

رقم الترتيب:

رقم التسلسل:

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي

كلية العلوم الدقيقة

قسم الكيمياء



مذكرة تخرج
لنيل شهادة ماستر أكاديمي
تخصص: كيمياء عضوية
بعنوان

التحضير ودراسة الفعالية المضادة للبكتيريا للحلقات غير المتجانسة الجديدة
لمشتقات الكركمين

Synthesis and Study of Antibacterial Activity of New Heterocycles
Derived from *Curcumin*

من إعداد الطالبات:

عوادي فاطمة الزهراء
حمامة نور الهدى
بالعبيدي نجاح

نوقشت يوم 2022/06/16

من طرف لجنة المناقشة:

| | | | |
|--------------|--------|------------------|----------------|
| جامعة الوادي | رئيسا | أستاذ محاضر (أ) | زيدان محمد |
| جامعة الوادي | مناقشا | أستاذ تعليم عالي | خلف عبد الحميد |
| جامعة الوادي | مؤظرا | أستاذ تعليم عالي | دهامشية محمد |

الموسم الجامعي: 2022/2021

الإهداء

الي من ساندتني بصلاتها ودعائها و سهرت الليالي تنير دربي فكانت سبب في مواصلة
دراستي - الي أروع امرأة في الوجود

أمي الغالية

الي من تعب من أجلي فكان ولا يزال سند لي في حياتي - أحمل لقبه بكل فخر واعتزاز

أي العزيز

الي أخواتي وأخي الوحيد حفظهم الله عزوجل.

الي أميرتي الصغيرة "مخبر اليقين" رعاها الله .

الي صديقتي العزيزات وزملاء الدراسة متمنية لهم التوفيق والنجاح.

الي كل الأشخاص الذي أحمل لهم المحبة والتقدير.

الي كل من نسيه القلم وحفظه القلب.

فاطمة الزهراء

التهنئة

الحمد لله وكفى والصلاة على الحبيب المصطفى وأهله ومن وفى

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

أهدي ثمرة جهدي هذا.....

الى قرة عيني ومأمني وأماني وقدوتي ... الى من سعى وشقى لأنعم بالراحة والهناء ... الى من مهد لي طريق العلم ... الى من

يدفعني للنجاح والوصول الى من احمل اسمه بكل حذر ... **ابي العزيز**

الى من كان دعائها سر نجاحي... الى رمز الحب وبجر الحنان.... الى اليسوع الذي لا يمل من العطاء

.... الى جنتي وحياتي.... الى **ابي الغالية**

الى سندي في الحياة... الى ضلعي الثابت الذي لا يميل. الى **اخوتي أسامة، أحمد**

الى مصدر البسمة والفرح في بيتنا... **الكتكوت عبد السلام**

الى رفيقة الدرب وتوأم الروح.... الى باعثة العزم والإرادة... الى من استمد منها قوتي واصراري. الى حبيبتي **اخوتي الوحيدة رقية**

الى من ابعدتني المسافات عنهم. الى من قضيت معهم أحلى الذكريات.. الى صديقتي **حلود وسمية**

الى من كان لهم أثر في حياتي العائلة الكريمة لكل من ساندني وشجعني من قريب أو بعيد

الى كل من وسعتهم ذاكرتي ولم تسعهم مذكرتي اليكم جميعا اهدي خاتمة مشواري ومقدمة احلامي فاتحة آمالي.

نور الهدى



التهنئة

الى من رعنتني طوال حياتي وذابت كشمعة لتتير دري

الى روح والدي الغالية طيب الله مثاها

الى سندي وعوني والدي العزيز

ال من تحمل معي الصعاب

سكني وملاذي زوجي الحبيب

الى فلدات كبدي معاد وجواد الى اختي وكل اخوتي

نجاح

الشكر والتقدير

بعد الانتهاء من اعداد هذا العمل لا يسعنا سوى أن نتقدم بالشكر لأستاذنا الدكتور دهامشية محمد على كل توجيهاته ونصائحه القيمة. حفظه الله و أدامه منارة للعلم.

كما نتقدم بجزيل الشكر الى الدكتور زيدان محمد على قبوله رئاسة لجنة المناقشة

والأستاذ المحترم دكتور خلف عبد الحميد لتقبله مناقشة هذا العمل واثرائه بالنصائح والتعليقات جزاه الله خير الجزاء.

نشكر الصديقة العزيزة سعدية على مجهوداتها معنا.

الشكر الجزيل الي طلاب الدكتوراه اشراق، شياء و فتح الدين والى عمال المخبر كنزة، كريمة، حفيظة، منى على كل المساعدات التي قدموها لنا والى كل من ساعدنا في إتمام هذه المذكرة سواء من قريب أو بعيد.

فاطمة الزهراء, نور الهدى, نجاح

الفهرس

| | |
|---|---------|
| الإهداء | |
| الشكر والتقدير | |
| الفهرس | |
| قائمة الأشكال | |
| قائمة المخططات | |
| قائمة الجداول | |
| قائمة الملاحق | |
| قائمة الرموز والاختصارات | |
| مقدمة عامة <i>General introduction</i> | 1..... |
| المراجع | 3..... |
| الفصل الأول: الفعالية البيولوجية و طرق التحضير للبيريميدين, البيورين والبيريميديوبيورين <i>Biological activities and synthesis methods of Pyrimidine, Purine and Pyrimido-Purine</i> | |
| مقدمة | 5..... |
| I. الفعالية البيولوجية (Biological Activity) | 5..... |
| I.1- البيريميدين (Pyrimidine) | 5..... |
| I.1.1- الفعالية المضادة للملاريا (<i>Antimalarial activity</i>) | 5..... |
| I.1.2- الفعالية المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية (<i>Anti-HIV activity</i>) | 6..... |
| I.1.3- الفعالية المضادة لضغط الدم (<i>Anti-hypertensive Activity</i>) | 6..... |
| I.1.4- الفعالية المضادة للفطريات والميكروبات (<i>Antifungal and antimicrobial Activity</i>) | 6..... |
| I.2- البيورين (Purine) | 7..... |
| I.2.1- الفعالية المضادة للسسل (<i>Anti-tuberculosis Activity</i>) | 7..... |
| I.2.2- الفعالية المضادة للاكتئاب (<i>Antidepressant Activity</i>) | 8..... |
| I.2.3- الفعالية المضادة للفيروسات (<i>Antiviral Activity</i>) | 8..... |
| I.2.4- مثبطات الفوسفوديستراز (<i>Phosphodiesterase inhibitors</i>) | 9..... |
| I.3- البيريميديوبيورين (Pyrimido-purine) | 9..... |
| I.3.1- الفعالية المضادة للالتهابات (<i>Anti-inflammatory activity</i>) | 9..... |
| I.3.2- الفعالية المضادة لتلف الحمض النووي (<i>Anti DNA damage activity</i>) | 10..... |
| I.3.3- الفعالية المضادة للأمراض الجلدية (<i>Anti- dermatological activity</i>) | 10..... |
| I.3.4- الفعالية المثبطة لمستقبلات ادينوزين A ₁ و A _{2A} (<i>Inhibitors of adenosine receptor</i>) | 10..... |
| I.3.5- الفعالية المضادة للاكتئاب والقلق (<i>Antidepressant and anti-anxiety Activity</i>) | 11..... |
| II. طرق التحضير (Synthesis methods) | 11..... |
| II.1- البيريميدين (Pyrimidines) | 11..... |

| | |
|---|--|
| 11 | II.1-1-التصنيع الحيوي (biosynthesis) |
| 13 | II.1-2-التصنيع الكيميائي |
| 14 | II.2-تحضير البيورين (Synthesis of purine) |
| 14 | II.1-2-انطلاقاً من حمض اليوريك (Uric acid) |
| 15 | II.2-2-انطلاقاً من البيريميدينات والايמידازول المستبدلة (Substitued pyrimidines and imidazoles) |
| 15 | II.3-2- انطلاقاً من مركبات 4,5-diaminopyrimidines or pyrimidones |
| 16 | II.3-تحضير البيريميدو-بيورين (synthesis of Pyrimido-purine) |
| 17 | II.2-3- باستعمال امين ثنائي والسيناميد (Diamin and Cyanamid) |
| 18 | II.4.3- التشكيل الحلقي مع الارجاع |
| 18 | خلاصة |
| 19 | المراجع |
| الفصل الثاني: التحضير ودراسة الفعالية المضادة للبكتيريا للحلقات غير المتجانسة الجديدة لمشتقات الكركمين <i>Synthesis and Antibacterial Activity of New Heterocycles Deried from Curcumin</i> | |
| 24 | مقدمة |
| 24 | I. العمل المخبري |
| | 1- تحضير 75: 1-(4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-oxobut-3-en-1-yl)-5,6-dihydropyrimidin-2(1H)-one (E)-6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-(4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-oxobut-3-en-1-yl)-5,6-dihydropyrimidin-2(1H)-one |
| 24 | 1-1- التفاعل الكيميائي |
| 24 | 1-2- آلية التفاعل الممكنة |
| 25 | 1-3- دراسة الاطياف |
| 26 | 2- تحضير 76: 1-(4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydropyrimidin-2(1H)-one)-4,4'-methyl enebis(6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydropyrimidin-2(1H)-one) |
| 27 | 1-2- لتفاعل الكيميائي |
| 28 | 2-2- آلية التفاعل الممكنة |
| 28 | 3- تحضير 77: 1-(7-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3,7-dihydropyrimido[2,1-i]purin-9-yl)but-3-en-2-one (E)-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(7-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3,7-dihydropyrimido[2,1-i]purin-9-yl)but-3-en-2-one |
| 30 | 1-3- التفاعل الكيميائي |
| 30 | 2-3- آلية التفاعل |
| 30 | 3-3- طيف المركب 77 |
| 31 | II- الفعالية المضادة للبكتيريا (Anti-bacterial Activity) |
| 34 | 1-بكتيريا Escherichia coli |
| 34 | 2- بكتيريا Pseudomonas aeruginosa |
| 35 | 3- بكتيريا Staphylococcus aureus |
| 35 | 4- بكتيريا Listeria |
| 36 | 5- بكتيريا Klebsiella |
| 36 | III. الطريقة المستخدمة لتقييم الفعالية المضادة للبكتيريا |

| | |
|----|---|
| 36 | III-1. طريقة العمل |
| 36 | III-1-1-1 تحضير التراكيز |
| 36 | III-1-2-1 تحضير أوساط الزرع. |
| 36 | III-1-3-1 تحضير المعلق البكتيري |
| 37 | II-2. النتائج والمناقشة |
| 37 | II-2-1-1 تأثير المركب 75 على مختلف السلالات |
| 38 | II . 2-2-2 تأثير المركب 76 على مختلف السلالات |
| 38 | II-2-3-2 تأثير المركب 77 على مختلف السلالات |
| 39 | II-3. تفسير النتائج السابقة |
| 39 | خلاصة |
| 40 | المراجع |

الفصل الثالث: الطرق التجريبية *Experimental methods*

| | |
|----|---|
| 42 | مقدمة |
| 42 | I. الاجهزة والطرق المستعملة |
| 42 | I.1-1 الاشعة تحت الحمراء (<i>Specter infra-rad</i>) |
| 42 | I.2-1 نقطة الانصهار (<i>Melting point</i>) |
| 42 | I.3-1 الكروماتوغرافيا (<i>Chromatographie</i>) |
| 42 | I.4-1 الترشيح (<i>Filtration</i>) |
| 42 | I.5-1 حاضنة البكتيريا (<i>Incubator</i>) |
| 42 | I.6-1 جهاز قياس كثافة البكتيريا |
| 43 | II. المواد الاولية والمذيبات |
| 43 | II.1-1 الكركمين (<i>Curcumin</i>) |
| 43 | II.2-1 اليوريا (<i>Urea</i>) |
| 43 | II.3-1 الادنين (<i>Adenine</i>) |
| 43 | II.4-1 هيدروكسيد الصوديوم: (<i>Sodium hydroxide</i>) |
| 44 | II.5-1 المذيبات |
| 44 | III. تحضير المركبات |
| 44 | III.1-1 تحضير المركب 75 <i>(E)-6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-(4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-oxobut-3-en-1-yl)-5,6-dihydropyrimidin-2(1H)-one</i> |
| 45 | III.2-1 تحضير المركب 76 <i>4,4'-methyl enebis(6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydropyrimidin-2(1H)-one)</i> |
| 45 | III.3-1 تحضير المركب 77 <i>(E)-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(7-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3,7-dihydropyrimido[2,1-i]purin-9-yl)but-3-en-2-one</i> |
| 46 | خلاصة |
| 49 | الملحق |

قائمة الأشكال

1. الشكل 1. بنية مركبي البيريميدين (PYRIMIDINE) والبيورين (PURINE)..... 1
2. الشكل 2. بنية مركبات البيريبيدو-بيورين..... 1
3. الشكل 3. بنية بعض المركبات التي لها فعالية بيولوجية..... 2
4. الشكل 4. الصيغة المفصلة للكرمين (CURCUMIN) 2
5. الشكل 5. مركبات البيريميدين ذات الفعالية المضادة للملاريا..... 5
6. الشكل 6. بنية مركبات البيريميدين ذات الفعالية المضادة لفيروس HIV-1..... 6
7. الشكل 7. بنية مركبات البيريميدين ذات الفعالية المضادة لضغط الدم..... 6
8. الشكل 8. بنية مركبات البيريميدين ذات الفعالية مضادة للفطريات والميكروبات..... 7
9. الشكل 9. بنية الأدينين (ADENINE) و القوانين (GUANINE) 7
10. الشكل 10. بنية مركبات البيورين ذات الفعالية المضادة للسل..... 8
11. الشكل 11. بنية مركبات البيورين ذات الفعالية المضادة للاكتئاب والقلق..... 8
12. الشكل 12. مركبات البيورين ذات الفعالية المضادة للفيروسات..... 8
13. الشكل 13. بنية مثبطات فوسفوديستراز..... 9
14. الشكل 14. بنية مركبات البيريبيدو-بيورين ذات الفعالية المضادة للالتهابات..... 9
15. الشكل 15. بنية مركبات البيريبيدو-بيورين ذات الفعالية المضادة لتلف الحمض النووي..... 10
16. الشكل 16. بنية مركبات البيريبيدو-بيورين ذات فعالية مضادة للأمراض الجلدية..... 10
17. الشكل 17. بنية مركبات البيريبيدو-بيورين ذات الفعالية المثبطة لمستقبلات ادينوزين A₁ و A_{2A}..... 11
18. الشكل 18. بنية مركبات البيريبيدو-بيورين ذات الفعالية المضادة للاكتئاب والقلق..... 11
19. الشكل 19. طيف الأشعة تحت الحمراء لمادة الكركمين..... 26
20. الشكل 20: طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 75..... 27
21. الشكل 21. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 76..... 29
22. الشكل 22. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 77..... 31
23. الشكل 23. بكتيريا *ESCHERICHIA COLI*..... 34
24. الشكل 24. بكتيريا *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*..... 35
25. الشكل 25. بكتيريا *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*..... 35
26. الشكل 26. بكتيريا *LISTERIA*..... 35
27. الشكل 27. بكتيريا *KLEBSIELLA*..... 36
28. الشكل 28. أعمدة بيانية تمثل اقطار التثبيط للمركب 75 وتأثيره على البكتيريا..... 37
29. الشكل 29. أعمدة بيانية تمثل اقطار التثبيط للمركب 76 وتأثيره على البكتيريا..... 38
30. الشكل 30. أعمدة بيانية تمثل اقطار التثبيط للمركب 77 وتأثيره على البكتيريا..... 38

قائمة المخططات

- 12 المخطط 1. التصنيع الحيوي للبيريميدين
- 13 المخطط 2. تحضير البيريبيدين عن طريق تفاعل *Biginelli*
- 13 المخطط 3. تحضير البيريبيدين عن طريق *1,3-diaminopropan*
- 14 المخطط 4. تحضير البيريبيدين عن طريق مركبات *ethyl cyanoacetate*
- 14 المخطط 5. تحضير البيريبيدين انطلاقا من حمض الماليك
- 15 المخطط 6. تحضير البيورين انطلاقا من حمض اليوريك
- 15 المخطط 7. تحضير البيورين انطلاقا من البيريبيدينات والايמידازول المستبدلة
- 16 المخطط 8. تحضير البيورين انطلاقا من مركبات *4,5diaminopyrimidines or pyrimidines*
- 16 المخطط 9. تحضير البيريبيدو-بيورين باستعمال
- 17 المخطط 11. تحضير البيريبيدو-بيورين بواسطة امين ثنائي والسياناميد
- 17 المخطط 12. تحضير البيريبيدو-بيورين بواسطة التشكيل الحلقي لهالوجين الكين وامين اولي
- 18 المخطط 13. تحضير البيريبيدو-بيورين بواسطة التشكيل الحلقي مع الارجاع
- 24 المخطط 14. التفاعل الكيميائي للمركب 75
- 25 المخطط 15. الية التفاعل الممكنة لتحضير 75
- 28 المخطط 16. التفاعل الكيميائي للمركب 76
- 28 المخطط 17. الية التفاعل الممكنة لتحضير 76
- 30 المخطط 18. التفاعل الكيميائي للمركب 77
- 30 المخطط 19. الية التفاعل الممكنة لتحضير 77

قائمة الجداول

- الجدول 1: الخصائص الفيزيائية والطيفية للمركب 75..... 26
- الجدول 2: الخصائص الفيزيائية والطيفية للمركب 76..... 29
- الجدول 3: الخصائص الفيزيائية والطيفية للمركب 77..... 31
- الجدول 4: يمثل اقطار التنشيط ب MM للمركبات الثلاث والمضاد الحيوي..... 37

قائمة الملحق

- الملحق 1 :تحضير المركب 75 بواسطة المكثف الارتدادي.....50
- الملحق 2 : وضع المركب 77 في الرج المغناطيسي50
- الملحق 3 : عملية ترشيح المركب 7750
- الملحق 4 : جهاز مطيافية الاشعة تحت الحمراء IR.....50
- الملحق 5 : جهاز قياس نقطة الانصهار51
- الملحق 6 : جهاز قياس كثافة البكتيريا.....51
- الملحق 7:حاضنة البكتيريا.....51
- الملحق 8. أهم المراحل المتبعة في دراسة الفعالية المضادة للبكتيريا52

قائمة الرموز والاختصارات

| الاختصارات والوحدات | |
|---|----------------------------------|
| <i>Adenosine 5' –monophosphate</i> | ADP |
| <i>Acide nucleique desoxyribose</i> | AND |
| <i>Acide nucleique ribose</i> | ARN |
| <i>Adenosine 5' - triphosphate</i> | ATP |
| <i>Azidothymidine</i> | AZT |
| <i>Cyclic adenosine monophosphate</i> | CAMP |
| <i>Dihydropyrimidine</i> | DHPMs |
| <i>Dimethyl sulfoxide</i> | DMSO |
| <i>Ethanol</i> | EtOH |
| <i>Gram</i> | G |
| <i>Hour</i> | h |
| <i>The Human Immunodeficiency Virus</i> | HIV |
| <i>Infra-red</i> | IR |
| <i>Molar mass</i> | M |
| <i>Milliliter</i> | MI |
| <i>Phosphodiesterase</i> | PDE |
| <i>Micrometer</i> | μm |
| <i>Millimeter</i> | Mm |
| <i>Silica Sulfuric Acid</i> | SSA |
| <i>The melting point</i> | Mp |
| <i>Yield</i> | R |
| <i>Thin Layer Chromatography</i> | TLC |
| <i>Adenosine Receptors</i> | A ₁ ,A ₂ A |

| الرموز | |
|--------------------|-------|
| <i>Wave number</i> | ν |
| <i>Celsius</i> | C° |
| <i>Percent</i> | % |
| <i>Fahrenheit</i> | F° |

الملخص

الهدف الرئيسي من هذه المذكرة هو تحضير مركبات حلقيية غير متجانسة جديدة تحتوي على البيريميدين، البيورين والبيريميدو-بيورين، باستخدام الكركمين كمادة أولية لاحتوائه على مجموعات تفاعلية مثل مجموعة الكربونيل (C = O) والروابط المزدوجة.

تم تحضير ثلاثة مركبات مخبريا تحوي البيريميدين، البيريميدو-بيورين واستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء لتحديد المجموعات الوظيفية للمركبات الناتجة والتعرف عليها.

تم أيضا تطبيق طريقة الانتشار (diffusion method) لدراسة الفعالية المضادة للبكتيريا للمركبات المحضرة اتجاه خمس سلالات بكتيرية، أثبتت فعاليتها ضد نوع واحد من البكتيريا وهي *E. Coli* سالبة الغرام.

الكلمات المفتاحية:

البيريميدين، البيورين، البيريميدو-بيورين، الكركمين، الفعالية المضادة للبكتيريا.

Abstract

The main objective of this note is to prepare new heterocyclic compounds containing pyrimidines, purines and pyrimido-purines, using curcumin as a raw material because it contains reactive groups such as (C = O) carbonyl group and double bonds.

Three compounds were prepared in vitro containing pyrimidines, pyrimido-purines, and infrared spectroscopy was used to identify and identify the functional groups of the resulting compounds.

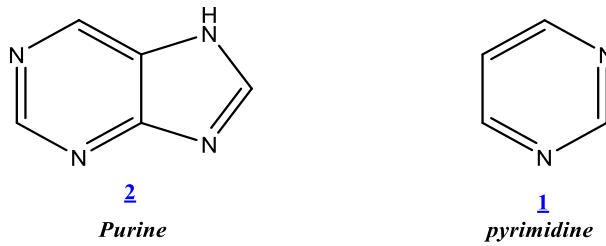
The diffusion method was also applied to study the antibacterial activity of the prepared compounds against five bacterial strains, which proved effective against one type of bacteria, gram-negative *E. coli*.

Key words:

Pyrimidine, purine, pyrimidine-purine, curcumin, antibacterial activity.

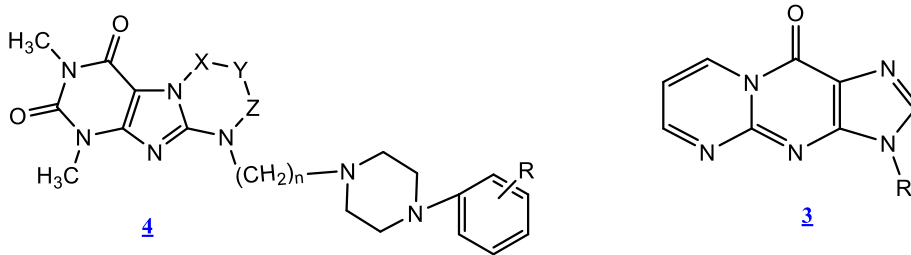
مقدمة عامة
General introduction

للمركبات الحلقية غير المتجانسة أهمية كبرى ، بحيث يمكن أن تعطي نواتج طبيعية أو محضرة يتم استخدامها في مجالات مختلفة طبية وصناعية لذلك لاقت اهتماما كبيرا من الباحثين، فقاموا بدراسة تركيبها وطرائق تحضيرها [1]. وأكثر أنواع هذه الحلقات تواجدا في الطبيعة وتصنيعا هي المركبات التي تحتوي على ذرات النيتروجين ومن أبرزها البيريميدين (*Pyrimidine*) والبيورين (*Purine*). البيريميدين **1** هو مركب حلقي غير متجانس، يحتوي على ذرتين نيتروجين في موقع 1,3 من الحلقة السداسية (*1,3-diazine*) [2]. اما البيورين **2** هو مركب حلقي غير متجانس ناتج عن اندماج حلقة البيريميدين مع ايميدازول . *Imidazo[4,5-d]pyrimidine* (الشكل 1) [3].



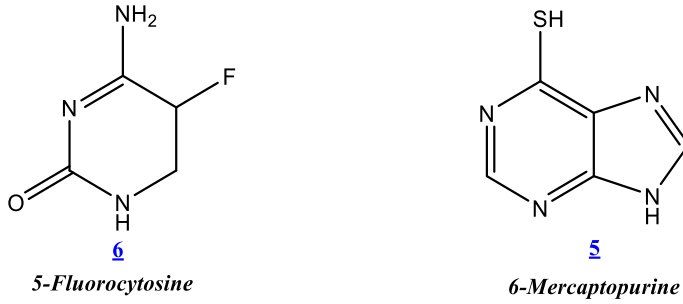
الشكل 1. بنية مركبي البيريميدين (*pyrimidine*) والبيورين (*purine*)

اتحاد البيريميدين والبيورين يعطي مركبات البيريميديو-بيورين على اشكال مختلفة حسب موقع الاندماج (الشكل 2) [4-5].



الشكل 2. بنية مركبات البيريميديو-بيورين

أظهرت العديد من الأبحاث الكيميائية العلاجية والدوائية أن هذه المركبات البيريميدين (*pyrimidine*)، البيورين (*purine*) والبيريميديو-بيورين (*pyrimido-purine*) لها فعاليات بيولوجية مختلفة منها المضادة للجراثيم، المضادة للسرطان وايضا المضادة للفيروسات وللأورام. كما تستخدم المشتقات المصنعة منها لعلاج بعض الامراض ، مثل (*6- mercaptopurine*) **5** الذي استخدم كعقار مضادا للأورام السرطانية، و (*5-fluorocytosine*) **6** الذي استخدم ضد الإصابات الفطرية الشاملة (الشكل 3) [6].

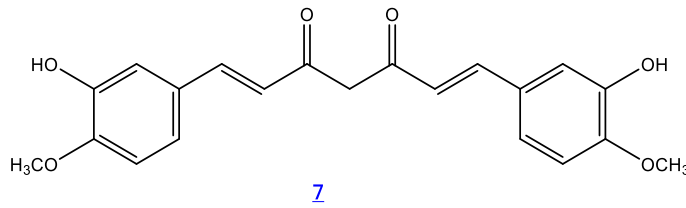


الشكل 3. بنية بعض المركبات التي لها فعالية بيولوجية

استعملت النباتات والأعشاب الطبية منذ القدم في علاج الأمراض وتحسين الحالة الصحية للإنسان والحيوان على حد سواء، ومن أهم هذه الأعشاب الكركم إذا يعتبر أحد النباتات الطبية شائعة الاستعمال منذ آلاف السنين واسمه العلمي "*curcuma longa*" ويحتوي على مادة فعالة هي الكركمين (*Curcumin*) **7** وهي عبارة عن ناتج فينولي طبيعي مستخلص من جذور نبات الكركم [7].

الكركمين مركب بلوري ذو لون برتقالي أصفر ساطع يستخدم كملون غذائي (الشكل 4) [8].

اسمه الكيميائي: " 1,7-bis(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) hepta-1,6-diene-3,5-dione "



الشكل 4. الصيغة المفصلة للكركمين (*Curcumin*)

وانطلاقاً من الصيغة المفصلة للكركمين نجد انه يحتوي على مجموعات قابلة للتفاعل مثل مجموعة الكربونيل (C=O) والروابط الثنائية (C=C) وبالتالي يمكن استخدامه كمادة أولية لتحضير مختلف المركبات الحلقية غير المتجانسة ومن بينها مشتقات الكركمين.

تنقسم المذكرة الي ثلاثة فصول:

- ✓ الفصل الأول يتضمن دراسة نظرية ملخصة لأهم طرق التحضير لمركبات البيريبيدين، البيورين والبيريميديو-بيورين ودراسة الفعالية البيولوجية لهذه المركبات.
- ✓ أما الفصل الثاني فيشمل التحضير ودراسة الفعالية المضادة للبكتيريا للحلقات غير المتجانسة الجديدة لمشتقات الكركمين.
- ✓ وفي الفصل الثالث سيتم عرض البرتوكول التجريبي المعتمد لتحضير المركبات والخصائص الفيزيائية، والطيفية.

المراجع

- [1] "تحضير وتشخيص مركبات مشتقة من الثيوفلين والمركبتوايثانول مع بعض معقداته الفلزية ودراسة فعاليتها البيولوجية," كلية العلوم جامعة كربلاء, 2010.
- [2] Y. V, P. P, A. V, K. T, S. D, and S. T, "Pyrimidine and Its Biological Activity: A Review," *PharmaTutor*, vol. 1, no. 2, pp. 39–44, 2013, [Online]. Available: <https://www.pharmatutor.org/articles/pyrimidine-its-biological-activity-review>
- [3] M. Díaz-Muñoz, R. Hernández-Muñoz, and A. Butanda-Ochoa, "Structure–activity features of purines and their receptors: implications in cell physiopathology," *Mol. Biomed.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–17, 2022, doi: 10.1186/s43556-022-00068-1.
- [4] N. Schnetz-Boutaud, J. S. Daniels, M. F. Hashim, P. Scholl, T. Burrus, and L. J. Marnett, "Pyrimido[1,2-*a*]purin-10(3H)-one: A reactive electrophile in the genome," *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 13, no. 10, pp. 967–970, 2000, doi: 10.1021/tx000135i.
- [5] S. Jurczyk et al., "New Arylpiperazine 5-HT1A Receptor Ligands Containing the Pyrimido[2,1-*f*]purine Fragment: Synthesis, in Vitro, and in Vivo Pharmacological Evaluation," *J. Med. Chem.*, vol. 47, no. 10, pp. 2659–2666, 2004, doi: 10.1021/jm030946u.
- [6] صلاح مهدي حسن, س. عبد الرحيم "بعض التأثيرات الفسلجية والمناعية للكرم الخام والكرم المحور في أفراخ فروج اللحم," مجلة القادسية لعلوم الطب البيطري, vol. 13, no. 2, pp. 8–12, 2016.
- [7] ز. جعفر, س. مطشر, ع. ا. علوان, "استخلاص وتقدير مركبات الكركمين باستعمال ثلاثة متغيرات (مذيب , وقت ودرجة الحرارة) من رايزومات الكركم," مجلة بغداد للعلوم, vol. 13, no. 2, pp. 268–272, 2016, doi: 10.21123/bsj.2016.13.2.0268.
- [8] ع. م. ي. ن. الخليل, "التشبيد والتقييم الحيوي للمشتقات الجديدة للبريميديون-ثايون الجالكونات و الدابسون," جامعة الموصل, 2017.

الفصل الاول

الفعالية البيولوجية و طرق التحضير
للبيريميدين , البيورين و البيريميدو-بيورين

*Biological activities and synthesis
methods of Pyrimidine, Purine
and Pyrimido-Purine*

مقدمة

البيريميدين (*Pyrimidine*)، البيورين (*Purine*) والبيريميديو-بيورين (*Pyrimido-purine*) هي حلقات غير متجانسة نشطة بيولوجيا ومعروفة بدورها الهام في تصميم واصطناع الادوية الصيدلانية بما في ذلك المضادات الحيوية، مضادات الفيروسات، مضادات السرطان ومضادات السل.

حظيت هذه المركبات باهتمام كبير من العلماء وذلك لأهميتها البيولوجية حيث يمكن الحصول عليها طبيعيا (نباتات) أو تصنيعها مخبريا.

سننظر في هذا الفصل لدراسة الفعالية البيولوجية لبعض هذه المركبات وأهم طرق تحضيرها.

I. الفعالية البيولوجية (*Biological Activity*)

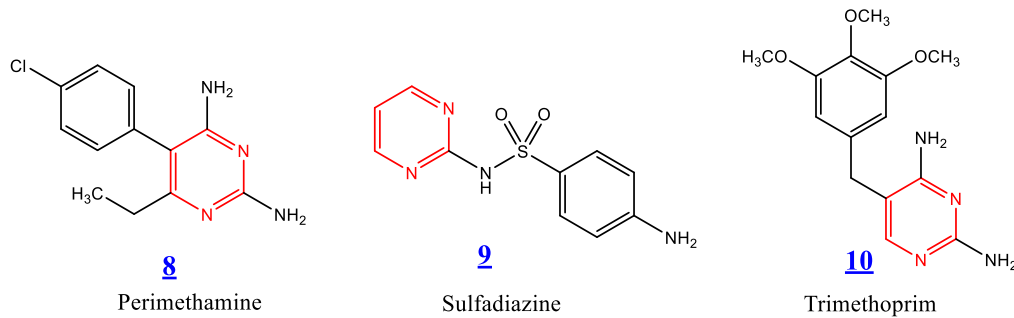
1-I البيريميدين (*Pyrimidine*)

البيريميدين **1** مركب عطري حلقي غير متجانس ويعمل كمكون للأحماض النووية مثل *ADN* و *ARN* يحمل الصيغة الجزيئية $C_4H_4N_2$ يعتبر البيريميدين من المركبات الحلقية غير المتجانسة الأكثر استخداما في صناعة المستحضرات الصيدلانية.

تمت دراسته وتطويره في مشاريع بحثية مختلفة لدية فعالية مضادة للأورام، مضادة للفيروسات، مضادة للبكتيريا، مضادة لارتفاع ضغط الدم ومضادة للالتهابات.

1-1-I الفعالية المضادة للملاريا (*Antimalarial activity*)

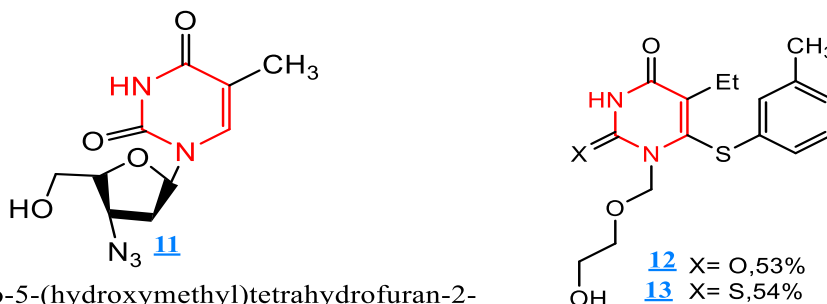
تشمل الأدوية المضادة للملاريا القائمة على البيريميدين والمتوفرة في السوق مثل السلفاديازين والبيريميثامين ، ولمقاومة البكتيريا لهذه الأدوية ، تم تطوير المزيد من الأدوية المضادة للملاريا (**الشكل 5**) [2].



الشكل 5. مركبات البيريميدين ذات الفعالية المضادة للملاريا

I 1-2- الفعالية المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية (Anti-HIV activity)

في الأونة الأخيرة لقيت مشتقات البيريميدين اهتماما واسع النطاق بسبب الخصائص المضادة للفيروسات [1]. يعتبر **11** AZT أول مركب يستخدم كدواء وكعلاج لفيروس نقص المناعة البشرية، والمركبات **12, 13** التي ظلت نشطة ضد غالبية الفيروسات (الشكل 6) [1] [3].



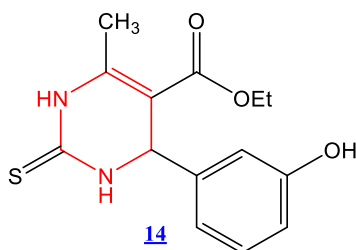
1-((2S,4R,5R)-4-azido-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

12 X= O, 53%
13 X= S, 54%

الشكل 6. بنية مركبات البيريميدين ذات الفعالية المضادة لفيروس HIV-1

I 1-3- الفعالية المضادة لضغط الدم (Anti-hypertensive Activity)

في مجال الطب أثبتت مركبات *dihydropyrimidinones* **14** (الشكل 7) قدرتها على منع تبادل الكالسيوم عبر القنوات الخلوية في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية مثل ارتفاع ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب [4].

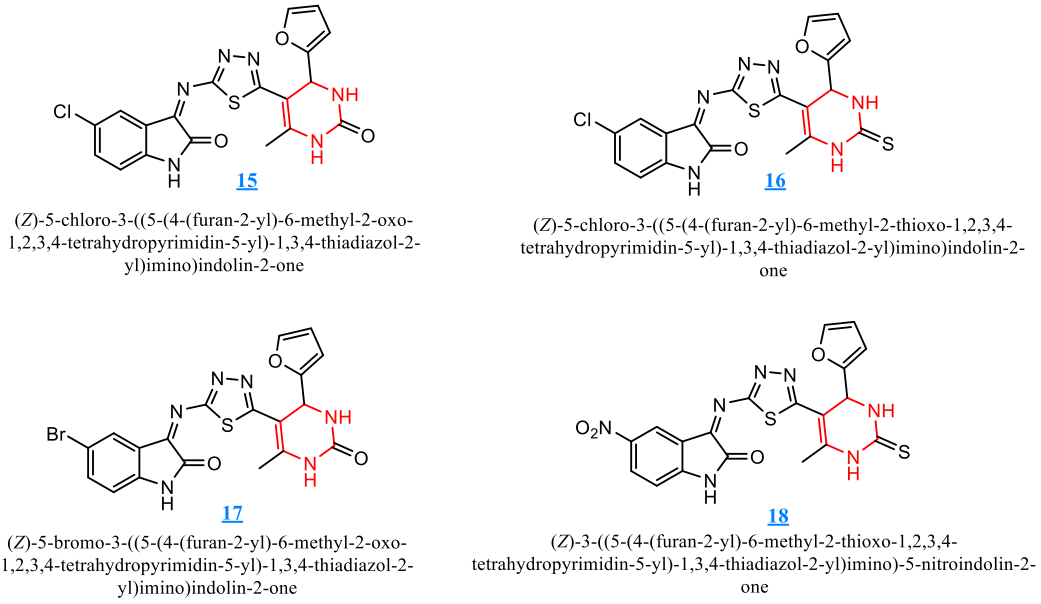


ethyl 4-(3-hydroxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

الشكل 7. بنية مركبات البيريميدين ذات الفعالية المضادة لضغط الدم

I 1-4- الفعالية المضادة للفطريات والميكروبات (Antifungal and antimicrobial Activity)

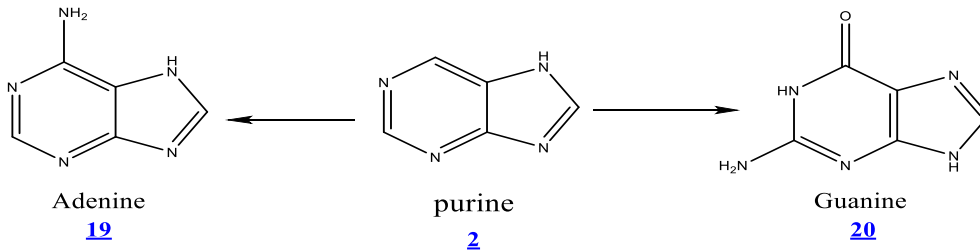
تم تصنيع سلسلة من المنتجات المشتقة من تفاعل بيغينييلي (*Biginelli reaction*) واختبارها من أجل نشاطها المضاد للفطريات والميكروبات منها أربعة مركبات أظهرت نشاطا ممتازا ضد جميع الميكروبات والسلالات الفطرية المستخدمة (الشكل 8) [5].



الشكل 8. بنية مركبات البيريميدين ذات الفعالية مضادة للفطريات والميكروبات

2.1-البورين (Purine)

يعتبر الأدينين (Adenine) **19** والقوانين (Guanine) **20** من مركبات البورين (القواعد الازوتية) حيث تدخل في تركيب البنية الجزيئية للعديد من النوكليوتيدات ADN, GTP, ADP, ARN [6-7].

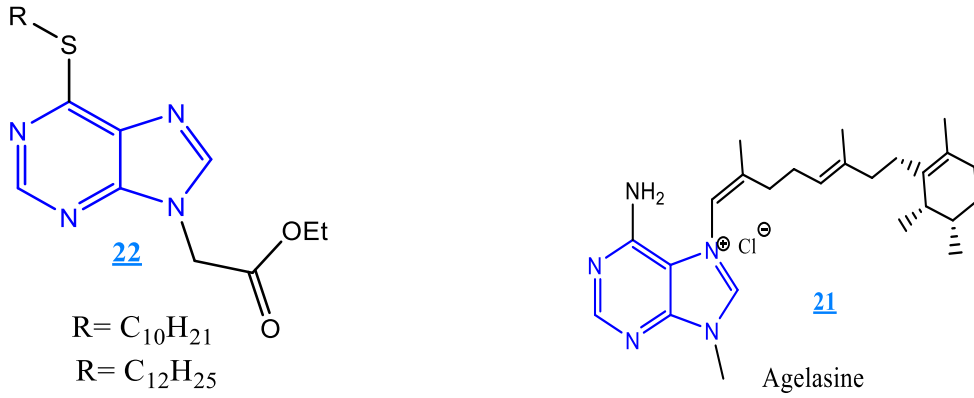


الشكل 9. بنية الأدينين (Adenine) والقوانين (Guanine)

أثبتت العديد من الدراسات أن للبيورين فعالية بيولوجية وأهمية دوائية كبيرة، مثل الفعالية كمضادات للفيروسات، للسلس وللاكتئاب والقلق.

1-2.1-الفعالية المضادة للسلس (Anti-tuberculosis Activity)

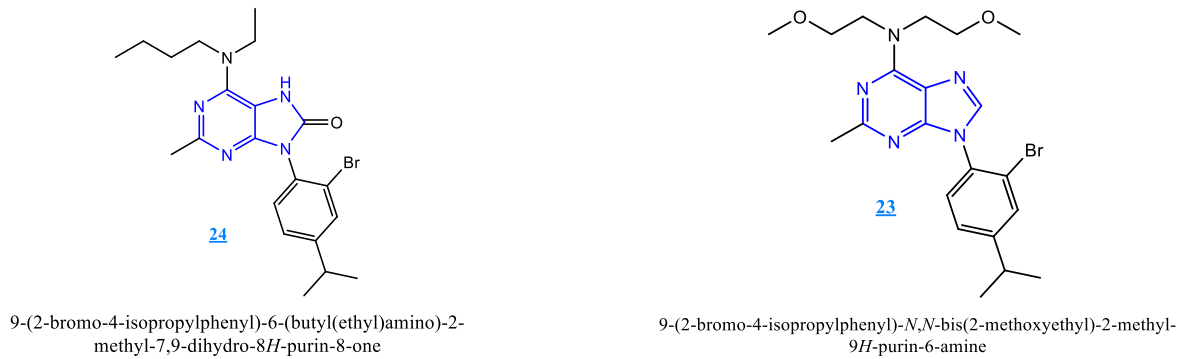
في الأونة الأخيرة تم تطوير سلسلة معينة من البيورينات اثبتت فعاليتها ضد السلس، من بينها ثيوبورين **22** (thiopurine) والاجيلاسين **21** (Agelasine) (الشكل **10**) [8].



الشكل 10. بنية مركبات البورين ذات الفعالية المضادة للسلس

2-2.I الفعالية المضادة للاكتئاب (Antidepressant Activity)

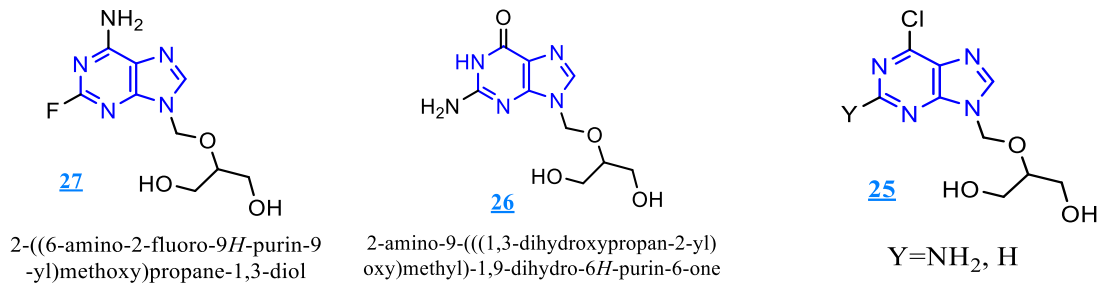
هرمون اطلاق الكورتيكوتروبين (CRH) هو احد العوامل الرئيسية المضادة للضغط، بعد دراسات التعديل الدوائي تم تحديد البورينات كمزيلات القلق ومضادات الاكتئاب المحتملة (الشكل 11) [9-10].



الشكل 11. بنية مركبات البورين ذات الفعالية المضادة للاكتئاب والقلق

3-2.I الفعالية المضادة للفيروسات (Antiviral Activity)

أثبتت مشتقات البورين 25، 26، 27 نشاط بيولوجي فعال ضد فيروس HIV-1 (الشكل 12) [11-12].

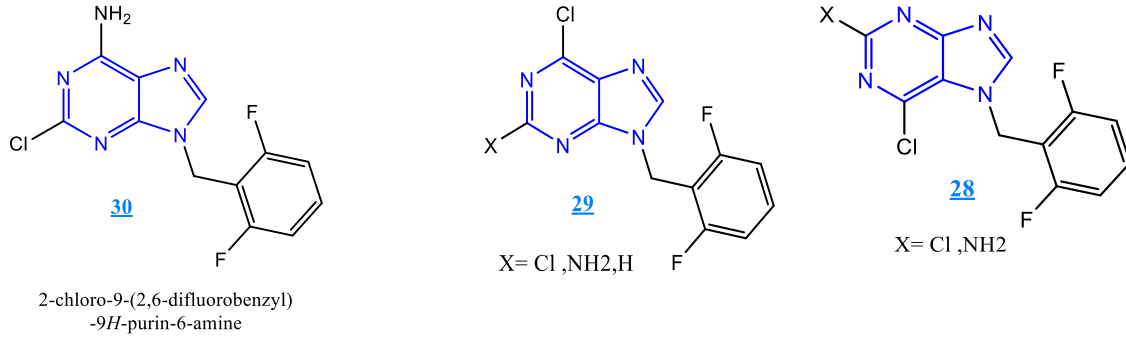


الشكل 12. مركبات البورين ذات الفعالية المضادة للفيروسات

4-2.I-4-مثبطات الفوسفوديستراز (Phosphodiesterase inhibitors)

مثبطات الفوسفوديستراز هي إنزيمات تحفز التحلل المائي للنوكليوتيدات الحلقية حيث تصنف الي 7 عائلات، خمسة منها مميزة (PDE1-PDE5).

كما اثبتت هذه المركبات [30,29,28](#) 9-(2,6difluoro benzyl)-9H-purines على انها مثبطات لإنزيمات فوسفوديستراز (PDE , PDE1- PDE5) (الشكل 13) [13].



الشكل 13. بنية مثبطات فوسفوديستراز

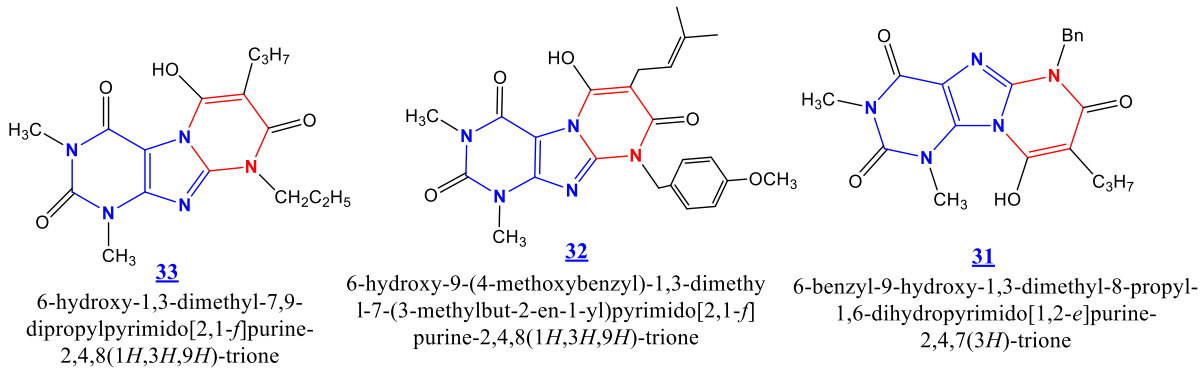
3.I-3 البيريميدو-بيورين (Pyrimido-purine)

حلقات البيريميدين والبيورين وكذا حلقاتها المدمجة المشكلة لمشتقاتها البيريميدو-بيورين تملك العديد من الأنشطة البيولوجية منها المضادة للالتهابات وللاكتئاب وللقلق وكذا فعاليتها ضد تلف الخلايا والسرطان.

I . 3-1-الفعالية المضادة للالتهابات (Anti-inflammatory activity)

بعض الحلقات الثلاثية الغير متجانسة لمشتقات *pyrimido[2,1] théophylline* تمتلك خصائص مضادة للالتهابات وهذه المركبات بصفة خاصة توصف كمضادات للالتهابات غير الستيرويدية

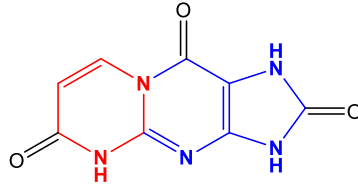
(الشكل 14) [14].



الشكل 14. بنية مركبات البيريميدو-بيورين ذات الفعالية المضادة للالتهابات

I . 3-2-الفعالية المضادة لتلف الحمض النووي (Anti DNA damage activity)

توصل الباحثين مؤخرا ان المشتق *pyrimido[1,2- α]purine-10(3H)-one*، الذي نتج من تفاعل *deoxyguanosine* مع بيروكسيد الدهون الذي يوجد بنسب كبيرة عند اجسام الاصحاء ولهذا اعتبر من اهم منتجات تلف الحمض النووي لأنه يسبب تلف الخلايا والطفرات الوراثية وبالتالي السرطان (الشكل 15)[15].

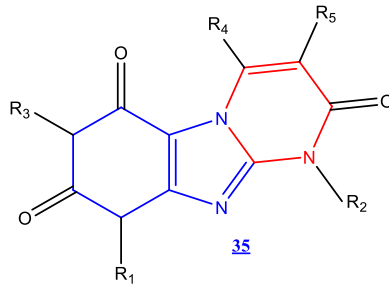
**34**

1,5-dihydropyrimido[1,2-a]purine-2,6,10(3H)-trione

الشكل 15. بنية مركبات البيريميديو-بيورين ذات الفعالية المضادة لتلف الحمض النووي

I . 3-3-الفعالية المضادة للأمراض الجلدية (Anti- dermatological activity)

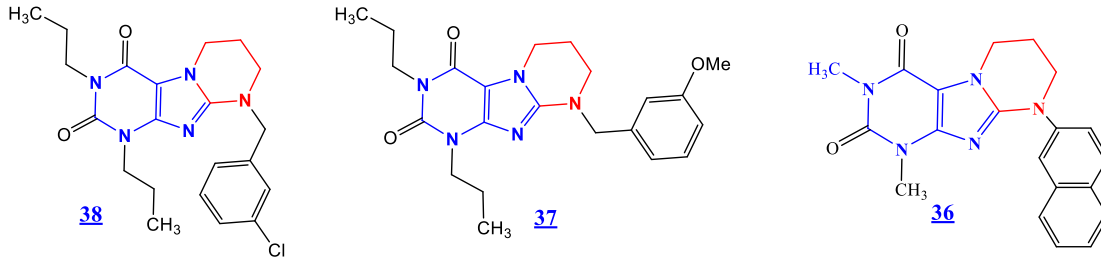
اظهرت بعض مشتقات البيريميديو-بيورين منها *Deoxypyrimido[2,1-f] purine dione* فعاليتها ضد فرط التكاثر لبعض الامراض الجلدية (الشكل 16) [16].



الشكل 16. بنية مركبات البيريميديو-بيورين ذات فعالية مضادة للأمراض الجلدية

I . 3-4- الفعالية المثبطة لمستقبلات ادينوزين A₁ و A_{2A} (Inhibitors of adenosine receptor)

توصلت اخر الدراسات ان مشتقات *pyrimido [2,1-f] purin dionée* تشبه لحد كبير مستقبلات ادينوزين A₁ و A_{2A} وهذه الاخيرة تعدل نشاط الخلايا العصبية الحساسة للدوبامين وبالتالي تستخدم كمثبطات لمنع العديد من الامراض التنكسية العصبية مثل مرض باركنسون والزهايمر (الشكل 17)[17].



38 9-(3-chlorobenzyl)-1,3-dipropyl-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[2,1-f]purine-2,4(1H,3H)-dione

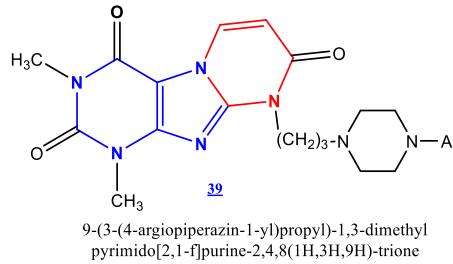
37 9-(3-methoxybenzyl)-1,3-dipropyl-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[2,1-f]purine-2,4(1H,3H)-dione

36 1,3-dimethyl-9-(naphthalen-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[2,1-f]purine-2,4(1H,3H)-dione

الشكل 17. بنية مركبات البيريميديو-بيورين ذات الفعالية المثبطة لمستقبلات ادينوزين A₁ وA_{2A}

I. 3-5- الفعالية المضادة للاكتئاب والقلق (Antidepressant and anti-anxiety Activity)

خلال تحضير *pyrimido[2,1-f] purine-2,4-dione* من مشتقات اريل بيرازين تبين بأن المركبات المتحصل عليها تقارب لحد كبير مستقبلات 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} ، وبالتالي يمكن اعتبارها من مضادات القلق وللاكتئاب والاضطرابات النفسية لان تأثيرها كان مشابهاً لدواء ديازيبام (*diazepam*) المرجعي (الشكل 18) [18].



39 9-(3-(4-argiopiperazin-1-yl)propyl)-1,3-dimethylpyrimido[2,1-f]purine-2,4,8(1H,3H,9H)-trione

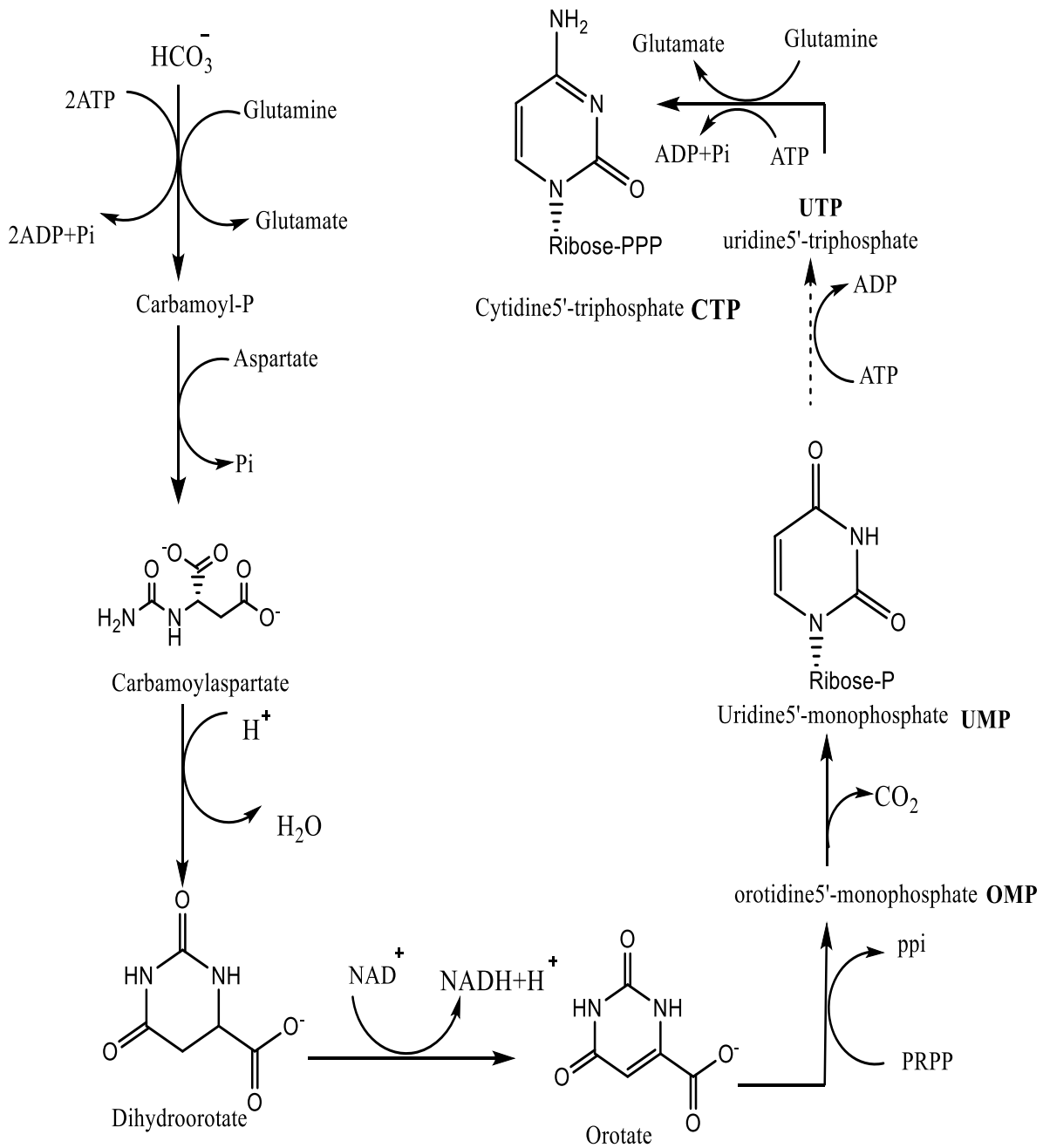
الشكل 18. بنية مركبات البيريميديو-بيورين ذات الفعالية المضادة للاكتئاب والقلق

II. طرق التحضير (Synthesis methods)

II. 1. البيريميدين (Pyrimidines)

II. 1-1- التصنيع الحيوي (biosynthesis)

يصنع البيريميدين بشكل طبيعي في معظم الكائنات الحية الدقيقة في الميتوكوندري وفق مسار واحد يتم تحفيزه بواسطة متعدد الأنزيم، فينتشكل فوسفات الكرابمیل بتفاعل مجموعة الفوسفات لجزيء ادينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) مع البيكربونات، ليتم تشكيل حمض الأورتيك من حمض الأسبرتيك مع فوسفات الكرابمیل؛ وتعد هذه الخطوة الرئيسية لتشكيل البيريميدين، بعدها يتم ربط حمض الأورتيك الذي يحتوي على نواة البيريميدين مع ريبوز-5-فوسفات لإعطاء اورتيدين احادي فوسفات (OMP)، والذي يؤدي إلى تكوين ايريدين احادي فوسفات (UMP) بواسطة نزع مجموعة الكربوكسيل إلى أن يتم تشكيل سيتيدين ثلاثي فوسفات (CTP) (المخطط 1) [19-20].

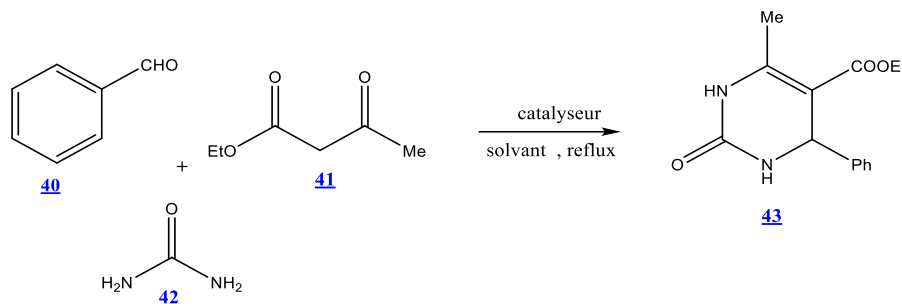


المخطط 1. التصنيع الحيوي للبيريميدين

II. 1-2-1-التصنيع الكيميائي

II. 1-2-1- وفق تفاعل بيجينيلى (Biginelli Multicomponents Reaction)

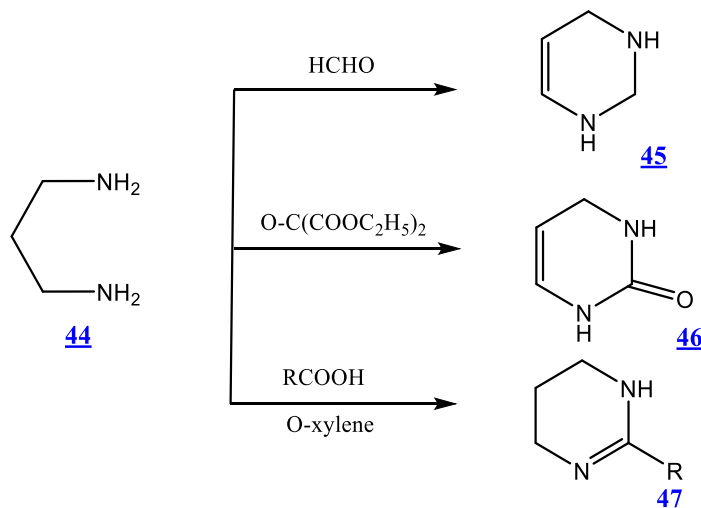
يعتبر الأكثر شهرة نظرا للخصائص البيولوجية العلاجية والدوائية التي تظهرها الجزيئات الناتجة و سهولة الحصول على حلقة البيريميدين خلال مرحلة واحدة من التفاعل [21] ، حيث ينتج ثنائي ديهيدروبيريميدين *dihydropyrimidines* (DHPMS) **43** انطلاقا من تفاعل البنزالدهيد **40** وأستيوأستات الإيثيل **41** مع اليوريا **42** في وجود محفز حمضي مثل أحماض لويس (المخطط 2) [22-23]



المخطط 2. تحضير البيريميدين عن طريق تفاعل Biginelli

II. 2-2-1-انطلاقا من (1,3-diminopropane)

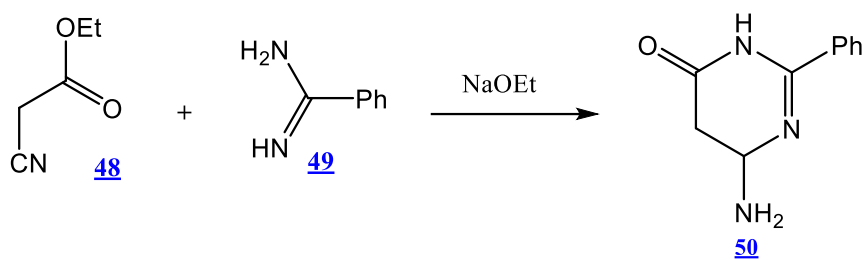
تعد احد أهم الطرق لتجميع مشتقات تتراهيدروبيريميدين **45, 46, 47**، حيث يتم تفاعل *1,3-diminopropane* **44** مع الفورمالدهيد ، كربونات ثنائي الإيثيل وحمض الكربوكسيل للحصول على مشتقات البيريميدين (المخطط 3) [24].



المخطط 3. تحضير البيريميدين عن طريق *1,3-diaminopropane*

II. 3-2-1-انطلاقا من مركبات اثيل سيانوأسيتات (Ethyl cyanoacetate)

ينكثف اثيل سيانوأسيتات (Ethyl cyanoacetate) **48** مع البنزاميد **49** وذلك في وجود ايثوكسيد الصوديوم لإعطاء 6-amino-2-phenylpyrimidin-4(3H)-one-**50** (المخطط 4) [25].

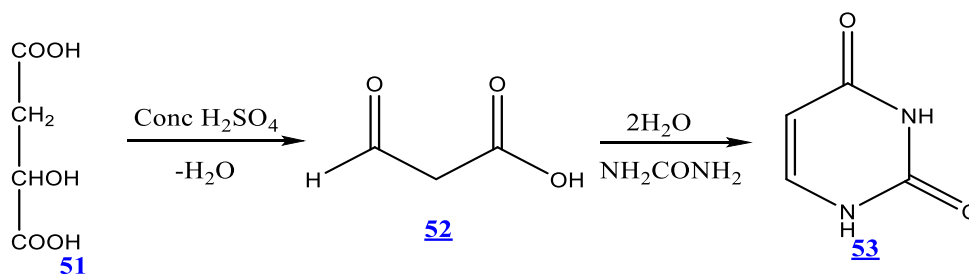


المخطط 4. تحضير البيريميدين عن طريق مركبات ethyl cyanoacetate

4-2-1.II - انطلاقا من حمض المالك (Malic acid)

يؤدي نزع مجموعة الكربوكسيل من حمض المالك (51) في وجود حمض الكبريتيك المركز الي تشكيل

β -ketoacid (52) والذي يتفاعل مع اليوريا فيعطي اليوراسيل (53) (المخطط 5) [26].

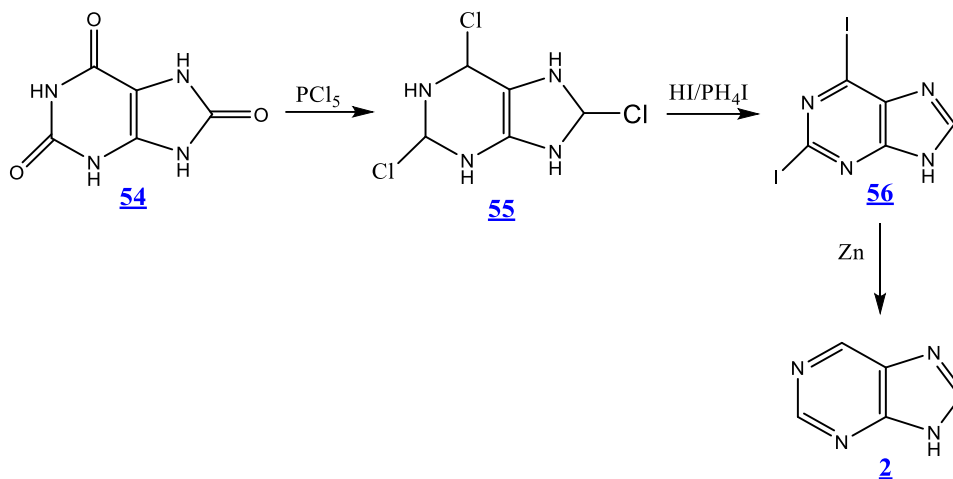


المخطط 5. تحضير البيريميدين انطلاقا من حمض المالك

2.II تحضير البيورين (Synthesis of purine)

1-2.II - انطلاقا من حمض اليوريك (Uric acid)

تم اول تحضير للبيورين في ثلاث خطوات بواسطة Emil Fischer
 بدا بتفاعل إضافة حمض اليوريك (54) مع الكلور عن طريق PCl_5 ، لتشكل 2,6,8-Trichloropurine (55) الذي يتحول
 الى مشتق 2,6-diiodépurine (56) تحت تأثير HI/PH₄I ثم يتم إرجاعه بواسطة الزنك لإعطاء البيورين (2
 (المخطط 6) [28-27].

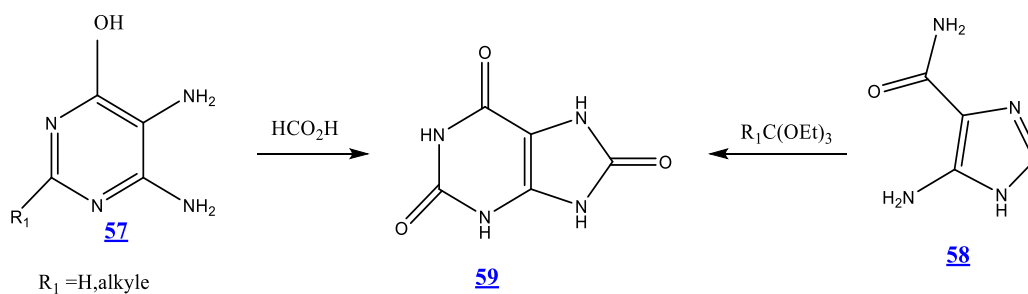


المخطط 6. تحضير البورين انطلاقا من حمض اليوريك

II-2-2-2-انطلاقا من البيريميديينات والايמידازول المستبدلة (Substitued pyrimidines and imidazoles)

يتم تحضير البورينات من مشتق ديامينوبيريميدين **57** بواسطة مذيب حمض الفورميك ومن خلال هذه الطريقة يمكن الحصول على العديد من البورينات الطبيعية مثل : *Adenine, guanine, xanthine* و مشتقاته (المخطط 7) [29].

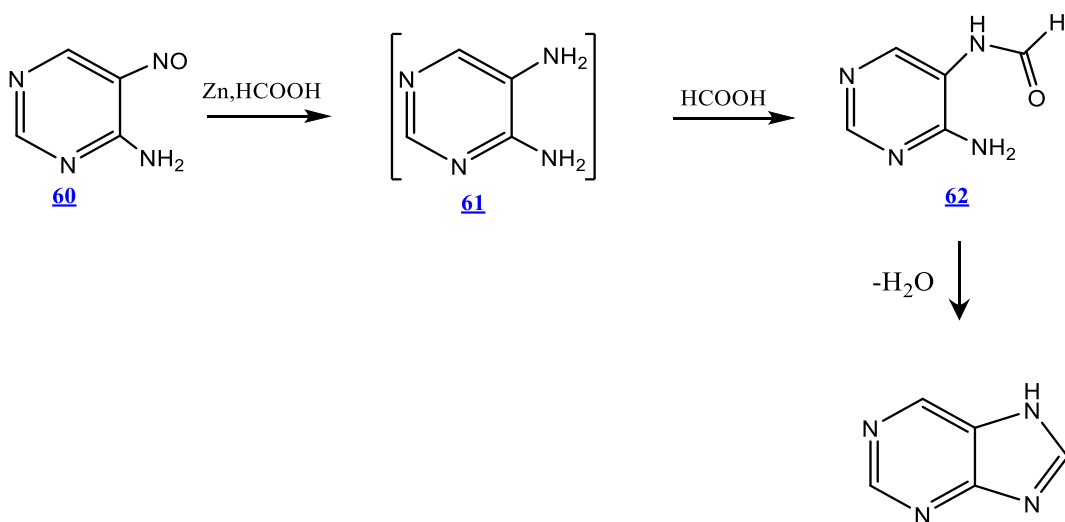
كما يتم تحضيره كذلك من مشتقات ايميدازول **58** باضافة حمض الايثيل اورثوفومات.



المخطط 7. تحضير البورين انطلاقا من البيريميديينات والايמידازول المستبدلة

II-2-2-3-انطلاقا من مركبات 4,5-diaminopyrimidines or pyrimidones

يتم تحضير البورين من (*4-amino-5-nitrosopyrimidine*) **60** عن طريق التشكيل الحلقي مع الارجاع لحمض الفورميك والزنك ، حيث يتم تكوين مشتق من الفورماميد **62** بحذف جزيء الماء ليعطي البورين **2** [30].



المخطط 8. تحضير البيورين انطلاقاً من مركبات *4,5-diaminopyrimidines or pyrimidines*

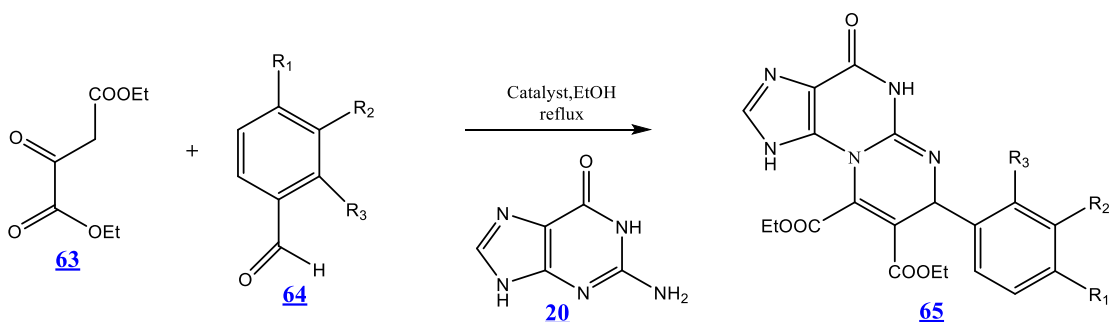
3. II. تحضير البيريبيديو-بيورين (*synthesis of Pyrimido-purine*)

لمشتقات البيريبيديو-بيورين أهمية كبيرة لوجودها في العديد من الأدوية ولهذا أولى الباحثون اهتماماً لطرق تركيبية فعالة توفر وقت أقصر وإنتاجية أعلى و بأقل مخاطر.

3. II-1-1- عن طريق تفاعل *Biginelli reaction*

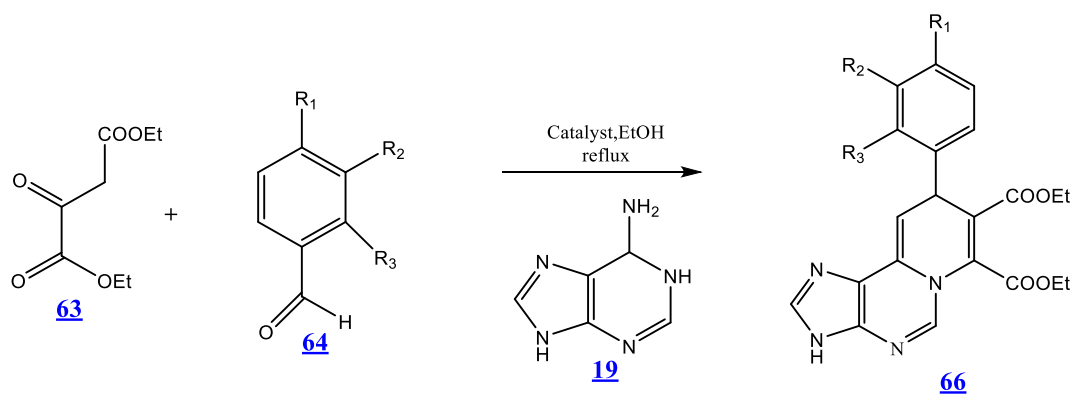
توصلت الأبحاث الحديثة (2022) إلى تحضير مشتقات بيريبيديو-بيورين **65** عن طريق تفاعل بيجينيلي متعدد المركبات بالتكثيف الحلقي لأحد قواعد البيورين القوانين أو الأدينين مثلاً (**Adenine 19**, **Guanine 20**) وثنائي إثيل أوكسال أسيتات الصوديوم **63** مع ألدهيد عطري **64** في وجود محفز حمضي مثل حمض كبريت السليكا (*Silica Sulfuric Acid*) حيث تعتبر هذه الطريقة الأحدث في تحضير هذه المشتقات (**المخطط 9**)، (**المخطط 10**) [31].

3. II-1-1-1. التحضير باستعمال *Guanine*



المخطط 9. تحضير البيريبيديو-بيورين باستعمال *Guanine*

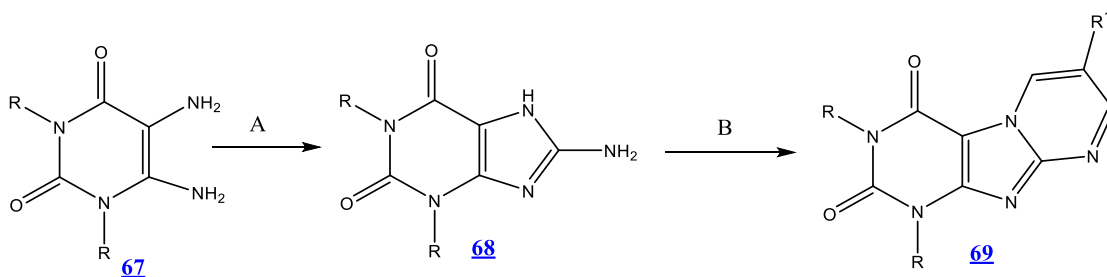
3. II-2-1-3. التحضير باستعمال *Adenine*



المخطط 10: تحضير البيريميديو-بيورين باستعمال Adenine

II-3-2- استعمال امين ثنائي والسياناميد (*Diamin and Cyanamid*)

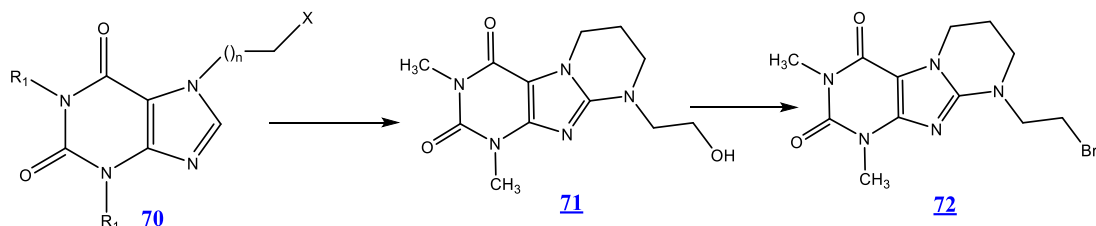
توصل الباحث *F. Gatta* و مساعدوه الى تحضير *pyrimido purine-2,4-dione* من 69 من 1,3- *dipropylpyrimidine* 67 و فائض من السياناميد *(A)Cyanamid* مع وجود حمض سيلفنيك الطويلان *tolyenesulfonic* وفي درجة حرارة 160 ° ليتشكل مركب انتقالي 68 يتفاعل مع تتراثوكسي بروبان 1,1,3,3 *(B) tetraethoxypropane* ليتشكل احد مشتقات بيريميديو-بيورين 69 (المخطط 11) [32].



المخطط 11: تحضير البيريميديو-بيورين بواسطة امين ثنائي والسياناميد

II. 3.3 بواسطة التشكيل الحلقى لهالوجين الكين وامين اولي

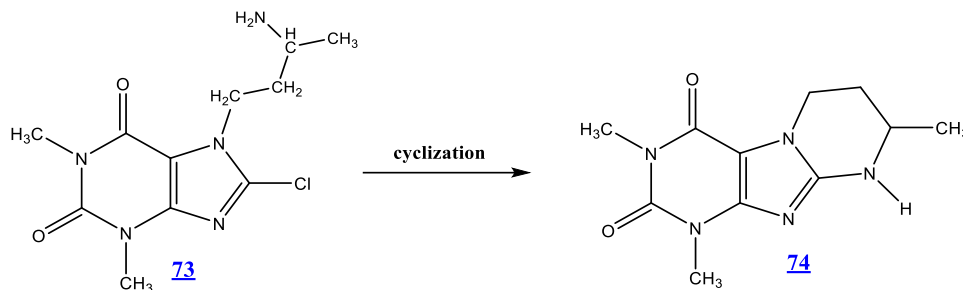
تم تصنيع مشتقات ثلاثية الحلقات عن طريق تشكيل حلقى *cyclisation* لمشتقات هالوجين الكين (*Bromobutyl theophylline*) مع امين اولي وتم هذا بنزع الهالوجين و غلق الحلقة للحصول على مشتق 2,1-*pyrimido* *purindione* 72 (المخطط 12) [32]



المخطط 12: تحضير البيريميديو-بيورين بواسطة التشكيل الحلقى لهالوجين الكين وامين اولي

II. 4.3- التشكيل الحلقي مع الارجاع

بواسطة التشكيل الحلقي *cyclisation* المباشر للمركب هيدروكسي بيوتيل 8كلوروتيوفينيل -8-Hydroxybutyl *chlorotheophylline* 73 وفق المخطط التالي (المخطط 13) لإعطاء مشتق البيريميديو-بيورين 74. [16]



المخطط 13. تحضير البيريميديو-بيورين بواسطة التشكيل الحلقي مع الارجاع

خلاصة

قمنا في هذا الفصل بدراسة نظرية لأهم طرق التحضير والخصائص الكيميائية للبيريميدين، البيورين والبيريميديو-بيورين حيث تعتبر هذه المركبات من أبرز المركبات الحلقية غير المتجانسة الداخلة في تركيب العديد من الأدوية والمركبات الطبيعية ومستحضرات التجميل.

وتم التعرف أيضا في هذا الفصل على الفعالية البيولوجية لمركبات البيريميدين، البيورين و البيريميديو-بيورين وأبرز الخصائص التي تميزهم مثل مضادات السرطان، مضادات الفطريات والميكروبات مضادات الاكتئاب والقلق ومكافحة بعض الفيروسات والأمراض.

- [1] G. Vall-llosera et al., "VUV photoionisation of free azabenzene: 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.
- [2] M. Asif, "Chemistry and biological potential of pyrimidine derivatives : Study of nucleosid with pyrimidines," vol. 2, no. 5, pp. 1–12, 2017, doi: 10.19080/OMCIJ.2017.02.555598
- [3] Y. A. March, W. H. Al-Tamimi, and A. A. Abdulwahid, "Significance The Biological Activity to Pyrimidine Analogues," *Sci. J. Med. Res.*, vol. 04, no. 13, pp. 23–30, 2020, doi: 10.37623/sjmr.2020.41305.
- [4] O. kheffache, *Réaction de la dihydropyrimidinone . Effet de la méthode de préparation des catalyseurs. these de doctorat en science en chimie organique applique*, 2020.
- [5] Z. Karima, B. Nesrin., *Les dihydropyrimidinones: Un aperçu sur les propriétés pharmacologiques*. 2020.
- [6] V. Y. G. C, S. Senthilkumar, N. S. B, and T. K. R, "Purine metabolites can indicate diabetes progression Purine metabolites can indicate diabetes progression," *Arch. Physiol. Biochem.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–5, 2019, doi: 10.1080/13813455.2019.1663219.
- [7] L. G. J. Hammarström, D. B. Smith, F. X. Talamás, S. S. Labadie, and N. E. Krauss, "Utility of 4,6-dichloro-2-(methylthio)-5-nitropyrimidine. An efficient solid-phase synthesis of olomoucine," *Tetrahedron Lett.*, vol. 43, no. 45, pp. 8071–8073, Nov. 2002, doi: 10.1016/S0040-4039(02)01953-6.
- [8] Bakkestuen A. K., Gundersen L.-L., Utenova B. T. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2710-2723. Bakkestuen A. K., Gundersen L. L., Petersen D., Utenova B. T., Vik A. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 1025-1033.
- [9] Maciej Serda, "Synteza i aktywność biologiczna nowych analogów tiosemikarbazonowych chelatorów żelaza," *Uniw. śląski*, pp. 343–354, 2013, doi: 10.2/JQUERY.MIN.JS.
- [10] A. K. Bakkestuen, L. L. Gundersen, D. Petersen, B. T. Utenova, and A. Vik, "Synthesis and antimycobacterial activity of agelasine E and analogs," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 3, no. 6, pp. 1025–1033, Mar. 2005, doi: 10.1039/b417471b.
- [11] R. J. Chorvat et al., "Synthesis, corticotropin-releasing factor receptor binding affinity, and pharmacokinetic properties of triazolo-, imidazo-, and pyrrolopyrimidines and -pyridines," *J. Med. Chem.*, vol. 42, no. 5, pp. 833–848, Mar. 1999, doi: 10.1021/JM980224G.
- [12] Ogilvie KK, Nguyen-Ba N, F-Gillen M, Radatus BK, Cheriyan OU, Hanna HR. Synthesis of a purine acyclonucleoside series having pronounced antiviral activity the glyceropurines. *Can J Chem* 1984; 62:241.

- [13] K. K. Ogilvie, H. R. Hanna, N. Nguven-Ba, and K. O. Smith, "N-substituted acyclopurinenucleosides with antiviral activity," *Nucleosides and Nucleotides*, vol. 4, no. 4, pp. 507–513, Sep. **1985**, doi: 10.1080/07328318508081296.
- [14] V. Nair, B. Bera, and E. R. Kern, "Synthesis and biological activities of 2-functionalized purine nucleosides," *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, vol. 22, no. 2, pp. 115–127, **2003**.
- [15] S. Dinesh, G. Shikha, G. Bhavana, S. Nidhi, and S. Dileep, "Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation BIOLOGICAL ACTIVITIES OF PURINE ANALOGUES: A REVIEW," vol. 1, no. APRIL, pp. 29–34, **2012**.
- [16] O. Fhid, T. Zeglam, M. Alag, and T. Almog, "Tri- and Tetra- Cyclic Theophylline Derivatives as a Potential Agents Acting on CNS and CVS: An Overview," vol. 3, no. 3, pp. 507–512, **2012**.
- [17] N. Schnetz-Boutaud, J. S. Daniels, M. F. Hashim, P. Scholl, T. Burrus, and L. J. Marnett, "Pyrimido[1,2- α]purin-10(3H)-one: A reactive electrophile in the genome," *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 13, no. 10, pp. 967–970.
- [18] A. Drabczyńska et al., "Synthesis, biological activity and molecular modelling studies of tricyclic alkylimidazo-, pyrimido- and diazepinopurinediones," *Purinergic Signal.*, vol. 9, no. 3, pp. 395–414, **2013**, doi: 10.1007/s11302-013-9358-3.
- [19] S. Jurczyk et al., "New Arylpiperazine 5-HT1A Receptor Ligands Containing the Pyrimido[2,1-f]purine Fragment: Synthesis, in Vitro, and in Vivo Pharmacological Evaluation," *J. Med. Chem.*, vol. 47, no. 10, pp. 2659–2666, **2004**, doi: 10.1021/jm030946u.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] J. S. Sandhu, "Past , present and future of the Biginelli reaction : a critical perspective," vol. **2012**, no. i, pp. 66–133, **2012**.
- [24] M. S. Tolba et al., "Synthesis, reactions, and applications of pyrimidine derivatives," *Curr. Chem. Lett.*, vol. 11, no. 1, pp. 121–138, **2022**, doi: 10.5267/J.CCL.2021.8.002.
- [25] J. R. Tagg and A. R. McGiven, "Assay system for bacteriocins.," *Appl. Microbiol.*, vol. 21, no. 5, p. 943, **1971**, doi: 10.1128/AEM.21.5.943-943.1971.

- [26] 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.
- [27] E. Fischer, "Ueber die Glucoside der Alkohole," *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 26, no. 3, pp. 2400–2412, Oct. **1893**, doi: 10.1002/CBER.18930260327.
- [28] L. Hintermann, "Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. By Zerong Wang.," *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 49, no. 15, pp. 2659–2660, Apr. **2010**, doi: 10.1002/ANIE.201000292.
- [29] R. D. Youssefyeh and A. Kalmus, "Reaction of 4,5-diaminopyrimidines with 2,5-hexanedione," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 8, no. 1, pp. 33–35, Feb. **1971**, doi: 10.1002/JHET.5570080107.
- [30] R. Milcent, *Chimie organique hétérocyclique: Structures fondamentales, Chimie et biochimie des principaux composés naturels*. **2003**.
- [31] I. Bouguessa, M. Dehamchia, S. Bayou, A. Gouasmia, and Z. Régainia, "SILICA SULFURIC ACID CATALYZED SYNTHESIS OF PYRIMIDINES AND NEW FUSED PYRIMIDO-PURINES via BIGINELLI REACTION," *J. Chem. Technol.*, vol. 29, no. 4, pp. 504–511, **2021**.
- [32] F. Gatta, M. R. del Giudice, A. Borioni, and C. Mustawwa, "New [f]-fused xanthines synthesis of 1,3-Dipropyl-1H,3H-pyrazino,pyrido,pyrimido and pyrrolo [2,1-f] purine -2,4-diones," *Heterocycl. che.*, vol. 31, pp. 81–86, **1994**.

الفصل الثاني

التحضير ودراسة الفعالية المضادة للبكتيريا للحلقات
غير المتجانسة الجديدة لمشتقات الكركمين

**Synthesis and Antibacterial Activity of
New Heterocycles Derived from
Curcumin**

تحضير مشتقات الكركمين

**Synthesis derived from
Curcumin**

مقدمة

كانت الادوية تستخدم على حالتها الطبيعية ومع تطور الابحاث تم تصنيع عقاقير من المواد الطبيعية، ومن بين هذه المواد مادة الكركمين، التي هي محل دراستنا حيث تتميز بعدة خصائص من بينها وجود مجموعة الكربونيل مما يجعلها قابلة للإضافة النكليوفيلية.

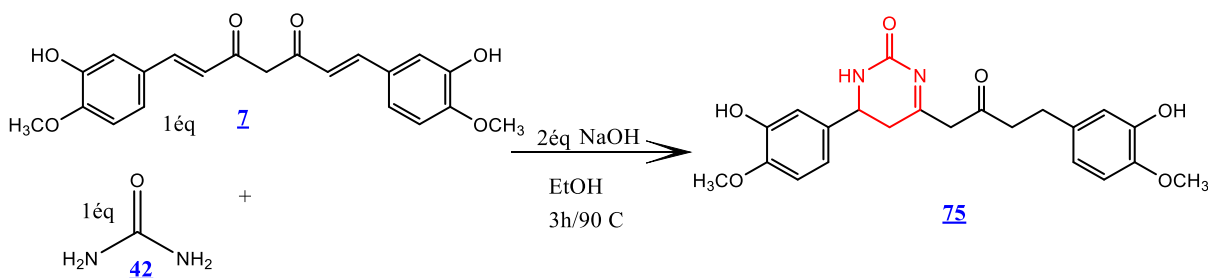
في هذا الفصل سيتم عرض الطريقة العملية المتبعة في تصنيع مشتقات الكركمين مع دراسة فعاليتها المضادة للبكتيريا ومناقشة أهم النتائج.

I. العمل المخبري

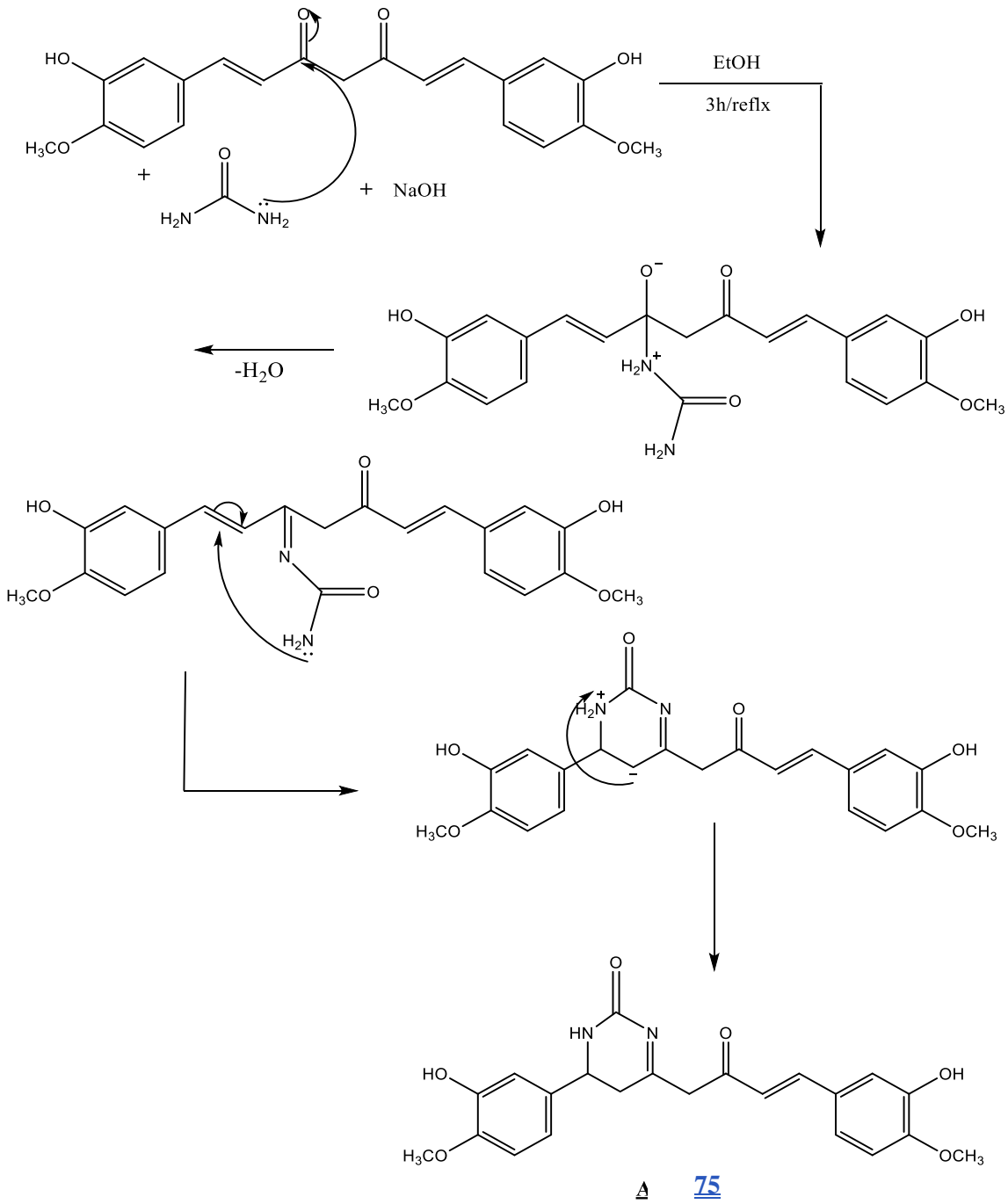
1- تحضير المركب **75**: 4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-(4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-oxobut-3-en-1-yl)-5,6-dihydropyrimidin-2(1H)-one (E)

تم اخذ مكافئ مولي من مادة الكركمين **7** مع مكافئ مولي من اليوريا **42** في وجود مذيب الايثانول مع مكافئين موليين من محفز قاعدي قوي هيدروكسيد الصوديوم ($NaOH$)، يتم وضع المزيج في المكثف الارتدادي مع الرج المغناطيسي وتسخينه لمدة ثلاث ساعات، مع مراقبة سيرورة التفاعل بكماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، بعد ذلك يضاف الماء البارد للخليط ويرج مرة أخرى لمدة ساعة فيتشكل راسب بني غامق اللون وفي الأخير يتم ترشيح المركب الناتج **75** وتتم تنقيته بالهكسان .

1-1- التفاعل الكيميائي

المخطط 14. التفاعل الكيميائي للمركب **75**

2-1- آلية التفاعل الممكنة



المخطط 15. آلية التفاعل الممكنة لتحضير **75**

المردود والخصائص الفيزيائية والطيفية للمركب المتحصل عليه تم تلخيصها في (الجدول 1) :

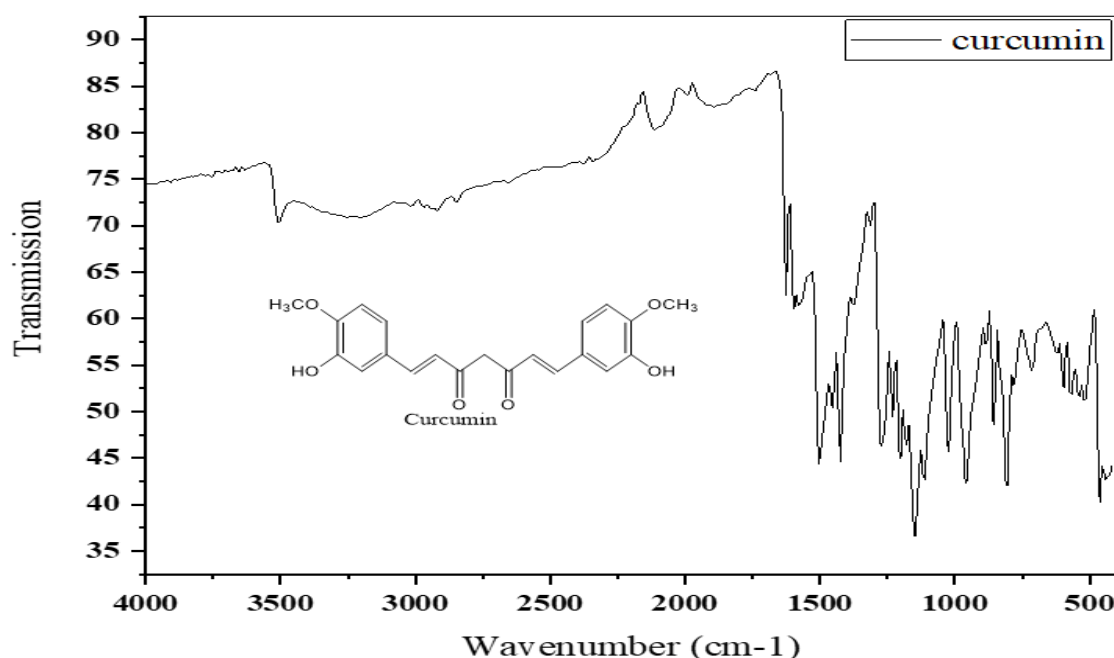
الجدول 1 : الخصائص الفيزيائية والطيفية للمركب **75**

| المركب | المردود | درجة الانصهار | الزمن / درجة الحرارة | طيف الأشعة تحت الحمراء IR (ν : cm-1) |
|-----------|---------|---------------|----------------------|---|
| 75 | 58% | 203.4°C | 3h/90°C | (OH) 3355 (N-H) 2930 (C=O) 1620 (C-N) 1250 (C-O) 1100-1010 (C=N) 1513-1400 |

3-1- دراسة الاطياف

تم الحصول على أطياف الأشعة تحت الحمراء الموضحة كما يلي:

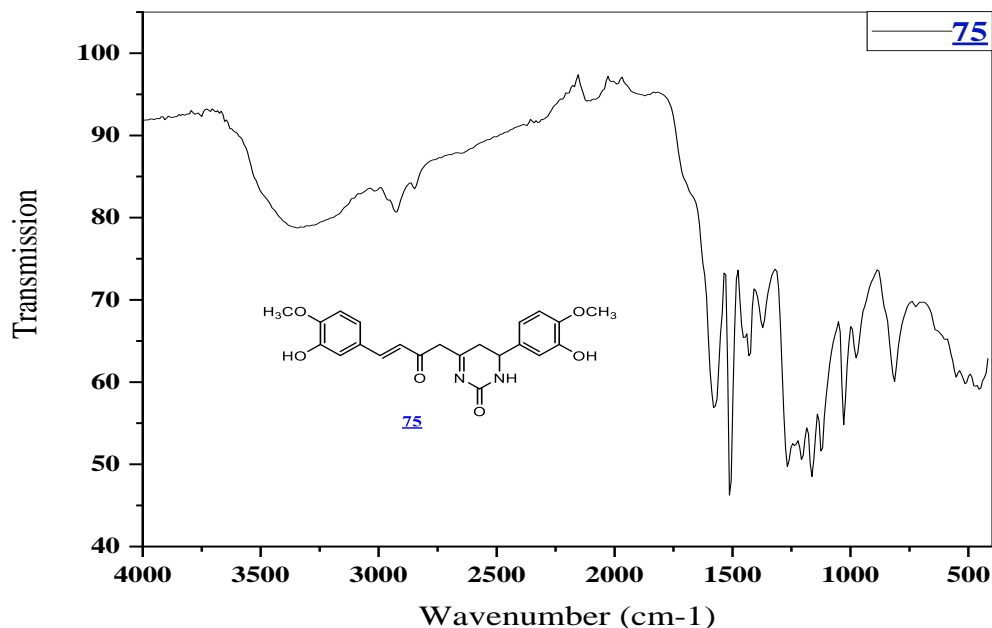
1-1-3. I طيف الكركمين



الشكل 19 . طيف الأشعة تحت الحمراء لمادة الكركمين

أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء للكركمين (الشكل 19) عدة امتصاصات من بينها، حزمة امتصاص منخفضة الشدة عند العدد الموجي 3504cm^{-1} تعود الى (OH) الوظيفة الفينولية ، كما يوجد حزمتي امتصاص ذات شدة ضعيفة أيضا ما بين 2900cm^{-1} و 3050cm^{-1} ناتجة عن (C-H éthylénique) و (C-H aromatique) ، 1625cm^{-1} تعود الى (C=O) مجموعة الكربونيل وفي المنطقة 1506cm^{-1} عائدة الى (C=C) ، بالإضافة الى 1400cm^{-1} التي تعود الى مجموعة الميثيل لوظيفة الميثوكسي ، كما يوجد أيضا حزمة امتصاص في المنطقة 1250cm^{-1} تعود الى (C-O) وظيفة الفينول

I . 1-3-2- طيف المركب 75



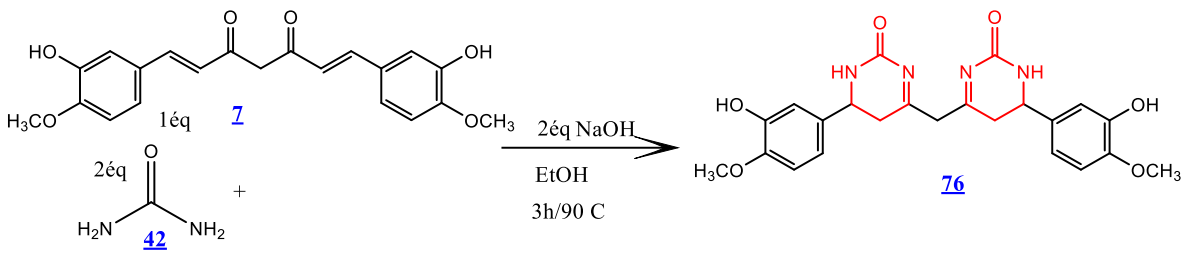
الشكل 20: طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 75

مقارنة بطيف الأشعة تحت الحمراء للكركمين أظهر طيف المركب 75 (الشكل 20) حزمة امتصاص كبيرة الشدة عند 3355 cm^{-1} تعود الى (OH) ، و 2930 cm^{-1} تدل على (N-H) الرابطة البيرييميدينية ، كما أظهر طيف المركب 75 عدة امتصاصات من بينها 1620 cm^{-1} تدل على وجود (C=O) و 1513 cm^{-1} تعود الى الرابطة (C=N)، و طيف الامتصاص ما بين 1010 cm^{-1} - 1100 cm^{-1} يدل على وجود (C-O)، بالإضافة الى القيمة 1250 cm^{-1} تعود الى مجموعة (C-N) ، كما تتواجد مجموعة (C=C) عند حزمة امتصاص 1400 cm^{-1} .

2- تحضير المركب 76: 4,4'-methyl enebis(6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydropyrimidin-2(1H)-one)

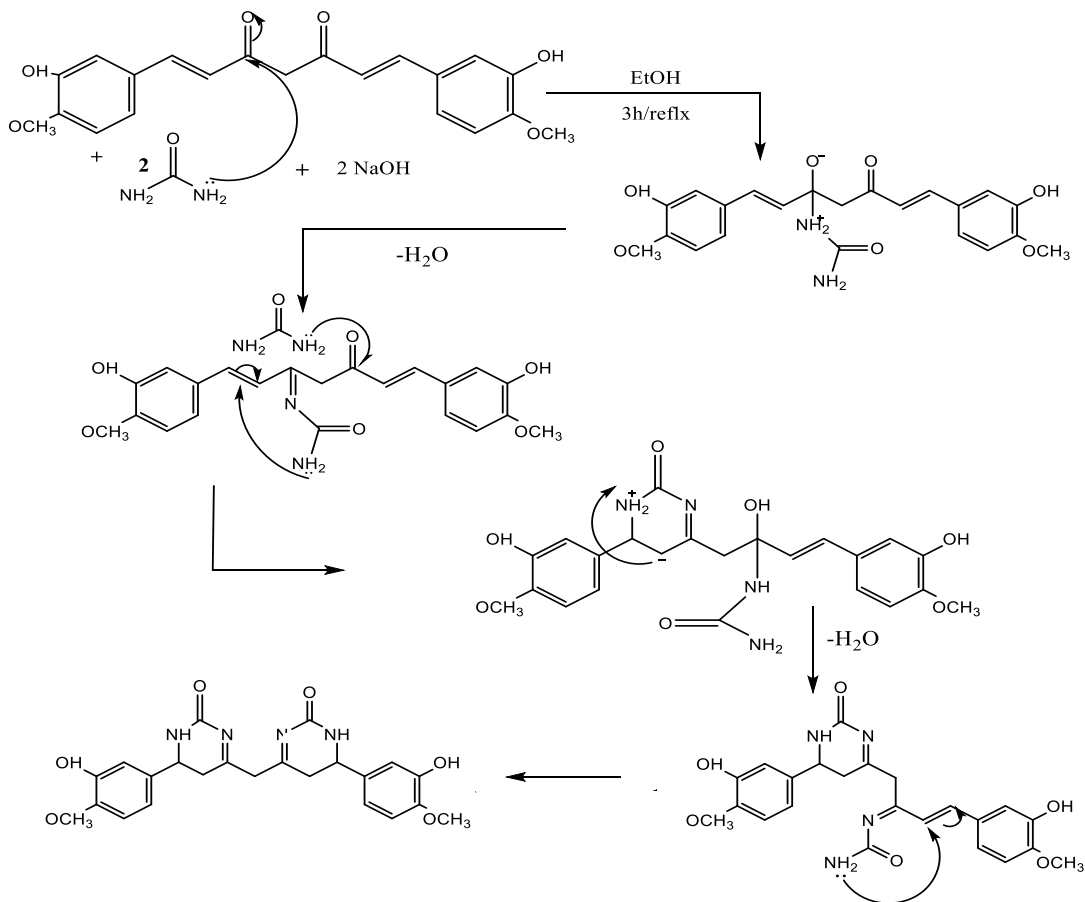
تم اخذ مكافئ مولي من مادة الكركمين 7 مع مكافئين من اليوريا 42 في وجود مذيب الايثانول مع مكافئين مولييين من محفز قاعدي هيدروكسيد الصوديوم (NaOH)، ثم يوضع المزيج في المكثف الارتدادى مع الرج المغناطيسي ويسخن لمدة ثلاث ساعات. نراقب سيرورة التفاعل بكموماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) ، بعد ذلك يضاف الماء البارد للخليط ويرج مرة أخرى لمدة ساعة فيتشكل راسب بني غامق اللون وفي الأخير يتم ترشيح المركب الناتج 76 وتتم تنقيته من الشوائب بواسطة الهكسان.

1-2- التفاعل الكيميائي



المخطط 16. التفاعل الكيميائي للمركب 76

2-2- آلية التفاعل الممكنة



76

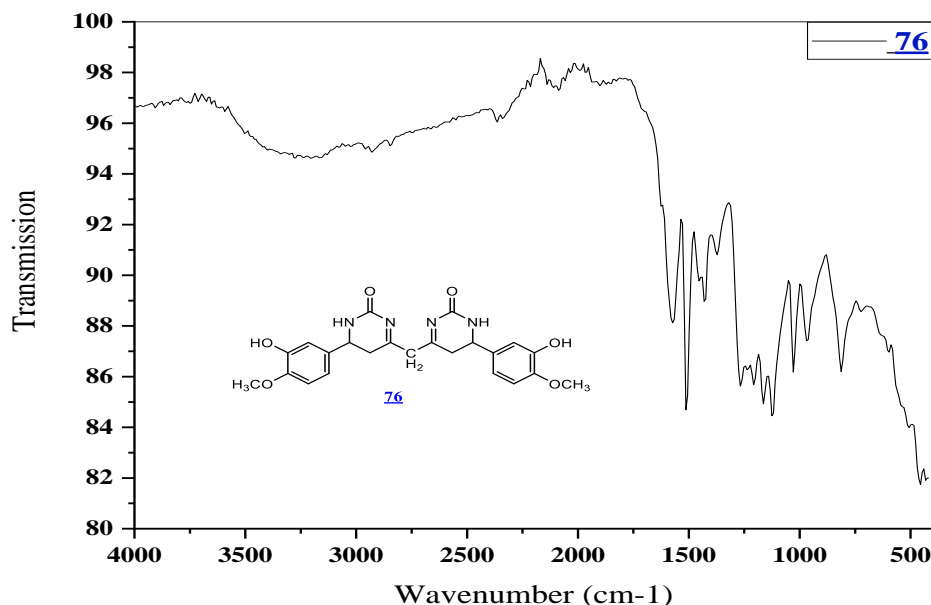
المخطط 17. آلية التفاعل الممكنة لتحضير 76

المردود والخصائص الفيزيائية والطيفية للمركب المتحصل عليها تم تلخيصها في (الجدول 2):

الجدول 2: الخصائص الفيزيائية والطيفية للمركب **76**

| المركب | المردود | درجة الانصهار | الزمن / درجة الحرارة | طيف الأشعة تحت الحمراء IR (v :cm ⁻¹) |
|-----------|---------|---------------|----------------------|--|
| 76 | 55% | 161.7°C | 3h/90°C | (OH) 3325 (N-H) 2930 (C=O) 1600 (C=C) 1390 (C-O) 1100-1010 (C-N) 1255 (C=N) 1513 |

I. 3-2 - طيف المركب **76**



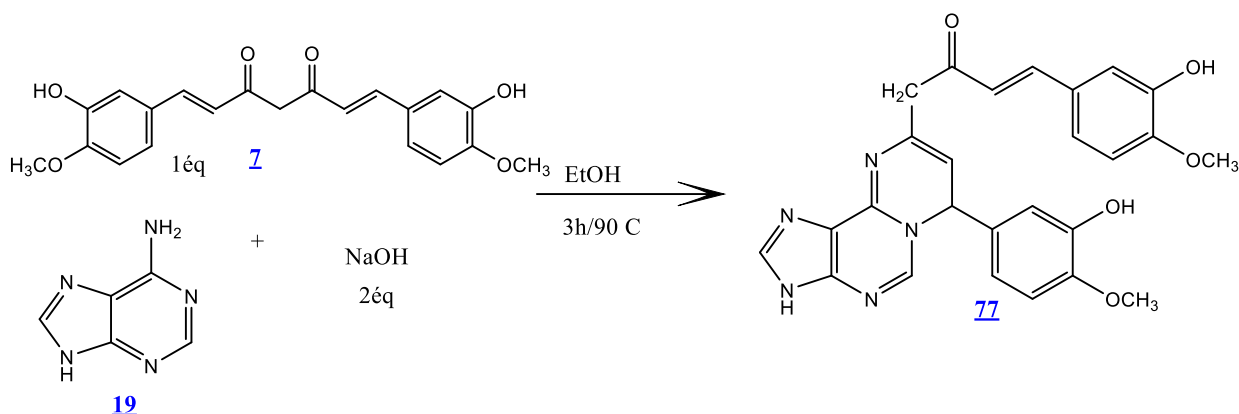
الشكل 21. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب **76**

مقارنة بطيف الأشعة تحت الحمراء للكركمين أعطى طيف المركب **76** (الشكل 21) عدة امتصاصات من بينها 1513 cm⁻¹ تدل على وجود (C=N) ، و1010-1100 cm⁻¹ تدل على وجود (C-O) ، كما يوجد أيضا حزمة امتصاص في المنطقة 1600 cm⁻¹ تعود الى (C=O) ، وفي المنطقة 3325 cm⁻¹ تعود الى الوظيفة الكحولية (OH) ، 2930 cm⁻¹ تدل على وجود (N-H) البيرييميدينية التي تبين حدوث تشكيل حلقة بيرييميدينية، وطيف الامتصاص 1390 cm⁻¹ يعود الى مجموعة (C=C) بالإضافة الى 1255 cm⁻¹ التي تدل على المجموعة (C-N).

3- تحضير المركب 77 : (E)-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(7-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3,7-dihydropyrimido[2,1-i]purin-9-yl)but-3-en-2-one

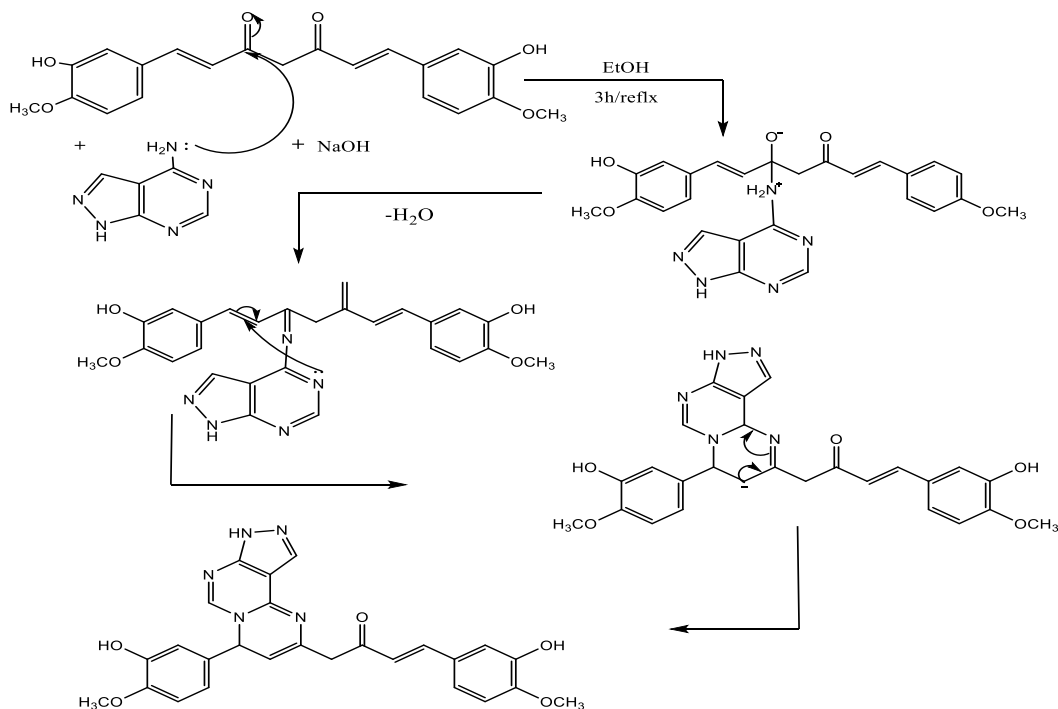
تم اخذ مكافئ مولي من مادة الكركمين 7 مع مكافئ مولي من الاديئين 19 في وجود مذيب الايثانول مع مكافئ من محفز قاعدي قوي هيدروكسيد الصوديوم (NaOH)، نضع المزيج في المكثف الارتدادي مع الرج المغناطيسي وتسخينه لمدة ثلاث ساعات، نراقب التفاعل بكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، بعد ذلك يضاف الماء البارد للخليط ويرج مرة أخرى لمدة ساعة فيتشكل راسب بني غامق اللون وفي الأخير يتم ترشيح المركب الناتج 77 وتنقيته بالهكسان.

1-3- التفاعل الكيميائي



المخطط 18. التفاعل الكيميائي للمركب 77

2-3- آلية التفاعل



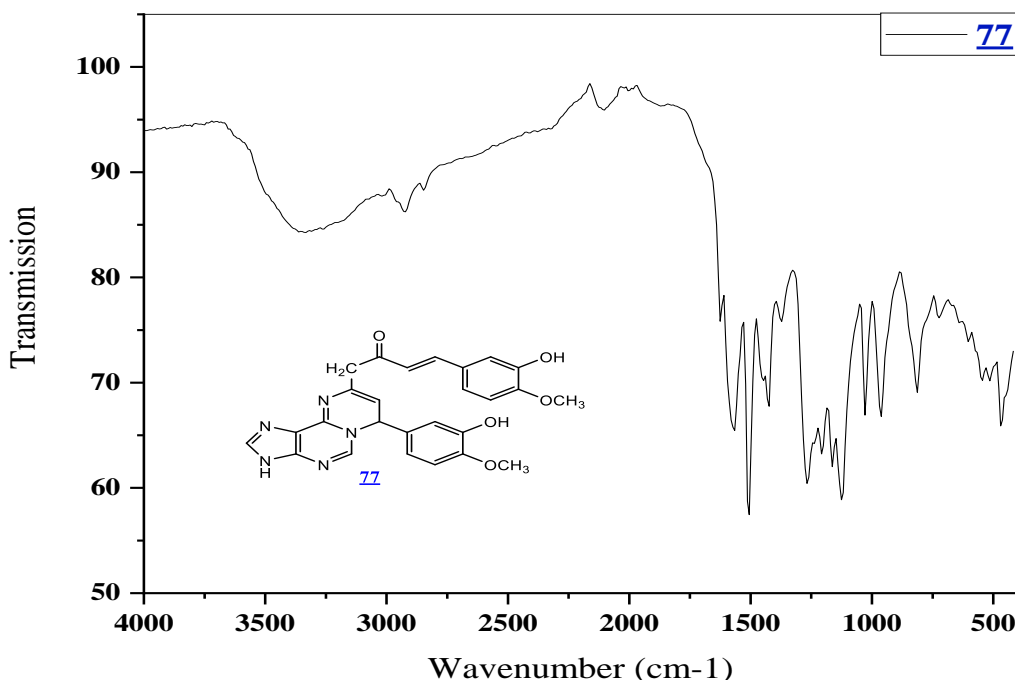
المخطط 19. آلية التفاعل الممكنة لتحضير 77

المردود والخصائص الفيزيائية والطيفية للمركب المتحصل عليه تم تلخيصها في (الجدول 3):

الجدول 3. الخصائص الفيزيائية والطيفية للمركب 77

| المركب | المردود | درجة الانصهار | الزمن /درجة الحرارة | طيف الأشعة تحت الحمراء IR ($\nu: \text{cm}^{-1}$) |
|--------|---------|---------------|---------------------|--|
| 77 | 60% | 126.6°C | 3h/90°C | (OH) 3355 (N-H) 2930 (C=O) 1600 (C=N) 1506 (C=C) 1400 (C-N) 1250 (C-O) 1100-1010 |

3-3- طيف المركب 77



الشكل 22. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 77

مقارنة بطيف الأشعة تحت الحمراء للكركمين أعطى طيف المركب 77 عدة امتصاصات من بينها 1600cm^{-1} تدل على وجود (C=O) و 1506cm^{-1} تعود الى (C=N) ، كما أظهر طيف المركب 77 حزمة امتصاص كبيرة الشدة عند

3355cm^{-1} تعود الى (OH)، و $1100-1010\text{cm}^{-1}$ تدل على وجود (C-O)، وفي المنطقة 2930cm^{-1} تعود الى مجموعة الأمين (N-H)، و 1400cm^{-1} تدل على مجموعة (C=C) وتعود 1250cm^{-1} الى مجموعة (C-N). طيف الاشعة تحت الحمراء غير كاف لاعطاء الصيغة الكيميائية للمركبات وقصد التأكد من الصيغ فقد تم ارسالها لدراستها بالرنين المغناطيسي $^1\text{H/RMN}$

الفعالية البيولوجية المضادة للبكتيريا

Activity antibacterial

II- الفعالية المضادة للبكتيريا (Anti-bacterial Activity)

البكتيريا كائنات حية دقيقة وحيدة الخلية منها المكورات والعصيات والحلزوني تتجمع مع بعضها وتأخذ أشكال متعددة مثل عقد أو سبحة فتسمي مكورات عقدية أو على شكل عنقود فتسمي مكورات عنقودية و تتراوح أبعاد البكتيريا بين 0.5-5 ميكرو متر.

وبشكل عام هناك نوعين مختلفين من جدار الخلية في البكتيريا موجبة لغرام (G+) وسالبة لغرام (G-) ، حيث تمتلك بكتيريا موجبة الغرام جدار خلوي سميك يحتوي على طبقات عديدة وفي المقابل تمتلك البكتيريا سالبة الغرام جدار خلوي رقيقا نسبيا [1] .

لقد تمت دراسة خمسة أنواع من البكتيريا ومدى تأثرها بالمركبات التي حضرت:

- ثلاثة (3) انواع من البكتيريا موجبة الغرام (G+).

- نوعين (2) من البكتيريا سالبة الغرام (G-).

1-بكتيريا *Escherichia coli*

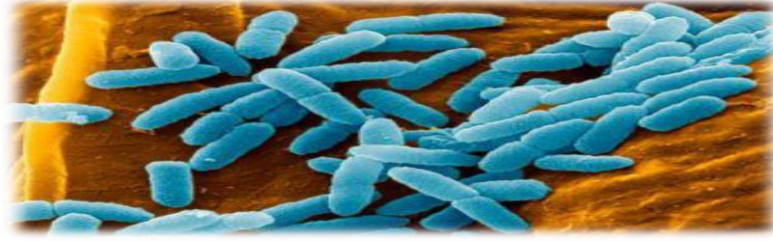
هي عصيات سالبة لغرام واسعة الانتشار في الطبيعة وتوجد في التربة والمياه السطحية وكذلك الجهاز الهضمي البشري وتعيش بصفة طبيعية في الامعاء فهي تساعد الانزيمات الهاضمة على تحطيم الغذاء وبعضها يسبب الامراض عند زيادة عددها [2].



الشكل 23. بكتيريا *Escherichia coli*

2- بكتيريا *Pseudomonas aeruginosa*

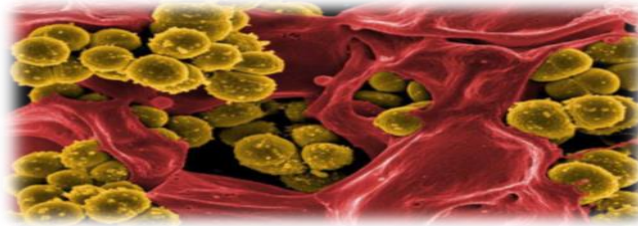
هذه البكتيريا موجبة الغرام الحيوية، هوائية متحركة ، وهي من أقوى أنواع البكتيريا المقاومة لمعظم المضادات وذلك لامتلاكها القدرة على التصدي لهذه المضادات بعدة طرق ومصدرها الجهاز الهضمي للإنسان الماء أو التربة، بحيث تعمل هذه البكتيريا على الإلتلاف السطحي للأغذية المبردة كما تحلل الدهون الموجودة في اللبن مما يؤدي إلى تغير لونه وطعمه، و ترتبط هذه البكتيريا بحالات العدوى وتعتبر ممرضة للإنسان والحيوان حيث تسبب في تعفن الحروق والجروح كما تسبب امراض الرئتين والسحايا . [3]



الشكل 24. بكتيريا *Pseudomonas aeruginosa*

3- بكتيريا *Staphylococcus aureus*

هي بكتيريا كروية الشكل موجبة الغرام ذات لون أصفر براق عديمة الحركة على شكل عناقيد مكومة تتواجد على جلد الإنسان وفي الأمعاء وعلى الوجه، وتنمو بالتنفس الهوائي وهي مسؤولة عن تشكل الصدئ، ومسببة للعديد من الأمراض منها الالتهابات الجلدية التهاب الرئتين وتسبب الدم وغيرها من الالتهابات [4].



الشكل 25. بكتيريا *Staphylococcus aureus*

4.1- بكتيريا *Listeria*

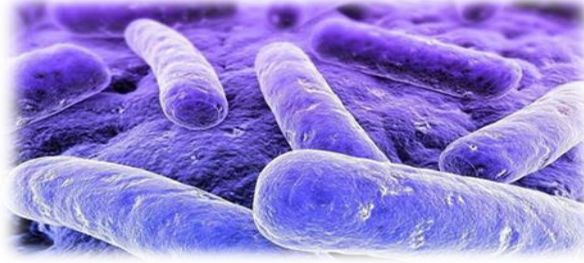
هي بكتيريا موجبة الغرام تتواجد في الامعاء تسبب الاسهال عند تناول الاغذية الملوثة بهذه البكتيريا وعند اصابة الحوامل بها فان الجنين يتسمم وقد تؤدي الى وفاته [5].



الشكل 26. بكتيريا *Listeria*

5. I - بكتيريا Klebsiella

هي بكتيريا سالبة الغرام تنتمي الى عائلة البكتيريا المعوية غير متحركة على شكل عصيات قصيرة وتعد المستشفيات هي المصدر الاساسي لهذه السلالات فقد تسبب في التهاب المسالك البولية و الرئوية [6].



الشكل 27. بكتيريا Klebsiella

III. الطريقة المستخدمة لتقييم الفعالية المضادة للبكتيريا

تم تقييم الفعالية المضادة للبكتيريا بطريقة الانتشار (*Diffusion method*) على مستوى مصلحة الميكروبيولوجيا بمخبر المجد ولاية الوادي.

II-11. طريقة العمل

أُتبعَت طريقة الانتشار في الحفر لتحديد تأثير المركبات المحضرة 75، 76، 77 على مختلف أنواع البكتيريا، في كل طبق بيتري تم حفر الوسط الزراعي باستعمال ثاقب فلين معقم لتشكيل 6 حفر في كل طبق بقطر 6mm مع مراعاة ترك مسافة مناسبة بين حفرة وأخرى لتفادي تداخل مناطق التنشيط فيما بينها.

وضعت التراكيز المحضرة داخل الحفر بواسطة الماصة المجهزية بكمية 50µl، ثم يوضع الاختبار السلبي (DMSO) وأيضا المضاد الحيوي Ciprofloxacin (التحكم الايجابي) للمقارنة مع النتائج المتحصل عليها.

تتركها تجف لمدة قصيرة ثم نضعها في الحاضنة لمدة 24 ساعة تحت درجة حرارة 37 °م وبعد انتهاء مدة التحضين يتم تحديد النشاط المضاد للبكتيريا على أساس قياس أقطار مناطق التنشيط حول كل حفرة [7].

III-1-1- تحضير التراكيز

قمنا بتحضير ثلاث تراكيز مختلفة (2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10mg/ml) للمركبات الثلاث كما استعملنا (DMSO) كمذيب.

III-1-2- تحضير أوساط الزرع

تم تحضير أوساط الزرع بتسخين المحلول المغذي في حمام مائي درجة حرارته 85°C بعدها يتم سكب كميات محددة في غلب بتري معقمة، وتترك تبرد على طاولة العمل حتى تتجانس وتتماسك أمام موقد بنزين لخلق وسط معقم.

III-1-3- تحضير المعلق البكتيري

باستخدام العمود القطني نأخذ جدمة بكتيرية، ونضعها في 3ml من الماء الفيزيولوجي المعقم، نقوم بالرج جيدا حتى يتجانس المحلول بوجود موقد البنزين لتجنب اتلاف الوسط من البكتيريا، بعدها نغسل العمود القطني المعقم في المعلق

البكتيري حيث تكون كثافة البكتيريا محصور بين (0.5-0.8)McF ثم يسمح به كامل الوسط الجاف لأوساط الزرع المحضرة، سابقا وتوزع على مستوى السطح بشكل خطوط متلاصقة ومنتظمة مع تكرار العملية ثلاث مرات، وذلك بتدوير علب البيتري بزوايا 45° أو 60° في كل مرة تقوم بنفس العملية لأنواع البكتيريا المستعملة في الدراسة .

في الاخير نقوم بقياس اقطار التثبيط المتحصل عليها حول كل مركب وقد لخصت النتائج في الجدول الاتي (الجدول4):

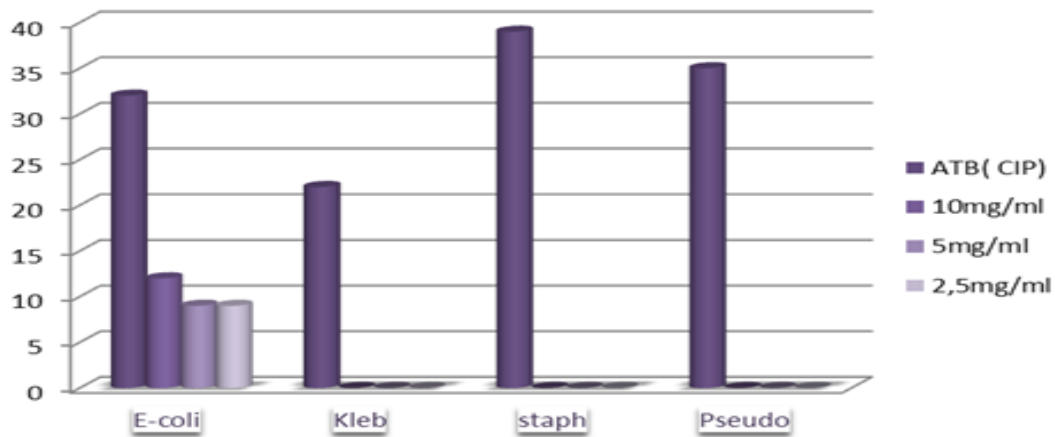
الجدول4. يمثل اقطار التثبيط ب mm للمركبات الثلاث والمضاد الحيوي

| منطقة التثبيط (mm) Inhibition zone | | | | | | | | | | | | | | | المواد |
|------------------------------------|----|----|-------------------|---|------------------------|-------------------------------|---|----|-----------------------|---|----|-----------------|---|----|------------------|
| بكتيريا غرام سالب (G-) | | | | | بكتيريا غرام موجب (G+) | | | | | | | | | | |
| <i>Escherichia - coli</i> | | | <i>Klebsiella</i> | | | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | | <i>Staphylococcus</i> | | | <i>Listeria</i> | | | |
| - | | | | | - | | | | | | | | | | DMSO |
| 35 | | | 25 | | | 35 | | | 40 | | | 20 | | | ATB ¹ |
| 2.5 | 5 | 10 | 2.5 | 5 | 10 | 2.5 | 5 | 10 | 2.5 | 5 | 10 | 2.5 | 5 | 10 | التركيز mg/ml |
| 9 | 9 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | <u>75</u> |
| 0 | 10 | 11 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | <u>76</u> |
| 9 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | <u>77</u> |

ABT¹: Ciprofloxacin

2-II- النتائج والمناقشة

1-2-II- تأثير المركب 75 على مختلف السلالات

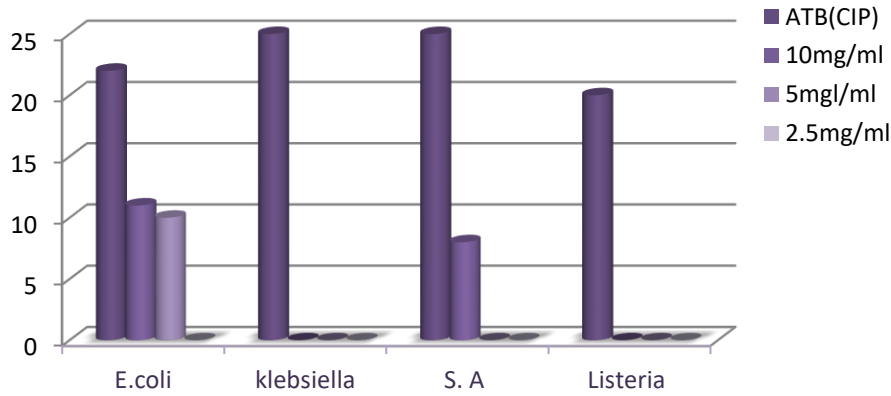


الشكل 28. أعمدة بيانية تمثل اقطار التثبيط للمركب 75 وتأثيره على البكتيريا.

من خلال (الشكل 28) نلاحظ أن المركب 75 حقق أقطار معتبرة عند البكتيريا *E. Coli* فقط وسجل أكبر قطر عند التركيز 10mg/ml بسمك 12 mm.

-أما عند البكتيريا (*Klebsiella ,staph ,pseudo*) فلم يظهر أي قطر تثبيطي عند جميع التراكيز .

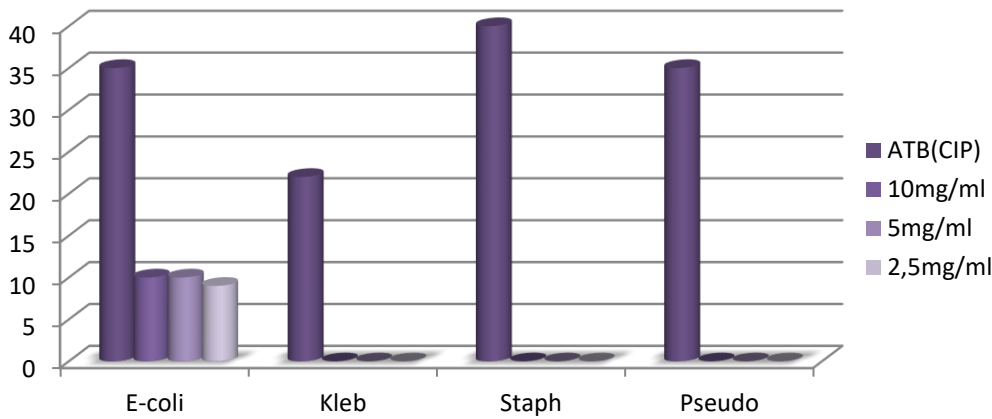
II . 2-2 تأثير المركب 76 على مختلف السلالات



الشكل 29. أعمدة بيانية تمثل أقطار التثبيط للمركب 76 وتأثيره على البكتيريا

من خلال (الشكل 29) نلاحظ أن المركب 76 حقق أعلى قطر تثبيطي على مستوى *E.coli* بلغ 11mm عند التركيز 10mg/ml ، وعند أقل تركيز 2,5mg/ml بينما لم يتم تسجيل أي قطر تثبيطي إضافة إلى تسجيل قطر تثبيطي عند بكتيريا *Staph* بلغ 8 mm ، في حين لم يسجل أي تثبيط في التركيزات 5mg/ml و 2,5mg/ml.

II - 3-2 تأثير المركب 77 على مختلف السلالات



الشكل 30. أعمدة بيانية تمثل أقطار التثبيط للمركب 77 وتأثيره على البكتيريا

نلاحظ من خلال (الشكل 30) ان المركب 77 حقق أعلى قطر تثبيطي على مستوى *E-coli* فقط ، حيث بلغ 10mm عند التراكيز 10mg/ml و 5mg/ml بينما عند أقل تركيز 2.5mg/ml تم تسجيل فعل تثبيطي مقدر ب 9mm. أما عند البكتيريا (*klebsiella, Staph, Pseudo*) فلم يظهر أي تثبيط عند جميع التراكيز.

II. 3- تفسير النتائج السابقة

من خلال النتائج المتوصل اليها تبين ان المركبات العضوية المحضرة لها تأثير ايجابي في تثبيط نمو البكتيريا سالبة لغرام وهي *E-coli* في مختلف التراكيز، بينما لم يكن لها أي فعالية على البكتيريا موجبة الغرام (*Listeria* و *Pseudo*) ، وكذا بكتيريا *Klebsiella* سالبة الغرام. في حين ظهر افعال تثبيطي للمركب 76 على البكتيريا *Staph* . انطلاقا من هذه النتائج يمكننا القول إن هذه المركبات لها فعالية خاصة ضد البكتيريا *E-coli* سالبة الغرام.

خلاصة

تم في هذا الفصل عرض الطريقة العملية المتبعة لتحضير الحلقات غير المتجانسة الجديدة التي تحوي (البيريبيدين، البيورين، البيريبيدو-بيورين) انطلاقا من الكركمين ودراسة أطياف الاشعة تحت الحمراء للمركبات المتحصل عليها. كما تم دراسة فعاليتها ضد بعض انواع البكتيريا ومناقشة أهم النتائج.

المراجع

- [1] تحضير وتشخيص مركبات مشتقة من الثيوفلين والمركبتوايثانول مع بعض معقداته الفلزية ودراسة فعاليتها البيولوجية, "كلية العلوم جامعة كربلاء", 2010.
- [2] م. حنين, "دراسة نواتج الأيض الثانوي والفولافونيدي والفعالية البيولوجية لمسنخلص الخام لأوراق نبات الرمان باستعمال الكحول والماء بنسب مختلفة. 2019, pp. 12–38,"
- [3] ع. م. ي. ن. الخليل, "التشبيد والتقييم الحيوي للمشتقات الجديدة للبريميديون-ثايون الجالكونات و الدابسون," جامعة الموصل, 2017.
- [4] "عدوى الليستيريا (داء الليستريات) - الأعراض والأسباب (Mayo Clinic - مايو كلينيك (accessed Jun. 03, 2022)).
- [5] A. Boubendir, M. A. Hamidechi, M. Mostakim, S. E. L. Abed, and S. Ibsouda Koraichi, "Incidence de *Listeria spp.* et autres bactéries psychrotrophes dans le lait cru bovin dans le Nord Est Algérien," *Rev. Med. Vet. (Toulouse)*, vol. 162, no. 5, pp. 265–269, 2011.
- [6] "Klebsiella pneumoniae - što je to? Bakterije Klebsiella pneumoniae: opis." <https://hr.ellas-cookies.com/zdorove/128282-klebsiella-pneumoniae-cto-eto-takoe-bakteriya-klebsiella-pneumoniae-opisanie.html> (accessed Jun. 03, 2022).
- [7] J. R. Tagg and A. R. McGiven, "Assay system for bacteriocins.," *Appl. Microbiol.*, vol. 21, no. 5, p. 943, 1971, doi: 10.1128/AEM.21.5.943-943.1971.

الفصل الثالث

الطرق التجريبية Experimental methods

مقدمة

تم تحضير مركبات حلقيه غير متجانسة جديدة (مشتقات الكركمين) انطلاقا من تفاعل الكركمين مع اليوريا والأدينين.

خصص هذا الفصل لشرح طريقة العمل المتبعة، بحيث تم التعرف على الأجهزة والطرق المستعملة في تحضير مشتقات الكركمين وعرض أهم النتائج المتحصل عليها.

I. الأجهزة والطرق المستعملة**1.I- الأشعة تحت الحمراء (Specter infra-rad)**

يتم تسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء باستخدام جهاز تحويل فورييه (Marque Aguent (Fourier F-IR630) لتحديد الترددات المميزة بواسطة العدد الموجي المعبر عنه ب cm^{-1} ويتم المسح في المجال $400-4000\text{cm}^{-1}$.

2.I- نقطة الانصهار (Melting point)

تم تحديد نقطة الانصهار mp (غير المصححة) باستخدام جهاز نقطة الانصهار (Princeton).

3.I- الكروماتوغرافيا (Chromatographie)

تم تتبع سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) على الواح المنيوم "Merck" المطلية بالسيليكا جال 245°F 60 (سمك الطبقة 0,2mm)، والكشف عن المركبات بواسطة مصباح الأشعة فوق بنفسجية (cm $\lambda=245$).

4.I- الترشيح (Filtration)

تم فصل كل المركبات بتقنية الترشيح التي تقوم بفصل المادة الصلبة عن السائل.

5.I- حاضنة البكتيريا (Incubator)

تم حفظ البكتيريا بواسطة الحاضنة بتنظيم الحرارة، الرطوبة ونسبة غاز ثنائي أكسيد الكربون .

6.I- جهاز قياس كثافة البكتيريا

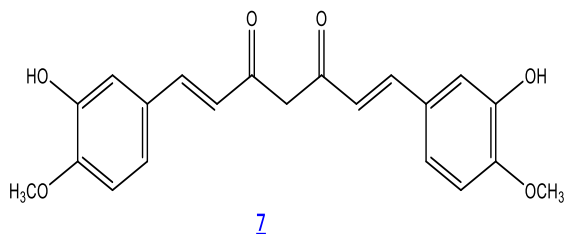
تقاس كثافة البكتيريا بالجهاز حيث تتراوح بين (0.8-0.5) McF

II. المواد الاولية والمذيبات**1.II- الكركمين (Curcumin)**

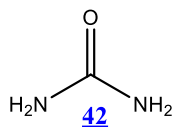
الكركمين هو مركب كيميائي موجود في الكركم، وهو عبارة عن ثنائي اريل ال هيتانويد وهي فصيلة من الفينولات الطبيعية صيغته $C_{11}H_{20}O_6$ وقد استعمل الكركمين التجاري في كل التجارب.

كتلته المولية: $M = 368,38 \text{ g/mol}$

درجة الانصهار: $mp = 183^\circ \text{ C}$

**2.II- اليوريا (Urea)**

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

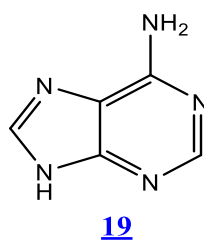


كتلته المولية : $M = 60,0533 \text{ g/mol}$

درجة الانصهار: $mp = 132,7 - 135^\circ \text{ C}$

3.II- الادينين (Adenine)

هو أحد البيورينات التي تشكل أحد القواعد النيتروجينية الاربع التي تشترك في تركيب *ADN* صيغته $C_5H_5N_5$



كتلته المولية: $M = 135,13 \text{ g/mol}$

درجة الانصهار: $mp = 360 - 365^\circ \text{ C}$

4.II- هيدروكسيد الصوديوم: (Sodium hydroxide)

هيدروكسيد الصوديوم مركب كيميائي قاعدي له الصيغة الكيميائية $(NaOH)$ يعرف ايضا بالصودا الكاوية.

كتلته المولية: $M = 39,9971 \text{ g/mol}$

درجة الانصهار: $mp = 318^{\circ}C$

5.II- المذيبات

الإيثانول *Ethanol* ✓الهكسان *Hexane* ✓

DMSO ✓

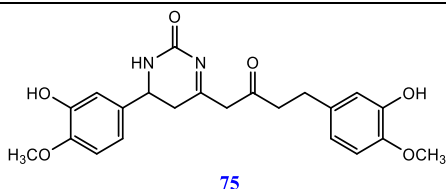
III. تحضير المركبات

III.1- تحضير المركب 75: (E)-6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-(4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-oxobut-3-en-1-yl)-5,6 dihydropyrimidin-2(1H)-one

في ورق دائري الشكل (50ml) نأخذ (0,5g) من الكركمين و (0,06g) من اليوريا يتم تذويبهم في الإيثانول ثم نضيف (0,08g) من هيدروكسيد الصوديوم وتوضع في جهاز المكثف الارتدادي مع الرج المغناطيسي لمدة 03 ساعات عند درجة حرارة $88^{\circ}C - 90^{\circ}C$ ، يتم مراقبة سيرورة التفاعل بواسطة *TLC*، يغسل المركب الناتج بالماء البارد ويضاف قطرات من حمض الفسفوريك لتعديل الوسط، بعدها يتم التبريد الى $0^{\circ}C$ حتى ترسب المركب الناتج، نقوم بترشيحه وإعادة بلورته بواسطة الهكسان لإزالة جميع الشوائب.

المركب 75: (E)-6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-(4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-oxobut-3-en-1-yl)-5,6 dihydropyrimidin-2(1H)-one

الصيغة الكيميائية



75

الكتلة المولية: $M = 408g/mol$ المردود: $R = 58\%$ درجة الانصهار: $mp = 203,4^{\circ}C$

الحالة الفيزيائية: صلب بني غامق

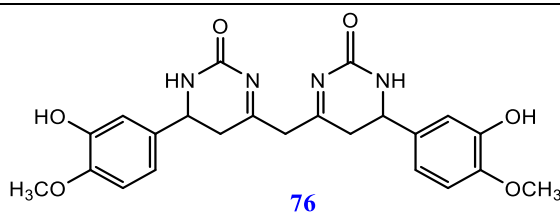
طيف الأشعة الحمراء:

| | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------------------------|
| 1250 | 1513 | 1010 | 1400 | 1620 | 2930 | 3355 | طيف IR $U(cm^{-1})$ |
| (C-N) | (C=N) | (C-O) | (C=C) | (C=O) | (N-H) | (OH) | الرابطة |

2.III- تحضير المركب 76: 4,4'- methyl enebis(6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5,6- dihydropyrimidin-2(1H)-one

نحضر المركب الثاني 76 بنفس الطريقة التي تم بها تحضير المركب 75 مع مضاعفة كتلة اليوريا (0,12g) وعند غسل المركب بالماء المثلج ترسب الناتج فقمنا بترشيحه وتنقيته بالهكسان فنحصل على المركب التالي:

المركب 76: 4,4'- methyl enebis(6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5,6- dihydropyrimidin-2(1H)-one



الصيغة الكيميائية :

الكتلة المولية : M=438g/mol

المردود : R=55%

درجة الانصهار : mp: 161,7 C°

الحالة الفيزيائية : صلب بني غامق

طيف الاشعة الحمراء:

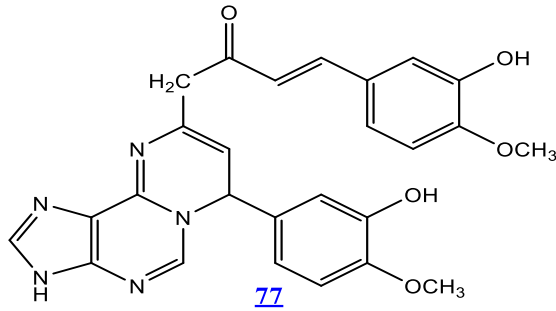
| | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|--------------------------------|
| 1255 | 1513 | 1010 | 1390 | 1600 | 2930 | 3325 | طيف IR U(cm ⁻¹) |
| (C-N) | (C=N) | (C-O) | (C=C) | (C=O) | (N-H) | (OH) | الرابطة |

3.III- تحضير المركب 77 : (E)-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(7-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3,7-dihydropyrimido[2,1-i]purin-9-yl)but-3-en-2-one

في دورق دائري الشكل (50ml) يتم وضع (0,5g) من الكركمين و (0,14g) من الاديئين في وجود مذيب الايثانول ترك المحلول حتى ذوبان المادة في المذيب بدرجة حرارة المختبر. نضيف (0,04g) من هيدروكسيد الصوديوم وتوضع في جهاز المكثف الارتدادي مع الرج المغناطيسي لمدة 03 ساعات عند درجة حرارة 90 °C - 88, ثم نراقب سيرورة التفاعل بواسطة TLC ، يغسل المنتج بالماء البارد ويضاف له قطرات من حمض الفسفوريك ، بعدها يبرد الى 0 °C حتى يترسب نقوم بترشيح المركب الناتج واعادة بلورته بالهكسان. فنحصل على المركب التالي:

(E)-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(7-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3,7-dihydropyrimido[2,1-i]purin-9-yl)but-3-en-2-one

الصيغة الكيميائية :



M=483g/mol

الكتلة المولية :

R=60%

المردود :

mp: 126,6 C°

درجة الانصهار :

صلب بني

الحالة الفيزيائية :

طيف الأشعة الحمراء:

| | | | | | | | |
|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|------|---------------------------------|
| 1250 | 1506 | 1100-1010 | 1400 | 1600 | 2930 | 3355 | طيف IR U (cm ⁻¹) |
| (C-N) | (C=N) | (C-O) | (C=C) | (C=O) | (N-H) | (OH) | الرابطة |

خلاصة

في هذا الفصل تم تصنيع مشتقات الحلقات الغير المتجانسة الجديدة مخبريا انطلاقا من الكركمين حيث تم ذكر الطرق المتبعة والوسائل التي استخدمت في تحضير ودراسة الخصائص الفيزيائية والطيفية بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء.

الخاتمة

Conclusion

بتعاقب الأجيال تتعاقب الأبحاث في شتى المجالات وكمواصلة للأبحاث السابقة ولمعرفة الفعالية المضادة للبكتيريا لمركبات البيريبيدين، البيورين و البيريبيدو-بيورين قمنا بتحضير مركبات حلقة غير متجانسة جديدة تحوي (البيريبيدين، البيورين والبيريبيدو-بيورين) وهذا انطلاقا من المادة الطبيعية الكركمين.

تم تقسيم هذا العمل الى ثلاثة فصول:

في الفصل الأول، تمت دراسة نظرية لمركبات البيريبيدين، البيورين والبيريبيدو-بيورين من حيث الفعالية البيولوجية ومن أهمها الفعالية المضادة للسرطان ، للسلس ، للفيروسات وكذا المضادة للالتهابات و للتلف الحمض النووي كما تم التعرف على طرق تحضيرها.

أما في الفصل الثاني، قمنا بتحضير المركبات [75،76،77](#) وذلك بتفاعل مجموعة الكربونيل (C=O) للكركمين مع اليوريا والاديين في مذيب الايثانول بالإضافة الي اختبار فعالية هذه المركبات ضد البكتيريا بالإضافة الى دراسة ومناقشة النتائج المتحصل عليها.

في الفصل الثالث، عرضت فيه خطوات العمل التجريبية لتحضير [75،76،77](#) والخصائص الفيزيائية والطيفية للمركبات المصنعة، حيث تم استخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة لمراقبة سير التفاعلات ودراسة طيف الأشعة تحت الحمراء للتعرف على المركبات الناتجة وذلك بتحديد المجموعات الوظيفية، تم أيضا قياس درجة الانصهار كمعيار لتحديد المركبات المتحصل عليها

وفي الأخير يمكن ان نستنتج من خلال هذه الدراسة أن مشتقات الكركمين التي تحوي البيريبيدين و البيريبيدو-بيورين لها تأثير معتدل ضد بكتيريا سالبة لغرام *E.coli*. بالإضافة انه تمكنا من الحصول على هذه المشتقات مخبريا بتفاعل الكركمين مع اليوريا و الاديين بمرود جيد وبدون تكلفة عالية.

افاق البحث

الكركمين مادة طبيعية ذات أهمية بيولوجية، و بمأننا استطعنا التوصل الى مشتقات بيريبيدينية ذات فعالية بيولوجية اذن يمكن مواصلة هذا العمل بتحضير مركبات اضافية ودراسة فعاليات اخرى من بينها فعالية مضادة للأكسدة و المضادة للسرطان وغيرها.

الملحق

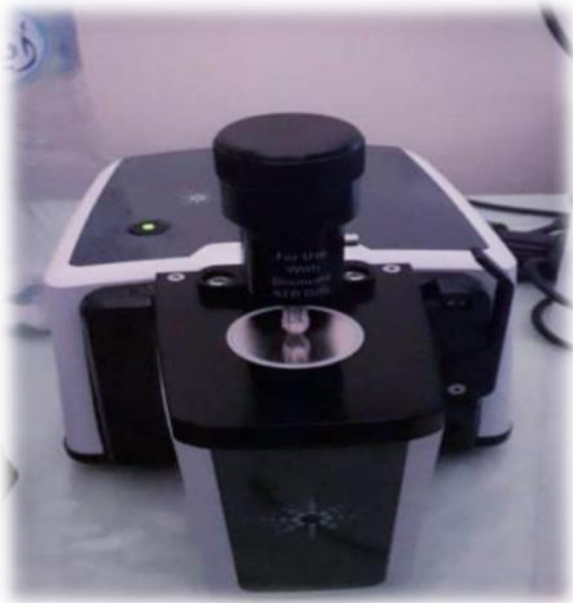
INDEX



الملحق 2 : وضع المركب [77](#) في الرج المغناطيسي



الملحق 1 : تحضير المركب [75](#) بواسطة المكثف الارتدادي



الملحق 4 : جهاز مطيافية الاشعة تحت الحمراء IR



الملحق 3 : عملية ترشيح المركب [77](#)



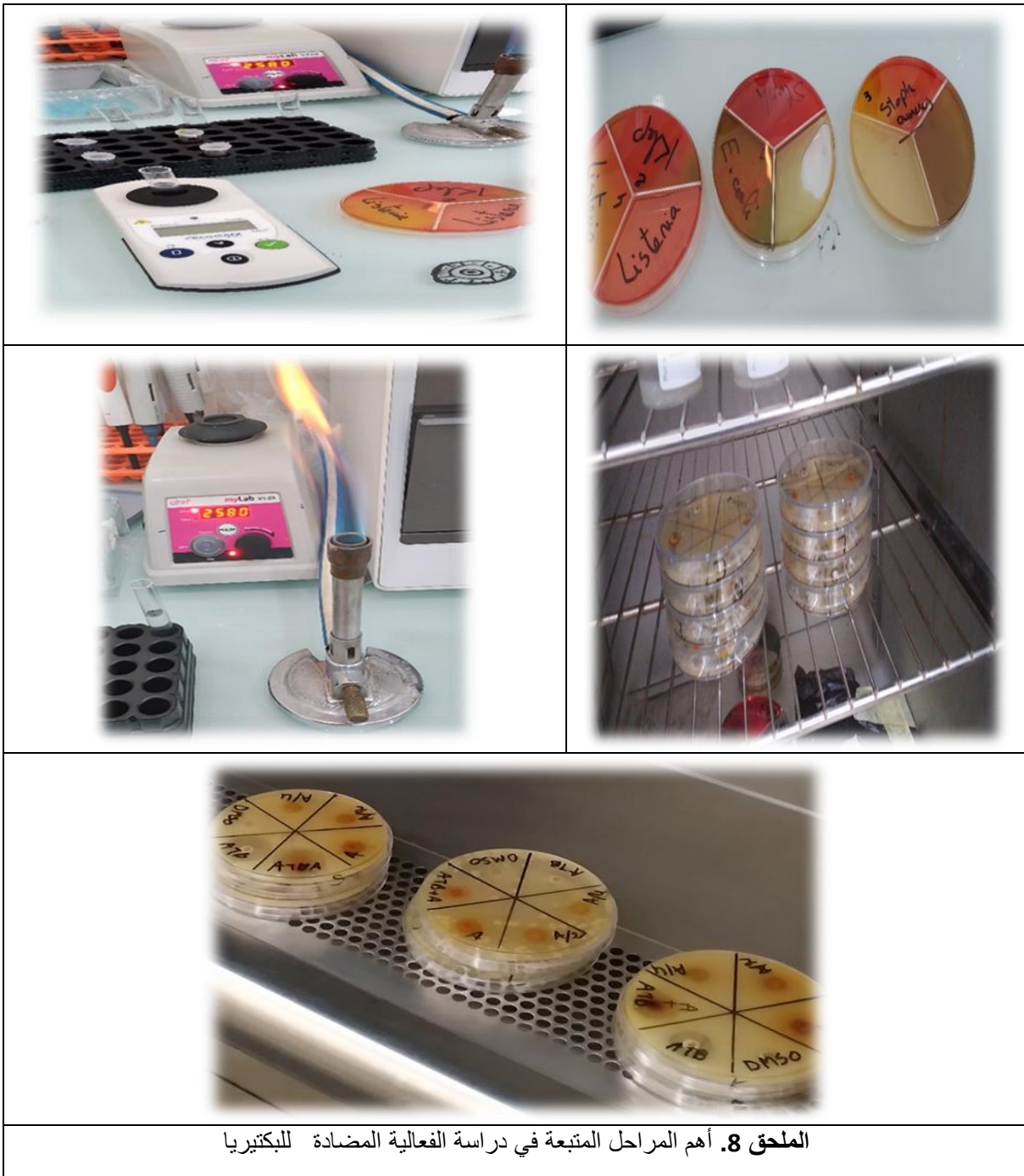
الملحق 5 : جهاز قياس نقطة الانصهار



الملحق 7: حاضنة البكتيريا



الملحق 6 : جهاز قياس كثافة البكتيريا

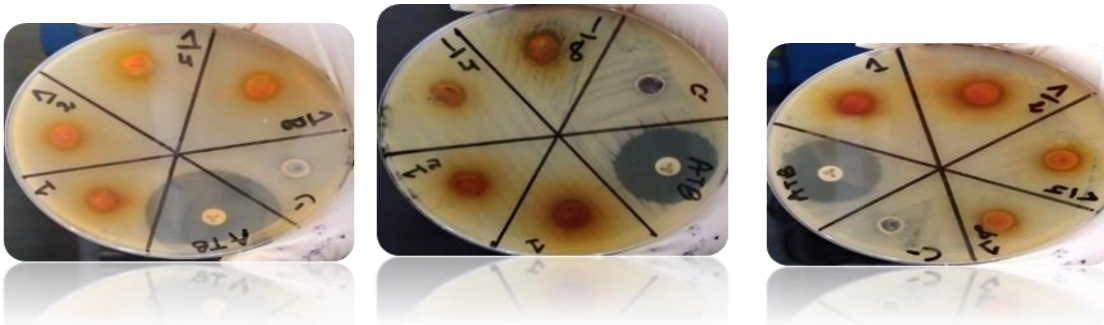




(B)

(A)

صورة 1: نتائج التثبيط للمركب 75 على بكتيريا *Listeria* (A) و *klepsiella* (B)

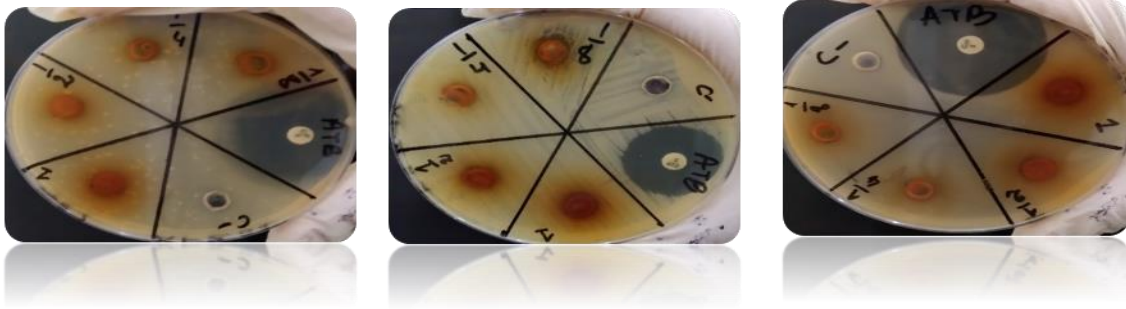


(E)

(D)

(C)

صورة 2: نتائج التثبيط للمركب 76 على بكتيريا *P.aeruginosa* (D) و *Klebsiella* (E) و *S.aureus* (C)



(H)

(G)

(F)

صورة 3 : نتائج التثبيط للمركب 77 على بكتيريا *P.aeruginosa* (H) و *Klebsiella* (G) و *S.aureus* (F)