رقم الترتيب:.....

رقم التسلسل:.....

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
-جامعة الشهيد حمه لخضر- الوادي
كلية العلوم الدقيقة
قسم الكيمياء

مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء
تخصص : كيمياء عضوية

من إعداد:

بلجـــــاني نسـريـــــن
كنـــــاويـة أحـــــلام

تحت عنوان:

Synthèse et Caractérisation de Nouveaux dérivés Pyrrolo-pyrimidines à visées thérapeutiques en milieu organique et en milieu aqueux

تصنيع و تشخيص مشتقات بيرولوبيريميدين جديدة لأغراض علاجية في الوسط العضوي و الوسط مائي

نوقشت يوم:2020/10/01

أمام لجنة المناقشة:

د. نغموش نصر صلاح	أستاذ مساعد قسم " أ"	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	رئيسا
د. دهامشية محمد	أستاذ محاضر قسم " ب "	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	مشرفا
د. بعيـــو سمير	أستاذ محاضر قسم " ب "	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	مناقشا

السنة الجامعية:2020/2019

بسم الله الرحمن الرحيم

الإهداء

إلى منارة العلم وإمام المصطفى إلى الأمي ..إلى سيد الخلق إلى رسولنا الكريم

سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم.

إلى من بسمتها غايتي وما تحت أقدامها جنتي..إلى من حملتني في بطنها وسقتني من صدرها وأسكنتني قلبها فغمرتني بحبها حفظها الله و رعاها وأطال في عمرها **والدتي العزيزة**

إلى من جرع الكأس فارغا ليسقيني قطرة حب ..إلى من كلت أنامله ليقدم لنا لحظة سعادة... إلى من حصد الأشواك في دربي ليمهد لي طريق العلم ..إلى القلب الكبير و الطيب **والدي العزيز.**

إلى القلوب الطاهرة الرقيقة و النفوس البريئة إلى شموع حياتي **إخوتي و أخواتي** : يوسف ،عباس ،وليد ، لبنة ،عبير .

أحفاد العائلة : سيف الدين ، عبد الحي ، شهد .

أهلي و أحبائي و أقاربي كلا بإسمه وصفته تحياتي لكم جميعا .

إلى من سرنا سويا ونحن نشق الطريق معا نحو النجاح و الإبداع ....إلى زميلاتي وصديقاتي كل واحدة باسمها وخاصة **نسرين** سأفتقدكم كثيرا.

إلى من علمونا حروفا من ذهب وكلمات من درس وعبارات من أسمى وأجلى عبارات العلم ..... إلى من صاغوا لنا علمهم حروفا ومن فكرهم منارة تنير لنا سيرة العلم والنجاح **أساتذتي الكرام** .

إلى من نسيهم القلم ولن ينساهم القلب .

أحلام

الإهداء

إلى من جعل الله الذي بنعمه تتم الصالحات الجنة تحت قدميها ،و إلى من اقترن رضى الرب برضاه ،**أمي و أبي** العزيزان أعظم معلمين في حياتي بعد الحبيب المصطفى عليه الصلاة و السلام اللذان دفعاني و ساندني في مشوار العلم

و النجاح بكل ما أتاهما الله من قوة ورفعاني في عثراتي كل الكلمات لا توفيهما حقهما

أهدي لهما ثمرة جهدهما راجية الله عز وجل لهما الحفظ

ربي ارحمهما كما ربياني صغيرة

إلى قلبي الصغير و حبيبتي **نورسين**

إلى سنداي أخواي :**محمد الخليل** و **اسماعيل**

إلى مؤنساتي غالياتي أخواتي:**حياة** و **هاجر** و **يسرى**

إلى كل من عرفني و دعا لي و من انتظر معي هذا اليوم

إلى من قاسمتني هذا الجهد العزيزة و نعم الشريكة **أحلام**

أهدي ثمرة جهدي و **الحمد لله**

نسرين

شكر و عرفان

الحمد لله و الشكر لله الذي وفقنا و أعاننا على إتمام هذا العمل المتواضع

ونصلي ونسلم على الحبيب المصطفى عليه صلوات الله وسلام .

بداية نشكر الذين كانوا سببا بعد المولى في كل ما هو خير لنا **والدينا** أطال الله في عمرهم

و جزاهم الله كل خير.

كما نتقدم بجزيل الشكر للذين حملوا أقدس رسالة في الحياة الى الذين مهدوا لنا طريق العلم

و المعرفة الى جميع أساتذتنا الأفاضل ، وعلى رأسهم الدكتور " **محمد دهامشية** " الذي كان

لنا خير موجه و مرشد ولم يبخل علينا بكل ما يملك من جهد و صبر و وقت لإتمام هذا العمل وله فائق الاحترام و العرفان و الشكر و التقدير .

كما نتقدم بجزيل الشكر إلى اللجنة التي تبنت مناقشة هذا العمل ، وكما أشكر أعضاء فريق البحث بمخبر لكيمياء لكلية العلوم الدقيقة جزاهم الله الف خير .

ونقدم فائق الشكر و التقدير إلى كافة العمال .

وفي الأخير كلمة شكرا إلى الأصدقاء وإلى كل من مد لنا يد العون و المساعدة من قريب أو من بعيد ولو بكلمة طيبة للقيام بهذا العمل .

أحلام * نسرين

الـــملخـــص

« تحضير وتشخيص مشتقات بيرولوبيريميدين جديدة لأغراض العلاجية في الوسط العضوي والمائي »

الهدف من هذا العمل هوتحضير مركب حلقي غير متجانس **مشتق بيرولوبيريميدين** جديد ذو فعالية بيولوجية .

تم اصطناع مشتق البيرولوبيريميدين عن طريق تكاثف حلقي للانيلين مع مشتق البيريميدين المصنع حسب تكاثف بجينيلي متعدد المركبات الذي كان بمردود جيد مع استخدام طيف الأشعة تحت الحمراء IR للكشف عن المجموعات الوظيفية و البنية الهيكلية للمركبات الناتجة .

الكلمات المفتاحية :

بيرول ، بيريميدين ، بيرولوبيريميدين ، تفاعل Biginelli ، تحضير حلقات غير متجانسة.

RÉSUME

«Synthèse et Caractérisation de Nouveaux dérivés Pyrrolo-pyrimidines à visées thérapeutiques en milieu organique et en milieu aqueux. »

Le but de ce travail est de préparer un composé hétérocyclique qui est un nouveau dérivé biologiquement actif de pyrrolopyrimidine.

Le dérivé de pyroloprimidine a été synthétisé par condensation d'aniline avec un dérivé de pyrimidine synthétisé par modification de la réaction multi-composant de ***Biginielli*** avec de bon rendement. La spectroscopie IR a été mise en œuvre pour établir les groupes fonctionnels et les caractéristiques structurales des produits synthétisés

Mots clés :

Pyrrole; Pyrimidines; Synthèse hétérocyclique, Pyrrolo-pyrimidines, Réaction de Biginelli.

***ABSTRACT*:**

«Synthesis and Characterization of New Pyrrolo-pyrimidine derivatives for therapeutic purposes in organic and aqueous media. »

The aim of this work is to prepare a heterocyclic compound which is a new biologically active derivative of pyrrolopyrimidine.

The pyrrolopyrimidine derivative was synthesized by condensation of aniline with a pyrimidine derivative synthesized by modification of the multicomponent Biginelli reaction which had a good yield. IR spectroscopy was used to establish the functional groups and the structural characteristics of the synthesized products.

Key words:

Pyrrole; Pyrimidines; Heterocyclic synthesis, Pyrrolo-pyrimidines, Biginelli reaction.

فهرس المحتويات

المحتوى	الصفحة
الإهداء	
شكر وعرفان	
ملخص	
فهرس المحتويات	
قائمة الأشكال	
قائمة الجداول	
قائمة الإختصارات	
المقدمة العامة	1
الجزء النظري	
الفصل الاول **الأهمية البيولوجية للبيريميدين ،البيرول و البيرولوبيريميدين و الطرق المختلفة لتصنيع البيرولوبيريميدين**	
مقدمة.....	5
I.الأهمية البيولوجية لمشتقات البيريميدين و طرق تصنيعه.....	5
1.I.النشاط البيولوجي للبيريميدين و مشتقاته.....	5
1.1.I.الفعالية المضادة للسرطان.....	5
1.I. 2. مضادات الفيروسات.....	6
1.I. 3. مضادات الالتهابات و المسكنات	7
1.I. 4.مضادات المكروبات.....	8
1.I. 5. مضادات ضغط الدم.....	8
2.I. طرق تحضير البريميدين.....	9
2.I. 1. التصنيع الطبيعي (التصنيع الحيوي).....	9
2.2.I التصنيع الكيميائي.....	10
II.الأهمية البيولوجية للبيرول.....	12
1.II.مضادات الأكسدة.....	12
2.II.الفعالية المضادة للبكتيريا.....	12
3.II. الفعالية المضادة للإلتهابات.....	13
4.II.منشط ذاكرة.....	13
5.II.مضاد السل.....	14
III.الأهمية البيولوجية و طرق تصنيع مشتقات بيرولو بيريميدين.....	14
1.III.الأهمية البيولوجية.....	14
1.1.III. الفعالية المضادة للأورام السرطانية.....	14
2.1.III. كمضادات حيوية.....	15
3.1.III. الفعالية المضادة لارتفاع ضغط الدم.....	15
4.1.III. مضاد الفيروسات.....	16
III. 5.1 مضادات إرتفاع السكري في الدم.....	17
1.III. 6 مضادات الإلتهابات.....	17

III.2. طرق تحضير مركبات البيرولوبيريميدين 18
III. 2. 1. التصنيع الكيميائي.....18
III. 2. 2.التصنيع الحيوي لـ بيرولوبيريميدين.....19
الخاتمة.....21
قائمة المراجع.....22

الفصل الثاني
تحضير ودراسة خصائص مشتقات بيرولوبيريميدين الجديدة لأغراض العلاجية في الوسطين العضوي و المائي

المقدمة 27
I.لمحة ببليوغرافية حول تفاعل يغينيلي 27
II. تصنيع مشتقات بيرولو[3،4-د] بيريميدين و دراسة خصائصها.....28
II.1. تحضير بيرميدين عن طريق تفاعل بيغينيلي.....28
II. 2. تحضير بيرولو[3،4-د]بيرميدين.....29
الخاتمة.....30
طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب..... 31
قائمة المراجع.....32

الفصل الثالث
الجزء التطبيقي

مقدمة
شروط عامة 33
مطيافية الاشعة تحت الحمراء 35
نقطة الأنصهار 35
الأجهزة و الزجاجيات المستعملة 35
تبخير المذيبات 35
التحضير المخبري لمشتق بيريميدين 2- أون.....36
التحضير المخبري لمشتق بيرولو[3،4-د]بيريميدين.....37
الخـــاتمة العـــــــامة 38

قائمة الأشكال

الشكل	الصفحة
المقدمة العامة	
الشكل 1. مركبات بيرولوبيريميدين معزولة من كائنات بحرية	1
الشكل 2. مركبات بيرولوبيريميدين مشتقة من بكتيريا أرضية	2
الجزء النظري	
الفصل الأول	
الأهمية البيولوجية لـ البيريميدين ،البيرول و البيرولوبيريميدين و الطرق المختلفة لتصنيع البيرولوبيريميدين	
الشكل 3. صيغة (S)-Monastrol	5
الشكل 4. البيريميدينات المصنعة المضادة للسرطان	6
الشكل 5. صيغة B-Betzeladin	6
الشكل 6. بنية Lamivudine	7
الشكل 7. صيغ بيريميدين مضادة للإلتهابات	7
الشكل 8. بنية Trimethoprim	8
الشكل 9. بيريميدينات مضادة لضغط الدم	8
الشكل 10 . التصنيع الحيوي للبيريميدين	9
الشكل 11. تكاثف *Biginelli*	10
الشكل 12. تحضير مشتق البيريميدين	10
الشكل 13. تحضير بيريدو [3,2-د] بيريميدين	11
الشكل 14. تحضير المشتق الاول لـ (THPبيريميدين)	11
الشكل 15. صيغة اللاميلارين	12
الشكل 16. صيغة Pentabromopseudilin	12
الشكل 17. صيغة Zomepirac و Toulmetin	13
الشكل 18 . بنية Piracetam,	13
الشكل 19. مشتقات سيمي كاربازيد	14
الشكل 20. **Novartis Kisqali® (ribociclib, LEE011)**	14
الشكل 21. بنية Tubercidin	15
الشكل 22. بنية مشتقات بيرولو بيرميدين 3a-d	15
الشكل 23 . مشتقات بيرولوبيريميدين بنية المركب 5d	16
الشكل 24. بيرولوبيريميدين مثبط HIV	16
الشكل 25. مشتقات سبيرو بيرولو بيريميدين spiro-pyrrolopyrimidines	17
الشكل 26. بنية Tofacitinib,XELJANZ®	17
الشكل 27. تصنيع بيرولو[4،3-د] بيريميديون	18
الشكل 28. تحضير مشتقات بيرولوبيريميدين-4-ثيون	18
الشكل 29. تحضير مشتق بيرولوبيريميدين على طريقة بيغينيلي	19
الشكل 30. تحضير مشتق بيرولو [3,2-د]بيريميدين	19
الشكل 31. التصنيع الحيوي لنواة ديازابيورين ب ثلاث مراحل إنطلاقا من GTP	20

قائمة الأشكال

الشكل	الصفحة
الفصل الثاني **تحضير ودراسة خصائص مشتقات بيرولوبيريميدين الجديدة لأغراض العلاجية في الوسطين العضوي و المائي**	
الشكل 32. تفاعل بيغينيللي (Réaction de Biginelli)	27
الشكل 33. تطبيق تفاعل بيغينيلي لتصنيع مشتقات بيرولوبيريميدين	27
الشكل 34. تحضير مشتق بيريمدين بتفاعل بيغينيلي	28
الشكل 35. تفاعل تحضير بيرولو[3،4-د]بيرميدين	29
الفصل الثالث **الجزء التطبيقي**	
/	

قائمة الجداول

الجدول	الصفحة
الجزء النظري	
الفصل الأول **الأهمية البيولوجية للبيريميدين ،البيرول و البيرولوبيريميدين و الطرق المختلفة لتصنيع البيرولوبيريميدين**	
/	
الفصل الثاني **تحضير ودراسة خصائص مشتقات بيرولوبيريميدين الجديدة لأغراض العلاجية في الوسطين العضوي و المائي**	
الجدول 1. زمن و مردود التفاعل لمشتقات بريميدين تحت شروط تفاعل بيغينيلي و خصائصها	28
الجدول 2 .شروط تحضير بيرولو[3،4-د]بيرميدين و خصائصه	29
الفصل الثالث **الجزء التطبيقي**	
/	

قائمة الاختصارات

الرمز	الدلالة

الجزيئات الكيميائية:

AcOH	حمض الخليك(اسيتيك)
BK1	بيريميدين-2-أون
BK2	بيرولو[3،4-د]بيريميدين
DCM	ثنائي كلورو ميثان
DHPM	ثنائي هيدروبيريميدينون
DHFR	ثنائي هيدروفولات ريدوكتاز
EtOH	إيثانول
THF	رباعي هيدروفوران
THP	رباعي هيدرو بيريميدين
UMP	يوريدين مونوفوسفات

المجموعات الجذرية:

Ar	أريـــــل
Et	إيثيـــــل
Me	مثيـــــل
Ph	فينيـــــل

تقنيات التحليـــــل:

FE-IR	تحويل الاشعة تحت الحمراء
IR	مطيافية الاشعة تحت الحمراء

إختصارات أخـــرى:

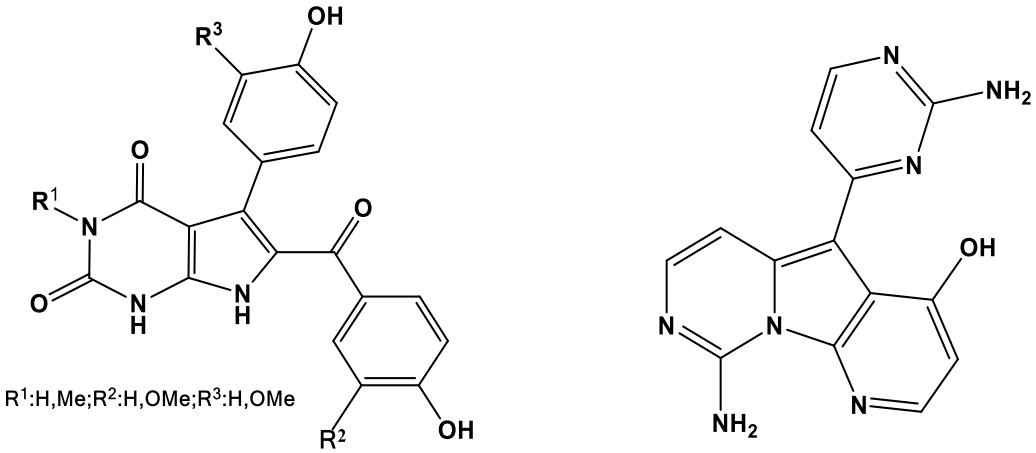
Cat.	محفز
CCM	كروماتوغرافي الطبقة الرقيقة
C°	درجة مئوية
AND	الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين
H	ساعة
HBV	الكبد الفيروسي بي
Min	دقيقة
MW	إشعاع الميكروويف
RNA	الحمض النووي الريبوزي
Rdt	المردود
rt, T.a.	درجة حرارة الغرفة
T.fus	درجة الإنصهار

المقدمة العامة

تنقسم المركبات الحلقية في الكيمياء العضوية إلى نوعين إما متجانسة و تتكون من الهيدروكربونات (C،H) فقط ، أو غير متجانسة و هي التي تحتـــوي على ذرة واحـــدة مخـــــــــالفـــة أو أكثر؛ من بين الذرات المخالفة الأكثر شيوعا : الآزوت N،الأكسيجين O والكبريت S[1] .تغطي المركبات الحلقية الغير متجانسة أكبر جزء من الأبحاث في الكيمياء العضوية [2].

لعبت الحلقات الغيرمتجانسة الآزوتية دورا مهما في عالم الكيمياء العلاجية إذ تميزت بنشاط بيولوجي مهم من بين هذه الحلقات البيرول ،البيرميدين و البيرولوبيرميدين ،مشتقات هذا الأخير تمت دراستها لسنوات عديدة [3] و ما تزال الدراسات و الأبحاث مستمرة حتى الوقت الراهن من أجل تطويرها و استغلالها و الاستفادة منها بشكل أكبرفي مجال الصناعات الدوائية،وتم تصنيفها كسقالات طبية متميزة [4]،و ذلك لما أبدته من فعاليات علاجية عالية ومهمة كمضادات أورام ، مضادات التهابات ، مضادات فيروسات وكذا مضادات حيوية [5].

بيرولوبيرميدين موزع على نطاق واسع في الطبيعة حيث نجده في مجموعة متنوعة من المصادر البيولوجية [6] ،كالكائنات (بكتيريا) البحرية نأخذ مثالا على ذلك Variolin B **01** هو قلويد بحري نادر أظهر نشاطًا واعدًا لمكافحة السرطان بعد فترة وجيزة من عزله [7-8]، وريجيدين Rigidin **02** قلويد بيرولوبيرميدين أيضا أبدى فعاليته ضد الأورام [9-10] (**شكل 1**).

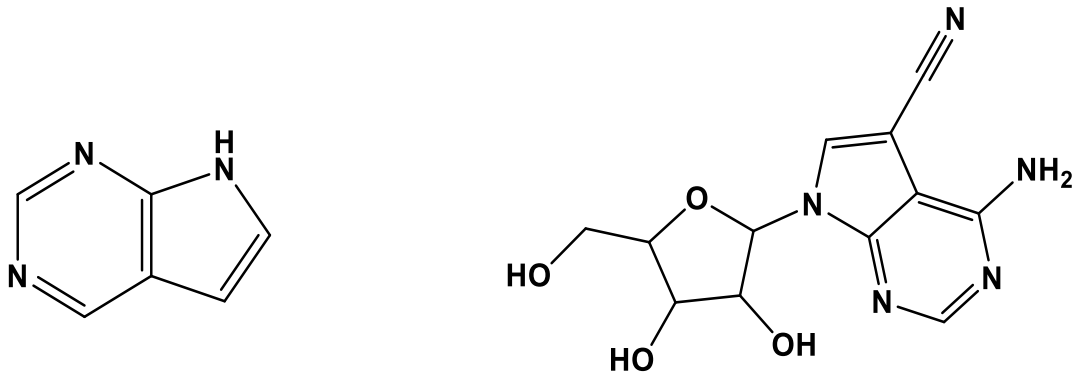


Rigidin
02

Variolin B
01

شكل 1 . مركبات بيرولوبيريميدين معزولة من كائنات بحرية

كما تنتج بكتيريا تربة الأرض مجموعة من المركبات المتنوعة هيكليًا بما في ذلك المركبات التي تحتوي على بيرولو[2،3-د] بيريميدين **03** المعروف بـــ7-ثنائي آزابيورين كهياكل أساسية، تويوكاميسين Toyocamycin **04** يعمل كمضاد أورام و مضاد حيوي هو أول من وجد فيه البنية الأساسية ل 7-ثنائي آزابيورين في الطبيعة [11-12] (**شكل 2**).



03 **04**

Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines Toyocamycin

شكل 2 .مركبات بيرولوبيريميدين مشتقة من بكتيريا أرضية

تم التركيز في دراستنا على التصنيع الكيميـــائـــي في المختبر لمشتقات بيرولوبـيـريـميدن لأغراض علاجية، علما أن جهودا كثيرة وجهت لتطوير طرق جديدة لتصنيع مشتقات ذات فعالية بيولوجية.

ينقسم هذاالعمل إلى جزأين:

الجزء النظـــري :

و الذي يحتوي على فصلين :

الفصل الأول : نقدم فيه دراسة نظرية حول الفعالية البيولوجية لكل من البيرميدين ، البيرول و البيرولوبيرميدين و كذا بعض الطرق المختلفة للتصنيع .

الفصل الثاني : تصنيع مشتقات بيرولوبيرميدين جديدة انطلاقا من البيريميدين المحضر عن طريق تكاثف بيغينيلي و دراسة خصائص المركبات المصنعة .

الجزء العملي:

الفصل الثالث: في هذا الفصل تم التطرق إلى كافة الطرق و الخطوات المتبعة و كذا المواد المستعملة لإنجاز هذا العمل.

و في الأخير خاتمة عامة حول ما جاء في المذكرة من الفصول.

قائمة المراجع

العربية :

[1] الدكتور. محمد بن إبراهيم عبدالعزيز الحسن. الدكتور. سالم بن سليم سالم الذياب. الدكتور. حمد بن عبدالله فهد اللحيحان.المركبات الحلقية غير المتجانسة و الحيوية.عمادة شؤون المكتبات جامعة الملك سعود .ص.ب 22480 الرياض المملكة العربية السعودية .

الأجنبية :

[2]. Sanjay K. Rathwa, Mahesh S. Vasava, Manoj N. Bhoi, Mayuri A. Borad& Hitesh D. Patel. Recent advances in the synthesis of C-5- substituted analogs of 3,4-dihydropyrimidin-2- ones .A review, *Synthetic Communications*, DOI: 10.1080/00397911.2017.1423503

[3]. Brian M. Cawrse 1, Nia'mani M. Robinson 1, Nina C. Lee 2, Gerald M. Wilson 2 and Katherine L. Seley-Radtke.Structural and Biological Investigations for a Series of N-5 Substituted Pyrrolo[3,2-d]pyrimidines as Potential Anti-Cancer Therapeutic.*Molecules*, 24, 2656. **2019**; DOI:10.3390/molecules24142656

[4]. Aletta E. van der Westhuyzen, Liliya V. Frolova, Alexander Kornienko, Willem A.L. van Otterlo. The Rigidins: Isolation, Bioactivity, and Total Synthesis—Novel Pyrrolo[2,3-d]PyrimidineAnalogues Using Multicomponent Reactions. The Alkaloids,Volume 79 , CHAPTER 4, p.199-220, **2018**. https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2017.12.003

[5]. Mai Adel email ;Rabah A. T. Serya; Deena S. Lasheen; Khaled A A. M. AbouzidPyrrolopyrimidine: A Versatile Scaffold for Construction of Targeted Anti-cancer Agents. Article 1, Volume 2, Issue 1, January, Page 1-19.**2018.**

[6]. R.M. McCarty, V. Bandarian.Biosynthesis of pyrrolopyrimidines. *Bioorganic Chemistry* ,43 **,** 15–25**.2012**.

[7]. Albert Canals, Raquel Arribas-Bosacoma, Fernando Albericio, Mercedes Álvarez, Joan Aymamí& Miquel Coll.Intercalative DNA binding of the marine anticancer drug variolin B. *Scientific Reports*| 7:39680 , **2017** . DOI: 10.1038/srep39680.

[8]. Joana Elisa Da Rocha. The Development of Pyrrolopyrimidine Libraries.*Chapter 1: Introduction* p.13. A Thesis Submitted for the Degree of Masters of Philosophy (Chemistry) Masters of Philosophy (Chemistry) Masters of Philosophy (Chemistry) University of New South Wales School of Chemistry, August **2012**.

[9]. Masashi Tsuda, KoheiNozawa, KazutakaShimbo, and Jun'ichi.Kobayashi Rigidins B-D, New Pyrrolopyrimidine Alkaloids from a Tunicate CystodytesSpecies. *J. Nat. Prod.*, 66, 292-294.**2003.**

[10]. Jun'ichi Kobayashi, Jie-fei Cheng, Yumiko Kikuchi, Masami Ishibashi, Shosuke Yamamura, Yasushi Ohizumi,bTomihisaOhta, and Shigeo Nozoe.RIGIDIN, A NOVEL ALKALOID WITH CALMODULIN ANTAGONISTIC ACTIVITY FROM THE OKINAWAN MARINE TUNICATE EUDISTOMA CF. RIGIDA. *Tetrahedron*, vo1.31. No.32 pp. 4617-4620, **1990.**

[11]. Vanessa Prieur, Nina Heindler, Jaime Rubio-Martínez, Gerald Guillaumet, M. DolorsPujol.One-pot synthesis of 4-aminated pyrrolo[2,3-d] pyrimidines from alkynylpyrimidines under metal-catalyst-free conditions.*Tetrahedron*, 71 1207-1214.**2015.**

[12]. Yan Liu, Rong Gong, Xiaoqin Liu, Peichao Zhang, Qi Zhang, You-Sheng Cai, Zixin Deng, Margit Winkler, Jianguo Wu and Wenqing Chen. Discovery and characterization of the tubercidin biosynthetic pathway from Streptomyces tubercidicus NBRC 13090. *Microb Cell Fact*, 17, 131**.2018**.

الجزء النظري

الفصل الأول

المقدمة:

تشتمل مشتقات بيرولوبيريميدين على فئة من المركبات الحلقية غير المتجانسة (البيريميدين والبيرول) النشطة بيولوجيًا والمعروفة بدورها الكبير في تصميم الأدوية الصيدلانية، بما في ذلك المضادات الحيوية ،مضادات الالتهابات، الفيروسات وكذا مضادات السرطان.

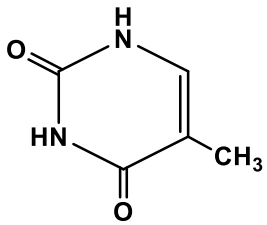
كل من المركبات الثلاثة سابقة الذكر حظيت بإهتمام دراسي جد كبير عند العلماء ،و ذلك لما لها من أهمية بيولوجية ، حيث يمكن الحصول عليها من الطبيعة أو تصنيعها مخبريا .

في هذا الفصل سنقوم بدراسة نظرية (Etude bibliographique) حول الأهمية البيولوجية لحلقات البيريميدين ، البيرول والبيرولوبيرميدين والطرق المختلفة لتصنيعهم.

I.الأهمية البيولوجية لمشتقات البيريميدين و طرق تصنيعه

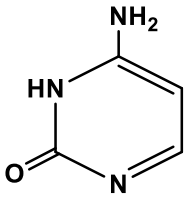
1.I.النشاط البيولوجي للبيريميدين و مشتقاته :

تعتبر حلقة البيريميدين أهم مماكبات الديازينات ،فهي الأغلب انتشارا في الطبيعة حيث تتوافر في بناء القواعد العضوية التي تدخل في بناء النيكليوتيدات ، اللبنات الأساسية لبناء الحموضة الأمنية (*ADN* و *ARN*) و من أهم مشتقات بيريميدين القاعدية المركبات :



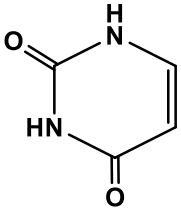
THYMINE

05



CYTOSINE

06



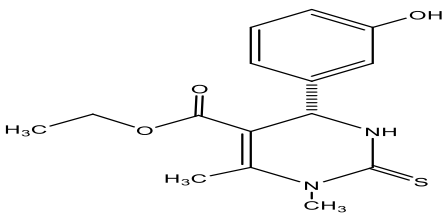
URACIL

07

كما تلعب البيريميدينات دورًا أساسيًا في العديد من العمليات البيولوجية ولديه أيضًا فائدة كيميائية وصيدلانية كبيرة كمضادات للسرطان و لفيروسات والالتهابات والميكروبات وكذلك المنتجات الكيماوية الزراعية والبيطرية.

1.1.I.الفعالية المضادة للسرطان :

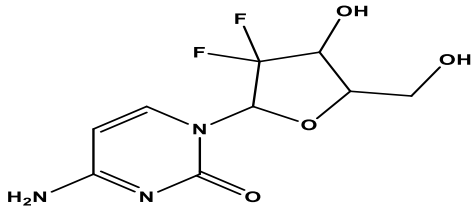
يعتبر المركب 5 -(ايتوكسي كربونيل)-6-ميثيل -4-(3-هيدروكسي فينيل)-4,3- ثنائي هيدروبريميدين-2(H1)-ثيون ، المعروف بالموناسترول **08** من بين المركبات التي حققت فعالية كبيرة في علاج السرطان ، وهو دواء متداول عالميا ، حيث تكمن فعاليته في تثبيط إنزيم الكينيزين المسؤول عن حدوث عملية الانقسام الخيطي للخلية [1] **(الشكل 3)** .



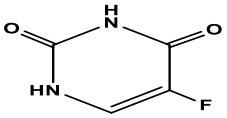
08

الشكل 3. صيغة (S)-Monastrol

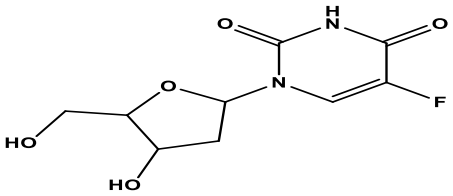
كما أن المركبات Gemcitabine **09** المركب 5-Fluorouracil **10**و Foxuridine **11**من بين المركبات البيريميدينية المصطنعة التي أثبتت هي الأخرى فعاليتها ضد السرطان [2] **(الشكل 4)**.



Gemcitabine
09



5-Fluorouracil
10



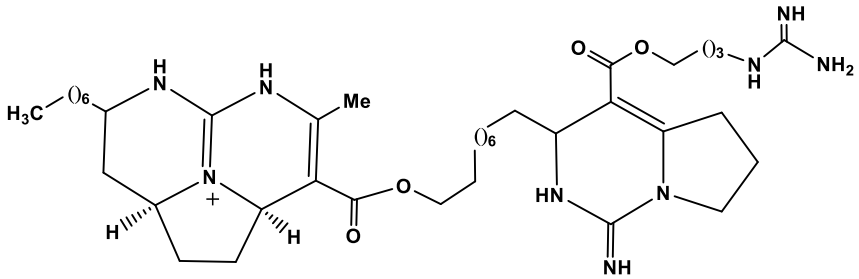
Foxuridine
11

الشكل 4. البيريميدينات المصنعة المضادة للسرطان

I.1. 2. مضادات الفيروسات :

تمتلك مشتقات البيريميدين أيضا خصائص جيدة مضادة للفيروسات [3] من بينها نجد :

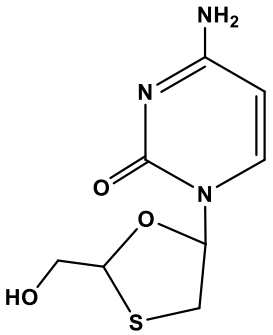
البتزيلادين(**B-Betzeladin**) **12** ، وهو من القلويدات المضادة للإيدز مستخرج من الأعشاب البحرية وله خاصية تتمثل في تثبيط الإرتباط بين فيروس نقص المناعة البشرية و الخلايا اللمفاوية **CD-4** و **CD-8** المسؤولة عن الدفاع عن الجسم [4] (**الشكل 5**) .



12

الشكل 5: صيغة B-Betzeladin

مركب Lamivudine عبارة عن عقار مستخدم كمضاد لكل من فيروس الكبد (HBV) وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV) [5] (**الشكل 6**).

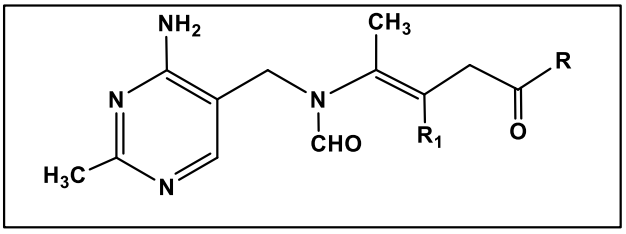


13

الشكل 6: بنية Lamivudine

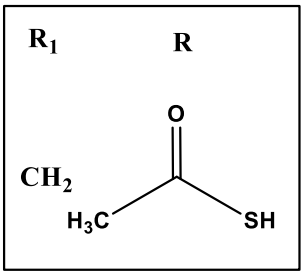
I.1.3. مضادات الالتهابات و المسكنات:

تم العثور على عدد كبير من مشتقات البيريميدين ذات نشاط مضاد للالتهابات و مسكن ، بعض منها على النحو التالي ، وهو إستخدام أشكال جديدة من الثيامين (Vitamin-B1) **14** قابلة للذوبان في الدهون مثل أسيتامين (Acétamine) **15**، بنتامين (bentamine) **16** لعلاج داء البري بري (Beriberi Disease) ، التهاب الأعصاب، وكذلك اعتلال الدماغ والألم [6] (**الشكل 7**).



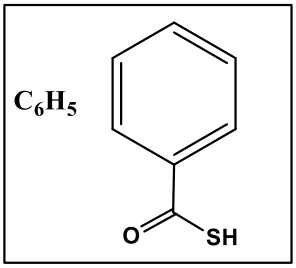
3A-B

14



3A: ACETAMINE

15



3B: BENTAMINE

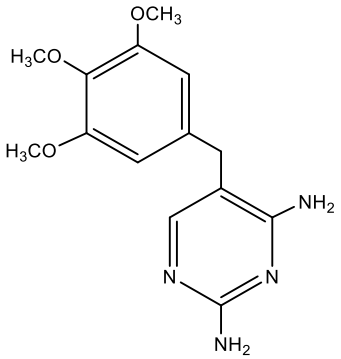
16

الشكل 7: صيغ بيريميدين مضادة للالتهابات

I.1. 4.مضادات المكروبات :

في عام 1948،أدلى Hitchings [7] بملاحظة مهمة على أن عدد كبير من 4,2- ثنائي أمينو البيريميدين و بعض من 2- أمينو-4-هيدروكسي بريميدين هي مضادات لحمض الفوليك ، وفي النهاية ثبت أن هذا البيريميدين مثبط لإنزيم ثنائي هيدروفولات ريدوكتاز (DHFR) ومن بين 4,2- ثنائي أمينو البيريميدين نجد :

Trimethoprim **17** هو دواء مضاد للجراثيم و هو أيضا مثبط انتقائي ويثبط بشكل انتقائي DHFR البكتيرية (**الشكل 8**).



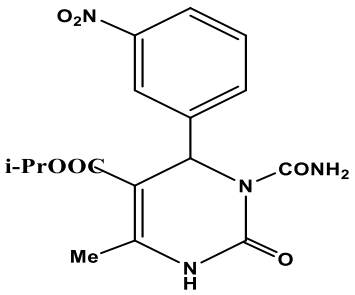
17

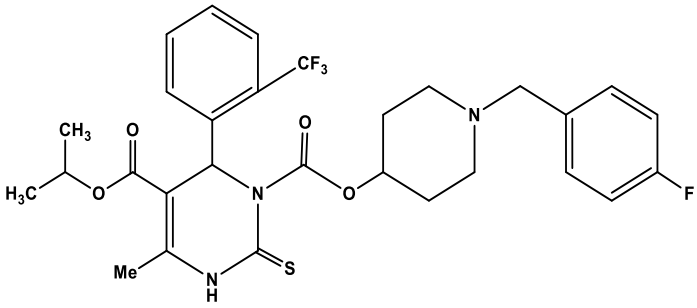
الشكل 8. بنية Trimethoprim

I.1. 5. مضادات ضغط الدم :

من بين مركبات المختلفة المصنعة لـ Biginelli و التي لديها خواص دوائية مهمة لدينا SQ 32926 **18**

و SQ 32547 **19** حيث تكمن فعاليتها كمضادات لارتفاع ضغط الدم [8] (**الشكل 9**).





19 SQ 32547 1-(1-(4-fluorobenwyl)piperidin-4-yl)5-isopropyl4-methyle-2-thioxo-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-3, 6-dihydropyrimidine-1, 5(2H)-dicarboxylate	**18** SQ 32926 (isopropyl3-carbamoyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl) -2-oxo-1,2,3,4- tetrahydropyrimidine-5-carboxylate)

الشكل 9. بيريميدينات مضادة لضغط الدم

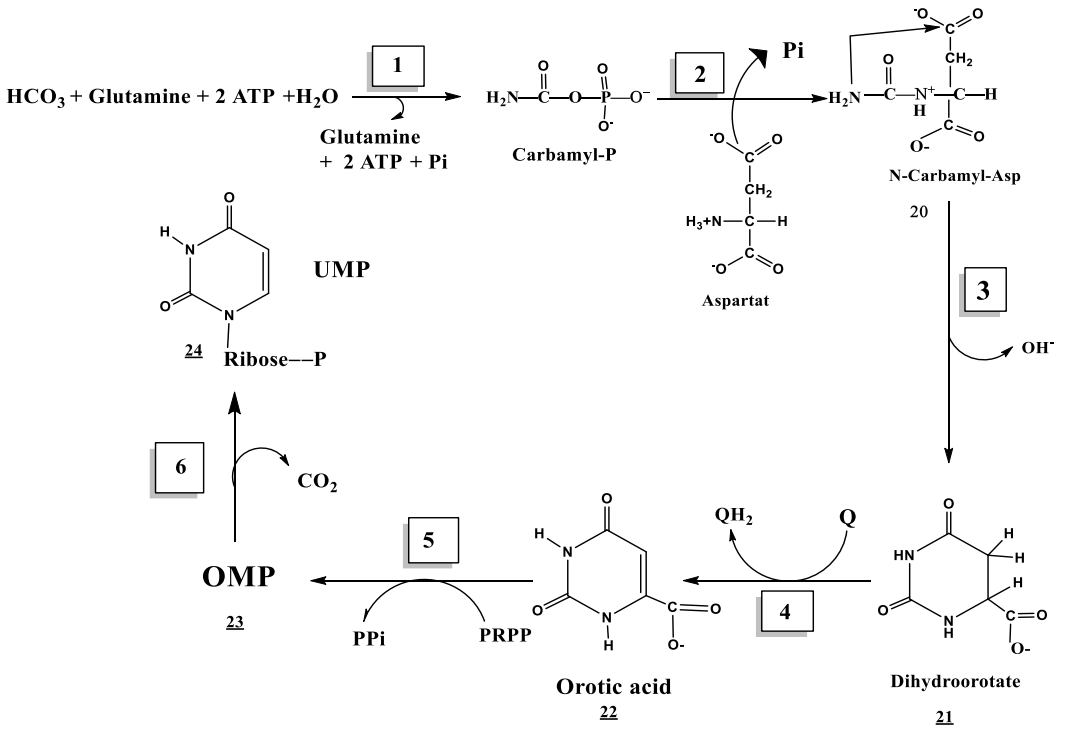
I.2. طرق تحضير البريميدين :

I.2. 1. التصنيع الطبيعي (التصنيع الحيوي) :

يتطلب تصنيع بيريميدينات جميع الكائنات الحية الدقيقة استخدام مسارًا مشابهًا يتكون من 6 مراحل متتالية، محفزة بعدد متغير من الإنزيمات [9-10] و تتمثل الخطوة الرئيسية في هذا المسار في تكوين حمض الأوروتيك الذي يحتوي على نواة البيريميدين وذلك إنطلاقا من فوسفات الكاربامايل وحمض الأسبارتيك .

بعد ذلك يرتبط الريبوز 5- فوسفات بحمض الأوروتيك لإعطاء أوروتيدين 5- فوسفات الذي يؤدي إلى تكوين حمض اليوريديليك عن طريق تفاعل نزع الكاربوكسيل [11] (**الشكل 10**)

1- Carbamoyl phosphate synthetase	4- Dihydroorotate dehydrogenase
2- Asparatate transcarbamylase	5- Orotate phosphoribosyltransferase
3- Dihydroorotase	6- Orotidine-5'-phosphate decarboxylase

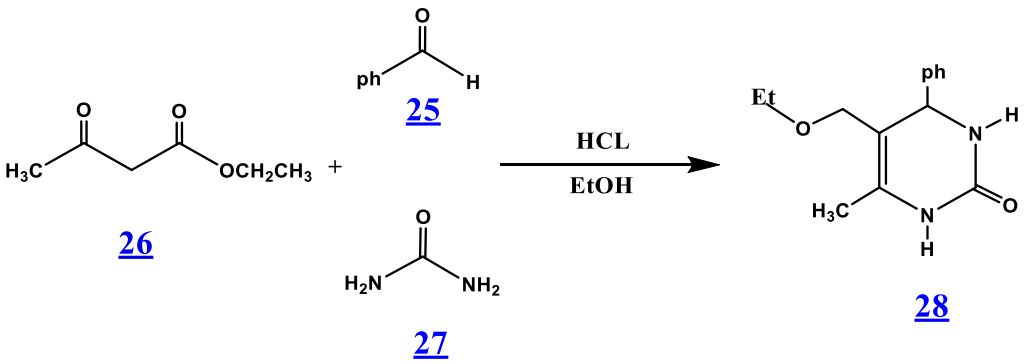


الشكل 10. التصنيع الحيوي للبيريميدين

2.2.I التصنيع الكيميائي :

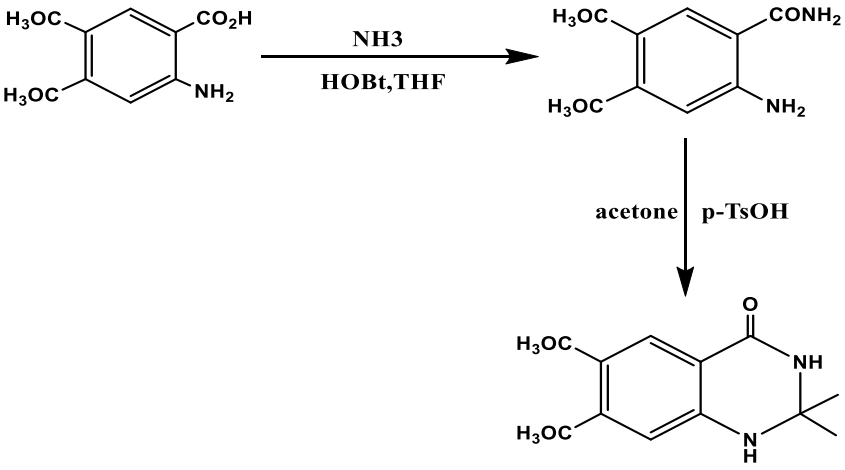
توجد عدة طرق لتصنيع البريميدين كيميائيا من بينها :

في عام 1891 إكتشف العالم الايطالي *Pietro Biginelli* تكاثف مكون من ثلاث مركبات ألدهيد **25** و أسيتو أسيتات الإيثيل **26** و اليوريا **27** ،حيث يتم هذا التكاثف في محلول الإيثانول ويتم تسخينه حتى الغليان وكان ناتج هذا التفاعل مركبات 4,3-ثنائي هيدروبريميدين – 2(H1) –أون **28** [13-12]. (**الشكل 11**)



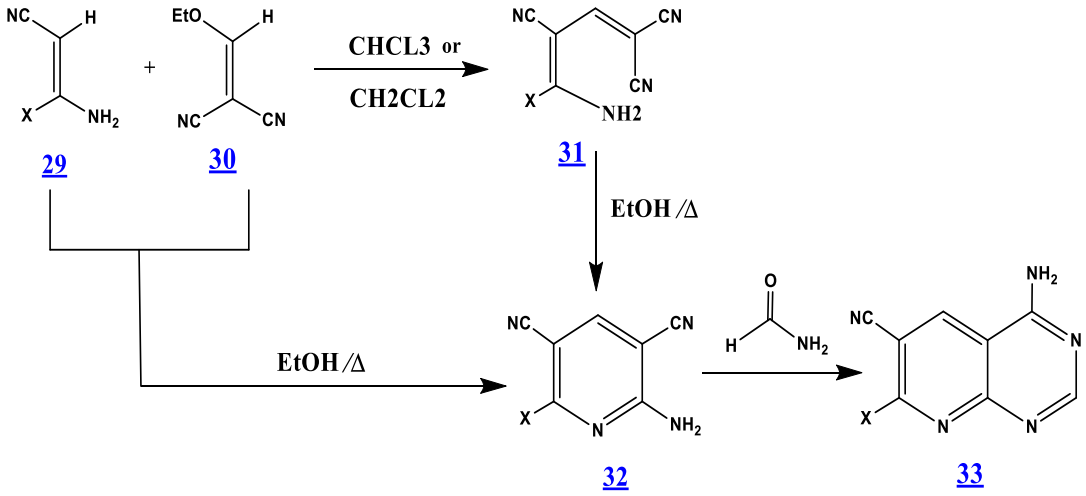
الشكل 11. تكاثف *Biginelli*

في دراسة حديثة قام العالم Larsen ومساعدوه [14] بتحضير مشتق البيريميدين وذلك بتفاعل حمض 2-أمينو-5,4-ثنائي ميثوكسي بنزوم مع الأمونيا ،حيث لوحظ تكون الأمين المطابق ثنائي ميثوكسي أنثريلاميد (dimethoxyanthranilamide) الذي يتحلق نتيجة حمض بي-توليان سيلفونيك toluenesulfonic (*p* -acid) في وجود الأسيتون فينتج مشتق البيريميدين (**الشكل 12**) .



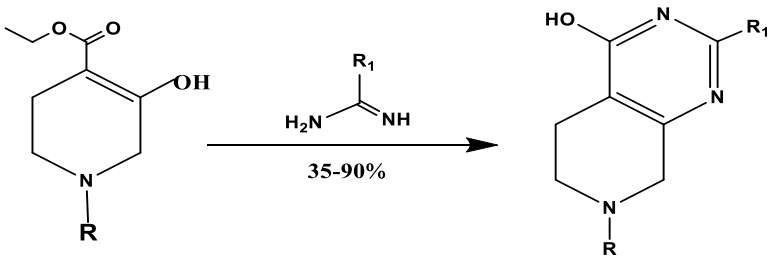
الشكل 12. تحضير مشتق البيريميدين

تفاعل مشتق 3-أمينواكريلونيترل **29** مع إيثوكسي ميثيلين مالون نيتريل **30** في وجود كلوروفورم أو ثنائي كلورو ميثان عند درجة حرارة تتراوح بين 0-5 درجة مئوية ولمدة 24 ساعة .أدى هذا التفاعل إلى تكوين المركب ثنائي أمينونيتريل **31** بمردود جيد ، يسخن المركب تحت حرارة الغرفة وفي وجود الإيثانول ينتج مشتق البيريدين **32**يتفاعل هذا الأخير مع فورماميد لينتج بيريدو [3,2 – د] بيريميدين **33** ذو مردود يتراوح بين 65- 98 % [15] (**الشكل 13**).



الشكل 13: تحضير بيريدو [3,2-د] بيريميدين

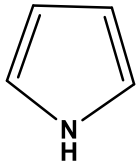
أول مشتق من بيريميدينات رباعي هيدروبريدوبيريميدين (THP بيريميدين) كان عام 1976 وصفت هذه المجموعة بشكل خاص تشكيل حلقة اليريميدين عن طريق تفاعل الأميدات المستبدلة (R1=H، الألكيل، الأريل ، الأمينات البديلة) من أجل تصنيع مركب مضاد للالتهابات [16] (**الشكل 14**).



الشكل 14 :تحضير المشتق الأول لـ (THPبيريميدين)

II.الأهمية البيولوجية للبيرول

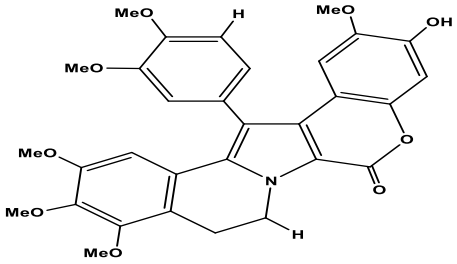
لعدة عقود ،ازداد الاهتمام بمشتقات البيرول 34 بسبب أهميتها الصيدلانية ، وفعاليتها البيولوجية المتمثلة في مضادات البكتيريا ،الالتهابات ،مضادات الأورام ، الأكسدة والفيروسات.حفزت هذه التطبيقات لبذل جهد أكبر في صناعة الأدوية لإنتاج مركبات ذات نشاط بيولوجي محسن وتطبيقات مختلفة [17] .



34

II.1.مضادات الأكسدة :

تم إجراء دراسات على النشاط المضاد للأكسدة من اللاميلارين من قبل مجموعة Krishnaiah, P تشير النتائج إلى أن المشتق **35** يعرض نشاط أكثر أهمية من مضادات الأكسدة المستخدمة حاليا [18] (**الشكل 15**) .

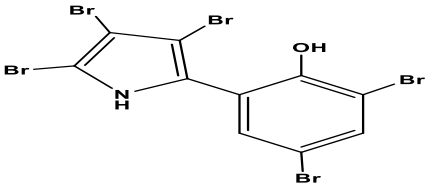


35

الشكل 15. صيغة اللاميلارين

II.2.الفعالية المضادة للبكتيريا:

تنتج الكائنات البحرية العديد من البيرولات المهلجنة البسيطة [19] ، تمتلك هذه المركبات المنتجة فعالية مضادة للبكتيريا ومن بينها نجد Pentabromopseudilin **36** وهو أول مضاد حيوي معزول من البكتيريا البحرية (**الشكل 16**).

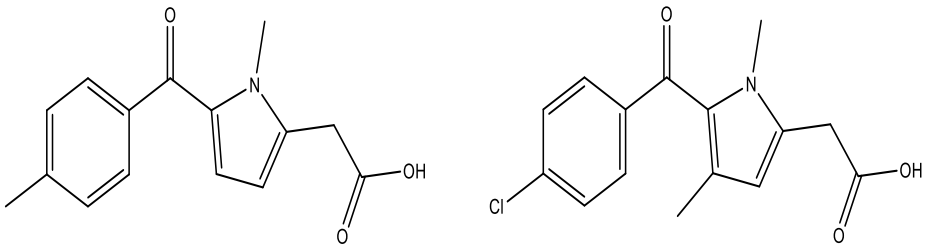


36

الشكل 16: صيغة Pentabromopseudilin

II.3. الفعالية المضادة للالتهابات :

Zomepirac، ZOMAX®37 و RUMATOL® ،Toulmetin [20] 38 من نفس العائلة أظهر كل منهما دور المضاد للالتهابات غير الستيرويدية و مثبط لمركب البروستاغلاندين الذي يسبّب الالتهاب ،الألم والتورُّم؛ كذلك يُستخدَمان لتخفيف الألم والحمَّى والالتهاب النَّاجم من التهاب المفاصل الرُّوماتويدي ، إذ يعدان كمسكن فعال و أكثر فعالية من الأسبرين [21] (**الشكل 17**).

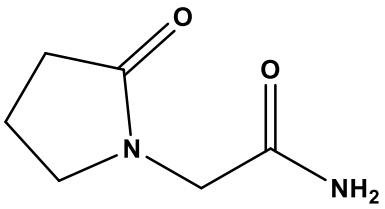


38 37

الشكل 17. صيغة Zomepirac و Toulmetin

II.4.منشط ذاكرة:

Piracetam 39 [22] دواء منشط الذاكرة (المخذرات الذكية) لديه فعالية عالية جدا في علاج كل من الزهايمر،اضطراب الانتباه (يساعد على التركيز) ،و تأخر النطق عند الأطفال؛ و هذا عن طريق زيادة نفوذية غشاء الخلية العصبية الموجودة في القشرة الدماغيية [23] (**الشكل 18**).

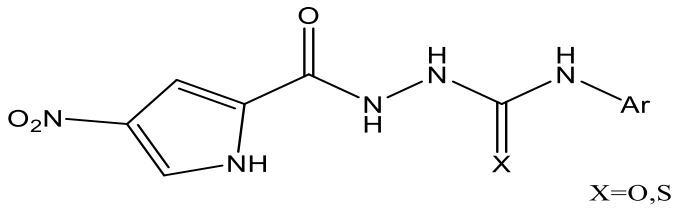


39

الشكل 18. بنية **Piracetam**,

II.5.مضاد السل:

سيمي كاربازيد أوثيو سيمي كاربازيد **40** المالكة لنواة البيرول أبدت تحسنا في خصائصها المضادة للميكروبات والمضاد للسل [24] **(الشكل 19)** .



40

شكل 19. مشتقات سيمي كاربازيد

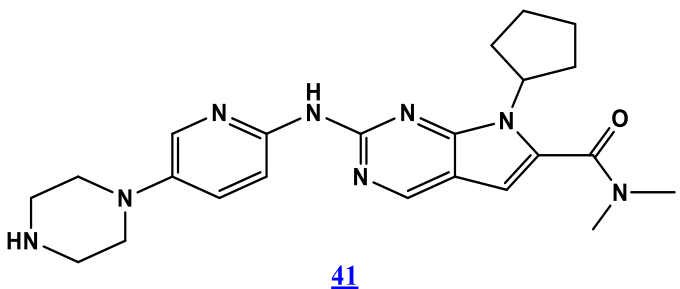
III.الأهمية البيولوجية و طرق تصنيع مشتقات بيرولو بيريميدين

III.1.الأهمية البيولوجية:

مشتقات بيرولو بيريميدين هي إحدى الحلقات غير المتجانسة التي تحظى بإهتمام كبير ، متزايد و مستمر من الناحيتين البيولوجية و الكيميوعلاجية .تم اكتشافها من قبل الكيميائيين الطبيين [25] .عرفت مشتقات البيرولوبيريميدين كمركبات دوائية نشطة (عقاقير فعالة) متعددة ومختلفة منها كمضادات أورام، مضادات حيوية،مضادات ارتفاع الضغط الدموي،مضادات ارتفاع السكر في الدم و مضادات الفيروسات .

III.1.1. الفعالية المضادة للأورام السرطانية:

في عام 2019 ، أكد مخبر نوفاريتس فعالية عقار كيسكالي **Novartis Kisqali®** **41** لعلاج أشكال مختلفة من سرطان الثدي لدى النساء [26]، و كعلاج للسرطانات المقاومة للأدوية . و أساسه هو ريبوسيكليب حيث تم تطويره من طرف Novarits و AtexPharmaceuticals [27] (**الشكل 20**).

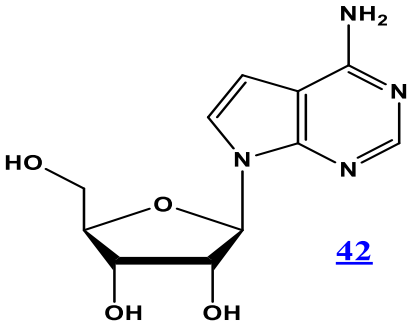


41

شكل 20 . Novartis Kisqali® (ribociclib, LEE011)

III.2.1. كمضادات حيوية :

Tubercidin [28] 42 هو مضاد حيوي ونظير للأدينوزين مأخوذ من بكتيريا Streptomyces tubercidicus مع نشاط مضاد للأورام .يتم دمج Tubercidin في الحمض النووي ويثبط البوليميراز ، وبالتالي تثبيط تكرار الحمض النووي وتوليف الحمض النووي الريبي والبروتين. كما يبدي أيضًا نشاطًا مضادًا للفطريات ومضاد للفيروسات (**الشكل 21**).

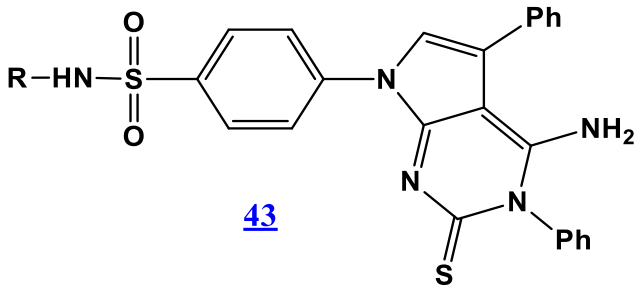


42

الشكل 21. بنية Tubercidin

III.3.1. الفعالية المضادة لارتفاع ضغط الدم:

ارتفاع ضغط الدم يعد من أشهر الأمراض التي تؤدي إلى موت الإنسان أو إلى أمراض أخرى كالفشل الكلوي ، داء السكري و أمراض القلب. مشتقات بيرولوبيريميدين 3a-d 43 مع مستبدل سيلفوناميد أبدت فعالية عالية ضد ارتفاع ضغط الدم مقارنة بالدواء القياسي Prazosin [29] (**الشكل 22**).



43

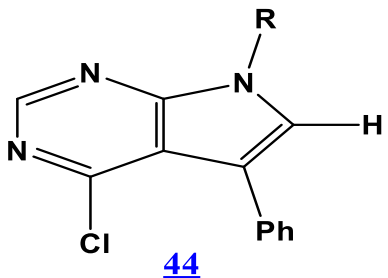
R=H,b=phenyl,c=2-pyridyl,d=2-thiazolyl

الشكل 22. بنية مشتقات بيرولو بيرميدين 3a-d

III .4.1. مضاد الفيروسات:

يعد التهاب المعدة والأمعاء الفيروسي (الذي يُطلق عليه غالبًا "أنفلونزا المعدة") مرضًا شائعًا عند الأطفال، يسبب الإسهال، وغالبا ما يكون مع أعراض مثل الغثيان والقيء ،من بين الفيروسات المسببة له فيروسا روتا و كوكساكي ب4 .

في عام 2018، حضر مسعد س محمد و مجموعته مشتقات بيرولو بيريميدين **44** جديدة مضادة للفيروسات، المركب 5d هو الأكثر فعالية ضد كلا الفيروسين من بين المركبات التي تم تصنيعها [30] (**الشكل 23**).

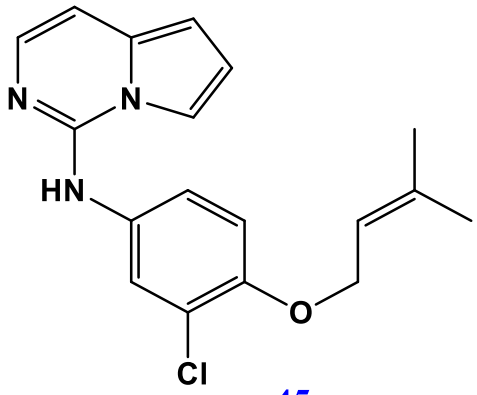


44

R: 4-Cl-C6H4

الشكل 23. مشتقات بيرولوبيريميدين بنية المركب 5d

مركب **45**، مثبط لفيروس النسخ العكسي لفيروس نقص المناعة البشرية HIV[31] (**الشكل 24**).

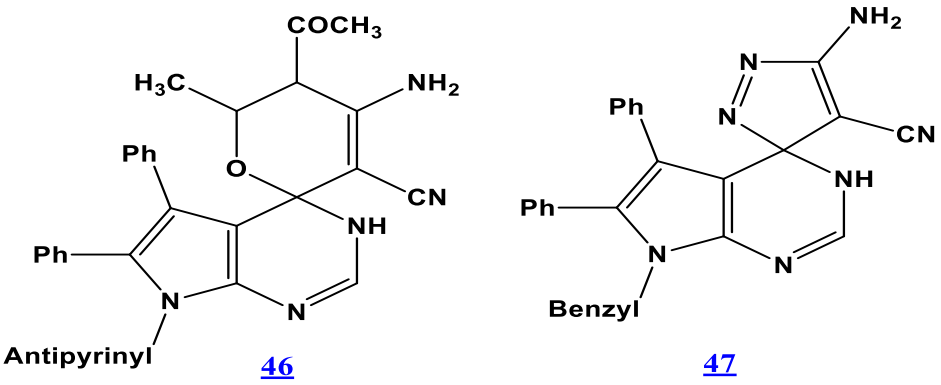


45

الشكل 24: بيرولوبيريميدين مثبط HIV

III. 5.1. مضادات إرتفاع السكري في الدم:

في 2018 ،سمر سعيد فتح الله و مجموعتها قاموا بتحضير 12 مشتق جديد سبيرو بيرولوبيرميدين، و تمت دراسة و تقييم فعاليتها في الجسم الحي (فئران) كمضاد لارتفاع السكر في الدم ، من بين 12 مركب أبدى المركبان **46** و **47** فعالية عالية واعدة ضد ارتفاع السكر في الدم [32] (**الشكل 25**).

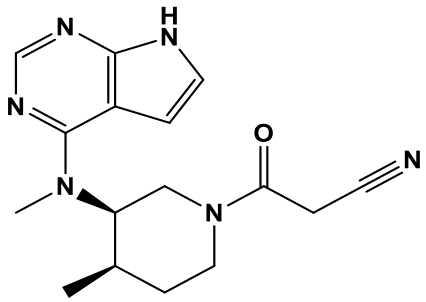


46 **47**

شكل 25. مشتقات سبيرو بيرولو بيريميدين spiro-pyrrolopyrimidines

III. 1.6. مضادات الالتهابات :

يستعمل دواء توفاسيتينيب **48** Tofacitinib,XELJANZ® [33] ، في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي و التهاب القولون التقرحي المعتدل إلى الشديد عند البالغين (**الشكل 26**).



48

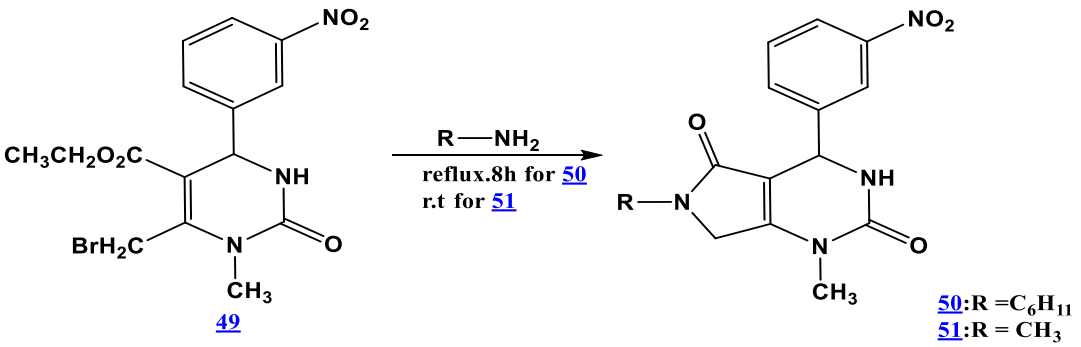
الشكل 26. بنية Tofacitinib,XELJANZ®

III.2. طرق تحضير مركبات البيرولوبيريميدين

يمكن الحصول على مركبات البيرولوبيريميدين بتصنيعه مخبريا ،أومن الطبيعة بالتصنيع الحيوي (استخلاصه من المنتجات الطبيعية).

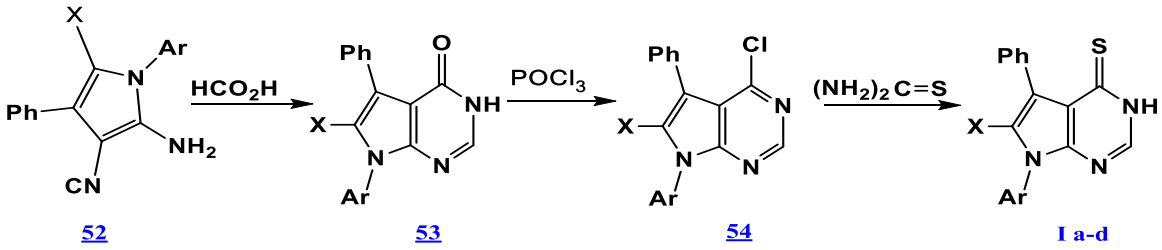
III. 2. 1. التصنيع الكيميائي:

تم تحويل 6-بروموميثيل بيريميدين **49** المحضر على طريقة بغينيلي إلى بيرولو[3،4-د] بيريميديون **50** و**51** و ذلك بمعالجته بأمين أولي مع تسخين لمدة 8 ساعات تحت المكثف الارتدادي (**الشكل 27**)[34].



الشكل 27. تصنيع بيرولو[3،4-د] بيريميديون

تحضير بيرولوبيرميدين-4-ثيون :تفاعل أمينو-سيانو بيرول **52** مع HCO_2H معطيا بيرولوبيريميدين-2-أون **53** إذ يتفاعل هذا الأخير مع $POCl_3$ فيتشكل 4- كلورو-بيرولوبيريميدين **53** بمردود جيد ليتفاعل مع ثيويوريا ويكون الناتج بيرولوبيريميدين-4- ثيون **I a-d** (**الشكل 28**) [35].

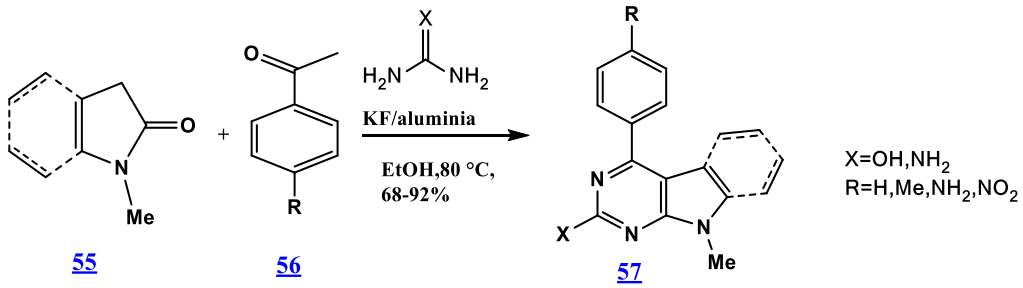


Ar; Benzyl , dichlorophenyl, Antipyrine X; H, Ph

الشكل 28. تحضير مشتقات بيرولوبيريميدين-4-ثيون

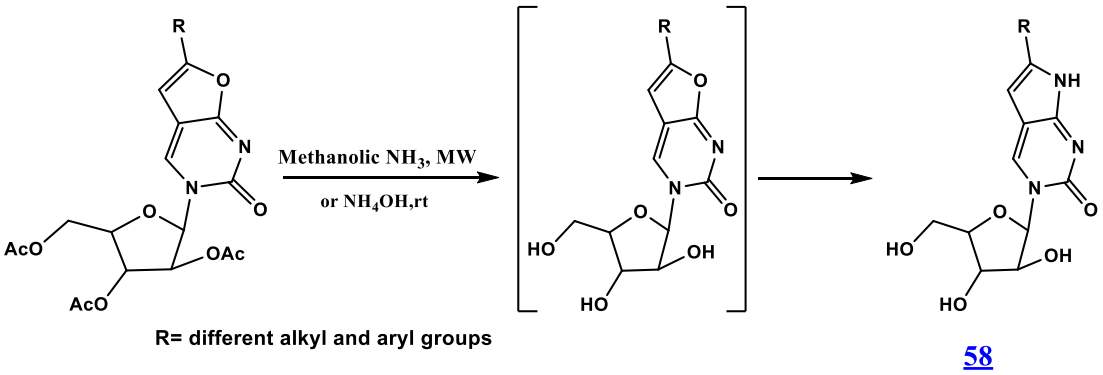
طريقة بيغينيلي (Biginelli) :

تفاعل نوع يغينيلي يكون بين خمس متفاعلات: أميدات ثلاثية55 ،أسيتوفينونات56 و اليوريا أو الغوانيدين باستعمال فلوريد البوتاسيوم KF/الألومينيا كدعامة صلبة مفروشة لحلقات غير متجانسة ثنائية أو ثلاثية 57 بمردود جيد (**الشكل 29**)[36].



الشكل 29. تحضير مشتق بيرولوبيريميدين على طريقة بيغينيلي

يتفاعل 6-مستبدل فيرو[2،3-د] بيريميدين-2(3H)-أون أرابينوزيد إما مع هيدروكسيد الأمونيوم في درجة حرارة الغرفة ، أو مع ميثانوليك الأمونيا تحت شروط في الميكروويف ليحدث حذف سريع لمجموعة الأستيل يليها تحول بطيء لنكليوزيدات فيرو[2،3-د]بيريميدين-2(3H)-أون إلى نيكليوزيدات H3-بيرولو[2،3-د]بيريميدين-2(7H)-أون 58 (**الشكل 30**) [37].



الشكل 30.تحضير مشتق بيرولو[2،3-د]بيريميدين

III.2. 2.التصنيع الحيوي لـ بيرولوبيريميدين:

نجد مشتقات بيرولوبيريميدين في منتجات طبيعية عدة [38]، كأن يكون على شكل نوكليوزيدات 7- ثنائي أزابيورين مكونة للأحماض النووية؛ كيووزين و آرشيوزين هي أمثلة على نوكليوزيدات 7- ثنائي أزابيورين مستخلصة من الحمض الريبي النووي النقال للكائنات بدائية النواة ، حقيقيات النوى و الأركيا [39].

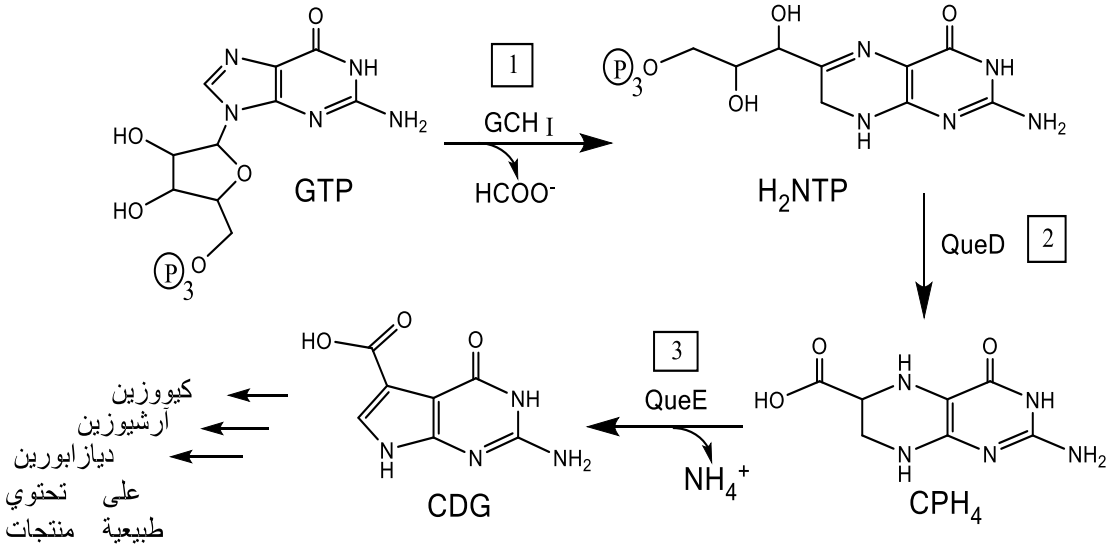
تيوكاميسين أول ثنائي أزابيورين تم استخلاصه بسبب فعاليته البيولوجية سنة 1956.

التصنيع الحيوي لـ CDG من GTP يتم في ثلاث مراحل بوجود ثلاث إنزيمات (**الشكل 31**) [40]:

1 - إنزيم GCH I سينتاز الذي يحول GTP إلى H2NTP و ذلك بكسر حلقة الايميدازول[41].

2 - إنزيم CPH4 سينتاز (QueD) يقوم بتحويل H2NTP إلى CPH4 [42].

3 - إنزيم CDG سينتاز (QueE) يقوم بتحفيز تحول CPH4 إلى CDG [43].



الشكل 31. التصنيع الحيوي لنواة ديازابيورين ب ثلاث مراحل إنطلاقا من GTP

GTP: guanosine triphosphate

GCH I :GTP cyclohydrolase I

H_2NTP:.7,8-dihydroneopterin triphosphate

CPH_4:6-carboxy-5,6,7,8-tetrahydropterin

CDG:7-carboxy-7-deazaguanine

الخـــــاتـمـــــــة:

مشتقات بيرولوبيريميدين، هي مركبات واعدة جدا في صناعة المنتجات العلاجية ، لما لها من خصائص بيولوجية بالغة الأهمية جعلتها تحظى باهتمام كبير من طرف الباحثين في ظل تطويرها ،حيث استخدمت كمضاد فيروسات،مضاد ارتفاع ضغط الدم و السكري،وكذا مضاد الأورام .

و نحن في هذا الفصل اقتبسنا بعض الأمثلة التي تؤكد الأهمية البيولوجية و العلاجية لهذه المشتقات و بعض طرق تصنيعها.

قائمـــة المراجـــع

العربية:

[1]. زوشون صورية. دراسة التفاعلات مع ثلاث مركبات من نوع بيغينيلي و هانتز التطبيق على تركيب مشتقات 3،4-ديهيدروبيريميدينون و1،4-ديهيدروبيريدين ، شهادة ماجستير، جامعة العقيد الحاج لخضر باتنة ،ص8 ،**2013** .

[5]. حصة بنت حسن الرشيد، تشييد بعض مشتقات البيريدين و البيريميدين عن طريق اضافة مايكل، رسالة ماجستير ،جامعة الملك سعود ،المملكة العربية السعودية ،الصفحة 23 ،**2005**.

[14]. أ.م .د.نبيل عبد عبد الرضا ، رؤى جميل كامل ، تحضير وتشخيص مشتقات جديدة لمركبات البيريميدين من خلال تفاعل سوزوكي ، مجلة القادسية للعلوم الصرفة ، العدد 3 ، ص 1 ،**2017**.

الأجنبية:

[2] Meeta Sahu, Nadeem Siddiqui . a review on biological importance of pyrimidine in new era , Int J Pharm Pharm Sci, Vol 8 , 8-21 ,**2016**.

[3] Vinta Sharama ,Nitine Chitranshi, and Ajay Kumar Agarwal, Significance and Biological Importance of Pyrimidine in the Microbial World, International Journal of Medicinal Chemistry ,**2014.**

[4] Wassima GHALEM , Synthèse de molécules d'intérêt biologiaue biologique: Préparation des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone et de la 1,4-dihydropyridine par des des réactions à composants multiples, thèse de doctorat, Université Mentouri-Constantine,P11

[6] Sharanabasappa B. patil, biological and medicinal significance of pyrimidines: a review , *Vol. 9(1): 44-52* ,**2018.**

[7] Raghav Mishra and Isha Tomar, PYRIMIDINE: THE MOLECULE OF DIVERSE BIOLOGICAL AND MEDICINAL IMPORTANCE, Vol. 2(4): 758-771, **2011.**

[8] Suresh and Jagir S. Sandhu. Past, present and future of the Biginelli reaction: acritical perspective. ARKIVOC, 66-133, **2012.**

[9] Rodny L. Levine , Nicholas J. Hoogenraad and Norman Kretchmer . Biological and Clinical Aspects of Pyrimidine Metabolisme. Pediat .Res. 8, 724-734 ,**1974**.

[10] Matthieu Barba. Modules réactionnels : un nouveau concept pour étudier l'évolution des vois étudier l'évolution des voies métaboliques , Université Paris-Sud XI ,Thése de doctorat , Université Paris-Sud XI ,P22,**2011**.

[11] Melle. SAOUDI Oumelkheir. Synthèse des dérivés pyrimidines et sulfapyrimidines par modification de la réaction de Biginelli , diplôme de Mester , universite chahid hamma lakhdar el-oued ,P5 , **2016**.

[12] Xavier Bataille et Erwan Beauvineau . Synthèse parallèle basée sur la réaction multicomposants de Biginelli , n° 330 ,**2009**.

[13] Andreas C. Boukis, Baptiste Monney and Michael A. R. Meier. Synthesis of structurally diverse 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)- ones via sequential Biginelli and Passerini reactions , Beilstein J. Org. Chem , 13,54-62, 2017

[15] Elgazwy ASSH, Refaee MRM ,The Chemistry of Alkenyl Nitriles and its Utility in Heterocyclic Synthesis,Organic Chem Curr Res 2 , 15-27 .**2013**

[16] Abzouzi Rokia .Synthèse des structures tétra hydropyrimidine , diplôme de Master , Université ziane achour de djelfa ,P22,**2014.**

[17] M. S. Mohamed, S. A. Ali, D. H. A. Abdelaziz, and Samar S. Fathallah. Synthesis and Evaluation of Novel Pyrroles and Pyrrolopyrimidine as Anti-Hyperglycemic Agents, Volume **2014.**

[18] Hanane ghedeir amar et Meriem seriani . Synthèse de Nouvea N,N'-bis(5-aryl-2-oxopyrrole)benzène et N,N- sulfonylbis(5-arly-2-oxopyrrole) , diplome de Mester, universite d'el-oued , P22 , **2013.**

[19] Wang Shih-Wei, Chung Chih-Ling, Yu-Chen Kao, Ren_e Martin, Hans-Joachim Knolker, Meng-Shin Shiao, and Chun-Lin Chen, Pentabromopseudilin: a myosin V inhibitor suppresses TGF-b activity by recruiting the type II TGF-b receptor to lysosomal degradation,vol.33 , 920–935, **2018**.

[20] Varun Bhardwaj,*a Divya Gumber,b Vikrant Abbot,a Saurabh Dhimana and Poonam Sharmaa. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics.P15250. RSC Adv. 5, 15233–15266. **2015**

[21] Don C. McLeod. ZOMEPIRAC (Zomax", McNeil Pharmaceutical). Drug Intelligence and Clinical Pharmacy VOL 15, JULY/AUG **1981**

[22] Katarzyna Winnicka1, Marian Tomasiak2 And Anna bielaWska1. piracetam -an old drug with novel properties. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 62 No. 5 pp. 405-409, **2005**

[23] https://www.enabbaladi.net/archives/134959 .N° 263,**05/03/2017**. 12:12

[24] Somnath S. Gholap. Pyrrole: An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents.P16.European Journal of Medicinal Chemistry 110 13_31. **2016**

[25] Farid M. Sroor, Wahid M. Basyouni, Wael M. Tohamy ,Tawfeek H . Abdelhafez,Mostafa K. El-awady. Novel pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives: Design, synthesis, structure elucidation and in vitro anti-BVDV activity.P01 Tetrahedron. https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130749. **2019**

[26] https://www.zonebourse.com/amp/NOVARTIS-9364983/actualite/Novartis-confirme-l-efficacite-du-Kisqali-contre-le-cancer-du-sein-28989101/?fbclid=IwAR3tihk12E57YbL-UKuZRstdzAU0keZo2TVfp22sa5D5FyHrNCWAKEH8UDk .| **2019/07/31 16:37**

[27] Mai Adel, Rabah A. T. Serya, Deena S. Lasheen, Khaled A. M. Abouzid. Pyrrolopyrimidine: A Versatile Scaffold for Construction of Targeted Anti-cancer Agents.P 07.Journal of Advanced Pharmacy Research. 2(1) ,1-19,**2018**.

[28] Yan Liu1, Rong Gong2, Xiaoqin Liu2, Peichao Zhang2, Qi Zhang1, You-Sheng Cai2, Zixin Deng2, Margit Winkler3, Jianguo Wu1* and Wenqing Chen2*.Discovery and characterization of the tubercidin biosynthetic pathway from Streptomyces tubercidicus NBRC 13090.P01. Microb Cell Fact 17:131, **2018**

[29] Hanadi A. Katouah[a] and Hatem. E. Gaffer*[b]. Synthesis and Docking Study of Pyrimidine Derivatives Scaffold for Anti-Hypertension Application.p 6255. ChemistrySelect, 4, 6250 –6255 © 2019 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinhei**. 2019**

[30] Mosaad S.Mohamed, Amira I.Sayed,Mohammed A.Khedr, Shahira Nofal, Sameh H.Soror. Evaluation of novel pyrrolopyrimidine derivatives as antiviral against gastroenteric viral infections. p 19. European Journal of Pharmaceutical Sciences .Phasci. doi:10.1016/j.ejps.2018.10.022 **2018**.

[31] Joana Elisa DA Rocha .The Development of Pyrrolopyrimidine Libraries. *Chapter 3: Preparation of Amino-substituted Pyrrolo[1,2-c]pyrimidines*. A Thesis Submitted for the Degree of Masters of Philosophy (Chemistry) University of New South Wales School of Chemistry August **2012**.

[32] Samar Said Fatahala, Shahenda Mahgub, Heba Taha & Rania Helmy Abd-ElHameed. Synthesis and evaluation of novel spiro derivatives for pyrrolopyrimidines as anti-hyperglycemia promising compounds .P 815. journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. VOL. 33, NO. 1, 809–817.**2018**

[33] Ogdie A, et al. Effcacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis . RMD Open **2020**.

[34] H. Namazi, Y. R. Mirzaei, and H. Azamat.Investigation the Chemical Reactivity of Positions N-3, C-5 and C6-Methyl Group in Biginelli Type Compounds and Synthesis of New Dihydropyrimidine Derivatives.P 1052. J. Heterocyclic Chem., vol 38, 1051-1054**, 2001**

[35] samar said fatahala, shahenda mahgub, heba taha & rania helmy abd-elhameed. synthesis and evaluation of novel spiro derivatives for pyrrolopyrimidines as anti-hyperglycemia promising compounds .p 814. journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. VOL. 33, NO. 1, 809–817.**2018**.

[36] Laurens M. De Coen, Thomas S. A. Heugebaert, Daniel García, and Christian V.Stevens.Synthetic Entries to and Biological Activity of Pyrrolopyrimidines.P83. Chem. Rev. 116, 80−139.
DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00483 **2016**

[37] Mosaad S.Mohamed, Rania H.AbdEl-Hameed, Amira I.Sayed. Synthesis Strategies and Biological Value of Pyrrole and Pyrrolopyrimidine . P08.Journal of Adavanced Pharmacy Research. 1 (1), 1-24,**2017**.

[38] Wei Ding, Xinjian Ji, Yuting Zhong, Kuang Xu and Qi Zhang. Adenosylation reactions catalyzed by the radical Sadenosylmethionine superfamily enzymes.P 90. Current Opinion in Chemical Biology, 55:86–95. **2020**.

[39] Pavla Perlíková , Michal Hocek. Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (7- deazapurine) as a privileged scaffold in design of antitumor and antiviral nucleosides;P02. Med Res;1–32. DOI: 10.1002/med.21465 Rev **2017**

[40] Yan Liu, Rong Gong, Xiaoqin Liu, Peichao Zhang, Qi Zhang, You-Sheng Cai, Zixin Deng, Margit Winkler, Jianguo Wu and Wenqing Chen. Discovery and characterization of the tubercidin biosynthetic pathway from Streptomyces tubercidicus NBRC 13090.P06. Microb Cell Fact 17:131, **2018.**

[41] Claire Fergus, Dominic Barnes, Mashael A. Alqasem and Vincent P. Kelly.P2900.Nutrients,7,2897-2929;. doi:10.3390/nu7042897. **2015**.

[42] Reid M.McCarty,Vahe Bandarian .Biosynthesis of pyrrolopyrimidines . Bioorganic Chemistry 43 (2012) 15–25. doi:10.1016/j.bioorg. 01.001. **2012**.

[43] Julia K. Lewis,Nathan A. Bruender,Vahe Bandarian.QueE: A Radical SAM Enzyme Involved in the Biosynthesis of 7-Deazapurine Containing Natural Products.P 97.CHAPTER03 ,Methods in Enzymology,Volume 606,**2018**. https://doi.org/10.1016/bs.mie.2018.05.001

الفصل الثاني

المقدمة

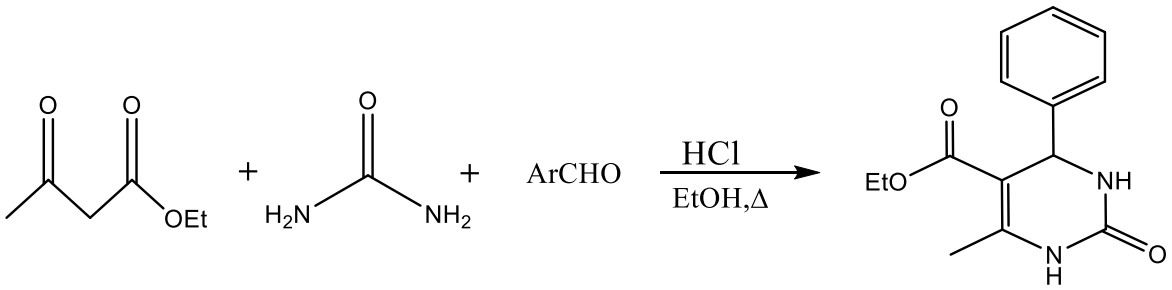
كانت المنتجات الطبيعية هي الأولى والوحيدة للأدوية المتاحة للبشرية، إلا أنه لم يكتفي العلماء بها كمصدر وحيد ،فقد سعوا و تمكنوا من إنتاج المواد العضوية المتواجدة فيها مخبريا دون الاعتماد على الكائن الحي[1]، ولا تزال اليوم المنتجات الطبيعية مفيدة كأدوية [2].

يعتبر البيرولوبريميدين بمثابة سقالات واعدة تم العثور عليها في عدد من المركبات النشطة بيولوجيًا، مما ألهم الباحثين في بذل جهود كبيرة لتصنيع و تطوير مشتقات للبيرولوبيريميدين جديد ذات خصائص بيولوجية و فعالية علاجية عالية.

في هذا الفصل ،سنعرض عملنا المتمثل في تصنيع و دراسة خصائص مشتقات بيرولوبيريميدين جديدة المصنعة على طريقة تكاثف بيغينيلي .

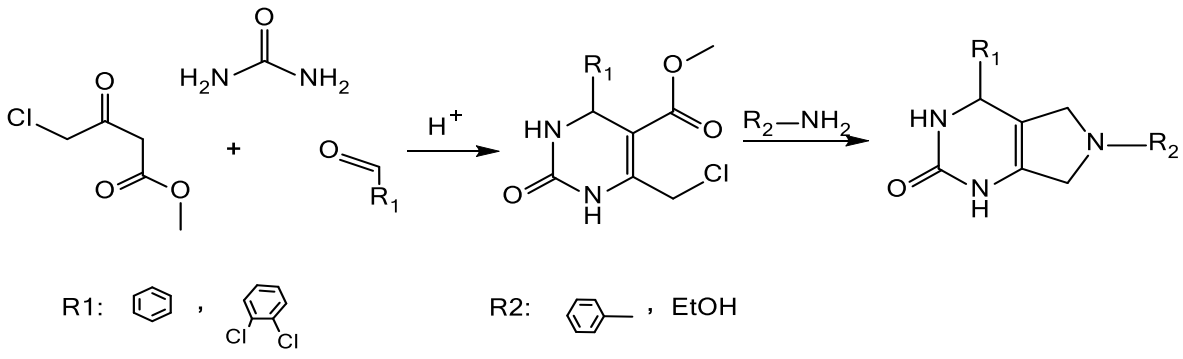
I. لمحة ببليوغرافية حول تفاعل بيغينيلي

كان أول تحضير لمركب ثنائي هيدرو بيريميدين (DHPM) عام 1893 من قبل الكيميائي الايطالي Pietro Biginelli [4-3] عن طريق تكاثف حلقي لـ ألدهيد عطري و أسيتو أسيتات الإيثيل و اليوريا بوجود الإيثانول و حمض الهيدروكلوريك كمحفز مع التسخين [6-5]. (**الشكل 32**)



الشكل 32. تفاعل بيغينيلي (Réaction de Biginelli)

تكاثف بيغينيلي هو تفاعل متعدد المركبات أتاح الوصول إلى العديد من ثنائي هيدروبيريمدين متعددة الوظائف تدخل كنموذج كيميائي مشترك في تشييد العديد من المركبات [7] من بينها بيرولوبيريميدين (**الشكل 33**) [8].



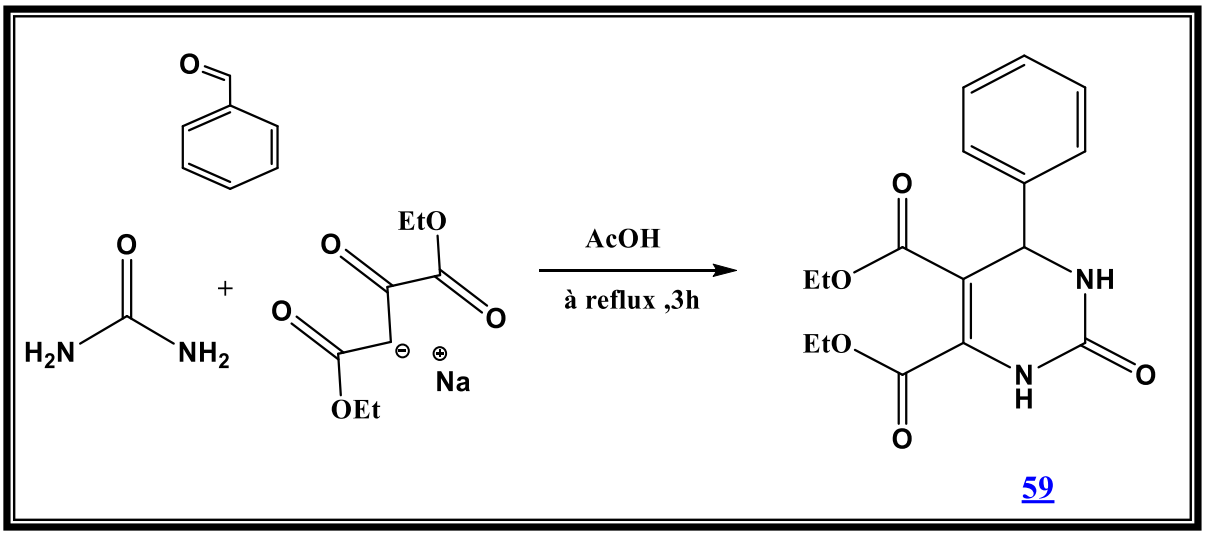
الشكل 33. تطبيق تفاعل بيغينيلي لتصنيع مشتقات بيرولوبيريميدين

II. تصنيع مشتقات بيرولو[3،4-د] بيريميدين و دراسة خصائصها

يمر تحضير البيرولوبيريميدين بخطوتين تتمثل الأولى في تصنيع مشتق البيريميدين بتفاعل بغينيلي أما الثانية فهي إستعمال الناتج الأول في تصنيع بيرولوبيرميدين (Pyrrolopyrimidines) في تفاعل من نوع تكاثف حلقي بين الجزيئات

II.1. تحضير بيرميدين عن طريق تفاعل بيغينيلي:

في البداية تم تحضير البيريميدين 59 عن طريق تكاثف بغينيلي (condensation de Biginelli) متعدد المركبات بإستخدام (1eq) ثنائي إيثيل أوكسالاسيتات الصوديوم ، (1eq) من بنزالدهيد و (1eq) من اليوريا المذاب في حمض الخليك (**الشكل 34**)



59

الشكل 34 تحضير مشتق بيريمدين بتفاعل بيغينيلي

يسخن خليط التفاعل مع الارتداد لمدة 3 ساعات تحت درجة حرارة 125°م. والعوائد التي تم الحصول عليها هي متوسطة أو حتى جيدة. يوضح الجدول 1 العوائد والخصائص الفيزيوكيميائية للمنتجات التي تم الحصول عليها.

جدول 1. زمن و مردود التفاعل لمشتقات بريميدين تحت شروط تفاعل بيغينيللي و خصائصها.

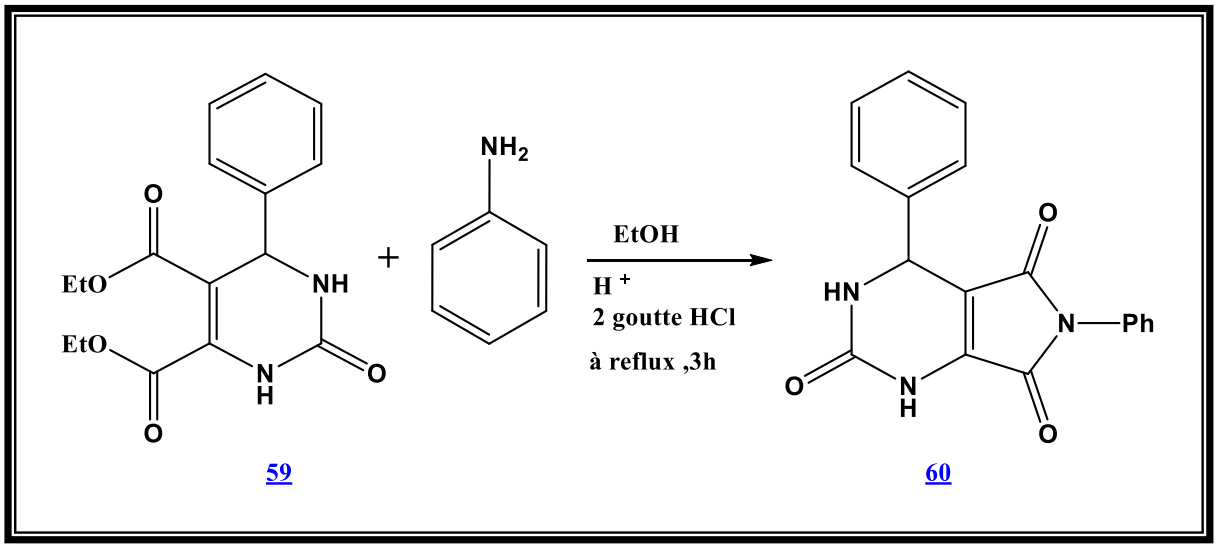
مطيافية الأشعة تحت الحمراء IR (KBr): λ (cm-1)	Rdt%	الزمن/درجة الحرارة T (C°/h)	المذيب	المرجع
3290 (N-H), 1710(C=O amide), 1750 (C=O ester), 1640(C=C), 750 (C-H)	80	125/ 3	AcOH	59

دراسة الخصائص :

تميز طيف الأشعة تحت الحمراء بحزمتين متتاليتين خاصة بالرابطتينNH لنواة ثنائي هيدروبيريميدينون اللتان تظهران بين [3290-3110] cm^{-1} على التوالي. وإشارة خاصة بكربونيل الأستر أو الكتون(C=O) تظهر في حدود 1750 cm^{-1} تليها حزمة امتصاص لمجموعة(C=O) خاصة بالـوظيفة الأميدية في حدود 1710 cm^{-1} بينما الحزمة الخاصة بالرابطة الثنائية كاربون–كاربون (C=C) للحلقة الآروماتية و النواة DHPM مسجلة عند حوالي 1640 cm^{-1} .

II. 2. تحضير بيرولو[3،4-د]بيرميدين (Synthèse de pyrrolo[3,4-d]pyrimidines) :

يتم تحضير المركب 60 (**الشكل35**) بإستخدام نفس البروتوكول السابق. تكثيف متعدد المكونات ويتم في خطوة واحدة وفقًا لتفاعل تكثيف حلقي بين الجزيئات حيث تتفاعل (1eq) من الأنيلين و (1eq) من المركب 59 في الايثانول مع قطرات من حمض هيدروكلوريك المركز كمحفز يسخن الخليط مع الارتداد مدة 3 ساعات و الرج. الشكل التالي يبين ألية تحضير مركبات البيرولوبيريميدين.



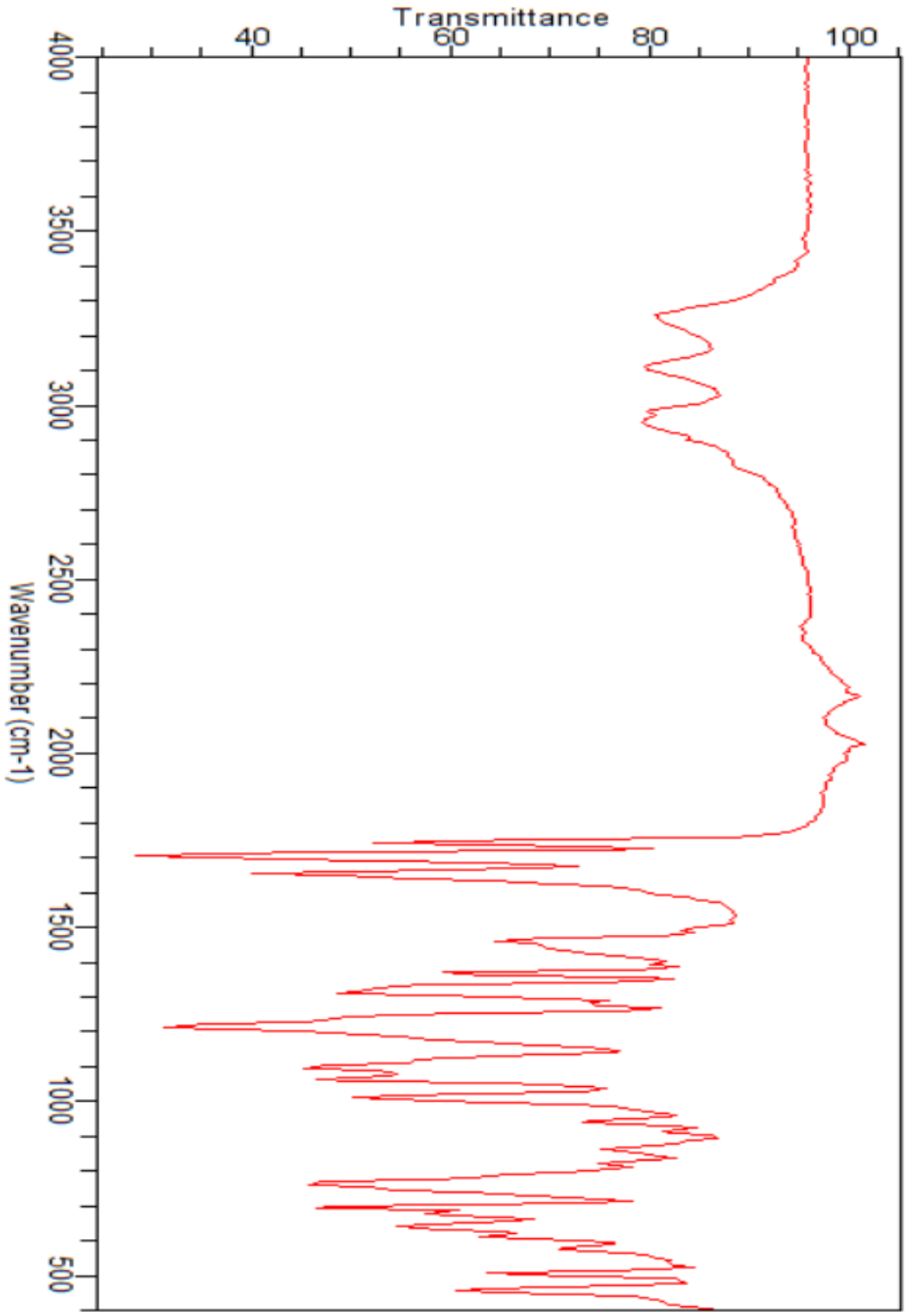
الشكل 35. تفاعل تحضير بيرولو[3،4-د]بيرميدين

جدول 2. شروط تحضير بيرولو[3،4-د]بيرميدين و خصائصه

المرجع	المتفاعلات المتغيرة	المذيب	الزمن/درجة الحرارة T (C°/h)	المردود Rdt%	مطيافية الأشعة تحت الحمراء IR (KBr): λ (cm-1)
60	الأنيلين	EtOH	90 / 3		

الخاتمة:

في هذا الفصل قمنا بإعداد مشتقات بيرولو[3،4-د]بيرميدين باستخدام إستراتيجية بسيطة وفعالة أتاحت لنا الوصول بسرعة إلى هذا المركب. الخطوة الرئيسية هي تكثيف متعدد المركبات في وعاء واحد لبيغينيلي مع تعديل في المتفاعلات حيث إستخدمنا أكسالاسيتات الصوديوم (المتفاعل المتاح في مخابرنا) بدلاً من أسيتوأسيتات الإيثيل ، الألدهيدات العطرية و اليوريا فتحصلنا على مشتق البيريميدين بمردود جيد و بوظيفيتي أستر كموقعين الكتروفيليين عند إظافة الأمين العطري (الأنيلين) ، في الخطوة الثانية نتحصل على مشتق بيرولوبيرميدن عن طريق التكاثف الحلقي (تشكل حلقة البيرول). جرى التصنيع في ظل الظروف التقليدية (التسخين في وجود محفز حمضي) ، وقد تم توضيح هيكل مشتق البيريميدين من قبل طيف (IR).



الشكل 35. طيف IR للمركب 59

قائمة المراجع

العربية :

[1]. زوشـــــون صـورية.. دراسة التفاعلات مع ثلاث مركبات من نوع بيغينيلي و هانتز التطبيق على تركيب مشتقات 3،4-ديهيدروبيريميدينون و1،4-ديهيدروبيريدين .مذكرة التخرج لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء. جامعـــــــة العقـــــــــيد الحاج لخضر – باتـنة **2013.**

[7]. شيماء ربيع محمد. تشييد بعض المركبات الغير متجانسة الحلقة ذات الأنظمة المختلطة وغير المختلطة. رسالة للحصول على درجة الماجستير فى العلوم تخصص كيمياء عضوية.جامعة الفيوم، **2018.**

الأجنبية:

[2]. Joana Elisa Da Rocha The Development of Pyrrolopyrimidine Libraries. *Chapter 1: Introduction* p4. A Thesis Submitted for the Degree of Masters of Philosophy (Chemistry) University of New South Wales School of Chemistry August **2012**.

[3]. C. Oliver Kappe. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis.New Tricks from an Old Dog. Acc. Chem. Res., 33, 879-888.**2000.**

[4]. Nafisa Anjum. Development of a Facile Synthetic Route For The Synthesis of Dihydropyrimidone Derivatives. A Dissertation Submitted In Partial Fulfilment of The Requirement For The Degree of Master of Science In Chemistry. Bangladesh University of Engineering And Technology (Buet) Dhaka-1000, Bangladesh**.2017**.

[5]. Karl Folkers Aad Treatb. Johnson. Researches on Pyrimidines. **CXXXVI.** The Mechanism of Formation **of** Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. **55**, **3784**-3791.**1933**.

[6]. H. Namazi, Y. R. Mirzaei, and H. Azamat. Investigation the Chemical Reactivity of Positions N-3, C-5 and C6-Methyl Group in Biginelli Type Compounds and Synthesis of NewDihydropyrimidine Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*, **38**, 1051-1054. **2000**.

[8]. Rolando Pe´rez, Tetyana Beryozkina, Oleksandr I. Zbruyev, Wilhelm Haas, and C. Oliver Kappe. Traceless Solid-Phase Synthesis of Bicyclic Dihydropyrimidones Using Multidirectional Cyclization Cleavage. *J. Comb. Chem.*, *4*, 501-510,**2002**.

الفصل الثالث

الجزء التطبيقي

مقدمــة

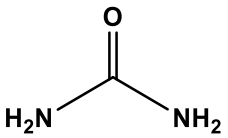
تم انجاز هذا العمل في مخبر الكيمياء لكلية العلوم الدقيقة بجامعة الشهيد حمه لخضر – الوادي

شـروط عـــــــــــامـة:

اليوريا Urée

اليوريا أو الكارباميد هو مركب عضوي كيميائي ذو الصيغة العامة $CO(NH_2)_2$

الصيغة الكيميائية



الكتلة المولية: 60.05 غ/مول

المظهر: ابيض صلب

درجة الانصهار : 132,7 الى 135 درجة مئوية

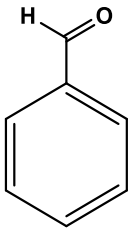
درجة الغليان: قابل للتحلل

بنزالدهيد Benzaldéhyde

ويعرف أيضا باسم ألدهيد البنزويك وهو مركب سائل كما يعتبر من أبسط الألدهيدات العطرية

الصيغة العامة له C_7H_6O .

الصيغة الكيميائية



الكتلة المولية: 106.12 غ/مول

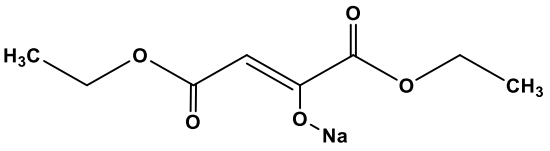
المظهر: شفاف ومع الوقت يصبح أصفر

درجة الغليان: 178,1 درجة مئوية

دي ايثيل أوكسالأسيتات الصوديوم Diethyl oxalacétate sodium :

الصيغة العامة :$C_8H_{11}O_5Na$

الصيغة الكيميائية



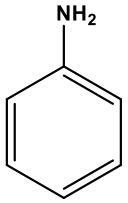
الكتلة المولية: 210.16 غ /مول

درجة الانصهار : 188-190 درجة مئوية

الأنيلينAniline

مركب عضوي له الصيغة C_6H_7N و هو من أبسط الأمينات العطرية .

الصيغة الكيميائية



الكتلة المولية :93.13 غ/مول

المظهر : سائل عديم اللون

درجة الغليان : 184,13 درجة مئوية

الايثانول Ethanol

مركب عضوي ينتمي الى فصيلة الكحوليات ذو الصيغة العامة C_2H_5OH و الصيغة الجزيئية C_2H_6O .

الصيغة الكيميائية

الكتلة المولية: 46,07 غ/مول

المظهر: سائل عديم اللون

درجة الغليان: 78,4 درجة مئوية

مطيافية الأشعة تحت الحمراء IR

طيف الأشعة تحت الحمراء IRسجل بواسطة جهاز تحويل Fourier من نوع (AGILENT Cary 630 FTIR)،مستعملا أقراص KBr في حالة المركبات المحضرة الصلبة اهتزاز الامتصاص ب cm^{-1}

نقطة الانصهار

قيست درجة الانصهار في الأنابيب الشعرية بواسطة جهاز(WRS-2MELTING-POINT)

الاجهزة و الزجاجيات المستعملة

الاجهزة	الزجاجيات
• جهاز الرج المغناطيسي مزود بمسخن • جهاز المبخر الدوار (Rotavapor) • ميزان حساس • شاطف الابخرة Hott	• بيشر • مخبار مدرج • مكثف ارتدادي • قمع الفصل

تبخير المذيبات

جهاز المخبر الدوار المستخدم من أجل التخلص من المذيبات يحمل علامة من النوع heidolph

I- التحضير المخبري لمشتق بيريميدين 2- أون

طريقة التحضير:

في دورق كروي ذو سعة 250 مل مزود بمكثف ارتدادي ،تضاف (1.05غ) من ثنائي إيثيل أوكسالا أسيتات الصوديوم مع (0.51 مل)من البنزالدهيد و (0.3غ) من اليوريا مع إضافة الخلاط المغناطيسي وتركه لمدة 3 ساعات وذلك في وسط حمضي بإضافة حمض الخل تحت درجة حرارة 125 درجة مئوية . مع متابعة سير التفاعل بـ CCM في البداية ، وسط و نهاية التفاعل .بعد 3 ساعات يبرد الخليط حتى 25 درجة مئوية في حمام ثلجي . يترك المزيج في درجة حرارة 0 درجة مئوية حتى الترسب ،يسترجع الناتج عن طريق الترشيح واعادة البلورة في الايثانول و الماء(50%:50%) .

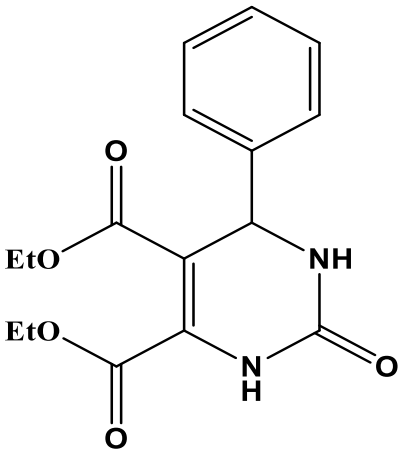
ثنائي الإيثيل 6-فينيل-3،1-ثنائي هيدرو بيريميدين-2-(1H)-أون-5،4-ثنائي كاربوكسيلات

الصيغة الكيميائية: $C_{16}H_{18}N_2O_5$

الكتلة المولية: Mm = 318.176 g/mol

المظهر: مسحوق أبيض

درجة الانصهار: Tf °C =178.3 °C



BK1

IR(KBr, v cm-1)

3290 (N-H),1710(C=O amide)
1750 (C=O ester), 1640(C=C),
750 (C-H)

II-التحضير المخبري لمشتق بيرولو[3،4-د]بيريميدين

طريقة التحضير:

في دورق كروي ذو سعة 250 مل مزود بمكثف ارتدادي، تضاف (0.1811غ) من البريميدين مع (0.067 مل) من الأنيلين و(10 مل) من الايثانول مع وضع قطرتين من حمض هيدروكلوريك المركز بوجود الخلاط المغناطيسي وتركه لمدة 3ساعات ، حيث يسخن المزيج على حمام زيتي تحت درجة حرارة 90 درجة مئوية. مع متابعة سير التفاعل بـ CCM في البداية ، وسط و نهاية التفاعل. عند انتهاء المدة الزمنية نقوم بغلق المسخن ،نقوم بعدها بغلق الماء مع ترك المخلاط المغناطيسي يعمل لمدة من الزمن (ليلة كاملة) . بعد مرور المدة الزمنية المطلوبة يتم اخراج المحلول من الحمام الزيتي ووضعه في جهاز المبخر الدوار وذلك لإزالة المذيب (الإيثانول) عن الناتج .

6،4-ثنائي فينيل-3،4-ثنائي هيدرو-1H- بيرولو[3،4-د]بيريميدين-2،5،7 -ثلاثي أون

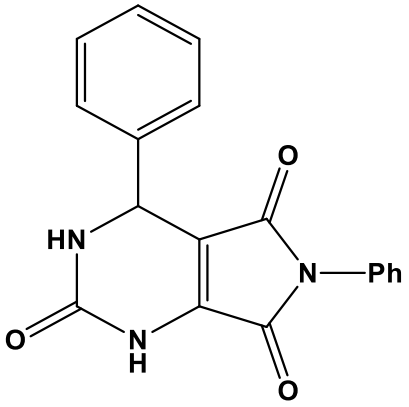
الصيغة الكيميائية:$C_{18}H_{13}N_3O_3$

الكتلة المولية : Mm =319g /mol

المظهر: مسحوق أبيض

درجة الانصهار:°C = °C Tf

IR(KBr, v cm-1)



BK2

الخاتمة العامة

الخـــاتمة العـــــــامـة

إن العمل المقدم في هذه المذكرة يتمثل في اصطناع مشتق البيريولوبيريميدين ، الذي ينتمي بدوره إلى فئة المركبات الحلقية الغير متجانسة النشطة بيولوجيا و المعروفة جيدا بلعب دور حاسم في تصميم الأدوية الصيدلانية و الرعاية الصحية .

في الفصل الأول قمنا بدراسة الفعالية البيولوجية لكل من البيرول ،مشتق البيريميدين ومشتق البيرولوبيريميدين . كما قدمنا الدور الذي تلعبه هذه المشتقات في عدة علاجات من بينها العلاج الكيميائي المضاد للسرطان و مضاد للأورام .

أما الفصل الثاني فقد قمنا بتحضير 4,3-ثنائي هيدروبيريميدين -2(1H)-أون وبيرولو[4,3-د] بيريميدين ،وذلك بالتعديل في تفاعل بغينيلي ،وعادة ما يكون ناتج هذا التفاعل بمردود جيد ؛مع تنفيذ التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء لتحديد المجموعات الوظيفية للمركبات الناتجة .

و الفصل الثالث يتمثل في شرح البروتوكولات التجريبية، الخصائص الفيزيائية و الكيمائية للمركبات المصنعة

آفـــــــــــاق:

تمكنا من إعداد عائلة جديدة من البيرولوبيريميدين، يمكن توسيع هذه الدراسة لتشكيل مشتقات بيرولوبيريميدين أخرى وذلك باستخدام Para-aniline العطرية.

أخيرا ، يمكن استكمال هذا العمل بدراسة النشاط البيولوجي و الدوائي في الجسم الحي و المختبر