



جامعة الفيوم
كلية العلوم
قسم الكيمياء

تحضير وتقييم النشاط البيولوجي لبعض المشتقات المدمجة للبيران والبريميدين

رسالة مقدمة من

سمر مجدى سيد محمود

ماجستير الكيمياء العضوية 2019

للحصول على

درجة دكتوراة الفلسفة فى العلوم تخصص (كيمياء عضوية)

لجنة الإشراف العلمي:-

أ.د/ فتحية قرنى محمد

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

التوقيع.....

أ.د /عبد النبي ابراهيم عيسوي

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

التوقيع.....

أ.د. أحمد يوسف القاضى

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

التوقيع.....

أ.م.د. أسماء كمال كامل مراد

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

التوقيع.....



جامعة الفيوم
كلية العلوم
قسم الكيمياء

تحضير وتقييم النشاط البيولوجي لبعض المشتقات المدمجة للبيران

والبريميدين

رسالة مقدمة من

سمر مجدى سيد محمود

ماجستير الكيمياء العضوية 2019

للحصول على

درجة دكتوراة الفلسفة فى العلوم

تخصص (كيمياء عضوية)

قسم الكيمياء

كلية العلوم

جامعة الفيوم

2023

استخدام مشتقات البيران و البيريبيدين في تشييد مركبات حلقة غير متجانسة

ان الاهتمام بمشتقات البيران و البيريبيدين من الناحية الكيميائية وايضا من الناحية البيولوجية في ازدياد مستمر ومن المعروف ان لهذه المشتقات فعالية بيولوجية عديدة وخاصة كمضادات للبكتيريا، لذلك فان هذه الرسالة تتضمن استخدام مشتقات البيران و البيريبيدين كوسيط لتشييد بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة وقد تم اختبار هذه المركبات الجديدة ووجد لبعضها فعالية عالية كمضادات للبكتيريا.

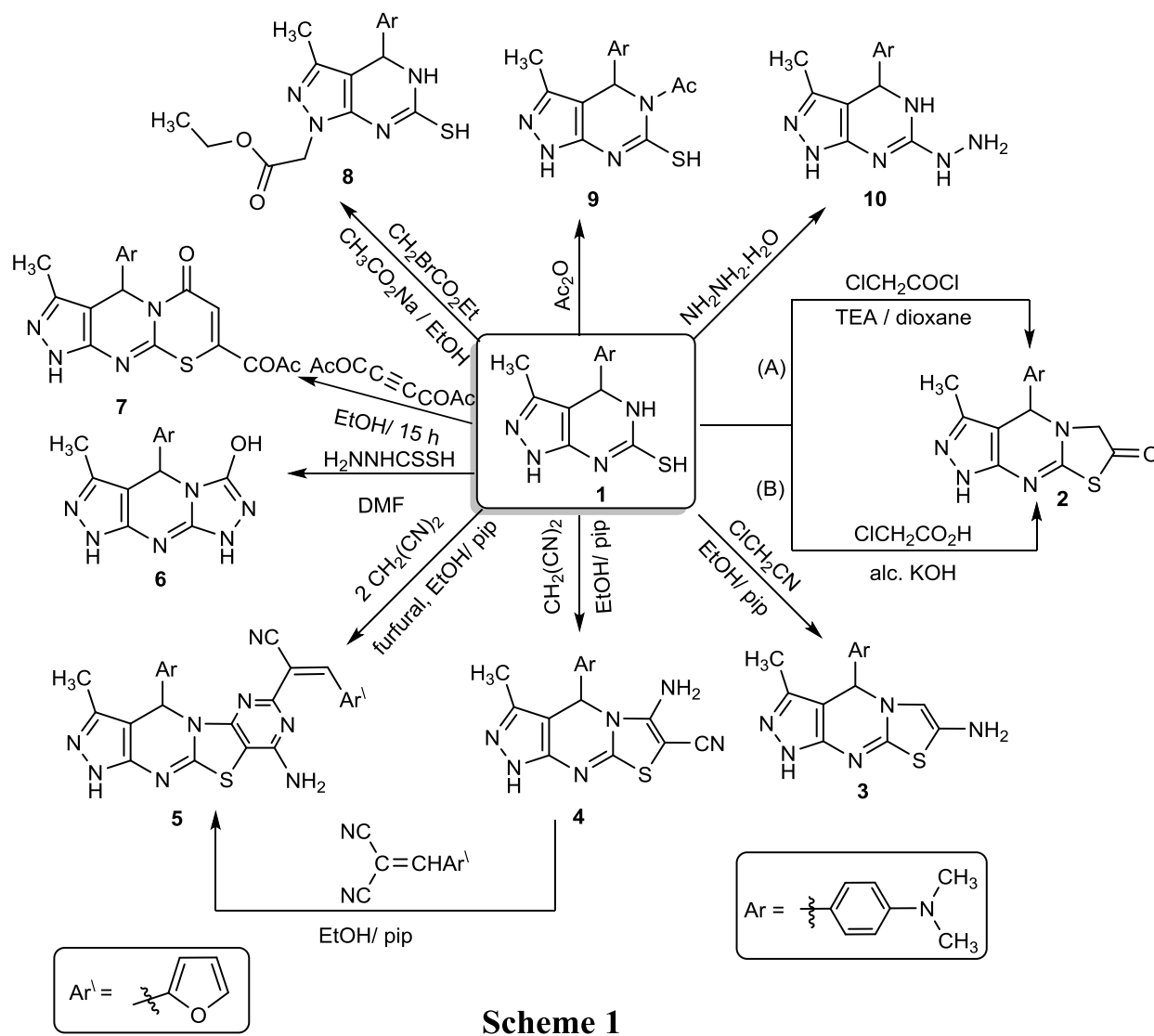
تم تحضير المركبات (4)-4- (ثنائي ميثيل امينو)فينيل-3-ميثيل-4,5-ثنائي هيدرو- $H1$ - بيرازول[$d-3,4$]بيريبيدين-6-ثيول 1، 4- (6-هيدرازينيل-3-ميثيل-4,5-ثنائي هيدرو- $H1$ -بيرازول[3,4]- d]بيريبيدين-4-يل- N,N -ثنائي ميثيل انيلين 10 و 6-امينو-4- (4-ثنائي ميثيل امينو)فينيل-3-ميثيل-4,1-ثنائي هيدروبيران[$c-3,2$]بيرازول-5-كربونيتريل 24.

تمت دراسة سلوك هذه المركبات تجاه الكواشف الكيميائية المختلفة بهدف الحصول على مركبات حلقة غير متجانسة جديدة لها أنشطة مضادة للميكروبات متوقعة.

دراسة على (4)-4- (ثنائي ميثيل امينو)فينيل-3-ميثيل-4,5-ثنائي هيدرو- $H1$ -

بيرازول[$d-3,4$]بيريبيدين-6-ثيول 1

يتفاعل المركب 1 مع كلورو استيل كلوريد أو مع احادى كلورو حمض الخليك تحت ظروف مختلفة من التفاعل ليعطى مشتق ثيازولو[$a-2,3$]بيريبيدين 2. وتم تفاعل المركب 1 مع كلورواسيتونيتريل او مالونونيتريل في وجود الايثانول وقطرات من البيريبيدين ويعطى مركبات 3 و 4 على التوالي. بالإضافة الى تفاعل المركب 4 مع فرفيوريليددين مالونونيتريل ليعطى المركب 5 الذى ينتج بتفاعل المركب 1 مع 2 مول من مالونونيتريل وفورفيورال. عند تفاعل المركب 1 وحمض ثنائي ثيوكراميك أعطى مشتق بيرازول[3,4]- d [1,2,4]تريازولو[$a-3,4$]بيريبيدين 6. ايضا تفاعل المركب 1 مع ثنائي ميثيل أسيتيلين ثنائي الكربوكسيل اعطى المركب 7 ، سلوك المركب 1 تجاه عوامل الألكلة ، مثل برومو خلات الإيثيل اعطت المركب 8. معالجة المركب 1 بأنهدريد حمض الخليك اعطى مشتق ن-استيل المقابل 9. ايضا تكثيف المركب 1 في هيدرات الهيدرازين لمدة 20 ساعة اعطى مشتق الهيدرازين المقابل 10 (Scheme 1).

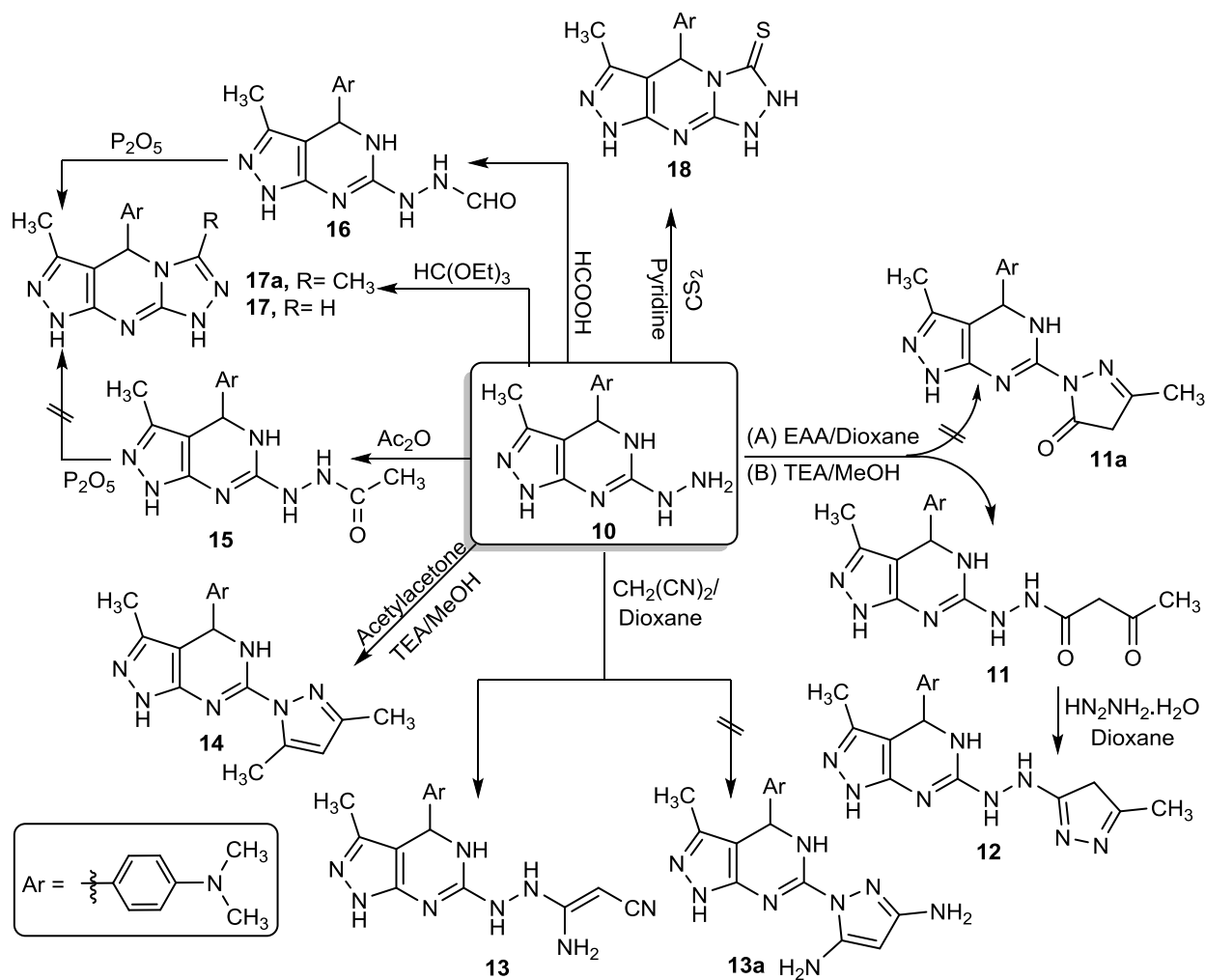


Scheme 1

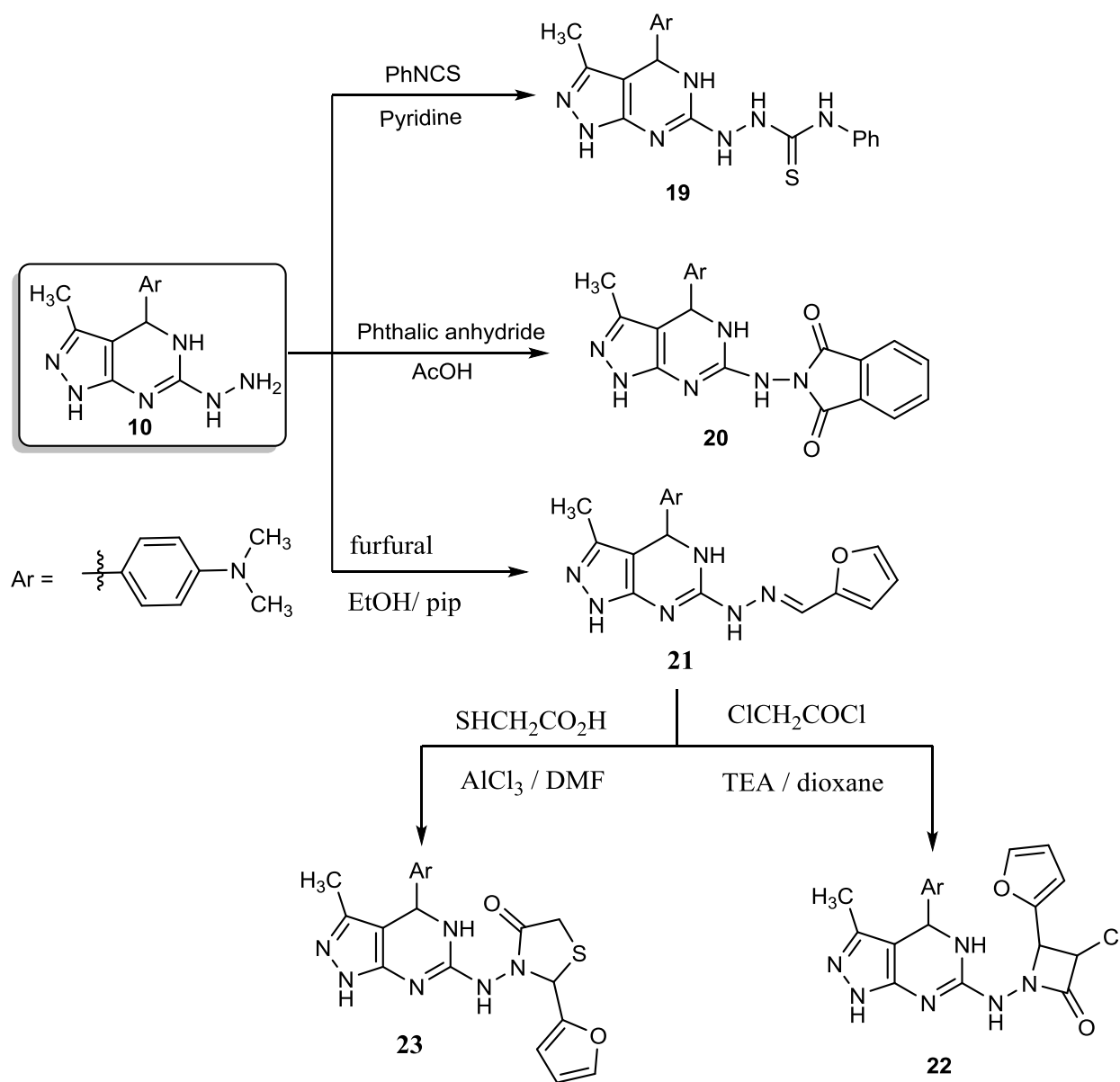
دراسة على 4-(6-هيدرازينيل-3-ميثيل-4.5-ثنائي هيدرو-*H1*-بيرازول-3.4-

d[بيريميدين-4-يل-*N,N*-ثنائي ميثيل انيلين 10

سلوك مشتق الهيدرازينيل 10 تجاه مركبات الميثيلين النشطة مثل إيثيل أسيتوأسيتات يعطى المركب 11 الذي يمكن تحويله الى مشتق البيرازول 12 عند تفاعله مع الهيدرازين وكذلك تم معاجة المركب 10 مع مالونيتريل ، وأسيتيل أسيتون اعطى المركبات 13 و 14 على التوالي.. مشتق الأسيتوهيدرازيد 15 تم تحضيره من خلال تفاعل المركب 10 مع أنهيدريد الخليك. تفاعل المركب 10 مع حمض الفورميك اعطى المركب 16 الذي يتفاعل مع خماسي أكسيد الفوسفور فى الطولوين الجاف اعطى المركب 17. بالإضافة الى المركب 17 اثبت كيميائيا عن طريق تفاعل المركب 10 مع ثلاثي إيثيل أورثوفورمات. تفاعل محلول المركب 10 في البيريدين مع ثاني كبريتيد الكربون اعطى مشتق بيرازولوتريازولو بيريميدين 18 (Scheme 2).



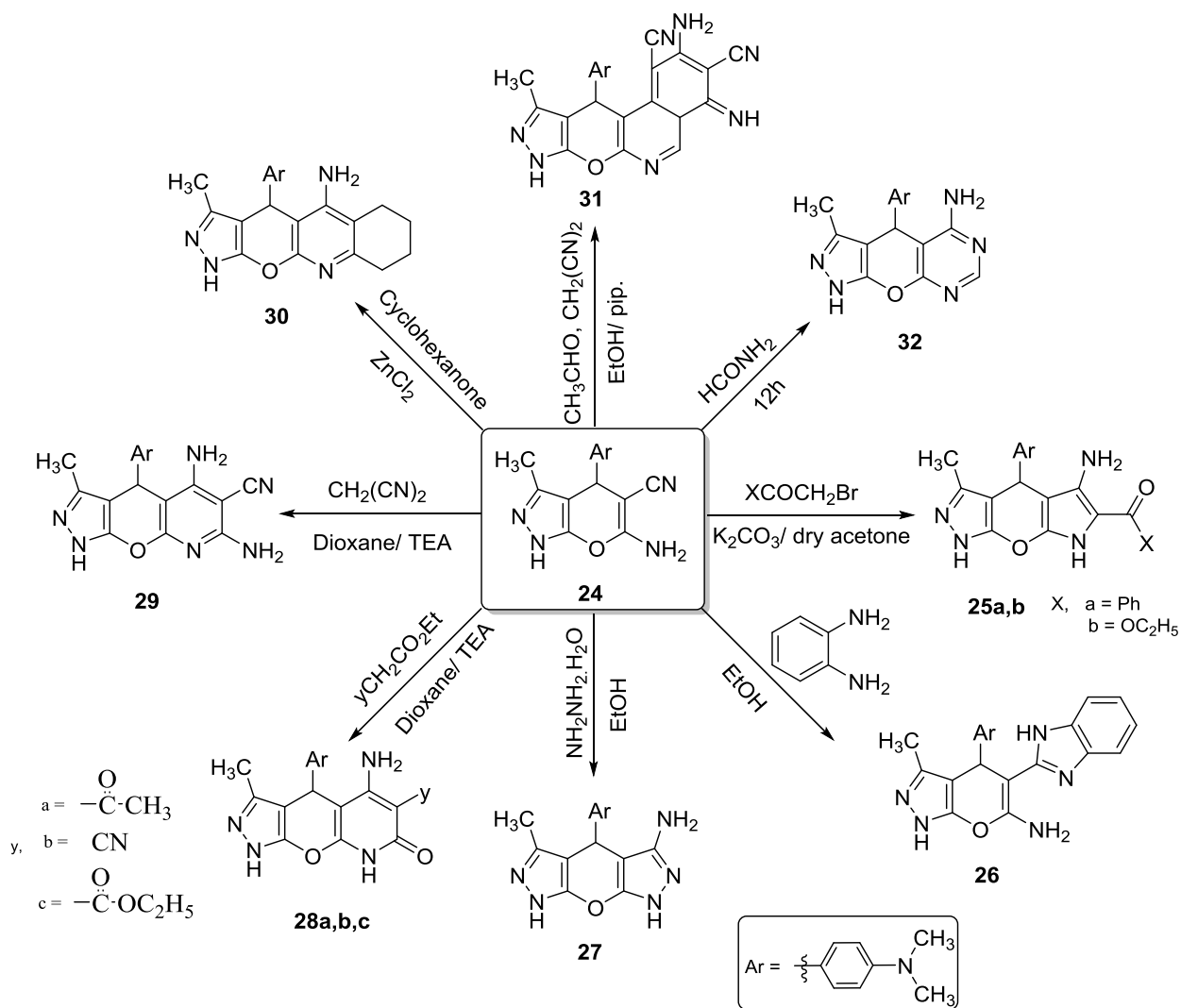
تفاعل مشتق الهيدرازينيل **10** مع فينيل ايزوثيوسيانات في البيريدين اعطى المركب **19**. بالإضافة إلى ذلك ، سلوك المركب **10** مع أنهيدريد الفثاليك في حمض الخليك الثلجي اعطى المركب **20**. تم تحضير مشتق قواعد شيف **21** عن طريق اندماج المركب **10** مع فورفيورال وقطرات قليلة من البيبيردين. ايضا ، تفاعل مركب شيف **21** مع كلوريد كلورواسيتيل و ثلاثي ايثيل أمين اعطى مشتق ايزيديون المقابل **22**. وكذلك ، يحدث تفاعل إضافة حلقي بين مركب شيف **21** وحمض الثيوجليكوليك ليعطى مشتق ثيازوليدينون المقابل **23**. (Scheme 3)



Scheme 3

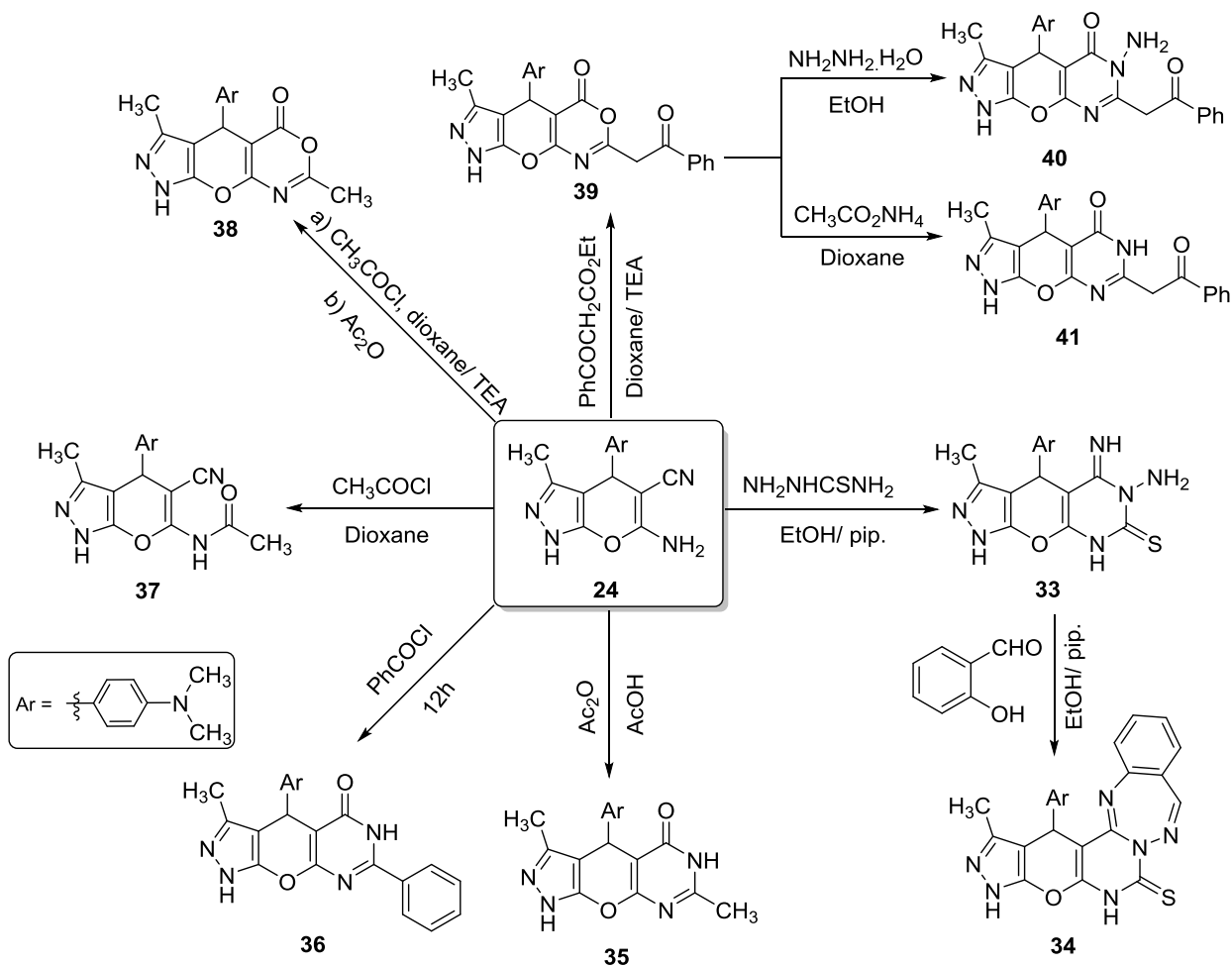
دراسة على-امينو-4-4-(ثنائي ميثيل امينو)فينيل-3-ميثيل-1,4- ثنائي
هيدروبيران [c-3,2]بيرازول-5-كربونيتريل 24

تفاعل المركب 24 مع بروميد الفيناثيل أو برومو خلات الايثيل في الأسيتون الجاف و كربونات البوتاسيوم اعطى 25a,b. تم تحضير مشتق بنزو [d] إيميدازول جديد 26 من خلال التفاعل بين المركب 24 وثنائي أمين اوثوفينيلين في الإيثانول، تكتيف المركب 24 في هيدرازين هيدرات اعطى المركب 27. تم تحقيق مسار إضافي لبناء بيران مدمج متعدد الوظائف عن طريق تفاعل المركب 24 بمركبات الميثيلين النشطة المناسبة مثل (إيثيل أسيتو أسيتات، إيثيل سيانوأسيتات، وثنائي إيثيل مالونات) في الديوكسان وثلاثي إيثيل أمين ليعطى مشتقات البيريدين المقابل على الترتيب 28a,b,c. أيضا، تفاعل المركب 24 مع مالونونيتريل في الديوكسان وثلاثي إيثيل أمين اعطى مشتق ثنائي امينو بيريدين المقابل 29، والتكتيف بين المركب 24 والهكسانون الحلقي في وجود حمض لويس مثل كلوريد الزنك اللامائي ليعطى مشتق البيرانوكينولين 30، وعند تكتيف المركب 24 مع الأسيتالديهيد والمالونيتريل أعطى مشتق الأيزوكينولين 31. تكتيف المركب 24 والفورماميد اعطى مشتق بيريميدين غير المتجانس 32 (Scheme 4).

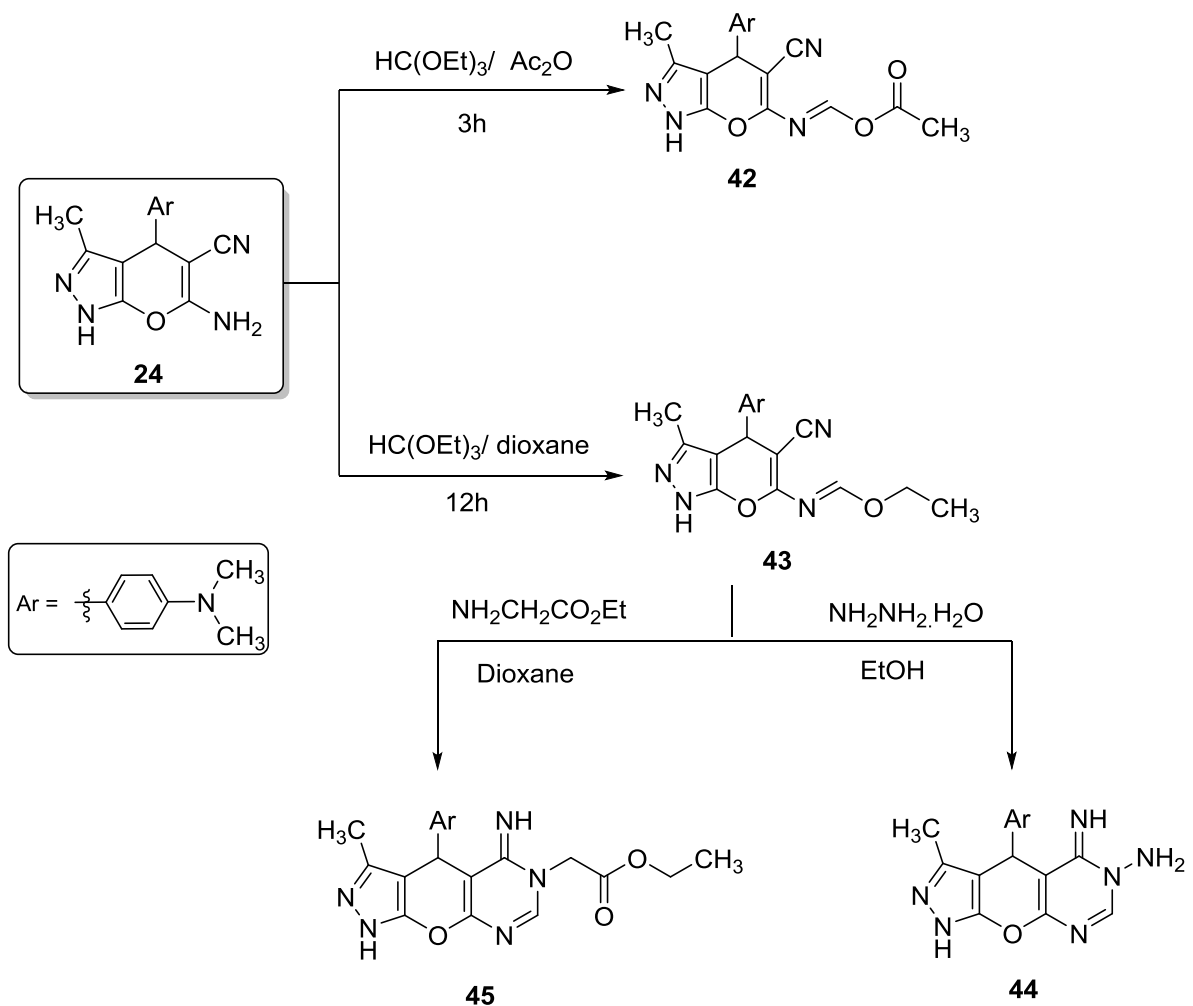


Scheme 4

ايضا ، تم تحضير مشتق بيريميدين المدمج من خلال تفاعل المركب **24** والثيوسيميكاربازيد ليعطى مشتق بيريميدين ثيون **33**، والذي تفاعل مع الساليسالدهيد لإعطاء مشتق البنزوتريازيبين المقابل **34**. تفاعل المركب **24** مع أنهيدريد حمض الخليك في حمض الخليك الثلجي اعطى مشتق البريميدينون المقابل **35**. عند تفاعل المركب **24** مع كلوريد البنزويل يعطى مشتق فينيل بريميدينون **36**. علاوة على ذلك، فإن سلوك المركب **24** مع كلوريد الأسيتيل في وجود الديوكسان يعطى مشتق استيل المقابل **37** وعند تفاعل المركب **24** إما مع كلوريد الأسيتيل في وجود الديوكسان وقطرات قليلة من ثلاثي إيثيل أمين، أو أنهيدريد الخليك أنتج مشتق أوكسازين **38**. تفاعل المركب **24** مع خلاص الايثيل بنزويل في وجود الديوكسان وبضع قطرات من ثلاثي إيثيل أمين أعطى مشتق أوكسازين **39** الذي يمكن تحويله الى مشتق ن-اميني بريميدين المقابل عن طريق التفاعل مع هيدرازين هيدرات ليعطى **40**. وكذلك صهر المركب **39** مع أسيتات الأمونيوم لإعطاء مشتق بيريميدين المقابل **41** (Scheme 5).



تم تكثيف المركب **24** مع ثلاثي إيثيل أورثوفورمات في أنهيدريد الخليك اعطى مشتق أنهيدريد فورماميد المقابل **42** ، وعند تفاعل المركب **24** مع ثلاثي إيثيل أورثوفورمات في وجود الديوكسان اعطى ميثيل فورماميد المقابل **43**. وعند تكاثف المركب **43** مع كواشف النيتروجين النيكلوفيلية مثل الهيدرازين والايثيل جليسينات اعطى مشتق ن-بريميدين المقابل **44** و **45** على الترتيب (Scheme 6).



Scheme 6

وقد تم اثبات تراكييب النواتج من خلال التحليل الكيمياءى لمختلف العناصر والتحليل الطيفية المختلفة. وتم تقييم المركبات المحضرة الجديدة تجاه البكتريا الموجبة والبكتريا السالبة وقد ثبتت فعالية متفاوتة واطهرت بعض المركبات فعالية واعدة تجاه البكتريا.