كانت نهاية الحكم الفارسي في فلسطين والمنطقة عام ٣٣٢ ق٠م٠ على يد الاسكندر المقدوني الذي خرج من بلاده وهو في سن العشرين في ربيع اول عام ٣٣٤ ق٠م على رأس جيش يتراوح عدده بين ثلاثين واربعين الفا وهاجم الامبراطورية الفارسية ٠ وقد عبر مضيق الدردنيل الى آسيا الصغرى ومنها الى كليكيا فمناطق السهول حيث انتصر في معركة ايسوس عام ٣٣٣ ق٠م على داريوس الثالث انتصارا حاسما ٠ وتخليدا لهذا الانتصار أمر ببناء مدينة الاسكندرونة ، ثم اندفع باتجاه الجنوب فاستسلمت له المدن الفنيقية الساحلية حتى وصل صور التي قاومت بشدة ٠ وقد حاصرها الاسكندر سبعة اشهر حصارا مريرا وطم البحر ليصلها بالبر ثم فتحها عنوة وانتقم من أهلها ٠ وفتحت الطريق امامه الى ساحل فلسطين فاحتله حتى وصل الى غزة التي قاومت بدورها ببطولة وصمدت شهرين امام حصاره المحكم لها ، ثم قهرت حاميتها وابيدت فدخلها الاسكندر مصابا بجروح طفيفة ونكل بأهلها واستولى على كنوزها وثرواتها حيث كانت المستودع الرئيسي على البحر المتوسط لمنتجات الجزيرة العربية ٠ وبعد ان استكمل سيطرته على فلسطين اتجه الى مصر فاخضعها ، ووصل الى واحة سيوة حيث زار معبد آمون كما امر ببناء مدينة الاسكندرية ٠ وعاد الفاتح الى بلاد الشام فمر بفلسطين واقام بصور بعض الوقت حيث احتفل بانتصاراته ٠ وهناك شك في امر زيارته للقدس في طريق ذهابه الى مصر وتقبل خضوعها شخصيا كما ذكر يوسيفوس ٠ وقد تابع سيره من صور مع وادي العاصي ثم مع الفرات الى بلاد الرافدين حيث لاقى جيش الفرس في موقعة اربيل عام ٣٣١ ق٠م٠ وهزمه شر هزيمة ، ثم دخل بابل مقر الحكومة المركزي ٠ وتوجه شرقا ففتح بلاد فارس ، ثم اخذ بلاد الافغان والتركستان ، وعبر مضايق جبال هيلايا فدخل الهند واستولى على البنجاب ، وسار جنوبا مع نهر السند حتى بلغ شواطىء المحيط الهندي ٠ ثم اختار العودة الى بابل عام ٣٢٦ ق٠م بعد ان ظهر التذمر بين ضباطه وجنوده بسبب ما نالهم من تعب وانهاك ، وانشغل بتنظيم الدولة العظيمة والتمتع ، ولم يلبث ان توفي بالحمى في حزيران ٣٢٣ ق٠م قبل ان يتم الثالثة والثلاثين من عمره ٠

شهدت فلسطين خلال السنوات التسع التي امتدت بين فتح الاسكندر لها وبين وفاته بداية تجربته في تحقيق التفاعل الحضاري بين الحضارة الاغريقية والحضارات الشرقية ، من خلال امتزاج الافكار والمؤسسات اليونانية والشرقية٠ وقد وصلتها اصداء ذلك الحديث العظيم الذي جرى على ضفاف دجلة حين صلى الاسكندر في مأدبة حضرها تسعة آلاف مقدوني وفارسي لاجل وحدة القلوب ، وبارك زواجه وزواج الاف من جنده من نساء شرقيات ٠ كما شهدت فلسطين النشاط الثقافي في المدن التي انشأها والتي يروي انها زادت عن السبعين ، والتي هدف من انشائها ان تكون