



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة بغداد - كلية التربية للعلوم الصرفة/ ابن الهيثم
قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة الجديدة ودراسة فعاليتها المضادة للبكتريا

رسالة مقدمة إلى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة/ ابن الهيثم - جامعة بغداد
وهي جزء من متطلبات نيل درجة ماجستير
في الكيمياء

من

أمير علي حسين

بكالوريوس كيمياء - كلية التربية للعلوم الصرفة/ ابن الهيثم - جامعة بغداد - 2013

بإشراف

ا.م.د. إسماعيل ياسين مجيد

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ تَعَالَى: ﴿ شَهِدَ اللَّهُ أَنَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ وَالْمَلَائِكَةُ وَأُولُو الْعِلْمِ قَائِمًا بِالْقِسْطِ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْعَزِيزُ الْحَكِيمُ ﴾

(آل عمران: ١٨)

إقرار المشرف

اشهد بان هذه الرسالة الموسومة بـ (تحضير وتشخيص بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة الجديدة ودراسة فعاليتها المضادة للبكتريا) اعدت تحت اشرافي في قسم الكيمياء - كلية التربية للعلوم الصرفة/ابن الهيثم - جامعة بغداد وهي جزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الكيمياء.

التوقيع: 

الاسم: د. اسماعيل ياسين مجيد

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان: جامعة بغداد / كلية التربية للعلوم الصرفة/ابن الهيثم

التاريخ: ١٢ / ١١ / ٢٠١٩

إقرار رئيس قسم الكيمياء

في ضوء التوصيات المقدمة ارشح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع: 

الاسم: د. محمد جابر ابراهيم

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان: جامعة بغداد / كلية التربية للعلوم الصرفة/ابن الهيثم

التاريخ: ١٢ / ١١ / ٢٠١٩

إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة المناقشة بأننا اطلعنا على الرسالة الموسومة بـ (تحضير وتشخيص بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة الجديدة ودراسة فعاليتها المضادة للبكتريا) وناقشنا الطالب (أمير علي حسين) في محتوياتها بتاريخ ٢٠١٩/١٠/٣١ وهي جديرة بالقبول للحصول على شهادة الماجستير في الكيمياء العضوية وبتقدير (مستوفي).

رئيس اللجنة

التوقيع:

الاسم: د. علي حمادي سمير

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: جامعة بغداد-كلية التربية للعلوم الصرفة/ابن الهيثم

التاريخ: ٢٠١٩/١١/١٤

عضواً

التوقيع:

الاسم: د. أحمد عبد الرزاق أحمد

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: جامعة النهرين _ كلية العلوم

التاريخ: ٢٠١٩/١١/١٤

عضواً

التوقيع:

الاسم: د. نسرین حسین کرم

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: جامعة بغداد-كلية التربية للعلوم

الصرفة/ ابن الهيثم

التاريخ: ٢٠١٩/١١/١٤

عضواً ومشرفاً

التوقيع:

الاسم: د. اسماعيل ياسين مجيد

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: جامعة بغداد-كلية التربية للعلوم

الصرفة/ ابن الهيثم

التاريخ: ٢٠١٩/١١/١٤

مصادقة كلية التربية للعلوم الصرفة/ ابن الهيثم_ جامعة بغداد

التوقيع:

الاسم: د. فراس عبد الحميد عبد اللطيف

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: عميد كلية التربية للعلوم الصرفة/ ابن الهيثم_ جامعة بغداد

التاريخ: ٢٠١٩/١١/١٤

الإهداء

الهي لا يطيب الليل إلا بشكرك ولا يطيب النهار إلا بطاعتك .. ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك ..

ولا تطيب الآخرة إلا بعفوك .. ولا تطيب الجنة إلا بروئيتك الله جل جلاله

إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة .. ونصح الأمة .. إلى نبي الرحمة ونور العالمين محمد (ﷺ)

إلى سندي وقوتي وملاذي بعد الله . . . عائلتي

أهدي لكم ما وفقني إليه ربي

شكر و عرفان

الحمد لله الكريم المتفضل، الواهب المجزل، الذي نعمه علينا نازلة، ومننه إلى عباده وأصله، يتفضل عليهم بجلوه وإحسانه، وهم يبتعدون عنه بجلوه وعصيانه وأصلي وأسلم على أفضل نائل شاكر، وأثبت مبتلى صابر محمد (ﷺ) أما بعد ...

فإنني أحمد الله (ﷻ) الذي يسر لي اكمال هذه الرسالة ثم أتوجه بخالص شكري الجزيل وامتناني الكبير إلى الدكتور إسماعيل ياسين مجيد على قبوله الاشراف على رسالتي، فقد تفضل عليّ بإرشاداته السديدة ونصائحه الدقيقة وملاحظاته القيمة، التي زادت من القيمة العلمية لهذه الرسالة فجزاه الله عني خير الجزاء. واتوجه بالشكر إلى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ابن الهيثم و رئاسة قسم الكيمياء و إلى جميع اساتذتنا الافاضل.

"كن عالماً .. فإن لم تستطع فكن معلماً ، فإن لم تستطع فأحب العلماء ،

فإن لم تستطع فلا تبغضهم"

الخلاصة

تضمن العمل تحضير مشتقات جديدة للمركبات الحلقية غير المتجانسة ثنائية الحلقة (المتناظرة) وهي مشتقات حلقة الكوينازولين.

إذ جرى تحضير المركب [I] $4H,4'H-[2,2'-bibenzo[d][1,3]oxazine]-4,4'-dione$ ، وذلك من تفاعل ثنائي كلوريد الحامض (oxalyl chloride) مع (2مول) من (2-aminobenzoic acid) باستعمال البريديين والماء، إذ إن المركب [I] هو الأساس في هذا العمل لتحضير مشتقات جديدة للكوينازولين ويمكن اجمالها في النقاط الآتية:-

1- مفاعلة المركب [I] مع الهيدرازين المائي 80% لتحضير مشتق الكوينازولين الذي يحتوي على مجموعة امين أولية مركب [II]، والذي جرت مفاعله مع:-
أ- سلسلة من مشتقات البنزالديهايد لتحضير المركبات [II_{a,b,c,d,e,f,g}].
ب- تحضير مشتق للاميدات الحلقية من خلال تفاعل المركب [II] $3,3,-diamino-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione$ مع (2مول) من الانهريدات الحلقية (انهريد الفثالك، انهريد الماليك) لتحضير المركبات [II_{p,m}].

2- تحضير مشتقات لمركبات السلفون امايد الجديدة لما لها من أهمية كبيرة في مجال التطبيقات البيولوجية، إذ تفاعل مركب السلفاثيازول مع المركب [I] لتحضير المركب $4,4'-(4,4'-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl) bis (N-(thiazol-2-yl) benzenesulfonamide$ [III_a]

ومن ثم بتفاعل اخر جرت مفاعلة السلفادايازين مع المركب [I] لغرض تحضير المركب

$4,4'-(4,4'-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(N-(pyrimidin-2-yl) benzenesulfonamide$ [III_b]

وقد أعطت هذه المركبات فعالية جيدة ضد بعض انواع البكتريا التي جرى قياسها في هذا العمل.

3- جرى تحضير مشتقات جديدة لمركب ثنائي الكوينازولين المركبين (IV_{a,b})

N,N'-((4,4'-dioxo-[2,2' biquinazoline] -3,3'(4H,4'H)-diyl) bis (4,1-phenylene))
diacetamide [IV_a]

3,3'-bis(4-acetylphenyl)-[2,2'-biquinazoline] -4,4'(3H,3'H)-dione [IV_b]

من خلال تفاعل مشتق الانلين (4-amino acetophenone ,4-amino acetanilide) مع
المركب [I].

4- جرى تحضير مشتقات جديدة أُخرى تحتوي على حلقتي من الكوينازولين، إذ جرى في

هذا الجزء استعمال امينات أولية تحتوي في تركيبها على مركبات حلقة غير متجانسة
مثل الفيوران، إذ استعمل الفيوران المحتوي على هيدرازيد وكذلك استخدم مركب
(2-aminobenzothiazole) فضلاً عن مركب
(3-amino-2-phenylquinazolin-4(3H)-one) وكذلك مركب
الثاوسميكاريازيد، وذلك لتحضير المركبات :

N,N'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(furan-2-
carboxamide) (V)

3,3'-bis(benzo[d]thiazol-2-yl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione [VI_a]

2,2'''-diphenyl-4H,4'H,4''H,4''''H-[3,3':2',2'':3'',3'''-quaterquinazoline]-

4,4',4'',4'''-tetraone [VI_b]

1,1'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(thiourea) [VI_c]

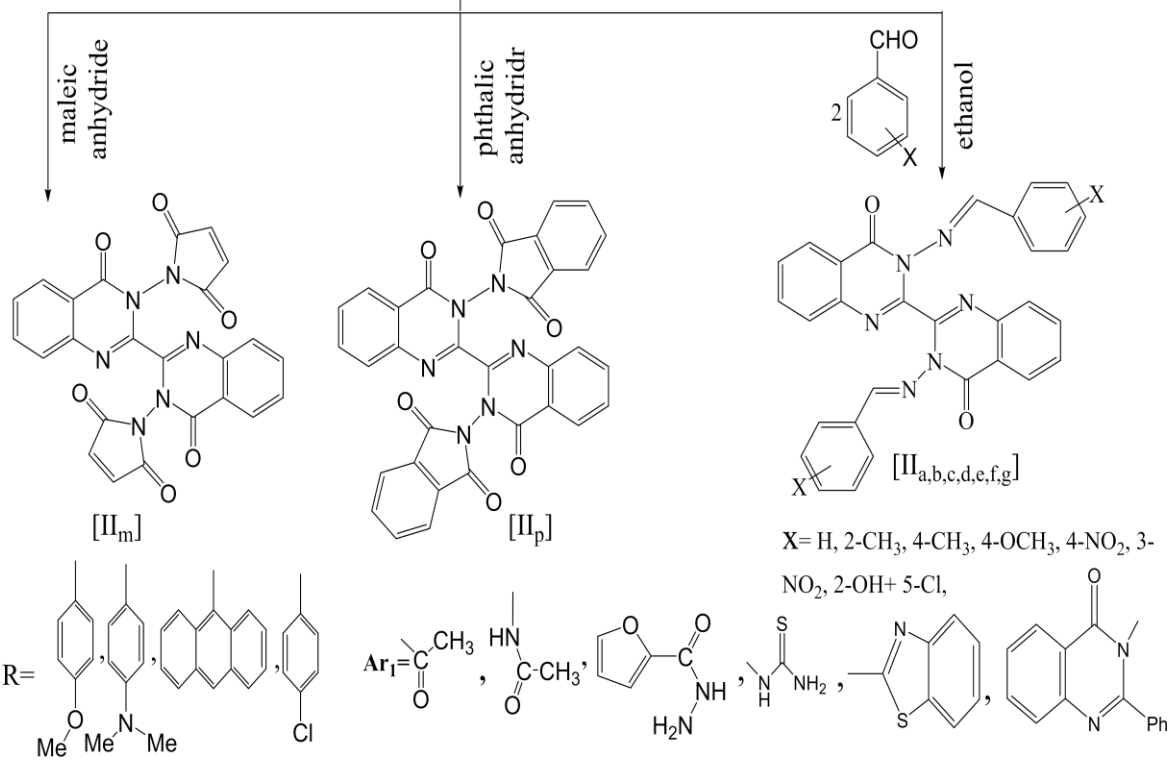
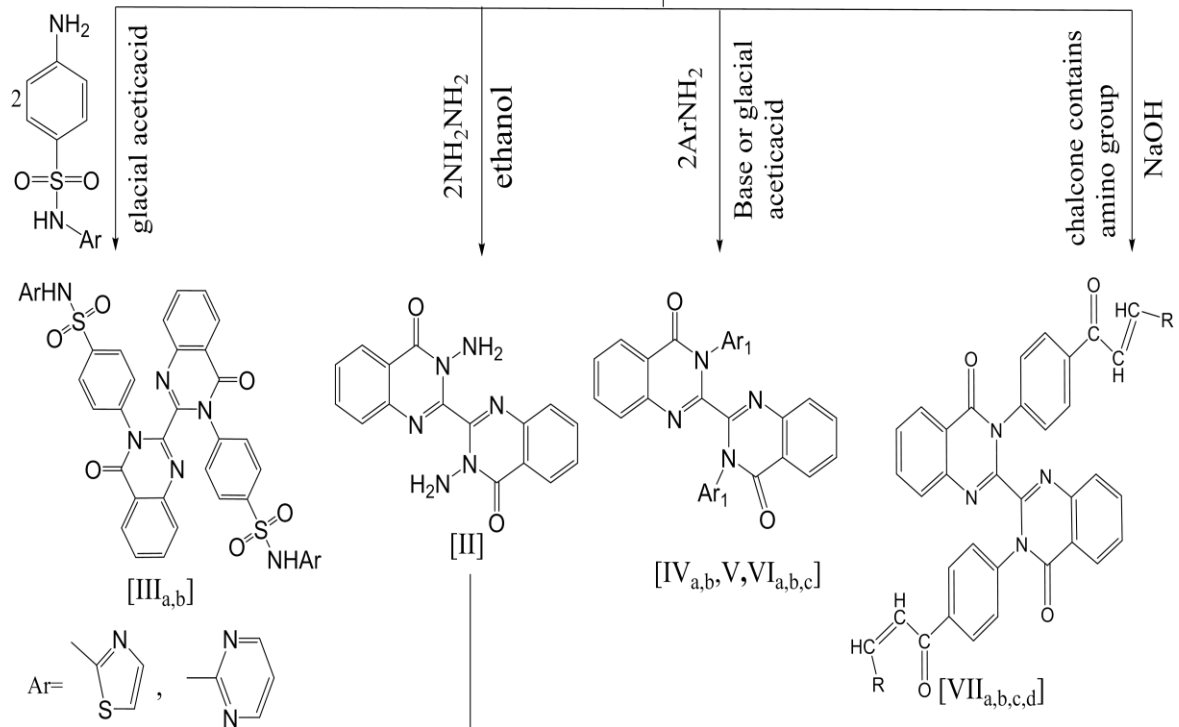
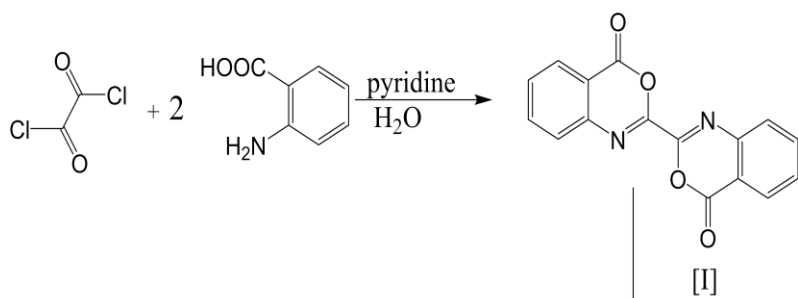
5- أما الجزء الاخير، فقد تضمن تحضير مركبات الجالكونات المحضرة سابقاً التي تحتوي

في تركيبها على مجموعة حرة من الاولي (-NH₂) إذ جرى تحضيرها من خلال
استعمال (4-aminoacetophenone) مع مشتقات البنزالديهايد لتحضير
الجالكونات [A,B,C,D] بعدها جرى مفاعلة هذه الجالكونات مع المركب
4H,4'H-[2,2'-bibenzo[d][1,3]oxazine]-4,4'-dione من
مركبات ثنائية الكوينازولين التي تحتوي في تركيبها على وحدة (α, β - unsaturated
group) وهي المركبات [VII_{a,b,c,d}].

6- جرت دراسة الفعالية المضادة للبكتريا لهذه المركبات، وقد أظهرت هذه المركبات فعالية جيدة

ضد بعض انواع البكتريا وهي (Escherichia Coli , Bacillus subtilis , Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa)

جرى توضيح ذلك من خلال الجدول (3-7) الذي يبين الفعالية المضادة للبكتريا للمركبات المحضرة في هذا العمل.



فهرس المحتويات

الصفحة	الموضوع
I	الآية
II	الاهداء
III	الشكر والعرفان
IV	الخلاصة
VIII	فهرس المحتويات

الصفحة	الفصل الاول: المقدمة	ت
1	Heterocyclic compounds	1-1 المركبات الحلقية غير المتجانسة
3	Oxazine compounds	1-2 مركبات الاوكسازين
4	Synthesis of oxazine compounds	1-2-1 تحضير مركبات الاوكسازين
8	Quainazoline compounds	1-3 مركبات الكوينازولين
10	Synthesis of quainazoline compounds	1-3-1 تحضير مركبات الكوينازولين
14	Reaction of quainazoline compounds	1-3-2 تفاعلات مركبات الكوينازولين
16	Azomethine compounds	1-4 مركبات الازوميثين
17	Synthesis of azomethine compounds	1-4-1 تحضير مركبات الازوميثين
20	Imide compounds	1-5 مركبات الإيميد
21	Synthesis of Imide compounds	1-5-1 تحضير مركبات الإيميد
22	Sulfonamide compounds	1-6 مركبات السلفوناميد
23	Synthesis of sulfonamide compounds	1-6-1 تحضير مركبات السلفوناميد
24	Chalcone compounds	1-7 مركبات الجالكون
25	Synthesis of chalcone compounds	1-7-1 تحضير مركبات الجالكون
27	Biological activity	1-8 الفعالية البيولوجية
31	The aim of the research	1-9 الغاية من البحث

الصفحة	الفصل الثاني: الجزء العملي	ت
32	Chemical materials	المواد الكيميائية 2-1
33	Instruments	الاجهزة 2-2
34	Synthesis of compounds	تحضير المركبات 2-3
34	4H,4'H-[2,2'-bibenzo[d][1,3]oxazine]-4,4'-dione	تحضير المركب [I] 2-3-1
34	3,3'-diamino-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	تحضير المركب [II] 2-3-2
35	3,3-bis(substituted-benzylideneamino)-2,2'-biquinazoline-4,4'(3H,3'H) dione	تحضير [II _{a,b,c,d,e,f,g}] 2-3-2-1
37	Imides الحلقي [II _p , II _m]	تحضير بعض مركبات الـ 2-3-2-2
38	4,4-(4,4-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl) bis (N-substituted-2-yl)benzenesulfonamide	تحضير [III _{a,b}] 2-3-3
39		تحضير مركبات [IV _{a,b}] 2-3-4
40	N,N'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl) bis (furan-2-carboxamide)	تحضير [V] 2-3-5
41		تحضير مركبات [VI _{a,b,c}] 2-3-6
43		تحضير المركبات [VII _{a,b,c,d}] 2-3-9
44		تحضير المركبات [A,B,C,D] 2-3-10
45	Biological Evaluation	التقييم الحيوي 2-4
الصفحة	الفصل الثالث: النتائج والمناقشة	ت
49	4H,4'H-[2,2'-bibenzo[d][1,3]oxazine]-4,4'-dione	تحضير وتشخيص [I] 3-1
52	3,3'-diamino-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	تحضير وتشخيص [II] 3-2
55	3,3'-bis(substituted-benzylideneamino)-2,2'-biquinazoline-4,4'(3H,3'H) dione	تحضير وتشخيص [II _{a,b,c,d,e,f,g}] 3-2-1
66	Imides الحلقي [II _p , II _m]	تحضير وتشخيص بعض مركبات الـ 3-2-2
72	4,4-(4,4'-dioxo-2,2'-biquinazoline-(3,3'(4H,4'H)-diyl) bis(N-(substituted-2-yl)benzenesulfonamide	تحضير وتشخيص [III _{a,b}] 3-3
76		تحضير وتشخيص مركبات [IV _{a,b}] 3-4
81	N,N'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(furan-2-carboxamide	تحضير وتشخيص [V] 3-5
84		تحضير وتشخيص مركبات [VI _{a,b,c}] 3-6

91	1-(4-aminophenyl)-3-(substituted phenyl)prop-2-en-1- تحضير وتشخيص [VII _{a,b,c,d}] one	3-7
95	[A,B,C,D] تحضير وتشخيص المركبات	3-7-1
103	Biological activity	3-9
106	Conclusions	3-10
107	Proposal for future work	3-11
108	References	

جدول الرموز والمختصرات

المختصر	المعنى
AC ₂ O	Acetic Anhydride
PFPOH	pentafluorophenol
DMF	Dimethylformamide
Bu ^t	tert-Butyl
OTs	Tosyl
P.T	Proton transition
Ph	phenyl
G.A.A	Glacial acetic acid
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
r.t	Room temperature
FT-IR	Fourier transform infrared
Rf	Retardant factor
H-MNR	Proton nuclear magnetic resonance
TLC	Thin layer chromatography
DMSO	Dimethyl sulfoxide
aliph.	Aliphatic
arom.	Aromatic
dd	Doublet of doublet
Ref.	References
CON.	Concentration

جدول الاشكال والصور

الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
1	بعض المركبات الحلقية المتجانسة وغير المتجانسة	(1-1)
1	بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة	(2-1)
2	مركبات الحلقية غير المتجانسة مختلفة الحلقات	(3-1)
3	انواع الاوكسازين	(4-1)
9	انواع الكوينازولين	(5-1)
22	الصيغة التركيبية للأحماض الامينية	(6-1)
50	طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [I]	(1-3)
51	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [I]	(2-3)
53	طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [II]	(3-3)
54	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [II]	(4-3)
57	طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [II _a]	(5-3)
57	طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [II _b]	(6-3)
58	طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [II _c]	(7-3)
58	طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [II _e]	(8-3)
59	طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [II _f]	(9-3)
59	طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [II _d]	(10-3)
60	طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [II _g]	(11-3)
61	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [II _a]	(12-3)
62	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [II _b]	(13-3)
63	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [II _c]	(14-3)
64	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [II _d]	(15-3)

65	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [II _e]	(16-3)
66	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [II _g]	(17-3)
68	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [II _p]	(18-3)
69	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [II _m]	(19-3)
70	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [II _p]	(20-3)
71	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [II _m]	(21-3)
73	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [III _a]	(22-3)
74	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [III _b]	(23-3)
75	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [III _a]	(24-3)
76	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [III _b]	(25-3)
78	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [IV _a]	(26-3)
79	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [IV _a]	(27-3)
80	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [IV _b]	(28-3)
81	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [IV _b]	(29-3)
82	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [V]	(30-3)
83	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [V]	(31-3)
85	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [VI _a]	(32-3)
86	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [VI _a]	(33-3)
87	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [VI _b]	(34-3)
88	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [VI _b]	(35-3)
89	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [VI _c]	(36-3)
90	طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب [VI _c]	(37-3)
93	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [A]	(38-3)
93	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [B]	(39-3)
94	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [C]	(40-3)

94	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [D]	(41-3)
96	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [VII _a]	(42-3)
96	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [VII _b]	(43-3)
97	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [VII _c]	(44-3)
97	طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب [VII _d]	(45-3)
98	طيف الرنين النووي المغناطيسي ¹ H-NMR للمركب [VII _a]	(46-3)
99	طيف الرنين النووي المغناطيسي ¹ H-NMR للمركب [VII _b]	(47-3)
100	طيف الرنين النووي المغناطيسي ¹ H-NMR للمركب [VII _c]	(48-3)
101	طيف الرنين النووي المغناطيسي ¹ H-NMR للمركب [VII _d]	(49-3)
الصفحة	عنوان الصورة	رقم الصورة
104	فعالية المركبات المحضرة لبكتريا (Escherichia Coli)	(50-3)
104	فعالية المركبات المحضرة لبكتريا (Pseudomonas aeruginosa)	(51-3)
105	فعالية المركبات المحضرة لبكتريا (Staphylococcus aureus)	(52-3)
105	فعالية المركبات المحضرة لبكتريا (Bacillus subtilis)	(53-3)

الفصل الأول

الأساسيات

1

المقدمة

1-1. المركبات الحلقية غير المتجانسة Heterocyclic compounds

تُعد المركبات الحلقية غير المتجانسة من المركبات المهمة لما لها من أهمية كبيرة في مجالات متعددة، ويمكن تقسيم المركبات الحلقية العضوية إلى قسمين الاول مركبات حلقية متجانسة وقد تكون:-

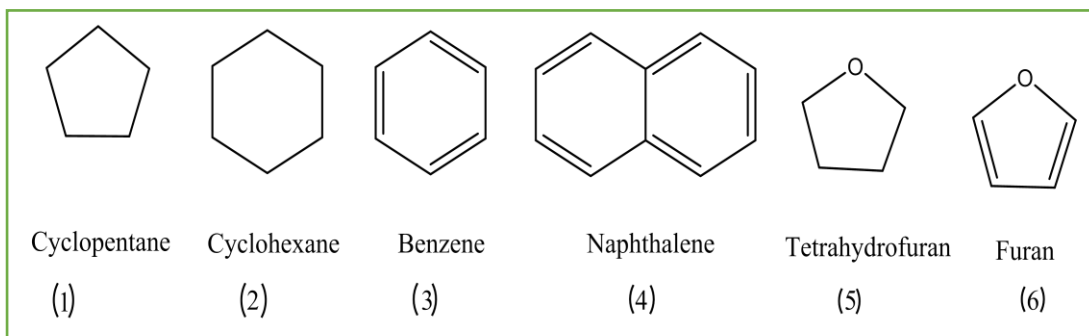
1- اليفاتية مثل (1) Cyclohexane و (2) Cyclopentane .

2- اورماتية مثل (3) Benzene و (4) Naphthalene.

القسم الثاني مركبات حلقية غير متجانسة ومنها ما هو:-

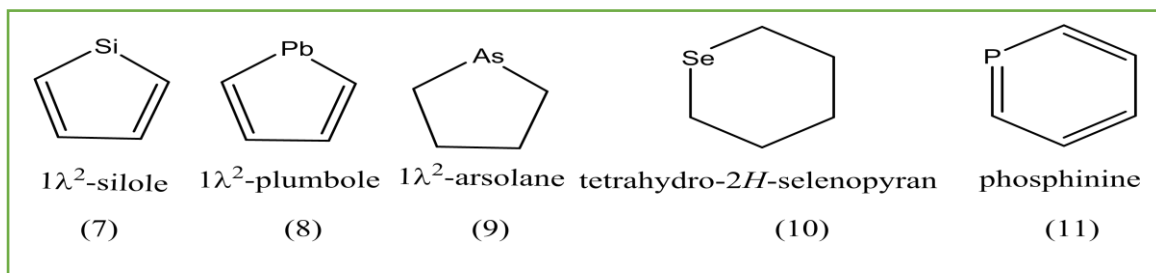
1- اليفاتي مثل (5) Tetrahydrofuran .

2- اورماتية مثل (6) Furan . وكما موضح في الشكل (1-1)



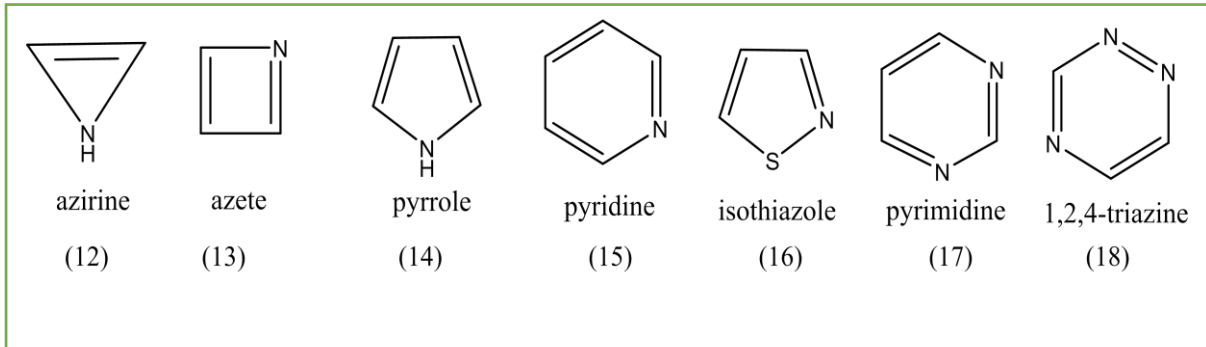
الشكل (1-1) بعض المركبات الحلقية المتجانسة وغير المتجانسة

وتعرف المركبات الحلقية غير المتجانسة بأنها مركبات حلقية تكون فيها الحلقة محتوية على ذرة واحدة أو أكثر من عنصر غير الكاربون ومن أكثر هذه العناصر استعمالاً الاوكسجين والنتروجين والكبريت، ويمكن استعمال عناصر أخرى مثل الرصاص والزنبيق والزرنيخ والفسفور والسليكون والسلينيوم، وهذه تكون اقل انتشارا كما موضح في الشكل (1-2).



الشكل (1-2) بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة

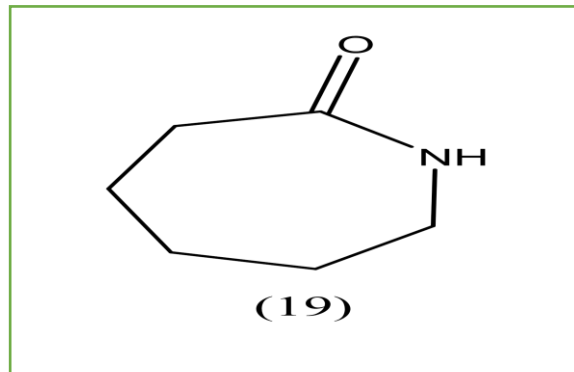
ويعود سبب كون الاوكسجين والنتروجين والكبريت اكثر استعمالاً في تكوين هذه المركبات إلى أن زاوية تكافؤ هذه العناصر تكون قريبة جداً من زاوية تكافؤ الكربون ومن ثم يمكن لهذه الذرات أن تحل محل ذرات الكربون أي إن استقرارية هذه الحلقات تكون جيدة . المركبات الحلقية غير المتجانسة قد تكون ذات حلقة ثلاثية الذرات أو أكثر، وقد تكون الذرات غير المتجانسة في الحلقة أكثر من ذرة، وقد تكون متشابهة أو غير متشابهة ويمكن اعطاء بعض الامثلة على ذلك كما موضح في الشكل (3-1).^[3-1]



الشكل (3-1) المركبات الحلقية غير المتجانسة مختلفة الحلقات

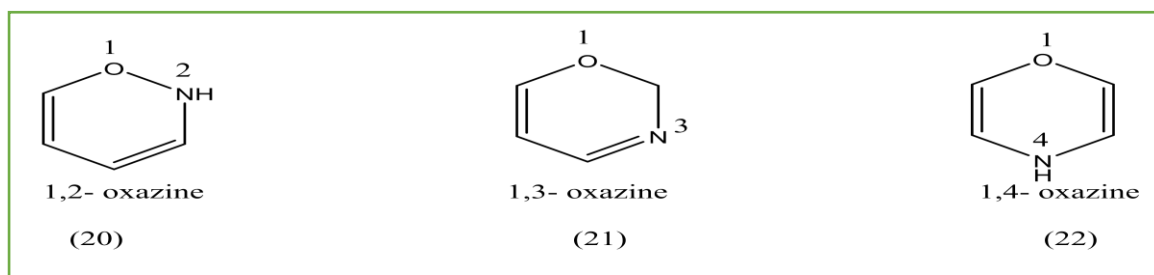
وتستعمل المركبات الحلقية غير المتجانسة في صناعة بعض الادوية مثل المضادات الحيوية (البنسلين) والاصباغ مثل (اصباغ الزانثين) وتدخل في تركيب الفيتامينات مثل فيتامين C (Ascorbic acid) والذي يحتوي على حلقة الفيوران وكذلك في صناعة النايلون المستعمل في صناعة الملابس مثل (بولي كابرولاكتام) و المركب رقم (19) يوضح صيغة الكابرولاكتام^[4] ، وتعد هذه المركبات المجموعة الفعالة في الكثير من الانزيمات والانزيمات المساعدة .^[3,1]

وأغلب هذه المركبات تستخلص من المصادر الحيوانية والنباتية، كما يمكن تحضير هذه المركبات في المختبرات الكيميائية.^[5,1]



Oxazines compounds 2-1. مركبات الاوكسازين

هي عبارة عن مركبات سداسية الحلقية غير متجانسة تحتوي على ذرة اوكسجين و نيتروجين في ضمن الحلقة وتوجد منها ثلاثة ايزومرات اعتمادا على موقع الذرة غير المتجانسة وموقع الاصرة المزدوجة هي 1،2 و 1،3 و 4،1 كما في الشكل (1-4).^[7,6]

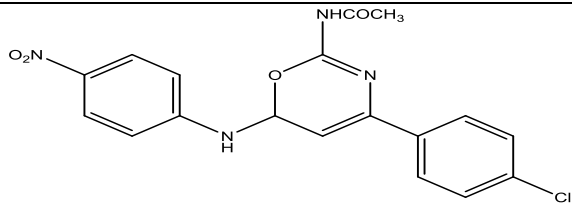
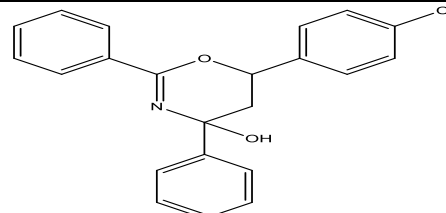
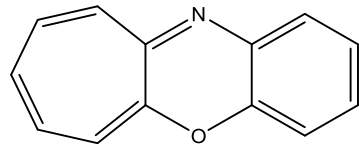
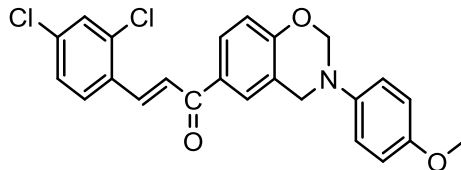


الشكل (1-4) انواع الاوكسازين

ولهذه المركبات أهمية كبيرة، وذلك بسبب دخولها في المجالات الصيدلانية والبيولوجية.^[6] تُعد مشتقات Oxazines من أهم أنواع المركبات الحلقية غير المتجانسة، التي اجتذبت اهتماماً صناعياً كبيراً بسبب نطاقها الواسع في الأنشطة البيولوجية والتي تستعمل مسكنات الألم analgesic activity^[8]، ومهدئ sedative^[9]، وخافض الحرارة antipyretic^[10]، ومضاد للتشنجات anticonvulsant^[11]، مضاد للسُّل antitubercular^[12]، ومضاد للأورام antitumour^[13]، ومضاد للملاريا antimalarial^[14]، ومضاد للميكروبات antimicrobial^[15]، و الجدول (1-1) يبين بعض مشتقات الاوكسازين والفعالية البيولوجية لها.

الجدول (1-1) تركيب بعض مشتقات الاوكسازين والفعالية البيولوجية لها.

المركب	نوع الفعالية	Ref.
<p>2-(3-oxo-4-(((3-sulfamoylcyclohexyl)methyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-yl)acetic acid</p>	Antibacterial activity	16 17

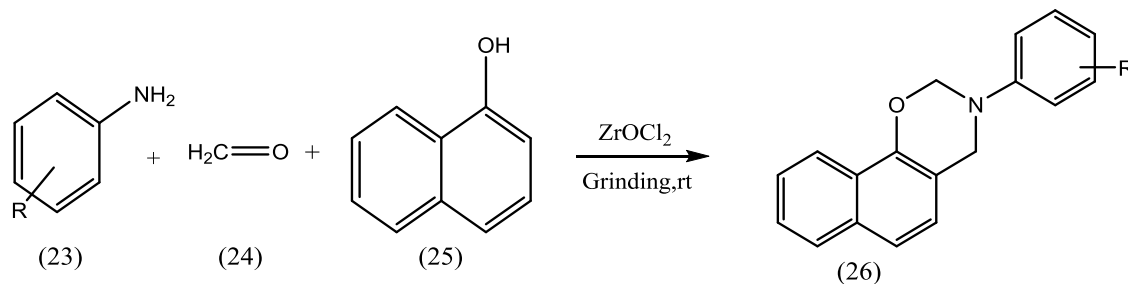
 <p><i>N</i>-(4-(4-chlorophenyl)-6-((4-nitrophenyl)amino)-6<i>H</i>-1,3-oxazin-2-yl)acetamide</p>	Antifungal activity	18
 <p>6-(4-chlorophenyl)-2,4-diphenyl-5,6-dihydro-4<i>H</i>-1,3-oxazin-4-ol</p>	Antitubercular activity	19
 <p>benzo[b]cyclohept[e][1,4]oxazines</p>	Antitumour	20
 <p>3-(2,4-Dichlorophenyl)-1-[3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-benzo[e][1,3]oxazine-6-yl]propenone</p>	anti-inflammatory analgesic,	21

Synthesis of oxazine compounds

1-2-1. تحضير مركبات الاوكسازين

1- تحضير مشتقات (3,1)oxazine

هناك العديد من الطرائق المهمة في تحضير مركبات (3,1) اوكسازين يمكن اجمالها كالآتي:- هي من تفاعل الامين الأروماتي (23) مع الفا نفثول (25) أو مشتقاته مع الفورمالديهايد (24) بوجود حامض لويس مناسب بدرجة حرارة الغرفة، إذ اظهرت هذه المركبات فعالية حيوية متمثلة بـ (antibacterial and antifungal) وكما موضح في المعادلة رقم (1) [22] :-

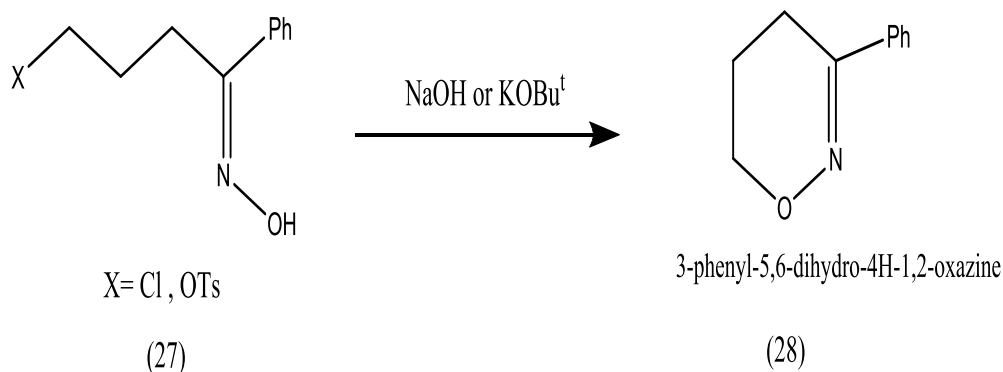


R=H, 4-OMe, 4-OEt, 2,4,6-Tri Br, 4-Me, 2-Me, 2-OEt, 4-F 3-Me, 2-Me

معادلة (1)

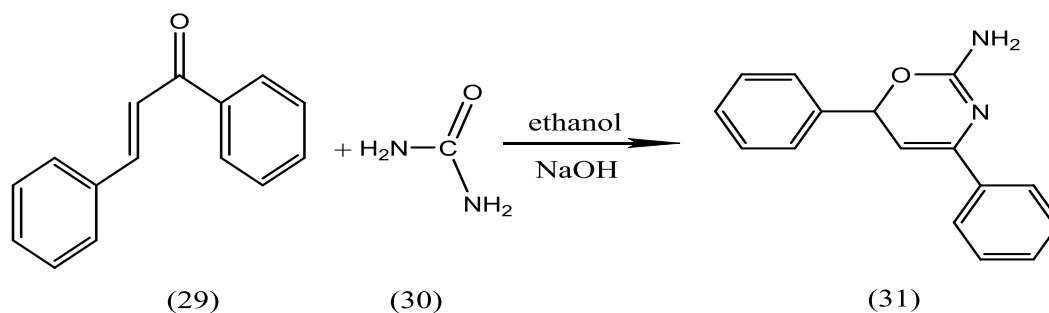
cyclization of oxime -2

يمكن تحضير مركبات الاوكسازين من خلال تفاعل مشتقات الاوكزيم مع قاعدة مناسبة لتحضير مشتقات (2,1) اوكسازين وكما موضح في المعادلة رقم (2) ^[23]:-

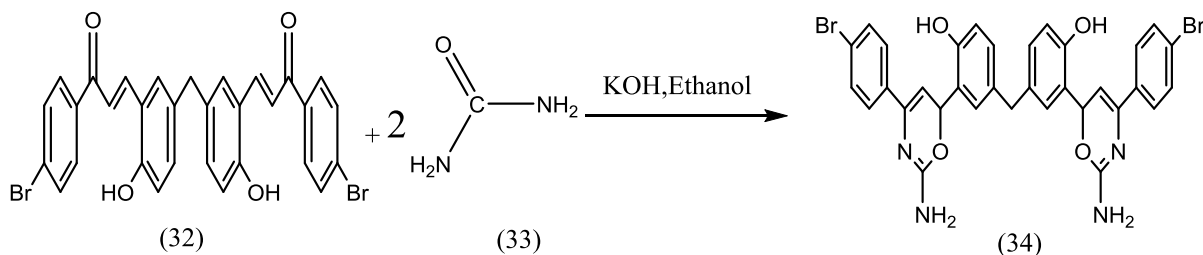


معادلة (2)

3- من الطرائق المهمة والمعروفة لتحضير مشتقات (3,1) اوكسازين هي من خلال تفاعل الجالكون مع اليوريا أو مشتقاتها في الوسط القاعدي، إذ ينتج oxazin amino وهي المركبات رقم (34,31) وكما موضح في المعادلات أدناه، فقد وجد أن لهذه المركبات فعالية ضد البكتريا والفطريات ايضاً (antibacterial and antifungal).^[6]

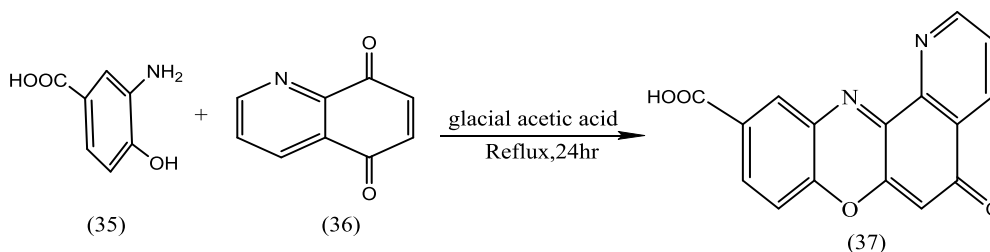


معادلة (3)



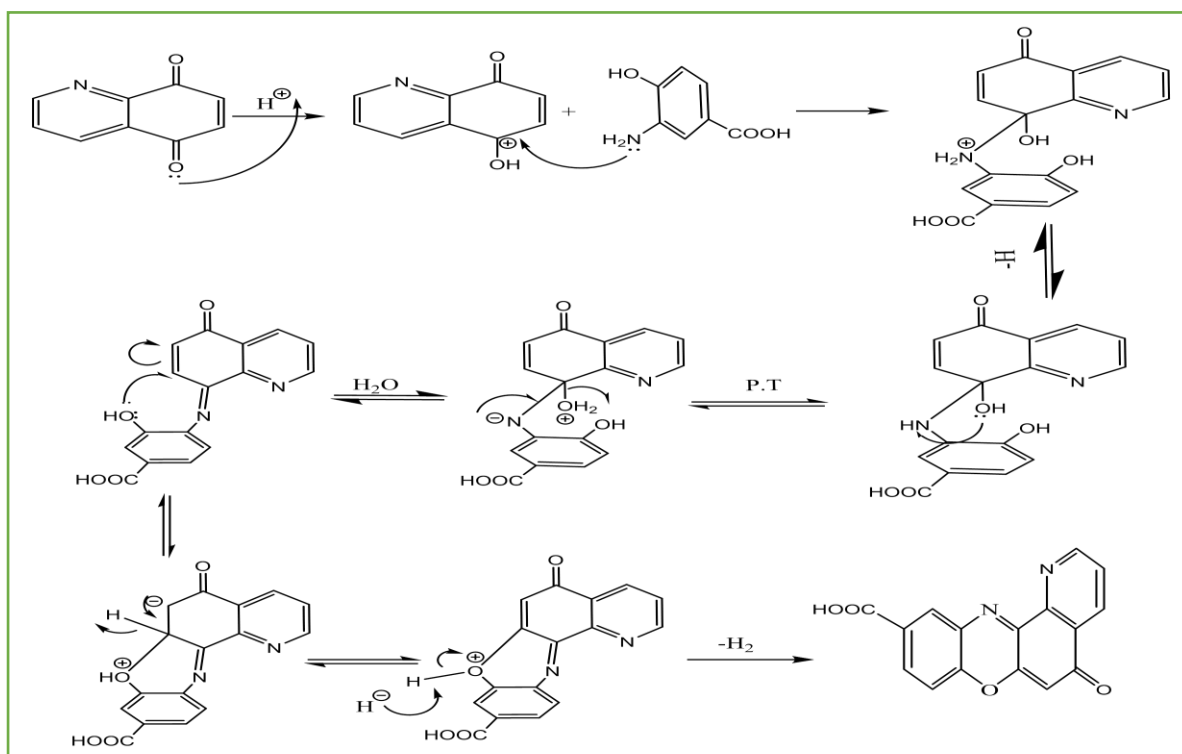
معادلة (4)

4- تحضير مشتق (4,1) اوكسازين المركب رقم (37) عن طريق تفاعل 3-amino-4-hydroxybenzoicacid (35) مع quinoline-5,8-dion (36) باستعمال حامض الخليك الثلجي بوصفه مذيباً. [24]



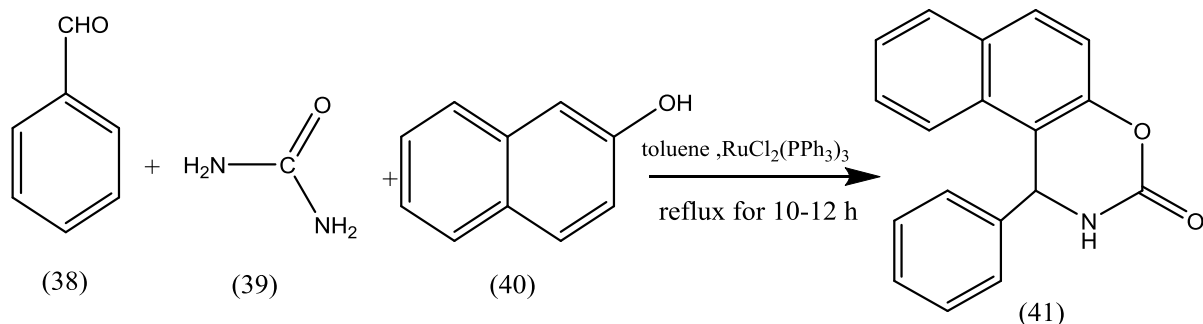
معادلة (5)

يمكن فهم عملية الغلق الحلقي لهذا التفاعل من خلال الميكانيكية الموضحة في المخطط (1-1) [24]



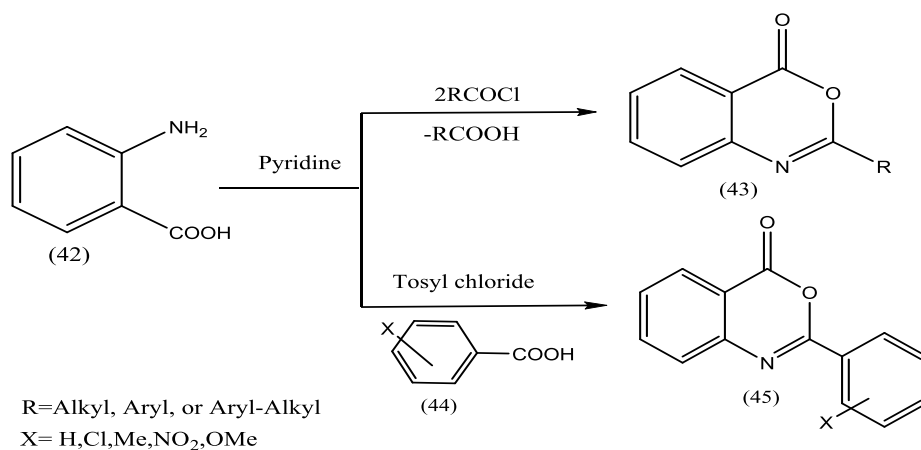
مخطط (1-1) ميكانيكة تحضير مشتق (4,1) اوكسازين

5- تحضير 1-phenyl-1,2-dihydro-3H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazin-3-one (41) من تفاعل البنزليدهايد (38) مع اليوريا (39) و 2-naphthol (40) باستعمال $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ وكما موضح في المعادلة (6).^[25]



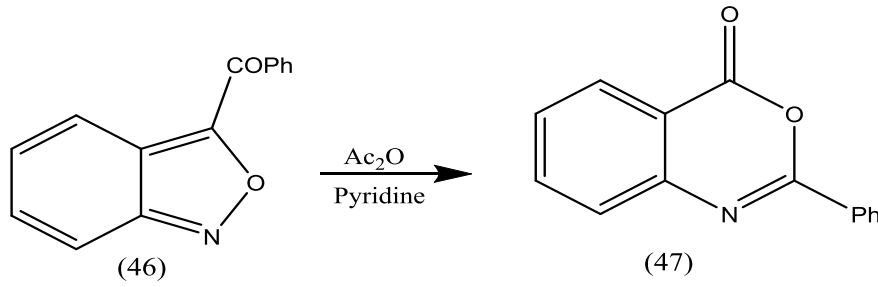
معادلة (6)

6- تحضير مشتقات 4-H-benzo [1,3]oxazin-4-one من تفاعل حامض الأنترانيليك (42) مع كلوريد الأسيل ، أو مع أحد معوضات حامض البنزويك (44) في موقع بارا أو أورثو بوجود Tosyl chloride باستعمال البريدين بوصفه مذيباً وكما موضح في المعادلة (7).^[7]



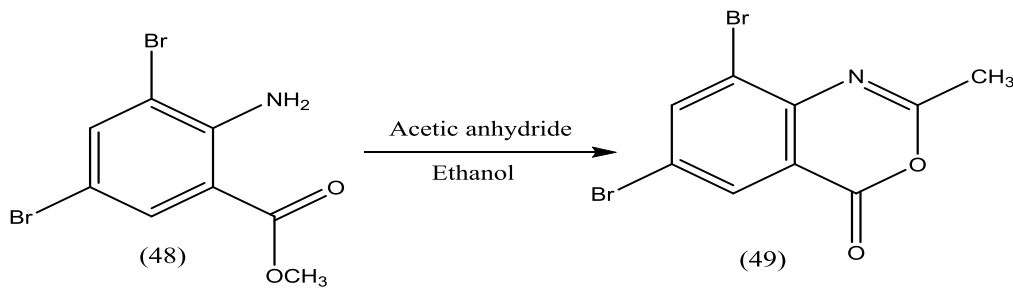
معادلة (7)

7- ومن الطرائق المهمة التي جرى من خلالها تحضير (3,1) اوكسازين من مشتقات حلقة isoxazole، أي تحويـل الحلقـة الخماسية إلى سداسية، إذ جرى تحضير المركب 2-phenyl-4H-benzo [1,3]oxazin-4-one (41) من خلال تفاعل 2-phenyl-4H-benzo [1,3]oxazin-4-one مع انهيديد الخليك في البريدين وكما موضح في المعادلة (8).^[26]



معادلة (8)

8- من الطرائق الاخرى لتحضير (3,1) اوكسازين هي من تفاعل استر حامض الأنترانيليك المعروض (48) باسـتعمال الايثانول، إذ جرى تحضير المركب [1,3]oxazin-4-one (49) 6,8-dibromo-2-methyl-4H-benzo من تفاعل انهيدريد الخليك مع (48) methyl 2-amino-3,5-dibromobenzoate وكما موضح في المعادلة (9).^[27]

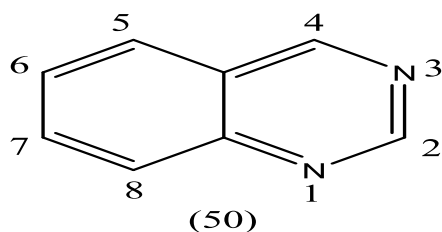


معادلة (9)

Quainazoline compounds

1-3. مركبات الكوينازولين

هي عبارة عن مركبات ثنائية حلقيه تتكون من حلقة اروماتية سداسية مزدوجة هي (حلقة benzene مع حلقة pyrimidine)، تعرف سابقا بـ(50) 1,3-diazine-benzo. حضرت لأول مرة مختبريا عام 1903 بواسطة Gabriel^[28]، على الرغم من أن مشتقاته عرفت في وقت سابق، أول من اقترح تسمية quainazoline على هذه المركبات هو Weddige^[29]. اقترح كل من (Paal و Bush) نظام ترقيم حلقات quainazoline، الذي ما يزال يُستعمل كما موضح في المركب (50) والذي تأخذ فيه ذرة النتروجين المجاورة لحلقة البنزين رقم "1" وذرة النتروجين الثانية رقم "3".^[29]



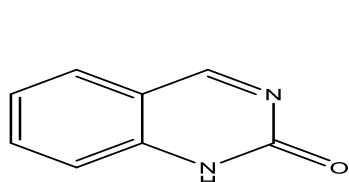
هناك اسماء اخرى أقل شيوعاً لهذا النظام الحلقى مثل phenmiazine and 5,6-benzopyrimidine مع ذلك فإن اسم quinazoline هو المقبول عالمياً لحد الان.^[29]

إن العديد من مشتقات نظام quinazoline معروف حتى الان بـ keto-quinazolines وتدعى أيضاً quinazolinones ، هذا النوع هو الأكثر أهمية من هذه المركبات.^[30]

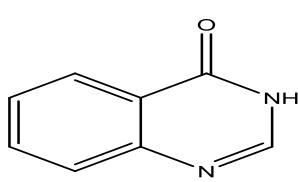
اعتماداً على موقع مجموعة keto or oxo لـ هذه المركبات تقسم الى ثلاث اقسام هي :

1- 2-(1H) quinazolinone (51) -2 4-(3H) quinazolinone (52)

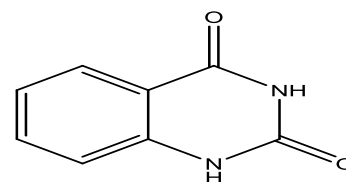
3- 2,4(1H,3H)-quinazolinedione (53) وكما موضح في الشكل (5-1).^[31]



2-(1H) quinazolinone
(51)



4-(3H) quinazolinone
(52)



2,4(1H,3H)-quinazolinedione
(53)

الشكل (5-1) انواع الكوينازولين

تعد هذه المركبات مشتقات لحلقه benzopyrimidine ولهذه المركبات استعمالات طبية واسعة بسبب امتلاكها طيفاً واسعاً من الفعالية البيولوجية،^[32] ويمكن استعمالها بوصفها مسكنات^[33] analgesic ومضادات للالتهابات^[34] anti-inflammatory، وخافضة للضغط^[35] antihypertensive ، ومضادات الميكروبات^[36] antimicrobial، ومضادات للبكتريا^[37] antibacterial، ومضادات للتشنج^[38] anticonvulsant، ومضادات للسرطان^[39] anticancer، ومضادات الملاريا^[40] antimalarial، والأنشطة المضادة للاكتئاب^[41] antidepressant activities.

يُعد Quinazolinone من أهم المستحضرات الصيدلانية التي تظهر العديد من الأنشطة الدوائية، لذلك يُعد من التراكيب مميزة وكما تم ذكره سابقاً.^[42]

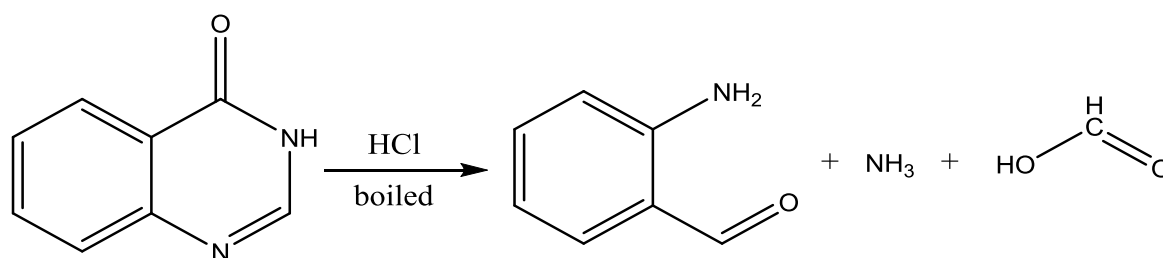
تعتمد صفات معوضات quinazolines على^[43]:-

1- طبيعة هذه المعوضات الموجودة.

2- موقع هذه المعوضات هل في حلقة pyrimidine او في حلقة benzene .

3- اكتمال التعاقب من عدمه في حلقة pyrimidine .

تمتلك هذه المركبات استقرارية جيدة في المحاليل الحامضية المخففة الباردة والمحاليل القاعدية لكنها تتفكك عند غليان هذه المحاليل وينتج من تفككها O-Aminobenzaldehyde, ammonia, formic acid وكما موضح في المعادلة (10).^[43]



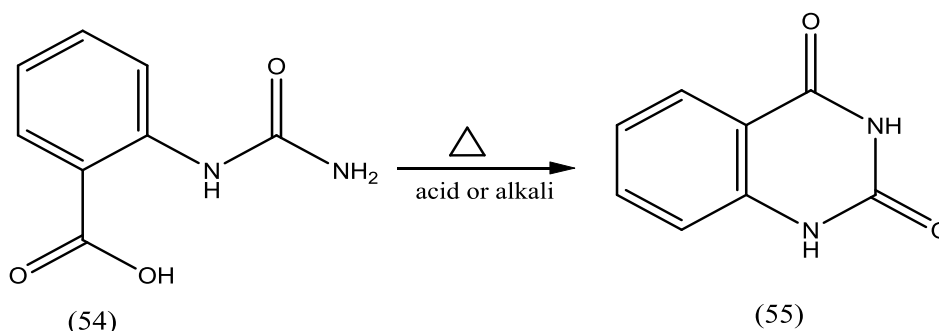
معادلة (10)

1-3-1. تحضير مركبات الكوينازولين Synthesis of Quinazoline compounds

1- تعد طريقة الغلق الحلقي احدى الطرائق المهمة المستعملة لتحضير quinazoline من

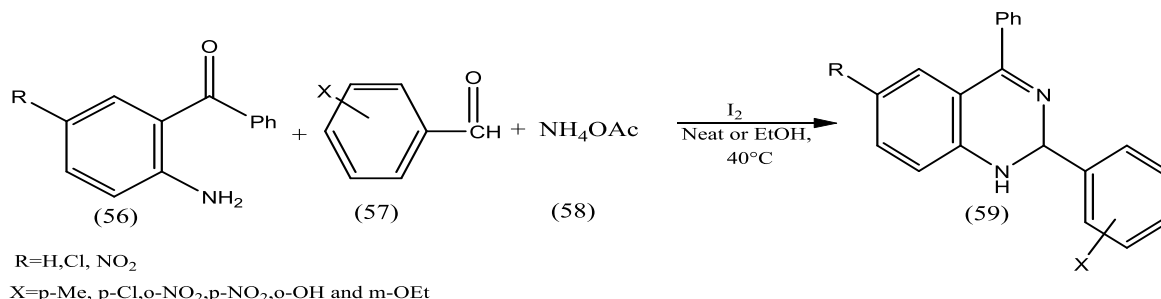
تسخين المركب Acid o-Ureidobenzoic بوجود حامض او قاعدة إذ جرى

تحضير المركب (55) وكما موضح في المعادلة (11).^[43]



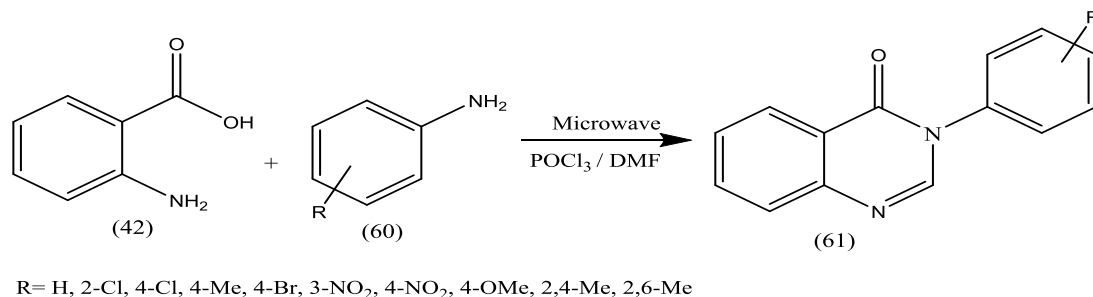
معادلة (11)

2- ومن الطرائق المستعملة في تحضير مشتقات 4-phenyl-1,2-dihydroquinazoline (59) هي تفاعل (56) 2-aminobenzophenone أو أحد مشتقاته مع الالديهايد (57) و أسيتات الأمونيوم (58) بوجود اليود كما في المعادلة (12).^[44]



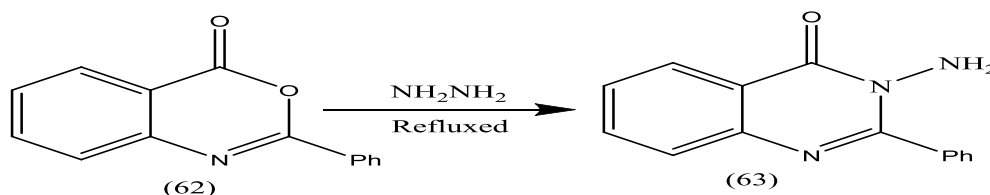
معادلة (12)

3- ومن الطرائق المهمة في تحضير هذه المركبات هي طريقة الغلق باستعمال فرن المايكرويف، إذ جرى تحضير المركب (62) من خلال تفاعل anthranilic acid مع مشتقات anilin (61) بوجود POCl₃, DMF كما موضح في المعادلة (13).^[45]



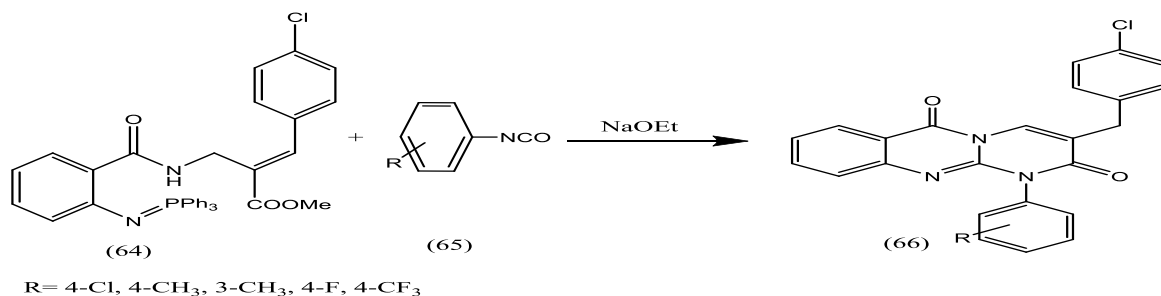
معادلة (13)

4- من الطرائق المهمة أيضاً لتحضير مشتقات N-Amino quinazoline (63) هي من تفاعل الاوكسازين (62) مع الهيدرازين باستعمال الايثانول بوصفه مذيباً وكما موضح في المعادلة (14).^[46]



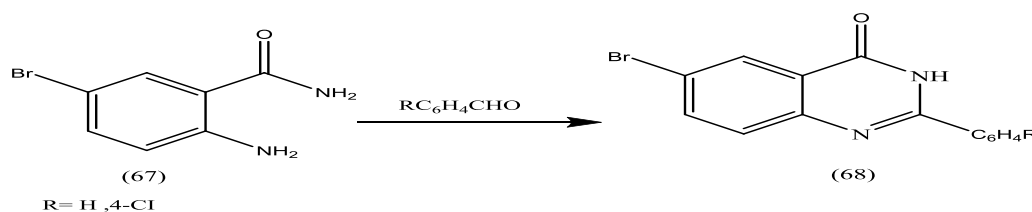
معادلة (14)

5- من الطرائق الأخرى المستعملة والتي تتضمن تحضير مشتقات 3-(4-chlorobenzyl)-2H-pyrimido[2,1-b]quinazoline-2,6(1H)-dione خلال تفاعل مشتقات الامايد الثانوي (64) مع إيزوسيانات (65) بوجود إيثوكسيد الصوديوم، وكما موضح في المعادلة (15):^[47]



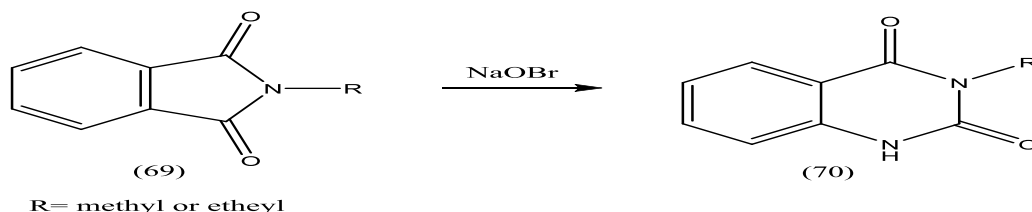
معادلة (15)

6- طريقة عامة لتحضيره هي من تفاعل (67) 2-amino benzamide أو أحد مشتقاته، إذ يعامل مع الديهايدات الأروماتية أو أحد مشتقاتها لتحضير الكوينازولينات المعوضة في الموقع رقم (2) وكما في تحضير المركب (68) في المعادلة (16).^[47]



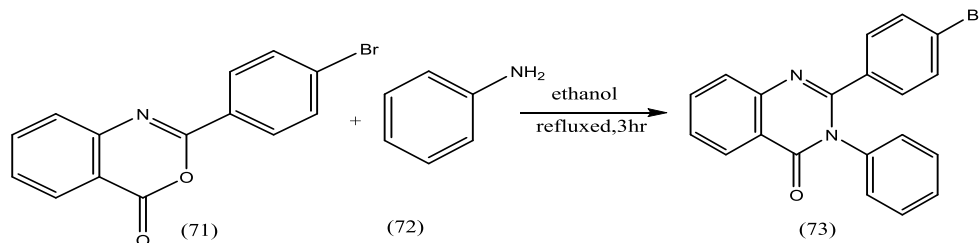
معادلة (16)

7- ومن الطرائق الأخرى التي يمكن من خلالها تحضير مركبات الكوينازولين المعوضة بمجموعتين كربونيل عند الموقع (2) هي ما يعرف بإعادة ترتيب Hoffmann، إذ يعامل (69) N-ethylphthalimide أو N-methyl مع هايبوبروميت الصوديوم لتحضير المركب (70) كما موضح في المعادلة (17).^[43]



معادلة (17)

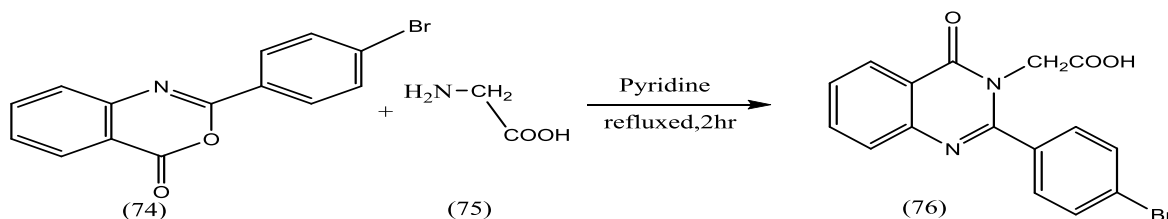
8- جرى تحضير المركب (73) من خلال تفاعل مشتق (1,3) اوكسازين (71) مع الانلين (72) بوجود الايثانول بوصفه مذيباً إذ جرى استبدال ذرة الاوكسجين في الاوكسازين بذرة النتروجين الموجودة في حلقة الانلين وكما موضح في المعادلة (18).^[48]



معادلة (18)

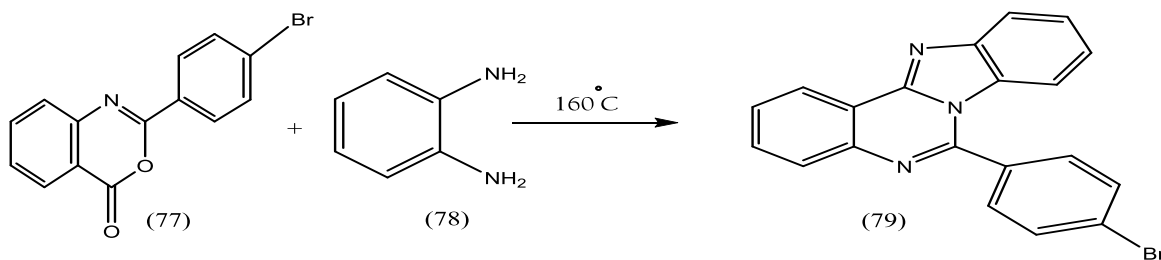
9- من الطرائق الاخرى لتحضير مشتقات الكوينازولين تحضير المركب

acetic acid 2-(2-(4-bromophenyl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl) من تفاعل الاوكسازين (74) مع احد الحوامض الامينية وهو glycine (75) إذ جرى استبدال ذرة الاوكسجين بذرة النتروجين الموجودة في الحامض الاميني وكما موضح في المعادلة (19).^[48]



معادلة (19)

10- ومن الطرائق المميزة في التحضير لمشتقات الـ quinazoline المندمجة مع حلقة imidazole من تفاعل مشتق الاوكسازين (77) مع benzene-1,2-diamine (78) أو ما يعرف بـ o-phenylenediamine وباستعمال الحمام الزيتي وبدرجة حرارة بحدود 160 درجة سيليزية وكما موضح في المعادلة (20).^[48]



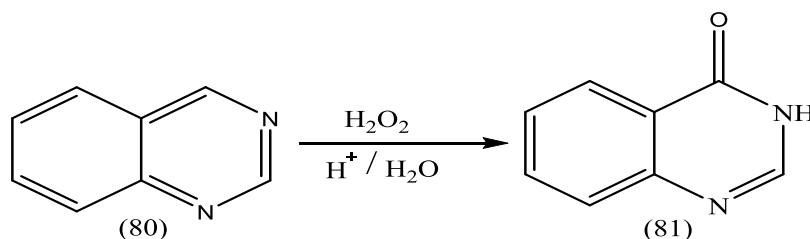
معادلة (20)

2-3-1. تفاعلات مركبات الكوينازولين Reaction of Quinazoline compounds

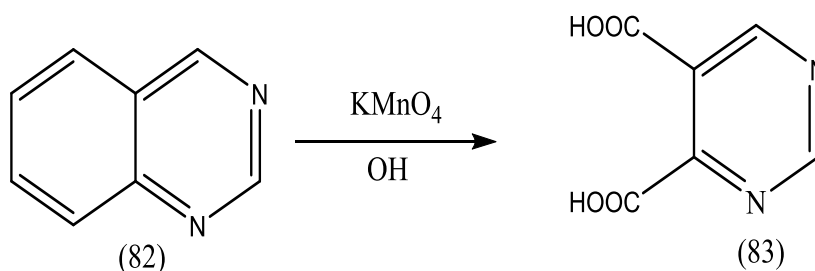
تعد الـ quinazoline من المركبات المهمة التي تمتاز بتفاعلاتها مع العوامل المؤكسدة والمختزلة وكذلك تفاعلات التعويض النيوكليوفيلية والكتروفيلية وتفاعلات الالكلة.^[43]

1- الاكسدة

تتأكسد مركبات الكوينازولين في الوسط الحامضي المخفف بالماء المقطر مع بيروكسيد الهيدروجين، إذ ينتج المركب (81) quinazolin-4(3H)-one، أما في الوسط القاعدي، الانواع المتعادلة الامائية من الـ quinazoline غالباً ماتخضع للأكسدة مع $KMnO_4$ لينتج المركب (83) pyrimidine-4,5-dicarboxylicacid وكما موضح في المعادلتين (21)(22).



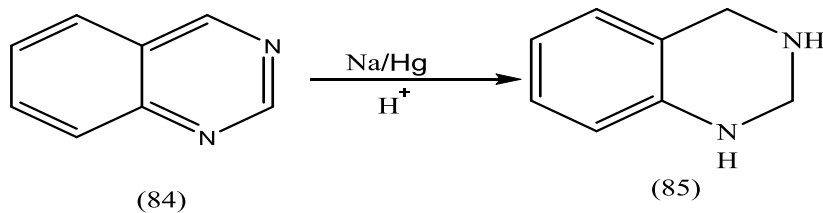
معادلة (21)



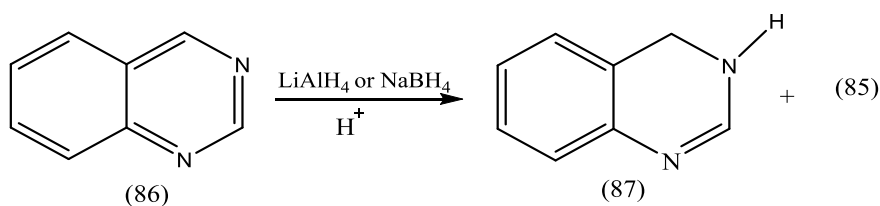
معادلة (22)

2- الاختزال

تعاني مركبات الـ quinazoline من تفاعلات الاختزال عند تفاعلها مع العوامل المختزلة، إذ ينتج المركب 1,2,3,4-tetrahydroquinazoline عند تفاعلها مع Na/Hg ، وينتج عن تفاعلها مع $NaBH_4$ او $LiAlH_4$ المركبات 1,2,3,4-tetrahydroquinazoline و 3,4-dihydroquinazoline وكما موضح في المعادلتين ادناه:-



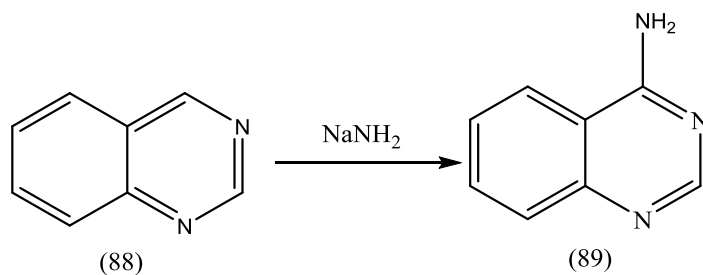
معادلة (23)



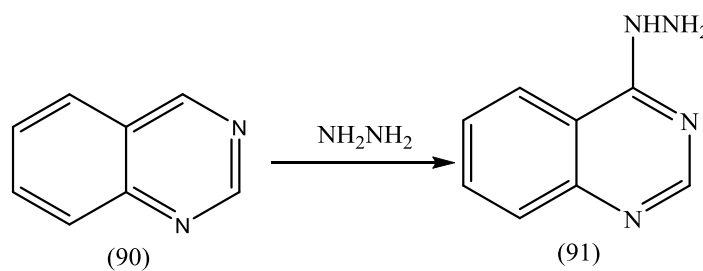
معادلة (24)

3- تفاعلات التعويض النيوكلوفيلية.

يعد تفاعل اميد الصوديوم و الهيدرازين من التفاعلات المعروفة للتعويض النيوكلوفيلية للكواينازولين، إذ يتكون quinazolin-4-amine و 4-hydrazineylquinazoline والمعادلتان (25 و 26) توضحان ذلك.



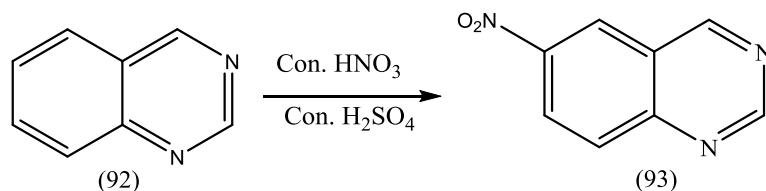
معادلة (25)



معادلة (26)

5- تفاعلات التعويض الالكتروفيلية

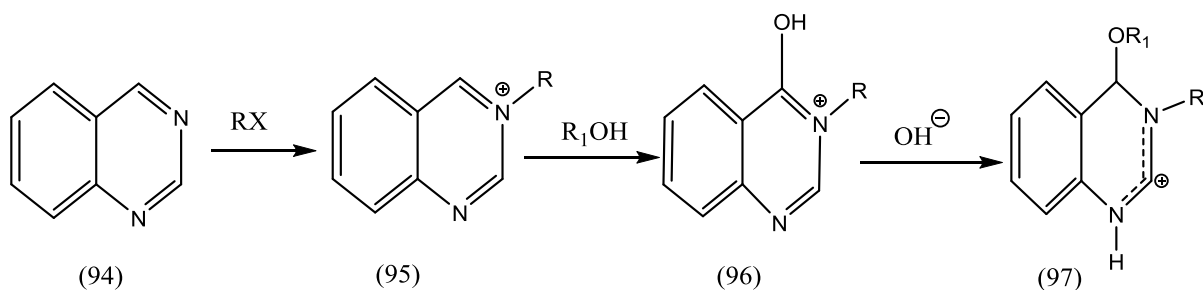
تفاعل التعويض الالكتروفيلي الوحيد المعروف للكواينازولين هو النترتة، إذ ان تفاعل بخار حامض النتريك في حامض الكبريتيك المركز مع هذه المركبات يعطي 6-nitroquinazoline.



معادلة (27)

6-تفاعلات الاكلية

تحدث الاكلية على موقع ذرة النتروجين، إذ يضاف هاليد الكيل مناسب لتكوين املاح 3-benzylquinazolinium الذي يتفاعل مع الكحول بسهولة ويسحب منه مجموعة الهيدروكسيل (OH) ليتكون المركب (96) الذي بدوره يتفاعل مع قاعدة قوية لتكوين المركب (97)، يلاحظ هذا التفاعل في المعادلة (28).



معادلة (28)

1-4. مركبات الازوميثين Azomethine compounds

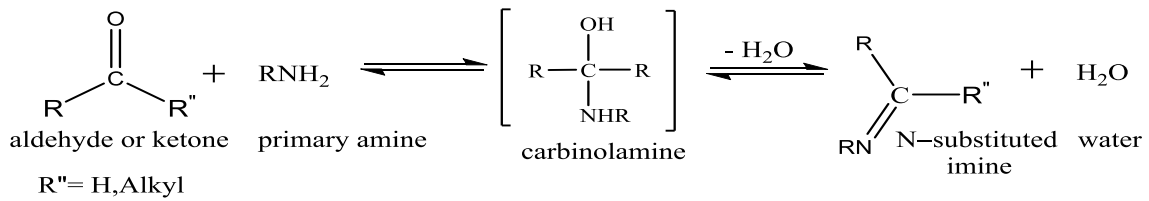
تعرف هذه المركبات بقواعد شف نسبةً الى العالم Hugo Schiff^[47] وهي مركبات كيميائية لها أهمية كبيرة بسبب الفعالية الفسيولوجية والدوائية التي تمتلكها، هذه المركبات تحتوي على مجموعة (Azomethine) (—HC=N—) في تركيبها، التي يمكن تحضيرها من تفاعل الامينات الاولية مع مجموعة الكاربونيل في المركبات الألديهيديه او الكيتونية.^[49] وقواعد شف معروفة بخصائصها الدوائية، إذ تعمل

(مضادة للبكتريا antibacterial^[50]، ومضادة للفطريات antifungal^[51]، ومضادة للسرطان anticancer^[52]، ومضادة للفيروسات antiviral^[53]).

لذلك فان دخول هذه المركبات مع Quinazoline يتوقع أن يقدم نتائج علاجية افضل نظرا لان كلا المركبين يمتلك فعالية بيولوجية عالية.^[49]

1-4-1. تحضير مركبات الازوميثين Synthesis of azomethine compounds

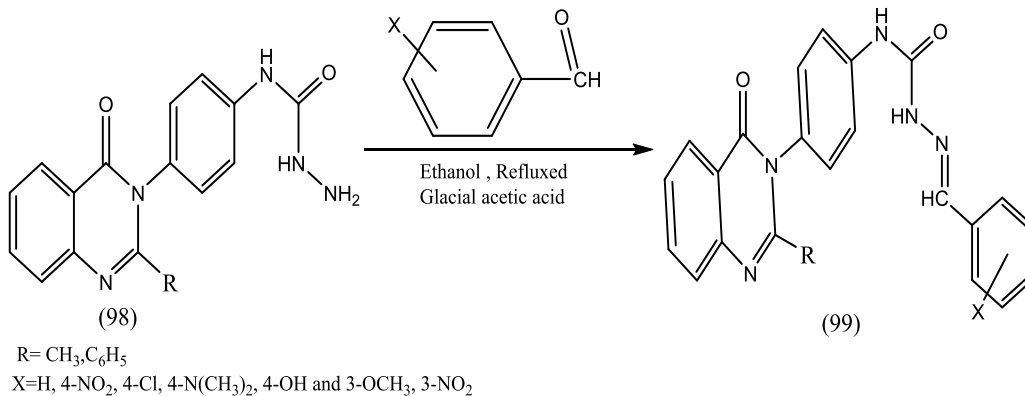
يمكن كتابة المعادلة العامة لتحضيرها بالشكل الاتي^[54]:-



معادلة (29)

1-تحضير المركب 2-benzylidene-N-(4-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)hydrazine-1-carboxamide (99)

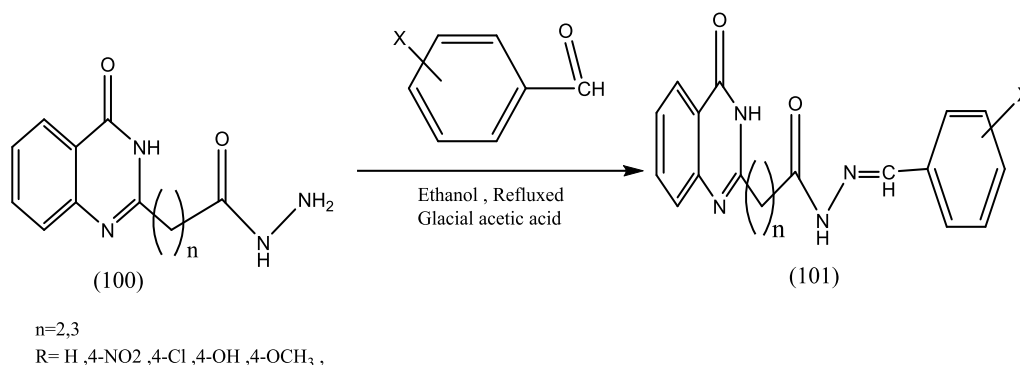
من تفاعل N-(4-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)hydrazinecarboxamide (98) مع الالديهيدات الأروماتية باستعمال الايثانول بوصفه مذيباً، وقد وجد أن لهذا النوع من المركبات وجد ان له فعالية ضد البكتريا والفطريات (antifungal, antibacterial) وكما موضح في المعادلة (30)^[49].



معادلة (30)

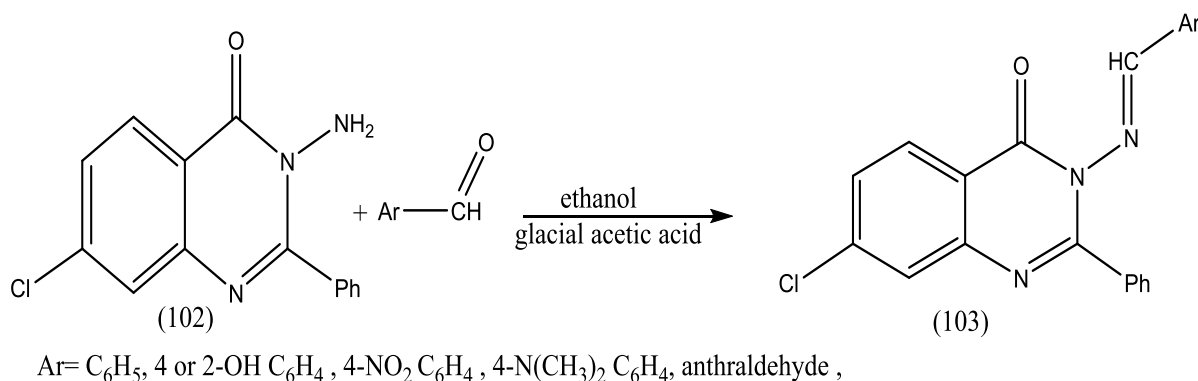
2- تحضير المركب N'-benzylidene-2-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)acetohydrazide(101)

من تفاعل 2-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)acetohydrazide (100) مع الالديهيدات الأروماتية، وجد أن هذه المركبات المحضرة لها فعالية ضد الأكسدة و الالتهابات (Anti-inflammatory , Antioxidant) [53].



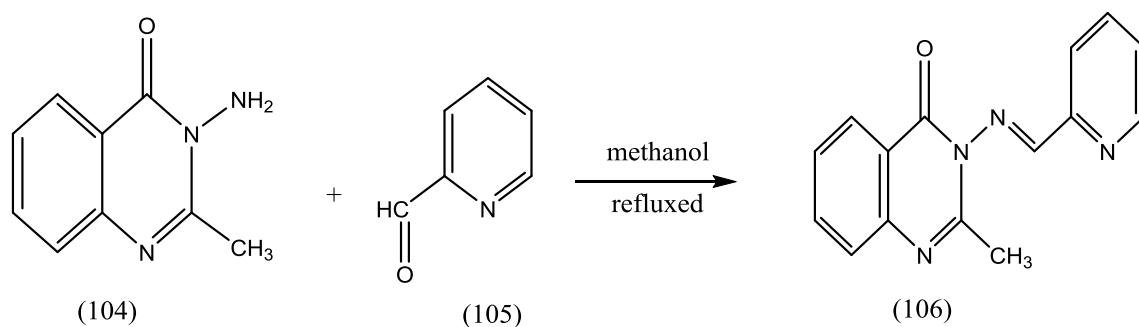
معادلة (31)

3- تحضير 3-(benzylideneamino)-7-chloro-2-phenylquinazolin-4(3H)-one (103) من تفاعل 3-amino-7-chloro-2-phenylquinazolin-4(3H)-one (102) مع الالديهيدات الأروماتية بوجود الإيثانول و حامض الخليك الثلجي وبتسخين التفاعل، وجد ان هذه المركبات تمتلك فعالية ضد البكتريا والسرطان (anticancer , antibacterial) وكما موضح في المعادلة (32). [55].



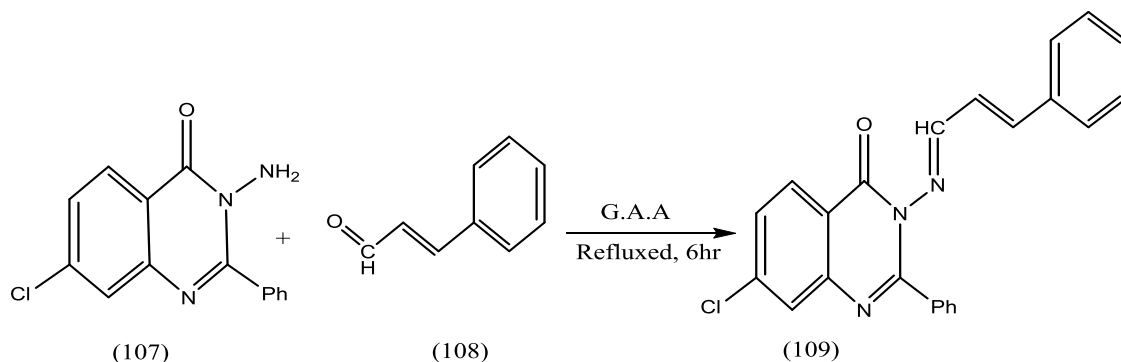
معادلة (32)

4- تحضير 2-methyl-3-(pyridine-2-ylmethyleneamino)quinazolin-4(3H)-one (106) من تفاعل 3-amino-2-methylquinazolin-4(3H)-one (104) مع 2-Pyridinecarboxaldehyde (105) باستعمال الميثانول بوصفه مذيباً. هذا المركب له فعالية ضد البكتيريا والفطريات (antifungal, antibacterial) وكما موضح في المعادلة (33).^[56]



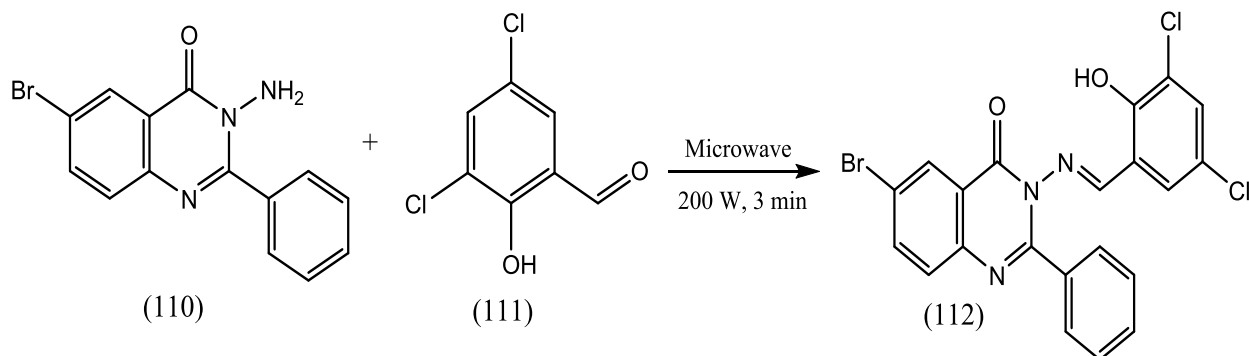
معادلة (33)

5- تحضير المركب 7-chloro-2-phenyl-3-(((1E,2E)-3-(phenylallylidene)amino)quinazolin-4(3H)-one (109) من تفاعل 3-amino-7-chloro-2-phenylquinazolin-4(3H)-one (107) مع cinnamaldehyde (108) في حامض الخليك الثلجي، وجد أن هذا المركب يمتلك فعالية بيولوجية ضد السرطان (anticancer) وكما موضح في المعادلة (34).^[55]



معادلة (34)

6- استعمال طريقة المايكروويف في تحضير مشتقات (Azomethine)، إذ يتفاعل 3,5-dichloro-2-phenylquinazolin-4-one (110) مع 3-amino-6-bromo-2-phenylquinazolin-4-one (111) hydroxybenzaldehyde (111) بوجود قطرات من β -ethoxyethanol. وجد أن هذا المركب له فعالية ضد البكتيريا (antibacterial) وكما موضح في المعادلة (35).^[57]



معادلة (35)

Imide compounds

1-5. مركبات الإيميد

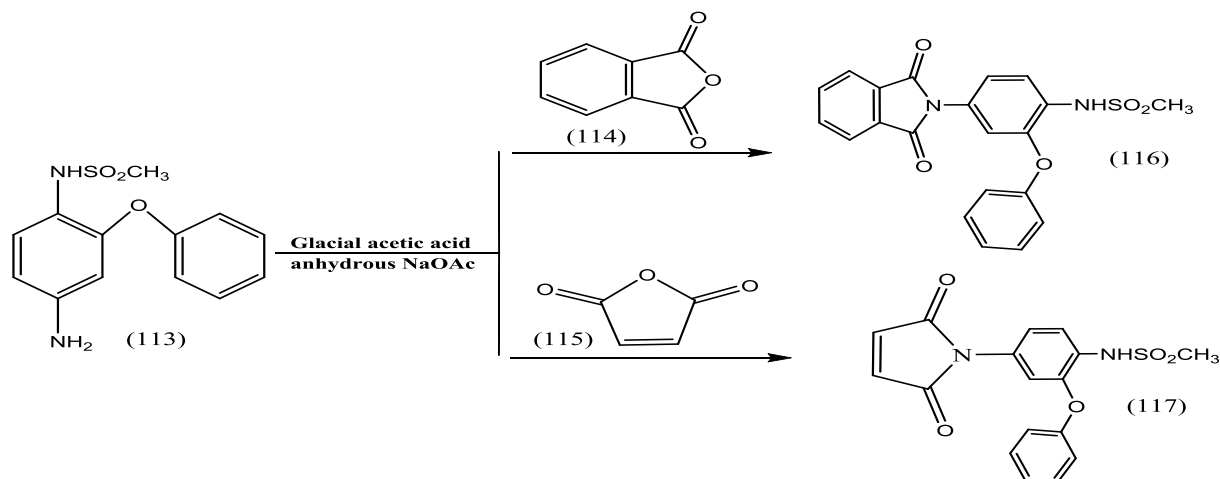
هي مركبات تحتوي على مجموعتي كربونيل تربطهما ذرة نتروجين (-CO-NH-CO-)^[47] تمثل صنف مهماً من الجزيئات البيولوجية لأنها تظهر مدى واسعاً من الفعالية الدوائية^[58] مثل (مضاد للالتهابات anti-inflammatory، مضاد للقلق anxiolytic، مضاد للبكتيريا antibacterial، مضاد للفيروسات antiviral، مضاد للأورام antitumour، مضاد للميكروبات antimicrobial، مضاد للفطريات Fungicide).^[70-59]

يمكن تحضير هذه المركبات بطرائق عدة من تفاعل (Cyclic anhydrides) مع متفاعلات تتضمن مجموعة الأمين الأولي (NH₂).^[71]

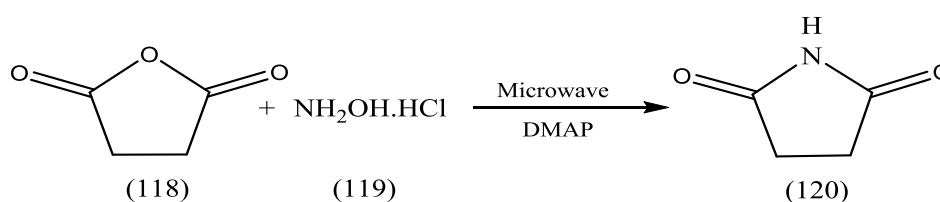
بناء على الفعالية البيولوجية لكل من الكوينازولين والإيميد جرى تكوين سلسلة من هذين المركبين ودراسة فعاليتها ضد البكتيريا.

1-5-1. تحضير مركبات الإيميد Synthesis of Imide compounds

1- يمكن تحضير هذه مركبات من تفاعل phthalic anhydride او maleic anhydride مع الامينات الاولية إذ جرى تحضير المركبات (116,117) من خلال تفاعل المركب N-(4-amino-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide (113) مع الفثاليك والماليك انهدرايد لتحضير الايميدات الحلقية وكما موضح في المعادلة (36).^[58]

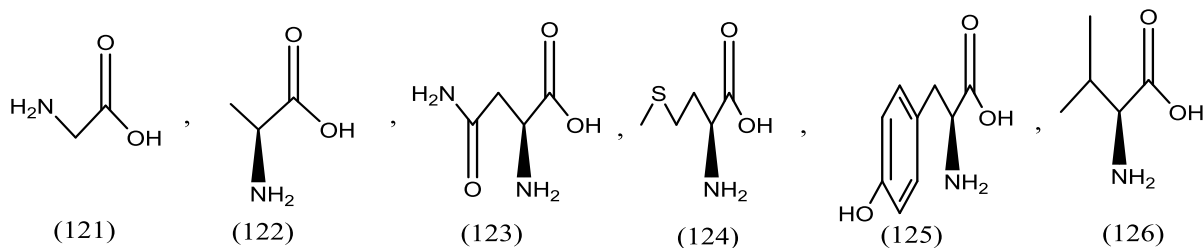


2- استعمال طريقة المايكرويف في تحضير Succinimide من تفاعل Succinic anhydride (118) مع Hydroxylamine hydrochloride (119) بوجود DMAP.^[71]

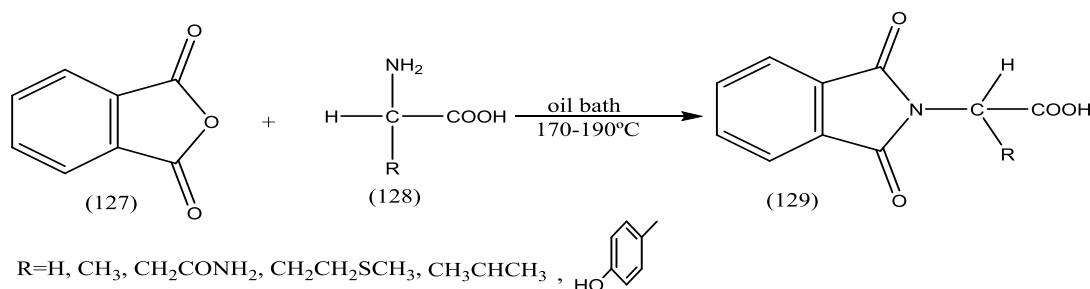


3- ومن الطرائق الاخرى المستعملة في تحضير هذه المركبات هي من تفاعل الاحماض الامينية مع phthalic anhydride في حمام الزيتي وبدرجة حرارة °C (170-190) كما يلاحظ في المعادلة (38).^[72]

الحوامض الامينية هي : glycine(121), alanine(122), asparagine(123), methionine(124), tyrosine(125), and valine(126) وكما موضح في الشكل (1-6).



الشكل (1-6) الصيغة التركيبية للأحماض الامينية

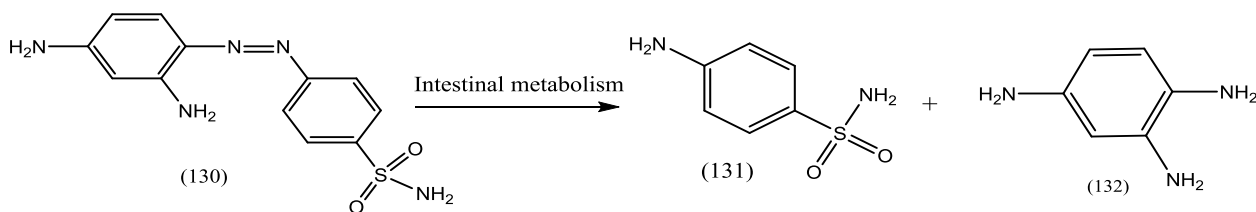


معادلة (38)

1-6. مركبات السلفوناميد Sulfonamide compounds

يُرى تعريف هذا المركبات على أنها المركبات التي تحتوي على المجموعة الفعالة (SO₂NH₂) في تركيبها، وتمتلك الصيغة العامة (RSO₂NH₂).^[73]

تُعد صبغة azo الحمراء المعروفة بـ Prontosil من أوائل Sulfonamides التي حددها Domagk وآخرون عام 1935 يلاحظ من خلال المعادلة (39) ان Prontosil يتحلل في الامعاء بواسطة البكتريا الى sulfanilamide والمركب (132).^[74]



معادلة (39)

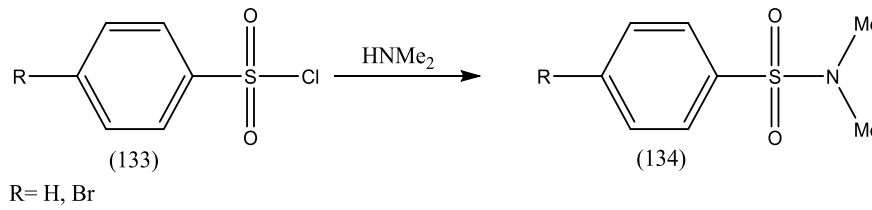
تعد هذه المركبات من المضادات الحيوية الجرثومية المهمة التي ما تزال تستعمل الى الآن لمعالجة الالتهابات البكتيرية^[74]، وتمتلك الصيغة العامة (Ar-SO₂NHR)، المجموعة الفعالة هي (SO₂NH)، ولهذه المركبات استعمالات دوائية كثيرة لاملاكها العديد من الانشطة البيولوجية^[75] مثل (مضادة للبكتريا antibacterial^[76]، مضاد للسمنة anti-obesity^[77]، مدرر للبول diuretic^[79-78]، سكر الدم hypoglycemic^[80]، مضاد للغدة الدرقية

anti- مضاد للاعصاب، مضاد الام الاصاب،^[83-82] antitumour، مضاد للأورام^[81] antithyroid،^[84] neuropathicpain وغيرها لذلك تشكل هذه المركبات صنفا مهما من العقاقير الطبية.

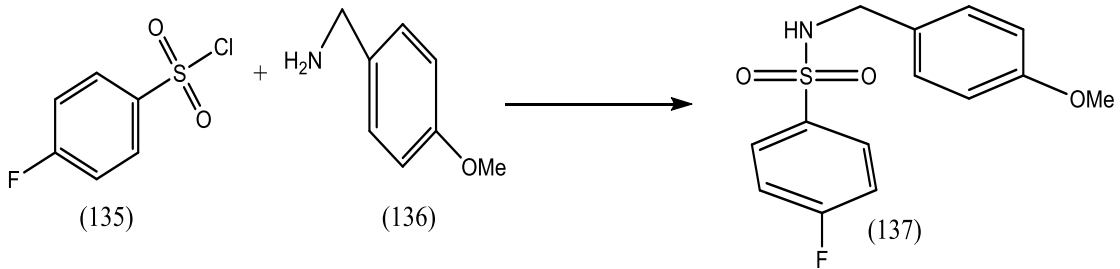
1-6-1. تحضير مركبات السلفوناميد Synthesis of Sulfonamide compounds

هناك العديد من الطرائق المهمة لتحضير هذه المركبات ويمكن اجمالها في النقاط الاتية:-

1- من تفاعل sulfonyl chloride مع الامين (اولي، ثانوي)، وكما موضح في المعادلات (40,41)^[74]

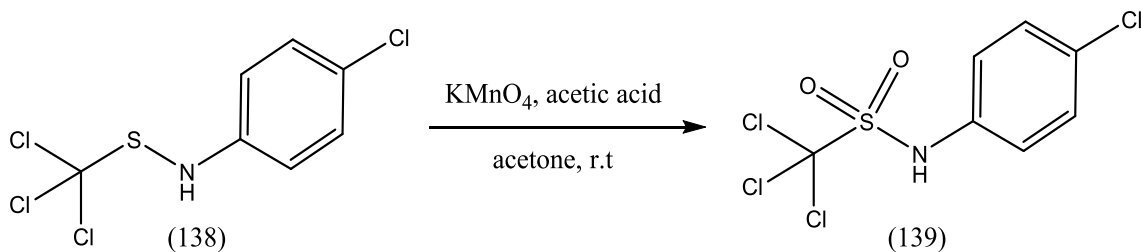


معادلة (40)



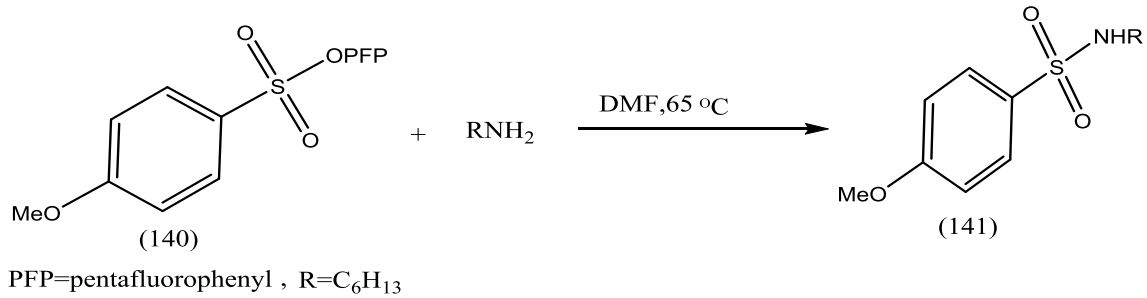
معادلة (41)

2- ويمكن تحضيره عن طريق اكسدة sulfenamides بواسطة العامل المؤكسد KMnO_4 وباستعمال حامض الخليك الثلجي والاسيتون وبدرجة حرارة الغرفة، وهو ما يعرف بتفاعل Farrar وكما موضح في المعادلة (42).^[74]



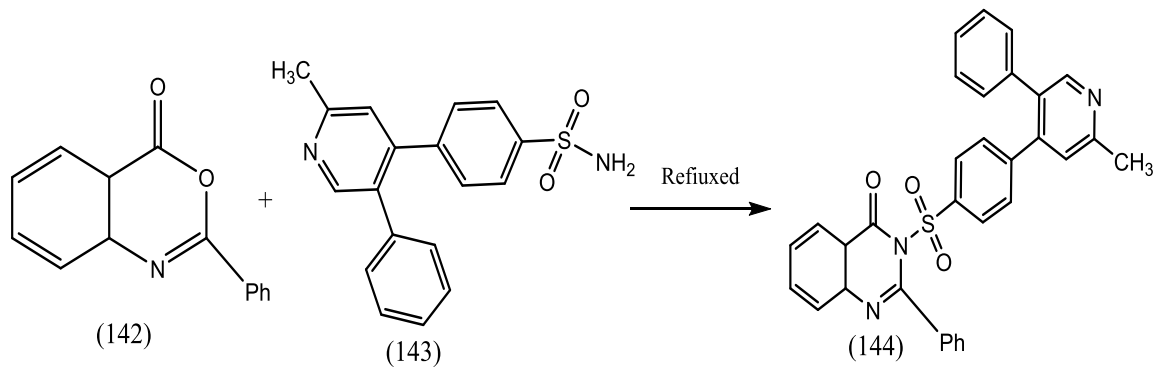
معادلة (42)

3- طريقة اخرى جرى استعمالها هي من تفاعل pentafluorophenyl sulfonate esters مع Hexylamine كما موضح في المعادلة أدناه.^[74]



معادلة (43)

4- من الطرائق المهمة في تحضيرها ايضاً هي من تصعيد 2-phenyl-3,1- benzoxazin-4-one (142) مع مركب (143) باستعمال حامض الخليك الثلجي مذيباً هذا المركب له فعالية جيدة ضد البكتريا (antibacterial).^[85]



معادلة (44)

1-7. مركبات الجالكون Chalcones compounds

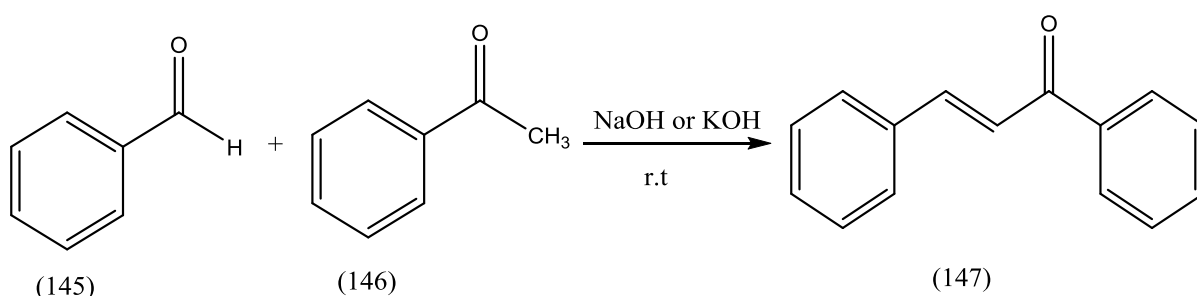
هو اسم عام يطلق على المركبات التي تحتوي على (1,3-diphenylprop-2-en-1-one)، ويعرف أيضاً بـ benzylidene acetophenones ، benzal-acetonephenones ، phenyl styryl ketones ويدعى أيضاً بـ β-phenyl acrylophenone، الذي يحمل مجموعة keto-ethylinic (COCH=CH).^[86]

تعد chalcones مركبات وسطية معروفة لتحضير العديد من المركبات الحلقية غير متجانسة وتعطي طيفاً واسعاً من الانشطة البيولوجية^[87] مثل مضاد (للأورام) antitumour^[88]، للفطريات antifungal^[89]، للبكتريا antibacterial^[90]، للالتهابات anti-inflammatory

^[91]، للسرطان anticancer^[92]، للاكسدة antioxidant^[93] بناء على الفعالية البيولوجية لكل من chalcone و quinazoline جرى تكوين سلسلة من هذين المركبين ودراسة فعالتهما ضد البكتريا.

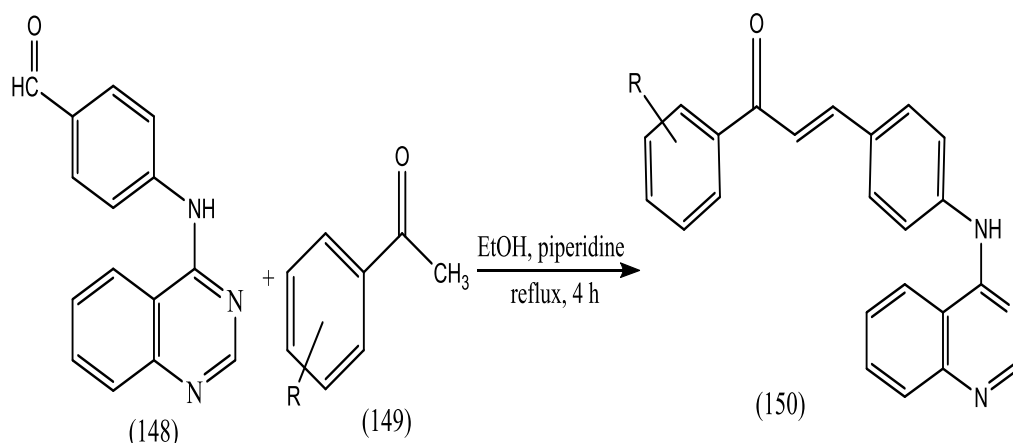
1-7-1. تحضير مركبات الجالكون Synthesis of chalcone compounds

الطريقة العامة لتحضير مركبات الجالكون بواسطة تكثيف الـ (benzaldehyde) او احد مشتقاته مع المركب الكيتوني (acetophenone) أو احد مشتقاته في الوسط القاعدي ويحصل هذا التفاعل بدرجة حرارة الغرفة وكما موضح في المعادلة (45).^[86]



معادلة (45)

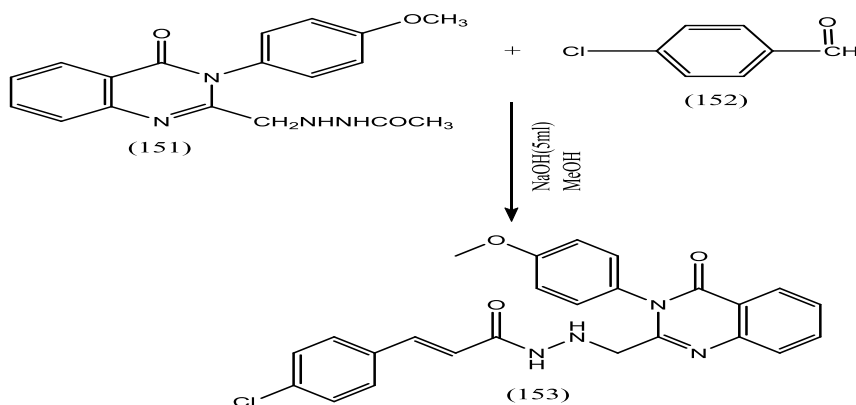
1- تحضير المركب 1-(4-(quinazolin-4-ylamino)phenyl)prop-2-en-1-one (150) من تفاعل المركبين (148) مع (149) وبوجود الايثانول بوصفه مذيباً وبقطرات من piperidine، وجد أن هذه المركبات لها فعالية ضد السرطان (Anticancer).^[87]



R= H, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 3-Br, 2-F-4-CF₃, 4-CF₃, 3-F, 3,4-OMe, 4-OMe,

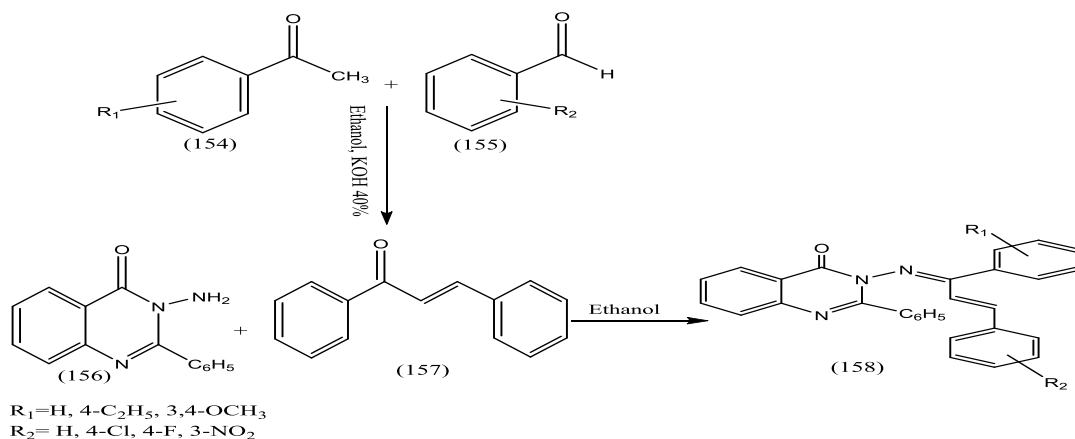
معادلة (46)

2- من الطرائق الاخرى للتحضير هي تحضير المركب (3-(4-chlorophenyl)-N'-((3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)methyl)acrylohydrazide من تفاعل مشتق الكوينازولين مع p-chloro benzaldehyde بوجود الميثانول مذيباً و 2% هيدوكسيد الصوديوم، المركب الذي جرى تحضيره يمتلك فعالية مضادة للبكتريا (Antibacterial) ويمكن توضيح تحضيره بالمعادلة (47).^[94]



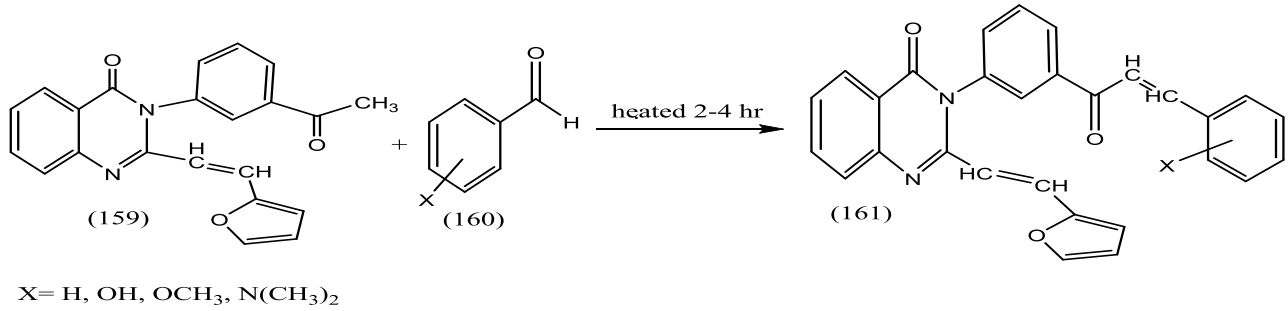
معادلة (47)

3- تحضير مشتقات 3-(1,3-diphenylallylidene amino)-2-phenylquinazolin-4(3H)-one في الخطوة الاولى يجري تحضير الجالكون من تفاعل الالديهيد مع الكيتون في المحيط القاعدي وبدرجة حرارة الغرفة، أما في الخطوة الثانية فيجري تفاعل الجالكون المحضر مع 3-amino-2-phenylquinazolin-4(3H)-one بوجود الايثانول بوصفه مذيباً باستعمال قطرات من حامض HCl مركز، و وجد ان هذه المركبات تمتلك فعالية ضد الالتهابات (Anti-inflammatory).^[95]



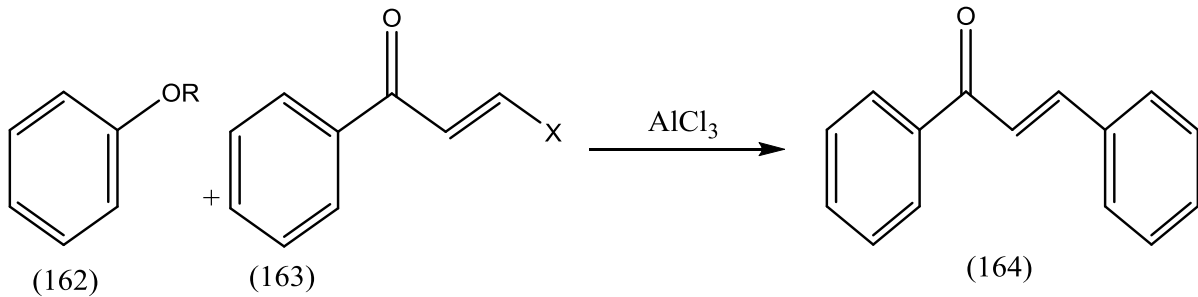
معادلة (48)

4- طريقة اخرى للتحضير هي عن طريق تسخين المركب (159) مع البنزليدهايد او أحد مشتقاته وإضافة قطرتين من piperidine الى الخليط، وجد أن المركب (161) له فعالية جيدة تجاه البكتريا والفطريات (antifungal, antibacterial) وكما موضح في المعادلة (48).^[96]



معادلة (49)

5- ومن الطرائق الاخرى المعروفة ايضاً لتحضير الجالكونات عن طريق استعمال حوامض لويس القوية مثل AlCl₃ وكما موضح في المعادلة (50).^[97]

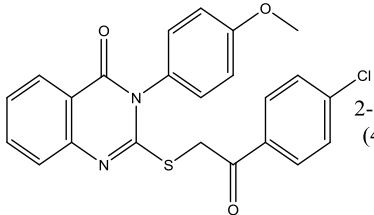
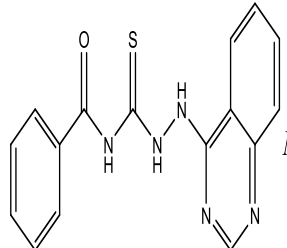
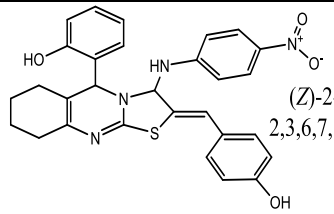
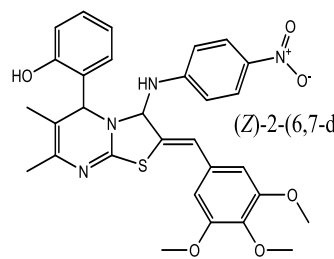
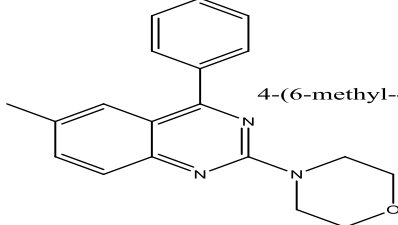
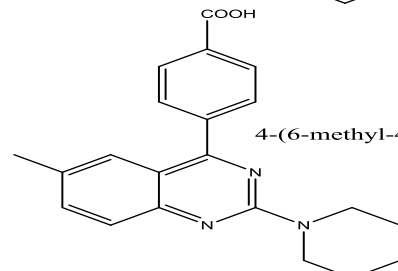


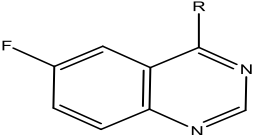
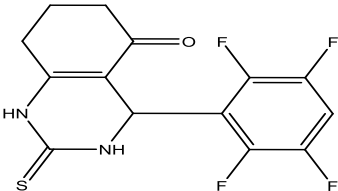
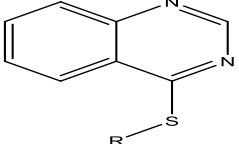
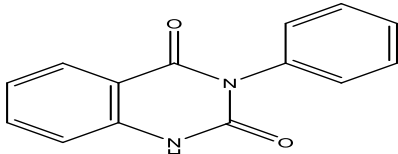
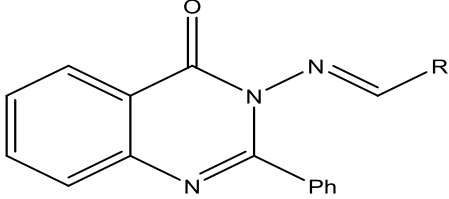
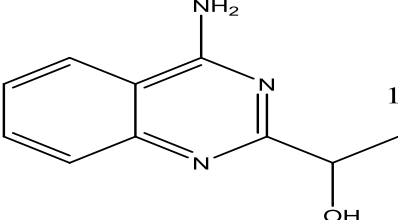
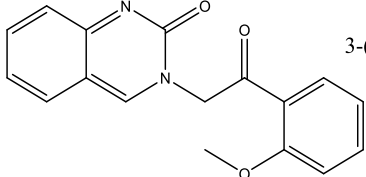
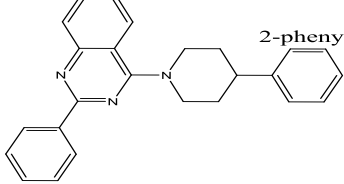
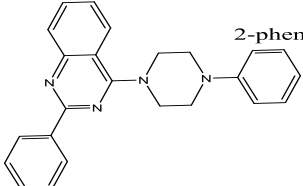
معادلة (50)

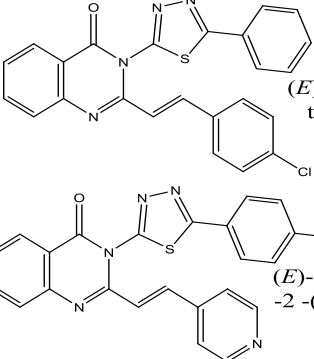
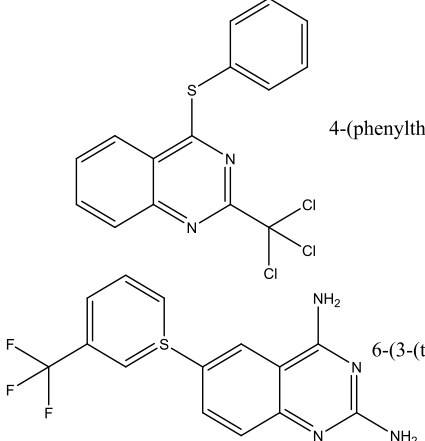
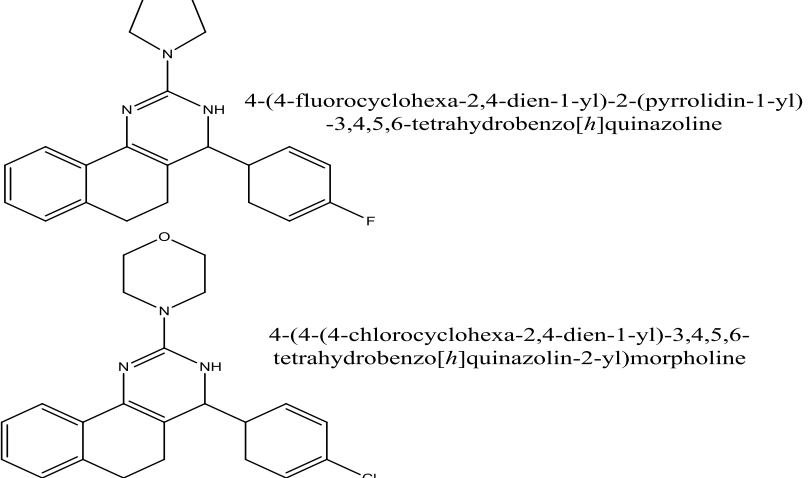
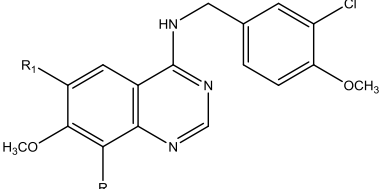
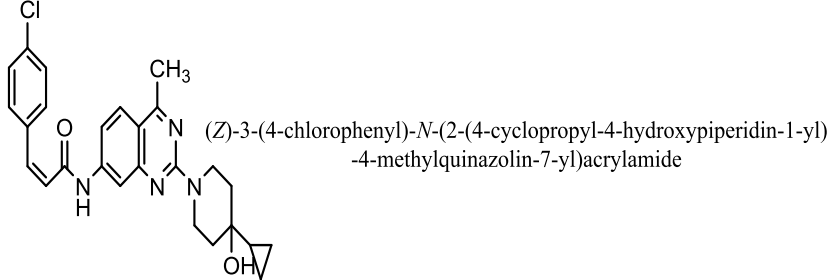
1-8. الفعالية البيولوجية Biological activity

تعد مركبات الكواينازولين في كثير من الاحيان العمود الفقري في الكيمياء الطبية، إذ تمتلك هذه المركبات تأثيرات متعددة^[98] مثل (مضاد للألم analgesic^[33]، ومضاد للالتهابات anti-inflammatory^[34]، مضاد للميكروبات antimicrobial^[36]، وغيرها، الجدول (1-2) يبين تركيب بعض مشتقات الكواينازولين والفعالية البيولوجية لها.

الجدول (1-2) تركيب بعض مركبات الكوينازولين والفعالية البيولوجية لها.

المركب	نوع الفعالية	Ref.
 <p>2-((2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)thio)-3-(4-methoxyphenyl)quinazolin-4(3H)-one</p>	Anticancer Activity	99
 <p>N-(2-(quinazolin-4-yl)hydrazine-1-carbonothioyl)benzamide</p>	Antitumor agents	100
 <p>(Z)-2-(2-(4-hydroxybenzylidene)-3-((4-nitrophenyl)amino)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-5H-thiazolo[2,3-b]quinazolin-5-yl)phenol</p>  <p>(Z)-2-(6,7-dimethyl-3-((4-nitrophenyl)amino)-2-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-yl)phenol</p>	Antioxidant Activity	101
 <p>4-(6-methyl-4-phenylquinazolin-2-yl)morpholine</p>  <p>4-(6-methyl-4-phenylquinazolin-2-yl)morpholine</p>	Antibacterial Activity	102

 <p>R= SCH₂CH=CH₂, SCH₂CH₂-CH₃, SCH₂CH₃</p>  <p>4-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-2-thioxo-2,3,4,6,7,8-hexahydroquinazolin-5(1H)-one</p>	Antifungal Activity	103 104
 <p>R= C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH(CH₃)₂</p>  <p>3-phenylquinazolin-2,4(1H,3H)-dione</p>	Antitubercular Activity	105 106
 <p>R= 2-OH-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄, C₆H₅</p>	Antiviral Agents	107
 <p>1-(4-aminoquinazolin-2-yl)ethan-1-ol</p>	Antimutagenic Activity	108
 <p>3-(2-(2-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)quinazolin-2(3H)-one</p>	Anticoccidial Activity	109
 <p>2-phenyl-4-(4-phenylpiperidin-1-yl)quinazolin-2-one</p>  <p>2-phenyl-4-(4-phenylpiperazin-1-yl)quinazolin-2-one</p>	Anti-Inflammatory and Analgesics Agents	110

 <p>(<i>E</i>)-2-(4-chlorostyryl)-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)quinazolin-4(3<i>H</i>)-one</p> <p>(<i>E</i>)-3-(5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(2-(pyridin-4-yl)vinyl)quinazolin-4(3<i>H</i>)-one</p>	<p>Antidepressant and Anticonvulsant</p>	<p>111</p>
 <p>4-(phenylthio)-2-(trichloromethyl)quinazoline</p> <p>6-(3-(trifluoromethyl)-1λ⁴-thiopyran-1-yl)quinazolin-2,4-diamine</p>	<p>Antimalarial Agents</p>	<p>112 113</p>
 <p>4-(4-fluorocyclohexa-2,4-dien-1-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[<i>h</i>]quinazoline</p> <p>4-(4-(4-chlorocyclohexa-2,4-dien-1-yl)-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[<i>h</i>]quinazolin-2-yl)morpholine</p>	<p>Antileishmanial Agents</p>	<p>114</p>
 <p>R R1 C3H7 NHCOCF3 CH2CH2OH NHCOCCH3 CH2CH2OH NHCOC2H5</p>	<p>Neuroprotective Agents</p>	<p>115</p>
 <p>(<i>Z</i>)-3-(4-chlorophenyl)-<i>N</i>-(2-(4-cyclopropyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-4-methylquinazolin-7-yl)acrylamide</p>	<p>Antiobesity Agents</p>	<p>116</p>

1-9. الغاية من البحث The aim of the research

ان الغاية من هذه الدراسة هي تحضير مركبات جديدة ثنائية الحلقة غير المتجانسة وذلك من خلال استعمال ثنائي كلوريد الحامض (Oxalyl chloride) وبمجموعة من التفاعلات للوصول الى مشتق ثنائي الاوكسازين ومن ثم مشتق ثنائي الكوينازولين من خلال تغيير المجاميع المرتبطة بحلقة الكوينازولين إذ جرى تحضير مجموعة من المركبات مختلفة الارتباط بحلقة الكوينازولين مثل الامينات الأروماتية والجالكونات ومشتقات مركبات السلفوناميد وكذلك ربط مركبات ثنائية الكوينازولين بحلقات اخرى غير متجانسة.

جميع هذه التحضيرات والتفاعلات كان الغاية منها هو تغيير المجاميع المرتبطة لغرض المعرفة والتوصل الى افضل المركبات التي تظهر الفعالية المضادة للبكتريا وقد جرى ذلك من خلال هذه الدراسة.

الفصل الثاني

2

الجزء العملي

Chemical materials

1-2. المواد الكيميائية

الجدول (1-2) يوضح جميع المواد الكيميائية المستعملة في التفاعلات.

جدول (1-2) المواد الكيميائية والشركة المصنعة لها

النقاوة	الشركة المصنعة	المواد الكيميائية
98%	Aldrich	2-Furoic hydrazide
99%		4-Chlorobenzaldehyde
99%		anthracene-9-carbaldehyde
99%	Alfa aesar	Sulfadiazine
99%		Sulfathiazole
99%	BDH	2-Aminobenzoic acid
97%		4-Aminoacetophenone
99%		4-Dimethylaminobenzaldehyde
99%		4-Methoxybenzaldehyde
99%		Benzoyl chloride
-----		sodium bicarbonate
99%	CDH	Sodium hydroxide
----	Romil Diamond	Ethanol
99%	Fluka	5-Chlorosalicylaldehyde
99%		Benzaldehyde
99%	Merck	anhydrous sodium acetate
---		Maleic anhydride
---		Phthalic anhydride
90%		Thiosemicarbizde
98%	Purum	2-Methylbenzaldehyde
98%	RIEDEL-DE HAEN HANNOVER	3-Nitrobenzaldehyde
99%		4-Methylbenzaldehyde
98%		4-Nitrobenzaldehyde
80%	Scharlau	Hydrazine hydrate
96-98%	Schucha RDT Munchen	4-Aminoacetanilide
99%	SCR	Pyridine
99%	Sigma-Aldrich	Glacial acetic acid
98%	TCI	2-Aminobenzothiazole
97%	Vorsicht Atzend	oxalyl chloride

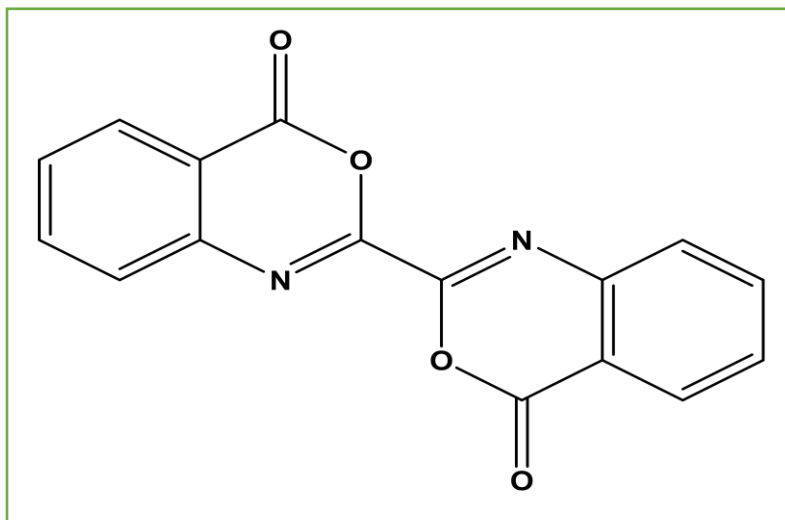
Instruments

2-2. الاجهزة

- 1- قياس درجة الانصهار باستعمال جهاز نوع Stuart 161 MPA Digimelt (MSRS) الالكتروني.
- 2- طيف الاشعة تحت الحمراء (FTIR) في :-
 - أ- كلية التربية للعلوم الصرفة/ابن الهيثم- قسم الكيمياء باستعمال جهاز نوع Shimadzu FT-IR 8400s .
 - ب- جامعة بغداد- مركز ابن سينا باستعمال جهاز نوع Shimadzu FT-IR-8300.
 - ت- كلية التربية للعلوم الصرفة/ابن الهيثم- المختبر الخدمي المركزي باستعمال جهاز نوع Biotech Engineering Management Co. Ltd Model FTIR-600.
- 3- طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) في ايران باستعمال جهاز BRUKER 300MHz باستعمال المذيب DMSO و TMS كمرجع.
- 4- جهاز تحليل العناصر (CHNS) في كلية التربية للعلوم الصرفة/ابن الهيثم- المختبر الخدمي المركزي باستعمال جهاز نوع Italy- EA3000- elemental analyzer.
- 5- أجريت الفعالية البيولوجية في مختبر الفعالية البيولوجية في المختبر الخدمي المركزي- كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة بغداد باستعمال حاضنة نوع .BINDER-Germany

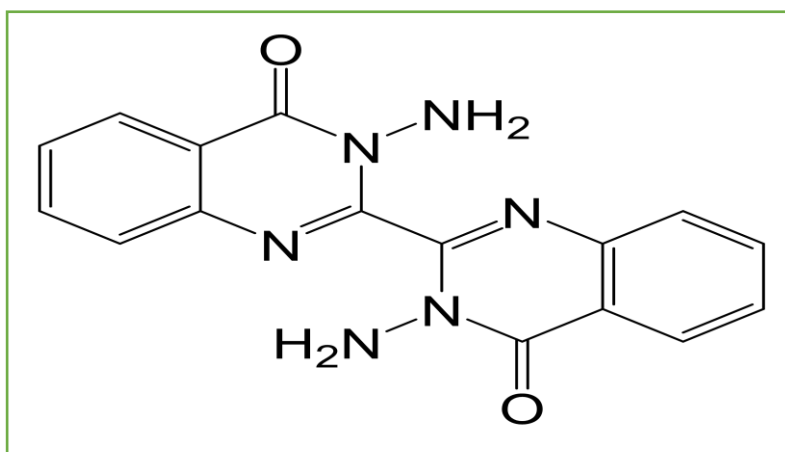
2-3. تحضير المركبات Synthesis of compounds

2-3-1. تحضير المركب [I] 4H,4'H-[2,2'-bibenzo[d][1,3]oxazine]-4,4'-dione [I]



جرت اذابة (2غم ، 0,014 مول) من الـ anthranilic acid في (15مل) من البريديين ثم أُضيف إليه (0,91 غم ، 0,007 مول) من oxalylchloride ببطئ شديد في حمام ثلجي تُرك المزيج مع التحريك مدة 5 ساعات وجرت متابعة التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، بعد ذلك جرى غسل خليط التفاعل بـ(75مل) من الماء المقطر البارد ثم أُضيف إليه (40مل) من محلول (10%) بيكاربونات الصوديوم ثم تُرك المزيج مدة ساعة في الثلاجة بعدها رشح وغسل بالماء البارد، وجرى جمع الراسب وتجفيفه واجراء عملية اعادة البلورة عليه باستعمال الايثانول المطلق وكانت درجة انصهاره (295-297) درجة سيليزية.

2-3-2. تحضير المركب [II] 3,3'-diamino-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione [II]

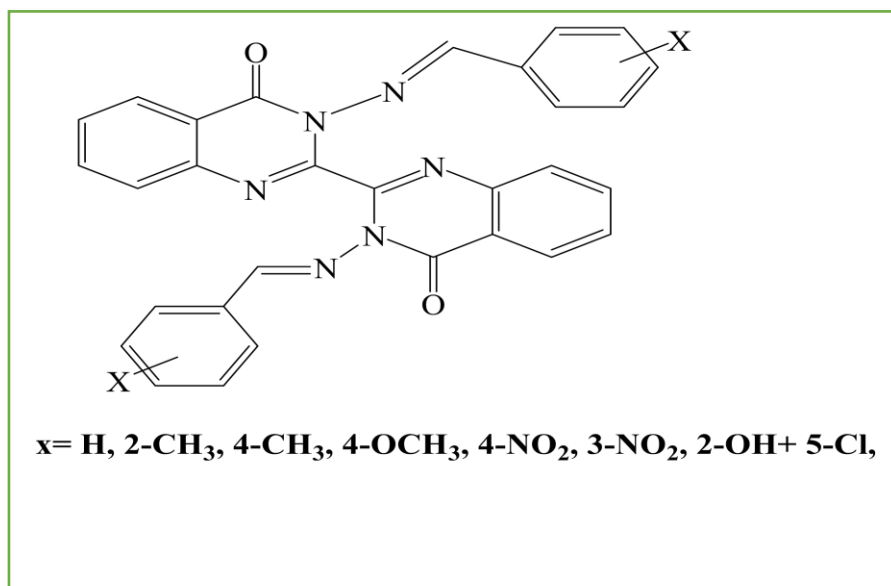


أذيب (0,1غم ، 0,0003 مول) من المركب (I) في (20مل) من الايثانول المطلق، تُرك المزيج مع التحريك مدة نصف ساعة لإتمام عملية الاذابة ثم أُضيف له (1مل) من الهيدرازين المائي 80% ثم صعد خليط التفاعل مدة (4) ساعات وجرت متابعة سير التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بعدها تُرك المزيج إلى أن يبرد ثم رشح وجفف وتم اجراء عملية اعادة البلورة عليه باستعمال الايثانول المطلق وكانت درجة الانصهاره (203-205) درجة سيليزية.

1-2-3-2. تحضير المركبات

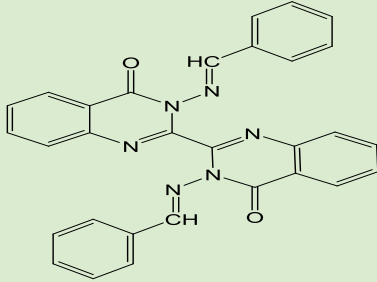
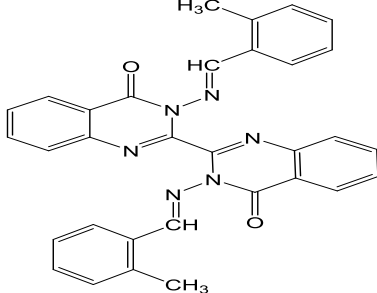
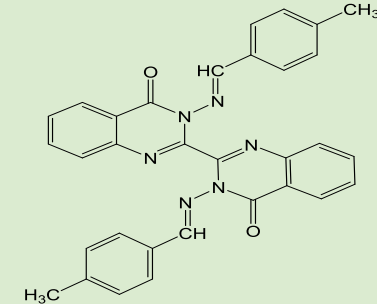
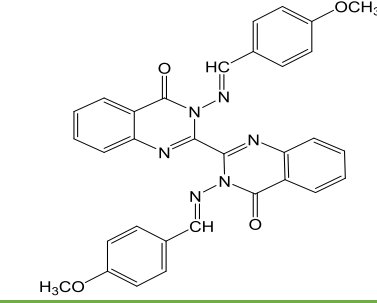
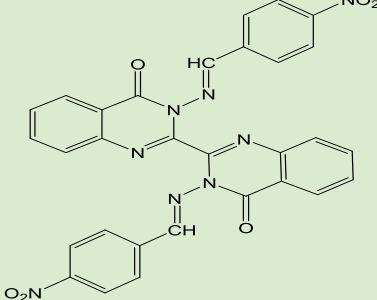
3,3'-bis(substituted-benzylideneamino)-2,2'-biquinazoline-4,4'(3H,3'H) dione

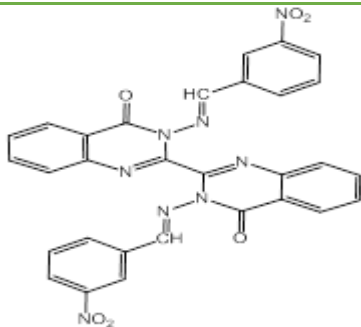
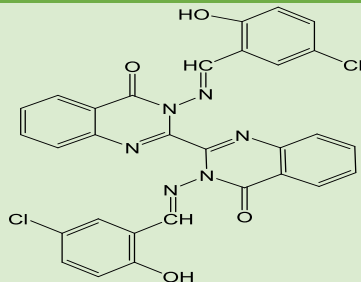
[II_{a,b,c,d,e,f,g}]



جرت اذابة (0,0005مول) من المركب (II) في(20مل) من الايثانول المطلق ثم أُضيف (0,001مول) من مشتقات البنزالديهايد بعد ذلك أُضيف (5مل) من حامض الخليك الثلجي، وصعد الخليط مدة 6 ساعات جرت متابعة سير التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) ثم رشح وجفف وتم اجراء عملية البلورة للمركبات، وبهذه الطريقة جرى تحضير المركبات (II_{a,b,c,d,e,f,g}) و الجدول(2-2) يوضح الصيغة التركيبية والاسم العلمي ودرجة الانصهار والمذيب المستعمل لإعادة البلورة لهذه المركبات.

جدول (2-2) الصيغة التركيبية والاسم العلمي ودرجة الانصهار والمذيب المستعمل لإعادة البلورة لـ (II_{a,b,c,d,e,f,g})

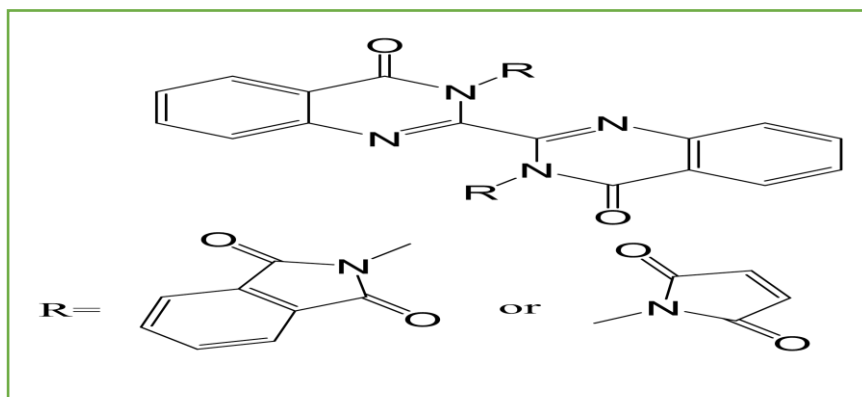
المذيب	درجة الانصهار	الصيغة التركيبية	الاسم العلمي	رمز المركب
Acetone	321-319		3,3'-bis(((E)-benzylidene) amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	[II _a]
DMSO	293-291		3,3'-bis(((E)-2-methylbenzylidene) amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	[II _b]
Acetone	302-300		3,3'-bis(((E)-4-methylbenzylidene) amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	[II _c]
DMF	269-271		3,3'-bis(((E)-4-methoxybenzylidene) amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	[II _d]
DMF	299-297		3,3'-bis(((E)-4-nitrobenzylidene) amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	[II _e]

DMF	290-288		3,3'-bis(((E)-3-nitrobenzylidene)amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	[II _f]
DMSO	271-269		3,3'-bis(((E)-5-chloro-2-hydroxybenzylidene)amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	[II _g]

2-3-2-2. تحضير بعض مركبات الـ Imides الحلقي .

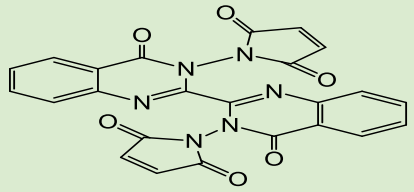
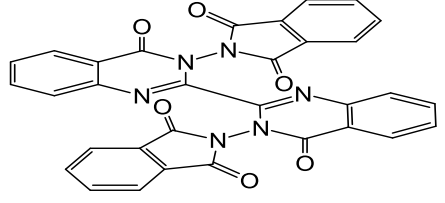
1,1'-(4,4'-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(1H-pyrrole-2,5-dione) [II_m]

2,2'-(4,4'-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl)diisoindoline-1,3-dione [II_p]

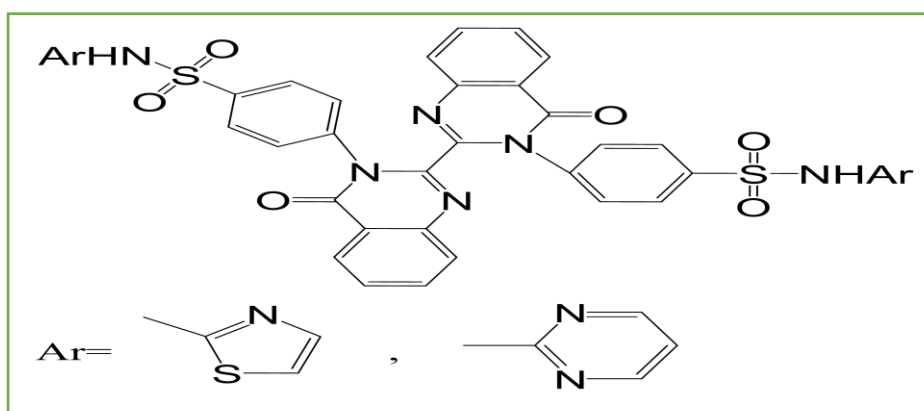


جرت اذابة (0.00015 مول) من المركب (II) في (10 مل) من حامض الخليك الثلجي ثم أُضيف إليه (0.0003 مول) من الانهدريد الحلقي (maleic anhydride ، phthalic anhydride) مع (0.0003مول) من خلات الصوديوم اللامائية صعد المزيج مدة 7ساعات، وجرى متابعة سير التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بعدها جرى تبريد المزيج وإضافة (25مل) من الماء البارد ورشح المزيج، وتم اجراء عملية اعادة البلورة للمركبات بواسطة الايثانول المطلق والجدول (3-2) يبين الصيغة التركيبية ودرجة الانصهار لهذه المركبات.

جدول (2-3) الصيغة التركيبية ودرجة الانصهار لـ [II_m], [II_p]

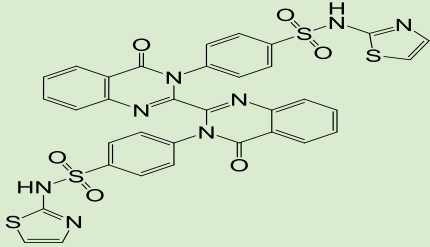
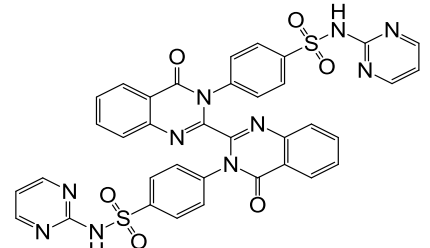
درجة الانصهار	الصيغة التركيبية	رمز المركب
280-278		[II _m]
248 -246		[II _p]

2-3-3. تحضير 4,4-(4,4-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(N-
substituted-2-yl)benzenesulfonamide [III_{a,b}]



جرت اذابة (0,0003 مول) من المركب (I) في (20مل) من حامض الخليك الثلجي ثم أُضيف إليه (0,00068 مول) sulfathiazole,sulfadiazine، ثم صعد خليط التفاعل مدة (15-17) ساعة، وجرت متابعة سير التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، ثم أُضيف (50مل) من الماء البارد لمزيج التفاعل مع تحريك مدة نصف ساعة حفظ الخليط بدرجة حرارة الغرفة مدة (24) ساعة ثم رشح وجفف وتم اجراء عملية اعاده البلورة باستعمال الميثانول وقيست درجة الانصهار والجدول (2-4) يوضح الصيغة التركيبية والاسم العلمي ودرجة الانصهار لهذه المركبات.

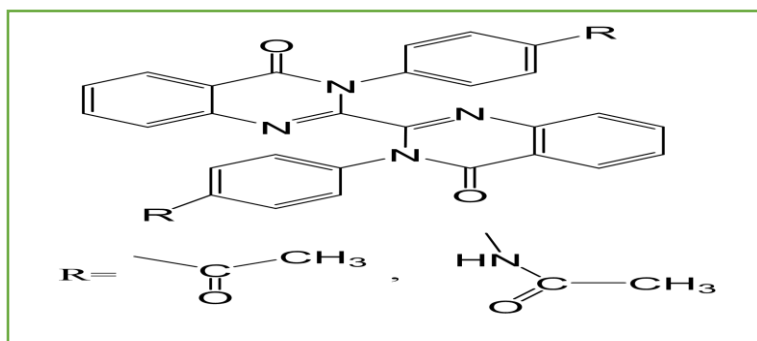
جدول (4-2) الصيغة التركيبية والاسم العلمي ودرجة الانصهار لـ [III_{a,b}]

درجة الانصهار	الصيغة التركيبية	الاسم العلمي	رمز المركب
232-230		4,4'-(4,4'-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamide	[III _a]
287-285		4,4'-(4,4'-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(N-(pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide	[III _b]

2-3-4. تحضير المركبات الآتية :-

N,N'-((4,4'-dioxo-[2,2' biquinazoline] -3,3'(4H,4'H)-diyl) bis (4,1-phenylene)) diacetamide. [IV_a]

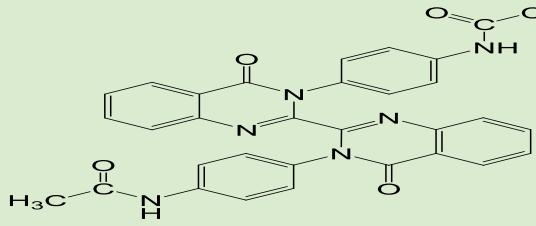
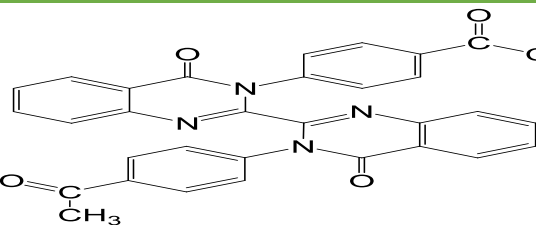
3,3'-bis(4-acetylphenyl)-[2,2'-biquinazoline] -4,4'(3H,3'H)-dione . [IV_b]



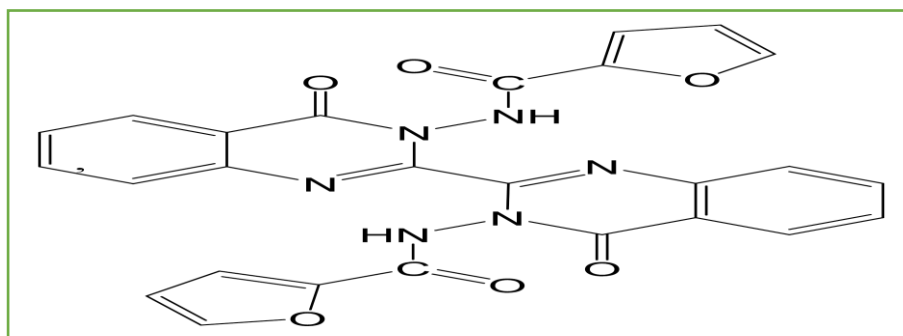
جرت اذابة (0,0003 مول) من المادة (I) في (30مل) حامض الخليك الثلجي ثم أُضيف إليه (0,0006 مول) من 4-aminoacetophenon ، جرت متابعة سير التفاعل بواسطة استعمال تقنية مزيج التفاعل مدة (12) ساعة، جرت متابعة سير التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) ، بعد ذلك أُضيف (25مل) من الماء البارد إلى خليط التفاعل وترك الخليط مدة (3ساعات) بدرجة حرارة الغرفة ثم رشح وجفف وتم اجراء عملية

اعادة البلورة للمركبات وقيست درجة الانصهار والجدول (2-5) يبين الصيغة التركيبية ودرجة الانصهار والمذيب المستعمل لعملية اعادة البلورة لهذه المركبات.

جدول (2-5) الصيغة التركيبية ودرجة الانصهار والمذيب المستعمل لعملية اعادة البلورة لـ [IV_a], [IV_p]

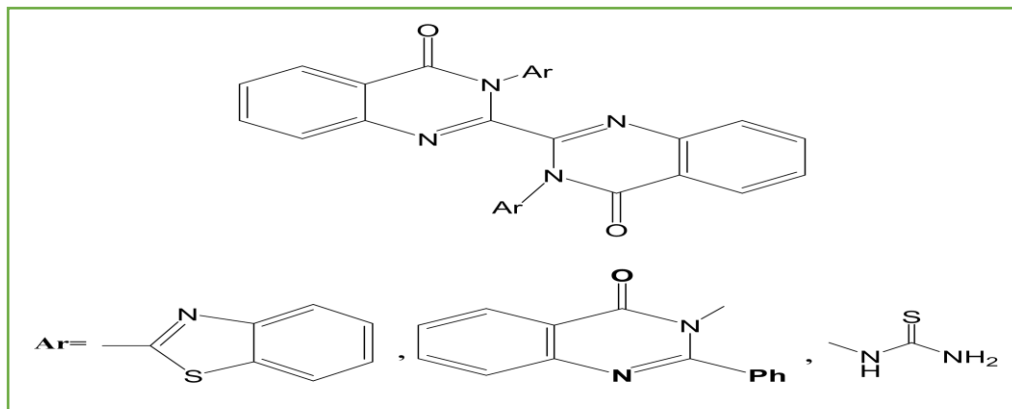
المذيب	درجة الانصهار	الصيغة التركيبية	رمز المركب
acetone	312-310		[IV _a]
ethanol	299-297		[IV _b]

2-3-5. تحضير N,N'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(furan-2-carboxamide) [V]



أذيب مزيج من المركب (I) (0,1غم، 0,0003مول) مع furan-2-carbohydrazide (1,0غم، 0,0006مول) في (30مل) حامض الخليك الثلجي ثم وضع المزيج في المايكرويف مدة (4دقائق)، وجرت متابعة سير التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بعد ذلك صب المزيج في الماء البارد وترك الخليط مدة ساعة واحدة بعدها رشح وجفف وتم اجراء عملية اعادة البلورة باستعمال الايثانول المطلق وكانت درجة انصهاره (243-245) درجة سيليزية.

3,3'-bis(benzo[d]thiazol-2-yl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)- تحضير 2-3-6
dione [VI_a]

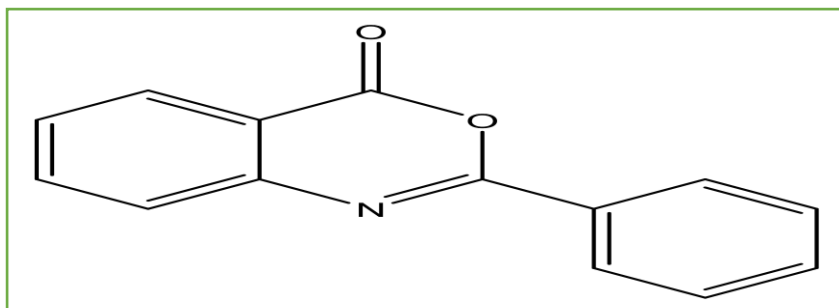


أُذيب (0,1غم ، 0,0003 مول) من المركب (I) في (30مل) من محلول 10% NaOH كحولي ثم أُضيف إليه (0,1غم ، 0,0006 مول) من 2-aminobenzothiazole وصعد الخليط مدة (24) ساعة، وجرت متابعة سير التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) ثم رشح وهو حار وجفف وتم اجراء عملية اعادة البلورة له وقيست درجة انصهاره، وبذلك جرى الحصول على المركب [VI_a] ، وبالطريقة نفسها حضر كل من (R) و (L)، والجدول (2-6) يوضح الصيغة التركيبية ودرجة الانصهار للمركبات المحضرة.

جدول (2-6) الصيغة التركيبية والاسم العلمي ودرجة الانصهار والمذيب المستخدم في اعادة البلورة، [VI_{a,p,c}]

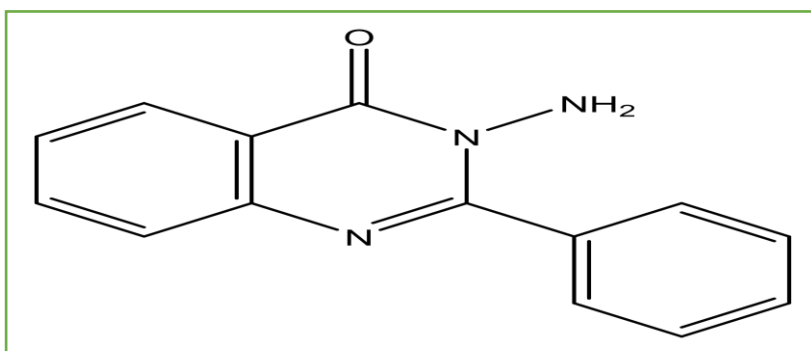
رمز المركب	الاسم العلمي	الصيغة التركيبية	درجة الانصهار	المذيب	المواد المتفاعلة
[VI _a]	3,3'bis(benzo[d]thiazol-2-yl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione		253-255	DMF	2-amino benzothiazol
[VI _b]	2,2'''-diphenyl-4H,4''H,4'''H,4''''H-[3,3':2',2'':3'',3'''-quaterquinazoline]-4,4',4'',4'''-tetraone		279-277	DMSO	3-amino-2-phenylquinazolin-4(3H)-one
[VI _c]	1,1'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(thiourea)		285-283	ethanol	thiosemicarbazide

2-3-7. تحضير المركب 2-phenyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one



جرت اذابة (0,01 مول) من الـ anthranilic acid في (15مل) من البريدين ثم أُضيف إليه (0,01 مول) من Benzoyl Chloride ببطء في حمام ثلجي تُرك المزيج مع التحريك مدة 5 ساعات وجرت متابعة التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، بعد ذلك جرى غسل خليط التفاعل بـ (75مل) من الماء المقطر البارد ثم أُضيف إليه (40مل) من محلول (10%) بيكاربونات الصوديوم ثم تُرك المزيج مدة ساعة في الثلجة بعدها رشح وغسل بالماء البارد، وجرى جمع الراسب وتجفيفه وجراء عملية اعادة البلورة عليه باستعمال الايثانول المطلق وكانت درجة انصهاره (118-120) درجة سيليزية علماً أن درجة انصهار هذا المركب في الادبيات هي (119-121) درجة سيليزية [32].

2-3-8. تحضير المركب 3-amino-2-phenylquinazolin-4(3H)-one

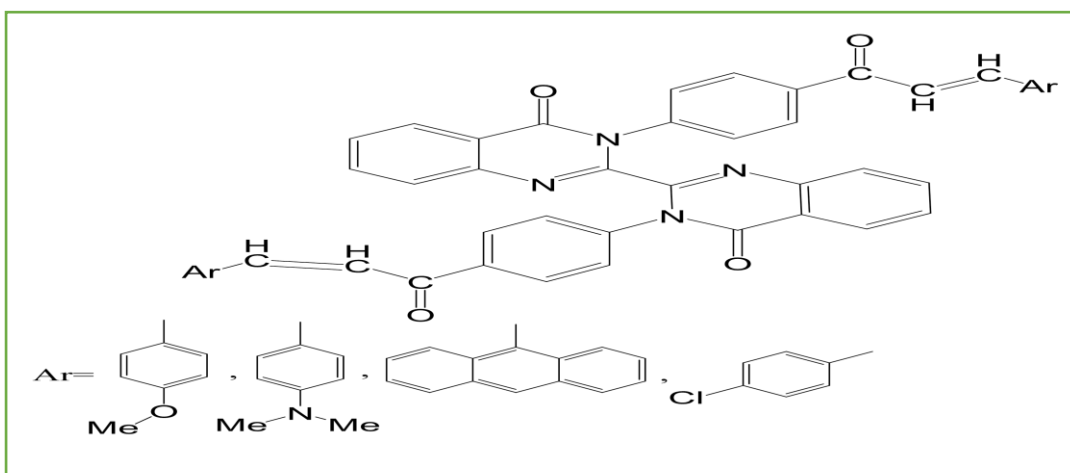


اذيب (0,01 مول) من المركب 2-phenyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one في (20 مل) من الايثانول المطلق، تُرك المزيج مدة نصف ساعة على التحريك لإتمام الاذابة ثم أُضيف له (0,01 مول) من الهيدرازين المائي 80% ثم صعد خليط التفاعل مدة (2) ساعات وجرت متابعة سير التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بعدها تُرك المزيج إلى أن برد ثم رشح وجفف وتم اجراء عملية اعادة البلورة عليه

باستعمال الايثانول المطلق وكانت درجة انصهاره (181-183) درجة سيليزية علماً أن درجة انصهار هذا المركب في الادبيات هي (180-182) درجة سيليزية [32].

2-3-9. تحضير 3-(4-(3-(substituted) acryloyl)phenyl)-3'-(4-(3-(substituted) acryloyl)phenyl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione

(VII_{a,b,c,d})



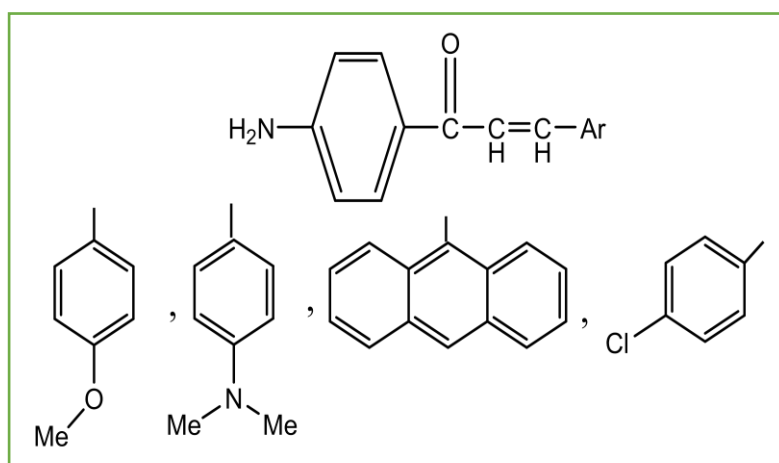
أُذيب (0,1غم، 0,0003مول) من المركب (I) في (15مل) من الايثانول المطلق ثم أُضيف (5مل) من محلول 10% NaOH وتُرك على التحريك بدرجة حرارة الغرفة مدة (15) دقيقة بعد ذلك أُضيف إليه (0,0006مول) من 1-(4-aminophenyl)-3-(substituted phenyl)prop-2-en-1-one وصعد الخليط مدة (10) ساعة، وجرت متابعة سير التفاعل بواسطة استعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بعد ذلك جرى حفظ الخليط بدرجة حرارة الغرفة مدة ساعتين بعدها رشح وجفف وقيست درجة الانصهار وتم اجراء عملية اعادة البلورة لهذه المركبات باستعمال الايثانول المطلق ، جرى تحضير المركبات (VII_{a,b,c,d}) بهذه الطريقة والجدول (2-7) يوضح الصيغة التركيبية والاسم العلمي ودرجة الانصهار لمشتقات الكوينازولين مع الجالكون.

جدول (2-7) الصيغة التركيبية والاسم العلمي ودرجة الانصهار لهذه المركبات.

رمز المركب	الاسم العلمي	الصيغة التركيبية	درجة الانصهار	المواد المتفاعلة
[VII _a]	3-(4-((E)-3-(4-methoxyphenyl) acryloyl)phenyl)-3'-(4-((Z)-3-(4-methoxyphenyl) acryloyl)phenyl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione		260-258	A

B	240-238		3-(4-((E)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)acryloyl)phenyl)-3'-(4-((Z)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)acryloyl)phenyl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	[VII _b]
C	314-312		(3-(4-((E)-3-(anthracen-9-yl)acryloyl)phenyl)-3'-(4-((Z)-3-(anthracen-9-yl)acryloyl)phenyl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	[VII _c]
D	327-325		3-(4-((E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl)phenyl)-3'-(4-((Z)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl)phenyl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	[VII _d]

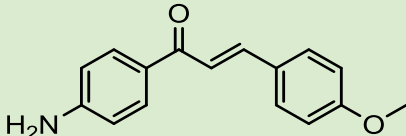
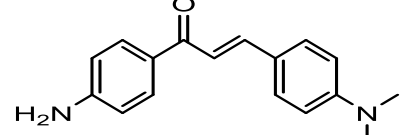
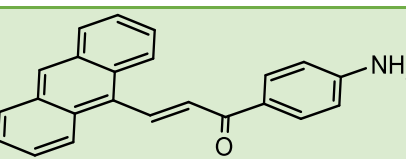
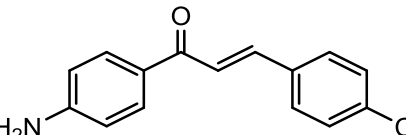
2-3-10. تحضير المركبات 1-(4-aminophenyl)-3-(substituted phenyl)prop-2-en-1-one



أذيب (1,0غم، 0,0007مول) من p-amino acetophenone في (10مل) من الايثانول المطلق ثم أُضيف إليه (3مل) من محلول 10% NaOH حضر من اذابة 1غم NaOH في 10مل من الماء المقطر) ثم ترك على التحريك مدة (30 دقيقة) بعد ذلك أُضيف

0,1 غم، 0,0007 مول) من 4-methoxybenzaldehyde وترك الخليط على التحريك بدرجة حرارة الغرفة مدة (24) ساعة بعد ذلك جرت اضافة (50مل) من الماء البارد الى الخليط ثم رشح وجفف، وجرى قياس درجة انصهاره فحصلنا على المركب (A) وبالطريقة نفسها جرى تحضير (B,C,D) والجدول (8-2) يوضح الصيغ التركيبية والاسم العلمي ودرجة انصهار لمركبات الجالكون المحضرة.

جدول (8-2) الصيغة التركيبية والاسم العلمي ودرجة الانصهار لهذه المركبات.

رمز المركب	الاسم العلمي	الصيغة التركيبية	درجة الانصهار	درجة الانصهار في الادبيات
A	1-(4-aminophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one		107-105	108
B	1-(4-aminophenyl)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)prop-2-en-1-one		182-180	183
C	1-(4-aminophenyl)-3-(anthracen-9-yl)prop-2-en-1-one		182-180	182-183
D	1-(4-aminophenyl)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-one		162-160	164

2-4. التقييم الحيوي Biological Evaluation

استعملت أربعة انواع مختلفة من البكتريا المرضية في التقييم الحيوي للمركبات التي جرى تحضيرها بعد التأكد من تشخيصها طيفيا ولـ (20 مركباً) من مشتقات الـ quinazoline.

اثان منها موجبة لصبغة كرام هما (*Bacillus subtilis* و *Staphylococcus aureus*)

والاخرى سالبة لصبغة كرام (*Pseudomonas aeruginosa* و *Escherichia Coli*)

تعد هذه الانواع من البكتريا مهمة في المجال الطبي بسبب المقاومة تجاه المضادات الحيوية.

طريقة العمل:-

جرى تحضير المحاليل للمركبات التي أُجري الاختبار عليها عن طريق:-

اذابة (0,005) غم من أحد مركبات في 1مل من ثنائي مثيل سلفوكسيد (DMSO)

جرى فحص فعالية أنواع البكتريا المستعملة في الدراسة بطريقة الانتشار في وسط الأكار المغذي واستعمل الاكار (Muller-Hinton agar) وهو وسط غذائي شفاف ذو لون اصفر داكن مهم في اختبار فعالية البكتريا بنوعها السالبة والموجبة لصبغة كرام.

حضر الوسط وجرى تعقيمه بواسطة (Autoclave) ثم وضع في اطباق وترك ليتصلب، بعدها جرى عمل حفر صغيرة بقطر 8 ملم. بعد ذلك وضعت الاطباق في حاضنة عند درجة حرارة (37 درجة سيليزية) ولمدة (24 ساعة).

جرت قراءة النتائج لمعرفة فعالية المركبات المستعملة والتي تعتمد على قطر التثبيط حول الحفر الصغيرة الواضح في الاطباق، الزيادة في قطر التثبيط تعني الزيادة في الفعالية الحيوية للمركبات التي جرى تحضيرها.

جدول (9-2) بعض الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة

رمز المركب	اسم المركب	الصيغة الجزيئية	الوزن الجزيئي	درجة الانصهار	اللون	النسبة المئوية لمنتج التفاعل %	Rf
I	4H,4'H[2,2'bibenzo[d][1,3]oxazine]-4,4'-dione	C ₁₆ H ₈ N ₂ O ₄	292	297-295	اصفر	75	0,40
II	3,3'-diamino-[2,2'-biquinazoline]-4,4' (3H,3'H)-dione	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₂	320	205-203	ابيض	68	0,70
II _f	3,3'-bis(((E)-3-nitrobenzylidene) amino) - [2,2'-biquinazoline]-4,4' (3H,3'H)-dione	C ₃₀ H ₁₈ N ₈ O ₆	586	290-288	اصفر باهت	75	0,65
II _e	3,3'-bis(((E)-4-nitrobenzylidene) amino)- [2,2'-biquinazoline]-4,4' (3H,3'H)-dione	C ₃₀ H ₁₈ N ₈ O ₆	586	299-297	اصفر غامق	74	0,68
II _b	3,3'-bis(((E)-2-methylbenzylidene) amino)- [2,2'-biquinazoline]-4,4' (3H,3'H)-dione	C ₃₂ H ₂₄ N ₆ O ₂	524	293-291	ابيض	56	0,50

0,40	66	ابيض	302-300	524	$C_{32}H_{24}N_6O_2$	3,3'-bis(((E)-4-methylbenzylidene) amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	II _c
0,90	86	ابيض	271-269	556	$C_{32}H_{24}N_6O_4$	3,3'-bis(((E)-4-methoxybenzylidene) amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	II _d
0,70	45	ابيض	321-319	496	$C_{30}H_{20}N_6O_2$	3,3'-bis(((E)-benzylidene) amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	II _a
0,80	75	ابيض	271-269	597	$C_{30}H_{18}Cl_2N_6O_4$	3,3'-bis(((E)-5-chloro-2-hydroxybenzylidene) amino)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	II _g
0,60	76	ابيض فاتح	248-246	580	$C_{32}H_{16}N_6O_6$	2,2'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(isoindoline-1,3-dione)	II _p
0,70	54	ابيض غامق	280-278	480	$C_{24}H_{12}N_6O_6$	1,1'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(1H-pyrrole-2,5-dione)	II _m
0,60	61	ابيض	232-230	766	$C_{34}H_{22}N_8O_6S_4$	4,4'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis (N-(thiazol-2-yl) benzenesulfonamide	III _a
0,50	79	جوزي	287-285	756	$C_{36}H_{24}N_{10}O_6S_2$	4,4'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(N-(pyrimidin-2-yl) benzenesulfonamide)	III _b
0,75	50	ابيض غامق	255-253	556	$C_{30}H_{16}N_6O_2S_2$	3,3'-bis(benzo[d]thiazol-2-yl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	VI _a
0,80	68	ابيض	279-277	730	$C_{44}H_{26}N_8O_4$	2,2'''-diphenyl-4H,4'H,4''H,4'''H-[3,3':2',2'':3'',3'''-quaterquinazoline]-4,4',4'',4'''-tetraone	VI _b
0,40	65	ابيض	312-310	556	$C_{32}H_{24}N_6O_4$	N,N'-((4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl) bis (4,1-phenylene)) diacetamide	IV _a
0,67	63	ابيض	285-283	438	$C_{18}H_{14}N_8O_2S_2$	1,1'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(thiourea)	VI _c

0,79	76	ابيض	245-243	508	$C_{26}H_{16}N_6O_6$	N,N'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline] -3,3'(4H,4'H)-(diyl)bis(furan-2-carboxamide	V
0,50	51	ابيض مصفر	299-297	526	$C_{32}H_{22}N_4O_4$	3,3'-bis(4-acetylphenyl)-[2,2'-biquinazoline] -4,4'(3H,3'H)-dione	IV _b
0,69	82	احمر	258-260	762	$C_{48}H_{34}N_4O_6$	3-(4-((E)-3-(4-methoxyphenyl) acryloyl)phenyl)-3'-(4-((Z)-3-(4-methoxyphenyl) acryloyl)phenyl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	VII _a
0,60	90	احمر غامق	240-238	788	$C_{50}H_{40}N_6O_4$	3-(4-((E)-3-(4-(dimethylamino) phenyl)acryloyl)phenyl)-3'-(4-((Z)-3-(4-(dimethylamino) phenyl) acryloyl)phenyl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	VII _b
0,70	57	جوزي	314-312	903	$C_{62}H_{38}N_4O_4$	3-(4-((E)-3-(anthracen-9-yl)acryloyl)phenyl)-3'-(4-((Z)-3-(anthracen-9-yl)acryloyl)phenyl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	VII _c
0,85	60	ابيض	327-325	771	$C_{46}H_{28}C_{12}N_4O_4$	3-(4-((E)-3-(4-chlorophenyl) acryloyl)phenyl)-3'-(4-((Z)-3-(4-chlorophenyl) acryloyl)phenyl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione	VII _c

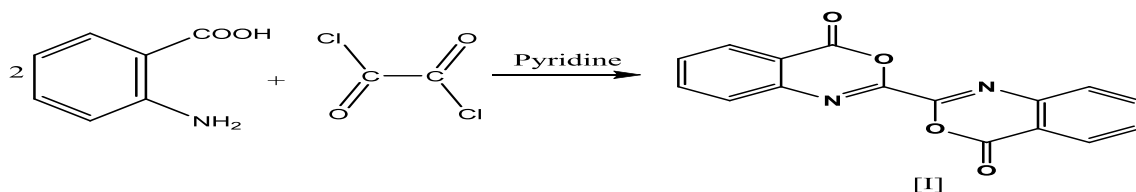
الفصل الثالث

3

المناقشة والنتائج

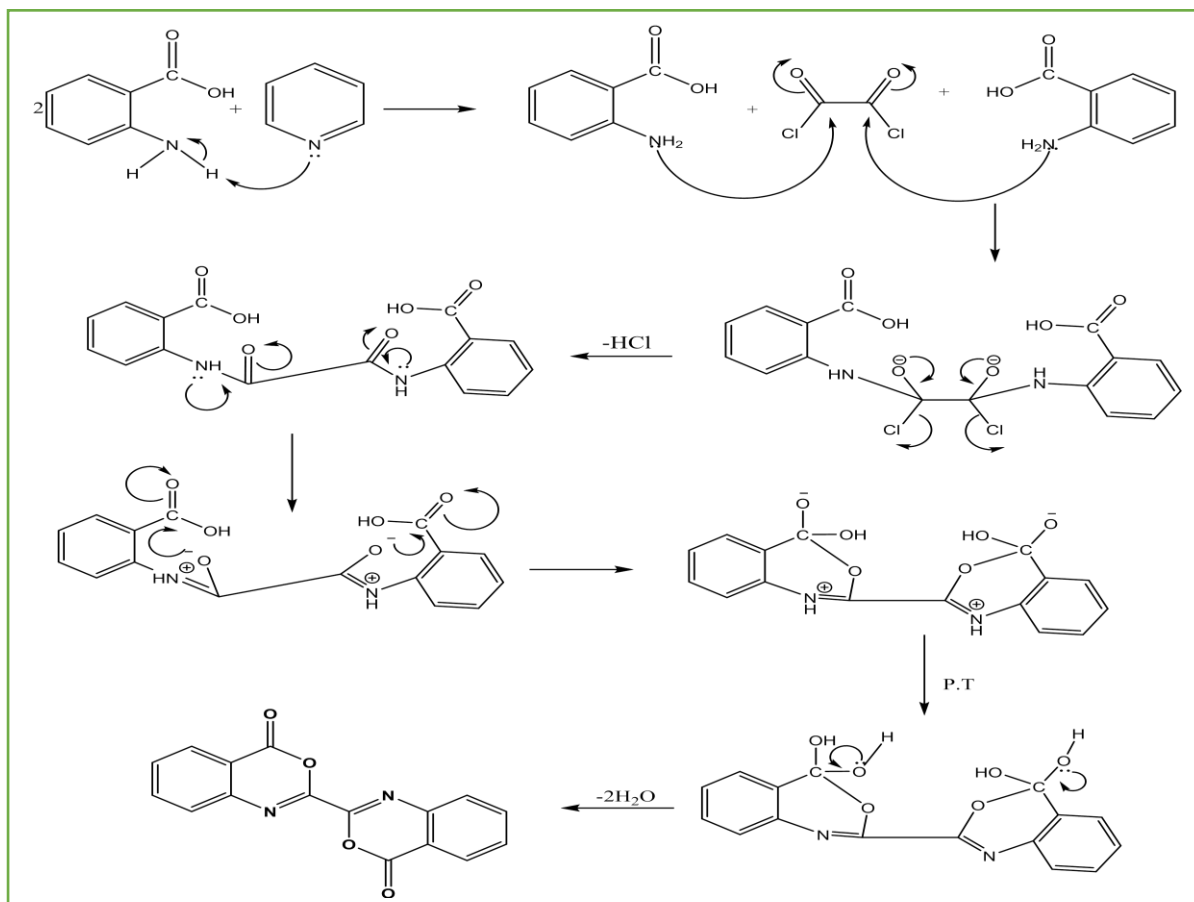
3-1. تحضير وتشخيص 4H,4'H-[2,2'-bibenzo[d][1,3]oxazine]-4,4'-dione [I]

جرى تحضير هذا المركب من خلال تفاعل oxalylchloride مع (2مول) من حامض الانثرانك وباستعمال البريدين بوصفه مذيباً وفقاً للمعادلة ادناه:-



معادلة (1-3) تحضير الاوكسازين الثنائي [I]

لوحظ في هذا التفاعل ان التفاعل سريع ولا يحتاج الى تصعيد لمزيج التفاعل (Reflux) والسبب هو الفعالية العالية لثنائي كلوريد الحامض (oxalylchloride) إذ يكون الكترولفيل قوياً مما يساعد ويسهل الهجوم النيكولوفيلي من مجموعة الامين الاولي الموجودة في حامض الانثرانك، ويمكن فهم ذلك من خلال توضيح للميكانيكية في المخطط (1-3) في أدناه [27،55].-

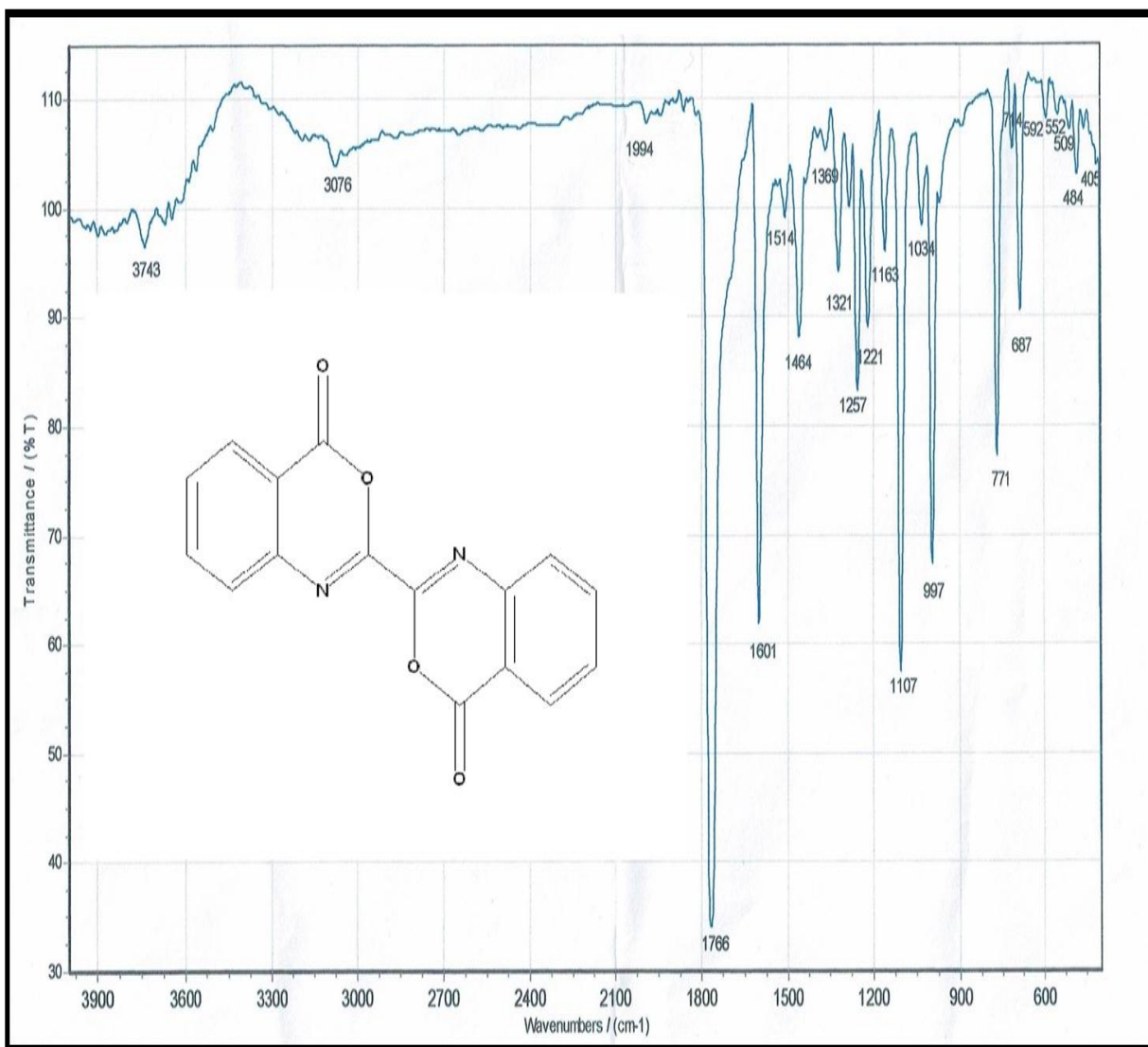


مخطط (1-3) ميكانيكية تحضير المركب [I]

تم التأكد من صحة الشكل المقترح للمركب (I) من خلال اجراء تحليل طيف الاشعة تحت الحمراء وكذلك طيف الرنين النووي المغناطيسي وقياس درجة الانصهار فضلاً عن الكشف الاولي الذي اجري من خلال تقنية TLC .

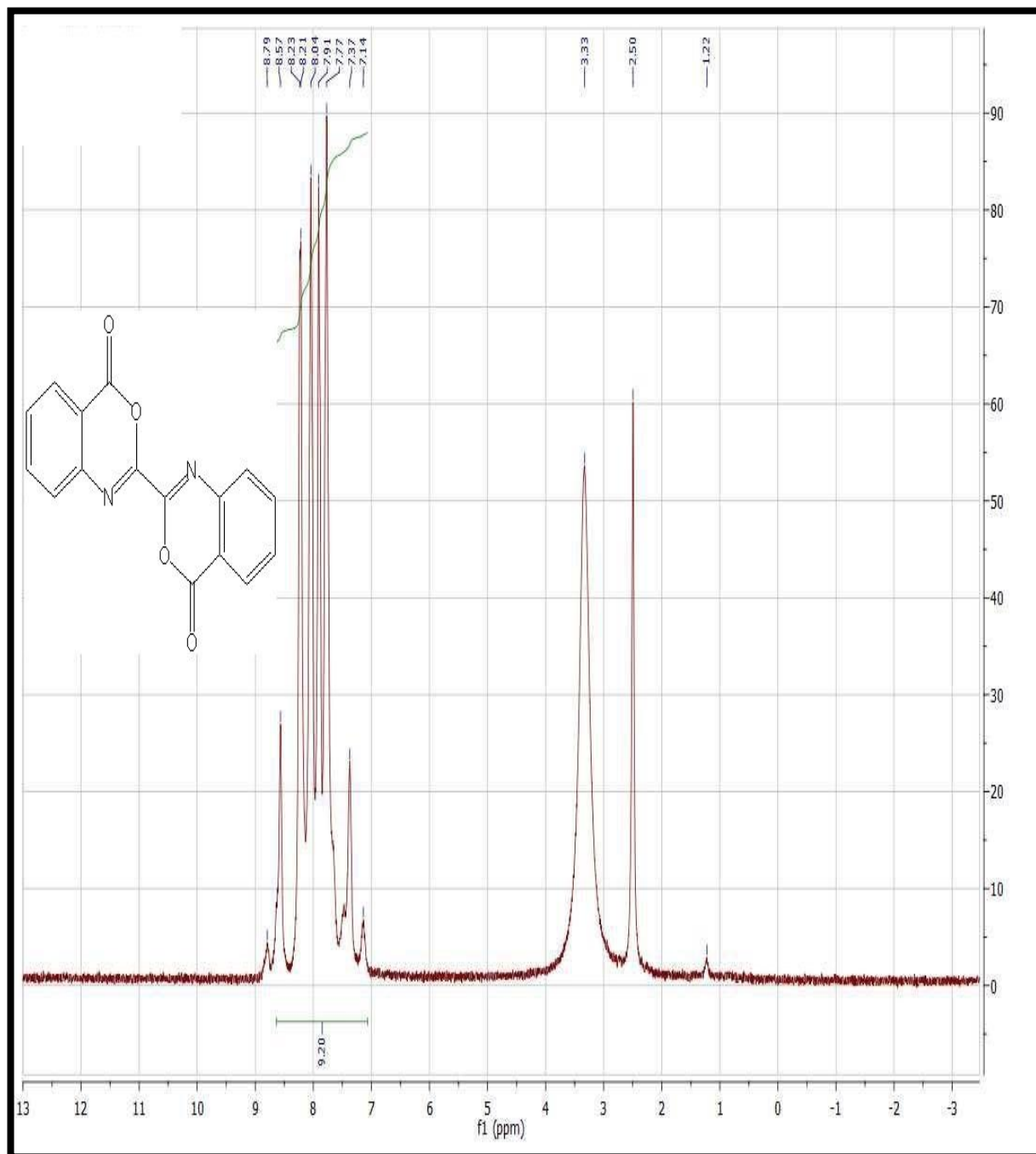
فقد اظهر طيف (FT-IR) للمركب حزمة شديدة عند الموقع (1766cm^{-1}) والتي تعود الى مط حزمة الكربونيل (C=O) في حلقة الاوكسازين فضلاً عن حزمة (C=N) داخل الحلقة عند الموقع (1601cm^{-1}) وكذلك وجود حزمة (C-O) عند الموقع (1221cm^{-1}).

ومن الادلة الاخرى التي تثبت صحة المركب المقترح هو اختفاء تام للحزمتين اللتين تعودان الى مجموعة الامين (NH_2) فضلاً عن اختفاء حزمة الامتصاص التي تعود لمجموعة الكربونيل ومجموعة الهيدروكسيل في حامض الانثرانك، كما موضح في الشكل (1-3).



الشكل (1-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (I)

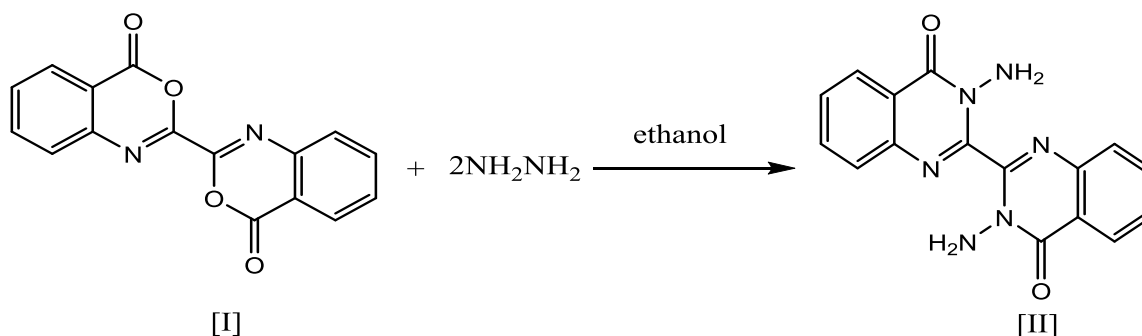
أما طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب فقد أظهر قمماً متعددة (multiplet) عند الموقع (8.79–7.14)ppm التي تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية (8H)، ولم يظهر قمماً أخرى عدا في (2.5ppm) التي تعود إلى DMSO و (3.33ppm) والتي تعود إلى H_2O ، وهذا يثبت صحة المركب المقترح كما موضح في الشكل (2-3).



الشكل (2-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (I)

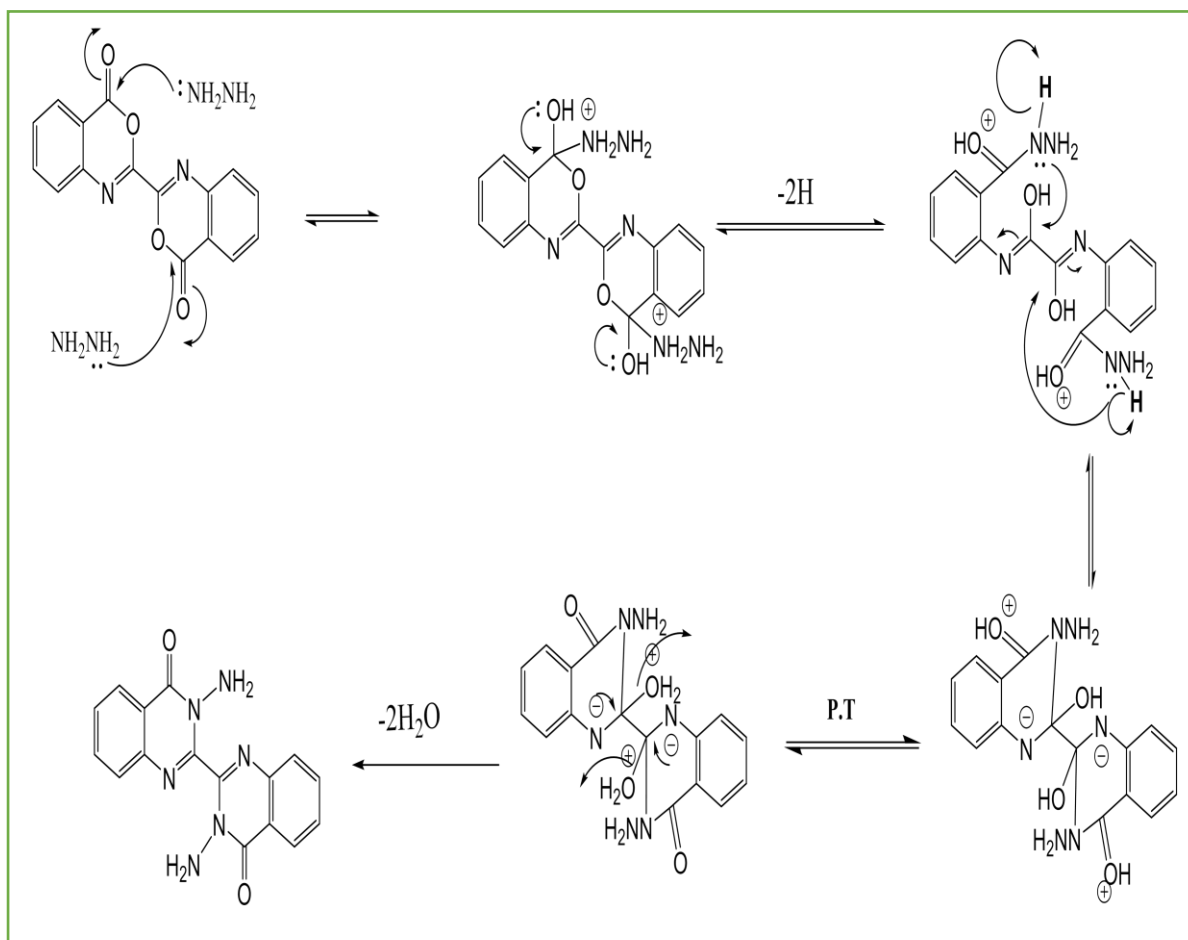
3-2. تحضير وتشخيص [II] مشتق ثنائي الاوكسازين مع الهيدرازين المائي (80%)

حضر هذا المركب من خلال تفاعل المركب [I] مشتق ثنائي الاوكسازين مع الهيدرازين المائي (80%) باستعمال الايثانول المطلق مذيباً وكما في المعادلة أدناه:-



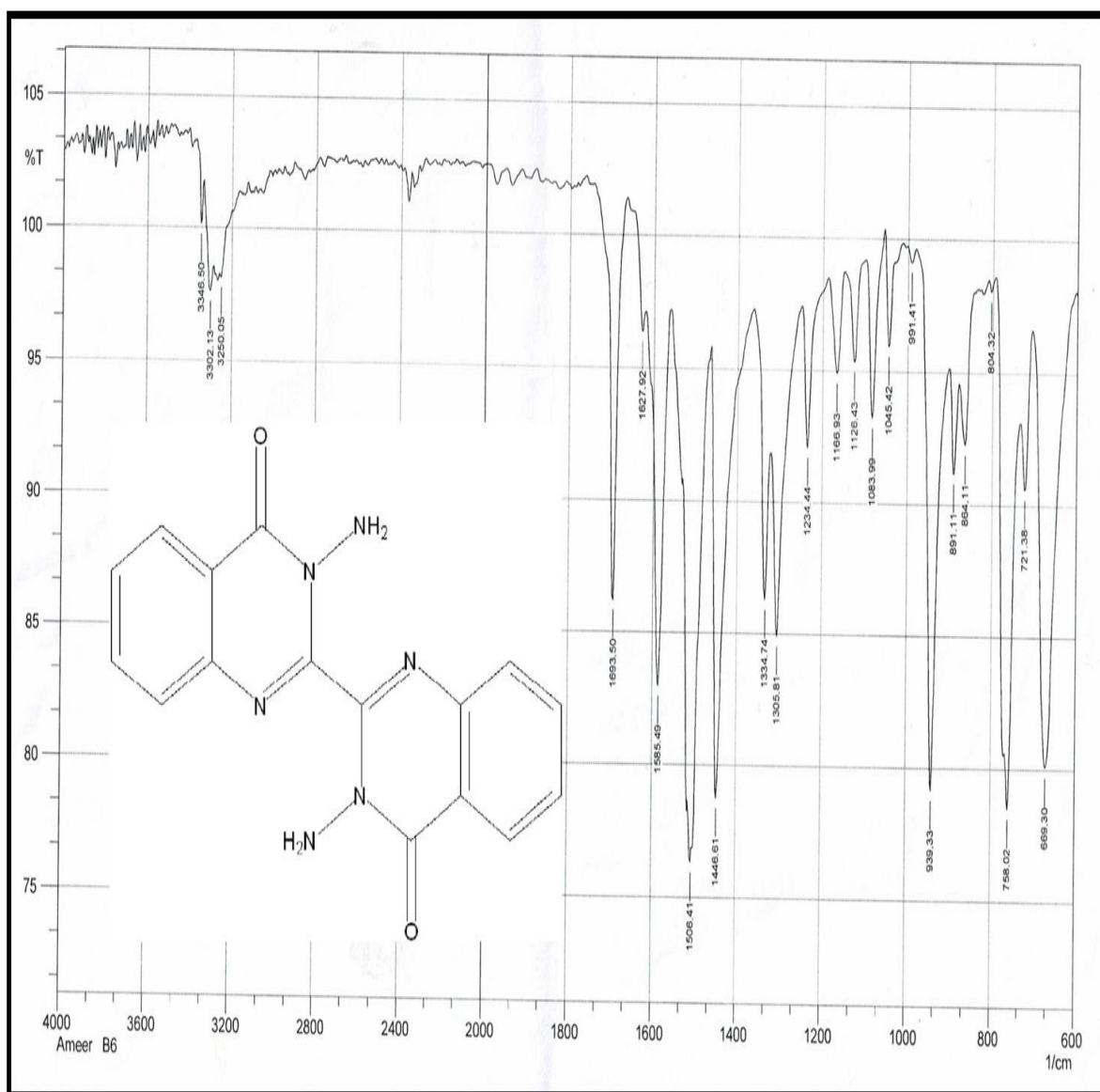
معادلة (2-3) تحضير الكوينازولين الثنائي [II]

تلخصت ميكانيكية هذا التفاعل من خلال هجوم المزدوج الالكتروني على ذرة النتروجين في الهيدرازين على ذرة كاربون الكاربونيل وفقدان جزيئة ماء، وكما موضح في المخطط (2-3) في أدناه^[27,55]:-



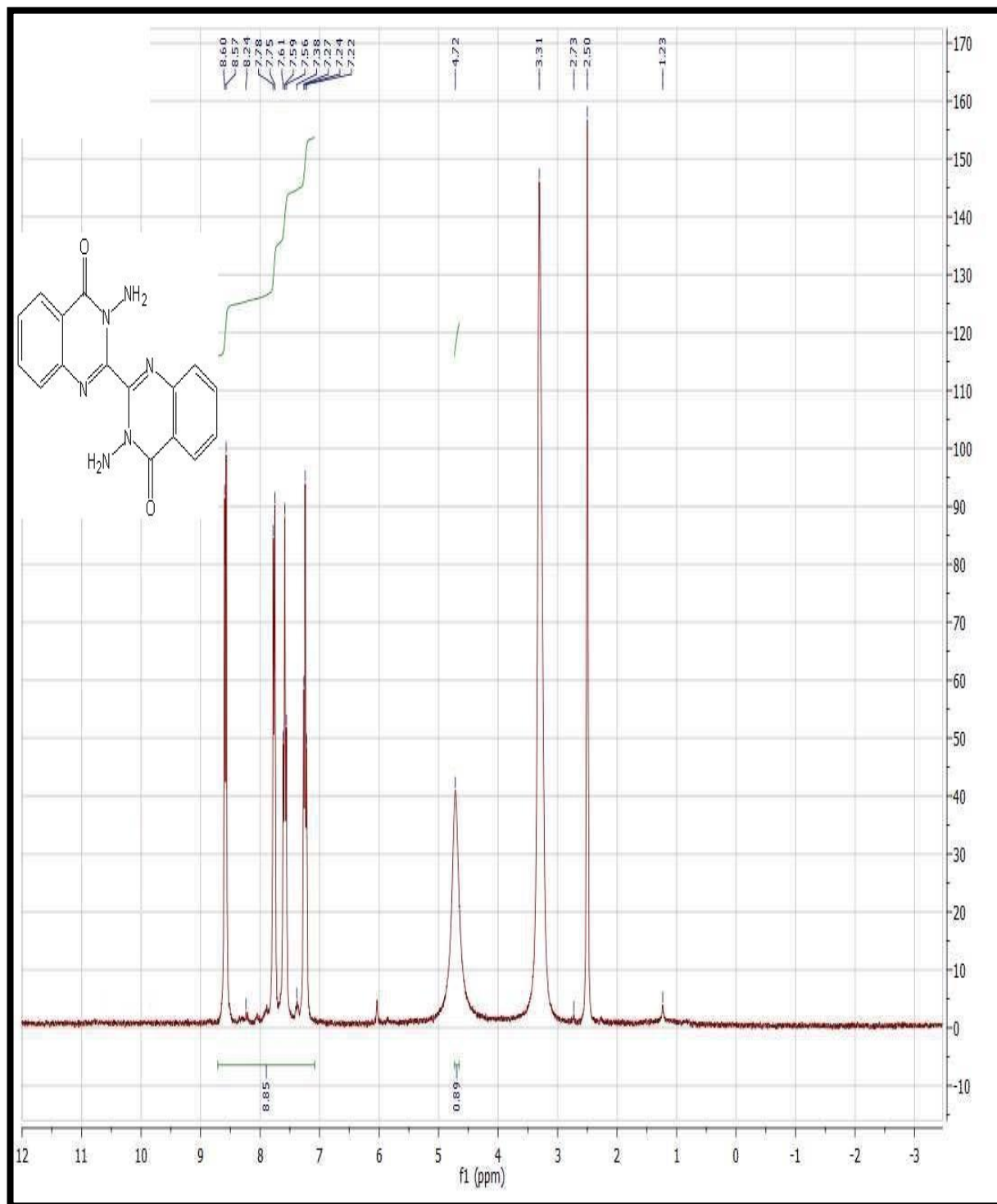
مخطط (2-3) ميكانيكية تحضير المركب [II]

جرى تشخيص المركب (II) باستعمال طيف الاشعة تحت الحمراء، إذ ظهرت حزمة عند الموقع (1693 cm^{-1}) التي تعود إلى مجموعة الكاربونيل في حلقة الكوينازولين واختفاء حزمة الكاربونيل عند الموقع (1766 cm^{-1}) للمركب (I)، وهذا دليل على أن مجموعة الكاربونيل التي ظهرت في مركب (II) تعود إلى الامايد الحلقي في مركب الكوينازولين فضلاً عن ظهور حزمتين عند الموقع ($3250, 3302 \text{ cm}^{-1}$) تعودان إلى حزمة مجموعة الامين (NH_2)، وكذلك ظهور حزمة عند الموقع (1627 cm^{-1}) التي تعود إلى حزمة الامتصاص لمجموعة ($\text{C}=\text{N}$) في الحلقة، واختفاء حزمة ($\text{C}-\text{O}$) عند (1221 cm^{-1}) في مركب (I) وهذا دليل على تكون حلقة الكوينازولين التي لا تحتوي على مجموعة ($\text{C}-\text{O}$) في تركيبها وكما موضح في الشكل (3-3) في ادناه.



الشكل (3-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II)

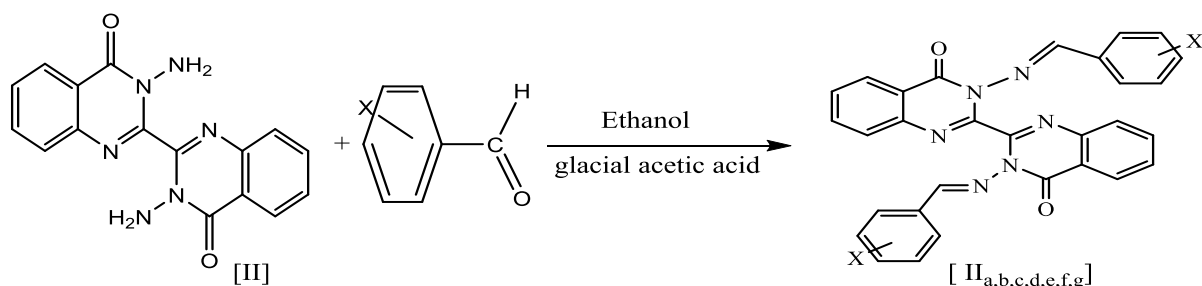
اما في طيف الرنين النووي المغناطيسي لهذا المركب، فقد ظهرت قمة واضحة (singlet) عند الموقع (4.72ppm) التي تعود الى مجموعة (NH₂) الامينية (4H)، فضلاً عن قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (8.60 – 7.22)ppm التي تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية (8H) كما في الشكل (3-4).



الشكل (3-4) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (II)

3-2-1. تحضير وتشخيص 2,2'-bis(substituted-benzylideneamino)-2,2'-biquinazoline-4,4'(3H,3'H) dione [II_{a,b,c,d,e,f,g}]

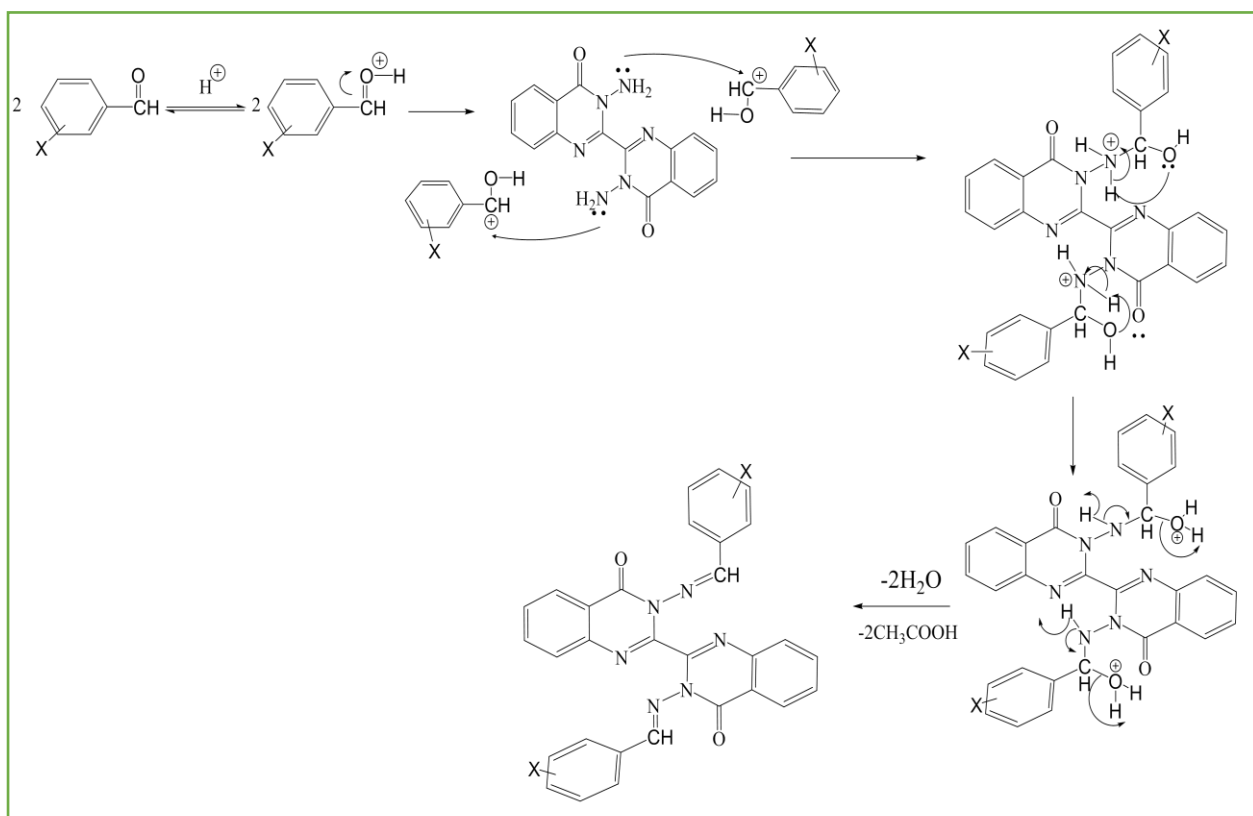
جرى تحضير هذه المركبات من تفاعل (1مول) من المركب [III] مع (2مول) من البنزليديهايد أو أحد مشتقاته باستعمال الايثانول المطلق مذيباً مع اضافة (5 مل) من حامض الخليك الثلجي وكما موضح في المعادلة (3-3) في أدناه.



x= H, 2-CH₃, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-NO₂, 3-NO₂, 2-OH+ 5-Cl,

معادلة (3-3) تحضير مشتقات قواعد شف [II_{a,b,c,d,e,f,g}]

يمكن تلخيص ميكانيكية هذا التفاعل من خلال هجوم المزدوج الالكتروني الموجود على ذرة النتروجين في المركب [III] على كاربون مجموعة الكاربونيل الالديهيدية وفقدان جزيئة ماء ويمكن توضيح ميكانيكية التفاعل في المخطط (3-3) في أدناه^[117]:-



مخطط (3-3) ميكانيكية قواعد شف

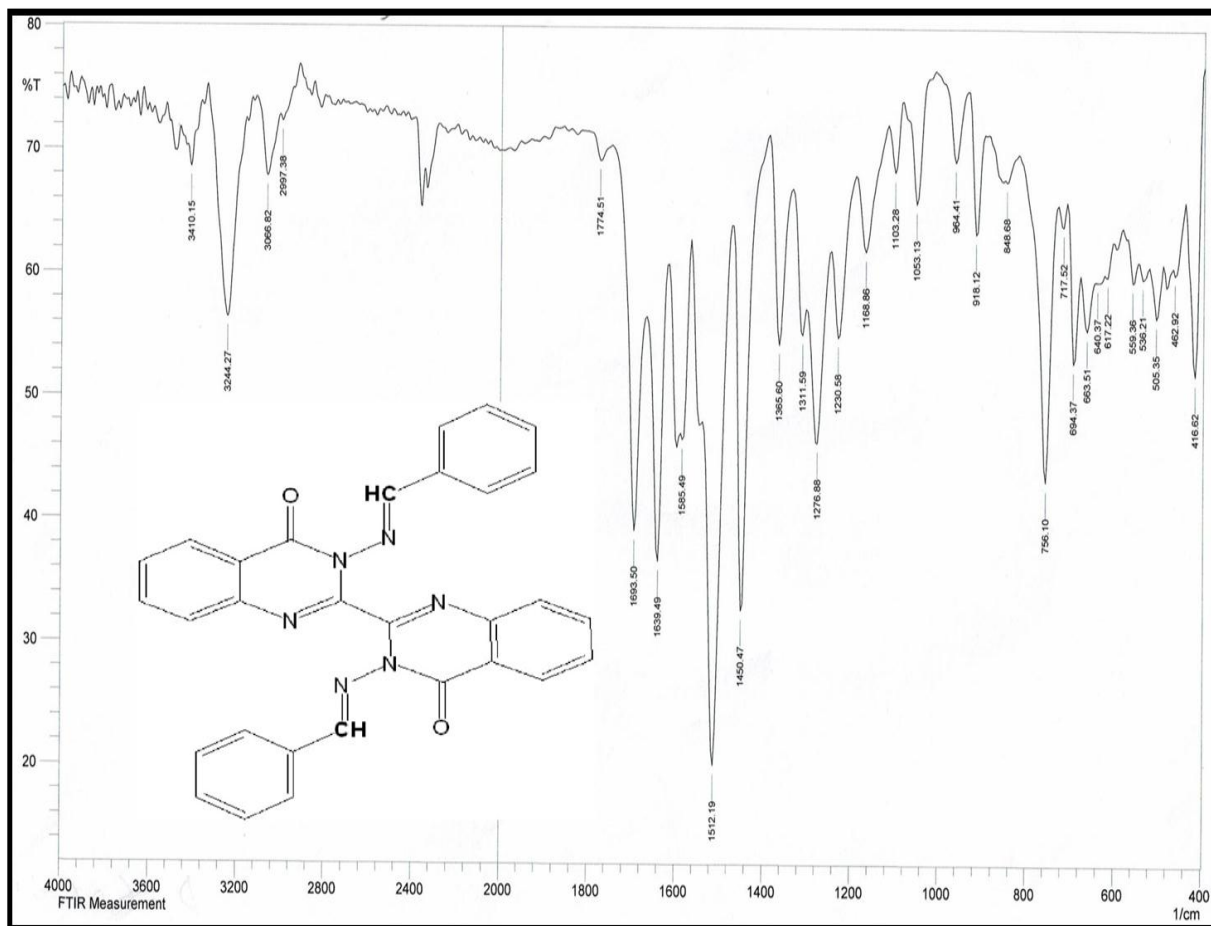
جرى تشخيص هذه المركبات طيفياً من خلال اجراء تحليل طيف الاشعة تحت الحمراء وكذلك طيف الرنين النووي المغناطيسي وقياس درجة الانصهار فضلاً عن الكشف الاولي الذي اجري من خلال تقنية TLC .

فقد أظهر طيف (FT-IR) تكون هذا المركبات و ذلك من خلال ظهور حزمة عند المدى cm^{-1} (1643-1639) التي تعود إلى لاهتزاز مط الاصرة (C=N) اليفاتية وكذلك ظهور حزمة عند المدى cm^{-1} (3070-3051) التي تعود إلى امتصاص الاصرة (=CH) اليفاتية وكذلك اختفاء الحزمتين عند الموقع cm^{-1} (3250,3302) اللتين تعودان الى حزمة مجموعة الامين (NH_2) في المركب [II]، واختفاء حزم الامتصاص عند الموقع cm^{-1} (1720-1740) التي تعود إلى مجموعة الكربونيل في الالديهيدات، والجدول (3-1) يوضح حزم الامتصاص لقواعد شف المحضرة.

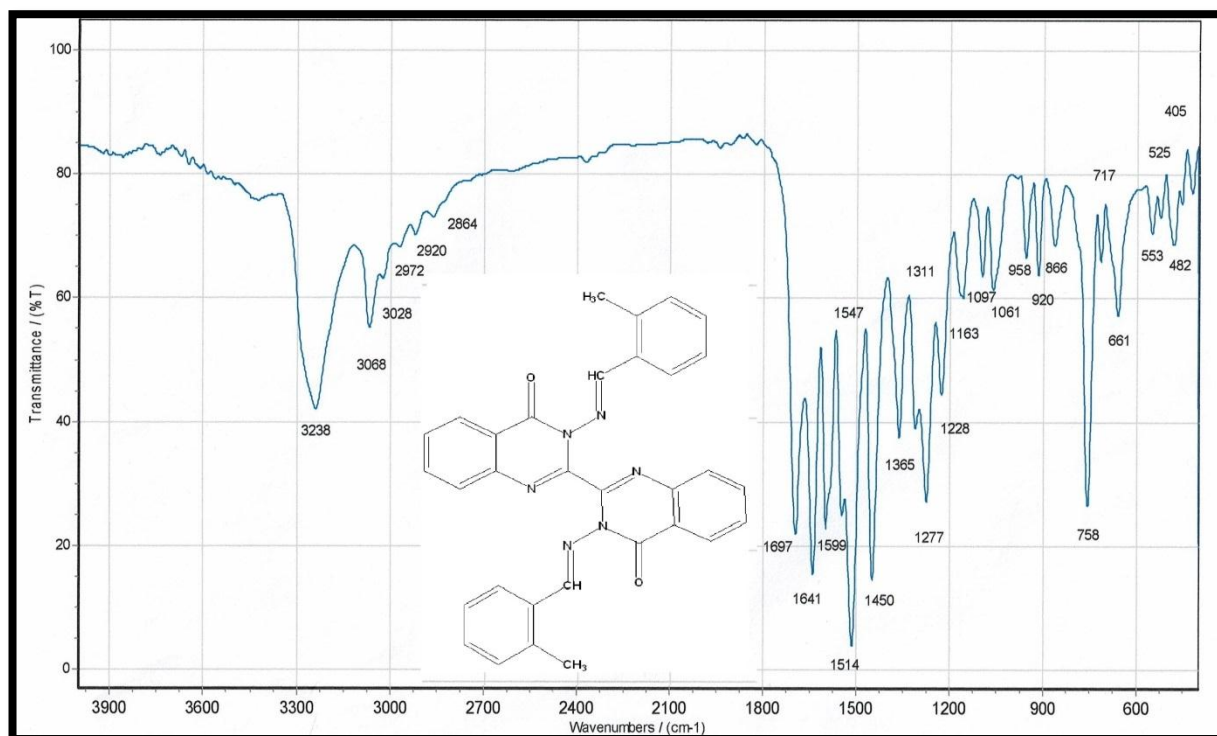
الاشكال (3-5) الى (3-11) توضح طيف الاشعة تحت الحمراء لمشتقات قواعد شف المحضرة.

جدول (3-1) قيم طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لمشتقات قواعد شف المحضرة

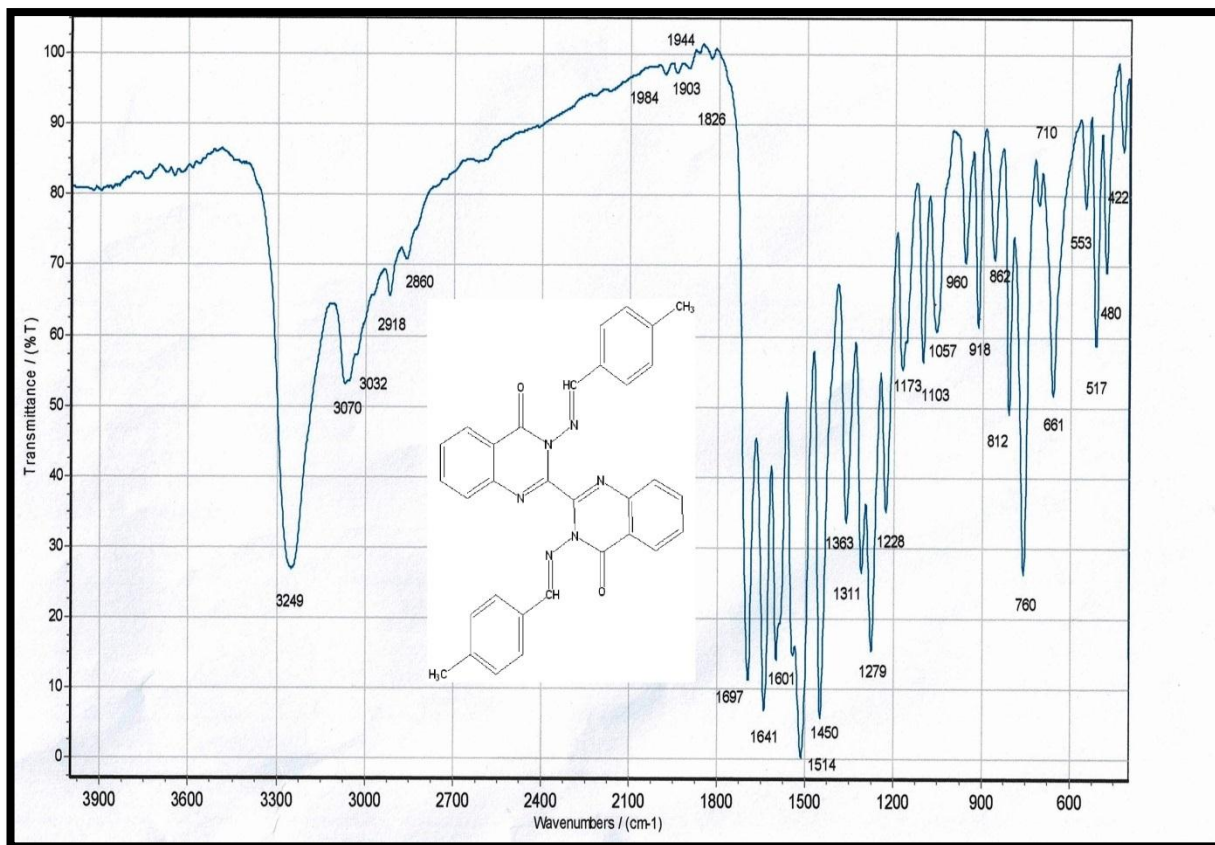
Others	=CH imine	C=O	C=C arom.	C=N	رمز المركب
----	3066	1693	1585	1639	II _a
C-H=2920,2864 aliph.	3068	1697	1599	1641	II _b
C-H=2918,2860 aliph.	3070	1697	1601	1641	II _c
C-H=2964,2837 aliph.	3068	1697	1601	1639	II _d
NO ₂ =1450,1344	3051	1697	1593	1641	II _e
NO ₂ =1446,1352	3053	1687	1599	1643	II _f
C-Cl=1090 ,OH=3244	3057	1691	1587	1643	II _g



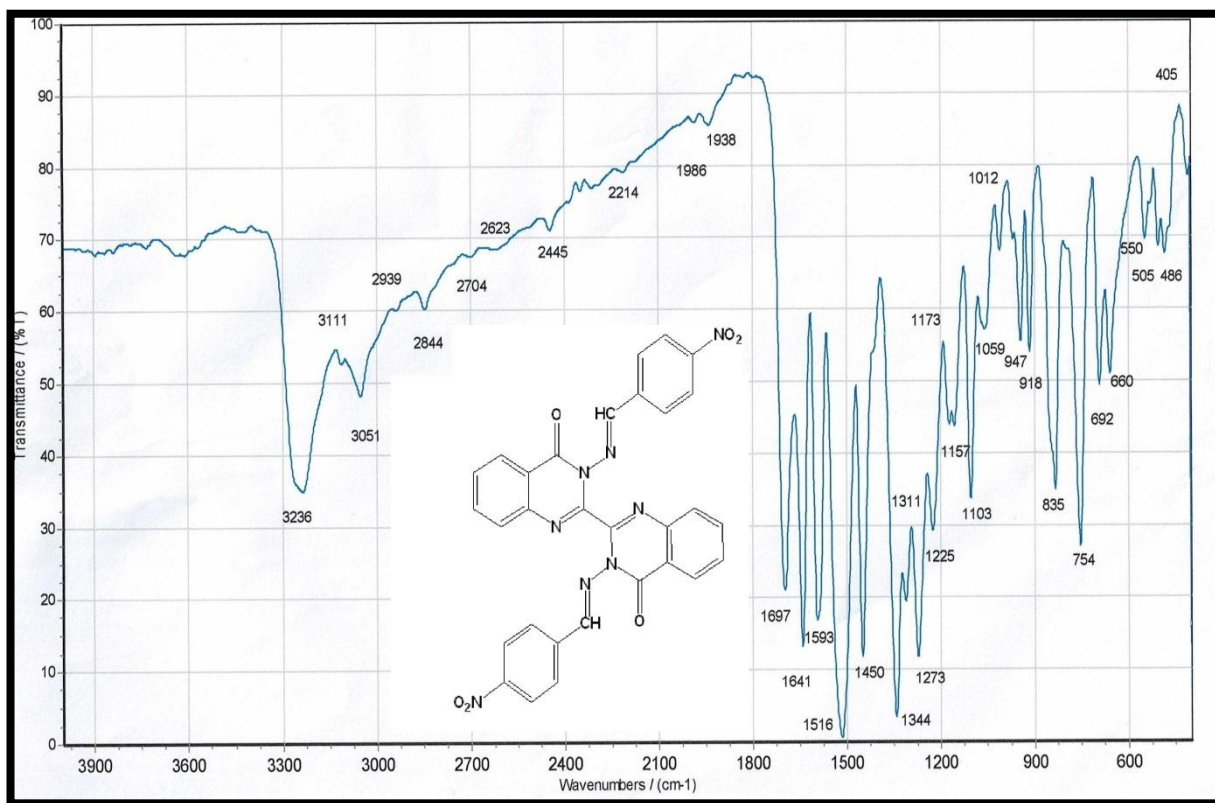
الشكل (5-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II_a)



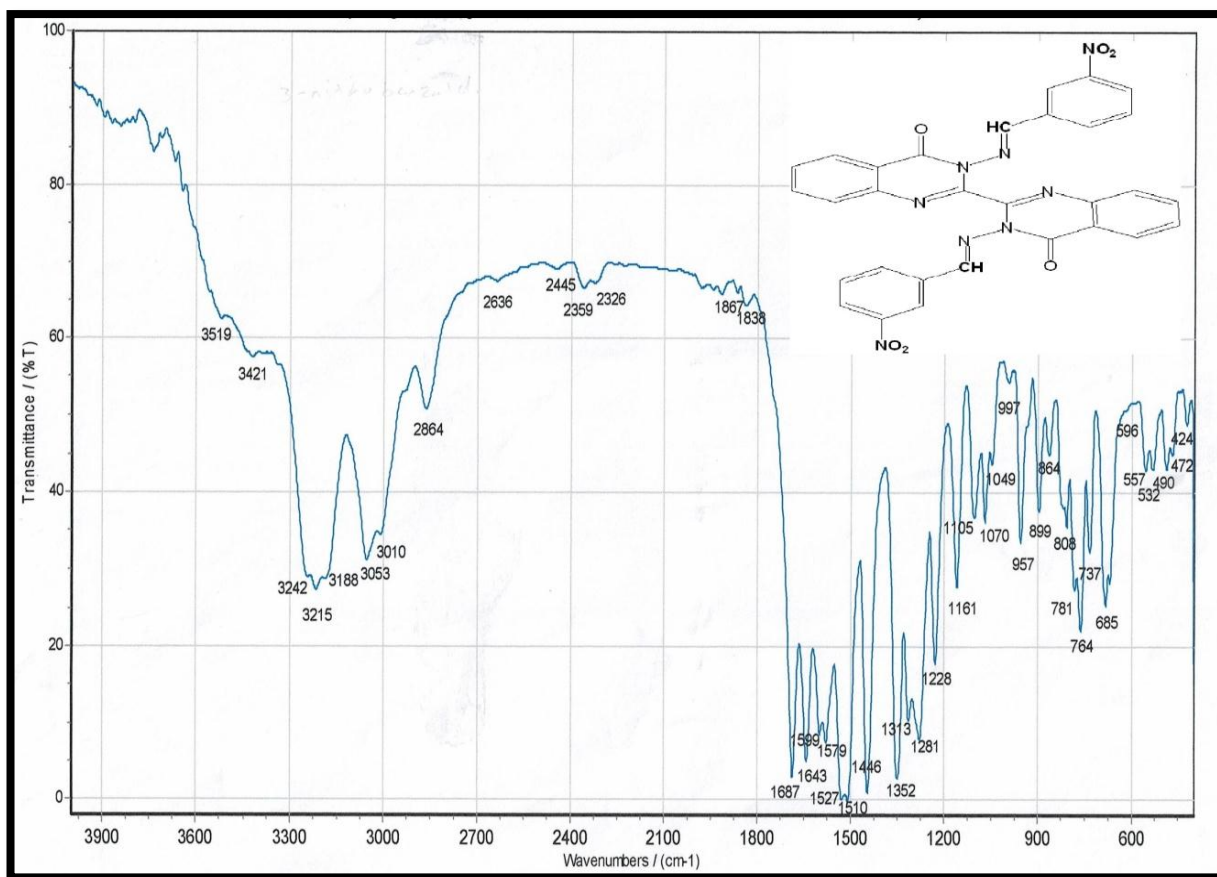
الشكل (6-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II_b)



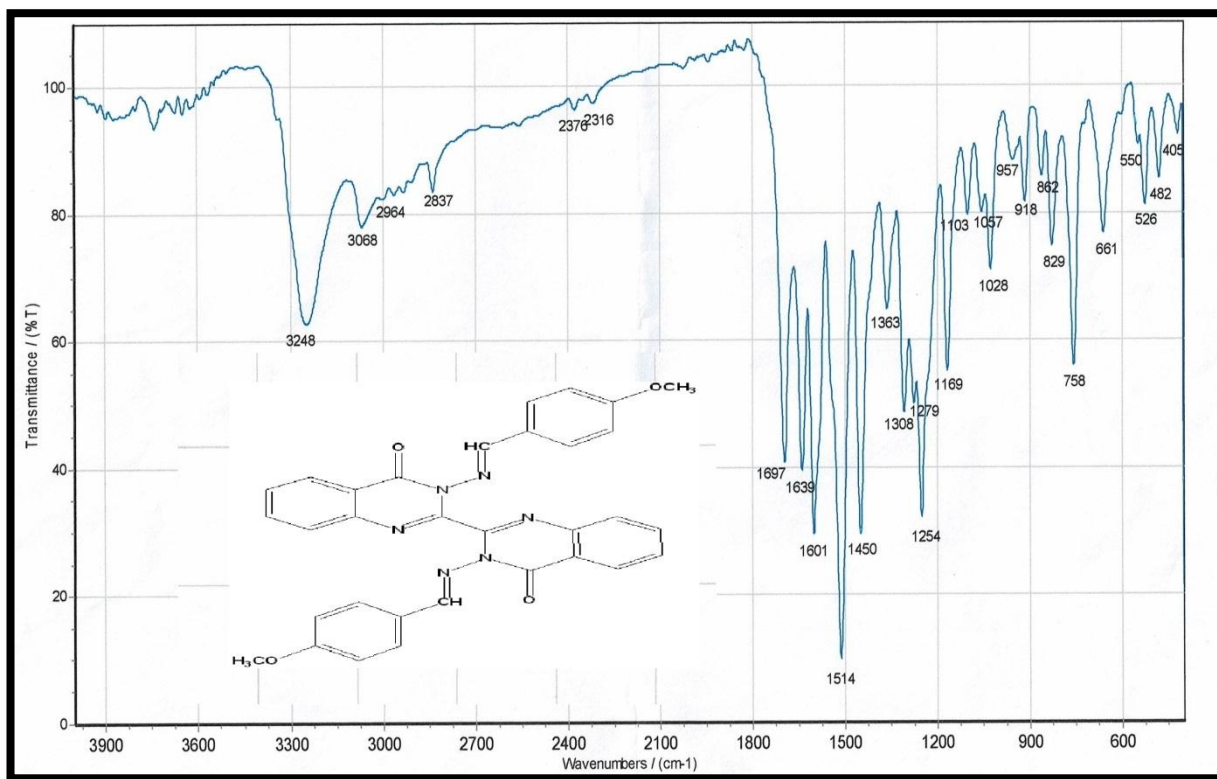
الشكل (7-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II_c)



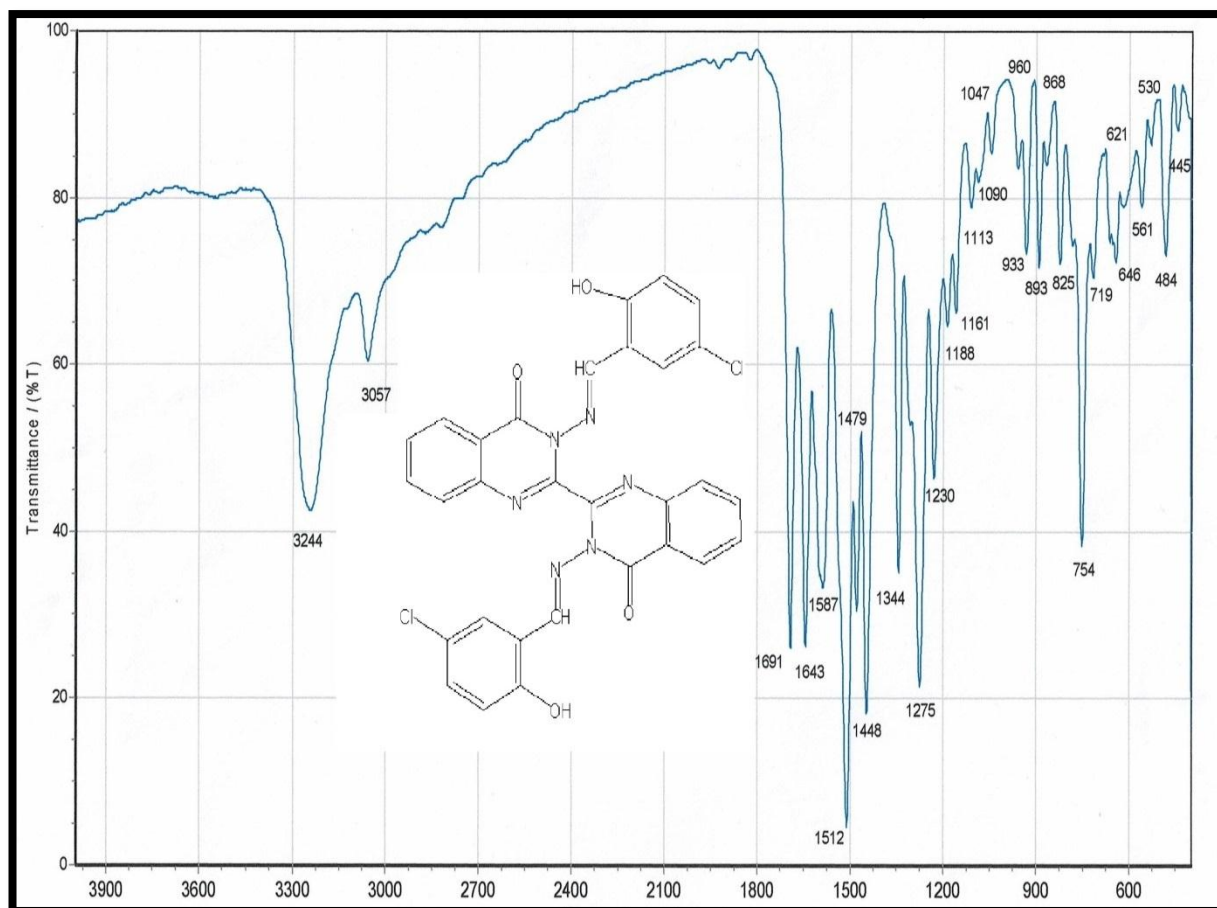
الشكل (8-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II_e)



الشكل (9-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II_f)



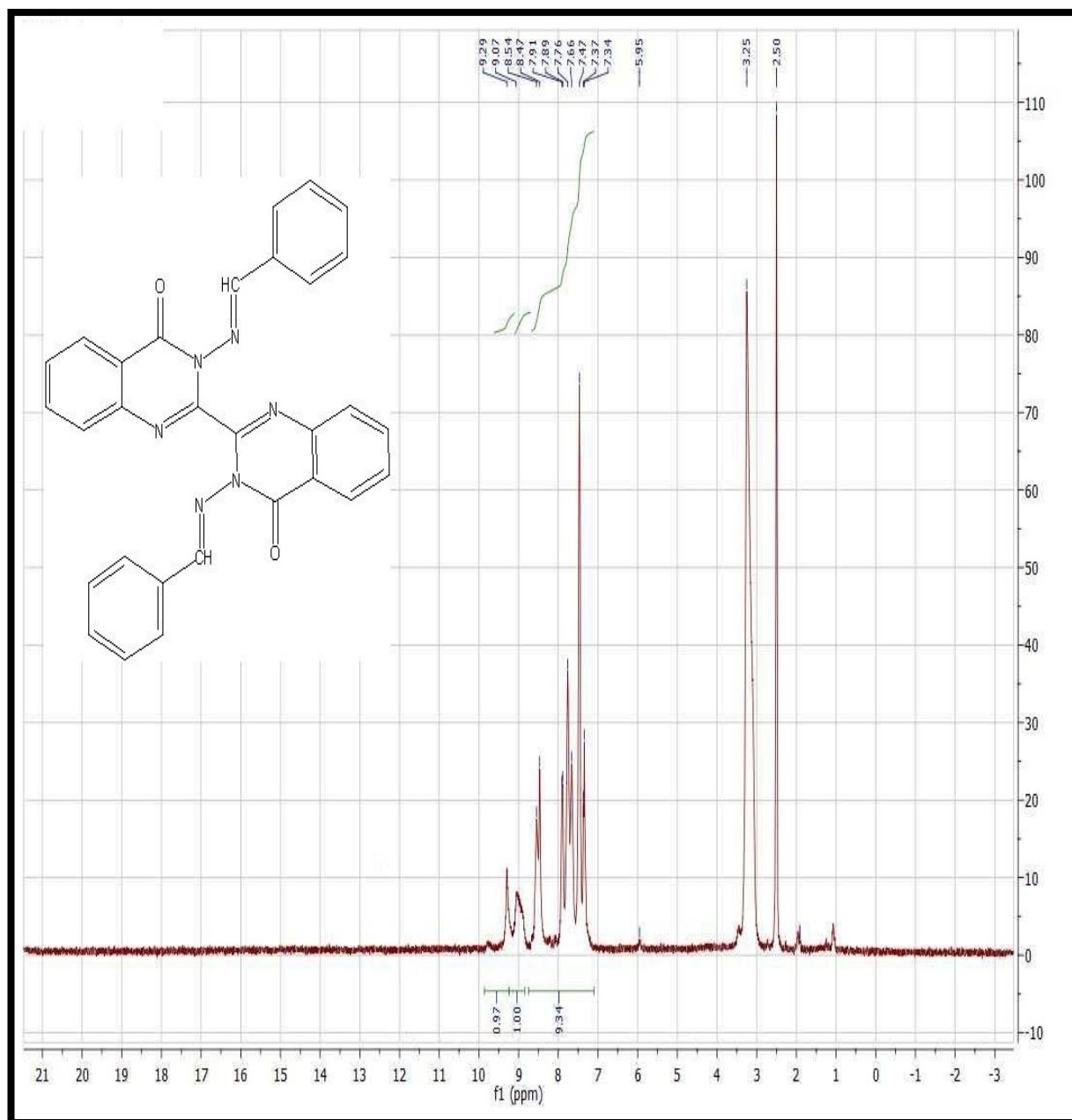
الشكل (10-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II_d)



الشكل (3-11) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II_g)

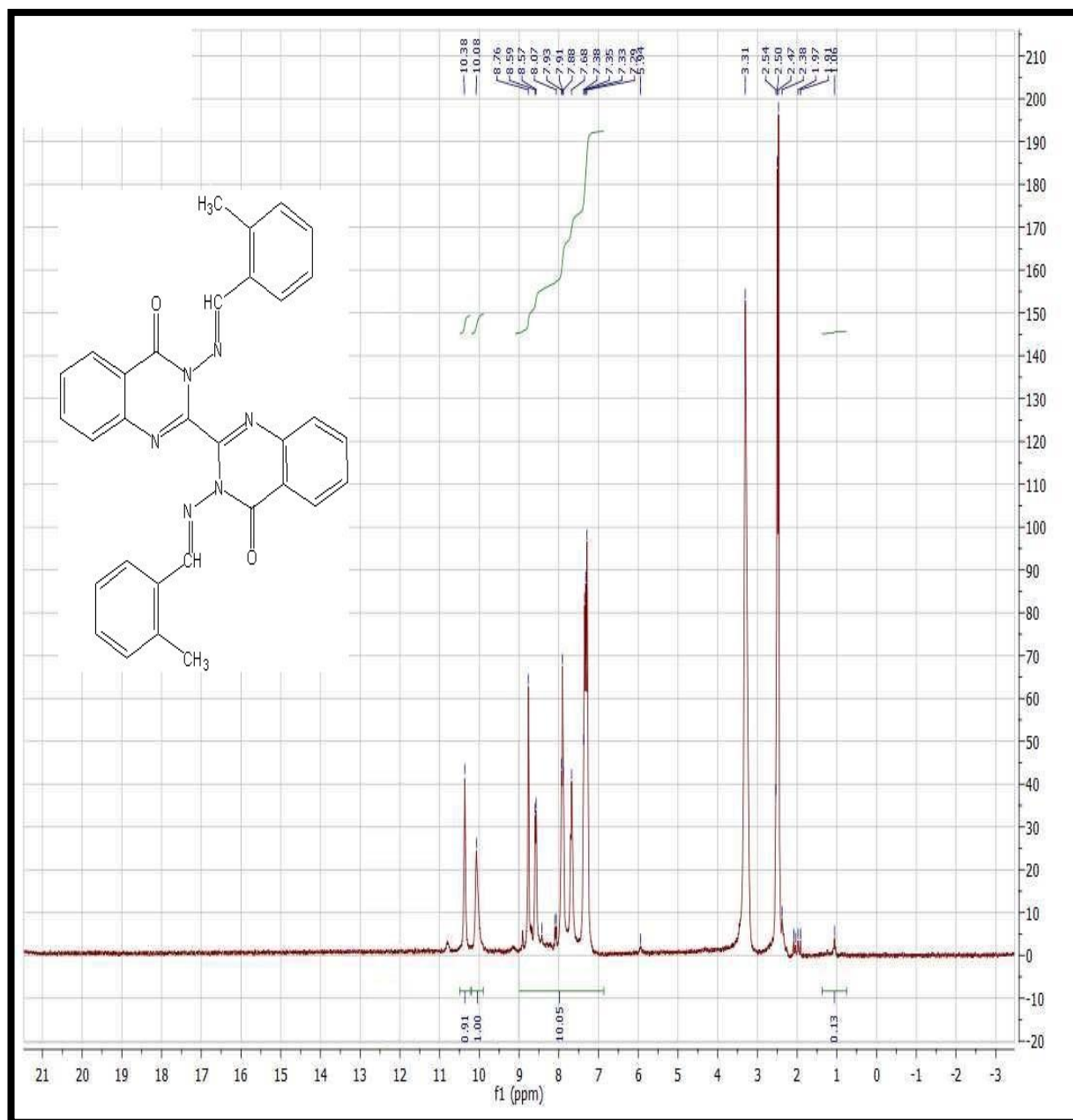
اما طيف الرنين النووي المغناطيسي، فقد أظهر اختفاءً تاماً للقمة عند الموقع ppm (4.72) التي تعود الى بروتونات مجموعة الامين (NH_2) وظهور قمة احادية عند المدى ppm (9.07-10.41) التي تعود إلى البروتون في مجموعة (Imine) قاعد شف ($\text{CH}=\text{N}$) وهذا يعني دليلاً واضحاً على تكون مركبات قواعد شف وفيما يأتي ذكر تفاصيل كل مركب:-

1- طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب (II_a) اظهر قمتين واضحتين (singlet) عند الموقع ppm (9.07, 9.29) تعودان الى بروتون مجموعة ($\text{CH}=\text{N}$) (2H) فضلاً عن قمم متعددة (multiplet) عند الموقع ppm (7.34-8.54) تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية (18H) كما في الشكل (3-12).



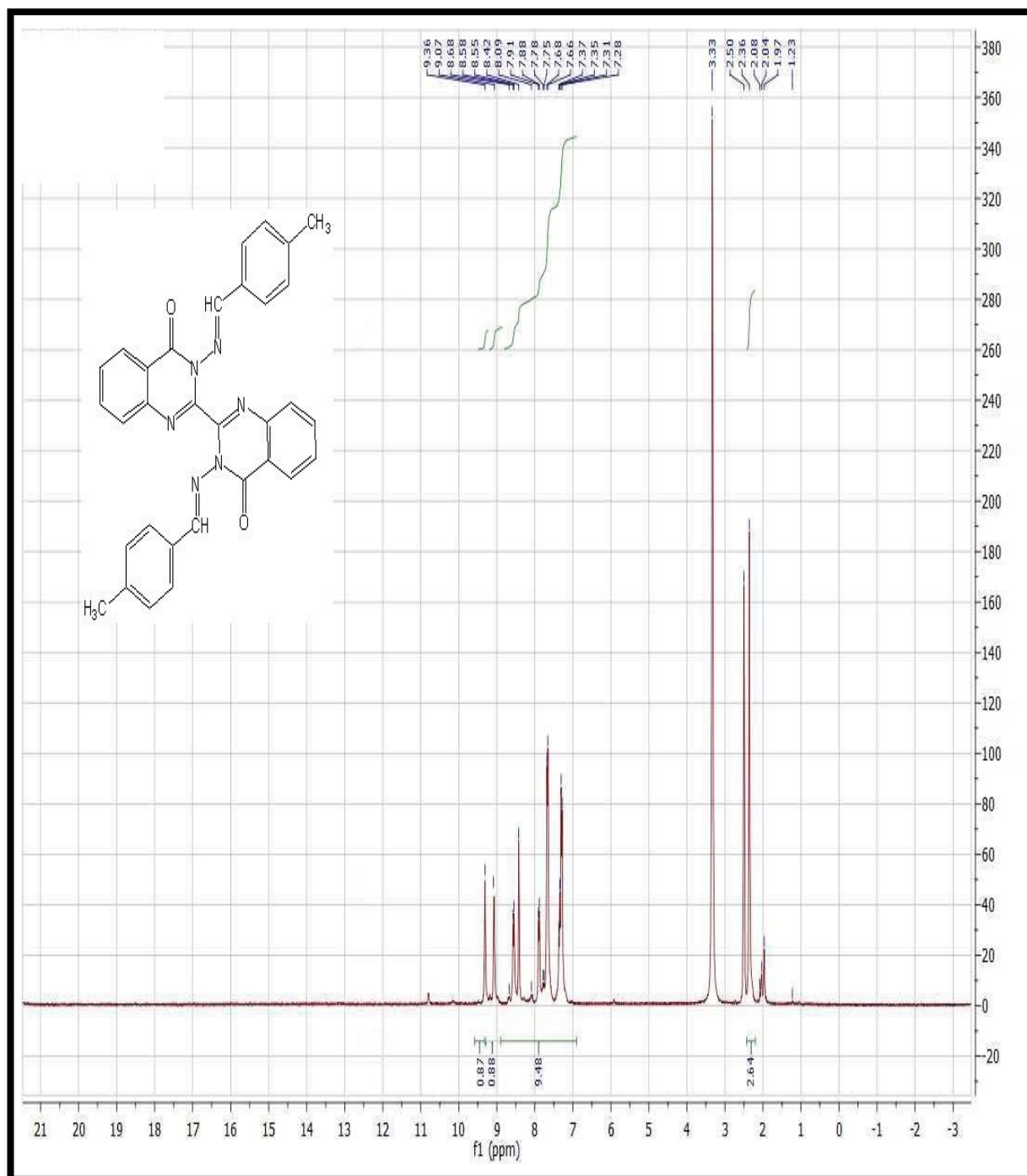
الشكل (12-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (II_a)

2- اظهر طيف ($^1\text{HNMR}$) للمركب (II_b) قمة احادية (singlet) عند الازاحة (2,47) ppm تعود لبروتونات مجموعة الميثيل (CH_3 , 6H) كما وجدت مجموعة من القمم المتعددة (multiplet) عند الموقع (8.76-7.29) ppm تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية (22H) وأيضا وجدت قمتان (singlet) عند الموقع (10.08,10.38)ppm تعودان إلى بروتون مجموعة (CH=N , 2H) كما في الشكل (3-13).



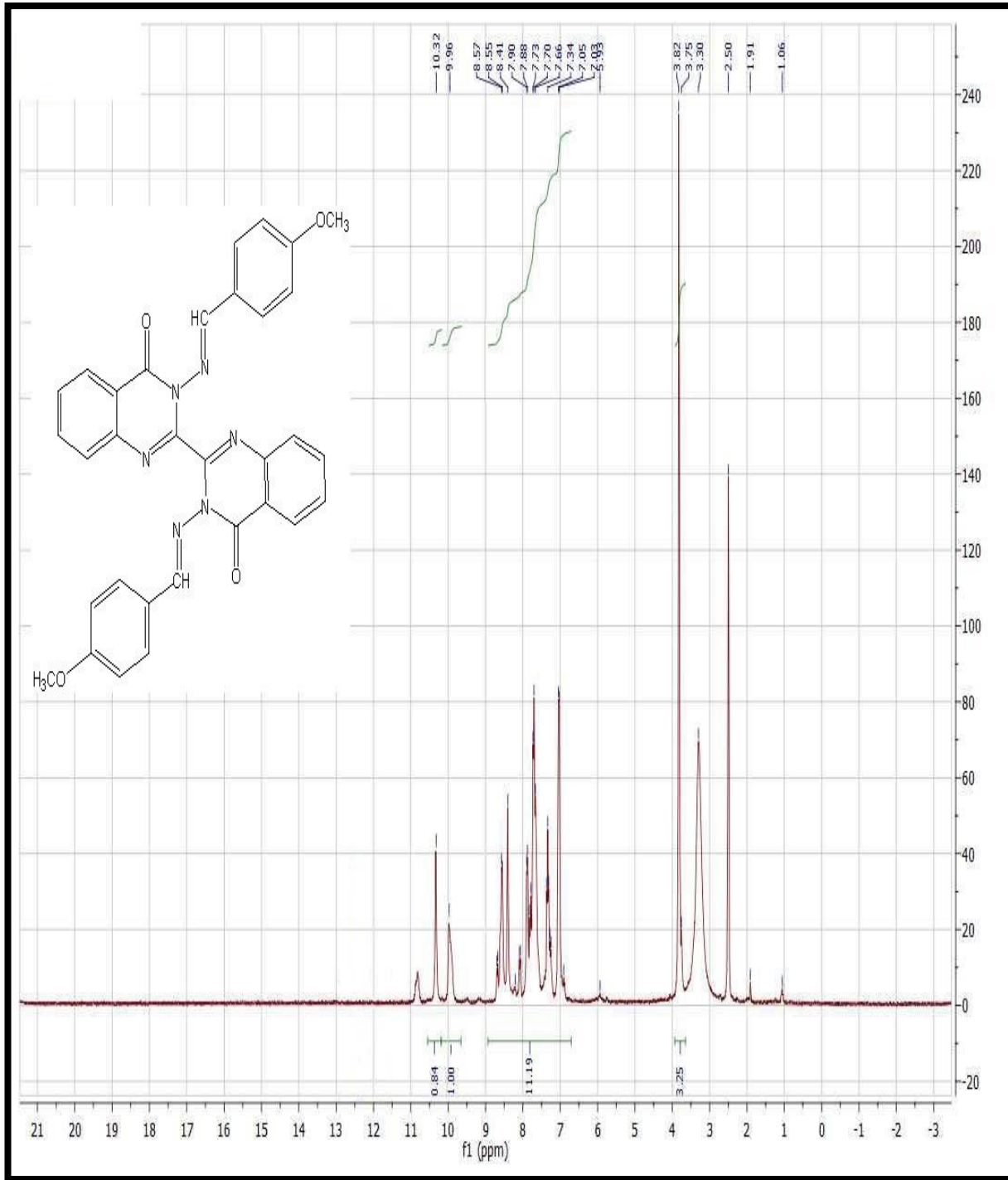
الشكل (13-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (II_b)

3- أظهر طيف (¹H-NMR) للمركب (II_c) قمة احادية (singlet) عند 2.36 ppm تعود لبروتونات مجموعة الميثيل (CH₃, 6H) كما وجدت مجموعة من القمم المتعددة (multiplet) عند الموقع 8.68-7.28 ppm تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية (22H) وأيضاً وجدت قمتان (singlet) عند الموقع 9.36, 9.07 ppm تعودان إلى بروتون مجموعة (2H, CH=N) كما موضح في الشكل (14-3).



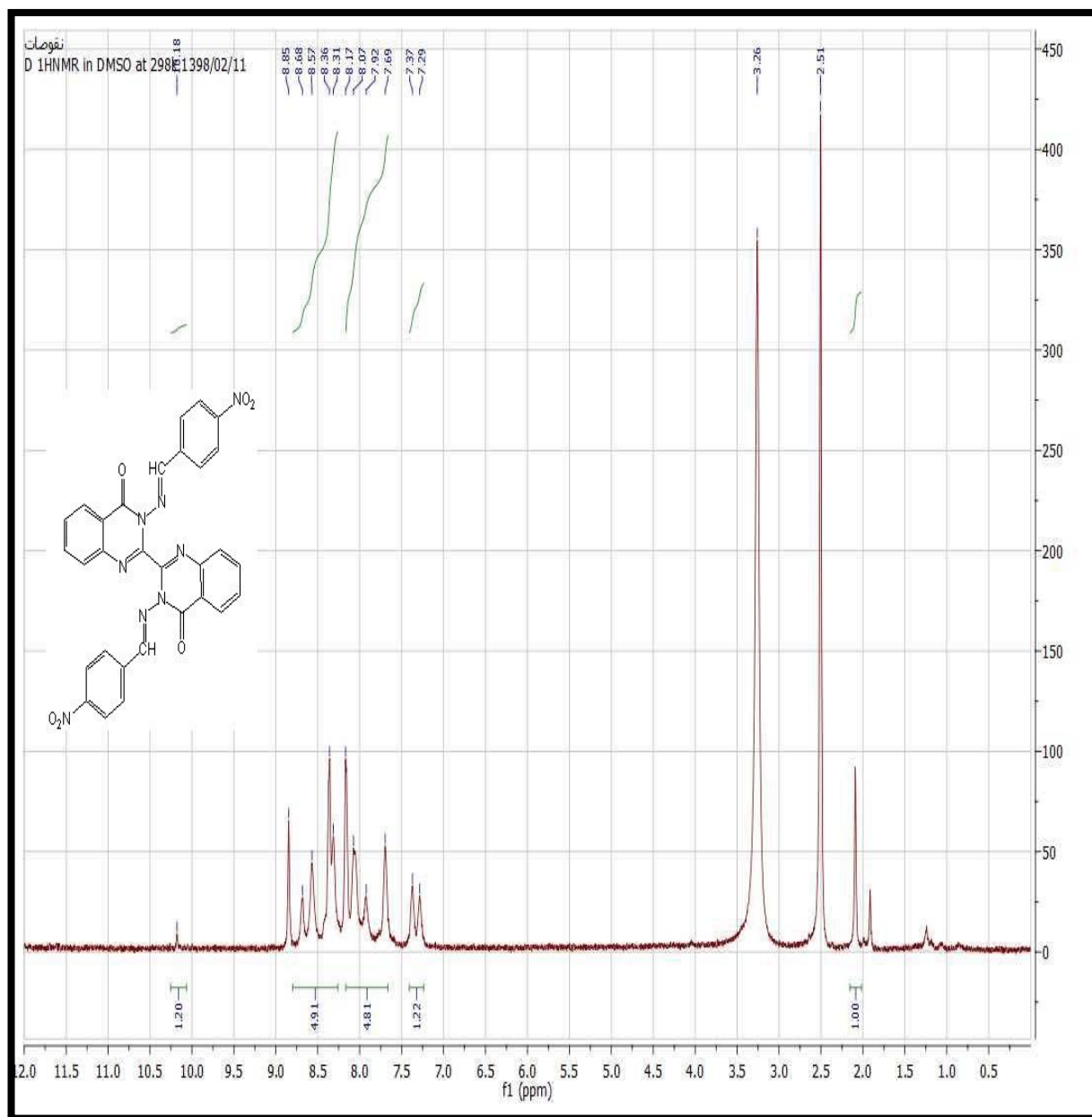
الشكل (14-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (II_c)

4- أظهر طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (II_d) قمة احادية (singlet) عند (3.75) ppm تعود لبروتونات مجموعة ($6\text{H}, \text{OCH}_3$) كما وجدت مجموعة من القمم المتعددة (multiplet) عند الموقع (8.57-7.03) ppm تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية (22H) وأيضا وجدت قمتان (singlet) عند الموقع (9,96,10.32) ppm تعودان إلى بروتون مجموعة ($2\text{H}, \text{CH}=\text{N}$)، كما في الشكل (3-15).



الشكل (3-15) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (II_d)

5- طيف (¹H-NMR) للمركب (II_e) أظهر قمة واضحة (singlet) عند الموقع (10.18)ppm تعودان لبروتون مجموعة (CH=N, 2H) فضلاً عن قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (8.85-7.29)ppm تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية (16H)، كما في الشكل (3-16).

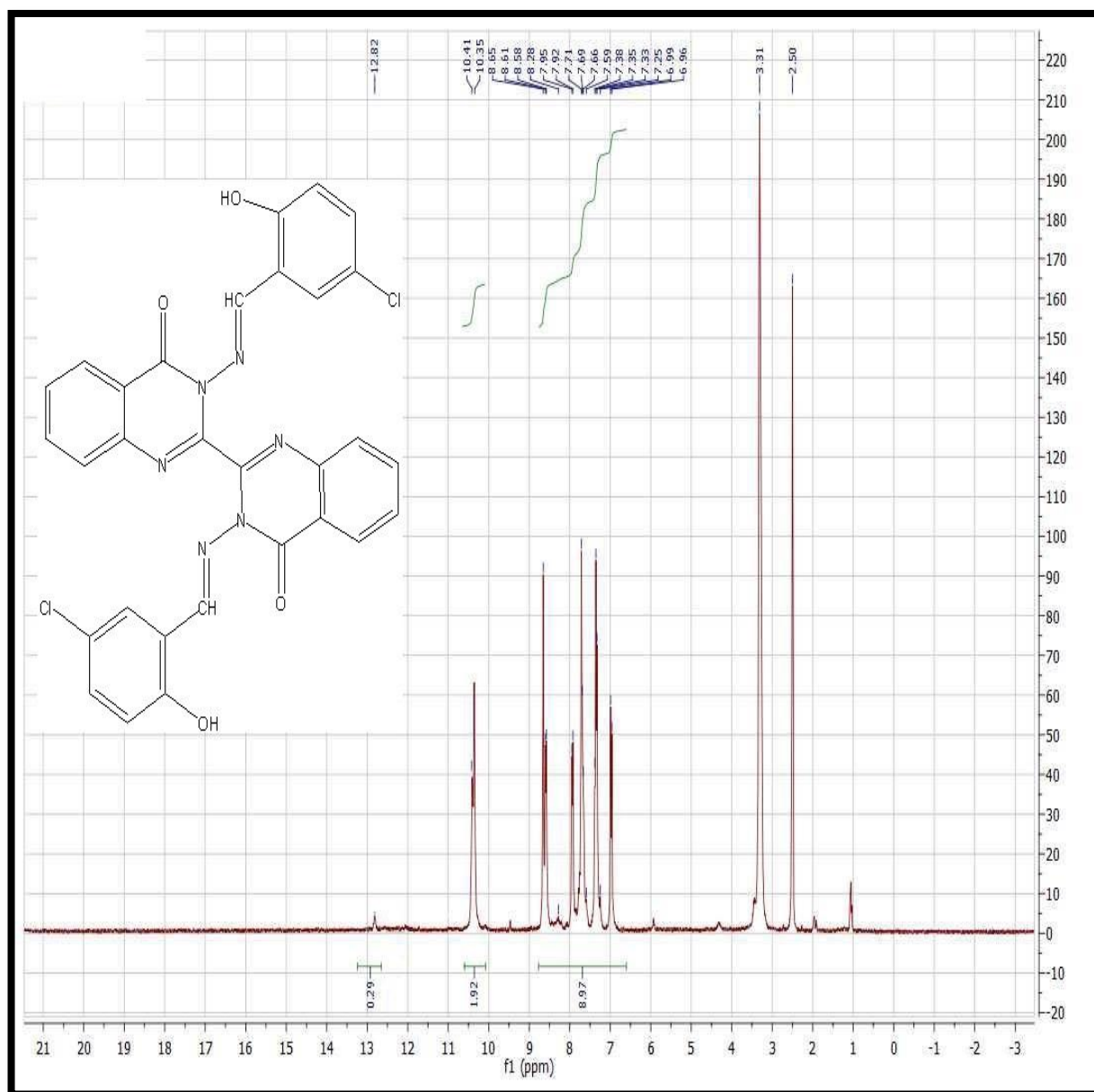


الشكل (16-3) يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (II_c)

6- طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (II_f) فقد أظهر قمتين واضحتين (singlet) عند الموقع (10.16,10.12)ppm تعودان لبروتون مجموعة (CH=N , 2H) فضلاً عن قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (8.59-7.26)ppm تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية (16H).

7- أظهر طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (II_g) قمة احادية (singlet) عند (12,82) ppm تعود لبروتون مجموعة الهيدروكسيل (OH , 2H) كما وجدت مجموعة من القمم المتعددة (multiplet) عند الموقع (8,65-6,96)ppm تعود إلى بروتونات الحلقة

الأروماتية (14H) وايضا وجدت قمتان (singlet) عند الموقع (10.41,10.35)ppm تعودان إلى بروتون مجموعة (2H, CH=N)، كما في الشكل (17-3).



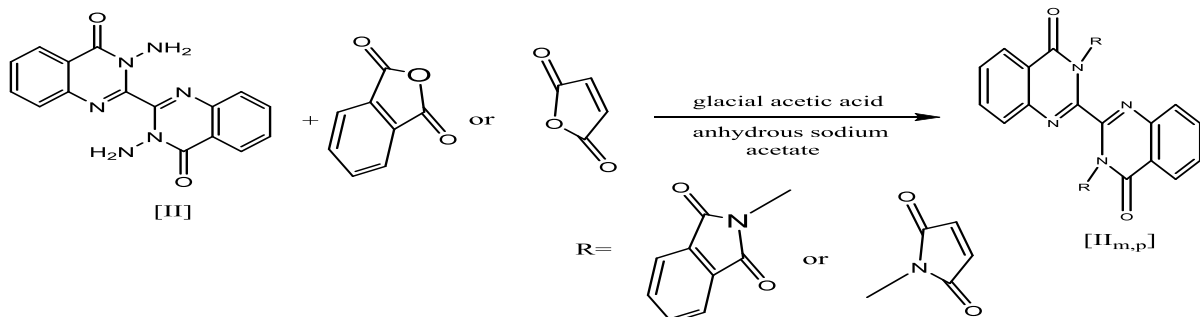
الشكل (17-3) يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (II_g)

3-2-2. تحضير وتشخيص

1,1'-(4,4'-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(1H-pyrrole-2,5-dione) [II_m]

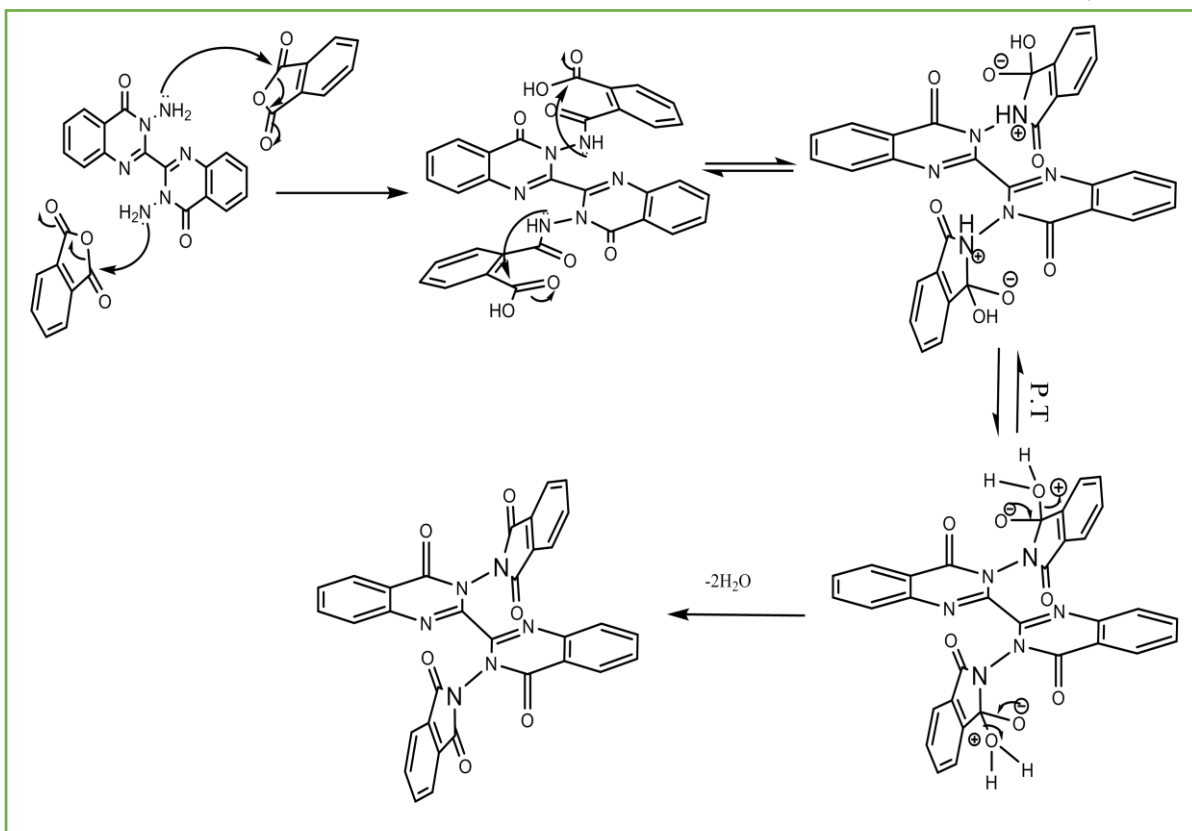
2,2'-(4,4'-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl)diisoindoline-1,3-dione [II_p]

جرى تحضير هذا النوع من المركبات عن طريق تصعيد خليط من المركب [II] (1مول) مع الانهدريد الحلقي (phthalic, maleic) (2مول) في حامض الخليك الثلجي بوصفه مذيباً ووجود كاربونات الصوديوم اللامائية كما موضح في المعادلة (3-4).



معادلة (3-4) تحضير مشتقات الامايد الحلقي [II_{m,p}]

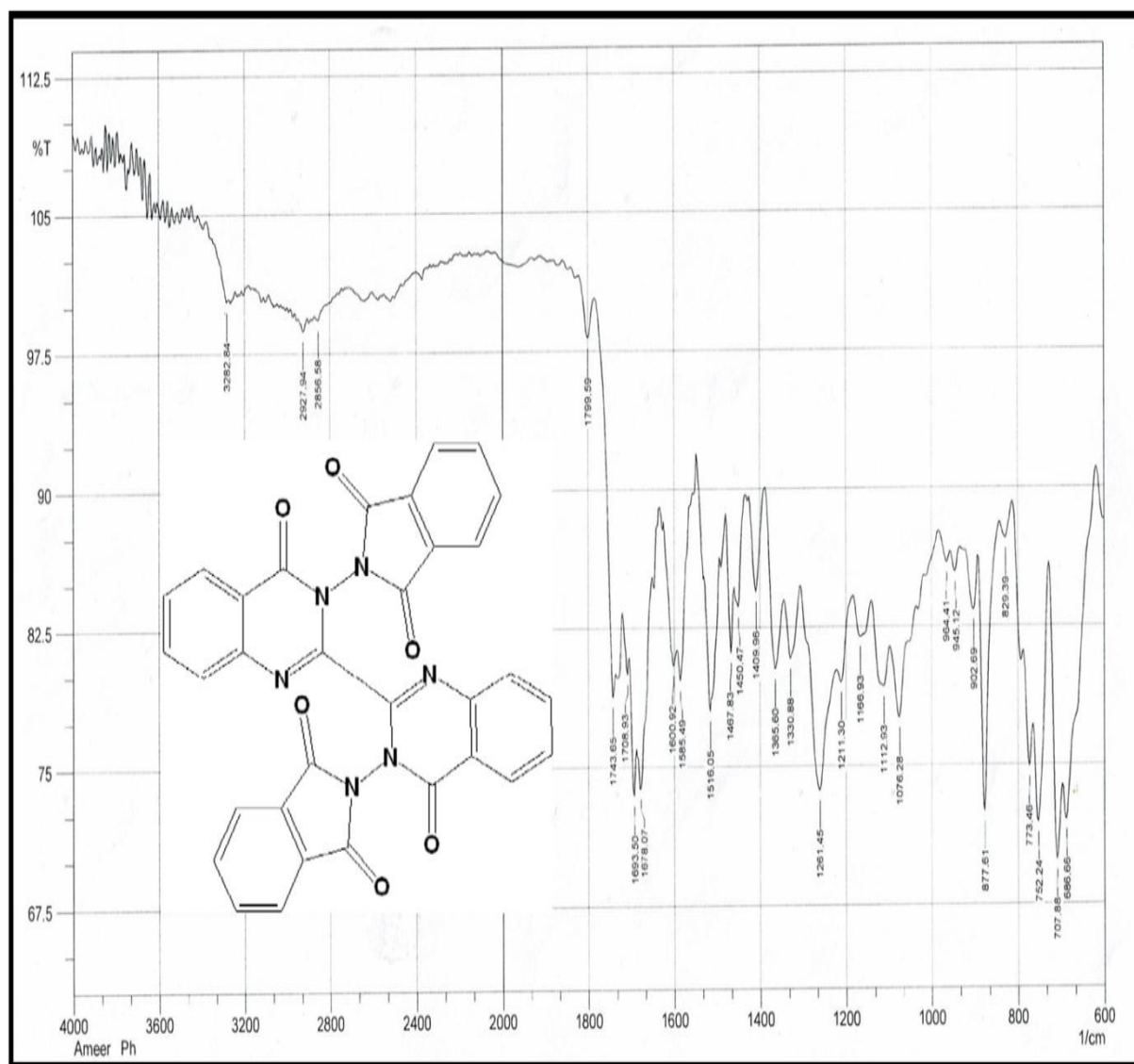
تلخصت ميكانيكية هذا التفاعل من خلال هجوم المزدوج الالكتروني على ذرة النتروجين في المركب [II] على كاربون مجموعة الكاربونيل للانهدريد الحلقي الذي يؤدي الى فقدان جزيئة ماء وتكون المركبين [II_{m,p}] ويمكن توضيح ميكانيكية التفاعل من خلال المخطط (3-4) في أدناه [118,119]:-



ميكانيكية تحضير المركب [II_p]

جرى التأكد من صحة الشكل المقترح لهذه المركبات من خلال اجراء تحليل طيف الاشعة تحت الحمراء وكذلك طيف الرنين النووي المغناطيسي وقياس درجة الانصهار فضلاً عن الكشف الاولي الذي أُجري من خلال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC).

فقد اظهر طيف (FT-IR) لمركب (II_p) حزمتي امتصاص قوية عند الموقع $1693, 1708 \text{ cm}^{-1}$ [72,58] تعودان الى (C=O) لـ (cyclic imide) وظهور حزمة امتصاص أخرى عند الموقع 1678 cm^{-1} تعود (C=O) في حلقة الكوينازولين وايضاً يلاحظ اختفاء الحزمتين عند الموقعين $3250, 3302 \text{ cm}^{-1}$ التي تعود إلى مجموعة الامين (NH_2) في المركب [II]، كما موضح في الشكل (3-18).

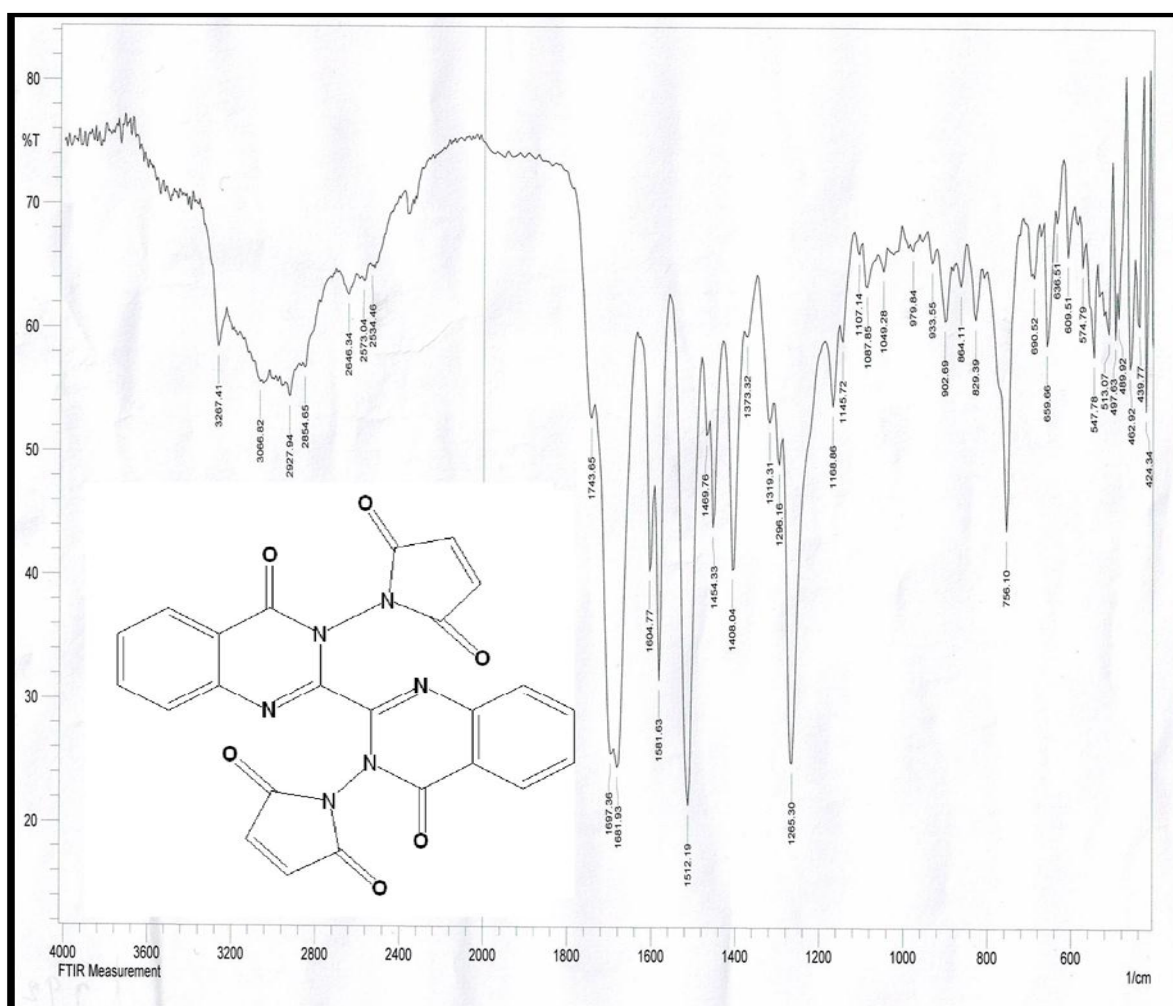


الشكل (3-18) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II_p)

كما اظهر طيف (FT-IR) لمركب (II_m) حزمة امتصاص قوية عند الموقع (1697) [72,58] تعود إلى (C=O) لـ (cyclic imide) وظهور حزمة امتصاص أخرى عند الموقع cm^{-1} (1681) تعود (C=O) في حلقة الكوينازولين وأيضاً يلاحظ اختفاء الحزمتين عند الموقعين cm^{-1} (3250,3302) اللتين تعودان إلى مجموعة الامين (NH₂) في المركب [II] كما موضح في الشكل (3-19).

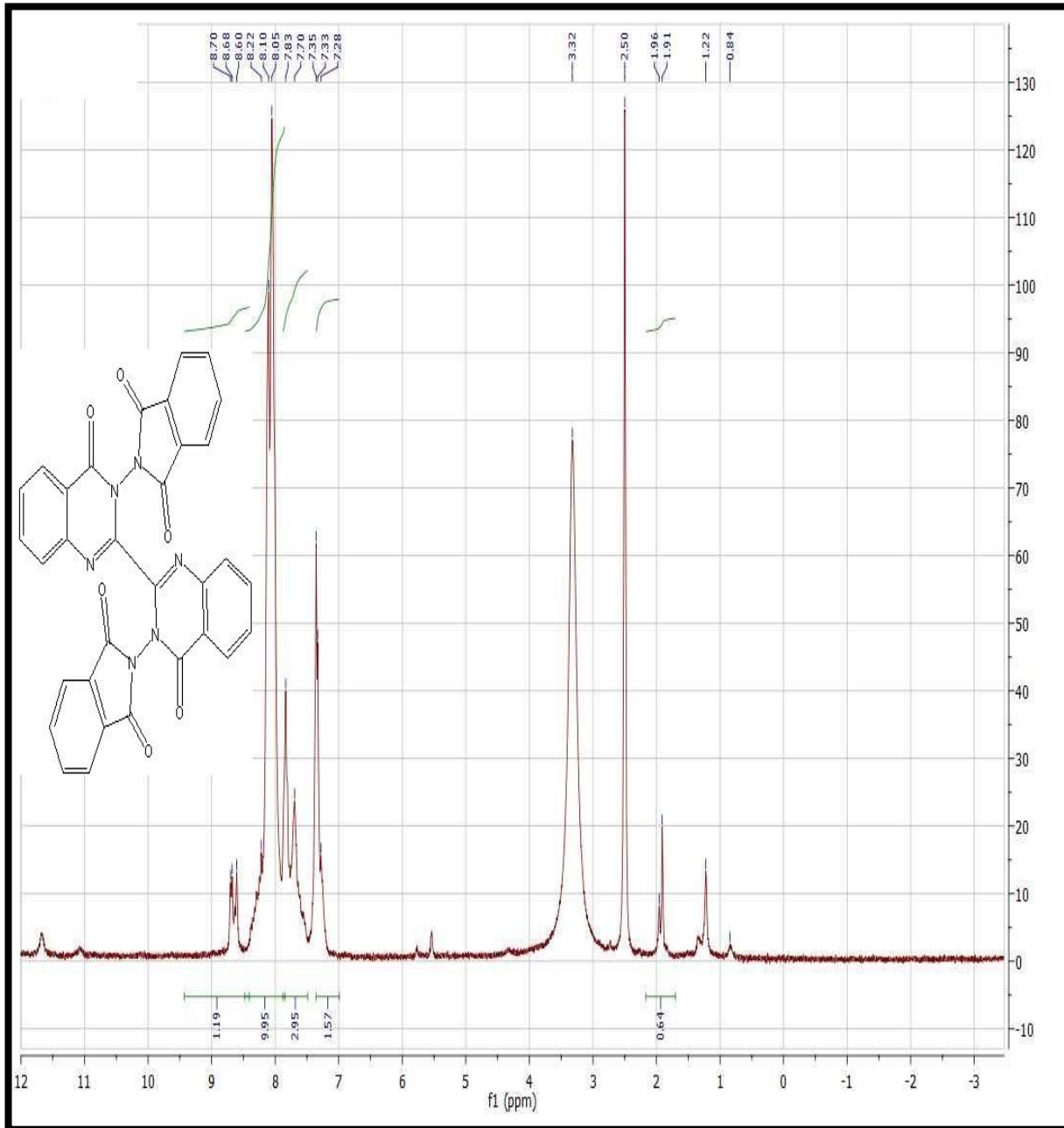
الجدول (3-2) قم طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركبين [II_{m,p}]

Others	C=N	C=C arom.	رمز المركب
-----	1600	1585	II _p
(=CH) =3066	1604	1581	II _m



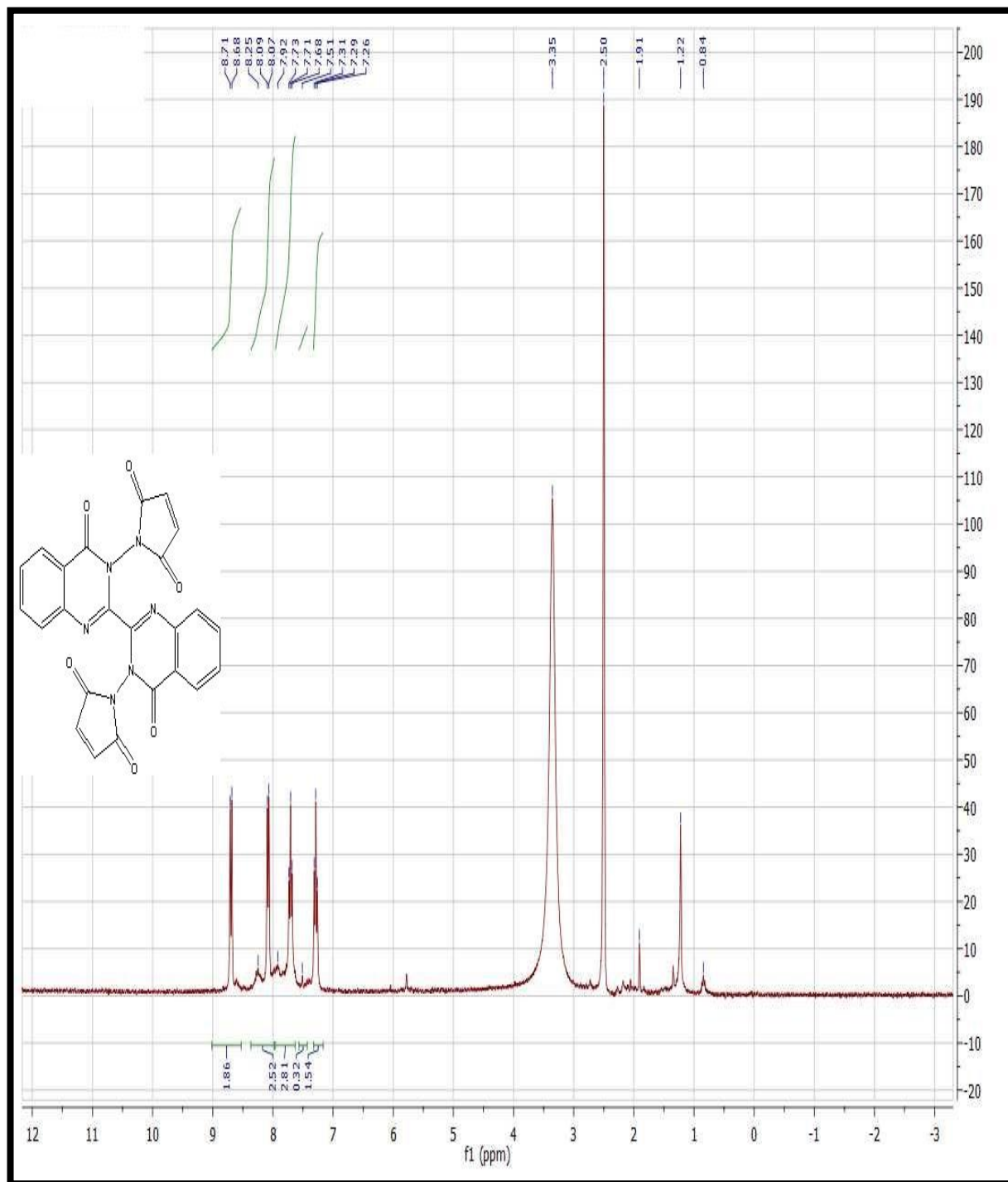
الشكل (3-19) يوضح طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (II_m)

أما طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (II_p) فقد اظهر قمماً متعددة (multiplet) عند الموقع (8.70-7.28)ppm التي تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية(16H) ولم يظهر قمماً أخرى عدا في (2,5) ppm التي تعود إلى DMSO و (3,32) ppm والتي تعود إلى H_2O ، وهذا يثبت صحة المركب المقترح لان المركب لا يحتوي على بروتونات سوى بروتونات الحلقة الأروماتية، كما موضح في الشكل(3-20).



الشكل (3-20) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (II_p)

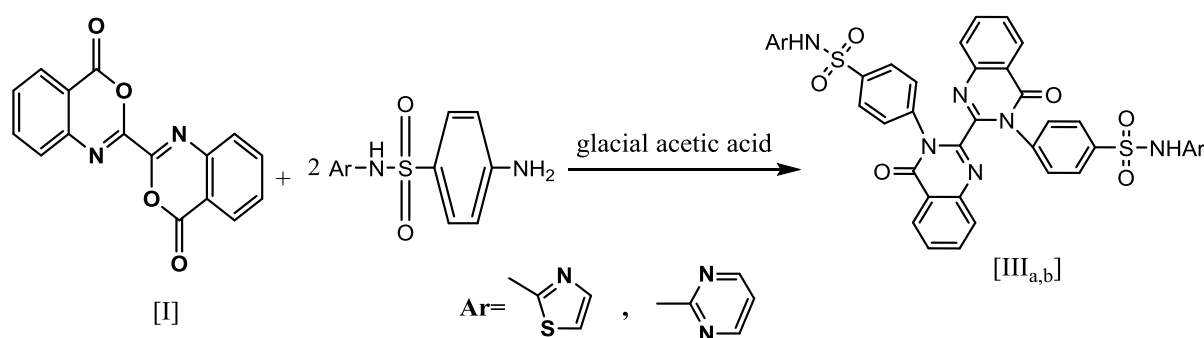
أما طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب (II_m) ، فقد أظهر قمماً متعددة (multiplet) عند الموقع (7.26–7.92)ppm التي تعود إلى بروتونات الحلقة الاروماتية (8H) وكذلك ظهور قمم (dd) عند الموقع (8.71–8.07)ppm تعود إلى بروتونات (4H =CH) في الحلقة الخماسية كما موضح في الشكل (21-3) .



الشكل (21-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (II_m)

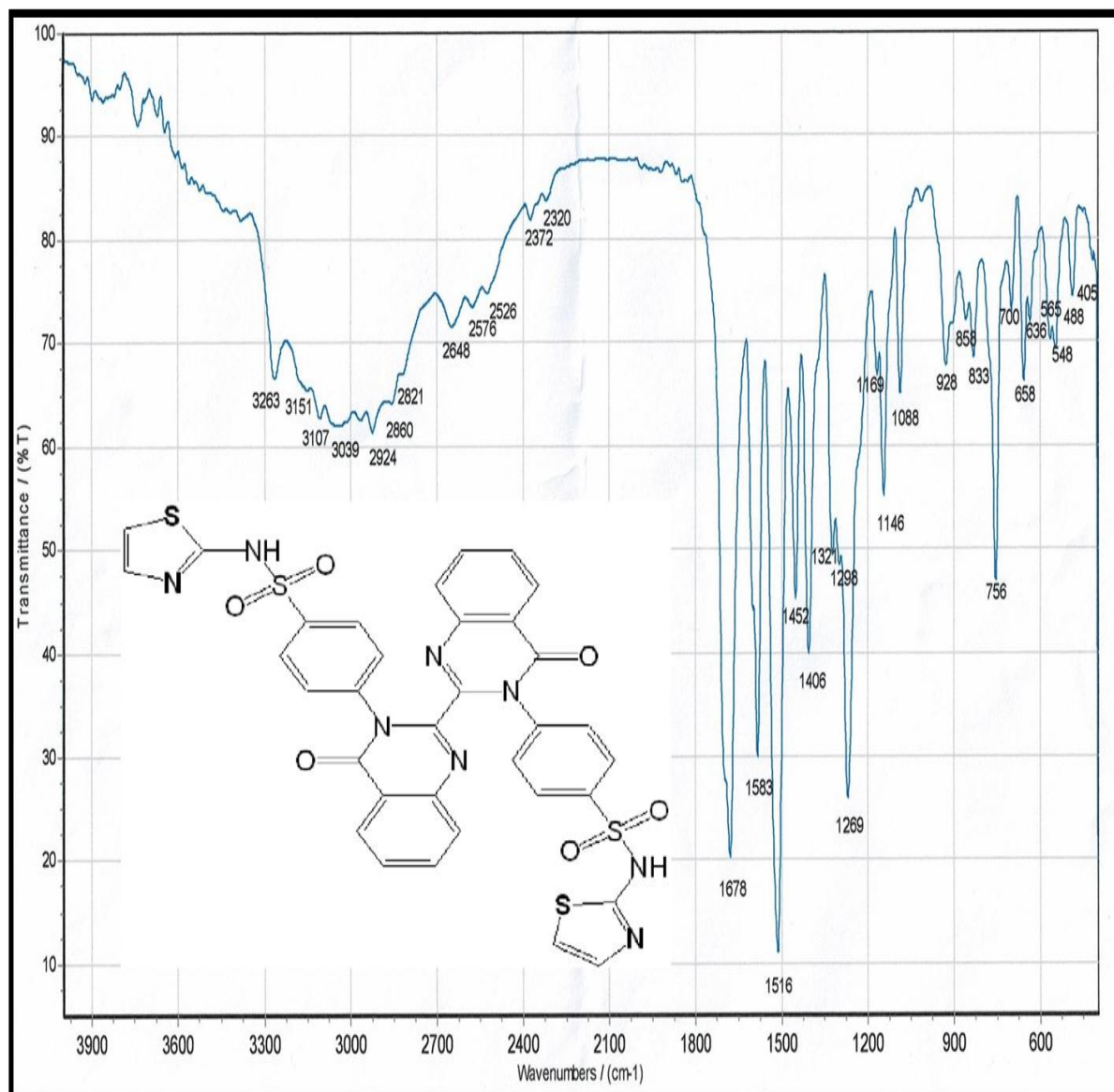
3-3. تحضير وتشخيص 4,4'-(4,4'-dioxo-2,2'-biquinazoline-
(3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(N-(substituted-2-yl)benzenesulfonamide[III_{a,b}]

جرى تحضير هذه المركبات لأهميتها، إذ تُعد هذه المركبات مشتقات
لـ (Sulfonamide drugs) إذ جرى تحضيرها من خلال تفاعل المركب [I] (1مول) مع
مركبات الـ (sulfathiazole,sulfadiazine) (2مول) بوجود حامض الخليك الثلجي بوصفه
مذيباً والمعادلة (3-5) توضح التفاعل في أدناه:-



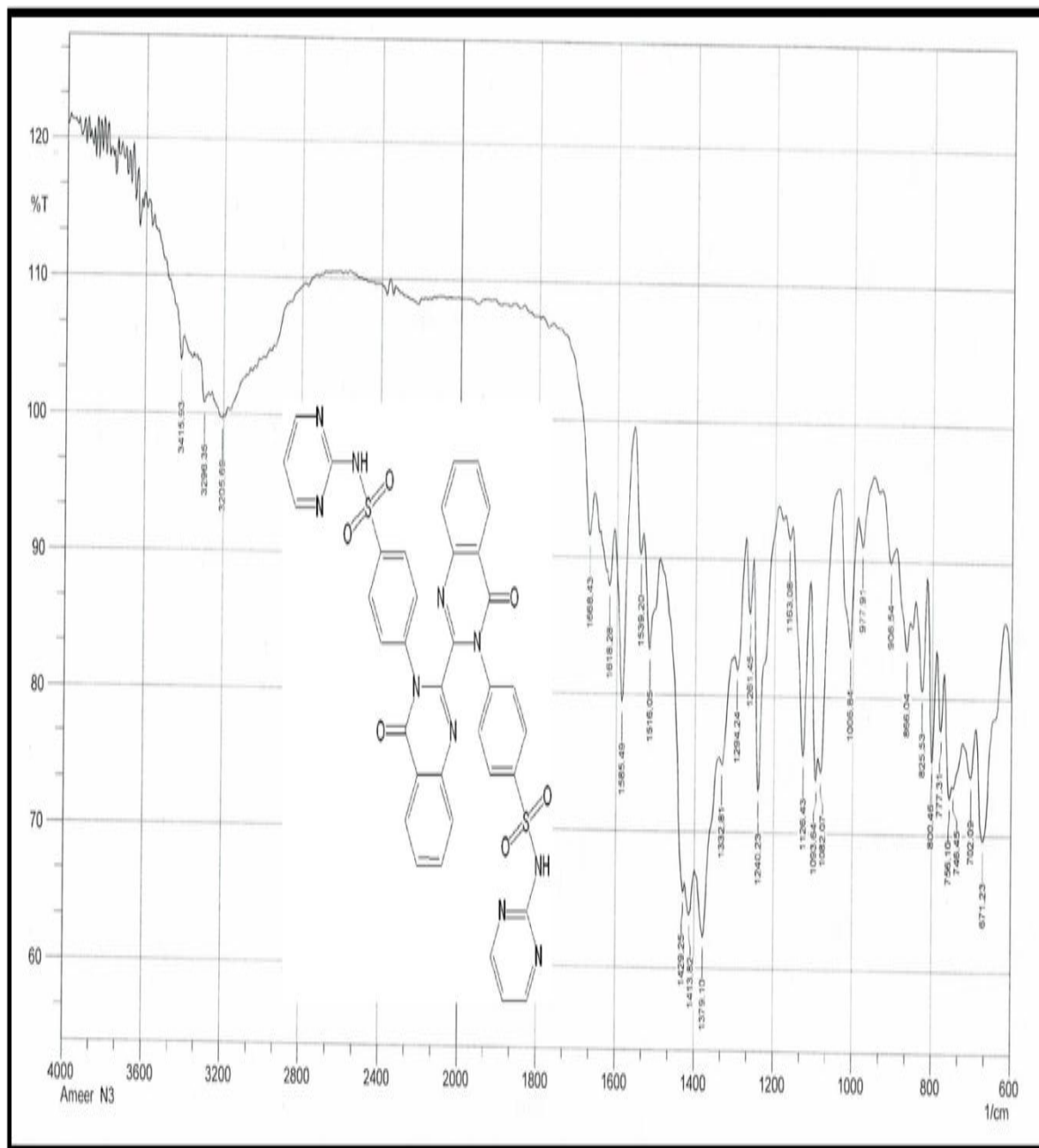
معادلة (3-5) تبين تحضير مشتقات Sulfonamide drugs [III_{a,b}]

جرى تشخيص هذه المركبات طيفياً، إذ اظهر طيف (FT-IR) للمركب (III_a) حزمة عند
الموقع 1678 cm^{-1} التي تعود إلى مجموعة الكاربونيل (C=O) في حلقة الكوينازولين
واختفاء حزمة الكاربونيل عند الموقع 1766 cm^{-1} للمركب (I)، وهذا دليل على أن
مجموعة الكاربونيل التي ظهرت في مركب (III_a) تعود إلى الامايد الحلقي في مركب
الكوينازولين فضلاً عن ظهور حزمتين عند الموقع 1146 cm^{-1} and 1327 cm^{-1} [74,85]
تعودان إلى مجموعة السلفون (SO₂) وكذلك ظهور حزمة عند الموقع 3263 cm^{-1} التي
تعود إلى حزمة الامتصاص لمجموعة (NH)، واختفاء حزمة (C-O) عند
 1221 cm^{-1} في مركب (I) وهذا دليل على تكون حلقة الكوينازولين التي لا تحتوي على
مجموعة (C-O) في تركيبها، كما موضح في الشكل (3-22).



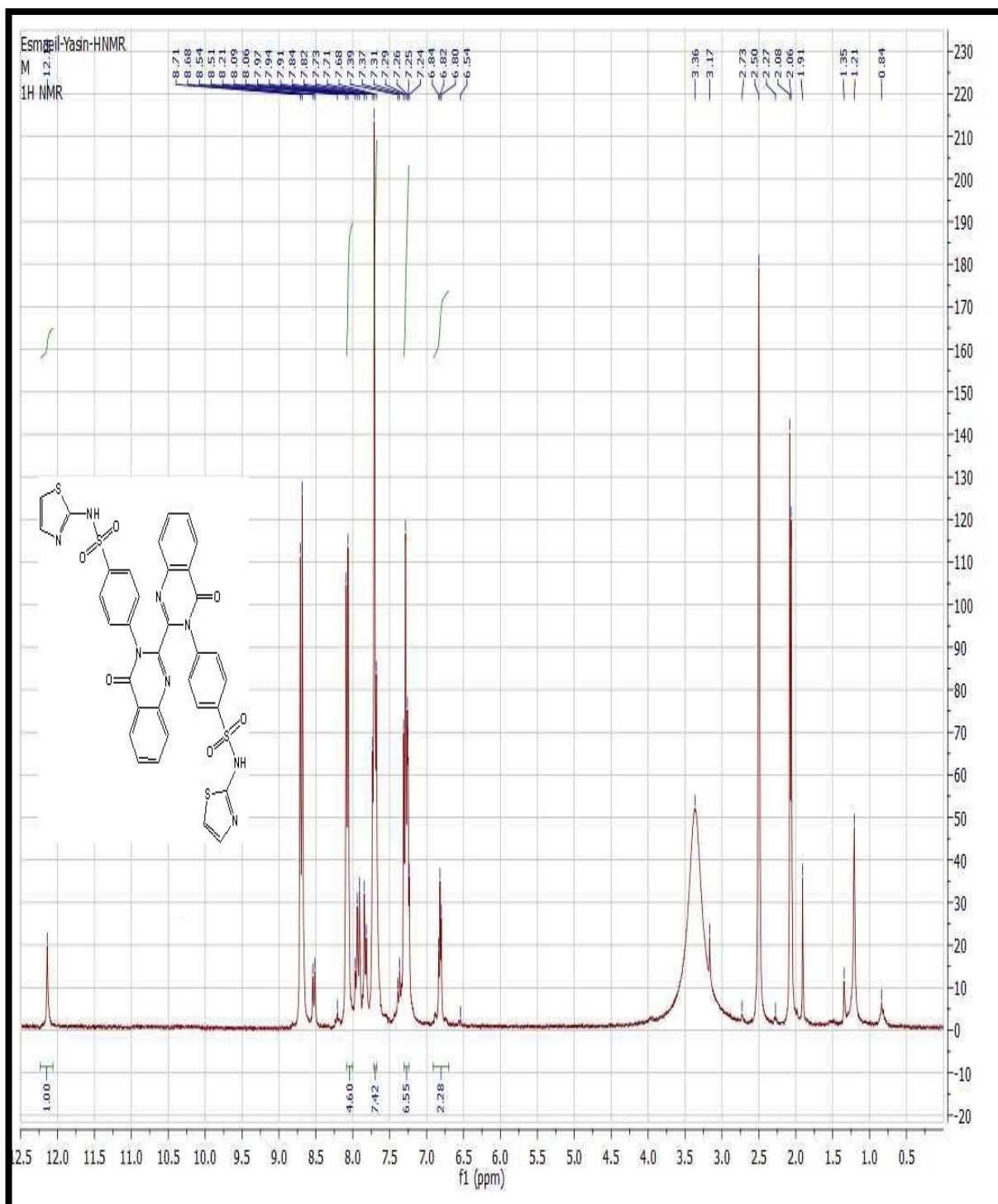
الشكل (3-22) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (III_a)

أما المركب (III_b) فقد اظهر طيف FT-IR له حزمة عند الموقع 1668cm^{-1} التي تعود إلى مجموعة الكاربونيل (C=O) في حلقة الكوينازولين واختفاء حزمة الكاربونيل عند الموقع 1766cm^{-1} للمركب (I)، وهذا دليل على أن مجموعة الكاربونيل التي ظهرت في مركب (III_b) تعود إلى الامايد الحلقي في مركب الكوينازولين فضلاً عن ظهور حزمتين عند الموقع $1163\text{ and }1332\text{cm}^{-1}$ [74,85] تعودان إلى مجموعة السلفون (SO_2) وكذلك ظهور حزمة عند الموقع 3296cm^{-1} التي تعود إلى حزمة الامتصاص لمجموعة (NH)، فضلاً عن اختفاء حزمة (C-O) عند 1221cm^{-1} في مركب (I)، كما موضح في الشكل (3-23).



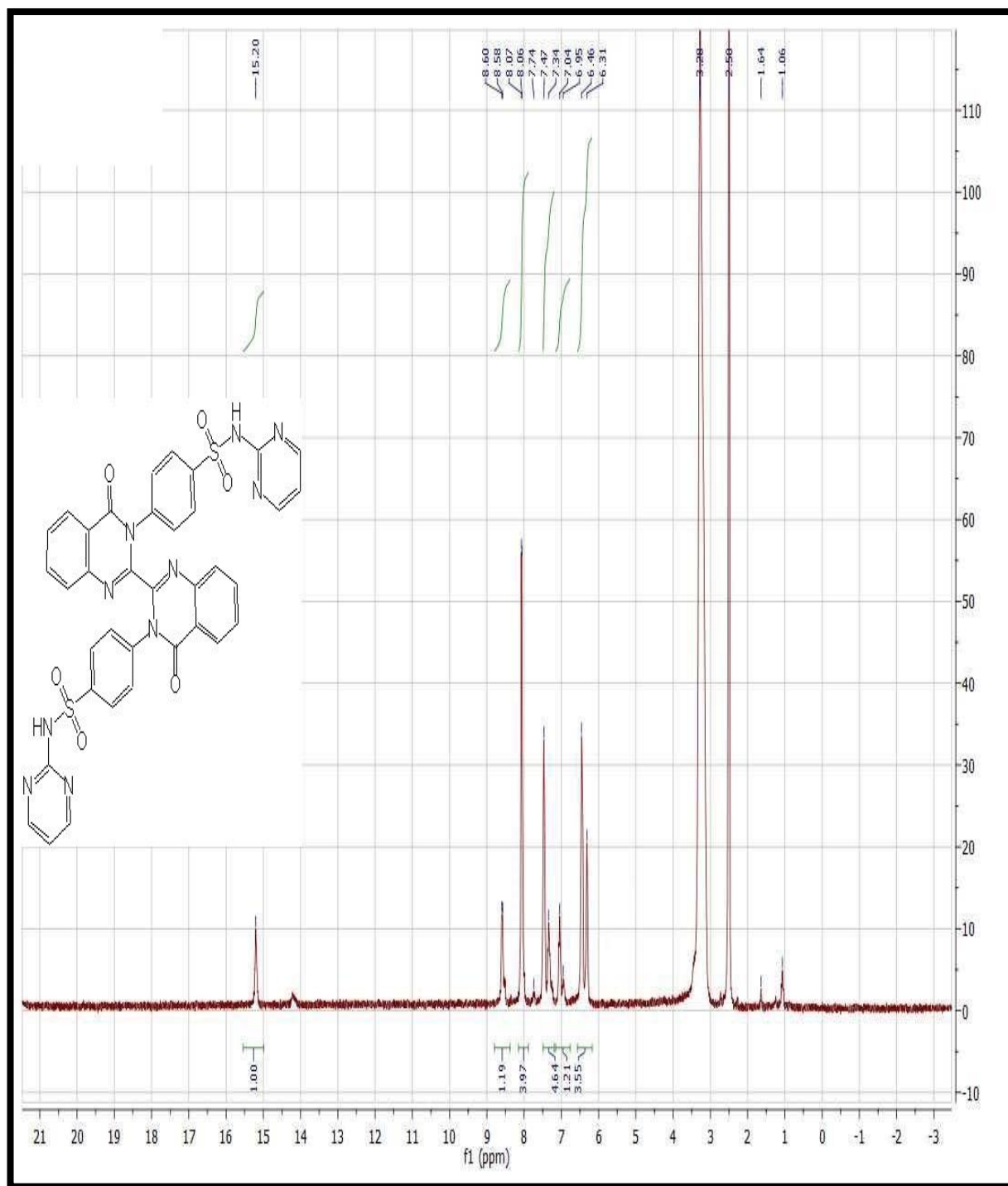
الشكل (23-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (III_b)

كما اظهر طيف (¹HNMR) للمركب (III_a) قمة احادية (singlet) عند الموقع (12.21)ppm تعود لبروتون مجموعة (2H, NH) وظهور قمتين (dd) عند الموقع (6.84 and 6.54) ppm تعودان لبروتونات مجموعة (4H, CH) لحلقة thiazole، كما وجد ظهور قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (8.71–7.24) ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية (16H)، وكما موضح في الشكل (24-3).



الشكل (24-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (III_a)

كما اظهر طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (III_b) قمة احادية (singlet) عند الموقع (15.20) ppm تعود لبروتون (2H, NH) في مجموعة السلفوناميد وظهر قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (8.6-6.31) ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية (22H)، وكما موضح في الشكل (25-3).



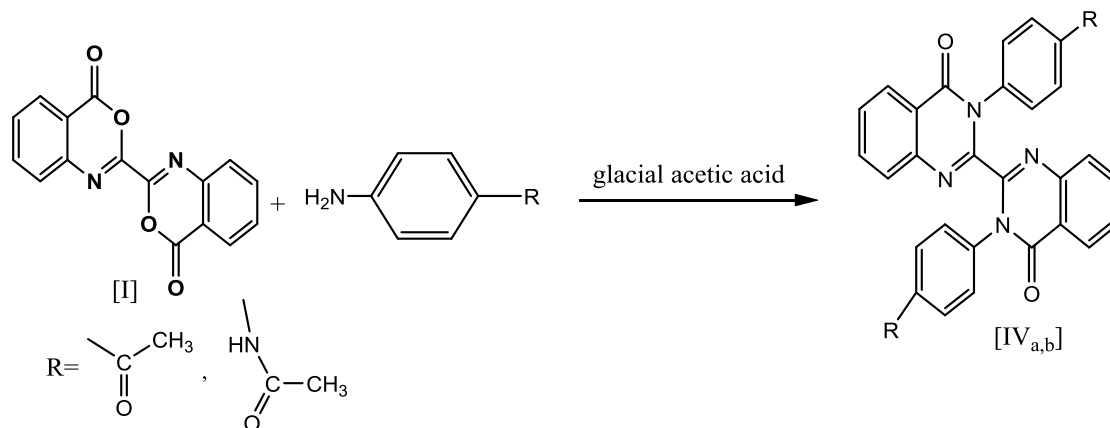
الشكل (25-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (III_b)

3-4. تحضير وتشخيص

N,N'-((4,4'-dioxo-[2,2' biquinazoline] -3,3'(4H,4'H)-diyl) bis (4,1-phenylene)) diacetamide. [IV_a]

3,3'-bis(4-acetylphenyl)-[2,2'-biquinazoline] -4,4'(3H,3'H)-dione . [IV_b]

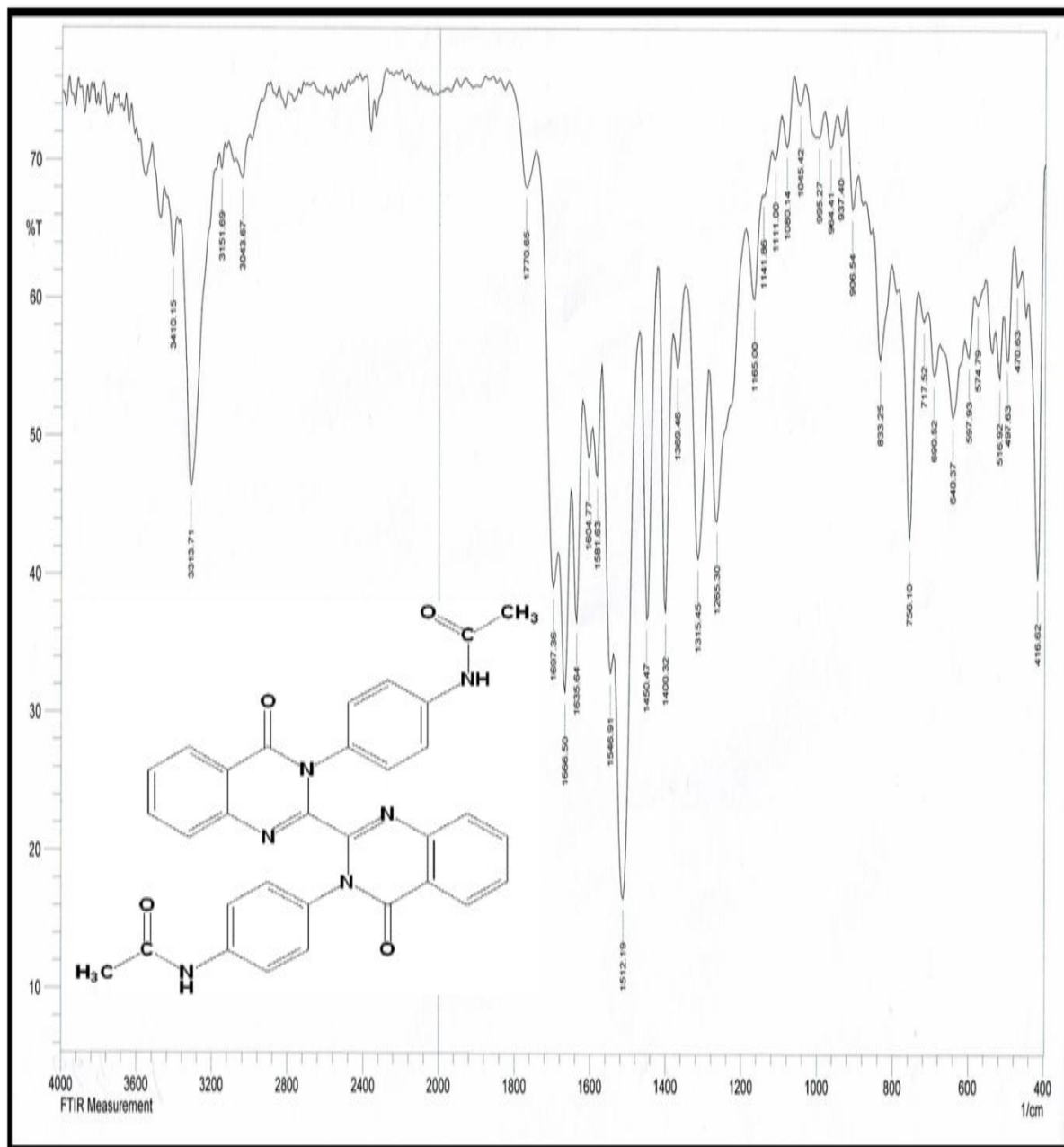
حضرت هذه المركبات من تفاعل المركب [II] مع 4-amino acetanilide او 4-amino acetophenone باستعمال حامض الخليك الثلجي بوصفه مذيباً، وكما موضح في المعادلة (6-3) في أدناه:-



معادلة (6-3) تحضير المركبات [IV_{a,b}]

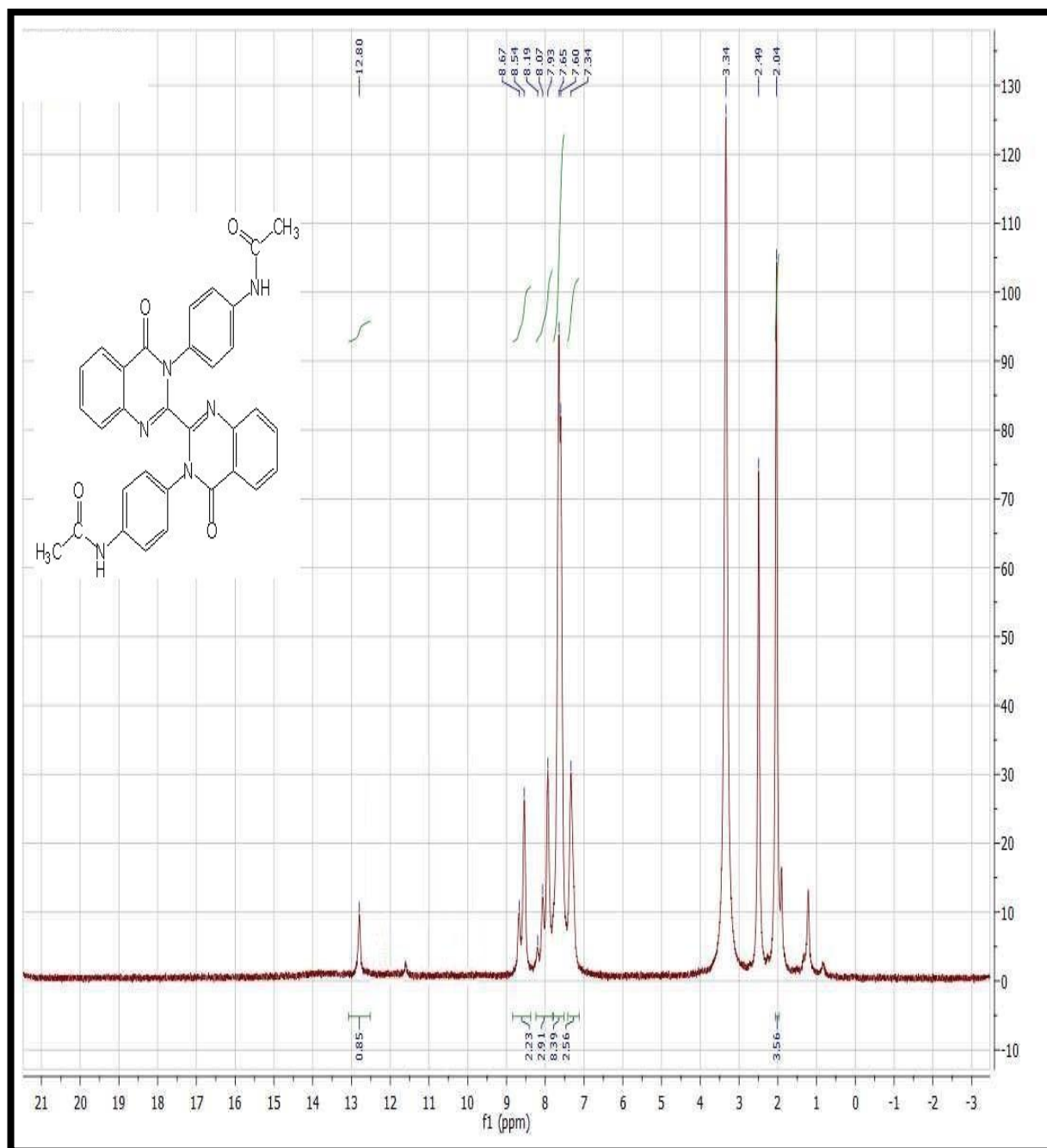
جرى تشخيص هذه المركبات عن طريق طيف الاشعة تحت الحمراء وطيف الرنين النووي المغناطيسي وقياس درجة الانصهار وتقنية TLC.

فقد أظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (IV_a) حزمة قوية عند الموقع 1697 cm^{-1} التي تعود إلى مجموعة الكربونيل (C=O) في حلقة الكوينازولين واختفاء حزمة الكربونيل عند الموقع 1766 cm^{-1} للمركب (I)، وهذا دليل على أن مجموعة الكربونيل التي ظهرت في مركب (IV_a) تعود إلى الامايد الحلقي في مركب الكوينازولين فضلاً عن ظهور حزمة اخرى عند الموقع 1666 cm^{-1} التي تعود إلى مجموعة الكربونيل الامايدية (C=O) خارج حلقة الكوينازولين، وكذلك ظهور حزمة عند الموقع 3313 cm^{-1} التي تعود إلى حزمة الامتصاص لمجموعة (NH)، واختفاء حزمة (C-O) عند 1221 cm^{-1} في مركب (I)، وهذا دليل على تكون حلقة الكوينازولين التي لا تحتوي على مجموعة (C-O) في تركيبها وكما موضح في الشكل (26-3).



الشكل (3-26) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (IV_a)

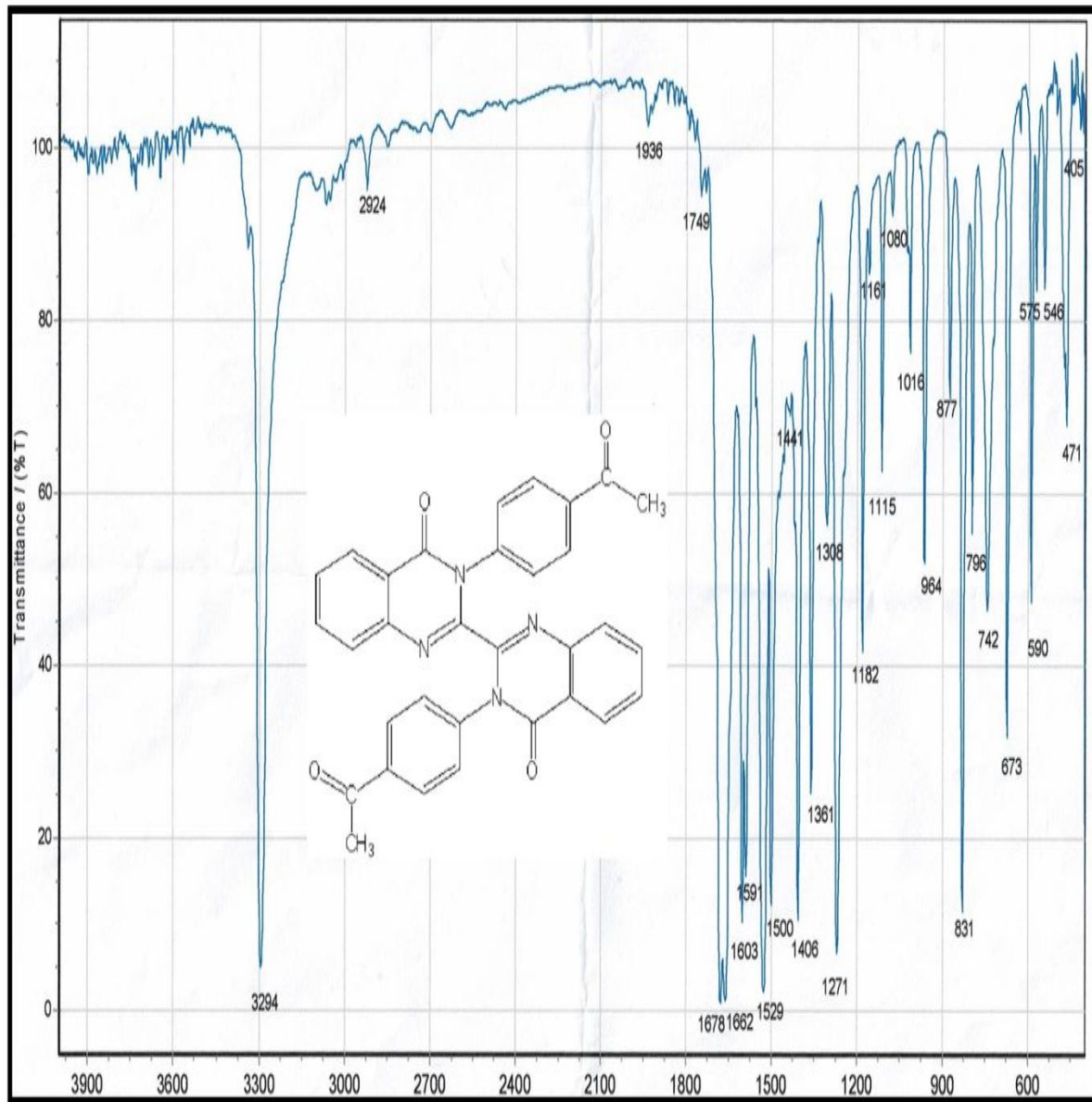
كما أظهر طيف (¹HNMR) للمركب (IV_a) قمة احادية (singlet) عند الموقع (12.80)ppm تعود لبروتون مجموعة (NH, 2H) وظهور قمة احادية (singlet) عند الموقع (2.04) ppm تعود لبروتونات مجموعة (CH₃, 6H) فضلاً عن ظهور قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (8.67-7.34)ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية (16H) وكما موضح في الشكل (3-27).



الشكل (3-27) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (IV_a)

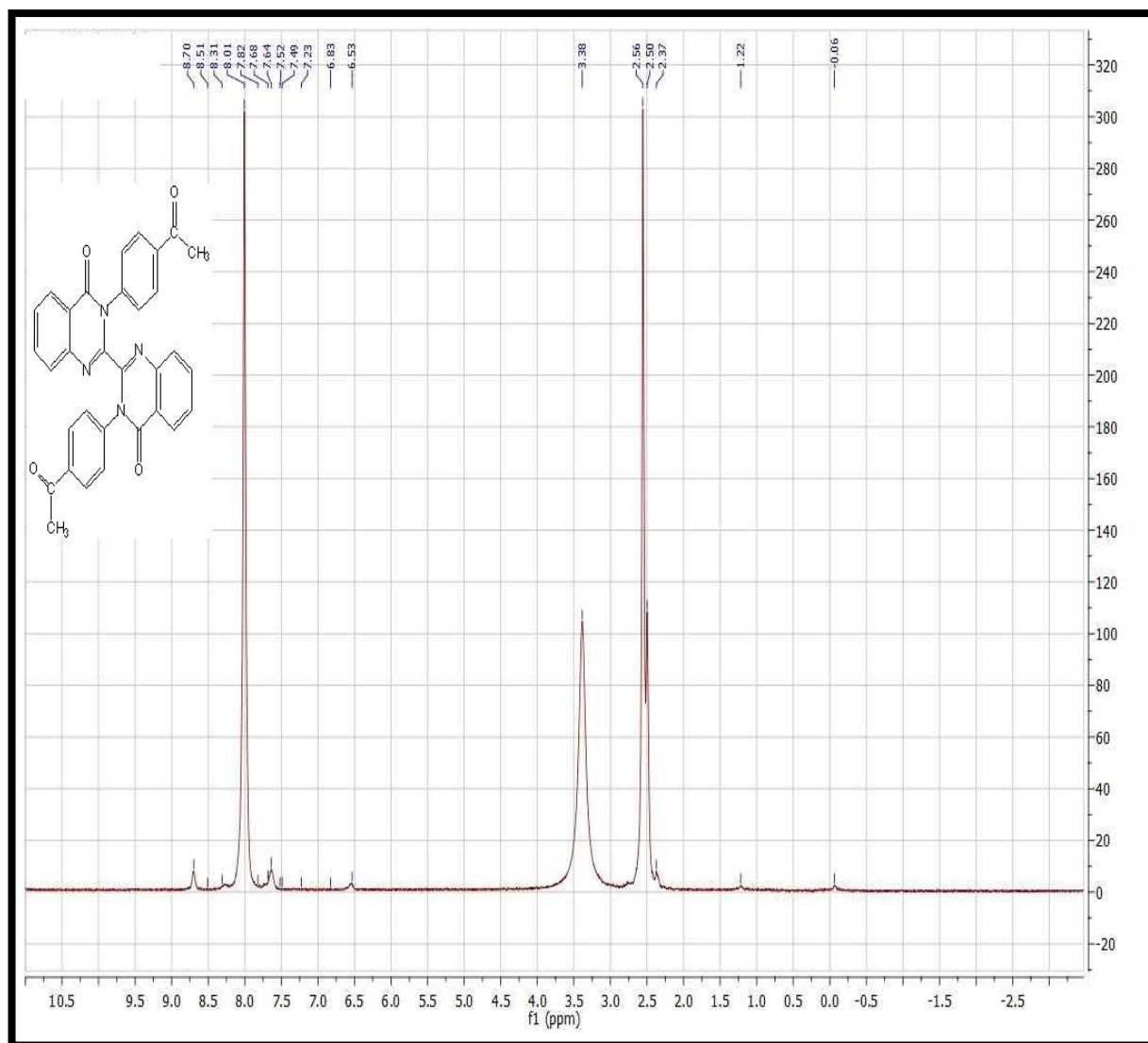
اما المركب (IV_b) فقد أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) حزمة عند الموقع 1678 cm^{-1} التي تعود إلى مجموعة الكربونيل (C=O) في حلقة الكوينازولين واختفاء حزمة الكربونيل عند الموقع 1766 cm^{-1} للمركب (I)، وهذا دليل على أن مجموعة الكربونيل التي ظهرت في مركب (IV_b) تعود إلى الامايد الحلقي في مركب الكوينازولين فضلاً عن ظهور حزمة أخرى عند الموقع 1662 cm^{-1} التي تعود إلى مجموعة الكربونيل الكيتونية

(C=O) خارج حلقة الكوينازولين، وكذلك ظهور قمة قوية عند الموقع 2924 cm^{-1} التي تعود إلى حزمة الامتصاص لمجموعة (CH) الاليفاتية، واختفاء حزمة (C-O) عند 1221 cm^{-1} في مركب (I)، كما موضح في الشكل (3-28).



الشكل (3-28) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (IV_b)

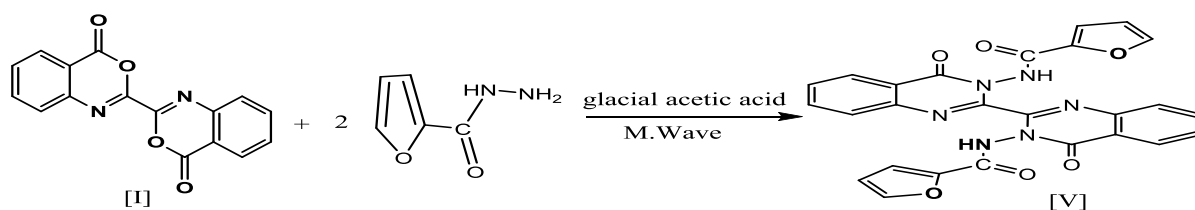
كما اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (IV_b) قمة احادية (singlet) عند الموقع 2.37 ppm تعود لبروتونات مجموعة ($6\text{H}, \text{CH}_3$) كما وجد ظهور قمم متعددة (multiplet) عند الموقع $6.53-8.70 \text{ ppm}$ تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية (16H) كما في الشكل (3-29).



الشكل (3-29) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (IV_b)

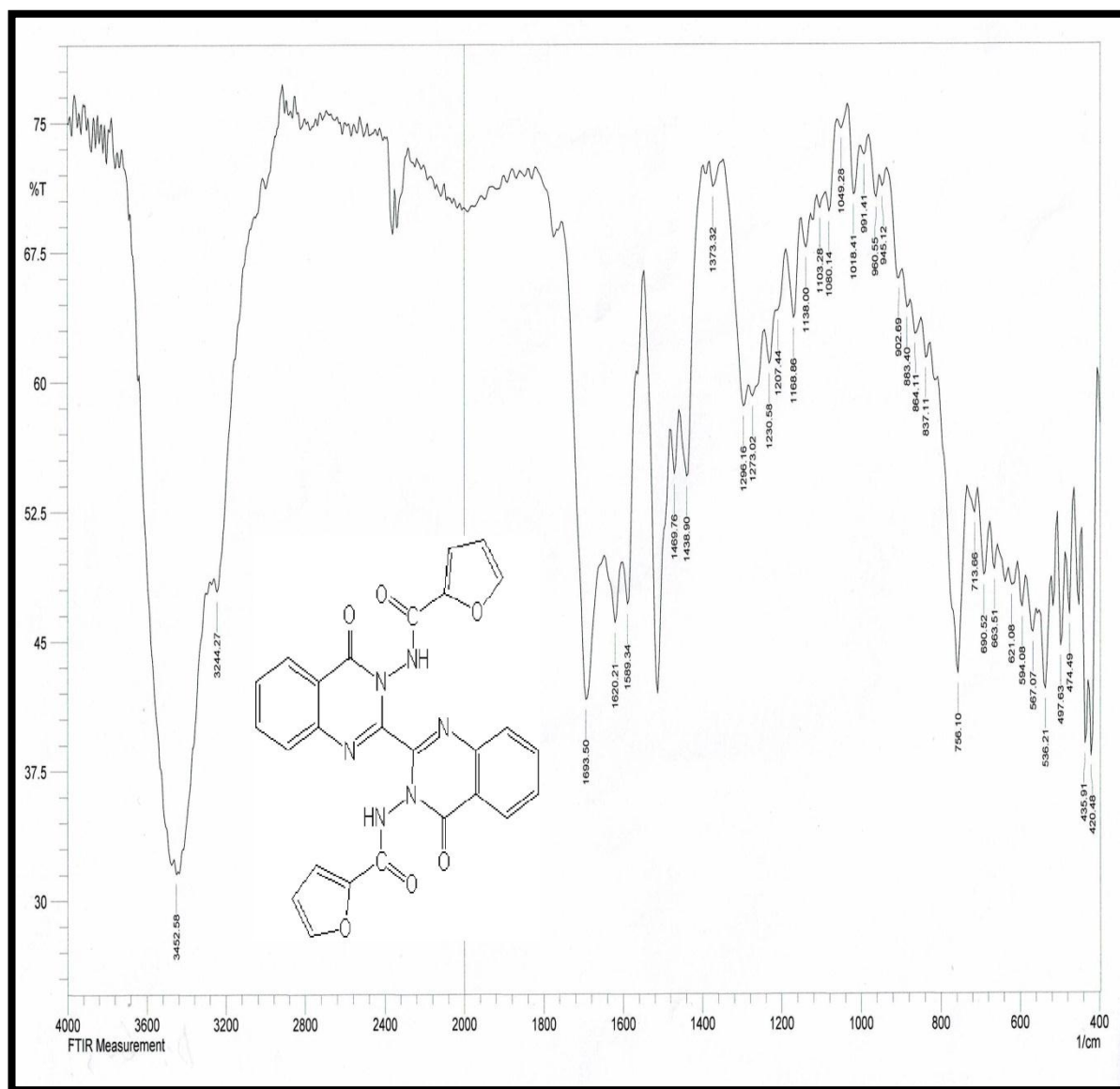
3-5. تحضير وتشخيص N,N' -(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-
(diyl)bis(furan-2-carboxamide).[V]

حضر هذا المركب من إذابة مزيج من المركب [I] و furan-2-carbohydrazide في حامض الخليك الثلجي ثم وضع الخليط في المايكرويف مدة 4 دقائق وكما موضح في المعادلة (7-3):-



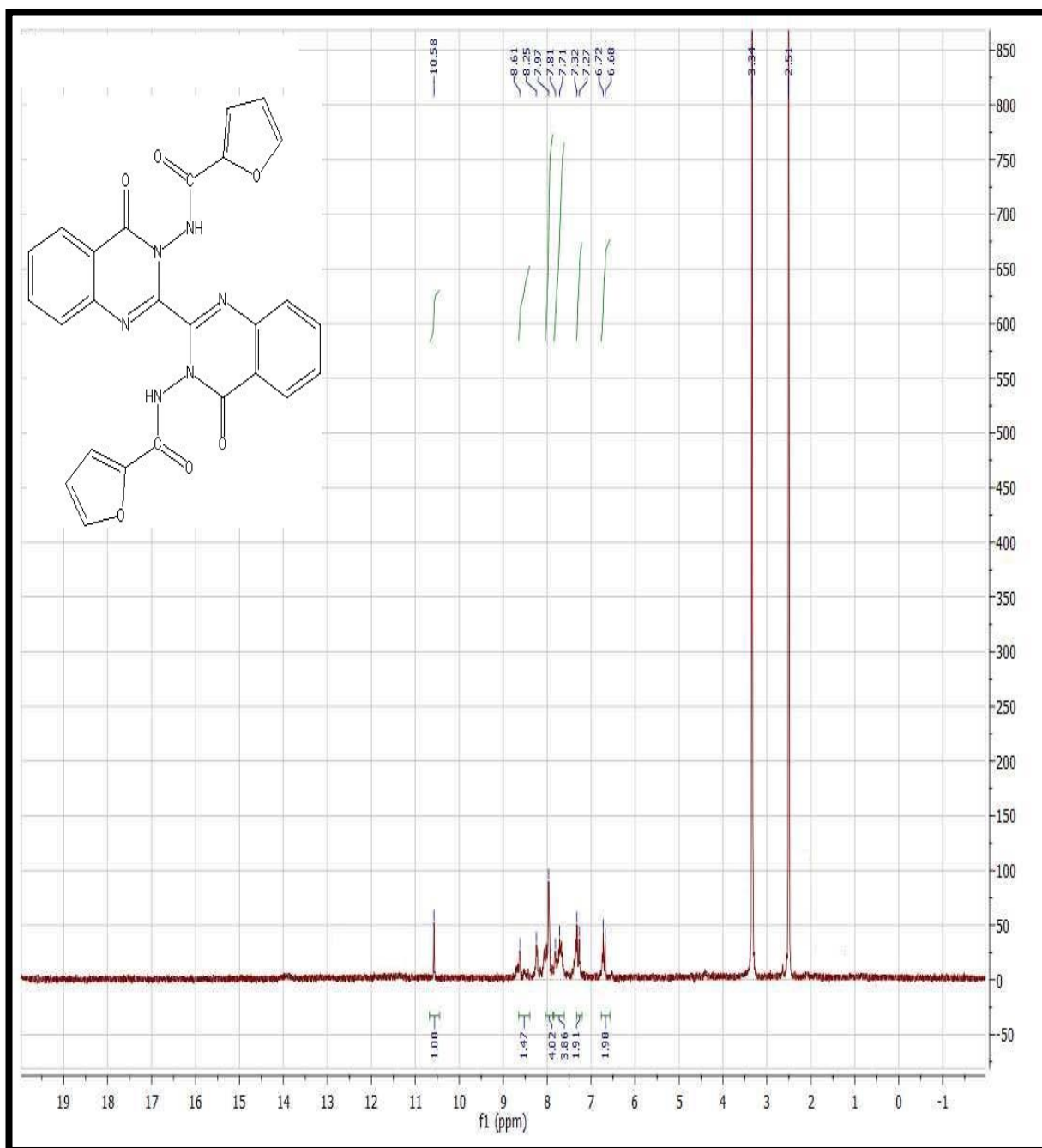
معادلة (7-3) تحضير المركب [V]

جرى تشخيص هذا المركب طيفياً، إذ اظهر طيف (FT-IR) للمركب حزمة عند الموقع cm^{-1} (1693) التي تعود إلى مجموعة الكاربونيل (C=O) في حلقة الكوينازولين واختفاء حزمة الكاربونيل عند الموقع cm^{-1} (1766) للمركب (I)، وهذا دليل على أن مجموعة الكاربونيل التي ظهرت في مركب (V) تعود إلى الامايد الحلقي في مركب الكوينازولين فضلاً عن ظهور حزمة أخرى عند الموقع cm^{-1} (1620)^[120] التي تعود إلى مجموعة الكاربونيل الامايدية (C=O) خارج حلقة الكوينازولين وكذلك ظهور حزمة عند الموقع cm^{-1} (3244) والتي تعود إلى حزمة الامتصاص لمجموعة (NH)، واختفاء حزمة (C-O) عند cm^{-1} (1221) في مركب (I)، وهذا دليل على تكون حلقة الكوينازولين التي لا تحتوي على مجموعة (C-O) في تركيبها وكما موضح في الشكل (3-30).



الشكل (30-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (V)

كما اظهر طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (V) قمة احادية (singlet) عند الموقع (10.58) ppm تعود لبروتون مجموعة (2H, NH) وظهور قمتين (dd) عند الموقع (6.68-7.32) ppm تعود لبروتونات مجموعة (6H, =CH) للحلقة الخماسية، كما وجد ظهور قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (7.27-8.61) ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية (8H) وكما في الشكل (3-31).



الشكل (31-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (V)

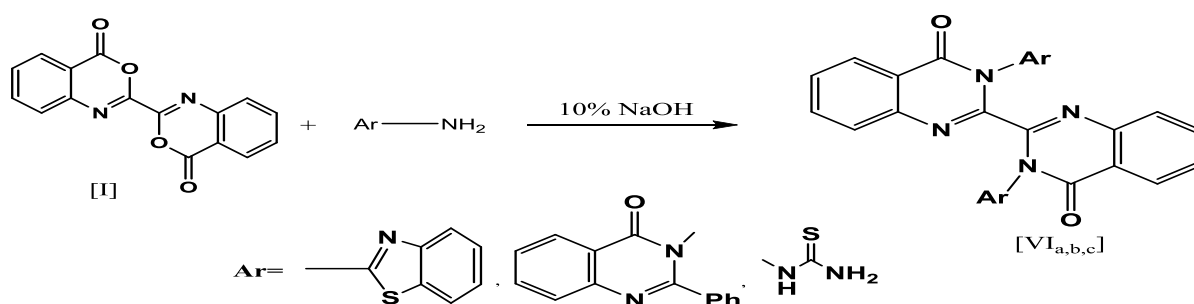
3-6. تحضير وتشخيص

3,3'-bis(benzo[d]thiazol-2-yl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione [VI_a]

2,2'''-diphenyl-4H,4'H,4''H,4'''H-[3,3':2',2'':3'',3'''-quaterquinazoline]-4,4',4'',4'''-tetraone [VI_b]

1,1'-(4,4'-dioxo-[2,2'-biquinazoline]-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(thiourea)[VI_c]

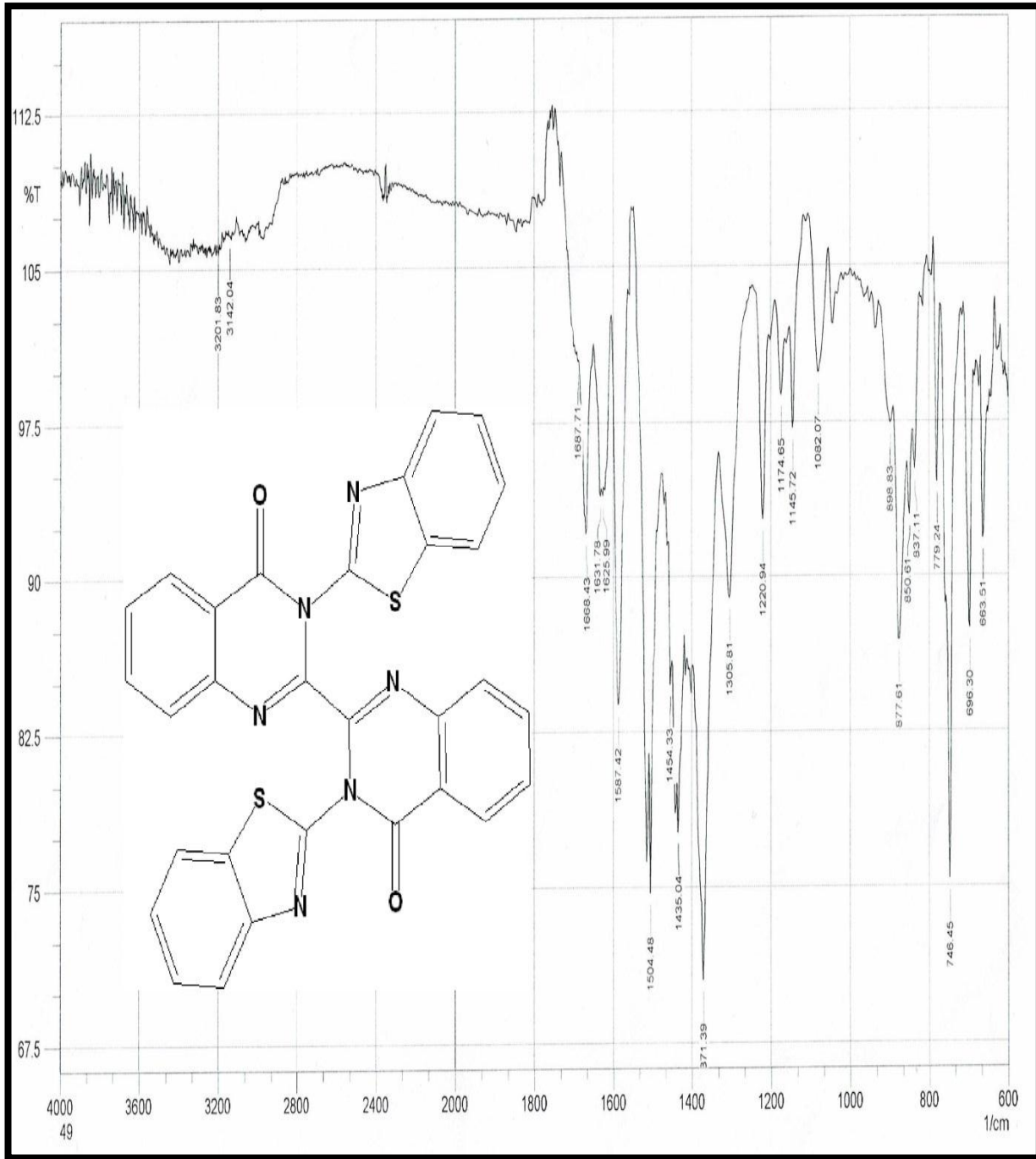
حضرت المركبات (VI_{a,b,c}) من خلال تفاعل (1مول) من المادة [II] مع (2مول) من مشتقات الامين الاولي وباستعمال محلول 10% من هيدروكسيد الصوديوم وباستعمال الايثانول مذيباً وكما موضح في المعادلة (3-8) في ادناه:-



معادلة (3-8) تحضير المركبات [VI_{a,b,c}]

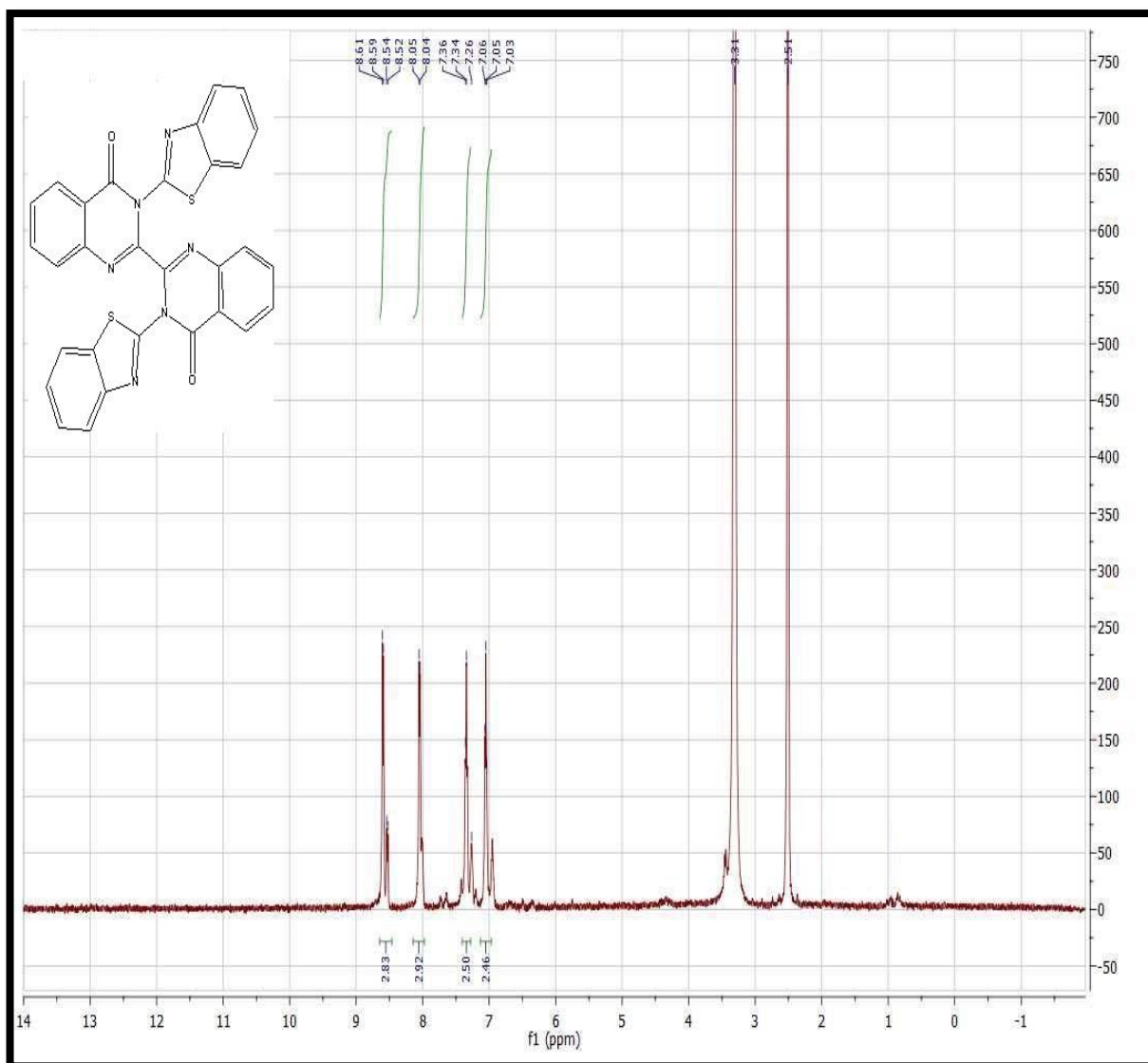
جرى تشخيص هذه المركبات من خلال طيف الاشعة تحت الحمراء وطيف الرنين النووي المغناطيسي وقياس درجة الانصهار.

فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (VI_a) حزمة امتصاص عند الموقع 1687 cm^{-1} التي تعود إلى مجموعة الكاربونيل (C=O) في حلقة الكوينازولين واختفاء حزمة الكاربونيل عند الموقع 1766 cm^{-1} للمركب (I) وكذلك اختفاء حزم الامتصاص عند الموقع $3300-3100\text{ cm}^{-1}$ والتي تعود إلى حزمة امتصاص مجموعة (NH₂) الاولي في 2-aminobenzothiazol واختفاء حزمة (C-O) عند 1221 cm^{-1} في مركب (I) أضف إلى ذلك ظهور حزمة عند الموقع 1631 cm^{-1} والتي تعود إلى حزمة امتصاص مجموعة (C=N) داخل حلقة الثيازول، وكذلك ظهور حزمة عند الموقع 669 cm^{-1} والتي تعود الى حزمة امتصاص مجموعة (C-S) وكما في الشكل (3-32).



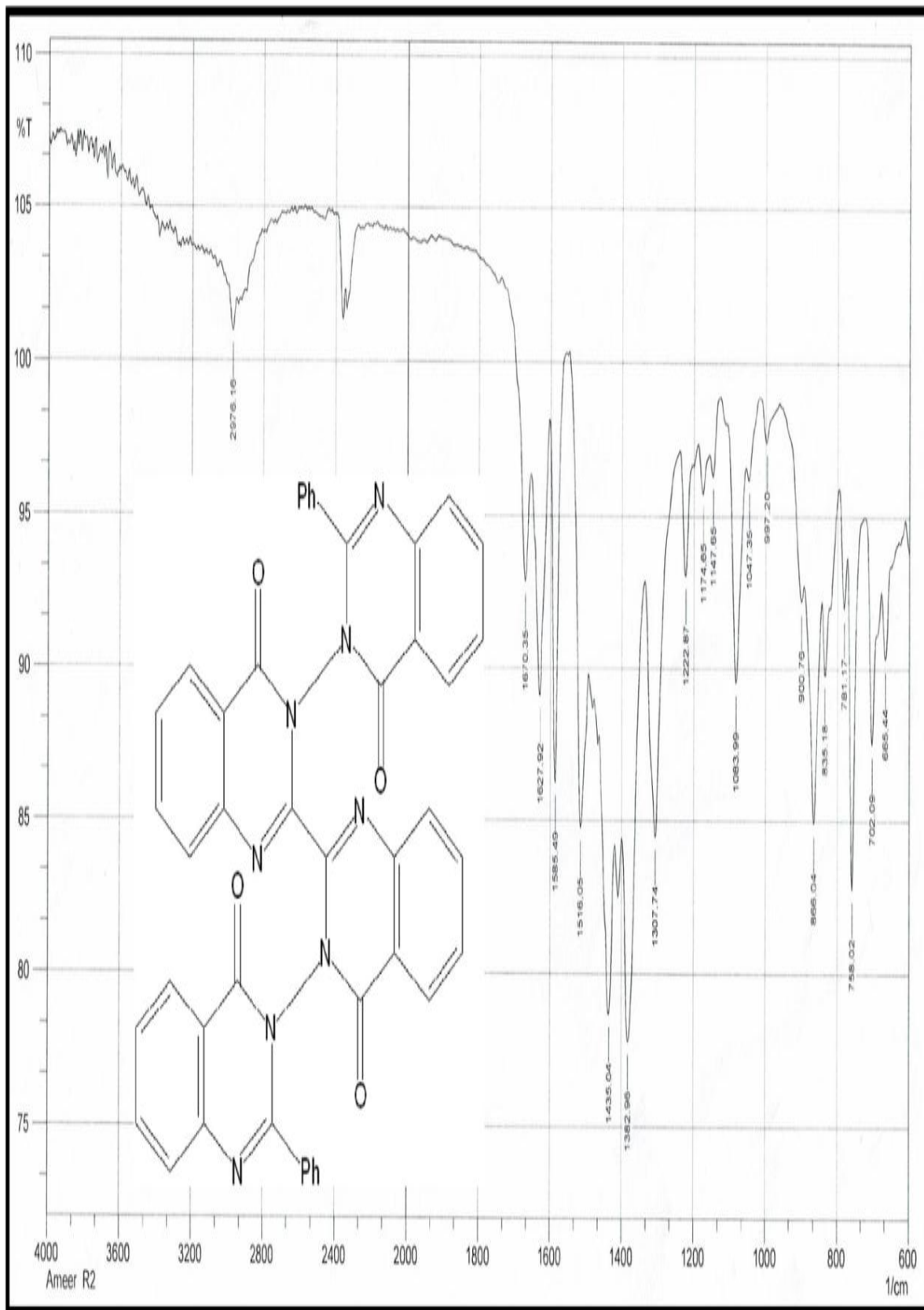
الشكل (3-32) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VI_a)

كما اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹HNMR) للمركب (VI_a) قمماً متعددة (multiplet) عند الموقع ppm (7.03-8.61) التي تعود إلى بروتونات الحلقة الاروماتية (16H)، ولم يظهر قمماً اخرى عدا في ppm (2.51) التي تعود الى DMSO و ppm (3.31) والتي تعود إلى H₂O وهذا يثبت صحة الشكل المقترح.



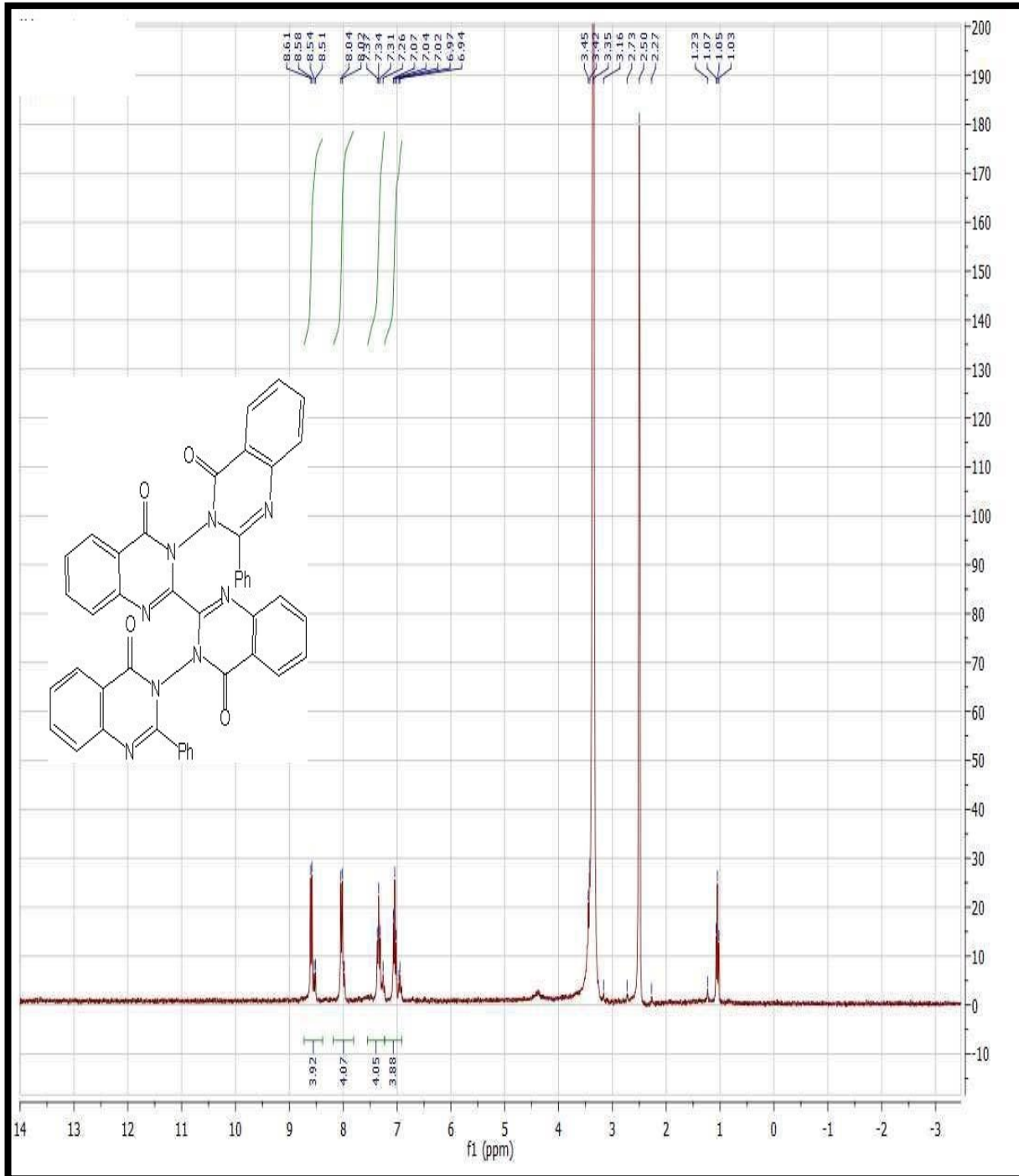
الشكل (3-33) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VI_a)

كذلك لوحظ أن طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (VI_b) أظهر حزمة عند الموقع 1670 cm^{-1} التي تعود إلى مجموعة الكربونيل (C=O) في حلقة الكوينازولين واختفاء حزمة الكربونيل عند الموقع 1766 cm^{-1} للمركب (I)، وهذا دليل على أن مجموعة الكربونيل التي ظهرت في مركب (VI_b) تعود إلى الامايد الحلقي في مركب الكوينازولين وظهور قمة عند الموقع 1627 cm^{-1} تعود إلى مط الاصرة (C=N) وكذلك اختفاء حزم الامتصاص عند الموقع $3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ والتي تعود إلى مجموعة (NH_2) في المركب 3-amino-2-phenylquinazolin-4(3H)-one، واختفاء حزمة (C-O) عند 1221 cm^{-1} في مركب (I)، وهذا دليل على تكون حلقة الكوينازولين التي لا تحتوي على مجموعة (C-O) في تركيبها.



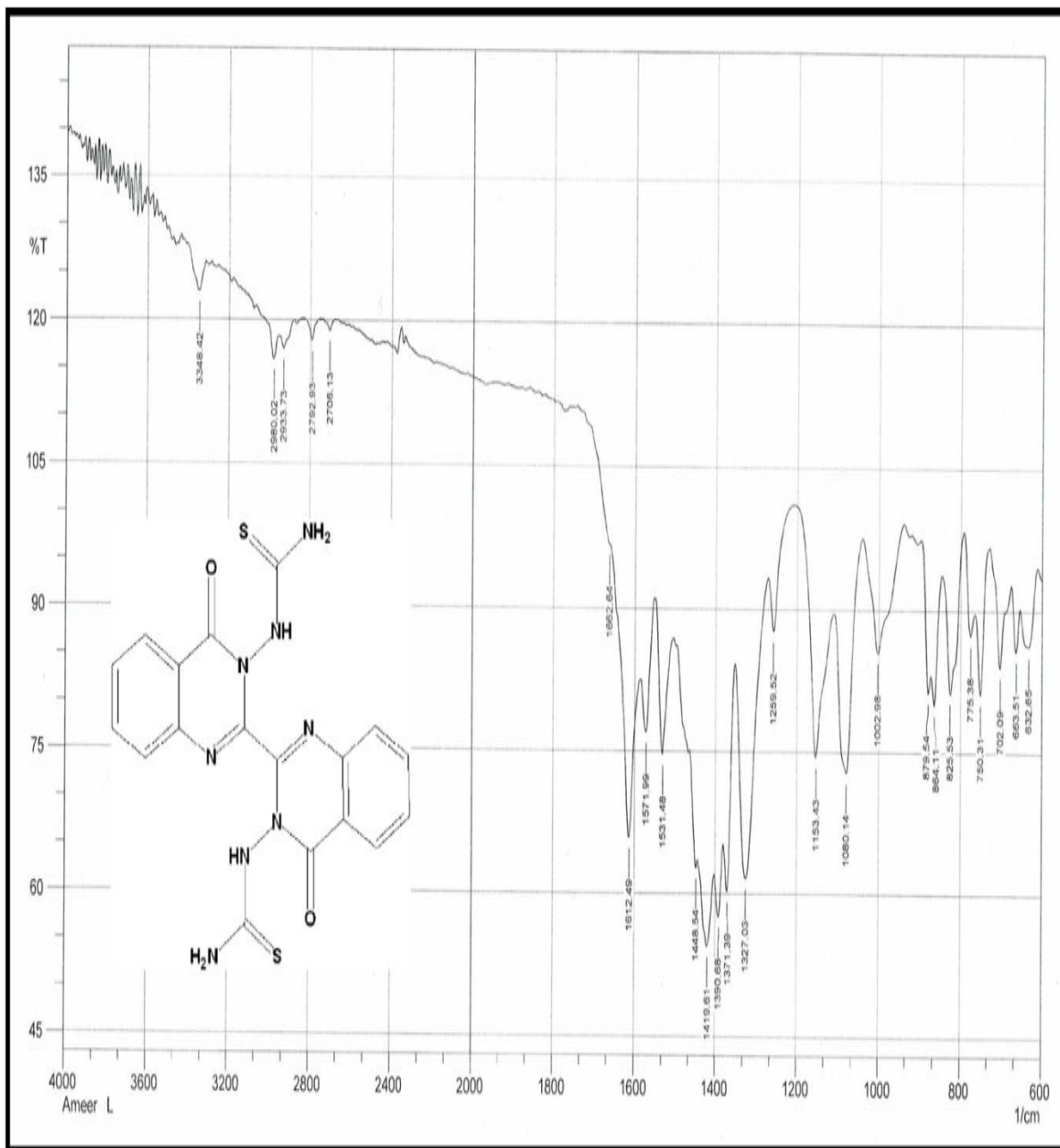
الشكل (34-3) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VI_b)

كما أظهر طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VI_b) قمماً متعددة (multiplet) عند الموقع (8.61-6.94) ppm التي تعود إلى بروتونات الحلقة الأروماتية (24H) وهذا يثبت صحة الشكل المقترح للمركب.



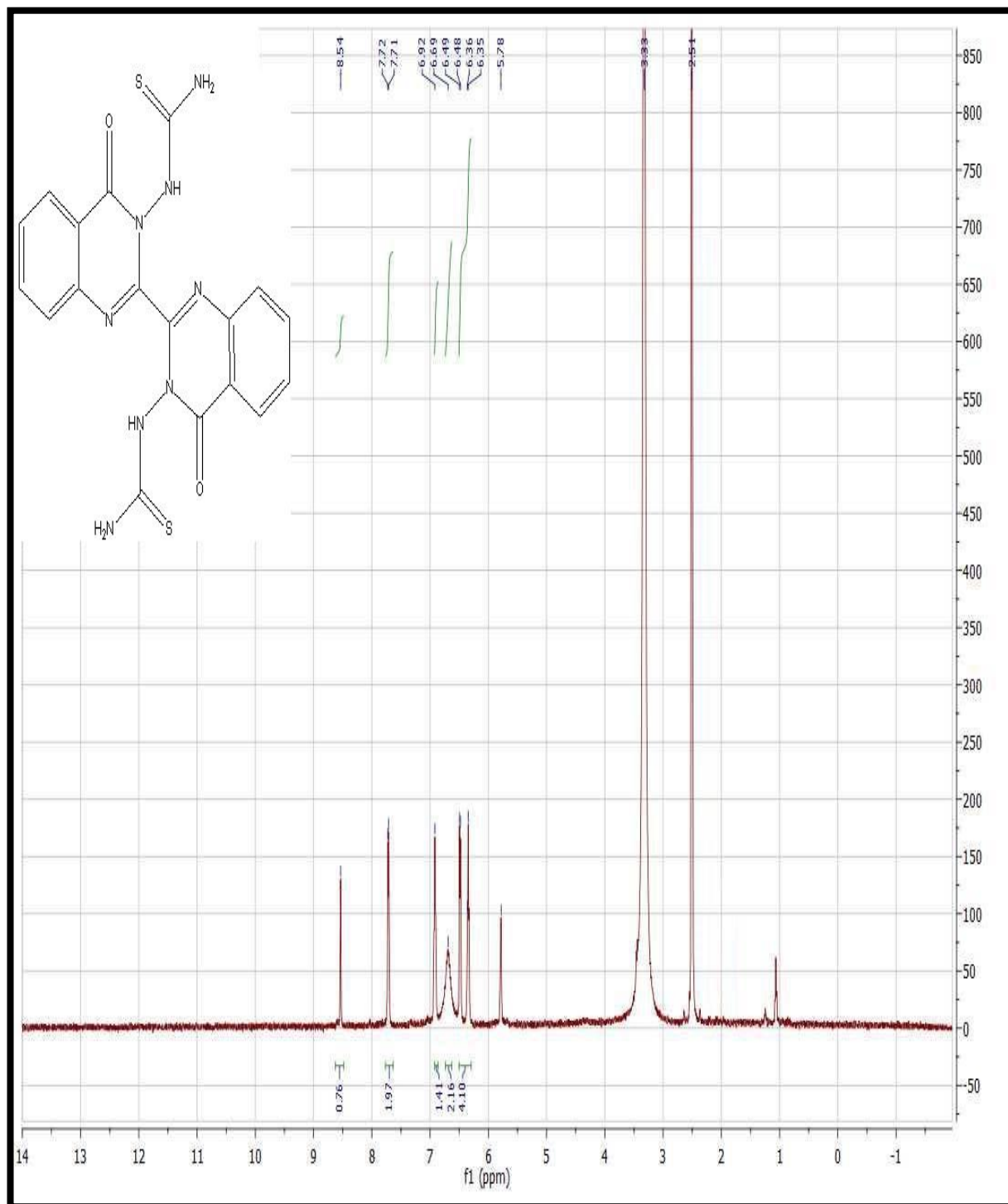
الشكل (3-35) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VI_b)

كما يظهر طيف FT-IR للمركب (VI_c) حزمة عند الموقع cm^{-1} (1662) التي تعود إلى مجموعة الكاربونيل (C=O) في حلقة الكوينازولين واختفاء حزمة الكاربونيل عند الموقع cm^{-1} (1766) للمركب (I)، وكذلك ظهور حزمة عند الموقع cm^{-1} (3348) التي تعود إلى حزمة الامتصاص لمجموعة $^{[121]}(NH, NH_2)$ ، وكذلك ظهور قمة عند cm^{-1} (1259) التي تعود إلى (C=S) واختفاء حزمة (C-O) عند cm^{-1} (1221) في مركب (I).



الشكل (3-36) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VI_c)

كما أظهر طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VI_c) قمة احادية (singlet) عند الموقع (8.54) ppm تعود لبروتون مجموعة (2H, NH) وظهور قمة احادية (singlet) عند الموقع (5.78) ppm تعود لبروتونات مجموعة (4H, NH_2)، كما وجد ظهور قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (6.35-7.72) ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية (8H).^[121]



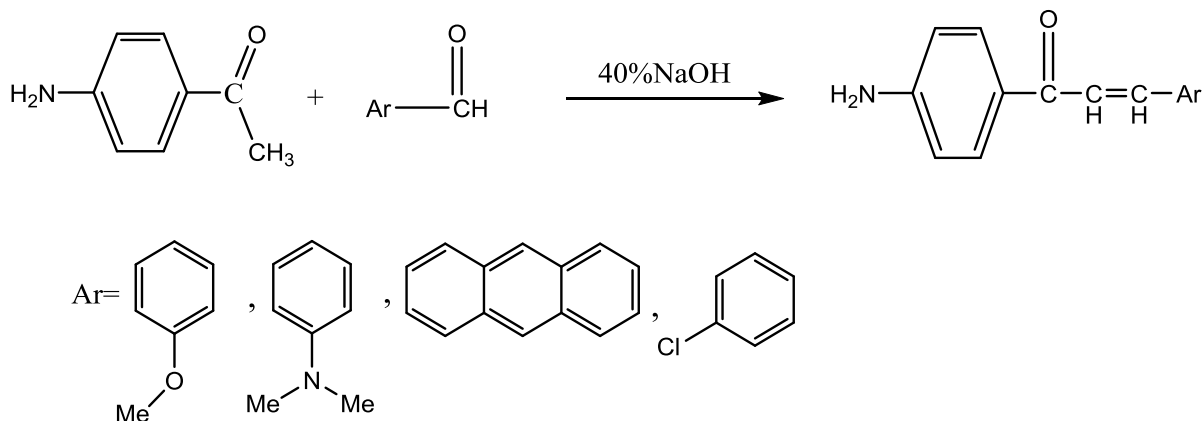
الشكل (3-37) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VI_c)

3.7- تحضير وتشخيص

1-(4-aminophenyl)-3-(substituted phenyl)prop-2-en-1-one [A,B,C,D]

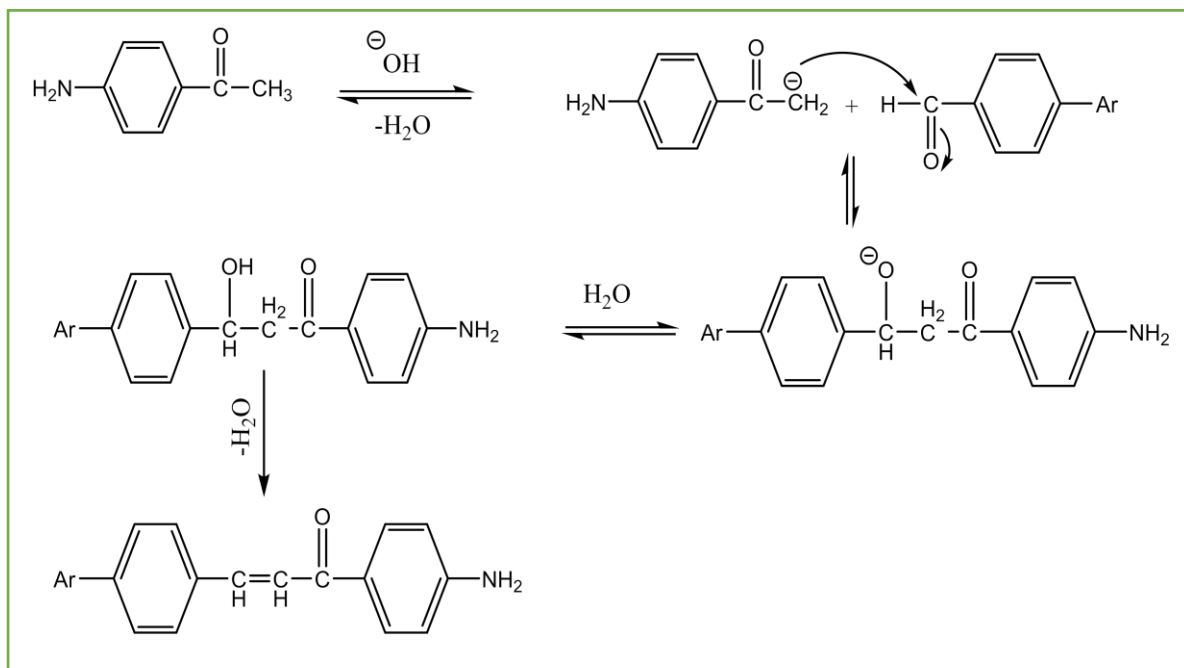
جرى تحضير سلسلة من مركبات الجالكونات لغرض الحصول على جالكونات تحتوي في تركيبها على مجموعة الامين الاولي لغرض تفاعلها مع المركب [I].

فقد جرى الحصول عليها من خلال تفاعل 4-aminoacetophenone مع سلسلة من مشتقات البنزليهايد وباستعمال محلول قاعدي (10% من هيدروكسيد الصوديوم) ودرجة حرارة الغرفة، وكما موضح في المعادلة (9-3) في ادناه :-



معادلة (9-3) تحضير مركبات الجالكونات

اما ميكانيكية تحضير الجالكونات فيمكن توضيحها من خلال المخطط أدناه^[3] :-



مخطط (5-3) ميكانيكية تحضير مركبات الجالكونات

جرى تشخيص هذه المركبات عن طريق درجة الانصهار وطيف الاشعة تحت الحمراء.

وقد وجد أن المركبات المحضرة تمتلك درجة انصهار مشابهة لدرجة انصهار المركبات نفسها المحضرة سابقا، وكما مبين في الجدول (3-3).

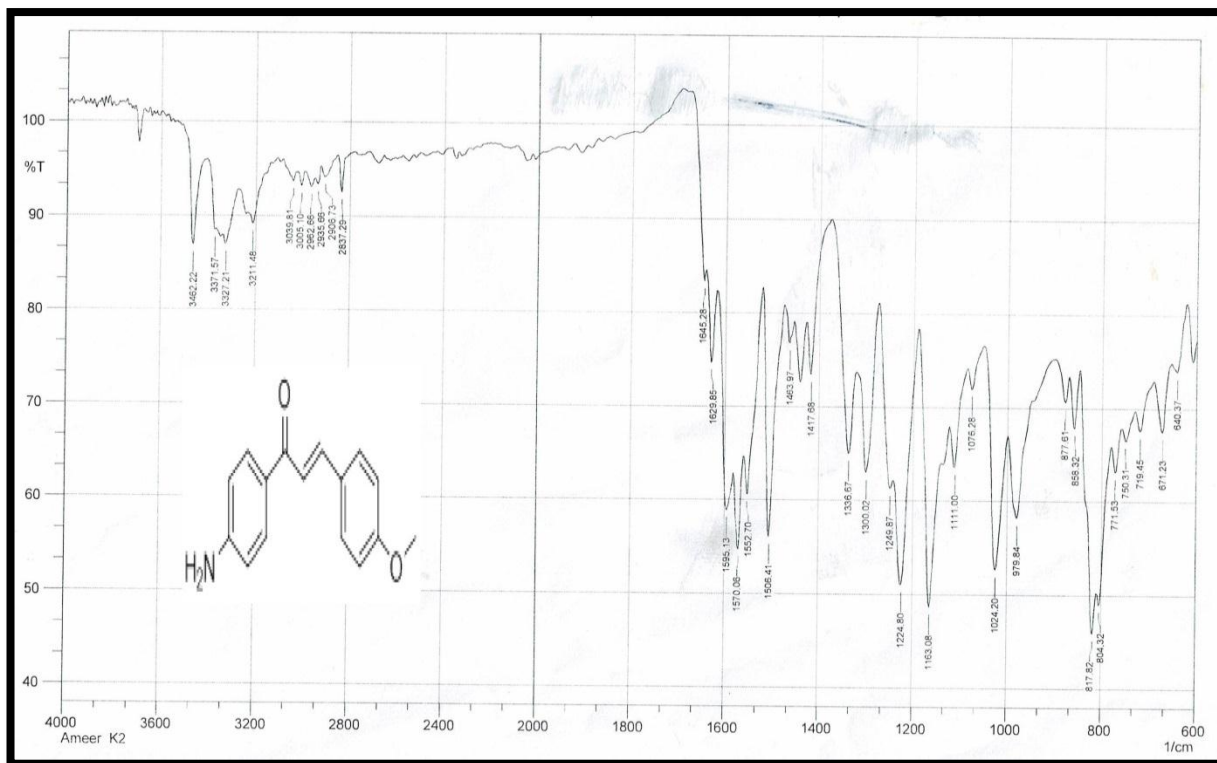
الجدول (3-3) قيم درجات الانصهار لمركبات الجالكون

Ref.	درجة الانصهار في الأدبيات	درجة الانصهار	رمز المركب
[122]	108	107-105	A
[123]	183	185-183	B
[124]	183-182	181-179	C
[3]	164	160-162	D

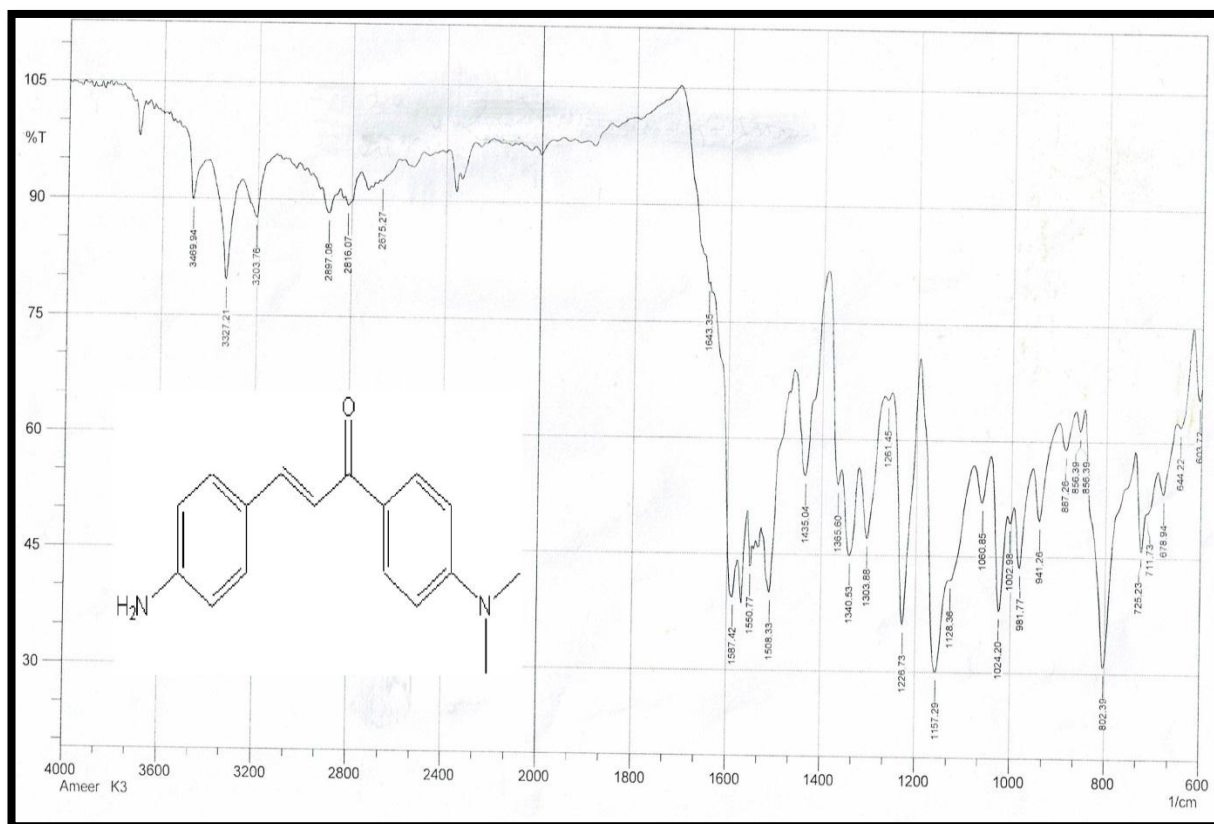
فقد أظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) لهذه المركبات قمة عند الموقع ما بين $1643-1629\text{cm}^{-1}$ تعود إلى حزمة امتصاص الاصرة (C=O) وكذلك ظهور قمة عند الموقع $1601-1589\text{cm}^{-1}$ تعود إلى مجموعة (C=C) الاليفاتية، إذ تُعد هذه الحزم مميزة لمركبات (α, β -unsaturated ketone) فضلاً عن اختفاء حزمة مجموعة (C=O) الالديهيدية مما يثبت تكون هذه المركبات والجدول (3-4) يبين قيم طيف الاشعة تحت الحمراء لهذه المركبات.

جدول (3-4) قيم طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لـ [A,B,C,D].

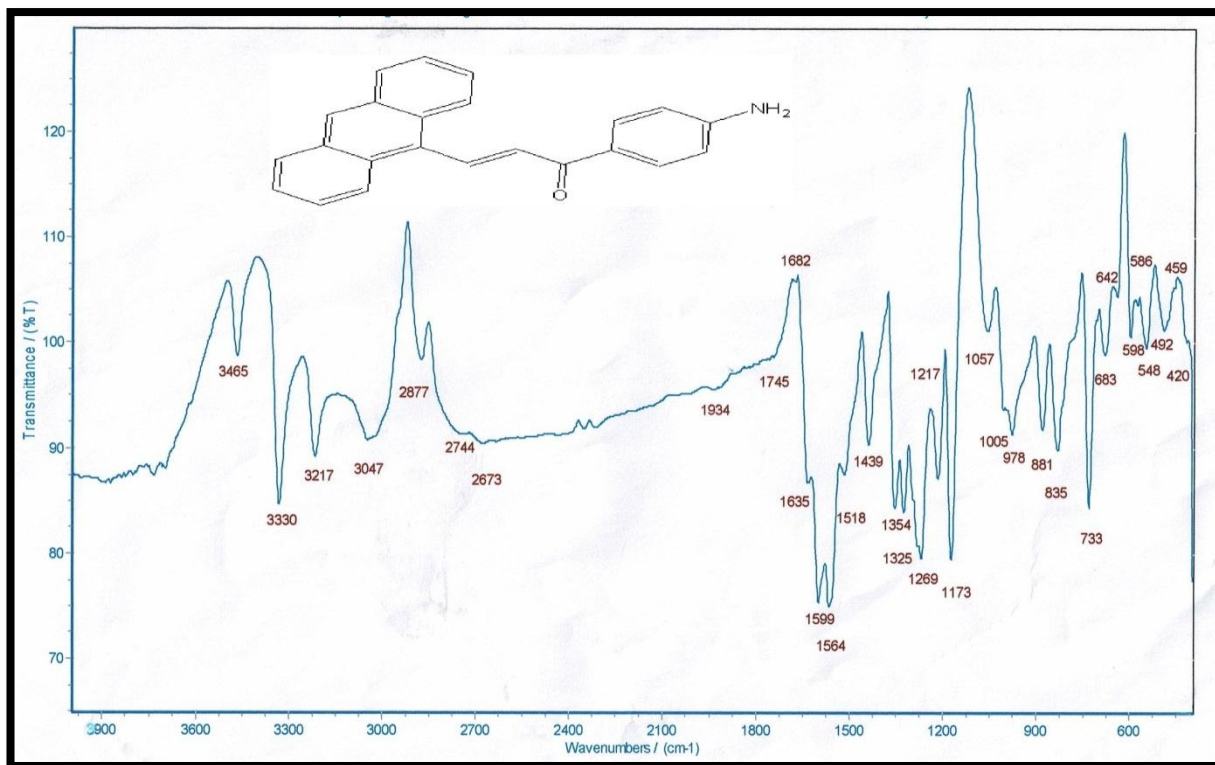
Others	CH arom	NH ₂	C=O	C=C aorm	C=C aliph	رمز المركب
CH=2962,2873 aliph.	3039	3462,3327	1629	1570	1595	A
CH= 2897,2819 aliph.	3203	3469,3327	1643	1550	1589	B
-----	3047	3465,3330	1635	1564	1599	C
p-Cl=1082	3039	3458,3340	1635	1576	1601	D



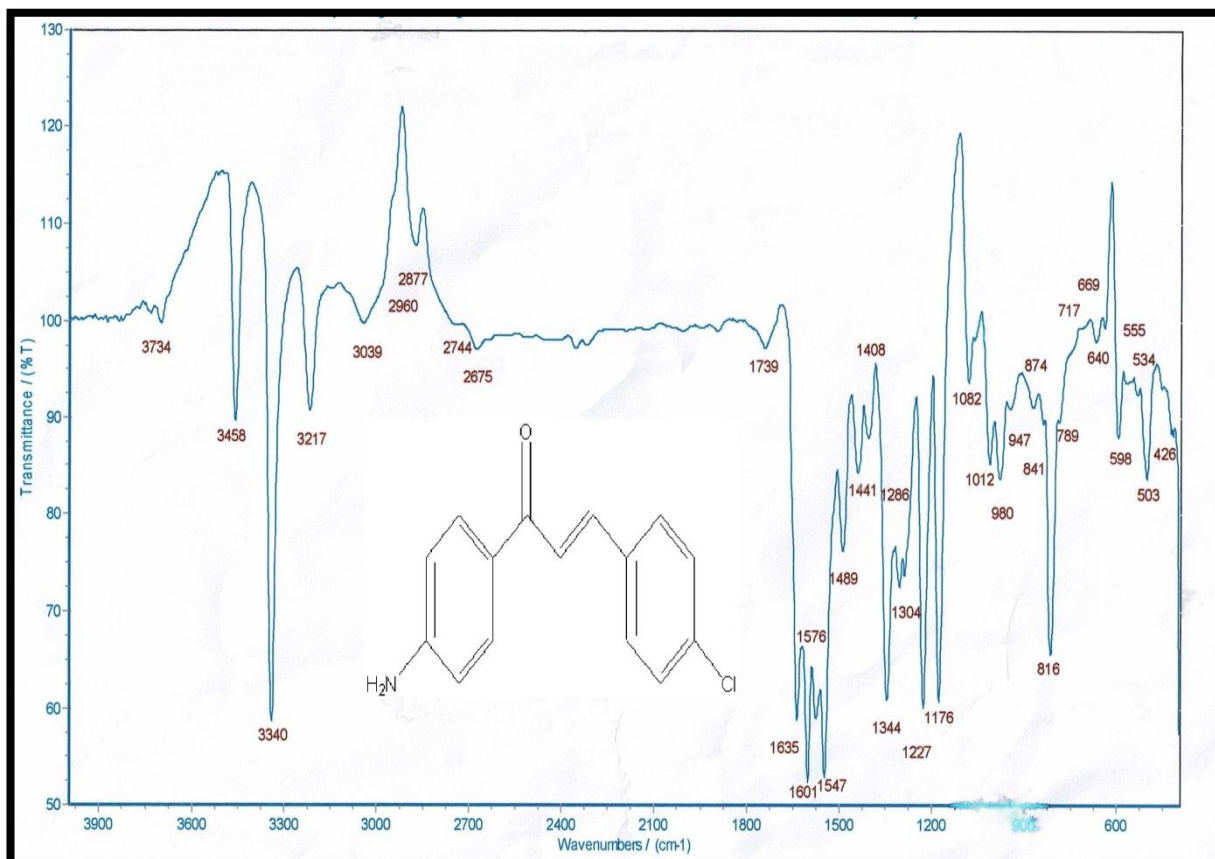
الشكل (38-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (A)



الشكل (39-3) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (B)



الشكل (3-40) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (C)

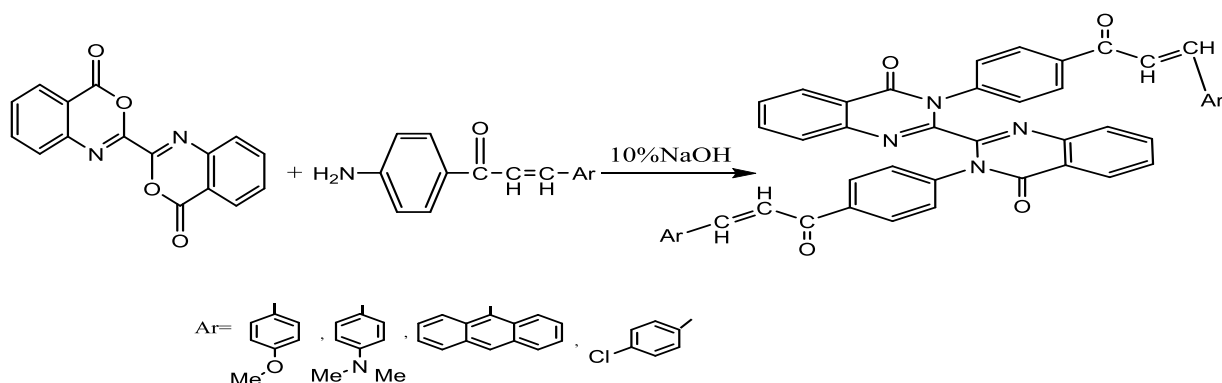


الشكل (3-41) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (D)

3-7-1. تحضير وتشخيص

3-4-((E)-3-(substituted) acryloyl)phenyl)-3'-(4-((Z)-3-(substituted) acryloyl)phenyl)-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione [VII_{a,b,c,d}]

جرى تحضير هذه المركبات من إذابة المادة [I] في الايثانول المطلق و (5ممل) من محلول 10% NaOH ثم إضافة احد مركبات الجالكون التي تحتوي على مجموعة امين (NH₂) حرة الى المحلول ويترك لفترة زمنية معينة وكما موضح في المعادلة (3-10) في أدناه:-

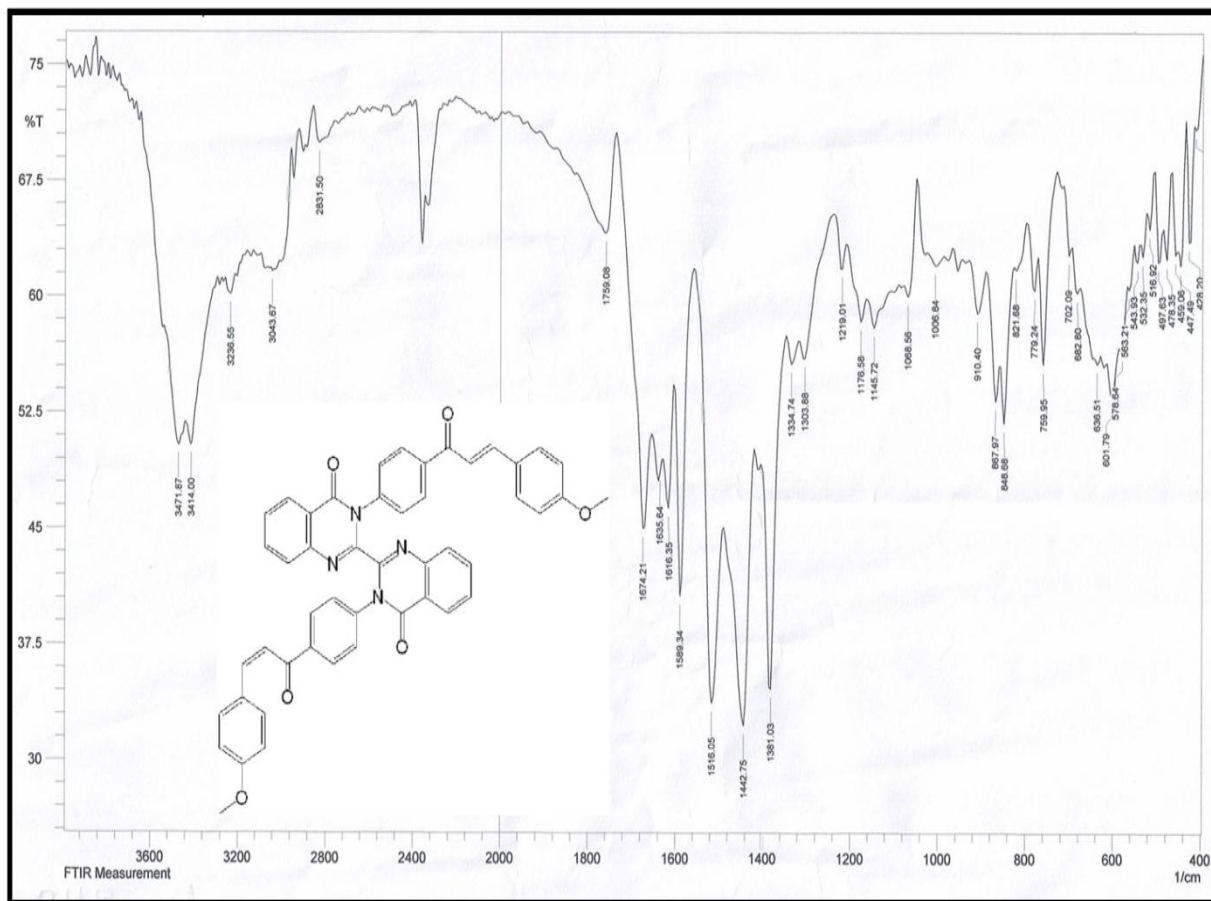


معادلة (3-10) تحضير مشتقات الجالكونات مع الاوكسازين

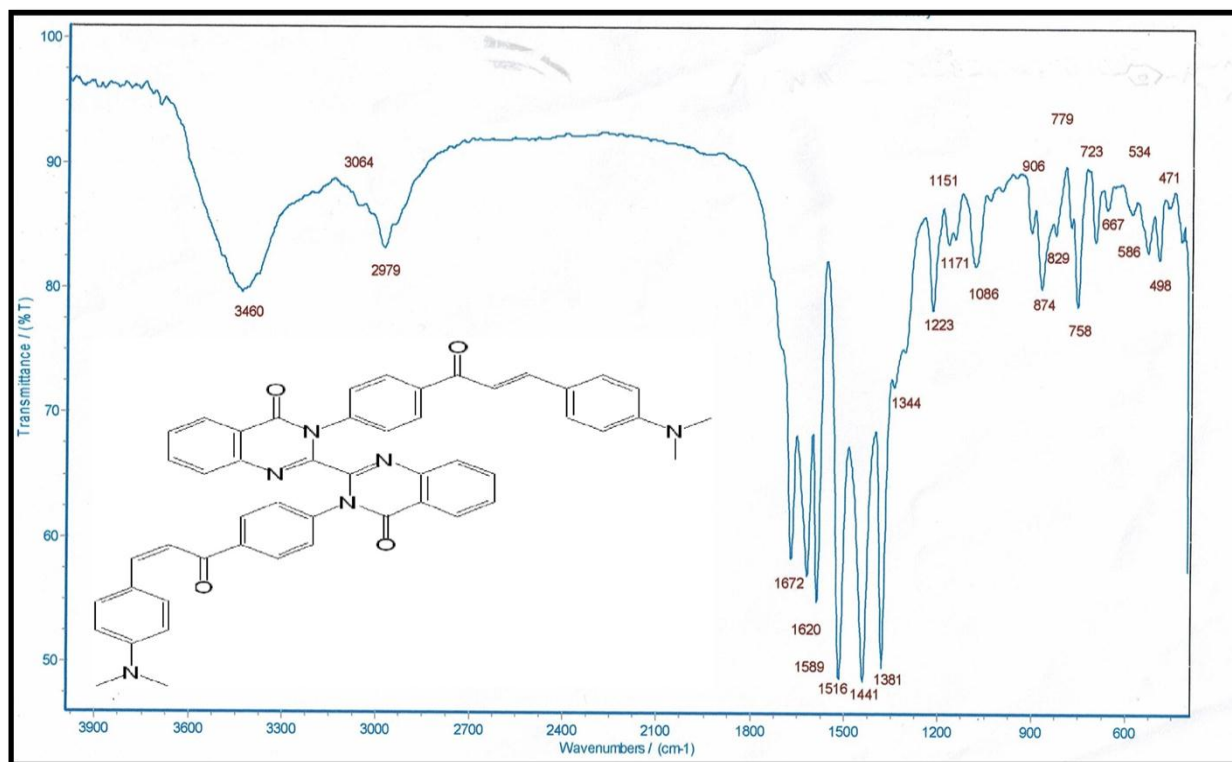
جرى تشخيص هذه المركبات طيفياً، إذ اظهر طيف (FT-IR) حزمة متوسطة عند الموقع $1674-1672\text{ cm}^{-1}$ التي تعود إلى مجموعة الكاربونيل (C=O) في حلقة الكوينازولين واختفاء حزمة الكاربونيل عند الموقع (1766 cm^{-1}) للمركب (I)، وظهور حزمة عند الموقع $1616-1626\text{ cm}^{-1}$ [123] تعود إلى مط الاصرة (C=O) الكيتونية خارج الحلقة، وكذلك ظهور حزمة الامتصاص عند الموقع (1589 cm^{-1}) [123] التي تعود إلى الاصرة (C=C) خارج الحلقة، واختفاء حزمة (C-O) عند (1221 cm^{-1}) في مركب (I) كذلك اختفاء حزمة امتصاص عند الموقعين (3327، 3465) التي تعود إلى حزمة مجموعة (NH₂) والجدول (3-5) يبين قيم طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لهذه المركبات.

جدول (3-5) قيم طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لـ [VII_{a,b,c,d}]

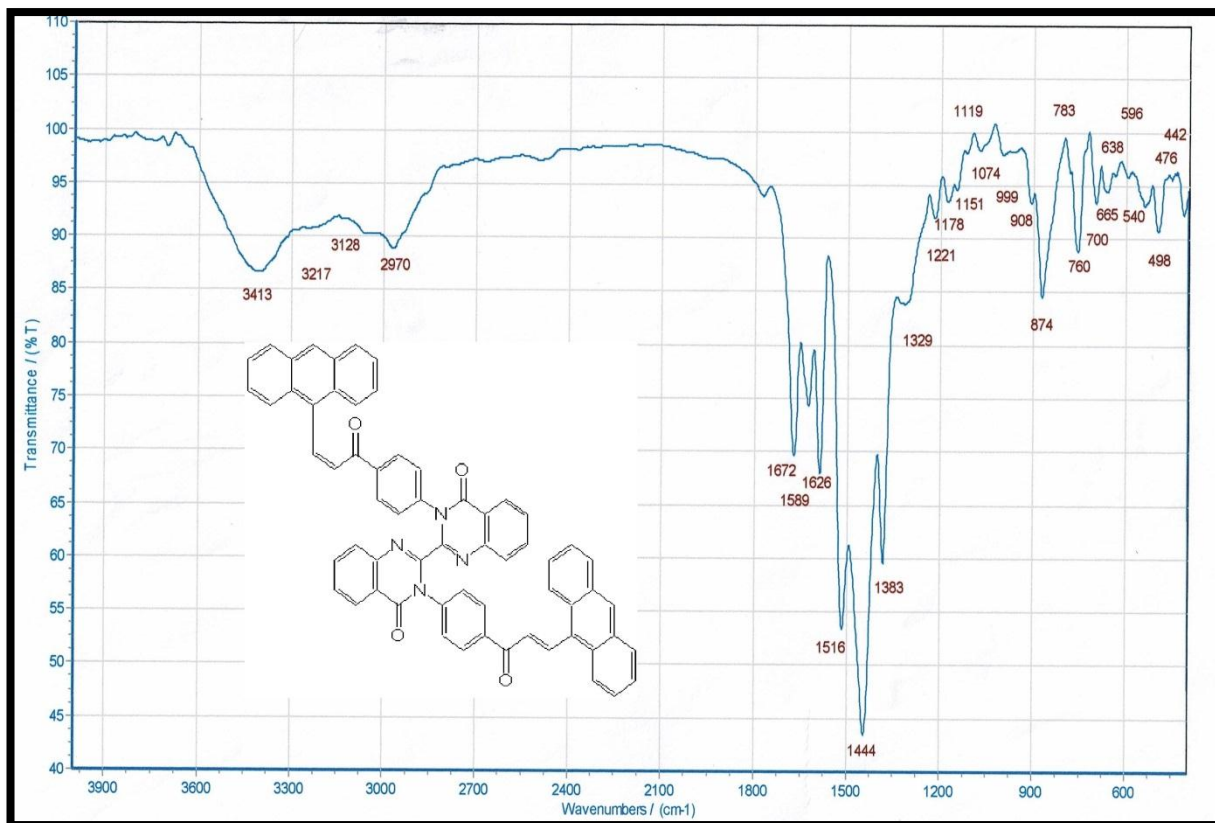
Others	C=O amid	C=O Ketone	=CH	C=C aliph.	C=C arom.	رمز المركب
CH=2831	1674	1616	3043	1589	1516	VII _a
CH=2979	1672	1620	3064	1589	1516	VII _b
-----	1672	1626	3128	1589	1516	VII _c
p-Cl=1038	1674	1616	2985	1589	1519	VII _d



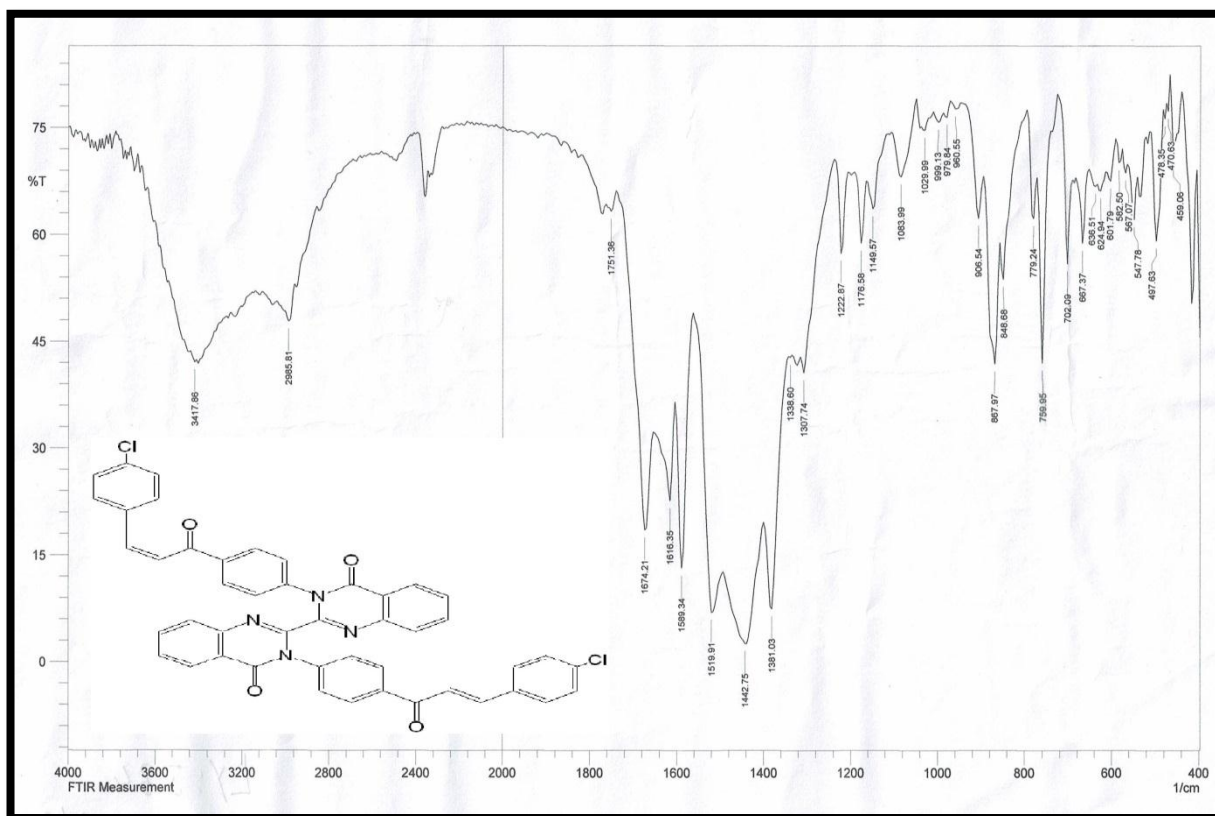
الشكل (3-42) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VII_a)



الشكل (3-43) طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VII_b)

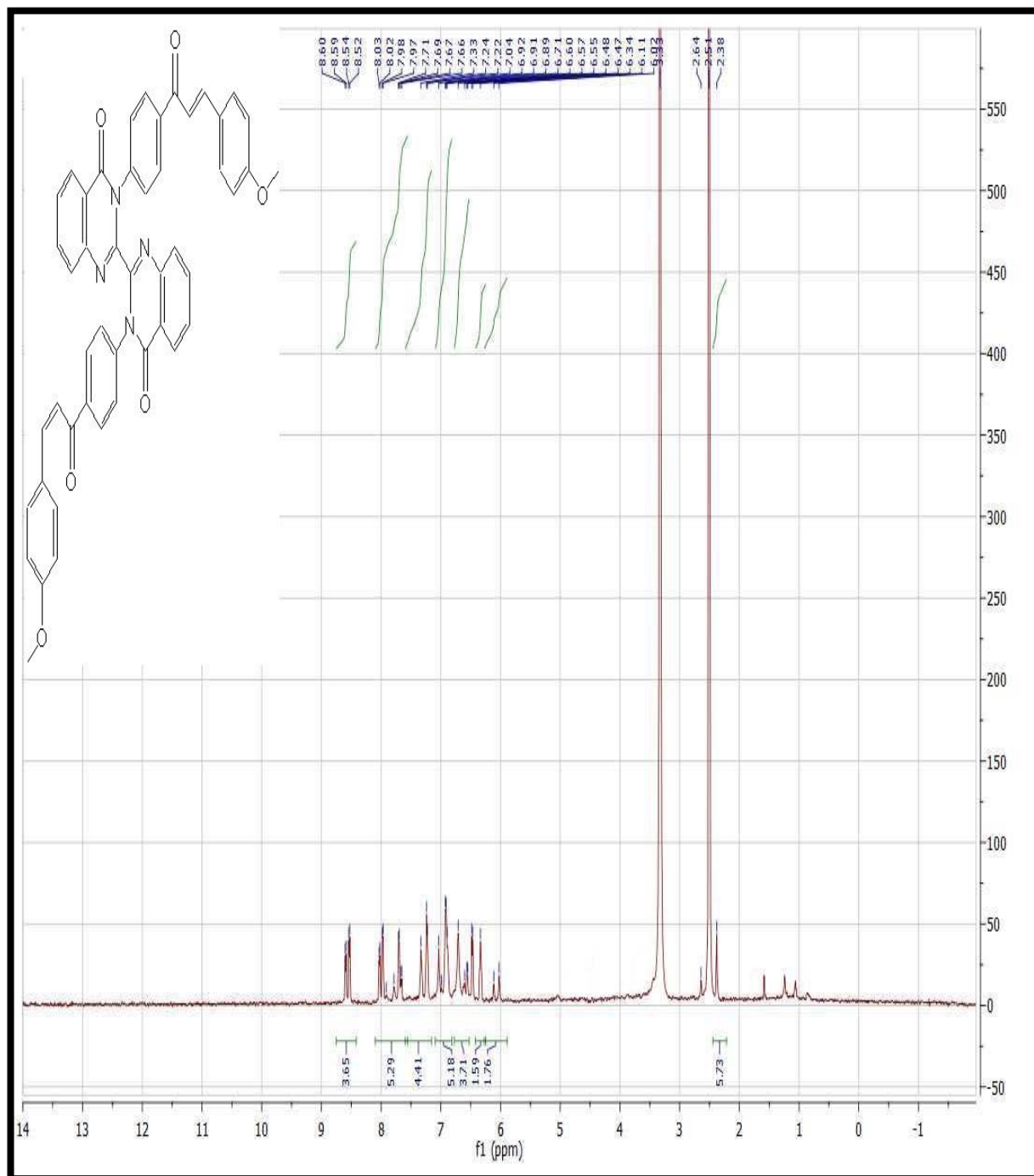


الشكل (3-44) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VII_c)



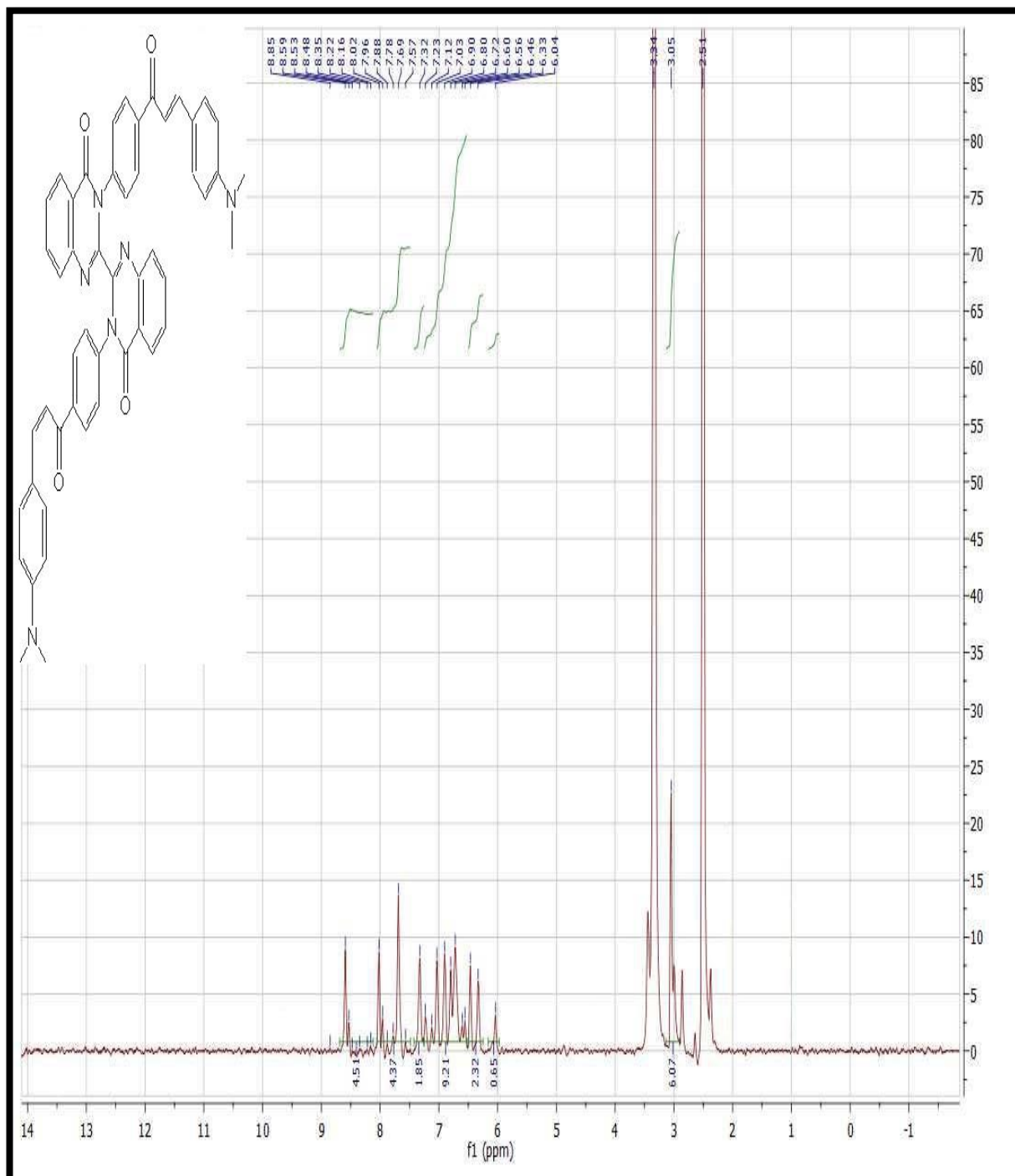
الشكل (3-45) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب (VII_d)

كما اظهر طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VII_a) قمتين (dd) عند الموقع (8,60–8,52)ppm تعود لبروتونات مجموعة (4H,CH=CH) وظهر قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (8.03–6.11)ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية (24H)، كذلك ظهور قمة احادية (singlet) عند (2.38)ppm تعود لبروتونات مجموعة الميثيل (6H,CH₃).



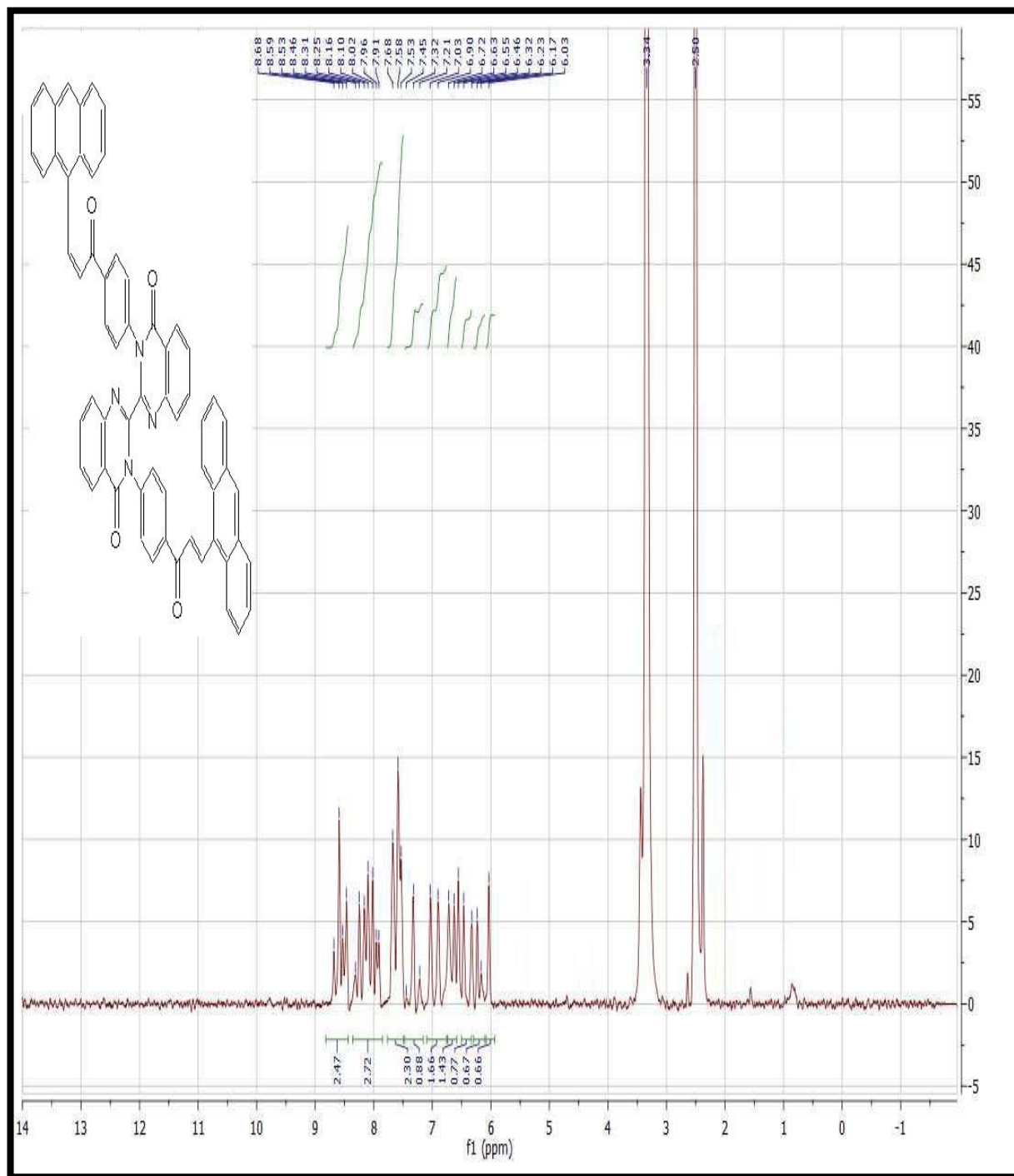
الشكل (3-46) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VII_a)

كما اظهر طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VII_b) قمتين (dd) عند الموقع (8.85–8.48)ppm تعود لبروتون مجموعة ($4\text{H}, \text{CH}=\text{CH}$) وظهر قمماً متعددة (multiplet) عند الموقع (8.35–6.04)ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية (24H)، كذلك ظهور قمة احادية (singlet) عند (3.05)ppm تعود لبروتونات مجموعة الميثيل ($12\text{H}, \text{CH}_3$).



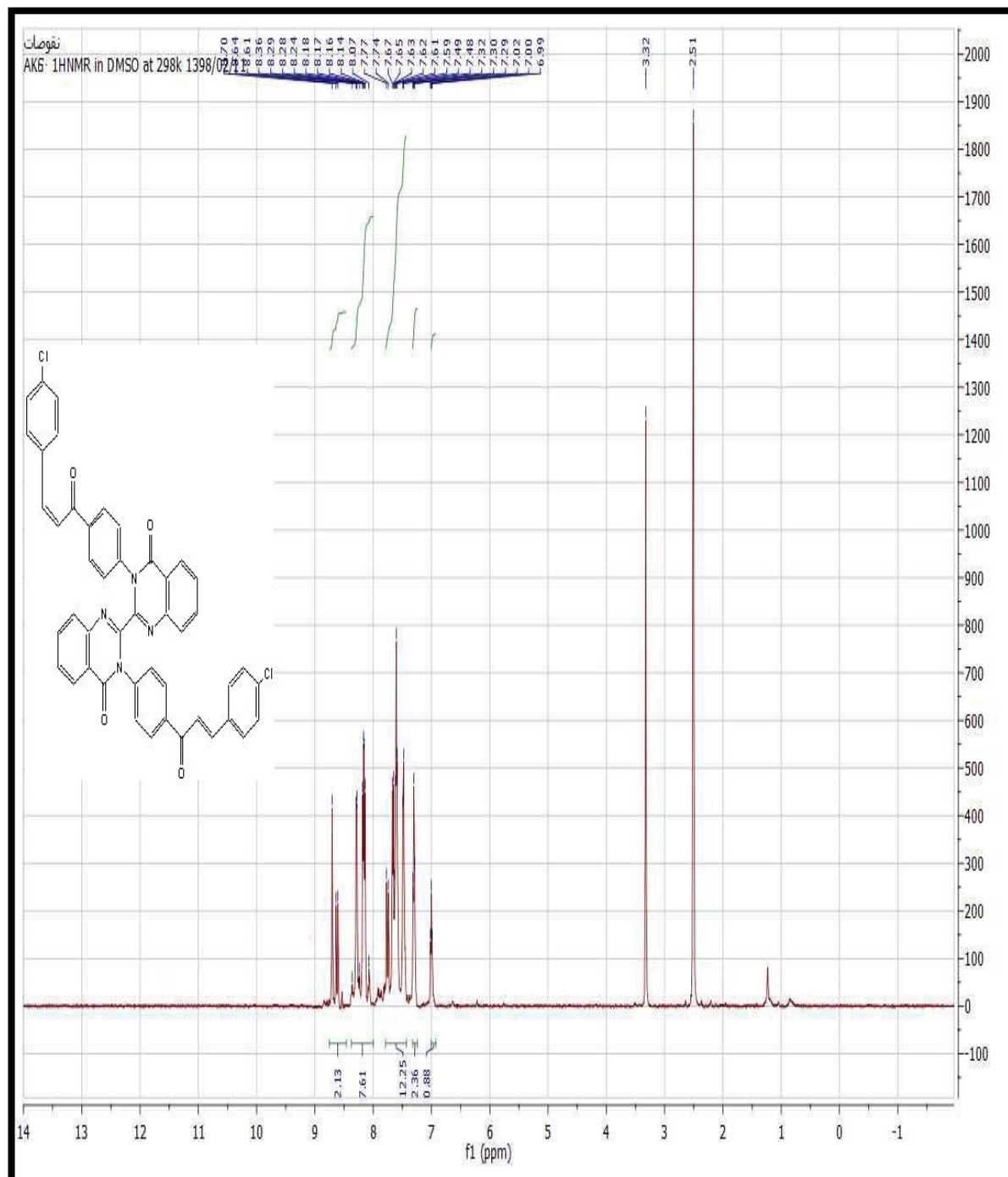
الشكل (3-47) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VII_b)

وكما أظهر طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (VII_c) قمتين (dd) عند الموقع (8.68–8.46) ppm تعود لبروتون مجموعة (4H, CH=CH)، وظهور قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (8.31–6.03) ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية (34H).



الشكل (3-48) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VII_c)

كما أظهر طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VII_d) قمتين عند الموقع (dd) (8.70-8.3)ppm تعود لبروتون مجموعة (4H,CH=CH) وظهور قمم متعددة (multiplet) عند الموقع (8.29-6.99)ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية (24H).



الشكل (3-49) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (VII_d)

3-8. تحليل العناصر Elemental Analysis

جرى التأكد من صحة الاشكال المقترحة لبعض المركبات المحضرة من خلال جهاز تحليل العناصر (CHNS) إذ يوضح الجدول (3-6) الاختلاف بين بيانات تحليل العناصر لبعض المركبات المحضرة وجد أن القيم المحسوبة للكربون والهيدروجين والنيتروجين والكبريت تقع ضمن المدى مما يؤكد صحة الاشكال المقترحة للمركبات المحضرة.

جدول (3-6) قيم (CHNS) لبعض المركبات المحضرة

رمز المركب	الصيغة الجزيئية	Calculated				Analysis found			
		%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
I	C ₁₆ H ₈ N ₂ O ₄	51.58	1.92	6.68	---	50.08	1.32	6.38	---
II	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₂	62.74	4.61	27.44	---	60.79	4.32	26.32	---
II _m	C ₂₄ H ₁₂ N ₆ O ₆	60.00	2.52	17.49	---	61.13	2.48	17.17	---
II _p	C ₃₂ H ₁₆ N ₆ O ₆	66.21	2.78	14.48	---	64.98	2.52	14.98	---
II _d	C ₃₂ H ₂₄ N ₆ O ₄	69.06	4.35	15.10	---	69.23	4.27	15.67	---
II _c	C ₃₂ H ₂₄ N ₆ O ₂	73.27	4.61	16.02	---	73.27	4.16	16.02	---
II _b	C ₃₂ H ₂₄ N ₆ O ₂	73.27	4.61	16.02	---	73.87	4.75	16.00	---
II _a	C ₃₀ H ₂₀ N ₆ O ₂	72.57	4.06	16.93	---	72.09	4.34	16.67	---
II _g	C ₃₀ H ₁₈ C ₁₂ N ₆ O ₄	60.31	3.04	14.07	---	60.54	3.25	14.89	---
III _a	C ₃₄ H ₂₂ N ₈ O ₆ S ₄	53.25	2.89	14.61	16.73	53.79	2.79	14.98	16.81
III _b	C ₃₆ H ₂₄ N ₁₀ O ₆ S ₂	57.14	3.20	18.51	8.47	56.98	3.09	18.21	8.35
IV _b	C ₃₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	72.99	4.21	10.64	---	73.07	4.25	10.61	---
IV _a	C ₃₂ H ₂₄ N ₆ O ₄	69.06	4.35	15.10	---	69.51	4.32	15.23	---
VI _b	C ₄₄ H ₂₆ N ₈ O ₄	72.32	3.59	15.33	---	72.45	3.63	15.42	---

3-9. الفعالية الحيوية Biological activity

الجدول (7-3) يبين تأثير (20 مركباً) من المركبات التي جرى تحضيرها في أربع أنواع من البكتريا :-

1- الموجبة لصبغة كرام، وهي (*Bacillus subtilis* و *Staphylococcus aureus*)

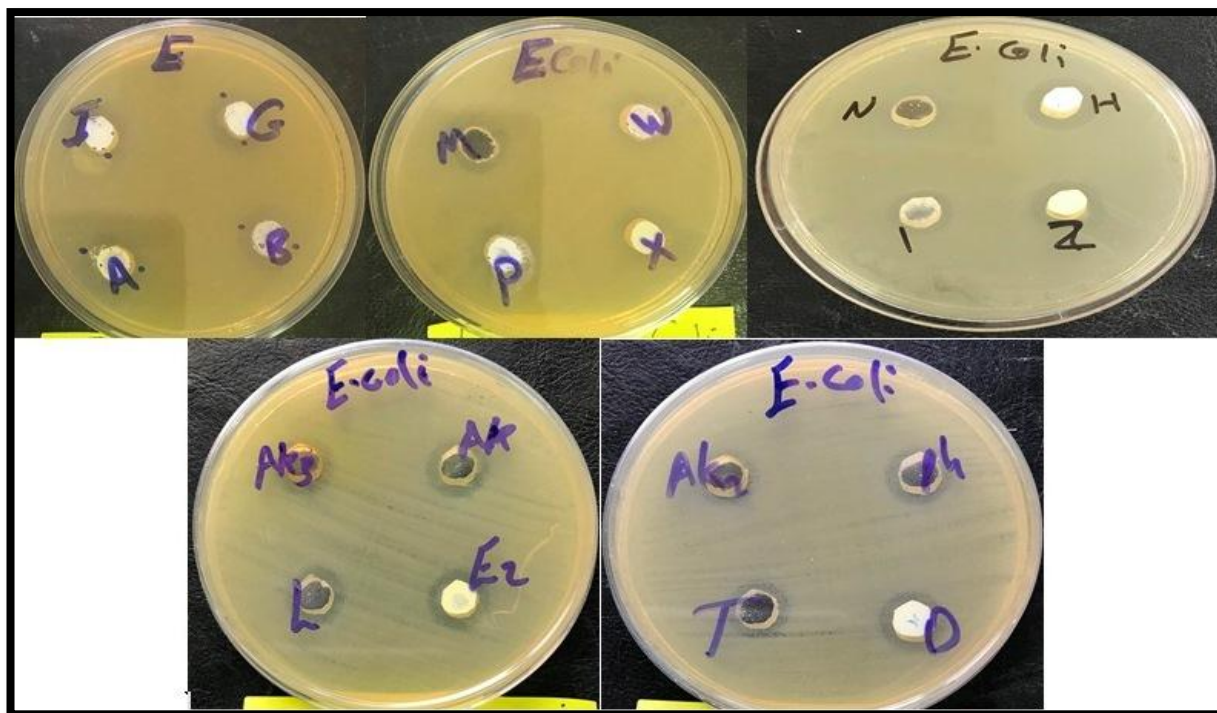
2- والسالبة لصبغة كرام، وهي (*Pseudomonasaeruginosa* و *EscherichiaColi*)

وجرت الدراسة بطريقة الانتشار في وسط الاكار المغذي باستعمال DMSO مذيباً، وجرى قياس قيمة التثبيط بواسطة المليمتر، علماً ان قيمة التثبيط للمذيب تم طرحها مسبقاً و الجدول (7-3) يوضح قيم الفعالية المضادة للبكتريا لبعض المركبات المحضرة بالمليمتر.

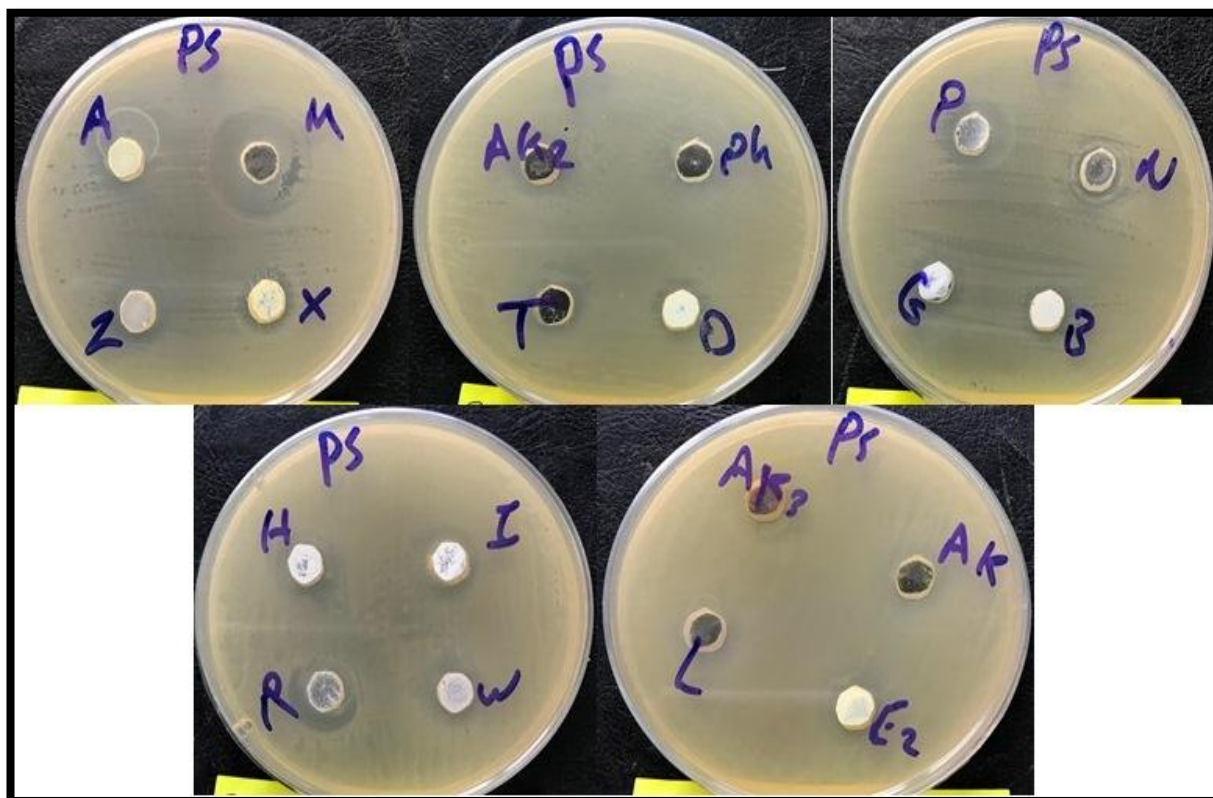
جدول (7-3) قيم الفعالية المضادة للبكتريا لبعض المركبات المحضرة بالمليمتر

رمز المركب	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
I	12	12	-	-
II	10	13	10	-
II _a	-	-	-	9
II _b	-	14	-	-
II _c	15	14	-	-
II _d	-	13	-	-
II _e	-	12	-	-
II _f	-	14	-	9
II _g	-	--	-	12
IV _a	-	-	-	-
VI _a	-	11	-	-
VI _b	10	12	-	14
III _b	11	-	-	8
III _a	27	13	-	-
VI _c	-	10	-	--
VII _a	-	10	-	-
VII _b	-	12	-	-
IV _b	12	14	-	13
II _p	-	11	-	-

يلاحظ من خلال الجدول (7-3) أن المركبات التي جرى تحضيرها مختبرياً تمتلك فعالية تجاه نمو البكتريا ولكن هذه الفاعلية تكون بدرجة متباينة بين المركبات المحضرة وكما موضح في الاشكال (50-3) إلى (53-3).



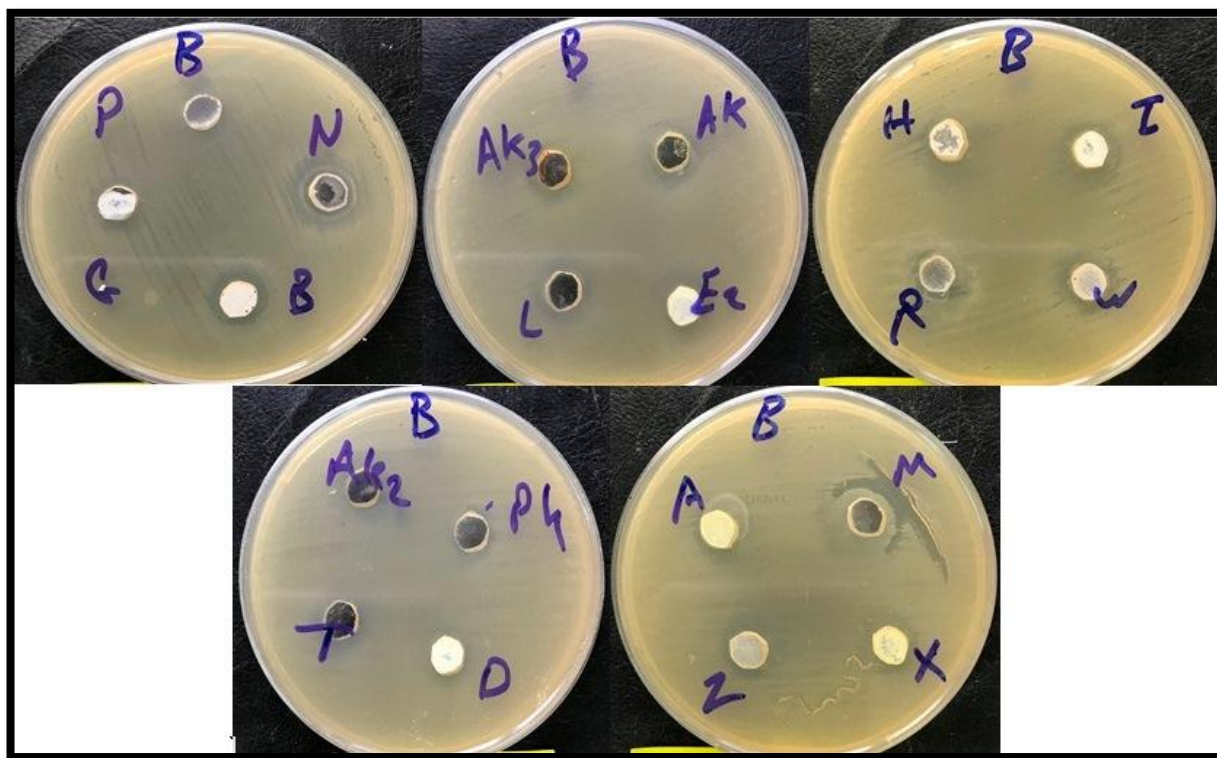
الشكل (3-50) فعالية المركبات المحضرة لبكتريا (*Escherichia coli*)



الشكل (3-51) فعالية المركبات المحضرة لبكتريا (*Pseudomonas aeruginosa*)



الشكل (3-52) فعالية المركبات المحضرة لبكتريا (*Staphylococcus aureus*)



الشكل (3-53) فعالية المركبات المحضرة لبكتريا (*Bacillus subtilis*)

3-10. الاستنتاجات Conclusions

جرى في هذه الدراسة تحضير وتشخيص مشتقات جديدة للكوبينازولين ثنائية الحلقة ودراسة الفعالية المضادة للبكتريا لها ويمكن أن تلخص الاستنتاجات كما يلي:-

- 1- جرى الحصول على نسب منتج جيدة للمركبات المحضرة.
- 2- جرى تشخيص هذه المركبات والتأكد من الصيغ المقترحة باستعمال الطرق الطيفية (FT-IR , H-NMR) بالإضافة إلى جهاز تحليل العناصر (CHNS).
- 3- جرى اختبار الفعالية الحيوية لبعض المركبات المحضرة ضد اربع من انواع البكتريا وهي :-

(Pseudomonasaeruginosa, Staphylococcus aurous, Bacillus , EscherichiaColi)

إذ وجد ان جميع المركبات تمتلك فعالية ضد البكتريا السالبة لصبغة كرام نوع (Escherichia Coli) عدا المركبات :-

- 1- [II_a,II_g] التي تمتلك فعالية تجاه (Pseudomonasaeruginosa) السالبة لصبغة كرام.
- 2- [IV_a] الذي لم يظهر أي فعالية تثبيطيه تجاه هذه الانواع من البكتريا.
- 3- [III_b] الذي يمتلك فعالية تثبيطيه تجاه البكتريا السالبة لصبغة كرام نوع (Pseudomonasaeruginosa) .

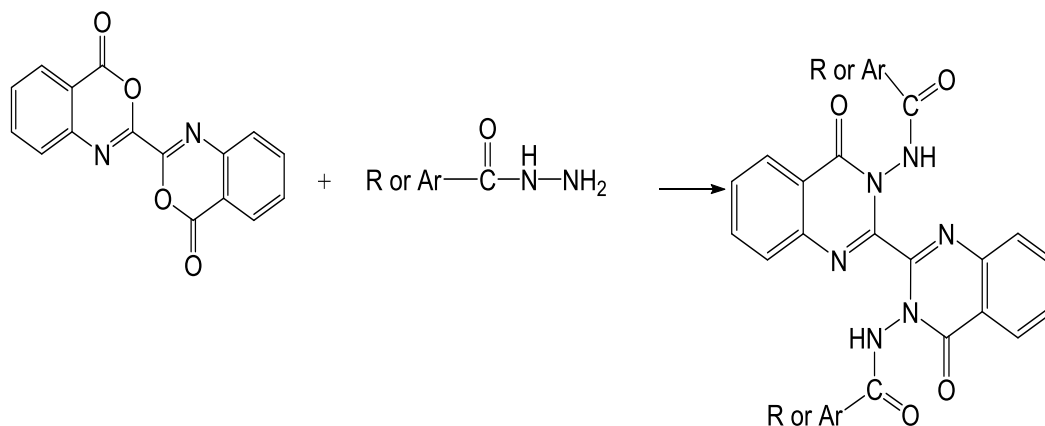
كذلك وجد أن المركبات [II_f,VI_b,IV_b] تمتلك ايضا فعالية تجاه البكتريا السالبة نوع (Pseudomonasaeruginosa) .

أما البكتريا الموجبة لصبغة كرام، فقد أظهرت بعض المركبات المحضرة فعالية تثبيطيه لها، إذ وجد أن المركب [II] هو الوحيد الذي اظهر فعالية تجاه البكتريا (Bacillus subtilis).

بينما اظهرت المركبات [I,II,II_c,VI_b,III_b,III_a,IV_b] فعالية جيدة تجاه البكتريا (Staphylococcus aureus).

3-11. اقتراحات العمل المستقبلي Proposal for future work

تحضير بعض المركبات التي تحتوي في تركيبها على مجموعة الهيدرازيد ومن ثم تفاعلها مع حلقات الاوكسازين ومن ثم مقارنتها من ناحية الفعالية البيولوجية مع النتائج التي تم الحصول عليها في هذا العمل وكما موضح في المعادلة أدناه:-



بالإضافة إلى تحضير مركبات حلقة غير متجانسة الحلقة تحتوي في تركيبها على مجموعة الامين الاولية وتفاعلها ايضاً مع مشتقات مركبات الاوكسازين الثنائية أو الاحادية الحلقة.

References



- 1- الحيدان حمد بن عبد الله، محمد بن ابراهيم الحسن، سالم سليم الذياب. "المركبات الحلقية غير المتجانسة و الحيوية". ط2 عمادة شؤون المكتبات، جامعة الملك سعود، الرياض.
- 2- Bahl, A., and B. S. Bah. "Advanced Organic Chemistry." New Delhi Sc. Chand Company limited, p-1201 (2000).
- 3- Khazaal M. S., "Synthesis and Characterization of novel Schiff bases containing heterocyclic units derived from chalcones " MSc. Thesis, College of Education for Pure Science-Ibn-Al-Haitham, University of Baghdad (2016).
- 4-Shengming Zhang , Jingchun Zhang , Lian Tang , Jiapeng Huang , Yunhua Fang , Peng Ji ,Chaosheng Wang , and Huaping Wang. "A Novel Synthetic Strategy for Preparing Polyamide 6 (PA6)-Based Polymer with Transesterification." *Polymers*(2019): 11.6, 978: 1-17.
- 5- Neama, Rana, Nagham Mahmood Aljamali, and Majid Jari. "Synthesis, Identification of Heterocyclic Compounds and Study of Biological Activity." *Asian Journal of Research in Chemistry* (2014): 7: 4.
- 6- Mathew George, Lincy Joseph, Hithin Raj.Sadanandan." A Research on Synthesis of Oxazine Derivatives & Screening of Oxazine Derivatives for Certain Pharmacological Activities." *Ijppr. Human* (2016) :6: 14-42.
- 7- Abu Ragheef Z. A., "Design, Synthesis, Characterization and Anti-Microbial Studies of New [Azobenzene-p,p'-di(3-Substituted 4(3H)Quinazolin-4-one, 4-Thion and 4-Substituted Quinazolin-2-yl] Derivatives From New Azobenzene-p,p'-di(3,1-Benzoxazin-4-one-2-yl) Compounds" Ph.D. Thesis, College of Education for Pure Science-Ibn-Al-Haitham, University of Baghdad (2018).
- 8- Alan, R. Katritzky, "the Principles of Heterocyclic Chemistry." Pharma Med Press Publishers (2010): 80-81.
- 9- Raj, K. Bansal, "Heterocyclic Chemistry." New Age International Publishers (2011): 501-502.
- 10-Zuhal, T. Emel, P. Adem, K. "Synthesis of New 1, 3-Disubstituted-2,3-dihydro-1H-naphth- [1,2e][1,3] oxazines." *Molecules* (2007):12: 345-352.
- 11- Nadeem, S.; Ruhi, A.; Shamsheer, A.; Waqar, A. "Pharmacological Profile of Benzoxazines: A Short Review." *J. Chem. Pharm. Res* (2010): 2(4): 309-316.
- 12- Marcus B. and Ian R. Baxendale, "An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles." *Beilstein J. Org. Chem* (2013): 9: 2265–2319.

- 13- Sk. Krishnan, S. Ganguly., R. Veerasamy, B. Jan. "Synthesis, Antiviral And Cytotoxic Investigation Of 2-Phenyl-3-Substituted Quinazolin-4(3h)-Ones." European Review for Medical and Pharmacological Sciences (2011): 15: 673-681.
- 14- Niraj K., Alpana J., Asnani, Bhushan R., Nilakshi G., Madhulika T. "Synthesis And Pharmacological Evaluation Of Spiroquinazolinones As Anti-Inflammatory And Analgesic Agents." International Journal of Advanced Research (2013) :1: 445-450.
- 15- Manish C. and J.J.Vora, "Synthesis, Anticancer and Anti-Microbial Characterization of Some Novel Quinazoline Derivatives." IJSR (2014): 3: 3195-3198.
- 16- Nicy Rose P. and Meena Chandran, "Synthesis and biological potential of 1, 3-oxazine and 1,4-oxazine derivatives- a review." world journal of pharmacy and pharmaceutical sciences (2018): 7: 1469-1476.
- 17- Kadian N, Bhat, " Synthesis and evaluation of antibacterial activity of 1, 4-benzoxazine analogues." Asian journal of research in chemistry(2012) 4-5.
- 18- Beena K P and Akelesh T. Design, "Synthesis, Characterisation and evaluation of some 1,3-Oxazine derivatives as potent antimicrobial agents." Scholars Research Library (2013):5(4): 257-260.
- 19- Girly Tony, Meena Chandran, A R Bhat, K Krishnakumar. "Molecular docking studies: 1,3-thiazine and 1,3-Oxazine derivatives." Journal of Pharmacy Research (2014):8(2): 136-138.
- 20- Taichi N, Akina S, Masaki K Hashimoto k, Hiroshi S, Noboru M, Teruo W H, Wakabayashi W H. "Tumour-specific Cytotoxicity and Type of cell death induced by Benzo[b]cyclohept[e][1,4]oxazine and 2-Aminotropone Derivatives Anticancer." Research (2009): 29:1123-1130.
- 21- Shaikh Habibullah, Syed Misbahul, Hasan Mohammad, Mumtaz Alam, N. Akhter, Mohammad Shaquiquzzaman. "Synthesis of some new 3, 4-dihydro-2H-1, 3-benzoxazines under microwave irradiation in solvent-free conditions and their biological activity." Medicinal Chemistry Research (2011): 20.8: 1147-1153.
- 22- Amol H. Kategaonkar, Swapnil S. Sonar, Rajkumar U. Pokalwar, Atul H. Kategaonkar,† Bapurao B. Shingate, and Murlidhar S. Shingare. "An efficient synthesis of 3, 4-dihydro-3-substituted-2H-naphtho [2, 1-e][1, 3] oxazine derivatives catalyzed by zirconyl (IV) chloride and evaluation of its biological activities." Bulletin of the Korean Chemical Society (2010): 31: 1657-1660.

- 23- Gilchrist, THOMAS L., and JANE E. Wood. "1, 2-Oxazines and their Benzo Derivatives." *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (1996): II 6: 279-299.
- 24- Mauro De Nisco, Adele Bolognese, Marina Sala, Silvana Pedatella, and Michele Manfra. "Microwave-Assisted Synthesis of Pyridophenoxazinones, a Class of Antiproliferative Compounds." *ChemistrySelect* (2016): 6: 1292-1295.
- 25- Zhu, Xiaoyan, and Yong Rok Lee. "RuCl₂(PPh₃)₃-Catalyzed Facile One-Pot Synthesis of 1, 2-Dihydro-1-arylnaphtho [1, 2-e][1, 3] oxazine-3-ones and 1, 2-Dihydro-1-arylnaphtho [1, 2-e][1, 3] oxazine-3-thiones." *Bulletin of the Korean Chemical Society* (2012): 33: 3831-3834.
- 26- Pinkus J L. Unpublished work (1963);cf: *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, New York and London (1967): 8: 324.
- 27- Osarumwense, P.O, Edema, M.O, Usifoh, O, Marvis, E. "Synthesis Of 3-Substituted-6, 8-Dibromo-2-Methyl Quinazolin-4(3H)-One Derivatives Via 6, 8 -Dibromo-2-Methyl-4h-Benzo [D] [1,3] -Oxazin-4- One." *international journal of scientific & technology research*(2017):6: 292-294.
- 28 - Gabriel, S. Ueber das Chinazolin. *Chem. Ber.* (1903): 36: 800-813.
- 29- Prabhakar V, Sudhakar BK, Ravindranath LK, Latha J and Venkateswarlu B. "Synthesis, characterisation and biological evaluation of quinazoline derivatives as novel antimicrobial agents." *Organic Chemistry and Current Research* (2016): 5:1-14.
- 30-Mahato, Arun K., Birendra Srivastava, and S. Nithya. "Chemistry, structure activity relationship and biological activity of quinazoline-4 (3H)-one derivatives." *Inventi Rapid Med Chem* (2011): 2: 1-6.
- 31-Bhujbal Pooja Sharad, Shinde Vishakha Vikas, Tajane Arti Shantaram, Shitole Pratiksha Balasaheb, S. S. Kadam, M. V. Gadhave, S. L. Jadhav and D. D. Gaikwad. "Quinazolinone, importance & malaria drug discovery." *World Journal of Pharmaceutical Research* (2018): 8: 1457-1484.
- 32- Subarna Ganguli, Mk Panigrahi, Pratiksha Singh And P.K.Shukla. "One-pot synthesis of novel quinazoline derivatives and their antimicrobial activity." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (2012): 4: 434-440.
- 33- Niraj Kumar Sinha, Alpana J Asnani, Bhushan R Dravyakar. "A novel approach towards development of quinazoline derivatives in pain management." *Asian J. Pharm. Clin. Res* (2013): 6: 200-204.

- 34- Aanandhi MV, Velmurugan V, Shanmugapriya S. "Synthesis characterization and biological evaluation of 3,4-Dihydro quinazoline-2(H)-one derivatives." *J. of Chem and Pharm Res* (2011): 2: 676-683.
- 35- Patel HU, Patel RS, Patel CN. "Synthesis and Antihypertensive Activity of Some Quinazoline Derivatives." *J. App. Pharma. Sci* (2013): 3 : 171-174.
- 36- Break LM, and Mosselhi MA. "Synthesis, structure and antimicrobial activity of new 3 and 2-arylmethyl and arylacyl-3H[1,2,4]triazino[3,2-b]-quinazoline-2,6(1H) diones as expected as DNA fluorophores." *J. Chem. Sci* (2012): 5: 23-28.
- 37- Kiruthiga B, Ilango K, Valentina P. "Synthesis of some new 2-substituted quinazolin-4-one derivatives and their biological activities." *Int. J. Pharm. Tech. Research* (2009): 4: 1503-1506.
- 38- Ilangovan P, Ganguly S, Pandi V, Stables JP, Stables. "Design and synthesis of novel quinazolinone derivatives as broad spectrum anticonvulsants." *Sch. Res. Lib* (2010): 1: 13-21.
- 39- Manasa K, Sidhaye RV, Radhika G, Nalini CN. "Synthesis, antioxidant and anticancer activity of quinazoline derivatives" *Current Pharma Research* (2011): 2: 101-105.
- 40- Guan J, Zhang Q, and O'Neil M. "Antimalarial activities of new pyrrolo[3,2-f] quinazoline-1,3-diamine derivatives" *Ame. Soci. for Micro* (2005): 12: 4928-4933.
- 41- Wang HJ, Wei CX, Deng XQ. "Synthesis and evaluation on anticonvulsant and antidepressant activities of 5-Alkoxy tetrazolo[1,5-a]quinazolines." *Arch. Pharm* (2009): 11:671-675.
- 42- Akhil A. Nagar, Dr. L. G. Rathi, Dr. Naresh Chugh, Vilas J. Pise, Atul Bendale. "Microwave assisted one pot synthesis of 2, 3-disubstituted Quinazolin-4-(3h)-ones and their potential biological activity." *Der Pharm Chem* (2010): 2(3): 37-43.
- 43-Asif, Mohammad. "Chemical characteristics, synthetic methods, and biological potential of quinazoline and quinazolinone derivatives." *International journal of medicinal chemistry* (2014): 1-27.
- 44- Sumit Kumar Panja, Nidhi Dwivedi, Satyen Saha. "I₂-Catalyzed three-component protocol for the synthesis of quinazolines." *Tetrahedron Letters* (2012): 53:6167-6172.

- 45- Priya, M, Y Zulykama, K Girija, S Muruges, P T Perumal. "Synthesis of 4-(3H)-quinazolinones by microwave assisted tandem reaction and evaluation of their antibacterial and antifungal activities." *Indina journal of chemistry* (2011):50B: 98-102.
- 46- Ramesh Dhani1, Rajesh K, and Mastanaiah P. "Synthesis and Physico-Chemical Analysis of 3-[(3, 4-Dimethoxy-Phenyl)- Phenylamino-Methyl] - Amino}-2-Phenyl-Quinazolin-4(3h)-One." *Research Journal of Pharmaceutical Sciences* (2012): 1(2): 26-28.
- 47- Khorsheed O. A., "Synthesis and Characterization of Some New Oxazepine, Tetrazole and Imidazole Derivatives with Evaluation for Antibacterial Activity for Some of Them", MSc. Thesis, College of Education for Pure Science -Ibn-Al-Haitham, University of Baghdad (2018).
- 48- El-Hashash, Maher A., and Dalal B. Guirguis. "Synthesis and reactions of 2-(4-bromophenyl)-4H-3, 1-benzoxazine-4-one." *European Chemical Bulletin* (2013): 2(9): 651-656.
- 49- Govindaraj Saravanan a, Veerachamy Alagarsamy, Chinnasamy Rajaram Prakash . "Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of some 1-(substitutedbenzylidene)-4-(4-(2-(methyl/phenyl)-4-oxoquinazolin-3 (4H)-yl) phenyl) semicarbazide derivatives." *Journal of Saudi Chemical Society* (2015): .19:3-11.
- 50 –Lei Shi, Hui-Ming Ge, Shu-Hua Tan, Huan-Qiu Li, Yong-Chun Song, Hai-Liang Zhu. "Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde." *European journal of medicinal chemistry* (2007): 42: 558-564.
- 51- Isloor, Arun M., Balakrishna Kalluraya, and Prashanth Shetty. "Regioselective reaction: synthesis, characterization and pharmacological studies of some new Mannich bases derived from 1, 2, 4-triazoles." *European journal of medicinal chemistry* (2009): 44: 3784-3787.
- 52- Min Wang, Liu-Fang Wang, Yi-Zhi Li, Qin-Xi Li, Zhi-Dong Xu, Dong-Ming Qu. "Antitumour activity of transition metal complexes with the thiosemicarbazone derived from 3-acetylbulliferone." *Transition Metal Chemistry* (2001): 26: 307-310.
- 53-Rakesh, K. P., H. M. Manukumar, and D. Channe Gowda. "Schiff's bases of quinazolinone derivatives: synthesis and SAR studies of a novel series of potential anti-inflammatory and antioxidants." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* (2015): 25: 1072-1077.

- 54- Al-Rawi R. S., " Synthesis and Characterization of New Heterocyclic Compounds Derived from 1,3,4 -Thiadiazole and their antibacterial study" MSc. Thesis, College of Education for Pure Science-Ibn-Al-Haitham, University of Baghdad (2013).
- 55- Noolvi, Malleshappa N., and Harun M. Patel. "Synthesis, method optimization, anticancer activity of 2, 3, 7-trisubstituted quinazoline derivatives and targeting EGFR-tyrosine kinase by rational approach: 1st Cancer Update." *Arabian Journal of Chemistry* (2013): 6: 35-48.
- 56- Hosakere. D. Revanasiddappa, K. Shiva Prasad, L. Shiva Kumar¹, B. Jayalakshmi. "Synthesis and biological activity of new Schiff bases containing 4 (3H)-quinazolinone ring system." *International Journal of ChemTech Research* (2010): 2: 1344-1349.
- 57- Omprakash G. Bhusnure, Yaswant B. Vibhute, Padmaja S Giram, Archana Y. Vibhute. "Innovative Green synthesis of Schiff bases and their Antimicrobial Activity." *Journal of Pharmacy Research* (2015): 9(12): 670-677.
- 58- Kavitha Kankanala, Vangala Ranga Reddy, Khagga Mukkanti and Sarbani Pal. "Lewis acid free high speed synthesis of nimesulide-based novel N-substituted cyclic imides." *Journal of the Brazilian Chemical Society* (2010): 21: 1060-1064.
- 59- Salvati, M. E.; Balog, A.; Shan, W.; Wei, D. D.; Pickering, D.; Attar, R. M.; Geng, J.; Rizzo, C. A.; Gottardis, M. M.; Weinmann, R.; Krystek, S. R.; Sack, J.; An, Y.; Kish, K.; Bioorg. "Structure based approach to the design of bicyclic-1H-isoindole-1, 3 (2H)-dione based androgen receptor antagonists." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* (2005): 15: 271-276.
- 60- Sondhi, S. M.; Rani, R.; Roy, P.; Agarwal, S. K.; Saxena, A. K.; Bioorg. "Microwave-assisted synthesis of N-substituted cyclic imides and their evaluation for anticancer and anti-inflammatory activities." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2009): 19:1534–1538.
- 61- Ishizumi, K.; Kojma, A.; Antoku, F. "Synthesis and anxiolytic activity of N-substituted cyclic imides (1R*, 2S*, 3R*, 4S*)-N-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl] butyl]-2, 3-bicyclo [2.2. 1] heptanedicarboximide (tandospirone) and related compounds." *Chemical and pharmaceutical bulletin* (1991): 39: 2288-2300.
- 62- Shibata, Y.; Shiehita, M.; Sasaki, K.; Nishimura, I. L.; Hashimoto, Y.; Iwasaki, S. " N-alkyl phthal imides: Structural requirement of thalidomidal action on 12-O-tetradecanoylphorbol13-acetate-induced tumor necrosis factor

- alpha production by human leukemia HL-60 cells." *Chem. Pharm. Bull.* (1995): 43:177–179.
- 63- Jindal, D. P.; Bedi, V.; Jit, B.; Karkra, N.; Guleria, S.; Bansal, R.; Paluszczak, A.; Hartmann, R.W. "Synthesis and study of some new N-substituted imide derivatives as potential anticancer agents." *Il Farmaco* (2005): 60:283-290.
- 64- Wang, J. J.; Wang, S. S.; Lee, C. F.; Chung, M. A.; Chern, Y. T. "In vitro antitumor and antimicrobial activities of N-substituents of maleimide by adamantane and diamantane." *Chemotherapy* (1997): 43:182-189.
- 65- Machado, A. L.; Lima, L. M.; Araujo, Jr., J. X.; Fraga, C. A. M.; Koatz, V. L. G.; Barreiro, E. J.; Bioorg. "Design, synthesis and antiinflammatory activity of novel phthalimide derivatives, structurally related to thalidomide." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* (2005): 15: 1169-1172.
- 66- Kenji, S.; Hideko, N.; Yoshihiro, U.; Yoshikazu, S.; Kazuharu, N.; Motoji, W.; Konstanty, W.; Tadafumi, T.; Tetsuji, A.; Yuji, Y.; Kenji, K.; Hitoshi, H.; Bioorg. "Naphthalimidobenzamide DB-51630: a novel DNA binding agent inducing p300 gene expression and exerting a potent anti-cancer activity." *Bioorganic & medicinal chemistry* (2005): 13: 4014-4021.
- 67- Mayer, Andreas, and Stephan Neuenhofer. "Luminescent labels—more than just an alternative to radioisotopes?." *Angewandte Chemie International Edition in English* (1994): 33: 1044-1072.
- 68- Miguel, F. B.; Gema, D.; Beatriz, S.; Cynthia, R.; Simmon, R.; Teresa, B. "Synthesis and antitumour activity of new dendritic polyamines–(imide–DNA–intercalator) conjugates: potent Lck inhibitors." *European journal of medicinal chemistry* (2002): 37: 541-551.
- 69- Miyachi, H.; Azuma, A.; Ogasawara, A; Uchimura, E.; Watanabe, N.; Kobayashi, Y.; Kato, F.; Kato, M.; Hashimoto, H.;. "Novel biological response modifiers: phthalimides with tumor necrosis factor- α production-regulating activity." *Journal of medicinal chemistry* (1997): 40: 2858-2865.
- 70- Nilesh S. Pawar. " An Efficient Synthesis of Biologically Active N-Aryl phthalimides Using DES." *International Journal of Scientific Research in Science, Engineering and Technology* (2017): 3: 309-311.
- 71- Benjamin E, and Yousef H. "The synthesis of unsubstituted cyclic imides using hydroxylamine under microwave irradiation." *Molecules* (2008): 13:157-169.

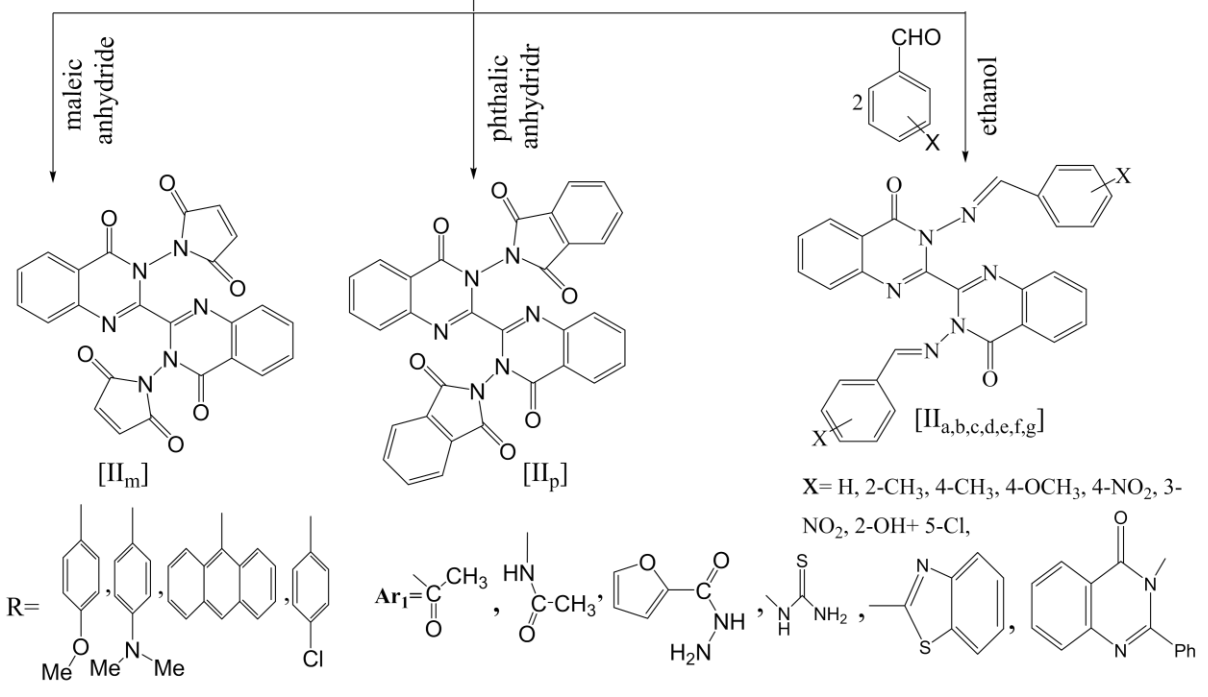
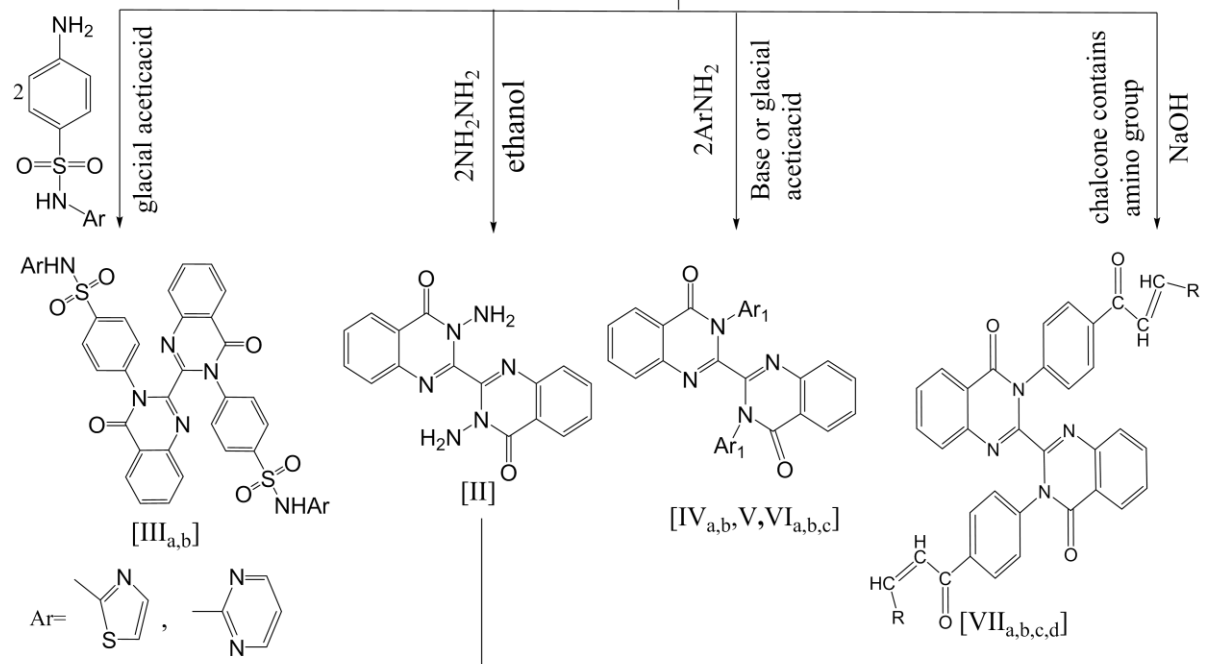
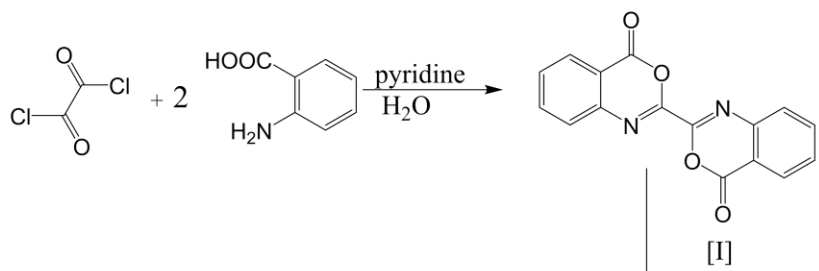
- 72- Fathy A. Yassin¹, Amal F. Seleim, Ali M. Hassan, Atif . Hadad, Nahed M. Fathy and M. Fayad. "Synthesis of some new phthalimides as anti-metabolic agents with chemotherapeutic effects." *British Journal of Pharmaceutical Research* (2014): 4(16): 1923-1936.
- 73-Lavanya, R. "Sulphonamides: A Pharmaceutical Review." *Int J Pharm Sci Invent* (2017): 6: 1-3.
- 74- Mok B. L., "The Synthesis of Functionalised Sulfonamides" Ph.D Thesis, University College London (2008)
- 75- Supuran, Claudiu. "sulfonamides." *molecules* (2017): 22:1-5.
- 76- Capasso, Clemente, and Claudiu T. Supuran. "Sulfa and trimethoprim-like drugs—antimetabolites acting as carbonic anhydrase, dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase inhibitors." *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* (2014): 29:379-387.
- 77- Scozzafava, Andrea, Claudiu T. Supuran, and Fabrizio Carta. "Antiobesity carbonic anhydrase inhibitors: a literature and patent review." *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2013): 23:725-735.
- 78- Supuran, Claudiu T. "How many carbonic anhydrase inhibition mechanisms exist." *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* (2016): 31: 345-360.
- 79- Carta, Fabrizio, and Claudiu T. Supuran. "Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: a patent and literature review (2005–2013)." *Expert opinion on therapeutic patents* (2013): 23: 681-691.
- 80- Boyd, Aubrey E. "Sulfonylurea receptors, ion channels, and fruit flies." *Diabetes* (1988): 37:847-850.
- 81- Maren, Thomas H. "Relations between structure and biological activity of sulfonamides." *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (1976): 16: 309-327.
- 82- Supuran, Claudiu T. "Carbonic anhydrase inhibition and the management of hypoxic tumors." *Metabolites* (2017): 7: 48.
- 83- Puccetti, L.; Fasolis, G.; Vullo, D.; Chohan, Z.H.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. "Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of cytosolic/tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, IX, and XII with Schiff's bases incorporating chromone and aromatic sulfonamide moieties, and their zinc complexes." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* (2005): 15: 3096-3101.

- 84- Carta, F.; Di Cesare Mannelli, L.; Pinard, M.; Ghelardini, C.; Scozzafava, A.; McKenna, R.; Supuran, C.T. "A class of sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors with neuropathic pain modulating effects." *Bioorganic & medicinal chemistry* (2015): 23: 1828-1840.
- 85- S. Venkataraman, R. Meera¹, Pandiarajan, P.Devi. "Synthesis and biological activity of some novel quinazolinone derivatives." *J. Chem. Pharm. Res* (2010): 2(5): 461-475.
- 86- David I. Ugwu, Benjamin E. Ezema, Uchechukwu C. Okoro, Florence U. Eze, Ogechi C. Ekoh, Melford C. Egbujor and Daniel I. Ugwuja. "Syntheses and pharmacological applications of chalcones: a review." *Int J Chem Sci* (2015): 13(1): 459-500.
- 87- Sapavat Madhavi, Reddymasu Sreenivasulu, Jyothsna Pragathi YazalaRudraraju Ramesh Raju. "Synthesis of chalcone incorporated quinazoline derivatives as anticancer agents." *Saudi Pharmaceutical Journal*(2016):1-5.
- 88- Modzelewska, A., Pettit, C., Achanta, G., Davidson, N.E., Huang, P Khan, S.R. "Anticancer activities of novel chalcone and bischalcone derivatives." *Bioorg. Med. Chem* (2006) : 14:3491–3495.
- 89- Lahtchev, K.L., Batovska, D.I., Parushev, S.P., Ubiyvovk, V.M Sibirny, A.A.." Antifungal activity of chalcones: a mechanistic study using various yeast strains." *Eur. J. Med. Chem.* (2008): 43:2220–2228.
- 90- Zangade, S.B., Jadhav, J.D., Vibhute, Y.B., Dawane, B.S. "Synthesis and antimicrobial activity of some new chalcones and flavones containing substituted naphthalene moiety J." *Chem Pharm. Res* (2010): 2: 310–314.
- 91- Won, S.J., Liu, C.-T., Tsao, L.-T., Weng, J.-R., Ko, H.-H., Wang, J P., Lin, C.-N. "Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents." *Eur. J. Med. Chem.* (2005): 40:112-103
- 92- Fulda, S." Resveratrol and derivatives for the prevention and treatment of cancer." *Drug Disc.* (2010): 15: 757–765.
- 93- Creasy, L.L,and Coffee, M." Phytoalexin production potential of grape berries." *J. Am. Soc. Hort. Sci.* (1988): 113: 230–23.
- 94- Ketan Mistry and K. R. DESAI. "Studies on Synthesis of Some New Chalcone and Pyrimidines and their Antibacterial Activity." *E-Journal of Chemistry*(2005):2: 156-152.

- 95- Jain, Nancy, Nimisha Jain, and P. K. Singour. "Synthesis and Biological Evaluation of Quinazolinone Fused Chalcone Derivatives as Anti-inflammatory Agents." *Current Research in Pharmaceutical Sciences* (2014): 04 (01): 15-20.
- 96- Omar Abd El-Fattah M. Fathalla, Emad M.M. Kassem Neama M. Ibrahim And Mohsen M. Kamel. "Synthesis of some new quinazolin-4-one derivatives and evaluation of their antimicrobial and antiinflammatory effects." *Acta Pol Pharm* (2008): 65: 11-20.
- 97-Salal S. K., Ph.D. Thesis, College of Science, University of Basrah (2019).
- 98- P.R.Vijai Anand, R.V.Pradeep Chandran and Jayaveera. "Synthesis and biological evaluation of some schiff's base quinazoline derivatives." *Journal of Pharmacy Research* (2011): 4(5): 1535-1537.
- 99- Abdel Gawad NM , Georgey HH , Youssef RM , El-Sayed NA. 'Synthesis and antitumor activity of some 2, 3-disubstituted quinazolin-4(3H)-ones and 4, 6- disubstituted 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2H-ones." *European Journal of Medicinal Chemistry* (2010) : 45:6058–6067.
- 100- J.He, X. Wang, X. Zhao, Y. Liang, H. He, and L. Fu,. "Synthesis and antitumor activity of novel quinazoline derivatives containing thiosemicarbazide moiety." *European Journal of Medicinal Chemistry* (2012): 54 :925–930.
- 101- P. Verhaeghe, N. Azas, M. Gasquet "Synthesis and antiplasmodial activity of new 4-aryl-2-trichloromethylquinazolines" *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2008): 18: 396–401.
- 102- P. M. S. Bedi, V. Kumar, and M. P. Mahajan. "Synthesis and biological activity of novel antibacterial quinazolines." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2004) :14: 5211–5213.
- 103- M. M. Ghorab, S. M. Abdel-Gawad, and M. S. A. El-Gaby. "Synthesis and evaluation of some new fluorinated hydroquinazoline derivatives as antifungal agents." *Farmaco* (2000): 55: 249–255.
- 104- G.-F. Xu, B.-A. Song, P. S. Bhadury., "Synthesis and antifungal activity of novel s-substituted 6-fluoro alkyl(aryl)thioquinazoline derivatives." *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (2007): 15: 3768–3774.
- 105- V. K. Srivastava and A. Kumar "Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3H)-ones as potential anticonvulsant agents." *European Journal of Medicinal Chemistry* (2003): 37: 873–882.

- 106- P. Kumar, K. N. Dhawan, S. Vrat, K. P. Bhargava, and K. Kishore., "Synthesis of 6-substituted 2-phenyl-3-(5-substituted mercapto-1,3,4-thiadiazol-2-yl)quinazolin-4-(3H)-ones as antitubercular agents." *Archiv der Pharmazie* (1983) : 316:759-763.
- 107- K. S. Kumar, S. Ganguly, R. Veerasamy, and E. De Clercq. "Synthesis antiviral activity and cytotoxicity evaluation of Schiff bases of some 2-phenyl quinazoline-4(3H)-ones." *European Journal of Medicinal Chemistry* (2010): 45: 5474–5479.
- 108- D. Kohli, S. R. Hashim, S. Vishal, M. Sharma, and A. K. Singh. "Synthesis and antibacterial activity of quinazolinone derivatives." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (2009): 1:163–169.
- 109- J.You,C.Ye, Y.Weng,X.Mo, andY.Wang. "Synthesis and anticoccidial activity of 4-(2-methoxyphenyl)-2-oxobutylquinazolinone derivatives." *Arkivoc* (2008): 17:1–11.
- 110- A. M. Alafeefy, A. A. Kadi, O. A. Al-Deeb, K. E. H. El-Tahir and N. A. Al-Jaber. "Synthesis, analgesic and anti-inflammatory evaluation of some novel quinazoline derivatives." *European Journal of Medicinal Chemistry* (2010): 45:4947–4952.
- 111- V. Jatav, P.Mishra, S. Kashaw, and J. P. Stables. "CNS depressant and anticonvulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones." *European Journal of Medicinal Chemistry* (2008): 43: 1945-1954.
- 112- L. M. Werbel and M. J. Degnan. " Synthesis and antimalarial and antitumor effects of 2-amino-4-(hydrazino and hydroxyamino)-6-[(aryl)thio] quinazolines," *Journal of Medicinal Chemistry* (1987): 30:2151–2154.
- 113- P. Verhaeghe, N. Azas, M. Gasquet."4- Thiophenoxy-2-trichloromethylquinazolines display in vitro selective antiplasmodial activity against the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*," *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2011): 21:6003–6006.
- 114- K. C. Agarwal, V. Sharma, N. Shakya, and S. Gupta. "Design and synthesis of novel substituted quinazoline derivatives as antileishmanial agents." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2009): 19: 5474–5477.
- 115- Y. H. Kim, H. Choi, J. Lee., "Quinazolines as potent and highly selective PDE5 inhibitors as potential therapeutics for male erectile dysfunction" *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2008) : 18 :6279–6282.

- 116- S. Sasmal, D. Balasubrahmanyam, H. R. Kanna Reddy. "Design and - optimization of quinazoline derivatives as melanin concentrating hormone receptor 1 (MCHR1) antagonists: part 2." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2012): 22:3163–3167.
- 117- Al-Ani H. " Synthesis and Characterization of Some New Tetrazole and Oxazepine Derivatives from azomethine compounds with Evaluation of the Antibacterial Activity for Some of Them " M., MSc. Thesis, College of Education for Pure Science, University of Anbar (2018).
- 118- Kushwaha, N., and D. Kaushik. "Recent advances and future prospects of phthalimide derivatives." *J App Pharma Sci* (2016): 6: 159-171.
- 119- Zhan-Hui Zhang,* Hong-Yan Lu², Shu-Hong Yang, and Jian-Wu Gao. "Synthesis of 2, 3-dihydroquinazolin-4 (1 H)-ones by three-component coupling of isatoic anhydride, amines, and aldehydes catalyzed by magnetic Fe₃O₄ nanoparticles in water." *Journal of combinatorial chemistry* (2010): 12:643-646.
- 120- Nilam C. Dige, Prasad G. Mahajan, Hussain Raza, Mubashir Hassan, Balasaheb D. Vanjare, Hansol Hong, Ki Hwan Lee, Jalifah latip, Sung-Yum Seo. "Ultrasound mediated efficient synthesis of new 4-oxoquinazolin-3 (4H-yl) furan-2-carboxamides as potent tyrosinase inhibitors: Mechanistic approach through chemoinformatics and molecular docking studies." *Bioorganic chemistry* 92 (2019): 1-10.
- 121- K. Vijayakumar and A. Jafar Ahamed. "Synthesis and biological activities of some novel substituted quinazoline derivatives." *Der Pharma Chemica* (2010): 2(5): 453-457.
- 122- Y. Rajendra Prasad*, A. Srinivasa Rao And R. Rambabu."Synthesis of some 4'-amino chalcones and their anti inflammatory and antimicrobial activity." *Asian J. Chem.* (2009): 21: 907-914.
- 123- S. Shivshankar,* , S. Chavan, Y. Vibhute. "Solvent-free synthesis of chalcones and antioxidant activity." *Journal of Advanced Chemical Sciences* (2016):2(4) 373-375.
- 124- Dawei Huang, Zhuping Gao, Hao Yi, Yongxin Bing, Chenggang Niu, Qingwei Guo\ and Cui Lai. "A facile fluorescent probe based on anthraldehyde for trace Fe (III) ion determination in neutral aqueous solution." *Analytical Methods* (2015): 7:353-358.



ABSTRACT

This thesis contains synthesis of some new derivative of di heterocyclic compounds (di quinazoline compounds).

Compound (I) was prepared by the reaction of oxalyl chloride with (2mols) of anthranilic acid in pyridine and water.

Compound(I) is precursor in this thesis for prepared new heterocyclic derivative.

Compound(II) was prepared by the reaction of hydrazine hydrate 80% with 4H,4'H-[2,2'-bibenzo[d][1,3]oxazine]-4,4'-dione. This compound contain free amine group. Compound (II) was reacted with some benzaldehyde derivatives for prepared of some new schiff bases (II_{a,b,c,d,e,f,g}).

Some new cyclic amide compounds were synthesized by reacted of 3,3-diamino-[2,2'-biquinazoline]-4,4'(3H,3'H)-dione with malic or phthalic anhydride.

Some new di sulfonamide compounds were prepared by the reaction of (I) with sulfathiazole or sulfadiazine for production of compounds

4,4-(4,4-dioxo-2,2'-biquinazoline -3,3'(4H,4'H)-diyl)bis (N-(thiazol-2-yl) benzenesulfonamide (III_a).

4,4-(4,4-dioxo-2,2'-biquinazoline-3,3'(4H,4'H)-diyl)bis(N-(pyrimidin-2-yl) benzenesulfonamide (III_b). Compounds (III_{a,b}) have a good results against some bacterias .

Some aniline derivative was reacted with compound (I) for prepared some new di quinazoline (IV_{a,b}).

In this part compounds(V,VI_{a,b,c}) was prepared by the reaction of some heterocyclic compounds contain free amino group (furan-2-carbohydrazide, 3-amino-2-phenylquinazolin-4(3H)-one ,2-amino benzothazol) and thiosemicarbazide.

Final part contain synthesis of some chalcones by the reaction of p-amino acetophenone with benzaldehyde derivatives for prepared of compound (A,B,C,D). All chalcones were reacted with (4H,4'H-[2,2'-bibenzo[d][1,3]oxazine]-4,4'-dione) for prepared compounds (VII_{a,b,c,d}).

All synthesized compounds were test against bacterias (Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa ,Bacillus subtilis and Escherichia Coli).

All results were listed in table (3-7).

Republic of Iraq

Ministry of Higher Education and Scientific Research

University of Baghdad

College of Education for a pure Science /Ibn Al-Haitham.

Department of Chemistry



Synthesis and Characterization of Some New Heterocyclic Compounds and study Their Antibacterial activity

A Thesis Submitted to

the Council of College of Education for a pure Science , Ibn-
Al-Haitham ,University of Baghdad ,in partial fulfillment of
the requirements for the Degree of Master in Chemistry

By

Ameer Ali Hussein

B.Sc.(University of Baghdad 2013)

Supervised By

Assist. Prof. Dr. Ismail .Y. Majeed

2019 A. D

1441 A.H