جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل / كلية العلوم

قسم الكيمياء

طرائق انتقائية لتحضير سلسلة متنوعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة الملتحمة النتروجينية : تحضير ودراسة طيفية

منى غانم ضاحي مخلف الحديدي

رسالة ماجستير

الكيمياء / الكيمياء العضوية

بإشراف

أ.د. شيماء خزعل يونس عمر

1446 هـ

2024 م

الخلاصة

اختصت الرسالة في تحضير سلاسل متنوعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة الملتحمة وباستخدام ظروف معتدلة للغاية وتقنيات صديقة للبيئة متمثلة بتقنيات الكيمياء الخضراء و أهمها تقنية الطحن (Grinding) وتقنية التشعيع بالموجات الدقيقة (MWI) فضلاً عن اعتماد الطرائق التقليدية المعروفة باعتدالها، إن هذه السلاسل تشتق جميعها من معوضات 3-امينو 4,2,1-ترايازول و5,3-ثنائي امينو 4,2,1-ترايازول G_1 وG_2 على التوالي وكما مبين أدناه :

1. <u>تحضير الوحدة البنائية الأولى</u> G_1 :

حضرت الوحدة البنائية الأولى G_1 المتمثلة بمشتق 5,3-ثنائي امينو 4,2,1-ترايازول عبر تفاعل الهيدرازين المائي (99٪) مع ثنائي سيانو ثنائي الاميد في وسط حامضي من حامض الهيدروكلوريك المخفف (3٪) مع التحريك في حمام مائي عند درجة (40-50°م) لمدة ساعة ونصف ومن ثم خفض الحرارة عند (10-20°م) لمدة ساعة واحدة لتعطي بذلك الوحدة البنائية الأولى G_1 .

2. <u>تحضير الوحدة البنائية الثانية</u> G_1 :

حضرت الوحدة البنائية الثانية المتمثلة بمشتق 5-امينو-4,2,1-ترايازول عبر ثلاث مراحل وكما يلي:

أ- **<u>المرحلة الأولى</u>** : تحضير الهيدرازين هيدرازيد (R_1) وفق المصدر المؤشر في الفقرة (1.5.3) من الجزء العملي ليكون الأساس الذي يعتمد في تحضير الوحدة البنائية (G_2) .

ب- **<u>المرحلة الثانية</u>** : تحضير قاعدة شف (R_2) من مفاعلة المركب (R_1) مع الايزوفيرون باعتماد طريقة التحريك عند درجة حرارة الغرفة في وسط حامضي من حامض الخليك الثلجي .

ج- **<u>المرحلة الثالثة</u>** : إدخال قاعدة شف R_2 تفاعل غلق بيني مع الثايويوريا في وسط قاعدي من هيدروكسيد الصوديوم (10٪) وباستخدام تقنية الطحن لمدة (20دقيقة) لإعطاء الوحدة البنائية الثانية G_2.

وقد أدخلت هاتان الوحدتان المسارات التالية لإعطاء المركبات الحلقية غير المتجانسة الملتحمة وكما يلي :

3. **<u>المسار الأول</u>** : اختص المسار الأول في تحضير معوضات البريميدين الملتحمة (S_{1-6}) وعبر تفاعل ثلاثي المكون ذي الخطوة الواحدة بين كل من الوحدة البنائية الأولى G_1 وثنائي سيانو

المالونيل ومعوضات البنزالديهايد وبنسبة (2:2:1) واعتماد طريقة الطحن لمدة دقيقة واحدة وفي وسط قاعدي من ثلاثي اثيل امين .

4. **المسار الثاني** : في حين اختص المسار الثاني في تحضير مشتق قاعدة شف (M_{1-6}) من مفاعلة الوحدة البنائية الأولى G_1 مع معوضات البنزالديهايد في وسط حامضي من حامض الخليك الثلجي وبنسبة (2:1) وعبر استخدام تقنية التشعيع بالموجات الدقيقة (MWI) لمدة (15 دقيقة) عند طاقة قدرها (500 واط) .
5. **المسار الثالث** : أما المسار الثالث فقد اختص في تحضير مشتقات 5,3,1–ترايازين (N_{1-5}) من مفاعلة المركبات (M_{1-5}) مع البنزين ايزوسيانيد وبنسبة (2:1) باستخدام تقنية الطحن لمدة (5 دقائق) ومن ثم يعقبها التشعيع بالموجات الدقيقة لمدة (6 دقائق)عند طاقة قدرها (450 واط).
6. **المسار الرابع** : وأخيراً فقد اختص المسار الرابع في تحضير مشتقات الكوينازولين (Z_{1-3}) عبر تفاعل ثلاثي المكون ذي الخطوة الواحدة والمتمثل بتفاعل بجنيلي بين كل من الوحدة البنائية الثانية G_2 والدايميدون ومعوضات البنزالديهايد مع اعتماد حفازٍ حامضي طبيعي والمتمثل بعصير الليمون المحضر آنيا ذي التأثير المضاعف وبنسبة (1:1:1) واعتمدت طريقة التحريك عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف فقط .

تم اختيار المركبات (Z_3 , G_2 , N_1 , M_1 , S_4) لإجراء الدراسة النظرية حول الالتحام الجزيئي (Molecular docking) وقد كانت النتائج مشجعة للغاية ومتميزة بقدرتها التثبيطية نظرياً ضد انزيم CDK_2 (سرطان القولون).

شخصت جميع المركبات المحضرة باستخدام الطرائق الفيزيائية المتوفرة والطيفية المتمثلة بطيف الأشعة تحت الحمراء وطيف الرنين النووي المغناطيسي فضلاً عن اعتماد تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة بشكل رئيس في تتبع التفاعل وتحديد نقاوة المركبات المحضرة في جميع المسارات.

3-The first section : The section was comprise with the preparation of substituted pyrimidine (S_{1-6}) through three component reaction among the building unite (G_1), dicynmolonyl and substituted benzaldehdyde in ratio (1:2:2) using the grinding technique for (1minute.) in basic media from triethylamine.

4- The second section : Whereases, the second section was comprise with preparation of Schiff bases (M_{1-6}) via the reaction between the building unite (G_1) and substituted benzaldehyde in acidic media from glacial acetic acid in ratio (1:2) and accelerated by microwave irradiation for (15min.) at (500 watt).

5- The third section : On the other hand , this section was comprise with the preparation of 1,3,5-triazine derivatives (N_{1-5}) via the reaction of compounds (M_{1-6}) with phenyl isocyate in ratio (1:2) using the grinding technique for (5min.) followed by microwave irradiation for (6 min.) at (450 watt).

6- The fourth section : Finally, the section was comprise with the preparation of quinazoline derivatives (Z_{1-3}) through one-pot three component reaction represented by Biginelli reaction among the second building and substituted benzaldehyde using natural efficient acid catalyst represented by lemon juice in ratio (1:2:2) with stirring at room temperature for only (1.5 hrs.).

The compound S_4 , M_1 , N_1 , G_2 and Z_3 were selected for theoretical study of the extent of molecular integration with the enzyme CDK_2 (for colon cancer) through Molecular docking and they showed distinctive results as they theoretically possess inhibitory capacity.

Ally prepared compounds were character a zed via the available physical and spectral methods represented physical and spectral by M.P. , FT-TR and ^{1}H-NMR as well as , the thin layer chromatography (T.L.C) was used widely to follow up the reactions and to detect the purity of the prepared compounds

Abstract

Actually, this thesis was dedicated with the preparation of deferent series of fused heterocyclic using moderate condition and environmentally friendly green chemistry techniques represented by grinding and microwave irradiation. Also, all these series of fused heterocyclic were derived from two main unites 3-amino-1,2,4-triazole and 3,5-diamino-1,2,4-triazole respectively, as shown:

1-**Synthesis of the first building unite G_1** :

The first building unites represented by 3,5-diamino-1,2,4-triazole derivative (G_1) was prepared with through the reaction between hydrazine hydrate (99%) with dicynodiamide in acidic media from dilute hydrochloric acid (3%) with stirring in water-bath at (40-50°C) for (1.5hrs) then at (10-20°C) for (1hrs) to affored the unite building (G_1).

2- Synthesis of the second building unite (G_2) :

The second building unite represented by 5-amino-1,2,4-triazole derivative was prepared through three stages:

A. The first stage : Synthesis of hydrazine hydrazide (R_1) .

According to the lit. in sec. (3.5.1) in the experimental and also it will be the basis on which the second building unite will be prepared .

B. The second stage : Synthesis schiff base (R_2) through the reaction between the compound (R_1) and isopheron in acidic media from glacial acetic acid and also , using stirring at room temperature .

C. The third stage : Synthesis of the building unite (G_2) via the reaction between the compound (R_2) with thiouea in dilute basic media from (3%) sodium hydroxide using grinding technique for (20 min.).

Consequently, these two building unites were use to afford the various series of fused heterocyclic compounds as described below:

The Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul / College of Science
Department of Chemistry

Selective methods to Achieve Various series of Aza-Fused Heterocyclic Compounds : Synthesis and Spectral Evaluation

Muna Ghanim Dahi Mukhlf Al-Hadidy

M.Sc. Thesis

Chemistry / Organic Chemistry

Supervised by

Prof. Dr. Shaymaa Khazaal Younis Omer

2024 A.D **1446 H.D.**