



جامعة الموصل

كلية التربية للعلوم الصرفة

تحضير وتشخيص بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة  
الحاوية على  $N, O$  ودراسة الالتحام الجزيئي والفعالية الحيوية  
لبعض منها

هيفاء أحمد محمد أحمد البدراني

أطروحة دكتوراه

الكيمياء

ياشرف

الأستاذ المساعد

الدكتور ياسر شكيب محمد

الأستاذ المساعد

الدكتور ندير سعد الله عزة

م ٢٠٢٥

هـ ١٤٤٦

## الخلاصة:

في هذه الدراسة حُضرت عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة المتنوعة وتم تقييم فعاليتها البيولوجية ودراسة الالتحام الجزيئي لبعض المركبات المحضرة وقد تضمنت عملية التحضير المسارات التالية:

**المسار الأول:** يتضمن هذا المسار تحضير المركبات (H<sub>1-40</sub>) لتكوين مركبات مشتقات حلقة ايزوكسازوليدين، في البداية حضر المركب ٢-ميثيل-4H-بنزو [d] [3,1] اوكسازين-٤-اون (H<sub>1</sub>) من تفاعل حامض الانثرانيليك مع انهيدريد الخليك، يلي ذلك تحضير معوض ٢-ميثيل كوينازولين-٤ (3H) - اون (H<sub>2-5</sub>) من تفاعل (H<sub>1</sub>) مع أحد معوضات الانيلين بوجود حامض الخليك الثلجي، يليه تحضير مركبات ٣-اريل-٢-ستيريل المعوض-٤ (٣H)- كوينازولينون (H<sub>6-9</sub>) مفاعلة إحدى مركبات (H<sub>2-5</sub>) مع إحدى معوضات البنزالديهايد وبوجود بيكاربونات الصوديوم و حامض الخليك الثلجي كذلك تحضير مركبات ٢- (معوض ستيريل)-4H-بنزو [d] [٣,١] اوكسازين -٤-اون بينما حضرت مركبات (H<sub>10-13</sub>) بنفس طريقة تحضير مركبات (H<sub>6-9</sub>) في هذا المسار حُضرت النيترونات (H<sub>14-16</sub>) عن طريق تكاثف البنزالديهايد أو أحد معوضاته مع النيتروبنزين بوجود الخارصين، بعد أن حُضرت مركبات النيترون أتبعه تحضير مشتقات ايزوكسازوليدين (H<sub>17-40</sub>) بتفاعل الإضافة الحلقية ٣,٢ عن طريق مزج مولات متكافئة من أحد مركبات (H<sub>6-16</sub>) مع أحد مركبات النيترون (H<sub>14-16</sub>) في التولوين. وأظهرت المركبات (H<sub>31,H25,H22,H21</sub>) بتركيز (100 mg/ml) أن له تأثيراً قوياً مضاداً للبكتيريا (*Staphylococcus*).

**المسار الثاني:** يتضمن هذا المسار تحضير المركبات (H<sub>41-53</sub>) لتكوين مركبات مشتقات حلقة [٤,١] اوكسازيبين، في البداية حضر المركب ٢-(بروبا-٢-ين -١-يل اوكسي) بنزالديهايد (H<sub>41</sub>) من تفاعل السالسالديهايد مع بروبارجيل بروميد في ثنائي ميثيل فورماميد بوجود كربونات البوتاسيوم، يليه تحضير مشتقات مركبات ٣,٢-ثنائي هيدروكينازولين -٤- (1H)-اون، (H<sub>42-47</sub>) عن طريق استخدام تفاعلات التكاثف ثلاثي المكونات في وعاء واحد بين المركب (H<sub>41</sub>) و ايزوتويك انهيدريد مع إحدى معوضات الانيلين، مركبات ١-(يودوميثيلين) -٨- اريل -٢,١- 7b، ٨-رباعي هيدرو-9H-بنزو [٦,٧] [١,٤] اوكسازيبينو [a-٤,٥] كينازولين-٩-اون (H<sub>48-53</sub>) حضرت عن طريق التحولق الالكتروفيلى لـ

مشتقات المركبات (H<sub>42-47</sub>) باستخدام اليود كمصدر الكتروفيلي وكاربونات البوتاسيوم كقاعدة في ثنائي كلورو الميثان في درجة حرارة الغرفة بنسبة ناتج جيدة. لقد قمنا بتحسين ظروف التفاعل للوصول إلى أفضل حصيله باستخدام أنواع مختلفه من الالكتروفيليات والقواعد والمذيبات. عند دراسة المركبات عن طريق الالتحام الجزيئي يظهر تأكيد النشاط البيولوجي أن المركب (H<sub>51</sub>) له أعلى تقارب ارتباط (-8.1) مع إنزيم شيكيمات كيناز، إذ أعطت عوامل اختبار النشاط الحيوي المختارة للبكتيريا أن (H<sub>45</sub>, H<sub>51</sub>) لها أعلى تكبير تثبيط (27, 28 / mg/l على التوالي).

**المسار الثالث:** يتضمن هذا المسار تحضير المركبات (H<sub>54-91</sub>) للحصول على المركبات سبيرو[اندولين-3،5'-ايزوكسازول]-2-اون، في البداية حُضرت مركبات 3- (-2) (اريل) -2-اوكسو ايثيلدين) اندولين -2-اون (H<sub>54-59</sub>) عن طريق مفاعلة الاسيتوفينون أو أحد معوضاتها مع الايساتين في الايثانول بوجود ثنائي ايثيل امين. ويمكن الحصول على مشتقات مركبات سبيرو اندولينون -ايزوكسازول (H<sub>69-90</sub>) عن طريق مفاعلة مركبات (H<sub>53</sub>-59) و اوكزيم كلوريد في وجود ثلاثي ايثيلامين في ثنائي ايثيل ايثر كمذيب. تم إنجاز فحص دراسة الالتحام الجزيئي لبعض المركبات العقديية. أظهرت النتائج أن (H<sub>83</sub>) لديه أعلى درجة من التقارب المرتبط مع أعلى نشاط بيولوجي.

**المسار الرابع:** يتضمن هذا المسار تحضير المركبات (H<sub>92-105</sub>) للحصول على مشتقات مركبات اوكسازوليدين-2-ثيون للبيران، في البداية حضر مركب 6-هيدروكسي-2-معوض -2H-بيران-(3H)-اون (H<sub>93-94</sub>) من خلال إعادة ترتيب Achmatowicz في وجود ن-بروموسكسيناميد كعامل مؤكسد. مشتقات ايزوثيوسيانات حُضرت عن طريق مفاعلة أحد معوضات الانيلين مع ثنائي كبريتيد الكربون و ثلاثي ايثيلامين (H<sub>95-97</sub>)، ويمكن الحصول على مشتقات حلقة اوكسازوليدين-2-ثيون (H<sub>98-105</sub>) جراء تفاعل مركب هيدروكسي ثنائي هيدروبيرانون مع فينيل ايزوثيوسيانات ومشتقاته بوجود ثلاثي ايثيل امين و رباعي هيدرو الفيوران كمذيب. أظهر المركبان (H<sub>103</sub>, H<sub>100</sub>) بتركيز (100 µg/ml) أن لهما تأثيراً قوياً مضاداً للبكتيريا (*Staphylococcus*) مع إظهار تأثير تثبيطي جيد.

## **Abstract:**

In this study, we were able to synthesis several different heterocyclic compounds, evaluate their biological activity, and study the molecular docking of some of the synthesised compounds. The synthesis involved the following pathways:

**First Pathway:** This pathway involves the synthesis of compounds (H<sub>1-40</sub>) to form derivatives of isoxazolidine. Firstly, compound 2-methyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-one (H<sub>1</sub>) was prepared from the reaction of anthranilic acid with acetic anhydride. followed by the synthesis of 2-methylquinazolin-4(3H)-one (H<sub>2-5</sub>) derivatives from the reaction of (H<sub>1</sub>) with one of the aniline substituents in presence of glacial acetic acid, followed by the synthesis compounds 3-aryl-2-styryl-substituted-4(3H)-quinazolinone (H<sub>6-9</sub>) were prepared by reaction one of the compounds (H<sub>2-5</sub>) with substituted benzaldehydes in presence of sodium bicarbonate and glacial acetic acid. Additionally, compounds 2-(substituted styryl)-4H-benzo[d] [1,3] oxazin-4-one (H<sub>10-13</sub>) were synthesized using the same method as the preparation of compounds (H<sub>6-9</sub>). In this pathway, nitrones (H<sub>14-16</sub>) were prepared by the condensation of benzaldehyde or one of its derivatives with nitrobenzene in presence of zinc. After the nitrone compounds were synthesized, isoxazolidine derivatives (H<sub>17-40</sub>) were prepared through a 3,2-cycloaddition reaction by mixing equimolar amounts of one of the compounds (H<sub>6-16</sub>) with one of the nitrone compounds (H<sub>14-16</sub>) in toluene. Compounds (H<sub>21</sub>, H<sub>22</sub>, H<sub>25</sub>, H<sub>31</sub>) at a concentration of (100 mg/ml) showed strong antibacterial activity against *Staphylococcus*.

**Second Pathway:** This pathway involves the synthesis of compounds (H<sub>41-53</sub>) to form derivatives of the [4,1] oxazepine ring. Firstly, compound 2-(prop-2-yn-1-yloxy) benzaldehyde (H<sub>41</sub>) was prepared from the reaction

of salicylaldehyde with propargyl bromide in dimethylformamide in presence of potassium carbonate. followed by the synthesis of 3,2-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives (H<sub>42-47</sub>) by using one-pot three-component condensation reactions between compound (H<sub>41</sub>), isatoic anhydride, and substituted aniline. (E)-1-(iodomethylene)-8-aryl-1,2,7,8-tetrahydro-9H-benzo[6,7][1,4]oxazepino[4,5-a]quinazolin-9-one (H<sub>48-53</sub>) synthesized by electrophilic cyclization of compounds (H<sub>42-47</sub>) using iodine as an electrophilic source and potassium carbonate as a base in dichloromethane at room temperature, in good yield . We made optimization to reach the best conditions for this reaction using different types of electrophiles, bases, and solvents. Molecular docking studies confirmed the biological activity, showing that compound (H<sub>51</sub>) has the highest binding affinity (-8.1) with the enzyme shikimate kinase. Bioactivity testing on selected bacterial strains revealed that compounds (H<sub>45</sub>, H<sub>51</sub>) showed the highest inhibition zones (27, 28 mg/l, respectively).

**Third Pathway:** This pathway involves the synthesis of compounds (H<sub>54-90</sub>) to obtain spiro[indoline-5,3'-isoxazol]-2-one derivatives. Firstly, 3-(2-(aryl)-2-oxoethylidene) indolin-2-one compounds (H<sub>54-59</sub>) were synthesised by reaction of acetophenone or its derivatives with isatin in ethanol in presence of diethylamine, followed by the synthesis spiroindolinone-isoxazole derivatives (H<sub>69-90</sub>) by reaction compounds (H<sub>53-59</sub>) with oxime chloride in presence of triethylamine and using diethyl ether as a solvent. Molecular docking studies were conducted on some of the spiro compounds, and the results showed that compound (H<sub>83</sub>) exhibited the highest binding affinity along with the highest biological activity.

**Fourth Pathway:** This pathway involves the synthesis of compounds (H<sub>91-105</sub>) to obtain oxazolidine-2-thione derivatives of pyran. Initially, the

compounds 6-hydroxy-2-substituted-H2-pyran-3(6H)-one (H<sub>93-94</sub>) were synthesized the Achmatowicz rearrangement in presence of N-Bromosuccinimide as an oxidizing agent. isothiocyanate derivatives by were synthesized reacting substituted anilines with CS<sub>2</sub> in presence of triethylamine (H<sub>95-97</sub>). Oxazolidine-2-thione derivatives (H<sub>98-105</sub>) can be obtained by reaction hydroxy dihydropyranone with phenyl isothiocyanate and its derivatives in presence of triethylamine and tetrahydrofuran as a solvent. Compounds (H<sub>100</sub>, H<sub>103</sub>) at a concentration of (100 mg/ml) showed strong antibacterial activity against *Staphylococcus*, with a good inhibitory effect.

**University of Mosul**

**College of Education**

**For Pure Science**



**Synthesis And Diagnosis Of Some Heterocyclic  
Compounds Containing O, N And Study Of  
Molecular Binding And Biological Activity Of  
Some of Them**

**Hayfa Ahmed Mohammed Ahmed Al-Badrani**

**Ph.D. Thesis**

**Chemistry**

**Supervised by**

**Assist. Prof.**

**Dr. Nameer S. Ezzat**

**Prof.**

**Dr. Yassir S. Al Jawaheri**

**2025 A.D.**

**1446 A.H**