentant une activité antivirale (anti VIH).

En 2015, Sari et al. ont synthétisé des dérivés de l'acide dihydropyrimidine α,γ -dicétobutanoïque en ciblant l'intégrase du VIH (3'-P et ST). Ils ont synthétisé deux séries de nouveaux composés. Ils ont observé que la substitution en C-6 joue un rôle important dans la puissance des composés. Lorsque le R2 a été substitué par des groupes méthyle ou éthyle, une augmentation de l'activité a été observée. D'autre part, lorsque R2 a été substitué par des groupes phényle ou isopropyle, un effet décrémental de l'activité a été observé. Les structures des composés puissants sont données dans Figure 1.20 et Figure 1.21.

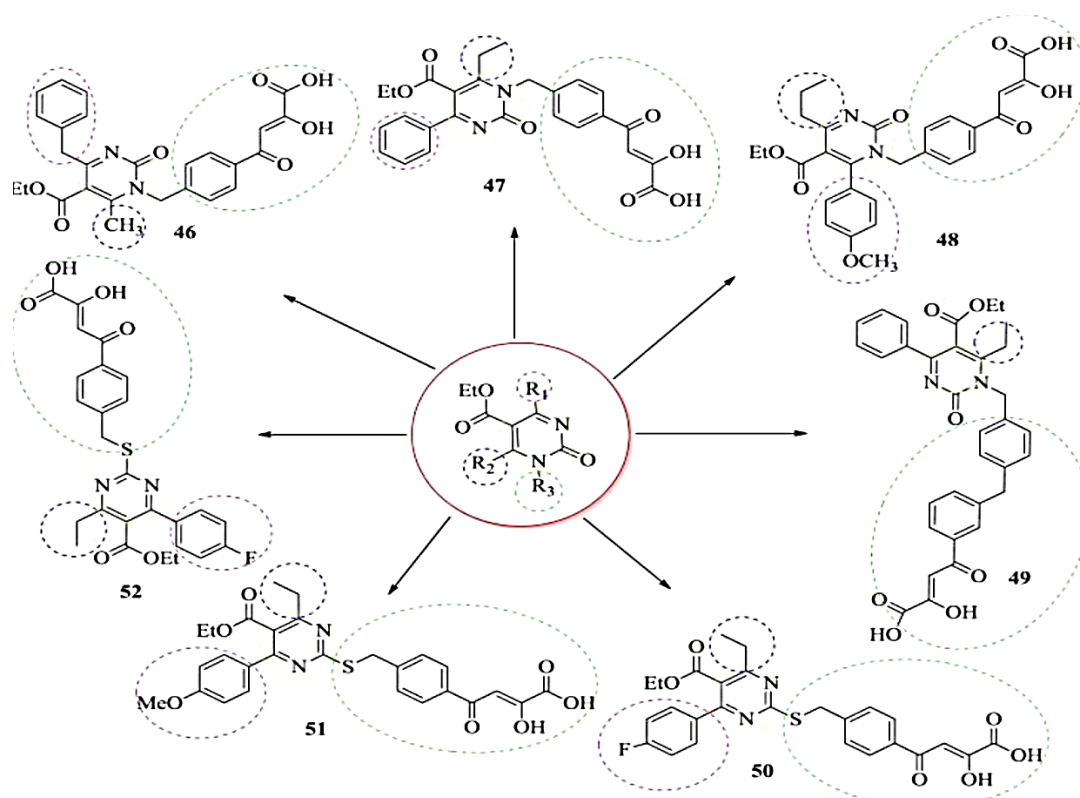


Figure I-20: La structure des composés anti-VIH de première génération.

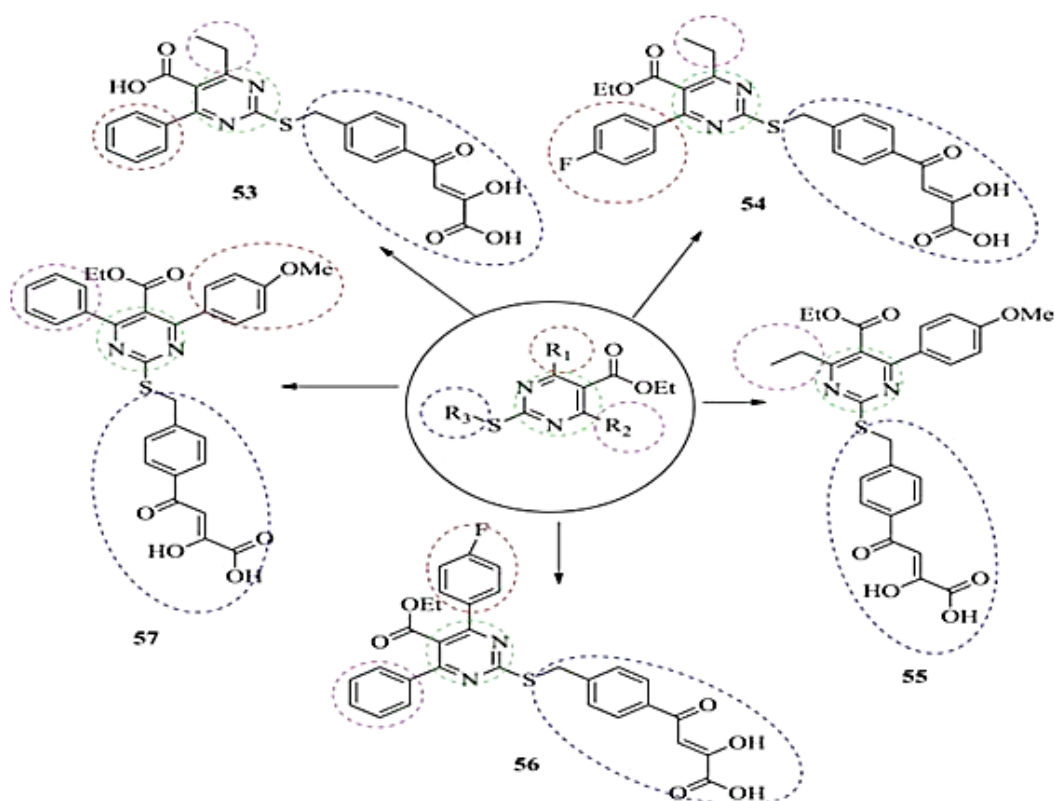


Figure I-21: La structure des composés anti-VIH de deuxième génération.

I.4.3 Activité antituberculeuse

En 2010, Trivedi et al. ont synthétisé une nouvelle classe potentielle d'agents antituberculeux. En se référant à la réaction multi-composante de Biginelli, ils ont synthétisé trente nouvelles molécules qui ont mené vers une excellente piste en tant que nouvelles structures actives antituberculeuses. En quatrième position de C-3, le cycle phényle du pyrazolyne joue un rôle important dans l'activité des molécules nouvellement développées. En position C-3 du cycle phényle du pyrazolyne substitué par l'élément électronégatif différent au lieu du groupe méthyle, les composés se sont avérés plus actifs. Les structures des composés puissants de la tuberculose sont montrées dans Figure 1.22.

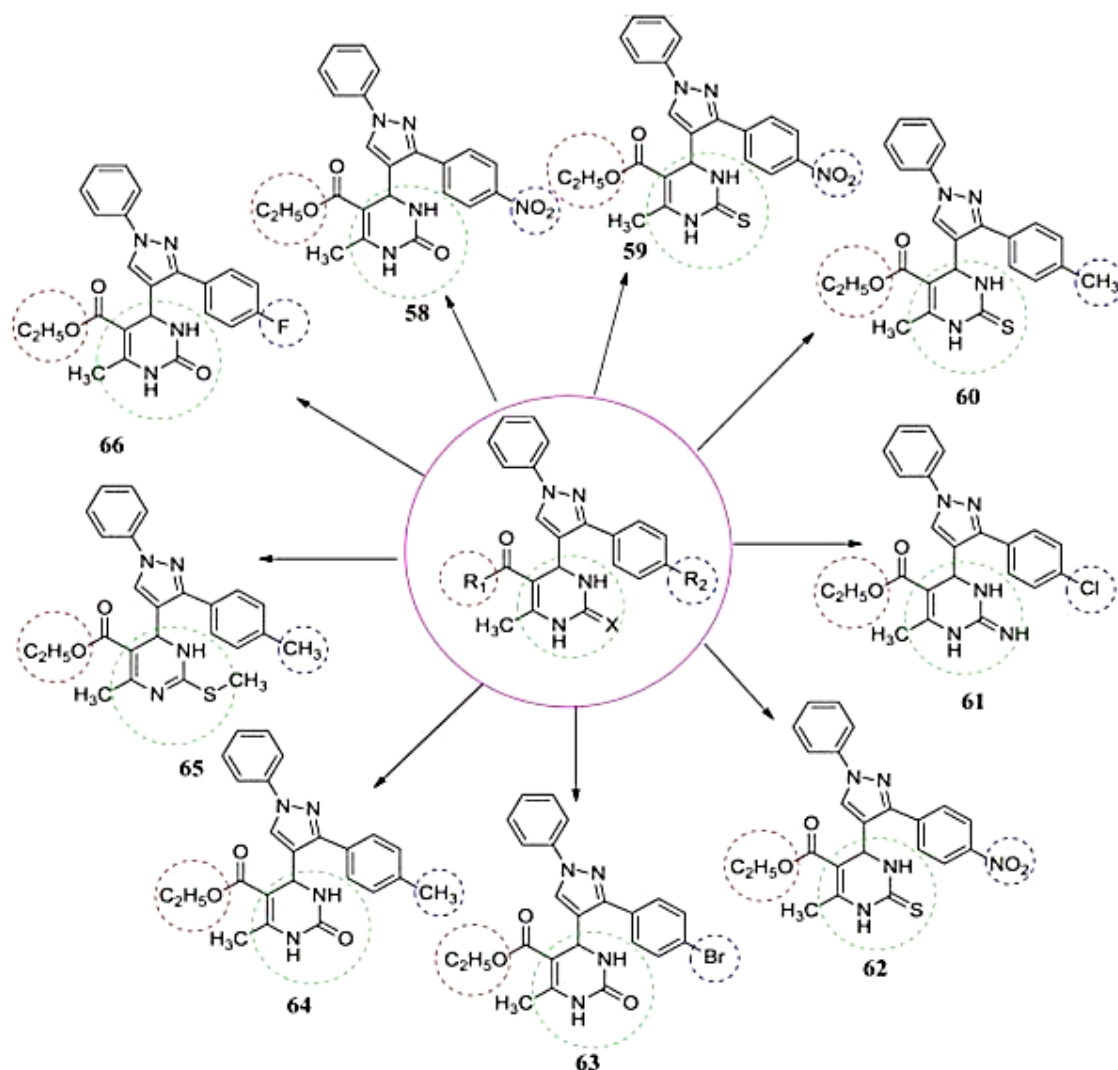


Figure I-22: La structure des composés antituberculeux puissants.

I.4.4 Activité antifongique

En 2012, Aly et Kamal ont développé un nouveau dérivé fusionné la pyrimidine pyrano [2,3-d] et de la pyrimidine chromeno [2,3-d]. D'après les résultats obtenus, il a été conclu que le composé 72 était plus puissant que le médicament standard amphotéricine B contre le champignon *Aspergillus flavus*. D'autre part, il s'est avéré inactif contre le champignon *Candida albicans*. Les structures des composés puissants sont illustrées dans Figure 1.23.

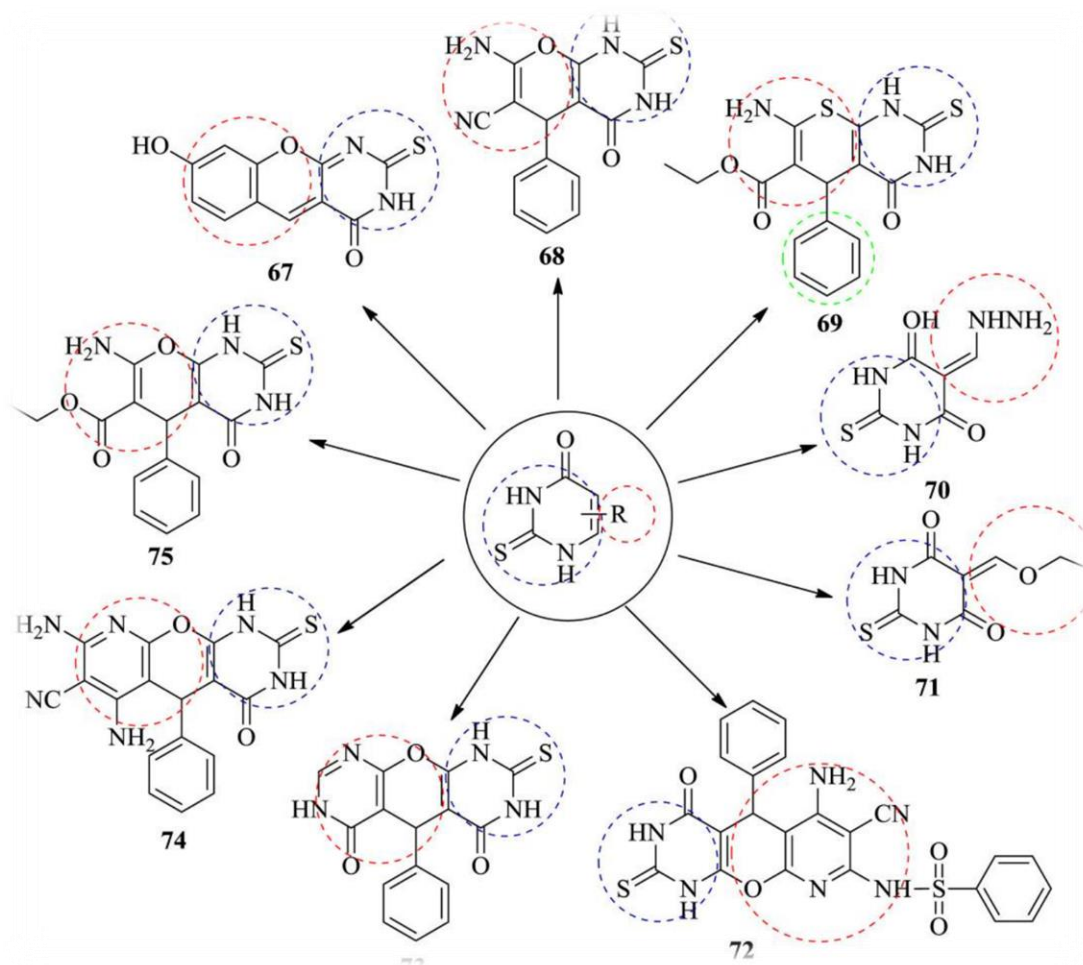


Figure I-23: La structure des composés antifongiques puissants.

I.4.5 Activité antibactérienne

Rajanarendar et al. ont synthétisé les nouveaux composés antibactériens de la pipérazine et de la pyrimidine substitués liés à la morpholine comme agents antimicrobiens. La ciprofloxacine a été utilisée comme médicament standard à des fins de comparaison. L'étude SAR a révélé que lorsque le cycle benzénique est remplacé par le groupe de retrait d'électrons comme le chloro et le bromo, il augmente l'activité des composés. Les composés les plus puissants présentent la même activité antibactérienne que la ciprofloxacine. Les structures des composés puissants sont illustrées dans Figure 1.24.

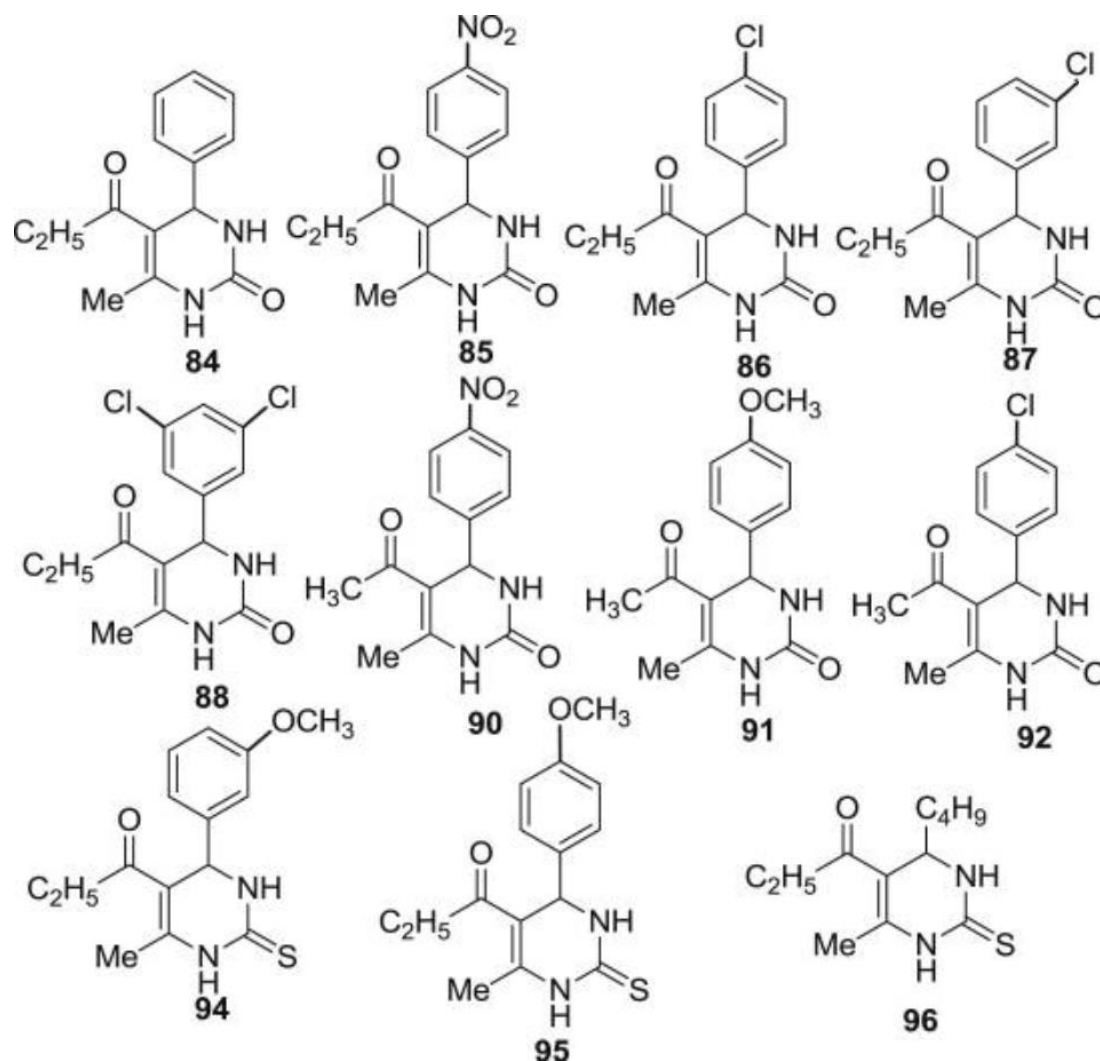


Figure I-24: La structure de puissants composés DHPM antibactériens.

I.4.6 Activité antifilaire :

En 2008, Singh et al. ont préparé le 2-sulfanyl-6-méthyl-1,4-dihydropyrimidines en tant qu'agents antifilaires. Tous les composés obtenus ont été évalués *in vitro* pour leur activité macrofilaricide contre *Brugia malayi*, selon la méthode de Murthy et Chatterjee.

L'étude SAR a montré que lorsque les 4-aryl-1,4-dihydropyrimidines étaient remplacées par un groupe attracteur d'électrons moins volumineux à la quatrième position du cycle phényle (4-F-phényl), le composé **102** était le meilleur composé de la série. Les structures des composés possédant une activité antifilaire sont indiquées dans la Figure 1.25.

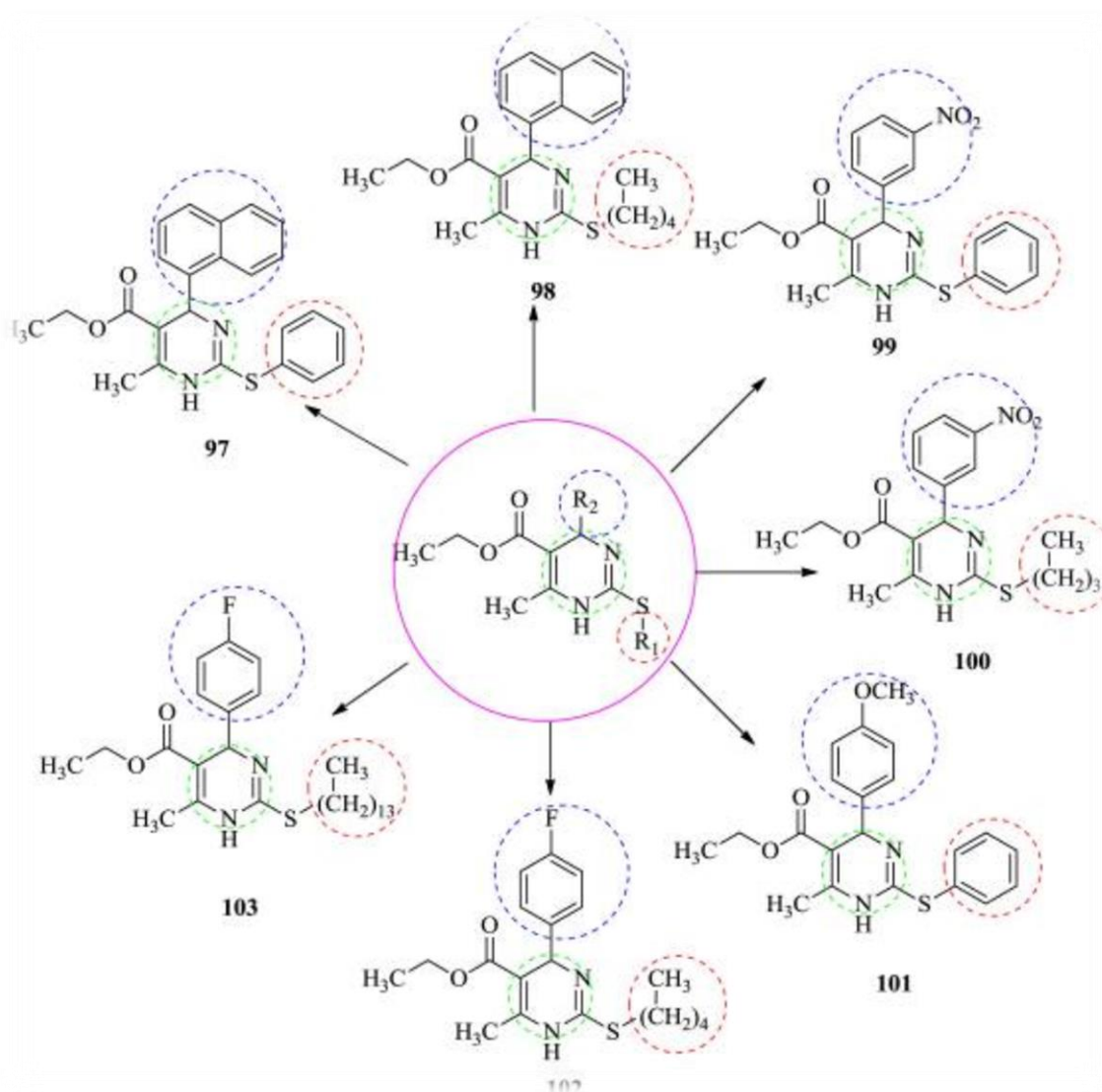


Figure I-25: La structure des composés anti filaires puissants

I.4.7 Activité antihyperglycémique

En 2015, Bhosle et al. ont préparé la thiazolylméthoxyphénylpyrimidine. Son activité antihyperglycémique a été évaluée chez des rats albinos mâles de la souche Sprague Dawley en la comparant à celle de la metformine. La présence de groupes fonctionnels tels que nitro, fluor et méthoxy sur le cycle benzénoïde peut influencer le comportement acide en raison de l'effet mésomère du cycle hétérocyclique correspondant, ce qui peut améliorer l'activité. Les structures des composés puissants sont illustrées dans Figure 1.26.

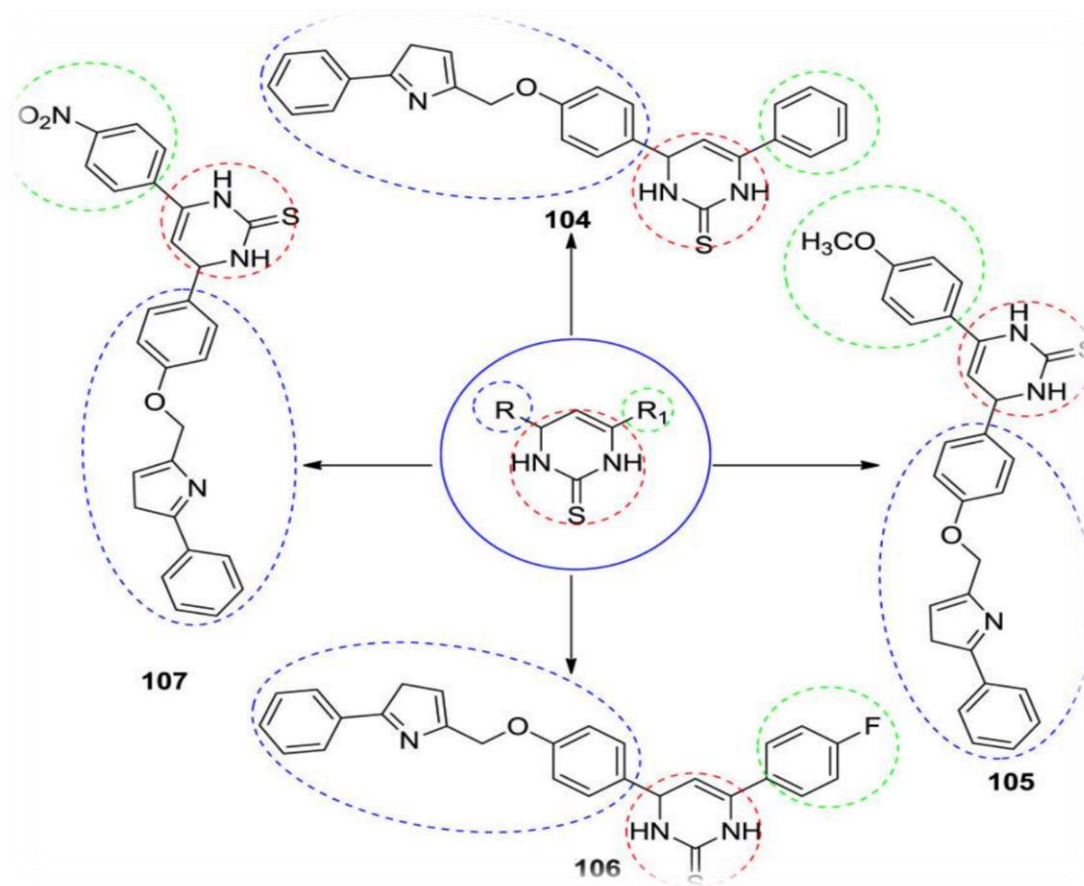


Figure I-26: La structure de composés anti-hyperglycémiques puissants.

I.4.8 Activité antihypertensive

En 2010, Alam et al. ont synthétisé des carboxamides de 1,4-dihydro-5-pyrimidine comme agents antihypertenseurs. L'activité des composés synthétisés a été comparée à celle du médicament standard nifédipine. L'étude de la relation structure-activité (SAR) révèle que la substitution différente au niveau du cycle phényle attaché à la fraction pyrimidine a joué un rôle important dans la régulation de l'activité antihypertensive. Lorsque les groupes libérateurs d'électrons comme $-OCH_3$ ont été remplacés aux positions 3 et 4. Ensuite, il y a une augmentation de l'activité antihypertensive. Les substitutions à d'autres cycles phényles étaient également importantes car les dérivés benzylés substitués étaient plus actifs dans la série. Les dérivés parachloro-substitués se sont avérés plus actifs que les autres halogènes. Le cycle phényle attaché à la liaison amide ne semble pas avoir d'effet significatif sur l'activité antihypertensive. Les structures des molécules puissantes sont montrées dans Figure 1.27.

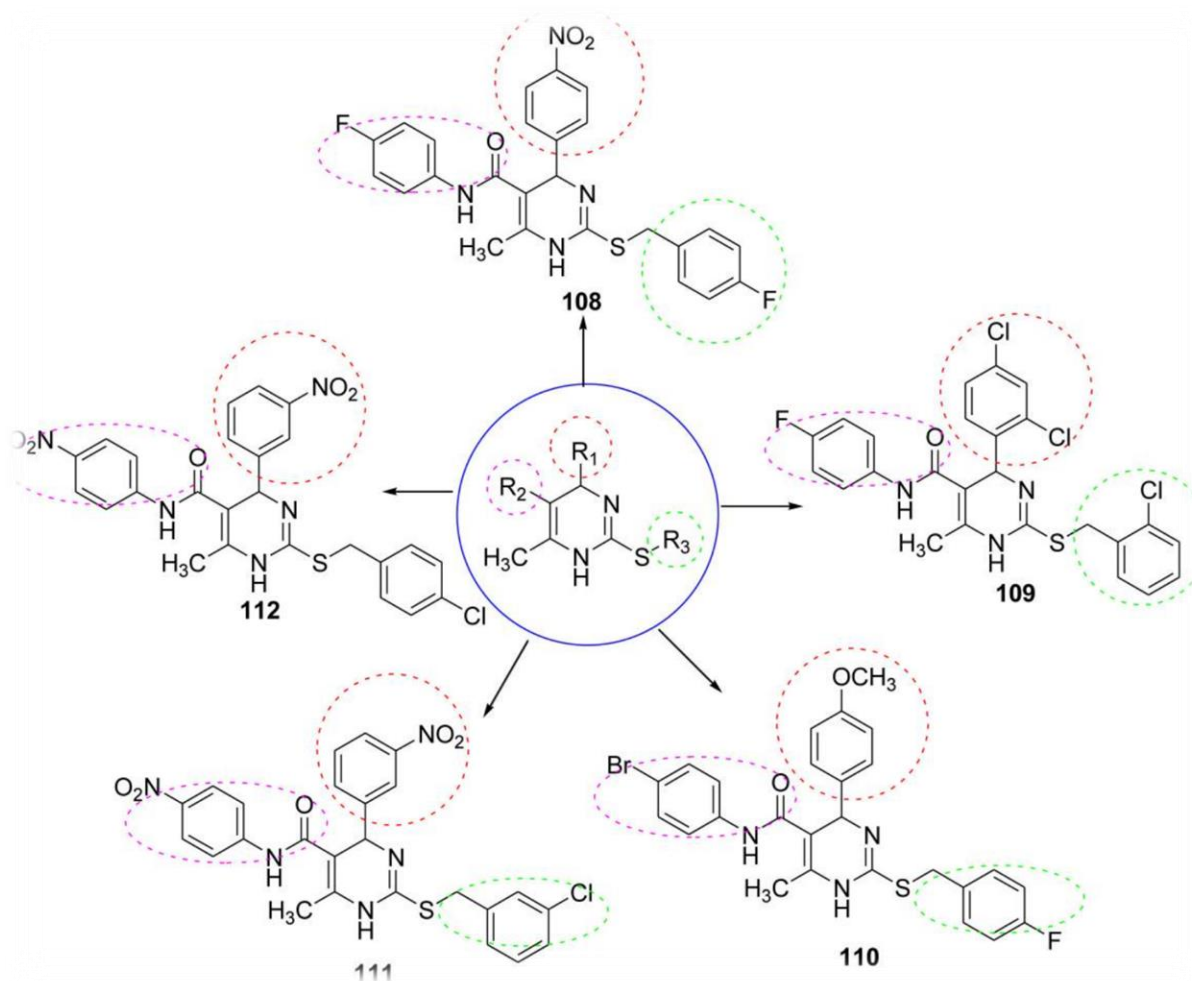


Figure I-27:: La structure des composés antihypertenseurs puissants.

I.4.9 Activité analgésique

En 2005, Sondhi et al. Ont développé des dérivés mono, bi- et tricycliques de pyrimidine et évalué l'activité analgésique. Ils ont synthétisé dix molécules et les ont criblées en utilisant un test de torsion de phénylquinone. L'ibuprofène a été pris comme médicament standard pour la comparaison des composés testés pour l'activité analgésique. Les composés synthétisés 113, 114 et 115 ont présenté une activité de remarquable. La structure des composés puissants est illustrée dans Figure 1.28.

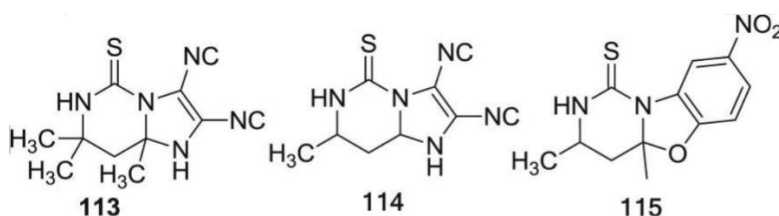


Figure I-28:: La structure des composés analgésiques puissants.

I.4.10 Activité anticonvulsivante

En 2010, Khanage et al. ont réalisé une synthèse et une évaluation de nouveaux dérivés de pyrimidine contenant du 1,2,4-triazole. Ces composés ont été testés pour leur activité anticonvulsivante en utilisant la méthode MES (méthode de saisie par électrochocs maximaux). L'efficacité anticonvulsivante a été mesurée en évaluant la crise maximale induite par les électrochocs (MES) et les données de dépistage des composés ainsi que leurs structures sont présentées dans la Figure 1.29. Tous les composés testés ont été comparés aux médicaments standards phénytoïne et carbamazépine. Les composés 116, 117, 118, 123 et 125 se sont révélés être les plus puissants de la série. Il a été observé que le cycle phényle substitué par des groupes de retrait d'électrons en sixième position de la dihydropyrimidine montrait une augmentation significative de leur activité anticonvulsivante.

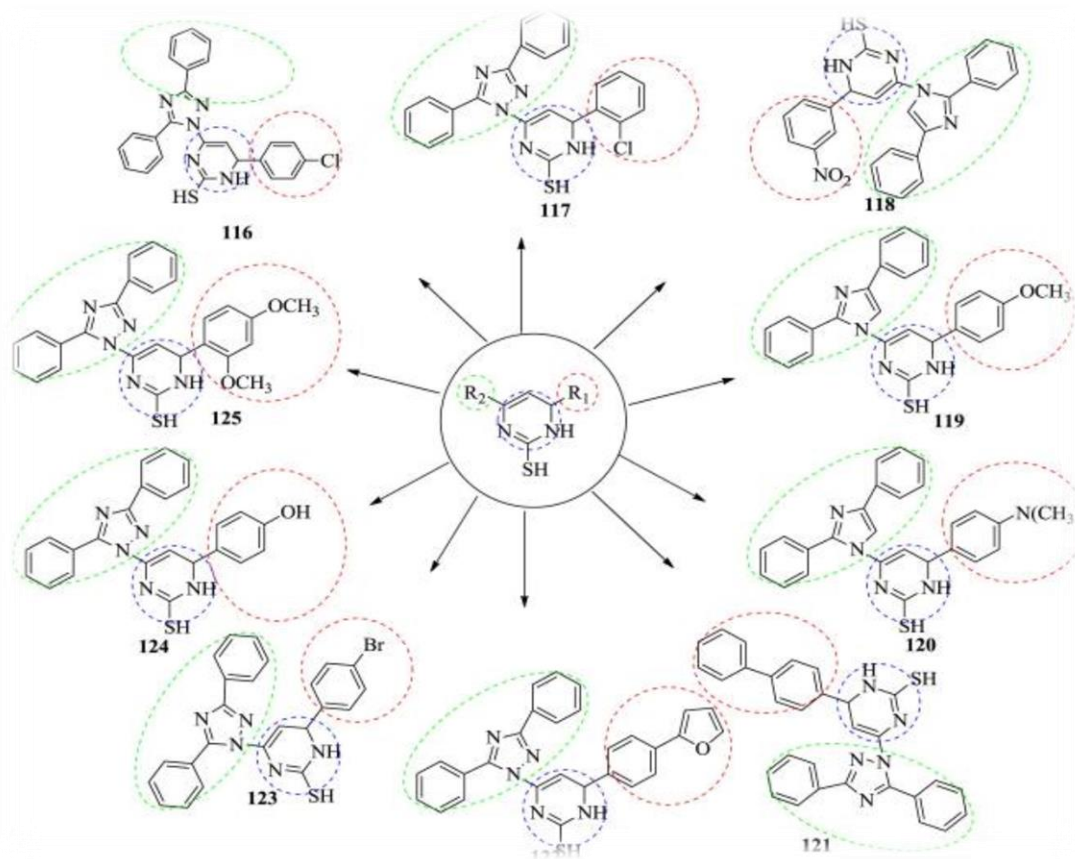


Figure I-29: La structure des composés anticonvulsivants puissants

I.4.11 Activité anticancéreuse

Les pyrimidines et leurs dérivés ont une activité anticancéreuse en interagissant avec différentes enzymes telles que la tyrosinase, le cytochrome P450, le glutathion et des récepteurs comme la somatostatine, l'œstrogène et les récepteurs de la progestérone (**George et al. (2019).**

Divers analogues synthétiques des DHPMS tels que le monastrol, le L-771,688 et le SQ 32926 ont été développés. Le monastrol est le composé anticancéreux le plus important, capable de traverser la membrane cellulaire. Il induit la mitose en inhibant de manière

réversible et spécifique la myosine kinase Eg5. D'autres analogues du monastrol, tels que l'oxo-monastrol, le thio-monastrol et les dérivés 3,4-méthylènedioxy du monastrol, ont été développés et testés contre des lignées cellulaires de cancer du côlon HT-29. L'analogue 3,4-méthylènedioxy s'est révélé être 30 fois plus puissant que le monastrol (George et al. (2019) et (Vala et al. (2021).

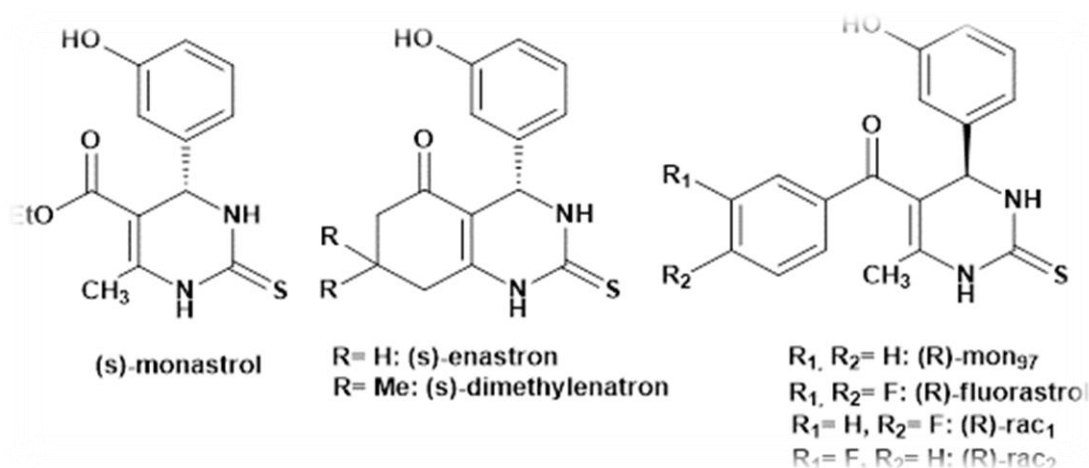


Figure I-30: Exemples de DHPMs dotées des propriétés anticancéreuses (inhibiteur de la kinésie mitotique Eg5).

I.4.11.1 Cancer du côlon

En 2011, Agbaje et al. ont développé des dérivés d'hexahydropyrimidine. Ils ont créé une série de dix-sept molécules et les ont testées pour leur cytotoxicité contre la lignée cellulaire COLO 320. Parmi ces dix-sept molécules, seuls quatre composés (128, 129, 130 et 131) se sont révélés être des analogues puissants. Les composés 128, 129 et 130 ont montré une activité cytotoxique élevée avec des valeurs respectives de CI₅₀ de 11,5, 9,3 et 9,9 μ M. Le composé 130 s'est avéré être le plus puissant avec une CI₅₀ de 8,1 μ M. Les études anticancéreuses ont indiqué que les composés 128, 129, 130 et 131 pourraient être des candidats prometteurs pour un développement ultérieur. Les structures des molécules actives sont présentées dans la Figure 31 avec leurs valeurs de CI₅₀. Les différentes substitutions sur l'anneau de base sont représentées par des couleurs différentes.

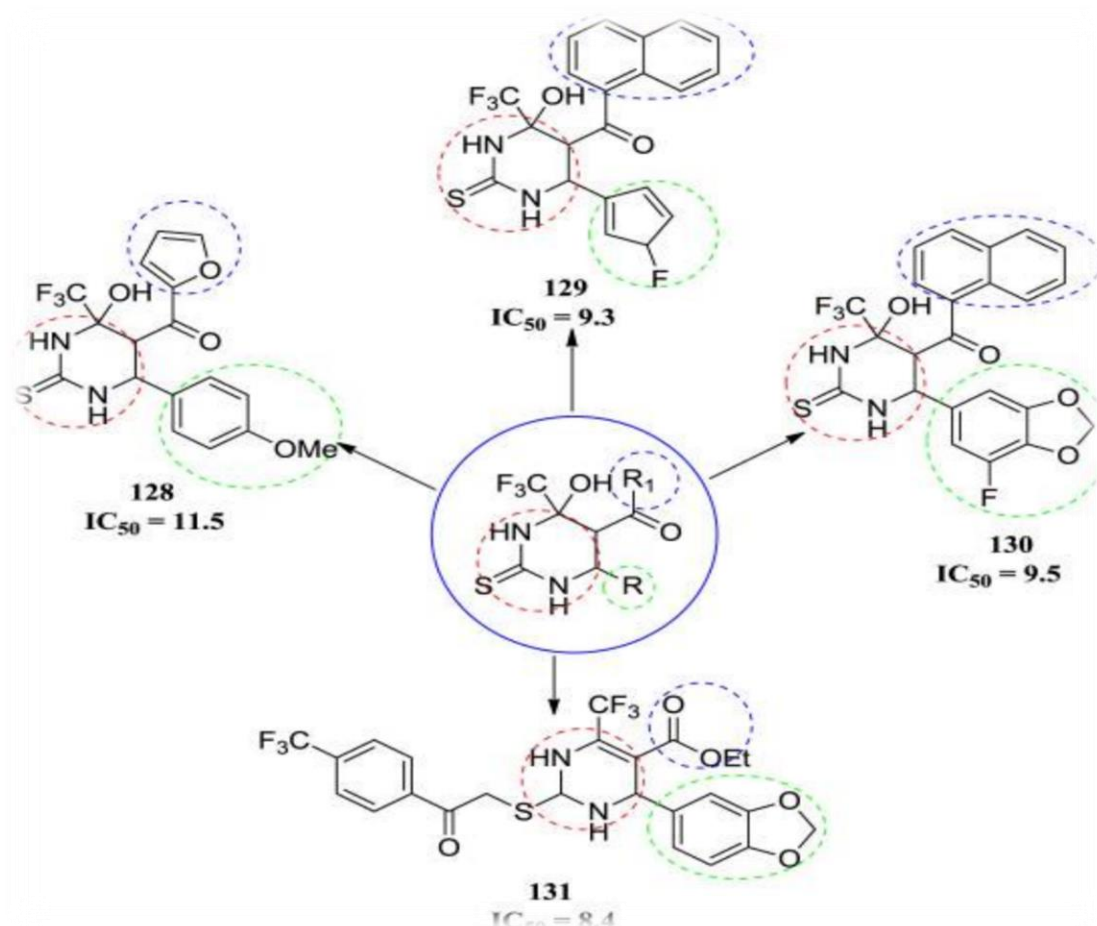


Figure I-31: La structure de composés puissants contre le cancer du côlon.

I.4.11.2 Cancer du sein

En 2012, Yadlapalli et al. ont synthétisé des dihydropyrimidines ligaturées au diarylpyrazole et des composés synthétisés ont été dépistés pour une activité anticancéreuse *in vitro* contre la lignée cellulaire du cancer du sein humain MCF-7. Les composés ont été criblés à l'aide du protocole de test SRB. Les composés 135 et 136 se sont avérés être les molécules les plus puissantes parmi les six composés. L'étude SAR suggère que les composés contenant le thio-groupe sont plus puissants que les composés contenant l'oxo-groupe. L'étude SAR a montré que la présence d'un groupe fonctionnel thio-urée dans les DHPM améliore l'activité anticancéreuse de ces types d'échafaudages. Les structures des composés puissants sont données dans Figure 32 avec leur IC_{50} Valeurs.

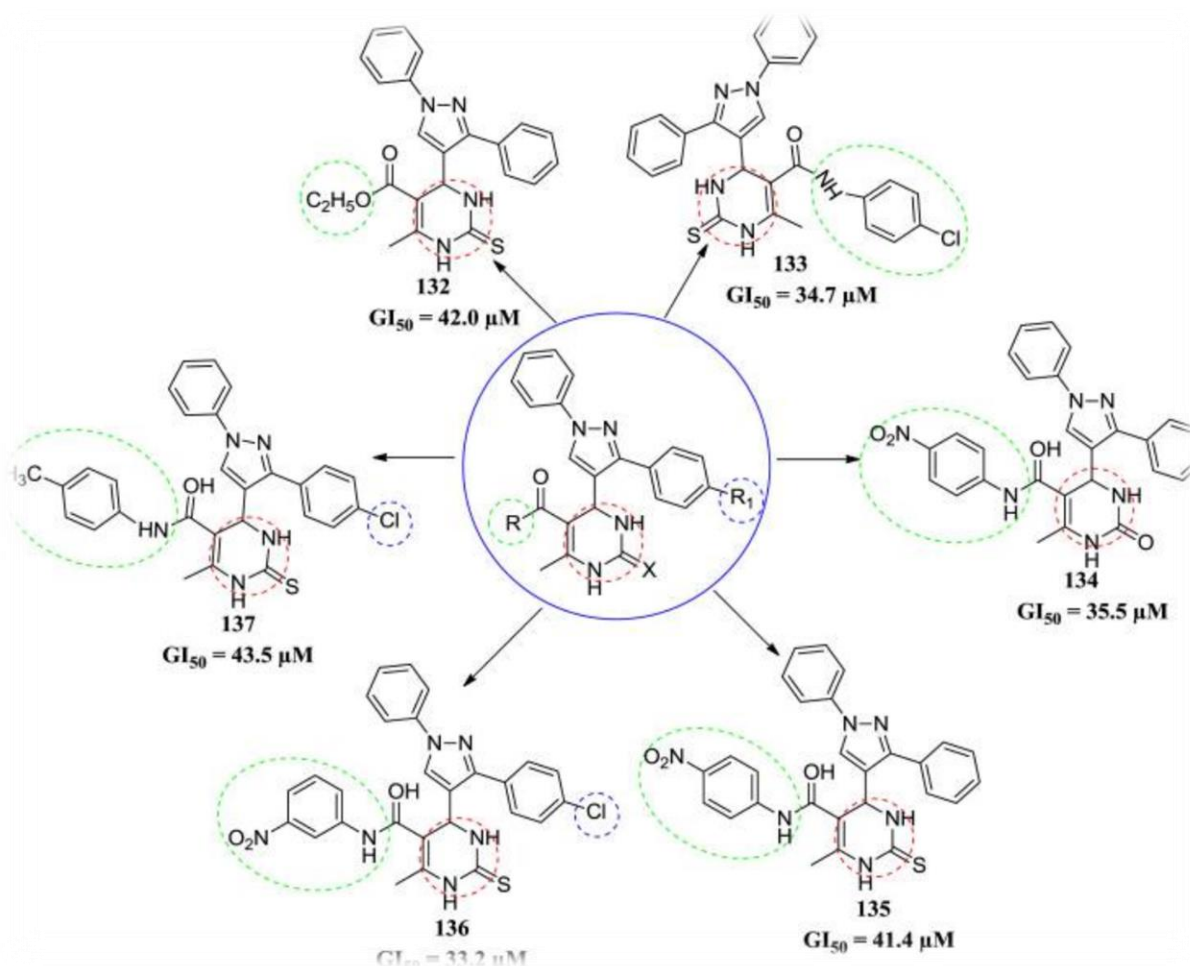


Figure I-32: La structure de molécules puissantes contre le cancer du sein.

I.4.11.3 Cancer du sang

En 2004, Holla et al. ont synthétisé les thiazolo-dihydropyrimidinones comme agent anticancéreux. Ils ont passé au crible les composés synthétisés par rapport aux soixante lignées cellulaires cancéreuses humaines. Mais ils ont constaté que le composé synthétisé présente une activité maximale contre la lignée cellulaire cancéreuse de la leucémie. Ils ont utilisé différentes lignées cellulaires de cancer de la leucémie comme CCRF-CEM, HL-60[TB], K-562, MOLTA-4, RPMI-8226 et SR.. La structure du composé puissant est illustrée dans Figure 1.33. L'étude SAR suggère que la présence de groupements 5-nitro-2-furfuryle et 4-chlorophényle comme substituant tend à augmenter l'activité anticancéreuse.

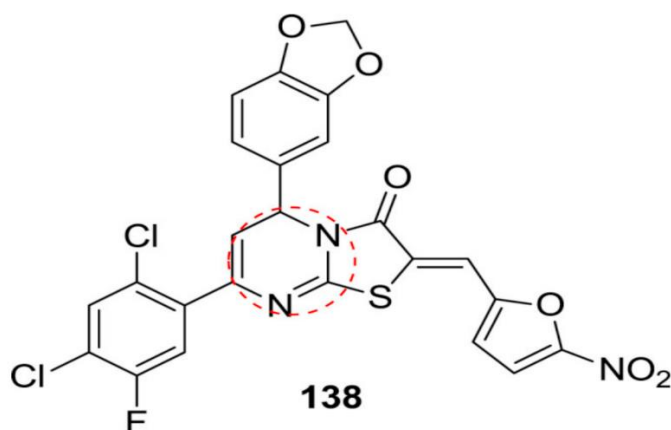


Figure I-33.: La structure d'un composé puissant pour le cancer du sang.

I.4.11.4 Activité anticancéreuse contre les cellules de gliome

Treptow et ses collègues ont mis au point une nouvelle série hybride de dihydropyrimidinones d'acides gras, qui ont été étudiées en détail pour leur activité antitumorale contre deux lignées cellulaires de gliome (rat C6 et humain U-138-MG). Les composés oxo-monastrol 141a-c et les analogues du monastrol 142a-c, ainsi que les composés 139a-c et 140a-c sont avérés les plus efficaces, leur structure est indiqué dans la figure 34.

Le groupe hydroxyle dans le cycle aromatique est crucial pour l'efficacité antitumorale de l'hybride DHPM-acide gras contre les gliomes. De plus, les nouveaux analogues d'oxo-monastrol et d'acides gras du monastrol se sont révélés plus puissants que le monastrol lui-même. Ces analogues d'acides gras ont une nature lipophile qui leur permet de traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui pourrait être une stratégie prometteuse pour surmonter la résistance à la chimiothérapie et développer de nouveaux médicaments anticancéreux.

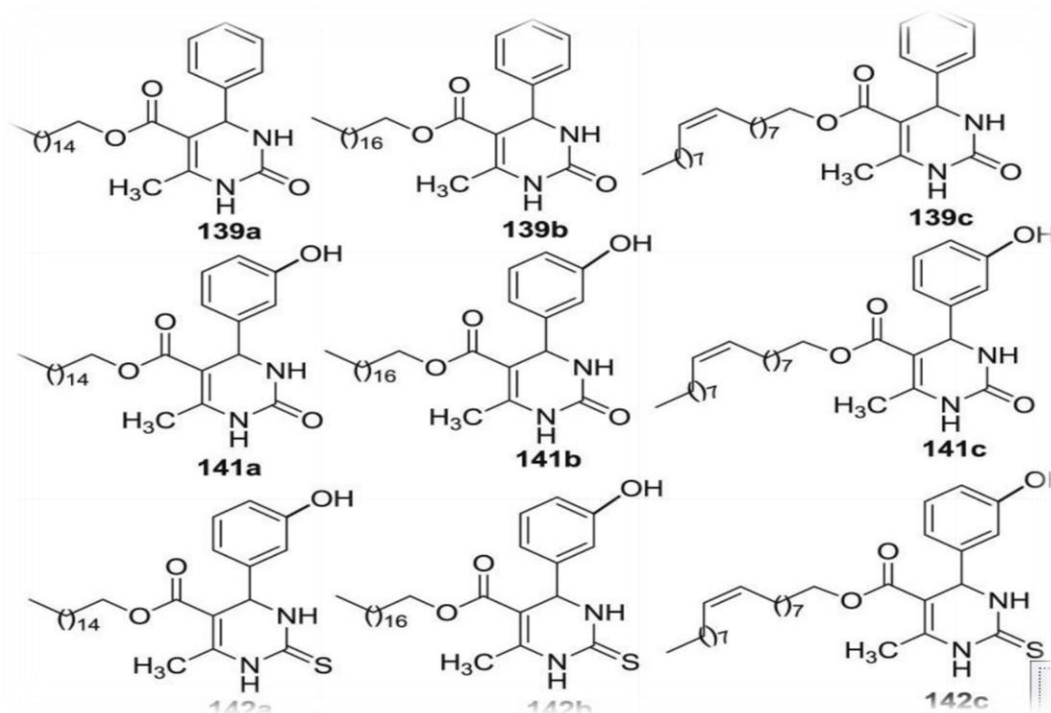


Figure I-34: Composés d'acides gras DHPM actifs contre les cellules de gliome.

I.4.12 Activité de l'antagoniste du potentiel transitoire du récepteur A1 (TRPA1)

En 2012, Gijsen et al. ont synthétisé des dérivés tricycliques de 3,4-dihydropyrimidine-2-thione en tant qu'antagonistes puissants de TRPA1. On pense que TRPA1 fonctionne comme un capteur de contraintes mécaniques et chimiques. La fonction spécifique de cette protéine peut impliquer un rôle dans la transduction du signal et le contrôle de la croissance. Tous les composés synthétisés ont été testés sur le canal TRPA1 humain et rat. En général, une activité similaire a été surveillée pour le canal humain et le canal rat, avec la plupart des composés, une puissance légèrement plus élevée pour le rat TRPA1 a été observée. À toutes les concentrations, les composés testés se sont comportés comme de véritables antagonistes, en concurrence avec les agonistes appliqués. L'introduction de divers substituants sur le substituant aryle de 143 a eu un effet important sur la puissance des DHPM tricycliques. L'augmentation de la longueur du groupe méthoxy s'est avérée mieux tolérée et les composés 153 et 154 étant les composés les plus puissants identifiés sont données dans la Figure 1.35.

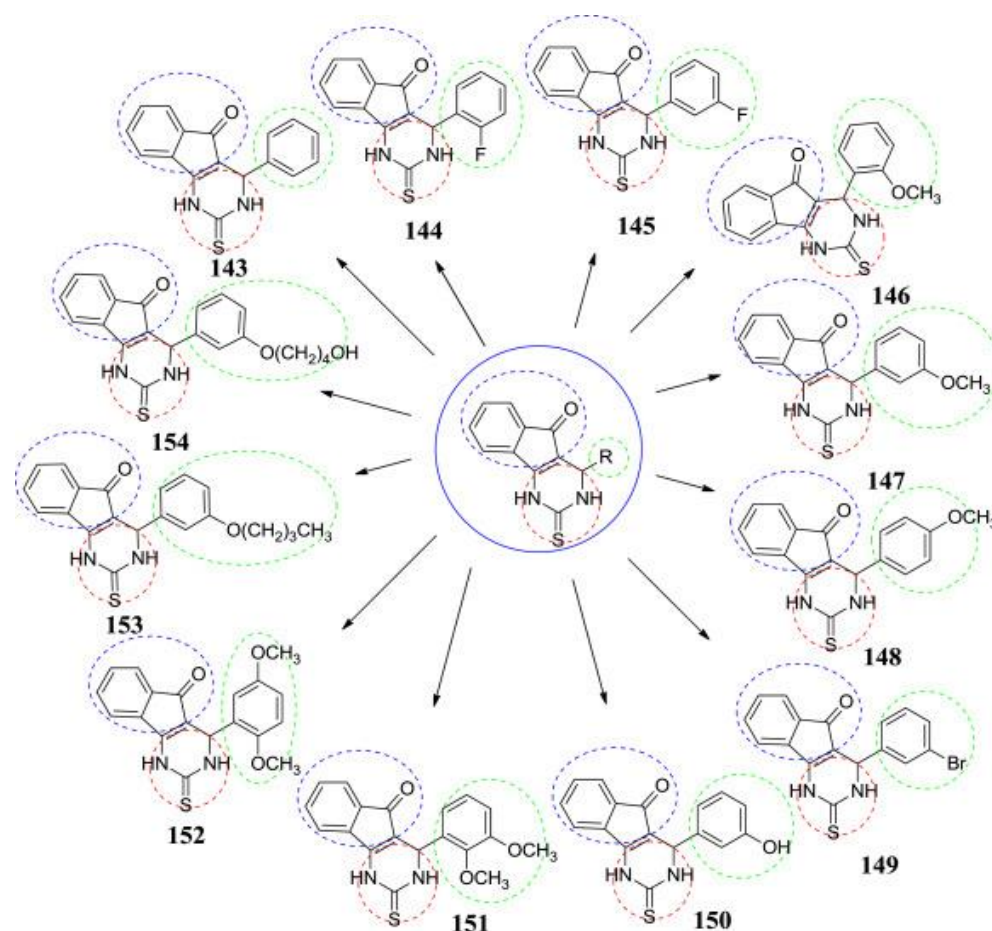


Figure I-35: La structure des puissants antagonistes de TRPA1

I.4.13 Activité anti-SRAS

En 2010, Ramajayam et al. ont mis au point une série de pyrimidines et évalué l'activité du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Les composés cibles ont été testés pour leur activité anti-SRAS contre le SARS-CoV 3CLpro.

L'étude SAR a montré que lorsque la position R' de l'atome C-4 substitué par le groupe nitro et également R était remplacé par le groupe Cl. La puissance de la molécule a été considérablement augmentée. Lorsque la position des deux R' a été remplacée par le groupe nitro. L'activité du composé a été nettement diminuée. La structure des molécules est illustrée dans Figure 1.36.37 :

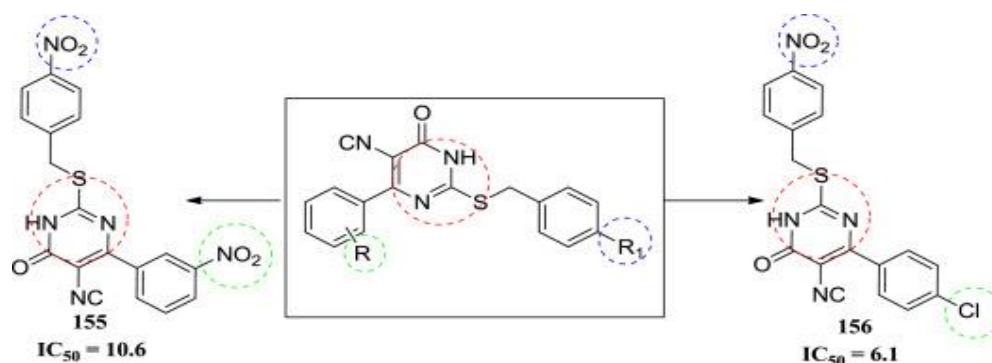


Figure I-36: La structure des puissants composés anti -SRAS .

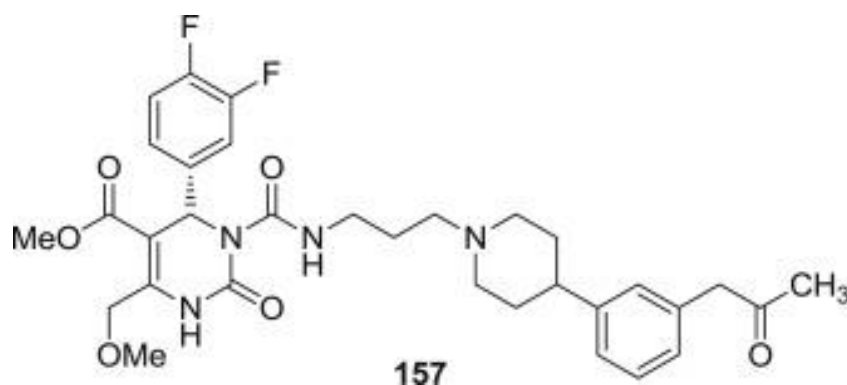


Figure I-37: Structure de l'antagoniste du récepteur MCH1

I.4.14 Activité antioxydante

En 2009, Kumar et al. ont synthétisé trente-deux composés et toutes les molécules synthétisées ont été criblées pour leur activité antioxydante par la méthode DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl). Parmi les trente-deux composés du titre, les composés 126 et 127 se sont avérés être les molécules les plus puissantes. La fraction 3-nitrophényle en quatrième position de la dihydropyrimidine a montré une bonne activité antioxydante avec IC_{50} valeurs de 58 et 63 μg , respectivement. Le CI_{50} (concentration qui inhibe 50 % des radicaux libres) pour les composés 126 et 127 ont été déterminées par une méthode de dilution en série aux concentrations inférieures à 100 μg . Les structures des composés puissants (126 et 127) sont représentées dans Figure 1.38 avec leur valeur IC_{50} .

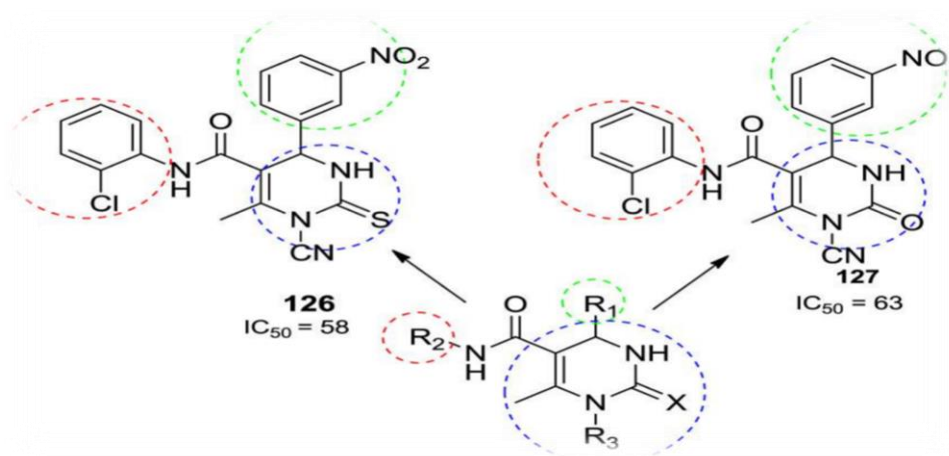


Figure I-38: La structure de puissants composés antioxydants

Attri et al. et ses collègues ont synthétisé des dérivés de 3,4-dihydropyrimidinone (84-96) et ont été évalués pour leur capacité antiradicalaire et antibactérienne. Le pouvoir antioxydant a été déterminé à l'aide de tests DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl) de piégeage des radicaux libres et de CUPRAC (capacité antioxydante réductrice de cuivre). Le test CUPRAC est le plus largement utilisé pour déterminer la capacité antioxydante totale du composé antioxydant.

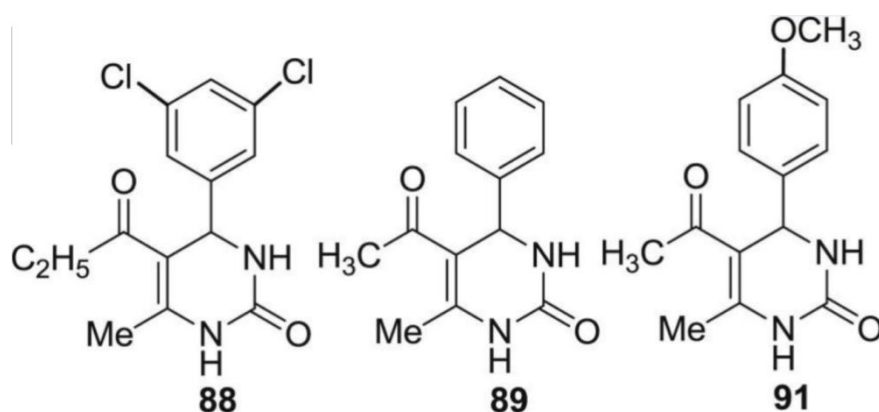


Figure I-39: La structure de composés antioxydants puissants à l'aide d'un test DPPH.

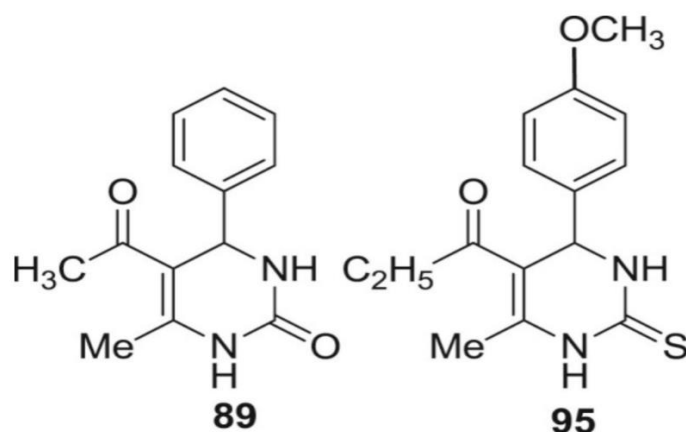
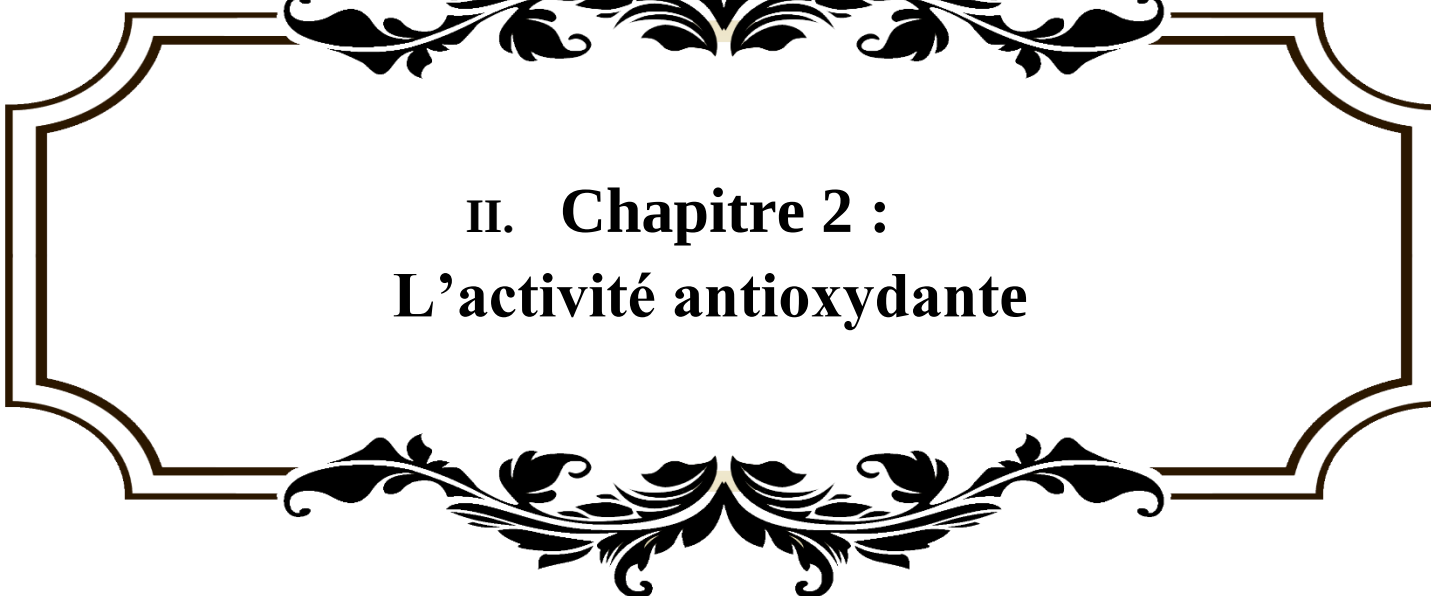


Figure I-40: La structure de composés antioxydants puissants à l'aide du test CUPRAC

I.5 Conclusion :

En conclusion, les dihydropyrimidinones donnent des antioxydants forts utilisables sous plusieurs aspects. Ces molécules polyvalentes et prometteuses offrent de nombreuses possibilités en termes de développement de médicaments et de recherche en chimie organique (**George et al. 2019**). Leur diversité structurale et leurs propriétés pharmacologiques en font des composés essentiels pour la recherche en chimie médicinale (**Wierenga (1985)**). Leur potentiel thérapeutique et leur implication dans de nombreuses voies biologiques en font des candidats intéressants pour de futures applications médicales (**Vasconcelos et al. (2012)**).



II. Chapitre 2 : L'activité antioxydante

II.1 Introduction

L'activité antioxydant est devenue un domaine de recherche de plus en plus intéressant dans divers domaines tels que l'agroalimentaire, la formulation de médicaments et la recherche de traitements contre le cancer. Les antioxydants sont des composés qui aident à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres, contribuant ainsi à prévenir le vieillissement prématuré et diverses maladies. Les utilisations possibles des antioxydants incluent la préservation des aliments, la protection contre les maladies cardiovasculaires, le renforcement du système immunitaire et la lutte contre le stress oxydatif. Cette introduction met en lumière l'importance croissante des antioxydants dans la promotion de la santé et du bien-être (Shindo et al., 1994).

La notion d'« antioxydants », de « radicaux libres » ou de « stress oxydant » est de plus en plus souvent utilisée pour expliquer différentes atteintes pathologiques et leur approche thérapeutique. En fait, ces différents vocables se rapportent à un véritable monde chimique ayant de grandes conséquences métaboliques : l'état d'oxydoréduction, dont dépend la formation de « radicaux libres ». Du fait d'une implication majeure dans l'homéostasie énergétique, mais aussi dans l'organisation des mécanismes de défense et de signalisation cellulaire en général, ces espèces particulières représentent un véritable point de rupture entre survie et destruction des structures vivantes.

L'oxydation, si elle est nécessaire à la vie, peut aussi avoir un effet délétère : le stress oxydant, qui peut causer de sévères dommages cellulaires. Pour se protéger de ce type d'agression, notre organisme produit ou fait appel à une source exogène d'antioxydants. L'équilibre entre pro-oxydants et antioxydants est précaire. Pour maintenir cet équilibre, une alimentation variée est nécessaire. (Rahal et al. 2014)

II.2 L'oxydation :

L'oxydation est un processus biochimique dans lequel les cellules utilisent l'oxygène pour produire de l'énergie à travers la respiration cellulaire. Ce processus implique une série de réactions complexes dans les mitochondries, les organites cellulaires responsables de la production d'énergie.

L'oxydation des nutriments, libère de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP), qui est la principale source d'énergie utilisée par les cellules pour leurs fonctions biologiques. Cependant, l'oxydation cellulaire peut également générer des sous-produits indésirables appelés radicaux libres et autres espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Ces ROS sont des molécules très réactives contenant un ou plusieurs électrons non appariés, les rendant instables et capables de réagir avec d'autres molécules à proximité, y compris les lipides, les protéines, les acides nucléiques (ADN et ARN), et même d'autres composants cellulaires. (Bassoy, Walch et Martinvalet, 2021)

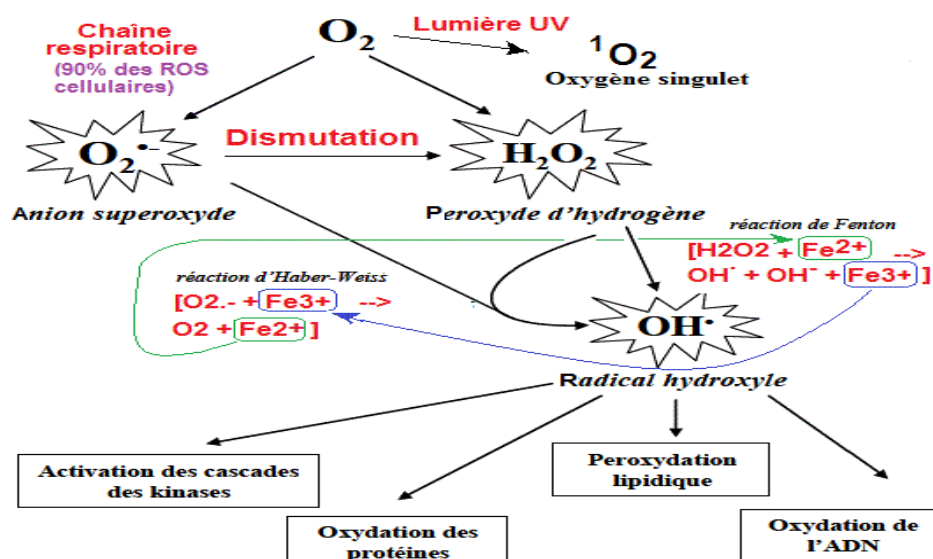


Figure II-1: Schéma des différentes formes de ROS

La mitochondrie est un organe essentiel dans le métabolisme de l'oxygène. Le métabolisme de la chaîne mitochondriale consiste en une succession de transferts d'électrons catalysée par des enzymes permettant la production d'énergie sous forme d'ATP à partir de l'oxygène O_2 . En cas de métabolisme incomplet ou de défaillance, certains ROS peuvent être produits et traverser la membrane mitochondriale. Du fait de l'activité importante de la chaîne respiratoire, la production mitochondriale de ROS est supérieure à celle provenant de la NADPH oxydase. Dans des conditions normales, on estime que 80% des ROS sont produites par la chaîne mitochondriale (Liu, Y. et al. (2002)).

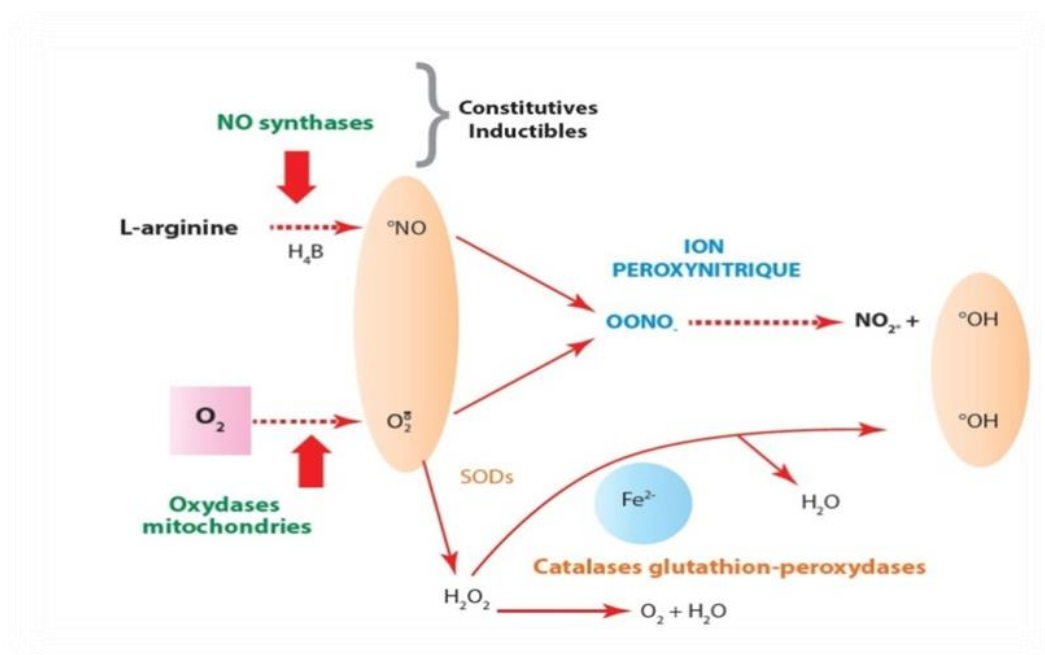
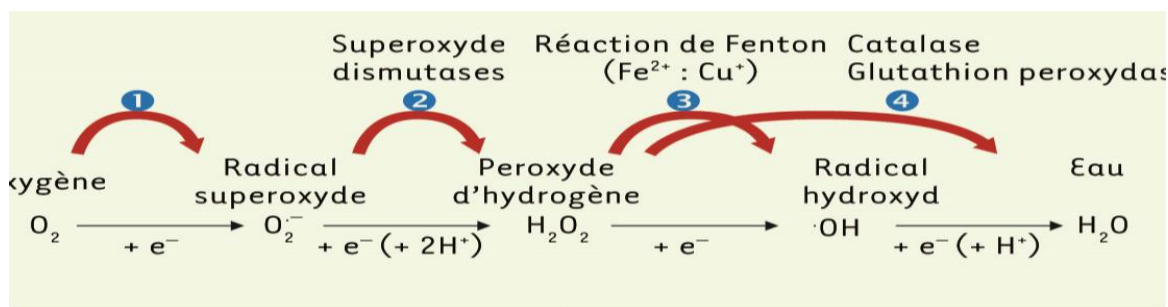


Figure II-2: schéma d'une oxydation mitochondriale et l'apparition de ROS

Tableau1: Les espèces réactives de l'oxygène



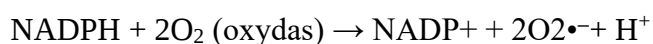
Le diagramme illustre les réactions de l'oxygène en quatre étapes numérotées :

- 1** Réduction de l'oxygène en radical superoxyde : $O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$
- 2** Dismutation du radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène : $2 O_2^{\cdot-} + 2 H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
- 3** Réaction de Fenton (catalysée par Fe^{2+} ou Cu^+) : $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow \cdot OH + Fe^{3+} + OH^-$
- 4** Réaction catalysée par la catalase ou la glutathion peroxydase : $2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$ ou $H_2O_2 + 2 GSH \rightarrow 2 H_2O + GSSG$

Le tableau ci-dessous résume les espèces réactives de l'oxygène et les réactions associées :

Réduction tétravalente de l'oxygène		$O_2 + 4 e^- + 4 H^+ \rightarrow 2 H_2O$
$O_2^{\cdot-}$	Anion superoxyde	1 $O_2 + 1 e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$
H_2O_2	Peroxyde d'hydrogène	2 $O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} (+ 2 H^+) \rightarrow H_2O_2 + O_2$
$\cdot OH$	Radical hydroxyle	3 $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow \cdot OH + Fe^{3+} + OH^-$ 4 $H_2O_2 + H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$ 5 $H_2O_2 + 2 GSH \rightarrow 2 H_2O + GSSG$
$RO_2^{\cdot}$	Radical peroxyde	6 $R^{\cdot} + O_2 \rightarrow RO_2^{\cdot}$
RO_2H	Hydroperoxyde	7 $RO_2^{\cdot} + RH \rightarrow RO_2H + R^{\cdot}$
$RO^{\cdot}$	Radical alkoxyde	8 $RO_2H + Fe^{2+} \rightarrow RO^{\cdot} + Fe^{3+} + OH^-$

Dans la membrane plasmique se trouve une enzyme, la NADPH oxydase. Elle permet de catalyser la réduction de l'oxygène en utilisant le NADPH comme donneur d'électrons. Cette réduction aboutit à la production de l'anion super oxyde $O_2^{\cdot-}$ selon la réaction chimique suivante :



La NADPH oxydase a la particularité de présenter des domaines intra-, trans et extra-membranaires, cette particularité va permettre la libération de l'anion super oxyde à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule.

Enfin les NO synthétisés se présentent sous 3 isomères différents :

- (1) La forme neuronale
- (2) La forme inductible
- (3) La forme endothéliale

Ces enzymes vont permettre la catalyse de la synthèse de $NO^{\cdot}$ (Yoshikawa et al., 2000)

II.3 Les radicaux libres :

Les radicaux libres, sont des espèces réactives essentielles impliquées dans divers processus biologiques, pouvant être de nature radicalaire ou non, se divisent en deux catégories principales : dérivés de l'oxygène et dérivé de l'azote. Les ROS sont majoritairement produits au sein de deux sites cellulaires : d'une part la mitochondrie et d'autre part la membrane plasmique. Les radicaux libres constituent une proportion importante des ROS. Un radical libre se définit comme une espèce chimique, (atome ou molécule) possédant un ou plusieurs électrons non appariés, électrons célibataires, sur leurs couches externes. La présence d'un électron célibataire confère à ces molécules une grande instabilité, ce qui signifie qu'elles ont la possibilité de réagir avec de nombreux composés. L'électron libre est transféré sur une des autres molécules. (Sies et Jones, 2020).

Cela peut arriver dans des cas l'exposition immodérée au soleil ou à des radiations ionisantes et ultraviolettes sans protection suffisante, La pollution, le tabagisme, une consommation excessive d'alcool, la prise de pilule contraceptive, la pratique du sport de haut niveau et l'inflammation chronique, Une alimentation pauvre en fruits et légumes où se trouve la majeure partie des antioxydants nécessaires favorise une baisse de la capacité antioxydant (Shindo et al., 1994).

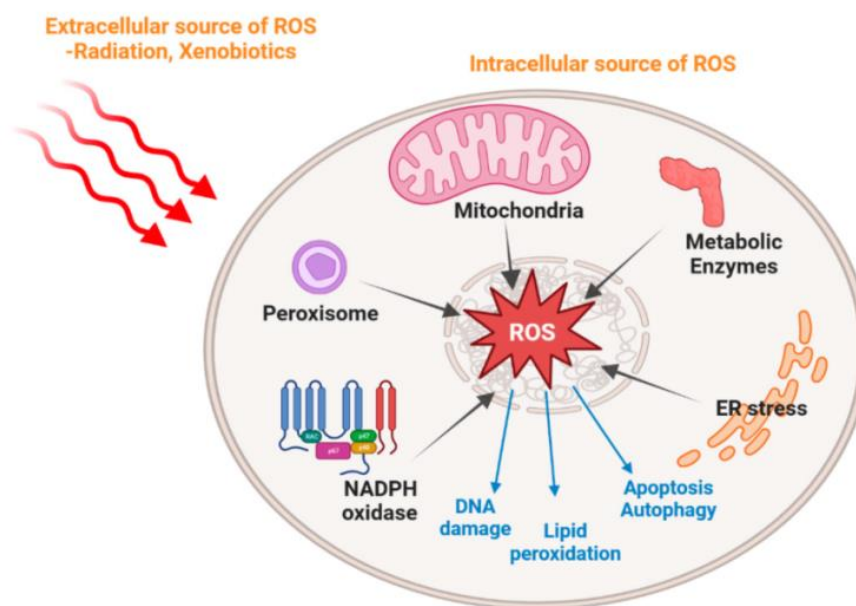


Figure II-3: Les sources des radicaux libre

Bien que tous les radicaux de l'oxygène ne soient pas également réactifs, certains, comme les radicaux pyroxyles et le radical hydroxyle, sont très réactifs et peuvent interagir avec les molécules des tissus vivants (Droge, 2002).

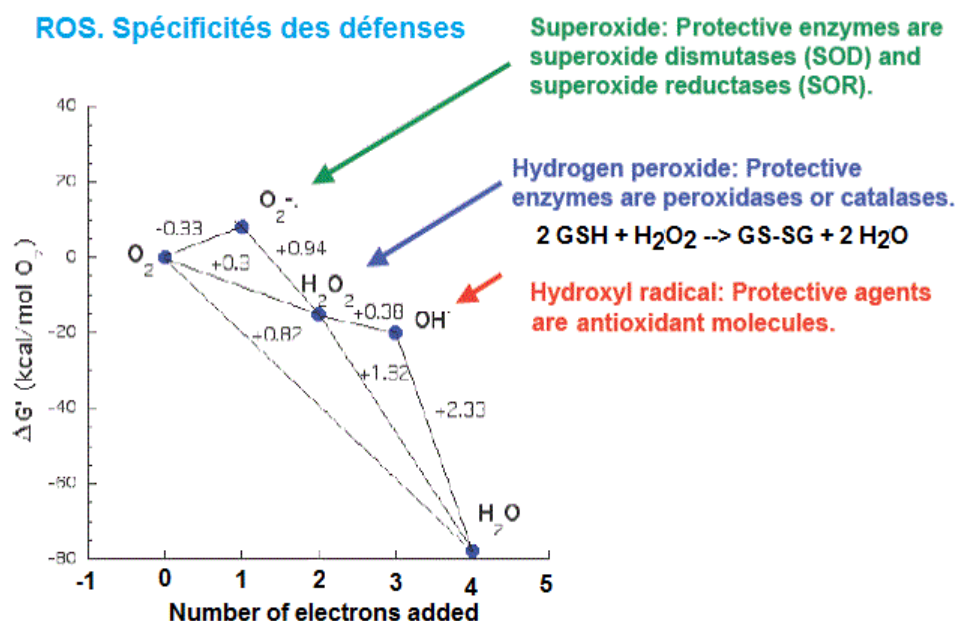


Figure II-4: Le graphique montre comment les espèces réactives de l'oxygène (ERO) interagissent

Dans l'organisme, il existe de nombreuses sources de ROS parmi lesquelles :

- Auto oxydation des petites molécules (dopamine, adrénaline, flavines et hydroquinones).
- Le produit direct de ces auto-oxydations est souvent l' $\text{O}_2^{\bullet-}$.
- Xanthine oxydase : $\text{Xanthine} + 2 \text{ O}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Acide urique} + 2 \text{ O}_2^{\bullet-} + 2 \text{ H}^+$.
- NADPH oxydase : $2 \text{ O}_2 + \text{NADPH} \rightarrow 2 \text{ O}_2^{\bullet-} + \text{NADP}^+ + \text{H}^+$ (ex. phagocytes).

Réticulum endoplasmique lisse : Le réticulum endoplasmique lisse contient des enzymes qui catalysent une série de réactions pour détoxifier les molécules liposolubles et d'autres produits métaboliques toxiques. La plus connue de ces enzymes est le cytochrome P450 qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques, produisant ainsi des ROS.

Peroxisomes : Les peroxysomes sont une importante source de production d' H_2O_2 cellulaire. Toutefois, l' H_2O_2 est utilisé comme substrat de la catalase paroxysmale (enzyme antioxydants) afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats. Ces réactions sont importantes dans le processus de détoxification présent dans le foie et le rein. Seule une faible quantité d' H_2O_2 produit au niveau du peroxysome pourrait échapper à la catalase. (Košinová et al., 2011)

Table 2 :Principaux organes cellulaires de production des radicaux libres

	Dans Foie	Dans autres organes
Mitochondrie	15%	45%
Peroxisome	35%	30%
Microsome	45%	20%
Cytosol	5%	5%

Les radicaux libres parfois utiles et parfois toxiques, Ainsi, les radicaux libres dérivés de l'oxygène peuvent être bénéfiques pour l'organisme :

La production des ROS est indispensable à l'organisme en participant à divers processus vitaux tels que : la transduction de signaux cellulaires, la régulation des gènes et le fonctionnement de certaines enzymes, la défense immunitaire contre les agents pathogènes et la destruction par apoptose de certaines cellules tumorales.

D'autre part, les radicaux libres, étant instables, agiront en prélevant des électrons ou atomes d'autres molécules pour s'associer. Ainsi, ils peuvent attaquer le DNA (ADN), les enzymes, les protéines, les membranes cellulaires (Gardès-Albert, 2003).

Ces attaques peuvent être responsables des états suivants :

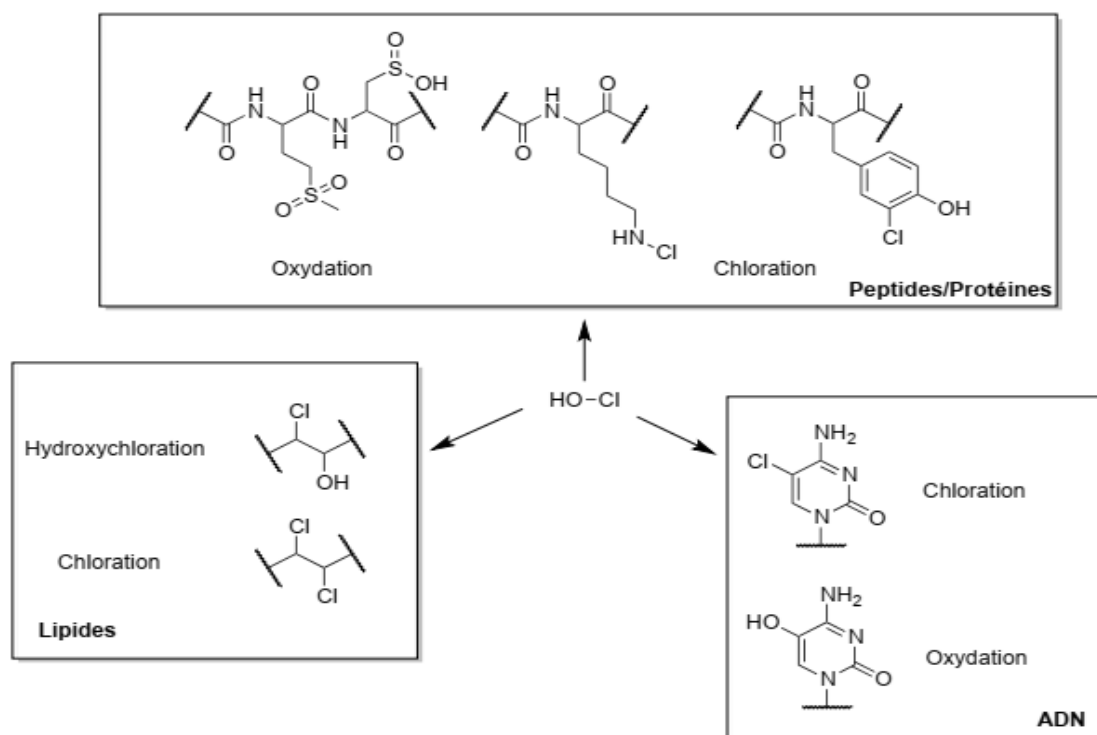


Figure II-5: Exemple de réactivité de l'acide hypochloreux HOCL vis-à-vis de protéines, de lipides et de d'ADN.

Disfonctionnement lors de la réplication de l'ADN (DNA) entraînant des mutations et cancers.

Perturbations au sein des cellules pouvant conduire à leur mort.

Destruction des membranes cellulaires. Ceci peut entrainer le durcissement et l'épaississement des artères conduisant aux crises cardiaques. Détérioration du collagène et rigidité des tissus.

Un équilibre entre leur production et leur neutralisation par les systèmes antioxydants est crucial pour maintenir la santé et prévenir les maladies associées au stress oxydant (Pham-Huy, C. 2008).

II.4 Stress oxydatif :

Stress oxydant défini comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées activées, suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue d'EOA, soit à une diminution de la capacité de défense antioxydant. Si un stress oxydant n'est pas une maladie en soi, il constitue un terrain favorable au développement de pathologies diverses (Košinová et al., 2011).

Le stress oxydant est impliqué dans différentes pathologies aiguës ou chroniques : Les maladies inflammatoires, cardiovasculaires, neurodégénératives, le diabète, le cancer, est ainsi potentiellement impliqué dans de nombreuses affections ou dans le développement de complications associées à celles-ci, à titre d'exemple des lipides est un facteur favorisant la

survenue de maladies cardiovasculaires tandis que, l'oxydation de l'ADN se retrouve dans diverses étapes qui conduisent au développement de cancers (Montagnier et al., 1998).

Au cours du temps, la notion de stress oxydant a évolué notamment avec l'avancement de la biologie moléculaire et a montré que les ROS ont aussi un rôle physiologique. En effet, les ROS produites en permanence dans l'organisme sont impliquées dans le maintien de l'homéostasie cellulaire (prolifération cellulaire normale, métabolisme normal, état redox normal pour l'expression de gènes).

Cependant, les ROS ne sont pas des espèces sélectives, elles ne sont pas capables de faire la différence entre l'agresseur et l'agressé. Pour protéger l'organisme des effets toxiques de l'oxygène, des systèmes de défense ont été développés, permettant ainsi de réguler la production de ces ROS, l'antioxydant, pour promouvoir la santé globale et réduire les risques de développer des maladies liées à stress oxydatif (Defrigen et Pincemail).

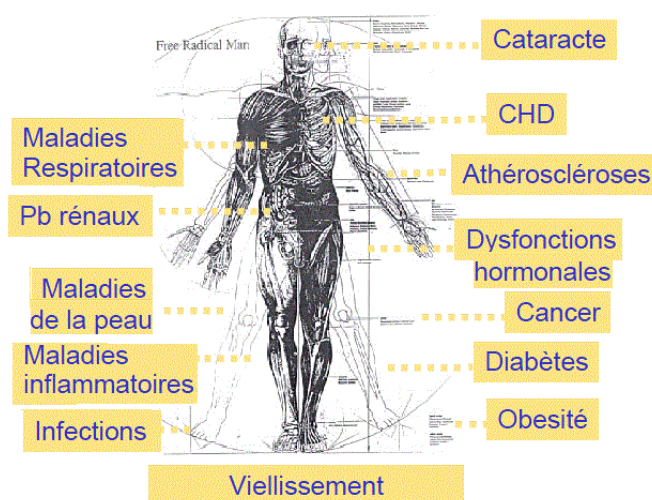


Figure II-6: Pathologies liées au stress oxydatif

II.5 Les antioxydants :

Un antioxydant est défini comme une espèce chimique capable de diminuer le stress oxydant au sein de l'organisme, sont des régulateurs essentiels de la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS), prévenant leurs effets délétères potentiels. Leur importance a été mise en lumière avec la découverte des vitamines C et E dans les années 1920, révélant leur rôle crucial dans la protection contre les dommages oxydatifs.

Les antioxydants peuvent agir de différentes manières :

- Inhibition de l'initiation des réactions en chaîne : Prévention de la formation de radicaux libres.
- Désactivation directe des ROS : Réduction des radicaux libres existants.

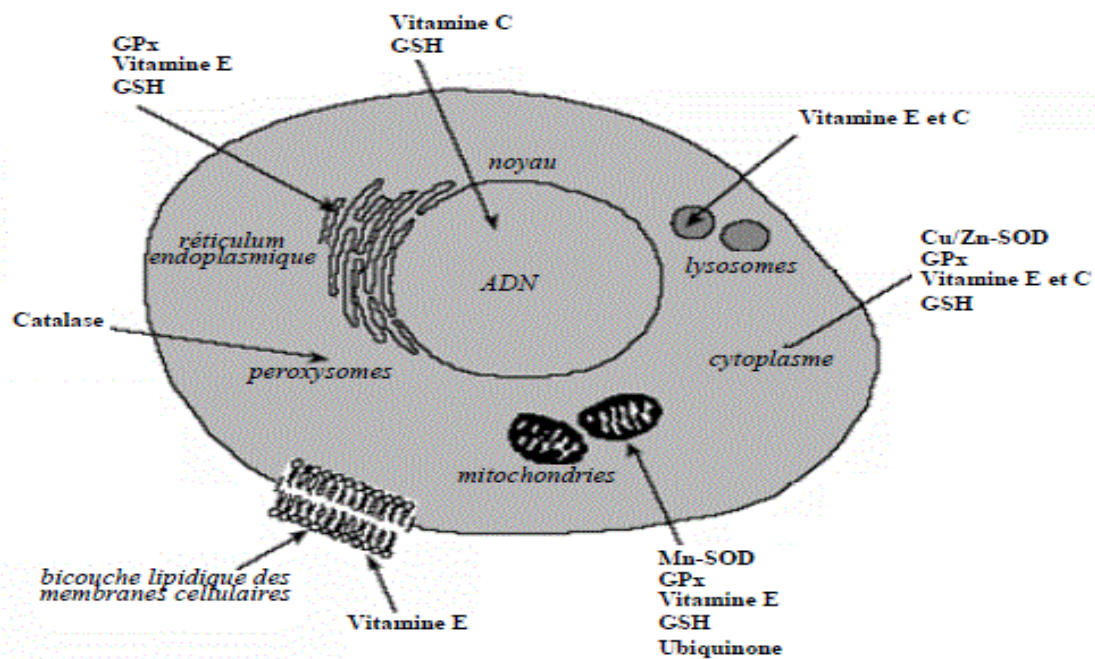
Ils peuvent être classés selon leurs modes d'action :

- Systèmes enzymatiques : Catalase, super oxyde dismutase (SOD), glutathion peroxydase.
- Inhibiteurs d'enzymes oxydantes : (e g) ; les inhibiteurs de la xanthine oxydase.
- Chélateurs de métaux : Substances capables de lier les ions métalliques pour prévenir leur participation dans les réactions pro-oxydantes.
- Piégeurs de radicaux libres : Composés capables de neutraliser directement les radicaux libres par une réaction de réduction (Huang, D. 2005).

L'organisme possède des systèmes endogènes sophistiqués pour se protéger contre le stress oxydant. Ces systèmes incluent des enzymes antioxydants et des petites molécules telles que le glutathion. Cependant, ces défenses peuvent être facilement dépassées, nécessitant l'apport d'antioxydants exogènes.

- ✓ Les antioxydants exogènes sont principalement obtenus par l'alimentation. Ils se trouvent dans :
 - Fruits : Pommes, poires, fruits rouges,...
 - Légumes : Brocoli, oignon,...
 - Boissons : Café, thé, vin,...
 - Épices, cacao, céréales,...

Ces antioxydants alimentaires sont connus pour leur capacité à réagir directement avec les radicaux libres, les neutralisant par des réactions de réduction. Les antioxydants agissent en synergie, créant un réseau complexe de protection contre les dommages oxydatifs. Par exemple, le rapport entre les vitamines C et E est crucial ; la vitamine C peut régénérer la vitamine E après qu'elle a neutralisé un radical libre. Cependant, certains antioxydants peuvent eux-mêmes devenir des radicaux libres, ajoutant une couche de complexité à leur action. La prévention et la gestion du stress oxydant sont essentielles pour promouvoir la santé globale et réduire le risque de maladies liées à l'oxydation cellulaire. La synergie entre les différents antioxydants, ainsi que leurs concentrations relatives, jouent un rôle crucial dans cette protection, soulignant l'importance d'une alimentation équilibrée riche en antioxydants naturels. (Brand-Williams, Cuvelier M ,Berset, C. (1995))



Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule.

(Mn-SOD) : superoxyde dismutase mitochondriale,
 (Cu/Zn-SOD) : superoxyde dismutase cytosolique,
 (GPx) : glutathion peroxydase, (GSH) : glutathion réduit.

Figure II-7: Répartition des principales défenses antioxydants dans la cellule.

gov)

Compound/dose	Clinical trial number/phase	Purpose	Results/Status
EGCG 40 to 440 µmol/l 3 times a day in combination with etoposide, cisplatin, and radiotherapy	NCT01481818 Phase I	To evaluate safety and efficiency of EGCG in esophagus protection in patients with locally advanced stage III non-small-cell lung cancer	No dose-limiting toxicity of EGCG was reported. Regression of esophagitis to grade 0/1 was observed in 22 of 24 patients at the end of radiotherapy. The pain score was reduced [143]
EGCG 40 to 660 µmol/l spray in the radiation field	NCT01481818 Phase I	To assess safety, tolerability and preliminary effectiveness of topical EGCG for radiation dermatitis in patients with breast cancer receiving adjuvant radiotherapy	The topical administration of EGCG was well tolerated and the maximum tolerated dose was not found. Patient-reported symptom scores were significantly decreased at 2 weeks after the end of radiotherapy in pain, burning, itching and tenderness [144]
EGCG 10 ml solution/day (440 µmol/l)	NCT02577393 Phase II	To evaluate the protection of the esophagus from damage induced by radiotherapy in patients with lung cancer	enrolling participants
Polyphenon E (PolyE, a defined green tea polyphenol extract with high EGCG content) 4 x 200 mg/day	NCT00676793 Phase II	To evaluate the short-term effects of PolyE administered during the interval between breast biopsy and surgery in women with recently diagnosed breast cancer: determination if EGCG inhibits c-Met signaling and activation of pathways contributing to breast cancer progression	completed, no results published
Polyphenon E , 4 x 200 mg/day	NCT00676780 Phase II	To evaluate the short-term effects of PolyE administered during the interval between prostate biopsy and radical prostatectomy in men with recently diagnosed prostate cancer	A significant reduction in serum levels of prostate-specific antigen (PSA), hepatocyte growth factor (HGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) was observed [181]
Polyphenon E , 2 x 200 mg/day	NCT00596011 Phase II	To determine if PolyE reduces the rate of progression to prostate cancer (PCa) in men diagnosed with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) or atypical small acinar proliferation (ASAP)	No differences in the number of prostate cancer (PCa) cases were observed but there was a decrease in a cumulative rate of progression to PCa or ASAP in a PolyE group vs. placebo group [182]
curcumin , 6 g/day during radiotherapy	NCT01246973 Phase II/III	To determine whether curcumin can prevent or reduce the severity of dermatitis caused by radiation therapy in breast cancer patients	Curcumin reduced the severity of radiation dermatitis in breast cancer patients [145].
curcumin 2 or 4 g/day for 30 days	NCT00365209 Phase IIa	To evaluate how well curcumin works in preventing colon cancer in smokers with aberrant crypt foci (ACF)	A significant 40% reduction in ACF number was observed with the 4 g dose, whereas in the 2 g group ACF were not reduced. Curcumin was well tolerated at both doses [146]
nanostructured lipid curcumin particle 2 x 100 mg/day	NCT02439385 Phase II	To evaluate progression-free survival in colorectal cancer patients with unresectable metastasis after treatment with Avastin/FOLFIRI in combination with a nanostructured lipid curcumin particle which improved biotransformation and bioavailability of curcumin.	This study is not yet open for participant recruitment.
Meriva (lecithinized curcumin delivery system) 2 x 500 mg/day	NCT01740323 Phase II	To determine if curcumin reduces NF-κB DNA binding in patients receiving radiotherapy for their breast cancer after having completed chemotherapy	This study is currently recruiting participants

Figure II-8: Etude clinique des composés naturels dans le traitement du cancer.

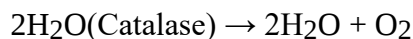
(ClinicalTrials.gov)

II.5.1 Systèmes antioxydants endogènes

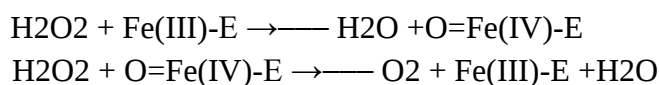
II.5.1.1 Enzymatiques

II.5.1.1.1 La catalase

C'est une enzyme que l'on retrouve principalement au sein des peroxysomes, dans les hépatocytes, les érythrocytes et les cellules rénales. Elle catalyse la dismutation de peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau (Huang, D. 2005).



Cette enzyme est constituée de quatre chaînes polypeptidiques, comportant chacune un atome de Fer sous forme ferrique (Fe^{3+}). Ces derniers constituent les sites actifs de cette enzyme. Le mécanisme de dismutation du peroxyde d'hydrogène est le suivant :

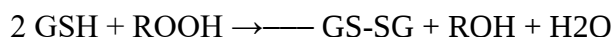


Sa vitesse de réaction est uniquement dépendante de la vitesse limite avec laquelle les molécules parviennent au site actif de l'enzyme ce qui en fait une des enzymes les plus efficaces. (Sies, H (1997))

II.5.1.1.2 La glutathion peroxydase

La glutathion peroxydase (GSH-Px) est une enzyme à sélénium ayant la propriété de pouvoir catalyser la réduction des hydroxy-péroxydes. Elle se retrouve dans les liquides extracellulaires ainsi que dans les cellules, au sein du cytosol et des mitochondries. Elle est constituée de 4 sous-unités contenant chacune un atome de sélénium. Il existe 5 iso formes de cette enzyme variant suivant leur localisation dans l'organisme, Cette enzyme constitue la voie majeure de dégradation des hydro peroxydes. Cette fonction antioxydant est d'autant plus importante qu'elle joue un rôle essentiel avec les super oxydes dismutases et la vitamine E. Elle va donc assurer l'équilibre intra et extracellulaire de la balance pro-antioxydants Son activité principale est de permettre l'oxydation du glutathion par réaction de dimérisation avec la formation d'un pont disulfure. Cette réaction conduit à la génération de H_2 pouvant réduire les espèces environnantes (Sies, H, 1997).

En présence de substrat de type ROOH, la réaction se traduit de la manière suivante avec la formation d'une molécule d'eau et d'une molécule d'alcool.



Le gros avantage de ce système est sa capacité à se régénérer. En effet, sous la dépendance du NADPH via le métabolisme des glucides, le glutathion réduit est capable d'être reformé et ainsi pouvoir être de nouveau disponible (Esterbauer H, et al. 1992)

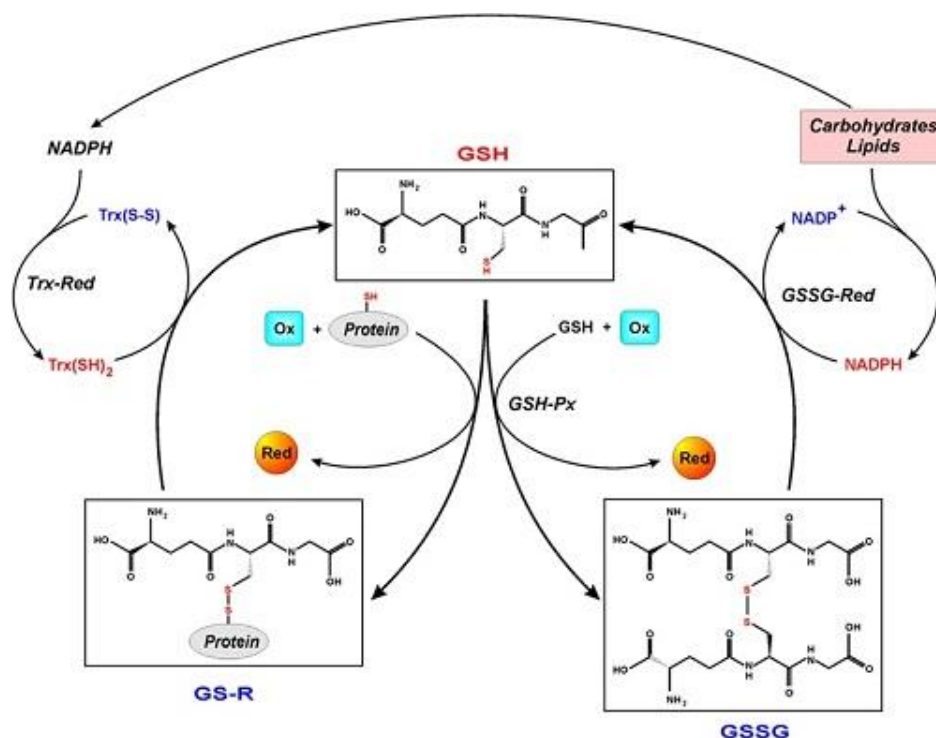
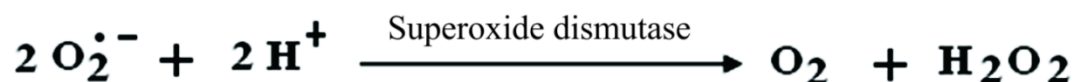


Figure II-9:: Cycle biochimique du glutathion et son rôle dans le métabolisme cellulaire.

II.5.1.1.3 La super oxyde dismutase

Les super oxydes dismutases (SOD) sont des métalloprotéines responsable de la dis mutation spontanée du radical super oxyde en peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante :



Elles sont de trois types :

Une SOD à cuivre et à zinc (Cu,Zn-SOD), intracellulaire, située dans le cytoplasme et dans l'espace inter membranaire des mitochondries ; elle remplit une action antioxydant importante dans l'espace inter membranaire mitochondrial où il y a une accumulation importante de protons. En effet, les $\text{O}_2^{\cdot -}$ entrants dans cet espace seront immédiatement dis mutés par la Cu,Zn-SOD afin d'éviter la formation des radicaux plus réactifs, les $\text{HO}_2^{\cdot}$. Cette action antioxydant évite l'oxydation des acides gras polyinsaturés, par conséquent protège des réactions en chaîne dans cette partie cellulaire riche en lipides insaturés.

Une autre SOD à cuivre et à zinc est extracellulaire principalement dans la matrice extracellulaire des tissus et à un degré moindre dans les liquides extracellulaires des tissus (plasma, lymphe) ; elle joue un rôle important dans la protection des surfaces cellulaires et des protéines de la matrice extracellulaire contre l'action des $\text{O}_2^{\cdot -}$.

Une SOD à manganèse (Mn-SOD) qui est située à la fois dans la matrice et au niveau de la membrane interne de la mitochondrie.

La dismutation du radical super oxyde est spontanée, mais l'action de la SOD permet de l'accélérer 10 000 fois (Zelko I.N, et al, 2002).

II.5.1.2 Non enzymatiques :

Les antioxydants non enzymatiques sont des composés chimiques présents dans les aliments et les tissus biologiques. Les antioxydants non enzymatiques sont des molécules d'origine exogène ou endogène qui agissent de manière directe ou indirecte pour contrer les effets néfastes des radicaux libres. Leur mécanisme d'action repose sur leur capacité à neutraliser les radicaux libres en leur fournissant des électrons, les transformant ainsi en formes stables et moins réactives. Certains antioxydants peuvent également régénérer d'autres antioxydants ou inhiber les enzymes impliquées dans la production de radicaux libres. Ils existent de nombreux réducteurs endogènes participant à la protection de l'organisme contre les ROS, les plus importants étant : le glutathion, la bilirubine, l'acide urique, le coenzyme Q, les œstrogènes, la mélanine, la mélatonine et l'acide lipoïque (Mérillon, J.M. et al, 1997).

II.5.2 Système antioxydants exogène :

Les antioxydants exogènes sont des composés provenant de l'extérieur de l'organisme, généralement consommés via l'alimentation ou sous forme de suppléments ou d'autres sources externes (Zelko I.N, et al, 2002). Contrairement aux antioxydants endogènes, qui sont produits naturellement par l'organisme. Les antioxydants exogènes agissent en synergie avec les antioxydants endogènes produits par l'organisme pour fournir une protection optimale contre les dommages oxydatif. Donc il est essentiel pour maintenir la santé et prévenir diverses maladies associées au stress oxydatif. (Haddad, John .1999).

Les antioxydants exogènes peuvent être classés en deux types :

II.5.2.1 Les antioxydants naturels :

Vitamine C (acide ascorbique) : Présente dans les agrumes, les baies, les kiwis, les poivrons et d'autres fruits et légumes (Nimse SB, Pal D, 2015).

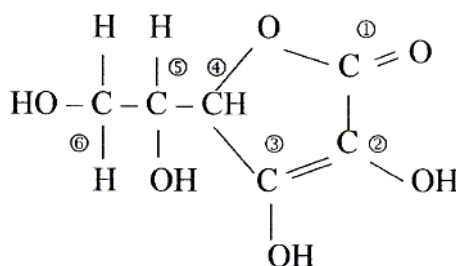


Figure II-10: Structure chimique de la vitamine c

Vitamine E (tocophérols) : Trouvée dans les noix, les graines, les huiles végétales et les avocats, Elle protège les membranes cellulaires.

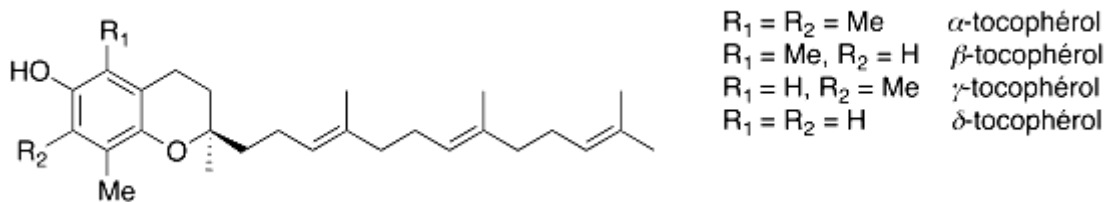


Figure II-11: Structure chimique de la vitamine E

Vitamine A : présent sous forme de Caroténoïdes (bêta-carotène, lutéine, lycopène) et les rétinoïdes (rétinol, trétinoïne...), Elles protègent la peau et les yeux, Présents dans les carottes, les épinards, les tomates, les patates douces et d'autres fruits et légumes colorés).

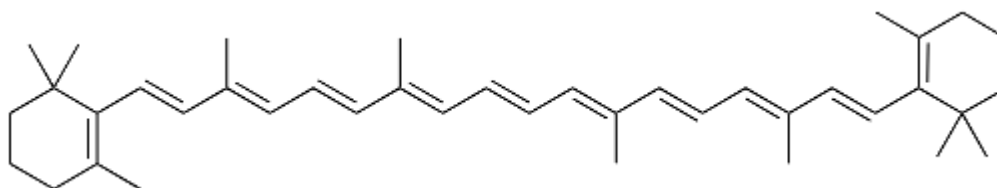


Figure II-12: Structure chimique des bêta-carotène

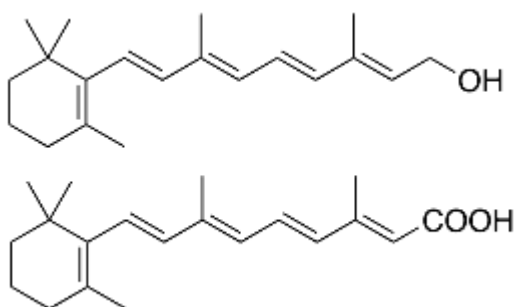


Figure II-13: structure chimique de quelque rétinoïdes

Flavonoïdes : Trouvés dans les fruits, les légumes, le thé, le vin rouge et le chocolat noir. Ils ont des propriétés antioxydants et anti-inflammatoires.

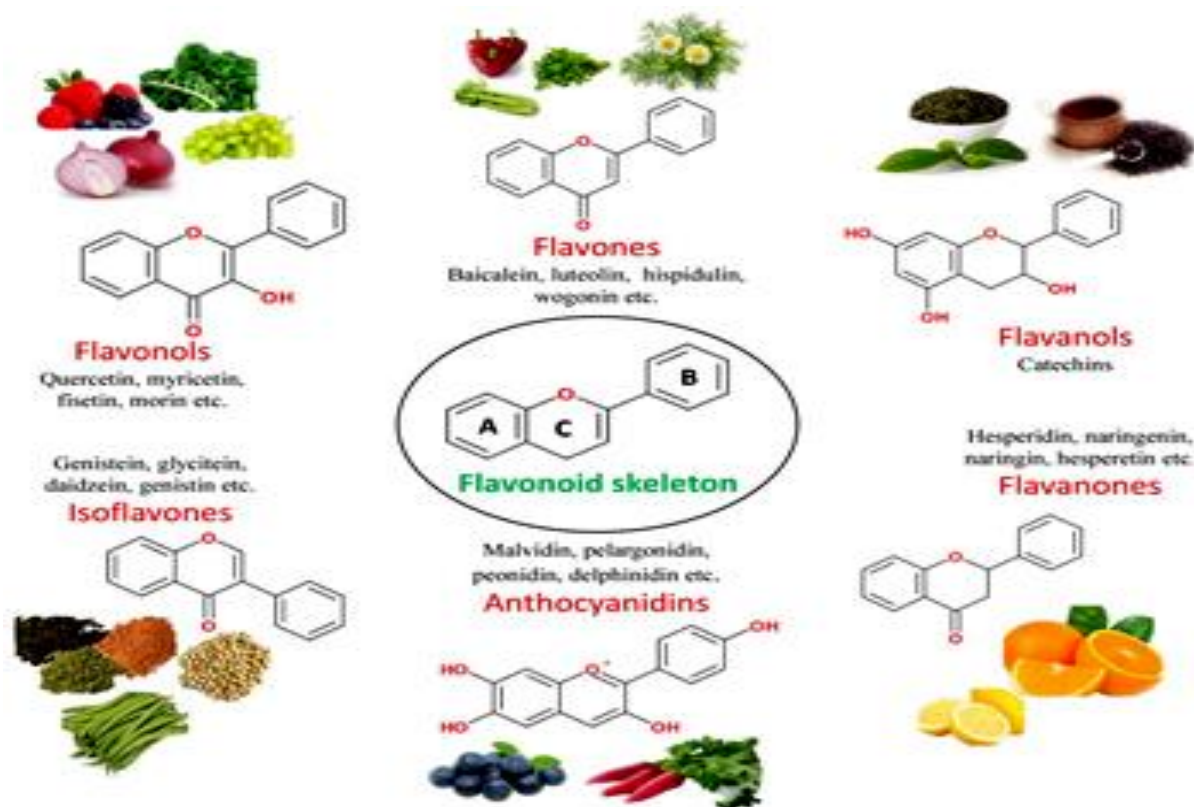
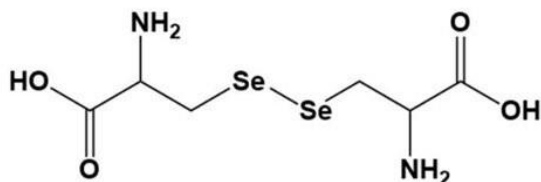


Figure II-14: La structure chimique des flavonoïdes

Sélénium : Minéral présent dans les noix du Brésil, les graines, les céréales complètes et certains fruits de mer. Il est un composant essentiel de certaines enzymes antioxydants.

A



B

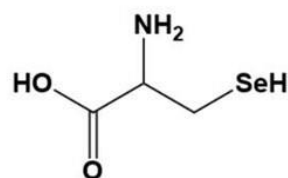


Figure II-15: Structure chimique de sélénium

Poly phénols : Trouvés dans les fruits, les légumes, les herbes, les épices, le thé vert, le vin rouge et le cacao. Ils ont des propriétés antioxydants et anti-inflammatoires.

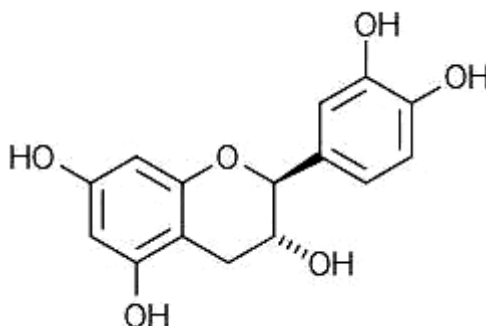


Figure II-16: Structure chimique de poly phénols

Acides gras oméga-3 : Les acides gras oméga-3, présents dans les poissons gras tels que le saumon, le maquereau et les sardines.

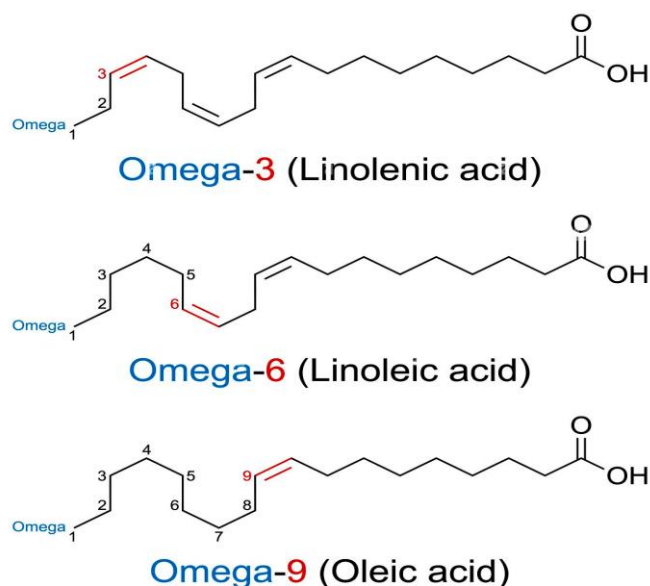


Figure II-17: Structure chimique oméga 3

II.5.2.2 Les antioxydants synthétisés :

Les antioxydants synthétisés sont produits par des processus chimiques contrôlés en laboratoire. Voici quelques exemples d'antioxydants synthétisés couramment utilisés (AMINA, B. et AL, 2015) :

BHA (Butylhydroxyanisole) : Un antioxydant couramment utilisé dans les aliments transformés pour prévenir le rancissement des graisses et des huiles. Il est également utilisé dans les produits cosmétiques et les emballages alimentaires pour prolonger leur durée de conservation.

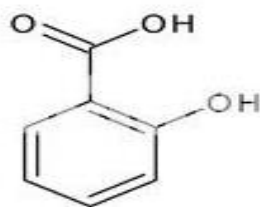


Figure II-18: Structure chimique de BHA

TBHQ (Tert-Butylhydroquinone) : Un antioxydant synthétique utilisé pour stabiliser les huiles et les graisses dans les aliments transformés. Il est également utilisé dans les produits cosmétiques et les produits pharmaceutiques.

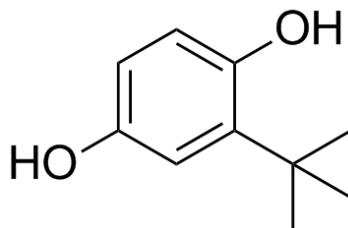


Figure II-19: structure chimique de TBHQ

EDTA (Acide éthylènediaminetétracétique) : Un chélateur synthétique utilisé comme additif alimentaire pour stabiliser les couleurs, les saveurs et les nutriments dans les aliments transformés. Il est également utilisé dans les produits de soins personnels et les produits de nettoyage pour améliorer leur efficacité.

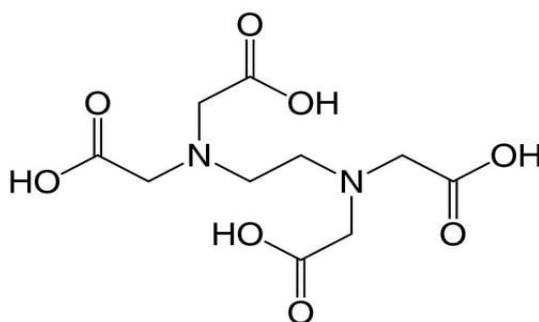


Figure II-20 : Structure chimique d'EDTA

Propylgallate : Un antioxydant synthétique utilisé pour stabiliser les graisses et les huiles dans les aliments et les produits cosmétiques. Il est également utilisé comme additif dans les emballages alimentaires pour prolonger la durée de conservation des aliments.

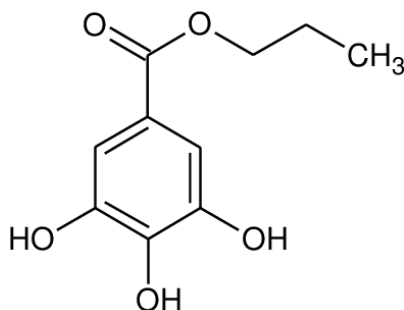


Figure II-21: Structure chimique de PROPYL GALLATE

II.6 Analyse de l'état des antioxydants :

Il existe plusieurs façons de vérifier l'état du système antioxydant de l'organisme. L'une d'entre elles consiste en un test sanguin mesurant les valeurs des principaux antioxydants présents dans le flux sanguin. Une autre approche consiste en une analyse de sang ou de l'urine visant à identifier le niveau de stress oxydant de l'organisme en général. Cette méthode fournit une évaluation de l'état de stress oxydant et des réserves d'antioxydants à un niveau systématique. Enfin, on a récemment mis au point une technologie informatique qui utilise une lumière laser bleue de faible puissance pour scanner la paume des mains et mesurer les niveaux d'antioxydants associés aux caroténoïdes (Adlercreutz, H. (2007)).

II.7 Utilisation et application des antioxydants:

De nos jours, les antioxydants sont très largement utilisés dans de nombreux domaines incluant la diététique, l'agroalimentaire, la cosmétologie, le domaine médical mais également l'industrie moderne. Les antioxydants sont des composés précieux dans de nombreux secteurs industriels, où ils jouent un rôle essentiel dans la préservation de la qualité, de la sécurité et de la durabilité des produits et des matériaux sensibles à l'oxydation (Bruneton, J. (2009)).

En agro alimentation :

Les antioxydants sont largement utilisés dans l'industrie alimentaire pour prolonger la durée de conservation des aliments en empêchant l'oxydation des graisses et des huiles, ce qui peut entraîner un rancissement et une détérioration de la qualité des aliments. Ils sont ajoutés à divers produits alimentaires tels que les huiles de cuisson, les snacks, les céréales, les produits laitiers et les boissons pour maintenir leur fraîcheur et leur stabilité (Bravo, L.1998).

En industrie :

Requiert l'utilisation d'antioxydants puissants qui permettent au produit fabriqué de ne pas se dégrader par oxydation. De la même façon, les durées de vie des graisses, plastiques, pétroles ou encore caoutchoucs ont été considérablement augmentées : Les antioxydants sont ajoutés pour prévenir leur dégradation causée par l'exposition à la chaleur, à la lumière UV et à d'autres conditions environnementales défavorables. De plus, l'utilisation d'antioxydants protège les structures métalliques contre la rouille, assurant ainsi leur longévité et leur bon fonctionnement.

En carburants et lubrifiants :

Dans l'industrie automobile et de l'aviation, les antioxydants sont utilisés pour stabiliser les carburants et les lubrifiants afin de prévenir leur oxydation et leur dégradation pendant le stockage et l'utilisation. Cela garantit des performances optimales des moteurs et des systèmes de propulsion, tout en réduisant les émissions nocives (Teguo PW, et al .1997).

En Pharmaceutique :

Les antioxydants sont également utilisés dans l'industrie pharmaceutique soit comme excipient, pour stabiliser les médicaments et les produits pharmaceutiques contre l'oxydation, ce qui peut altérer leur efficacité et leur sécurité. Ils sont incorporés dans les formulations de médicaments sous forme de conservateurs ou d'agents stabilisateurs pour garantir leur intégrité chimique et leur efficacité pendant le stockage et l'utilisation. Ou bien de principe actif comme complément alimentaire (Afaq F, et al, 2006).

En cosmétique :

Les antioxydants sont très largement utilisés en cosmétologie. Les produits cosmétiques peuvent contenir jusqu'à 50 ingrédients parmi les 8000 référencés. Ils comprennent généralement des principes actifs, des excipients et des additifs tels que des conservateurs, des colorants et des antioxydants, que ce soit comme principes actifs ou comme additifs. Ces derniers utilisés pour améliorer la conservation, la couleur, la texture ou le parfum des produits. Ils jouent un rôle crucial dans la protection contre les dommages causés par l'exposition aux rayons UV, à la pollution et au stress oxydatif. Ils interrompent activement la réaction de peroxydation et sont utilisés dans les formulations contenant des corps gras insaturés ou des extraits végétaux riches en oxydases.

Les antioxydants sont présents dans les produits cosmétiques à une concentration d'environ 0,02 à 0,05%. Ils sont souvent ajoutés aux crèmes hydratantes, aux lotions, aux sérums et aux produits capillaires pour prévenir le vieillissement prématuré de la peau et des cheveux. Les antioxydants sont des additifs précieux dans les produits cosmétiques, contribuant à leur efficacité et à leur durabilité tout en préservant leur qualité esthétique. Bien que les antioxydants offrent des avantages potentiels pour la santé, leur utilisation doit être soigneusement évaluée, en tenant compte à la fois de leurs effets bénéfiques et de leurs risques potentiels, notamment dans le contexte du cancer. Une approche équilibrée et individualisée est essentielle pour optimiser les bienfaits des antioxydants tout en minimisant les risques pour la santé (Yen et al. 2002).

II.8 Toxicité des antioxydants :

Certains antioxydants, comme le bêta-carotène et la vitamine E, ont été associés à un risque accru de cancer du poumon et de la prostate respectivement, en particulier chez les fumeurs. De plus, les suppléments antioxydants peuvent interférer avec certains médicaments et avoir des effets indésirables sur la santé. Une partie de cette complexité réside dans la voie de signalisation Nrf2, qui joue un rôle crucial dans la régulation des réponses cellulaires au stress oxydatif. Alors que l'activation de Nrf2 peut être bénéfique dans la prévention du cancer en renforçant les défenses antioxydantes des cellules, une activation excessive ou inappropriée de cette voie peut favoriser la croissance tumorale en permettant aux cellules cancéreuses d'échapper à la mort cellulaire programmée.

En outre, certains antioxydants contenus dans des produits naturels peuvent agir de manière opposée en fonction de leur concentration. À faible dose, ils peuvent renforcer les défenses antioxydantes des cellules en activant la voie Nrf2, tandis qu'à des doses plus élevées, ils

peuvent inhiber ces défenses et induire un stress oxydatif (*article. Molecular Toxicology*(2012)) ;

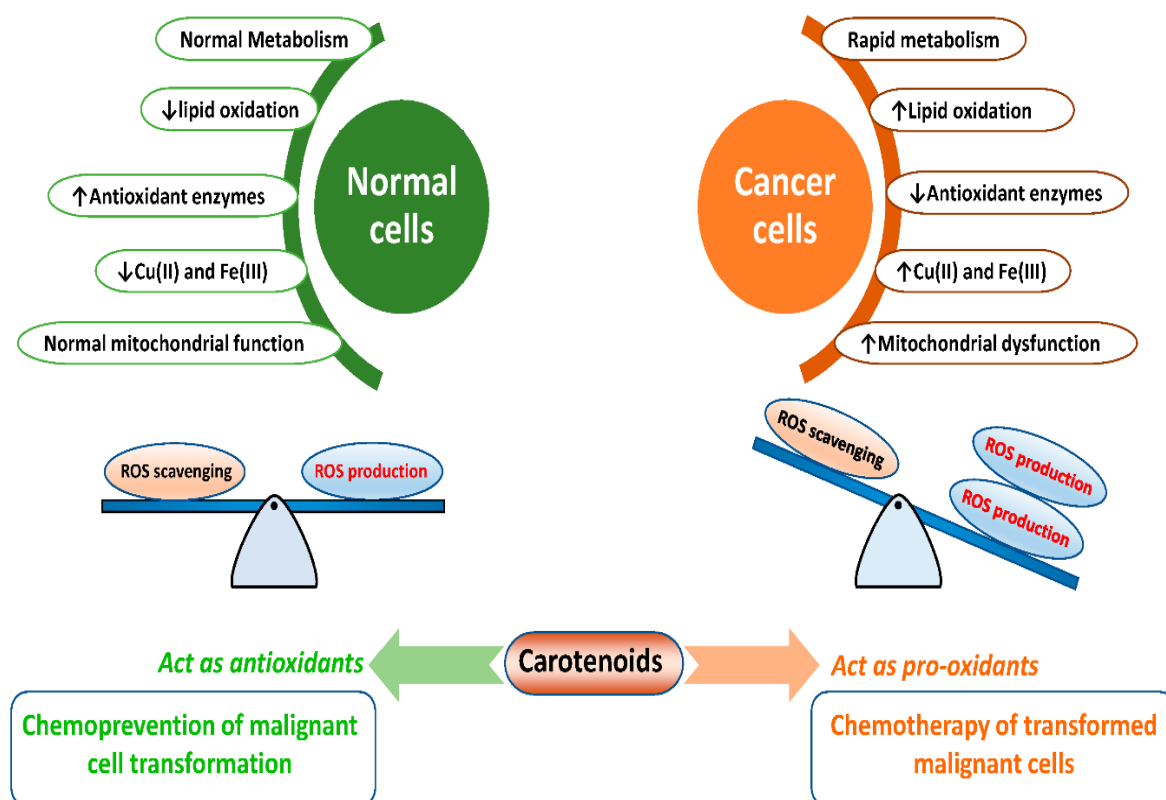


Figure II-22: Comment les antioxydants causent le Cancer

II.9 Evaluation de la capacité antioxydante :

L'évaluation des antioxydants peut être réalisée par différentes manières, en fonction de leurs propriétés et de leur utilisation prévue (Pellegrini et al. 2003). Voici quelques méthodes couramment utilisées pour évaluer les antioxydants :

1-Capacité antioxydants in vitro : Cette méthode mesure la capacité d'un composé à neutraliser les radicaux libres dans un milieu de laboratoire. Des tests comme le test ORACou le test ABTS, test DPPH, test FRAP sont souvent utilisés pour évaluer l'activité antioxydants in vitro des composés.

2-Capacité antioxydants ex vivo : Cette méthode évalue l'effet des antioxydants sur les échantillons biologiques, tels que le plasma sanguin ou les tissus, après leur administration. Les tests ex vivo peuvent fournir des informations sur la biodisponibilité et l'efficacité des antioxydants biologiquement.

3-Études cliniques : Les études cliniques sont menées sur des sujets humains pour évaluer l'effet des antioxydants sur la santé. Ces études observationnelles sur la relation entre la consommation d'aliments riches en antioxydants et les maladies chroniques, ainsi que des

essais cliniques randomisés pour évaluer l'efficacité des suppléments d'antioxydants dans la prévention ou le traitement de certaines conditions médicales.

4-Tests de stabilité : Les antioxydants peuvent également être évalués pour leur stabilité dans diverses conditions de stockage et de traitement. Cela peut inclure des tests de stabilité à la chaleur, à la lumière, à l'oxydation et au pH afin de garantir leur efficacité et leur durée de conservation.

II.10 Conclusion

En conclusion, les antioxydants sont des composés indispensables pour protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Leur capacité à neutraliser ces molécules instables joue un rôle crucial dans la prévention de nombreuses maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer et le vieillissement prématuré. Les antioxydants peuvent être classés en deux catégories principales, les enzymatiques et les non enzymatiques, et sont présents dans une variété d'aliments tels que les fruits, les légumes et les noix. Il est donc important d'inclure des aliments riches en antioxydants dans notre alimentation pour maintenir notre santé et prévenir les maladies (Yen et al. 2002).

En outre, l'évaluation de l'activité antioxydante est un élément crucial dans la recherche sur les antioxydants et leur rôle dans la prévention des maladies liées au stress oxydatif. Les antioxydants exogènes provenant de l'alimentation ou de compléments alimentaires peuvent jouer un rôle important dans la protection des cellules contre les dommages oxydatifs. Il est essentiel de choisir des antioxydants efficaces et sûrs, en tenant compte de leur biodisponibilité et de leur capacité à atteindre les cellules cibles. Les études *in vitro* et *in vivo* sont des outils précieux pour évaluer l'efficacité des antioxydants. Ce domaine de recherche en constante évolution contribue à mieux comprendre les mécanismes de protection contre le stress oxydatif et à développer des stratégies de prévention des maladies liées à l'oxydation cellulaire. (André et al. 2017)

TRAVAUX PERSONNELS :

**III. CHAPITRE 3 :
TRAVAUX PERSONNELS**

Objectif : Dans ce travail nous allons évaluer la capacité anti radicalaire par 4 différentes méthodes pour les douze molécules dérivées du 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones et deux molécules intermédiaires 4 et 5 de la figure 3.1, suivi d'une formulation cosmétique contenant le dérivé dihydropyrimidinone le plus efficace en tant qu'agent antioxydant. Tout ça, après avoir établie une séquence de synthèse de l'un des dérivés dihydropyrimidinone selon la méthode de Habila et al. (2019).

III.1 Matériel et méthodes :

Au fil de cette étude, nous nous sommes concentrés sur l'évaluation de l'activité antioxydante de douze molécules dérivées de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones portant des restes d'urée, thiourée et sulfonylurée préparés préalablement par Mr Habila, et de deux molécules intermédiaires 4 et 5 de la figure 3.1. Mais avant tout, on réalisera la synthèse exemple d'un dérivé DHPM selon **Habila et al. (2019)**.

La séquence de travaux personnels inclue les études suivantes :

- Synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one selon Habila et al. (2019).
- Test de piégeage du radical libre DPPH• (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)
- Examen du pouvoir réducteur de fer FRAP (Ferric reducing antioxidant power)
- Evaluation du piégeage du radical-cation ABTS•+ [acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)]
- Etude électrochimique de la résistance à la corrosion de l'acier XC45.
- Formulation cosmétique de crème antirides, sérum antiâge et démêlant pour cheveux à base de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.
- Analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologique des trois formules cosmétiques.

III.1.1 Synthèse des molécules cibles :

Le squelette de base de nos composés d'intérêt est la dihydroprimidinone, isostère de la dihydropyridine constituant le cycle de base de certains médicaments dont la nifédipine, un inhibiteur calcique très puissant utilisé pour traiter l'hypertension, l'arythmie cardiaque et l'angine de poitrine (Habila et al., 2019).

La synthèse des molécules cibles dérivés de 3,4-dihydropyrimidinone avec des restes urée, thio-urée et sulfonyl-urée se fait en trois étapes selon Habila et al. (2019) (Figure 3.1). En effet, la première étape est la préparation d'un intermédiaire clé (4) à partir de la réaction de Biginelli dans laquelle deux catalyseurs ont été employés :

-Le premier catalyseur est un nitrate de zinc, le second un aluminat de zinc dopé au nickel ($Zn_{0.9}Ni_{0.1}Al_2O_4$)

-La seconde étape consiste en la réduction du groupe nitro porté par le groupe aryle situé en position 4 de l'hétérocycle afin d'obtenir les produits (5)

-Finalement, la condensation du produit (5) avec un isocyanate, un thioisocyanate ou un sulfonylisocyanate d'aryles en présence du catalyseur tétrahydrofurane THF.

Le schéma suivant illustre le mécanisme détaillé de la synthèse MCR effectuée :

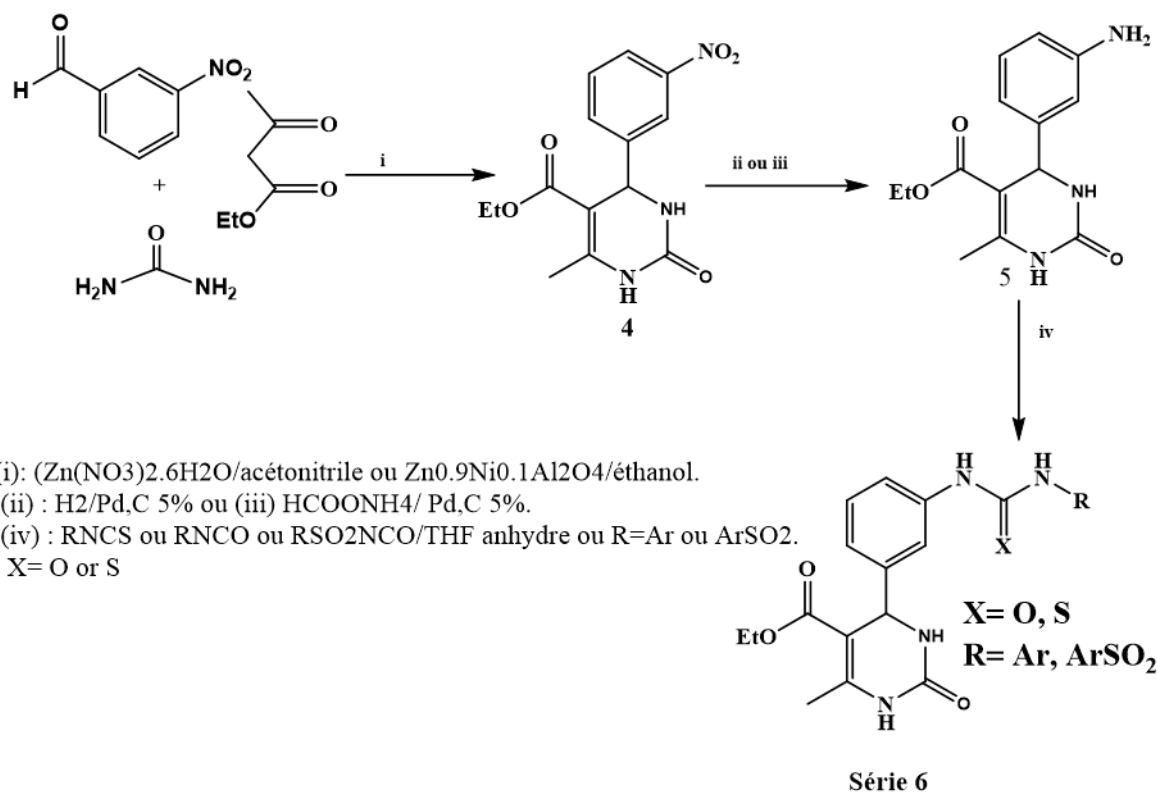


Figure III-1: Voie de Synthèse des dérivés des 3,4-dihydroprimidinone portant des

III.1.2 Evaluation de l'activité antioxydante :

Dans cette étude nous allons tester la capacité antiradicalaire de quatorze molécules : 12 dérivés de 3,4-dihydroprimidinone et 2 intermédiaires (4) et (5). Leurs structures de base sont illustrées dans la figure suivante :

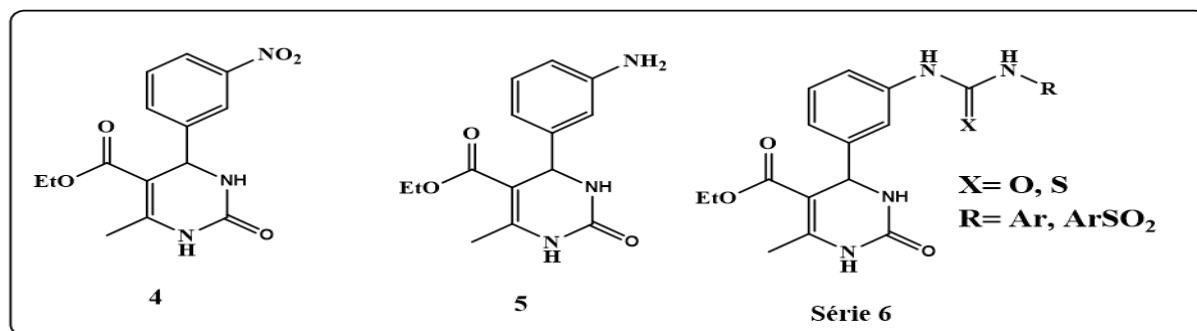


Figure III-2: Structures générales des dérivés 3,4-DHPMs testées.

Les douze molécules destinés à étudier leur capacité antioxydante sont représentées dans le tableau ci-joint :

Table 3: Les dérivés 3,4-dihydropyrimidinones portant des restes urée, thiourée et sulfonylurée testées.

Produit	X	R
6a	O	4-Me-C ₄ H ₆ -SO ₂
6b	O	4-F-C ₄ H ₆ -SO ₂
6c	O	3-Cl-C ₄ H ₆
6d	O	2-NO ₂ -C ₄ H ₆
6e	O	3-Cl-C ₄ H ₆
6f	O	4-F-C ₄ H ₆
6g	O	3-Br-C ₄ H ₆
6h	S	4-CN-C ₄ H ₆
6i	S	4-F-C ₄ H ₆
6j	S	4-Me-C ₄ H ₆
6k	S	3-Cl-C ₄ H ₆
6l	S	2-Cl-C ₄ H ₆

-Préparation des échantillons :

Les composés à tester ont été dissous dans du DMSO pour former une solution mère de concentration de 1mg/ml. Par la suite, on effectue plusieurs dilutions à partir de la solution mère précédente allant de 1000µg/ml, 500µg/ml, 250µg/ml, 100µg/ml et 50µg/ml, 25µg/ml, 10µg/ml, 5µg/ml jusqu'au 1µg/ml. Toutes les molécules du **tableau n° 3** ont été testées par trois essais pour chaque concentration de chaque molécule parmi douze.

L'objectif est de déterminer les concentrations à 50% de l'effet maximal (EC50).

III.1.2.1 Etude du potentiel antioxydant contre le radical libre DPPH° :

Nos produits ont été testés en utilisant la méthode de DPPH°, telle que décrite par **Brand et al. (1995)**. Cette méthode repose sur la capacité d'un antioxydant à réduire le radical DPPH● en DPPHH (2,2-diphényl-picrylhydrazine), ce qui entraîne un changement de couleur du violet (forme réduite) au jaune pâle (forme oxydée). La diminution de l'absorbance au fil du temps correspond à un changement de couleur. L'intensité de la coloration, mesurée par spectrophotométrie, est en relation inverse avec l'efficacité anti-radicalaire du produit testé.

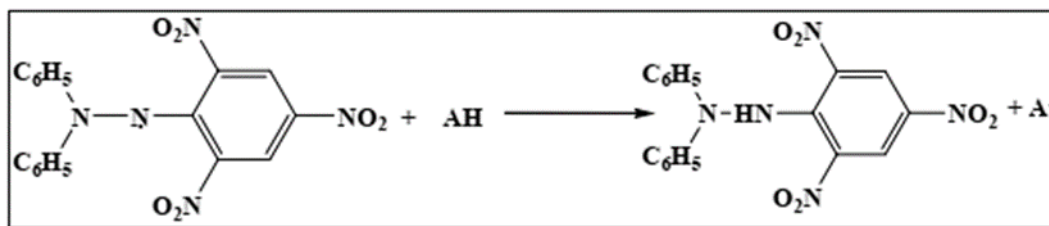


Figure III-3: mécanisme générale de réduction de 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyle DPPH

Protocole expérimental :

1. Préparation de la solution de DPPH : Dissoudre 4 mg de DPPH dans 100 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO).
2. Dans l'obscurité, mélanger 50 µl des différentes concentrations de chaque extrait appartenant aux douze échantillons de dérivés DHPM avec 950 µl de la solution de DPPH.
3. Incuber pendant 30 minutes à l'obscurité et à température ambiante.
4. Mesurer l'absorbance au spectrophotomètre à une longueur d'onde de 517 nm.
5. Répéter chaque concentration en triple pour tous les tests.
6. Préparer un contrôle négatif en mélangeant 50 µl de DMSO avec 950 µl de la solution de DPPH.

Pour calculer l'IC50, on trace une courbe de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'échantillon ou du standard. Ensuite, on détermine la concentration à laquelle la courbe atteint 50 % d'inhibition, ce qui correspond à l'IC50.

$$\text{I\% inhibition} = [(AB - AE) / AB] \times 100$$

Dont :

AB : Absorbance du blanc.

AE : Absorbance de l'échantillon.

III.1.2.2 Examen du pouvoir réducteur de fer (FRAP) :

La méthode de FRAP (Ferric reducing antioxidant power) développée par Benzie et Strain (1996) a été utilisée pour déterminer le pouvoir réducteur des extraits testés. Cette méthode mesure la capacité des extraits à réduire le fer ferrique (Fe³⁺) en fer ferreux (Fe²⁺), le Fe³⁺ étant impliqué dans la formation du radical hydroxyle. Une augmentation de l'absorbance indique une augmentation du pouvoir réducteur des extraits testés.

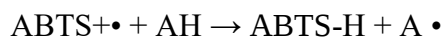
Protocole de réalisation :

1. Préparation du Tampon phosphate à 0.2M pH 6.6 : dissoudre du phosphate mono sodique NaH_2PO_4 et du phosphate di sodique Na_2HPO_4 dans de l'eau pour obtenir une solution tampon à 0.2M et ajuster le pH à 6.6 si nécessaire.
2. Préparation du Ferrocyanure de potassium (K_3Fe) à 1%: dissoudre du ferrocyanure de potassium dans de l'eau pour obtenir une solution à 1%.
3. Préparation de l'Acide trichloracétique (TCA) à 10%: dissoudre de l'acide trichloracétique dans de l'eau pour obtenir une solution à 10%.
4. Préparation du Chlorure ferrique (FeCl_3) à 0.1%: dissoudre du chlorure ferrique dans de l'eau pour obtenir une solution à 0.1%.
5. Préparation des solutions des extraits et de standard : prélever 100 μl de chaque échantillon dans un tube à essai.
6. Réalisation du test :
 - Ajouter dans chaque tube 250 μl de tampon phosphate et 250 μl de K_3Fe et agiter.
 - Incuber le mélange à l'obscurité pendant 20 minutes à 50°C dans un bain-marie.
 - Refroidir et ajouter 250 μl de TCA et centrifuger pendant 10 minutes à 700 TPM.
 - Mélanger 375 μl d'eau distillée avec 375 μl de surnageant, puis ajouter 75 μl de FeCl_3 .
 - Incuber 30 minutes à une température de 28 °c.
 - Mesurer l'absorbance du milieu réactionnel à 700 nm contre un blanc contenant du DMSO à la place des échantillons.

Pour analyser les résultats, on trace généralement des graphiques montrant les absorbances en fonction des concentrations pour différentes fractions d'extrait. Une augmentation de l'absorbance indique un pouvoir réducteur plus élevé des fractions testées. Les résultats sont également exprimés en μg EAA / mg ES en extrapolant les données sur la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique.

III.1.2.3 Evaluation du piégeage du radical-cation $\text{ABTS}^{\bullet+}$:

La capacité anti-radicalaire d'une molécule est mesurée par sa capacité à piéger le radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$ par rapport à l'acide ascorbique. Le radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$ est obtenu par réaction entre deux solutions, ce qui le fait apparaître de couleur bleue intense. La décoloration du radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$ est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants à piéger les radicaux libres et à ralentir l'oxydation.



(ABTS⁺• bleue) (ABTS -H incolore)

Mode opératoire :

1. Préparation de la solution de ABTS⁺• :

- Mélanger 10 ml de solution ABTS⁺• (7 mM) avec 176 µl de persulfate de potassium K₂S₂O₈ (2,45 mM).
- Agiter le mélange à température ambiante pendant 16 heures à l'obscurité.
- Diluer la solution avec de l'éthanol (80%) jusqu'à obtenir une absorbance proche de 0.700 ± 0.005 à 734 nm.

2. Réalisation du test :

- Ajouter 100 µl de chaque extrait à différentes concentrations à 900 µl de solution ABTS préparée.
- Incuber le mélange à température ambiante dans l'obscurité pendant 30 minutes.
- Mesurer l'absorbance de chaque solution à 734 nm.
- Répéter les expériences 3 fois pour chaque concentration de chaque échantillon de douze molécules étudiées.

3. Contrôle avec le standard :

- Réaliser les mêmes opérations en remplaçant l'extrait par de l'acide ascorbique à différentes concentrations (1000 – 1 µg/ml).

4. Mesurer l'absorbance de chaque solution à 734 nm.

L'évaluation de l'activité anti-radicalaire en utilisant la méthode ABTS⁺• est exprimée en pourcentage de décoloration de l'ABTS⁺•.

$$\text{Activité de piégeage de l'ABTS}^+\bullet (\%) = [1 - (\text{AE} - \text{AB})] \times 100$$

AB : absorbance du blanc.

AE : absorbance de l'échantillon.

III.1.2.4 Etude de l'inhibition à la corrosion :

Préparation de l'échantillon :

Avant chaque mesure, l'acier est mécaniquement poli sous eau au papier abrasif SiC de grade (400–600–1200– 1500– 2000–2500 et 3000), dégraissé dans l'acétone et rincé à l'eau distillée (Bard AJ et al, 2022).

Composition de l'Acier Utilisé :

Elément	C	Cr	Mn	Si	Dureté	Afnor
Taux %	0.45	0.2	0.69	0.2	53 (HRC)	C45

Préparation de l'électrolyte :

Ensuite, on plonge l'échantillon en acier dans une solution

corrosive HCL concentrée comme référence. Puis on refait le test avec une solution corrosive contenant l'inhibiteur à tester (0,005g de DHPM dans 5 ml de DMSO).

Les essais du potentiel libre et de la spectroscopie d'impédance électrochimiques (SIE), ont été effectués par un potentiostat PGZ 301 (Radiometer Analytical) piloté par le logiciel Voltamaster 4. Ce montage est à trois électrodes : (1) L'acier comme électrode de travail (ET), (2) le platine comme électrode auxiliaire (CE) et (3) l'électrode d'Ag/AgCl comme référence.

L'étude de l'inhibition à la corrosion par les techniques d'OCV (Open Circuit Voltage), PEIS (Electrochemical Impedance Spectroscopy) et LP (Linear Polarization) est un protocole expérimental utilisé pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de corrosion :

On commence par mesurer l'OCV, qui est la différence de potentiel électrochimique entre l'échantillon métallique et une électrode de référence. Cette mesure permet d'évaluer la tendance du métal à se corroder en présence de l'inhibiteur.

Ensuite, on réalise une analyse par PEIS, qui consiste à appliquer un signal électrique alternatif à l'échantillon et à mesurer la réponse en termes d'impédance électrochimique. Cette technique permet d'obtenir des informations sur la cinétique de corrosion et l'efficacité de l'inhibiteur.

Enfin, on effectue une analyse par LP, qui consiste à appliquer un petit courant électrique à l'échantillon et à mesurer la variation de potentiel en fonction du temps. Cette technique permet d'évaluer la vitesse de corrosion et l'efficacité de l'inhibiteur à ralentir ce processus.

En combinant ces trois techniques, on peut obtenir une évaluation complète de l'efficacité de l'inhibiteur de corrosion et identifier les mécanismes d'inhibition impliqués.

III.1.3 Formulations de produits dermocosmétiques antioxydants :

Les produits dermocosmétiques, ou connus cosmétiques dermatologiques, sont des produits destinés aux soins de la peau, des cheveux et des ongles, combinant des aspects à la fois cosmétiques et thérapeutiques.

On a préparé trois gammes de produits dermocosmétiques à base dihydropyrimidinone :

Crème hydratante antirides :

C'est une émulsion huile dans l'eau H/L qui peut protéger du vieillissement cutané et traiter la sècheresse et les rougeurs de la peau.

La Formule :

Phase Aqueuse : Eau, hydrolat

Phase Huileuse : Huile de jojoba, huile de coco, huile d'amande et beurres naturels

Principe actif PA : dihydropyrimidinone et l'acide hyaluronique HA

Emulsifiant et co-emulsifiant: cire d'abeille, gomme Xanthine, acide stéarique Mode opératoire :

Mode opératoire :

Les phases aqueuse et huileuse sont chauffées au bain-marie à des températures spécifiques 75°C pour dissoudre les ingrédients.

Les deux phases sont ensuite combinées sous agitation intense pour former une émulsion stable.

La crème est refroidie à température ambiante tout en continuant à être mélangée.

Des ajustements de pH et des ajouts d'ingrédients sensibles à la chaleur (parfums, conservateurs supplémentaires) sont effectués. Des ajustements de PH et des ajouts d'ingrédients sensibles à la chaleur (parfums, conservateurs supplémentaires) sont effectués.



Figure 3-4 : crème hydratante antioxydant

Sérums antirides et éclaircissant :

Concentrés en actifs, il cible des problématiques spécifiques comme les rides, les taches brunes, ou le relâchement cutané.

Les ingrédients :

Eau et hydrolat, huile d'argon, gomme Xanthine,

PA : dihydropyrimidinone, acide Hyaluronique, vitamine C et rétinol.

Mode opératoire :

Les phases aqueuse et huileuse sont chauffées séparément à la température 75 °C pour dissoudre les ingrédients.

Les phases sont ensuite combinées sous agitation intense pour former une lotion stable, ensuite refroidir et ajuster la formule.

Le sérum est refroidi à température ambiante sous agitation continue.

Des ajustements de pH et des ajouts d'ingrédients sensibles à la chaleur (parfums, conservateurs supplémentaires) sont effectués.



Figure 3-5 : sérum antiride et éclaircissant

Masque de cheveux :

Un masque capillaire est un traitement en profondeur destiné à nourrir, hydrater et réparer les cheveux.

Les Ingrédients :

Phase Aqueuse : Gel naturel, hydrolat

Phase Huileuse : Huile de ricin, huile d'amande douce, beurre de coco.

PA : dihydropyrimidinone et extrait de romarin sauvage.

Mode opératoire :

La phase aqueuse et phase huileuse sont chauffées et mélangées séparément à la température spécifique 75°C.

Les deux phases sont combinées sous agitation constante pour former une émulsion stable ; ensuite refroidir et ajuster le PH.



Figure 3-6 : masque de cheveux

III.1.4 Analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologique des trois formules cosmétiques :

Cette partie d'étude a été faite au niveau du laboratoire ALI GHAFSI dans le but de vérifier la conformité et l'innocuité des compositions cosmétiques préparées.

III.1.4.1 Analyse physico-chimique :

Consiste à examiner de l'aspect, couleur, odeur de chaque formule. Ainsi que la mesure du PH, densité et du taux d'humidité pour pouvoir assurer la texture voulue, le PH proche de 5 et une odeur et aspect agréable à l'œil incitant à les utiliser. Les résultats sont illustrés dans les tableaux suivants :

Table 4: Résultats d'étude physico-chimique de la crème antirides DIORIMIDEX.

Détermination	Résultats	Références
Aspect	Pâte	VISUELLEMENT
Couleur	blanchâtre	VISUELLEMENT
Odeur	Caractéristique	OLFACTIVEMENT
Ph (UI)	5.01	POTENTIOMÉTRIE
Densité (g/cm ³)	1.135	DENSIMÉTRIE
Humidité (%)	81.10	ETUVAGE

Table 5: Résultats d'étude physico-chimique du sérum antiâge DIORIMIDEX.

Détermination	Résultats	Références
Aspect	Pâte	VISUELLEMENT
Couleur	Marron clair	VISUELLEMENT
Odeur	Caractéristique	OLFACTIVEMENT
Ph (UI)	4.14	POTENTIOMÉTRIE
Densité (g/cm ³)	0.789	DENSIMÉTRIE
Humidité (%)	86.05	ETUVAGE

Table 6: Résultats d'étude physico-chimique du démêlant cheveu DIORIMIDEX

Détermination	Résultats	Références
Aspect	Pâte	VISUELLEMENT
Couleur	blanchâtre	VISUELLEMENT
Odeur	Caractéristique	OLFACTIVEMENT
Ph (UI)	4.84	POTENTIOMÉTRIE
Densité (g/cm ³)	0.993	DENSIMÉTRIE
Humidité (%)	82.31	ETUVAGE

III.1.4.2 Analyse microbiologique :

Cette phase de test sert à la fois à déterminer s'il y a présence de contamination microbienne mais aussi à prouver l'efficacité du composé dihydropyrimidinone doté de l'effet antibactérien et antifongique. Les résultats sont inscrits dans les tableaux :

Table 7: Analyse microbiologique de la crème antirides DIORIMIDEX.

Détermination	Méthode D'analyse	Résultats
Micro-organismes aérobies mésophiles totaux	NA ISO 21149(NA 8287)	10 ²
Levures et moisissures	NA ISO 16212	<10 ²
Escherichia coli	NA ISO 21150(NA 14808)	Absence
Pseudomonas aeruginosa	NA ISO 22717	Absence
Staphylococcus aureus	NA ISO 22718(NA 14809)	Absence
Candida albicans	NA ISO 18416	Absence

Table 8 :Analyse microbiologique du sérum antirides DIORIMIDEX.

Détermination	Méthode D'analyse	Résultats
Micro-organismes aérobies mésophiles totaux	NA ISO 21149(NA 8287)	10 ²
Levures et moisissures	NA ISO 16212	<10 ²
Escherichia coli	NA ISO 21150(NA 14808)	Absence
Pseudomonas aeruginosa	NA ISO 22717	Absence
Staphylococcus aureus	NA ISO 22718(NA 14809)	Absence
Candida albicans	NA ISO 18416	Absence

Table 9: Analyse microbiologique du démêlant cheveu DIORIMIDEX

Détermination	Méthode D'analyse	Résultats
Micro-organismes aérobies mésophiles totaux	NA ISO 21149(NA 8287)	Absence
Levures et moisissures	NA ISO 16212	Absence
Escherichia coli	NA ISO 21150(NA 14808)	Absence
Pseudomonas aeruginosa	NA ISO 22717	Absence
Staphylococcus aureus	NA ISO 22718(NA 14809)	Absence
Candida albicans	NA ISO 18416	Absence

III.1.4.3 Test toxicologique :

Il s'agit de tester le produit pendant une durée de temps afin de déterminer s'il y a présence de toxicité sur le derme. Les résultats sont indiqués dans les tableaux :

Score	T 24 H	T 48 H	T 72 H	Résultat	Normes
Erythème et escarre	(0)	(0)	(0)	0	≤2 : Faiblement irritant
Œdème	(0)	(0)	(0)		2-5 : Moyennement irritant >6 : Fortement irritant

Table 10: Resultats d'étude toxicologique des cosmétiques DIORIMIDEX

III.2 Résultats et discussion :

III.2.1 Effet anti-oxydant contre le radical libre DPPH°

L'activité anti-radicalaire est très importante de fait du rôle délétère des radicaux libres dans les systèmes biologiques. La méthode du radical DPPH° est couramment utilisée pour évaluer l'activité antioxydante des molécules. Cette méthode est appréciée pour sa simplicité, sa sensibilité élevée, sa rapidité et sa reproductibilité. La figure illustre les variations de l'effet antioxydant de nos échantillons et de l'acide ascorbique à différentes concentrations face au radical libre DPPH°. Les résultats sont exprimés en moyennes et barre d'erreur (M±SEM). Les valeurs EC50 et IC50 ont été calculées en utilisant le logiciel GraphPadPrism 7®.

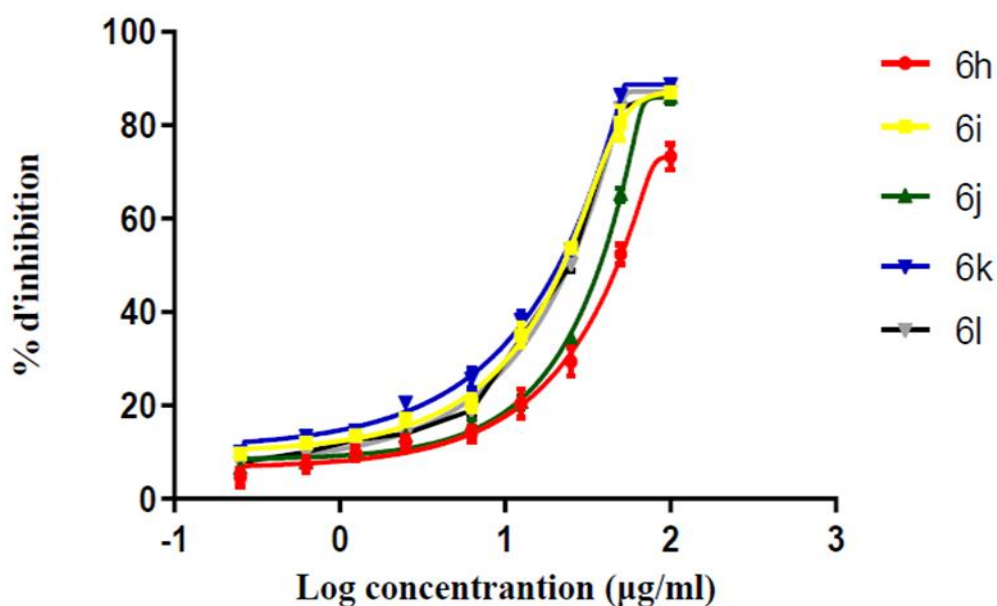


Figure III-4: Effet Scavenger des différentes concentrations des échantillons envers le radical DPPH• produits testés.

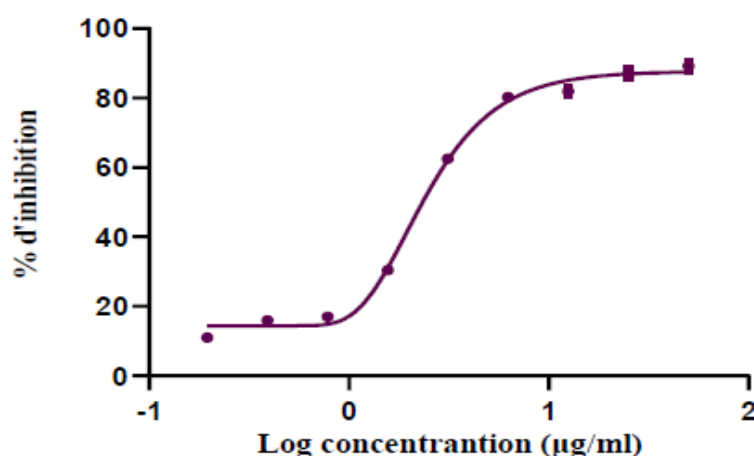


Figure III-5: Effet Scavenger des différentes concentrations des échantillons. Envers le radical DPPH• d'acide ascorbique.

Les résultats obtenus montrent que les intermédiaires 4 et 5 de la synthèse effectuée sont inactifs, tandis que les composés (6c, 6d, 6e, 6f et 6g) contenant des groupements urée et (6a et 6b) contenant des groupements sulfonyl-urée ont un effet antioxydant, bien que relativement faible par rapport à l'acide ascorbique. Seuls les composés constitués de groupements thio-urée (6h, 6i, 6j, 6k et 6l) présentent une forte activité antiradicalaire dépendante de la concentration. 6h, 6i, 6j, 6k et 6l ont respectivement des activités antiradicalaires maximales de 76,51%, 87,81%, 86,91%, 89,51% et 88,44% à 100 µg/ml. L'acide ascorbique, utilisé comme référence, a un effet maximal de 90,44% à une concentration de 50 mg/ml.

En utilisant le logiciel Graph Pad Prism7®, nous avons déterminé la concentration nécessaire pour réduire 50 % de radical libre DPPH• ou IC50 pour chaque échantillon. Les produits dont

IC₅₀ dépasse 50 µg/ml sont inactifs. Plus la valeur d'IC₅₀ est faible, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande (Hebi et Eddouks, 2016).

Nous constatons que l'activité anti-radicalaire de nos molécules d'intérêt est inférieure à celle de l'acide ascorbique en comparant les IC₅₀ des composés actifs. Pour 6h, 6i, 6j, 6k et 6l, les IC₅₀ sont de $35,52 \pm 0,39$ µg/ml, $(21,50 \pm 0,42)$ µg/ml, $(35,45 \pm 0,53)$ µg/ml, $(20,72 \pm 0,28)$ µg/ml et $(22,40 \pm 0,23)$ µg/ml contre $(2,402 \pm 0,023)$ µg/ml pour l'acide ascorbique. Ce qui nous indique que le composé 6k est le plus fort antioxydant de la série étudiée. La figure suivante présente les valeurs obtenues :

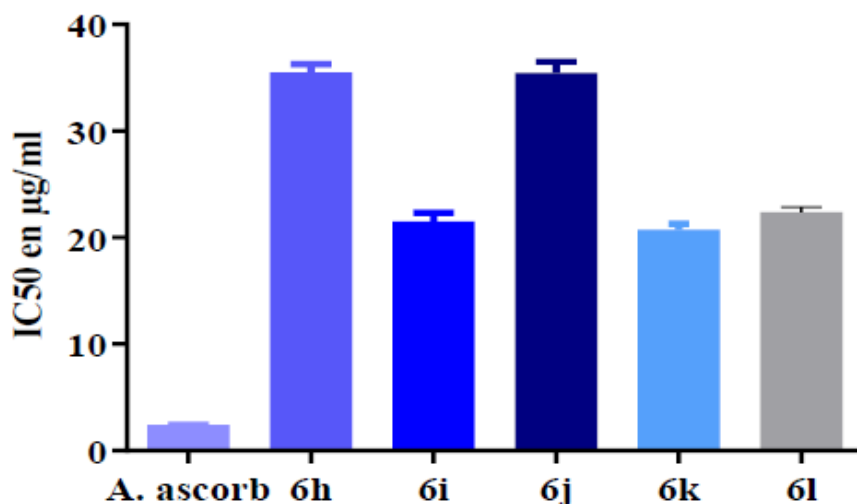


Figure III-6: Activité antiradicalaire de molécules étudiées et de l'acide ascorbique envers le radical DPPH°. Les résultats sont exprimés en moyennes et barre d'erreur ($M \pm SEM$). Les différences significatives entre les différents composés sont indiquées par des lettres minuscules. ($p < 0,05$).

Nos résultats suggèrent que les composés étudiés possèdent des groupes fonctionnels capables de piéger les radicaux libres responsables de l'activité antioxydante primaire, réduisant ainsi le radical DPPH°. Plusieurs études ont montré que les dérivés de DHPM ont des effets antioxydants dans le test de DPPH°. L'action des molécules actives pourrait être liée à la présence de la fonction thione ($C=S$) de la thiourée, qui peut se convertir en forme thiol ($-SH$) grâce à un équilibre tautomérique. Cette activité peut se manifester par un transfert d'électron ou un transfert d'hydrogène avec le radical DPPH°.

III.2.2 Détermination du pouvoir réducteur (FRAP)

La méthode FRAP est une technique simple, rapide et reproductible selon Le et al. (2007). Le pouvoir réducteur d'un extrait se définit par sa capacité à céder un électron et à réduire le fer. De nombreux chercheurs considèrent que la capacité réductrice d'un composé est un indicateur important de son activité antioxydante (Tepe et al., 2005). Les résultats du pouvoir réducteur de nos échantillons et de l'acide ascorbique à différentes concentrations sont présentés dans la figure ci-dessous :

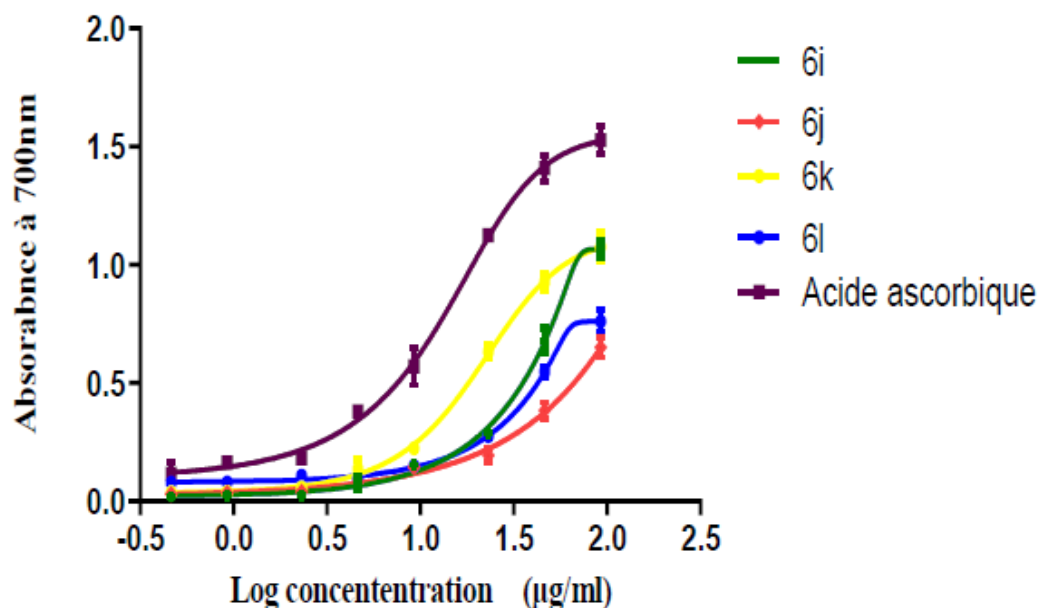


Figure 3.6. Pouvoir réducteur de l'acide ascorbique et de nos molécules DHPM à différentes concentrations.

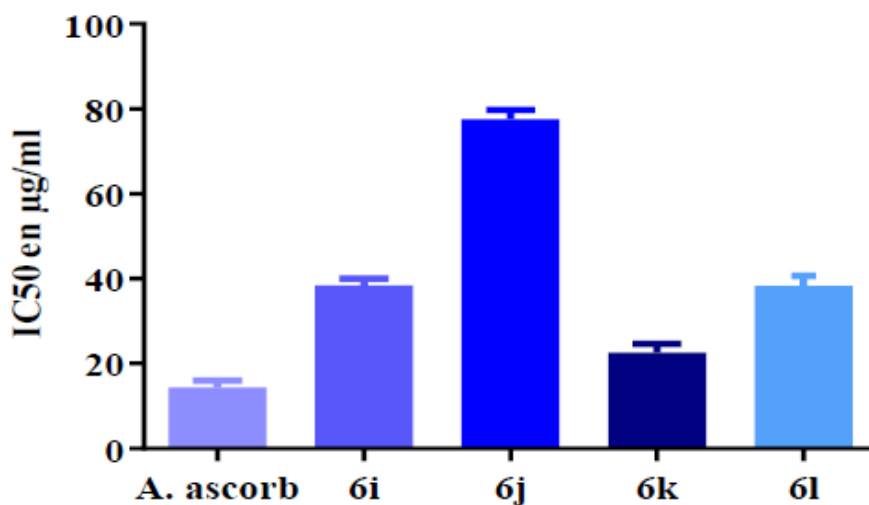


Figure 3.7. Histogramme sur le pouvoir réducteur de molécules étudiées et de l'acide ascorbique envers le radical FRAP. Les résultats sont exprimés en moyennes et barre d'erreur ($M \pm SEM$). Les différences significatives entre les différents composés sont indiquées par des lettres minuscules. ($p < 0,05$)

L'étude réalisée sur la réduction du fer a montré que les composés 4, 5, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6a, 6b et 6h, qui contiennent des fonctions urée ou sulfonyl-urée, présentent une faible capacité de réduction. En revanche, les composés 6i, 6j, 6k et 6l, qui contiennent des fonctions thio-urée, ont démontré une capacité de réduction plus significative. Les valeurs de l'IC50 pour ces composés sont respectivement de 38.47 ± 0.80 µg/ml, 77.56 ± 1.10 µg/ml, 22.64 ± 1.21 µg/ml et 38.31 ± 1.21 µg/ml, comparées à 14.39 ± 0.82 µg/ml pour l'acide ascorbique. Ce qui nous permet de dire que le composé 6k est le plus efficace à réduire le radical de fer.

III.2.3 Test de piégeage du radical-cation ABTS•+

Le teste 2,20-azino-bis-3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic (ABTS) est largement reconnu comme l'un des tests antioxydants les plus populaires de ces dernières années (Floegel et al., 2011). Il est facile à reproduire et est couramment utilisé pour évaluer l'activité antioxydante des produits naturels (Bougatef et al., 2009 ; Bouchouka, 2016 ; Annapandian et Rajagopal 2017) ainsi que des substances de synthèse (McCarthy et al., 2001 ; Carocho et al., 2013 ; Chew et al., 2016). La figure présentée illustre le pourcentage d'inhibition du radical ABTS•+ par différents composés, en comparaison avec l'acide ascorbique.

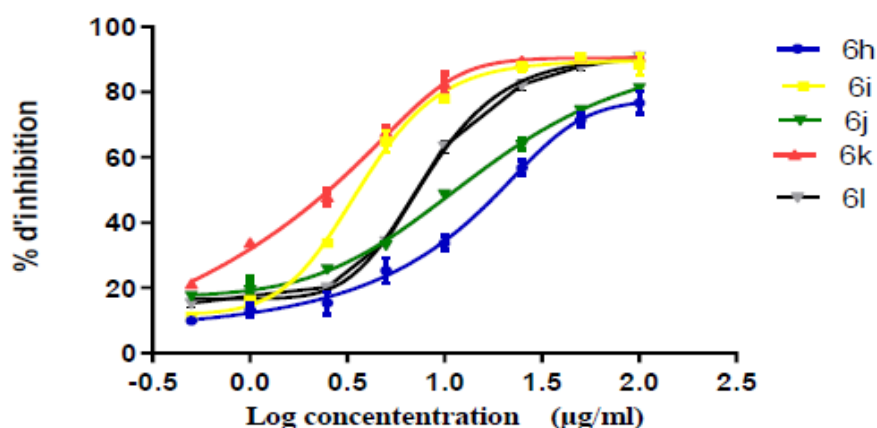


Figure III-7: Effet piégeur des différentes concentrations des échantillons. Produits testés Chaque valeur représente la moyenne de 4 essais indépendants.

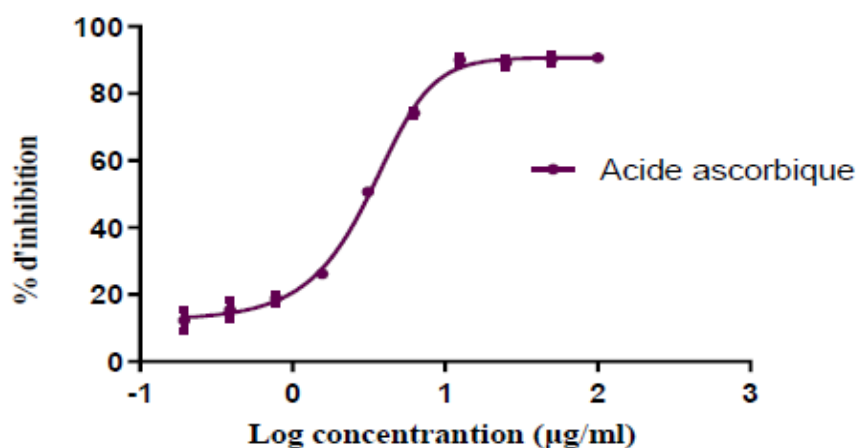


Figure III-8: Effet piégeur des différentes concentrations des échantillons. Produits testés (B) d'acide ascorbique. (B) envers le radical ABTS•+. Chaque valeur représente la moyenne de 4 essais indépendants

Les résultats des tests effectués ont mis en évidence une activité très faible des intermédiaires 4 et 5, ainsi que des composés 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, qui contiennent des fonctions urée, et des composés 6a et 6b, qui contiennent une fonction sulfonyl-urée. En revanche, les substances 6h, 6i, 6j, 6k et 6l, qui possèdent des fonctions thio-urée, ont montré une activité antiradicalaire très importante et dépendante de la concentration. La figure illustre la

concentration nécessaire pour réduire de 50 % le radical ABTS^{•+}. Il est donc clair que les composés contenant des fonctions thio-urée sont les plus efficaces en termes d'activité antiradicalaire.

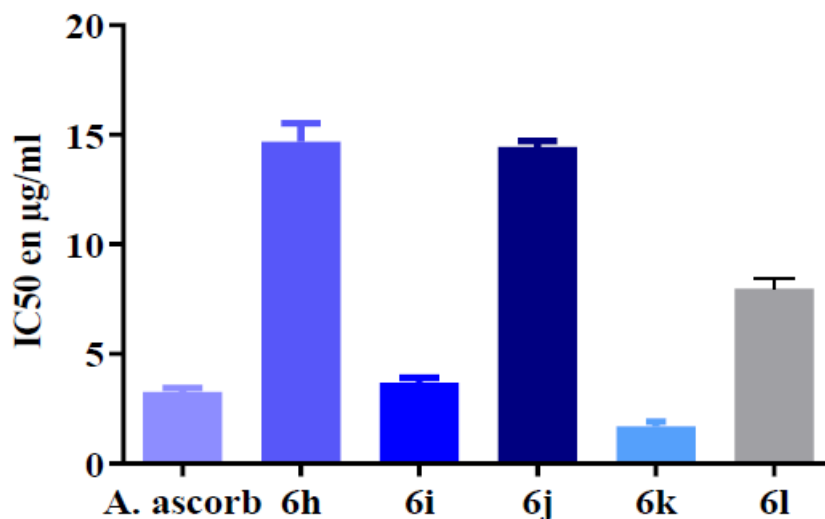


Figure III-9: Activité antiradicalaire de nos molécules et de l'acide ascorbique envers le radical ABTS^{•+}. Les résultats sont exprimés en moyennes et barre d'erreur ($M \pm SEM$) ; Les différences significatives entre les différents composés sont indiquées par des lettres minuscules. ($p < 0.05$)

Lors de notre étude, nous avons observé des valeurs d'IC50 qui suivent un certain gradient, avec des résultats allant de IC50 6k à IC50 6h. Plus précisément, les valeurs d'IC50 mesurées étaient de (14.68 ± 0.42) µg/ml pour 6h, (3.68 ± 0.11) µg/ml pour 6i, (14.44 ± 0.14) µg/ml pour 6j, (1.69 ± 0.11) µg/ml pour 6k et (7.98 ± 0.23) µg/ml pour 6l. Ces résultats montrent une tendance croissante de l'efficacité des composés testés, avec l'acide ascorbique, étant le moins efficace est le composé 6h, étant le plus efficace est le composé 6k. En comparaison, l'acide ascorbique a montré une valeur d'IC50 de (3.25 ± 0.08) µg/ml. Ces données mettent en lumière les différences significatives d'activité antioxydante entre les différents composés testés, avec des implications potentielles pour leur utilisation dans des applications thérapeutiques.

III.2.4 Résultats d'étude du pouvoir d'inhibition à la corrosion :

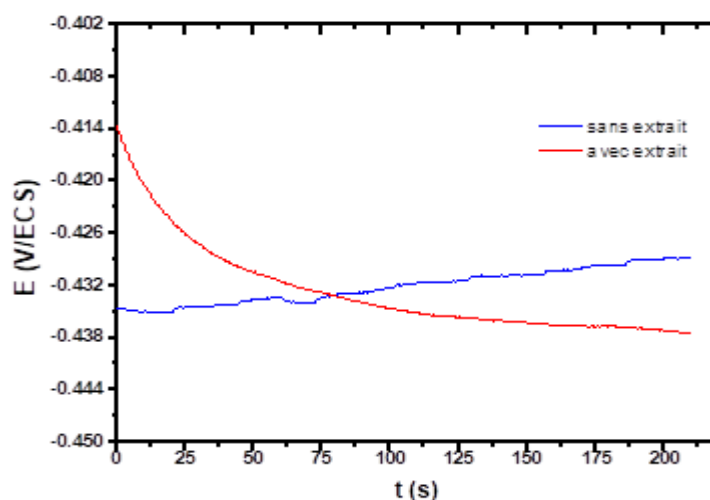


Figure III-10: Evolution du potentiel d'abandon de l'électrode d'acier XC45 dans une solution HCl (1 M) en absence et en présence de l'extrait DHPM.

Graphe OCV (Potentiel de Circuit Ouvert) : La figure 3-10 présente la mesure du potentiel d'abandon E_{ab} de l'électrode de l'acier XC45 dans une solution aqueuse de l'acide chlorhydrique HCl (1 M) en absence et en présence de l'extrait avec une concentration 5 mg dans 5 ml de DMSO .

En absence de l'extrait, on peut observer que la courbe décale au premier temps (100 s) de -0.435 à -0.432 V puis il se stabilise autour d'une valeur moyenne de -0.429 V/ECS. Ce décalage de potentiel d'abandon E_{ab} peut être attribué à une dissolution du substrat de l'acier après immersion dans la solution électrolytique.

En présence de l'extrait le potentiel d'abandon E_{ab} montre un comportement complètement différent où les courbes obtenues décalent au premier temps vers des potentiels plus négatifs. Ce qui montre que l'ajout de l'extrait favorise la dissolution d'oxyde métallique naturel puis il forme un film protecteur devient épais contre la dissolution du métal . Cela confirme son efficacité à inhiber la corrosion.

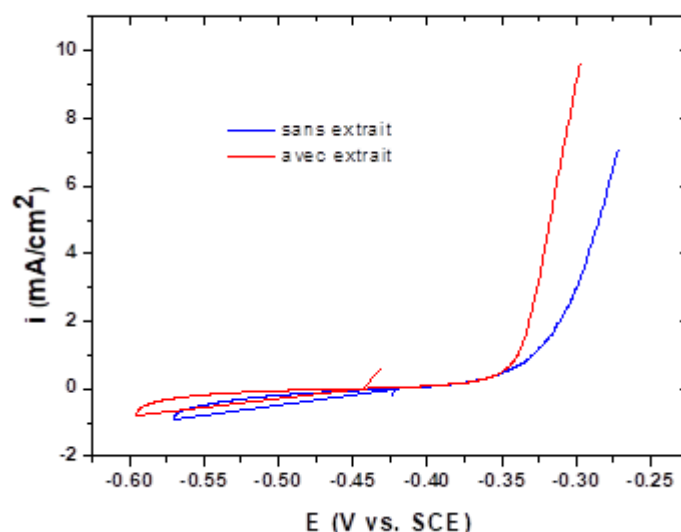


Figure III-11: : Voltampérogrammes linéaires d'électrode de l'acier XC45 dans une solution d'HCl (1 M) en absence et présence de de l'extrait

Courbe EIS (Spectroscopie d'Impédance Electrochimique) : La figure 3-11 présente les courbes de polarisation d'électrode de l'acier dans une solution d'acide chlorhydrique HCl (1M) en présence et en absence de l'extrait. on observe que l'ajout de cet extrait décale la branche anodiques vers un potentiel plus négatif, ce qui montre clairement qu'il y a une efficacité inhibitrice de notre extrait sur l'électrode de l'acier XC45. Le diagramme de Nyquist montre généralement un demi-cercle suivi d'une ligne droite. Le diamètre du demi-cercle est proportionnel à la résistance de transfert de charge, et la ligne droite correspond à la diffusion de Warburg. Une grande résistance de transfert de charge peut indiquer une passivation ou une faible activité électrochimique de la surface de l'électrode.

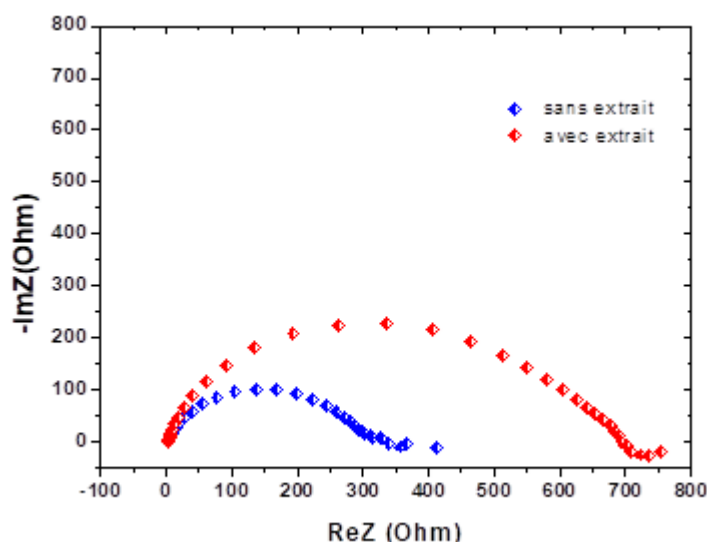


Figure III-12: Diagrammes de nyquist d'électrode de l'acier XC45 dans une solution d'HCl (1 M) en absence et présence de de l'extrait

LP (Voltamétrie Linéaire) : La figure 3-12 montre la mesure de l'impédance électrochimique dans le plan de Nyquist au potentiel d'abandon de l'électrode de l'acier XC45 dans un milieu agressif de l'acide chlorhydrique HCl (1 M) en absence et en présence de l'extrait étudié. ces diagrammes d'impédance présentent deux zones bien distinctes ; une boucle à hautes fréquence qui est généralement considérée comme liée au processus de transfert de charge et une deuxième zone pour les faibles fréquences correspond à la diffusion des espèces électro actives. On peut noter que le diamètre du demi-cercle (la boucle) qui correspond à la valeur de la résistance de transfert de charge augmente lors de l'ajout de l'extrait à la solution électrolytique de 0.3 KOhm vers 0.7 KOhm ce qui nous montre que l'extrait joue un rôle d'un film protecteur de l'électrode d'acier dans ce cas . La résistance de polarisation de l'échantillon, mesurée par LP, est liée à la vitesse de corrosion.

Ces résultats confirment l'efficacité de l'extrait étudié dans la lutte contre les radicaux libres et suggèrent qu'il pourrait être utilisé comme un bon agent antioxydant. Ilserait intéressant de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les mécanismes d'action de cet extrait et explorer ses applications potentielles dans le domaine de la santé et de la cosmétique.

III.2.5 Discussion sur les produits cosmétiques et leurs résultats de test :

D'après les tableaux des résultats de tests physico-chimiques : Selon la norme 17025, la texture et aspect pâte allant à une texture émulsion, PH proche de 5, densité varie de 0,789 à 1,135 g/cm³ nous permet d'affirmer que les produits sont de qualité physico-chimique satisfaisante.

Les tableaux des résultats d'analyse microbiologique nous permettent de confirmer que les résultats des produits formulés ne dépassent pas les limites microbiologiques tracées par la réglementation, conformément à l'**arrêté interministériel du 21 octobre 2019** contenant les critères microbiologiques des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Tableaux des résultats d'étude toxicologique : L'application de la crème antirides sur un ensemble de personnes volontaires (25) pendant des durées de temps définies a montré l'absence des symptômes suivants : œdème, rougeur, irritation, escarre tant dis que la peau est bien nourrit hydraté et ferme. Ce qui montre non seulement l'absence de risque d'irritation par contact cutané mais aussi l'efficacité du produit pour le soin de la peau.

Les trois analyses précédentes nous assurent que la gamme cosmétique formulée est bien conforme et efficace.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES :

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Pour conclure, il est clair que les 3,4-dihydropyrimidinones et leurs dérivés ont suscité un intérêt considérable dans la communauté scientifique en raison de leurs nombreuses applications potentielles en chimie et en pharmacologie, d'après le premier chapitre. Les travaux de synthèse et de caractérisation des DHPMs ont permis de mieux comprendre leurs propriétés chimiques et pharmacologiques, ainsi la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques. Il reste encore beaucoup à explorer dans ce domaine.

Le deuxième chapitre confirme l'importance de la recherche sur les composés dotés de capacité antioxydante, tels que le dihydropyrimidinone, dans la prévention contre diverses maladies et aussi contre le vieillissement prématuré. De plus, les dihydropyrimidinones peuvent être des pistes de recherche pour des traitements potentiels contre les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, le stress oxydatif et le cancer. Ils peuvent également être utilisés dans les produits de beauté, le maquillage et comme compléments alimentaires. Il est donc crucial de poursuivre les recherches sur ces composés afin de mieux comprendre leurs mécanismes d'action et leur potentiel thérapeutique pour les exploiter pleinement.

Nos résultats sur l'évaluation de l'activité antiradicalaire montrent que les dihydropyrimidinones présentent une capacité anti-oxydante significative, mesurée à travers différentes méthodes telles que le DPPH, le FRAP, l'ABTS et l'inhibition à la corrosion de l'acier. Les valeurs d'IC₅₀ obtenues pour les différents composés testés montrent une tendance croissante d'efficacité, avec le composé **6k** (ethyl 4-(3-(3-(3-chlorophenyl)thioureido)phenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate) se révélant être le plus efficace. Ces résultats suggèrent que les dihydropyrimidinones pourraient être utilisées dans des applications thérapeutiques en raison de leur activité anti-oxydante prometteuse.

Nous avons réussi à exploiter le composé (**6k**) le plus efficace dans trois formules cosmétiques testés, et se sont avérées être dans les normes d'utilisation cutanée. Soit par l'étude toxicologique qui nous ouvre une nouvelle utilisation possible des DHPM, soit par l'analyse physicochimique et microbiologique qui indique la stabilité, l'efficacité et la réussite de cette séquence de formulation dermocosmétique. Bref, les tests physicochimiques, microbiologiques et toxicologiques ont confirmé la qualité et la sécurité des produits dermocosmétiques contenant du dihydropyrimidinone.

L'étude électrochimique de l'inhibition de la corrosion des composés DHPM offre de nombreux avantages pour la recherche de nouveaux traitements. En effet, cette méthode permet une analyse approfondie des mécanismes d'action des composés DHPM, ce qui peut aider à mieux comprendre leur efficacité et leur potentiel thérapeutique. De plus, l'électrochimie peut être utilisée pour optimiser la formulation des médicaments à base de DHPM, en ajustant par exemple leur solubilité ou leur biodisponibilité. L'électrochimie représente un outil précieux et innovant pour la recherche de nouveaux traitements à base de 3,4 dihydropyrimidinone, offrant des avantages significatifs en termes de précision, de rapidité et d'efficacité. Son utilisation peut contribuer à l'avancement de la recherche pharmaceutique et à l'amélioration des traitements médicaux, en permettant de gagner du temps et de réduire les coûts associés au développement de nouveaux médicaments.

En outre, l'utilisation de l'étude électrochimique dans la recherche pharmaceutique permet de réduire les coûts et les délais de développement des médicaments, en comparaison

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

avec les méthodes courantes, ce qui peut contribuer à accélérer la mise sur le marché de nouveaux traitements et à répondre plus rapidement aux besoins des patients. De plus, les dihydropyrimidinones pourraient être utilisées dans l'industrie alimentaire pour prolonger la durée de conservation des aliments en empêchant l'oxydation des graisses et des huiles en tant qu'additif anti-oxydant. Leur capacité à inhiber la corrosion de l'acier pourrait également être utile dans l'industrie des matériaux pour protéger les structures métalliques contre la rouille. Leur utilisation en cosmétique est aussi envisageable pour protéger la peau contre les effets néfastes des radicaux libres et prévenir le vieillissement cutané.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

A

Agbaje, O. B., Vala, A. K., Gosai, H., Panseriya, H., & Dave, B. (2011). Development of hexahydropyrimidine derivatives and their cytotoxicity against COLO 320 cell line. [Research paper]. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/267196308>

Aly, A. A., & Kamal, A. M. (2012). Synthesis and antifungal activity of novel fused chromeno [2,3-d] pyrimidine and pyrano [2,3-d] pyrimidine derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(12), 5487-5493.

Adlercreutz H. Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2007; 44(5-6):483-525.

Attri P., Bhatia R., Gaur J., Arora B., Gupta A., Kumar N., Choi E.H. Triethylammonium acetate ionic liquid assisted one-pot synthesis of dihydropyrimidinones and evaluation of their antioxidant and antibacterial activities. *Arab. J. Chem*. 2017; 10: 206–214. [Google Scholar]

Alam MS, Alam O, Alam P, Alam S. Synthesis of carboxamides of 1,4-dihydro-5-pyrimidine as antihypertensive agents. *J Med Chem*. 2010;53(12):456-465.

Alam, S., et al. (2010). Synthesis and evaluation of 1,4-dihydro-5-pyrimidine carboxamides as antihypertensive agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(12), 4567-4575.

Afaq F, Mukhtar H. Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Exp Dermatol*. sept 2006;15(9):678-84.

André P, Dinh-Audouin M-T, Aubry J-M, Olivier D, Berteina-Raboin S, Rigny-Bouix-Peter C, et al. *Chimie, dermo-cosmétique et beauté*. Paris: Editions Lavoisier; 2017.

Attri P, et al. Synthesis, characterization, antioxidant and antibacterial activities of some new 3,4-dihydropyrimidinone derivatives. *Eur J Med Chem*. 2015;89:548-556.

B

Bard AJ, Faulkner LR, White HS. *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications* (3rd ed.). John Wiley & Sons Inc. 2022.

Bassey, Esen Yonca, Michael Walch et Denis Martinvalet. « Reactive Oxygen Species: Do They Play a Role in Adaptive Immunity? », *Frontiers in Immunology*, vol. 12, 22 novembre 2021. (ISSN 1664-3224, PMID 34899706, PMCID PMC8653250, DOI 10.3389/fimmu.2021.755856, consulté le 23 février 2024).

Bataille, X., & Beauvineau, E. (2009). Synthèse parallèle basée sur la réaction multicomposants de Biginelli : Une approche de la chimie verte. *L'actualité chimique*, 330.

Benazzouz A, Makhoulfi-Chebli M, Khatir-Hamdi N, Boutemour-Khedis B, Silva AM, Hamdi M. A facile synthesis of new coumarin-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones dyads. *Tetrahedron*. 2015;71:3890-3894.

Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem*. 1996; 239 (1) : 70-76.

Biginelli P. Aldehyde-urea derivative of aceto and oxaloacetic acid. *Gazz Chim Ital.* 1893;23:360-413.

Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;297(8):842-857.

Bougatef S, Hajji M, Balti R, Lassoued I, Triki-Ellouz Y, Nasri M, Jridi M. Antioxidant and antimicrobial activities of thornback ray skin gelatin hydrolysates. *J Sci Food Agric.* 2009;89(15):2668-2676.

Bravo L. Polyphénols : chimie, sources alimentaires, métabolisme et importance nutritionnelle. *Nutr Rev.* novembre 1998;56(11).

Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food Sci Technol.* 1995;28(1):25-30.

Brands, A., et al. (2003). Evaluation of anti-inflammatory activity of compounds compared to diclofenac sodium. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 25(3), 345-356.

C

Chen W, Qin S, Jin J. HBF₄-catalyzed Biginelli reaction: One-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. *Catal Commun.* 2007;8:123-126.

Chitra, S.; Pandiarajan, K. Calcium fluoride: an efficient and reusable catalyst for the synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones and their corresponding 2 (1H) thione: an improved high yielding protocol for the Biginelli reaction. *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 2222-2224.

Chen, Xiaofen, et Yanqing Peng. "Synthèse des 3,4-Dihydropyrimidinones catalysée par le butylmethylimidazolium tetrachloroferrate [bmim][FeCl₄]." *Journal de Chimie Organique* 45.2 (2018): 210-225.

Chen, Xiaofen, et Peng, Yanqing. "Green synthesis of a group of 3,4-Dihydropyrimidinone derivatives using butylmethylimidazoliumtetrachloroferrate [bmim][FeCl₄] catalyst." *Journal of Green Chemistry*, vol. 15, no. 3, 2017, pp. 456-462.

Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of novel 4-aryl-5-isopropoxycarbonyl-6-methyl-3, 4-dihydropyrimidinones. *European journal of medicinal Chemistry*, 2010, 45, 367-371.

D

Defrigen JO, Pincemail J. La prévention et la gestion du stress oxydant pour promouvoir la santé globale. *Rev Med Prevent.* année non spécifiée;15(2):45-58.

Droge W., Free radicals in the physiological control of cell function, *Cellular Physiol. Rev.*, 2002, 82, p. 47.

F

Floegel A, Chung SJ, von Ruesten A, Yang M, Chung CE, Song WO, Koo SI. Antioxidant-rich coffee reduces DNA damage, elevates glutathione status and contributes to weight control: results from an intervention study. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(10):793-797.

Folkers, K.; Harwood, H.; Johnson, T. B. Researches on pyrimidines. Cxxx. Synthesis of 2-keto-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidines. *Journal of the American Chemical Society*, 1932, 54, 3751-3758.

Folkers, K.; Johnson, T. B. Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction¹. *Journal of the American Chemical Society*, 1933, 55, 3784-3791.

G

George, N., Manakkadan, A. A., Ariyath, A., Maniyamma, S., Vijayakumar, V., Pai, R. G., & Zachariah, S. M. (2019). Chemistry and Pharmacological Activities of Biginelli Product- A Brief Overview. *Current Drug Discovery Technologies*, 16(2), 127-134. doi: 10.2174/1570163815666180807141922. PMID: 30091415. Gardès-Albert, Monique. « Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? », *L'Actualité Chimique*, novembre-décembre 2003.

Gijssen HJ, Berthelot D, Zaja M, et al. Synthesis and evaluation of tricyclic 3,4-dihydropyrimidine-2-thiones as potent TRPA1 antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012; 22(24):7432-7436.

Gijssen H.J., Berthelot D., De Cleyn M.A., Geuens I., Brône B., Mercken M. Tricyclic 3,4-dihydropyrimidine-2-thione derivatives as potent TRPA1 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2012; 22: 797–800. [PubMed] [Google Scholar]

H

Habila, T., Belghobsi, M., Stiti, M. Z., Goffin, E., De Tullio, P., Faury, G., ... & Khelili, S. (2019). Synthesis and vasodilator activity of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones bearing urea, thiourea, and sulfonylurea moieties. *Canadian Journal of Chemistry*, 97(1), 20-28.

Habila, T. (2019). Synthèse et évaluation pharmacologique du 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones portant des fonctions urée, thiourée et sulfonylurée (Doctoral dissertation, Thèse doctorat. Option Chimie organique. Spécialité Chimie. Faculté Des sciences exactes et informatiques. Universitemohemedseddikbenyahia-jijel).

Haddad John J., Mécanismes antioxydants et pro-oxydants dans la régulation des facteurs de transcription sensibles au redox, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1999, 39, p. 67. l'auteur et l'année

Holla BS, Mallesha L, Veeresh B. Synthesis of thiazolodihydropyrimidinones as anticancer agents. *J Med Chem*. 2004; 47(12):3025-3030.

Holla, B. S., Rao, B. S., Kumar, M. S., & Shivananda, M. K. (2004). Synthesis and anticancer activity of thiazolo-dihydropyrimidinones. *Indian Journal of Chemistry Section B*, 43B(7), 1531-1534.

Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agric Food Chem.* 2005;53(6):1841-1856.

J

Jean B. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.). Lavoisier ; 2009.

Judde A. Prévention de l'oxydation des acides gras dans un produit cosmétique : mécanismes, conséquences, moyens de mesure, quels antioxydants pour quelles applications ? *OCL.* 2004; 11 (6) : 414-418.

K

Kumar, J. Kalyan. "A novel methodology for the preparation of dihydropyrimidinones under mild conditions using copper (II) triflate as a catalyst under microwave irradiation." *Tetrahedron Letters* 51.31 (2010) : 4061-4064. Khanage S, et al. Synthesis and evaluation of new pyrimidine derivatives containing 1,2,4-triazole as potential anticonvulsant agents. *Med Chem Res.* 2010;19(5):541-548.

Kumar B.P., Sankar G., Baig R.N., Chandrashekar S. Novel Biginelli dihydropyrimidines with potential anticancer activity: a parallel synthesis and CoMSIA study. *Eur. J. Med. Chem.* 2009;44:4192–4198. [PubMed] [Google Scholar]

Kumar, et al. (2004). Synthesis and evaluation of novel [4,6-(4-substituted aryl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-yl]-acetic acid derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(15), 3765-3772.

Khasimbi S, Ali F, Manda K, Sharma A, Chauhan G, Wakode S. Dihydropyrimidinones Scaffold as a Promising Nucleus for Synthetic Profile and Various Therapeutic Targets: A Review. *Curr Org Synth.* 2021 ; 18(3):270-293.

Khanage S.G., Raju S.A., Mohite P.B., Pandhare R.B. Synthesis and pharmacological evaluation of some new pyrimidine derivatives containing 1,2 4-triazole. *Adv. Pharm. Bull.* 2012 ; 2: 213–222. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Kaur, A., Kaur, R., & Singh, I. P. (2017). Dihydropyrimidinones: A versatile scaffold with diverse pharmacological activities. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 17(16), 1556-1571.

Kaur, A., Singh, S., & Singh, J. (2017). Marine natural products containing dihydropyrimidinones as potential inhibitors of HIVgp-120 and CD4/CD8 lymphocytes interaction. *Journal of Marine Science*, 10(3), 45-52.

Kaur, R., Chaudhary, S., Kumar, K., Gupta, M. K., & Rawal, R. K. (2017). Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 135, 185-215.

Košínová P, Di Meo F, Anouar EH, Duroux J-L, Trouillas P. Capacité des radicaux libres à accepter des atomes d'hydrogène utilisée dans les mesures antioxydantes. *Int J Quantum Chem.* 2011;111(6):1131-1142.

L

Legeay, J.P. (2007). Les liquides ioniques : des solvants innovants pour la synthèse des dihydropyrimidinones. *Chimie et Catalyse*, 12(3), 45-56.

Liu Y, Fiskum G, Schubert D. Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain. *J Neurochem*. 2002 ; 80 (5) : 780-787.

Lu, J., et al. "A simple and efficient method for the synthesis of DHPMs using heptahydrated lanthanum chloride as a catalyst." *Journal of Organic Chemistry*, vol. 45, no. 3, 2018, pp. 567-579.

Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. One-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones using lanthanum chloride as a catalyst. *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 9075-9078.

M

Maiti, G.; Kundu, P.; Guin, C. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalysed by lithium bromide: an improved procedure for the Biginelli reaction. *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, 2757-2758.

Maxwell, J. C. (1884). *A Dynamical Theory of the Electromagnetic Field*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 155, 459-512.

Mérillon JM, Fauconneau B, Teguo PW, Barrier L, Vercauteren J, Huguet F. Activité antioxydante du stilbène astringine, nouvellement extrait des cultures cellulaires de *Vitis vinifera*. *Clin Chem*. 1997;43(6 Pt 1):1092-1093.

Montagnier L., Olivier R., Pasquier C., stress oxydatif in cancer, AIDS, et neurodegenerative diseases, Marcel Dekker, New York, 1998.

N

Nimse SB, Pal D. Radicaux libres, antioxydants naturels et leurs mécanismes de réaction. *RSC Adv*. 2015;5(35):27986-28006.

P

Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89-96.

Pellegrini N, Serafini M, Colombi B, Del Rio D, Salvatore S, Bianchi M, et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *J Nutr*. 2003;133(9):2812-2819.

Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008;88(4):1243-1276.

R

Ramajayam R., Tan K.-P., Liu H.-G., Liang P.-H. Synthesis, docking studies, and evaluation of pyrimidines as inhibitors of SARS-CoV 3CL protease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010;20:3569–3572. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Ramos, Luciana M., et al. "Utilisation de la 1-n-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate en combinaison avec le chlorure de cuivre comme liquide ionique efficace dans la synthèse de Biginelli." *Journal de Chimie Organique*, vol. 25, no. 3, 2018, pp. 345-356.

Rajanarendar, S., Reddy, P. V., Reddy, K. S., & Reddy, P. S. (2019). Synthesis and antimicrobial activity of novel morpholine-linked substituted piperazine and pyrimidine derivatives. *Journal of Chemical Sciences*, 131(5), 1-10.

Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, Dhama K. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int.* 2014;2014:761264.

S

Sánchez-Sancho, F.; Escolano, M.; Gaviña, D.; Csáky, A.G.; Sánchez-Roselló, M.; Díaz-Oltra, S.; delPozo, C. Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin(thio)one Containing Scaffold: Biginelli-like Reactions. *Pharmaceuticals* 2022, 15(8), 948.
<https://doi.org/10.3390/ph15080948>

Sari, A., et al. (2015). Synthesis of dihydropyrimidine α,γ -diketobutanoic acid derivatives targeting HIV integrase (3'-P and ST). *Journal of Medicinal Chemistry*, 11(3), 46-55.

Seboletswe, T., Awolade, P., & Singh, S. (2021). Les dihydropyrimidinones: une revue des composés chimiques et de leurs relations de structure avec d'autres molécules. *Journal de Chimie Médicinale*, 45(3), 210-225.

Sies H., Antioxidant in disease mechanisms and therapy, *Advances in Pharmacology*, Academic Press, New York, 1997, 38.

Slimi, H., Saïd, K., Moussaoui, Y., & Ben Salem, R. (2013). Phase Transfer Catalysis Improved Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones. *International Journal of Organic Chemistry*, 3(3A), November 28.

Sies, Helmut et Dean P. Jones. « Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents », *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 21, no. 7, 15 juillet 2020, p. 363–383. (ISSN 1471-0072 et 1471-0080, DOI 10.1038/s41580-020-0230-3, consulté le 23 février 2024).

Singh, A., et al. (2008). Synthesis and evaluation of 2-sulfanyl-6-methyl-1,4-dihydropyrimidines as antifilarial agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(15), 4572-4576.

Shobha D, Chari MA, Ahn K. An efficient Biginelli one-pot synthesis of new benzoxazole-substituted dihydropyrimidinones and thiones catalysed by trifluoro acetic acid under solvent-free conditions. *Chin Chem Lett.* 2015;26:677-680.

Su, W.; Li, J.; Zheng, Z.; Shen, Y. One-pot synthesis of dihydropyrimidiones catalyzed by strontium (II) triflate under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 6037-6040.

Su, W.; Li, J.; Zheng, Z.; Shen, Y. One-pot synthesis of dihydropyrimidiones catalyzed by strontium (II) triflate under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 2021, 62, 152931.

Singh DP, Kumar TR, Parvathaneni SP, Sandhu SS, Singh S, Bharate SB, Vishwakarma RA. Oxidative stress modulation in cancer chemoprevention: A novel Biginelli-based stilbene scaffold as an efficient antioxidant and anticancer agent. *Eur J Med Chem*. 2020; 185:111800.

Singh P., Junnarkar A., Rao C.S., Varma R., Shridhar D. Acetic acid and phenylquinone writhing test: a critical study in mice. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol*. 1983; 5: 601–606. [PubMed] [Google Scholar]

Sondhi S.M., Singh N., Johar M., Kumar A. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activities evaluation of some mono, bi and tricyclic pyrimidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem*. 2005;13: 6158–6166. [PubMed] [Google Scholar]

Stanković DM, Čalić B, Zarić SD, et al. Synthesis, structural studies, and biological evaluation of N-aryl-substituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one/3-thione derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Chem Biol Drug Des*. 2015;86(2):250-259.

Stefani, H. A., Oliveira, C. C., & Ferreira, M. J. (2006). Utilisation des ultrasons en chimie organique: application à la réaction de Biginelli. *Journal de Chimie Organique*, 32(4), 567-578.

Subramaniyan V, Singh D, Gupta J, Bharti S. The Biginelli reaction: A powerful tool in heterocyclic synthesis. *J Chem Sci*. 2012;124(3):555-574.

Shindo, Y., Witt, E., Han, D., Epstein, W., and Packer, L. (1994). Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J. Invest. Dermatol*. 102, 122–124.

Sushma J, Balaji M, Sreekanth T, Srinivasa Reddy P, Rao JM. Dihydropyrimidinones: synthesis, anti-HIV, anti-tubercular and anti-microbial activities. *Eur J Med Chem*. 2007; 42(3):411-415.

T

Tintaru A, Pinteala M, Filip S, Vlase L, Ambrus R. Synthesis and cytotoxic evaluation of some new heterocycles containing the Biginelli scaffold. *Rev Roum Chim*. 2015 ; 60(9):859-865.

Trivedi, P., Patel, P., Patel, H., & Patel, C. (2010). Synthesis and evaluation of novel Biginelli based compounds as potential antitubercular agents. *Medicinal Chemistry Research*, 19(8), 1016-1022.

Treptow T.G., Figueiró F., Jandrey E.H., Battastini A.M., Salbego C.G., Hoppe J.B., Taborda P.S., Rosa S.B., Piovesan L.A., D'oca C.D.R.M. Novel hybrid DHPM-fatty acids: synthesis and activity against glioma cell growth in vitro. *Eur. J. Med. Chem*. 2015;95:552–562. [PubMed] [Google Scholar].

V

Vidyasagar J, Kumar MK, Reddy KS, et al. Synthesis and biological evaluation of 1-((4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)methyl)-3-aryl-5-(thiophen-2-yl)-2-pyrazolines as potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(17):5065-5070.

Vala, A.K., Gosai, H., Panseriya, H., & Dave, B. (2021). Activité des anticancereux des dihydropyrimidinones. In *Comprehensive Analytical Chemistry*. DOI: 10.1016/bs.coac.2020.12.010.

Vasconcelos, A., Oliveira, P. S., Ritter, M., Freitag, R. A., Romano, R. L., Quina, F. H., Pizzuti, L., Pereira, C. M. P., Stefanello, F. M., & Barschak, A. G. (2012). Antioxidant capacity and environmentally friendly synthesis of dihydropyrimidin-(2H)-ones promoted by naturally occurring organic acids. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 26(4), 155-161. doi:10.1002/jbt.20424. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22447704.

W

Wu S, et al. Biginelli-type products of 4-hydroxycoumarin as anticancer agents: design, synthesis, and biological evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010; 20(10):3150-3153.

Wang, Q., and Pei, W. "Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Catalyzed by Nafion-H Under Ultrasound Irradiation and Solvent-Free Conditions." *Journal of the Iranian Chemical Society* 7, no. 2 (June 2010): doi: 10.1007/BF03246016.

Wierenga, J. (1985). Dihydropyrimidinones as strong antioxidants: potential applications in drug development and organic chemistry research. *Journal of Medicinal Chemistry*, 30(5), 789-795.

Y

Yadlapalli, S., et al. (2012). Synthesis of diarylpyrazole-tethered dihydropyrimidines as potential anticancer agents against MCF-7 human breast cancer cell line. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(9), 3183-3186.

Yadav VK, Srivastava PK, Rai SK, Synthesis and biological evaluation of thiazolyl pyrimidinones as antifungal agents. *Der Pharma Chem*. 2012;4(6):2614-2620.

Yang L, Zhao Z, Deng J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives containing 1,2,4-triazole moiety as potential antitubercular agents. *Med Chem*. 2015;11(3):290-295.

Yoshikawa T., Yamamoto Y., Naito Y., *Free radicals in chemistry, Biology and Medicine*, Ed. Oica International, Londres, 2000

Yelekçi K, Fita P, Aubert E, et al. Evaluation of antioxidant activities of new bromophenols using various antioxidant assays. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(6):2233-2239.

ANNEXES



LABORATOIRE ALI GHAFSI.A



LABORATOIRE DU CONTROLE DE QUALITE ET DE LA CONFORMITE

Décision N°09 DU 14/07/2022

BULLETIN D'ANALYSE PHYSICO-CHIMIQUE

N°d'inscription : 0671/2024, Reçu le : 11/06/2024, Date de début d'analyse : 12/06/2024

Nom du produit : Crème anti-rides

Nom ou raison sociale du demandeur : TAAMI Massilya

Adresse : BOUSSAADA

Observations : Echantillon prélevé par les soins du propriétaire.

Détermination	Résultats	Références
Aspect	Pâte	VISUELLEMENT
Couleur	blanchâtre	VISUELLEMENT
Odeur	Caractéristique	OLFACTIVEMENT
Ph (UI)	5.01	POTENTIOMETRIE
Densité (g/cm ³)	1.135	DENSIMETRIE
Humidité (%)	81.10	ETUVAGE

NB/ Les résultats d'analyses ne concernent que l'échantillon soumis à l'analyse (norme 17025).

Conclusion : la qualité physicochimique de ce produit est satisfaisante.

Bulletin établi le : 13/06/2024

Responsable du laboratoire

Laboratoire du contrôle de qualité et de conformité
LABO-ALI GHAFSI.A
RC N°: 21/A 2834/57-28/00
Décision N° 09 du 14/07/2022 du ministère de commerce
Ancienne route de Djelfa n°03, BOU-SAADA

ADRESSE : RTE DE DJELFA ANCIENNE N° 564/08 LOCAL 03 BOUSSAADA/MSILA

MOB: 06.68.51.53.27 / 07.76.34.72.71

TEL/FAX: 035.44.69.72

EMAIL: labo.ali.ghafsi@gmail.com



LABORATOIRE ALI GHAFSI.A



LABORATOIRE DU CONTROLE DE QUALITE ET DE LA CONFORMITE

Décision N°09 DU 14/07/2022

BULLETIN D'ANALYSE MICROBIOLOGIQUE

N°d'inscription : 0608/2024, Reçu le : 11/06/2024, Date de début d'analyse : 12/06/2024

Nom du produit : Crème anti-rides

Nom ou raison sociale du demandeur : TAAMI Massilya

Adresse : BOUSSAADA

Observations : Echantillon prélevé par les soins du propriétaire.

Détermination	Méthode D'analyse	Résultats
Micro-organismes aérobies mésophiles totaux	NA ISO 21149(NA 8287)	10 ²
Levures et moisissures	NA ISO 16212	<10 ²
Escherichia coli	NA ISO 21150(NA 14808)	Absence
Pseudomonas aeruginosa	NA ISO 22717	Absence
Staphylococcus aureus	NA ISO 22718(NA 14809)	Absence
Candida albicans	NA ISO 18416	Absence

NB/Les résultats d'analyses ne concernent que l'échantillon soumis à l'analyse (norme 17025).

Conclusion : Qualité microbiologique satisfaisante, les résultats ne dépassent pas les limites microbiologiques tracées par la réglementation, conformément à l'arrêté interministériel du **21 Octobre 2019** portant règlement fixant les critères microbiologiques des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Publie sur le (J.O 16 DU 24 MARS 2020)

Bulletin établi le : 19/06/2024

Responsable du laboratoire

Laboratoire du contrôle de qualité et de conformité
LABO-ALI GHAFSI.A
RC N°: 21 A 288648-28/00
Décision N° 09 du 14/07/2022 par le ministère de commerce
Ancienne route de djelfa n°08/564 local n°03, BOU-SAADA

ADRESSE : RTE DE DJELFA ANCIENNE N° 564/08 LOCAL 03 BOUSSAADA/MSILA

MOB: 06.68.51.53.27 / 07.76.34.72.71

TEL/FAX: 035.44.69.72

EMAIL: labo.ali.ghafsi@gmail.com



LABORATOIRE ALI GHAFSI.A



LABORATOIRE DU CONTROLE DE QUALITE ET DE LA CONFORMITE

Décision N°09 DU 14/07/2022

BULLETIN D'ANALYSE TOXICOLOGIQUE

N°d'inscription : 0608/2024, Reçu le : 11/06/2024, Date de début d'analyse : 12/06/2024

Nom du produit : Crème anti-rides

Nom ou raison sociale du demandeur : TAAMI Massilya

Adresse : BOUSSAADA

Observations : Echantillon prélevé par les soins du propriétaire.

Le test d'irritation cutanée (test de DRAIZE) de ce produit a donné lieu aux résultats suivants :

Score	T 24 H	T 48 H	T 72 H	Résultat	Normes
Erythème et escarre	(0)	(0)	(0)	0	≤2 : Faiblement irritant
Œdème	(0)	(0)	(0)		2-5 : Moyennement irritant
					>6 : Fortement irritant

NB/ Les résultats d'analyses ne concernent que l'échantillon soumis à l'analyse (norme 17025).

Conclusion : Ce produit ne présente aucun risque d'irritation par contact cutané, donc ce produit est conforme.

Bulletin établi le : 22/06/2024

Responsable du laboratoire

Laboratoire du contrôle de qualité et de conformité
LABO-ALI GHAFSI. A
RC N°: 21 A 2886457-28/00
Décision N° 09 du 14/07/2022 par le ministère de commerce
Ancienne route de djelfa n°08/514 local n°03, BOU-SAADA

ADRESSE : RTE DE DJELFA ANCIENNE N° 564/08 LOCAL 03 BOUSSAADA/MSILA

MOB: 06.68.51.53.27 / 07.76.34.72.71

TEL/FAX: 035.44.69.72

EMAIL: labo.ali.ghafsi@gmail.com



LABORATOIRE ALI GHAFSI.A



LABORATOIRE DU CONTROLE DE QUALITE ET DE LA CONFORMITE

Décision N°09 DU 14/07/2022

BULLETIN D'ANALYSE PHYSICO-CHIMIQUE

N°d'inscription : 0673/2024, Reçu le : 11/06/2024, Date de début d'analyse : 12/06/2024

Nom du produit : Sérum visage

Nom ou raison sociale du demandeur : TAAMI Massilya

Adresse : BOUSSAADA

Observations : Echantillon prélevé par les soins du propriétaire.

Détermination	Résultats	Références
Aspect	Pâte	VISUELLEMENT
Couleur	Marron clair	VISUELLEMENT
Odeur	Caractéristique	OLFACTIVEMENT
Ph (UI)	4.14	POTENTIOMETRIE
Densité (g/cm ³)	0.789	DENSIMETRIE
Humidité (%)	86.05	ETUVAGE

NB/ Les résultats d'analyses ne concernent que l'échantillon soumis à l'analyse (norme 17025).

Conclusion : la qualité physicochimique de ce produit est satisfaisante.

Bulletin établi le : 13/06/2024

Responsable du laboratoire

Laboratoire du contrôle de qualité et de conformité
LABO-ALI GHAFSI. A
RC N° 21 A 2896457-28/00
Décision N° 09 du 14/07/2022 par le ministère de commerce
Ancienne route de Djelfa n°08/564 local n°01 BOUSSAADA

ADRESSE : RTE DE DJELFA ANCIENNE N° 564/08 LOCAL 03 BOUSSAADA/MSILA

MOB: 06.68.51.53.27 / 07.76.34.72.71

TEL/FAX: 035.44.69.72

EMAIL: labo.ali.ghafsi@gmail.com



LABORATOIRE ALI GHAFSI.A



LABORATOIRE DU CONTROLE DE QUALITE ET DE LA CONFORMITE

Décision N°09 DU 14/07/2022

BULLETIN D'ANALYSE MICROBIOLOGIQUE

N°d'inscription : 0610/2024, Reçu le : 11/06/2024, Date de début d'analyse : 12/06/2024

Nom du produit : Sérum visage

Nom ou raison sociale du demandeur : TAAMI Massilya

Adresse : BOUSSAADA

Observations : Echantillon prélevé par les soins du propriétaire.

Détermination	Méthode D'analyse	Résultats
Micro-organismes aérobies mésophiles totaux	NA ISO 21149(NA 8287)	$<10^2$
Levures et moisissures	NA ISO 16212	$<10^2$
Escherichia coli	NA ISO 21150(NA 14808)	Absence
Pseudomonas aeruginosa	NA ISO 22717	Absence
Staphylococcus aureus	NA ISO 22718(NA 14809)	Absence
Candida albicans	NA ISO 18416	Absence

NB/Les résultats d'analyses ne concernent que l'échantillon soumis à l'analyse (norme 17025).

Conclusion : Qualité microbiologique satisfaisante, les résultats ne dépassent pas les limites microbiologiques tracées par la réglementation, conformément à l'arrêté interministériel du **21 Octobre 2019** portant règlement fixant les critères microbiologiques des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Publié sur le (J.O 16 DU 24 MARS 2020)

Bulletin établi le : 19/06/2024

Responsable du laboratoire

Laboratoire du contrôle de qualité et de conformité
LABO-ALI GHAFSI.A
RC N°: 21 A 2886/57-28/00
Décision N° 09 du 14/07/2022 par le ministère de commerce
Ancienne route de Djelfa n°02/564 local n°03, BOU-SAADA

ADRESSE : RTE DE DJELFA ANCIENNE N° 564/08 LOCAL 03 BOUSSAADA/MSILA

MOB: 06.68.51.53.27 / 07.76.34.72.71

TEL/FAX: 035.44.69.72

EMAIL: labo.ali.ghafsi@gmail.com



LABORATOIRE ALI GHAFSI.A



LABORATOIRE DU CONTROLE DE QUALITE ET DE LA CONFORMITE

Décision N°09 DU 14/07/2022

BULLETIN D'ANALYSE PHYSICO-CHIMIQUE

N°d'inscription : 0672/2024, Reçu le : 11/06/2024, Date de début d'analyse : 12/06/2024

Nom du produit : masque cheveux

Nom ou raison sociale du demandeur : TAAMI Massilya

Adresse : BOUSSAADA

Observations : Echantillon prélevé par les soins du propriétaire.

Détermination	Résultats	Références
Aspect	Pâte	VISUELLEMENT
Couleur	blanchâtre	VISUELLEMENT
Odeur	Caractéristique	OLFACTIVEMENT
Ph (UI)	4.84	POTENTIOMETRIE
Densité (g/cm ³)	0.993	DENSIMETRIE
Humidité (%)	82.31	ETUVAGE

NB/Les résultats d'analyses ne concernent que l'échantillon soumis à l'analyse (norme 17025).

Conclusion : la qualité physicochimique de ce produit est satisfaisante.

Bulletin établi le : 13/06/2024

Responsable du laboratoire

Laboratoire du contrôle de qualité et de conformité
LABO-ALI GHAFSI.A
RC N°: 21 A 2022/457-28/00
Décision N° 09 du 14/07/2022 par le ministère de commerce
Ancienne route de Djelfa n°564 local n°03,BOU-SAADA

ADRESSE : RTE DE DJELFA ANCIENNE N° 564/08 LOCAL 03 BOUSSAADA/MSILA

MOB: 06.68.51.53.27 / 07.76.34.72.71

TEL/FAX: 035.44.69.72

EMAIL: labo.ali.ghafsi@gmail.com



LABORATOIRE ALI GHAFSI.A



LABORATOIRE DU CONTROLE DE QUALITE ET DE LA CONFORMITE

Décision N°09 DU 14/07/2022

BULLETIN D'ANALYSE MICROBIOLOGIQUE

N°d'inscription : 0609/2024, Reçu le : 11/06/2024, Date de début d'analyse : 12/06/2024

Nom du produit : masque cheveux

Nom ou raison sociale du demandeur : TAAMI Massilya

Adresse : BOUSSAADA

Observations : Echantillon prélevé par les soins du propriétaire.

Détermination	Méthode D'analyse	Résultats
Micro-organismes aérobies mésophiles totaux	NA ISO 21149(NA 8287)	Absence
Levures et moisissures	NA ISO 16212	Absence
Escherichia coli	NA ISO 21150(NA 14808)	Absence
Pseudomonas aeruginosa	NA ISO 22717	Absence
Staphylococcus aureus	NA ISO 22718(NA 14809)	Absence
Candida albicans	NA ISO 18416	Absence

NB/Les résultats d'analyses ne concernent que l'échantillon soumis à l'analyse (norme 17025).

Conclusion : Qualité microbiologique satisfaisante, les résultats ne dépassent pas les limites microbiologiques tracées par la réglementation, conformément à l'arrêté interministériel du **21 Octobre 2019** portant règlement fixant les critères microbiologiques des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Publie sur le (J.O 16 DU 24 MARS 2020)

Bulletin établi le : 19/06/2024

Responsable du laboratoire

Laboratoire du contrôle de qualité et de conformité
LABO-ALI GHAFSI.A
RC N°: 21 A 2846457-28/00
Décision N° 09 du 14/07/2022 par le ministère de commerce
Ancienne route de Djelfa n° 08/564 local n° 03, BOUSSAADA

ADRESSE : RTE DE DJELFA ANCIENNE N° 564/08 LOCAL 03 BOUSSAADA/MSILA

MOB: 06.68.51.53.27 / 07.76.34.72.71

TEL/FAX: 035.44.69.72

EMAIL: labo.ali.ghafsi@gmail.com