



البحث العلمي وسبله للجامعة العلمية



تحضير وتشخيص بعض مشتقات التترازول و 2,3-هيدروكوينوزولين-4-اون وتقييم فعاليتها الحيوية

سلوى عبد الستار جبار ، أحمد حاجم سلطان

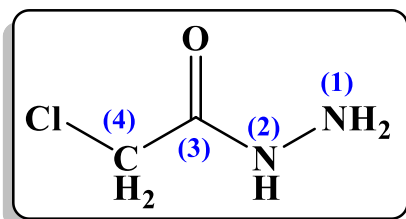
قسم الكيمياء ، كلية التربية للبنات ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

تضمن هذا البحث تحضير مركبات حلقية غير متجانسة حيث تم تحضير المركب $[A_1]$ من تفاعل أثيل كلور إيثانات مع الهيدرازين المائي (95%) وقد أجري التفاعل ضمن درجة حرارة $0-5^{\circ}\text{C}$ ، ثم تحضير المركب $[A_2]$ من تفاعل المركب $[A_1]$ المحضر في الخطوة الأولى مع المركب 2- أمينو بريميدين في الإيثانول المطلق باستخدام هيدروكسيد الصوديوم (KOH)، ثم تم تحضير الهيدروزيونات قواعد شف $[A_3-A_{14}]$ من تفاعل المركب $[A_2]$ المحضر في الخطوة الثانية مع بعض معوضات البنزليهايد في الإيثانول المطلق باستخدام وسط حامضي، وتم تحضير مشتقات التترازول $[A_{15}-A_{19}]$ من مفاعلة الهيدروزيونات قواعد شف $[A_3-A_{14}]$ المحضرة مع أزيد الصوديوم باستخدام رباعي هيدروفيوران كمذيب، وتم تحضير مشتقات 2، 3- ثنائي هيدروكوينوزولين-4-اون $[A_{20}-A_{24}]$ من تفاعل بعض قواعد شيف المحضرة في الخطوة الثالثة مع حامض الأنثرايينيك (2-أمينو حامض البنزويك) باستخدام 4,1- دايوكسان كمذيب ثم إضافة كاربونات البوتاسيوم لتخلص من بقايا الحامض المستخدم ،وبعد تنقية الناتج شخصت المركبات المحضرة ببعض الطرائق الطيفية مثل طيف $[UV-vis]$ ، $[FTIR]$ ، $[^1H-NMR]$ والتحليل الكمي للعناصر (C.H.N.S.) فضلاً عن تعيين درجات الانصهار للمركبات المحضرة، ومتابعة سير التفاعلات بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC. تمت دراسة تأثير بعض المركبات المحضرة على نمو أربعة أنواع من العزلات البكتيرية والمعروفة بمقاومتها للمضادات الحيوية اثنتان سالبة لصبغة كرام [Gr-ve] وهي *Escherichia coli* و *Klebsiella pneumonia* واثنان موجبة لصبغة كرام [Gr+ve] وهي *Staphylococcus aureus* و *Staphylococcus epidermidis* ، وقد استعملت المضادات الحيوية أموكسيسيلين Amoxicillin وأميسيلين Ampicillin كعينات للسيطرة وأظهرت بعض المركبات المحضرة فعالية تثبيطية جيدة ضد أنواع البكتيريا المستعملة.

الكلمات المفتاحية: تفاعلات الغلق الحلقي، التترازول، 2- أمينو بريميدين ، هيدروزيونات ، 2، 3- ثنائي هيدروكوينوزولين-4-اون

1- المقدمة



مشتقات الهيدرازيد- هيدرازون هي عبارة عن جزيئات تحتوي على مجموعة الأروميثين الفعالة $(CO-NH-N=CH)^{[9]}$ ، وتُعد هذه المشتقات هي اللبنة الأساسية لتحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة، وتمتلك هذه المشتقات فعالية بايولوجية كمضادات للميكروبات $[10]$ ، ومضادات للفطريات $[11]$ ، ومكافحة التشنجات $[12]$ ، ومسكن للألام $[13]$ ، ومضاد للالتهابات $[14]$. التترازولات من المركبات غير المتجانسة خماسية الحلقة والحاوية على أربع ذرات نتروجين وذرة

يعد هيدرازيد كلورو حامض الخليك من الوسطيات الأكثر ملائمة وتنوعاً لتحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة ،حيث وجود ذرة الكلور في الموقع بيتا تعتبر الجزء الوظيفي لهذه الوسطيات وهي وحدة مناسبة لأضافه وتليها عملية الغلق الحلقي لتكوين مختلف المركبات الحلقية غير المتجانسة بحجوم مختلفة وبوجود ذرة واحدة مغايرة او بعدة ذرات $[1-4]$ مثل الأزولات $[5]$ ، الأزيدين $[6]$ ، والأزولوزدين $[7]$ ، بالإضافة الى مركبات اخرى مثل الثايوفين والكومارين، فعند معاملة هيدرازيد كلورو حامض الخليك مع مختلف الكواشف فأًن الهجوم يمكن ان يكون على اربعة مواقع محتملة، النيوكليوفيل قادر على مهاجمة كاربون مجموعة الكاربونيل في الموقع رقم (3) ، وذرة الكاربون المتصلة بمجموعة الكلور في الموقع رقم (4) ، والمجاميع الأمينية في الموقعين رقم (2,1) قادرة على مهاجمة الألكتروليفات $[8]$.

2.2.2 تحضير المركب [A₂]^[19]

أُذيب (11.5gm, 0.1mol) من 2-كلورواسيتوهيدرازيد المحضر [A₁] في (30ml) من الإيثانول المطلق وأُضيف إلى (0.1mol, 10gm) من 2-أمينو بريميددين المذاب في (15ml) من الإيثانول المطلق بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم (2.8gm) KOH، صُعد المزيج لمدة (14-15) ساعة وتم التأكد من انتهاء التفاعل باستخدام تقنية TLC باستعمال الإيثانول المطلق (99%) وبعد انتهاء التفاعل ترك المزيج حتى يبرد ثم رُشح الراسب وأعيدت بلورة الناتج بالكروماتوغرافيا وجُفف بدرجة حرارة 50°C وكانت النسبة المئوية للناتج 81% ودرجة انصهار من (210-208) و كان معامل الإعاقة (R_f) 0.80 وذو لون أصفر فاتح.

3.2.2 تحضير الهيدروزونات (قواعد شيف) [A₁₄-A₃]^[20]

أُذيب (2gm, 0.01mol) من المركب [A₂] في (15ml) من الإيثانول المطلق وأُضيف إلى (0.01mol) من الألدهيدات المختلفة وبعد إضافة 4 قطرات من حامض الخليك الثلجي صُعد المزيج لمدة (6 ساعات) وتم التأكد من انتهاء التفاعل باستخدام تقنية TLC وبعد انتهاء التفاعل بُرد المزيج الناتج ببطء ثم رُشح وجمع الراسب وأعيدت بلورته بالإيثانول المطلق وجُفف بدرجة 50°C، والجدول (2-2) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية والنسبة المئوية و R_f لمركبات قواعد شيف [A₁₄-A₃].

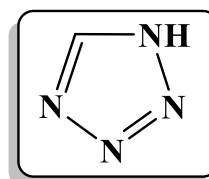
4.2.2 تحضير بعض مشتقات التترازول [A₁₉-A₁₅]^[21]

أُذيب (0.2gm, 0.05mol) من بعض الهيدروزونات قواعد شيف المحضرة [A₁₄-A₃] في (10ml) من رباعي هيدروفيوران (THF) مع (0.05mol, 0.04gm) من أزيد الصوديوم المذاب في (5ml) من المذيب نفسه وصعد المزيج لمدة (5-9) ساعات، وتم التأكد من انتهاء التفاعل باستخدام تقنية TLC، برد المزيج ثم رشح وغسل بالماء البارد وأعيدت بلورته بالإيثانول المطلق ثم جُفف بدرجة حرارة 50°C والجدول (1) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية والنسبة المئوية و R_f لمشتقات التترازول [A₁₉-A₁₅].

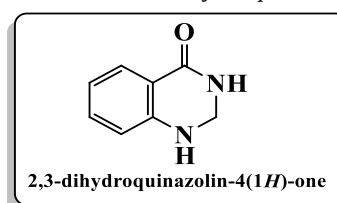
5.2.2 تحضير بعض مشتقات 2,3-ثنائي هيدروكوينوزولين-4-اون^[22]

أُذيب (0.0006mol) من بعض الهيدروزونات (قواعد شيف) المحضرة [A₁₄-A₃] في (10ml) من (4,1-دايوكسان) وأُضيف إلى (0.0006mol, 0.095gm) من حامض الأثرانليك المذاب في (5ml) من (4,1-دايوكسان) ثم صُعد المزيج من (14-16) ساعة، وتم التأكد من انتهاء التفاعل باستخدام تقنية TLC، بُرد المزيج ثم رُشح وغُسل بالماء البارد وأعيدت بلورته بالإيثانول المطلق ثم جُفف بدرجة حرارة 50°C والجدول (1) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية والنسبة المئوية و R_f لمشتقات 2,3-ثنائي هيدروكوينوزولين-4-اون [A₂₄-A₂₀].

كاربون واحدة فضلاً عن ذرات الهيدروجين وأبسطها هو المركب (Tetrazole) ذو الصيغة CH₂N₄^[15] الموضح أدناه:



وتعد هذه المركبات من أكثر المركبات الحلقية فعالية لامتلاكها أربعة أزواج حرة من الإلكترونات لأربع ذرات نتروجين، لذا فهي من المركبات الدافعة للألكترونات^[16]. أما Hydroquinazolin-4-one هي حلقة سداسية تحتوي على ذرتي نيتروجين ومجموعة كاربونيل وتحتوي على مجموعة كاربونيل في الموقع 4 تسمى hydroquinazolin 4-one^[17].



2. الجزء العملي

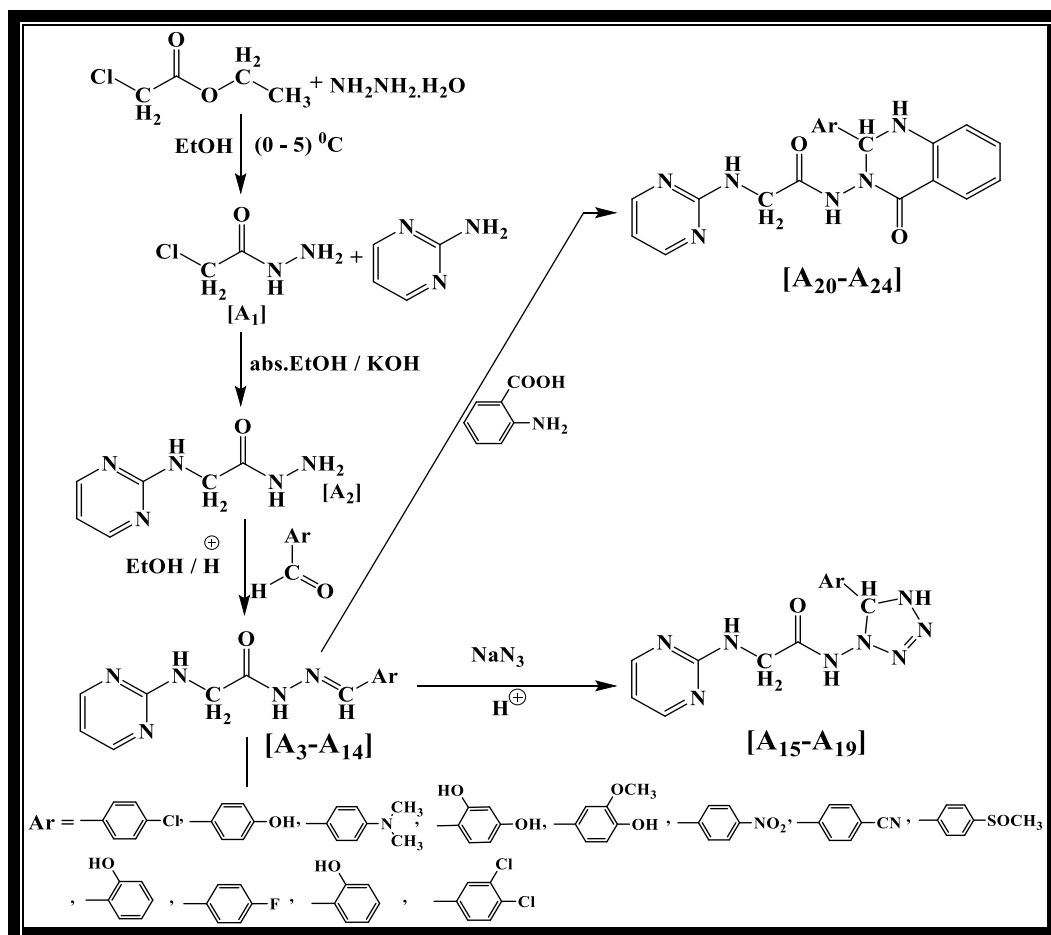
1.2.1 الأجهزة المستخدمة

تم الحصول على جميع المذيبات والكواشف من مصادر تجارية واستخدمت دون تنقية إضافية. تم تحديد نقاط الانصهار باستعمال الانابيب الشعرية دون تصحيح. تم استخدام TLC لمراقبة سير التفاعلات، تم إجراء تحليل الدقيق للعناصر (C.H.N.S) على Perkin-Elmer (الولايات المتحدة الأمريكية) 2400، وتم تسجيل أطيف الأشعة تحت الحمراء (أقراص KBr) على مطياف Perkin-Elmer من سلسلة BX لقياس الطيف الترددي FT-IR. وكذلك تم تسجيل أطيف [¹H, ¹³CNMR] على مطياف Bruker 400MHz مع TMS كمعيار داخلي.

2.2. تحضير المركبات

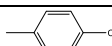
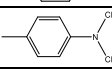
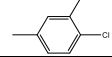
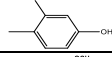
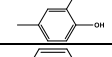
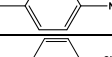
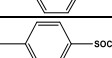
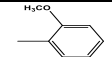
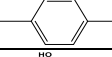
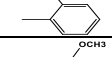
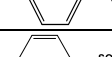
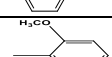
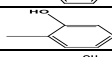
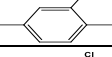
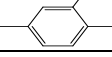
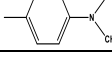
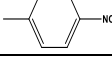
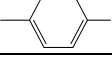
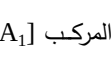
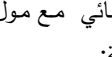
1.2.2 تحضير 2-كلورواسيتوهيدرازيد [A₁]^[18]:

وضع (0.16mol, 10gm, 10ml) من أثيل كلوروستيت في بئرك سعته (100ml) مجهز بمحرك مغناطيسي وموضوع في حمام ثلجي وأُضيف إليه (5ml) من الإيثانول المطلق ثم أُضيف (0.16mol, 9gm, 9ml) من الهيدرازين المائي (95.5%) وتكون الاضافة تدريجياً مع التحريك المستمر لحين تكوّن راسب أصفر غامق وتم التأكد من انتهاء التفاعل باستخدام تقنية TLC باستعمال الإيثانول المطلق (99%) وبعد انتهاء التفاعل جُمع الراسب بالترشيح، وأعيدت بلورته بالإيثانول المطلق وجُفف بدرجة حرارة 50°C وكانت النسبة المئوية للناتج 81% ودرجة انصهار من (160-162) وكان معامل الإعاقة (R_f) (0.78) وذو لون أصفر غامق.



مخطط (1) لتحضير المركبات من [A₂₄ - A₁]

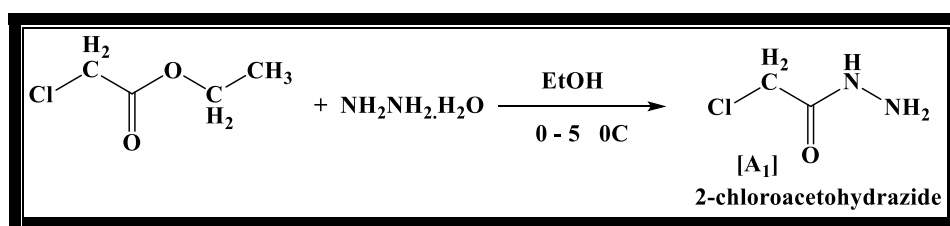
والجدول (1) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية والنسبة المئوية و R_f لمركبات المحضرة [A₁-A₂₄].

Comp. No.	Ar	Color	M.P. (°C)	Yield(%)	R _f
A ₃		Light yellow	238-240	68	0.68
A ₄		brown	189-191	73	0.69
A ₅		Red	260-262	62	0.61
A ₆		Dark yellow	270-272	84	0.83
A ₇		Yellowish green	244-246	65	0.64
A ₈		Yellow	212-114	75	0.73
A ₉		Brown	246-248	79	0.79
A ₁₀		Yellow	284-286	82	0.81
A ₁₁		Dark yellow's	260-262	78	0.77
A ₁₂		yellowish green	272-274	59	0.55
A ₁₃		Pall yellow	225-227	55	0.54
A ₁₄		Yellowish green	290-292	81	0.80
A ₁₅		Pall yellow	186-188	68	0.67
A ₁₆		Yellowish green	170-172	88	0.87
A ₁₇		Yellow	240-242	64	0.63
A ₁₈		Black	173-175	79	0.78
A ₁₉		Pall brown	150-152	65	0.64
A ₂₅		Pall yellow	144-146	79	0.71
A ₂₆		Dark yellow	215-217	76	0.64
A ₂₇		Brown	300-302	71	0.83
A ₂₈		dark brown	278-280	62	0.63
A ₂₉		yellow	186-188	66	0.60

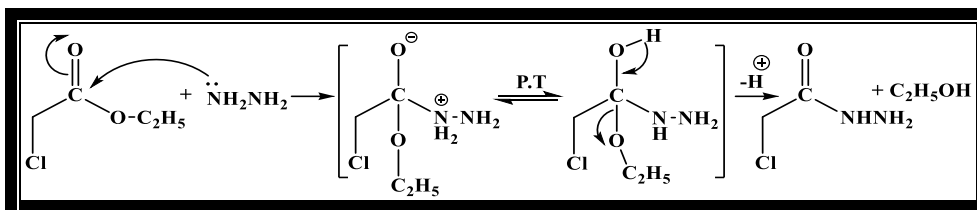
تم تحضير المركب [A₁] من خلال تفاعل مول واحد من من الهيدريز المائي مع مول واحد مع أثيل كلورو أيثانوات وكما في المعادلة الآتية:

3. النتائج والمناقشة

1.3 تشخيص 2-كلورواستيوهيدرازيد [A₁]⁽¹⁸⁾



وتم تفاعل تحضير 2-كلورو أستيو هيدرازيد حسب الميكانيكية SN^1 (23) الآتية:



مخطط (2): ميكانيكية تحضير 2-كلورواستيو هيدرازيد [A₁].

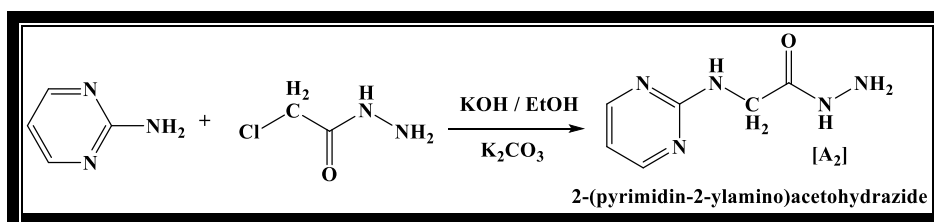
المليون تعود لبروتونات مجموعة (NH₂) وظهر في الطيف أيضاً وجود إشارة منفردة في المنطقة (4.05) جزء من المليون تعود إلى بروتوني مجموعة (CH₂) وكذلك لوحظ ظهور إشارة مفردة في الموقع (2.50) جزء من المليون تُعزى إلى المذيب (DMSO-d₆)⁽²⁶⁾.

والأطياف موضحة بالشكل (1) الذي يبين طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركب [A₁] والشكل (2) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [A₁] والشكل (3) يبين طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب

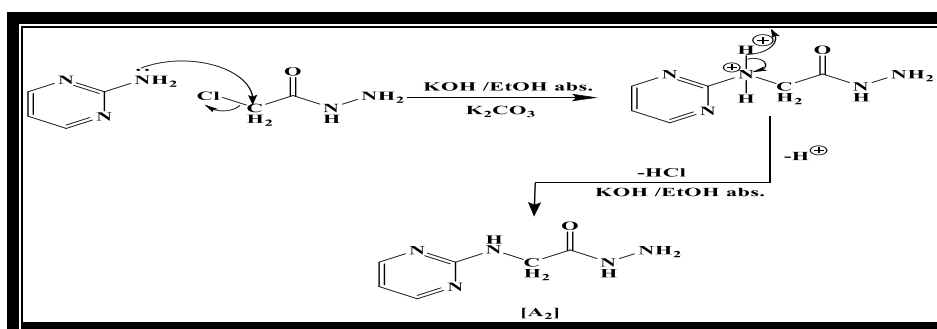
2.3 تشخيص المركب [A₂]⁽¹⁹⁾

تم تحضير المركب [A₂] من خلال تفاعل مول واحد من المركب 2-امينو بريميدين مع مول واحد مع 2-كلورواستيوهيدرازيد في وسط قاعدي باستخدام الايثانول المطلق كمذيب وكما في المعادلة الآتية:

وعند دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب 2-كلورواستيوهيدرازيد [A₁] لوحظ ظهور حزمي مط لمجموعة (NH₂) والتي تظهر كحزم حادة ومتوسطة الشدة عند 3259 سم⁻¹ و عند (3335) سم⁻¹ ، وظهر حزمي مط متناظر وغير متناظر على التوالي لمجموعة (C-H) الأليفاتية والتي تظهر كحزم حادة ومتوسطة الشدة عند (2941) سم⁻¹ ، وظهر حزمة قوية للأصرة (C=O) الأمايدية عند (1641) سم⁻¹ ، ولوحظ ظهور حزمة قوية للأصرة (C-Cl) عند (833) سم⁻¹ ، وظهرت حزمة قوية للأصرة (N-N) عند (1070) سم⁻¹ حيث كانت هذه الحزم مطابقة لما موجود بالأدبيات⁽²⁴⁾، أما عند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للمركب 2-كلورواستيوهيدرازيد [A₁] فقد لوحظ ظهور إشارة منفردة في الموقع (8.75) جزء من المليون تُعزى إلى بروتون مجموعة (NH) ولوحظ ظهور إشارة منفردة عند (4.22) جزء من



وتم تفاعل تحضير 2-(pyrimidin-2-ylamino)acetohydrazide حسب الميكانيكية المعروفة⁽²³⁾ الآتية:



مخطط (3): ميكانيكية تحضير المركب [A₂].

(C=C) الأروماتية عند (1614) سم⁻¹ ، كما وظهرت حزمة قوية للأصرة (N-N) عند (1066) سم⁻¹ ، وحزمة قوية للأصرة (C=N) في البريميدين عند (1542) سم⁻¹ حيث كانت هذه الحزم مطابقة لما موجود بالأدبيات⁽²⁵⁾

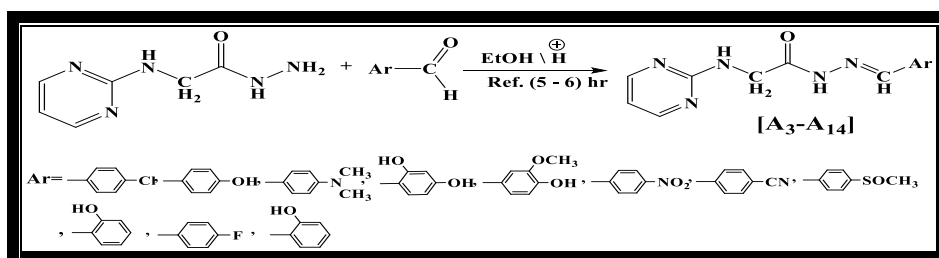
أما عند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [A₂] فقد لوحظ ظهور إشارة ثلاثية في الموقع (8.46) جزء من المليون تُعزى إلى بروتون مجموعة (NH) و ظهر في الطيف أيضاً

وعند دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب [A₂] لوحظ ظهور حزمي مط (NH₂) تظهران كحزم حادة ومتوسطة الشدة عند (3249) سم⁻¹ و عند (3309) سم⁻¹ ، وظهر حزمة (C-H) الاروماتية والواقعة عند (3064) سم⁻¹ ، وظهر حزمة قوية للأصرة (C=O) الأمايدية عند (1679) سم⁻¹ ، وظهر حزمي مط متناظر وغير متناظر لمجموعة (C-H) الأليفاتية التي تظهر كحزم حادة ومتوسطة الشدة عند (2964) سم⁻¹ ، وظهر حزمة قوية للأصرة

(d⁶). والأطياف موضحة بالشكل (4) الذي يبين طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركب [A₂] والشكل (5) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [A₂] والشكل (6) يبين طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [A₂].

3.3 تشخيص الهيدروزيونات (قواعد شيف) [A₁₄-A₃] ^[20]

تم تحضير قواعد شيف [A₁₄-A₃] من تفاعل مول واحد من معوضات البنزليهايد الأروماتية مع مول واحد من المركب [A₂] بوجود الإيثانول كمذيب ⁽²³⁾ وكما مبين في المعادلة الآتية:



أما عند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي [¹H-NMR] المركب [A₁₀] لوحظ ظهور إشارة أحادية في الموقع (11.37) جزء من المليون تُعزى إلى بروتون مجموعة (NH) (e)، وظهور إشارة أحادية في الموقع (8.34) جزء من المليون تُعزى إلى بروتون مجموعة (N=CH) (f) كما ظهر في الطيف أيضاً وجود إشارة ثنائية في المنطقة (7.90) جزء من المليون تعود إلى بروتونات مجموعة (C-H-Pyi) (a)، وظهر في الطيف أيضاً وجود إشارة متعددة في المنطقة (7.08 – 7.65) جزء من المليون تعود إلى بروتونات حلقة البنزين الأروماتية (C-H-Ar) (g,h) و لوحظ ظهور إشارة ثلاثية عند (6.58) جزء من المليون تعود لبروتون مجموعة (C-H-Pyi) (b)، و ظهور إشارة أحادية في الموقع (5.88) جزء من المليون تُعزى إلى بروتون مجموعة (NH) (c) المرتبطة بحلقة البريميدين، و ظهر في الطيف أيضاً وجود إشارة أحادية في المنطقة (4.26) جزء من المليون تعود إلى بروتونات مجموعة (CH₂) وكذلك لوحظ ظهور إشارة متعددة في الموقع (2.51) جزء من المليون تُعزى إلى المذيب (DMSO-d₆) ^(26,27) والشكل (11) يبين طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب [A₁₀].

وجود إشارة ثنائية في المنطقة (7.95) جزء من المليون تعود إلى بروتونات مجموعة (C-H-Pyi) (a) ولوحظ ظهور إشارة ثلاثية عند (6.79) جزء من المليون تعود لبروتون مجموعة (C-H-Pyi) (b)، ولوحظ ظهور إشارة أحادية في الموقع (6.22) جزء من المليون تُعزى إلى بروتون مجموعة (NH) (c) المرتبطة بحلقة البريميدين، وظهر في الطيف أيضاً وجود إشارة أحادية في المنطقة (4.15) جزء من المليون تعود إلى بروتونات مجموعة (NH₂) (f) وأظهر الطيف أيضاً وجود إشارة في المنطقة (3.56) جزء من المليون تعود إلى بروتونات مجموعة (CH₂) (d) وكذلك لوحظ ظهور إشارة متعددة في الموقع (2.51) جزء من المليون تُعزى إلى المذيب (DMSO-d₆) ⁽²⁷⁾

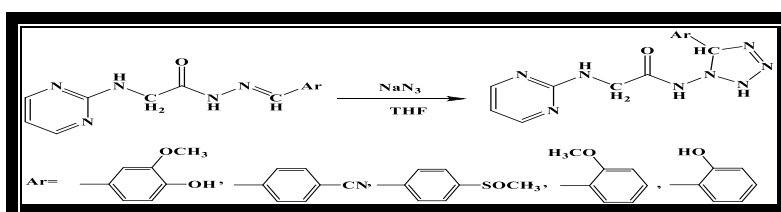
وعند دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) لمركبات قواعد شيف المحضرة [A₁₄-A₃] لوحظ اختفاء حزمتي مط مجموعة الأمين (NH₂) التي ظهرت عند (3309) و (3352) سم⁻¹ العائدة إلى المركب [A₂] و ظهور حزمة مط متوسطة عند (1600-1625) سم⁻¹ تعود لمجموعة (C=N) وظهور الحزمة نفسها القوية عند (1570-1595) سم⁻¹ تعود لمجموعة (C=N) الموجودة في حلقة البريميدين مع ظهور حزمتي امتصاص عند المدى (1485-1555) سم⁻¹ و (1595-1559) سم⁻¹ تعود لمط أصرة (C=C) الأروماتية إضافة لحزم امتصاص عند المدى (3035-3093) سم⁻¹ تعود لمط أصرة (C-H) الأروماتية مع ظهور حزم امتصاص عند المدى (3200-3230) سم⁻¹ تعود لمط أصرة (NH) وكما مبين في الجدول (2) الذي يبين نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء (سم⁻¹) وقيم الامتصاصات في طيف الأشعة فوق البنفسجية لمشتقات قواعد شيف [A₁₄-A₃]، والشكلين (7) (8) الذي يبينان طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركبين [A₁₁, A₁₀] والشكلين (9) (10) يبينان طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبين [A₁₁, A₁₀] كنموذج لقواعد شيف حيث كانت هذه الحزم مقاربة لما موجود بالأدبيات ⁽²⁵⁾،

الجدول (2) امتصاص الأشعة تحت الحمراء (سم⁻¹) وقيم الامتصاصات في طيف الأشعة فوق البنفسجية لمشتقات قواعد شف [A₁₃-A₃].

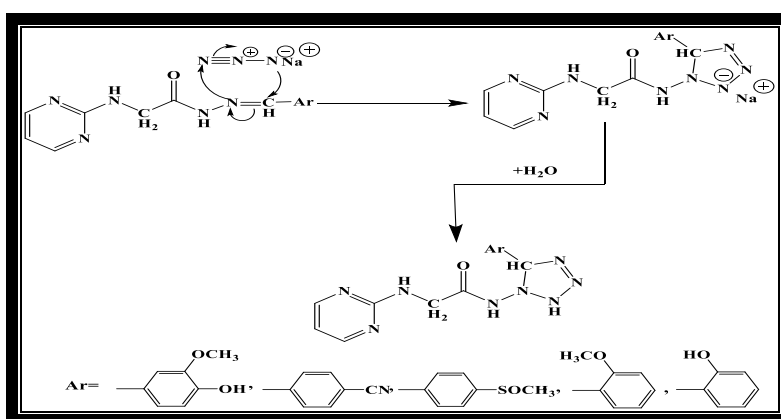
Comp. No.	Ar	λ_1 $\lambda_{max 2}$ max EtOH	IR (KBr) cm ⁻¹					Others
			ν (C=N) Sheiff	ν (C-H) Arom. Aliph.	ν (C=C) Arom.	ν (C=N) Pyi.	ν (C=O) Amid	
A ₃		261 393	1640	3059 2933	1620	1583	1664	ν (NH)3167 ν (C-Cl)813
A ₄		248 398	1635	3063 2848	1625	1581	1670	ν (NH)3167 ν (OH)3416
A ₅		217 342	1642	3053 2993	1606	1556	1674	ν (NH)3178 ν CH ₃ asy.sy.1500,1357
A ₆		218 390	1647	3090 2941	1620	1570	1666	ν (NH)3184 ν (C-Cl)813
A ₇		239 305	1653	3009 2860	1622	1566	1662	ν (OH)3184, ν (NH)3475
A ₈		242 317	1629	3005 2958	1612	1579	1664	CH ₃ asy.sy. ν OH,3479, 1429,1383 ν (NH)3201
A ₉		217 370	1629	3005 2958	1612	1579	1664	CH ₃ asy.sy. ν OH,3479, 1429,1383 ν (NH)3201
A ₁₀		261 393	1631	3012 2947	1610	1573	1664	ν (CN)2225, ν (NH)3178
A ₁₁		239 305	1618	3070 2933	1584	1548	1666	ν CS 570, ν (NH)3225, SO,960
A ₁₂		216 320	1627	3051 2924	1527	1575	1666	1520,1355 ν NO ₂ asy.sy. (NH),3201,
A ₁₃		224 370	1624	3045 2955	1527	1572	1680	ν (NH)3149 ν (C-F)979
A ₁₄		212 380	1629	3061 2945	1502	1597	1683	ν (NH)3173 ν (OH)3506

4.3 تشخيص مشتقات التترازول [A₁₉-A₁₅] [21] (NaN₃) في رباعي هيدروفيوران (THF) (23) لتعطي حلقة خماسية

وُضِرَت مشتقات التترازول [A₂₄-A₂₀] من تفاعل مول واحد من قواعد شيف المحضرة [A₁₃-A₃] مع مول واحد من أزيد الصوديوم غير متجانسة لمشتقات التترازول [A₂₄-A₂₀]، وكما مبين في المعادلة الآتية:



المخطط الآتي الذي يوضح الميكانيكية المقترحة لتحضير مشتقات التترازول [A₂₄-A₂₀]:



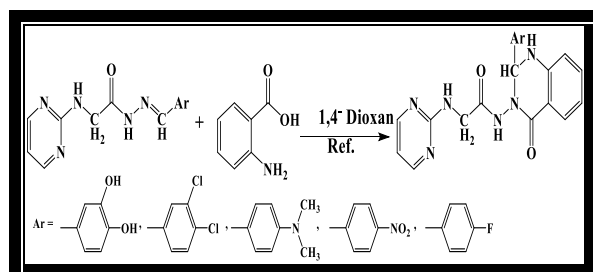
مخطط رقم (2): ميكانيكية تحضير مشتقات التترازول [A₂₄-A₂₀].

أما عند دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء، فقد لوحظ ظهور حزمة متوسطة عند المدى (3200-3100) سم⁻¹ تعود لمط مجموعة (N-H)، وظهور حزم امتصاص عند المدى (3055-3006) سم⁻¹ تعود لمط أصرة (C-H) الأروماتية فضلاً عن ظهور حزم امتصاص عند المدى (2993-2921) سم⁻¹ تعود لمط أصرة (C-H) الأليفاتية، فضلاً عن ظهور حزم امتصاص عند المدى (1627-1621) سم⁻¹ و (1620-1600) سم⁻¹ تعود إلى اهتزاز الأصرة (C=C) الأروماتية، وظهور حزمة متوسطة عند المدى (1487-1444) سم⁻¹ تعود لمجموعة (N=N)، وظهور حزم أخرى عند المدى (1214-1280) سم⁻¹ تُعزى إلى مط الأصرة (C-N) فضلاً عن ظهور حزم امتصاص عند المدى (1087-1010) سم⁻¹ تعود لمط أصرة (N-N)، وظهور حزم امتصاص عند المدى (1687-1664) سم⁻¹ تعود لمط أصرة (C=O) الأمايدية، وظهور حزم أخرى عند المدى (1600-1586) سم⁻¹ تُعزى إلى مط الأصرة (C=N) في حلقة اليريميدين حيث كانت هذه الحزم مقاربة لما موجود بالأدبيات (24,25)، وكما في الجدول رقم (3) الذي يبين نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء (سم⁻¹) ونتائج قيم الامتصاصات في طيف الأشعة فوق البنفسجية لمشتقات التترازول [A₂₄-A₂₀]، والشكل رقم (12) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [A₂₂] كنموذج لهذه المجموعة.

يبين طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [A₂₂].

الجدول (3) نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء (سم⁻¹) وقيم الامتصاصات في طيف الأشعة فوق البنفسجية لمشتقات التترازول [A₂₄-A₂₀].

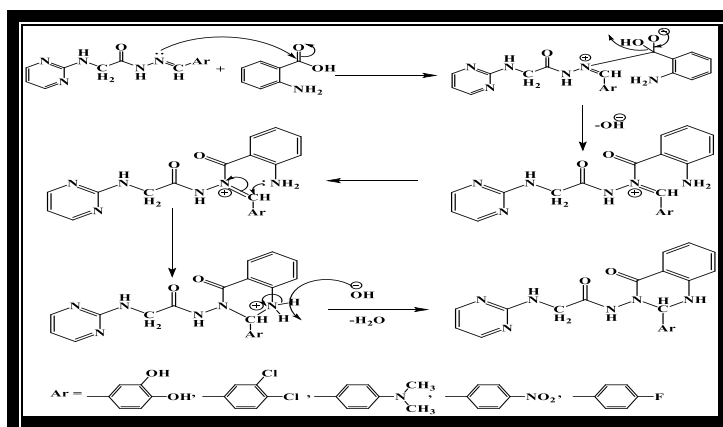
Comp. No.	Ar	max ₁ λ max ₂ λ Aceton	IR (KBr) cm ⁻¹							Others
			ν (C=O) Amid.	ν (N-H)	ν(C-H) Arom., Aliph.	ν (C=C) Arom.	ν (N=N)	ν (C-N)	ν (N-N)	
A ₁₅		216 340	1687	3143	3006 2921	1622	1487	1286	1041	ν (OH).(3529) (C-O-C)1382
A ₁₆		255 391	1674	3155	3029 2964	1614	1460	1201	1014	ν (CN).(2244) ν (C=N).Pyi 1560
A ₁₇		234 385	1664	3143	3012 2993	1620	1481	1209	1087	ν (C-S,S-O).642,811 ν(C-O).1290(C=N)1581
A ₁₈		239 308	1668	3195	3053 2970	1627	1473	1203	1037	(C-O).(1272) ν(C=N).(1596)
A ₁₉		242 377	1668	3155	3012 2955	1614	1487	1207	1027	ν (OH).(3512). ν(C=N)Pyi.(1588)



المخطط الآتي الذي يوضح الميكانيكية المعروفة (23) لتحضير مشتقات 2,3-ثنائي هيدروكوبينزولين—4ون [A₂₂-A₂₀]:

5.3 تحضير بعض مشتقات 2,3-ثنائي هيدروكوبينزولين-4-ون [A₂₄-A₂₀]^[22]

حُضِرَت مشتقات 2,3-ثنائي هيدروكوبينزولين-4-ون [A₂₄-A₂₀] من تفاعل مول واحد من قواعد شيف المحضرة [A₁₄-A₃] مع مول واحد من حامض الانثرانليك في 4,1-دايوكسان بوصفه مذيباً لتعطي حلقة سداسية غير متجانسة لمشتقات 2,3-ثنائي هيدروكوبينزولين-4-ون [A₂₄-A₂₀]، وكما مبين في المعادلة الآتية:



مخطط (4) ميكانيكية تحضير مشتقات 2,3-ثنائي هيدروكوبنوزولين-4-اون [A₂₄-A₂₀].

(C-H) الأليفاتية، وظهور حزميتين عند المدى (1600-1610) سم⁻¹ ر (1610-1628) سم⁻¹ تعود إلى اهتزاز الأصرة (C=C) الأروماتية، وظهور الحزمة نفسها المتوسطة عند المدى (1301-1402) سم⁻¹ تعود لمجموعة (C-N)، وظهور حزم أخرى عند المدى (1002-1037) سم⁻¹ تعزى إلى مط الأصرة (N-N)، وكانت هذه الحزم مقاربة لما موجود بالأبديات (24,25)، وكما في الجدول رقم (4) الذي يبين نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء (سم⁻¹)، والشكل رقم (14) الذي يبين طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركب [A₂₇ إكنموزج للمجموعة.

وعند دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء لوحظ اختفاء الحزمة المتوسطة عند (1630-1655) سم⁻¹ التي تعود لمجموعة (C=N) وظهور حزمة قوية عند التردد (1660-1685) سم⁻¹ تعود إلى مط أصرة الكاربونيل اللاكتام (C=O)، ولوحظ ظهور حزمة امتصاص حادة عند المدى (3143-3220) سم⁻¹ تعود لمط أصرة (NH)، مع ظهور حزمة متوسطة عند المدى (3136-3241) سم⁻¹ تعود لمجموعة (N-H)، وظهور حزم امتصاص عند المدى (3012-3078) سم⁻¹ تعود لمط أصرة (C-H) الأروماتية فضلاً عن ظهور حزم امتصاص عند المدى (2904-2981) سم⁻¹ تعود لمط أصرة

الجدول (4) نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء (سم⁻¹) وقيم الامتصاصات في طيف الأشعة فوق البنفسجية لمشتقات 2، 3-ثنائي

هیدروکونیوزولین-4-اون [A₂₄-A₂₀].

Comp. No.	Ar	max ₁ λ max ₂ λ THF	IR (KBr) cm ⁻¹							
			ν (C=N) Pyr.	ν (N-H)	ν(C-H) Arom., Aliph.	ν (C=O)	ν (C=C)	ν (C-N)	ν (N-N)	Others
A ₂₀		262 385	1583	3143	3078 2970	1660	1627	1402	1026	ν (OH).(3529)
A ₂₁		261 360	1575	3209	3012 2904	1679	1620	1382	1037	ν (C-Cl), asy. (935) sym.(1126)
A ₂₂		210 365	1571	3220	3029 2981	1670	1620	1296	1004	ν N (CH ₃) asy.(1444) sym.(1367)
A ₂₃		241 375	1564	3195	3058 2975	1685	1608	1301	1002	ν (NO ₂). asy.(2981) sym.(2844)
A ₂₄		239 301	1581	3201	3035 2927	1668	1628	1338	1016	ν (C-F). (1112)

القياسات مطابقة أو مقارنة للنسبة المحسوبة وكما مبين في الجدول (5).

6.3: التشخيص بالتحليل الدقيق للعناصر (C.H.N.S.): تم إجراء قياس التحليل الدقيق للعناصر لبعض المركبات المحضرة وكانت

Comp. No.	Molecular Formula	Found				Calculated			
		C %	H %	N %	S %	C %	H %	N %	S %
A ₁	C ₂ H ₅ N ₂ OCl	22.13	4.64	25.81		22.05	4.60	25.79	
A ₂	C ₆ H ₉ N ₅ O	43.11	5.43	41.89		43.6	5.35	41.79	
A ₁₀	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ O	59.99	4.32	29.98		59.67	4.22	29.88	
A ₁₁	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	52.98	4.76	22.07	10.10	52.88	4.73	22.02	10
A ₁₇	C ₁₄ H ₁₆ N ₈ O ₂ S	46.66	4.48	31.09	8.90	46.69	4.50	30.11	8.91
A ₂₂	C ₂₂ H ₂₂ N ₇ O ₂	63.30	5.55	23.49		63.40	5.45	23.55	

4. العنقودية النشروية Staphylococcus epidermidis
وقد أُختبرت هذه البكتريا نظراً لأهميتها الطبية فهي تسبب كثيراً من الأمراض، فضلاً عن أنها تختلف في مقاومتها للمضادات الحيوية، وقد تم تقييم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة باستخدام طريقة الحفر وطريقة الأقراص وقياس مستوى التثبيط (inhibition) zone وتشير النتائج إلى أن المركبات المحضرة تمتلك قدرة على تثبيط نمو البكتريا المستخدمة بنوعها الموجبة والسالبة لصبغة كرام بنسب متباينة وكما في الجدول (6).

3-8: تقييم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة: تم تقييم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة حيث تمتاز مركبات الحلقات غير المتجانسة بفعالية بايولوجية متباينة تجاه البكتريا الموجبة لصبغة كرام والسالبة لصبغة كرام.
و تم تقييم تأثير المركبات المحضرة في هذا البحث على أربعة أنواع من البكتريا وهي:

1. أشريشيا القولون Escherichia coli

2. كليبسيلا الرئوية Klebsiella pneumonia

3. المكورات العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus

الجدول (6) الفعالية المضادة للبكتريا للمركبات المحضرة في نمو عدد من البكتريا السالبة والموجبة (قطر دائرة التثبيط مقاسة بـ ملم).

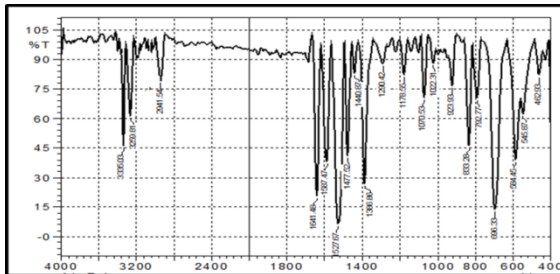
Comp. No.	Conc. mg/ml	E. Coil	K. Pneumonia	S. Aureus	S. Epidermidis	Inhibition Zone(mm)
A ₁	25	-	++	-	-	0
	50	+	+++	+	+	1-2
	100	+	+++	++	+	1-4
A ₂	25	+	++	+	+	1-2
	50	++	+++	++	+++	1-5
	100	+++	+++	+++	+++	4-5
A ₆	25	+	+	++	+	1-4
	50	+++	++	++	+++	2-5
	100	+++	+++	+++	+++	4-5
A ₇	25	+	+	-	++	0-2
	50	+++	++	+	+++	1-5
	100	+++	+++	++	+++	2-5
A ₁₆	25	-	-	-	+	2
	50	++	+	+	++	1-4
	100	+++	++	++	++	2-4
A ₁₇	25	-	-	-	-	0
	50	+	+	++	++	1-3
	100	+++	++	++	++	2-4
A ₁₉	25	-	-	-	-	0
	50	+	++	+	+	1-4
	100	++	++	++	++	2-4
A ₂₄	25	-	-	-	-	0
	50	+	+	+	+	1-2
	100	++	++	++	++	2-4
Amoxicillin	25	2.5	3.0	2.7	2.8	3
Ampicillin	50	2	2.5	2.5	3.7	4
Blank disk	100	0	0	0	0	0

(++) = تثبيط بقطر 2 – 4 mm

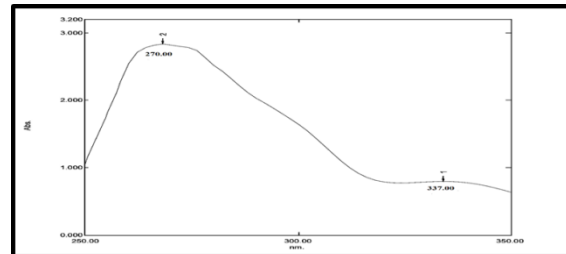
(-) = لا يوجد تثبيط

(+++)= تثبيط بقطر 4 – 5 mm

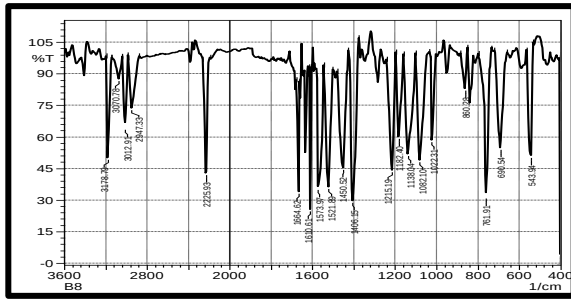
(+)= تثبيط بقطر 1 – 2 mm



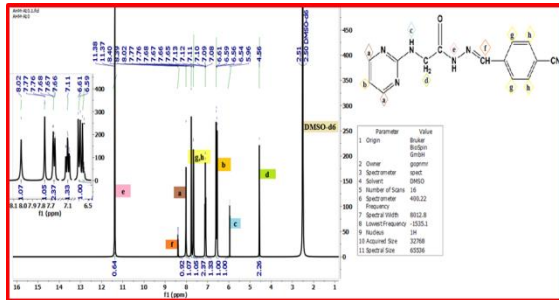
الشكل (2): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [A₁].



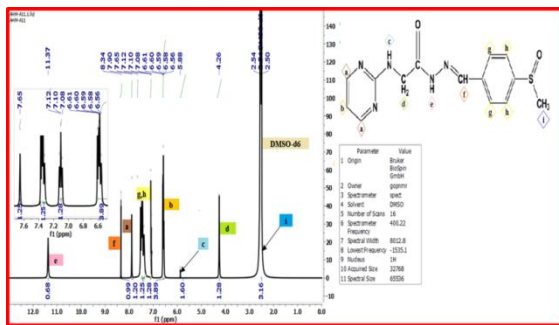
الشكل (1): طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركب [A₁].



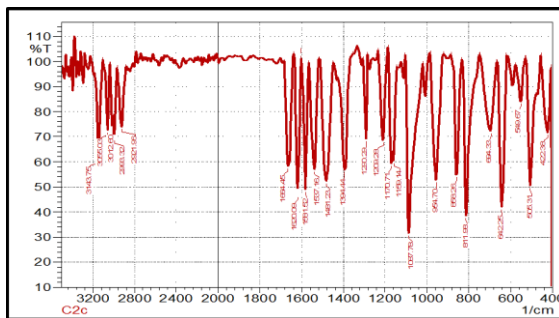
الشكل (8): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [A₁₀]



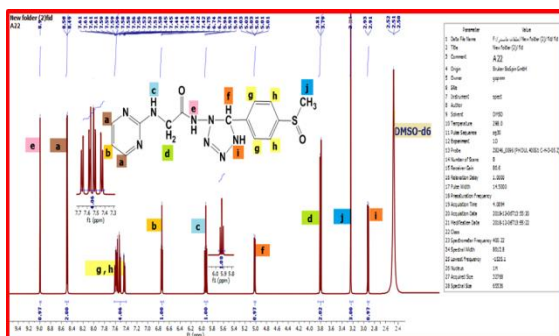
الشكل (9): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [A₁₀]



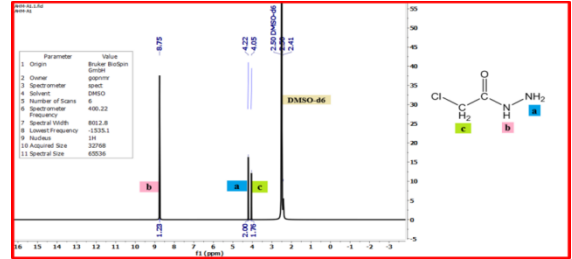
الشكل (10): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [A₁₁]



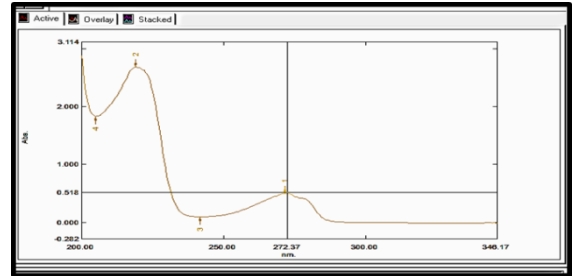
الشكل (11): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [A₂₂]



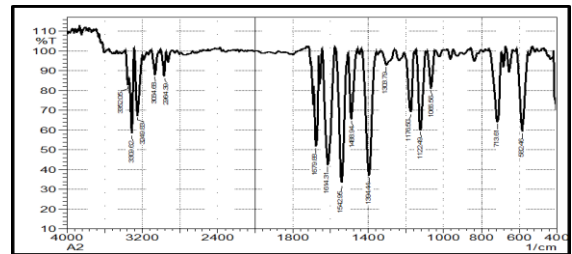
الشكل (12): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [A₂₂]



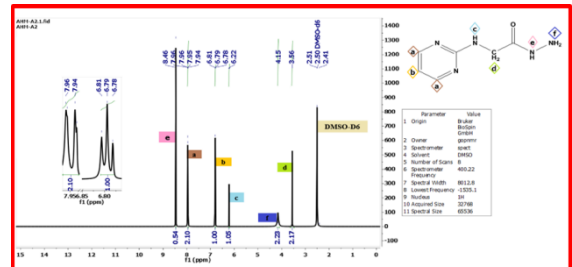
الشكل (3): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [A₁]



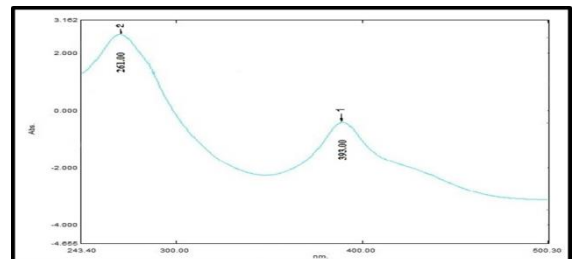
الشكل (4): طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركب [A₂]



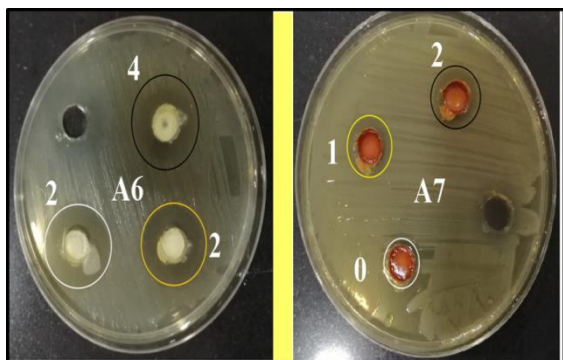
الشكل (5): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [A₂]



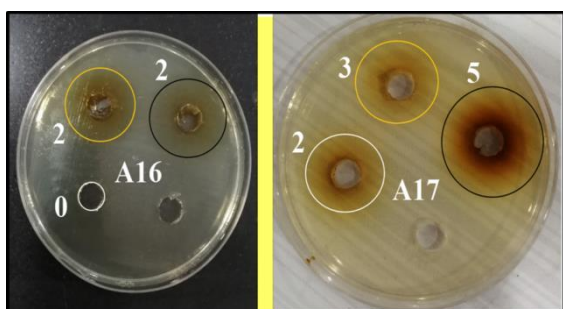
الشكل (6): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [A₂]



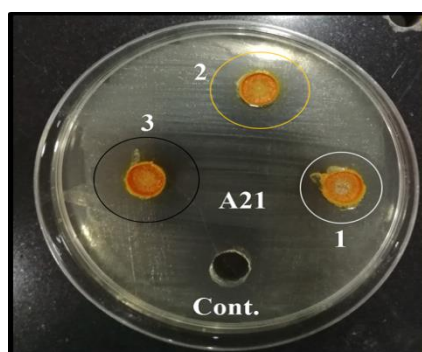
الشكل (7): طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركب [A₁₀]



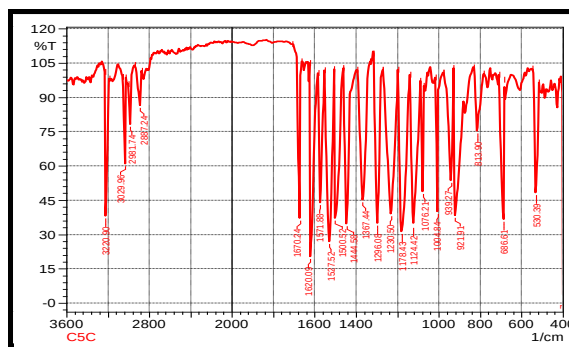
شكل (16): الفعالية التثبيطية للمركبين [A₆, A₇] ضد بكتريا *Staphylococcus aureus*



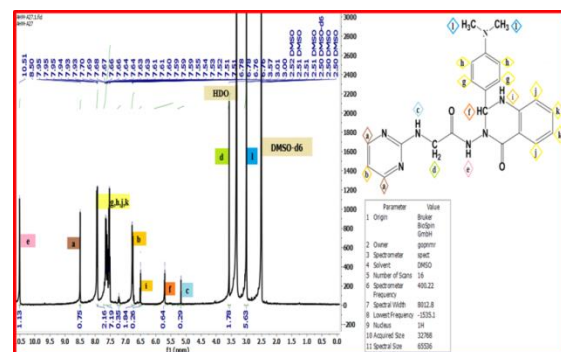
شكل (17): الفعالية التثبيطية للمركبين [A₁₆-A₁₇] ضد بكتريا *Escherichia coli*



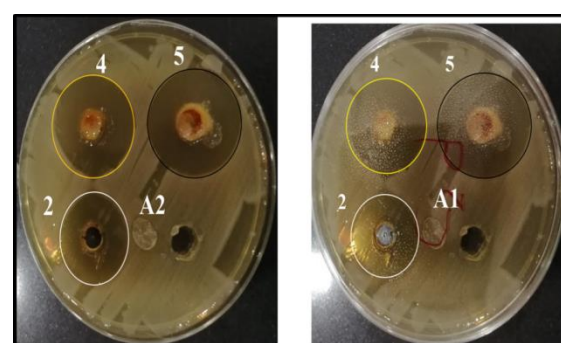
شكل (18): الفعالية التثبيطية للمركب [A₂₁] ضد بكتريا *Staphylococcus epidermidis*



الشكل (13): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [A₂₇].



الشكل (14): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (¹H-NMR) لـ [A₂₇].



شكل (15): الفعالية التثبيطية للمركب [A₂,A₁] ضد بكتريا *Klebsiella pneumoniae*

المصادر

- Elnagdi, M. H.; Elmoghayar, M. R. H.; Elgemeie, G. E. H. *Synthesis*, 1, (1984) .
- Gaber, A. M.; El-Gaby, M. S. A.; El-Dean, A. M. K.; Eyada, H. A.; Al-Kamali, A. S. N. *J. Chin. Chem. Soc.*, 51, 1325, (2004) .
- Elagamey, A. G. A.; El-Taweel, F. M.; Khodeir, M. N. M.; Elnagdi, M. H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 66, 464, (1993) .
- Hussein, A. H. M. *Heteroatom Chem.*, 7, 2, (1996).
- Elnagdi, M. H.; Elmoghayar, M. R. H.; Hammam, A. E. G.; Khallaf, S. A. *J. Heterocycl.Chem.*, 16,1541, (1979)
- Elnagdi, M. H.; Elfahham, H. A.; Ghozlan, S. A. S.; Elgemeie, G. E. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2667, (1982) .
- Elmoghayar, M. R. H.; Elmoghayar, M. R. H.; Elghandour, A. H. H.; Elnagdi, M. H. *Synthesis*, 635, (1981) .
- Samir Bondock, Abd El-Gaber Tarhoni, and Ahmed A. Fadda, *ARKIVOC*, (ix), 113-156, (2006) .
- O. A. Olayinka, A. O. Craig, C. N. Obinna and A. A. David , *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 18, No. 1, pp. 214-221,(2010) .
- J. Capilla, C. Serena, F. Javier, T. Ortoneda and J. Guarro, *Antimicrobial Agents Chemother*, vol. 47, No. 12, pp. 3976-3978, (2003) .
- M. G. Mamolo, V. Falagiani, D. Zampieri, U. Vio, E. Banfi and G. Scialino, *IL Farmaco*, Vol. 58, No. 9, pp. 631- 637, (2003) .
- J. R. Dimmock, S. C. Vasishttha and J. P. Stables , *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 35, No. 2, pp. 241- 248, (2000) .

13. P. C. Lima, L. M. Lima, K. C. Silva, P. H. Leda, A. L. P. Miranda, C. A. M. Fraga and E. J. Barreiro, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 35, No. 2, pp. 187-203, (2000).
14. G. Kucukguzel, A. Mazi, F. Sahin, S. Ozturk and J. Stables, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 38, No. 11-12, pp. 1005-1013, (2003).
15. A. Ahmed, D. Prajapati, S. Pandya and D. Joshi, "J. Pharm and Live Sci", Vol. 1, No. 2, pp. 513-522, (2012).
16. R.N. Butter, "Comprehensive Hetrocyclic Chemistry - Part 4A", (1984), 5, pp. 791-838.
17. Naser, A.W. , *Iraqi National Journal of Chemistry*, (50):199-206. (2013).
18. Ibtehal K. Abdullah , Meaad K. Buniya, "Tikrit Journal of Pure Science", vol. 20, no5, pp. 96–105, (2015).
19. Deepti S. Ghaisas*, Navin B. Patel, "International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research" , Vol.:12, Issue:2 , 56-67, (2018).
20. Sachin H. Rohane *, Ashlesha J. Chauhan, Neeraj Kumar Fuloria, Shivkanya Fuloria, "Arabian Journal of Chemistry", Vol.:8, Issue:2 , 1-10, (2019).
21. G. Chouhan, S. Pilet, Daniele, and A. Pandey, "Chinese Journal of Chemistry" Vol. 35, No. 2, pp. 209-216, 5, (2017).
22. K. R. Mahendra, "Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences" 7(2), 334, 6, (2017).
23. P. Sykes "Aguide Book to Mechanism in Organic Chemistry" John Wiely and Sons, Inc., New York, (1986).
24. Sorates G., "Infrared Characteristic group Frequencies ", John Wiely and Sons. Ltd., (1980).
25. Silverstein R. M., "Spectrometric Identification of Organic Compounds" 7th ed., John Wiley and Sons, New York, (1998).
26. The Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan, "Experimental Approaches of NMR Spectroscopy", (2017): 598-600.
27. Rovnyak D., Martin G. & Williams A., "Modern NMR Approaches to the Structure Elucidation of Natural Products and Applications to Compound Classes", (2016): 190-192.

Synthesis and characterization of some tetrazole and 2,3-hydroquinosulin-4-on derivatives containing pyrimidine ring and study of its antibacterial activity

Salwa Abdul-Satar Jabbar & Ahmed Hachim Sultan

Department of Chemistry, College of Education for Women, Tikrit University, Tikrit , Iraq

Abstract

This research included the synthesis of a series of heterocyclic compounds where the compound [A1] was synthesized from the reaction of ethyl chloroethanoate with aqueous hydrazine (95%). The reaction was carried out at a temperature of [0–5] °C, then synthesized the compound [A2] from the reaction. The compound [A1] prepared in the first step with the compound 2-amino pyrimidine in absolute ethanol using sodium hydroxide (KOH), then hydrozones (Schiff bases) [A14–A3] were synthesized from the reaction of the compound [A2] prepared in the second step with some compensators Benzaldehyde in absolute ethanol using an acid medium, and tetrazole derivatives [A19–A15] were synthesized from the hydrozone reactor (Schiff bases) [A14–A3] prepared with azid Sodium using tetrahydrofuran as a solvent, and derivatives 2, 3- dihydroquinosuline 4-on [A24–A20] were synthesized from the interaction of some of the bases of Schiff prepared in step three with anthralenic acid (2-amino benzoic acid) using 4,1-dioxane as a solvent and then added Potassium carbonate to get rid of the acid residue used. After purifying the product, the synthetic compounds were diagnosed with some spectral methods such as [UV], [IR], [NMR] - [1H and quantitative analysis of the elements (C.H.N.S.), in addition to determining the melting and purity levels of the prepared compounds, and monitoring the progress of the reactions using TLC thin layer chromatography. The effect of some synthetic compounds on the growth of four types of bacterial isolates known to be resistant to antibiotics has been studied. Two negative Cram stains [Gr-ve] it is the *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumonia* Two positive Cram stains [Gr+ve]. Amoxicillin and Ampicillin were used as control samples and some of the prepared compounds showed good inhibiting efficacy against the bacteria used.