IRAQI Academic Scientific Journals
Samarra Journal of Pure and Applied Science
SJPAS
www.sjpas.com
ISSN:2663-7405

تحضير بعض مركبات الجالكونات والبايروزولين الحاوية على وحدة الفثالئيمايد وتقييم الفعالية الحيوية للبعض منها.

محمد محمود تفاح ال مفرجي[1]* ، سعد سالم جاسم[2] ، خالد عبد العزيز عطية البدراني [3]

1- مديرية تربية كركوك، وزارة التربية، كركوك، العراق mohamadmd282@gmail.com
2- قسم الكيمياء، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة كركوك، كركوك، العراق saadsalem@uokirkuk.edu.iq
3. قسم الكيمياء، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة تكريت، تكريت، العراق khalidalbadrany477@tu.edo.iq

البحث مستل من اطروحة دكتوراه الباحث الأول

معلومات البحث:

تأريخ الاستلام: 2020/04/01
تأريخ القبــول: 2020/05/15

الكلمات المفتاحية:

الفا-بيتاغير مشبعة ، ايزوندولين، كاربوميل ، البايرازولين

الخلاصة:

تضمن البحث تحضير بعض مركبات (1- فينيل-2- بايرازولين) بعدة خطوات, تضمنت الخطوة الاولى تفاعل فثاليك أنهيدريد مع 4- أمينو أسيتو فينون وبأستخدام الاسيتون كمذيب للحصول على المركب 2-((أسيتايل فينيل) كاربامويل) حامض بنزويك(**A_1**) بعدها تم تحضير المركب 2-(4- أسيتايل فينيل) ايزوندولين-3,1- دايون(**A_2**) بمعاملته مع أنهيدريد الخليك وبوجود Na_2CO_3 اللامائية والذي تفاعل مع الديهيدات مختلفة بوسط قاعدي بخطوه ثالثة لتتكون مركبات الكاربونيل غير المشبعه (**A_3-A_{12}**) اما الخطوة الأخيرة فتضمنت تفاعل مركبات الكربونيل غير المشبعة مع فينيل هيدرازين وباستخدام حامض الخليك الثلجي كمذيب لتتكون مشتقات 1- فينيل -2- بايرازولين (**A_{13}-A_{22}**), تم تشخيص المركبات الناتجة من خلال قياس بعض الثوابت الفيزياوية (اللون ودرجة الانصهار), كما شخِّصت المركبات المحضرة بأستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء ومطياف الـبروتون ^{1}H-N.M.R والكاربون ^{13}C-N.M.R لبعض منها, وتم تقييم الفعالية الحيوية لعدد من هذه المُشتقات.

المقدمة:

توصف مركبات ألكاربونيل غير مشبعة بأنها مركبات محتوية أصرة غير مشبعة تكون فيها مجموعة الكربونيل متعاقبة مع الآصرة المزدوجة الامر الذي يزيد من اهميتها من خلال توظيفها لإنتاج مركبات عضوية اخرى مثل تلك المركبات الحاوية على ذرات غير متجانسة [1]. اذ أن وجود مجموعة الكاربونيل المتعاقبة يزيد من انتشار الكثافة الالكترونية[2]. تخضع مركبات الكربونيل هذه لتفاعل الاضافة للآصرة المزدوجة (أضافة مايكل) وربما تكون الأضافة على مجموعة الكربونيل(اضافة كليزن) وفي كلا الأضافتين يكون للمادة المتفاعلة أكثر من موقع تفاعل وتعاني عندئذ الحولقة [3]، أستطاع الباحثين تحضير هذه المركبات بعدة طرق منها تفاعل الالكاينات مع الالديهيدات الاروماتية بأستخدام حامض الفسفورك [4]، كما لها فعالية بايولوجية متعددة حيث أظهرت فعالية ضد الفطريات [5] ، والمايكروبات [6] ، ومضاد للتكاثر ضد ثلاث خطوط من خلايا سرطانية بشرية HCT116 (القولون) و HepG2 (الكبد) و MCF-7 (الثدي)[7].

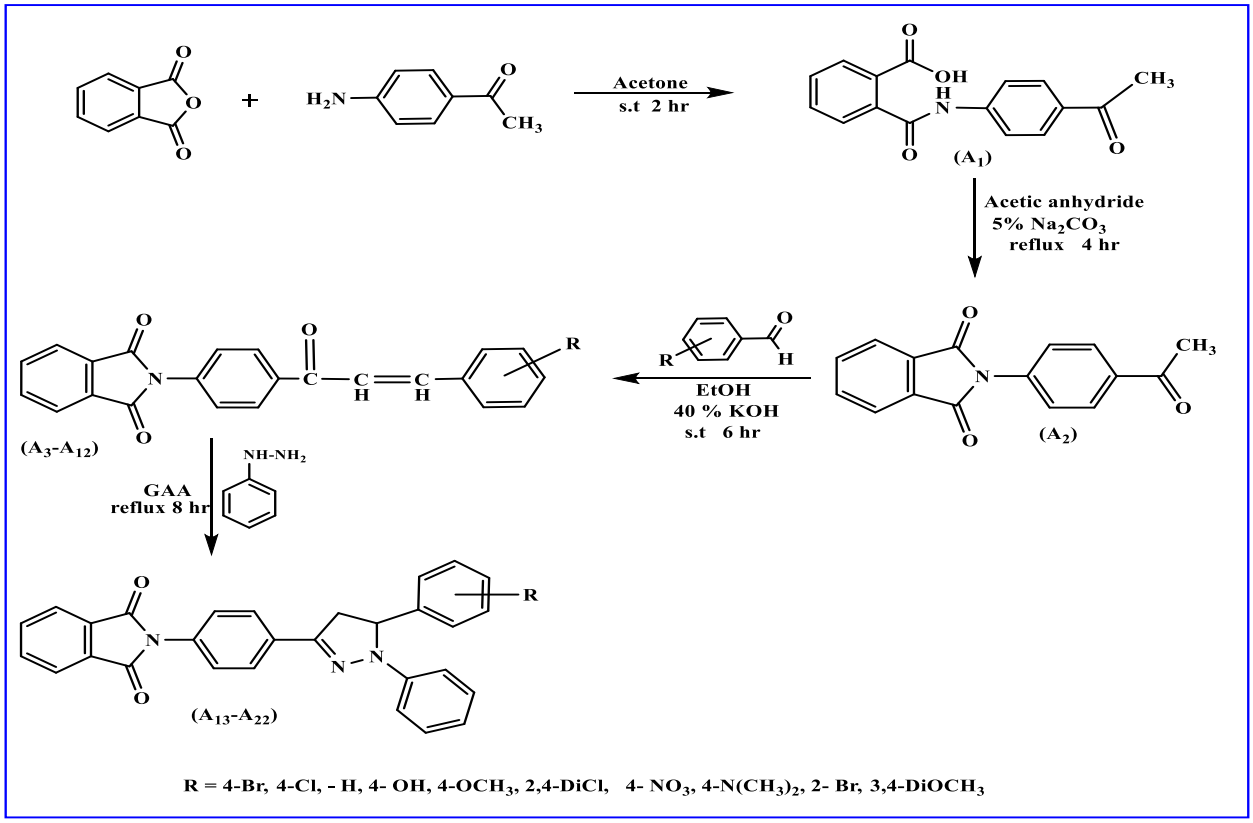
توصف مركبات البايروزولينات أو ثنائي هيدروبايروزولين (Dihydropyrazoline) بأنه مركبات غير متجانسة خماسية الحلقة تمتلك ذرتي نيتروجين في المواقع 1 و 2 مع ثلاث ذرات كربون في حلقة مشبعة جزئياً لذلك هي غير أروماتية ولا تخضع لقاعدة هوكل لامتلاكها أربع الكترونات π في نظامها[8]، وتعتبر الخواص الكيميائية لهذه المركبات مزيج من الخواص الكيميائية

للبريدين والبايرول, وتعد قاعدة أضعف من البريدين, ولها أستقرار واضح تجاه الحوامض القوية والأكسدة، ويتوقف ناتج النترجة على ظروف التفاعل [9]. حضرت مركبات البايرازولين ومشتقاته بطرائق عديده عن طريق تفاعل هيدرازين فينيل-Ph-NH) (NH_2) مع معوضات مختلفة من ألفا- سيانو كيتون [10]، وللبايرازول ومشتقاته دور مهم في المجالات الحيوية، اذ اظهرت فعالية مضادة والمايكروبات [11] والفيروسات[12] و للالتهابات[13]، وبعضها يعمل كمضادات لسرطان الثدي[14] والملاريا [15].

الجزء العملي

الاجهزة المستعملة

إن المواد الكيمياوية المستخدمة في الدراسة هي من إنتاج الشركات التالية Fluka و Merck وقد استخدمت مباشرة وبدون تنقية. قيست درجات الانصهار بجهاز (Stuart SMP II) وجرى القياس في الجامعة التقنية الشمالية- كركوك- قسم هندسة الوقود والطاقة، أما أطياف ألـــ (Fourier Transform Infrared) فقد سجلت باستخدام جهاز FT-IR 8400S Shimadzu بمدى cm^{-1} (4000-400) وباستعمال أقراص KBr لقسم الكيمياء- كلية التربية- جامعة تكريت كما قيست أطياف الـــ ^1H-N.M.R و ^{13}C-N.M.R مستخدماً مذيب ثنائي ميثيل سلفوكساييد وتم القياس بجامعة طهران، مخطط 1 يوضح المركبات المحضرة.



مخطط 1: تركيب المركبات المحضرة

تحضير: 2-((أسيتايل فينيل) كاربامويل) حامض بنزويك[16] .(A_1)

Preparation of 2-((4-acetylphenyl)carbamoyl)benzoic acid

في دورق دائري حجمه (250ml) محتوي على (50ml) من Acetone تم اذابة (7.4 g , 0.05 mol) من المركب phathlic anhydride وثبت على عنق الدورق قمع فصل محتوي على (6.75g, 0.05 mol) مركب 4-aminoacetophenone والمذاب في (20ml) من المذيب نفسه. تم أضاف محتوى القمع بشكل قطرات وبعد انتهاء فترة الاضافة والتي أستغرقت (30) دقيقة استمر التحريك لمدة (2hr) في درجة حرارة الغرفة خلالها تكون بلورات ذات لون ابيض من المركب (A_1) ($C_{16}H_{13}NO_4$). رشحت واعيدت بلورتها باستخدام كحول الأثيل، ثم جففت وقيست درجة الانصهار وكانت مساوية للـ C° (215-217) مع نسبة منتوج 87%.

تحضير: 2-(4-أسيتايل فينيل) ايزوندولين-3,1- دايون[17]. **(A_2)**

Preparation of 2-(4-acetylphenyl)isoindoline-1,3-dione

في دورق دائري حجمه (100ml) محتوي على (50ml) من Acetic anhydride و (2.5ml) من 5% Na_2CO_3 تم اذابة (0.02133 mol , 5.66 g) من المركب (**A_1**)، صعد المزيج لمدة (4hr) مع التحريك وبعد انقضاء مدة التصعيد برد المحلول المتجانس وأضيف الى مجروش الثلج مع التحريك فظهرت بلورات ذا لون ابيض من المركب (**A_2**) ($C_{16}H_{11}NO_3$)، رشحت ثم أعيدت بلورتها باستخدام كحول الاثيلي وجفف الراسب. قيست درجة انصهار المادة المحضرة وكانت مساوية لـ (251-253) °C وبنسبة منتوج 82%.

تحضير: 2-(4 -(3- (معوضات فينيل) أكريلويل) فينيل) أيزوندولين -3,1- دايون[18]. **(A_3-A_{12})**

Preparation of 2-(4-(3-(Sub.phenyl)acryloyl)phenyl)isoindoline-1,3-dione

في دورق دائري حجمه (100 ml) محتوي على (15ml) من الايثانول تم إذابة (0.008 mol , 2.12 g) من المركب (A_2) ثم أضيف اليه (15ml) من محلول 40 % KOH تم تحريك محتويات الدورق لفترة 30 دقيقة واضيف أليه 0.008, (0.815ml mol) من البنزالديهيد والذائب في 10 ml من نفس المذيب حرك المزيج لمدة hr (8-6)، بعد مضي الوقت المحدد للتحريك برد المحلول وبعد أنقضاء ليلة كاملة سكب في الثلج المجروش، فظهرت بلورات ذات لون اصفر، رشحت ثم جفف الناتج وأعيدت بلورة المادة من كحول الاثيل فتم الحصول على مركب الجالكون (**A_5**) ثم قيست درجة الانصهار، وبتكرار طريقة العمل تم الحصول على باقي الجالكونات. يبين جدول 1 بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة.

جدول 1 : بعض الخصائص الفيزياوية للمركبات المحضرة (A_3 - A_{12})

Comp. No.	R	Molecular Formula	M.wt (g/mol)	M.p (°C)	Yield %	Color
A_3	4- Br	$C_{23}H_{14}NO_3Br$	432.27	206-208	88	Light Yellow
A_4	4- Cl	$C_{23}H_{14}NO_3Cl$	387.82	196-198	81	Light Yellow
A_5	H	$C_{23}H_{15}NO_3$	353.38	86-88	87	Yellow
A_6	4- OH	$C_{23}H_{15}NO_4$	369.38	214-216	71	Light Yellow
A_7	4- OCH_3	$C_{24}H_{17}NO_4$	383.40	165-167	91	Yellow
A_8	2,4- DiCl	$C_{23}H_{13}NO_3Cl_2$	422.26	202-204	86	Light Yellow
A_9	4- NO_2	$C_{23}H_{14}N_2O_5$	398.37	159-161	73	Dark Brown
A_{10}	4- $N(CH_3)_2$	$C_{25}H_{20}N_2O_3$	396.45	108-110	89	Reddish Orang
A_{11}	2- Br	$C_{23}H_{14}NO_3Br$	432.27	112-124	84	Yellow
A_{12}	3,4- $DiOCH_3$	$C_{25}H_{19}NO_5$	413.43	148-150	92	Yellow

تحضير: مشتقات 1ـ فينيل ـ2ـ بايروزولين[19] **.(A_{13}-A_{22})**

Prep. of 2-(4-(5-(Sub.phenyl)-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)isoindoline-1,3-dione

في دورق دائري حجمه (100ml) محتوي على (25ml) من حامض الخليك الثلجي تم إذابة (0.004mol,1.722g) من مركب الجالكون (A_3) واضيف اليه وبشكل قطرات (0.004mol,0.4ml) من phenylhydrazine تم تصعيد محتويات الدورق hr (8) وبعد أنتهاء فترة التصعيد تم تبريد مزيج التفاعل وظهرت بلورات بلون اصفر مخضر من المركب (A_{13}). رشحت البلورات وجفف الراسب واعيدت بلورتها من الايثانول، جففت وقيست درجة الانصهار وبالطريقة نفسها حضرت المشتقات الاخرى. يبين جدول 2 بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة.

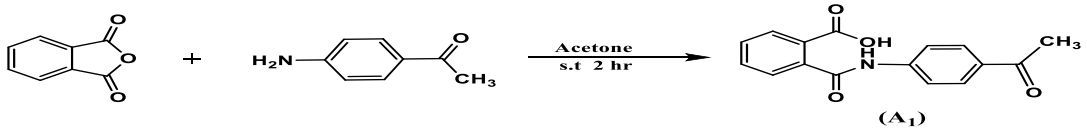
جدول 2 : بعض الخصائص الفيزياوية للمركبات المحضرة (A_{13}-A_{22})

Comp. No.	R	Molecular Formula	M.wt (g/mol)	M.p (°C)	Yield %	Color
A_{13}	4-Br	$C_{29}H_{20}N_3O_2Br$	523.40	172-174	65	Yellowish Green
A_{14}	4-Cl	$C_{29}H_{20}N_3O_2Cl$	477.95	167-169	42	Orang
A_{15}	H	$C_{29}H_{21}N_3O_2$	443.51	157.159	58	Brown
A_{16}	4-OH	$C_{29}H_{21}N_3O_3$	459.16	165-167	71	Yellow
A_{17}	4-OCH_3	$C_{30}H_{23}N_3O_3$	473.17	177-179	61	Brown
A_{18}	2,4-DiCl	$C_{29}H_{19}N_3O_2\ Cl_2$	512.39	170.172	66	Yellow
A_{19}	4-NO_2	$C_{29}H_{20}N_4O_4$	488.50	188.190	57	Brown
A_{20}	4-$N(CH_3)_2$	$C_{31}H_{26}N_4O_2$	486.58	222.224	52	Brown
A_{21}	2-Br	$C_{29}H_{20}N_3O_2Br$	523.40	162-164	70	Light Brown
A_{22}	3,4-DiOCH_3	$C_{31}H_{25}N_3O_4$	503.56	187-189	74	Greenish yellow

النتائج والمناقشة

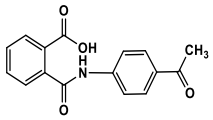
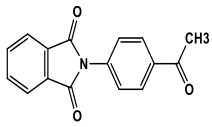
تشخيص المركب 2-((أسيتايل فينيل) كاربامويل) حامض بنزويك.(A_1)

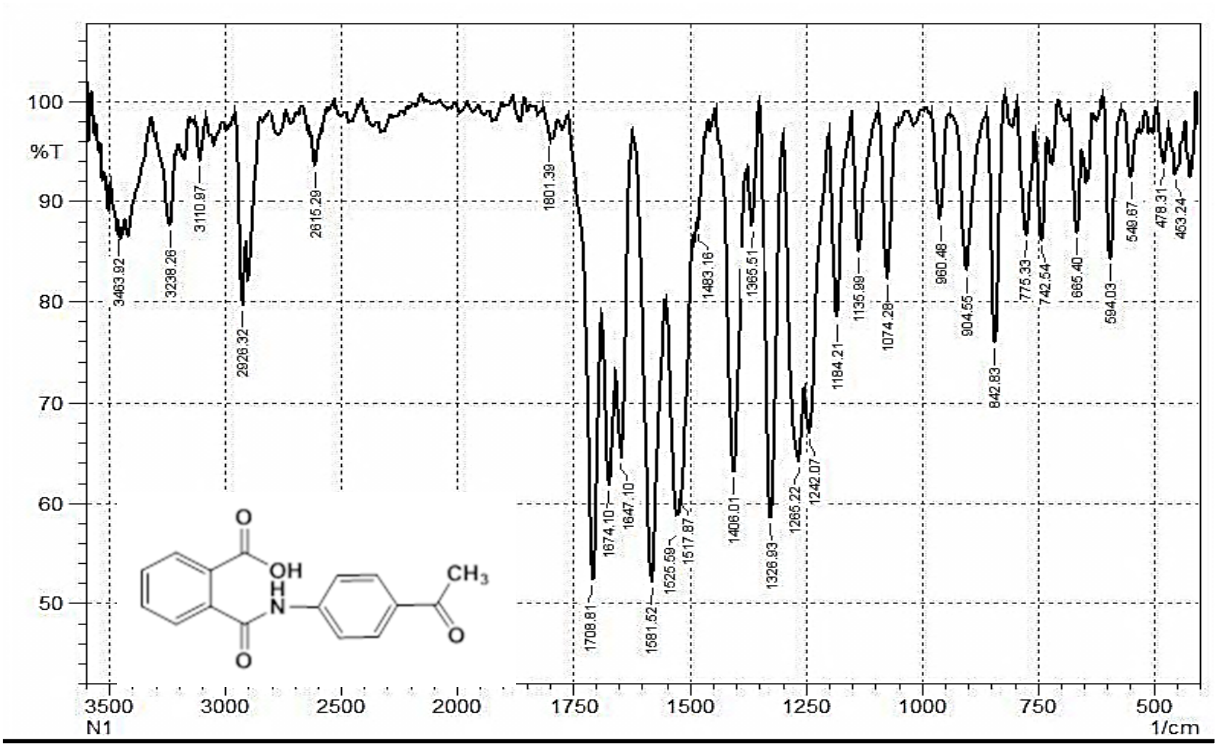
حُضر المركب (**A_1**) من من تفاعل مولات متساوية من 4- أمينوأستوفينون مع فثاليك أنهيدريد يأستخدام الاسيتون كمذيب، كما موضحة في معادلة التفاعل الاتية:



شخص المركب (A_1) بالطرائق الطيفية، أذ أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (**A_1**) اختلاف واضح عن المواد الاولية حيث تم ملاحظة أختفاء حزمة الامتصاص الثانية الخاصة بمجموعة الامين الاولي (NH_2) التي تعود للمادة الاولية 4-أمينوأسيتوفينون وكانت ضمن المدىcm^{-1} (3200-3500) وقد ظهرت حزمة واضحة وعريضة تعود لمط الآصرة (N-H) للأميد الثانوي عند ترددcm^{-1} (3483) [20] كما تبين وجود حزمة عند الموقعcm^{-1} (3238) عائدة الى امتطاط الأصرة في (O-H) الكربوكسيلية [21] فضلا عن أنخفاض التردد لامتطاط الآصرة العائدة لمجموعة الكربونيل (C=O) للمادة الاولية أنهيدريد الفثاليك وكانت cm^{-1} (1847, 1766) لتظهر عند cm^{-1} (1708) كحزمة حادة لمط آصرة مجموعة الكربونيل (C=O) الكربوكسيلية، كذلك تبين وجود حزمة حادة وقوية عند cm^{-1} (1674) تعود لمجموعة الكاربونيل الكيتونية، وحزمة عند الموقع cm^{-1} (1647) تعود لمط أصرة الكربونيل الاميدية. يبين جدول 3 قيم امتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب **A_1**، ويُظهر شكل 1 طيف الــ (IR) للمركب (**A_1**).

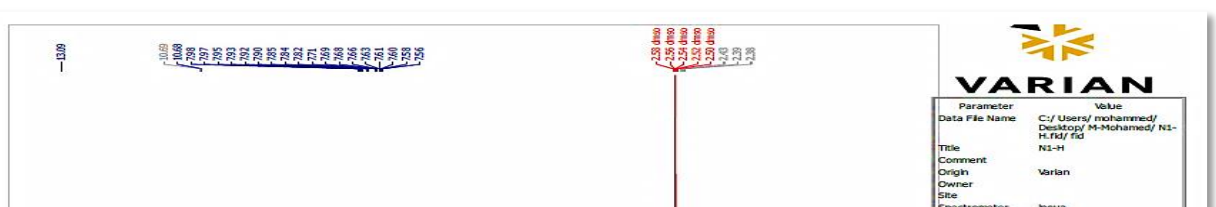
جدول 3: قيم امتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبين A_1 و A_2

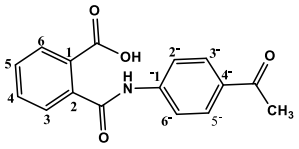
Comp. No.	Compound Structure	FT-IR (KBr) cm^{-1}						
		υ(N-H) amide	υ(O-H) Carboxylic	υ(C=O) carboxylic	υ(C=O) keton	υ(C=O) amide	υ(C=O) imide	υ(C-N) imide
A_1		3483	3238	1708	1674	1647	-	1326
A_2		-	-	-	1708	-	1672 1647	1365



شكل 1: طيف (IR) للمركب (A_1)

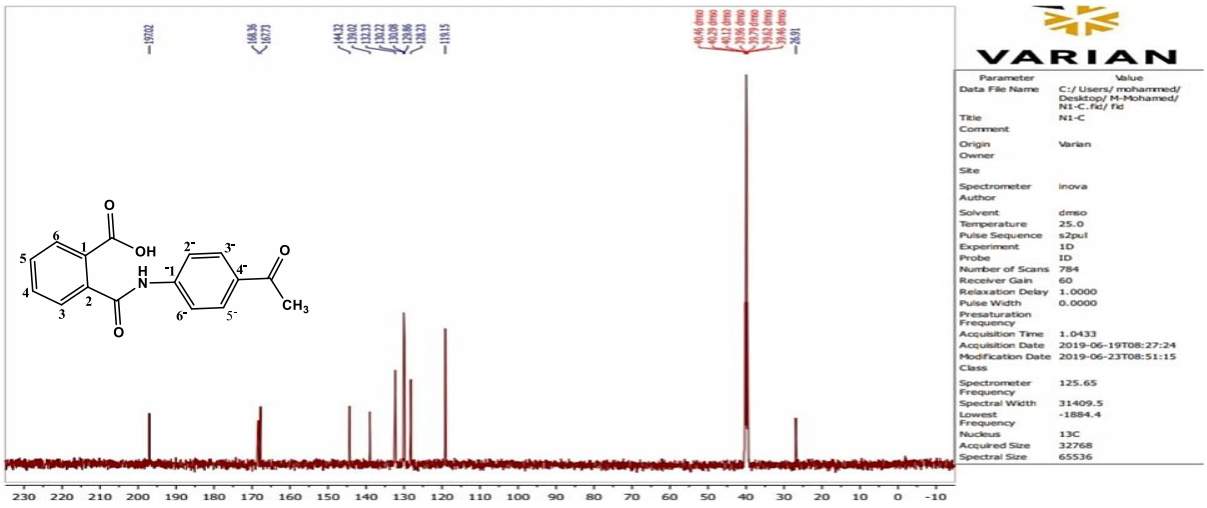
كما شُخص المركب (A_1) بواسطة طيف الــبروتون، أذ اظهر الطيف اشارة مفردة عند الإزاحة ppm(δ=2.43) عائدة لمجموعة الميثيل(CH_3), وأعطت البروتونات الاربعة (2^-,3^-,5^-,6^-) للحلقة الاروماتية لمجموعة الاسيتيل ($Ar\text{-}COCH_3$) اشارة متعددة ضمن المدى ppm (δ=7.56-7.82), بينما أعطت البروتونات الاربعة (3,4,5,6) للحلقة الاروماتية لجزيئ الفثاليميك اشارة متعددة ضمن الإزاحة ppm (δ=7.84-7.98) اما الاشارة المفردة عند الإزاحة ppm (δ=10.68) فهي تعود لبروتون مجموعة الامايد (-CO-NH-) كما ظهرت اشارة مفردة عند الإزاحة ppm (δ=13.09) تابعة لبروتون (OH) ضمن مجموعة الكربوكسيل كما موضح في شكل 2.





شكل 2: طيف البروتون ^{1}H-N.M.R للمركب (A_1)

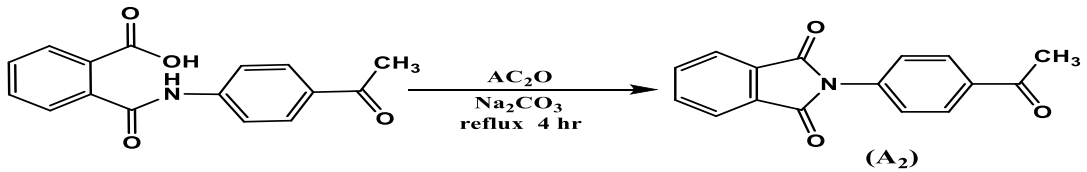
شخص المركب (**A_1**) بواسطة طيف الكاربون ولوحظت اشارة عند الإزاحة ppm (δ=26.9) تعود لذرة الكربون في (CH_3) واشارة عند ppm (δ =139.02) تعود لذرة الكربون(C_4-) و اشارة عند ppm (δ=144.32) تعود لذرة الكربون (C_1-) اما ضمن المدى ppm (δ =119.15-132.33) ظهرت اشارات تعود لبقية ذرات كربون النظام الاروماتي كما ظهرت اشارة عند ppm (δ=167.73) تعود لذرة الكربون في (C=O) الكربوكسيلية واشارة عند ppm(168.36) تعود لذرة الكربون في (C=O) الامايدية وظهرت اشارة عند ppm (δ=197.02) تعود لذرة الكربون في (C=O) الكيتونية. كما مبين في شكل 3.



شكل 3: طيف الكاربون ^{13}C-N.M.R للمركب (A_1)

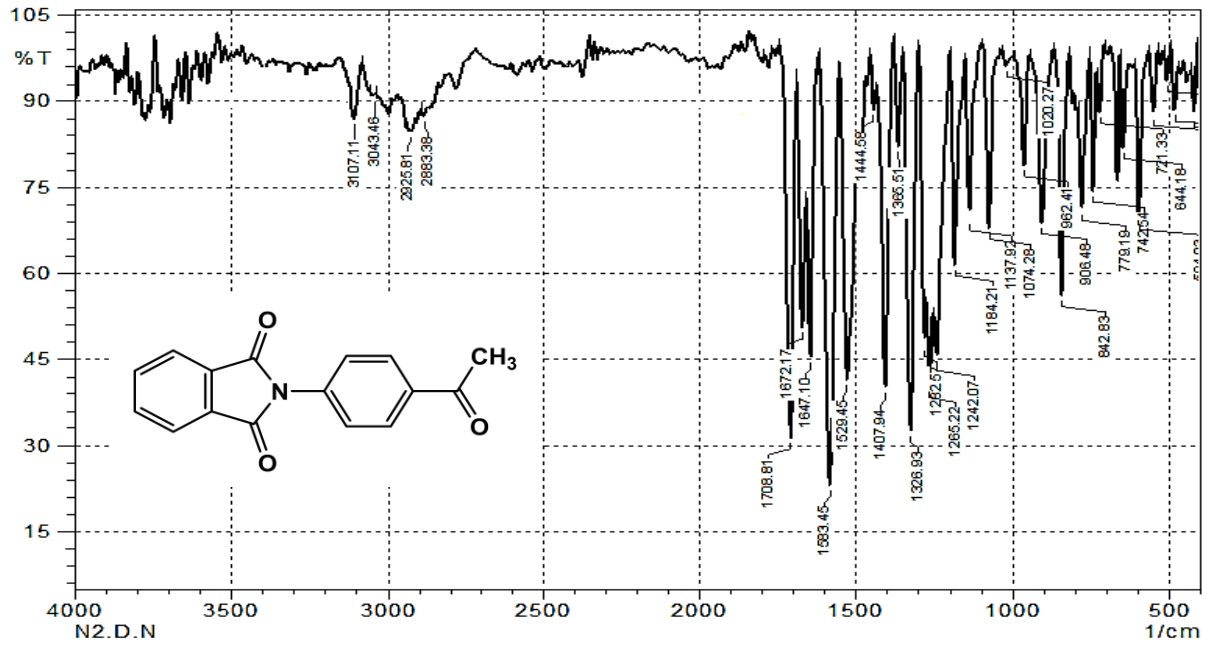
2.3- تشخيص المركب: 2-(4-أسيتايل فينيل) ايزوندولين-3,1- دايون. (**A_2**)

حُضِر المركب (**A_2**) من تفاعل المادة (**A_1**) مع انهيديد االخليك بوجود Na_2CO_3 اللامائية [22] , وكما في المعادلة الاتية:



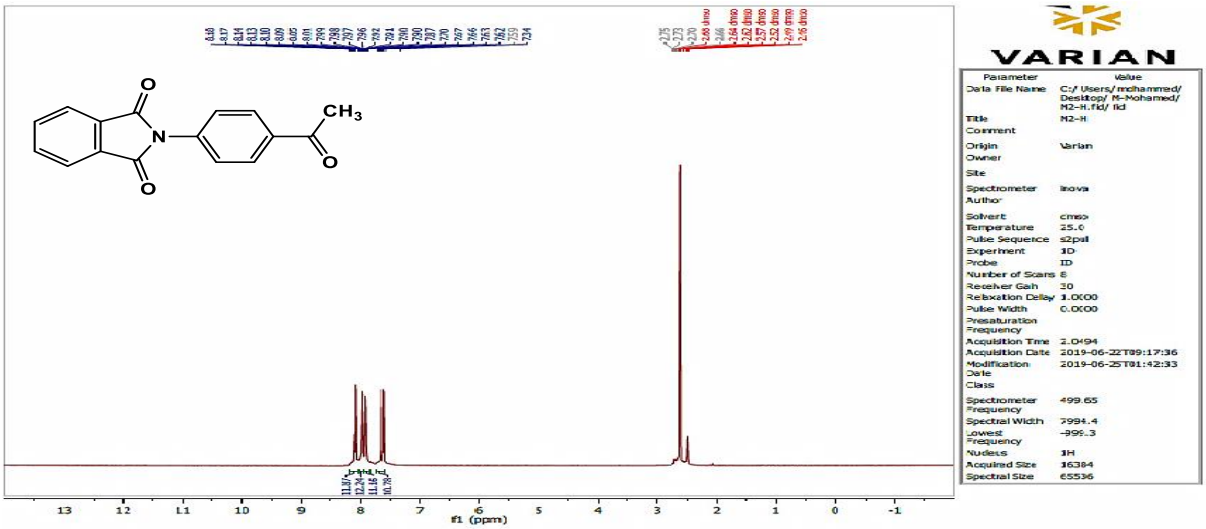
تم تشخيص المركب (**A_2**) بأستخدام الطرائق الطيفية، فقد ظهر في طيف الاشعة تحت الحمراء أختفاء الحزمة العائدة لامتطاط الأصرة (O-H) الكربوكسيلية اضافة الى أختفاء حزمة المط للآصرة (N-H)، كما لوحظت حزم حادة وقوية عند cm^{-1} (1672,1647) العائدة الى مجموعة الكاربونيل (C=O) الايمايدية وحزمة عندcm^{-1} (1708) العائدة الى مجموعة

الكاربونيل (C=O) الكيتونية, كما ظهرت حزمة حادة عند cm^{-1} (1365) والعائدة الى امتطاط الآصرة (C-N)، و حزمة عند cm^{-1} (3107) تعود لمط الآصرة (C-H) الاروماتية. جدول 3 يبين قيم امتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب **A_2** . يُظهر شكل 4 طيف الــ (IR) للمادة المُحضرة (**A_2**).



شكل 4: طيف الـ (IR) للمركب(A_2)

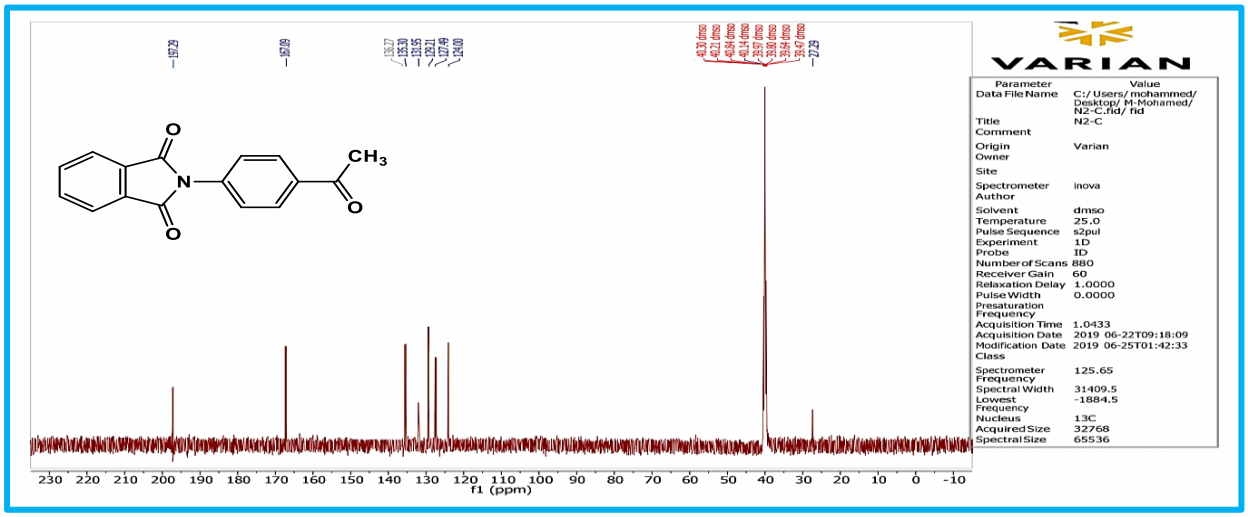
كما بين طيف البروتون للمادة المحضرة **(A_2)** اشارة منفردة عند الإزاحة pmm (δ =2.75) تعود لمجموع المثيل(CH_3), واشارة متعددة ضمن المدى ppm (δ=7.34-7.96) تعود الى اربع بروتونات ($2^-,3^-,5^-,6^-$) للحلقة الاروماتية لمجموعة الأسيتيل ($Ar\text{-}COCH_3$) أمابروتونات الحلقة الاروماتية لجزيئ الفثاليميد (4,5,6,7) فقد اظهرت اشارة متعددة ضمن المدى ppm (δ=7.97-8.18) . يوضح شكل5 طيف البروتون للمركب (**A_2**).



الشكل 5: طيف البروتون ^{1}H-N.M.R للمركب (A_2)

كما شخص المركب (**A_2**) بوساطة طيف الكاربون فأظهر الشكل 6 اشارة عند ppm (δ =27.09) تعود لذرة كربون مجموعة الميثيل (CH_3)، وظهرت اشارة عند الإزاحة ppm (δ =135.3) تعود لذرة الكربون(C_4-) واشارة عند الإزاحة ppm (136.27) تعود لذرة الكربون (C_1-) كما ظهرت أشارات ضمن المدى ppm (124-131.95) تعود لما تبقى من ذرات

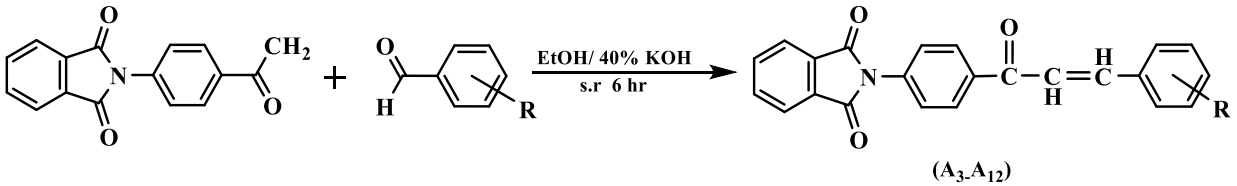
الكربون للنظام الاروماتي. واشارة عند ppm (δ =167.09) تعود لذرتي الكاربون في (C=O) الأيميدية اما ذرة كربون في (C=O) الكيتونية فقد ظهرت لها اشارة عند ppm (δ=197).



الشكل 6: طيف الكاربون ^{13}C-N.M.R للمركب (A_2)

تشخيص مركبات: 2-(4 -(3- (معوضات فينيل) أكريلويل) فينيل) أيزوندولين -3,1- ثنائي أون(A_3-A_{12})

حضرت هذه المجموعة من المشتقات من تفاعل الجزء الكيتوني للمركب (**A_2**) مع مختلف البنزالديهيدات الاروماتية وبنسبة مولية متكافئة مستخدما الـ (Ethanol) كمذيب وبوسط قاعدي 40% KOH .معادلة التفاعل مبين في أدناه :



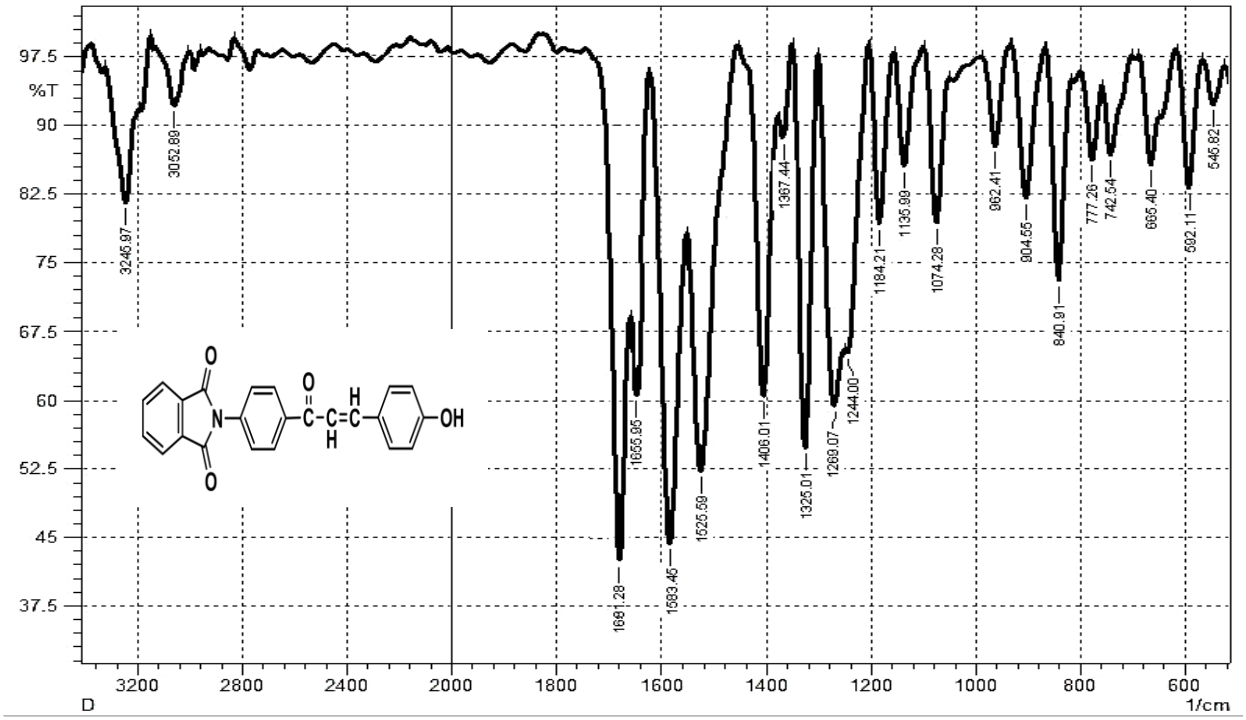
(A_3-A_{12})

R= 4-Br, 4-Cl, H, 4-OH, 4-OCH_3,2,4-DiCl, 4-NO_2, 4-$N(CH_3)_2$, 2-Br, 3,4-DiOCH_3

شخصت المركبات (**A_3-A_{12}**) مستخدما بذلك الطرائق الطيفية, وأظهر طيف الـ (IR) للمركب (**A_6**) اختفاء حزمة المط لهايدروجين الالديهيد(C-H) وظهور حزمة متوسطة الشدة تعود لمط الآصرة (C=C) الأوليفينية عند cm^{-1}(1655) مع ظهور أنخفاض في تردد (C=O) الكيتونية لتظهرعند التردد cm^{-1} (1681)[23]، كما أظهر الطيف حزمة امتصاص متميزة عند cm^{-1} (3052) العائدة الى امتطاط الاصرة (=C-H) الاوليفينية، وكما بين الطيف حزمة أخرى حادة وقوية عند التردد cm^{-1}(1269) تعود لمط الأصرة (C-N) اما حزمة مط المجموعة (OH) الفينولية فلوحظت عند cm^{-1} (3245). يبين جدول 4 قيم امتصاص المركبات المحضرة. الشكل 7 يوضح طيف الـ (IR) للمركب (**A_6**)

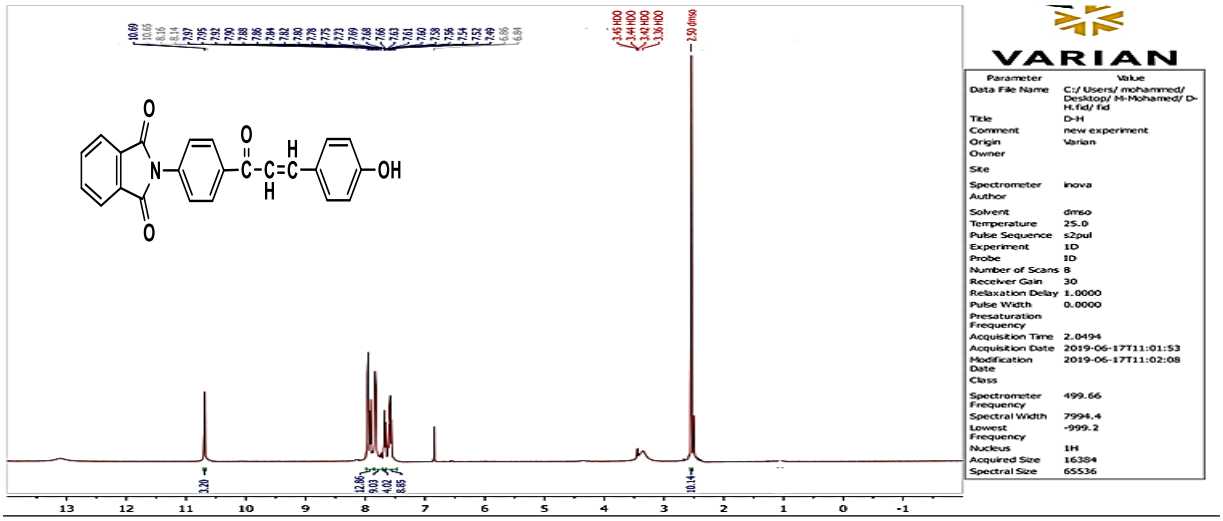
جدول 4: قيم أمتصاص طيف ألاشعة تحت الحمراء للمركبات (A_3-A_{12})

Comp. No.	R	IR (KBr) cm^{-1}				
		υ (=C-H) Alip.	υ (C=O) Ketone	υ (C=C) Alip.	υ (C-N)	Other
A_3	4-Br	3055	1663	1625	1226	υ (C-Br) 661
A_4	4-Cl	3042	1690	1640	1235	υ (C-Cl) 785
A_5	H	3035	1700	1637	1261	-
A_6	4-OH	3052	1681	1655	1269	υ (C-OH) 3215
A_7	4-OCH_3	3059	1658	1598	1220	υ (CH_3) 2927,2860
A_8	2,4-diCl	3062	1656	1602	1218	υ (C-Cl) 811
A_9	4-NO_2	3062	1673	1607	1245	υ (NO_2) 1450, 1327
A_{10}	4-$N(CH_3)_2$	3044	1678	1610	1266	υ (CH_3) 2970,2842
A_{11}	2-Br	3067	1680	1625	1226	υ (C-Br) 670
A_{12}	3,4-diOCH_3	3033	1675	1630	1247	υ (CH_3) 2935,2840



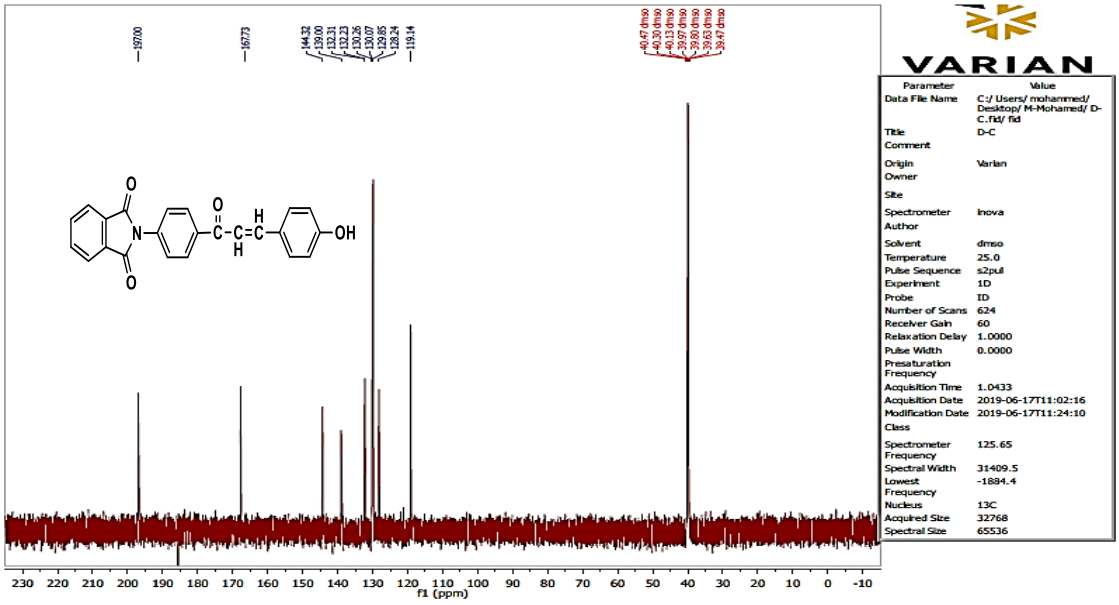
الشكل 7 : طيف الـ (IR) للمركب (A_6)

طيف الـبروتون للمركب(**A_6**) أظهر الشكل 8 إشارة منفردة عند الإزاحة pmm (δ=9.68) تعود لبروتون مجموعة (OH) الفينولية, أما بروتوني مجموعتي الميثين (β) (α) أظهر الطيف لهما إشارة متداخلة ضمن بروتونات الحلقات الأروماتية (11H/Ar-CH) والتي ظهرت لها إشارة متعددة ضمن المدى pmm (δ=6.81-8.16).



شكل8: طيف البروتون ^{1}H-N.M.R للمركب (A_6)

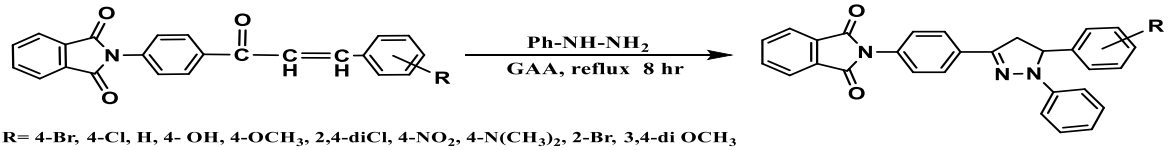
وشخص المركب (A_6) بطيف الــكاربون، فقد بين ظهور اشارة عند الإزاحة ppm (δ=139) تعود لذرة الكربون (C_β) بينما ذرة الكربون(C_α) ظهرت لها اشارة متداخلة مع بقية ذرات الكربون للنظام الاروماتي والتي ظهرت ضمن المدى ppm (δ=119.14-132.31) كما اظهر الطيف اشارة عند الإزاحة ppm (δ=144.32) تعود لذرة الكربون (C-O) والاشارة عند ppm (δ=167.73) تعود لذرة الكربون في (C=O) الإيميدية واشارة عند الإزاحة ppm (δ=197) العائدة لذرة الكاربون في (C=O) الكيتونية. يوضح الشكل 9 طيف الــكاربون للمركب (**A_6**).



شكل 9: طيف ^{13}C-N.M.R للمركب A_6

تشخيص مركبات: 1ـ فينيل ـ2ـ بايروزولين.(A13-A22)

حُضرت المشتقات[A_{32}-A_{41}] من تفاعل الجالكونات المحضرة (**A3-A12**) مع فينيل هيدرازين وبنسب مولية متكافئة بأستخدام (Glacial acetic acid) , وكما في معادلة التفاعل أدناه:

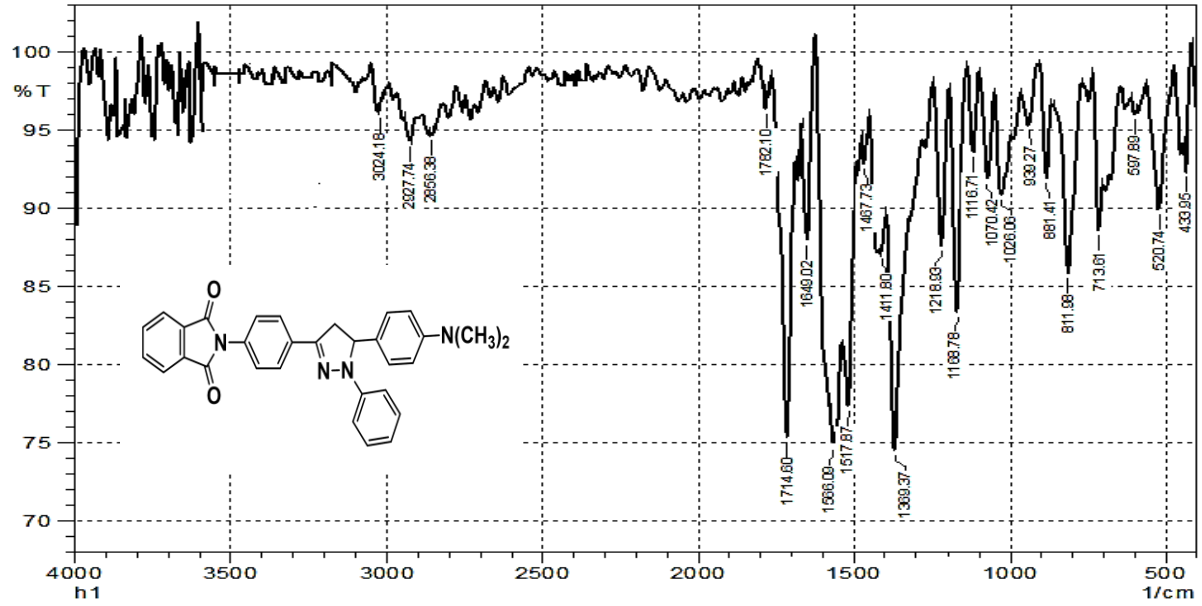


R= 4-Br, 4-Cl, H, 4- OH, 4-OCH_3, 2,4-diCl, 4-NO_2, 4-$N(CH_3)_2$, 2-Br, 3,4-di OCH_3

شُخصت مشتقات البايروزول **(A_{13}-A_{22})** بوساطة الطرائق الطيفية, اذ بين طيف ألـ (IR) للمركب**(A_{20})** حزمة أمتصاص عند cm^{-1} (1649) ,والعائدة لامتطاط الآصرة (C=N) وحزمة أمتصاص عند cm^{-1} (1369) عائدة لامتطاط الآصرة (C-N) أضافة الى حزمة أمتصاص عند cm^{-1} (2927-2856) العائدة للامتطاط المتماثل وغير المتماثل للآصرة (C-H) الاليفاتية [24], كما أظهر الطيف حزمتي امتصاص عند التردد cm^{-1} (1514-1467) التي تعود الى مط الآصرة (C=C) الاروماتية أضافة لحزمة الامتطاط لمجموعة الكاربونيل (C=O) الايميدية والتي ظهرت في cm^{-1} (1716). يبين جدول 5 قيم طيف الـ (IR) للمركبات المحضرة. يبين شكل 10 طيف IR للمركب **A_{20}**.

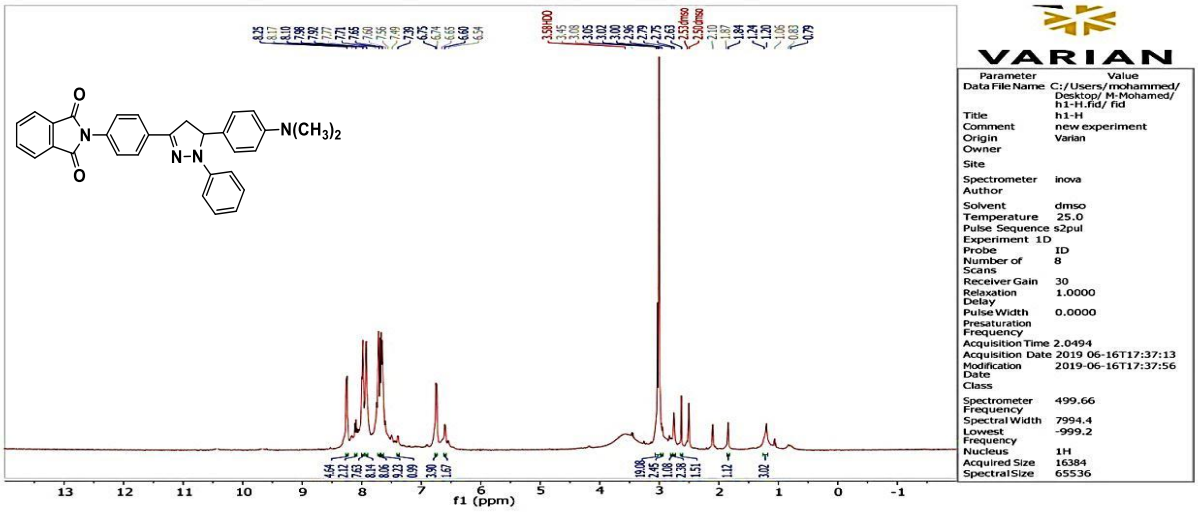
جدول 5: قيم أمتصاص طيف ألاشعة تحت الحمراء للمركبات (A_{13}-A_{22})

Comp. No.	R	IR (KBr) cm^{-1}					
		υ (CH_2) asy-sy	υ (C=O) imide	υ (C=C) Ar	υ(C=N)	υ (C-N) υ (N-N)	Other
A_{13}	4-Br	2921,2835	1712	1597 1457	1652	1278 1084	υ (C-Br) 590
A_{14}	4-Cl	2912,2865	1709	1579 1436	1632	1237 1092	υ (C-Cl) 773
A_{15}	H	2962,2861	1713	1567 1438	1643	1237 1077	-
A_{16}	4-OH	2925,2838	1716	1596 1502	1681	1267 1080	υ (C-OH) 3429
A_{17}	4-OCH_3	2924,2883	1724	1548 1442	1642	1296 1044	-
A_{18}	2,4-diCl	2918,2845	1695	1589 1468	1645	1255 1067	υ (C-Cl) 823
A_{19}	4-NO_2	2934,2866	1688	1569 1463	1635	1288 1058	υ (NO_2) 1450,1327
A_{20}	4-$N(CH_3)_2$	2927,2856	1716	1588 1439	1654	1238 1026	-
A_{21}	2-Br	2935,2855	1672	1534 1476	1627	1256 1043	υ (C-Br) 674
A_{22}	3,4- diOCH_3	2918,2843	1714	1514 1467	1649	1218 1070	-



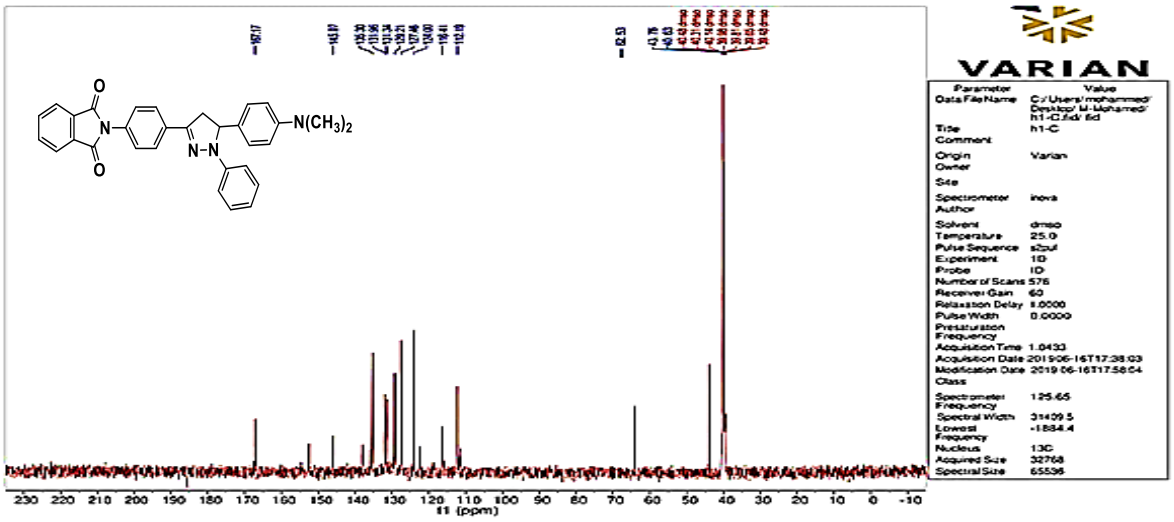
شكل 10: طيف الـ (IR) للمركب(A_{20})

الميثيل في (OCH_3), أما بروتون مجموعة المثيلين (CH_A) لحلقة البايروزول فقد ظهرت له اشارة ثنائية عند الإزاحة -3.05 =δ ppm(3.45) واشارة ثنائية عند الإزاحة ppm (2.79-3.02 =δ) تعود لبروتون (CH_B) كما ظهرت اشارة ثلاثية عند الإزاحة ppm (6.65-6.54 =δ) العائدة لبروتون الميثين (CH-N) ضمن نفس الحلقة, أماعند المدى (7.39- 8.25 =δ) ppm ظهرت اشارة متعددة عائدة لبروتونات النظام الاروماتي (17H/Ar-CH) كما مبين في شكل 11.



شكل 11: طيف 1H-NMR للمركب (A_{20})

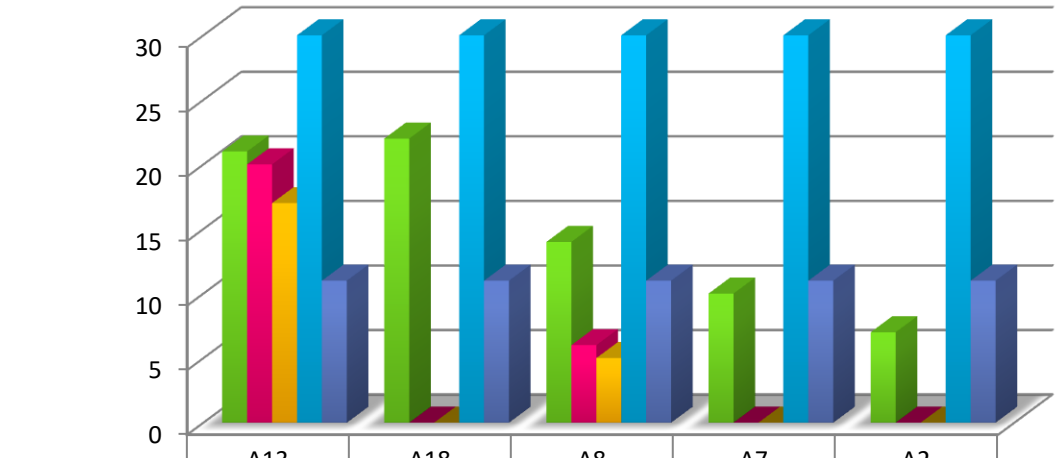
اما طيف الكاربون للمركب (A_{20}) ظهرت اشارة عند ppm (δ= 39.98) تعود لذرة كربون المثيلين (CH_2) واشارة عند ppm(δ=43.76) تعود الى ذرة كاربون مجموعتي الميثيل(CH_3) وضمن حلقة البايروزول ظهرت اشارة عند (δ=62.53) ppm عائدة لذرة الكاربون (C-N) كما ظهرت اشارة ضمن المدى ppm (δ=112.19- 135.30) تعود الى ذرات كاربون النظام الاروماتي واشارة عند ppm (δ= 145.97) تعود لذرة الكربون (C=N)، واظهر الطيف اشارة عند (δ=167.17) ppm تعود لذرة الكربون (C=O) الإيميدية كما مبين في شكل 12.



شكل 12: طيف ^{13}C-N.M.R للمركب A_{20}

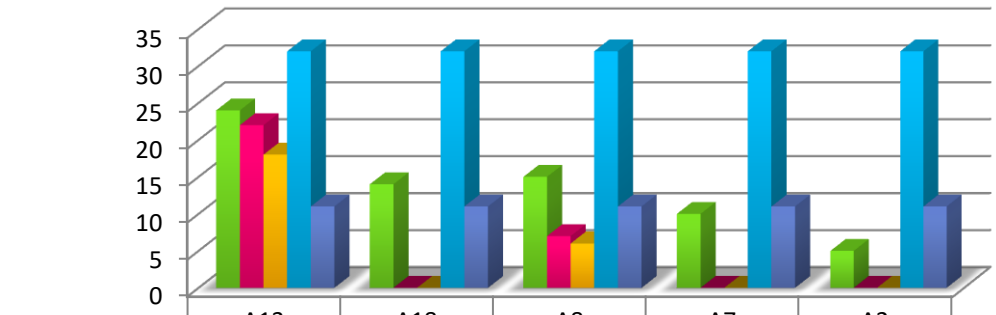
تقيم الفعالية البايلوجية:

تمت دراسة تاثير عدد من المشتقات المحضرة قيد الدراسة بالضد من اربعة انواع من البيكتيريا منها أثنان ايجابية لصبغة جرام وهي *Staphylococcus aureus* و *Staphylococcus Epidermidis* وأثنان سلبية وهما *Escherichia coli* و *Pseudomonas aeruginosa*, تم تحضير المحاليل اللازمة لقياس نشاط هذه المركبات بالضد من البكتريا بمختلف التراكيز (0.01, 0,001, 0,0001) mg/ml باستعمال (DMSO) كمذيب وعامل سيطرة [25]مع أثنان من عوامل السيطرة Ciprofloxacin وNorfloxacin . وتمت دراسة النشاط التثبيطي لهذه المشتقات بطريقة Modifical agar diffution [26] method, اذ حضر الوسط الزرعي وذلك بإذابة (38g) من الاكار في واحد لتر من الماء المقطر, بعد ذلك عقَّم الوسط بجهاز المؤصدة (Autoclave), ثم صب المحلول في أطباق (Petri dish) وترك حتى يتصلب بدرجة حرارة الغرفة. وبأستخدام الماسح القطني المعقم (loopful) تم توزيع البكتيريا بصورة متجانسة على الوسط الزرعي ثم وضعت في الحاضنة لمدة ساعة واحدة و تم عمل حفر في هذه الاطباق ثم اضيفت المحاليل المحضرة داخل الحفر بأستخدام (Micropipette) تم حضن الاطباق لمدة (24) وبدرجة حرارة (37C°)، قيس بعدها قطر التثبيط (Inhibition zone) بأستعمال مسطرة (mm). اذ كشفت بيانات الاختبار ان المركبات قيد الدرلسة لم يظهر لها اي تنشاط مضاد تجاه بكتريا السلبية لصبغة كرام *Escherichia coli* و *Pseudomonas aeruginosa* في حين ظهر لها نشاط متفاوت تجاه بكتريا الموجبة لصبغة كرام *Staphylococcus aureus* و *Staphylococcus Epidermidis* مقارنة بالمضادات الحيوية (عوامل السيطرة). وتم تلخيص النتائج بالاشكال (14-18).



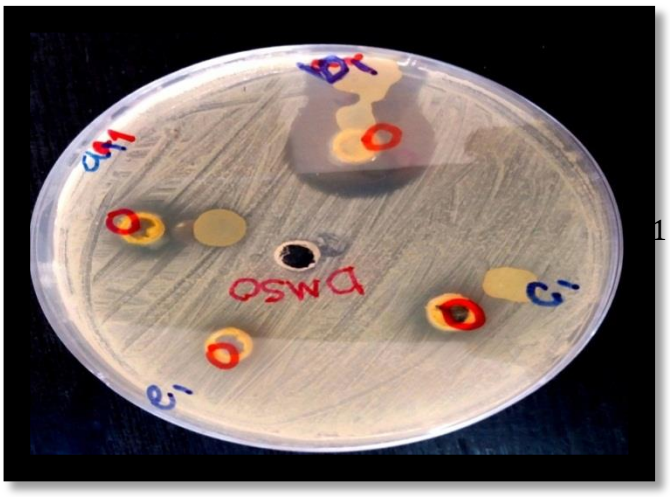
	A13	A18	A8	A7	A2
0.01 mg/ml	21	22	14	10	7
0.001mg/ml	20	0	6	0	0
0.0001mg/ml	17	0	5	0	0
Ciprofloxacin	30	30	30	30	30
Norfloxacin	11	11	11	11	11

شكل13: قيم الفعالية التثبيطية لبعض المركبات المحضرة ضد بكتريا *Staphylococcus aureus*



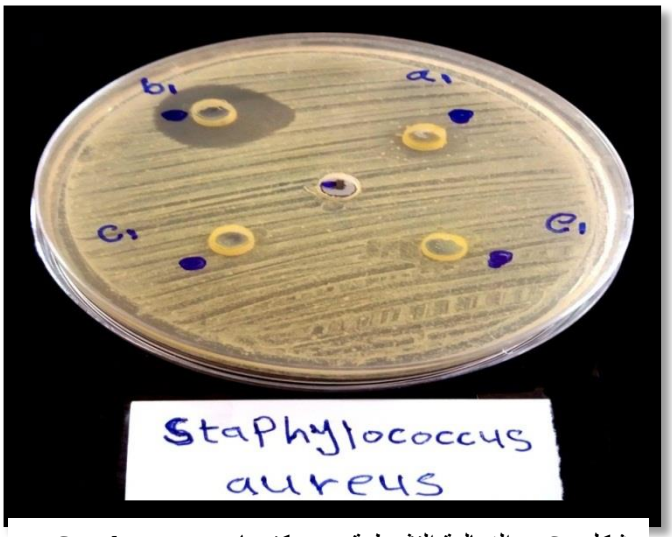
	A13	A18	A8	A7	A2
0.01 mg/ml	24	14	15	10	5
0.001mg/ml	22	0	7	0	0
0.0001mg/ml	18	0	6	0	0
Ciprofloxacin	32	32	32	32	32
Norfloxacin	11	11	11	11	11

شكل 14 : قيم الفعالية التثبيطية لبعض المركبات المحضرة ضد بكتريا *Staphylococcus Epidermidis*

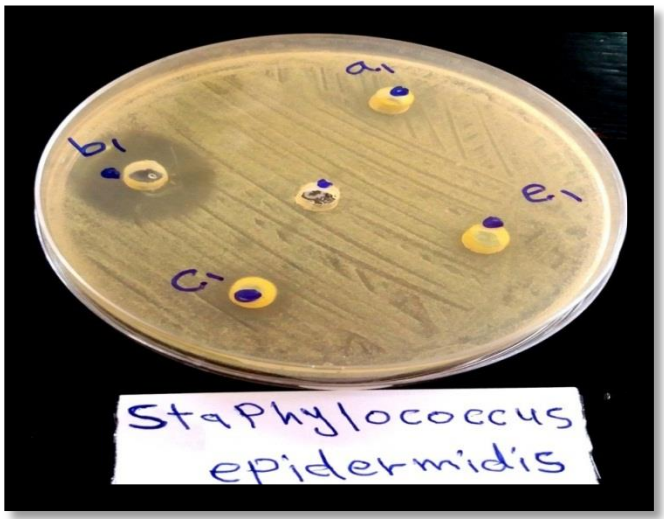


شكل 15a: الفعالية التثبيطية ضد يكتريا *Staph. aureus* للمركب A_{13} (0.01 mg/ml)

شكل 15_b: الفعالية التثبيطية ضد يكتريا *Staph. Epidermidis* للمركب A_8 (0.01 mg/ml)

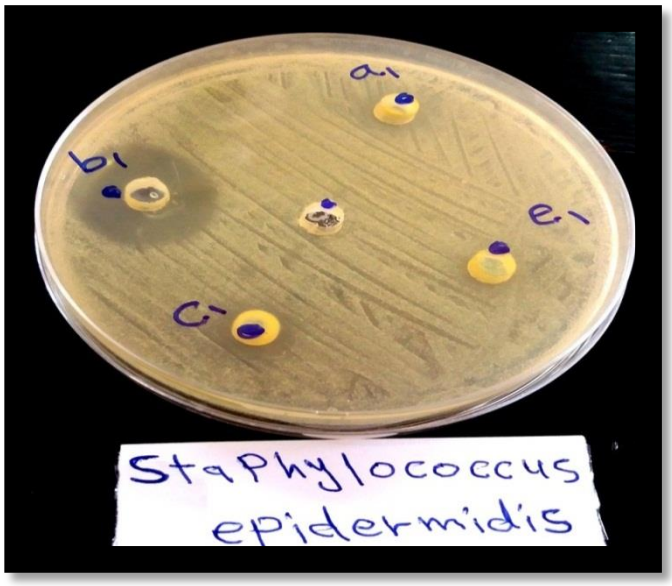


شكل 16a: الفعالية التثبيطية ضد يكتريا *Staph. aureus* للمركب A_{13} (0.001 mg/ml)



شكل 16_b: الفعالية التثبيطية ضد يكتريا *Staph. Epidermidis* للمركب A_{13} (0.01 mg/ml)

شكل 17a: الفعالية التثبيطية ضد يكتريا *Staph. aureus* للمركب A_{13} (0.0001 mg/ml)



شكل 17_b: الفعالية التثبيطية ضد يكتريا *Staph. Epidermidis*l للمركب A_{13} (0.001 mg/ml)

Reference

1. D.N. Dhar, "The Chemistry of Chalcones and Related Compounds" ,John Wiley and Sons, Inc., p. 54-47, (1981).

2. J. March, "Advanced Organic Chemistry", 2nd, Ed., McGraw Hill, Ine., New York, p. 679, (1977).

3. Bergmann, Ernst D., David Ginsburg, and Raphael Pappo. "The M ichael Reaction." *Organic reactions* 10 (2004): 179-556

4. Zhou, Y., Li, Z., Yang, X., Chen, X., Li, M., Chen, T., & Yin, S. F. (2016). Phosphorous acid promoted hydration–condensation of aromatic alkynes with aldehydes affording chalcones in an oil/water two-phase system. *Synthesis*, *48*(02), 231-237.

5. Hassan, A. Y., El-Hifnawi, H. N., & Ahmed, W. M. (2019). Design, Synthesis and in Vitro Evaluation of Antimicrobial and Anticancer Activity of Some Novel α, β-Unsaturated Ketones and their Corresponding Fused Pyridines. *Journal of Advanced Pharmacy Research*, *3*(3), 117-133.

6. Ünver, Y. A. S. E. M. İ. N., Tuluk, M., Kahriman, N. U. R. A. N., Emirik, M. U. S. T. A. F. A., Bektaş, E., & Direkel, Ş. (2019). New Chalcone Derivatives with Schiff Base-Thiophene: Synthesis, Biological Activity, and Molecular Docking Studies. *Russian Journal of General Chemistry*, *89*(4), 794-799.

7. Mohamed, M. F., Shaykoon, M. S. A., Abdelrahman, M. H., Elsadek, B. E., Aboraia, A. S., & Abuo-Rahma, G. E. D. A. (2017). Design, synthesis, docking studies and biological evaluation of novel chalcone derivatives as potential histone deacetylase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, *72*, 32-41.

8. Jadhav, Sagar A., et al. "Design, synthesis and biological evaluation of some novel pyrazoline derivatives." *Der Pharma Chemica* 8.3 (2016): 38-45.

9. Bringmann, G., & Jansen, J. R. (1985). Einfache Synthesen nützlicher Diketo-Bausteine für biomimetische Isochinolin-und Naphthalin-Synthesen. *Liebigs Ann. Chem*, *11*, 2116-2125.

10. Everson, N., Yniguez, K., Loop, L., Lazaro, H., Belanger, B., Koch, G., ... & Grabenauer, M. (2019). Microwave synthesis of 1-aryl-1H-pyrazole-5-amines. *Tetrahedron letters*, *60*(1), 72-74.

11. Gomha, S. M., Farghaly, T. A., Mabkhot, Y. N., Zayed, M. E., & Mohamed, A. M. (2017). Microwave-assisted synthesis of some novel azoles and azolopyrimidines as antimicrobial agents. *Molecules*, *22*(3), 346.

12. Lellek, V., Chen, C. Y., Yang, W., Liu, J., Ji, X., & Faessler, R. (2018). An Efficient Synthesis of Substituted Pyrazoles from One-Pot Reaction of Ketones, Aldehydes, and Hydrazine Monohydrochloride. *Synlett*, *29*(08), 1071-1075..

13. Babu, V. H., Sridevi, C. H., Joseph, A., & Srinivasan, K. K. (2007). Synthesis and biological evaluation of some novel pyrazolines. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *69*(3), 470.

14. Chauhan, P. K., & Choudhary, P. C. (2018). Synthesis, Characterization, anticancer and antifungal studies of Pyrazole carboxamide derivatives. *Chemistry & Biology Interface*, *8*(1).

15. Faria, J. V., Vegi, P. F., Miguita, A. G. C., dos Santos, M. S., Boechat, N., & Bernardino, A. M. R. (2017). Recently reported biological activities of pyrazole compounds. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *25*(21), 5891-5903.

16. Hejazi, L., Rezaee, E., & Tabatabai, S. A. (2019). Design, Synthesis and Biological Activity of 4, 6-disubstituted Pyridin-2 (1H)-ones as Novel Inhibitors of Soluble Epoxide Hydrolase. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, *18*(4), 1759.

17. Pyriadi, T. M., & Alazawi, A. M. (1999). Synthesis, polymerization, and curing of N-substituted citraconimidyl acrylate. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, *37*(4), 427-433.427-433.

18. Gaonkar, S. L., & Vignesh, U. N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on chemical intermediates*, *43*(11), 6043-6077.

19. Samshuddin, S., Narayana, B., Sarojini, B. K., Yathirajan, H. S., & Raghavendra, R. (2012). Synthesis, characterization and biological evaluation of functionalized derivatives of versatile synthon 4, 4'-difluoro chalcone. *Der Pharma Chemica*, *4*(4), 1445-1457.

20. Ali, R. A. (2011). Synthesis of New Schiff's Bases Derived from 4-Phthalimidyl Acetophenone. *Al-Nahrain Journal of Science*, *14*(3), 1-8.

21. Al-Azzawi, A. M., & Al-Razzak, M. S. A. (2013). Synthesis, characterization and antibacterial screening of new Schiff bases linked to phthalimide. *Int. J. Res. Pharm. Chem*, *3*(3), 682-690.

22. Chiriac, C. I., Nechifor, M., Tanasa, F., & Marioara, N. (2007). Formamide, a novel challenging reagent for the direct synthesis of non-N-substituted cyclic imides. *Rev. Roum. Chim*, *52*, 883-886.

23. Ghali, T. S., & Tomma, J. H. (2017). Synthesis and Characterization of Indazol-3-one and Thioxo Pyrimidines Derivatives from Mono and Twin Chalcones. *Iraqi Journal of Science*, *58*(4c), 2265-2277.

24. Vagadia, H. C. (2005). *Discovering The New Chemical Entities of Therapeutic Interest* (Doctoral dissertation, Saurashtra University).

25. Al-Badrany, K. A., Mohammed, A. S., & Alasadi, Y. K. (2019). Synthesis of some new 1, 3, 4-oxadiazole compounds derived from 1H-imidazole and study their biological activity. *Eurasian Journal of Biosciences*, *13*(1), 501-507.

26. Sharshira, E. M., & Hamada, N. M. M. (2011). Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some pyrazolyl-1-carboxamide derivatives. *Molecules*, *16*(9), 7736-7745.

IRAQI Academic Scientific Journals

Samarra Journal of Pure and Applied Science

SJPAS

www.sjpas.com

ISSN:2663-7405

Synthesis of some of the compounds of Chalcones and pyrozoline containing phthalimide unit and evaluation their biological activity of some of them

Mohammad M.Al-Tufah[1*], Saad Salim Jasim[2], Khalid A. Al-Badrany[3]

1-Directorate of Education, Kirkuk, Ministry of Education, Kirkuk, Iraq (ohamadmd282@gmail.com)

2-Chemistry Department, College of Education for Pure Sciences, University of Kirkuk, Kirkuk, Iraq

3-Chemistry Department, College of Education for Pure Sciences, University of Tikrit, Tikrit, Iraq

Article Information

Received: 01/04/2020

Accepted: 15/05/2020

Keywords:

α, β-Unsaturated, isoindoline, carbamoyl, Pyrazoline

Abstract

In this study, some of the (1- Phenyl-2-pyrazoline) compounds were synthesized by multistep synthesis. The first step was involved the reaction of phthalic anhydride with 4-Amino acetophenone to producing 2-((4-acetyl phenyl)carbamoyl)benzoic acid (A_1), which subsequently dehydrated to the corresponding 2-(4-acetyl phenyl)isoindoline-1,3-dione (A_2) by reaction with acetic anhydride and anhydrous sodium acetate, A_2 was introduced in a condensation reaction in basic medium with various substituents aromatic aldehydes in a third step to produce α, β-Unsaturated ketone compounds (A_3-A_{12}), These compounds were reacted with phenylhydrazine and by using glacial acetic acid as a solvent to produce 1-phenyl-2-pyrazoline compounds (A_{13}-A_{22}) . The prepared compounds were characterized using infrared spectroscopy (FT-IR) and ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR for some of them. The antibacterial activity was also evaluated for these compounds.