جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل / كلية العلوم

قسم الكيمياء

تحضير سلسلة جديدة من المركبات الحلقية غير المتجانسة النتروجينية ذات فعالية بايولوجية متوقعة باستخدام ظروف انتقائية عبر تفاعلات متعددة المكون ذات الخطوة الواحدة

جاسم محمد مصطفى دعبول

رسالة ماجستير

علوم الكيمياء / الكيمياء العضوية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتورة شيماء خزعل يونس العزاوي

1445هـ

2023 م

الخلاصة

تضمنت الدراسة بشكل أساسي على استبدال الحفاز الحامضي (المعدني) بآخر ذات منشأ طبيعي و تأثير مضـاعف، حيث وقع الاختيار على عصـير الليمون بوصـفه بديلاً طبيعياً و رخيصـاً إذ يحتوي على ثلاثة انواع من الحوامض (الاسـكوربيك والماليك وحامض السـتريك)؛ فضـلاً عن اعتماد تقنيات الكيمياء الخضـراء المتمثلة بتقنية الطحن (grinding) و التشـعيع بالموجات الدقيقة (MWI) في معظم مراحل التحضـير، مع اعتماد طريقة المقارنة المسـتمرة بالطرائق التقليدية المعروفة في التشـييد العضـوي، وذلك لغرض اختيار انسبها و اكثرها ملائمة للتحضير مع مراعاة مطابقتها لشروط الكيمياء الخضراء، كما يأتي:-

١- **تحضير الوحدتين البنائيتين (U_2 وU_1):-**

تم تحضـير مشـتقات ٣-امينو-١،٢،٤-ترايازول من خلال تفاعل ثلاثي المكون ذو الخطوة الواحدة بين كل من الثايوسـمي كاربازيد والفانيلين مع الكلايسـين تارة لتعطي الوحدة البنائية (U_1)، و مع الكرياتينين تارة اخرى لتعطي الوحدة البنائية (U_2) باسـتخدام تقنية الطحن عند درجة حرارة الغرفة لمدة (١٥ دقيقة) في وسط حامضي من عصير الليمون

٢- **المسار الأول:-**

تم تحضـير مشـتقات البيريمدين الملتحمة (A_{1-6}) وهي مركبات ثلاثية الحلقة الملتحمة (خماسـية وسـداسـية) وعبر تفاعل بجنيلي وهو تفاعل ثلاثي المكون بين كل من الوحدة البنائية الأولى (U_1) والدايميدون ومعوضـات البنزالديهايد في وسـط حامضـي من عصـير الليمون باسـتخدام التحريك في حمام مائي (٧٥ ^{o}م) لمدة (١ ساعة).

٣- **المسار الثاني:-**

تم تحضير معوضات البريدين خماسية التعويض (B_{1-5}) ايضاً بتفاعل ثلاثي المكون بين كل من الوحدة البنائية الثانية (U_2) وسـيانيد المالونيل مع معوضـات البنزالديهايد وبنسـبة (١:٢:١) باسـتخدام طريقة الطحن لمدة (٢٠ دقيقة) عند درجة حرارة الغرفة في وسط حامضي من عصير الليمون.

٤- **المسار الثالث:-**

تحضـير مشـتقات ٤-كوينازولينون (C_{1-8}) عبر تفاعل ثلاثي المكون بين كل من حامض الانثرانليك ومعوضات كلوريد الحامض مع الوحدة البنائية الاولى (U_1) تارة لتعطي المركبات (C_{1-4})، ومع الوحدة البنائية الثانية (U_2) تارة اخرى لتعطي المركبات (C_{5-8}) باسـتخدام تقنية التشـعيع

بالموجات الدقيقة (MWI) باستخدام طاقة قدرها (450 واط) لمدة زمنية قدرها (٢٠-٦٠ثانية) في وسط قاعدي من ثلاثي اثيل امين.

- شخصت جميع المركبات المحضرة باستخدام الطرائق الفيزيائية والطيفية المتمثلة بطيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) وطيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) وكروماتوغرافيا الغاز-الكتلة (GC-Mass)، وكذلك باستخدام تقنية تحليل العناصر (CHN)، فضلا عن اعتماد تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة في تتبع التفاعل لتحديد مدى نقاوة المركبات المحضرة.
- اجريت الفعالية البيولوجية لبعض المركبات (A_2، B_5، C_2، C_5) تجاه نوعين من الامراض السرطانية (سرطان الثدي وسرطان الرئة للخلايا الحية المصابة)، وقد أظهرت نتائج مبهرة جدا في تثبيط نمو الخلايا السرطانية و سمية واطئة.

هدف البحث

اختيار الفانيلين هو الالديهايد الأكثر وفرة و الأرخص ثمناً و ادخاله في تفاعل متعدد المكون مع الكلايسين و الثايوسيمي كاربازايد تارة والكرياتنين و الثايوسيمي كاربازايد تارة اخرى مستخدماً حفازاً حامضاً طبيعياً يتمثل بعصـــير الليمون من خلال احدى تقنيات الكيمياء الخضـــراء (الطحن grinding) لإعطاء نوعين من N–معوضات ٣–امينو–١،٢،٤–ترايازول اللذان سوف يستخدمان لاحقاً بوصفهما وحدة بنائية فعالة في تحضـــير مركبات حلقية غير متجانســـة ملتحمة و غير ملتحمة نيتروجينية من خلال تفاعلات متعددة المكون بإعتماد تقنيات الكيمياء الخضـــراء (الطحن) و (التشـــعيع بالموجات الدقيقة)، إضـــافة الى الطرق التقليدية المعروفة. فضـــلاً عن قياس الفعالية البايولوجية لبعضـــها تجاه انواع مختلفة من الأمراض السرطانية بعد تشخيصها وإثبات صيغتها التركيبية.

Abstract

Basically, the study involved using natural acidic catalyst representing by lemon juice instead of metallic acid catalyst selected especially due to it's cheap and available in addition to it's high acidic effect, that it contains three types of natural acids (ascorbic Malic and citric acid).

Additionally, the study depending upon the green chemistry techniques represented by grinding and microwave irradiation at most stage of the prepration with continuous comparison with the known traditional methods in organic synthesis in order to choose the most suitable preparation method taking into account their compliance with the green chemistry conditions.

The work involved four mean lines: -

1. **preparation of the two building units U_1 and U_2: -**
   prepration of N-substituted 3- amino 1,2,4-triazole derivatives through one-pot three component reaction among thiosemicarbazide, vanillin and ones with glycine to afford the first unit building (U_1) and ones with creatinine to afford the second unit building (U_2) via grinding technique at room temperature for (15 min) in acidic medium from lemon juice.
2. **The first line**: -
   Preparation of fused pyrimidine derivatives five and six membered ring (A_{1-6}) through Biginelli reaction as one-pot three component reaction among the first unit building (U_1), dimedone and substituted benzaldehyde in acidic medium from lemon juice via stirring in water bath for (1 hour).
3. **The second line**: -
   Synthesis of five substituted pyridine derivatives and also through one-pot three component reaction among the second unit building (U_2),

Malononitrile and substituted benzaldehyde in ratio (1:2:1) actually by using the grinding technique at room temperature for (20 min) in acidic medium from lemon juice.

4. **The third line**: -

Synthesis of 4-quinazolinone derivatives (C_{1-8}) also through one-pot three component reaction among anthranilic acid, substituted acidic chloride once with first unit building (U_1) to obtain the compound (C_{1-4}) and once with the second unit building (U_2) to obtain the compounds (C_{5-8}) via microwave irradiation at (450 Watt) for (20-60 sec) in wet conditions in basic medium from triethylamine.

- The prepared compounds have been identified via available physical and spectral method such as FT-IR, ^{1}HNMR, GC-mass and Element analysis (CHN) as well as the thin layer chromatography (T.L.C) which used to track the reaction progress and also to detect the purity of the prepared compounds.
- The biological effectiveness of some compound (A_2, B_5, C_2, C_5) has been conducted against two type of cancer disease (breast and lung cancer) which give very impressive results in growth inhibition of the cancer cells with low cytotoxicity.

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

Synthesis of New Series of nitrogenous Heterocyclic Compounds with Predicted Biological Activity Using Selective Conditions via One-Pot Multicomponent Reactions

Jaseim mohammed Mustafa Dabool

M.Sc. Thesis

Chemistry Science/Organic Chemistry

Supervised by

Asst. Prof. Dr.Shaymaa Khazaal Younis Al-Azzawi

1445 A.H **2023 A.D**