



رقم الترتيب:
رقم التسلسل:

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة قاصدي مرباح ورقلة

كلية الرياضيات وعلوم المادة

قسم الكيمياء

اطروحة محاضرة لنيل شهادة دكتوراه علوم

تخصص: كيمياء عضوية

من طرف: يوسف قوادري

تحت عنوان

*Synthèse et activité des β -enaminoesters et dérivés
pyrimidinones*

نوقشت يوم:

أمام لجنة المناقشة

رئيسا	أستاذ التعليم العالي جامعة ورقلة	حاج محمد محفوظ
مناقشا	أستاذ التعليم العالي جامعة ورقلة	دندوقي حسين
مناقشا	أستاذ التعليم العالي جامعة بسكرة	مغزي أحمد
مناقشا	أستاذ التعليم العالي جامعة أم البواقي	غراف نور الدين
مقررا ومشرفا	أستاذ التعليم العالي جامعة الوادي	وهراني محمد رضا

السنة الجامعية: 2016 - 2017

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رب أوزعني أن أشكر
نعمتك التي أنعمت علي وعلى
والدي و أن أعمل صالحا ترضاه
و أدخلني برحمتك في عبادك
الصالحين

إهداء

إلى الذين قال فيهما الحق تبارك وتعالى: **وقضى ربك ألا تعبدوا إلا إياه وبالوالدين إحسانا.**

إلى طيف الأمل ورمز الأخلاق والعمل، إلى الذي كان لي سندا وعونا في حياتي، إلى الذي بذل الغالي والنفيس من أجل إيصالني إلى ما أنا عليه، إلى عنوان الرجولة **"أبي العزيز"**

إلى الشمعة التي تحترق لتتير طريقي، إلى حضن الحنان وعنوان الأمان، إلى أحلى كلمة نطقها شفتاي **"أمي"**

إلى معلمي أيام الإبتدائي **بن بوزيد بن حرز الله** الذي علمنا الحروف الأولى التي بسببها نحن الآن نتقدم لمناقشة مذكرة الدكتوراه فحفظ الله جميع المعلمين.

إلى كافة إخوتي كل باسمه (**جلول – مازية – عائشة – بلعباس**)

إلى أبناء أختي مازية البراعم (**زعتري هبة – زعتري محمد**)

إلى كافة أساتذتي من الطور الإبتدائي إلى الجامعي

إلى السيد مدير مدرسة ديكارت التعليمية للغات الأستاذ **محمد يونسى**.

إلى رفيق الدرب و زميل الدراسة **ميساوي بريني الحداد**

إلى الأستاذ **شبروك فريد**.

إلى كل من يعرف **يوسف قوادري** من قريب أو بعيد.

إلى كل من ساعدني في عملي ولو بكلمة طيبة.

كلمة شكر

الحمد لله الذي وفقني و هيا لي الظروف التي مكنتني من إنجاز هذه المذكرة

قال تعالى: " لئن شكرتم لأزيدنكم "

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم: " من لم يشكر الناس لم يشكر الله "

أولاً نشكر الله ونحمده على فضل نعمة العقل علينا التي أنار بها دربنا وفكرنا ونعمة الذاكرة التي حفظنا بها سرنا وجهرنا. ثم إنه لمن دواعي الإعتراف بالجميل والإقرار بالواقع أن أتقدم بالشكر والتقدير للأستاذ الدكتور **محمد رضا وهراني** أستاذ التعليم العالي بجامعة الوادي على قبوله الإشراف على هذه المذكرة، وعلى كل ما قدمه من توجيه إلى أن اكتملت هذه الجهود بإخراج هذه المذكرة بهذا المظهر. وأتقدم بالشكر الجزيل للأستاذ الدكتور **لحرش مختار بوعلام** أستاذ التعليم العالي بجامعة زيان عاشور الجلفة على كل التسهيلات المقدمة في مخبر الكيمياء العضوية بجامعة الجلفة أثناء إنجاز بعض التجارب المتعلقة بهذه المذكرة وخاصة تلك التي تحتاج التسخين المرتد.

- كما أتقدم بالشكر الجزيل إلى الأستاذ الدكتور **غراف نور الدين** أستاذ التعليم العالي بجامعة العربي بن مهدي بأم البواقي على المساعدة والدعم و النصائح و التوجيهات القيمة طوال مرحلة إنجاز هذا العمل، وكذلك قبوله المشاركة في مناقشة هذه المذكرة.

- كما يسرني أن أتقدم بجزيل الشكر إلى الأستاذ الدكتور **حاج محمد محفوظ** أستاذ التعليم العالي بجامعة ورقلة على قبوله ترأس لجنة المناقشة.

- كما أتوجه بالشكر الخالص إلى الأستاذ الدكتور **دندوقي حسين** أستاذ التعليم العالي بجامعة ورقلة على قبوله مناقشة هذه المذكرة.

- كما أتوجه بالشكر الخالص إلى الأستاذ الدكتور **مغزي أحمد** أستاذ التعليم العالي بجامعة بسكرة على قبوله مناقشة هذه المذكرة وتقييم هذا العمل.

كما أقدم تشكراتي العميقة والخاصة إلى الأستاذ الدكتور **شبحي إسماعيل** أستاذ التعليم العالي بجامعة ورقلة على مساعداته الجبارة وعلى كل التسهيلات و الدعم المعنوي في مختلف أطوار الدراسة ومراحل إنجاز هذه المذكرة.

وأود أيضا أن أعرب عن خالص شكري للأستاذ **جموعي عمر** رئيس قسم الكيمياء بجامعة زيان عاشور الجلفة الذي قدم لنا مجموعة من التسهيلات داخل مخبر الكيمياء إضافة إلى تسجيل الاطياف (^1H RMN, ^{13}C RMN, DEPT) التي أجريت في جامعة Aix-Marseille وكذلك اشكر الاستاذ: **سعيد صديقي** استاذ بالمدرسة العليا للأساتذة الأغواط على تقديم يد المساعدة في دراسة الفعالية البيولوجية لمشتقات البيريميدينون.

كما أشكر كل من ساعدني من قريب أو من بعيد في مراحل إنجاز هذه المذكرة.

الفهرس

I	المخلص
II	قائمة الأشكال
III	قائمة الجداول
IV	قائمة الرموز
02	مقدمة عامة
22-07	الفصل الأول: الدراسات السابقة
07	1.1 - مقدمة
08	2.1 - عموميات
08	1.2.1 - تحضير β - سيتو أستر
11	2.2.1 - بعض المركبات الحلقية الغير متجانسة
12	3.2.1 - تحضير بعض المركبات الحلقية الغير متجانسة إنطلاقا من β - سيتو أستر
19	3.1 الخاتمة
21	المراجع
52-23	الفصل الثاني: تحضير مركبات (β - أنامينوا أستر، α - β - سيتوا أميد، مشتق البيرازولون)
23	1.2 - مقدمة
26	2.2 - تحضير مركبات α - β - أنامينوا أستر
26	2.2 -1 - تحليل النتائج
26	2.2 -2 - آلية التفاعل
28	2.2 -3 - التحليل الطيفي
28	2.2 -3 -1 - طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN
30	2.2 -3 -1 - طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN
32	3.2 - تأثير محلول الوسط التفاعلي على الفعالية الكيميائية لمركبات β - سيتو أستر مع الأمينات
32	3.2 -1 - طرق تحضير α - β - السيتوا أميد
33	3.2 -2 - تحضير α - β - السيتوا أميد
33	3.2 -2 -1 - تحليل النتائج
34	3.2 -2 -2 - التحليل الطيفي
34	أ- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN
36	ب- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN
42	3.2 -3 - مشتقات البيرازولون
42	3.2 -3 -1 - تحضير مشتقات البيرازولون
42	3.2 -3 -2 - التحليل الطيفي:
43	أ- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN
44	ب- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN

46	4.2- الخاتمة
47	5.2- العمل التجريبي
47	5.2-1- تحضير ال-β - أنامينوا أستر
48	5.2-2- تحضير ال-β - سيتو أميد
50	5.2-3- تحضير مشتق البيرازولون
51	المراجع
69-53	الفصل الثالث: تحضير مشتقات رباعي هيدروأكردين-9- أون
53	1.3 – مقدمة
55	2.3- طرق تحضير مشتقات رباعي هيدروأكردين-9- أون
56	3.3- تحضير مشتقات رباعي هيدروأكردين-9- أون
57	3.3-1- التحليل الطيفي:
57	3.3-1-1- مشتقات البيتا انامينو أستر
57	أ- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN
58	ب- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN
61	3.3-1-2- مشتقات رباعي هيدروأكردين-9- أون
61	أ- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN
62	ب- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN
64	4.3 – دراسة الفعالية الكيميائية للمركب 19 مع هاليدات الألكيل
66	5.3- الخاتمة
67	6.3- العمل التجريبي
67	6.3-1- تحضير ال-β - أنامينوا أستر
68	6.3-2- تحضير مشتقات رباعي هيدروأكردين-9- أون
69	المراجع
82-70	الفصل الرابع: تحضير مشتقات البيريميدينون
70	1.4 – مقدمة
71	2.4- عموميات حول الفعالية الكيميائية ل-2- أمينو بنزيميدازول
75	3.4- دراسة فعالية β- سيتو أستر مع 2- أمينوا -5،6- ثنائي ميثيل بنزيميدازول
76	3.4-1- التحليل الطيفي
76	3.4-1-1- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN
77	3.4-1-2- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN
79	4.4- آلية التفاعل
80	5.4- الخاتمة
81	6.4- العمل التجريبي
81	6.4-1- مشتقات الإيميدازوا- بريميدينون
82	المراجع
94-83	الفصل الخامس: دراسة الفعالية البيولوجية لمشتقات البيريميدينون.

83	1.5 - عموميات حول البكتيريا	
83	1.5-1- مدخل	
83	1.5-2- الفطريات	
84	1.5-3- البكتيريا	
86	6. دراسة الفعالية البيولوجية	
86	1.6- طريقة العمل	
87	1.6- مناقشة النتائج	
87	2.6-1- تقييم نشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمشتقات البيرميدينون	
87	2.6-1-1- دراسة تأثير مشتقات البيرميدينون ضد الفطريات	
88	2.6-1-2- دراسة تأثير مشتقات البيرميدينون ضد البكتيريا	
89	2.6-2- تحليل نتائج النشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمشتقات البيرميدينون	
89	2.6-2-1- النشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمركب 21	
90	2.6-2-2- النشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمركب 22	
91	2.6-2-3- النشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمركب 23	
91	2.6-2-4- النشاط المضاد للميكروبات للمركب 24	
92	2.6-3- النتيجة العامة	
94	المراجع	
95		الخاتمة
		الملحق

المخلص:

تظهر مركبات β -سيئو أستر خصائص إلكتروفيلية جيدة لذلك نجد تكاثفها مع الأمينات الأولية في الإيثانول مع التسخين المرتد ينتج عنه الـ β -أنامينو أستر بمرودود جيد، أما نفس التفاعل في وجود (DMAP) مع التسخين المرتد ينتج عنه الـ β -سيئو أميد بمرودود نوعا ما ضعيف، وهذا راجع للفعالية الكيميائية لمركبات الـ β -سيئو أستر وخصائص الوسط التفاعلي، إن مشتقات الـ β -سيئو أميد المحضرة يظهر فيها تمايز بين خماسية الحلقة التي لا تظهر تماكب نزوحي، و سداسية الحلقة التي تظهر بها هاته التيتومرية (سيئون - أميد \rightleftharpoons إينول - أميد)..

إن مركبات β -سيئو أستر عند تكاثفها مع الفينيل هيدرازين في الإيثانول مع التسخين المرتد ينتج عنها مشتقات البيرازولون، أما في درجة حرارة الغرفة وبدون محلول وسط تفاعلي أعطى هذا التفاعل نتيجة فقط مع ميثيل-3-أوكسوبيوتانوات.

أما تفاعل مشتقات الأثلين ((الأريل أمين)) مع 2-أوكسو حلقي الهكسان كربوكسيلات في الإيثانول مع التسخين المرتد، في وجود قطرات من حمض الخل ينتج عنه مشتق β -أنامينو أستر و إن معالجة هذا المشتق بثنائي فينيل إيثر مع التسخين المرتد لمدة ساعتين يؤدي إلى تشكل مركبات رباعي هيدروأكرديين-9-أون، التي درسنا فعاليتها تجاه هاليدات الأكيل في وجود BTBA.

أما تفاعل 2-أمينوا -5،6-ثنائي ميثيل بنزيميدازول مع β -سيئو أستر، فمنح مشتقات البريميدينيون بمرودود عال، هذه المشتقات أظهرت فعالية بيولوجية ضد بعض أنواع البكتريا. التشخيص البنوي للمركبات المحضرة بإستعمال طريقة التحليل الطيفي المتمثلة في الرنين النووي المغناطيسي (RMN¹H, RMN¹³C, DEPT).

الكلمات المفتاحية:

β -سيئو أستر، مشتقات رباعي هيدروأكرديين-9-أون ، 2-أمينوا -5،6-ثنائي ميثيل بنزيميدازول، البريميدينيون.

Abstract:

β - keto esters present a very good electrophilic character what allows them to react easily with primary amines which constitute an ideal nucleophile. However, the product of this condensation can vary according to the reactional environment.

In the hand, β -enaminoesters are gotten in ethanol under reflux but on the other hand β -keto amides are gotten in toluene with presence of DMAP under reflux. Besides, the gotten β -keto amides including a ring of six carbons are always in tautomeric equilibrium, what is not the case for those including a ring of five carbons.

Ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylat eundergo smooth condensation with arylamines under ethanol the corresponding β -enaminoesters compounds in excellent yields, these compounds then refluxed in diphenyl ether to attain therespective substituted THA.

The reaction of 2-Amino-5,6-dimethylbenzimidazole with β -cetoesters gave access to an efficient synthesis of pyrimidinone derivatives in excellent yield. A series of novel heterocyclic were prepared. Biological properties of compounds **21**, **22**, **23** and **24** have been distinctively evolved.

Structural characterization of the synthesized compounds was carried out by spectropic methods (RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT).

Keywords:

β -cetoesters, tetrahydroacridin-9-ones, 2-Amino-5,6-dimethylbenzimidazole, pyrimidinone.

قائمة الأشكال

الرقم	العنوان	الصفحة
01	يوضح المخطط العام للتحضير	20
02	يوضح طرق المتنوعة لتحضير مركبات الـ β - أنامينوا أستر	24
03	تحضير مركبات الـ β - أنامينوا أستر	26
04	آلية تشكل الـ β - أنامينوا أستر	26
05	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 01	29
06	يوضح مختلف الأنزياح الكيميائي للبروتون 1H الخاص بالمركب 01	29
07	يوضح مختلف الأنزياح الكيميائي للكربون ^{13}C الخاص بالمركب 01	30
08	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 01	31
09	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي DEPT- ^{13}C الخاص بالمركب 01	31
10	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 10	33
11	يوضح الأنزياح الكيميائي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 10	35
12	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 10	36
13	يوضح طيف الأنزياح الكيميائي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 10	37
14	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون DEPT-C 13 الخاص بالمركب 10	37
15	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 09	38
16	يوضح الأنزياح الكيميائي للبروتون 1H RMN لمتماكبات المركب 09	39
17	يوضح التماكب النزوحي الخاص بالمركب 09	39
18	يوضح البنية الفراغية للمركب 12	40
19	يوضح البنية الفراغية للمركب 11	40
20	يوضح الأنزياح الكيميائي للكربون ^{13}C RMN لمتماكبات المركب 09	41
21	يوضح الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 09	41
22	تحضير مشتق البيرازولون.	42
23	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 13	43
24	يوضح الأنزياح الكيميائي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 13	43
25	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 13	44
26	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 13	44
27	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون DEPT- ^{13}C الخاص بالمركب 13	45

قائمة الأشكال

الرقم	العنوان	الصفحة
28	يوضح طرق تحضير بعض مشتقات رباعي هيدروأكرديين التي تمت دراستها سابقا	54
29	يوضح طريقة تحضير مشتقات رباعي هيدروأكرديين-9- أون.	56
30	يوضح الأتزياح الكيميائي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 03	57
31	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 03	58
32	يوضح الأتزياح الكيميائي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 16	59
33	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 16	59
34	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي الرنين للكربون ^{13}C -DEPT الخاص بالمركب 16	60
35	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 17	61
36	يوضح الأتزياح الكيميائي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 17	62
37	يوضح الأتزياح الكيميائي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 17	62
38	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 17	63
39	يوضح ألكلة 2- كلوروا - 8،7،6،5- رباعي هيدروأكرديين 9- (10)- أون. (<i>N-alkylation</i>)	64
40	تحضير مشتقات الإيميدازوا- بيرميدينون	75
41	يوضح الأتزياح الكيميائي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 23	76
42	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 23	77
43	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 23	78
44	يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 23	78
45	يوضح آلية تشكل مشتقات الإيميدازوا- بيرميدينون	79

قائمة الجداول

الرقم	العنوان	الصفحة
01	نتائج تفاعل تكثيف β - سيتوا ستر مع الأمينات الأولية ((تشكل ال- β - أنامينوا أستر))	27
02	نتائج تفاعل تكثيف β - سيتوا ستر مع الأمينات الأولية ((تشكل ال- β - سيتوا أميد))	33
03	يوضح مختلف الإزاحات الكيميائية للبروتون ^1H RMN الخاص بالمركبات (20a-c)	64
04	يوضح مختلف الإزاحات الكيميائية للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركبات (20a-c)	65
05	نتائج تفاعل تكثيف β - سيتوا ستر مع 2- أمينوا -5،6- ثنائي ميثيل بنزيميدازول.	75
06	نتائج النشاط المضاد للفطريات للمشتقات البيرييميديون 21-22-23-24	92
07	نتائج النشاط المضاد للبكتيريا للمشتقات البيرييميديون 21-22-23-24	93
08	تصنيف السلالات الميكروبية وفق درجة حساسيتها تجاه المركبات (21، 22، 23، 24).	97

المختصرات

AcOH	Acide acétique	Acetic acid
Ar	Aryle	Aryl
Cat	Catalyseur	Catalyzer
Et	Ethyle	Ethyl
THF	Tetrahydrofuran	Tétrahydrofurane
EtOH	Ethanol	Ethanol
h	Heure	Hour
min	Minute	Minute
Me	Méthyle	Methyl
CCM	Chromatographie sur couche mince	Thin-layer chromatography (TLC)
ph	Phényle	Phenyl
RMN	Résonance magnétique nucléaire	Nuclear magnetic resonance (NMR)
T.a	Température ambient	Room temperature
DMAP	4-diméthylaminopyridine	4-dimethylaminopyridine
Ph ₂ O	Diphényl éther	Diphenyle ether
BTBA	Bromure de tétra- <i>n</i> -butylammonium	Tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene
LDA	Diisopropylamidure de lithium	Lithium diisopropylamide
PPA	Acide polyphosphorique	Polyphosphoric acid

مقدمة عامة

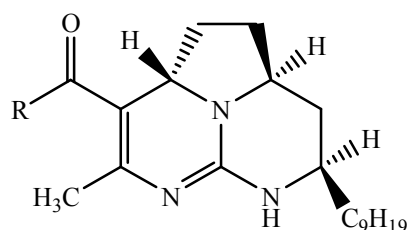
مقدمة عامة

الجزئيات التي تحتوي على ذرة الأزوت N، تشكل مجموعة من المركبات ذات أهمية عالية جدا في الكيمياء العضوية بسبب تأثيراتها التفاعلية (الكيميائية) من جهة، ووجودها في عدد كبير من الجزئيات الطبيعية التي تشكل أساسا في تركيبها من جهة أخرى.

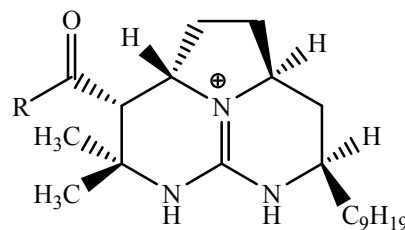
في واقع الأمر هذه الجزئيات تلعب دورا هاما في مختلف المجالات (الصيدلة [01]، الطب [02] البيولوجيا [03] و الهندسة الزراعية [04-05]).

فمن بين الجزئيات التي تحتوي على ذرة الأزوت نجد مثلا: القلويدات (Alkaloids) التي لها فعالية بيولوجية مهمة جدا [06]، الأحماض النووية (RNA، DNA) [07]، التي تمثل عنصرا أساسيا في نواة الخلية المسؤولة عن الوراثة الجينية لدى البشر، ومن ناحية أخرى نجد نسبة كبيرة جدا من المركبات الصيدلانية الحاوية على ذرة الأزوت التي لاقت استعمالا واسعا في المجال الطبي، سواء كانت هذه المركبات اصطناعية أو طبيعية نذكر منها على سبيل المثال:

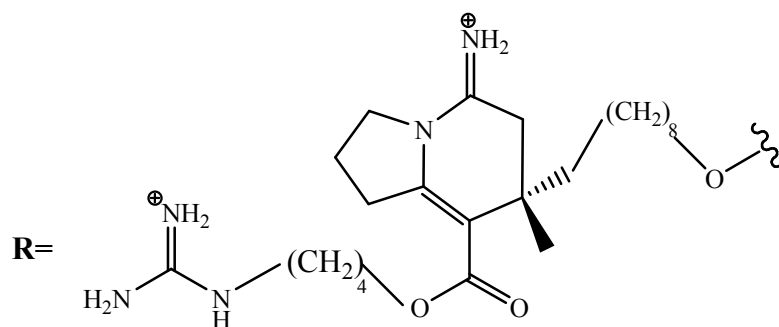
المركبات المستخلصة من الحيوانات البحرية البتزيلادين A [08] و B [09] و المستعملة في المجال العلاجي الذي يثبط رابطة فيروس نقص المناعة gp-20 بالخلايا CD₄ وهذا بفضل الوزن الجزيئي المنخفض لهذه المركبات [10].



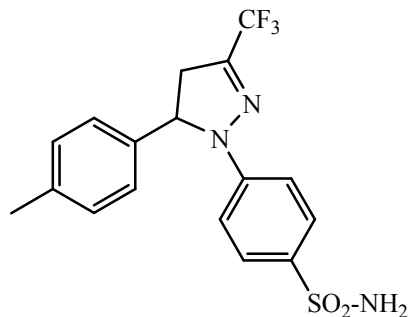
Batzelladine B



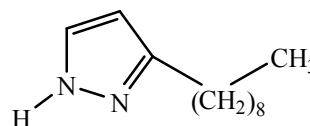
Batzelladine A



و يعد **3- نونيل- 1H- بيرازول** أول مشتق للبيرازول تم عزله من النبات في آسيا الإستوائية وهو يمتلك فعالية مضادة للبكتريا [11]، كما أن المخدر التجاري المعروف بإسم سولبيركس **CelebrexTM** وهو أحد مركبات البيرازول يستعمل لعلاج إتهابات المفاصل و الألام [12].

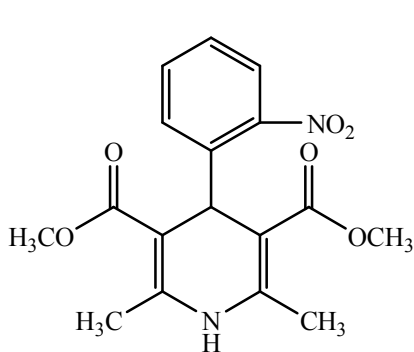


CelebrexTM

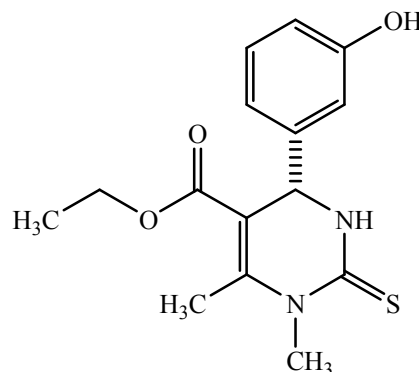


3-nonyl-1H-pyrazole

أما المركب المعروف بـ**الموناسترول 3** فهو دواء متداول عالميا و يعتبر مركب ذو فعالية كبيرة في علاج امراض السرطان [13] حيث تكمن فعاليته في تثبيط إنزيم الكينييزين المسؤول عن حدوث عملية الإنقسام الخيطي للخلية. كما نجد مركب النيفيديبين المستعمل في علاج إرتفاع ضغط الدم و إضطراب نظم نبض القلب و الذبحة الصدرية وهذا منذ بدأ إستعمالها سنة 1975 [14].

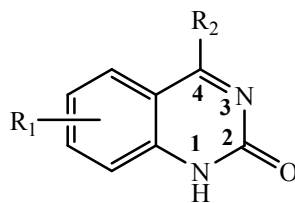


nifedipine



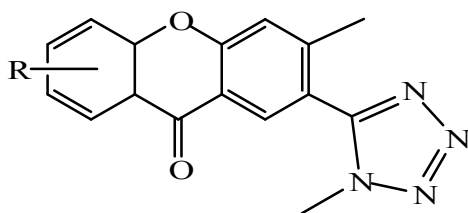
(S)-Monastrol

كما أن بعض مشتقات الكينازولينون تمتلك نشاطا مقويا للقلب مثل **4- ألكيل-2-(1H)- كينازولون** [15].

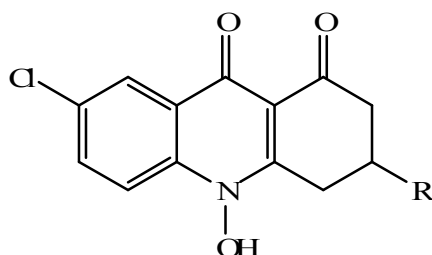


4-alkyl-2-(1H)-quinazolinone

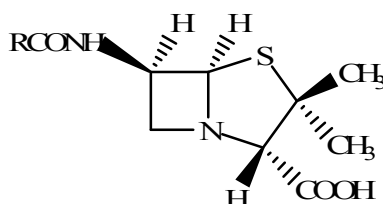
وتستعمل مشتقات التيترازولون كعوامل مضادة للحساسية [16].



أما مشتقات أكردين ديون تمتلك خصائص جيدة ضد الملاريا [17].

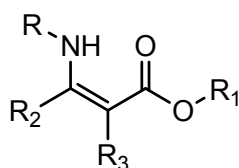


كذلك نجد البنسلين الذي يمثل مضاد حيوي ذو أصل بيولوجي أو نصف مصنع، ذو فعالية ضد البكتيريا سالبة و موجبة الغرام [18].

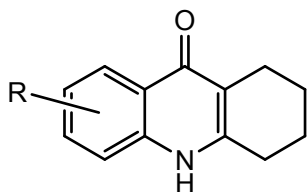


penicilline

وتوجد أيضا أنواع أخرى من المركبات التي تحوي ذرة الأزوت N، ومن بينها المركبات التي سنتطرق إلى كيفية تحضيرها من جهة، ودراسة فعاليتها الكيميائية والبيولوجية من جهة أخرى: البيتا-أنامينو أستر (β -enamino-esters) التي تستخدم كوسائط في التحضير العضوي، وتعتبر مركبات ذات فعالية كيميائية كبيرة في عدد كبير من التحولات الكيميائية [19].



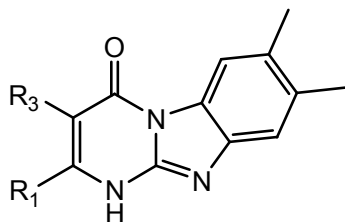
β -enamino-esters



- مشتقات رباعي هيدرو أكردين -9- أون

(Tetrahydroacridin-9-ones derivatives)

Tetrahydroacridin-9-ones derivatives [20]. التي تستخدم في علاج مرض الزهايمر (Alzheimer's)

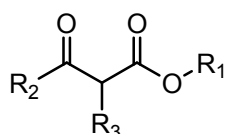


- مشتقات البريميدينون (Pyrimidinones derivatives)

التي تظهر أنواع مختلفة من الفعالية البيولوجية،

التي أصبحت هدف للباحث في الكيمياء العضوية [21].

Pyrimidinones derivatives

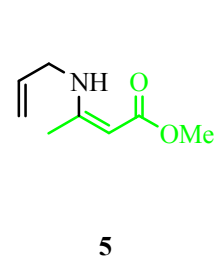
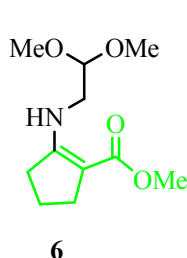
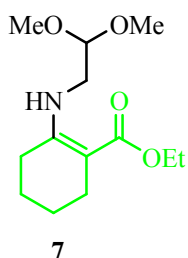
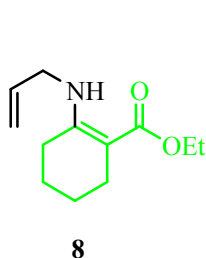
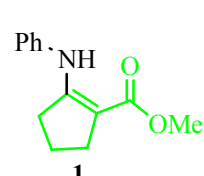
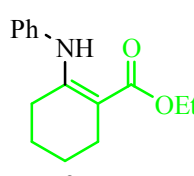
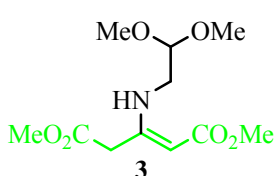
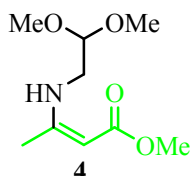


لأجل تحضير المركبات سالفة الذكر سنعتمد على الفعالية

الكيميائية التي تظهرها مركبات البيتا سيتو أستر (β-ceto-esters)،

β-ceto-esters

تم التعامل مع β- سيتو أستر كمركبات إنطلاق في مرحلة التحضير للماجستير بجامعة قاصدي مرباح ورقلة تحت إشراف الأستاذ الدكتور لحرش مختار بوعلام أستاذ التعليم العالي بجامعة زيان عاشور الجلفة حيث تمكنا خلال تلك المرحلة من تحضير 8 مشتقات β- انامينو استر



إن الفعالية الكيميائية التي تظهرها مركبات β- سيتو أستر جعلتنا نواصل العمل وفق النحو التالي:

الفصل الأول: الدراسات السابقة

الفصل الثاني: تحضير مركبات البيتا-أنامينو أستر ومشتقات البيتا- سيتو أميد

الفصل الثالث: تحضير مشتقات التتراهيدرو أكردين-9- أون

الفصل الرابع: تحضير مشتقات البريميدينون

الفصل الخامس: دراسة الفعالية البيولوجية لمشتقات البريميدينون.

المراجع

- [01] Shmidt, J.; *Parasitol Res.* **1998**, 84, 362.
- [02] Porcari, A.R.; Devivar R.V.; Drach C. *Townsend L.B., J. Med.Chem.* **1998**, 41, 1252.
- [03] Singh, B.; Sahu, P. M.; Jain, S. C.; Singh, S. *Pharm. Biol.* **2002**, 40, 581.
- [04] Rathi Y.P.; Saxena, A.S. *Pesticides* **1977**, 11, 33.
- [05] Gauss, w.;Herlinger, H.; Plempel, Belg **1971** ,016.
- [06] Singh, B.; Sahu, P. M.; Singh, S. *Fitorerapia* **2002**, 73, 153.
- [07] Ryan,W.;Maria, C.; *J. Biochem, Biophy*, **2009**, 732,735
- [08] Ohtani, K.; Kusumi,T , ; T, Kakisawa. H. ; Kashman, Y.; Hirsh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8472
- [09] Kazuo, N.; Takanori , I.; Yuichi, H.; Tadashi, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 6383,6385.
- [10] Sandhu, J. S.; Suresh; *Reviews and Accounts.* **2012**, 66- 133
- [11] Al-Mousawi. F.A; M.Sc. Thesis, Al-Kufa Univ. Iraq, **2012**
- [12] Fowden. Noe, Ridd and White.*Proc; Chem., Soc.,***1995** ,131
- [13] Mayer, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. EL-Subbagh,H.I. ;Abu-Zaid, S. M.; Mahran, Badria, F.An. ; Al-Obaid, A. M. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2915.
- [14] Janis R. A., Silver P.J., Triggler D.J. *Adv. Drug. Res.* **1987**, 16, 309
- [15] Bundurco, V, Schwender, *J. Med. Chem.*30, **1987**, 1421, 1426.
- [16] Nohara, A, Ishiguro, J, *J. Med. Chem.*28, **1985**, 559, 568.
- [17] Kester, S, Dengan, *J. Med. Chem.*35, **1992**, 3428, 3441.
- [18] Desroy, N., Thèse doctorat Université Pierre et Marie Curie .France (30 novembre 2004) PP 18,19 et de 100 a 109.
- [19] Abdelkhalil, M.M.; Eltoukhy, A.M.; Agamy, M.; Elnagdi, M.H..*J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 431–434.
- [20] Frideling, A.; Faure, R.; Kenz, A.; Alkorta, I. Galy, J.-P; *Eur J. Med. Chem.* **2004**; 39, 37–48.
- [21] Yamaguchi, M.; Wakasugi, K.; Saito, R.; Adachi, Y.; Yoshikawa, Y.; Sakurai, H.and Katoh ,A.; *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 260.

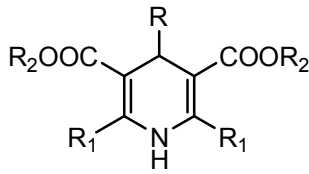
الفصل الأول:
الدراسات السابقة

1.1 - مقدمة:

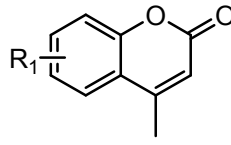
إن إصطناع الحلقات غير المتجانسة يعتبر جزءا مهما من التحضير العضوي وذلك لأهمية الكبيرة التي تتمتع بها هذه المركبات، حيث تشكل وحدة أساسية في صناعة المواد الدوائية والزراعية والبوليميرات، كما أنها توجد بشكل واسع ضمن النواتج الطبيعية الفعالة بيولوجيا.

توجد عدة طرق لتصنيع الحلقات غير المتجانسة نذكر منها استخدام مركبات ال-β سيتو أستر باعتبارها ذات أهمية كبيرة في الكيمياء العضوية وذلك لخصائصها الكيميائية الكربونيلية الإلكترونية والفيلية والنكليوفيلية، مما يتيح لها التفاعل مع النكليوفيلات و الإلكتروفيلات [01].

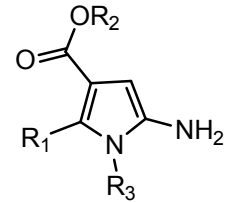
هذه الفعالية الكيميائية جعلت من مركبات ال-β - سيتو أستر معروفة جدا وذات أهمية كبيرة في مجال تحضير المركبات الجزيئية المعقدة، فهي تعتبر وحدة أساسية في تحضير مركبات حلقة غير متجانسة مثل: مشتقات البيروول [02]، الكومارينات [03]، مشتقات البيريدين [04]، مشتقات البيرازولون [05]، مشتقات التيتراهيدرو أكردين [06]، الفيوران [07] إيزوكسازول [08].



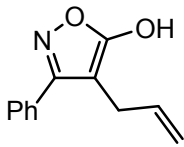
pyridine derivative



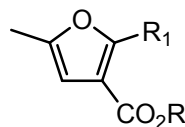
coumarin derivative



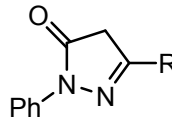
pyrrol derivative



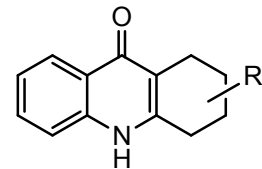
ioxazol derivative



furan derivative



pyrazol derivative



tetrahydroacridin derivative

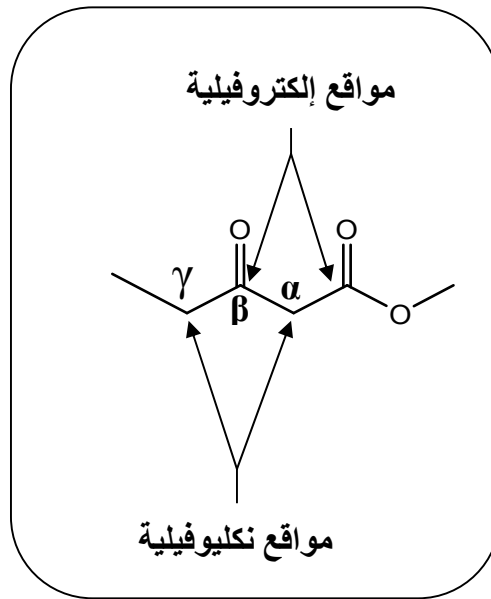
إن الحلقات غير المتجانسة واسعة الإنتشار في الطبيعة وتتواجد بأشكال متعددة نذكر منها : الفلافونيدات و القلويدات [09]، وتأتي أهمية المركبات الحلقية غير المتجانسة من كثرة تنوع إستخداماتها في مجالات عديدة كصناعة الأدوية والأصبغ وغيرها من الإستعمالات المختلفة في الطب ، الصيدلة و الفلاحة والبيولوجيا.

2.1 - عموميات:

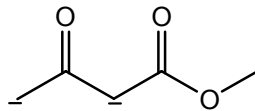
1.2.1- تعريف مركبات ال-β - سيتو أستر:

ال-β - سيتو أستر عبارة عن مركبات كيميائية تحتوي على المجموعة المميزة للكينونات (مجموعة الكربونيل) في الموضع β بالنسبة لمجموعة الأستر.

وغالبا ما تستخدم الرموز: α، β، γ للدلالة على الإنتقائية الموضعية للتفاعلات الحاصلة على مركبات ال-β - سيتو أستر.



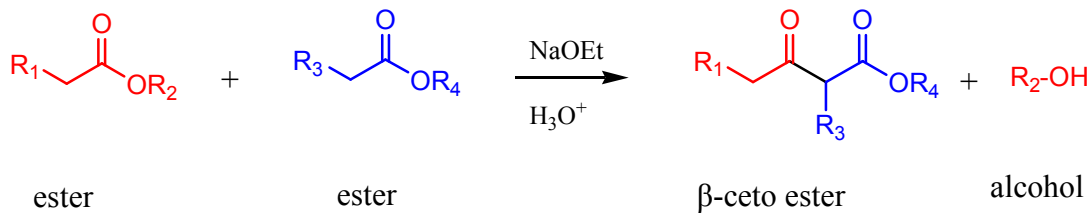
في وجود القواعد القوية، من نوع ألكيل الليثيوم، هيدريد الصوديوم، أميد البوتاسيوم أو الصوديوم، يمكن لمركبات β سيتو أستر أن تتحول من خلال تأينها الثنائي بنزع 2 بروتون في نفس الوقت من الموضعين α، γ [10].



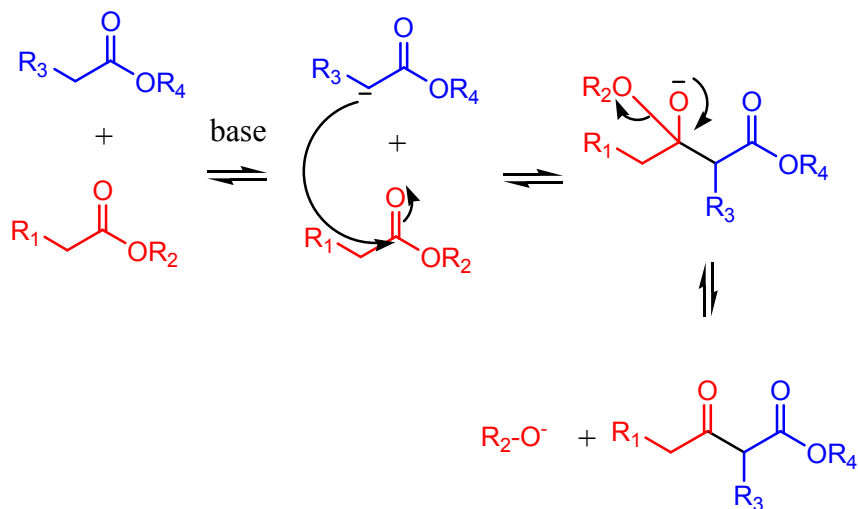
إن ثنائي الأنيون ل-β سيتو أستر الموافق يعتبر نكليوفيلًا جيدًا. يمكن تفاعله مع سلسلة من الإلكتروليفيلات مثل: المركبات الهالوجينية (CH₂=CH-CH₂-X، Ph-CH₂-X، R-X)، الكحول الأليلي CH₂=CH-CH₂-OH، أو المشتقات الكربونيلية α، β غير المشبعة.

2.2.1- تحضير مركبات ال-β - سيتو أستر:

يمكن تحضير مركبات β سيتو أستر عن طريق تكاثف كلايزن (Claisen) وذلك بتفاعل يؤدي إلى تشكيل رابطة كربون-كربون نتيجة تفاعل بين إثنين من الأسترات أو إثنين من ثيو إستر كما يمكن تحضيرها كذلك من تفاعل استر مع مركب يحوي مجموعة الكربونيل وهذا كله في وجود قاعدة قوية [11].



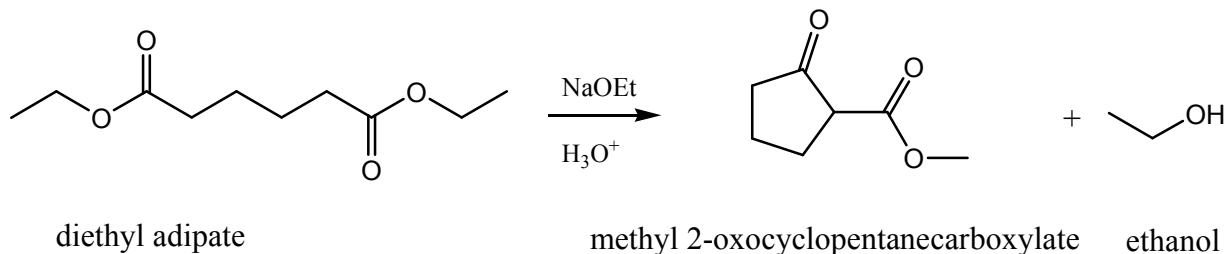
آلية تفاعل كلايزن:



في الخطوة الأولى من هذه الآلية تتم إزالة بروتون H^+ من الوضع ألفا (α) بواسطة القاعدة القوية، مما يؤدي إلى تشكيل أنيون enolat (نكليوفيل).

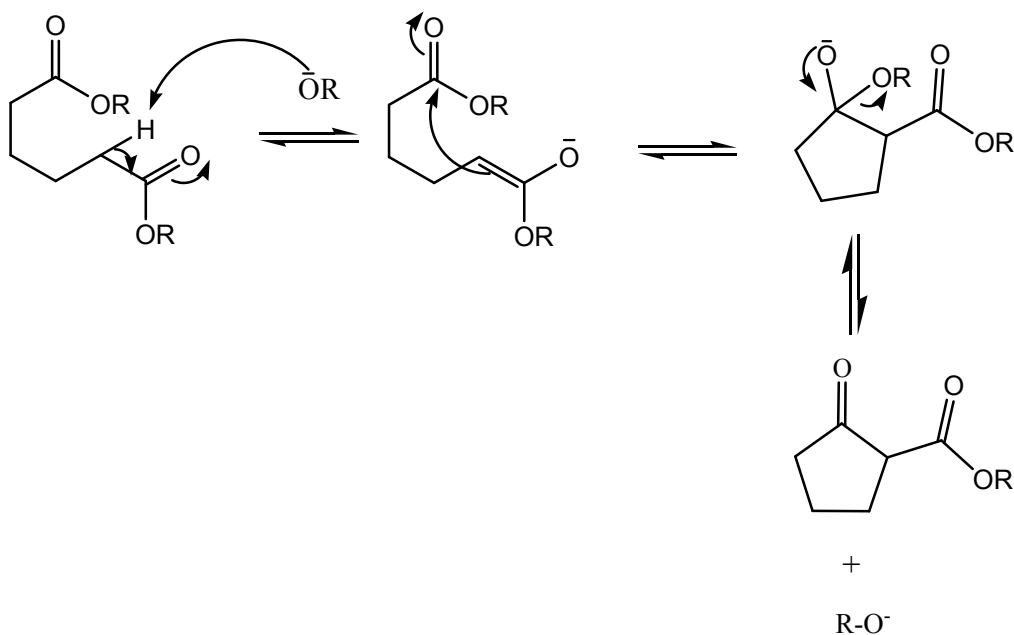
في خطوة ثانية يهاجم هذا النكليوفيل كربونيل مجموعة الأستر ثم تغادر مجموعة alkoxy (يؤدي هذا إلى ظهور قاعدة الأكوكسيد)، إن الأكوكسيد يقوم بنزع بروتون من الوضع ألفا (α) ليتشكل أنيون enolate في الأخير عند توفر وسط حمضي يؤدي ذلك إلى تشكل ال-β سيتو أستر الموافق.

أما مركبات β سبتو أستر الحلقية (سداسية الحلقة أو خماسية الحلقة) فيمكن تحضيرها عن طريق تكاثف ديكمان (Dieckmann) المتمثل في تفاعل داخل الجزيئة بين مجموعتي أسترفي وجود قاعدة قوية [12].



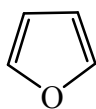
ألية تفاعل ديكمان:

الآلية في هذه الحالة مشابهة للآلية السابقة إلا أنه يحدث تشكيل حلقة وذلك بالشكل التالي:

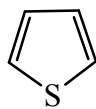


2.2.1- بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة :

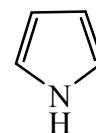
المركبات الحلقية غير المتجانسة هي المركبات التي تحتوي في تركيبها على ذرة مغايرة واحدة أو أكثر، حيث يعتبر النتروجين و الأوكسجين و الكبريت من أكثر الذرات غير المتجانسة انتشارا في هيكل الحلقات غير المتجانسة بنوعها سواء كانت مشبعة أو أروماتية وذلك حسب تركيبها الكيميائية [13]. وتصنف إلى عدة أصناف نذكر منها الخماسية الغير مشبعة أحادية الذرة المتغيرة مثل: البيروول، الثيوفن، الفيوران.



furan

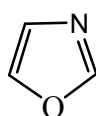


thiophene

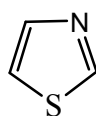


pyrrole

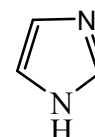
أما إذا إحتوت الحلقة الخماسية غير المشبعة على ذرتين مغايرتين 1-3 نكون: الأوكسازول، الإيميدازول، الثيازول.



oxazole

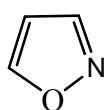


thiazole

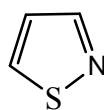


imidazole

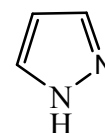
أما إذا كانت الذرتان المتغايران 1-2 مثل: إيزوكسازول، بيرازول، إيزوثيازول.



isoxazole

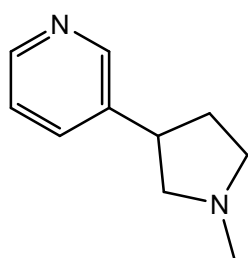


isothiazole

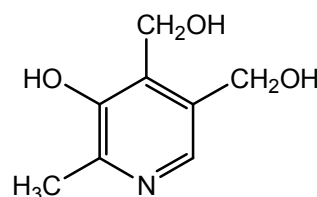


pyrazole

ومن أشهر المركبات الحلقية غير المتجانسة سداسية الحلقة نجد البيريدين الذي تتواجد نواته في العديد من المركبات الفعالة مثل الفيتامين B6 و النكوتين



nicotin



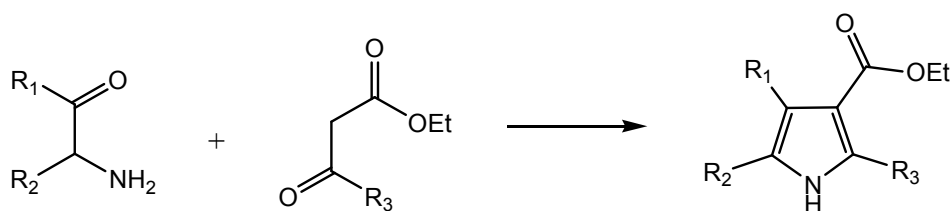
VITB6

4.2.1- تحضير بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة إنطلاقاً من مركبات β سيتو أستر:

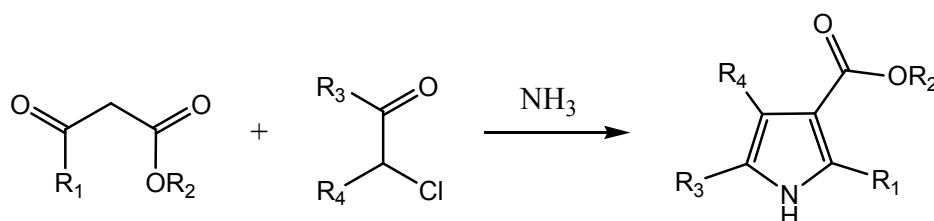
تعتبر مركبات β سيتو أستر لبنة أساسية في تحضير العديد من المركبات الحلقية غير المتجانسة من بينها:

1- مشتقات البيروول (Pyrrol derivatives):

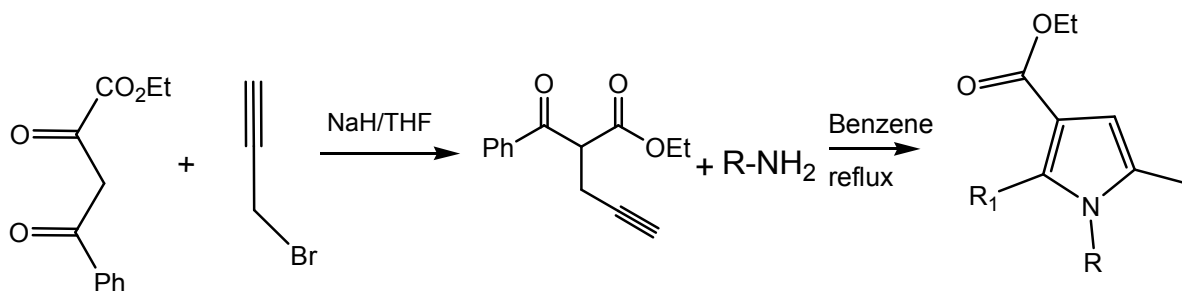
يمكن تحضير بعض مشتقات البيروول إنطلاقاً من تفاعل اصطناع كنور **Knorr** للبيروول و هو تفاعل كيميائي لاصطناع وتحضير مركبات البيروول المستبدلة حيث أن هذه الطريقة تتضمن تفاعل β - سيتو أستر مع مشتق α -أمينو السيتون في محلول حمض الإيثانويك بوجود الزنك كوسيط [14-15-16-17].



كذلك يمكن تحضير مشتقات البيروول بواسطة تفاعل **Hantzsch** وذلك بتكثيف بيتا سيتو إستر مثل (أسيتو أسيتات الإيثيل) مع α -هالو الكيتون مثل (كلورو أسيتون) ثم معالجة الناتج بأمين أولي أو (الأمونياك) واجراء حلمهة بعد ذلك للمركب المتكون لنحصل على مستبدل للبيروول [18-19].

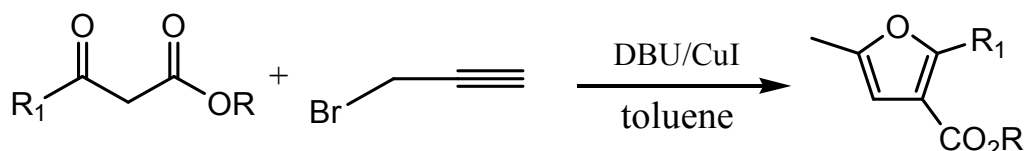


كما نتحصل على بنية البيروول من تفاعل الـ β - سيتو أستر مع 3 - بروموا بروب -1- إين 3-bromoprop-1-yne في تواجد NaH / THF بعد α - ألكلة الـ β سيتو أستر الناتج يتكاثف مع الأمينات الأولية في البنزن مع التسخين المرتد في وجود TFA [20].

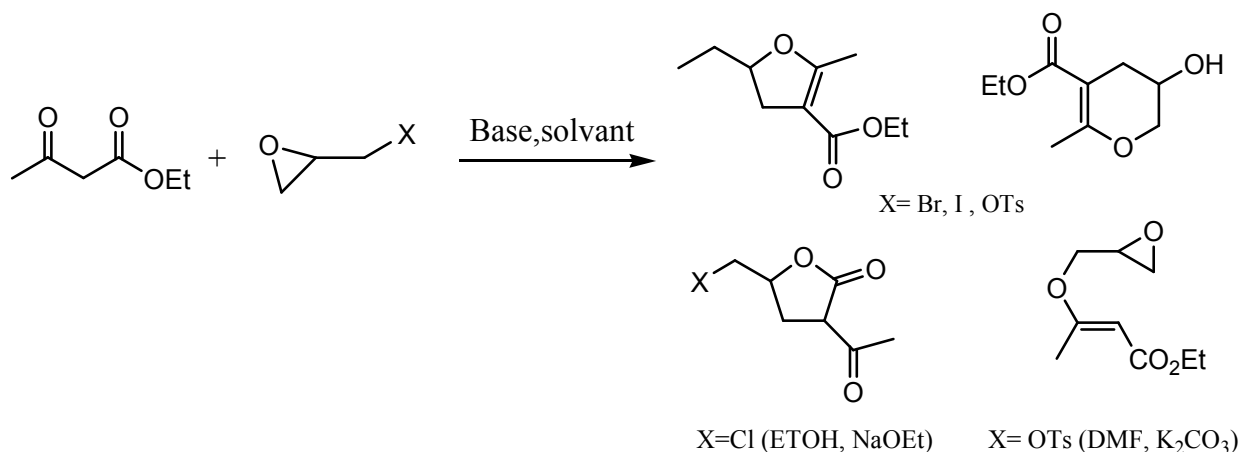


2- مشتقات الفوران (Furan derivatives):

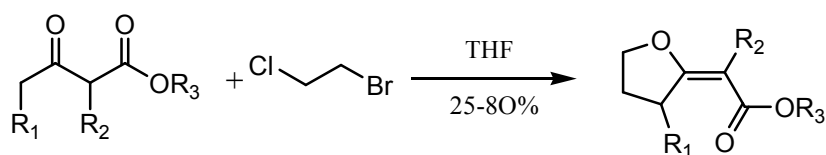
في سنة 2000م اقترح أركادي (Arcadi) [21] طريقة لتركيب مشتقات الفوران الحلقية غير المتجانسة عن طريق ألكلة أحادية لمركبات ال-β - سيتو أستر متبوعة بتشكيل حلقة. يحدث هذا التفاعل انطلاقاً من ال-β - سيتو أستر مع 3- بروموا بروب-1-اين (3-bromoprop-1-yne) في تواجد DBU (1,8diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) وكمية محفزة من CuI في الطوليان (Toluene).



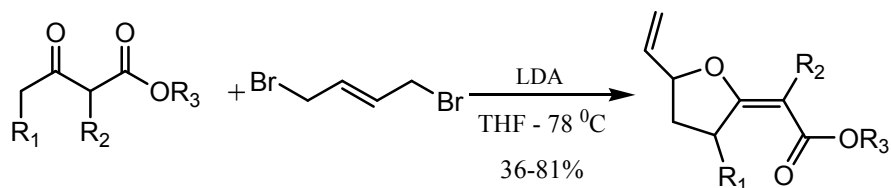
توصل ديكر (Dyker) وثنون (Thone) [22] إلى نواتج مختلفة من بينها ثنائي هيدرو فيوران وذلك بتفاعل البيتا سيتو أستر غير الحلقية مع 2- (هالوجينو ميثيل) أوكسيران (halogenomethyl)oxirane في وجود قاعدة قوية كما يتضح في المخطط التالي:



على نفس النهج تمكن لونجر ومساعدوه (Langer et al.) [23] من تحضير مركبات متنوعة من هيدروفيورانيك، وذلك باستعمال 1،2- ثنائي هالوجين ألكان حيث تحدث الألكلة على ذرة الكربون γ، الوسيط المتشكل يخضع إلى α-ألكلة حلقية (O-cycloalkylation).

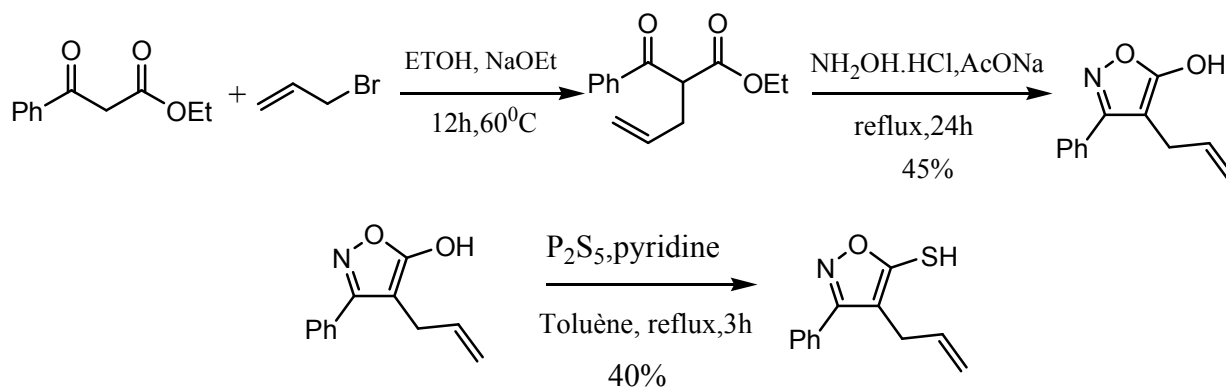


بألية تفاعل متماثلة نفس المجموعة استعملت 1،4-ثنائي برومو بوت-2- إن (1,4-dibromobut-2-ene)



3- مشتقات الإيزوكسازول (Isoxazole derivatives):

اقترح الكايم (El Kaïm) [24] طريقة جديدة لتحضير 4- أليل- 3- فنييل إيزو كسازول- 5- ثيول. انطلاقاً من الـ β - سبتو أستر وذلك وفق المخطط التالي:



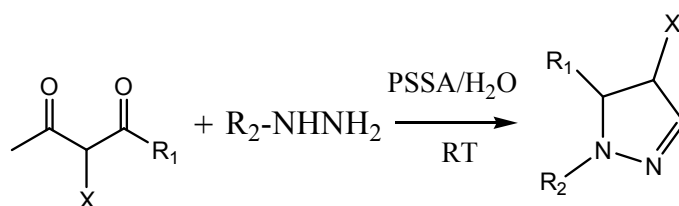
(Phosphorus pentasulfide) : P_2S_5

4- مشتقات البيرازول (Pyrazole derivatives):

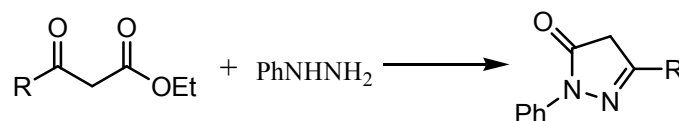
يعد البيرازول من المركبات المهمة والتي تمتلك تأثيرات عقاقيرية واسعة، كما يصنف البيرازول ضمن القلويدات على الرغم من ندرته في الطبيعة وله استعمالات متعددة [25] ،

وصف البيرازول (1H-Pyrazole) لأول مرة من قبل Knorr عام 1883 [26] وحضره Buchner لأول مرة عام 1889 [27].

نحصل على البيرازول بتفاعل 1،3-ثنائي سيتون (1,3-dicetone) مع مشتقات الهيدرازين ويكون هذا التفاعل أسرع في وجود polystyrene supported sulfonic acid (PSSA) كمحفز [28].



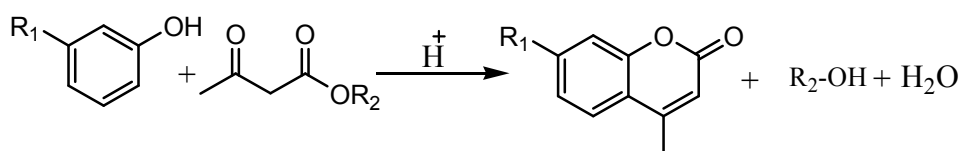
كما استطاع Dimer [29] ومساعدوه تحضير مشتقات البيرازولون وذلك من تفاعل الـ β - سيتو أستر مع مشتقات الهيدرازين وأثبت أن لها فعالية حيوية ضد البكتريا.



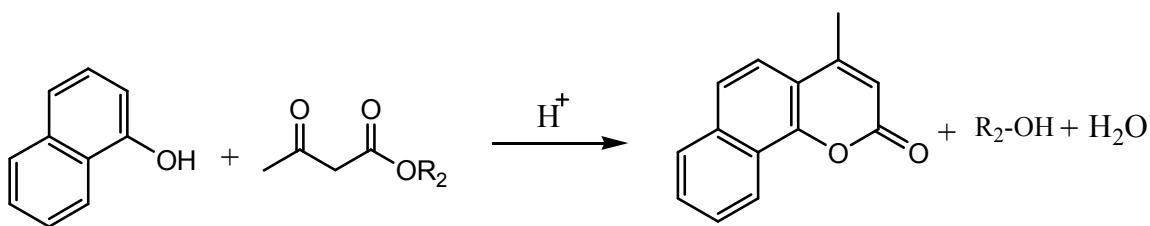
5- مشتقات الكومارين (Coumarin derivatives):

الكومارين مركب كيميائي عطري من فئة " benzopyrone "، ويوجد في كثير من النباتات، يستخدم الكومارين في صناعة المستحضرات الصيدلانية مثل تركيب عدد من الأدوية المضادة للتخثر الاصطناعية، وبرزها الوارفارين [30] كما يستخدم الكومارين كمحسس في العملية الكهروضووكيميائية الألواح الضوئية [31].

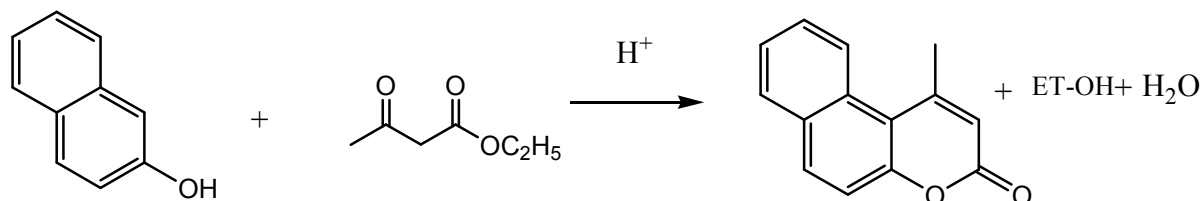
لتحضير الكومارينات إقترح بيمان (Pechmann) ودويزبرغ (Duisberg) طريقة ترتكز على تكثيف الـ β - سيتو أستر مع الفينول في تواجد حمض الكبريت [32].



باتباع طريقة بييمان السابقة يمكن الحصول على مشتقات الكومارين بتفاعل الـ β - سيتو أستر مع α - نفتول لكن في هذه الحالة بوجود حمض الكبريت المركز [33-34].



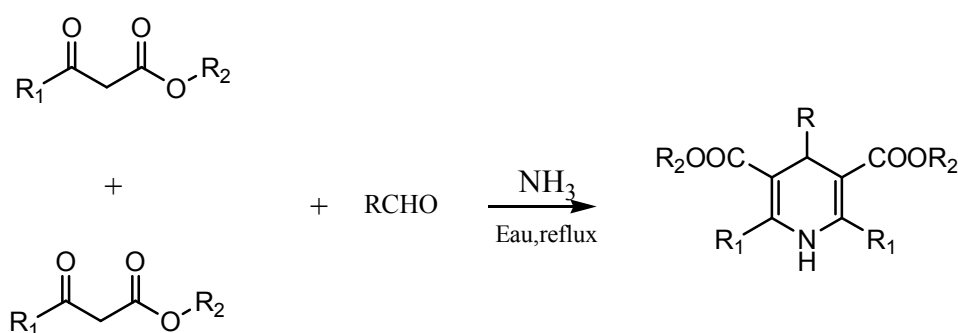
نفس الأمر بالنسبة لتفاعل إيثيل أسيتات مع β - نفتول في نفس الشروط السابقة يؤدي إلى تشكل مشتق كومارين [35].



6- مشتقات الهيدروبيريدين (Hydropyridine derivatives):

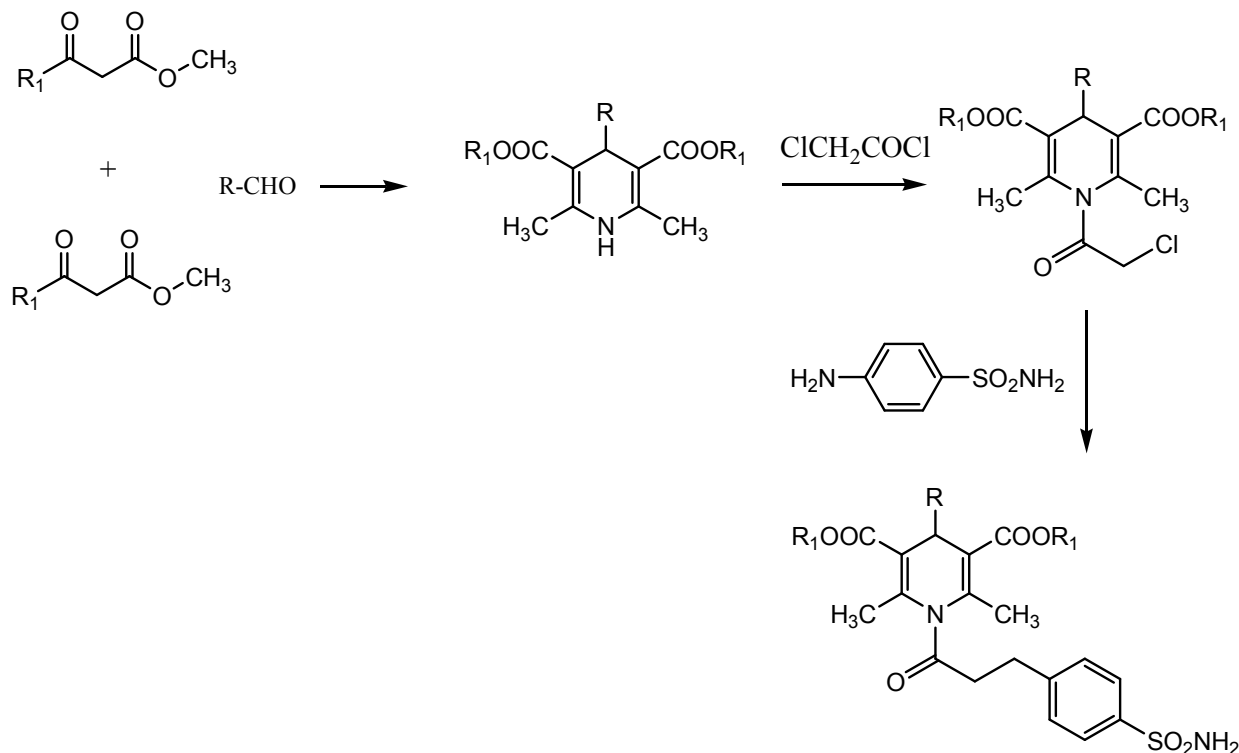
إن مركبات الهيدروبيريدين تستعمل لعلاج داء السكري، القلق، الأرق، وكذلك إرتفاع ضغط الدم كما انها تستخدم كمضادات للبكتيريا و الفطريات

إن أول تحضير لمشتقات ثنائي هيدروبيريدين كان عام 1882 من طرف العالم Hantzsh [36] وذلك عن طريق التفاعلات متعددة المركبات للحصول على الحلقات غير المتجانسة، ويرتكز على تكثيف ألدهيد وجزيئين من الـ β - سيتو أستر بوجود الأمونياك مع التسخين المرتد في الإيثانول أو حمض الخل إلا أن هذا التفاعل مردوده ضعيف.

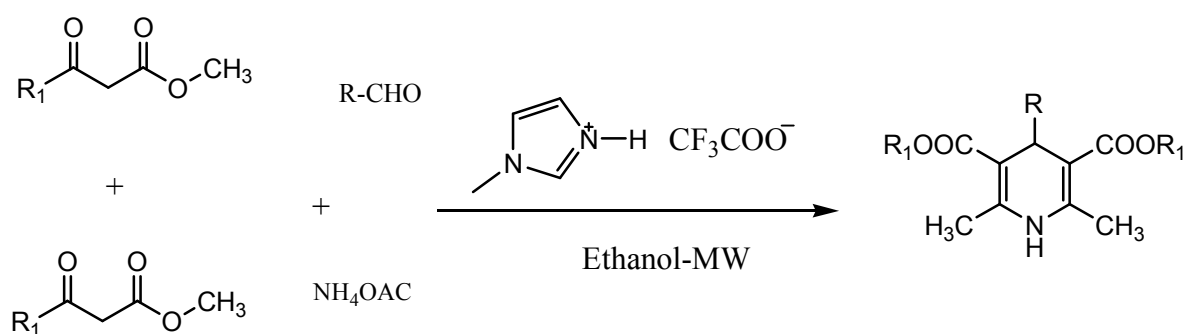


يعتبر تفاعل هانتز من بين التفاعلات الأكثر إستعمالا لتحضير مشتقات 1،4- ثنائي هيدروبيريدين الحلقية غير المتجانسة مما حث الكيميائيين على إيجاد شروط أفضل لهذا التفاعل وذلك بإستعمال مجموعة من المحفزات مثل أحماض برونستد [37]، أحماض لويس [38] بالإضافة إلى تقنية المكرويف البديلة عن التسخين الكلاسيكي [39].

كما تمكن **Subudhi** ومساعدوه [40] من تحضير مشتقات هيدروبيريدن لها فعالية جيدة ضد التشنج وقد أظهرت هذه الدراسة أن المشتقات التي تحوي مستبدل سلفانيلاميد وكذا النواة الأروماتية المستبدلة بمجموعة النترو أو الميتوكسي أنها أكثر فعالية.

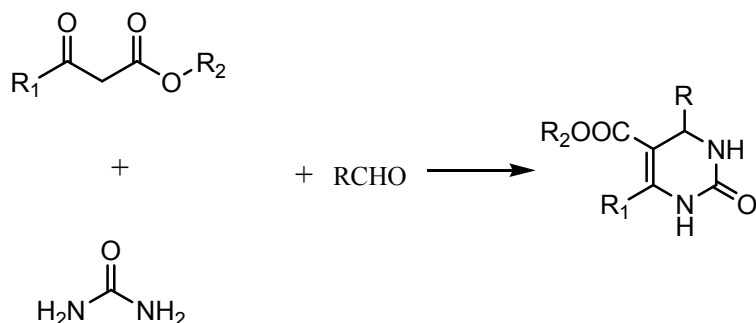


و في سنة 2012 قام **Raval** ومساعدوه بتحسين تفاعل **Hantzsh** وذلك بإستخدام حمض بروشتد و السائل الأيوني كوسيط مع التسخين تحت أشعة الميكروويف [41].

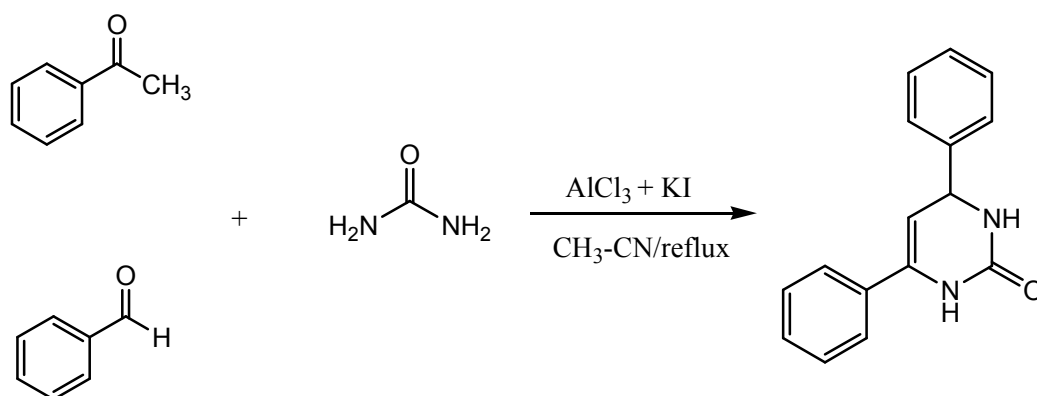


Ammonium acetate (NH₄OAC)

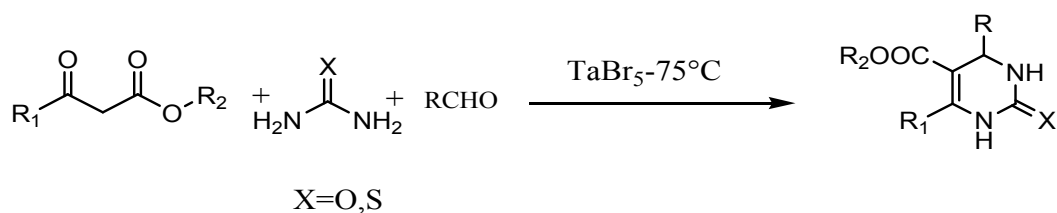
أما في سنة 1893 إقترح العلم الإيطالي **Pietro Biginelli** تكاثف بين ألدهيد و البيتا سيتو أستر مع اليوريا في الإيثانول مع التسخين المرتد بوجود حمض كلور الماء كمحفز لتنتج مشتقات الهيدروبيريميديون.



نظرا للفعالية البيولوجية التي أظهرتها مشتقات الهيدروبيريميديون وكذلك سهولة تحضيرها في خطوة واحدة فقد تمكن **Sandhu** و مساعده من تحضير مركبات 4,3 هيدروبيريميديون غير المستبدلة في الوضع 5 بمرود جيد وذلك بإستعمال خليط يتكون من كلور الألمنيوم AlCl_3 ويود البوتاسيوم **KI** كمحفز و الأسيتون نتريل CH_3CN كمذيب [42]



وكذلك تم الحصول على هذه المركبات من طرف **Van lier** ومساعدوه بمرود يتراوح بين 80-90% وذلك بإستخدام محفز بروميد التيتاليوم TaBr_5 في غياب المذيب [42]



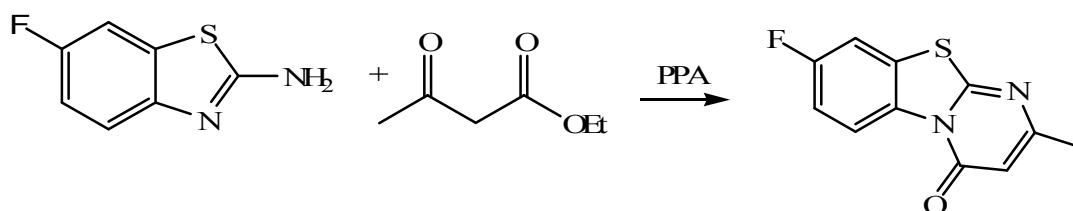
7- مركبات غير متجانسة متعددة الحلقات:

هناك الكثير من المركبات الحلقية الأزوتية غير المتجانسة لها فائدة طبية مهمة جدا فنجدها مضادة لمرض السرطان، ومضادة للحساسية، وتستعمل كعوامل مضادة للملاريا، لذلك نحن نبحث عن طريقة فعالة في تحضير مركبات حلقية غير متجانسة متعددة الحلقات تمتلك فعالية بيولوجية إعتد على الفعالية الكيميائية لمركبات من الـ β - سيتو أستر. [5.4.0]

فوجد على سبيل المثال تفاعل مشتقات الـ 2- أمينو بيريدين مع مركبات البيتا سيتو أستر في وجود حمض البولي فوسفوريك مع التسخين لمدة ساعتين تحت درجة حرارة 120°C يؤدي إلى تشكل مركبات متعددة الحلقة غير متجانسة تتمثل في مشتقات بيريميديو بنزو ثيازولون [43]

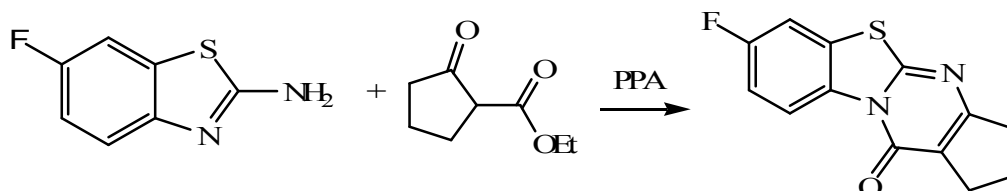
8- فلورو-2-ميثيل-4H- بيريميديو [2,1b] [1,3] بنزو ثيازول-4- أون

8-fluoro-2-methyl-4H-pyrimido [2,1b] [1,3] benzo thiazole-4-one



8- فلورو-2، 3- ثلاثي الميثيلين 4H- بيريميديو [2,1b] [1,3] بنزو ثيازول-4- أون

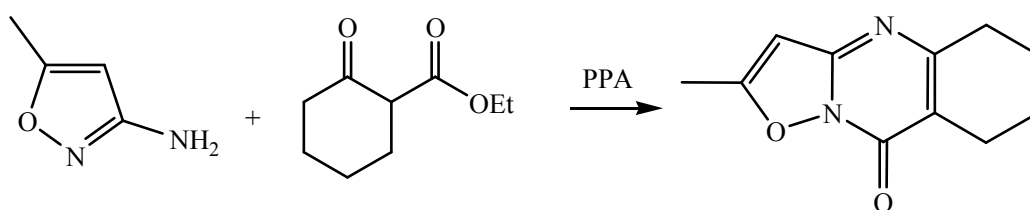
8-fluoro-2,3-trimethylene-4H-pyrimido [2,1b] [1,3] benzo thiazole-4-one



أما تفاعل مركبات البيتا سيتو أستر مع الـ 3- أمينو- 5- ميثيل إيزوكسازول (3-amino-5-methylisoxazol) في وجود حمض البولي فوسفوريك مع التسخين لمدة ساعتين تحت درجة حرارة 120°C يؤدي إلى تشكل مركبات متعددة الحلقة غير متجانسة تتمثل في مشتقات إيزوكسازول بيريميدينون [44]

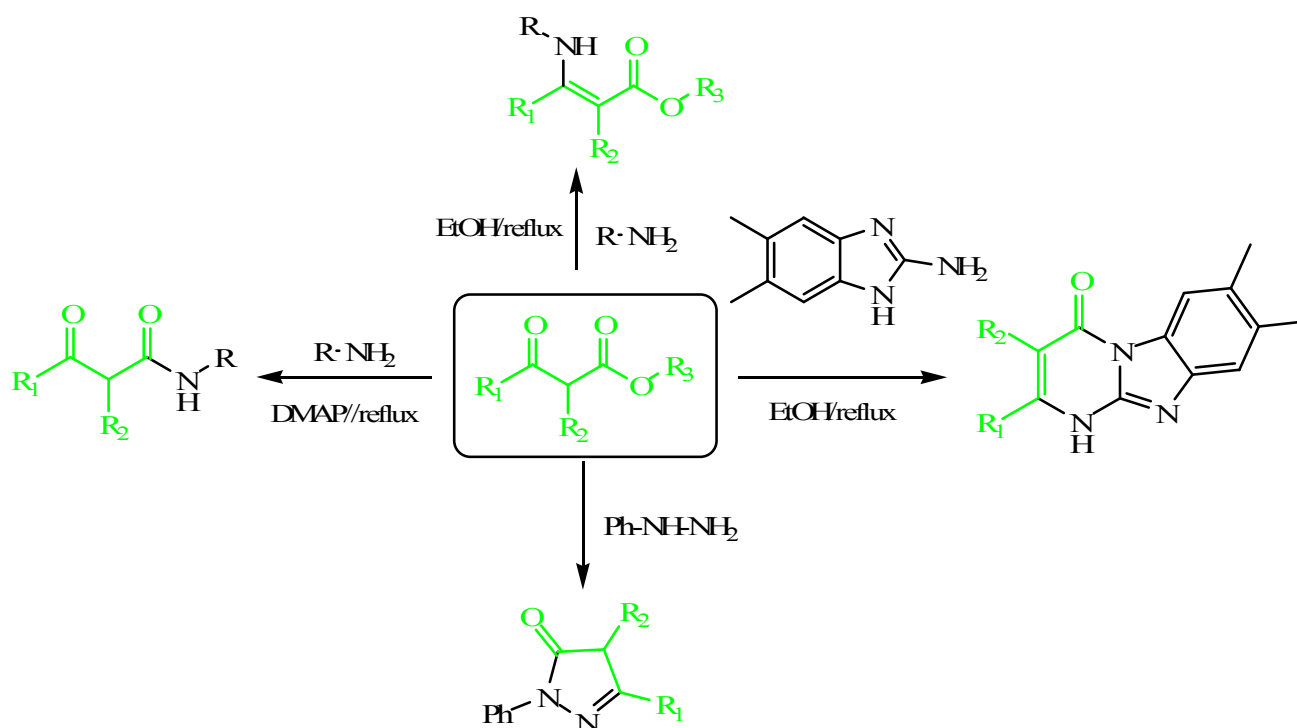
7- ميثيل-2، 3- ثلاثي الميثيلين 4H- إيزوكسازول [2,3a] [1,3] بيريميدين-4- أون

7-methyl-2,3-trimethylene-4H-isoxazolo [2,3a] pyrimidin-4-one

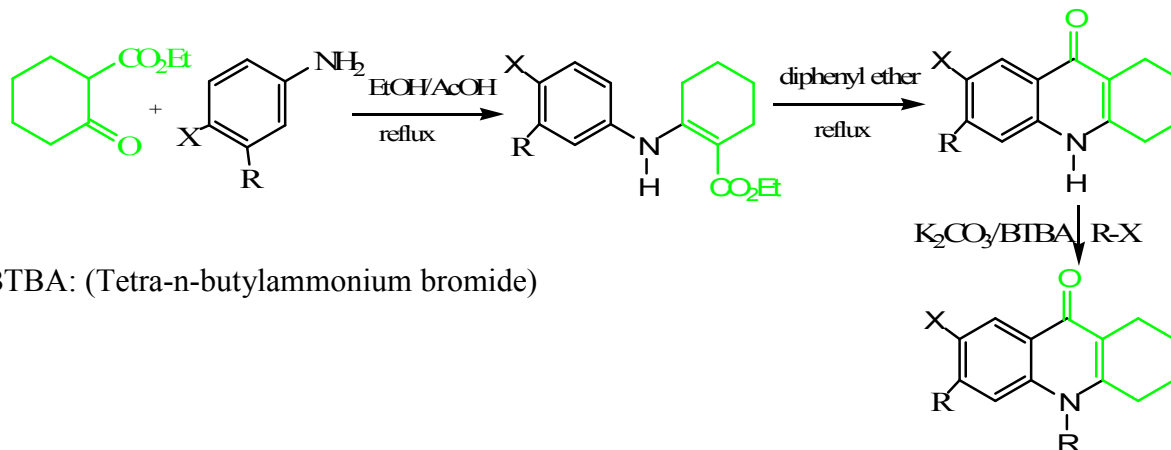


الخاتمة:

في هذا الفصل، قدمنا لمحة عن الفعالية الكيميائية لمركبات β - سيتو استر ، التي تحتل مكانة هامة في العديد من التفاعلات الكيميائية حيث أنها تعتبر لبنة أساسية في تشكيل العديد من المركبات الحلقية الغير متجانسة ويرجع السبب إلى فعاليتها المتعددة التي يمكنها أن تستعمل كأصناف نكليوفيلية أو إلكتروفيلية في مختلف التحولات التركيبية. إعتقادا على فعاليتها الكيميائية أردنا أن ننجز ما أشرنا له في المقدمة العامة وذلك بإتباع طريقة تفاعل مركبات تحمل مجموعة الامين (NH_2) مع مركبات β - سيتو أستر، كما يوضح ذلك المخطط الشكل 01:



أما لتحضير مركبات النيترا هيدرو اكريدين ودراسة فعاليتها الكيميائية تجاه هاليدات الألكيل نستعمل البيتا سيتو أستر ذو الحلقة السادسة



BTBA: (Tetra-n-butylammonium bromide)

الشكل 01: يوضح المخطط العام للتحضير

المراجع

- [01] Lygo, B.; Wilson, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 44, 6881.
- [02] Demir, S.; Emrullahoglu, M. *Tetrahedron* **2005**, 10482, 10489.
- [03] Dragoslav, R.; Verica, V.; Gordana, P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 502, 508.
- [04] Dwivedi, N.P.; Tripathi, R. P.; Tewari, N.R. *Tetrahedron Letters* **2004**, 9011, 9014.
- [05] (a) Wang, Z.; Qin, H. *Green Chem.* **2004**, 6, 90–92, and references cited there in;
(b) Katritzky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, **1985**, p 416.
- [06] Elguero, J.; Alkorta, I. *J Medicinal Chemistry* **2004**, 37, 48.
- [07] Lygo, B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3597. Lygo, B. *Synlett* **1993**, 764.
- [08] Desai, J.T.; Desai, C.K.; Desai, K.R.; *J. Iran. Chem. Soc.*, Vol. 5, No.1, pp. **2008**. 68-53
- [09] Lafta, S.J.; Ph.D. Thesis, Al-Mustansiriya Univ. Iraq, (**1999**).
- [10] Kaiser, E.M.; Petry, J.D.; *synthesis*, **1977**, 509.
- [11] Carey, F.A.; *Organic chemistry*, New York, NY, McGraw-Hill, **2011**, 8e éd., 1333 p. (ISBN 9780073402611, présentation en ligne [archive]), chap. 20 (« Enols and Enolates »), p. 882-884.
- [12] Smith, J. S.; *Organic Chemistry*, McGraw-Hill, **2007**, 2e éd., 1175 p. (ISBN 9780073327495, présentation en ligne [archive]), p. 932-933
- [13] Acheson, R.M., "Introduction to the chemistry of Heterocyclic compounds". 1st ed., John Wiley and Sons Inc., New York, (**1986**).
- [14] Knorr, L. *Chemische Berichte* **1884**, 17, 1635.
- [15] Knorr, L. *Ann.* **1886**, 236, 290.
- [16] Knorr, L.; Lange, H. *Chemische Berichte* **1902**, 35, 2998.
- [17] Corwin, A. H. *Heterocyclic Compounds* **1950**, 1, 287. (Review)
- [18] Hantzsch, A. *Chemische Berichte* **1890**, 23, 1474.
- [19] Feist, F. *Chemische Berichte* **1902**, 35, 1538
- [20] Demir, S.; Aybey A. *Arkivoc* **2001**, 05, 1165.
- [21] Arcadi, A.; Rossi, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9198.
- [22] Dyker, G. *Thone, M. Tetrahedron* **2000**, 56, 8669.
- [23] Langer, P.; Karimé, I. *Synlett* **2000**, 5, 743.
- [24] El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Synlett*, **2007**, 3, 465.
- [25] (a) McDonald, E.; Jones, K.; Brough, P. A.; Drysdale, M. J.; Workman, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, 6, 1193–1203; (b) Elguero, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky,

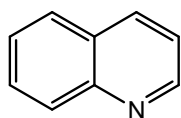
- A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 5; (c) Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A. M. S. *Targets Heterocycl. Syst.* **2002**, 6, 52–98
- [26] Knorr, L.; *Ber. DT.; Sch. Chem., Ges.*, **1883**, 16, 2598.
- [27] Buchner, E.; *Chem., Ber.*, **1889**, 22, 2160.
- [28] Vivek, P., Rajender S. Varma. *Tetrahedron Letters* 49 ., **2008**, 397, 400.
- [29] Demir, A.; Taran-Zitouni, G. and Kaplancikli, Z.A.; *J. Tukey Chemi.*, **2005**, 32.
- [30] Schäfer F. P.; (Ed.), *Dye Lasers*, 3rd Ed. (Springer-Verlag, Berlin, **1990**).
- [31] Duarte, F. J., *Tunable Laser Optics* (Elsevier-Academic, New York, **2003**)
- [32] Pechmann, H.; Duisberg, C.; *Ber* **1883**. 16, 2119.
- [33] Singh, V.; Singh, J.; Preet Kaur, K.; Kad .G.L., *J. Chem. Res.* **1997** (S) 58.
- [34] T.-S. Li, Z.-H. Zhang, F. Yang, Ch.-G. Fu, *J. Chem. Res.* **1998** (S) 38.
- [35] P. Va'zquez, L. Pizzio, C. Ca'ceres, M. Blanco, H. Thomas, E. Alesso, L. Finkielsztein, B. Lantan'õ, G. Moltrasio, J. Aguirre, *J. Mol. Catal. A* **2000**, 161, 223.
- [36] Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
- [37] Adude, R. N.; Tigote, R. M.; Goswami S. V. and Bhusare, S. R. *Advances in Difference Equations*, **2012**, 3, 6.
- [38] Yadav, D. K.; Patel, R.; Srivastava, V. P.; Watal, G.; Yadav, L. D. S. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 118.
- [39]. (a) Balalae, S.; Kowsari, E. *Monatsh. Chem.* **2001**, 12, 1551. (b) Agarval, A.; Chauhan, P. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1345. (c) Kotharkar, S. A.; Shinde, D. B. *Ukr. Bioorg. Acta* **2006**, 1, 3.
- [40] Subudhi, B .B.; Panda, P. K.; Swain, S. P. and Sarangi, P. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, **2009**, 66, 147.
- [41] Avalani, J. R.; Patel, D. S. and Raval, D. K. *J. Chem. Sci.* **2012**, 124, 1091.
- [42] Saini, A.; Kumar S. and Sandhu, J. S.; *Indian. J. Chem.*, **2006**, 45B, 684.
- [43] Shur, M.. *J. Org. Chem.* **1968**, 3015, 3020
- [44] Fulop, J.; Moszaros, G. and, G'joth. S.. *J. Chem.*, **1979**, 137, 144.

الفصل الثاني:

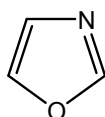
تحضير مركبات (α - β - أنامينوا أستر، α - β - سيتوا أميد)

1.2 - مقدمة

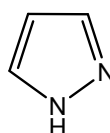
ال-β- أنامينوا أستر تعتبر مركبات وسيطية لتحضير مختلف المستحضرات الصيدلانية [01]. و المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات الفعالية البيولوجيا والتي تحوي ذرة الازوت [02-03] ، مثل 1،4- ثنائي هيدروا بيريدين [04]، البيرازول، الأوكسازول، الكينولين، الديينزوديازيبين، و التتراهيدروابنزوكسازين، حمض التترونيك و تتراهيدروافنانثريدين [05].



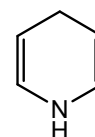
quinoline



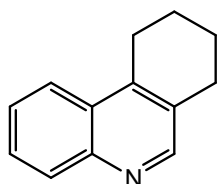
oxazole



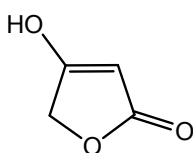
pyrazole



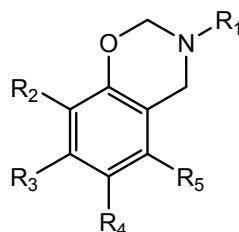
1,4-dihydropyridine



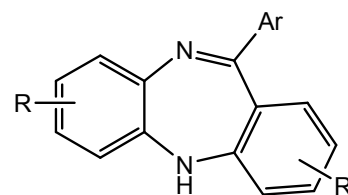
tetrahydrophenanthridine



tetronic acids

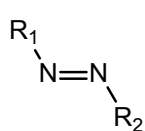


tetrahydrobenzoxazines

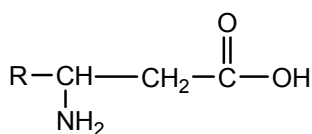


dibenzodiazepines

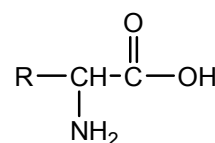
و كذلك ال-β- أنامينوا أستر تستخدم في إعداد وتصنيع مركبات ذات أهمية مختلفة مثل: مضادات للالتهاب (anti-inflammatory)، مضادات البكتيريا (antibacterial)، مضادات التشنج (anticonvulsant) ومضاد الورم (antitumour agents) [06]. وتعتبر ال-β- أنامينوا أستر وسائط لتصنيع مجموعة كبيرة من المركبات العضوية مثل: الأحماض الأمينية ألفا وبيتا [07]، مركبات الأوزا [08] و القلويدات [09].



azocompounds



β-aminoacids



α-aminoacids

ونظرا لأهمية هذه المركبات في التحضير الكيميائي، وضعت مجموعة متنوعة من الطرق المتمثلة في تحضير مركبات β- أنامينوا أستر، نذكر منها على سبيل المثال مايلي:

1- تكاثف ال-β- سيتوا أستر مع الأمينات الأولية في وجود إحدى المحفزات التالية:

NaAu-ClO₄ · 2H₂O, [10]; Bi(TFA)₃, [11]; Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O, [12]; CeCl₃ · H₂O, [13];

SiO₂/HClO₄, [14]; (AlPO₄) [15];

2- إضافة الأمينات إلى مشتقات بنت-2- إين ثنائي وات [16].

3- التفاعل بين إيثيل بروبيولات ethyl propiolate و-N-ميثيل بروبيوناميد في وجود الرصاص Pb

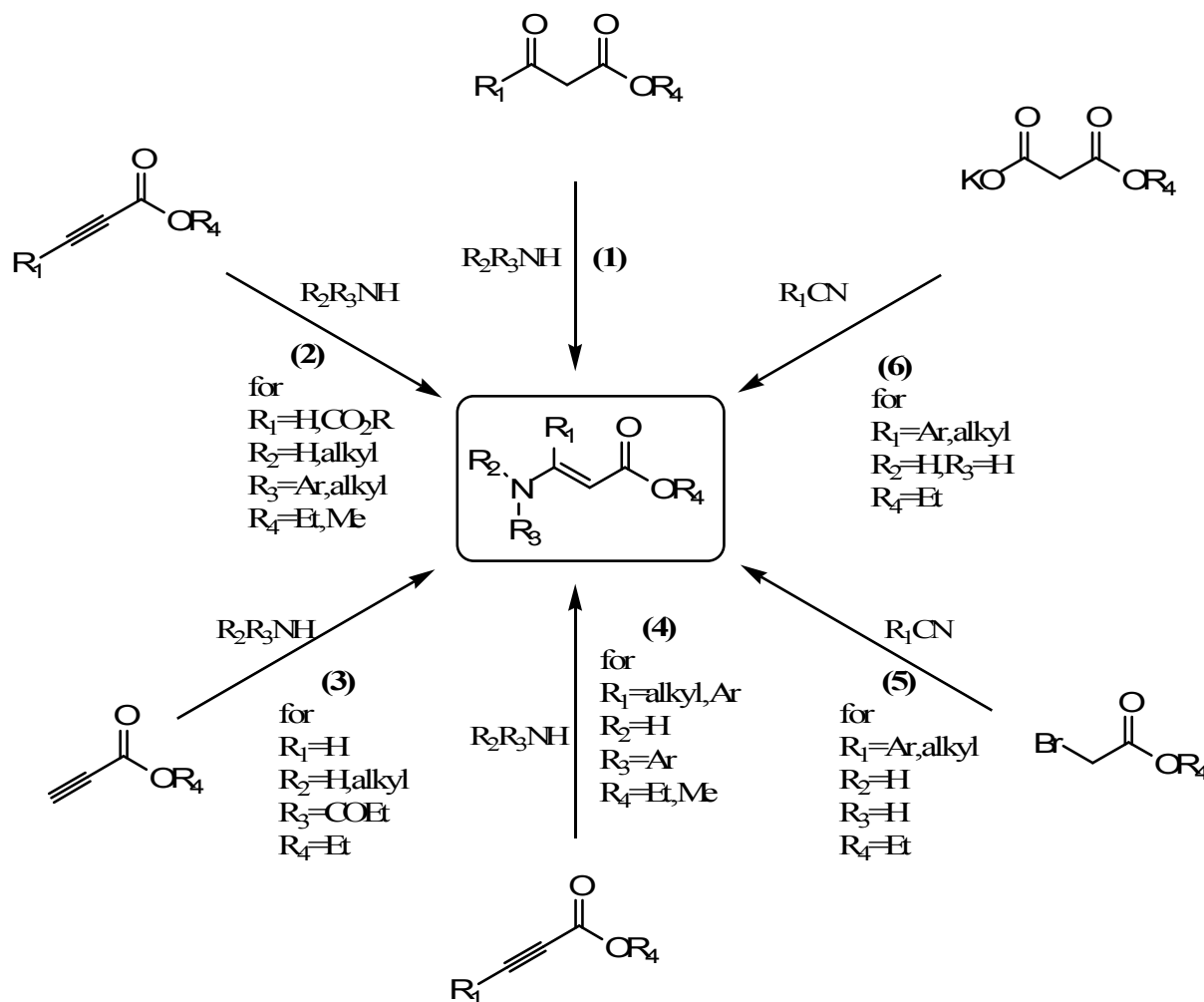
كمحفز [17].

4- إضافة الأنيلين إلى ألكيل بروبيولات في وجود محفز مثل [18]; AgNTf₂ [19]; Au(I), [18].

5- معالجة النتريلات الأليفاتية أو الأروماتية بزيادة من α- برومو أستر في وجود الزنك [20].

6- تفاعل نتريلات الأريل مع بوتاسيوم مالونات الإيثيل في وجود كلوريد الزنك [21].

وهذه موضحة في الشكل 02.



الشكل-02: يوضح طرق المتنوعة لتحضير مركبات ال-β- أنامينوا أستر.

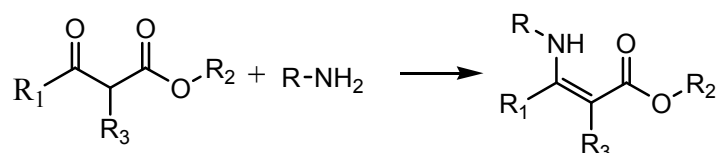
إن معظم الطرق التي طرحت سابقا لديها بعض العيوب المتمثلة في:

- المدة الزمنية للتفاعلات طويلة جدا.
- مردود التفاعل متوسط إلى ضعيف جدا.
- انتقائية التفاعل ضعيفة جدا.
- بعض الوسائل غير متوفرة في جميع المخابر الكيميائية.
- المادة الاولية و المحفزات غير متوفرة لأنها باهضة الثمن.
- إستخدام مذيبيات خطرة على صحة الإنسان و الطبيعة.

من بين الطرق المذكورة نجد تكاثف الأمينات مع β - كيتو استر هي الطريقة المباشرة لتحضير مركبات β - أنامينوا أستر، لكن إختيار محلول الوسط التفاعلي مهم جدا لأن تغير الوسط قد يغير نتائج التفاعل.

2.2- تحضير مركبات ال-β- أنامينوا أستر:

لتحضير هذه المركبات، اخترنا الطريقة الأولى المتمثلة في تكاثف الأمينات مع β - سيتوا أستر في الإيثانول مع التسخين المرتد، أو في ظروف خالية من المذيبات العضوية مع درجة حرارة الغرفة، وتستند هذه الطريقة على الفعالية الكيميائية لل-β - سيتوا أستر باتجاه الأمينات الأولية [22]. (الشكل-03).



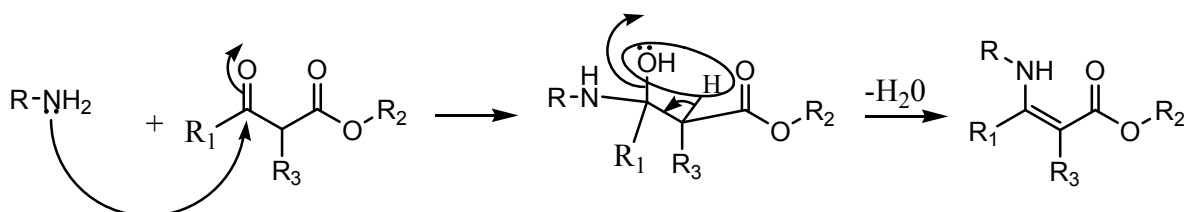
الشكل 03: تحضير ال-β- أنامينوا أستر.

2.2- 1- تحليل النتائج:

الجدول رقم 01 يبين نتائج تفاعل تكاثف ال-β - سيتوا أستر مع الأمينات الأولية، ومن خلاله يتضح لنا إن مشتقات ال-β- أنامينوا أستر تم الحصول عليها بمردود مرتفع يتراوح من 70% إلى 87%. إن هذه الطريقة في التحضير تتميز بانتقائية كيميائية وذلك لأن مجموعة الكربونيل الخاصة بالسيتون أكثر إلكتروفيلية من مجموعة الكربونيل الخاصة بالأستر (لأن في هذه الحالة كربونيل الأستر يدخل في عملية الرنين مما يؤدي إلى تشكل صيغ حدية).

2.2- 2- آلية التفاعل:

يمكن إقترح آلية التفاعل الموضحة في الشكل 04:

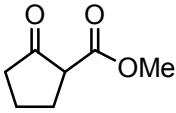
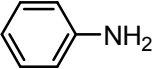
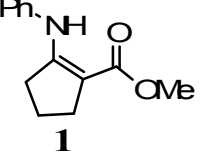
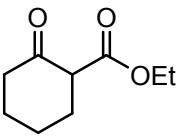
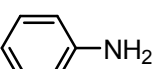
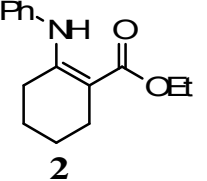
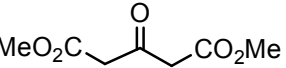
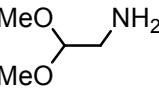
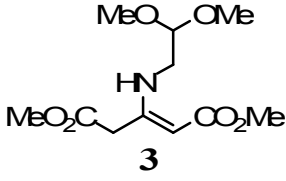
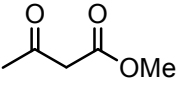
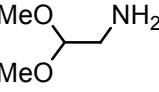
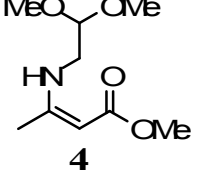
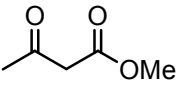
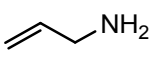
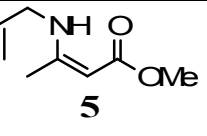
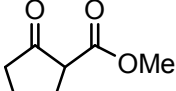
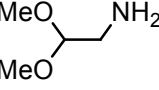
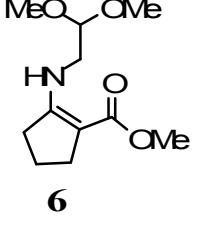
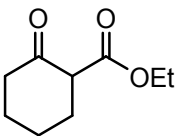
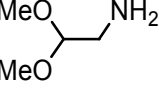
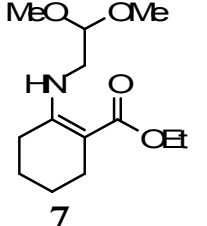
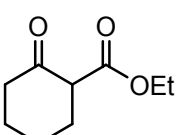
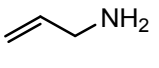
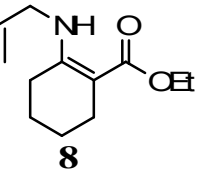


الشكل 04: آلية تشكل ال-β- أنامينوا أستر.

يحدث ضم نكليوفيلي و يعتمد هذا الضم على قدرة أزوت مجموعة الأمين (النكليوفيل) في منح إلكتروناته إلى مجموعة كربونيل السيتون (الإلكتروفيل)، وتتنزز هذه الآلية بوجود المجموعة الساحبة للإلكترونات المتمثلة في كربونيل الأستر مما يجعل البروتون α بالنسبة للمجموعتين أكثر حركية، والأمر الذي ساهم في هذه العملية وجود مذيب ضعيف الحمضية (الإيثانول) الذي يقدم بروتونا (H⁺) لأوكسجين كربونيل السيتون مما يزيد من فقر الإلكترونات للإلكترونات وهذا ما يسهل عملية هجوم النكليوفيل عليه، ثم تتبع هذه العملية بحذف جزيئة ماء لنحصل على ال-β- أنامينوا أستر الموافق.

الجدول رقم 01: نتائج تفاعل تكاثف α - سيتوا ستر مع الأمينات الأولية (تشكل α - أنامينوا أستر)

شروط التجربة: الإيثانول مع التسخين المرتد.

	β - سيتوا استر	أمين	المدة الزمنية	المركب الناتج	المردود (%)
01			6 ساعات	 1	83
02			6 ساعات	 2	85
03			6 ساعات	 3	74
04			4 ساعات	 4	75
05			5 ساعات	 5	80
06			3 ساعات	 6	84
07			4 ساعات	 7	87
08			5 ساعات	 8	82

2.2-3 التحليل الطيفي:

تم التعرف على البنية الكيميائية للمركبات التي قمنا بتحضيرها بطرق التحليل الطيفي (^1H RMN, ^{13}C RMN).

2.2-3-1 طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN:

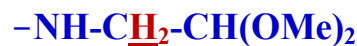
أهم ما يميز أطراف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN للمركبات التي تم تحضيرها، و المدونة في الجدول رقم 01 ما يلي:

1- المركبات 3، 4، 6، و 7:

◀ إشارة مميزة أحادية (s) و قوية بين $3.32 - 3.39$ ppm بتكامل 6 بروتون توافق المجموعة: $2(\text{O}-\text{CH}_3)$.

◀ إشارة على شكل ثلاثية (t) عند الإزاحة $4.30 - 4.35$ ppm بثابت تزاوج $J=5.5$ Hz و بتكامل بروتون واحد لمجموعة الأسيتال $-\text{CH}(\text{OMe})_2$

◀ إشارة متعددة (m) في المجال $3.21 - 3.27$ ppm تميز بروتونات الميثيلان في المجموعة:



2- المركبين 8، و 5:

◀ إشارة متعددة (m) في المجال $5.60 - 5.90$ ppm موافقة للبروتون في المجموعة

$-\text{CH}=\text{CH}_2$ في حين الإشارة المميزة لبروتون H_{trans} للرابطة الثنائية كربون= كربون تظهر بشكل ثنائية ثنائية (dd) عند $5.00 - 5.10$ ppm. (بثابت تزاوج 1.3 Hz , $J=17.2$)، اما الإشارة المميزة لبروتون H_{cis} لنفس الرابطة بشكل ثنائية ثنائية (dd) عند $5.10 - 5.30$ ppm. (بثابت تزاوج 1.1 Hz , $J=8.9$)

◀ إشارة ثنائية ثلاثية (dt) في المجال $3.70 - 3.80$ ppm بتكامل 2 بروتون للميثيلان في المجموعة $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ (بثابت تزاوج 1.51 Hz , $J=5.5$).

3- المركبات 5، 4، و 3:

◀ إشارة أحادية (s) في المجال $4.40 - 4.48$ ppm موافقة لبروتون الإثيلينيك $=\text{CH}-\text{COO}-\text{CH}_3$ (éthylénique).

4- المركبات 8، 7، و 2:

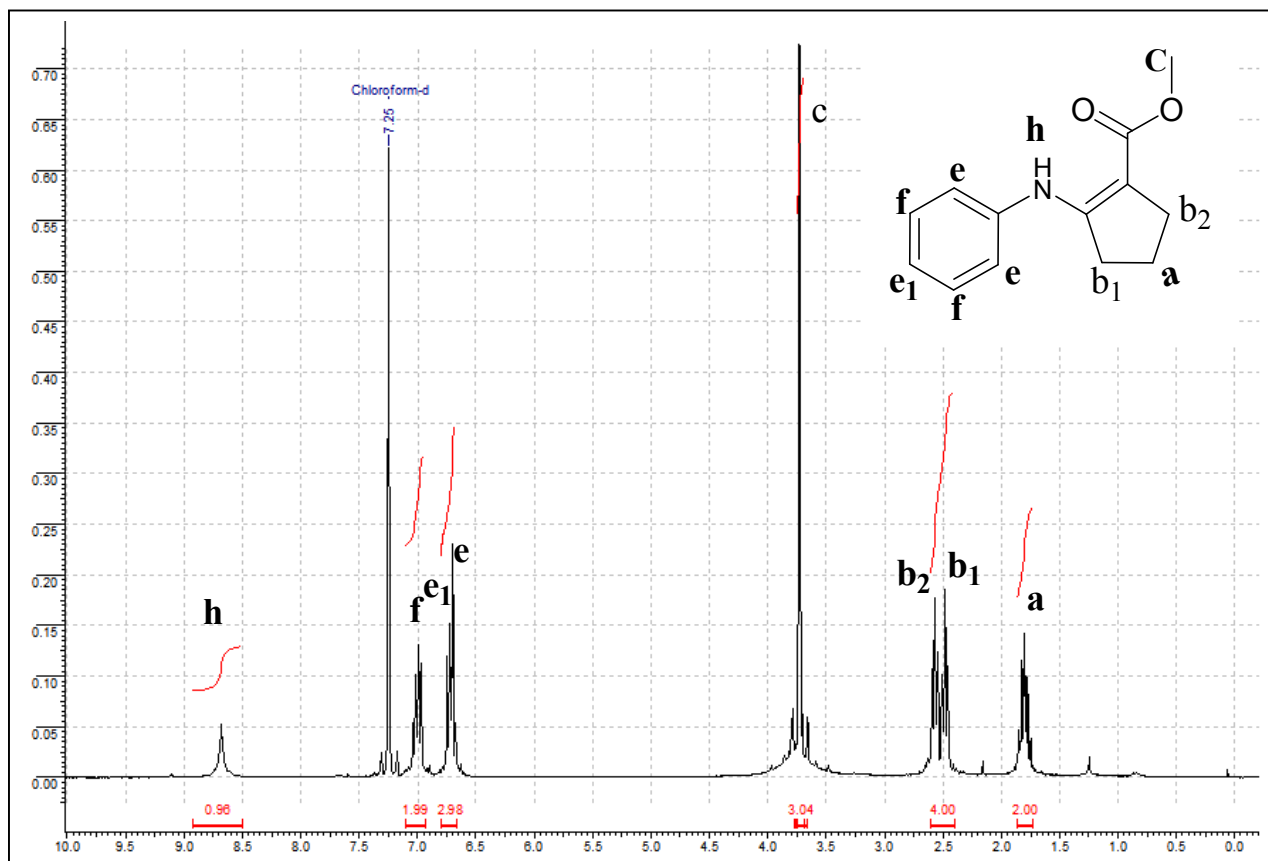
◀ إشارة ثلاثية (t) في المجال $1.20 - 1.25$ ppm بثابت تزاوج $J=7$ Hz و بتكامل 3 بروتون خاصة ببروتونات الميثيل في المجموعة $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

◀ إشارة رباعية (q) في المجال $4.04 - 4.18$ ppm بثابت تزاوج $J=7$ Hz و بتكامل 2 بروتون خاصة ببروتونات الميثيلان في المجموعة $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

5- المركبات 6، 5، 4، و 3، 1: إشارة أحادية (s) في المجال $3.54 - 3.76$ ppm بتكامل 3 بروتون موافقة لبروتونات الميثيل في المجموعة $-\text{COO}-\text{CH}_3$

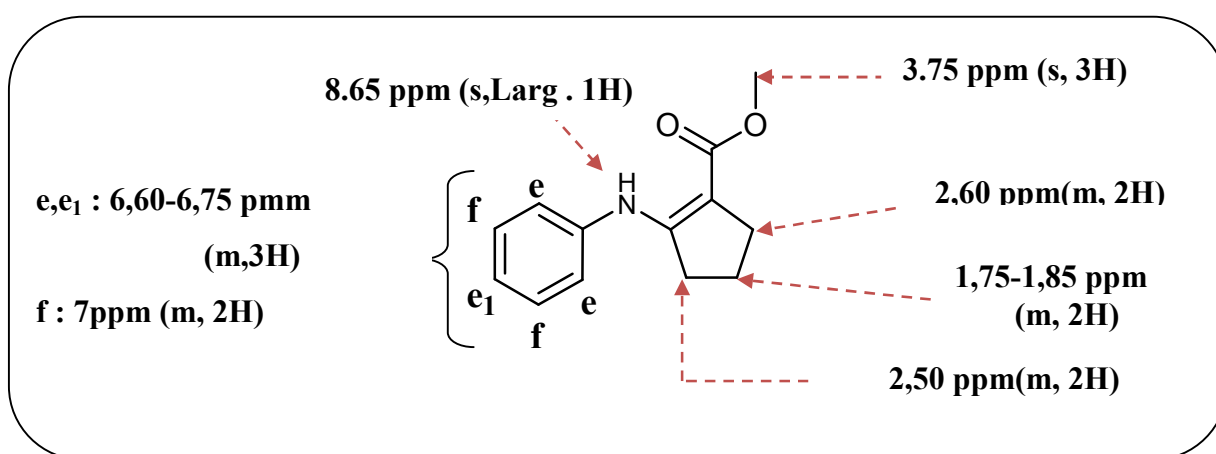
جميع أطيف المركبات المذكورة سابقا تظهر بها إشارة إحادية (s) و عريضة خاصة ببرتون مجموعة الأمين في المجال [7.42 – 10.81] ppm.

نأخذ على سبيل المثال طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الموافق للمركب 01



الشكل 05: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 01

أما الشكل 06 الموالي يوضح مختلف الإزاحات الكيميائية المميزة للمركب 01



الشكل 06: يوضح الأنزياح الكيميائي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 01

2.2- 3-1- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN

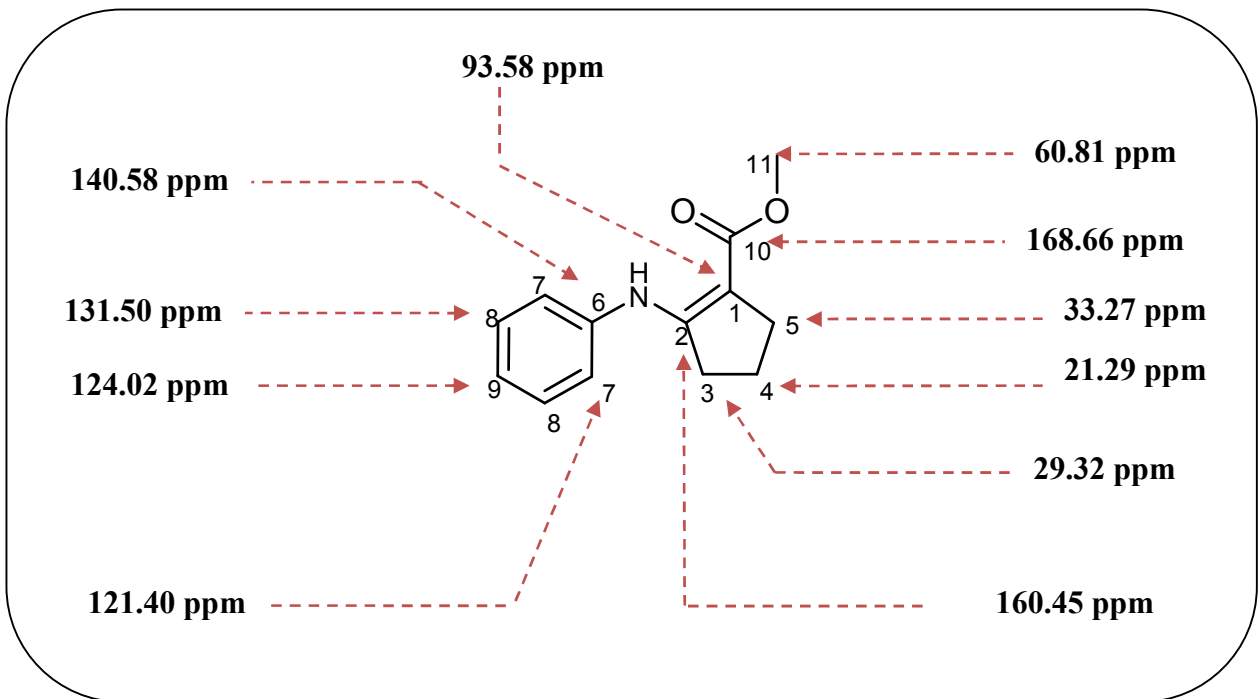
أهم الملاحظات التي نلاحظها على أطيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN للمركبات التي تم تحضيرها مايلي:

◀ اختفاء الإشارة المميزة لمجموعة الكربونيل $C=O$ لسيتون α سيتو أستر بالنسبة لجميع المركبات.

◀ ظهور إشارة في المجال $[85.36 - 82.39]$ ppm المميزة لكربون الموضع α بالنسبة لوظيفية الأستر $=CH-COO-CH_3$ وهذا بالنسبة للمركبات 4، 5 و 6.

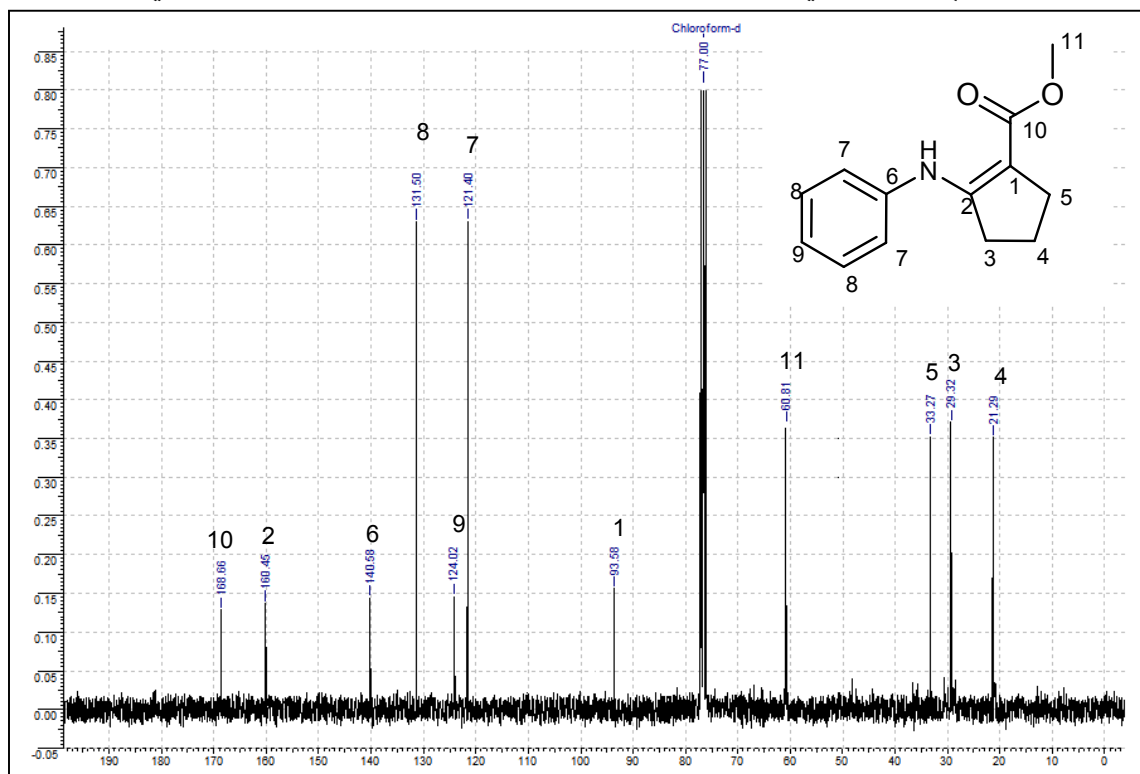
أما الإشارة المميزة للكربون α بالنسبة لوظيفية الأستر الخاصة بالمركبات 1، 2، 3، 7، 8 تظهر في المجال $[94.15 - 90.14]$ ppm بينما الإشارات المتعلقة بالكربون β بالنسبة لوظيفية الأستر تظهر في المجال $[160.15 - 159.40]$ ppm، هذه الإشارات تختفي في طيف DEPT- C^{13} .

نأخذ على سبيل المثال المركب 01 ونوضح عليه جميع الإزاحات الكيميائية الخاصة بالكربون 13 التي ندرجها في الشكل التالي:



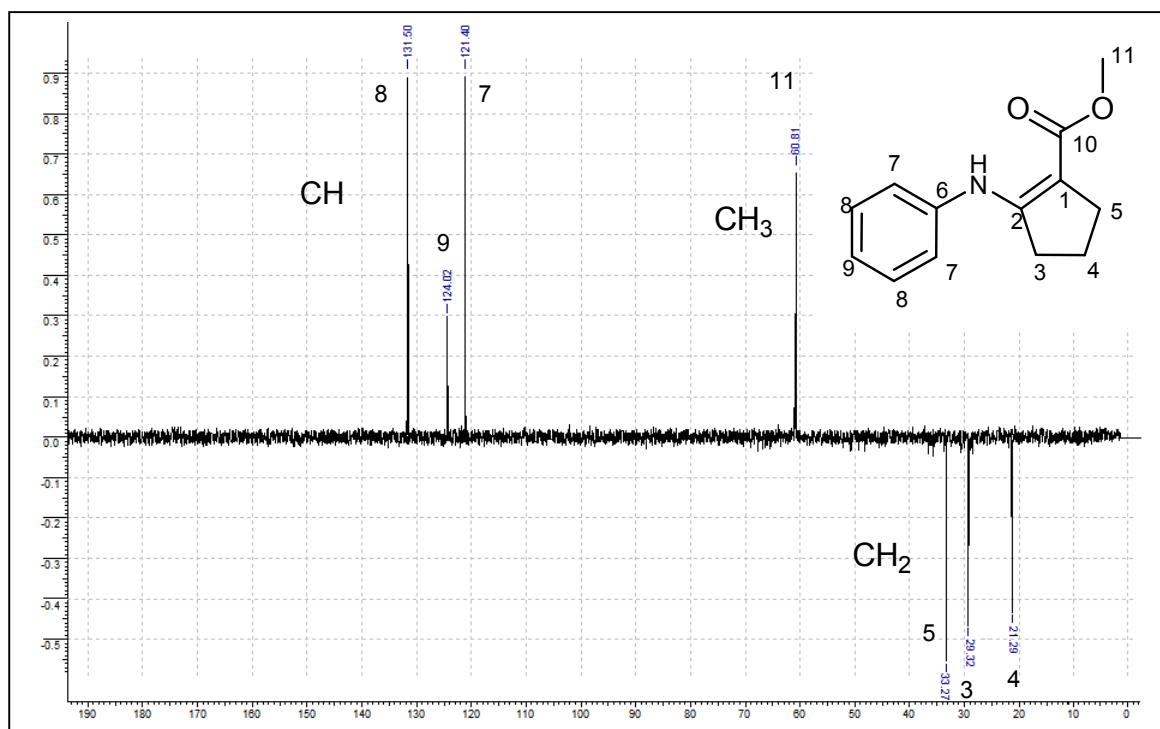
الشكل 07: يوضح الأنزياح الكيميائي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 01

أما طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 01 نوضحه في الشكل 08



الشكل 08: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 01

على طيف ^{13}C -DEPT نلاحظ إختفاء إشارات ذرات الكربون (C_{10}, C_2, C_6, C_1) كما هو موضح في الشكل 09 الموالي:

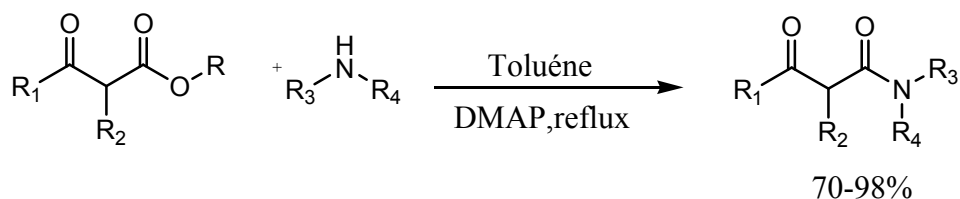


الشكل 09: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{13}C -DEPT الخاص بالمركب 01

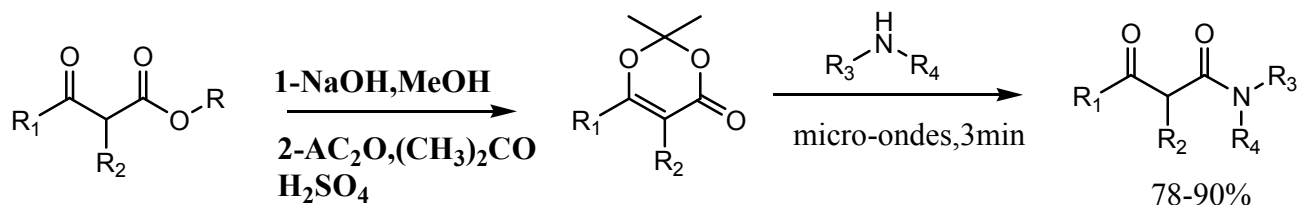
3.2- تأثير محلول الوسط التفاعلي على الفعالية الكيميائية لمركبات β - سيتوا أستر مع الأمينات:

3.2-1- طرق تحضير ال-β - السيتوا أميد:

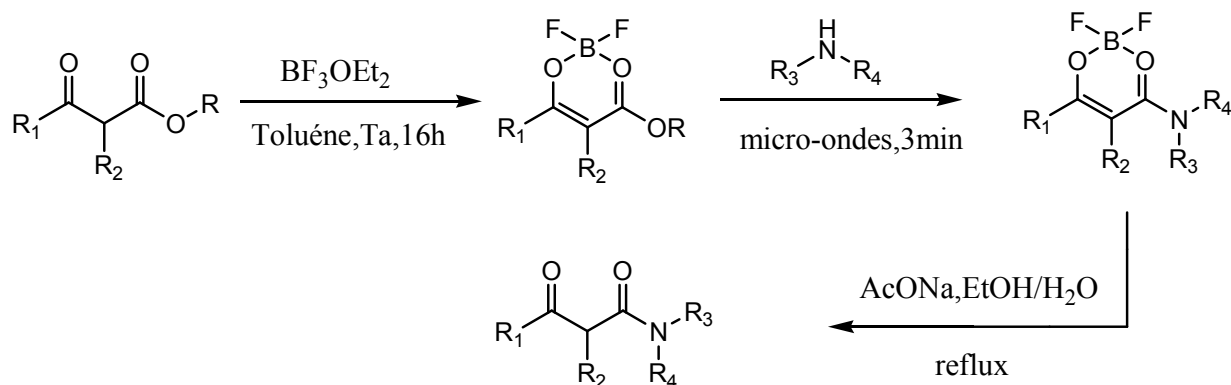
إن تفاعل β - سيتوا أستر مع الأمينات الثانوية في وجود 4- ثنائي مثيل أمينو بيريدين (DMAP) مع التوليان وذلك بالتسخين المرتد، لمدة زمنية تتراوح ما بين 16 إلى 48 ساعة يؤدي إلى تشكل β - سيتوا أميد بمرود جيد [23].



عندما نعالج β - سيتوا أستر بهيدروكسيد الصوديوم و الميثانول ثم نضيف إليه أنهريد الأستيك مع الأسيتون في وجود قطرات من حمض الكبريت المركز و بعد ذلك نضيف للمزيج التفاعلي الأمين ثم ننشط الخليط بالمكرويف لمدة 3 دقائق نتحصل على β - سيتوا أميد [24].

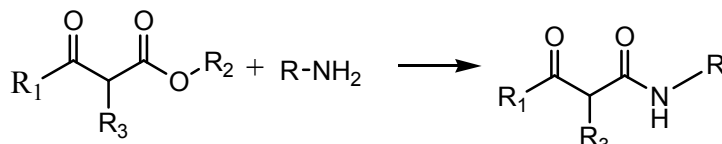


كما يمكن تحضير ال-β - سيتوا أميد بالطريقة التي وضعها ستيفان (Stefane) و بولان (Polane)، والتي تتم وفق ثلاث مراحل حيث يمزج β - سيتوا أستر مع بوروا ثلاثي فلوروا إيثيرات (BF₃OEt₂) في الطوليان تحت درجة حرارة الغرفة، بعد ذلك نضيف الأمين في وجود الأسيتونتريل (MeCN)، وفي المرحلة الأخيرة نضيف الإيثانول و أسينات الصوديوم مع التسخين المرتد [25].



3.2- 2- تحضير ال-β - السيتوا أميد:

ال-β - سيتوا أميد تستخدم كمركبات وسيطية في التحضير العضوي إلا ان اغلب الطرق المستعملة صعبة نوعا ما و تحتاج إلى وقت، ومن أجل هذا إتبعنا طريقة تفاعل β- سيتوا أستر مع الامينات الأولية في وجود 4- ثنائي مثيل أمينو بيريدين (DMAP) مع التوليان بالتسخين المرتد ينتج عنه β- سيتوا أميد.

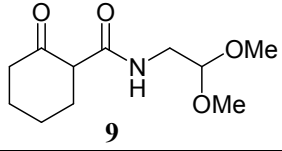
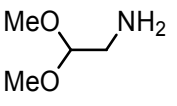
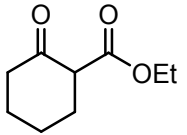
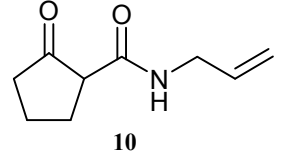
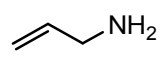
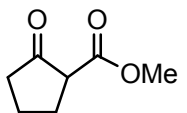
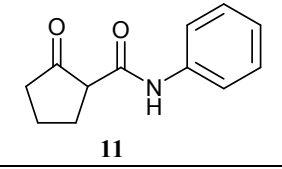
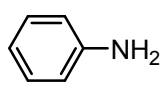
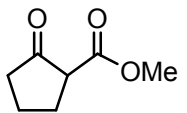
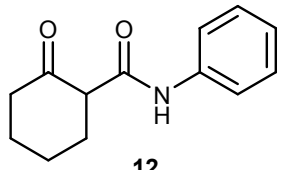
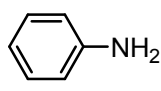
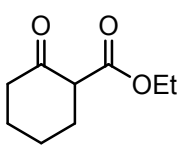


الشكل 10: تحضير β- سيتوا أميد.

3.2- 2- 1- تحليل النتائج:

إن إستبدال محلول الوسط التفاعلي الإيثانول بالتوليان و إضافة وسيط (DMAP) أدى إلى تغير نتائج التفاعل حيث حصلنا على مشتقات β - السيتوا أميد بعد مدة زمنية طويلة، ومردود نوعا ما منخفض إلى متوسط يتراوح من 35% إلى 67 %، نتائج هذا التفاعل نوردتها في الجدول 02

الجدول رقم 02: نتائج تفاعل تكثيف β - سيتوا ستر مع الأمينات الأولية ((تشكل ال-β- سيتوا أميد)) شروط التجربة: الإيثانول مع التسخين المرتد.

المردود (%)	المركب الناتج	المدة الزمنية	أمين	β - كيتواستر
67		14 ساعة		
35		12 ساعة		
30		25 ساعة		
40		24 ساعة		

3.2-2-2- التحليل الطيفي:

التحليل الطيفي باستخدام (^1H RMN, ^{13}C RMN) مكثنا من التعرف على البنية الكيميائية للمركبات التي تم تحضيرها.

3.2-2-2-1 طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN:

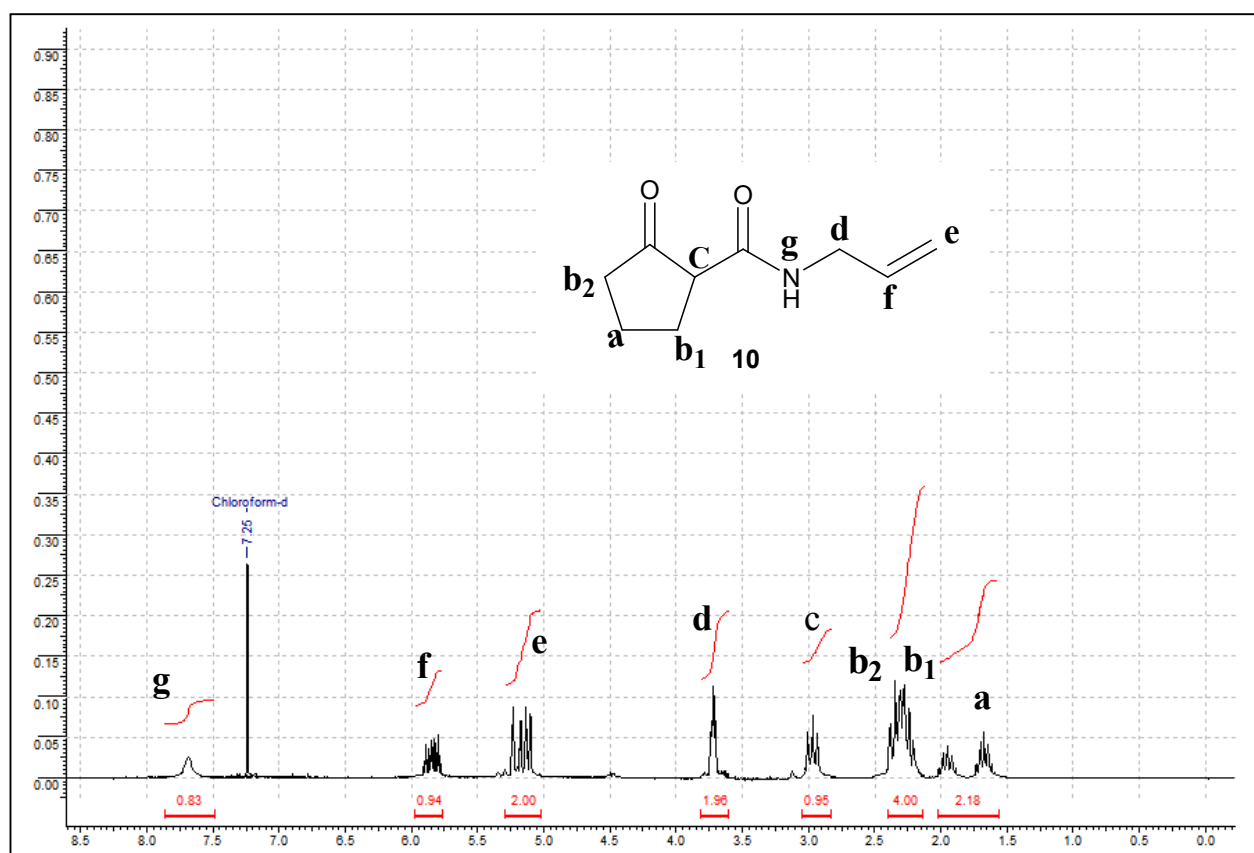
أهم ما يميز أطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN للمركبات التي تم تحضيرها، و المدونة في الجدول رقم 02 ما يلي:

◀ المركبين 10، و 11 : إشارة ثلاثية (m) بالقرب من 3 ppm بتكامل بروتون واحد و يميز بروتون الموضع α .

◀ أما المركبين 9 و 12 فيتميز نفس البروتون بإشارة (dd) ثنائية ثنائية و بثابت تزواج $J=10.5$ Hz - Hz بالقرب من 3.1 - 3.4 ppm.

◀ جميع أطيف المركبات تظهر بها إشارة إحادية (s) و عريضة خاصة ببروتون مجموعة الأميد في المجال 6.6 - 9.6 ppm.

وكمثال على أطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN نأخذ طيف المركب 10 الموضح في الشكل التالي:

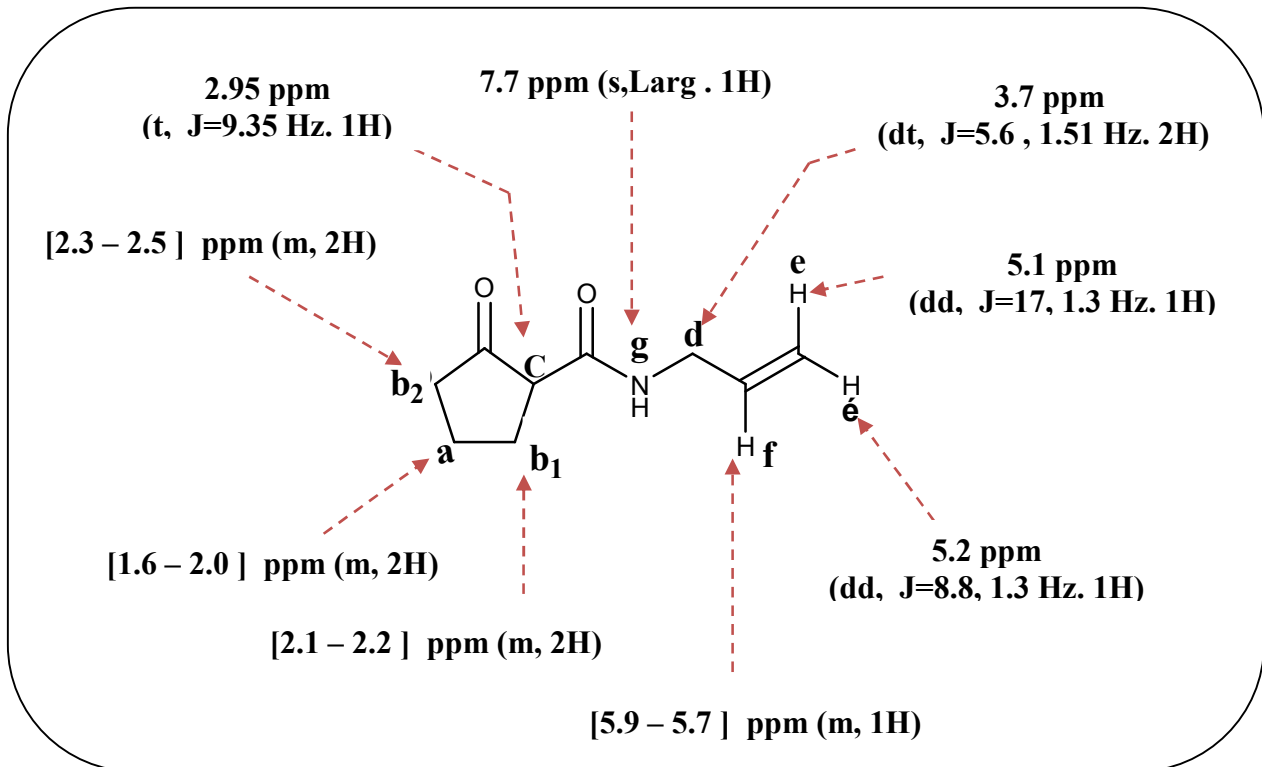


الشكل 10: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN الخاص بالمركب 10

طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H RMN}$ الخاص بالمركب 10 يتميز بعدة إشارات حسب تموضع البروتون في الجزيء:

- من أجل بروتونات الخاصة بـ CH_2 للحلقة الخماسية نلاحظ إشارات على شكل متعدد (m) في المجالات التالية:

$\left. \begin{array}{l} \text{[2.0 – 1.6 ppm]} \text{ تكامل 2 بروتون خاصة بـ } H_a \\ \text{[2.45 – 2.2 ppm]} \text{ تكامل 4 بروتون الموافقة لـ } H_b \end{array} \right\}$	التالية:
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------
 - إشارة ثلاثية (t) خاصة بـ H_c عند 2.95 ppm بثابت تزاوج $J=9.35 \text{ Hz}$ و بتكامل 1 بروتون.
 - إشارة عريضة عند 7.7 ppm موافقة لبروتون وظيفة الأميد.
 - إشارة ثنائية ثلاثية (dt) عند 3.7 ppm بتكامل 2 بروتون وبثابت تزاوج ($J=5.6, 1.51 \text{ Hz}$) خاصة بـ H_d .
 - إشارة ثنائية ثنائية (dd) عند 5.1 ppm بتكامل 1 بروتون وبثابت تزاوج ($J=17, 1.3 \text{ Hz}$) خاصة بـ H_e .
 - إشارة ثنائية ثنائية (dd) عند 5.2 ppm بتكامل 1 بروتون وبثابت تزاوج ($J=8,8, 1.3 \text{ Hz}$) خاصة بـ H_f .
 - إشارة متعددة (m) في المجال $[5.9 – 5.7 \text{ ppm}]$ بتكامل بروتون واحد خاصة بـ H_g .
- جميع الإزاحات الكيميائية الخاصة بالبروتون H الموافقة للمركب 10 نوردها في الشكل الموالي:



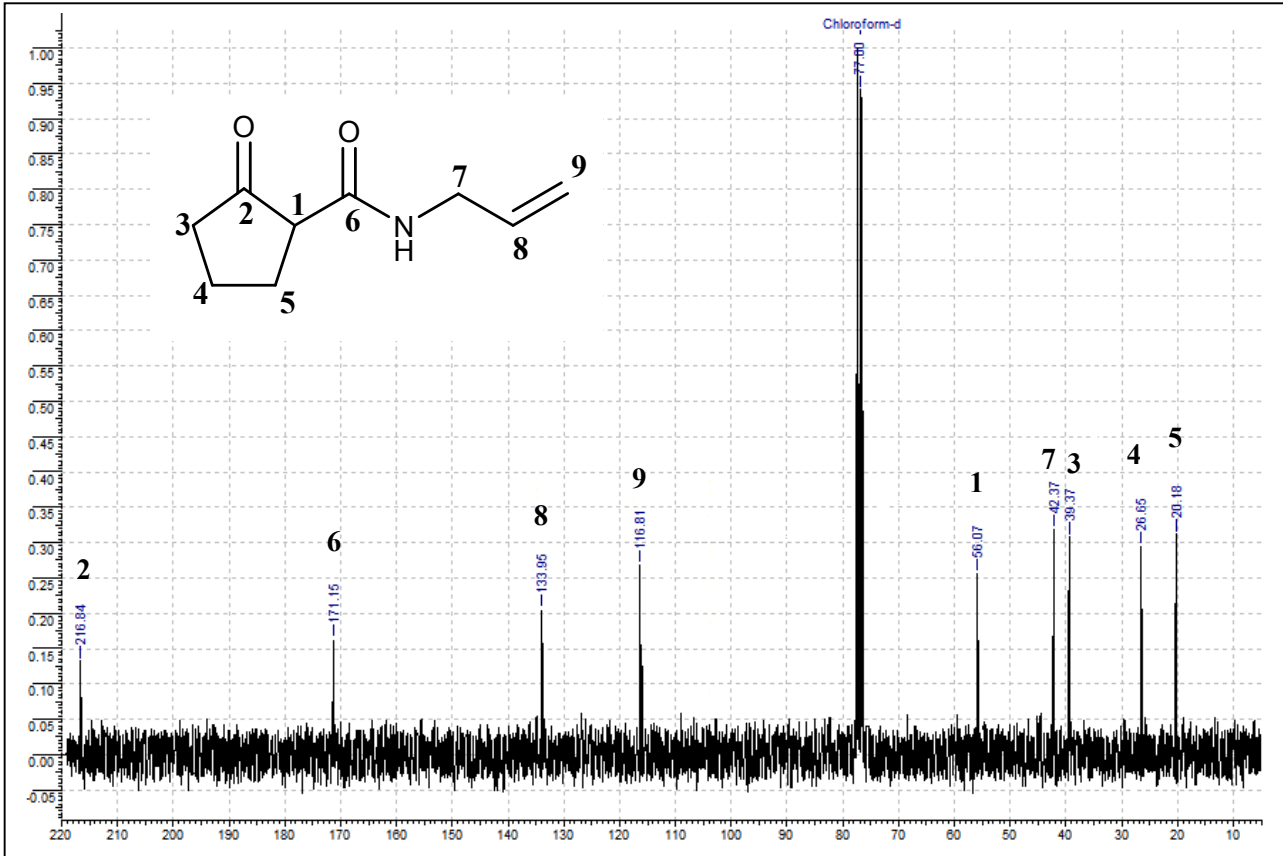
الشكل 11: يوضح الأنزياح الكيميائي للبروتون $^1\text{H RMN}$ الخاص بالمركب 10

3.2-2-2- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN للمركب 10:

ما تمتاز به أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون 13 الخاص بالمركبات المحضرة ما يلي:

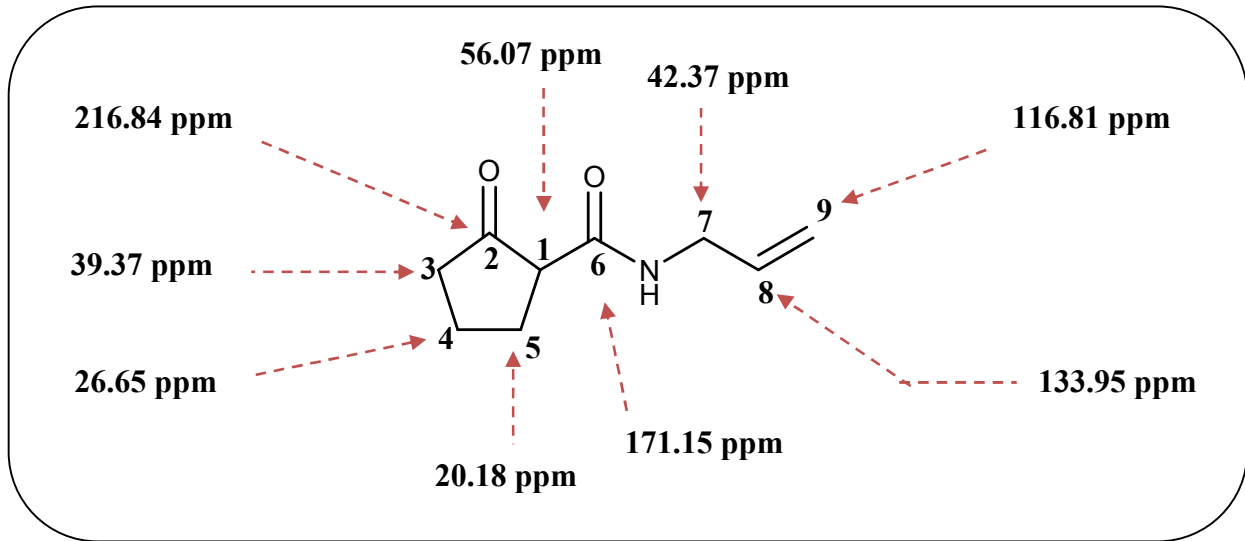
- ◀ إشارة في المجال $[174 - 168 \text{ ppm}]$ توافق كربون الكربونيل في مجموعة الاميد.
- ◀ إشارة في المجال $[217 - 209 \text{ ppm}]$ توافق كربون وظيفة السيتون.
- ◀ إشارة في المجال $[59 - 56 \text{ ppm}]$ توافق كربون الوضع α بالنسبة للوظيفتين (الأמיד والسيتون). (CH,malonique).
- ◀ أما الإشارات الخاصة بذرات الكربون المتعلقة بالحلقة الأروماتية في المركبين 11 و 12 تظهر في المجال $[130 - 110 \text{ ppm}]$.
- ◀ في المجال $[45 - 15 \text{ ppm}]$ تظهر إشارات خاصة بذرات كربون الحلقة الخماسية و السداسية.

طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 10 موضح في الشكل التالي:



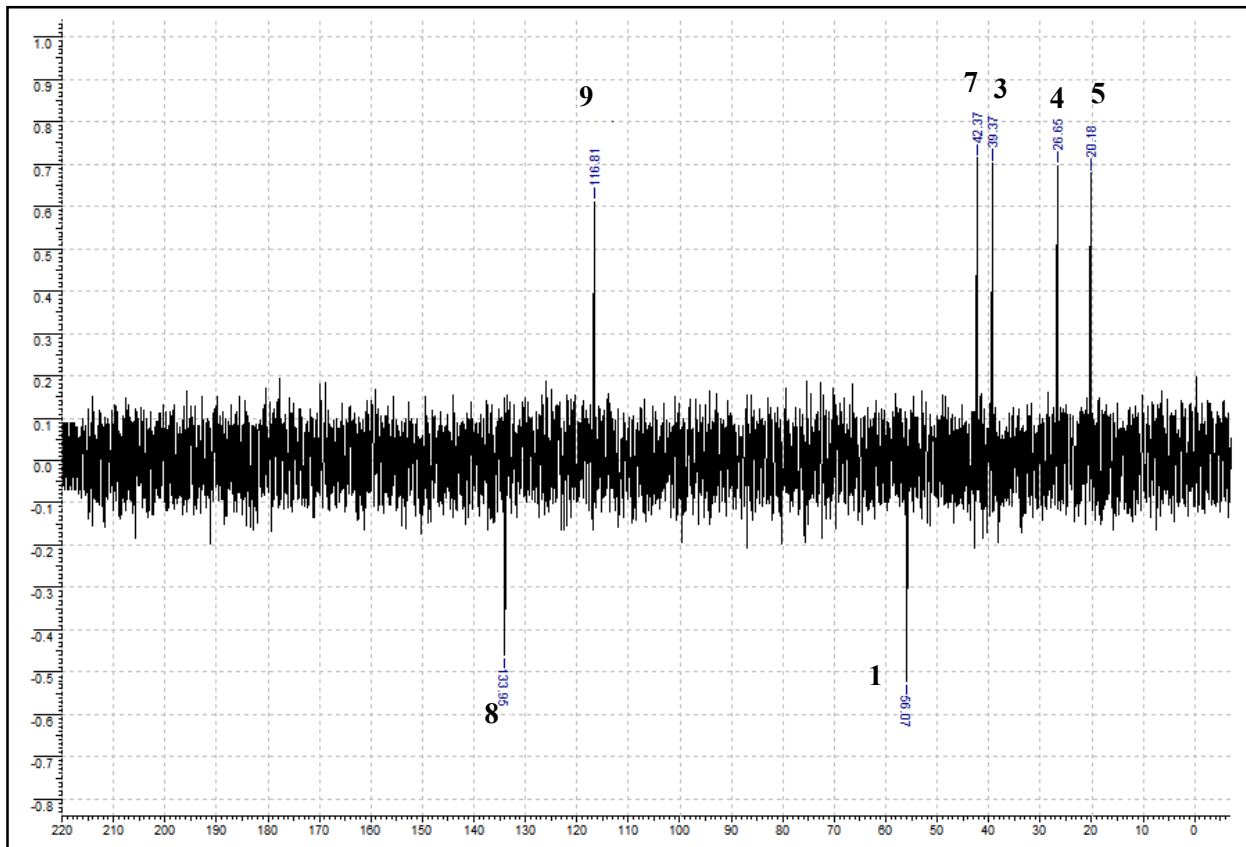
الشكل 12: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 10

أما بالنسبة للإزاحات الكيميائية الخاصة بالكربون 13 المميّزة للمركب 10 ندرجها في الشكل 13



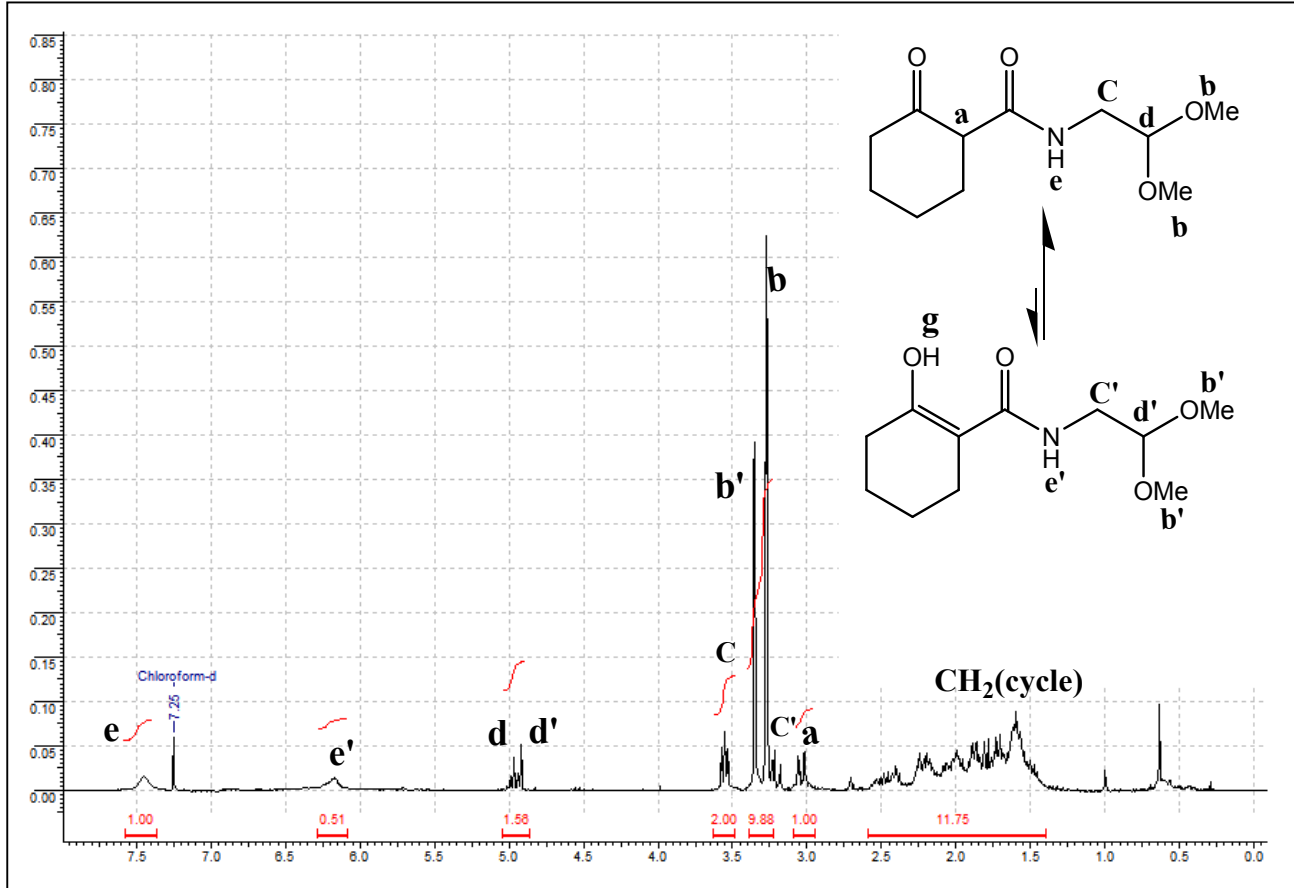
الشكل 13: يوضح الأنزياح الكيميائي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 10

الإشارات المميّزة لذرات الكربون C_6 و C_2 تختفي في طيف $DEPT-C^{13}$ الموضح في الشكل 14 أدناه:



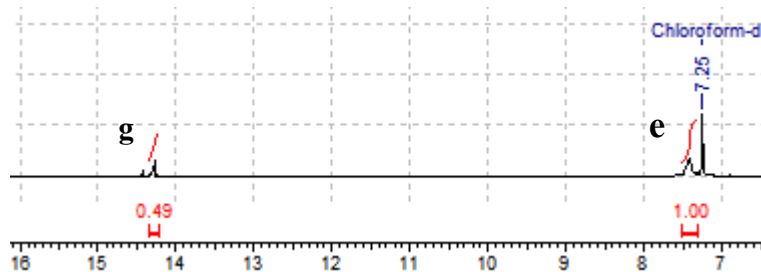
الشكل 14: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C DEPT الخاص بالمركب 10

من خلال التحليل الطيفي تبين أنه لا يظهر التماكب النزوح (سيتون - أميد \rightleftharpoons إينول - أميد) في المركبين 10 و 11 (**خماسية الحلقة**)، بينما توجد التوتوميرية في المركبين 9 و 12 (**سداسية الحلقة**).
لنتفحص طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 9 التالي:



الشكل 15: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 09

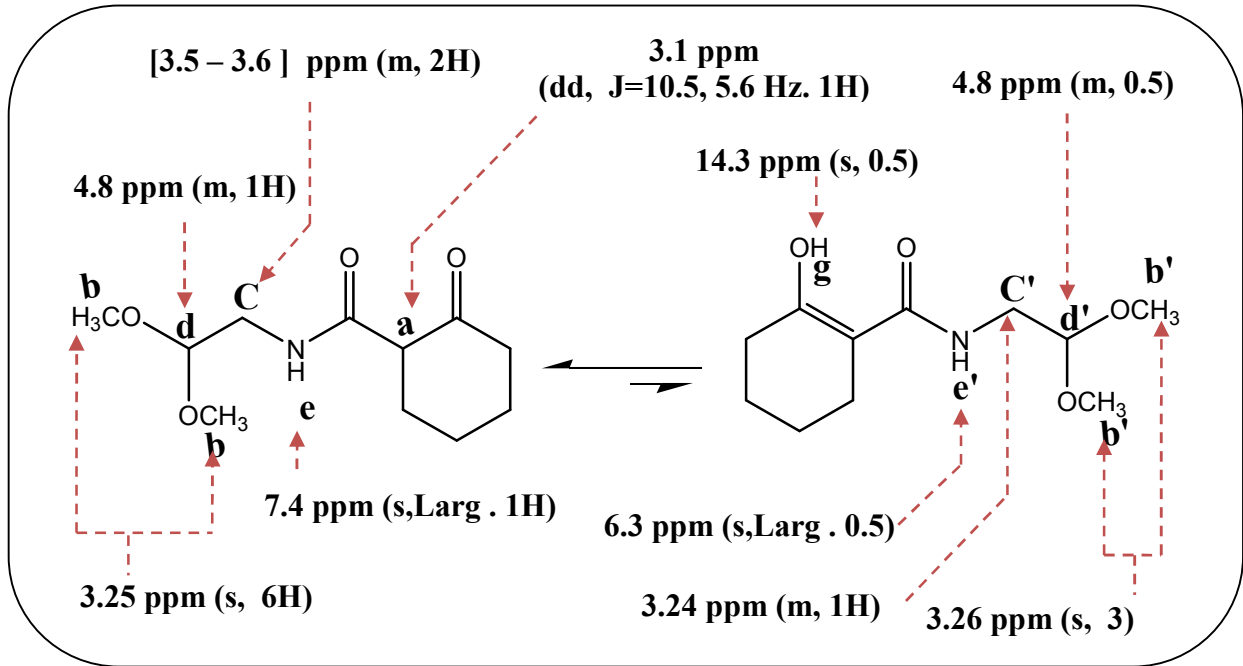
إن ما يؤكد وجود التوتوميرية هو ظهور إشارة ثنائية ثنائية (dd) عند 3.1 ppm بتكامل 1 بروتون الموافقة للبروتون H_a ، وكذلك الإشارة الأحادية (s) بتكامل 0.5 بالقرب من 14.30 ppm الموافقة لبروتون الهيدروكسيل (OH) في الشكل الإينول-أميد.



هذا يدل على أن الشكل سيتوا-أميد هو المماكب الرئيسي بنسبة 66.66%، هذه النسبة يمكن تأكيدها بملاحظة إشارة البروتون الخاص بمجموعة (NH) في شكل الإينول-أميد تظهر إشارة أحادية (s) عريضة عند 6.3 ppm بتكامل 0.5، بينما تلك الموافقة للشكل سيتوا-أميد تظهر بالقرب من 7.4 ppm

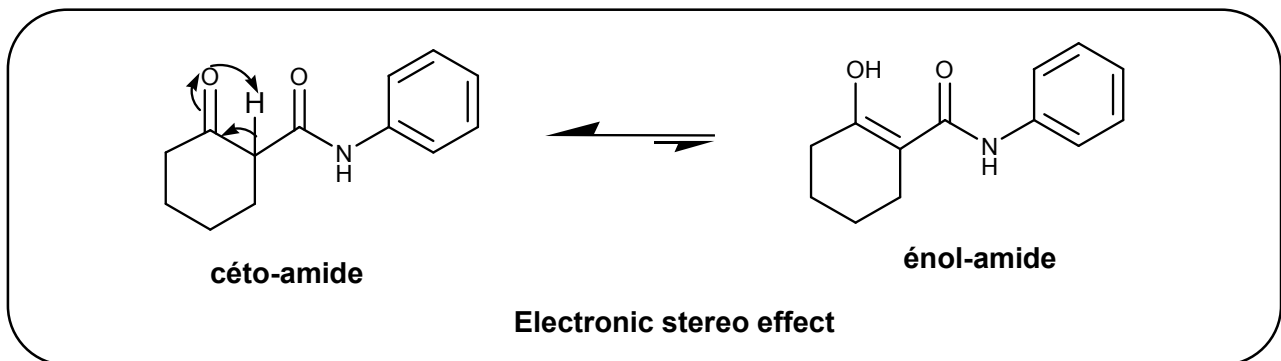
بتكامل **1** بروتون، وعليه نستنتج أنه من أجل كل مركب (إينول- أميد) يوجد مركبين من (سيتو- أميد). أما بالنسبة لبروتونات المجموعة **2(O-CH₃)** الخاصة بالشكل (سيتو- أميد) تظهر إشارة أحادية (s) بالقرب من **3.25 ppm** بتكامل **6** بروتون، وتظهر مماثلتها في الماكب (إينول- أميد) بشكل أحادية (s) عند **3.26 ppm** بتكامل **3**. وهذا دليل آخر يثبت الإستنتاج السابق.

جميع الإزاحات الكيميائية الخاصة بالبروتون H الموافقة للمتماكين (سيتو- أميد) و (إينول- أميد) المتعلقة بالمركب 09 ندرجها في الشكل 16 الموالي:



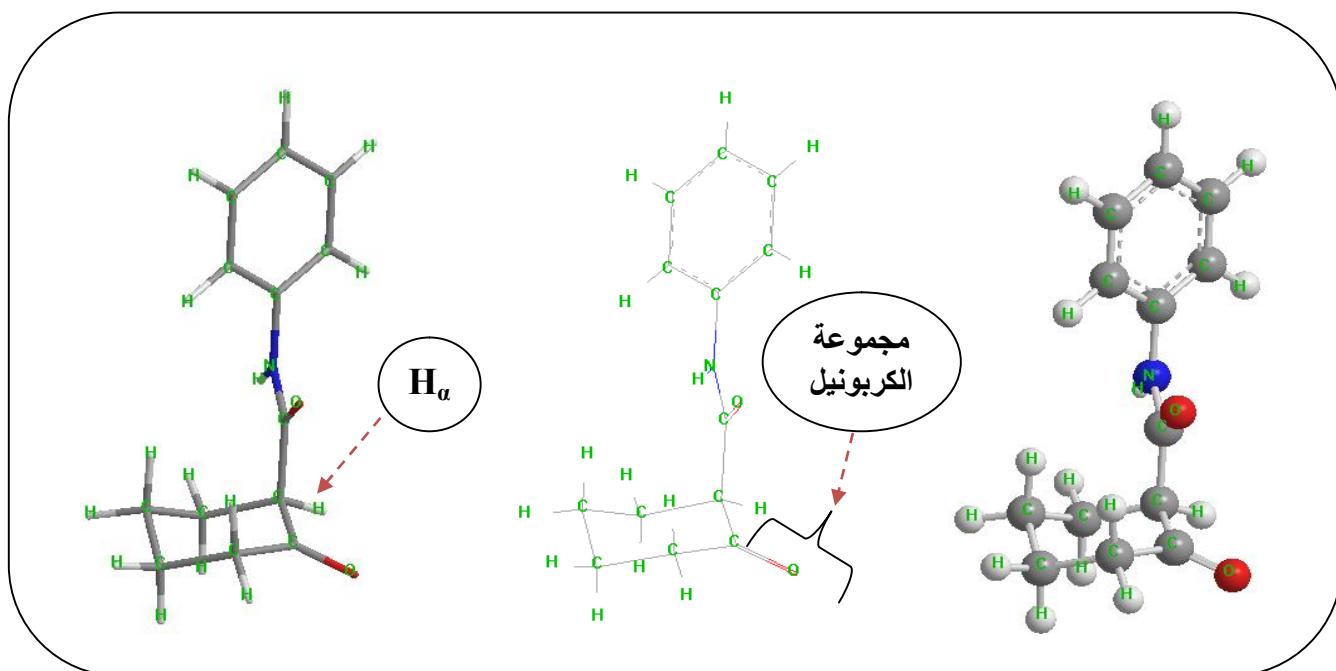
الشكل 16: يوضح الأنزياح الكيميائي للبروتون 1H RMN لمتماكاتب المركب 09

الإختلاف الحاصل في حدوث التوتومية بالنسبة لمركبات السيتو- أميد (سداسية الحلقة)، وعدم حدوثه في المركبات (خماسية الحلقة)، يرجع إلى الفراغية الكيميائية التي تنشأ عنها الأفعال الفراغية الإلكترونية التي تجعل من ذرة الهيدروجين H_α أكثر حركية في المركبات سداسية الحلقة مما ينتج عنه التماكب النزوح الذي نوضحه في الشكل 17:



الشكل 17: يوضح التماكب النزوح الخاص بالمركب 12

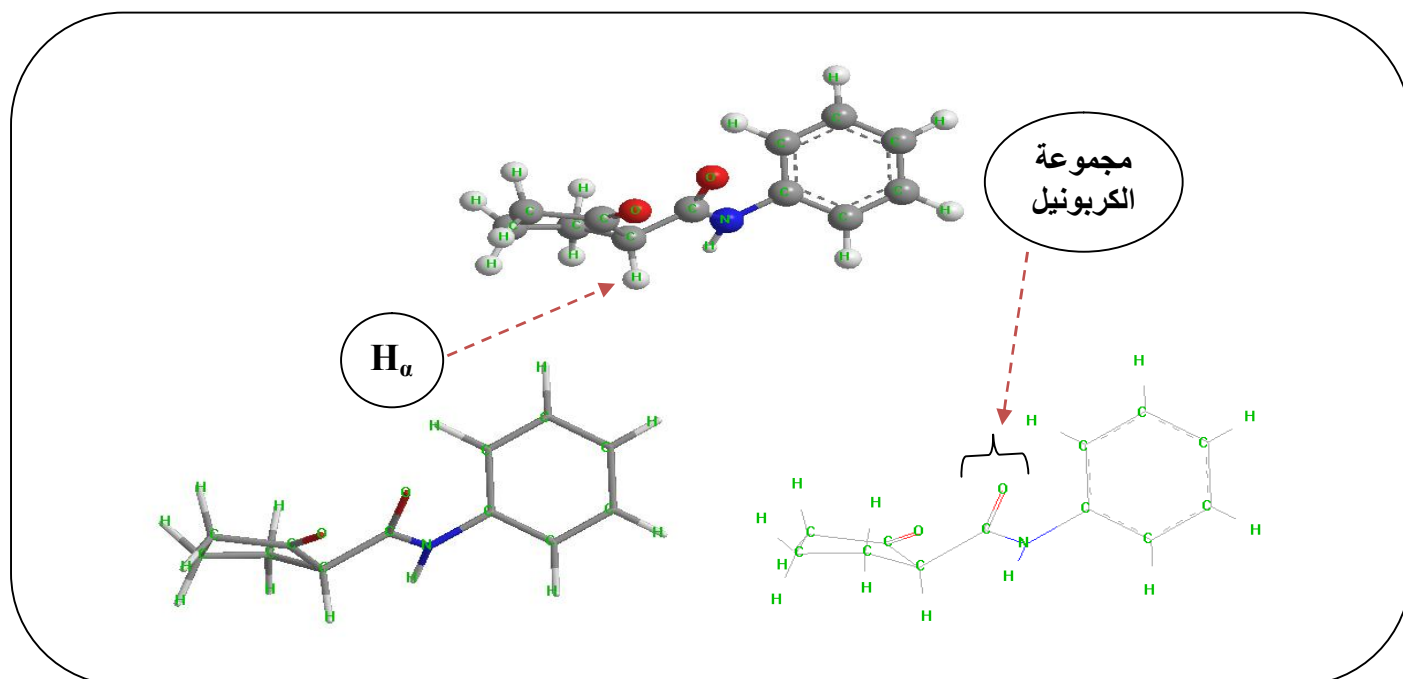
باستعمال برمجية Chem3D نتحصل على البنية الفراغية مثلا للمركب 12 الموضحة في الشكل 18.



الشكل 18: يوضح البنية الفراغية للمركب 12

هذه الفراغية الكيميائية توضح أن ذرة الهيدروجين H_{α} الأكثر حركية تكون في نفس المستوي مع مجموعة الكربونيل، وهذا ما يجعل إلكترونات أوكسجين مجموعة الكربونيل تعمل على تسهيل تحرير الهيدروجين H_{α}

أما البنية الفراغية الكيميائية للمركب 11 ندرجها في الشكل الموالي:

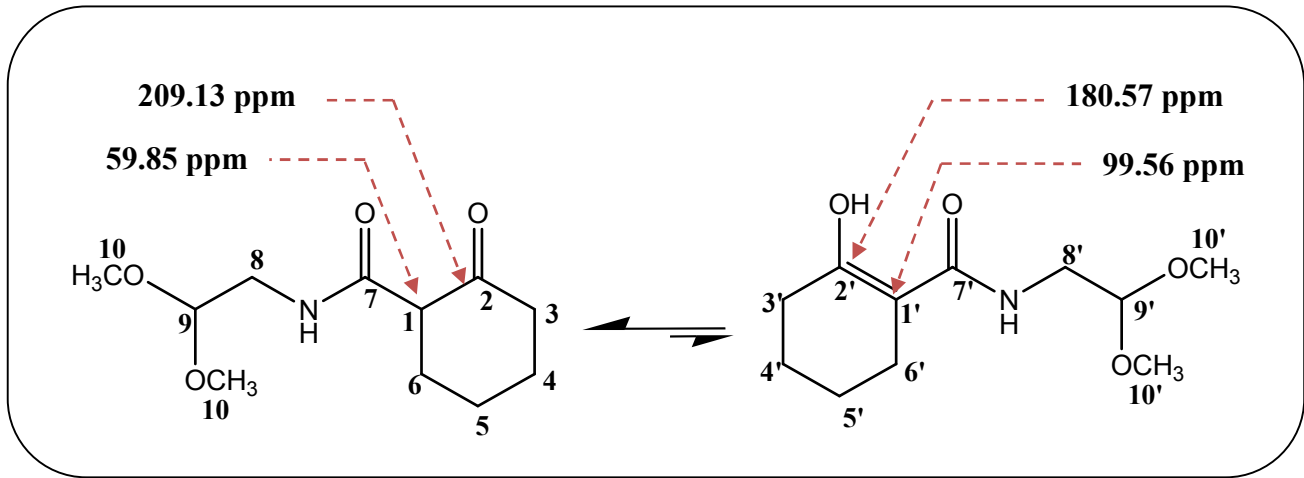


الشكل 19: يوضح البنية الفراغية للمركب 11

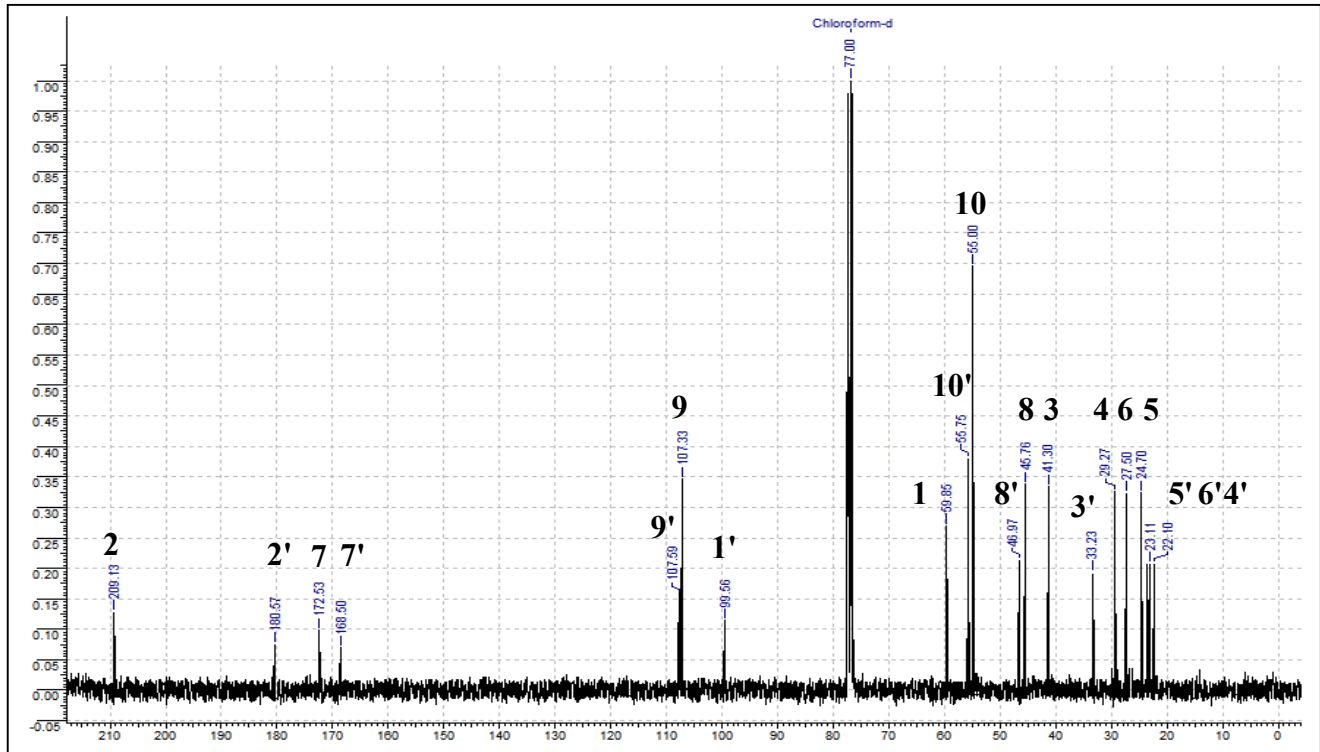
من الفراغية الكيميائية للمركب 11 يتضح أن ذرة الهيدروجين H_α الأكثر حركية تكون في مستوى يخالف المستوى الذي تقع فيه مجموعة الكربونيل الحلقية، هذا الشكل الهندسي يعمل بصورة بحتة على إعاقة إلكترونات أو كسجين مجموعة الكربونيل من تثبيت ذرة الهيدروجين H_α نتيجة للإعاقة الفراغية.

إن طيف الـ ^{13}C RMN الخاص بالمركب 09 ((الشكل 21)) يعطينا دعماً إضافياً يتبين لنا من خلاله وجود التوتوميرية، فمن أجل المماكب سيتوا- أميد نلاحظ ظهور إشارة مميزة للكربون C_1 عند 59.85 ppm وإشارة أخرى مميزة لكربون مجموعة كربونيل السيتون C_2 عند 209.13 ppm.

أما من أجل المماكب إينول-أميد تظهر إشارتين مميزتين عند 99.56 ppm و 180.57 ppm الموافقتين لـ C'_1 و C'_2 على الترتيب. ((الشكل 20))



الشكل 20: يوضح الانزياح الكيميائي للكربون ^{13}C RMN لمتماكبات المركب 09



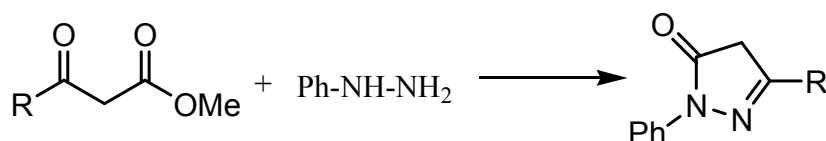
الشكل 21: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 09

3.2-3- مشتقات البيرازولون:

تعد مشتقات البيرازولون من المركبات المهمة التي لها فعالية بيولوجية ضد انواع من البكتريا، حيث تعتبر من المسكنات الفعالة [26] ومضادات للالتهابات [27] ، و تستعمل كمخفضات لدرجة الحرارة في الحالات التي لا يؤثر فيها الأسبرين، وحالات الحمى التي لا تستجيب لأدوية الساليسيلات [28-29].

3.2-3-1- تحضير مشتقات البيرازولون:

في درجة حرارة الغرفة وبدون محلول وسط تفاعلي نمزج α - β - سيتوا أستر مع ما يكافئه من الفينيل الهيدرازين، ثم يوضع الخليط في مجفف نتحصل على البيرازولون الموافق.



الشكل 22: تحضير مشتق البيرازولون.

إن هذا التفاعل في هذه الشروط أعطى نتيجة فقط مع ميثيل-3- أوكسوبيوتانوات ولمدة 8 أيام ولم يعط نتائج مع باقي مركبات البيتا سيتوا أستر.

هذه المدة الزمنية تدل على أن هذا التحول في هذه الظروف بطيء جدا، ومن أجل معرفة الشروط اللازمة لحدوث هذا التفاعل نجري مجموعة من التجارب ندونها في الجدول التالي:

التجربة	الشروط التجريبية	المدة الزمنية	مردود التفاعل
01	بدون محلول للوسط التفاعلي وتوضع في مجفف	8 أيام	45%
02	في وجود غاز الأزوت (أنبوب تشلان)	5 أيام	55%
03	إستعمال الإيثانول في درجة حرارة الغرفة	24 ساعات	70%
04	الإيثانول مع التسخين المرتد	6 ساعات	78%

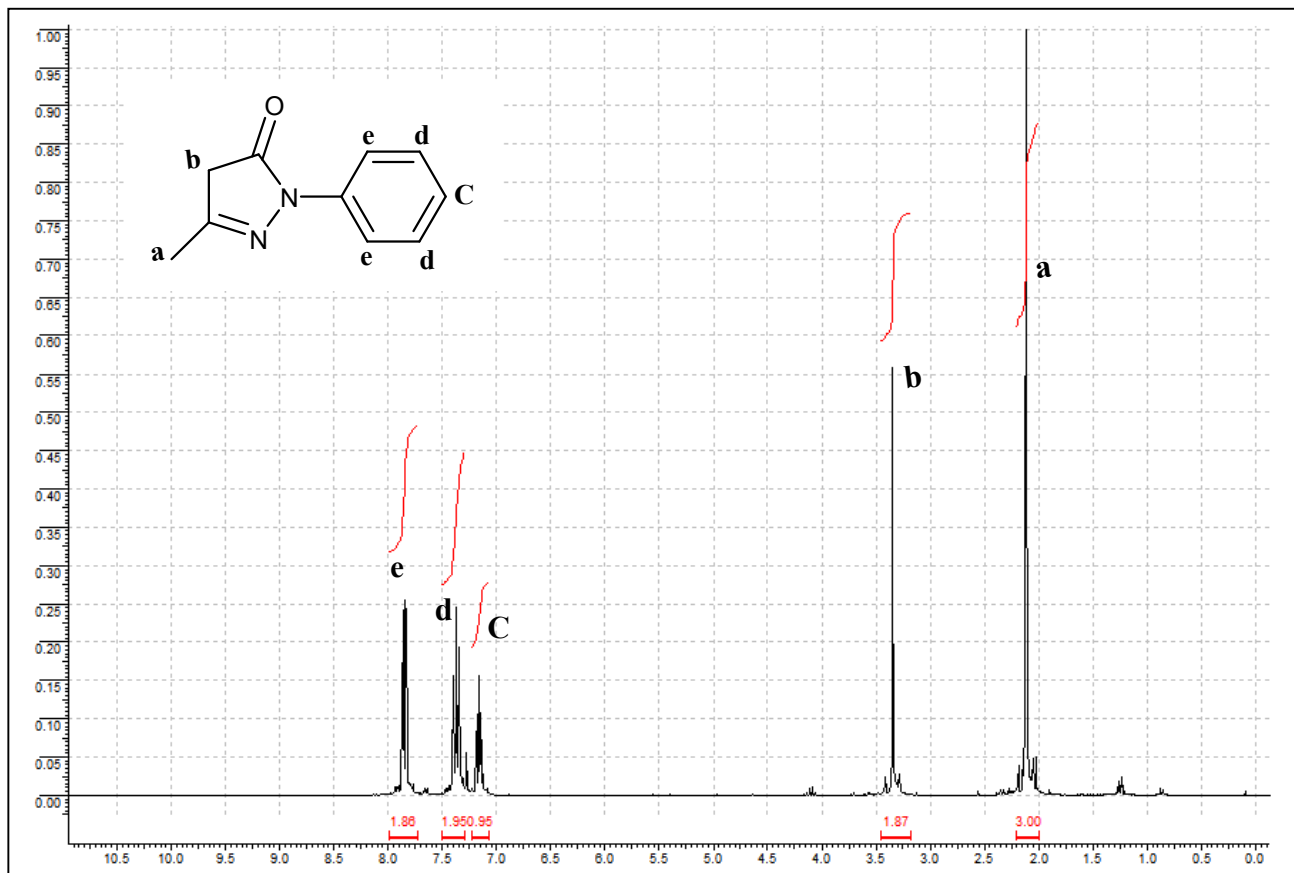
من خلال نتائج الجدول يتبين أنه عند إستعمال المائع (غاز أو محلول) كوسط تفاعلي يؤدي إلى تسريع التفاعل، وهذا راجع إلى المائع الذي تعمل جزيئاته على تحفيز الحركة العشوائية للمتفاعلات مما يكسبها طاقة حركية مجهرية تتعلق بدرجة الحرارة التي تجعل التفاعل بشكل أسرع. إن مردود تفاعل يكون أفضل بطريقة التسخين المرتد في وجود الإيثانول.

3.2-3-2- التحليل الطيفي:

أثناء التجارب السابقة تم عزل نفس المركب 3- ميثيل-1- فينيل-H1- بيرازول-5(H4)- أون الذي تعرفنا على هويته بإستخدام طرق التحليل الطيفي (^1H RMN, ^{13}C RMN).

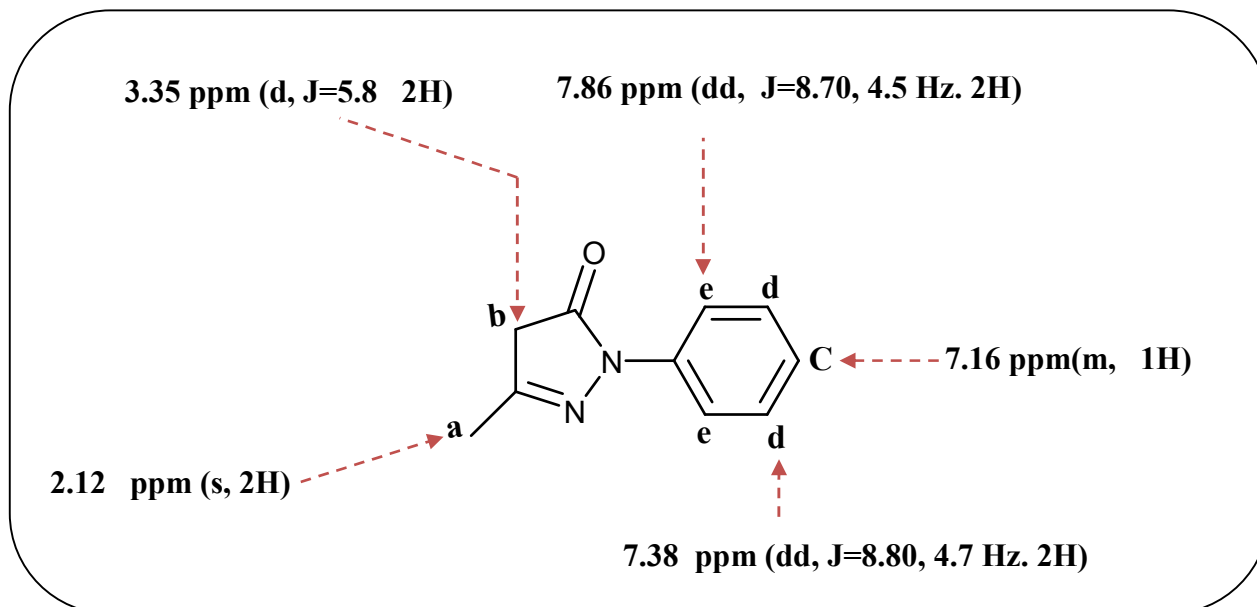
3.2- 3- 2- 1- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN:

طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H الخاص بالمركب 13 موضح في الشكل 23



الشكل 23: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN الخاص بالمركب 13

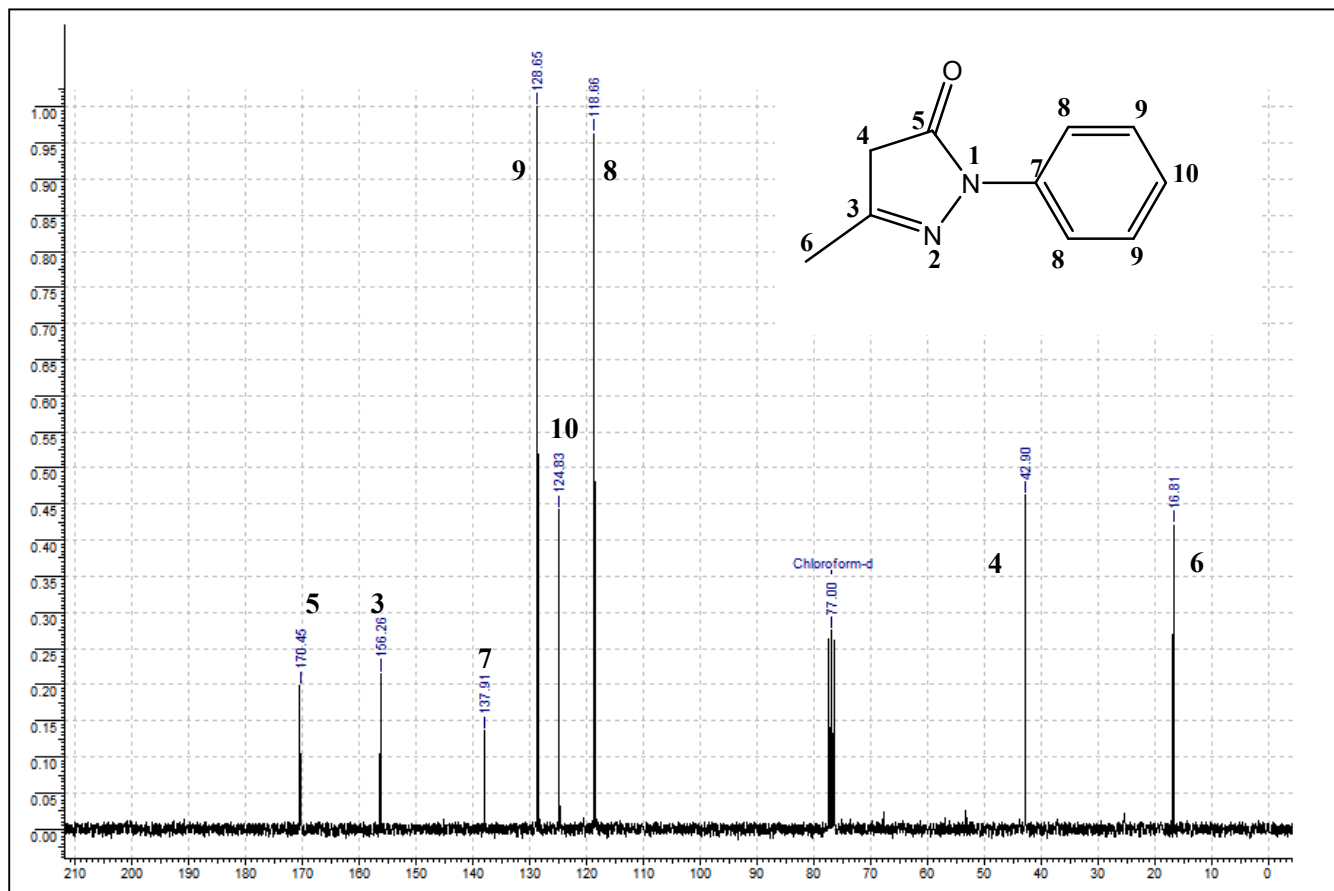
جميع الإزاحات الكيميائية الخاصة بالبروتون H الموافقة للمركب 13 نوردها في الشكل 24:



الشكل 24: يوضح الأنزياح الكيميائي للبروتون ^1H RMN الخاص بالمركب 13

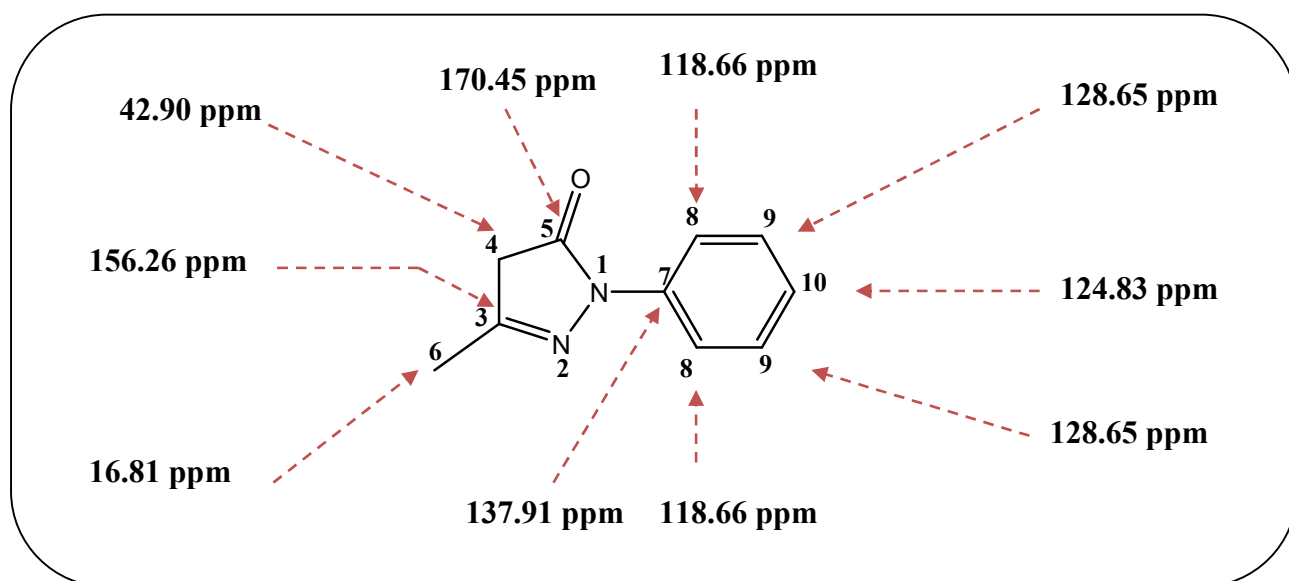
3.2- 3- 2- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN:

طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 13 موضح في الشكل 23



الشكل 25: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 13

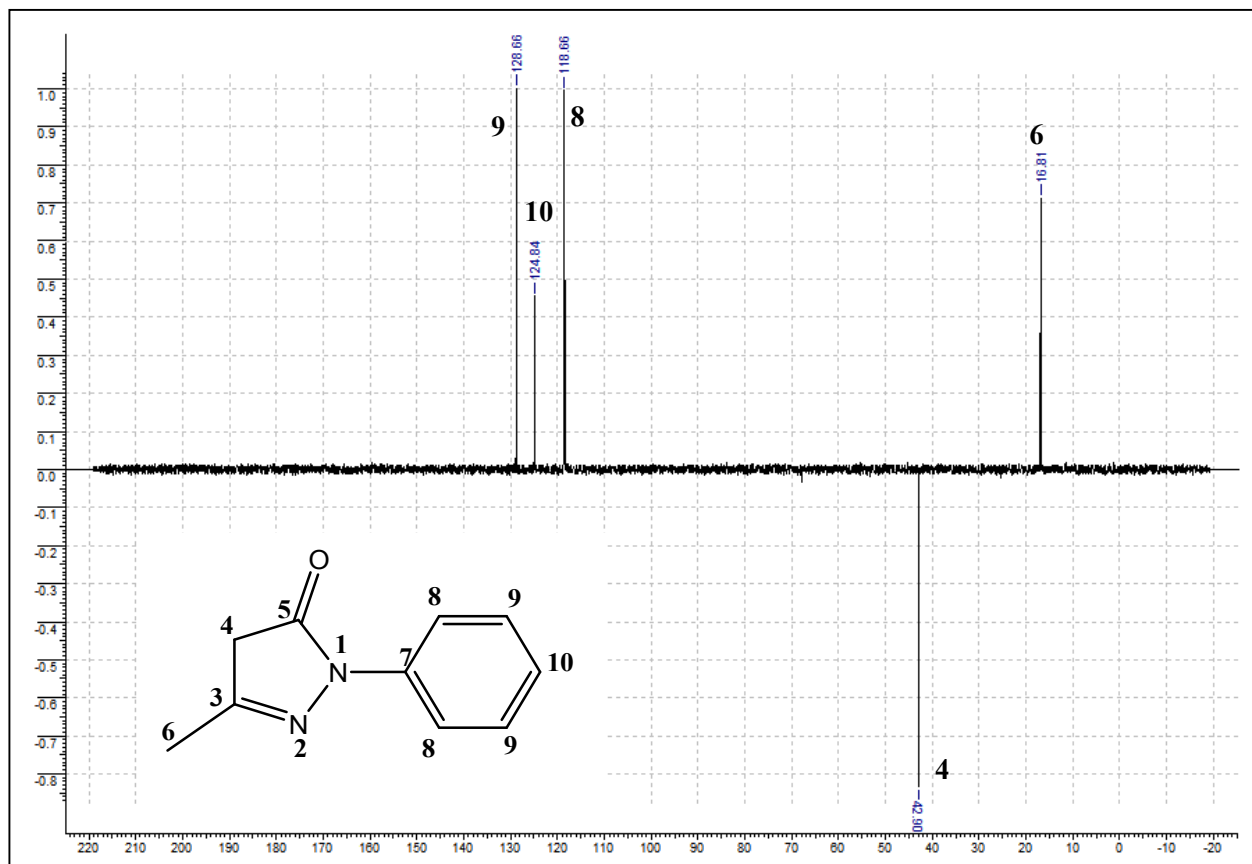
أما جميع قيم الإزاحات الكيميائية الخاصة بالكربون 13 المتعلقة بالمركب 13 نوضحها في الشكل التالي:



الشكل 26: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 13

على طيف DEPT-C13 الموضح في الشكل 27 نلاحظ إختفاء الإشارات المميزة لذرات الكربون

C_7, C_5, C_3

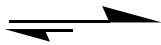


الشكل 27: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون $DEPT-C^{13}$ الخاص بالمركب 13

4.2-الخاتمة:

في هذا الفصل إقترحنا طريقة بسيطة وسهلة جدا ذات مردود جيد لتحضير مركبات β - أنامينو أستر إنطلاقا من β - سيتو أستر و الأمينات الأولية بنوعها الأروماتية و الأليفاتية في الإيثانول كوسط تفاعلي فرغم إحتواء البيتا سيتو أستر على موقعين إلكتروفيليين فعالين إلا أن الوسط التفاعلي ساهم بشكل كبير في توجيه التفاعل نحو إلكتروفيل السيتون وأدى إلى تشكل مركب أساسي هو البيتا أنامينو أستر وقد تمكنا من تحديد هوية جميع المركبات المصنعة بإستخدام التحليل الطيفي ^{13}C RMN و ^1H RMN.

ويلعب الوسط التفاعلي دورا أساسيا في تحديد نتائج التفاعل، فعند تغير الوسط التفاعلي لمركبات الإنطلاق من الإيثانول إلى 4- ثنائي مثيل أمينو بيريدين (DMAP) مع التوليان بالتسخين المرتد أدى إلى ظهور مركبات تختلف تماما في بنيتها الكيميائية مع مركبات البيتا أنامينو أستر، ألا وهي البيتا سيتو أميد التي

وجدنا فيها تمايزا بين المركبات خماسية الحلقة التي لاتظهر تماكب نزوحي (سيتون - أميد ) (سيتون - أميد إينول - أميد)، والمركبات سداسية الحلقة التي تبدي توتومرية ، وإفترضنا في هذا الأمر أن الإختلاف يرجع إلى الأفعال الإلكترونية الفراغية التي تنشأ نتيجة البنية الفراغية.

أما الهجوم المباشر للنكليوفيل على الإلكتروفيل في وسط خال من المذيب يعتبر هجوم نادر تقريبا، والتفاعل في حد ذاته يكون عاطل حركيا، والدليل على ذلك تفاعل البيتا سيتو أستر مع الفينيل الهيدرازين الذي أعطى نتيجة فقط مع ميثيل-3- أوكسوبيوتانوات بعد ثمانية أيام، وهذا يدل على أن الوسط التفاعلي له دور كبير في حدوث التفاعل سواء كان غازا أو سائل لأنه يكسب المتفاعلات حركة عشوائية سريعة، ونتيجة لهذه الحركة تكتسب المتفاعلات طاقة حركية مجهرية تتعلق بدرجة الحرارة، لأن الزيادة في درجة الحرارة تزيد من الطاقة الحركية للمتفاعلات وبالتالي زيادة سرعة التفاعل.

5.2- العمل التجريبي:**5.2-1- تحضير ال-β - أنامينوا أستر:**

في دورق كروي ثلاثي عنق سعته 100mL مرتبط بمكثف ومزود بمخلاط مغناطيسي نضع (1éq) من ال-β - سيتوا أستر ونضيف له 10mL من الإيثانول نرج الخليط بالمخلاط المغناطيسي بعد ذلك نضيف الأمين الأولي (1éq)، الناتج النهائي نبخر منه الإيثانول بواسطة جهاز التبخير "Rotavapor" فنحصل على ال-β - أنامينوا أستر.

المركب (01): ميثيل 2-(فنيل أمينوا) حلقي بنت -1- إن كربوكسيلات**Methyl 2-(phenylamino)cyclopent-1-encarboxylate**

Yield: 83%; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1.76-1,91(m, 2H); 2.44-2,66 (dt, 4H); 3.76 (s, 3H, CH₃); 6.68-6,81 (m, 2H, H_{arom}); 6.97-6,10 (m, 2H, H_{arom}); 8,71 (s, 1H, NH). RMN ¹³C(CDCl₃) δ ppm: 21,29(-CH₂-); 29,32 (-CH₂-); 33,27 (-CH₂-); 60,81(-CH₃); 93,58(C); 121,40(C_{arom}) ; 124,02(C_{arom}) ; 131,50(C); 140,58(C_{arom}); 160,45 (C) ; 168,61(C=O).

المركب (02): إيثيل 2-(فنيل أمينوا) حلقي هكس -1- إن كربوكسيلات**Ethyl 2-(phenylamino)cyclohex-1-encarboxylate**

Yield: 85%; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1.25 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃); 1.69 (d, J=6.61, 4H); 2.27-2.44 (dt, J=5.86 Hz, 22.66 Hz, 4H); 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H, -CH₂); 7.10-7.20 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.30-7.40 (m, 2H, H_{arom}) 10.81 (s, 1H, NH); RMN ¹³C(CDCl₃) δ ppm: 14,62(CH₃); 21,93(-CH₂-); 22,24 (-CH₂-); 23,75 (-CH₂-); 27,65(-CH₂-); 58,90(-CH₂-); 92,43(C); 124,20(C_{arom}) ; 129,22(C_{arom}) ; 139,37(C); 156,51(C_{arom}); 170,00(C=O).

المركب (03): Z- ثنائي ميثيل 3-(2,2)- ثنائي ميتوكسي إيثيل أمينوا) بيوت -2- إن ثنائي وات**(Z)-Diméthyl 3-(2,2-dimethoxyethylamino) pent-2-enedioate**

Yield: 74%; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 3.16-3,30 (m, 4H); 3.32 (s, 6H, CH₃); 3.53(s, 3H, CH₃); 3.63(s, 3H, CH₃); 4.30 (t, J=5.5Hz, 1H, -CH) 4.44 (s, 1H, =CH); 8.51 (s, 1H, NH); RMN DEPT (CDCl₃) δ ppm: 38,94(-CH₂-); 45,95 (-CH₂-); 50,52(CH₃); 52,78(CH₃); 54,90(2CH₃); 85,36 (=CH); 103,80 (-CH).

المركب (04): Z- ميثيل 3-(2,2)- ثنائي ميتوكسي إيثيل أمينوا) بيوت -2- إنوات**(Z)-Méthyle 3-(2,2-dimethoxyethylamino) but-2-enoate**

Yield: 75%; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 2.45 (s, 3H, CH₃); 3.81-3.89 (m, 7H); 4.02 (s, 3H, CH₃); 4.91-4,98 (m, 2H); 8.57 (s, 1H, NH); RMN DEPT (CDCl₃) δ ppm: 29,08(CH₃); 45,10 (-CH₂-); 50,25(CH₃); 82,44 (=CH); 103,73 (-CH).

المركب (05): **Z**-ميثيل 3-(أليل أمينوا) بنت-2-إنوات**(Z)-methyl 3-(allylamino)but-2-enoate**

Yield: 80%; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.83 (s, 3H, CH_3); 3.54 (s, 3H, CH_3); 3.75 (t, 2H, $-\text{CH}_2$); 4.41 (s, 1H, $=\text{CH}$); 5 (dd, $J=10.4$ Hz, $J=1.1$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 5.1 (dd, $J=17.2$ Hz, $J=1.1$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 5.8 (ddt, $J=15.2$ Hz, $J=10.1$ Hz, $J=5$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 8.57 (s, 1H, NH);

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 29,69(CH_3); 45,15 ($-\text{CH}_2-$); 49,69(CH_3); 82,39 ($=\text{CH}$); 115,91 ($=\text{CH}$); 134,73 ($=\text{CH}$); 162,02(C_q); 170,88($\text{C}=\text{O}$).

المركب (06): ميثيل 2-(2,2-ثنائي ميتوكسي إيثيل أمينوا) حلقي هكس-1-إن كربوكسيلات

Methyl 2-(2,2-dimethoxyethylamino)cyclopent-1-enecarboxylate

Yield: 84%; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.47-1,87 (m, 2H); 2.43-2,60 (m, 4H); 3.27 (t, $J=5.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3.65 (s, 6H, CH_3); 4.35 (t, $J=5$ Hz, 1H, $-\text{CH}-$); 7,42 (s, 1H, NH);

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 20,85 (CH_2-); 29,13($-\text{CH}_2-$); 32,20 ($-\text{CH}_2-$); 46,75($-\text{CH}_2-$); 50,14(CH_3); 54,49(CH_3); 94,15($=\text{C}$); 103,76(CH); 155,33($\text{C}=\text{O}$); 168,60($=\text{C}$).

المركب (07): إيثيل 2-(2,2-ثنائي ميتوكسي إيثيل أمينوا) حلقي هكس-1-إن كربوكسيلات

Ethyl 2-(2,2-dimethoxyethylamino)cyclohex-1-enecarboxylate

Yield: 87%; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3); 1.43-1.64 (m, 4H); 2.14-2.29 (q, $J=5.85$ Hz, 4H); 3.24 (t, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3.34 (s, 6H, CH_3); 4.08 (q, $J=7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$); 4.35 (t, $J=5$ Hz, 1H, $-\text{CH}-$); 8.90 (s, 1H, NH);

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 14,60 (CH_3); 22,28($-\text{CH}_2-$); 22,63 ($-\text{CH}_2-$); 23,85 ($-\text{CH}_2-$); 26,58($-\text{CH}_2-$); 44,03($-\text{CH}_2-$); 54,13(CH_3); 58,65($-\text{CH}_2-$); 90,66 ($=\text{C}$); 103,53($-\text{CH}$); 158,66($=\text{C}$); 170,73($\text{C}=\text{O}$).

المركب (08): إيثيل 2-(أليل أمينوا) حلقي هكس-1-إن كربوكسيلات

Ethyl 2-(allylamino) cyclohex-1-enecarboxylate

Yield: 82%; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3); 1.46-1.64 (m, 4H); 2.20-2.30 (q, $J=5.85$ Hz, 4H); 3.76 (t, 2H, $-\text{CH}_2$); 4.08 (q, $J=7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$); 5.1 (dd, $J=10.5$ Hz, $J=1.3$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 5.2 (dd, $J=17$ Hz, $J=1.3$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 5.7 (ddt, $J=15.3$ Hz, $J=10.2$ Hz, $J=5.1$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 9.01 (s, 1H, NH);

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 14,65 (CH_3); 22,25(CH_2); 22,69 ($-\text{CH}_2-$); 23,82 ($-\text{CH}_2-$); 26,01($-\text{CH}_2-$); 44,44($-\text{CH}_2-$); 58,64($-\text{CH}_2-$); 90,14($=\text{C}$); 115,54($=\text{CH}$); 135,49($=\text{C}$); 159,40($=\text{CH}$); 170,88($\text{C}=\text{O}$).

5.2-2- تحضير α - β - سيتو أميد:

في دورق كروي ثلاثي عنق سعته 100mL مرتبط بمكثف و مزود بمخلاط مغناطيسي نضع β - سيتو استر (1 \acute{e} q) مع 30mL من الطوليان نرج الخليط بالمخلاط المغناطيسي، ثم نضف (0,1 \acute{e} q) من 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين (DMAP) بعد ذلك تتم إضافة الأمين الأولي (2 \acute{e} q)، نعرض المزيج للتسخين المرتد ونتتبع التفاعل بطريقة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (CCM)، الناتج النهائي نبخر منه الطوليان بواسطة جهاز التبخير "Rotavapor" فنحصل على α - β - سيتو أميد.

تتم التنقية بإستعمال كروماتوغرافيا العمود مستعملا هلام السيليس.

المركب (09): N-(2,2-ثنائي ميتوكسي إيثيل) -2- أوكسو حلقي هكسان كربوكساميد

N-(2,2-dimethoxyethyl)-2-oxocyclohexanecarboxamide

Yield: 67%;

La forme céto-amide

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.3-2.6 (m, 8H); 3.1 (dd, $J=10.5, 5.6$ Hz. 1H, CH); 3.25 (s, 6H, 2 O-CH₃); 3.5 – 3.6 (m, 2H, -CH₂-) 4.8 (m, 1H, -CH) ; 7.4 (s, Larg . 1H, NH)RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 24,70(-CH₂-); 27,50 (-CH₂-); 29,27 (-CH₂-); 41,30(-CH₂-); 45,76(-CH₂-); 55,00 (2 O-CH₃) 59,85 (-CH); 107,33(-CH); 172,63(C=O); 209,13(C=O).

La forme énol-amide

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.3-2.6 (m, 8H); 3.26 (s, 6H, 2 O-CH₃); 3.24. (m, 2H, -CH₂-) 4.8 (m, H, -CH) ; 5.2 (s, Larg . 1H, NH) 14.3 (s, Larg . 1H, OH)RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 22,10 (-CH₂-); 23,11 (-CH₂-); 23,12 (-CH₂-); 33,23(-CH₂-); 46,97(-CH₂-); 55,75 (2 O-CH₃) 99,56 (-CH); 107,59(-CH); 168,50(C=O); 180,57(C-OH).

المركب (10): N - أليل -2- أوكسو حلقي بنتان كربوكساميد

N-allyl-2-oxocyclopentanecarboxamideYield: 35%; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.7-2.2 (m, 2H); : 2.4-2.7 (m, 4H); 3 (t, $J=9.35$ Hz. 1H) ; 3.7 (dt, $J=5.6, 1.51$ Hz. 2H) ; 5.1 (dd, $J=17, 1.3$ Hz. 1H) ; 5.3 (dd, $J=10.5, 1.3$ Hz. 1H) ; - 5.75 5.9 (m, 3H) ; 7.7 (s, Larg . 1H, NH). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 20,18(CH₂); 20,65 (-CH₂-); 39,37 (-CH₂-); 42,37(-CH₂-); 56,07(-CH-); 116,81(=CH₂); 133,95(=CH); 171,15(C=O); 216,84 (C=O).

المركب (11): 2- أوكسو - N - فنيل حلقي بنتان كربوكساميد

2-oxo-N-phenylcyclopentanecarboxamide

Yield: 30%;

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.5-2.1 (m, 2H); 2.1-2.25 (m, 4H); 3,01 (t, $J=9.35$ Hz. 1H) ; - 7.20 7.00 (m, 1H) ; 7.3 (t, $J=7.55, 2$ H) ; 7.6 (d, $J=7.55, 2$ H) ; 8.68 (s, Larg . 1H, NH).RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 20,43(CH₂); 27,08 (-CH₂-); 39,72(-CH₂-); 56,00(-CH-); 120,25(C_{arom}) ; 124,53 (C_{arom}) ; 129,19(C_{arom}); 138,37(C_{arom}); 166,98(C=O); 217,40 (C=O).

المركب (12): 2- أوكسو - N - فنيل حلقي هكسان كربوكساميد

2-oxo-N-phenylcyclohexanecarboxamide

Yield: 40%;

La forme céto-amide

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.7-2.4 (m, 8H); 3.4 (dd, $J=10.6, 5.5$ Hz. 1H, CH); 7.5 -7. 1 (m, 5H,); 9.4 (s, Larg . 1H, NH) ,, RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 23,70(-CH₂-); 26,85 (-CH₂-); 30,80 (-CH₂-); 41,70 (-CH₂-); 55,86(-CH-); 126,52(C_{arom}) ; 127,33(C_{arom}) ; 128,22(C_{arom}) ; 136,65(C_{arom}) 171,12(C=O); 209,32(C=O).

La forme énol-amide

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.7-2.4 (m, 8H); 7.5 -7. 1 (m, 5H,) ; 6.15 (s, Larg . 1H, NH) ; 14.15 (s, Larg . 1H, OH) RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 21,10(-CH₂-); 22,15 (-CH₂-); 22,12 (-CH₂-); 42,56 (-CH₂-); 97,73(-C-); 126,95 (C_{arom}) ; 127,23(C_{arom}) ; 128,29(C_{arom}) ; 138,15(C_{arom}) 169,08(C=O); 169,83(C-OH).

5.2-3- تحضير مشتق البيرازولون:

في دورق كروي ثلاثي عنق سعته 100mL مرتبط بمكثف و مزود بمخلاط مغناطيسي نضع β – سيتو استر (1éq) مع 30mL من الإيثانول مع الرج المستمر، ثم نضف (1éq) من الفينيل هيدرازين الممزوجة مع 10mL من الإيثانول تدريجيا، ثم يعرض المزيج للتسخين المرتد لمدة 6 ساعات، ونتتبع التفاعل بطريقة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (CCM)، الناتج النهائي نبخر منه الإيثانول بواسطة جهاز التبخير "Rotavapor" فنحصل على المركب (13): 3-ميثيل-1-فينيل-H1-بيرازول-5(H4)-أون

تتم التنقية بإستعمال إعادة البلورة في الإيثانول و الماء 50% .

المركب (13): 3-ميثيل-1-فينيل-H1-بيرازول-5(H4)-أون

3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one

Yield: 78 %; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 2.12 (s, 2H); 3.35 (s, 2H); 7.16 (t, 2H) ; 7.38 ppm (t, 2H) ; 7.86 (d, J=8.70, Hz, 2H) ; RMN ¹³C(CDCl₃) δ ppm: 16,81(CH₃); 42,90 (-CH₂-); 118,66(-CH_{acrom}-);118,66(-CH_{acrom}-);124,83(-CH_{acrom}-);128,65(-CH_{acrom}-);128,65(-CH_{acrom}-);137,91(C_{arom}); 156,26(C) ;170,45 (C=O).

المراجع

- [1] Michael, J.P.; Koning, C.B.; Gravestock, D. T.V. Stanbury, *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 9635–9648.
- [2] Spivey, A.C.; Srikanan, R.; Diaper, C.M.; Turner, D.J.; *Org. Biomol.Chem.* **2003**, *1*,1638–1640.
- [3] Bagley, M.C.; Dale, J.W.; Xiong, X.; Bower, J. *Org. Lett.***2003**, *5*, 4421-4424.
- [4] (a) Moreau, J.; Duboc, A.; Hubert, C.; Hurvois, J.-P.; Renaud, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2007**,*48*, 8647.
- (b) Sridharan, V.; Perumal, P.T.; Avendano, C.; Menéndez, J.C. *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *63*, 4407.
- [5] (a) Elassar, Z.A.; El-Khair, A. *Tetrahedron*. **2003**, *59*,8463;
- (b) Souza, F.R.; Souza, V.T.; Ratzlaff, V.; Borges, L.P.; Oliveira, M.R.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.;Martins, M.A.P.; **2002**, *451*, 141–147.
- [6] Michael, J.P.; Koning, C.B.; Hosken, G.D.; Stanbury, T.V. *Tetrahedron*.**2001**, *57*, 9635,9648.
- [7] Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2943–2953.
- [8] Aceña, J.L.; Arjona, O.; Mañas, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*,2580–2582.
- [9]. Watson, Li, G.; Buckheit, K.; Zhang, R.W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2043–2046.
- [10] Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *Green Chem.* **2003**,*5*, 64–67;
- [11] Khosropour, A. R.; M.Khodaei, M.; Kookhazadeh, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1725-1728;
- [12] Bartoli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Synlett.* **2004** , 239-242.
- [13] Khodaei, M. M.; R.Khosropour, A.; Kookhazadeh, M.; *Synlett* .**2004**, 1980;
- [14] Venkateswarlu, K.; Majhi, A.; Reddy, M. R.; Reddy, K. N.; Rao, Y. K.; Ravikumar, K.; Sridhar, B. *Chem.* **2006**, *246*, 276–281.
- [15] Mohamed, A. H.; Brahim, B.; El Firdoussi, L.; Ali M .A.; *J. of Chemistry* **2012**, *2*(5): 271-276
- [16] Thorwirth, R.; Stolle, A. *Synlett*, **2011**, 2200-2202.
- [17] Panda, N.; Jena, A. K. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 9407-9412.
- [18] Kramer, S.; Dooleweerd, K.; Lindhardt, A. T.; Rottländer, M. Skrydstrup, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4208-4211.
- [19] Zhang, X.; Yang, B.; Shu, G. Li, X.; Mungra, D. C.; Zhu, J. *Synlett*, **2012**, *23*, 622-626.
- [20] Chun, Y. S.; Ko, Y. O.; Shin, H.; Lee, S.-g. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3414-3417.
- [21] Lee, J. H.; Choi, B. S.; Chang, J. H.; Lee, H. B.; Yoon, J.-Y.; Lee, J.; Shin, H. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 10261-10263.

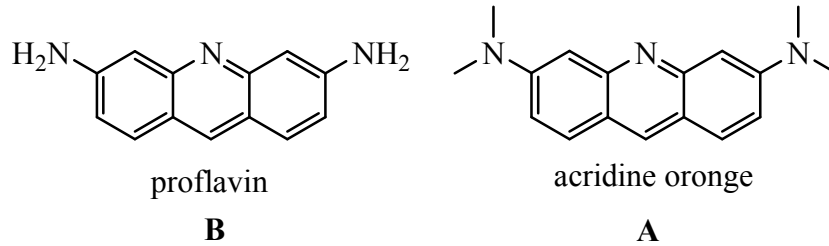
- [22] Kouadri, y.; Mémoire de Magister, Université KASDI Merbah - Ouargla .2010.
- [23] Cossy,J. ; Thellend, A. ; Syntheses, **1987**,753.
- [24]Ponde,D.E.;Deshapande,V.H.;Bulbule.V.J.;Sudaali.A,Gajare.A.S.;Orge.chem. **1998,63,1058**.
- [25] (a) Stefane,B. ; Polane, S. ; Synlett, **2004**,4.698 ,
(b) Stefane,B. ; Polane, S. ; **Tetrahedron**, **2007**,63.10902.
- [26] Wilson. C.O.; Gisvold. O, and Doevge. R.F; Editor, "Text book of organic medical and pharmaceutical chemistry", J.B. Lippincott Comp.,USA, **(1977)**.
- [27] Doamarrd.J.R.; Blez. E.J; (Jr.) and French, F.A., J. Medul. Chem., 12, 21 **(1969)**.
- [28] Meyers. F.H.; jawetz. E.; and Foldifen.A.; "Review of Medical Pharmacology", Longe Medical Publications, California, **(1970)**.
- [29] Aviado. D.M.; "Krantz and Carrs Pharmacologic principles of medical practice". The Williams and Wilkins Comp., Baltimore, **(1972)**.

الفصل الثالث:

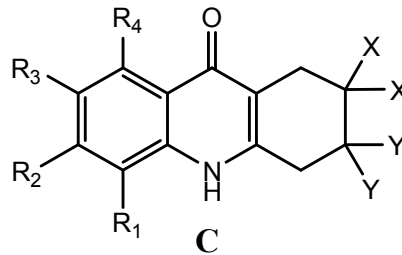
تحضير مشتقات رباعي هيدرو أكردين-9-أون

1.3 – مقدمة:

زاد في السنوات الأخيرة الإهتمام بتحضير مركبات حلقة غير المتجانسة ذات فعالية بيولوجية، من هذه المركبات نجد الحلقة الأزوتية مثل مركبات الأكردين التي اكتسبت أهمية في الكيمياء الصيدلانية الطبية بسبب تعدد إستخداماتها في تصنيع الأدوية، ذلك لأنه وجد لها دور أساسي في علاج مرض فقدان الذاكرة (الزهايمر) [1-2]. كما أن مركبات الأكردين لها القدرة على التداخل بين نيو كليوتيدات الحمض النووي دون حدوث تفاعل بين هذه المركبات والقواعد النيتروجينية في جزئ DNA وذلك بسبب وجود بنية مستوية متعددة الحلقات [3] ، فبعض مركبات التتراهيدروأكردين مثل الاكردين البرتقالي (A) والبروفلافين (B) لها القدرة على الإندساس داخل DNA وذلك بتشكيل روابط هيدروجينية نتيجة لوجود الأزواج الإلكترونية الحرة مما يؤدي إلى تشكل جسور ربط بين شريطي DNA وبالتالي إبتعاد الشريطين عن بعضهما، هذا ينتج عنه ارتخاء في حلزون DNA، إن إرتباط المركبات الأكردينية بالقواعد الأزوتية في حلزون DNA يسبب ازالة او اضافة بعض القواعد الازوتية مما يؤدي إلى حدوث عمليات عبور خاطئة تنتج عنها تكوين لوليين حلزونين غير متساويين في الحجم عند عملية التضاعف مما يؤدي إلى حدوث الطفرة الوراثية [4].



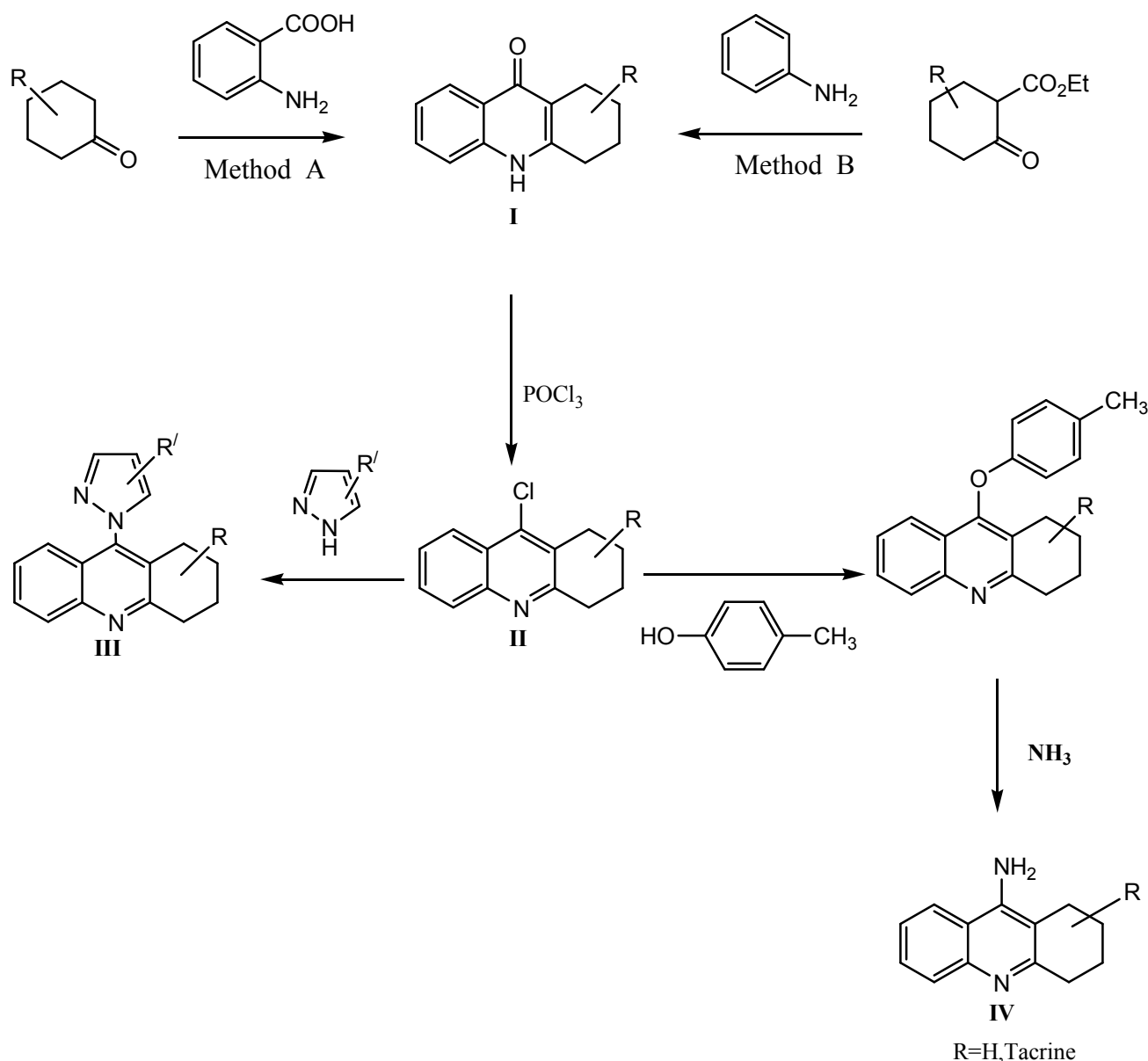
وقد تم دراسة مشتقات رباعي هيدرو أكردين على نطاق واسع، من بين هذه الدراسات نذكر منها على سبيل المثال: التحضير العضوي [5-6]، الخصائص البنيوية [7]، الخصائص الفيزيو كيميائية [8-9]، الفعالية البيولوجية [10-11]، وأستعملت مشتقات 1،2،3،4- رباعي هيدروأكردينون (C) كأدوية مضادة لمرض الملاريا [12-13]، ومضادات للإلتهاب [14-15] ومسكنات للألم [16].



R¹⁻⁴; Cl, Me, MeO

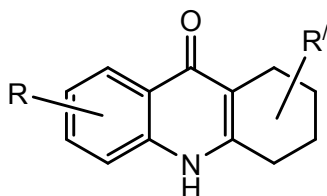
X or Y ; H, Me,

نوضح على الشكل رقم (28) بعض من مشتقات رباعي هيدرو أكردين التي تمت دراستها سابقا، حيث نجد أن رباعي هيدرو أكردينون (I) وصفت كمثبط لإفرازات المعدة الحامضية [17]، بينما 9- كلوروا رباعي هيدرو أكردينون (II) تستخدم كمواد وسيطة لتحضير مشتقات 9- (بيرازول-1- إيل) رباعي هيدرو أكردين (III) [18-19]، وكذلك كوسائط في تصنيع عائلة من التاكرين (IV) (Tacrine) التي وجد أن لها دور كبير في تقوية الذاكرة [20].



الشكل 28: يوضح طرق تحضير بعض مشتقات رباعي هيدرو أكردين التي تمت دراستها سابقا.

من بين مركبات رباعي هيدروأكريدين نجد مشتقات رباعي هيدروأكريدين-9-أون، حيث تحضيرها ودراسة فعاليتها الكيميائية تم التطرق إليها من طرف **[17] Rodriguez** و أثراه بشكل كبير **Elguero [21]**.



tetrahydroacridin-9-ones derivatives

2.3- طرق تحضير مشتقات رباعي هيدروأكريدين-9-أون:

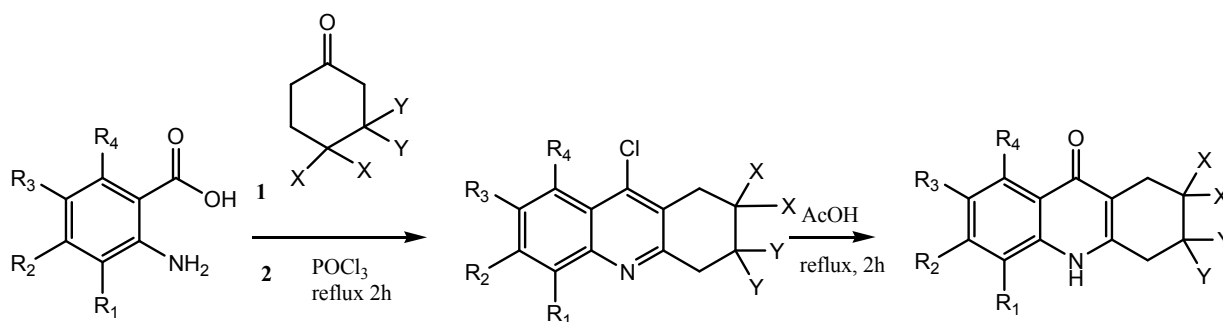
الطريقة A الموضحة في المخطط 01:

يمزج مشتق حلقي الهكسانون مع حمض-2-أمينو حلقي الهكسان كربوكسيليك ثم يعرض المزيج لتسخين تحت درجة حرارة (210-220°C) لمدة تتراوح ما بين 3 إلى 4 ساعات يتشكل راسب أسود يتم غسله بثنائي إيثيل إيثر حتي يصبح لونه أصفر رمادي ثم يجفف في الفرن [22].

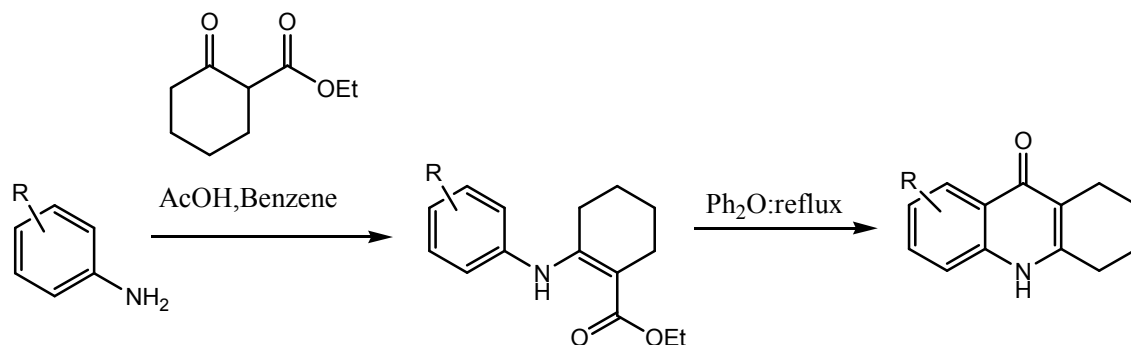
الطريقة B الموضحة في المخطط 01:

يوضع المزيج المكون من البتا سيتوأستر و الأنيلين في أنبوب إختبار داخل مجفف لمدة 8 أيام فتتشكل بلورات عندئذ يتم تسخين الخليط تحت درجة حرارة 260°C لمدة ساعتين، ثم يعالج الناتج بمزيج مكون من (50:50) إيثر و إيثر بترول ثم يرشح الخليط [23].

يمكننا سلك مبدأ الطريقة A في التحضير مع إضافة POCl₃ للمزيج المكون من مشتق حلقي الهكسانون مع حمض-2-أمينو حلقي الهكسان كربوكسيليك فننتج 9-كلوروا هيدرو أكريدين الذي معالجته بحمض الإيثانويك مع التسخين المرتد لمدة ساعتين ينتج مشتق رباعي هيدروأكريدين-9-أون. [13].

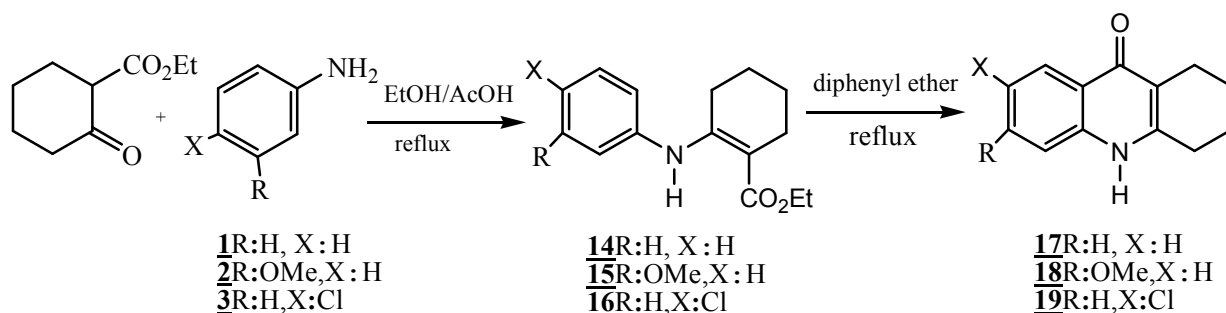


أما بنهج الطريقة الثانية نعالج مزيج البتا سيتوأستر و الأنيلين بالبنزن وحمض الخل مع التسخين المرتد تحت درجة حرارة 110°C بمدة 24 ساعة مما ينتج عنه البيتا أنامينو أستر هذا الأخير يضاف إليه ثنائي فينيل إيثر مع التسخين المرتد لمدة ساعتين يؤدي إلى تشكل مشتق رباعي هيدروأكريدين-9- أون [24].



3.3- تحضير مشتقات رباعي هيدروأكريدين-9- أون:

بعدما نتطرقنا في الفصل الثاني إلى تحضير البيتا أنامينو أستر سنتطرق في هذا الفصل تحضير مشتقات رباعي هيدرو أكريدين-9- أون إنطلاقاً من البيتا أنامينو أستر ثم ندرس فعاليتها الكيميائية من حيث الألكلة. فقد تتبعنا نهج الطريقة الثانية حيث نمزج في البداية الأريل أمين مع إيثل -2- أوكسو حلقي الهكسان كربوكسيلات في الإيثانول مع التسخين المرتد، في وجود قطرات من حمض الخل، الناتج نعالجه بثنائي فينيل إيثر بالتسخين المرتد لمدة ساعتين نتحصل على مشتق رباعي هيدروأكريدين-9- أون. (الشكل 29)



الشكل 29: يوضح طريقة تحضير مشتقات رباعي هيدرو أكريدين-9- أون.

3.3-1- التحليل الطيفي:

تم تحديد هوية البنية الكيميائية للمركبات التي تم تحضيرها بطرق التحليل الطيفي المتمثلة في الرنين النووي المغناطيسي (^1H RMN, ^{13}C RMN).

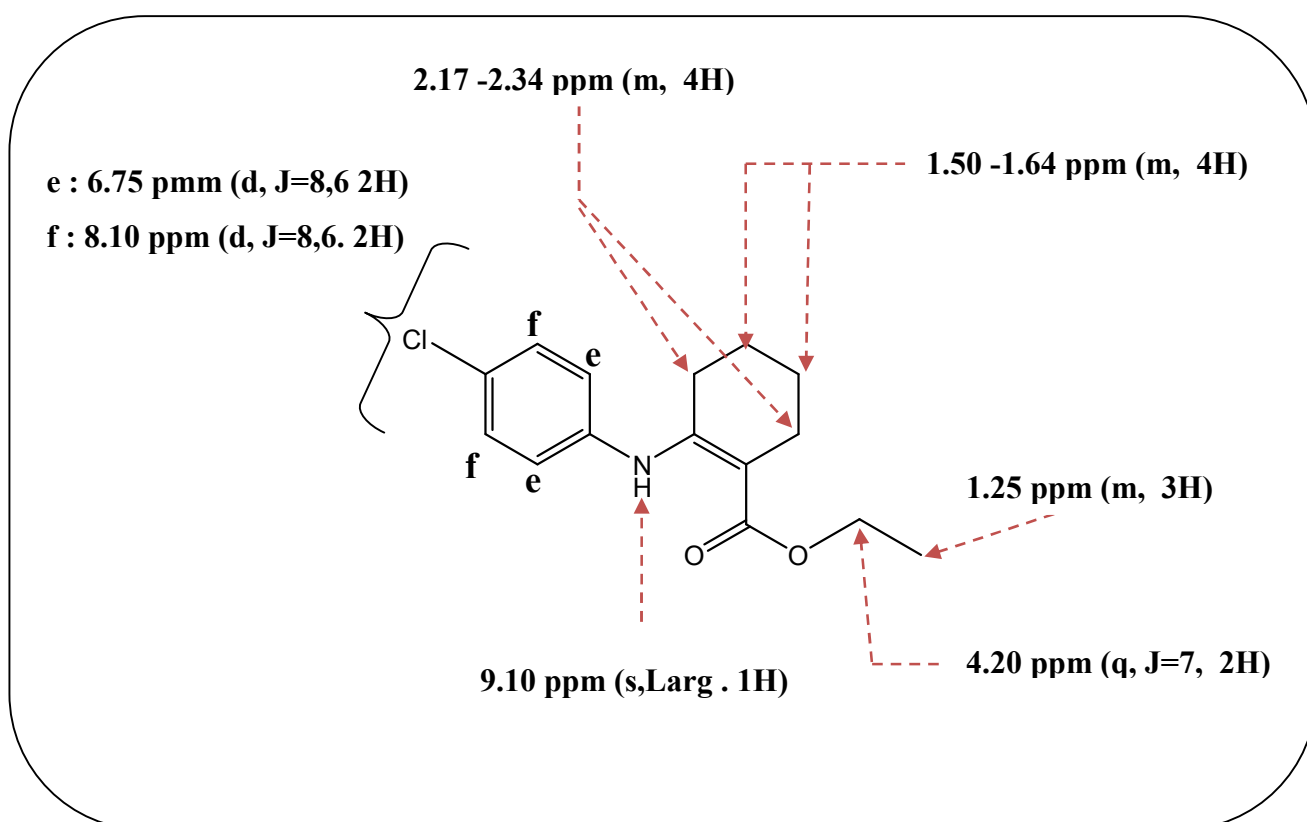
3.3-1-1- مشتقات البيتا انامينو أستر:

أ- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN:

جميع أطيف المركبات (14، 15، 16) تظهر بها:

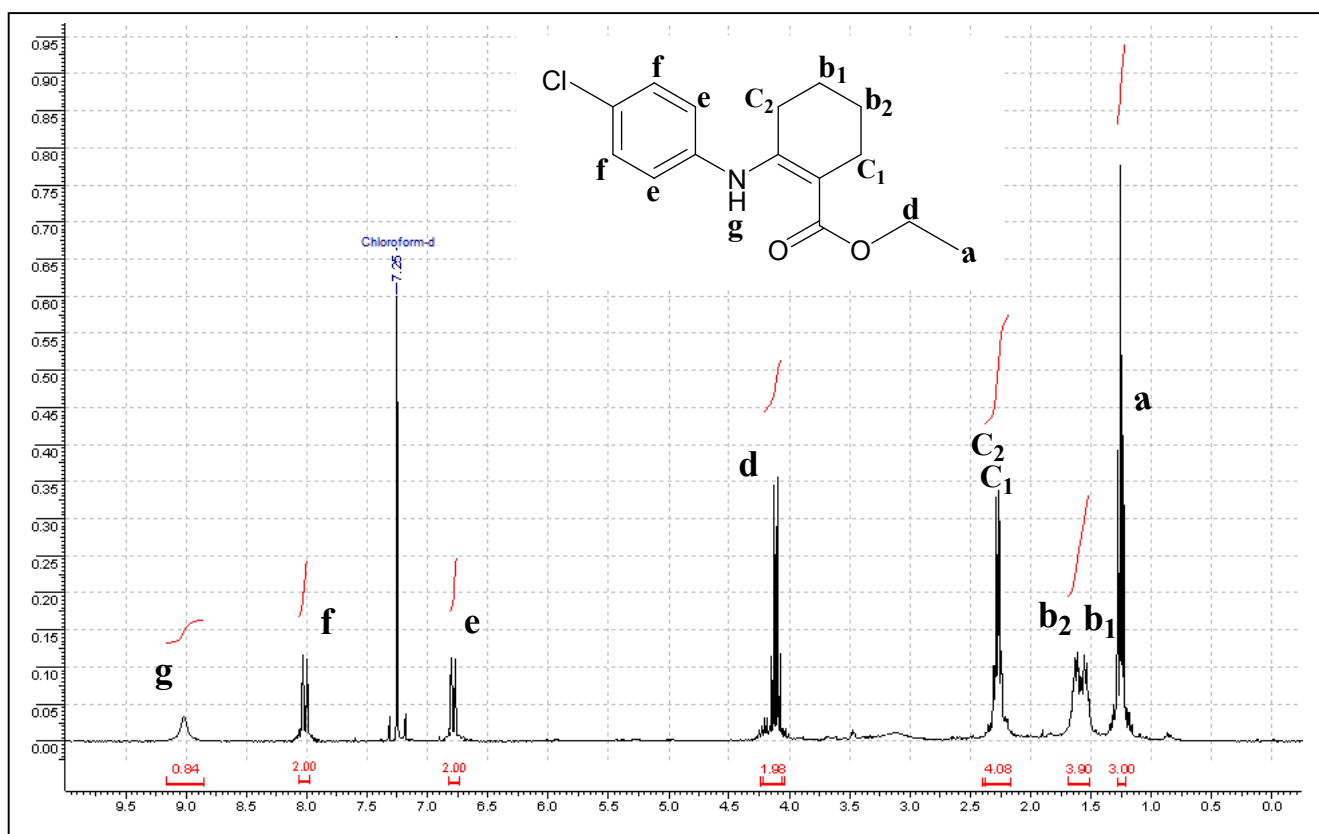
- إشارة إحادية (s) و عريضة خاصة ببرتون مجموعة الأمين في المجال [8.95 – 10.81] ppm.
- إشارة ثلاثية (t) في المجال [1.24 - 1.25] ppm بثابت تزاوج $J=7\text{Hz}$ و بتكامل 3 برتون خاصة ببروتونات الميثيل في المجموعة $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$.
- إشارة رباعية (q) في المجال [4.14 - 4.20] ppm بثابت تزاوج $J=7\text{Hz}$ و بتكامل 2 برتون خاصة ببروتونات الميثيلان في المجموعة $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$.

الشكل-30- يوضح الإنزياح الكيميائي لإشارات الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN الموافق للمركب 16.



الشكل 30: يوضح الإنزياح الكيميائي للبروتون ^1H RMN الخاص بالمركب 16

أما طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 16 نوضحه في الشكل 31



الشكل 31: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 16

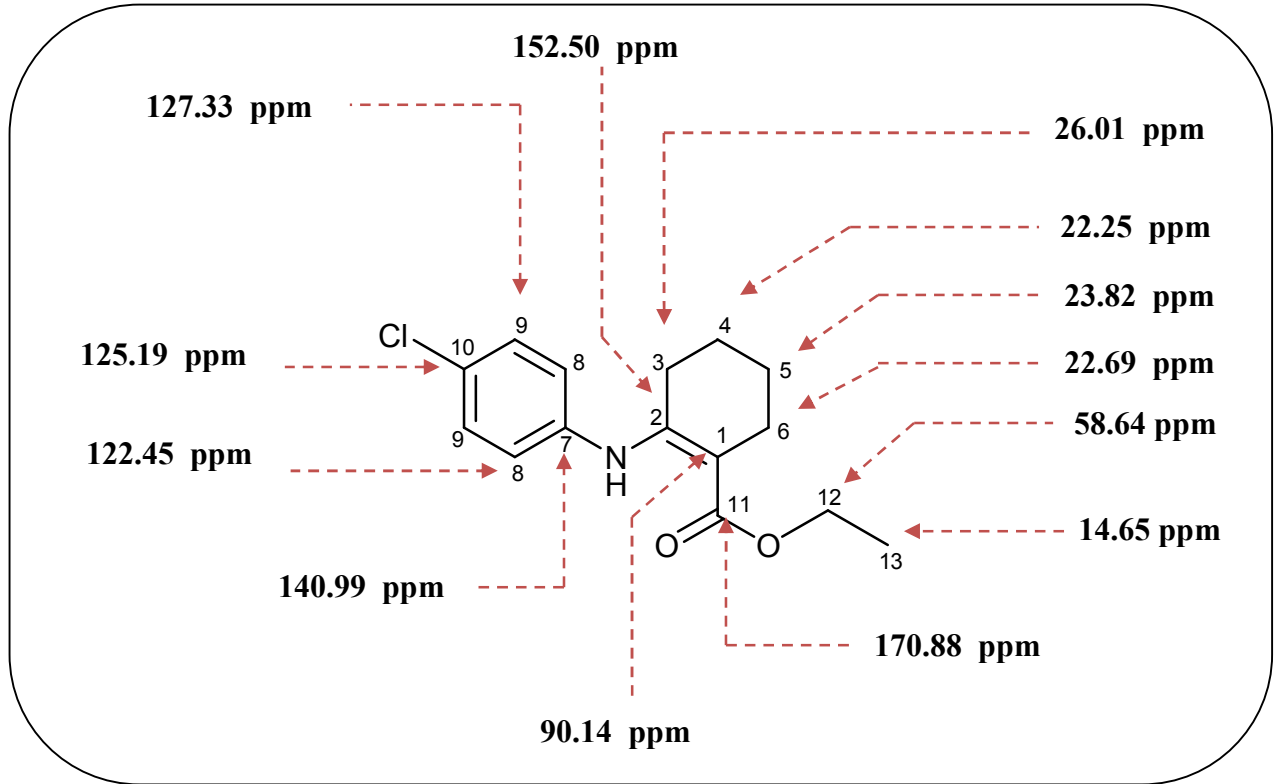
ب- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN :

أهم الملاحظات التي نشاهدها على أطيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN للمركبات (14، 15، 16) ما يلي:

◀ اختفاء الإشارة المميزة لمجموعة الكربونيل $C=O$ لسيتون ال- β سيتو أستر بالنسبة لجميع المركبات.

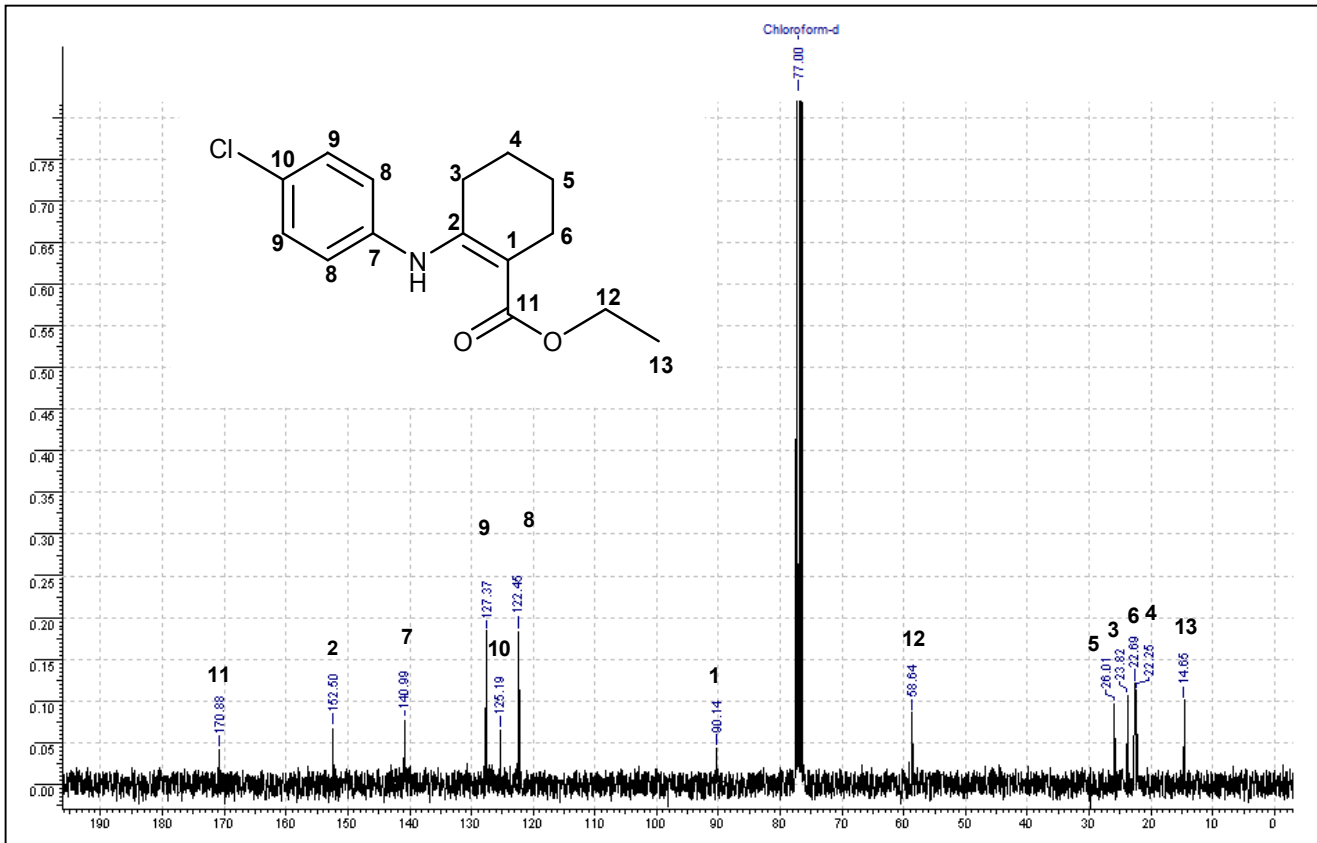
◀ ظهور إشارة مميزة للكربون α بالنسبة لوظيفة الأستر في المجال $[92.43 - 90.14]$ ppm. وتظهر كذلك إشارة في المجال $[156.51 - 151.95]$ ppm مميزة للكربون β بالنسبة لوظيفة الأستر هذه الإشارات تختفي في طيف $DEPT-^{13}C$.

مثال على ذلك نأخذ الإزاحات الكيميائية الخاصة بطيف الرنين النووي المغناطيسي ^{13}C RMN الخاص بالمركب 16.



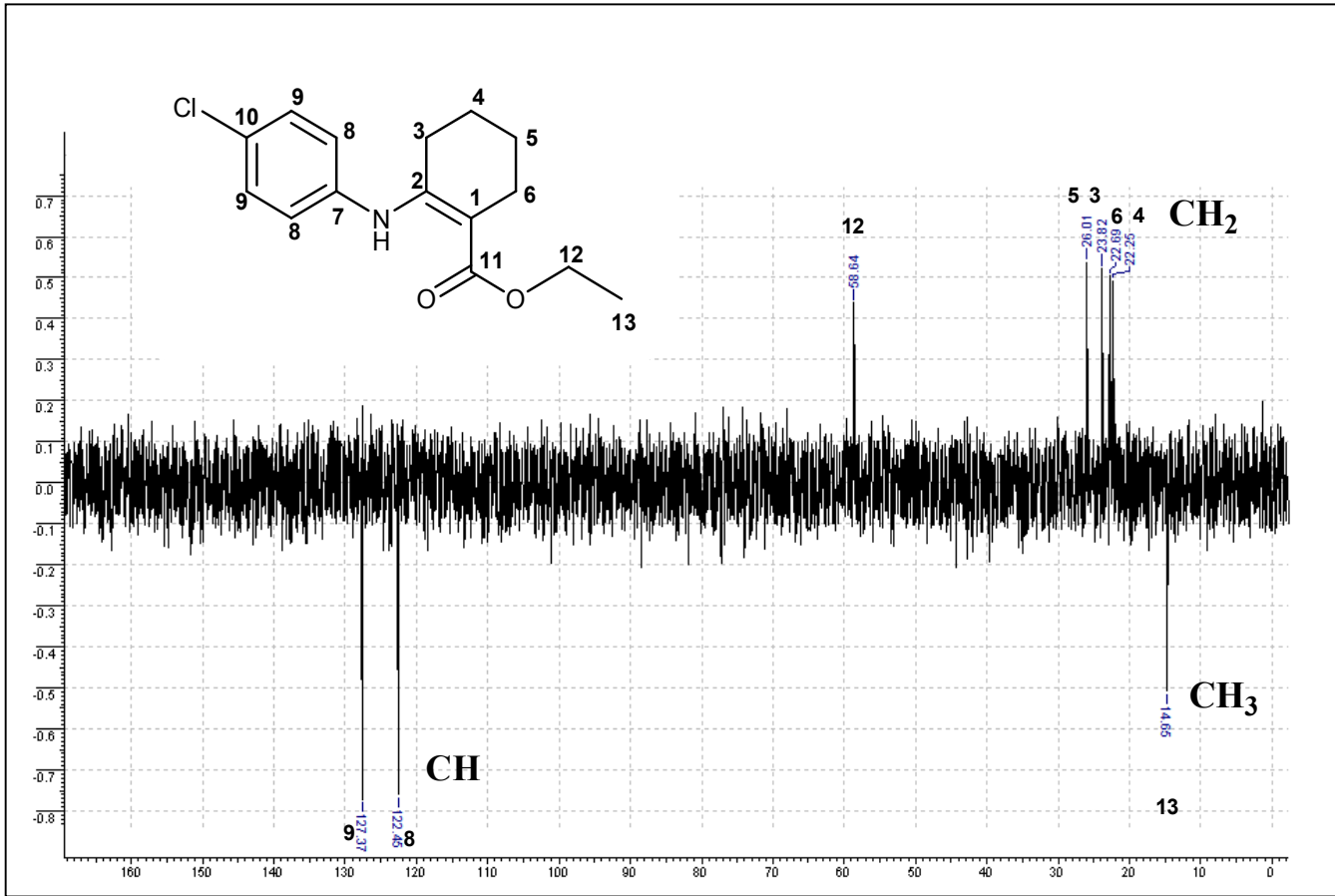
الشكل 32: يوضح الإنزياح الكيميائي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 16

طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الموافق للمركب 16.



الشكل 33: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 16

نلاحظ إختفاء إشارات ذرات الكربون ($C_{11}, C_{10}, C_7, C_2, C_1$) في طيف $DEPT-C^{13}$ الموضح في الشكل 34:



الشكل 34: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي الرنين للكربون $DEPT-C^{13}$ بالمركب 16

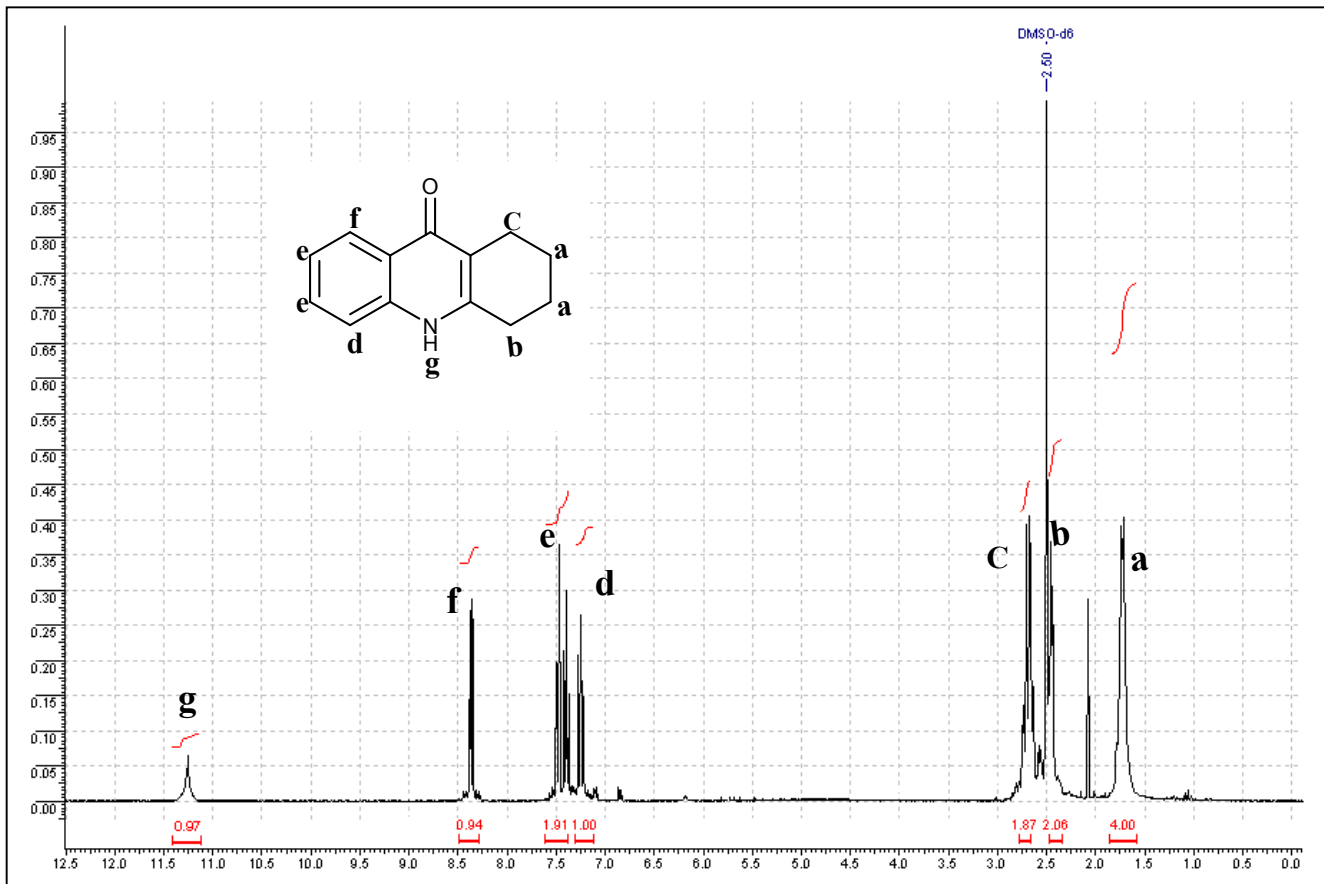
3.3- 1- 2- مشتقات رباعي هيدرو أكردين-9- أون:

أ- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN:

أهم ما يميز أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون الخاصة بمشتقات رباعي هيدرو أكردين-9- أون (17، 18، 19) ما يلي:

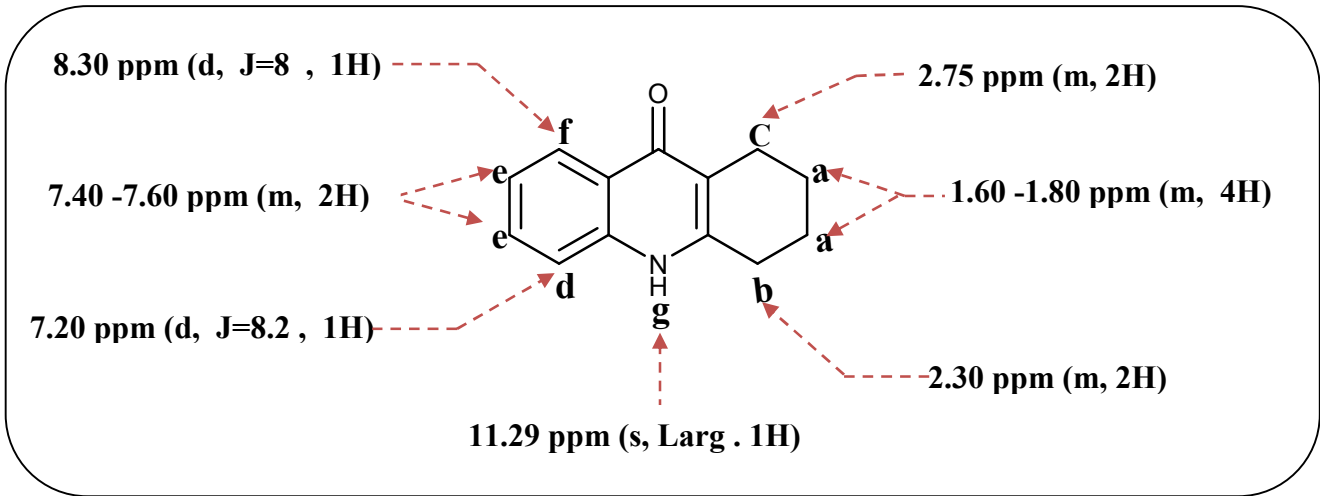
- إختفاء الإشارتين الرباعية و الثلاثية المميزتين لمجموعة الإيثيل في المجموعة $\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.
- إشارة إحادية (s) و عريضة خاصة ببروتون مجموعة الأمين في المجال $[11.50 - 11.29]$ ppm.
- إشارات بشكل متعددة (m) و ثلاثية (t) في المجال $[2.75 - 1.60]$ ppm خاصة ببروتونات $-\text{CH}_2-$ المتعلقة بالحلقة السداسية وذلك حسب موضعها في الحلقة.
- الإشارات الخاصة ببروتونات الحلقة الأروماتية تظهر في المجال $[8.30 - 7.10]$ ppm بأشكال مختلفة حسب الإستبدال على الحلقة الأروماتية.

مثال على ذلك طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN الخاص بالمركب 17



الشكل 35: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN الخاص بالمركب 17

ندون في الشكل التالي مختلف الإزاحات الكيميائية الخاصة بطيف الرنين النووي المغناطيسي ^1H RMN الخاص بالمركب 17.



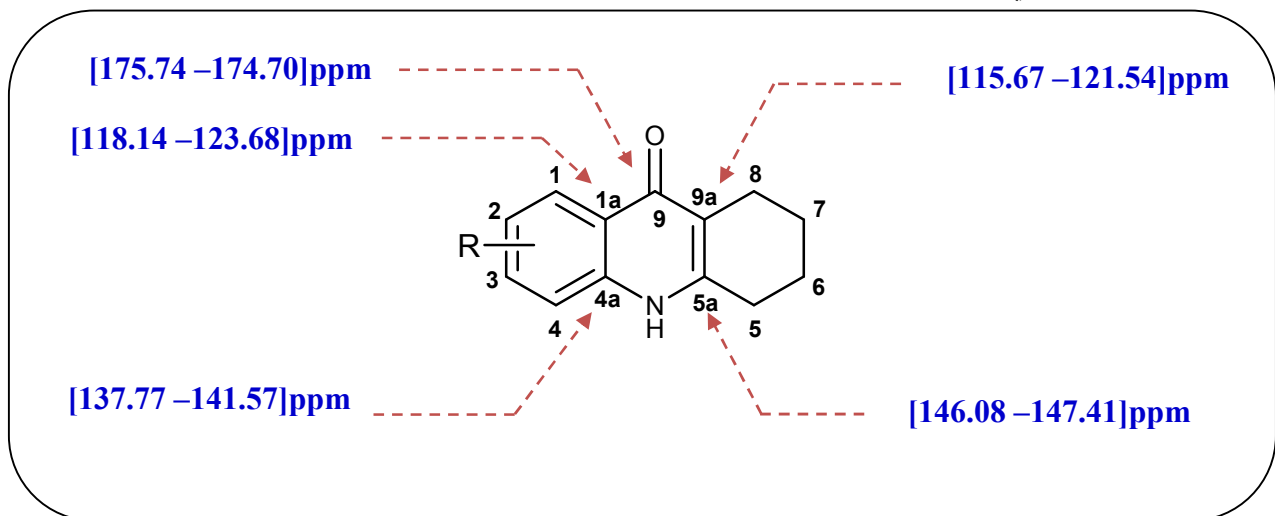
الشكل 36: يوضح الأنزياح الكيميائي للبروتون ^1H RMN الخاص بالمركب 17

ب- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN :

تمتاز أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاصة بالمرکبات (4، 5، 6) ما يلي:

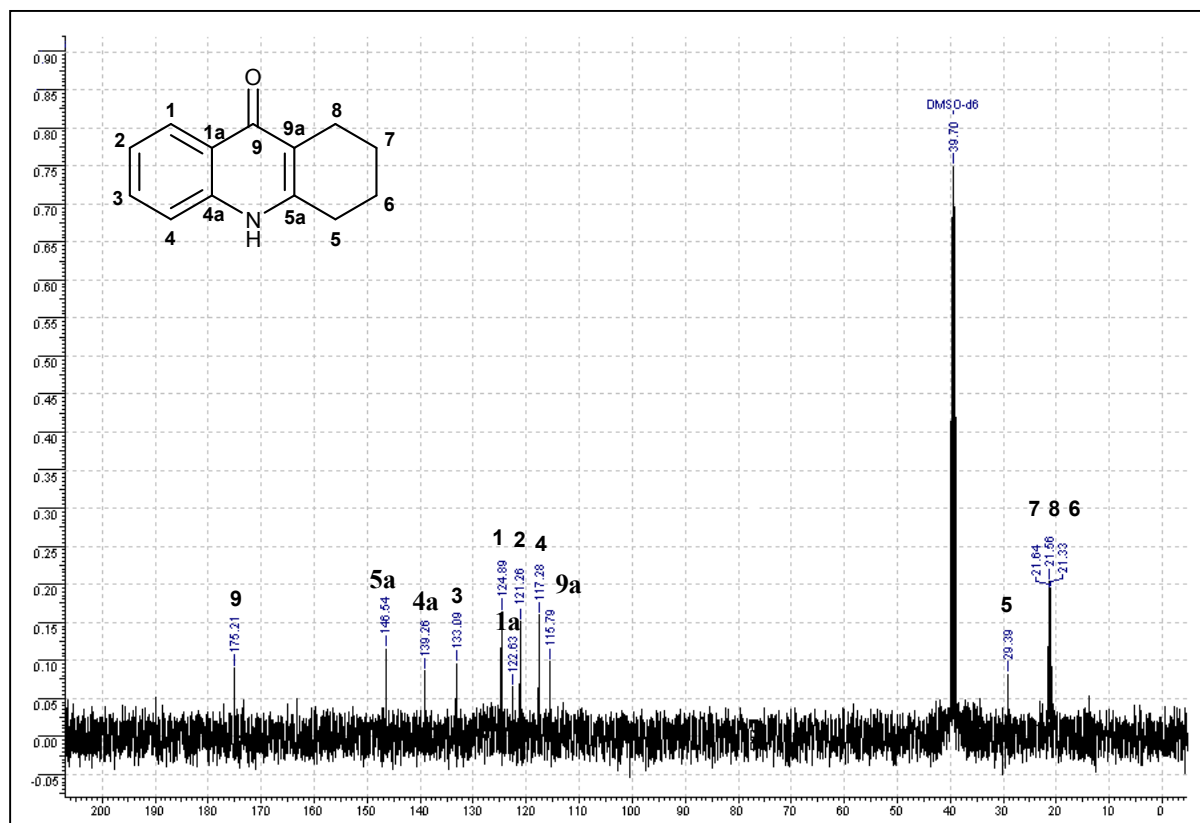
- ◀ اختفاء الإشارات المميزة لذرات الكربون في المجموعة $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
 - ◀ ظهور إشارة خاصة بمجموعة الكربونيل $\text{C}=\text{O}$ في المجال [175.74 – 174.70]ppm
 - ◀ ظهور إشارة مميزة للكربون α بالنسبة لمجموعة الكربونيل في المجال [121.54 – 115.67]ppm.
- و تظهر كذلك إشارة في المجال [147.41 – 146.08]ppm مميزة للكربون β بالنسبة لمجموعة الكربونيل.

في الشكل التالي نوضح أهم الإزاحات الكيميائية الخاصة بطيف الرنين النووي المغناطيسي ^{13}C RMN الخاصة بمشتقات رباعي هيدرو أكريدين-9- أون.



الشكل 37: يوضح الأنزياح الكيميائي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمشتقات رباعي هيدرو أكريدين-9- أون.

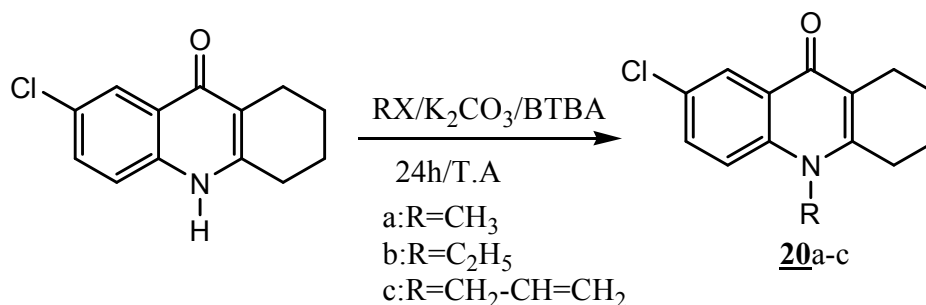
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الموافق للمركب 06.



الشكل 38: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 17

4.3 - دراسة فعالية المركب 19 مع هاليدات الألكيل:

في هذه المرحلة نعمل على ألكلة ذرة الأزوت (N-alkylation) الخاصة بمشتق تتراهيدروأكردين-9-أون المحضر سابقا ولذلك إختارنا المركب (19) 2-كلوروا -5,6,7,8- تتراهيدروأكردين -9-(10)- أون مع مجموعة من هاليدات الألكيل في وجود كربونات البوتاسيوم مع التيتراهيدروفيوران اللامائي وبروموا رباعي بيوتيل ألمنيوم (BTBA).



الشكل 39: يوضح ألكلة 2-كلوروا -5,6,7,8- تتراهيدروأكردين -9-(10)- أون. (N-alkylation)

بغض النظر عن هاليد الألكيل المستخدم تم الحصول على نتائج ألكلة بعد 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة بمردود جيد يتراوح من 64% إلى 86%.
تحديد بنية وهوية المركبات المحضرة تم باستخدام طرق التحليل الطيفي المتمثلة في الرنين النووي المغناطيسي (¹H, RMN, ¹³C).

حيث على طيف ¹H RMN الخاص بالمركبات (20a-c) نلاحظ إختفاء الإشارة الأحادية (s) والعريضة الخاصة ببرتون مجموعة الأمين N-H ، وكذلك نلاحظ ظهور إشارات مميزة لمجموعات الميثيل التي كانت مرتبطة بهاليد الألكيل. جميع الإنزياحات الكيميائية ندرجها في الجدول (03)

الجدول رقم 03: يوضح مختلف الإزاحات الكيميائية للبروتون ¹H RMN الخاص بالمركبات (20a-c)

	CH ₂ (Cycliques)	CH ₃	CH ₃	CH ₂ N	CH Vinylique	CH ₂ Vinylique	CH _{arom}
20a	1,65-1,85 (m, 4H) 2,60-3,00 (m, 4H)	3,26 (s,3H)	—	—	—	—	7,6(d, J =8.9 Hz, 1H); 7,8 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H); 8.3 (d, J = 2.0 Hz, 1H);
20b	1,70-2,00 (m, 4H) 2,70-3,10 (m, 4H)	—	1,51 (t, 3H)	3,25 (q, 2H) J =7,0 Hz	—	—	7,5(d, J =8.9 Hz, 1H); 7,7 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H); 8.2 (d, J = 2.0 Hz, 1H);
20c	1,70-2,00 (m, 4H) 2,65-2,90 (m, 4H)	—	—	3,76 (m,2H)	5,80-6,00 (m, 1H)	5,0-5,30 (m, 2H)	7,50-8,20 (m,3H)

أما على طيف ^{13}C RMN الخاص بالمركبات (20a-c) نلاحظ ظهور إشارات مميزة لكاربون N-C و ذلك في المجال [49.93 – 44.05] ppm.

جميع الإنزياحات الكيميائية الخاصة بالكربون 13 ندرجها في الجدول (04).

الجدول رقم 04: يوضح مختلف الإزاحات الكيميائية للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركبات (20a-c)

	CH ₂ (Cycliques)	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -N	CH Vinylique	CH ₂ Vinylique	CH _{arom}	C _q
20a	21,72; 21,81; 21,99; 29,48	44,05	—	—	—	—	117,16; 131,89; 126, 48	121, 69 ;123,96 125,69;138,96 145,77 ;175,77
20b	21,01; 21,43; 21,56; 29,37	—	18,21	48, 84	—	—	118,29; 132,91; 126,94	121, 84 ;123,29 125,91;138,29 146, 08 ;174,41
20c	21,14; 21,42; 21,69; 29,30	—	—	49,93	136,46	119,93	117,20; 131,66; 126, 95	121, 92 ;123,46 125,66; 138,46 146,14 ;175,31

5.3- الخاتمة:

تمكنا في هذا الفصل من تحضير مشتقات رباعي هيدرو أكردين -9- (10)- أون، وذلك عن طريق تحضير مركبات β - أنامينو أستتر في المرحلة الأولى إنطلاقاً من β - سيتو أستتر سداسي الحلقة مع الأريل أمين، ثم في المرحلة الثانية نخضع البيتا انامينو أستتر المتشكل للتسخين المرتد في ثنائي فنيل إيثر. إن النتائج المتحصل عليها تشجع على تحضير مشتقات التتراهيدرو أكردين -9- (10)- أون وذلك لإحتوائها على مواقع نكليوفيلية و إلكتروفيلية مما يجعلها تكتسب فعالية كيميائية تمكنها من إحداث عدة تفاعلات تساهم في تشكيل مركبات حلقية غير متجانسة، قد يكون لها نشاط حيوي على جسم الإنسان وغيره من الكائنات الحية.

إن الخاصة النكليوفيلية لهذه المشتقات سمحت لنا من إحداث تفاعل الأكللة لذرة الأزوت (N-alkylation) مما نتج عن ذلك مشتقات رباعي هيدرو أكردين -9- (10)- أون ذات ذرة الأزوت المستبدلة بطريقة بسيطة و بمردود جيد.

6.3- العمل التجريبي:**6.3-1- تحضير الـ β - أنامينوا أستر:**

في دورق كروي ثلاثي عنق سعته 100mL مرتبط بمكثف ومزود بمخلاط مغناطيسي نضع (1éq) من الـ β - سيتو استر ونضيف له 10mL من الإيثانول مع بضع قطرات من حمض الخل، نرج الخليط بالمخلاط المغناطيسي بعد ذلك نضيف الأمين الأولي (1éq)، نعرض المزيج للتسخين المرتد ونتتبع التفاعل بطريقة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (CCM)، الناتج النهائي نبخر منه الإيثانول بواسطة جهاز التبخير "Rotavapor" فنحصل على الـ β - أنامينوا أستر.

المركب (14): إيثيل 2-(فنيل أمينوا) حلقي هكس-1- إن كربوكسيلات**Ethyl 2-(phenylamino) cyclohex-1-enecarboxylate**

Rdt : 85%; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm : 1.25 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃) ; 1.69 (d, J=6.61, 4H); 2.27-2.44 (dt, J=5.86 Hz, 22.66 Hz, 4H); 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H,-CH₂) ; 7.10-7.20 (m, 3H,H_{arom}) ; 7.30-7.40 (m, 2H,H_{arom}) 10.81 (s,1H, NH) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm : 14,62(CH₃) ; 21,93(-CH₂-); 22,24 (-CH₂-); 23,75 (-CH₂-); 27,65(-CH₂-) ; 58,90(-CH₂-); 92,43(C) ; 124,20(C_{arom}) ; 129,22(C_{arom}) 139,37(C); 156,51(C_{arom}); 170,00(C=O).

المركب (15): إيثيل 2-(3-ميثوكسي فنيل أمينوا) حلقي هكس-1- إن كربوكسيلات**Ethyl 2-(3-methoxyphenylamino) cyclohex-1-enecarboxylate**

Rdt : 86%; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm : 1.24 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃) ; 1.40-1.70 (m, 4H) ; 2.05-2.40 (m, 4H); 4.10 (q, J = 7 Hz, 2H,-CH₂) ; 6.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H,H_{arom}) ; 6.80-7.15 (m, 3H,H_{arom}) ; 8.95 (s,1H, NH) ; RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm : 14,30(CH₃) ; 21,61(-CH₂-); 21,92 (-CH₂-); 23,43 (-CH₂-); 27,33(-CH₂-); 56,38(-CH₂-); 58,58(-CH₂-); 92,11 (C) ; 118,88(C_{arom}) ; 123,88(C_{arom}) ; 128,90(C_{arom}); 133,05(C_{arom}); 136,95(C); 139,05(C_{arom}); 156,50(C_{arom}); 169,68(C=O).

المركب (16): ميثيل 2-(2,2-ثنائي ميثوكسي إيثيل أمينوا) حلقي هكس-1- إن كربوكسيلات**Ethyl 2-(3-chlorophenylamino)cyclohex-1-enecarboxylate**

Rdt : 88%; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm : 1.25 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃) ; 1.46-1.64 (m, 4H) ; 2.17-2.34 (m, 4H); 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H,-CH₂) ; 6.75 (d, J = 2.2 Hz, 2H,H_{arom}) ; 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 2H,H_{arom}) ; 9.10 (s,1H, NH) ; RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm : 14,65(CH₃) ; 22,25(-CH₂-); 22,69 (-CH₂-); 23,82 (-CH₂-); 26,01(-CH₂-) ; 58,64(-CH₂-); 90,14 (C) ; 122,45(C_{arom}) ; 127,37(C_{arom}) ; 135,49(C) ; 140,99(C_{arom}); 152,50(C_{arom}); 170,88(C=O).

6.3-2- تحضير مشتقات رباعي هيدرو أكردين-9-أون:

في دورق كروي ثلاثي عنق سعته 100mL مرتبط بمكثف ومزود بمخلائ مغناطيسي نضع 10mL من ثنائي فينيل إيثر نرج الخليط بالمخلائ المغناطيسي بعد ذلك نضيف البيتا أنامينوأستر (14 أو 15 ، 16) ثم نعرض المزيج للتسخين المراد لمدة ساعتين ونتتبع التفاعل بطريقة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (CCM)، الناتج النهائي نعالجه بإيثر و إيثر بيتترول يتشكل راسب نقوم بترشيحه.

المركب (17): 6,7,8,5- رباعي هيدرو أكردين -9- (10)-أون.

5,6,7,8-tetrahydroacridin-9(10H)-one

Rdt : 60% ; P.F. 240 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,60-1,80 (m,4H); 2,30 (t, J = 5.4, 2H); 2,75 (t, J = 5.8, 2H); 7,20 (t, J = 7,5, 1H); 7.40-7.60 (m, 2H); 8,3 (d, J = 8.0, 1H); 11,29 (s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 21,33 (-CH₂-); 21,56 (-CH₂-); 21,64 (-CH₂-); 29,39 (-CH₂-); 115,79 (C_q); 117,28 (C_{arom}); 121,26 (C_{arom}); 122,63 (C_{q, arom}); 124,89 (C_{arom}); 133,09 (C_{arom}); 139,26 (C_{q, arom}); 146,54 (C_q); 175,21 (C=O).

المركب (18): 6,7,8,5- رباعي هيدرو -3- ميتوكسي أكردين -9- (10)-أون.

5,6,7,8-tetrahydro-3-methoxyacridin-9(10H)-one

Rdt : 65% ; P.F. 255 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,65-1,80 (m,4H); 2,41 (t, J = 5.4, 2H); 2,65 (d, J = 5.8, 2H); 3.75 (s, 3H); 7,10 (d, J = 10, 2H); 8 (d, J = 8.7, 1H); 11,38 (s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ ppm : 22,13 (-CH₂-); 22,25 (-CH₂-); 22,55 (-CH₂-); 27,29 (-CH₂-); 55,97 (-CH₃); 98,68 (C_{arom}); 113,14 (C_{arom}); 115,67 (C_q); 118,14 (C_{q, arom}); 127,25 (C_{arom}); 141,57 (C_{q, arom}); 147,41 (C_q); 162,10 (C_{q, arom}); 175,74 (C=O).

المركب (19): 2- كلوروا -8,6,7,5- رباعي هيدرو أكردين -9- (10)-أون.

2-chloro-5,6,7,8-tetrahydroacridin-9(10H)-one

Rdt : 67% ; P.F. 258 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,73-1,85 (m,4H); 2,43 (t, J = 5.9, 2H); 2,71 (t, J = 5.8, 2H); 7,50 (d, J = 8.8, 1H); 7,60 (dd, J = 2, 1H); 7,97 (d, J = 2, 1H); 11,50 (s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 21,37 (-CH₂-); 21,63 (-CH₂-); 21,71 (-CH₂-); 27,10 (-CH₂-); 116,01 (C_q); 119,83 (C_{arom}); 123,68 (C_{q, arom}); 124.07(C_{q, arom}); 126.51(C_{arom}); 131,04 (C_{arom}); 137,77 (C_{q, arom}); 147,32 (C_q); 174,70 (C=O).

المراجع

- [1]. Salvatore, R.; Yoon, C.; Jung, K. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7785.
- [2]. Frideling, A.; Faure, R.; Kenz, A.; Alkorta, I.; Galy, J.; and Elguero, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 37.
- [3]. Demeunynck, M.; *Expert Opin. Ther. Patents* **2004**, *14*, 55-70.
- [4]. Wilbee, S.; Arnab, M. *Phys. Chem. B*, **2012**, *116* (40), pp 12208–12212.
- [5]. Bouffier, L.; Demeunynck, M.; Milet, A.; Dumy, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8144-8147.
- [6]. Chiron, J.; Galy, J. P. *Synthesis* **2004**, 313-327.
- [7]. Flock, S.; Bailly, F.; Bailly, C.; Waring, M. J.; Henichart, J. P.; Colson, P.; Houssier, C. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1994**, *11*, 881-886.
- [8]. Chen, H. *Huaxue Yanjiu Yu Yingyong* **2000**, *12*, 164-168.
- [9]. Sivan, S.; Tuchman, S.; Lotan, N. *Biosystems* **2003**, *70*, 21-33.
- [10]. Gooch, B. D.; Beal, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10603-10610.
- [11]. Stefanska, B.; Bontemps-Gracz, M. M.; Antonini, I.; Martelli, S.; Arciemiuk, M.; Piwkowska, A.; Rogacka, D.; Borowski, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1969-1975.
- [12]. Abdel-Halim, A. M.; Tawfik, A. M.; Ibrahim, S. S.; El-Kazak, A. M. *Indian J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *3*, 165-170.
- [13] Morgentin, R.; G. Pasquet, et al." *Tetrahedron*, **2008**, *64*(12): 2772-2782.
- [14] Chen, Y. L.; Lu, C. M.; Chen, I. L.; Tsao, L. T.; Wang, J. P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4689-4694.
- [15]. Chen, Y. L.; Chen, I. L.; Lu, C. M.; Treng, C. C.; Tsao, L. T.; Wang, J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3921-3927.
- [16]. Skotnicki, J. S.; Gilman, S. C.; US 851536; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 118672.
- [17]. Cañas-Rodríguez, A.; Cañas R.; Mateo-Bernardo, A.; *An. Quím. Ser. C* **1987**, *83*, 24–27.
- [18] Plater.; M.J. I. Greig, M.H. Helfrich, S.H. Ralston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, *1*, 2553.
- [19] Cristea, I.; Popovici, M.; Mendel M.T.; I. Silaghi-Dumitrescu, E. Kozma, *Heterocycl. Comm.* **1999**, *5*, 543, 548.
- [20] Shutske, G.M.; Helsey, G.C.; K.J. Kapples, *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 83218 U.S. US 5391553 A (21 Feb 1995).
- [21] Frideling, A.; Faure, R.; Galy, J.-P.; Kenz, A.; Alkorta, I.; and Elguero, J., *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 37.
- [22] Tiedke, H. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 621, 626.
- [23] Sen, H.K.; Basu, U.P. *J. Indian Chem. Soc.* **1929**, *6*, 309, 318.
- [24] Biagini, G. A.; N. Fisher, et al." *Mol. Pharmacol.*, **2008**, *73*(5): 1347-1355.

الفصل الرابع:

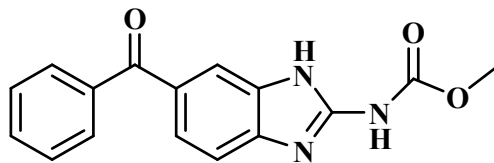
تحضير مشتقات البريميدينون

1.4 - مقدمة:

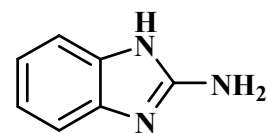
بعض مشتقات البيريميدين تستخدم بشكل كبير في مجال الصيدلة، مما أدى إلى لفت إنتباه الكيميائيين لدراسة و تحضير هذا النوع من المركبات التي تعتبر هامة جدا لإحتوائها على ذرة الأزوت N غير المتجانسة التي تعتبر لبنة أساسية في جميع المركبات ذات الفعالية الطبية [1]. والأهمية الكبيرة لهذه المشتقات تكمن في إمتلاكها فعالية بيولوجية، ومع ذلك نجد عدد قليل من التطبيقات بالنسبة لمركبات الإيميدازوا- بريميدينون [2-3].

في هذا المحور نهتم بتحضير مشتقات حلقيه متعددة غير المتجانسة تحتوي هيكل الإيميدازوا- بريميدينون وذلك عن طريق تكثيف β - سيتو استر مع مشتق 2- أمينو بنزيميدازول التي لها فعالية كيميائية محددة للغاية، وقد استخدمت على نطاق واسع في تفاعلات الإضافة الحلقيه التي تشهد تطورا سريعا جدا نظرا لفائدتها الاصطناعية، وذلك لتموضع ذرات الأزوت في مواقع مختلفة داخل هيكل المشتق 2- أمينو بنزيميدازول مما يمكن من تحضير مشتقات حلقيه متعددة غير المتجانسة [4].

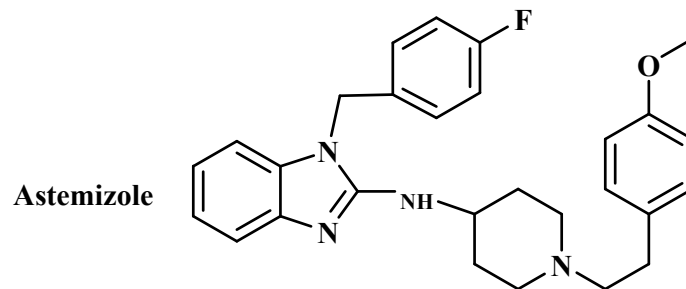
وعلاوة على ذلك 2- أمينو بنزيميدازول لها إستعمال واسع في تحضير المركبات الطبية مثل مسكنات الألم، والمعقمات ومضادات الفيروسات وبعض مثبطات مرض السكري [5-6]، وبالتالي ، يتم تسجيل العديد من الأدوية المحضرة إنطلاقا من 2- أمينو بنزيميدازول في جميع أنحاء العالم وكمثال على ذلك نجد ميبيندازول (mebendazole) يمثل مجموعة كبيرة من الأدوية المضادة للطفيليات بأنواعها المسببة لإنتانات الأمعاء، وكذلك استيميزول (astemizole) يمثل مضادات الهيستامين و يستخدم لعلاج حمى الكلا وكذلك الحساسية الالتهابية للملحمة (غشاء جفن العين) والحساسية الطفحية في الجلد.



Mebendazole



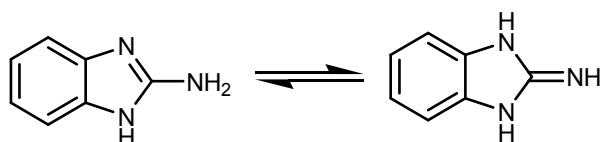
2-aminobenzimidazoles



Astemizole

2.4- عموميات حول الفعالية الكيميائية لـ 2- أمينو بنزيميدازول:

المركب 2- أمينو بنزيميدازول تكمن فعاليته الكيميائية في إمتلاكه مواقع نكليوفيلية، فهو بذلك يتواجد على شكلين توتومريين (شكل أمين A) و (الشكل إيمينو B) كما هو موضح في الشكل الموالي. وقد تبين أن النموذج أمين (A) هو السائد إلى حد كبير [7].

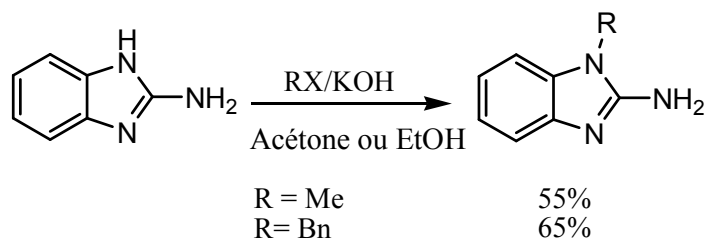


A:form amino

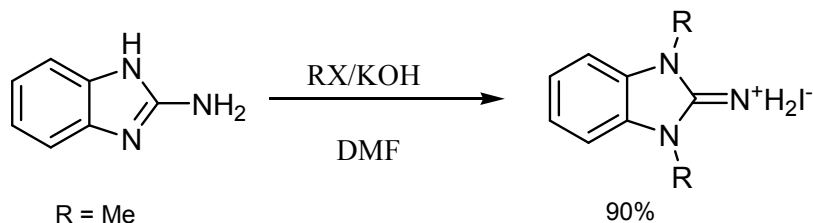
B:form imino

(الصيغ التوتومرية لـ 2- أمينو بنزيميدازول).

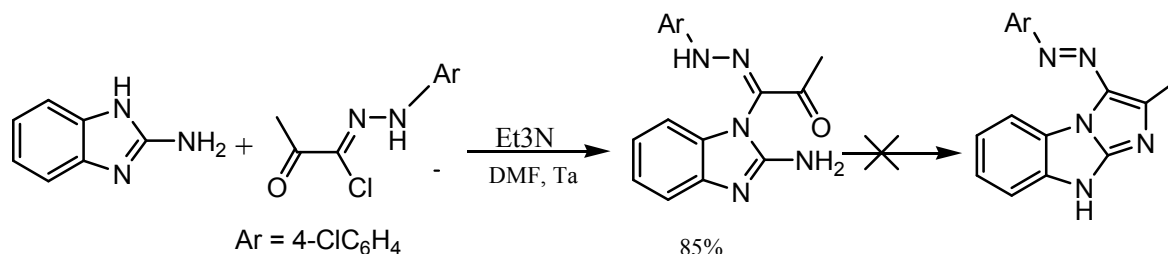
تفاعل ألكلة 2- أمينو بنزيميدازول يحدث في الإيثانول أو الأسيتون مع وجود هيدروكسيد البوتاسيوم كوسيط مناسب لعملية الألكلة التي تحدث بصفة حصرية على الأزوت الحلقي [8]، هذه الألكلة إنتقائية ويعزى ذلك إلى استقرار شكل العطرية الذي لا يتطلب مشاركة الزوج الإلكتروني للنيتروجين الحلقي إلى تشكيل نظام الأروماتية [9].



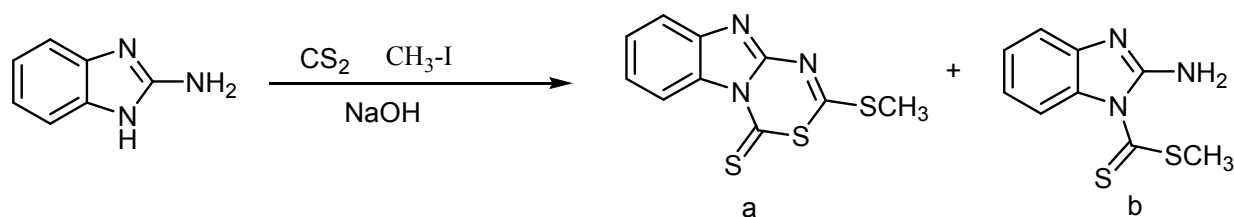
ومن أجل ألكلة ذرتي الأزوت الحلقية نستخدم 2 مول من هاليد الأكيل في N,N - ثنائي مثيل فورماميد DMF مع وجود هيدروكسيد البوتاسيوم [10].



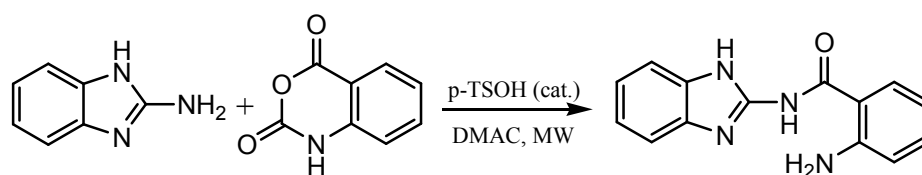
في نفس السياق تفاعل 2- أمينو بنزيميدازول وهاليدات الهيدرازون في DMF مع وجود وسط قاعدي مثل ثلاثي إيثيل أمين (Et₃N) في درجة حرارة الغرفة ، يؤدي إلى ألكلة ذرة الأزوت الحلقية دون تشكل المشتق إيميدازو- بنزيميدازول [11].



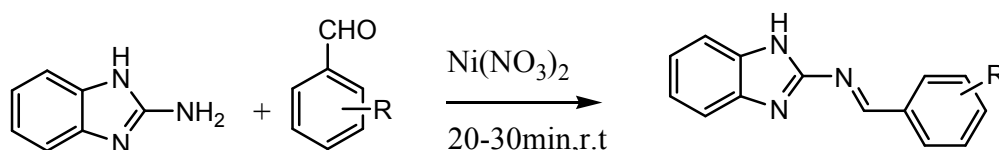
أما إذا عالجنا 2- أمينو بنزيميدازول بـ ثنائي كبريتيد الكربون CS₂ و يود الميثيل CH₃-I في وسط قاعدي يؤدي إلى تشكل ميثيل-2- أمينوا-1-H بنزوا [d] إيميدازول-1- كربوديثيوات (a). و 2- ميثيل ثيو-4- H [5,3,1] ثياديازينو [a,4,3] بنزيميدازول -4- ثيون (b). [12].



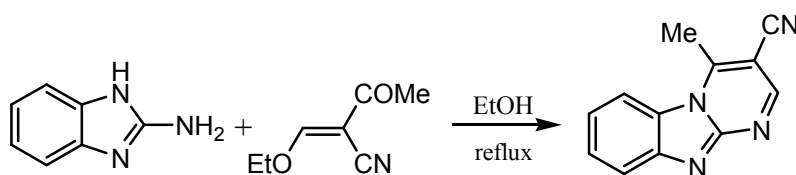
ولتحضير مشتق الإيميدازوا- بنزاميد نمزج أنهيدريد الأوكسازين مع 2- أمينو بنزيميدازول في محلول N,N- ثنائي ميثيل أسيتاميد (DMAC) مع وجود وسيط المتمثل في (p-TSOH) حمض بارا توليان سيلفونيك تحت أشعة المكرويف [13].



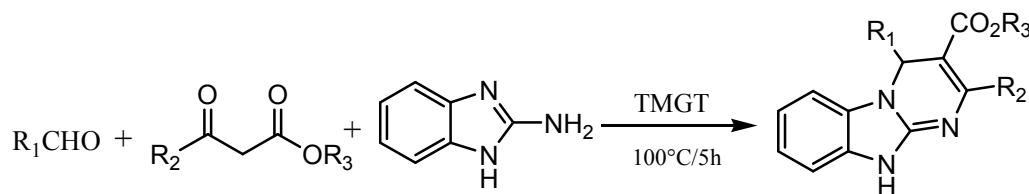
كما يستعمل التفاعل بين 2- أمينوا بنزيميدازول ومختلف مركبات البنزالدهيد لتحضير قواعد شيف في وسط من الميثانول تحت درجة حرارة الغرفة في وجود Ni(NO₃)₂ كوسيط [14].



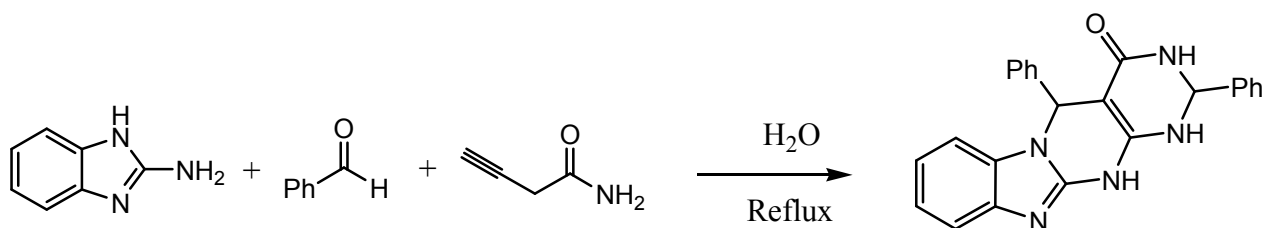
تكاثف 2- أمينو بنزيميدازول مع E-2- إيتوكسي ميثيلين-3- أوكسو بوتان نتريل في الإيثانول مع التسخين المرتد ينتج عنه مشتق البريميدين [15].



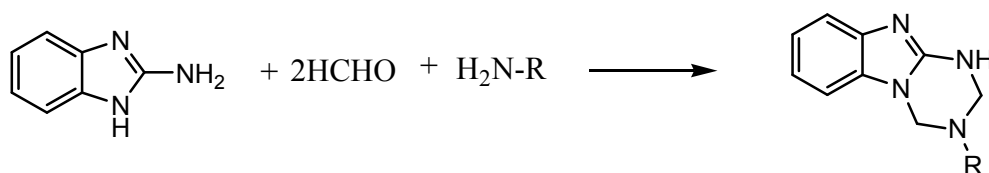
كما أن 2- أمينو بنزيميدازول يستعمل بكثرة في التفاعلات متعددة المركبات (RMC) والتي تتم في خطوة واحدة (one-pot) وتسمح بالحصول على مركبات حلقة أزوئية غير متجانسة ذات فعالية بيولوجية، نذكر منها التفاعل بين الأدهيد و β - سيتو استر مع 2- أمينو بنزيميدازول في (TMGT) مع التسخين تحت درجة حرارة 150°C ولمدة قدرها 5 سا يؤدي إلى تشكل مشتقات البنزيميدازو- بريميدين [16].



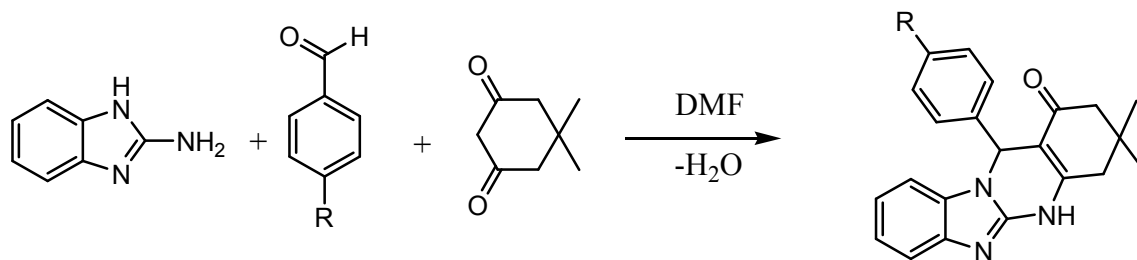
كما توجد طريقة فعالة وسليمة بيئياً ذات مردود جيد 92 % لتحضير سلسلة من مشتقات البريميدينون في الوسط المائي، ودون اللجوء إلى وسيط وذلك عن طريق التفاعل بين 2- أمينو بنزيميدازول مع السيانوأسيتاميد و الأدهيد في الماء مع التسخين المرتد [17].



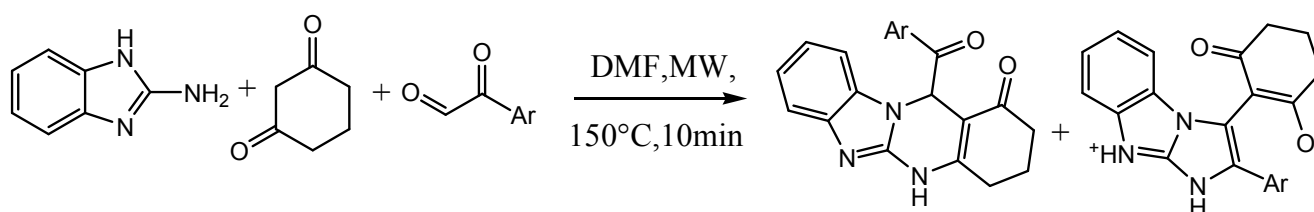
وبهذه الطريقة يمكن تحضير مشتقات حلقة غير متجانسة من نوع إيميدازو- تريازين وذلك عن طريق تفاعل 2- امينوبنزواميدازول مع الفورمالدهيد و الأمينات الأولية في محلول 1،4- ثنائي أوكسان مع التسخين تحت درجة حرارة 75°C ولمدة ساعتين [18].



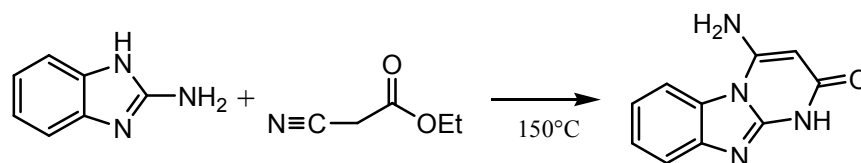
كما أن التفاعل بين 2- أمينو بنزيميدازول مع 5،5- ثنائي مثيل حلقي الهكسان-1،3- ثنائي أون و مشتق البنزالدهيد في وجود DMF بدرجة حرارة الغرفة يؤدي إلى تشكل مشتق بيريميديني [19].



التفاعل 2- أمينو بنزيميدازول مع حلقي الهكسان-1،3- ثنائي أون و 2- أوكسا-2- فينيل أسيتالدهيد في DMF تحت أشعة الميكرويف مع التسخين تحت درجة حرارة قدرها 150°C يؤدي إلى تشكل مركبات حلقيّة غير متجانسة [20].



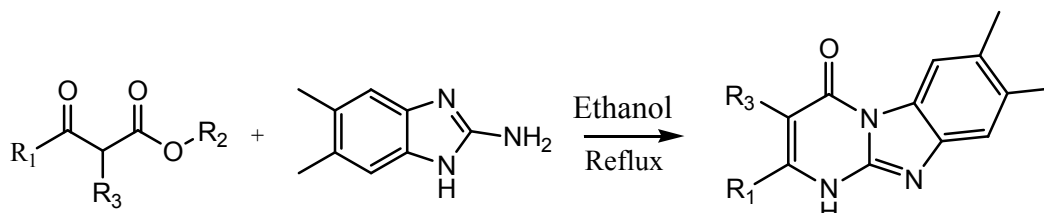
أما لتحضير مشتقات الإيميدازوا- بريميدينون نقوم بتسخين مزيج يتكون من 2- أمينوا بنزيميدازول و زيادة من سيانوا أستات الإيثيل تحت درجة حرارة 150°C لينتج 4- أمينوا -H1 بنزو [4، 5] إيميدازوا [a، 2، 1] بريميدين-2-أون [21].



نظرا للأهمية البيولوجية لهذه الحلقات الأزوتية حاولنا مواصلة البحث في هذا المجال، وذلك من أجل إقتراح طريقة فعالة لتحضير مركبات حلقيّة متعددة غير متجانسة والتي تحتوي على نظام الإيميدازوا- بريميدينون بخطوة واحد، ولهذا كان لزوما علينا معرفة الفعالية الكيميائية لـ 2- أمينوا بنزيميدازول الذي يحوي مواقع نكليوفيلية يمكنها التفاعل مع مركبات β - سيتو استر التي تحوي مواقع إلكتروفيلية.

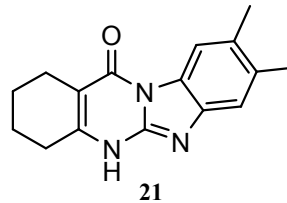
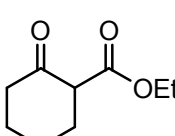
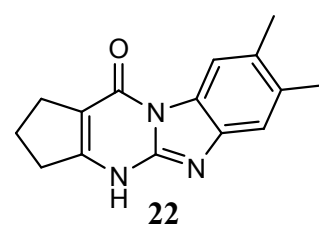
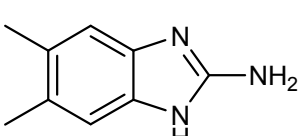
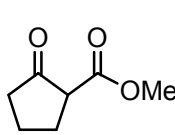
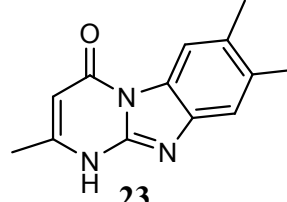
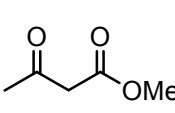
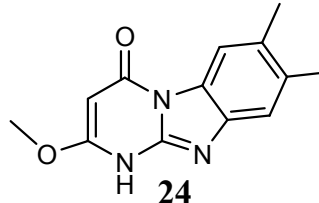
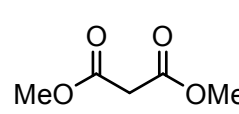
3.4- دراسة فعالية β - سيتو أستر مع 2- أمينوا -6،5- ثنائي ميثيل بنزيميدازول:

من أجل تحضير مركبات متعددة الحلقات غير المتجانسة تحوي هيكل الإيميدازو- بيريميدينون نستعمل تفاعل تكاثف β - سيتو أستر مع 2- أمينوا -6،5- ثنائي ميثيل بنزيميدازول في وجود الإيثانول مع التسخين المرتد (الشكل-40). نتائج هذا التفاعل ندونها في الجدول 05



الشكل 40: تحضير مشتقات الإيميدازوا- بيريميدينون

الجدول رقم 05: نتائج تفاعل تكثيف β - سيتو أستر مع 2- أمينوا -6،5- ثنائي ميثيل بنزيميدازول.

المرئود (%)	المركب الناتج	شروط التجربة	2- أمينوا -6،5- ثنائي ميثيل بنزيميدازول.	β - سيتواستر
77		الإيثانول مع التسخين المرتد 8 ساعات		
80		بدون محلول لمدة 24 ساعة تحت حرارة الغرفة		
74		الإيثانول مع التسخين المرتد 8 ساعات		
75		الإيثانول مع التسخين المرتد 9 ساعات		

تفاعل التكاثر بين β -سيو أستر مع 2-أمينوا-5،6-ثنائي ميثيل بنزيميدازول في كل حالة ينتج عنه مشتق الإيميدازوا - بيريميدينون بمرود جيد، حيث يتضح من خلال هذه النتائج أن مردود التفاعل يتراوح من 74% إلى 80%.

3.4-1- التحليل الطيفي:

تم التعرف على البنية الكيميائية للمركبات المحضرة بطرق التحليل الطيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN .

3.4-1-1- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN:

أهم ما يميز أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN للمشتقات البيريميدينون المدونة في الجدول رقم 05 ما يلي:

- إشارة أحادية (s) عريضة في المجال [11.35 – 10.85] ppm خاصة بالبروتون N-H .

- مجموعتي الميثيل المرتبطة بحلقة البنزن تظهر على شكل إشارة أحادية (s) بتكامل 6 بروتون في المجال [2.30 – 2.20] ppm .

- إشارة إحادية (s) خاصة ببروتوني الحلقة الأروماتية في المجال [7.81 – 7.25] ppm .

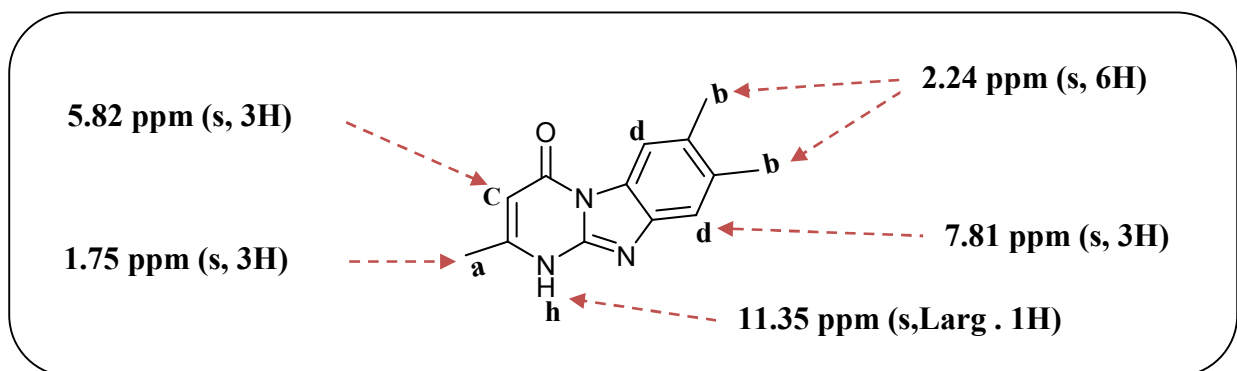
كما نلاحظ وجود إشارات خاصة بكل مركب وهذا حسب طبيعة البروتون وحسب مستبدلات الإيميدازوا-بيريميدينون حيث نجد مايلي:

المركبين 23، و 24: ظهور إشارة أحادية (s) بتكامل 1 بروتون في المجال [5.82 – 5.75] ppm ، تمثل بروتون الرابطة المزدوجة المتوضع على ذرة الكربون α بالنسبة لمجموعة الكربونيل.

المركب 24: ظهور إشارة مميزة أحادية (s) عند 3.75 ppm بتكامل 3 بروتون خاصة بمجموعة المتوكسي (O-CH_3)

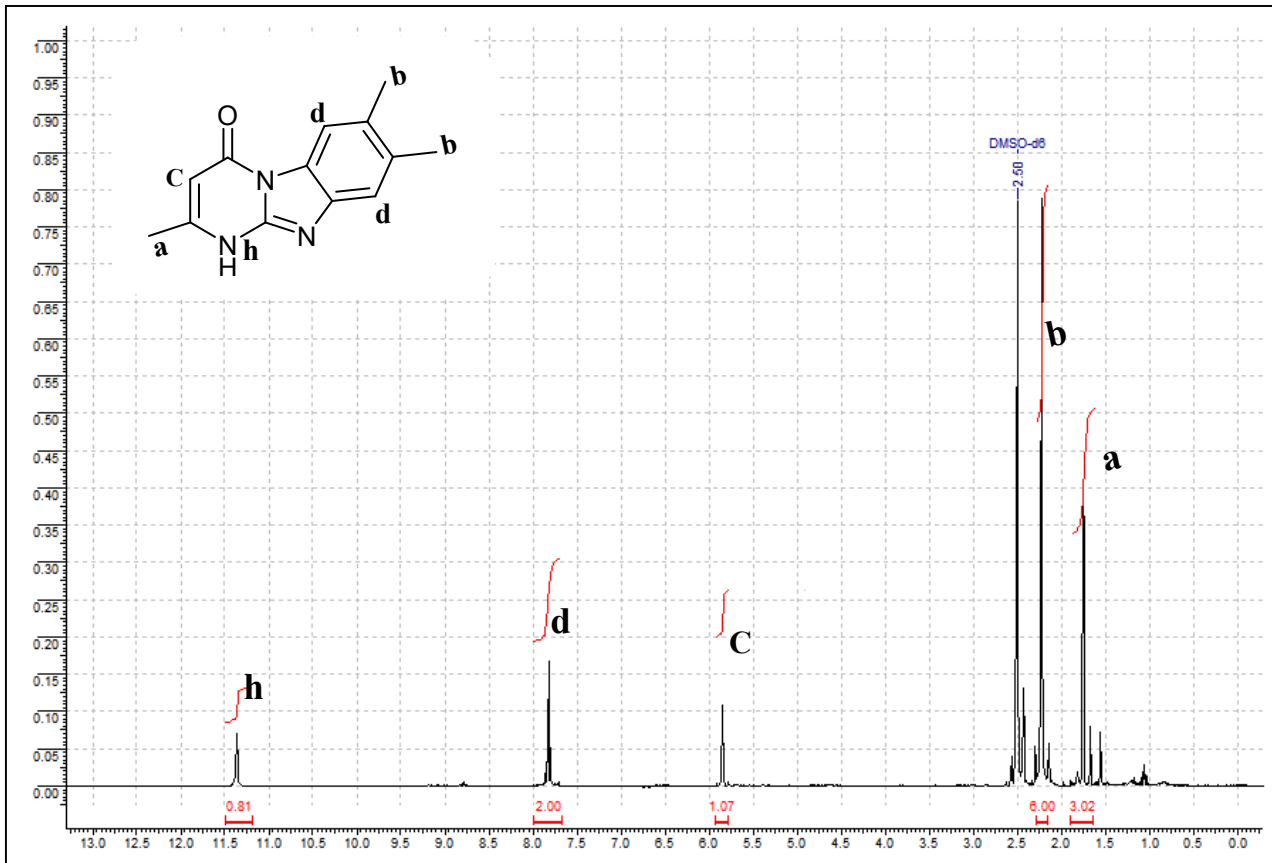
أما المركب 21 : فنلاحظ على طيفه ظهور إشارات خاصة ببروتونات الحلقة السادسة. وكذلك الأمر بالنسبة لطيف المركب 22 الذي يظهر إشارات خاصة ببروتونات الحلقة الخامسة.

نأخذ على سبيل المثال المركب 23.



الشكل 41: يوضح الأنزياح الكيميائي للبروتون ^1H RMN الخاص بالمركب 23

نأخذ على سبيل المثال طيف ^1H RMN للمركب 23



الشكل 42: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN الخاص بالمركب 23

3.4 -1 -2- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN:

تمتاز أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون 13 الخاصة بالمركبات التي تم تحضيرها بما يلي:

◀ كربوني الميثيل المرتبطان بحلقة البنزن ($2-\text{CH}_3$) تظهر لهما إشارة في المجال $[18.40 - 17.76]$ ppm، بينما كربوني حلقة البنزن المتصلان ب ($2-\text{CH}_3$) تظهر لهما إشارة في المجال $[123.77 - 122.48]$ ppm.

◀ إشارة كربوني حلقة البنزن ($2-\text{CH}$) تظهر في المجال $[114.85 - 114.69]$ ppm.

◀ إشارة في المجال $[159.95 - 158.21]$ ppm خاصة بمجموعة الكربونيل ($\text{C}=\text{O}$).

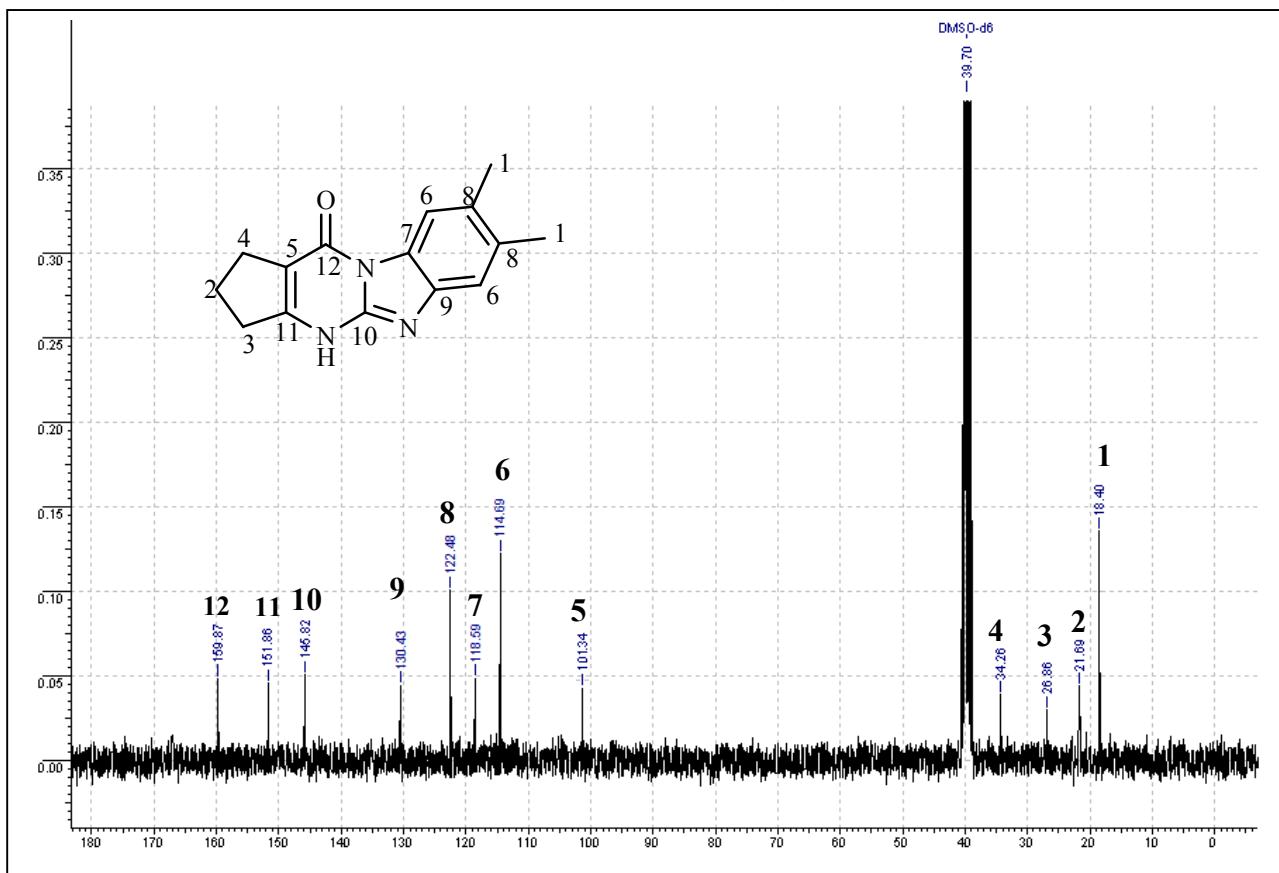
إشارة في المجال $[103.23 - 98.28]$ ppm خاصة بذرة الكربون α بالنسبة لمجموعة الكربونيل ($\text{C}=\text{O}$).

◀ المركبات 21، 22 و 23 : إشارة في المجال $[155.46 - 151.86]$ ppm خاصة بذرة

الكربون β بالنسبة لمجموعة الكربونيل ($\text{C}=\text{O}$)، أما بالنسبة للمركب 24 فتظهر الإشارة الخاصة

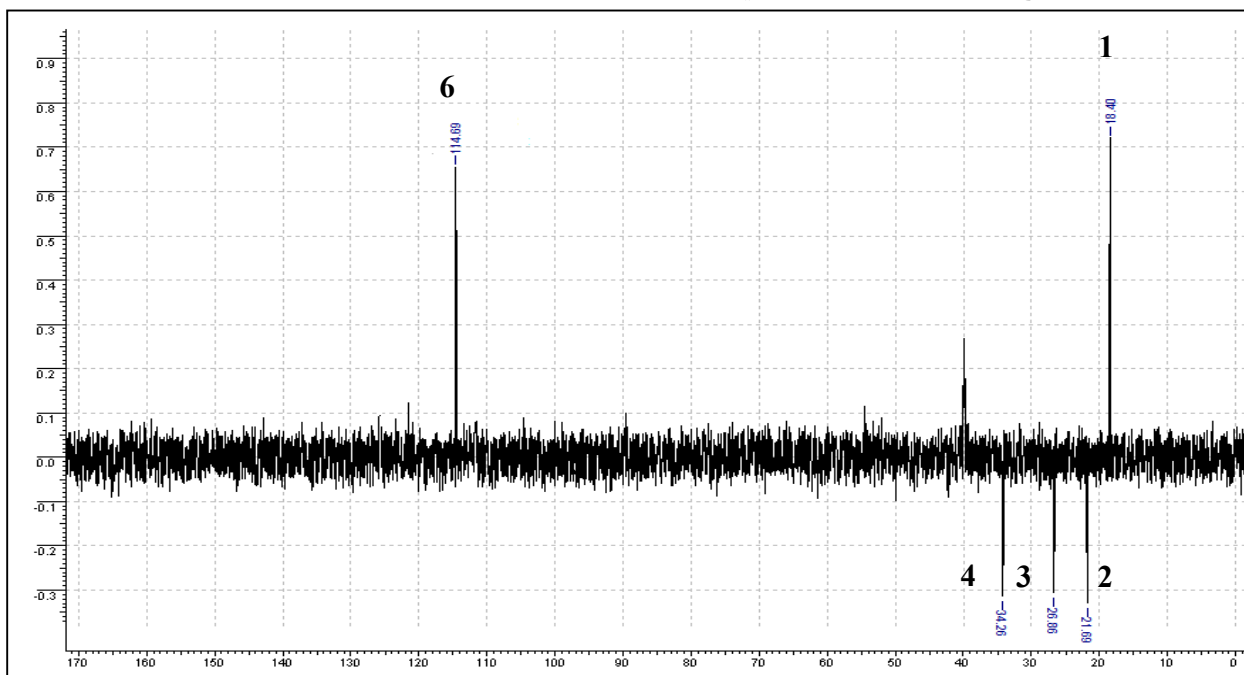
بهذا الكربون عند 179.28 ppm وذلك لإرتباطها بمجموعة المتوكسي ($\text{O}-\text{CH}_3$).

وكمثال على طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون 13 نأخذ طيف المركب 22



الشكل 43: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C الخاص بالمركب 22

جميع إشارات ذرات الكربون رباعية الارتباط كربون-كربون (quaternaires) تختفي في طيف DEPT-C^{13} كما يتضح ذلك من الطيف الموالي:

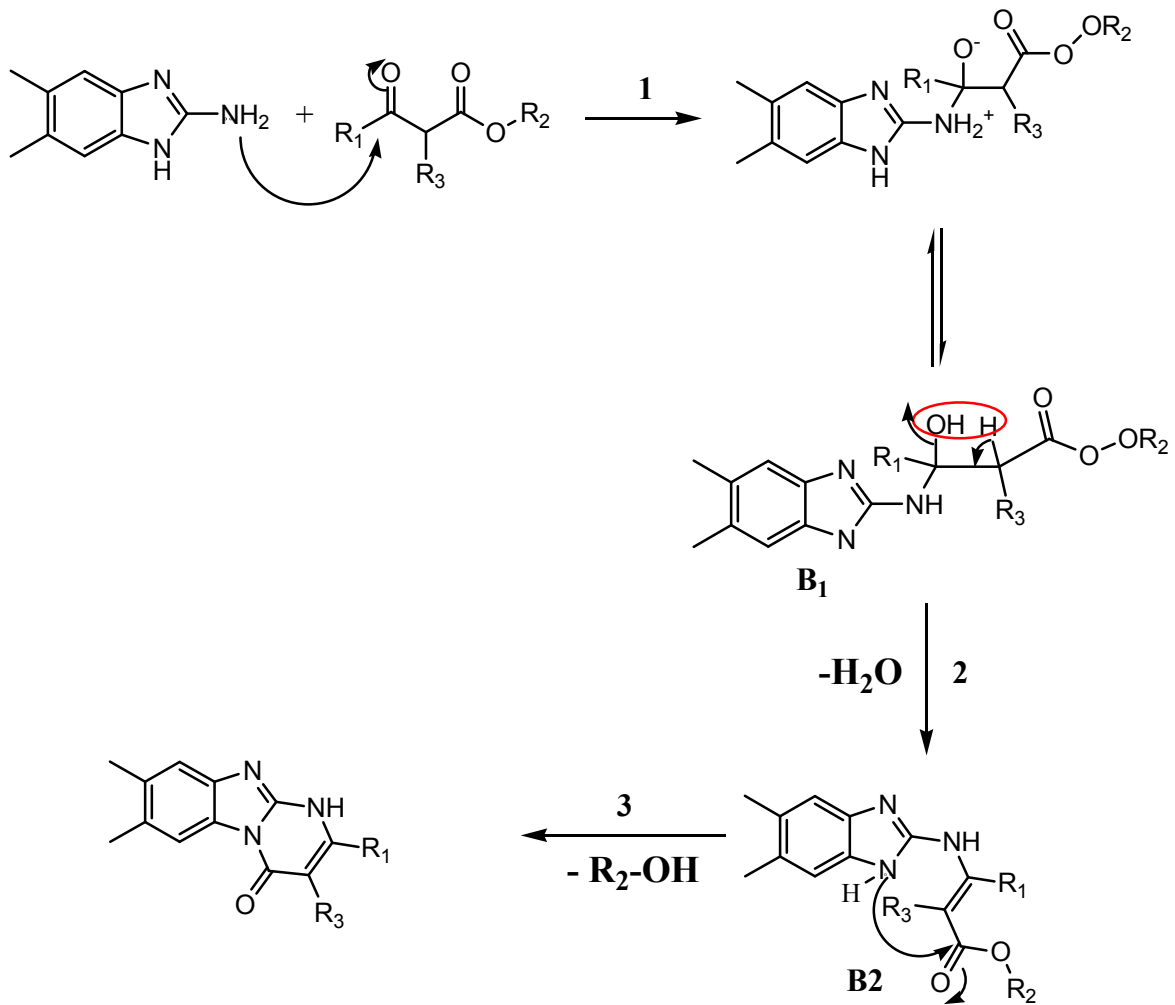


الشكل 44: يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون DEPT-C^{13} الخاص بالمركب 22

4.4- آلية التفاعل:

النتائج المتحصل عليها من هذه الدراسة تمكننا من إقترح آلية التفاعل الموضحة في الشكل 45 والتي تسمح بتشكيل مشتقات الإيميدازوا-بريميدينون وفق الخطوات التالية:

- الزوج الإلكتروني لذرة الأزوت الخاص بمجموعة الأمين يهاجم كربونيل السيتون ليتشكل الوسيط **B₁**.
- الوسيط **B₁** تحذف منه جزيئة ماء ليتشكل الوسيط **B₂** ، لأن البروتون α بالنسبة للمجموعة الأستر أكثر حركية.
- يحدث ضم نكليوفيلي داخل الوسيط **B₂** حيث يهاجم الزوج الإلكتروني للأزوت الحلقي كربونيل مجموعة الأستر ثم يتبع ذلك بحذف جزيئة كحول **R₂-OH** وتتشكل حلقة البريميدينون مرتبطة بنواة إيميدازوا مما يؤدي إلى تشكل مشتق إيميدازوا-بريميدينون.



الشكل 45: يوضح آلية تشكل مشتقات الإيميدازوا-بريميدينون.

5.4- الخاتمة:

ومن خلال هذا العمل قمنا بتحضير سلسلة من مشتقات الإيميدازوا- بيريميدينون وهذا عن طريق تكاثف 2- أمينوا -5، 6- ثنائي ميثيل بنزيميدازول مع β - سيتو استر بخطوة واحدة، مع الأخذ بعين الاعتبار السهولة و البساطة وكذلك المردود الجيد بأقل تكلفة وضررا بالبيئة. إن هذه الطريقة تمكننا من تحضير عدد كبير من مركبات الإيميدازوا- بيريميدينون وذلك بالإعتماد على سلسلة من مشتقات 2- أمينوا بنزيميدازول المستبدلة.

إن المركبات (21، 22، 23، 24) التي تم تحضيرها سندرس فعاليتها البيولوجيا تجاه مجموعة من الميكروبات في الفصل الخامس.

6.4- العمل التجريبي:**6.4- 1- مشتقات الإيميدازوا- بريميدينون:**

في دورق كروي ثلاثي عنق سعته 100mL مرتبط بمكثف ومزود بمخلائ مغناطيسي نضع (1éq) من ال- β - سيتو استر ونضيف له 10mL من الإيثانول نرج الخليط بالمخلائ المغناطيسي بعد ذلك نضيف 2- أمينوا -6,5- ثنائي ميثيل بنزيميدازول (1éq)، نعرض المزيج للتسخين المرتد ونتتبع التفاعل بطريقة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (CCM)، الناتج النهائي نبخر منه الإيثانول بواسطة جهاز التبخير "Rotavapor" ثم يغسل بالإيثيل إيثر فنحصل على مشتق الإيميدازوا - بيريميدينون

المركب (21):**(8,9-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-b]quinazolin-12(5H)-one)**

Rdt : 77%; P.F.: 255 °C.; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm : 1.60-1,85 (m,4H); 2.25 (s, 6H,2-CH₃); 2.72-2,85 (m,4H); 7.51 (s,2H, H_{arom}); 11.25 (s, 1H, NH); RMN¹³C(DMSO-d₆) δ ppm : 18,01(2-CH₃); 22,30(-CH₂-); 22,94 (-CH₂-); 23,30 (-CH₂-); 30,39(-CH₂-); 103,23(C) ; 114,85(C_{arom}) ; 118,81 (C_{arom}) ;122,86 (C_{arom}) ;129,04(C_{arom}) ;147,43(C) ;152,04(C) 159,29(C=O).

المركب (22):**(7,8-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]cyclopenta[d]pyrimidin-11(4H)-one)**

Rdt : 80% ; P.F.: 250 °C.; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm : 1.98-2,09 (m,2H); 2.30 (s, 6H,2-CH₃); 2.70-2,85 (m,4H); 7.50 (s,2H, H_{arom}); 10.85 (s, 1H, NH); RMN¹³C(DMSO-d₆) δ ppm : 18,40 (2-CH₃); 21,69 (-CH₂-); 26,86 (-CH₂-); 34,26(-CH₂-) ;101,34 (C) ; 114,69(C_{arom}) ; 118,59 (C_{arom}) ; 122,48 (C_{arom}) ;130,43(C_{arom}) ;145,82(C) ;151,86(C) ;159,87 (C=O).

المركب (23):**(7,8-dimethyl-2-methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidin-4(1H)-one)**

Rdt : 74%; P.F.: 225 °C.; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1.75 (s,3H,CH₃); 2.24 (s, 6H,2-CH₃); 5.82 (s, 1H,=CH); 7.81 (s,2H, H_{arom}); 11.20 (s, 1H, NH); RMN¹³C(DMSO-d₆) δ ppm : 17,84 (2-CH₃); 22,82 (CH₃) ; 98,28 (=CH) ;114,84 (C_{arom}) ;119,46(C_{arom}) ;123,63(C_{arom}) ;131,28(C_{arom}) ; 148,41 (C) ; 155,46(C); 159,95(C=O).

المركب (24):**(7,8-dimethyl-2-methoxybenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidin-4(1H)-one)**

Rdt : 74%; P.F.: 240 °C.; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2.20 (s, 6H,2-CH₃); 3.75 (s,3H,O-CH₃); 5.75 (s, 1H,=CH); 7.25 (s,2H, H_{arom}); 11.20 (s, 1H, NH); RMN¹³C(DMSO-d₆) δ ppm : 17,76 (2-CH₃); 52,14(CH₃) ; 100,14 (=CH) ; 114,76(C_{arom}) ; 119,72 (C_{arom}) ;123,77(C_{arom}) ;132,95(C_{arom}) ;146,21(C) ;158,21 (C=O) ; 179,28(C).

مراجع

- [1] Amr, A. E.; Nermien, M. S.; Abdulla, M. M.. *Monatsh.Chem.*, **2007**, *138*, 699-707.
- [2] Gala D, DiBeneddettoDJ,KugelmannM,MitchellMB. *Tetrahedron Letters* 2003;44:2721.
- [3] Rupert KC, Henry JR, Dodd JH, Wadsworth SA, Cavender DE, Olini GC, et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2003**;13:347.
- [4] Bansal, Y.; Silakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *ioorg. Med. Chem.***2012**, *20*, 6208–6236.
- [5] Bansal, Y.; Silakari, O: A review. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208–6236.
- [6] Chaudhary, P.; Sharma, K.P.; Sharma, A.; Varshney, J. *Int. J. Curr. Pharm. Res.***2010**, *2*,5–11
- [7] Chayer S.. Thèse de doctorat. Laboratoire de Pharmacochimie de la Communication Cellulaire, Illkirch. Université Louis Pasteur Strasbourg. (1998).
- [8] Harris W., Singleton UJ., Coburn M. D. *J. Het. Chem.*, **1973**, 167.
- [9] Hunter R. F., Perken E. R., Short E. M. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 784-788.
- [10] Alejandro, C.; Padilla-Martínez, I.I.; García-Báez, E.V. *Molecules* **2014**, *19*, 13878-13893.
- [11] Awadallah, A. M.; Seppeltb,K.; Shorafab, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7746.
- [12] Esparza-Ruiz, A.; Peña-Hueso, A.; Mijangos, E.; Osorio-Monreal, G.; Nöth, H.; Flores-Parra, A.; *Polyhedron* **2011**, *30*, 2090–2098.
- [13] Hassan, H.; Babak, K. *Tetrahedron* **2003**,59,4760.
- [14] Nawrocka,W.; Sztuba, B.; Kowalska, M.W.; Liszkiewicz, H.;Wietrzyk, J.; Nasulewicz, A.; Pelczynska, M.; Opolski,A. *Farmaco* **2004**, *59*, 83-91.
- [15] Petra, C.; Vo-Thanh, G.; Milata, V.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*,5387.
- [16] Ahmad, S.; Abbas R.; Soheila N. *Bioorganic et Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*,5557.
- [17] Junhua L.; Min L .; Lihong H .; *Green Chem.*, 2012,**14**, 2534-2539
- [18] Misbah .R.; Muhammad .A.; Muhammad .I.; Muhammad .F.; *American Journal of Chemistry* 2014 , *4*, 2165-8749.
- [19] Lipson.V.V.; Desnko.S.M.;Shishkina.S.V.; Shirobokova, M. G .; Shishkin, O.V.; Orlov, V. D. *J. Heterocyclic. Chem.* **2003**, *39*,1041-1047.
- [20] Olesya N. P.; Lali L. Z.; Konstantin S. O.; Svetlana V. S.; Oleg V. S.; Vladimir I. M.; *Chemistry of Heterocyclic Compounds .*,2015, *51*, 310-319.
- [21] Fikret, K.; Aykut, D.; Tahir, T. *Tetrahedron* **2006**,71,96.

الفصل الخامس:

دراسة الفعالية البيولوجية لمشتقات البيريميدينون

1.5 - عموميات حول البكتيريا:

1.5-1 - مدخل:

الميكروبات هي كائنات حية دقيقة تتواجد في كل مكان من المحيط الذي نعيش فيه، فالبعض منها نافع في الصناعة الصيدلانية وفي الصناعة الزراعية الغذائية والبعض الآخر ضار بسبب إتلاف المواد الغذائية وتلوث الجو، مما ينتج عنه مرض الكائنات الحية، من بين الميكروبات نجد الفطريات و البكتيريا.

1.5-2 - الفطريات:

الفطريات عبارة عن كائنات حية حقيقية النواة، غير متحركة، ولا تحتوي على صبغة الكلوروفيل الخضراء، مما يعني أنها كائنات متطفلة غير ذاتية التغذية، فهي تعيش متطفلة على بقايا الكائنات الحية، مثل: الحيوانات والنباتات، ولا بد من الإشارة إلى أنها كائنات تنتشر على نطاق واسع، نذكر منها :

1- اسبرجيلوس فلافوس (*Aspergillus flavus*):

عبارة عن فطريات تسبب السرطان تستعمر الحبوب والباقوليات كما انها تعتبر من الفطريات السامة [01].



Aspergillus flavus

2- فوزيريوم أوكسبورم (*Fusarium oxysporum*):

نوع من الفطريات الطفيلية، تسبب في خسائر اقتصادية كبيرة في العديد من المحاصيل مثل الموز، القطن، البطيخ والطماطم، النخيل [02].



Fusarium oxysporum

3- بنسليوم غلابروم (*Penicillium glabrum*):

يعتبر من الفطريات الخيطية المسؤولة عن تردي المنتجات النباتية [03].



Penicillium glabrum

1.5 -2- البكتيريا:

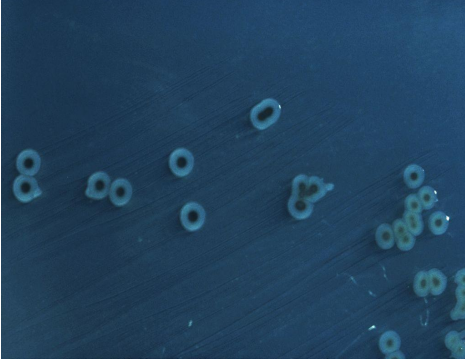
البكتيريا كائنات دقيقة مجهرية بدائية النوى ذات اشكال مختلفة لكنها تحتوي على خلية واحدة توجد في كل مكان حولنا نذكر منها:

1- سالمونيلا انترিকা (*Salmonella enterica*):

عبارة عن بكتيريا معوية سالبة الغرام طولها بين $1\mu\text{m}$ و $7\mu\text{m}$

وسمكها قد يصل إلى $0,7\mu\text{m}$ تسبب بعض التسممات

الغذائية [04].



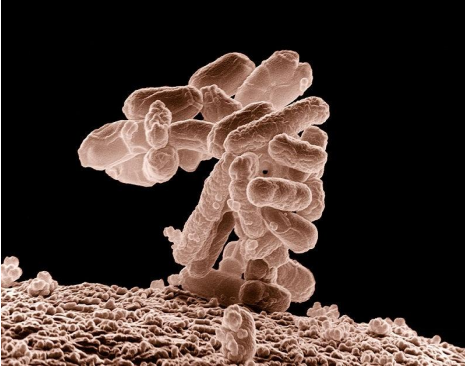
Salmonella enterica

2- إشريشيا كولي (*Escherichia coli*):

بكتيريا لاهوائية سالبة الغرام يبلغ طولها حوالي $2\mu\text{m}$ ،

وسمكها يتراوح ما بين $0,3\mu\text{m}$ – $0,70\mu\text{m}$ تسبب بعض

الأمراض مثل: امراض الجهاز البولي، الإسهال [05].



Escherichia coli

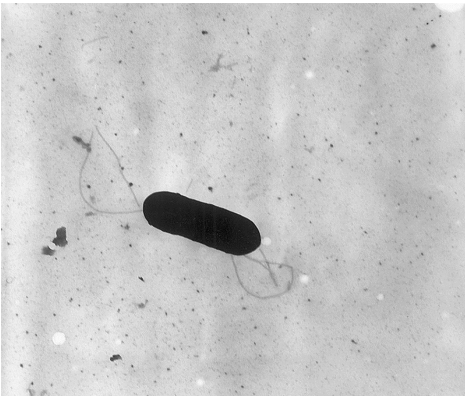
3- لستيريا مونوسايتوجينز (*Listeria monocytogenes*)

الستيريا المولدة للخلايا الوحيدة أو لستيريا مونوسايتوجينز

هي بكتيريا موجبة الغرام تسبب داء الستيريات كما انها تعمل على

تدمير خلايا الدم الحمراء، وقد تؤدي إلى إجهاض النساء

الحوامل [06].



Listeria monocytogenes



4- كليبيسيلا بنوموني (Klebsiella pneumoniae)

عبارة عن بكتيريا سالبة الغرام لها تأثير سام على الخلايا
تسبب إلتهاب الرئة وإلتهاب المسالك البولية [07] .

Klebsiella pneumoniae

5- بسيدومناس ارجينوسا (Pseudomonas aeruginosa)

عبارة عن بكتيريا شائعة سالبة الغرام لها تأثير خطير على
الكائنات الحية حيث تسبب عدوى إلتهاب الرئة الناتج عن
التنفس الإصطناعي [08] .



Pseudomonas aeruginosa

6- باسيلس سبتيلس (Bacillus subtilis):

بكتيريا موجبة الغرام يتراوح طولها ما بين $4\ \mu\text{m}$ - $10\ \mu\text{m}$
أما سمكها يتراوح ما بين $0,25\ \mu\text{m}$ - $1\ \mu\text{m}$
لها القدرة على الحركة السريعة في السوائل [09] .



Bacillus subtilis

6. دراسة الفعالية البيولوجية:**1.6- طريقة العمل:**

بعد تحضير مشتقات الإيميدازوا- بيريميدينون كما تطرقنا إليها في الفصل السابق توجهنا لمعرفة فعاليتها ضد مجموعة من الميكروبات (بكتيريا و فطريات) و إتبعنا الخطوات التالية:

1- تحضير الوسط الزراعي:

بعد إذابة الوسط الجليدوسي نسكب منه كميات محددة في علب بيتري مع التوزع بشكل متجانس ثم نقوم بعملية التجفيف في الفرن لإزالة الرطوبة.

1- تحضير المعلق الميكروبي:

نأخذ جذمة إلى جذمتين من البكتيريا بالملقط البلاستيكي، تخلط جيدا في الماء الفيزيولوجي نرج المحلول جيدا .

2- زراعة الميكروبات:

نزرع الميكروبات المحضرة سابقا في علب بيتري ثم نقوم بوضع ثقب باستعمال ماصة باستور قطرها 6 ملمتر ثم تملأ بالمحلول المحضر (50 ميكرو لتر).

العلب وضعت لمدة 4 ساعات تحت درجة حرارة 4°C لكي تساعد على توزع المواد مع توقيف أي لتكاثر الجراثيم، ثم توضع تحت درجة حرارة 37°C لمدة 24 ساعة بالنسبة للبكتيريا وتحت 25°C لمدة 48 إلى 72 ساعة بالنسبة للفطريات.

قراءة النتائج تمت عن طريق قياس قطر هالة التثبيط حول الدائرة.

2.6- مناقشة النتائج:

2.6-1- تقييم نشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمشتقات البيريميدينون:

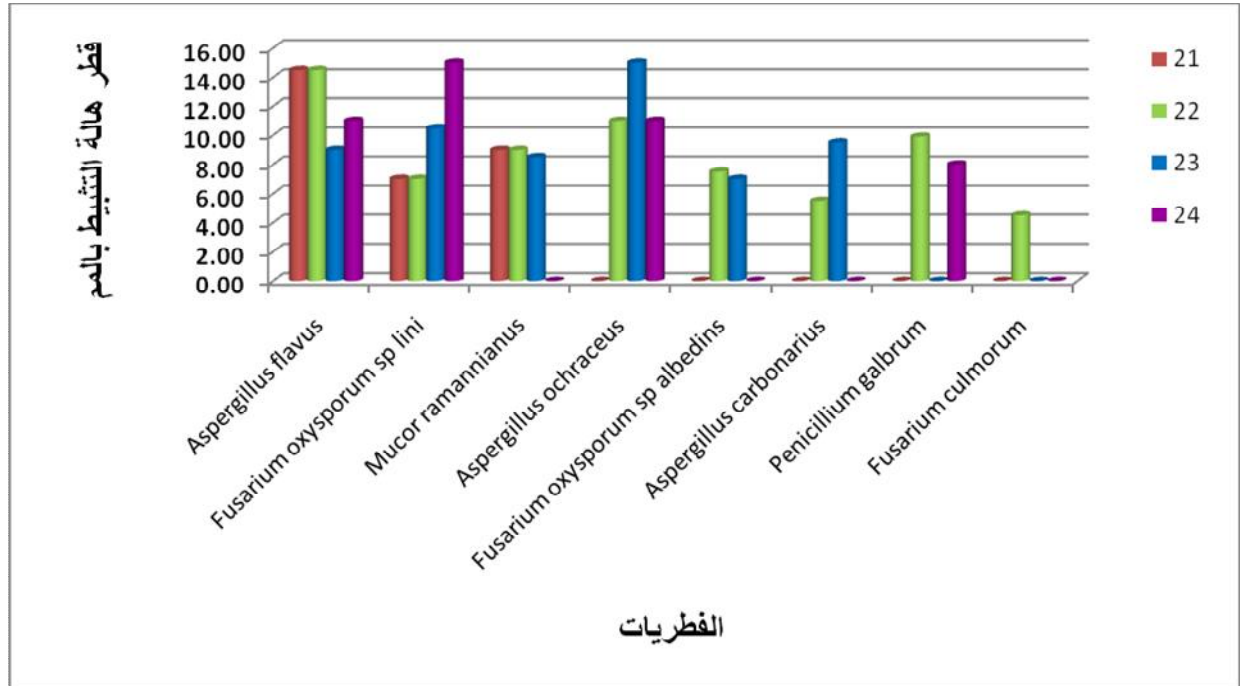
2.6-1-1- دراسة تأثير مشتقات البيريميدينون ضد الفطريات:

إن النتائج المتحصل عليها مدونة في الجدول 06، حيث قطر التثبيط بالميلتر.

الجدول 06: نتائج النشاط المضاد للفطريات للمشتقات البيريميدينون (21-22-23-24).

souche	21	22	23	24	2-AB
Aspergillus flavus	14.50	14.50	9.00	11.00	0.00
Fusarium oxysporum sp lini	7.00	7.00	10.50	15.00	0.00
Mucor ramannianus	9.00	9.00	8.50	0.00	0.00
Aspergillus ochraceus	0.00	11.00	15.00	11.00	0.00
Fusarium oxysporum sp albedins	0.00	7.50	7.00	0.00	0.00
Aspergillus carbonarius	0.00	5.50	9.50	0.00	0.00
Penicillium galbrum	0.00	9.90	0.00	8.00	0.00
Fusarium culmorum	0.00	7.50	0.00	0.00	0.00

من خلال هذا الجدول يتضح أن 2- أمينوا 5-،6- ثنائي ميثيل بنزيميدازول (2-AB) لا يبدى أي فعالية تثبيطية تجاه الفطريات المختبرة بينما المركبات (21، 22، 23، 24) تظهر تمايز في الفعالية التثبيطية كما يتضح من الأعمدة البيانية التالية:



الشكل 48: النشاط المضاد للفطريات بالنسبة للمركبات 21-22-23-24.

من خلال هذه الأعمدة نلاحظ أن النشاط يتغير من مركب لآخر، ومن جهة أخرى يتعلق بالعينة المختبرة. يبدو جليا أن *Aspergillus flavus* هي الأكثر تأثرا للمركبات المستعملة حيث نجد أن قطر هالة التثبيط يتغير من 9 ملم إلى 14,5 ملم يليها مباشرة *Fusarium oxysporum sp lini* التي نجد قطر هالة التثبيط الخاصة بها يتغير من 7 ملم إلى 15 ملم.

بينما نجد كل من: *Fusarium culmorum* مقاومة للمركبات 21، 22 و23، *Penicillium galbrum* مقاومة للمركبات 21 و23، *Mucor ramannianus* مقاومة للمركب 24.

أما *Aspergillus ochraceus* مقاومة للمركب 21، *Fusarium oxysporum sp albedins* و *Aspergillus carbonarius* مقاومة للمركبات 21 و24 ذلك لأن قطر هالة التثبيط معدوم.

2.6-1-2- دراسة تأثير مشتقات البيريميدينون ضد البكتيريا:

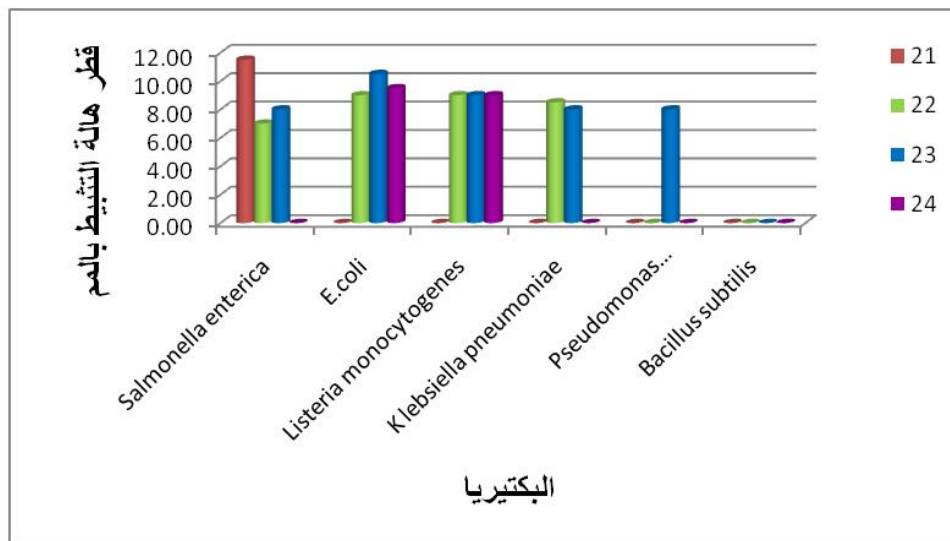
ندون نتائج تقييم نشاط المركبات (21، 22، 23، 24) ضد البكتيريا في الجدول 07.

الجدول 07: نتائج النشاط المضاد للبكتيريا للمشتقات البيريميدينون (21-22-23-24).

souche	21	22	23	24	2-AB
Salmonella enterica	11.50	7.00	8.00	0.00	0.00
E.coli	0.00	9.00	10.50	9.50	0.00
Listeria monocytogenes	0.00	9.00	9.00	9.00	0.00
Klebsiella pneumoniae	0.00	8.50	8.00	0.00	0.00
Pseudomonas aeruginosa	0.00	0.00	8.00	0.00	0.00
Bacillus subtilis	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

إن 2- أمينوا 5،6- ثنائي ميثيل بنزيميدازول (2-AB) لا يبدي أي فعالية تثبيطية تجاه البكتيريا

بينما نلاحظ نشاط المركبات يتغير بتغير المركب كما موضح في الشكل 49:



الشكل 49: النشاط المضاد للبكتيريا بالنسبة للمركبات 21-22-23-24.

نلاحظ أن E.Coli هي الأكثر تأثراً بالمركبات 22 ، 23 ، 24 حيث قطر هالة التثبيط يتغير من 9 ملم إلى 10,5 ملم ولم تتأثر بالمركب 21 نفس الأمر بـ *Listeria monocytogene* حيث قطر هالة التثبيط هو 9 ملم أما بالنسبة لـ *Salmonella enterica* نجد أنها تتأثر بالمركبات 21 ، 22 ، 23 ولا تتأثر بالمركب 24 حيث قطر هالة التثبيط يتغير من 7 ملم إلى 11,5 ملم، وكذلك نجد أن *Pseudomonas aeruginosa* لا تتأثر إلا بالمركب 23 بحيث نجد قطر منطقة التثبيط يساوي 8 ملم وأن *Klebsiella pneumoniae* تتأثر بالمركبات 22 و 23 (قطر الهالة 8,5 ملم و 8 ملم على الترتيب). بينما نجد *Bacillus subtilis* لم تتأثر إطلاقاً بأي مركب من المركبات (21 ، 22 ، 23 ، 24).

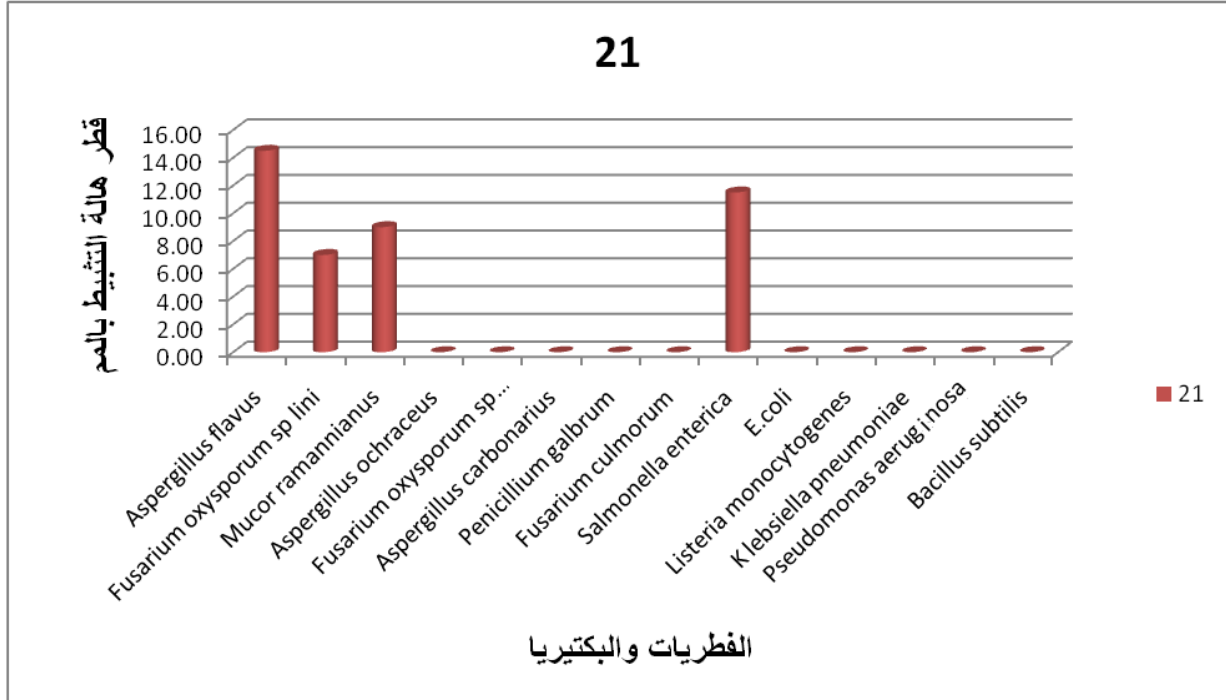
2-2.6- تحليل نتائج النشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمشتقات البيريميدينون:

2-2.6-1- النشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمركب 21

النشاط المضاد للميكروبات بالنسبة للمركب 21 تجاه الفطريات والبكتيريا مبين في الشكل 50

يتضح جلياً أن المركب 21 لا يؤثر إلا على *Salmonella enterica* حيث نلاحظ أن هالة التثبيط مقدرة بـ 11,5 ملم. هذا في فئة البكتيريا أما بالنسبة للفطريات نجد أنه يؤثر على كل من:

Aspergillus flavus ، *Mucor ramannianus* ، *Fusarium oxysporum sp lini*، و حيث قطر هالة التثبيط على الترتيب هو 14,5 ملم ، 9 ملم ، 7 ملم

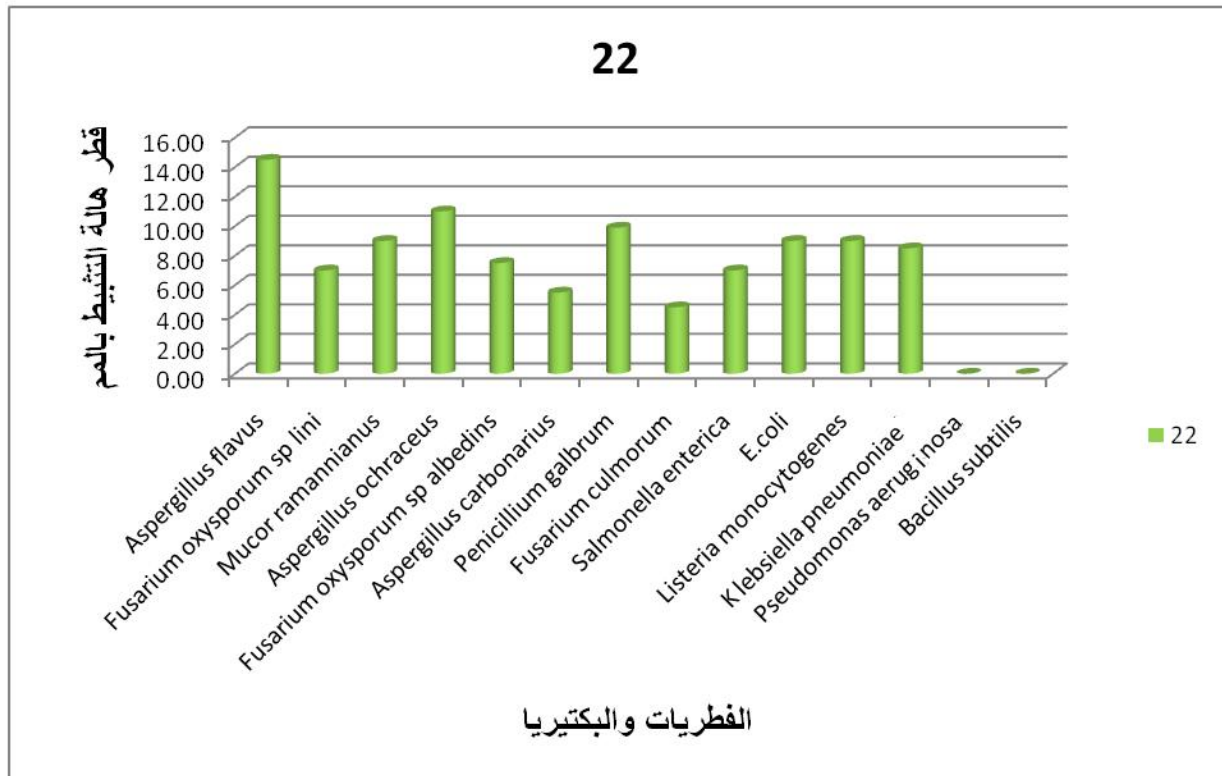


الشكل 50: النشاط المضاد للميكروبات (فطريات + بكتيريا) بالنسبة للمركب 21.

2.6-2-2- النشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمركب 22

يبين الشكل 51 الفعالية تجاه الميكروبات الخاصة بالمركب 22.

نلاحظ أن عينتين من البكتيريا هما *Bacillus subtilis* و *Pseudomonas aerogamosa* مقاومتان لفعالية المركب 22. أما بالنسبة للبقية العينات سواء كانت بكتيريا أو فطريات نلاحظ تأثر بفاعلية هذا المركب إلا أنها تختلف حيث نجد الفطريات الأكثر تأثر هي: *Aspergillus flavus*، *Aspergillus ochraceus* و *Penicillium galbrum* حيث القطر هو على الترتيب: 14,5 ملم، 11,00 ملم و 9,9 ملم.

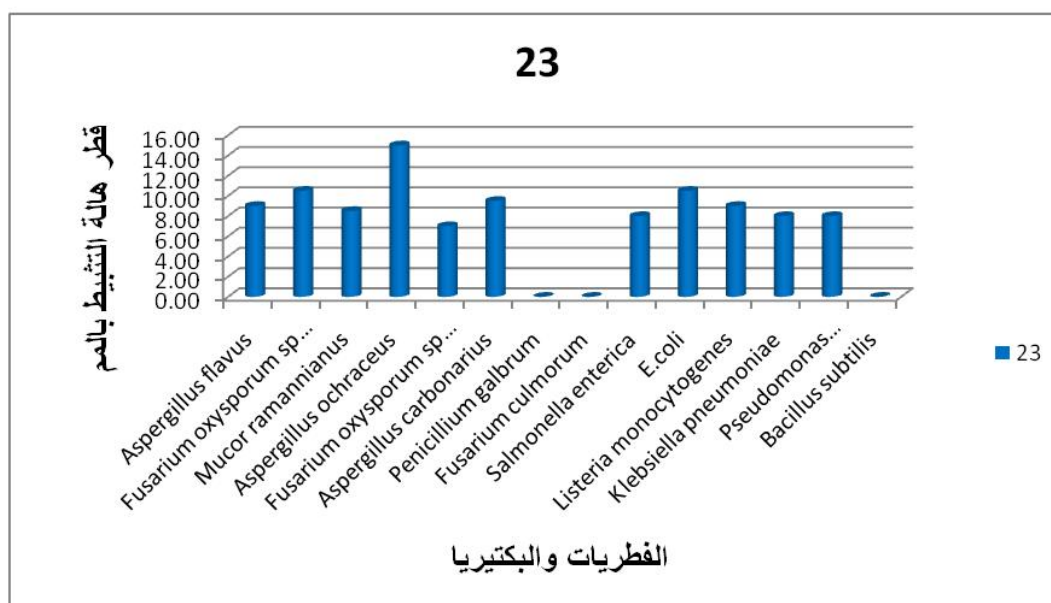


الشكل 51: النشاط المضاد للميكروبات (فطريات + بكتيريا) بالنسبة للمركب 22.

2.6-2-3- النشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمركب 23

النشاط المضاد للميكروبات بالنسبة للمركب 23 على العينات الميكروبية مبيّن على الشكل 52

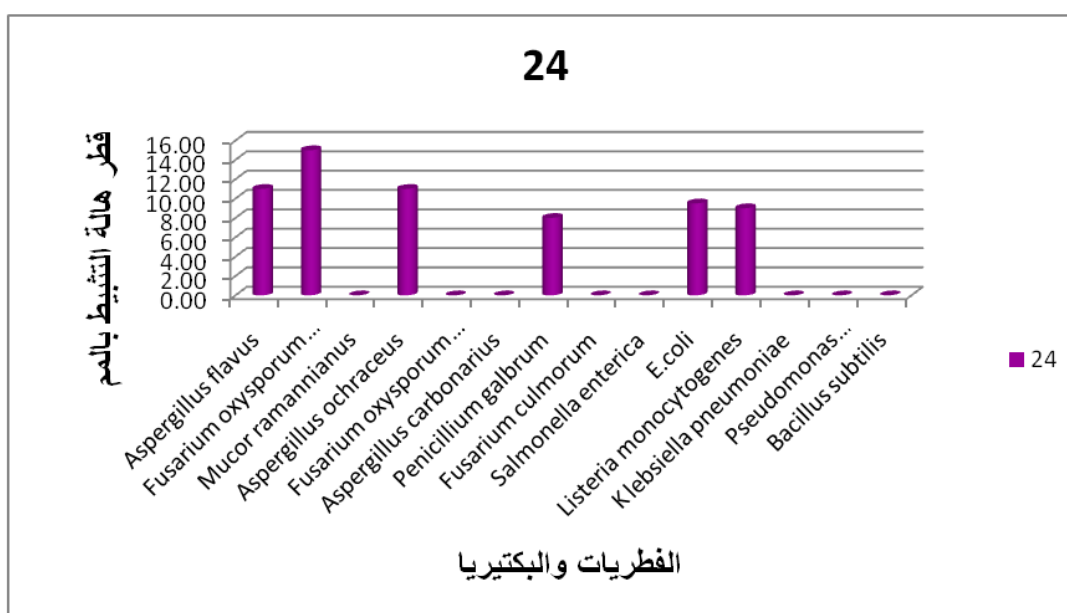
نلاحظ أنه يوجد نوعين من الفطريات: *Fusarium culmorum* و *Penicillium galbrum* و نوع واحد من البكتيريا: *Bacillus subtilis* أظهر مقاومة تجاه فعالية المركب 23 حيث قطر هالة التثبيط معدوم. أما بالنسبة لبقية الفطريات و البكتيريا قد تأثرت بفاعلية المركب إلا أنها تختلف من مركب إلى آخر بحيث نجد كل من: *Fusarium oxysporum sp lini*، *Aspergillus ochraceus* و *E. coli* الأكثر تأثر من البقية (قطر هالة التثبيط على الترتيب 10,5 ملم، 15,00 ملم و 10,5 ملم).



الشكل 52: النشاط المضاد للميكروبات (فطريات + بكتيريا) بالنسبة للمركب 23.

4-2-2.6-النشاط المضاد للميكروبات للمركب 24

يبين الشكل 53 النشاط المضاد للميكروبات الخاص بالمركب 24 تجاه البكتيريا والفطريات المختبرة. يبدو جليا أن المركب 24 يظهر فعالية تجاه *E. coli* و *Listeria monocytogenes* حيث القطر هو على الترتيب 9,50 ملم و 9 ملم . هذا بالنسبة للبكتيريا أما بالنسبة للفطريات، نلاحظ أن أربعة عينات: *Penicillium galbrum* تتأثر بفعالية المركب 24 حيث قطر الهالة هو على الترتيب 15,00 ملم ، 11,00 ملم ، 11,00 ملم و 8,00 ملم.



الشكل 53: النشاط المضاد للميكروبات (فطريات + بكتيريا) بالنسبة للمركب 24.

3-2.6- النتيجة العامة:

حسب Duraffourd (1990)، تكون درجة حساسية الميكروبات وفق النحو التالي:

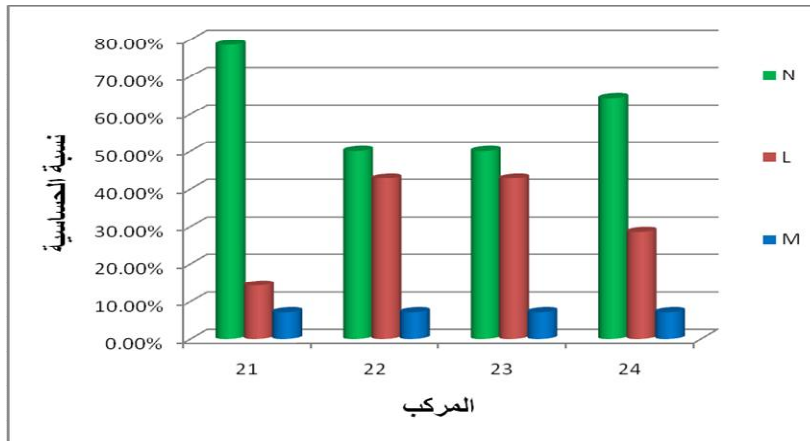
- ❖ معدومة N إذا كان القطر أقل أو يساوي 8 ملم .
- ❖ محدودة L إذا كان القطر محصور بين 8 ملم و 14 ملم.
- ❖ متوسطة M إذا كان القطر محصور بين 14 ملم و 20 ملم.
- ❖ عالية S إذا كان القطر أكبر أو يساوي 20 ملم .

الجدول التالي يرتب السلالات الميكروبية المختبرة حسب قابلية تأثرها تجاه المركبات (21، 22، 23، 24). التي تحصلنا.

الجدول 08: تصنيف السلالات الميكروبية وفق درجة حساسيتها تجاه المركبات (21، 22، 23، 24).

Souche	21	22	23	24
<i>Aspergillus flavus</i>	M	M	L	L
<i>Fusarium oxysporum sp Lini</i>	N	N	L	M
<i>Mucor ramannianus</i>	L	L	L	N
<i>Aspergillus ochraceus</i>	N	L	M	L
<i>Fusarium oxysporum sp Albedinis</i>	N	N	N	N
<i>Aspergillus carbonarius</i>	N	N	L	N
<i>Penicillium galbrum</i>	N	L	N	N
<i>Fusarium culmorum</i>	N	N	N	N
<i>Salmonella enterica</i>	L	N	N	N
<i>E.coli</i>	N	L	L	L
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	N	L	N	N
<i>Listeria monocytogene</i>	N	L	L	L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	N	N	N	N
<i>Bacillus subtilis</i>	N	N	N	N

نلاحظ أن قابلية التأثير للسلالات تجاه المركب 21 معدومة بنسبة % 75,57 (% 35,71 للبكتيريا و % 42,86 للفطريات) ومحدودة بنسبة % 14,29 (% 7,14 للبكتيريا و % 7,14 للفطريات) الشكل 54.



الشكل 54: نسبة الحساسية بدلالة المركبات 21-22-23-24.

أما بالنسبة للمركبين 22 و23 تكون قابلية التأثير معدومة بنسبة تقدر بـ 50% (21,43% للبكتيريا و 28,57% للفطريات) ومحدودة بنسبة 7,14% (3,75% للبكتيريا و 3,75% للفطريات). كما نلاحظ أن المركب 24 يمتلك نسبة 64,29% من السلالات تكون قابليتها معدومة (28,57% للبكتيريا و 35,72% للفطريات) ومحدودة بنسبة 28,57% (14,28% للبكتيريا و 14,28% للفطريات). أما بالنسبة للفطريات فإن قابلية تأثيرها تجاه المركبات (21، 22، 23، 24) تكون متوسطة بنسبة 7,14%.

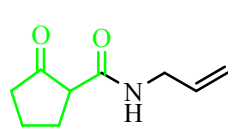
المراجع

- [01] Ramírez-Camejo, L. A.; Zuluaga-Montero, A.; Lázaro-Escudero, M. A.; Hernández-Kendall, V. N.; Bayman, P. (2012). "Phylogeography of the cosmopolitan fungus *Aspergillus flavus*". *Fungal Biology*. **116** (3): 452–463
- [02] Ralph Dean et al;, « The Top 10 fungal pathogens in molecular plant pathology », *Molecular Plant Pathology*, vol. 13, no 4, mai 2012, p. 414–430
- [03] Nevarez L, V. Vasseur , A. Le Madec, M.A. Le Bras, L. Coroller, I. Leguerinel et G. Barbier., 2009 : Physiological traits of *Penicillium glabrum* strain LCP 08.5568, a filamentous fungus isolated from bottled aromatised mineral water. P 167.
- [04] Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (2009). *Medical Microbiology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Mosby Elsevier. p. 307
- [05] Yu AC, Loo JF, Yu S, Kong SK, Chan TF (2014). "Monitoring bacterial growth using tunable resistive pulse sensing with a pore-based technique". *Appl Microbiol Biotechnol*. **98** (2): 855–862
- [06] Farber, J. M.; Peterkin, P. I. (September 1991). "*Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen". *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. **55** (3): 476–511
- [07] Ryan KJ; Ray CG (editors) (2004). *Sherris Medical Microbiology* (4th ed.). McGraw Hill. p. 370
- [08] Balcht A, Smith R (1994). *Pseudomonas aeruginosa: Infections and Treatment*. Informa Health Care. pp. 83–84.
- [09] Yu AC, Loo JF, Yu S, Kong SK, Chan TF (January 2014). "Monitoring bacterial growth using tunable resistive pulse sensing with a pore-based technique". *Applied Microbiology and Biotechnology*. **98** (2): 855–62

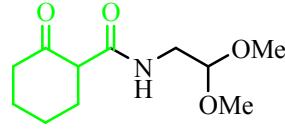
الخاتمة

الخاتمة

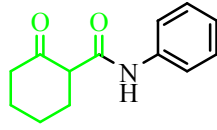
إن هذا العمل يهدف إلى تحضير مركبات عضوية أزوتية وذلك بالإعتماد على الفعالية الكيميائية لمركبات **β - سيتوا أستر** تجاه الأمينات الأولية. في الجزء الأول من هذا العمل تمكنا من تحضير مركبات **β - سيتوا أميد** بمرودود نوعا ما متوسط إلى ضعيف، حيث حصلنا 4 مشتقات **β - سيتوا أميد**.



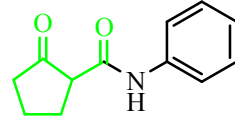
10



9

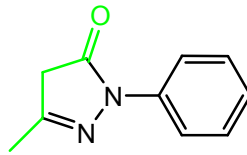


12



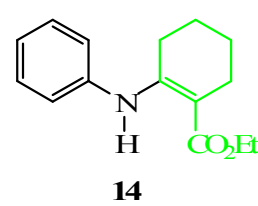
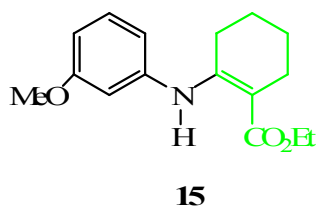
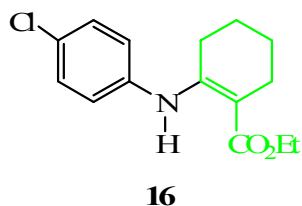
11

إضافة للمركبات السابقة تمكنا من تحضير **3-ميثيل-1-فينيل-H1-بيرازول-5(H4)-أون** ، في درجة حرارة الغرفة وبدون محلول وسط تفاعلي بتفاعل **ميثيل-3-أوكسوبيوتانوات** مع ما يكافئه من الفينيل الهيدرازين.

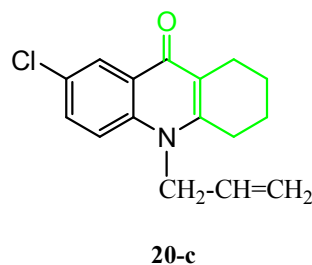
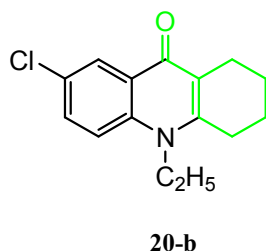
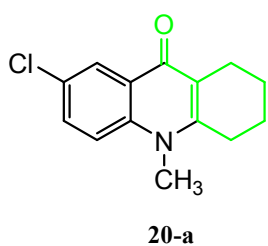
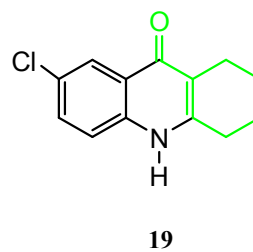
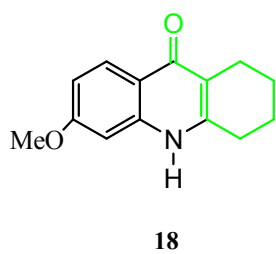
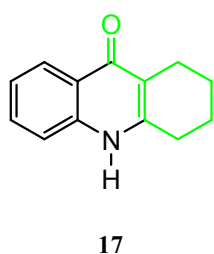


13

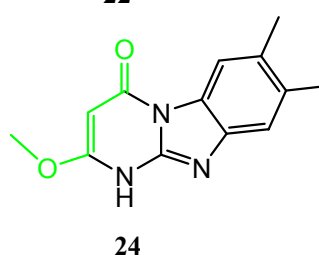
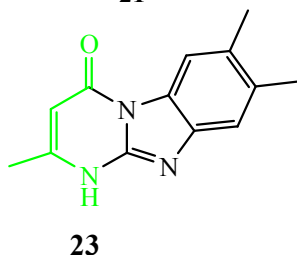
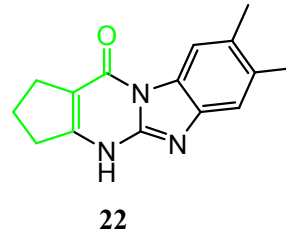
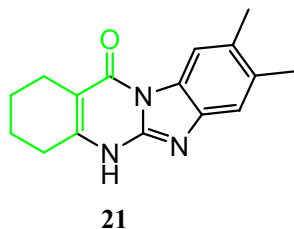
أما في الجزء الثاني قمنا بتحضير مشتقات التتراهيدرو أكردين **9- (10)- أون**، وذلك بتحضير 3 مركبات من البيتا سيتواستر سداسي الحلقة.



إن تسخين المرشد لمشتقات البيتا سيتوا أستر السابقة في ثنائي فينيل إيثر مكننا من الحصول على التيتراهيدرو أكردين-9-أون، ثم دراسة فعالية المركب **19** تجاه مجموعة من هاليدات الألكيل لنحصل في الأخير على **6 مشتقات للتتراهيدرو أكردين 9- (10)- أون**.



وتطرقنا في الجزء الثالث إلى تحضير 4 مشتقات من مركبات **الإيميدازوا- بيريميدينون** بتفاعل سلسلة من البيتا سيتوا أستر مع **2- أمينوا 5، 6- ثنائي ميثيل بنزيميدازول**.



أما في الجزء الأخير تطرقنا إلى دراسة الفعالية البيولوجية لمشتقات **الإيميدازوا-بيريميدينون** تجاه بعض أنواع الميكروبات (بيكتريا- فطريات) فوجدنا تمايز في المركبات المحضرة فهناك من يوجد لها فعالية تثبيطية تجاه نوع دون نوع ونميز مايلي:

المركب **24** له فعالية متوسطة نحو: *Fusarium oxysporum sp Lini*

المركب **23** له فعالية متوسطة نحو: *Aspergillus ochraceus*

المركب **22** له فعالية متوسطة نحو: *Aspergillus flavus*

المركب **21** له فعالية متوسطة نحو: *Aspergillus flavus*

أما بالنسبة لبكتيريا **E.coli** كانت فعالية المركبات (22، 23، 24) تجاهها محدودة.

الملحق

أجهزة التحليل:

الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN:

أطياف الرنين النووي المغناطيسي (^1H , ^{13}C , DEPT) تم تسجيلها بجهاز Bruker AC-300. الإنزياح الكيميائي معطى بالجزء من المليون (ppm)

CDCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7,25$, $\delta_{\text{C}} = 77,0$) ou DMSO ($\delta_{\text{H}} = 2,52$, $\delta_{\text{C}} = 39,7$)

ثوابت التزاوج بالهرتز (Hz)

إستعملت المختصرات التالية في ^1H RMN

s (singulet أحادية), d (ثنائية), dd (doublet dédoublé ثنائية ثنائية),
t (triplet ثلاثية), td (triplet dédoublé ثلاثية ثنائية), q (quadruplet رباعية), m (multiplet متعددة).

درجة الإنصهار:

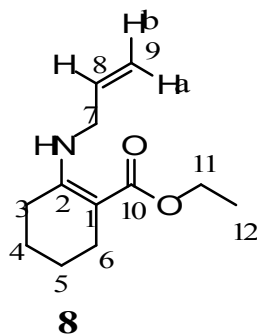
تم قياس درجة الإنصهار بجهاز (banc kofler)

طريقة التنقية:

يتم فصل المركبات أو تنقيتها إما عن طريق إعادة البلورة أو إستعمال عمود الكروماتوغرافيا مستعملا هلام السيليس

Composé 8 : Ethyl 2-(allylamino) cyclohex-1-enecarboxylate

Ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate	1 g (5.88 mmole)
prop-2-ène-1-amine	0.335 g (5.88 mmole)
Ethanol	20 ml
Temps de réaction	5 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.63
Aspect	Huile marron
Rendement brut	82%
C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ (209 g/mol)	

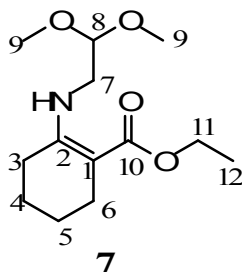


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₁₂	1.20 (t, J=7 Hz, 3H)	C12	14.65
<i>H</i> ₄ <i>H</i> ₅	1.46-1.64 (m, 4H)	C4	22.25
<i>H</i> ₃ <i>H</i> ₆	2.20-2.30 (q, J=5.85 Hz, 4H)	C6	22.69
<i>H</i> ₇	3.76 (dt, J=5.5 Hz, J=1.51 Hz, 2H)	C5	23.82
<i>H</i> ₁₁	4.08 (q, J = 7 Hz, 2H)	C3	26.01
<i>H</i> _{9a}	5.1 (dd, J=17,2 Hz, J=1.3 Hz, 1H)	C7	44.44
<i>H</i> _{9b}	5.2 (dd, J=8.9 Hz, J=1.1 Hz, 1H)	C11	58.64
<i>H</i> ₈	5.7 (m, 1H)	C1	90.14
<i>NH</i>	9.01 (s,1H)	C8	135.49
		C2	159.40
		C10	170.88

Composé 7 : Ethyl 2-(2,2-dimethoxyethylamino) cyclohex-1-encarboxylate

Ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate	1 g (5.88 mmole)
2, 2-dimethoxyethanamine	0.61 g (5.88 mmole)
Ethanol	20 ml
Temps de réaction	4 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.77
Aspect	Huile marron
Rendement brut	87%
C ₁₃ H ₂₃ NO ₄ (257 g /mol)	

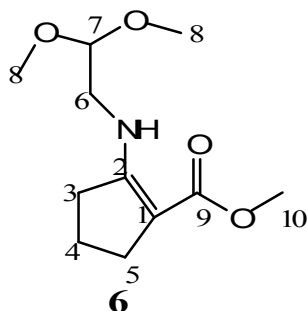


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₁₂	1.20 (t, J=7 Hz, 3H)	C12	14.60
<i>H</i> ₄ <i>H</i> ₅	1.43-1.64 (m, 4H)	C4	22.28
<i>H</i> ₃ <i>H</i> ₆	2.14-2.29 (m, J=5.29 Hz, 4H)	C6	22.63
<i>H</i> ₇	3.24 (m, 2H)	C5	23.85
<i>H</i> ₉	3.34 (s, 6H)	C3	26.58
<i>H</i> ₁₁	4.18 (q, J=7 Hz, 2H)	C7	44.03
<i>H</i> ₈	4.35 (t, J=5.5 Hz, 1H)	C9	54.13
<i>NH</i>	8.90 (s, 1H)	C11	58.65
		C1	90.66
		C8	103.53
		C2	158.66
		C10	170.73

Composé 6 : Méthyle 2-(2,2-dimethoxyethylamino)cyclopent-1-énecarboxylate

Méthyle 2-oxocyclopentanecarboxylate	1g (7.04 mmole)
2,2-Dimethoxyethanamine	0.74g (7.04 mmole)
Ethanol	20 ml
Temps de réaction	3 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.69
Aspect	Solide jaune
Rendement brut	84%
C ₁₁ H ₁₉ NO ₄ (229 g/mol)	

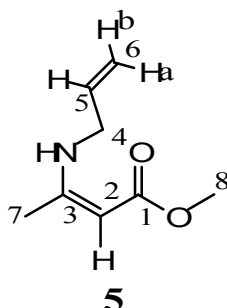


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₄	1.47-1.87 (m, 2H)	C4	20.85
<i>H</i> ₃ <i>H</i> ₅	2.43-2.60 (m, 4H)	C3	29.13
<i>H</i> ₆	3.27 (m, 2H)	C5	32.20
<i>H</i> ₈	3.38 (s, 6H)	C6	46.75
<i>H</i> ₁₀	3.65 (s, 3H)	C10	50.14
<i>H</i> ₇	4.34 (t, J=5.5 Hz, 1H)	C8	54.49
<i>NH</i>	7.42 (s, 1H)	C1	94.15
		C7	103.76
		C2	155.33
		C9	168.60

Composé 5 (Z)-methyl 3-(allylamino)but-2-enoate

Méthyle 3-oxobutanoate	1g (8.62 mmole)
prop-2-en-1-amine	0.49g (8.62 mmole)
Ethanol	20 ml
Temps de réaction	5 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.47
Aspect	Huile jaune
Rendement brut	80%
C ₈ H ₁₃ NO ₂ (155 g/mol)	

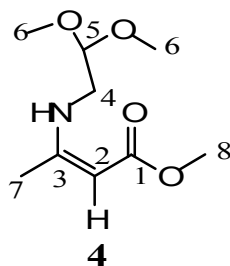


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
H ₇	1.83 (s, 3H)	C7	29.69
H ₈	3.54 (s, 3H)	C4	45.15
H ₄	3.75 (dt, J=5.5 Hz, J=1.51 Hz, 2H)	C8	49.96
H ₂	4.41 (s, 1H)	C2	82.39
H _{6a}	5 (dd, J=17.2 Hz, J=1.3 Hz, 1H)	C6	115.91
H _{6b}	5.1(dd, J=8.9 Hz, J=1.1 Hz, 1H)	C5	134.73
H ₅	5.8 (m, 1H)	C3	162.02
NH	8.57 (s,1H)	C1	164.64

Composé 4 : (Z)-Méthyle 3-(2,2-dimethoxyethylamino) but-2-enoate

Méthyle 3-oxobutanoate	1 g (8.62 mmole)
2, 2-dimethoxyethanamine	0.90 g (8.62 mmole)
Ethanol	20 ml
Temps de réaction	4 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.61
Aspect	Huile jaune
Rendement brut	75%
C ₉ H ₁₇ NO ₄ (203 g/mol)	

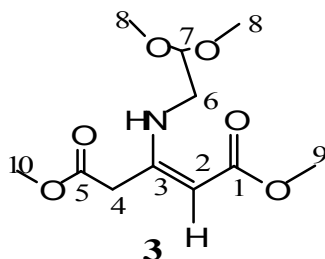


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, intégration)	RMN DEPT	δ _C ppm
<i>H</i> ₇	2.45 (s, 3H)	C7	29.08
<i>H</i> ₄	3.19-3.25 (m, 2H)	C4	45.10
<i>H</i> ₆	3.27-3.39 (s, 6H)	C8	50.25
<i>H</i> ₈	3.72 (s, 3H)	C6	54.86
<i>H</i> ₅	4.32 (t, J=5.5Hz, 1H)	C2	82.44
<i>H</i> ₂	4.48 (s, 1H)	C5	103.73
<i>NH</i>	9.05 (s, 1H)		

Composé **3** : (Z)-Diméthyl 3-(2,2-diméthoxyéthylamino) pent-2-enedioate

Diméthyle 3-oxopentanedioate	1g (5.74 mmole)
2,2-diméthoxyéthylamine	0.60 g (5.74 mmole)
Ethanol	20 ml
Temps de réaction	6 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.75
Aspect	Huile jaune
Rendement brut	74%
C ₁₀ H ₁₉ NO ₆ (249 g/mol)	

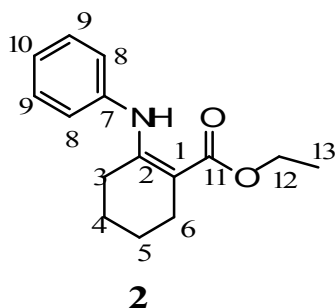


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN DEPT	δ _C ppm
H ₄	3.16-3.22 (m, 2H)	C4	38.94
H ₆	3.23-3.30 (m, 2H)	C6	45.95
H ₈	3.32(s, 6H)	C10	50.52
H ₁₀	3.53 (s, 3H)	C9	52.78
H ₉	3.63 (s, 3H)	C8	54.90
H ₇	4.30 (t, J=5.5Hz, 1H)	C2	85.36
H ₂	4.44 (s, 1H)	C7	103.80
NH	8.51 (s, 1H)		

Composé 2 : Ethyl 2-(phenylamino) cyclohex-1-encarboxylate

Ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate	1 g (5.88 mmole)
Aniline	0.54 g (5.88 mmole)
Temps de réaction	6 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.74
Aspect	Solide jaune
Rendement brut	85%
C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ (245 g/mol)	

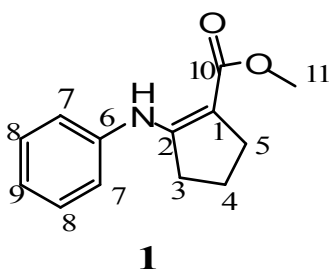


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₁₃	1.25 (t, J=7 Hz, 3H)	C13	14.62
<i>H</i> ₄ <i>H</i> ₅	1.69 (d, J=6.61, 4H)	C4	21.93
<i>H</i> ₃ <i>H</i> ₆	2.27-2.44 (dt, J=5.86 Hz, 22.66 Hz, 4H)	C6	22.24
<i>H</i> ₁₂	4.14 (q, J= 7 Hz, 2H)	C5	23.75
<i>H</i> ₈ <i>H</i> ₁₀	7.10-7.20 (m, 3H)	C3	27.65
<i>H</i> ₉	7.30-7.40 (m, 2H)	C12	58.90
<i>NH</i>	10.81 (s, 1H)	C1	92.43
		C8	124.20
		C10	124.20
		C9	129.22
		C7	139.37
		C2	156.51
		C11	170.00

Composé 1 : Methyl 2-(phenylamino)cyclopent-1-enecarboxylate

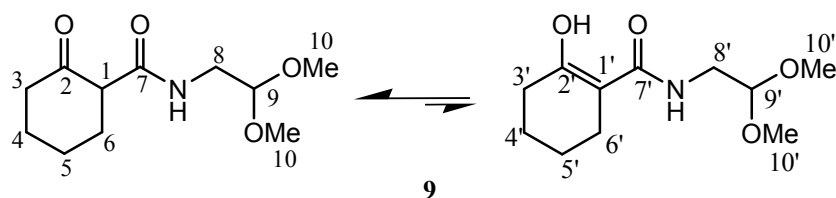
Methyl 2-oxocyclopentanecarboxylate	1g (7.04 mmole)
Aniline	0.65g (7.04 mmole)
Temps de réaction	6 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.65
Aspect	Solide jaune
Rendement brut	83%
C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ (217 g/mol)	



RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₄	1.75-1.85 (m, 2H)	C4	21.29
<i>H</i> ₃	2.50 (m, 2H)	C3	29.32
<i>H</i> ₅	2.60 (m, 2H)	C5	33.27
<i>H</i> ₁₁	3.75 (s, 3H)	C11	60.81
<i>H</i> ₇ <i>H</i> ₉	6.60-6.75 (m, 3H)	C1	93.58
<i>H</i> ₈	7.00 (m, 2H)	C7	121.40
<i>NH</i>	8.65 (s, 1H)	C9	124.02
		C8	131.50
		C6	140.58
		C2	160.45
		C10	168.66

Composé 9 : N-(2,2-dimethoxyethyl)-2-oxocyclohexancarboxamide

Ethyl 2-oxocyclohexancarboxylate	1 g (5.88 mmole)
2, 2-dimethoxyethanamine	1.23 g (11.76 mmole)
DMAP	0.07 g (0.58 mmole)
Toluene	30 ml
Temps de réaction	14 heures au reflux
R _f (éther éthylique 70/ ether de pétrole 30)	0.73
Aspect	Huile jaune
Rendement brut	67%
C ₁₁ H ₁₉ NO ₄ (229 g/mol)	

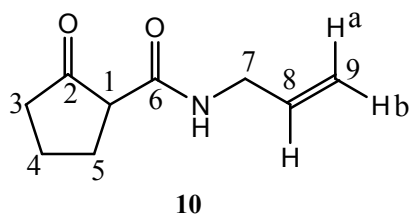


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> _{3,4,5,6}	1.3-2.6 (m, 8H)	C ₅ - C ₅	24.70 -22.10
<i>H</i> ₁	3.1 (dd, J=10.5, 5.6 Hz. 1H)	C ₆ - C ₆	27.50 - 23.11
<i>H</i> ₁₀	3.25 (s, 6H,)	C ₄ - C ₄	29.27 - 23.92
<i>H</i> ₈	3.5 – 3.6 (m, 2H)	C ₃ - C ₃	41.30 - 33.23
<i>H</i> ₉	4.8 (m, 1H) ;	C ₈ - C ₈	45.76 - 46.79
<i>NH</i>	7.4 (s,Larg . 1H, NH)	C ₁₀ -C ₁₀	55.00 - 55.75
		C ₁ - C ₁	59.85 - 99.56
<i>H'</i> _{3,4,5,6}	1.3-2.6 (m, 8H)	C ₉ - C ₉	107.33 - 107.59
<i>H'</i> ₁₀	3.26 (s, 6H)	C ₇ - C ₇	172.63- 168.50
<i>H'</i> ₈	3.24. (m, 2H)	C ₂ - C ₂	209.13 - 180.57
<i>H'</i> ₉	4.8 (m, 1H)		
<i>NH</i>	5.2 (s,Larg . 1H, NH)		
<i>OH</i>	14.3 (s,Larg . 1H, OH)		

Composé 10 : N-allyl-2-oxocyclopentanecarboxamide

Methyl 2-oxocyclopentanecarboxylate	1g (7.04 mmole)
prop-2-en-1-amine	0.80g (14.08 mmole)
DMAP	0.08 g (0.70 mmole)
Toluene	30 ml
Temps de réaction	12 heures au reflux
R _f (éther éthylique 70/ ether de petrole 30)	0.53
Aspect	Huile jaune
Rendement brut	35%
C ₉ H ₁₃ NO ₂ (167 g /mol)	

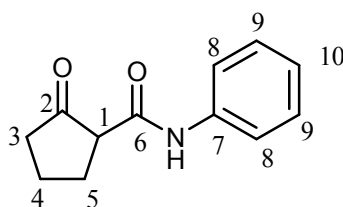


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégrations)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₄	1.6-2.0 (m, 2H)	C ₅	20.18
<i>H</i> ₅	2.1-2.25 (m, 2H)	C ₄	26.65
<i>H</i> ₃	2.3-2.45 (m, 2H)	C ₃	39.37
<i>H</i> ₁	2.95 (m, 1H)	C ₇	42.37
<i>H</i> ₇	3.7 (dt, J=5.6, 1.51 Hz. 2H)	C ₁	56.07
<i>H</i> _{9a}	5.1 (dd, J=17, 1.3 Hz. 1H)	C ₉	116.81
<i>H</i> _{9b}	5.2 (dd, J=10.5, 1.3 Hz. 1H)	C ₈	133.95
<i>H</i> ₈	5.7 – 5.9 (m, 1H)	C ₆	171.15
<i>NH</i>	7.7 (s, Larg. 1H,)	C ₂	216.84

Composé **11** : 2-oxo-N-phenylcyclopentanecarboxamide

Methyl 2-oxocyclopentanecarboxylate	1g (7.04 mmole)
Aniline	1.30g (14.08 mmole)
DMAP	0.08 g (0.70 mmole)
Toluene	30 ml
Temps de réaction	25 heures au reflux
R _f (éther éthylique 70/ ether de petrole 30)	0.65
Aspect	Solide blanc
Rendement brut	30%
C ₉ H ₁₃ NO ₂ (203 g/mol)	

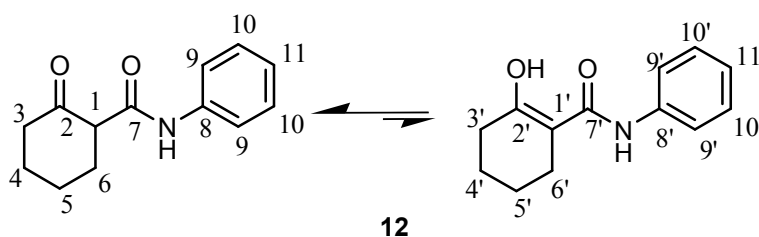


11

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₄	1.5-2.1 (m, 2H)	C4	20.43
<i>H</i> ₅	2.2-2.3 (m, 2H)	C5	27.08
<i>H</i> ₃	2.3-2.45 (m, 2H)	C3	39.72
<i>H</i> ₁	3,01 (m. 1H)	C1	56.00
<i>H</i> ₁₀	7.00 – 7.20 (m, 1H)	C8	120.25
<i>H</i> ₉	7.3 (t, J=7.55 , 2H)	C10	124.53
<i>H</i> ₈	7.6 (d, J=7.55 , 2H)	C9	129.19
<i>NH</i>	8.68 (s,Larg . 1H, NH)	C7	138.37
		C6	166.98
		C2	217.40

Composé 12 : 2-oxo-N-phenylcyclohexancarboxamide

Ethyl 2-oxocyclohexancarboxylate	1 g (5.88 mmole)
Aniline	1.09g (11.76 mmole)
DMAP	0.07 g (0.58 mmole)
Toluene	30 ml
Temps de réaction	24 heures au reflux
R _f (éther éthylique 70/ ether de petrole 30)	0.70
Aspect	Huile jaune
Rendement brut	40%
C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ (217 g/mol)	

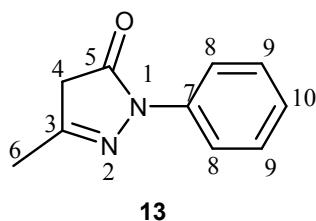


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> _{3,4,5,6}	: 1.7-2.4 (m, 8H)	C ₅ - C' ₅	23.70 -21.10
<i>H</i> ₁	3.4 (dd, J=10.6, 5.5 Hz. 1H)	C ₆ - C' ₆	26.85 - 22.15
<i>H</i> _{9,10,11}	7.5 -7. 1 (m, 5H)	C ₄ - C' ₄	30.80 - 22.12
<i>NH</i>	9.4 (s,Larg . 1H)	C ₃ - C' ₃	41.70 - 42.56
		C ₁ - C' ₁	55.86 - 97.73
<i>H'</i> _{3,4,5,6}	1.7-2.4 (m, 8H)	C ₉ - C' ₉	126.52 - 126.95
<i>H'</i> _{9,10,11}	7.5 -7. 1 (m, 5H,)	C ₁₁ - C' ₁₁	127.33- 127.23
<i>NH</i>	6.15 (s,Larg . 1H, NH)	C ₁₀ - C' ₁₀	128.22 - 128.29
<i>OH</i>	14.15 (s,Larg . 1H)	C ₈ - C' ₈	136.65 - 138.15
		C ₇ - C' ₇	171.12 - 169.08
		C ₂ - C' ₂	209.32 - 169.83

Composé 13 : 3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one

Méthyle 3-oxobutanoate	1g (8.62 mmole)
prop-2-en-1-amine	0.93g (8.62 mmole)
Ethanol	25 ml
Temps de réaction	6 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.52
Aspect	Solide jaune
Rendement brut	78%
C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O (174 g/mol)	

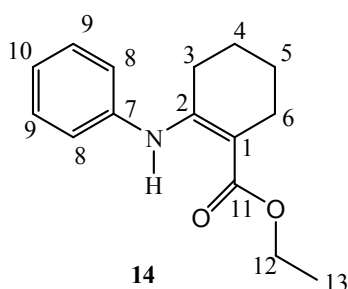


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₆	2.12 (s, 2H)	C6	16.81
<i>H</i> ₄	3.35 (d, J=5.8, Hz 2H)	C4	42.90
<i>H</i> ₁₀	7.16 (m, 2H)	C8	118.66
<i>H</i> ₉	7.38 ppm (dd J=8.8, 4.7 Hz, 2H)	C10	124.83
<i>H</i> ₈	7.86 (d, J=8.70, 4.5 Hz, 2H)	C9	128.65
		C7	137.91
		C3	156.26
		C5	170.45

Composé 14 : Ethyl 2-(phenylamino) cyclohex-1-encarboxylate

Ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate	1 g (5.88 mmole)
Aniline	0.54 g (5.88 mmole)
Temps de réaction	6 heures au reflux
R _f (acetate d'ethyle 20/ ether de petrole 80)	0.74
Aspect	Solide jaune
Rendement brut	85%
C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ (245 g/mol)	

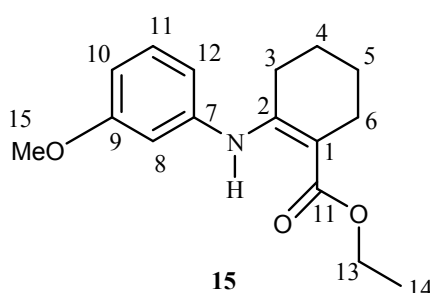


e solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₁₃	1.25 (t, J=7 Hz, 3H)	C13	14.62
<i>H</i> ₄ <i>H</i> ₅	1.69 (d, J=6.61, 4H)	C4	21.93
<i>H</i> ₃ <i>H</i> ₆	2.27-2.44 (dt, J=5.86 Hz, 22.66 Hz, 4H)	C6	22.24
<i>H</i> ₁₂	4.14 (q, J= 7 Hz, 2H)	C5	23.75
<i>H</i> ₈ <i>H</i> ₁₀	7.10-7.20 (m, 3H)	C3	27.65
<i>H</i> ₉	7.30-7.40 (m, 2H)	C12	58.90
<i>NH</i>	10.81 (s, 1H)	C1	92.43
		C8	124.20
		C10	124.20
		C9	129.22
		C7	139.37
		C2	156.51
		C11	170.00

Composé 15 : Ethyl 2-(3-methoxyphenylamino) cyclohex-1-encarboxylate

Ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate	1 g (5.88 mmole)
3-methoxybenzenamine	0.72 g (5.88 mmole)
Ethanol	10 ml
Temps de réaction	6 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.82
Aspect	Solide jaune
Rendement brut	86%
C ₁₆ H ₂₁ NO ₃ (275 g/mol)	

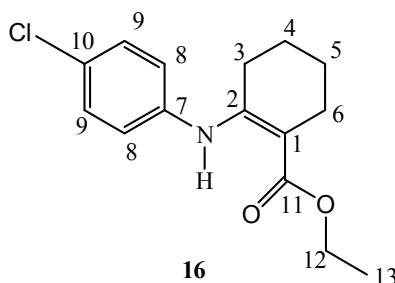


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₁₄	1.24 (t, J=7 Hz, 3H)	C14	14.30
<i>H</i> ₄ <i>H</i> ₅	1.40-1.70 (m, 4H)	C4	21.61
<i>H</i> ₃ <i>H</i> ₆	2.05-2.40 (m, 4H)	C6	21.92
<i>H</i> ₁₅	3.8 (s, 3H)	C5	23.43
<i>H</i> ₁₃	4.14 (q, J= 7 Hz, 2H)	C3	27.33
<i>H</i> ₈	6.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H)	C15	56.38
<i>H</i> _{8,10,11,12}	6.80-7.15 (m, 3H)	C13	58.58
<i>NH</i>	8.95 (s,1H)	C1	92.11
		C8	118.88
		C10	123.88
		C12	128.90
		C7	139.05
		C2	151.95
		C9	165.50
		C11	169.68

Composé 16 : Ethyl 2-(3-chlorophenylamino)cyclohex-1-énecarboxylate

Ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate	1 g (5.88 mmole)
4-chlorobenzénamine	0.74 g (5.88 mmole)
Ethanol	10 ml
Temps de réaction	6 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 20/ ether de pétrole 80)	0.85
Aspect	Solide jaune
Rendement brut	88%
C ₁₅ H ₁₈ ClNO ₂ (279 g/mol)	

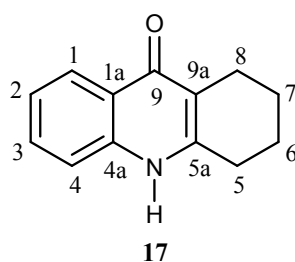


Le solvant chloroform-d (CDCl₃)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> ₁₃	1.25 (m, 3H)	C13	14.65
<i>H</i> ₄ <i>H</i> ₅	1.50-1.70 (m, 4H)	C4	22.25
<i>H</i> ₃ <i>H</i> ₆	2.17-2.34 (m, 4H)	C6	22.69
<i>H</i> ₁₂	4.20 (q, J = 7 Hz, 2H)	C5	23.82
<i>H</i> ₈	6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H)	C3	26.01
<i>H</i> ₉	8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H)	C12	58.64
<i>NH</i>	9.10 (s, 1H)	C1	90.14
		C8	122.45
		C10	125.19
		C9	127.37
		C7	140.99
		C2	152.50
		C11	170.88

Composé 17 : 5,6,7,8-tetrahydroacridin-9(10H)-one

Ethyl 2-(phenylamino) cyclohex-1-enecarboxylate	0.8 g (3.26 mmole)
diphenyl ether	10 ml
Temps de réaction	2 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 90/ ether de pétrole 10)	0.37
Aspect	Solide jaune P.F. 240°C
Rendement brut	60 %
C ₁₃ H ₁₃ NO (199 g/mol)	

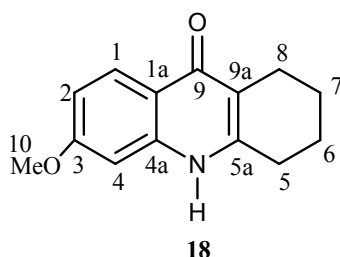


Le solvant diméthylsulfoxyde-d (DMSO)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> _{7,6}	1,60-1,80 (m,4H)	C6	21.33
<i>H</i> ₅	2,30 (m, 2H)	C8	21.56
<i>H</i> ₈	2,75 (m, 2H)	C7	21.64
<i>H</i> ₄	7,20 (d, J = 8,2, 1H)	C5	29.39
<i>H</i> ₃ <i>H</i> ₂	7.40-7.60 (m, 2H)	C9a	115.79
<i>H</i> ₁	8,3 (d, J = 8.0, 1H)	C4	117.28
<i>NH</i>	11,29 (s, 1H)	C2	121.26
		C1a	122.63
		C1	124.89
		C3	133.09
		C4a	139.26
		C5a	146.54
		C9	175.21

Composé 18 : 5,6,7,8-tetrahydro-3-methoxyacridin-9(10H)-one

Ethyl 2-(3-methoxyphenylamino) cyclohex-1-enecarboxylate	0.8 g (2.9 mmole)
diphenyl ether	10 ml
Temps de réaction	2 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 90/ ether de pétrole 10)	0.42
Aspect	Solide jaune P.F. 255°C
Rendement brut	65%
C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ (229 g/mol)	

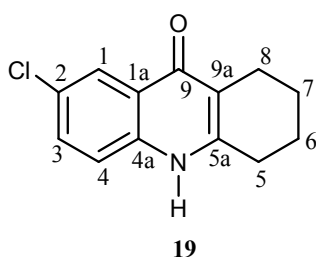


Le solvant diméthylsulfoxyde-d (DMSO)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> _{7,6}	1,65-1,80 (m,4H)	C6	22.13
<i>H</i> ₅	2,41 (m, 2H)	C8	22.25
<i>H</i> ₈	2,65 (m, 2H)	C7	22.55
<i>H</i> ₁₀	3.75 (s, 3H)	C5	27.29
<i>H</i> ₁ <i>H</i> ₂	7,10 (d, J = 10, 2H)	C10	55.97
<i>H</i> ₄	8 (d, J = 2.5 , 1H)	C4	98.68
<i>NH</i>	11,38 (s, 1H)	C2	113.14
		C9a	115.67
		C1a	118.14
		C1	127.25
		C4a	141.57
		C5a	147.41
		C3	162.10
		C9	175.74

Composé 19 : 2-chloro-5,6,7,8-tetrahydroacridin-9(10H)-one

Ethyl 2-(3-chlorophenylamino)cyclohex-1-enecarboxylate	0.8 g (2.86 mmole)
diphenyl ether	10 ml
Temps de réaction	2 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 90/ ether de pétrole 10)	0.45
Aspect	Solide jaune P.F. 258°C
Rendement brut	67 %
C ₁₃ H ₁₂ ClNO (233 g/mol)	



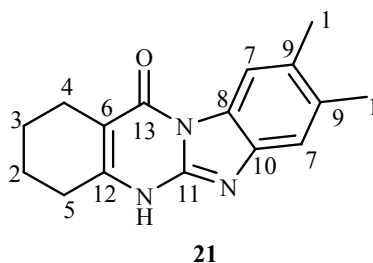
Le solvant diméthylsulfoxyde-d (DMSO)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
<i>H</i> _{7,6}	1,73-1,85 (m,4H)	C6	21.37
<i>H</i> ₅	2,43 (m, 2H)	C8	21.63
<i>H</i> ₈	2,71 (m, 2H)	C7	21.71
<i>H</i> ₄	7,50 (d, J = 8.8, 1H)	C5	27.10
<i>H</i> ₃	7,60 (dd, J =8.8, J =2, 1H)	C9a	116.01
<i>H</i> ₁	7,97 (d, J =2, 1H)	C4	119.83
<i>NH</i>	11,50 (s, 1H, NH)	C2	123.68
		C1a	124.07
		C1	126.51
		C3	131.04
		C4a	137.77
		C5a	147.32
		C9	174.70

Composé 21:

(8,9-diméthyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-b]quinazolin-12(5H)-one)

Ethyl 2-oxocyclohexancarboxylate	0.2g (1.17 mmole)
5,6-diméthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amine	0.18g (1.17 mmole)
Ethanol	20 ml
Temps de réaction	8 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 30/ ether de pétrole 70)	0.70
Aspect	Solide Marron claire P.F. 255°C
Rendement brut	77%
C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O (267 g/mol)	

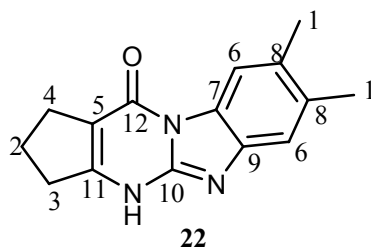


Le solvant diméthylsulfoxyde-d (DMSO)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
H ₃ H ₂	1.60-1.85 (m,4H)	C1	18.01
H ₁	2.25 (s, 6H)	C2	22.30
H ₄ H ₅	2.72-2.85 (m,4H)	C3	22.94
H ₇	7.51 (s,2H)	C4	23.30
NH	11.25 (s, 1H)	C5	30.39
		C6	103.23
		C7	114.85
		C8	118.81
		C9	122.86
		C10	129.04
		C11	147.43
		C12	152.04
		C13	159.29

Composé : 22**(7,8-diméthyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]cyclopenta[d]pyrimidin-11(4H)-one)**

méthyl 2-oxocyclopentanecarboxylate	0.2g (1.40mmole)
5,6-diméthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amine	0.22 g (1.40mmole)
Ethanol	20 ml
Temps de réaction	9 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 30/ ether de pétrole 70)	0.67
Aspect	Solide Marron claire P.F. 250°C
Rendement brut	80 %
C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O (253 g/mol)	

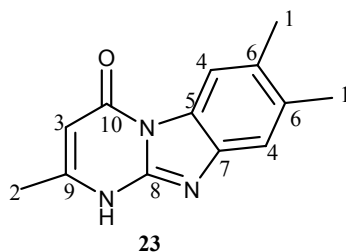


Le solvant diméthylsulfoxyde-d (DMSO)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
H ₂	1.98-2,09 (m,2H)	C1	18.40
H ₁	2.30 (s, 6H)	C2	21.69
H ₃ H ₄	2.70-2,85 (m,4H)	C3	26.86
H ₆	7.50 (s,2H)	C4	34.26
NH	10.85 (s, 1H, NH)	C5	101.34
		C6	114.69
		C7	118.59
		C8	122.48
		C9	130.43
		C10	145.82
		C11	151.86
		C12	159.87

Composé : 23 7,8-dimethyl-2-methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidin-4(1H)-one

Méthyle 3-oxobutanoate	0.2g (1.72 mmole)
5,6-dimethyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amine	0.27 g (1.72 mmole)
Ethanol	20 ml
Temps de réaction	8 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 30/ ether de pétrole 70)	0.60
Aspect	Solide Beige P.F. 225 °C
Rendement brut	74 %
C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O (227 g/mol)	

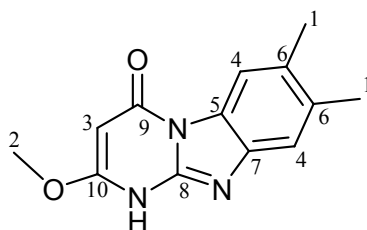


Le solvant diméthylsulfoxyde-d (DMSO)

RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
H ₁	1.75 (s,6H)	C1	17.84
H ₂	2.24 (s, 3H)	C2	22.82
H ₃	5.82 (s, 1H)	C3	98.28
H ₄	7.81 (s,2H)	C4	114.84
NH	11.35 (s, 1H)	C5	119.46
		C6	123.63
		C7	131.28
		C8	148.41
		C9	155.46
		C10	159.95

Composé : 24 (7,8-diméthyl-2-méthoxybenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidin-4(1H)-one)

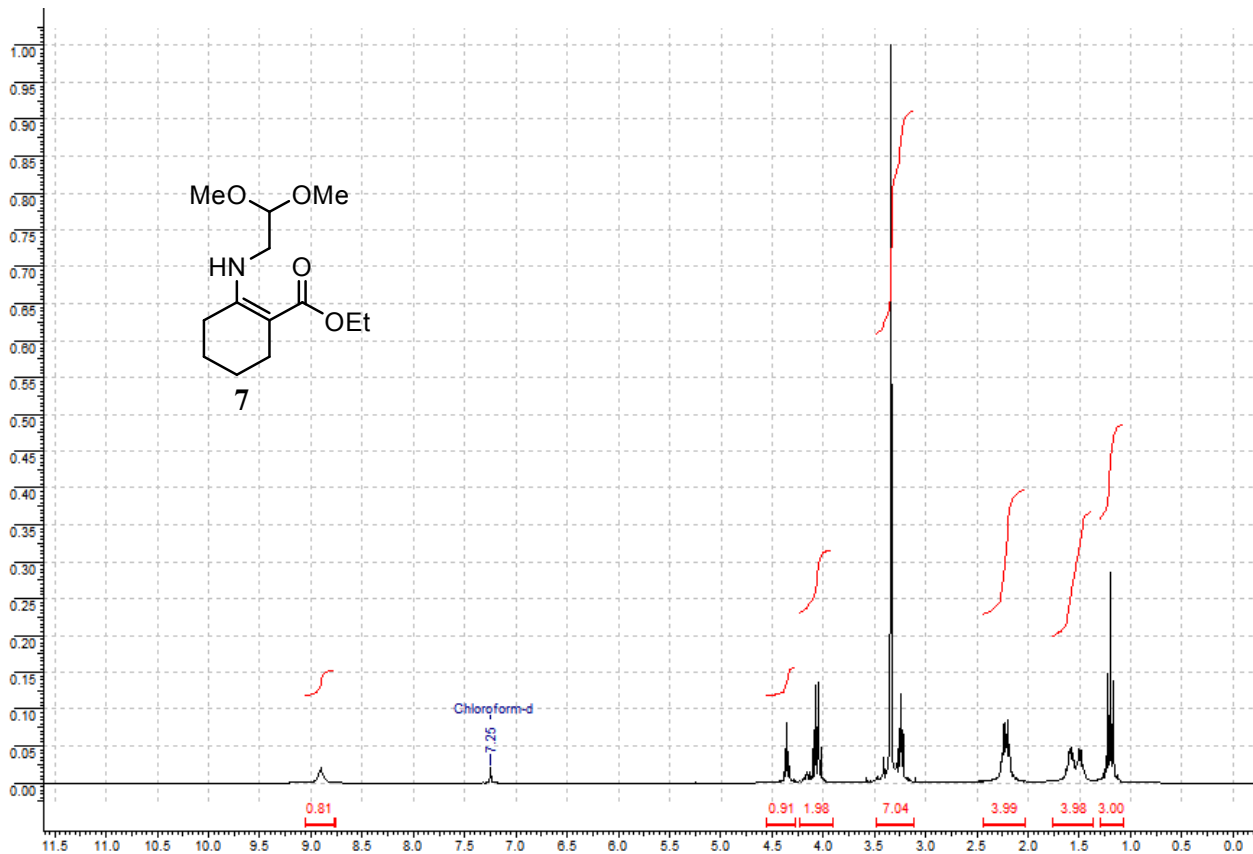
Diméthyl malonate	0.2g (1.51 mmole)
5,6-diméthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amine	0.24 g (1.51 mmole)
Ethanol	20 ml
Temps de réaction	9 heures au reflux
R _f (acetate d'éthyle 30/ ether de pétrole 70)	0.65
Aspect	Solide Beige P.F. 225 °C
Rendement brut	74 %
C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ (243 g/mol)	



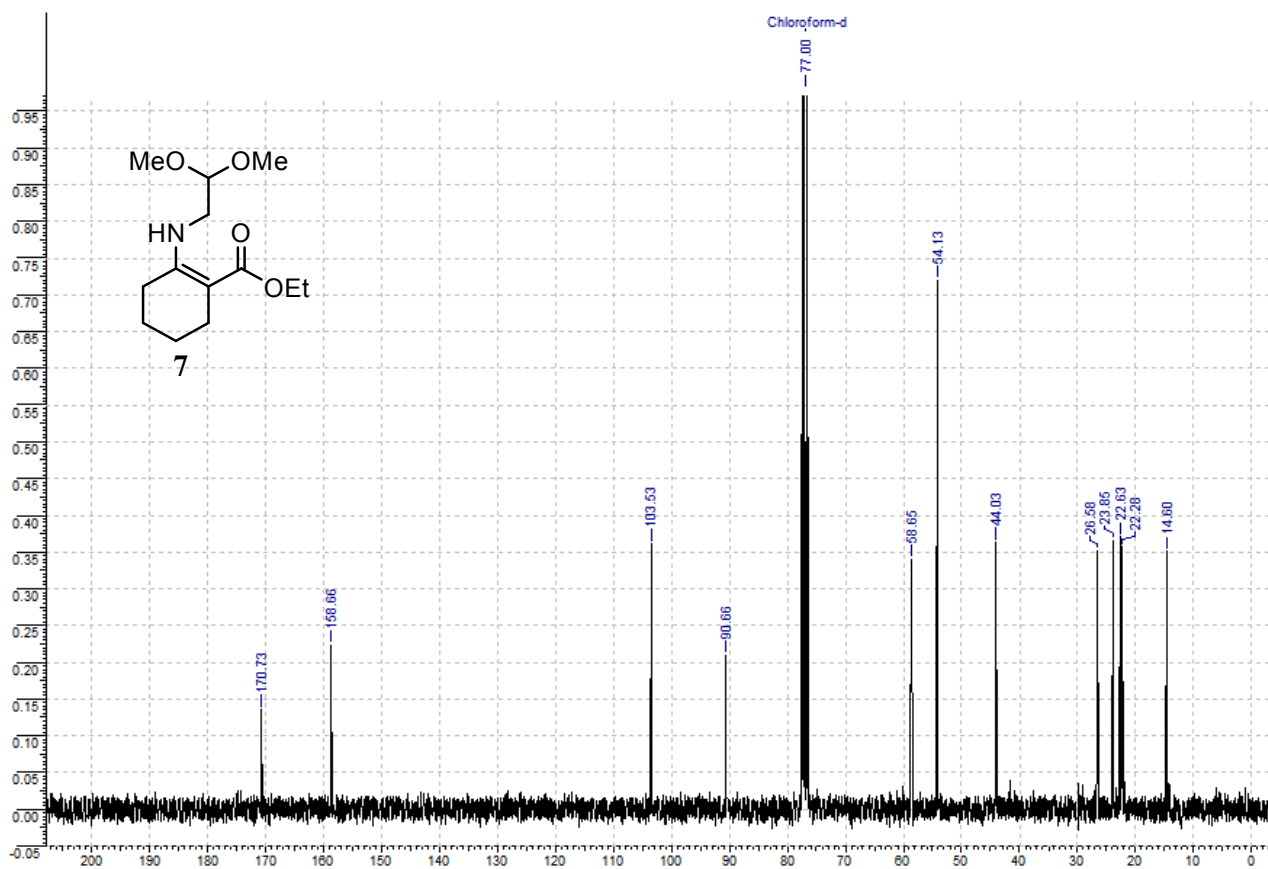
24

Le solvant diméthylsulfoxyde-d (DMSO)

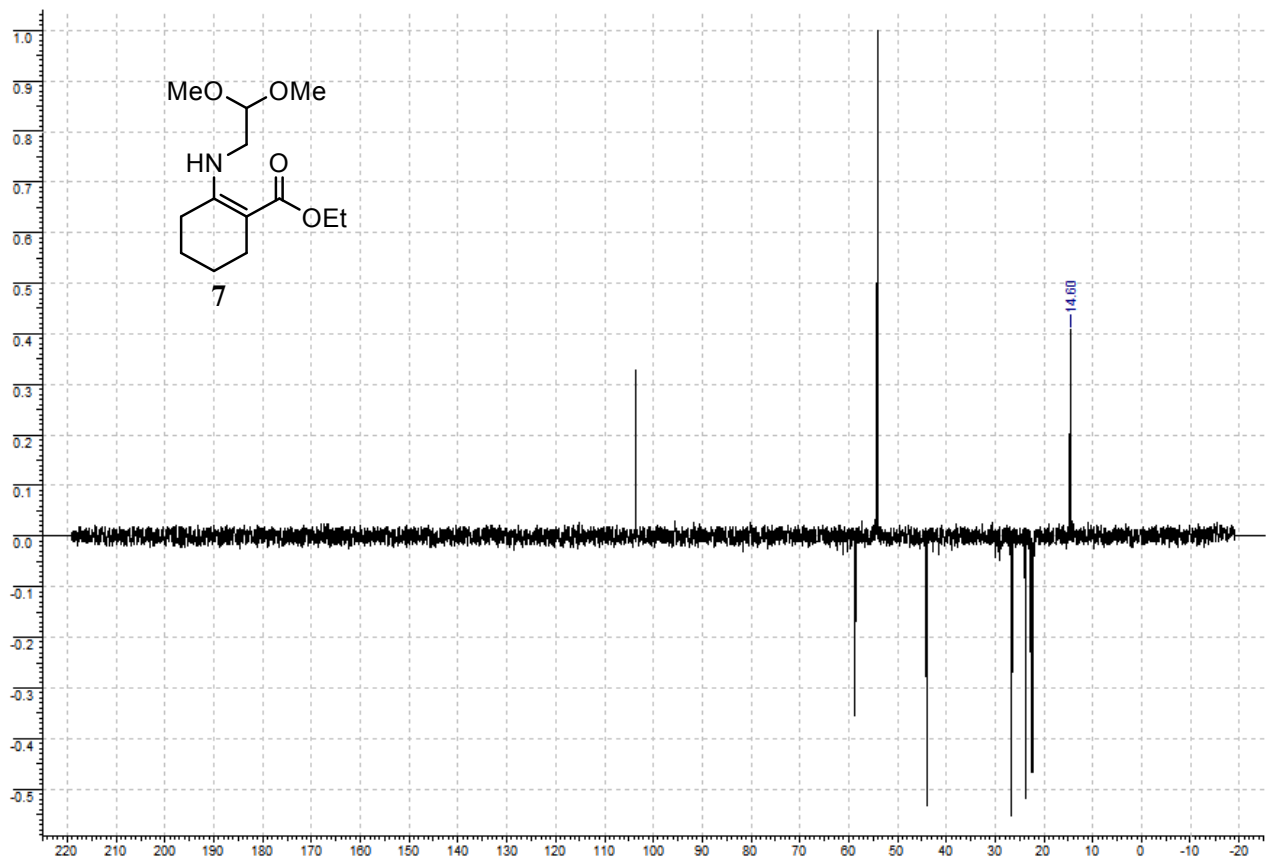
RMN ¹ H	δ _H ppm (multiplicité, constantes de couplage, intégration)	RMN ¹³ C	δ _C ppm
H ₁	2.20 (s, 6H)	C1	17.76
H ₂	3.75 (s, 3H)	C2	52.14
H ₃	5.75 (s, 1H)	C3	100.14
H ₄	7.25 (s, 2H)	C4	114.76
NH	11.20 (s, 1H)	C5	119.72
		C6	123.77
		C7	132.95
		C8	146.21
		C9	158.21
		C10	179.28



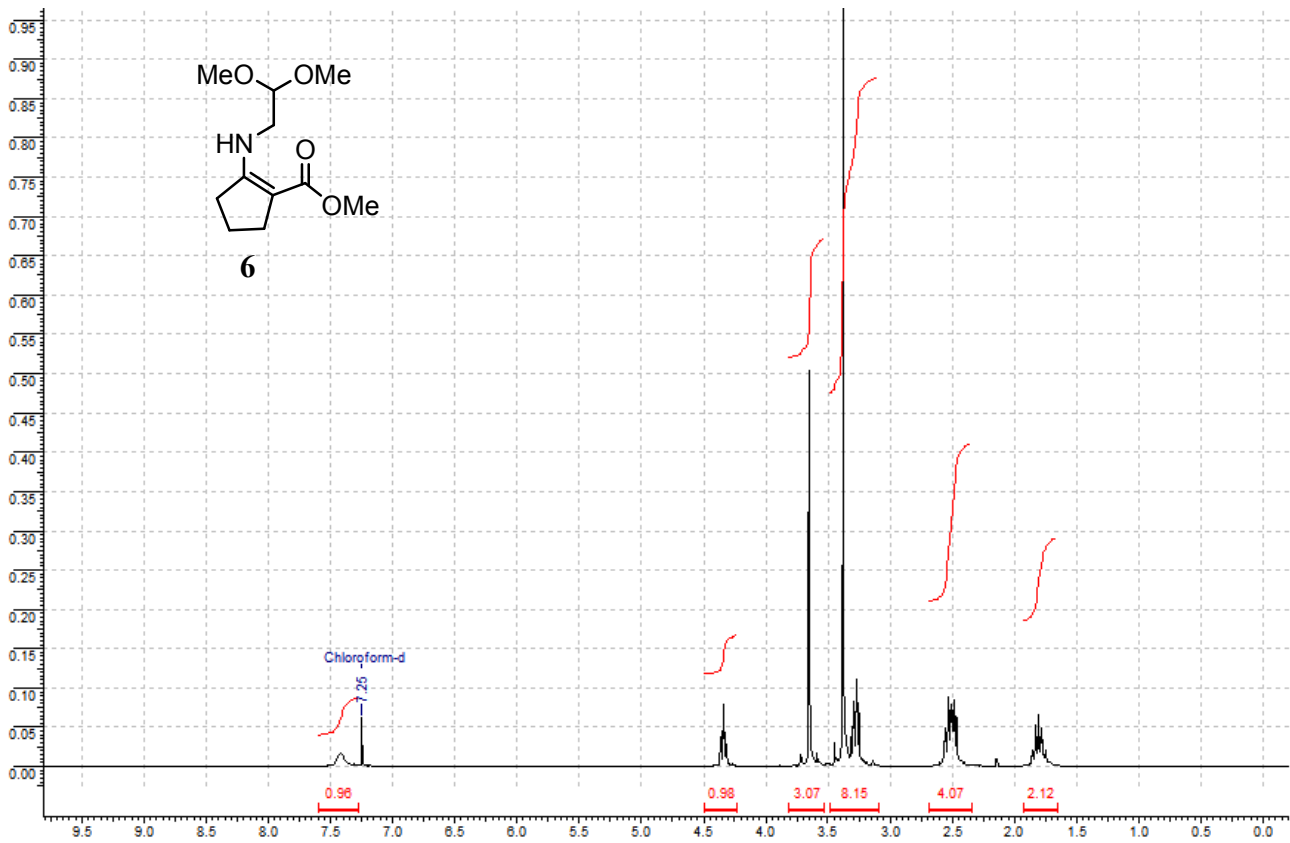
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H NMR}$ الخاص بالمركب 07



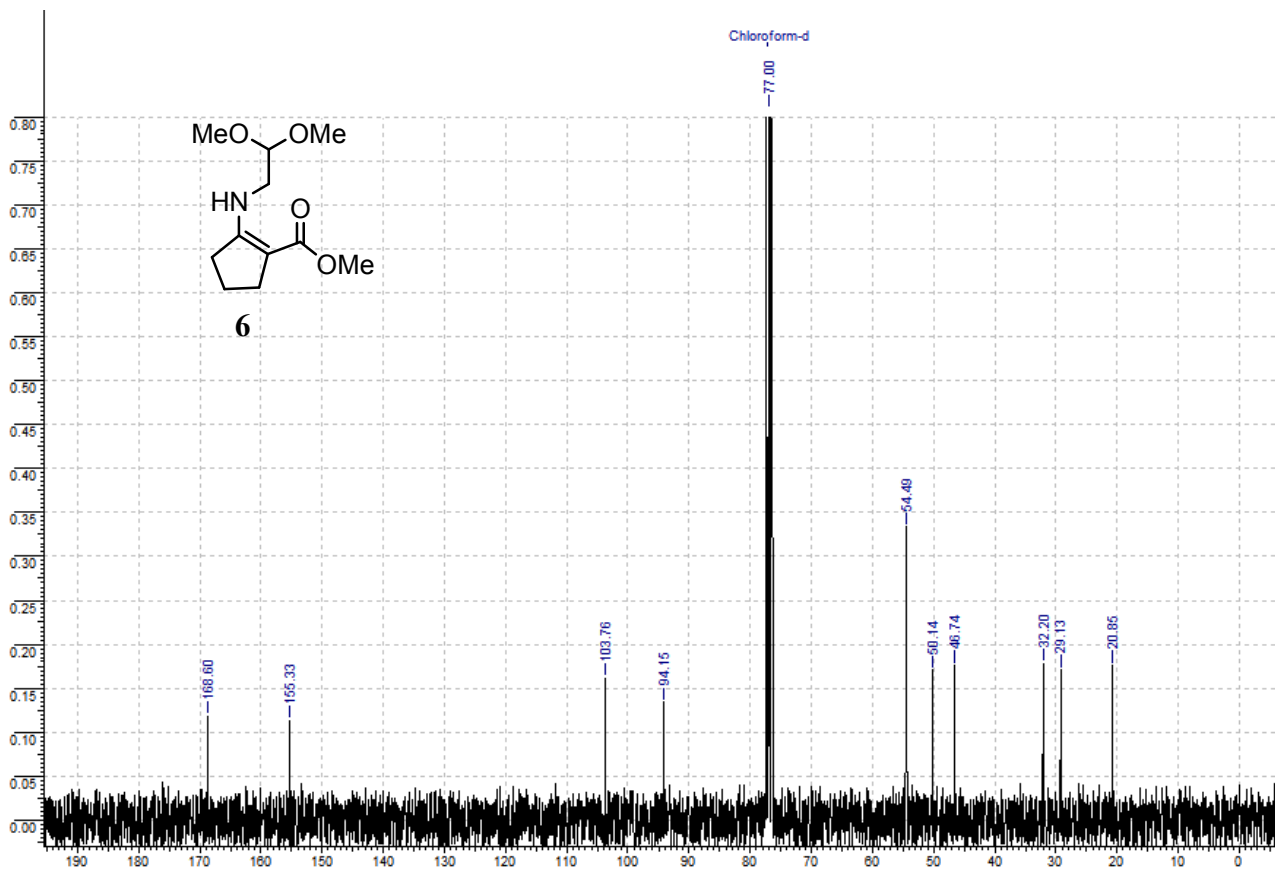
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون $^{13}\text{C NMR}$ الخاص بالمركب 07



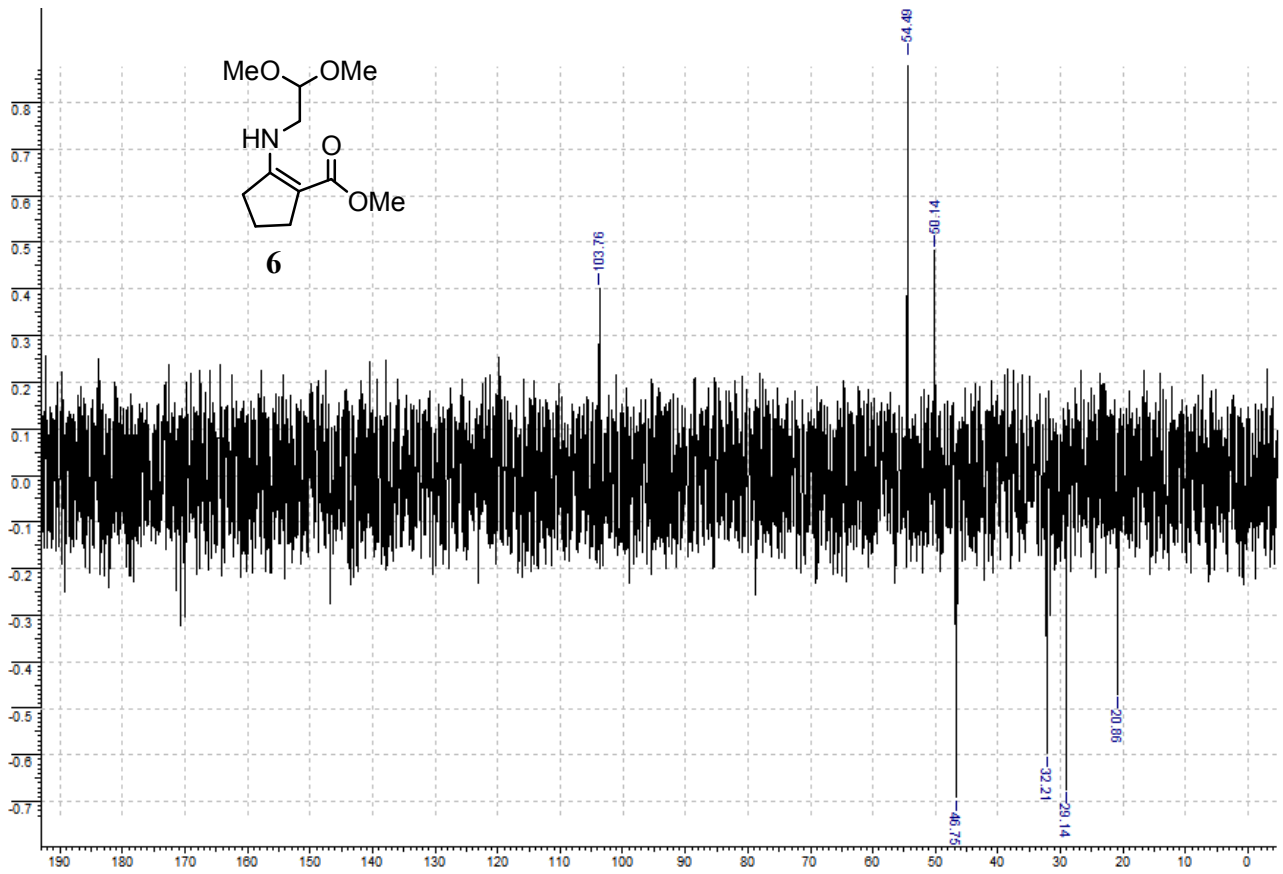
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C DEPT الخاص بالمركب 07



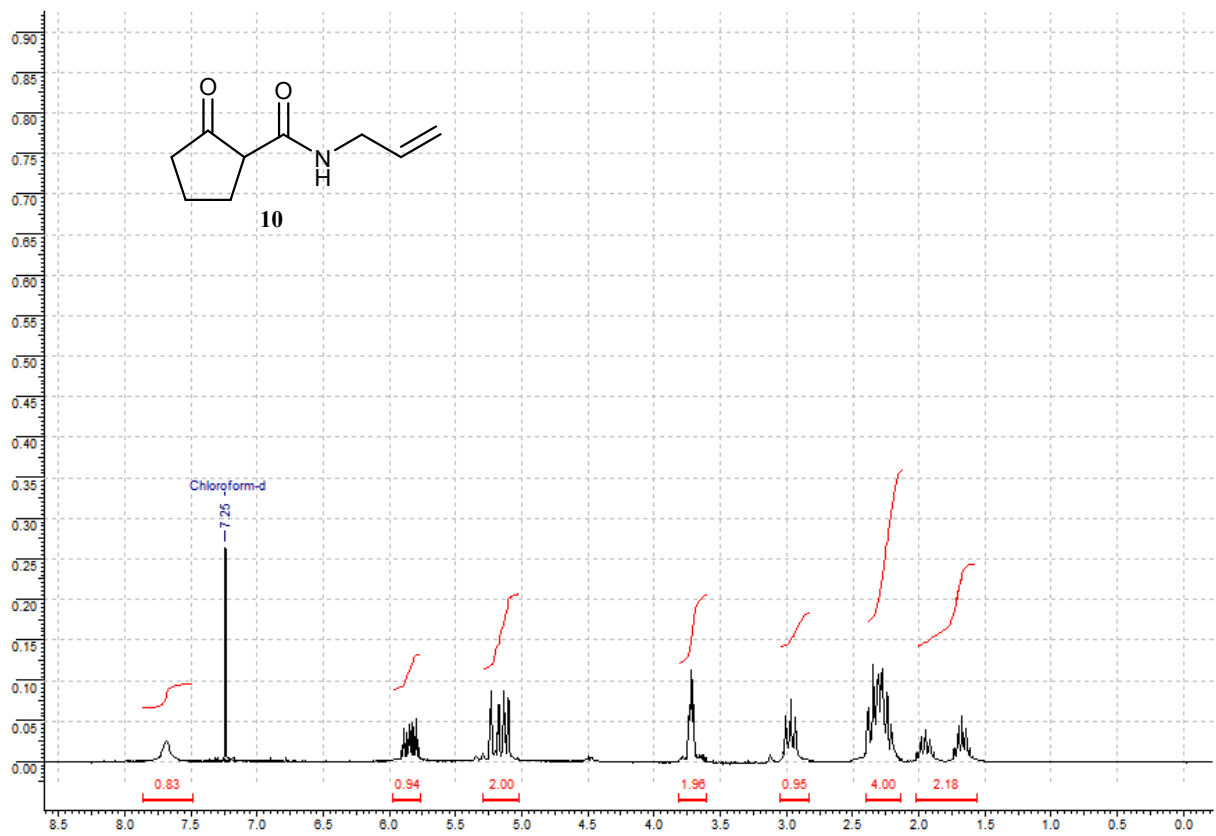
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 06



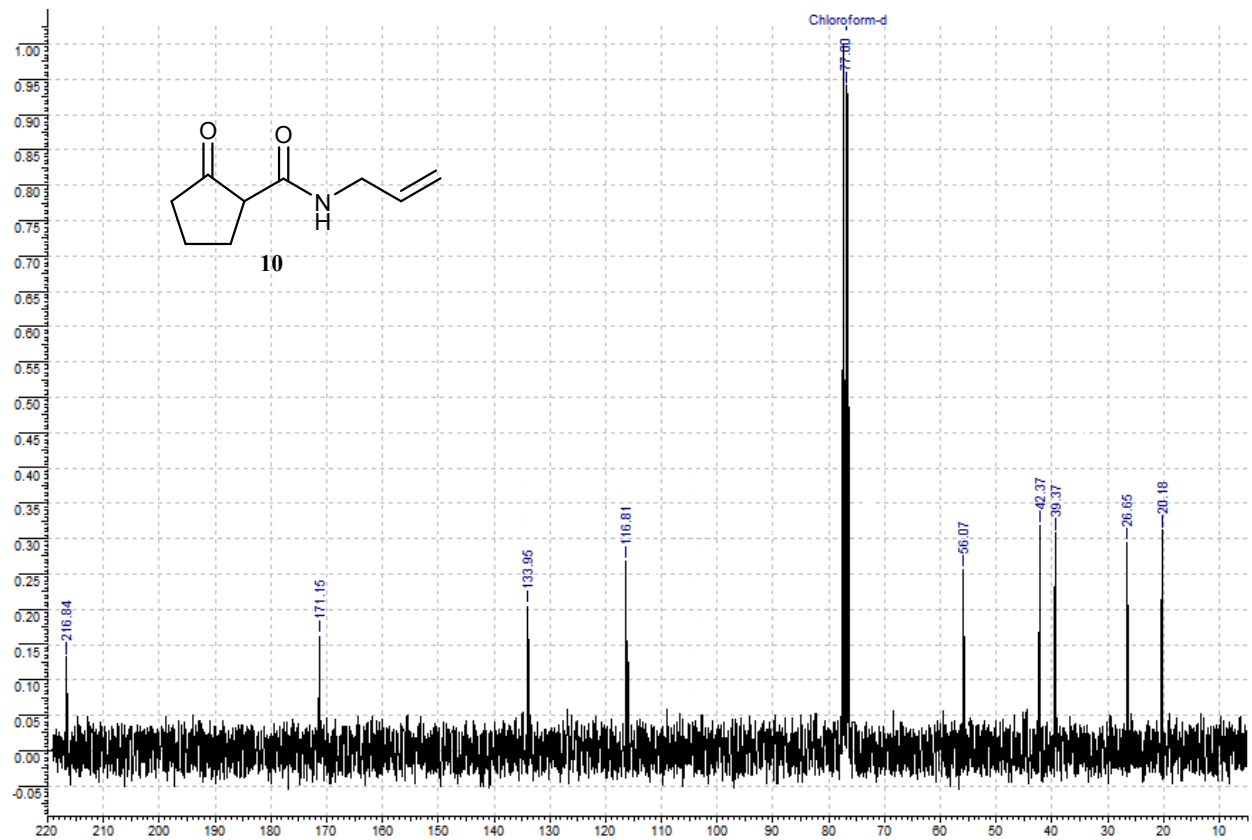
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 06



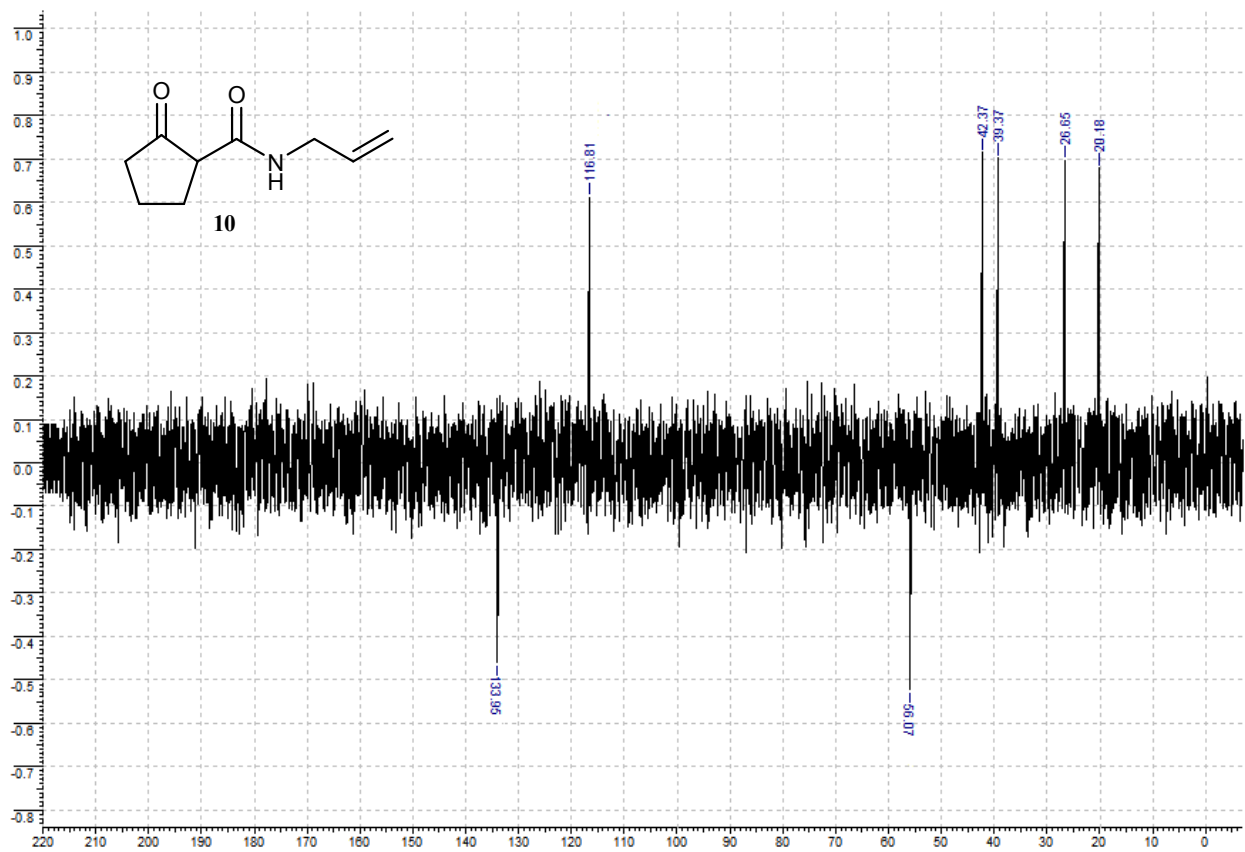
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون 13 *DEPT* الخاص بالمركب 06



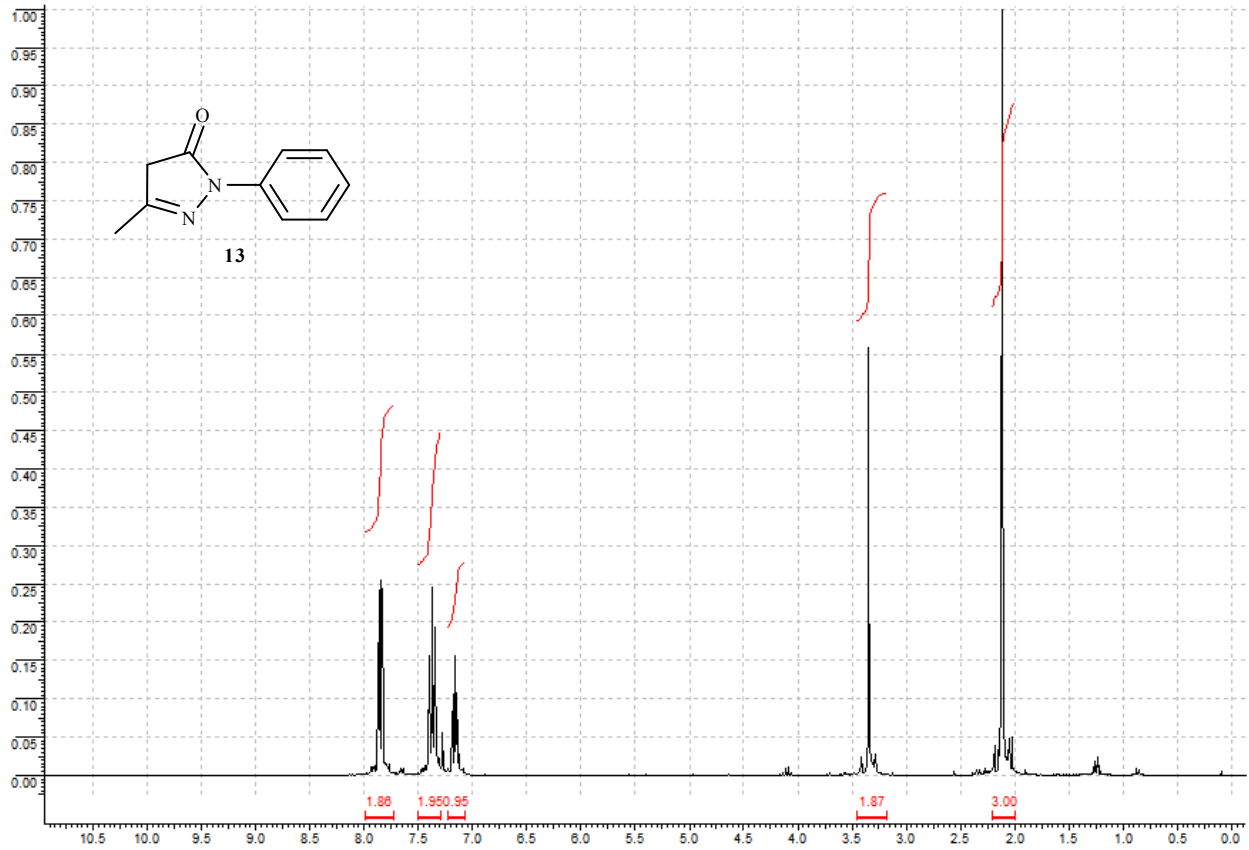
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ${}^1\text{H}$ RMN الخاص بالمركب 10



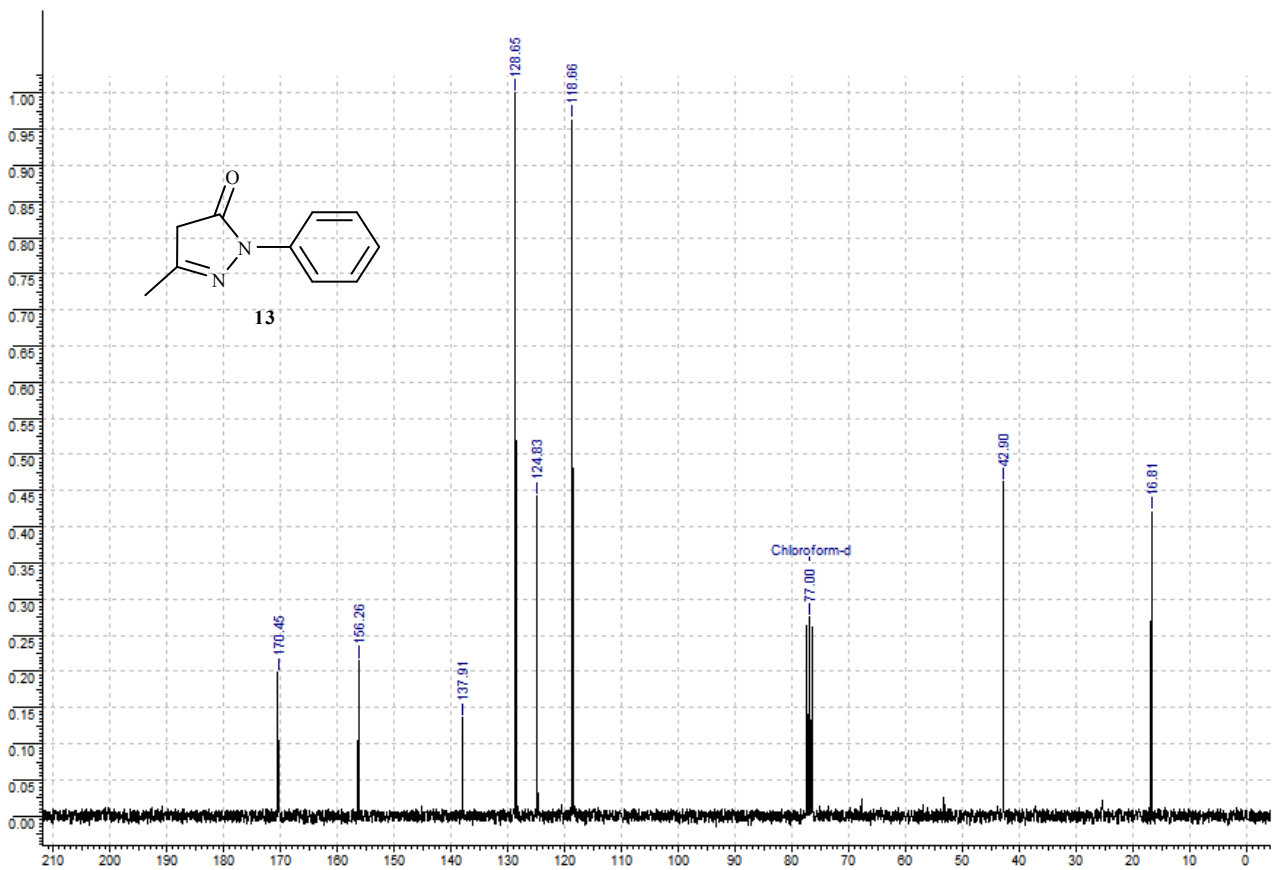
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ${}^{13}\text{C}$ RMN الخاص بالمركب 10



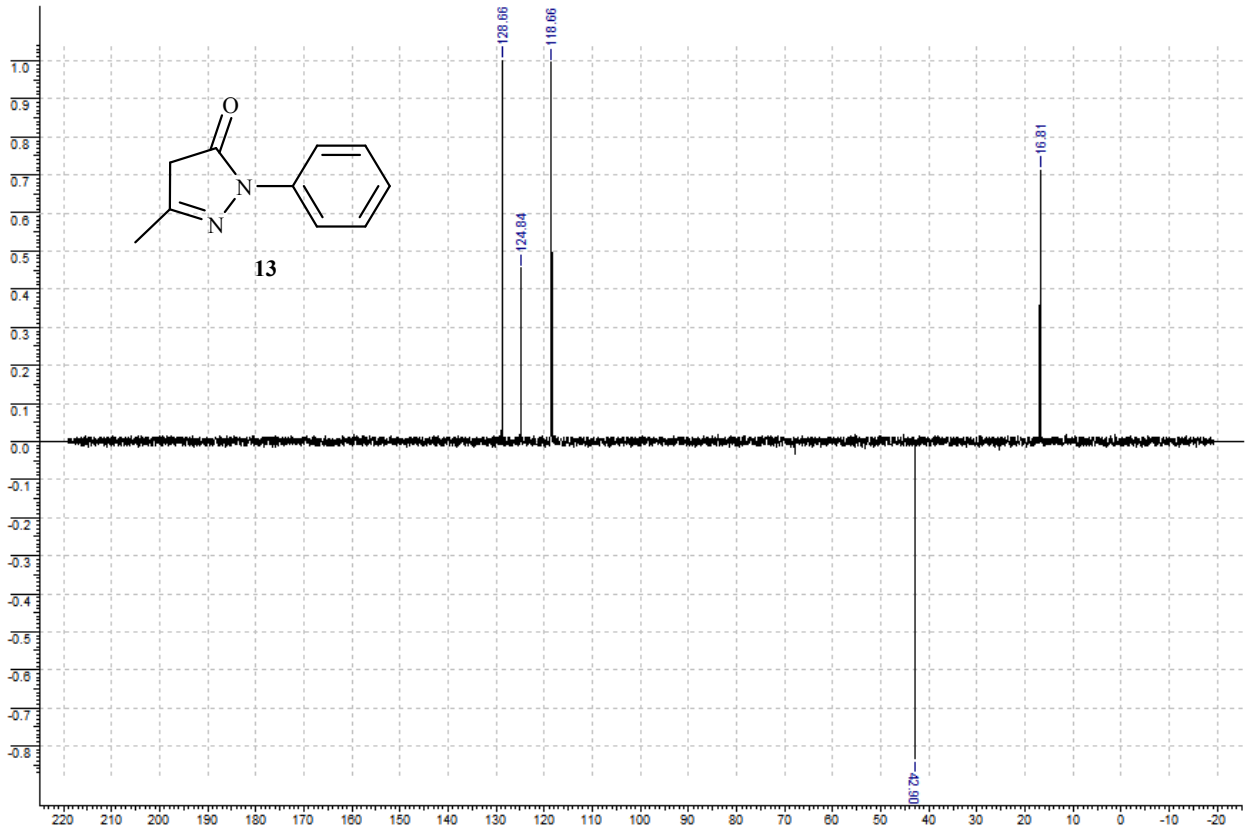
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون 13 *DEPT* الخاص بالمركب 10



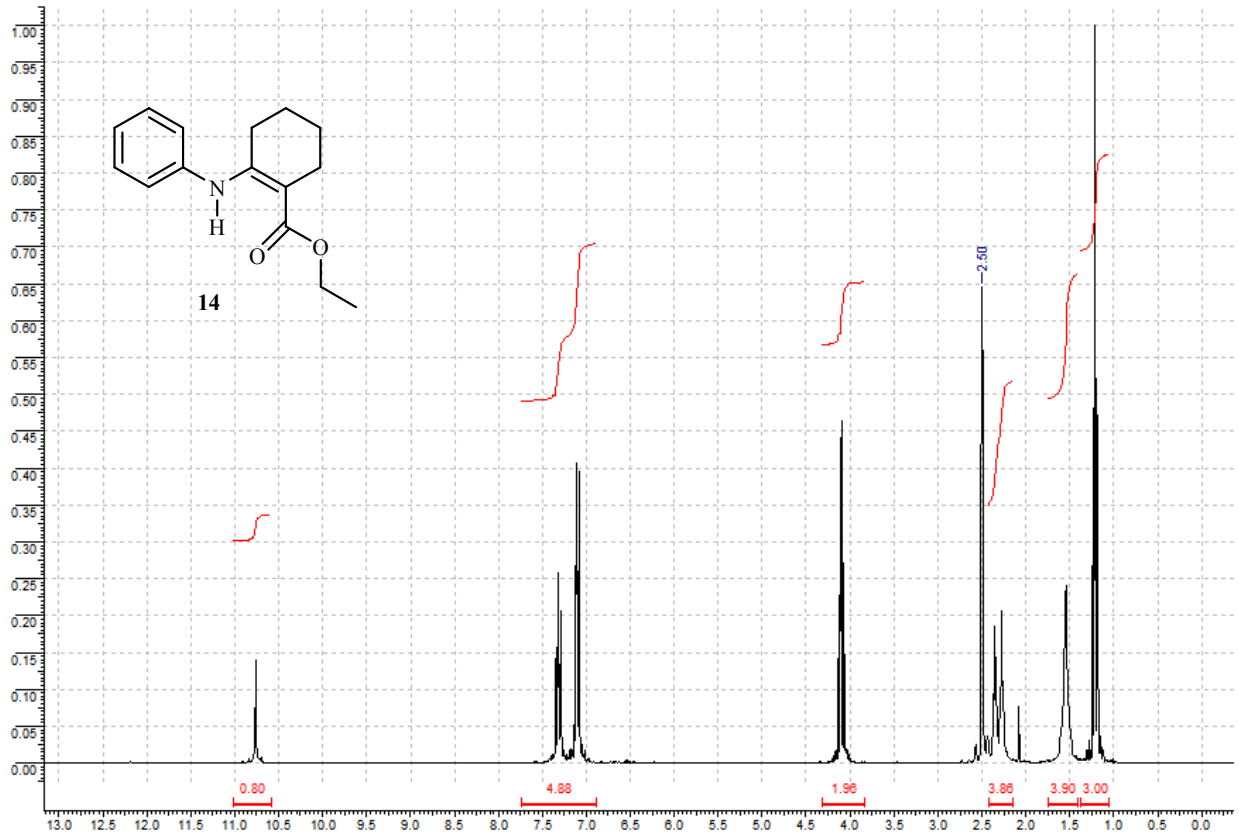
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H NMR}$ الخاص بالمركب 13



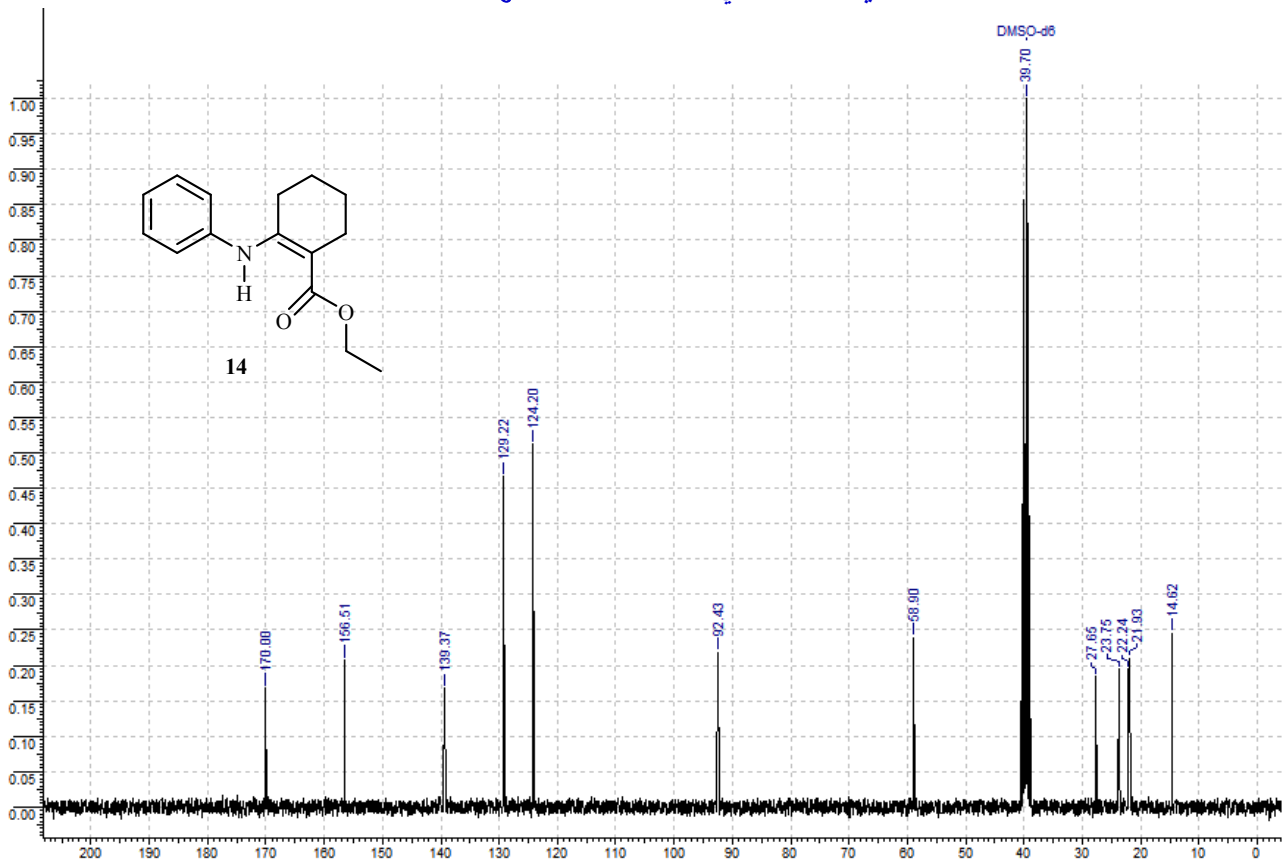
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون $^{13}\text{C NMR}$ الخاص بالمركب 13



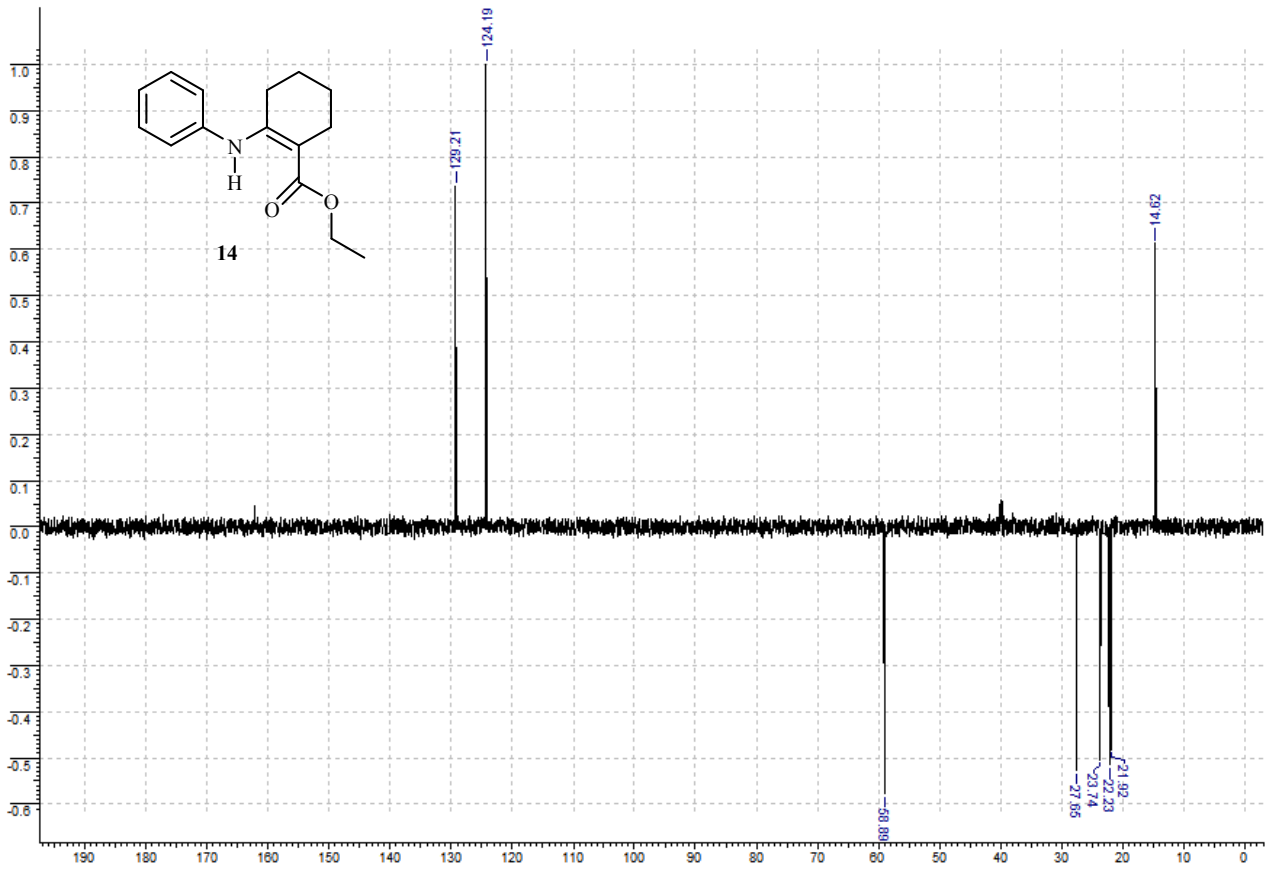
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C DEPT الخاص بالمركب 13



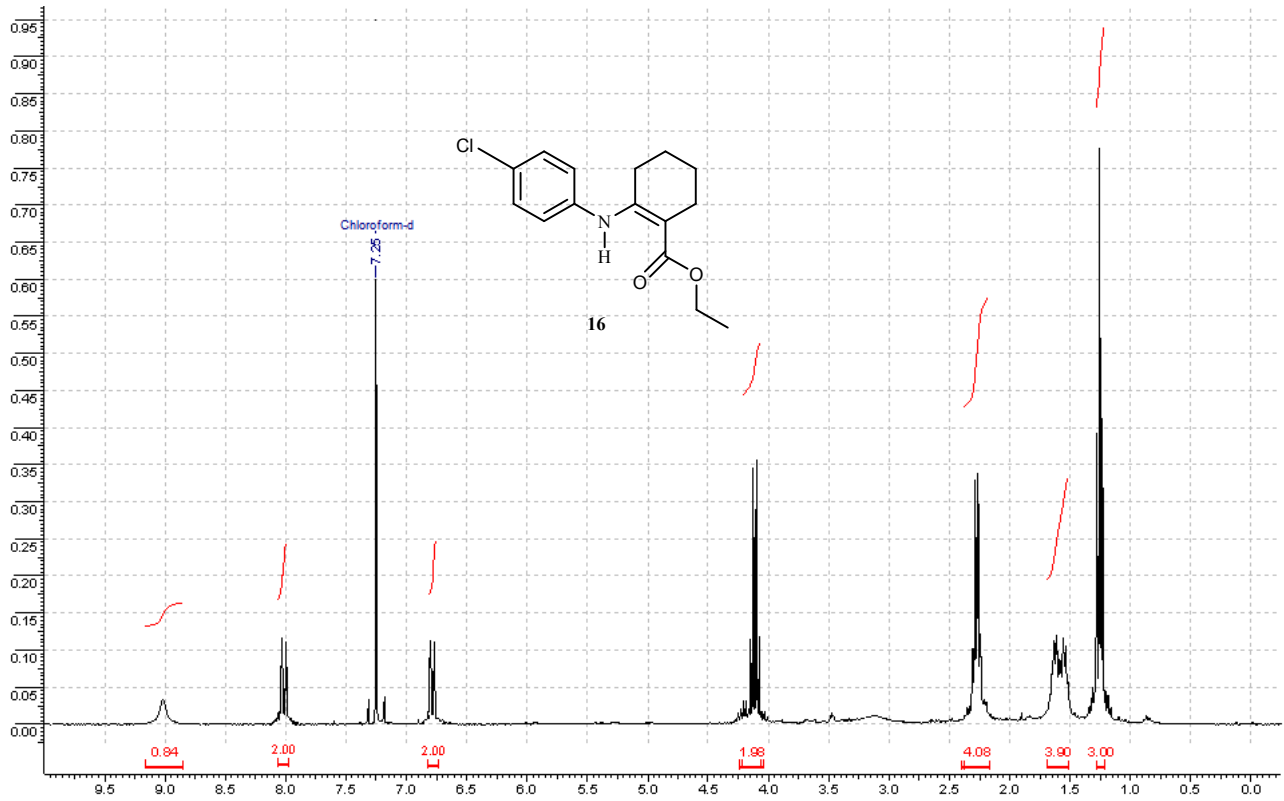
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H الخاص بالمركب 14



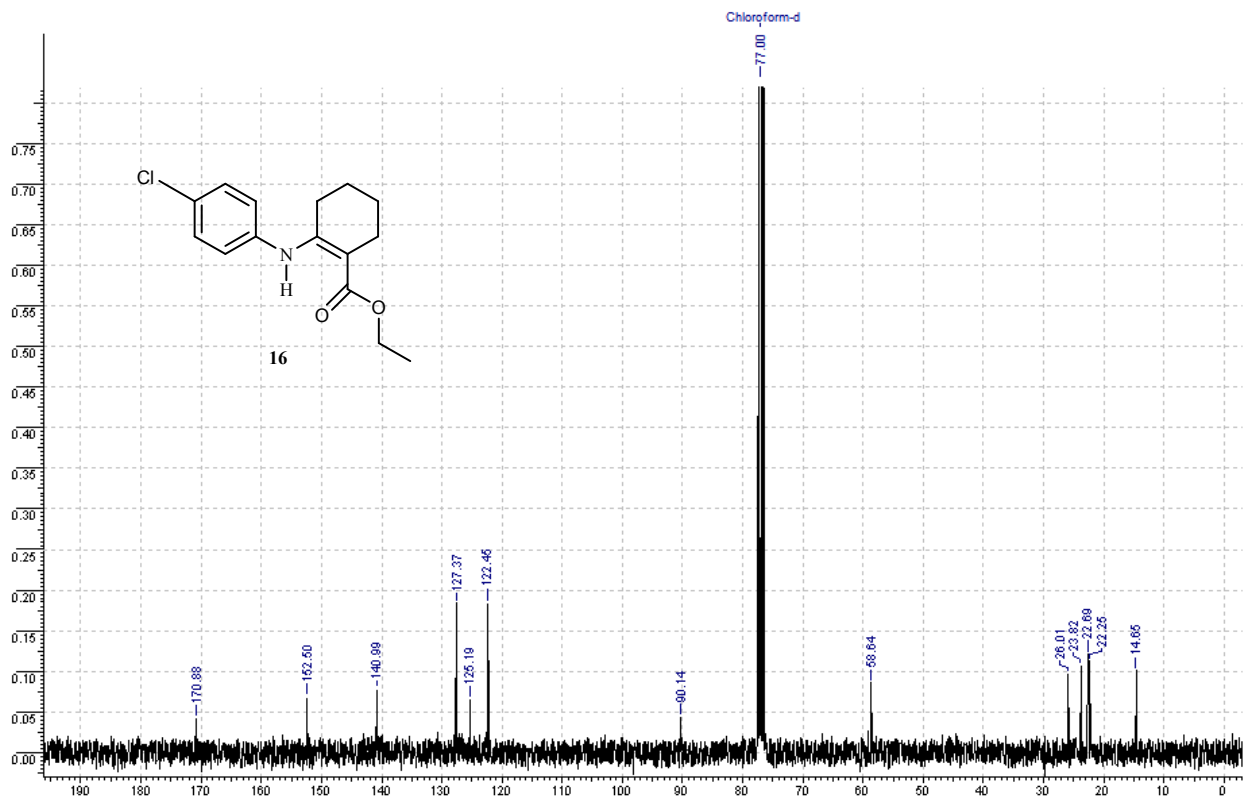
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C الخاص بالمركب 14



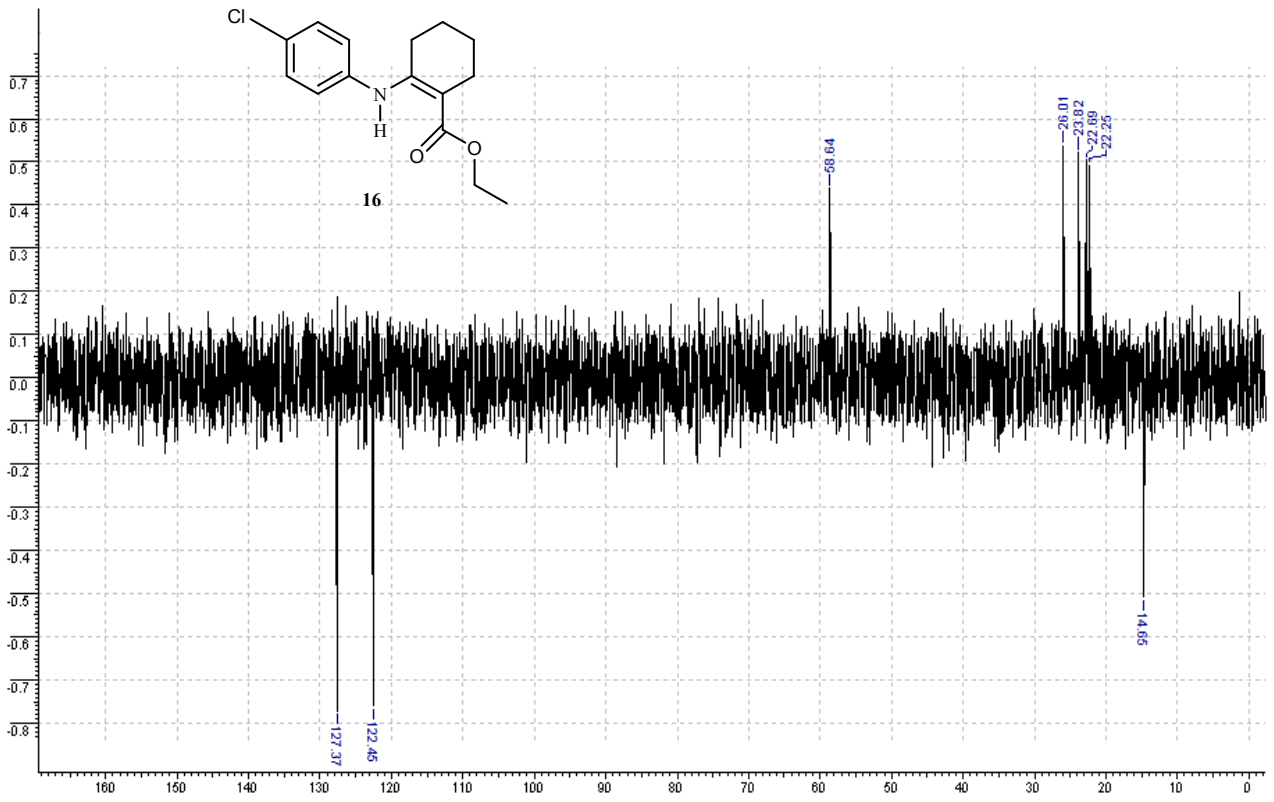
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون 13 DEPT الخاص بالمركب 14



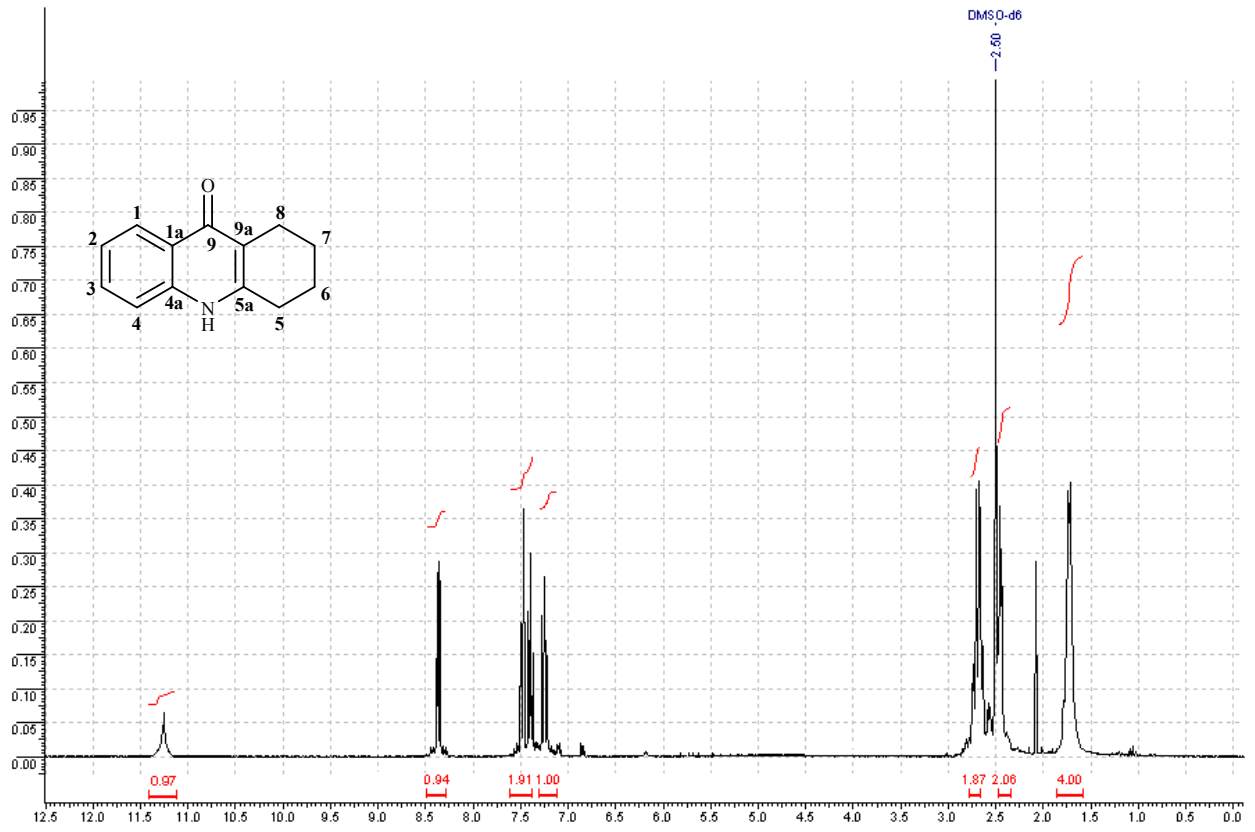
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H NMR}$ الخاص بالمركب 16



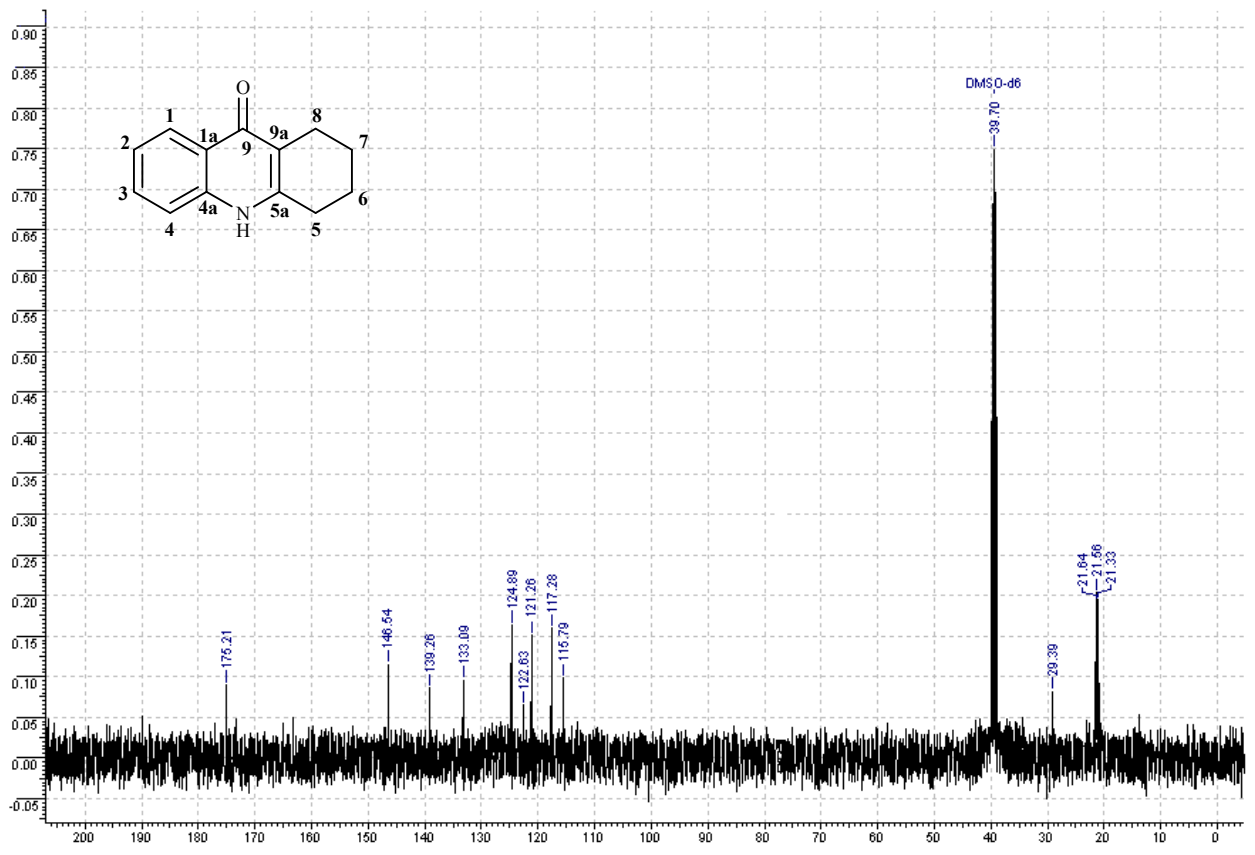
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون $^{13}\text{C NMR}$ الخاص بالمركب 16



طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون 13 DEPT الخاص بالمركب 16



طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H RMN الخاص بالمركب 17



طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN الخاص بالمركب 17