



جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

تحضير بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من الباراسيتامول ودراسة فعاليتها البايولوجية

عبير نبيل حمدون محمود

اطروحة دكتوراه
الكيمياء

بإشراف

الأستاذ المساعد
الدكتور عمر ذنون علي

الأستاذ
الدكتور احمد خضر احمد

١٤٤٧ هـ

٢٠٢٦ م

الخلاصة:

تضمنت الدراسة تحضير عدد من مشتقات 4-هيدروكسي أسيتانيليد (4-Hydroxyacetanilide)، المعروف عالمياً باسم باراسيتامول (Paracetamol) أو أسيتامينوفين (Acetaminophen)، هو مركب عضوي شائع يستخدم كمسكن للألم وخافض للحرارة. تم ادخال هذه المشتقات في سبعة خطوات مختلفة لتحضير المركبات (A2- A80)، معظم النواتج هي مركبات حلقة غير متجانسة، حيث ان معظم الأدوية المستخدمة حالياً تحوي مركبات حلقة غير متجانسة في تراكيبها. تم إثبات الصيغ الكيميائية لمعظم المركبات المحضرة باستخدام بعض القياسات الطيفية كطيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) وطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون (^1H & ^{13}C -NMR)، فضلاً عن الكشف اللوني وقياس بعض الصفات الفيزيائية. تم متابعة اكتمال التفاعلات باستخدام تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستخدام مذيبات مختلفة القطبية كطور متحرك. أما لتنقية المركبات الناتجة فقد أجريت إعادة بلورة للنواتج كما استخدم عمود الفصل كتقنية إضافية باستخدام الكلوروفورم والميثانول ومذيبات أخرى. اختبرت الفعالية البايولوجية لبعض النواتج ضده 4 أصناف من البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام، وكانت بعض النتائج ايجابية. فيما يلي ملخص للخطوط التي أجريت في هذه الدراسة:

الخط الأول

الخطوة الأولى: حضر مشتق الباراسيتامول (A2) الذي يحوي مجموعه كلوريد المثلين الفعالة التي ادخلت في العديد من التفاعلات اللاحقة حيث تم مفاعلة المادة الأولية الباراسيتامول (A1) مع كلورو اسيتايل كلورايد في وسط قاعدي. **الخطوة الثانية:** تم مفاعلة المشتق (A2) مع الهيدرازين المائي فتكون مشتق الهيدرازين (A3) والذي يعتبر مادة أساسية لمسارات أخرى. **الخطوة الثالثة:** تضمنت مفاعلة مشتق الهيدرازين (A3) مع ستة من الانهيدريدات الحلقية بوجود حامض الخليك الثلجي لتتكون مركبات البيريدازين - 3، 6-اون.

الخط الثاني:

في **الخطوة الأولى** تم تحضير مشتقات اليوريا والثايويوريا (A10 - A11) عبر مفاعلة مشتق كلوريد الالكيل (A2) مع اليوريا والثايوريا. أما في **الخطوة الثانية**، تم تحضير مشتقات السيميكاربازيد (A12) والثايوسيميكاربازيد (A13) بمفاعله كلوريد الالكيل (A2) مع السيميكاربازيد او الثايوسيميكاربازيد على التوالي، في **الخطوة الثالثة** حضر مشتق الثاياسيانوأسيتات (A14) من مفاعلة كلوريد الالكيل (A2) مع ثايوسيانات الامونيوم. **الخطوة الرابعة:** ثم مفاعلة المركب (A2) مع فنيثل ثايويوريا ليتكون مشتق الفنيثل ثايويوريا (A15). في حين ان **الخطوة الخامسة** تضمنت حلقه المركبين (A11, A10) بمفاعله كل واحد مع بروميد الفنسيل لتتكون مشتقات الاوكسازول والثيازول (A16, A17) على التوالي بعد معادلة المحلول

بهيدروكسيد الأمونيوم . اما في **الخطوة السادسة**: حضرت المشتقات 2-هيدرازينيل الاوكسازول (A18) و 2- هيدرازينيل الثيازول (A19) من مفاعله أحد مشتقي السيميكاربازيد (A12) أو الثايوسيميكاربازيد (A13) على التوالي مع بروميد الفنسيل ثم معادلة الحلول بهيدروكسيد الامونيوم. **الخطوة السابعة**: تكونت معوضات الثيازولين (A20,A26) من مفاعلة بروميد الفنسيل او بارا كلورو بروميد الفنسيل مع مشتق الايزوثايوسيانات (A14) ثم معادلة المحلول بهيدروكسيد الامونيوم على التوالي . اما في **الخطوة الثامنة**: فقد تم تحضير المعوضات N- فنيل -2- امينو ثيازولين (A21) و (A27) من مفاعلة مشتق الثايوسيميكاربازيد (A15) مع بروميد الفنسيل او بارا كلورو بروميد الفنسيل على التوالي. **الخطوة التاسعة**: حضر المركبين N - فنيل - 2- هيدرازينيل الاوكسازولين (A24) و N - فنيل - 2- هيدرازينيل الثيازولين (A25) من مفاعلة احد مشتقي السيميكاربازيد (A12) او الثايوسيميكاربازيد (A13) مع بارا كلوروبروميد الفنسيل.

الخط الثالث:

يتضمن هذا الخط 8 خطوات ، ففي **الخطوة الأولى**, ربط كلورو حامض الخليك مع الباراسيتامول (A1) باستخدام محلول قاعدي من (KOH) تم معادلة الناتج بالحامض فتكون مشتق الباراسيتامول (A28) والذي تم ادخاله العديد من التفاعلات في الخطوات اللاحقة باستغلال مجموعة الكربوكسيل التي أدخلت إلى جزئية الباراسيتامول. **الخطوة الثانية**: تم مفاعله الحامض الكربوكسيلي (A28) مع اورثوفنيلين امين بوجود حامض مخفف فتكون معوض البنزاميدازول (A29). **الخطوة الثالثة**: تضمنت تحضير احد معوضات البنزواوكسازول (A30) بمفاعلة الحامض الكربوكسيلي (A28) مع اورثوامينوفينول في وسط حامضي عبر تفاعل الحوالة. **الخطوة الرابعة**: مفاعله الحامض الكربوكسيلي (A28) مع مركب الثايوسيميكاربازيد عبر الهجوم النيوكليوفيلي لمجموعة الامين الطرفية على مجموعة الكربوكسيل ثم حوالة المركب الوسيط مباشرة باستخدام اوكسي كلوريد الفسفور (POCl_3) ثم معادلة المحلول بـ (10% KOH) فتكون المشتق 2 - امينو - 4,3,1 - ثايدايازول (A31). **الخطوة الخامسة**: هذه الخطوة تكملة للخطوة السابقة بمفاعلة المركب (A31) مع نترت الصوديوم في وسط حامضي فحصل تعويض نيوكليوفيلي لمجموعة الامين الحرة في حلقة الثايدايازول بذرة كلوريد فتكون المشتق 2 - كلورو - 4,3,1 - ثايدايازول (A32) والذي تم مفاعله في **الخطوة السادسة** مع الثايويوريا فتكون المركب (A33) وهو مشتق 2- ثايو -4,3,1- ثايدايازول. **الخطوة السابعة**: في هذه الخطوة تم مفاعلة مشتق البنزاياميدازول (A29) مع كلورو استيايل كلوريد في وسط ومذيب جاف فحصل تعويض الكتروفيلي على نتروجين رقم (1) في البنزاياميدازول فاعطى المركب (A34). **الخطوة الثامنة**: تضمنت هذه الخطوة تفاعل تعويض الكتروفيلي على ذرة نتروجين رقم (1) في مشتق البنزاياميدازول (A29) بمفاعلة المركب مع كلوريد البنزيل فاعطى المركب (A35).

الخط الرابع:

الخطوة الأولى: تم اجراء تحليل حامضي للباراسيتامول (A1) فتكون المركب بارا امينو فينول الذي تم مفاعله مع ثايوسيانات الامونيوم فتكون مشتق الثايويوريا (A36). **الخطوة الثانية،** مفاعله البارا أمينوفينول مع ايزوسيانات الفينيل فتكون مشتق فنيل ثايويوريا (A37). **الخطوة الثالثة:** تم اجراء حولة لمشتق الفينيل ثايويوريا (A37) المحضر في الخطوة السابقة بمفاعله مع حامض المالنوك / كلوريد الاستيل فاعطى مشتق حلقة البريميدين -2- ثايون- 4، 6- دايون (A38). **الخطوة الرابعة:** على نفس نمط الخطوة السابقة ثم حولة المركب (A37) بمفاعله مع حامض الأوكزاليك / كلوريد الاستيل فتكون مشتق الالبميدازول - 2- ثايون -4، 5- دايون (A39) كما تم مفاعله المركب (A37) في الخطوة الخامسة مع كلورو حامض الخليك فتم تحضير مشتق - 2 - فينيل ايمينوثايا زول -4-ون (A40).

الخط الخامس:

تضمن هذا الخط ثلاث خطوات, **الخطوة الأولى:** تحضير الجالكونات (A41, A42) من تفاعل حامض الباربيتوريك مع باراهيدروكسي بنزالديهايد او بارا امينو بنزالديهايد على التوالي في وسط قاعدي. أما في **الخطوة الثانية،** تم مفاعلة الجالكونات الناتجة من الخطوة الأولى مع مركب 1، 4 - ثنائي برومو بيوتان بوجود كاربونات البوتاسيوم اللامائية وفي وسط جاف فتكون المشتقين (A43 و A44) اللذان يحويان بروميد الالكيل في الموقع بارا. **الخطوة الثالثة،** تم تحضير مشتقات ايثرية (A45, A46) بمفاعلة احد المركبين (A43 و A44) مع المادة الأولية (A1).

الخط السادس

الخطوة الأولى: حضرت عدد من قواعد شيف (A56-A47) من تفاعل احد معوضات البنزالديهايد مع مشتق الهيدرازين (A3) فحصل هجوم نيوكليوفيلي من قبل مجموعة الامين الطرفية في مشتق الهيدرازين على مجموعة الكاربونيل في الالديهايد. **الخطوة الثانية:** ثم مفاعله قواعد شيف الناتجة من الخطوة الأولى مع حامض الثايوكلايكوليك بوجود كلوريد الخارصين اللامائي فاعطى مشتقات 4-أوكسو ثايازولدين ، كما تم مفاعلة قواعد شيف (A56-A47) في **الخطوة الثالثة** مع أزيد الصوديوم فتكونت حلقة النترازول (-A67 A76).

الخط السابع والأخير:

حضرت عدد من مشتقات حلقة البايرازول من مفاعله مشتق الهيدرازين (A3) مع مركب الاستيل اسيتون **كخطوة اولى** فتكون المركب (A77). كما تم مفاعلة المركب (A3) مع مثيل اسيتواستيات فتكون مشتق حلقة البايرازول -5- ون (A78) في **الخطوة الثانية** . اما في **الخطوة الثالثة** حضر مشتق حلقة البايرازول (A79) من مفاعلة المركب A3 مع بانزويل خلات الأثيل وبنسبة ناتج 55%. أما **الخطوة الرابعة** فحضر

مشتق حلقة البايرازول -3 ، 5 - دايون (A80) من مفاعله المركب (A3) مع ثنائيي مثيل مالونات وبنسبة ناتج جيدة (75%) .

الفعالية البايولوجية: نظرا لمقاومة البكتريا لعدد كبير من الأدوية المعروفة والمستخدمه حاليا فمن الضروري محاولة اكتشاف أدوية جديدة لمعالجة بعض الأمراض الشائعة، لذا قد تم اختيار 8 مركبات محضرة في هذه الدراسة (A5, A16, A23, A31, A38, A46, A64, A74) لاختبار الفعالية البايولوجية لهم كمضادات لاربعة أنواع من البكتريا اثنان منهم موجبة لصبغة كرام (*S. aureus* . *S. epidermidis*) و اثنان منهم سالبة لصبغة كرام (*E.Coli* . *K. pneumoniae*). استخدمت التراكيز (10, 20, 30, 40, 50 g/ mL), وبالمقارنة مع خمسة مضادات حيوية قياسية معروفة (Amocillin, Ceftriaxone , Vancomycin ,Neomycin and Gentamicin)

اظهرت النتائج ان الفعالية التثبيطية للمركبات ازدادت مع زيادة التركيز وان المركبين (A38 و A46) اظهرا فعالية تثبيطية جيدة ضد البكتريا (*S.epidermidis*) اما المركب (A64) فقد اظهر فعالية تثبيطية جيدة ضد البكتريا (*S.aureus*) الموجبة لصبغة كرام. اما بالنسبة للبكتريا سالبة الكرام، فظهر المركب (A74) فعالية ممتازة ضد البكتريا (*K.pneumoniae* . *E.Coli*). في حين ان المركبين (A5, A64) اظهرا فعالية تثبيطية جيدة ضد البكتريا (*E.Coli*) وكانت معظم النتائج افضل من الفعالية التثبيطية التي اعطتها الادوية القياسية المختارة.

ولغرض دراسة بعض الخصائص الحركية الدوائية للمركبات المحضرة والتي تم قياس فعاليتها البايولوجية ولتوقع سميتها في الجسم، فقد اعتمد برنامج حاسوبي لهذا الغرض وهو تطبيق ADMET . اظهرت النتائج أن المركبين (A31, A64) هما الأفضل حركيا وسمية كبدية اقل، لذا نقترح إجراء المزيد من الدراسات عليهما بيولوجيا وسريريا.

Abstract:

This study involved the preparation of several 4-Hydroxyacetanilide derivatives by introducing seven different synthesis lines, resulting in the synthesis of 79 compounds. Most of the products are heterocyclic, as most currently used drugs contain heterocyclic compounds in their structures. The chemical formulas of the prepared compounds (A2-A80) were confirmed using spectroscopic techniques such as Forrier Transfere Infrared spectroscopy (FT-IR) and Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy (NMR). The completion of the reactions was monitored using thin-layer chromatography (TLC) with different solvents as a mobile phase. The resulting compounds were purified by recrystallization, and column chromatography was used for further purification using chloroform and methanol. The biological activity of some of the products was tested against four Gram-positive and Gram-negative bacteria, with some interesting results. The following is a summary of the synthesis lines conducted in this thesis:

First Line:

Step 1: Initially, paracetamol derivative (A2) was prepared, containing the active methylene chloride group, which was incorporated into several subsequent reactions. The starting material, paracetamol (A1), was reacted with chloroacetyl chloride in a basic medium. **Step 2:** Derivative (A2) was reacted with hydrazine hydrate to form hydrazine derivative (A3), which serves as a precursor to other pathways. **Step 3:** Hydrazine derivative (A3) was reacted with six cyclic anhydrides in the presence of glacial acetic acid to form pyridazine-3,6-one compounds.

Second Line:

Step 1: involved preparing urea and thiourea derivatives (A10 and A11) by reacting an alkyl chloride derivative (A2) with urea and thiourea, respectively. In the **second step**, semicarbazide (A12) and thiosimicarbazide (A13) derivatives were prepared by reacting an alkyl chloride (A2) with semicarbazide or thiosimicarbazide, respectively. In the **third step**, a thiacyanoacetate derivative (A14) was prepared by reacting an alkyl chloride (A2) with ammonium

thiocyanate. The **fourth step** involved reacting compound (A2) with phenyl thiourea to form phenyl thiourea derivative (A15). Finally, the **fifth step** involved reacting compounds (A10 and A11) with phenacyl bromide to form oxazole and thiazole derivatives (A16 and A17), respectively, after neutralization with ammonium hydroxide. In **step six**, the derivatives 2-hydrazinyloxazole (A18) and 2-hydrazinylthiazole (A19) were prepared by reacting either a semicarbazide derivative (A12) or a thiosimicarbazide derivative (A13), respectively, with phenacyl bromide, followed by neutralization with ammonium hydroxide. In **step seven**, the thiazolene substitutes (A26 and A20) were formed by reacting either phenacyl bromide or para chloro phenacyl bromide with an isothiocyanate derivative (A14), followed by neutralization with ammonium hydroxide, respectively. In **step eight**, the substitutes N-phenyl-2-aminothiazoline (A21) and (A27) were prepared by reacting a thiosimicarbazide derivative (A15) with either phenacyl bromide or para chloro phenacyl bromide, respectively. **Step 9:** Prepare the compounds N-phenyl-2-hydrazinyloxazoline (A24) and N-phenyl-2-hydrazinylthiazoline (A25) by reacting one of the semicarbazide (A12) or thiosimicarbazide (A13) derivatives with para chloro phenacyl bromide.

Third Line:

Involves eight steps. In the **first step**, chloroacetic acid is linked to paracetamol (A1) using a basic solution of KOH. The resulting compound is then neutralized with acid to form a paracetamol derivative (A28), which is subsequently incorporated into several reactions by utilizing the carboxyl group added to the paracetamol molecule. In the **second step**, the carboxylic acid (A28) is reacted with ortho phenylene diamine in the presence of a dilute acid to form the benzimidazole substituent (A29). The **third step** involves preparing a benzoxazole substituent (A30) by reacting the carboxylic acid (A28) with ortho amino phenol in an acidic medium via a cyclization reaction. **Step 4:** The carboxylic acid (A28) reacts with thiosemicarbazide via a nucleophilic attack of the terminal amine group on the carboxyl group. The intermediate is then directly cyclized using phosphorus oxychloride (POCl₃), and the solution is neutralized with 10% KOH to form the derivative 2-amino-1,3,4-thiadiazole (A31). **Step 5:** This step is a continuation of the previous one, reacting compound (A31) with sodium nitrite in an acidic medium, this results in a nucleophilic substitution of the free amine group in the thiadiazole ring with a chloride atom, forming the derivative 2-chloro-1,3,4-thiadiazole (A32). This is then reacted in **step 6** with

thiourea to form compound (A33), which is a derivative of 2-thio-1,3,4-thiadiazole. **Step 7:** In this step, the benzimidazole derivative (A29) was reacted with chloroacetyl chloride in a dry solvent. Electrophilic substitution of nitrogen atom number (1) in the benzimidazole resulted in compound (A34). **Step 8:** This step involved electrophilic substitution of nitrogen atom number (1) in the benzimidazole derivative (A29) by reacting the compound with benzyl chloride, resulting in compound (A35).

Four Line:

Step 1: Paracetamol (A1) was acidically hydrolyzed to form para-aminophenol, which was then reacted with ammonium thiocyanate to form a thiourea derivative (A36). **Step 2:** Para-aminophenol was reacted with phenyl isocyanate to form a phenylthiourea derivative (A37). **Step 3:** The phenylthiourea derivative (A37) prepared in the previous step was cyclized by reacting it with malonic acid/acetyl chloride to give a pyrimidine-2-thion-4,6-dione ring derivative (A38). **Step Four:** following the same pattern as the previous step, the compound (A37) was then cyclized by reacting it with oxalic acid/acetyl chloride, resulting in the formation of the imidazole-2-thion-4,5-dione derivative (A39). The compound (A37) was also reacted in the **fifth step** with chloro acetic acid, resulting in the preparation of the 2-phenyliminothiazol-4-one derivative (A40).

Fifth Line:

This line comprises three steps. The **first step** involves preparing the chalcones (A41 and A42) by reacting barbituric acid with para-hydroxybenzaldehyde or para-aminobenzaldehyde, respectively, in a basic medium. In the **second step**, the chalcones produced in the first step were reacted with 1,4-dibromobutane in the presence of anhydrous potassium carbonate in a dry medium to form the derivatives (A43 and A44), which contain an alkyl bromide at the para position. The **third step** involves preparing the ether derivatives (A45 and A46) by reacting one of the two compounds (A43 and A44) with the starting material (A1).

Sixth Line

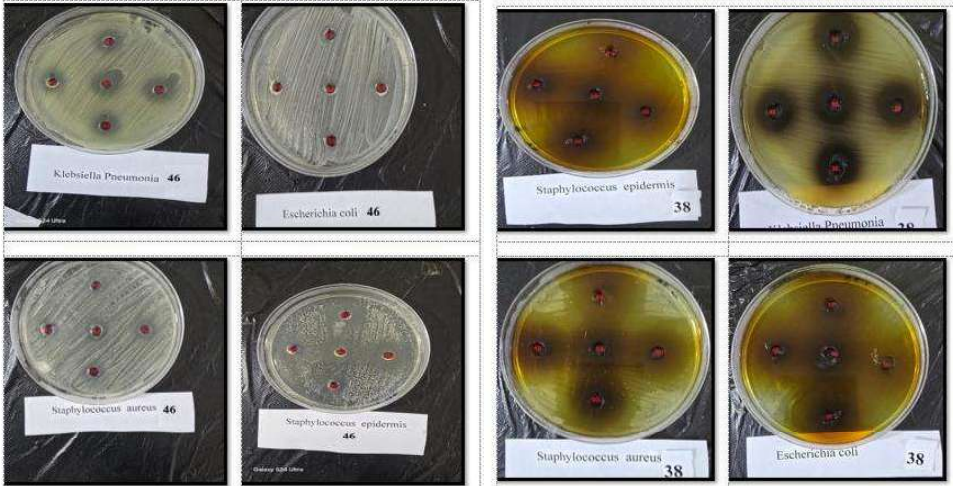
Step 1: Several Schiff bases (A47-A56) were prepared by reacting a benzaldehyde substituent with a hydrazine derivative (A3). This resulted in a nucleophilic attack by the terminal amine group of the hydrazine derivative on the

carbonyl group of the aldehyde. **Step 2:** The Schiff bases obtained in Step 1 were then reacted with thioglycolic acid in the presence of anhydrous Zinc Chloride to give 4-oxothiazolidine derivatives. In **Step 3**, the Schiff bases (A47-A56) were reacted with sodium azide to form a tetrazole rings (A67-A76).

Seventh Line:

Several pyrazole ring derivatives were prepared by reacting a hydrazine derivative (A3) with acetylacetone as a **first step**, forming compound (A77). Compound (A3) was then reacted with methylacetoacetate to form a pyrazol-5-one ring derivative (A78) in the **second step**. In the **third step**, a pyrazol-3,5-dione ring derivative (A80) was prepared by reacting compound (A3) with dimethylmalonate, with a good percentage yield 75%.

Biological activity: Due to the resistance of bacteria to a large number of currently used drugs, it is necessary to try to discover new drugs to treat some common diseases. Therefore, 8 synthesized compounds (A5, A16, A23, A31, A38, A46, A64, A74) were selected to test their biological activity as antimicrobials against four types of bacteria, two of which are Gram-positive (*S. aureus*, *S. epidermidis*) and the other two are Gram-negative (*E. coli*, *K. pneumoniae*). Concentrations of 10, 20, 30, 40, and 50 g/mL were used. In comparison with five standard antibiotics (Amucillin, Ceftriaxone, Vancomycin, Neomycin, and Gentamicin), the results confirmed that the inhibitory activity of the compounds increased with increasing concentration. Compounds (A38) and (A46) showed good inhibitory activity against (*Streptococcus epidermidis*), while compound (A64) showed good inhibitory activity against Gram-positive (*Streptococcus aureus*). For Gram-negative bacteria, compound (A74) showed excellent activity against (*Klebsiella pneumonia*) and (*E. coli*). Compounds (A5) and (A64) showed good inhibitory activity against (*E. coli*). Most of the results were better than the inhibitory activity of the selected standard drugs.

أبرز النقاط	ملخص بياني
<ul style="list-style-type: none"> تم تقييم اختبارات الأداء لخلائط CaCO_3-DG غير المعدلة والمعدلة بـ ABS. تُظهر مخاليط كربونات الكالسيوم المعدلة بنسبة ١.٥ % من مادة ABS مقاومة أعلى للتشوه الدائم والتلف الناتج عن الرطوبة مع مقاومة أقل للتشقق والإجهاد عند مقارنتها بالمخاليط B الذي يحتوي على ١ % من مادة ABS. 	
<p>الكلمات المفتاحية:</p> <p>المركبات الحلقية</p> <p>باراسيتامول</p> <p>النشاط البيولوجي</p> <p>مطيفية الأشعة تحت الحمراء</p>	<p>خلاصة</p> <p>تضمنت الدراسة تحضير عدد من مشتقات ٤-هيدروكسي أسيتانيليد (4-Hydroxyacetanilide)، المعروف عالمياً باسم باراسيتامول (Paracetamol) أو أسيتامينوفين (Acetaminophen)، هو مركب عضوي شائع يستخدم كمسكن للألم وخافض للحرارة. تم ادخال هذه المشتقات في سبعة خطوط مختلفة لتحضير المركبات (A2- A٨٠)، معظم النواتج هي مركبات حلقية غير متجانسة، حيث ان معظم الأدوية المستخدمة حالياً تحوي مركبات حلقية غير متجانسة في تركيبها. تم إثبات الصيغ الكيميائية لمعظم المركبات المحضرة باستخدام بعض القياسات الطيفية كطيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) وطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون (^1H & ^{13}C-NMR)، فضلاً عن الكشوفات اللونية وقياس بعض الصفات الفيزيائية. تم متابعة اكتمال التفاعلات باستخدام تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستخدام مذيبات مختلفة القطبية كطور متحرك. اما لتنقية المركبات الناتجة فقد اجريت اعادة بلورة للنواتج كما استخدم عمود الفصل كتنقية اضافية باستخدام الكلوروفورم والميثانول ومذيبات اخرى. اختبرت الفعالية البيولوجية لبعض النواتج ضده ٤ اصناف من البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام، وكانت بعض النتائج ايجابية.</p> <p>الفعالية البيولوجية: نظرا لمقاومة البكتريا لعدد كبير من الأدوية المعروفة والمستخدمه حالياً فمن الضروري محاولة اكتشاف أدوية جديدة لمعالجة بعض الأمراض الشائعة، لذا قد تم اختيار ٨ مركبات محضرة في هذه الدراسة (A5, A16, A23, A31, A38, A46, A64, A74) لاختبار الفعالية البيولوجية لهم كمضادات لاربعة أنواع من البكتريا اثنان منهم موجبة لصبغة كرام (<i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>) و اثنان منهم سالبة لصبغة كرام (<i>E. Coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>). استخدمت التراكيز (10, 20, 30, 40, 50 g/ mL)، وبالمقارنة مع خمسة مضادات حيوية قياسية معروفة (Amocillin, Ceftriaxone, Vancomycin, Neomycin and Gentamicin).</p> <p>اظهرت النتائج ان الفعالية التثبيطية للمركبات ازدادت مع زيادة التركيز وان المركبين (A38 و A46) اظهرا فعالية تثبيطية جيدة ضد البكتريا (<i>S. epidermidis</i>) اما المركب (A64) فقد اظهر فعالية تثبيطية جيدة ضد البكتريا (<i>S. aureus</i>) الموجبة لصبغة كرام. اما بالنسبة للبكتريا سالبة الكرام، فظهر المركب (A74) فعالية ممتازة ضد البكتريا (<i>K. pneumoniae</i>, <i>E. Coli</i>). في حين ان المركبين (A5, A64) اظهرا فعالية تثبيطية جيدة ضد البكتريا (<i>E. Coli</i>) وكانت معظم النتائج افضل من الفعالية التثبيطية التي اعطتها الادوية القياسية المختارة.</p> <p>ولغرض دراسة بعض الخصائص الحركية الدوائية للمركبات المحضرة والتي تم قياس فعاليتها البيولوجية ولتوقع سميتها في الجسم، فقد اعتمد برنامج حاسوبي لهذا الغرض وهو تطبيق ADMET. اظهرت النتائج أن المركبين (A31, A64) هما الأفضل حركياً وسمية كبدية اقل، لذا نقترح إجراء المزيد من الدراسات عليهما بيولوجياً وسرياً.</p> <p>أطروحة دكتوراه، جامعة الموصل، كلية التربية، ٢٠٢٦ قسم الكيمياء للعلوم البحتة (https://www.uomosul.edu.iq).</p>

**University of Mosul
College of Education
For Pure Science**



Synthesis of some heterocyclic compounds derived from paracetamol and study of their biological activity

Abeer Nabeel Hamdon Mahmoud

**Ph.D. Thesis
Chemistry**

Supervised by

Professor

**Dr. Ahmad Khuder Ahmad
2026 A.D**

Assistant Professor

**Dr. Omar Thanoon Ali
1447 A.H**