



تضمن هذا البحث تشييد بعض المركبات المحتوية على مشتقات نواتي الكينازولينون والبيتريدينون، كما شُيدت بعض مشتقاتهما المتصلة بحمض الباربيتيوريك/ الثايوباربيتيوريك أو أحد أشباههما عبر تفاعل مانخ (Mannich)، وذلك بهدف الحصول على مركبات حلقيه من المؤمل أن يكون لها تأثيراً حيوياً. وقد بُوِّت الرسالة إلى ثلاث أبواب على النحو التالي :

**الباب الأول.** يشتمل على المقدمة والتعريف بالأهمية البيولوجية للمركبات الحلقية غير المتجانسة والتي تحوي في بنائها نواة الكينازولينون أو البيتريدينون، والتطبيقات الحديثة لهما في المجالات الطبية. هذا وقد اشتمل هذا الجزء من الرسالة على المسح المكتبي للطرق التي استخدمت لتشبيد النواتين، وكذلك البعض من تفاعلاتهما.

**الباب الثاني.** يتضمن هذا الباب مناقشة ما تم انجازه من مشتقات نواة الكينازولينون وكذلك نواة البيتريدينون، إضافة إلى نتائج التحليل الطيفي، للمركبات المشيدة والمفصولة، كما أُلقي الضوء على تشطي أطيف الكتلة لبعض المركبات التي تم الحصول عليها أثناء الدراسة، إضافة لإدراج جداول تحوي نتائج أطيف (IR, NMR, MS) للمركبات المشيدة، وتضمن هذا الباب التركيب الفراغي المتوقع للمركبات المشيدة.

**الباب الثالث.** يتضمن هذا الباب التجارب العملية المختلفة، التي استخدمت لتحضير المركبات التي تم تشبيدها، موضعاً التفاعلات المختلفة، وطرق التنقية، كذلك أدرجت في هذا الباب النسب المئوية لمردود التفاعلات والخواص الفيزيائية في جداول خاصة بذلك. وتضمن هذا الباب الدراسة الحيوية التي تم إجراؤها على بعض المركبات المشيدة في البحث لمعرفة مدى الفاعلية الحيوية لها حيث أظهر لها البعض منها مدى واضح من الفاعلية.

وقد وردت قائمة في آخر الرسالة تتضمن قائمة المراجع التي تم الاستعانة بها في البحث.

اشتملت الدراسة العملية في هذا البحث على خمس مخططات المخطط الأول (I) يشمل تحضير المركبات (I) إلى (VI). تم تشييد 2-Methyl-1,3-Benzoxazin-4-one (I) وذلك بمفاعله Anthranilic acid مع Acetic anhydride بطريقتين إما تحت مكثف راد أو تحت أشعة المايكروويف. ومن ثم تم تكثيفه مع  $NH_2NH_2H_2O$  وذلك لتشييد المركب

3-Amino-2-methyl-4(3H)-quinazolinone (II)

وكذلك تم الحصول على المركبين (III) و (IV) أثناء تنقية المركب (II) بواسطة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة (TLC).

2,2'-diMethyl-[3,3']biquinazolinyl-4,4'-dione (III)

2-Amino-N-(2-methyl-4-oxo-quinazolin-4(3H)onyl)-benzamide (IV)

وقد تم تشييد المركب

3-(4-Aminophenyl)-2-methyl-3H-quinazolin-4-one (V)

بثلاث طرق وذلك بإخضاع المركب (I) للتكثيف مع المركب *p*-Phenylenediamine ، في وجود البيردين الجاف أو حمض الخليك الثلجي. أما الثالثة، فكانت بتشيع Anthranilic acid و *p*-Phenylenediamine في وجود Acetic anhydride. وقد أخضع المركب (V) لتفاعل مانخ وذلك بتفاعله مع 3-Methyl-phenyl-pyrazol-5-one في وجود Formaldehyde لتشييد المشتق (VI).

2-Methyl-3-{4-[(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-amino}-phenyl}-3H-quinazolin-4-one (VI)

يوضح المخطط الثاني (II) تشييد المركب

3-Amino-2-mercapto-3H-quinazolin-4-one (VII)

وذلك باستخدام Methyl anthranilate كمادة بادئة وأثناء تنقية المركب (VII) بكروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) فقد تم فصل المركب (VIII)

2-(Hydrzainothioimine)-N-(2-mercapto-4-oxo-quinazolin-(3H)yl)benzamide (VIII)

ومن ثم تم إخضاع المركب (VII) لتفاعل مع Thiobarbituric acid والحصول على المركب

5-[3-Aminomethyl-mercapto-quinazolin-4(3H)onyl]thiobarbituric acid. (IX)

يوضح المخطط الثالث (III) تشييد المركبات (XI - XIV)، وذلك بإخضاع المركب

3-Amino-2-isopropyl-4(3H)quinazolinone(X)

لتفاعل مانخ في وجود Formaldehyde وحمض الخليك الثلجي، تحت أشعة المايكروويف بقوة

(500w) مع Barbituric acid، لتشييد المركب (XI)

5-[(3-Aminomethyl-2-isopropyl-quinazolin-4(3H)-onyl] barbituric acid (XI)

مع Thiobarbituricacid لتشييد المركب (XII)

5-[(3-Aminomethyl-2-isopropyl-quinazolin-4(3H)-onyl]thiobarbituric acid (XII)

مع 3-Methyl-1-phenylpyrazol-5-one لتشييد المركب (XIII)

2-Isopropyl-3-[(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amino]-

3H-quinazolin-4-one (XIII).

ومع 4,4-diMethyl-1,3-cyclohexanedione لتشييد المركب (XIV)

2-[(2-Isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-ylamino)-methyl]-4,4-dimethyl-cyclohexane-

1,3-dione (XIV).

تضمن المخطط الرابع (IV) في هذه الدراسة تفاعل Benzoylglycine مع

2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde لتشييد المركب

2-Phenyl-4-(2,4,5-trimethoxybenzylidene)-4H-oxazol-5-one (XV)

ومن ثم إخضاعه لتفاعل مع 5-Substituted methylantranilate بطريقتين وذلك لتشييد

المركبين (XVIb,XVIa) إحداهما بالصهر والأخرى بالتسخين تحت مكثف راد، وقد تم تنقية

المركب (XVIa)

2-[5-Oxo-2-phenyl-4-(2,4,5-trimethoxy-benzylidene)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-benzoicacidmethylester. (XVIa)

في الأولى باستخدام كروماتوجرافيا العمود (Column Chromatography) على مرحلتين أولاً

باستخدام عمود معبأ بـ(Silica gel) والثانية باستخدام عمود معبأ بالسفادكس (Sephadex LH-20)

بينما في المرحلة الثانية نُقِّي المركب (XVIa) باستخدام عمود معبأ بالسفادكس

(Sephadex LH-20). بينما المركب (XVIb)

5-Bromo 2-[5-oxo-2-phenyl-4-(2,4,5-trimethoxy-benzylidene)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-benzoicacidmethylester. (XVIb)

قد عولج بالكحول، هذا وقد تمت محاولة تشييد المركبين (XVIIb,XVIIa) إلا أنها فشلت.

يوضح المخطط الخامس (V) تشييد المركب

2-Methyl-pyrazino[2,3-*d*][1,3]oxazin-4-one (XVIII)

وذلك بتسخين 3-Amino-pyrazino-2-carboxylic acid و Acetic anhydride ومن ثم تكثيفه مع المركب (XVIII) مع *p*-Phenyldiamine تحت مكثف راد في وجود حمض الخل الثلجي حيث تم الحصول على

3-(4-Aminophenyl)-2-methyl-4(3*H*)-pteridinone (XIX)

وأثناء تنقية المركب (XIX) بكماتوجرافيا الطبقة الرقيقة تم الحصول على المركب (XX)

3-Acetyl amino-pyrazine-2-carboxylicacid (XX)

وفشلت محاولة تشييد المركب (XIX) باستخدام أشعة المايكروويف وذلك بمفاعلة المركب

(XVIII) و *p*-Phenylenediamine، وتمت محاولة تشييد المركب (XIX)

بتفاعل 3-Amino-pyrazino-2-carboxylicacid و *p*-Phenyldiamine و Aceticanhydride باستخدام أشعة المايكروويف أيضاً، إلا أنها فشلت.

قد تم إخضاع المركب (XIX) لتفاعل مع

5,5-diMethyl-1,3-cyclohexanedione (Dimedone)

حيث تم الحصول على المركب (XXI).

5,5-diMethyl-2-[4-(2-methyl-4-oxo-4*H*-pteridin-3-yl)-phenyl amino]-methyl}-cyclohexane-1,3-dione.(XXI)

وبما أن التأثير البيولوجي هام لحلقة الكينازولينون وحلقة البيتريدينون ومشتقاتهما فقد تم في

هذه الدراسة عمل الاختبارات الميكروبيولوجية الآتية.

اختبار الحساسية لبعض المركبات المشيدة (V, X, XII, XIII, XIX) ضد بعض الميكروبات كما

في الجدول (3-6)، ونظراً لتأثير العالي للمركبين (XIX) و (V) فقد تم إجراء اختبار

The minimum inhibitory concentration (MIC)

للمركبين (V, XIX) وقد دونت النتائج في الجدول (3-7).