



جامعة الموصل  
كلية التربية للعلوم الصرفة

## تحضير وتشخيص عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة متعددة الحلقات وقياس الفعالية البيولوجية لها ودراسة الارساء الجزيئي

محمود محمد طيب أحمد محمود الحسيني

أطروحة دكتوراة

الكيمياء

إشراف

الأستاذ

الدكتور مهند يقضان صالح

٢٠٢٦ م

١٤٤٧ هـ

## الخلاصة:

في هذه الأطروحة تم استعمال المركبات (الديمدون) و (حامض 4-امينوبنزويك) بوصفها مواد أولية في تحضير ودراسة عدد من المركبات الحلقية المتعددة غير المتجانسة رباعية الحلقة: مثل معوضات الأرتيدين-2-ون، وعدد من المركبات خماسية الحلقة مثل: معوضات البايرازولين، أيزوكسازولين، ثيازولدين وتترازول، فضلا عن تحضير مركبات سداسية الحلقة وهي البريميدينون والثايوبريميدينون، وكذلك تم تحضير مركبات سباعية الحلقة والمتمثلة بمركبات الدايازين والاكسازين والثيازين.

تضمنت الأطروحة جزأين أساسيين:

### 1- الجزء العضوي:

#### المحور الأول:

يتضمن هذا المحور تحضير المركب [9-(أريل) زانثين-دايون رباعي الميثيل] ( $N_{1,2}$ ) من خلال تكاثف مركب الديمدون مع مشتقات البنزالديهيد. وقد استعمل المركب ( $N_{1,2}$ ) لاحقاً كنواة لتحضير عدد من المركبات  $\alpha$ ,  $\beta$ -غير المشبعة ( $N_{3,4,5}$ )

انطلاقاً من المركبات ( $N_{3,4,5}$ )، تم إنجاز عدة مسارات تحضيرية:

- مفاعلة هذه المركبات مع الهيدرازين المائي، والفينيل هيدرازين، والسيميكاربازيد، والثايسيميكاربازيد، مما أتاح الحصول على مشتقات البايرازولين ( $N_{6-17}$ )
- مفاعلة هيدروكسيل أمين هيدروكلوريد مع المركبات ( $N_{3,4,5}$ ) لتكوين مركبات الإيزوكسازولين ( $N_{18-20}$ )
- تم مفاعلها مع اليوريا والثايويوريا للحصول على مركبات البيرييميدينون والثايوبيرييميدينون، على التوالي ( $N_{21-26}$ )
- تم تحضير مركبات الدايازين والأكسازين والأوكسازين ( $N_{27-35}$ ) عبر مفاعلة المركبات ( $N_{3,4,5}$ ) مع كل من أورثوفينيلين ثنائي الأمين وأورثوأمينوفينول وأورثوأمينوثايوفينول، على التوالي.

## المحور الثاني:

تضمن تحضير المركب [4- (بنزأزول-2-يل) أنيلين] (F<sub>36,37</sub>) عن طريق تفاعل حامض بارامينوبنزويك مع اورثوفنلين ثنائي الأمين او اورثوامينوثايوفينول، بعد ذلك تمت مفاعلة المركبين مع معوضات البنزالديهايد لتحضير مركبات الايمينات (قواعد شف) (F<sub>38-43</sub>)، وانطلاقاً من قواعد شف أنجزت المسارات التحضيرية التالية:

- تكوين الأزيثدين-2-أون (F<sub>44-49</sub>) من خلال مفاعلة قواعد شف (F<sub>38-43</sub>) مع  $\alpha$ -كلورو أسيتيل كلوريد.
- تحضير الثايازوليدين-4-أون (F<sub>50-55</sub>) عبر تفاعل المركبات نفسها مع حامض الثايوكلايكوليك.
- تحضير مشتقات التترازول (F<sub>56-61</sub>) من خلال مفاعلة قواعد شف مع أزيد الصوديوم.
- تحضير معوضات الأوكسازيبين (F<sub>62-67</sub>) عبر مفاعلة المركبات (F<sub>38-43</sub>) مع أنهيدريد الفثاليك.

## المحور الثالث:

تمت مفاعلة المركبين (N<sub>1,2</sub>) مع معوضات الانيلين لتكوين مركبات الايمينات (C<sub>68-73</sub>) والتي تم مفاعلها مع حامض الثايوكلايكوليك لتكوين مركبات الثايازولدين العقدية (C<sub>74-79</sub>).

## المحور الرابع:

في هذا المحور جرى تفاعل مركبات  $\alpha, \beta$ -غير المشبعة (N<sub>3,5</sub>) مع ايزوثايوسيانات الامونيوم لتكوين زانثين رباعي الميثيل -ثنائي ايزوثايوسيانات (معوض) فينيل (D<sub>80,81</sub>)، بعد ذلك تم مفاعلها مع معوضات الانيلين لتحضير معوضات البرميدين.

## 2- الجزء التطبيقي:

أُجري اختبار الفعالية التثبيطية لعدد من المركبات المحضرة ضد نوعين من البكتريا أحدهما موجبة لصبغة كرام والثانية سالبة لصبغة كرام وهما بكتريا (*E. Col*) و (*Staph*) باستخدام طريقة الحفر.

وأيضاً تم في هذا البحث دراسة الفعالية الحيوية نظرياً لعدد من المركبات المحضرة حديثاً من خلال تقييم قدرتها على الارتباط بالبروتين (4XH9) باستعمال تقنيات الإرساء الجزيئي. أظهرت النتائج أن عدداً من المركبات أبدى طاقة ارتباط منخفضة وتأثيرات قوية مع بقايا الأحماض الأمينية الرئيسية في الموقع الفعال للبروتين، مما يشير إلى امتلاكها خصائص تثبيطية محتملة.

substituted benzaldehydes to afford *imines (Schiff bases)* (F<sub>38-43</sub>). Starting from these Schiff bases, several synthetic pathways were followed:

- Formation of *azetidin-2-ones* (F<sub>44-49</sub>) via reaction with  $\alpha$ -chloroacetyl chloride.
- Synthesis of *thiazolidin-4-ones* (F<sub>50-55</sub>) through reaction with thioglycolic acid.
- Production of *tetrazole derivatives* (F<sub>56-61</sub>) by reaction with sodium azide.
- Preparation of *oxazepine derivatives* (F<sub>62-67</sub>) through reaction with phthalic anhydride.

### **Third Chapter:**

Compounds (N<sub>1,2</sub>) were reacted with substituted anilines to produce *imines* (C<sub>68-73</sub>), which were subsequently treated with thioglycolic acid to yield *Spiro thiazolidinone derivatives* (C<sub>74-79</sub>).

### **Fourth Chapter:**

In this chapter,  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds (N<sub>3,5</sub>) were reacted with ammonium isothiocyanate to obtain *tetramethyl xanthene-diisothiocyanate (aryl-substituted)* derivatives (D<sub>80,81</sub>). These were further reacted with substituted anilines to synthesize *pyrimidine derivatives*.

## **2. Applied Part:**

The inhibitory activity of several synthesized compounds was evaluated against two bacterial strains, one Gram-positive and the other Gram-negative, namely *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, using the agar well diffusion method.

In addition, the biological activity of a number of newly synthesized compounds was investigated by evaluating their binding affinity toward the protein (PDB ID: 4XH9) using molecular docking study. The results indicated that some compounds exhibited low binding energy and strong interactions with key amino acid residues at the active site of the protein, suggesting their potential inhibitory properties.

## Abstract

In this thesis, the compounds *dimedone* and *4-aminobenzoic acid* were employed as starting materials for the synthesis and study of several heteropolycyclic compounds, including tetracyclic derivatives such as *azetidin-2-one* derivatives, as well as a number of five-membered ring compounds such as *pyrazoline*, *isoxazoline*, *thiazolidinone*, and *tetrazole* derivatives. In addition, six-membered ring compounds (*pyrimidinone* and *thiopyrimidinone*) and seven-membered ring systems including *diazepine*, *oxazepine*, and *thiazepine* derivatives were synthesized.

The thesis is divided into two main parts:

### 1. Organic Part:

#### First Chapter:

This chapter involves the synthesis of *9-(aryl) xanthenedione tetramethyl* (N<sub>1,2</sub>) via the condensation of dimedone with substituted benzaldehydes. Compound (N<sub>1,2</sub>) were subsequently used as a precursor for the design and synthesis of a series of  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds (N<sub>3,4,5</sub>) through reaction with different substituted benzaldehydes. From these intermediates, several synthetic pathways were accomplished:

- Reaction of compounds (N<sub>3,4,5</sub>) with hydrazine hydrate, phenylhydrazine, semicarbazide, and thiosemicarbazide afforded *pyrazoline* derivatives (N<sub>6-17</sub>).
- Treatment with hydroxylamine hydrochloride led to the formation of *isoxazoline* compounds (N<sub>18-20</sub>).
- Reactions with urea and thiourea yielded *pyrimidinone* and *thiopyrimidinone* derivatives, respectively (N<sub>21-26</sub>).
- Compounds (N<sub>3,4,5</sub>) were also reacted with *o*-phenylenediamine, *o*-aminophenol, and *o*-aminothiophenol to give *diazepine*, *oxazepine*, and *thiazepine* derivatives (N<sub>27-35</sub>), respectively.

#### Second Chapter:

This part describes the synthesis of *4-(benzazole-2-yl) aniline* (F<sub>36,37</sub>) through the reaction of *p*-aminobenzoic acid with *o*-phenylenediamine or *o*-aminothiophenol. The obtained compounds were further reacted with

University of Mosul  
College of Education  
For pure Sciences



# **Synthesis and Characterization of Several Per-cyclic Heterocyclic Compounds and Evaluation of Their Biological Activity and Molecular Docking Studies**

**Mahmoud Mohammed Tayeb Ahmed Mahmoud Al-Husseini**

Ph.D. Thesis  
Chemistry

**Supervised by**  
Prof.  
Dr. Mohanad Yakdhan Saleh

**2026A.D.**

**1447A.H.**