



تحضير مركبات جديدة مشتقة من المركب ٢-امينو -٥- مركبتو -١،

٣، ٤ - ثايدايازول ودراسة الفعالية البيولوجية لبعض منها

أطروحة مقدمة من

زيد حسن عبود الأعرجي

الى مجلس كلية العلوم – جامعة بابل

وهي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة في

الكيمياء /الكيمياء العضوية

بإشراف

أ.د. عبد الجبار عبد القادر مخلص أ.د. اقبال صادق الشيباني

ربيع الثاني

١٤٢٨

آيار

٢٠٠٧

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ * خَلَقَ
الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ * اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ
* الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ * عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ
يَعْلَمُ

صدق الله العظيم
سورة العلق

الآيات (١-٥)

الإهداء

إلى روح والدي الطاهرة ...
يرحمك الله ويسكنك فسيح جناته
إلى ينبوع المحبة والحنان ...
إلى من سهرت وضحت ... والدتي الحنون
إلى شقيقي عدنان ...
يحفظك الله ويرعاك برعايته
إلى رفيقة دربي وسندي في الحياة ...
زوجتي العزيزة
إلى فلذة كبدي ... ولديّ محمد وعلي
أهدي لكم جهدي المتواضع

زيد

شكر وتقدير

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

والصلاة والسلام على أشرف الخلق والمرسلين .. محمد وآله وصحبه اجمعين .. أما

بعد

فأني أتقدم بالشكر الجزيل والامتنان الكبير لمن تعهدتني اياديهم الكريمة وأخص بالذكر مشرفي الفاضلين .. الأستاذة الدكتورة إقبال صادق الشيباني والتي اقترحت موضوع البحث والاستاذ الدكتور عبد الجبار عبد القادر مخلص لما بذلاه من سخاء علمي متواصل طوال فترة اعداد هذا البحث .

وأتقدم بالشكر الجزيل الى عمادة كلية العلوم ورئاسة قسم الكيمياء / جامعة بابل وجميع اساتذة القسم الافاضل للتسهيلات المتاحة التي قدموها لي في اثناء فترة البحث .

واشكر رئاسة قسم الكيمياء / كلية العلوم / جامعة الكوفة للمساعدات التي قدمتها لاجراء فحوصات FT-IR .

واتقدم بالشكر الجزيل للدكتور علي عبد الكاظم والاستاذ عزيز ياسر – جامعة كربلاء / كلية العلوم للمساعدات التي قدمها عند دراسة الفعالية البايولوجية .

واتقدم بالشكر الجزيل إلى زميلي الاستاذ فاضل عمران عيسى لما قدمه من عون في اثناء فترة البحث .

واتقدم بالشكر الجزيل إلى مكتب الوثائق لخدمات الحاسبات والاستنساخ لطباعته هذه الاطروحة .

واخيراً فأني اتقدم بالشكر الجزيل إلى كل الطيبين الذين ساعدوني في اثناء فترة الدراسة والبحث .

والله ولي التوفيق

الباحث

إقرار المشرفين

نشهد ونؤيد ان اعداد هذه الاطروحة قد جرى تحت اشرافنا في قسم الكيمياء – كلية العلوم / جامعة بابل وهي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة في الكيمياء / الكيمياء العضوية .

التوقيع :

الاسم :د. إقبال صادق الشيباني

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : جامعة بغداد /كلية التربية -

ابن الهيثم

التاريخ :

التوقيع :

الاسم :د. عبد الجبار عبد القادر مخلص

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : جامعة بغداد / كلية التربية -

ابن الهيثم

التاريخ :

توصية رئيس قسم الكيمياء

أشارة الى التوصية في اعلاه من الاستاذين المشرفين أُحيل هذه الأطروحة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع :

الاسم : أ.د.عباس نور الشريفي

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان :كلية العلوم – جامعة بابل

التاريخ :

قرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة أدناه ، نشهد اننا اطلعنا على الاطروحة الموسومة (تحضير مركبات جديدة مشتقة من المركب ٢-امينو -٥- مركبتو - ١، ٣، ٤ - ثايدايازول ودراسة فعاليتها البايولوجية ضد بعض انواع البكتريا والفطريات المتوفرة) والمقدمة من الطالب (زيد حسن عبود) وهي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة في الكيمياء ، وبعد اجراء المناقشة وجدنا ان الاطروحة مستوفية لمتطلبات الشهادة المذكورة ، وعليه نوصي بقبول الاطروحة بتقدير ()

الاستاذ المساعد	الاستاذ المساعد الدكتور	الاستاذ الدكتور
محمود شاكر مكطوف	كريم سالم عباس	عودة مزعل ياسر
عضواً	عضواً	رئيساً
الاستاذ الدكتور	الاستاذ المساعد الدكتور	الاستاذ المساعد الدكتور
عبد الجبار عبد القادر مخلص	نبيل عبد عبد الرضا	قاسم حسن كاظم
عضواً ومشرفاً	عضواً	عضواً
	الاستاذ الدكتور	
	اقبال صادق الشيباني	
	عضواً ومشرفاً	



*Synthesis of new compounds derived from
2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole & study
the Biological Activity for
some of them.*

A Thesis

Submitted to the College of Science , Babylon
University , in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Degree of Ph.D in
Chemistry-Organic Chemistry

By

Zaid Hassen Abood Al-a'arajy

Supervised by

Prof.Dr.
Abdul Jabbar A. Mukhluss

Prof.Dr.
Ikbal S. Al-Shaibany

١٤٢٨ A.H

٢٠٠٧ A.D

Abstract

This study involved the preparation of γ -Amino- ρ -mercapto- λ, μ, ξ -thiadiazole. Then it was used to synthesis twenty six new derivatives. These new derivatives are :

- 1) γ -Aminoacetyl- ρ -mercapto- λ, μ, ξ -thiadiazole
- 2) γ -Aminoacetyl- ρ -thioethylacetate- λ, μ, ξ -thiadiazole
- 3) γ -Aminoacetyl- ρ -thioacetic acid hydrazide- λ, μ, ξ -thiadiazole
- 4) γ -(γ -Aminoacetyl- λ, μ, ξ -thiadiazol- ρ -ylmethylthio)- λ, μ, ξ -oxadiazol- ρ -thion
- 5) λ -[ρ -(γ -Aminoacetyl- λ, μ, ξ -thiadiazol- ρ -ylthio)acetyl]- μ -methylpyrazol- ρ -one
- 6) N-[ρ -(ξ -Dimethylamino-benzylidene-hydrazinocarbonyl methylsulfanyl)- λ, μ, ξ -thiadiazol- μ -yl]-acetamide
- 7) N-[ρ -(ξ -Hydroxy-benzylidene-hydrazinocarbonyl methyl sulfanyl)- λ, μ, ξ -thiadiazol- μ -yl]-acetamide
- 8) N-[ρ -(ξ -Methoxy-benzylidene-hydrazinocarbonylmethyl sulfanyl)- λ, μ, ξ -thiadiazol- μ -yl]-acetamide
- 9) N-(ρ -{[μ -(ξ -*N,N*-Dimethylamino-phenyl)- ξ, ν -dioxo- ξ, ν -dihydro-[λ, μ]-oxazepin- μ -ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}- λ, μ, ξ -thiadiazol- μ -yl)-acetamide
- 10) N-(ρ -{[μ -(ξ -Hydroxy-phenyl)- ξ, ν -dioxo- ξ, ν -dihydro-[λ, μ]-oxazepin- μ -ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}- λ, μ, ξ -thiadiazol- μ -yl)-acetamide
- 11) N-(ρ -{[μ -(ξ -Methoxy-phenyl)- ξ, ν -dioxo- ξ, ν -dihydro-[λ, μ]-oxazepin- μ -ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}- λ, μ, ξ -thiadiazol- μ -yl)-acetamide
- 12) N-(ρ -{[ν -(ξ -*N,N*-Dimethylamino-phenyl)- ρ, η -dioxo- ρ, η -dihydro- ζ -oxa- λ -aza-benzocyclohepten- λ -ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}- λ, μ, ξ -thiadiazol- μ -yl)-acetamide
- 13) N-(ρ -{[ν -(ξ -Hydroxy-phenyl)- ρ, η -dioxo- ρ, η -dihydro- ζ -oxa- λ -aza-benzocyclohepten- λ -ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}- λ, μ, ξ -thiadiazol- μ -yl)-acetamide
- 14) N-(ρ -{[ν -(ξ -Methoxy-phenyl)- ρ, η -dioxo- ρ, η -dihydro- ζ -oxa- λ -aza-benzocyclohepten- λ -ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}- λ, μ, ξ -thiadiazol- μ -yl)-acetamide
- 15) γ -Aminobenzoyl- ρ -mercapto- λ, μ, ξ -thiadiazole
- 16) γ -Aminobenzoyl- ρ -thioethylacetate- λ, μ, ξ -thiadiazole

- 17) 2-Aminobenzoyl-*o*-thioacetic acid hydrazide-1,3,4-thiadiazole
 18) 2-(2-Aminobenzoyl-1,3,4-thiadiazol-*o*-ylmethylthio)-1,3,4-oxadiazole-*o*-thion
 19) 1-[2-(2-Aminobenzoyl-1,3,4-thiadiazol-*o*-ylthio)acetyl] -3-methylpyrazol-*o*-one
 20) N-[*o*-(ϵ -*N,N*-Dimethylamino-benzylidene-hydrazinocarbonyl methylsulfanyl)-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl]-benzamide
 21) N-[*o*-(ϵ -Hydroxy-benzylidene-hydrazinocarbonylmethyl sulfanyl)-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl]-benzamide
 22) N-(*o*-{[2-(ϵ -*N,N*-Dimethylamino-phenyl)- ϵ,γ -dioxo- ϵ,γ -dihydro-[1,3]-oxazepin-3-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)-benzamide
 23) N-(*o*-{[2-(ϵ -Hydroxy-phenyl)- ϵ,γ -dioxo- ϵ,γ -dihydro-[1,3]-oxazepin-3-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)-benzamide
 24) N-(*o*-{[γ -(ϵ -*N,N*-Dimethylamino-phenyl)-*o,\gamma*-dioxo-*o,\gamma*-dihydro-6-oxa- Δ -aza-benzocyclohepten- Δ -ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)- benzamide
 25) N-(*o*-{[γ -(ϵ -Hydroxy-phenyl)-*o,\gamma*-dioxo-*o,\gamma*-dihydro-6-oxa- Δ -aza-benzocyclohepten- Δ -ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)- benzamide
 26) 2-Hydroxy-*o*-(*o*-mercapto-[1,3,4]-thiadiazol-2-ylazo)-3-methoxy-benzaldehyde

The prepared derivatives were characterized by (FT-IR) spectroscopy and some of them [٨٨,٩١,٩٦,٩٩] characterized by (¹H-MNR) spectroscopy . The biological activity of six derivatives against two type of bacteria and a type of fungi was studied as it is shown in the table below :

Comp. No.	<i>E. coli</i>	<i>Pseudo monas</i>	<i>Staphylo coccus</i>	<i>Strepto coccus</i>	<i>Aspergillus niger</i>
٨٤	+++	++	+++	+++	-
٩٢	+	+	+	+	-
٩٣	++	+++	++	++	-
٩٧	+++	+++	+++	+++	-
٩٩	+	+	+	+	-
١٠٤	++	++	++	++	-

Note: +++ Clear inhibition , ++Medium inhibition , + weak inhibition , - No inhibition

قائمة الرموز والمختصرات المستعملة

الرمز	الاسم
AMT	٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤- thiadiazole
Å	Angstrom
DMF	<i>N,N</i> -Dimethyl formaldehyde
Et	Ethyl
Me	Methyl
Ph	Phenyl
Ar	Aryl
Sub.	Substituted
aliph.	aliphatic
arom.	aromatic
Am	Amine
DMAD	Dimethylacetylenedicarboxylate
M.F	Molecular formula
M.Wt	Molecular weight
M.p	Melting point
FT-IR	Fourier transform – Infrared
¹ H-MNR	Proton –Nuclear magnetic resonance
TLC	Thin layer chromatography
R _f	Rate of flow
h	Hour
m	Minute
DMSO	Dimethyl sulfoxide
T.s	Transition state

الخلاصة

تضمن البحث تحضير المركب ٢-أمينو-٥-مركبتو-١،٣،٤-ثايدايازول ومن ثم حُضِرَ من هذا المركب (٢٦) مشتقاً جديداً وهي :

- ٢٧) ٢-Aminoacetyl-٥-mercapto-١،٣،٤-thiadiazole
- ٢٨) ٢-Aminoacetyl-٥-thioethylacetate-١،٣،٤-thiadiazole
- ٢٩) ٢-Aminoacetyl-٥-thioacetic acid hydrazide-١،٣،٤-thiadiazole
- ٣٠) ٢-(٢-Aminoacetyl-١،٣،٤-thiadiazol-٥-ylmethylthio)-١،٣،٤-oxadiazol-٥-thion
- ٣١) ١-[٢-(٢-Aminoacetyl-١،٣،٤-thiadiazol-٥-ylthio)acetyl]-٣-methylpyrazol-٥-one
- ٣٢) N-[٥-(٤-Dimethylamino-benzylidene-hydrazinocarbonyl methylsulfanyl)-١،٣،٤-thiadiazol-٢-yl]-acetamide
- ٣٣) N-[٥-(٤-Hydroxy-benzylidene-hydrazinocarbonyl methyl sulfanyl)-[١،٣،٤]-thiadiazol-٢-yl]-acetamide
- ٣٤) N-[٥-(٤-Methoxy-benzylidene-hydrazinocarbonylmethyl sulfanyl)-[١،٣،٤]-thiadiazol-٢-yl]-acetamide
- ٣٥) N-(٥-{[٢-(٤-N,N-Dimethylamino-phenyl)-٤،٧-dioxo-٤،٧-dihydro-[١،٣]-oxazepin-٣-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١،٣،٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide
- ٣٦) N-(٥-{[٢-(٤-Hydroxy-phenyl)-٤،٧-dioxo-٤،٧-dihydro-[١،٣]-oxazepin-٣-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١،٣،٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide
- ٣٧) N-(٥-{[٢-(٤-Methoxy-phenyl)-٤،٧-dioxo-٤،٧-dihydro-[١،٣]-oxazepin-٣-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١،٣،٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide
- ٣٨) N-(٥-{[٧-(٤-N,N-Dimethylamino-phenyl)-٥،٩-dioxo-٥،٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١،٣،٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide
- ٣٩) N-(٥-{[٧-(٤-Hydroxy-phenyl)-٥،٩-dioxo-٥،٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١،٣،٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide
- ٤٠) N-(٥-{[٧-(٤-Methoxy-phenyl)-٥،٩-dioxo-٥،٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١،٣،٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide
- ٤١) ٢-Aminobenzoyl-٥-mercapto-١،٣،٤-thiadiazole
- ٤٢) ٢-Aminobenzoyl-٥-thioethylacetate-١،٣،٤-thiadiazole

- ٤٣) ٢-Aminobenzoyl-^o-thioacetic acid hydrazide-١,٣,٤-thiadiazole
- ٤٤) ٢-(٢-Aminobenzoyl-١,٣,٤-thiadiazol-^o-ylmethylthio)-١,٣,٤-oxadiazole-^o-thion
- ٤٥) ١-[٢-(٢-Aminobenzoyl-١,٣,٤-thiadiazol-^o-ylthio)acetyl]-٣-methylpyrazol-^o-one
- ٤٦) N-[^o-(٤-N,N-Dimethylamino-benzylidene-hydrazinocarbonyl methylsulfanyl)-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl]-benzamide
- ٤٧) N-[^o-(٤-Hydroxy-benzylidene-hydrazinocarbonylmethyl sulfanyl)-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl]-benzamide
- ٤٨) N-(^o-{[٢-(٤-N,N-Dimethylamino-phenyl)-٤,٧-dioxo-٤,٧-dihydro-[١,٣]-oxazepin-٣-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)-benzamide
- ٤٩) N-(^o-{[٢-(٤-Hydroxy-phenyl)-٤,٧-dioxo-٤,٧-dihydro-[١,٣]-oxazepin-٣-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)-benzamide
- ٥٠) N-(^o-{[٧-(٤-N,N-Dimethylamino-phenyl)-^o,٩-dioxo-^o,٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)- benzamide
- ٥١) N-(^o-{[٧-(٤-Hydroxy-phenyl)-^o,٩-dioxo-^o,٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)- benzamide
- ٥٢) ٢-Hydroxy-^o-(^o-mercapto-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-ylazo)-٣-methoxy-benzaldehyde

شخصت المركبات المحضرة بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR كما شخص البعض منها [٨٨,٩١,٩٦,٩٩] بطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ¹H-MNR كما درست الفعالية البايولوجية لستة مشتقات وهي [٨٤,٩٢,٩٣,٩٧,٩٩,١٠٤] تجاه اربعة انواع من البكتريا ونوع واحد من الفطريات وكما هو موضح في الجدول ادناه :

Comp. No.	<i>E. coli</i>	<i>Pseudo monas</i>	<i>Staphylo coccus</i>	<i>Strepto coccus</i>	<i>Aspergillus niger</i>
٨٤	+++	++	+++	+++	-
٩٢	+	+	+	+	-
٩٣	++	+++	++	++	-
٩٧	+++	+++	+++	+++	-
٩٩	+	+	+	+	-
١٠٤	++	++	++	++	-

ملاحظة : +++ تثبيط واضح ، ++ تثبيط متوسط ، + تثبيط ضعيف - لا يوجد تثبيط

المحتويات

الصفحة	الموضوع	التسلسل
I	قائمة الرموز والمختصرات المستعملة	
II-III	الخلاصة	
IV-VIII	المحتويات	
VIII	قائمة الجداول	
IX-X	قائمة الاشكال	
٣٣-١	الفصل الأول	
	المقدمة	
١	مقدمة عامة	١
١	وصف عام لحلقة ١، ٣، ٤ - ثايدايازول	(١-١)
٤	٢-Amino -٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole	(٢-١)
٥	طرق تحضير بعض مشتقات ١، ٣، ٤ - ثايدايازول	(٣-١)
١٥	قواعد شف	(٤-١)
١٦	تحضير قواعد شف	(٥-١)
٢٠	تفاعلات قواعد شف	(٦-١)
٢١	تحضير مشتقات ١، ٣ - أوكسازيبين	(٧-١)
٢٥	استخدامات مشتقات ١، ٣، ٤ - ثايدايازول	(٨-١)
٣١	استخدامات مشتقات حلقة الأوكسازيبين السباعية	(٩-١)
٣٣	الهدف من البحث	(١٠-١)
٦٧-٣٤	الفصل الثاني	
	الجزء العلمي	
٣٤	المواد الكيماوية المستخدمة	(١-٢)
٣٥	ملاحظات عامة	(٢-٢)
٣٦	تحضير المركبات	(٣-٢)
٣٦	تحضير المركب [١٢]	(١-٣-٢)
٣٧	تحضير المركب [٨٤]	(٢-٣-٢)
٣٨	تحضير المركب [٨٥]	(٣-٣-٢)
٣٩	تحضير المركب [٨٦]	(٤-٣-٢)
٤٠	تحضير المركب [٨٧]	(٥-٣-٢)
٤١	تحضير المركب [٨٨]	(٦-٣-٢)
٤٢	تحضير المركب [٨٩]	(٧-٣-٢)
٤٣	تحضير المركب [٩٠]	(٨-٣-٢)
٤٤	تحضير المركب [٩١]	(٩-٣-٢)

٤٦	تحضير المركب [٩٢]	(١٠-٣-٢)
٤٨	تحضير المركب [٩٣]	(١١-٣-٢)
٤٩	تحضير المركب [٩٤]	(١٢-٣-٢)
٥٠	تحضير المركب [٩٥]	(١٣-٣-٢)
٥١	تحضير المركب [٩٦]	(١٤-٣-٢)
٥٣	تحضير المركب [٩٧]	(١٥-٣-٢)
٥٤	تحضير المركب [٩٨]	(١٦-٣-٢)
٥٥	تحضير المركب [٩٩]	(١٧-٣-٢)
٥٧	تحضير المركب [١٠٠]	(١٨-٣-٢)
٥٨	تحضير المركب [١٠١]	(١٩-٣-٢)
٥٩	تحضير المركب [١٠٢]	(٢٠-٣-٢)
٦٠	تحضير المركب [١٠٣]	(٢١-٣-٢)
٦١	تحضير المركب [١٠٤]	(٢٢-٣-٢)
٦٢	تحضير المركب [١٠٥]	(٢٣-٣-٢)
٦٣	تحضير المركب [١٠٦]	(٢٤-٣-٢)
٦٤	تحضير المركب [١٠٧]	(٢٥-٣-٢)
٦٥	تحضير المركب [١٠٨]	(٢٦-٣-٢)
٦٦	تحضير المركب [١٠٩]	(٢٧-٣-٢)

١٦٦-٦٨

الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

٦٨	تحضير وتشخيص المركب [١٢] ٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole	(١-٣)
٦٨	تحضير وتشخيص المركب [٨٤] ٢-Aminoacetyl-٥-mercapto-١,٣,٤,-thiadiazole	(٢-٣)
٦٩	تحضير وتشخيص المركب [٨٥] ٢-Aminoacetyl-٥-thioethylacetate- ١,٣,٤,- thiadiazole	(٣-٣)
٧٠	تحضير وتشخيص المركب [٨٦] ٢-Aminoacetyl-٥-thioacetic acid hydrazide- ١,٣,٤,-thiadiazole	(٤-٣)
٧١	تحضير وتشخيص المركب [٨٧] ٢-(٢-Aminoacetyl-١,٣,٤-thiadiazol -٥- ylmethylthio)- ١,٣,٤-oxadiazole-٥-thion	(٥-٣)
٧٢	تحضير وتشخيص المركب [٨٨] ١-[٢-(٢-Aminoacetyl-١,٣,٤-thiadiazol-٥- ylthio)acetyl]-٣-methylpyrazol-٥-one	(٦-٣)
٨٤	تحضير وتشخيص مشتقات قواعد شف [٩١,٩٠,٩٨]	(٧-٣)

- N-[σ -(ϵ -Substituted-benzylidene - hydrazino carbonylmethylsulfanyl)-[$1,3,\epsilon$]-thiadiazol- 2 -yl]- acetamide.
- ٩٧ تحضير وتشخيص مشتقات ٣،١-اوکسازيبين [٩٤،٩٣،٩٢] (٨-٣)
N-(σ -{[2 -(ϵ -Substituted-phenyl)- $\epsilon,7$ -dioxo - $\epsilon,7$ -dihydro-[$1,3$]-oxazepin - 3 -ylcarbamoyl] - methylsulfanyl}-[$1,3,\epsilon$]-thiadiazol- 2 -yl) - acetamide.
- ١٠٥ تحضير وتشخيص مشتقات ٣،١-اوکسازيبين [٩٧،٩٦،٩٥] (٩-٣)
N-(σ -{[7 -(ϵ -Substituted-phenyl)- $5,9$ -dioxo- $5,9$ -dihydro- 6 -oxa- 8 -aza-benzocyclohepten - 8 -ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[$1,3,\epsilon$]- thiadiazol- 2 -yl- acetamide .
- ١١٧ تحضير وتشخيص المركب [٩٨] (١٠-٣)
 2 -Aminobenzoyl- 5 -mercapto - $1,3,\epsilon$,-thiadiazole
- ١١٨ تحضير وتشخيص المركب [٩٩] (١١-٣)
 2 -Aminobenzoyl- 5 -thioethyl acetate - $1,3,\epsilon$,-thiadiazole
- ١٢٠ تحضير وتشخيص المركب [١٠٠] (١٢-٣)
 2 -Aminobenzoyl- 5 -thioacetic acid hydrazide - $1,3,\epsilon$,-thiadiazole
- ١٢١ تحضير وتشخيص المركب [١٠١] (١٣-٣)
 2 -(2 -Aminobenzoyl- $1,3,\epsilon$,-thiadiazol - 5 -ylmethylthio)- $1,3,\epsilon$ -oxadiazole .
- ١٢٢ تحضير وتشخيص المركب [١٠٢] (١٤-٣)
 1 -[2 -(2 -Aminobenzoyl- $1,3,\epsilon$ -thiadiazol - 5 -ylthio) acetyl]- 3 -methylpyrazol- 5 -one.
- ١٣٣ تحضير وتشخيص مشتقات قواعد شف [١٠٤،١٠٣] (١٥-٣)
N-[σ -(ϵ -Substituted- benzylidene- hydra zinocarbonylmethylsulfanyl) -[$1,3,\epsilon$]- thiadiazol- 2 -yl]-benzamide .
- ١٣٨ تحضير وتشخيص مشتقات ٣،١-اوکسازيبين [١٠٦،١٠٥] (١٦-٣)
N-(σ -{[2 -(ϵ -Substituted-phenyl)- $\epsilon,7$ dioxo- $\epsilon,7$ -dihydro-[$1,3$]-oxazepin- 3 -ylcarbamoyl] - methylsulfanyl}-[$1,3,\epsilon$]-thiadiazol - 2 -yl)- benzamide.
- ١٤٣ تحضير وتشخيص مشتقات ٣،١ - اوکسازيبين [١٠٨،١٠٧] (١٧-٣)

N-($\text{o}-\{[\text{v}-(\text{e}-\text{Substituted- phenyl})-\text{o},\text{9-dioxo}-\text{o},\text{9-dihydro}-\text{6-oxa}-\text{8-aza-benzocyclohepten}-\text{8-ylcarbamoyl}-\text{methylsulfanyl}\}-[\text{1},\text{3},\text{e}]-\text{thiadiazol}-\text{2-yl})-\text{benzamide}$.)

١٤٨	تحضير وتشخيص مشتق الأزو [١٠٩]	(١٨-٣)
	٢-Hydroxy -٥-(٥-mercapto-١,٣,٤- thiadiazol- ٢-ylazo) -٣-methoxy- benzaldehyde.	
١٥٥	الفعالية البايولوجية	(١٩-٣)
١٥٦	الفعالية البايولوجية المتوقعة للمركبات المحضرة في هذه الدراسة	(١-١٩-٣)
١٦٠	الاختبارات البايولوجية	(٢-١٩-٣)
١٦٥	الاستنتاجات	(٢٠-٣)
١٦٦	التوصيات والعمل المستقبلي	(٢١-٣)
١٧٤-١٦٧	المصادر	

قائمة الجداول

الصفحة	عناوين الجداول	التسلسل
٦٧	نقاط الانصهار والنسبة المئوية لنواتج المركبات المحضرة	جدول (١-٢)
٧٤	قيم حزم الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركبات [٨٨-٨٤]	جدول (١-٣)
٨٩	قيم حزم الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركبات [٩١,٩٠,٨٩]	جدول (٢-٣)
١٠١	قيم حزم الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركبات [٩٤,٩٣,٩٢]	جدول (٣-٣)
١٠٩	قيم حزم الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركبات [٩٧,٩٦,٩٥]	جدول (٤-٣)
١٢٣	قيم حزم الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركبات [١٠٢-٩٨]	جدول (٥-٣)
١٣٥	قيم حزم الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركبين [١٠٣] و [١٠٤]	جدول (٦-٣)
١٤٠	قيم حزم الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركبين [١٠٥] و [١٠٦]	جدول (٧-٣)
١٤٥	قيم حزم الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركبين [١٠٧] و [١٠٨]	جدول (٨-٣)
١٥٠	قيم حزم الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركب [١٠٩]	جدول (٩-٣)
١٦١	الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة ضد بعض انواع البكتريا والفطريات المتوفرة	جدول (١٠-٣)

قائمة الأشكال

الصفحة	عناوين الأشكال	التسلسل
٧٥	طيف (FT-IR) للمركب [٨٤]	شكل (١-٣)
٧٦	طيف (FT-IR) للمركب [٨٥]	شكل (٢-٣)
٧٧	طيف (FT-IR) للمركب [٨٦]	شكل (٣-٣)
٧٨	طيف (FT-IR) للمركب [٨٧]	شكل (٤-٣)
٧٩	طيف (FT-IR) للمركب [٨٨]	شكل (٥-٣)
٨٠	طيف (¹ H-NMR) للمركب [٨٨] باستخدام DMSO كمذيب	شكل (٦-٣)
٨١	طيف (¹ H-NMR) موسع للمركب [٨٨] باستخدام DMSO كمذيب	شكل (٧-٣)
٨٢	طيف (¹ H-NMR) للمركب [٨٨] بعد اضافة D ₂ O	شكل (٨-٣)
٨٣	طيف (¹ H-NMR) موسع للمركب [٨٨] بعد اضافة D ₂ O	شكل (٩-٣)
٩٠	طيف (FT-IR) للمركب [٨٩]	شكل (١٠-٣)
٩١	طيف (FT-IR) للمركب [٩٠]	شكل (١١-٣)
٩٢	طيف (FT-IR) للمركب [٩١]	شكل (١٢-٣)
٩٣	طيف (¹ H-NMR) للمركب [٩١] باستخدام DMSO كمذيب	شكل (١٣-٣)
٩٤	طيف (¹ H-NMR) موسع للمركب [٩١] باستخدام DMSO كمذيب	شكل (١٤-٣)
٩٥	طيف (¹ H-NMR) للمركب [٩١] بعد اضافة D ₂ O	شكل (١٥-٣)
٩٦	طيف (¹ H-NMR) موسع للمركب [٩١] بعد اضافة D ₂ O	شكل (١٦-٣)
١٠٢	طيف (FT-IR) للمركب [٩٢]	شكل (١٧-٣)
١٠٣	طيف (FT-IR) للمركب [٩٣]	شكل (١٨-٣)
١٠٤	طيف (FT-IR) للمركب [٩٤]	شكل (١٩-٣)
١١٠	طيف (FT-IR) للمركب [٩٥]	شكل (٢٠-٣)
١١١	طيف (FT-IR) للمركب [٩٦]	شكل (٢١-٣)
١١٢	طيف (¹ H-NMR) للمركب [٩٦] باستخدام DMSO كمذيب	شكل (٢٢-٣)
١١٣	طيف (¹ H-NMR) موسع للمركب [٩٦] باستخدام DMSO كمذيب	شكل (٢٣-٣)
١١٤	طيف (¹ H-NMR) للمركب [٩٦] بعد اضافة D ₂ O	شكل (٢٤-٣)
١١٥	طيف (¹ H-NMR) موسع للمركب [٩٦] بعد اضافة D ₂ O	شكل (٢٥-٣)
١١٦	طيف (FT-IR) للمركب [٩٧]	شكل (٢٦-٣)
١٢٤	طيف (FT-IR) للمركب [٩٨]	شكل (٢٧-٣)
١٢٥	طيف (FT-IR) للمركب [٩٩]	شكل (٢٨-٣)
١٢٦	طيف (¹ H-NMR) للمركب [٩٩] باستخدام DMSO كمذيب	شكل (٢٩-٣)
١٢٧	طيف (¹ H-NMR) موسع للمركب [٩٩] باستخدام DMSO كمذيب	شكل (٣٠-٣)

١٢٨	طيف (H-NMR) للمركب [٩٩] بعد اضافة D ₂ O	شكل (٣١-٣)
١٢٩	طيف (H-NMR) موسع للمركب [٩٩] بعد اضافة D ₂ O	شكل (٣٢-٣)
١٣٠	طيف (FT-IR) للمركب [١٠٠]	شكل (٣٣-٣)
١٣١	طيف (FT-IR) للمركب [١٠١]	شكل (٣٤-٣)
١٣٢	طيف (FT-IR) للمركب [١٠٢]	شكل (٣٥-٣)
١٣٦	طيف (FT-IR) للمركب [١٠٣]	شكل (٣٦-٣)
١٣٧	طيف (FT-IR) للمركب [١٠٤]	شكل (٣٧-٣)
١٤١	طيف (FT-IR) للمركب [١٠٥]	شكل (٣٨-٣)
١٤٢	طيف (FT-IR) للمركب [١٠٦]	شكل (٣٩-٣)
١٤٦	طيف (FT-IR) للمركب [١٠٧]	شكل (٤٠-٣)
١٤٧	طيف (FT-IR) للمركب [١٠٨]	شكل (٤١-٣)
١٥١	طيف (FT-IR) للمركب [١٠٩]	شكل (٤٢-٣)
١٦٢	الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة [٩٧,٩٣,٩٢,٨٤] ضد بكتريا Pseudo monas السالبة لصبغة كرام	شكل (٤٣-٣)
١٦٣	الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة [٩٧,٩٣,٩٢,٨٤] ضد بكتريا Strepto coccus الموجبة لصبغة كرام	شكل (٤٤-٣)
١٦٤	الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة [٩٧,٩٣,٩٢,٨٤] ضد بكتريا Staphylo coccus الموجبة لصبغة كرام	شكل (٤٥-٣)

الفصل الأول

Chapter One

المقدمة

The Introduction

١- مقدمة عامة :-

تؤدي المركبات الحلقية غير المتجانسة ومشتقاتها دوراً مهماً و أساسياً في المجالين الصيدلاني والصناعي ولذلك فان (٦٥%) من البحوث المقدمة في الكيمياء العضوية انصبحت في مجال كيمياء الحلقات غير المتجانسة^(١).

ان العديد من المضادات الحياتية المستخلصة كالبنسلين والتتراسايكلين تحتوي في تركيبها على أنظمة حلقية غير متجانسة ، كما ان السكريات ومشتقاتها المهمة مثل Vitamin-C تعد مشتقات لحلقات خماسية (Furane) وسداسية (Pyrane) غير متجانسة بذرة مغايرة واحدة هي الاوكسجين^(٢).

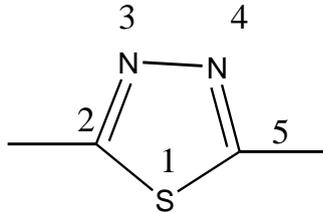
يعد Vitamin-B_٦ (البايريدوكسين) مشتقاً لحلقة البيريدين وهو ضروري لعملية التمثيل الغذائي للأحماض الأمينية^(٣).

لقد امكن الحصول على العديد من المضادات الحياتية والعقاقير والاصباغ عن طريق التحضير المختبري لمشتقات حلقية غير متجانسة ، الامر الذي دفعنا إلى البحث في هذا المجال الحيوي المهم ومحاولة تحضير مشتقات جديدة لحلقة ١,٣,٤-thiadiazole ، ان تمتلك فعالية بايولوجية^(٤).

(١-١) وصف عام لحلقة ١,٣,٤ - ثايدايازول

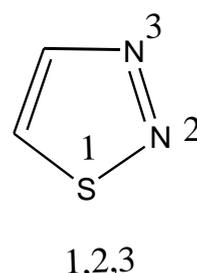
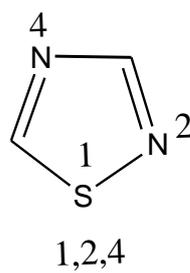
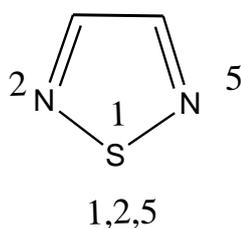
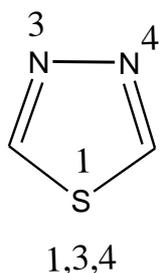
١,٣,٤-Thiadiazole : General description

ان ١,٣,٤- ثايدايازول هو احد اصناف المركبات الحلقية غير المتجانسة الخماسية غير المشعبة بثلاث ذرات مغايرة حيث يحتوي تركيبه على ذرة كبريت واحدة في الموقع (١) وذرتي نتروجين في موقعي (٣,٤) بالإضافة إلى ذرتي كربون في موقعي (٢,٥).



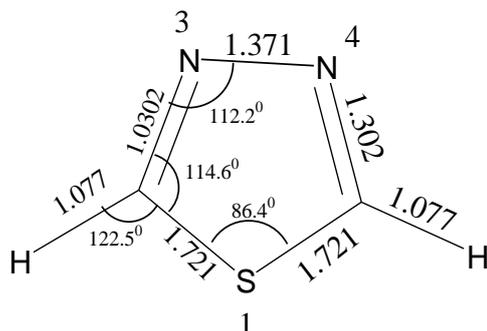
1,3,4-Thiadiazole ring

ان ١،٣،٤- ثايدايازول هو واحد من اربعة ايزومرات تركيبية لحلقة الثايدايازول :



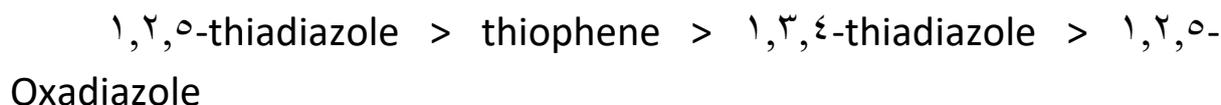
ان القسم الاعظم من الابحاث التي اجريت على حلقة الثايدايازول كانت على ١،٣،٤- ثايدايازول ، حيث تم تحديد صفاته الفيزيائية والطيفية (٥) .

تمكن Bak (٦) وجماعته عام (١٩٦٦) من تحديد الصيغة التركيبية لجزئية ١،٣،٤- ثايدايازول بعد التحليل الدقيق لطيف الاشعة المايكروية (Microwave Spectrum) لهذه الجزئية وكما هو موضح في الشكل (١-١) :



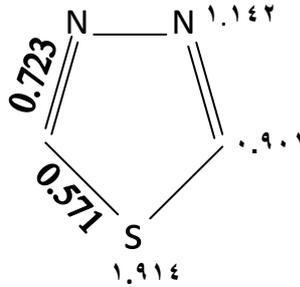
شكل (١-١) اطوال الاواصر (\AA) والزوايا في ١،٣،٤- ثايدايازول

ووفقاً لمطيافية المايكروويف فان لا موضعية الكترونات π تزداد حسب الترتيب التالي :



اذ قام كل من Zahradnik و Koutecky (٧) بسلسلة من الدراسات وجدا من خلالها بان رتب الاواصر المحسوبة نظرياً تبين بأن الايزومر ١،٢،٥- يمتلك لا موضعية

لإلكترونات π أعلى من الأيزومر ٤،٣،١- والتي تتفق مع النتائج التي حصل عليها Bak . ان الروابط المزدوجة الشكلية في الأيزومر ٥،٢،١- تمتلك رتبة اصرة اقل من نظيرتها في الأيزومر ٤،٣،١- والعكس صحيح بالنسبة للروابط الأحادية الشكلية .



شكل (٢-١) : توزيع الكترونات π ورتب الاواصر في ٤،٣،١-ثايدايازول

اظهر طيف الاشعة فوق البنفسجية (UV.Spectrum) لجزيئة الثايدايازول امتصاصاً عند ٢٢٩nm ، ان حصول الاستبدال مع الأزواج الإلكترونية الحرة يسبب ازاحة لونية Bathochromic Shift^(٨) .

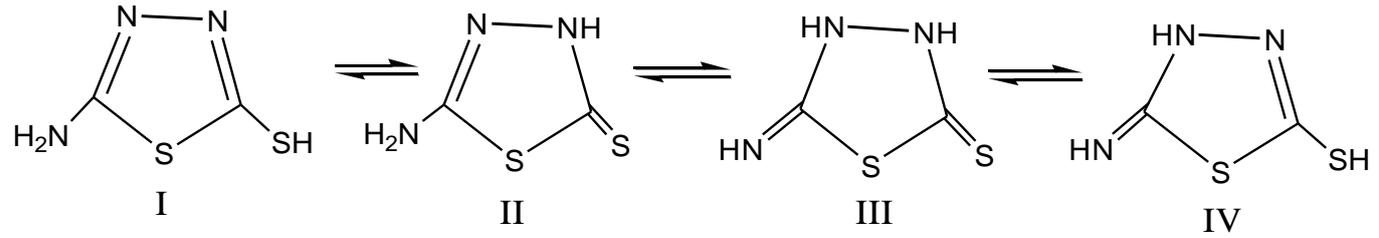
ان حلقة الثايدايازول تعد نواة اروماتية ذات ارتباط وثيق بالمجال الصيدلاني كمضادات للفطريات (Antifungal)^(١٠،٩) والسيطرة على ضغط الدم^(١١) كما يمكن ان تؤثر في الجهاز العصبي المركزي^(١٢) .

يعتقد بان الفعالية البيولوجية لحلقة الثايدايازول قد ترجع إلى وجود مجموعة (-N=C-S-). ان عدداً كبيراً من مشتقات حلقة ٤،٣،١-ثايدايازول قد حضرت واعطت فعاليات بيولوجية متنوعة^(١٣-١٩) .

(٢-١) ٢-امينو-٥-مركبتو-١،٣،٤ - ثايدايازول

٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole

هنالك اربعة اشكال توتومرية لهذا المركب ^(٢٠) موضحة في شكل (٣-١)



شكل (٣-١) : الاشكال التوتومرية الاربعة للمركب

٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole

ان AMT هو مختصر للمركب (٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole) الذي له عدة اسماء اخرى وهي :

٥-Amino-١,٣,٤-thiadiazole-٢-thiol

١,٣,٤-Thiadiazole-٢(٣H)-thion-٥-amino

٢-Amino-١,٣,٤-thiadiazole-٥-thiol

٢-Mercapto-٥-amino-١,٣,٤-thiadiazole

ومن الجدير بالذكر ان جميع هذه التسميات تمتلك نفس الصيغة الجزيئية العامة ^(٢١) C_٢H_٣N_٣S_٢

(AMT) هو مسحوق صلب اصفر اللون وزنه الجزيئي (١٣٣.١٩g/mole) ودرجة انصهاره ٢٣٤ °C

(٣-١) طرق تحضير بعض مشتقات ٤،٣،١-ثيادايازول

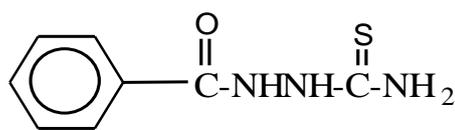
Preparation methods of some ١,٣,٤-thiadiazole derivatives

حضر المركب ٤،٣،١-ثيادايازول لأول مرة من قبل العالم Fischer عام (١٨٨٢) ودرس الباحثين Kuh و Freundand^(٢٢) طبيعة النظام الحلقي فيه.

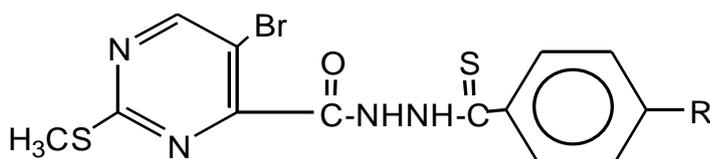
عام (١٩٧٦) حضر ٤،٣،١-ثيادايازول من قبل Fohlich^(٢٣) عن طريق تكثيف كميات متكافئة من *N,N*-Diformyl hydrazine و DMF بوجود الفوسجين حيث تكون *N,N*-Dimethyl formamide-azine ذو الصيغة $(\text{CH}_3)_2\text{N} - \text{CH} = \text{N} - \text{N} = \text{CH}$ والذي تمت مفاعله لاحقاً مع H_2S بوجود CH_2OH فاعطى ١,٣,٤-Thiadiazole .

يعد مركب (Thiosemicarbazide) من المركبات المهمة في تحضير مشتقات حلقة الثيادايازول ، فضلاً عن فعاليتها البيولوجية إذ انها فعالة ضد انواع مختلفة من البكتريا^(٢٤) .

حضرت مجموعة من مشتقات الثايسيميكاربازيد [١] و [٢] من كل من (Silberg و Cosma^(٢٤)) وذلك عن طريق مفاعلة مشتقات هايدرازيدات حامض البنزويك مع ثايوسيانات الامونيوم أو مفاعلة ثايوسيانات مع ٢-Methylthio-٥-bromo-٦-formamide pyrimidine الاريل في وسط كحولي حامضي.



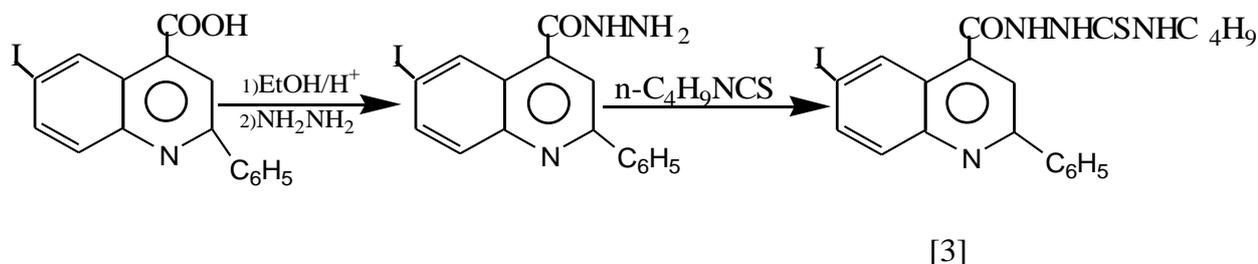
[1]



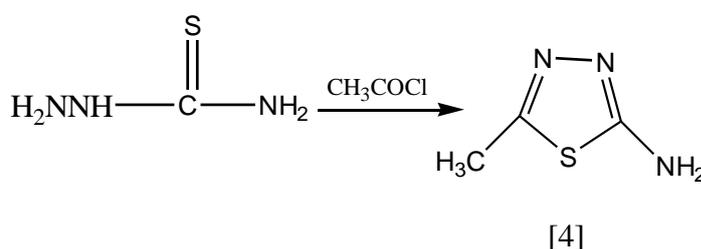
[2]

R=-H , -Br , -OCH₃

استطاع El.khawass و Habib^(٢٥) تحضير مشتقات (Thiosemicarbazide) من [٣] (Ciniconic acid) وذلك باضافة محلول كحولي للايزوثايوسيانات إلى محلول كحولي يحتوي على هايدرازيد حامض السنكونيك وعلى ما يلي :

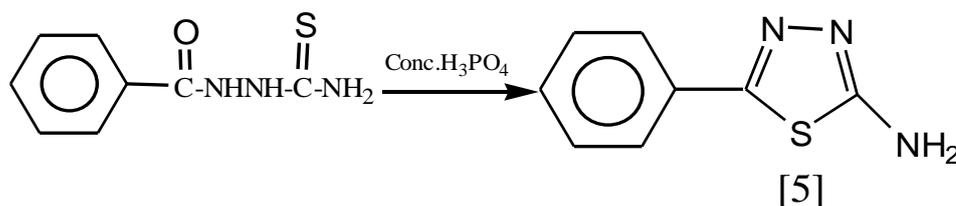


ان الثايوسيميكاربازيد نفسه يتفاعل مع (Acetyl chloride) لاعطاء [٤]
 γ -Amino- θ -methyl-١,٣,٤-thiadiazole^(٢٦) :

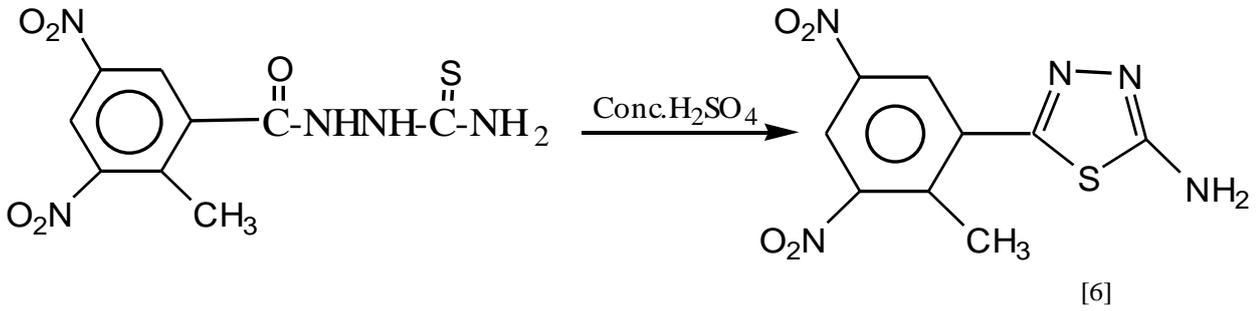


من خلال مراجعة الادبيات وجد ان افضل الطرائق لتحضير مركبات ١,٣,٤-ثيادايازول واكثرها شيوعاً هي مفاعلة مركبات الثايوسيميكاربازيد مع كواشف مختلفة ساحبة لجزيئة الماء (Dehydrating agents) مثل حامض H_2SO_4 المركز وحامض H_3PO_4 و حامض ميثيل سلفونيك^(٢٧).

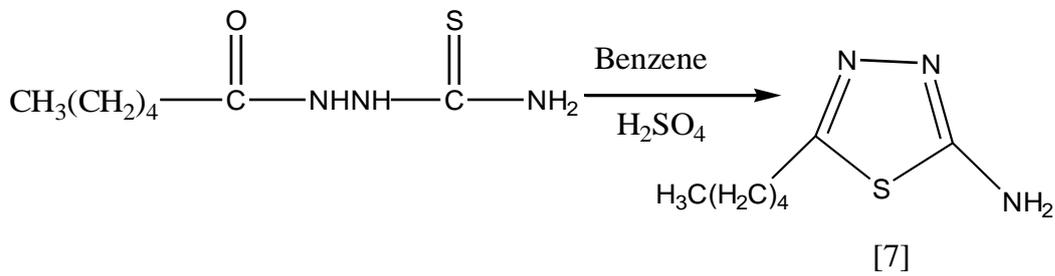
استطاع Hoggarth^(٢٨) تحضير عدد من مركبات ٢-امينو-٥-اريل-١,٣,٤-ثيادايازول [٥] من تفاعل مشتقات الثايوسيميكاربازيد مع حامض H_3PO_4 وعلى ما يلي :



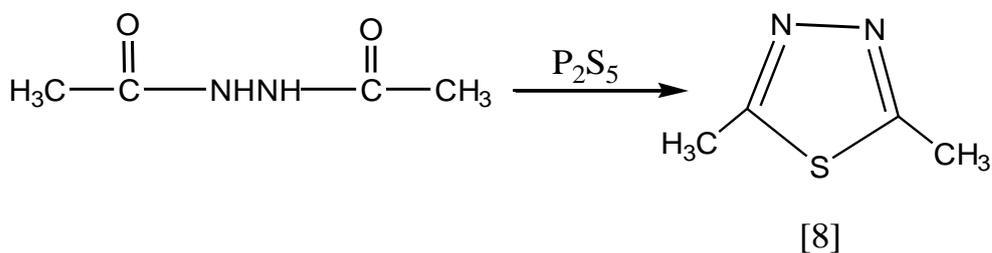
وكذلك استعمل حامض H_2SO_4 في مثل هذا التفاعل^(٢٨) لتحضير المركب [٦]:



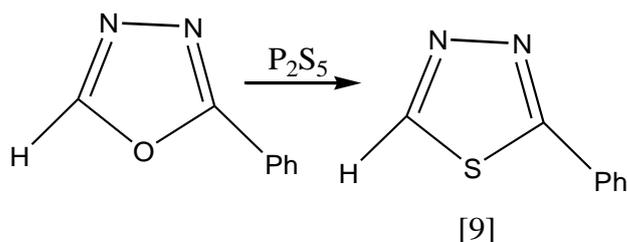
تمكن Howard^(٢٩) من تحضير ٢-Amino-٥-pentyl-١,٣,٤-thiadiazole مستخدماً ١-Hexoyl thiosemicarbazide [٧]:



تمكن Hille و Stolle^(٣٠) من تحضير مركبات [٨] ٢,٥-Dimethyl-١,٣,٤-thiadiazole وذلك بمفاعلة ١,٢-Diacyl hydrzine مع P_2S_5 :

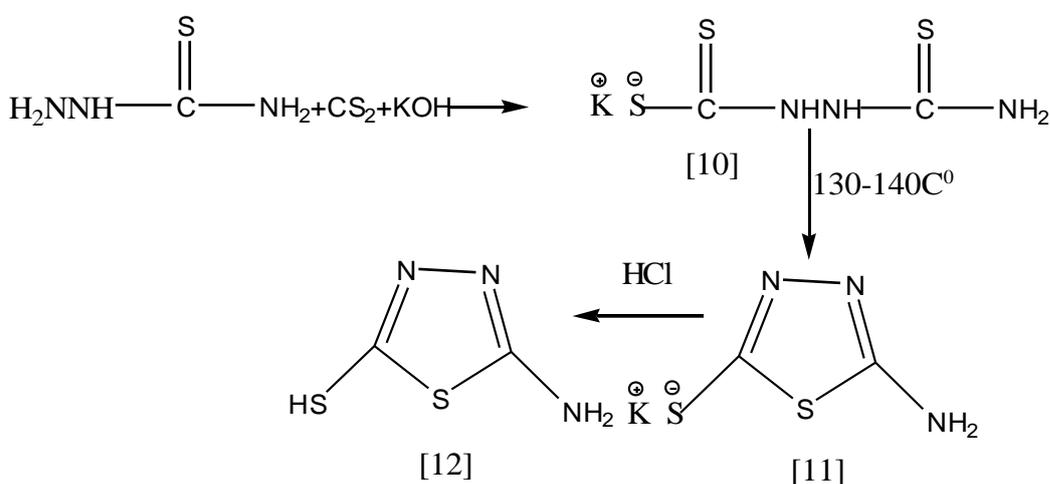


ان تفاعل 2-Phenyl-1,3,4-Oxadiazole مع P_2S_5 يؤدي إلى اعطاء المركب 2-Phenyl-1,3,4-thiadiazole [9] ⁽³¹⁾



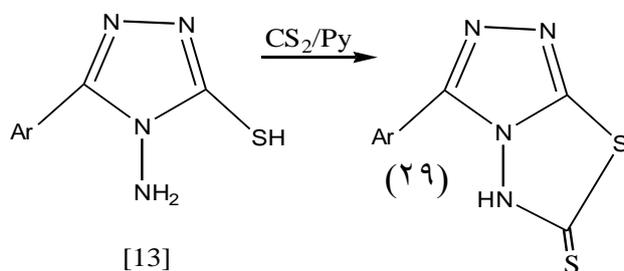
استطاع Guha ⁽³²⁾ تحضير

2-Amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole [12] وذلك بمعاملة الثايوسيميكاربازيد مع CS_2 بوجود KOH حيث تم الحصول على الملح [10] والذي عند تسخينه إلى $140^\circ C$ أدى إلى الغلق الحلقي وتكوين الملح [11] الذي بدوره عومل مع حامض HCl المركز لاعطاء الناتج النهائي وعلى ما يأتي :



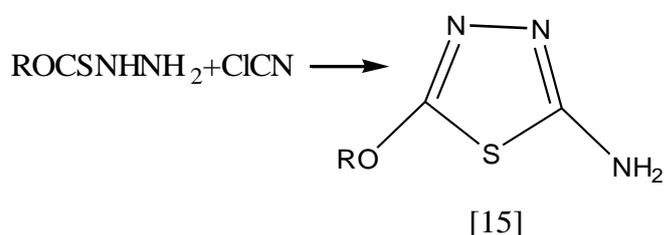
استطاع Mohan وجماعته ⁽³³⁾ تحضير مشتق الثيادايازول [14] ذي الحلقتين

المندمجتين وذلك من خلال تفاعل 3-Aryl-4-amino-5-mercapto-1,3,4-triazole [13] مع CS_2 بوجود البيريدين وعلى ما يأتي :

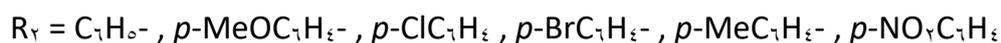
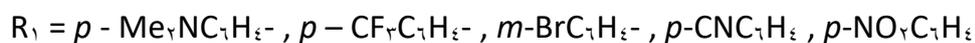
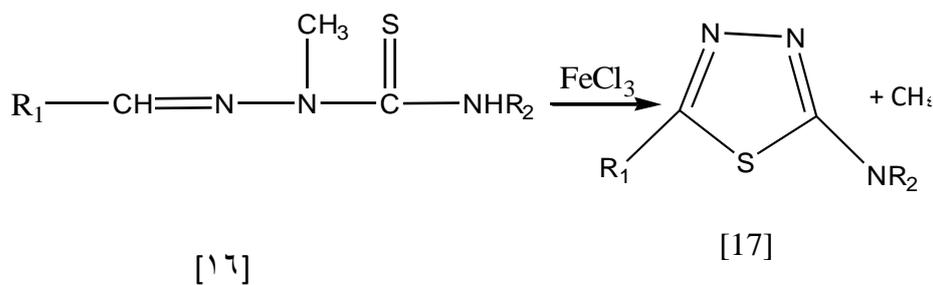




وكذلك امكن تحضير مشتقات حلقة ١،٣،٤ - ثايادايازول من مفاعلة مشتقات الثايوسيميكاربزايد مع كلوريد السيانوجين ، حيث حضر المشتق [١٥] ٢-Alkoxy-٥-amino-١،٣،٤-thiadiazole وفقاً لهذه الطريقة^(٣٤) :

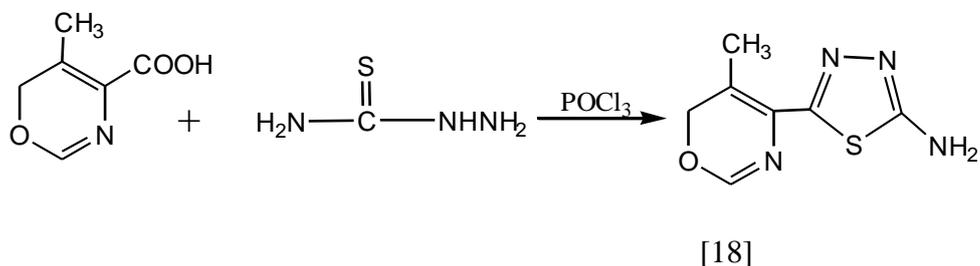


استعمل الغلق الحلقي لبعض مركبات ٢-مثيل ثايوسيميكاربازون المعوضة [١٦] لاعطاء مشتقات حلقة ١،٣،٤-ثايادايازول [١٧] عن طريق استخدام حامض لويس FeCl_3 ^(٣٤، ٣٥) :

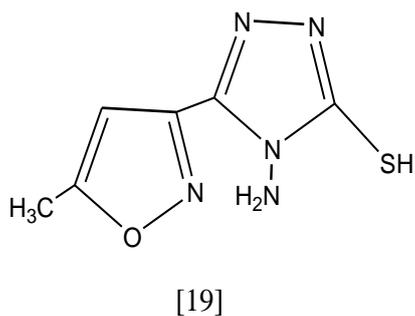


ان مفاعلة ٥-Methyl-١،٣-oxazole-٤-carboxylic acid مع الثايوسيميكاربزايد بوجود POCl_3 ادت إلى تكوين المركب^(٣٨،٣٧) :

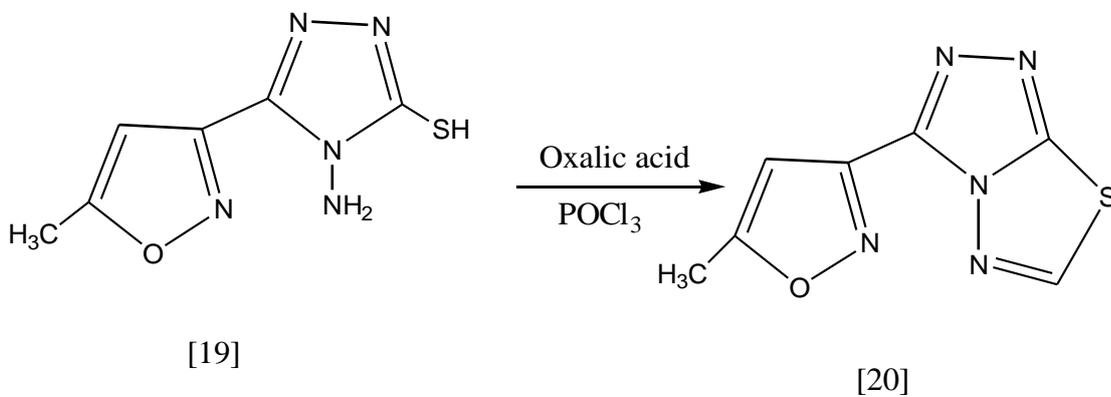




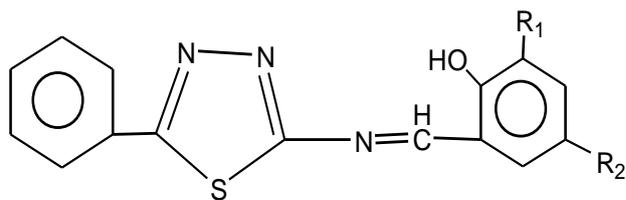
حضر المركب [١٩] من قبل Hui^(٣٩) وجماعته بالاعتماد على طريقة Reid و Heindel^(٤٠):



ان مفاعلة [١٩] مع حامض الاوكزاليك بوجود $POCl_3$ ادت إلى حصول تكاثف حلقي Cyclocondensation لمجاميع $-NH_2$ و $-SH$ مما ادى إلى اعطاء المشتق [٢٠]:



في عام (١٩٨٥) تمكن Gupta^(٤١) وجماعته من تحضير المركب [٢١]:

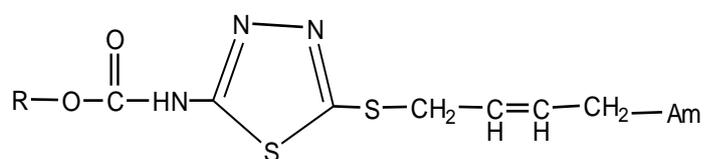


[21]

وفي عام (١٩٩٢) استطاع Hussain و Zuhair^(٤٢) تحضير المركب [٢٢] :

N-[٥-(٤-t-amino-٢-butynyl)thio-١,٣,٤-thiadiazolyl-٢]-٢-carbamate

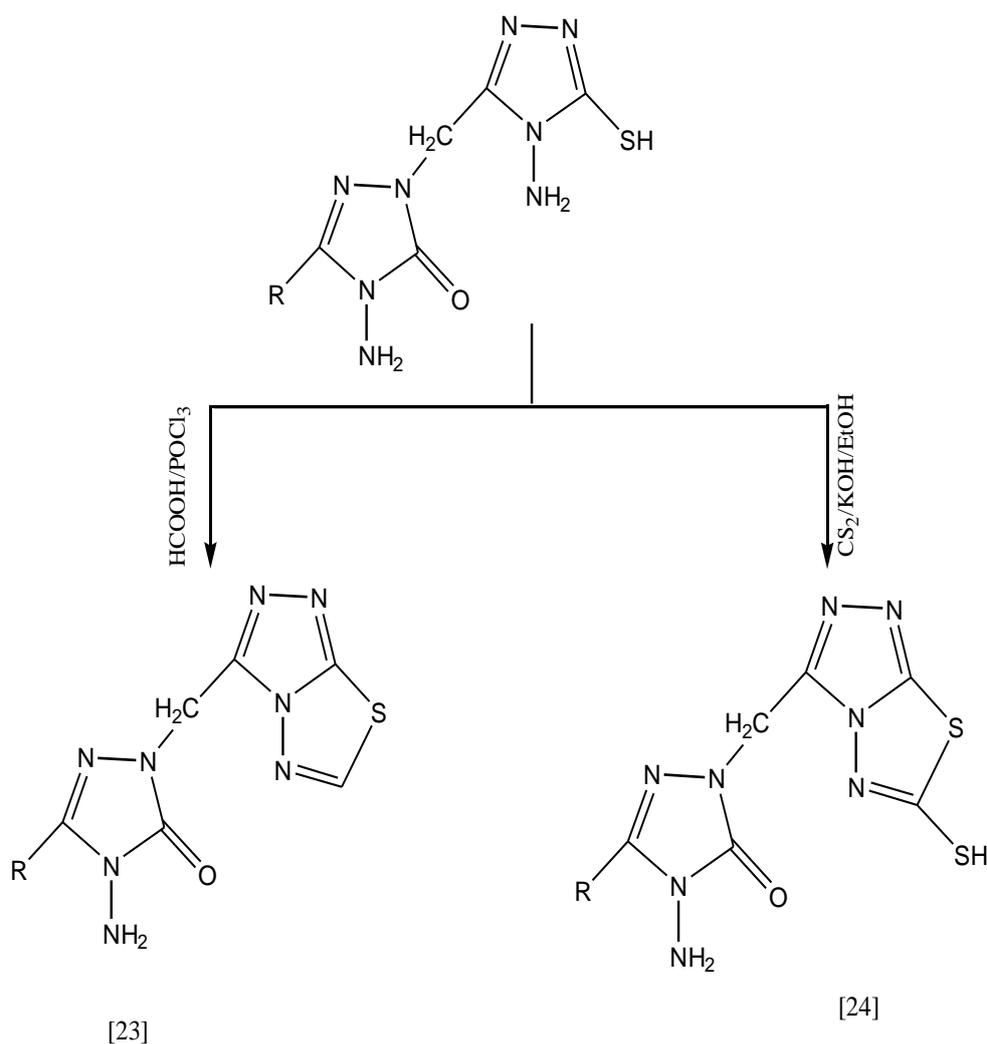
وذلك من تفاعل اما اثيل أو اليل كاربامات مع الفورمالديهايد والامين الثانوي بوجود كلوريد النحاسوز المذاب في البيروكسيد :



R=Et, Allyl [22]

Am = pyrrolidino , morpholino

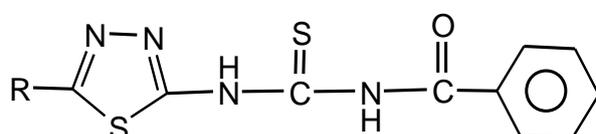
استطاع Demirbas وجماعته^(٤٣) تحضير سلسلة جديدة من مركبات ١,٣,٤- triazolo[٣,٤-b]-١,٣,٤-thiadiazoles كما في [٢٣] و [٢٤] :



وفي عام (١٩٩٢) حضر المركب [٢٥] :

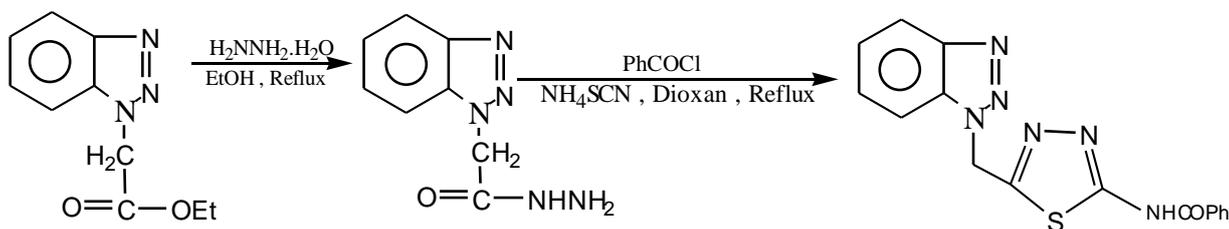
٢-Benzoylthiocarbamido -٥-alkyl-١,٣,٤-thiadiazole

من Gadad^(٤٤) وذلك من تفاعل محلول ثايوسيانات الامونيوم المذاب في الاسيتون مع كلوريد البنزويل :



[25]

استطاع Al-Omran وجماعته^(٤٥) تحضير مشتق ٤,٣,١-ثيادايازول [٢٨] وذلك من خلال مفاعلة [٢٦] Ethyl benzotriazol-١-ylacetate مع الهيدرازين المائي في الايثانول حيث تم الحصول على [٢٧] الذي ادخل لاحقاً في تفاعل تكاثف حلقي مع كلوريد البنزويل بوجود NH_4SCN وصعد المزيج في مذيب ٤,١-دايوكسان ليعطي [٢٨] :



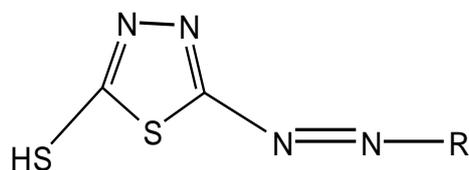
[26]

[28]

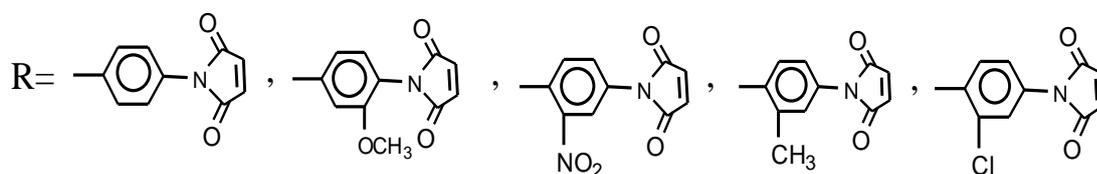
[27]

تمكن احد الباحثين^(٤٦) عام (٢٠٠٢) من تحضير مشتق حلقة ٤,٣,١- ثيادايازول الذي يحتوي على مجموعة الازو [٢٩] وذلك من تفاعل

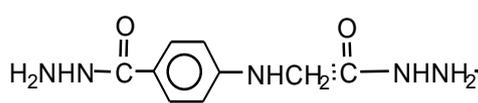
المركز لينتج ملح الدايزونيوم والذي ازوج لاحقاً مع عدد من مشتقات الاميدات :



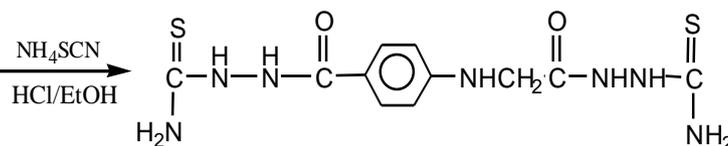
[29]



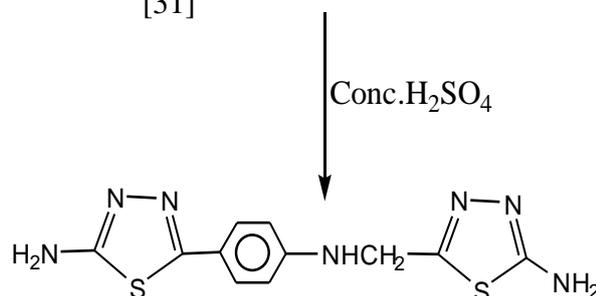
استطاع Eisa و Daoud^(٤٧) تحضير المركب [٣٢] عن طريق تفاعل مشتق الهيدراز ازيد [٣٠] مع Ammonium thiocyanate مشتق الثايوسيميكاربازايد [٣١] والذي عند معالته مع حامض H₂SO₄ المركز اعطى مشتق الثايدايازول النهائي :



[30]



[31]



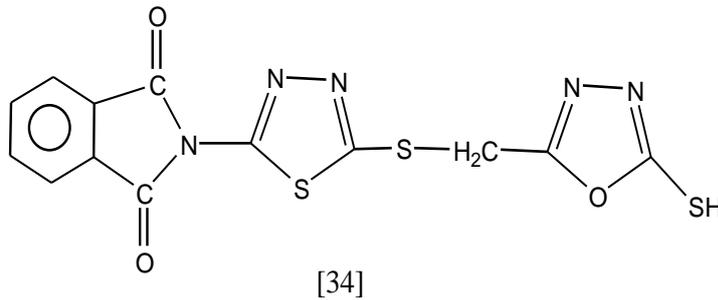
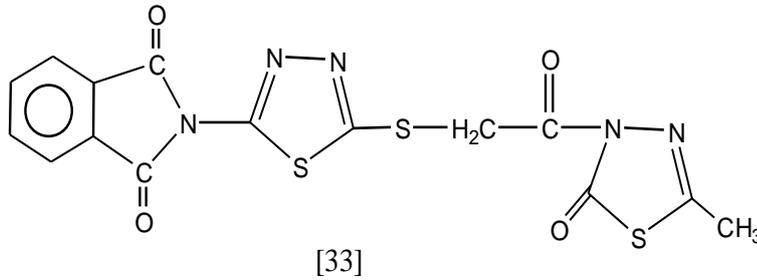
[32]

في عام (٢٠٠٤) تم تحضير مشتقات جديدة لـ (٢-امينو-٥-مركبتو-١،٣،٤-ثياديازول) وذلك بمفاعله مع الديهايدات و كيتونات وهاليدات الكيل متنوعة (٤٨) ، من هذه المشتقات :

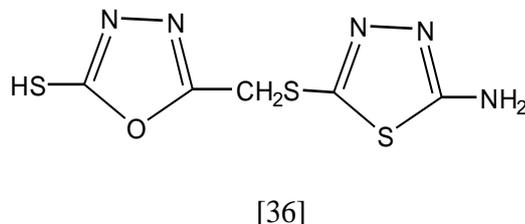
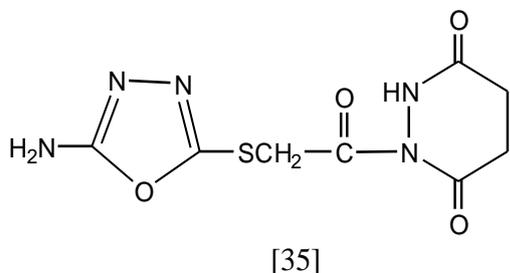
- ٢-(o-hydroxy benzylidene amino)-٥-thiol-١،٣،٤-thiadiazole
- ٢-Amino-٥-(٢-Propanylthio)-١،٣،٤-thiadiazole
- ٢-(٢-Butanilidine amino)-٥-thiol-١،٣،٤-thiadiazole

في عام (٢٠٠٥) تم تحضير مشتقات جديدة للمركب (٤٩) [١٢]

: [٣٤] و [٣٣] منها ٢-Amino-٥-mercapto-١،٣،٤-thiadiazole



في عام (٢٠٠٥) استطاعت Salih^(٥٠) تحضير عدد من مشتقات جديدة لـ (٢-
Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole) منها [٣٥] و [٣٦] :

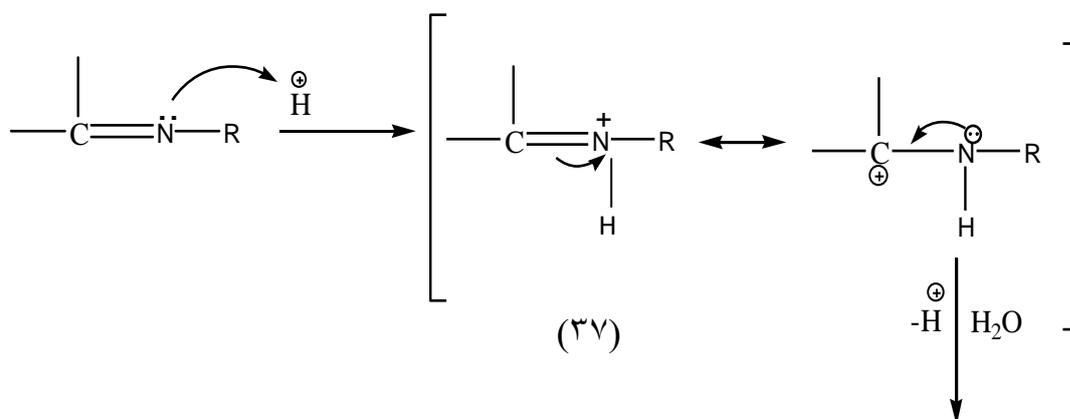


(٤-١) قواعد شيف Schiff's Bases

قام العالم (Schiff) ^(٥١) عام ١٨٦٤ بتحضير مركبات اليمين (Imines) وذلك عن طريق تفاعل الامينات الاولى مع الالديهيدات أو الكيتونات .

لقواعد شف اسماء مختلفة ^(٥٢) مثل الانيلات (Anils) والبنزانيات (Benzanils) والازوميثين (Azomethenes) والاييمينات (Imines) والكيتيمينات (Ketimines) المشتقة من الكيتونات والالديمينات (Aldimines) المشتقة من الالديهيدات .

تمتاز قواعد شف بعدم استقرارها في المحاليل المائية . ففي دراسة قام بها Pollak وجماعته^(٥٣,٥٤) على قواعد شف المحضرة من تكاثف امينات اليفاتيه مع Cyclohexene- ١-carboxyaldehyde وُجِدَ ان الخطوة الأولى في تحللها المائي تتضمن اضافة بروتون إلى ذرة النتروجين في مجموعة الازوميثين حيث يتكون ايون الایمینیوم الذي عند اضافة الماء له يتكون الكاربينول امين Carbinol amine كمركب وسطي والذي يتجزأ بدوره إلى الالديهيد والامين وعلى ما يأتي :



ان لعملية التحلل المائي دوراً هاماً في تنقية مركبات الكربونيل وذلك عن طريق تحويلها إلى مشتقات كالأوكزيمات (Oximes) وغيرها ثم تتم التنقية عن طريق اعادة البلورة للمشتق الذي يتحلل مائياً في خطوة لاحقة ليعطي مركب الكربونيل المقابل^(٥٥).

وجد كل من Chartuvedi و Cordes^(٥٦) بان قواعد شف المحضرة من الالديهيدات الاروماتية تتحلل بصورة ابطأ ، وذلك من خلال دراسة سرعة التحلل المائي لـ (*N,N*-Dimethylaminobenzylidene) في درجة (٢٥°C) حيث كانت السرعة تساوي $٠.٠٢١٧S^{-1}$ وتقل قيمة ثابت سرعة التحلل المائي بتعويض مجموعة ساحبة للالكترونات Electron with drawing group في الموقع بارا على حلقة البنزين ، وتتأثر قليلاً عند تعويض مجموعة دافعة للالكترونات Electron donating group على الحلقة .

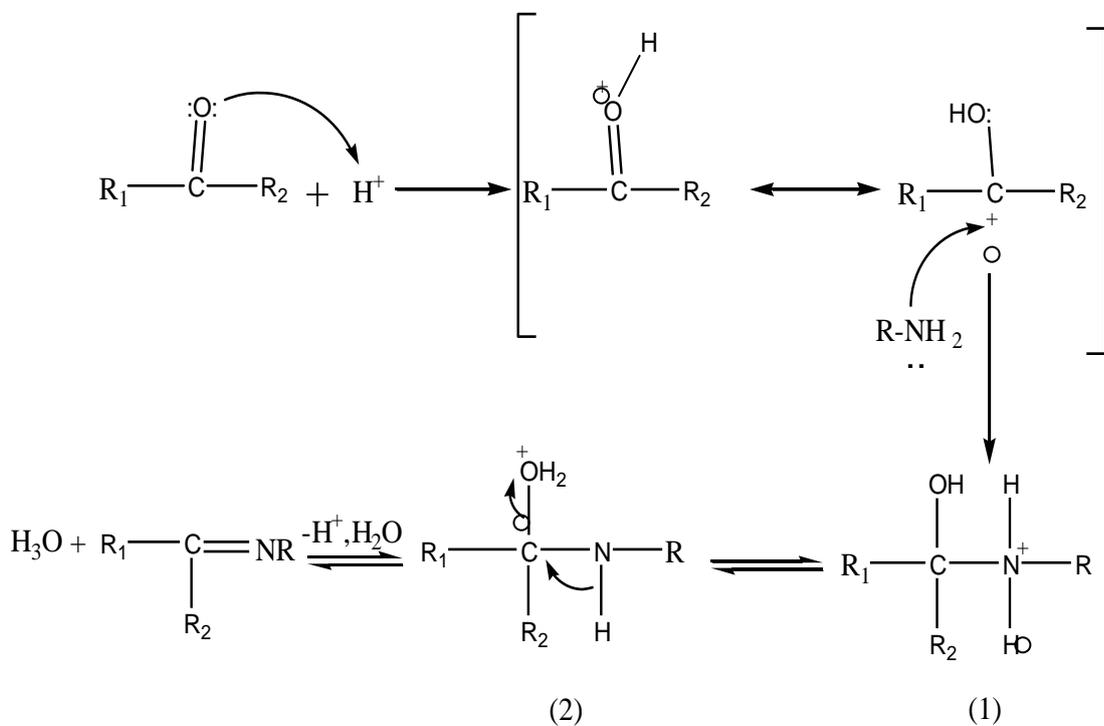
ان قواعد شف الاروماتية لا تذوب في المحاليل الحامضية أو القاعدية أو المتعادلة ، وتمتاز باستقراريتها العالية^(٥٧،٥٨).

(٥-١) تحضير قواعد شف Preparation of schiff's bases

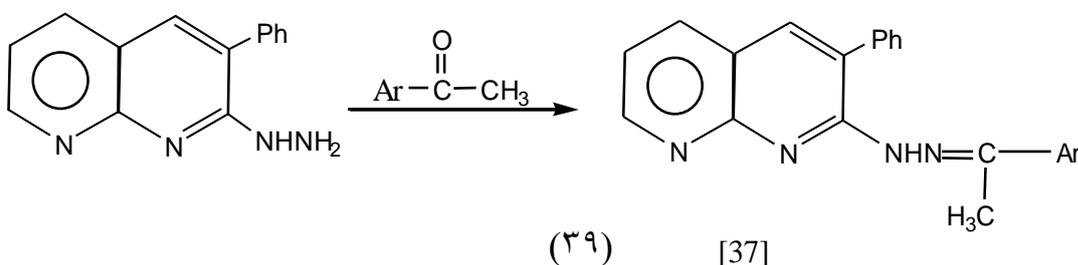
توجد طرائق عديدة لتحضير قواعد شف^(٥٩) الا ان اكثرها شيوعاً هي التكاثف المباشر ما بين الالديهيد أو الكيتون والامين الاولي :



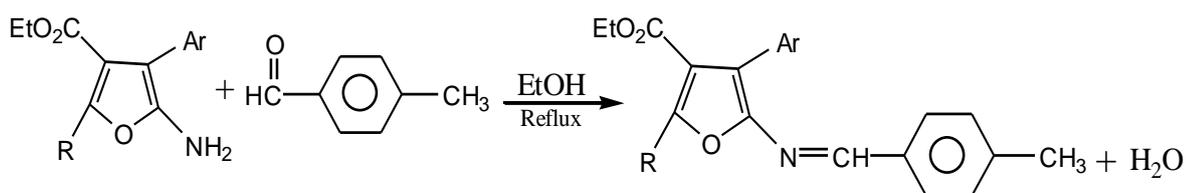
اقترح العالم Hammett^(٦٠) استعمال الحامض كعامل مساعد في تحضير قواعد شف ، حيث ان دور الحامض هو منح بروتون لذرة اوكسجين مجموعة الكاربونيل لتكوين ايون الاوكسونيوم (Oxonium ion) الذي تضاف اليه مجموعة الامين في خطوة لاحقة حيث يتكون الكاربينول امين المبرتن (١) الذي بدوره يعاني انتقال بروتون من ذرة النتروجين إلى الاوكسجين لاعطاء المركب الوسيطى (٢) الذي بدوره يفقد جزيئة ماء وبروتوناً في النهاية كما في الميكانيكية التالية :



استطاع Suchakar وجماعته^(٦١) تحضير عدد من قواعد شف منها [٣٧] وذلك عن طريق تفاعل الاسيتونيدون ميميتوفينون مع (٣-Phenyl-٢-hydrazino-١,٨-naphthynidines) في الايثانول كمذيب :



ان تكاثف الفيوران المعوض [٣٨] مع *p*-Methyl benzaldehyde في الايثانول المطلق كمذيب يؤدي إلى تكوين قواعد شف^(٦٢) [٣٩] .

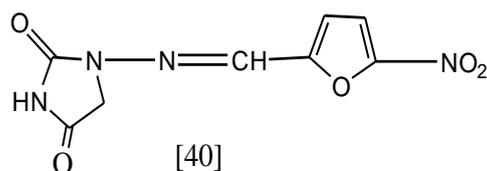


[38]

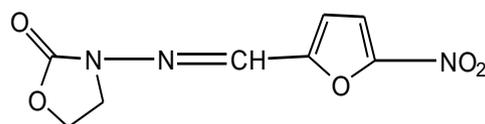
[39]

تمتاز المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من قواعد شف بفعاليتها البيولوجية العالية إذ يستعمل المركب الدوائي الفيورادانتين [٤٠] كمضاد للبكتريا^(٦٣) Antibacterial ، وهو احد مشتقات النايتروفيران ، ومن مشتقات هذا الدواء الفيورازوليديون [٤١] Furazolidone وكذلك النايتروفيرازون [٤٢] Nitrofurazone ، وجميعها تحتوي على رابطة الايمين

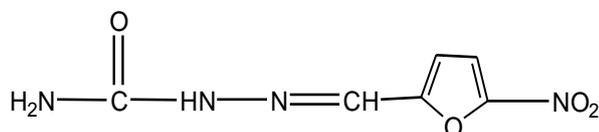
() الفعالة في الموقع (٥) لحلقة الفيوران :



[40]



[41]

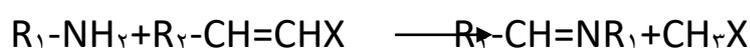


[42]

(٤٠)

يحضر الازوميثين Azomethene ، بشكل اساسي ، من تفاعل الالديهيدات الاروماتية مع الامينات الاولى ، وتزداد سرعة التفاعل إذا احتوى مركب الكربونيل الازوماتي^(٦٤) على مجموعة ساحبة للإلكترونات في الموقع بارا ، اما بالنسبة للامينات الاروماتية فان وجود مجموعة ساحبة للإلكترونات في موقع بارا من الحلقة تؤدي إلى تقليل سرعة التفاعل .

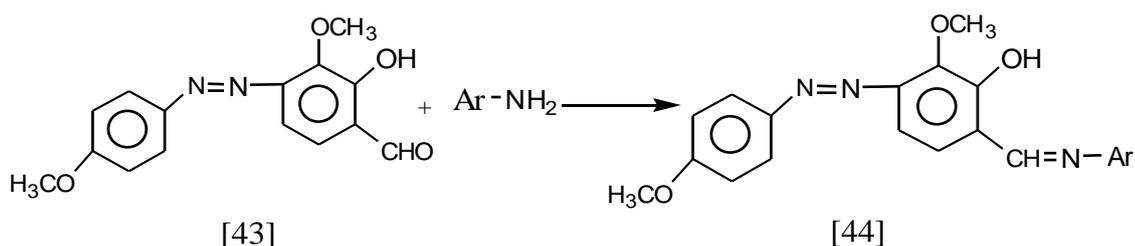
ويمكن الحصول على الازوميثين من احلال الامينات الاولى محل بعض المجاميع كما في المثال التالي^(٦٥،٦٦) :



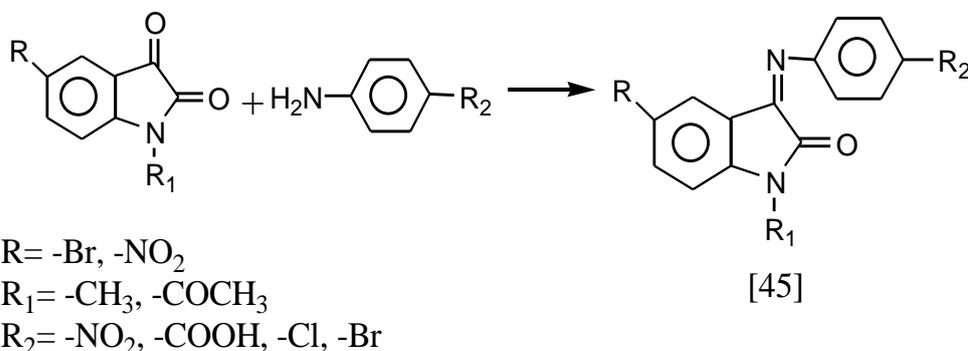
$R_1=R_2=$ Alkyl group

X=Halogene

تمكن Jarrahpour^(٦٧) وجماعته من تحضير مشتقات (Azo schiff bases) [٤٤] والتي امتازت بكونها ذات فعالية بايولوجية متنوعة ضد الجراثيم المختلفة ، وذلك عبر تكاثف امينات اروماتية متنوعة مع الازو الديهايدات Azoaldehydes [٤٣] :



تمكن Verma^(٦٨) وجماعته من تحضير عدد من مشتقات قواعد شف [٤٥] والتي اعطت فعالية بايولوجية كمضادات للتشنج Anticonvulsant :

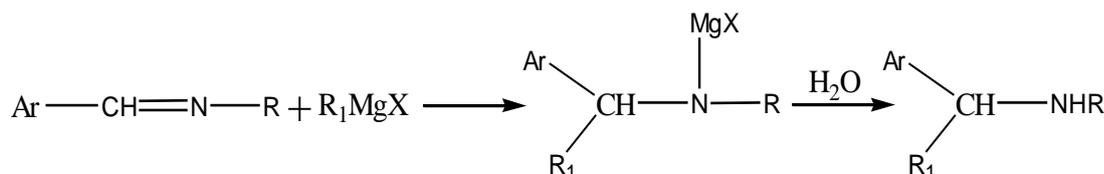


وكذلك لوحظ بان افضل مشتقات قواعد شف المحضرة [٤٥] في اعطاء فعالية بايولوجية هو المشتق الذي تكون فيه R = Br ، R₁ = CH₃ ، R₂ = Cl حيث اعطى هذا المشتق افضل نشاط ضد التشنج من بين بقية المشتقات .

تمتاز قواعد شف بإمكانية امتلاكها لنشاطات بايولوجية متنوعة ضد مختلف الجراثيم والامراض حيث يمكن ان تكون مضادات للبكتريا^(٦٩،٧٠) وكذلك الفايروسات^(٧١) وكذلك تعد قواعد شف مضادات حيائية للفطريات^(٧٢) Antifungal وكذلك وجد بان بعض قواعد شف تكون مضادات حيائية ضد السرطان Anticancer^(٧٣) .

(٦-١) تفاعلات قواعد شف Reactions of schiff's bases :

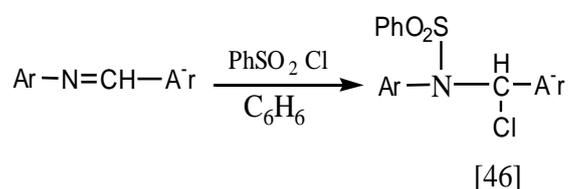
تتفاعل قواعد شف مع كاشف كرينيارد^(٧٤) بطريقة مشابهة لتفاعل هذا الكاشف مع مركبات الكربونيل (C=O) ، إذ ينتج الامين الثانوي بعد التحلل المائي لنواتج الاضافة :



وفي السنوات الاخيرة قام عدد من الباحثين بتحضير مركبات جديدة مشتقة من قواعد شف وشخصت بالطرائق الطيفية المعروفة^(٧٥) ، وذلك من خلال تفاعل قواعد شف مع أي من المركبات التالية^(٧٦) :

Benzoyl chloride , Acetyl chloride , Benzene sulfonyl Chloride , *p*-Toluenesulfonyl chloride .

تمكن Hussein و Ali^(٧٦) من تحضير مشتقات جديدة وذلك من تفاعل N-benzylidenearylamine مع Benzenesulfonyl chloride في مذيب البنزين ليعطي مركب N-(α -Chlorobenzyl)benzenesulfanilides [٤٦] وعلى ما يأتي :



Ar = 2, 5-(CH₃)₂-C₆H₃- , 4-Cl-C₆H₄- , 4-CH₃C₆H₄-

A \bar{r} = C₆H₅- , 4-CH₃-C₆H₄-

كما حضرت مشتقات اخرى لقواعد شف^(٧٧) من خلال التفاعل ما بين Acetyl chloride و N-benzylidenearylamine ليعطي المركب

N-(α - Chlorobenzyl) acetanilides [٤٧] :

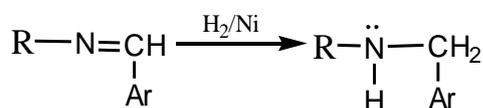


[47]

Ar=C₆H₅- , 4-CH₃-C₆H₅-

A \bar{r} =C₆H₅- , 4-Cl-C₆H₅-

يمكن هدرجة قواعد شف بوجود عامل مساعد لاعطاء الامينات الثانوية المقابلة (٧٨) : [٤٨]



[48]

(٧-١) تحضير مشتقات ١،٣-اوكسازيبين سباعية الحلقة

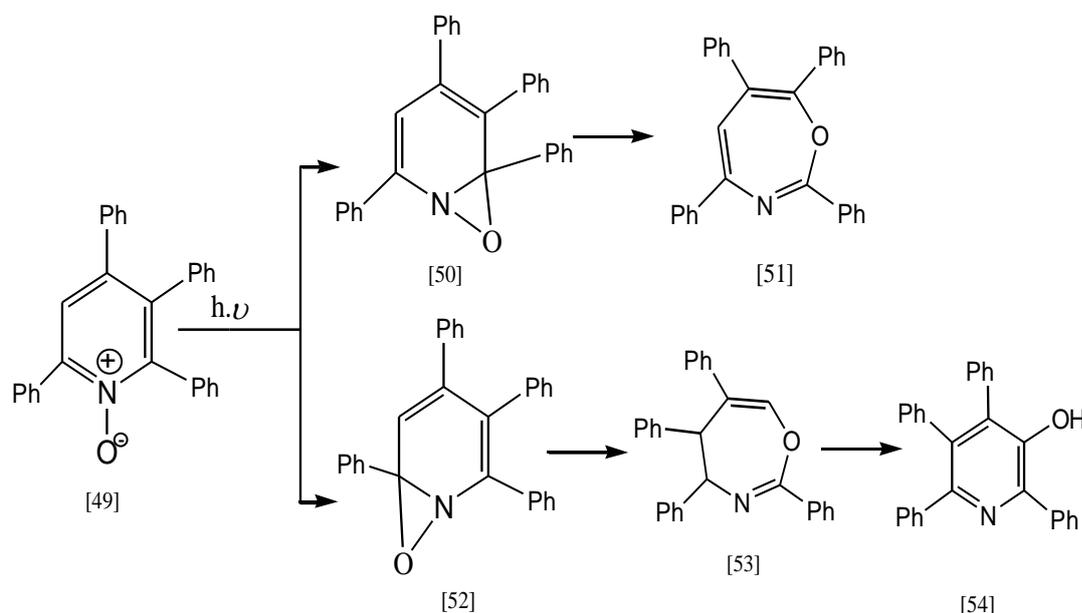
Synthesis of spiro - ١,٣-oxazepine derivatives

ان حلقة الاوكسازيبين هي حلقة سباعية تتكون من ذرة اوكسجين وذرة نتروجين وخمس ذرات كاربون .

على الرغم من نجاح تفاعل الاضافة الحلقية في تحضير الاحجام المختلفة من الحلقات غير المتجانسة (من الثلاثية وحتى السداسية) الا انه لم يُكتشف ولحد فترة قليلة مضت تفاعل اضافة حلقية ممكن ان يؤدي إلى تحضير الحلقات غير المتجانسة ذات الاحجام الاكبر (سباعية ، ثمانية ... الخ) ، يمكن تعريف تفاعل الاضافة الحلقية باسبب صورة على انه اتحاد مادتين متفاعلتين مع بعضهما البعض لتكوين جزيئة غير متجانسة مستقرة ، ان السمة البارزة لتفاعل الاضافة الحلقية هي كونه غير مصحوب بلفظ جزيئات صغيرة كما انه يؤدي إلى تكوين اواصر سكما جديدة ووفقاً إلى ما تقدم فقد اعتمد تحضير الحلقات السباعية غير المتجانسة ولفترة طويلة على طريقتين تقليديتين ومحددتين تسمى الطريقة الأولى بالتحويل الايزومري لاصرة التكافؤ Valence-bond isomerisation وتسمى الطريقة الثانية بتكاثف الاينامينات Enamines condensation^(١) .

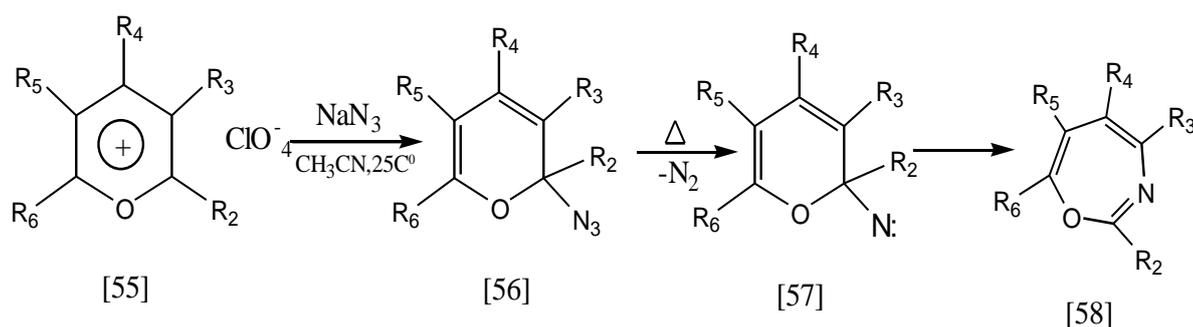
يمكن تحضير مشتقات حلقة ١،٣-اوكسازيبين باستعمال الطريقة الأولى (التحول الايزومري لاصرة التكافؤ) وذلك عن طريق الاثارة الضوئية لمشتقات N-Pyridine Oxides حيث يحصل توسع لحلقة البريديدين السداسية لاعطاء حلقة ١،٣-اوكسازيبين السباعية بمنتوج جيد بالاضافة إلى نواتج ثانوية قليلة تمثل الامينات الاصلية والتي تنتج بسبب عملية نزع الاوكسجين deoxygenation .

ان الميكانيكية المقترحة لتحويل مشتقات تول مشتقات
 Polyarylpiperidine N-Oxides [٤٩] إلى مشتقات حلقة ١,٣-Oxazepine [٥١] و
 [٥٣] هي على ما يأتي :



ولكون المركب [٤٩] معوضاً بشكل غير متناظر فهناك امكانية لوجود نوعين من
 المركبات الوسيطة Intermediates وهما [٥٠] و [٥٢] واللذان يؤديان في النهاية إلى
 تكوين ايزومرين لحلقة ١,٣-اوكسازيبين وهما [٥١] و [٥٣] الذي بدوره يعطي المركب
 [٥٤] عن طريق اعادة الترتيب Rearrangement^(٧٩).

ان مفاعلة [٥٥] Substituted Pyrylium Perchlorate المعاق فراغياً مع ازيد
 الصوديوم في مذيب الازيتونايتريل وعند درجة حرارة الغرفة يؤدي إلى اعطاء مشتق
 الازايد [٥٦] والذي عند تسخينه يفقد جزيئة نتروجين مكوناً النايترين [٥٧] nitrene
 المقابل الذي بدوره يعيد ترتيبه مكوناً مشتق [٥٨] ١,٣-Oxazepine وعلى ما يأتي^(٨٠) :



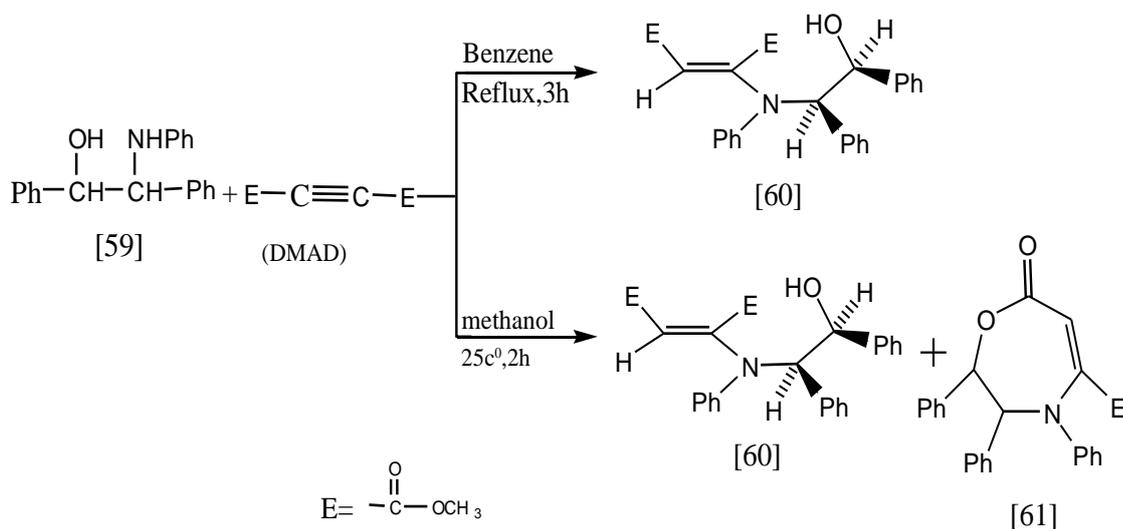
- $R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = -H$
- $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = -H$, $R_6 = p\text{-BrC}_6\text{H}_4 -$
- $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = -H$, $R_3 = \text{Isopropyl}$
- $R_4 = R_5 = R_6 = -H$, $R_2 = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 -$, $R_3 = \text{Isopropyl}$

كما يمكن استعمال الطريقة الثانية (تكاثف الاينامينات) لتحضير مشتقات ٤،١ - او كسابين ، إذ ان مفاعلة المركب [٥٩]

Erythro ١,٢-diphenyl-٢-phenylaminoethanol

مع Dimethylacetylenedicarboxylate (DMAD) في البنزين ادت إلى تكوين ناتج اضافة مايكل من نوع cis [٦٠] وعندما اعيد التفاعل باستخدام الميثانول كمذيب وفي درجة حرارة الغرفة تم الحصول على مزيج من ناتج اضافة مايكل [٦٠] والمشتق [٦١]

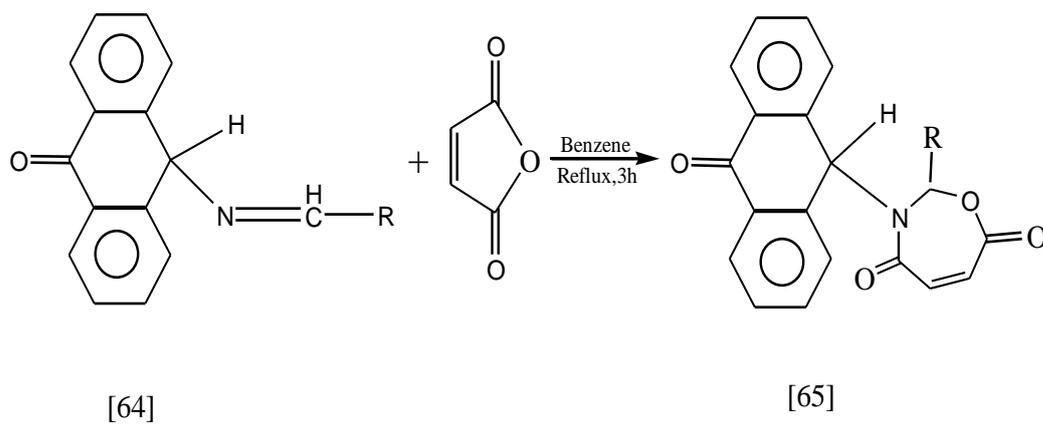
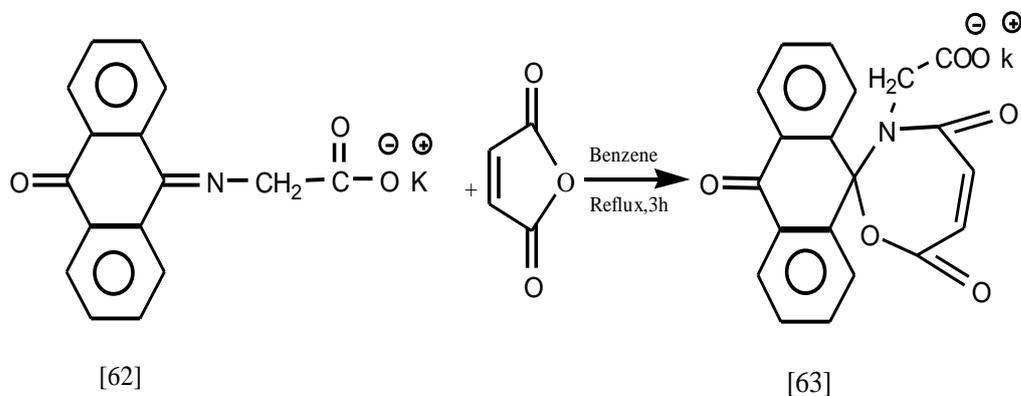
Tetrahydro-١,٤-oxazepin-٧-one كما في المعادلة التالية^(٨١) :



تمكن Ali^(٨٢) حديثاً من تحضير مشتقات Spiro-١,٣-Oxazepines جديدة [٦٣] و [٦٥] وذلك عن طريق اضافة انهريد المالك إلى قواعد شف :

Potassium 9,10-anthraquinoneiminoacetate [٦٢]

و [٦٤] ١٠-Alkylideneamino-9-anthrone وكما في المعادلات التالية :



(٨-١) استخدامات مشتقات ٤،٣،١-ثايدايازول

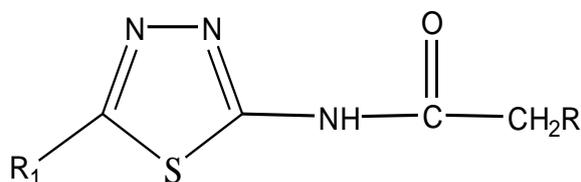
١،٣،٤-thiadiazole Uses

ان الحلقات الخماسية غير المتجانسة الحاوية على ذرة كبريت منتشرة بشكل واسع في الطبيعة وهي ذات اهمية كبيرة كونها تستخدم في المعالجات الكيميائية اذ تعالج الالتهابات والطفيليات والامراض الخبيثة ، وتؤثر كذلك في فعالية الانزيمات وفي عمل الهرمونات^(٨٣) .

ان لمركبات ٤،٣،١-ثايدايازول في الوقت الراهن اهمية كبيرة وذلك بسبب صفاتها البايولوجية المتنوعة اذ تعد مضادات للبكتريا^(٣٧) .

ان سبب الفعالية البايولوجية العالية لمشتقات حلقة الثايدايازول قد يعود إلى حلقة الثايدايازول نفسها والى وجود مجموعة الثايول التي تحتوي على ازدواج الكتروني ممكن ان يكون مثبطاً أو منشطاً لعمل الانزيمات .

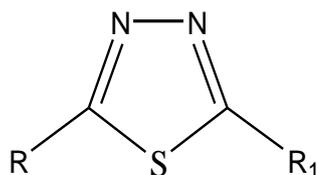
هناك عدد كبير من مشتقات حلقة ٤،٣،١-ثايدايازول التي اختبرت فعاليتها البايولوجية واطهرت نشاط بايولوجي عال ضد البكتريا والفطريات^(٨٤،٨٥) كما في [٦٦] .



R = -H , -Cl [66]

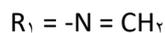
R₁ = Ph , Substituted vinyl

بينت دراسات اخرى^(٨٦) بان مشتق ٤،٣،١-ثايدايازول المعوض بمجاميع امينو أو أزوميثين (قواعد شف) يمتلك فعالية بايولوجية مهمة ضد البكتريا وفي الوقت نفسه يستخدم كمبيد للحشرات كما في [٦٧] :

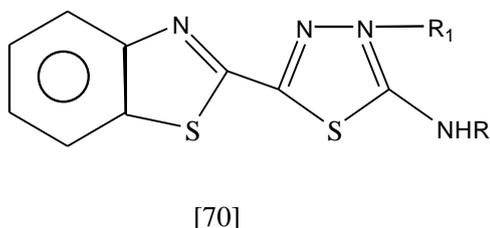
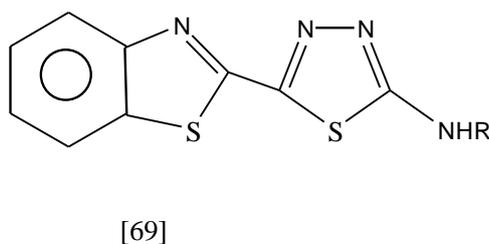
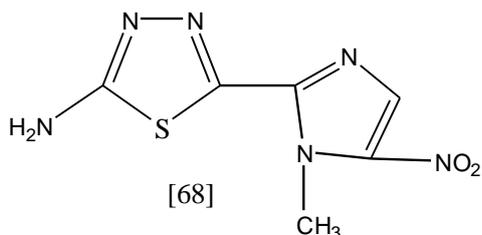


[67]

R = ٢،٤-Cl٢-C₁H٣-



تم تحضير عدد من مشتقات حلقة ١،٣،٤-ثيادايازول الحاوية في تركيبها على حلقة اروماتية غير متجانسة^(٨٧-٩٠) والتي اظهرت فعالية بايولوجية عالية ضد البكتريا ومن هذه المشتقات [٦٨] ، [٦٩] ، [٧٠] :

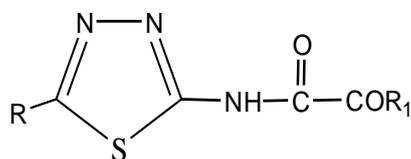


R= -H,Me,Et,Allyl,Benzyl

R₁= Benzyl

ان اعداداً كبيرة من مشتقات حلقة ١،٣،٤-ثيادايازول المعوضة قد حضرت وفحصت واظهرت فعالية بايولوجية ضد البكتريا والفطريات وان اغلب هذه المشتقات التي لها اهمية في هذا المجال تكون معوضة في الموقعين (٢ ، ٥) من حلقة (٤،١،٣-ثيادايازول) بمجاميع (الكاربامات ، الالكيل ، الثايوالكيل ، الثايول ، ثنائي ثايول ، ثنائي سلفايد ، الامينو) مثال على ذلك المشتق [٧١] ذو الاسم العلمي :

N-[٥-Substituted-١،٣،٤-thiadiazol-٢-yl] Carbamate

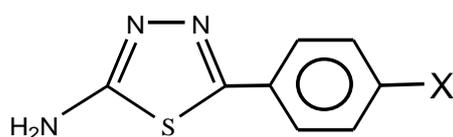


R = -H , Me , Et , -CF₃

R₁ = Me , Et , Propyl , Isopropyl , Butyl , Benzyl

حيث اظهرت هذه المركبات فعالية ضد بكتريا *E-Coli* وبكتريا *Bacillus antracis* عندما R₁ = Butyl ، R = -CF₃ ^(٩١) .

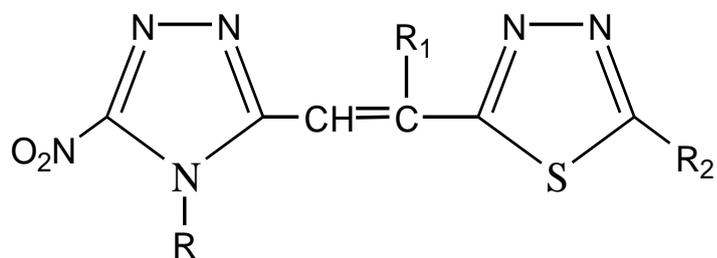
كذلك استعملت مشتقات المركب [٧٢] ضد البكتريا المرضية المتحسسة للضوء والتي تصيب النباتات بالامراض ^(٣٦، ٣٧) .



[72]

X = -NO₂ , -Cl , -NH₂ , -CH₃

اظهرت مشتقات حلقة ١،٣،٤-ثايدايازول المعوضة بمجموعة الكين [٧٣] فعالية بايولوجية عالية ضد البكتريا ^(٩٢) .



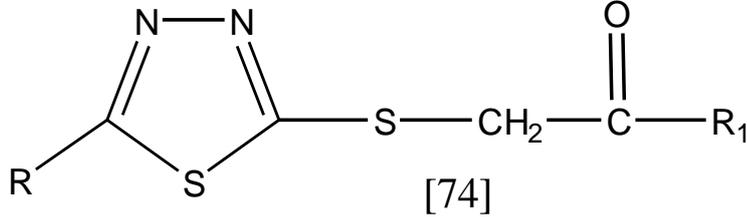
[73]

R = -Cl , -R , -OR

R₁ = -H , Me

R_r = -H , Me , Ph

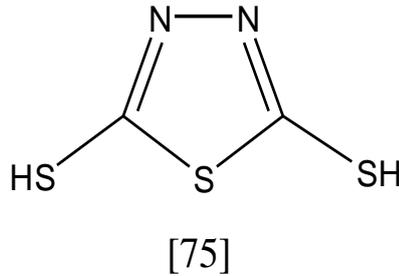
استطاع Kok وجماعته^(٩٣) تحضير مشتقات ثايوالكيل -١،٤،٣-ثيادايازول وقد وجد ان لهذه المشتقات فعالية بايولوجية عالية ضد البكتريا .



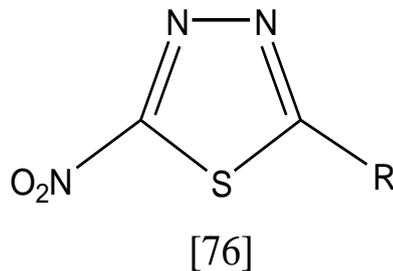
R = -H , -Ph

R₁ = -OH , -NH_r

كذلك تم دراسة الفعالية البيولوجية للمركب [٧٥] ٢,٥-dithiol-١,٣,٤-thiadiazole فوجد بان له فعالية بايولوجية ضد البكتريا الموجبة لصبغة كرام *Staphylo coccus* وكذلك يمتلك تأثيراً مشابهاً في البكتريا السالبة لصبغة كرام *Sallmonella typhosa*^(٩٤) .



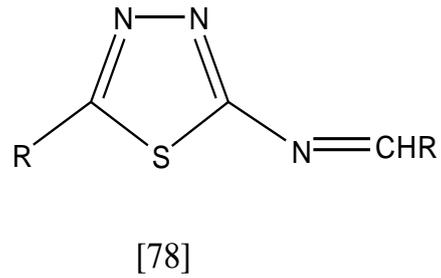
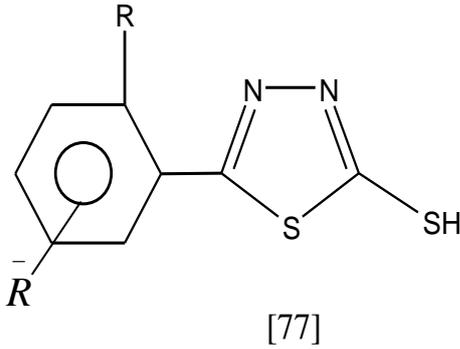
اثبت Heindle وجماعته^(٩٥) فعالية مشتقات المركب [٧٦] ٢-Nitro-٥-Sub.-١,٣,٤-thiadiazole ضد انواع عديدة من الفطريات مثل *Trichophytos* , *Candida albicans* .



(٥١)

R = -Br , Hetrocyclic thio

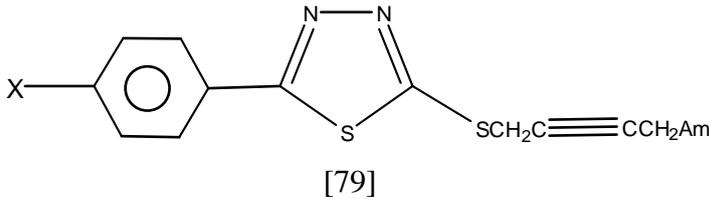
اما Singh^(٩٦) فقد درس الفعالية البيولوجية للمركبين [٧٧] ، [٧٨] حيث اظهرت هذه المركبات تأثيراً ضد فطر *Aspergillus niger* الذي هو احد فطريات العفن وذو مقاومة عالية جداً للمضادات الحياتية .



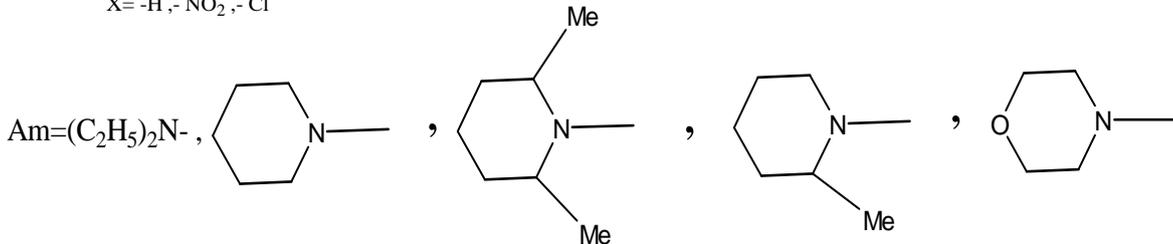
R = Me , -OMe

\bar{R} = ϵ -halo , o -OMe

اظهر مشتق [٧٩] ١,٣,٤-Thiadiazole الذي يحتوي على مجموعة امين استيليني فعالية ضد الاسيتايل كولين وخاصة عندما تكون حلقة الثيادايازول معوضة بمجموعة *p*-Nitrophenyl في الموقع (٥)^(٩٧) :

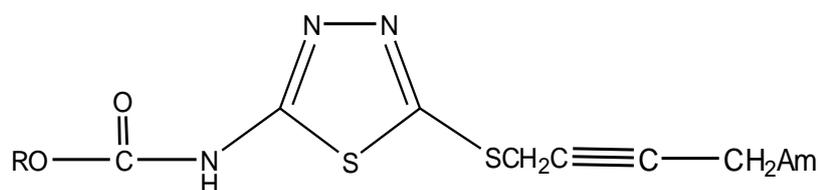


X = -H , -NO₂ , -Cl



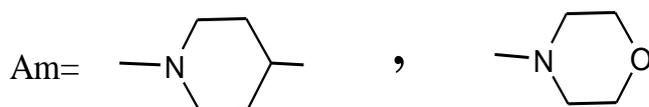
كما حضرت مركبات مشابهة للمركب السابق على اعتبار ان مجموعة الامين الاستيليني فعالة طبيياً ، وان اغلب المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات تأثير حيوي في

جسم الكائن الحي سواءً كانت تأثيرات علاجية أو سُمية ، وعليه حضر المركب [٨٠] والذي يمتلك فعالية بايولوجية ضد البكتريا (٩٨) :

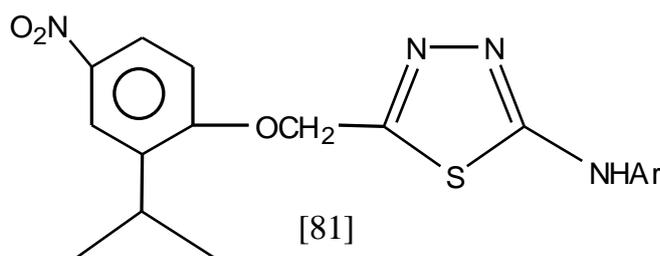


[80]

R=Ph , Et



وجد ان لمشتق الثايدايازول [٨١] تأثيراً ضد البكتريا الموجبة لصبغة كرام مثل *Staphylo Citrus* و *Bacillusmege* ، وكذلك يؤثر هذا المشتق بالقوة نفسها في البكتريا السالبة لصبغة كرام مثل *Esch.coli* و *Sallmonella typhosa* (٩٩)



[81]

من التطبيقات العملية الاخرى لمشتقات حلقة ١,٣,٤-ثايدايازول هو استعمالها في مجال حفظ وصيانة الآثار القديمة ، حيث يستخدم المركب (AMT) Amino-mercapto- ١,٣,٤-thiadiazole بشكل واسع في حماية النفائس النحاسية ومنعها من التآكل (١٠٠) .

ان الهدف من استخدام المركبات المانعة للتآكل هو منع التحول السلبى للنانتوكايت (كلوريد النحاسوز CuCl) إلى الباراتاكامايت كلوريد النحاسيك القاعدي . [CuCl₂]
[٣Cu(OH)₂] والذي يسبب تلفاً كبيراً للفانيس النحاسية الاثرية (١٠١) .

بالاضافة إلى ذلك فان مشتقات حلقة ١،٣،٤-ثايدايازول تستخدم بكثرة في مجال كيمياء الاصباغ ومن الامثلة على ذلك اصباغ الأزو الاحادية Monoazo dyes والتي ترتكز في تحضيرها على المركب ٢-Amino-٥-mercapto-١،٣،٤-thiadiazole ، حيث حضرت هذه الاصباغ عن طريق الازدواج مع مشتقات N-Arylmalesimides متنوعة (٤٦) وكما في [٢٩] .

تمتاز هذه الاصباغ بان لها القابلية على اكساب الانسجة القماشية طيفاً واسعاً من الالوان (مدى واسع من التدرج اللوني) (١٠٢) وبعمق جيد جداً وبكثافة واحدة على قطعة النسيج (١٠٣) .

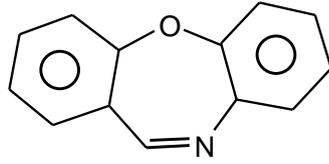
اظهرت الانسجة القماشية الناتجة ثباتية متوسطة – جيدة تجاه الضوء (١٠٤) ، ثباتية ممتازة تجاه عملية الغسل (١٠٥) ثباتية عالية تجاه الفرك في اثناء الغسل (١٠٦) ، ثباتية عالية تجاه عملية التعرق (١٠٧) وتمنح القماش شكلاً ثابتاً (١٠٨) بالاضافة إلى خواص جيدة اخرى (١٠٩) .

من خلال ما تقدم نرى بان مشتقات حلقة الثايدايازول تعد صنفاً مهماً من اصناف المركبات العضوية ذات الاهمية التطبيقية الواسعة في مجالات متعددة (١١٠) .

(٩-١) استخدامات مشتقات حلقة الاوكسازين السباعية

Spiro-Oxazepine Derivatives Uses

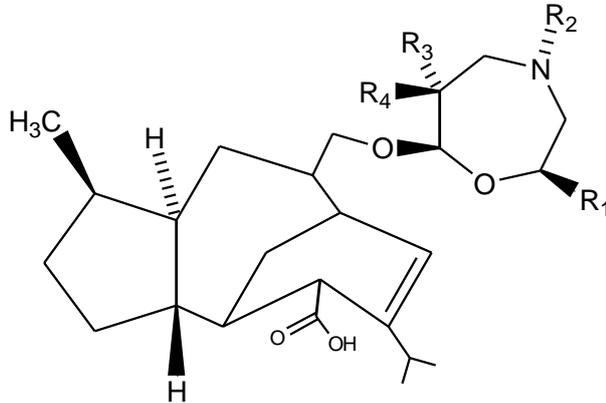
ان لمشتقات حلقة الاوكسازين السباعية اهمية بالغة من الناحية البايولوجية كونها تمتلك فعالية بايولوجية عالية ضد الانواع المختلفة من البكتريا والفطريات (١١١) اضافة إلى كونها مثبطات لعمل بعض الانزيمات (١١٢) كما يمكن الاستفادة منها في جوانب تطبيقية اخرى حيث تستعمل كغازات مسيلة للدموع (مواد مهيجة) للسيطرة على اعمال الشغب ، حيث بين Blain (١١٣) بان المركب [٨٢] -oxazepine [١،٤-dibenz[b,f]-] هو الاكثر فعالية في هذا المجال كما ان درجة سميته اقل واستقراريته اعلى مقارنةً بالغازات المسيلة للدموع المعروف مثلة ١-Chloroacetophenone(CN) و ٢-Chlorobenzylidenemalononitrile (CS) .



[82]

تمكن Serrano-Wu^(١١) وجماعته في عام (٢٠٠٢) من تقييم الفعالية البايولوجية للمركب [٨٣] (Spiro-١,٤-oxazepines) والمعروف طبيياً بـ(Sordarin) حيث اظهر نشاطاً بايولوجياً عالياً ضد ثلاثة انواع من الفطريات هي :

(*Candida albicans*, *Candida glabrata* , *Cryptococcus neoformans*)



[83]

في عام ٢٠٠٦ قام Smith^(١١٢) وجماعته بتقييم الفعالية البيولوجية لمشتقات
Tyrosine kinase من خلال تأثيرها في مستقبلات هذا الانزيم الـ Pyrimido [٤,٥-b] - ١,٤-benzoxazepines كمشبطات لعمل انزيم الـ Tyrosine kinase من خلال تأثيرها في مستقبلات هذا الانزيم .

(١٠-١) الهدف من البحث Aim of the study

نظراً لأهمية مشتقات 2-Amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole في المجالات الصيدلانية والبايولوجية والصناعية والمذكورة آنفاً في الأدبيات لذا رأينا أنه من الضرورة بمكان تحضير مشتقات حلقة جديدة ومتنوعة لهذا المركب المهم ، حيث نتوقع أن تمتلك هذه المشتقات الجديدة نشاطاً من الناحية البايولوجية وكذلك يمكن استخدامها كمركبات وسطية في التخليق العضوي.

تم في هذه الدراسة تحضير (٢٦) مشتقاً جديداً للمركب 2-Amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole .

كما تم التركيز في هذه الدراسة على تحضير مشتقات متنوعة لحلقة ٣,١ - اوكسازين السباعية لما لهذا النوع من الحلقات من أهمية من الناحية الصيدلانية والبايولوجية في الوقت الحاضر .

الفصل الثاني

Chapter Two

الجزء العملي

Experimental Part

(١-٢) المواد الكيميائية المستخدمة Chemicals

استخدمت المواد الكيميائية التالية وحسب الشركات المجهزة لها :

Chemicals	M.F	M.Wt	Purity %	Supplied from
Thiosemicarbazide	CH ₃ N ₃ S	٩١	٩٩	Fluka
Carbondisulfide	CS ₂	٧٦	٩٩	BDH
Sodium carbonate (anhydrous)	Na ₂ CO ₃	١٠٦	٩٩	BDH
Absolute ethanol	C ₂ H ₅ O	٤٦	٩٩.٩	BDH
Ethyl γ -chloroacetate	C ₄ H ₇ O ₂ Cl	١٢٢.٥	٩٩	BDH
Hydrochloric acid (Conc.)	HCl	٣٦.٥	٣٦	Merck
Hydrazine hydrate	N ₂ H ₄ .H ₂ O	٥٠	٦٤	Merck
Sodium nitrite	NaNO ₂	٦٩	٩٩	BDH
<i>o</i> -Vaniline	C ₈ H ₈ O ₃	١٥٢	٩٩	BDH
Potassium hydroxide	KOH	٥٦	٩٩	BDH
Ethylacetoacetate	C ₇ H ₁₁ O ₃	١٣٠	٩٩	BDH
ϵ - <i>N,N</i> -Dimethylaminobenzaldehyde	C ₉ H ₁₁ NO	١٤٩	٩٩	BDH
ϵ -Hydroxybenzaldehyde	C ₇ H ₇ O ₂	١٢٢	٩٩	Merck
ϵ -Methoxybenzaldehyde	C ₈ H ₈ O ₂	١٣٦	٩٩	Fluka
Maleic anhydride	C ₆ H ₄ O ₃	٩٨	٩٩	BDH
Phthalic anhydride	C ₈ H ₄ O ₃	١٤٨	٩٩	BDH
γ . ϵ -Dioxan	C ₈ H ₁₆ O ₂	١٨٨	٩٩	BDH
Benzoyl chloride	C ₇ H ₅ OCl	١٤٠.٥	٩٩	Merck
Methanol	CH ₃ O	٣٢	٩٥	BDH
Ethyl acetate	C ₄ H ₈ O ₂	٨٨	٩٩	BDH
Glacial acetic acid	C ₂ H ₄ O ₂	٦٠	٩٩.٩	BDH
Diethylether	C ₄ H ₁₀ O	٧٤	٩٩	BDH

General Notes (٢-٢) ملاحظات عامة

١. تم تنقية المذيبات والكواشف السائلة عن طريق اعادة التقطير واينما كان ذلك ضرورياً وجففت المواد الصلبة باستخدام فرن مفرغ واينما كان ذلك ضرورياً .

٢. كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة Thin layer chromatography

تم متابعة سير التفاعلات وسرعة جريان المركبات المحضرة بكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستخدام رقائق جاهزه من الالمنيوم مغطاة بطبقة (Silicagel GF٢٥٤) وذات سمك ٠.٢mm . مجهزة من قبل شركة Whatman وتم اظهار مواقع البقع Spots ببخار اليود وكذلك باستخدام حامض الكبريتيك في الكحول مع التسخين .

٣. استخدم جهاز المبخر الدوار Rotary evaporator لفصل المذيبات عن النواتج تحت الضغط المخلخل .

٤. درجات الانصهار Melting Points

عينت درجات الانصهار للمركبات المحضرة بجهاز قياس درجة الانصهار الكهروحراري Stuart melting point apparatus .

٥. أطيف الأشعة تحت الحمراء Infra-Red Spectra

سجلت اطيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة بجهاز :

FT-IR-٨٤٠٠S , Shimadzu . Spectrophotometer

وباستعمال طريقة اقراص KBr .

٦. اطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ¹H-NMR

سجلت اطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون لمحاليل بعض المركبات في ثنائي مثيل سلفوكسايد (DMSO) كمذيب وباستخدام رابع مثيل السليكون (TMS) كمرجع وباستخدام جهاز :

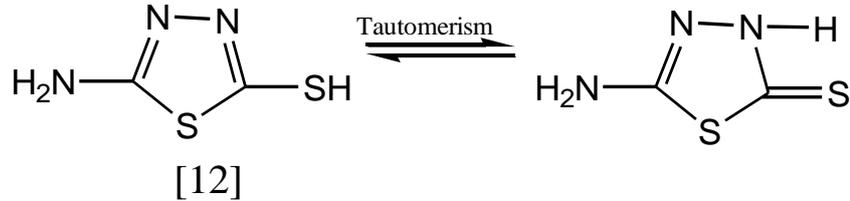
FT-NMR Ultra shield ٣٠٠ MHz , Brucker , switzerland , ٢٠٠٣

في جامعة آل البيت – معهد الفلك والفضاء – الاردن .

(٣-٢) تحضير المركبات Synthesis of compounds

(١-٣-٢) تحضير المركب [١٢]

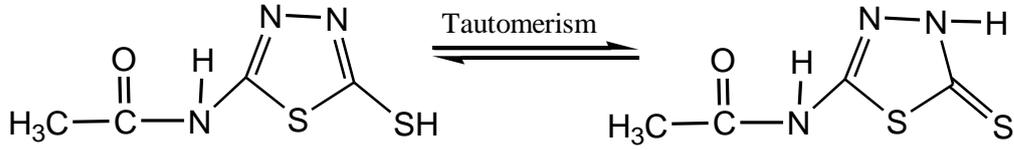
٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole^(١١٤)



في دورق دائري سعة (١٠٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب (٠.٠٤ g, ٣.٦٤ g) من الثايوسيميكاربازايد و (٠.٠٢ mole, ٢.١٢ g) كاربونات الصوديوم في (١٤ mL) من كحول الاثيل المطلق ، ثم اضيف للمزيج الناتج (٣ mL) من ثنائي كبريتيد الكاربون صعد المزيج على حمام مائي بدرجة حرارة ٧٨°C مع التحريك المستمر لمدة (٢٤ h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ، ٣:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٨٢$. برد مزيج التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ، ثم اضيف اليه (٢٠ mL) من الماء المقطر مع التحريك وبعد ذلك اضيفت قطرات من حامض HCl المركز (٣٦٪) بالتدريج حيث ظهر راسب اصفر مخضر . بعد اكتمال الترسيب رشح الراسب تحت الضغط المخلخل وغسل بشكل جيد بالماء المقطر واعيدت بلورته بالماء المقطر وجفف تحت الضغط المخلخل حيث تم الحصول على المركب [١٢] بمنتوج (٨١٪) ، (٤.٣ g ، درجة انصهاره ٢٣٢-٢٣٤ °C ودرجة انصهاره في الادبيات^(١١٤) ٢٣٣°C-٢٣٤ .

(٢-٣-٢) تحضير المركب [٨٤]

٢-Aminoacetyl-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole^(١١٥)



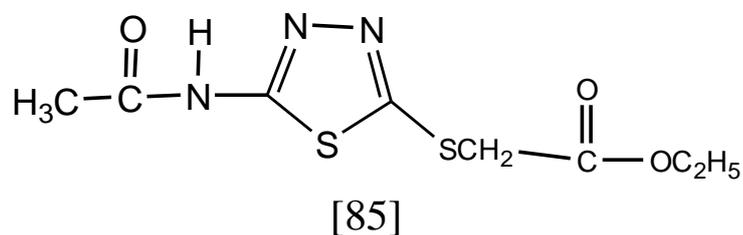
[84]

في ورق دائري سعة (١٠٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب (٠.٠٢ g , ٢.٦٦ g) من المركب [١٢] ٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole في (٤ mL) انهيديريد الخليك و (٤ mL) حامض الخليك الثلجي . صعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة ٧٨ °C مع التحريك المستمر لمدة (٦ h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر ، ٢:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٧٧$. برد اثناء التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة فتكون راسب اصفر ، رشح المحلول تحت الضغط المخزل وغسل الراسب عدة مرات بالماء المقطر وتم اعادة بلورة الراسب من الكحول الايثيلي حيث تم الحصول على المركب [٨٤] بشكل مادة صلبة صفراء مخضرة وبمحتوج (٨٦% , ٣ g) ، درجة انصهاره ٢٩٢-٢٩٣ °C .

FT-IR ، شكل (١-٣) (KBr Disk) ، (١٢٥٠) cm^{-1} (N-N=C- ν) ، لحنة الثايدايازول الخماسية (١٢٥٠) cm^{-1} ، (N-H ν) (٣١٥٠) cm^{-1} ، (C=O ν) للاميد (١٦٥٠) cm^{-1} ، (C-H ν) الاليفاتية (١٠٧٠) cm^{-1} ، (C=N ν) لحنة الثايدايازول (١٥٧٥) cm^{-1} ، (C=S ν) (١٠٧٠) cm^{-1} .

(٣-٣-٢) تحضير المركب [٨٥] :

٢-Aminoacetyl-٥-thioethylacetate-١,٣,٤-thiadiazole^(١١٦)



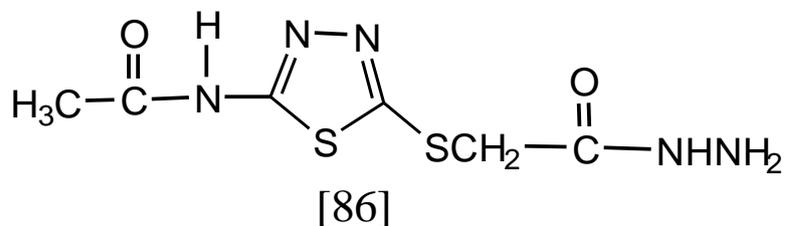
في دورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب (٢ g ,)
١- Ethyl mole (٠.٠١١٤) من المركب [٨٤] في (١٠ mL) من
chloroacetate . صعد مزيج التفاعل مع التحريك المستمر بدرجة ٨٠°C ولمدة (٦h)
اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ، ١ : ١) انتهاء
التفاعل وكانت $R_f = ٠.٨٦$. برد اناء التفاعل ثم اضيف اليه (٣٠ mL) من الماء المقطر
وترك في الثلاجة لمدة (٢٤h) فتكون راسب ابيض رشح تحت الضغط المخلخل واعيدت
بلورته من الكحول الايثيلي المطلق فتم الحصول على المركب [٨٥] بشكل بلورات بيضاء
وبمنتوج (٢.٥g , ٨٤%) ، درجة انصهاره $١٧١^{\circ}\text{C} - ١٧٢$.

FT-IR ، شكل (٢-٣) (KBr Disk) ، (C=O ν) للاستر $(١٧٣٠)\text{cm}^{-١}$ ، (C=O ν) للاميد
 $(١٦٩٠)\text{cm}^{-١}$ ، (C-O-C ν) ، $(١١٧٥, ١١٥٠)\text{cm}^{-١}$ ، (S-CH_٢ ν) خارج الحلقة $(١٤٠٠)\text{cm}^{-١}$ ،
(C=N ν) لحلقة الثايدايازول $(١٥٧٥)\text{cm}^{-١}$ ، (C-H ν) الاليفاتية $(٢٩٧٥, ٢٨٠٠)\text{cm}^{-١}$ ،
(N-H ν) ، $(٣٢٠٠)\text{cm}^{-١}$.

(٢-٣-٤) تحضير المركب [٨٦]

٢-Aminoacetyl-٥-thioacetic acid hydrazide-١,٣,٤-

thiadiazole^(١١٧)

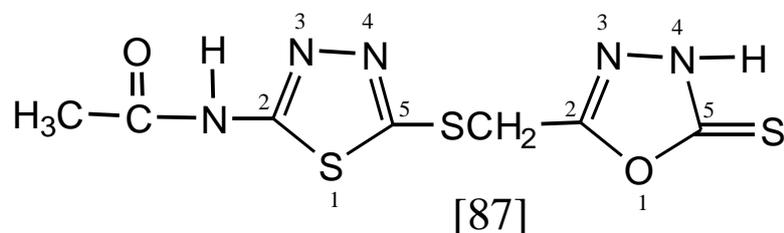


في دورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب الهايدرأزين المائي (٠.٣٥g , ٠.٠٠٧ mole) في (١٠ mL) من كحول الاثيل المطلق مع التحريك لمدة (٣٠m) ثم اضيف (١.٨٢٧g , ٠.٠٠٧ mole) من المركب [٨٥] وصعد مزيج التفاعل بدرجة C ٨٠ مع التحريك المستمر لمدة (٧h). اظهرت كرماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر ، ٢:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٨$. برد اناء التفاعل فتكون راسب ابيض رشح تحت الضغط المخلخل ثم اعيدت بلورته من الماء المقطر حيث تم الحصول على المركب [٨٦] بشكل بلورات ابرية بيضاء وبمنتوج (٨٧% , ١.٥g) ، درجة انصهاره C ٢٥٥-٢٥٦.

FT-IR ، شكل (٣-٣) (KBr Disk) ، (NH_٢) cm^{-1} (٣٢٨٠، ٣١٥٠) ، (C=O) للاميد cm^{-1} (١٦٩٠، ١٦٥٠) ، (S-CH_٢) خارج الحلقة cm^{-1} (١٤٠٠) ، (C-H) الاليفاتية cm^{-1} (٢٩٥٠-٢٨٠٠) ، (N-H) ، (٣٠٥٠) cm^{-1} ، (C=N) داخل حلقة الثيادايازول cm^{-1} (١٥٧٥).

[٨٧] تحضير المركب (٥-٣-٢)

٢-(٢-Aminoacetyl-١,٣,٤-thiadiazol-٥-ylmethylthio)-١,٣,٤-oxadiazole-٥-thion^(١١٨)

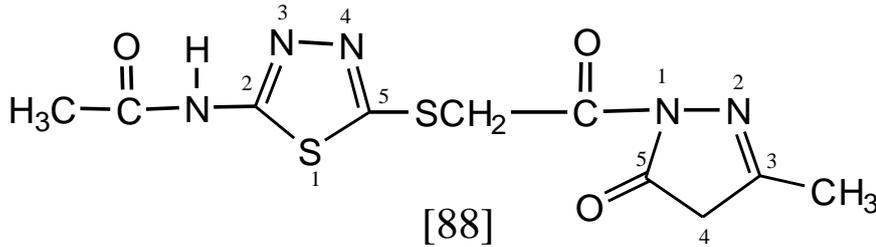


في دورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس تم اذابة (٠.٣٩٥٢ g ،) من مشتق الهيدرازيد [٨٦] في (١٠ mL) من كحول الايثيل المطلق ، بعد ذلك اضيف إلى المزيج (٣ mL) من ثنائي كبريتيد الكربون CS_٢ و (٠.٠٨٩٦ g ،) (٠.٠٠١٦ mole) هيدروكسيد بوتاسيوم . صعد المزيج بدرجة حرارة (٨٠ °C) مع التحريك المستمر لمدة (٦h) . اظهرت كرماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي ايثيل ايثر ، ١ : ١) انتهاء التفاعل وكانت R_f = ٠.٧١ . برد اناء التفاعل وبخر الايثانول إلى الحجم المناسب ثم اضيف اليه (١٠ mL) من الماء المقطر مع التحريك وبعد ذلك اضيفت قطرات من حامض HCl المركز (٣٦٪) وبالتدرج فظهر راسب اصفر رشح تحت الضغط المخلل ثم اعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [٨٧] بشكل بلوري وبمنتوج (٨٧٪ ، ٠.٤g) ، دجة انصهاره ١٦٥-١٦٦ °C .

FT-IR ، شكل (٤-٣) (KBr Disk) ، (C=N ν) داخل حلقة الاوكسادايازول 1690 cm^{-1} ، (C=N ν) داخل حلقة الثايداايازول 1575 cm^{-1} ، (C=S ν) 1070 cm^{-1} ، (C-O-C ν) $1165, 1150\text{ cm}^{-1}$ ، (S-CH₂ ν) خارج حلقة الثايداايازول 1405 cm^{-1} ، (C=O ν) $2900-2800\text{ cm}^{-1}$ للاميد 1740 cm^{-1} ، (N-H ν) 3160 cm^{-1} ، (C-H ν) الليفاتية $2900-2800\text{ cm}^{-1}$.

(٦-٣-٢) تحضير المركب [٨٨]

١-[٢-(٢-Aminoacetyl-١,٣,٤-thiadiazol-٥-ylthio)acetyl]-٣-methylpyrazol-٥-one^(١١٩)



في دورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب (٠.٢٤٧g ،) (٠.٠٠١ mole) من مشتق الهيدراز ازيد [٨٦] و (٠.١٣g ، ٠.٠٠١ mole) Ethylacetoacetate في (١٠ mL) من كحول الايثيل المطلق . صعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة (٨٠ °C) مع التحريك المستمر لمدة (١٠ h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ، ١:٢) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٦٩$. براد اناء التفاعل وبخر الايثانول إلى الحجم المناسب فتم الحصول على راسب ابيض رشح ثم اعيدت بلورته من الميثانول فتم الحصول على المركب [٨٨] بمنتوج (٨٠٪ ، ٠.٢٥g) ، درجة انصهاره ١٦٨-١٦٩ °C

FT-IR ، شكل (٥-٣) (KBr Disk) ، (C=N ν) داخل حلقتي البايرازولون والثيادايازول cm^{-1} (١٥٦٠) ، (C=O ν) المرتبطة بحلقة البايرازول (١٧٤٠) cm^{-1} ، (C=O ν) للاميد (١٦٩٠) cm^{-1} ، (S-CH₂ ν) خارج حلقة الثيادايازول (١٤٠٥) cm^{-1} ، (N-H ν) (٣١٨٠) cm^{-1} ، (C-H الاليفاتي ν) (٣٠٠٠-٢٨٠٠) cm^{-1} .

¹H-NMR ، شكل (٦-٣) (DMSO solvent)

(بروتونات مجموعتي CH₃) ppm (١.١٥-١.٢٠) (اشارة ثلاثية) .

(بروتوني مجموعة CH₂ داخل حلقة البايرازولون) ppm (٢.١٧) (اشارة منفردة) .

(بروتونات المذيب DMSO) ppm (٢.٤٩-٢.٥) (اشارة ثلاثية) .

(بروتون مجموعة N-H) ppm (٣.٣٢) (اشارة منفردة) .

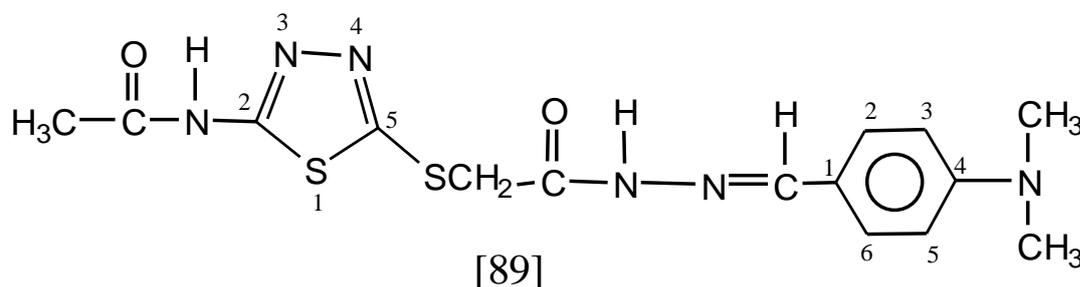
(بروتوني مجموعة SCH₂ ppm (٤.٠٨-٤.١٥) (اشارة رباعية).

(بروتون مجموعة O-H الناتجة من التأصر الهيدروجيني)ppm(١٢.٦)(اشارة منفردة).

(٧-٣-٢) تحضير المركب [٨٩] :

N-[٥-(٤-N,N-Dimethylamino-benzylidene-hydrazinocarbonyl

methylsulfanyl)-١,٣,٤-thiadiazol-٢-yl]-acetamide^(١٢١,١٢٠)

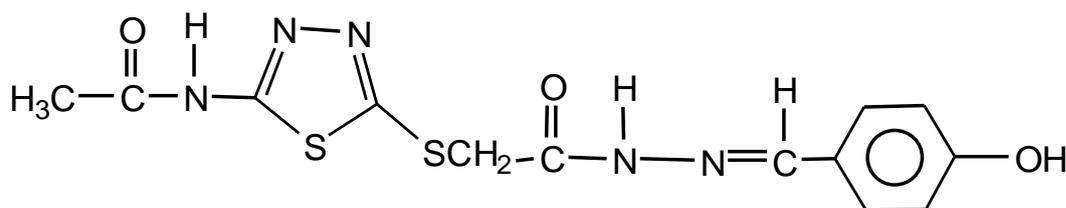


في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
من مشتق الهايدراز ايد [٨٦] في (٢٠ mL) من كحول الاثيل
المطلق ، اضيف إلى المحلول الناتج (٠.٥٩٦g , ٠.٠٠٤ mole) من ٤-N,N-
dimethylaminobenzaldehyde ، وصعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة ٨٠°C مع
التحريك المستمر لمدة (٧h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول :
ثنائي ايثيل ايثر ، ١:٢) انتهاء التفاعل وكان نت
R_f = ٠.٦٨ . برد اناء التفاعل ثم بخر الايثانول إلى الحجم المناسب فتكون راسب احمر ،
رشح ثم اعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [٨٩] بمنتوج (١.٢g ,
٧٩%) ، درجة انصهاره ٢١١-٢١٢°C .

FT-IR ، شكل (٣-١٠) (KBr Disk) ، (C=N ν) خارج حلقة الثيادايازول cm^{-1} (١٦٩٠) ،
(C=N ν) داخل حلقة الثيادايازول cm^{-1} (١٥٦٥) ، (C=C ν) لحلقة البنزين cm^{-1} (١٦٠٠, ١٤٥٠) ،
(C-N ν) cm^{-1} (١٣٢٠-١٢٤٠) ، (C=O ν) للاميد cm^{-1} (١٧٤٠) ، (N-H ν) cm^{-1} (٣١٥٠) ،
(S-CH₂ ν) خارج حلقة الثيادايازول cm^{-1} (١٤٠٥) ، (C-H ν) الاروماتية cm^{-1} (٣٠٦٠) ، (C-
H ν) الاليفاتية cm^{-1} (٢٩٦٠, ٢٨٠٠) .

(٨-٣-٢) تحضير المركب [٩٠] :

N-[٥-(٤-Hydroxy-benzylidene-hydrazino carbonyl methyl sulfanyl)-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl]-acetamide ^(١٢١,١٢٠)



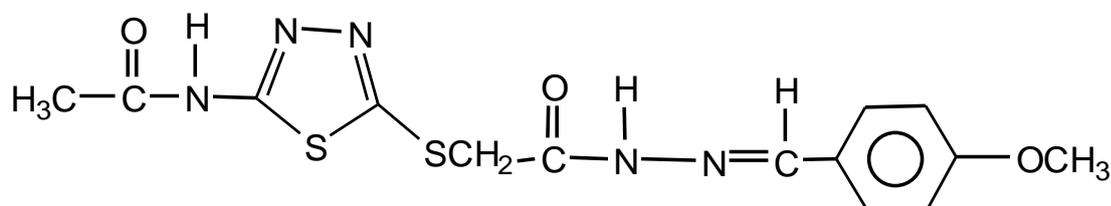
[90]

في دورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب (٠.٩٨٨g ,) من مشتق الهيدرازيد [٨٦] في (٢٠ mL) من كحول الايثيل المطلق ثم اضيف إلى المحلول الناتج (٠.٠٠٤ mole , ٠.٤٨٨g) من ٤-hydroxybenzaldehyde . صعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة ٨٠°C مع التحريك المستمر لمدة (٦h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ، ١:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٧٥$. برد اناء التفاعل وبخر الايثانول إلى الحجم المناسب فتم الحصول على راسب احمر ، رشح ثم اعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [٩٠] بمنتوج (٧٨% , ١.١g) ، درجة انصهاره ١٧٢-١٧١°C .

FT-IR ، شكل (١١-٣) (KBr Disk) ، (C=N ν) خارج حلقة الثيادايازول $(١٦٩٠)cm^{-1}$ ، (C=N ν) داخل حلقة الثيادايازول $(١٥٦٥)cm^{-1}$ ، (C=C ν) لحلقة البنزين $(١٦٤٠, ١٤٦٠)cm^{-1}$ ، (O-H ν) $(٣٤٠٠)cm^{-1}$ ، (C-H ν) الاروماتية $(٣٠٤٠)cm^{-1}$ ، (C-H ν) الاليفاتية cm^{-1} ، (N-H ν) $(٣١٦٠)cm^{-1}$ ، (C=O ν) للاميد $(١٧٤٠)cm^{-1}$ ، (S-CH₂ ν) خارج حلقة الثيادايازول $(١٤٠٥)cm^{-1}$ ، (C-O ν) $(١١٦٠)cm^{-1}$.

(٩-٣-٢) تحضير المركب [٩١] :

N-[٥-(٤-Methoxy-benzylidene-hydrazinocarbonylmethyl sulfanyl)-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl]-acetamide ^(١٢١,١٢٠)



[91]

في دورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب (٠.٩٨٨g ,)
من مشتق الهيدرازيد [٨٦] في (٢٠ mL) من كحول الايثيل المطلق ،
اضيف إلى المحلول الناتج (٠.٠٠٤ mole , ٠.٥٤٤g) من ٤-
Methoxybenzaldehyde . سعد مزيج التفاعل مع التحريك المستمر لمدة (٥h) .
اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي ايثيل اثير ، ١:٢) انتهاء
التفاعل وكانت $R_f = ٠.٧١$. برد اثناء التفاعل ثم بخر الايثانول إلى الحجم المناسب فظهر
راسب اصفر باهت ، رشح ثم اعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [٩١]
بمنتوج (٨٢% , ١.٢g) ، درجة انصهاره ٢٣٣-٢٣٤°C .

FT-IR ، شكل (٣-١٢) (KBr Disk) ، (C=N ν) خارج حلقة الثيادايازول $(١٦٦٠)cm^{-١}$ ،
(C=N ν) داخل حلقة الثيادايازول $(١٥٦٠)cm^{-١}$ ، (C=C ν) لحلقة البنزين $cm^{-١}$
(C-O-C ν) ، (١٦٠٥، ١٥١٠، ١٤٢٠)^١ ، (C-H ν) الاروماتية $(٣٠٤٠)cm^{-١}$ ،
(C-H ν) الاليفاتية $(٢٩٦٠، ٢٧٦٠)cm^{-١}$ ، (N-H ν) $(٣٢٠٠)cm^{-١}$ ، (C=O ν) للاميد $cm^{-١}$
(S-CH_٢ ν) خارج حلقة الثيادايازول $(١٦٩٠)cm^{-١}$.

$^1\text{H-NMR}$ ، شكل (٣-١٤) (DMSO solvent)

(بروتونات مجموعة CH_3 المرتبطة بمجموعة الكاربونيل) ppm (٢.١٦-٢.١٧) (اشارة ثنائية) .

(بروتونات المذيب DMSO) ppm (٢.٥٠٢-٢.٥٠٧) (اشارة ثنائية) .

(بروتون مجموعة N-H المرتبطة بحلقة الثايدايازول) ppm (٣.٣٢) (اشارة منفردة).

(بروتونات مجموعة الميثوكسي OCH_3) ppm (٣.٧٨-٣.٧٩) (اشارة ثنائية).

(بروتوني مجموعة SCH_3) ppm (٤.٤٦) (اشارة منفردة).

(بروتونات حلقة البنزين) ppm (٦.٩٧-٧.٠٢) (اشارة رباعية)،

ppm (٧.١٢-٧.١٥) (اشارة ثنائية) ، ppm (٧.٥٩-٧.٦٥) (اشارة ثلاثية) .

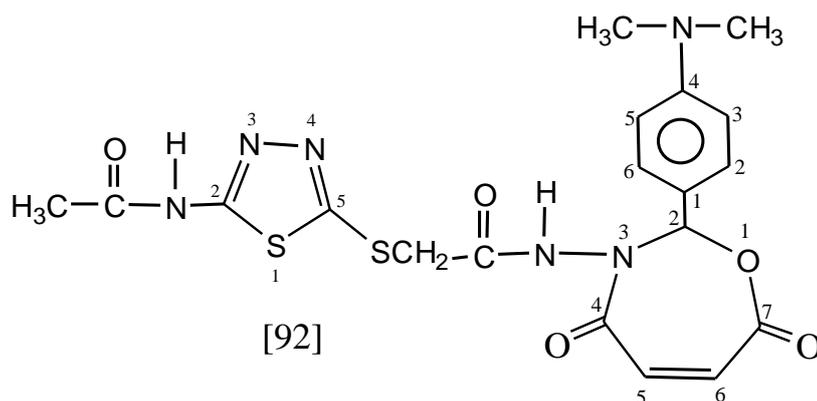
(بروتون مجموعة C-H) ppm (٧.٩٤-٧.٩٧) (اشارة ثنائية) ، ppm (٨.١٢) (اشارة ثنائية) .

(بروتون مجموعة N-H المرتبطة بمجموعة الازوميثين) ppm (٨.٨٠-٨.٨٣) (اشارة ثنائية) .

(بروتوني مجموعتي O-H الناتجة من التآصر الهيدروجيني) ppm (١١.٦) (اشارة ثنائية) ، ppm (١٢.٦) (اشارة ثنائية).

(٢-٣-١٠) تحضير المركب [٩٢] :

N-(٥-{[٢-(٤-N,N-Dimethylamino-phenyl)-٤,٧-dioxo-٤,٧-dihydro-[١,٣]-oxazepin-٣-ylcarbonyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide



في دورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
(٠.٣٧٨g , ٠.٠٠١ mole) من مشتق قاعدة شف [٨٩] و(٠.٠٩٨g , ٠.٠٠١ mole) من
انهديد المالك في (٢٠ mL) من الدايبوكسان . صعد مزيج التفاعل مع التحريك المستمر
بدرجة ٩٠°C ولمدة (٢٤h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول :
ثنائي ايثيل اثير ، ١:١) انتهاء التفاعل وكان
R_f = ٠.٧٣ . برد اثناء التفاعل وبخر الدايبوكسان إلى الحجم المناسب فظهر راسب احمر ،
رشح واعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [٩٢] بمنتوج (, ٠.٤٢g ,
٨٨%) ، درجة انصهاره ١٦٥-١٦٧°C .

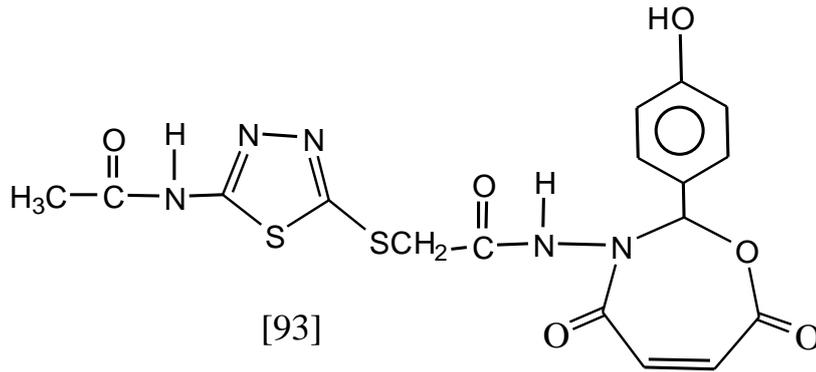
ان المحاولات السابقة لتحضير حلقة ٣,١ - اوكسازيبين السباعية اعتمدت على طريقتين
وهما طريقة التحول الايزومري لاصرة التكافؤ عن طريق الاثارة الضوئية لمشتقات
Pyridine N-oxide اما الطريقة الاخرى فهي تكاثف الاينامينات مع ثنائي اثيل أو ميثيل
استيلين ثنائي الكاربوكسيلات ، وتتميز هاتين الطريقتين بانهما محدودتين وتعطيان نواتج
عرضية بنسبة عالية ولذلك تكون نسبة الناتج قليلة لاحتوائه على نسبة عالية من الشوائب
(نقاوة قليلة)^(١) .

اما بالنسبة للطريقة التي استعملت في هذه الدراسة لتحضير حلقة ٣،١ - اوكسازيبين فهي طريقة اضافة حلقيه اعطت منتج عالي وذو نقاوة عالية ، كما ان المدة الزمنية للتحضير كانت متوسطة .

FT-IR ، شكل (١٧-٣) (KBr Disk) ، (C=O) للاكتون cm^{-1} (١٧٤٠) ، (C=O) للاميد cm^{-1} (١٦٩٥) ، (C-O-C) لحلقة الاوكسازيبين cm^{-1} (١٢٠٠) ، (C-N) cm^{-1} (١٢٤٠) - (١٣٠٠) ، (C=N) داخل حلقة الثيادايازول cm^{-1} (١٥٦٠) ، (N-H) cm^{-1} (٣١٦٠) ، (S-CH_٢) (٢ خارج حلقة الثيادايازول cm^{-1} (١٤١٠) ، (C-H) الاليفاتية cm^{-1} (٢٩٧٠، ٢٨٠٠) ، (C-H) (٢) الاروماتية cm^{-1} (٣٠٤٠) ، (C=C) لحلقة البنزين cm^{-1} (١٤٦٠) .

(١١-٣-٢) تحضير المركب [٩٣] :

N-(٥-{[٢-(٤-Hydroxy-phenyl)-٤,٧-dioxo-٤,٧-dihydro-[١,٣]-oxazepin-٣-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide



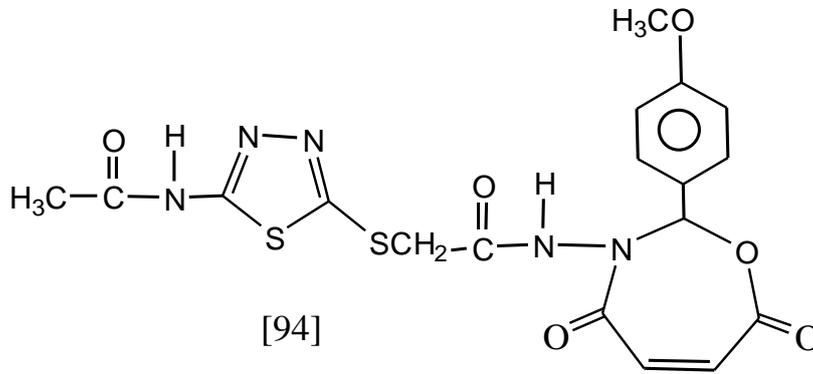
في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب (٠.٠٩٨g , ٠.٠٠١ mole) من مشتق قاعدة شف [٩٠] و (٠.٣٥١g , ٠.٠٠١ mole) من انهيديد المالك في (٢٠ mL) من الدايبوكسان . صعد مزيج التفاعل مع التحريك المستمر لمدة (٢٢h) بدرجة ٩٠°C . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي ايثيل ايثر ، ٢:١) انتهاء التفاعل وكان $R_f = ٠.٨$. برد اثناء التفاعل وبخر الدايبوكسان إلى الحجم المناسب فظهر راسب برتقالي ، رشح واعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [٩٣] بمنتوج (, ٠.٣٧g , ٨٢%) ، درجة انصهاره ١٦٠-١٦١ .

FT-IR ، شكل (١٨-٣) (KBr Disk) ، (C=O) للاكثون 1740 cm^{-1} ، (C=O) للاميد 1690 cm^{-1} ، (C-O-C) لحلقة الاوكسازيبين 1200 cm^{-1} ، (O-H) 3360 cm^{-1} ، (C=N) داخل حلقة الثيادايازول 1560 cm^{-1} ، (N-H) 3160 cm^{-1} ، (S-CH₂)

خارج حلقة الثايدايازول (1405)cm⁻¹ ،
 (C-H الاليفاتية)cm⁻¹ (2960, 2800) ، (C-H الاروماتية)cm⁻¹ (3040) ، (C=C لحنة البنزين)cm⁻¹ (1460) .

(١٢-٣-٢) تحضير المركب [٩٤] :

N-(٥-{[٢-(٤-Methoxy-phenyl)-٤,٧-dioxo-٤,٧-dihydro-[١,٣]-oxazepin-٣-ylcarbamoil]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide

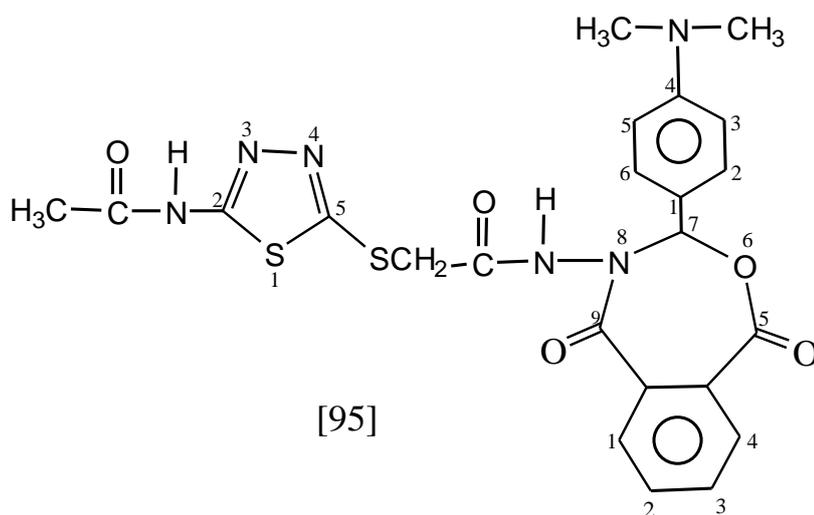


في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
 (٠.٤٧٤g, ٠.٠٠١٣ mole) من مشتق قاعدة شف [٩١] و(٠.١٢٧g, ٠.٠٠١٣ mole) من
 انهريد المالك في (٢٠ mL) من الداويكسان . صعد مزيج التفاعل مع التحريك المستمر
 لمدة (٢٠ h) بدرجة حرارة ٩٠°C . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايتانول
 : ثنائي اثيل ايثر ، ١:١) انتهاء التفاعل وكانت R_f = ٠.٧٧ . برد اناء التفاعل ثم بخر
 المذيب إلى الحجم المناسب فظهر راسب برتقالي اللون ، رشح واعيدت بلورته من الايثانول
 فتم الحصول على المركب [٩٤] بمنتوج (٠.٥g, ٨٣%) ، درجة انصهاره ٢١٦-٢١٧°C .

FT-IR ، شكل (١٩-٣) (KBr Disk) ، (C=O)للاكتون)cm⁻¹ (1690) ، (C=O) للاميد
 (C=C لحنة البنزين)cm⁻¹ (1255) ، (C-O-CH₃)cm⁻¹ (1670) ،
 (C-H الاليفاتية)cm⁻¹ (1605, 1510, 1440) ، (C-H الاروماتية)cm⁻¹ (3030) ،
 (N-H)cm⁻¹ (2960, 2780) ، (C=N داخل حلقة الثايدايازول)cm⁻¹ (1560) ،
 (S-CH₂)cm⁻¹ (1402) .

(٢-٣-١٣) تحضير المركب [٩٥] :

N-(٥-{[٧-(٤-N,N-Dimethylamino-phenyl)-٥,٩-dioxo-٥,٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide

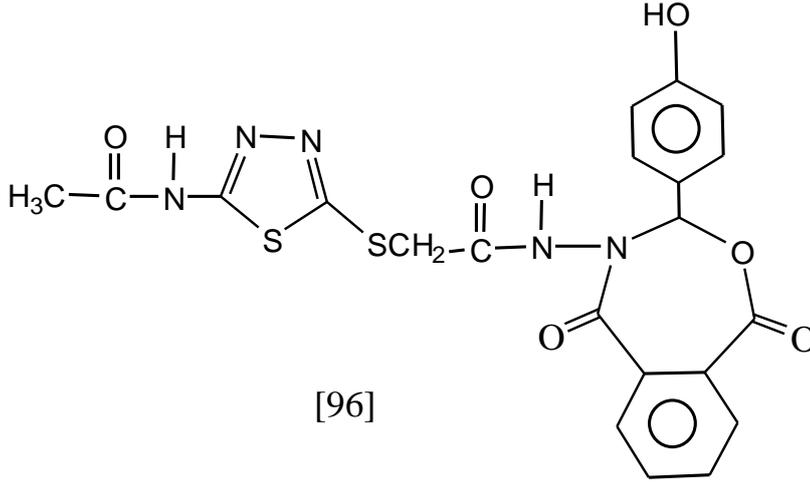


في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
انهريد الفثاليك في (٢٠ mL) من الدايبوكسان . سعد مزيج التفاعل مع التحريك المستمر
لمدة (٢٤ h) بدرجة حرارة ٩٠°C . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول
: ثنائي اثيل ايثر ، ١:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٧٢$. برد اناء التفاعل ثم بخر المذيب
إلى الحجم المناسب فظهر راسب اصفر باهت ، رشح واعيدت بلورته من الايثانول فتم
الحصول على المركب [٩٥] بمنتوج (٨٧٪ ، ٠.٤٥g) ، درجة انصهاره ١٨٣-١٨٢°C .

FT-IR ، شكل (٢٠-٣) (KBr Disk) ، (C=O) للاكتون $(١٦٦٠-١٧٠٠) \text{cm}^{-1}$ متداخلة مع
(C=O) للاميد ، (C-O-C) لحلقة الاوكسازيبين $(١٢٦٥) \text{cm}^{-1}$ ، (C=C) $(١٤٩٠) \text{cm}^{-1}$ ،
(N-H) $(٣٠٨٠) \text{cm}^{-1}$ ، (C=N) داخل حلقة الثيادايازول $(١٥٩٠) \text{cm}^{-1}$ ، (C-H) ،
الليفاتية $(٢٨٨٠) \text{cm}^{-1}$ ، (C-H) الاروماتية $(٣٠٠٠) \text{cm}^{-1}$ ، (S-CH_٢) خارج حلقة
الثيادايازول $(١٤٠٠) \text{cm}^{-1}$.

(٢-٣-١٤) تحضير المركب [٩٦]:

N-(٥-[[٧-(٤-Hydroxy-phenyl)-٥,٩-dioxo-٥,٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl]-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)- acetamide



في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب (٠.٣٥١ g , ٠.٠٠١ mole) من مشتق قاعدة شف [٩٠] و (٠.١٤٨ g , ٠.٠٠١ mole) من انهريد الفثاليك في (٢٠ mL) من الدايبوكسان . صعد مزيج التفاعل مع التحريك المستمر لمدة (٢٢h) بدرجة حرارة ٩٠°C . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ، ٢:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٨$. برد اناء التفاعل ثم بخر المذيب إلى الحجم المناسب فظهر راسب ابيض ، رشح واعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [٩٦] بمنتوج (٨٨٪) ، (٠.٤٤ g) ، درجة انصهاره ١٦٣-١٦٤°C

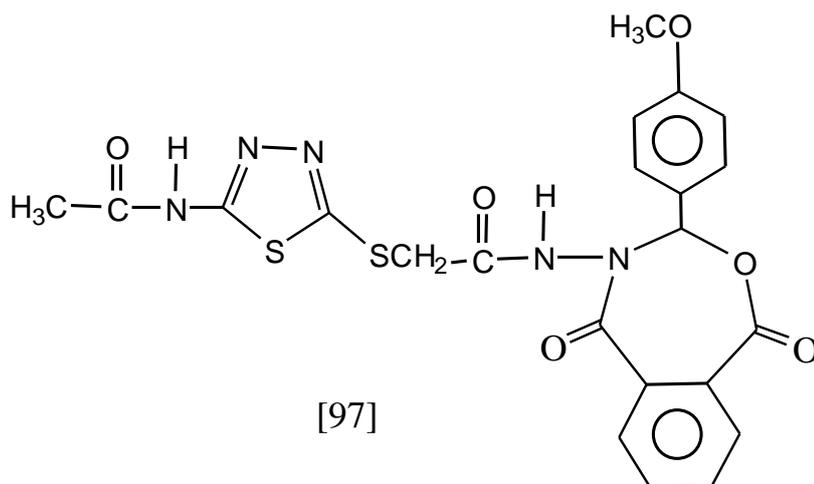
FT-IR ، شكل (٢١-٣) (KBr Disk) ، (C=O) للاكتون 1740 cm^{-1} ، (C=O) للاميد 1690 cm^{-1} ، (C-O-C) لحلقة الاوكسازين $1320, 1290\text{ cm}^{-1}$ ، (C-OH) 1160 cm^{-1} ، (O-H) 3440 cm^{-1} ، (C=C) لحلقة البنزين 1660 cm^{-1} ، (C-H) الاروماتية 3040 cm^{-1} ، (C-H) الاليفاتية $2960-2800\text{ cm}^{-1}$ ، (C=N) داخل حلقة الثيادايازول 1402 cm^{-1} ، (N-H) 3160 cm^{-1} ، (S-CH₂) خارج حلقة الثيادايازول 1402 cm^{-1} .

¹H-NMR ، شكل (٢٢-٣) (DMSO solvent) :

- (بروتونات مجموعة CH_2) ppm (1.15-1.20) (اشارة ثلاثية) .
- (بروتون مجموعة C-H) ppm (2.17) (اشارة منفردة) .
- (بروتونات المذيب DMSO) ppm (2.49-2.50) (اشارة ثلاثية).
- (بروتوني مجموعتي N-H) ppm (3.33) (اشارة منفردة).
- (بروتوني مجموعة SCH_2) ppm (4.08-4.15) (اشارة رباعية).
- (بروتونات حلقتي البنزين) ppm (7.56-7.59) (اشارة رباعية) ،
ppm (7.66-7.69) (اشارة رباعية) .
- (بروتون مجموعة O-H الناتجة من التآسر الهيدروجيني) ppm (12.6) (اشارة منفردة)

(١٥-٣-٢) تحضير المركب [٩٧] :

N-(٥-[[٧-(٤-Methoxy-phenyl)-٥,٩-dioxo-٥,٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl]-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl- acetamide

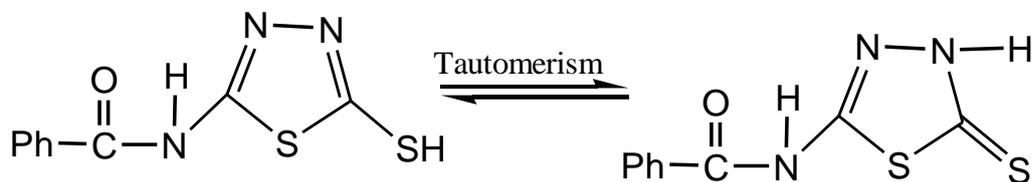


في دورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس تم اذابة (٠.٤٧٤g, ٠.٠٠١٣ mole) من مشتق قاعدة شف [٩١] و (٠.١٩٢g, ٠.٠٠١٣ mole) من انهيدريد الفثاليك في (٢٠ mL) من الداويكسان . صعد مزيج التفاعل مع التحريك المستمر لمدة (٢٠ h) بدرجة حرارة ٩٠°C . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل اثير ، ١:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٧٦$. برد اناء التفاعل ثم بخر الداويكسان إلى الحجم المناسب فتم الحصول على راسب برتقالي اللون ، رشح المحلول واعيدت بلورة الراسب من الايثانول حيث تم الحصول على المركب [٩٧] بمنتوج (٠.٥٦g) ، ٨٣% ، درجة انصهاره ٢١٩-٢٢١°C .

FT-IR ، شكل (٢٦-٣) (KBr Disk) ، (C=O ν) للاكتون cm^{-1} (١٦٩٠) ، (C=O ν) للاميد cm^{-1} (١٦٦٠) ، (C-O-C ν) لطقة الاوكسازيين cm^{-1} (١٢٥٥) ، (C-O-CH_٣ ν) cm^{-1} (١٣٠٠) ، (C=C ν) لطقة البنزين cm^{-1} (١٦٠٠، ١٤٤٠) ، (C-H ν) الاروماتية cm^{-1} (٣٠٤٠) ، (C-H ν) الاليفاتية cm^{-1} (٢٩٦٠، ٢٧٦٠) ، (C=N ν) داخل طقة الثيادايازول cm^{-1} (١٥٦٠) ، (N-H ν) cm^{-1} (٣٢٠٠) ، (S-CH_٣ ν) خارج طقة الثيادايازول cm^{-1} (١٤٠٢) .

(١٦-٣-٢) تحضير المركب [٩٨] :

٢-Aminobenzoyl-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole^(١١٦)

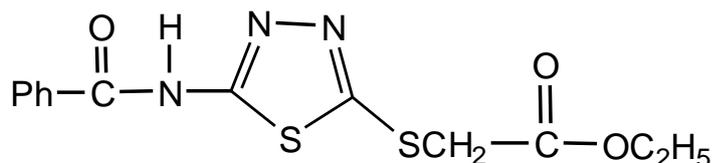


في دورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بانبوبة تجفيف مملوءة بكلوريد الكالسيوم اذيب (٠.٠١٥ mole , ١.٩٩٥g) من المركب [١٢] في (١٠ mL) من كلوريد البنزويل . حرك المزيج لمدة (١٠ h) بدرجة حرارة الغرفة . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ، ١ : ٢) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٧٥$. حيث تم الحصول على راسب ابيض ، رشح المحلول وتم غسل الراسب بشكل جيد بالماء البارد والساخن فتم الحصول على المركب [٩٨] بشكل مادة صلبة بيضاء اللون وبمنتوج (٣g , ٨٤%) ، درجة انصهاره ٢٤٢-٢٤٣ °C .

FT-IR ، شكل (٢٧-٣) (KBr Disk) ، (=N-N=C-) ل حلقة الثيادايازول الخماسية cm^{-1} (١٢٦٠) ، (C=O) للاميد-١ (١٦٧٠) cm^{-1} ، (N-H) (٣١٦٠) cm^{-1} ، (C=C) ل حلقة البنزين (١٤٤٠) cm^{-1} ، (١٥٨٠) cm^{-1} ، (١٦٠٠) cm^{-1} ، (C-H) الاروماتية ، (٣٠٤٠-٢٩٦٠) cm^{-1} ، (C=N) ل حلقة الثيادايازول (١٥٣٠) cm^{-1} ، (C=S) (١٠٦٠) cm^{-1} .

(٢-٣-١٧) تحضير المركب [٩٩] :

^(١١٦) ٢-Aminobenzoyl-٥-thioethylacetate-١,٣,٤-thiadiazole



[99]

في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
 (٠.٠٠٨ mole ، ١.٨٩٦g) من المركب [٩٨] في (١٠ mL) من
 Ethyl ١-chloroacetate . صعد المزيج بدرجة حرارة ٨٠°C مع التحريك لمدة (٦h) .
 اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل اثير ، ١:١) انتهاء
 التفاعل وكانت $R_f = ٠.٨٢$. برد اثناء التفاعل ثم اظيف اليه (٣٠ mL) من الماء المقطر
 وترك في الثلاجة لمدة (٢٤h) فتكون راسب ابيض ، رشح المحلول فتم الحصول على
 بلورات بيضاء اعيدت بلورتها من الايثانول فتم الحصول على المركب [٩٩] بمنتوج
 (٨٥%) ، (٢.٢g) ، درجة انصهاره
 ١٣٩°C-١٤٠.

FT-IR ، شكل (٢٨-٣) (KBr Disk) ، (C=O ν) للاستر ١- (١٧٥٠) cm^{-1} ، (C=O ν) للاميد- cm^{-1}
 (١٦٧٠) ، (C-H ν) الاليفاتية ١- (٢٩٢٠، ٢٨٠٠) cm^{-1} ، (C-O-C ν) (١١٧٥، ١١٥٠) cm^{-1} ،
 (S-CH₂ ν) خارج حلقة الثيادايازول ، (١٤٠٠) cm^{-1} ، (C=N ν) لحلقة الثيادايازول
 (١٥٤٠) cm^{-1} ، (N-H ν) (٣١٤٠) cm^{-1} ، (C=C ν) لحلقة البنزين (١٦٠٠، ١٥٧٠، ١٤٦٠) cm^{-1} ،
 (C-H ν) الاروماتية ، (٣٠٤٠-٣٠٠٠) cm^{-1} .

¹H-NMR ، شكل (٣-٣٠) (DMSO solvent)

(بروتونات مجموعة CH_٣ المرتبطة بمجموعة CH_٢) ppm (١.١٧-١.٢٢) (اشارة سداسية) .

(بروتونات المذيب DMSO) ppm (٢.٥٠٥-٢.٥٠٠) (اشارة ثنائية).

(بروتون مجموعة N-H) ppm (٣.٣٣١-٣.٣٢٧) (اشارة ثنائية).

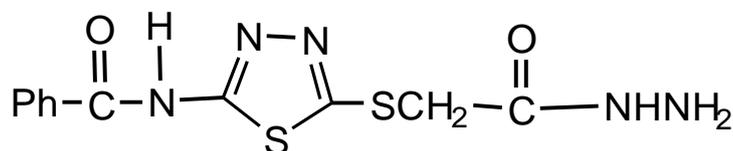
(بروتون مجموعة SCH_٢ وبروتون مجموعة CH_٢ المرتبطة بمجموعة CH_٣) ppm (٤.١٩-٤.١٠) (اشارة ثمانية متداخلة).

(بروتونات حلقة البنزين) ppm (٧.٥٩-٧.٥٤) (اشارة ثلاثية) ، ppm (٧.٦٧-٧.٦٥) (اشارة ثلاثية) ، ppm (٨.١٢-٨.٠٩) (اشارة ثنائية) .

(بروتون مجموعة O-H الناتجة من التآصر الهيدروجيني) ppm (١٣.١٥) (اشارة منفردة).

(١٨-٣-٢) تحضير المركب [١٠٠] :

٢-Aminobenzoyl-٥-thioacetic acid hydrazide-١,٣,٤-thiadiazole^(١١٧)



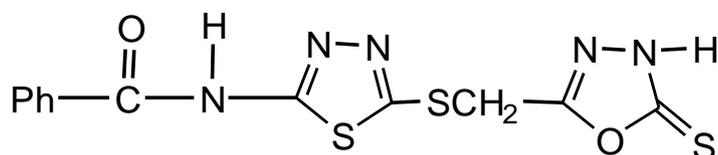
[100]

في ورق دائري سعة (٥٠ mL) اذيب الهايدرازين المائي (٠.٣ g , ٠.٠٠٦ mole) في (١٠ mL) من كحول الايثيل المطلق وحرك المزيج لمدة (٣٠ m) ، بعد ذلك اضيف (١.٩٣٨ g , ٠.٠٠٦ mole) من المركب [٩٩] وصعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة ٨٠°C لمدة (٧h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر ، ٢:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٧٩$. برد اناء التفاعل وبخر الايتانول إلى الحجم المناسب فتم الحصول على راسب اصفر باهت ، رشح المحلول واعد بلورة الراسب من مزيج (ماء + ايتانول) بنسبة (١:١) فتم الحصول على المركب [١٠٠] بشكل بلورات ابرية صفراء باهتة وبمنتوج (٨١% ، ١.٥ g) ، درجة انصهاره -٢٧٤°C .

FT-IR ، شكل (٣٣-٣) (KBr Disk) ، (٣٤٠٠،٣٣٢٠) cm^{-1} (N-H ν) ، (٣١٦٠) cm^{-1} (C=O ν) للاميد (S-CH₂ ν) خارج حلقة الثيادايازول (١٦٦٠،١٦٤٠) cm^{-1} ، (١٤٠٠) cm^{-1} (C=N ν) لحلقة الثيادايازول (١٥٣٥) cm^{-1} ، (٣٠٦٠،٣٠٤٠) cm^{-1} . (C-H ν) الاروماتية (١٦٠٠،١٥٨٠،١٤٥٠) cm^{-1} .

(٢-٣-١٩) تحضير المركب [١٠١]

٢-(٢-Aminobenzoyl-١,٣,٤-thiadiazol-٥-ylmethylthio)-١,٣,٤-oxadiazole-٥-thion^(١١٨)



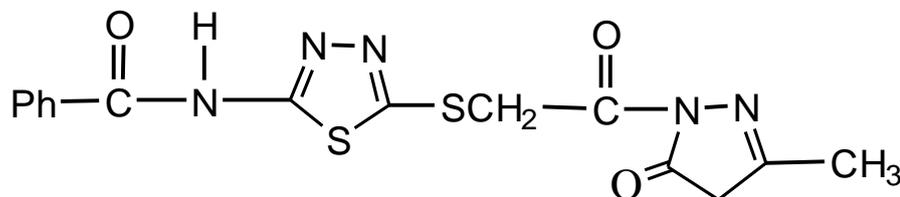
[101]

في دورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب المطلق ثم اضيف إلى المحلول (٠.٣٠٩ g , ٠.٠٠١ mole) من مشتق الهايدرازيد [١٠٠] في (١٠ mL) من كحول الايثيل و(٣ mL) ثنائي كبريتيد الكاربون . صعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة ٨٠°C مع التحريك المستمر لمدة (٧h). اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ، ١:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٧$. برد اثناء التفاعل وبخر المذيب إلى الحجم المناسب ثم اظيف اليه (١٠ mL) من الماء المقطر مع التحريك وبعد ذلك اضيفت قطرات من حامض HCl المركز (٣٦%) فظهر راسب اصفر ، رشح المحلول واعيدت بلورة الراسب من مزيج (CCl₄ + ايثانول) بنسبة (١:١) حيث تم الحصول على المركب [١٠١] بمنتوج (٨٥% , ٠.٣ g) ، درجة انصهاره ١٩٩°C-٢٠١ .

FT-IR ، شكل (٣-٣٤) (KBr Disk) ، (C=N ν) لحلقة الاوكسادايازول (١٦٥٥)cm⁻¹ ، (C=N ν) لحلقة الثايداايازول (١٥٣٠)cm⁻¹ ، (C=S ν) (١٠٦٠)cm⁻¹ ، (C-O-C ν) (١١٧٠)cm⁻¹ ، (N-H ν) (٣١٥٠)cm⁻¹ ، (S-CH₂ ν) خارج حلقة الثايداايازول (١٤٠٠)cm⁻¹ ، (C=O ν) للاميد (١٧٣٠)cm⁻¹ ، (C=C ν) لحلقة البنزين (١٦٠٠, ١٥٨٠, ١٤٦٠)cm⁻¹ ، (C-H ν) (٢٩٦٠)cm⁻¹ ، (C-H ν) الاليفاتية (٢٨٤٠-٢٧٦٠)cm⁻¹ .

[١٠٢] تحضير المركب (٢٠-٣-٢)

١-[٢-(٢-Aminobenzoyl-١,٣,٤-thiadiazol-٥-ylthio)acetyl]-٣-methylpyrazol-٥-one^(١١٩)



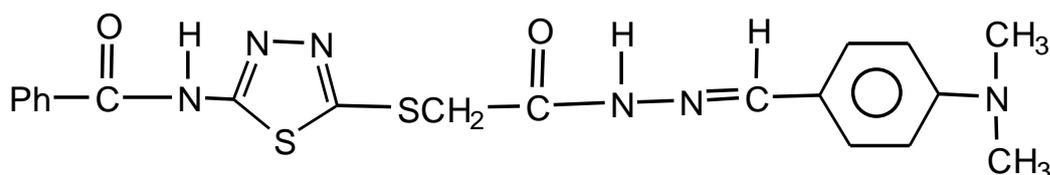
[102]

في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
 من مشتق الهيدراز ازيد [١٠٠] و (٠.٣٠٩g, ٠.٠٠١ mole) من
 Ethylacetoacetate في (١٠ mL) من الكحول الايثيلي المطلق . صعد المزيج بدرجة
 حرارة ٨٠°C مع التحريك المستمر لمدة (١٠ h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة
 (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل اثير ، ١:٢) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٦٦$. برد اناء
 التفاعل وبخر الايتانول إلى الحجم المناسب فتم الحصول على راسب ابيض ، رشح المحلول
 واعيدت بلورة الراسب من خلات الاثيل فتم الحصول على المركب [١٠٢] بمنتوج
 (٠.٣٢g, ٨٥%) درجة انصهاره ١٧٨-١٨٠°C .

FT-IR ، شكل (٣-٣٥) (KBr Disk) ، (C=N ν) لحلقة البايرازولون $(١٥٤٠)cm^{-1}$
 متداخلة مع (C=N ν) لحلقة الثايدايازول ، (C=O ν) المرتبطة بحلقة البايرازول $(١٧٤٠)cm^{-1}$
 ، (C=O ν) للاميد $(١٦٦٠)cm^{-1}$ ، (C-H ν) الاليفاتية $(٢٩٦٠-٢٩٢٠)cm^{-1}$ ، (S-CH_٢ ν) ،
 خارج حلقة الثايدايازول $(١٤٠٠)cm^{-1}$ ، (N-H ν) $(٣١٨٠)cm^{-1}$ ، (C=C ν) لحلقة البنزين
 $(١٦٠٠, ١٥٨٠, ١٤٦٠)cm^{-1}$ ، (C-H ν) الاروماتية $(٣٠٤٠)cm^{-1}$.

(٢-٣-٢) تحضير المركب [١٠٣] :

N-[٥-(٤-N,N-Dimethylamino-benzylidene-hydrazinocarbonyl methylsulfanyl)-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl]-benzamide^(١٢١,١٢٠)



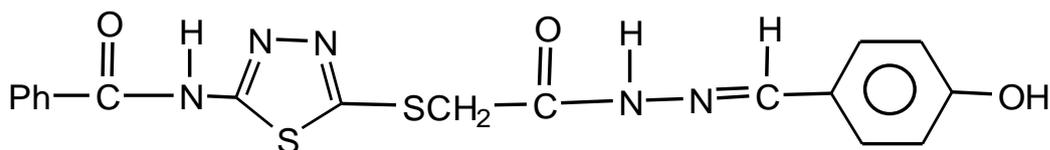
[103]

في دورق دائري سعة (٥٠mL) اذيب (٠.٠٠٣ mole , ٠.٩٢٧g) من مشتق الهيدراز ايد [١٠٠] في (٢٠mL) من الكحول الايثيلي المطلق ، ثم اضيف إلى المحلول الناتج (٠.٤٤٧g , ٠.٠٠٣ mole) من المركب ٤-N,N-dimethylaminobenzaldehyde . سعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة ٨٠°C مع التحريك المستمر لمدة (٧h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي ايثيل ايثر ، ١:٢) انتهاء التفاعل وكان نت R_f = ٠.٦٧ . برد اثناء التفاعل ثم بخر المذيب إلى الحجم المناسب فظهر راسب احمر ، رشح واعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [١٠٣] بمنتوج (, ١.١g) (٨٣% ، درجة انصهاره ٢٠٣-٢٠٤°C).

FT-IR ، شكل (٣-٣٦) (KBr Disk) ، (C=N ν) خارج حلقة الثيادايازول (١٦٧٠)cm⁻¹ ، (C=N ν) داخل حلقة الثيادايازول (١٥٤٠)cm⁻¹ ، (C=C ν) لحلقة البنزين (١٥٨٠، ١٦٠٠، ١٤٦٠)cm⁻¹ ، (C-H ν) الاروماتية (٣٠٤٠)cm⁻¹ ، (C-H ν) الاليفاتية (٢٩٥٠، ٢٨٠٠)cm⁻¹ ، (N-H ν) (٣١٦٠)cm⁻¹ ، (C=O ν) للاميد (١٤٠٠)cm⁻¹ ، (S-CH₂ ν) خارج حلقة الثيادايازول (١٧٥٠)cm⁻¹ .

(٢٢-٣-٢) تحضير المركب [١٠٤] :

N-[٥-(٤-Hydroxy-benzylidene-hydrazinocarbonylmethyl sulfanyl)-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl]-benzamide^(١٢١,١٢٠)



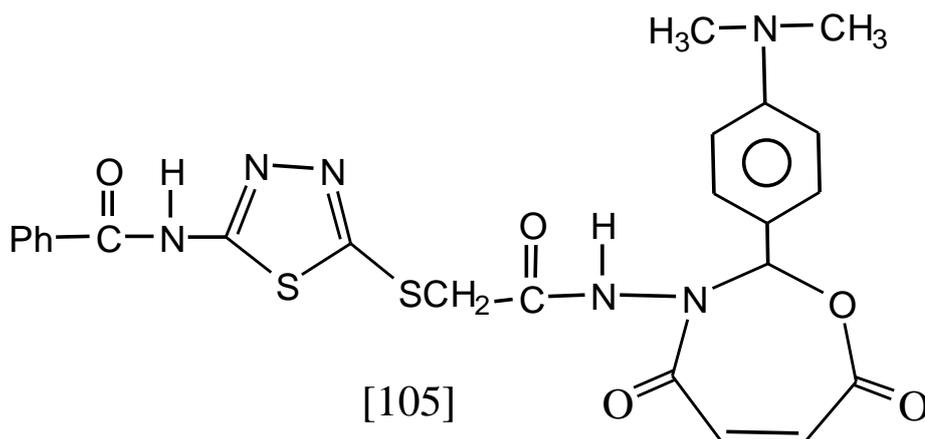
[104]

في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
المطلق ثم اضيف إلى المحلول الناتج (٠.٩٢٧g, ٠.٠٠٣ mole) من مشتق الهيدرازيد [١٠٠] في (٢٠ mL) من كحول الاثيل
٤-hydroxybenzaldehyde . صعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة ٨٠°C مع التحريك
المستمر لمدة (٦h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل
ايثر ، ٢:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٧٣$. برد اناء التفاعل وبخر المذيب إلى الحجم
المناسب فظهر راسب اصفر ، رشح واعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على
المركب [١٠٤] بمنتوج (٨١% , ١g) ، درجة انصهاره ٢٢٢-٢٢٤°C .

FT-IR ، شكل (٣٧-٣) (KBr Disk) ، (C=N ν) خارج حلقة الثيادايازول $(١٦٦٠)cm^{-1}$ ،
(O-H ν) $(٣٣٧٠)cm^{-1}$ ، (C=N ν) داخل حلقة الثيادايازول $(١٥٣٠)cm^{-1}$ ، (C-OH ν)
 $(١١٦٠)cm^{-1}$ ، (C=C ν) لـ حلقة البنزين
 $(١٦٠٠, ١٥٨٠, ١٤٦٠)cm^{-1}$ ، (C-H ν) الاروماتية $(٣٠٤٠, ٣٠٠٠)cm^{-1}$ ، (C-H ν) الاليفاتية
 $(٢٩٢٠, ٢٧٩٥)cm^{-1}$ ، (N-H ν) $(٣١٦٠)cm^{-1}$ ، (C=O ν) للاميد
(S-CH₂ ν) خارج حلقة الثيادايازول $(١٧٤٠)cm^{-1}$ ، $(١٤٠٠)cm^{-1}$.

(٢٣-٣-٢) تحضير المركب [١٠٥] :

N-(٥-{[٢-(٤-N,N-Dimethylamino-phenyl)-٤,٧-dioxo-٤,٧-dihydro-[١,٣]-oxazepin-٣-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)-benzamide

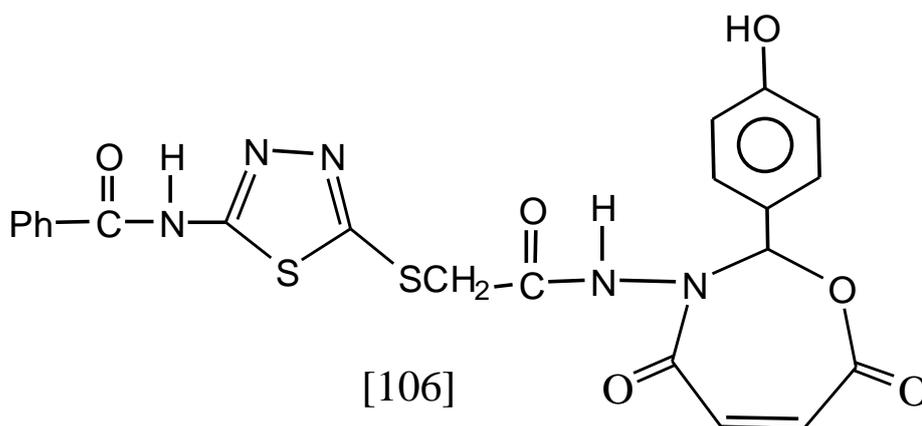


في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
 انهريد المالك في (٢٠ mL) من الداوكسان . صعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة ٩٠ °C مع
 التحريك المستمر لمدة (٢٤ h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايتانول :
 ثنائي اثيل ايثر ، ١:١) انتهاء التفاعل وكانت $R_f = ٠.٦٣$. برد اناء التفاعل وبخر
 المذيب إلى الحجم المناسب فظهر راسب احمر ، رشح واعيدت بلورته من الايثانول فتم
 الحصول على المركب [١٠٥] بمنتوج (٨٤٪ ، ٠.٤٥g) ، درجة انصهاره ٢١٦-٢١٨ °C .

FT-IR ، شكل (٣٨-٣) (KBr Disk) ، (C=O ν) للاكتون $(١٧٤٠) \text{cm}^{-1}$ ، (C=O ν) للاميد
 $(١٦٧٠) \text{cm}^{-1}$ ، (C-O-C ν) لحنة الاوكسازيين $(١١٨٠) \text{cm}^{-1}$ ، (C=C ν) لحنة البنزين
 $(١٦٠٠, ١٤٨٠, ١٤٦٠) \text{cm}^{-1}$ ، (C-H ν) الاروماتية $(٣٠٥٠) \text{cm}^{-1}$ ، (C=H ν) الاليفاتية
 $(٢٩٤٠, ٢٨٥٠) \text{cm}^{-1}$ ، (N-H ν) $(٣٢٠٠) \text{cm}^{-1}$ ، (C=N ν) داخل حنة الثيادايازول $(١٥٣٠) \text{cm}^{-1}$ ،
 $(١٤١٠) \text{cm}^{-1}$ (S-CH₂ ν) .

(٢٤-٣-٢) تحضير المركب [١٠٦] :

N-(٥-{[٢-(٤-Hydroxy-phenyl)-٤,٧-dioxo-٤,٧-dihydro-[١,٣]-oxazepin-٣-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)-benzamide

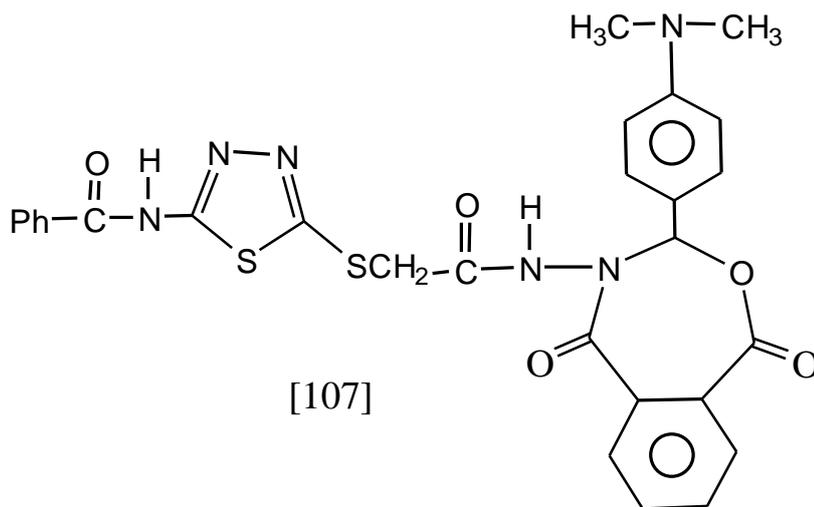


في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
(٠.٤١٣g, ٠.٠٠١ mole) من مشتق قاعدة شف [١٠٤] و (٠.٠٩٨g, ٠.٠٠١ mole) من
انهريد المالك في (٢٠ mL) من الدايبوكسان . صعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة
٩٠ °C مع التحريك المستمر لمدة (٢٤ h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)
(ايثانول : ثنائي ايثيل اثير ، ٢:١) انتهاء التفاعل وكانت
R_f = ٠.٧٩ . برد اثناء التفاعل ثم بخر المذيب إلى الحجم المناسب فظهر راسب احمر ،
رشح واعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [١٠٦] بمنتوج (, ٠.٤٤g ,
٨٦%) ، درجة انصهاره ٢٤٣-٢٤٤ °C .

FT-IR ، شكل (٣٩-٣) (KBr Disk) ، (C=O) للاكنتون cm^{-1} (١٧٣٠) ، (C=O) للاميد
 cm^{-1} (١٦٦٠) ، (O-H) cm^{-1} (٣٣٦٠) ، (C-O-C) لحلقة الاوكسازين cm^{-1} (١١٧٠) ،
(C=C) لحلقة البنزين cm^{-1} (١٦٠٠, ١٥٨٠, ١٤٥٠) ، (C-H) الاروماتية cm^{-1} (٣٠٨٠) ،
(C-H) الاليفاتية cm^{-1} (٢٩٦٠-٢٩٥٠) ، (N-H) cm^{-1} (٣٢٠٠) ، (C=N) داخل حلقة
الثيادايازول cm^{-1} (١٥٣٠) ، (S-CH₂) خارج حلقة الثيادايازول cm^{-1} (١٤٠٠) .

(٢-٣-٢) تحضير المركب [١٠٧] :

N-(٥-{[٧-(٤-N,N-Dimethylamino-phenyl)-٥,٩-dioxo-٥,٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)- benzamide

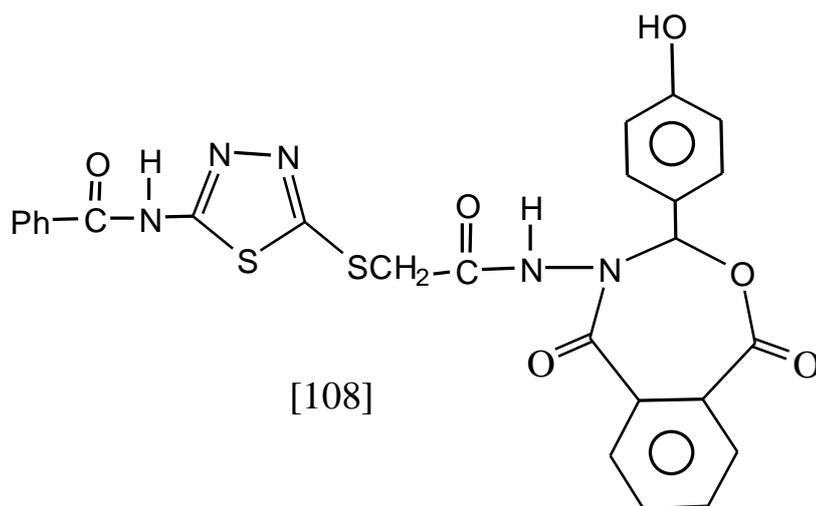


في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
 من مشتق قاعدة شف [١٠٣] و (٠.٤٤ g , ٠.٠٠١ mole) من ايهيدريد الفثاليك في (٢٠ mL) من الدايبوكسان . صعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة ٩٠ °C
 مع التحريك المستمر لمدة (٢٤ h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايثانول
 : ثنائي ايثيل اثير ، ١:١) انتهاء التفاعل وكان
 $R_f = ٠.٧٢$. برد اثناء التفاعل ثم بخر المذيب إلى الحجم المناسب فظهر راسب احمر ،
 رشح واعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [١٠٧] وبمنتوج (, ٠.٥ g ,
 ٨٥%) ، درجة انصهاره ٢١١-٢١٢ °C .

FT-IR ، شكل (٤٠-٣) (KBr Disk) ، (C=O ν) للاكتون 1740 cm^{-1} ، (C=O ν) للاميد
 1660 cm^{-1} ، (C-O-C ν) لحقة الاوكسازيبين 1190 cm^{-1} ، (C=C ν) لحقة البنزين
 $1600, 1460\text{ cm}^{-1}$ ، (C-H ν) الاروماتية 3040 cm^{-1} ، (C-H ν) الاليفاتية 2920 cm^{-1}
 (N-H ν) ، 3160 cm^{-1} ، (C=N ν) داخل حلقة الثيادايازول 1530 cm^{-1} ، (S-CH₂)
 (ν) خارج حلقة الثيادايازول 1400 cm^{-1} .

(٢٦-٣-٢) تحضير المركب [١٠٨] :

N-(٥-{[٧-(٤-Hydroxy-phenyl)-٥,٩-dioxo-٥,٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)- benzamide

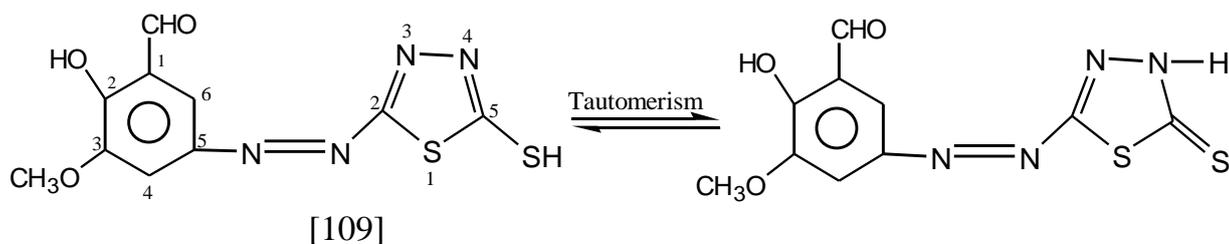


في ورق دائري سعة (٥٠ mL) مرتبط بمكثف عاكس اذيب
 انهديد الفثاليك في (٢٠ mL) من الداويوكسان . صعد مزيج التفاعل بدرجة حرارة ٩٠ °C مع
 التحريك المستمر لمدة (٢٢h) . اظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (ايتانول :
 ثنائي ايثيل ايثر ، ٢:١) انتهاء التفاعل وكانست
 $R_f = ٠.٧٨$. برد اناء التفاعل وبخر المذيب إلى الحجم المناسب فظهر راسب اصفر ،
 رشح واعيدت بلورته من الايثانول فتم الحصول على المركب [١٠٨] بمنتوج (, ٠.٤٨g ,
 ٨٦%) ، درجة انصهاره ٢٥٨-٢٥٩ °C .

FT-IR ، شكل (٣-٤) (KBr Disk) ، (C=O ν) للاكتون 1740 cm^{-1} ، (C=O ν) للاميد
 1660 cm^{-1} ، (O-H ν) ، 3380 cm^{-1} ، (C-O-C ν) لحلقة الاوكسازين 1170 cm^{-1} ،
 (C=C ν) لحلقة البنزين $1600, 1580, 1460\text{ cm}^{-1}$ ، (C-H ν) الاروماتية 3080 cm^{-1} ،
 (C-H ν) الاليفاتية 2950 cm^{-1} ، (N-H ν) ، 3160 cm^{-1} ، (C=N ν) داخل حلقة
 الثيادايازول 1540 cm^{-1} ، (S-CH₂ ν) خارج حلقة الثيادايازول 1405 cm^{-1} .

(٢-٣-٢٧) تحضير المركب [١٠٩] :

٢-Hydroxy-٥-(٥-mercapto-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-ylazo)-٣-methoxy-benzaldehyde ^(١٢٢)



اضيف (٠.٣٩٩g , ٠.٠٠٣ mole) من المركب ٢-امينو-٥-مركبتو-١,٣,٤-ثيادايازول [١٢] إلى مزيج من محلول حامض الهيدروكلوريك و نترات الصوديوم مع التبريد والتحرك المستمرين ، وبعد ذلك اضيف (٠.٤٥٦g , ٠.٠٠٣mole) من مادة o-Vaniline المذابة في محلول قاعدي لهيدروكسيد البوتاسيوم . تمت هذه العمليات بدرجة حرارة لا تتجاوز ٥-٦°C ، ترك المزيج لمدة ساعتين مع التبريد بعدها حمض بحامض الهيدروكلوريك المركز (٣٦٪) فترسبت بلورات حمراء اللون تركت لتستقر مدة ساعة ، رشحت وغسلت بالماء المقطر البارد ، جففت ، اعيدت بلورتها من الماء المقطر حيث تم الحصول على المركب [١٠٩] بمنتوج (٧٩٪ , ٠.٧g) ، درجة انصهاره ٢١٢-٢١٣°C ، وكانت $R_f = ٠.٧١$ ، في المذيبين (ايتانول : ثنائي ايثل ايثر ، ٣:١) .

FT-IR ، شكل (٤٢-٣) (KBr Disk) ، (١٥٥٠) cm^{-1} (N=N ν) ، (١٥٠٠) cm^{-1} (C=O ν) ، (١٦٤٠) cm^{-1} (O-H ν) ، (٣٢٨٠) cm^{-1} (N-H ν) ، (٣٠٨٠) cm^{-1} (S-H ν) ، (٢٦٤٠) cm^{-1} (C=C ν) ، (١٣٩٠) cm^{-1} (C-O-CH_٣ ν) ، (١١٣٠) cm^{-1} (C-OH ν) ، (١٠٤٠) cm^{-1} (C-S ν) ، (١٠٧٠) cm^{-1} (C-N ν) ، (١٣١٠) cm^{-1} (C-H δ) الاروماتية خارج المستوي (٧٠٠) cm^{-1} .

Comp.No.	M.F	M.Wt	(M.p) °C	Yield%
١٢	$C_7H_7N_3S_2$	١٣٣	٢٣٢-٢٣٤	٨١
٨٤	$C_8H_8N_3S_2O$	١٧٥	٢٩٢-٢٩٣	٨٦
٨٥	$C_{18}H_{11}N_3O_3S_2$	٢٦١	١٧١-١٧٢	٨٤
٨٦	$C_7H_9N_3O_2S_2$	٢٤٧	٢٥٥-٢٥٦	٨٧
٨٧	$S_5H_5N_3O_2S_2$	٢٨٩	١٦٥-١٦٦	٨٧
٨٨	$C_{11}H_{11}N_3O_3S_2$	٣١٣	١٦٨-١٦٩	٨٠
٨٩	$C_{10}H_{18}N_7O_2S_2$	٣٧٨	٢١١-٢١٢	٧٩
٩٠	$C_{13}H_{13}N_3O_3S_2$	٣٥١	١٧١-١٧٢	٨٧
٩١	$C_{14}H_{15}N_3O_3S_2$	٣٦٥	٢٣٣-٢٣٤	٨٢
٩٢	$C_{19}H_{21}N_7O_3S_2$	٤٧٦	١٦٥-١٦٧	٨٨
٩٣	$C_{17}H_{15}O_7N_3S_2$	٤٤٩	١٦٠-١٦١	٨٢
٩٤	$C_{18}H_{17}O_7N_3S_2$	٤٦٣	٢١٦-٢١٧	٨٣
٩٥	$C_{22}H_{22}N_7O_3S_2$	٥٣٠	١٨٢-١٨٣	٧٨
٩٦	$C_{22}H_{17}O_7N_3S_2$	٥٠٣	١٦٣-١٦٤	٨٨
٩٧	$C_{22}H_{19}O_7N_3S_2$	٥١٧	٢١٩-٢٢١	٨٣
٩٨	$C_9H_7N_3S_2O$	٢٣٧	٢٤٢-٢٤٣	٨٤
٩٩	$C_{13}H_{13}N_3O_3S_2$	٣٢٣	١٣٩-١٤٠	٨٥
١٠٠	$C_{11}H_{11}N_3O_3S_2$	٣٠٩	٢٧٣-٢٧٤	٨١
١٠١	$C_{12}H_9N_3O_3S_2$	٣٥١	١٩٩-٢٠١	٨٥
١٠٢	$C_{10}H_{13}N_3O_3S_2$	٣٧٥	١٧٨-١٨٠	٨٥
١٠٣	$C_7H_7N_7O_2S_2$	٤٤٠	٢٠٣-٢٠٤	٨٣
١٠٤	$C_{18}H_{15}N_3O_3S_2$	٤١٣	٢٢٢-٢٢٤	٨١
١٠٥	$C_{24}H_{22}N_7O_3S_2$	٥٣٨	٢١٦-٢١٨	٨٤
١٠٦	$C_{22}H_{17}O_7N_3S_2$	٥١١	٢٤٣-٢٤٤	٨٦
١٠٧	$C_{28}H_{24}N_7O_3S_2$	٥٨٨	٢١١-٢١٢	٨٥
١٠٨	$C_{26}H_{19}O_7N_3S_2$	٥٦١	٢٥٨-٢٥٩	٨٦
١٠٩	$C_{11}H_{18}N_3O_3S_2$	٢٩٦	٢١٢-٢١٣	٧٩

جدول (١-٢) : نقاط الانصهار والنسبة المئوية لنتائج المركبات المحضرة

الفصل الثالث

Chapter Three

النتائج والمناقشة

Results & Discussion

تمت متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر ، ٢:١) وكانت قيمة R_f للمادة الناتجة هي (٠.٧٧) .

شخص المركب [٨٤] بمطيافية الاشعة تحت الحمراء FT-IR، شكل (١-٣) حيث اظهر هذا الطيف حزمة تردد مط مجموعة N-H عند 3150 cm^{-1} وحزمة تردد مط مجموعة كاربونيل الاميد عند 1650 cm^{-1} (حادة وقوية) وظهور مجموعة من حزم الامتصاص الضعيفة عند $3000-2800 \text{ cm}^{-1}$ والتي تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (C-H) الاليفاتية وظهور حزمة تردد مط مجموعة (C=N) داخل حلقة الثياديازول عند 1575 cm^{-1} (حادة وقوية) وحزمة تردد مط مجموعة الثايون (C=S) عند 1070 cm^{-1} (حادة وقوية) كما ظهرت حزمة تردد مط الحلقة الخماسية (=N-N=C-) عند 1250 cm^{-1} والذي ينطبق مع قيمة هذا الامتصاص في الاديبيات^(١٢٣) $1260-1250 \text{ cm}^{-1}$ ، هذا بالإضافة الى ظهور حزم امتصاص أخرى مميزة للحلقة وللمجاميع المعوضة موجودة في جدول (١-٣).

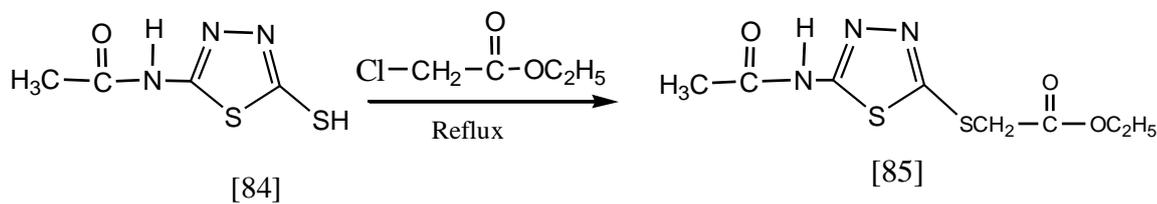
(٣-٣) تحضير وتشخيص المركب [٨٥]

٢-Aminoacetyl-٥- thioethylacetate - ١,٣,٤-thiadiazole

حضر هذا المركب من تفاعل المركب :

٢- Aminoacetyl -٥- mercapto - ١,٣,٤-thiadiazole [٨٤]

مع Ethyl ١-chloroacetate وكما في المعادلة التالية^(١١٦) :



تمت متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر ، ١:١) وكانت قيمة R_f للمادة الناتجة هي (٠.٨٦) .

شخص المركب [٨٥] بطيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR ، شكل (٢-٣) الذي اظهر بوضوح حزمة تردد مط مجموعة كاربونيل الاستر عند 1730 cm^{-1} (حادة وقوية) وكذلك حزمة تردد مط مجموعة كاربونيل الاميد عند 1690 cm^{-1} (حادة وقوية)

وكذلك حزمتي تردد مجموعة (C-O-C) الايثرية عند $1175, 1150 \text{ cm}^{-1}$ بالإضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (٣-١) .

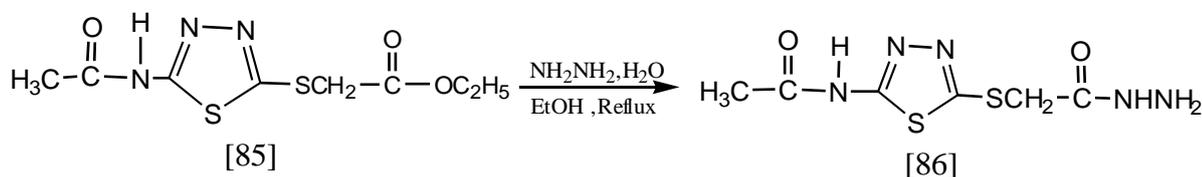
(٣-٤) تحضير وتشخيص المركب [٨٦] :

٢- Aminoacetyl -٥- thioacetic acid hydrazide - ١,٣,٤-thiadiazole

حضر هذا المركب من تفاعل المركب :

٢-Aminoacetyl-٥-thioethylacetate-١,٣,٤-thiadiazole [٨٥]

مع الهيدرازين المائي $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ في الايثانول المطلق كما في المعادلة التالية (١١٧) :



تمت متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ، ٢:١) وكانت قيمة R_f للمادة الناتجة هي (٠.٨) .

يعدّ مشتق الهيدرازيد [٨٦] مادة أولية في تحضير العديد من مشتقات حلقة (١ ، ٣ ، ٤ - ثايدايازول) في هذه الدراسة .

شخص المركب [٨٦] بطيف FT-IR ، شكل (٣-٣) الذي أظهر بوضوح اختفاء حزمتي تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C) عند $1175, 1150 \text{ cm}^{-1}$ وظهور حزمتي تردد مط مجموعة (-NH₂) الأولى عند 3280 cm^{-1} (متوسطة الشدة) تعود الى الاهتزاز الأمتطاطي غير المتناظر والثانية عند 3150 cm^{-1} (ضعيفة) وتعود الى الاهتزاز الامتطاطي المتناظر . كما أظهر الطيف حزمة تردد مط مجموعة (-NH) منفردة عند 3050 cm^{-1} وحزمة تردد مط مجموعة (C=N) داخل حلقة الثايدايازول عند 1575 cm^{-1} ، كما أظهر الطيف اختفاء حزمة تردد مط مجموعة كاربونيل الاستر عند 1730 cm^{-1} وظهور حزمتي تردد مط مجموعتي كاربونيل الأميد عند $1690, 1650 \text{ cm}^{-1}$ ، بالإضافة الى ظهور حزم امتصاص أخرى موجودة في جدول (٣-١) .

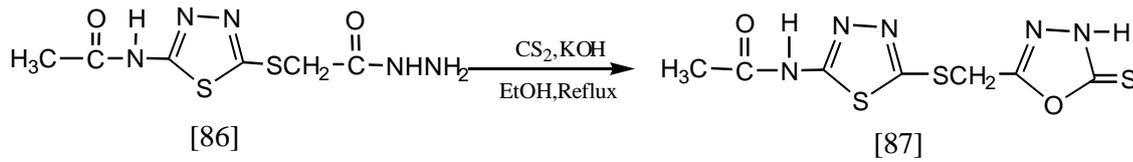
(٥-٣) تحضير وتشخيص المركب [٨٧] :

٢-(٢-Aminoacetyl-١,٣,٤-thiadiazol-٥-ylmethylthio)- ١,٣,٤-oxadiazole-٥-thion .

حضر هذا المركب من تفاعل المركب [٨٦] :

٢-Aminoacetyl -٥-thioacetic acid hydrazide -١,٣,٤ thiadiazole

مع ثنائي كبريتيد الكربون بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم المذاب في الايثانول المطلق .
وكما في المعادلة التالية^(١١٨) :



تمت متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ، ١:١)
وكانت قيمة R_f للمادة الناتجة هي (٠.٧١) .

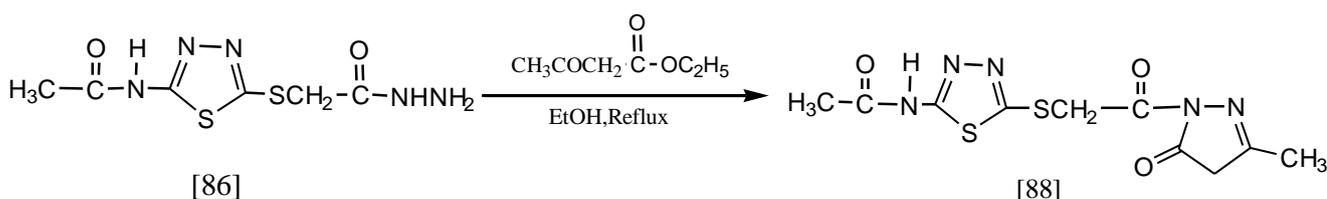
شخص المركب [٨٧] بطيف FT-IR ، شكل (٤-٣) والذي أظهر حزمة امتصاص
منفردة عند 3160 cm^{-1} تعود للأهتزاز الامتطاطي لمجموعة (N-H) وأختفاء حزمتي تردد
مط مجموعة الأمين (NH_2) عند $3280, 3150 \text{ cm}^{-1}$.

كما أظهر الطيف حزمة تردد مط مجموعة كربونيل الأמיד عند
 1740 cm^{-1} وحزمة تردد مط مجموعة الثايون (C=S) عند 1070 cm^{-1} كما أظهر الطيف
حزمة تردد مط مجموعة (C=N) لحلقة الاوكسادايازول (حاددة وقوية) عند 1690 cm^{-1}
وحزمة تردد مط مجموعة (C-O-C) الايثرية لحلقة الاوكسادايازول عند 1150 cm^{-1}
بالاضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (١-٣) .

(٦-٣) تحضير وتشخيص المركب [٨٨] :

١-[٢-(٢-Aminoacetyl -١,٣,٤-thiadiazol-٥-ylthio) acety] -٣-methylpyrazol -٥- one .

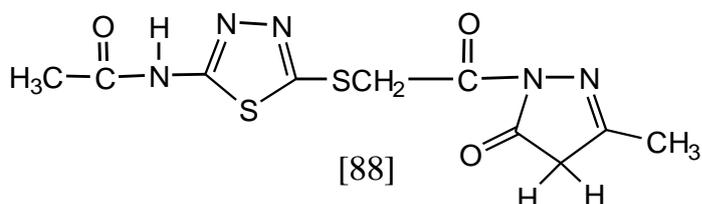
حضر هذا المركب من تفاعل مشتق الهيدرازيد [٨٦] مع Ethylacetoacetate في الايثانول المطلق كما في المعادلة التالية^(١١٩) :



تمت متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل اثير ، ١:٢) وكانت قيمة R_f للمادة الناتجة هي (٠.٦٩) .

شخص المركب [٨٨] بطيف FT-IR ، شكل (٥-٣) الذي أظهر بوضوح اختفاء حزمي تردد مط مجموعة الامين عند 3280 cm^{-1} و 3150 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجموعة (N-H) عند 3180 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجموعة كربونيل حلقة البايرازول عند 1740 cm^{-1} (حاددة وقوية) ، وظهور حزمة تردد مط مجموعتي كربونيل الاميد للسلسلتين الجانبيتين حادة وقوية عند 1690 cm^{-1} ، كما أظهر الطيف حزمة امتصاص حادة وقوية عند 1560 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (C=N) داخل حلقة الثايدايازول وحلقة البايرازول حيث نلاحظ اتساع هذه الحزمة نوعاً ما بسبب تداخل الامتصاص لمجاميع C=N في كلتا الحلقتين ، هذا بالإضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (١-٣) .

وكذلك شخص المركب [٨٨] بطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون NMR - ^1H باستخدام DMSO كمذيب والذي اظهر الازاحات الكيميائية التالية كما في الشكلين (٣-٦) و (٦-٧) :

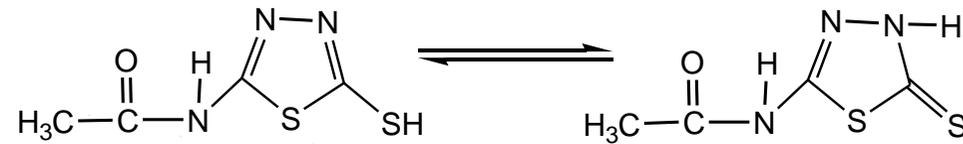


ظهور اشارة ثلاثية في المدى ppm ١.١٥ - ١.٢٠ وبثابت ازدواج (J-J)
 (Coupling constant) قيمته (٢.٧٣) تعود لبروتونات مجموعتي المثل (CH_٣). ان
 هذه الاشارة ظهرت ثلاثية بسبب تداخل اشارة بروتونات مجموعة (-CH_٣) المرتبطة بحلقة
 البايرازولون و اشارة بروتونات مجموعة (-CH_٣) المرتبطة بمجموعة الكاربونيل بسبب
 الازدواج بعيد المدى ، وان ما يعزز صحة هذا الاستنتاج هو ان قيمة ثابت الازدواج يقع
 ضمن المدى (٣-٠) وهذه القيمة معروفة بالنسبة لثوابت الازدواج بعيدة المدى مما يقودنا
 إلى الاستنتاج بان الجزيئة تكون في وضعية فراغية تسمح بتقارب مجموعتي المثل من
 بعضهما البعض بحيث يحصل الازدواج بعيد المدى لبروتونات هاتان المجموعتان^(١٢٤) .
 و ظهور اشارة منفردة عند ppm ٢.١٧ تعود الى بروتوني مجموعة المثيلين لحلقة
 البايرازولون و ظهور اشارة المذيب (DMSO) عند ppm ٢.٥ و ظهور اشارة منفردة عند
 ppm ٣.٣٢ تعود لبروتون مجموعة (N- H) و ظهور اشارة رباعية في المدى ppm
 ٤.٠٨-٤.١٥ تعود الى بروتوني مجموعة المثيلين المرتبطة بالكبريت (- S - CH_٢ -)
 وبتأثير الازدواج بعيد المدى ، وان قيم ثابت الازدواج الواطئة لهذه الازاحة الكيميائية
 (٢.١، ٠.٧٣، ٠.٧٢، ٠.٢٩) تؤكد حصول الازدواج بعيد المدى . بالاضافة الى ظهور اشارة
 منفردة وضعيفة عند ppm ١٢.٦ تعود لبروتون مجموعة (O-H) الناتجة من التآصر
 الهيدروجيني الضمني لاوكسجين مجموعة الكاربونيل مع بروتون مجموعة (N-H) كما في
 الشكلين (٣-٨) و (٣-٩) ، ويعزز صحة هذه القراءات انه بعد اضافة D_٢O حصل استبدال
 لبروتوني N-H و (O-H) بالديوتريوم لذلك اختفت الاشارة الاحادية لبروتون (N-H) عند
 ppm ٣.٣٢ و ظهرت اشارة (H-OD) في المدى ppm ٣.٦٩-٣.٨١ وكذلك اختفت
 الاشارة المنفردة لبروتون (O-H) عند ppm ١٢.٦ كما في الشكلين (٣-٨) و (٣-٩) .

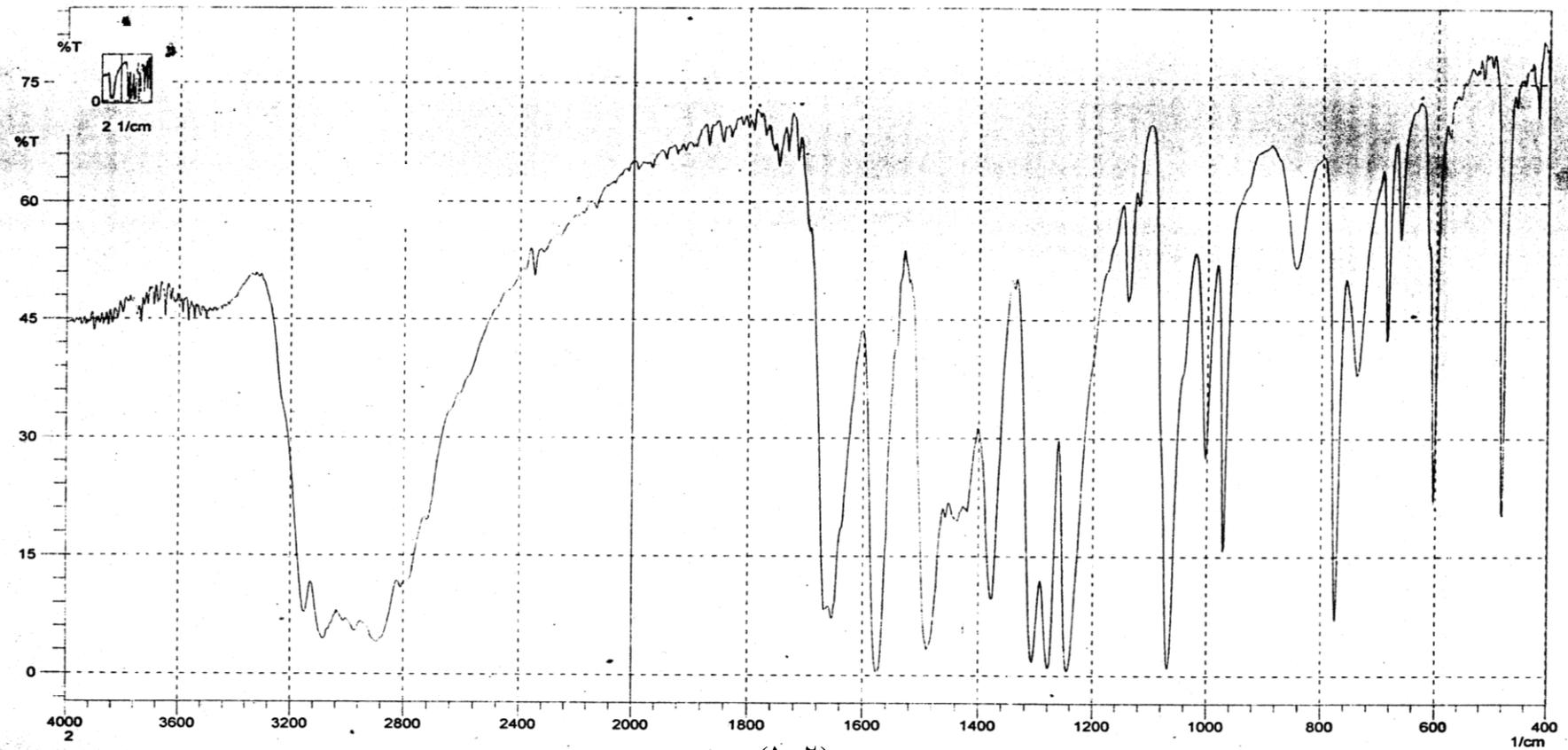
ان ما يعزز وجود التآصر الهيدروجيني الضمني هو ان طيف FT-IR للمركب [٨٨]
 ، شكل (٣-٥) يبين وجود حزمة امتصاص عريضة عند 3440 cm^{-1} تعود لمجموعة
 (O-H) .

Comp. No.	Fig. No.	ν / NH _r cm ⁻¹	ν / N-H cm ⁻¹	ν / C-H Aliph. cm ⁻¹	ν / C=O cm ⁻¹	ν / C=N endocyclic cm ⁻¹	δ / N-H cm ⁻¹	δ / C-H Aliph. cm ⁻¹	ν / S-CH _r exo cm ⁻¹	ν / C-N cm ⁻¹	ν / C-O-C cm ⁻¹	ν / C=S cm ⁻¹	ν / O-H cm ⁻¹
٨٤	٣-١	-	٣١٥٠ ٣١٠٠	٢٨٠٠- ٣٠٠٠	١٦٥٠	١٥٧٥	١٤٩٠	١٤٥٠ ١٣٧٠	-	١٢٥٠- ١٣١٠	-	١٠٧٠	-
٨٥	٣-٢	-	٣٢٠٠ ٣٠٥٠	٢٨٠٠- ٢٩٧٥	١٧٣٠ ١٦٩٠	١٥٧٥	١٤٨٠	١٤٥٠ ١٣٧٠	١٤٠٠	١٢٤٠ ١٣٢٠	١١٥٠ ١١٧٥	-	-
٨٦	٣-٣	٣٢٨٠ ٣١٥٠	٣٠٥٠	٢٨٠٠- ٢٩٥٠	١٦٩٠ ١٦٥٠	١٥٧٥	-	١٤٥٠ ١٣٧٠	١٤٠٠	١٣١٠ ١٢٤٠- ١٢٥٥	-	-	-
٨٧	٣-٤	-	٣١٦٠ ٣٠٥٠	٢٨٠٠- ٢٩٠٠	١٧٤٠	١٦٩٠ ١٥٧٥	١٤٨٠	١٤٥٠ ١٣٧٠	١٤٠٥	١٢٤٠- ١٣٢٠	١١٥٠ ١١٦٥	١٠٧٠	-
٨٨	٣-٥	-	٣١٨٠ ٣٠٤٠	٢٨٠٠- ٣٠٠٠	١٧٤٠ ١٦٩٠	١٥٦٠	١٤٨٠	١٤٥٠ ١٣٦٠	١٤٠٥	١٢٤٠- ١٣٢٠	-	-	٣٤٤٠

جدول (١-٣) : قيم حزم الامتصاص في طيف FT-IR للمركبات [٨٨-٨٤]

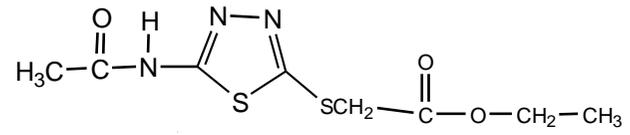


SHIMADZU

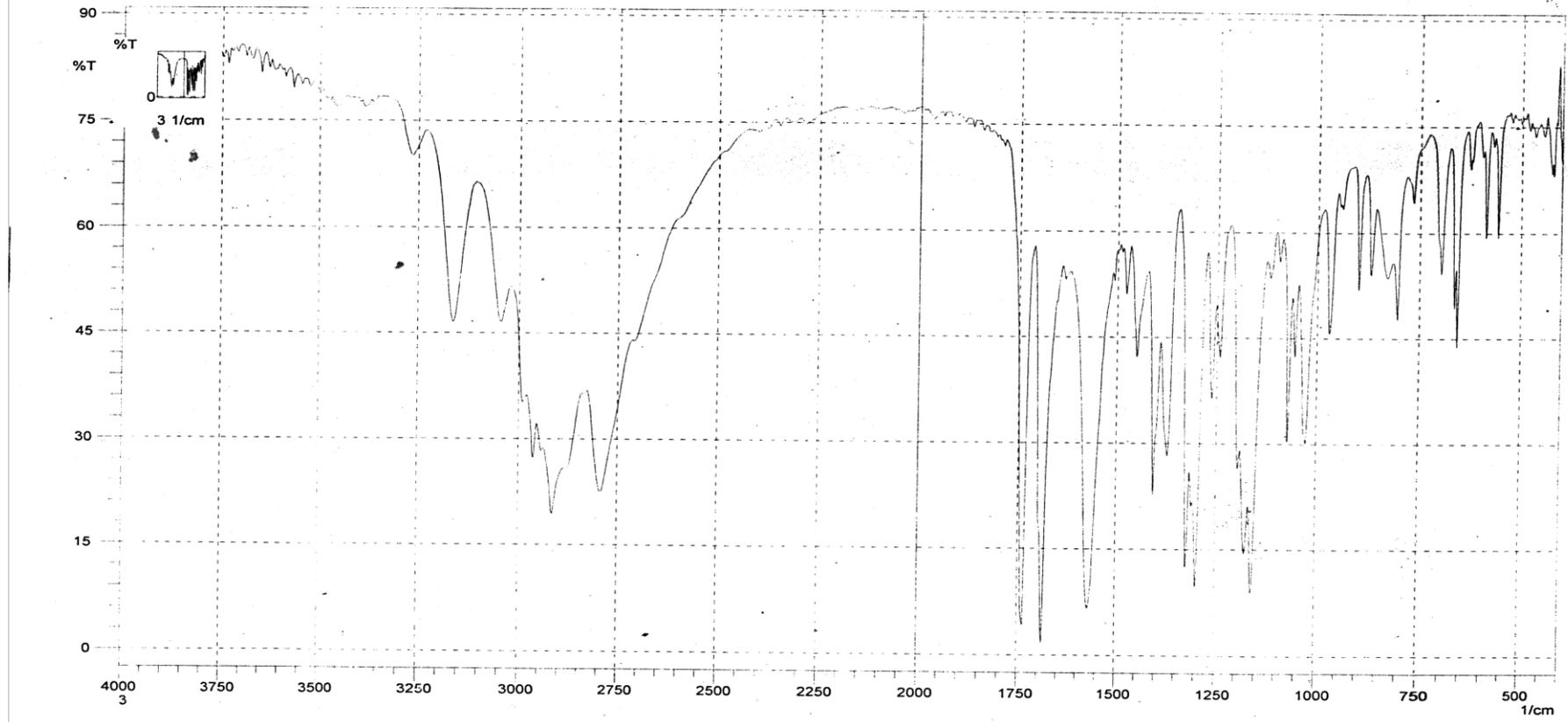


(١٠٢)

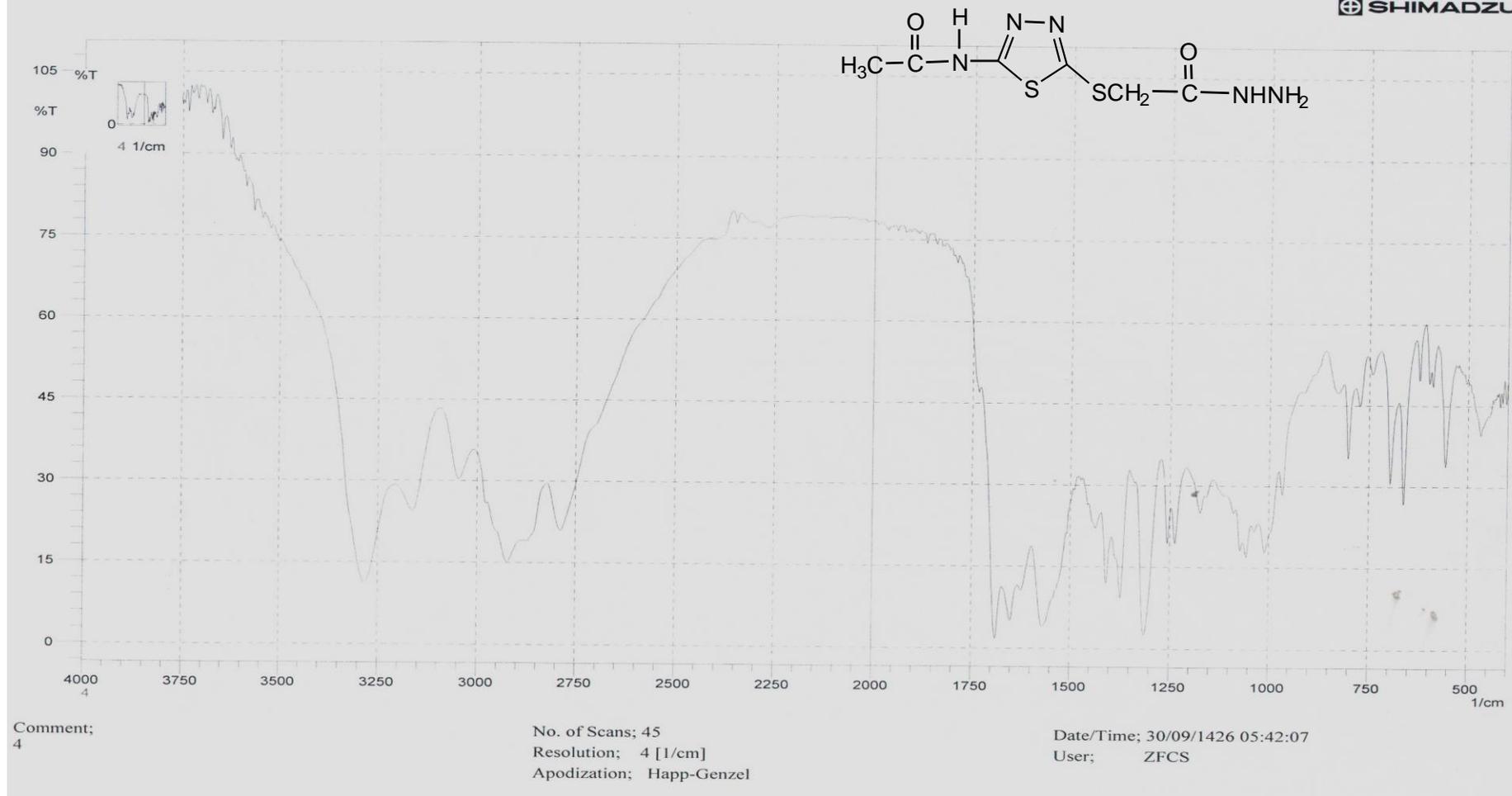
شكل (٣ - ١) : طيف (FT-IR) للمركب [٨٤]



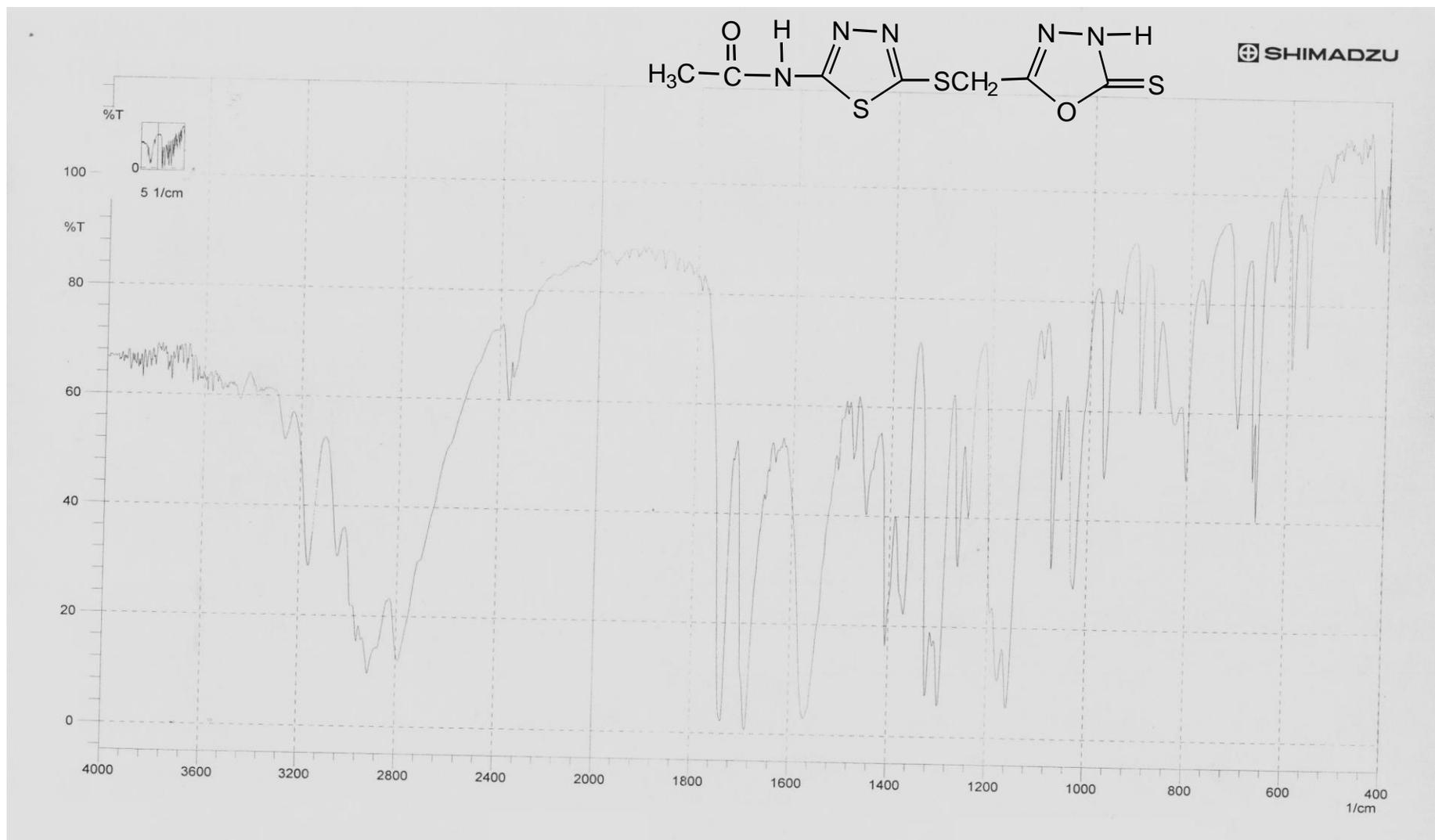
SHIMADZU



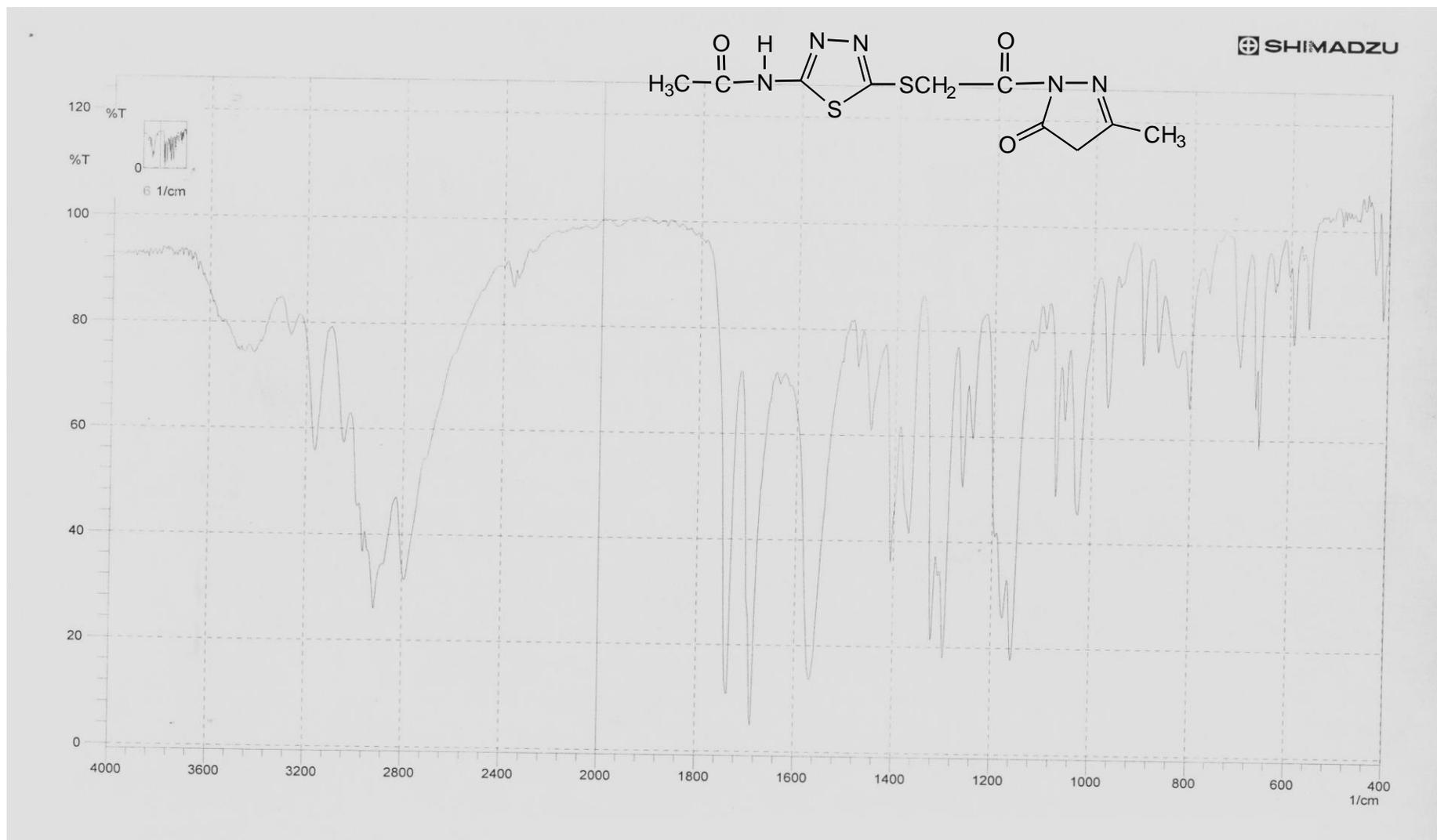
شكل (٣ - ٢) : طيف (FT-IR) للمركب [٨٥]



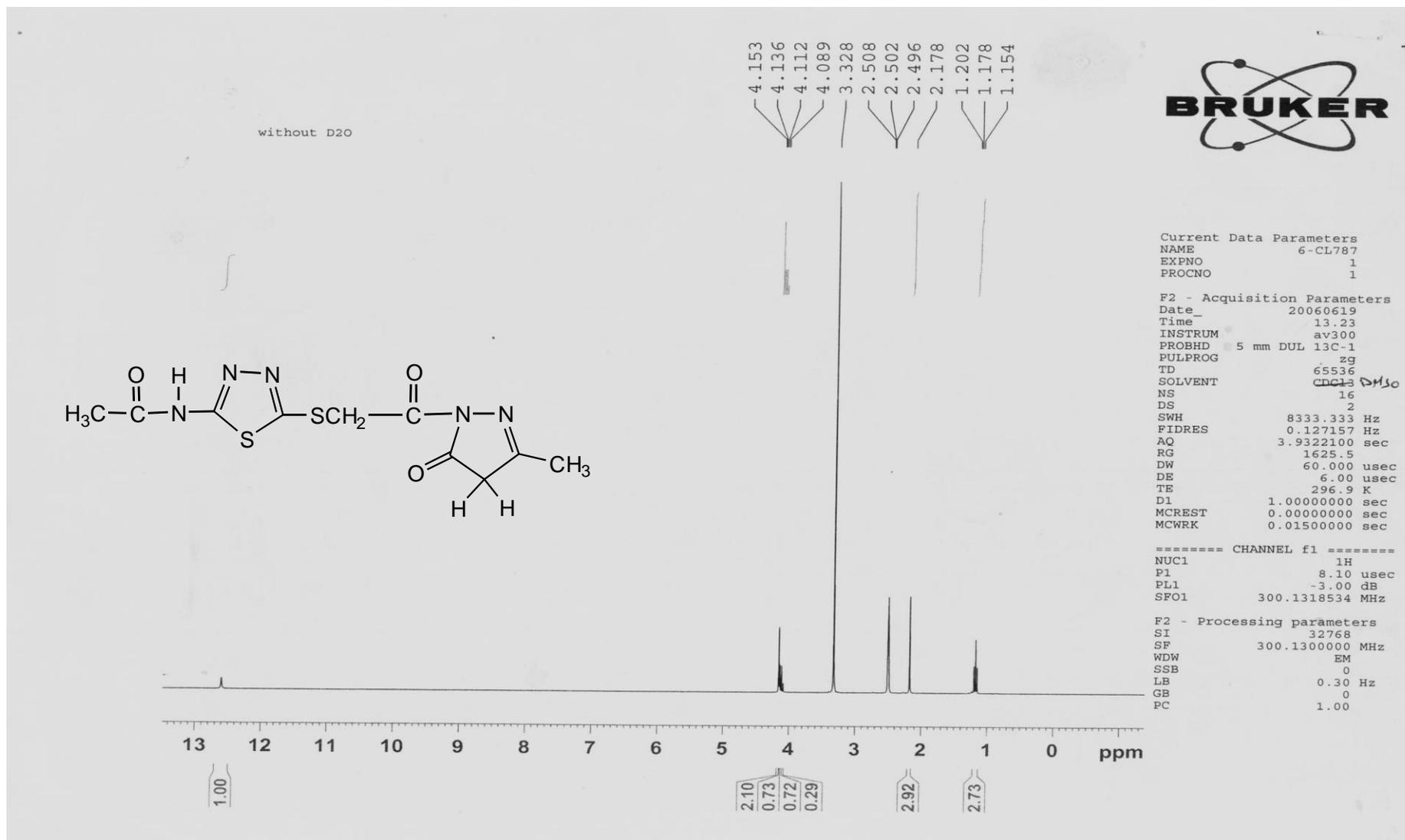
شكل (٣ - ٣) : طيف (FT-IR) للمركب [٨٦]



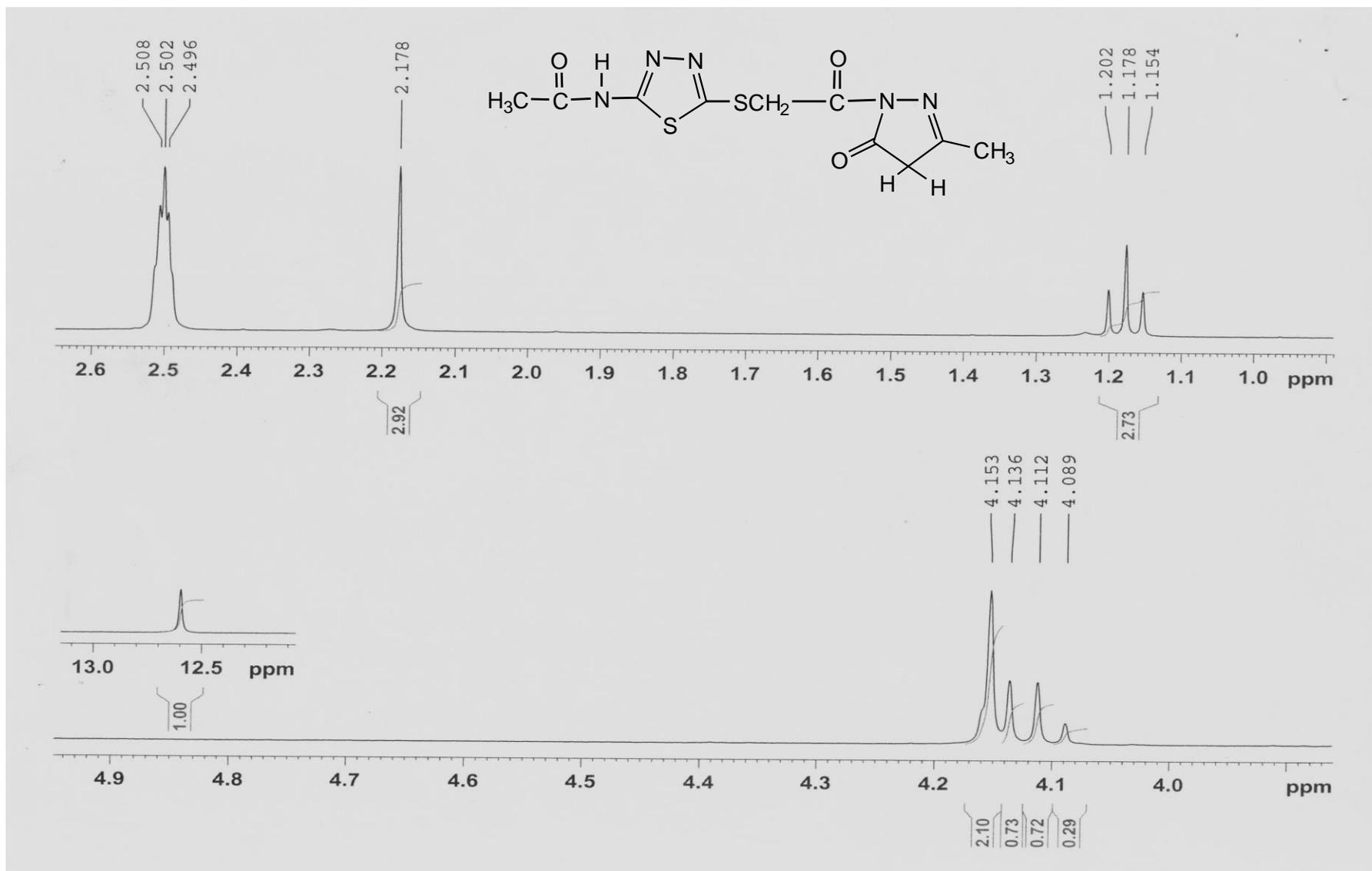
شكل (٣ - ٤) : طيف (FT-IR) للمركب [٨٧]



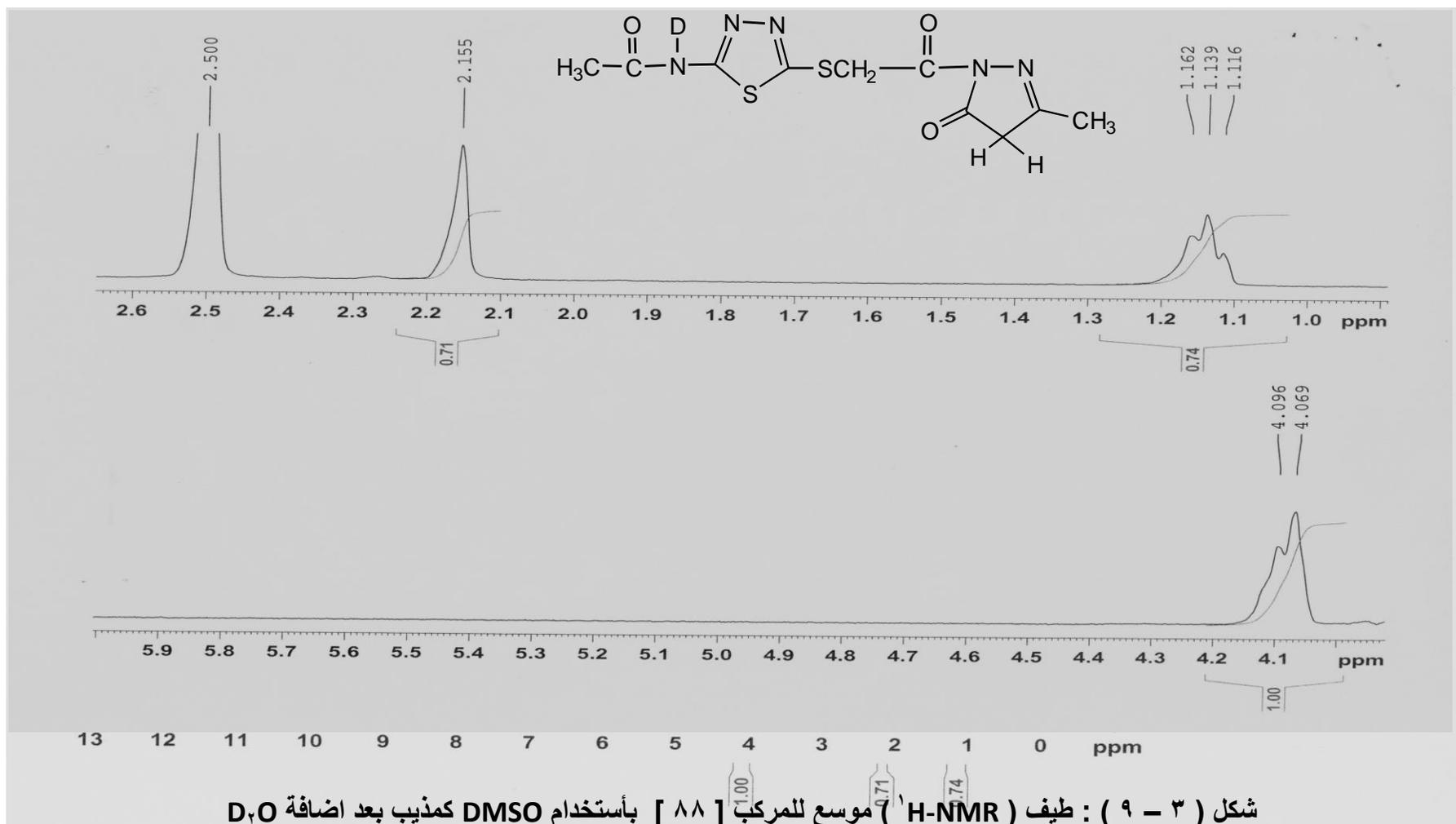
شكل (٣ - ٥) : طيف (FT-IR) للمركب [٨٨]



شكل (٣ - ٦) : طيف (¹H-NMR) للمركب [٨٨] باستخدام DMSO كمذيب



شكل (٣ - ٧) : طيف (¹H-NMR) موسع للمركب [٨٨] بأستخدام DMSO كمذيب

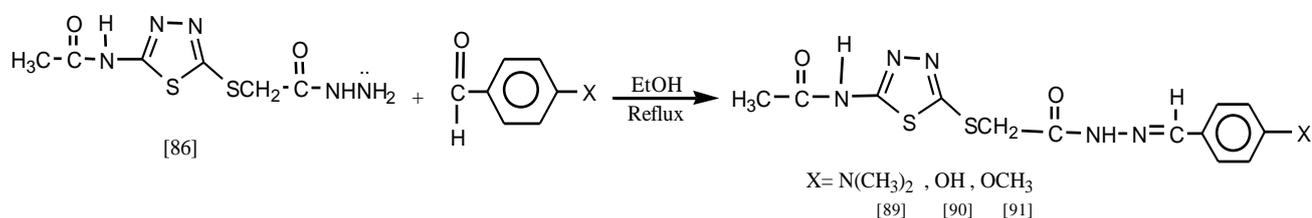


شكل (٣ - ٩) : طيف (¹H-NMR) موسع للمركب [٨٨] باستخدام DMSO كمنذيب بعد اضافة D₂O
 شكل (٣ - ٨) : طيف (¹H-NMR) للمركب [٨٨] باستخدام DMSO كمنذيب بعد اضافة D₂O

(٧-٣) تحضير وتشخيص قواعد شف [٨٩، ٩٠، ٩١] :

N-[٥-(٤-Substituted-benzylidene-hydrazinocarbonyl methylsulfanyl) -[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl]-acetamide

حضرت مشتقات قواعد شف [٨٩، ٩٠، ٩١] من تفاعل مشتق الهيدرازازايد مع [٨٦] *p*-Substitutedbenzaldehyde متنوعة كما في المعادلة التالية (١٢٠، ١٢١) :



تمت متابعة سير التفاعلات باستخدام تقنية (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر) وبنسب (١:٢) ، (١:١) ، (١:٢) على التوالي وكانت قيم R_f للمواد الناتجة [٨٩] ، [٩٠] ، [٩١] هي (٠.٦٨) ، (٠.٧٥) ، (٠.٧١) على التوالي .

ونظراً لامتلاك مجموعة الهيدرازازايد (-NHNH₂) صيغة نيوكليوفيلية فعالة ، لذا فهي تدخل في تفاعل الاضافة النيوكليوفيلية لمجموعة الكاربونيل الالديهيدية والكيوتونية ، حيث تؤدي هذه الاضافة إلى لفظ جزيئة ماء (تكاثف) وتكوين الايمينات (قواعد شف) ، يبدأ التفاعل بهجوم نيوكليوفيلي للزوج الالكتروني الحر ، الموجود على ذرة نتروجين مجموعة الامين ، على ذرة كاربون مجموعة الكاربونيل للالديهيد او الكيتون لتكوين (N-Substituted hemiaminals) الذي يفقد جزيئة ماء ليعطي المركب المستقر (١٢٥، ١٢٦) .

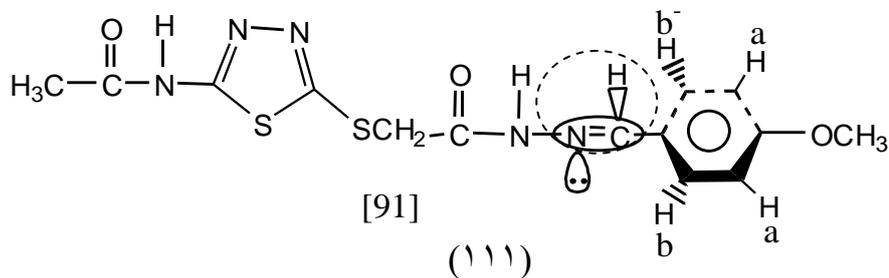
شخصت قواعد شف المحضرة [٨٩، ٩٠، ٩١] بمطيافية الاشعة تحت الحمراء FT-IR ، الاشكال (١٠-٣) ، (١١-٣) ، (١٢-٣) على التوالي . اظهر طيف FT-IR للمركب [٨٩] ، شكل (١٠-٣) إختفاء حزمتي تردد مط مجموعة (-NH₂) عند ٣٢٨٠ cm⁻¹ و ٣١٥٠ cm⁻¹ وظهور حزمة تردد مط مجموعة (C-H) الاروماتية عند ٣٠٦٠ cm⁻¹ ، اضافة الى ظهور حزمة تردد مط مجموعة (N-H) عند ٣١٥٠ cm⁻¹ اظهر الطيف حزمة تردد مط مجموعة (C=N) داخل الحلقة عند ١٥٦٠ cm⁻¹

وحزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج الحلقة (قاعدة شق) عند 1695cm^{-1} ، كذلك أظهر الطيف حزمتي امتصاص تعود للاهتزاز الامتطاطي لأصرة (C=C) لحقة بنزين بنزين عند $1600, 1480, 1450\text{cm}^{-1}$ كما اظهر الطيف حزمة تردد مط مجموعتي كاربونيل الاميد عند 1740cm^{-1} ، بالإضافة الى حزم تردد مط اصرة (C-H) الاليفاتية عند $2800-2960\text{cm}^{-1}$ وكذلك حزمة تردد انحناء اصرة (C-H) الاروماتية خارج المستوى عند 800cm^{-1} وظهور حزمة امتصاص عريضة عند 3400cm^{-1} تعود إلى الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (-OH) الناتجة من التآصر الهيدروجيني الضمني ما بين اوكسجين مجموعة الكاربونيل وهيدروجين مجموعة (N-H) ، هذا بالإضافة الى حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (٢-٣) .

أظهر المركب [٩٠] طيفاً مشابهاً لطيف FT-IR للمركب [٨٩] ، شكل (٣-٣). كما اظهر حزمة تردد مط مجموعة (O-H) المرتبطة بحلقة البنزين عند 3400cm^{-1} (عريضة) لوجود التآصر الهيدروجيني الضمني وظهور حزمة تردد مط مجموعة (C-O) عند 1160cm^{-1} (حاددة وقوية) وظهور حزمة امتصاص حادة وقوية عند 1690cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (C=N) (قاعدة شف) وكذلك ظهرت حزم امتصاص أخرى موجودة في جدول (٢-٣).

أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [٩١] ، شكل (٣-١٢) طيفاً مشابهاً للمركبين [٨٩] و [٩٠] والشيء المميز لهذا الطيف هو ظهور حزمة امتصاص حادة وقوية تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (C=N) (قاعدة شف) خارج الحلقة في الموقع 1660cm^{-1} كما اظهر طيف حزمة امتصاص حادة وقوية في الموقع 1250cm^{-1} تعود لمجموعة الايثر (C-O-CH₃) ، بالإضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (٢-٣) .

وكذلك شخص المركب [٩١] بطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ¹H - NMR باستخدام DMSO كمذيب والذي اظهر الازاحات الكيميائية التالية كما في الشكلين (٣-١٣) و (٣-١٤) :



ظهور اشارة ثنائية في المدى ppm ٢.١٦-٢.١٧ تعود لبروتونات مجموعة المثل بسبب تأثير الازدواج بعيد المدى Long-Range coupling ، وظهور اشارة المذيب DMSO عند ppm ٢.٥٠٢-٢.٥٠٧ وظهور اشارة منفردة في الموقع ppm ٣.٣٢ تعود لبروتون مجموعة (N-H) المرتبطة بحلقة الثايدايازول ، وظهور اشارة ثنائية في المدى ppm ٣.٧٨ – ٣.٧٩ تعود لبروتونات مجموعة الميثوكسي (-O-CH_٣) المرتبطة بحلقة البنزين بسبب تأثير الازدواج بعيد المدى وظهور اشارة منفردة في الموقع ppm ٤.٤٦ تعود لبروتوني مجموعة (-S-CH_٣) .

من خلال النظر الى الموديل الجزيئي المقترح بالاعتماد على عدد ونوع الاشارات الظاهرة في المنطقة الاروماتية وكذلك قيم الانزياح الكيميائي لاشارات البروتونات الاروماتية وبروتون مجموعة الازوميثين حيث يتبين من خلال المحتوى البروتوني لجميع الازاحات (Integration) ان اشارتي بروتون الازوميثين ظهرت عند ازاحات كيميائية عالية (مجال واطى) وبقيم ثوابت ازدواج واطئة نسبياً (١.٤٤) و (٠.٥٤) مما يقودنا إلى الاستنتاج بان جزيئة البنزين تكون بشكل عمودي على مستوى ذرة كاربون الازوميثين (عمودي على مستوى الورقة) وذلك للتخلص من التنافر في المجال المغناطيسي للزوج الالكتروني الحر لذرة النتروجين مع الكترونات (π) لحلقة البنزين وبذلك يدخل الزوج الالكتروني الحر رنين مع الحلقة ، ووفقاً للموديل الجزيئي اعلاه فان هنالك ارتباط بعيد المدى ممكن ان يحصل ما بين بروتون الازوميثين والبروتونات القريبة منه (برتون b⁻ لحلقة البنزين وبروتون مجموعة N-H) ، وبالاعتماد على ما تقدم يتضح بأن البروتونين القريبين من مجموعة الميثوكسي (a,a) متكافئان ولا يتأثران ب منطقة التعرية (Deshielding cone) لأصرة الازوميثين المزدوجة بسبب بعدهما عنها كما ان قريهما من مجموعة الميثوكسي الدافعة للالكترونات يُسبب ظهور اشارتهما في مجال اعلى نسبياً من بروتون (b,b⁻) (ازاحة كيميائية اوطأ) وكذلك فان بروتوني (a , a) يتأثران بالازدواج بعيد المدى مع بروتونات مجموعة الميثوكسي (-O-CH_٣) لذلك تظهر اشارتهما متعددة (Multiplet) في المدى ppm ٦.٩٧-٧.٠٢ ، اما بروتون (b) فيقع خارج تأثير (Deshielding cone) لأصرة الازوميثين المزدوجة وبالتالي تظهر اشارته في مجال اعلى من بروتون (b⁻) الواقع تحت هذا

التأثير حيث تظهر اشارة بروتون (b) ثنائية في المدى ppm 7.12-7.15. ان بروتون (b⁻) كما ذكرنا يقع تحت تأثير (Deshielding cone) لاصرة الازوميثين المزدوجة لذلك تظهر اشارته في مجال اوطا ويزدوج برمه مع بروتون مجموعة الازوميثين وبتأثير بعيد المدى لذلك تظهر اشارته ثلاثية في المدى ppm 7.59-7.65⁽¹²⁷⁾. كما يتضح من الموديل الجزيئي ان بروتون مجموعة الازوميثين (- N = C- H) يقع ضمن تأثير (Deshielding cone) للاصرة المزدوجة للازوميثين وبالتالي يظهر ضمن ازاحة كيميائية واطئة حيث يزدوج برمه مع بروتون (b⁻) لحلقة البنزين وبروتون مجموعة (N-H) الواقعين تحت تأثير منطقة التعرية لاصرة الازوميثين المزدوجة وبتأثير بعيد المدى لذلك يظهر بروتون مجموعة الازوميثين اشارتين منفصلتين ومتقاربتين الاولى ثنائية في المدى ppm 7.94-7.97 ناتجة من الازدواج البعيد المدى مع بروتون (b⁻) لحلقة البنزين والاشارة الثانية تظهر ثنائية ايضاً في الموقع ppm 8.12 والناتجة من الازدواج البعيد المدى مع بروتون (N-H) والواقع تحت تأثير (Deshielding cone) لاصرة (- C = N-) المزدوجة. كما ظهرت اشارة ثنائية لبروتون مجموعة (N-H) المرتبطة بمجموعة الازوميثين في المدى ppm 8.80-8.83 بسبب الازدواج بعيد المدى مع بروتون مجموعة الازوميثين⁽¹²⁸⁾.

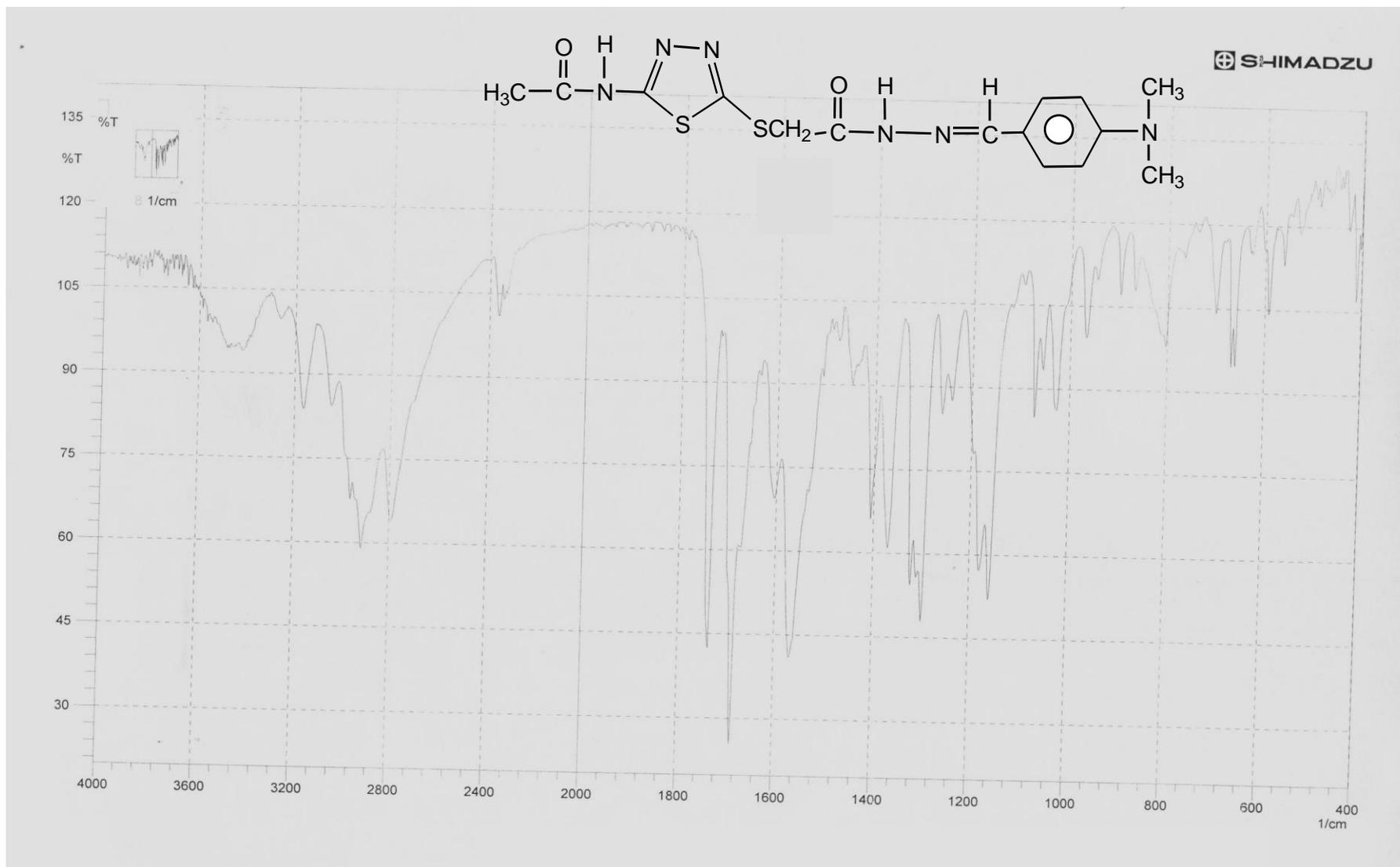
ان السبب في ظهور اشارة بروتون (N-H) في هذا المجال الواطئ يرجع لسببين الاول هو ان بروتون (N-H) واقع تحت تأثير منطقة التعرية لاصرة الازوميثين المزدوجة والسبب الثاني ارتباط مجموعة (N-H) بمجموعة الكاربونيل الساحبة للالكترونات وهذان العاملان يزيدان من تعرية البروتون من الكترولونات مما يؤدي الى ظهور اشارته في المجال الواطئ.

كما نلاحظ ظهور اشارتين في المجال الواطئ، الاولى عند ppm 11.6 والثانية عند ppm 12.6 تعودان لبروتوني مجموعتي (O-H) الناتجتين من التآصر الهيدروجيني الضمني الحاصل ما بين بروتوني مجموعة (N-H) مع اوكسجين مجموعتي الكاربونيل المجاورة، يعزز ذلك ظهور حزمة امتصاص عريضة في الموقع 3400 cm^{-1} في طيف FT-IR للمركب [91]، شكل (3-12)، كما يعزز ذلك انه بعد إضافة (D₂O) اختفت هاتان الاشارتان بسبب حصول التبادل، كما اختفت الاشارة المنفردة لبروتون مجموعة (N-H) المرتبطة بحلقة الثايدايازول عند ppm 3.32 وكذلك اختفت الاشارة الثنائية لبروتون مجموعة (N-H) المرتبطة بمجموعة الازوميثين عند ppm 8.80-8.83، بينما ظهرت اشارة منفردة في

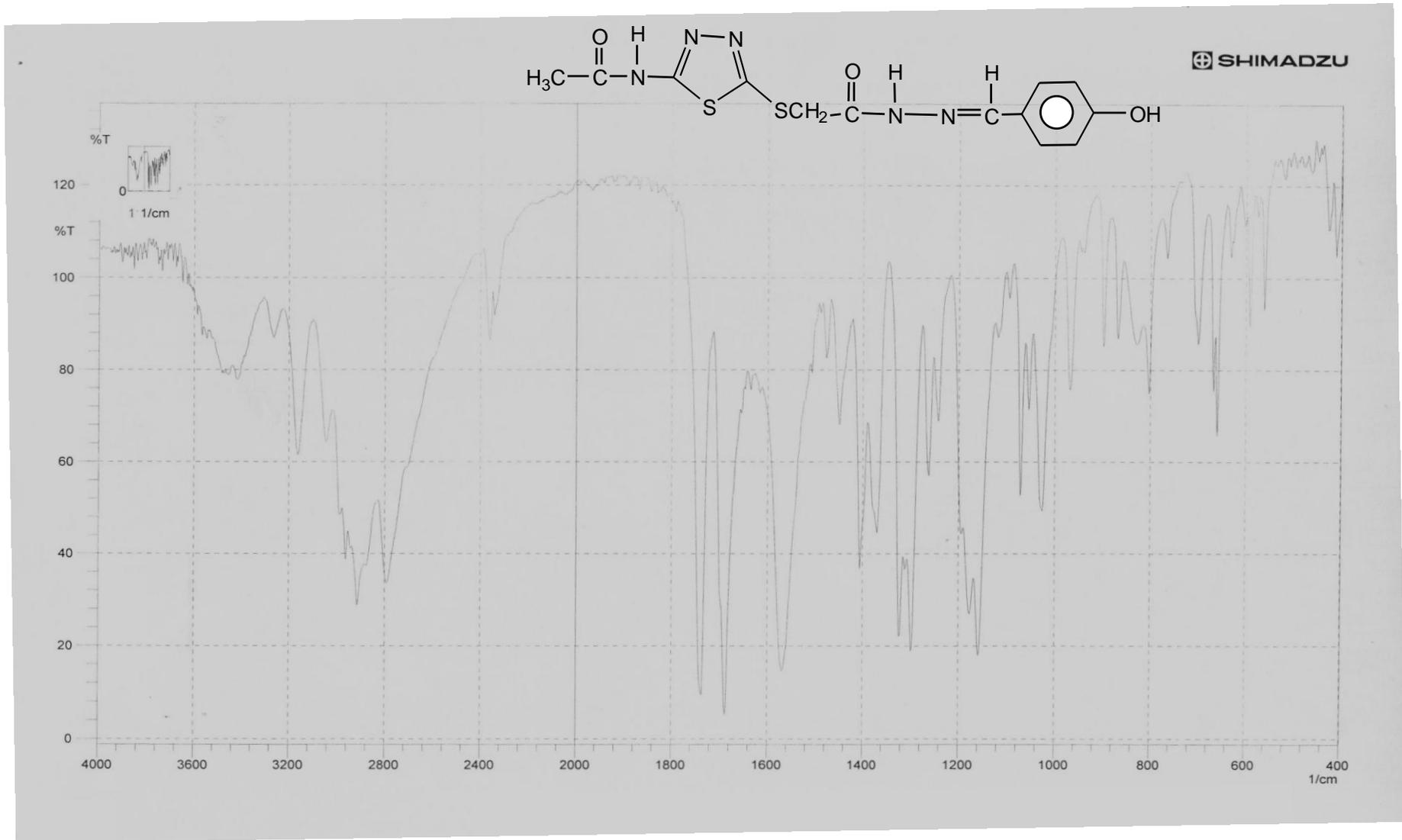
الموقع ppm ٣.٥٢ والتي تعود لبروتون (H-OD) كما في الشكلين (٣-١٥) و (٣-٣).
(١٦).

comp. No.	Fig. No.	ν / N-H cm^{-1}	ν / C-H arom. cm^{-1}	ν / C-H aliph. cm^{-1}	ν / C=N exo cm^{-1}	ν / C=N endo cm^{-1}	δ / N-H cm^{-1}	δ / C-H arom. out of plan. cm^{-1}	ν / C=O cm^{-1}	ν / S-CH ₂ exo cm^{-1}	ν / O-H cm^{-1}	ν / C=C arom. cm^{-1}	ν / C-O cm^{-1}	δ / C-H aliph. cm^{-1}	ν / C-N cm^{-1}
٨٩	٣-١٠	٣١٥٠	٣٠٦٠	٢٨٠٠ ٢٩٦٠	١٦٩٠	١٥٦٥	١٤٨٠	٨٠٠	١٧٤٠	١٤٠٥	٣٤٠٠	١٦٠٠ ١٤٥٠	-	١٣٧٥	١٢٤٠- ١٣٢٠
٩٠	٣-١١	٣١٦٠	٣٠٤٠	٢٨٠٠ ٢٩٦٠	١٦٩٠	١٥٦٥	١٤٨٠	٨٠٠	١٧٤٠	١٤٠٥	٣٤٠٠	١٦٤٠ ١٤٦٠	١١٦٠	١٣٧٥	١٢٤٠- ١٣٢٠
٩١	٣-١٢	٣٢٠٠	٣٠٤٠	٢٧٦٠ ٢٩٦٠	١٦٦٠	١٥٦٠	١٤٦٠	٨٢٠	١٦٩٠	١٤٠٢	٣٤٠٠	١٦٠٥ ١٥١٠ ١٤٢٠	١٢٥٠	١٤٥٠ ١٣٧٠	١٣٢٠

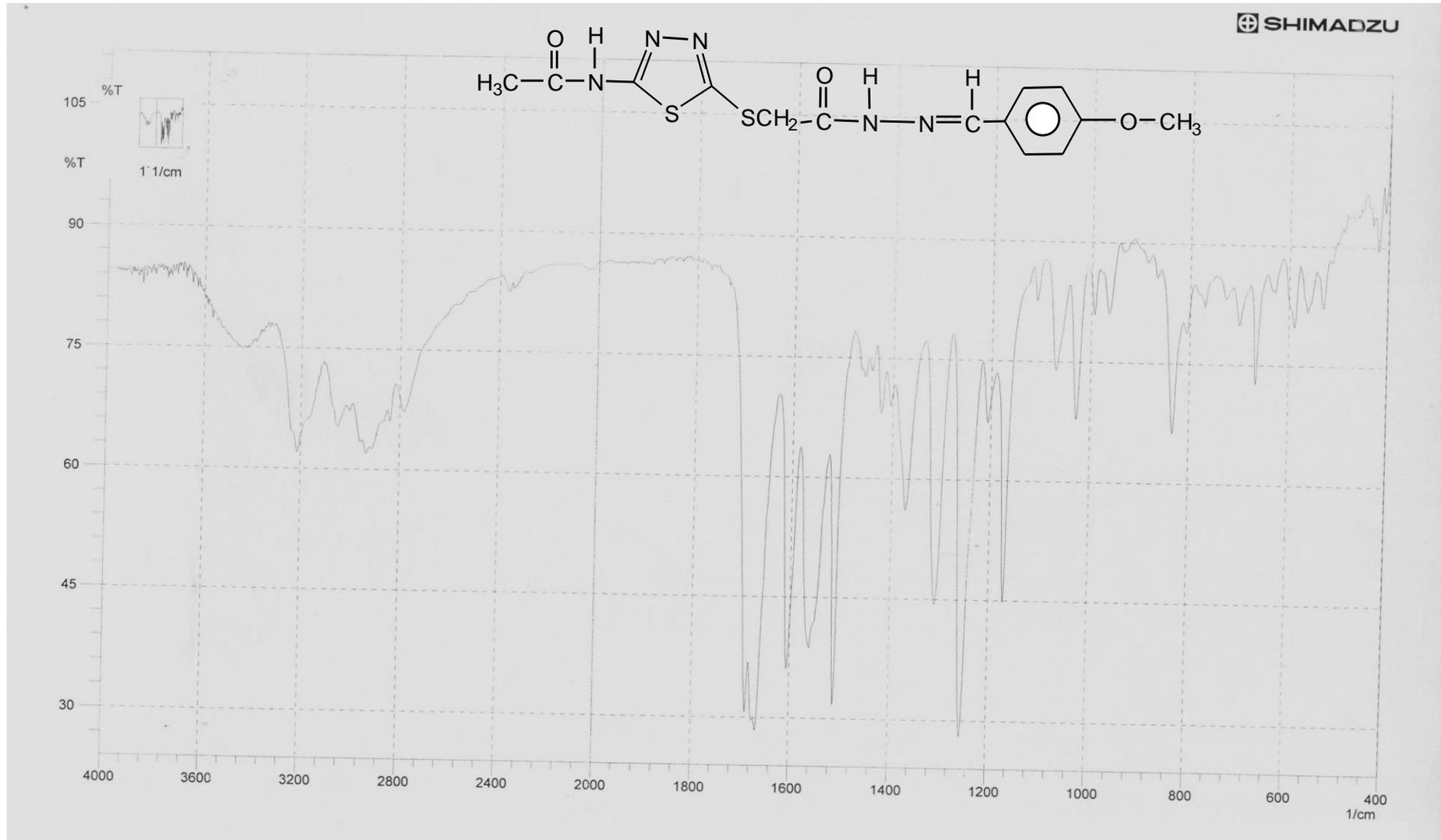
جدول (٣-٢) : قيم حزم الامتصاص في طيف FT-IR للمركبات [٨٩، ٩٠، ٩١]



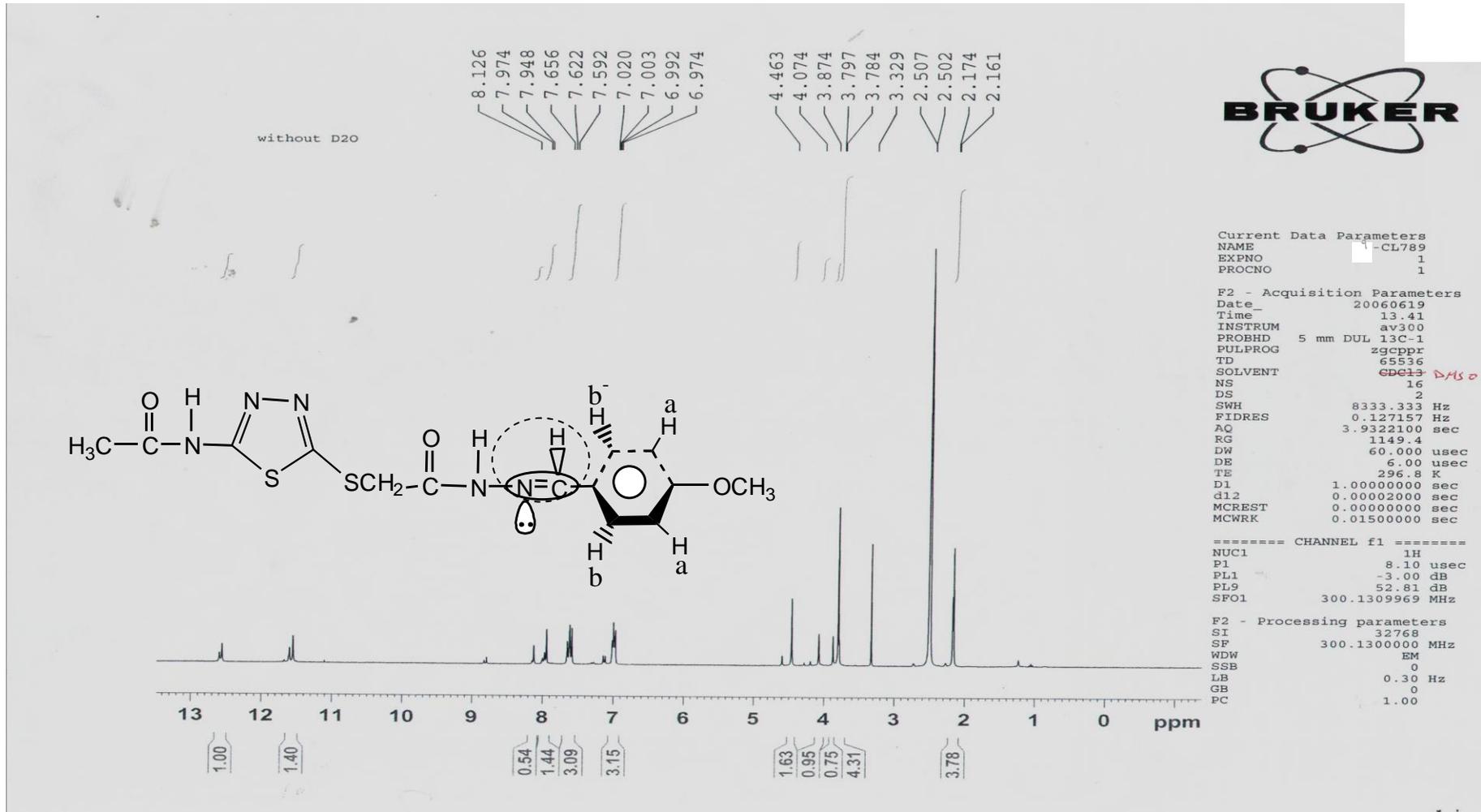
شكل (٣ - ١٠) : طيف (FT-IR) للمركب [٨٩]



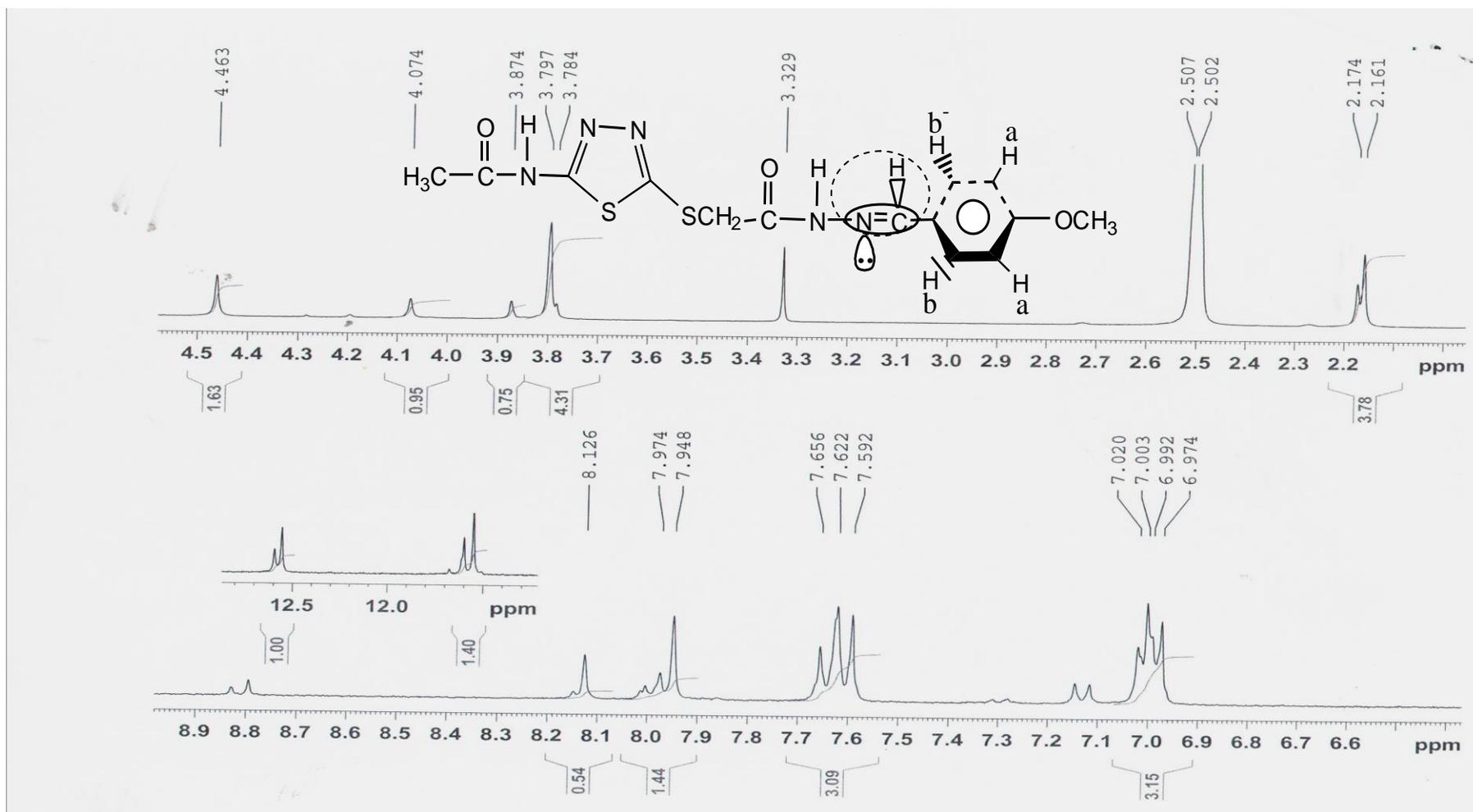
شكل (٣ - ١١) : طيف (FT-IR) للمركب [٩٠]



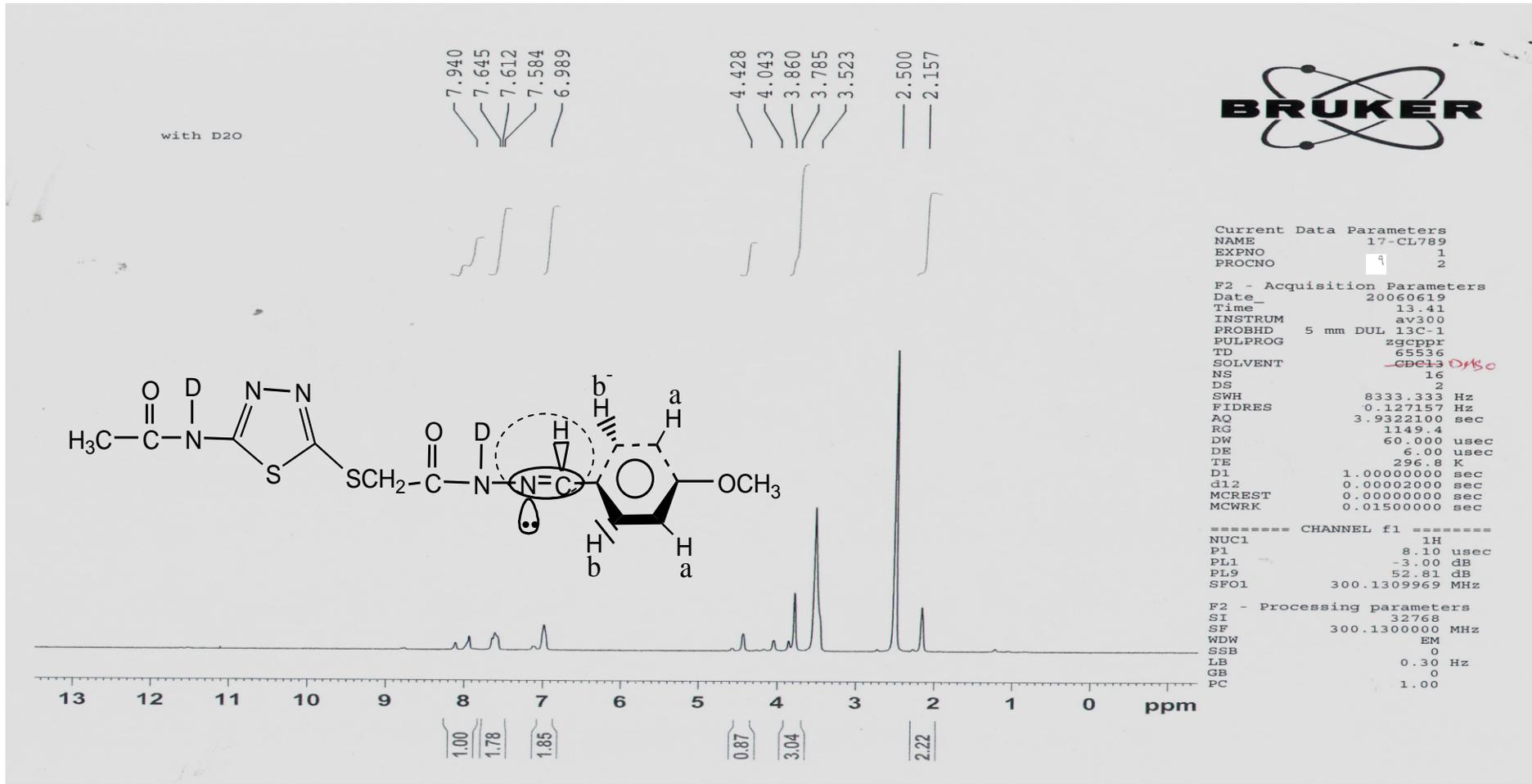
شكل (٣ - ١٢) : طيف (FT-IR) للمركب [٩١]



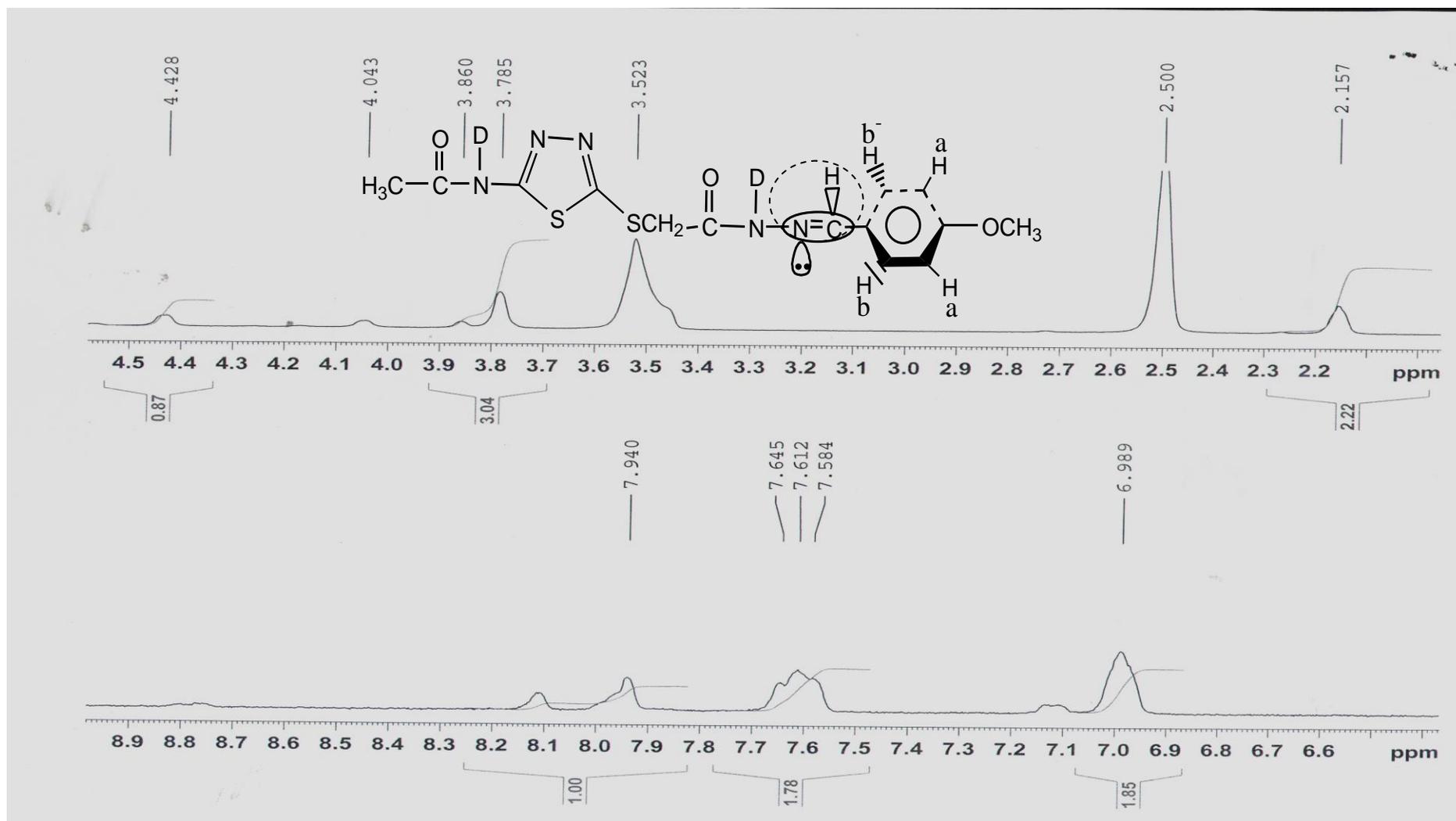
شكل (٣-١٣) : طيف ¹H-NMR للمركب [٩١] باستخدام DMSO كمذيب



شكل (١٤-٣) : طيف $^1\text{H-NMR}$ موسع للمركب [٩١] باستخدام DMSO كمذيب



شكل (١٥-٣) : طيف ¹H-NMR للمركب [٩١] باستخدام DMSO كمذيب بعد اضافة D₂O



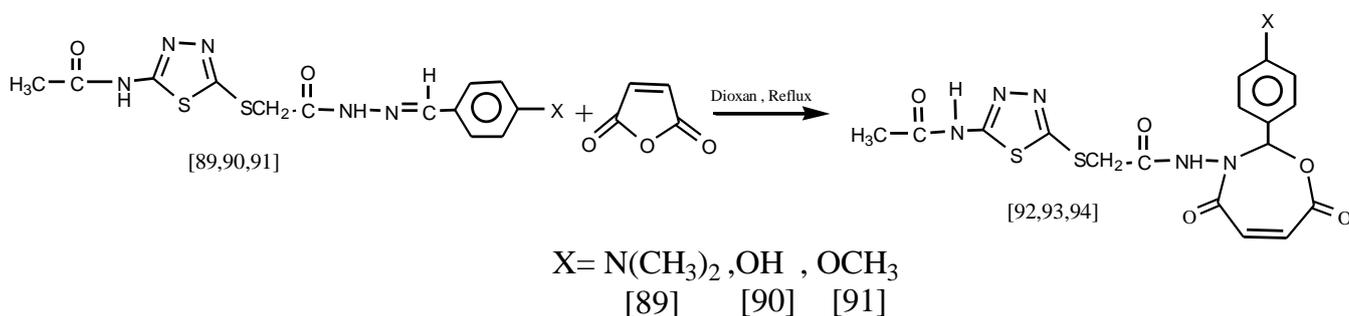
شكل (١٦-٣) : طيف $^1\text{H-NMR}$ الموسع للمركب [٩١] باستخدام DMSO كمنذيب بعد اضافة D_2O

(٣-٨) تحضير وتشخيص مشتقات ١، ٣ - اوكسازيبين [٩٢، ٩٣، ٩٤] :

N-(5-{[2-(4-Substituted-phenyl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-[1,3]-oxazepin-3-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)-acetamide

ان الطرائق التقليدية المستخدمة لتحضير حلقة ١، ٣ اوكسازيبين السباعية هي قليلة جداً ومحدودة (حيث تم الاشارة الى ذلك في الجزء النظري) لذلك استخدمنا طريقة حديثة لتحضير Spiro-1, 3-Oxazepines وذلك باضافة انهريد المالك والفتاليك الى قواعد شف المحضرة [٨٩، ٩٠، ٩١] والتي تحتوي على اصرة الازوميثين المزدوجة (-C=N-) حيث تعد هذه الرابطة قلقة مما يسهل عملية الاضافة، ويسمى هذا التفاعل بتفاعل اضافة حلقيّة (Cycloaddition reaction).

حضرت هذه المشتقات عن طريق اضافة انهريد المالك إلى قواعد شف المحضرة [٨٩، ٩٠، ٩١] في مذيب الدايكوسان كما في المعادلة التالية :



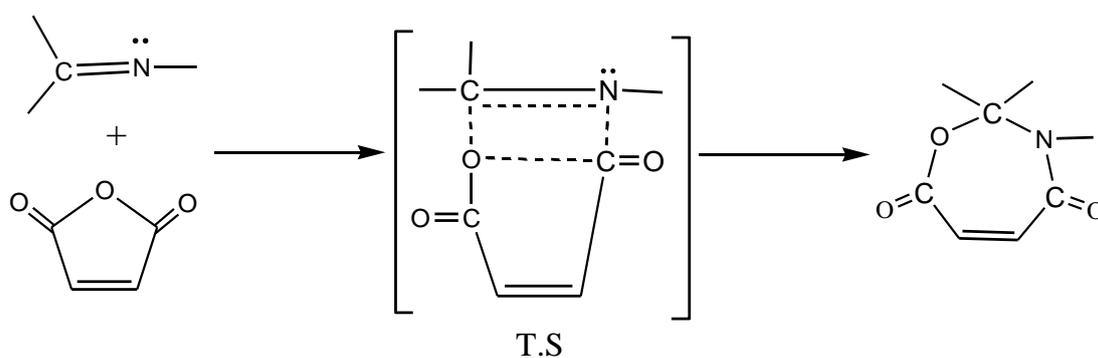
تمت متابعة سير التفاعلات باستخدام تقنية (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر) وبنسب (١:١)، (٢:١)، (١:١) على التوالي وكانت قيم R_f للمواد الناتجة [٩٢]، [٩٣]، [٩٤] هي (٠.٧٧)، (٠.٨)، (٠.٧٣) على التوالي.

ان فشل التفاعلات الكيميائية التقليدية في تحضير Spiro-1, 3-Oxazepines دفع الباحثين الى استخدام صنف مختلف تماماً من التفاعلات المتزامنة (Concerted reactions) والتي تسمى Apericyclic reactions والتي تعد مفيدة جداً في تحضير هذه الحلقات. في هذه النوع من تفاعلات الغلق الحلقي يحصل تغير في العلاقة التأصيرية عن طريق اعادة ترتيب الالكترونات بشكل متزامن ومستمر. ان التفاعل المتزامن يعني ان عملية

كسر رابطة وتكوين رابطة جديدة يحصل في الوقت نفسه وهذا يعني بان التفاعل يمر بحالة انتقالية Transition state ولا توجد هناك أي فرصة لتكوين مركب وسطي Intermediate ، وفيما يخص الـ Pericyclic reaction فان التفاعل يسير عبر حالة انتقالية حلقية Cyclic transition state ، بالإضافة الى ذلك فان الحالة الانتقالية الحلقية يجب ان تكون مطابقة لترتيب الاوربيتالات المساهمة فيها ، وهذا يؤدي الى المحافظة على التداخل الترابطي ما بين مكونات التفاعل طوال سير التفاعل^(٥٧).

ان تفاعل قواعد شف مع انهريد المالك والفتاليك هو نوع من التفاعلات الحلقية Cycloaddition reactions . ان الاضافة الحلقية تؤدي الى تكوين حلقة عن طريق اضافة π -bonds الى δ -bonds أو π -bonds مع تكوين اواصر سكما جديدة . ان هذا الصنف من التفاعلات وكذلك معكوسه يشمل عدداً كبيراً من الانواع القائمة بذاتها^(٥٧).

ان اضافة انهريد المالك الى قواعد شف يصنف على انه $(5+2 \rightarrow 7)$ ^(٥٨) حيث تشترك في عملية الاضافة الحلقية (٥) ذرات من انهريد المالك مع ذرتين من قاعدة شف لاعطاء حلقة سباعية غير متجانسة ٧-membered heterocyclic ring وهي حلقة ٣,١-او كسابين . ان الاضافة الحلقية تحصل حسب الميكانيكية المقترحة التالية :



شخصت المركبات [٩٢ ، ٩٣ ، ٩٤] بطيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR ، الاشكال (١٧-٣ ، ١٨-٣ ، ١٩-٣) على التوالي لهذه الاطياف حيث أظهرت هذه المركبات اطيافاً متشابهة فيما عدا بعض الاختلافات البسيطة التي ترجع الى اختلاف نوعية المجموعة المعوضة في موقع بارا لحلقة البنزين وفيما يلي تفصيل لهذه الاطياف .

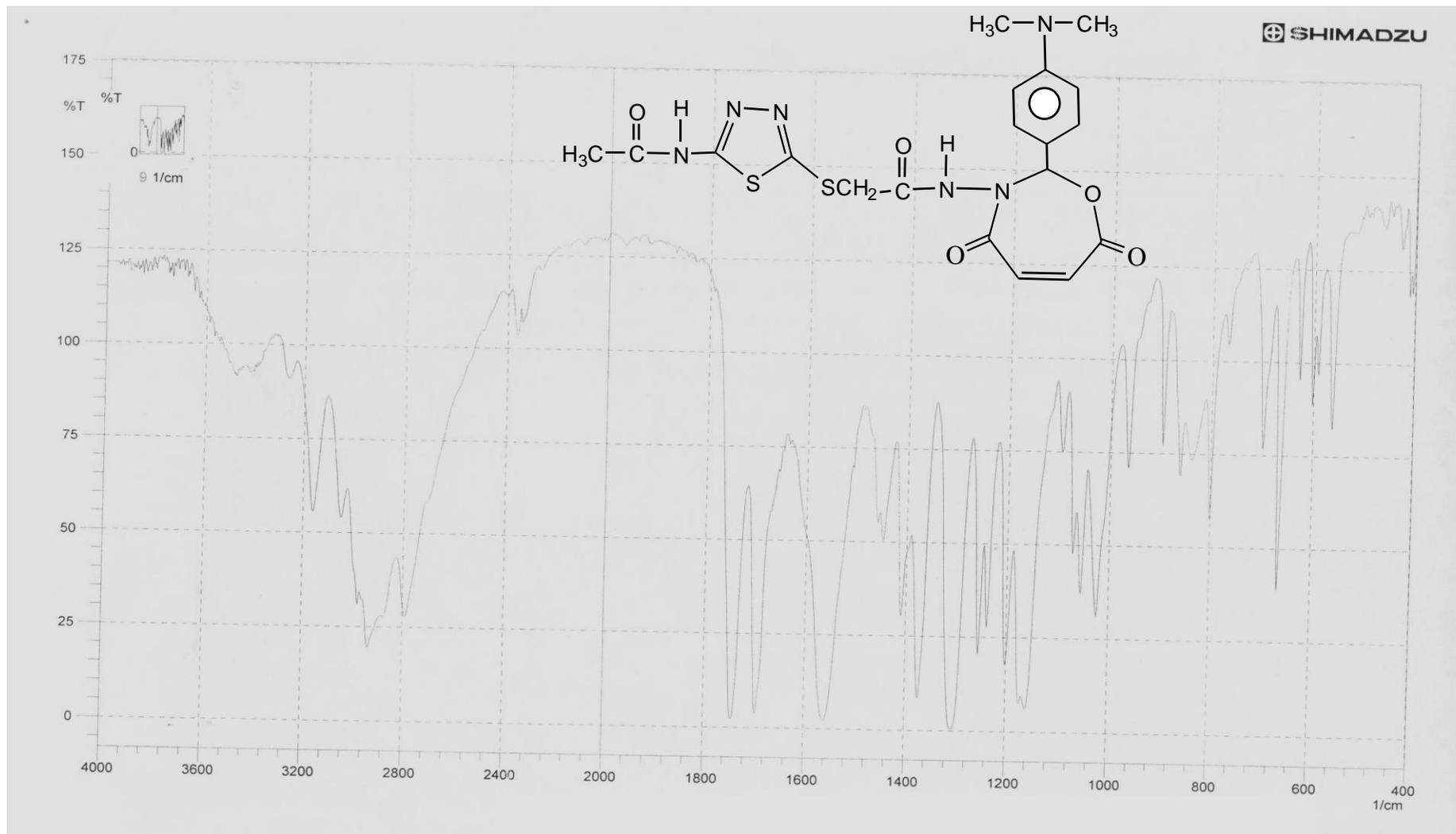
أظهر طيف FT-IR للمركب [٩٢] ، شكل (٣-١٧) اختفاء حزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج الحلقة (قاعدة شف) عند 1690 cm^{-1} كأبرز نقطة تشخيص في هذا الطيف مع ظهور حزمة تردد مط مجموعة كاربونيل الاستر الحلقي (اللاكتون) عند 1740 cm^{-1} ، كما ظهرت حزمة تردد مط مجموعة (C-O-C) عند 1200 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجاميع كاربونيل الاميد الثلاث (بيئات الكترونية متشابهة) عند 1695 cm^{-1} ، وظهور حزمة امتصاص قوية في الموقع 1560 cm^{-1} تعود الى الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (C=N) داخل الحلقة ، ان سبب عدم ظهور الحزمة الخاصة بالاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (C=C) الاروماتية عند 1600 cm^{-1} ومجموعة (C=C) الاوليفينية يرجع الى تداخل هذه الامتصاصات (القمم) مع امتصاص مجموعة (C=N) داخل الحلقة . يؤكد ذلك اتساع هذا الامتصاص في المنطقة القريبة من 1600 cm^{-1} وكذلك ظهرت حزمة امتصاص عريضة عند 3440 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (O-H) بسبب التآصر الهيدروجيني ، ان الامتصاصات الاخرى المميزة لهذا المركب موجودة في جدول (٣-٣) .

أظهر طيف FT-IR للمركب [٩٣] ، شكل (٣-١٨) اختفاء حزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج الحلقة (قاعدة شف) عند 1690 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجموعة كاربونيل الاستر الحلقي (اللاكتون) عند 1740 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجاميع كاربونيل الاميد الثلاث (بيئات الكترونية متشابهة) عند 1690 cm^{-1} وكذلك ظهور حزمة امتصاص عريضة (Broad) عند 3360 cm^{-1} تعود إلى الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (O-H) ، اضافة الى ظهور حزم امتصاص أخرى موجودة في جدول (٣-٣) .

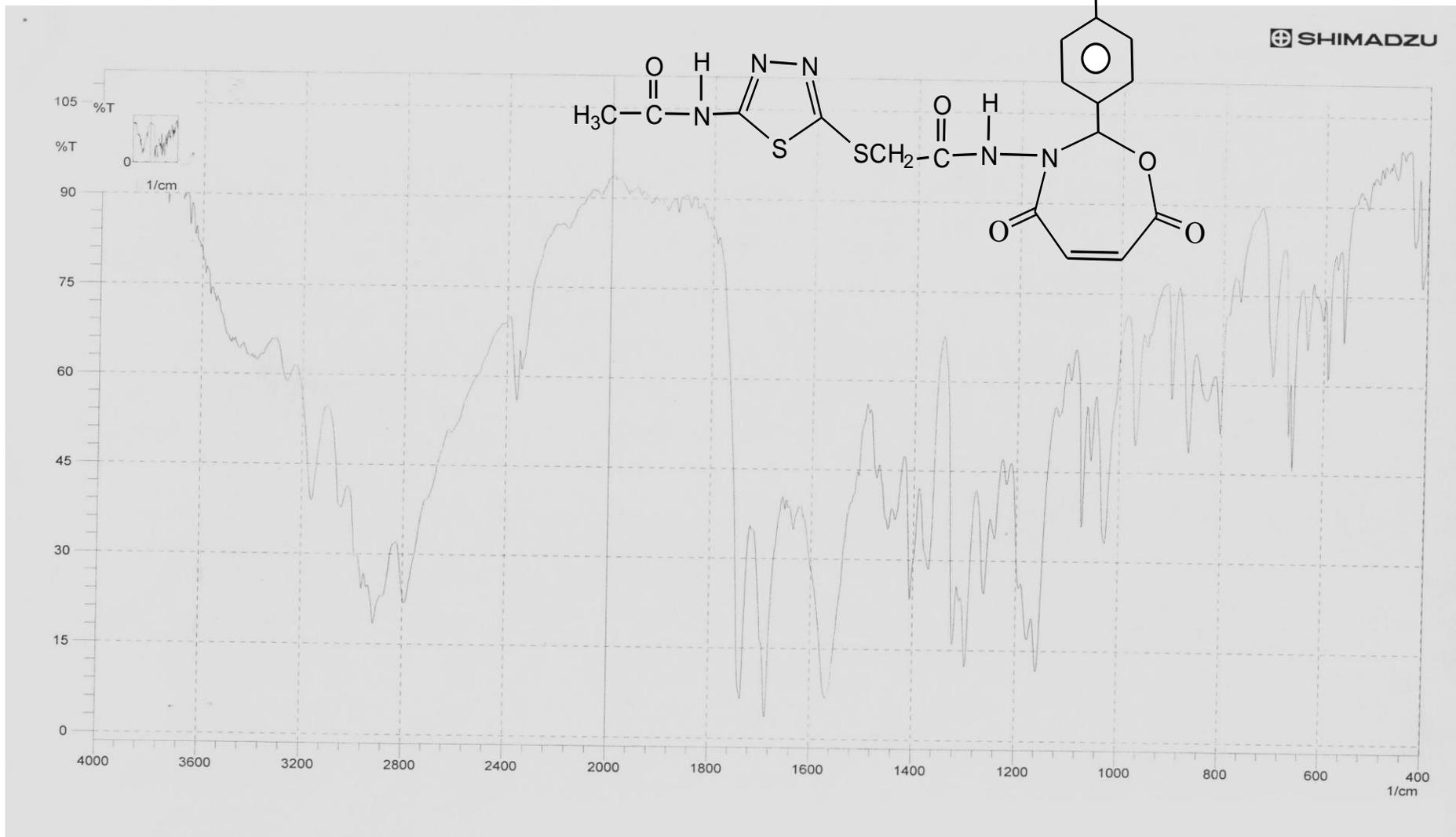
أظهر طيف FT-IR للمركب [٩٤] طيفاً مشابهاً للمركبين [٩٢] ، [٩٣] ، شكل (٣-١٩) حيث اظهر اختفاء حزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج الحلقة (قاعدة شف) عند 1660 cm^{-1} او ظهور حزمة تردد مط مجموعة كاربونيل الاستر الحلقي عند 1690 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجاميع كاربونيل الاميد الثلاث (بيئات الكترونية متشابهة) عند 1670 cm^{-1} وظهور حزمة امتصاص حادة قوية في الموقع 1255 cm^{-1} مميزة لمجموعة الايثر (C-O-CH₃) ، هذا بالاضافة الى ظهور حزم امتصاص أخرى موجودة في جدول (٣-٣) .

comp. No.	Fig. No.	ν / N-H cm^{-1}	ν / C-H arom. cm^{-1}	ν / C-H aliph. cm^{-1}	ν / C=N endo cm^{-1}	ν / C=N exo cm^{-1}	δ / N-H cm^{-1}	ν / C=O cm^{-1}	δ / C-H arom. out of plan. cm^{-1}	ν / S-CH ₂ exo cm^{-1}	ν / O-H cm^{-1}	ν / C=C arom.. cm^{-1}	ν / C-O cm^{-1}	δ / C-H Aliph. cm^{-1}	ν / C-N cm^{-1}
٩٢	٣-١٧	٣١٦٠	٣٠٤٠	٢٨٠٠ ٢٩٧٠	١٥٦٠	-	١٤٩٠	١٧٤٠ ١٦٩٥	٨٠٠	١٤١٠	٣٤٤٠	١٤٦٠	١٢٠٠	١٤٥٠ ١٣٧٥	١٢٤٠- ١٣٠٠
٩٣	٣-١٨	٣١٦٠	٣٠٤٠	٢٨٠٠ ٢٩٦٠	١٥٦٠	-	١٤٨٠	١٧٤٠ ١٦٩٠	٨٠٠	١٤٠٥	٣٣٦٠	١٤٦٠	١٢٠٠	١٤٤٠ ١٣٧٠	١٢٤٠- ١٣٠٠
٩٤	٣-١٩	٣٢٠٠	٣٠٣٠	٢٧٨٠ ٢٩٦٠	١٥٦٠	-	١٤٧٠	١٦٩٠ ١٦٧٠	٨٣٠	١٤٠٢	-	١٦٠٥ ١٥١٠ ١٤٤٠	١٢٥٥	١٤٢٠ ١٣٧٠	١٣٠٠

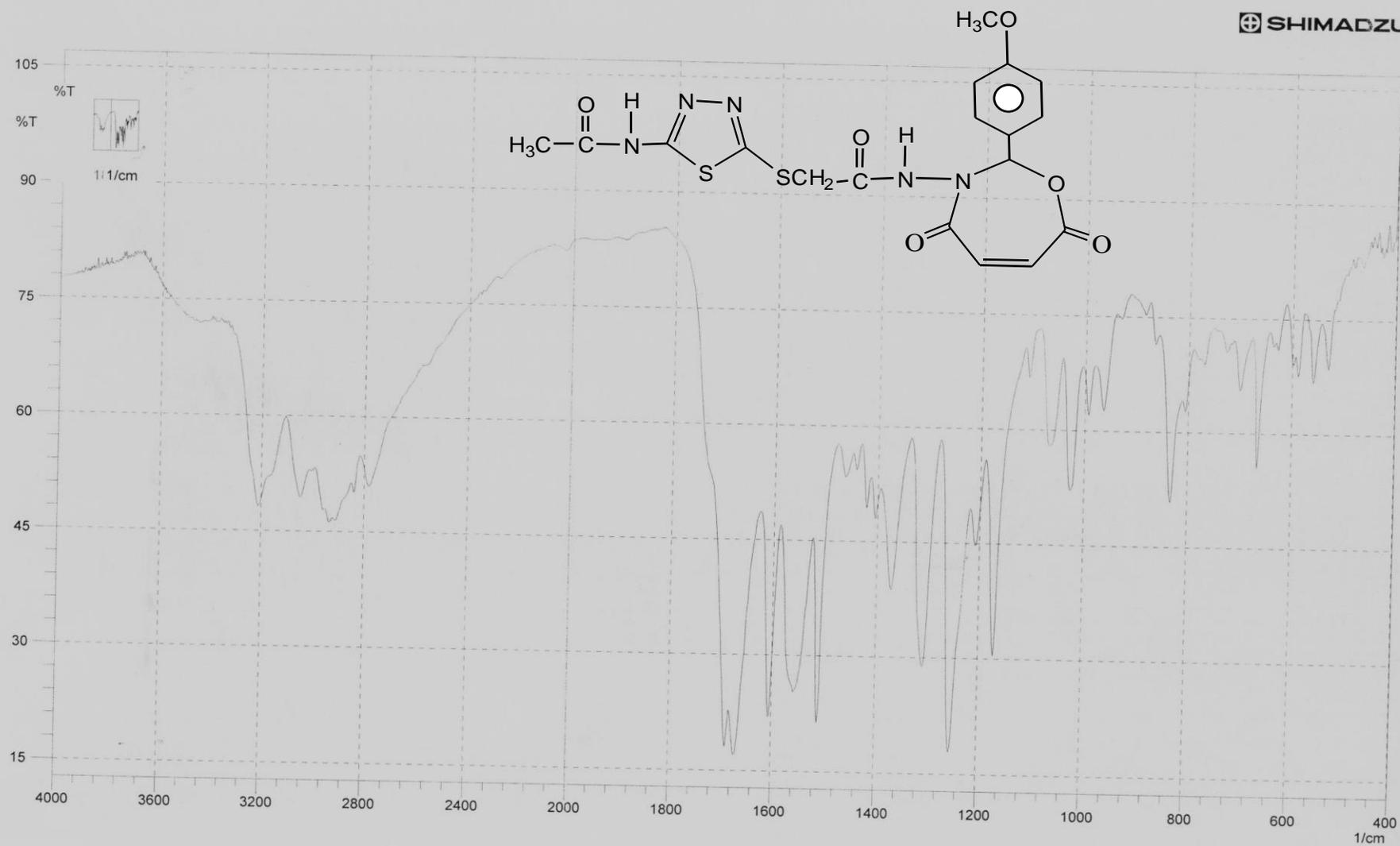
جدول (٣-٣) : قيم حزم الامتصاص في طيف FT-IR للمركبات [٩٤،٩٣،٩٢]



شكل (٣ - ١٧) : طيف (FT-IR) للمركب [٩٢] (١٢٩)



شكل (٣ - ١٨) : طيف (FT-IR) للمركب [٩٣]

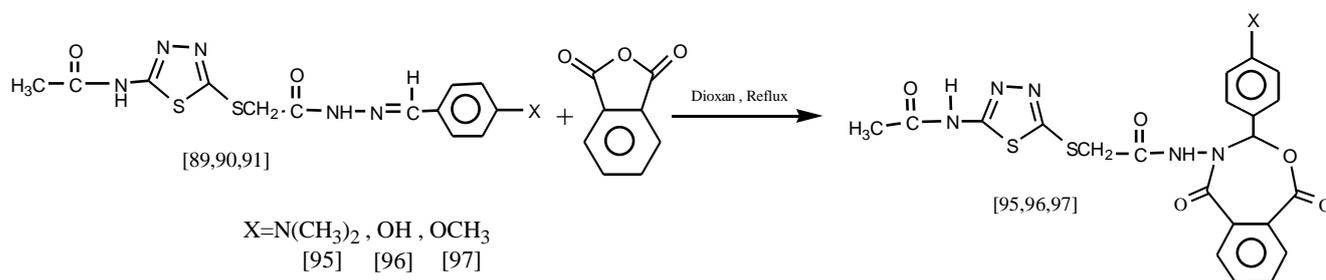


شكل (٣ - ١٩) : طيف (FT-IR) للمركب [٩٤]

(٩-٣) تحضير وتشخيص مشتقات Spiro – ١,٣-Oxazepines [٩٧,٩٦,٩٥]

N-(٥-{[٧-(٤-Substituted-phenyl)-٥,٩-dioxo-٥,٩-dihydro-٦-oxa-٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbamoyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)-acetamide

حضرت هذه المشتقات السباعية الحلقة وذلك عن طريق الاضافة الحلقية Cycloaddition لانهدريد الفثاليك الى قواعد شف [٩١,٩٠,٨٩] في مذيب الدايكوسان وكما في المعادلة التالية :



تمت متابعة سير التفاعلات باستخدام تقنية (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر) وبنسب (١:١) ، (٢:١) ، (١:١) على التوالي وكانت قيم R_f للمواد الناتجة [٩٥] ، [٩٦] ، [٩٧] هي (٠.٧٦) ، (٠.٨) ، (٠.٧٢) على التوالي .

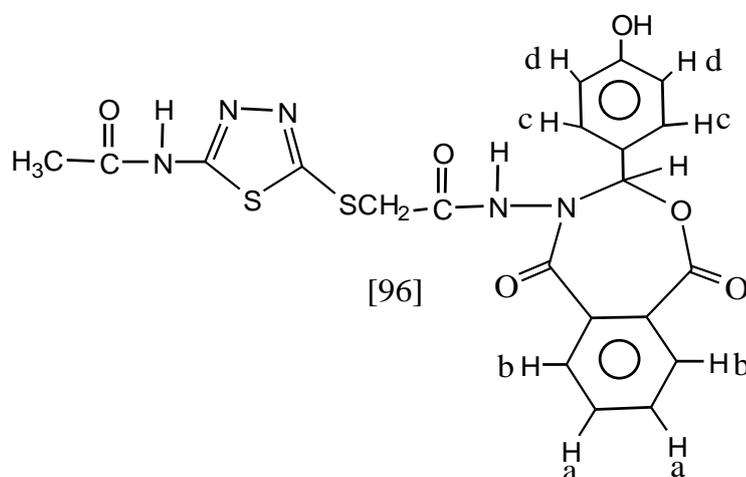
ان ميكانيكية هذا التفاعل هي نفس ميكانيكية اضافة انهدريد المالك الى قواعد شف المحضرة والتي تتضمن حالة انتقالية حلقية Cyclic transition state . شخضت المركبات المحضرة [٩٧,٩٦,٩٥] بطيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR كما شخض المركب [٩٦] بطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ¹H-NMR .

أظهر طيف FT-IR للمركب [٩٥] ، شكل (٣-٢٠) اختفاء حزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج الحلقة (قاعدة شف) عند ١٦٩٠cm⁻¹ وظهور حزمة امتصاص قوية وعريضة نوعاً ما وغير حادة عند ١٧٠٠-١٦٦٠cm⁻¹ تعود الى تداخل الاهتزاز الامتطاطي لمجاميع الكربونيل الأربعة وكذلك ظهور حزمة امتصاص قوية وواسعة نوعاً ما في الموقع ١٢٦٥cm⁻¹ تعود للاهتزاز الامتطاطي المتناسق وغير المتناسق لمجموعة C-O للاستر الحلقي لحلقة الاوكسازبين .

أظهر الطيف بوضوح حزمة امتصاص قوية وحادة في الموقع 800 cm^{-1} تعود للاهتزاز الانحنائي لروابط (C-H) الاروماتية لحلقتي البنزين خارج المستوى ، هذا بالإضافة الى ظهور حزم امتصاص أخرى موجودة في جدول (٣-٤) .

أظهر طيف FT-IR للمركب [٩٦] ، شكل (٣-٢١) اختفاء حزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج الحلقة (قاعدة شف) عند 1690 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجموعتي كاربونيلا الاميد عند 1690 cm^{-1} ، كذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة كاربونيلا الاستر الحلقي (اللاكتون) عند 1740 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجموعة الهيدروكسيل عند 3440 cm^{-1} (عريضة) وظهور حزم امتصاص عند $1290, 1320\text{ cm}^{-1}$ تعود الى الاهتزاز الامتطاطي غي المتناسق لمجموعة (C-O) الاسترية في حلقة الاوكسازيبين ، هذا بالإضافة إلى ظهور حزم امتصاص أخرى موجودة في جدول (٣-٤) .

كذلك شخص المركب [٩٦] بطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H-NMR}$ باستخدام DMSO كمذيب والذي اظهر الازاحات الكيميائية التالية كما في الشكلين (٣-٢٢) و (٣-٢٣) :



ظهور اشارة ثلاثية في المدى $1.15-1.20\text{ ppm}$ تعود لبروتونات مجموعة الميثيل ($-\text{CH}_3$) وظهور اشارة احادية في الموقع 2.17 ppm تعود لبروتون مجموعة (C-H) وظهور اشارة المذيب (DMSO) عند 2.5 ppm وظهور اشارة منفردة عند 3.33 ppm تعود لبروتوني مجموعتي (N-H) بسبب تشابه بيئتهما

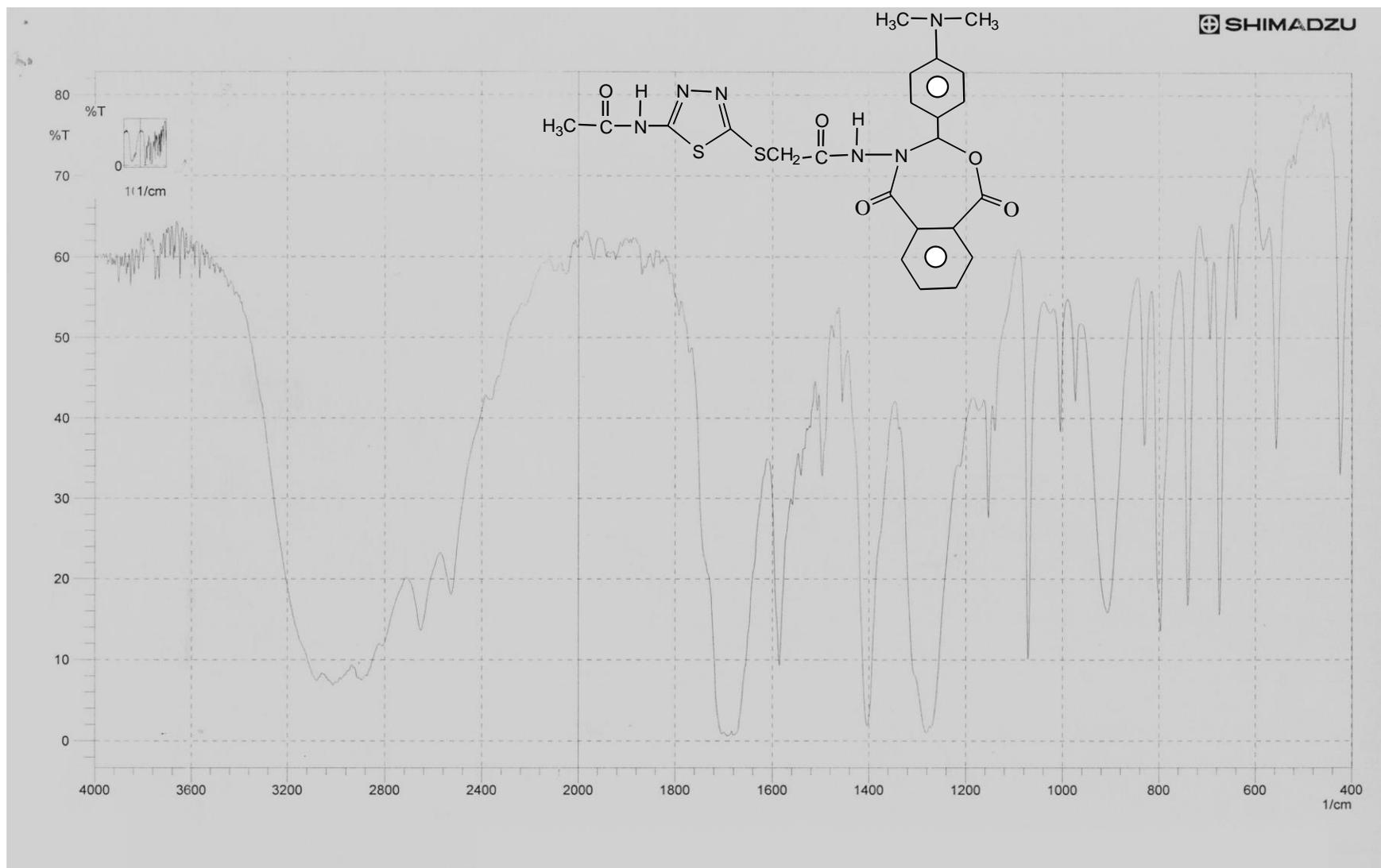
الالكترونية ، وظهرت اشارة رباعية (Quartet) في المدى 4.08-4.15 ppm تعود لبروتوني مجموعة المثلين المرتبطة بالكبريت (-S-CH₂-) بسبب الارتباط بعيد المدى ويرمز لهذا النظام بـ (AB System) ، حيث تكون الازاحة الكيميائية التي تفصل ما بين الاشارات صغيرة . وكذلك ظهرت اشارتين منفصلتين تعودان للبروتونات الاروماتية لحلقتي البنزين (حلقة البنزين المندمجة مع حلقة الاوكسازين وحلقة بنزين البنزليدين) ، حيث ان الاشارة الاولى ظهرت خماسية في المدى 7.56-7.59 ppm تعود لبروتونات حلقة البنزين المندمجة مع حلقة الاوكسازين حيث يوجد في هذه الحلقة نوعان من البروتونات غير المتكافئة وهما بروتونا (a,a) وتظهر اشارتهما ثلاثية ، وبروتونا (b,b) وتظهر اشارتهما ثنائية حيث تندمج هاتان الاشارتان (الثنائية والثلاثية) لتعطي اشارة خماسية بسبب تقارب قيم الازاحات الكيميائية .

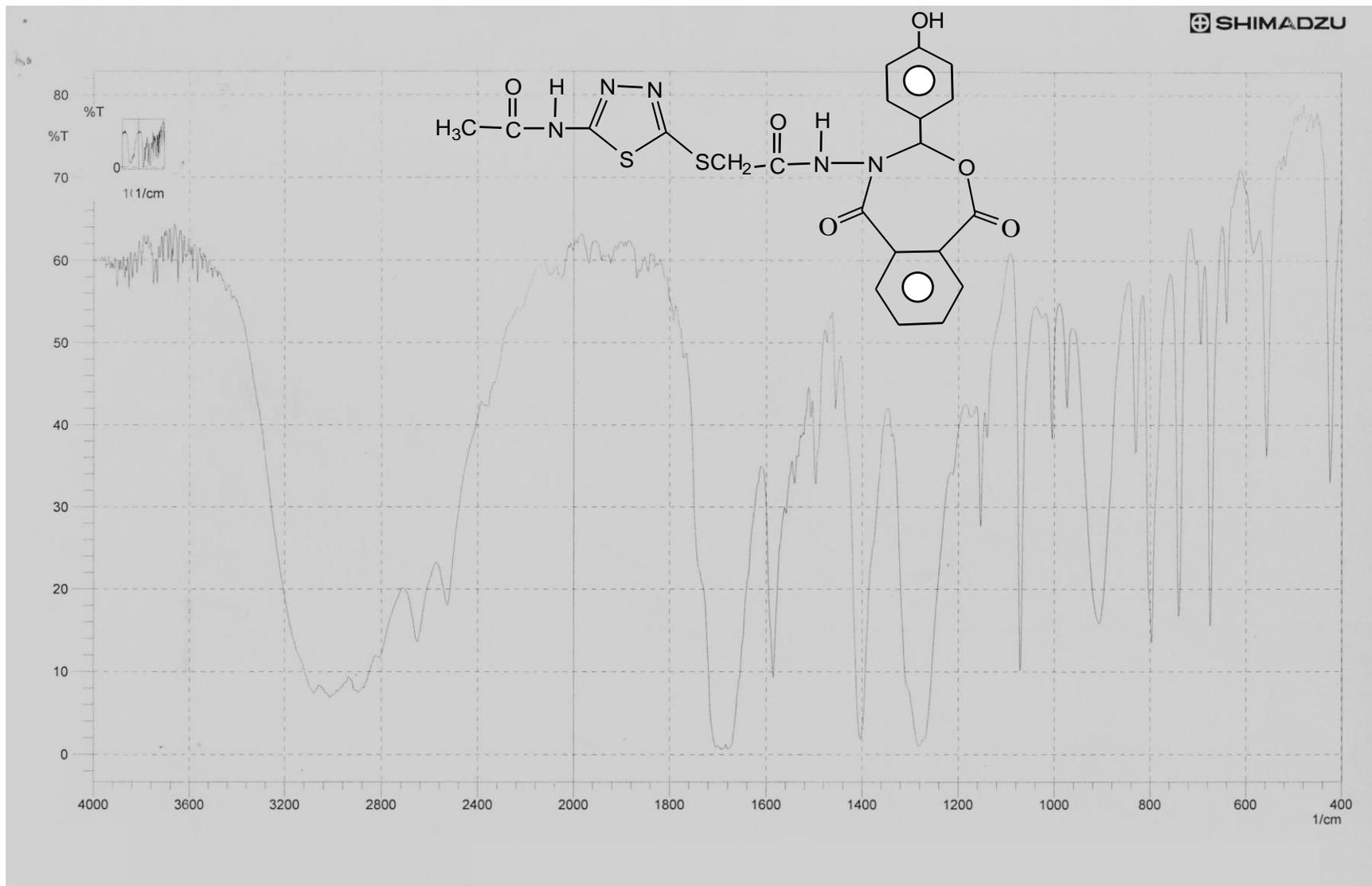
اما الاشارة الثانية فظهرت رباعية في المدى 7.66-7.69 ppm وتعود لبروتونات حلقة بنزين البنزليدين ، حيث يوجد في هذه الحلقة نوعان من البروتونات غير المتكافئة وهما بروتونا (c,c) وتظهر اشارتهما ثنائية وبروتونا (d,d) تظهر اشارتهما ثنائية ايضا حيث تندمج هاتان الاشارتان (ثنائية+ثنائية) لتعطي اشارة رباعية ، كذلك ظهرت اشارة منفردة عند 12.6 ppm تعود لبروتون مجموعة (O-H) ، حيث ان ظهور هذه الاشارة في هذا المجال الواطئ يرجع سببه الى التاصر الهيدروجيني البيني يعزز هذه الحقيقة بان طيف FT-IR للمركب [96] اظهر حزمة امتصاص عريضة عند 3440 cm⁻¹ تعود لمجموعة (O-H) المتأثرة بالتاصر الهيدروجيني ، يعزز صحة هذه القراءات انه بعد اضافة (D₂O) حصل استبدال لبروتوني مجموعتي (N-H) و (O-H) بالديوتيريوم لذلك اختفت الاشارة الاحادية لبروتون مجموعة (N-H) عند 3.33 ppm وظهرت اشارة (H-OD) في المدى 3.49-3.60 ppm وكذلك اختفت الاشارة المنفردة لبروتون مجموعة (O-H) عند 12.6 ppm كما في الشكلين (3-24) و (3-25).

اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب [97] ، شكل (3-26) اختفاء حزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج الحلقة (قاعدة شف) عند الموقع 1660 cm⁻¹ وظهرت حزمة تردد مط مجموعتي كاربونيل الاميد عند 1660 cm⁻¹ وظهرت حزمة تردد مط مجموعة كاربونيل الاستر الحلقي عند 1690 cm⁻¹ وظهرت حزمة تردد مط مجموعة (C=N) داخل الحلقة عند 1560 cm⁻¹ بالاضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (3-4) .

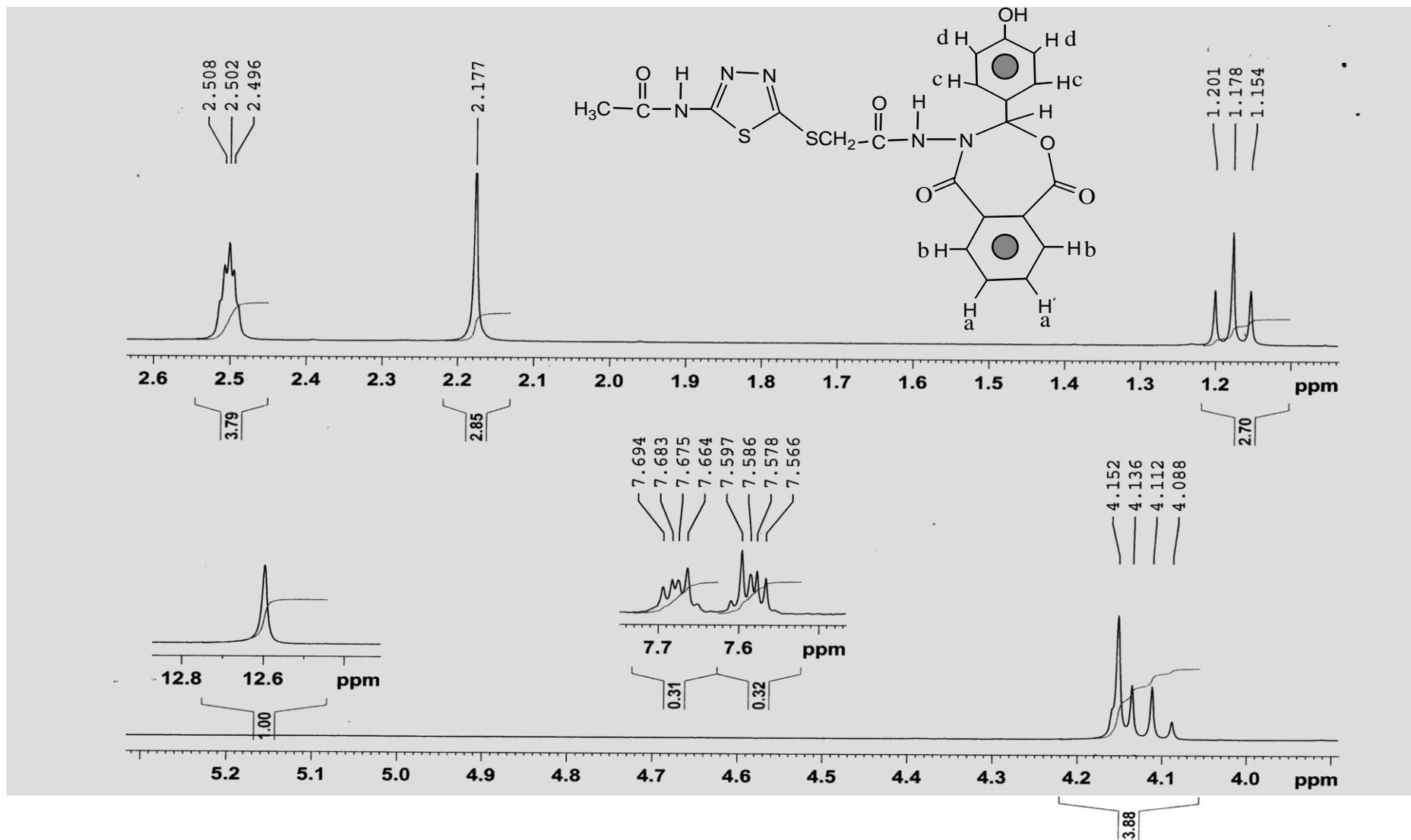
Comp. No.	Fig. No.	ν / N-H cm^{-1}	ν / C-H arom. cm^{-1}	ν / C-H aliph. cm^{-1}	ν / C=N exo cm^{-1}	ν / C=N endo cm^{-1}	ν / C=O cm^{-1}	ν / O-H cm^{-1}	ν / C=C arom. cm^{-1}	ν / C-O-C cm^{-1}	δ / N-H cm^{-1}	δ / C-H arom. out of plan. cm^{-1}	ν / S-CH ₂ exo cm^{-1}	δ / C-H aliph. cm^{-1}	ν / C-N cm^{-1}
٩٥	٣-٢٠	٣٠٨٠	٣٠٠٠	٢٨٨٠	-	١٥٩٠	١٦٦٠- ١٧٠٠	-	١٤٩٠	١٢٦٥	١٥٣٠	٨٠٠	١٤٠٠	١٤٦٠	١٢٨٠
٩٦	٣-٢١	٣١٦٠	٣٠٤٠	٢٨٠٠ ٢٩٦٠	-	١٥٧٠	١٧٤٠ ١٦٩٠	٣٤٤٠	١٤٦٠	١٢٩٠ ١٣٢٠	١٤٨٠	٨٠٠	١٤٠٢	١٣٧٠	١٢٤٠ ١٢٦٠
٩٧	٣-٢٦	٣٢٠٠	٣٠٤٠	٢٧٦٠ ٢٩٦٠	-	١٥٦٠	١٦٩٠ ١٦٦٠	-	١٦٠٠ ١٤٤٠	١٢٥٥ ١٣٠٠	١٥٢٠	٨٢٠	١٤٠٢	١٤٥٠ ١٣٧٠	١٢٢٠

جدول (٤-٣) : قيم حزم الامتصاص في طيف FT-IR للمركبات [٩٧،٩٦،٩٥]

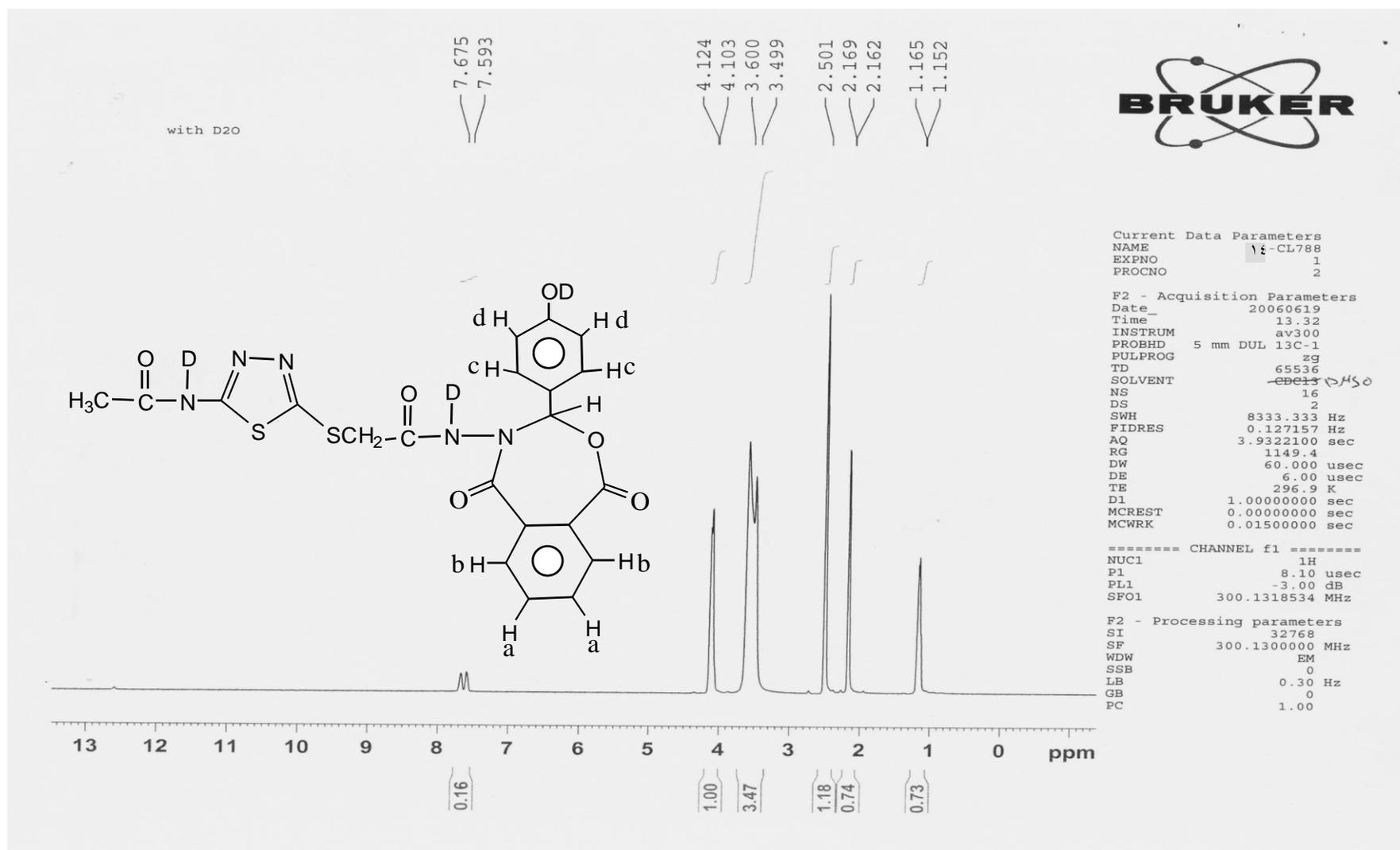




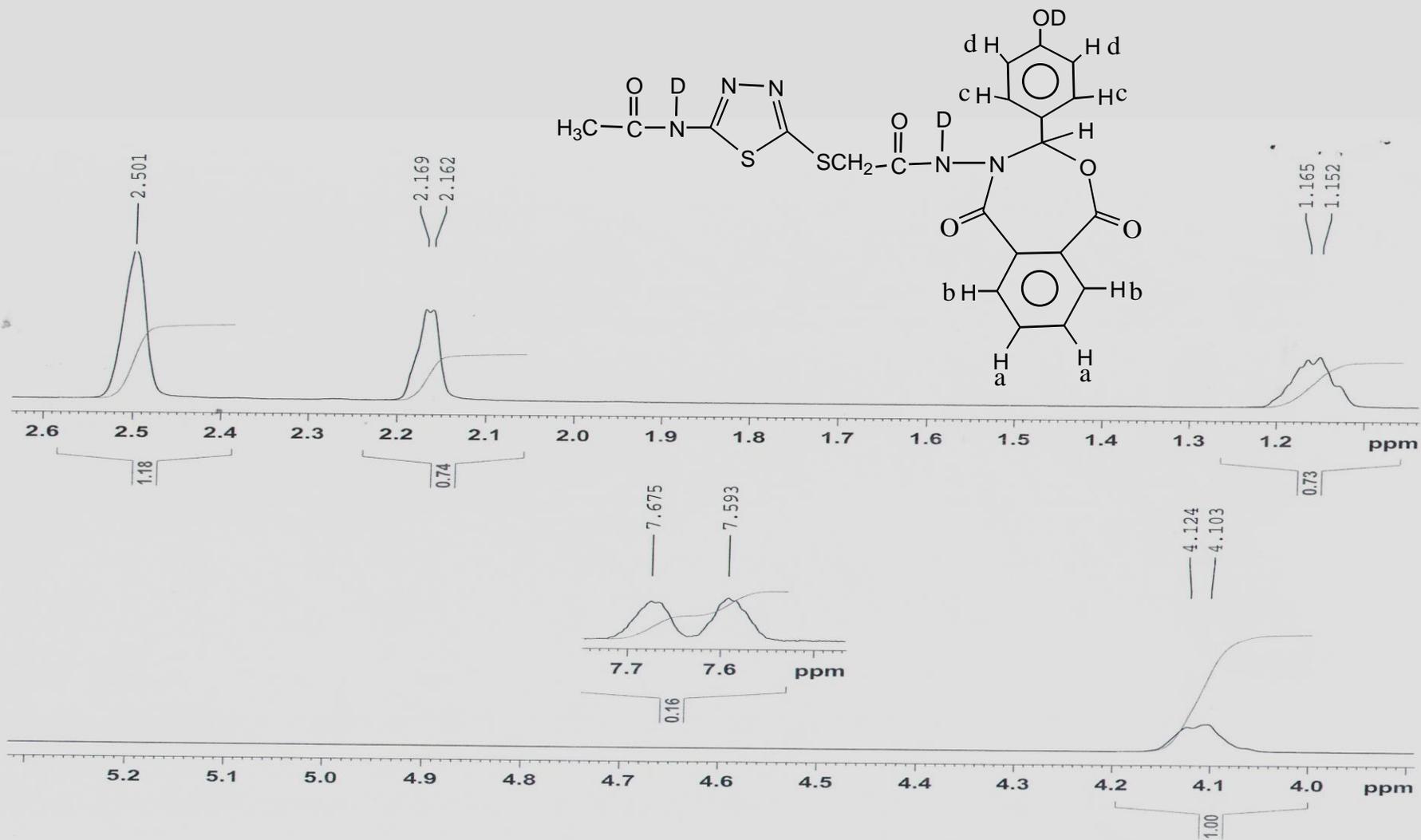
شكل (٣ - ٢١) : طيف (FT-IR) للمركب [٩٦]



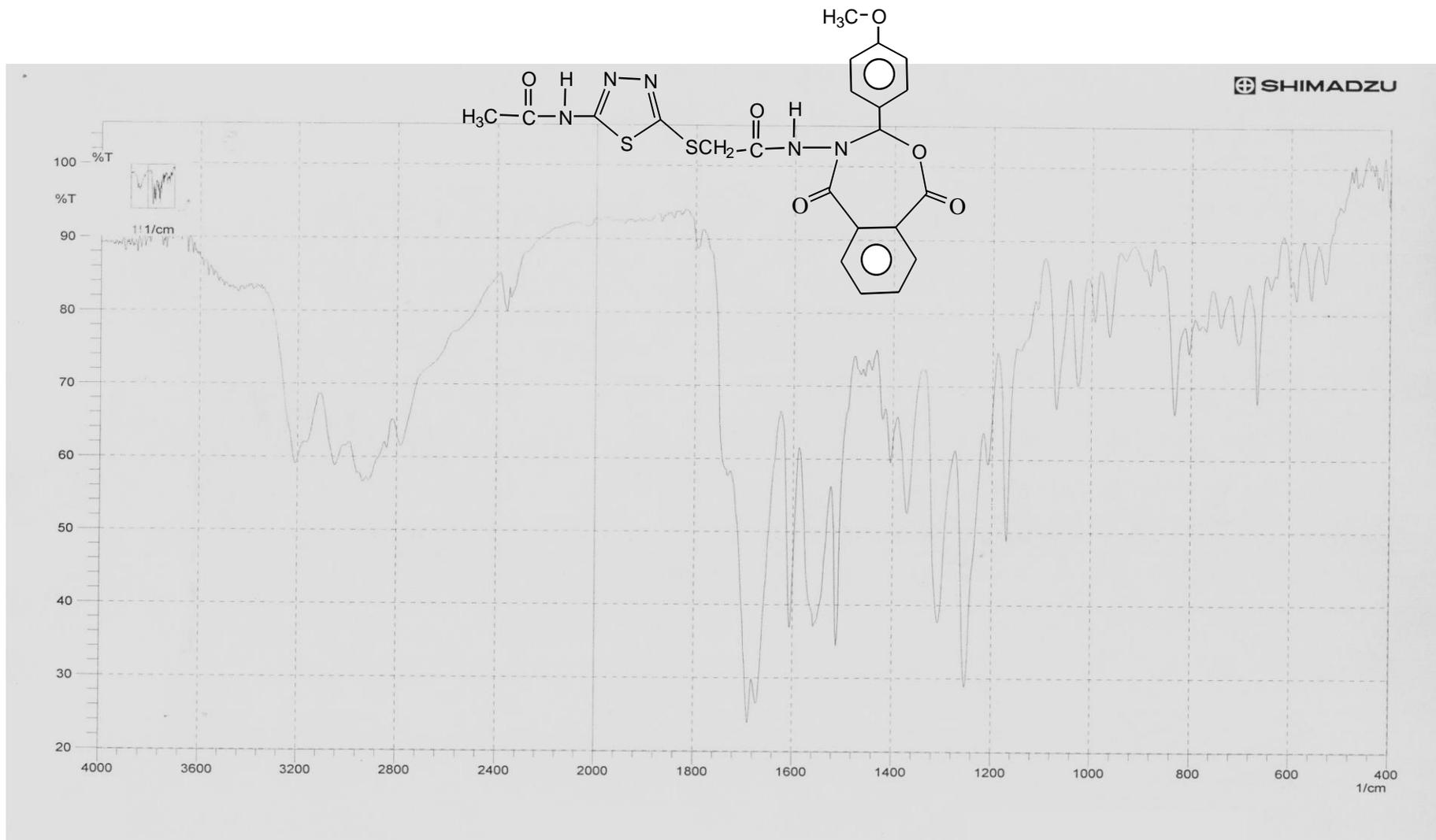
شكل (٣ - ٢٣) : طيف ($^1\text{H-NMR}$) موسع للمركب [٩٦] باستخدام DMSO كمذيب



شكل (٣ - ٢٤) : طيف (¹H-NMR) للمركب [٩٦] باستخدام DMSO كمنذيب بعد اضافة D₂O



شكل (٣ - ٢٥) : طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب [٩٦] موسع باستخدام DMSO كمذيب بعد اضافة D_2O

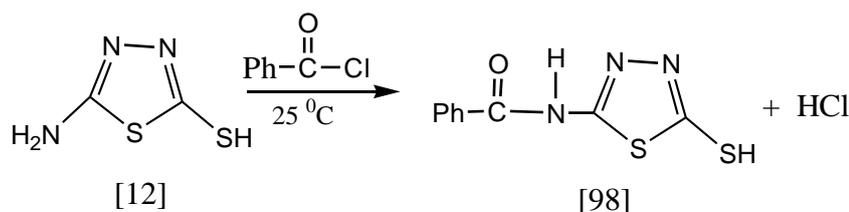


شكل (٣ - ٢٦) : طيف (FT-IR) للمركب [٩٧]

(١٠-٣) تحضير وتشخيص المركب [٩٨] :

٢-Aminobenzoyl -٥- mercapto -١,٣,٤- thiadiazole

حضر هذا المركب من تفاعل ٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole مع Benzoyl chloride حسب المعادلة^(١١٦) :



تمت متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر ،
٢:١) وكانت قيمة R_f هي (٠.٧٥) .

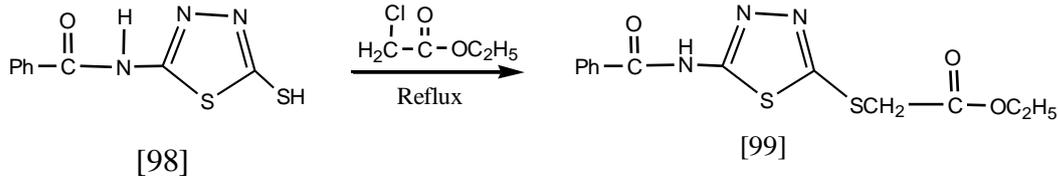
شخص المركب [٩٨] بطيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR ، شكل (٣-
٢٧) الذي اظهر بوضوح حزمة امتصاص قوية حادة في الموقع 1670 cm^{-1} تعود
لمجموعة كاربونيل الاميد وظهر حزمة تردد مط مجموعة (N-H) عند 3160 cm^{-1} ،
كذلك ظهرت حزمة امتصاص حادة قوية في الموقع 1530 cm^{-1} تعود الى
الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (C=N) داخل حلقة الثيادايازول ، وظهر حزمة
امتصاص قوية وحادة في الموقع 1060 cm^{-1} تعود الى الاهتزاز الامتطاطي
لمجموعة الثايون (C=S) ، وكذلك ظهور جميع الاهتزازات الامتطاطية والانحنائية
الخاصة بحلقة البنزين الاروماتية كما ظهرت حزمة امتصاص الحلقة الخماسية عند
 1260 cm^{-1} والتي تدل على وجود التركيب الحلقي (=N-N=C-) ^(١٢٣) بالاضافة إلى
ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (٣-٥) .

(١١-٣) تحضير وتشخيص المركب [٩٩] :

٢-Aminobenzoyl-٥-thioethylacetate-١,٣,٤-thiadiazole

حضر هذا المركب من تفاعل المركب [٩٨] :

٢-Aminobenzoyl-٥-thioethylacetate-١,٣,٤-thiadiazole مع Ethyl ١-chloroacetate كما في المعادلة التالية^(١١٦) :

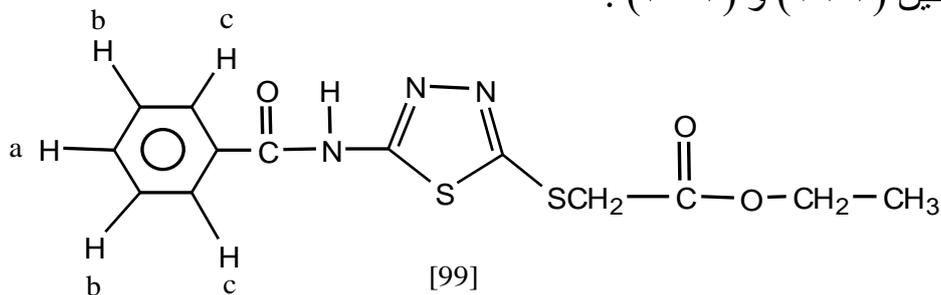


تمت متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر ، ١:١) وكانت قيمة R_f هي (٠.٨٢) .

شخص المركب [٩٩] بمطافية الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) وبمطافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H-NMR}$.

اظهر طيف FT-IR للمركب [٩٩] ، شكل (٣-٢٨) حزمة امتصاص قوية وحادة في الموقع 1750 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة كاربونيل الاستر ، وكذلك ظهور حزمة امتصاص حادة وقوية عند 1670 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة كاربونيل الاميد ، كذلك ظهور حزمتي امتصاص حادتين وقويتين عند $1170, 1150\text{ cm}^{-1}$ تعود للاهتزاز الامتطاطي غير المتناسق لمجموعة الايثر (C-O-C) في تركيب الاستر اضافة الى ظهور حزمة تردد مط مجموعة (C=N) داخل الحلقة عند 1540 cm^{-1} ، هذا بالاضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (٣-٥) .

وكذلك شخص المركب [٩٩] بطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H-NMR}$ باستخدام DMSO كمذيب والذي اظهر الازاحات الكيميائية التالية كما في الشكلين (٣-٢٩) و (٣-٣٠) :



ظهور اشارة سداسية في المدى ppm 1.17-1.22 تعود لبروتونات مجموعة المثل (CH₃-) وظهور اشارة المذيب (DMSO) في الموقع ppm 2.5 وظهور اشارة منفردة في المدى ppm 3.32-3.33 تعود لبروتون مجموعة (N-H) وظهور اشارة رباعية في المدى ppm 4.10-4.19 تعود لبروتوني مجموعة المثيلين المرتبطة بالاكسجين (-O-CH₂-) ، اما اشارة بروتوني مجموعة المثيلين المرتبطة بالكبريت (-S-CH₂-) فقط ظهرت رباعية متداخلة عند المدى نفسه مع الاشارة الرباعية لبروتوني مجموعة (-O-CH₂-) يؤكد ذلك شكل (3-30) الموسع ، وكذلك ظهرت في المنطقة الاروماتية ثلاث اشارات منفصلة تعود لثلاثة انواع غير متكافئة من البروتونات الاروماتية العائدة لحلقة البنزين وهي بروتون (a) وبروتونا (b,b) وبروتونا (c,c) حيث ظهرت اشارة البروتون (a) ثلاثية في المدى ppm 7.54-7.59 وظهرت اشارة بروتوني (b,b) ثلاثية ايضا في المدى ppm 7.65-7.67 بينما ظهرت اشارة بروتوني (c,c) ثنائية في المدى ppm 8.09-8.12 ، وكذلك ظهرت اشارة منفردة ضعيفة في الموقع ppm 13.15 تعود لبروتون مجموعة (O-H) الناتجة من التآصر الهيدروجيني الضمني لاوكسجين مجموعة الكاربونيل مع بروتون مجموعة (N-H) المجاورة ، وان ما يعزز هذا التآصر الهيدروجيني هو ظهور حزمة تردد مط مجموعة (O-H) عند 3400 cm^{-1} في طيف FT-IR للمركب [99] كما في شكل (3-28) .

ان ما يؤكد صحة هذه القراءات هو انه بعد اضافة (D₂O) حصل استبدال لبروتوني مجموعتي (N-H) و (O-H) بالديوتيريوم لذلك اختفت الاشارة الاحادية لبروتون مجموعة (N-H) عند ppm 3.32-3.33 وظهرت اشارة (H-OD) في المدى ppm 3.66-3.69 وكذلك اختفت الاشارة المنفردة لبروتون (O-H) عند ppm 13.15 كما في الشكلين (3-31) و (3-32) .

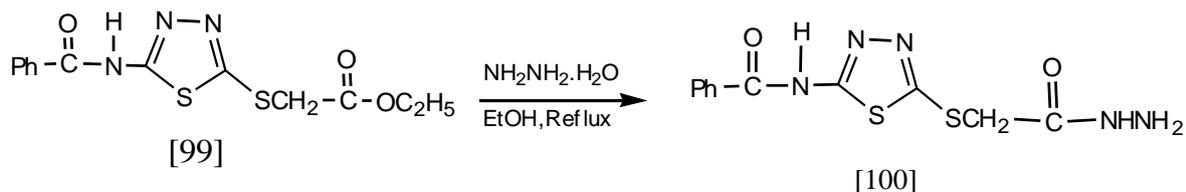
(١٢-٣) تحضير وتشخيص المركب [١٠٠] :

٢-Aminobenzoyl -٥- thioacetic acid hydrazide -١,٣,٤- thiadiazole

حضر هذا المركب من تفاعل المركب [٩٩] :

٢-Aminobenzoyl-٥-thioethylacetate-١,٣,٤-thiadiazole مع

الهيدرازين المائي في الايثانول كما في المعادلة التالية^(١١٧) :



تمت متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ،
٢:١) وكانت قيمة R_f هي (٠.٧٩) .

يعد مشتق الهيدرازيد [١٠٠] مادة اولية في تحضير العديد من مشتقات حلقة
الثايدايازول . شخخص المركب [١٠٠] بمطيافية الاشعة تحت الحمراء FT-IR ،
شكل (٣-٣٣) حيث أظهر هذا الطيف اختفاء حزمة تردد مط مجموعة كربونيل
الاستر عند 1750 cm^{-1} وظهور حزمتي تردد مط مجموعة (NH_2) عند 3400 cm^{-1}
و 3320 cm^{-1} واختفاء حزمتي تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C) عند cm^{-1}
 $1170, 1150$ وكذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة (N-H) عند 3160 cm^{-1}
وكذلك ظهور حزمتي تردد مط مجموعتي كربونيل الاميد عند cm^{-1}
 $1660, 1640$ ، كذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة (C=N) داخل حلقة
الثايدايازول عند 1535 cm^{-1} اضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في
جدول (٥-٣) .

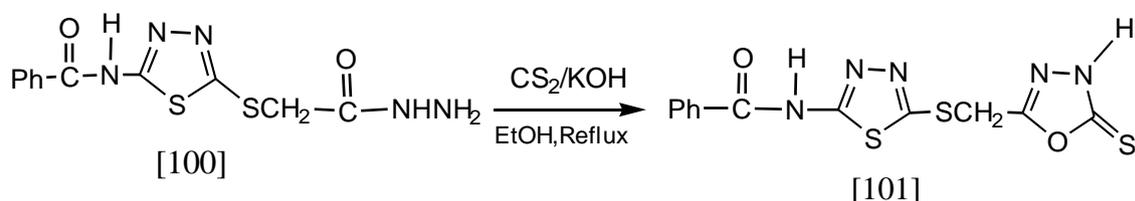
(١٣-٣) تحضير وتشخيص المركب [١٠١]

٢-(٢-Aminobenzoyl-١,٣,٤-thiadiazol-٥-ylmethylthio)-١,٣,٤-oxadiazole-٥-thion

حضر هذا المركب من تفاعل المركب [١٠٠] :

٢-Aminobenzoyl-٥-thioacetic acid hydrazide-١,٣,٤-thiadiazole

مع ثنائي كبريتيد الكاربون في الايثانول المطلق بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم كما في المعادلة التالية^(١١٨) :



تمت متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل اثير ، ١:١) وكانت قيمة R_f هي (٠.٧) .

شخص المركب [١٠١] بمطيافية الاشعة تحت الحمراء FT-IR شكل (٣٤-٣) حيث اظهر هذا الطيف اختفاء حزمتي تردد مط مجموعة الامين (-NH₂) عند 3400 cm^{-1} و 3320 cm^{-1} وكذلك اظهر الطيف حزمة امتصاص قوية وحادة في الموقع 1655 cm^{-1} تعود لمجموعة (C=N) في حلقة الاوكسادايازول ، كذلك اظهر الطيف حزمة امتصاص قوية وحادة في الموقع 1170 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة الايثر الحلقي (C-O-C) ، كذلك ظهور حزمة امتصاص حادة في الموقع 1060 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة الثايون (C=S) ، كذلك ظهور حزمة امتصاص قوية وحادة في الموقع 1730 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة كاربونيل الاميد ، هذا بالإضافة إلى ظهور حزم امتصاص اخرى مميزة للمركب [١٠١] موجودة في جدول (٥-٣) .

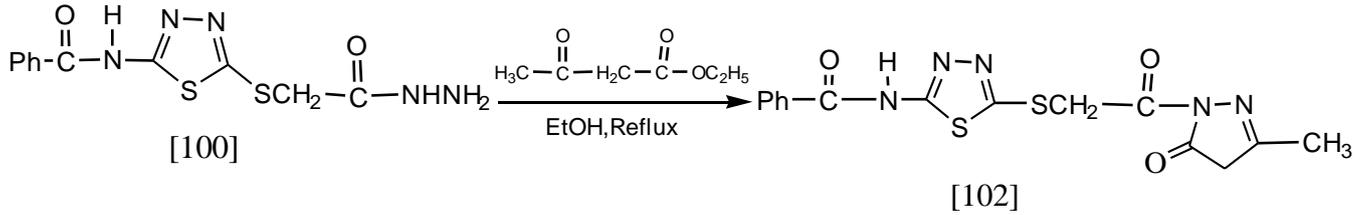
(١٤-٣) تحضير وتشخيص المركب [١٠٢] :

١-[٢-(٢-Aminobenzoyl-١,٣,٤-thiadazol-٥-ylthio)acetyl]-٣-methyl pyrazol-٥-one

حضر هذا المركب من تفاعل مشتق الهيدرازيد [١٠٠] :

٢-Aminobenzoyl-٥-thioacetic acid hydrazide-١,٣,٤-thiadiazole

مع Ethylacetoacetate في الايثانول المطلق وحسب المعادلة التالية^(١١٩) :

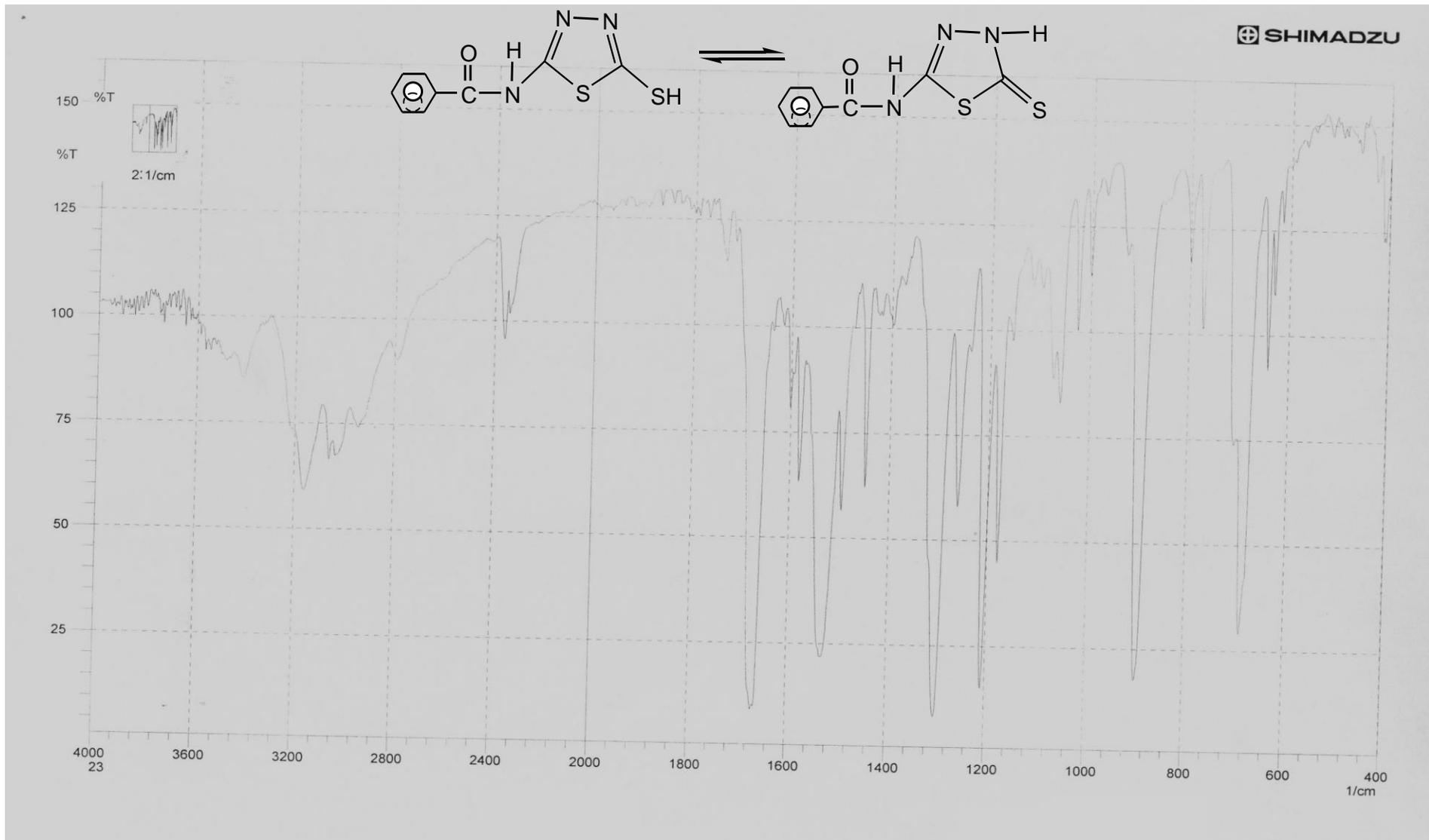


تمت متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر ،
١:٢) وكانت قيمة R_f هي (٠.٦٦) .

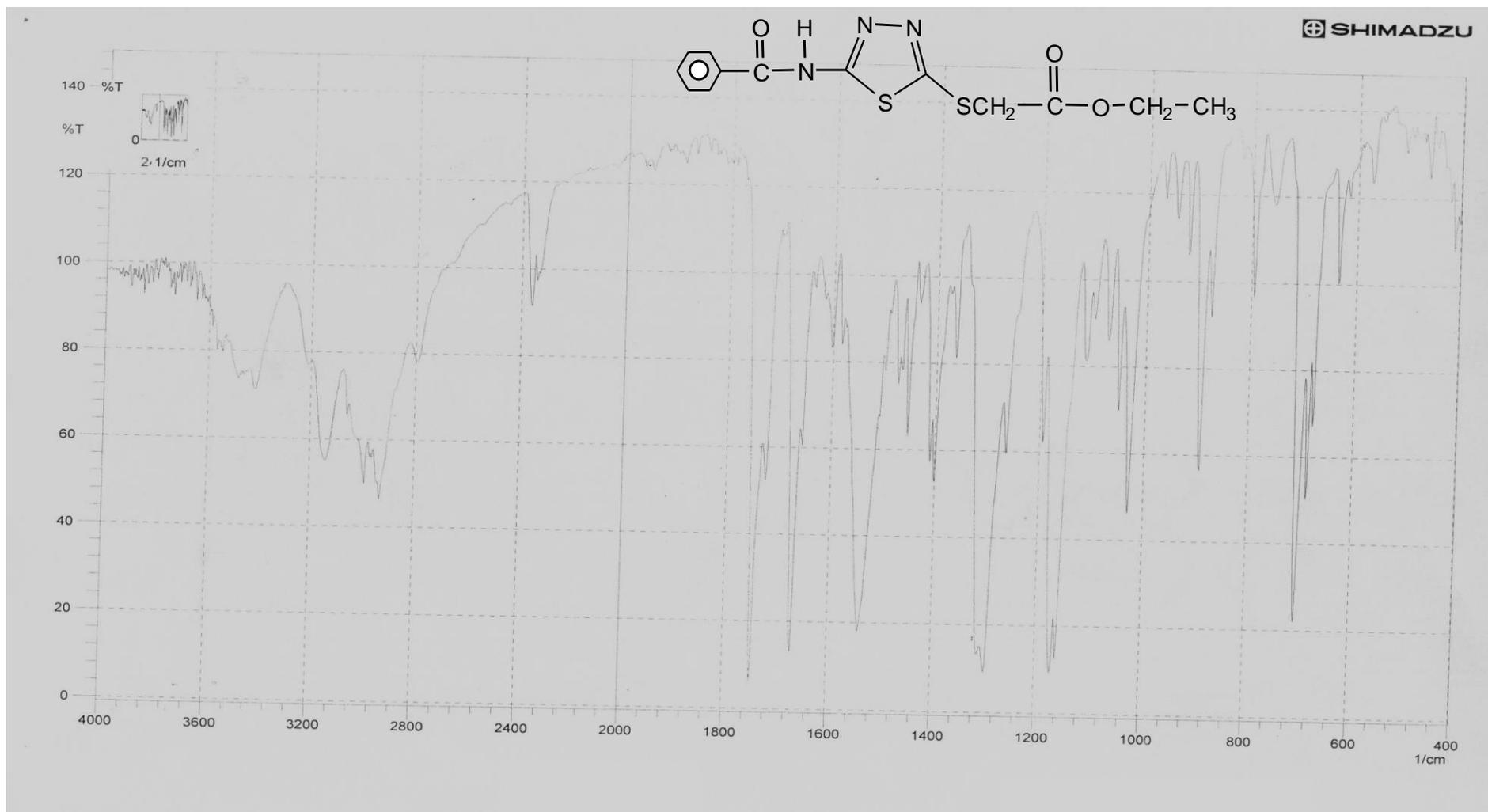
شخص المركب [١٠٢] بطيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR، شكل (٣-٣٥) الذي اظهر بوضوح اختفاء حزمتي تردد مط مجموعة (NH_٢) عند ٣٤٠٠ cm^{-١} و ظهور حزمة تردد مط مجموعة كاربونيل (C=O) عند ٣٣٢٠ cm^{-١} وكذلك ظهور حزمة امتصاص حادة وقوية في الموقع ١٧٤٠ cm^{-١} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعتي كاربونيل الاميد ، كذلك ظهور حزمة امتصاص قوية وحادة في الموقع ١٥٤٠ cm^{-١} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجاميع (C=N) في حلقتي الثيادايازول والبايرازولون وكذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة (N-H) عند ٣١٨٠ cm^{-١} و ظهور حزم الامتصاص الخاصة بحلقة البنزين الاروماتية ، اضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى مميزة للمركب [١٠٢] موجودة في جدول (٥-٣) .

Comp. No.	Fig. No.	ν / N-H cm^{-1}	ν / C-H arom. cm^{-1}	ν / C-H aliph. cm^{-1}	ν / C=O cm^{-1}	ν / C=N endo cm^{-1}	ν / C=C arom. cm^{-1}	ν / S-CH ₂ exo cm^{-1}	ν / C-N cm^{-1}	ν / C=S cm^{-1}	ν / C-O-C cm^{-1}	δ / N-H cm^{-1}	ν / NH ₂ cm^{-1}	δ / C-H Out of plan. cm^{-1}	ν / C-S endo cm^{-1}	δ / C-H Aliph. cm^{-1}
٩٨	٣-٢٧	٣١٦.	٢٩٦. ٣٠٤.	-	١٦٧.	١٥٣.	١٦٠. ١٥٨. ١٤٤.	-	١٣٠.	١٠٦.	-	١٤٩.	-	٩٠.	٦٩.	-
٩٩	٣-٢٨	٣١٤.	٣٠٠. ٣٠٤.	٢٨٠. ٢٩٢.	١٧٥. ١٦٧.	١٥٤.	١٦٠. ١٥٧. ١٤٦.	١٤٠.	١٣٠.	-	١١٥. ١١٧٥	١٤٨.	-	٨٩.	٧٠.	١٤٤. ١٣٧.
١٠٠	٣-٣٣	٣١٦.	٣٠٦. ٣٠٤.	٢٧٨. ٢٩٢.	١٦٤. ١٦٦.	١٥٣٥	١٦٠. ١٥٨. ١٤٥.	١٤٠.	١٣٠.	-	-	١٥٠.	٣٤٠. ٣٣٢.	٨٩.	٧٠.	١٤٤. ١٣٤.
١٠١	٣-٣٤	٣١٥.	٢٩٦.	٢٧٦. ٢٨٤.	١٧٣.	١٦٥٥ ١٥٣.	١٦٠. ١٥٨. ١٤٦.	١٤٠.	١٣٠.	١٠٦.	١١٧.	١٥٢.	-	٨٨.	٧٠.	١٤٤. ١٣٥.
١٠٢	٣-٣٥	٣١٨.	٣٠٤.	٢٩٢. ٢٩٦.	١٧٤. ١٦٦.	١٥٤.	١٦٠. ١٥٨. ١٤٦.	١٤٠.	١٣٠.	-	-	١٥٠.	-	٨٨.	٧٠.	١٤٧. ١٣٧.

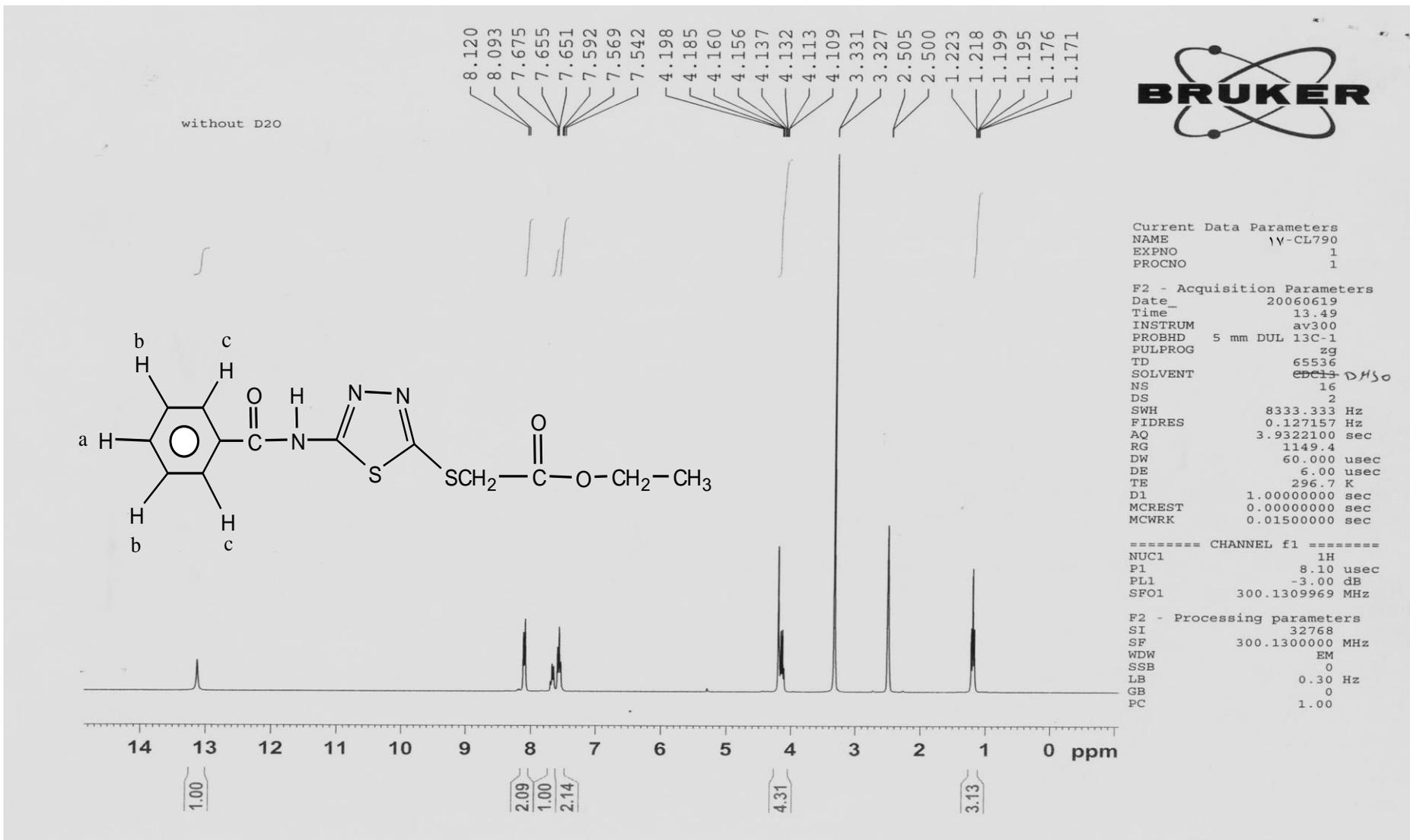
جدول (٥-٣) : قيم حزم الامتصاص في طيف FT-IR للمركبات [١٠٢-٩٨]



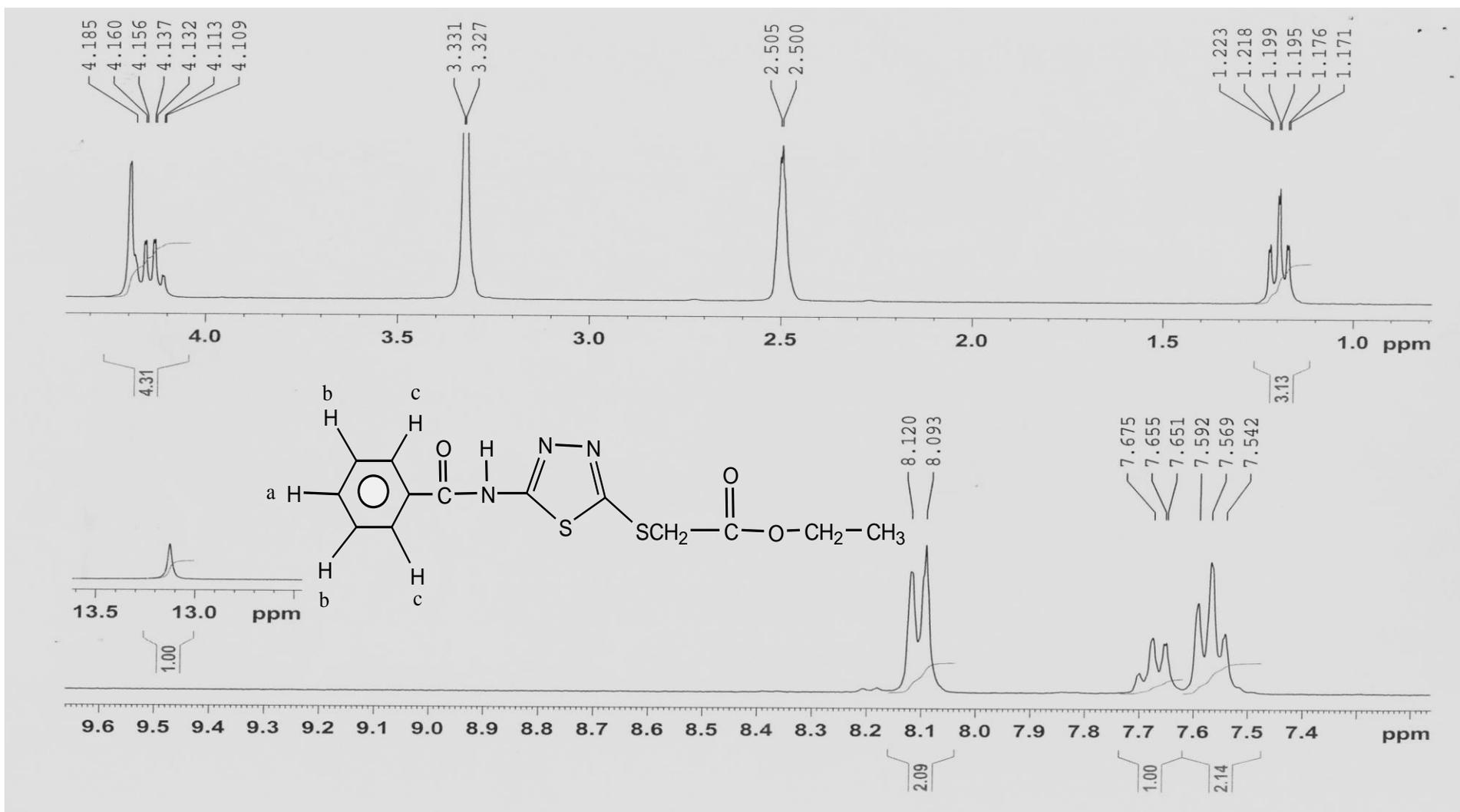
شكل (٣ - ٢٧) : طيف (FT-IR) للمركب [٩٨]



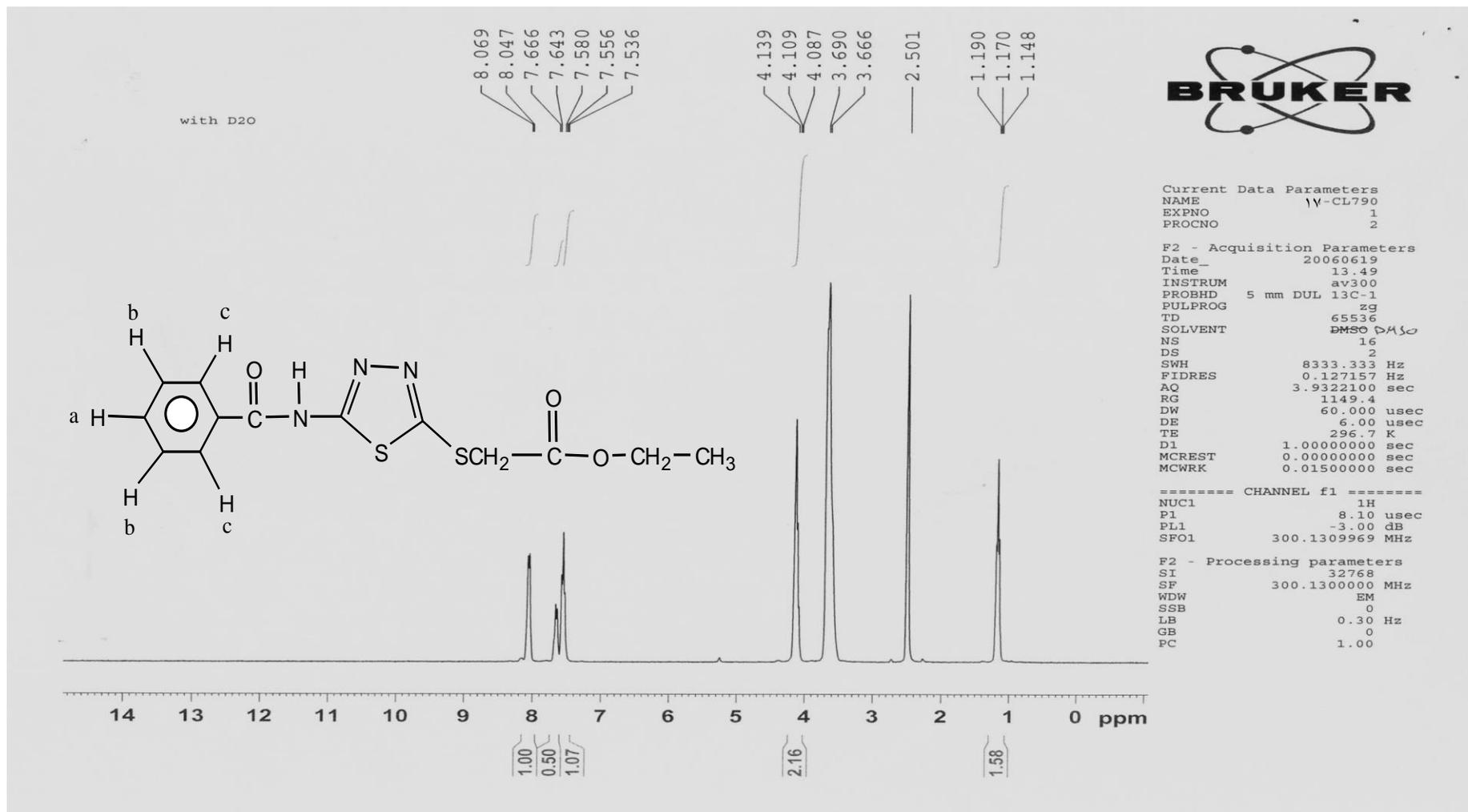
شكل (٣ - ٢٨) : طيف (FT-IR) للمركب [٩٩]



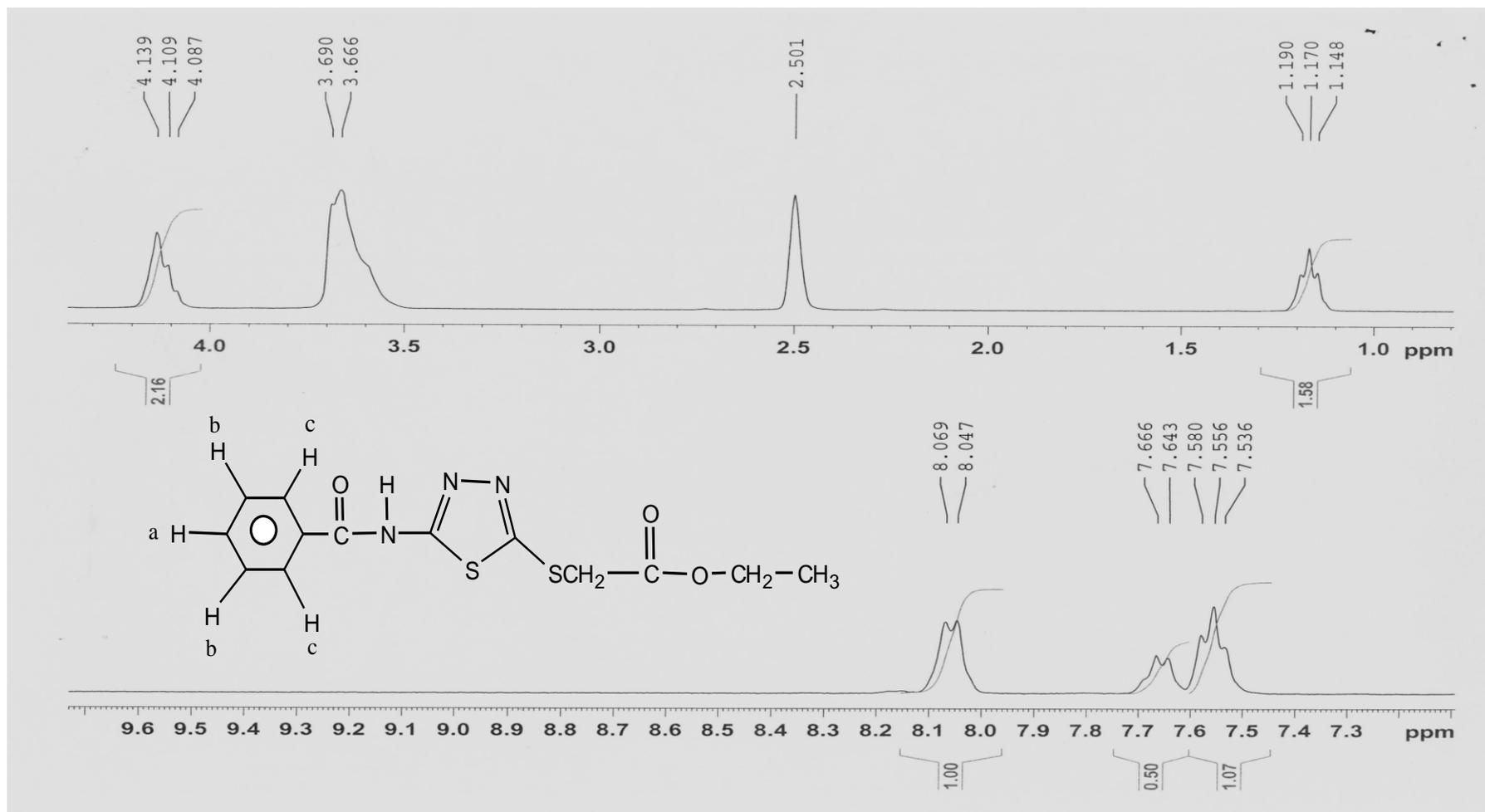
شكل (٣ - ٢٩) : طيف (¹H-NMR) للمركب [٩٩] باستخدام DMSO كمذيب



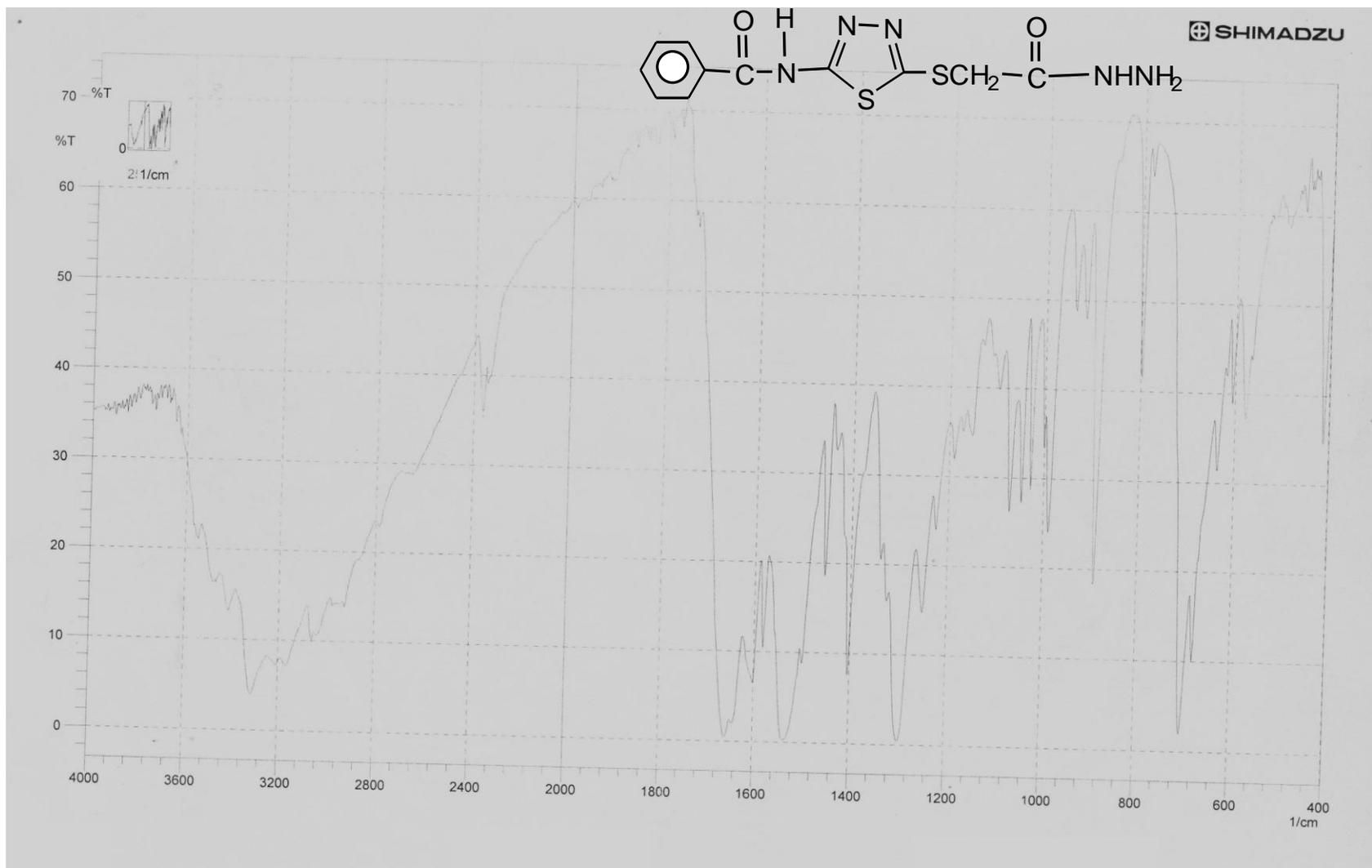
شكل (٣ - ٣٠) : طيف (¹H-NMR) موسع للمركب [٩٩] باستخدام DMSO كمذيب



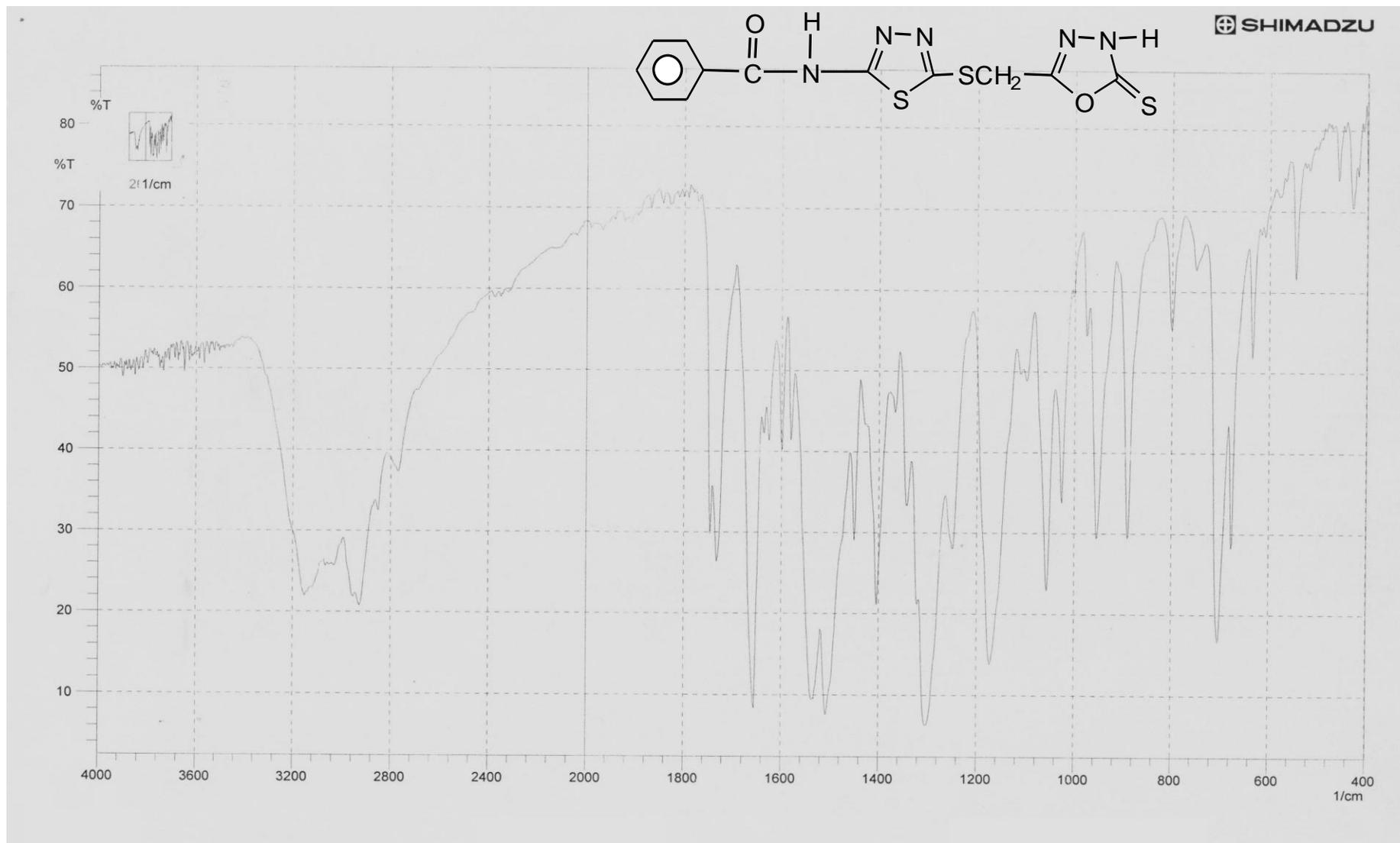
شكل (٣ - ٣١) : طيف (¹H-NMR) للمركب [٩٩] باستخدام DMSO كمنذيب بعد اضافة D₂O



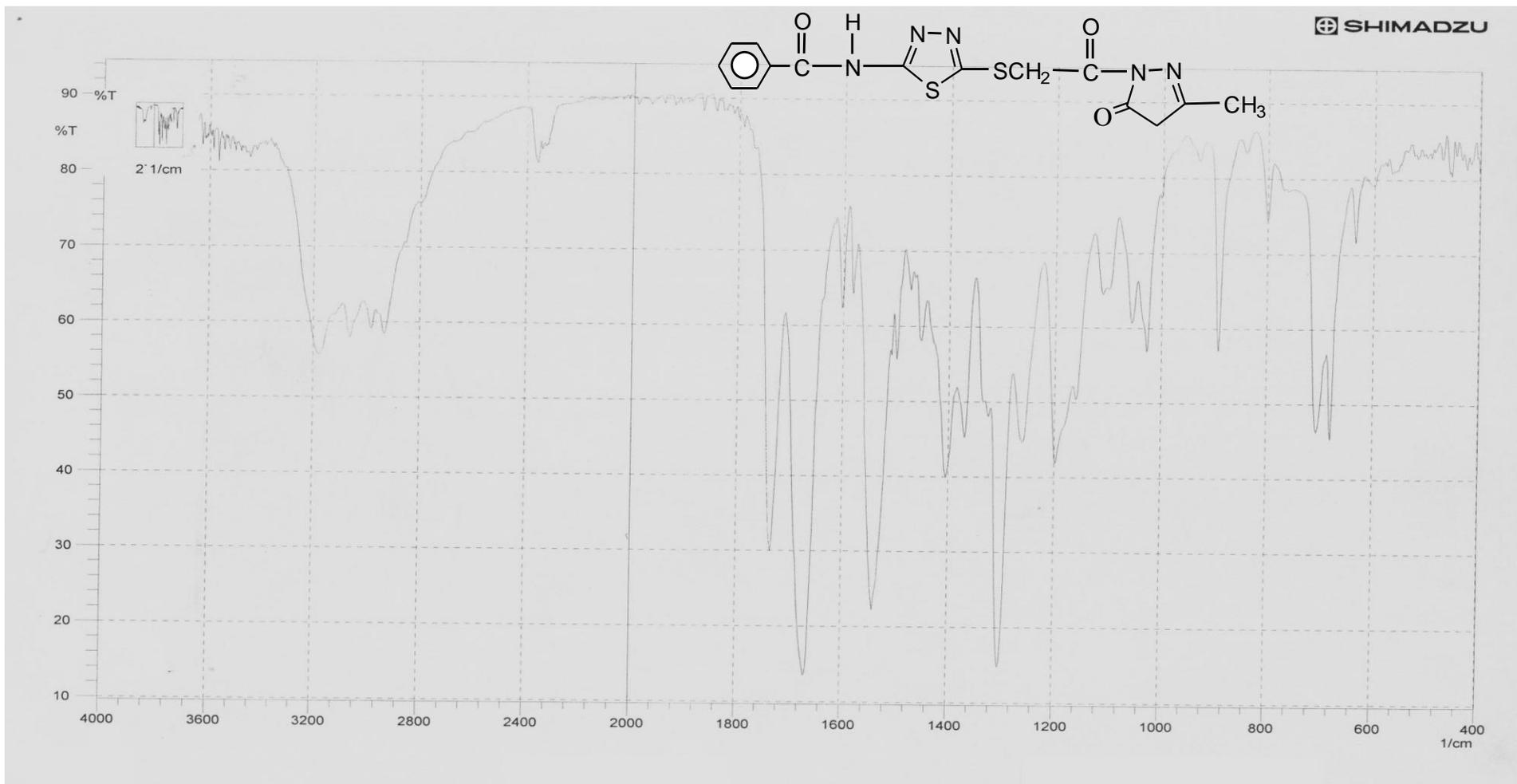
شكل (٣ - ٣٢) : طيف ($^1\text{H-NMR}$) موسع للمركب [٩٩] باستخدام DMSO كمذيب بعد اضافة D_2O



شكل (٣ - ٣٣) : طيف (FT-IR) للمركب [١٠٠]



شكل (٣ - ٣٤) : طيف (FT-IR) للمركب [١٠١]



شكل (٣ - ٣٥) : طيف (FT-IR) للمركب [١٠٢]

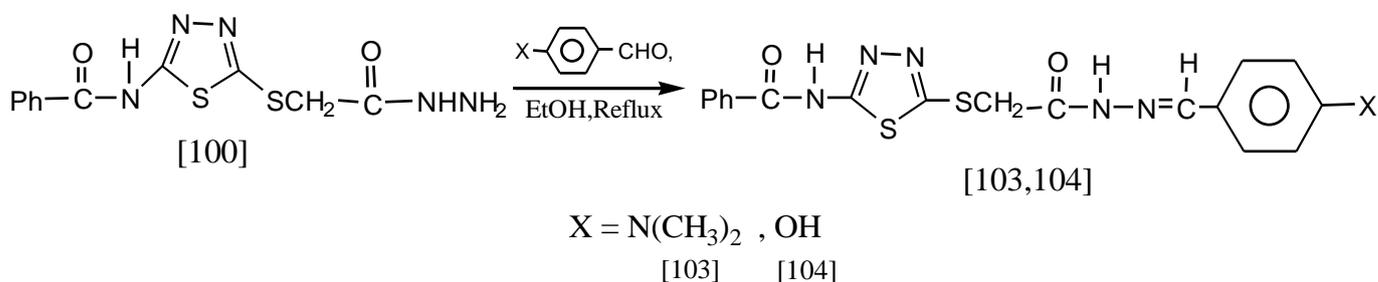
(١٥-٣) تحضير وتشخيص مشتقات قواعد شف [١٠٤، ١٠٣] :

N-[٥-(٤-Substituted-benzylidene-hydrazinocarbonyl methyl sulfanyl)-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl]-benzamide

حضرت هذه المركبات من تفاعل مشتق الهيدرازيد [١٠٠] :

٢-Aminobenzoyl-٥-thioacetic acid hydrazide-١,٣,٤-thiadiazole

مع *p*-Substituted benzaldehyde في الايثانول المطلق كما في المعادلة التالية^(١٢٠، ١٢١) :



تمت متابعة سير التفاعلين باستخدام تقنية (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر) وبنسبة (١:٢) ، (٢:١) على التوالي وكانت قيمتي R_f للمادتين الناتجتين [١٠٣] ، [١٠٤] هي (٠.٦٧) ، (٠.٧٣) على التوالي .

شخصت قواعد شف المحضرة [١٠٣] و [١٠٤] بطيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR .

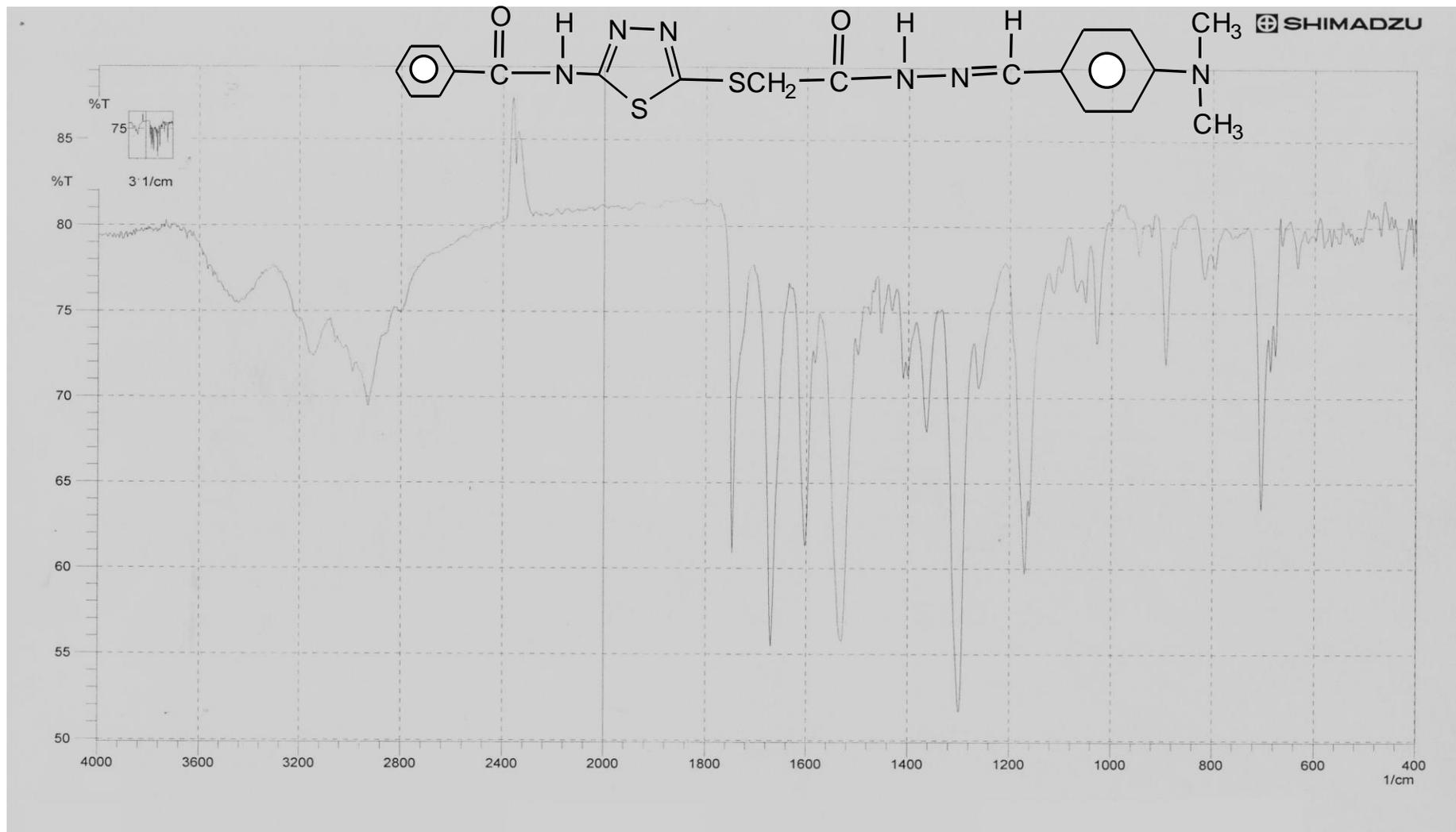
اظهر طيف FT-IR للمركب [١٠٣] ، شكل (٣٦-٣) اختفاء حزمتي تردد مط مجموعة الامين (NH_٢) عند ٣٤٠٠ cm^{-١} ، ٣٣٢٠ و ظهور حزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج حلقة الثيادايازول (قاعدة شف) عند ١٦٧٠ cm^{-١} و ظهور حزمة تردد مط اصرة (C=C) الاروماتية عند ١٦٠٠ cm^{-١} اضافة إلى ظهور حزمة امتصاص قوية وحادة في الموقع ١٣٠٠ cm^{-١} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (C-N) ، هذا بالاضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (٦-٣) .

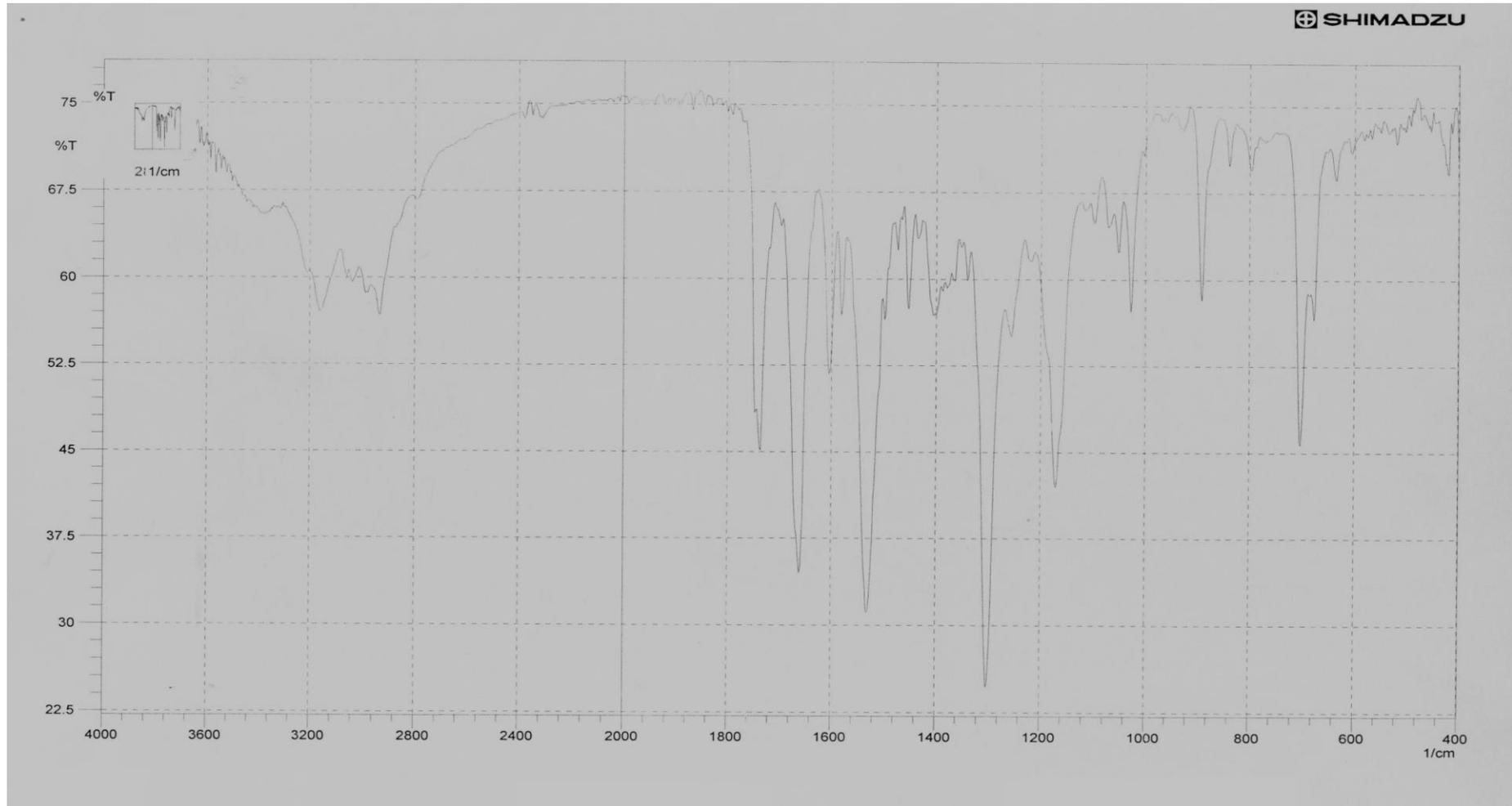
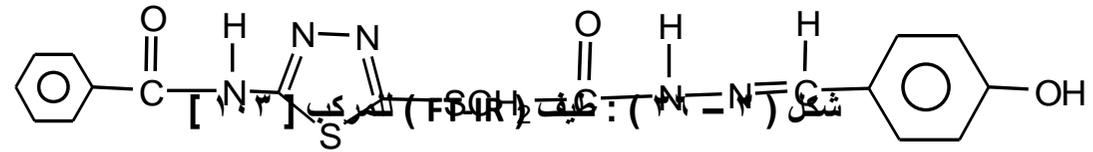
اظهر طيف FT-IR للمركب [١٠٤] ، شكل (٣٧-٣) اختفاء حزمتي تردد مط مجموعة الامين (NH_٢) عند ٣٤٠٠ cm^{-١} ، ٣٣٢٠ و ظهور حزمة تردد مط

مجموعة (C=N) خارج حلقة الثايدايازول (قاعدة شف) عند 1660 cm^{-1} ، كذلك ظهور حزمة امتصاص عريضة في الموقع 3370 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة الهيدروكسيل (O-H) ، هذا بالاضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (٦-٣) .

Comp. No.	Fig. No.	ν / N-H cm^{-1}	ν / C-H arom. cm^{-1}	ν / C-H aliph. cm^{-1}	ν / NH ₂ cm^{-1}	ν / O-H cm^{-1}	ν / C=O cm^{-1}	ν / C=N exo cm^{-1}	ν / C=N endo cm^{-1}	ν / C=C arom. cm^{-1}	ν / C-N cm^{-1}	δ / N-H cm^{-1}	δ / C-H arom. out of plan. cm^{-1}	ν / C=S cm^{-1}	ν / C-O cm^{-1}	ν / C-S endo cm^{-1}	ν / S-CH ₃ exo cm^{-1}	δ / C-H aliph. cm^{-1}
١٠٣	٣-٣٦	٣١٦٠	٣٠٤٠	٢٨٠٠ ٢٩٥٠	-	٣٤٤٠	١٧٥٠	١٦٧٠	١٥٤٠	١٦٠٠ ١٥٨٠ ١٤٦٠	١٣٠٠	١٥٠٠	٨٩٠	-	-	٦٩٠	١٤٠٠	١٤٤٠ ١٣٦٠
١٠٤	٣-٣٧	٣١٦٠	٣٠٠٠ ٣٠٤٠	٢٧٩٥ ٢٩٢٠	-	٣٣٧٠	١٧٤٠	١٦٦٠	١٥٣٠	١٦٠٠ ١٥٨٠ ١٤٦٠	١٣٠٠	١٥٠٠	٨٩٠	-	١١٦٠	٧٠٠	١٤٠٠	١٤٧٠ ١٣٤٠

جدول (٦-٣) : قيم حزم الامتصاص في طيف FT-IR للمركبين [١٠٣] و [١٠٤]

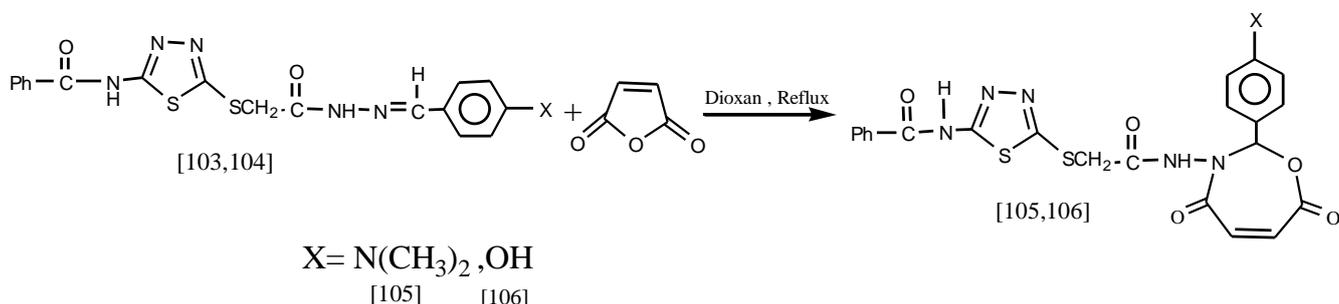




(١٦-٣) تحضير وتشخيص مشتقات Spiro-١,٣-Oxazepines [١٠٥] و [١٠٦] :

N-(٥-{[٢-(٤-Substituted-phenyl)-٤,٧-dioxo-٤,٧-dihydro-[١,٣]-oxazepin-٣-ylcarbonyl]-methylsulfanyl}-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢-yl)-benzamide.

تم تحضير هذين المشتقين عن طريق الاضافة الحلقية Cycloaddition لانهريد المالك الى قواعد شف المحضرة [١٠٣] و [١٠٤] في مذيب الدايبوكسان كما في المعادلة التالية :



تمت متابعة سير التفاعلين باستخدام تقنية (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر) وبنسبة (١:١) ، (٢:١) على التوالي وكانت قيمتي R_f للمادتين الناتجتين [١٠٥] ، [١٠٦] هي (٠.٦٣) ، (٠.٧٩) على التوالي .

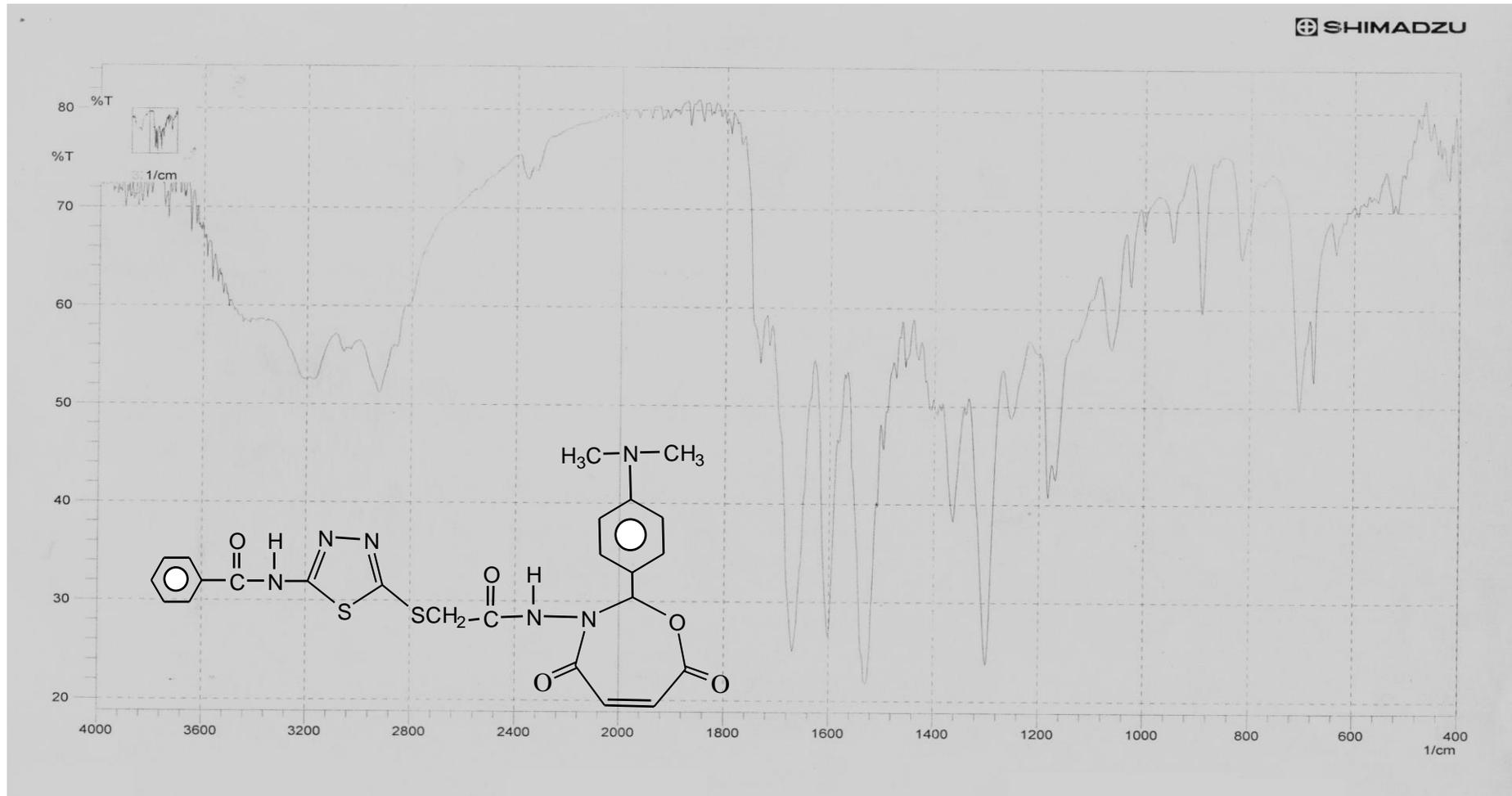
شخص المركبان [١٠٥] و [١٠٦] بمطيافية الاشعة تحت الحمراء ، حيث اظهر طيف FT-IR للمركب [١٠٥] ، شكل (٣-٣٨) اختفاء حزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج حلقة الثيادايازول عند ١٦٧٠ cm⁻¹ وظهور حزمة تردد مط مجموعة كربونيل (C=O) الاستر الحلقية (اللاكتون) عند ١٧٤٠ cm⁻¹ ، كذلك ظهور حزمة امتصاص قوية عند ١٦٧٠ cm⁻¹ تعود لمجاميع كربونيل الاميد الثلاث وكذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة (N-H) عند ٣٢٠٠ cm⁻¹ وظهور حزمة تردد مط مجموعة (C=N) داخل حلقة الثيادايازول عند ١٥٣٠ cm⁻¹ ، هذا بالاضافة الى ظهور حزم الامتصاص الخاصة بحلقة البنزين وكذلك ظهور حزم امتصاص اخرى مميزة للمركب [١٠٥] موجودة في جدول (٣-٧) .

اظهر طيف FT-IR للمركب [١٠٦] ، شكل (٣-٣٩) اختفاء حزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج الحلقة (قاعدة شف) عند ١٦٦٠ cm⁻¹ وظهور حزمة تردد

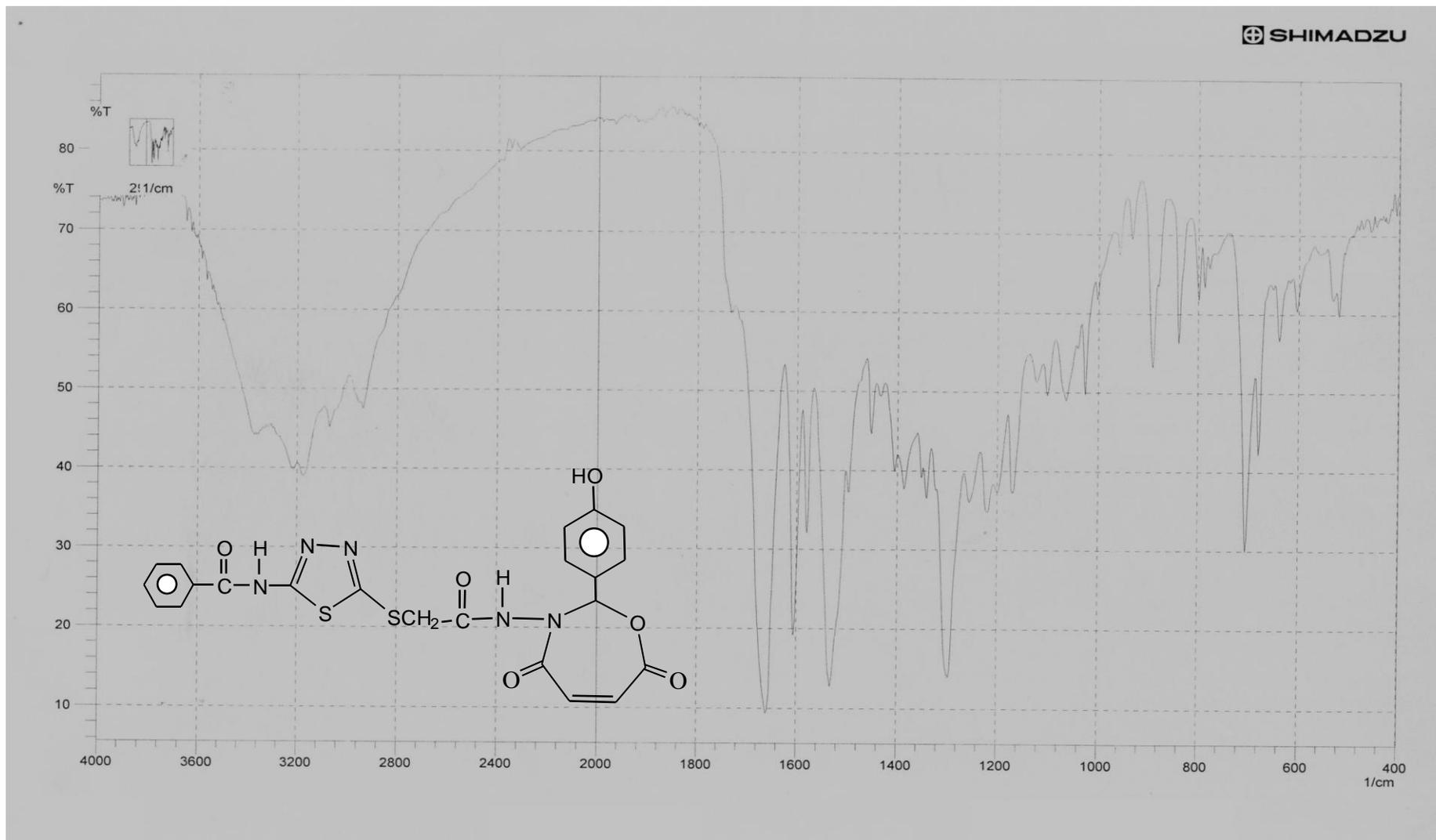
مط مجموعة كاربونيل الاستر الحلقي (اللاكتون) عند 1730 cm^{-1} وكذلك ظهور
حزمة تردد مط مجموعة الهيدروكسيل (O-H) عند 3360 cm^{-1} وكذلك ظهور
حزمة تردد مط مجموعة (N-H) عند 3200 cm^{-1} و ظهور حزمة امتصاص حادة
مجموعة (C=N) داخل الحلقة عند 1530 cm^{-1} ، و ظهور حزمة امتصاص حادة
وقوية في الموقع 1660 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجاميع كاربونيل الاميد
الثلاث، هذا بالاضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى مميزة للمركب [١٠٦]
موجودة في جدول (٧-٣).

Comp. No.	Fig. No.	ν / O-H cm^{-1}	ν / N-H cm^{-1}	ν / C-H arom. cm^{-1}	ν / C-H aliph. cm^{-1}	ν / C=O cm^{-1}	ν / C=N exo cm^{-1}	ν / C=N endo cm^{-1}	ν / C=C arom. cm^{-1}	δ / N-H cm^{-1}	ν / S-CH ₂ exo cm^{-1}	ν / C-N cm^{-1}	ν / C=S cm^{-1}	ν / C-O cm^{-1}	δ / C-H arom. out of plan. cm^{-1}	ν / C-S endo cm^{-1}	δ / C-H aliph. cm^{-1}
١٠٥	٣-٣٨	-	٣٢٠٠	٣٠٥٠	٢٨٥٠ ٢٩٤٠	١٧٤٠ ١٦٧٠	-	١٥٣٠	١٦٠٠ ١٤٨٠ ١٤٦٠	١٥٠٠	١٤١٠	١٣٠٠	-	١١٨٠	٨٩٠	٧١٠	١٤٣٠ ١٣٧٠
١٠٦	٣-٣٩	٣٣٦٠	٣٢٠٠	٣٠٨٠	٢٩٥٠ ٢٩٦٠	١٧٣٠ ١٦٦٠	-	١٥٣٠	١٦٠٠ ١٥٨٠ ١٤٥٠	١٥٠٠	١٤٠٠	١٣٠٠	-	١١٧٠	٨٩٥	٧٠٠	١٤٤٠ ١٣٩٠

جدول (٧-٣) : قيم حزم الامتصاص في طيف FT-IR للمركبين [١٠٥] و [١٠٦]



شكل (٣ - ٣٨) : طيف (IR) (FT) للمركب [١٠٥]

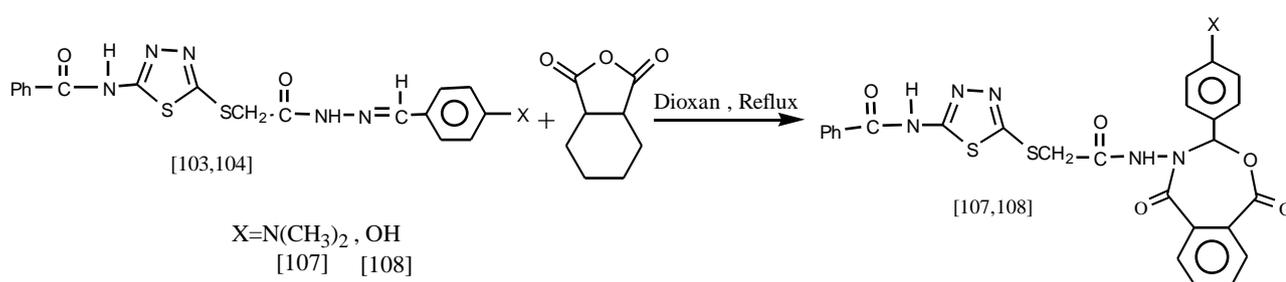


شكل (٣ - ٣٩) : طيف (FT-IR) للمركب [١٠٦]

(١٧-٣) تحضير وتشخيص مشتقات Spiro-١,٣-Oxazepines [١٠٧] و [١٠٨] :

N-(٥-[[٧-(٤-Substituted- phenyl) -٥,٩-dioxo -٥,٩-dihydro -٦-oxa -
٨-aza-benzocyclohepten-٨-ylcarbonyl]-methylsulfanyl]-
[١,٣,٤]-thiadiazol -٢-yl)-benzamide.

حضر هذان المشتقان عن طريق الاضافة الحلقية لانهدريد الفثاليك الى قواعد
شف المحضرة [١٠٣] و [١٠٤] في مذيب الداويكسان كما في المعادلة التالية :



تمت متابعة سير التفاعلين باستخدام تقنية (TLC) (ايثانول : ثنائي اثيل ايثر)
وبنسبة (١:١) ، (٢:١) على التوالي وكانت قيمتي R_f للمادتين الناتجتين [١٠٧] ،
[١٠٨] هي (٠.٧٢) ، (٠.٧٨) على التوالي .

ان ميكانيكية هذا التفاعل هي ميكانيكية اضافة حلقية تؤدي الى اعطاء حلقة سباعية
يمكن ان تعزز الفعالية البيولوجية للتركيبية المحضرة وهذه الميكانيكية تم شرحها
سابقاً .

تم تشخيص المركبين [١٠٧] و [١٠٨] بمطيافية الاشعة تحت الحمراء FT-

IR.

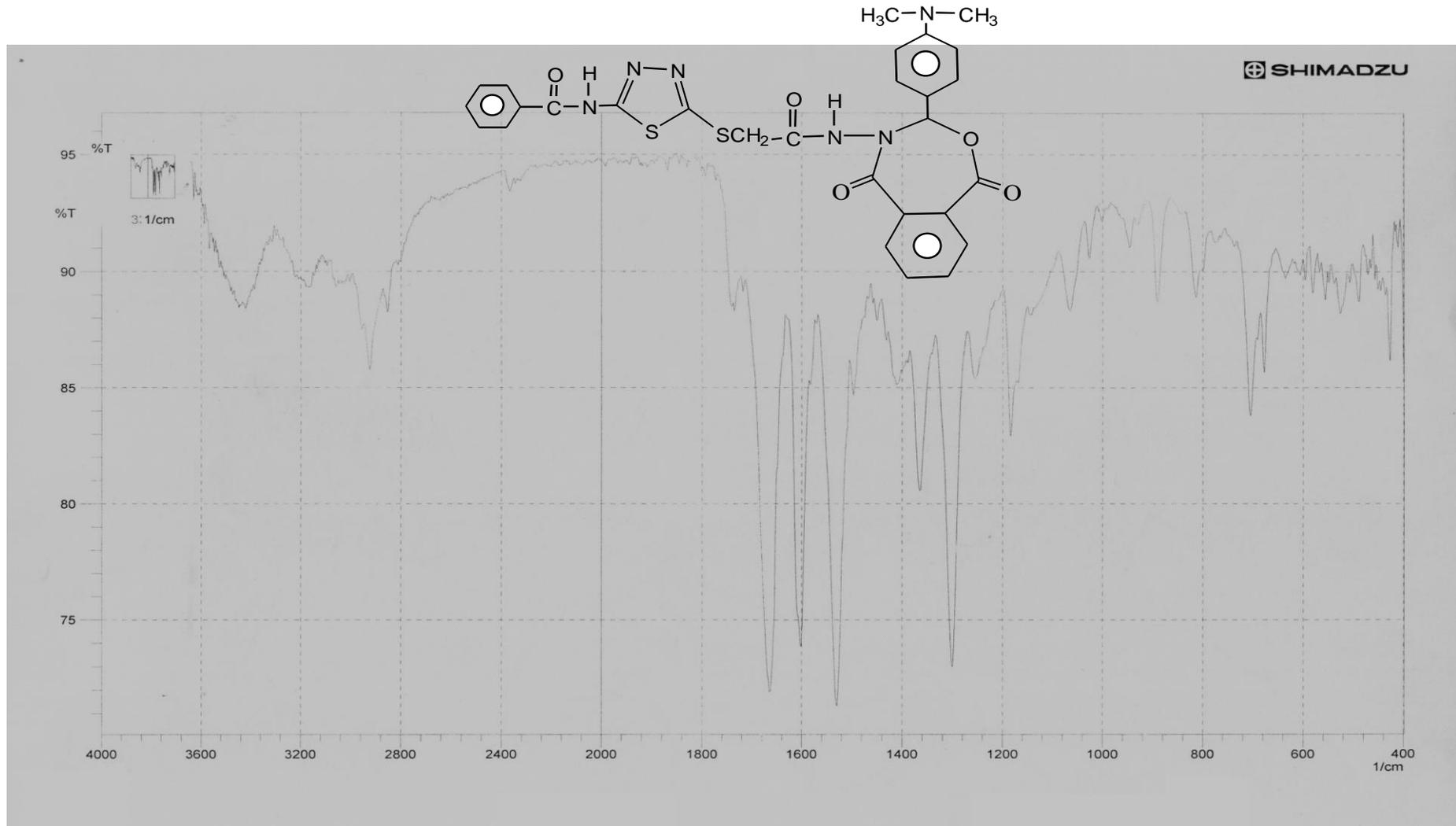
اظهر طيف FT-IR للمركب [١٠٧] ، شكل (٣-٤) اختفاء حزمة تردد مط
مجموعة (C=N) خارج حلقة الثايدايازول عند ١٦٧٠ cm⁻¹ وظهور حزمة تردد مط
مجموعة كاربونيل الاستر عند ١٧٤٠ cm⁻¹ وكذلك ظهور حزمة امتصاص قوية
وحادة في الموقع ١٦٦٠ cm⁻¹ تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجاميع كاربونيل الاميد
الثلاث وظهور حزمة تردد مط مجموعة (C=N) داخل حلقة الثايدايازول عند

1530 cm^{-1} وكذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة (C-N) في الموقع 1300 cm^{-1} (حاددة وقوية) وكذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة الاميد (N-H) عند 3160 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجموعة (C=C) الاروماتية عند 1600 cm^{-1} وكذلك ظهرت حزمة تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C) لحلقة الاوكسازين عند 1190 cm^{-1} وظهور حزمة امتصاص عريضة (Broad) في الموقع 3440 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (O-H) الناتجة بسبب التآصر الهيدروجيني ، اضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى مميزة للمركب [107] موجودة في جدول (٨-٣) .

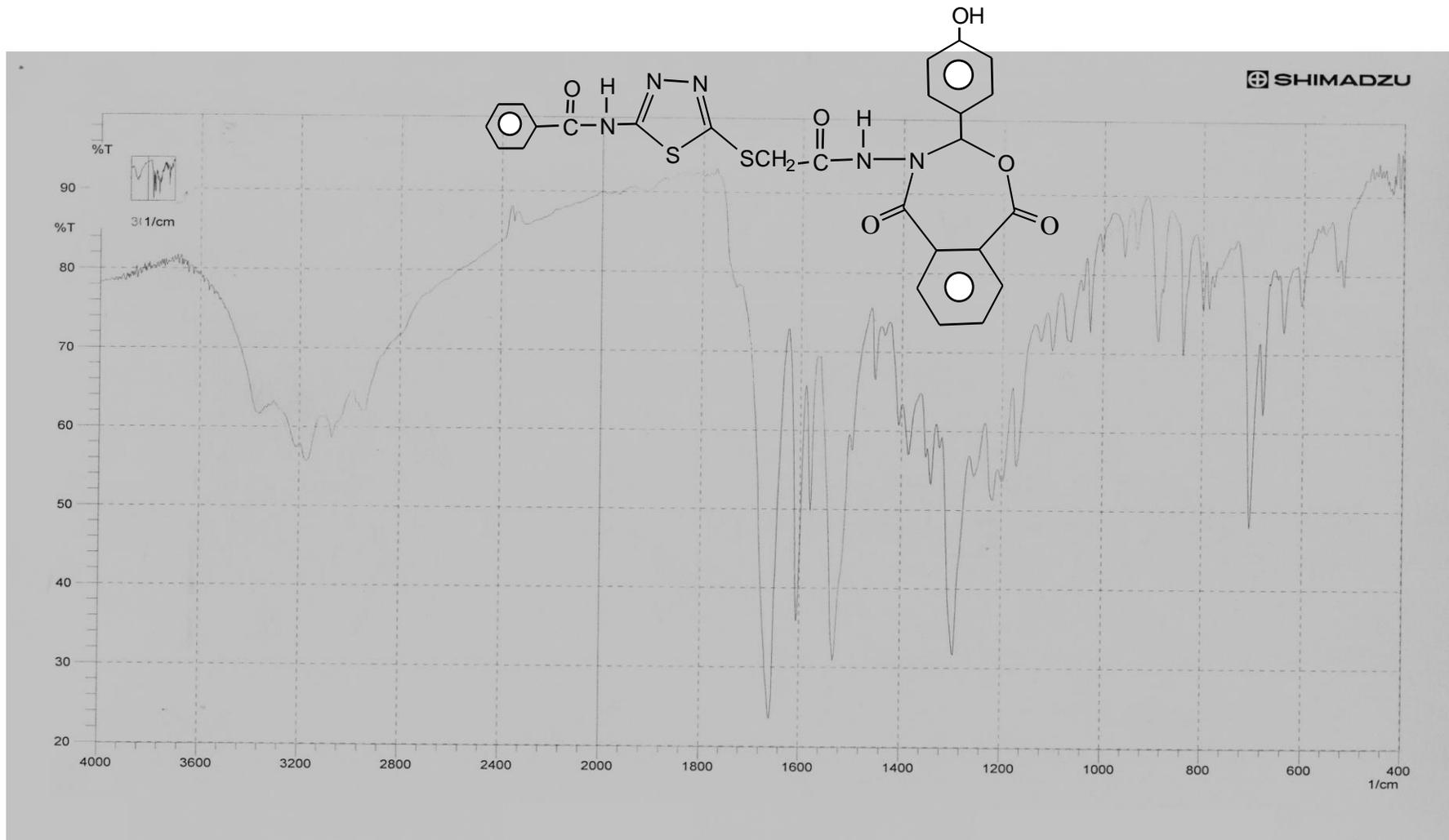
اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب [108] ، شكل (٤١-٣) اختفاء حزمة تردد مط مجموعة (C=N) خارج الحلقة (قاعدة شف) عند 1660 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجموعة كاربونييل الاستر الحلقي (اللاكتون) عند 1740 cm^{-1} وكذلك ظهور حزمة امتصاص قوية وحادة في الموقع 1660 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجاميع كاربونييل الاميد الثلاث وظهور حزمة تردد مط مجموعة الهيدروكسيل (O-H) عند 3380 cm^{-1} اضافة الى ظهور حزمة تردد مط مجموعة (C-O) عند 1170 cm^{-1} ، هذا بالاضافة الى ظهور حزم امتصاص اخرى موجودة في جدول (٨-٣) .

Comp. No.	Fig. No.	ν / O-H cm^{-1}	ν / N-H cm^{-1}	ν / C-H arom. cm^{-1}	ν / C-H aliph. cm^{-1}	ν / C=O cm^{-1}	ν / C=N exo cm^{-1}	ν / C=C arom. cm^{-1}	ν / C=N endo cm^{-1}	δ / N-H cm^{-1}	ν / S-CH ₂ exo cm^{-1}	ν / C-N cm^{-1}	ν / C-O cm^{-1}	δ / C-H arom. out of plan. cm^{-1}	ν / C-S endo cm^{-1}	δ / C-H aliph. cm^{-1}
١٠٧	٣-٤٠	٣٤٤٠	٣١٦٠	٣٠٤٠	٢٨٦٠ ٢٩٢٠	١٧٤٠ ١٦٦٠	-	١٦٠٠ ١٤٦٠	١٥٣٠	١٥٠٠	١٤٠٥	١٣٠٠	١١٩٠	٨٩٠	٧٠٠	١٤٤٠ ١٣٧٠
١٠٨	٣-٤١	٣٣٨٠	٣١٦٠	٣٠٨٠	٢٩٥٠	١٧٤٠ ١٦٦٠	-	١٦٠٠ ١٥٨٠ ١٤٦٠	١٥٤٠	١٥٠٠	١٤٠٥	١٣٠٠	١١٧٠	٨٤٠	٧٠٠	١٤٤٠ ١٣٨٠

جدول (٨-٣) : قيم حزم الامتصاص في طيف FT-IR للمركبين [١٠٧] و [١٠٨]



شكل (٣ - ٤٠) : طيف (FT-IR) للمركب [١٠٧]



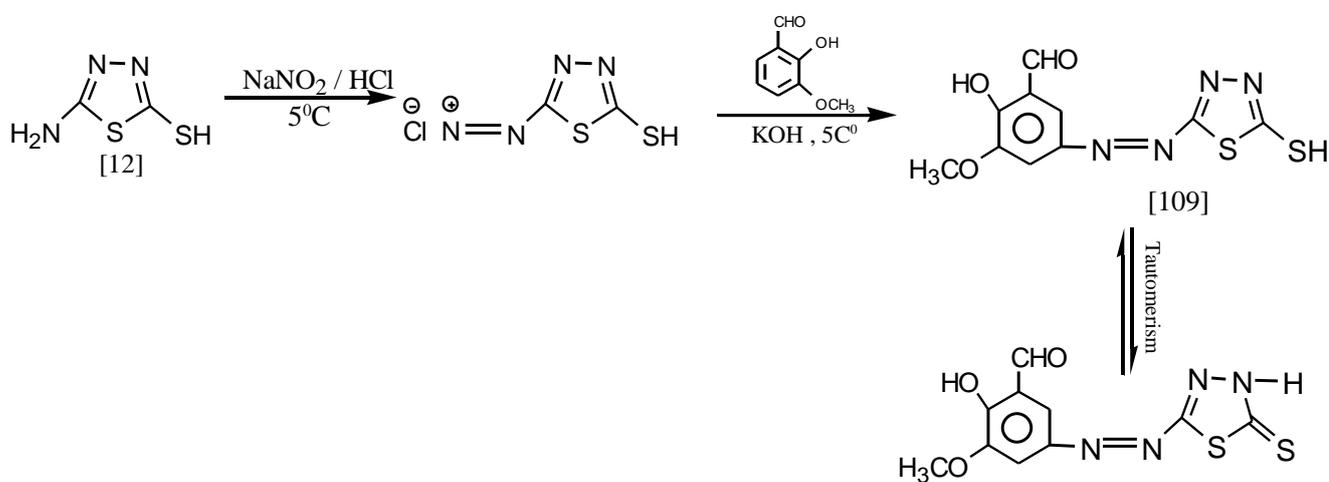
شكل (٣ - ٤١) : طيف (FT-IR) للمركب [١٠٨]

(١٨-٣) تحضير وتشخيص مشتق الأزو [١٠٩] :

٢-Hydroxy-٥-(٥-mercapto-[١,٣,٤]-thiadiazol-٢ylazo)-٣-methoxy-benzaldehyde

حضر هذا المركب من تفاعل المركب الاساسي :

[١٢] ٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole مع نترتيت الصوديوم وحامض الهيدروكلوريك حيث نتج ملح الدايزونيوم الذي ادخل في تفاعل ازدواج مع *o*-Vaniline فتم الحصول على المركب [١٠٩] كما في المعادلة التالية^(١٢٢) :



اظهر فحص (TLC) (ايتانول : ثنائي اثيل ايثر ، ٣:١) بقعة (Spot) واحدة وكانت قيمة R_f هي (٠.٧١) .

هنالك عدة طرائق لتحضير مركبات الأزو وتعد طريقة الازدواج مع املاح الدايزونيوم من اشهر هذه الطرائق واكثرها استعمالاً .

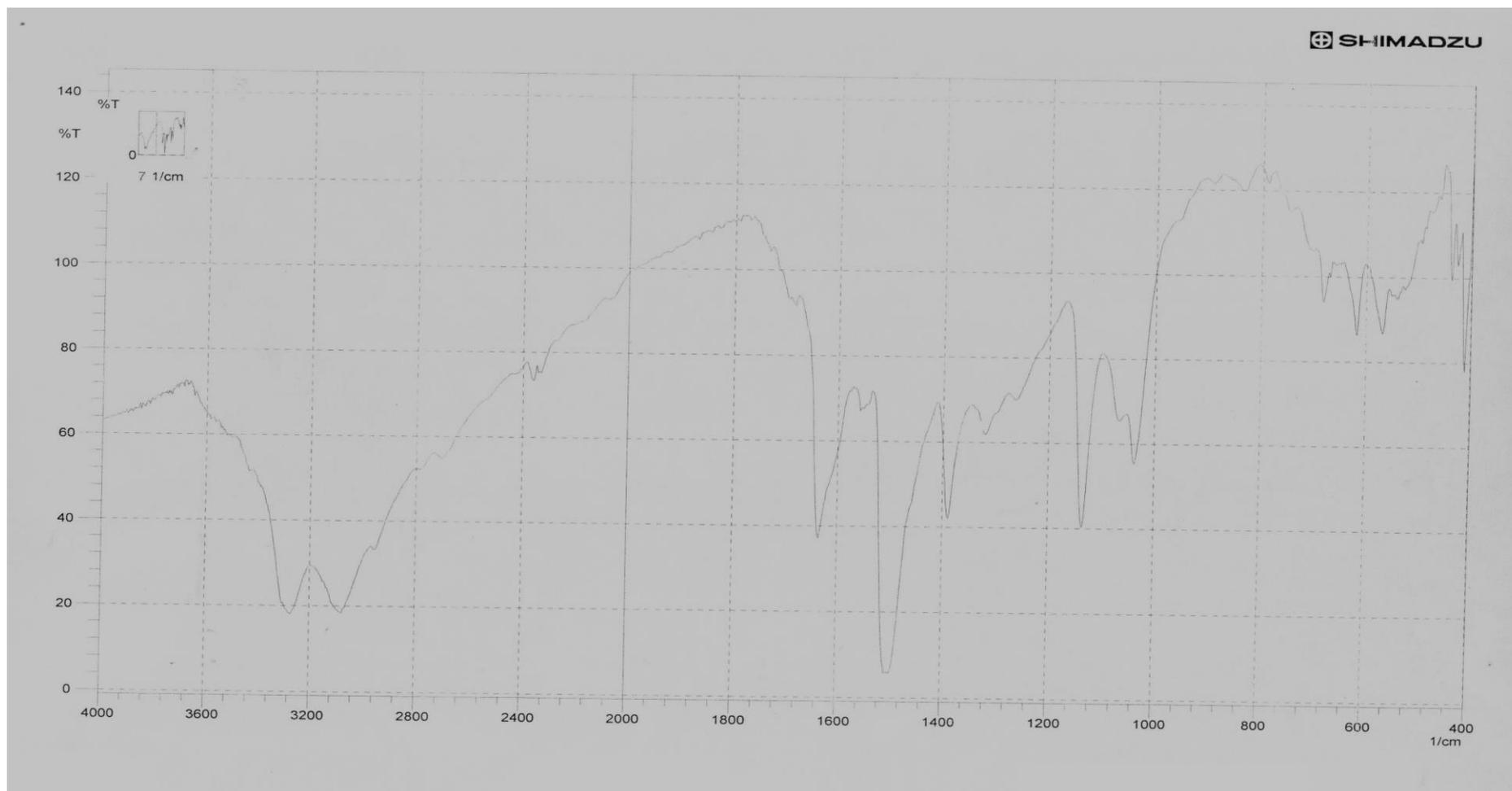
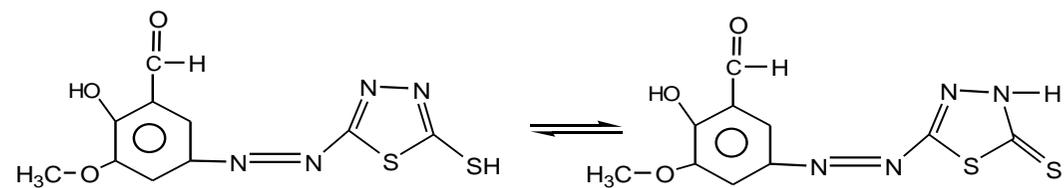
شخص المركب [١٠٩] بمطيافية الاشعة تحت الحمراء FT-IR، شكل (٣)- (٤٢) ، حيث اظهر هذا الطيف اختفاء حزمتي تردد مط مجموعة الامين عند 3274 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجموعة الهيدروكسيل (O-H) عند 3394 cm^{-1} وكذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة كاربونيل الالديهيد عند 3280 cm^{-1} ، وبما ان هذا المركب يتواجد بشكل توتومرين فقد ظهرت حزمة تردد مط مجموعة (N-H) عند 3080 cm^{-1} بشكل حزمة عريضة تداخلت مع حزمة تردد

مط مجموعة (C-H) الأروماتية وكذلك ظهرت حزمة تردد مط مجموعة الثايون (C=S) عند 1070 cm^{-1} كما ظهرت حزمة امتصاص ضعيفة في الموقع 2640 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (S-H) وكذلك ظهور حزمة تردد مط اصرة (C-H) الاليفاتية عند 2950 cm^{-1} وكذلك ظهور حزمة امتصاص ضعيفة عند 1550 cm^{-1} تعود للاهتزاز الامتطاطي لمجموعة الازو (N=N) وظهور حزمة امتصاص قوية في الموقع 1500 cm^{-1} تعود لمجموعة (C=N) داخل حلقة الثايدايازول حيث نلاحظ اتساع هذه القمة بسبب تداخل الامتصاصات في هذا الموقع ما بين مجموعة (C=N) و (C=C) الأروماتية وكذلك انحاء مجموعة (N-H) ، كذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة (C-N) عند 1310 cm^{-1} وظهور حزمة تردد مط مجموعة الايثر (C-O-CH₃) في الموقع 1130 cm^{-1} وكذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة (C-OH) في الموقع 1040 cm^{-1} وكذلك ظهور حزمة تردد مط مجموعة (C=C) لحلقة البنزين عند 1390 cm^{-1} ، ان جميع حزم الامتصاص للمركب [109] موجودة في جدول (3-9) .

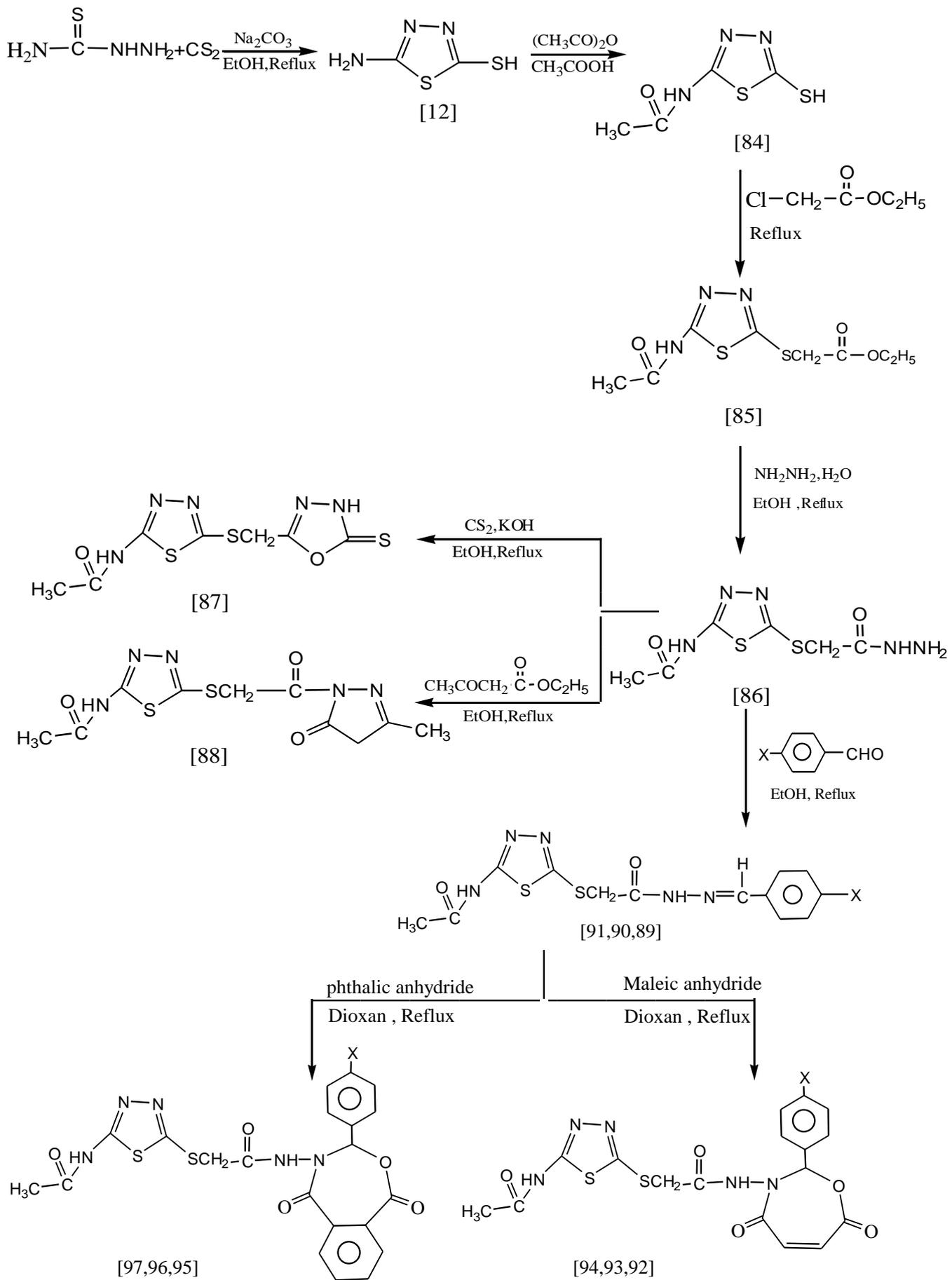
في مركبات الازو (Azo compounds) ترتبط ذرتا نتروجين مع بعضهما بواسطة اصرة مزدوجة (-N=N-) وتكون هذه المركبات ملونة لاحتوائها على مجاميع مانحة للون .

Comp. No.	Fig. No.	ν / O-H cm^{-1}	ν / N-H cm^{-1}	ν / S-H cm^{-1}	ν / C=O cm^{-1}	ν / N=N cm^{-1}	ν / C=N cm^{-1}	ν / C=C arom. cm^{-1}	ν / C-N cm^{-1}	ν / C-O-CH ₃ cm^{-1}	ν / C=S cm^{-1}	ν / C-OH cm^{-1}	δ / C-H arom. Out of plan. cm^{-1}	ν / C-C arom. cm^{-1}
١٠٩	٣-٤٢	٣٢٨٠	٣٠٨٠	٢٦٤٠	١٦٤٠	١٥٥٠	١٥٠٠	١٣٩٠	١٣١٠	١١٣٠	١٠٧٠	١٠٤٠	٧٠٠	٤٢٠

جدول (٩-٣) : قيم حزم الامتصاص في طيف FT-IR للمركب [١٠٩]

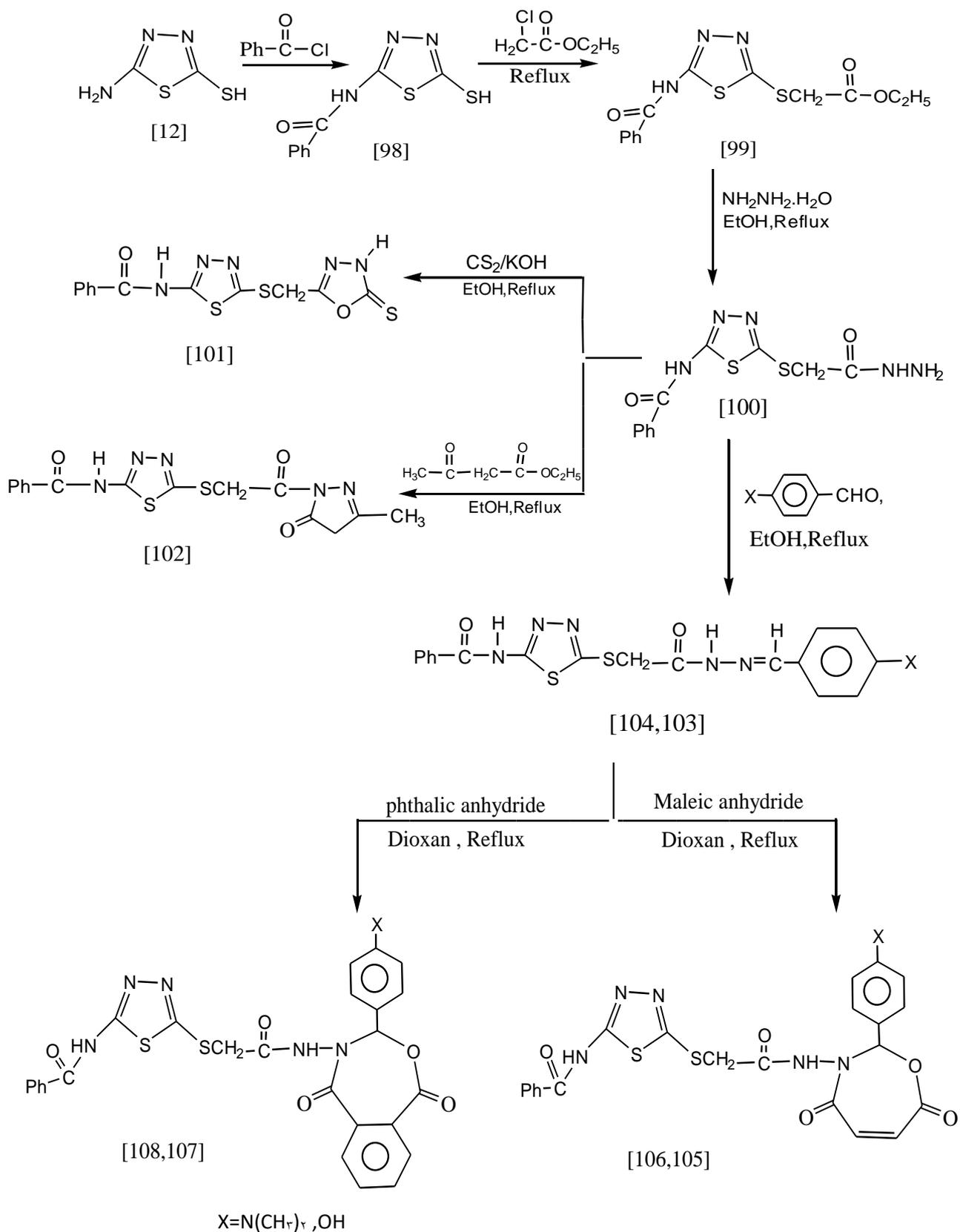


(178)

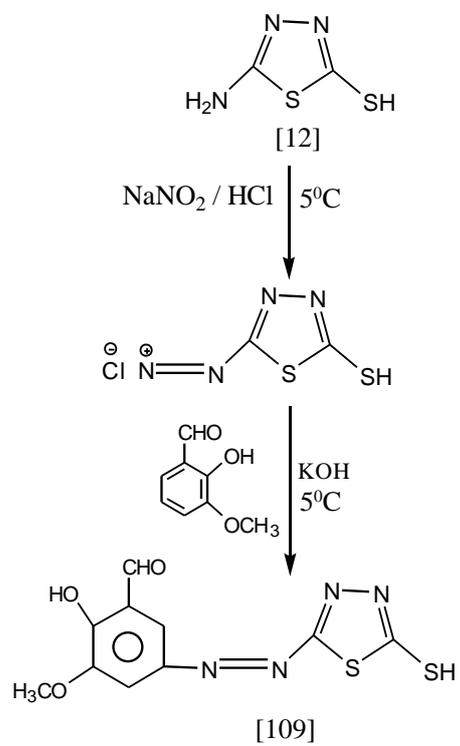


X = N(CH_r)_r, OH, OCH_r

مخطط (١) : تحضير المركبات [٩٧-٨٤، ١٢]



مخطط (٢) : تحضير المركبات [٩٨-١٠٨]



مخطط (٣) : تحضير المركب [١٠٩]

(١٩-٣) الفعالية البايولوجية Biological Activity

تسبب الاحياء المجهرية Microorganism انواعاً مختلفة من الامراض للانسان والحيوان ، ان اكتشاف العوامل العلاجية الكيمياوية ادى دوراً مهماً جداً في السيطرة على هذه الامراض ومنعها ، هنالك مصدران للعلاجات الكيمائية حيث يتمثل المصدر الاول بالعلاجات الكيمائية المعزولة من الكائنات الحية Living organism والتي عرفت بالمضادات الحياتية مثل البنسلين الذي استخلص من فطر البنسيليوم والتتراسايكلين^(١٢٩) ... الخ .

اما المصدر الثاني فيتمثل بالمواد الكيمائية المحضرة من قبل الكيمائيين مثل مركبات السلفا ... الخ ، ان الكائنات الحية المتعددة المقاومة للمضادات الحياتية مثل بكتريا *Staphylo coccus* المقاومة للمثيسيلين Methicillin والبكتريا المعوية *Entrococci* المقاومة للفانكوميسين Vancomycin ... الخ ، اصبحت مسببات شائعة للاصابات الحادة والمزمنة في ردهات وحدات العناية المركزة في المستشفيات ، ان ظهور هذه البكتريا المقاومة تمخض عنه حاجة ملحة للعلاجات الكيمائية^(١٢٩) .

ان الصفة الاساسية والمهمة للعوامل او العلاجات الكيمائية الجيدة هي وجوب امتلاكها او اظهارها لدرجة عالية من السمية الانتقائية Selective toxicity تجاه الكائنات الحية المجهرية والتي يمكن اعطاؤها للمريض بجرعات كافية لتثبيط او قتل الاحياء المجهرية في الجسم وبدون احداث ضرر لخلايا الجسم ، ان الحلقات غير المتجانسة Heterocycles تشكل صنفاً مهماً من اصناف المركبات العضوية التي تمتلك مدىً واسعاً من النشاط البايولوجي^(١٣٠) .

(٣-١٩-١) الفعالية البيولوجية المتوقعة للمركبات المحضرة في هذه الدراسة

يعد المركب (٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole) ومشتقاته المتنوعة من أكثر أنواع مركبات الثيادايازول انتشاراً في المجالين الصيدلاني والصناعي مقارنة بالأنواع الأخرى حيث تستعمل كادوية مضادة للالتهابات والأمراض الخبيثة وكمضادات بكتيرية وفطرية كما أنها تؤثر في نشاط الإنزيمات، كما أظهر الثيادايازول وبعض مشتقاته فعالية معينة كادوية لمعالجة الخثرة الدموية المؤقتة (thrombosis) وكذلك تستعمل كمسكنات، ومن الاستخدامات الأكثر حداثة لمركب ١، ٣، ٤ - ثيادايازول ومشتقاته هو استخدامها كمحفزات لنظام المناعة المكتسب في النبات لوقايتها من الأمراض (١٣١)، واستناداً إلى ما تقدم قمنا بتحضير المركب (٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole) وبعض مشتقاته المهمة والتي يحتمل أن تمتلك فعالية بيولوجية معينة بحيث يمكن الاستفادة منها في الجانب الصيدلاني.

من المعروف في بيولوجيا بان لمجموعة الـ (Acetamide) تأثيراً سميّاً قاتلاً للجراثيم لذلك فإن وجود مثل هذه المجموعة المعوضة في تركيب حلقة (١,٣,٤-thiadiazole) يمنح المركب فعالية بيولوجية عالية ضد الأنواع المختلفة من البكتيريا والفطريات (٨٤، ٨٥)، إضافة إلى أن استبدال مجموعة الأمين (NH₂-) بمجموعة

Acetamide (H₃C-C(=O)-NH-) يفسح المجال لتحضير مشتقات جديدة للمركب (٢-Amino-٥-mercapto-١,٣,٤-thiadiazole) لم تحضر سابقاً.

إن لمشتقات (thioester) لحلقة (١,٣,٤-thiadiazole) أهمية تطبيقية في المجال الصيدلاني حيث درست الفعالية البيولوجية للعديد من هذه المشتقات ضد البكتيريا السالبة والموجبة لصبغة كرام وأظهرت فعالية بيولوجية (١٣٢)، وكذلك فإن تحضير مشتق الثايواستر يعطي إمكانية لتحضير مشتق الهيدرازيد ذي الأهمية القصوى في هذا البحث وذلك بسبب إمكانية استبدال مجموعة الـ (Ethoxide) في المركب [٨٥] بمجموعة هيدرازيد (-NH-NH₂).

تعد مشتقات الهيدرازيد من المركبات الفعالة بيولوجياً إذ تمتلك قسم من مركبات الـ (Acid hydrazide) فعالية مضادة لارتفاع ضغط الدم (Antihypertensive) وكذلك ضد الالتهابات (Antiinflammatory) (١٣٣) وكذلك استخدمت بعض مركبات الهيدرازيد لعلاج مرض السل (١٣٤) (Treatment of Tuberculosis) إضافة إلى كونها

مضادات بكتيرية^(٨٧-٩٠) (Antibacterial) وكذلك فان مشتق الهيدزاييد (في هذه الدراسة) يعد مادة بادئة لتحضير العديد من المشتقات الحلقية غير المتجانسة وكذلك قواعد شف .

تعد مركبات ٤،٣،١ - اوكسادايازول - ٢- ثايون من المواد ذات التأثير الطبي والبايولوجي حيث تستخدم كمضادات حيائية فعالة ضد جراثيم مرض السل^(١٣٥) وكذلك اظهرت فعالية بايولوجية عالية ضد انواع مختلفة من الفطريات^(١٣٦، ١٣٧) كما لوحظ بان للبعض منها تأثيرات في الجهاز العصبي المركزي حيث استخدمت كمواد مهدئة^(١٣٨) كما استخدمت كمضادات حيائية ضد بكتريا القولون^(١٣٩) (Eschr.Coli) وكذلك ضد بكتريا سالمونيلا التايفوئيد^(١٤٠، ١٤١) والمكورات العنقودية الذهبية وكذلك استخدمت بعض مشتقات الاوكسادايازول الثنائية التعويض كادوية لخفض مستوى السكر في الدم^(١٤٢) كما استخدمت بعض مشتقات الاوكسادايازول لحماية الطيور الداجنة والخنازير من بعض الاحياء المجهرية^(١٤٣) وكذلك لحماية المحاصيل البقولية من الفطريات^(١٤٤) كما استخدم البعض الاخر من هذه المشتقات كعامل قوي ضد التشنجات^(١٤٥) وضد الالتهابات^(١٤٦) ، اما التطبيقات الصناعية لمركبات الاوكسادايازول فتتمثل في صناعة البوليمرات المقاومة للحرارة وصناعة الاصباغ^(١٤٧) ولذلك كان من المفيد تحضير المشتق ٤،٣،١ - اوكسادايازول [٨٧] في هذه الدراسة .

ان لمشتقات حلقة البايرازولون (Pyrazolone) اهمية تطبيقية واسعة في المجالين البايولوجي والصناعي ، ففي المجال البايولوجي فان بعض مشتقات حلقة البايرازولون تستخدم كمضادات حيائية ضد بعض انواع الفطريات التي تصيب محصول الرز (*Riceblastpathogen P. Oryza*)^(١٤٨) ، اما في المجال الصناعي فان مركبات الـ (Pyrazolone) استخدمت في تحضير اصباغ السيانين (Cyanine dyes) والتي تستخدم كمتحسسات ضوئية (Photosensitizers) بالاضافة إلى ذلك استخدمت مركبات الـ (Pyrazolones) بشكل واسع كمواد وسطية في مجال التخليق العضوي (Organic synthesis)^(١٤٩) ، واستناداً إلى ما تقدم حضر مشتق البايرازولون [٨٨] .

تحضر المركبات الحاوية على أصرة الايمين (Imine bond) والتي تسمى بقواعد شف بشكل واسع ولعدة اغراض تخليقية منها استخدامها كمواد اولية لتحضير مركبات حلقية غير متجانسة^(١٥٠) وكذلك تستخدم كليكاندات لتحضير المعقدات الفلزية^(١٥١، ١٥٢) وكذلك تستخدم بعض قواعد شف كمواد اولية في تحضير بوليمرات صناعية مقاومة للحرارة والضوء والاكسدة^(١٥٣) ، كذلك تستخدم بعض مشتقات قواعد شف في المجال البايولوجي كمضادات حيائية ضد الجراثيم وكذلك كمضادات للتشنج ، وفي هذه الدراسة حضرت بعض مشتقات قواعد شف لحلقة ٤،٣،١-ثايداايازول كمواد اولية في تحضير حلقة (oxazepine) السباعية ذات الاهمية التطبيقية في المجالين البايولوجي والصيدلاني .

من خلال مراجعة الادبيات وجد بأن هنالك بحثاً قليلة منشورة في مجال تحضير أو تقييم الفعالية البيولوجية لمشتقات حلقة الـ(Oxazepine) السباعية ، الا انه في الاونة الاخيرة نشرت بعض الابحاث المتعلقة بتقييم الفعالية البيولوجية لمشتقات متنوعة لحلقة الـ(Oxazepine) حيث اثبتت امكانية استخدام هذه المشتقات كمضادات فطرية (Antifungal) ^(١١١) وكمثبطات لعمل بعض الانزيمات ^(١١٢) ، وكذلك يمكن استخدامها في مجالات تطبيقية اخرى كمواد مهيجة ذات سمية واطئة ^(١١٣) ، ونظراً لقلّة البحث في مجال تحضير مثل هذه الحلقات السباعية مقارنة بسعة مجالاتها التطبيقية ، فقد رأينا انه من الضروري تحضير مشتقات (Oxazepine-١,٣) جديدة لحلقة (Thiadiazole-١,٣,٤) ، يحتمل ان تمتلك فعالية بيولوجية .

إن الاسباب التي دفعتنا لتحضير مشتقات الاوكسازيبين [٩٧،٩٦،٩٥] هي الاسباب نفسها التي دعتنا لتحضير مشتقات الاوكسازيبين [٩٤،٩٣،٩٢] ، وعلاوة على ذلك فإن مشتقات الاوكسازيبين [٩٧،٩٦،٩٥] تكون فيها حلقة الاوكسازيبين السباعية مندمجة مع حلقة البنزين السداسية مما يتيح الفرصة لاختبار الفعالية البيولوجية لمثل هذا النوع من الانظمة الحلقية المندمجة (Fused cyclic systems) ومقارنتها مع الفعالية البيولوجية لنظيراتها من مشتقات الاوكسازيبين غير المندمجة مع حلقة البنزين [٩٤،٩٣،٩٢] .

ان المشتق [٩٨] مشابه في تركيبه للمشتق [٨٤] حيث استبدلت مجموعة (Acetamide) بمجموعة (Benzamide) وكما ذكرنا سابقاً فان وجود مثل هذه المجاميع المعوضة في تركيب حلقي غير متجانس قد يمنح المركب فعالية بيولوجية عالية بسبب السمية العالية لمجاميع الأمايد ^(٨٥،٨٤) ضد البكتريا والفطريات هذا بالإضافة إلى انه لم يسبق

ادخال مجموعة ($\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-$) في موقع (٢) للمركب (-2-Amino-٥-mercapto-) لثياديازول (١,٣,٤-thiadiazole) لذلك يعدّ المركب [٩٨] جديداً ولم يحضر سابقاً وكذلك مشتقاته اللاحقة التي دعنا الاسباب المذكورة سابقاً لتحضيرها باعتبارها مشابهة لسابقتها فيما عدا

استبدال مجموعة ($\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-$) بمجموعة ($\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-$) .

هنالك عدة جوانب تطبيقية مهمة تدخل فيها مشتقات الأزو منها الجانب البيولوجي ، حيث وجد بان مركب الأزو المعروف باسم (Trypanred) يمتلك فعالية بيولوجية عالية ضد الملاريا ^(١٥٤) ، كما يستعمل مشتق الأزو والمعروف باسم (Prontosil) كدواء مضاد للملاريا والبكتريا ^(١٥٤) ، وكذلك يستعمل مشتق الأزو (الذي يحتوي في تركيبه على حلقة بيريدين) والمعروف طبيياً بـ(Pyridium) كدواء لامراض الجهاز البولي وكمضاد للتعفن (Antiseptic) وكمضاد للبكتريا ^(١٥٤) (Antibacterial) وكذلك يستعمل مشتق الأزو

(الذي يحتوي في تركيبه على حلقة بيريدين) والمعروف طبياً بـ (Azalfidine) كدواء لمعالجة تقرحات القولون (١٥٦،١٥٥).

وتستعمل مركبات الازو في المجال الصناعي ، حيث تعد اصباغ الازو من الاصباغ ذات الجودة العالية في مجال صباغة الاقمشة (١٠٣،١٠٢).

(٢-١٩-٣) الاختبارات البيولوجية Biological Tests :

تم في هذه الدراسة إجراء اختبارات الفعالية البيولوجية على بعض انواع البكتريا والفطريات وحسب طريقة الانتشار في الوسط الغذائي (الآكار) Disk diffusion method (١٥٧).

درست الفعالية البيولوجية لستة مركبات [١٠٤،٩٩،٩٧،٩٣،٩٢،٨٤] في الاطباق ضد اربع سلالات بكتيرية ، اثنتان سالبة لصبغة كرام Gram negative وهي (*Pseudo monas , E-coli*) واثنتان موجبة لصبغة كرام Gram positive وهي : (*Strepto coccus , Staphylo coccus*) اضافة الى نوع واحد من الفطريات الخيطية وهو : (*Aspergillus niger*).

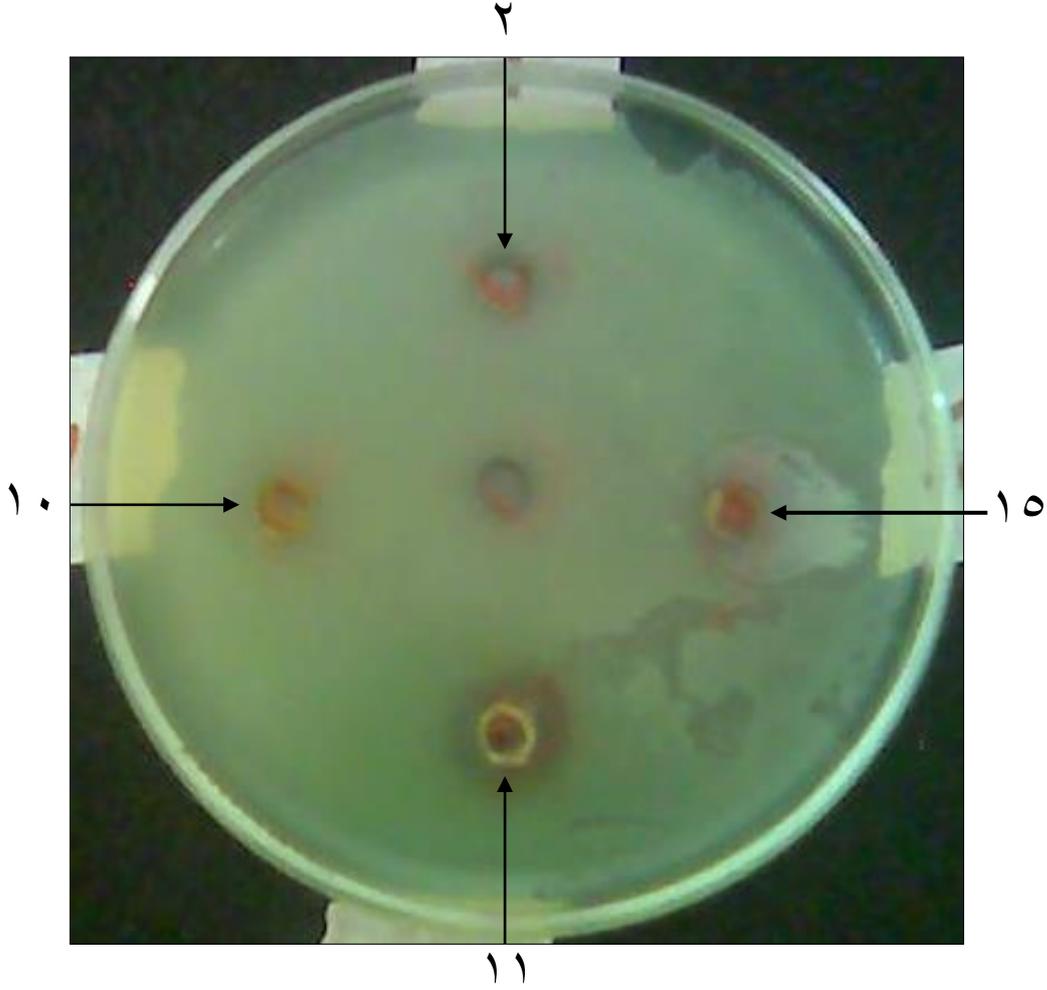
عقمت الاوساط الغذائية المحضرة بجهاز الاوتوكلاف (جهاز التعقيم تحت البخار) لمدة ربع ساعة وبدرجة حرارة (١٢١°C) ، لقت الاطباق الحاوية على الوسط الزراعي بالعالق البكتيري المأخوذ من المزرعة السائلة ، تم عمل حفر في الاوساط الصلبة بواسطة ثاقب فليني بقطر (٦mm) ، ملئت هذه الحفر بـ (١٠٠) مايكروليتر من المركبات المحضرة (١٠) ملغم من المركب مذاب في (١) مل من المذيب (DMSO) ، تمّ حضان الاطباق في حاضنة بدرجة حرارة ٣٧°C لمدة ٢٤ ساعة بالنسبة للبكتريا ، اما بالنسبة للفطر فقد تم حوضه في الحاضنة بدرجة حرارة ٢٨°C لمدة ٣ ايام ، تم قياس منطقة اقطار التثبيط Inhibition zone الناتجة من تأثير المركبات المحضرة بوساطة المسطرة وقد تم وضع جدول (٣-١٠) والذي يبين الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة ضد بعض انواع البكتيريا والفطريات كما التقطت بعض الصور التوضيحية ، الاشكال (٣-٤٣) ، (٣-٤٤) ، (٣-٤٥).

Comp. No.	<i>E. coli</i>	<i>Pseudo monas</i>	<i>Staphylo coccus</i>	<i>Strepto coccus</i>	<i>Aspergillus niger</i>
٨٤	+++	++	+++	+++	-
٩٢	+	+	+	+	-
٩٣	++	+++	++	++	-
٩٧	+++	+++	+++	+++	-
٩٩	+	+	+	+	-
١٠٤	++	++	++	++	-

ملاحظة : +++ تثبيط واضح ، ++ تثبيط متوسط ، + تثبيط ضعيف

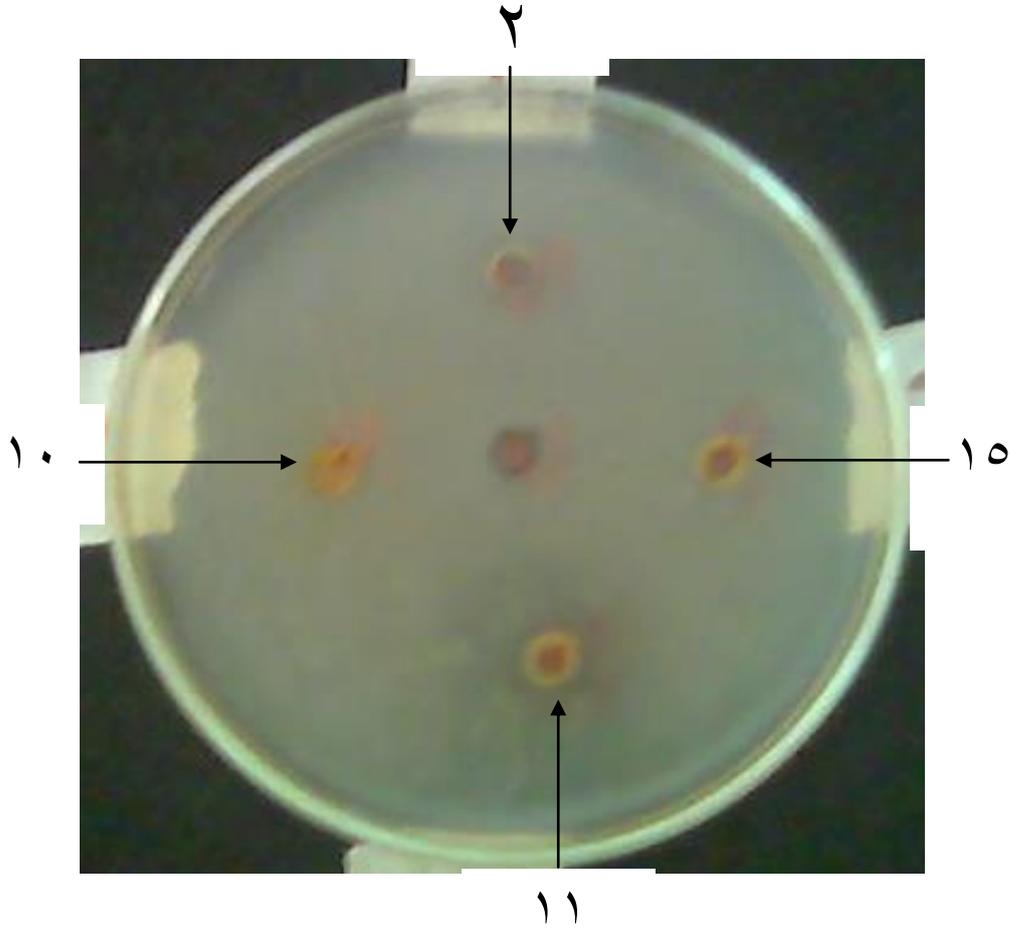
- لا يوجد تثبيط

جدول (٣-١٠) : الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة ضد بعض انواع البكتريا والفطريات المتوفرة .

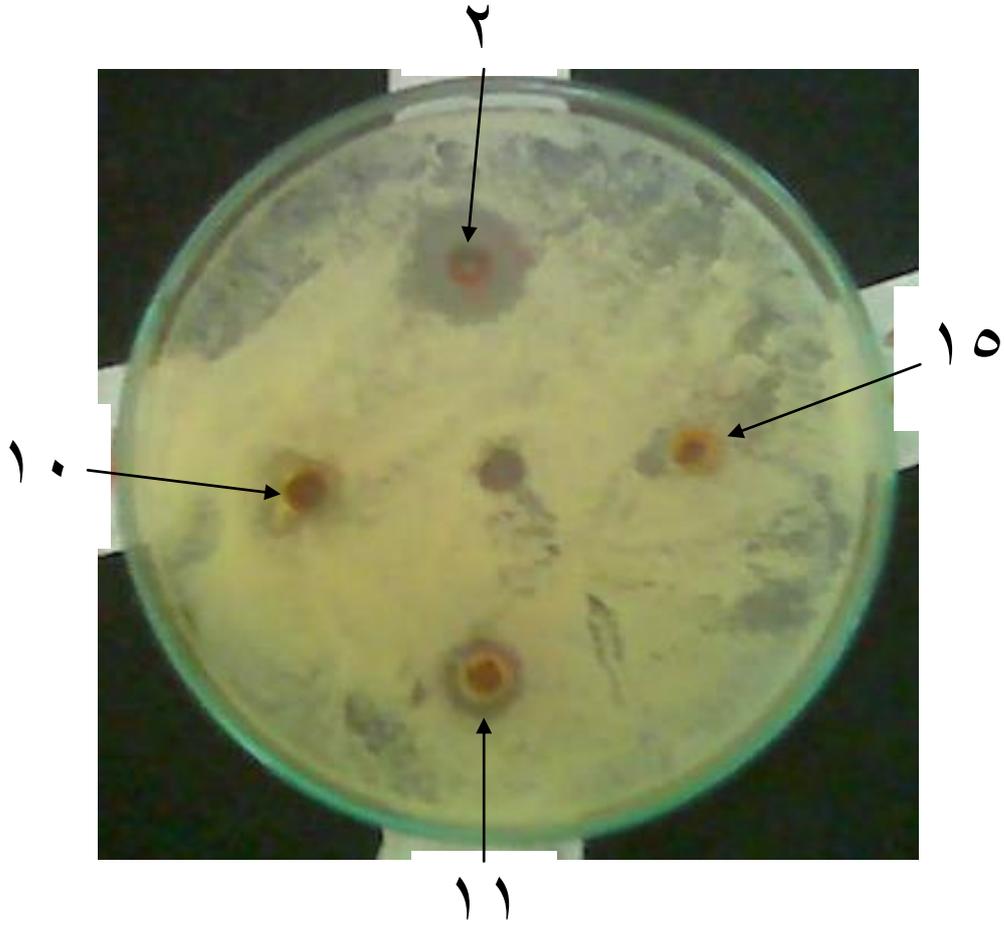


شكل (٤٣-٣) : الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة [٩٧،٩٣،٩٢،٨٤] ضد بكتريا *Pseudo monas* السالبة لصبغة كرام

* الحفرة الوسطية تمثل المذيب DMSO (عامل السيطرة) .



شكل (٤٤-٣) : الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة [٩٧،٩٣،٩٢،٨٤]
ضد بكتريا *Strepto coccus* الموجبة لصبغة كرام
* الحفرة الوسطية تمثل المذيب DMSO (عامل السيطرة) .



شكل (٤٥-٣) : الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة [٩٧،٩٣،٩٢،٨٤]
ضد بكتريا *Staphylo coccus* الموجبة لصبغة كرام

* الحفرة الوسطية تمثل المذيب DMSO (عامل السيطرة) .

Conclusion (٢٠-٣) الاستنتاجات

من خلال النظر إلى جدول (٣-١٠) يمكن استنتاج ما يلي :

١. ان المركبات المحضرة في هذه الدراسة تعد مضادات بكتيرية Antibacterial وليست مضادات فطرية Antifungal في حدود التركيز المستخدم .
٢. المركب [٩٧] يمتلك الفعالية التثبيطية الاعلى ضد الانواع البكتيرية الاربعة يليه المركب [٨٤] ثم المركب [٩٣] ثم المركب [١٠٤] .
٣. المركب [٩٢] والمركب [٩٩] يمتلكان فعالية تثبيطية ضعيفة ضد الانواع البكتيرية الاربعة .
٤. المركب [٩٣] يمتلك نشاطاً بايولوجياً عالياً ضد بكتريا *Pseudo monas* السالبة لصبغة كرام ومتوسطاً تجاه البكتيريا الاخرى .
٥. المركب [١٠٤] يمتلك فعالية بايولوجية متوسطة ضد الانواع البكتيرية الاربعة .
٦. إن الفرق في الفعالية البايولوجية ما بين مشتقي حلقة (٣،١-اوكسازيبين) [٩٢] و[٩٣] يرجع سببه إلى اختلاف المجموعة المعوضة في موقع بارا لحلقة البنزين .
٧. إن الفعالية البايولوجية العالية لمشتق حلقة (٣،١-اوكسازيبين) [٩٧] قد يرجع سببه إلى اندماج حلقة الاوكسازيبين مع حلقة البنزين (Fused cyclic system) .
٨. من خلال ملاحظة الحفرة الوسطية التي تشير الى المذيب المستخدم (DMSO) يتبين بانه ليس هنالك أي فعالية تثبيطية للمذيب تجاه الأنواع البكتيرية الاربعة وكذلك الفطر المستخدم .

(٢١-٣) التوصيات والعمل المستقبلي :

من الممكن تطوير هذا البحث من خلال ما يأتي :

١. لقد دلت البحوث المنشورة في الاونة الاخيرة في مجال تقييم الفعاليات البايولوجية لمشتقات حلقة الاوكسازيبين السباعية على الاهمية الصيدلانية والبايولوجية التي تتمتع بها هذه المشتقات ، لذلك نوصي بضرورة تحضير مثل هذه المشتقات وتقييم فعاليتها البايولوجية .
٢. يمكن مفاعلة مشتقي الهايدرازيد [٨٦] و [١٠٠] مع الديهايدات اروماتية وكيونونات متنوعة (عدا المستخدمة في هذه الدراسة) للحصول على مشتقات قواعد شف جديدة

ب _____ للمركب

. 2-Amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole

٣. ادخال قواعد شف المقترحة في (فقرة ٢) في تفاعلات الغلق الحلقي مع كل من انهدريد المالك وانهدريد الفثالوك للحصول على مشتقات -١,٣

ب _____ Oxazepine جديد _____ دة للمركب

. 2-Amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole

٤. يمكن ادخال مشتق الازو [١٠٩] في تفاعل تكاثف مع امينات اروماتية متنوعة لاحتواء هذا المشتق على مجموعة الديهايد وبذلك يمكن الحصول على مشتقات قواعد شف جديدة تحتوي على مجموعة الازو وتعدّ مشتقات جديدة للمركب -٢

. Amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole

٥. ادخال مشتقات قواعد شف المحضرة في الفقرة (٤) في تفاعلات الغلق الحلقي مع كل من انهدريد المالك وانهدريد الفثالوك للحصول على مشتقات -١,٣

ب _____ Oxazepine جديد _____ دة للمركب

. 2-Amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole

المصادر

References

References

1. L.A. Paquette , Translated by F.A. Hussein , H.K. Awadh & S.S. Al-Azawi , "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" ,Higher Education press., Baghdad (١٩٨٩) ٧ .
٢. M.H. Palmer, "The Structure & Reactions of Heterocyclic Compounds", Ed. by E.Arnold , Academic press., Inc., London (١٩٦٧)١٣٤ .
٣. A.R.Kataritzky & A.J.Boulton , "Advances in Heterocyclic Chemistry" , Academic press. , New York, Vol. ٧(١٩٦٦)٥٣.
٤. T.L.Gilchrist , "Aromatic & Heteroaromatic Chemistry" (Special list periodic Reports), The Chemical Society, London , Vol. ٣ , Chapter ١١ (١٩٧٥) ٣١٢.
٥. R.C. Elderfield , "Heterocyclic Compounds", John Wiley & Sons , Inc. , New York , Vol.٧ (١٩٧١) ٣٨٤.
٦. B.Bak , L.Nygaard , E.J.Pederson & J.R.Anderson , *J.Mol. Spectr.*, ١٩(١٩٦٦)٢٨٣ .
٧. R.Zahradink & J.Koutecky , *J.Chem. Soc. Chem. Commun.*, ٢٦(١٩٦١) ١٥٦ .
٨. J.Sandsrom , "Advanced in Heterocyclic Chemistry" , Ed. by A.R. Katritzky & A.J.Boulton , Academic press. Inc. , London , Vol. ٩ (١٩٦٨) PP. ١٦٥-٢٠٨ .
٩. J.Mohan & H. Kumer , *Indian J. Heterocyclic Chem.*, ١١(٢٠٠١)٧١ .
١٠. A. Dhiman , K. Wadodkar & S. Patai , *J.Indian Chem.*, ٤٠ (٢٠٠١)٦٣٦ .
١١. Dictionary of Organic Compounds , ٥th Ed., Chapman & Hall Mack printing Company, ٥٣٢٦ (١٩٨٢) ٥٣٨٨ .
١٢. A. Tantawy & A.M. Bhar Jhash , *Alexandria J.pharm. Sci.*, ٣(١٩٨٩) ٩٤ ; Chem.Abst., ١١٢ (١٩٩٠) ٥٥٧١٩c .
١٣. M.Bhalla ,U.Srivastava ,T. Bahlla & K. Shanker , *Bolletino-Chemico-Farmaceutico* , ١٣٣(١٩٩٤)٥٢١ .
١٤. Z. Li , X. Wans & Y. Da , *Synthetic Communication*, ٣١ (٢٠٠١)١٨٢٩ .
١٥. U. Ram & N. Hague , *Indian J. Chem* , ٥٨ (١٩٩٦)٢٣٨ .
١٦. A. Marin , N. Valls & J. Elgureo , *Farmaco* , ٤٨ (١٩٩٢) ٦٣

١٧. F. Bothino , C.Russo & G.Blading , *Farmaco* , ٣٧(١٩٨٢) ٢٩٨.
١٨. A.Varvaresou , T.Siatra & A.Vamavakides , *Farmaco*, ٥٣ (١٩٩٨)٣٢٠ .
١٩. R.Oiao , X.Hui & Z.Zhang , *Chin. J.Chem.*, ١٩(٢٠٠١)٨٠٠ .
٢٠. M.R.Gajendragad , *Indian J. Chem.*, ١٣(١٢)(١٩٧٥)١٣٣١ .
٢١. R.Faltermeir , *M.Sc. Thesis* , London University (١٩٩٢) .
٢٢. H.B.AL-Badry, Ban Hassan, *M.Sc.Thesis*, Al-Mustansiriya University (٢٠٠٠) .
٢٣. B.Fohlisch , R.Brann & K.W.Schultze , *Angew. Chem.*, ٧٩ (١٩٧٦)٣١٨ .
٢٤. A.I.Silberg & N.A.Cosma , *Chem. Abst.*, ٥٤ (١٩٦٠) ٨٧٦٥ .
٢٥. S.M.El.Khawass & N.S.Habib , *Sci. Pharm.*, ٤٦(١٩٧٨) ٤٩ .
٢٦. Pulvermacher , *Ber.*, ٢٩ (١٨٩٦) ٢٥١١ .
٢٧. R.C.Elderfield , "Heterocyclic Compounds" Academic Press., London (١٩٦٢)١٧١ .
٢٨. E. Hoggarth , *J. Chem. Soc.*, ١١ (١٩٤٩) ٦٣ .
٢٩. S. Howard , *J. Heterocyclic Chem.*, ٢٢(١٩٨٥) ٣٦١ .
٣٠. R.Stolle & H. Hille , *J.Prakt. Chem.*, ٦٩ (٢)(١٩٠٤) ٤٨ .
٣١. C.Ainsworth , *J.Am. Chem. Soc.*, ٧٨ (١٩٥٦) ١٩٣٧ .
٣٢. Guha , *J.Am.Chem.Soc.*, ٤٤ (١٩٢٢) ١٥١٠ .
٣٣. J.A.Mohan , G.S.Anjaneyulu & R.Kiran , *Indian J.Chem.* ٢٧B (١٩٨٨) ١٢٨ .
٣٤. British Patent, ٩١٦ (١٩٦٣)O٦١; *Chem. Abst.*, ٥٩ (١٩٦٣) ١٦٥ .
٣٥. Z.Al-Rubaiy, *M.Sc.Thesis*, University of Baghdad (١٩٩٨) .
٣٦. R.Noto , P.Meo , M.Geto & G.Weber , *J.Heterocyclic Chem.*, ٩٣٣(١٩٩٦)٨٦٣ .
٣٧. Imperial Chemical Industries Ltd., Fr.Demand, ٢(١٨٧)(١٩٧٤) ٢٢٣ .
٣٨. A.Shafiee & M.Shehari , *J.Heterocyclic Chem.*, ٣٢(٤) (١٩٩٥)١٢٣٥ .
٣٩. X.P. Hui , L.M.Zhang , Z.Y.Zhange & Q.Wang , *J.Chin. Chem. Soc.*, ٤٧ (٣)(٢٠٠٠) ٥٣٥ .
٤٠. J.R.Reid & N.D.Heindel , *J.Heterocyclic Chem.*, ١٣ (١٩٧٨) ٩٢٥ .
٤١. M.L.Gupta & K.K.Pande , *J.Indian.Chem.Soc.*, L١٢(١٩٨٥) ٣٤ .
٤٢. M.E.Zuhair & F.A.Hussain , *J.Med.Chem.*, ٢٧(١٩٩٢)٩٣ .
٤٣. N.Demirbas , S.A.Karaoglu, A.Demirbas & E.Celik ,

- ARKIVOC, 1 (2000) 70 .
٤٤. A.K.Kadad & C.S.Mahjanshett , *Indian J. of Heterocyclic Chem.*, ٢ (1992) ٤٧ .
٤٥. F.Al-Omran , R.M.Mohareb & A.Abou El-Khair , *J.Heterocyclic Chem.*, ٣٩ (2002) ٨٧٧ .
٤٦. H.R.Maradiya&V.S.patel , *J.Serb. Chem Soc.*, ٦٧(2002)٧٠٩ .
٤٧. K.M.Daoud & M.A.Eisa , *National J.Chem.*, ٧(2002) ٤٣٨ .
٤٨. Areej Shawcket Al-Ani , *M.Sc.Thesis*, Al-Mustansiriya , University (200٤) .
٤٩. Ara'a Ali Hadi AL-Juboori , *M.Sc.Thesis*, AL-Mustan-Siriya Universty (200٥) .
٥٠. Nadia Adil Salih , *Ph.D. Thesis*, AL-Nahrain University (200٥) .
٥١. H.Schiff , *Ann*, 131 (186٤) 11٨ .
٥٢. M.A.Bayomi , M.El-Asser & F.A.Abed Halim , *J.Am. Chem. Soc.*, ٣٩ (19٧1) ٥٨٦ .
٥٣. R.M.Pollak & M.Brault , *J.Am.Chem.Soc.*, ٩٨ (19٧٦) ٢٤٧ .
٥٤. R.M.Pollak , R.H.Kaysar & J.R.Damewood, *J.Am.Chem.Soc.*, ٩٩ (19٧٧) ٨٢٣٢ .
٥٥. Khalid Mahmoud Daoud & Mohammed Nizar Ibrahim , *Mechanism of Organic Chemistry* , Al-Mousel University (199٠)٢٤٧ .
٥٦. R.K.Chartuvedi & E.H.Cordes , *J.Am.Chem.Soc.*, ٨٩(19٦٧) 1٢٣٠ .
٥٧. A.A.H.Saeed , *Indian J.Chem.*, 1٧B (19٧9) ٤٦٢ .
٥٨. R.L.Reevs , *J. Am. Chem. Soc.*, ٨٤ (19٦٢) ٣٣٣٢ .
٥٩. S.Pati , "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen double bond" , John Wiley & sons , (19٧٠) P. ٦٨ .
٦٠. L.P.Hammett "Physical Organic Chemistry" , Megraw-Hill book Co. , Ino. , New York , New York (19٤٠) P. ٣٣٣ .
٦١. J.Suchakar , R.Mogilaiah & B.Sreeniv suiu , *Indian J. Chem.*, ٣٥B (199٦) ٧1٣ .
٦٢. A.K.Schalei , K.M.Hassan & H.S.EL-Khashef , *J.Indian Chem. Soc.*, L٤ (19٧٧) ٧٤٣ .
٦٣. I.Smyth & W.Fronklin "Polarography of Molecules of Biological Significance" Academic press., INO-New York (19٧9)٢٥٧ .
٦٤. E.F.Partt & M.J.Kamlet , *J.Org.Chem.*, ٢٦ (19٦1) ٤٠٢٩ .
٦٥. L.C.Rinzema , J.Stoffelsma & J.F.Areus , *Rec. Trav. Chem.*, ٧٨ (19٥9) ٣٥٤ .

٦٦. S.Buhemann & E.R.Watson , *J. Chem. Soc.*, ٨٥(١٩٠٤) ٤٥٦ .
٦٧. A.A.Jarrahpour , M.Motamedifar , K.Pakshir , N.Hadi & M.Zarei , *Molecules*, ٩ (٢٠٠٤) ٨١٥ .
٦٨. M.Verma , S.N.Pandeya , K.N.Singh & J.P.Stables , *Acta pharm.*, ٥٤ (٢٠٠٤) ٤٩ .
٦٩. P.G.More , R.B.Bhavankar & S.C.Pattar , *J. India. Chem. Soc.*, ٧٨ (٢٠٠١) ٤٧٤ .
٧٠. F.D.Karia & P.H.Parsania , *Asian J. Chem.*, ١١ (١٩٩٩) ٩٩١ .
٧١. P.H.Wang , J.G.Keck , E.J.Lien & M.M.Lai , *J.Med. Chem.*, ٣٣ (١٩٩٠) ٦٠٨ .
٧٢. W.M.Singh & B.C.Dash , *Pesticides*, ٢٢ (١٩٨٨) ٣٣ .
٧٣. S.B.Desai , P.B.Desai & K.R.Desai , *J. Heterocyclic Soc. Chem. Commun.*, ٧ (٢٠٠١) ٨٣ .
٧٤. Ameer Tobia Atto & Adil Shakir Al-Ta'ay , *Organic Chemistry* , Higher Education press. , Baghdad (١٩٨٧) ٢٤٧ .
٧٥. W. Kemp , "Organic Spectroscopy" , ٢nd Ed. , Macmillan publisher (١٩٨٧) P. ٥٤ .
٧٦. F.A. Hussein & E.T. Ali , *Iraqi J. of Chemistry.*, ٢٧(٢٠٠١) ٢ .
٧٧. M.T. Toufik , *M. Sc.Thesis*, University Of Baghdad (١٩٩٥) .
٧٨. J. March , "Advanced Organic Chemistry" , ٤th Ed. , Megraw-Hill , International Book Co. , John Wiley & Sons , New York (١٩٩٢) PP. (٨٩٦-٩١٨) .
٧٩. O. Buchardt , C.L. Pedersen & N. Harrit , *J.Org. Chem.*, ٣٧ (٢٣) (١٩٧٢) ٣٥٩٢ .
٨٠. P.L. Desbene , J.C. Cherton , J.P. Le Roux & J.J. Basselier. , *Tetrahydron*, ٤٠ (١٨)(١٩٨٠) PP. (٣٥٣٩-٣٥٤٨) .
٨١. O. Tsuge , K. Oe & T. Ohnishi , *Heterocycles*, ١٩ (٩) (١٩٨٢) ١٦٠٩ .
٨٢. K.F. Ali , *Ph. D. Thesis*, Baghdad University (٢٠٠٥) .
٨٣. I. Lalezari & A. Vahdat , *J.Med. Chem.*, ١٤ (١٩٧١) ٥٩ .
٨٤. E. Yoshinga , H. Sugiyamd & H. Kawata , *Ibid*, ٧٠٨٨ (١٩٧٠) ٦٦١ ; *Chem. Abst.*, ٨١ (١٩٧٤) ١٣١٥٧٤k .
٨٥. T.Sancins , Z. Cojocararu & U. Zvoristean , *Rev. Med. Chir.*, ٨٦ (١٩٨٢) ٣١٣ Rome ; *Chem. Abst.*, ٩٨ (١٩٨٣) ١٢٥٩٨٩ j .
٨٦. W. Reid & B.M. Beck , *Ann. Chem.*, ٦٧٣ (١٩٦٤) ١٢٨ .
٨٧. F.Russo & M.Santagati , *Farmaco. Ed. Sci.*, ٣(١٩٧٦) ٤١ ;

- Chem. Abst.*, 84 (1976) 90090r .
88. H. Zengoji & H-Hitokto , *Nippon Kagaku Ryohogkukai Zasshi*, 19 (1972) 192 , Japan ; *Chem. Abst.*, 70 (1971) 127040x .
89. I.Shmiti , A. Muresan & R.D. Pop , *Rev. Roum. Bio. Chem.*, 19 (1982) 81 ; *Chem. Abst.*, 97 (1982) 182277a .
90. W.Lunkenheimer & P.Kraus , *Ger. Oppen*, 2 (921) (1981) 141 ; *Chem. Abst.*, 94 (1981) 1079399 .
91. T.Dockner , H.Fleig & H.Hagen , *U.S., A* , 218 (1981) 460 ; *Chem. Abst.*, 194 (1981) 30764k .
92. M.Koji , *Belg.*, 638 (1960) 221 ; *Chem. Abst.*, 62 (1960) 7783d .
93. M.T. Kok , H.Y. Konnok & E.Taniyama , *Japan Pat.*, 77 (20) (1977) 18 ; *Chem. Abst.*, 87 (1977) 14705a .
94. S.Z. Ernst , *Natur. Forsch.*, 5b (1900) 190 ; *Chem. Abst.*, 44 (1980) 89991 .
95. J.Heindle , E.Schroedr & H.W. Kelm Fur , *J. Med. Chem. Chim. Thev.*, 121 (4) (1970) 10 ; *Chem. Abst.* , 83 (1970) 174088z .
96. N.B. Singh & H.J. Singh , *Indian. Chem. Soc.*, 52 (12) (1970) PP. 1200-19 ; *Chem. Abst.* , 80 (1976) 21308b .
97. Z.M. Eldeen , *Eur. J. Med. Chem.*, 0 (1982) 479 .
98. A.A. Abu-Eltimman , *M.Sc. Thesis*, University of Baghdad (1987) .
99. B.S. Vashi , D.S. Mehta & V.H. Shala , *Indian J. Chem.* 30B (1996) PP. (111-110) .
100. D.Scott , *J. Am. Inst. Cons.*, 29 (1990) 193 .
101. R.B. Faltermeier , *Studies in Conservation*, 44 (1998) 121 .
102. H.R Maradiya & V.S. Patel , *J. Serb. Chem. Soc.*, 66 (2) , (2001) 87 .
103. B.S. Holla , N.K. Poorjary , S.B. Rao & M.K. Shivanada , *Eur. J. Med.*, 37 (2002) 011 .
104. A. Varvaresou , T.Siatra & E.Tiligada , *Arzneim.- Forsch. / Drag Res.*, 00 (2000) 48 .

۱۰۵. H.Chen. , Z.Li. & Y.Han , *J.Agric. Food Chem.*, ۴۸ (۲۰۰۲) ۵۳۱۲ .
۱۰۶. Y.Nomoto , H.Takai , T.Ohno & K.Kubo , *Chem. Pharm. Bull.*, ۳۹ (۱۹۹۱) ۸۶ .
۱۰۷. A. Foroumadi , M.Mirzaei & A.Shafiee , *Pharmazie*, ۵۶ (۲۰۰۱) ۶۱۰ .
۱۰۸. M.G. Mamolo , V.Falagiani , D.Zampirei , L.Vio & E.Banfi , *Farmaco.*, ۵۶ (۲۰۰۱) ۵۸۷ .
۱۰۹. F.Clerici , D.Pocar , M.Guido , V.Perlini & M.Brufani , *J.Med.Chem.*, ۴۴ (۲۰۰۱) ۹۳۱ .
۱۱۰. J.Pernerstorfer , M.Brands , H.Schirock & E. Woltering , *Tetrahedron*, ۶۰ (۲۰۰۴) ۸۶۲۷ .

111. M.H. Serrano-Wu , D.R.St.Laurent , Y. Chen , S.Huang , K.R.Lam , J.A.Matson , C.E.Mazzucco , T.M.Stickle , T.P. Tully , H.S.Wong , D.M.Vyas & B.N. Balasubramanian , *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12 (19) (2002) 2707 .
112. L.Smith , W.C.Wong , A.S.Kiselyov , S.Burdzovic-Wizemann , Y.Mao , Y.Xu , M.A.J.Dunton , K.Kim , E.L.Piatnitski , J.F.Doody , Y.Wang , R.L.Rosler , D.Milligan , J.Columbus , C.Balagtas , S.P.Lee , A.Konovalov & Y.R.Hadari , Accepted for Publication 11 July 2006 , *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006 , Available Online , 2006 (<http://search.medscape.com/uslclient/searchMedline.do?queryText=Thiazepines>).
113. P.G.Blain,*Toxicological Reviews*, 22(2)(2003)103 .
114. A.R. Katritzky , Z.Wang & R. J.Offerman , *J.Heterocyclic Chem.*, 27 (1990) 139 .
115. G.E.Wieg & V.J. Bauer , *J. Med. Chem.*, 12 (1969) 943 .
116. A.I. Vogel , "Text Book of Practical Organic Chemistry" 3rd Ed. , Longman Group Ltd. , London (1974)780 .
117. C. Parkany & D.S. Schmidt , *J.Heterocyclic Chem.*, 37 (2000) 720 .
118. R.W.Yong & K.H.Wood , *J.Am.Chem. Soc.*, 77 (1955) 400 .
119. I.M. Abdou , A.M. Saleh & H.F. Zohdi , *Molecules*, 9 (2004) 109 .
120. H.C. Zhengming & Y.Itan , *J.Agr.Food Chem.*, 48 (2000) PP. 0312 .
121. S.Bahadur , A.K. Goel & R.S. Nerva , *J. Chem. Soc.*, L.3 (1976) P. 090 .
122. F.O. Al-Zamely , *M.Sc. Thesis*, Baghdad University (1996) .
123. D.H.Williams & I.Fleming , "Spectroscopic Methods in Organic Chemistry" , 2nd Ed. , McGraw-Hill book Co. U.K. Limited (1973) 60 .
124. R.M.Silverstein, G.C.Basler & T.C.Morril , "Spectroscopic Identification of Organic Compounds" , John-Wiely & Sons , Inc. New York , 4th Ed. (1980)494 .
125. R.T. Morrison & R.N.Boyd , "Organic Chemistry" . 4th Ed., Allyn & Bacon , Inc. , USA (1984)741 .

١٢٦. J.P. Henderikson , D.G.Gramm , G.S.Hamond , Translated by A.A.Yacine , G.H. Taman & M.A.Khahfa , "Organic Chemistry" , ٤th Ed. (١٩٩٦)٣٢٠.
١٢٧. O.M. Al-Zamely , H.Salih & A. Al-Alwani , *J. of Babylon*, ٤ (١٩٩٩) ٣ .
١٢٨. Ch. J. Pouchert , "The Aldrich Library of NMR Spectra" ٢nd Ed. (١٩٨٣) ٢ .
١٢٩. S.C. Anderson & S.Cockayne , "Clinical Chemistry : Concepts & Applications" , ١st ed. , W.B. Saunders Company (١٩٩٣)٤١٧.
١٣٠. R.A.J. Al-Hassani , *Ph.D.Thesis*, Al-Nahrain University (٢٠٠٤) .
١٣١. P. Stanetty , M.Turner & M.D.Mihovilovic , *Molecules*, ١٠ (٢٠٠٥) ٣٦٧.
١٣٢. V.K. Ahluwalia & H.R.Sharma , *Indian J. of Chem.*, ٢٦B (١٩٨٧) ٨٨.
١٣٣. K.S. Verma & P.S. Fernades , *J.Indian Chem.Soc.*, LXI (١٩٨٤) ٢٣٤ .
١٣٤. J.Durinda , R. Medrecky , L. Szucs & E.Matsukova , *Ger.*, ١٠ (١٩٦٥) ٤٩ .
١٣٥. A.E. Wilder , H.Brodage & G.Houkenes , *Arzneim-Forsch.*, (Eng), ١٢ (١٩٦٢) ٢٧٥.
١٣٦. M.Y.Mhasalkar , M.H.Singh , S.T.Nikam & K.G. Anantanarayanan , *J.Med.Chem.*, ١٣ (٤) (١٩٧٠) ٦٧٢ .
١٣٧. W.Q.Godt & S.Vangdel , *Acta Chem.Scand* , ٩ (١٩٥٥) ١٤٩٨.
١٣٨. T.Ramalingam & A.A.Deshmukh , *J.Indian Chem.Soc.*, ٥٨ (٣) (١٩٨١) ٢٦٩ .
١٣٩. M. Morvin , *Act.pharm. Jugoslov*, ٢٢ (١٩٧٢) ٩٧ .
١٤٠. A.K. Sen Gupta & O.P.Bajaj , *J.Indian Chem.Soc.*, ٥٥ (١) (١٩٧٨) ١٠٨.
١٤١. M.A.Kjhall & M.G.Kassem , *Sci. pharm.*, ٤٨ (١٩٨٠) ٣٤٤ .
١٤٢. M.M.Girges , *Arzneim-Forsch.*, ٤٤ (٤) (١٩٩٤) ٤٩٠ .
١٤٣. F.Demonde-Veno , *Pharmaceutical Applied Research Laboratory*, ٢ (١٢٣) (١٩٧٢) ١٦٧.
١٤٤. K.Gerd , D.H.Joacbmim & H.Wilhelm , *Ger. Offen.Bpp.*, ٤-٠٣٣-٤١٢ , ٠٤-٢٣-٩٢ , (Bayer.A.G) (١٩٩٢) .
١٤٥. P.Mishra , G.K. Joshi , A.K. Shakga , R.K. Agerwal & J.K. Patanik , *Indian G. Phsiol. Pharmacol.*, ٣٦ (٤) (١٩٩٢) ٢٤٧ .

۱۴۶. M.D. Mullican , M.W. Wilson , D.T. Connor , C.R.K. Ostlan, D.J.Schrier & R.D. Dyer , *J.Med.Chem.*, ۳۶ (۸) (۱۹۹۳) ۱۰۹۰ .
۱۴۷. L.C. Behr , *Chem. Heterocyclic Compounds*, ۱۷ (۱۹۶۲) ۲۶۳ .
۱۴۸. M.M. Kandel , M.S. Abady & M.S. Youssef , *Bull.Korean Chem. Soc.* , ۲۳ (۱) (۲۰۰۲) ۴۱ .
۱۴۹. D.Azarifar & H.Ghasemnejad , *Molecules*, ۸ (۲۰۰۳) ۶۴۲ .
۱۵۰. J.L. Riebsomer , *J.Org. Chem.*, ۱۵ (۱۹۵۰) ۲۳۷ .
۱۵۱. British Pat. (۱۹۶۰) ; *Chem. Abstr.*, ۵۶ (۱۹۶۲) ۱۶۰۵۶ .
۱۵۲. A. Demirbas , *Turk. J.Chem.*, ۲۸ (۲۰۰۴) ۳۱۱ .
۱۵۳. Y.U.I. Temchin & N.C. Martynoy , *Chem. Abst.* , ۷۲ (۱۹۷۰) ۳۲۶۳۳m .
۱۵۴. Wilson & Givolds , "Text Book of Organic Medical & Pharmaceutical Chemistry" , ۸th Ed. (۱۹۸۲) .
۱۵۵. *J. of the American pharmaceutical Association*, ۴۵ (۱۹۵۶) ۹۶ .
۱۵۶. L. Pod Dick , M. Roscinand Gh. & C.A. Olariu , "Synthesis of nitro-azo & azo sulfosalicylic acids & their bacteriostatic effectivity" , Vol. ۵۵(۱۹۷۵) P. ۱۳۳۵۷ .
۱۵۷. N.S. Egorove , "Anibiotics a scientific approach" , Miv Publishers , Moscow (۱۹۸۵)۲۱۱ .