جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل / كلية العلوم
قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من أُورثو- كاربوكسي بنزالديهايد وتقدير فعاليتها البايولوجية

ميساء خير الدين شاكر محمود آل ملا خضير

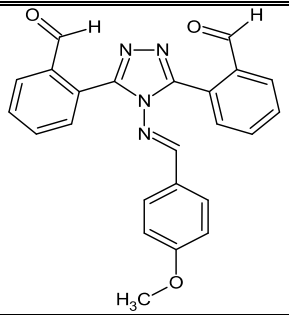
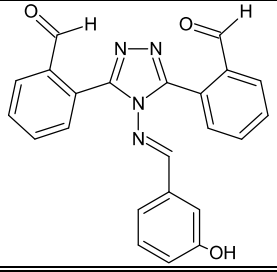
اطروحة دكتوراه

علوم الكيمياء / الكيمياء العضوية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور مؤيد سالم نوري الجوادي

1444هـ 2022م

M_{84}	2,2'-(4-[(4-methoxyphenyl) methylidene]amino-4*H*-1,2,4-triazole-3,5-diyl) dibenzaldehyde	
M_{85}	2,2'-(4-[(3-hydroxyphenyl) methylidene]amino-4*H*-1,2,4-triazole-3,5-diyl)dibenzaldehyde	

الخلاصة

تضمنت الدراسة تحضيراً لعددٍ من المركبات الحلقية غير المتجانسة المتنوعة باستخدام الاورثو- كاربوكسي بنزالديهايد كمادة أولية للتفاعلات العضوية ومن ثم تقييم الفعالية البايولوجية لعدد منها. وقد تضمنت عملية التحضير المسارات التالية:

المسار الأول: يتضمن هذا المسار تحضير قواعد شف (M_{1-6}) من تفاعل الاورثو-كاربوكسي بنزالديهايد مع عدد من الامينات الاروماتية الأولية باستعمال الكحول المثيلي كمذيب للتفاعل وبإضافة قطرتين من حامض الخليك ومن ثم فوعلت مع الفا-كلورو كلوريد الخلات لتعطي المركبات رباعية الحلقة والمتمثلة بالازيتيدين-2-اون (M_{7-12}) ومفاعلتها مع حامض الثايوكلايكوليك بوجود كلوريد الخارصين اللامائي في الكحول الاثيلي لتعطي مركبات خماسية الحلقة والمتمثلة بالثايازوليدين-4-اون (M_{13-18}) في حين فوعلت مركبات قواعد شف مع حامض الماليك اللامائي و حامض الفثاليك اللامائي في وسط من الكحول الاثيلي لتعطي مركبات سباعية الحلقة والمتمثلة بـ 3,1-اوكسازيبين (M_{19-24}) والمركبات 3,1-بنزواوكسازيبين (M_{25-30}) على التوالي.

المسار الثاني: يتضمن هذا المسار تحضير مركبات البنزايميدازول (M_{31-36}) من خلال مفاعلة قواعد شف (M_{1-6}) مع الاورثو-فنيلين ثنائي الامين في الكحول الاثيلي وبوجود كلوريد الامونيوم حفازاً وبنسبة (1:1) و أيضا إدخال قاعدتي شف (M_3 وM_6) الحاويتين على مجموعتي كاربوكسيل في التفاعل مع الاورثو-فنيلين ثنائي الأمين وبنسبة (2:1) للحصول على المركبين (M_{37} وM_{38})على التوالي.

المسار الثالث: إدخال المركبات (M_{31-35}) في تفاعل الالكلة في حلقة البنزايميدازول من خلال مفاعلتها مع كلوريد البنزيل ليعطي المركبات (M_{39-43}) والفا-كلورو كلوريد الخلات ليعطي المركبات (M_{44-48}) وكذلك مع الفا- كلورو حامض الخليك وكلورو خلات الاثيل ليعطي المركبات (M_{49-53}) و (M_{54-58}) على التوالي.

المسار الرابع: استرة مركب الاورثو-كاربوكسي بنزالديهايد لتعطي المركب 2- فورميل بنزوات الاثيل (M_{59}) ومن ثم مفاعلته مع السيميكاربازيد في الكحول الاثيلي للحصول على مشتق السيميكاربازيد (M_{60}) والذي تم حولقته باستخدام محلول هيدروكسيد الصوديوم (8% NaOH) ليعطي الترايازول (M_{61}).

المسار الخامس: مفاعلة مركب الاستر(M_{59}) مع الثايوسيميكاربازيد في الكحول الاثيلي للحصول على المركب (M_{62}) الذي يتم حولقته باستخدام محلول هيدروكسيد الصوديوم (8% NaOH) ليعطي الترايازول (M_{63}) الذي يتم مفاعلته لاحقا مع الامينات الأولية في الكحول المثيلي بوسط حامضي من

حامض الخليك لتحضير مركبات قواعد شف (M_{64-68}) التي يتم مفاعلتها مع الفا-كلورو كلوريد الخلات لتعطي مركبات رباعية الحلقة والمتمثلة بالازيتيدين-2-اون الى جانب حلقة الترايازول في المركب نفسه (M_{69-73}).

المسار السادس: يتضمن هذا المسار تفاعل مركب الاستر **(M_{59})** مع الهيدرازين المائي في الكحول الاثيلي للحصول على مركب الهيدرازايد (M_{74}) الذي يتم مفاعلته مع ثنائي كبريتيد الكاربون بالتحريك في الكحول الاثيلي وبوجود هيدروكسيد البوتاسيوم ليعطي ملح الزانثات (M_{75}) الذي يتحولق الى المركب 4-امينو ترايازول (M_{76}) عند تصعيده حراريا مع الهيدرازين في الوسط المائي ثم مفاعلته مع معوضات حامض البنزويك بوجود اوكسي ثلاثي كلوريد الفسفور ($POCl_3$) لتكوين مركبات الترايازول الملتحمة مع حلقة الثاياديازول (M_{77-80}).

المسار السابع: يتضمن هذا المسار تصعيد مركب الهيدرازايد (M_{74}) مدة (24) ساعة في مذيب ثنائي مثيل سلفوكسايد(DMSO) للحصول على الترايازول المتناظر (M_{81}) الذي تم إدخاله تفاعل تحضير قواعد شف من خلال تفاعله مع معوضات البنزالديهايد في وسط من الكحول الاثيلي وبوجود مزيج من حامض الخليك الثلجي وخلات الصوديوم اللامائية للحصول على المركبات(M_{82-85}).

وقد تم تشخيص النواتج باستخدام الطرائق الفيزيائية المتوفرة فضلا عن التشخيص الطيفي باستخدام طيف الاشعة تحت الحمراء وطيف الرنين النووي المغناطيسي لإثبات البنية التركيبية للمركبات الناتجة.

ومن ثم دراسة تأثير بعض المركبات المحضرة (M_7, M_9, M_{13}, M_{16}, M_{19}, M_{24}, M_{25} M_{30}, M_{65}, M_{67}, M_{34}, M_{38}, M_{44}, M_{50} M_{72}, M_{76}, M_{79}, M_{80}, M_{81}, M_{82}) على أربعة أنواع من البكتريا الموجبة والسالبة منها بكتريا (*Staphylococcus aurous*) الموجبة لصبغة كرام وثلاثة أنواع من البكتريا السالبة لصبغة كرام هي (*Klepsiella pnenmoniao*) و (*E. coli*) وأخيرا (*Pseudomonas aeroginosa*) .

ABSTRACT

This study included the preparation of a number of various heterocyclic compounds using ortho-carboxybenzaldehyde as a raw material for organic reactions, and then evaluation of the biological activity of a number of them. The preparation process included the following tracks:

The first path: This path includes the preparation of Schiff bases (M_{1-6}) from the reaction of ortho-carboxybenzaldehyde with several primary aromatic amines using methyl alcohol as a solvent for the reaction and by adding two drops of acetic acid and then reacted with alpha-chloro acetate chloride to give the four membered ring compounds represented by aztidine-2-on (M_{7-12}) And its reaction with thioglycolic acid in the presence of anhydrous zinc chloride in ethyl alcohol to give five-ring compounds represented by thiazolidine-4-un (M_{13-18}). Whereas, the Schiff bases compounds were reacted with anhydrous malic acid and anhydrous phthalic acid in a medium of ethyl alcohol to give the seven-cyclic compounds represented by 1,3-oxazepine (M_{19-24}) and 1,3-benzooxazepine (M_{25-30}), respectively.

The second path: This path includes the preparation of benzimidazoles (M_{31-36}) through the reaction of Schiff bases (M_{1-6}) with ortho-phenylenediamine in ethyl alcohol in the presence of ammonium chloride as a catalyst and at a ratio of (1:1) and also the introduction of Schiff bases (M_3) and (M_6) which containing two carboxyl groups in the reaction with ortho-phenylenediamine in a ratio of (2:1) to obtain the two compounds (M_{37} and M_{38}), respectively.

The third path: the introduction of compounds (M_{31-35}) in the alkylation reaction in the benzimidazole ring through its reaction with benzyl chloride to give compounds (M_{39-43}) and with alpha-chlorochloride acetate to give compounds (M_{44-48}), as well as with alpha-chloro acid Acetic and ethyl chloroacetate to give compounds (M_{49-53}) and (M_{54-58}), respectively.

The fourth route: esterification of the ortho-carboxybenzaldehyde compound to give the compound 2-formyl ethyl benzoate (M_{59}) and then reacted with simecarbazide in ethyl alcohol to obtain the semicarbazide derivative (M_{60}), which was cyclization using a sodium hydroxide solution (8% NaOH) to give triazole (M_{61}).

The fifth path: the reaction of the ester compound (M_{59}) with thiosimicarbazide in ethyl alcohol to obtain the compound (M_{62}), which is cyclization using a solution of sodium hydroxide (8% NaOH) to give triazole (M_{63}), which is subsequently reacted with the primary amines in methyl alcohol in an acidic medium using acetic acid to prepare Schiff base compounds (M_{64-68}). Then it reacted with alpha-chlorochloride acetate to give the four membered ring compounds represented by azitidine-2-on along with the triazole ring in the same compound (M_{69-73}).

The sixth path: This path includes the reaction of the ester compound (M_{59}) with hydrazine hydrate in ethyl alcohol to obtain the hydrazide compound (M_{74}), which is reacted with carbon disulfide by stirring in ethyl alcohol and in the presence of potassium hydroxide to give the xanthate salt (M_{75}) which converts to 4-aminotriazole compound (M_{76}) when heated with hydrazine in aqueous media and then reacted with substitutes of benzoic acid in the presence of phosphorous oxytrichloride ($POCl_3$) to form triazole compounds bonded with the thiadiazole ring (M_{77-80}).

The seventh path: This path includes the reflux of the hydrazide compound (M_{74}) for (24) hours in a solvent dimethyl sulfoxide (DMSO) to obtain the triazole analogue (M_{81}) that was introduced into the reaction of preparing Schiff bases by reacting with substituted benzaldehyde in a medium of ethyl alcohol and in the presence of a mixture of glacial acetic acid and anhydrous sodium acetate to obtain the compounds (M_{82-85}).

All the products were confirmed using available physical methods as well as spectral data using infrared and nuclear magnetic resonance spectrum to prove the structural structure of the resulting compounds.

And then studying the effect of some prepared compounds (M_7, M_9, M_{13}, M_{16}, M_{19}, M_{24}, M_{25} M_{30}, M_{65}, M_{67}, M_{34}, M_{38}, M_{44}, M_{50}, M_{72}, M_{76}, M_{79}, M_{80}, M_{81}, M_{82}) on four types of Positive and negative bacteria, including gram-positive *Staphylococcus aurous* and three types of gram-negative bacteria are (*Klepsiella pnenmoniao*), (*E. coli*) and finally (*Pseudomonas aeroginosa).*

The Republic of Iraq

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Mosul University / College of Science

Chemistry Department

Synthesis and Characterization of some Heterocyclic Compounds Derived from Ortho-Carboxybenzaldehyde and Evaluation of their Biological Activity

Maysaa Khair Ulden Shakir Mahmmod Al-Mala Khder

Ph. D./ Thesis

Chemistry/ Organic Chemistry

Supervised by

Asst. Prof. Dr. Moayed Salim Noori Al-Jawady

2022 A.D. **1444 A.H.**