



جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة ميسان  
كلية العلوم  
قسم الكيمياء

# تخليق وتشخيص ودراسة الفعالية البايولوجية لبعض المركبات الجديدة الحاوية على حلقتي البريميدين والبايرازول

رسالة مقدمة الى

كلية العلوم / جامعة ميسان وهي جزء من متطلبات نيل  
شهادة الماجستير في علوم الكيمياء

من قبل الطالبة

**زهراء سعد قاسم لعبيبي**

بكالوريوس علوم كيمياء/ جامعة ميسان (2015)

بإشراف

أ.د.

**كريم سالم عباس**

2024م

1445هـ

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَلَمْ نَشْرَحْ لَكَ صَدْرَكَ ﴿١﴾ وَوَضَعْنَا عَنكَ وِزْرَكَ ﴿٢﴾

الَّذِي أَقْبَضَ ظَهْرَكَ ﴿٣﴾ وَرَفَعْنَا لَكَ ذِكْرَكَ ﴿٤﴾

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٥﴾ إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٦﴾

فَإِذَا فَرَغْتَ فَانصَبْ ﴿٧﴾ وَإِلَىٰ رَبِّكَ فَارْغَبْ ﴿٨﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة الانشراح

## توصية الاستاذ المشرف

اقر ان اعداد هذه الرسالة جرى تحت اشرافي في قسم الكيمياء/كلية العلوم / جامعة ميسان كجزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في الكيمياء .

التوقيع:.....

الاسم : أ.د. كريم سالم عباس

المرتبة العلمية : أستاذ

التاريخ : /

## توصية رئيس القسم

اشارة الى التوصية المقدمة من قبل الاستاذ المشرف اُحيلت هذه الدراسة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع:.....

الاسم : أ.م.د. أسامة علي محسن

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

التاريخ :

## الوفاء

أهدي ثمرة جهدي هذا الأعز وأغلى أنسنة في حياتي، التي أنارت دري بنصائحها، وكانت مجرا صافيا يجري فيض  
الحب، التي منحتني القوة والعزيمة، وكانت سببا في مواصلة دراستي التي علمتني الصبر والاجتهاد، التي الغالية على قلبي  
..... أمي

التي أحمل اسمها بكل فخر، التي من أفنى عمرة من أجلي، التي تشقت يداها ليسقيني..... أبي  
التي تقاسم معي مشوار حياتي، وشاركتني في مسيرتي الدراسية وكانت لتي بصمة متميزة في  
شخصيتي..... رفيق عمري زوجي الغالي

التي أسندني في هذه الحياة ومن أشد بهم أزرني ووقفوا معي ككف لكف في دراستي..... أخوتي وأخواتي  
التي ثرتني وبهجتي ونور حياتي..... بنتي ود

## الشكر والامتنان

أقدم جزيل الشكر والامتنان لكل من ساعدني ومد لي يد العون في دراستي، فنصحتني وعلمني، واخص بالذكر مشرفي وأستاذي الفاضل الأستاذ الدكتور كريم سالم عباس ولا تسع كلمات الشكر والامتنان التي أقدم بها اليه، الذي منحني من وقته الثمين وتوجيهاته العلمية السديدة، وما بذل معي في تصويب معلومات البحث وإخراجه بهذه الصورة، وأنا لا امتلك سوى مشاعر الامتنان والشكر لرد الجميل له، فجزاه الله عني خيراً الجزاء، وأمدّه بالصحة والعافية، وعسى ان يطيل عمره ليبقى نبراساً مثلاً في نور العلم والعلماء .

ولا بد لي عرفاناً بالجميل، من أن أقدم بالغ الشكر وعظيم الامتنان والتقدير إلى أساتذتي الأفاضل وهم كل من الدكتور اسامة علي والدكتور تحسين صدام والدكتور علي طة والدكتور عادل كريم جاسم والأستاذ احمد سلام، الذين كانوا أهلاً للعون والمساعدة لنا .

أجد كلمات الشكر والتقدير عاجزة عن ان تعني صديقتي التي لم تبخل بوقت أو جهد في مساعدتي والتي ساهمت في أخراج الرسالة بهذه الصورة، صديقتي الغالية الست سماح نعيم .

ولا أنسى أن أقدم بواجب العرفان لعائتي الكريمة لما قدموه لي من دعم ومؤازرة طوال فترة الدراسة ودعو

لي لإكمال عملي بقلب صادق

# المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
1	المركبات الحلقية غير المتجانسة	1.1
2	البايرازولين	1.2
5	البريميدين	1.3
9	مجموعة الامين	1.4
10	الفعالية البايولوجية لمشتقات مجموعة الامين	1.4.1
11	تفاعلات مجموعة الامين	1.4.2
12	البنزولة	1.5
12	تطبيقات البنزولة	1.5.1
13	تفاعلات البنزولة	1.5.2
17	مجموعة الاميد	1.6
19	الفعالية البايولوجية للاميدات	1.6.1
20	تحضير الاميدات	1.6.2
22	تفاعلات الامايد	1.6.3
24	التوسلة	1.7
24	تفاعلات التوسلة	1.7.1
27	الفعالية البايولوجية للتوسلة	1.7.2
28	الهدف من الدراسة	1.8
<b>الفصل الثاني</b>		
30	المواد الكيميائية	2.1
30	الاجهزة المستخدمة	2.2
30	جهاز قياس درجة الانصهار	2.2.1
30	كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة	2.2.2
31	جهاز الاشعة تحت الحمراء	2.2.3
31	جهاز الرنين النووي المغناطيسي	2.2.4
31	جهاز مطيافية الكتلة	2.2.5

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
31	طرائق التحضير	2.3
31	تحضير - 4(6-(4-substituted phenyl )-2-substituted 1,2-dihydropyrimidine-4-yl )aniline	2.3.1
32	تحضير- 4-substituted-N-(4-(5-(4- substitutedphenyl)-1H-pyrazol-3-yl)aniline	2.3.2

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
33	تحضير-4-substituted-N-(4-(6-(4-substitutedphenyl)-2-substituted-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide	2.3.3
33	تحضير- 4-substituted-N-(4-(5-(4-substitutedphenyl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)benzamide	2.3.4
34	تحضير- 4-substituted -N-(4-(6-(4-substituted phenyl)-2-substituted -1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)-N-tosylbenzamide	2.3.5
44	الفعالية البايولوجية	2.4
44	الفعالية التثبيطية (تحديد اقطار لتثبيط)	2.4.1
45	تحديد تراكيز التثبيط الادنى (MIC) و القاتل (MBC)	2.4.2
<b>الفصل الثالث</b>		
48	التفاعلات والميكانيكيات	3.1
48	تحضير الاوكسوبريميدينات والثيوبيريميدينات	3.1.1
48	تحضير البايرازولينات	3.1.2
49	تحضير مشتقات البنزولة	3.1.3
50	تحضير مشتقات التوسيلات	3.1.4
51	تشخيص المركبات المحضرة	3.2
51	تشخيص المركبات الاولية	3.2.1
67	تشخيص مشتقات البنزولة	3.2.2
99	تشخيص مشتقات التوسلة	3.2.3
110	اطياف الكتلة	3.3
125	الفعالية البايولوجية	3.4
125	اقطار التثبيط	3.4.1
125	التركيز التثبيطي الادنى للمشتقات المحضرة	3.4.2
126	التركيز القاتل الادنى للمشتقات المحضرة	3.4.3
129	الاستنتاجات	3.5.1

131	التوصيات	3.5.2
131	المصادر	3.6

## قائمة الجداول

رقم الصفحة	عنوان جدول	التسلسل
6	استخدامات بعض الأدوية التي تحتوي في تركيبها حلقة البريميدين	1.1
9	الأدوية التي تحتوي في تركيبها مجموعة الأمين	1.2
18	ادوية علاج الأمراض النفسية والعصبية التي تحتوي في تركيبها مجموعة الاميد	1.3
30	المواد الكيميائية	2.1
35	بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة	2.2
51	قيم الترددات الاتساعية FTIR بوحدة $cm^{-1}$ للمواد الاولية (I-A)	3.1
57	يبين قيم $^1H-NMR$ للمواد (I-A) بوحدة ppm	3.2
62	قيم الاشارات الرنينية للكربون ( $^{13}C-NMR$ ) للمواد الاولية بوحدة (I-A) ppm	3.3
68	قيم الترددات الاتساعية FTIR بوحدة $cm^{-1}$ للمشتقات (N18-N1)	3.4
78	قيم الاشارات الرنينية للبروتون ( $^1H-NMR$ ) للمشتقات (N18-N1) بوحدة ppm	3.5
89	قيم الاشارات الرنينية للكربون ( $^{13}C-NMR$ ) للمشتقات (N18-N1) بوحدة ppm	3.6
99	قيم الترددات الاتساعية FTIR بوحدة $cm^{-1}$ للمشتقات (B6-B1)	3.7
103	قيم الاشارات الرنينية للبروتون ( $^1H-NMR$ ) للمشتقات (B6-B1) بوحدة ppm	3.8
106	قيم الاشارات الرنينية للكربون-13 ( $^{13}C-NMR$ ) للمشتقات (B6-B1) بوحدة ppm	3.9
124	يبين اهم الذروات والايون الجزيئي في طيف الكتلة للمركبات المحضرة	3.10
127	أقطار التثييط (IZ.mm) للمشتقات (B2,N6-N1)	3.11
129	تركيز المثبط (MIC) و (MBC) للمشتقات المحضرة وبعض المضادات الحيوية المعروفة	3.12

## قائمة الأشكال

رقم الصفحة	اسم الشكل	التسلسل
1	بعض المضادات التي تحتوي على المركبات الحلقية الغير متجانسة	1.1
2	أشكال البيرازولين	1.2
3	الادوية الحاوية على حلقة البيرازول	1.3
5	الصيغة العامة للبريميدين	1.4
5	أيزومرات البريميدين	1.5
18	الهيكل العام للأمايد	1.6
20	بعض الادوية التي تحتوي على البنزمايدات الاولية	1.7
44	الاطباق المزروعة لتحديد اقطار التثبيط	2.1
46	تحديد التركيز التثبيط الادنى (MIC) والقاتل (MBC)	2.2
46	تحديد التركيز التثبيط الادنى (MIC) والقاتل (MBC)	2.3
52	طيف تحت الحمراء للمركب A	3.1
53	طيف تحت الحمراء للمركب B	3.2
53	طيف تحت الحمراء للمركب C	3.3
54	طيف تحت الحمراء للمركب D	3.4
54	طيف تحت الحمراء للمركب E	3.5
55	طيف تحت الحمراء للمركب F	3.6
55	طيف تحت الحمراء للمركب G	3.7
56	طيف تحت الحمراء للمركب H	3.8
56	طيف تحت الحمراء للمركب I	3.9
57	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب A	3.10
58	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب B	3.11
58	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب C	3.12
59	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب D	3.13
59	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب E	3.14
60	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب F	3.15
60	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب G	3.16
61	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب H	3.17

رقم الصفحة	اسم الشكل	التسلسل
61	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب I	3.18
63	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب A	3.19
63	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب B	3.20
64	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب C	3.21
64	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب D	3.22
65	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب E	3.23
65	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب F	3.24
66	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب G	3.25
66	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب H	3.26
67	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب I	3.27
69	طيف تحت الحمراء للمركب N1	3.28
70	طيف تحت الحمراء للمركب N2	3.29
70	طيف تحت الحمراء للمركب N3	3.30
71	طيف تحت الحمراء للمركب N4	3.31
71	طيف تحت الحمراء للمركب N5	3.32
72	طيف تحت الحمراء للمركب N6	3.33
72	طيف تحت الحمراء للمركب N7	3.34
73	طيف تحت الحمراء للمركب N8	3.35
73	طيف تحت الحمراء للمركب N9	3.36
74	طيف تحت الحمراء للمركب N10	3.37
74	طيف تحت الحمراء للمركب N11	3.38
75	طيف تحت الحمراء للمركب N12	3.39
75	طيف تحت الحمراء للمركب N13	3.40
76	طيف تحت الحمراء للمركب N14	3.41
76	طيف تحت الحمراء للمركب N15	3.42
77	طيف تحت الحمراء للمركب N16	3.43
77	طيف تحت الحمراء للمركب N17	3.44
78	طيف تحت الحمراء للمركب N18	3.45
80	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N1	3.46

رقم الصفحة	اسم الشكل	التسلسل
80	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N2	3.47
81	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N3	3.48
81	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N4	3.49
82	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N5	3.50
82	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N6	3.51
83	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N7	3.52
83	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N8	3.53
84	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N9	3.54
84	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N10	3.55
85	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N11	3.56
85	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N12	3.57
86	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N13	3.58
86	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N14	3.59
87	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N15	3.60
87	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N16	3.61
88	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N17	3.62
88	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب N18	3.63
90	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N1	3.64
90	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N2	3.65
91	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N3	3.66
91	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N4	3.67
92	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N5	3.68
92	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N6	3.69
93	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N7	3.70
93	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N8	3.71
94	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N9	3.72
94	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N10	3.73
95	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N11	3.74
95	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N12	3.75

رقم الصفحة	اسم الشكل	التسلسل
96	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N13	3.76
96	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N14	3.77
97	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N15	3.78
97	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N16	3.79
98	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N17	3.80
98	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب N18	3.81
100	طيف تحت الحمراء للمركب B1	3.82
100	طيف تحت الحمراء للمركب B2	3.83
101	طيف تحت الحمراء للمركب B3	3.84
101	طيف تحت الحمراء للمركب B4	3.85
102	طيف تحت الحمراء للمركب B5	3.86
102	طيف تحت الحمراء للمركب B6	3.87
103	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب B1	3.88
104	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب B2	3.89
104	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب B3	3.90
105	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب B4	3.91
105	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب B5	3.92
106	طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب B6	3.93
107	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب B1	3.94
108	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب B2	3.95
108	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب B3	3.96
109	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب B4	3.97
109	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب B5	3.98
110	طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب B6	3.99
111	طيف الكتلة للمركب N1	3.100
112	طيف الكتلة للمركب N2	3.101
113	طيف الكتلة للمركب N4	3.102
114	طيف الكتلة للمركب N10	3.103
115	طيف الكتلة للمركب N11	3.104

رقم الصفحة	اسم الشكل	التسلسل
116	طيف الكتلة للمركب N14	3.105
117	طيف الكتلة للمركب N16	3.106
118	طيف الكتلة للمركب N18	3.107
119	طيف الكتلة للمركب B2	3.108
120	طيف الكتلة للمركب B5	3.109
126	توضيح اقطار التثبيط للمركبات المحاضرة	3.110
128	يوضح قيم MIC و MBC للمركبات المحاضرة	3.111

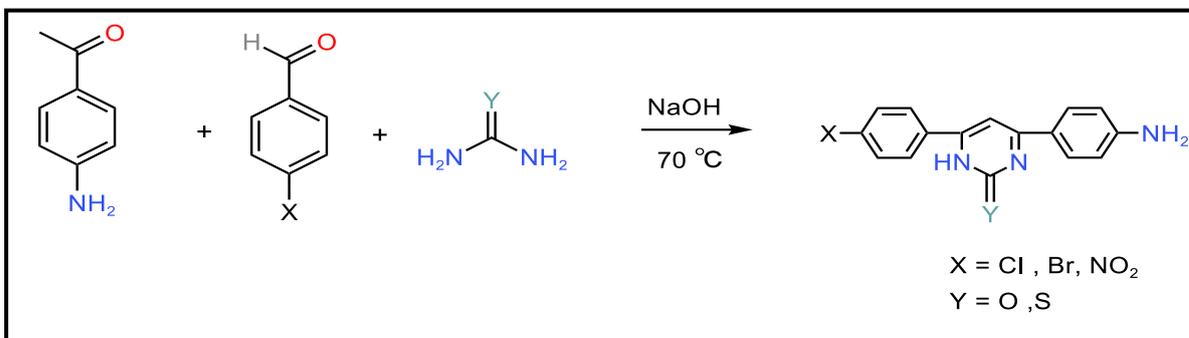
## قائمة الرموز والمختصرات

الاختصار	التعريف
TFE	Tetrafluoroethylene
Tfp	Tri fluoro-pyridinium
THF	Tetrahydrofuran
r.t	Room temperature
TLC	Thin layer chromatography
FT.IR	Fortier Transformer – Infrared
<sup>1</sup> H-NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance
<sup>13</sup> C-NMR	Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance
S	Chemical shift
TMS	Tetramethylsilane
$\bar{\nu}$	wave number
HZ	Hertz
PPm	Parts Pare million
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
Min	Minute
EtOH	Ethanol
DMF	N,N-Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
AcOH	Acetic acid
MW	Macro wave
MIC	Minimum Inhibitory concentration
MBC	Minimum Bactericidal concentration
Amp.	Ampicillin
Tet.	Tetracyclin
Str.	Streptomycin
Py.	Pyrazoline

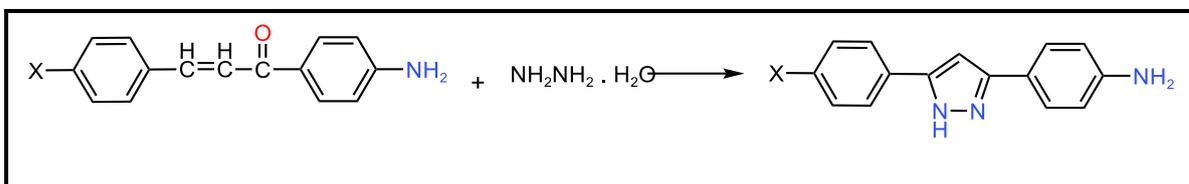
## الخلاصة

ان الخطوة الاولى في هذا الدراسة تتضمن تحضير المواد الاولية وهي :

A- بعض مشتقات الاوكسو بريميدين (C-A) والثايو بريميدين (F-D) من تفاعل بارا-امينو اسيتو فينون وبنزالديهيد معوض في موقع بارا مع اليوريا او الثايو يوريا وفي وسط قاعدي .

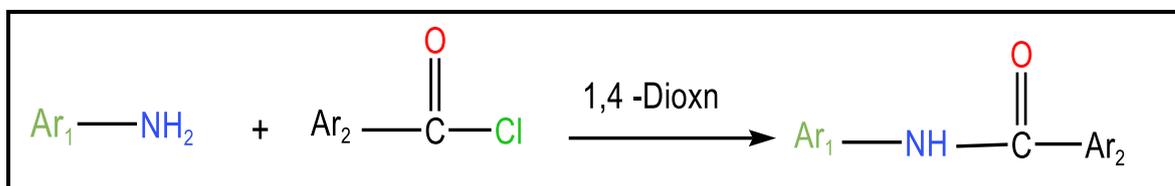


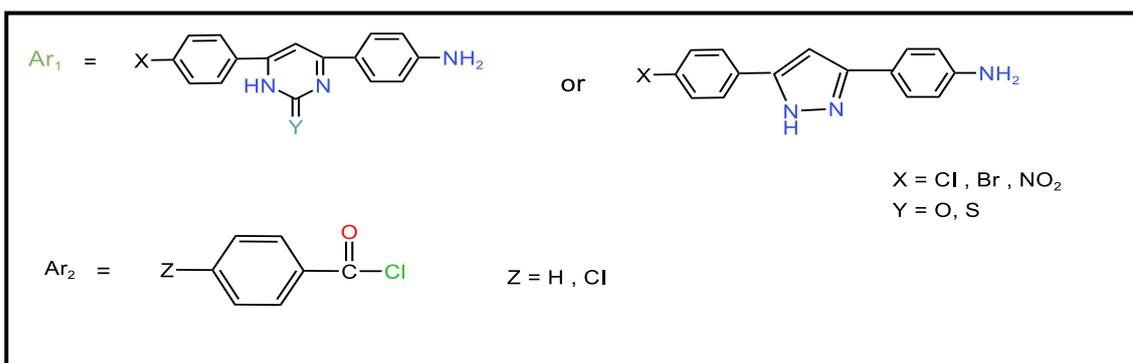
B- مشتقات البايرازولين (I-G) بواسطة تكثيف كلاسين -شميدت لبارا امينو اسيتو فينون و بنزالديهيد المعوض في موقع بارا بتحفيز قاعدي يتبعة عملية ازالة الماء لانتاج الجالكون بتفاعل ضملي مع الهايدرازين المائي بوجود الايثانول لاعطاء مشتق البايرازولين .وان المواد الاولية شخست بواسطة التقنيات الطيفية <sup>1</sup>H-NMR و <sup>13</sup>C-NMR و IR .



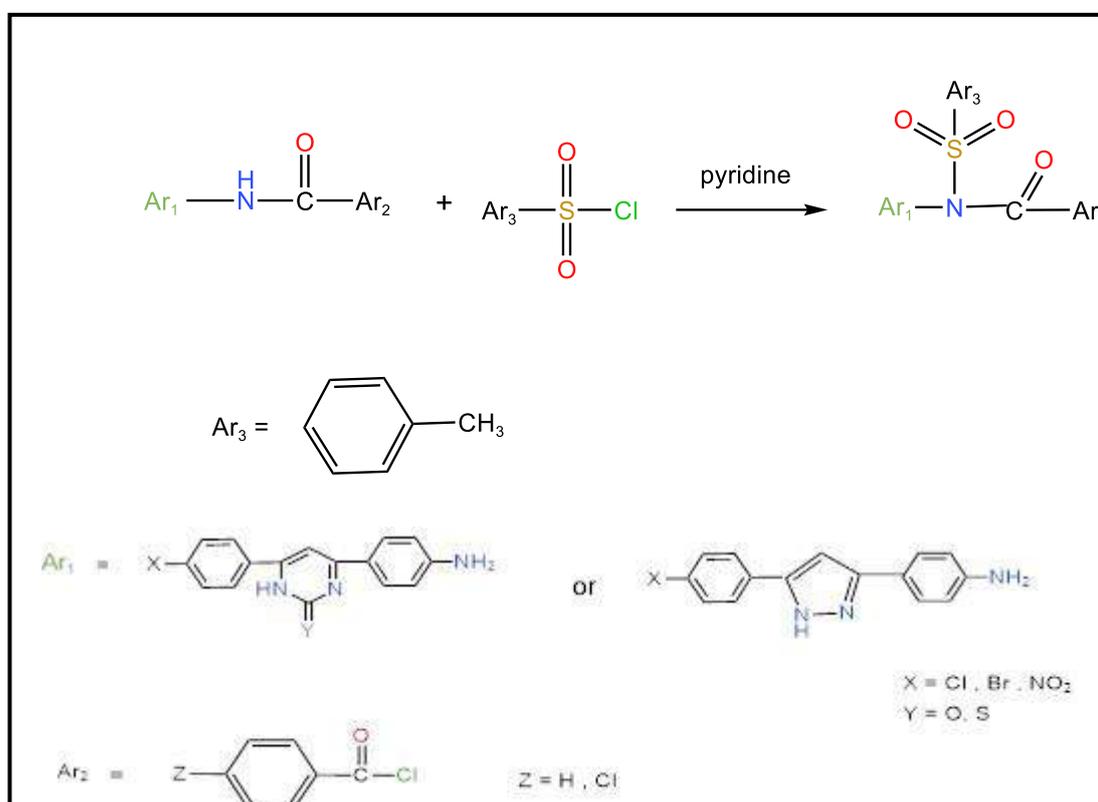
اما الخطوة الثانية فتمثلت بتخليق المشتقات التالية :

A- مشتقات البنزولة (N18-N1) من خلال مفاعلة البنزويل كلورايد اوبارا- كلورو بنزويل كلورايد بوجود 1,4-Dioxn كذيب استنادا الى التفاعل التالي :





B- مشتقات التوسيلات (B6-B1) من مزج المركبات (N15, N6, N5, N4, N3, N2) مع بار-ا- تلوين سلفوناييل كلورايد بوجود البريديين كمذيب كما هو مبين في التفاعل التالي :



ان مشتقات البنزولة ومشتقات التوسلة شخصت بواسطة مطيافيات  $^1H-NMR$  و  $^{13}C-NMR$  و IR و ال Mass . ان اطيف IR التي قيست في الحالة الصلبة لمشتقات البنزولة والتوسلة شخصت بعشر حزم تعود الى الترددات الاتساعية للمجاميع  $NH_2$  و  $Ar-H$  و  $Aliph-H$  و  $C=O$  و  $C=N$  و  $C=C$  و  $C=S$  و  $S=O$  و  $C-X$  و  $C-N$  و  $C-N$  و  $S=O$  (  $X = Cl, Br, NO_2$  ) .

الاشارات الرنينية لاطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ( $^1H-NMR$ ) العائدة لمشتقات البنزويل (N18-N1) هي (8.89-7.22) و (10.57-9.50) و (10.76-10.01) و (13.98-10.05) والتي تعود الى المجاميع (  $C-H$  الاروماتية و  $NH-C=O$  و  $NH-C=S$  و  $Py=NH$  ) على التوالي.بينما اطيف

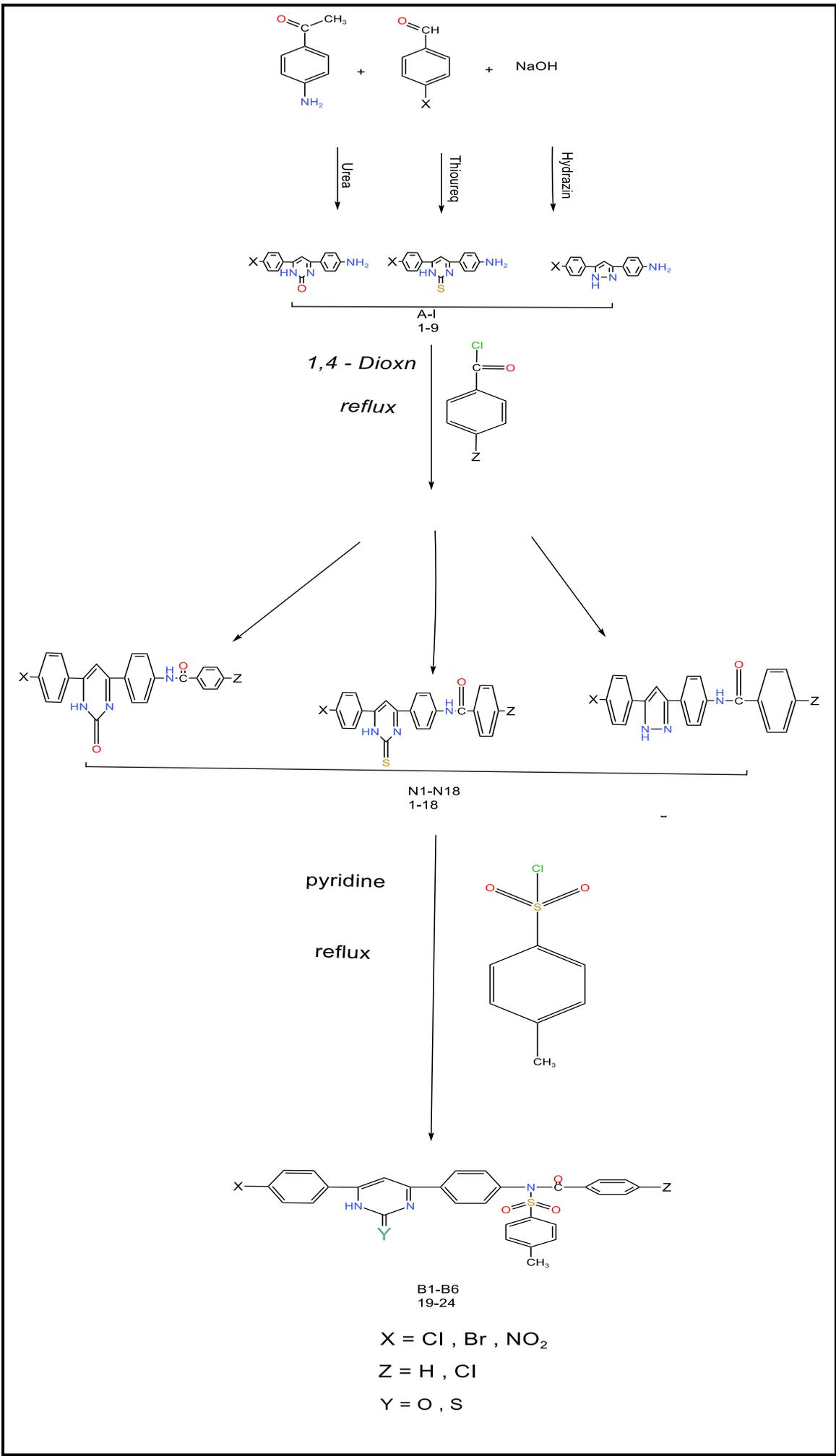
الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ( $^1\text{H-NMR}$ ) لمشتقات السلفوناميل (B6-B1) هو اختفاء الإشارة الرنينية عند المدى (11.50-10.32) جزء لكل مليون والتي تعود الى مجموعة  $\text{NH-C=O}$ , وظهور إشارة رنينية أحادية عند المدى (1.50-1.02) جزء لكل مليون والتي تعود الى مجموعة  $\text{CH}_3$  تؤكد تعويض مجموعة التوسايل محل بروتون مجموعة  $\text{NH-C=O}$ . ان اطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون-13 ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) لمشتقات البنزوايل (N18-N1) أظهرت اشارات رنينية عند المديات (145.87-70.99) و (190.12-160.05) (190.76-184.82) و (149.74-133.43) و (135.69-147.96) و (148.86-132.21) و (137.759-129.94) جزء لكل مليون والتي تمثل المجاميع

C-H الاروماتية و C=O و C=S و C=N و O=C-NH و C-N و C-X و (X=Cl, Br, NO<sub>2</sub>) على التوالي.

بينما مشتقات التوسيلات (B6-B1) اظهرت اطيافها الرنينية ل  $^{13}\text{C-NMR}$  باشارات تعود الى المجاميع ( $\text{CH}_3$  و C-H الاروماتية و C-N و C=N و C=O و C=S و c-x و (X=Cl, Br, NO<sub>2</sub>) على التوالي .

اخيرا , بعد تخليق المركبات وتشخيصها بتقنيات مختلفة , تم تقدير النشاط البيولوجي لهذه المركبات بواسطة تحديد اقطار التثبيط و تركيز التثبيطي الادنى و تركيز القاتل الادنى للمشتقات المحضرة (B2, N6-N1) تبين من خلال اقطار التثبيط ان المركب B2 هو أكثر هذا المركبات فعالية بايولوجية مضادة لنوعي البكتريا الموجبة والسالبة ويعود الى كون هذا المركب توسلي (Tosylate compound) حاوياً على مجموعة السلفوناميل ( $-\text{SO}_2$ ) ذات الفعالية البايولوجية المعروفة اما بقية المشتقات (N6-N1) فأنها اظهرت فعالية بايولوجية متفاوتة .

اما بالنسبة للتركيز التثبيطي الادنى (MIC) تأكد ان هذه المشتقات تمتلك مديات تسمح لها ان تستخدم كمواد علاجية مضادة للبكتريا عند مقارنتها مع تراكيز التثبيط الادنى لبعض المضادات الحيوية الشائعة (النتراسيكلين) و (الامبسلين) و (الستربتومايسين) . اما التركيز التثبيطي القاتل (MBC) هناك تفاوت في قيم التركيز القاتل الادنى للمشتقات المحضرة (B2, N6-N1) عند مقارنتها مع التراكيز القاتلة الادنى لبعض المضادات الحيوية الشائعة (النتراسيكلين) و (الامبسلين) و (الستربتومايسين) .





# الفصل الاول

## المقدمة

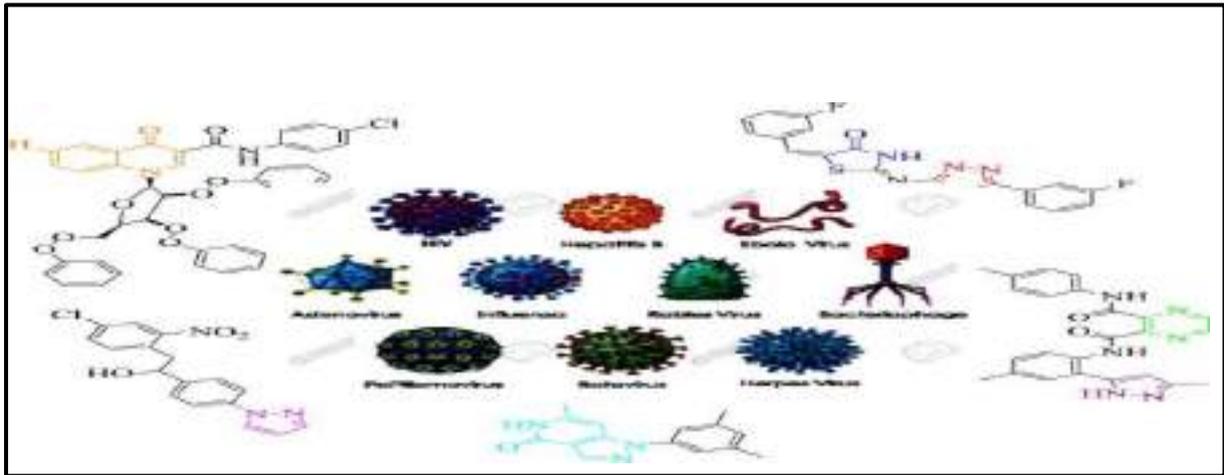
### The Introduction



## Heterocyclic Compounds

### 1.1 المركبات الحلقية غير المتجانسة

المركبات الحلقية غير المتجانسة هي مركبات ذات بنية حلقة واحدة على الأقل وذرة غير كربونية ومن الناحية العملية أكثر الذرات الغير المتجانسة شيوعا هي النيتروجين يليه الأوكسجين والكبريت [1, 2]. تصنف المركبات الحلقية الغير المتجانسة الى المركبات ذات الحلقة الثلاثية والحلقة الرباعية والحلقة الخماسية والحلقة السداسية... الخ [3]. تشكل المركبات الحلقية غير المتجانسة أكبر مجموعة من المركبات العضوية وأكثرها تنوعًا. يوجد اليوم الكثير من المركبات الحلقية غير المتجانسة حيث يتزايد العدد بسرعة بسبب الأبحاث الهائلة بالإضافة الى فائدتها التركيبية [4]. ويتزايد الاهتمام البحثي بالمركبات غير المتجانسة بسبب تطبيقاتها حيث أكتسبت هذه المركبات الكثير من الاهتمام بسبب العديد من الاستخدامات الطبية والبيولوجية الهامة, حيث توجد في أكثر من 90% من الأدوية ، وتغطي الفجوة بين علم الأحياء والكيمياء . تلعب المركبات غير المتجانسة أيضًا دورًا في مجالات مختلفة ، بما في ذلك الكيمياء الطبية والكيمياء الحيوية وغيرها. الأدوية والمواد الكيميائية الزراعية والمواد البيطرية هي التطبيقات الرئيسية للمركبات الحلقية غير المتجانسة ، تغطي غالبية المركبات غير المتجانسة النشطة بيولوجيًا التي تم تصنيعها مؤخرًا من مضادات للفطريات والالتهابات والبكتيريا والفيروسات و الأكسدة والحساسية و الهيستامين ومبيدات للأعشاب وفي صناعة الأدوية [5] كما في الشكل (1-1).



شكل (1-1)

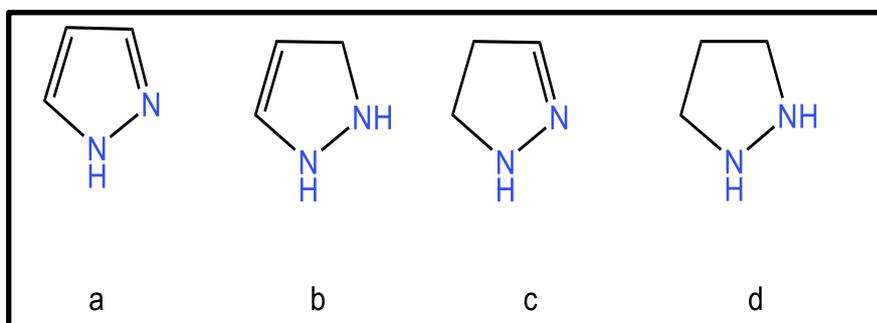


أغلب المركبات العضوية غير المتجانسة تستخلص من مصادر حيوانية أو نباتية [6]. وعلى العموم فإن معرفة كيمياء المركبات غير المتجانسة لها أهمية كبيرة في مجال دراسة المنتجات الطبيعية والتحضيرات الحيوية وعمليات الأيض الدوائي [7]. تمثل المركبات الحلقية غير المتجانسة المجموعة الفعالة في كثير من الانزيمات المساعدة (Co-enzymes) وكما تعزى الوراثة لارتباط ست حلقات أو أكثر من الحلقات غير المتجانسة بالسلاسل الطويلة للحامض النووي [8].

## Pyrazoline

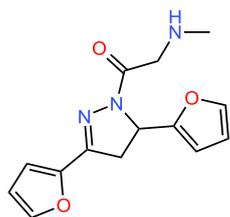
## 2-1 البايرازولين

عبارة عن هيكل حلقة مكونة من خمسة أعضاء يتكون من ثلاث ذرات كربون واثنين من ذرات النيتروجين في مواقع متجاورة [9], ذرة النيتروجين 1 (N1) "تشبه البيرول" لأن إلكتروناتها غير المشتركة مرتبطة بالنظام الأروماتي ذرة النيتروجين 2 (N2) " شبيهة بالبيريدين" لأن الإلكترونات غير المشتركة لا تتأثر بالرنين ، على غرار أنظمة البيريدين. [10] كما في الشكل (2-1) وهذه جزيئات عطرية بسبب هيكلها الحلقية المترافقة المستوية مع ستة إلكترونات غير محددة التمركز. تنشأ الطبيعة الثيروماتيكية من الإلكترونات الأربعة وزوج الإلكترونات غير المشترك على نيتروجين -NH و تسمى الأشكال المختزلة جزئياً من pyrazole باسم pyrazolines كما في الشكل (2-1) b,c بينما يسمى الشكل d باسم pyrazolidine [11].

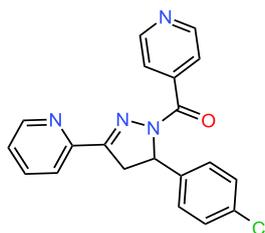


شكل (2-1)

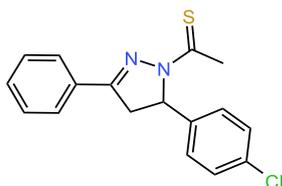
تمتلك مشتقات البايرازول أنشطة حيوية ودوائية بارزة ، على سبيل المثال ، التخدير ، ومسكن الم، ومضادة للاكتئاب و للصرع و للألتهاب و للفطريات و للبكتريا و للسرطان و لأكسدة مكافحة السل ومبيد حشري و خافض للضغط و مثبط للكوليسترول ولأرتخاء العضلات وتثبيط تراكم الصفائح الدموية و خافض للحرارة . الشكل (3-1) يوضح بعض الأدوية المستخدمة لهذا الأغراض [12].



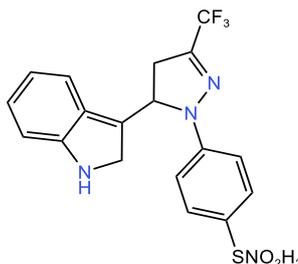
N-ethyl-3,5-di(furan-2-yl)-4,5-dihydrp-1H-pyrazole-1-carbothioamide



4-Chloro phenyl)-3-(pyridine-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl(pyridin-4-yl)Dimethanone



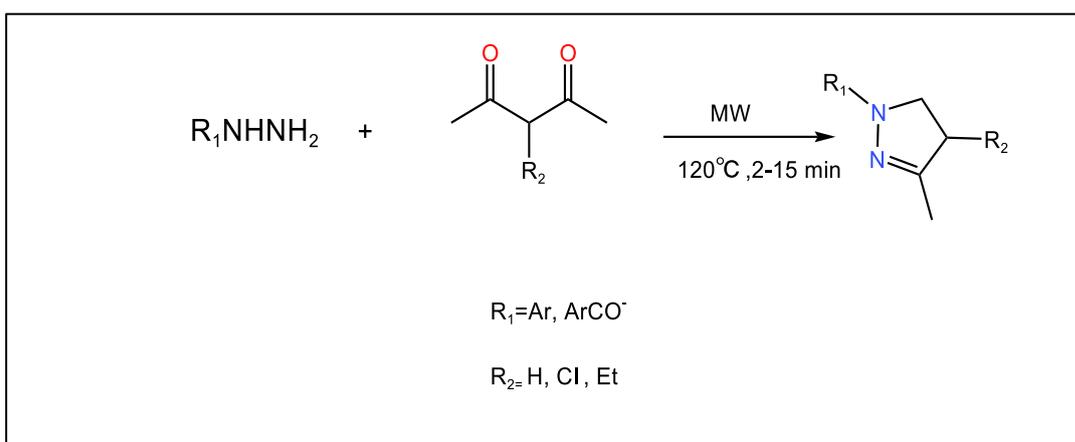
1-(4-Chlorophenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)ethane-1-thione



4-(5-1-indok-3-yl)-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide

### شكل (3-1) الأدوية الحاوية على حلقة البيرازولين

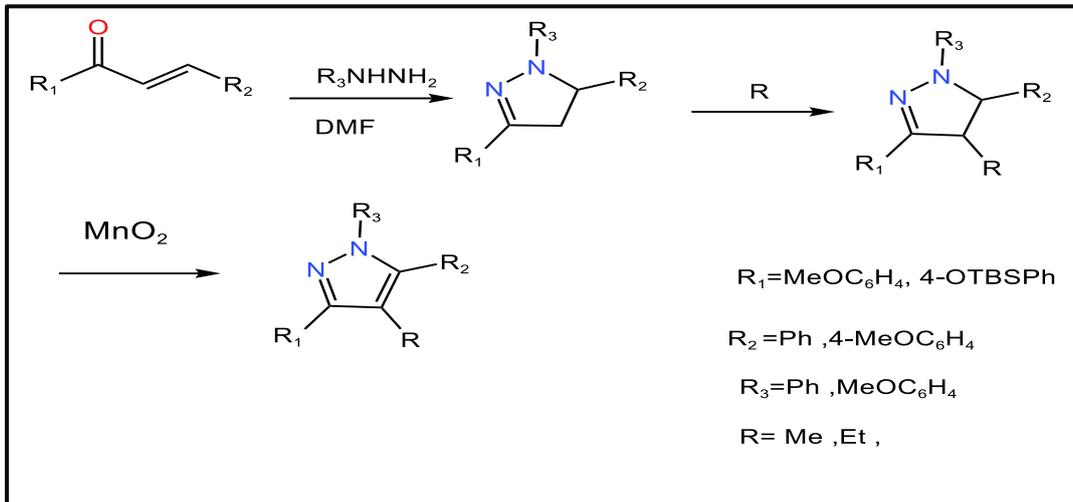
حضر العالم knorr البيرازول في عام 1883 من تفاعل هيدرازينات الأريل مع مشتقات بيتا داي كيتون بطريقة التشعيع بواسطة أشعة الميكرويف بدرجة حرارة 120 درجة مئوية في ظل ظروف خالية من المذيبات لمدة من (2-15) دقيقة وأدى هذا التفاعل الى حصول على ناتج ذات حصيلية عالية [13] كما في المعادلة (1-1):



معادلة (1-1)

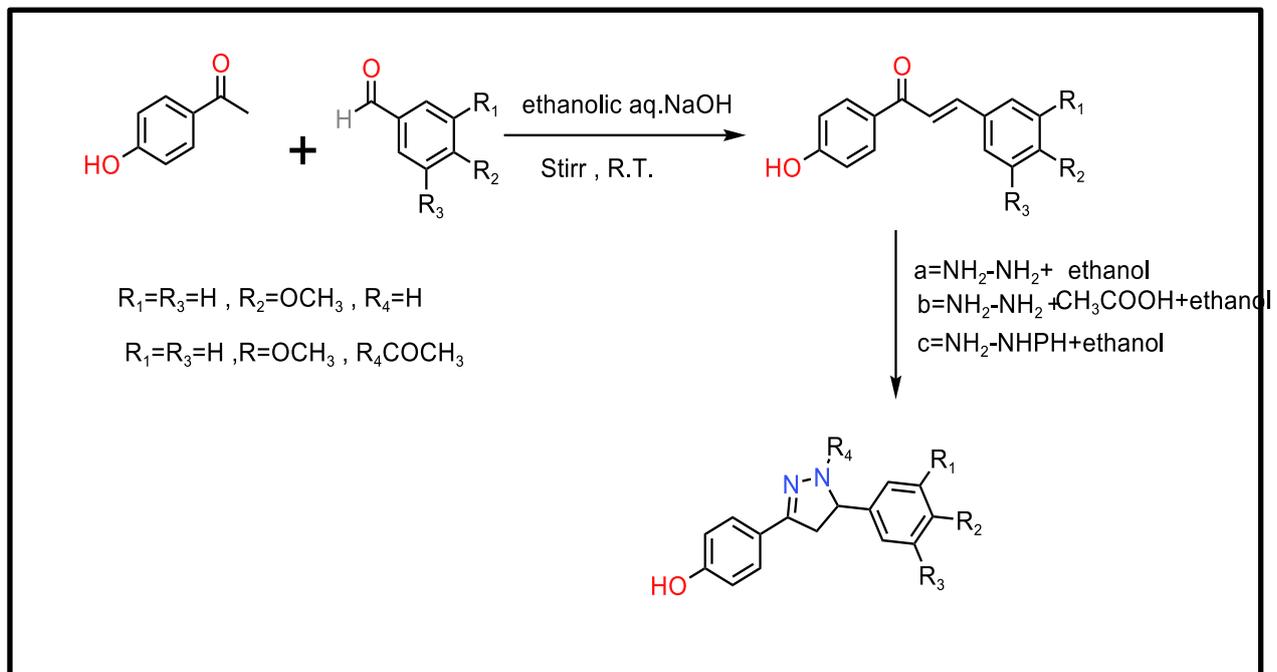


كذلك حضر البيرازول من تفاعل مشتق الهيدرازين مع كيتو ألفا وبيتا اثيلين بوجود مذيب DMF [14] كما في المخطط (1-1):



### مخطط (1-1)

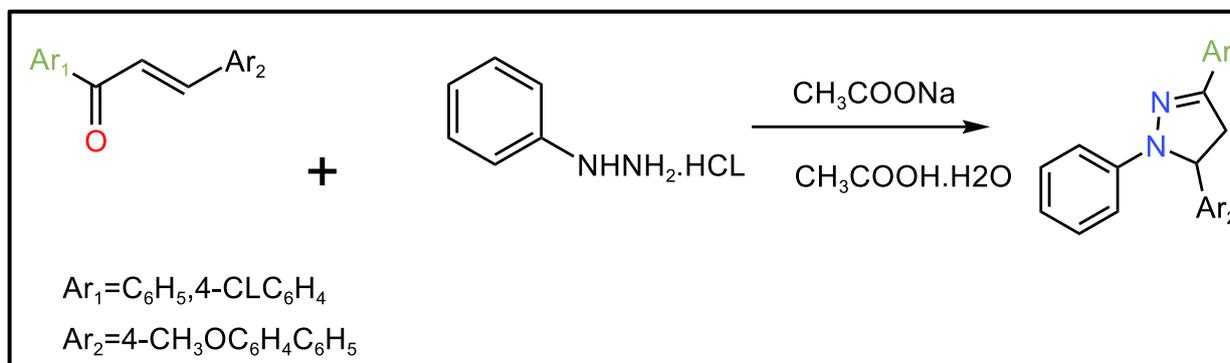
كما تمكن الباحث Jadhav R. Swati وجماعته من تحضير عدد من مشتقات البيرازولين عن طريق تفاعل الهيدرازين ومعوذاته مع الجالكون [15] كما هو موضح في المخطط (2-1):



### المخطط (2-1)



كما قام Ji-TaiLi وغير آخرون بتحضير 1,3,5-triaryl-2-Pyrazolines من تفاعل الجالكون مع phenyl hydrazine hydrochloride في محلول مائي من Sodium acetate-acetic acid تحت أشعاع الموجات فوق الصوتية [16] كما هو واضح في المعادلة رقم (2-1):

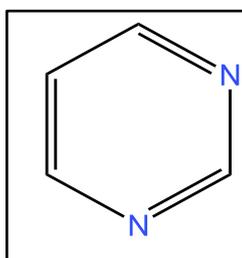


معادلة (2-1)

## Pyrimidine

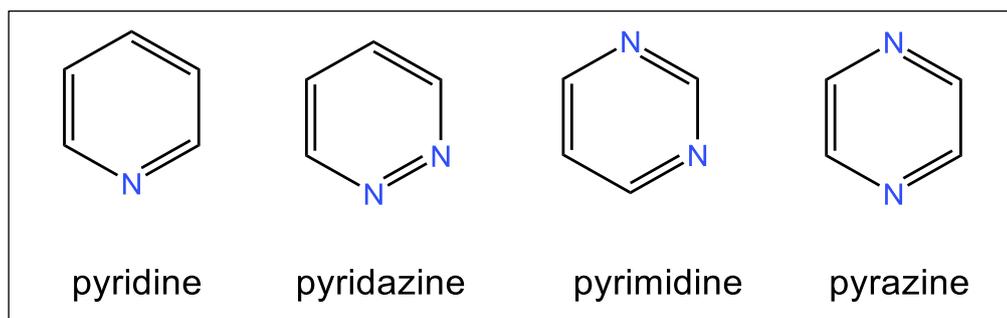
## 3-1 البريميدين

هو أحد المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على بنية حلقية غير مشبعة مكونة من ستة أعضاء مكونة من ذرتي نيتروجين في الموضعين 1 و3 تشبه البيريدين [17-19]



شكل (4-1) الصيغة العامة للبريميدين

يوجد البيرييميدين او m-diazine بثلاثة ايزومرات مختلفه كما في الشكل (5-1) وتعتمد على موقع ذرتي النايتروجين في الحلقة السداسية [ 20 , 21 ].

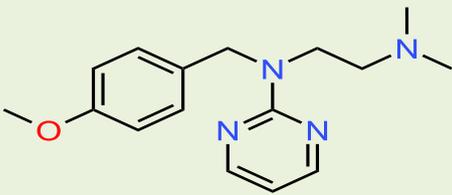
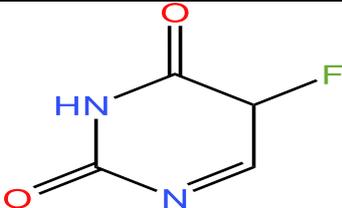
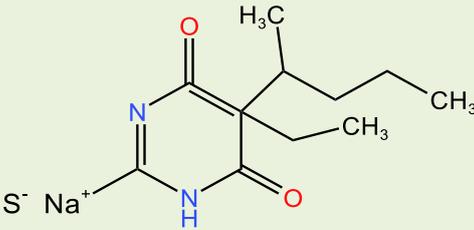


شكل (5-1) أيزومرات البريميدين



زاد الأهتمام بمشتقات البريميدين بشكل كبير في السنوات الماضية كونها تعطي مجموعة واسعة من الأنشطة الحيوية كمضادات للبكتيريا والفطريات وخافض لضغط الدم وأمراض القلب وموسعات قصبية أو نشاط مضاد للورم وهي موجودة في العديد من الادوية [19]. كما في الجدول (1-1) بالإضافة الى ان مشتقات البيريبيدين لديها مجموعة واسعة من الخصائص البيولوجية منها مضاد للسرطان [20] [21] ومضاد للألم [21] ومضاد للسلسل [22] ومضاد للحساسية [23] ومضاد للصرع [24] ومضاد لفيروس نقص المناعة البشرية [25] ومضاد للقرحة [26] ومضاد للالتهابات [27] ومضاد للأورام [28].

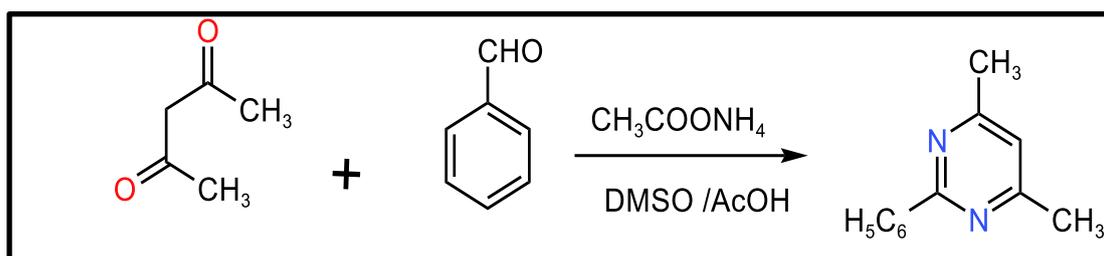
جدول (1-1): يوضح استخدامات بعض الأدوية التي تحتوي في تركيبها حلقة البريميدين

اسم الدواء	التركيب الكيميائي	الاستخدام
Thonzylamine		هو دواء مضاد للهستامين ومضاد للكولين وهو موجود مع مركبات أخرى ويستخدم للتخفيف المؤقت من أعراض نزلات البرد وحُمى القش (التهاب الأنف التحسسي) وغيرها من حساسية الجهاز التنفسي [29].
5-Fluorouracil		هو دواء يستخدم في علاج سرطان القولون، المستقيم، الثدي، وسرطان المعدة) ويستخدم كمضاد للأورام [30].
Pentothal Sodium		هو دواء يستخدم في التخدير وأيضاً يستخدم في علاج فرط الضغط داخل الجمجمة ويستخدم للمساعدة على الاسترخاء قبل أن تتلقى التخدير العام كدواء استنشاقى [31].



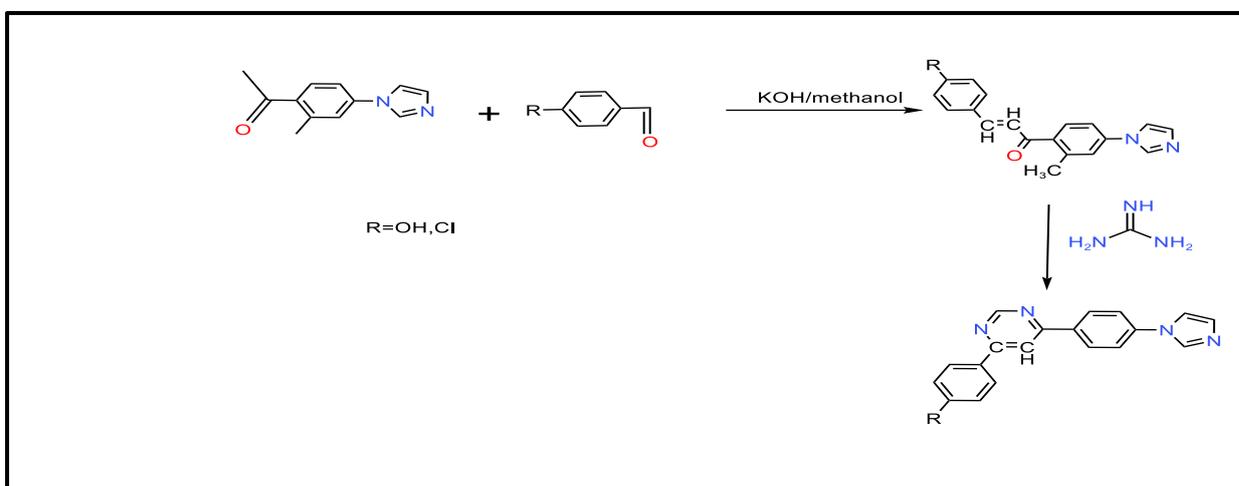
اسم الدواء	التركيب الكيميائي	الاستخدام
اسم الدواء	التركيب الكيميائي	الاستخدام
Enazadrem		يستخدم لقتل البكتيريا المسببة لحب الشباب ويساعد على تجديد خلايا الجلد وبالتالي يقلل من ظهور البثور [32].

لقد تم تحضير مركبات البريميدين من قبل بعض الباحثين من تفاعل acetyl acetone مع benzaldehyde بوجود اثنين مكافئ من ammonium acetate وبوجود مذيب DMSO و AcOH [33] كما في المعادلة (3-1):



معادلة (3-1)

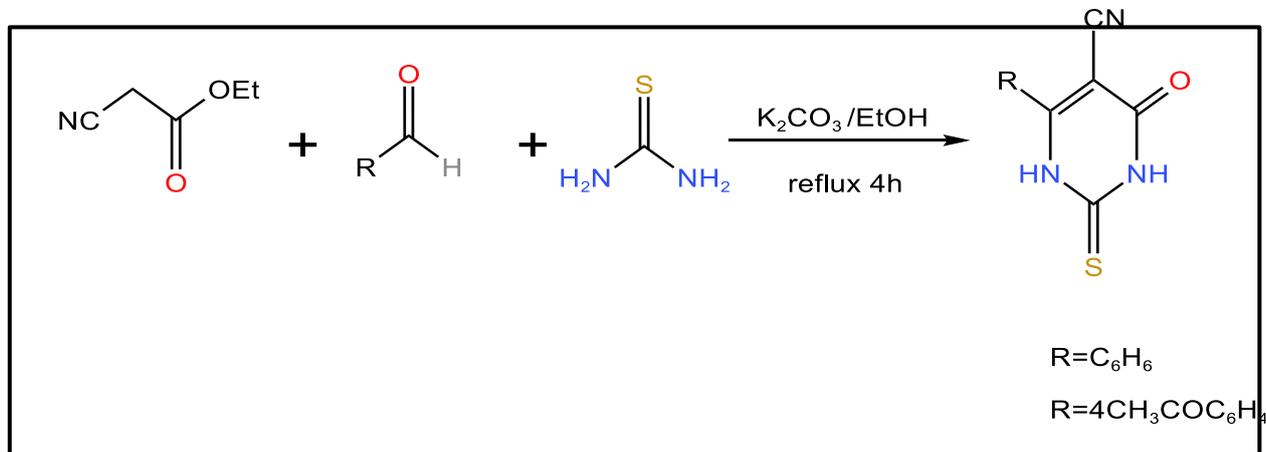
وحضر ايضا عدد من مركبات البيريميدين المشتقة من الجالكونات من قبل مجموعة قدمها الباحث Eswara Rao G وجماعته [34] كما في المخطط (3-1):



مخطط (3-1)

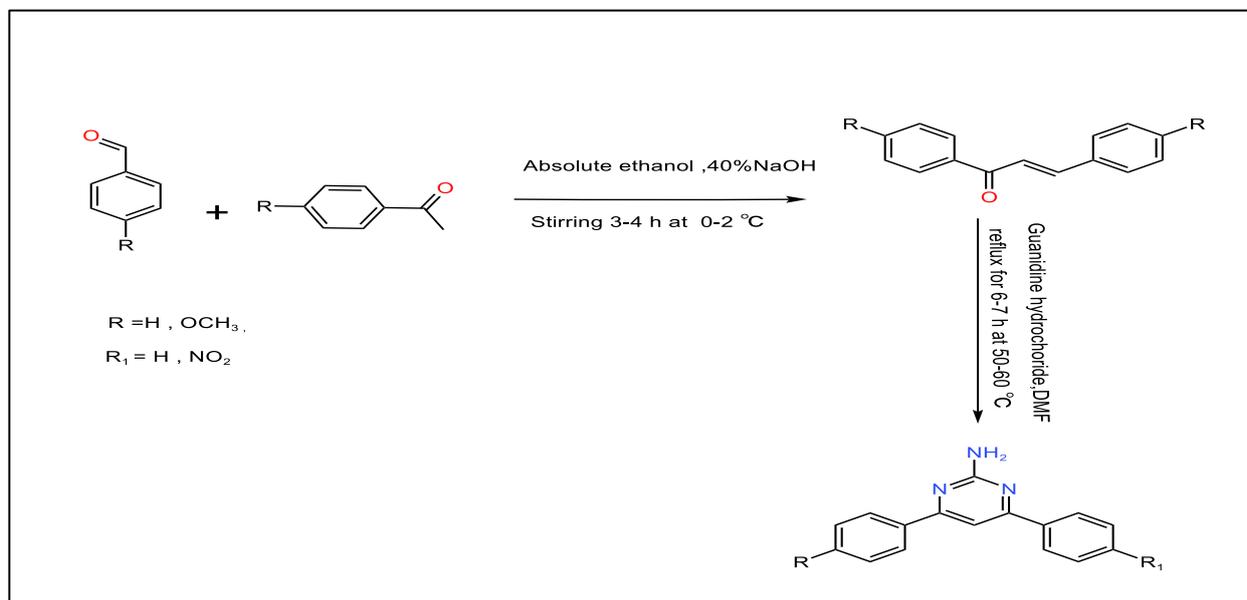


أيضا تم تحضير مشتقات البريميدين من تفاعل خليط من ethyl cyanoacetate و aldehydes و thiourea بوجود potassium carbonate [35] كما في المعادلة (4-1):



#### معادلة (4-1)

كما قام الباحث Kumar Nitin وجماعته بتحضير عدد من مشتقات البريميدين ذات فعالية دوائية [36] كما في المخطط (4-1):



#### المخطط (4-1)



## The Amino Group

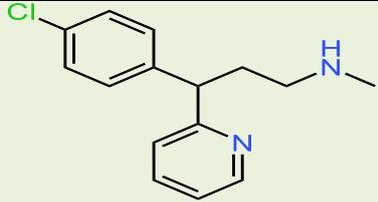
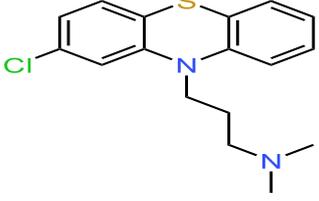
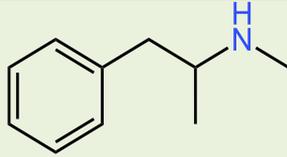
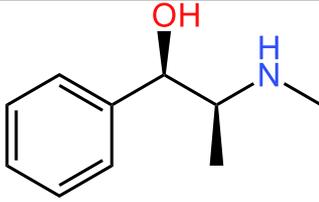
## 4-1 مجموعة الأمين

تدخل مجموعة الأمين في تركيب عدد من المركبات العضوية الاليفاتية والاروماتية وتلعب دوراً فعالاً في تحضير عدد من المشتقات العضوية من خلال أستبدال احد أو كلا ذرتي هيدروجين مجموعة الأمين ببدائل عضوية مثل مجاميع الالكيل و الاريل [37-41].

من أهم الخصائص التي تتميز بها مجموعة الأمين هي قدرتها على الترابط الهيدروجيني الذي يؤثر بدوره على خواص الامينات الأولية والثانوية مما يميزها عن المركبات العضوية الأخرى [42, 43].

تستخدم مشتقات مجموعة الامين في مجموعة متنوعة من الكيمياويات والمبيدات الحيوية كما لها تطبيقات متنوعة تدخل في صناعة المطاط ومضافات مواد التشحيم ومثبطات التاكل وغيرها [39]بالأضافة الى العديد من الاستخدامات في المجال الطبي.

الجدول (2-1): يوضح الأدوية التي تحتوي في تركيبها مجموعة الامين

اسم المركب	التركيب الكيميائي	الاستخدام
Chlorphenamine		يساعد على تخفيف اضطرابات الحساسية الناتجة عن البرد والحمى وحكة الجلد ولدغات الحشرات واللسعات [40]
Chlorpromazine		هو مهدئ يسكن دون أن يؤدي إلى النوم يتم استخدامه لتخفيف القلق والإثارة والأرق أو حتى الاضطراب العقلي [41].
Methamphetamine		يستخدم كمنشط قوي و يستخدم لعلاج اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط والخران [42].
Phenylephrine		يستخدم كمزيل للاحتقان [43].



اسم المركب	التركيب الكيميائي	الاستخدام
اسم المركب	التركيب الكيميائي	الاستخدام
Ethanolamine		يستخدم لعلاج كل الألام الشديدة والحادة والمزمنة والناجمة عن انسداد العضلة القلبية وألام الولادة وكذلك يستخدم في علاج انسداد الرئة [44].

### 1-4-1 الفعالية البيولوجية لمشتقات مجموعة الأمين

#### Biological Activity of Amino Derivatives

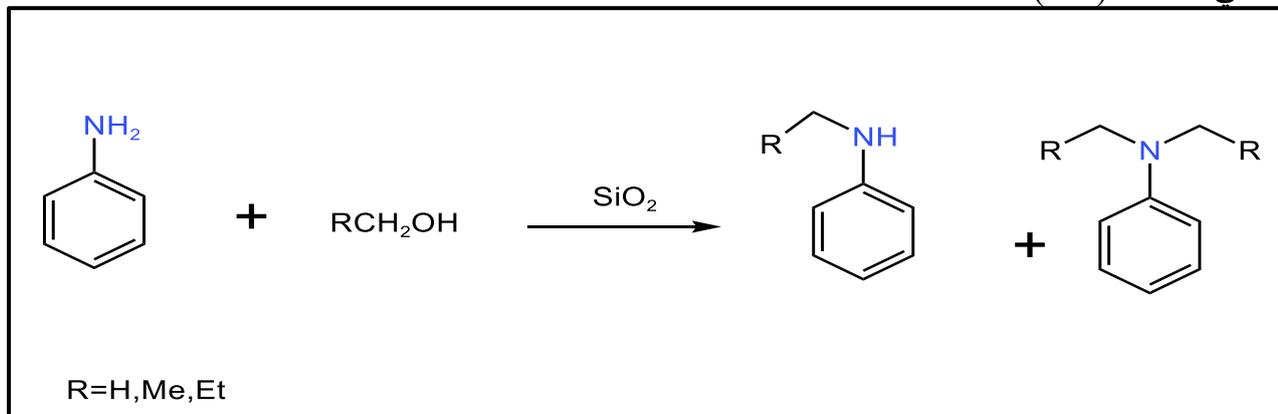
لمشتقات مجموعة الأمين أهمية بيولوجية كبيرة فهي تلعب دوراً كبيراً في الفعاليات الحيوية كما في تفاعلات النقل الأنزيمي لمجموعة الأمين من الحامض الأميني ولها أهمية كبيرة في الطب والأدوية [45]. تحتوي الأغذية على العديد من الأمينات، وكثير منها يطلق عليها أمينات حيوية نظراً لنشاطها البيولوجي وقدرتها على إحداث التسمم عندما تتواجد بتركيزات مرتفعة و تلعب بعض الأمينات الحيوية مثل السيروتونين Serotonin والهستامين Histamine والتيرامين Tyramine دوراً مهماً في كثير من الوظائف الفسيولوجية في الإنسان والحيوان. كما تدخل الأمينات الثنائية البيوترسين Putrecine والأمينات المتعددة Oligoamines مثل سبرميدين Spermidine وسبرمين Cermin في بعض العمليات الفسيولوجية مثل انقسام الخلايا. الأمينات الحيوية لها أهمية في الأغذية حيث تستخدم عملية قياس الأمينات الحيوية كدليل على فساد الأغذية [46].



## Reactions of amino group

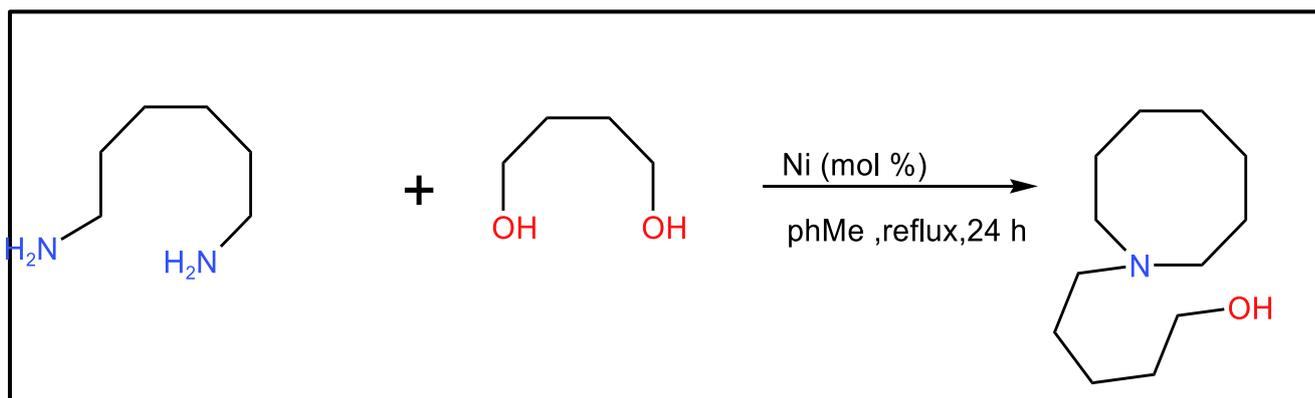
### 2-4-1 تفاعلات مجموعة الامين

1- ألكلة الأنيلين مع الكحولات الأولية عند درجات حرارة عالية لأعطاء خليط من الأنيلينات المستبدلة [47] كما في المعادلة (5-1):



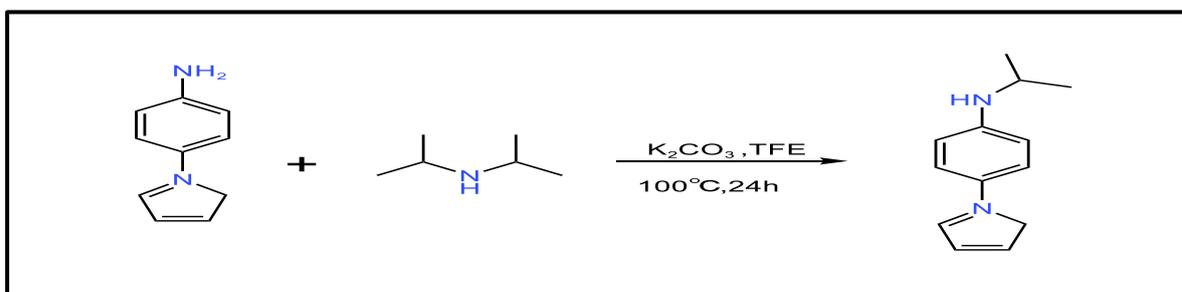
معادلة (5-1)

2- ألكلة 1,6-hexadiazine مع 1,4-butanediol حيث تمت الألكلة في جهاز Dean-Star واعطت بشكل مفاجئ مشتق azepine مع مجموعة هيدروكسي وأمين [48] كما في المعادلة (6-1):



معادلة (6-1)

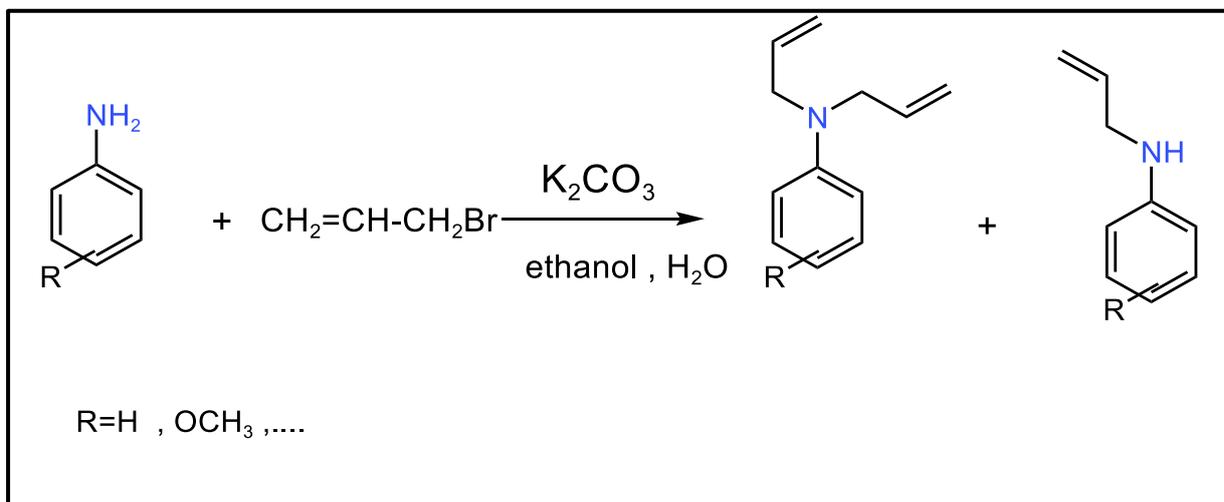
3- تفاعل 4-(1H-Pyrrol-1-yl) aniline مع diisopropylamine بوجود  $K_2CO_3$ , TFE يعطي N-isopropyl-4-(1H-Pyrrol-1-yl)aniline [49] كما في المعادلة (7-1):



معادلة (7-1)



4- من تفاعلات الأنيلين مع allyl bromide بوجود المذيب ethanol /water ومادة  $K_2CO_3$  يعطي مزيج من N-allylaniline N,N-diallylaniline [49] كما في المعادلة (8-1):



معادلة (8-1)

## Benzoylation

## 5-1 البنزولة

هو تفاعل كيميائي يتم فيه تحفيز مجموعة البنزويل عن طريق إزالة H المرتبطة ب O أو N أو أي حلقة أروماتية وهناك العديد من مركبات البنزويل المعروفة مثل استرات البنزويل والأميدات وتستخدم بشكل شائع في الكيمياء العضوية. يمكن أن تعمل الإسترات البنزويل كعوامل حماية في التركيب العضوي ويمكن إزالتها بسهولة عن طريق عملية التحلل المائي [50] ويعتبر الدليل كلوريد البنزويل هو المادة الكيميائية شائعة الاستخدام وهي مصدر مجموعة البنزويل والتي يمكن استخدامها في تحضير كيتونات البنزويل، واسترات البنزويل و المصدر الطبيعي لمجموعة البنزويل هو ثيوستر البنزويل-CoA ولأغراض التخطيط الدوائي الجديد يستخدم عدد من الباحثين استراتيجيات دمج الجزيئات عن طريق إجراء عملية البنزولة حيث ان هذا الدمج يعطي فائدة دوائية أكثر استجابة وذات صلة بالأيض [51].

## Benzoylation applactions

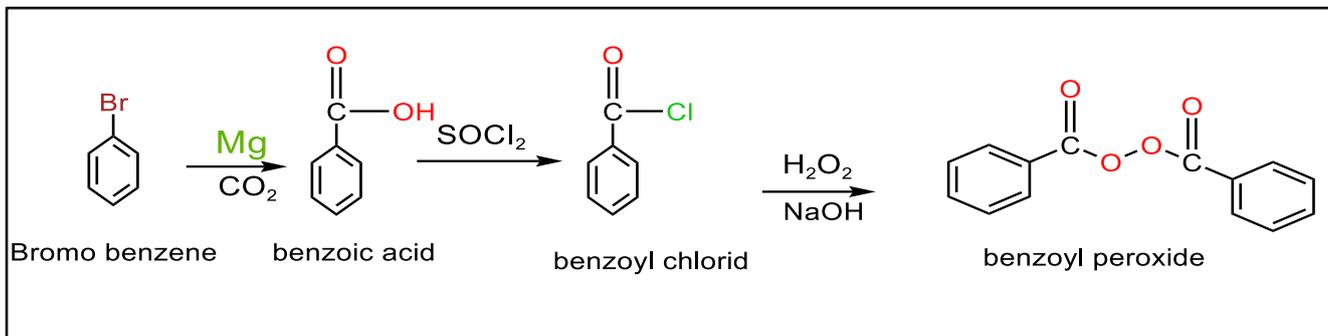
## 1-5-1 تطبيقات البنزولة

هنالك العديد من التطبيقات لعملية البنزولة (Benzoylation) كونها وسيلة فعالة وغير مكلفة رغم سمية بنزويل كلورايد ومنها تحلل الاحماض الامينية [52] , وانتاج مركبات فوق الأكاسيد بالإضافة الى أهميتها في انتاج العطور والأدوية والراتنجات , كما تلعب دورا في تحديد معظم الناقلات العصبية في جسم الكائن الحي والأيضات ذات الوزن الجزيئي المنخفض الشائعة [53]. كذلك تستخدم عملية البنزولة في تحضير عدد من مراهم العلاجية ومنها بيروكسيد البنزويل (Benzoyl Peroxide) ويستخدم للتعقيم



ضد الجراثيم، وبصورة رئيسية ضد حب الشباب البكتيري [54] كما يساعد على التقليل من نسبة الدهون المفرزة في البشرة [55].

يتم تحضير هذا المرهم [56] وفق المخطط (1-5) :

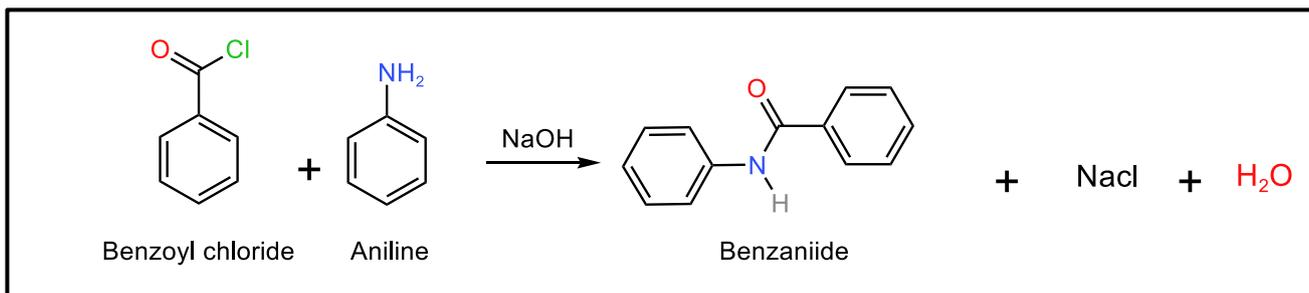


مخطط (5-1)

## Reactions of Benzoylation

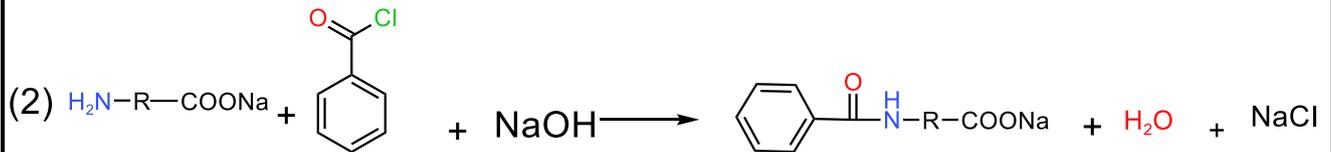
### 2-5-1 تفاعلات البنزولة

1- تفاعلات البنزويل كلورايد مع الامينات لتخليق الأميدات من خلال تفاعل شوتن باومان ( Schouten Baumann) حيث يشير هذا التفاعل الى ان عملية البنزولة للمركبات النشطة المحتوية على الهيدروجين تتم بوجود هيدروكسيد الصوديوم او البريديين [57] كما في معادلة (9-1):



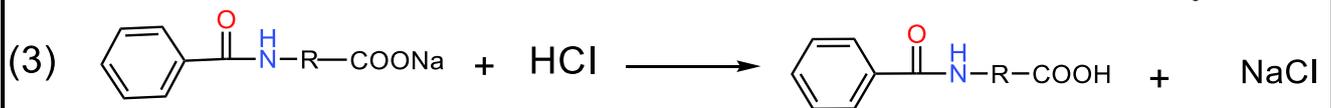
معادلة (10-1)

2- تحضير أحماض N-Benzoylamino بسهولة أكبر من خلال عمل البنزويل كلوريد على الأحماض الأمينية في محلول مائي وبوجود كمية كافية من القلويات والأكثر شيوعا هو هيدروكسيد الصوديوم [58] كما في المخطط (6-1):



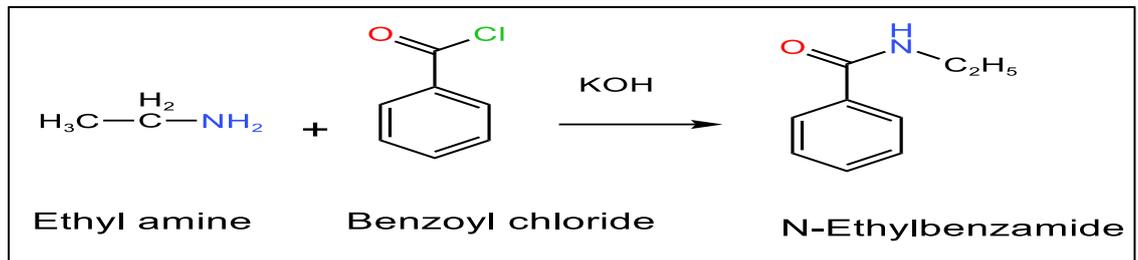
تمت بعد ذلك معالجة مخاليط التفاعل باستخدام مول واحد من حمض الهيدروكلوريك للحصول على

**N-benzoylamino**



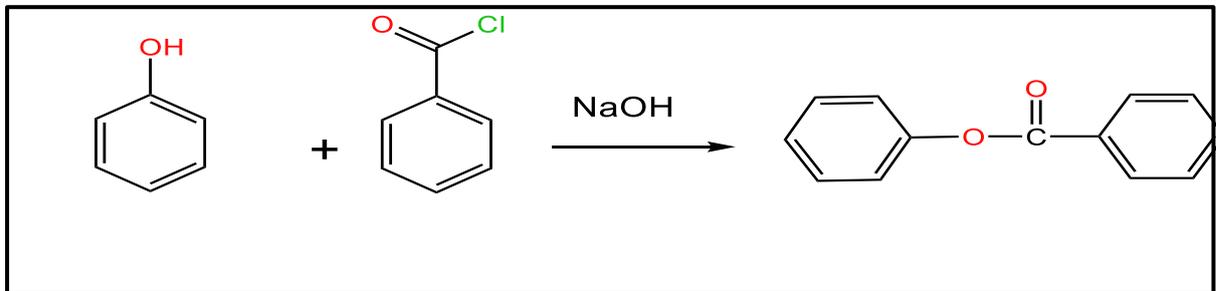
### مخطط (6-1)

3- إجراء عملية Benzoylation للأمينات الأولية أو الثانوية الأروماتية باستخدام كلوريد البنزويل المتوفر بشكل شائع [59, 60] كما في المعادلة (11-1):



### معادلة (11-1)

4- بنزولة المركبات التي تحتوي على الهيدروجين النشط مثل الفينول والأنتلين والكحول وغيرها مع كلوريد البنزويل بوجود القلويات [61, 62] كما في المعادلة (12-1):

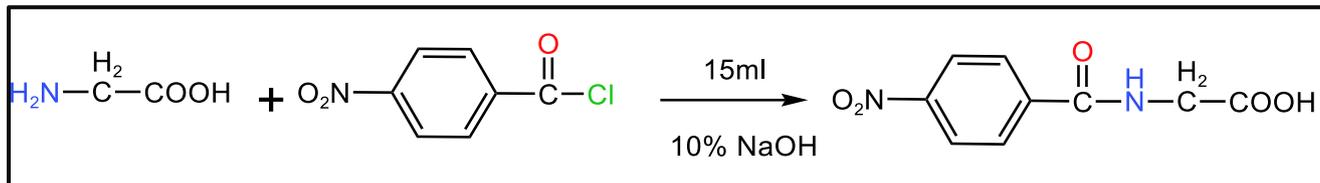


### معادلة (12-1)



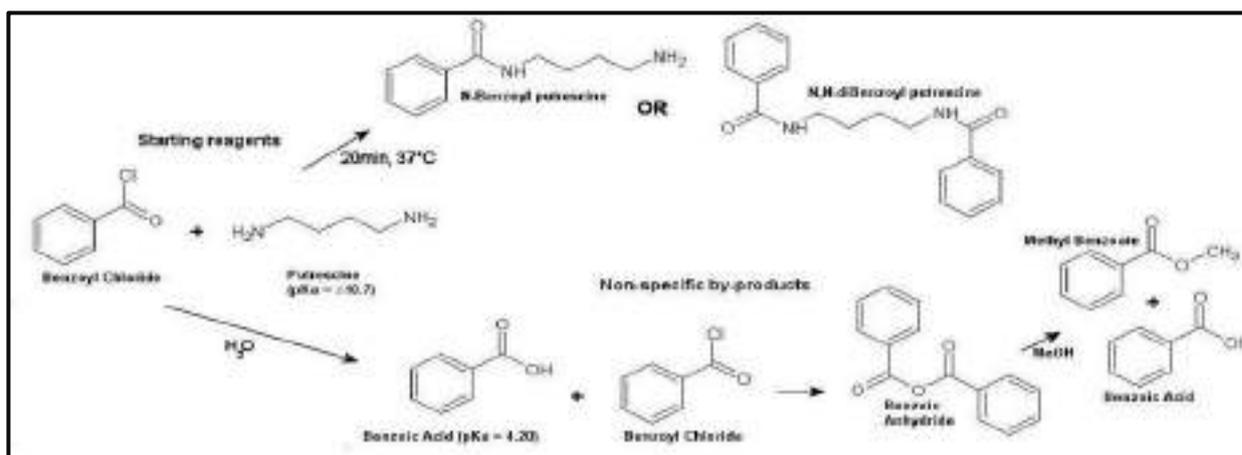
5- تحضير p-nitro benzoyl amino a cetic acid من تفاعل p-nitro benzoyl chlorid مع

glycine [65-63]. كما في المعادلة (13-1) :



### معادلة (13-1)

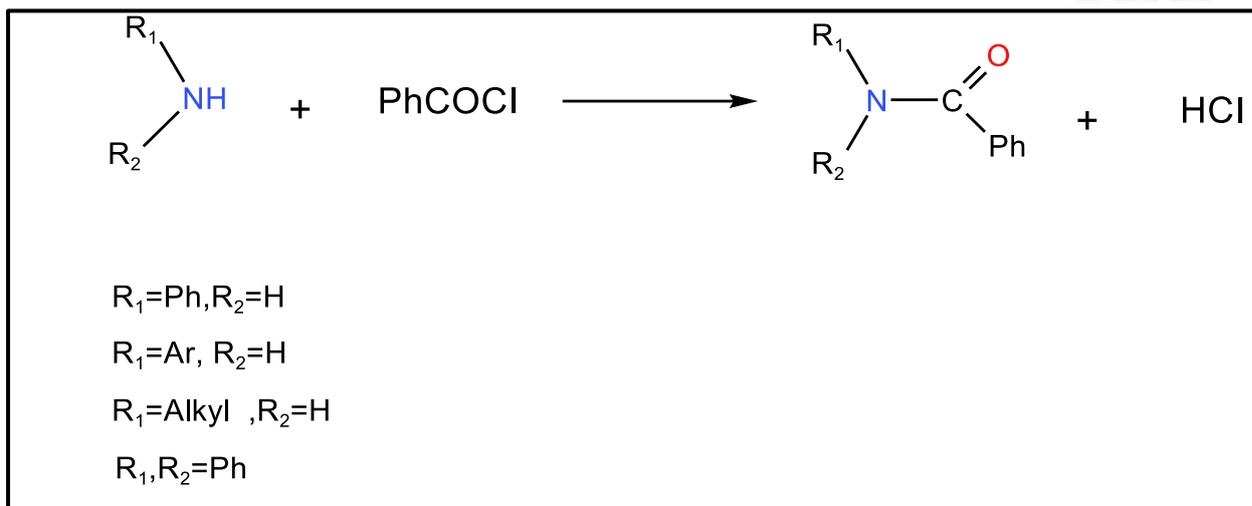
6- تم تحضير polyamines من خلال عملية البنزولة (Benzoylation) حيث تم اقتران مجموعة البنزويل الممتصة للأشعة فوق البنفسجية بمجموعة الأمين الطرفي لجزيئة Putrescine حيث يخضع كلوريد البنزويل أيضا للترطيب عند تفاعله مع حامض البنزويك , وتتشكل المنتجات الثانوية الأخرى عند تفاعل حامض البنزويك مع كلوريد البنزويك الزائد [66-70] كما في المخطط (7-1) :



### مخطط (7-1)

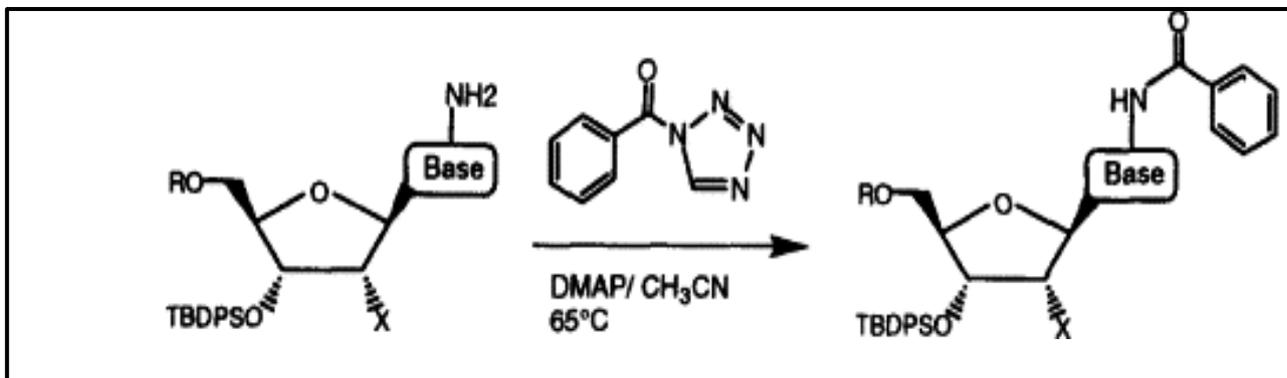
7 – إجراء عملية البنزولة (Benzoylation) للامينات الأروماتية و الأليفاتية دون استخدام أي مذيب أو مادة قلوية حيث أن هذا التفاعل يمكن ان يطبق على الامينات الأولية بسهولة لانها تتفاعل مع كلوريد البنزويل بسرعة في حين ان الامينات الثانوية متفاوتة في التفاعل حيث هناك امينات ثانوية تحتاج الى وقت يتراوح من (20-25) ساعة لكي تتفاعل كما في المعادلة (14-1) في حين ان هناك امينات ثانوية مثل الاندول و اليميذازول والكربازول لا تتفاعل اطلاقا مع كلوريد البنزويل حتى عند الأضافة العكسية

[71-73].



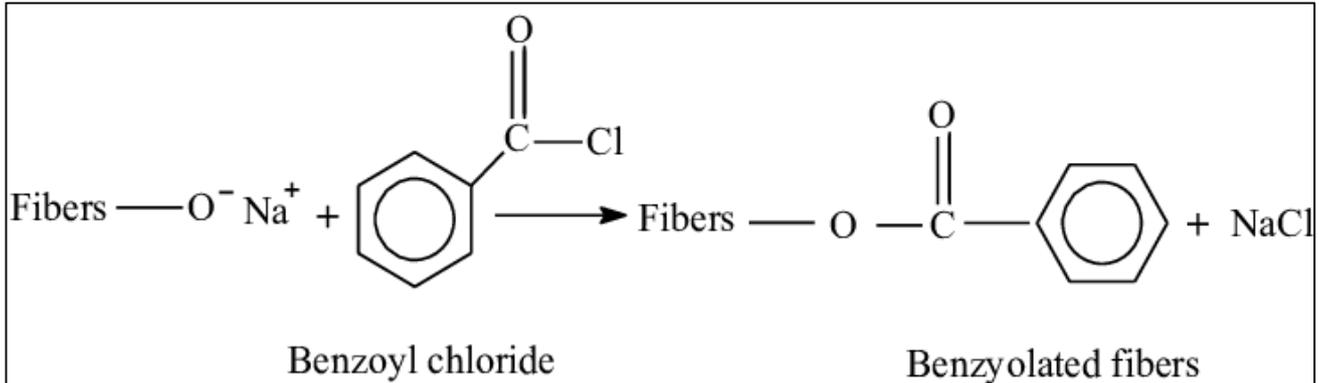
معادلة (14-1)

8- تم تطوير N-benzoyltetrazole ككاشف خفيف وانتقائي للتحلل الأحادي لبنزويل المجموعة الأمينية الخارجية الحلقية في قواعد الحمض النووي. وتتجلى فائدته من خلال حماية قواعد الأدينين والسيتوزين، وهو إجراء مهم في مجال كيمياء الأحماض النووية [74] كما في المعادلة (15-1):



معادلة (15-1)

9- المعالجة بالبنزولة: يتم استخدامها لمعالجة القلويات لتنشيط مجموعات الهيدروكسيل في الألياف ثم يتم نقع الألياف في محلول كلوريد البنزويل لمدة 15 دقيقة وتتم إزالة كلوريد البنزويل الملتصق بسطح الألياف بمحلول الإيثانول ثم غسله بالماء وتجفيفه في الفرن [75 و76] كما في المعادلة (16-1):



معادلة (16-1)

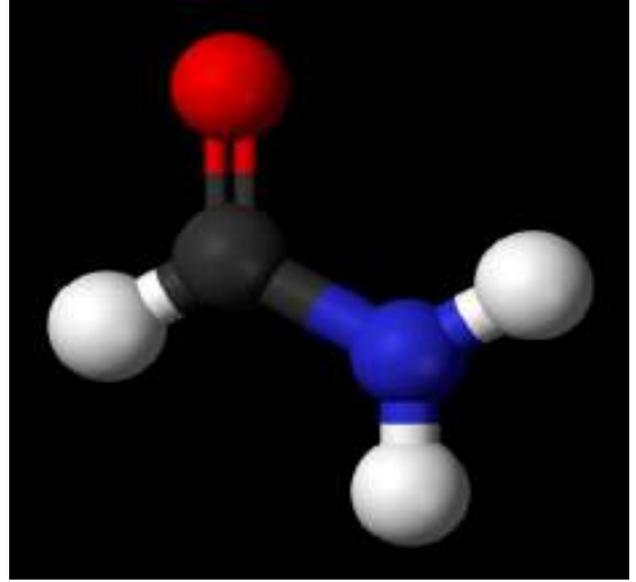
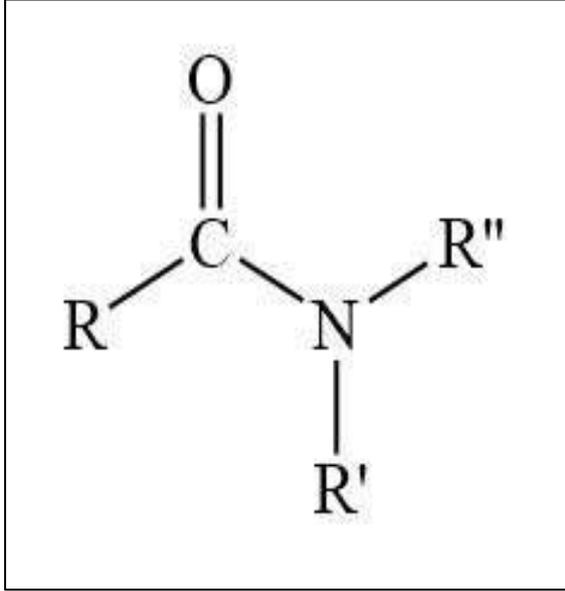
**Amide group**

**6-1 مجموعة الأמיד**

الأميدات عبارة عن مجموعة وظيفية عضوية تحتوي على كربونيل مرتبط بالنيتروجين [77] وان أهم الأميدات الشائعة هي النايلون والباراسيتامول وثنائي ميثيل فورماميد ان أبسط الأميدات هي مشتقات

الأمونيا و بشكل عام الأميدات هي قواعد ضعيفة جدا [78] . تعتبر الأميدات بنوعها الأليفاتية والأروماتية وبأصنافها المختلفة أقل مشتقات الأحماض الوظيفية فاعلية ويعود ذلك إلى أن المجموعة المغادرة في هذه الحالة هي أيون الأמיד [79] .

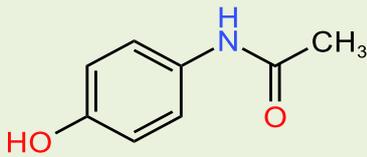
الأميدات الأروماتية أقل فاعلية من الأميدات الأليفاتية المقابلة، ويرجع سبب هذا الاختلاف إلى اقتران زوج الكترونات موجودة على ذرة النتروجين مع إلكترونات الاصرة باي ( $\pi$ -bond) في مجموعة الكربونيل ويؤدي هذا الاقتران إلى عدم تمركز الاكترونات ويقلل ذلك من الهجوم النيوكليوفيلي على ذرة الكربون الكربونيلية وبالتالي تقل الفاعلية [80] .



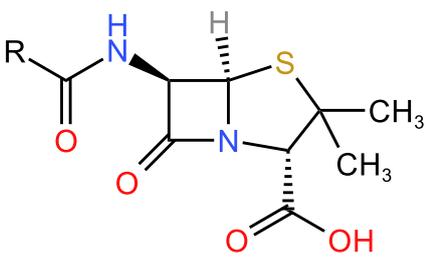
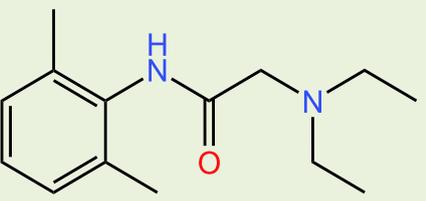
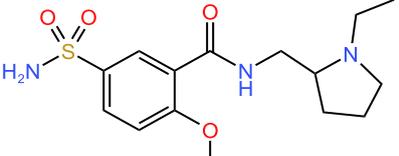
شكل (6-1) الهيكل العام للأمايد

للأميدات العديد من التطبيقات والاستخدامات أهمها استخدامها في صناعة الألياف الصناعية المعروفة باسم النايلون وهو من نوع البولي أميدات الذي يدخل في أنواع متعددة من الصناعات أهمها صناعة الملابس وغيرها , بالإضافة الى استخدام الاميدات في الصناعات البتروكيميائية وفي الصناعات الزراعية وفي صناعة الأسمدة والمبيدات الحشرية ويمكن العثور عليها أيضاً في مجموعة متنوعة من المركبات الصناعية بما في ذلك البوليمرات والمنظفات ومواد التشحيم [81] وأيضاً تستخدم في الصناعات الدوائية , خاصة ادوية علاج الأمراض النفسية والعصبية كما في جدول (3-1):

جدول (3.1) : ادوية علاج الأمراض النفسية والعصبية التي تحتوي في تركيبها على مجموعة الأمايد

أسم الدواء	التركيب الكيميائي	الاستخدام
Paracetamol		مسكن وخافض للحرارة ويستخدم لعلاج الحمى والصداع , ولألم والأوجاع الخفيفة [82] .

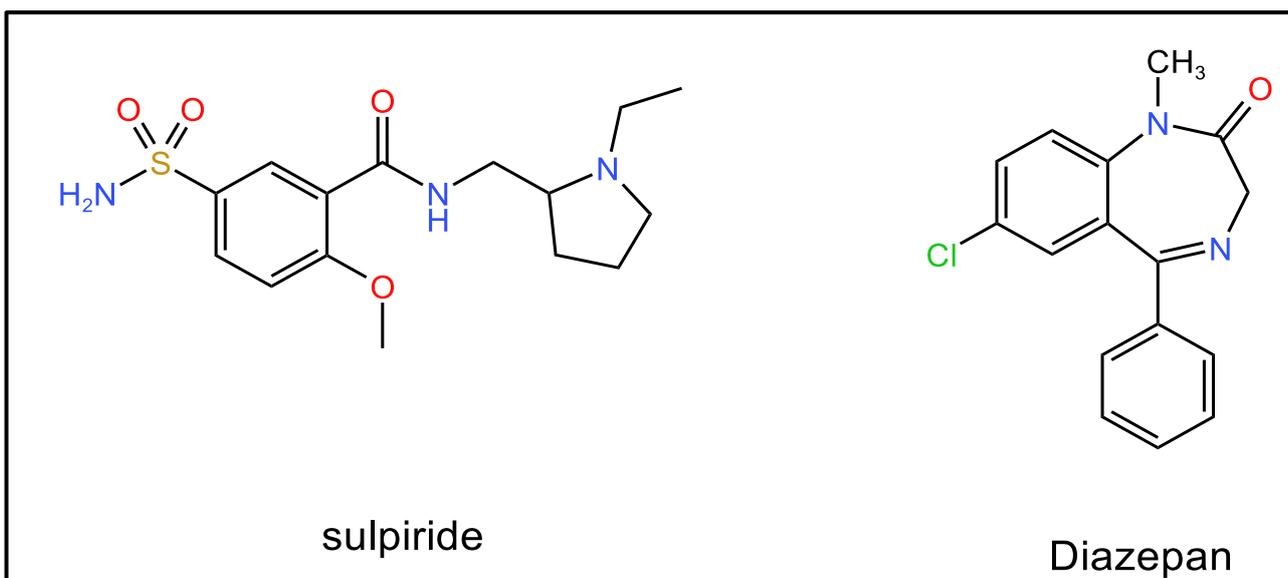


<p>Penicillin</p>		<p>تستخدم المضادات الحيوية المصنوعة من البنسلين في مقاومة البكتيرية المسؤولة عن التهابات الأذن والالتهابات المسالك البولية والالتهابات الفم واللثة والالتهابات الجلدية وغيرها [83].</p>
<p>Lidocaine</p>		<p>دواء يستخدم لتخدير الأنسجة في منطقة معينة وعلاج عدم انتظام دقات القلب [84].</p>
<p>Sulpiride</p>		<p>تستخدم لعدة حالات مثل الفصام والقلق النفسي وفي علاج اضطرابات الجهاز الهضمي خاصة القولون العصبي [85].</p>

### Biological activity of amides

### 1-6-1 الفعالية البيولوجية للاميدات

ارتبطت مشتقات الأميد بنطاق واسع بمجموعة من الأنشطة البيولوجية بما في ذلك مضاد للسل و مضاد للاختلاج [86] و مسكن مضاد للالتهابات ومضاد للورم و مبيد حشري [87] . يمكن العثور على مجموعة الأميد في نطاق واسع من الأدوية والوسائط والمركبات الطبيعية [88] وتوجد أيضاً في العديد من المستحضرات الصيدلانية , حيث توجد البنزاميدات الأولية في أدوية مختلفة كما في الشكل (7-1) :



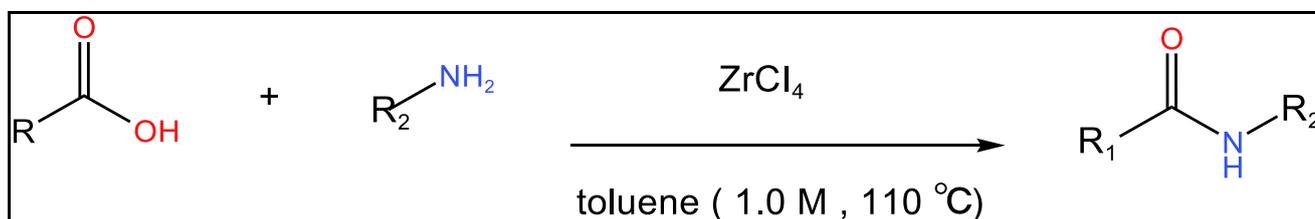
الشكل (7-1)

## Preparation of Amides

## 2-6-1 تحضير الأميدات

يعد تكوين رابطة الأميد تفاعلاً مهماً بشكل أساسي في التخليق العضوي [89] وهناك طرق عديدة لتخليق رابطة الأميد مع استمرار ظهور طرق جديدة لتحضيره و يعد تطوير طرق صديقة للبيئة لتكوين رابطة الأميد أمراً بالغ الأهمية [90] ومن اهم هذا الطرق :

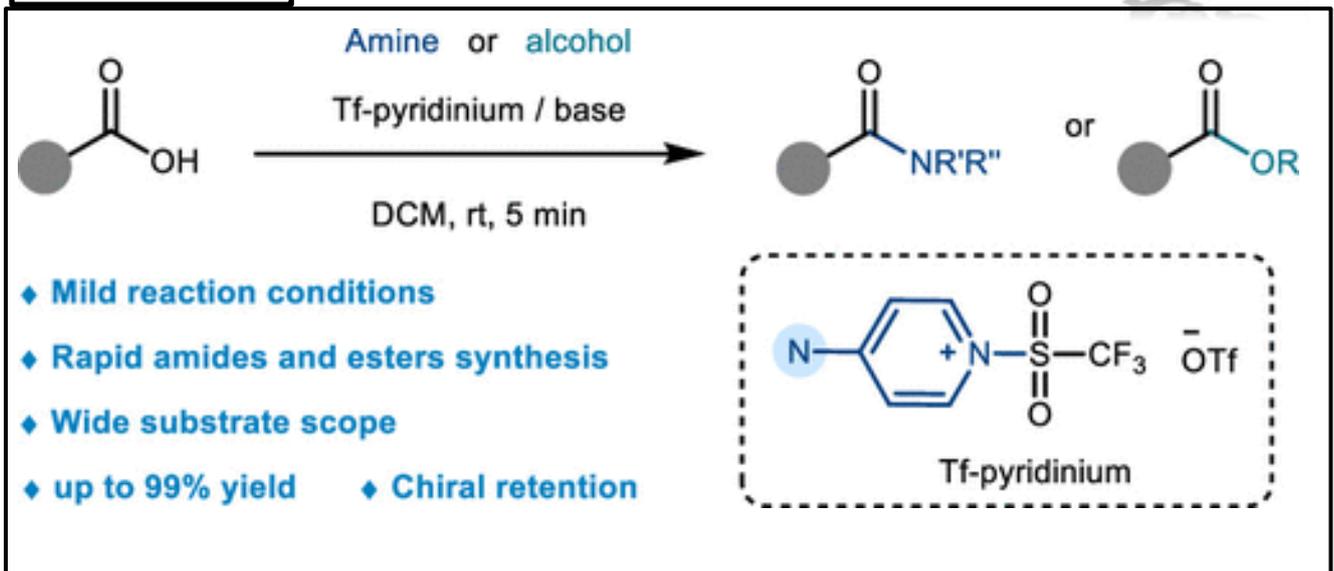
**1-** يمكن إجراء الاقتران المباشر للأحماض الكربوكسيلية غير النشطة مع الأمينات في التولوين عند 110 درجة مئوية وبأقل من اربع ساعات باستخدام كلوريد الزركونيوم كعامل محفز [91] كما في معادلة (1-17):



معادلة (17-1)

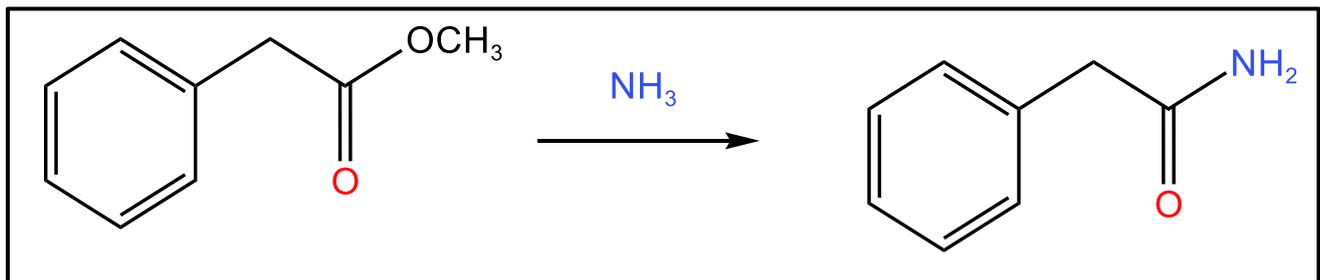
**2-** تم تطوير طريقة فعالة لتسهيل تخليق الأميدات والإسترات عند درجة حرارة المحيط خلال 5 دقائق، حيث يتم استخدام كاشف ثلاثي هاليد البيريدينيوم المستقر ويمكن الوصول إليه بسهولة [92] . كما في

معادلة(18-1):



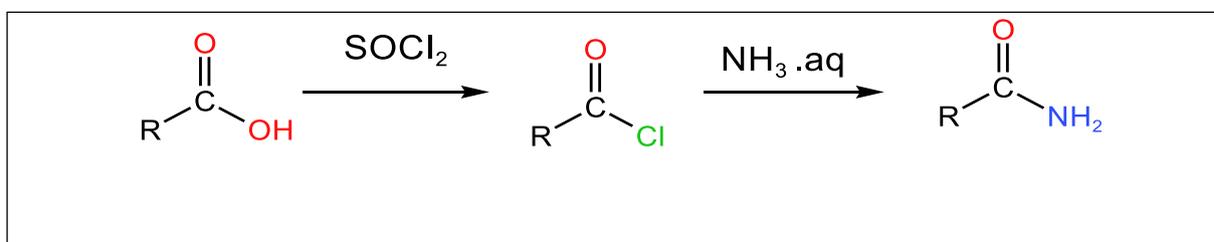
معادلة (18-1)

3- تكوين الأميدات من الاسترات تكوين أميد أولي من خلال تفاعل الإستر مع الأمونيا NH<sub>3</sub> [93]. كما في المعادلة (19-1):



معادلة (19-1)

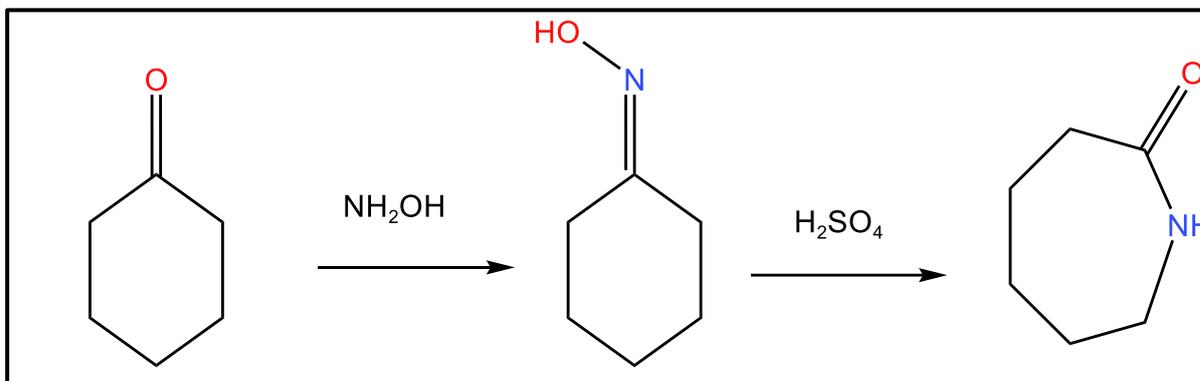
أحدى الطرق الأكثر شيوعا لتصنيع الأميد هي أخذ حامض كربوكسيلي وتحويله الى كلوريد باستخدام SOCl<sub>2</sub> ومجرد تعريضها لمحلول الأمونيا المائي سيؤدي الى تكوين الأميد [94]. كما في المعادلة (20-1):



معادلة (20-1)

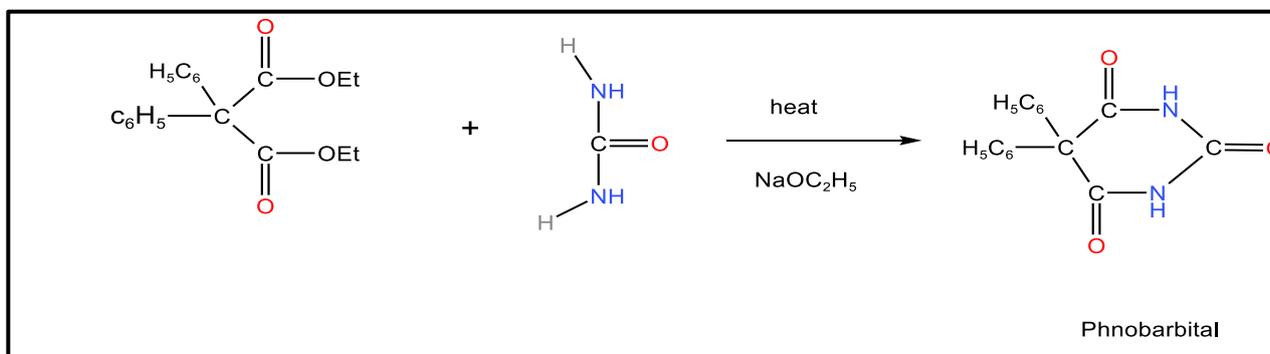


5- يمكن تحضير الأمايد من الكيتونات الحلقية حيث تحدث إعادة ترتيب من نوع Beckmann rearrangement عند تفاعل cyclohexanone مع  $\text{NH}_2\text{OH}$  ويتم معالجة الناتج بحامض الكبريتيك فينتج كابرو لاكتام [95]. كما في المعادلة (21-1):



معادلة (21-1)

6- يمكن تحضير نوع من مشتقات الأمايد يستعمل في المجال الطبي كمسكن للألم [96] كما في المعادلة (22-1):

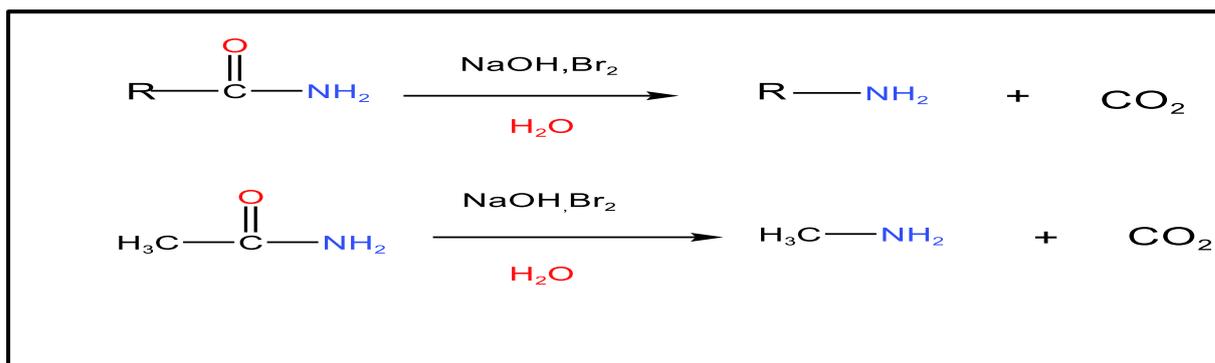


معادلة (22-1)

## Amide reactions

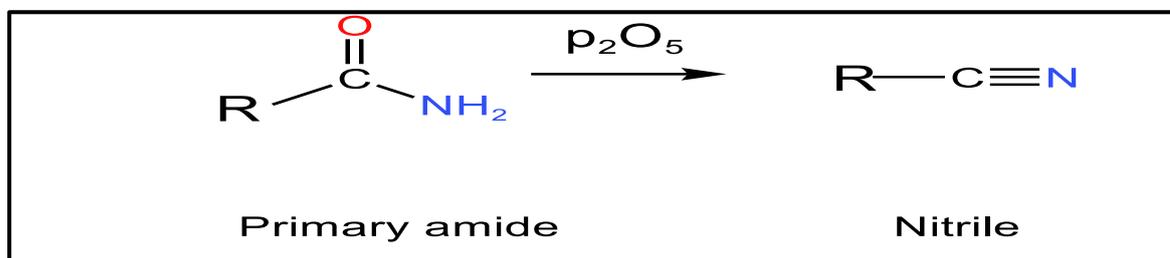
### 3-6-1 تفاعلات الأمايد

1- إعادة ترتيب هوفمان وكيرتس Hofmann and Curtius Rearrangement حيث يتم في هذا التفاعل إعادة ترتيب لمركب الأمايد لإنتاج أمين متناظر [97] كما في المعادلة (23-1):



معادلة (23-1)

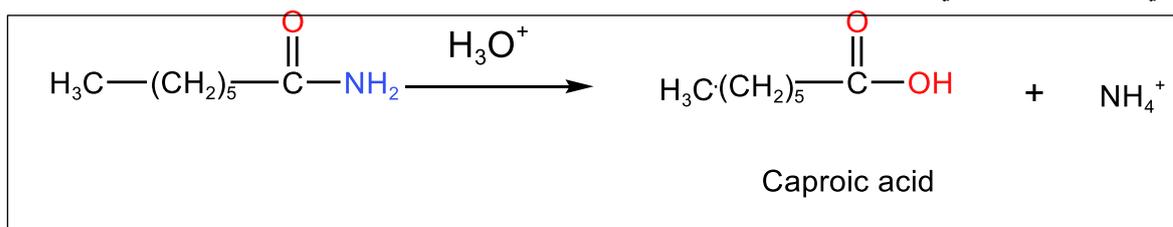
2- تحويل الأميدات الى نيتريل باستخدام كاشف التجفيف  $\text{P}_2\text{O}_5$  [98] كما في المعادلة (24-1):



معادلة (24-1)

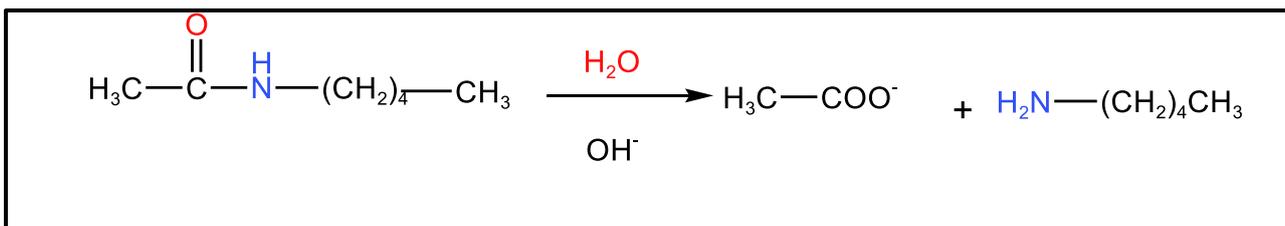
3- التحلل مائيا للاميدات في الوسطين الحامضي والقاعدي علما انها تحتاج الى ظروف خاصة للتحلل بسبب قلة نشاطها [99].

A- في الوسط الحامضي.



معادلة A(25-1)

B- في الوسط القاعدي



معادلة b(25-1)



4- تكاثف الاميدات مع الديهايد لإنتاج مركبات ثنائية الجزيئة [100] كما في معادلة (26-1):



R=alkyl group

معادلة (26-1)

## Tosylation

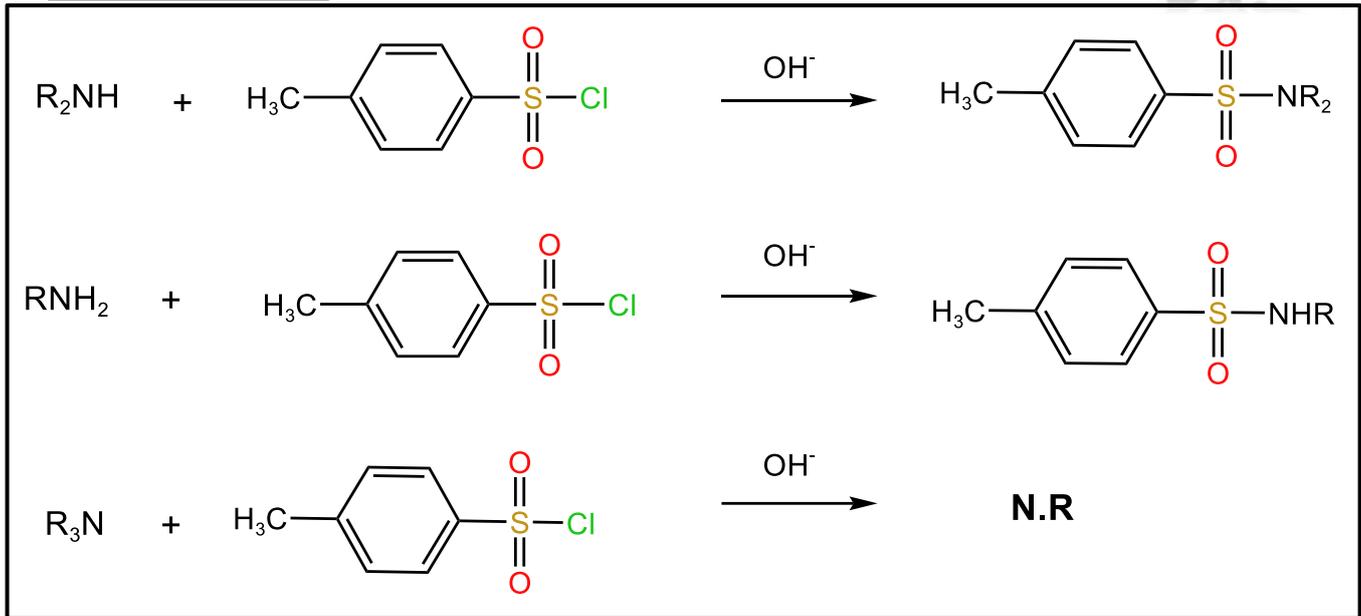
## 7-1 التوسلة

هو تفاعل عضوي يحدث على المركبات الأروماتية بحيث تحل مجموعة حامض السلفونيك الوظيفية محل ذرة هيدروجين على الحلقة الأروماتية ويستخدم هذا التفاعل على نطاق واسع في صناعة الأصبغة والعقاقير الدوائية [101] ويستخدم كاشف p-toluene sulfonyl chloride في المجال الصيدلاني في تصنيع عقار السلفا وعقار ميتسولفورون و يستخدم أيضا ككاشف تحليلي في تفاعلات إعادة الترتيب الجزيئي في التخليق العضوي [102].

## Reactions of Tosylation

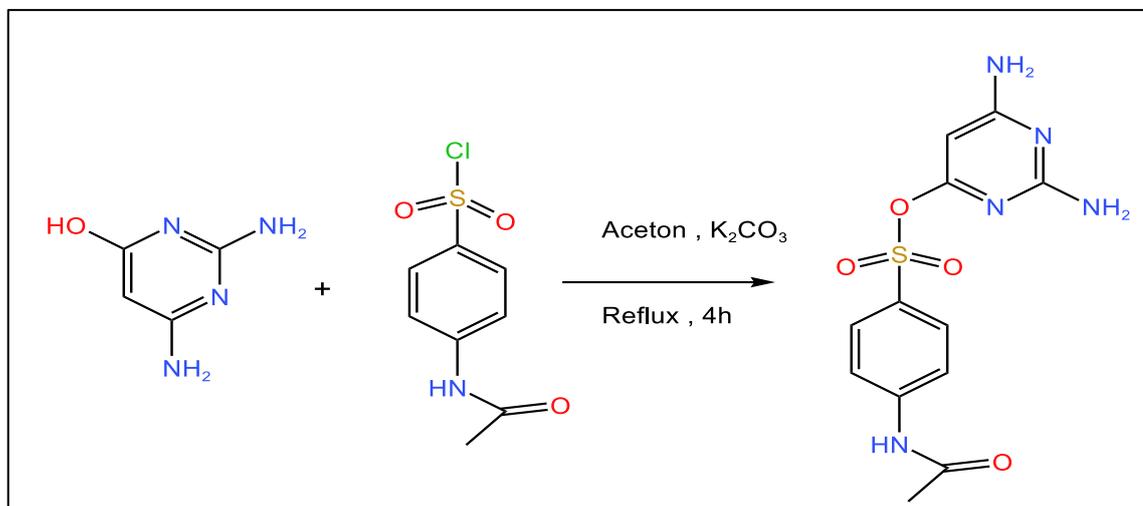
## 1-7-1 تفاعلات التوسلة

1- معاملة p-toluene sulfonyl chloride مع الامينات الأولية في كاشف هاينزبرك Hinsberg test يؤدي الى تكون N- سلفون أميد الذي ينوب في محلول مخفف من هيدروكسيد الصوديوم , اما الامينات الثانوية فتتفاعل أيضا مع الكاشف وتكون N- سلفون اميد غير ذائب , اما الامينات الثالثية لا تتفاعل مع الكاشف لهذا يستخدم هذا التفاعل للتمييز بين الامينات [103] . كما في معادلة (27-1):



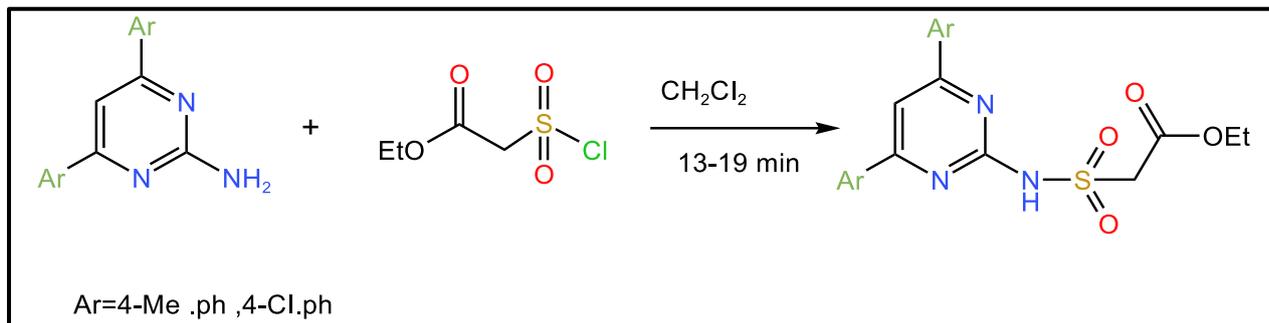
معادلة (27-1)

2- عند تفاعل 4-acetamidobenzenesulfonyl chloride مع 2,6-diaminopyrimidin-4-yl  
 بوجود مذيب الاسيتون ينتج مركب 4- 2,6-diaminopyrimidin-4-yl acetamidobenzenesulfonate [104].  
 كما في معادلة (28-1):



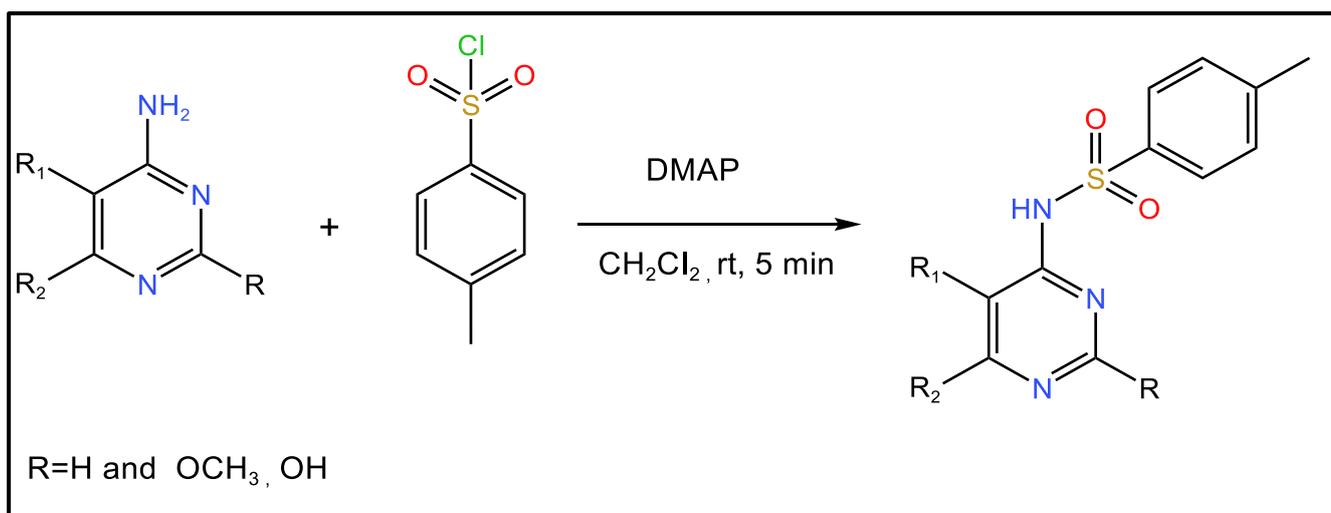
معادلة (28-1)

من تفاعل 4,6-diaryl-2-amino pyrimidine مع acetate sulfonyl chloride يحضر المركب  
 4,6-diaryl-2-ethylacetate sulfonyl amino pyrimidine بوجود كلوريد الميثيلين [105] كما  
 في معادلة (29-1):



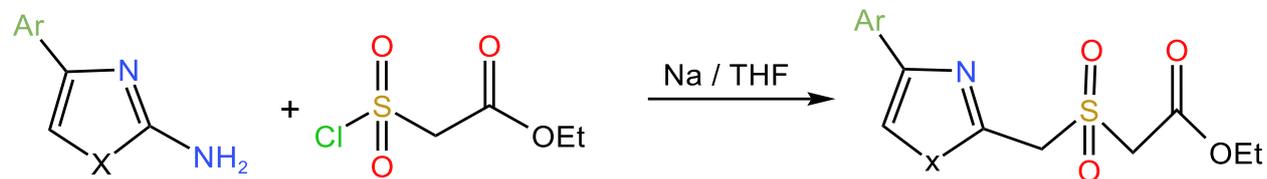
### معادلة (29-1)

تحضير بعض مشتقات التوسيلات (N-tosylated derivatives) من تفاعل 2,5,6-trialkyl-4- amino pyrimidine مع p-toluene sulfonyl chloride في وجود DMAP و كلوريد الميثيلين في درجة حرارة الغرفة [106] . كما في معادلة (30-1):



### معادلة (30-1)

تحضير السلفوناميدات من تفاعل 2-(chlorosulfonyl)acetate مع مركب أروماتي يحتوي مجموعة أمين في تركيبة بوجود Na/THF [107] وكما في معادلة (31-1):



x=O ,S ,NH  
Ar=4-MePh , 4-Cl Ph ,4-NO<sub>2</sub>Ph

### معادلة (31-1)

#### Biological activity of Tosylation

#### 2-7-1-1 الفعالية البايولوجية للتوسيلات

استعملت مركبات السلفوناميدات بشكل واسع بوصفها مضاد للبكتريا بنوعيتها كرام الموجبة (+ Gr) وكرام السالبة (- Gr) ومضاد للفطريات ومضاد للفايروسات ,واستعملت لحماية النباتات في الزراعة، ومبيدات للحشرات والاعشاب الضاره [108] ,كما استعملت في المجال الطبي كخافضة للحرارة، وعلاج التهاب المفاصل وعلاج السل , ومطهر ومعقم من الروائح والجراثيم , غير ان مركبات السلفوناميدات لها تاثيرات جانبية مثل فرط الحساسية واليرقان والغثيان وتاثير في الكلية ,كما استعملت في معالجة بعض أمراض الجهاز العصبي مثل مرض النسيان (الزهايمر) وفي معالجة السرطان [109].



## Aim of the study

## 8-1 الهدف من الدراسة

تهدف هذه الدراسة الى تحضير بعض مشتقات مجموعة الامين ذات الفعالية البايولوجية والدوائية المتوقعة من خلال إحلال مجموعة البنزوايل او التوسايل محل بروتونات مجموعة الأمين المرتبطة بحلقة الفينيل العائدة لبعض مركبات الأوكسوبيريميدين والثايوبيريميدين والبايرازولين , وتشخيصها طيفياً بواسطة مطيافيات الاشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي ومطيافية الكتلة .



## الفصل الثاني

المواد وطرائق العمل

**The Materials and  
The Methods**



## Chemicals

## 1-2 المواد الكيميائية

تم الحصول على المواد المستخدمة من شركات مختلفة و تمت تنقية بعضها للحصول على درجة عالية من النقاوة كما هو مبين في الجدول (1-2):

الشركة المنتجة	المواد الكيميائية
Scharlau	Ethanol absolute 99% Methanol
ROMIL	Petroleum ether 60-80 °C Ethyl acetate 99%
Aldrich	Hydrazine hydrate 80% Aminoacetophenone
TCI	4-Chlorobenzaldehyde 99% 4-Nitrobenzaldehyde 98%
Analytical Reagent	Urea Thiourea Sodium hydroxide 97%
J.T.Baker	Acetone
Fluorochem	4-Toluene sulfonyl chloride 4-Bromobenzaldehyde 99%
Merk	Pyridine 80%
ALPHA	1,4 Dioxne

## Technologies and The

## 2-2 تقنيات و الأجهزة المستخدمة

### Instruments

### Melting Point

### 2.2.1 جهاز قياس درجة الانصهار

قيست درجات الانصهار للمركبات التي تم تحضيرها بواسطة جهاز (Hot-stage - Gallen kamp) وتم التعبير عنها بالدرجة المئوية (°C) وتمت القياسات في قسم الكيمياء /كلية العلوم / جامعة ميسان .

### Thin Layer Chromatography

### 2.2.2 كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة



## الفصل الثاني: المواد وطرق العمل

تم إجراء TLC بأستخدام هلام السليكا على لوح الالمنيوم المطلي مسبقا من Merck سمك هذا الطبقة 2mm وحيث استخدمت هذا التقنية لمتابعة سير التفاعل وتم التطهير بواسطة ضوء الاشعة فوق البنفسجية .

### 2.2.3 جهاز الاشعه تحت الحمراء

#### Fourier Transform Infrared Spectra

تم قياس أطياف FT-IR للمركبات المحضرة على شكل قرص KBr بمدى يتراوح بين  $4000\text{ cm}^{-1}$  - (400) باستخدام جهاز Shimadzu IR affinity في مركز BPC-Analysis بغداد -العراق وتم قياس هذا الامتصاصات الاتساعية بوحدة  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2.2.4 جهاز الرنين النووي المغناطيسي Spectra Nuclear Magnetic Resonance

تم تسجيل جميع اطياف  $^1\text{H-NMR}$  و  $^{13}\text{C-NMR}$  في قسم الكيمياء -كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة البصرة بأستخدام مطيافية Bruker DRX -400 (ألمانيا) وتم استخدام  $\text{DMSO-d}_6$  كمذيب بينما تم استخدام TMS كمعيار داخلي , وتم قياس الازاحات الكيماوية بوحدة جزء لكل مليون (ppm) .

### 2.2.5 جهاز مطيافية الكتلة Mass Spectrometer

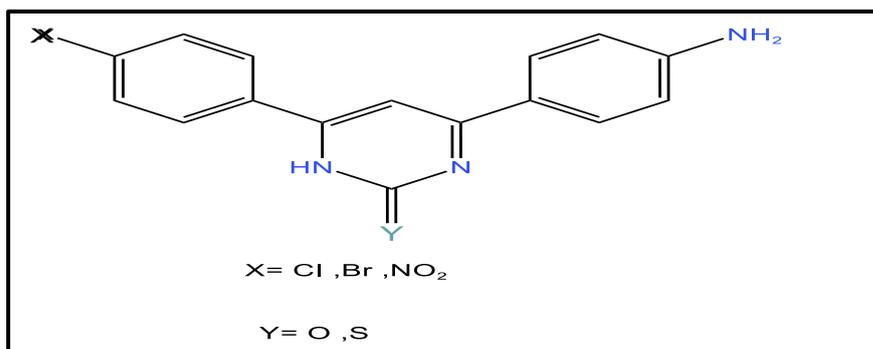
سجلت أطياف الكتلة للمركبات المحضرة بجهاز نوع Agilent Tenchnology (HP) Model 5973 وبتقنية (EI) عند طاقة الكترونية (70 ev) في جامعة طهران -كلية العلوم في جمهورية ايران الاسلامية .

## Preparative Methods

## 2.3 طرائق التحضير

### 2.3.1 تحضير

4(6-(4-substituted phenyl) -2-substituted -1,2,dihydropyrimidine-4-yl aniline (A-F) [107]



حضرت المركبات (A-F) من تفاعل :



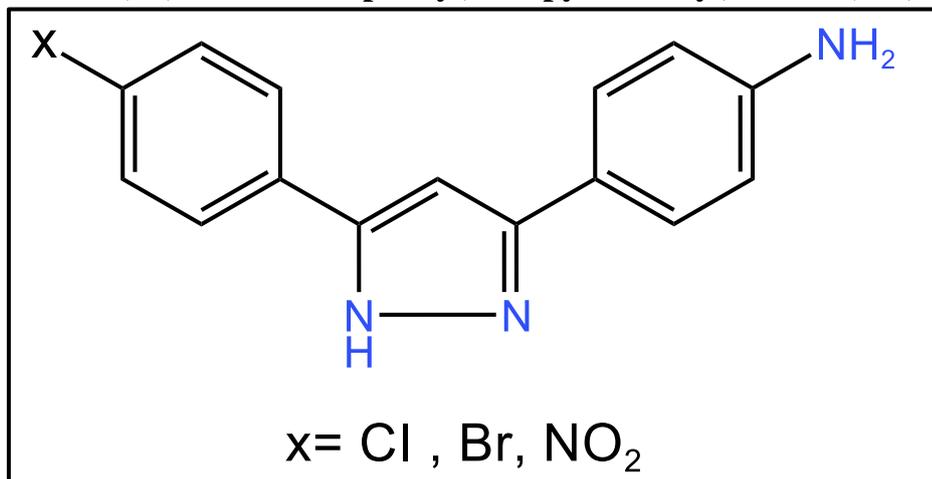
## الفصل الثاني: المواد وطرق العمل

4- amino acetophenone (2mmol) مع 4-substituted benzaldehyde (2mmol) بوجود اليوريا او ثايويوريا (3mmol), وتم مزج هذا المواد سويا في ورق دائري وأضافة (0.2g NaOH في 50 ml water) الى المزيج مع التحريك المستمر, سخن المزيج عند  $70^{\circ}\text{C}$  واستمر التفاعل لمدة 24 ساعة, حيث تمت متابعة التفاعل بواسطة تقنية TLC

(petroleum ether 3: 1 ethylacetat) لحين انتهائة, بعد اكتمال التفاعل تم إيقاف التسخين, ترك المزيج ليبرد الى درجة حرارة المختبر, وبعد الترشيح تم الحصول على مواد صلبة تم غسلها بالماء المقطر و تركت لتجف, اعيدت بلورة الراسب الناتج بواسطة الايثانول.

### 2.3.2 تحضير

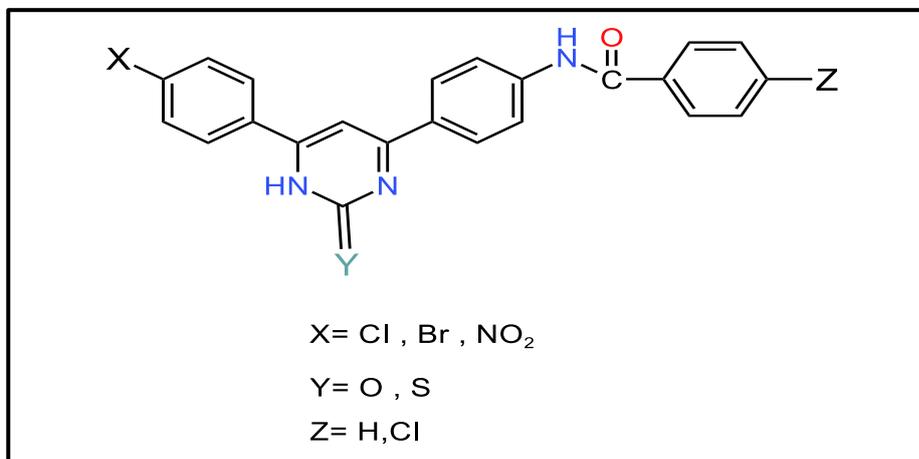
#### 4-substituted-N 4-(5-(4-substitutedphenyl)-1H-pyrazol-3-yl)aniline (G-I) [108]



حضرت المركبات (G-I) من تفاعل :

4- amino acetophenone (2mmol) مع 4-substituted benzaldehyde (2mmol) بوجود الهيدرازين المائي (3mmol), وتم مزج هذا المواد سويا في ورق دائري وأضافة (0.2g NaOH في 50 ml water) الى المزيج مع التحريك المستمر, سخن المزيج عند  $70^{\circ}\text{C}$  واستمر التفاعل لمدة 24 ساعة, حيث تمت متابعة التفاعل بواسطة تقنية TLC (petroleum ether 3: 1 ethylacetat) لحين انتهائة, بعد اكتمال التفاعل تم إيقاف التسخين, ترك المزيج ليبرد الى درجة حرارة المختبر, وبعد الترشيح تم الحصول على مواد صلبة, تم غسلها بالماء المقطر و تركت لتجف, اعيدت بلورة الراسب الناتج بواسطة الايثانول.

**4-substituted-N-(4-(6-(4-substitutedphenyl)-2-substituted-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide (N1-N6 , N10-N15) [109]**

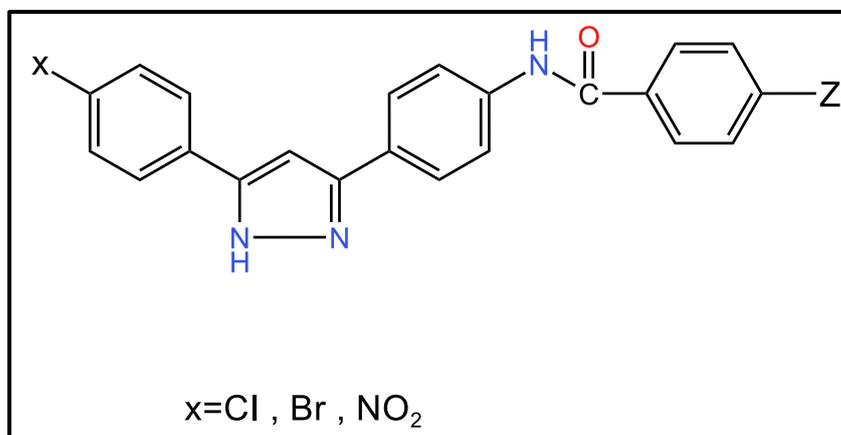


تحضير المركبات (N15-N10 و N6-N1) :

تم مزج (1mmol) من مركبات ( F-A ) مع Benzoyl chloride( 1mmol) او p-chloro Benzoyl chloride في المذيب 1,4-Dioxan , عمل تصعيد ارجاعي (reflux) لهذا المزيج ولمدة 24ساعة , تم متابعة التفاعل بواسطة وضع ورقة عباد الشمس على فوهة المكثف حيث ان ظهور اللون الأحمر يدل على حدوث التفاعل وتحول اللون الأحمر الى الاصفر وهذا يعني اكتمال التفاعل بالاضافة الى باستخدام تقنية TLC (petroleum ether 6:1 ethyl acetate) , بعد اكتمال التفاعل سكب المزيج على ثلج فنلاحظ تكون راسب , ثم يرشح الراسب , و يغسل بماء مقطر بارد, ثم يترك ليجف , ومن ثم تعاد بلورته بواسطة الايثانول .

**2.3.4 تحضير**

**4-substituted-N-(4-(5-(4-substitutedphenyl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)benzamide ((N7-N9 , N16-N18) [110]**



Z=H, Cl

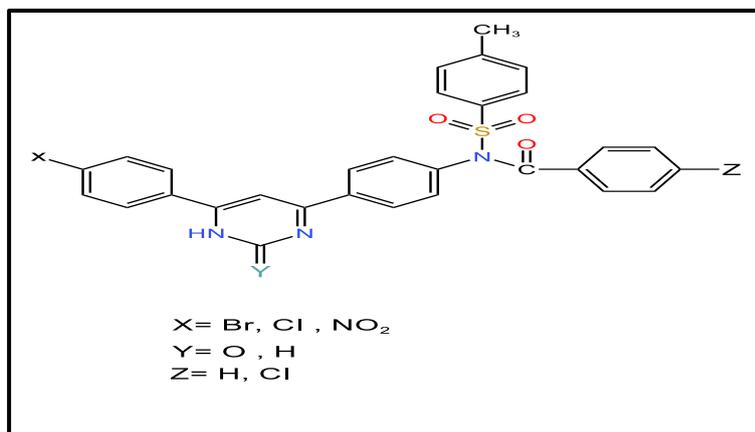


### تحضير المركبات (N9-N7 و N18-N16) :

تم مزج (1mmol) من مركبات (I-G) مع Benzoyl chloride (1mmol) أو p-chloro Benzoyl chloride في المذيب 1,4-Dioxan , يصعد المزيج ولمدى 24 ساعة , تم متابعة التفاعل بواسطة وضع ورقة عباد الشمس على فوهة المكثف حيث ان ظهور اللون الأحمر يدل على حدوث التفاعل وتحول لونها الأحمر الى الاصفر هذا يعني اكتمال التفاعل بالاضافة الى باستخدام تقنية T.L.C (petroleum ether 6:1 ethyl acetate) , بعد اكتمال التفاعل سكب المزيج على ثلج فنلاحظ تكون راسب , ثم يرشح الراسب , و يغسل بماء مقطر بارد, ثم يترك ليجف , ومن ثم تعاد بلورته بواسطة الايثانول .

### 2.3.5 تحضير

#### 4-substituted -N-(4-(6-(4-substituted phenyl)-2-substituted -1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)-N-tosylbenzamide (B1-B6) [111]

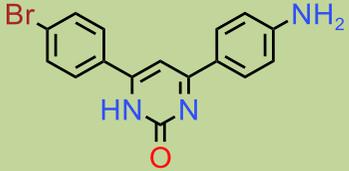
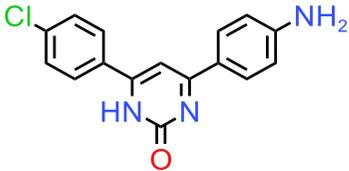
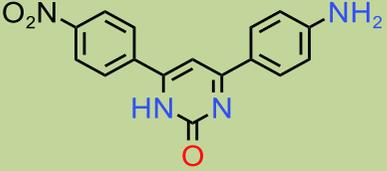


### تحضير المركبات (B6-B1) :

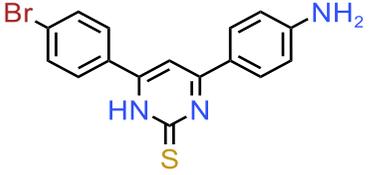
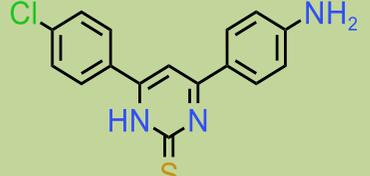
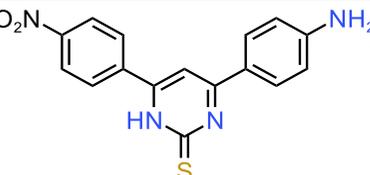
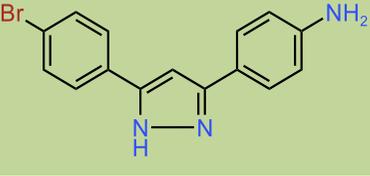
تم مزج مولات متساوية من المركبات (N15, N6, N5, N4, N3, N2) (0.01mol) مع 4-toluene sulfonyl chloride (0.01mol) في 20ml من البريدين , ثم عمل تصعيد ارجاعي (reflux) على حمام مائي لمدة اربع ساعات , تم متابعة التفاعل بواسطة تقنية T.L.C (Petroleum ether 2 :1 ethyl acetate) , بعد التأكد من انتهاء التفاعل تم تبريد المزيج التفاعل الى درجة حرارة الغرفة , بعد ذلك تم سكب المزيج في ماء بارد مثلج فتكون راسب تم ترشيحه ثم غسل بالماء المقطر وجفف , ثم إعيدت بلورة الناتج بواسطة الايثانول .



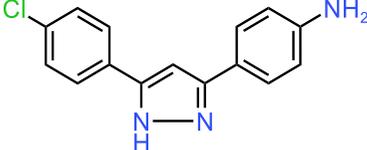
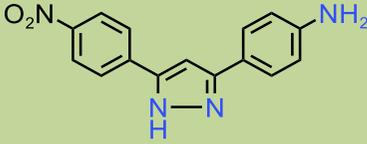
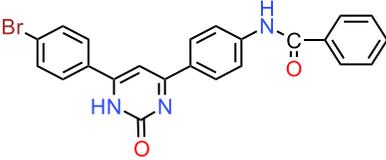
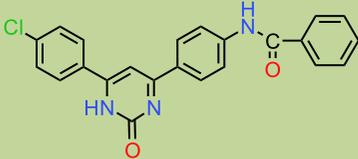
الجدول (2-2) : بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة .

Comp Symbol	Nomenclature	Structural formula	Molecular formula	M.P	Yield %	Color
A	4-(4-aminophenyl)-6-(4-bromophenyl)pyrimidin-2(1H)-one		C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> OBrN <sub>3</sub>	156-159	82	Yellow
B	4-(4-aminophenyl)-6-(4-chlorophenyl)pyrimidin-2(1H)-one		C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> OCIN <sub>3</sub>	158-160	72	Yellow
C	4-(4-aminophenyl)-6-(4-nitrophenyl)pyrimidin-2(1H)-one		C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	206-208	90	Dark orange



D	4-(4-aminophenyl)-6-(4-bromophenyl)pyrimidine-2(1H)-thione		$C_{16}H_{12}BrN_3S$	147-149	80	Pale yellow
E	4-(4-aminophenyl)-6-(4-chlorophenyl)pyrimidine-2(1H)-thione		$C_{16}H_{12}ClN_3S$	148-150	88	Pale yellow
F	4-(4-aminophenyl)-6-(4-nitrophenyl)pyrimidine-2(1H)-thione		$C_{16}H_{12}O_2N_4S$	200-202	96	Pale brown
G	4-(5-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)aniline		$C_{15}H_{12}BrN_3$	208-210	66	Pale yellow

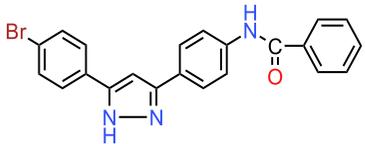
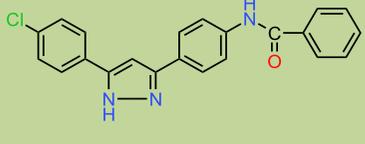
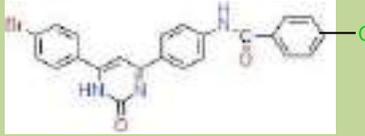


H	4-(5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)aniline		$C_{15}H_{12}ClN_3$	218-220	70	Pale yellow
I	4-(5-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)aniline		$C_{15}H_{12}O_2N_4$	232-235	83	Brown
N1	N-(4-(6-(4-bromophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide		$C_{23}H_{16}O_2BrN_3$	233-230	76	Yellow
N2	N-(4-(6-(4-chlorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide		$C_{23}H_{16}O_2ClN_3$	227-225	89	Yellow

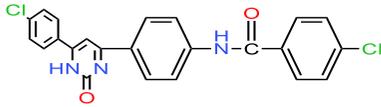
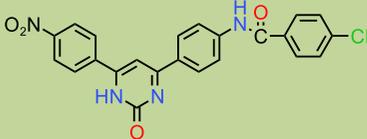
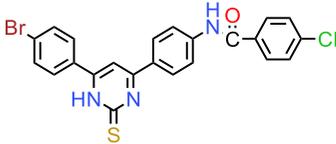
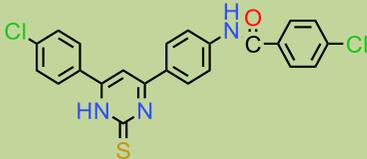


N3	N-(4-(6-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide		$C_{23}H_{16}O_4N_4$	242-240	94	Orange
N4	N-(4-(6-(4-bromophenyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamid		$C_{23}H_{16}OBrN_3S$	232-230	88	Yellow
N5	N-(4-(6-(4-bromophenyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide		$C_{23}H_{16}OCIN_3S$	228-225	59	Yellow
N6	N-(4-(6-(4-nitrophenyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide		$C_{23}H_{16}O_3N_4S$	241-239	80	Orange



N7	N-(4-(5-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)benzamide		$C_{22}H_{16}OBrN_3$	246-244	48	Pale yellow
N8	N-(4-(5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)benzamide		$C_{22}H_{16}OCIN_3$	213-211	66	White
N9	N-(4-(5-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)benzamide		$C_{22}H_{16}O_3N_4$	247-245	68	Pale yellow
N10	N-(4-(6-(4-bromophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)-4-chlorobenzamide		$C_{23}H_{15}O_2BrClN_3$	229-227	30	White

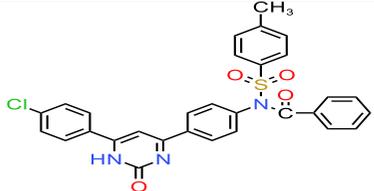
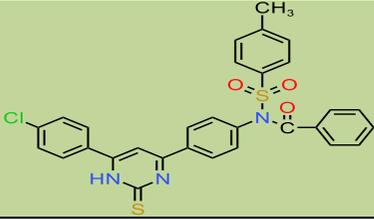
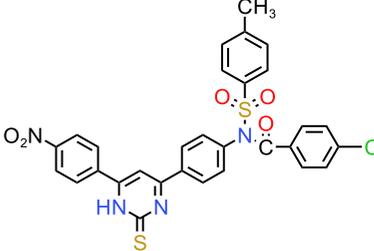


N11	4-chloro-N-(4-(5-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)benzamide		$C_{23}H_{15}O_2Cl_2N_3$	235-233	77	White
N12	4-chloro-N-(4-(6-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide		$C_{23}H_{15}O_4ClN_4$	205-202	60	Pale brown
N13	N-(4-(6-(4-bromophenyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)-4-chlorobenzamide		$C_{23}H_{15}OBrClN_3S$	223-220	85	Yellow
N14	4-chloro-N-(4-(6-(4-chlorophenyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide		$C_{23}H_{15}OCl_2N_3S$	212-210	73	Yellow

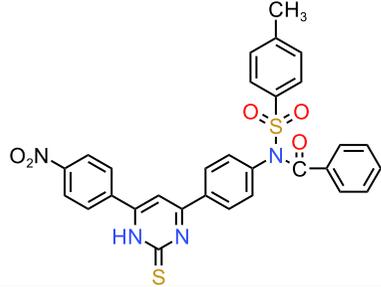
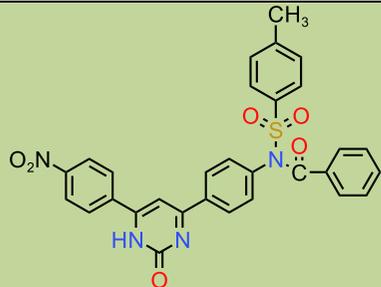
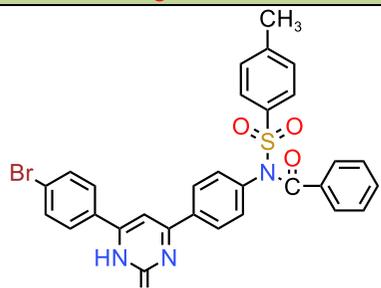


N15	4-chloro-N-(4-(6-(4-nitrophenyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide		$C_{23}H_{15}O_3ClN_4S$	238-236	76	Yellow
N16	N-(4-(5-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-4-chlorobenzamide		$C_{22}H_{15}OBrClN_3$	246-242	84	White
N17	4-chloro-N-(4-(5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)benzamide		$C_{22}H_{15}OCl_2N_3$	269-267	68	White
N18	4-chloro-N-(4-(5-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)benzamide		$C_{22}H_{15}O_3ClN_4$	284-282	78	Pale orange



B1	N-(4-(6-(4-chlorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)benzamide		$C_{30}H_{21}O_6ClN_4S$	320-323	80	White
B2	N-(4-(6-(4-chlorophenyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)-N-tosylbenzamide		$C_{30}H_{22}O_3ClN_3S_2$	337-334	79	Pale yellow
B3	4-chloro-N-(4-(6-(4-nitrophenyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)-N-tosylbenzamide		$C_{30}H_{21}O_5ClN_4S_2$	360-363	86	White



B4	N-(4-(6-(4-nitrophenyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)-N-tosylbenzamide		$C_{30}H_{22}O_5N_4S_2$	390-392	50	Pale brown
B5	N-(4-(6-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)-N-tosylbenzamide		$C_{30}H_{22}O_6N_4S$	387-389	68	Pale yellow
B6	N-(4-(6-(4-bromophenyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)phenyl)-N-tosylbenzamide		$C_{30}H_{22}O_3BrN_3S_2$	344-346	55	Yellow



## Biological Activity

## 2-4 الفعالية البايولوجية

### 1-4-2 الفعالية التنشيطية (تحديد أقطار التنشيط)

ان الوسط الزراعي المستخدم (nutrient agar) تم تعقيمه بواسطة جهاز الاوتوكليف وبعد أنتهاء عملية التعقيم تم تبريد الوسط وصب في أطباق بلاستيكية بحجم (18-20) ml لكل طبق وتركت الأطباق الى ان جفت تماما. تم تحضير العالق البكتيري باستخدام العزلات المشخصة في مركز بحوث الغذاء - بغداد - العراق . تم تنشيط العزلات البكتيرية بحيث يكون تركيز الخلايا  $10^8 \mu\text{g/L}$  حسب طريقة ماكفرلاند [112].

تم نقل (0.1ml) من العالق البكتيري الى الوسط الزراعي حيث تم عمل فرش الحصيرة بواسطة swab لكل نوع من انواع البكتيريا , بعد ذلك تم عمل حفر (wells) بواسطة ثاقب فليني (corkborer) بقطر 0.6 cm , ثم وضع حجم (0.1 ml) من كل تركيز من تراكيز المركبات المحضرة (N2 , N5 N6, N8 , N12 , N14 , N15 , B2) في الحفرة المخصصة له وهكذا الحال مع التراكيز الأخرى لكل نوع من نوعي البكتيريا المستخدمة (*Staphylococcus aureus* و *E. coli*).

تم نقل الاطباق المزروعة الى الحاضنة وبدرجة  $37^\circ\text{C}$  لمدة 24 ساعة وبعدها تم قياس اقطار التنشيط . [113] كما في الشكل (2-1):

الشكل (2-1) : الأطباق المزروعة لتحديد أقطار التنشيط





تم اجراء الفحص باستخدام microtiter plate مقعرة تحتوي 96 حفرة وفق الخطوات التالية [114]:

1- اضافة 100 ميكرو لتر من وسط Muller-Hinton broth بتركيز مضاعف من الحفرة رقم 1 إلى الحفرة رقم 12.

2- تم وضع  $100\mu\text{g/L}$  من محلول (N2,N15,N8 N14,N5,N6,N12,B2) تركيز (10 ميكروجرام / مل) في الحفرة رقم 1 وخلطه جيداً مع الوسط.

3- تم نقل 100 ميكرو لتر من الخليط في الحفرة الأولى إلى الحفرة الثانية باستخدام micropipette معقمة و تم خلطه جيداً, وبعدها تم نقل 100 ميكرو لتر من الخليط من الحفرة الثانية إلى الحفرة الثالثة وتم خلطه جيداً. واستمر هذا التخفيف التسلسلي حتى الحفرة العاشرة . وأخيراً، تمت إزالة 100 ميكرو لتر من الحفرة العاشرة والتخلص منها. أصبح التركيز النهائي (N2,N15,N8 ,N14,N5,N6,N12,B2) إلى نصف التركيز الأصلي في كل حفرة.

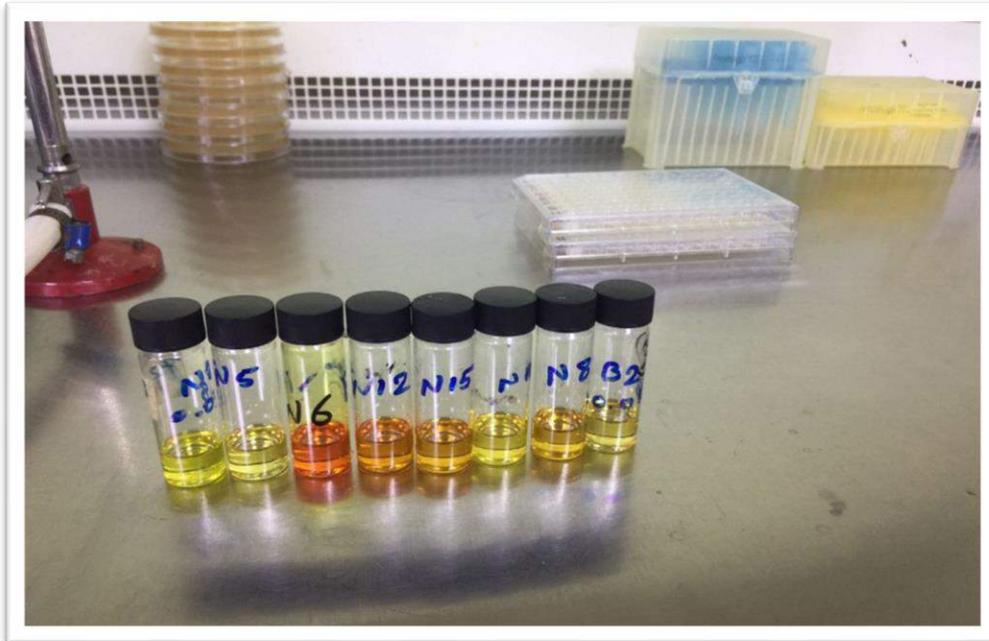
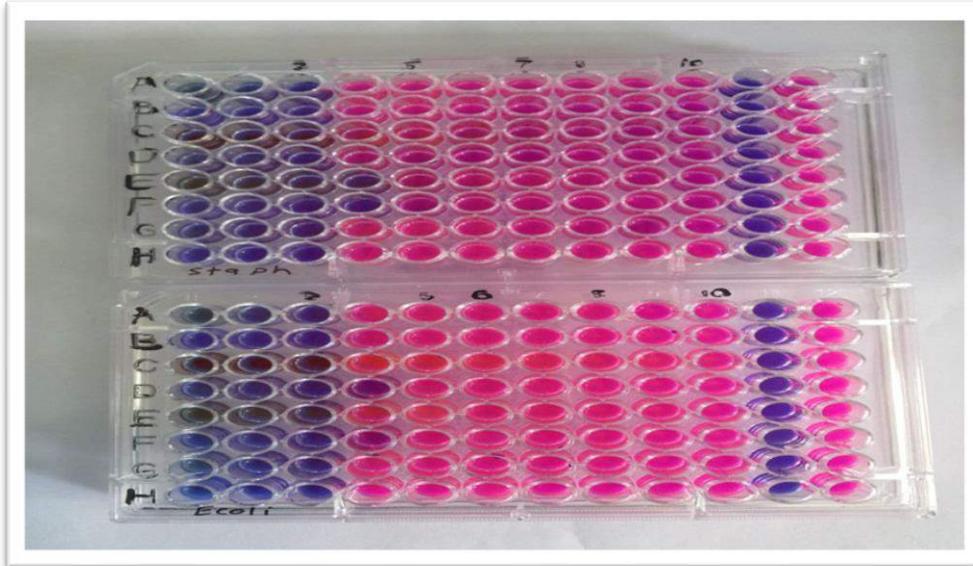
4- تركت الحفرة رقم 11 دون اضافة مادة (control negative).

5- تم ترك الحفرة رقم 12 دون إضافة (N2,N15,N8 ,N14,N5,N6,N12,B2) (control positive).

تم إضافة 10 ميكرو لتر من العالق البكتيري المخفف (ماكفار لاند) بتركيز ( $0.5\mu\text{g/L}$ ) للحفرة من 1-12, بعدها تحضن ليلة كاملة عند درجة حرارة 37 مئوية, ثم إضافة 30 ميكرو ليتر من محلول Resazurin بتركيز 0.015 إلى جميع الحفر وتحضن عند 37 درجة مئوية لمدة 4 ساعات أخرى وتسجل التغييرات في اللون (من الأزرق إلى الوردي).



ويعتبر التركيز قبل تغير اللون هو التركيز المثبط الأدنى، كما هو في الشكل (2-2) و (3-2)





# الفصل الثالث

## النتائج و المناقشة

### *The Results and The Discussion*



## Reactions and Mechanisms

## 1. التفاعلات والميكانيكات

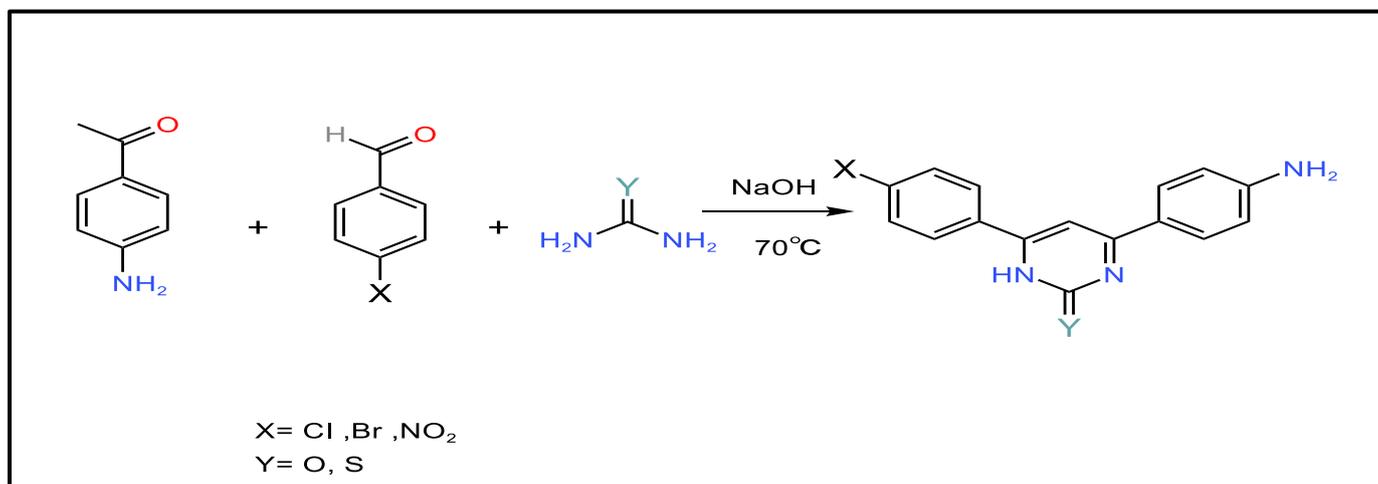
### 3.1.1 تحضير الاوكسوبيريميدينات والثيوبيريبيديينات

#### Preparation of Oxypyrimidines and Thiopyrimidines

تم تحضير الاوكسوبيريميدينات A-C والثيوبيريبيديينات D-G من تفاعل 4-amino acetophenone مع 4-substituted benzaldehyde مع اليوريا او الثيوريا في وسط قاعدي .

#### General reaction

#### التفاعل العام



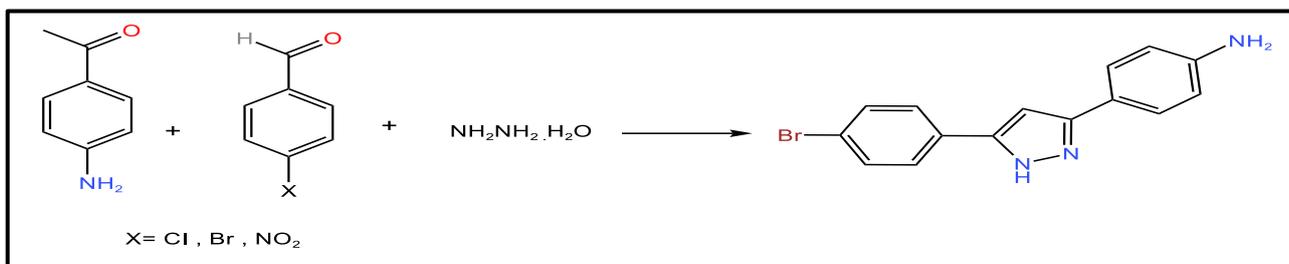
#### Preparation of Pyrazolines

#### 3.1.2 تحضير البايرازولينات

تم تحضير مشتق البايرازولين من تفاعل 4-amino acetophenone مع 4-benzaldehyd substituted مع الهيدرازين المائي .

#### General reaction

#### التفاعل العام



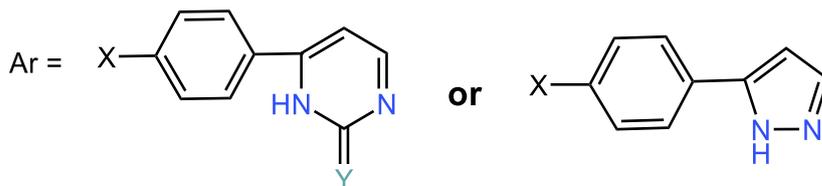
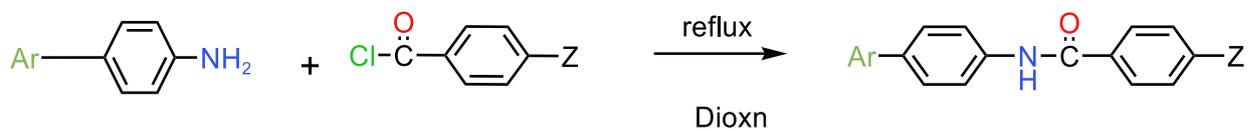


### 3.1.3 تحضير مشتقات البنزولة Preparation of Benzylated derivatives

تم تحضير المشتقات (N18-N1) من تفاعل المركبات (I-A) مع Benzoyl chlorid بوجود المذيب 1,4-Dioxn .

#### General reaction

#### التفاعل العام

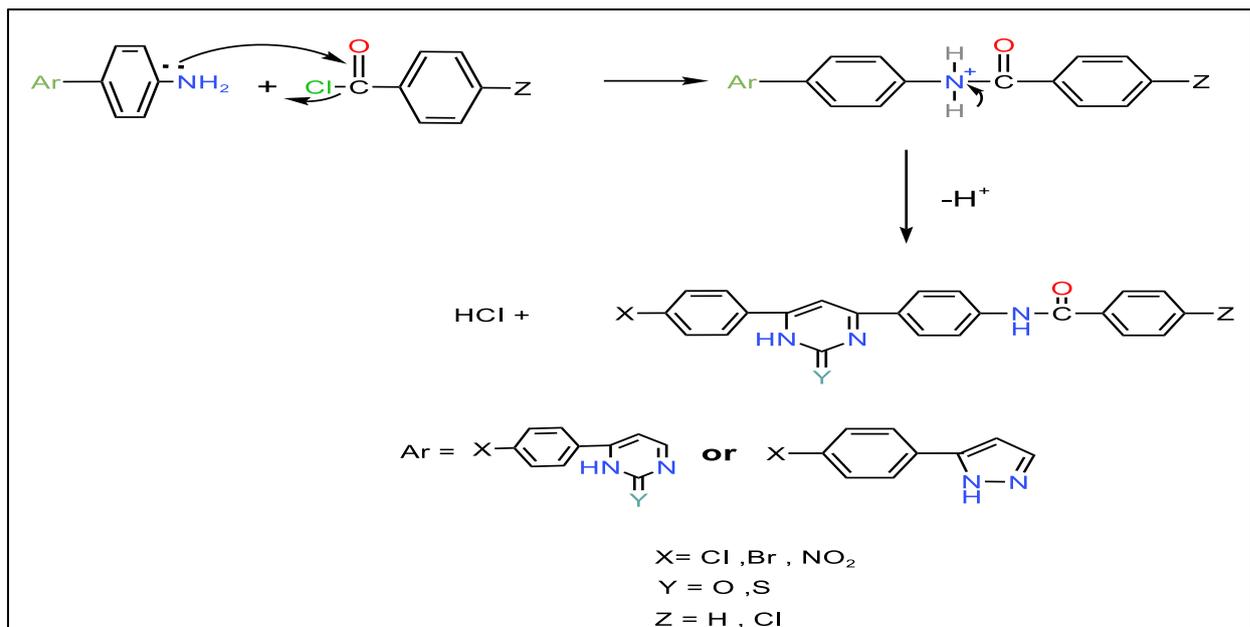


X = Cl, Br, NO<sub>2</sub>

Y = O, S

Z = H, Cl

#### ميكانيكية التفاعل :





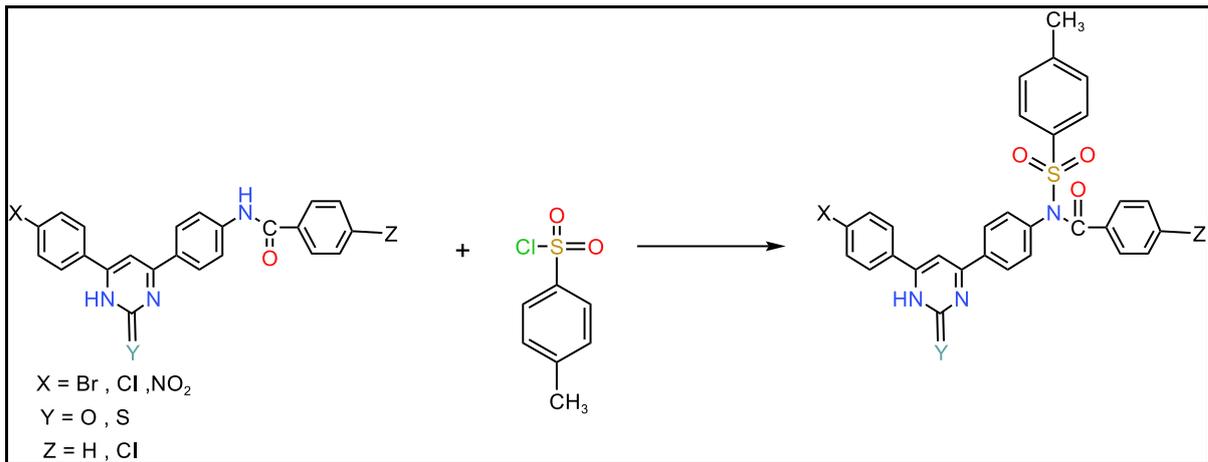
### Preparation of tosylate derivatives

### 3.1.4 تحضير مشتقات التوسيلات

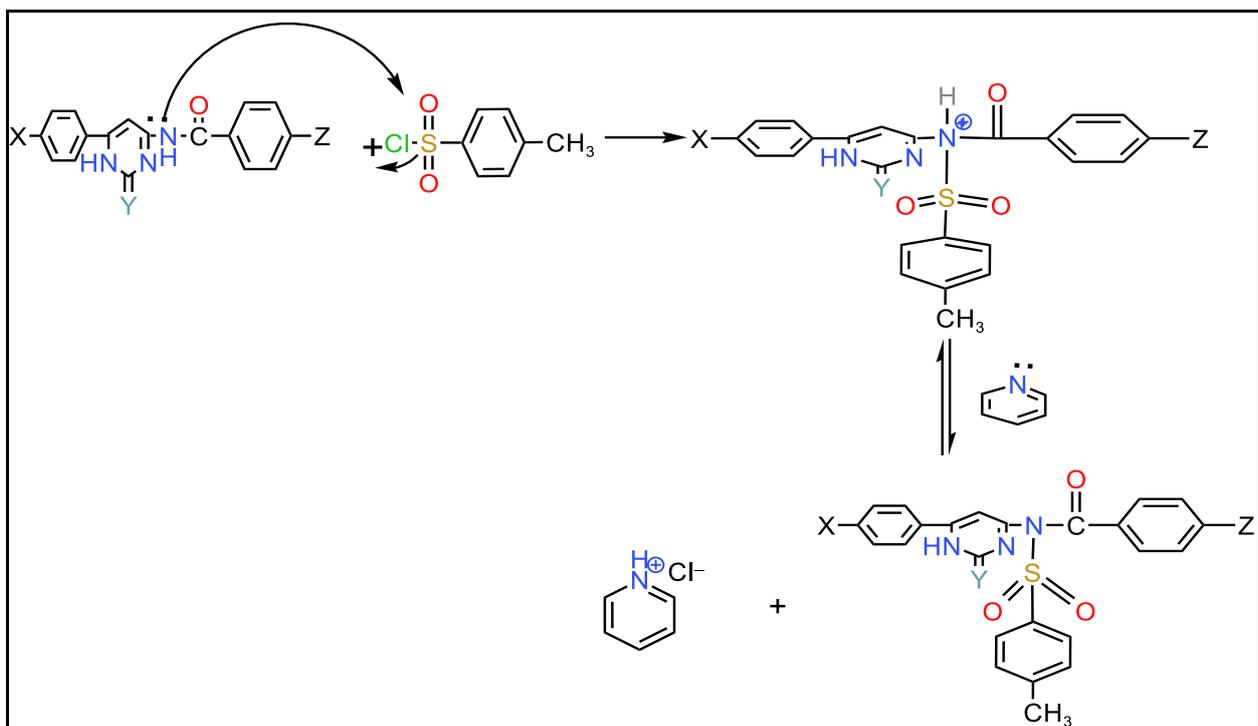
حضرت مشتقات توسيلات من تفاعل مولات متساوية من (N3-N6 ,N12 ,N15) مع P-toluene sulfonyl chlorid بوجود مذيب البريدين .

#### General reaction

#### التفاعل العام



#### ميكانيكية التفاعل :





## 3.2 تشخيص المركبات المحضرة

### Characterization of the prepared compounds

#### 3.2.1 تشخيص المركبات الأولية

ان المواد الأولية (I-A) شخضت بواسطة عدد من القياسات الفيزيائية وهي تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ودرجة الانصهار بالإضافة الى التقنيات الطيفية وهي مطيافية الاشعة تحت الحمراء (IR) ومطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ( $^1\text{H-NMR}$ ) ومطيافية الرنين النووي المغناطيسي للكربون-13 ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) .

أن أطياف تحت الحمراء للمواد الأولية كما موضح في جدول (3-1) والاشكال (3.1- 3.8). أظهرت ثمانية حزم هي (3279.21-3476.22) و(3213.41-3286.70) و(3043.67-3109.25) و(1627.35-1670.92) و(1573.91-1627.92) و(1589.34-1519.91) و(1288.45-1392.46) و(1010.70-1107.14) و تعود الى الاهتزازات الاتساعية للمجاميع ( $\text{NH}_2$  و  $\text{NH}$  و  $\text{C-H}$  الاروماتية و  $\text{C=O}$  و  $\text{C=N}$  و  $\text{C=C}$  و  $\text{C-N}$  و  $\text{S=O}$ ) على التوالي .

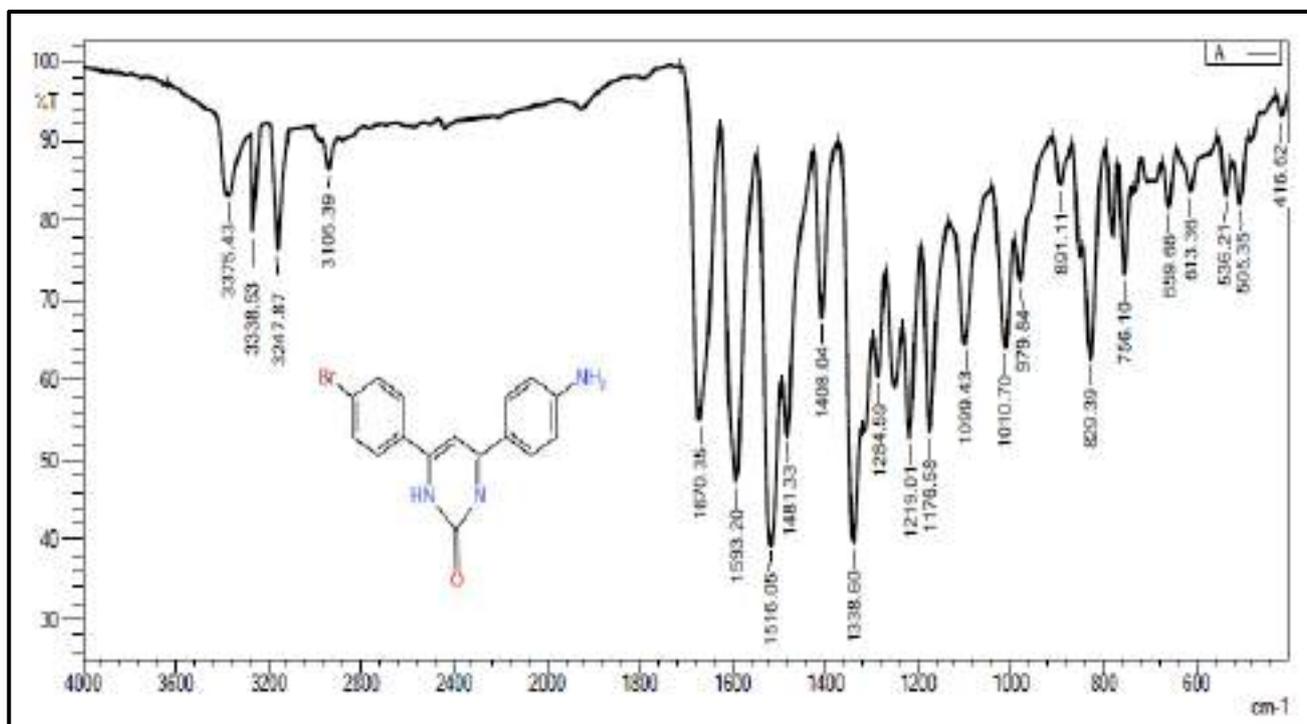
جدول (3.1) : قيم الترددات الاتساعية بوحدة  $\text{cm}^{-1}$  للمواد الاولية (I-A)

Comp. No.	Symbol	$\text{V}^- (\text{-NH}_2)$ (m)	$\text{V}^- (\text{NH-C=O})$	$\text{V}^- (\text{C-H Aromatic})$	$\text{V}^- (\text{C=O})$	$\text{V}^- (\text{C=N})$	$\text{V}^- (\text{C=C})$	$\text{V}^- (\text{NH-C=S})$	(C-N) $\text{V}^-$
1	A	3375.43 3338.53	3247.87 s	3105.39 w	1670.35 m	1593.20 s	1516.05 s		1338.60 S
2	B	3456.44 3336.85	3213.41 m	3043.67 w	1627.92 m	1573.91 m	1546.91 m		1342.46 S
3	C	3456.44 3336.85	3213.41 m	3047.53 w	1627.92 s	1600.92 s	1570.06 s		1342.46 S
4	D	3456.44 3336.85	3213.41 m	3043.67 m		1600.92 m	1573.91 159691 m	1130.29 S	1392.46 M
5	E	3483.44 3383.14	3232.70 m	3059.10 m		1635.64 1585.49 m	1562.34 1504.48 s	1107.14 S	1338.60
6	F	3468.10 3379.29	3221.65 m	30109.25 m		1627.92 s	1600.92 s	1172.72 m	1342.46 m

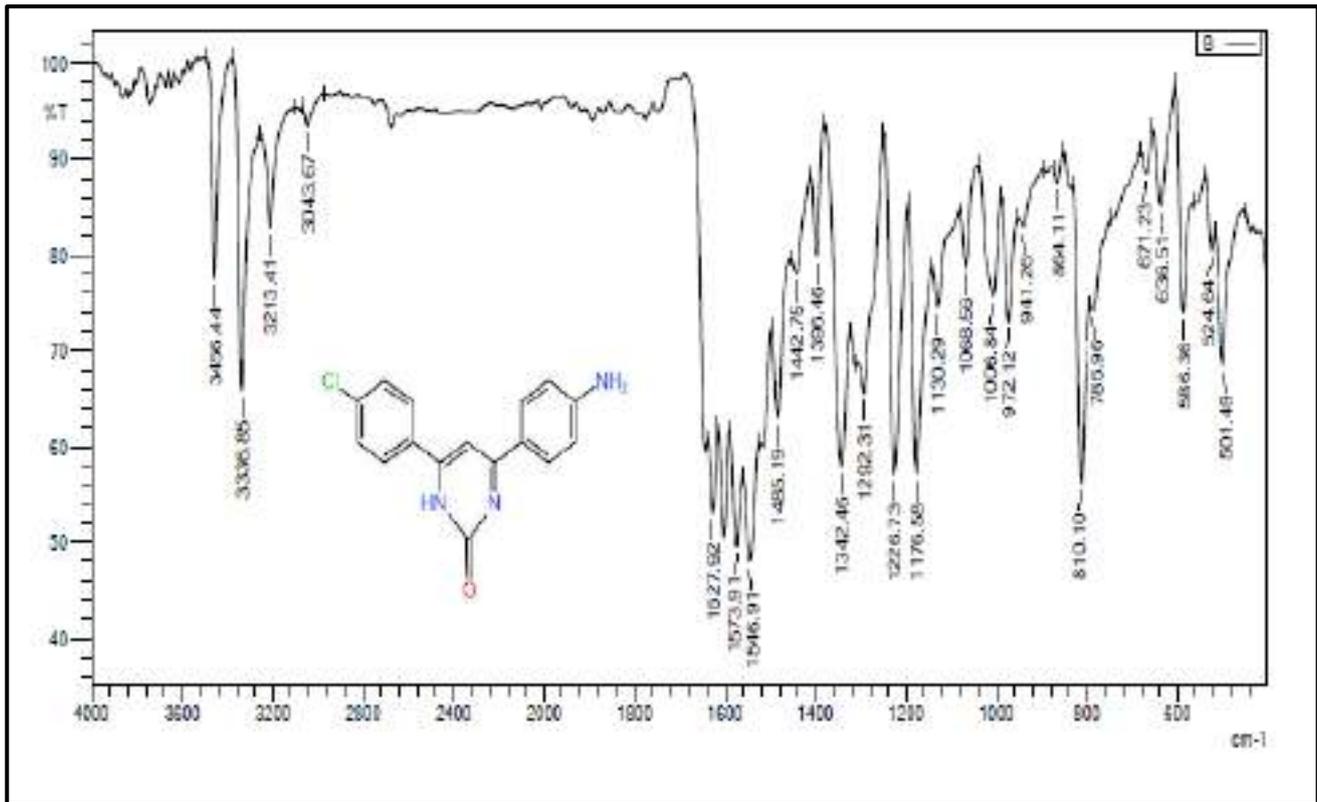


Comp. No.	Symbol	V <sup>-</sup> (-NH <sub>2</sub> ) (m)	V <sup>-</sup> (NH-C=O)	V <sup>-</sup> (C-H Aromatic)	V <sup>-</sup> (C=O)	V <sup>-</sup> (C=N)	V <sup>-</sup> (C=C)	V <sup>-</sup> (NH-C=S)	(C-N) V <sup>-</sup>
7	G	3468.01 3379.29	3277.53 m	3109.25 w		1593.20 m	1519.91 m		1342.46 M
8	H	3376.22	3353.55 m	3047.53 m		1624.06 m	1589.34 s		1311.59 S
9	I	3394.72 3369.62	3286.70 w	3078.39 3043.67 w		1624.06 m	1585.99 m		1396.46 m

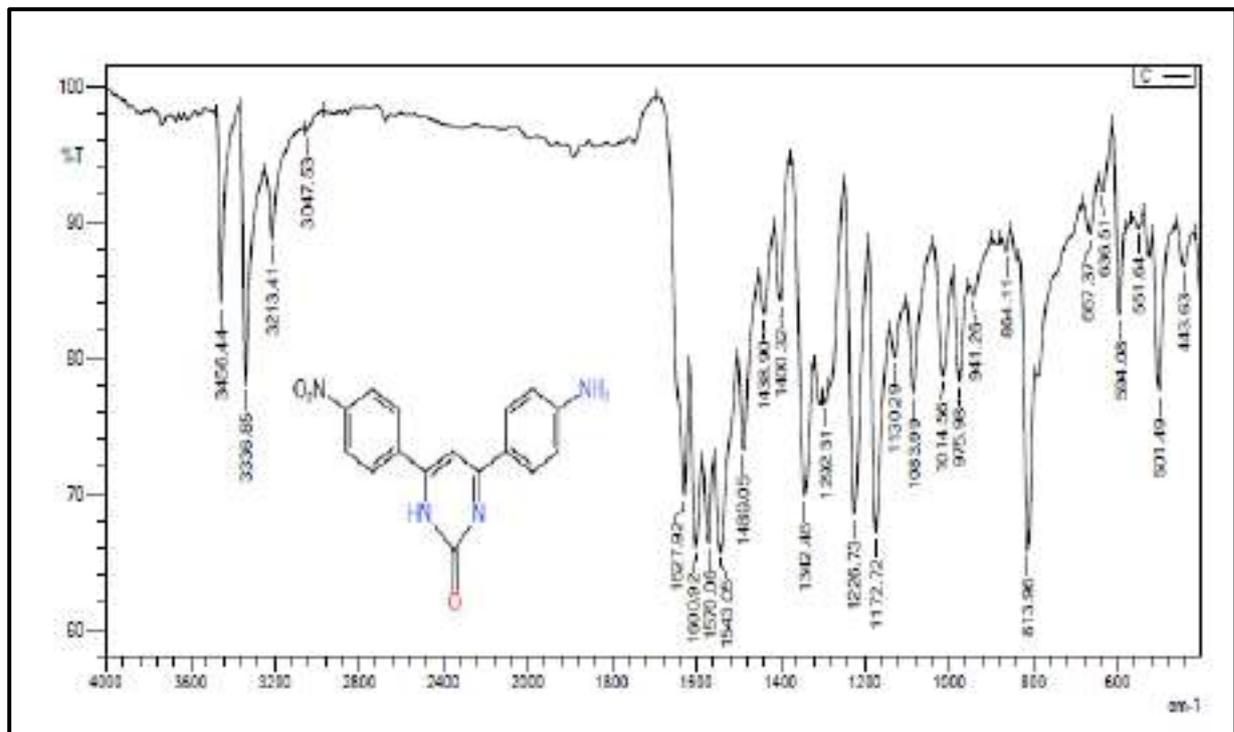
s → strong, w → weak, m → medium



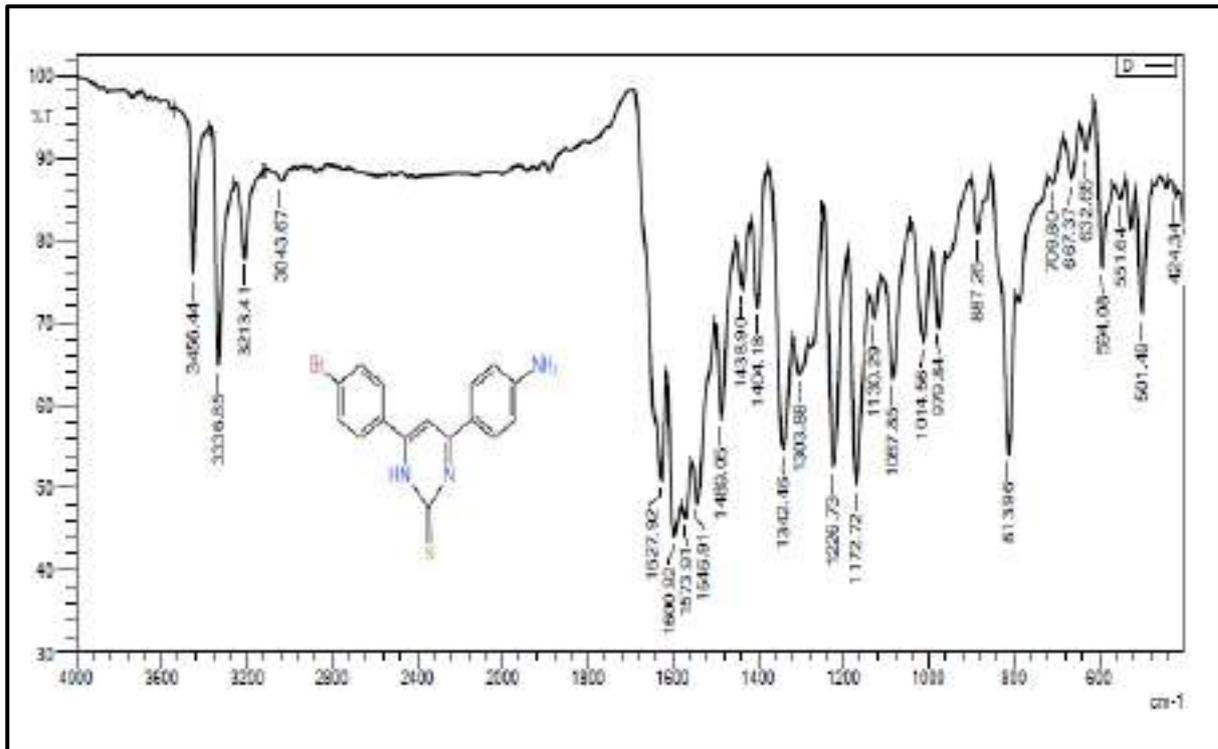
الشكل (3.1): طيف تحت الحمراء للمركب (A)



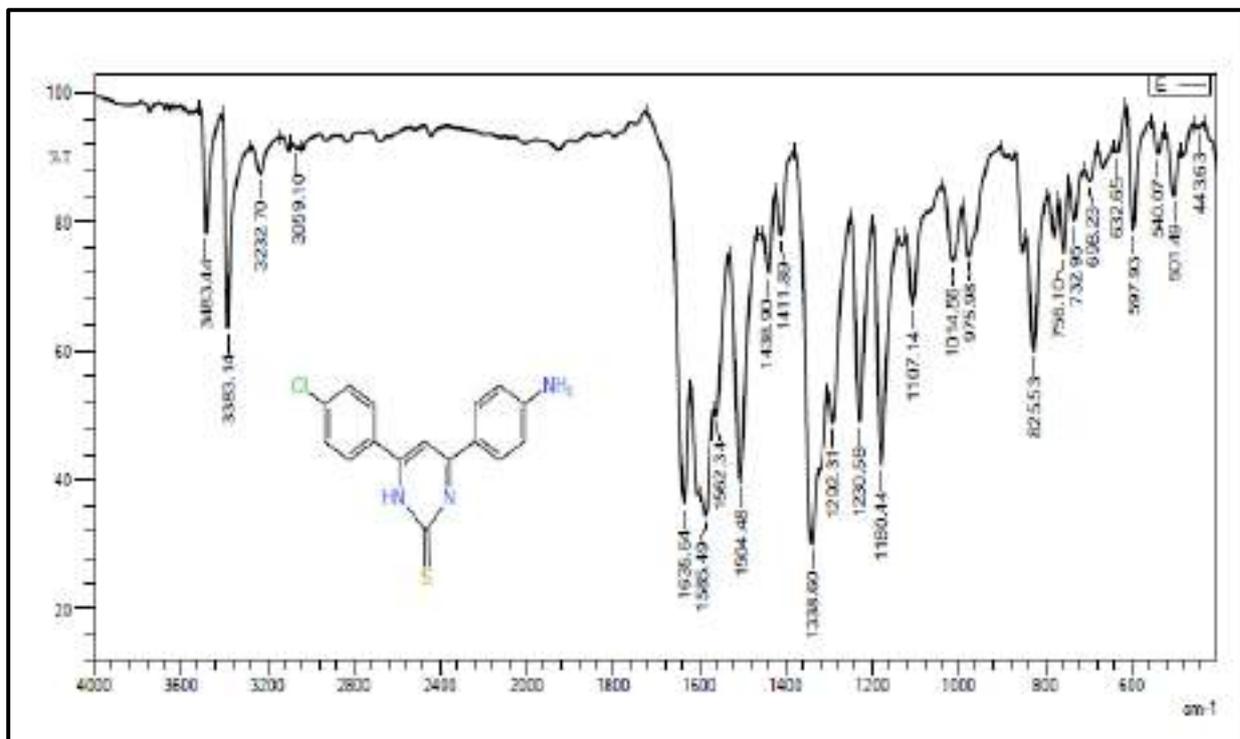
الشكل (3.2) : طيف تحت الحمراء للمركب (B)



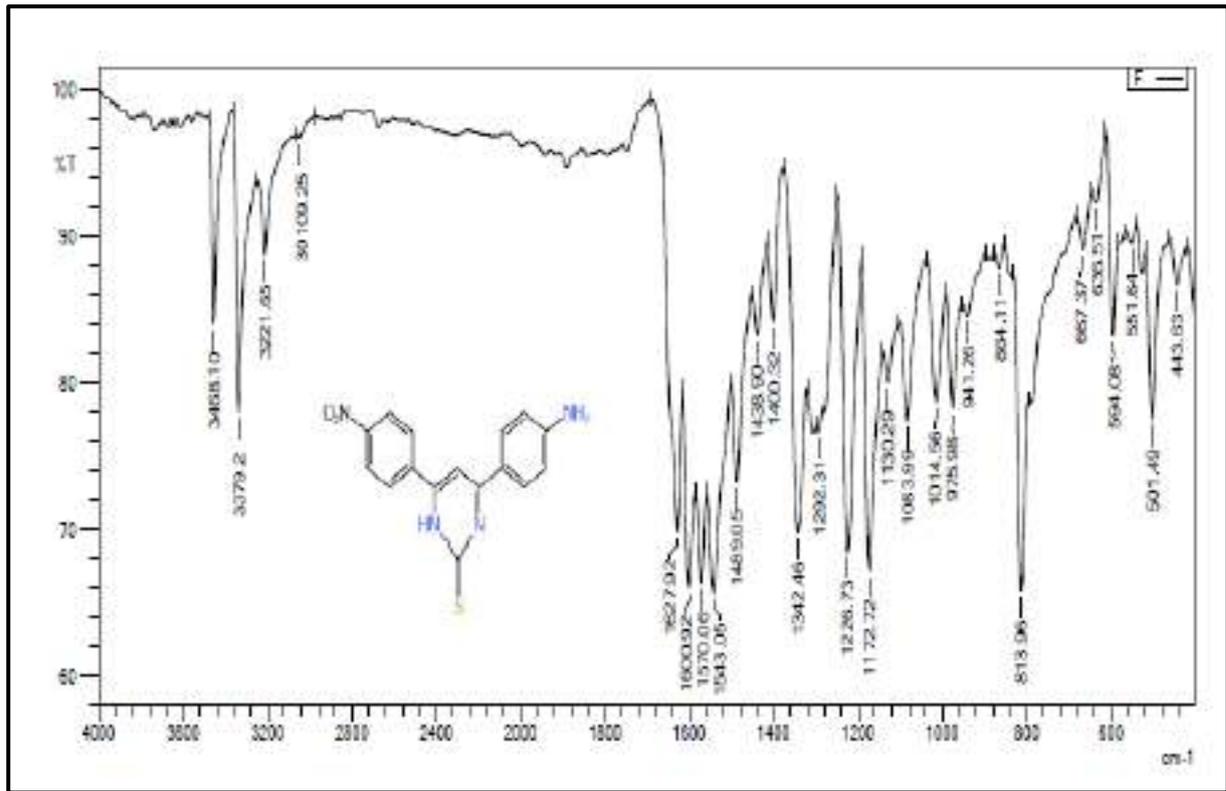
الشكل (3.3) : طيف تحت الحمراء للمركب (C)



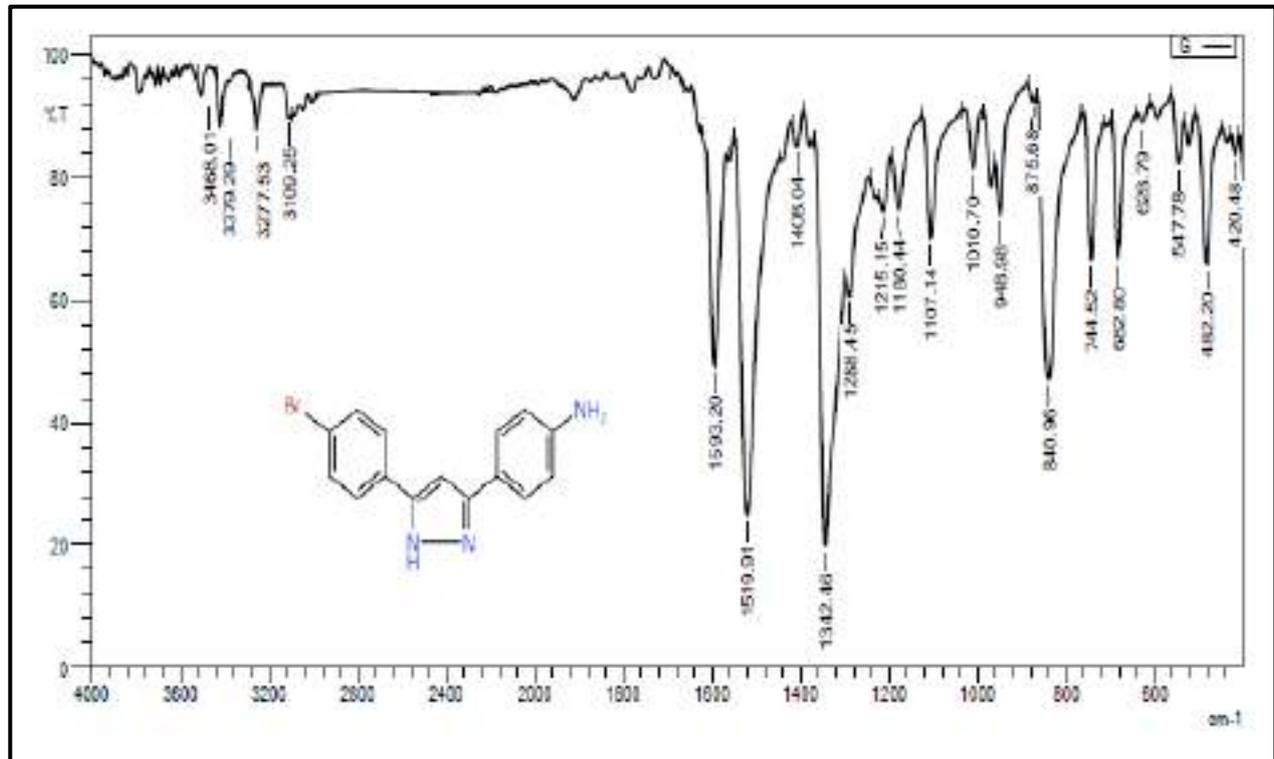
الشكل (3.4) : طيف تحت الحمراء للمركب (D)



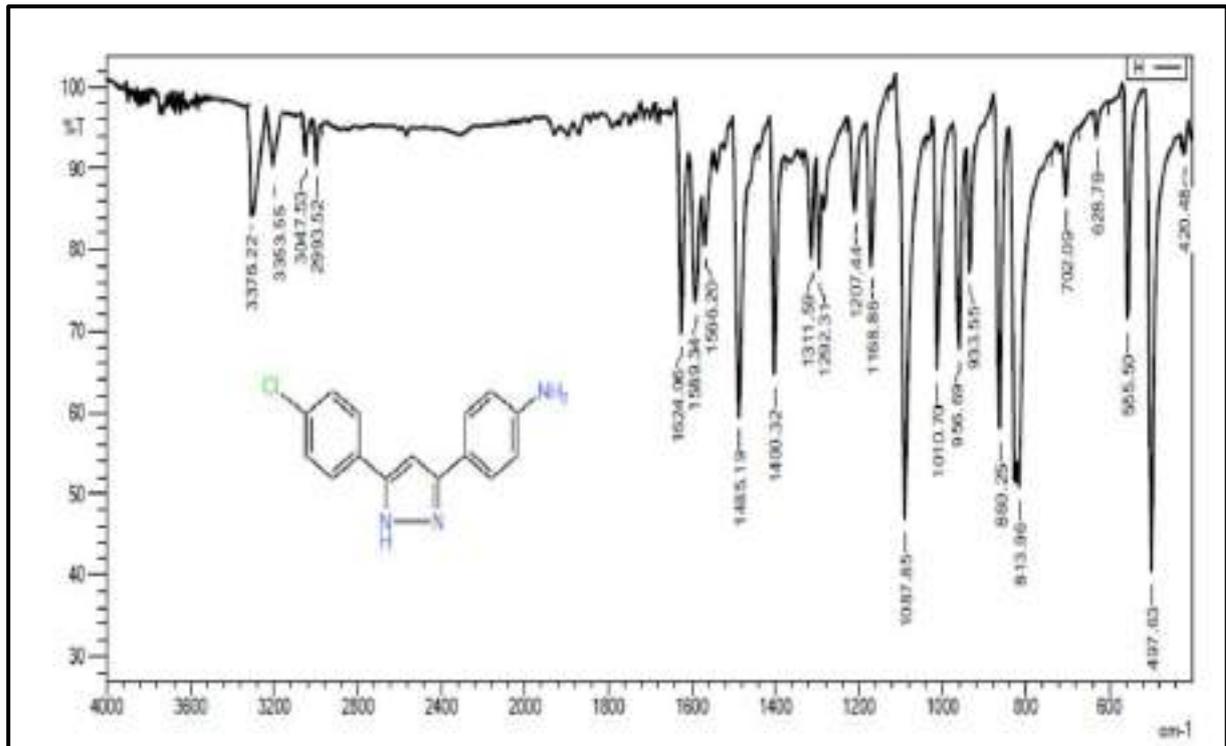
الشكل (3.5) : طيف تحت الحمراء للمركب (E)



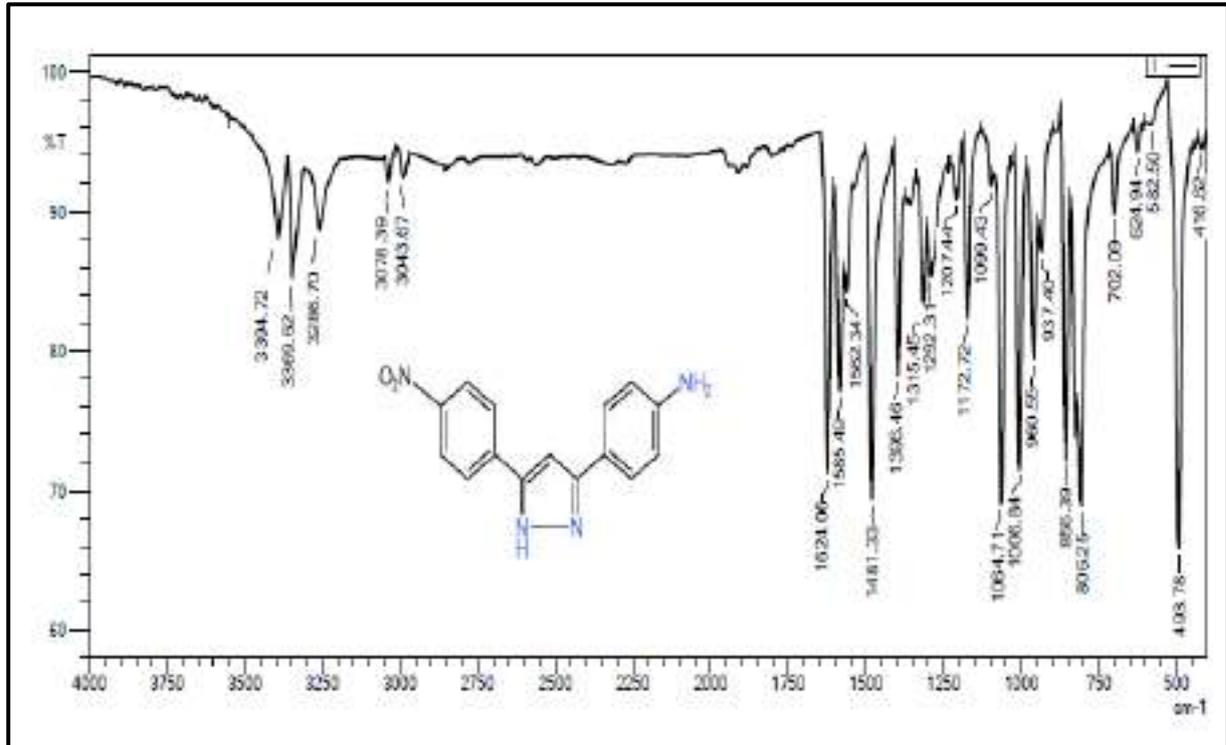
الشكل (3.6): طيف تحت الحمراء المركب (F)



الشكل (3.7): طيف تحت الحمراء المركب (G)



الشكل (3.8) : طيف تحت الحمراء للمركب H



شكل (3.9) : طيف تحت الحمراء للمركب (I)

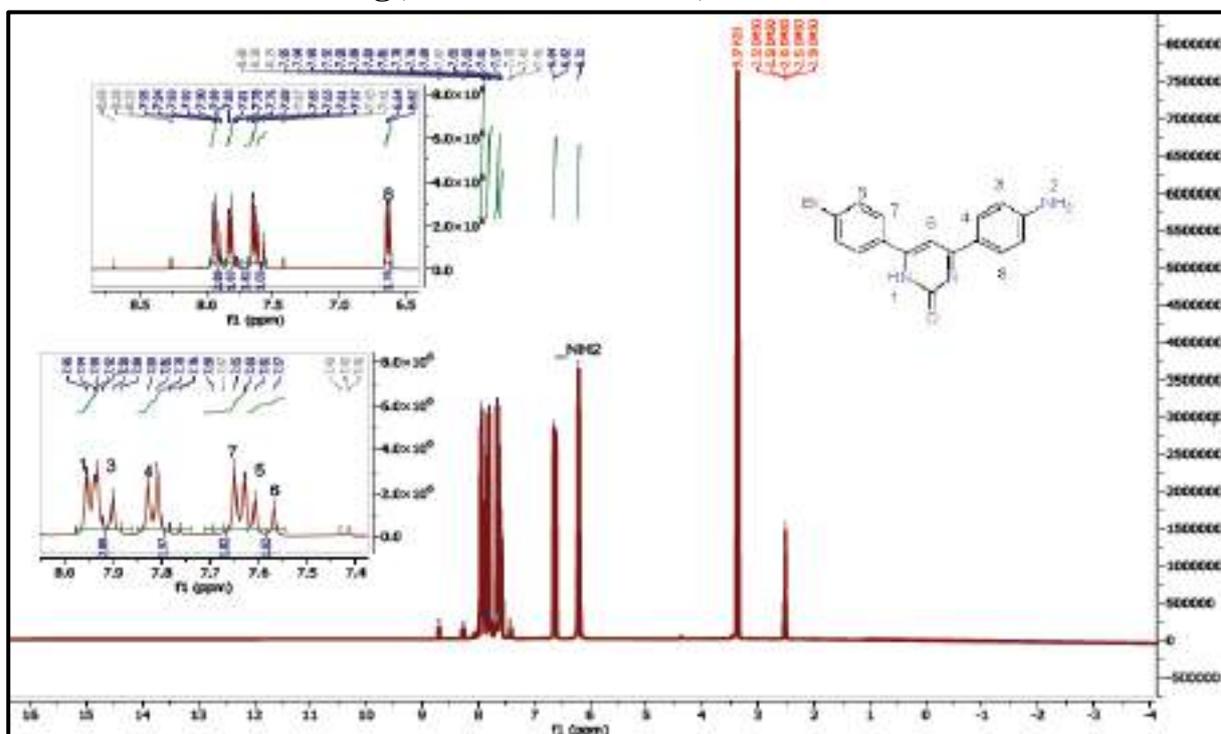


اما أطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون لهذه المركبات فانها أعطت ثلاث إشارات رنينية كما هو مبين في جدول (3.2) والاشكال (3.9-3.17) وان مديات هذا الإشارات هي (6.65-6.11) و (-6.56-7.90) و (8.54-7.0) التي تمثل مجاميع (NH<sub>2</sub> و C-H الحلقية غير المتجانسة و C-H الاروماتية) على التوالي .

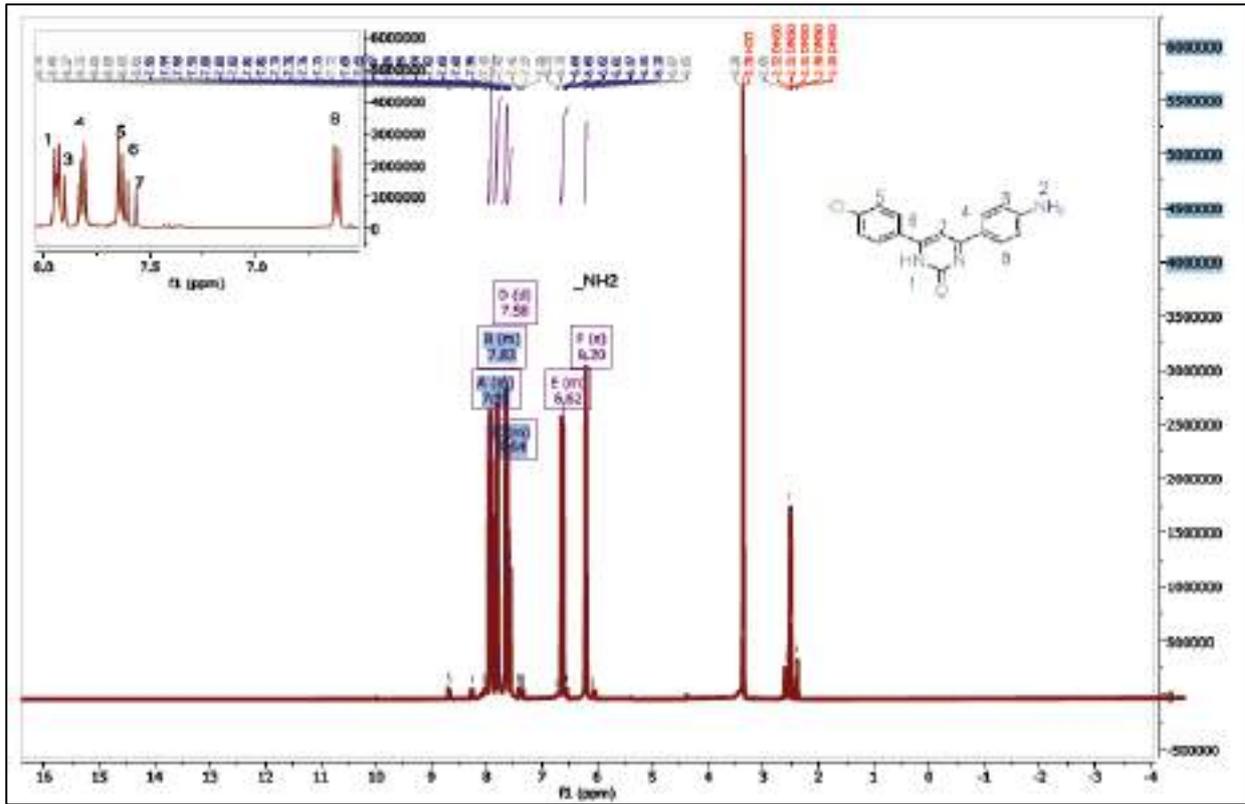
الجدول (3.2): يبين قيم <sup>1</sup>H-NMR للمواد (I-A)

Comp. No.	Symbol	_NH <sub>2</sub> (s)	C-H Heterocycle (s)	Aromatic proton (m)
1	A	6.34	7,53	7,45 -8.09
2	B	6.22	7.64	6.98 -8.08
3	C	6.21	7.21	7.31 -8.02
4	D	6.65	6.56	6.53 -8.02
5	E	6.15	6.67	7.08 -8.32
6	F	6.35	7.23	7.03-8.37
7	G	3.88	7.43	7.23-8.32
8	H	6.67	7.47	7.0 – 8.56
9	I	6.32	7.33	7.04-8.32

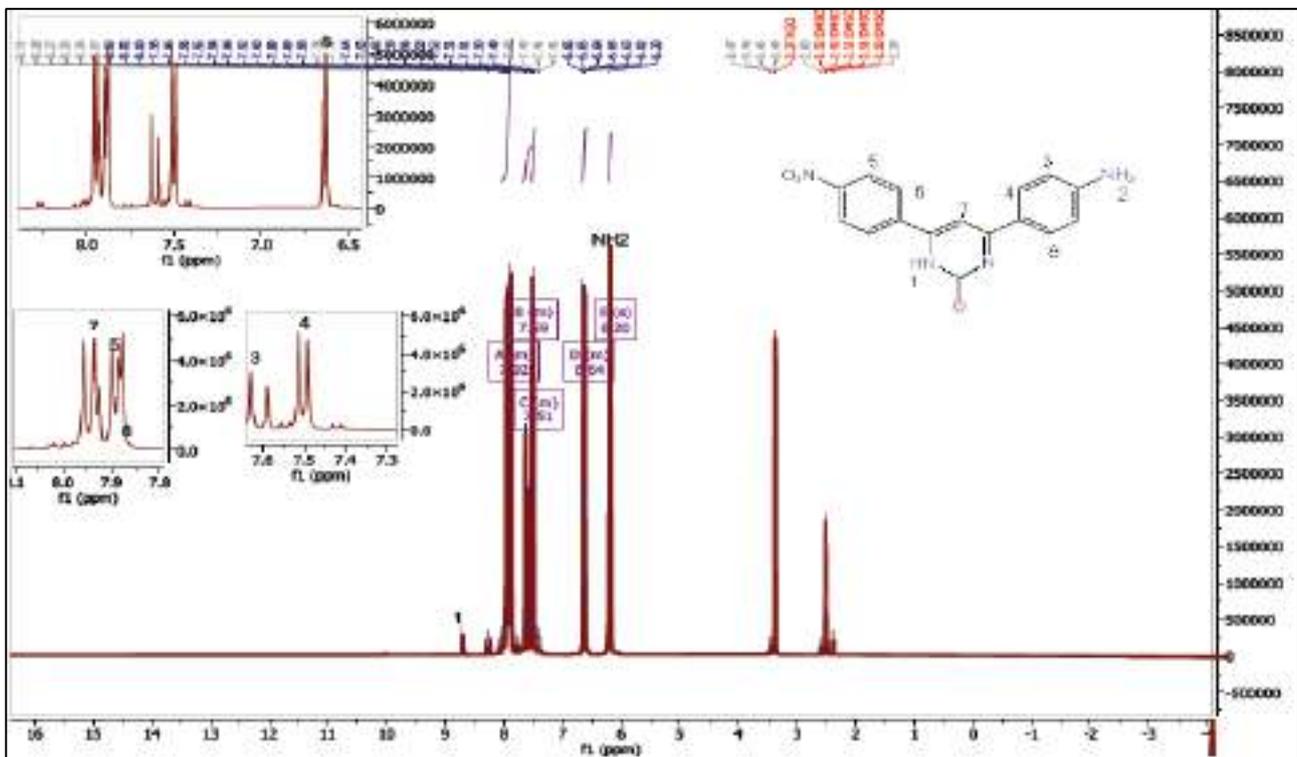
s → strong , w → weak , m → medium



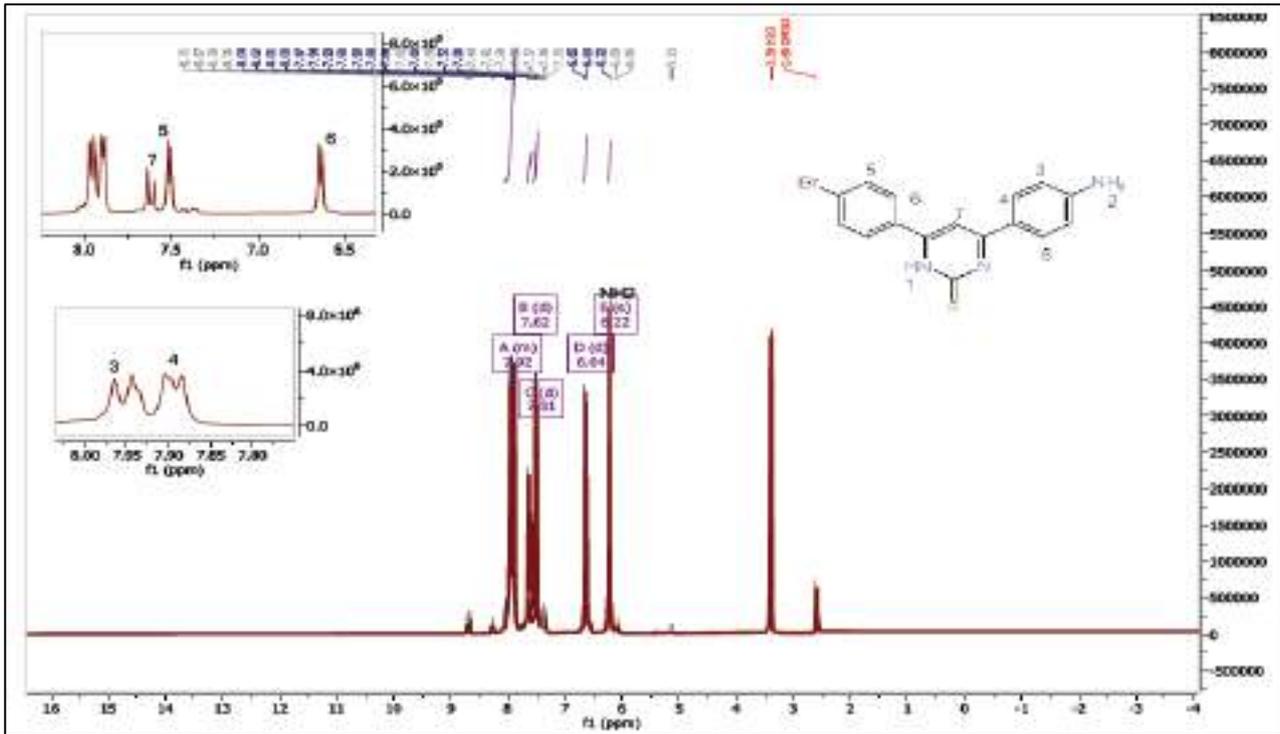
الشكل (3.10) : طيف <sup>1</sup>H-NMR للمركب (A)



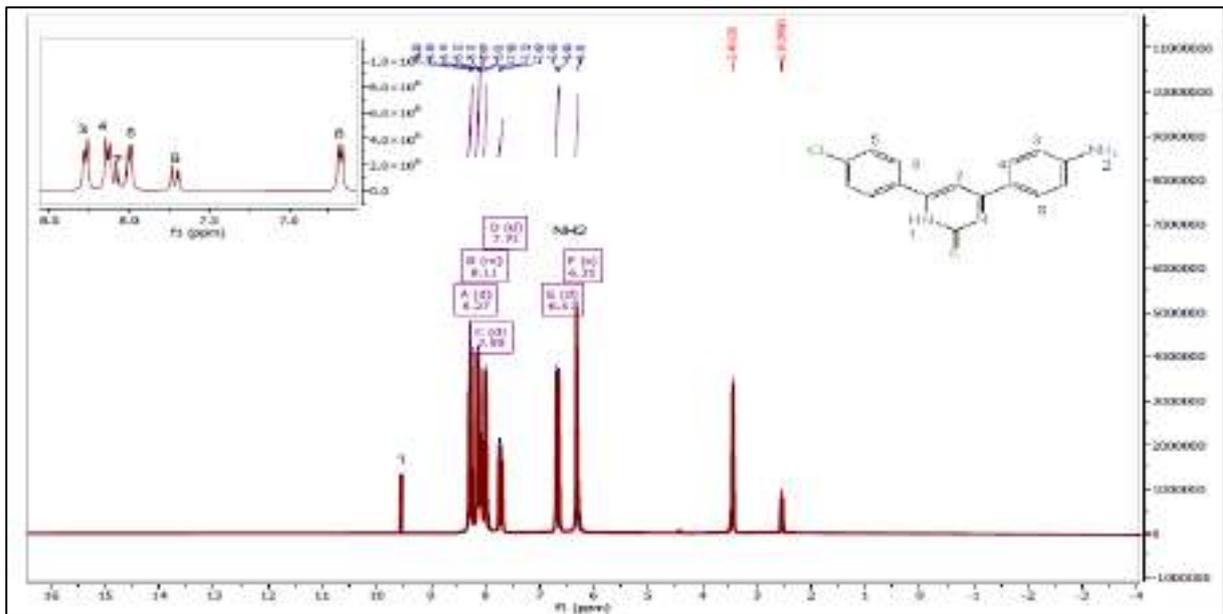
الشكل (3.11) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (B)



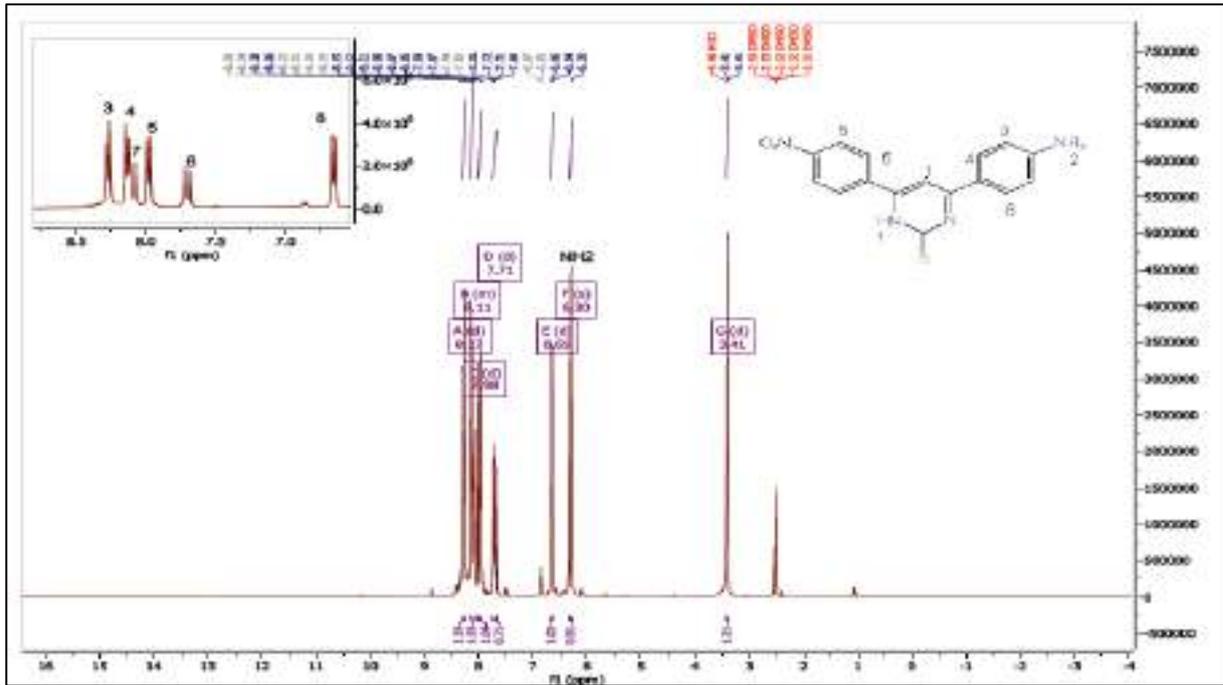
الشكل (3.12) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (C)



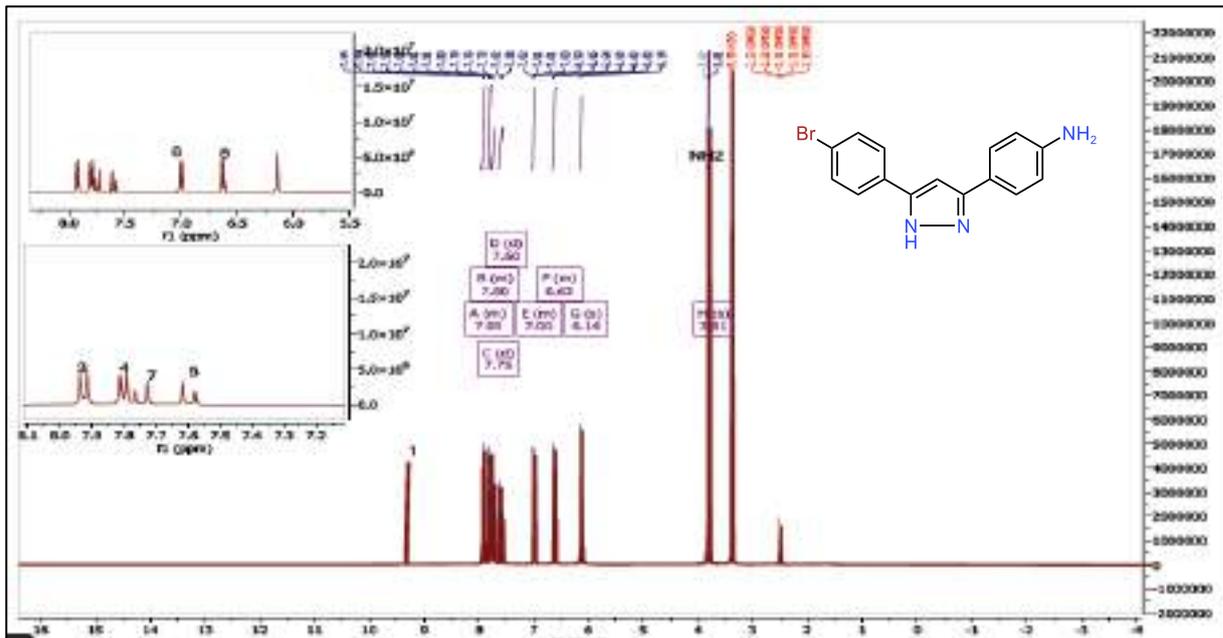
الشكل (3.13) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (D)



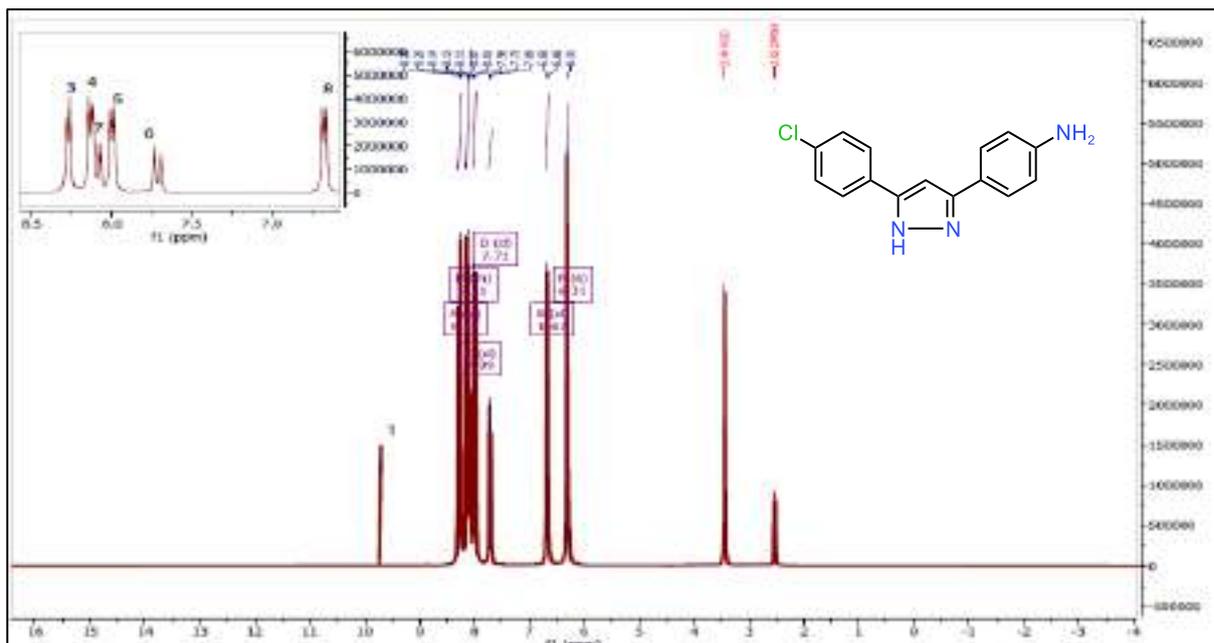
الشكل (3.14) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (E)



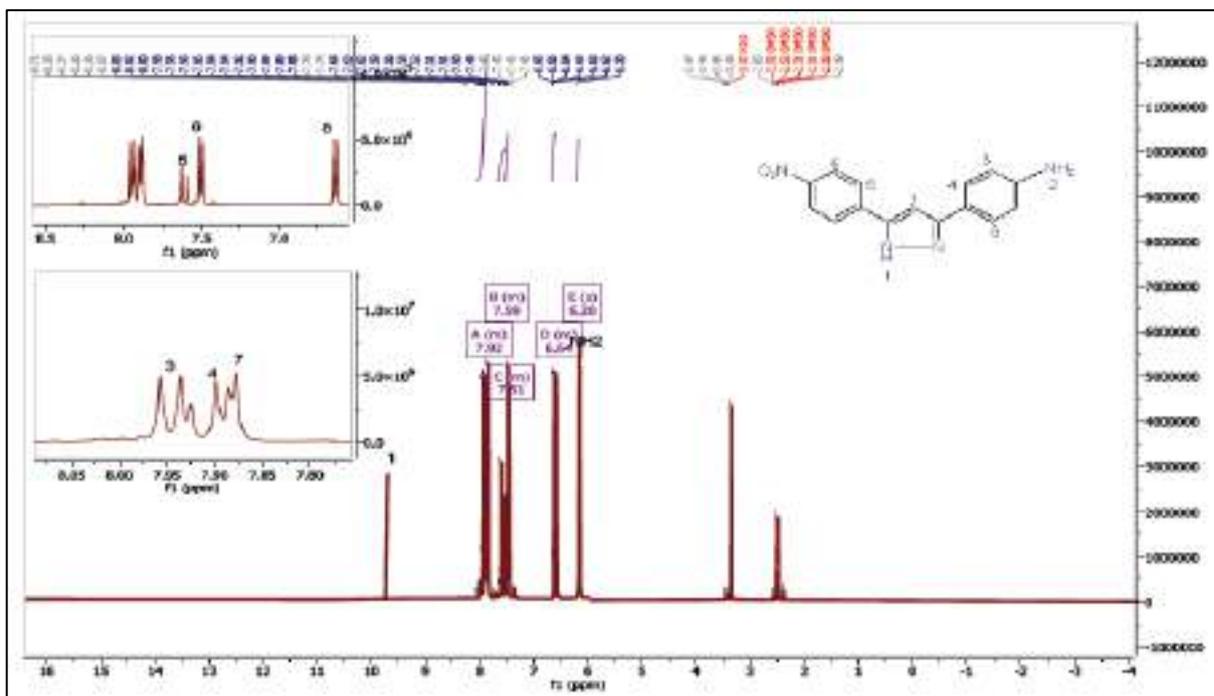
الشكل (3.15) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (F)



الشكل (3.16) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (G)



الشكل (3.17) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (H)



الشكل (3.18) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (I)

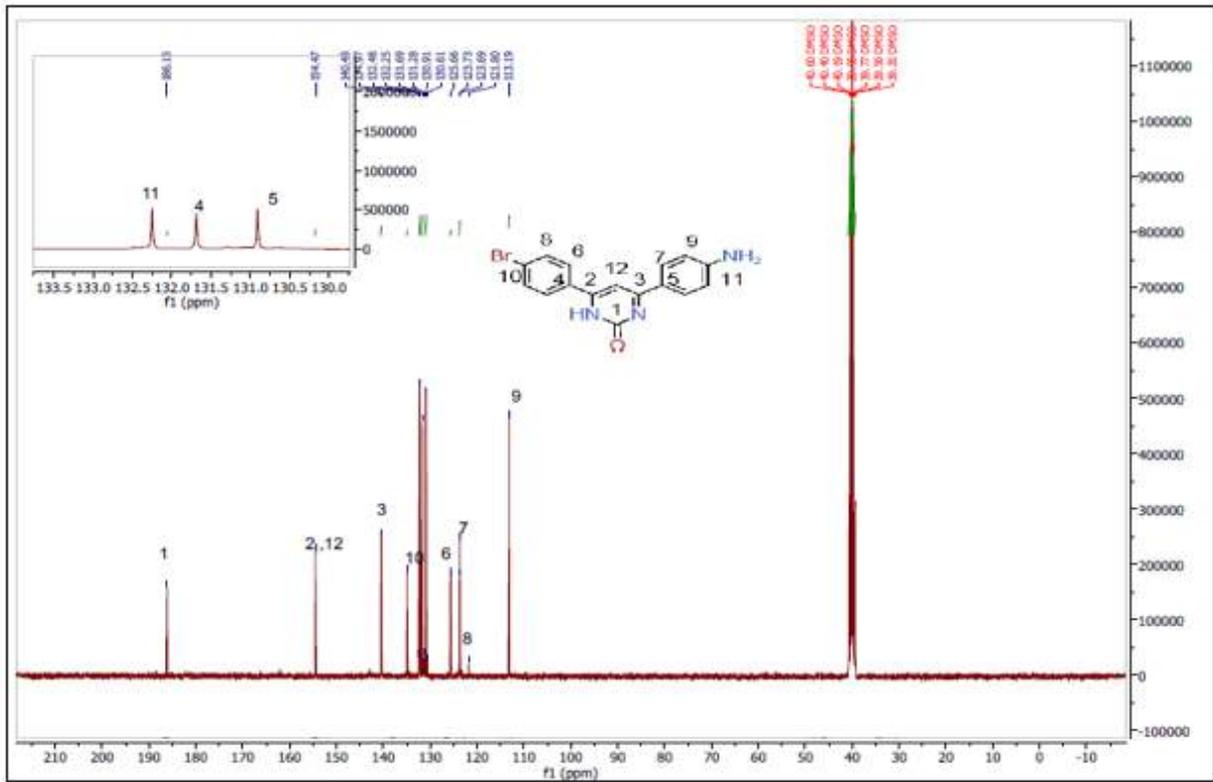
بينما أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون-13 أظهرت سبع إشارات رنينية تقع ضمن المديات ( 147.87-132.03 ) و (156.81-110.19) و (169.76-148.15) و (189.75- 186.17) و



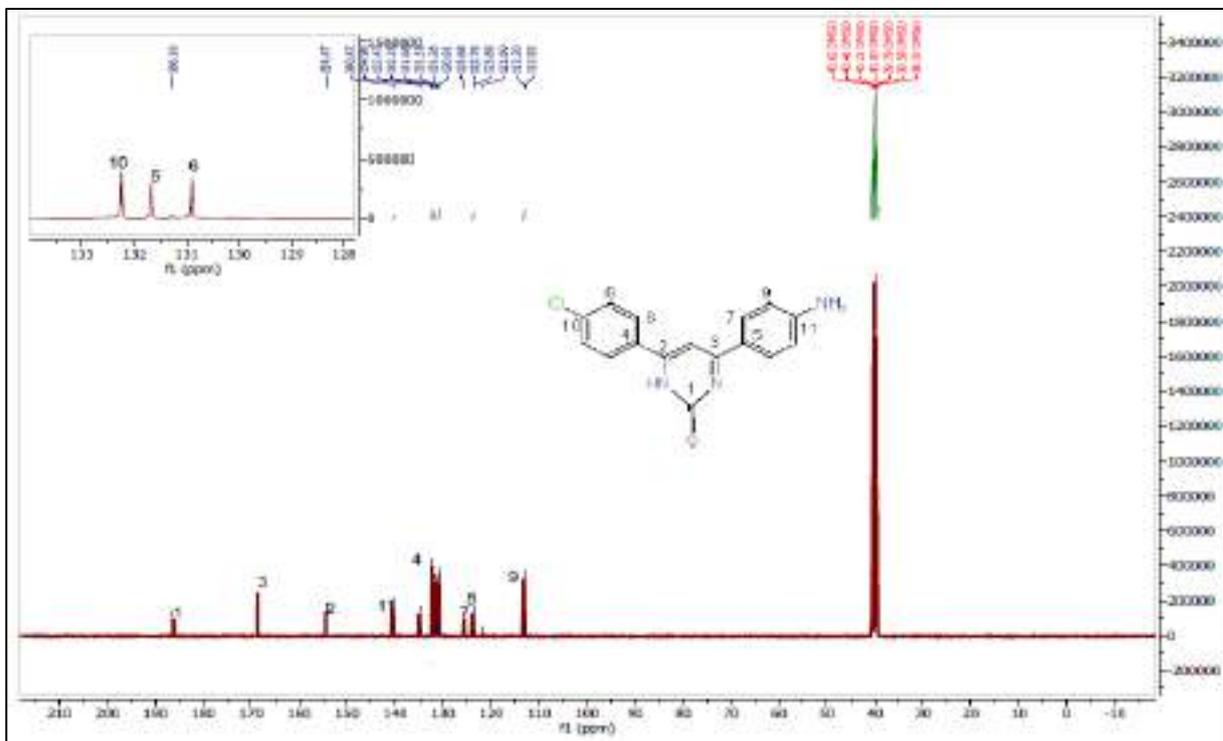
(189.94-187.7) و(158.28-148.87) و(146.32-132.01) وتعود الى المجاميع ( C-NH<sub>2</sub> و C-H الاروماتية و C=N و NH-C=O و NH-C=S و C-N و C-X و (X= Cl , Br , NO<sub>2</sub>) على لتوالي كما هو موضح في الجدول (3.3) والاشكال (3.18) .

الجدول (3.3) : قيم الاشارات الرنينية للكربون (<sup>13</sup>C-NMR) للمواد الاولية (I-A) بوحدة ppm

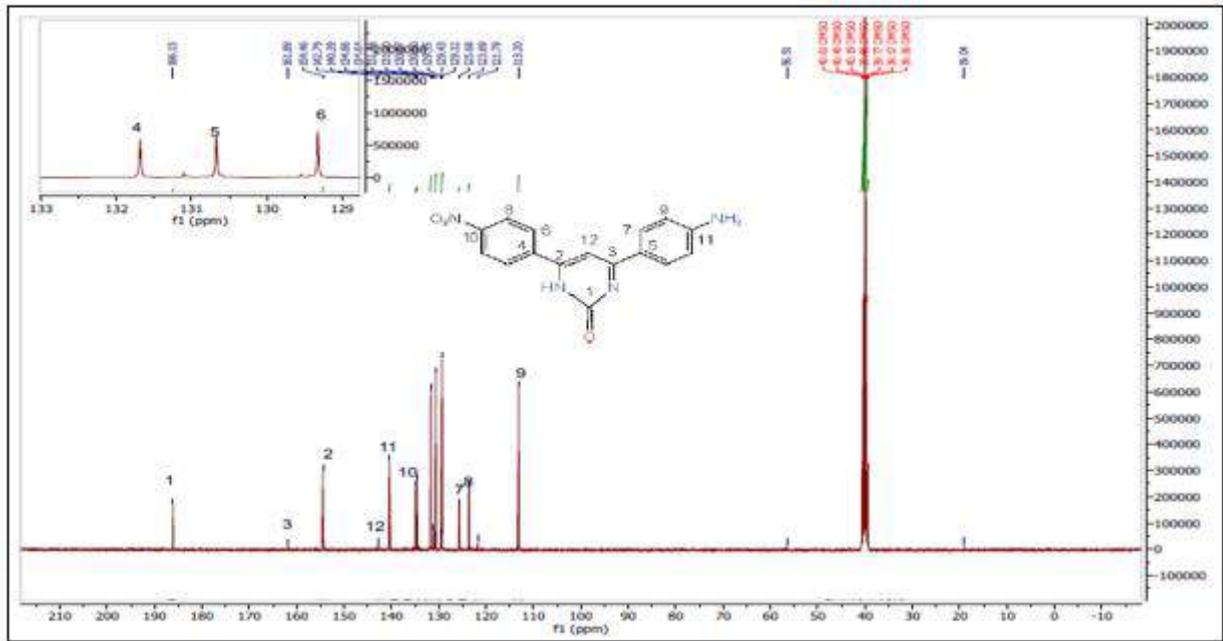
Comp. No.	Symbol	C-NH <sub>2</sub>	Aromatic	C-N (Heterocycle)	C=O	C=S	C=N	C-X
1	A	132.03	114.65-158.97	157.43	189.75		157.89	C-Br 146.32
2	B	140.51	113.94 - 155.25	150.55	186.17		160.85	C-Cl 132.50
3	C	140.01	110.43 - 155.22	158.28	187.87		164.50	C-NO <sub>2</sub> 130.02
4	D	140.39	110.19-156.81	154.46		188.99	162.22	C-Br 133.89
5	E	142.20	112.54 - 155.97	148.87		189.94	148.15	C-Cl 132.01
6	F	143.52	113.52-154.23	149.32		187.7	154.98	C-NO <sub>2</sub> 135.76
7	G	142.02	113.21-154.25	154.96			161.59	C-Br 139.98
8	H	147.87	110.21-155.53	150.66			167.78	C-Cl 135.54
9	I	149.32	111.21 - 153.89	156.34			169.76	C-NO <sub>2</sub> 138.67



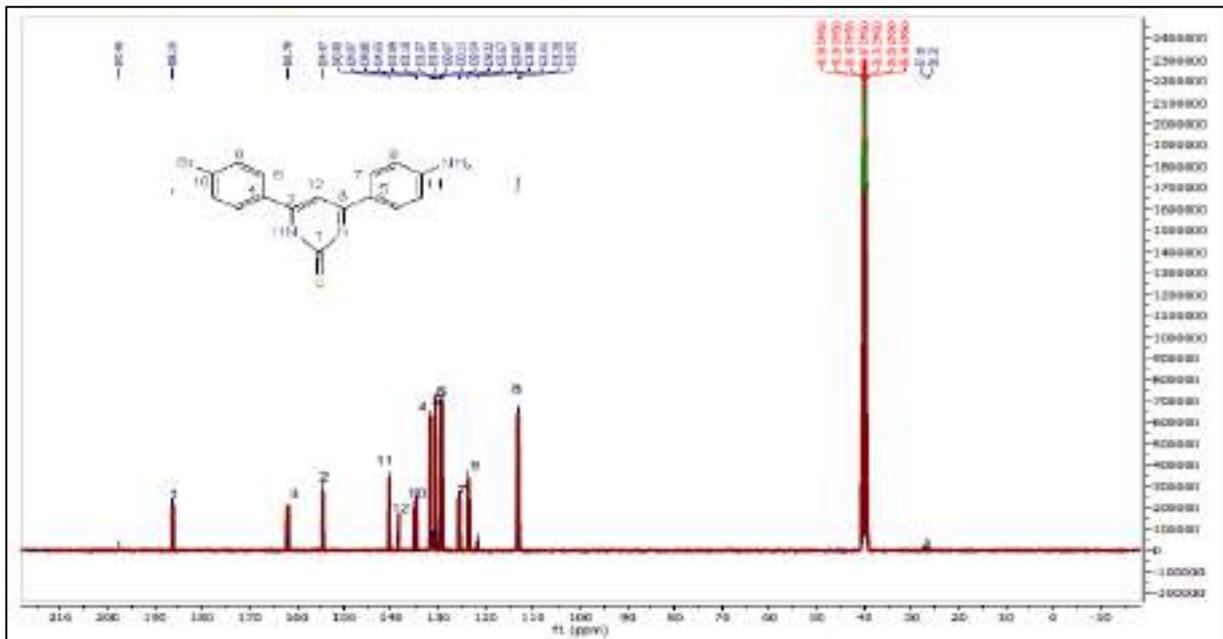
الشكل (3.19): طيف  $^{13}\text{C}$ -NMR للمركب (A)



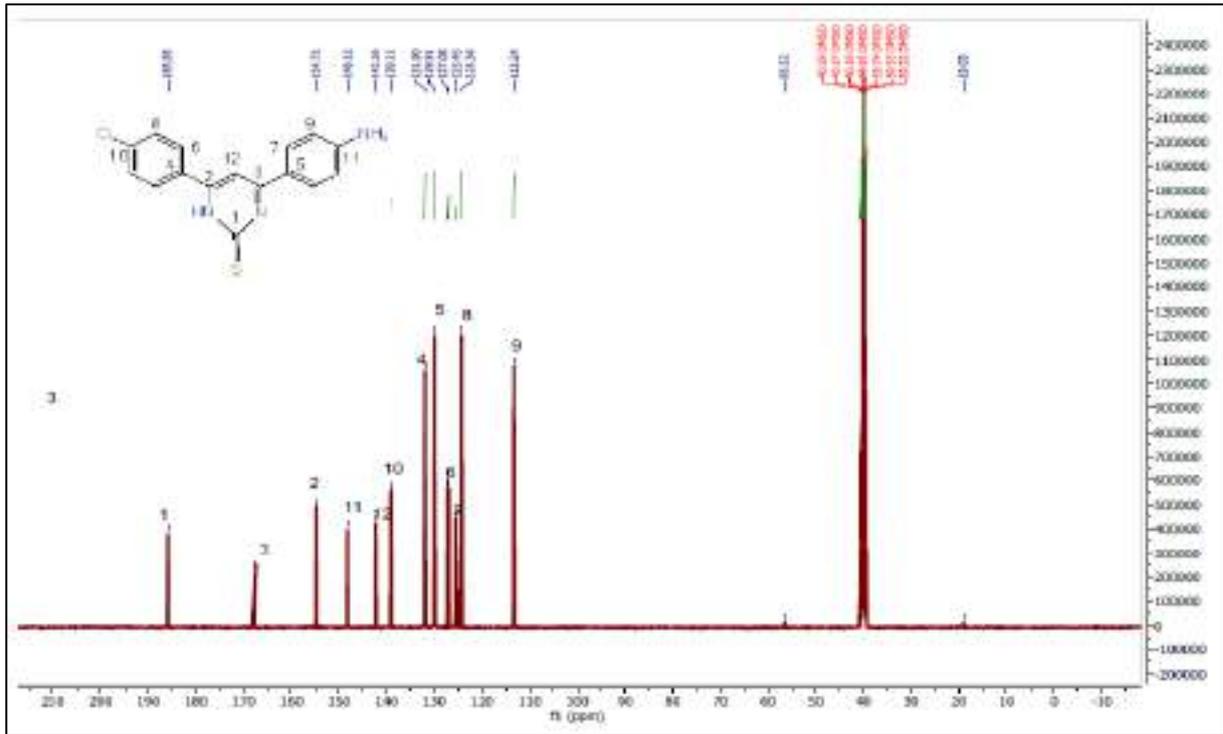
الشكل (3.20): طيف  $^{13}\text{C}$ -NMR للمركب (B)



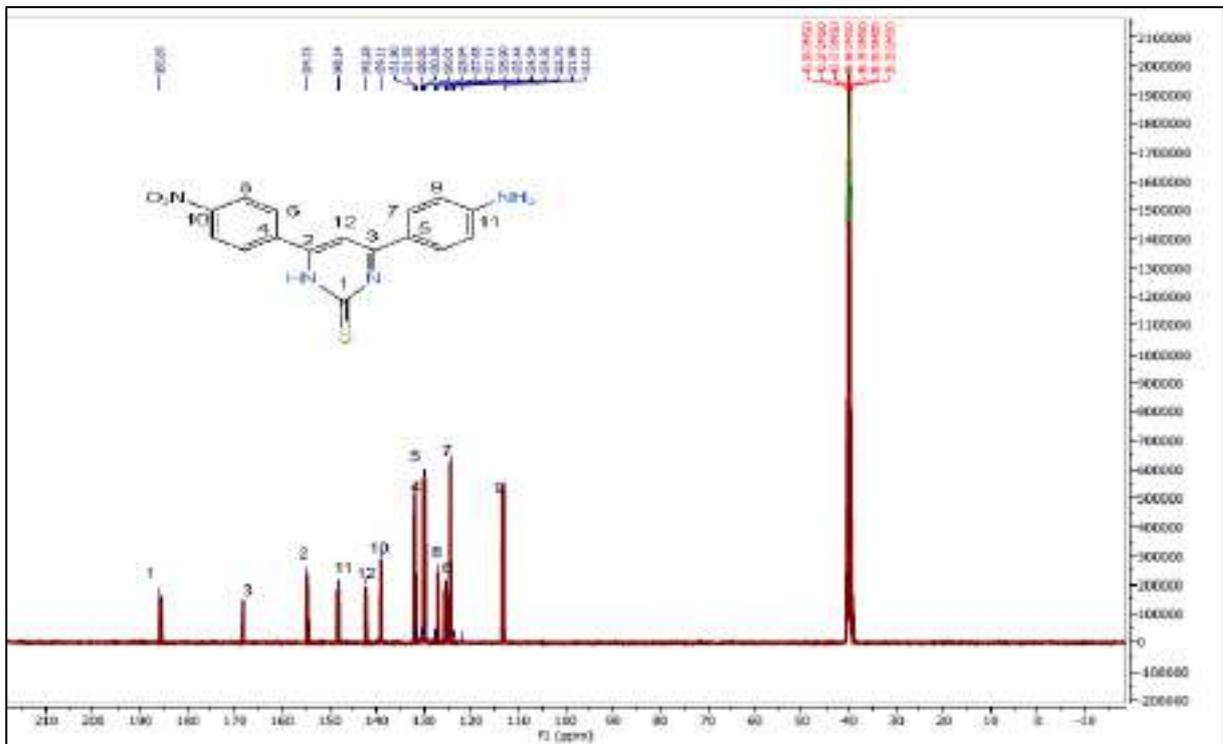
الشكل (3.21) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (C)



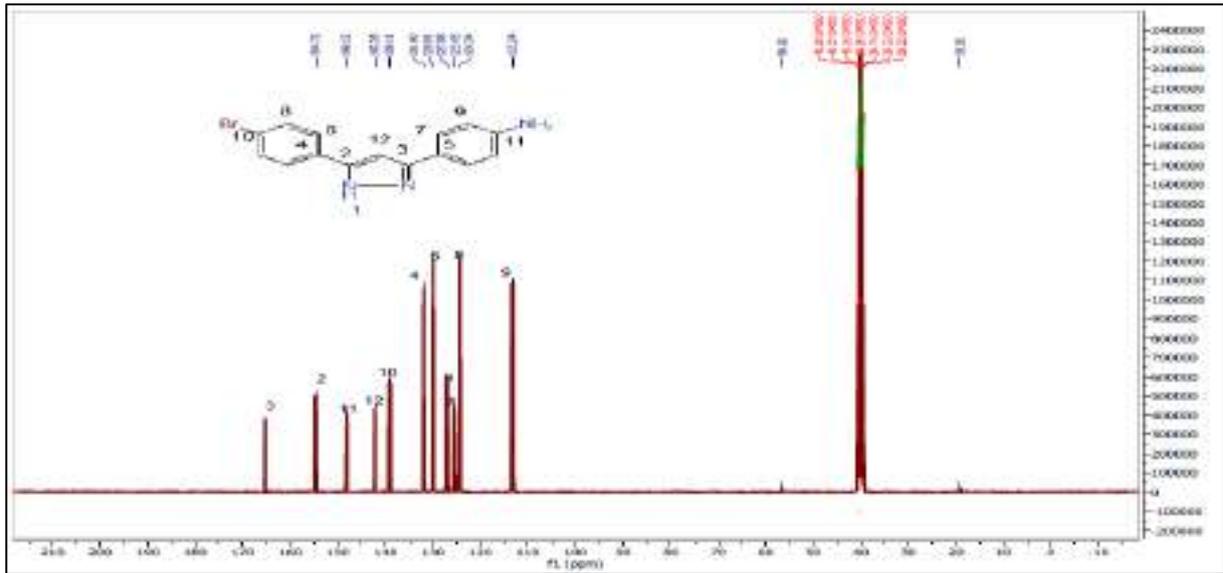
الشكل (3.22) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (D)



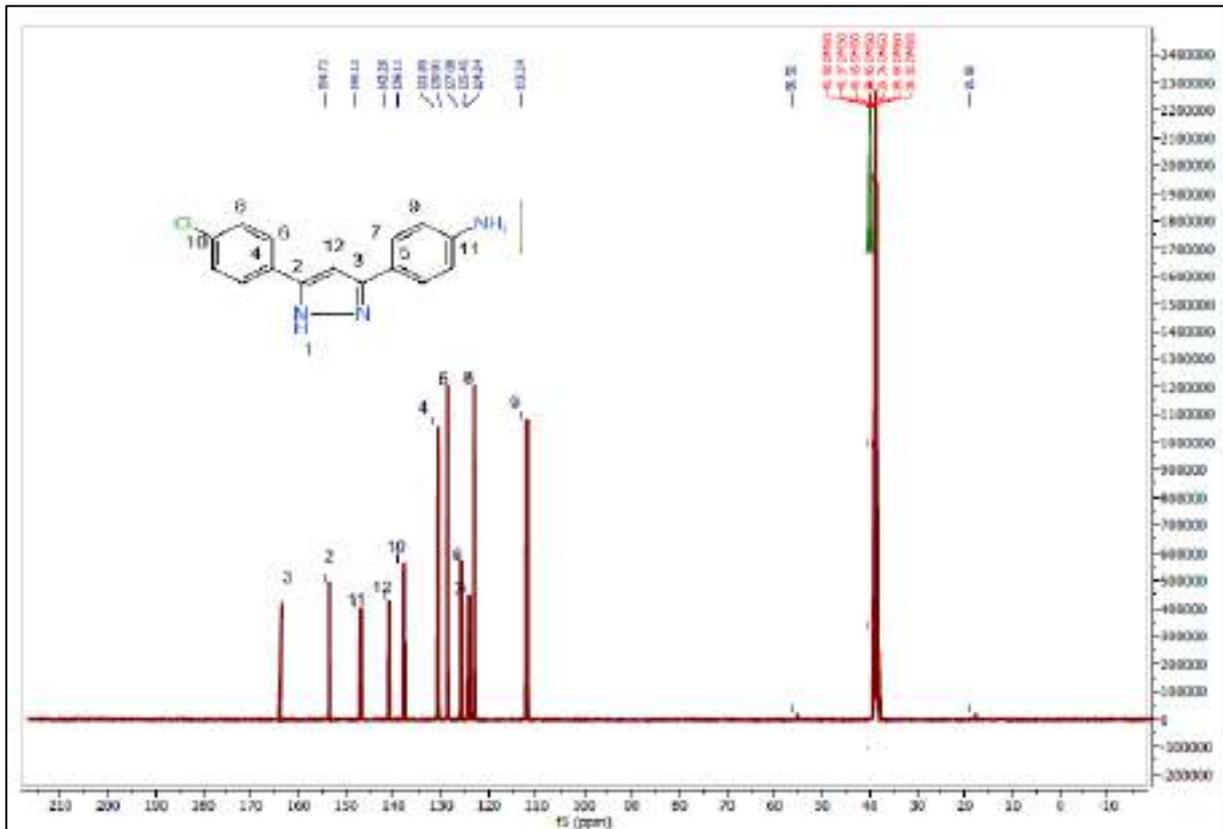
الشكل (3.23) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (E)



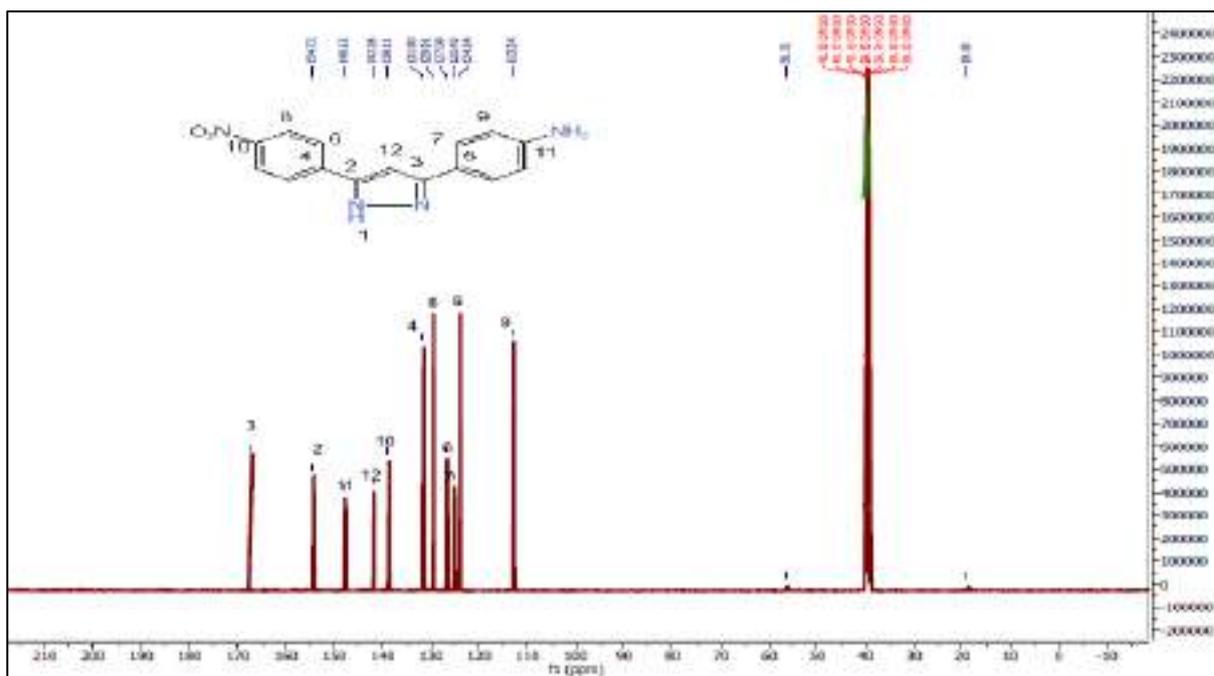
الشكل (3.24) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (F)



الشكل (3.25) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (G)



الشكل (3.26) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (H)



الشكل (3.27) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (I)

### 3.2.2 تشخيص مشتقات البنزولة Characterization of the Benzylated derivatives

ان أطيايف الاشعة تحت الحمراء لهذه المشتقات ( N18-N1 ) كما هو مبين في جدول ( 3.4 ) والاشكال ( 3.27- 3.45 ) أظهرت أختفاء احد حزم التردد الاتساعية للمواد الأولية وهي حزمة مجموعة  $\text{NH}_2$  والتي تقع عند المدى  $(3274.2-3476.22)\text{cm}^{-1}$  وظهرت بدل منها حزمة  $\text{NH}$  والتي تؤكد احلال مجموعة البنزوايل محل احدى ذرتي مجموعة  $\text{NH}_2$  . ان مديات الحزم لهذه للمشتقات هي  $(3201.83-$   $3417.86)$  و  $(3101.54-3001.24)$  و  $(1684.21-1651.07)$  و  $(1674.21-1562.34)$  و  $(1562.34-1516.05)$  و  $(1485.19-1400.32)$  و  $(1180.44-1095.57)$  و  $(1338.60-636.51)$  و التي تمثل المجاميع  $(\text{NH})$  و  $\text{C-H}$  و  $\text{C-H}$  الاروماتية و  $\text{C=O}$  و  $\text{C=N}$  و  $\text{C=C}$  و  $\text{C-N}$  و  $\text{C=S}$  و

$\text{C-X}$  (  $\text{X=Cl, Br, NO}_2$  ) على التوالي .



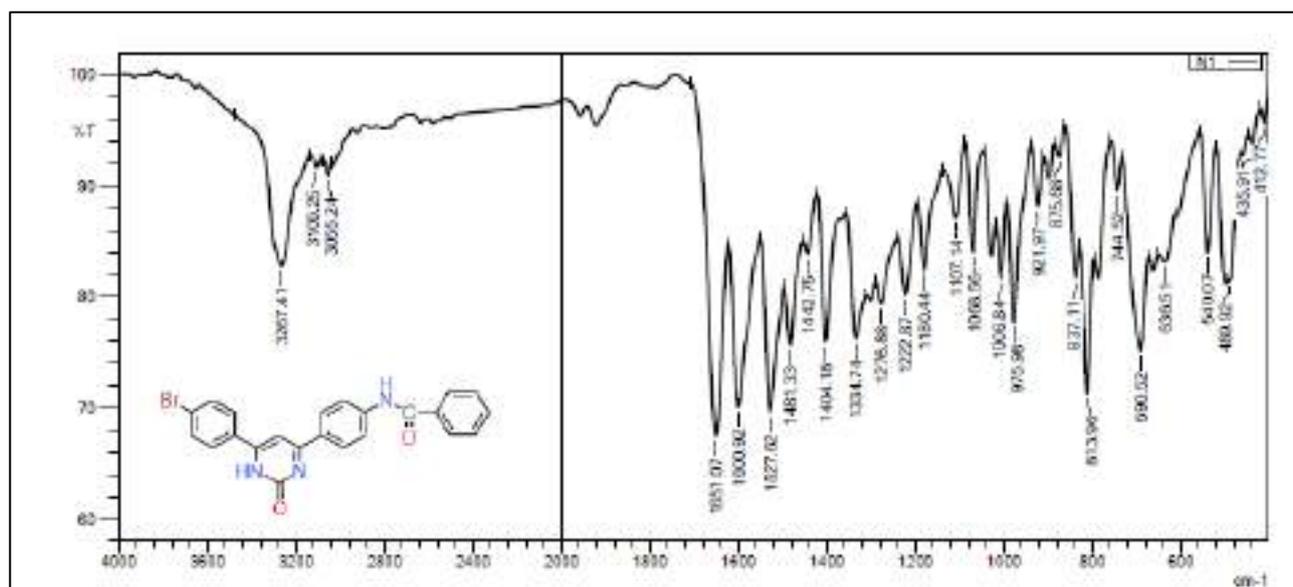
الجدول (3.4) : قيم الترددات الاتساعية بوحدة  $\text{cm}^{-1}$  للمشتقات (N18-N1)

Comp. No.	Symbol	-NH	C-H Aromatic	NH-C=O	C=C	(NH-C=O) amid	C=S	C-N	C-X
1	N1	3267.41 (m)	3055.24 3109.26 (w)	1651.07 (s)	1527.62 (s)	1600.92 (s)		1404.18 (m)	C-Br (636.51) (m)
2	N2	3278.99 (s)	3101.54 3055.24 (w)	1654.92 (s)	1527.62 (s)	1600.92 (s)		1404.18 (s)	(C-Cl) (837.11) (s)
3	N3	3417.86 (m)	3078.39 (w)	1654.92 (s)	1516.05 (s)	1597.06 (s)		1408.04 S 1485.19 (w)	(C-NO <sub>2</sub> ) (1334.11) (s)
4	N4	3271.27 (s)	3055.24 (w)		1527.62 1651.07 (s)	1600.92 (s)	1180.44 1107.14 1068.56 (m)	1481.33 (m)	(C-Br) (690.52) (m)
5	N5	3282.84 (s) 3356.14 (w)	3055.24 3105.39 (w)		1527.62 (s)	1600.92 1651.07 (s)	1091.71 1029.99 1010.70 (m)	1485.19 1404.18 (s)	(C-Cl) (813.96) (m)
6	N6	3417.86 (m)	3101.54 (m)		1516.05 (s)	1597.06 1654 (s)	1180.44 (m) 1103.28 (m)	1404.18 (s) 1485.19 (w)	(C-NO <sub>2</sub> ) (1334.74) (s)
7	N7	3417.86 (m)	3082.25 (w)		1516.05 (s)	1593.20 1662.64 (s)		1408.04 (m)	(C-Br) (655.80) (s)
8	N8	3201.83 (m)	3047.53 (w)		1589.34 1523.76 (m)	1624.06 (s) 1666.50 (w)		1400.32 1485.19 (s)	(C-Cl) (860.25) (s)
9	N9	3201.83 (s)	3001.24 (s)		1577.77 1541.48 (s)	1627.92 (s)		1485.19 (s) 1400.32	(C-NO <sub>2</sub> ) (1311.59) (m)
10	N10	3340.71 (s)	3059.10 (w)	1651.07 1670.35 (w)	1519.91 1546.91 (m)	1604.77 1589.34 (m)		1485.19 (m)	(C-Br) 651.94 (m)
11	N11	3356.14 (s)	3086.11 3039.81 (w)	1670.35 1651.07 (s)	1519.91 (m)	1608.63 1589.34 (s)		1408.04 1485.19 (s)	(C-Cl) (840.96) (m)
12	N12	3387.00 (m)	3105.39 3043.67 (w)	1674.21 (s)	1519.91 (s)	1593.20 (s)		1481.33 1408.04 (m)	(C-NO <sub>2</sub> ) 1338.60 (s)

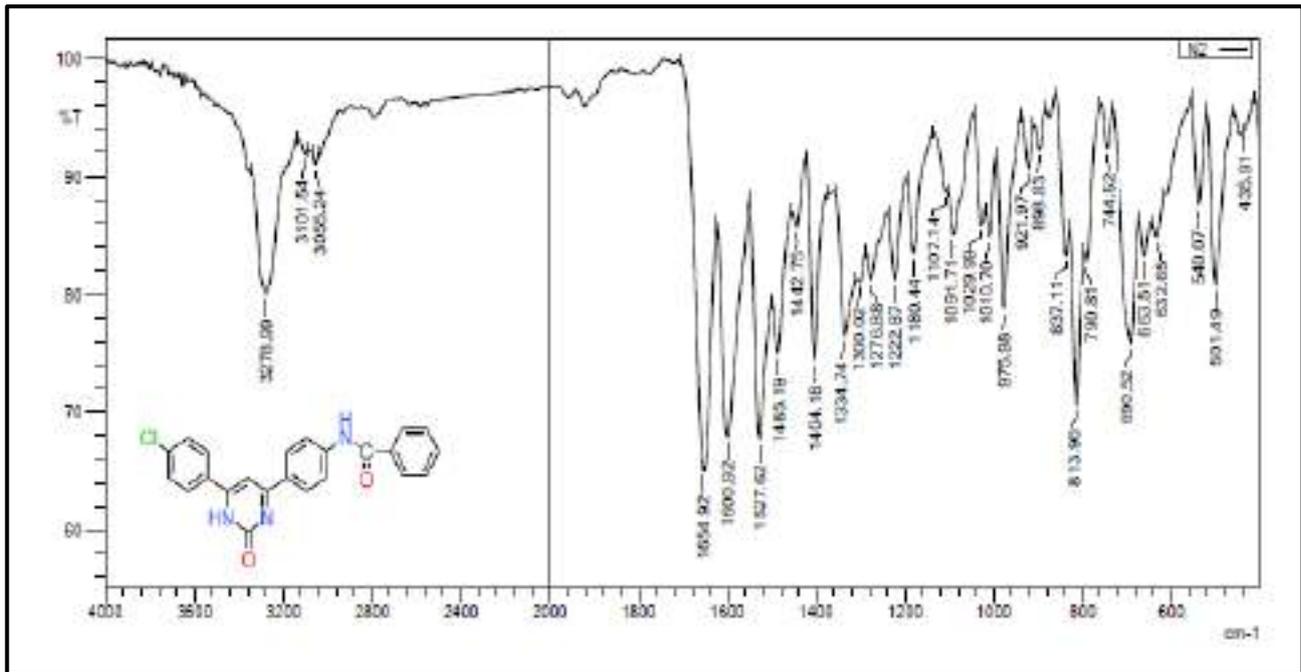


Comp. No.	Symbol	-NH	C-H Aromatic	NH-C=O	C=C	(NH-C=O) amid	C=S	C-N	C-X
13	N13	3340.71 (m)	3059.10 (m)		1523.76 (s)	1593.20 (s)	1176.58 1095.57 (m)	1485.19 1404.18 (m)	(C-Br) (621.08) (m)
14	N14	3356.14 (s)	3055.24 (w)		1519.91 (s)	1597.06 1674.21 (s)	1180.44 1095.57 1010.70 (m)	1404.18 1485.19 (s)	(31C-C) (894.97) (m)
15	N15	3344.57 (s)	3097.68 (w)		1519.91 (s)	1597.06 1674.21 (s)	1219.01 (m)	1408.04 (s)	(C-NO <sub>2</sub> ) (1338) (s)
16	N16	3348.42 (s)	3055.24 (w)		1519.91 (s)	1651.07 1604.77 (s)		1481.33 1404.18 (s)	(C-Br) (651.94) (s)
17	N17	3201.83 s	3047.53 (w)		1562.34 (w)	1593.20 1651.07 (m)		1400.32 1485.19 (m)	(C-Cl) (856.39) (m)
18	N18	3201.83 (s)	3028.24 (w)		1519.91 (s)	1597.06 1562.34 (s)		1465.90 1408.04 (s)	(C-NO <sub>2</sub> ) 1342.46 (s)

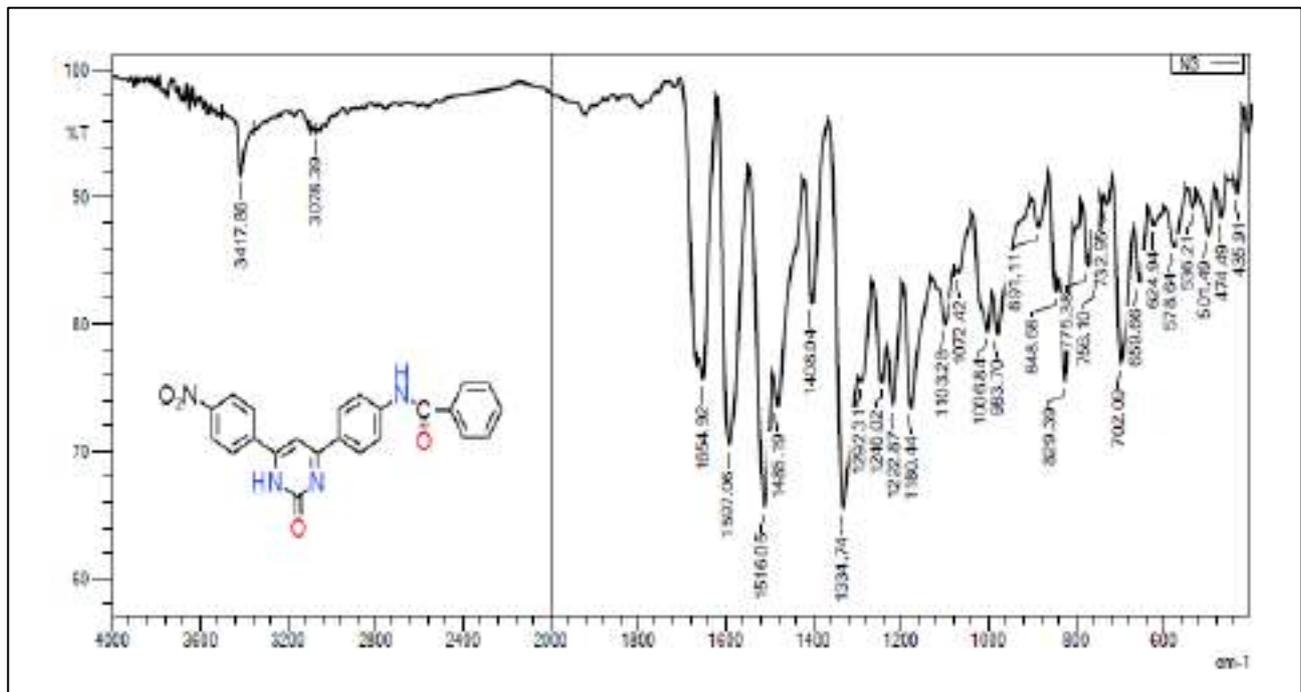
s → strong, w → weak, m → medium



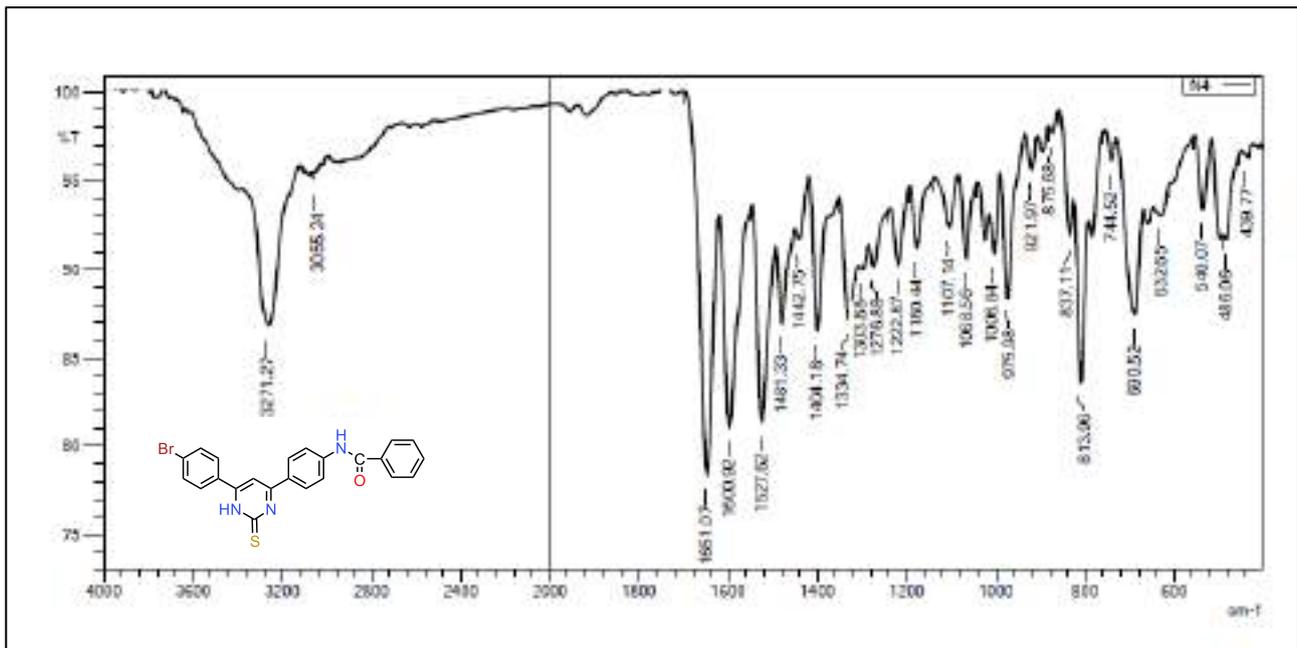
الشكل (3.28): طيف تحت الحمراء للمركب (N1)



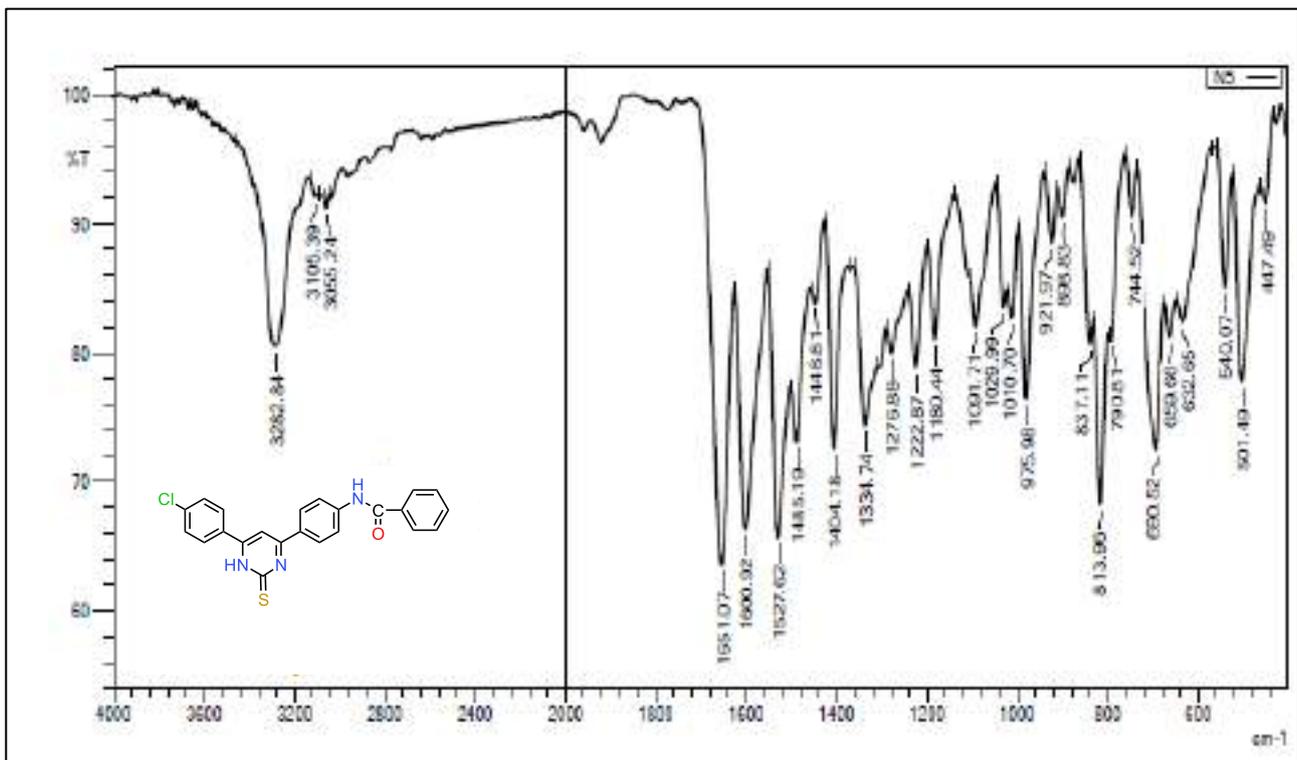
الشكل (3.29) : طيف تحت الحمراء للمركب (N2)



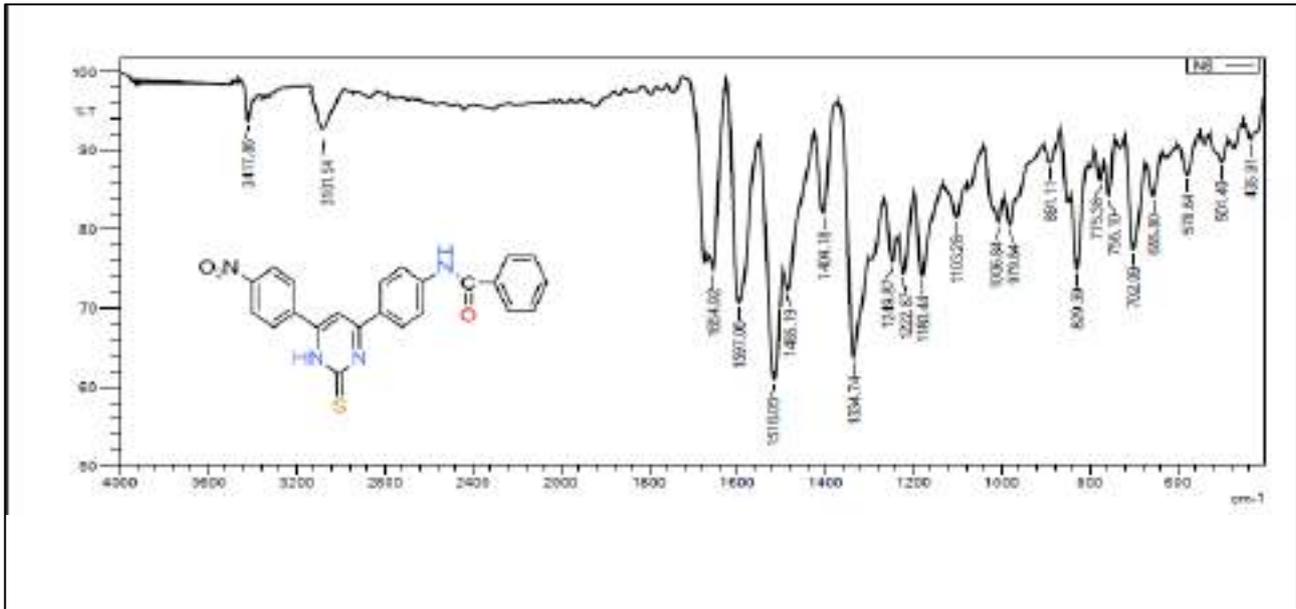
الشكل (3.30) : طيف تحت الحمراء للمركب (N3)



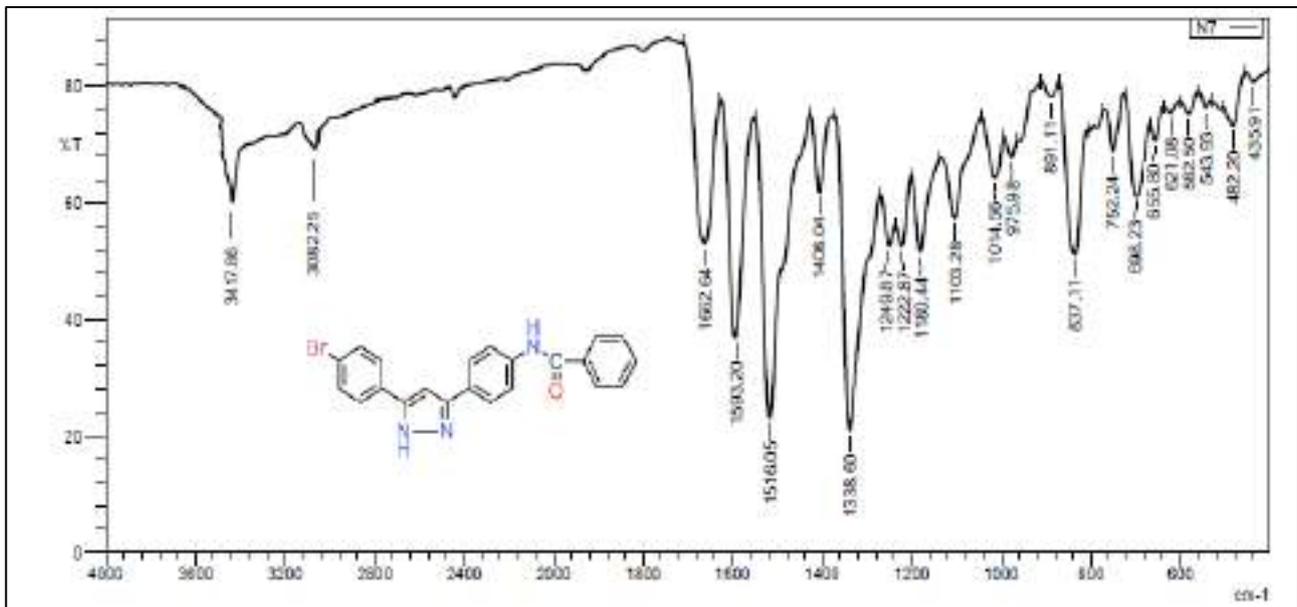
الشكل (3.31) : طيف تحت الحمراء للمركب (N4)



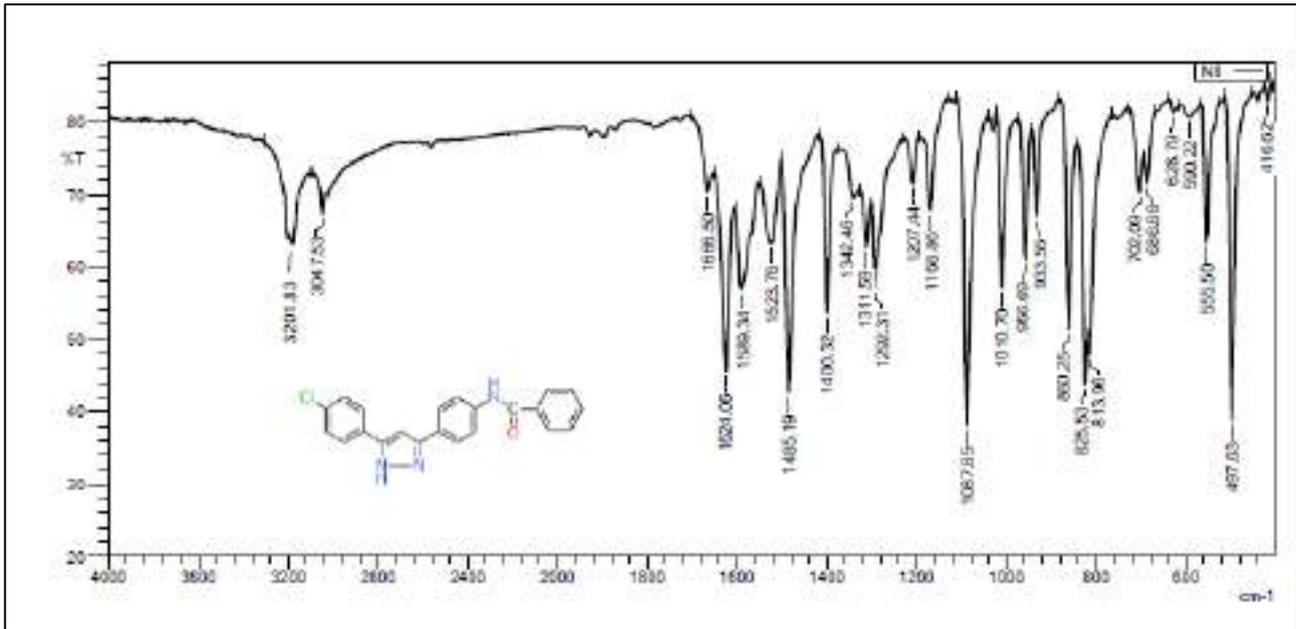
الشكل (3.32) : طيف تحت الحمراء الاشعة للمركب (N5)



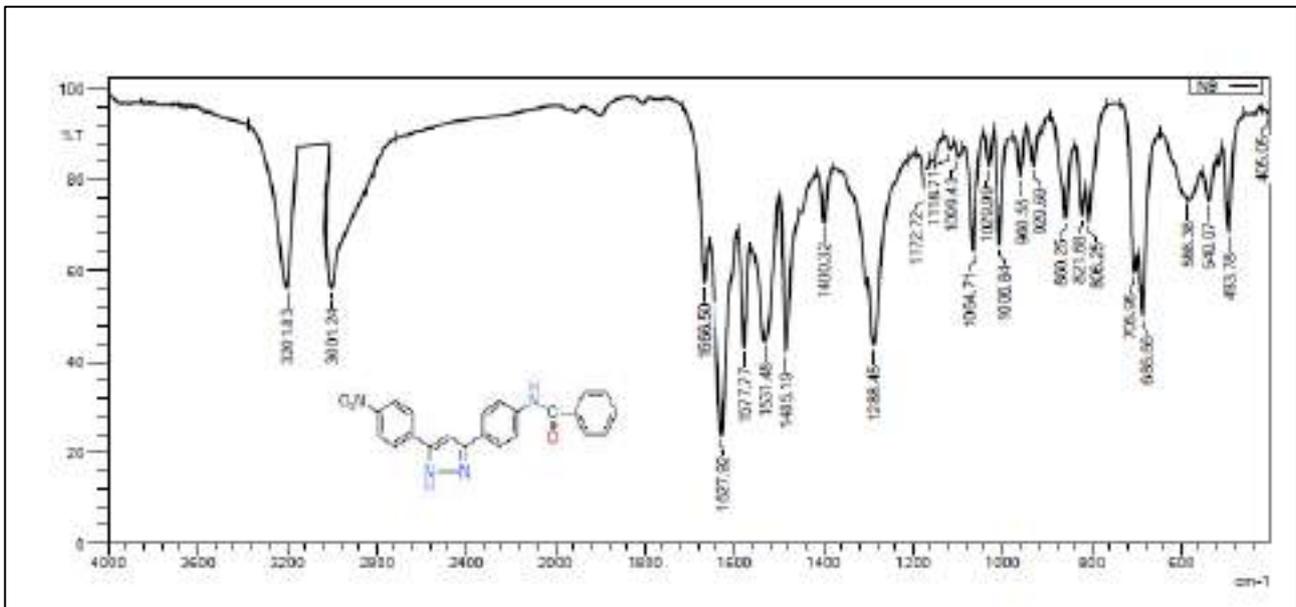
الشكل (3.33) : طيف تحت الحمراء للمركب (N6)



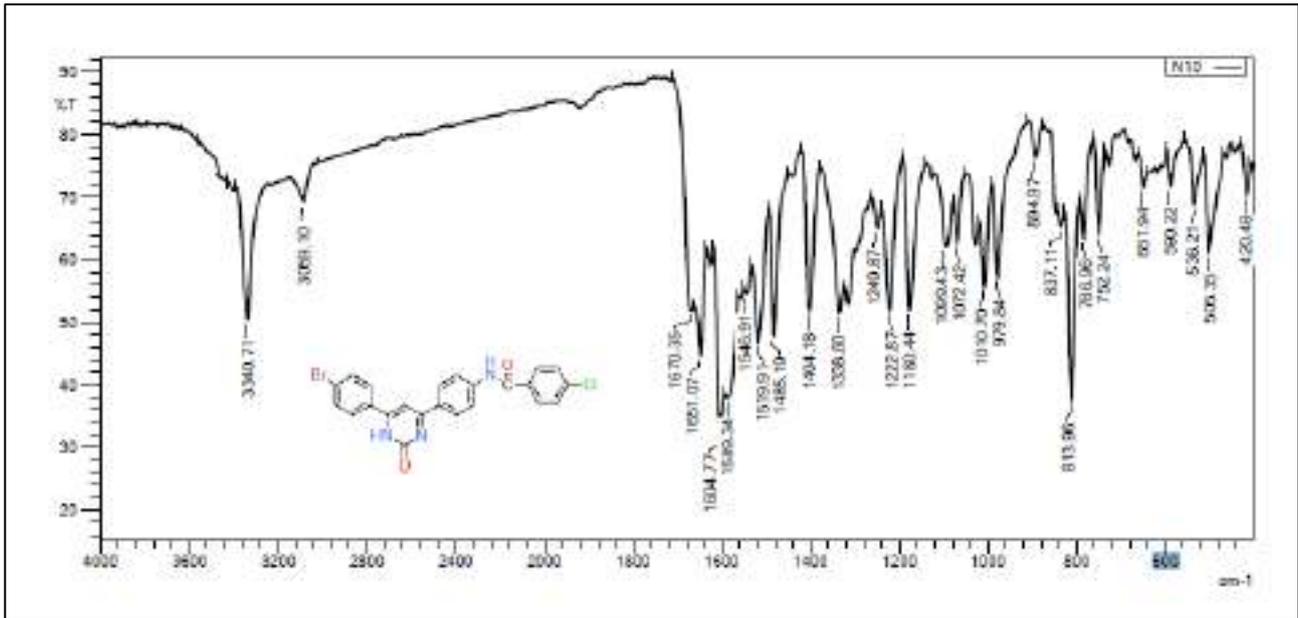
الشكل (3.34) : طيف تحت الحمراء للمركب (N7)



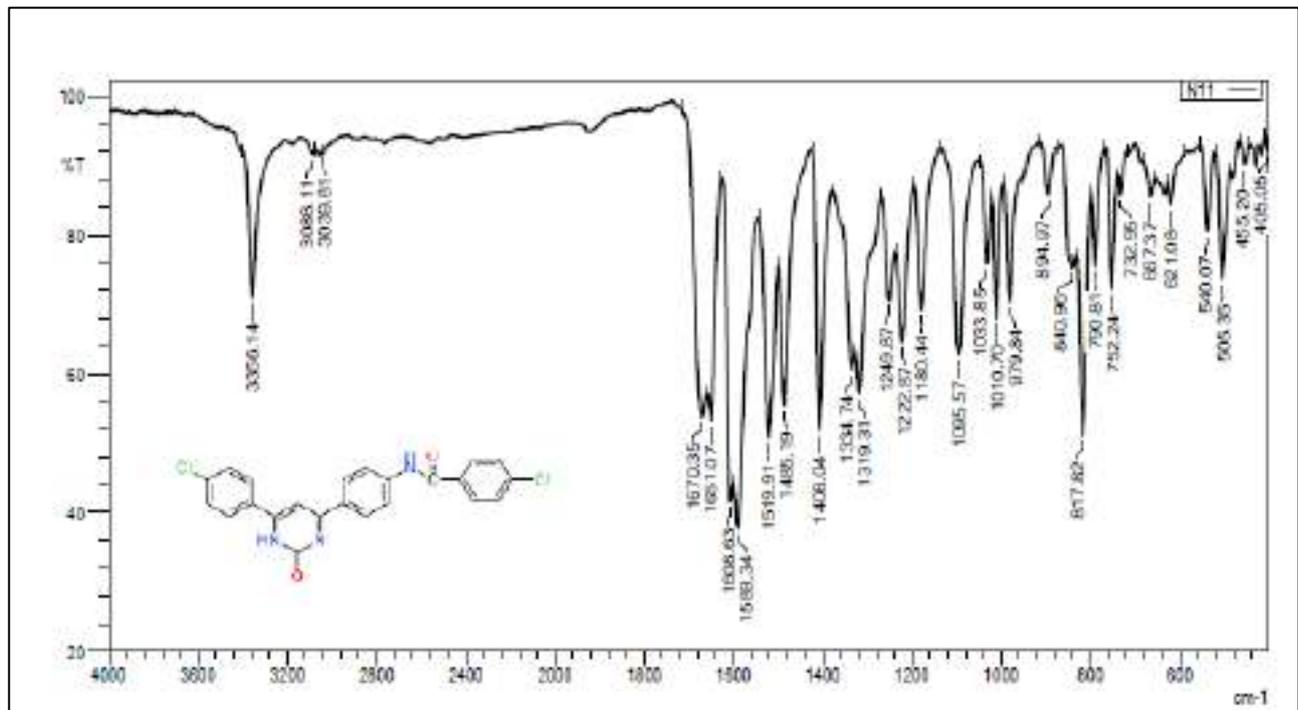
الشكل (3.35) : طيف تحت الحمراء للمركب (N8)



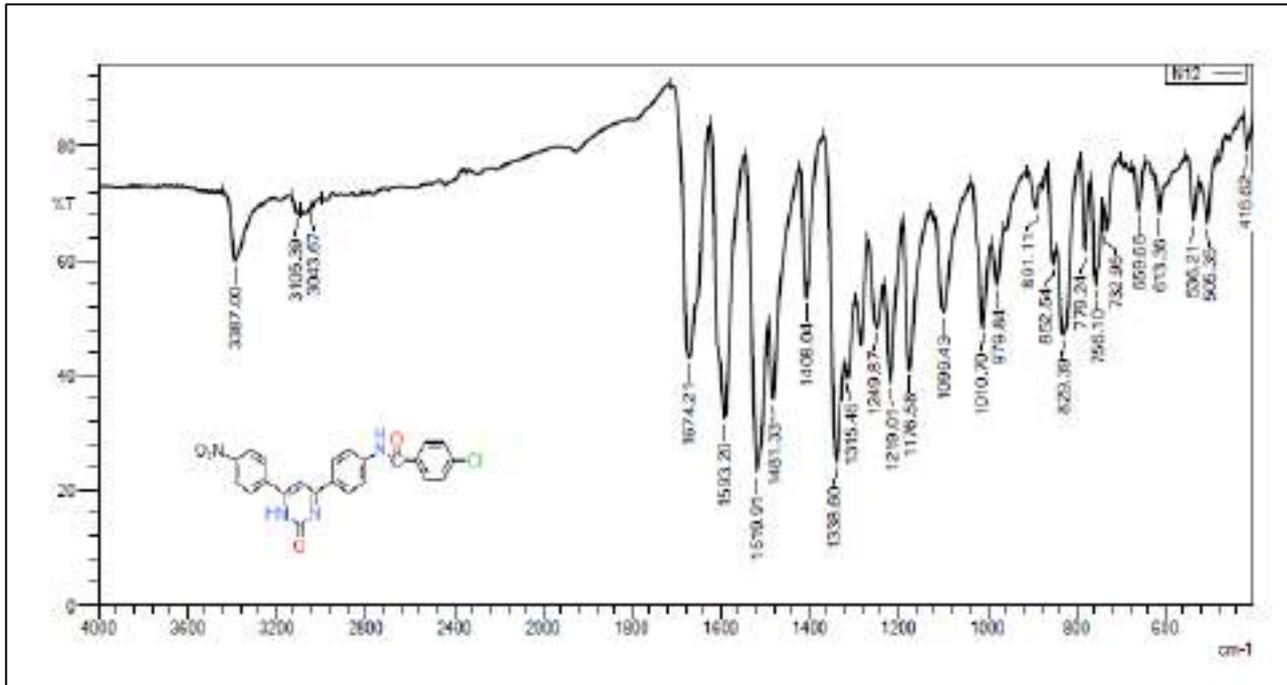
الشكل (3.36) : طيف تحت الحمراء للمركب (N9)



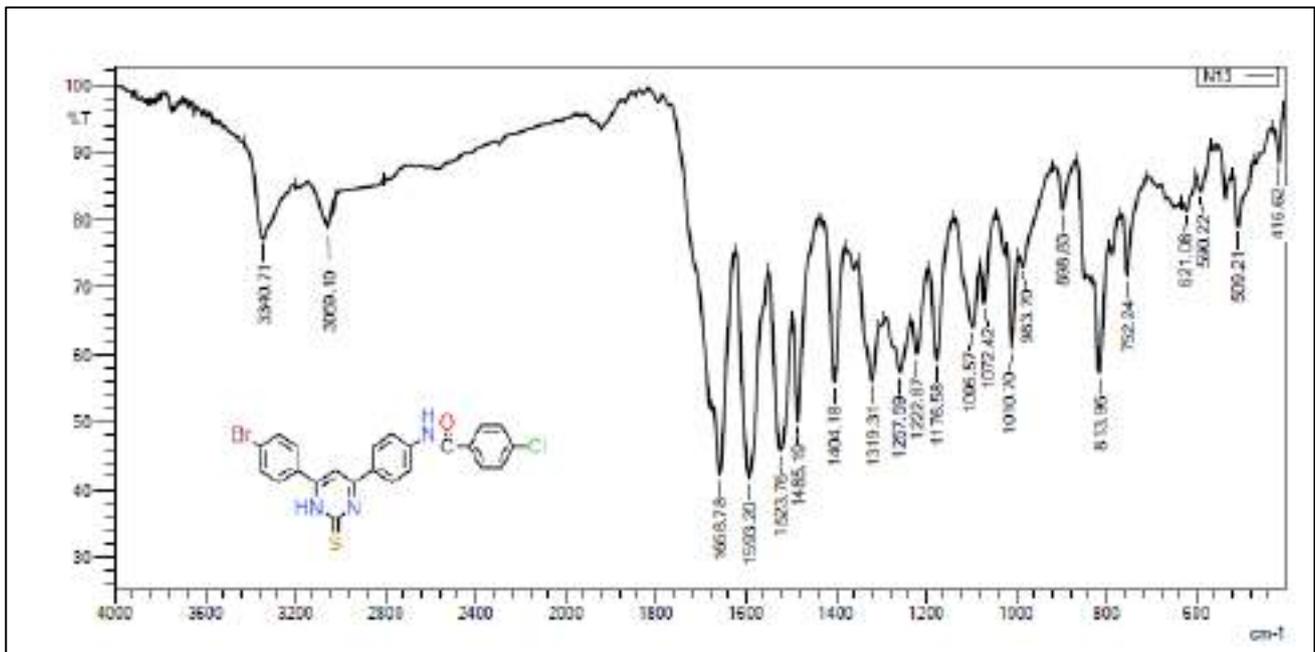
الشكل (3.37) : طيف تحت الحمراء للمركب (N10)



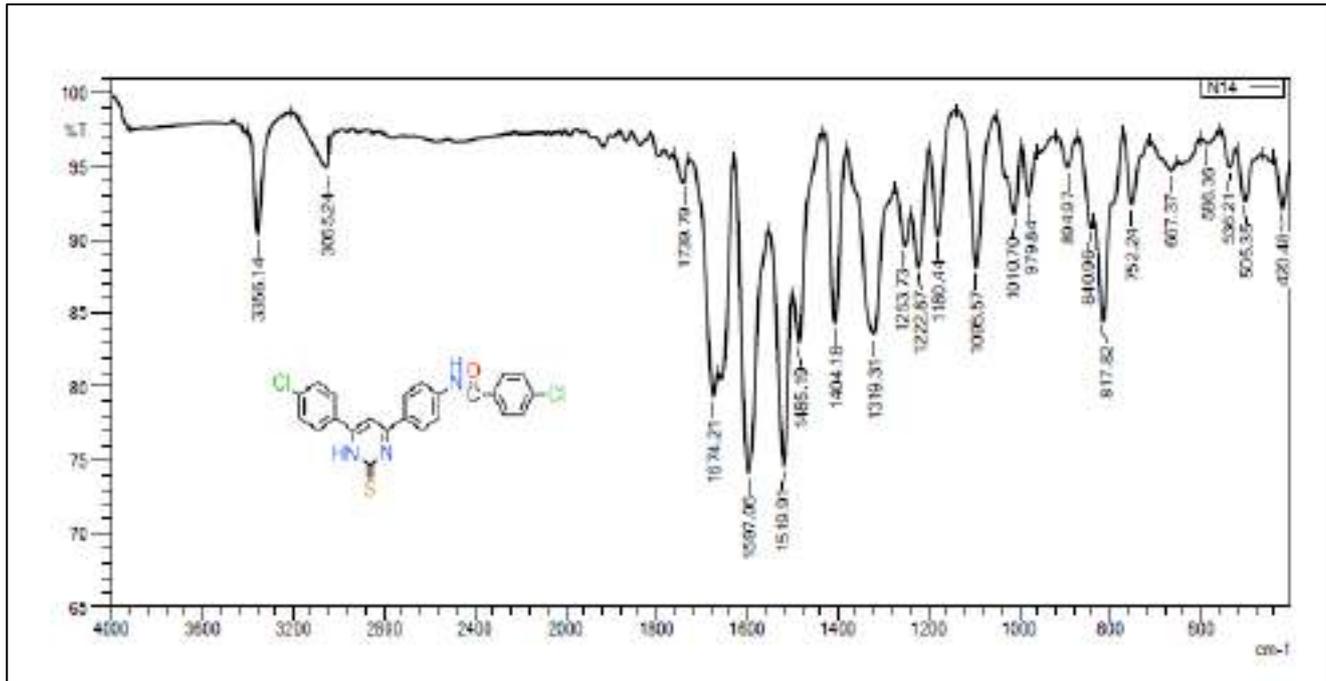
الشكل (3.38) : طيف تحت الحمراء للمركب (N11)



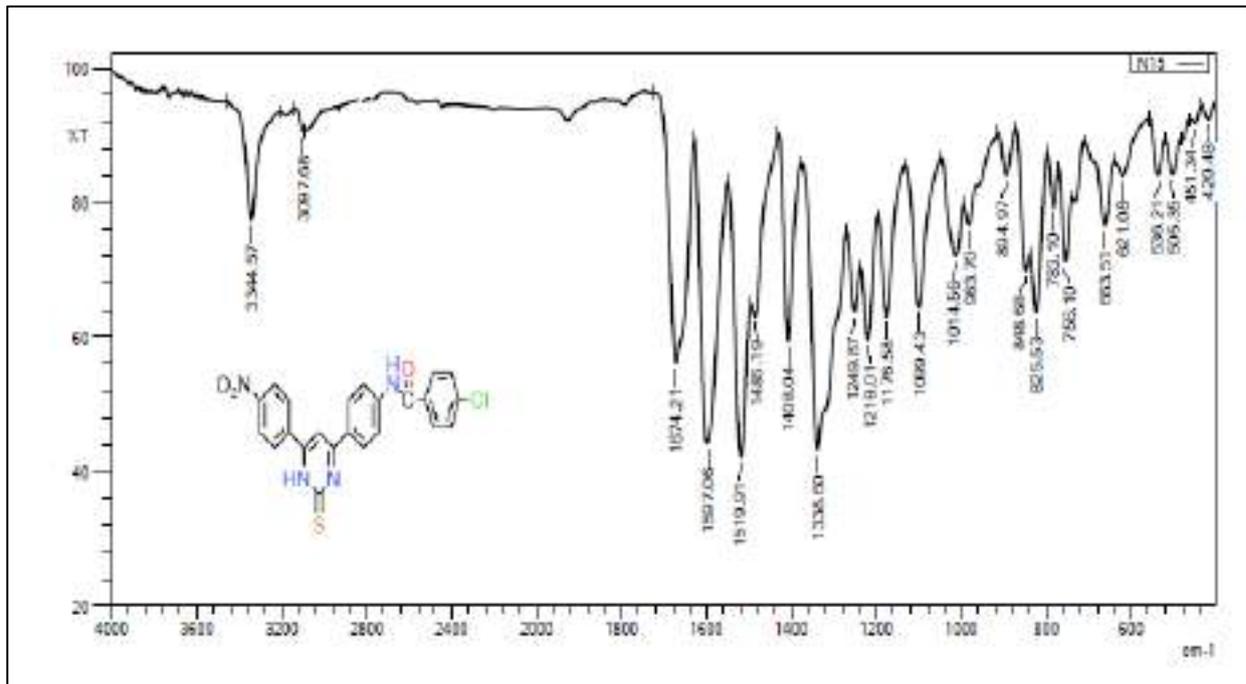
الشكل (3.39) : طيف تحت الحمراء للمركب (N12)



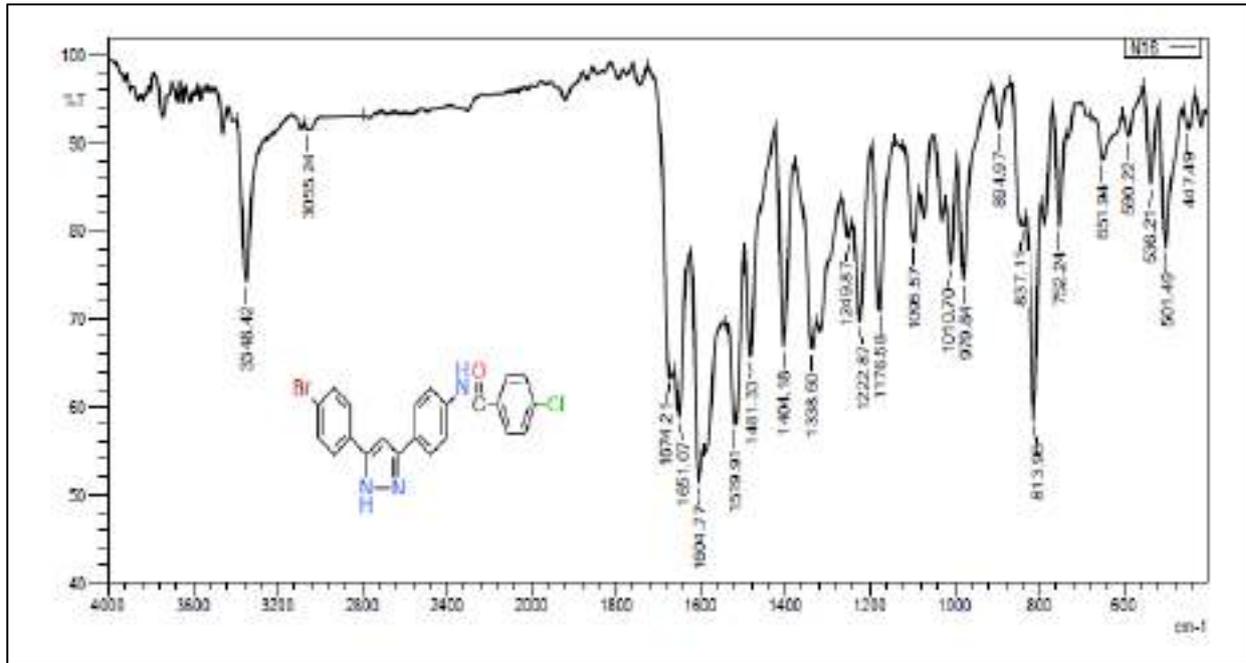
الشكل (3.40) : طيف تحت الحمراء للمركب (N13)



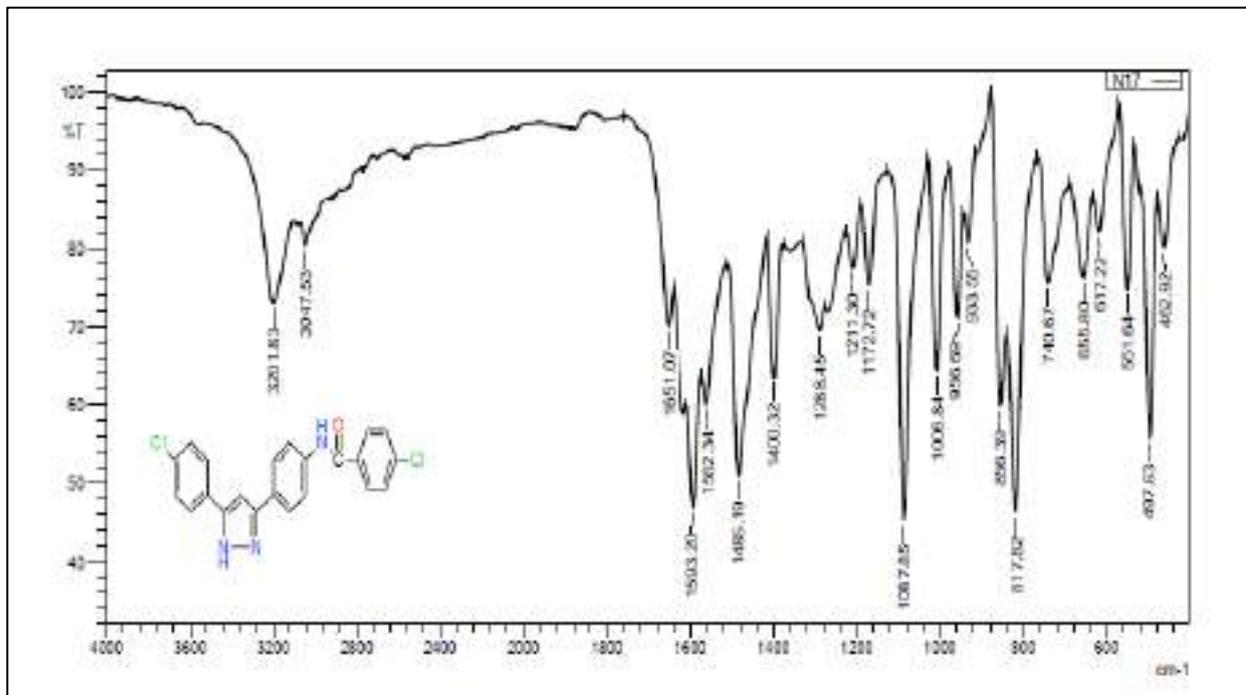
الشكل (3.41) : طيف تحت الحمراء للمركب (N14)



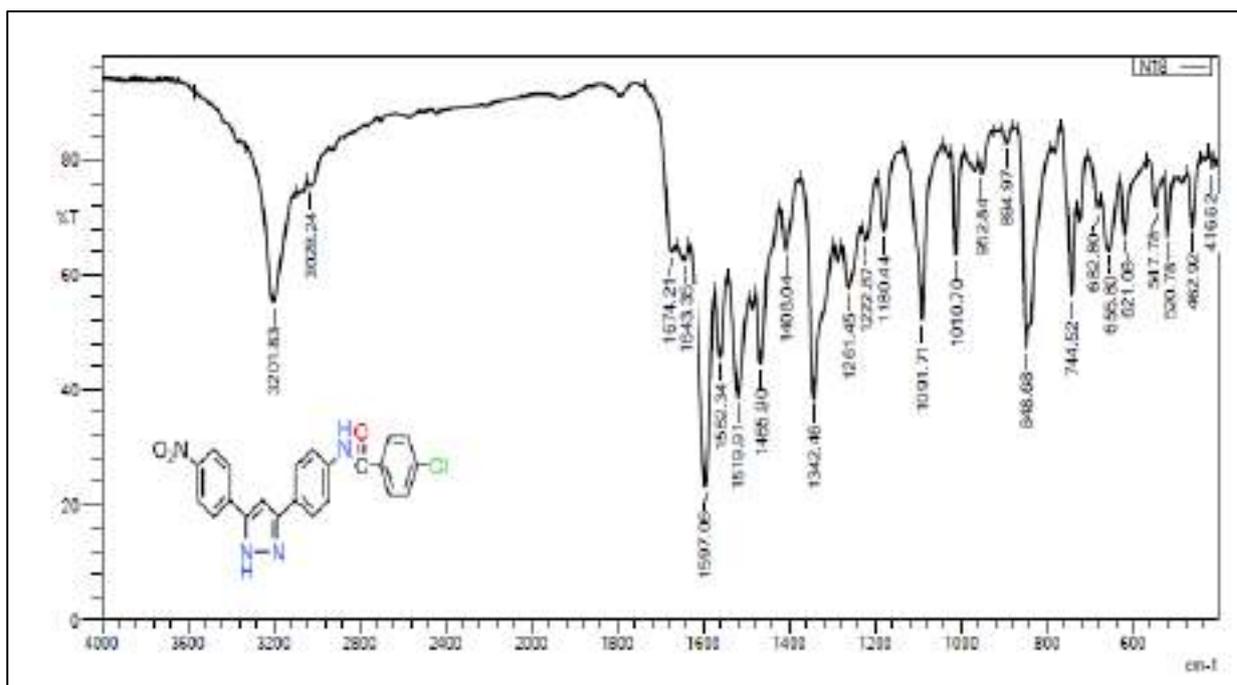
الشكل (3.42) : طيف تحت الحمراء للمركب (N15)



الشكل (3.43) : طيف تحت الحمراء للمركب (N16)



الشكل (3.44) : طيف تحت الحمراء للمركب (N17)



الشكل (3.45): طيف تحت الحمراء للمركب (N18)

ان ما يؤكد صحة تراكيب هذه المشتقات هو اختفاء الإشارة الرنينية عند المدى (5.33-6.67) جزءاً لكل مليون عند أطراف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون العائدة لها والتي تمثل مجموعة  $NH_2$  للمواد الأولية وظهور إشارة رنينية أحادية جديدة عند المدى (10.55-11.57) جزءاً لكل مليون والتي تعود الى  $NH-C=O$  [107]. اما بقية الإشارات الرنينية كما هو مبين في جدول (3.5) والاشكال (3.55-3.73) فهي تقع ضمن المديات (7.22-8.89) و (9.50-10.57) و (10.01-10.76) و (10.05-13.98) والتي تعود الى المجاميع (C-H الاروماتية و  $NH-C=O$  و  $NH-C=S$  و  $Py=NH$ ) على التوالي.

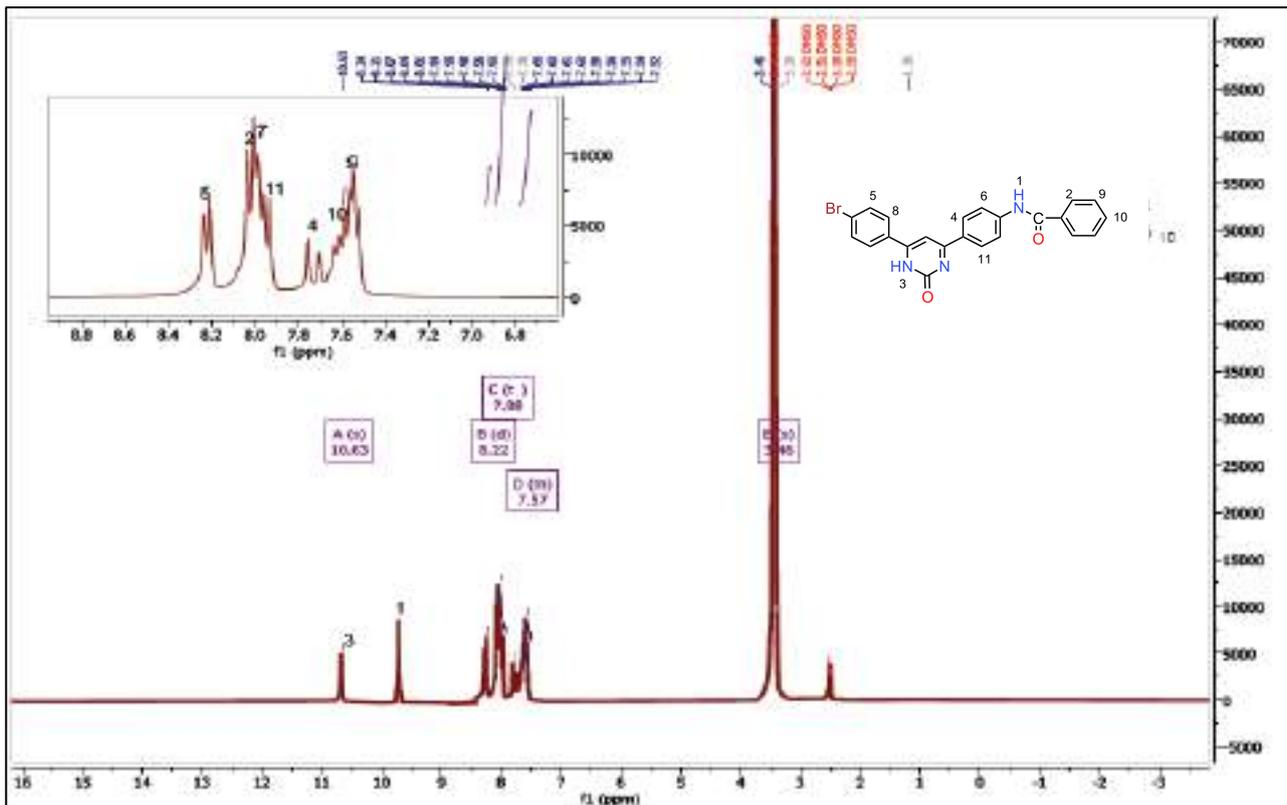
الجدول (3.5): قيم الاشارات الرنينية للبروتون للمشتقات (N18-N1) بوحدة ppm

Comp. No.	Symbol	Aromatic Protons (m)	O=C-NH (s)	S=C-NH (s)	Py=NH (s)	NH-C=Oph (s)
1	N1	7.50-8.89	10.01			11.02
2	N2	7.99-8.02	10.21			10.32
3	N3	7.54-8.59	10.57			12.52
4	N4	7.52-8.44		10.03		10.55

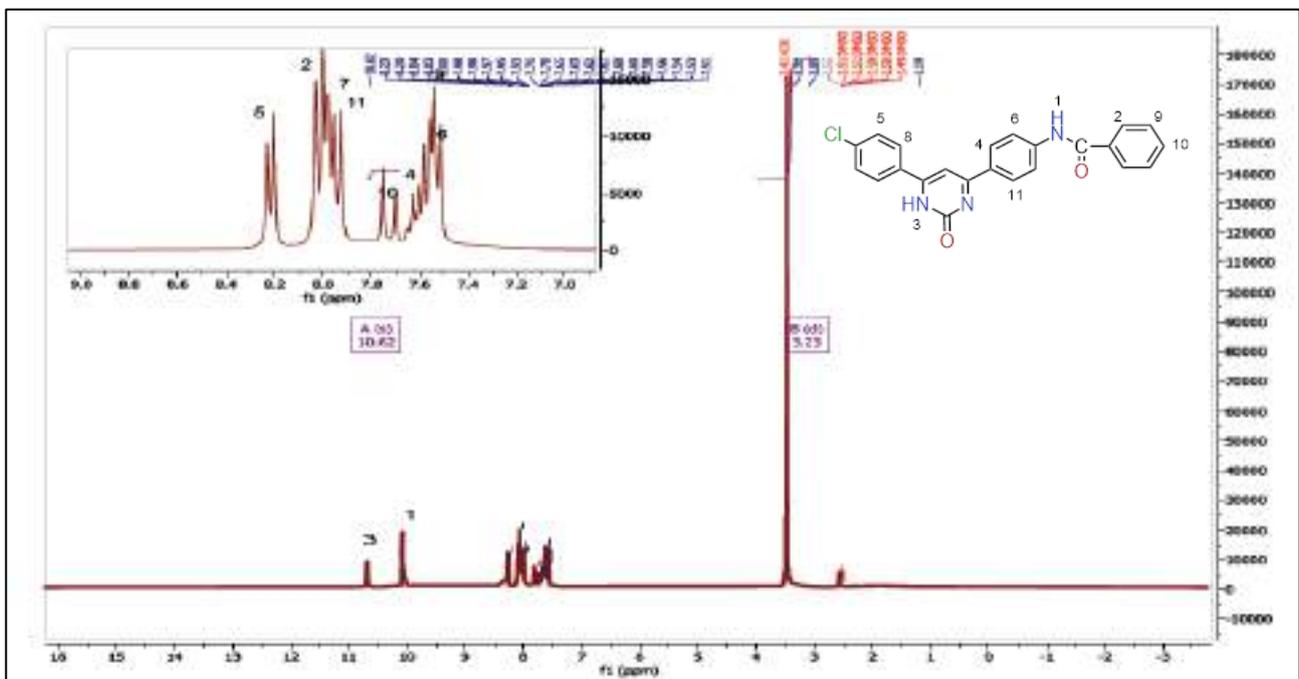


Comp. No.	Symbol	Aromatic Protons (m)	O=C-NH (s)	S=C-NH (s)	Py=NH (s)	NH-C=Oph (s)
5	N5	7.41-8.44		10.33		10.59
6	N6	7.22-8.03		10.01		10.88
7	N7	7.66-8.22			10.05	11.24
8	N8	7.24-8.65			10.41	11.50
9	N9	7.64-8.09			10.89	11.08
10	N10	7.50-8.56	10.00			10.69
11	N11	7.98-8.54	9.50			10.68
12	N12	7.58-8.27	10.07			10.89
13	N13	7.69-8.25		10.09		10.98
14	N14	7.43-8.24		10.76		11.57
15	N15	7.65-8.67		10.32		11.31
16	N16	7.24-8.26			13.23	11.43
17	N17	7.63-8.43			13.21	11.57
18	N18	7.42-8.35			13.98	11.35

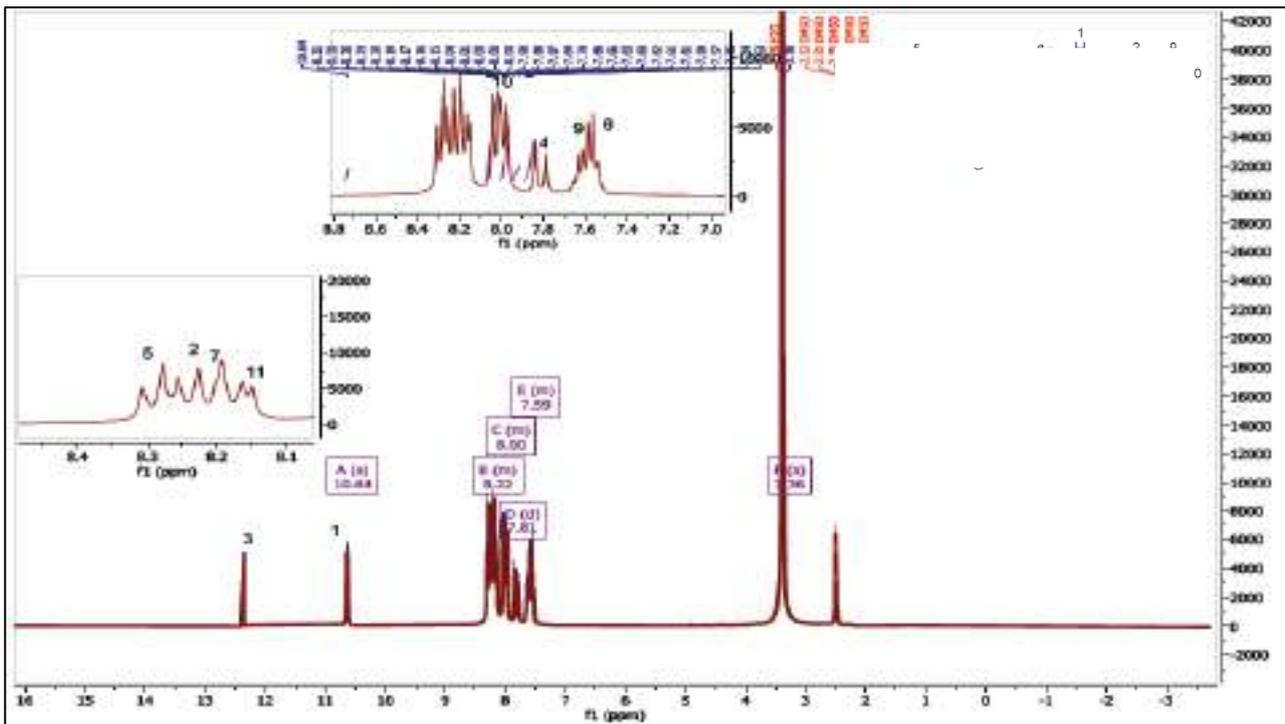
s → strong, w → weak, m → medium



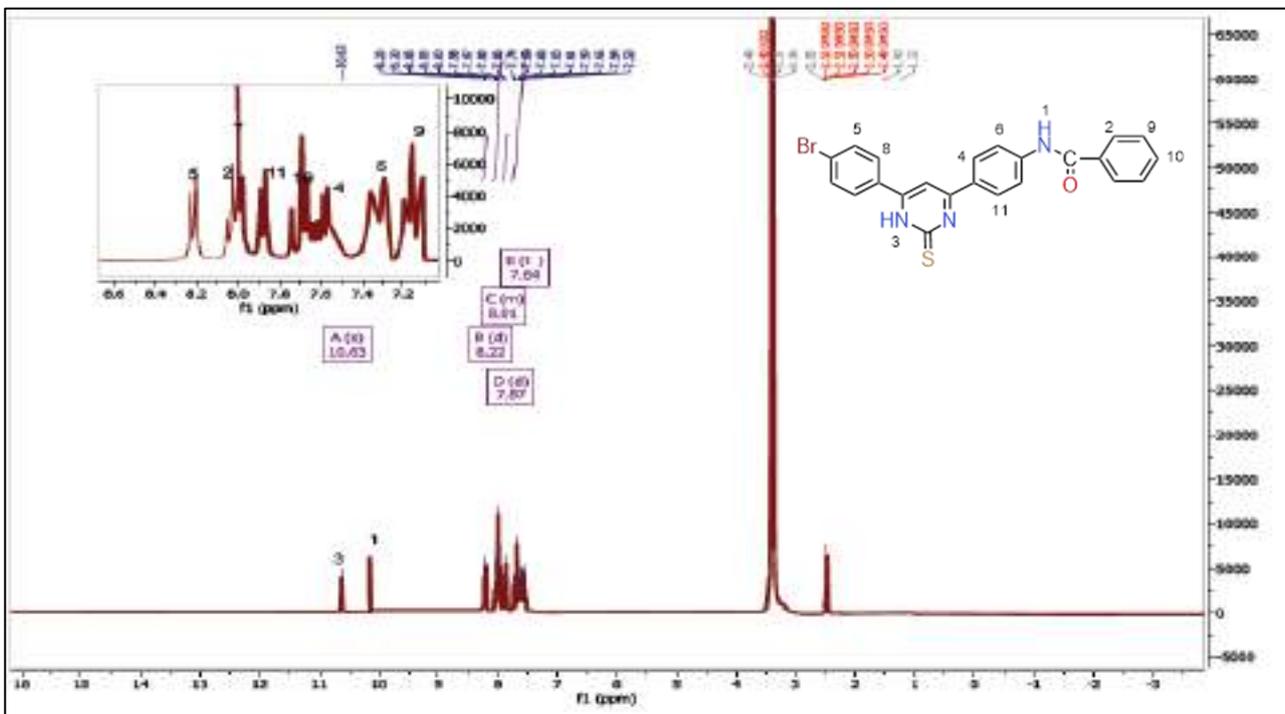
الشكل (3.46) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N1)



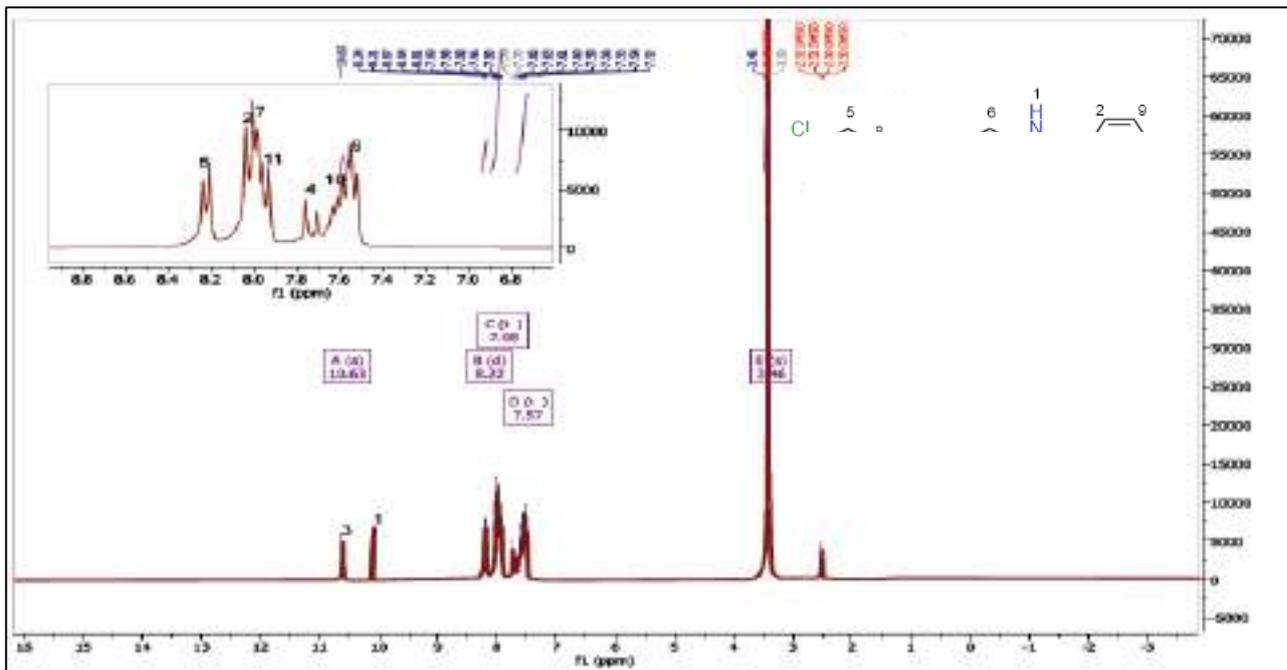
الشكل (3.47) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N2)



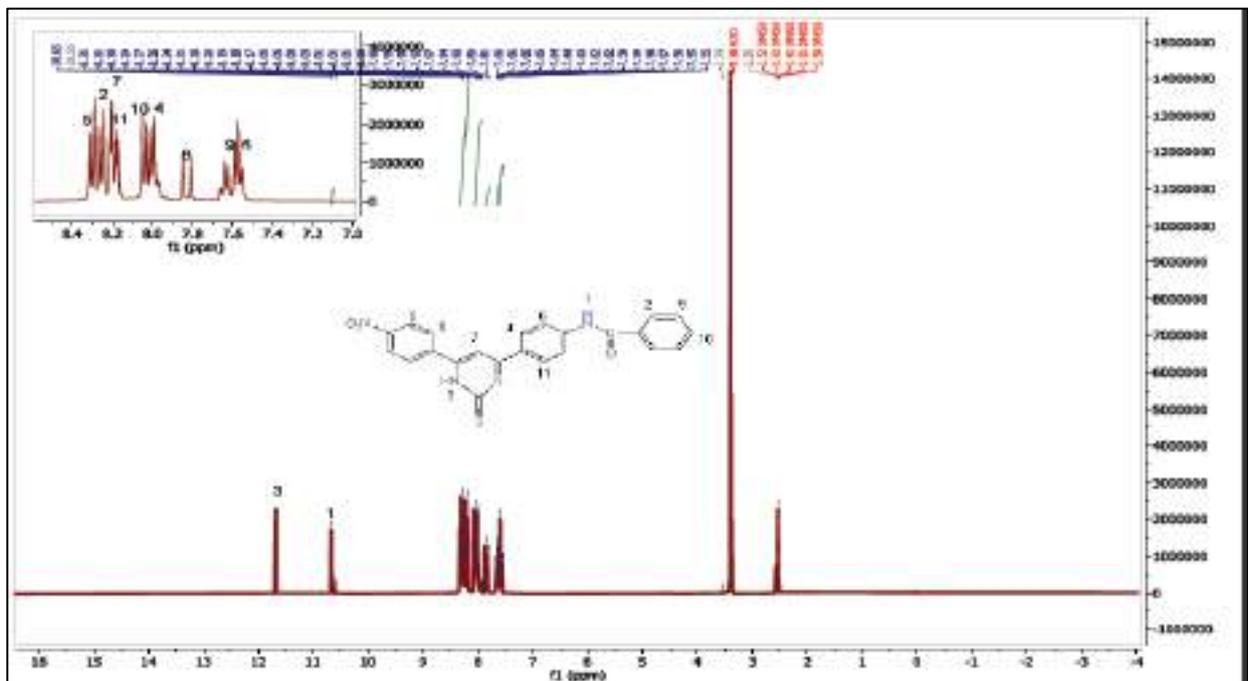
الشكل (3.48) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N3)



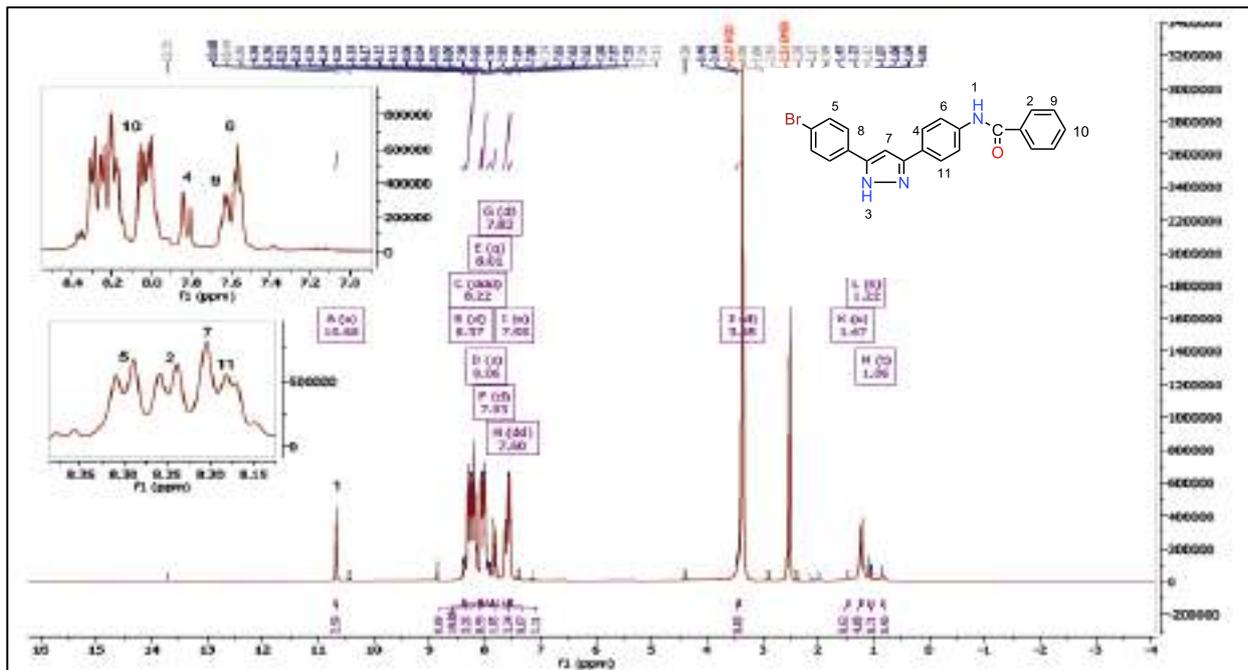
الشكل (3.49) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N4)



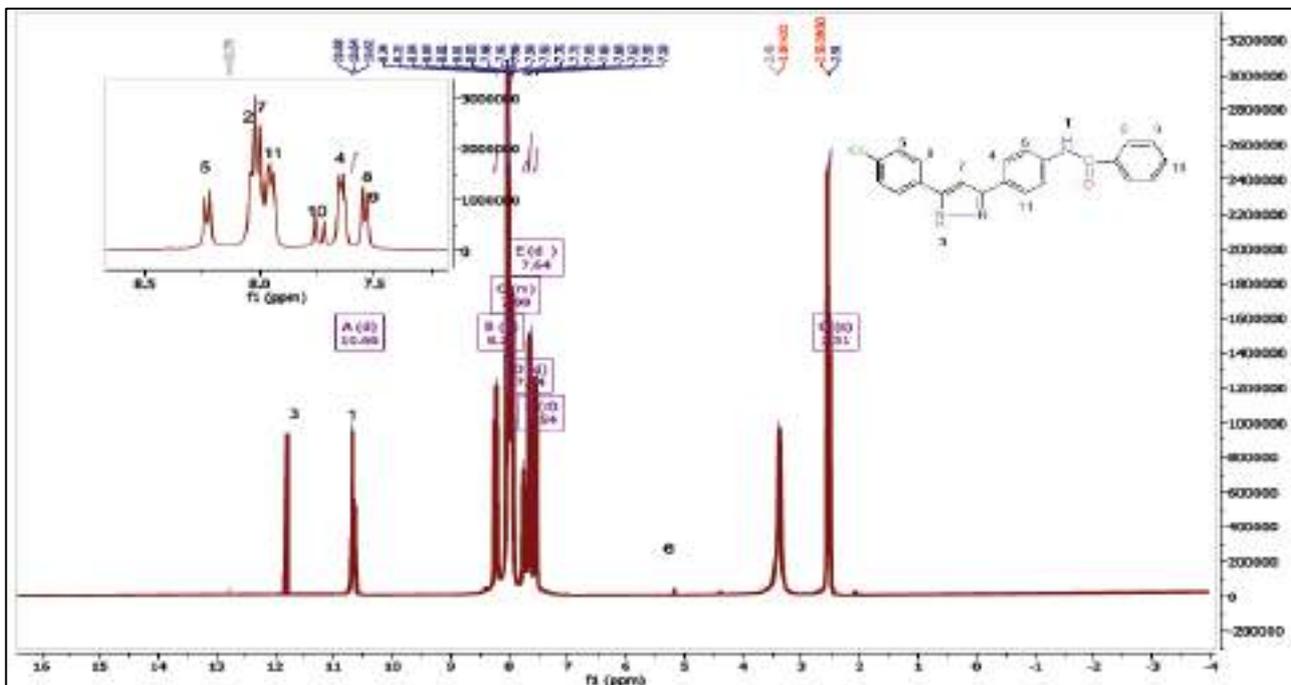
الشكل (3.50) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N5)



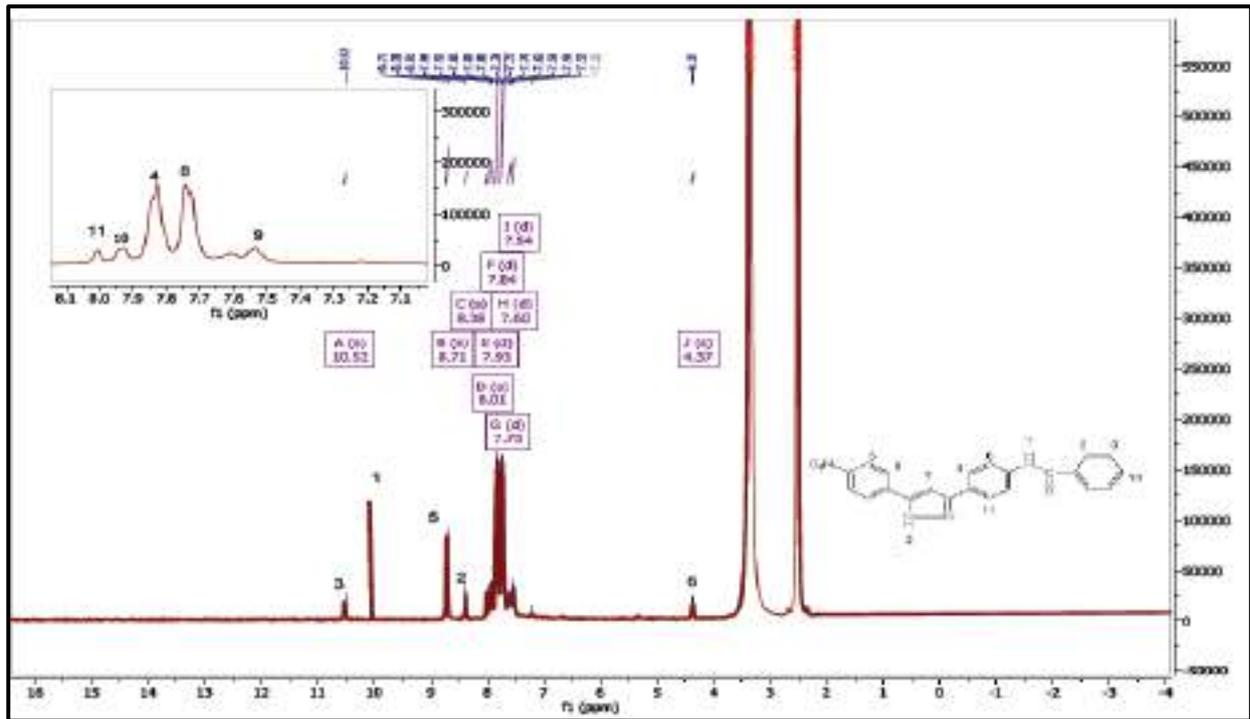
الشكل (3.51) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N6)



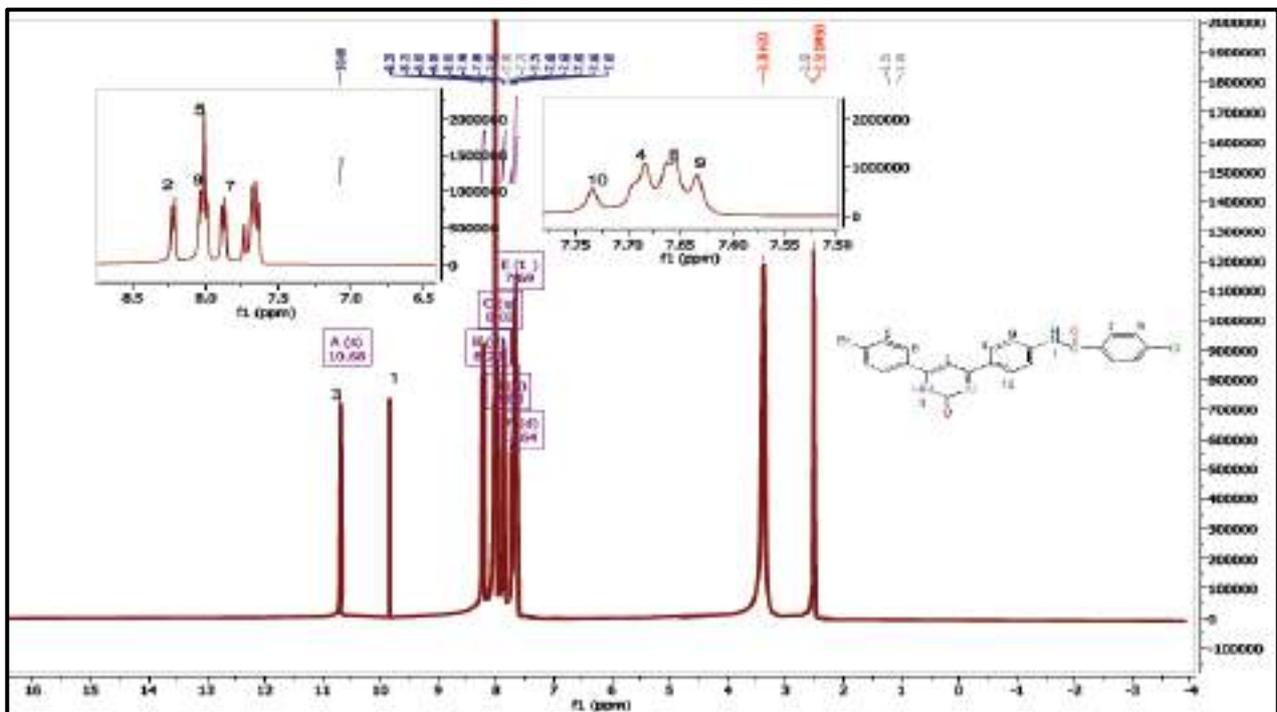
الشكل (3.52) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N7)



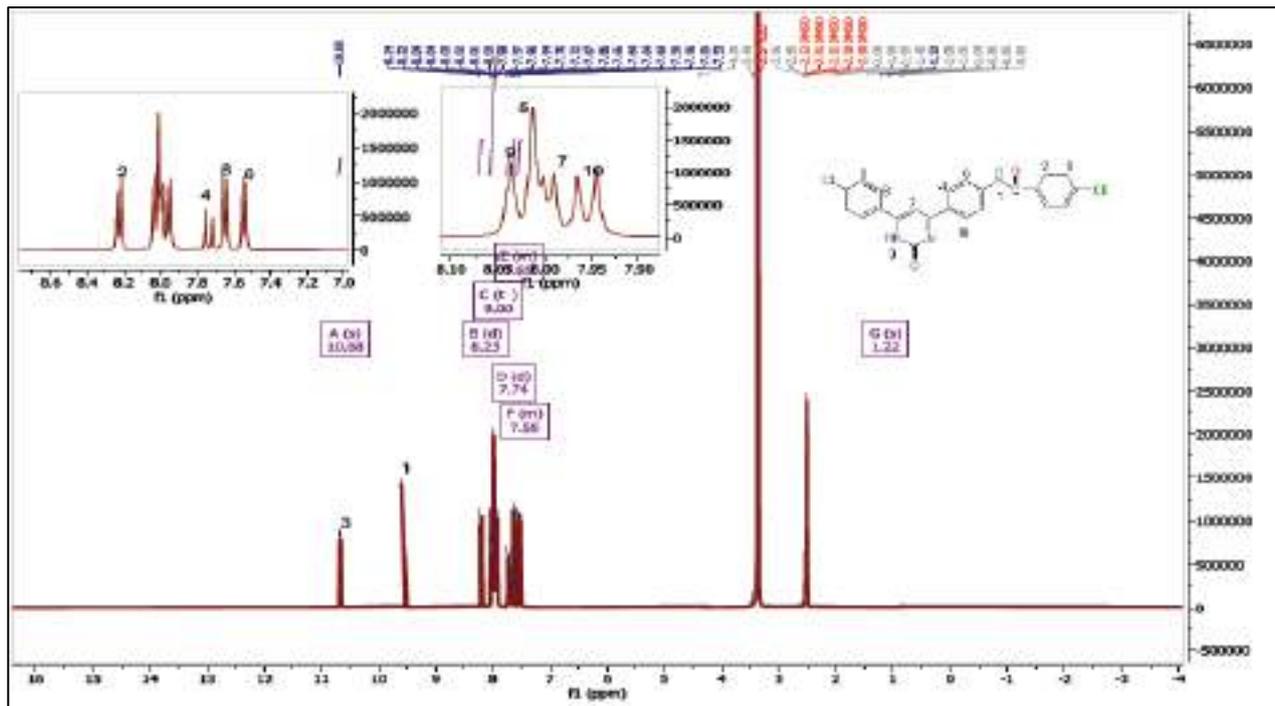
الشكل (3.53) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N8)



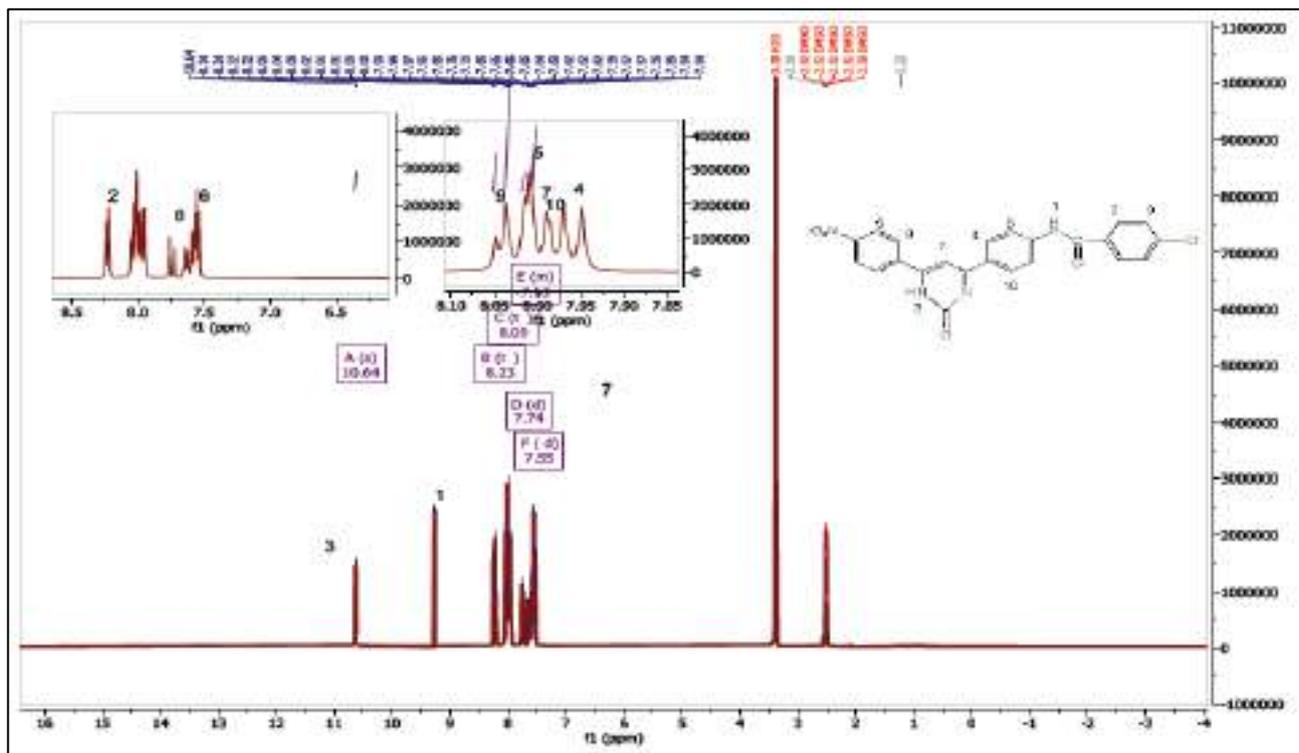
الشكل (3.54): طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N9)



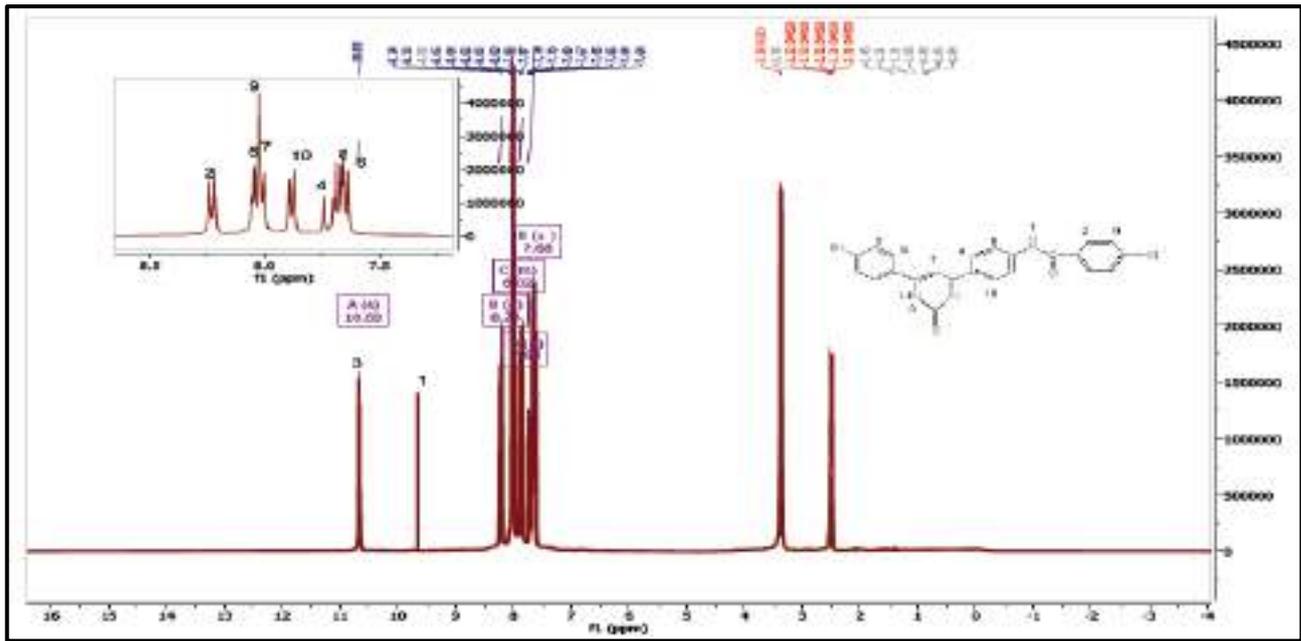
الشكل (3.55): طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N10)



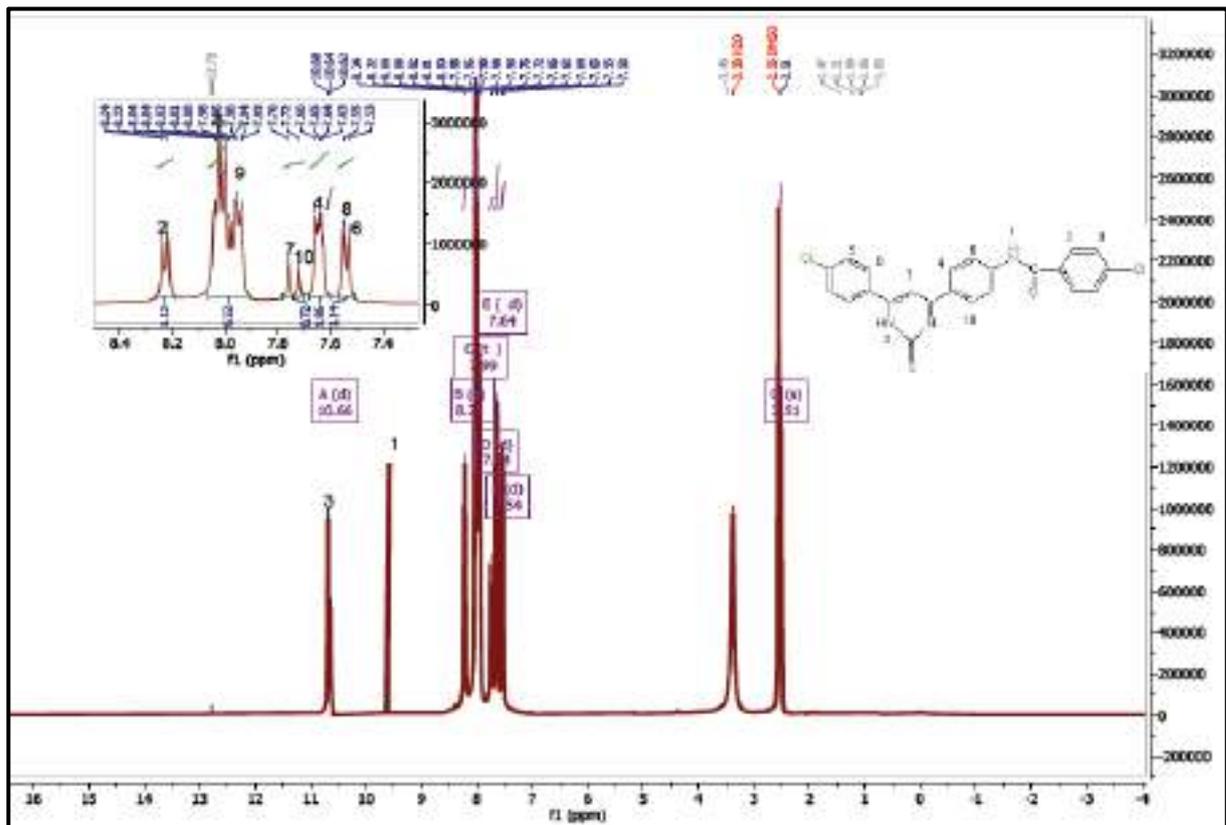
الشكل (3.56) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N11)



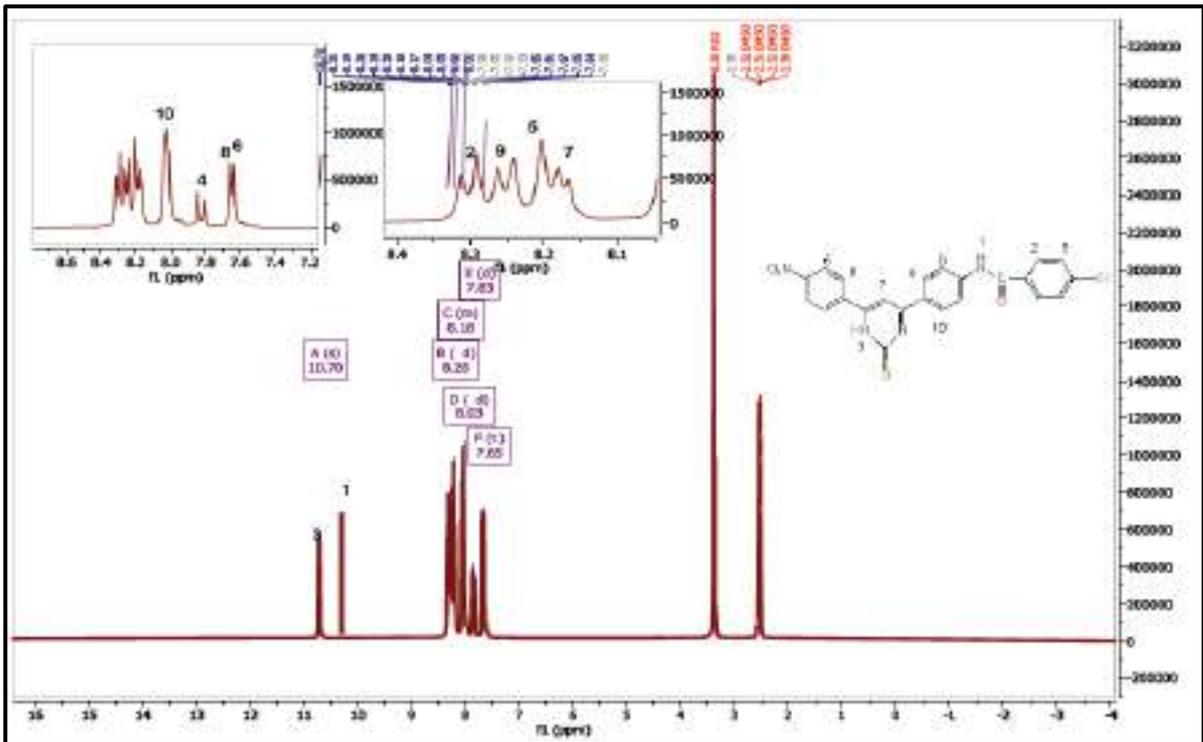
الشكل (3.57) : : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N12)



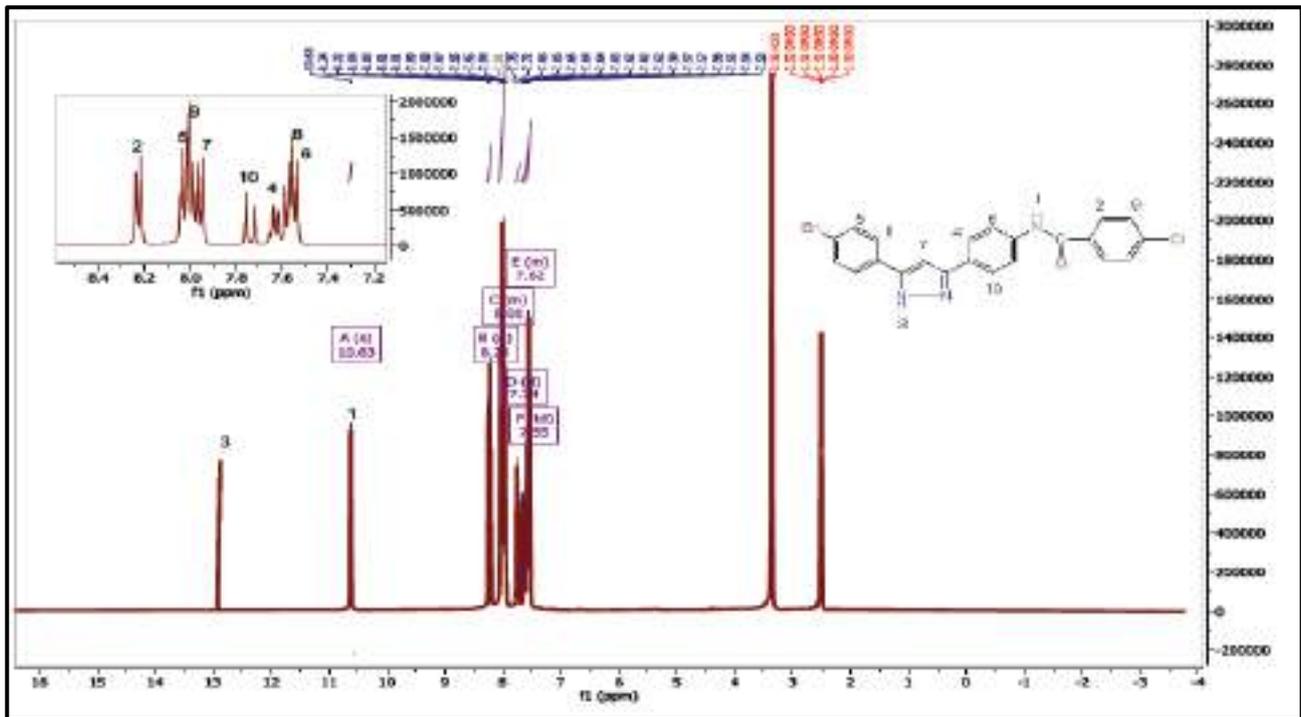
شكل (3.58) طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N13)



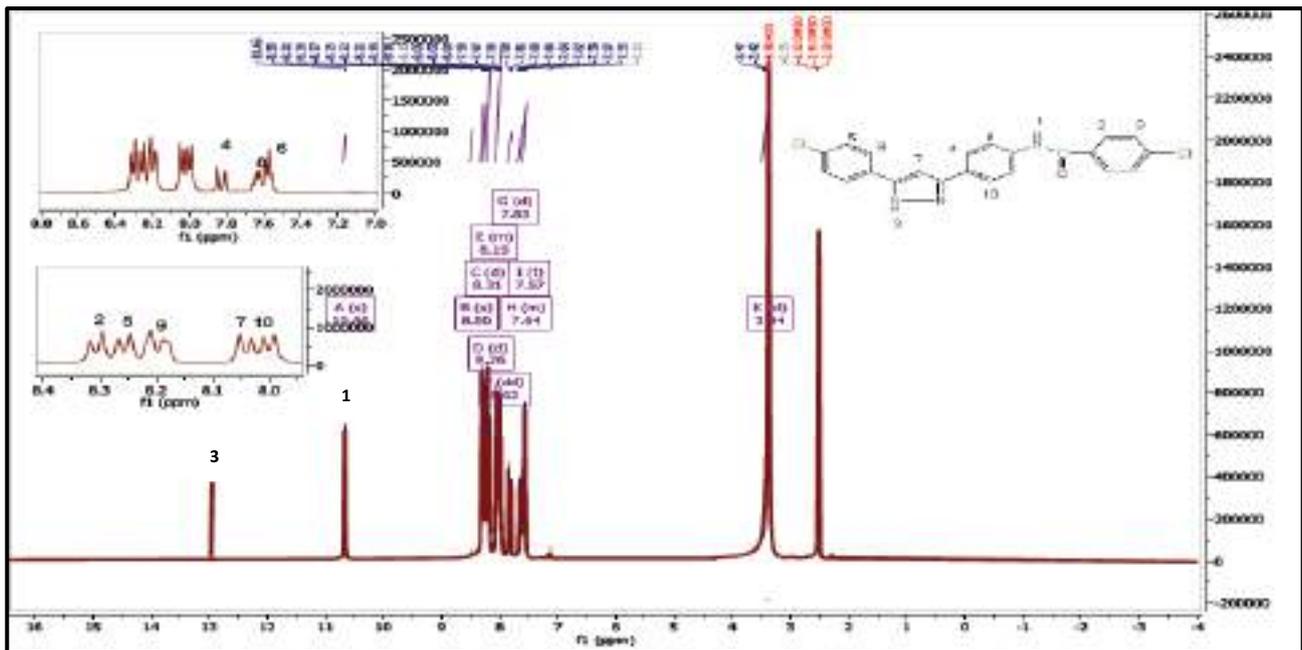
الشكل (3.59): طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N14)



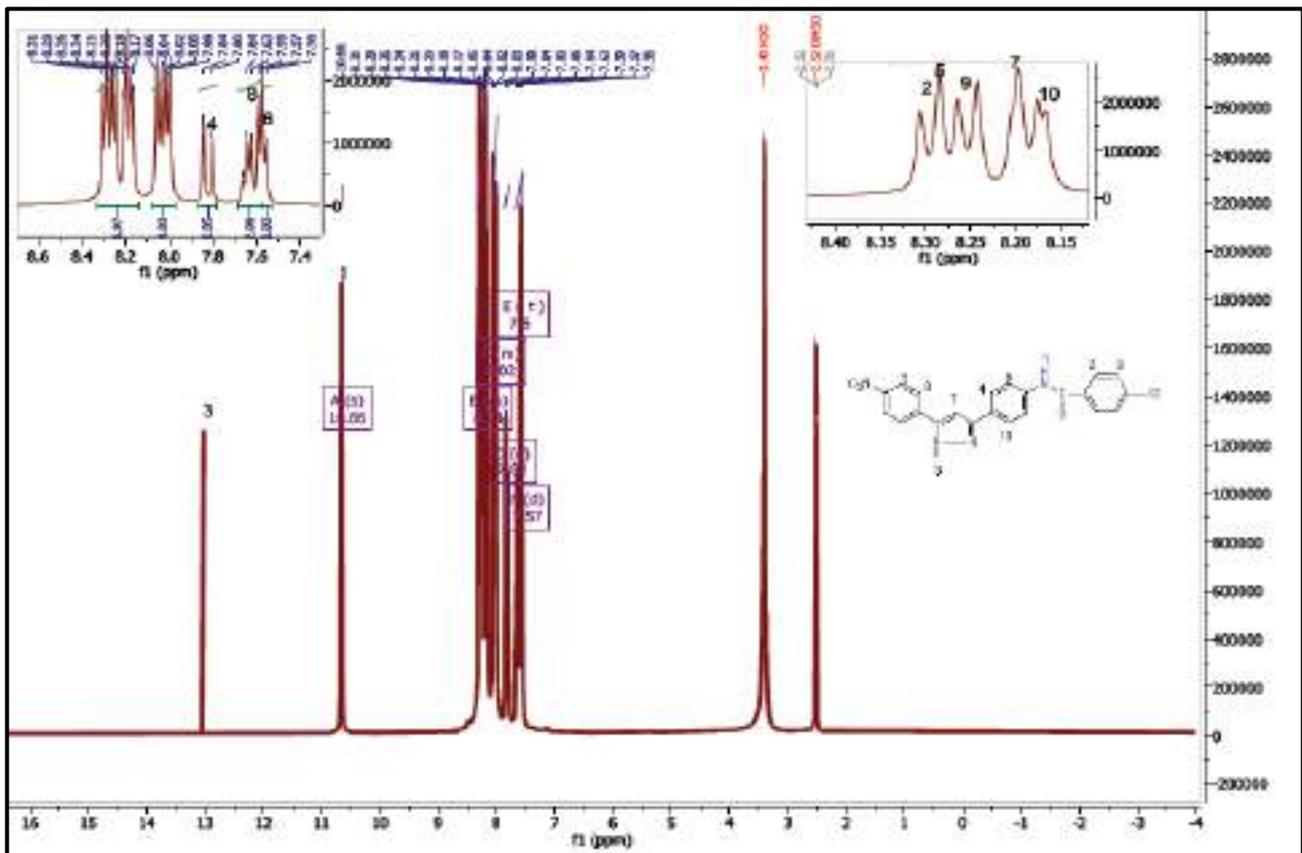
الشكل (3.60) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N15)



الشكل (3.61) : : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N16)



الشكل (3.62) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N17)



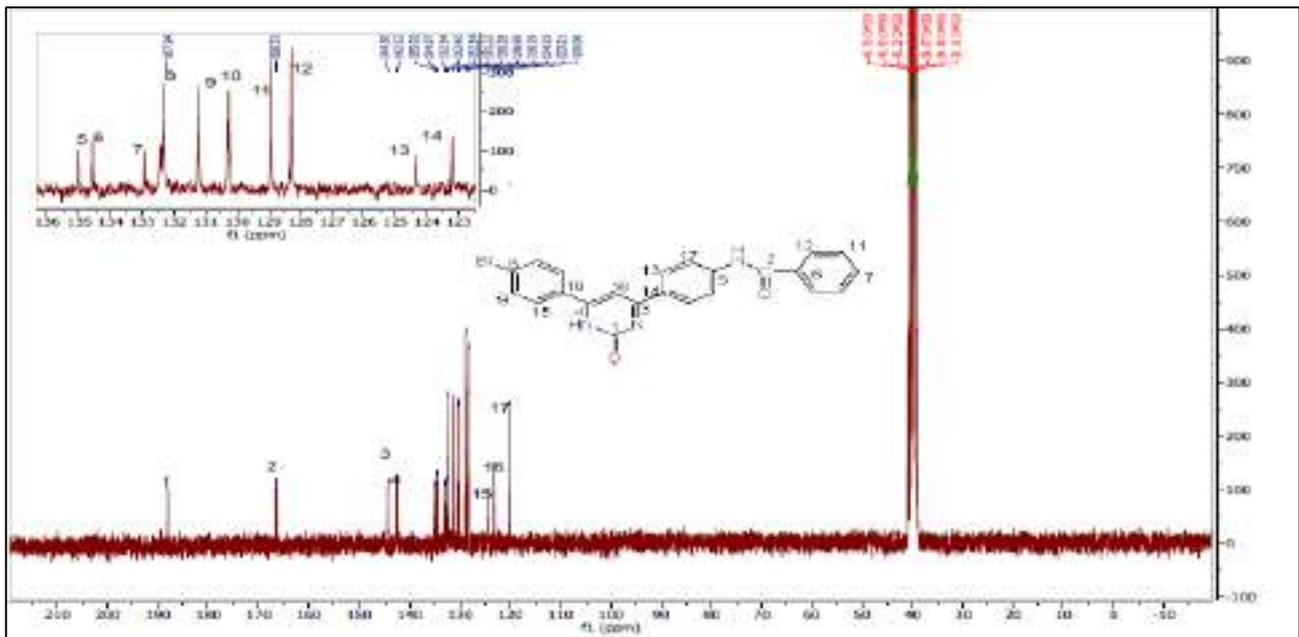
الشكل (3.63): طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (N18)



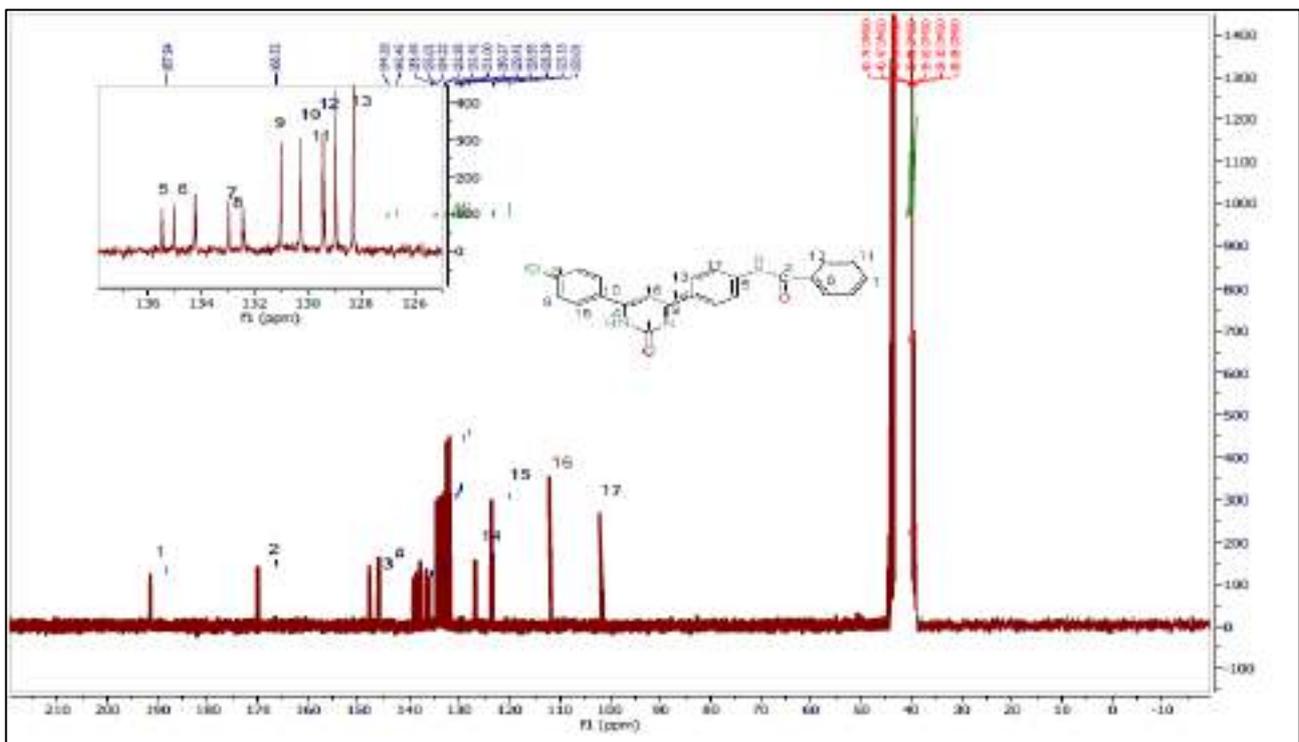
أما أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون-13 كما هو مبين في الجدول (3.6) والأشكال (3.64-3.81) أظهرت إشارات رنينية عند المدى (145.87-70.99) و (190.12-190.76) و (184.82) و (149.74-133.43) و (187.33-162.55) و (137.759-129.94) جزاء لكل مليون والتي تمثل المجموع (و C-H الأروماتية و C=O و C=S و C=N و NH-C=O و C-X و (X= Br , ) CI , NO<sub>2</sub> على التوالي .

جدول (3.6) : قيم الإشارات الرنينية للكربون <sup>13</sup>C-NMR المشتقات (N18-N1) بوحدة ppm

Comp.No.	Symbol	NH-C=O	Aromatic	C=N	C=O	C=S	C-X
1	N1	166.51	118.21-135.86	146.75	187.76		C-Br 132.89
2	N2	166.52	112.23-136.21	148.97	190.12		C-Cl 135.73
3	N3	165.54	112.32-135.65	147.73	190.15		C-NO <sub>2</sub> 130.76
4	N4	166.54	110.34-136.51	142.45	165.38	189.58	C-Br 137.75
5	N5	166.54	100.01-132.31	142.35	168.54	187.98	C-Cl 131.53
6	N6	162.55	98.79-132.69	149.74	160.05	184.82	C-NO <sub>2</sub> 130.91
7	N7	165.66	113.79-130.50	145.95	184.71		C-Br 131.42
8	N8	166.58	111.54-131.96	146.91	169.94		C-Cl 134.65
9	N9	168.55	90.99-132.22	143.31	186.98		C-NO <sub>2</sub>
10	N10	166.5	70.99-133.32	133.43	168.98		C-Br 129.94
11	N11	171.32	120.31 -149.21	143.51	189.76		C-Cl 134.31
12	N12	183.33	100.21-149.24	147.85	188.94		C-NO 135.5
13	N13	183.43	104.76-144.35	145.56		187.97	C-Br 133.03
14	N14	185.22	125.32 -145.87	147.98		198.86	C-Cl 134.52
15	N15	166.56	100.41 -149.42	148.76		190.76	C-Br 134.89
16	N16	168.77	113.96 -145.32	139.25			C-Br 132.25
17	N17	184.55	120.25 -147.42	148.32			C-Cl 130.90
18	N18	187.33	123.56 -150.87	140.43			C-NO <sub>2</sub> 140.45

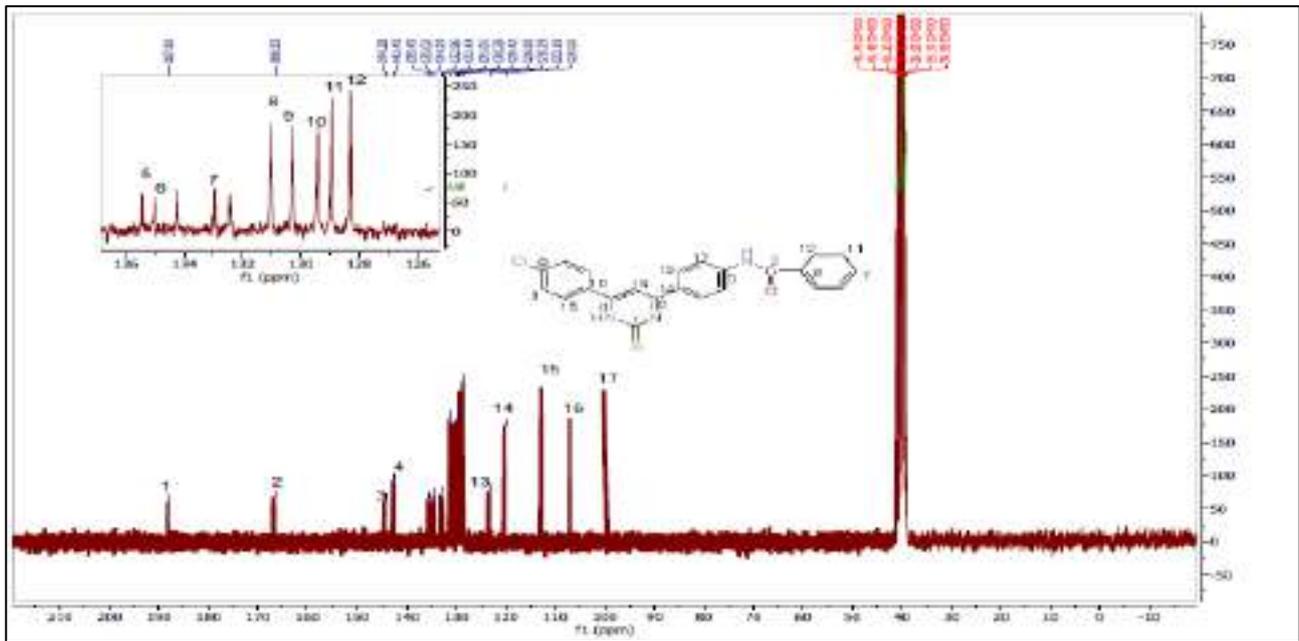


الشكل (3.64) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (N1)

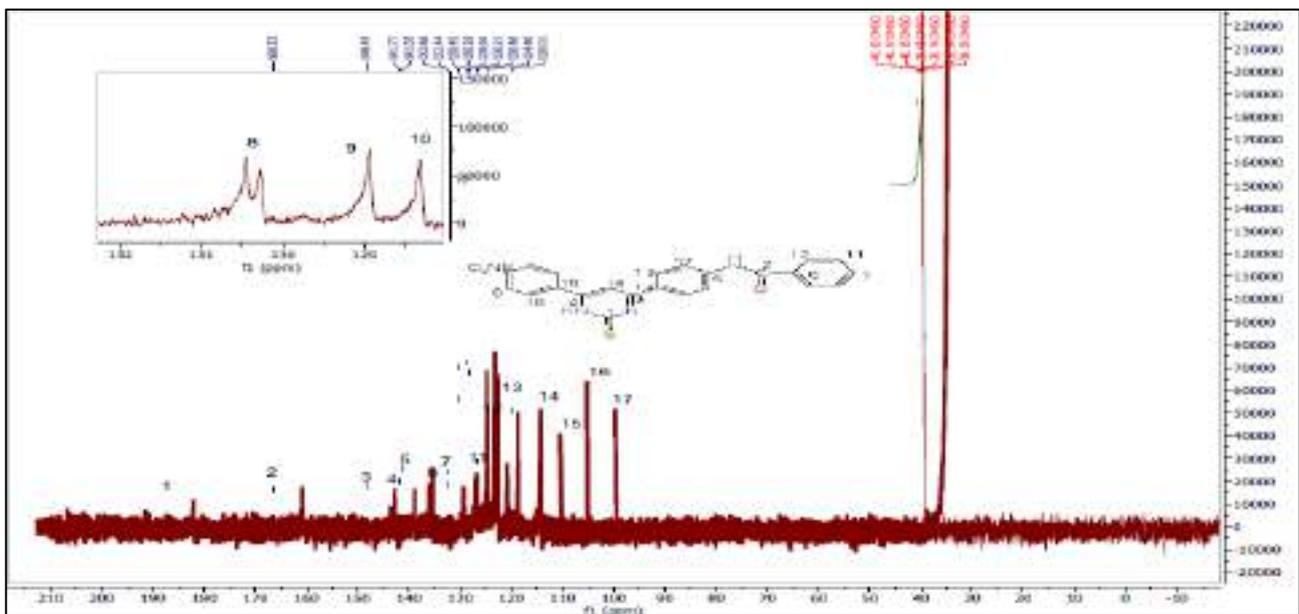


الشكل (3.65) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (N2)

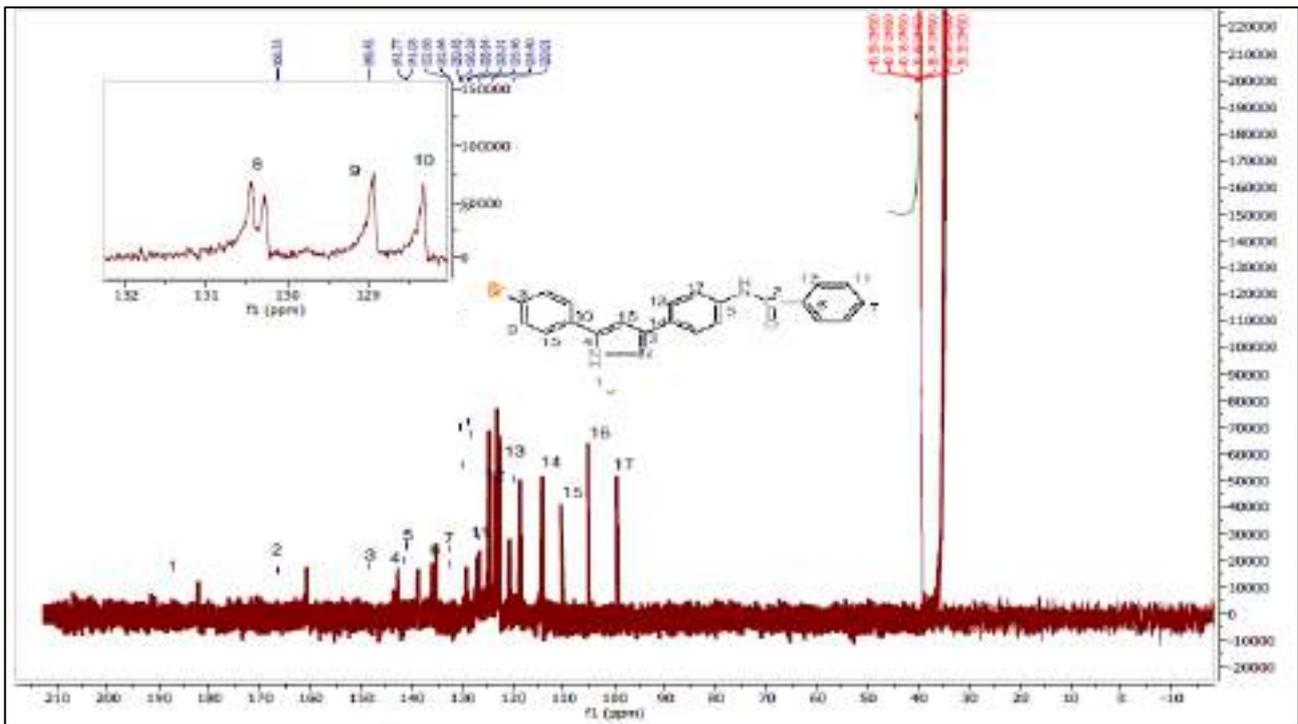




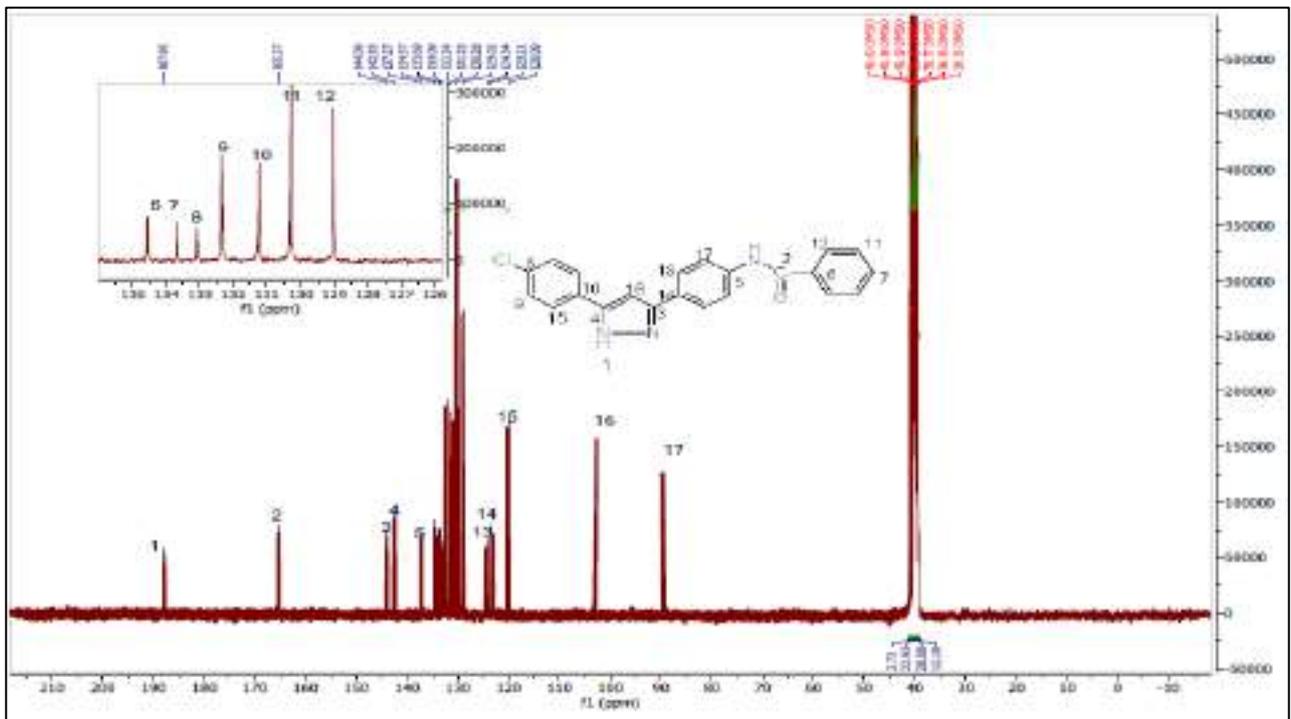
الشكل (3.68) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (N5)



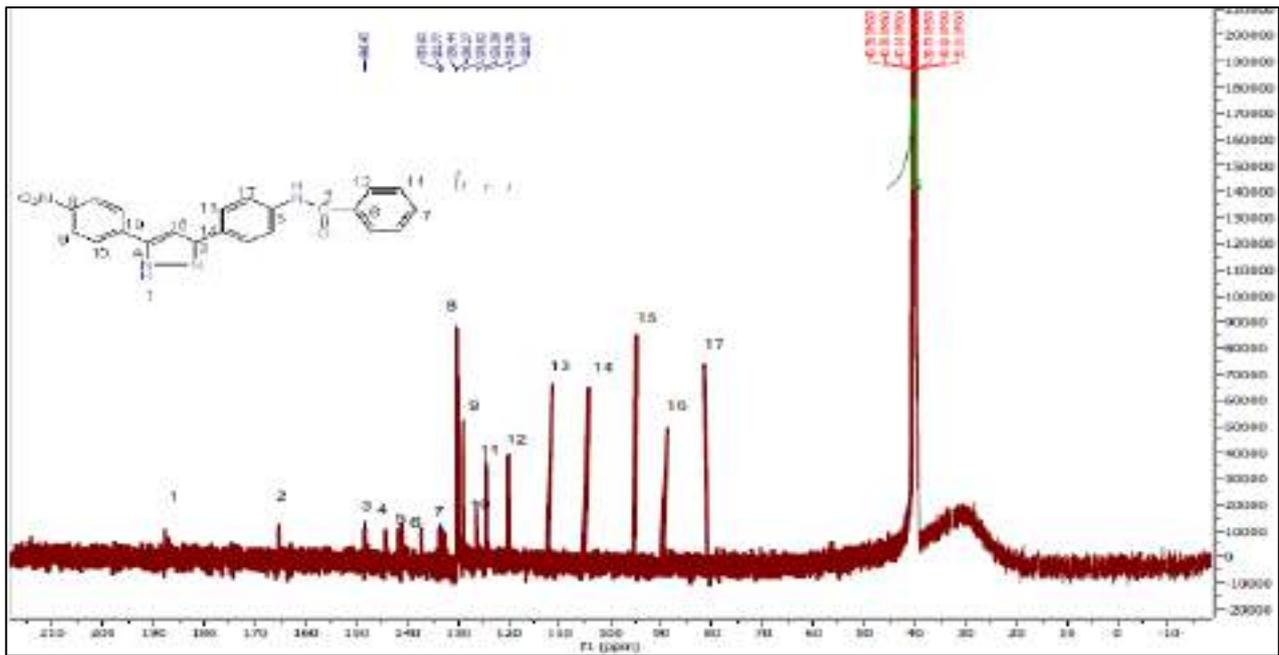
الشكل (3.69) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (N6)



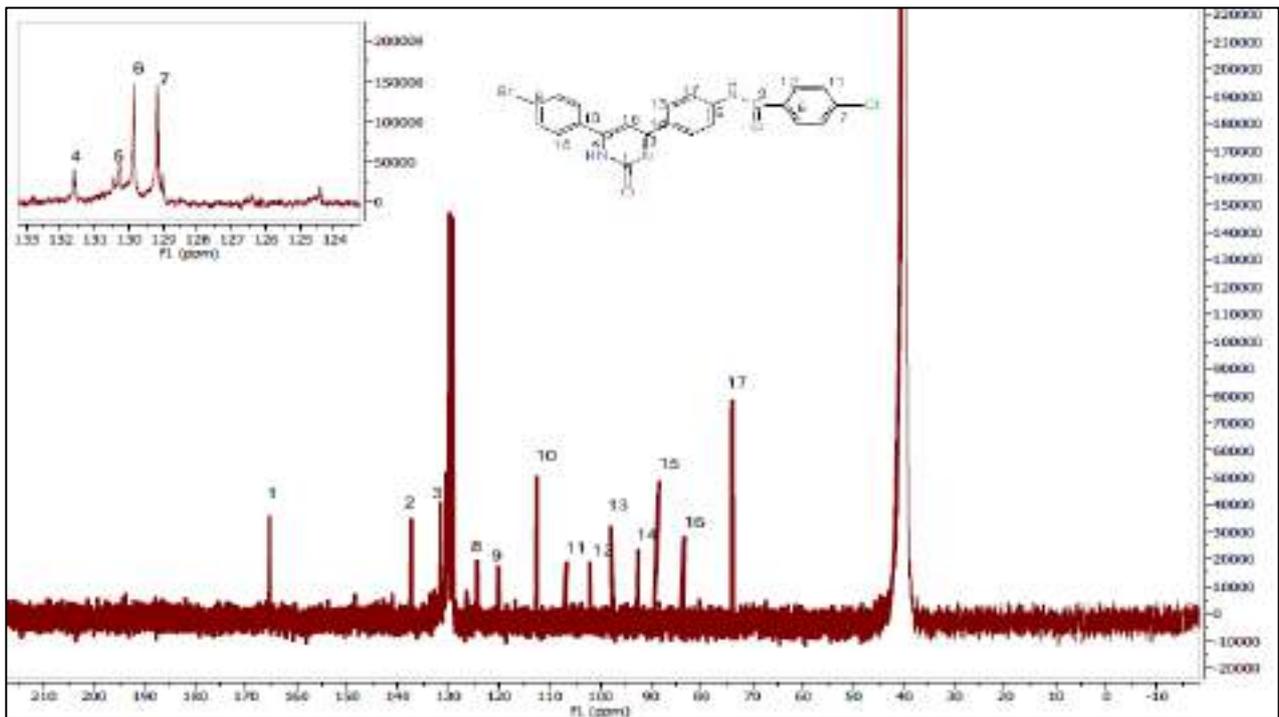
الشكل (3.70) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (N7)



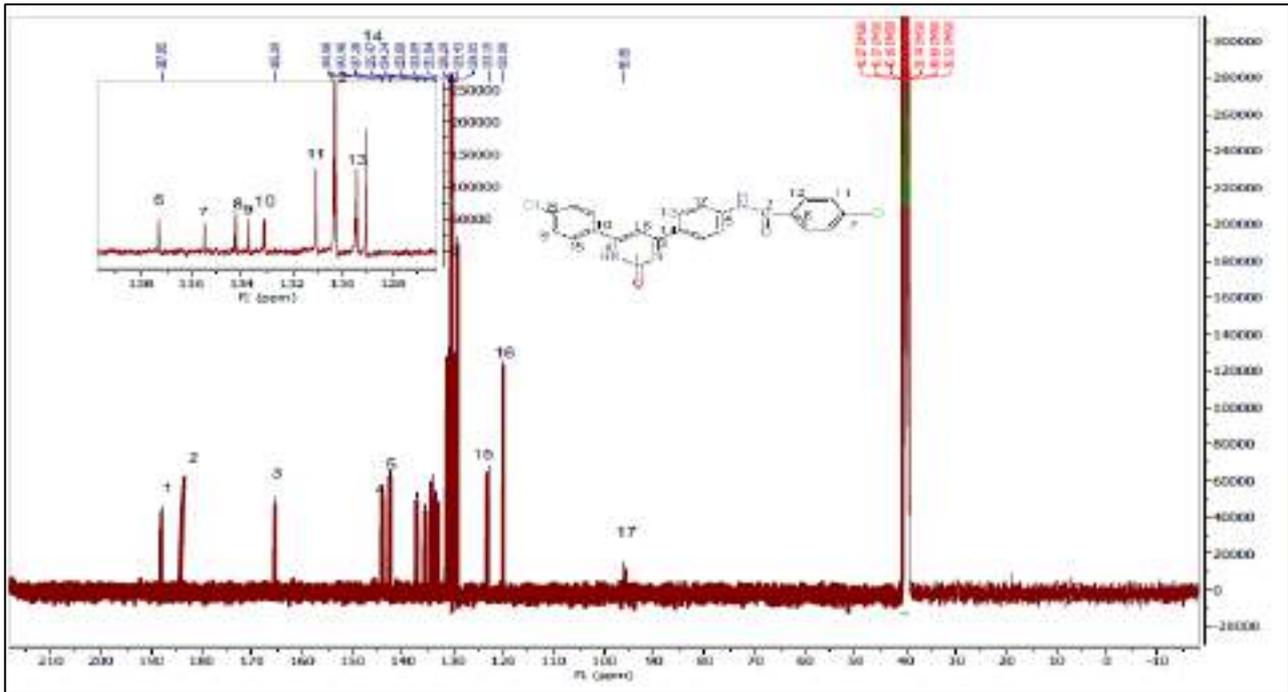
الشكل (3.71) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (N8)



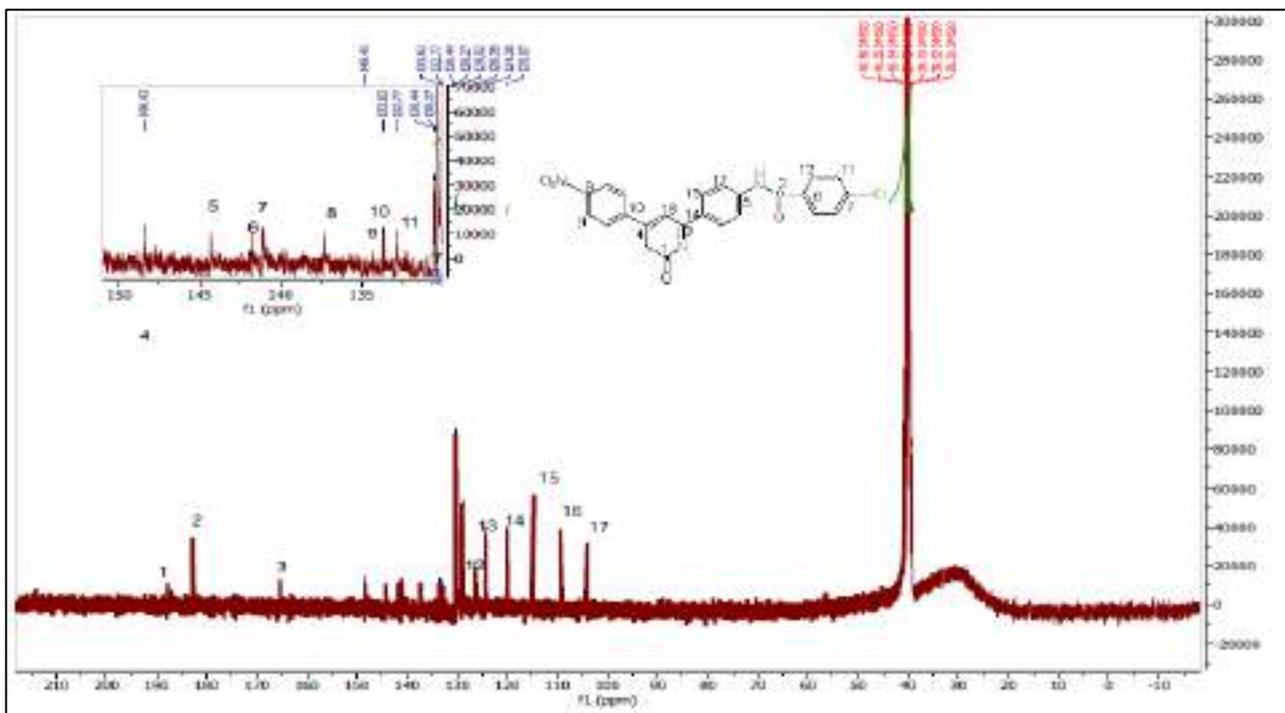
الشكل (3.72) : طيف  $^{13}\text{C}$ -NMR للمركب (N9)



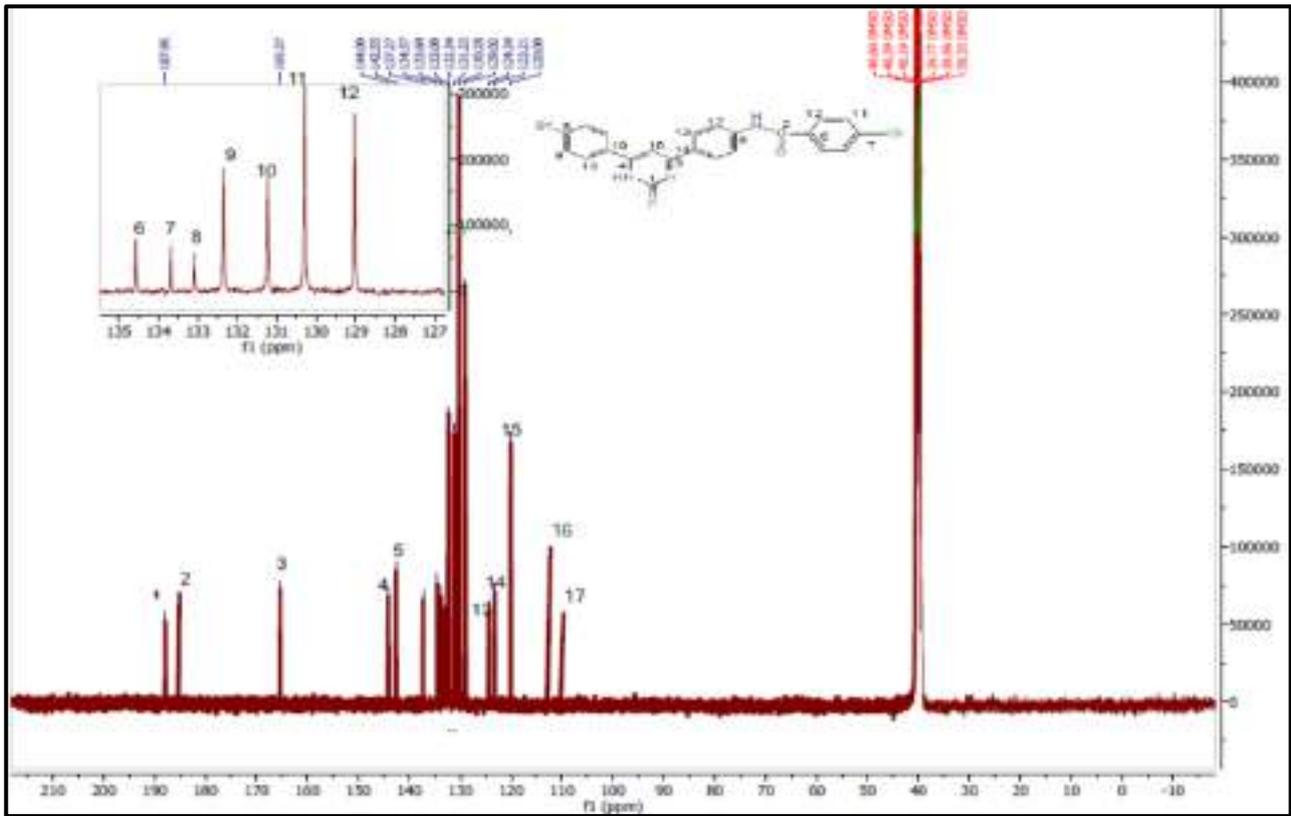
الشكل (3.73) : طيف  $^{13}\text{C}$ -NMR للمركب (N10)



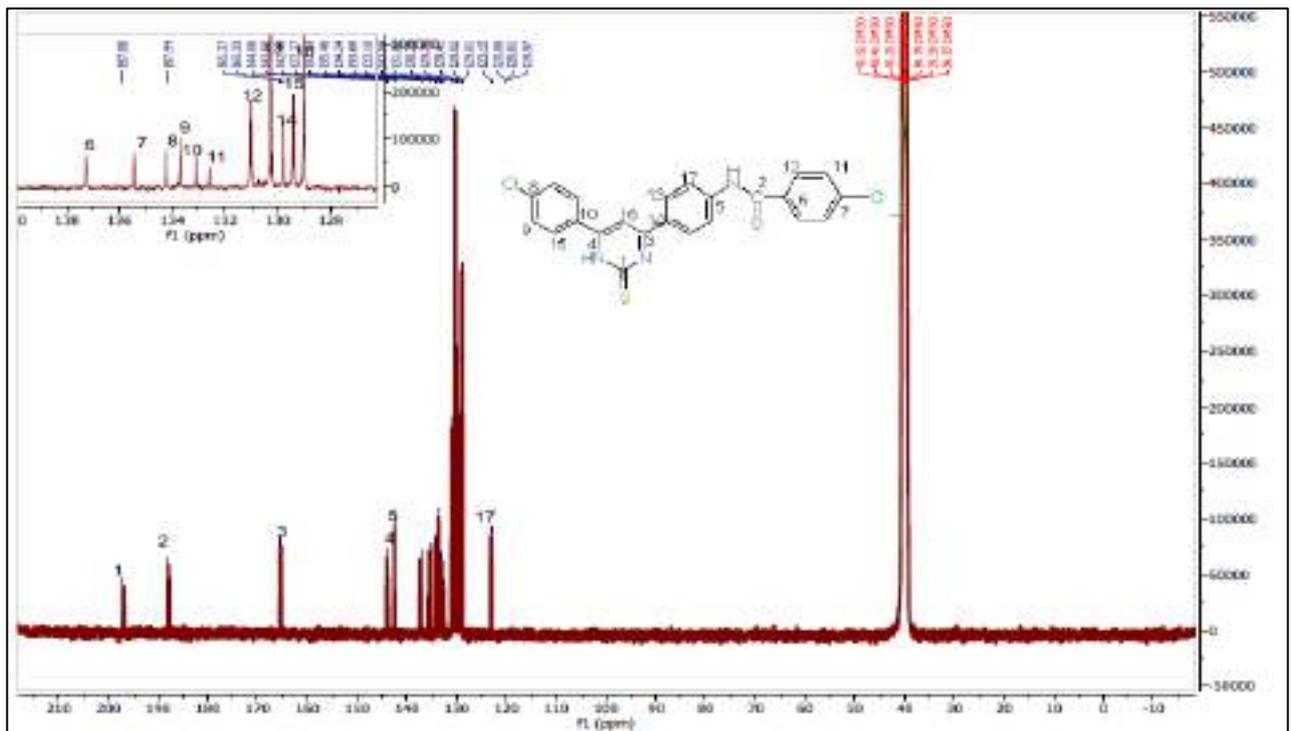
الشكل (3.74) : طيف  $^{13}\text{C}$ -NMR للمركب (N11)



الشكل (3.75) : طيف  $^{13}\text{C}$ -NMR للمركب (N12)

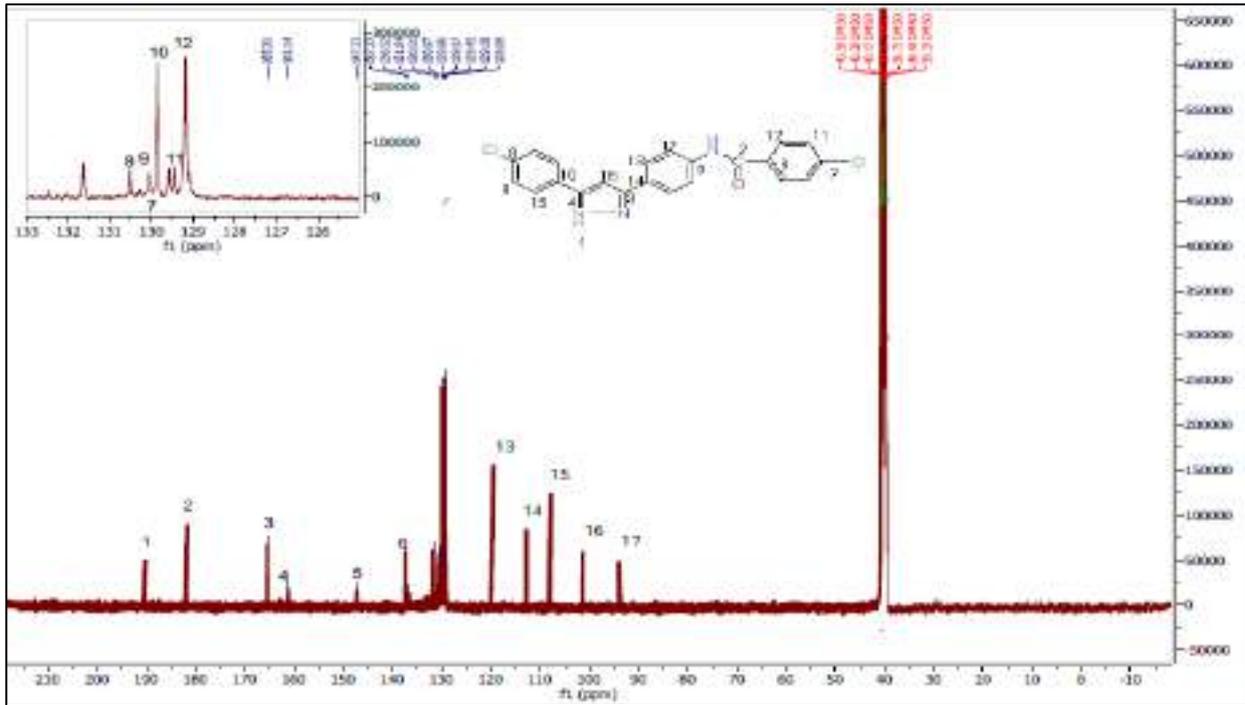


الشكل (3.76) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (N13)

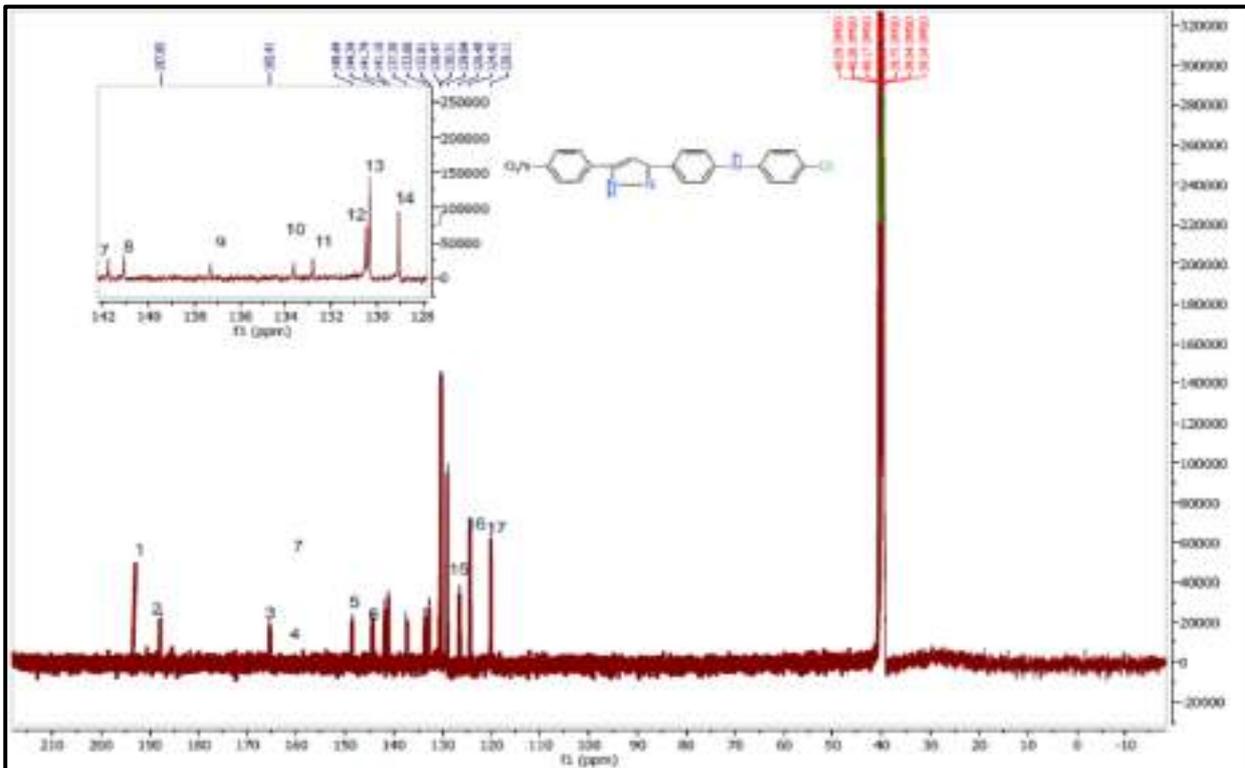


الشكل (3.77) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (N14)





الشكل (3.80) : طيف  $^{13}\text{C}$ -NMR للمركب (N17)



الشكل (3.81) : طيف  $^{13}\text{C}$ -NMR للمركب (N18)



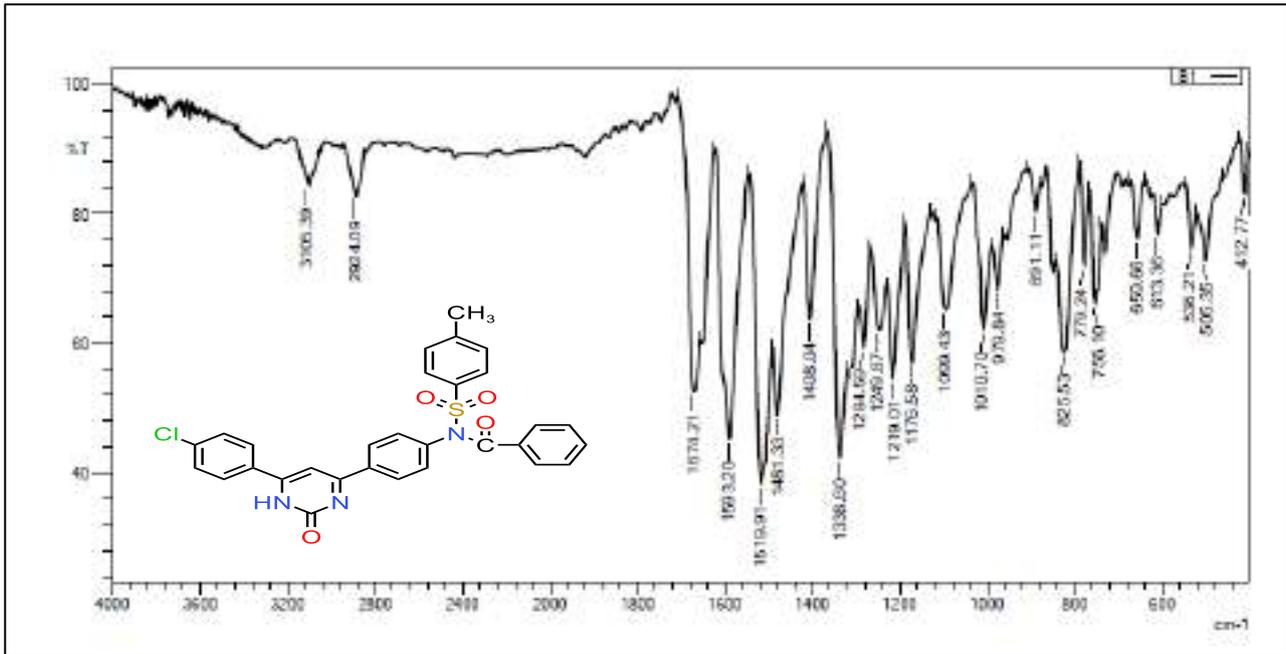
### 3.3.2 تشخيص مشتقات التوسلة Charactaization of TheTosylated Derivatives

ان أطباف الاشعة تحت الحمراء للمشتقات ( B6-B1 ) كما مبين في الجدول (3.7) والاشكال (3.81-3.86) أظهرت اختفاء حزم الترددات الاتساعية امجموعة NH لمشتقات البنزولة ( N15, N6, N5, N4, N3, N2 ) وظهور حزمة عند المدى (2924.09-2839.22) تمثل C-H اليفاتية وهذا ما يؤكد إحلال مجموعة التوسايل محل ذرة هيدروجين مجموعة NH. ان مديات حزم هذه المشتقات هي (3110.55-3055.24) و (1674.21-1654.92) و (1670.35-1593.20) و (1597.06-1512.19) و (1489.05-1404.18) و (1107.14 -1006.84) و (829.39-702.09) والتي تمثل المجاميع (C-H) الاروماتية و NH-C=O و N-C=O و C=C و S=O و C=S و X= Cl, و C-X (Br, NO<sub>2</sub>) على التوالي .

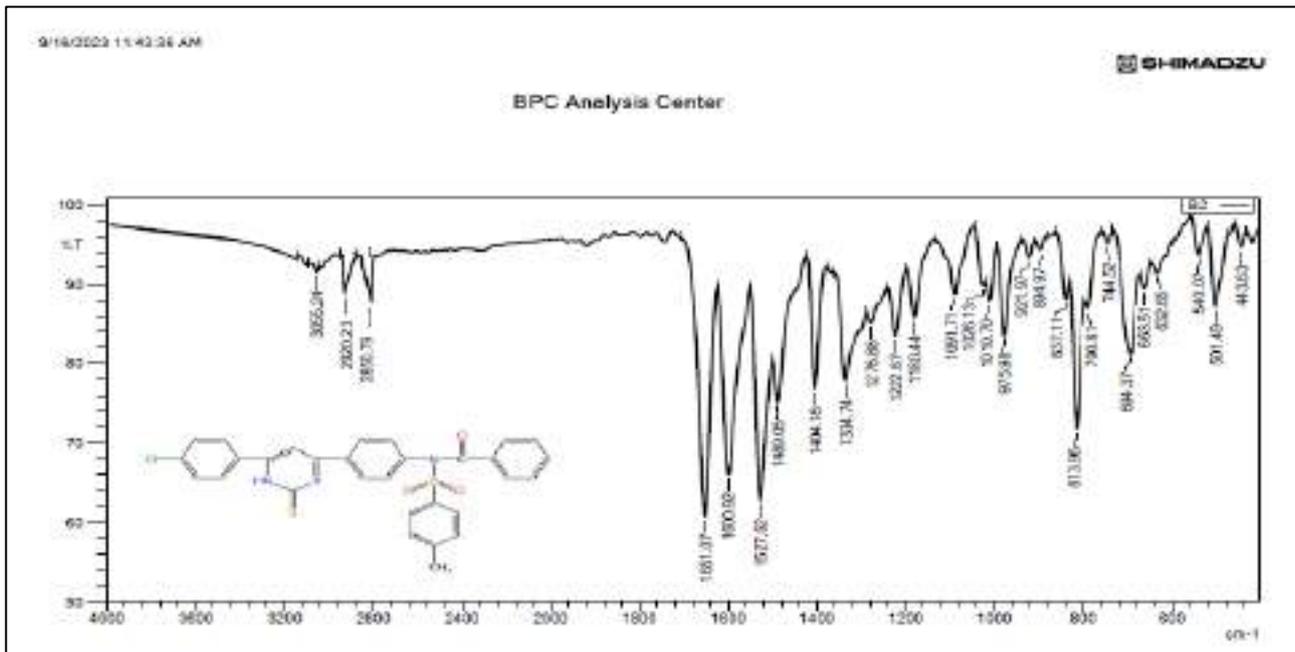
جدول (3.7) : قيم الترددات الاتساعية بوحدة cm<sup>-1</sup> للمشتقات (B6-B1)

Comp. No.	Sym bol	Ar-H	Aliph-H	NH-C=O	N-C=O (s)	C=C (s)	C=S	S=O	C-N	C-X
19	B1	3105.39 w	2924.09 w	1674.21 s	1593.20	1519.91		1481.33 1408.04 s	1338.60 s	C-NO <sub>2</sub> 756.10 825.53 S
20	B2	3055.24 w	2920.23 2850.79 w		1651.07 1600.92	1527.62	1091.71 1026.13 m	1489.05 1404.11 8 m	1334.74 m	C-Cl 813.96 s 694.37 M
21	B3	31105 3074.53 w	2920.23 2846.93 w		1670.35	1593.20 1516.05	1099.43 1010.70 s	1481,33 1408.04 m	1338.60 s	C-NO <sub>2</sub> 829.39 C-Cl 756.10 M
22	B4	3078.39 m	2916.37 2846.93 w		1670.35 1654.92	1597.06 1512.19	1107.14 m	1485.19 1404.18 m	1338.60 s	C-NO <sub>2</sub> 829.39 702.09 S
23	B5	3078.39 s	2924.09 2839.22 s	1654.92 s	1597.06	1516.05		1485.19 1408.04 s	1334.74 s	C-NO <sub>2</sub> 829.39 702.09 S
24	B6	3105.39 3055.24 s	2920.24 2850.79 s		1651.07 1600.92	1527.62	1072.42 1006.84 s	1485.19 1404.18 s	1334.74 s	C-Br 813.96 S

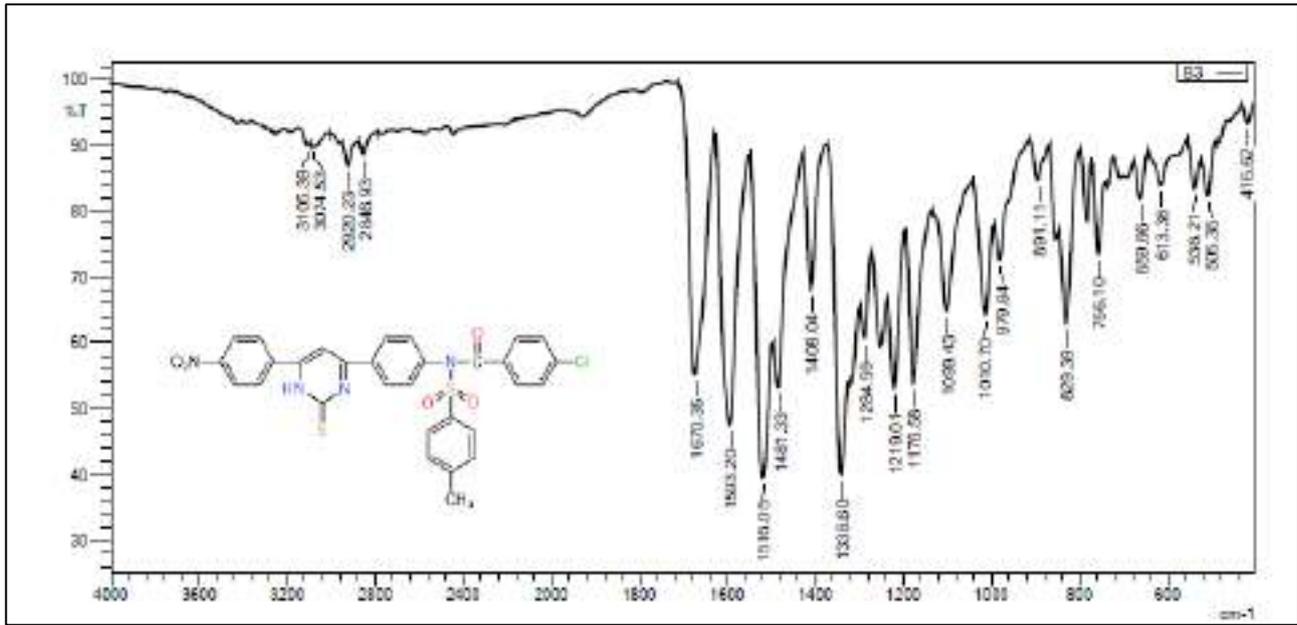
s → strong, w → weak, m → medium



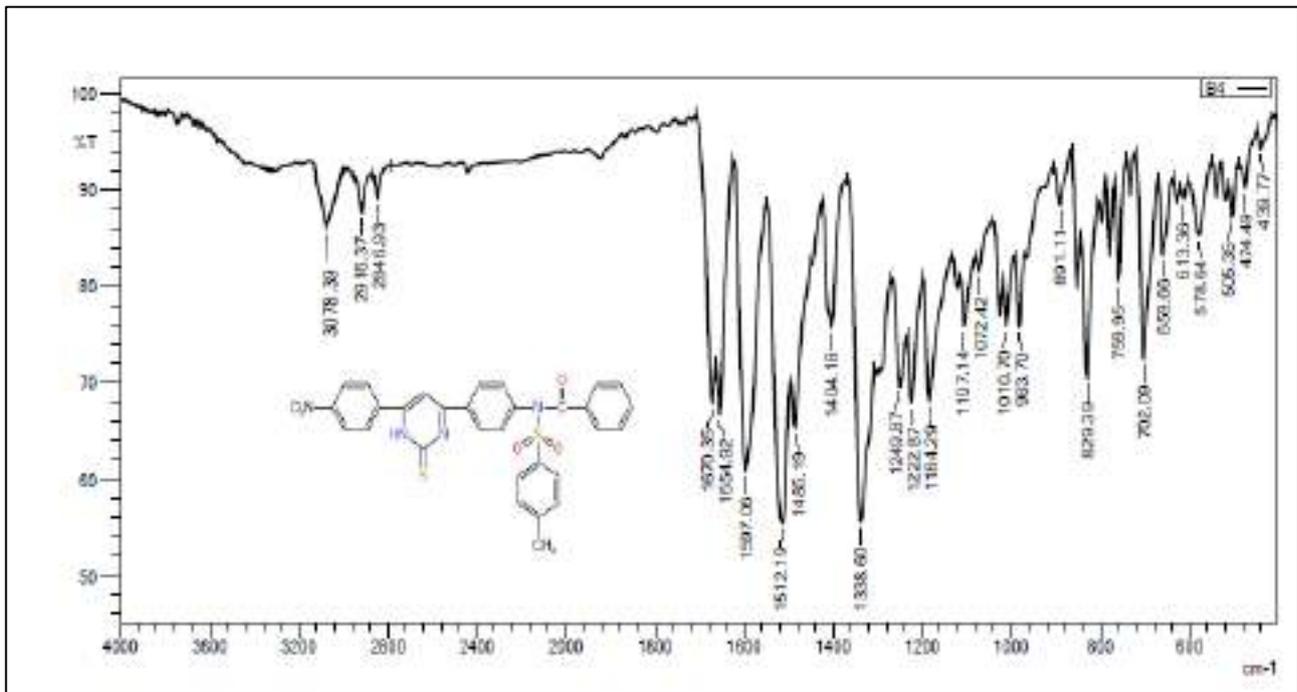
الشكل (3.82) : طيف تحت الحمراء للمركب (B1)



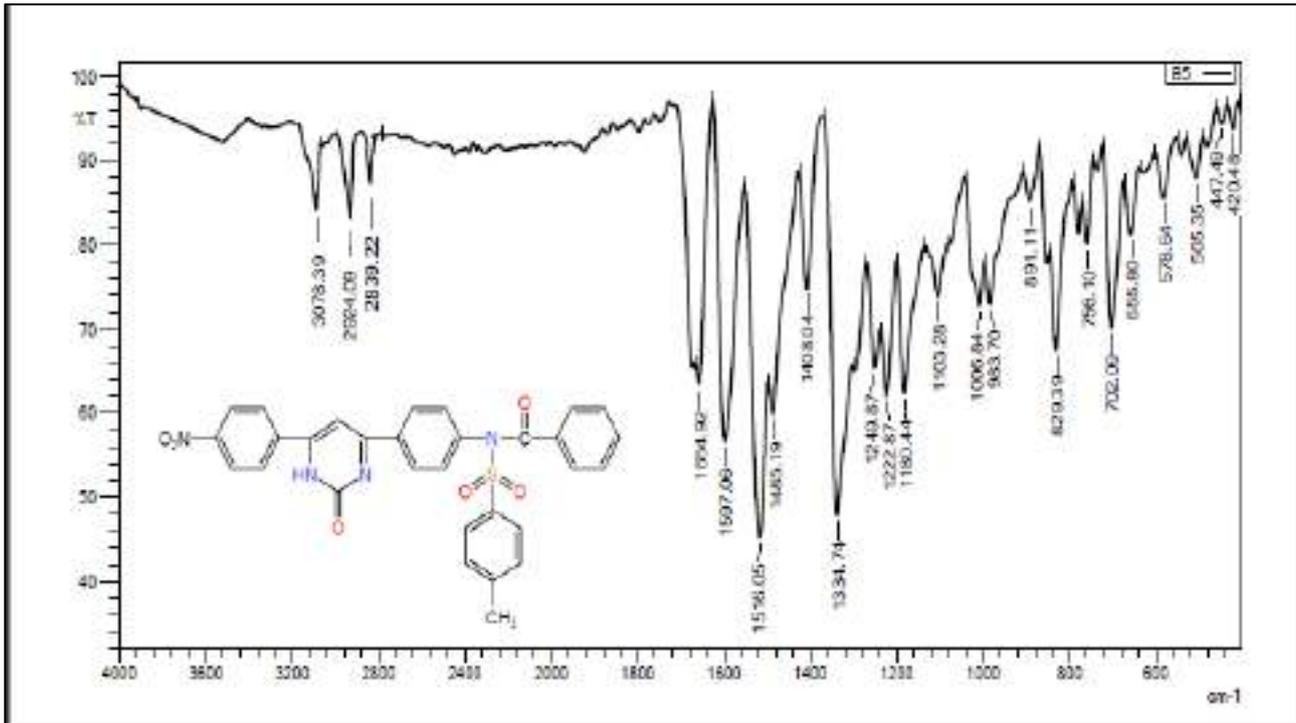
الشكل (3.83) : طيف تحت الحمراء للمركب (B2)



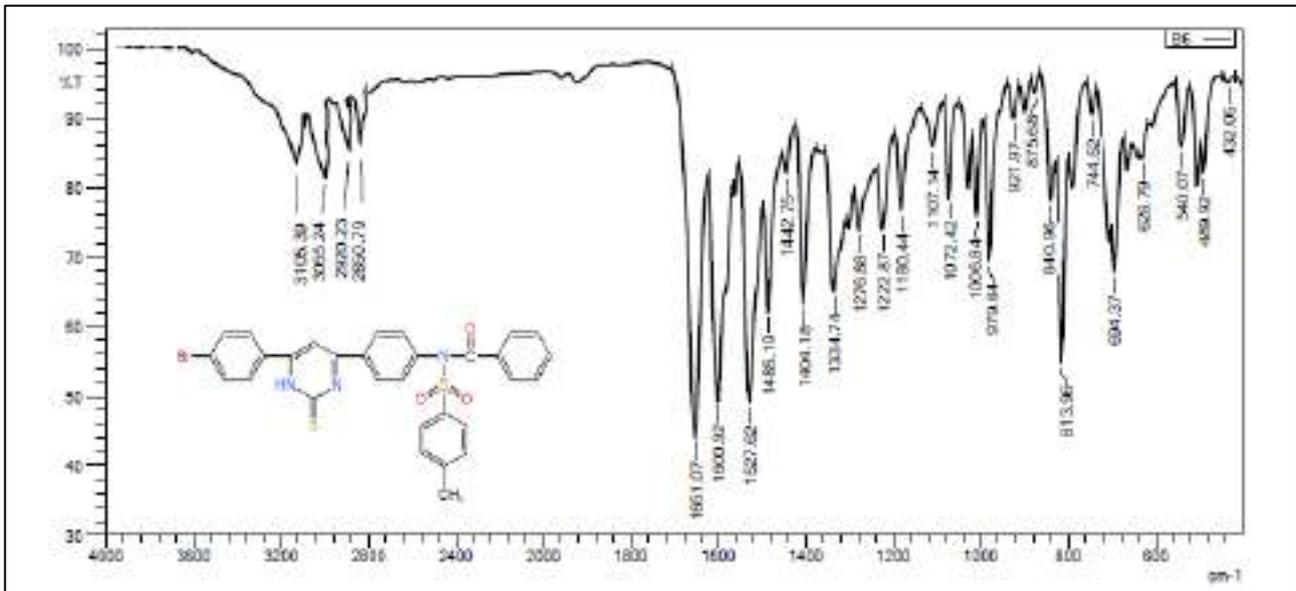
الشكل (3.84) : طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (B3)



الشكل (3.85) : طيف تحت الحمراء للمركب (B4)



الشكل (3.86) : طيف تحت الحمراء للمركب (B5)



الشكل (3.87) : طيف تحت الحمراء للمركب (B6)

ان اختفاء الإشارة الرنينية عند المدى ( 11.50-10.32 ) جزءاً لكل مليون في أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمشتقات (B6-B1) والتي تعود الى مجموعة NH-C=O , و ظهور إشارة رنينية

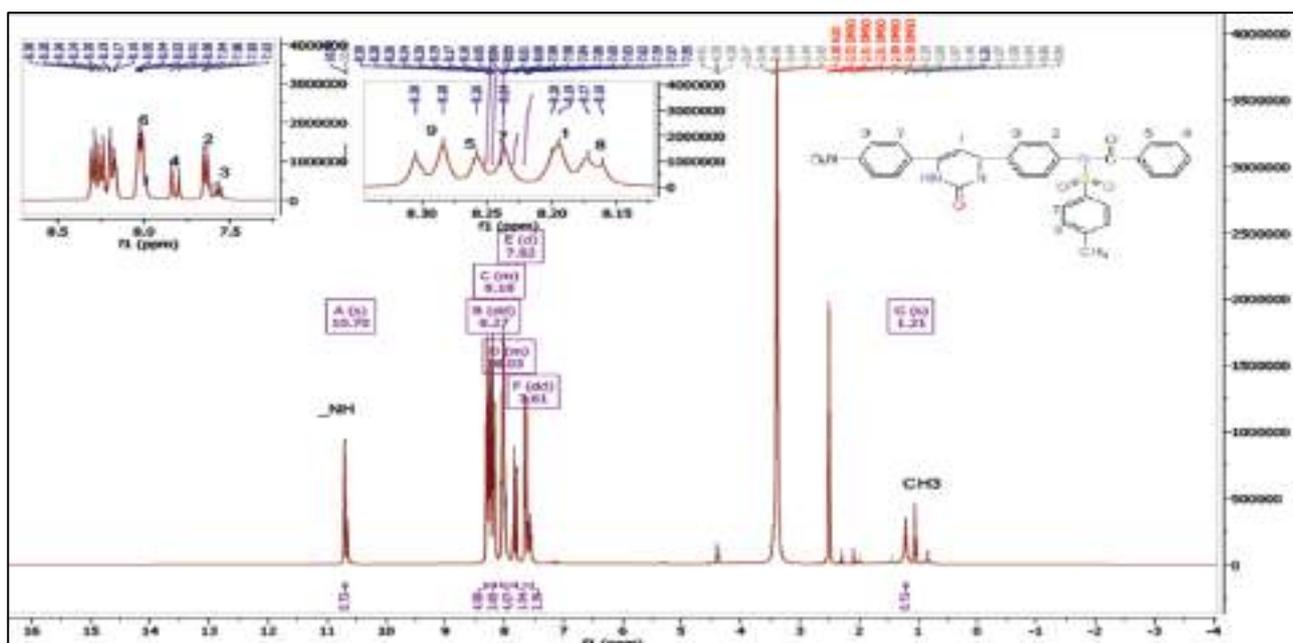


أحادية عند المدى (1.50-1.02) جزءاً لكل مليون والتي تعود الى مجموعة  $\text{CH}_3$  تؤكد تعويض مجموعة التوسايل محل بروتون مجموعة  $\text{NH-C=O}$  [108]. اما بقية الإشارات فهي تقع ضمن المديات (8.67-7.43) و (10.54-10.51) و (10.73-10.24) ولتي تعود الى مجاميع (C-H) الاروماتية و (NH-C=O و NH-C=S) على التوالي كما هو مبين في جدول (3.8) والاشكال (3.87-3.92).

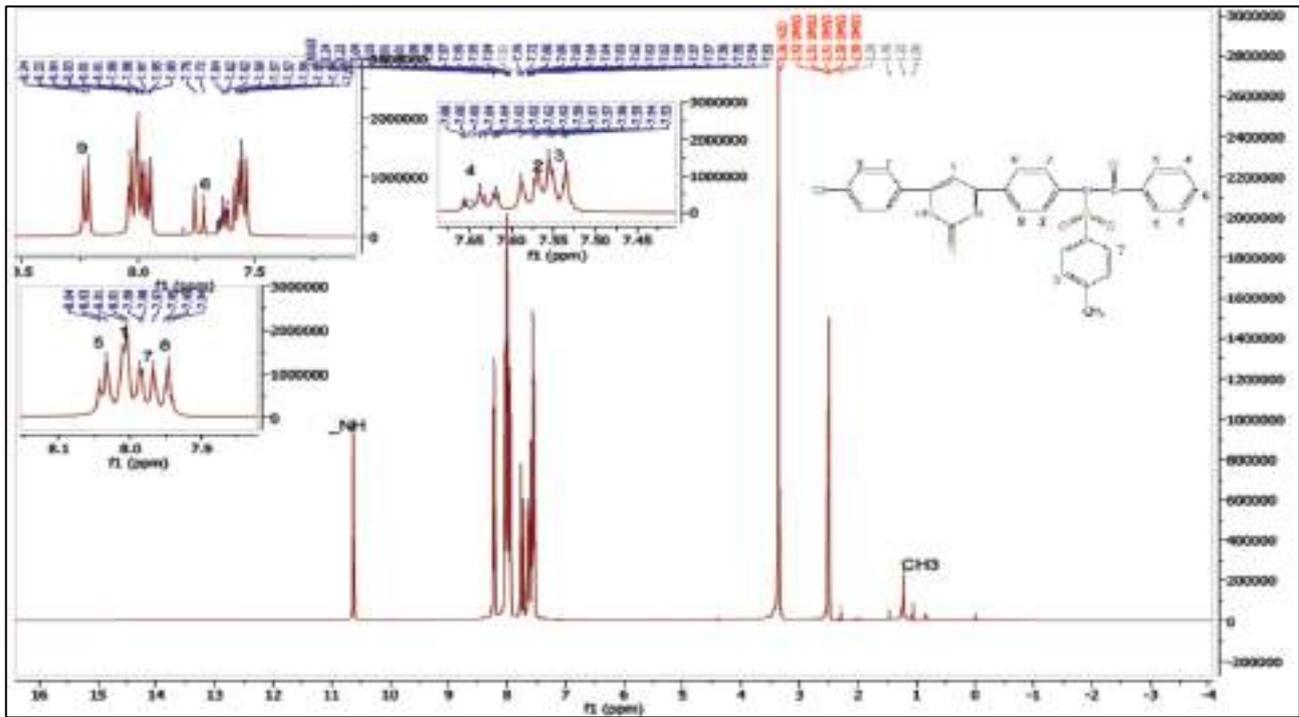
جدول (3.8) : قيم الاشارات الرنينية للبروتون ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمشتقات (B6-B1) بوحدة ppm

Comp. No.	Symbol	-CH <sub>3</sub> (s)	Aromatic Protons (m)	O=C-NH (s)	S=C-NH (s)
19	B1	1.07	7.43-8.43	10.54	
20	B2	1.45	7.65-8.23		10.36
21	B3	1.52	7.67-8.64		10.24
22	B4	1.21	7.6-8.67		10.63
23	B5	1.02	7.51-8.57	10.51	
24	B6	1.50	7.64-8.21		10.73

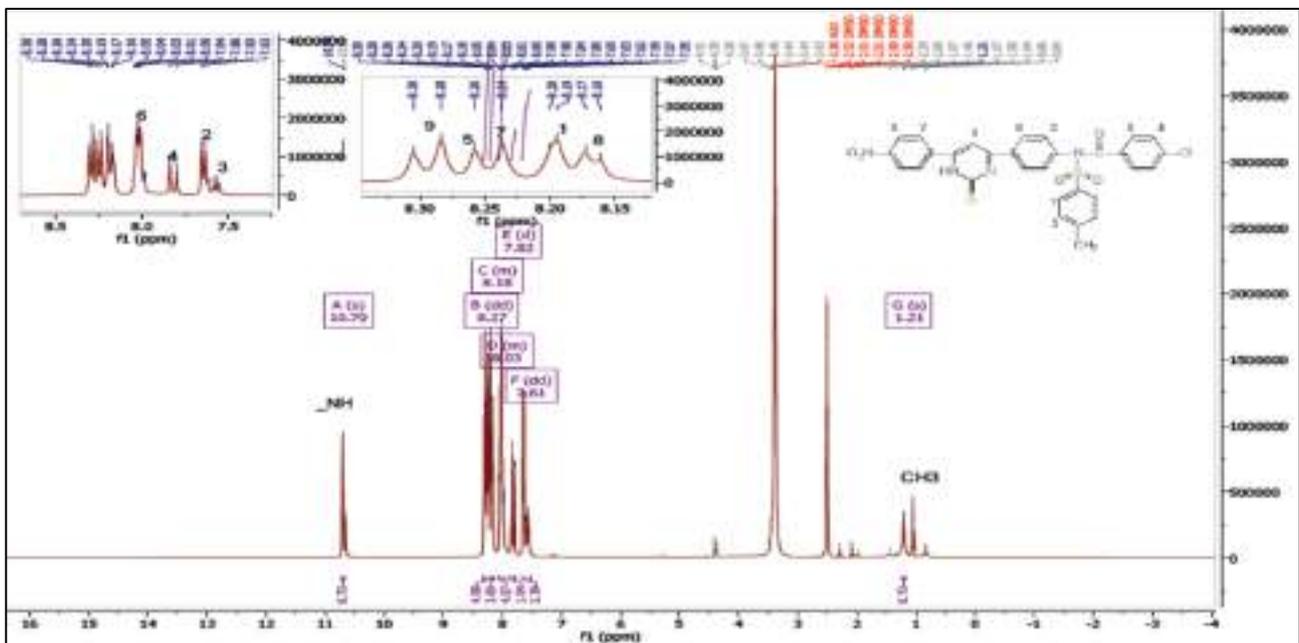
s → strong, w → weak, m → medium



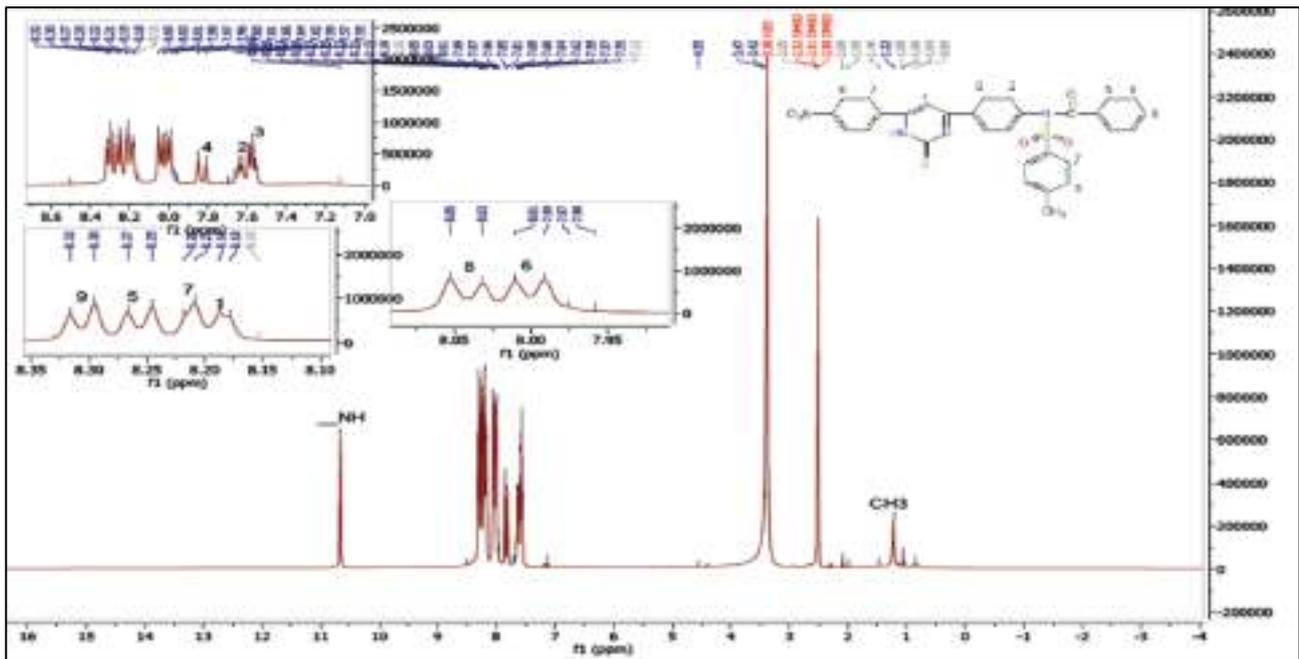
الشكل (3.88) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (B1)



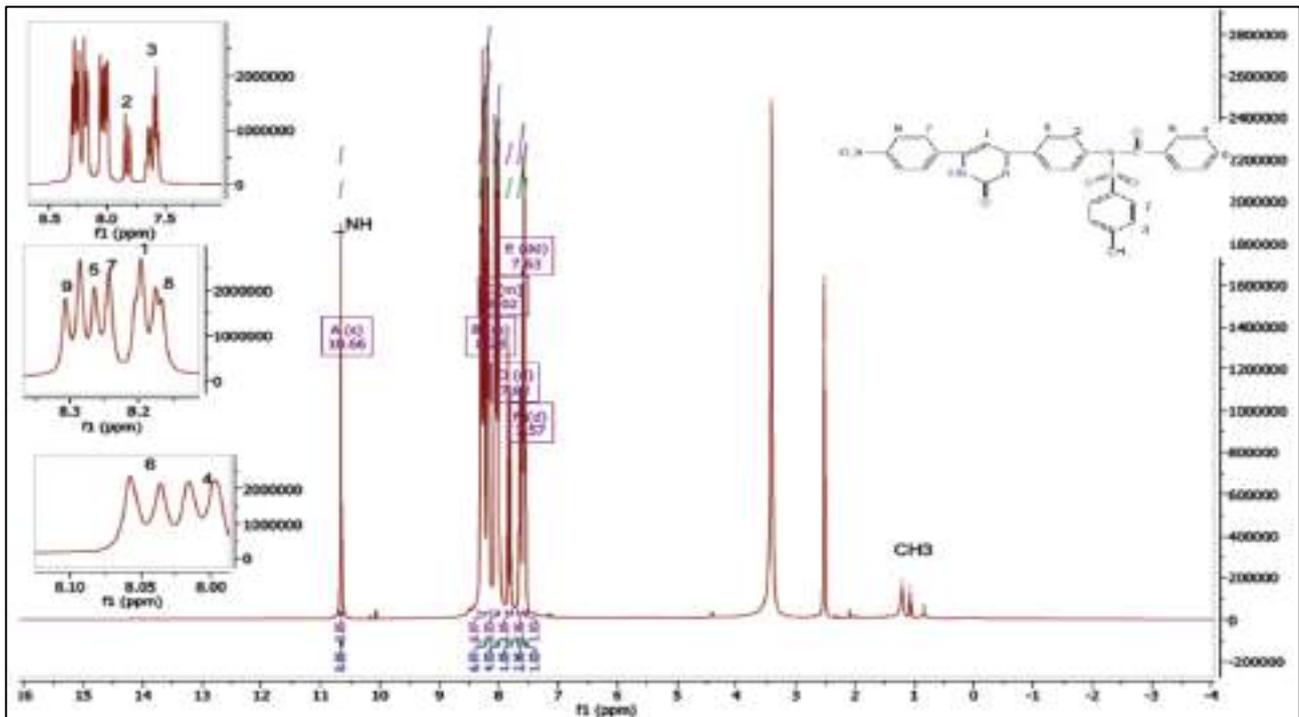
الشكل (3.89) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (B2)



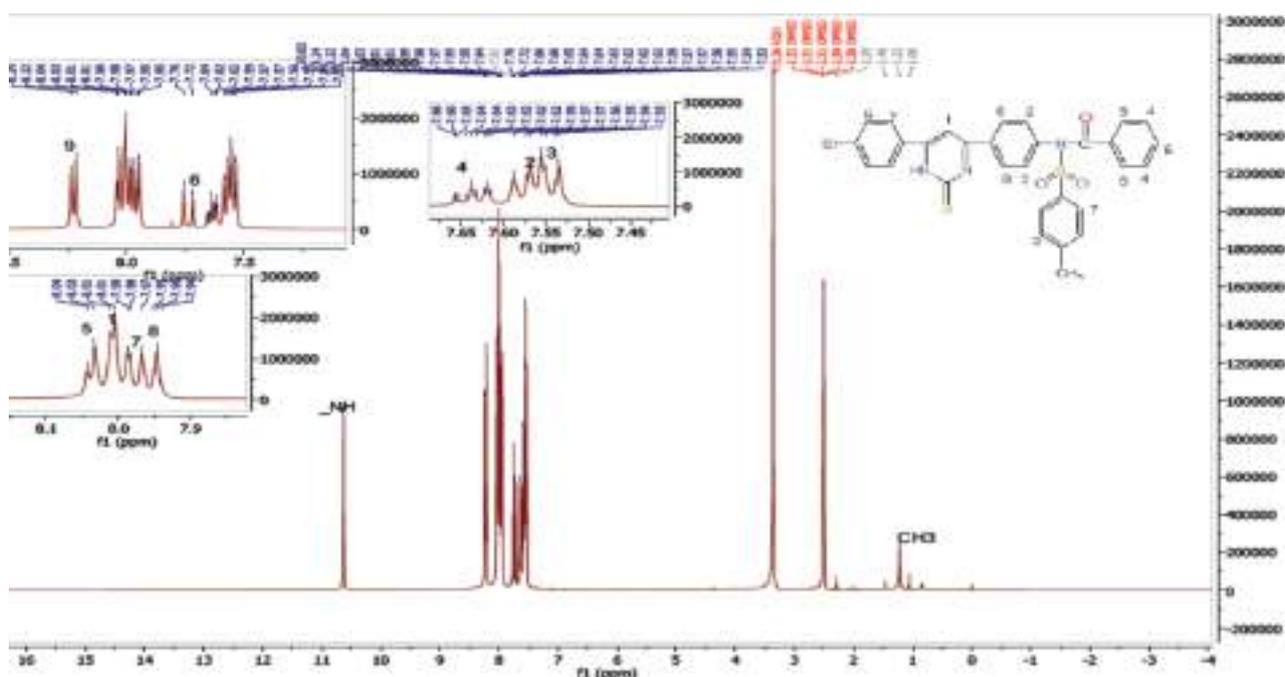
الشكل (3.90) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (B3)



الشكل (3.91) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (B4)



الشكل (3.92) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (B5)



الشكل (3.93) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب (B6)

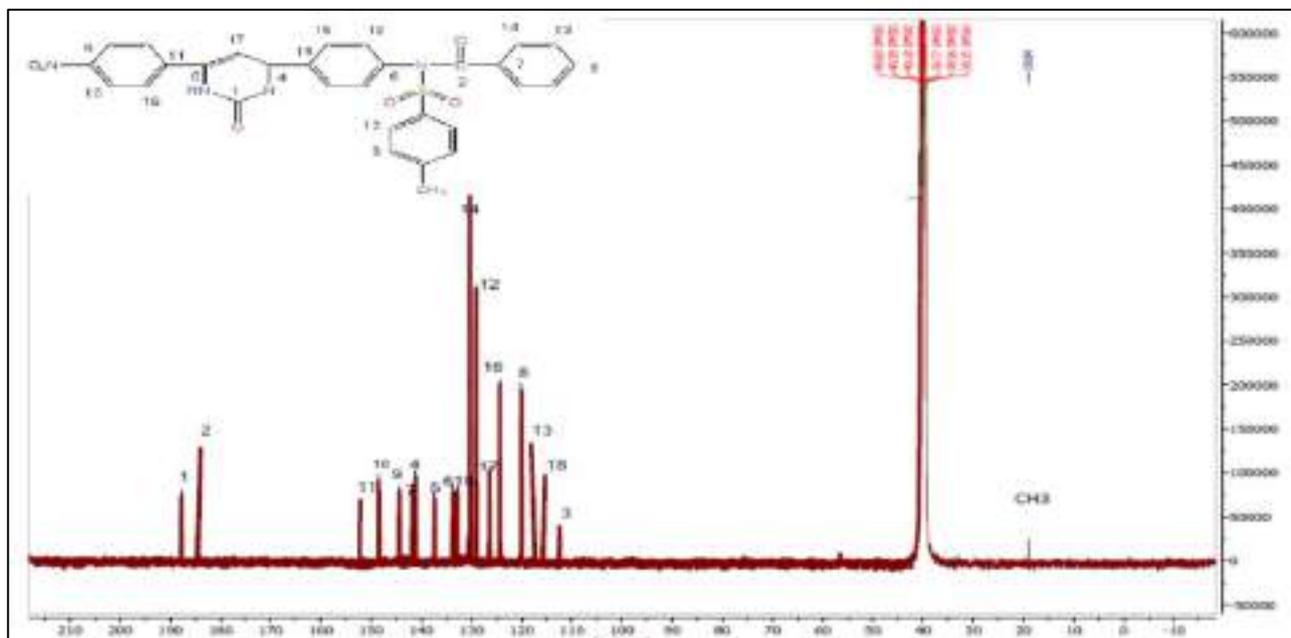
. اما أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون-13 لهذه المشتقات كما هو مبين في جدول (3.9) والاشكال (3.93-3.98) فانها أظهرت إشارة رنينية جديدة عند المدى ( 18.23-25.02) تعود الى مجموعة  $\text{CH}_3$  مما يؤكد صحة تراكيب هذه المشتقات . بقية مديات الإشارات الرنينية لمشتقات التوسلة المحضرة هي (166.25-112.22) و(137.34-132.58) و(145.65-139.45) و(189.98-188.68) و(189.99-187.31) و (144.94-135.35) جزءاً لكل مليون والتي تعود الى المجاميع (C-H) الاروماتية و  $\text{n-c=O}$  و  $\text{C=N}$  و  $\text{NH-C=O}$  و  $\text{C=S}$  و  $\text{C-X}$  (X=Cl , Br ,  $\text{NO}_2$ ) على التوالي .

جدول (3.9) : قيم الإشارات الرنينية للكربون-13 ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) للمشتقات (B6-B1) بوحددة ppm

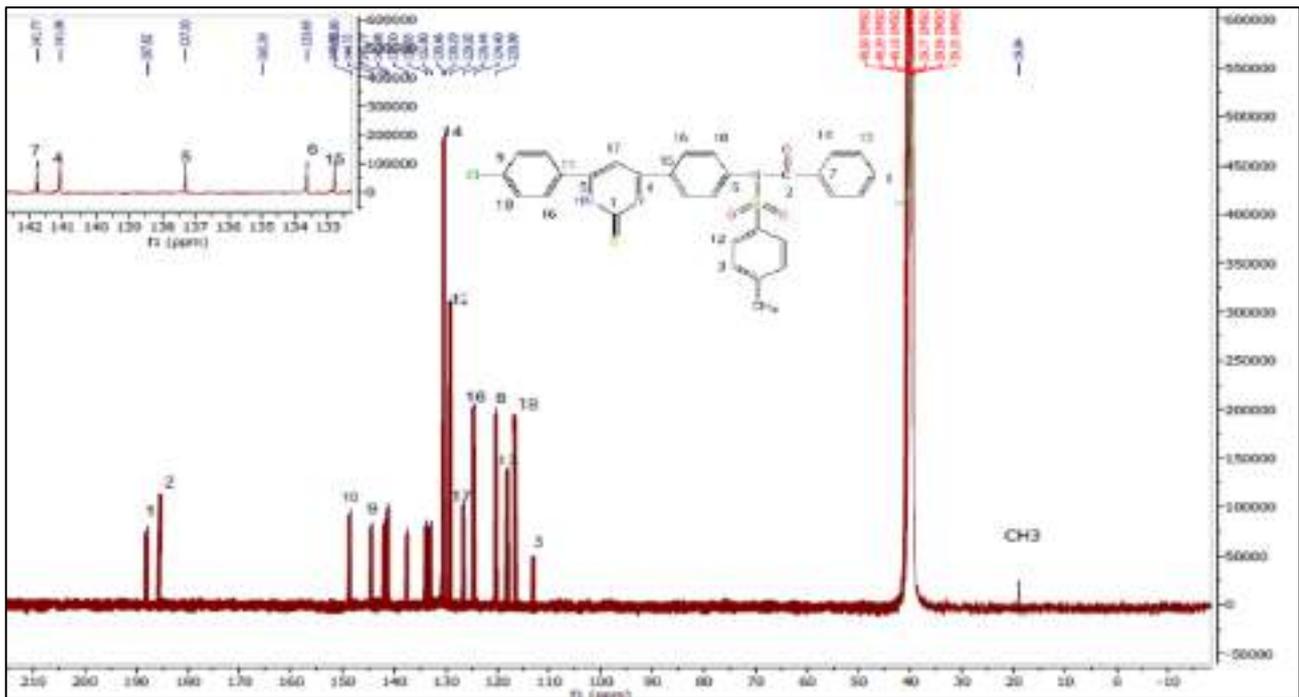
Comp. NO.	Symbol	-CH <sub>3</sub>	Aromatic	N-C=O	C=N	NH-C=O	C=S	C-X
19	B1	19.89	113.22-148.54	137.34	141.88	189.87		C-NO <sub>2</sub> 144.5
20	B2	18.23	112.21-166.25	133.58	141.01		188.68	C-Cl 142.32
21	B3	19.59	115.23-147.85	132.68	134.65		189.98	C-NO <sub>2</sub> 142.23



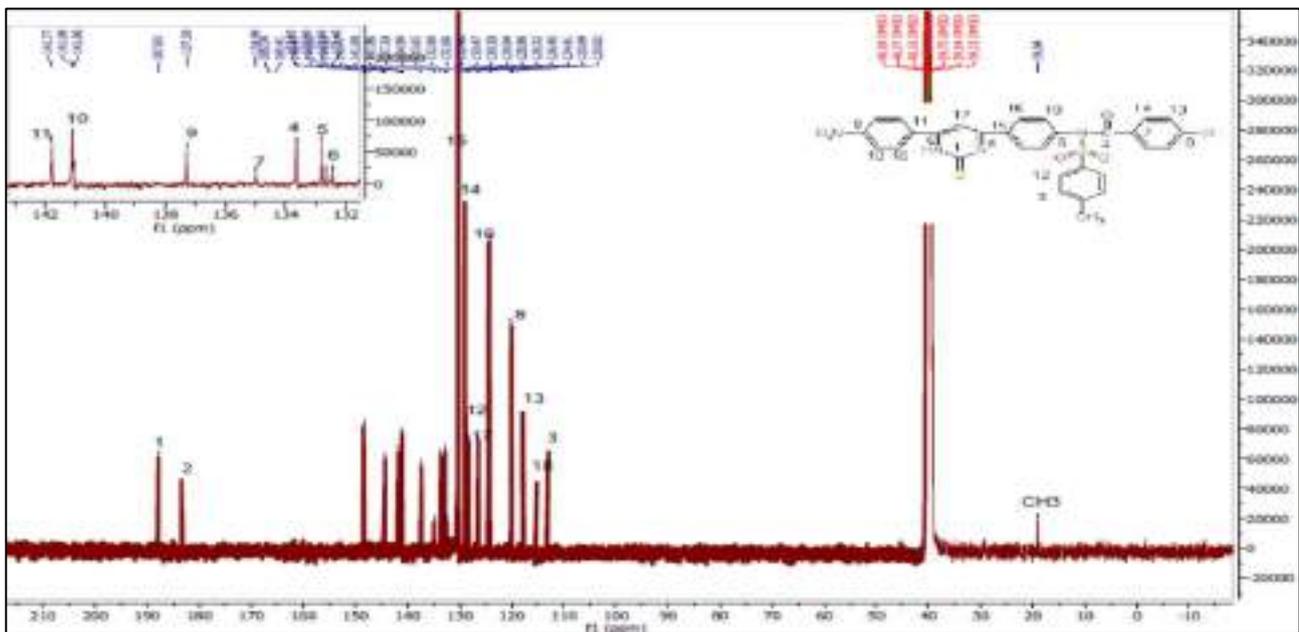
Comp. NO.	Symbol	-CH <sub>3</sub>	Aromatic	N-C=O	C=N	NH-C=O	C=S	C-X
22	B4	25.02	113.21-156.65	133.98	145.65		189.99	C-NO <sub>2</sub> 142.65
23	B5	20.31	120.54-149.34	133,89	139.45	188.78		C-NO <sub>2</sub> 144.95
24	B6	24.54	119.43-144.86	134.79	134.63		187.31	C-Br 135.35



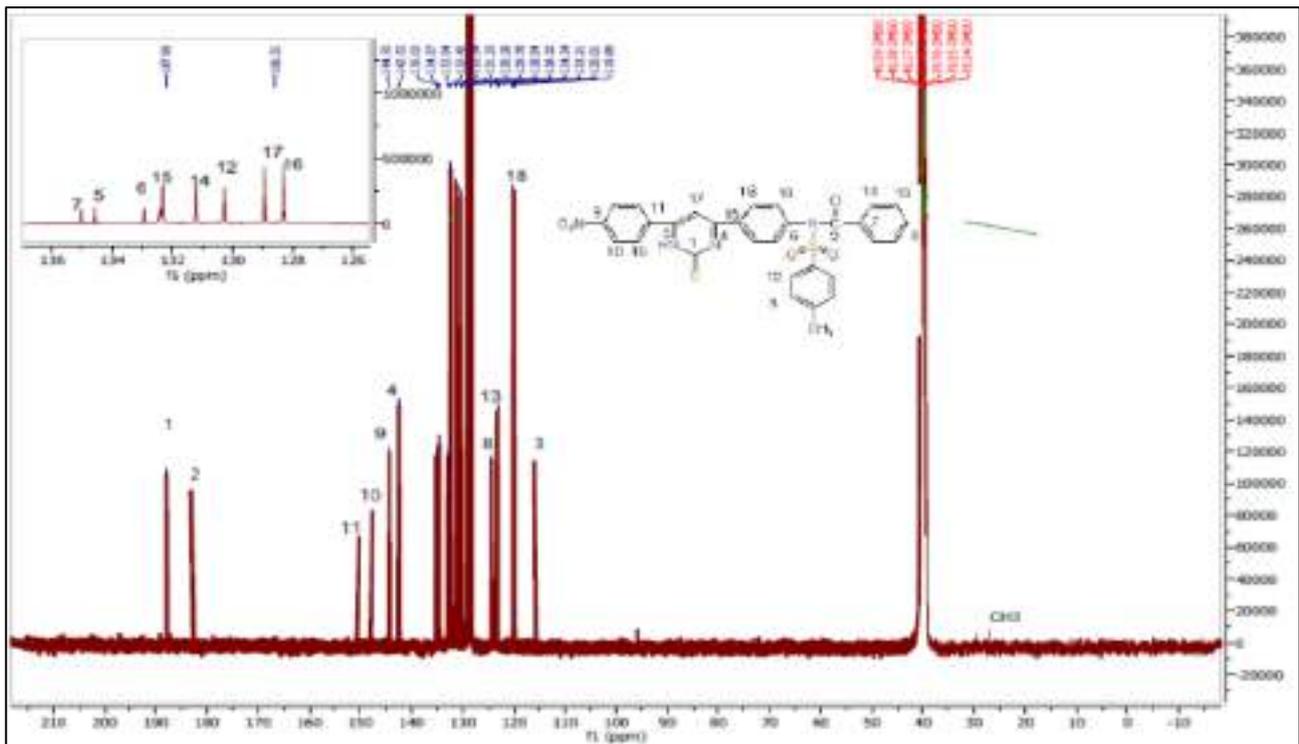
الشكل (3.94) : طيف <sup>13</sup>C-NMR للمركب (B1)



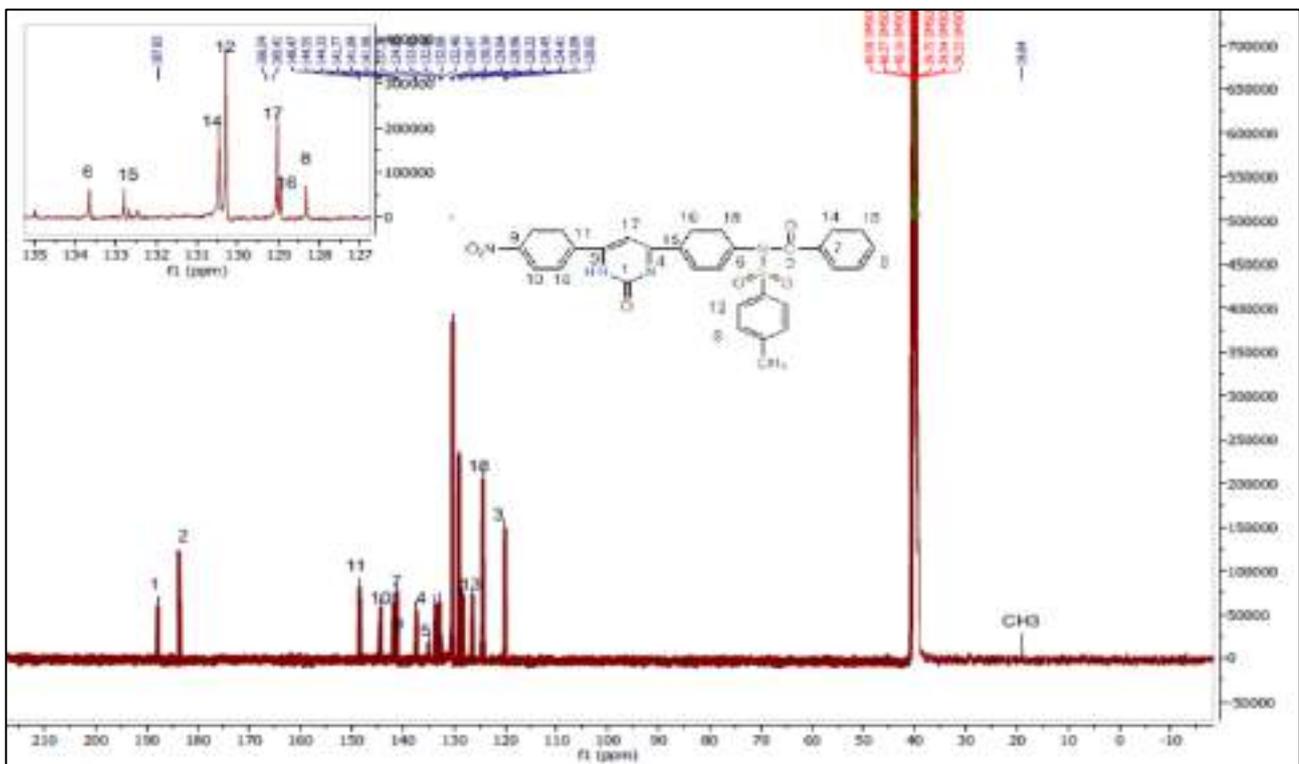
الشكل (3.95) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (B2)



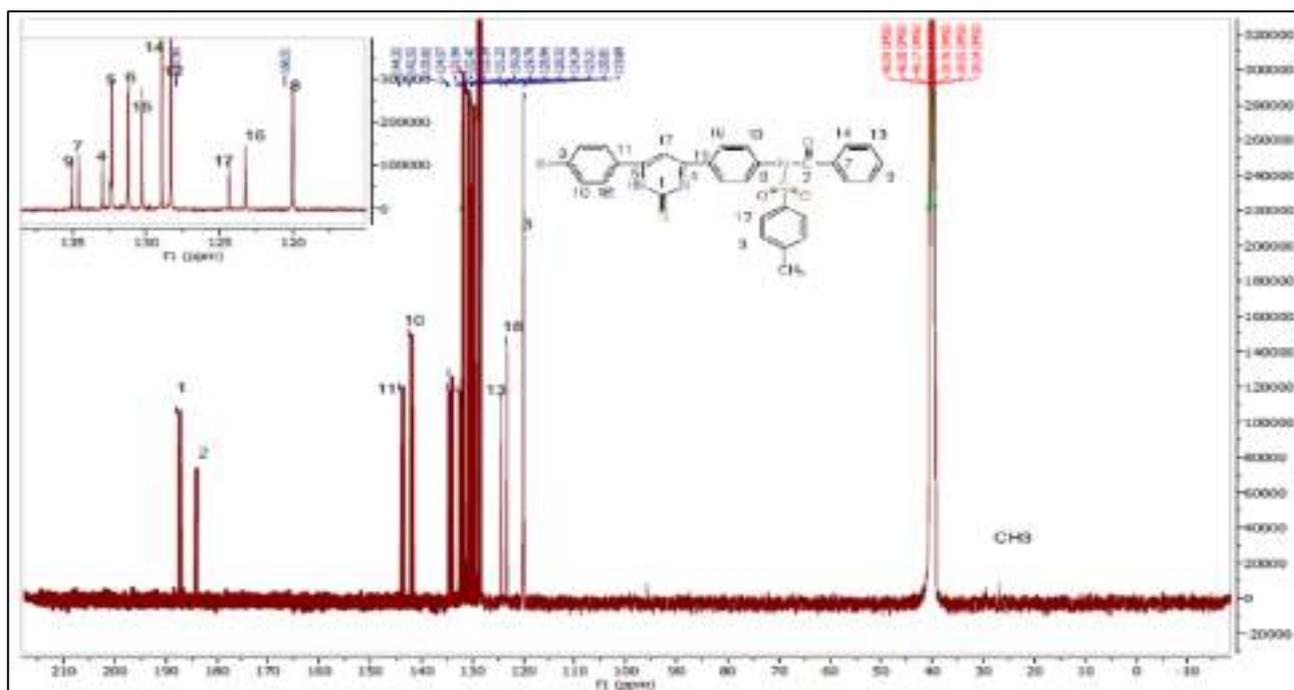
الشكل (3.96) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (B3)



الشكل (3.97) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (B4)



الشكل (3.98) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (B5)



الشكل (3.99) : طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب (B6)

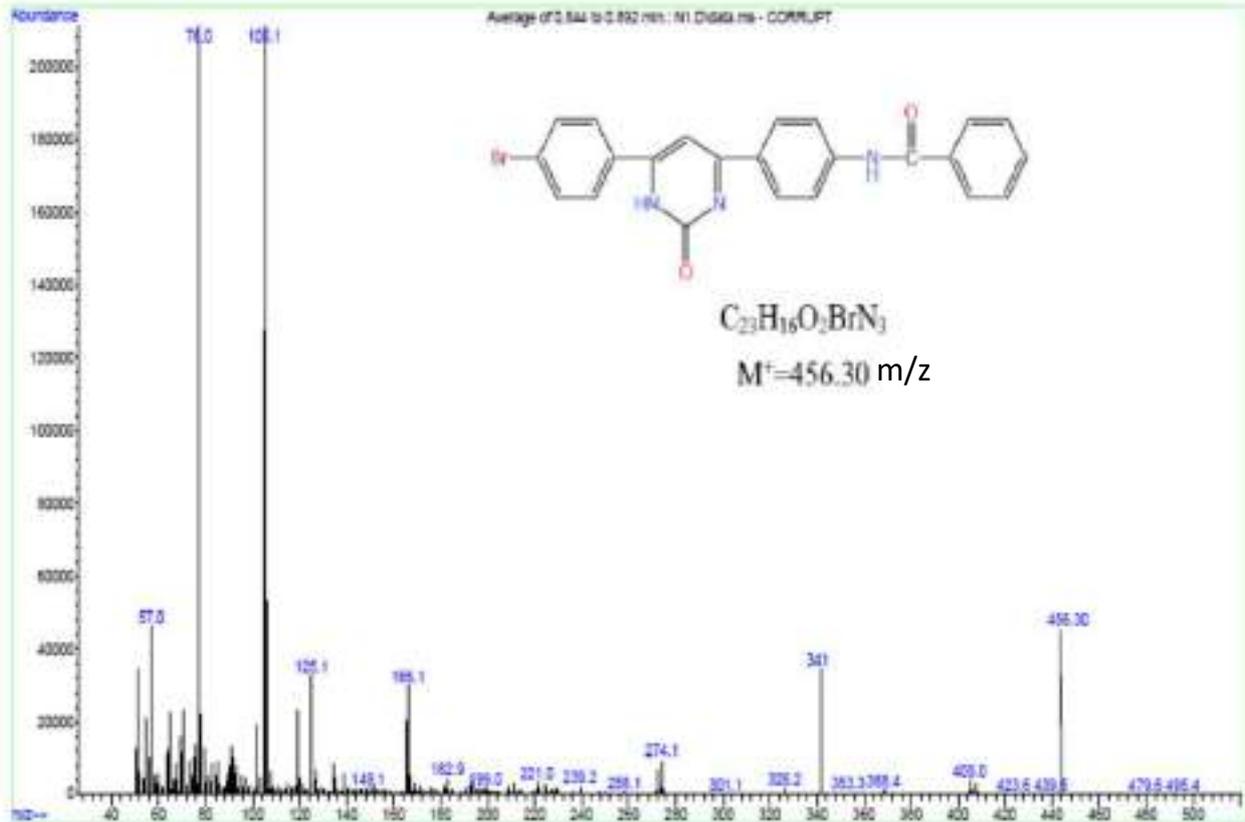
### Mass Spectra

### 3.3 اطياف الكتلة

من خلال أطياف الكتلة المسجلة للمشتقات المحضرة (N1 و N2 و N4 و N10 و N11 و N14 و N16 و N18 و B2 و B5) تبين ان قيم ذروة الايون الجزيئي  $[M]^+$  تتفق مع الصيغ الرنينية المقترحة لهذا المشتقات كما هو مبين في جدول (3.10) والاشكال (3.109-3.100) والمخططات (3.1-3.3).



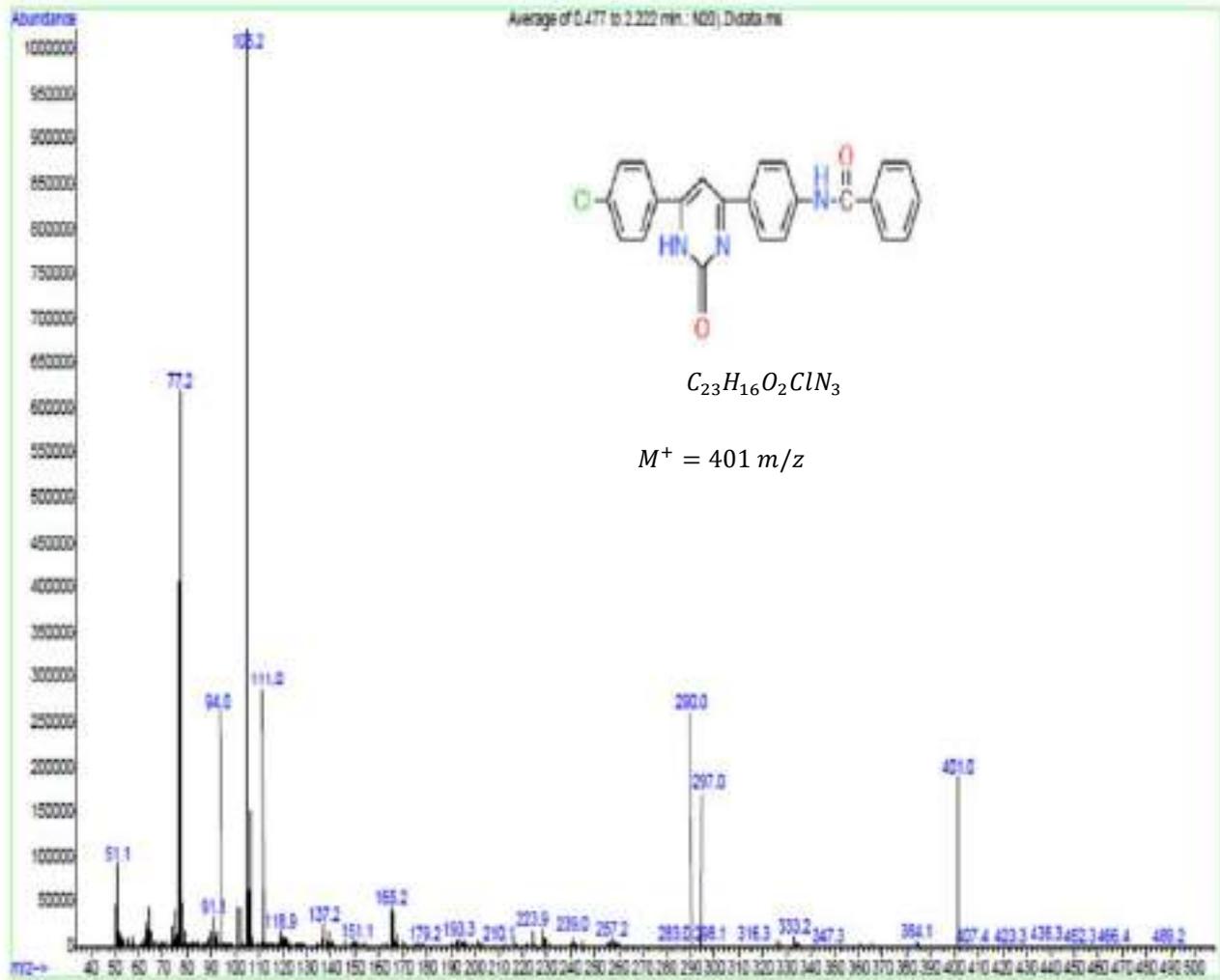
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\GraphofN1.D  
 Operator :  
 Acquired : 30 Aug 2023 18:09 using AcqMethod default.m  
 Instrument : directmass  
 Sample Name :  
 Misc Info :  
 Vial Number : 1



الشكل (3.100) : طيف الكتلة للمركب (N1)



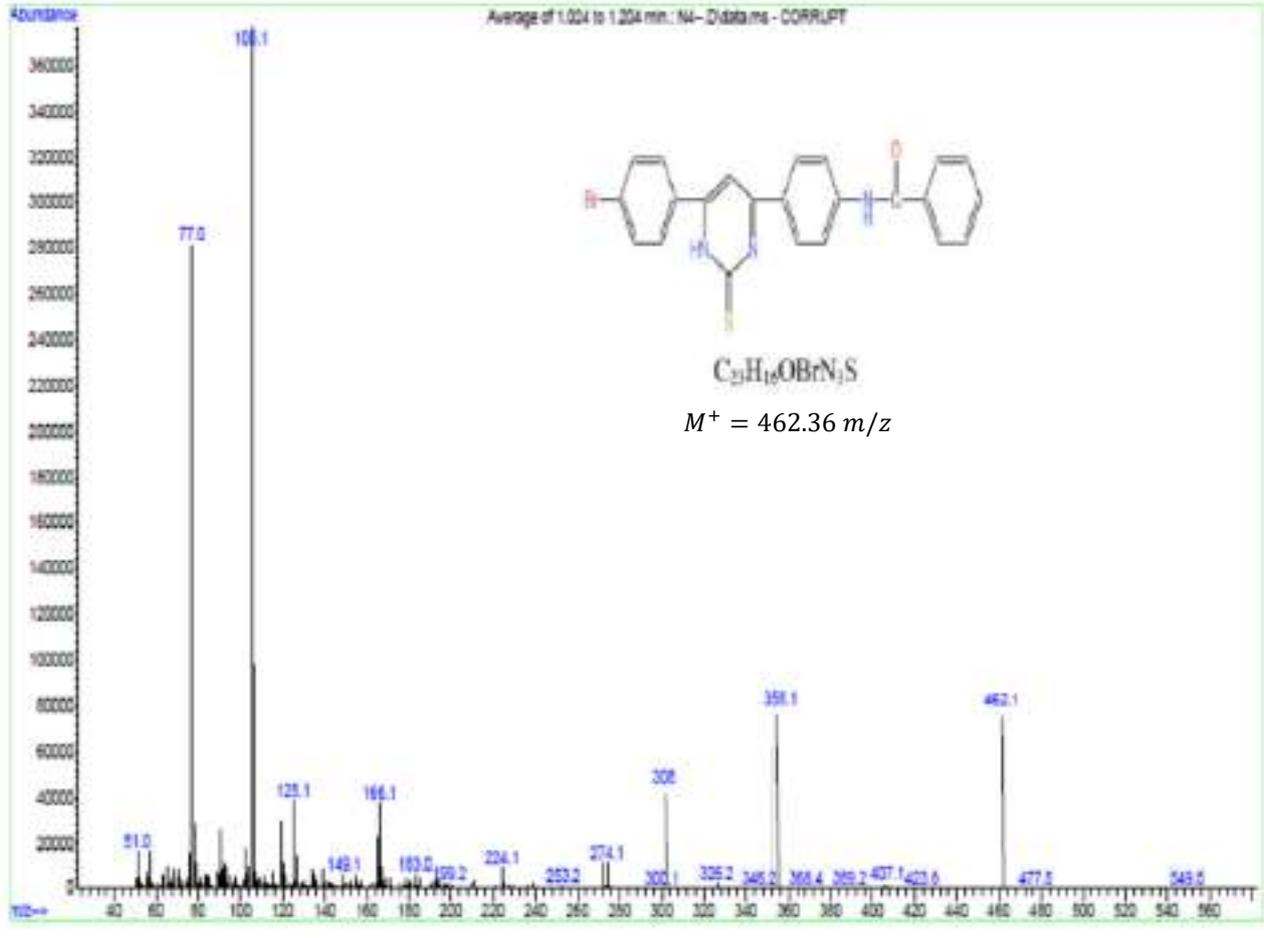
File :C:\MSDCHEM\1\DATA\Snapshot(N20).D  
 Operator :  
 Acquired : 23 Dec 2023 13:27 using AcqMethod default.m  
 Instrument : direct mass  
 Sample Name:  
 Misc Info :  
 Vial Number: 1



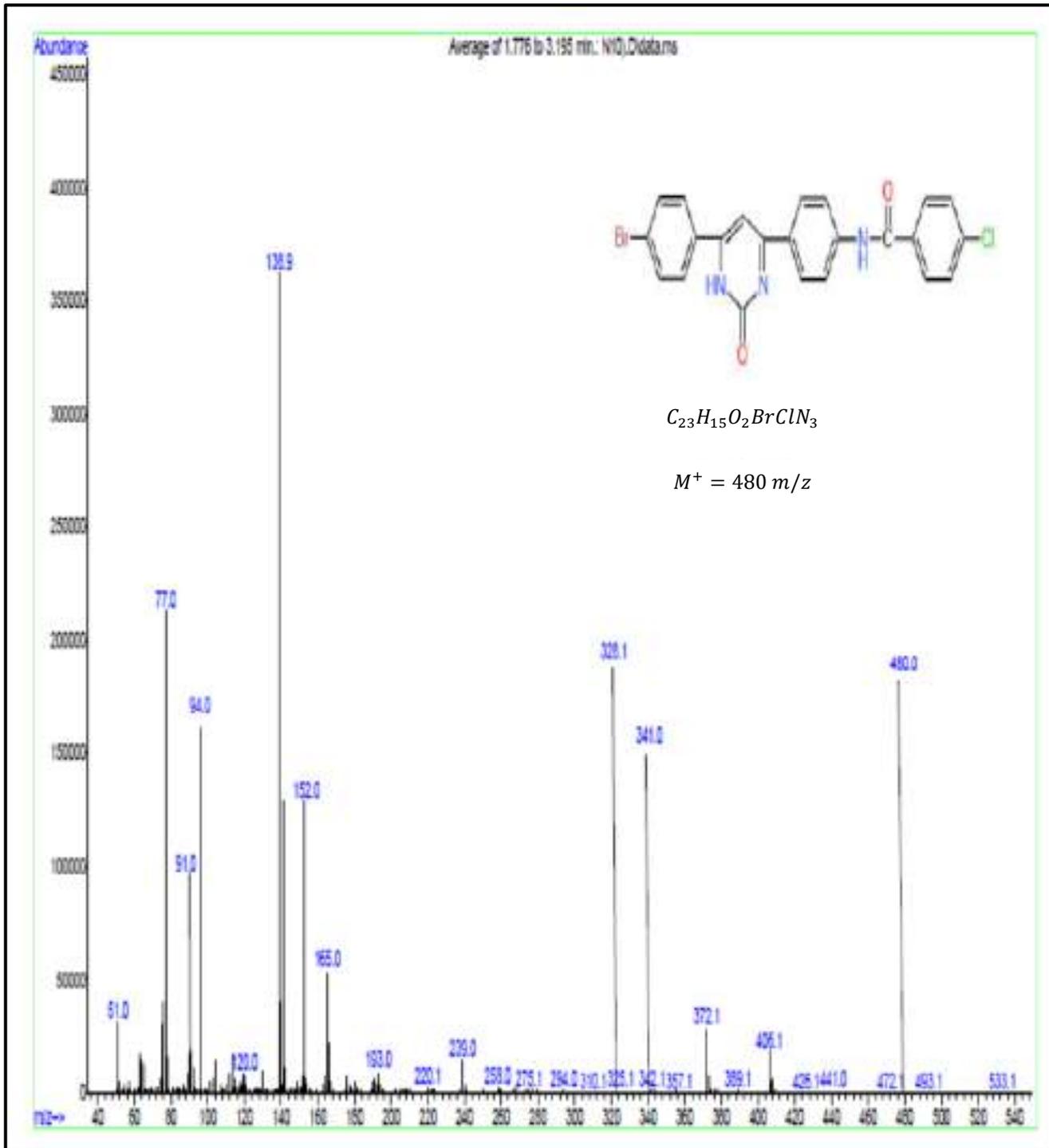
الشكل (3.101) : طيف الكتلة للمركب (N2)



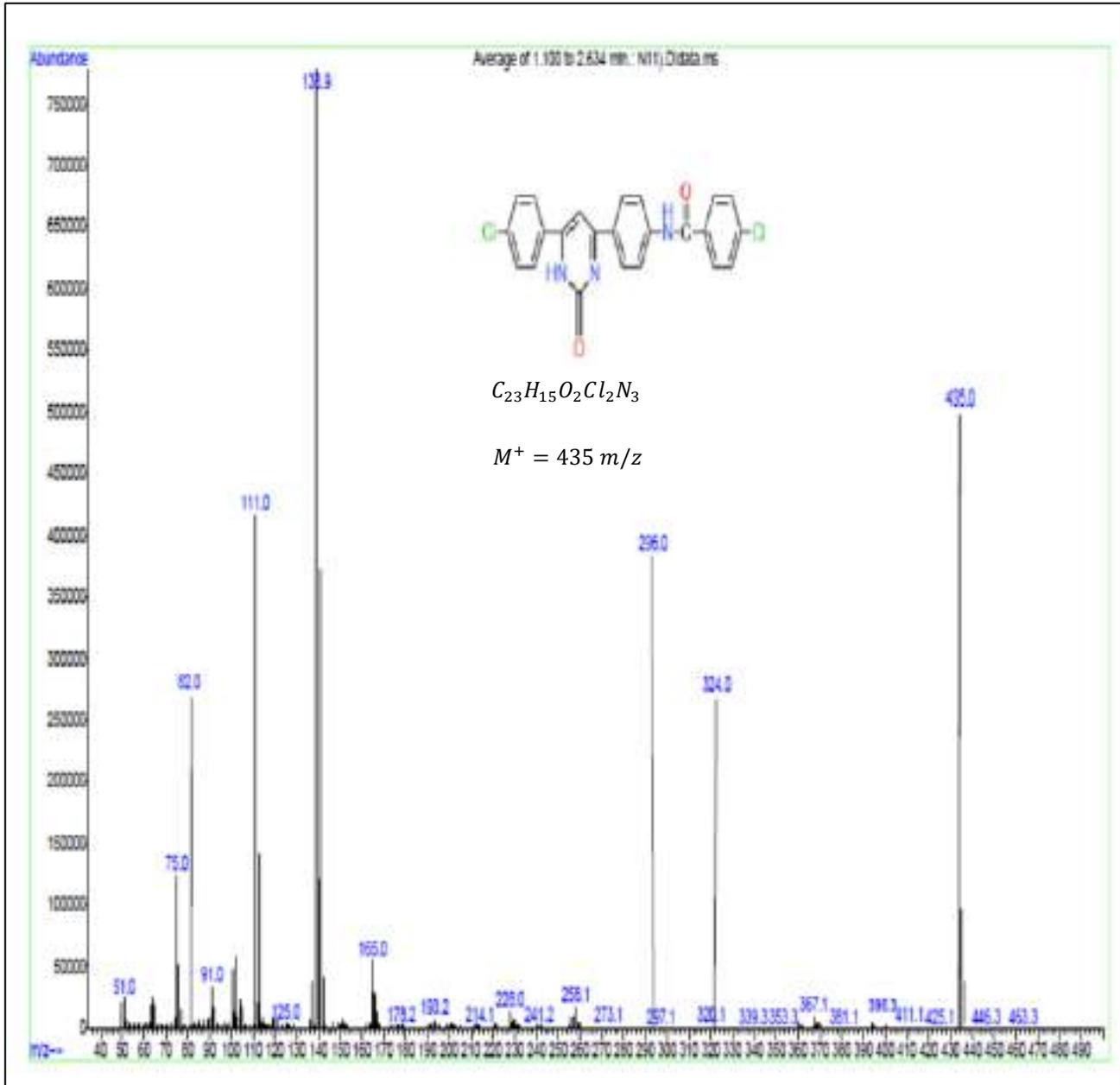
File :C:\msdchem\1\DATA\N4-D  
 Operator :  
 Acquired : 30 Aug 2023 18:01 using AcqMethod default.m  
 Instrument : directmass  
 Sample Name :  
 Misc Info :  
 Vial Number : 1.



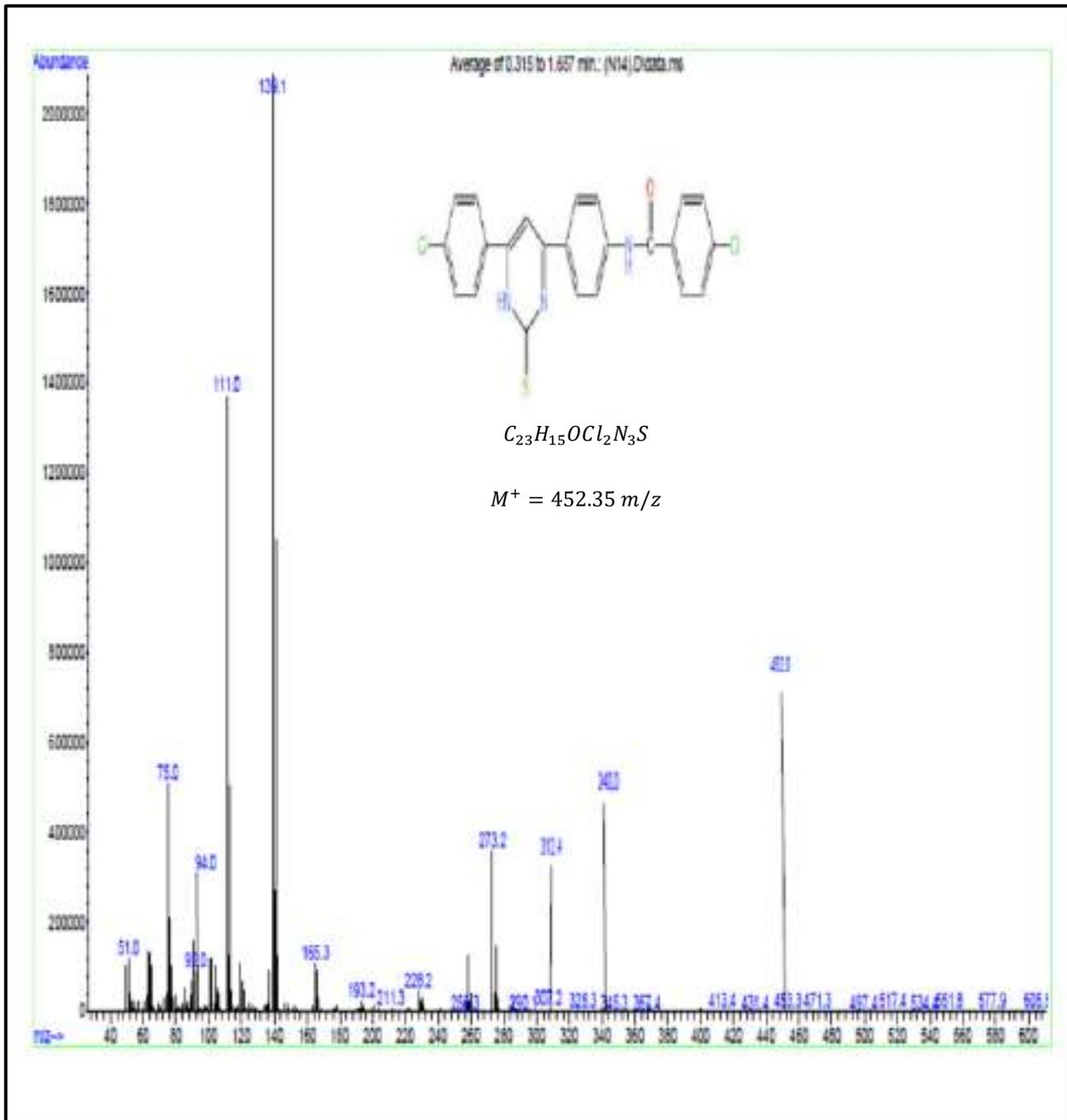
الشكل (3.102) : طيف الكتلة للمركب (N4)



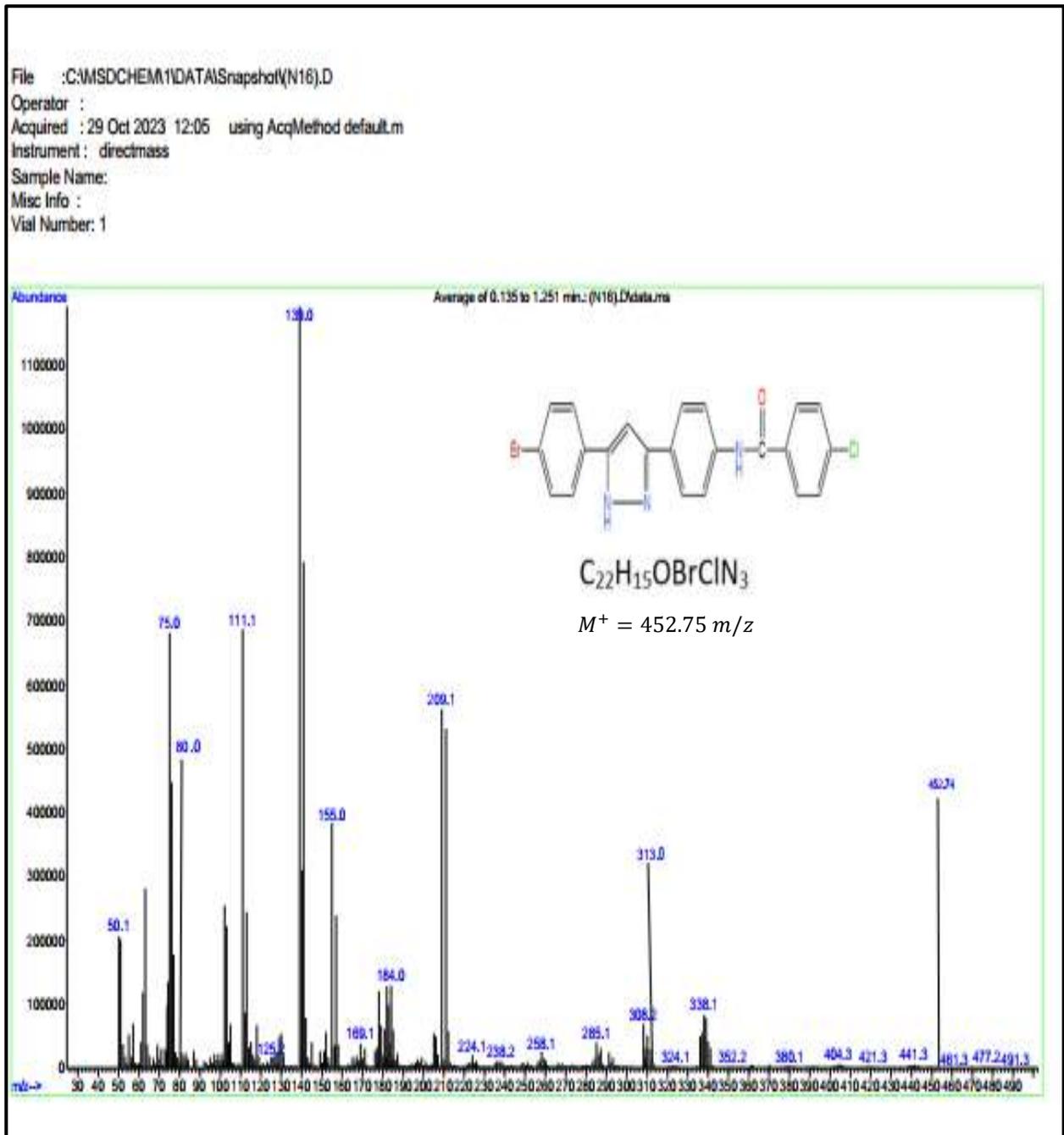
الشكل (3.103) : طيف الكتلة للمركب (N10)



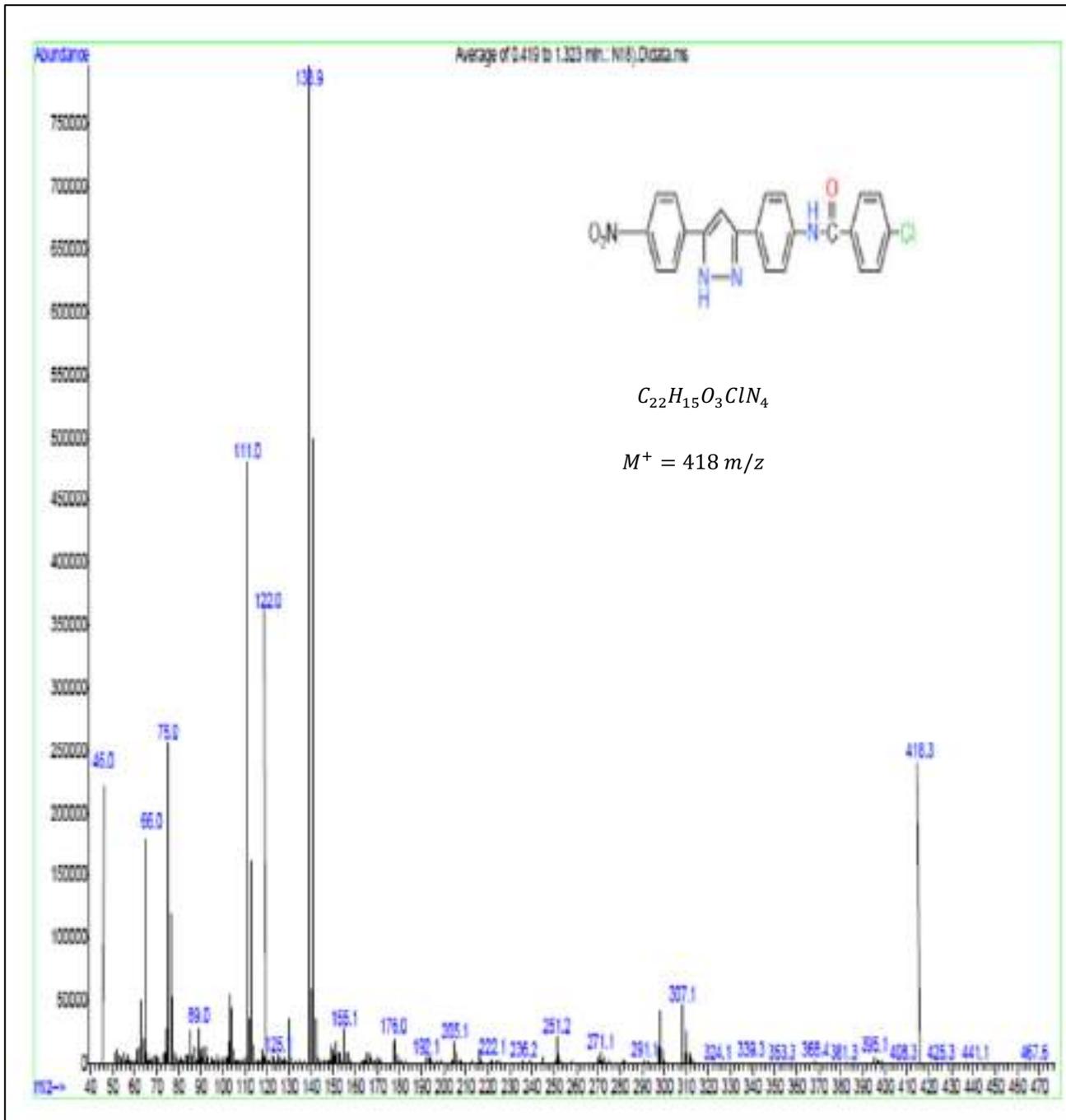
الشكل (3.104): طيف الكتلة للمركب (N11)



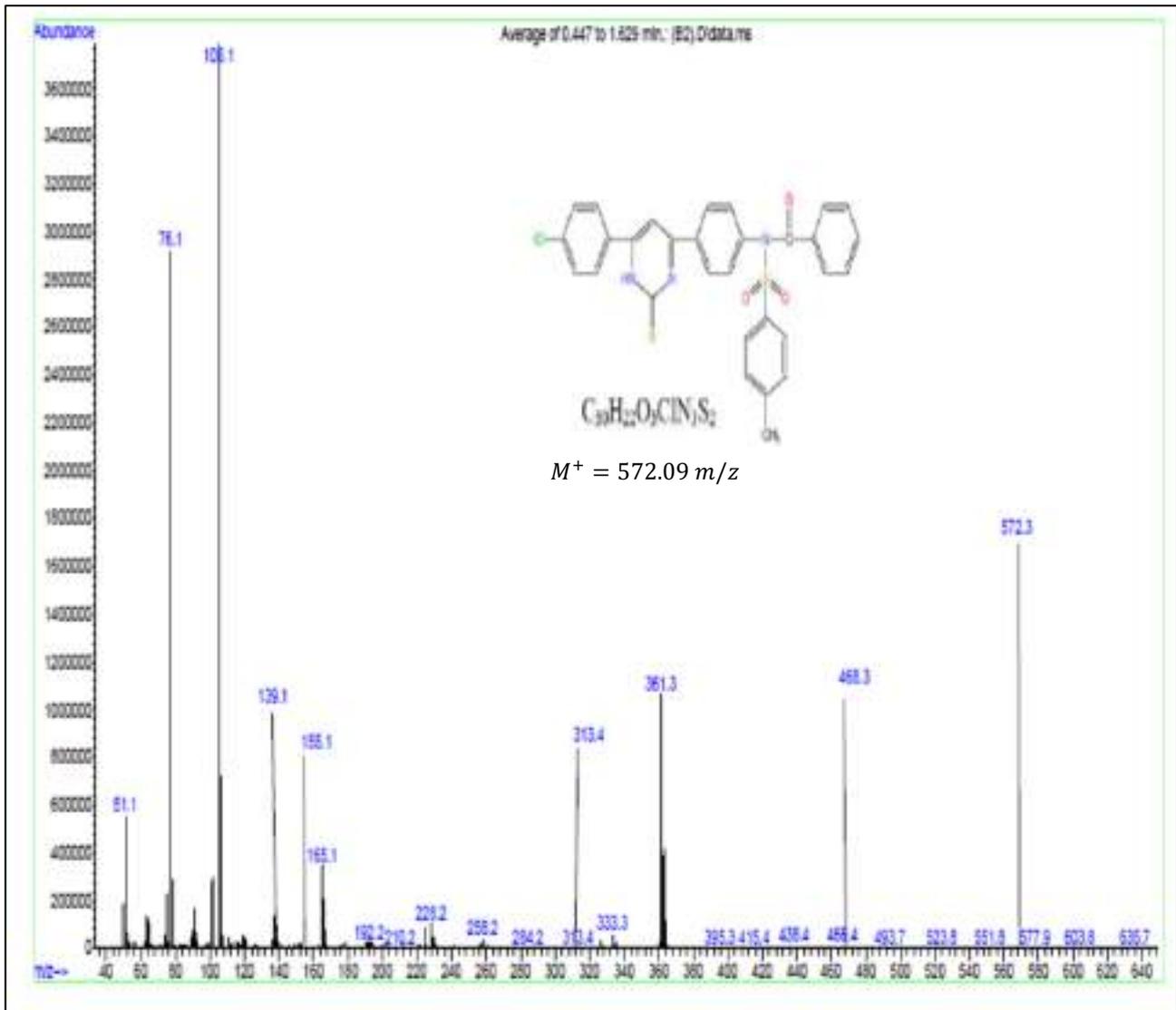
الشكل (3.105) : طيف الكتلة للمركب (N14)



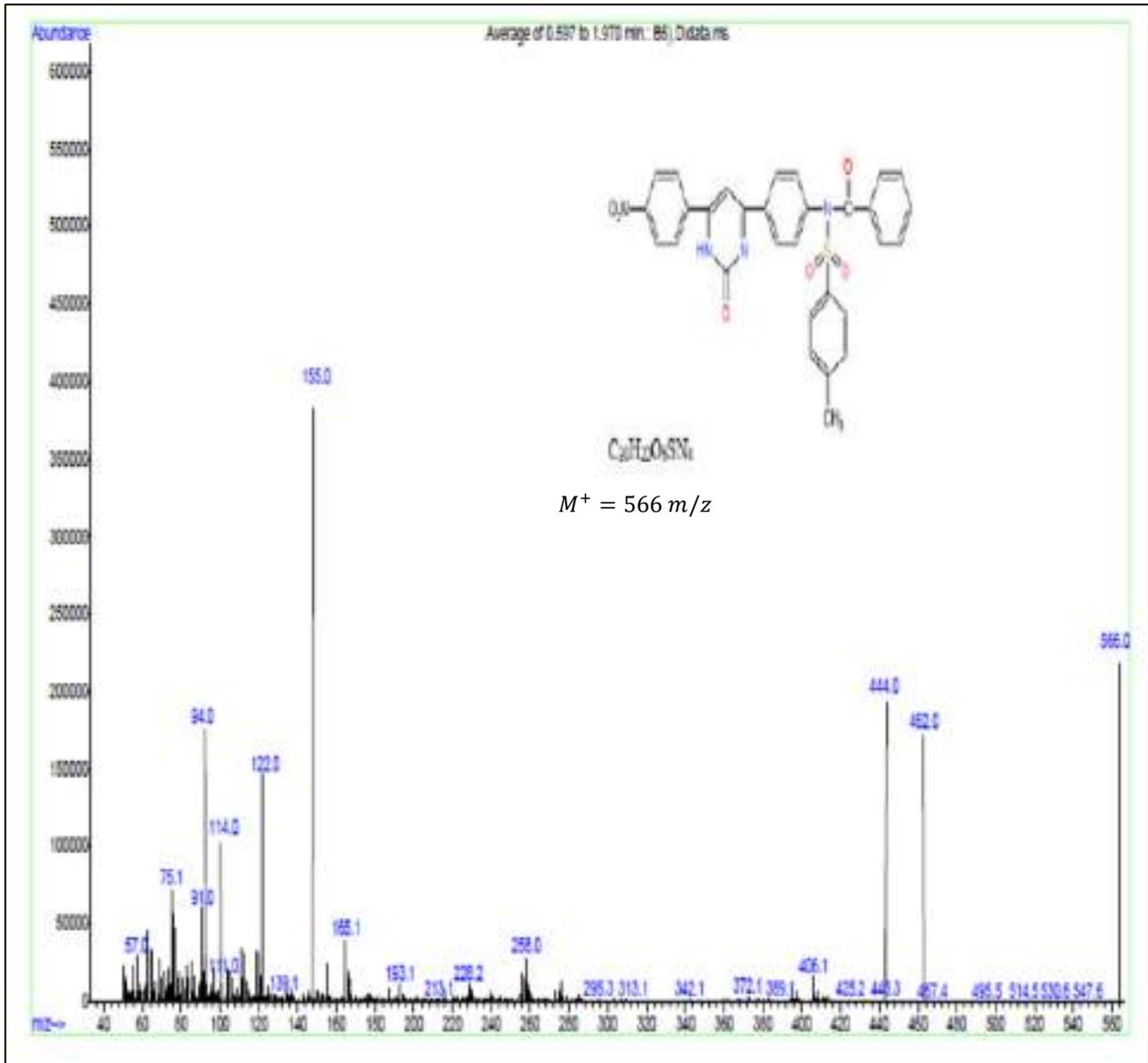
الشكل (3.106): طيف الكتلة للمركب (N16)



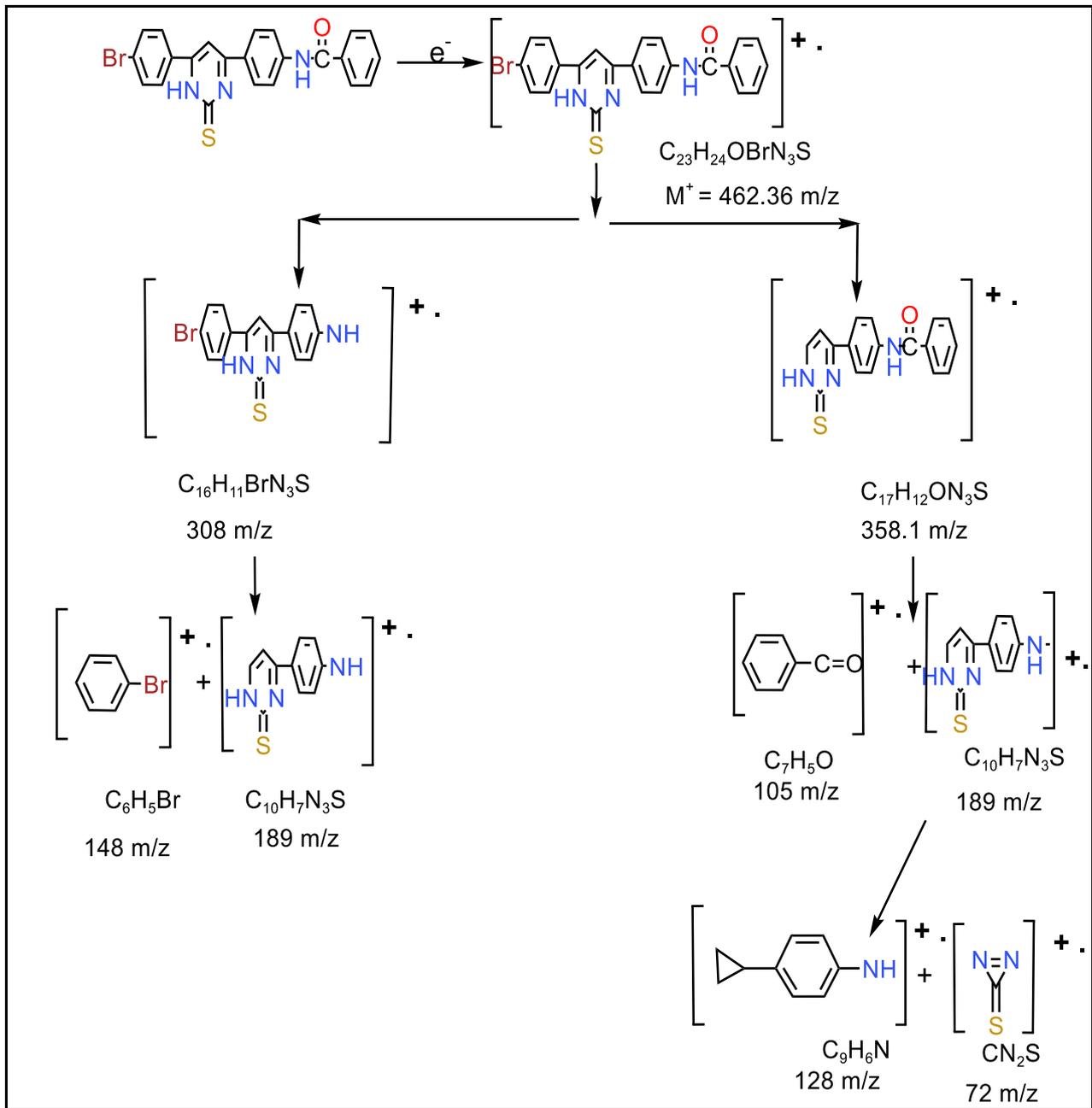
الشكل (3.107) : طيف الكتلة للمركب (N18)



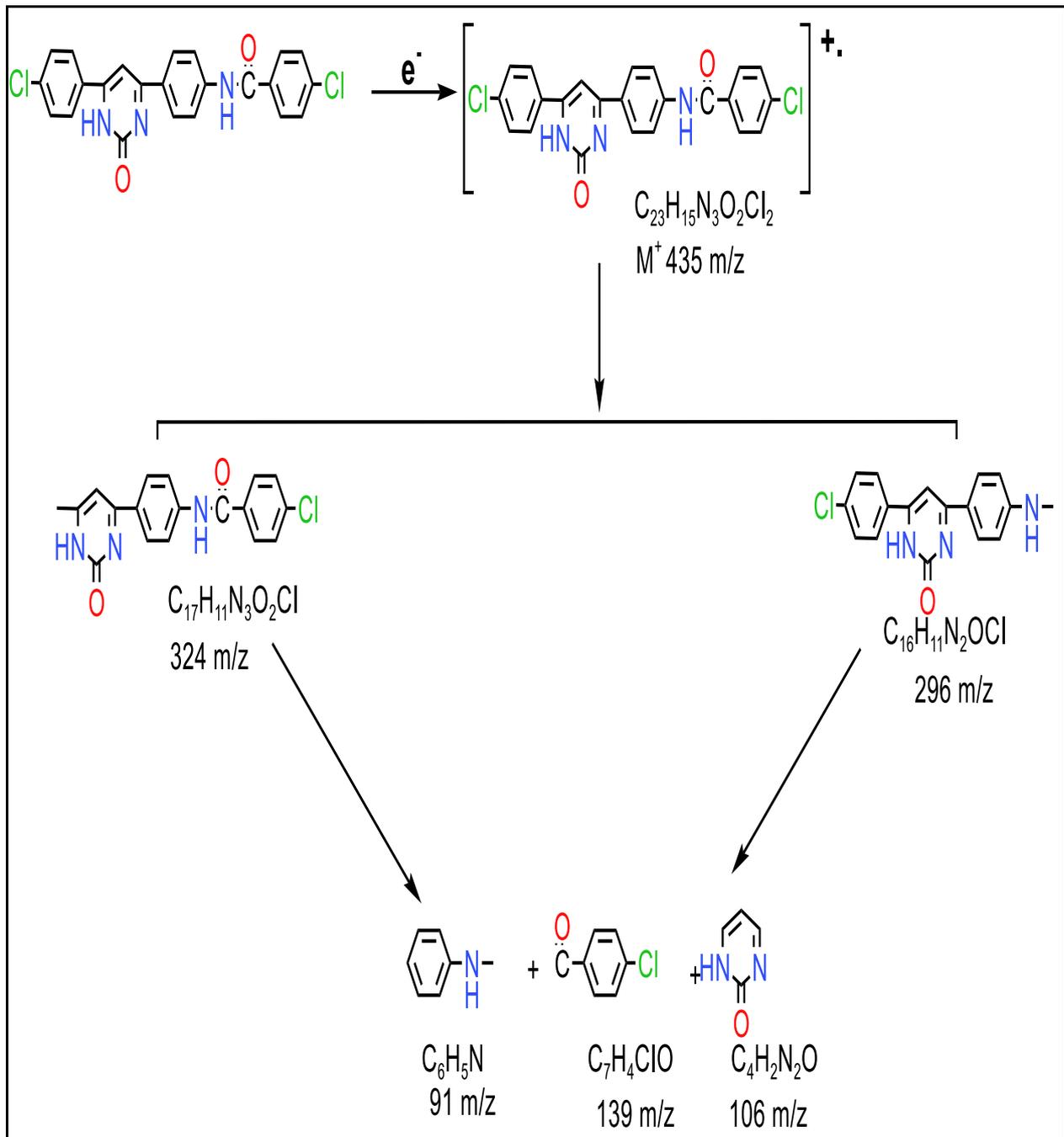
الشكل (3.108) : طيف الكتلة للمركب (B2)



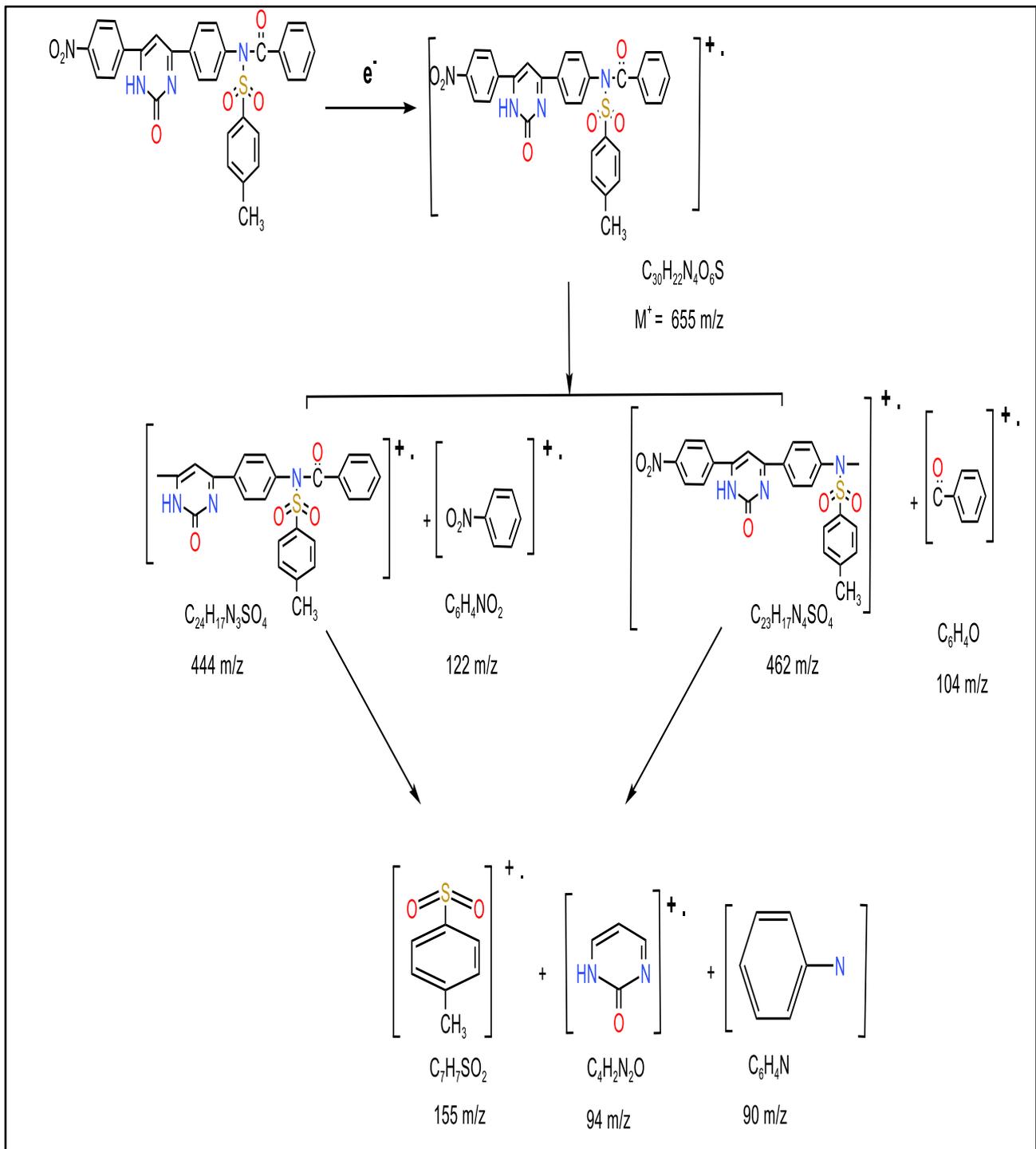
الشكل (3.109) : طيف الكتلة للمركب (B5)



مخطط (3.1) : يبين اهم الذروت الناتجة للمركب (N4)



مخطط (3.2) : يبين أهم الذروات الناتجة للمركب (N11)



مخطط (3.3) : يبين أهم الذروات الناتجة للمركب (B5)



جدول (3.10) : يبين اهم الذروات والايون الجزيئي في طيف الكتلة للمركبات المحضرة.

رمز المركب	الايون الجزيئي $M^+(m/z)$	الذروات $(m/z)$
N1	456.30	$[C_{17}H_{12}OBrN_2]^+ \cdot = 341$ $[C_6H_5]^+ \cdot = 76$ $[C_7H_5O]^+ \cdot = 105.1$ $[C_{17}H_{12}O_2N_3]^+ \cdot = 276$ $[C_9H_6N]^+ \cdot = 128$
N2	401	$[C_{16}H_{11}N_3OCI]^+ \cdot = 297$ $[C_{11}H_8N_3O_2]^+ \cdot = 290$ $[C_7H_4O]^+ \cdot = 104$ $[C_6H_4Cl]^+ \cdot = 111$ $[C_6H_5N]^+ \cdot = 91$ $[C_4H_2N_2O]^+ \cdot = 94$
N4	462.1	$[C_{16}H_{11}N_3OCI]^+ \cdot = 297$ $[C_{11}H_8N_3O_2]^+ \cdot = 290$ $[C_7H_4O]^+ \cdot = 104$ $[C_6H_4Cl]^+ \cdot = 111$ $[C_6H_5N]^+ \cdot = 91$ $[C_4H_2N_2O]^+ \cdot = 94$
N10	480	$[C_{16}H_{11}N_3BrO]^+ \cdot = 341$ $[C_{17}H_{11}N_3ClO]^+ \cdot = 328$ $[C_6H_5N]^+ \cdot = 91$ $[C_4H_2N_2O]^+ \cdot = 94$ $[C_7H_4ClO]^+ \cdot = 139$ $[C_6H_4Br]^+ \cdot = 152$
N11	435	$[C_{16}H_{11}N_2OCI]^+ \cdot = 296$ $[C_{17}H_{11}N_3O_2Cl]^+ \cdot = 324$ $[C_6H_4Cl]^+ \cdot = 111$ $[C_7H_4ClO]^+ \cdot = 139$ $[C_6H_5N]^+ \cdot = 91$ $[C_4H_2N_2O]^+ \cdot = 94$
N14	452.35	$[C_{17}H_{11}ClN_3S]^+ \cdot = 312$ $[C_{17}H_{11}OCIN_3S]^+ \cdot = 340$ $[C_7H_4OCI]^+ \cdot = 139.1$ $[C_6H_4Cl]^+ \cdot = 111$ $[C_6H_5N]^+ \cdot = 91$ $[C_4H_2N_2S]^+ \cdot = 110$



رمز المركب	الايون الجزيئي $M^+(m/z)$	الذروات $(m/z)$
N16	452.74	$[C_{15}H_{11}BrN_3]^+ \cdot = 313$ $[C_7H_4ClO]^+ \cdot = 139$ $[C_6H_5Cl]^+ \cdot = 111.1$ $[C_6H_5Br]^+ \cdot = 156$ $[C_9H_{11}OCIN_3]^+ \cdot = 212$ $[Br]^+ \cdot = 80$
N18	418	$[C_7H_4OCI]^+ \cdot = 139$ $[C_6H_4Cl]^+ \cdot = 111$ $[C_6H_4NO_2]^+ \cdot = 122$ $[C_{16}H_{11}N_4O_3]^+ \cdot = 307$ $[C_3H_2N_2]^+ \cdot = 66$ $[NO_2]^+ \cdot = 46$
B2	572.09	$[C_7H_5O]^+ \cdot = 105$ $[C_{23}H_{17}O_2CIN_3S_2]^+ \cdot = 468.3$ $[C_7H_7SO_2]^+ \cdot = 155$ $[C_{16}H_{10}CIN_3S]^+ \cdot = 313$ $[C_4H_2N_2S]^+ \cdot = 110$ $[C_7H_7O_2S]^+ \cdot = 155$ $[CN_2S]^+ \cdot = 72$
B5	566	$[C_{23}H_{17}N_4SO_5]^+ \cdot = 462$ $[C_{24}H_{17}N_3SO_4]^+ \cdot = 444$ $[C_6H_4O]^+ \cdot = 104$ $[C_6H_4NO_2]^+ \cdot = 122$ $[C_7H_7SO_2]^+ \cdot = 155$ $[C_4H_2N_2O]^+ \cdot = 94$ $[C_6H_4N]^+ \cdot = 90$

## Biological Activity

## 3.4 الفعالية البيولوجية

### Inhibition Zones

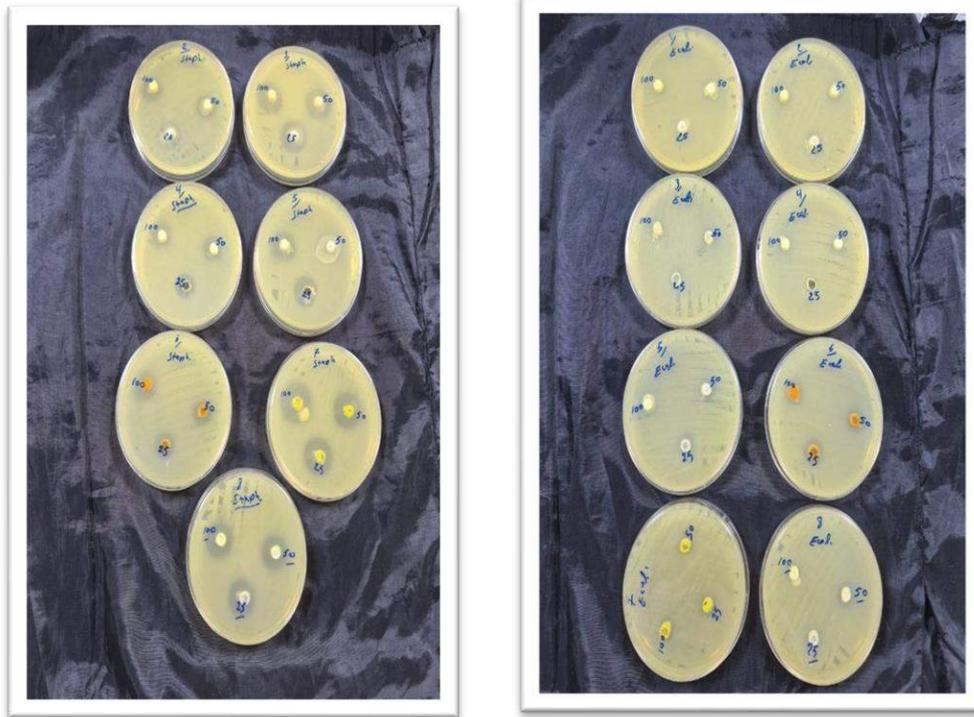
### 3.4.1 أقطار التثبيط

درست الفعالية البيولوجية لعدد من المشتقات المحضرة (N1-N6 , B2) كما هو موضح في الجداول (3.11) , (3.12) حيث ان هذه المشتقات عرضت على غربلة اولية مضادة لنوعي البكتريا هي (*S.aureas* (Gr<sup>+</sup>)) و (*E.coli* Gr<sup>-</sup>)) واعطت فعالية بايولوجية استنادا الى اقطار التثبيط (IZ . mm) الموضحة في الجدول (3.11) . من خلال قيم أقطار التثبيط يظهر ان (B2) هو اكثر هذا المركبات فعالية



بايولوجية مضادة لنوعي البكتريا الموجبة والسالبة و يعود الى كون هذا المشتق هو مركب توسلي ( Tosylate compound ) حاوٍ على مجموعة السلفوناييل ( $-SO_2$ ) ذات الفعالية البايولوجية المعروفة في عدد من العقاقير والادوية ومنا مركبات السلفوناميدات [115].

اما بقية المشتقات (N6-N1) فانها اظهرت فعالية بايولوجية متفاوتة كونها تمتلك صيغة تركيبية عامة متشابهة ونعتقد ان هذا التفاوت يعود الى اختلاف نوع المجاميع ( $X= Cl, Br, NO_2$ ) المعوضة في حلقة البنزين وان اكثر مشتق من بين المشتقات اعطى اقطار تثبيط اعلى هو المركب N6 الحاوية على مجموعة النيترو ( $-NO_2$ ).



شكل (3.110): توضح اقطار التثبيط للمركبات المحضرة



الجدول (3.11) : أقطار التثبيط (IZ.mm) للمشتقات (N1-N6 , B2) بوحدة mm

Derivative	<i>Escherichia coli ( E.coli)</i>			<i>Staplylococcus aureas (S. aureas)</i>		
	Concn of derivative $\mu\text{g/ml}$			Concn of derivative $\mu\text{g/ml}$		
	25	50	100	25	50	100
N <sub>1</sub>	8	8	9	13	15	17
N <sub>2</sub>	8	9	10	11	15	18
N <sub>3</sub>	15	16	17	11	14	16
N <sub>4</sub>	13	14	17	10	15	18
N <sub>5</sub>	15	16	18	9	12	16
N <sub>6</sub>	10.4	22.4	23.4	13.4	28.4	32.4
B <sub>2</sub>	13.3	15.2	31.4	16.4	31.4	34.4

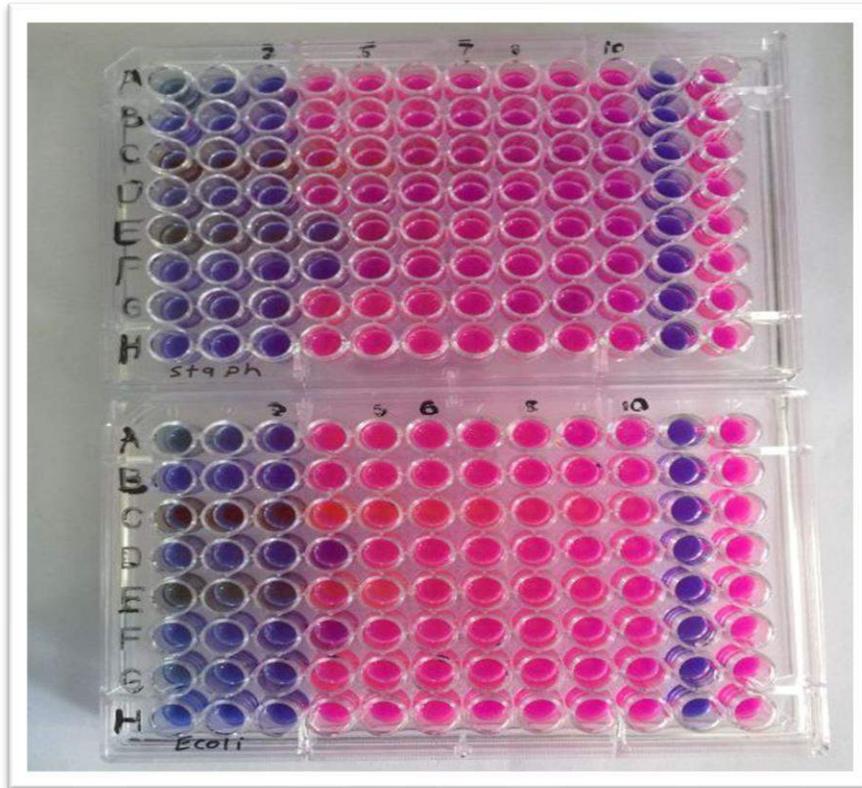
### 3.4.2 التركيز التثبيطي الأدنى للمشتقات المحضرة MIC

الجدول (3.12) اظهر ان قيم التركيز التثبيطي الأدنى (MIC) للمشتقات المحضرة تؤكد ان هذه المشتقات تمتلك مديات تسمح لها ان تستخدم كمواد علاجية مضادة للبكتريا عند مقارنتها مع تراكيز التثبيط الأدنى لبعض المضادات الحيوية الشائعة (التتراسيكلين ) و (الامبسلين ) و (الستربتومايسين) , حيث نلاحظ من القيم المعطاه بان تركيز التثبيط الأدنى للمشتقات المحضرة أعطت قيم أقل او أكثر من تلك العائدة للمضادات حيث تبين ان قيم MIC للمشتقات المحضرة المضادة لنوعي البكتريا المستخدمة كانت اعلى من المعطاه للمضاد التتراسايكلين [116] بينما في حالة الامبسلين [117] تبين ان MIC لهذا المشتقات أعلى في حالة البكتريا (*St.aurea*) باستثناء المركبين N12 و N14 . و اقل في حالة البكتريا (*E.coli*). بينما لوحظ العكس مع المضاد الحيوي ستربتومايسين [118] و [119] حيث كانت تراكيز التثبيط الأدنى للمشتقات المحضرة أقل من تلك المضادة من قبل المضاد الحيوي باتجاه البكتريا (*St.aurea*) وقيم اكثر بالمقارنة مع قيم المضاد الحيوي اتجاه البكتريا (*E.coli*) .



### 3.4.3 التركيز القاتل الادنى للمشتقات المحضرة MBC

اما بالنسبة لقيم التراكيز القاتلة للبكتريا (MBC) لوحظ ان القيم العائدة للمشتقات المحضرة باتجاه البكتريا (*S.aurea*) تتفق مع قيم التراكيز القاتلة للمضادة الحيوي التتراسايكلين باستثناء N12 و N14 فقد اعطيا قيم تراكيز قاتلة اقل . بينما قيم MBC للمشتقات المحضرة اتجاه البكتريا *E.coli* اعلى من تلك القيم العائدة للمضاد الحيوي التتراسايكلين. اما ما يتعلق بالمضاد الحيوي الالبسلين فإنه اعطى قيم تراكيز قاتلة أعلى بكثير من تلك المعطاة من قبل المركبات المحضرة ولكلا نوعي البكتريا الموجبة وسالبة. بينما نلاحظ ان قيم MBC للمضاد الحيوي الستربتومايسين قد اظهر قيماً اعلى من تلك العائدة للمشتقات المحضرة اتجاه نوعي البكتريا المستخدمة. نستنتج من القيم اعلاه بان هنالك تفاوت في قيم التراكيز القاتلة الادنى للمشتقات المحضرة عند مقارنتها مع MBC العائد لبعض المضادات الحيوية الشائعة , ان هذا التفاوت قد يعود احيانا الى نوع البكتريا او الى نوع و تركيب المضاد الحيوي المستخدم للمقارنة .



شكل (3.111): يوضح قيم MIC و MBC للمركبات المحضرة



الجدول (3.12) : الحد الأدنى للتركيز المثبط (MIC) و القاتل (MBC) للمشتقات المحضرة وبعض

المضادات الحيوية

No.	Derivative/antibiotics	Concentration (µg/ml) against <i>E.coli</i>		Concentration (µg/ml) against <i>S.aureas</i>	
		MBC	MIC	MBC	MIC
1	N2	2500	1250	2500	<b>1250</b>
2	N4	2500	1250	2500	<b>1250</b>
3	N6	2500	1250	2500	<b>1250</b>
4	N8	2500	1250	2500	<b>1250</b>
5	N12	2500	1250	1250	<b>625</b>
6	N14	2500	1250	1250	<b>625</b>
7	N15	2500	1250	2500	<b>1250</b>
8	B2	2500	1250	2500	<b>1250</b>
9	Amp.	>5	2500	5	<b>1000</b>
10	Tet.	<=1.56	315	2.5	<b>250</b>
11	Str.	5.0	500	5	<b>5</b>



الاستنتاجات

والتوصيات

The Conclusions  
and  
The Recommendations

## الاستنتاجات

## Conclusions

- 1- المواد الأولية الحاوية على مجموعة ثيوكسو تعطي حصيدا أكبر من مواد الاولية الحاوية على مجموعة أوكسو.
- 2- لوحظ ان مشتقات البنزامايدات الحاوية على حلقة بيريميدين تعطي حصيدا اكبر من تلك الحاوية على حلقة البايرازولين .
- 3- مركبات البنزامايدات المعوضة بمجموعة سلفوناييل ( $\text{SO}_2$ ) تعطي نشاطا البايولوجي أعلى من تلك الحاوية على مجموعة كاربونيل ( $\text{C=O}$ ) فقط .
- 4- اظهرت المشتقات المحضرة قيم تراكيز تثبيطية ادنى من تلك العائدة المضادات الحيوية الشائعة .

## التوصيات

## Recommendations

- 1- بالامكان تحضير بنزامايدات جديدة من خلال احلال بروتون مجموعة الامايد  $\text{O=C-NH}$  بمجاميع كيميائية أخرى كمجاميع الاليل والفاينيل والالكيل .
- 2- من الممكن استخدام قواعد نيتروجينية كالبيورين والكوينولينات المعوضة بمجموعة امين في تحضير مشتقات البنزولات والتوسيلات لغرض الحصول على مركبات ذات نشاط بايولوجي .
- 3- نوصي باكمال تحديد قيم MIC و MBC لبقية المشتقات المحضرة ودراسة فعاليتها البايولوجية المضادات للاورام .



# المصادر

## The References

- [1] B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, and A. Akbari, "Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds," *Chem. Rev.*, vol. 113, no. 5, pp. 2958-3043, 2013,
- [2] J. W. and S. Inc, "Introduction to the chemistry of Heterocyclic compounds'.,," New York, 2010.vol. 25, no. 18, pp. 3526–3532
- [3] M. A. Schaffer, E. K. Marchildon, K. B. McAuley, and M. F. Cunningham, "Thermal nonoxidative degradation of nylon 6,6," *J. Macromol. Sci. - Polym. Rev.*, vol. 40, no. 4, pp. 233–272, 2000.
- [4] A. Al-Mulla, "A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds," *Der Pharma Chem.*, vol. 9, no. 13, pp. 141–147, 2017.
- [5] A. Mermer, T. Keles, and Y. Sirin, "Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review," *Bioorg. Chem.*, vol. 114, no. May, p. 105076, 2021.
- [6] P. F. Pagoria, G. S. Lee, A. R. Mitchell, and R. D. Schmidt, "A review of energetic materials synthesis," *Thermochimica Acta*, vol. 384, no. 1–2. pp. 187–204, 2002 .
- [7] C. Verma, M. H. Abdellatif, A. Alfantazi, and M. A. Quraishi, "N-heterocycle compounds as aqueous phase corrosion inhibitors: A robust, effective and economic substitute," *Journal of Molecular Liquids*, vol. 340. 2021 .
- [8] Y. Li, Y. Wang, and J. Wang, "Microwave-assisted synthesis of amides from various amines and benzoyl chloride under solvent-free conditions: A rapid and efficient method for selective protection of diverse amines," *Russ. J. Org. Chem.*, vol. 44, no. 3, pp. 358–361, 2008.
- [9] M. J. Naim, O. Alam, F. Nawaz, M. J. Alam, and P. Alam, "Current status of pyrazole and its biological activities," *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, vol. 8, no. 1. pp. 2–17, 2016 .

- [10] J. V. Faria, P. F. Vegi, A. G. C. Miguita, M. S. dos Santos, N. Boechat, and A. M. R. Bernardino, "Recently reported biological activities of pyrazole compounds," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 25, no. 21. pp. 5891–5903, 2017 .
- [11] K. Ajay Kumar and P. Jayaropa, "Pyrazoles: Synthetic strategies and their pharmaceutical applications-an overview," *Int. J. PharmTech Res.*, vol. 5, no. 4, pp. 1473–1486, 2013.
- [12] M. Nasr-Esfahani, M. Daghighale, and M. Taei, "Catalytic Synthesis of Chalcones and Pyrazolines Using Nanorod Vanadatesulfuric Acid: An Efficient and Reusable Catalyst," *Journal of the Chinese Chemical Society*, vol. 64, no. 1. pp. 17–24, 2017 .
- [13] M. M. Zhu et al., "Ring-Opening Transformation of 5-Hydroxymethylfurfural Using a Golden Single-Atomic-Site Palladium Catalyst," *ACS Catal.*, vol. 9, no. 7, pp. 6212–6222, 2019.
- [14] S. Ghosh and J. Das, " Benzoylation of Amines sans Alkali: A Green Protocol in Neat Phase ," *Org. Chem. Int.*, vol. 2010, no. entry 19, pp. 1–3, 2010.
- [15] S. R. Jadhav, M. Gayake, and S. R. Katade, "Synthesis of series of chalcone and pyrazoline derivatives," *Pharma Innov.*, vol. 7, no. 1-D, pp. 223–225, 2018.
- [16] J. T. Li, X. H. Zhang, and Z. P. Lin, "An improved synthesis of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines in acetic acid aqueous solution under ultrasound irradiation," *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, vol. 3. 2007 .
- [17] A. O. Ibrahim, A. K. Oyebamiji, and B. Semire, "Molecular Properties of the Valence Isomers of Diazines : Density Functional Theory ( DFT ) and Møller Plesset ( mp2 ) Methods, 2018.
- [18] S. B. Patil, "Biological and Medicinal Significance of Pyrimidines: a Review," *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 9, no. 1, p. 44, 2018.

- [19] A. R. Bhat, "Biological Activity of Pyrimidine Derivatives: A Review," *Organic & Medicinal Chem II.*, vol. 2 (2). pp. 1–4, 2017.
- [20] S. Schenone et al., "Antiproliferative activity of new 1-aryl-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidine derivatives toward the human epidermoid carcinoma A431 cell line," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 39, no. 11, pp. 939–946, 2004.
- [21] Bhat, A.R. (2017) Biological Activity of Pyrimidine Derivatives: A Review. *Organic and Medicinal Chemistry International Journal*, 2(2): 1-4.
- [22] Ashid, M.; Yogi, P.; Katariya, D.; Agarwal, P.; Joshi, A(2016) .pyrimidine medicinal and Biological significance A. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(9): 990-1009.
- [23] Schmidt, E.Y.; Tatarinova, I.V.; Protsuk, N.I.; Ushakov, I.A.; Trofimov, B.A. (2016) A One-Pot Synthesis of 2-Aminopyrimidines from Ketones, Arylacetylenes, and Guanidine. *The Journal of organic chemistry*, 82(1): 119-125.
- [24] "P. Selvam, V. Kumar ,and A. Ali, *Lett. Drug Des. Discov.* 2013, 10, 204 ”.
- [25] M. M. Heravi and M. Daraie, "A novel and efficient five-component synthesis of pyrazole based pyrido[2,3-d]pyrimidine-diones in water: A triply green synthesis," *Molecules*, vol. 21, no. 4. 2016 .
- [26] S. Roy and S. Ganai, "[ ] S. Roy, and S. Ganai, B2016, 5, 2161. *Biochem. Anal. Biochem.*, vol. 5, no. 2, 2016.
- [27] D. K. Mahapatra, R. S. Shivhare, and A. G. M. Haldar, "Novel Schiff's Base Containing Murrayanine- 1,3,4-Thiadiazole Hybrids as Potential Anti-Inflammatory Agents," *Asian J. Chem. Pharm. Sci.*, vol. 2, no. 2, pp. 27–32, 2017.
- [28] Kumar, N.; Drabu, S.; Shalini, K. (2017) Synthesis and pharmacological screening of 4, 6-substituted di-(phenyl) pyrimidin-2-amines. *Arabian Journal of Chemistry*, 2017(10): S877-S880

- [29] N. Abbas, P. M. G. Swamy, P. Dhiwar, S. Patel, and D. Giles, "Development of Fused and Substituted Pyrimidine Derivatives as Potent Anticancer Agents (A Review)," *Pharm. Chem. J.*, vol. 54, no. 12, pp. 1215–1226, 2021.
- [30] T. J. Wigle, E. V. Tsvetkova, S. A. Welch, and R. B. Kim, "DPYD and fluorouracil-based chemotherapy: Mini review and case report," *Pharmaceutics*, vol. 11, no. 5, pp. 1–17, 2019.
- [31] M. K. Menghwar, "Comparative study of Propofol and Thiopental Sodium for Gastrotomy in Rabbits," *Pure Appl. Biol.*, vol. 10, no. 4, pp. 1338–1344, 2021.
- [32] S. Bondock, A. E. G. Tarhoni, and A. A. Fadda, "Synthesis and reactions of some new thiobarbituric acid derivatives," *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, vol. 182, no. 8, pp. 1915–1936, 2007.
- [33] A. L. Weis and V. Rosenbach, "A novel convenient one step pyrimidine synthesis," *Tetrahedron Letters*, vol. 22, no. 15, pp. 1453–1454, 1981..
- [34] P. F. Chalcons, "Eswara Rao, G.; Srinivasa Babu, P.; Sai Koushik, O.; Sharmila, R. synthesis characterization and biological evaluation of pyrimidines from chalcones . *International Journal of Recent Scientific Research*, 7(4): 10238-10241.," no. April, 2016.
- [35] El-Gaby, M.S.; Micky, J.A.; Saleh, N.M.; Ammar, Y.A.; and Mohamed, H.S (2015). Synthesis and spectroscopic characterization of novel 2-amino-4, 5, 6, 7-tetrahydro-3H-cyclopenta [d] pyrimidine and pyrimido [1, 2-a] pyrimidine derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 26(6): 690-694 .
- [36] Kumar, N.; Drabu, S.; Shalini, K. (2017) Synthesis and pharmacological screening of 4, 6-substituted di-(phenyl) pyrimidin-2-amines. *Arabian Journal of Chemistry*, 2017(10): S877-S880.
- [37] G. Guillena, D. J. Ramón, and M. Yus, "Hydrogen autotransfer in the N-alkylation of amines and related compounds using alcohols and amines as electrophiles," *Chemical Reviews*, vol. 110, no. 3, pp. 1611–1641, 2010 .

- [38] Y. Lin, C. Kong, and L. Chen, “,” RSC Adv., vol. 6, no. 39, pp. 32598–32614, 2016.
- [39] R. A. Shah, J. I. Hsu, R. R. Patel, U. N. Mui, and S. K. Tying, “Antibiotic resistance in dermatology: The scope of the problem and strategies to address it,” J. Am. Acad. Dermatol., vol. 86, no. 6, pp. 1337–1345, 2022.
- [40] A. Lakshmana Rao et al.,” Int. J. Res. AYUSH Pharm. Sci. Res., vol. 1, no. 1, pp. 63–68, 2017.
- [41] B. A.R.M., “A case report on chlorpromazine induced cataract,” Indian J. Psychiatry, vol. 61, no. 9 Supplement 3, p. 2567, 2019.
- [42] B. Han, W. M. Compton, C. M. Jones, E. B. Einstein, and N. D. Volkow, “Methamphetamine Use, Methamphetamine Use Disorder, and Associated Overdose Deaths among US Adults,” JAMA Psychiatry, vol. 78, no. 12, pp. 1329–1342, 2021.
- [43] M. Heesen et al., “A systematic review of phenylephrine vs. noradrenaline for the management of hypotension associated with neuraxial anaesthesia in women undergoing caesarean section,” Anaesthesia, vol. 75, no. 6, pp. 800–808, 2020.
- [44] S. Krysenko and W. Wohlleben, “Polyamine and Ethanolamine Metabolism in Bacteria as an Important Component of Nitrogen Assimilation for Survival and Pathogenicity,” Med. Sci. (Basel, Switzerland), vol. 10, no. 3, 2022.,
- [45] A. Al-khyaat and Neam Saleem, “Preparation and identification of some new thiazolidine -4-one compounds from Schiff base derivatives,” J. Educ. Sci., vol. 29, no. 3, pp. 142–156, 2020.
- [46] B. Ten Brink, C. Damink, H. M. L. J. Joosten, and J. H. J. Huis in ’t Veld, “Occurrence and formation of biologically active amines in foods,” Int. J. Food Microbiol., vol. 11, no. 1, pp. 73–84, 1990.

- [47] F. Kallmeier, R. Fertig, T. Irrgang, and R. Kempe, "Chromium-Catalyzed Alkylation of Amines by Alcohols," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 59, no. 29, pp. 11789–11793, 2020.
- [48] G. Balamurugan, R. Ramesh, and J. G. Malecki, "Nickel(II)-nanopincer Type Complex-Catalyzed N-alkylation of Amines with Alcohols via the Hydrogen Autotransfer Reaction," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 85, no. 11, pp. 7125–7135, 2020 .
- [49] B. Sánchez-Page et al., "β-(Z) Selectivity Control by Cyclometalated Rhodium(III)-Triazolylidene Homogeneous and Heterogeneous Terminal Alkyne Hydrosilylation Catalysts," *ACS Catalysis*, vol. 10, no. 22, pp. 13334–13351, 2020 .
- [50] A. Vieira, D. G. Netto, R. Célio, G. Frem, and E. Mauro, "Revisão," vol. 31, no. 5, pp. 1208-1217, 2008.
- [51] Hasan, S.A.; Elias, A.N.; Farhan, M.S. (2015) Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of a series of chalcone derivatives. *Pharm Chem* ,7.42-39 :(2)
- [52] G. Chattopadhyay, S. Chakraborty, and C. Saha, "Brine-mediated efficient benzylation of primary amines and amino acids," *Synth. Commun.*, vol. 38, no. 23, pp. 4068–4075, 2008.
- [53] J. M. T. Wong, P. A. Malec, O. S. Mabrouk, J. Ro, M. Dus, and R. T. Kennedy, "Benzoyl chloride derivatization with liquid chromatography-mass spectrometry for targeted metabolomics of neurochemicals in biological samples," *J. Chromatogr. A*, vol. 1446, pp. 78–90, 2016.
- [54] M.-X. He, A. T. Tahir, S. Waris, W.-B. Cheng, and J. Kang, "Network pharmacology analysis combined with experimental verification of the molecular mechanism of Xihuang pill in treating liver cancer," *Tradit. Med. Res.*, vol. 8, no. 6, p. 33, 2023.

- [55] “Benzoyl Peroxide\_ Formula, Structure, Diagram, LI , Geng , j .Liu,Yu , S,and Zhao , G(2013) Thiadiazole -A ,promising strure in medicinal . Chem Med Chem , 8(1) : Properties, & Uses”.
- [56] A. C. Huang, C. F. Huang, Y. Tang, Z. X. Xing, and J. C. Jiang, “Evaluation of multiple reactions in dilute benzoyl peroxide concentrations with additives using calorimetric technology,” *J. Loss Prev. Process Ind.*, vol. 69, no. July 2020, p. 104373, 2021.
- [57] Nessim, M.; Elewa, S.I.; Mohamed, M.G. (2018) Synthesis and Study Antimicrobial Activities of Some Novel Tetrazole Derivatives. *Egyptian Journal of Chemistry*, 61(1): 197-206.
- [58] N. Karkashadze, R. Uridia, N. Tserodze, N. Kavtaradze, L. Dolidze, and R. Zedginidze, “Origin of Twenty Proteinogenic Amino Acids,” *Georg. Sci.*, vol. 5, no. 1, pp. 172–179, 2023.
- [59] A. Jordan, C. G. J. Hall, L. R. Thorp, and H. F. Sneddon, “Replacement of Less-Preferred Dipolar Aprotic and Ethereal Solvents in Synthetic Organic Chemistry with More Sustainable Alternatives,” *Chem. Rev.*, vol. 122, no. 6, pp. 6749–6794, 2022.
- [60] N. I. Petkova-Yankova and R. D. Nikolova, "Enol phosphates from 3 . diethylphosphonocoumarin: synthesis and transformations under phas transfer conditions," *Synthetic Communications*, vol. 53, no. 14. pp. 1134-1142 , 2023
- [61] S. A. Fatah and W. Khalleefah Amhimmid, “Synthesis and Chemical Reaction of 2-Oxazoline 5-Ones Derivatives,” *Int. J. Chem. Biomol. Sci.*, vol. 5, no. 1, pp. 7–18, 2019
- [62] S. B. Reeksting and S. B. Reeksting, “Metabolomic analyses of the malaria parasite after inhibition of polyamine biosynthesis By,” no. January , 2015.
- [63] P. No and S. Page, “Solid phase Benzoylation of phenols and alcohols in microwavereactor :and -friendly protocol supplemental material 2013” pp. 1-26.

- [64] B. Bhat and Y. S. Sanghvi, "A mild and highly selective N-benzoylation of cytosine and adenine bases in nucleosides with N-benzoyltetrazole," *Tetrahedron Letters*, vol. 38, no. 51. pp. 8811–8814, 1997 .
- [65] S. M. Izwan, S. M. Sapuan, M. Y. M. Zuhri, and A. R. Mohamed, "Thermal stability and dynamic mechanical analysis of benzoylation treated sugar palm/kenaf fiber reinforced polypropylene hybrid composites," *Polymers (Basel)*., vol. 13, no. 17, 2021.
- [66] S. M. Izwan, S. M. Sapuan, M. Y. M. Zuhri, and A. R. Mohamed, "Effects of Benzoyl Treatment on NaOH Treated Sugar Palm Fiber: Tensile, Thermal, and Morphological Properties," *J. Mater. Res. Technol.*, vol. 9, no. 3, pp. 5805–5814, 2020.
- [67] T. W. Bousfield, K. P. R. Pearce, S. B. Nyamini, A. Angelis-Dimakis, and J. E. Camp, "Synthesis of amides from acid chlorides and amines in the bio-based solvent Cyrene Green Chem.," vol. 21, no. 13, pp. 3675–3681, 2019.
- [68] B. Activity, "Fusion of amide compounds with aryl chloride : ITS," vol. 10, no. 1, pp. 1064–1078, 2015.
- [69] Bebbington, M. W. P.; Bontemps, S.; Bouhadir, G.; Hanton, M. J.; Tooze, R. P.; Van Rensburg, H.; Bourissou, D. *New J. Chem.* 2010, 34, 1556.
- [70] J. Wu, P. S. Grant, X. Li, A. Noble, and V. K. Aggarwal, "Catalyst-Free Deaminative Functionalizations of Primary Amines by Photoinduced Single-Electron Transfer," *Angew. Chemie*, vol. 131, no. 17, pp. 5753–5757, 2019.
- [71] G. Thiollet and C. Musikas, "Synthesis and uses of the amides extractants," *Solvent Extr. Ion Exch.*, vol. 7, no. 5, pp. 813–827, 1989.
- [72] U. Freo, C. Ruocco, A. Valerio, I. Scagnol, and E. Nisoli, "Paracetamol: A review of guideline recommendations," *J. Clin. Med.*, vol. 10, no. 15, pp. 1–22, 2021.
- [73] C. A. Stone, J. Trubiano, D. T. Coleman, C. R. F. Rukasin, and E. J. Phillips, "The challenge of de-labeling penicillin allergy," *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 75, no. 2, pp. 273–288, 2020.,

- [74] E. Bahar and H. Yoon, "Lidocaine: A local anesthetic, its adverse effects and management," *Med.*, vol. 57, no. 8, 2021.
- [75] N. Asad et al., "Photoactivatable Dopamine and Sulpiride to Explore the Function of Dopaminergic Neurons and Circuits," *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 11, no. 6, pp. 939–951, 2020.
- [76] A. Eugene L., P. A. Afoke, S. B. Aronimo, and T. A. Olowolafe, "Synthesis and Preliminary Molecular Docking Studies of Novel Ethyl-Glycinate Amide Derivatives," *Int. J. Res. -G ranth aalayah*, vol. 8, no. 9, pp. 368–382, 20208.
- [77] A. K. O. Aldulaimi, M. J. Jawad, S. M. Hassan, T. S. Alwan, S. S. S. A. Azziz, and Y. M. Bakri, "The Potential Antibacterial Activity of a Novel Amide Derivative Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria," *Int. J. Drug Deliv. Technol.*, vol. 12, no. 2, pp. 510–515, 2022.
- [78] N. Kushwaha, R. K. Saini, and S. K. S. Kushwaha, "Synthesis of some amide derivatives and their biological activity," *Int. J. ChemTech Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 203–209, 2011.
- [79] E. Valeur and M. Bradley, "Amide bond formation: Beyond the myth of coupling reagents," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 38, no. 2, pp. 606–631, 2009.
- [80] Pridmore, S. J.; Slatford, P. A.; Daniel, A.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* 48, 5115. Amide Bond Formation using a DABCO\_Dichlorotriazine System - Adler - 2023
- [81] C. L. Allen, A. R. Chhatwal, and J. M. J. Williams, "Direct amide formation from unactivated carboxylic acids and amines," *Chem. Commun.*, vol. 48, no. 5, pp. 666–668, 2012.
- [82] D. Chen, L. Xu, B. Ren, Z. Wang, and C. Liu, "Triflylpyridinium as Coupling Reagent for Rapid Amide and Ester Synthesis," *Organic Letters*, vol. 25, no. 24. pp. 4571–4575, 2023 .
- [83] E. Kovács, B. Rózsa, A. Csomos, I. G. Csizmadia, and Z. Mucsi, "Amide activation in ground and excited states," *Molecules*, vol. 23, no. 11, 2018.

- [84] N. Iqbal and E. J. Cho, “Visible-Light-Mediated Synthesis of Amides from Aldehydes and Amines via in Situ Acid Chloride Formation,” *J. Org. Chem.*, vol. 81, no. 5, pp. 1905–1911, 2016.
- [85] Z. Zhao et al., “Long-life and deeply rechargeable aqueous Zn anodes enabled by a multifunctional brightener-inspired interphase,” *Energy Environ. Sci.*, vol. 12, no. 6, pp. 1938–1949, 2019.
- [86] M. Beller, M. Eckert, *Angew. Chem.* 2000, 112, 1026 - 1044; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 1010 - 1027.
- [87] M. Wang and P. Wilson, “An electrochemical Hofmann rearrangement on acrylamide copolymers,” *Polym. Chem.*, pp. 3057–3062, 2023.
- [88] S. Y. Yu et al., “Direct conversion of aromatic amides into crystalline covalent triazine frameworks by a condensation mechanism,” *Cell Reports Phys. Sci.*, vol. 2, no. 12, p. 100653, 2021.
- [89] M. Hornby and J. Peach, *Foundations of Organic Chemistry* 8(85): 1-12.. 1993 .
- [90] A. J. Von Wangelin, H. Neumann, D. Gördes, S. Klaus, D. Strübing, and M. Beller, “Multicomponent coupling reactions for organic synthesis: Chemoselective reactions with amide-aldehyde mixtures,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 9, no. 18, pp. 4286–4294, 2003.
- [91] M. B. Smith and J. March, *March’s Advanced Organic Chemistry* Vol. 299, pp 1-7.. 2006 .
- [92] Perrin, C.L.; and Chang, K.-L. (2016) The complete mechanism of an aldol condensation. *The Journal of organic chemistry*, 81(13): pp 5631-5635 .
- [93] J. S. Kim et al., “A color version of the Hinsberg test: 1°-3° amine indicator,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 13, no. 11, pp. 3082–3088, 2007.
- [94] G. A. Kumar, K. N. Babu, G. Sravya, G. V. Zyryanov, and A. Padmaja, “A green approach for the synthesis of pyridine linked bis-(oxadiazoles)/(thiadiazoles)/(triazoles) and evaluation as antioxidants,” *AIP Conf. Proc.*, vol. 2390, pp. 2–7, 2022.

- [95] C. Patron et al., “Anveshana ’ S interntional journal research in engineering and applied sciences.october2018 , 2 dye conference on icrtiet-2018 25th & 26th Octobe” no. 10, pp. 1–595, 2018.
- [96] D. M. Lustosa, S. A. Gorbato, and C. R. D. Correia, “Enantioselective synthesis of  $\beta$ -aryl- $\gamma$ -lactam derivatives via Heck-Matsuda desymmetrization of N-protected 2,5-dihydro-1H-pyrroles,” pp. 0–20, 2023.
- [97] Y. Xiao, H. Ma, X. Fang, Y. Huang, P. Liu, and X. Shi, “Surface Modification of Electrospun Polyethylenimine/Polyvinyl Alcohol Nanofibers Immobilized with Silver Nanoparticles for Potential Antibacterial Applications,” *Curr. Nanosci.*, vol. 17, no. 2, pp. 279–286, 2020.
- [98] A. M. Khalil, M. A. Berghot, and M. A. Gouda, “Synthesis and antibacterial activity of some new heterocycles incorporating phthalazine,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 44, no. 11, pp. 4448–4454, 2009.
- [99] E. A. Y. and A. Q. Hussein, “Synthesis of Benzo[6,7][1,2,4]triazepino[4,3a]quinoxaline-6,13(5H,8H)diones from Anthranilic Acid and 1,2-Diaminobenzene,” *Jordan J. Chem.*, vol. 6, no. 4, pp. 361–369, 2011.
- [100] M. Cao, M. Zhuang, S. Xia, S. Tu, and L. Rong, “Biginelli-like cyclocondensation reaction: Efficient synthesis of 4,6-diarylpyrimidin-2(1H)-one under solvent-free conditions,” *Synth. Commun.*, vol. 41, no. 20, pp. 3039–3044, 2011.
- [101] J. H. Tomma, M. S. Khazaal, and A. H. Al-Dujaili, “Synthesis and characterization of novel Schiff bases containing pyrimidine unit,” *Arab. J. Chem.*, vol. 7, no. 1, pp. 157–163, 2014.
- [102] Abdul-Wahid, J.H.; Hameed, A.S.; and Mohammed, A.K. (2016) Synthesis Characterization of Some New Heterocyclic Compounds Containing 1,3-Oxazepine Ring. *kirkuk university journal for scientific studies*, 11(3): 237-247.

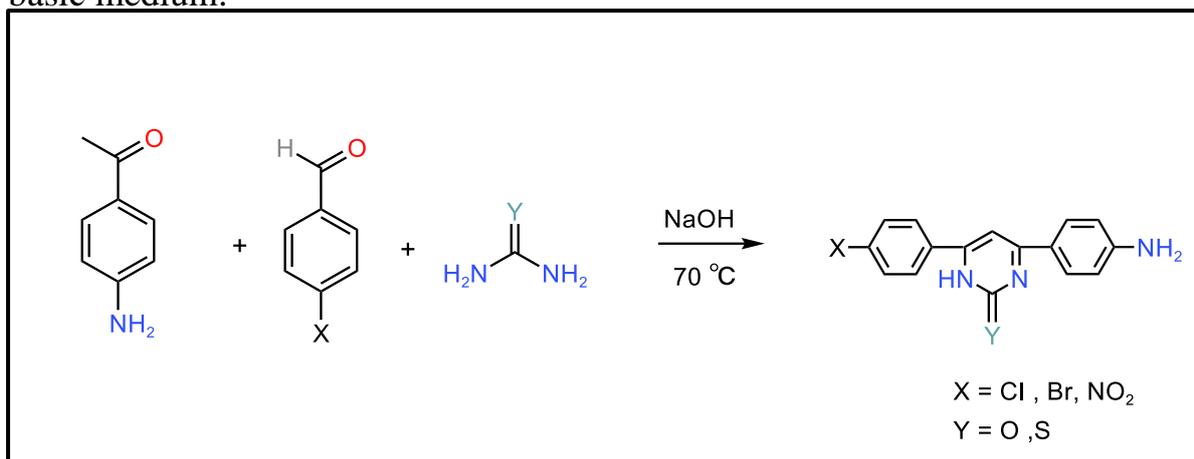
- [103] M. H. Ahmed, M. A. El-Hashash, M. I. Marzouk, and A. M. El-Naggar, "Synthesis and antitumor activity of some nitrogen heterocycles bearing pyrimidine moiety," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 57, no. 9, pp. 3412–3427, 2020.
- [104] S. Manandhar, S. Luitel, and R. K. Dahal, "In Vitro Antimicrobial Activity of Some Medicinal Plants against Human Pathogenic Bacteria," *J. Trop. Med.*, vol. 2019, 2019.
- [105] A. H. H. El-tanahy, E. E. Eltamany, R. F. A. Abdelhameed, and A. A. Gaber, "NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests. Approved Standard NCCLS Publication M2- A5, Villanova, PA, USA, 1993.," vol. 6, no. 2, pp. 23–28, 2022.
- [106] M. Elshikh et al., "Resazurin-based 96-well plate microdilution method for the determination of minimum inhibitory concentration of biosurfactants," *Biotechnol. Lett.*, vol. 38, no. 6, pp. 1015–1019, 2016
- [107] Y. Dai, M. Cao, M. Zhuang, S. Xia, S. Tu, and L. Rong, "Biginelli-like cyclocondensation reaction: Efficient synthesis of 4,6-diarylpyrimidin-2(1H)-one under solvent-free conditions," *Synth. Commun.*, vol. 41, no. 20, pp. 3039-3044, 2011.
- [108] M. H. Ahmed, M. A. El-Hashash, M. I. Marzouk, and A. M. El-Naggar, "Synthesis and antitumor activity of some nitrogen heterocycles bearing pyrimidine moiety," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 57, no. 9, pp. 3412-3427, 2020.
- [109] A. Rahmani, E. Mahmoodbadi, B. Heidar M. Montaze rohori and S. Joohari: *Ind. J. Sci. Technol.*, Vol. 4(11), PP. 1402- 1406.(2011) ,
- [110] c. Sousa, C. Freire and B. Decrtro: *Molecules*, Vol. 8, pp 894-900.(2003) ,
- [111] Hossein PaSHA Ebrahimi, Jabbar S., Hadi, Abdulelah A., Almayah, Zeinab Bolandazar, Ali G, Swadi, Amirpasha Ebrahimi, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, Vol. 24, Issue 5, pp 1121- 1131.(2013) ,
- [112] Piper pengam and M.Otto, *Gut Microbes*, 11,1: 94-101.(2020) ,

- [113] A. Rahmani, E. Mahmoodbadi, B. Heidar M. Montaze rohori and S. Joohari: *Ind. J. Sci. Technol.*, Vol. 4(11), PP. 1402- 1406.(2011) , c. Sousa, C. Freire and B. Decrtro: *Molecules*, Vol. 8, pp 894-900.(2003) ,
- [114] Hossein PaSHA Ebrahimi, Jabbar S., Hadi, Abdulelah A., Almayah, Zeinab Bolandazar, Ali G, Swadi, Amirpasha Ebrahimi, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, Vol. 24, Issue 5, pp 1121- 1131.(2013) ,
- [115] Piper pengam and M.Otto, *Gut Microbes*, 11,1: 94-101.(2020) ,
- [116] F. Z. Idris and U. A. Habibu, “In-vitro antibacterial activity of cinnamon bark extracts on clinical multi-drug resistant (mdr) *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates,” *Bayero J. Pure Appl. Sci.*, vol. 14, no. 1, pp. 38–44, 2021.
- [117] S. Shao and X. Wu, “Microbial degradation of tetracycline in the aquatic environment: a review,” *Crit. Rev. Biotechnol.*, vol. 40, no. 7, pp. 1010–1018, 2020.
- [118] J. I. Pitt, “*Penicillium viridicatum*, *Penicillium verrucosum*, and production of ochratoxin A,” *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 53, no. 2, pp. 266–269, 1987.
- [119] K .Salem.Abbas , ph.D. Thesis , Basrah University (2001).

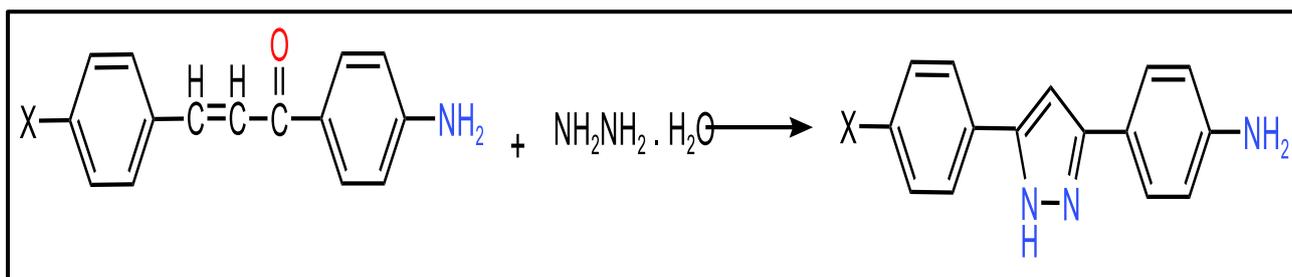
## Abstract

The first step in our study is the preparation of precursors which are:

**A.** Some oxo pyrimidines (A-C) and thiopyrimidines (D-F) from the reaction of P-aminoacetophenone and P-substituted benzaldehyde with urea or thiourea in basic medium:



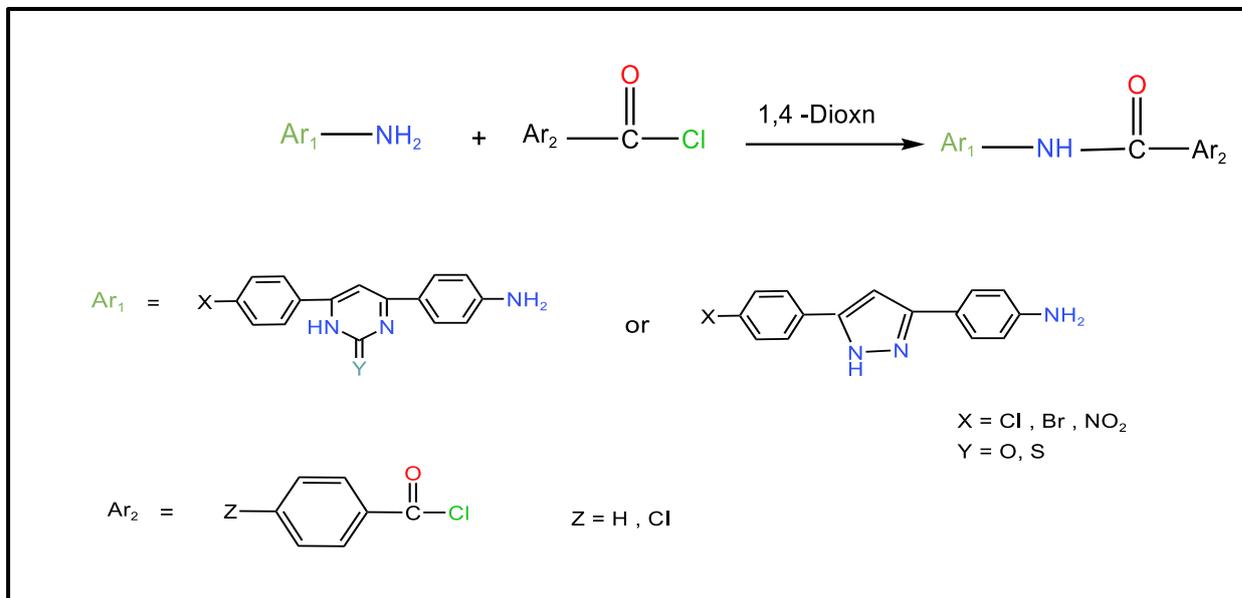
**B.** Pyrazoline derivatives (G-I) by Claisen-Schmidt condensation of P-aminoacetophenone and P-bromobenzaldehyde by base catalyzed followed by dehydration to yield the desired chalcone reacted with hydrazine hydrate in ethanol absolute.



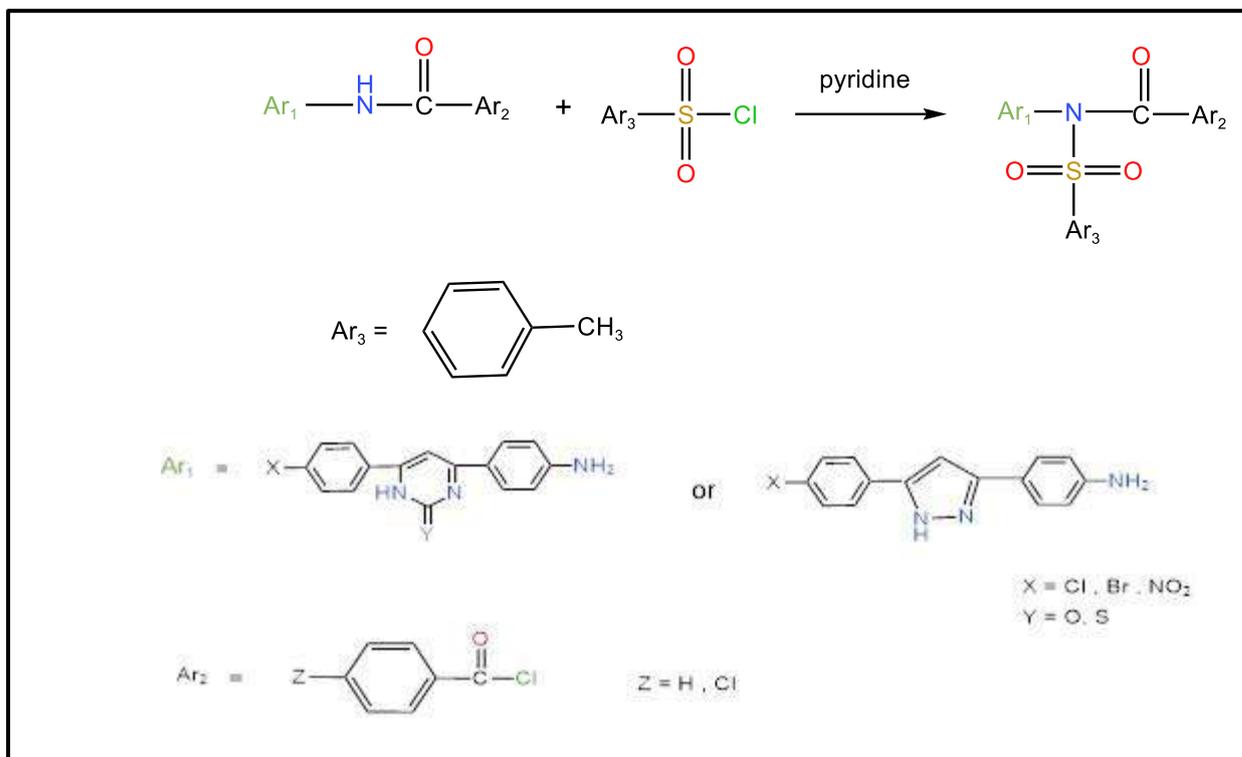
The starting materials are characterized by IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR techniques.

The second step is represented by the synthesis of products which are:

**A .** Benzoyl derivatives (N1-N18) by the reaction of benzoyl chloride or P-choro benzoyl chloride in the presence of 1,4- Dioxn as solvent according to the following reaction :

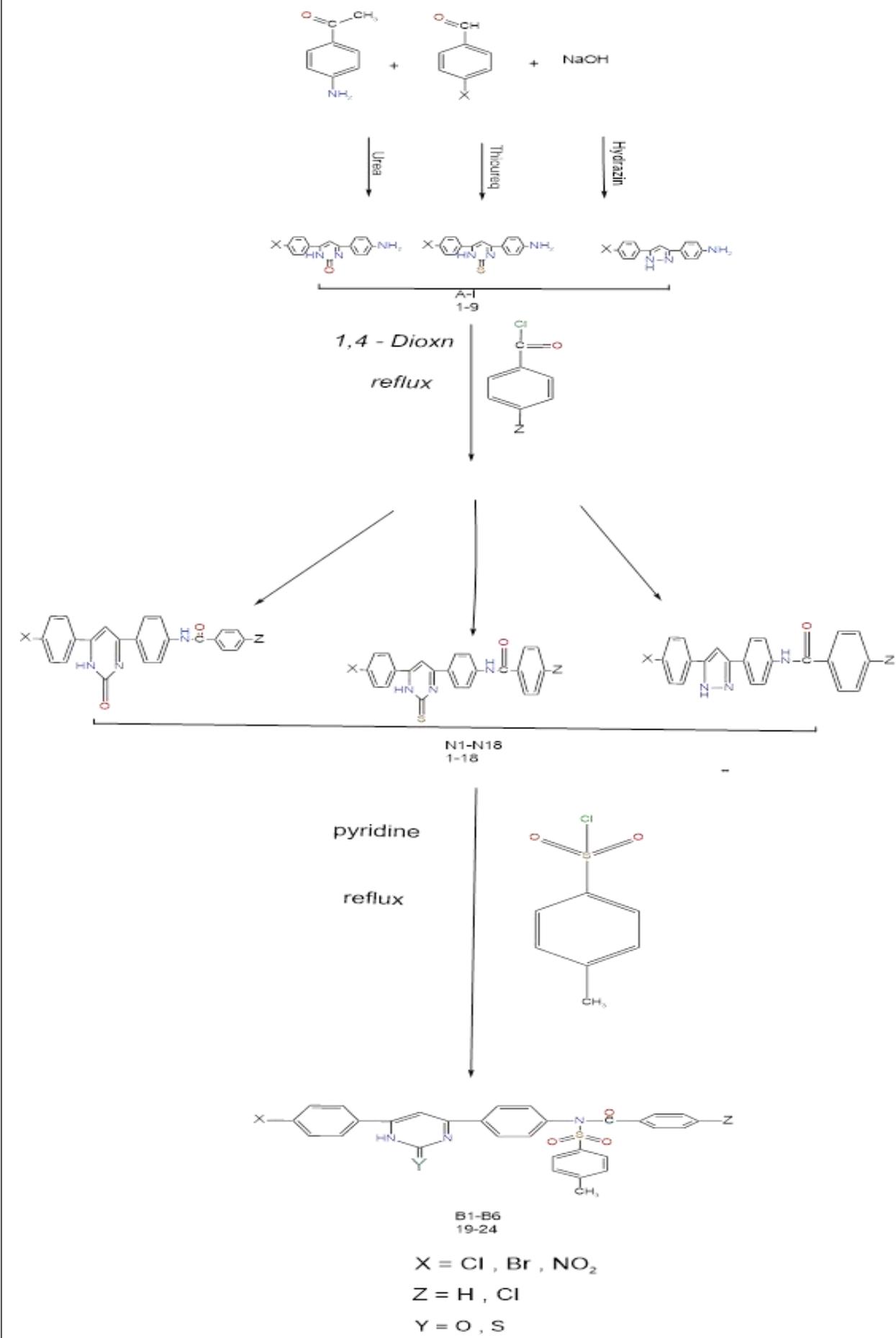


**B .** Tosylated derivatives (B1-B6) by mixing (N2, N3, N4, N5,N6,N15) with *P - toluene* sulfonyl chloride in the presence of pyridine as base and solvent according to the following reaction :



Benzoyl derivatives (N1-N18) and Tosylated derivatives (B1-B6) characterized by IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  and mass spectra. The IR spectra in solid state of benzoyl derivatives and Tosylated derivatives are characterized by the ten bands corresponding to the stretching vibrations of the  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C-X}$  ( $\text{X}=\text{Cl, Br, NO}_2$ ),  $\text{C=O}$ ,  $\text{Ar-H}$ ,  $\text{Aliph-H}$ ,  $\text{C=N}$ ,  $\text{C=C}$ ,  $\text{C=S}$ ,  $\text{S=O}$ ,  $\text{C-N}$ ,  $\text{C-X}$  ( $\text{X}=\text{Cl, Br, NO}_2$ ). The resonance signals for the  $^1\text{H-NMR}$  of the benzoyl derivatives (N1-N18) are (7.22-8.89), (9.50-10.57), (10.01-10.76), (10.05-13.98) ppm which are attributed to ( $\text{C-H aromatic}$ ,  $\text{NH-C=O}$ ,  $\text{NH-C=S}$ ,  $\text{Py=NH}$ ) respectively.

$^1\text{H-NMR}$  spectral data of tosylated derivatives (B1-B6) are disappear the singlet signal at the range  $\delta$  (10.32-11.50) ppm relates to a proton of  $\text{NH-C=O}$ , and appeared singlet signal at the range (1.02-1.50) ppm relates to a proton of  $\text{CH}_3$ , which confirms that the substitution is tosyl group instead of  $^{13}\text{C-NMR}$  Spectral data of benzoyl derivate (N1-N18) appeared  $\delta$  (70.99-145.87), (160.05-190.12), (184.82-190.78), (133.43-149.74), (135.69-147.96), (132.21-148.86), (129.94-137.75) ppm which are attributed  $\text{C-H aromatic}$ ,  $\text{C=O}$ ,  $\text{C=S}$ ,  $\text{C=N}$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{C-N}$ ,  $\text{C-X}$  ( $\text{X}=\text{Cl, Br, NO}_2$ ). While tosylated derivatives (B1-B6) provided us with their resonance spectra of  $^{13}\text{C-NMR}$  by signals relates to  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{C-H aromatic}$ ,  $\text{C-N}$ ,  $\text{C=N}$ ,  $\text{C=O}$ ,  $\text{C=S}$ ,  $\text{C-X}$  ( $\text{X}=\text{Cl, Br, NO}_2$ ) respectively. Finally, the biological activity of these compounds was estimated including **inhibition Zones**, minimum Inhibitory concentration of the prepared derivatives (MIC) and Minimum Bactericidal concentration of the prepared derivatives (MBC).



*Republic of Iraq*  
*Ministry of Higher Education*  
*and Scientific Research*  
*University of Misan*  
*College of Science*  
*Department of Chemistry*



# **Synthesis, characterization and study of the biological activity of some new compounds contain pyrimidine and pyrazole rings**

A Thesis Submitted to

the College of Science / University of Misan as Partial Fulfillment  
of the Requirements for the Master Degree of Science in Chemistry

**By**

**Zahraa Saad Qasim**

B.Sc. Chemistry / Misan University (2015)

Supervisors

**Prof. Dr. Kareem Salim Abbas**