IRAQI Academic Scientific Journals
Samarra Journal of Pure and Applied Science
SJPAS
مجلة سامراء للعلوم الصرفة والتطبيقية
www.sjpas.com
ISSN:2663-7405

تحضير عدد من مركبات البريميدين المشتقة من الجالكونات وتقييم فعاليتها الحيوية

أديب اسماعيل خلف الجبوري*، خالد عبد العزيز عطية البدراني
قسم الكيمياء، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة تكريت، صلاح الدين، العراق (adeeb.aljobory7@gmail.com)
البحث مستل من رسالة ماجستير الباحث الاول

معلومات البحث:

تأريخ الاستلام: 2019/12/15
تأريخ القبــول: 2020/01/23

الكلمات المفتاحية:

البنزوثايازول، الجالكونات، البيريميدين، املاح الدايازونيوم

الخلاصة:

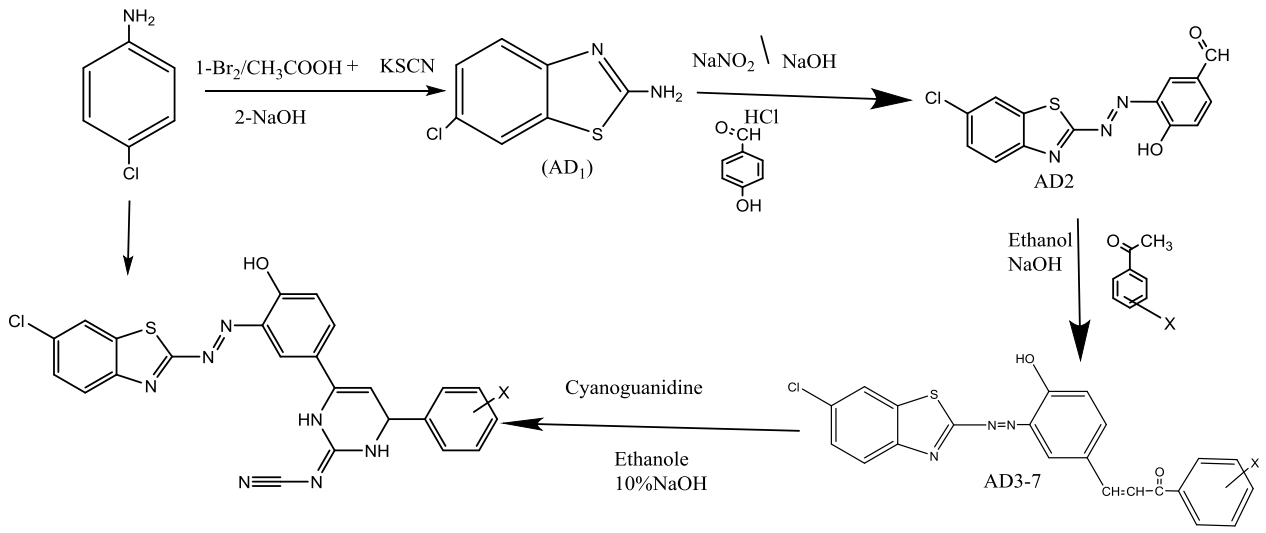
تم في هذا البحث تحضير البنزوثايازول (AD1) من تفاعل معوضات الانلين مع ثايوسيانيت البوتاسيوم بوجود البروم وحامض الخليك الثلجي. كذلك تحضير املاح الدايازانيوم (AD2) من تفاعل البنزوثايازول مع باراهايدروكسي بنزالديهايد بوجود هيدروكسيد الصوديوم (NaOH10%) ونتريت الصوديوم $NaNO_2$ وحامض الهايدروكلريك HCl. وكذلك حضرت الجالكونات (AD3-8) من تفاعل معوضات الاسيتوفينون مع بارا هايدروكسي بنزلديهايد بوجود هيدروكسيد الصوديوم (NaOH10%). وتم تفاعل السيانوكواندين مع الجالكونات يعطي مركبات (AD8-12) البرميدينات. تم اختبار الفعالية الحيوية للمركبات المحضرة ضد البكتريا السالبة والموجبة لصبغة غرام والتركيز المثبط الادنى بالمقارنة مع Ciprofloxacin. تم التأكد من صحة التراكيب باستخدام الطرق الفيزيائية والطيفية باستخدام I.R, 1H-NMR,13C-NMR

المقدمة

البنزوثايوزولات هي مركبات حلقية غير متجانسة تتكون من نظام حلقي ثنائي تلتحم فيه حلقة البنزين مع الثايازول في الموقعين (5,4)، ان معوضات البنزوثايازول حظيت باهتمام كبير من قبل الباحثين، وذلك لاستعمالها الواسع في الكيمياء الصيدلانية والزراعية والطبية [1]، ومن أهم نوع من تلك المركبات هو 2-أمينو بنزوثايازول وذلك لفعاليته البيولوجية والدوائية [2]. استعمل-2-أمينو بنزوثايازول بشكل واسع كونه مادة أساسية في تحضير مركبات ذات أهمية دوائية [3]. يدخل 2-أمينو بنزوثايازول في صناعة بعض أصباغ الأزو وصناعة المبيدات [4]، ومن خلال ذلك لاقت معوضات البنزوثايازول اعتناءً كبيراً من قبل الباحثين بسبب استعمالها الواسع في المجال الطبي والبيولوجي (الأورام السرطانية، والإلتهابات، والملاريا، والفطريات ومرض نقص المناعة HIV) [5].

الجالكونات هي من المركبات المهمة التي تمثل مركبات الكاربونيل الفا بيتا غير المشبعة الكيتونية، وتستخدم بوصفها مادة اولية رئيسة في العديد من التفاعلات لاعطاء نواتج مهمة على الصعيد الطبي والصناعي، وبصورة عامة يمكن تحضير الجالكونات من خلال تكاثف معوضات مختلفة للبزالديهايد مع معوضات مختلفة للكيتون وبوجود هيدروكسيد الصوديوم المائي مع الايثانول ويعرف هذا التفاعل بتكاثف كليزن - شميدت، تعد مشتقات الجالكونات من المركبات المهمة التي لها فعاليات بيولوجية وصناعية واسعة، فقد استخدمت في المجالات الطبية والزراعية والصناعية [6]، حيث استخدمت مسكنات للألام (Analgesic) ومضادات للحمى (Antipyrole) ومضادات للروماتزم (Antirheomatic) [7]، كذلك استخدمت الجالكونات في الأنظمة البيولوجية مثل مضادات البكتريا والميكروبات ومضادة للسكريات وكذلك مضادة لسكر الدم [8].

البيريميدينات هي مركبات حلقية غير متجانسة مشابهة للبريدين [9]، وتتألف من ذرتي نتروجين وأربع ذرات كاربون في الحلقة اذ ان بعض مشتقات البيريميدين تستعمل مخدرا، حيث توجد حلقة البرميدين في فيتامين B والثايمين والرايبوفلافين وحامض الفوليك [10].



X=4-OH ,3,4-OCH3 , 3,4-OH , 4-NO2 , 4-F

المواد وطرائق العمل

استعملت الأجهزة الآتية وهي مطيافية الاشعة تحت الحمراء (IR)-FT.IR.470 infrared-spectrophotometer shimadzu، جهاز قياس درجة الانصهار Electro thermal melting point apparatus 9300(M.P) ومطيافية الرنين النووي المغناطيسي (H^1-N.M.R) وباستخدام جهاز Varian 400MHz

تحضير 2-أمينو-6-كلوروبنزوثايازول (AD_1) 2-amino-6-chlorobenzothiazole

يضاف (0.04 مول، 6.4 غم) من البروم المذاب في 25 مل من حامض الخليك الثلجي إلى مزيج من (0.04 مول، 5.1 غم من 4-كلورو أنيلين و 0.04 مول ،14.7غم من ثايوسيانيت البوتاسيوم في 50 مل من حامض الخليك الثلجي) مع التحريك المستمر عند درجة حرارة 0-5 مº لمدة 30 دقيقة. بعد إكمال إضافة البروم يحرك المزيج لمدة عشر ساعات بدرجة حرارة الغرفة، يفصل الراسب المتكون بالترشيح ويذاب في 150 مل ماء دافئ يفصل الراسب بالترشيح و يهمل الراسب ويعادل الراشح بمحلول مركز من هيدروكسيد الصوديوم يرشح ويجفف الراسب وتعاد بلورته بالإيثانول (1:1) ليعطي راسباً أصفراً شاحباً (7 غم، 94%) درجة الانصهار 199-202 مº المنشورة 201مº [11].

تحضير صبغة الآزو (AD2)

يذاب (0.005 مول،0.61 غم) من باراهايدروكسي بنزالديهايد في 30 مل من هيدروكسيد الصوديوم 10 % المذاب بالكحول في دورق سعة 100 مل، وفي دورق آخر سعة 50 مل يذاب (0.005 مول، 1 غم) من AD1 في 27 مل ماء مقطر ويضاف إليه 4 مل من حامض الهيدروكلوريك المخفف في حمام ثلجي، وفي دورق آخر سعة 25 مل يذاب 1 غم من نتريت الصوديوم في 10 مل ماء مقطر ويضاف إلى المحلول بشكل قطرات ويجب أن يكون التفاعل عند درجة حرارة 0-5 مº اللون بني، حيث يضاف إلى المحلول المحضر في الخطوة (1) بالتدريج مع التحريك وبعد الانتهاء من الإضافة يوضع المزيج على التحريك لفترة 10-15 دقيقة، بعدها يترك المحلول لمدة يوم تقريباً وبعدها يرشح ويجفف الراشح، درجة الانصهار 258-260 مº [12].

تحضير مشتقات 3-(4- معوضات- فنيل)-1-(ارايل)-2- بروبين-اون

3-(4-sub.phenyl) -1- (Aryl) -2-propen-1-one

يضاف 0.01mol من معوضات الاسيتوفينون و 0.01mol من أحد معوضات AD_2 الى مزيج مكون من 5ml محلول 10% NaOH و 3ml من الايثانول. ثم يحرك المزيج لمدة 2-3 ساعة في درجة حرارة من 20-40 مº ويترك مزيج التفاعل في الثلاجة لمدة 12 ساعات. ثم يفصل الراسب المتكون بالترشيح ويغسل بالماء البارد الى ان يصبح ماء الغسيل متعادلا ثم يجفف الراسب وتعاد بلورته من الايثانول، وتم التأكد من انتهاء التفاعل باستخدام تقنية TLC والجدول 1 يبين الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة [13].

تحضير البرميدينات [AD8-12] 6-كلوروبنزو [D] ثايازول-2-ايل دايزينيل-4- هايدروكسي فنيل) (4-فنيل-3,4-دايهايدروبايريميدين-2-ايلدين) سيأناميد

يذاب (0.085 غم، 0.001mol) من سيأنوكوأندين في 15m من الإيثانول ويضاف إليه قطرات من حامض الخليك الثلجي يحرك المزيج لمدة 10 دقائق ثم يضاف 0.001mol من أحد الجالكونات (AD3-7) إلى المزيج، ويصعد المزيج لمدة أربع ساعات ثم يركز المحلول إلى الثلث بالحرارة، يبرد ويضاف إلى مجروش الثلج ويترك المحلول لمدة 12 ساعة في بيكر، يجمع الراسب بالترشيح وتعاد بلورته من الإيثانول، والجدول 2 يبين الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة [14].

تقييم الفعالية البايلوجية:

تم تحديد البكتريا (المضادة للميكروبات) للمركبات المحضرة ضد نوعين من البكتريا الممرضة بكتريا؛ القولون ذات الصبغة السالبة بفعالية بيولوجية متباينة تجاه الجراثيم الموجبة لصبغة كرام والسالبة لصبغة كرام، إذ تم تقييم الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة وذلك باستعمال طريقة النشر المغذي، تم استعمال سبروفلوكساسين عقارا قياسيا لدراسة الأنشطة المحتملة لهذه المركبات وقد تم اختيار جميع المركبات في مستوى تراكيز مختلفة وهي (0.01-0.001-0.0001) واستخدم DMSO مذيبا، وقد تم استخدام قطر منطقة التثبيط اذ تم استخدام قطر منطقة التثبيط بالملم معيارا وقد تم اعتبار اقل تركيز مطلوب لوقف نمو البكتريا هو الحد الأدنى من التركيز المثبط.

المناقشة

تشير النتائج الموضحة في الجدولين 1 و 2 الصفات الفيزيائية (درجة الانصهار واللون ونسبة المنتوج) لبعض المركبات المحضرة.

الجدول 1: الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة (AD3-7)

Compound No.	X	m.p °C	Yield (%)	Colour	Molecular Formula
AD_3	4-OH	206-209	74	Brown	$C_{22}H_{14}N_3O_3SCl$
AD_4	3,4-OCH_3	250-253	96	Brown	$C_{24}H_{18}N_3O_4SCl$
AD_5	3,4-OH	270-273	38	Black	$C_{22}H_{14}N_3O_4SCl$
AD_6	4-NO_2	202-203	34	Brown	$C_{22}H_{13}ClN_4O_4SCl$
AD_7	4-F	203-206	50	Brown	$C_{22}H_{13}FN_3O_2SCl$

الجدول 2: الصفات الفيزيائية للمركبات (AD8-12)

Compound No.	R	m.p °C	Yield (%)	Colour	Molecular Formula
AD_8	4-OH	198-200	75	Brown	$C_{24}H_{16}FN_7O_2SCl$
AD_9	3,4-OCH_3	223-225	69	Brown	$C_{26}H_{21}N_7O_3SCl$
AD_{10}	3,4-OH	260-262	58	Brown	$C_{24}H_{16}N_7O_3SCl$
AD_{11}	4-NO_2	176-174	50	0range	$C_{24}H_{15}N_7O_3SCl$
AD_{12}	4-F	190-192	66	Brown	$C_{24}H_{15}FN_7OSCl$

حضر المركب 2-أمينو-6-كلورو بنزوثايازول من تفاعل 4- كلوروانيلين مع ثايوسيانيت البوتاسيوم بوجود البروم في وسط حامضي وتم التأكد من حصول التفاعل من خلال ملاحظة التغيرات التي حصلت على الصفات الفيزيائية من درجة الانصهار والتغير في اللون، فضلا عن التأكد من نقاوة الناتج باستعمال تقنية كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) والذي اظهر بقعة مفردة واضحة على الصفيحة، شُخِّص المركب AD1 المحضر بالطرق الطيفية، حيث أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء F.T.IR حزمتين عند (3269-3454سم$^{-1}$) تعود إلى تردد مط الآصرة (NH_2) وحزمة عند (1631سم$^{-1}$) تعزى إلى تردد مط الآصرة(C=N) فضلاً عن ظهور حزم عند التردد (1444-1533 سم$^{-1}$) تعود إلى مط الآصرة (C^{-----}C) وحزمة أخرى عند التردد (813 سم$^{-1}$) تعزى إلى مط الآصرة (C-Cl) وحزمة عند التردد (761 سم$^{-1}$) تعود إلى مط الآصرة (C-S-C). وأظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{1}H-NMR للمركب AD_1 المحضر إشارة منفردة عند (δ7.10 ppm) تعود إلى مجموعة (NH_2) و إشارة عند المدى (δ 7.17-7.41 ppm) تعود إلى (3H) في حلقة البنزوثايازول.

تم تحضير الجالكونات من تفاعل مولات متساوية من AD2 مع معوضات الاسيتوفينون شُخِصت المركبات المحضرة بالطرق الطيفية، إذ أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزماً عند المدى (3091-3099 سم$^{-1}$) تعود إلى مجموعة (Ar-H) وحزماً عند المدى (1716-1722سم$^{-1}$) تعود إلى مجموعة (C=O) وحزماً عند المدى (1591-1633سم$^{-1}$) تعزى إلى مجاميع (C=N) وحزماً عند المدى (1531-1533 سم$^{-1}$) تعزى إلى مجموعة (C=C) الالكينية، فضلاً عن ظهور حزماً عند المدى (1444-1446 سم$^{-1}$) تعود إلى مجموعة **(**C---C**)** الأروماتية، ويبين الجدول 3 طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة (AD3-7).

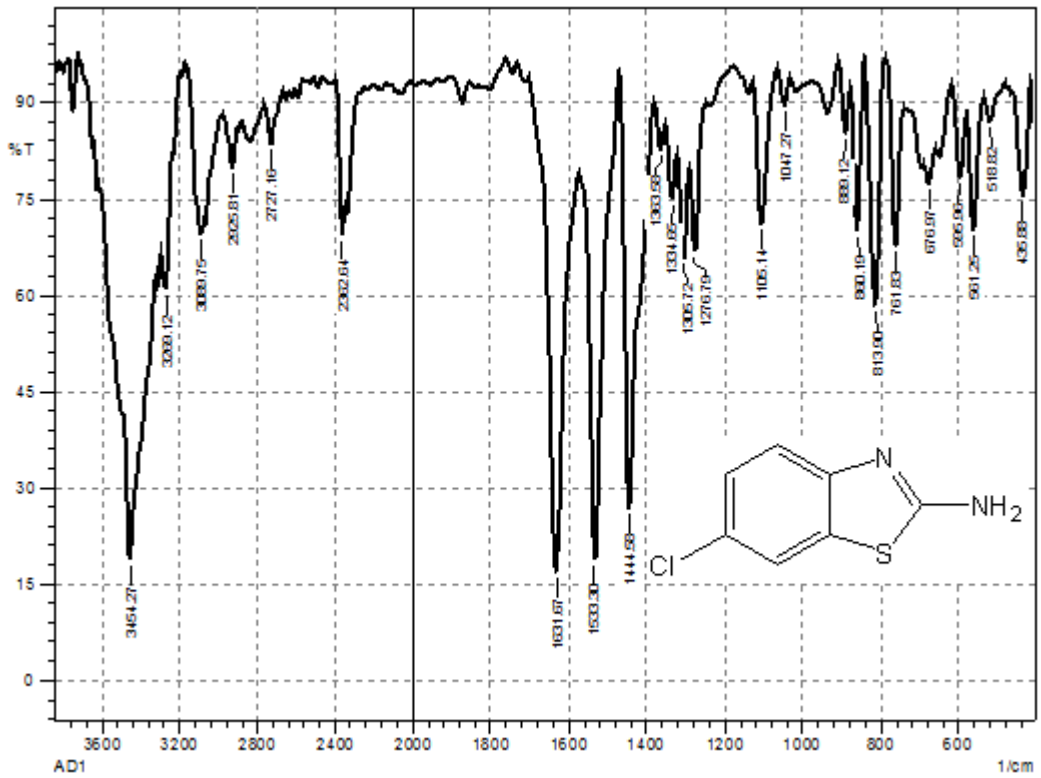
الجدول 3: نتائج طيف الأشعة تحت الحمراء للجالكونات (AD3- 7)

Compound No.	X	FT-IR cm^{-1} (KBr)					
		ϒ (Ar-H)	υ (C=O)	υ (C=N)	υ (C=C)	υ (C---C)	Others
AD3	4-OH	3095	1716	1633	1533	1446	υ(OH) 3456b
AD4	3,4-OCH_3	3091	1718	1633	1531	1444	υ(CH_3 aliphaty)2935 b
AD5	3,4-OH	3093	1721	1633	1533	1446	υ(OH) 3465b
AD6	4-NO_2	3097	1720	1591	1533	1446	υ(NO_2) 1340sy
AD7	4-F	3099	1722	1633	1533	1446	υ (C-F) 815

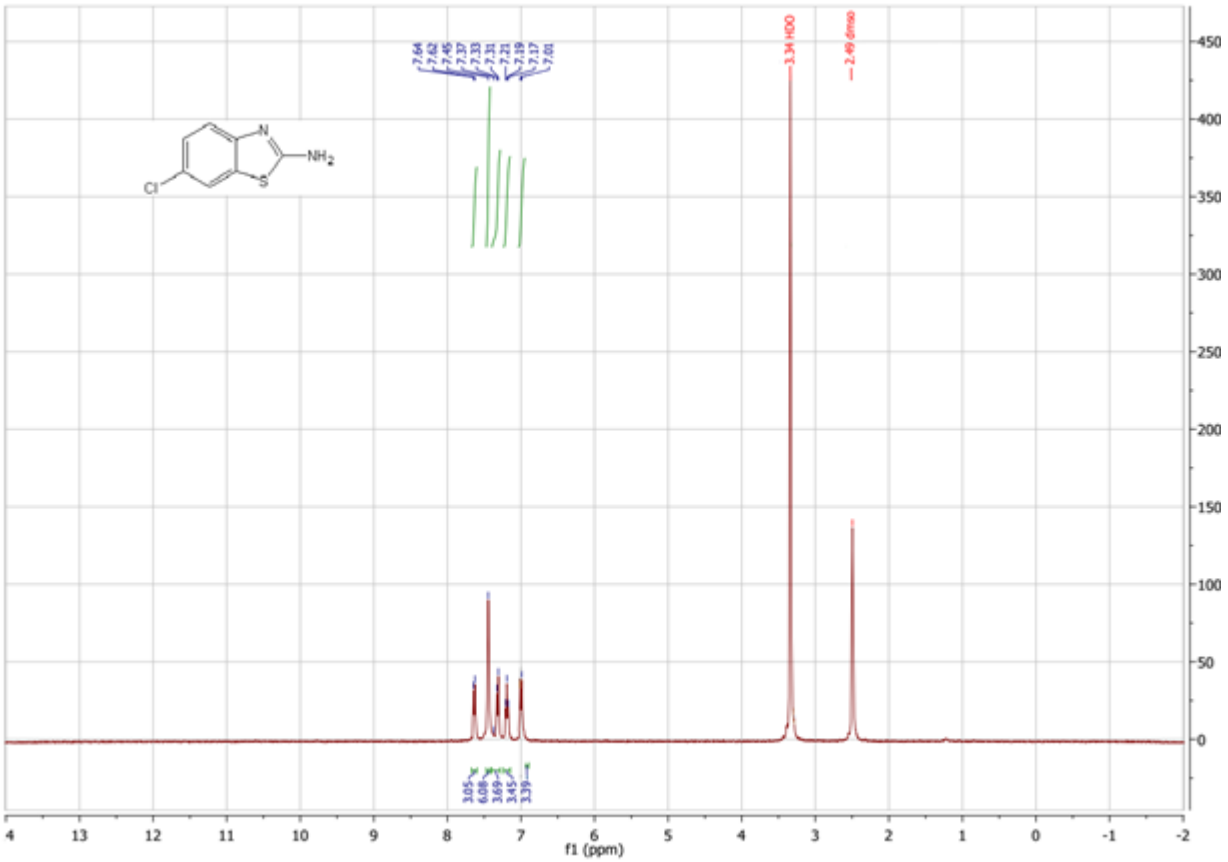
كذلك تم تحضير المركبات (AD8-12) من تفاعل مولات متساوية من الجالكون مع السيانوكواندين في وسط قاعدي، أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزم عند (3251-3300 سم$^{-1}$) يعود إلى مجموعة (NH) فضلاً عن ظهور حزم جديدة تتراوح بين (3087-3154 سم$^{-1}$) تعود للآصرة (Ar-H)، فضلاً عن ظهور حزم جديدة تتراوح بين (2175-2192 سم$^{-1}$) تعود للآصـــــرة ($-C\equiv N$)، أما حزم الامتصاص العائدة لمجاميع (C=N) فتراوحت بين (1589-1643سم$^{-1}$) وظهور حزم امتصاص تتراوح بين (سم$^{-1}$ 1521-1533) تعود لتردد مجموعة (C=C) الاوليفينية، إن ظهور هذه الحزم يدل على تكون حلقة البرميدين، ويبين الجدول 4 طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (AD8-12)، وأظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{1}H-NMR للمركب (AD10) إشارة احادية عند الموقع (δ=2.5ppm) تعود إلى ($3H,CH_3$) (DMSO) وإشارة ثنائية عند (δ=5.84ppm) تعود إلى (1H,NH) وإشارة ثنائية عند (δ=8.62 ppm) تعود إلى (1H,CH) وإشارة احادية عند (δ=9.11 ppm) تعود إلى (1H,OH) وإشارة احادية عند (δ=9.79 ppm) تعود إلى (1H,NH)، كذلك ظهرت إشارات متعددة ضمن المدى - (δ=6.66 8.64ppm) تعود إلى (H, Phenyl) وتبين الاشكال 1 الى 7 طيف IR و ^{1}H-NMR للمركبات المحضرة.

الجدول 4: طيف الأشعة تحت الحمراء لمشتقات البرميدين (AD8-12)

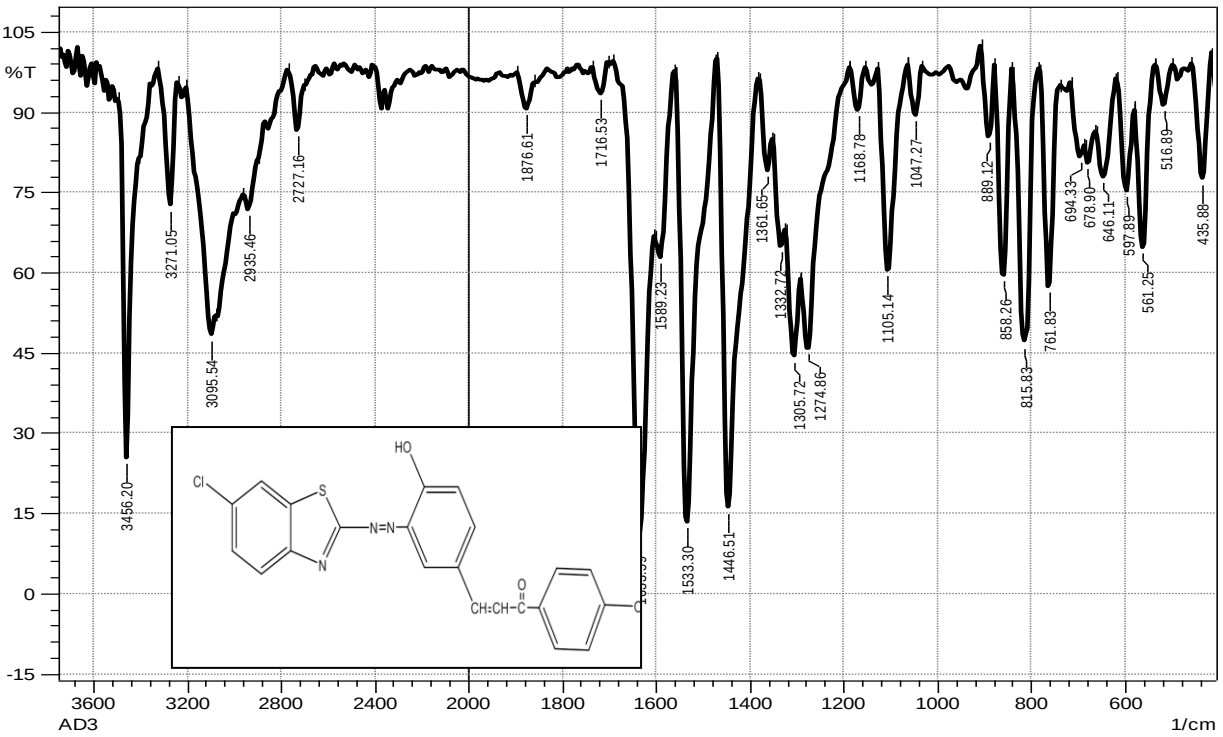
Compound No.	X	FT-IR cm^{-1} (KBr)					
		υ (NH)	υ Ar-H	υ ($^{-}C\equiv N$)	ϒ C=N	ϒ (C=C)	Others
AD8	4-OH	3272	3087	2190	1633	1533	υ (OH) 3456b
AD9	3,4-OCH3	3271	3083	2189	1633	1533	υ(O=C-CH3)1716
AD10	3,4-OH	3370	3152	2190	1643	1529	υ (OH) 3300b
AD11	4-NO2	3294	3074	2183	1589	1521	υ(NO2)1344Sy
AD12 `	4-F	3251	3062	2175	1612	1523	υ(C-F)790



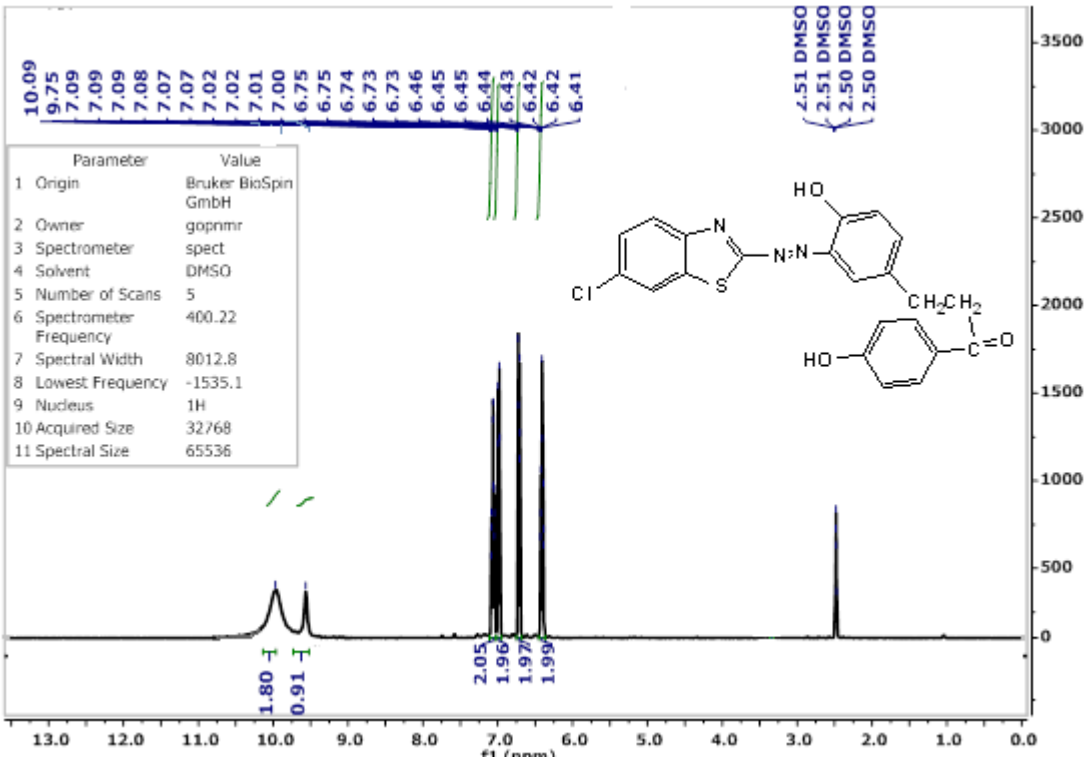
شكل 1: طيف الاشعة تحت الحمراء IR للمركب (AD1)



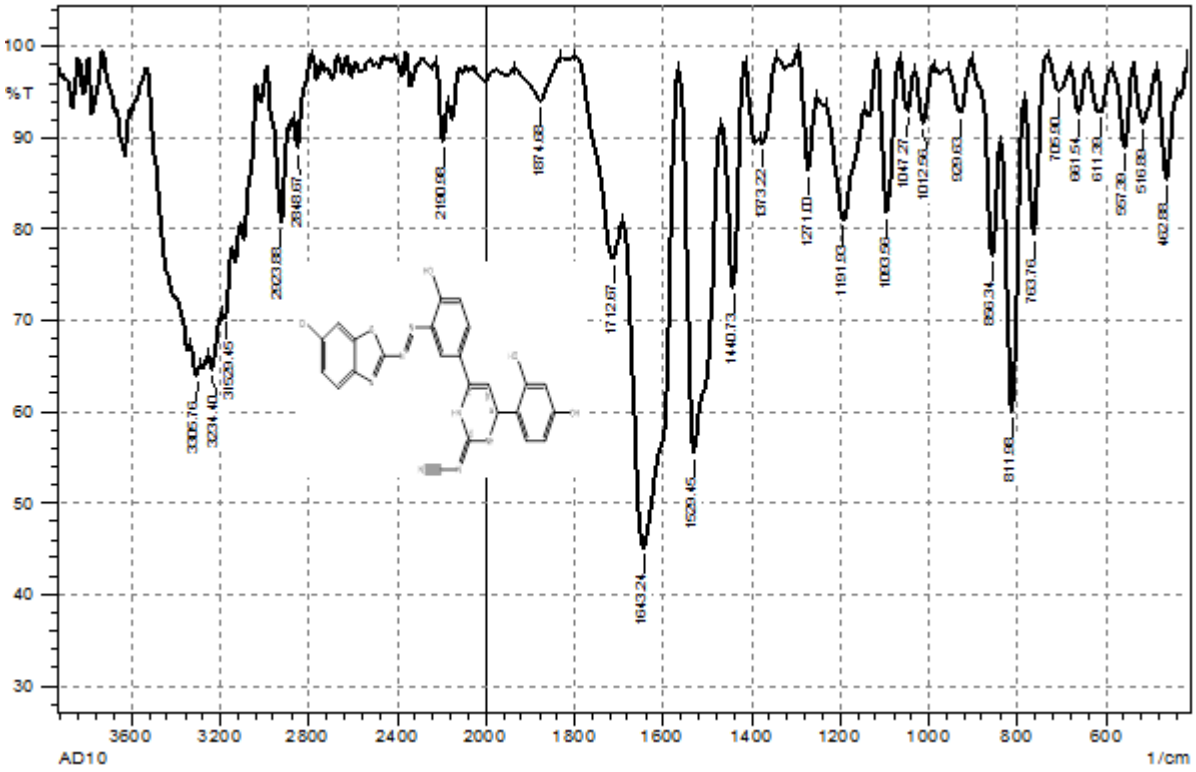
شكل 2: طيف ^{1}HNMR للمركب (AD1)



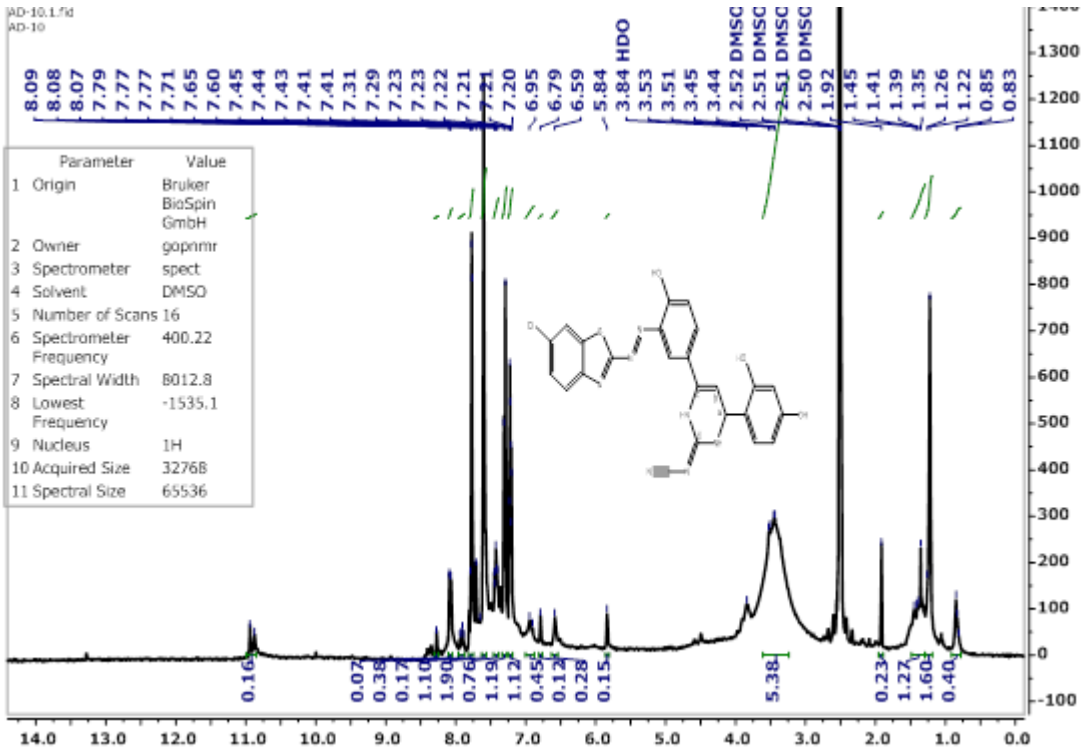
شكل 3: طيف الاشعة تحت الحمراء IR للمركب (AD3)



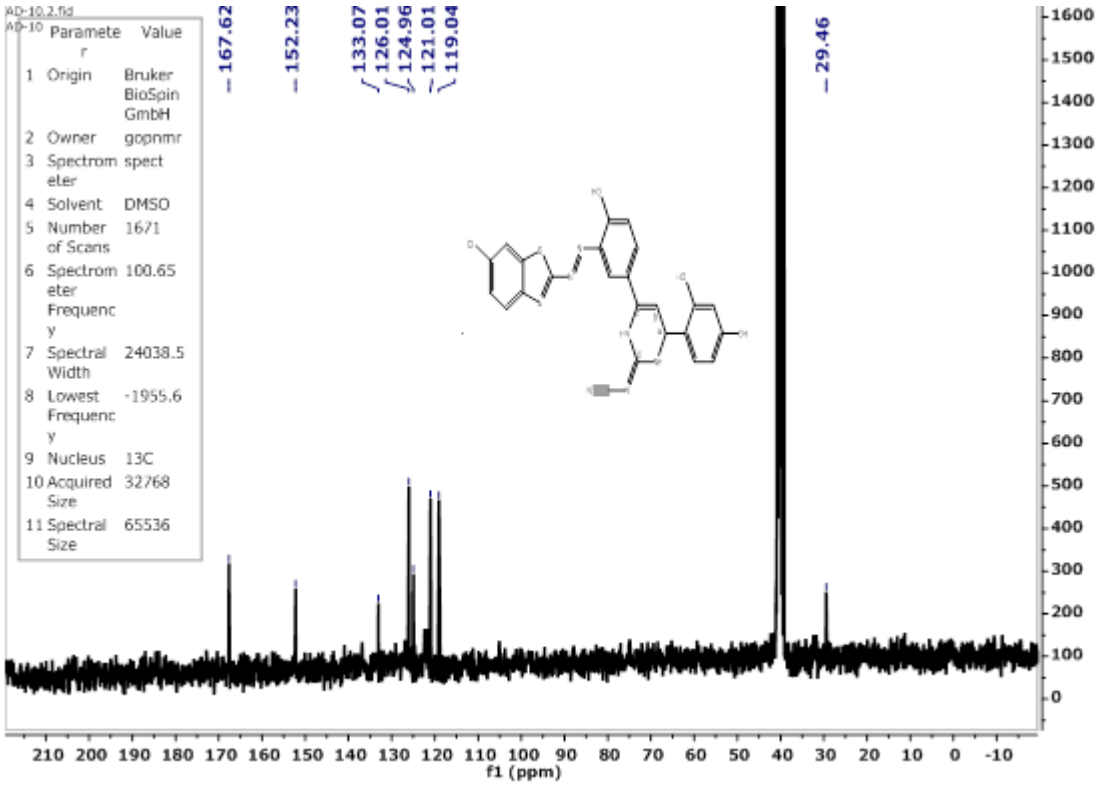
شكل 4: طيف ^{1}HNMR للمركب (AD3)



شكل 5: طيف الاشعة تحت الحمراء IR للمركب (AD10)



شكل 6: طيف الرنين النووي المغناطيسي H-NMR1 للمركب AD10



شكل 7: طيف (^{13}C-NMR) للمركب (AD10)

الفعالية البايلوجية:

تم تقييم الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة، واظهرت المركبات المحضرة فعالية جيدة كما مبين في الجدول 5.

الجدول 5: الفعالية المضادة للبكتريا للمركبات المحضرة في نمو عدد من الجراثيم السالبة والموجبة

Comp. No	antibacterial activity (zone of inhibition in mm)		
	Conc. mg/m	*E.coil*	*Proteus spp*
AD9	0.01	10	15
	0.001	15	15
	0.0001	15	10
AD10	0.01	15	10
	0.001	25	30
	0.0001	30	30
AD11	0.01	15	10
	0.001	30	10
	0.0001	20	10
AD12	0.01	20	20
	0.001	15	30
	0.0001	15	30
AD13	0.01	10	25
	0.001	20	10
	0.0001	20	10
Ciprofloxacin	MIC	12.5	12.5

* فعالية ضعيفة 15-18ملم، فعالية متوسطة 18-20ملم، وفعالية عالية 21-25ملم

References

1. Henary, M., Paranjpe, S., & Owens, E. A. (2013). Substituted benzothiazoles: synthesis and medicinal characteristics. *Heterocyclic Communications*, *19*(2), 89-99.
2. Mohamed .A. Moayad (2017). Synthesis and Characterization of Some Benzimidazole and Benzothiazole Derivatives and Evaluation Activity of Antibacteria. Msc thesis, College of Science, University of Tikrit.
3. Ouyang, L., Huang, Y., Zhao, Y., He, G., Xie, Y., Liu, J., ... & Wei, Y. (2012). Preparation, antibacterial evaluation and preliminary structure–activity relationship (SAR) study of benzothiazol-and benzoxazol-2-amine derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, *22*(9), 3044-3049.
4. Ales, G. (1997). Introduction to Medicinal Chemistry, How Drugs Act and Why. Wiley-VCH Inc., 6,300-301
5. Massari, S., Daelemans, D., Barreca, M. L., Knezevich, A., Sabatini, S., Cecchetti, V., ... & Tabarrini, O. (2010). A 1, 8-naphthyridone derivative targets the HIV-1 Tat-mediated transcription and potently inhibits the HIV-1 replication. *Journal of medicinal chemistry*, *53*(2), 641-648.
6. Tareq .Kh .Ibraheem (2014), Synthesis of Dichalcone compounds and study biological activity. *Dyala journal for pure science*, *2*(2), 17-30.
7. Al-Rawi, M. S. (2017). Synthesis of Some New Heterocyclic Compounds Via Chalcone Derivatives. *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Science*, *28*(1), 88-99.
8. Omar M. Yahya. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of New Pyrimidone/-thion, Chalcone and Dapsone Derivatives. Msc thesis, College of Science, University of Mosul.
9. Kachroo, M., Panda, R., & Yadav, Y. (2014). Synthesis and biological activities of some new pyrimidine derivatives from chalcones. *Pharm Chem*, *6*(2), 352-359.
10. Gaafar, A. M., Aly, A. S., Abu-Zied, K. M., Gabal, S. A., & Shaban, M. E. L. B. (2016). Novel One-pot Synthesis of Thiazolo [3, 2-a] Pyrimidin-5-one as a Key Compound for Poly Nuclear Heterocycles. *Egyptian Journal of Chemistry*, *59*(3), 305-319.
11. Al-Badrany, KH. A. (2012). Synthesis of Some Heterocyclic Compounds Derived from 2-Amino-6-bromoBenzothiazole and evaluation Their Biological Activity. Msc thesis. College of Education,University of Tikrit .
12. Shaban, E., Nassar, S. H., Shabban, S., & Gaffer, H. E. (2017). Synthesis and antibacterial activity of some new azo disperse dyes containing selenium and their application in polyester printing. *Egyptian Journal of Chemistry*, *60*(Conference Issue (The 8th International Conference of The Textile Research Division (ICTRD 2017), National Research Centre, Cairo 12622, Egypt.)), 73-78.
13. Tawfiq, M. T., & Abdullah, H. M. (2016). Synthesis and Characterization of Some New Azo Dyes Derivatives Via Chalcone and Study Some of Their Biological Activity. *Baghdad Science Journal*, *13*(1), 122-132.
14. Saied, S. M., Al-Obaidy, R. A., & Gawady, M. S. A. (2012). Synthesis of Pyrimidines Fused with Azaheterocyclic Five and Six Membered Rings. *Tikrit Journal of Pure Science*, *17*(4), 103-110.

IRAQI Academic Scientific Journals

Samarra Journal of Pure and Applied Science

SJPAS

ISSN:2663-7405

www.sjpas.com

Synthesis of some pyrmidin compounds derived from chalcon and evaluation their biological activity

Adeeb Asmael Khalaf Aljobory*, Khalid Abd Alaziz Atiya Albadrany
Department of Chemistry, College of Education for Pure Science, University of Tikrit , Iraq (adeeb.aljobory7@gmail.com)

Article Information

Received: 15/12/2019
Accepted: 23/01/2020

Keywords:

Benzothiazole, Pyrmidin, Chalcon, *Diazonum Salt*

Abstract

In this work, benzothiazole was prepared (AD1) from the reaction of aniline substituted with potassium thiocyanate in presence of bromine. The Diazonum salt was prepared from the reaction of (AD1) with $NaNO_2$ and HCl then reacted the mixture with para hydroxyl benzaldehyde to obtained compound (AD2), Chalcon (AD3-8) were obtained from the reaction of compound (AD2) with acetophenone substituted in presence of NaOH, the reaction of compounds (AD3-8)with cyanogondine gives the pyrimidine compounds (AD8-12).In order to show the antibacterial activity of prepared compounds, it is evaluated against two types of common bacteria (Proteus spp., Escherichia coli,). The result of biological study is compared with standard antibiotic Ciprofloxacin.