



المملكة العربية السعودية
جامعة الملك سعود
كلية العلوم – قسم الكيمياء

تشبيد بعض مشتقات البيريدين والبيريميدين عن طريق إضافة مايكل
Synthesis of Some Pyridine and Pyrimidine Derivatives Via Michael Addition

قدمت هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات درجة الماجستير
في قسم الكيمياء كلية العلوم جامعة الملك سعود.

إعداد
الطالبة / حصة بنت حسن الرشيد

إشراف
الأستاذ الدكتور / حسن بن محمد الحازمي

إشراف مساعد
الدكتورة / فاطمة الزهراء منير البيه

١٤٢٦هـ - ٢٠٠٥م

ملخص البحث:

لقد تضمن البحث في الرسالة تشييد العديد من مركبات الإينونات enones كمواد بادئة ومن ثم إجراء إضافة مايكل على هذه المركبات حيث تم وفقاً لذلك تشييد العديد من مشتقات البيريدين و البيريدين وذلك بهدف الحصول على مركبات حلقة جديدة من المؤمل أن يكون لها تأثيرات حيوية.

وقد بُوِّبَ البحث في الرسالة إلى ثلاثة أبواب رئيسية، على النحو التالي:

الباب الأول. يشتمل الباب على المقدمة والتعريف بالأهمية البيولوجية للمركبات الحلقية غير المتجانسة والتي تحوي في بناءها كل من نواة بيريدين و بيريميدين وكذلك التطبيقات الحديثة لمشتقات هاتين الحلقيتين في المجالات الطبية، بما في ذلك من توضيح لهدف البحث. هذا وقد اشتمل هذا الجزء من الرسالة على المسح الكيميائي الشامل لتلك الطرق التي تم استخدامها في تشييد مشتقات البيريدين و البيريدين، وقد تم التأكيد في هذا الجزء على المراجع الحديثة بصفة خاصة.

الباب الثاني. يتضمن هذا الباب مناقشة ما تم انجازه من تشييد المواد البادئة (II)

والتي خضعت لتكثفات مع مركبات مختلفة محتوية في الغالب على هيدروجين نشط عبر إضافة مايكل أدت إلى تشييد العديد من مشتقات حلقة البيريدين (III-V) و مشتقات حلقة البيريدين (VI, VIII-XII) وذلك وفقاً لما يتضح من المخططين المرفقين.

وقد تم التثبت من بناء جميع المركبات المشيدة بالوسائل الطيفية المختلفة (IR, NMR, MS)، إذ تمت مناقشة وتحليل نتائج هذه التحاليل الطيفية التي أثبتت صحة الصيغ البنائية المتوقعة للمركبات المشيدة، بالإضافة إلى تفسير تشظي أطياف الكتلة لبعض المركبات المشيدة. وقد تم تدوين نتائج جميع التحاليل الطيفية في جداول لكل فئة من المركبات المشيدة.

الباب الثالث. يشتمل الباب على قسمين، حيث يتضمن أولها مختلف الأساليب العامة

التي استخدمت في البحث وكذلك التجارب العملية المختلفة والمتعلقة بالإينونات (الشلكونات) ومشتقات كل من البيريدين والبيريدين التي تم تشييدها موضحاً النسب المئوية لمردود التفاعلات المختلفة وطرق تنقيتها ودرجات الانصهار

ونتائج أطياف IR, NMR, MS حيث تم تدوين الخواص الفيزيائية لجميع المركبات المشيدة في جدول خاص بذلك. أما الجزء الآخر فقد تضمن الدراسة الحيوية التي تم إجراؤها على بعض المركبات المشيدة في البحث وذلك لمعرفة مدى الفعالية الحيوية لها حيث أظهر البعض منها مدى واضح من الفعالية.

وقد وردت قائمة في آخر الرسالة تتضمن المراجع التي تم الاستعانة بها في البحث.

اشتملت الدراسة العملية في هذا البحث على تشييد العديد من المركبات العضوية غير المتجانسة وذلك ابتداء بالشكونات (الإينونات) (II_{a-i}) والتي حضرت بطريقتين : إما بتفاعل ١- تترالون أو ٦-ميثوكسى-١-تترالون مع ألدهيدات أروماتية مختلفة بوجود الإيثانول كمذيب و فى وسط قاعدى ثم المعالجة بحمض الخل الثلجي أو بالتشيع بواسطة الميكروويف (MW) ، هي الأخيرة أثبتت فعاليتها في تكوين عائد جيد من الشكونات النقية. هذا وقد استخدمت بعض الشكونات في تحضير بعض مشتقات بنزو[h]كينولين (III_{a-i}) وذلك من مفاعلة (II_{a-e,i,k}) مع المالنونيتريل و فلز الصوديوم والكحول (ميثانول أو إيثانول). هذا وقد تم الحصول على نفس الناتج (III_{a,c,g}) عن طريق تفاعل (II_{a,c}) مع المالنونيتريل فى وجود هيدروكسيد الصوديوم (20%) والكحول (ميثانول أو إيثانول) .

كما أمكن تحضير مشتق بنزو[h]كينولين-2-أون (IV) وذلك بتكثيف الشكون (II_a) مع إيثيل سيانو خلات و خلات الأمونيوم ، أما تفاعل الشكونات (II_{a,i}) مع خلات الأمونيوم و ١- تترالون فى وجود البيبريدين فأعطى مشتقات الأكريدين (V_{a,b}).

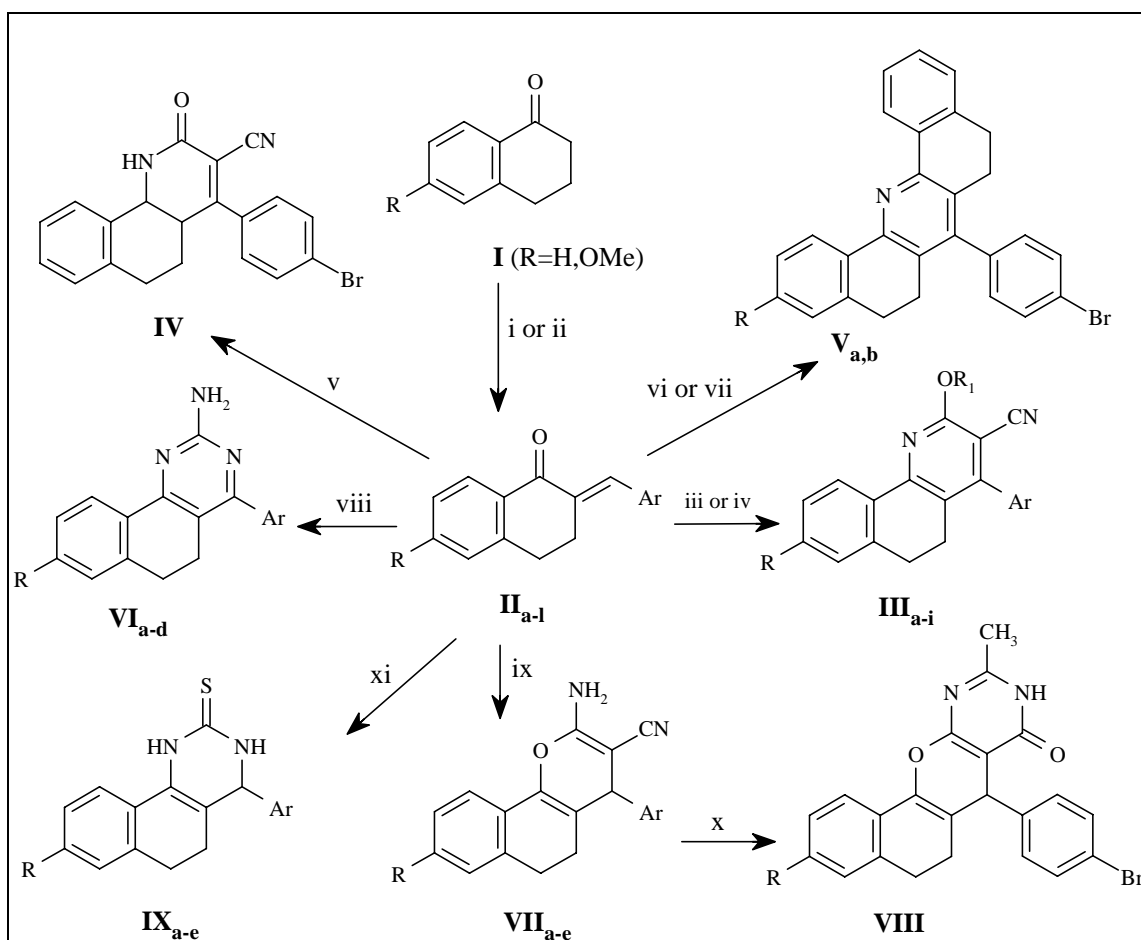
وتم تحضير مشتقات ٢- أمينوبنزوكينازولين (VI_{a-d}) عن طريق تفاعل الشكونات (II_{a,i,j,l}) مع هيدروكلوريد الجوانيديين وهيدروكسيد البوتاسيوم فى وجود الإيثانول ثم معالجة الناتج بفوق أكسيد الهيدروجين.

كما حضرت مشتقات النفثو[1,2-b]بيران (VII_{a-e}) من تفاعل الشكونات (II_{a,b,e,i,j}) مع المالنونيتريل في وجود البيبريدين وباستخدام DMF كمذيب. و عند تحلق المركب (VII_a) مع بلا ماء حمض الخل فى وجود حمض الكبريت المركز أعطى مشتق نفثوبيرانو [2,3-d] بيريميدين (VIII). كذلك تضمنت الدراسة تحضير مشتقات نفثو-1,2-

[d]بيريميدين ثيون (IX_{a-e})، من تفاعل الشلكونات (II_{a,b,f,i,j}) مع الثيوبيوريا وهيدروكسيد البوتاسيوم في وجود الإيثانول، والتي استخدمت لتحضير البعض من المركبات الجديدة حيث حلقت مع كلور حمض الخل وبلا ماء حمض الخل وحمض الخل الثلجي وخلات الصوديوم مكونة مشتق بنزو[h] ثيازولو[2,3-b]كينازولين (X_{a-e}). وبتكاثف المشتقات (X_{a,c,e}) مع الألدهيدات الأروماتية في وجود بلا ماء حمض الخل وحمض الخل الثلجي وخلات الصوديوم أعطت مشتقات أريليدين بنزو[h]ثيازولوكينازولين (XI_{a-d}). كما أمكن الحصول على نفس الناتج (XI_{a-c}) وذلك من تفاعل المشتقات (IX_{c-e}) مع كلورو حمض الخل والألدهيدات الأروماتية تحت نفس الظروف.

كذلك تمت مفاعلة المشتقات (IX_{a-c,e}) مع 3-bromopropionic acid وخلات الصوديوم في وجود بلا ماء حمض الخل وحمض الخل الثلجي لتعطى مشتقات بنزو ثيازينو[2,3-b]كينازولين (XII_{a-d}).

ويوضح المخططان التاليان ما تم إنجازه في هذه الدراسة.



(i): **a**: ArCHO, NaOH (10%), EtOH, stirring, 15-30°C, 48h, **b**: gla. AcOH, reflux, 3 h.

(ii): ArCHO, NaOH (10%), microwave (MW), 30 sec.

(iii): CH₂(CN)₂, ROH, RONA, reflux, 1h.

(iv): CH₂(CN)₂, ROH, NaOH (20%), stirring, r.t., 3 h.

(v): CNCH₂CO₂Et, Amm. Acetate, fusion, 140°C, 2 h.

(vi): α-tetralone, Amm. Acetate, piperidine, fusion, 160-170°C, 10 h.

(vii): α-tetralone, Amm. Acetate, piperidine, microwave (MW), 4 min.

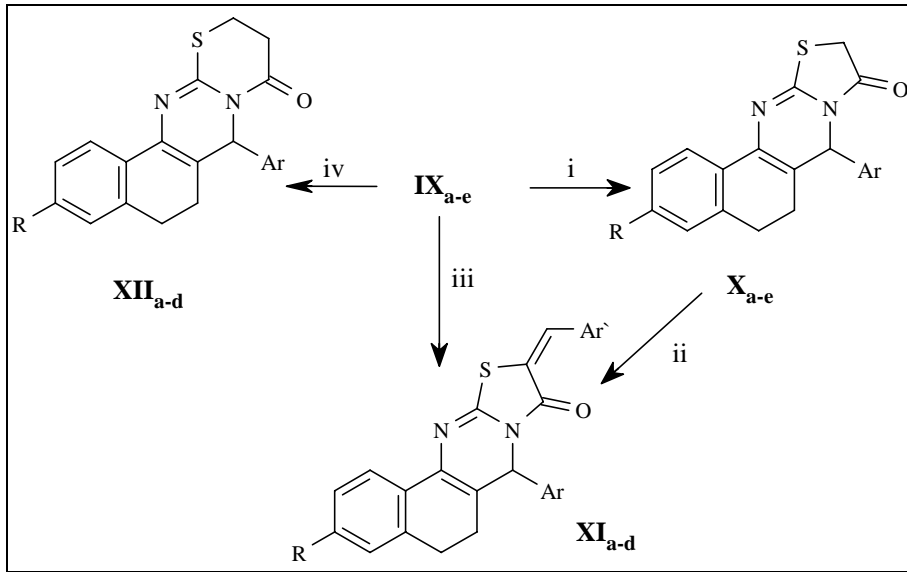
(viii): **a**: H₂NCHNHNH₂.HCl, KOH (50%), and EtOH, reflux, 1h, **b**: H₂O₂.

(ix): CH₂(CN)₂, DMF, piperidine, stirring, r.t., 48 h.

(x): Ac₂O, Heat, H₂SO₄.

(xi): H₂NCSNH₂, KOH, EtOH, reflux, 4 h.

(منظط ١)



(i): ClCH₂COOH, Ac₂O, AcOH, AcONa, reflux, 4 h.

(ii): Ar'CHO, Ac₂O, AcOH, AcONa, reflux, 4 h.

(iii): ClCH₂COOH, Ar'CHO, Ac₂O, AcOH, AcONa, reflux, 3 h.

(iv): 3-Bromopropionic acid, Ac₂O, AcOH, AcONa, reflux, 3 h.

(خط ٢)

Summary

The aim of this project is to prepare some pyridine and pyrimidine derivatives via Micheal addition with hope to have biological activities.

The starting materials, namely the enones (chalcones) derived from 1-tetralone and 6-methoxy-1-teralone, are prepared by two methods. The first was by stirring the said tetralones with the aromatic aldehyde in ethanol at room temperature using the catalytic amount of NaOH, then treatment with glacial acetic acid, while the second method was by radiating the ketone and the aldehyde by microwave (*MW*). The latter method offered a higher yield of the chalcones (**II_{a-1}**).

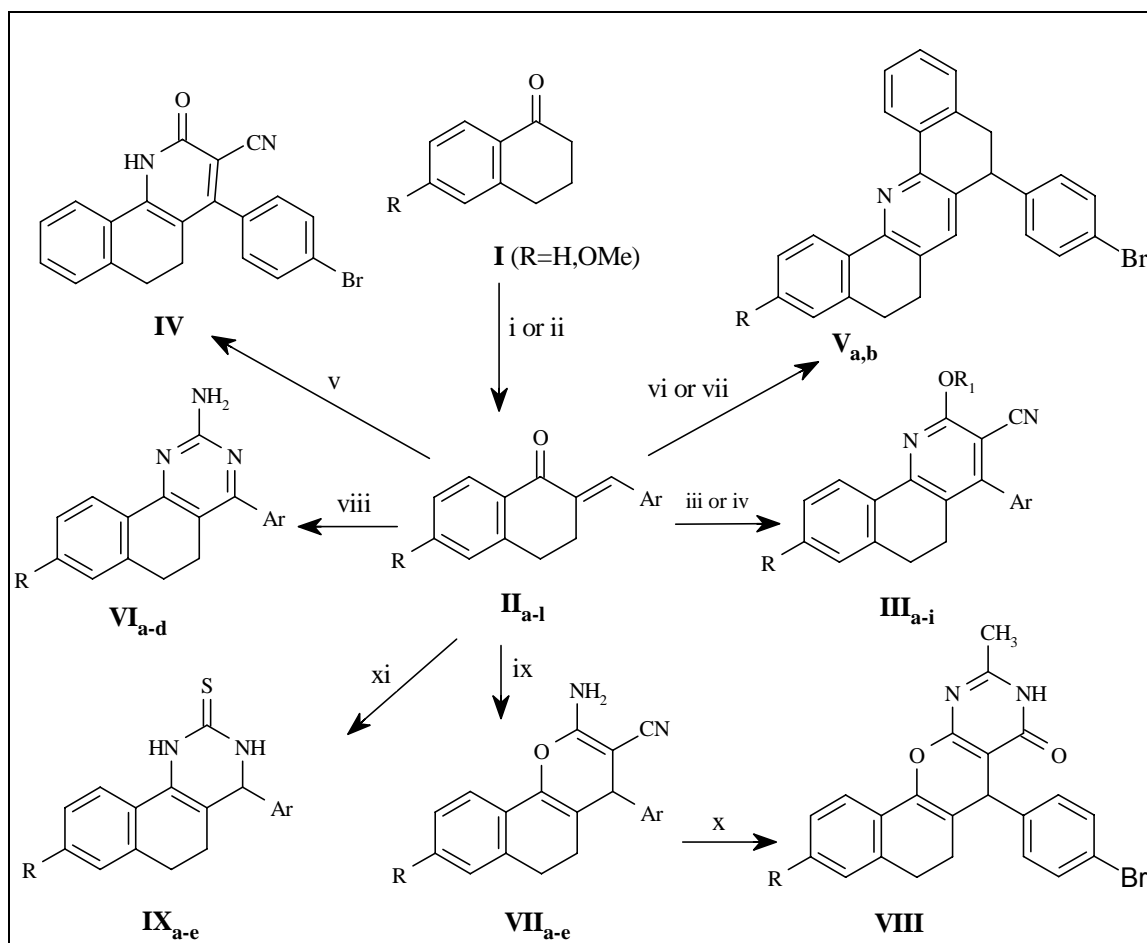
Addition of malononitrile in the presence of NaOR/ROH to the chalcones (**II_{a-c,j,k}**) yielded benzo[h]quinazoline derivatives (**III_{a-i}**). Compounds (**III_{a,c,g}**) were obtained by addition of malononitrile and alcohol to the chalcones (**II_{a,c}**) in the presence of 20% NaOH. Addition of ethyl cyanoacetate in the presence of ammonium acetate to the chalcone (**II_a**) gave the benzo[h]quinoline derivative (**IV**). The carbanion derived from 1-tetralone using piperidine as a base was added to the chalcones (**II_{a,i}**) in the presence of ammonium acetate to yield acridine derivatives (**V_{a,b}**). 2-Aminobenzoquinazoline derivatives (**VI_{a-d}**) were prepared by reaction of guanidine with chalcones (**II_{a,i,j,l}**) then oxidation by H₂O₂. Addition of malononitrile to (**II_{a,b,e,i,j}**) in DMF using piperidine as a base gave the naphtho[1,2-b]pyran derivatives (**VII_{a-c}**). Cyclization of (**VII_a**) using acetic anhydride and c. H₂SO₄ gave the naphtho[1,2-d]pyrimidine derivative (**VIII**).

When the chalcones (**II_{a,b,f,i,j}**) were condensed with thiourea, the reaction gave the naphtho[1,2-d]pyrimidines (**IX_{a-c}**), which were subjected to

further cyclization reaction using chloroacetic acid and 3-bromo propionic acid to yield benzo[h] thiazolo[2,3-b]quinazolines (**X_{a-c}**) and benzo[h] thiazino[2,3-b]quinazolines (**XII_{a-d}**) respectively.

Compounds (**XI_{a-d}**) were prepared from (**X_{a,c-e}**) by condensation with aromatic aldehydes, while compounds (**XI_{a-c}**) were prepared directly from (**IX_{c-e}**), chloroacetic acid and the aromatic aldehydes. All the prepared compounds were characterized on the basis of spectroscopic methods.

Some of the prepared compounds showed antibacterial and antifungal activities. The following schemes summarize the work achieved in this thesis.



(i): **a**: ArCHO, NaOH (10%), EtOH, stirring, 15-30°C, 48h, **b**: gl. AcOH, reflux, 3 h.

(ii): ArCHO, NaOH (10%), microwave (MW), 30 sec.

(iii): CH₂(CN)₂, ROH, R₂ONa, reflux, 1 h.

(iv): CH₂(CN)₂, ROH, NaOH (20%), stirring, r.t., 3 h.

(v): CNCH₂CO₂Et, Amm. Acetate, fusion, 140°C, 2 h.

(vi): α-tetralone, Amm. Acetate, piperidine, fusion, 160-170°C, 10 h.

(vii): α-tetralone, Amm. Acetate, piperidine, microwave (MW), 4 min.

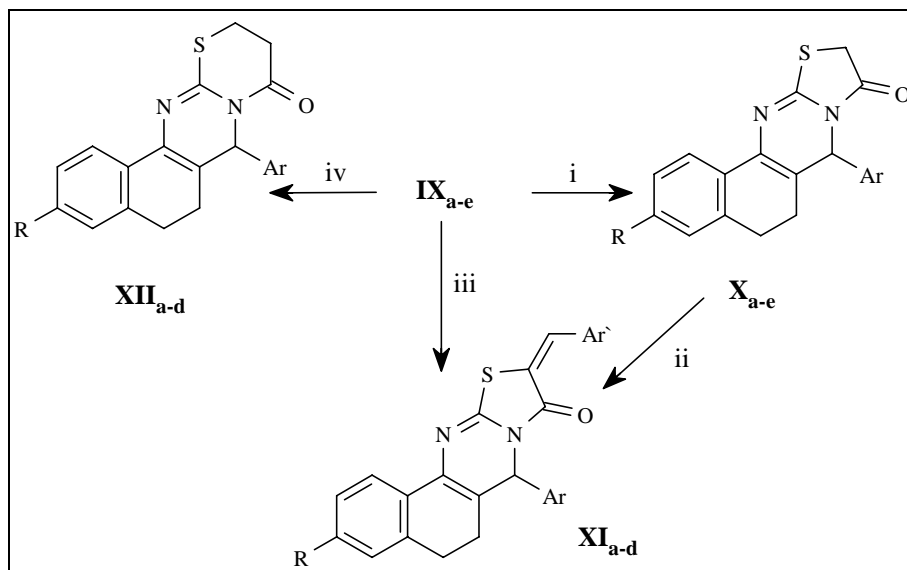
(viii): **a**: H₂NHCNHNH₂.HCl, KOH (50%), and EtOH, reflux, 1h, **b**: H₂O₂.

(ix): CH₂(CN)₂, DMF, piperidine, stirring, r.t., 48 h.

(x): Ac₂O, Heat, H₂SO₄.

(xi): H₂NCSNH₂, KOH, EtOH, reflux, 4 h.

(Scheme 1)



(i): ClCH₂COOH, Ac₂O, AcOH, AcONa, reflux, 4 h.

(ii): Ar'CHO, Ac₂O, AcOH, AcONa, reflux, 4 h.

(iii): ClCH₂COOH, Ar'CHO, Ac₂O, AcOH, AcONa, reflux, 3 h.

(iv): 3-Bromopropionic acid, Ac₂O, AcOH, AcONa, reflux, 3 h.

(Scheme 2)