الارتقاء بالبحوث العلمية طريقنا لخدمة المجتمع

تحضير وتشخيص عدد من مشتقات4,3,2,1- رباعي هيدروبايريميدين باستخدام التفاعلات ثلاثية المكونات وتقييم الفعالية البايولوجية لبعض منها

يعرب طارق كوان ، محمد غازي عبد الكريم

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

معلومات البحث

الكلمات المفتاحية: التفاعلات الثلاثية المكونات، تفاعل بجنيلي، مشتقات 4,3,2,1-رباعي هيدروبايريميدين.

الاسم: يعرب طارق كوان

البريد الاليكتروني:

رقم الهاتف:

الملخص

يتضمن هذا البحث تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة من خلال طرق التفاعلات ثلاثية المكونات حيث حضرت معوضات 4,3,2,1-رباعي هايدروبايريميدين 5- كاربوكسيليت [Y_6-Y_1] (نواة بجنيلي) من مفاعلة ثلاث مواد معاً وفي آنٍ واحد وهي اثيل أسيتو استيت ويوريا (أو ثايو يوريا) ومعوضات البنزالديهايد، ثم تحضير مشتقات 4,3,2,1- رباعي هايدروبايريميدين-5- حامض الكاربوكسيل [Y_{12}-Y_7] من مفاعلة مشتقات نواة بجنيلي [Y_6-Y_1] مع 5% محلول هيدروكسيد الصوديوم، ثم تحضير مشتقات 4,3,2,1- رباعي هايدروبايريميدين 5-كلوريد الكاربونيل [Y_{16}-Y_{13}] من خلال مفاعلة المركبات [Y_{12}, Y_{11}, Y_9, Y_7] مع كلوريد الثايونيل وكما في المخطط رقم (1). وشخصت المركبات المحضرة بالطرائق الطيفية مثل طيف الأشعة فوق البنفسجية وطيف الأشعة تحت الحمراء وأطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والتحليل الكمي للعناصر وتعيين درجات الانصهار، ومتابعة سير التفاعلات بكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، وتقييم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة على نمو نوعين من العزلات البكتيرية وهي الزائفة الزنجارية والمكورات العنقودية الذهبية.

المقدمة

التفاعلات الثلاثية المكونات هي طريقة تفاعل يتم فيها تحديد ثلاث متفاعلات أو أكثر في وعاء تفاعل واحد لتشكيل ناتج واحد جديد [1]، والجانب المميز للتفاعلات الثلاثية المكونات هو أن النواتج النهائية تحتوي تقريباً على جميع أجزاء المواد الأساسية (المتفاعلات) [2] مما يؤدي الى حدوث نواتج ثانوية قليلة أو معدومة وهذا يجعل التفاعلات الثلاثية المكونات نظام تفاعل مثالي للغاية وصديق للبيئة يمكن من خلاله الحصول على مركبات المطلوبة (الهدف) في وعاء واحد مع خطوات أقل بكثير [3].

في عام 1891 م قام الكيميائي الإيطالي P. Biginelli بإكتشاف نوع جديد [4] من التفاعلات الثلاثية المكونات بإستخدام مركبات بيتا – كيتو أسترات مثل (أثيل أسيتو أسيتيت) والألديهايدات الأروماتية مثل (البنزلديهايد) و(اليوريا) أو (الثايويوريا) بوجود حامض (حوامض برونشتد أو حوامض لويس)، كعامل مساعد والذي ينتج ثنائي هايدرو بايريميدينون [5] لقد تم إيلاء الكثير من الاهتمام بمشتقات ثنائي هايدرو بايريميدينون بسبب فعاليتهم البايولوجية المختلفة [6] مثل الأنشطة المضادة للإلتهاب أو الأنشطة المضادة للبكتريا والفيروسات، وقد تم تطوير هذا النوع من التفاعلات الثلاثية المكونات للحصول على المستحضرات الصيدلانية حيث تم إكتشاف العديد من العوامل المضادة للسل بإستخدام تفاعل بجنيلي [7].

الجزء العملي

المواد والأجهزة المستخدمة:

جميع المواد المستخدمة مجهزة من الشركات (Oxford, Alfa Aesar, Fluka, BDH). تم قياس درجات الانصهار بإستخدام جهاز قياس درجات الانصهار الكهربائي من نوع Automatic melting point\SMP40، وسجلت أطياف الأشعة فوق البنفسجية بمطيافية نوع – Pc (UV-Vis) Shimadzu Spectrophotometer UV-1800 وبمدى (200–800) نانومتر وباستخدام مذيب الايثانول . وسجلت أطياف الاشعة تحت الحمراء بمطياف Fourier Transform Infrared (FTIR-8400) وهو مجهز من شركة Shimadzu باستخدام أقراص KBr وبمدى

($400-4000cm^{-1}$). وسجلت أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون H^1-NMR وباستخدام جهاز Varian وبقوة 400 MHz وباستخدام (DMSO-d^6) مذيباً. وسجلت قيم التحليل الكمي للعناصر (C.H.N.) بجهاز من نوع EuroEA 3000/Italy.

طرائق التحضير:

تحضير مشتقات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– كاربوكسيليت [Y_6-Y_1] [8]:

تم تحضير عدد من مشتقات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– كاربوكسيليت والتي تعتبر نواة بجنيلي بطريقة الطحن، وذلك بمزج (0.01mol) من اثيل أسيتو استيت و (0.01mol) من أحد معوضات البنزلديهايد (4– نايترو بنزالديهايد، 4– ثنائي مثيل أمينو بنزالديهايد، بنزالديهايد، 4– برومو بنزالديهايد، 4– كلورو بنزالديهايد و 4– هيدروكسي بنزالديهايد) و (0.02 mol) من اليوريا او الثايو يوريا و (0.0014mol) من كلوريد النيكل سداسي الماء ($NiCl_2.6H_2O$) ثم تضاف (5-6) قطرة من حامض الهيدروكلوريك ثم يطحن المزيج باستخدام هاون ومدق خزفي لمدة (2-5) دقيقة حيث يتحول المزيج الى مادة علكية (لزجة) خلال (5-20) دقيقة، بعد ذلك يترك المحلول لليوم التالي، وفي اليوم التالي يتم غسل الراسب المتكون بالماء المقطر البارد ثم تعاد بلورته باستخدام الايثانول. والجدول (1) يوضح بعض نتائج التفاعل لمعوضات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– كاربوكسيليت [Y_6-Y_1] .

الجدول (1): بعض الخصائص الفيزيائية والنسبة المئوية ومقدار سرعة الجريان R.f لمعوضات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– كاربوكسليت [Y_6-Y_1]

Comp. No.	R	X	Molecular Formula/ M.Wt g/mol	Color	M.P. (^{0}C)	Yield (%)	R.f
Y_1	NO_2	O	$C_{14}H_{15}N_3O_5$ 305.29	Yellow	200-202	87	0.66
Y_2	$N(CH_3)_2$	O	$C_{16}H_{21}O_3N_3$ 303.36	Green	230-231	66	0.90
Y_3	H	O	$C_{14}H_{16}N_2O_3$ 260.29	Yellow	184-186	79	0.70
Y_4	Br	S	$C_{14}H_{15}N_2O_2SBr$ 355.25	Light green	166-167	80	0.49
Y_5	Cl	S	$C_{14}H_{15}N_2O_2SCl$ 310.80	Yellow	195-197	83	0.86
Y_6	OH	S	$C_{14}H_{16}N_2O_3S$ 292.35	Brown	219-220	75	0.97

تحضير مشتقات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– حامض الكاربوكسيل [Y_{12}-Y_7] [9]:

تم مزج (0.007mol) من مشتقات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– كاربوكسيليت [Y_6-Y_1] مع 5% محلول هيدروكسيد الصوديوم ثم صعد المزيج (5–8) ساعة ثم يبرد المزيج وبعدها يضاف حامض الهيدروكلوريك لمعادلة المزيج ومن ثم رشح المحلول وأعيدت بلورته بالإيثانول. والجدول (2) يوضح بعض نتائج التفاعل لمشتقات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– حامض الكاربوكسيل [Y_{12}-Y_7].

الجدول (2): بعض الخصائص الفيزيائية والنسبة المئوية ووقت التصعيد العكسي وR.f لمشتقات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– حامض الكاربوكسيل [Y_{12}-Y_7].

Comp. No.	R	X	Molecular Formula/ M.Wt g/mol	Color	M.P. (^{0}C)	Ref. T. (h.)	Yield (%)	R.f
Y_7	NO_2	O	$C_{12}H_{11}N_3O_5$ 277.24	Green	290-292	6	71	0.70
Y_8	$N(CH_3)_2$	O	$C_{14}H_{17}N_3O_3$ 275.31	Orange	266-268	7	76	0.83
Y_9	H	O	$C_{12}H_{12}N_2O_3$ 232.24	Red	181-183	5	74	0.36
Y_{10}	Br	S	$C_{12}H_{11}N_2O_2SBr$ 327.20	Black	159-160	5	83	0.72
Y_{11}	Cl	S	$C_{12}H_{11}N_2O_2SCl$ 282.74	Dark yellow	230-231	8	79	0.47
Y_{12}	OH	S	$C_{12}H_{12}N_2O_3S$ 264.30	Yellow	141-143	7	80	0.79

تحضير مشتقات 4,3,2,1- رباعي هايدروبايريميدين -5- كلوريد الكاربونيل [Y_{16}-Y_{13}] [10]:

تم مزج (0.005mol) من مشتقات 4,3,2,1- رباعي هايدروبايريميدين -5- حامض كاربوكسيليك [Y_{12}, Y_{11}, Y_9, Y_7] مع (10 ml) من كلوريد الثايونيل وصعد (6 – 9) ساعات ثم برد المزيج ومن ثم رشح المحلول وجمع الراسب وأعيدت بلورته بواسطة الكلوروفورم وتم التأكد من انتهاء التفاعل باستخدام تقنية TLC. وبعض خصائصها الفيزيائية والنسبة المئوية ووقت التصعيد العكسي وR.f موضحة بالجدول (3).

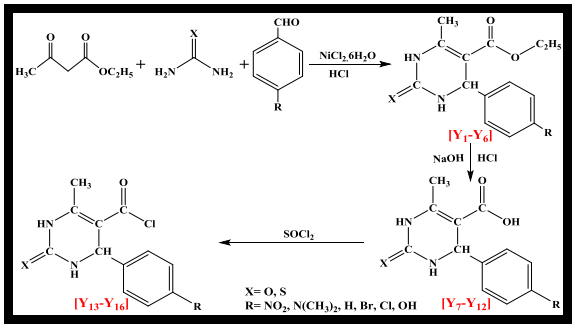
الجدول (3): بعض الخصائص الفيزيائية والنسبة المئوية ووقت التصعيد العكسي وR.f لمشتقات 4,3,2,1- رباعي هايدروبايريميدين -5- كلوريد الكاربونيل [Y_{16}-Y_{13}]

Comp. No.	R	X	Molecular Formula/ M.Wt g/mol	Color	M.P. (^{0}C)	T. Ref. (h.)	Yield (%)	R.f
Y_{13}	NO_2	O	$C_{12}H_{10}N_3O_4Cl$ 295.68	Gray	132-134	8	80	0.62
Y_{14}	H	O	$C_{12}H_{11}N_2O_2Cl$ 250.68	Black	175-177	9	75	0.44
Y_{15}	Cl	S	$C_{12}H_{10}N_2OSCl_2$ 301.19	Black	140-142	8	90	0.75
Y_{16}	OH	S	$C_{12}H_{11}N_2O_2SCl$ 282.74	Gray	213-215	6	83	0.84

تقييم الفعالية الحيوية:

أُختبر نوعين من العزلات البكتيرية [11]، واحدة سالبة لصبغة كرام وهي الزائفة الزنجارية وواحدة موجبة لصبغة كرام وهي المكورات العنقودية الذهبية، واتباع طريقة الانتشار في الحفر [12]، ثم حضنت الأطباق في الحاضنة وقرأت النتائج بعد (24) ساعة و(48) ساعة لبيان حساسية المشتقات المستخدمة التي تعتمد على قطر التثبيط ومقارنة ذلك مع قطر التثبيط للمضادات الحيوية القياسية (الأموكسيلين والأمبيسيلين والسيبروفلوكساسين)، وذلك بالاعتماد على فحوصات منظمة الصحة العالمية [13].

وفي هذا البحث تم تحضير العديد من المركبات الكيميائية [Y_{16}-Y_1] وكما في المخطط رقم (1):



مخطط (1): المركبات المحضرة [Y_{16}-Y_1].

النتائج والمناقشة

تشخيص مشتقات 4,3,2,1- رباعي هايدروبايريميدين-5- كاربوكسيليت [Y_6-Y_1]:

تم تحضير معوضات 4,3,2,1- رباعي هايدروبايريميدين -5- كاربوكسيليت [Y_6-Y_1] والتي تسمى نواة بجنيلي بطريقة الطحن، وذلك من خلال مفاعلة اثيل أسيتو استيت مع معوضات البنزلديهايد (4- نايترو بنزالديهايد، 4- ثنائي مثيل أمين بنزالديهايد، بنزالديهايد، 4- بروموبنزالديهايد، 4- كلورو بنزالديهايد و4- هيدروكسي بنزالديهايد) ومع اليوريا او الثايو يوريا ومع القليل من كلوريد النيكل سداسي الماء ($NiCl_2.6H_2O$) ومع بضع قطرات من حامض الهيدروكلوريك وتم التأكد من حصول التفاعل من ملاحظة التغيرات التي حصلت على الصفات الفيزيائية من درجة الانصهار والتغير في اللون فضلاً عن أجراء اختبار قياس معدل سرعة الجريان Rf على النتائج والذي أظهر بقعة مفردة واضحة على صفيحة كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC).

عند دراسة أطياف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية لمشتقات 4,3,2,1- رباعي هايدروبايريميدين -5- كاربوكسيليت [Y_6-Y_1] باستخدام الايثانول (95%) كمذيب وبتركيز يتراوح بين [10^{-3}–10^{-5}] مولاري، ظهرت حزمة امتصاص عند (206- 265) نانوميتر تعود إلى انتقالات (π←π*) وحزمة امتصاص عند (290- 392) نانوميتر تعود للانتقالات الالكترونية من نوع (π←n*) وكانت هذه الحزم مطابقة لما موجود بالأدبيات [14].

وعند دراسة أطياف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) لمشتقات 4,3,2,1-رباعي هايدروبايريميدين-5-كاربوكسيليت [Y_6-Y_1] تم ملاحظة ظهور حزمة عند المدى (3182-3469) سم$^{-1}$ تعود لتردد مط مجموعة (N-H)، وظهور حزمة عند المدى (3065-3109) سم$^{-1}$ تعود لتردد مط مجموعة (C-H) الاروماتية، وكذلك تم ملاحظة ظهور حزمتين عند المدى (2916-2985) سم$^{-1}$ تعود لتردد مط مجموعة (C-H) الأليفاتية، وظهور حزمة قوية عند المدى (1740-1704) سم$^{-1}$ تعود للأصرة (C=O) الأسترية، وظهور حزمة قوية عند التردد (1662-1697) سم$^{-1}$ تعود للأصرة (C=O) الأمايدية، وظهور حزمتين عند (1579-1614) سم$^{-1}$ و (1479-1553) سم$^{-1}$ تعودان لمجموعة (C=C) للحلقة الاروماتية، وظهور حزمة قوية عند (1205–1266) سم$^{-1}$ للأصرة (C-O)، وظهرت حزمة قوية عند

(1085–1183) سم$^{-1}$ تعود للأصرة (C=S)، وكانت هذه الحزم مقاربة لما موجود بالأدبيات [15] وكما موضحة بالجدول (4).

أما عند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [Y_1] لوحظ ظهور اشارة منفردة في الموقع (9.30) جزء من المليون تعزى إلى بروتون (NH) وظهور اشارة منفردة في الموقع (9.12) جزء من المليون تعزى إلى بروتون (NH) الأخرى كما لوحظ ظهور إشارة متعددة عند (7.06 – 8.29) جزء من المليون تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية وكذلك لوحظ ظهور اشارة مفردة في الموقع (5.76) جزء من المليون تعود لبروتون (C-H) الحلقة الأليفاتية وظهور أربع إشارات في الموقع (5.00–5.17) جزء من المليون تعود لبروتون (CH_2) وظهور إشارة مفردة في الموقع (2.11) جزء من المليون تعود لبروتونات (CH_3) المجاورة لمجموعة (NH) وظهور إشارة ثلاثية في الموقع (0.94) جزء من المليون تعود لبروتونات (CH_3) المجاورة لمجموعة (CH_2). وكذلك عند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [Y_5] لوحظ ظهور اشارة منفردة في الموقع (10.22) جزء من المليون تعزى إلى بروتون (NH) وظهور اشارة منفردة في الموقع (9.51) جزء من المليون تعزى إلى بروتون (NH) الأخرى كما لوحظ ظهور إشارة متعددة عند (7.07 – 7.78) جزء من المليون تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية وظهور اشارة مفردة في الموقع (5.03) جزء من المليون تعود لبروتون (C-H) الحلقة الأليفاتية وظهور أربع إشارات في الموقع (3.62–3.96) جزء من المليون تعود لبروتون (CH_2) وظهور إشارة مفردة في الموقع (2.14) جزء من المليون تعود لبروتونات (CH_3) المجاورة لمجموعة (NH) وظهور إشارة ثلاثية بالموقع (1.00) جزء من المليون تعود لبروتونات (CH_3) المجاورة لمجموعة (CH_2) وكانت هذه الحزم مقاربة لما موجود بالأدبيات [16]. والأطياف موضحة بالأشكال (1)، (2)، (3)، (8)، (9).

الجدول (4): نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء (سم$^{-1}$) وقيم الامتصاصات في طيف الأشعة فوق البنفسجية لمشتقات 4,3,2,1–رباعي هايدروبايريميدين–5–كاربوكسيليت [Y_6-Y_1].

Comp. No.	R	X	λ_1 maxλmax $_2$	IR (KBr) cm^{-1}						
				ν (N-H)	ν(C-H) Arom. Aliph.	ν(C=O) Ester Amide	ν (C=C) Arom.	ν (C-O)	ν (C=S)	Others
Y_1	NO_2	O	265 346	3371 3288	3065 2918	1740 1692	1595 1499	1266	-----	ν (NO_2). *asy.*(1553) *sym.*(1349)
Y_2	$N(CH_3)_2$	O	206 392	3460 3340	3103 2916	1730 1662	1598 1553	1234	-----	-----
Y_3	H	O	239 350	3469 3245	3109 2937	1730 1697	1579 1479	1224	-----	-----
Y_4	Br	S	224 325	3379 3182	3095 2985	1704	1614 1481	1205	1085	ν (C-Br) 715
Y_5	Cl	S	255 290	3406 3298	3076 2961	1719	1600 1487	1240	1183	ν (C-Cl) 744
Y_6	OH	S	209 311	3420 3298	3085 2918	1735	1591 1481	1224	1093	ν (O-H) 3475

تشخيص مشتقات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– حامض كاربوكسيليك [Y_{12}-Y_7]:

حضرت مشتقات 4,3,2,1–رباعي هايدروبايريميدين–5–حامض الكاربوكسيل [Y_{12}-Y_7] من مفاعلة معوضات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– كاربوكسيليت [Y_6-Y_1] مع 5% محلول هيدروكسيد الصوديوم ثم معادلتها مع حامض الهيدروكلوريك. حيث عند دراسة أطياف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية لمشتقات 4,3,2,1–رباعي هايدروبايريميدين–5–حامض الكاربوكسيل [Y_{12}-Y_7] باستخدام الايثانول (95%) كمذيب وبتركيز يتراوح بين [10^{-3}–10^{-5}] مولاري، ظهرت حزمة امتصاص عند (208– 268) نانوميتر تعود إلى انتقالات (π←π*) وحزمة امتصاص عند (299– 377) نانوميتر تعود للانتقالات الالكترونية من نوع (π←n*) وكانت هذه الحزم مطابقة لما موجود بالأدبيات [17]. أما عند دراسة أطياف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) لمشتقات 4,3,2,1–رباعي هايدروبايريميدين–5–حامض الكاربوكسيل [Y_{12}-Y_7] لوحظ إختفاء حزمة الكاربونيل العائدة للأستر الواقعة عند التردد (1704-1740) سم$^{-1}$، وظهور حزمة عند المدى (1692-1720) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة الكاربونيل الكاربوكسيلية، وظهور حزمة عند المدى (3400-3566) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة (O-H) الكاربوكسيلية، وظهور حزمة عند المدى (3130-3390) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة (N-H)، وظهور حزمة عند (30001-3089) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة (C-H) الاروماتية، وكذلك تم ملاحظة ظهور حزمة عند (2918-2983) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة (C-H) الأليفاتية، وظهور حزمة قوية عند التردد (1715-1730) سم$^{-1}$ للأصرة (C=O) الكيتونية، وظهور حزمتين وكانت الحزم حادة ومتوسطة الشدة عند (1579-1645) سم$^{-1}$ و(1479-1596) سم$^{-1}$ لمجموعة (C=C) للحلقة الاروماتية، وظهور حزمة قوية عند

(1224–1312) سم$^{-1}$ تعود للأصرة (C-O)، كما ظهرت حزمة قوية عند (1093–1187) سم$^{-1}$ تعود للأصرة (C=S) وكانت الحزم مقاربة لما موجود بالأدبيات [18] وكما موضحة بالجدول (5). وعند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [Y_8] لوحظ ظهور اشارة منفردة في الموقع (10.19) جزء من المليون تعزى إلى بروتون مجموعة الهيدروكسيل (OH) الحامضية كما ظهر في الطيف ايضاً وجود اشارة منفردة في المنطقة (9.67) جزء من المليون تعود إلى بروتون مجموعة (NH) المجاورة لمجموعة (CH_3) كما ظهر في الطيف ايضاً وجود اشارة منفردة في المنطقة (8.50) جزء من المليون تعود إلى بروتون مجموعة (NH) المجاورة لمجموعة (CH) ولوحظ ظهور إشارة متعددة عند (6.62–7.96) جزء من المليون تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية وكذلك لوحظ ظهور اشارة مفردة في الموقع (5.47) جزء من المليون تعزى إلى بروتون مجموعة (CH) وظهور اشارة مفردة في الموقع (3.39) جزء من المليون تعزى إلى بروتونات مجموعة ($N(CH_3)_2$) وظهور اشارة مفردة في الموقع (3.02) جزء من المليون تعزى إلى بروتونات مجموعة (CH_3) وكانت النتائج مقاربة لما موجود بالأدبيات [19]. والأطياف موضحة بالأشكال (4)، (5)، (10).

الجدول (5): نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء (سم$^{-1}$) وقيم الامتصاصات في طيف الأشعة فوق البنفسجية لمشتقات 4,3,2,1–رباعي هايدروبايريميدين–5– حامض الكاربوكسيل [Y_{12}-Y_7].

Comp. No.	R	X	λ_1 maxλmax $_2$	p							
				ν O-H	ν N-H	ν(C-H) Arom. Aliph.	ν (C=O)	ν (C=C) Arom.	ν (C-O)	ν (C=S)	Others
Y_7	NO_2	O	242 333	3469	3338 3245	3065 2918	1730 1697	1645 1479	1224	-----	ν (NO_2). *asy.*(1579) *sym.*(1282)
Y_8	$N(CH_3)_2$	O	268 299	3400	3322 3280	3089 2925	1727 1703	1600 1496	1312	-----	-----
Y_9	H	O	260 314	3459	3390	3040 2983	1715 1692	1579 1488	1281	-----	-----
Y_{10}	Br	S	208 377	3506	3260	3011 2977	1696	1590 1493	1275	1187	ν (C-Br) 687
Y_{11}	Cl	S	227 319	3566	3230 3130	3001 2931	1720	1585 1490	1309	1151	ν (C-Cl) 1091
Y_{12}	OH	S	252 355	3470	3203	3065 2942	1699	1591 1481	1224	1093	-----

تشخيص مشتقات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– كلوريد الكاربونيل [Y_{16}-Y_{13}]:

حضرت مشتقات 4,3,2,1–رباعي هايدروبايريميدين–5–كلوريد الكاربونيل [Y_{16}-Y_{13}] من مفاعلة مشتقات 4,3,2,1– رباعي هايدروبايريميدين –5– حامض الكاربوكسيل [Y_{12},Y_{11},Y_9,Y_7] مع كلوريد الثايونيل.

وعند دراسة أطياف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية (UV–Vis) لمشتقات 4,3,2,1–رباعي هايدروبايريميدين–5–كلوريد الكاربونيل [Y_{16}-Y_{13}] باستخدام الايثانول (95%) كمذيب وبتركيز يتراوح بين [10^{-3}–10^{-5}] مولاري، ظهرت حزمة امتصاص عند (209– 261) نانوميتر تعود إلى انتقالات (π←π*) وحزمة امتصاص عند (323–387) نانوميتر تعود للانتقالات الالكترونية من نوع (n←π*) وكانت هذه الحزم مطابقة لما موجود بالأدبيات [20]. أما عند دراسة أطياف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) لمشتقات 4,3,2,1–رباعي هايدروبايريميدين–5–كلوريد الكاربونيل [Y_{16}-Y_{13}] لوحظ إختفاء حزمة الكاربونيل العائدة للكاربوكسيل الواقعة عند (1692-1720) سم$^{-1}$، وإختفاء حزمة (O-H) الكاربوكسيلية والواقعة عند (3400-3566) سم$^{-1}$، وظهور حزمة عند المدى (1795-1818) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة الكاربونيل الكلورايد، وظهور حزمة عند المدى (-33319 3232) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة (N-H)، وظهور حزمة عند (-3093 3009) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة (C-H) الاروماتية، وكذلك تم ملاحظة ظهور حزمة عند (2933-2985) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة (C-H) الأليفاتية، وظهور حزمة قوية عند التردد (1712-1731) سم$^{-1}$ للأصرة (C=O) الكيتونية، وظهور حزمتين (حادة ومتوسطة الشدة) عند (1598-1699) سم$^{-1}$ و(1448-1521) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة (C=C) للحلقة الاروماتية، وظهور حزمة قوية عند المدى (1220–1299) سم$^{-1}$ للأصرة (C-O)، كما وظهرت حزمة قوية عند المدى (1091–1181) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة (C=S)، وكانت هذه الحزم مطابقة لما موجود بالأدبيات [21] وكما موضحة بالجدول (6).

أما عند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون لمشتقات 4,3,2,1–رباعي هايدروبايريميدين–5–كلوريد الكاربونيل للمركب [Y_{14}] لوحظ ظهور اشارة منفردة في الموقع (9.78) جزء من المليون تعزى إلى بروتون مجموعة (NH) المجاورة للأصرة المزدوجة وظهر في الطيف ايضاً اشارة منفردة في المنطقة (9.42) جزء من المليون تعزى إلى بروتون مجموعة (NH) الثانية المجاورة للحلقة الأروماتية كما لوحظ ظهور إشارة متعددة عند (7.11–8.07) جزء من المليون تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية كما وظهر في الطيف ايضاً وجود اشارة منفردة في المنطقة (5.95) جزء من المليون تعزى إلى بروتون مجموعة (CH) وكذلك لوحظ ظهور اشارة منفردة في المنطقة (3.62) جزء من المليون تعزى إلى بروتون مجموعة (CH_3) كما وظهرت اشارة مفردة في الموقع (2.49) جزء من المليون تعود إلى المذيب (DMSO-d^6) وكانت هذه النتائج مطابقة لما موجود بالأدبيات [22].

كما تم إجراء قياس التحليل الدقيق للعناصر لبعض المركبات المحضرة الجـــدول (7). والأطيـــاف موضـــحة بالأشـــكال (6)، (7)، (11). وكانت القياسات مطابقة أو مقاربة للنسبة المحسوبة وكما مبين في

الجدول (6): نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء (سم$^{-1}$) وقيم الامتصاصات في طيف الأشعة فوق البنفسجية لمشتقات 4,3,2,1-رباعي هايدروبايريميدين-5- كلوريد الكاريونيل [Y_{16}-Y_{13}].

Comp. No.	R	X	λ_1 maxλmax $_2$	IR (KBr) cm^{-1}						
				ν (N-H)	ν(C-H) Arom. Aliph.	ν (C=O)	ν (C=C) Arom.	ν (C-O)	ν (C=S)	Others
Y_{13}	NO_2	O	261 387	3245	3009 2981	1795 1712	1598 1448	1234	-----	ν (NO_2). *asy*.(1525) *sym*.(1367)
Y_{14}	H	O	209 350	3232	3093 2985	1807 1731	1600 1479	1220	-----	-----
Y_{15}	Cl	S	216 323	3319	3103 2933	1818	1699 1521	1232	1091	ν (C-Cl) 1010
Y_{16}	OH	S	258 325	3275	3036 2968	1810	1592 1477	1299	1181	ν (O-H) 3428

جدول (7): نتائج التحليل الدقيق للعناصر (C.H.N.) لبعض المركبات المحضرة.

Comp. No.	Molecular Formula	Calculated					Found				
		C%	H%	N%	O%	S%	C%	H%	N%	O%	S%
Y_1	$C_{14}H_{15}N_3O_5$	55.08	4.95	13.76	26.20	----	55.19	4.90	13.88	26.36	----
Y_6	$C_{14}H_{16}N_2O_3S$	57.52	5.52	9.58	16.42	10.97	57.40	9.49	9.39	16.53	10.85
Y_8	$C_{14}H_{17}N_3O_3$	61.08	6.22	15.26	17.43	----	60.95	6.25	15.40	17.39	----
Y_{10}	$C_{12}H_{11}N_2O_2SBr$	44.05	3.39	8.56	9.78	9.80	44.21	3.45	8.48	9.70	9.66
Y_{14}	$C_{12}H_{11}N_2O_2Cl$	57.50	4.42	11.18	12.76	----	57.61	4.40	11.01	12.66	----
Y_{15}	$C_{12}H_{10}N_2OSCl_2$	47.85	3.35	9.30	5.31	10.64	47.74	3.33	9.42	5.35	10.56

تقييم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة:

تمتاز المركبات الحلقية غير المتجانسة بفعالية بايولوجية متباينة تجاه الجراثيم الموجبة لصبغة كرام والسالبة لصبغة كرام حيث تم تقييم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة باستخدام طريقة الحفر وقياس مستوى التثبيط (inhibition zone) [23] وتشير النتائج إلى أن المركبات المحضرة تمتلك قدرة على تثبيط نمو البكتريا المستخدمة بنوعيها الموجبة والسالبة لصبغة كرام بنسب متباينة وكما في الجدول (8).

الجدول (8): الفعالية المضادة للبكتريا لبعض المركبات المحضرة (قطر دائرة التثبيط مقاسة بـ ملم).

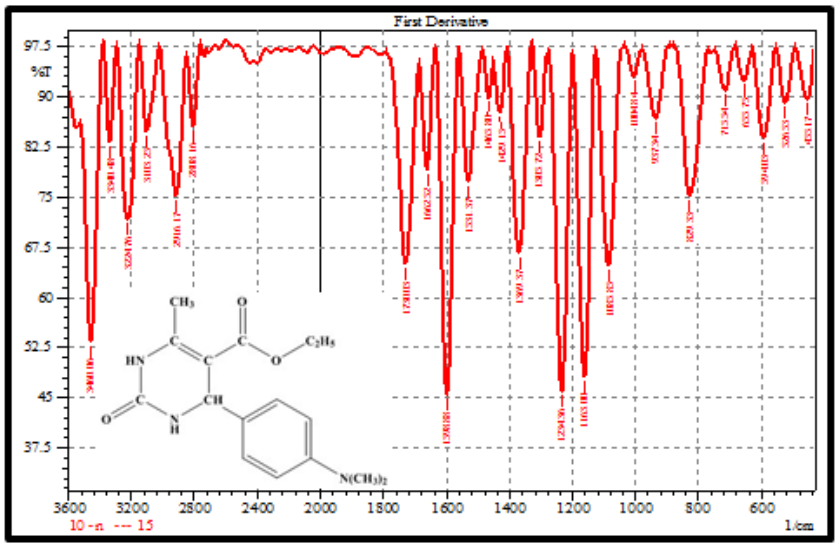
Comp. No.	Conc. mg/ml	*Pseudomonas aeruginosa*	*Staphylococcus aureus*	Inhibition distance
H_1	0.0001 0.001 0.01	- + ++	- - -	0 10 15
H_4	0.0001 0.001 0.01	- + +++	- + +	0 10-15 15-35
H_6	0.0001 0.001 0.01	- - ++	- + +	0 10 15-25
H_8	0.0001 0.001 0.01	- + ++	+ + +	5 10 15-25
H_{10}	0.0001 0.001 0.01	- - +	- - -	0 0 5
H_{12}	0.0001 0.001 0.01	- + ++	- ++ ++	0 10-20 25
H_{14}	0.0001 0.001 0.01	+ ++ ++	- + ++	5 10-20 20
H_{16}	0.0001 0.001 0.01	- + ++	+ + +++	10 10-15 20-30

(−) = لا يوجد تثبيط (+) = تثبيط بقطر 5 – 15 ملم (++) = تثبيط بقطر 16 – 25 ملم (+++) = تثبيط بقطر 26 – 35 ملم

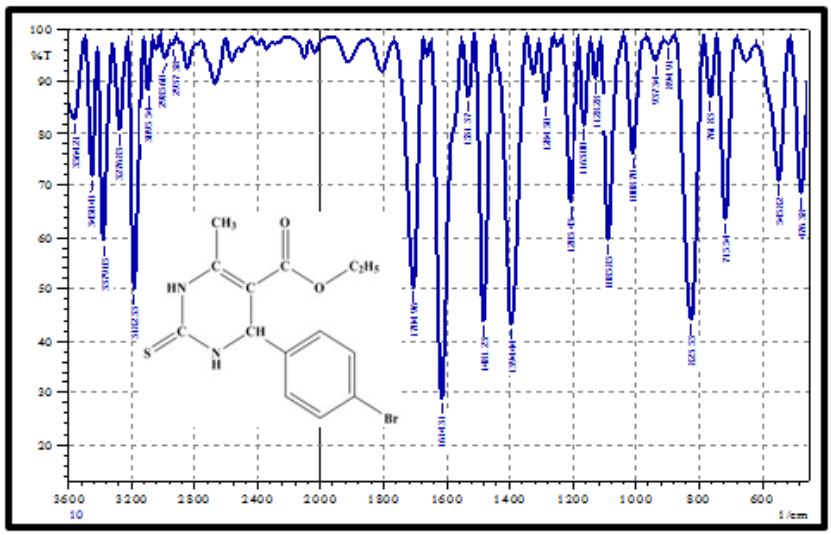
تم استعمال ثلاث مضادات حيوية كعينات للسيطرة وذلك بالاعتماد منظمة الصحة العالمية وكما في الجدول (9).
على ما يستخدم في مختبرات وزارة الصحة والمعتمدة على فحوصات

جدول (9): الفعالية المضادة للبكتريا لمعاملات السيطرة (المضادات الحيوية) في نمو عدد من الجراثيم السالبة والموجبة (قطر دائرة التثبيط مقاسة بـ ملم).

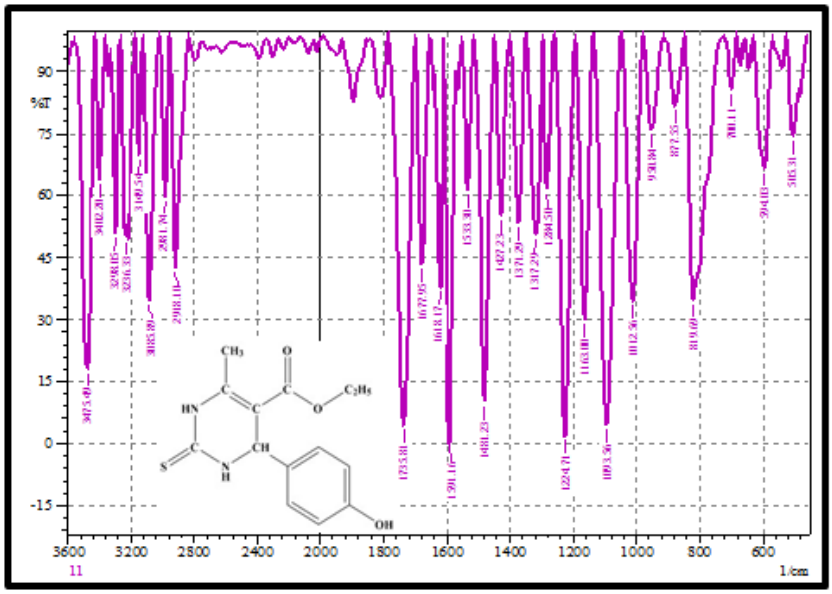
No.	Name	Conc. mg/ml	*Pseudomonas aeruginosa*	*Staphylococcus aureus*
1	Amoxicillin	1 x 10^{-2}	17	20
2	Ampicillin	1 x 10^{-2}	18	15
3	Ciprofloxacine	1 x 10^{-2}	12	16
4	Blank disk	-	0	0



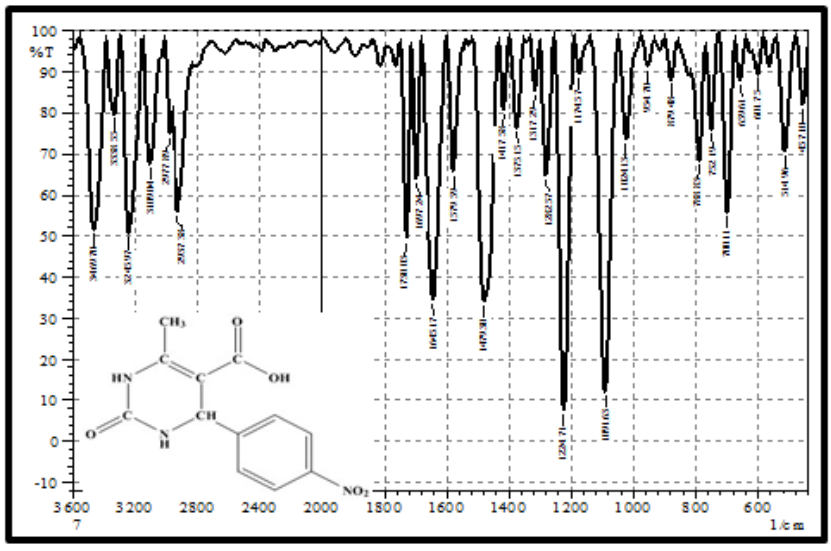
الشكل (1): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [Y_2].



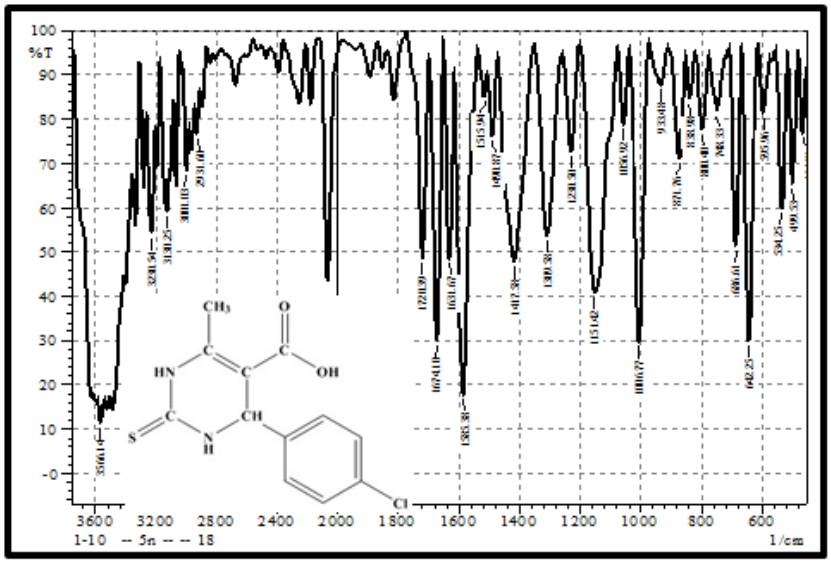
الشكل (2): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [Y_4].



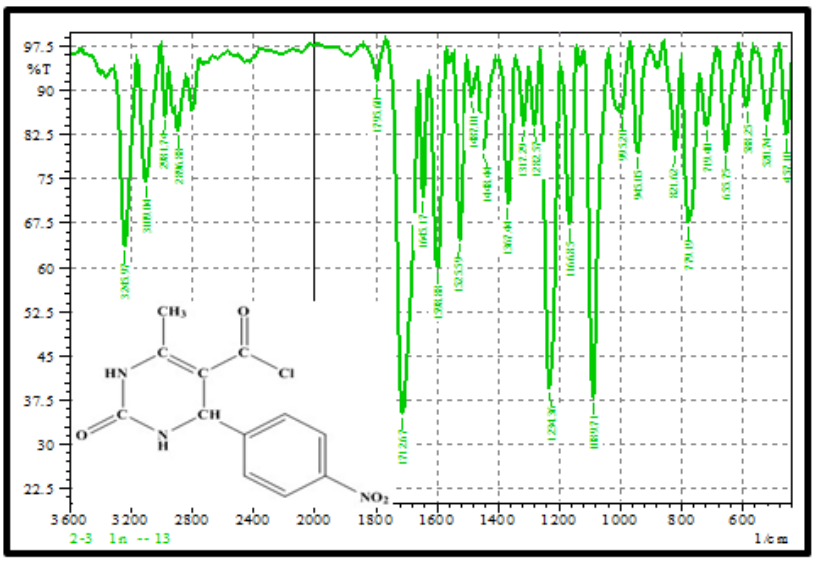
الشكل (3): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [Y_6]



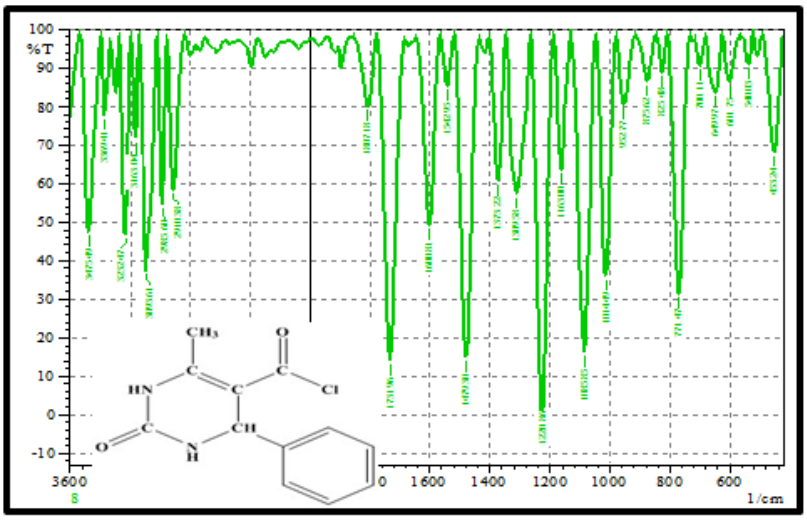
الشكل (4): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [Y_7].



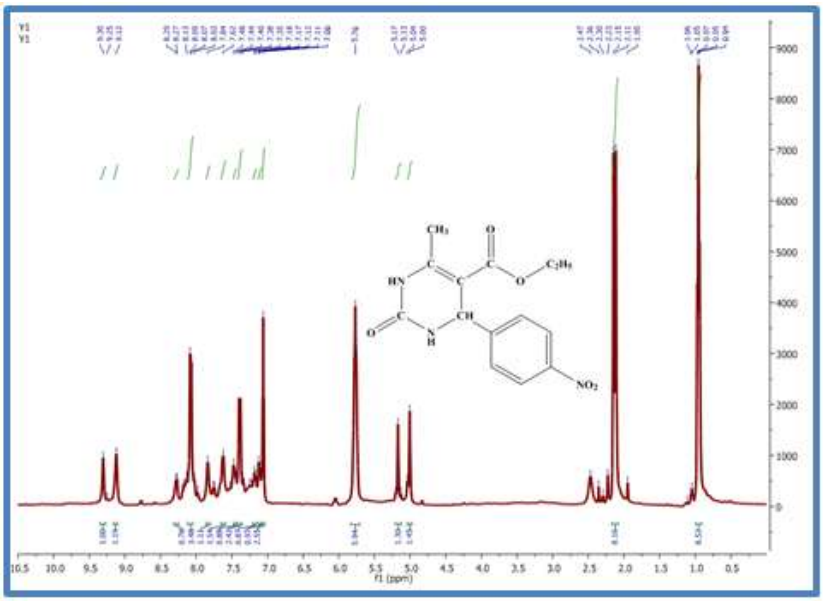
الشكل (5): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [Y_{11}].



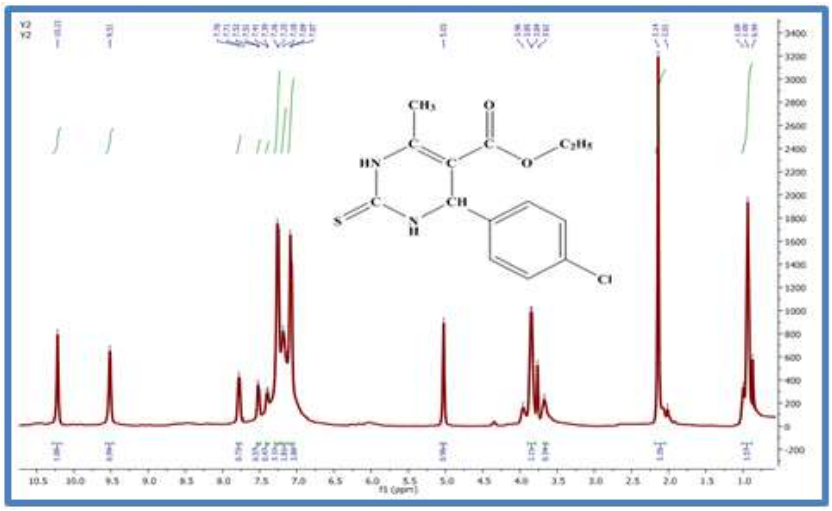
الشكل (6): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [Y_{13}].



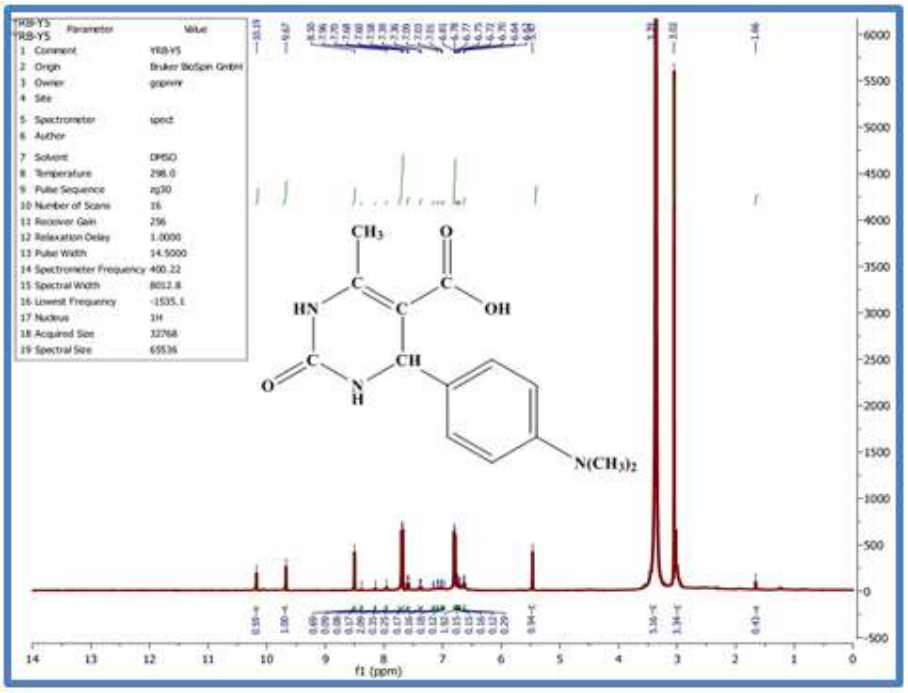
الشكل (7): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [Y_{14}].



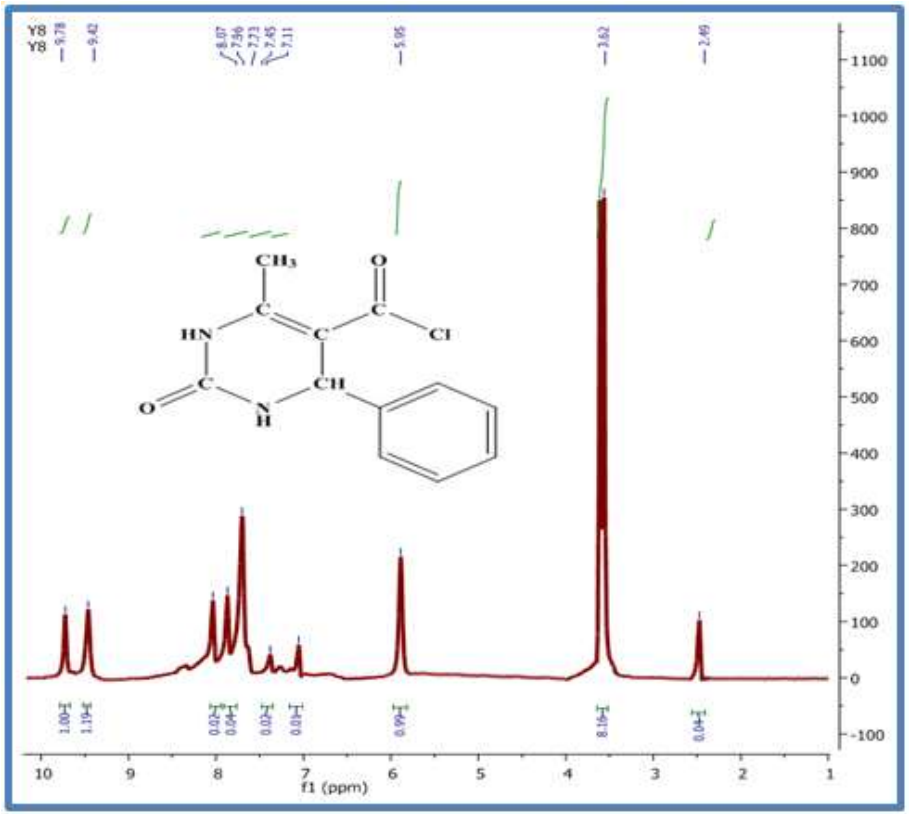
الشكل (8): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [Y_1].



الشكل (9): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [Y_5].



الشكل (10): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [Y_8].



الشكل (11): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [Y_{14}].

شكل (12): الفعالية التثبيطية للمركب [H_1] ضد بكتريا
Pseudomonas aeruginosa

شكل (13): الفعالية التثبيطية للمركبين [H_{10}] ضد بكتريا
Staphylococcus aureus

المصادر

1. Strecker, A., (1850). *Ann*., **75**: 27.
2. Tomma, J. H.; Hussein, D. F. and Jamel, N. M. (2016) . *Iraqi Journal of Science*, **57(2C)**: 1316-1332.
3. Karam, N.H.; Tomi, I.H. and Tomma, J.H. (2016). *Iraqi Journal of Science*, **57 (3B)**: 1876-1890.
4. Biginelli, P. Ber. (1891), ***24*** :1317, 2962.
5. Al-khazraji, S. I. C. and Al-janabi, K. M. M. (2016). *Tikrit Journal of Pure Science*, **21 (2)**: 63-79.
6. Trivedi,A. et al. (2008). *Med. Chem. Lett.* ***(20)***: 6100.
7. Al-Masoudi, W.A.; Al-Zobidy, A.M. H. and Faaz, R.A. (2015). *Basrah Journal of Veterinary Research*, **14 (1)**: 105-111.
8. Wang, S.Q.L. and Liu, X. J. (2004), *Chinse. K., Chem., Lett* , **15** :885.
9. Lacoste, P.C. and Ambroise, Y. (2013) *Chem Med Chem* , **8 (1)** :104-111.
10. AKHAJA, T.Nanjibhai and RAVAL, J. Priyakant (2011). *European journal of medicinal chemistry*, **46 (11)**: 5573-5579.
11. Ronald, M.A. (2010). Experimental Microbiology 6th edu., Mosby.
12. Bauer, A.W.; Kerby, W.M. J. C. and Turn, M. (1966). *Am. J. Clin. Path*., , **45**: 493.
13. Vandepitte, J.; Engbac, K. P. Pito and Heuk, G. (1991). Basic Laboratory Procedure in Clinical

Bacteriology. World Health Organization, Geneva, 78,.
14. Roa, C. N. R. (1961). Ultra Violet and Visible Spectroscopy Chemical Application. Butter – Woths Ltd., 52.
15. Sorates, G. (1980).Infrared Characteristic group Freqyencies. John Wiely and Sons. Ltd.,
16. Vogle, I.(1972).Text-book for practical .Organic Chemistry. 3rd edn. Longman.
17. Silverstein, R. M. (1998). Spectrometric Identification of Organic Compounds. 7th edn., John Wiley and Sons, New York.
18. Carey, F. A. and Giuliano, R. M. (2017). Organic Chemistry. 10th edn. pp. 885-893
19. Wild, F. (2003). Characterization of Organic Compounds.
20. Cao, Jiayin. (1998).The Characterization of Chemical Purity: Organic Compounds.
21. Kuzyk, M.G. and DirK, C.W. (2018). Characterization Techniques and Tabulations for Organic Nonlinear Optical Materials.
22. Ellis, G.P. and Criddle, W.J. (1990). Spectral and Chemical Characterization of Organic Compounds.
23. Moulder, B.; Lewert, W.J.M. and Rippon, R.M. (1969). "Textbook of Microbiology", 19th edn., Sannders, W.B. Comp. Ltd., Philadelphia London, Toronto.

Synthesis and Characterization of Number from Derivatives 1,2,3,4- Tetra Hydro Pyrimidine by Using Three Components Reactions and study the Biological Activity

Yaarub Tariq Kwan , Mohammed G. Abed-AL-Kareem
Department of Chemistry, College of Education for Women, Tikrit University , Tikrit , Iraq

Abstract
This paper includes the preparation of a number of heterogeneous ring compounds through the three-component reaction methods. The work started with the synthesis of derivatives 1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate [Y_1-Y_6] through the reactivation of three substances together and at the same time, ethyl acetoacetate, urea, thiourea and benzaldehyde substitutes. Then synthesis of derivatives 1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acid [Y_7-Y_{12}] of derivative reactors compounds [Y_1-Y_6] prepared with 5% hydroxide sodium solution, and synthesis of derivatives 1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonyl chloride [Y_{13}-Y_{16}] by reactant compounds [Y_7,Y_9,Y_{11},Y_{12}] with thionyl chloride. The synthesized compounds were identified by spectral methods UV, FT-IR and H^1- NMR beside melting point and the purity was determined by using (TLC) and some of its physical properties were measured. Some of these compounds are tested against four strains of bacteria ***(P. aeruginosa,*** and ***S. aurous)***.