جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية/كلية التربية

قسم الكيمياء

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

أطروحة تقدمت بها

سلوى رزاق عبد الامير

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 عبد عبد الرضا

1439هـ

2018 م

إقرار المشرف

أشهد أنّ إعداد هذه الاطروحة الموسومة بـ(تحضير وتشخيص بعض المشتقات للمركب 8-كلورو ثايوفيلين ودراسة الفعالية البايولوجية لها) التي قدمتها الطالبة (سلوى وزاق عبد الأمير) جرت تحت إشرافي في جامعة القادسية/ كلية التربية وهي من متطلبات نيل شهادة الدكتوراه في الكيمياء

المشرف

أ.د نبيل عبد عبد الرضا

التاريخ: ٢ / ١ /2018

بناءً على التوصيات المتوافرة أرشّح هذه الاطروحة للمناقشة .

أ.م.د ليث سعيد جاسم

رئيس قسم الكيمياء

التاريخ : ٢ / ١ / 2018

إقرار المقوم اللغوي

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

التوقيع:

الاسم:ا.م.د فرح مهدي صالح

التاريخ: ٢٢ / ١ / 2018

إقرار المقوم العلمي

أشهد أني قد قرأت هذه الأطروحة الموسومة بـ (التحضير وتشخيص بعض المشتقات للمركب 4-كلورو-3-نيترو فينيل ودراسة الفعالية البايولوجية لها) المقدمة من قبل الطالبة سلوى رزاق عبد الأمير الى كلية التربية/ جامعة القادسية وهي من متطلبات نيل شهادة الدكتوراه في الكيمياء ، وقد قومتها علميا وأسديت مسامحة من الناحية العلمية

التوقيع

الاسم: أ.د. حسن الخير عليو

التاريخ ١٢/ ٢ / ٢٠١٨م

قرار لجنة المناقشة

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 البايلوجية 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. ابتسام خليفة جاسم
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : جامعة بغداد/ كلية التربية /ابن الهيثم

رئيس اللجنة

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. نغم محمود جواد
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
العنوان : جامعة الكوفة/ كلية التربية للبنات

عضواً

التوقيع:
التاريخ : ٢٠١٨/٤/٢٦
الاسم : د.انوار جاسب ثعبان
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
العنوان :جامعة القادسية/كلية الطب

عضواً

التوقيع:
التاريخ: ٢٠١٨/٤/٢٦
الاسم : د. شيماء عدنان بهجت
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
العنوان : جامعة القادسية/ كلية التربية

عضواً

التوقيع :
التاريخ : ٢٠١٨/٤/٢٥
الاسم : د. نبيل عبد عبد الرضا
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : جامعة القادسية/ كلية العلوم

عضواً ومشرفاً ٢٠١٨/٥/١

مصادقة عميد كلية التربية/ جامعة القادسية
التوقيع :
التاريخ:
الاسم : د. خالد جواد العادلي
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : جامعة القادسية / كلية التربية

الخلاصة

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 بعضا منها كمضادات لسرطان الثدي ومضادات للبكتيريا الموجبة والسالبة واظهرت 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 (الثايوسيماكاربازايد، الالانين، هكسايل امين ،الأيثانول امين ،البنزوكايين 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) بنزلديهايد و4-كلوروبنزالديهايد والفانيلين لتكوين مشتقات الجالكون والتي تم مفاعلتها مع الثايويوريا لتكوين البيرميدينات **(255-257)**بوجود هيدروكسيد الصوديوم 10%وأيضا تم مفاعلة المشتقات **(252-254)** مع الهيدرازين لتحضير البيرازولين**(258-260)** وكذلك حُضر الايزوكسازولين **(261-262)** من مفاعلة المشتقات**(252,254)** مع الهيدروكسيل امين هيدروكلوريد كما في المخطط 2.

4- حضر المشتقات الايمينية من خلال تفاعل 8-كلوروثايوفيلين مع الهيدرازين بوجود Et_3N كقاعدة، ومن خلاله حُضرت مشتقات الايمين (imine) **(263-273)** من خلال مفاعلتها مع بعض الالديهايدات(4-بروموبنزالديهايد، 4-كلوروبنزالديهايد، 4-ثنائي مثيل امينو بنزالديهايد، 4-هيدروكسي بنزالديهايد ،حامض البايروفيك و ثنائي اثيل مالونيت) والكيتونات (4-امينو اسيتوفينون و4-بروموا سيتوفينون) بوجود الايثانول وبعض القطرات من حامض الخليك الثلجي كما في المخطط 3 وأيضا تم تحضير مشتقات محتوية على نواة

البيتالاكتام **(287 و286 و285)** من مفاعلة مشتقات قواعد شف (**263 و264 و265**) مع الكلورو اسيتايل كلورايد بوجود قاعدة Et_3N وأيضا حضرت مشتقات الاوكسازبين **(288 و289 و290)** من مفاعلة مشتقات قواعد شف**(263 و264 و265)** مع المالك ،السكسنك والفثالك انهيدرايد بوجود البنزين الجاف كمذيب كما في المخطط 4.

وكذلك حُضرت مشتقات التترازول **(291 و292 و293)** من مفاعلة مشتقات قواعد شف **(263و264 و270)** مع NaN_3 كما في المخطط 5 وكذلك حضرت مجموعة من مشتقات الفورمازان **(294 و295 و 296و297 و298)** وذلك بمفاعلة المشتقات قواعد شف **(263 و264 و265 و 266 و270)** مع 4-اسيتايل فنيل دايازانيوم كلورايد كما في المخطط 6.

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

تمَّ تشخيص المشتقات الجديدة ببعض الطرائق الطيفية (FT-IR) و(^{1}H-NMR) و(^{13}C-NMR) و(2D-NMR) وأهمّها(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-Qadissiya
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- Qadissiya, in partial fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctoral in Chemistry

(Organic Chemistry)

By

B.SC. Al- Qadissiya University (2010)
M.Sc. Al- Qadissiya 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 Et3N 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 isoxazoline (261-262) by reactant of derivatives (252,254) with hydroxylamine hydrochloride as in scheme 2.

4-chlorothyouphine react with hydrazine in the presences of Et3N 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 acetofenone 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 NaN3 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}H-NMR, ^{13}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 .