



كلية العلوم
قسم الكيمياء

تشديد و تقييم النشاط البيولوجي لبعض مشتقات الفثاليزين الجديدة

رسالة مقدمة من

سمر احمد محمد محمد

ماجستير الكيمياء العضوية ٢٠٢٠

للحصول على

درجة دكتوراة الفلسفة في العلوم

تخصص (كيمياء عضوية)

قسم الكيمياء

كلية العلوم

جامعة الفيوم

٢٠٢٣

تشديد و تقييم النشاط البيولوجي لبعض مشتقات الفثاليزين الجديدة

رسالة مقدمة من

سمر احمد محمد محمد

ماجستير الكيمياء العضوية ٢٠٢٠

للحصول على

درجة دكتوراة الفلسفة فى العلوم تخصص (كيمياء عضوية)

لجنة الإشراف العلمي:

أ.د. أحمد يوسف القاضى

أستاذ الكيمياء العضوية – قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة الفيوم.

التوقيع.....

أ.د / عبدالمنعم عبدالسلام مخلوف

أستاذ الكيمياء العضوية – قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة الفيوم.

التوقيع.....

أ.د/ فتحية قرنى محمد

أستاذ الكيمياء العضوية – قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة الفيوم (مشرف رئيسى).

التوقيع.....

أ.م.د. أسماء كمال كامل مراد

أستاذ مساعد الكيمياء العضوية - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة الفيوم.

التوقيع.....

تشبيد و تقييم النشاط البيولوجي لبعض مشتقات الفثالازين الجديدة

استخدام مشتقات الفثالازينون كوسيط لتشبيد بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة

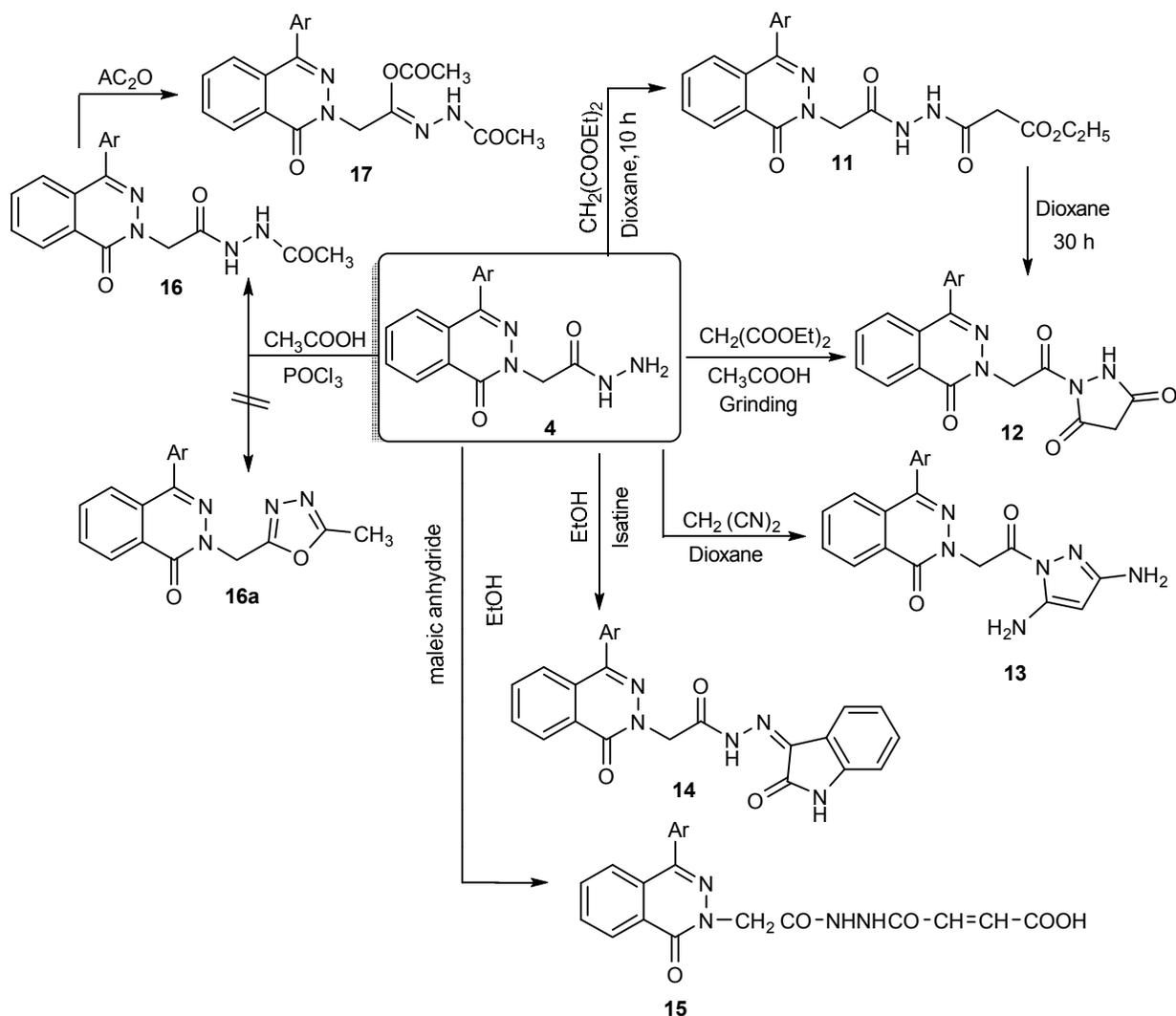
تم في هذه الرسالة استخدام مشتقات الفثالازينون كوسيط لتشبيد بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة وقد تم اختبار هذه المركبات الجديدة ووجد لبعضها فعالية عالية كمضادات للبكتيريا.

تم تحضير المركبات ٢-٤ (٤,٣ ثنائي ميثيل فينيل) - ١-اكسوفيثالازين- (IH) ٢-يل [اسيتو هيدرازيد (٤), 4 - (٤,٣ ثنائي ميثيل فينيل) - ٢-((٥-ثيو اكسو٤, ٥- ثنائي هيدرو-3,1, ٤ اوكس دايا ادول-٢-يل) ميثيل) فيثالازين- 1(2H)- أون (٢٣), امونيا ٢-٢-٤-٤(4,٣ ثنائي ميثيل فينيل) - ١-اكسوفيثالازين- (IH) ٢-يل [استيل هيدرازيد-١-كربودايوثيوات (28), وكذلك 4- (4,٣ ثنائي ميثيل فينيل) - ١-اكسوفيثالازين- (IH) ٢-كربوثيو هيدرازيد (37).

تمت دراسة سلوك هذه المركبات تجاه الكواشف الكيميائية المختلفة ودراسة فاعليتها كمضادة للبكتيريا بهدف الحصول على مركبات حلقية غير متجانسة جديدة .

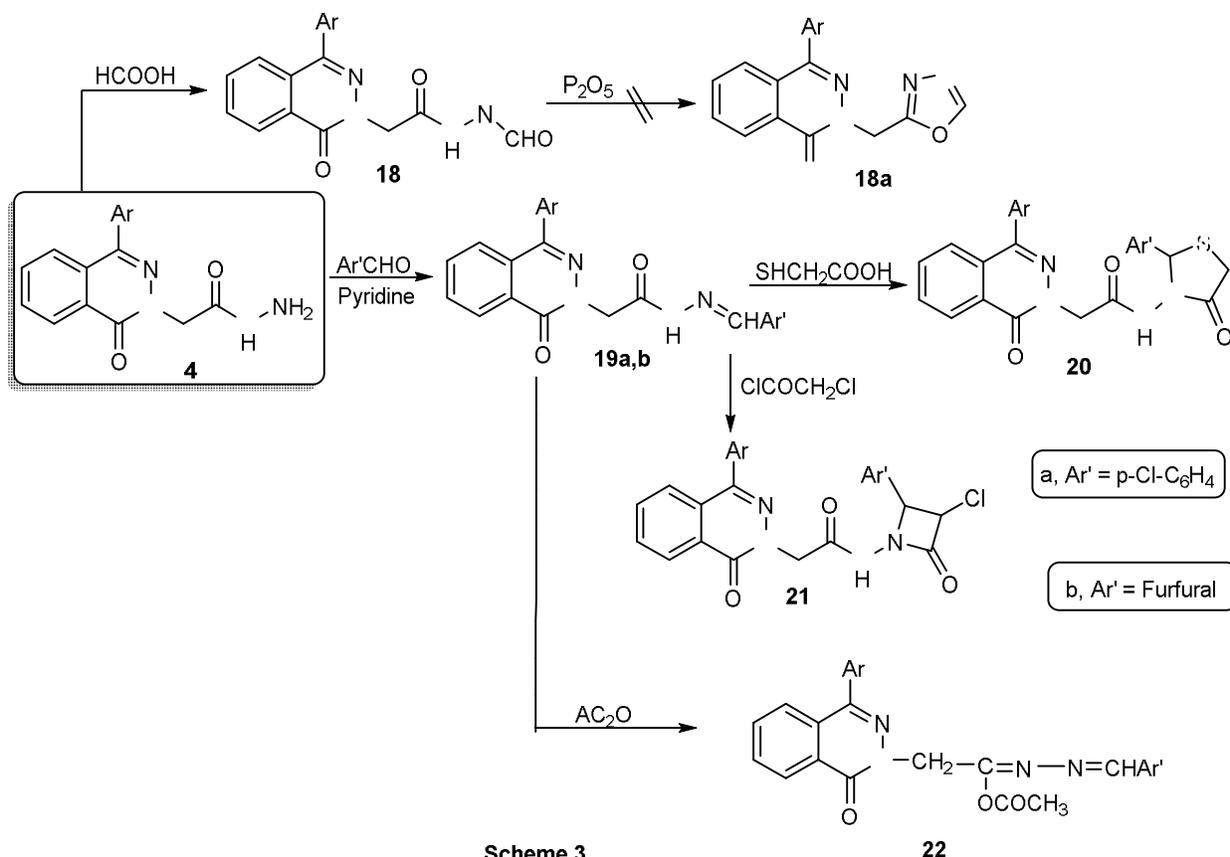
تشبيد وتفاعلات ٢-٤ (٤,٣ ثنائي ميثيل فينيل) - ١-اكسوفيثالازين- (IH) ٢-يل [اسيتو هيدرازيد (٤).

يتفاعل مشتق أسيتو هيدرازيد ٤ مع أكريلونيتريل في البيريدين ليعطي مشتق ٢,٣-ثنائي هيدرو-١H-بيرازول ٥. في محاولة أخرى لبناء العديد من الحلقات غير المتجانسة المرتبطة بمشتق الفثالازين أسيتو هيدرازيد ٤ ، سُمح له بالغلجان مع خلاص الايثيل اسيتو في الديوكسان لمدة ١٠ ساعات ليعطي المركب المفتوح ٦. وتم اثبات المركب ٦ كيميائيا عن طريق غلبانه في الديوكسان لمدة ٣٠ ساعة اضافية ليعطي مشتق ٢,٥-ثنائي هيدرو-١H-بيرازول ٧. وبالمثل تم تحضير مشتق ٢,٥-ثنائي هيدرو-١H-بيرازول 8 من خلال تفاعل المركب ٤ مع خلاص الايثيل بنزويل في الديوكسان لمدة ٣٠ ساعة. تم تفاعل مشتق الفثالازين أسيتو هيدرازيد ٤ مع أسيتيل أسيتون في ديوكسان لمدة ١٠ ساعات ليعطي ٢-٤ (٤,٣-ثنائي ميثيل فينيل) - ١-أوكسوفثالازين- (IH) ٢-١' -٤-أوكسوبنتان-٢-يليدين) أسيتو هيدرازيد (٩) الذي أمكن تحويله الي مشتق البيرازول ١٠ عن طريق غلبانه في الديوكسان لمدة ٣٠ ساعة اضافية. ايضا تم تحضير مشتق البيرازول ١٠ عن طريق طحن أسيتو هيدرازيد ٤ مع أسيتيل أسيتون في وجود بضع قطرات من حمض الأسيتيك في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة (مخطط ١).



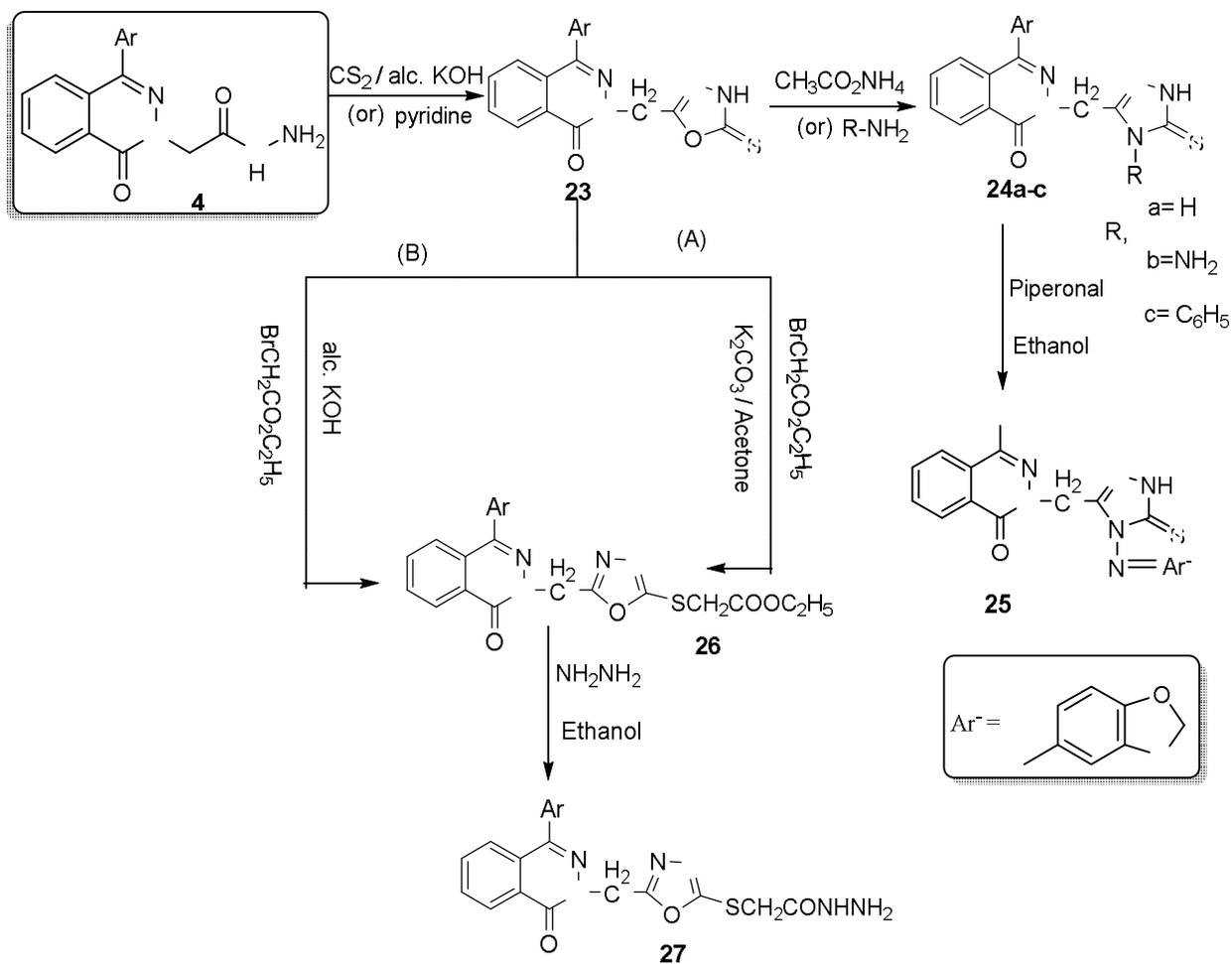
Scheme 2

تفاعل المركب 4 مع حمض الفورميك اعطى المركب *N*-فورميل أسيتوهيدرازيد 18. تم تحضير مشتق قواعد شيف 19a,b عن طريق تكتيف المركب 4 مع الباراكلوروبنزaldehid أو فورفيورال في بيريدين. ايضا ، تفاعل مركب شيف 19a مع حمض الثيوجليكوليك ليعطي مشتق ثيازوليدينون المقابل 20 وكذلك يحدث تفاعل إضافة حلقي بين مركب شيف 19a وكلوروكوريد اسيتيل و ثلاثي إيثيل أمين ليعطي مشتق ايزيدينون المقابل 21. ايضا تم تفاعل مركب شيف 19b مع أنهيدريد الخليك ليعطي المركب 22 (مخطط 3).



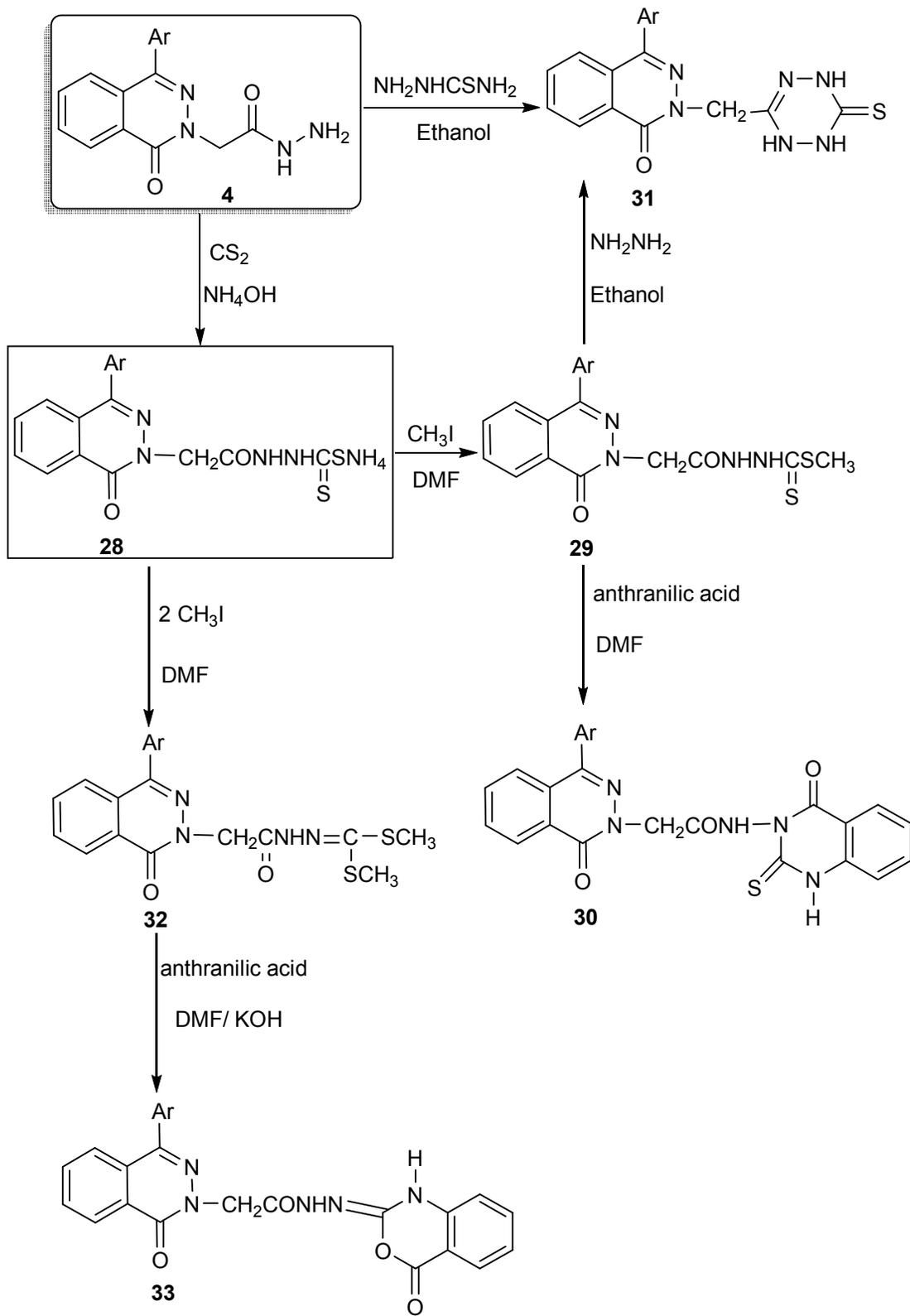
تشبيد وتفاعلات ٤ - (٣, ٤ ثنائي ميثيل فينيل) - ٢ - (٥-ثيو ايسو ٤, ٥-ثنائي هيدرو-١, ٣, ٤ اوكس دايا اول-٢-يل) ميثيل فيتالازين-1(2H) - أون (٢٣).

تم تحقيق مسار إضافي لبناء مشتق أوكساديازول جديد عن طريق تفاعل مشتق أسيتوهيدرازيد ٤ مع ثاني كبريتيد الكربون ليعطي مشتق أوكساديازول ٢٣ والذي تم اثباته كيميائيا من خلال تفاعله مع كواشف النيتروجين النيكلوفيلية مثل خلاص الامونيوم والهيدرازين والأنيلين ليعطي المركبات 24a-c علي التوالي. ايضا تم تحضير مشتق قواعد شيف 25 عن طريق تكتيف المركب 24b مع بيرونال في ايثانول. سلوك المركب ٢٣ تجاه عوامل الألكلة ، مثل برومو خلاص الإيثيل اعطت المركب 26 الذي أمكن تحويله الى مشتق ثيوأسيتوهيدرازيد 27 عند تفاعله مع الهيدرازين (مخطط ٤).



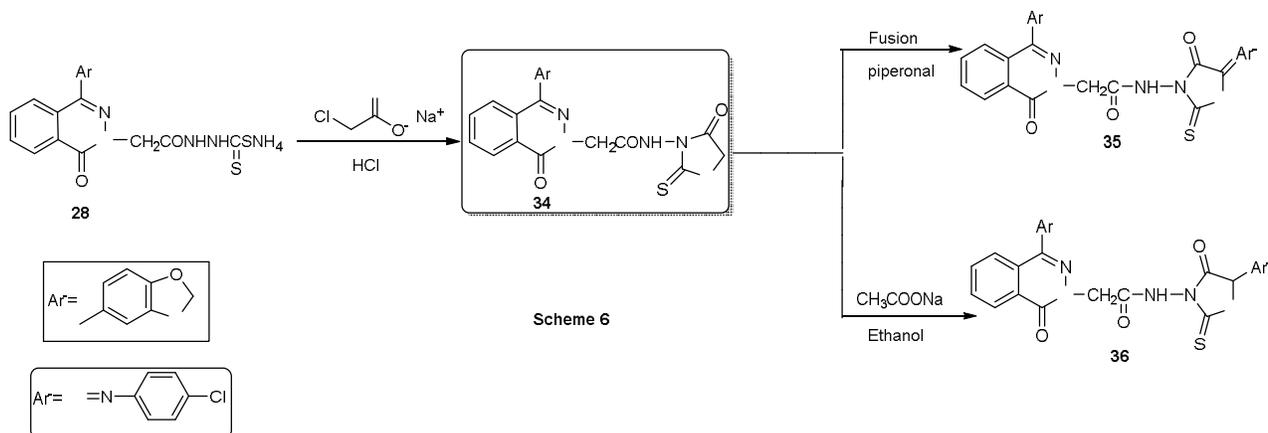
تشبيد وتفاعلات امونيا ٢-٢) (٤-٣) ثنائي ميثيل فينيل) - ١- اكسوفيثالازين- (1H) ٢-يل [استيل هيدرازيد- ١- كربودايوثيوات (28).

معالجة محلول أسيتوهيدرازيد ٤ في هيدروكسيد الأمونيوم مع ثاني كبريتيد الكربون يعطي مشتق كربودايوثيوات الأمونيوم 28. تم تفاعل المركب 28 مع يوديد الميثيل ليعطي مشتق أحادي الميثيل 29. والذي تم إثباته كيميائياً من خلال تفاعله مع حمض الأنثرانيليك لمدة ٦ ساعات ليعطي مشتق 1،٤-ثنائي هيدروكينازولين 30. من المثير للاهتمام ، أن تفاعل مركب مشتق أحادي الميثيل 29 مع الهيدرازين في الإيثانول يعطي ١،٤،٢،٥-تترازين فيثاليزينون المقابل (31). تم أيضاً إثبات مركب التيترازين 31 كيميائياً باستخدام مسار اضافي تم فيه السماح لهيدرازيد حمض الأسيتيك ٤ بالتفاعل مع ثيوسيميكاربازيد. بالإضافة الي تفاعل المركب 28 مع ٢ مول من يوديد الميثيل ليعطي مشتق ثنائي الميثيل 32. تم حوالة مشتق ثنائي الميثيل 32 باستخدام حمض الأنثرانيليك في وجود محلول هيدروكسيد البوتاسيو ليعطي مشتق بنزو [d] [١،٣] أوكسازين أسيتوهيدرازيد 33 (مخطط ٥).



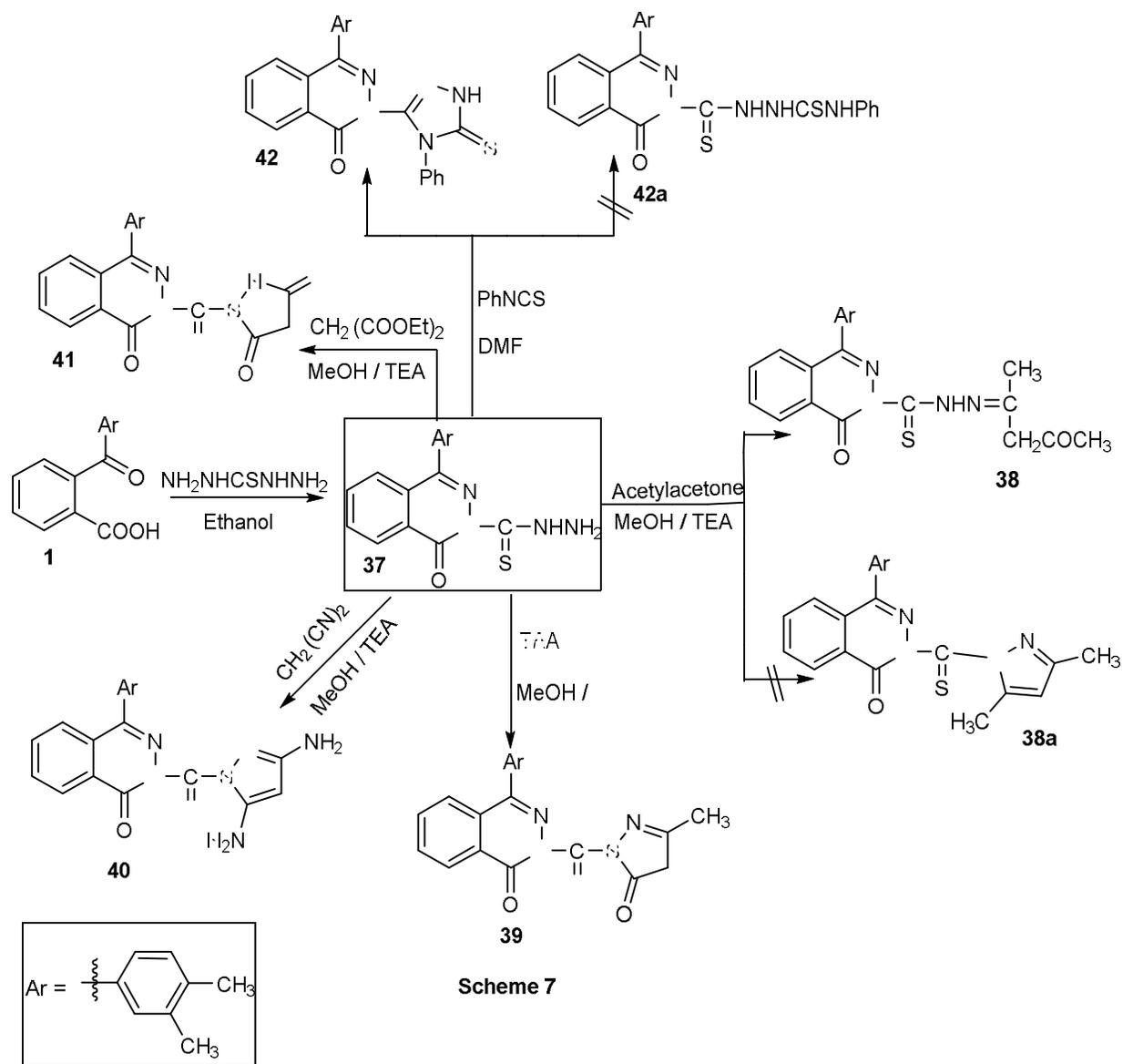
Scheme 5

ايضا، تفاعل المركب 28 مع كلورو أسيتات الصوديوم اعطي مشتق 4-أوكسو 2-ثيوكسو ثيازوليدين 34 والذي تم اثباته كيميائيا من خلال صهره مع البيبرونال في وجود بضع قطرات من البيبيريدين ليعطي المركب 35. وكذلك تفاعل المركب 34 مع بارا كلورو بنزين ديازونيوم كلوريد لاعطاء مشتق الديازونيوم المقابل 36 (مخطط ٦).

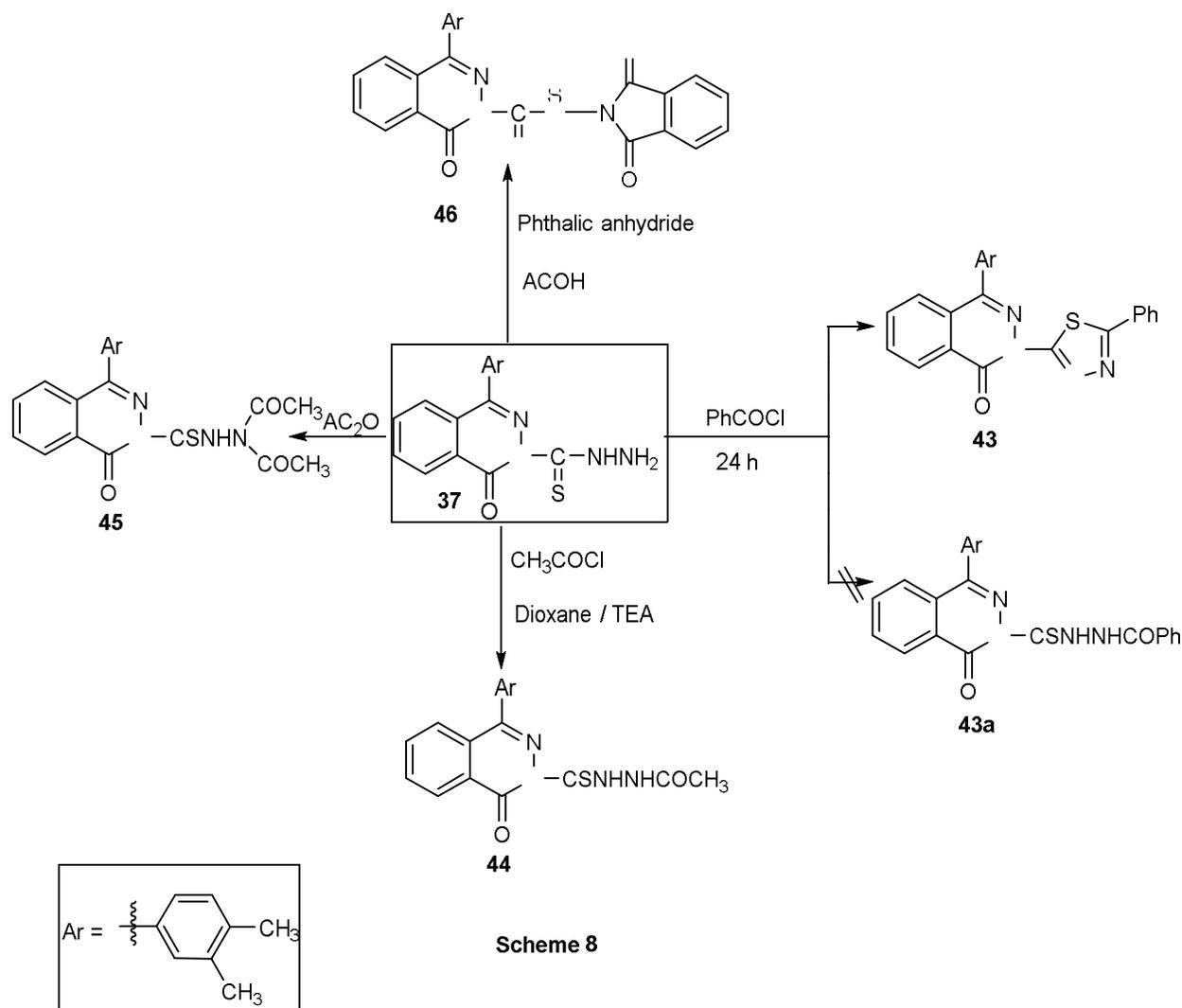


تشبيد وتفاعلات 4- (4,3 ثنائي ميثيل فينيل) -1-اكسوفيثالازين-2-كربوثيو هيدرازيد (37).

تم تحضير مشتق كربوثيو هيدرازيد 37 من خلال التفاعل بين المركب 1 و ثيوكربون هيدرازيد في الايثانول. ودراسة سلوك مشتق كربوثيو هيدرازيد 37 تجاه أسيتيل أسيتون ليعطي المركب 38. ايضا تم دراسة سلوك مشتق كربوثيو هيدرازيد 37 تجاه مركبات الميثيلين النشطة مثل (إيثيل أسيتوأسيتات ، مالونيتريل و ثنائي إيثيل مالونات) ليعطي مشتقات البيرازول المقابل من 1-39 على الترتيب. علاوة على ذلك، فإن سلوك المركب 37 مع فينيل أيزوثيوسيانات لمدة 24 ساعة يعطي مشتق تريازول 42 (مخطط ٧).



يتفاعل مشتق كربوثيو هيدرازيد **37** مع بنزويل كلوريد ليعطي مشتق ثياديازول **43**. تم تحضير المركب **44** من خلال تفاعل مشتق الكربوثيو هيدرازيد **37** مع كلوريد الأسيتيل في وجود بضع قطرات من ثلاثي إيثيل أمين. تم أستلة مجموعة الأمينو بتفاعل مشتق كربوثيو هيدرازيد **37** مع أنهيدريد الخليك ليعطي مشتق ثنائي الأسيتيل **45**. تمت معالجه مشتق الكربوثيو هيدرازيد **37** باستخدام أنهيدريد حمض فتاليك في حمض الخليك الثلجي ليعطي المركب **46** (مخطط ٨).



تم اثبات التراكيب الكيميائية للمركبات المحضرة بواسطة الطرق الكيميائية، التحاليل الكيميائية للعناصر والطرق الطبيعية مثل طيف الأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي لطيف H^1 وطيف C^{13} ومطياف الكتلة.

في النهاية تم اختبار المركبات المحضرة كمضادات للميكروبات مثل البكتريا موجبة الجرام *Bacillus subtilis* و *Staphylococcus aureus* والبكتريا سالبة الجرام *Pseudomonas aeruginosa* و *Escherichia coli* باستخدام عقار الاموكسيسيلين كنترول للاختبارات.