جامعة الموصل

كلية التربية للعلوم الصرفة

تحضير وتشخيص ودراسة الفعالية البايولوجية لعدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من حامض الليبويك

هديل محسن طه إبراهيم

رسالة ماجستير

الكيمياء

بإشراف

الاستاذ المساعد

الدكتورة انتصار قحطان محمود

١٤٤٦هـ ٢٠٢٥م

الخلاصة

شملت هذه الدراسة استخدام حامض الليبويك لتحضير الوحدة الاساسية البنائية(مشتق 4,3,1-ثاياديازول-2-امينو) لتستخدم في تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة وكذلك الحلقات الملتحمة. شخصت المركبات المحضرة باستخدام تقنية الاشعة تحت الحمراء(IR) والتي أظهرت حزم امتصاص تتوافق مع المجاميع الفعالة المتواجدة في المركبات الجديدة المحضرة، كما تم استخدم طيف الرنين النووي المغناطيس ($^{1}H\&^{13}C$-NMR) لتأكيد صحة المركبات من خلال التكاملات ومواقع الإشارات. استخدمت تقنية الفصل بالعمود (column) لتنقية المركبات المحضرة باستخدام مذيبات مختلفة القطبية. شملت الدراسة على عدة محاور اساسية:

<u>المحور الاول:</u> شمل مسارات مختلفة لتحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة من ضمنها

المسار الاول: تحضيرالمركب 5-(4-(2,1-ثنائي ثايولان-3- يل) بيوتايل)-4,3,1-ثاياديازول-2-امينو **(H1)** من خلال تفاعل حامض الليبويك مع الثايوسيمكاربازيد وبوجود $POCl_3$ المحضر آنيا في المختبر. استخدم هذا المركب كنواة اساسية بتفاعله مع معوضات البنزالديهايد لتحضير قواعد شيف **(H2-4)** استخدمت المركبات الاخيرة لتحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة عن طريق حولقتها باستخدام كواشف وعوامل مساعدة مختلفة. حيث تم استخدام ازيد الصوديوم لتكوين مشتقات خماسية الحلقة غير متجانسة (التيترازولات) **(H 5-7)** وكذلك حضرت الحلقات السباعية غير المتجانسة (الاوكسازابينات والبنزواوكسازبينات) **(H8-13)** من تفاعل قواعد شيف مع انهدريدات (الماليك والفثاليك)على التوالي، يلي ذلك تحضير مركبات 3,1- ثايازولدين 4-اون **(H14-16)** من خلال تفاعل قواعد شيف مع حامض الثايوكلايكوليك. تم مفاعلة مركبات قواعد شيف ايضا مع الحامض الاميني الفنيل الانين لتكوين مشتقات الحلقة الخماسية (ايميدازولين-4-اون) **(H17-19)** واخيرا تم استخدام كلورو اسيتايل كلورايد و ثلاثي اثيل امين **TEA** لتكوين مشتقات الحلقة الرباعية غير المتجانسة (الازيتدين) **(H20-22)**.

المسار الثاني: تمت استرة حامض الليبويك بواسطة حامض الكبريتيك المركز وبوجود الايثانول كمذيب ليعطي المركب ايثايل 5- (2,1-ثنائي ثايولان-3-يل) بنتانوات **(H23)** الذي تفاعل مع الهيدرازين المائي لتكوين مركب الهيدرازيد **(H24)** والذي تم مفاعلته مع مركبات ثنائية الكاربونيل (الاسيتايل اسيتون و مثيل اسيتو اسيتيت وثنائي اثيل مالونيت) ليعطي مركبات خماسية غير متجانسة الحلقة **(H25-27)** على التوالي. تم ايضا تفاعل الهيدرازيد **(H24)** مع ثنائي كبريتيد الكاربون CS_2 وهيدروكسيد البوتاسيوم وبوجود الميثانول كمذيب للحصول على ملح الهيدرازيد **(H28)** والذي بدوره تفاعل مع (بروميد الفينسايل ، 4-كلوروبروميدالفينسايل) لتكوين مركبات **(H29-30)** اما تفاعله مع ايثايل-2-بروموا سيتات اعطى المركب **H 31**.

المسار الثالث: تم تفاعل المركب **H1** مع كلورو اسيتايل كلورايد وبوجود ثلاثي اثيل امين TEA المذاب في الدايوكسان لتكوين المركب **(H32)** ، والذي تتم مفاعلته مع ثايوسيانات البوتاسيوم والاسيتون كمذيب لتكوين المركب **(H33)** وبدوره تفاعل هذا المركب مع معوضات البنزالديهايد في محلول من خلات الصوديوم اللامائية و حامض الخليك ليعطي مركبات الثايازولدين **H34-36** ، بعدها تفاعل هذا المركب مع الهيدرازين المائي 80% وباضافة قطرات قليلة من حامض الهيدروكلوريك المركز ليعطي منه مركبات البايرازولين **(H37-38)**. كما تم مفاعلة مركبات **(H34-H36)** مع (الثايويوريا و اليوريا) بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم ليعطي مركبات الثايوبيرميدونات **(H40-41)** و البيرميدينونات **(H42-43)**على التوالي.

المسار الرابع: شمل هذا المسارتحضيرمركبات حلقية غيرمتجانسة ملتحمة الحلقة **(H44-49)** من خلال تفاعل ثلاثة مكونات اساسية هي معوض **4,3,1**-ثايادايازول **2**-امينو **(H1)** مع مركب الديميدون ومعوضات البنزالديهايد. كما حضر نوع ثاني من الحلقات الملتحمة **(H50-51)** عن طريق تفاعل المركب **(H1)** مع بروميد الفينسايل 4-كلورو بروميد الفينسايل.

المحور الثاني تم تقييم الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة من حيث نشاطها المضاد للبكتريا، حيث اختير نوعان من البكتريا المرضية الموجبة*Staphylococcus aureus*

والسالبة *Escherichia coli* لصبغة كرام بتركيز(30mg/mL) وقد أظهرت المركبات المحضرة (50,44,33,31,27,21) مناطق تثبيط تتراوح بين (25, 20mm) ، مع إظهار المركب (33) نشاطًا قويًا بشكل خاص (25mm). في المقابل لم تظهر المركبات (9,7,1) اية فعالية مضادة تجاه النوعين المذكورين من البكتريا المرضية.

المحور الثالث: لغرض فهم فعالية المركبات المحضرة والتي ابدت نشاطا تثبيطيا تجاه بكتريا الاشريكية القولونية *E.coli* تم دراسة الارساء الجزيئي (Molecular Docking) لهذه المركبات ***(H 11,21,27,31,33,44,50)*** مع انزيم DNA Polymerase لمعرفة عملية التثبيط والتعرف على انواع التداخلات الكيميائية التي تحدث بين سطح الانزيم والمركب قيد الدراسة، حيث اعطت المركبات طاقة ارتباط عالية قد يكون لها تأثير على عملية التثبيط للبكتريا المرضية.

Abstract

This study included the use of lipoic acid to prepare the building block (1,3,4-thiadiazole-2-amine) to be used in the syntheses of a number of heterocyclic compounds as well as fused rings. The prepared compounds were characterized using infrared (IR) spectroscopy, nuclear magnetic resonance spectroscopy (^{1}H &^{13}C NMR) was also used to confirm the validity of the new compounds prepared through integrations and signal locations. Column separation technique was used to purify the prepared compounds using different polar solvents. The study included several main approaches.

The first pathway included the preparation of the compound (5-(4-(2,1-dithiolan-3-yl)butyl)-4,3,1-thiadiazole-2-amine **H1** through the reaction of lipoic acid with thiosymcarbazide and in the presence of $POCl_3$ prepared immediately as a solvent to be considered as the basis for the preparation of heterocyclic compounds. Schiff bases **H2-4** were prepared by reacting it with aromatic benzaldehyde derivatives, and then cyclizing these compounds using different reagents and catalysts. Whereas, sodium azide was used to form five-membered ring derivatives (tetrazoles) **H 5-7** as well as seven-membered ring (oxazabine, benzooxypines) **H8-13** were prepared from the reaction of Schiff bases with anhydrides (malic and phthalic), followed by the preparation of 1,3-thiazoldine 4-one **H14-16** compounds through the reaction of Schiff bases with thioglycolic acid. Schiff bases reacted with the amino acid phenylalanine to form the five-membered ring derivatives (imidazolin-4-one) **H17-19**. Also, Schiff bases were cyclized with chloroacetyl chloride and triethylamine TEA to form the four- membered ring derivatives (azetidine) **H20-22**.

The second Pathway: Lipoic acid was esterified by concentrated sulfuric acid and in the presence of ethanol as a solvent to give the compound ethyl 5-(2,1-dithiolan-3-yl) pentanoate **H23** which reacted with aqueous hydrazine to give the compound hydrazide **H24** from which it reacted

with dicarbonyl compounds (acetylacetone, methylacetate acetate and diethyl malonate) to give five-membered ring compounds **H25-27**. Hydrazide **H24** was also reacted with potassium hydroxide and carbon disulfide CS_2 in the presence of methanol as a solvent to obtain hydrazide salt **H28** and then reacted with (phenacyl bromide, chloro phenacyl bromide and ethyl-2-bromoacetate) respectively to produce five-membered ring compounds **H29-31**.

The third pathway involved the reaction of compound **H1**with TEA dissolved in dioxane and in the presence of chloroacetyl chloride to form compound **H32**, which is reacts with potassium thiocyanate and acetone as a solvent to form compound **H33**, and then reacts with aromatic aldehyde in a solution of anhydrous sodium acetate and acetic acid to give thiazolidine compounds **H34-36**, then react with aqueous hydrazine 80% and with the addition of a few drops of concentrated hydrochloric acid to give pyrazolin compounds **H37-38**. compounds **H34-H36** react with (thiourea and urea) in the presence of potassium hydroxide to obtain thiopyrmidones **H37-39** and pyramidinone **H40-43** respectively.

The fourth pathway: This pathway involved the preparation of **H44-49** fused ring- heterocyclic compounds through three basic components, namely the compound 1,3,4-thiadiazole 2-amine with dimidone and substituted benzaldehyde , and a second type of fused ring **H50-51** was prepared by the interaction of the 1,3,4-thiadiazole -2-amine derivative with phenacyl bromide and chloro phenacyl bromide.

The second approaches The prepared compounds were evaluated in terms of their antibacterial activity and two types of positive and negative pathogenic bacteria were selected *Escherichia coli* & *Staphylococcus aureus* at a concentration of 30 mg/ml, where the prepared compounds **(H**

21, 27, 31, 33, 44 and 50) showed inhibition zones ranging from 20 to 25 mm, with the compound **H33** showing a particularly strong activity (25 mm). In contrast, compounds **(H1, 7 and 9)** showed no anti-bacterial activity

The third approaches The study included the molecular docking of the prepared compounds, which gave inhibitory effectiveness against pathogenic bacteria with the enzyme DNA polymerase to facilitate the mechanics of the inhibition process and the identification of the types of chemical interactions that occur between the surface of the enzyme and the compound under study, and these compounds had a high stabilizing energy.

University of Mosul

College of Education

For pure Science

Synthesis, Diagnosis and Study of Biological Efficacy of a Number of Heterocyclic Compounds Derived from Lipoic acid

Hadeel Mohsen Taha Ibrahim

M.Sc. Thesis

Chemistry

Supervised by

Assistant Professor

Dr. Intisar Qahtan Mahmoud

2025 A.D **1447 A.H**