



جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

تحضير ودراسة الفعالية الحيوية والارساء الجزيئي لعدد من
المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من L-proline

كوثر جبر فتحي أحمد

رسالة ماجستير

كيمياء

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتورة هديل سمير عزيز

الخلاصة:

شملت هذه الدراسة استخدام الحامض الاميني L-برولين كوحدة بناء أساسية لتحضير الاستر، الذي حول لاحقا الى الهيدرازيد المقابل والذي استخدم كوسيط لتحضير مجموعة متنوعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة بالإضافة الى مركبات السبايرو . تم تشخيص جميع المركبات المحضرة باستخدام مطيافية الاشعة تحت الحمراء (IR) ، والتي أظهرت نطاقات امتصاص مميزة تتوافق مع المجموعات الوظيفية المتوقعة ، كما استخدمت مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ($^1\text{H-NMR}$) لتأكيد البنية التركيبية للمركبات المحضرة ، حيث أكدت تكاملات الاشارات والازاحات الكيميائية صحة المركبات المحضرة . وتشمل الدراسة مسارات رئيسية :

المسار الاول : تم تحضير مشتق الاستر A1 ، وهو N-ميثوكسي كربونيل بيروليدين -2- ميثيل كربوكسيلات، عن طريق مفاعلة L-برولين مع كلوروفورمات الميثيل بوجود كربونات البوتاسيوم . تم تحويل الاستر المحضر الى الهيدرازيد (N - ميثوكسي كربونيل بيروليدين -2- كربوهيدرازيد) (A2). والذي عند تكثيفه مع معوضات البنزالديهايد أعطى الهيدرازونات A3-A6 . تم حولة الهيدرازونات في ظروف تفاعل مختلفة للحصول على مركبات حلقية غير متجانسة إذ استخدم أنهيدريد المالك وأنهيدريد الفثاليك للحصول على مشتقات الاوكسازيبين والبنزوكسازيبين ذات الحلقات السباعية A7-A14 على التوالي. علاوة على ذلك ، أدى التفاعل مع حامض الكلايكوليك الى تحضير مشتقات 1،3- اوكسازوليدين-4-أون ذات الحلقات الخماسية A15-A18 ، بينما أعطى التفاعل مع حامض الثايوكلايكوليك مشتقات 1،3- ثايازوليدين -4- أون A19-A22.

المسار الثاني: تم مفاعلة الهيدرازونات المحضرة مع ازيد الصوديوم للحصول على مشتقات النترازول A23-A25، وعند أكسدتها باستخدام ثنائي أوكسيد الرصاص أدى الى تكوين مشتقات الاوكسادايازول A26-A28 ، وعند تفاعل الهيدرازونات مع أملاح الدايازونيوم تم تحضير مشتقات الازو A29-A31 ، أما تفاعل الهيدرازونات مع حامض الانثرانليك أدى الى تحضير حلقات الكوينازولينون غير المتجانسة والمندمجة A32-A34 .

المسار الثالث : تم الحصول على مشتقات الثايوسيميكاربازيد A35 ، A36 من مفاعله الهيدرازيد مع ايزوسيانات الفنيل وثايوسيانات الامونيوم على التوالي . وعند تفاعل هذه المشتقات مع حامض الكبريتيك المركز تم الحصول على مشتقات الثايداايازول A37-A38 ، بينما أدى الغلق الحلقي لمعوضات الثايوسيميكاربازيد في المحلول المائي لهيدروكسيد الصوديوم الى الحصول

على مشتقات الترايازول A39-A40 ، كما أعطى التفاعل مع برومو خلات الأثيل مشتقات الثايازوليدينون A41-A42 . وعند تكاثف الهيدرازيد مع الفورمالديهايد ونيثروميثان بطريقة ماناخ تم الحصول على مشتق البيرازين A43 بينما أعطى التفاعل مع انهيدريد الفثاليك مشتق الفثالازين A44.

المسار الرابع : تم تحضير مركبات حلقة غير المتجانسة تحتوي على حلقات سبايرو عن طريق تكثيف الهيدرازيد مع إيساتين وكذلك مع الكافور لتحضير هيدرازونات جديدة A45-A46 ومن ثم مفاعلتها مع انهيدريد الفثاليك للحصول على مشتقات السبايرو من الاوكسازيبين A47-A48 ومع حامض الثايوكلايكوليك تم الحصول على مشتقات السبايرو من الثايازوليدين A49-A50 و مع حامض الكلايكوليك للحصول على مشتقات السبايرو من الاوكسازوليدين A51-A52.

تقييم النشاط المضاد للبكتيريا

تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للمركبات المحضرة ضد سلالات بكتيرية مختارة من البكتيريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام (*Staphylococcus saprophyticus* , *Escherichia Coli*) بتركيز 30 ملغم/مل وكشفت النتائج ان المركبات (A8,A12,A17,A20,A21,A25,A26,A29,A30,A33,A35,A37,A39,A45,A46) أظهرت مناطق تثبيط كبيرة تتراوح اقطارها بين (35-17) ملم مع اظهار المركب A35 اقوى نشاط (قطر منطقة التثبيط 36 ملم). في المقابل لم يظهر المركب A20 أي تأثير مضاد للبكتيريا يمكن اكتشافه ضد أي من السلالات المختبرة .

دراسة الإرساء الجزيئي

لفهم الآلية الكامنة وراء النشاط المضاد للبكتيريا الملحوظ ضد الاشريكية القولونية (*E.coli*). أجريت محاكاة الالتحام الجزيئي لأكثر المركبات فعالية (A21,A25 ,A30,A33 ,A35,A37) ضد انزيم DNA gyrase المستهدف في البكتيريا . هدف تحليل الالتحام الى توضيح أنماط الارتباط وتحديد التفاعلات الكيميائية الرئيسية عند سطح التفاعل بين الأنزيم والرابط .

Abstract

The present study describes the utilization of the naturally occurring amino acid L-proline as a key building block to synthesize ester which was subsequently converted into the corresponding hydrazide, which served as an intermediate for the synthesis a diverse of heterocyclic rings, including spirocyclic systems. All newly synthesized compounds were characterized by infrared (IR) spectroscopy, which exhibited characteristic absorption bands consistent with the expected functional groups, and proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$) spectroscopy used to confirm the structure of the synthesized compounds, signals integration and chemical shifts corroborated the proposed structures. The study includes several main approaches.

Pathway A: The ester derivative **A1**, namely *N*-methoxycarbonyl pyrrolidine-2-methyl carboxylate, was prepared by treating L-proline with methyl chloroformate in the presence of potassium carbonate. This intermediate was transformed into hydrazide **A2** (*N*-methoxycarbonyl pyrrolidine-2-carboxyhydrazide), which upon condensation with a substituted aldehydes afforded hydrazones **A3–A6**. These hydrazones were then subjected to cyclization under various reaction conditions to get different heterocyclic compounds. Treatment with maleic anhydride and phthalic anhydride to obtain seven-membered oxazepine and benzoxazepine derivatives **A7–A14**, respectively. Furthermore, reaction with glycolic acid yielded five-membered 1,3-oxazolidin-4-one derivatives **A15–A18**, while thioglycolic acid provided the corresponding 1,3-thiazolidin-4-one analogues **A19–A22**.

Pathway B: The hydrazone intermediates were reacted with sodium azide to afford tetrazole derivatives **A23–A25**. Oxidation with lead dioxide led to the

formation of oxadiazole derivatives **A26–A28**. Diazotization followed by coupling with the hydrazones gave azo dye derivatives **A29–A31**. Additionally, condensation with anthranilic acid produced the fused quinazolinone heterocycles **A32–A34**.

Pathway C: Thiosemicarbazide derivatives **A35** and **A36** were obtained by reacting the hydrazide with phenyl isocyanate and ammonium thiocyanate, respectively. Subsequent treatment of these derivatives with concentrated sulfuric acid afforded thiadiazole derivatives **A37–A38**, whereas cyclization in aqueous sodium hydroxide solution yielded triazole derivatives **A39–A40**. Reaction with ethyl bromoacetate gave thiazolidinone derivatives **A41–A42**. In a parallel approach, a Mannich-type condensation involving the hydrazide, nitromethane, and formaldehyde produced the bis-piperazine derivative **A43**, while reaction with phthalic anhydride gave the phthalazine derivative **A44**.

Pathway D: Spiro heterocyclic compounds were synthesized by condensing the hydrazide with isatin and camphor to generate novel hydrazones **A45–A46**. These intermediates were further elaborated: cyclization with phthalic anhydride gave oxazepine spiro derivatives **A47–A48**, with thioglycolic acid afforded thiazolidine spiro derivatives **A49–A50**, and with glycolic acid provided oxazolidine spiro derivatives **A51–A52**.

Antibacterial Activity Evaluation

The in vitro antibacterial activity of the synthesized compounds was assessed against selected Gram-positive and Gram-negative pathogenic bacterial strains at a concentration of 30 mg/mL. The results revealed that compounds **A8,A12,A17,A20,A21,A25,A26,A29,A30,A33,A35,A37,A39,A45,A46**

exhibited significant inhibition zones ranging from 17 to 35 mm, with compound **A35** demonstrating the most potent activity (inhibition zone: 36 mm). In contrast, compound **A20** displayed no detectable antibacterial effect against either of the tested strains.

Molecular Docking Studies

To understand mechanistic into the observed antibacterial activity against *Escherichia coli* (*E. coli*), molecular docking simulations were performed for the most active derivatives (**A21, A25, A30, A33, A35, and A37**) against the bacterial target enzyme DNA gyrase. The docking analysis aimed to elucidate the binding modes and identify the key chemical interactions at the enzyme–ligand interface. The studied compounds suggesting a possible correlation between their computed docking scores and the observed inhibitory potency against the pathogenic microorganism.

تحضير ودراسة الفعالية الحيوية والارساء الجزيئي لعدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من L-proline

اسم الطالب :كوثر جبر فتحي -اسم المشرف :هديل سمير عزيز جامعة الموصل

الاستنتاجات	الرسومات المصاحبة للبحث
<p>أظهر الحامض الأميني L-proline كفاءة عالية في تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة (الخماسية والسباعية).</p> <p>- تم تشخيص المركبات المحضرة باستعمال الخواص الطيفية (IR , NMR) وتبين من المعلومات الطيفية أنها مطابقة للتركيب المقترحة فضلاً عن الصفات الفيزيائية (اللون، الشكل ، درجة الانصهار) .</p> <p>- أجريت الفعالية البايولوجية تجاه نوعين من البكتيريا السالبة والموجبة لصبغة كرام ، وأظهرت عدد من المركبات فعالية حيوية مضادة للنمو البكتيري .</p> <p>دراسة الإرساء الجزيئي لعدد من المركبات المحضرة مع أنزيم (DNA gyrase) للبكتيريا اثبت وجود أنواع من التداخلات الكيميائية التي تحصل بين سطح الأنزيم والمركب قيد الدراسة والتي تؤدي إلى امتلاك هذه المركبات فعالية بايولوجية .</p>	
<p>الكلمات المفتاحية</p> <p>الحامض الاميني L-proline</p> <p>الهيدرازون ، الاوكسازيبين ، الثيازولدين ، الفعالية الحيوية ، الارساء الجزيئي</p>	<p>الخلاصة</p> <p>شملت هذه الدراسة استخدام الحامض الاميني L-برولين كوحدة بناء أساسية لتحضير الاستر، الذي حول لاحقا الى الهيدرازيد المقابل والذي استخدم كوسيط لتحضير مجموعة متنوعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة بعد تحويله الى الهيدرازونات منها الحلقات السباعية مثل الاوكسازيبين ومشتقات 1،3-اوكسازوليدين-4-أون و1،3-ثيازوليدين-4-أون وكذلك حلقات التترازول والاوكساديازول ذات الحلقات الخماسية بالإضافة الى مشتقات الفورمازان وفي مسار اخر تم تحضير مشتقات الثايوسيمكاربازيد ومن ثم حولتها الى مشتقات الثايديازول والترايازول والثيازوليدون باستخدام كواشف متنوعة بلاضافة الى مركبات السبايرو والتي تم تحضيرها من مفاعلة الهيدرازيد مع الكافور والايثاتين ثم تحضير مشتقات البنزواوكسازيبين والاوكسازوليدين والثيازوليدين . كذلك تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للمركبات المحضرة ضد سلالات بكتيرية مختارة من البكتيريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام بتركيز 30ملغم/مل ولفهم الآلية الكامنة وراء النشاط المضاد للبكتيريا الملحوظة ضد الاشريكية القولونية (E.coil) اجريت محاكاة الالتحام الجزيئي لأكثر المركبات فعالية</p>

<https://uomosul.edu.iq/libcentral>

E-Mail : central_library@uomosul.edu.iq

University Of Mosul
College of Education
for Pure Sciences



Synthesis Bio-activity and Molecular Docking Study of a Number of Heterocyclic Compounds Derived from L-proline

Kawthar Jabr Fatihy Ahmed

M.Sc. Thesis

Chemistry

Supervised by

Asst. Prof.

Dr. Hadil Samir Aziz

2026 A.D.

1448 A.H.