جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

تحضير بعض المركبات ثنائية وثلاثية الحلقة غير المتجانسة وتقييم فعاليتها البايولوجية ويلمرة بعضها تكثيفياً

ازهر حسين علي حسين الطائي

اطروحة دكتوراه
الكيمياء

بإشراف

الاستاذ المساعد	الاستاذ المساعد
الدكتور مهند يقضان صالح	الدكتور خالد احمد عويد

1444 هـ
2023 م

الخلاصة

تم في هذه الاطروحة استخدام المركب (اندول-3-حامض البيوتاريك) بوصفها مادةً أولية في تحضير ودراسة عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة رباعية الحلقة مثل: معوضات الازيتيدين-2-اون، وعدد من المركبات خماسية الحلقة مثل: معوضات الاوكسادايازول والثايادايازول والترايازول والتترازول والثايازولدين والبايرازولين، فضلا عن تحضير عدد من معوضات الحلقة السداسية المتمثلة بالفثالازين، وعدد من معوضات الحلقة السباعية المتمثلة بمعوضات الاوكسازبين، كما تم في هذه الدراسة تحضير وتشخيص عدد من البوليمرات الحاوية ضمن تراكيبها على حلقات غير متجانسة خماسية الحلقة كالاوكسادايازول، والبنزوثايازول، باستخدام بلمرة النمو التدريجي مثل: البولي اميد والبولي أمين والبولي ثايواستر والبولي كبريتيد .

مسارات الجزء العضوي

المسار الاول : تضمّن تحضير المركب هيدرازيد اندول-3-حامض البيوتانويك (A_2) من تفاعل أستر اندول-3-بيوتانوات المثيل (A_1) (المحضر مسبقا من تفاعل المركب اندول-3-حامض البيوتاريك مع الكحول المثيلي المشبع بغاز كلوريد الهيدروجين) مع الهيدرازين المائي، تلى ذلك استخدام الهيدرازيد (A_2) في تحضير معوض الاوكسادايازول-2-ثايول (A_3) من مفاعلته مع CS_2 في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي، ومن مفاعلة مركب الاوكسادايازول أعلاه مع الهيدرازين المائي تم الحصول على معوض الترايازول-3-ثايول (A_4) الذي تم مفاعلته لاحقا مع الكلورو اسيتيل كلوريد ليعطي حلقة الثاياديازين الملتحمة (A_5)، كما حضرت معوضات البايرازولون (A_{6-8}) من تفاعل الهيدرازيد (A_2) مع مركبات 3,1-ثنائي كاربونيل، وتضمن هذا المسار أيضا تحضير عدد من الهيدرازونات (A_{9-15}) من مفاعلة مركب الهيدرازيد مع عدد من معوضات البنزالديهيد، فضلا عن تحضير بعض معوضات الثايوسيميكاربازيد (A_{16-18}) من تفاعل مركب الهيدرازيد مع كل من (ايزوثايوسيانات الفنيل، ايزوثايوسيانات البيوتيل، ثايوسيانات الامونيوم) .

المسار الثاني : في هذا المسار تم حولقة معوضات الثايوسيميكاربازيد (A_{16-18}) من خلال مفاعلتها مع عدد من العوامل المساعدة وكواشف الحولقة المختلفة مثل: (الهيدرازين المائي

ومحلول هيدروكسيد الصوديوم واوكسيد الزئبق وحامض الكبريتيك المركز)، إذ تم الحصول على كل من معوضات الترايازول (A_{19-21})، ومعوضات التريازول-3-ثايول (A_{22-24}) ومعوضات الاوكسادايازول ($A_{25,26}$)، ومعوضات الثاياداياز ول ($A_{27,28}$) على التوالي، فضلا عن تحضير بعض معوضات الثايازولدين-2-يليدين ($A_{29,30}$) ومعوضات الثايازول-2-يليدين (A_{31-34}) من تفاعل معوضات الثايوسيميكاربازيد (A_{16-17}) مع كل من α-كلورو كلوريد الاسيتيل ومعوضات بروميد الفنسيل على التوالي .

المسار الثالث : تضمّن هذا المسار تحضير معوضات كل من الازيتيدين-2-اون (A_{35-41}) والثايازولدين (A_{42-48}) والتيترازول (A_{56-62}) والاوكسازبين(A_{70-80})، من خلال الاضافة الحلقية لمركبات الهيدرازون (A_{9-15}) إلى كل من α-كلورو كلوريد الاسيتيل وحامض الثايوكلايكوليك وازيد الصوديوم وانهيدريدات (الماليك والفثاليك) على التوالي، كما حضرت بعض معوضات الاوكسادايازول (A_{49-55}) من الحولقة الضمنية للهيدرازونات مع ثنائي اوكسيد الرصاص، فضلا عن تحضير عدد من معوضات الفثالازين (A_{63-69}) من الحولقة الضمنية لمركبات الهيدرازون ايضا في الكحول الاميلي المشبع بغاز كلوريد الهيدروجين.

المسار الرابع : في هذا المسار تم تحضير عدد من مونيمرات بنزو بس(ثايازول) ثنائي أمين (A_{86-89}) من مفاعلة ايزومرات الفنلين ثنائي الأمين، أو البنزيدين مع ثايوسيانات الامونيوم المذابة في حامض الخليك بوجود البروم كعامل مساعد، كما تم تحضير أسترات الحوامض الكاربوكسيلية الثنائية (A_{91-92}) من مفاعلة الحوامض الثنائية مع الكحول الأثيلي بوجود حامض الكبريتيك المركز كعامل مساعد، بعد ذلك تم مفاعلة الاسترات الثنائية (A_{90-92}) مع الهيدرازين المائي للحصول على الهيدرازيدات الثنائية (A_{93-95}) التي تم استخدامها في تحضير مونيمرات 5,5`-(معوض) بس(4,3,1-اوكساديازول-2-ثايول) (A_{96-98})، من خلال مفاعلتها مع ثنائي كبريتيد الكاربون (CS_2)، فضلاً عن تحضير كلوريدات الحوامض الثنائية (A_{81-85}) من تفاعل الحوامض الثنائية مع كلوريد الثايونيل .

المسار الخامس : تضمن هذا المسار تحضير عدد من مشتقات البولي(بنزو)بس(ثايازول) اميد (A_{99-114}) من تفاعل مونيمرات ثنائي الامين (A_{86-89}) مع كلوريدات الحوامض الكاربوكسلية الثنائية (A_{82-85}) باستخدام البريدين بوصفه عاملاً مساعداً .

المسار السادس : تم في هذا المسار تحضير عدد من مشتقات البولي(بنزو)بس(ثايازول) إيمين ($A_{115-122}$) من مفاعلة مونيمرات ثنائي الامين (A_{86-89})، مع اثنين من مركبات الالديهيد الثنائية (تيرفثالديهيد، كلوتارالديهيد) باستخدام حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد .

المسار السابع : حضرت بعض بوليمرات الثايواستر ($A_{123-137}$) من تفاعل مونيمرات 5,5`-(معوض) بس(4,3,1-اوكساديازول-2-ثايول) (A_{96-98}) مع كلوريدات الحوامض الثنائية (A_{81-85}) بواسطة تقنية البلمرة البينية وباستخدام السيتراميد كحفاز .

المسار الثامن : تضمن المسار الثامن والاخير تحضير عدد من البولي كبريتيدات ($A_{138-146}$) من مفاعلة المونيمرات 5,5`-(معوض) بس(4,3,1-اوكساديازول-2-ثايول) (A_{96-98}) مع بروميدات الالكيل الثنائية (4,1-ثنائي برومو بيوتان، 5,1-ثنائي برومو بنتان، 6,1-ثنائي برومو هكسان) في محلول مائي من هيدروكسيد الصوديوم .

شخصت المركبات المحضرة جميعها بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء (IR) والبعض منها بواسطة كل من طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^{1}H-NMR) ونظير الكاربون-13 (^{13}C-NMR) فضلاً عن طيف الكتلة (Mass Spectrum).

الجزء التطبيقي

تم اختبار الفعالية التثبيطية لعدد من المركبات المحضرة على نوعين من البكتريا وهي (*Staphylococcus aureu*، *Eschershia coli*)، باستخدام طريقة الانتشار بالأقراص، اضافة الى اختبار صلاحية الخلايا الطبيعية (HdFn) والخلايا السرطانية نوع (MCF-7) تجاه تراكيز مختلفة من المركبات ($A_{39,46,67}$) بواسطة فحص الـ (MTT)، كما تم تقييم الاستقرار الحراري لمعظم البوليمرات المحضرة من خلال تطبيق فحص التحلل الحراري الوزني (TGA) عليها وبمعدل تسخين (20 ^{o}م/ دقيقة) إلى 600 ^{o}م كحد اقصى، فضلا عن اجراء قياسات التوصيلية الكهربائية لبعض البوليمرات المحضرة التي تمتلك تعاقب على طول السلاسل البوليمرية وباستخدام خلية كهربائية مصنعة محليا في كلية العلوم قسم الكيمياء جامعة الموصل .

Abstract

This thesis focused on using indole-3-butyric acid as a starting material to synthesize various heterocyclic compounds. This included preparing four- and five-membered cyclic compounds, such as azetidine-2-one and substitutes of oxadiazole, thiadiazole, triazole, tetrazole, thiazolidine, pyrazole, as well as hexagonal ring substitutes, including phthalazine, and seven-ring substitutes, including oxazepine substitutes. Additionally, the study aimed to prepare and characterize various polymers containing heterocyclic five-ring parts, such as oxadiazole and benzothiazole, using gradual growth polymerization such as polyamide, polyimine, polythioester, and polysulfide.

The first approach involved preparing hydrazide indole-3-butanoic acid (A_2) from the reaction of methyl indole-3-butanoate (A_1) with hydrazine hydrate. Oxadiazole-2-thiol substitute (A_3) was then obtained by reacting hydrazide (A_2) with CS2 in an alcoholic potassium hydroxide solution. Triazole-3-thiol substitute (A_4) was prepared by reacting oxadiazole compound (A_3) with aqueous hydrazine, which was later reacted with chloroacetyl chloride to give the conjugated thiadiazine ring (A_5). Pyrazolone substitutes (A_{6-8}) were also prepared from the reaction of hydrazide (A_2) with 1,3-dicarbonyl compounds. Additionally, several hydrazones (A_{9-15}) and thiosemicarbazid substitutes (A_{16-18}) were prepared by reacting hydrazide compound with benzaldehyde substitutes, phenyl isothiocyanate, butyl isothiocyanate, and ammonium thiocyanate, respectively.

In the second approach, thiosemicarbazide substitutes (A_{16-18}) were cyclized with different catalysts and cyclization reagents, such as aqueous hydrazine, sodium hydroxide solution, mercury oxide, concentrated sulfuric acid, chloro acetyl chloride and phenacyl bromide substitutes, resulting in the formation of triazole substitutes (A_{19-21}), triazole-3-thiol substitutes (A_{22-24}), oxadiazole substitutes ($A_{25,26}$), thiadiazole substitutes ($A_{27,28}$), thiazolidine-2-yalidine substitutes ($A_{29,30}$), and thiazole substitutes-2-yalidine (A_{31-34}).

The third approach involved preparing substitutes for azitidine-2-one (A_{35-41}), thiazolidine (A_{42-48}), tetrazole (A_{56-62}), and oxazepin (A_{70-80}) by cyclically adding hydrazone compounds (A_{9-15}) to chloroacetyl chloride, thioglycolic acid, sodium azide, and anhydrides (maleic and phthalic), respectively. Some oxadiazole

substitutes (A_{49-55}) were prepared implicitly by cyclizing hydrazones with lead dioxide, while several phthalazine substitutes (A_{63-69}) were implicitly cyclized from hydrazone compounds in amyl alcohol saturated with HCl gas.

The fourth track: In this track, a number of monomers of benzo-bis (thiazole) diamine (A_{86-89}) were prepared from the reaction of the isomers of phenylenediamine or benzidine with ammonium thiocyanate dissolved in acetic acid in the presence of bromine as a catalyst. Esters of dicarboxylic acids were also prepared. (A_{91-92}) from the reaction of dicarboxylic acids with ethyl alcohol in the presence of concentrated sulfuric acid as a catalyst, then the diesters (A_{90-92}) were reacted with aqueous hydrazine to obtain dihydrazides (A_{93-95}) that were used in the preparation of monomers 5 ,5`-(substituted) bis(1,3,4-oxadiazole-2-thiol) (A_{96-98}) through its reaction with carbon disulfide (CS_2), while chlorides of dicarboxylic acids (A_{81-85}) were prepared from the reaction dicarboxylic acids with thionyl chloride.

The fifth track: This track included the preparation of a number of poly(benzo)bis(thiazole)amide derivatives (A_{99-114}) from the reaction of diamine monomers (A_{86-89}) with chlorides of dicarboxylic acids (A_{82-85}) using pyridine as a catalyst.

Sixth track: In this track, a number of poly(benzo)bis(thiazole)imine derivatives ($A_{115-122}$) were prepared from the reaction of diamine monomers (A_{86-89}) with two binary aldehyde compounds (terephthaldehyde, chlortaraldehyde) using glacial acetic acid. as a catalyst.

The seventh track: some thioester polymers ($A_{123-137}$) were prepared from the reaction of monomers of 5,5`-(substituted) bis(1,3,4-oxadiazole-2-thiol) (A_{96-98}) with chlorides of dicarboxylic acids (A_{81-85}). by interfacial polymerization technique and using citramide as a catalyst.

The eighth and last track included the preparation of a number of polysulfides ($A_{138-146}$) from the reaction of monomers 5,5`-(substituted) bis(1,3,4-oxadiazole-2-thiol) (A_{96-98}) with di-bromide alkyl (1,4-dibromobutane, 1,5-dibromopentane, 1,6-dibromohexane) in an aqueous solution of sodium hydroxide.

The research described in the fourth to eighth tracks involves the synthesis and characterization of various organic compounds, including monomers and polymers derived from benzo-bis(thiazole) and dicarboxylic acids. The methods used for synthesis include reactions with ammonium thiocyanate, ethyl alcohol, hydrazine, thionyl chloride, carbon disulfide, aldehydes, and di-bromide alkyl. Pyridine, glacial acetic acid, and citramide were used as catalysts in some of these reactions.

The prepared compounds were characterized using infrared spectrometry, and some of them were also characterized using proton nuclear magnetic resonance, carbon-13 isotope, and mass spectrometry. The inhibition effectiveness of some of these compounds on bacteria (*Eschershia coil and Staphylococcus aureu*) was tested using the disc diffusion method. Additionally, the viability of normal cells (HdFn) and cancer cells type (MCF-7) was evaluated towards different concentrations of compounds by MTT assay.

The thermal stability of most of the prepared polymers was evaluated using a thermogravimetric analysis test, and electrical conductivity measurements were conducted for some of the prepared polymers.

University of Mosul
College of Education
For pure Sciences

Synthesis and Biological Evaluation of Di, Triheterocyclic Rings and Condensation Polymerization of Select Compounds

Azhar Hussein Ali Hussein Altaie

Ph.D. Thesis

Chemistry

Supervised by

Assist. Prof.
Dr. Mohanad Y. Saleh

Assist. Prof.
Dr. Kalid A. Owaid

2023 A.D. **1444 A.H.**