كلية العلوم/ قسم الكيمياء

# تشييد وتفاعلات بعض المركبات الجديدة المتعددة الانوية و الغير متجانسه الحلقه التي تحتوي علي نيتروجين وكبريت وبعض نيوكليوسيداتها الغيرحلقيه ودراسه النشاط البيولوجي

رسالة مقدمه من

**شيماء أحمد كامل عوض جبل**

ماجيستير في العلوم (الكيمياء العضويه2011 )

كجزء متمم للحصول على درجة الدكتوراه فى الكيمياء (كيمياء عضوية)

## تحت إشراف

**الأستاذ الدكتور**

**محمد البدري شعبان**

أستاذ الكيمياء العضوية
قسم الكيمياء- كلية العلوم
جامعة عين شمس

**الأستاذ الدكتور**

**أحمد صالح علي السيد**

أستاذ الكيمياء العضوية
قسم الكيمياء الضوئية
المركز القومي للبحوث

**الأستاذه الدكتورة**

**خديجة محمد أبو زيد**

أستاذ الكيمياء العضوية
قسم الكيمياء الضوئية
المركز القومي للبحوث

**الدكتور**

**علاء الدين مصطفي جعفر**

أستاذ الكيمياء العضوية المساعد
قسم الكيمياء الضوئية
المركز القومي للبحوث

**2016**

كلية العلوم
قسم الكيمياء

# شكروتقدير

خالص الشكر والتقدير للاساتذة الذين قاموا بالاشراف علي الرساله وهم :

| | |
|---|---|
| **أ.د/ محمد البدري شعبان علي** | أستاذ الكيمياء العضوية- كلية العلوم – جامعة عين شمس |
| **أ.د/ أحمد صالح علي السيد** | أستاذ الكيمياء العضوية - المركز القومي للبحوث |
| **أ.د./ خديجة محمد أبو زيد** | أستاذ الكيمياء العضوية– المركز القومي للبحوث |
| **أ.د.م/ علاء الدين مصطفي** | أستاذ الكيمياء العضوية المساعد– المركز القومي للبحوث |

كلية العلوم
قسم الكيمياء

**اسم الباحثه /** شيماء أحمد كامل عوض جبل

**الدرجه العلميه /** الدكتوراه

**القسم التابعه له /** قسم الكيمياء

**اسم الكليه /** كليه العلوم

**الجامعه /** جامعه الازهر-فرع بنات

**سنه الحصول علي الماجستير /** 2011

**سنه المنح لدرجه الدكتوراه/** 2016

# قرار لجنه الحكم

**الرسالة عنوان**: تشييد وتفاعلات بعض المركبات الجديدة المتعددة الانوية و الغير متجانسه الحلقه التي تحتوي علي نيتروجين وكبريت وبعض نيوكليوسيداتها الغيرحلقيه ودراسه النشاط البيولوجي لها

**اسم الدرجه:** دكتوراه في الكيمياء العضويه التشيديه

**اسم الباحثة** : شيماء أحمد كامل عوض جبل

" قررت لجنه الحكم والمناقشه ان الطالبه المت بالاسس التي قام عليها البحث والمواد الاساسيه المرتبطه به وتوصي اللجنه بعد فحص ومناقشه الرساله بمنح الطالبه درجه دكتوراه الفلسفه في العلوم في الكيمياء " الكيمياء العضويه التشيديه " من كليه العلوم – جامعه عين شمس".

**الساده لجنه الحكم والمناقشه :**

| | |
|---|---|
| **أ.د/ محمد البدري شعبان علي** | أستاذ الكيمياء العضوية- كلية العلوم – جامعة عين شمس |
| **أ.د/ أحمد صالح علي السيد** | أستاذ الكيمياء العضوية - المركز القومي للبحوث |
| **أ.د/ عادل عبد الهادي نصار** | رئيس قسم الكيمياء-أستاذ الكيمياء العضوية– كلية العلوم جامعة المنوفيه |
| **أ.د/ أمتثال بهاء الدين الصاوي** | أستاذ الكيمياء العضوية- كلية العلوم بنات – جامعة عين شمس |

كلية العلوم
قسم الكيمياء

# رساله دكتوراه في الكيمياء العضويه التشيديه

**اسم الباحث** : شيماء أحمد كامل عوض جبل

**الرسالة عنوان**: تشييد وتفاعلات بعض المركبات الجديدة المتعددة الانوية و الغير متجانسه الحلقه التي تحتوي علي نيتروجين وكبريت وبعض نيوكليوسيداتها الغيرحلقيه ودراسه النشاط البيولوجي لها

**اسم الدرجه**: دكتوراه في الكيمياء العضويه التشيديه

**الساده هيئة الإشراف :**

| | |
|---|---|
| **أ.د/ محمد البدري شعبان علي** | أستاذ الكيمياء العضوية- كلية العلوم – جامعة عين شمس |
| **أ.د/ أحمد صالح علي السيد** | أستاذ الكيمياء العضوية - المركز القومي للبحوث |
| **أ.د./ خديجة محمد أبو زيد شاهين** | أستاذ الكيمياء العضوية– المركز القومي للبحوث |
| **أ.د.م/ علاء الدين مصطفي جعفر** | أستاذ الكيمياء العضوية المساعد– المركز القومي للبحوث |

**الساده لجنه الحكم والمناقشه :**

| | |
|---|---|
| **أ.د/ أمتثال بهاء الدين الصاوي** | أستاذ الكيمياء العضوية- كلية العلوم بنات – جامعة عين شمس |
| **أ.د/ عادل عبد الهادي نصار** | رئيس قسم الكيمياء وأستاذ الكيمياء العضوية– كلية العلوم جامعة المنوفيه |
| **أ.د/ محمد البدري شعبان علي** | أستاذ الكيمياء العضوية- كلية العلوم – جامعة عين شمس |
| **أ.د/ أحمد صالح علي السيد** | أستاذ الكيمياء العضوية - المركز القومي للبحوث |

**الدراسات العليا**

**ختم الاجازه:** **أجيزت الرساله بتاريخ: / /2016**

**موافقه مجلس الكليه** **موافقه مجلس الجامعه**

**/ / 2016** **/ /2016**

**رئيس مجلس قسم الكيمياء**

**ا.د./ ابراهيم حسيني علي بدر**

# الملخص العربى

تهدف الرساله الي تشييد سلسله من المركبات الحلقية التي تحتوي على نظام الثيازولوبيريميدون بالطرق الكيميائيه المختلفه بهدف الحصول على المركبات ذات نشاطا بيولوجيا. وتعتبر مشتقات الثيوراسيل أهم فئة هامة من المركبات الحلقية غير المتجانسة و التي تحتوي على ذرات النيتروجين والكبريت وهي من اهم المشتقات المثيرة للاهتمام من وجهة نظر كيميائية وبيولوجية. وقد تم أيضا مفاعلاتها مع بعض السكاكر المختلفة لتشييد جليكوسيدات مختلفة جديدة .جميع المركبات الجديده التي تم الحصول عليها تم اثباتها بالطرق الفيزيائيه والتحاليل الدقيقه و الطيفيه الازمه للتحقق من الصيغ البنائيه لها . كما تتضمنت الرساله علي وصفا تفصيليا لطرق ونتائج تقيميه لبعض المركبات الجديده كمضادات للسرطان (MCF- 7) علي خلايا الاورام السرطانيه للثدي.

## يتضمن هذا البحث ثلاثة أقسام رئيسية:

### في الجزء الاول :

لقد قمنا باثبات تحضير المركب الاساسي ( **17**) بنسبه جيده جدا وليس المركب ( **23**) وذلك من خلال تفاعل كلا من 2-برومو-2-سيانو اسيتاميد مع ايثيل اسيتو اسيتات في وجود وسط قاعدي وقد امكن اثبات التركيب البنائي له عن طريق التحاليل العنصريه والطيفيه ( الاشعه تحت الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين والكربون 13).

### في الجزء الثاني :

تم تحضير المركب مشتق الهيدرازين (**26**) وذلك بالسماح بتسخين المركب الاساسي (**17**) مع الهيدرازين هيدرات في وجود حمض الاستيك كعامل مساعد. وقد امكن اثبات التركيب البنائي له عن طريق التحاليل العنصريه والطيفيه ( الاشعه تحت الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين). كما تم استخدام المركب (**26**) كمفتاح لسلسله من المركبات الحلقيه الغير متجانسه الحلقه والتي تتميز باهميتها البيولوجيه حيث تم عمل اختبار بيولوجي لبعضها وتبين انها تعمل كمضادات للسرطان .

فقد تم تحضير مشتقات البريميدو ثيازول تراي ازين (**27**) والتي تنتج من خلال تفاعل المركب (**26**) مع حمض الفورميك أو من خلال تفاعله مع تراي ايثيل اورثو فورمات . كما تنتج مشتقات 8,3-داي ميثيل –بريميدو تراي ازين (**28**) من خلال تفاعله مع تراي ايثيل اوثو اسيتات.كما تم تحضير مشتقات بريميدو ثيازولو تيترا ازين (**29**) من خلال تفاعله مع النيترس اسيد.

(**Scheme A)**

كما تم استخدام المركب (**26**) في تحضير المشتق الاحلقيه (**31**) وكذلك المشتق الاحلقي (**35**) من خلال تفاعله مع ايثيل اسيتو اسيتات او ايثيل سيانو اسيتات علي التوالي. وتم الحصول علي المشتقات الحلقيه المحتويه علي حلقه 2-بيرازول (**30**) و (**33**) و(**37**) من خلال تفاعل حلقله. كما تم تحضير مشتقات الايريلدين **34** .كل ما سبق تحضيره من تلك المركبات تم اثبات التركيب البنائي لها عن طريق التحاليل العنصريه والطيفيه ( الاشعه تحت الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين و/ او الكربون 13).

(**Scheme B**)

كما يشتمل الجزء الثاني من البحث علي تحضير بعض المشتقات المركب **40** الناتجه من تفاعل تكاثف للمركب **26** مع بعض الالدهيدات والتي تبين انها تعمل كمضادات لسرطان الثدي وذلك عند عمل اختبارللمشتق **40c**. وبتفاعل بعض المشتقات للمركب **40** مع البرومين في وجود اسيتات الصوديوم وحمض الخليك حصلنا علي المشتقات 6-برومو (**41a,b,f**) ووجدت المشتقات في صورتها الاحلقيه. كما تم القيام بتفاعل بعض مشتقات المركب **40a,d-f** مع2-ميركبتوحمض الاسيتك للحصول علي مشتقات2-ثيازولودين (**44a,d-f**) والتي تم اثبات التركيب البنائي لها عن طريق التحاليل العنصريه والطيفيه (الاشعه تحت الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين و/ او الكربون 13). كما تبين انها تعمل كمضادات للسرطان وذلك عند عمل اختبار للمشتق **44c** . (**Scheme C**)

**(Scheme C)**

بينما تم مفاعلة المركب **26** مع بعض السكاكر الخماسية مثل د-ريبوز أو د- زيلوز في وجود الكحول الايثيلي المطلق لتشييد جليكوسيدات( **45a,b)** .ومن الممكن أيضا تطبيق نفس ظروف التفاعل السابق لانتاج المشتقات التاليه ( **45c-e** ) من تفاعل المركب **26** و بعض السكاكر السداسية مثل (د- جلوكوز ,د-جالاكتوز ,د-مانوز). كما تبين انها تعمل كمضادات للسرطان . وبعمل تفاعل الاستله للمشتقات السكاكر الاحلقيه **(45a-e)** حصلنا علي الاستيل جليكوسيد الاحلقيه( **46a,e)** والتي تم اثبات التركيب البنائي لها عن طريق التحاليل العنصريه والطيفيه (الاشعه تحت الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين). **(Scheme D)**

**(Scheme D)**

**<u>وأخيرا في الجزء الثالث</u>**:

تم السماح بتفاعل التكاثف للمجموعه الامينو في الوضع **3** مع بعض الالدهيدات وذلك من خلال وجود عامل حفازمن مشتقات الزركونيم يعمل علي السماح بهذا التفاعل وذلك لتحضير بعض المشتقات الجديده **47a-f** والتي تم اثبات التركيب البنائي لها عن طريق التحاليل العنصريه والطيفيه (الاشعه تحت الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين). كما تم السماح بتفاعلها مع **2**-ميركبتو حمض الخليك للحصول علي مشتقات **3**-ثيازوليدين **49a-f** والتي تم اثبات التركيب البنائي لها عن طريق التحاليل العنصريه والطيفيه (الاشعه تحت

الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين). وباجراء اختبار للنشاط البيولوجي للمشقات **47a, 47c و 49a, 49c** تبين انها تعمل كمضادات للسرطان **.(Scheme E)**

**(Scheme E)**

# REFERENCES


**[1]** S. Chokai, Y. Ukai, T. Aoki, and K. Ideguchi, US Pat., **1999**, 5945426; *Ref. Zh. Khim.*, **2000**, 190102.

**[2]** E. Rabusic; Danish Pat., **1994**, 77130; *Ref. Zh. Khim*., **1995**, 17053.

**[3]** A. H. Abdel-Rahman; *Afinidad*, **1997,** 54, 135.

**[4]** A. A.-H. Abdel-Rahman, M. T. Abdel-Aal; *Pharmazie*, **1998**, 53, 377.

**[5]** G. Adam, S. Kolczewski, V. Mutel, J. Wichmann, T. J. Waltering; *Eur. Pat*. 98112915; *Ref. Zh. Khim*., **1999**, 230136.

**[6]** G. Adav, S. Kolczewski, V. Mutel, J. Wichmann; *Eur. Pat*. 0 891 978, **1998**.

**[7]** M. Imaidzumi, , S. Sakada, F. Kano, S. Yamaso; *Jpn. Pat.*,**1992**, 47 471.

**[8]** M. Imaidzumi, S. Sakada, F. Kano; *Jpn. Pat*., **1992,** 2-186688; *Ref. Zh. Khim*., **1995**, 14O59.

**[9]** S. K. Sharma, P. Kumar, B. Narasimhan, K. Ramasamy, V. Mani, R. K. Mishra, A. B. Abdul Majeed; *Eur. J. Medic. Chem.*, **2012,** 48, 16e25.

**[10]** M. Macchia, G. Antonelli, A. Balsamo, S. Barontini, F. Calvani, D. Gentili, A. Martinelli, A. Rossello, O. Turrriziani, R. Tesoro; *Farmaco.*, **1999**, 54, 242.

**[11]** J. S. Larson, A. M. T. Abdel, E. B. Pederson, C. Nielsen; *J. Heterocycl. Chem.*, **2001**, 38, 679.

**[12]** A. Mai, G. Sbardella, M. Artico, R. Ragno, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. Lavfechia, C. Musiu, M. La Colla, M. E. Marongiu, P. La Colla, R. J. Loddo; *J. Med. Chem.*, **2001,** 44, 2544.

**[13]** M. S. Novikov, A. A. Ozerov, A. K. Brel', M. B. Navrotskii, O. G. Sim, *Nauch. Trud. Volgograd Gosud. Techn. Univ*. , **2002**, 53.

**[14]** A. Mai, G. Sbardella, M. Artico, R. Ragno, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. Lavfechia, C. Musiu, M. La Colla, M. E. Marongiu, P. La Colla, R. Loddo; *J. Med. Chem*., **1999**, 42, 619.

**[15]** M. Quaglia, A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, R. Ragno, S. Massa, D. del Piano, G. Setzu, S. Doratiotto, V. Cotchini; *Chirality*, **2001,** 13, 75.

**[16]** E. A. Sudbeck, C. Mao, T. K. Venkatachalam, L. Tuel-Angren, F. M. Uckun; *Antimicrob. Agents Chemother*., **1998,** 42, 3225.

**[17]** D. R. Imam, A. A. El-Barbary, C. Nielsen, E. B. Pedersen; *Monatsh. Chem.*, **2002,** 133, 723.

**[18]** O. S. Pedersen, L. Petersen, M. Brandt, C. Nielsen, E. B. Pedersen; *Monatsh. Chem.*, **1999**, 130, 1499.

**[19]** H. Mitsuya, S. Broder; *Nature*, **1987,** 325, 773.

**[20]** S. P. Goff; *J. Acquired Immune Defic. Syndr*., **1990,** 3, 817.

**[21]** H. Vorbruggen, B. A. Bennua; *Chem. Ber*., **1995,** 114, 1279.

**[22]** E. De Clercq; *J. Med. Chem*., **1995,** 38, 2491.

**[23]** M. Baba, H. Tanaka, T. Miysaka, Y. S. Ubasawa, R. T. Wolcer, E. De Clercq; *Nucleosides Nucleotides*, **1995,** 14, 497.

**[24]** T. Padro, C.M. Vandenhoogen; *J. J. Emeis, Blood Coagul. Fibrinol.*, **1993**, 4, 797– 800.

**[25]** E. D. Peebles, E. H. Miller, C. R. Boyle, J. D. Brake, M. A. Latour; *J. P. Thaxton; Poult. Sci.*, **1997**, 76, 236–243.

**[26]** A. Palumbo, M. d'Ischia; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2001**, 282, 793–797 .

**[27]** A. Palumbo, M. d'Ischia; *FEBS Lett.*, **2000**, 485, 109–112.

**[28]** A. Taurog, M. L. Dorris, W. X. Hu, F. S. Jr. Guziec; *BioChem. Pharmacol.*, **1995**, 49 , 701–709.

**[29]** A. Taurog, M. L. Dorris, L. J. Guziec, F. S. Jr. Guziec; *BioChem. Pharmacol*., **1994**, 48 , 1447–1453.

**[30]** A. Taurog, M. L. Dorris, L. Lamas; *BioChem. Pharmacol.*, **1974;**94(5):1286–1294.

**[31]** B. K. Paul, N. Guchhait; *J. Chem. Sci*. **2014**,126(6), 1929–1939.

**[32]** C. N. Mariash, *Thyroid Today*, **1998,** 19, 1.

**[33]** E. Genazzani, E. De Nito, E. De Marco; *Arch. Ital. Sci. Pharmacol.*, **1952,** (8)2, 247-9; C.A. **1956,** 50, 20711.

**[34]** R. Basosi, N. Niccolai, C. Rossi; *Biophysical. Chem.*, **1978**, 8 (1),61–69.

**[35]** S. Nishida, T. Nakano, S. Kimoto, T. Kusunoki, K. Suzuki, N. Taniguchi, K. Murata, T. T. Tomura; *Febs. Letters*, **1997**, 416, 69-71.

**[36]** C. D. Antoniadis, G. J. Corban, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, M. Kubicki, S. Warner, I. S. Butler; *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 8 , 1635–1640.

**[37]** C. D. Antoniadis, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, Papakyriakou, M. A. Baril, I. S. Butler; *Chem. Eur. J*., **2006**, 12, 6888.

**[38]** J. L. Leonard, T. J. Visser; *Biochim. Biophys. Acta.*, **1984**, 122, 787.

**[39]** T. J. Visser, E. Kaptein, H. Y. Aboul-Enein; *Biochem. Biophys. Res. Commun*.**, 1992,** 189(3), 1362–1367.

**[40]** T. J. Visser, E. Kaptein, H. Y. Aboul-Enein; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1992,** 189 , 1362–1370.

**[41]** H. Y. Aboul-Enein, A. A**.** Awad, N.M. Al-Andis; *J. Enzyme Inhib.*, **1993,**7(2),147–150.

**[42]** L. J. Guziec, Jr. F. S. Guziec; *J. Org. Chem*., **1994**,59(16),4691–4692.

**[43]** M. S. Chernovyants, A. O. Dolinkin, A.V. Chernyshev, E. V. Khohlov , E. G. Golovanova; *J. Pharm. Sci*., **2010,** 99, 1567-1573.

**[44]** J. V. Bussche, S. S. Sterk, H. F. De Brabander, M. H. Blokland, Y. Deceuninck , B. Le Bizec, L. Vanhaecke; *Anal. Bioanal. Chem.*, **2012,** 403, 2973–2982.

**[45]** M. J. Berry, J. D. Kieffer, P. R. Larsen; *Endocrinology*, **1991**, 129, 550.