"تخليق وتوصيف والتقييم البيولوجي لبعض المشتقات الحلقية غير المتجانسة المحتوية على النيتروجين"

رسالة مقدمة من

محمود محمد عبد العاطي عبد الجواد

بكالوريوس العلوم - جامعة الفيوم (2018)

للحصول على

درجة الماجستير في العلوم

تخصص (كيمياء عضوية)

لجنة الإشراف العلمي

أ.د / عبد المنعم عبد السلام مخلوف

أستاذ الكيمياء العضوية - كلية العلوم - جامعة الفيوم "مشرف رئيسي"

أ.د / أيمن محمد صلاح يوسف

أستاذ الكيمياء العضوية - كلية العلوم - جامعة الفيوم

أ.م.د / زينب رمضان فرج

أستاذ مساعد الكيمياء العضوية - كلية العلوم - جامعة الفيوم

قسم الكيمياء

كلية العلوم

جامعة الفيوم

2023

"تخليق وتوصيف والتقييم البيولوجي لبعض المشتقات الحلقية غير المتجانسة المحتوية على النيتروجين"

رسالة مقدمة من

محمود محمد عبد العاطي عبد الجواد

بكالوريوس العلوم - جامعة الفيوم (2018)

للحصول على

درجة الماجستير في العلوم

تخصص (كيمياء عضوية)

وقد تمت مناقشة الرسالة والموافقة عليها

اللجنة

أ.د / عبد المنعم عبد السلام مخلوف

أستاذ الكيمياء العضوية - كلية العلوم - جامعة الفيوم "مشرف رئيسي"

التوقيع /

أ.د / أيمن محمد صلاح يوسف

أستاذ الكيمياء العضوية - كلية العلوم - جامعة الفيوم

التوقيع /

أ.م.د / زينب رمضان فرج

أستاذ مساعد الكيمياء العضوية - كلية العلوم - جامعة الفيوم

التوقيع /

تاريخ الموافقة / / 2023

تحضير بعض المركبات التي تحتوي على حلقات غير متجانسة وتفاعلاتها وبعض الدراسات عليها

تحضـــير مركبات البيران والبيريدين والبيرازول والبيرميدين الجديدة مع بعض مشـــتقاتها من الأسـيتون ثنائي الكربوكسـيل ثنائي الأنيليد. تم إثبات المركبات التي تم تحضـيرها باسـتخدام طرق القياس الطيفية المختلفة. تم دراســـة فاعلية المركبات التي تم تحضـــيرها على بعض أنواع البكتريا الممرضـة للإنسـان مثل الإشـريكية القولونية، المكورات العنقودية الذهبية، الزائفة الزنجارية، والبكتيريا العصـوية الرقيقة مع الكلورامفينيكول كأحد المضـادات البكتيرية التجارية كمرجع. أغلب المركبات التي تم تحضيرها أظهرت فاعلية متوسطة إلى عالية تجاه البكتريا. تم دراســـة النمذجة الجزيئية لبعض المركبات التي تم تحضـــيرها وكانت النتائج متوافقة مع الجزء العملي.

تحضير بعض المشتقات الحلقية غير المتجانسة من الاسيتون ثنائي الكربوكسيل ثنائي الانيليد (مخطط 1)

ا) تحضير الاسيتون ثنائي الكربوكسيل ثنائي الانيليد 1a,b:

الاســـيتون ثنـــائي الكربوكســـيـــل ثنـــائي الايثيـــل تفـــاعـــل مع الانيلين او 2-كلورو انيلين ليعطى الاسيتون ثنائي الكربوكسيل ثنائي الانيليد **1a-b**.

II) تفاعل تكوين مشتقات البيرميدين 2a,b:

المركب **1a,b** تم تســـخينه مع الجوانيدين هيدروكلوريد ليكون مشـــتقات البيرميدين **2a,b**.

III) تفاعل تكوين مشتقات البيران 3a,b:

عند تفاعل المركب **1a,b** مع المالونيتريل اريليدين والبيبريدين في خطوة واحدة فإنه يعطى مشتقات البيران **3a,b**.

IV) **تفاعل تكوين مشتقات البيريدين 3c,d:**

المركب **1a** يتفاعل مع المالونيتريل اريليدين فى وجود اســـيتات الامونيوم أو الأنيلين في إيثانول مطلق ليعطى مشتقات البيريدين **3c,d**.

V) **تحضير المركب 3e:**

المركب **3a** يتفاعل مع البارا–انيزيدين فى وجود ثنائى ميثيل الفورماميد ليعطى **3e**.

VI) **تحضير 4a,b:**

المركب **1a,b** تفاعل مع الأســيتيل أســيتون فى وجود ميثوكســيد الصــوديوم ليعطى **4a,b**.

VII) **التفاعل مع بارا-كلوروأسيتوفينون شالكون:**

المركب **1a,b** تم تســخينه مع بارا–كلوروأســيتوفينون شــالكون فى وجود هيدروكســيد الصوديوم ليعطى **5a,b**.

VIII) **التفاعل مع شالكون الهكسان الحلقي:**

المركب **1a,b** تم تســخينه مع شـــالكون الهكســـان الحلقي فى وجود هيدروكســـيد الصوديوم مع الأيثانول ليعطى **6a,b**.

IX) **تفاعل تكوين البيرازولون 7a–d:**

عند معالجة المركب **1a,b** مع الهيدرازين هيدرات فى وجود الإيثانول فإنه يعطى **7a,c** بينما عند معالجته مع الفينيل هيدرازين فى وجود حمض الأســـيتك فإنه يعطى **7b,d**.

تفاعلات البيرازولون 7a–d (مخطط 2)

IX.1) **التفاعل مع ملح الديزونيوم:**

عند تفاعل كمية متكافئة من **7a,b** مع كمية مكافئة من ملح الديزونيوم للبارا–انيزيدين فإنه يعطى **8a,b**.

IX.2) **تحضير 9a,b:**

عند تســـخين المركب **8a,b** مع الثيونيل كلوريد في وجود ثنائى ميثيل الفورماميد فإنه يعطى **9a,b**.

IX.3) **التفاعل مع الأورثوفورمات ثلاثى الإيثيل:**

عند تفاعل **7a,b** مع الأورثوفورمات ثلاثى الإيثيل فى وجود الأســـيتك أنهيدريد فإنه يعطى **10a,b**.

IX.4) **تحضير 11a,b:**

المركب **10a,b** يتفاعل مع الهيدرازين هيدرات في إيثانول ليعطى **11a,b**.

IX.5) **تفاعل تكوين الأريليدين 12a,b:**

عند تفاعل البارا–كلوروبينزالدهيد مع **7a,b** في وجود البيبريدين فإنه يعطى **12a,b**.

IX.6) **تحضير 13a,b:**

المركب **7b** مع **1a,b** ليعطى **13a,b**.

IX.7) **تفاعل تكوين مشتقات البيرانوبيرازول 14a–d:**

يتفـاعـل **7a–d** والمــالونيتريــل مع البــاراكلوروبينزالــدهيــد في خطوة واحــدة ليعطى **14a–d**.

IX.8) **تحضير 14g,h:**

عند تســـخين **7a,b** مع المالونيتريل واســـيتات الأمونيوم في إيثانول فإنه يعطى **14g,h**.

تفاعلات البيرانوبيرازول 14a–d (مخطط 3)

IX.7.1) **تحضير 14i:**

عند معالجة المركب **14b** مع البارا–انيزيدين فى وجود ثنائى ميثيل الفورماميد فإنه يعطى **14i**.

IX.7.2) **التفاعل مع الإيثيل سيانواسيتات:**

المركب **14a,b** يتفاعل مع الإيثيل سيانواسيتات ليعطى **15a,b**.

IX.7.3) **التفاعل مع الأورثوفورمات ثلاثي الإيثيل:**

المركب **14a,b** يتفاعل مع الأورثوفورمات ثلاثي الإيثيل ليعطى **16a,b**.

IX.7.4) **تحضير 17a–d:**

عند معالجة المركب **16a,b** مع الهيدرازين هيدرات أو الأنيلين في إيثانول فإنه يعطى **17a–d**.

IX.7.5) **التفاعل مع حمض الفورميك:**

المركب **14a,b** يتفاعل مع حمض الفورميك ليعطى **18a,b**.

IX.7.6) **التفاعل مع الأسيتك انهيدريد:**

عند تفاعل المركب **14a,b** مع حمض الأسيتك فى وجود الأسيتك انهيدريد ليعطى **19a,b**.

IX.7.7) **التفاعل مع الفورماميد:**

عند تسخين المركب **14a,b** مع الفورميماميد فإنه يعطى **20a,b**.

IX.7.8) **التفاعل مع المالونيتريل:**

عند تفاعل **14a,b** مع المالونيتريل في وجود ثنائي ميثيل الفورماميد أو الإيثانول في وجود البيريدين فإنه يعطى **21a,b**.

التطبيقـات

I) دراسة النشاط البيولوجي:

تم دراسـة فاعلية المركبات التي تم تحضـيرها على بعض أنواع البكتريا الممرضـة للإنسان.

II) النمذجة الجزيئية:

تم دراسة النمذجة الجزيئية لبعض المركبات التي تم تحضيرها.

III) دراسة ADMET:

تم دراسـة الامتصـاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز والسـمية ADMET عن طريق الأدوات Molinspiration, ProTox-II and pkCSM.

IV) الدراسات الكمية وخرائط الجهد الكهروستاتيكي:

تم دراسـة حسـابات المدارات الجزيئية وخرائط الجهد الكهروسـتاتيكي الجزيئي للمشتقات الأكثر نشاطًا.