الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي رقم الترتيب :.....

جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي الرقم التسلسلي :.....

كلية العلوم الدقيقة

قسم الكيمياء

مذكرة تخرج

لنيل شهادة ماستر أكاديمي

تخصص: كيمياء عضوية

من إعداد الطالبتان

سعدية عوادي ونجوى عوادي

بعنوان

تحضير 5،8-ثنائي هيدروكسي-4-فينيل بريميدو [4،5-د] بيريدازين

Synthèse de 5،8-dihydroxy-4-phenylpyrimido[4,5-d]pyridazine

نوقشت يوم 2021/05/27

من طرف لجنة المناقشة:

د. ربيعي عبد الكريم	أستاذ محاضر (أ)	رئيسا	جامعة الوادي
د. بعيو سمير	أستاذ محاضر (أ)	مناقشا	جامعة الوادي
د. دهامشية محمد	أستاذ محاضر (أ)	مؤطرا	جامعة الوادي

الموسم الجامعي : 2020/ 2021

شكر وتقدير

الحمد لله سبحانه حمدا يوافي جلال وجهه، وعظيم سلطانه ووفير نعمته

نحمد الله على اعانته وتوفيقه لنا لإنجاز وإتمام هذا العمل .

كل الشكر والتقدير إلى والدينا اللذان لهما الفضل إلى ما توصلنا إليه حفظهم الله ،كما نشكر كل من ساهم في تدريسنا خلال مسيرتنا الدراسية .

يجدر بنا في هذا العمل أن نتقدم بالشكر الجزيل والامتنان وعظيم العرفان إلى أستاذنا الفاضل الدكتور دهامشية محمد لقبوله وتحمله أعباء الإشراف على هذا العمل وتوجيهه ونصحه لنا، جزاه الله عنا خير الجزاء.

والشكر موصول للأستاذ المحترم د. ربيعي عبد الكريم على تقبله رئاسة لجنة المناقشة.

والأستاذ الفاضل د. بعيو سمير على قبوله مناقشة وإثراء هذا العمل من خلال ما سيقدمه لنا من نصائح وتوجيهات.

كما تتسع دائرة الشكر جميع اساتذة قسم الكيمياء بكلية علوم المادة بالوادي، كما يشمل شكرنا جميع عمال الكلية خاصة عمال المخبر كنزة ، منى ، حفيظة ،كريمة وطلبة الدكتوراه على وجه الخصوص إشراق بوقصة و إلى كل من ساعدنا في إتمام هذه المذكرة سواء من قريب أو بعيد .

عوادي

فهرس المحتويات

قائمة الأشكال.....
قائمة المخططات.....
قائمة الجداول .....
قائمة الاختصارات والرموز و الوحدات.....
الملخص.....
مقدمة عامة..... 1
المراجع 3
الفصل الأول: الفعالية البيولوجية، طرق التحضير والتفاعلات الكيميائية للبريميدين ، البيريدازين ميدو-بيريدازين..... 5
مقدمة 6
I. الفعالية البيولوجية (Biological Activities)..... 6
I .1. البيرميدين (Pyrimidine)..... 6
I-1.1. فعالية مضاد لفيروس نقص المناعة البشرية (Anti -HIV activity)..... 7
I-1-2. فعالية مسكن للآلام ومضاد للالتهاب (Analgesic and anti- activity inflammatory)..... 7
I-1-3. فعالية مضاد للصفائح (Antiplatelet activity)..... 7
I-1-4. فعالية مثبط للجهاز العصبي المركزي (Central nervous system depressant activity)..... 8
I-1-5. فعالية مضاد للملاريا (Antimalarial activity)..... 8
I-2. البيريدازين(Pyridazine) 9
I-2-1. فعالية مضادة للبكتيريا (Anti-bacterial activity)..... 9
I-2-2. فعالية مضادة للإلتهابات (Anti-inflammatory activity) 10
I-2-3. فعالية مخفضة للضغط (Anti -hypertensive Activity)..... 10
I-2-4. مستقبلات الهيستامين H_3 (Histamine H_3 receptor)..... 11
I-2-5. مثبطات الفسفوديستر (Phosphodiesterase inhibitors)..... 11
I-3. البيريميدو-بيريدازين Pyrimidopyridazines..... 12
I-3-1. فعالية مضادة للسرطان (Anticancer activity)..... 13
I-3-2. فعالية مضاد للفطريات (Antifungal activity)..... 13
II- طرق التحضير (Synthesis methods)..... 14
II-1. تحضير البريميدين (Synthesis Of Pyrimidines)..... 14
II-1-1. التصنيع الحيوي (Pyrimidine biosynthesis) 14
II-1-2. التصنيع الكيميائي..... 15
II-1-2-1. عن طريق تفاعل بيجينيلي (By Biginelli reaction)..... 15
II-1-2-2. إنطلاقا من مركبات الكربونيل (1,3-dicarbonylés)..... 15

II-1-2-3. انطلاقا من الأميدين عن طريق الإضافة الحلقية (Synthesis via [3+3] cycloaddition) 15
II-1-2-4. إنطلاقا من مركبات (3-éthoxyacryloyl isocyanate) مع أمين أولي 16
II-2. تحضير البيريدازين (Synthesis Of pyridazine) 16
II-2-1. انطلاقا من مركبات (1,4-dicarbonylés) 16
II-2-2. إنطلاقا من مركبات (1,2-dicétones) 17
II-2-3. إنطلاقا من مركبات(1,2,4,5-tétrazine) مع الإضافة الحلقية للألسين 17
II-2-4. إنطلاقا من مركبات(1,3-diènes) 17
II-2-5. إنطلاقا من مركبات حلقي البروبان (cyclopropene) 18
II-3. طرق التحضير البيريميدو-بيريدازين (Synthesis of pyrimidopyridazines) 18
II-3-1. انطلاقا من مركبات البريميدين 18
II-3-2. إنطلاقا من مركبات البيريدازين 19
II-3-3. إنطلاقا من مركبات البيرول 19
II-3-4. انطلاقا من β -enamino diketone 20
III- التفاعلات الكيميائية (Chemical Reactions) 20
III-1. تفاعلات البريميدين(Reactions of pyrimidine) 20
III-1-1 تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي (Electrophilic substitution reactions) 20
III-1-2. تفاعلات الاستبدال النيكليوفيلي (Nucleophilic substitution reactions) 21
III-1-3. الإرجاع (Reduction) 22
III-2. تفاعلات البريدازين (Reactions of Pyridazine) 22
III-2-1. تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي (Electrophilic substitution reactions) 22
III-2-2. الأكسدة (Oxidation) 22
III-2-3. تفاعلات التكثيف (Reaction Condensation) 23
III-2-4. الإضافة الحلقية [4+2] (Cycloadditive) 23
III-3. البريميدو-بيريدازين (Reactions of PyrimidoPyridazines) 23
III-3-1. تفاعلات الإستبدال الإلكتروفيلي (Electrophilic substitution reactions) 23
III-3-2. تفاعلات الاستبدال النيكليوفيلي (Nucleophilic substitution reactions) 24
III-3-3. الأكسدة (Oxidation) 24
III-3-4. الإرجاع (Reduction) 24
خلاصة 25
المراجع 26

الفصل الثاني: تحضير 5،8-ثنائي هيدروكسي-4-فينيل بريميدو[5،4-د] بيريدازين -5,8 dihydroxy-4-phenylpyrimido[4,5] pyridazine 30

مقدمة 31

I- تحضير البريميدين بواسطة بيجينيلي (Synthesis of pyrimidine by Biginelli reaction) 31

II- تحضير البريميدوبريدازين (Synthesis of pyrimido[4,5-d]pyridazine) 32

III- العمل الشخصي 34

III-1. تحضير البريميدين-5،4-ثنائي كاربوكسيلات بواسطة تفاعل بيجينيلي. 34

III-2. تحضير البريميدو [4.5-د] بريدازين 35

III-3. النتائج ومناقشتها 36

III-4. دراسة الأطياف 37

خلاصة 39

المراجع 40

الفصل الثالث: الجزء العملي 41

مقدمة 42

I- الأجهزة والطرق المستعملة 42

I-1. طيف الأشعة تحت الحمراء The infrared spectra 42

I-2. نقطة الإنصهار Melting point 42

I-3. الكروماتوغرافيا Chromatography 42

I-4. الاستخلاص سائل-سائل Extraction liq-liq 42

I-5. إعادة البلورة Recristallisation 42

I-6. المواد الأولية والمذيبات 43

II- تحضير البريميدين Synthesis dihydropyrimidin-2-one 45

III- تحضير البريميدو-بريدازين Synthesis Pyrimido[4.5-d]pyridazine 46

خلاصة 47

الخاتمة 48

الملاحق 50

قائمة الأشكال

الشكل 1. بنية مركبي البريميدين(*pyrimidine*) والبيريدازين (*pyridazine*)..... 1
الشكل 2. بعض مركبات البريميدين والبيريدازين التي لها فعالية بيولوجية 1
الشكل 3. بنية القواعد البريمدينية وفيتامين B1 6
الشكل 4. بنية بعض مركبات البريميدين المضادة لـ HIV-1 7
الشكل 5. بنية مركبات البريميدين ذات الفعالية مسكن للآلام ومضاد للإلتهاب 7
الشكل 6. بنية مركبات البريميدين المضادة للصفائح 8
الشكل 7. بنية البريميدين ذو الفعالية المثبطة للجهاز العصبي المركزي..... 8
الشكل 8. بنية مركبات البيرميدين ذات الفعالية المضادة للملاريا 9
الشكل 9. بنية بعض مركبات البيريدازين الدوائية 9
الشكل 10. بنية البيريدازين المضاد للبكتيريا 10
الشكل11. بينة مركبات البيريدازين ذات فعالية مضادة للإلتهاب 10
الشكل 12. بنية مركبات البيريدازين التي لها فعالية خافضة للضغط..... 10
الشكل 13. بنية مستقبل الهيستامين H_3 11
الشكل 14. بنية مثبطات الفسفوديستر(*PDE*)..... 11
الشكل 15. بنية مركبات البيريميدو- بيريدازين 12
الشكل 16. بنية مركبات البيريميدو- بيريدازين التي تمتلك فعالية بيولوجية..... 12
الشكل 17. بينة البريميدو-بيريدازين ذو الفعالية المضادة للسرطان 13
الشكل18. بنية البريميدو-بيريدازين ذو الفعالية المضادة للفطريات..... 13
الشكل 19. طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب AA1 37
الشكل20 . طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب AA2 38
الشكل 21. 8،5-ثنائي هيدروكسي-4-فينيل بريميدو[5،4-د]بيريدازين 49

قائمة المخططات

المخطط1. التصنيع الحيوي للبريميدين 14
المخطط 2. تحضير البريميدين عن طريق تفاعل بيجينيلي..... 15
المخطط 3. تحضير البريميدين انطلاقا من (*1,3-dicarbonylés*)..... 15
المخطط 4. تحضير البريميدين عن طريق الإضافة الحلقية..... 16
المخطط 5. تحضير البريميدين انطلاقا من(*3-éthoxyacryloyl isocyanate*)..... 16
المخطط 6. تحضير البيريدازين انطلاقا من مركبات (*1,4-dicarbonylés*)..... 17
المخطط 7. تحضير البيريدازين انطلاقا من(*1,2-dicétones*)..... 17
المخطط 8. تحضير البيريدازين انطلاقا من(*1,2,4,5-tétrazine*)..... 17
المخطط 9. تحضير البريميدين انطلاقا من(*1,3-diènes*) 18
المخطط 10. تحضير البيريدازين انطلاقا من مركب حلقي البروبان..... 18
المخطط 11. تحضير البيريميدو-بيريدازين انطلاقا من حلقة البيرميدين 19
المخطط 12. تحضير البيريميدو-بيريدازين انطلاقا من البيريدازين (تفاعل هوفمان)..... 19
المخطط 13. تحضير البيريميدو-بيريدازين انطلاقا من مركب البيريدازين في وجود الغوانيدين 19
المخطط 14. تحضير البريميدو-بيريدازين انطلاقا من مركبات البيرول..... 20
المخطط 15. تحضير البريميدو-بيريدازين انطلاقا من(*β -enamino diketone*)..... 20
المخطط 16. تفاعل النيترة على جزيئة البريميدين..... 21
المخطط 17. تفاعل الهلجنة على جزيئة البريميدين..... 21
المخطط 18. تفاعل الاستبدال النيكليوفيلي على جزيئة البريميدين..... 21
المخطط 19. تفاعل الأكسدة على جزيئة البريميدين..... 21
المخطط 20. تفاعل الارجاع على جزيئة البريميدين..... 22
المخطط 21. تفاعل الإستبدال الإلكتروفيلي على جزيئة البيريدازين 22
المخطط 22. تفاعل الأكسدة على ذرة الكربون للبيريدازين..... 22
المخطط 23. تفاعل الأكسدة على ذرة الازوت للبيريدازين 22
المخطط 24. تفاعلات التكثيف للبيريدازين 23
المخطط 25. تفاعلات الإضافة الحلقية للبيريدازين..... 23
المخطط 26. تفاعل الإستبدال الإلكتروفيلي على مركب البيريميدو-بيريدازين..... 23
المخطط 27. تفاعل الإستبدال النيكليوفيلي على مركب البيريميدو-بيريدازين 24
المخطط 28. تفاعل الأكسدة على مركب البيريميدو-بيريدازين 24
المخطط 29. تفاعل الإرجاع على مركب البيريميدو-بيريدازين 24
المخطط 30. تفاعل بيجينيلي..... 31
المخطط 31. تحضير (*5-acetyl-4-(aryloyl)-3,4-dihydropyrimidinones*)..... 32
المخطط 32. تحضير البريميدين بتقنية(*the ball milling*)..... 32
المخطط 33. تحضير البريميدين عن طريق التعديل في تفاعل بجينيلي 32
المخطط 34. تحضير البريميدوبريدازين انطلاقا من البريميدين..... 33
المخطط 35. آلية التفاعل الممكنة لتحضير البريميدين AA1..... 34
المخطط 36. الية التفاعل الممكنة لتحضير البريميدوبريدازين AA2..... 36

قائمة الجداول

الجدول 1. الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمركب البريمدين AA1..... 35
الجدول 2. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب البريميدوبريدازين AA2..... 36

قائمة الاختصارات والرموز والوحدات

الإختصارات و الوحدات	
AA1	dihydropyrimidin-2-one
AA2	Pyrimido[4,5-d]pyridazine
Ac	Acetyl
ADN	Acide nucleique desoxyribose
ADP	Adenosine 5' –diphosphate
AMP	Adenosine 5' -monophosphate
Ar	Aryle
ARN	Acide nucleique ribose
ATP	Adenosine 5' - triphosphate
AZT	Azidothymidine
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
cm	Centimetre
COX	Cyclooxygenases
DCM	Dichloromethane
DHPMs	Dihydropyrimidine
DMF	N,N-Dimethylformamide
Et	Ethyle
g	Grame
h	Heure
HIV	The Human Immunodeficiency Virus
IBMX	3-isobutyl-1-methylxanthine
IR	Infra-rad
M	Masse molaire
MCRs	Multicomponent reactions
Me	Methyl
ml	Millilettre
mm	Millimetre
mp	The melting point
PDE	Phosphodiesterase
Ph	Phenyl
R_{dt}	المردود
R_f	معامل الإعاقة
r.t	درجة حرارة الغرفة
SiO2	السيليكا
t	الزمن
TLC	كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة

الرموز	
Δ	تسخين
υ	العدد الموجي
Λ	الطول الموجي
°C	درجة مئوية
°F	فهرنهايت
%	نسبة مئوية
[O]	أكسدة

الملخص

عنوان المذكرة: تحضير 5،8-ثنائي هيدروكسي-4-فينيل بريميدو[4،5-د]بيريدازين .

الهدف الرئيسي لهذا العمل المنجز في هذه المذكرة دراسة طريقة جديدة لتحضير مركبات البريميدو- بريدازين، حيث تنقسم هذه الدراسة الى ثلاثة أجزاء :

تم تخصيص الجزء الأول الى دراسة نظرية لمركبات البريميدين ،البريدازين والبريميدوبريدازين من حيث الفعالية البيولوجية ، وأيضا أهم طرق التحضير ودراسة التفاعلات الكيميائية لهم .

أما الجزء الثاني فكان الهدف منه تحضير البريميدو[4،5-د] بيريدازين انطلاقا من البريميدين الذي تم تحضيره عن طريق تفاعل بيجينيلي ، حيث تم مراقبة التفاعلات بواسطة TLC واستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء لتحديد المجموعات الوظيفة للمركبات الناتجة والتعرف عليها .

ويعرض الجزء الثالث طريقة العمل المتبعة لتحضير مركبات البريميدوبريدازين ، ونتائج الدراسة من حيث الخصائص الفيزيائية ، الكيميائية و الطيفية للمركبات المصنعة.

الكلمات المفتاحية :

البريميدين ،البريدازين ، البريميدوبريدازين ، التحضير، تفاعل متعدد المركبات ،تفاعل بيجينيلي.

Résumé

Titre de la thèse : Synthèse de 5،8-dihydroxy-4-phenylpyrimido[4,5-d]pyridazine.

Au cours de travail , nous avons réalisé la synthèse des nouveaux composés pyrimido-pyridazine .cette étude est divisée en trois parties:

La première partie résume une étude bibliographique sur les intérêts biologiques de pyrimidine, Pyridazine et pyrimido-Pyridazine. Elle présentera aussi les différentes méthodes théoriques de synthétisé des pyrimidine, Pyridazine et pyrimido-Pyridazine et ses réactions chimique.

La deuxième partie de ce travail est consacré à la synthèse de pyrimido[4,5-d] pyridazine; à partir de pyrimidine préparée par la réaction de Biginelli. Les réactions ont été suivis par TLC et la spectroscopie IR a été mise en œuvre pour établir les groupes fonctionnels des produits synthétisés.

Le troisième chapitre rassemble les protocoles expérimentaux, les caractéristiques physico-chimiques et les spectres IR des composés synthétisés.

Mots clés :

Pyrimidine, Pyridazine, Pyrimido-Pyridazine, Réactions multicomposants, Réaction de Biginelli**.**

Abstract

Title of the thesis : Synthesis of 5،8-dihydroxy-4-phenylpyrimido[4,5-d]pyridazine.

In the present work, we have realized the synthesis of the new pyrimido-pyridazine compounds .This study is divided into three parts:

The first part summarizes a bibliographic study on the biological interests of pyrimidine, pyridazine and pyrimido-Pyridazine. It will also present the different theoretical methods for the synthesis of pyrimidine, pyridazine and pyrimido-Pyridazine and its chemical reactions.

The second part of this work is focused on the synthesis of pyrimido[4,5-d] pyridazine; from pyrimidine prepared by the Biginelli reaction. The reactions were followed by TLC and IR spectroscopy was implemented to establish the functional groups of the synthesized products.

The third chapter gathers the experimental protocols, the physicochemical characteristics and the IR spectrum of the synthesized compounds.

Key words:

Pyrimidine, Pyridazine, Pyrimido-Pyridazine, Multi-component reactions, Biginelli reaction.

مقدمة عامة

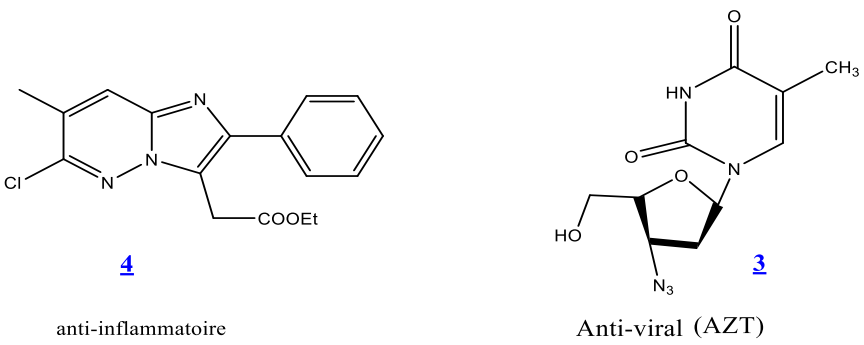
على مر السنين، جذبت المركبات الحلقية غير المتجانسة العديد من الاهتمام بسبب تطبيقاتها الواسعة في أبحاث الكيمياء الطبية والصيدلانية.

فالمركبات الحلقية غير المتجانسة هي مركبات تحتوي على عنصرين مختلفين على الأقل في ذرات الحلقة وتشمل الذرات الأكثر شيوعا النيتروجين، الأكسجين والكبريت؛ حيث كانت المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على النتروجين بارزة في الدراسات الأولية للكيمياء ويطلق عليها إسم القواعد النتروجينية أو مركبات الديازين [1]**.** هذه الأخيرة هي وحدة بناء العديد من المركبات الطبيعية ومن أبرزها البريميدين (*Pyrimidine*) والبيريدازين(*Pyridazine*) [2] .

البريميدين والبيريدازين لهما نفس الصيغة المجملة ($C_4H_4N_2$) ونفس الوزن الجزيئي (M=80.09) ولكن يختلفان في تموضع ذرات الأزوت، حيث البريميدين **1** (1.3-*diazine*) والبيريدازين **2** (1.2–*diazine*) (الشكل 1)[4،3] .

الشكل 1. بنية مركبي البريميدين*(pyrimidine)* والبيريدازين *(pyridazine)*

ولا يكمن الإختلاف فقط في تموضع ذرات الأزوت ، بل لكل منهما فعالية بيولوجية وعلاجية مختلفة ، ومن أهم الخصائص الدوائية التي تمتلكها هذه المركبات : مضادات حساسية ، مضادات التهاب، مسكنات الألآم ، مضادات السرطان و مضاد لارتفاع ضغط الدم [4–10] ؛ من بين هذه المركبات التي تملك فعالية بيولوجية مثلا مركب (AZT) **3** مضاد للفيروسات والمركب **4** مضادات للالتهاب (الشكل 2).



الشكل 2. بعض مركبات البريميدين والبيريدازين التي لها فعالية بيولوجية

شهدت كيمياء الإصطناع العضوي تحدي كبير في صناعة الأدوية والعقاقير الطبية من أجل إنتاج وتحضير هياكل جديدة بجودة عالية الفعالية العلاجية والمردود والتقليل من سميتها، حيث أخذ البريميدين (*pyrimidine*) و البيريدازين (*pyridazine*) إهتمام كبير من قبل مراكز البحث العلمي بسبب تشابه بعض الخصائص العلاجية لهما [1] ؛كما شهدت أيضا مركبات البريميدو- بيريدازين (*pyrimido-pyridazine*) نفس الإهتمام لما له من خصائص بيولوجية [11,12]، حيث هذا الأخير ناتج عن ارتباط حلقتي البيرميدين (*pyrimidine*) والبيريدازين (*pyridazine*) في عدة أشكال[13]، وهذا ما زاد إهتمام الكثير من الباحثين في دراسة إستراتيجيات التحضير من أجل توسيع مجالات إستعمالاتها في دراسة فعاليتها البيولوجية [14]، والهدف من هذا العمل الذي تم إنجازه في هذه المذكرة هو استغلال ناتج بيجينيلي [15] في تحضير مركبات البيريميدو-بيريدازين (*pyrimido-pyridazine*) .

سيتم تقديم هذه المذكرة في ثلاث فصول:

الفصل الأول يتضمن دراسة نظرية ملخصة لأهم طرق التحضير والتفاعلات الكيميائية لمركبات البيرميدين (*pyrimidine*)،البيريدازين (*pyridazine*) والبريميدو-بيريدازين (*pyrimido-pyridazine*)؛ ودراسة الفعالية البيولوجية لهذه المركبات .

أما الفصل الثاني فيشمل أهم طرق التحضير لمركبات البيرميدين عن طريق تفاعل بجينيلي "Biginelli reaction" وتحضير البيريميدو-بيريدازين (*pyrimido-pyridazine*) إنطلاقا من ناتج بجينيلي وأيضا الطريقة العملية المتبعة لتحضير مركب pyrimido*[4,5-d]pyridazine* .

وفي الفصل الثالث سيتم بإيجاز عرض البرتوكول التجريبي والخصائص الفيزيائية، الكيميائية والطيفية للمركبات المحضرة.

المراجع

[1] K. Alison Rinderspacher, *Six-Membered Ring Systems: Diazines and Benzo Derivatives*, vol. 29. Elsevier, **2017**.

[2] O. O. Ajani, J. T. Isaac, T. F. Owoeye, and A. A. Akinsiku, "Exploration of the chemistry and biological properties of pyrimidine as a privilege pharmacophore in therapeutics," *Int. J. Biol. Chem.*, vol. 9, no. 4, pp. 148–177, **2015**, doi: 10.3923/ijbc.2015.148.177.

[3] M. Asif, "Various Chemical and Biological Activities of Pyridazinone Derivatives," *Cent. Eur. J. Exp. Biol.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–19, **2017**.

[4] G. Vall-llosera *et al.*, "VUV photoionisation of free azabenzenes: Pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine and s-triazine," *Int. J. Mass Spectrom.*, vol. 275, no. 1–3, pp. 55–63, **2008**, doi: 10.1016/j.ijms.2008.05.019.

[5] M. Asif, "Some Recent Approaches of Biologically Active Substituted Pyridazine and Phthalazine Drugs," *Curr. Med. Chem.*, vol. 19, no. 18, pp. 2984–2991, **2012**, doi: 10.2174/092986712800672139.

[6] K. N. Mohana, B. N. Prasanna Kumar, and L. Mallesha, "Synthesis and biological activity of some pyrimidine derivatives," *Drug Invent. Today*, vol. 5, no. 3, pp. 216–222, **2013**, doi: 10.1016/j.dit.2013.08.004.

[7] B. Karami, S. Khodabakhshi, S. Akrami, and M. Farahi, "Regiospecific strategies for the synthesis of novel dihydropyrimidinones and pyrimidopyridazines catalyzed by molybdate sulfuric acid," *Tetrahedron Lett.*, vol. 55, no. 26, pp. 3581–3584, **2014**, doi: 10.1016/j.tetlet.2014.02.025.

[8] A. Sabt *et al.*, "Discovery of 3,6-disubstituted pyridazines as a novel class of anticancer agents targeting cyclin-dependent kinase 2: synthesis, biological evaluation and in silico insights," *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 35, no. 1, pp. 1616–1630, **2020**, doi: 10.1080/14756366.2020.1806259.

[9] N. A. Kheder, Y. N. Mabkhot, and A. M. Farag, "A convenient route to new pyrrolo[1,2-c]pyrimidone, thiazolo[3,4-c]pyrimidone and pyrimido[4,5-d]pyriadazine derivatives," *Heterocycles*, vol. 78, no. 4, pp. 937–946, **2009**, doi: 10.3987/COM-08-11562.

[10] M. V. De Rabat, "Synthèse, étude chimique et pharmacologique d 'une nouvelle série dérivée des pyridazin-," **2016**.

[11] V. Sharma, N. Chitranshi, and A. K. Agarwal, "Significance and Biological Importance of Pyrimidine in the Microbial World," *Int. J. Med. Chem.*, vol. **2014**, pp. 1–31, 2014, doi: 10.1155/2014/202784.

[12] A. Deeb and S. Mahgoub, "Pyridazine and its related compounds. Part 36. Synthesis and antimicrobial activity of some novel pyrimido[4′,5′:4,5]thieno[2,3-c]pyridazine derivatives," *Med. Chem. Res.*, vol. 23, no. 10, pp. 4559–4569, **2014**, doi: 10.1007/s00044-014-1011-3.

[13] J. Svete and B. Stanovnik, “Transformations of 3-aminopyridazines . Synthesis of 4-oxo-4 H -,” vol. 2002, no. viii, pp. 143–156, **2002**.

[14] L. R. Cerecedo *et al.*, “Single-Step Formation of Pyrimido[4,5-d]pyridazines by a Pyrimidine-Tetrazine Tandem Reaction,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 1, pp. 3594–3597, **2017**, doi: 10.1021/acs.orglett.6b01601.

[15] J. S. Sandhu, “Past , present and future of the Biginelli reaction : a critical perspective,” vol. 2012, no. i, pp. 66–133, **2012**.

الفصل الأول

الفعالية البيولوجية، طرق التحضير والتفاعلات الكيميائية

للبريميدين ، البيريدازين والبيريميدو-يريدازين

مقدمة

البيريميدو–بيريدازين مركب حلقي غير متجانس آزوتي يحتوي على أربعة ذرات آزوت، يعتبر من أهم المركبات الحلقية غير المتجانسة وذا أهمية كبيرة بسبب نشاطه البيولوجي الرائع، حيث يمتلك خصائص كيميائية وفعالية علاجية لفتت إنتباه الكثير من الباحثين ومن أبرزها مضاد فطريات، مضاد فيروسات، مضاد بكتيريا، مضاد للسل والاورام ....؛ يتكون هذا الأخير من حلقتي البريميدين والبيريدازين ولكل منهما فعالية بيولوجية مختلفة وذلك عائد لإختلاف تموضع ذرات الآزوت في الحلقة . تدخل هذه القواعد الآزوتية في تركيبة العديد من المركبات الطبيعية وأيضا تتواجد في العديد من الأدوية، حيث كل منهم يمتلك فعالية بيولوجية ودوائية مختلفة عن الأخرى.

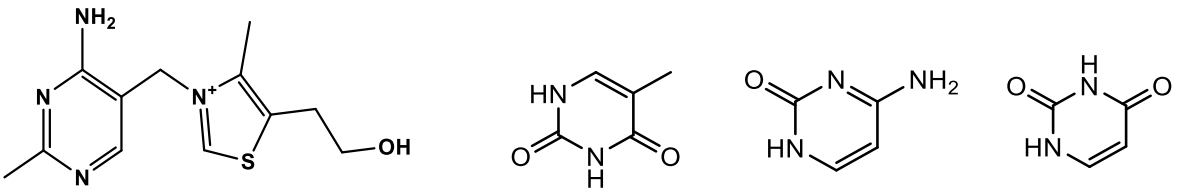
في هذا الفصل سيتم دراسة الفعالية البيولوجية لهذه المركبات، كما سيتم أيضا التعرف على أهم طرق التحضير والتفاعلات الكيميائية لهم.

I. الفعالية البيولوجية (Biological Activities)

I .1. البيرميدين (Pyrimidine)

البيرميدين (*1,3-diazine*) هو مركب حلقي غير متجانس، يتواجد بكثرة في المركبات الطبيعية من أهمهما القواعد الآزوتية مثل اليوراسيل ، التايمين و الغوانين المشكلة للأحماض النووية ADN, ARN و فيتامين B_1 (الشكل3).

أيضا يتواجد في تركيبة المكونات الأساسية للعديد من المركبات الدوائية ومستحضرات التجميل [1، 2].

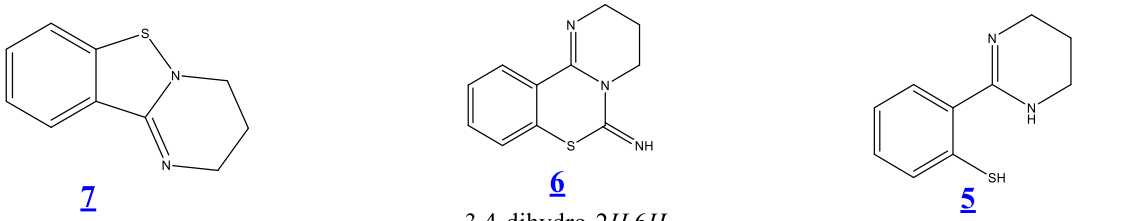


الشكل 3. بنية القواعد البريمدينية وفيتامين B1

أثبتت العديد من الدراسات أن البريميدين من أهم المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تملك فعالية بيولوجية ومن أبرزها : مضاد للسل، مضاد للفطريات ،مضاد للسرطان، مضاد للأورام، مسكن للآلام ومضاد للالتهاب، مضاد للصفائح، مثبط للجهاز العصبي، مضاد لفيروس نقص المناعة البشرية [3– 10] .

I–1.1. فعالية مضاد لفيروس نقص المناعة البشرية (Anti -HIV activity)

HIV-1 هو فيروس يهاجم الجهاز المناعي البشري حيث أظهرت المركبات 5 و 6 التي تشمل البريميدين في تركيبتها فعالية قوية مثبطة للفيروس HIV-1 عند التركيز الفعال.، كما أظهر المركب *isothiazolo* التحول الكيميائي الذي تم تحقيقه لاحقا لإنتاج المركب 7 تم الكشف عنه باعتباره عنصرًا نشطًا لمكافحة فيروس نقص المناعة البشرية (الشكل 4) [1] .



7
3,4-dihydro-2H-benzo
[4,5]isothiazolo[2,3-a]pyrimidine

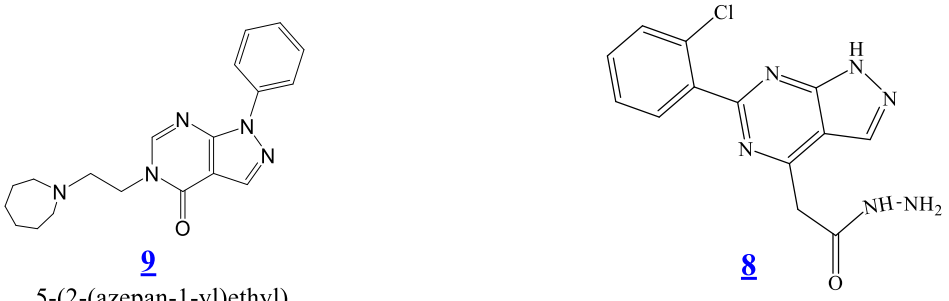
6
3,4-dihydro-2*H*,6*H*
-benzo[*e*]pyrimido[1,2-*c*][1,3]
thiazin-6-imine

5
2-(2-mercaptophenyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyrimidine

الشكل 4. بنية بعض مركبات البريميدين المضادة لـ HIV-1

I–1.2. فعالية مسكن للآلام ومضاد للالتهاب (Analgesic and anti-inflammatory activity)

يملك البريميدين خصائص مسكن جيد و مضاد للإلتهابات و أثبتت فعاليته في علاج آلام الأعصاب، حيث أظهر المركب 8 نشاط جيد مسكن للآلام؛ و المركب 9 أظهر فعالية مضاد للإلتهاب (الشكل5)، حيث لايزال يتم تطوير هذه الأدوية إلى تكوين عقار مضاد للإلتهاب/مسكن ألم مع التقليل في الأثار الجانبية [3].



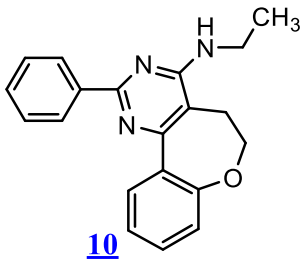
9
5-(2-(azepan-1-yl)ethyl)
-1-phenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo
[3,4-*d*]pyrimidin-4-one

8
2-(6-(2-chlorophenyl)-1*H*-
pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-
yl)acetohydrazide

الشكل 5. بنية مركبات البريميدين ذات الفعالية مسكن للآلام ومضاد للإلتهاب

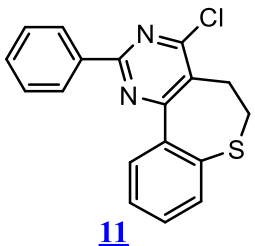
I–1.3. فعالية مضاد للصفائح (Antiplatelet activity)

الأدوية الحالية المضادة للصفائح الدموية مهمة للوقاية من المتلازمات الحادة وعلاجها، حيث تعتبر المركبات التي تحتوي على حلقة البريميدين من أبرزها، من بينها المركبات 10 و11 أظهرت فعالية مضادة للصفائح ذات فعالية أعلى من الأسبرين (الشكل6) [6] .



10

N-ethyl-2-phenyl-5,6-dihydrobenzo
[2,3]oxepino[4,5-*d*]pyrimidin-4-amine



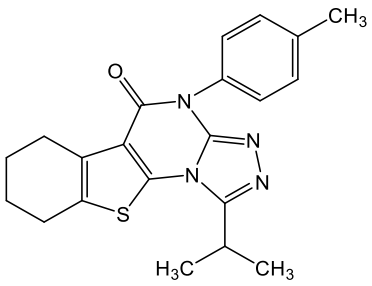
11

4-chloro-2-phenyl-5,6-dihydrobenzo
[2,3]thiepino[4,5-*d*]pyrimidine

الشكل 6. بنية مركبات البريميدين المضادة للصفائح

I–1–4. فعالية مثبط للجهاز العصبي المركزي (Central nervous system depressant activity)

القلق المزمن والصرع من الإضطرابات الشائعة والخطيرة في الجهاز العصبي المركزي، تعتبر العوامل المثبطة للجهاز العصبي المركزي فئة مهمة من الأدوية وهي مفيدة في علاج القلق والاضطرابات، حيث تم فحص سلسلة من البريميدين للكشف عن مثبطات الجهاز المركزي من بينها المركب **12** الذي اظهر نشاطا مثبطا للجهاز العصبي المركزي[6] (الشكل7) .



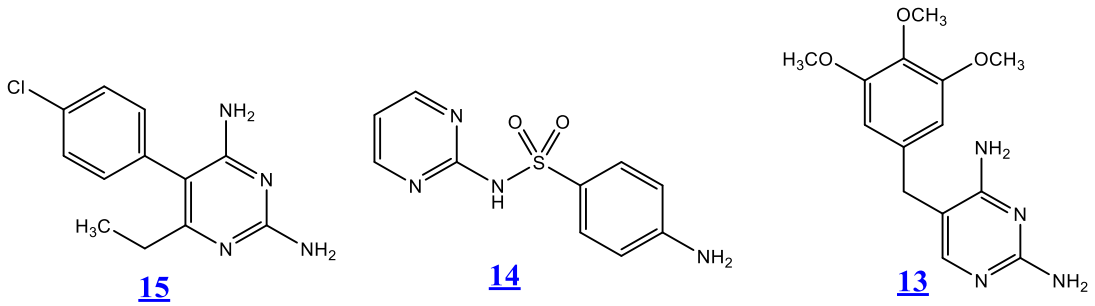
12

1-isopropyl-4-(*p*-tolyl)-6,7,8,9-
tetrahydrobenzo[4,5]thieno[3,2-*e*]
[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-one

الشكل 7. بنية البريميدين ذو الفعالية المثبطة للجهاز العصبي المركزي

I–1–5. فعالية مضاد للملاريا (Antimalarial activity)

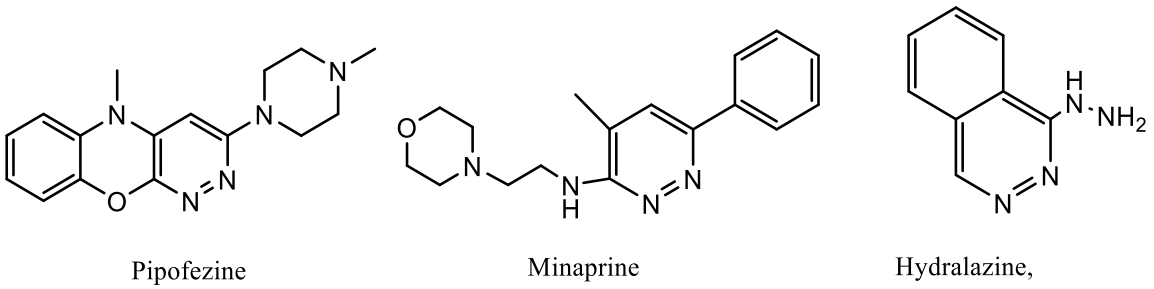
تشمل الأدوية المضادة للملاريا القائمة على البريميدين والمتوفرة في السوق مثل السلفاديازين والبيريميثامين، حيث تم تطوير المزيد من الجهود في أبحاث الأدوية المضادة للملاريا بسبب مشكلة مقاومة الأدوية (الشكل8) [3], [10–14] .



الشكل 8. بنية مركبات البيرميدين ذات الفعالية المضادة للملاريا

I–2. البيريدازين (Pyridazine)

البيريدازين *(1,2-diazine)* هو مركب حلقي غير متجانس يتواجد في العديد من المركبات الطبيعية ، ويعتبر نواة للعديد من المركبات التي تمتلك فعالية بيولوجية ودوائية من بينها *Minaprine*، *Hydralazine*، *Hydralazine* (الشكل9) **.**[18–15]

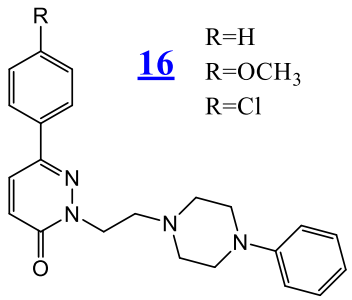


الشكل 9. بنية بعض مركبات البيريدازين الدوائية

أثبتت العديد من الدراسات أن للبيريداين فعالية بيولوجية وأهمية دوائية كبيرة، ويتوزع هذا على مجال واسع في المنتجات النشطة بيولوجيا منها مضاد للفيروسات، مضاد للالتهابات، مضاد للسل...، نذكر بعض الأمثلة للفعالية البيولوجية للمركبات التي تحتوي على حلقة البيريدازين [18– 23] .

I–2–1. فعالية مضادة للبكتيريا (Anti-bacterial activity)

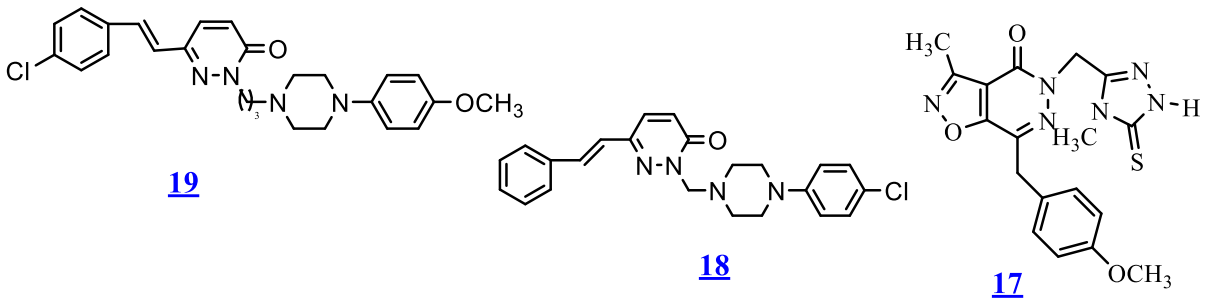
في الآونة الأخيرة تم تصنيع مشتقات البيريدازينون الجديدة التي تحتوي على الثيمول، وتم تقييم نشاطها المضاد للبكتيريا، حيث أظهرت المركبات نشاطا جيدا مضاد للفطريات والميكروبات (الشكل 10).



الشكل 10. بنية البيريدازين المضاد للبكتيريا

I–2–2. فعالية مضادة للإلتهابات (Anti-inflammatory activity)

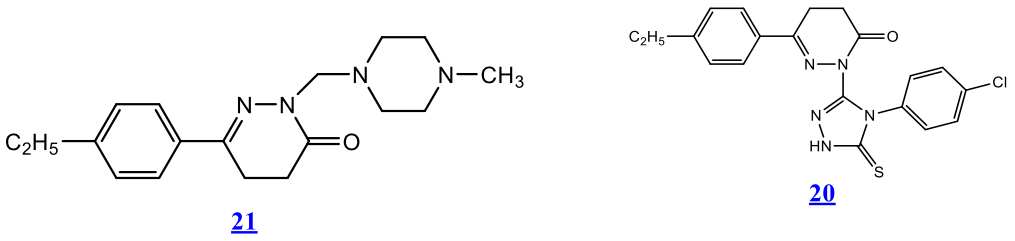
أخذ البيريدازين الكثير من الإهتمام بسبب نشاطه الكبير المضاد للإلتهابات، حيث أظهر المركب **17** نشاطا جيدا مضاد للالتهاب عن طريق تثبيط أنزيمات *COX-2*. وفي دراسة جديدة أظهر المركبان **18** و **19** نشاط قوي مضاد للالتهابات متفوق على الاندوميتاسين *"l'indométhacine"* مع إنخفاض شديد للتقرح، بالنسبة لاختبار في المختبر(الشكل 11).



الشكل11. بينة مركبات البيريدازين ذات فعالية مضادة للإلتهاب

I–2–3. فعالية مخفضة للضغط (Anti -hypertensive Activity)

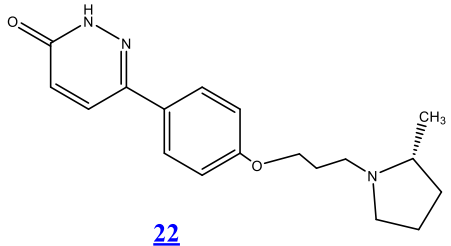
تم صناعة سلسة جديدة من مشتقات *6-phényl-2-méthyl-4,5- dihydropyridin-3(2H)-one* وفقا لطريقة *Mannich* ، بحيث تم تقييم المركبات النهائية وأثبتت أن لها فعالية بيولوجية خافضة للضغط بطريقة غير جراحية ، من بينها المركب **20** له نشاطا جيدا و أيضا المركب **21** له فعالية خافضة للضغط يمكن مقارنته مع البروبانولول (الشكل 12).



الشكل 12. بنية مركبات البيريدازين التي لها فعالية خافضة للضغط

I–2–4. مستقبلات الهيستامين H_3 (Histamine H_3 receptor)

في السنوات الأخيرة، اقترحت العديد من الدراسات فئة جديدة من البيريدازين 3–أون، من بين المركبات التي تم تصنيعها 22 (الشكل 13) تم دراسة فعاليته البيولوجية وأثبتت أنه مضاد قوي لمستقبلات الهيستامين H_3 .



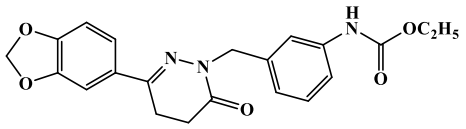
22

الشكل 13. بنية مستقبل الهيستامين H_3

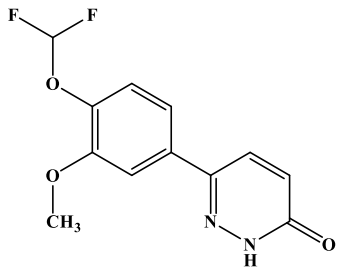
I–2–5. مثبطات الفسفوديستر (Phosphodiesterase inhibitors)

مثبطات الفسفوديستر هي مادة تمنع عمل واحد أو أكثر من أنزيمات الفسفوديستر *(PDE)*، وبالتالي يمنع تعطيل النواقل الثانوية داخل الخلايا الادونيزين أحادي الفوسفات *(AMPc)* وغوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي (GMPc). الفسفوديستر هي عائلة من الأنزيمات المعدنية تنقسم الى احدى عشرة عائلة فرعي *(PDE1 ... PDE11)* مصنفة وفقا للجينات التي يتم إنتاجها وخصائصها البيوكيميائية، وكذلك من حساسيتهم للتثبيط واسطة العوامل العلاجية.

النوع 4 من مثبطات الفسفوديستر *PDE4* هو انزيم خاص بالتحلل المائي *(AMPc)* على المستوى الخلوي يتم توزيع *PDE4* بشكل أساسي في الدماغ، والخلايا المسببة للالتهابات و أنسجة القلب و الأوعية الدموية وكذلك العضلات الملساء في الشعب الهوائية، من بين مشتقات البيريدازين يعتبر *la zardaverine* المركب 23 مثبطا لـ *PDE4*، حيث أظهر تأثير موضع قصبي مثير للإهتمام لكن تم إيقاف هذا المركب لتصريح التسويق به بسبب التأثيرات الكبيرة الغير مرغوب فيها ، في حين أظهر المركب 24 نشاطا مثبطاً إنتقائي أفضل من *IBMX* (مثبط غير إنتقائي)(الشكل 14) [18]، [24–26].



24

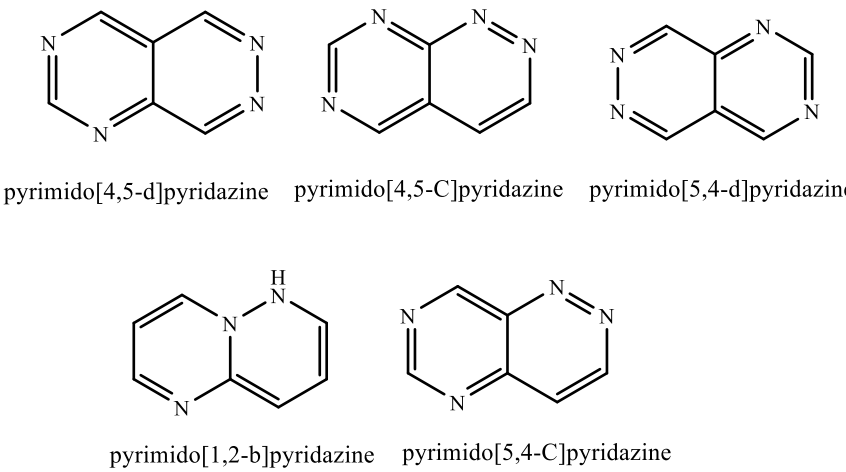


23

الشكل 14. بنية مثبطات الفسفوديستر*(PDE)*

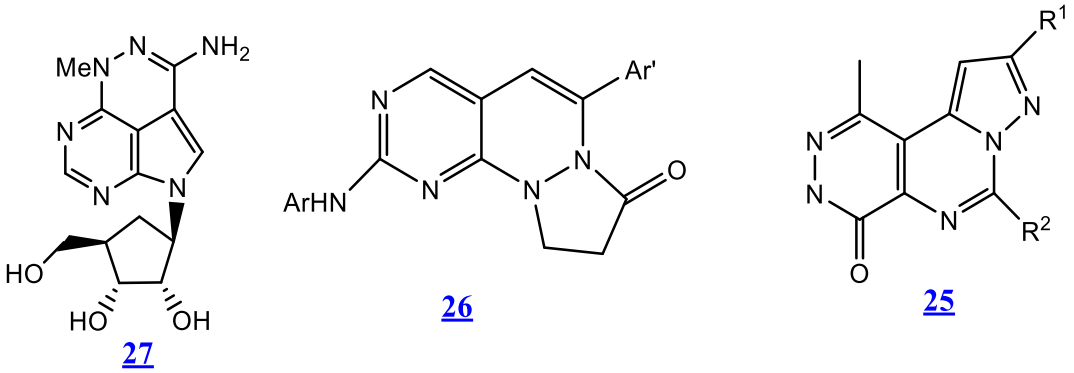
I–3. البيريميدو–بيريدازين *Pyrimidopyridazines*

يتكون مركب البيريميدو–بيريدازين من حلقتي البريميدين والبيريدازين حيث تتواجد في عدة أشكال وذلك عائد الى الإرتباط بين الحلقتين كما هو موضح في (الشكل15) [27، 28].



الشكل 15. بنية مركبات البيريميدو– بيريدازين

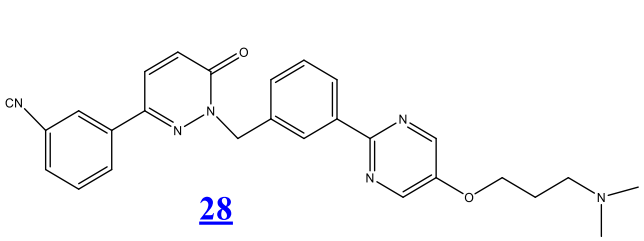
البيريميدو–بيريدازين له أهمية كبيرة بسبب نشاطه البيولوجي، حيث يمتلك فعالية دوائية وعلاجية مهمة من أهمها مضاد فطريات، مضاد بكتيريا، مضاد للفيروسات، مدرات البول[29] ؛ من بين الأهمية البيولوجية لهذه المركبات نذكر منها فعاليتها كمثبطات إنتقائية لـ *PDE-5* (مثبطات الفسفودياستر) 25 وبروتين الكيناز للخلايا اللمفاوية 26 كما أظهر المركب 27 أن له فعالية علاجية مضادة للسرطان (الشكل16) [9]، [28]، [30– 35] .



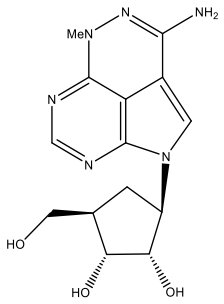
الشكل 16. بنية مركبات البيريميدو– بيريدازين التي تمتلك فعالية بيولوجية

I–3–1. فعالية مضادة للسرطان (Anticancer activity)

في بعض الدراسات الحديثة لصناعة مشتقات البيريدازينون ، أظهر المركب **28** نشاطا ممتازا في المختبر قوي وانتقائي مضادا للسرطان (الشكل17)، حيث وجد أن له نصف عمر طويل بعد تناوله وفعالية مضادة للأورام و جيدة في الجسم الحي بجرعات منخفضة [24] وأظهر المركب **29** أيضا فعالية مضادة للسرطان .



28

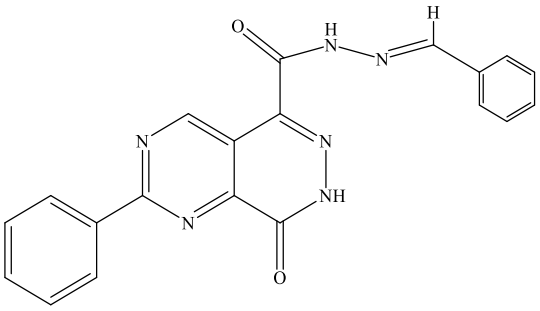


29

الشكل 17. بنية البريميدو–بيريدازين ذو الفعالية المضادة للسرطان

I–3–2. فعالية مضاد للفطريات (Antifungal activity)

تم دراسة جديدة لمركبات البيريميدو–بيريدازين وأظهرت النتائج نشاطا مضادا للفطريات في المختبر حيث أظهرت هذه المركبات نشاطا ضد *P. brasiliensis* ، كان المركب **30** هو الأكثر نشاطا في هذه السلسلة أفضل من الادوية القياسية الامتروفيسين وايتراكونازول (الشكل 18)[32] .



30

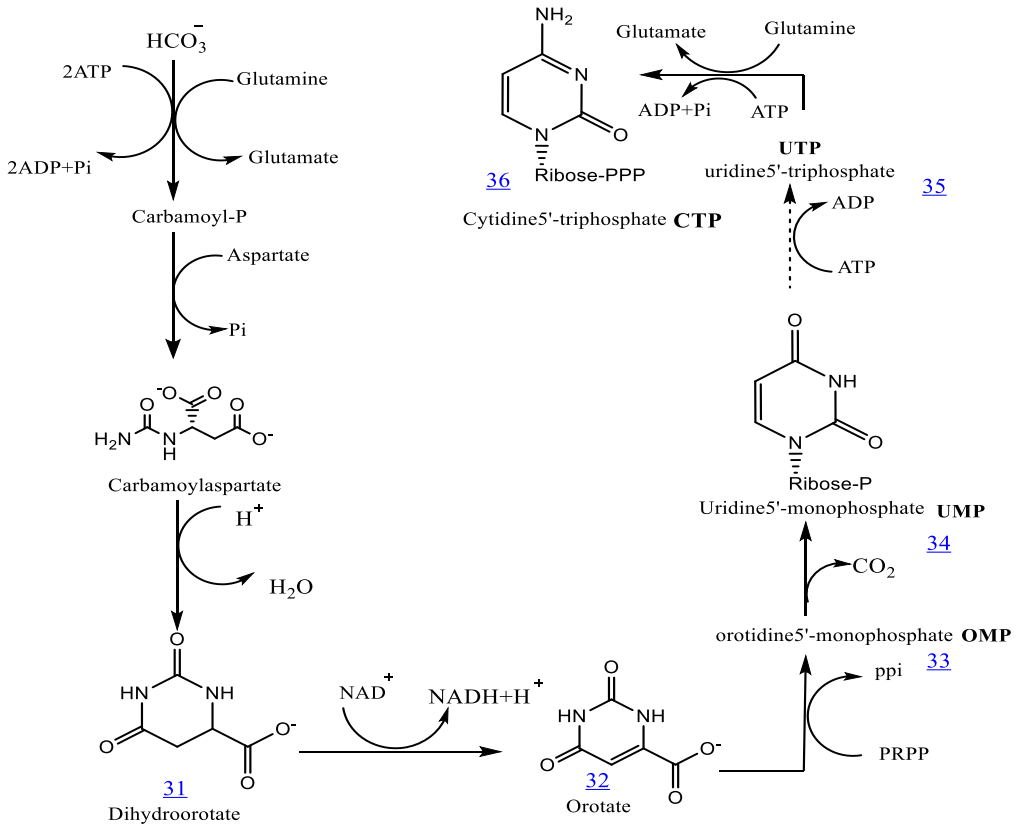
الشكل18. بنية البريميدو–بيريدازين ذو الفعالية المضادة للفطريات

II– طرق التحضير (Synthesis methods)

II–1. تحضيرالبريميدين (Synthesis Of Pyrimidines)

II–1–1. التصنيع الحيوي (Pyrimidine biosynthesis)

يتم تصنيع البريميدين بشكل طبيعي في معظم الكائنات الحية الدقيقة في المتيكوندري ؛ ويتم هذا وفق مسار واحد يتم تحفيزه بواسطة متعدد الأنزيم. يتم تشكيل فوسفات الكربامويل وذلك بتفاعل مجموعة الفوسفات لجزيء الـ *ATP* مع البيكربونات، ثم يتم تشكيل حمض الأورتيك من حمض الأسبرتيك مع فوسفات الكربامويل؛ وتعد هذه الخطوة الرئيسية لتشكيل البريميدين. بعد ذلك يتم ربط حمض الأورتيك الذي يحتوي على نواة البريميدين مع ريبوز5–فوسفات لإعطاء *OMP* **33**، والذي يؤدي بعد ذلك إلى تكوين *UMP* **34** بوسطة نزع مجموعة الكربوكسيل ؛وبنفس الطريقة إلى أن يتم تشكيل *CTP* **36** (المخطط 1) [36– 38].

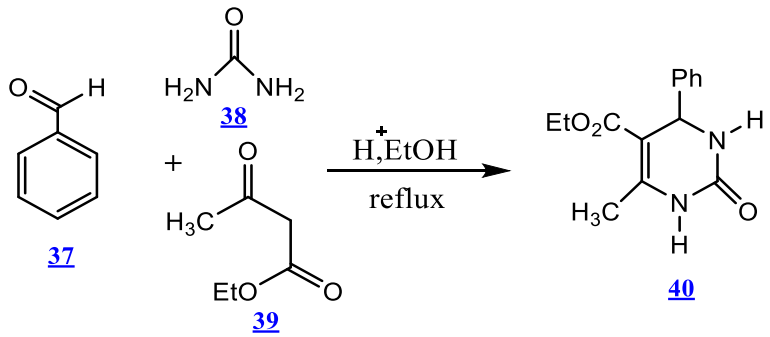


المخطط1. التصنيع الحيوي للبريميدين [36– 38]

II–1–2. التصنيع الكيميائي

II–1–2–1. عن طريق تفاعل بيجينيلي (By Biginelli reaction)

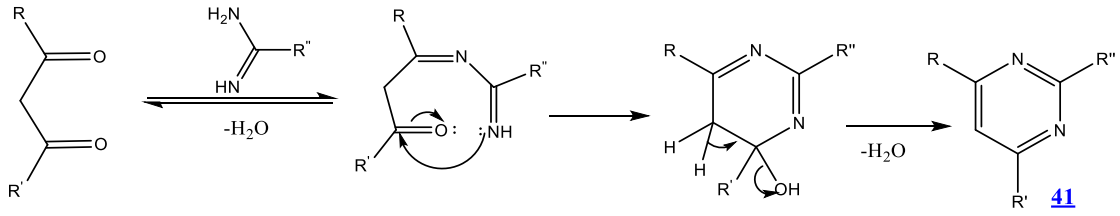
يتم تصنيع مشتقات البريميدين عن طريق تفاعل متعدد المركبات وفقا لبيجينيلي، وتستخدم على نطاق واسع في صناعة الأدوية. حيث يتم وضع البيزالدهيد **37** مع اليوريا **38** وأسيتوأسيتات الإيثيل **39** في وعاء، بالتسخين في وجود الإيثانول يتم تشكيل *dihydro pyrimidines (DHPM)* **40**، هذا التفاعل لا يتم إلا في وجود محفز حمضي مثل أحماض برونشتد او أحماض لويس مثل ثلاثي فلوريد البورون (المخطط 2) [39] .



المخطط 2. تحضير البريميدين عن طريق تفاعل بيجينيلي

I–1–2–2. إنطلاقا من مركبات الكربونيل (1,3–dicarbonylés)

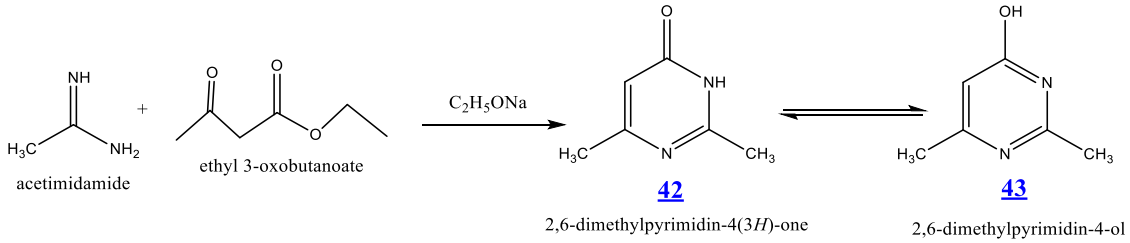
يتم تحضير البريميدين وفقا لطريقة *Pinner* انطلاقا من *1,3-dicétones* في وجود الأميدين وهذا التفاعل يتم في غالب الأحيان في وسط قاعدي كما هو موضح في (المخطط 3) [14].



المخطط 3. تحضير البريميدين انطلاقا من *1,3-dicarbonylés*

II–1–2–3. انطلاقا من الأميدين عن طريق الإضافة الحلقية (Synthesis via [3+3] cycloaddition)

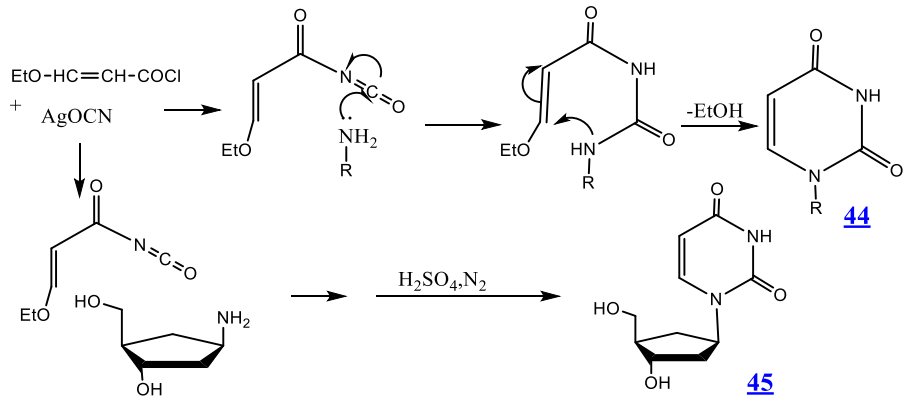
يتفاعل مركب الاميدين مع مركب ثلاثي الكربون " اسيتوأسيتات الايثيل" في وجود ايثوكسي الصوديوم كمحفز لتشكيل *2,6-dimethylpyrimidin-4-ol* **43** ، كما هو موضح في(المخطط 4) [12].



المخطط 4. تحضير البريميدين عن طريق الإضافة الحلقية

II–1–2–4. إنطلاقا من مركبات (*3-éthoxyacryloyl isocyanate*) مع أمين أولي

إضافة الأمين الاولي الى مجموعة *isocyanate* ينتج اليوريا، ثم يتم تشكيل حلقة البريميدين بالتفاعل الداخلي للجزيء ونزع جزيء الايثانول **44** (المخطط 5)، بهذه الطريقة يتم تحضير اليوراسيل **45** حيث تستخدم هذه الطريقة أيضا على نطاق واسع لتحضير النيكليوزيدات ونظائرها الكربوكسيلية في تكوين المركبات المضادة للفيروسات [14].

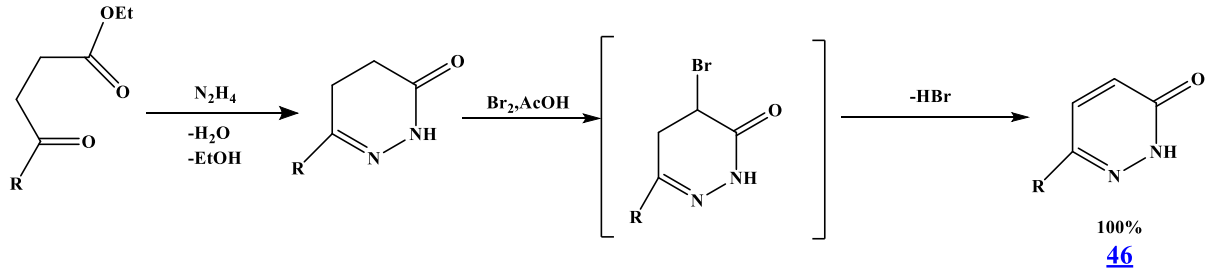


المخطط 5. تحضير البريميدين انطلاقا من *3-éthoxyacryloyl isocyanate*

II–2. تحضير البيريدازين (Synthesis Of pyridazine)

II–2–1. انطلاقا من مركبات (1,4-dicarbonylés)

تتفاعل المركبات المشبعة مثل *1,4-dicarbonylés* مع الهيدرازين، وذلك في وجود حمض معدني *لإعطاء 1,4-dihyropyridazine*، ثم يتم أكسدته بواسطة البروم في حمض الأستيك **46** كما هو موضح في (المخطط 6)، ويمكن أيضا أن يؤدي هذا التفاعل إلى تشكيل مشتقات *N-aminopyrrole* [26].

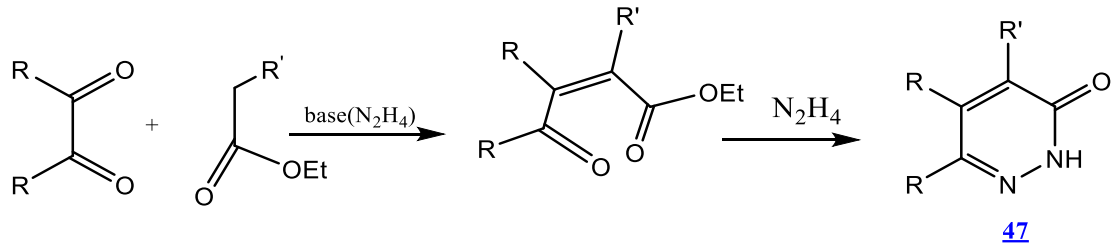


46

المخطط 6. تحضير البيريدازين انطلاقا من مركبات*1,4-dicarbonylés*

II–2–2. إنطلاقا من مركبات (1,2-dicétones)

وهذه الطريقة هي طريقة *Schmidt-Druey*، يتفاعل *1,2-dicétones* مع الاستر في وسط قاعدي، حيث تتكاثف لإعطاء ميثيلن في الموقع α للوظيفة، وفي وجود الهيدرازين يتم تشكيل البيريدازين **47** (المخطط 7) [18].

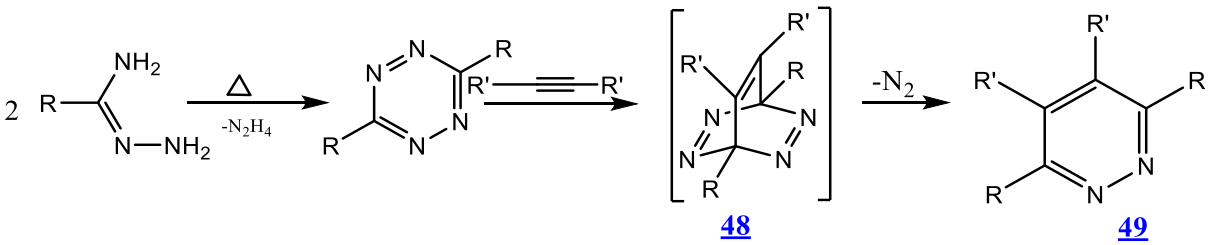


47

المخطط 7. تحضير البيريدازين انطلاقا من *1,2-dicétones*

II–2–3. إنطلاقا من مركبات(*1,2,4,5-tétrazine*) مع الإضافة الحلقية للألسين

1,2,4,5-tétrazine يمكن تحضيرها إنطلاقا من أميدواهيدرازون وذلك بالتسخين ثم بعد ذلك يتم تشكيل الهيدرازين والنتريل ، تتم الإضافة الحلقية بوجود الألسين بسهولة في الموقعين 3و6 لحلقة *tétrazine* **48** ،ويتم حذف جزيء النتروجين لتشكيل البيريدازين **49** (المخطط 8) [25].

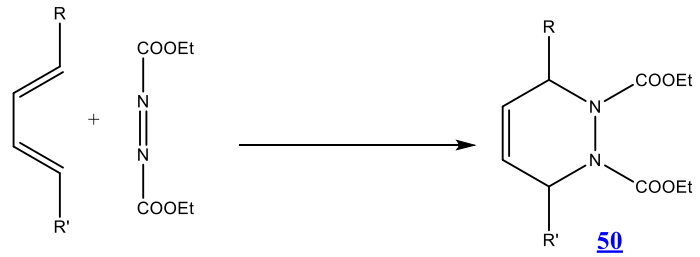


48 49

المخطط 8. تحضير البيريدازين انطلاقا من *1,2,4,5-tétrazine*

II–2–4. إنطلاقا من مركبات(*1,3-diènes*)

وفقا لتفاعل *Diels-Alder* ، في وجود *1,3-diènes* والأزوديكربوكسيلات تتم الإضافة الحلقية [4+2] ويتشكل *Tetrahydroyridazine* **50** (المخطط 9)[14].

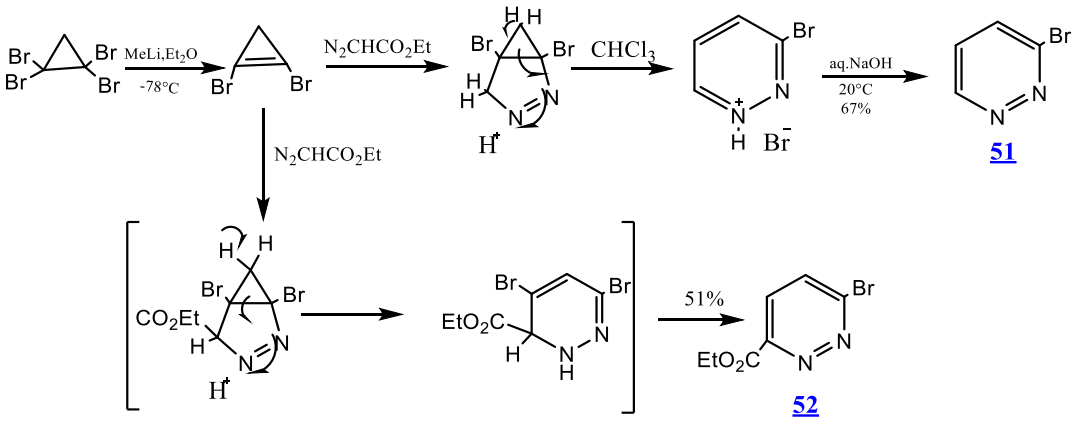


50

المخطط 9. تحضير البريميدين انطلاقا من *1,3-diènes*

II–5–2. إنطلاقا من مركبات حلقي البروبان (*cyclopropene*)

في البداية ، ذكر *Al Dulayymi* أن تفاعل *1,2-dibromocyclopropene* الناتج عن معالجة رباعي البرومو لحلقي البروبان مع ميثيل الليثيوم عند 78°C- عند إضافة $N_2CH_2CO_2Et$ ، تتم الإضافة الحلقية [2+3] وتعطي البيرازولين مستقر ، ثم بعد ذلك تتم إعادة الترتيب في وجود الكلوروفورم ينتج عنه ملح في وسط قاعدي ودرجة حرارة الغرفة يتم تشكيل البيريدازين **51** في خمس دقائق ، ومن ناحية أخرى يتم تشكيل البيرازولين الغير مستقر والذي يخضع لإعادة ترتيب سريعة تتم في حالة انتقالية لتشكيل البيريدازين **52** بمردود 51% (المخطط 10)[40] .

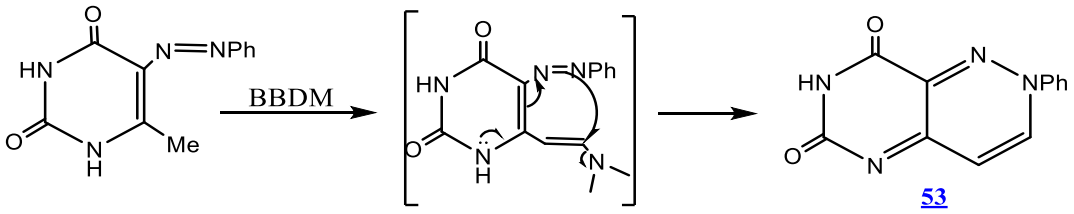


المخطط 10. تحضير البيريدازين انطلاقا من مركب حلقي البروبان

II–3. طرق التحضير البيريميدو–بيريدازين (Synthesis of pyrimidopyridazines)

II–3–1. انطلاقا من مركبات البريميدين

تتم معالجة 6–ميثيل5–فينيل آزايوراسيل بكاشف *(t-butoxybis (dimethylamino) methane) BBDM* في وجود *DMF* وإعطاء البريميدوبريدازين **53** كما هو موضح في (المخطط 11) [27].

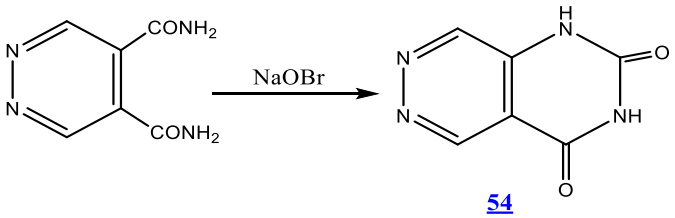


53

المخطط 11. تحضير البيريميدو–بيريدازين انطلاقا من حلقة البيرميدين

II–3–2. إنطلاقا من مركبات البيريدازين

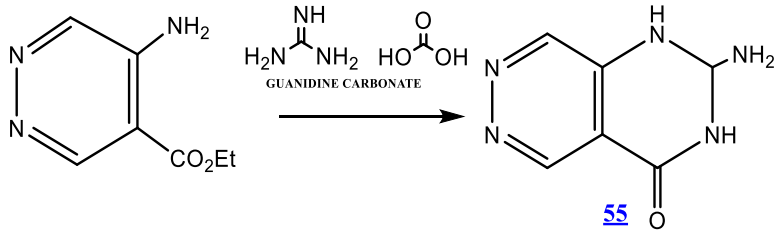
يتم تحضير معظم مركبات البيريميدو–بيريدازين إنطلاقا من البيريدازين كمادة أولية لها مستبدلين في الموقع 4 و 5 ثنائي كربوكسي الأميد، حيث في وجود *NaOBr* يتم التفاعل حسب هوفمان **54** (المخطط 12) .



54

المخطط 12. تحضير البيريميدو–بيريدازين انطلاقا من البيريدازين (تفاعل هوفمان)

ويمكن أيضا الإنطلاق من مركب 5–أمينو بيريدازين 4–كربوكسيلات وذلك بخطوة واحدة في وجود كربونات الغوانيدين **55** (المخطط 13).

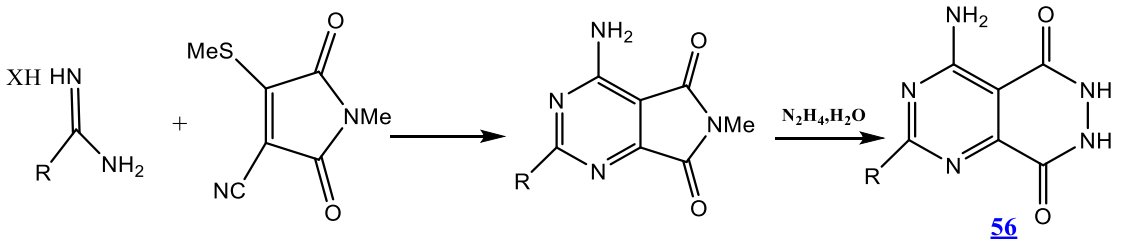


55

المخطط 13. تحضير البيريميدو–بيريدازين انطلاقا من مركب البيريدازين في وجود الغوانيدين

II–3–3. إنطلاقا من مركبات البيرول

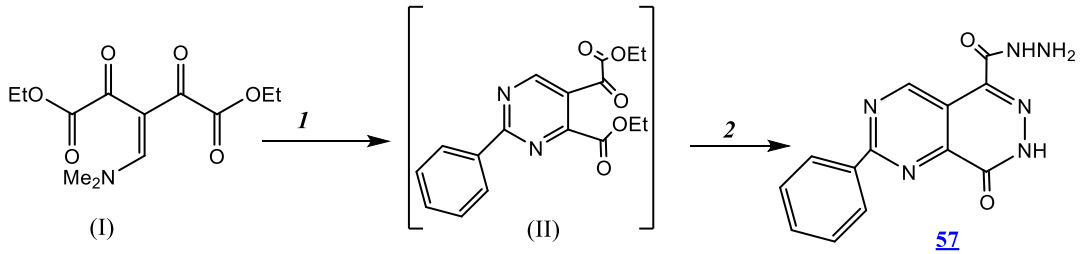
تمت مناقشة مجموعة من الطرق لتحضير *Pyrimido[4,5-d] pyridazine* إنطلاقا من البيرول مع الإيميد ، وتشمل تتحلل الهيدرازين حيث يتم تشكيل الحلقة في خطوتين **56** كما هو موضح في(المخطط14) [28] .



المخطط 14. تحضير البريميدو–بيريدازين انطلاقا من مركبات البيرول

II–3–4. انطلاقا من *β –enamino diketone*

يتم تصنيع البيريميدو–بيريدازين من التكثيف الحلقي ل *β -enamino diketone* (**I**) مع البينزاميد هيدراكلوريد ، ثم بعد ذلك تتم معالجة الناتج (**II**) بالهيدرازين **57** كما هو موضح في(المخطط15) (هذه الطريقة لا تزال قيد العمل)[18] .



1. benzamidine hyrochloride, EtOH, reflux, 24h
2. NH_2NH_2,H_2O, reflux,8h

المخطط 15. تحضير البريميدو–بيريدازين انطلاقا من *β -enamino diketone*

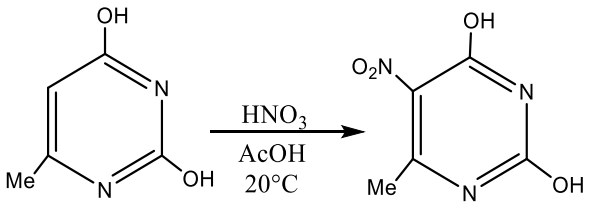
III– التفاعلات الكيميائية (Chemical Reactions)

III–1. تفاعلات البريميدين(Reactions of pyrimidine)

III–1–1 تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي (Electrophilic substitution reactions)

جزيئة البريميدين ضعيفة تجاه الكواشف الإلكتروفيلية ولا يتم الإستبدال الإلكتروفيلي إلا في وجود مجموعتين مانحة للإلكترونات من بينها [12][14].

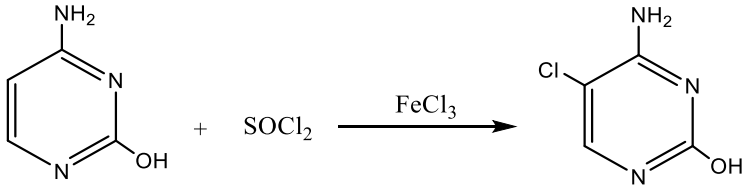
- النيترة **(Nitration)**



58

المخطط 16. تفاعل النيترة على جزيئة البريميدين

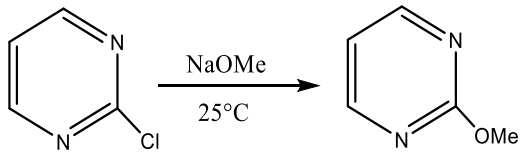
- الهلجنة **(Halogenation)**



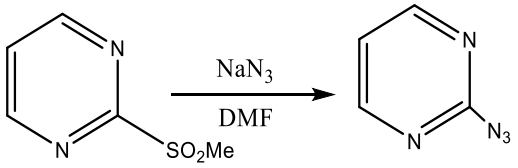
59

المخطط 17. تفاعل الهلجنة على جزيئة البريميدين

III–1–2. تفاعلات الاستبدال النيكليوفيلي **(Nucleophilic substitution reactions)**



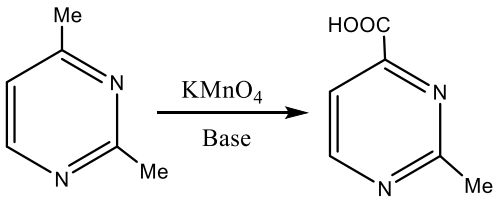
60



61

المخطط 18. تفاعل الاستبدال النيكليوفيلي على جزيئة البريميدين

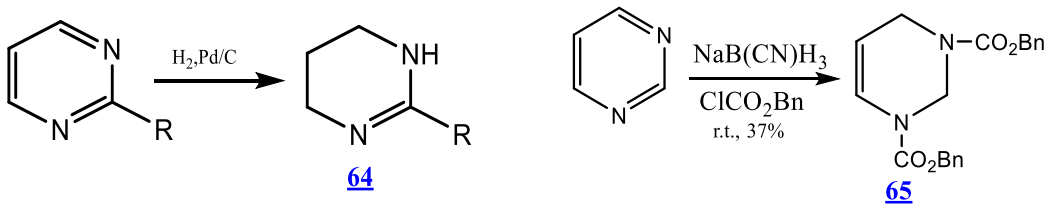
III –1–3. الأكسدة [14] **(Oxidation)**



62

المخطط 19. تفاعل الأكسدة على جزيئة البريميدين

III–1–3. الإرجاع [12] (Reduction)

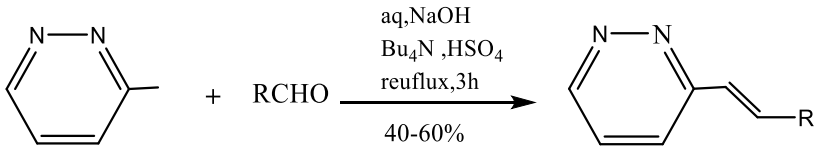


المخطط 20. تفاعل الارجاع على جزيئة البريميدين

III–2. تفاعلات البريدازين (Reactions of Pyridazine)

III–2–1. تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي (Electrophilic substitution reactions)

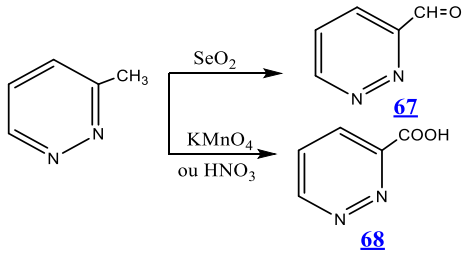
- الأكلة [25] (Alkylation)



المخطط 21. تفاعل الإستبدال الإلكتروفيلي على جزيئة البيريدازين

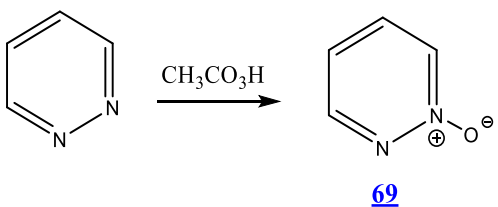
III–2–2. الأكسدة (Oxidation)

- على ذرة الكربون[14] (Oxidation at carbon)



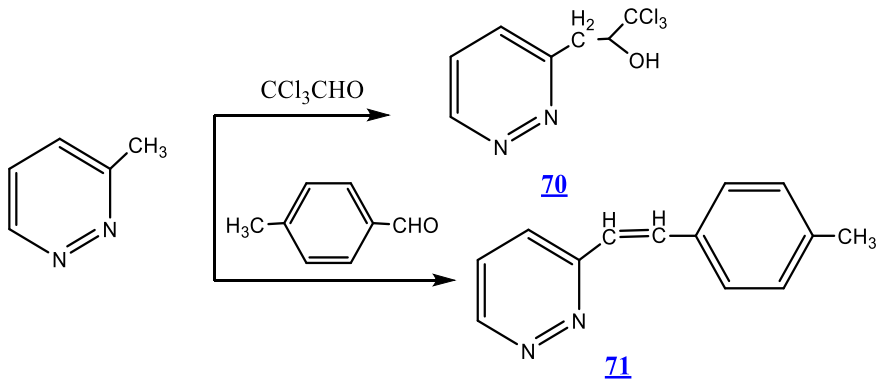
المخطط 22. تفاعل الأكسدة على ذرة الكربون للبيريدازين

- على ذرة الأزوت[25] (Oxidation at nitrogen)



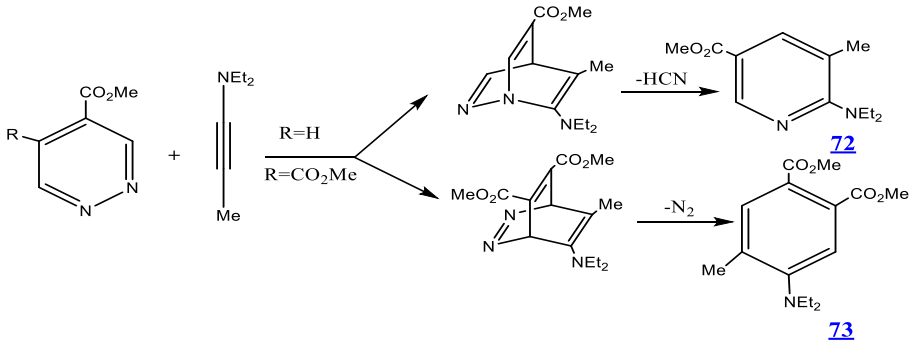
المخطط 23. تفاعل الأكسدة على ذرة الازوت للبيريدازين

III–2–3. تفاعلات التكثيف [14] (Reaction Condensation)



المخطط 24. تفاعلات التكثيف للبيريدازين

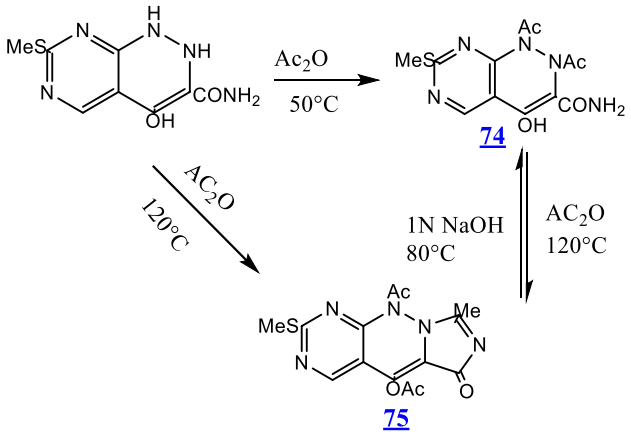
III–2–4. الإضافة الحلقية [14] [4+2] (Cycloadditive)



المخطط 25. تفاعلات الإضافة الحلقية للبيريدازين

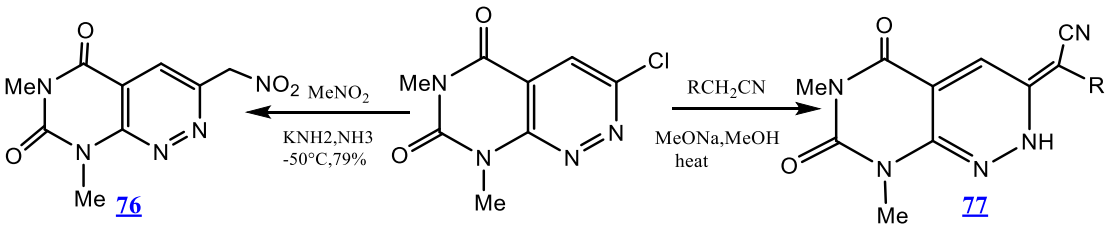
III–3. البريميدو–بيريدازين (Reactions of PyrimidoPyridazines)

III–3–1. تفاعلات الإستبدال الإلكتروفيلي [27] (Electrophilic substitution reactions)



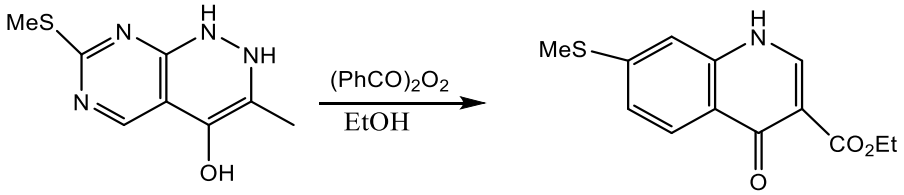
المخطط 26. تفاعل الإستبدال الإلكتروفيلي على مركب البيريميدو–بيريدازين

III–3–2. تفاعلات الاستبدال النيكليوفيلي [28] (Nucleophilic substitution reactions)



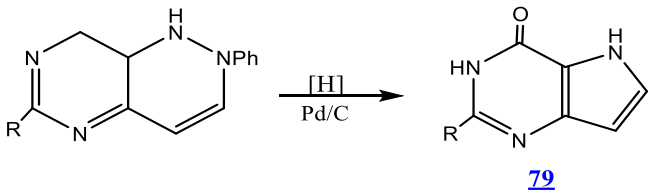
المخطط 27. تفاعل الإستبدال النيكليوفيلي على مركب البيريميدو–بيريدازين

III–3–3. الأكسدة [27] (Oxidation)



المخطط 28. تفاعل الأكسدة على مركب البيريميدو–بيريدازين

III–3–4. الإرجاع [28] (Reduction)



المخطط 29. تفاعل الإرجاع على مركب البيريميدو–بيريدازين

خلاصة

تم في هذا الفصل دراسة نظرية ملخصة لأهم طرق التحضير والخصائص الكيميائية للبريميدين والبيريدازين و البيريميدو–بيريدازين ، وتم التعرف على أهم التفاعلات الكيميائية لهم ، حيث تعد هذه المركبات من أبرز المركبات الحلقية غير المتجانسة الداخلة في تركيبة العديد من الأدوية و المركبات الطبيعية ومستحضرات التجميل .

وتم التعرف أيضا في هذا الفصل على الفعالية البيولوجية لبعض المركبات التي تحتوي على مركبات البريميدين ، البيريدازين و البيريميدو–بيريدازين ومن أبرز الخصائص التي تميزهم مثلا مضادات حيوية، مضادات التهابات ومسكات ألام ، مضادات للأورام ، ولها أيضا القدرة على مكافحة بعض الأمراض والفيروسات.

المراجع

[1] M. Hasan, V. Yadav, B. Kumar, and B. Ahmed, "ChemInform Abstract: Review on Synthesis and Biological Activity of Pyrazolo[3,4-b]pyridine," *ChemInform*, vol. 46, no. 3, p. no-no, **2015**, doi: 10.1002/chin.201503278.

[2] C. Mallikarjunaswamy, L. Mallesha, D. G. Bhadregowda, and O. Pinto, "Studies on synthesis of pyrimidine derivatives and their antimicrobial activity," *Arab. J. Chem.*, vol. 10, pp. S484–S490, **2017**, doi: 10.1016/j.arabjc.2012.10.008.

[3] M. Asif, "Chemistry and biological potential of pyrimidine derivatives : Study of nucleosides with pyrimidines," vol. 2, no. 5, pp. 1–12, **2017**, doi: 10.19080/OMCIJ.2017.02.555598.

[4] K. N. Mohana, B. N. Prasanna Kumar, and L. Mallesha, "Synthesis and biological activity of some pyrimidine derivatives," *Drug Invent. Today*, vol. 5, no. 3, pp. 216–222, **2013**, doi: 10.1016/j.dit.2013.08.004.

[5] M. B. Deshmukh, S. M. Salunkhe, D. R. Patil, and P. V. Anbhule, "A novel and efficient one step synthesis of 2-amino-5-cyano-6-hydroxy-4-aryl pyrimidines and their anti-bacterial activity," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 44, no. 6, pp. 2651–2654, **2009**, doi: 10.1016/j.ejmech.2008.10.018.

[6] P. Liu *et al.*, "Design and synthesis of novel pyrimidine derivatives as potent antitubercular agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 163, pp. 169–182, **2019**, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.11.054.

[7] D. A. Ibrahim and A. M. El-Metwally, "Design, synthesis, and biological evaluation of novel pyrimidine derivatives as CDK2 inhibitors," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 3, pp. 1158–1166, **2010**, doi: 10.1016/j.ejmech.2009.12.026.

[8] T. Aniskova, V. Grinev, and A. Yegorova, "Synthesis of compounds of the pyrimidine series based on the reactions of 3-arylmethylidenefuran-2(3H)-ones with N,N-binucleophilic reagents," *Molecules*, vol. 22, no. 8, pp. 1–7, **2017**, doi: 10.3390/molecules22081251.

[9] L. R. Cerecedo *et al.*, "Single-Step Formation of Pyrimido[4,5-d]pyridazines by a Pyrimidine-Tetrazine Tandem Reaction," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 1, pp. 3594–3597, **2017**, doi: 10.1021/acs.orglett.6b01601.

[10] H. W. Lee *et al.*, "Molecular design, synthesis, and hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel pyrimidine derivatives having thiazolidinedione," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 40, no. 9, pp. 862–874, **2005**, doi: 10.1016/j.ejmech.2005.03.019.

[11] R. N. Atiya, N. M. Ali, and E. A. J. Al-mulla, "Synthesis and Characterization of 2-Arylalkylthio-6-Methyl Pyrimidine-4- (3 H) -One Based on Meldrum ' S Acid," vol. 18, no. 2, p. 5075, **2018**.

[12] O. O. Ajani, J. T. Isaac, T. F. Owoeye, and A. A. Akinsiku, "Exploration of the chemistry and biological properties of pyrimidine as a privilege pharmacophore in therapeutics," *Int. J. Biol. Chem.*, vol. 9, no. 4, pp. 148–177, **2015**, doi: 10.3923/ijbc.2015.148.177.

[13] T. Panneer Selvam, C. Richa James, P. Vijaysarathy Dniandev, and S. Karyn Valzita, "A mini review of pyrimidine and fused pyrimidine marketed drugs," *Res. Pharm.*, vol. 2, no. 4, pp. 1–9, **2012**, [Online]. Available: www.researchinpharmacy.com.

[14] R. Milcent, Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels. **2003**.

[15] A. Deeb and S. Mahgoub, "Pyridazine and its related compounds. Part 36. Synthesis and antimicrobial activity of some novel pyrimido[4′,5′:4,5]thieno[2,3-c]pyridazine derivatives," *Med. Chem. Res.*, vol. 23, no. 10, pp. 4559–4569, **2014**, doi: 10.1007/s00044-014-1011-3.

[16] M. Erdoğan and A. Daştan, "Synthesis of N-substituted dibenzoazepine–pyridazine derivatives as potential neurologically active drugs," *Synth. Commun.*, vol. 50, no. 24, pp. 3845–3853, **2020**, doi: 10.1080/00397911.2020.1828925.

[17] E. M. Flefel, W. A. Tantawy, W. I. El-Sofany, M. El-Shahat, A. A. El-Sayed, and D. N. Abd-Elshafy, "Synthesis of some new pyridazine derivatives for anti-HAV evaluation," *Molecules*, vol. 22, no. 1, **2017**, doi: 10.3390/molecules22010148.

[18] M. Asif, "Various Chemical and Biological Activities of Pyridazinone Derivatives," *Cent. Eur. J. Exp. Biol.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–19, **2017**.

[19] M. Asif, "Some Recent Approaches of Biologically Active Substituted Pyridazine and Phthalazine Drugs," *Curr. Med. Chem.*, vol. 19, no. 18, pp. 2984–2991, **2012**, doi: 10.2174/092986712800672139.

[20] A. Ortega, M. Directores, P. Bermejo, B. Sagrario, and M.-A. Aurelio, "Evaluación de la actividad neuroprotectora de quinonas y piridazinas MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR," **2015**.

[21] D. Mantu, M. Cătălina Luca, C. Moldoveanu, G. Zbancioc, and I. I. Mangalagiu, "Synthesis and antituberculosis activity of some new pyridazine derivatives. Part II," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 11, pp. 5164–5168, **2010**, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.08.029.

[22] A. Sabt *et al.*, "Discovery of 3,6-disubstituted pyridazines as a novel class of anticancer agents targeting cyclin-dependent kinase 2: synthesis, biological evaluation and in silico insights," *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 35, no. 1, pp. 1616–1630, **2020**, doi: 10.1080/14756366.2020.1806259.

[23] G. Mamedova *et al.*, "Novel tribenzylaminobenzolsulphonylimine based on their pyrazine and pyridazines: Synthesis, characterization, antidiabetic, anticancer, anticholinergic, and molecular docking studies," *Bioorg. Chem.*, vol. 93, no. September, **2019**, doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103313.

[24] M. V. De Rabat, "Synthèse, étude chimique et pharmacologique d 'une nouvelle série dérivée des pyridazin-," 2016.

[25] W. J. Coates, "Pyridazines and their Benzo Derivatives," *Compr. Heterocycl. Chem. II A Rev. Lit. 1982-1995*, vol. 6, pp. 1–91, **1996**, doi: 10.1016/B978-008096518-5.00117-9.

[26] S. Dimitrova-nakov, "Universite paris descartes pres sorbonne paris cite," **2012**.

[27] R. N. Castle and S. D. Phillips, "Other Diazinodiazines," *Compr. Heterocycl. Chem.*, vol. 3–7, pp. 329–368, doi: 10.1016/B978-008096519-2.00039-4.

[28] H. Wamhoff, C. Sattler, and E. Kroth, "Bicyclic 6-6 Systems: Other Four Heteroatoms 2:2," *Compr. Heterocycl. Chem. II A Rev. Lit. 1982-1995*, vol. 7, pp. 737–783, **1996**, doi: 10.1016/B978-008096518-5.00163-5.

[29] F. A. Rosa *et al.*, "Synthesis of ethyl pyrimidine-4-carboxylates from unsymmetrical enamino diketones and their application in the first synthesis of pyrimido[4,5-d] pyridazin-8(7H)-ones," *Synthesis (Stuttg).*, vol. 8, no. 22, pp. 3639–3648, **2008**, doi: 10.1055/s-0028-1083202.

[30] J. Svete and B. Stanovnik, "Transformations of 3-aminopyridazines . Synthesis of 4-oxo-4 H -," vol. 2002, no. viii, pp. 143–156, **2002**.

[31] Y. Zhao, D. Hammoudeh, M. K. Yun, J. Qi, S. W. White, and R. E. Lee, "Structure-Based Design of Novel Pyrimido[4,5-c]pyridazine Derivatives as Dihydropteroate Synthase Inhibitors with Increased Affinity," *ChemMedChem*, vol. 7, no. 5, pp. 861–870, **2012**, doi: 10.1002/cmdc.201200049.

[32] A. M. F. Rozada *et al.*, "Synthesis and antifungal activity of new hybrids pyrimido[4,5-d]pyridazinone-N-acylhydrazones," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 30, no. 14, p. 127244, **2020**, doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127244.

[33] J. Klenc *et al.*, "Synthesis of 4-Substituted 2- (4-Methylpiperazino) pyrimidines and Quinazoline Analogs as Serotonin 5-HT 2A Receptor Ligands," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 46, no. November, pp. 1259–1265, **2009**, doi: 10.1002/jhet.

[34] B. Karami, S. Akrami, S. Khodabakhshi, and S. Setareh Rahmatzadeh, "The first practical approach to new pyrimido[4,5-d]pyridazines: Novel chemoselective and regioselective reactions," *Arkivoc*, vol. 2013, no. 4, pp. 323–333, **2013**, doi: 10.3998/ark.5550190.p007.963.

[35] N. A. Kheder, Y. N. Mabkhot, and A. M. Farag, "A convenient route to new pyrrolo[1,2-c]pyrimidone, thiazolo[3,4-c]pyrimidone and pyrimido[4,5-d]pyriadazine derivatives," *Heterocycles*, vol. 78, no. 4, pp. 937–946, **2009**, doi: 10.3987/COM-08-11562.

[36] "Base purique pyrimidique purine nucleotide Enseignement recherche biochimie enzymologie bioinformatique Emmanuel Jaspard Universite Angers biochimej." http://biochimej.univangers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/9BasesNucleotides/1Bases Nucleotides.htm (accessed Apr. 29, **2021**).

[37] C. Stasolla and T. A. Thorpe, "Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and degradation during in vitro morphogenesis of white spruce (Picea Glauca)," *Front. Biosci.*, vol. 9, no. 4, pp. 1506–1519, **2004**, doi: 10.2741/1343.

[38] R. Boldt and R. Zrenner, "Purine and pyrimidine biosynthesis in higher plants," *Physiol. Plant.*, vol. 117, no. 3, pp. 297–304, **2003**, doi: 10.1034/j.1399-3054.2003.00030.x.

[39] R. Merugu, S. Garimella, D. Balla, and K. Sambaru, "ChemInform Abstract: Synthesis and Biological Activities of Pyrimidines: A Review," *ChemInform*, vol. 47, no. 29, **2016**, doi: 10.1002/chin.201629252.

[40] M. H. Elnagdi, N. A. Al-Awadi, and I. A. Abdelhamid, *Chapter 1 Recent Developments in Pyridazine and Condensed Pyridazine Synthesis*, vol. 97. Elsevier, **2009**.

الفصل الثاني

تحضير 5،8-ثنائي هيدروكسي-4-فينيل بريميدو[5،4-د] يريدازين

5،8-dihydroxy-4-phenylpyrimido[4,5] pyridazine

مقدمة

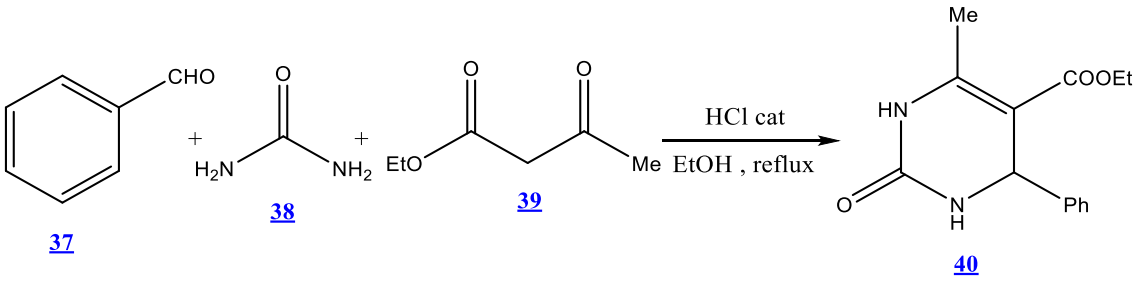
البريميدين من أبرز المركبات الحلقية غير المتجانسة بسبب أهميته البيولوجية الفعالة، حيث أخذ العديد من الاهتمام من قبل الباحثين في دراسة طرق تحضيره ومن الطرق الأكثر شيوعا التي تم تحضيره بها هو تفاعل بيجينيلي "*Biginelli reaction*" .

تفاعل بيجينيلي هو تفاعل متعدد المركبات *(MCRs)*، حيث قام بجمع ثلاث مركبات لإنتاج مركب واحد في خطوة واحدة وسهلة ؛ تم استغلال ناتج تفاعل بيجينيلي في تحضير البريميدو– بيريدازين.

في هذا الفصل سيتم التعرف على طرق تحضير البريميدين والبريميدو– بيريدازين نظريا، وأيضا التعرف على الطريقة العملية المتبعة في تحضير مركب *pyrimido[4,5-d]pyridazine* .

I– تحضير البريميدين بواسطة بيجينيلي (Synthesis of pyrimidine by Biginelli reaction)

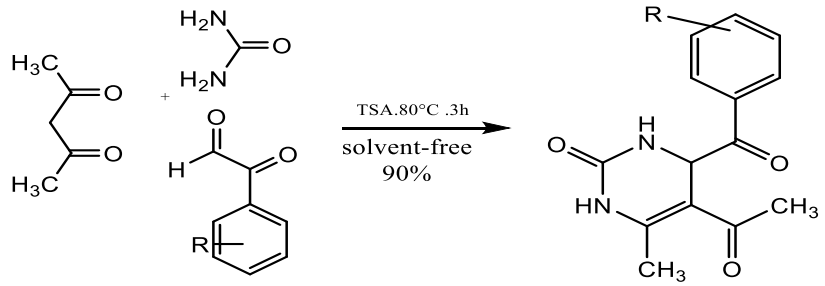
من أشهر الطرق التي حضر البريميدين بها هي تفاعل بيجينيلي وهو تفاعل متعدد المركبات لإعطاء 3،4–ثنائي الهيدرو بريميدين–2 *(1H)*–أون dihydropyrimidinones (DHPMs) بمردود عالي ، حيث يتم تكثيف ثلاث مركبات مع بعضها ألدهيد، أسيتوأسيتات الإيثيل مع اليوريا في وجود محفز(المخطط 30) . تم تطوير هذا التفاعل بحيث تم تعديل هذا التفاعل بالتغيير في المحفز والمستبدلات للمركبات الأولية والمذيبات المستخدمة [1] .



المخطط 30. تفاعل بيجينيلي

ومن بين هذه التغيرات التي طرأت على تفاعل بيجينيلي:

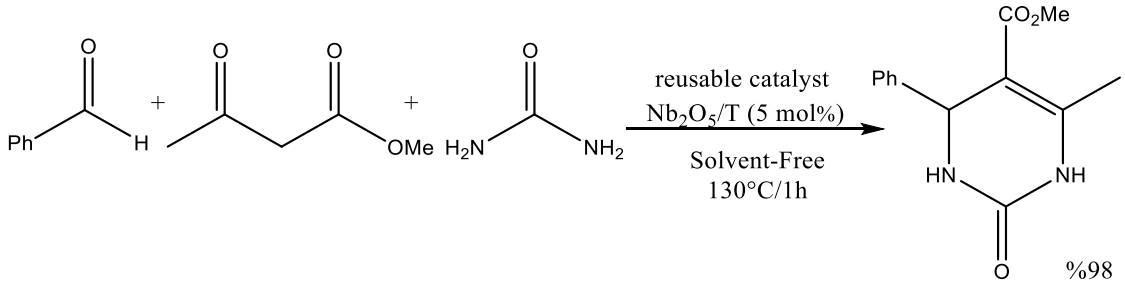
- تم التعديل في المتفاعلات حيث تم استبدال متفاعلين وإبقاء اليوريا ،وتغيير المحفز حيث تم استبدال *HCl* بـ TSA (Tungstate sulfuric acid) الذي أعطى مردود جيد 90% [2–4] .



80

المخطط 31. تحضير *5-acetyl-4-(aryloyl)-3,4-dihydropyrimidinones*

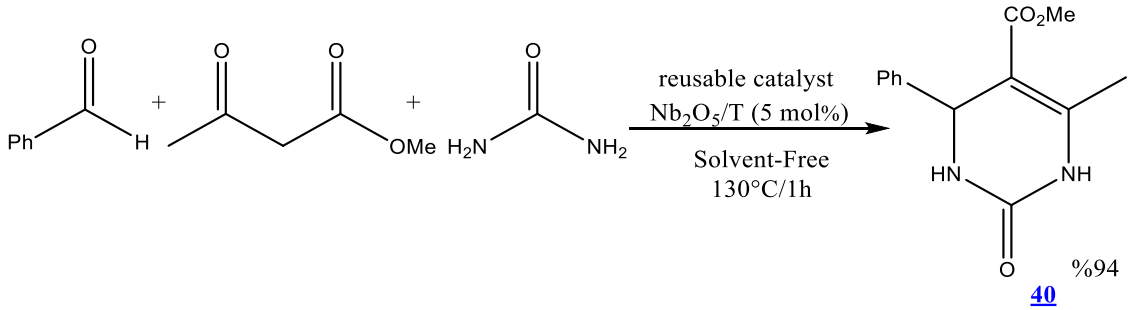
- في حين تم الحفاظ على نفس المتفاعلات والتخلي عن المحفز والمذيب ، وذلك بطحن المركبات الثلاثة مع بعضها بواسطة *Ball Milling* في وسط خالي من المحفزات والمذيبات وتشكيل *DHPMs* بمردود عالي (>98%)[5]، [6].



40

المخطط 32. تحضير البريميدين بتقنية *the ball milling*

- كما تم استخدام محفزات جديدة في تفاعل بيجينيلي مع الحفاظ على نفس المتفاعلات و في غياب المذيب ، من بين هذه المحفزات التي تم استخدامها *Nb_2O_5/T* الذي أعطى مردود جيد (94%) [7] .



40

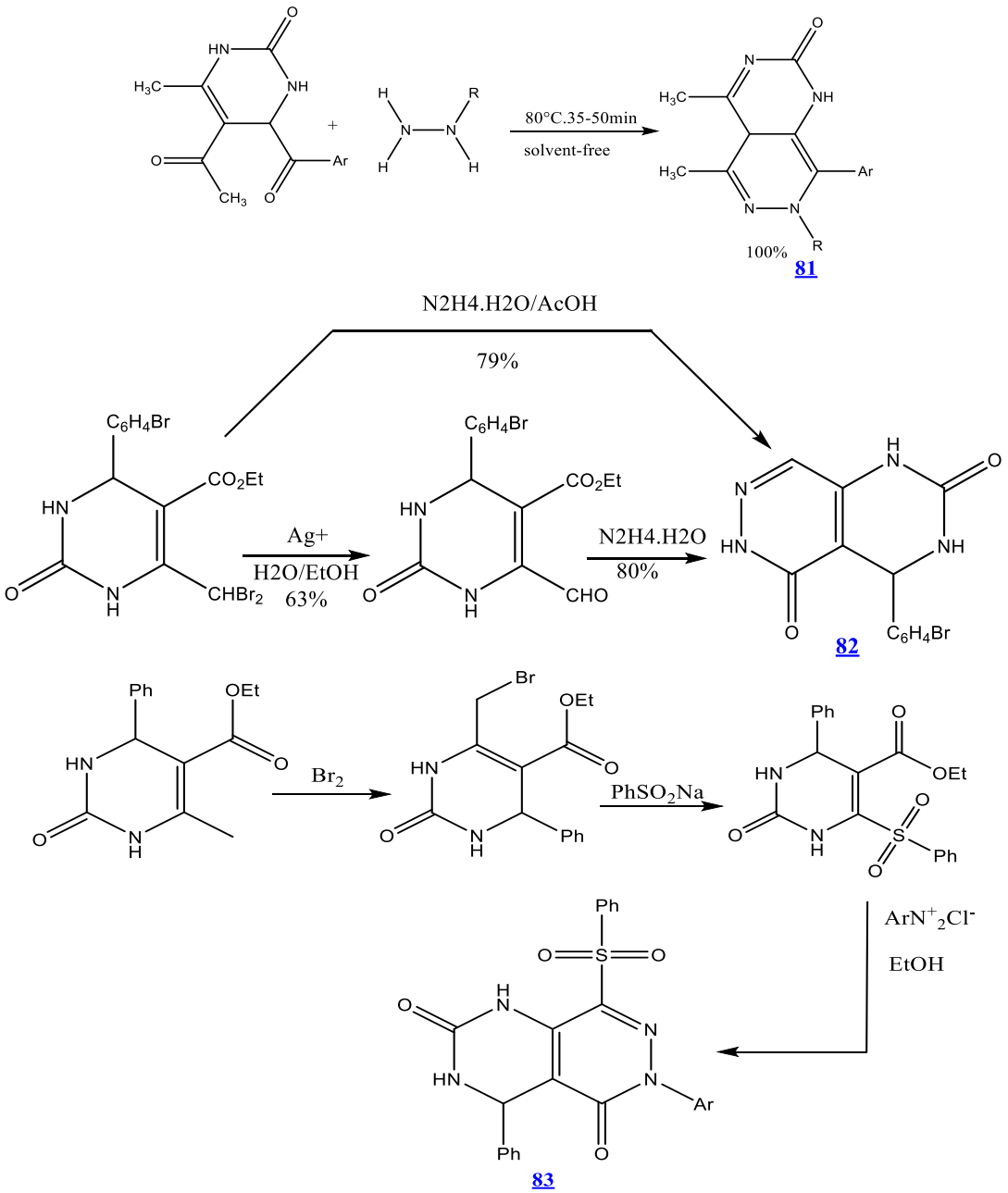
المخطط 33. تحضير البريميدين عن طريق التعديل في تفاعل بجينيلي

II– تحضير البريميدوبريدازين (*Synthesis of pyrimido[4,5-d]pyridazine*)

من أشهر الطرق التي حضر بها البريميدوبريدازين انطلاقا من البريميدين وذلك باستغلال البريميدين المحضر عن طريق تفاعل بجينيلي حيث يتم التحضير وفقا للمركبات الأولية لتفاعل بجينيلي وفي غالب الأحيان ما يتم إضافة الهيدرازين او مشتقاته لناتج

التفاعل لتشكيل البريميدوبريدازين؛ سنأخذ على سبيل المثال بعض نواتج البريميدين المحضرة عن طريق تفاعل بجينيلي التي تمت دراستها من قبل الباحثين لتحضير البريميدوبريدازين [2]–[4]، [8]، [9].

يتم إضافة مشتق الهيدرازين لناتج تفاعل بيجينيلي المدروس سابقا ، وفق شروط تجريبية اعطى مردود جيد وبنقاوة عالية كما هو موضح في (المخطط 34) كالتالي :



المخطط 34. تحضير البريميدوبريدازين انطلاقا من البريميدين

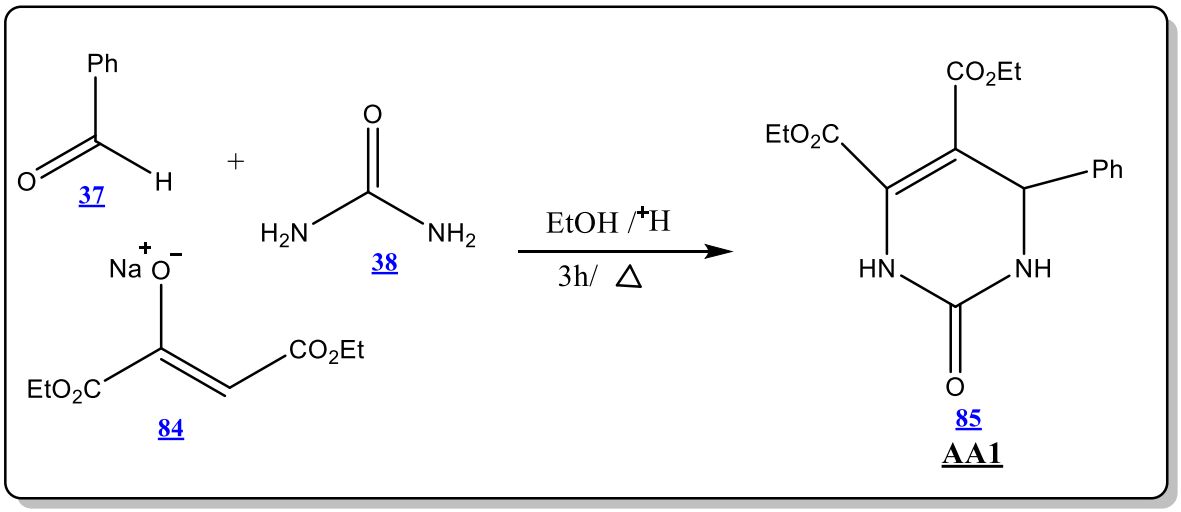
III– العمل الشخصي

III–1. تحضير البريميدين-4،5-ثنائي كاربوكسيلات بواسطة تفاعل بيجينيلي.

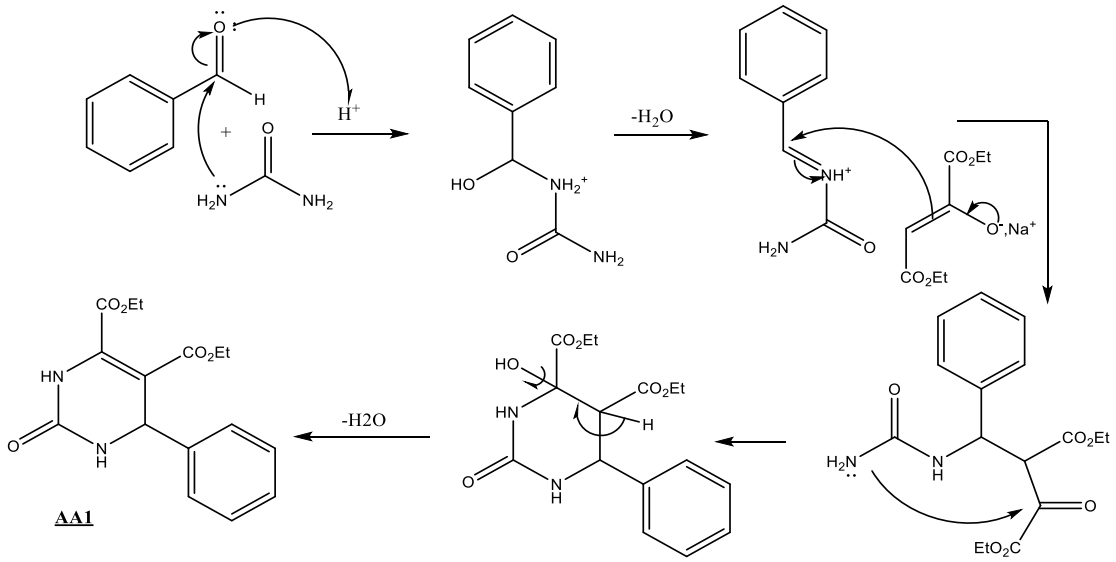
وفقا لتفاعل بيجينيلي متعدد المركبات تم أخذ كميات متكافئة 1éq من كل مركب، حيث تم اخذ 0.005mol من البنزالدهيد، 0.005mol من اليوريا و0.005 mol من أوكزالاسيتات الصوديوم وإذابتهم في الايثانول مع وجود كمية من حمض الهيدروكلوريك كمحفز للتفاعل كما هو موضح في المخطط التالي.

يتم وضع المزيج في المكثف الارتدادي مع الرج المغناطيسي وتسخينه لمدة ثلاث ساعات.

- **التفاعل الكيميائي:**



- **آلية التفاعل الممكنة :**



المخطط 35. آلية التفاعل الممكنة لتحضير البريميدين **AA1**

المردود والخصائص الفيزيائية؛ الكيميائية والطيفية للمركب المتحصل عليه تم تلخيصها في الجدول 1.

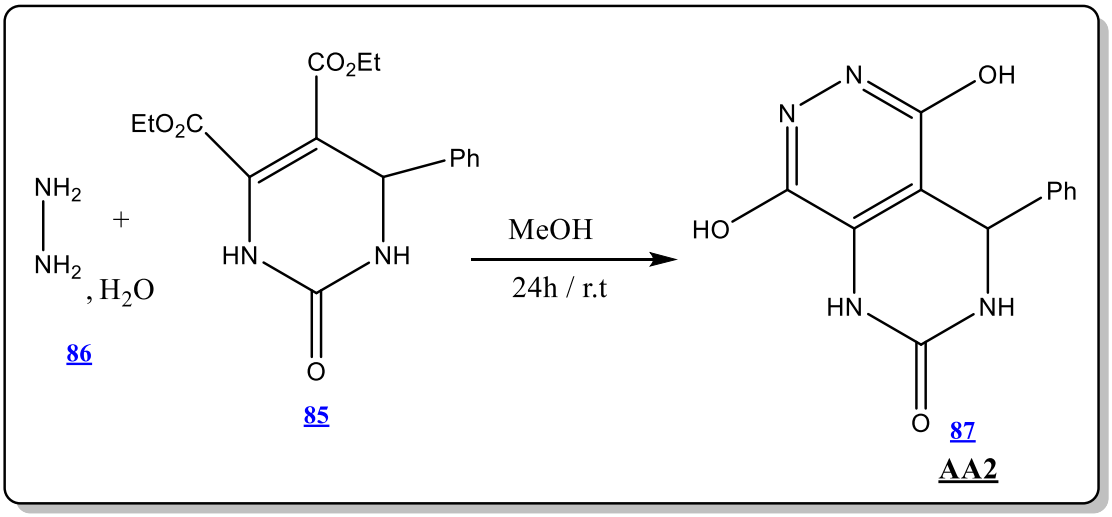
المركب	المردود	درجة الانصهار	الزمن/درجة الحرارة	طيف الاشعة تحت الحمراء IR (υ :cm^{-1}) :
AA1	53%	173-175 °C	3h/90°C	(N-H) 3290 1750(C=O ester) 1710 (C=O amide) (C=C)1640

الجدول 1. الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمركب البريميدين **AA1**

III–2. تحضير البريميدو [4.5–د] بريدازين

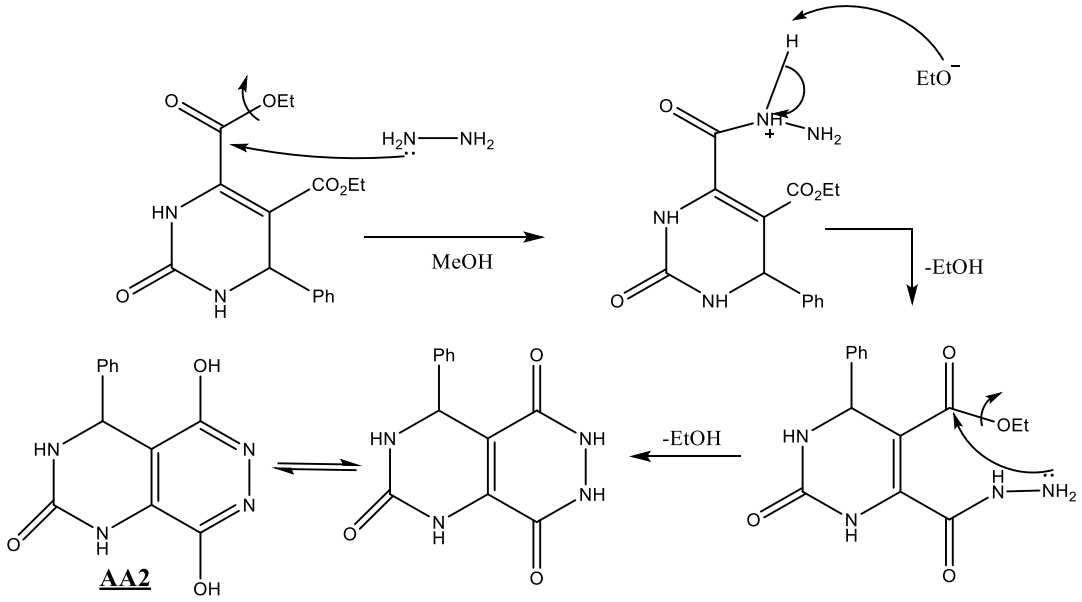
نأخذ البريميدين المتحصل عليه من تفاعل بيجينيلي مع الهيدرازين بكميات مختلفة، حيث يتم أخذ 1éq من البريميدين مع 20éq من الهيدرازين المميه. يتم إذابة البريميدين في الميثانول ثم إضافة الهيدرازين مع التحريك بواسطة الرج المغناطيسي لمدة 24 ساعة ، كما هو موضح في المخطط .

- **التفاعل الكيميائي :**



86 85 87 **AA2**

- **آلية التفاعل الممكنة :**



المخطط 36. الية التفاعل الممكنة لتحضير البريميدوبريدازين **AA2**

المردود والخصائص الفيزيائية؛ الكيميائية والطيفية للمركب المتحصل عليه تم تلخيصها في الجدول 2.

المركب	المردود	درجة الانصهار	شروط التفاعل	طيف الاشعة تحت الحمراء IR : (υ:cm^{-1})
AA2	87 %	243°C	24h/r.t	(N-H) 3320 (C=O amide) 1650 (C=N) 1680.5 (C=C) 1516 (OH) 3350-3500

الجدول 2. الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمركب البريميدوبريدازين **AA2**

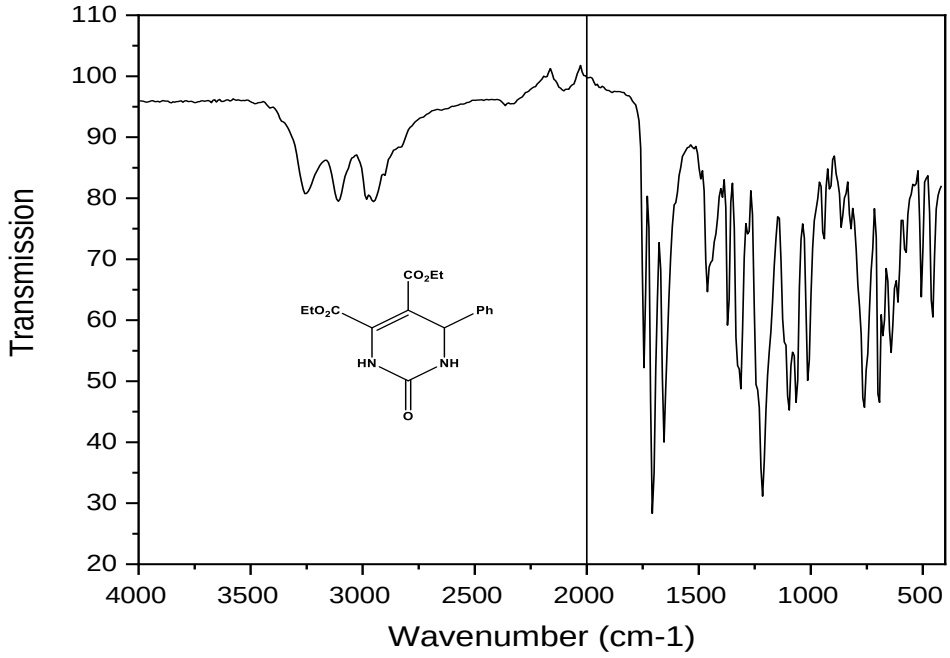
III–3. النتائج ومناقشتها

أولا، تم تحضير البريميدين وذلك بالتعديل في تفاعل بيجينيلي حيث تم تغيير أسيتوأسيتات الايثيل بثنائي إيثيل أوكزالا أسيتات الصوديوم، أدى ذلك الى تشكيل البريميدين **AA1** الذي يحتوي على مجموعتي أستر في الموقعين 4 و 5 ، *Diethyl2-oxo-6-phenyl-1,3,6-trihydropyrimiidin-4,5-dicarboxylate* (المخطط 35) بمردودية جيدة(53%) .

وفي الثاني تم تفاعل الهيدرازين مع مجموعتي الأستر للبريميدين **AA1** أدى ذلك الى تشكيل البريميدو بريدازين بمردود جيد ***–5.8-dihydroxy-4-phenyl-3.4-dihydropyrimiidino[4.5-d]pyridazin-2(1H)-one*** **AA2** (المخطط 36)، تم الكشف على المركبات المتحصل عليها والتحقق منها بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء.

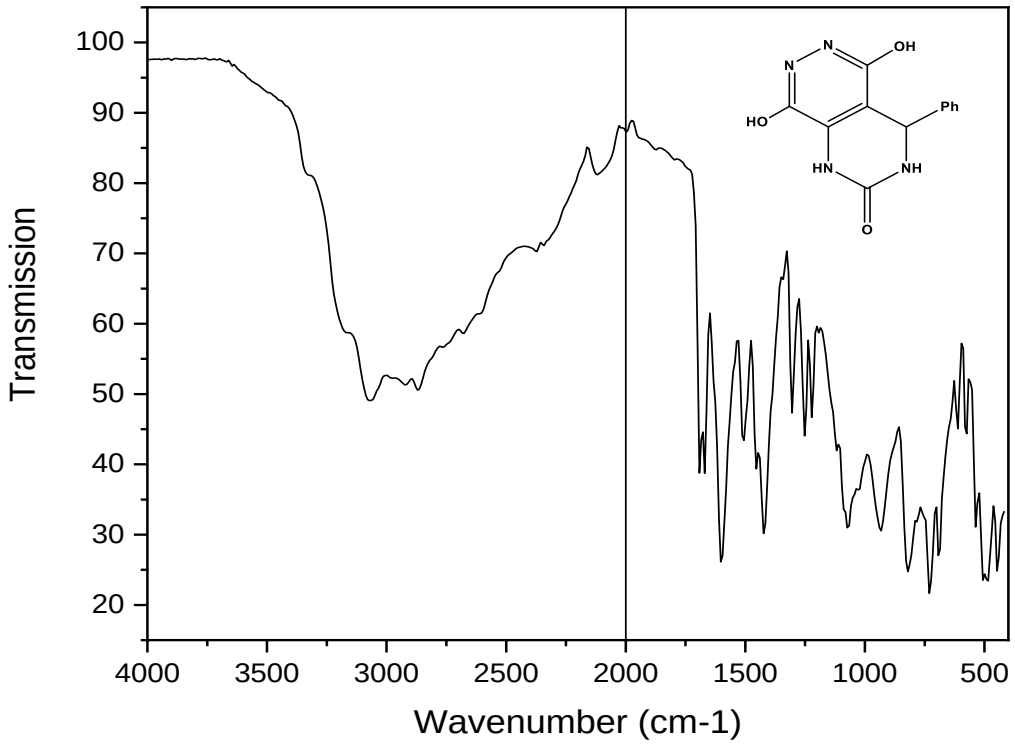
III–4. دراسة الأطياف

تم الحصول على أطياف الاشعة تحت الحمراء الموضحة كما يلي:



الشكل 19. طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب **AA1**

أظهر طيف المركب **AA1** (الشكل19) حزمة امتصاص في المنطقة $1710\ cm^{-1}$ تدل على وجود مجموعة الكربونيل (C=O amide) و$1750cm^{-1}$ تدل على (C=O ester) ، أيضا ظهور حزمة امتصاص في المنطقة $3290\ cm^{-1}$ عائدة إلى مجموعة الأمين (N-H) و $1640cm^{-1}$ تعود الى (C=C) . كما أظهر أيضا طيف المركب **AA1** عدة امتصاصات من بينها $1010cm^{-1}$ -1100 تدل على وجود (C-N) و $3100cm^{-1}$ تعود الى (C-H) الأليفاتية ، $2900cm^{-1}$ -2990 تعود الى (C-H) الأروماتية .



الشكل20 . طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب **AA2**

اعطى طيف المركب **AA2** (الشكل20) عدة امتصاصات من بينها $3320\ cm^{-1}$ تدل على وجود (N-H) البيريميدينية و $1680\ cm^{-1}$ تعود الى (C=N) و$3500–3350\ cm^{-1}$ تعود الى (OH) ، كما يوجد أيضا حزمة امتصاص في المنطقة $1516cm^{-1}$ تعود الى (C=C) و في المنطقة $1650\ cm^{-1}$ عائدة الى مجموعة الكربونيل (C=O amide) .

خلاصة

تم في هذا الفصل دراسة نظرية لبعض التعديلات التي طرأت على تفاعل بيجينيلي لتحضير البريميدين، كما تعرفنا أيضل على كيفية استغلال ناتج بجينيلي في تحضير البريميدوبريدازين وذلك بإضافة الهيدرازين أو بعض مشتقاته.

عرضت أيضا في هذا الفصل الطريقة العملية المتبعة الجديدة لتحضير البريميدوبريدازين انطلاقا من البرميدين الحامل لمجموعتي أستر، كما تم دراسة أطياف الأشعة تحت الحمراء للمركبات المتحصل عليها.

المراجع

[1] J. S. Sandhu, "Past , present and future of the Biginelli reaction : a critical perspective," vol. 2012, no. i, pp. 66–133, **2012**.

[2] B. Karami, S. Akrami, S. Khodabakhshi, and S. Setareh Rahmatzadeh, "The first practical approach to new pyrimido[4,5-d]pyridazines: Novel chemoselective and regioselective reactions," *Arkivoc*, vol. 2013, no. 4, pp. 323–333, **2013**, doi: 10.3998/ark.5550190.p007.963.

[3] B. Karami, S. Khodabakhshi, S. Akrami, and M. Farahi, "Regiospecific strategies for the synthesis of novel dihydropyrimidinones and pyrimidopyridazines catalyzed by molybdate sulfuric acid," *Tetrahedron Lett.*, vol. 55, no. 26, pp. 3581–3584, **2014**, doi: 10.1016/j.tetlet.2014.02.025.

[4] B. Karami, S. Akrami, and S. Khodabakhshi, "Novel tri- and tetra-substituted pyrimido[4,5-d]pyridazines: Regiospecific synthesis catalyzed by silica supported yttrium trinitrate," *Bull. Korean Chem. Soc.*, vol. 34, no. 12, pp. 3677–3680, **2013**, doi: 10.5012/bkcs.2013.34.12.3677.

[5] C. C. Piras, S. Fern, and W. M. De Borggraeve, "Nanoscale Advances Ball milling : a green technology for the preparation and functionalisation of nanocellulose derivatives," pp. 937–947, **2019**, doi: 10.1039/c8na00238j.

[6] M. O. M, A. G. Alshammari, and O. M. Lemine, "applied sciences Green High-Yielding One-Pot Approach to Biginelli Reaction under Catalyst-Free and Solvent-Free Ball Milling Conditions," **2016**, doi: 10.3390/app6120431.

[7] L. G. Do Nascimento *et al.*, "Niobium Oxides as Heterogeneous Catalysts for Biginelli Multicomponent Reaction," *J. Org. Chem.*, vol. 85, no. 17, pp. 11170–11180, **2020**, doi: 10.1021/acs.joc.0c01167.

[8] N. A. Kheder, Y. N. Mabkhot, and A. M. Farag, "A convenient route to new pyrrolo[1,2-c]pyrimidone, thiazolo[3,4-c]pyrimidone and pyrimido[4,5-d]pyriadazine derivatives," *Heterocycles*, vol. 78, no. 4, pp. 937–946, **2009**, doi: 10.3987/COM-08-11562.

[9] C. Patra, S. C. Bhunia, M. K. Roy, and S. C. Pal, "Synthesis of 4-Aryl-4,6-dihydropyrimido[4,5-d]pyridazine-2,5(1H,3H)-diones from Biginelli Compounds," vol. 96, pp. 130–134, **2013**.

الفصل الثالث

الجزء العملي

مقدمة

تم تحضير البريميدو- بريدازين بطريقة جديدة وذلك باستغلال ناتج بيجينيلي بتفاعل الهيدرازين مع مجموعتي الأستر للبريميدين مخبريا.

تم تخصيص هذا الفصل لشرح طريقة العمل المتبعة، بحيث سيتم التعرف على الأجهزة والطرق المستعملة في تحضير البريميدو-بريدازين وعرض أهم النتائج المتحصل عليها في هذه الدراسة.

I- الأجهزة والطرق المستعملة

I-1. طيف الأشعة تحت الحمراء The infrared spectra

يتم تسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء بإستخدام جهاز تحويل فوريه *Marque Agllent(Fourier FT-IR 630)* ، ثم يتم تحديد الترددات المميزة بوسطة العدد الموجي المعبر عنها بـ cm^{-1} .يتم المسح في المجال 4000-400 cm^{-1} .

I-2. نقطة الإنصهار Melting point

يتم تحديد نقطة الإنصهار ***mp*** (غير المصححة) ،تم تحديدها بإستخدام جهاز نقطة الإنصهار *PRINCETON* .

I-3. الكروماتوغرافيا Chromatography

يتم تتبع سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (*TLC*) ، حيث تم إجراء كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة على ألواح ألمنيوم "ألواح *Merck*" المطلية بجال السيليكا 60 F 245 (سمك الطبقة 0.2 mm) ، والكشف عن المركبات بواسطة مصباح الأشعة فوق البنفسجية ($\lambda = 245\ cm$) ، يتم التعبير عن المذيبات المستعملة بنسب مئوية (v/v)

I-4. الاستخلاص سائل-سائل Extraction liq-liq

يتم استخلاص المركبات الناتجة بطريقة استخلاص سائل- سائل، وذلك بفصل الطور العضوي عن المائي حيث يتم تذويب المادة في مذيب مناسب، ثم يتم فصل الطور العضوي عن المائي باستخدام قمع الفصل.

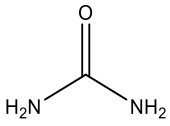
I-5. إعادة البلورة Recristallisation

يتم تنقية المركبات الناتجة بواسطة إعادة بلورتها بواسطة المذيب المناسب لنزع الشوائب العالقة، ثم فصل المادة عن المذيب بواسطة الترشيح .

I–6. المواد الأولية والمذيبات

- **اليوريا *Urea***

اليوريا أو الكربامید هو مركب عضوي صيغته المجملة $CO(NH_2)_2$ ، وهو عبارة عن بلورات بيضاء.



urea

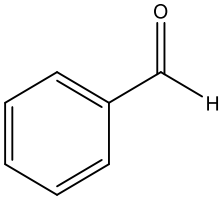
صيغته المفصلة

كتلته المولية $M=60,0533 \pm 0,0018$ g/mol

درجة الإنصهار $mp=132,7\text{-}135°C$

- **البنزالدهيد *Benzaldehyde***

البنزالدهيد هو مركب عطري ،سائل عديم اللون له رائحة اللوز ،صيغته المجملة C_7H_6O.



benzaldehyde

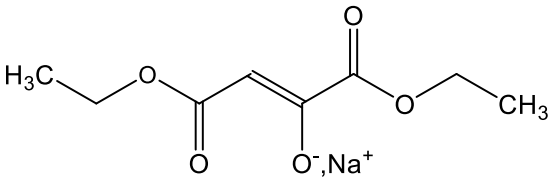
صيغته المفصلة

كتلته المولية $M=106,1219 \pm 0,0063$ g/mol

درجة الإنصهار $mp=-37,4°C$

- **ثنائي إيثيل أوكزالا أسيتات الصوديوم *Diethyloxaloacetate sodium***

هو مركب كيميائي صلب لونه أبيض ، صيغته المجملة $C_8H_{11}O_5.Na$.



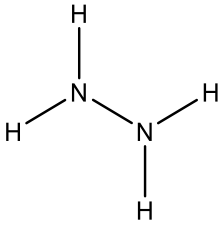
(*Z*)-(1,4-diethoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-yl)sodium(II)

صيغته المفصلة

كتلته المولية $M=210,16$ g/mol

درجة الإنصهار $mp=188\text{-}199°C$

- **الهيدرازين *Hydrazine***



hydrazine

الهيدرازين سائل عديم اللون يشبه إلى حد بعيد الماء في اللزوجة والكثافة، له رائحة حادة تشبه رائحة الأمونيا صيغته الكيميائية N_2H_4 ،يتواجد في الغالب على شكل هيدرات الهيدرازين $N_2H_4.H_2O$ (سام) .

صيغته المفصلة

كتلته المولية $M=32.0\ g/mol$

درجة الانصهار $mp=2°C$

- **المذيبات**

الإيثانول ***Ethanol***

الميثانول ***Methanol*** (سام)

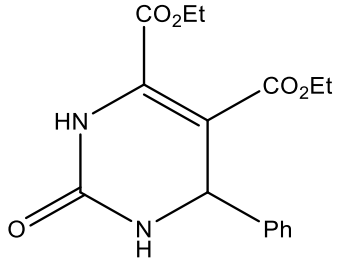
الهكسان ***Hexane*** (سام)

II– تحضير البريميدين Synthesis dihydropyrimidin-2-one

الطريقة المخبرية

مزيج من البنزالدهيد (0.530 g. 0.50 *ml*) و اليوريا (0.60 g) و الاوكزالاسيتات (0.760 g) يتم تذويبهم في الإيثانول ،ثم يتم وضعهم في جهاز المكثف الإرتدادي مع الرج المغناطيسي لمدة ثلاث ساعات مع إضافة قطرات من حمض الهيدروكلوريك (حمض كلور الماء *HCl*) عند درجة حرارة 88°C–90 ؛يتم مراقبة سيرورة التفاعل بواسطة *TLC* . يغسل المنتوج بالماء البارد و إضافة قطرات من حمض الفسفوريك لتعديل الوسط .ثم يتم التبريد إلى 0°C حتى الترسب ،نقوم بترشيح المركب الناتج وإعادة بلورته بالهكسان .

Diethyl 2-oxo-6-phenyl-1,3,6-trihydropyrimiidin-4,5-dicarboxylate : AA1



AA1

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

الكتلة المولية M =318.176g/mol

المردود R_{dt}=53%

حالته الفيزيائية صلب أبيض

درجة الإنصهار mp=173-175°C

التنقية إعادة البلورة بالهكسان

طيف *IR* $(\upsilon : cm^{-1})$:

(N-H) : 3290

(C=O ester) : 1750

(C=O amide) : 1710

(C=C) : 1640

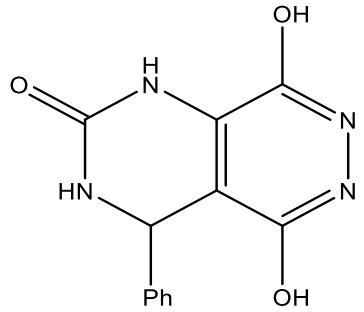
الكروماتوغرافيا *TLC* R_f = 0.51 [DCM /EtOH(99:1) ؛ SiO_2]

III– تحضير البريميدو–بريدازين *Synthesis Pyrimido[4.5-d]pyridazine*

الطريقة العملية

نأخذ (0.3 g) من البريميدين المحضر سابقاً ويتم إذابته في الميثانول بواسطة الرج المغناطيسي حتى يتم تذويبه كليا ،ثم نضيف الهيدرازين (0.72ml، 0.72 g) وتركه على جهاز الرج المغناطيسي والمتابعة بواسطة *TLC* حتى نهاية التفاعل بعد حوالي 24 ساعة. يتم إضافة الماء البارد للتفاعل وقطرات من حمض الفسفوريك لتعديل الوسط الناتج ؛ثم نقوم باستخلاص المركب الناتج بواسطة أسيتات الايثيل (3 مرات) ، نضيف كلوريد الكالسيوم $CaCl_2$ للتجفيف (امتصاص الماء) من الوسط العضوي ثم نقوم بتبخير المذيب بـ *Rota-vap* وتجفيفه وإعادة بلورته بالهكسان .

5.8-dihydroxy-4-phenyl-3.4-dihydropyrimiidino[4.5-d]pyridazin-2(1H)-one: AA2



AA2

الصيغة الكيميائية	$C_{12}H_{10}N_4O_3$
الكتلة المولية	M =258.1 g/mol
المردود	R_{dt}=87 %
حالته الفيزيائية	صلب أبيض
درجة الإنصهار	mp=243°C
التنقية	إعادة البلورة بالهكسان
طيف *IR*	(υ :cm^{-1})
	(N-H) : 3320
	(C=O amide) : 1650
	(C=N) : 1680.5
	(C=C) : 1516
	(OH) : 3350-3500

الكروماتوغرافيا *TLC* R_f = 0. 88 [DCM /EtOH(99:1) ؛ SiO_2]

R_f = 0.94 [acetate ethyle ; SiO_2]

خلاصة

في هذا الفصل تم تصنيع البريميدوٍ [4،5-د] بريدازين مخبريا انطلاقا من البريميدين المحضر بطريقة بيجينيلي التي تم التعديل فيها ،حيث تم تلخيص أهم الطرق المتبعة والوسائل المستخدمة في هذا التحضير ،ودراسة الخصائص الفيزيائية و الكيميائية والطيفية بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء ،كما تم أيضا قياس درجة الإنصهار للمركبات المحضرة .

الخاتمة

العمل المقدم في هذه المذكرة ،الهدف منه تحضير مركبات بريميدو [4.5-د]بريدازين وذلك باستغلال ناتج تفاعل بيجينيلي متعدد المركبات الذي تم التعديل فيه ، حيث يتم التحضير من خلال تفاعل مجموعتي الأستر للبريميدين مع الهيدرازين . تم تقسيم هذا العمل الى ثلاثة فصول .

في الفصل الأول ،تمت دراسة نظرية لمركبات البريميدين ،البريدازين والبريميدو بريدازين من حيث الفعالية البيولوجية ،وتعد هذه المركبات من أبرز المركبات الحلقية غير المتجانسة حيث أظهرت خصائص دوائية وعلاجية متنوعة من أبرزها مضادات للإلتهاب ، مضادات للأورام ، مضادات للبكتيريا ، مضادات للفيروسات استنادا الى دراسات سابقة ،كما تم التعرف على أهم طرق التحضير و أبرز التفاعلات الكيميائية لهذه المركبات .

أما الفصل الثاني، تم تحضير مركب البريميدين عن طريق التعديل في تفاعل بيجينيلي وتحضير مركب 5،8-ثنائي هيدروكسي-4-فينيل بريميدو[4،5-د]بيريدازين انطلاقا من البريميدين المتحصل عليه سابقا وذلك بتفاعل مجموعتي الأستر للبريميدين مع الهيدرازين في الميثانول وتوفير شروط قياسية ، كما تم أيضا دراسة و مناقشة النتائج المتحصل عليها .

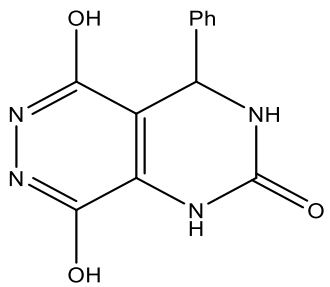
أما الفصل الثالث تم عرض خطوات العمل التجريبية لتحضير البريميدو-بريدازين والخصائص الفيزيائية، الكيميائية والطيفية للمركبات المصنعة، حيث تم استخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة لمراقبة التفاعلات واختيار طيف الأشعة تحت الحمراء للتعرف على المركبات الناتجة وذلك بتحديد المجموعات الوظيفية، كما تم أيضا قياس درجة الانصهار كمعيار لتحديد المركبات المتحصل عليها.

و في الأخير يمكن ان نستنتج من خلال هذه الدراسة أن مركبات البريميدو-بريدازين من أهم المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تمتلك خصائص كيمائية وفعالية بيولوجية مثيرة للاهتمام، حيث يمكن تحضير هذه المركبات بطريقة سهلة انطلاقا من البريميدين المحضر عن طريق تفاعل بيجينيلي في وجود الهيدرازين بمردودية جيدة وبدون تكلفة عالية.

آفاق البحث

مركبات البريميدو[4،5-د]بريدازين ذات أهمية بيولوجية متوقعة ، يمكن استكمال هذا العمل بدراسة الفعالية البيولوجية لهذه المركبات ومدى أهميتها في مجالات الكيمياء العضوية والصيدلانية .

كما يمكن أيضا تصميم مركبات نشطة بيولوجيا جديدة انطلاقا من مركبات 5،8-ثنائيهيدروكسي-4-فينيل بريميدو[4،5-د]بيريدازين .



الشكل 21. 5،8-ثنائي هيدروكسي-4-فينيل بريميدو[4،5-د]بيريدازين

الملاحق

الملحق I

الخطوات التجريبية

الملحق I.1 . تحضير البريميدين بواسطة الة Reflux لمدة (3h)

الملحق I.2. TLC للبريميدين تحت كاشف الأشعة فوق البنفسجية

الملحق I.3 . تحضير البريميدو-بريدازين بواسطة الرج المغناطيسي (24 h)

الملحق I.4. TLC للبريميدو-بريدازين تحت كاشف الأشعة فوق البنفسجية (أسيتات الإيثيل)

الملحق I.5. TLC للبريميدو-بريدازين تحت كاشف الأشعة فوق البنفسجية (DCM /EtOH)

الملحق I.6. قمع الفصل للاستخلاص سائل-سائل

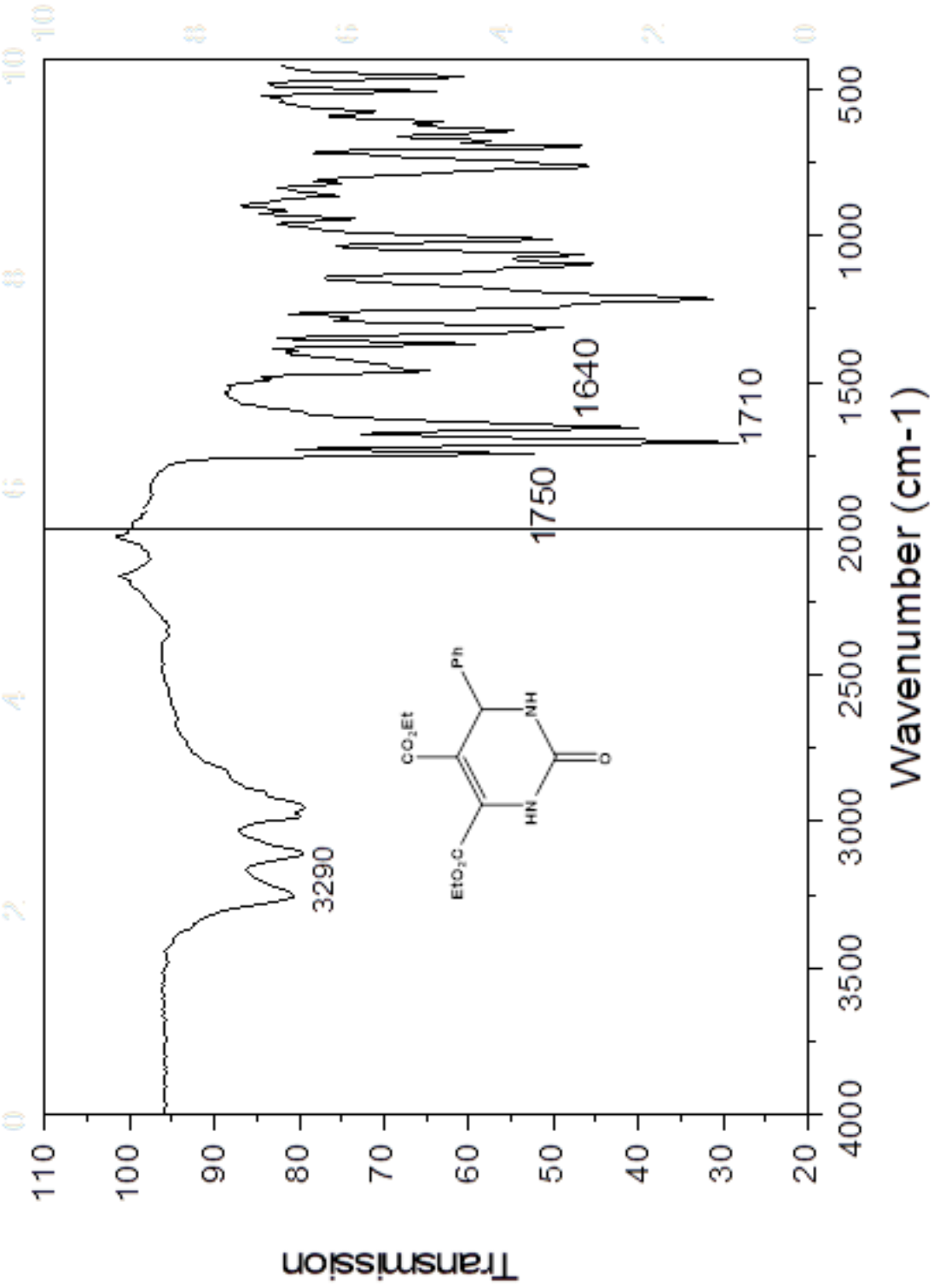
الملحق I.7. جهاز الRota-Vap لتبخير المذيب

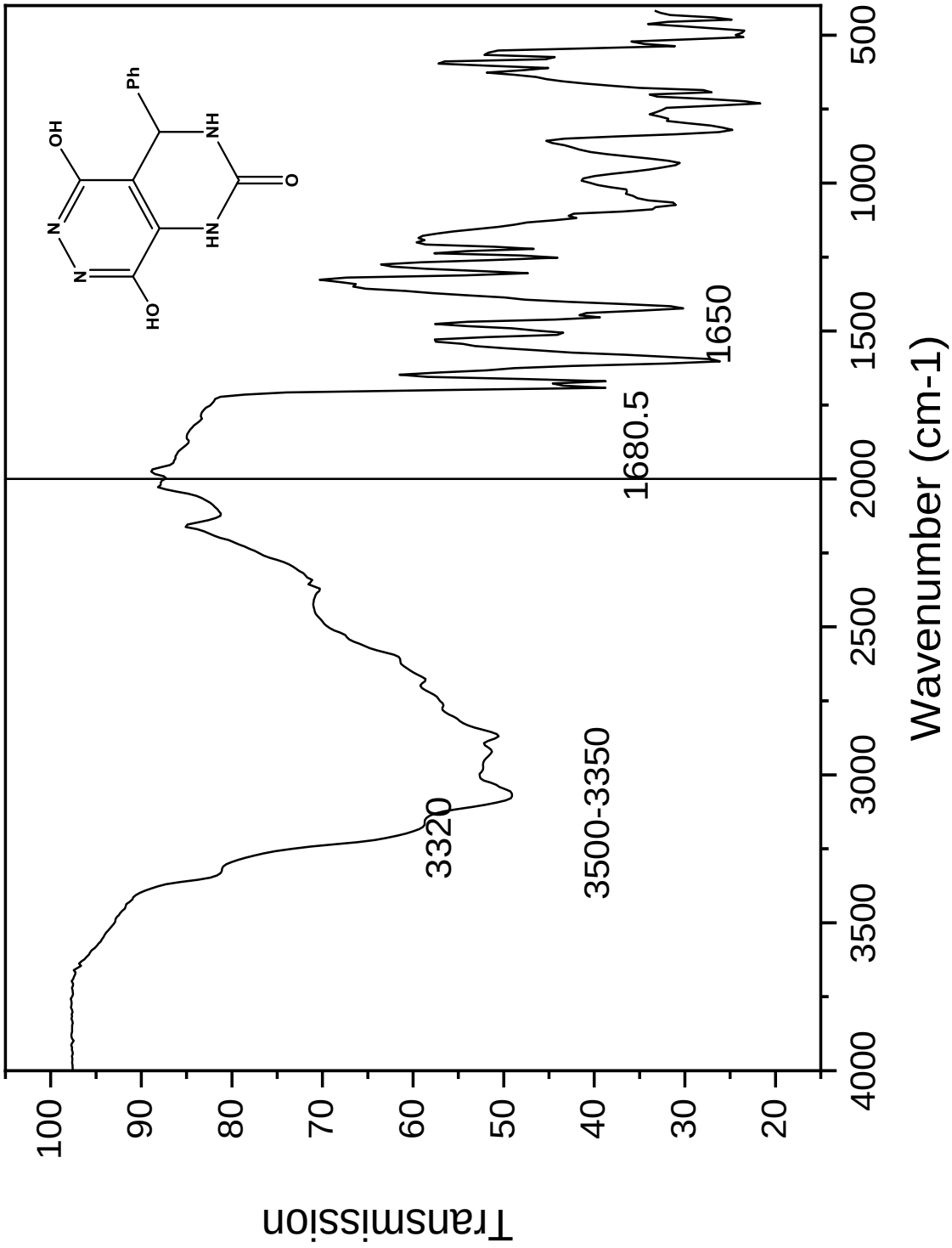
الملحق I.8. جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء FT-IR

الملحق I.9. جهاز قياس نقطة الإنصهار

الملحق II

أطياف الأشعة تحت الحمراء


Transmission
Wavenumber (cm-1)
3290
1750
1640
1710
Ph
NH
HN
O
CO2Et
EtO2C


Transmission
100
90
80
70
60
50
40
30
20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumber (cm-1)
3320
3500-3350
1680.5
1650
OH
N
N
HO
NH
HN
O
Ph