

جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية/كلية التربية

قسم الكيمياء



تحضير وتشخيص بعض المشتقات للمركب 8-كلورو ثايوفيلين ودراسة الفعالية البايولوجية لها

أطروحة تقدمت بها

سلوى رزاق محمد الأمير

الى عمادة كلية التربية /جامعة القادسية

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الدكتوراه في الكيمياء

(الكيمياء العضوية)

بكالوريوس علوم كيمياء (2010)

جامعة القادسية / كلية العلوم

ماجستير علوم كيمياء (2014)

جامعة القادسية / كلية التربية

إشراف

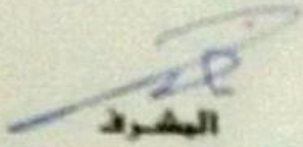
أ.د. نبيل محمد محمد الرضا

2018 م

1439 هـ

إقرار المشرف

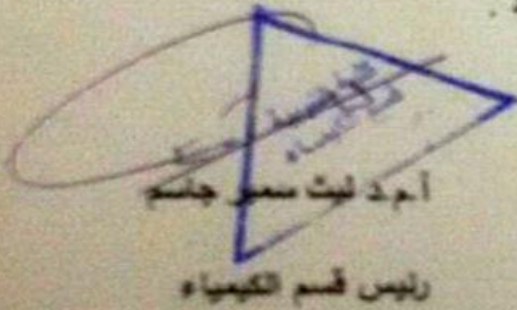
أشهد أن إعداد هذه الأطروحة الموسومة بـ: (تحضير وتشخيص بعض المشتقات للمركب 8-كلورو ثيوفيلين ودراسة الفعالية الباثولوجية لها) التي قدمت لها الطالبة (ملوك وائل محمد الأحمدي) جرت تحت إشرافي في جامعة القانسية/ كلية التربية وهي من متطلبات نيل شهادة المكتوراه في الكيمياء


المشرف

أ.د نبيل عبد الرضا

التاريخ: < / > / 2018

بناءً على التوصيات المتوافرة أرشح هذه الأطروحة للمناقشة .


أ.م.د ليث سمير جاسم
رئيس قسم الكيمياء

التاريخ: < / > / 2018

إقرار المفهوم اللغوي

اشهد أن هذه الأطروحة الموسومة بـ: (تحضير وتشخيص بعض المشتقات للمركب 8-كلورو ثايوفيلين ودراسة الفعالية البايولوجية لها) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية والتعبيرية وبذلك أصبحت الأطروحة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الامر بسلامة اللغة وصحة التعبير.

التوقيع: 

الاسم: ا.م.د فرح مهدي صالح

التاريخ: ٢٢ / ١٠ / 2018

قرار المجلس العلمي

شهدت في فترات هذه الأطروحة الموسومة بـ (المحضر والتعويض بعض المنظمات المرفقة بـ
تكنولوجيا المعلومات ودراسة الفعالية البيولوجية لها) المقدمة من قبل الطالبة ماري زراق عبد الأمير
إلى كلية التربية/جامعة القنسية وهي من منظمات أئمة شهادة البكالوريا في الكيمياء - وقد قومتها
علميا وأسست مساهمة من الناحية العلمية

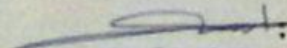

توقيع

الإستاذة حنين المرحوم

التاريخ ٢٠١٨/٢/١٢

مجلس إدارة لجنة المناقشة
٢٠١٨/٤/٢٦

نحن أعضاء لجنة المناقشة نشهد أننا اطلعنا على اطروحة الطالبة سلوى رزاق عبد الامير
والموسومة بـ (تحضير وتشخيص بعض المشتقات للمركب 8-كلورو ثايوفيلين ودراسة الفعالية
البايولوجية لها) وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها وفيما له علاقة بها ووجدنا أنها جديرة بالقبول
بتقدير (امتياز) لنيل درجة الدكتوراه في الكيمياء .

التوقيع: 

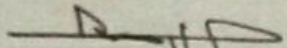
التاريخ: ٢٠١٨/٤/٢٦

الاسم: د. ايتسام خليفة جاسم

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة بغداد/ كلية التربية /ابن الهيثم

رئيس اللجنة

التوقيع: 

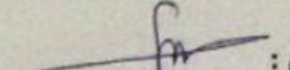
التاريخ: ٢٠١٨/٤/٢٦

الاسم: د. نغم محمود جواد

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة الكوفة/ كلية التربية للبنات

عضواً

التوقيع: 

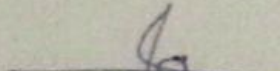
التاريخ: ٢٠١٨/٤/٢٦

الاسم: د. فريال ولي عسكر

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: الجامعة المستنصرية/ كلية العلوم

عضواً

التوقيع: 

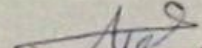
التاريخ: ٢٠١٨/٤/٢٦

الاسم: د. شيماء عدنان يهجت

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة القادسية/ كلية التربية

عضواً

التوقيع: 

التاريخ: ٢٠١٨/٤/٢٦

الاسم: د. انوار جاسب ثعبان

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة القادسية/ كلية الطب

عضواً

التوقيع: 

التاريخ: ٢٠١٨/٤/٢٥

الاسم: د. نبيل عبد الرضا

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة القادسية/ كلية العلوم

عضواً ومشرفاً

مصادقة عميد كلية التربية/ جامعة القادسية

التوقيع:

التاريخ:

الاسم: د. خالد جواد العادلي

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة القادسية / كلية التربية

تضمنت الدراسة تحضير عددٍ من المشتقات الحلقية غير المتجانسة بالإضافة إلى بعض المشتقات ثنائية الأريل والتي تعد ذات أهمية في مجال الكيمياء الطبية، ونواة لتحضير بعض المشتقات الكيميائية الأخرى للمركب 8-كلوروثايوفيلين والتي درس بعضها منها كمضادات لسرطان الثدي ومضادات للبكتيريا الموجبة والسالبة وظهرت نتائج الفحوصات فعالية جيدة.

وكانت الدراسة متضمنة تحضير مشتقات رئيسة ومن خلالها يبدأ تخليق المشتقات الأخرى، وهي:

1. تحضير المشتق 244 : من خلال تفاعل 8-كلوروثايوفيلين مع الهيدرازين بوجود Et_3N كقاعدة.
- 2- تحضير المشتقات (245-251): حضرت هذه المشتقات من خلال مفاعلة 8-كلوروثايوفيلين مع الامينات (الثايوسيماكربازايد، الالانين، هكسائل امين، الأيثانول امين، البنزوكايبين 4-بروموانيلين، 4-امينواسيتوفينون) بوجود Et_3N كقاعدة كما في المخطط 1.
- 3- تحضير المشتقات (252-254) حضر من مفاعلة المشتق 251 مع 4-(ثنائي مثيل أمين) بنزليدهايد و4-كلوروبنزليدهايد والفانيلين لتكوين مشتقات الجالكون والتي تم مفاعلها مع الثايوبوريا لتكوين البيرميديئات (255-257) بوجود هيدروكسيد الصوديوم 10% وأيضا تم مفاعلة المشتقات (252-254) مع الهيدرازين لتحضير البيرازولين (258-260) وكذلك حضر الايزوكسازولين (261-262) من مفاعلة المشتقات (252,254) مع الهيدروكسيل امين هيدروكلورايد كما في المخطط 2.
- 4- حضر المشتقات الاليمينية من خلال تفاعل 8-كلوروثايوفيلين مع الهيدرازين بوجود Et_3N كقاعدة، ومن خلاله حضرت مشتقات الاليمين (imine) (263-273) من خلال مفاعلها مع بعض الالديهايدات (4-برومو بنزليدهايد، 4-كلوروبنزليدهايد، 4-ثنائي مثيل امينو بنزليدهايد، 4-هيدروكسي بنزليدهايد، حامض البايروفيك و ثنائي اثيل مالونيت) والكتونات (4-امينو اسيتوفينون و 4-برومو اسيتوفينون) بوجود الايثانول وبعض القطرات من حامض الخليك الثلجي كما في المخطط 3 وأيضا تم تحضير مشتقات محتوية على نواة

البيبتاكتام (287 و286 و285) من مفاعلة مشتقات قواعد شف (263 و264 و265) مع الكلورو اسيتايل كلورايد بوجود قاعدة Et₃N وأيضا حضرت مشتقات الاوكسازيين (288 و289 و290) من مفاعلة مشتقات قواعد شف (263 و264 و265) مع المالك ،السكسناك والفتالك انهيدرايد بوجود البنزين الجاف كمذيب كما في المخطط 4.

وكذلك حضرت مشتقات التترازول (291 و 292 و 293) من مفاعلة مشتقات قواعد شف (263 و264 و270) مع NaN₃ كما في المخطط 5 وكذلك حضرت مجموعة من مشتقات الفورمازان (294 و 295 و 296 و297 و298) وذلك بمفاعلة المشتقات قواعد شف (263 و264 و265 و 266 و270) مع 4-اسيتايل فنيل دايازانيوم كلورايد كما في المخطط 6.

5. استخدم المشتق 263 أيضا لتحضير المشتقات (277-284) عن طريق تفاعل سوزوكي وباستخدام تقنية المايكروويف (Microwave irradiation-MWI) كما في المخطط 7.

تمَّ تشخيص المشتقات الجديدة ببعض الطرائق الطيفية (FT-IR) و(¹H-NMR) و(¹³C-NMR) و(2D-NMR) وأهمها (HSQC) و(HMBC) و(NOESY) و(ROESY) بالإضافة إلى التحليل الدقيق للعناصر (C.H.N).



Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Al-Qadisiya
College of Education
Department of Chemistry

Synthesis and Characterization of Some Derivatives of the (8-chloro theophylline) and study of their biological activity

A thesis Submitted by

Salwa Razzaq Abdel-Ameer

*To the council of the Department of Chemistry/ College of Education / University
Of Al- Qadisiya, in partial fulfillment of the Requirements for the Degree of
Doctoral in Chemistry
(Organic Chemistry)*

By

B.SC. Al- Qadisiya University (2010)

M.Sc. Al- Qadisiya University (2014)

Supervised by

Prof. Dr. Nabeel Abed Abdul-Reda

2018 A.D

1439 A.H

Summary

A new series of heterocyclic derivatives together with new biaryl analogues and working as nucleus for preparing some new derivatives of biological interest have been synthesized starting from 8-chloro theophylline. Some of the new synthesized analogues have been tested for their anti-cancer activity and anti-bacterial.

The thesis included the preparation of main types of compounds which have been use for further reactions as followings:

1. Preparation of the derivatives 244 from treatment of 8-chloro theophylline with hydrazine in present Et_3N as base .

2-Preparation of derivatives (245-251): These derivatives were introduced by the react 8-chlorothyophylline with amines (thiosemacarbazid, alanine, hexylamine, ethanolamine, benzocaine, 4-bromoaniline, 4-amino acetophenone) in the presences of Et_3N as base can be shown in scheme 1.

3- Preparation of derivatives (252-254) from the reaction of the derivative 251 with 4-(di methyl amino benzyldehyde , 4-chloro benzaldehyde and vanillin to form chalcone derivatives which were reacted with thiourea to form pyrimidine (255-257) in the presences of 10% sodium hydroxide. (252-254) and with hydrazine for the preparation of pyrazoline (258-260) as well as^o isoxazoline (261-262) by reactant of derivatives (252,254) with hydroxylamine hydrochloride as in scheme 2.

4-chlorothyophine react with hydrazine in the presences of Et_3N as a base, through which imine derivatives (263-273) were synthesized through their reactors with some aldehydes (4-bromobenzaldehyde, 4-chloro benzaldehyde, 4-dimethylamino benzaldehyde , 4-hydroxy benzaldehyde, pyrovic acid and

diethylmalonite) and ketones (4-amino acetophenone and 4-bromo acetophenone) with ethanol and some drops of acetic acid as shown in Scheme 3. Derivatives containing the betalactam nucleus (287, 286 and 285) by react derivatives (263, 264 and 265) with chloroacetyl chloride in the presence of base Et_3N in other hand prepared the derivatives (288, 289 and 290) by the react the derivatives (263, 264 and 265) with the malic, succinic and phthalic anhydride) were also present with dry benzene as solvent as shown in Scheme 4.

5- The derivatives of tetrazole (291, 292 and 293) prepared by the react the derivatives 263 and 264 and 270 with NaN_3 were as shown in Scheme 5. A group of Formazan derivatives (294, 295, 296, 297 and 298) were also present with the derivatives reactors (263, 264, 265, 266 and 270) with 4-acetyl Phenyldiazonium chloride as shown in scheme 6.

6- A derivative of 263 is also used to prepare derivatives (277-284) through the reaction of Suzuki and using microwave irradiation (MWI) as in Scheme 7.

The structures of the new synthesized analogues have been assigned from their FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$. In addition, most of the compounds have been identified from their 2D NMR: HSQC, HMBC and NOESY spectra, as well as the C.H.N. analysis .

