

Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Babylon
Collage of Science
Department of Chemistry



Synthesis , Characterization and Study Biological Activity of Some Triazin Heterocyclic Derivatives

A Thesis

Submitted to the Council of College of Science

University of Babylon

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree
of Master of Science in Chemistry

By

Safaa Thamer Ahmed Hamed

B.Sc. Babylon University 2016

College of Science

Supervised by

Asst. Prof. Dr. Shireen Ridha Rasool

2022

1444



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة بابل

كلية العلوم

قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص ودراسة الفعالية البايولوجية لبعض المشتقات
الحلقية غير المتجانسة للترايزين

رسالة مقدمة

إلى مجلس كلية العلوم – جامعة بابل

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في العلوم / كيمياء

من قبل

صفاء ثامر أحمد حامد الطائي

بكالوريوس علوم كيمياء – جامعة بابل (2016)

بإشراف

أ. م. د. شيرين رضا رسول

إقرار المشرف

أشهد أن إعداد الرسالة الموسومة (تحضير وتشخيص ودراسة الفعالية البيولوجية لبعض المشتقات الحلقية غير المتجانسة للترايازين) قد جرى اعدادها بإشرافي في قسم الكيمياء / كلية العلوم / جامعة بابل / وهي جزء من متطلبات درجة الماجستير في علوم الكيمياء.

التوقيع

المشرف: أ. م. د. شيرين رضا رسول

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: جامعة بابل / كلية العلوم / قسم الكيمياء

التاريخ: - / /

توصية رئيس قسم الكيمياء

إشارة إلى التوصية أعلاه المقدمة من قبل الأستاذ المشرف أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

التوقيع :-

الاسم : أ.د. عباس جاسم عطية

المرتبة العلمية :- أستاذ

العنوان :- جامعة بابل / كلية العلوم / قسم الكيمياء

التاريخ :- / /

إقرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة ، نشهد أننا اطلعنا على هذه الرسالة والتي عنوانها (تحضير وتشخيص ودراسة الفعالية البيولوجية لبعض الحلقية غير المتجانسة للترايزين) وناقشنا الطالبة (صفاء ثامر احمد) في محتوياتها وفي ماله علاقة بها وذلك بتاريخ 13 / 3 / 2023 ووجدنا أنها جديرة بالقبول بتقدير (أمتياز) لنيل درجة الماجستير في علوم الكيمياء / العضوية.

التوقيع :	التوقيع :
رئيس اللجنة : نغم محمود الجمالي	عضو اللجنة : خضير جواد كاظم
المرتبة العلمية : أستاذ	المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : جامعة الكوفة / كلية التربية للبنات	العنوان : جامعة بابل / كلية العلوم
التاريخ : 2023/ 3 / 13	التاريخ : 2023/ 3 / 13

التوقيع :	التوقيع :
عضو اللجنة : علي جاسم حسين	عضو اللجنة "المشرف" : شيرين رضا رسول
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد	المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
العنوان : جامعة بابل / كلية الهندسة المسيب	العنوان : جامعة بابل / كلية العلوم
التاريخ : 2023/ 3 / 13	التاريخ : 2023/ 3 / 13

مصادقة عمادة كلية العلوم / جامعة بابل

التوقيع :

الاسم : محمد منصور كاظم الخفاجي

المرتبة العلمية : أستاذ

التاريخ : 2023 / /

الإهداء

إلى :

من إشرط الله مرضاته برضاهم ... وأودع الرحمة والحب فيهما
قدوتي الأولى ونبراسي في الحياة ... مثال التفاني والأخلاص والعلم

*والدي رحمة الله *

التي رأني قلبها قبل عينها ... لا أجد كلمات يمكن أن تمنحها حقها

*والدتي *

حي ونبض قلبي, اوكسجيني الذي لا يمكن العيش بدونه
ومن علمني أن الحياة من دون ترابط وحب وتعاون لا تساوي شيئاً...

*زوجي *

من في عيني اليمنى ملوك و سلاطين ... من في عيني اليسرى دواء كل عله
فلذات كبدي و بهجتي في الحياة

*أخي وأختي *

كل من دعا لي بالخير...

كل من وقف بجانبني ...

كل من له مكانة في قلبي ...

أهدي عملي هذا

صفاء تامر احمد

شكر وتقدير

الحمد و الشكر لله عز وجل الذي علمنا ما لم نكن نعلم و سخر لنا ما في الارض و السماء و سهل لي انجاز هذا العمل. ومن دواعي سروري وأنا أنتهي من إعداد رسالتي أن أتقدم بشكري وأمتناني لأستاذتي الفاضلة الدكتورة شيرين رضا رسول لإشرافها على الرسالة و توجيهاتها وملاحظاتها القيمة التي شاركت في إغناء هذه الرسالة والتي وقفت بجانبني في كل لحظة و ما قدمته لي من مساعدة طيلة مدة البحث فلها مني كل التقدير والاحترام و الثناء.

وأقدم شكري وتقديري إلى عمادة كلية العلوم و رئاسة قسم الكيمياء وجميع أساتذتي الافاضل في قسم الكيمياء لإتاحة الفرصة لي لإكمال دراستي و ما قدموه لي من مساعدة.

كما أتقدم بوافر الشكر الذي يعجز اللسان عن وصفة والامتنان والثناء الى الدكتور علي جاسم الزهيري لما قدمه لي من مساعدة طيلة فترة البحث .

و أتقدم بخالص شكري وامتناني إلى الدكتور خضير جواد كاظم لما قدمه لي من مساعدة دائمة فله مني كل الشكر والتقدير والاحترام وجزيل الثناء.

كما أتقدم بوافر الشكر والامتنان إلى الدكتورة صبا صاحب، الدكتور يحيى فاهم، الدكتورة انغام غانم، ، الدكتور عباس جاسم عطية والدكتور احمد فوزي والست رواء حفطي كل الشكر والتقدير والاحترام . كل الشكر والتقدير الى زملائي الاستاذ ايهاب سامي، الاستاذ نوفل غازي والاستاذة جولان حيدر فلهم كل التقدير والاحترام.

وعرفانا بالجميل يسرني ويشرفني ان أتقدم بأسمى آيات الشكر والامتنان إلى كل من أ.د. رائد الساعدي و م.م. محمد رضا الحيدري في جامعة ميسان وجامعة كربلاء لما ابده لي من مساعدة اثناء قياس الفعالية البايولوجية.

كما أتقدم بخالص شكري وامتناني إلى أستاذي اياد علي دشر لما قدمه لي من مساعدة دائمة فله مني كل الشكر والتقدير والاحترام وجزيل الثناء.

ومن الوفاء أن أتقدم بفائق شكري وامتناني إلى زميلاتي وزملائي في الدراسة الذين وهبوني وقتنا ومساعدة بروح التعاون التي غمروني بها (حسام عادل محمد و رافد ريس وعبير حسن مظلوم، طيبة صالح، تقى ستار، خالدة محي، مروة جابر، احلام ماجد ، سلوى نعمة، نرجس صلاح، خلود عمران).

والشكر موصول إلى مسؤولة مخزن الزجاجيات الست مريم ومسؤولي مخزن المواد الكيميائية م.ك. امجد و م.ك. احمد وكادر مجانية ومكتبة قسم الكيمياء وإلى سكرتارية وكل منتسبي قسم الكيمياء لحسن تعاملهم ومساعدتهم.

وختاماً لا يفوتني أن أذكر فضل عائلتي التي ساندتني وتحملت عني ومعني الكثير من أجل أن توفر لي الجو المناسب للدراسة والبحث.

الباحثة

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

وَلَقَدْ كَتَبْنَا فِي الزُّبُورِ مِنْ بَعْدِ الذِّكْرِ أَنْ

الْأَرْضِ يَرِثُهَا عِبَادِيَ الصَّالِحُونَ

صدق الله العلي العظيم

سورة الأنبياء

الآية ١٠٥

Summary

The work reported in this thesis included the preparation of (34) new heterocyclic derivatives by conducting a series of chemical reactions for the two derivatives:

(S1) 5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one

(S2) 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione

As these derivatives have been studied with tables showing some of their physical properties, naming and composition, then diagnosing them using spectral methods ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR), and the research steps can be clarified through Schemes 1,2,3.

Derivatives (S1, S2) were prepared by reacting benzyl with semicarbazide and thiosemicarbazide in the presence of absolute ethanol as a solvent, while the derivatives (S3, S4) were obtained by alkylating the amide group, through the reaction of compounds (S1, S2) respectively with formaldehyde and using sodium hydroxide as the basic media (Scheme 1).

Subsequently, the derivatives (S5, S6) were prepared by reacting the splitters (S3, S4) respectively with benzene-sulfonyl chloride in the presence of pyridine as a solvent (scheme 1).

Then the derivatives (S7, S8) were prepared by reacting the derivatives (S5, S6) with sodium azide in the presence of DMF as an organic solvent, as in Scheme (1).

Then, the derivatives (S10, S9) were prepared by reacting the derivatives (S7, S8) respectively with aqueous aluminum chloride and iron powder as a catalyst, in the presence of 10% NaOH, using ethanol as a solvent.

Derivatives (S11, S12, S19,20) were also prepared by reacting the derivatives (S9, S10) with different aldehydes. Derivatives of Schiff bases were obtained (Scheme 1).

Derivatives were obtained by reacting (S11, S12, S19,20) respectively with chloroacetyl chloride and triethylamine in the presence of 1,4-dioxane ((1,4-Dioxane) as a solvent, the formation of the quaternary ring derivatives (S13, S14, S21, S22) as in Scheme 2.

By conducting the ring closure by reacting (S11, S12, S19, S20) in succession with sodium azide using 1,4-Dioxane as a solvent, the pentatrazole ring derivatives (S15, S16, S23,24) were obtained as in Scheme 2)).

Oxazepine derivatives (1,3-Oxazepine) were also prepared from the reaction of compounds (S11, S12, S19, S20), respectively, with naphthalke anhydride. (scheme 2).

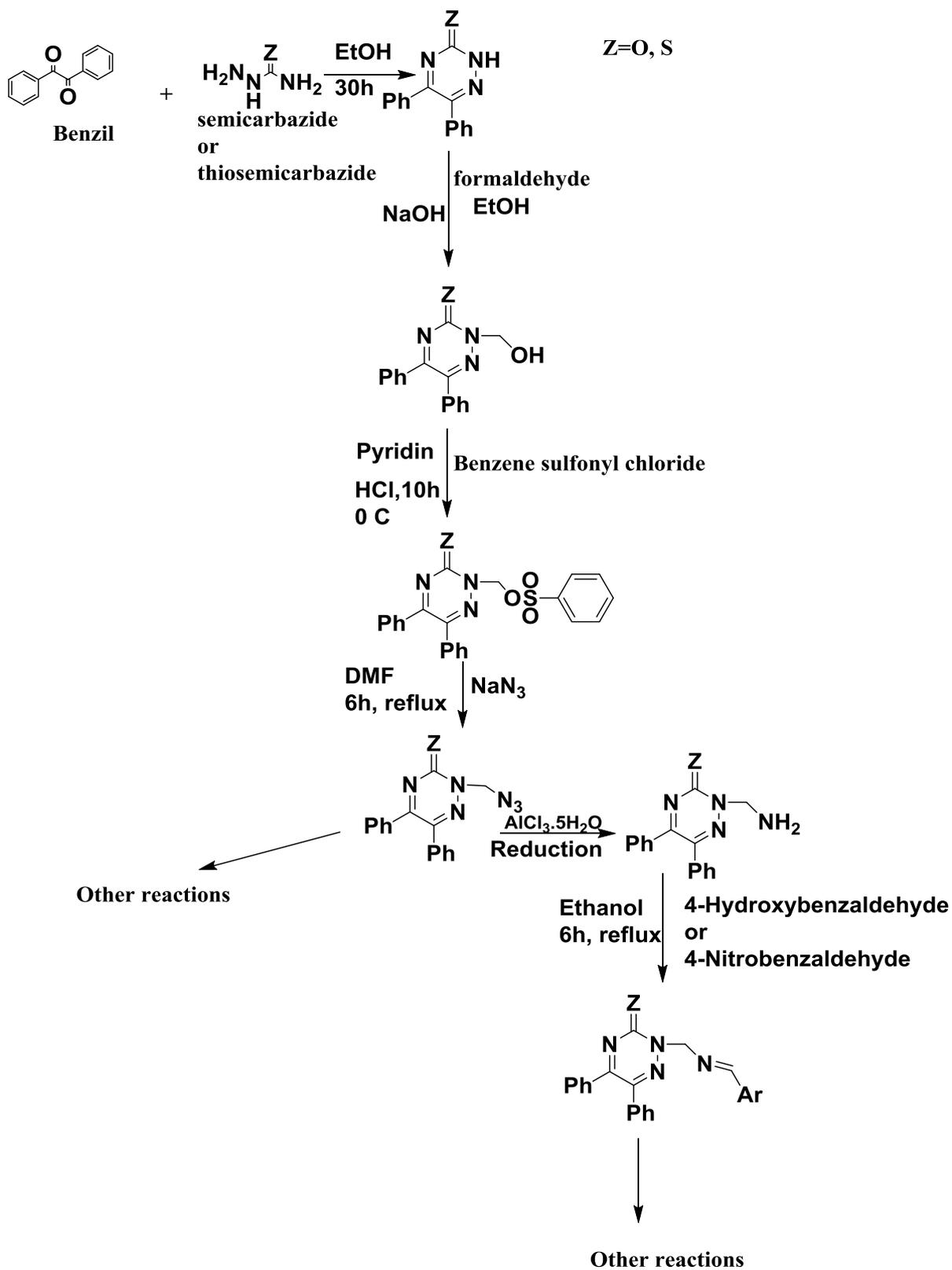
The last track includes reacting the azide derivatives (S7, S8) with different derivatives of alkyne such as to obtain triazine derivatives (S27, S28) as in (scheme 3).

Also, quinoxaline derivatives (S29, S30) were obtained by reacting (S7, S8) with Isatoic anhydride in the presence of potassium tert-butoxide and using DMSO as a solvent as in Scheme 3.

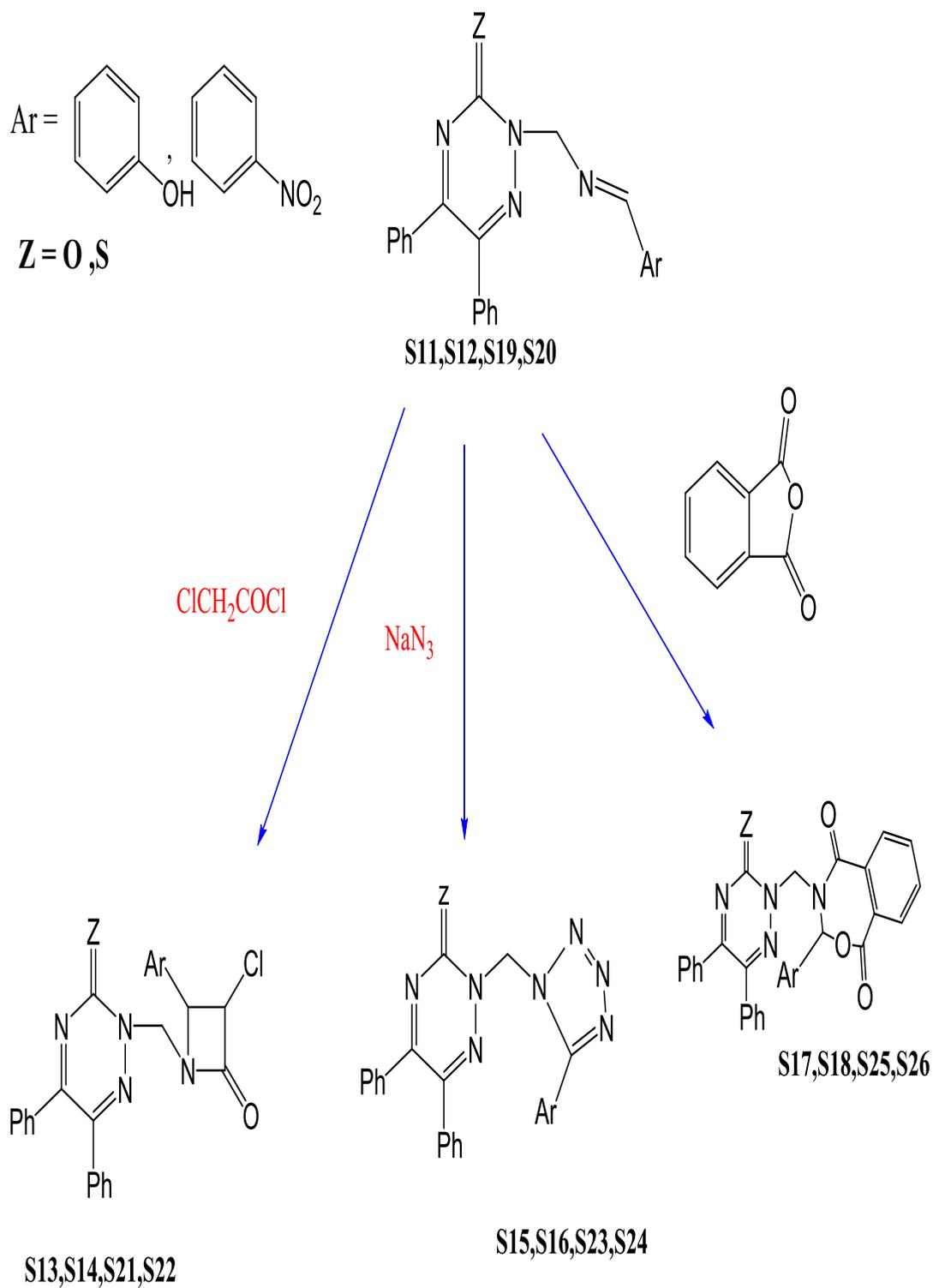
Also, imidazolidine derivatives (S31, S32) were prepared through its reactor (S7, S8) with biotin alkyne as in (scheme 3).

Triazole derivatives (1,2,3-Triazole) (S33,S34) were obtained from the reaction of (S7,S8) with propagyl glycine as in Scheme 3.

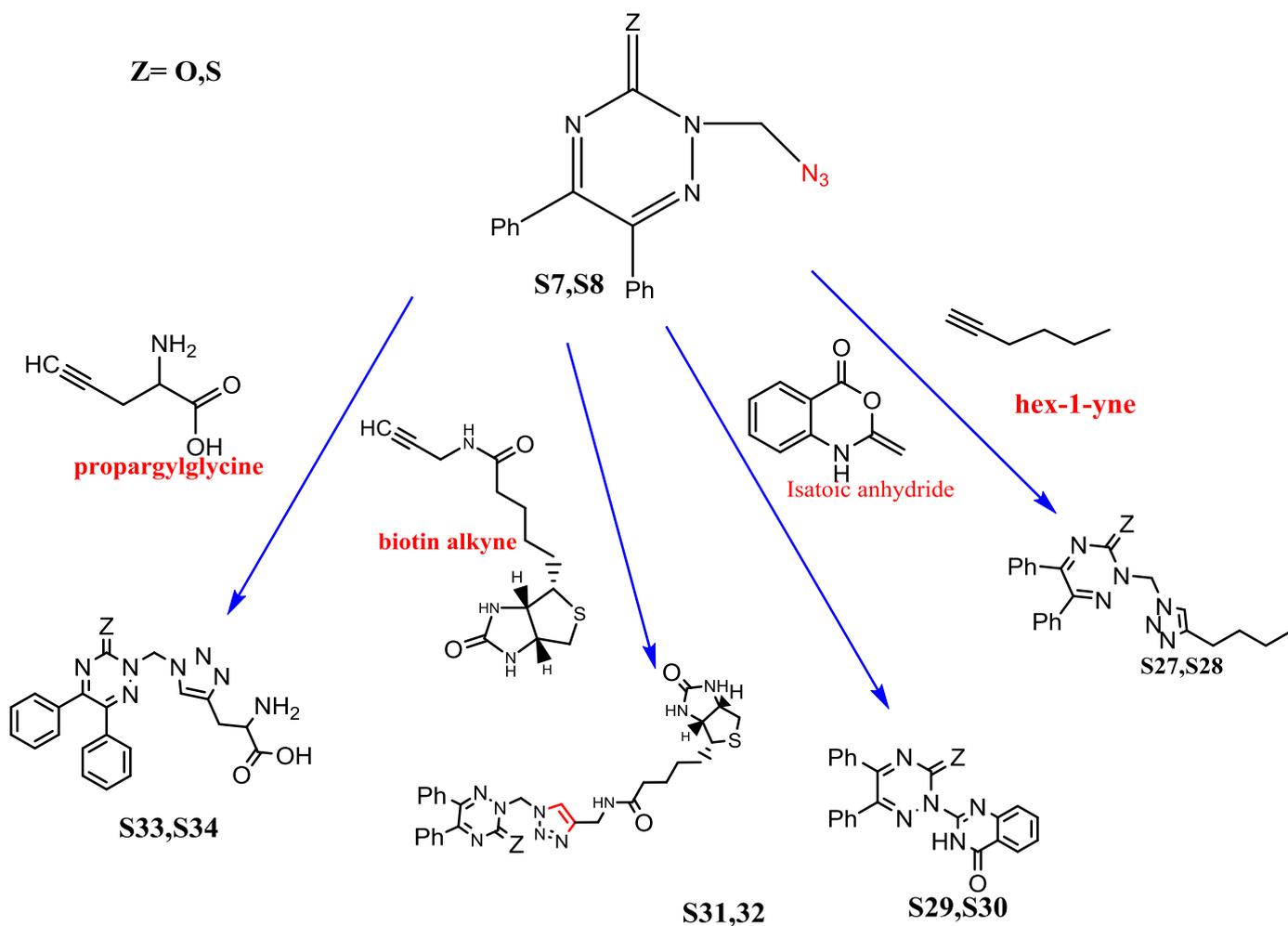
The biological activity of some of these prepared derivatives was measured through the use of two types of bacteria and a type of fungus, as it was noted that most of these derivatives are inhibitory to these types of bacteria and fungus used and the results were compared with antibiotics.



Schem (1) Shows the reaction to prepare the Compounds(S1-S12,S19,S20)



Schem(2)Shows the reaction to prepare the Compounds(S13-S18,S21-S26)



Schem (3) Shows the reaction to prepare the Compounds(S27-S34)

يتضمن البحث تحضير (34) مشتقاً جديداً من المشتقات الحلقية غير المتجانسة من خلال اجراء سلسلة من التفاعلات الكيميائية للمشتقين :

(S1) 5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one

(S2) 5,6-diphenyl- 1,2,4-triazine -3(2H)-thione

اذ تم دراسة هذه المشتقات بجدول تبين بعض الخواص الفيزيائية لها وتسميتها وتركيبها ثم تشخيصها باستعمال الطرق الطيفية ($^{13}\text{C-NMR}$, $^1\text{H-NMR}$, FT-IR) ، ويمكن توضيح خطوات البحث من خلال المخططات 1,2,3.

تم تحضير المشتقات (S1,S2) من خلال مفاعلة البنزائل مع Semicarbazide و thiosemicarbazide على التوالي بوجود الايثانول المطلق كمذيب، أما المشتقات (S3 , S4) فقد تم الحصول عليها من خلال الكلة المجموعة الامايدية في المركبات (S1,S2) على التوالي مع الفورمالديهايد و باستخدام هيدروكسيد الصوديوم كوسط قاعدي المخطط (1).

بعد ذلك تم تحضير المشتقات (S5 , S6) من مفاعلة المشتقات (S3 , S4) على التوالي مع وبنزين سلفوناييل كلوريد بوجود البريدين المخطط (1).

ثم تم تحضير المشتقات (S7 , S8) من مفاعلة المشتقات (S5 , S6) مع ازيد الصوديوم بوجود DMF كمذيب عضوي كما في المخطط (1) .

بعد ذلك تم تحضير المشتقات (S9 , S10) بأختزال المشتقات (S7 , S8) على التوالي بوجود كلوريدالالمنيوم المائي و باوادر الحديد كعامل مساعد و بوجود NaOH 10% كوسط قاعدي باستخدام الايثانول كمذيب.

من مفاعلة المشتقات (S9 , S10) مع الديهايدات مختلفة على التوالي تم الحصول على مشتقات قواعد شيف (S11, S12, S19,20) و التي تم استخدامها فيما بعد بمسارات مختلفة المخطط (1). وحضر من خلال المسار الاول مشتقات قواعد شيف، بأجراء الغلق الحلقي، للحصول على مشتقات البيتا لاكتام (S13, S14, S21,S22) وذلك من خلال مفاعلة (S11,S12,S19,20) على التوالي مع كلورو استايل كلورايد و ثلاثي اثيل امين و بوجود 4,1- داي اوكسان (1,4-Dioxane) كمذيب ، كما في المخطط (2) .

ومن الغلق الحلقي للمشتقات (S11,S12,S19,S20) على التوالي مع ازيد الصوديوم باستخدام 1,4-Dioxane كمذيب تم الحصول على مشتقات الحلقة الخماسية التترازول (S15,S16,S23,24) كما في المخطط (2).

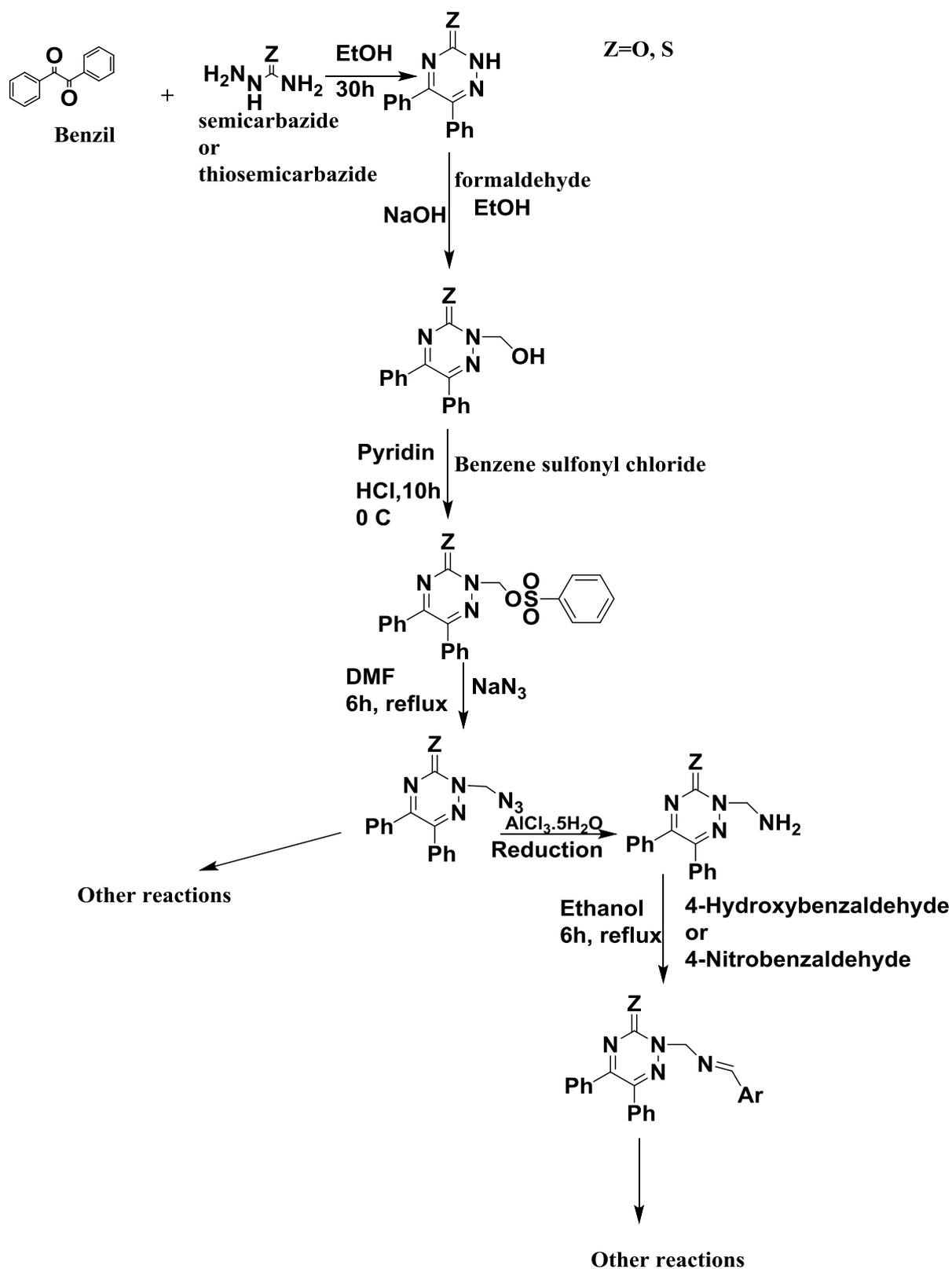
وكذلك حضرت مشتقات الحلقة السباعية الاوكسازيبين (1,3-Oxazepine) (S17,S18,S25,S26) من تفاعل المركبات (S11,S12,S19,S20) على التوالي مع الفثالك انهدرايد، كما في المخطط (2) .

المسار الاخير يتضمن مفاعلة مشتقات الازايد (S7,S8) مع مشتقات مختلفة من الالكالين مثل الهكساين Hex-1-yne للحصول على مشتقات الترايزين (S27,S28) كما في المخطط (3). وكذلك تم الحصول على مشتقات الكينوزولين (S29,S30) من خلال مفاعلة (S7,S8) مع Isatoic anhydride بوجود potassium tert-butoxide وباستخدام DMSO كمذيب كما في المخطط (3).

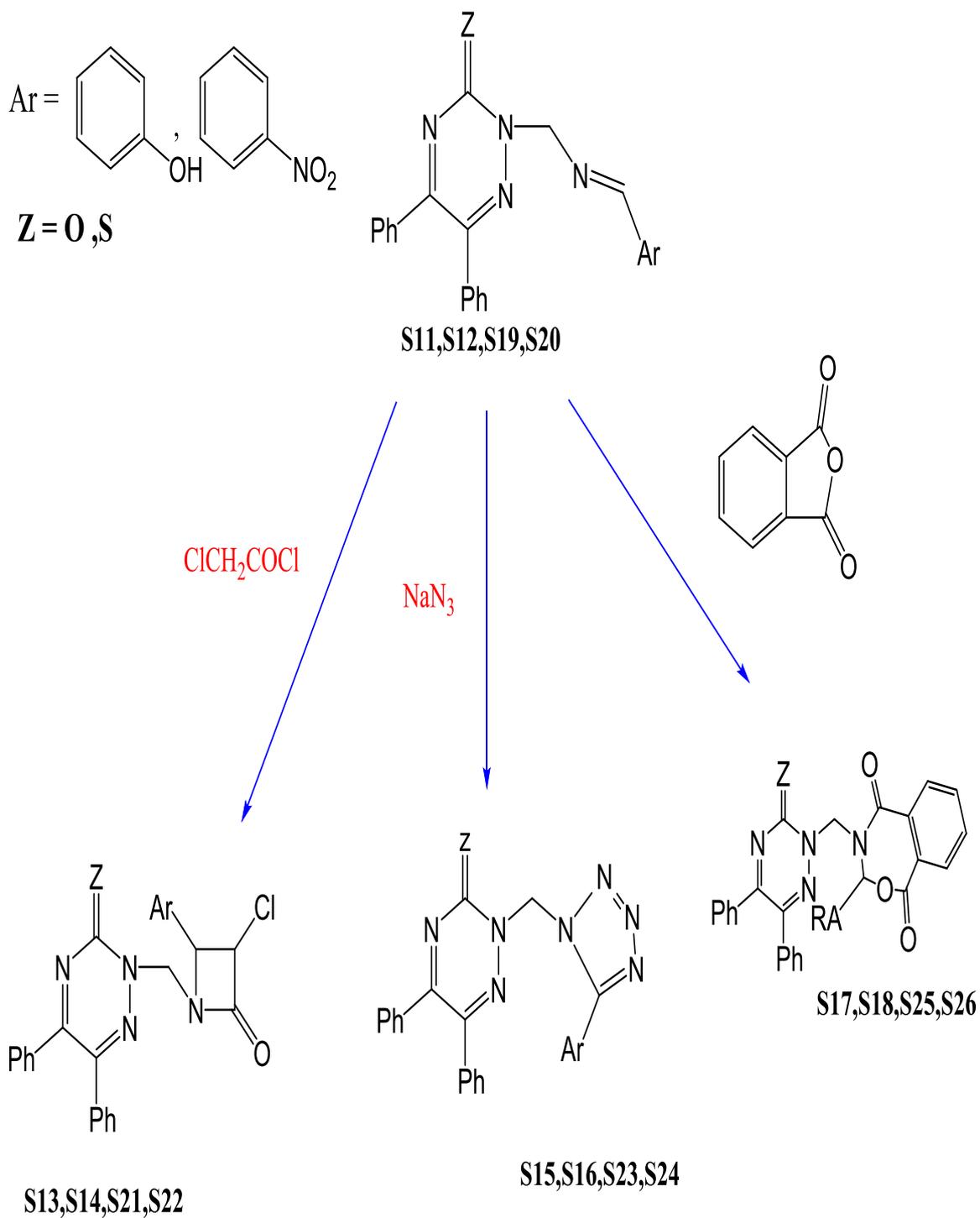
كذلك تم تحضير مشتقات الاميدازولدين (S31, S32) من خلال مفاعله (S7,S8) مع Biotin alkyne كما في المخطط (3) .

تم الحصول على مشتقات الترايزول (1,2,3-Triazole) (S33,S34) من تفاعل (S7,S8) مع propagyl glycine كما في المخطط 3.

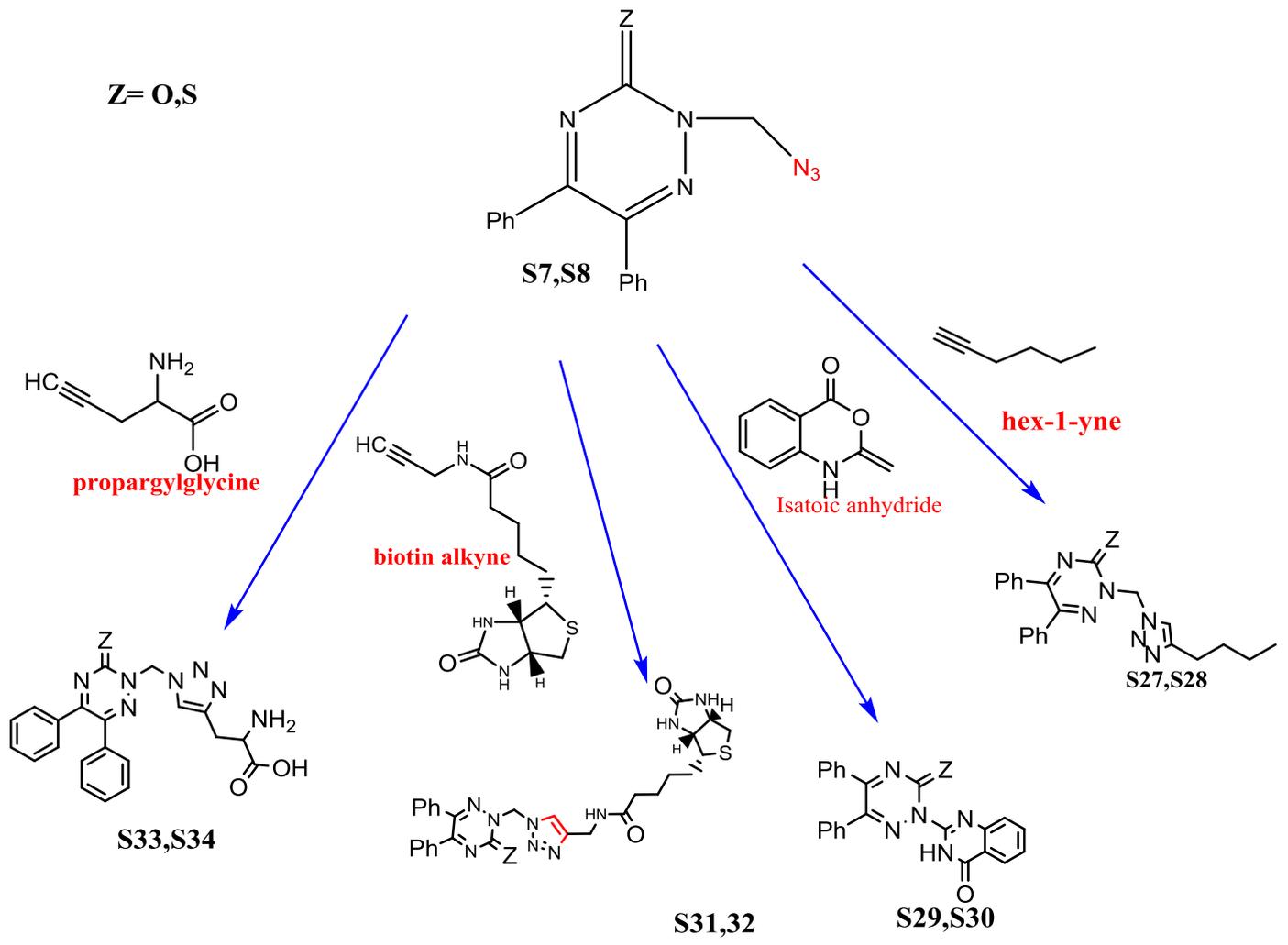
تم قياس الفعالية البيولوجية لبعض هذه المشتقات المحضرة من خلال استعمال نوعين من البكتريا ونوع من الفطريات، اذ لوحظ بان اكثر هذه المشتقات هي مثبتة لهذه الانواع من البكتريا والفطر المستخدم ومقارنة النتائج مع مضادات حيوية، وكذلك تم قياس الفعالية السرطانية لنوع سرطان الثدي لبعض المشتقات المحضرة .



مخطط (1) يوضح سير التفاعلات لتحضير المركبات (S1-S12, S19-S20)



مخطط (2) يوضح سير التفاعلات لتحضير المركبات _ (S13-S18,S21-S26)



مخطط (3) يوضح سير التفاعلات لتحضير المركبات (S27-S34)

الفهرست

الرقم	الموضوع	الصفحة
	الاية القرآنية	
	اقرار المشرف	
	اقرار لجنة المناقشة	
	الاهداء	
	شكر و تقدير	
I	الخلاصة	
VI	فهرس المحتويات	
X	فهرس الجداول	
XI	فهرس الاشكال	
XV	قائمة المختصرات	
1	الفصل الاول : مقدمة عامة	
1-1	المركبات الحلقية غير المتجانسة	
2-1	الترايزينات	
1-2-1	طرائق تحضير مشتقات الترايزين	
2-2-1	الفعالية الحيوية للترايزينات	
3-1	قواعد شيف	
1-3-1	تفاعلات قواعد شيف ومشتقاتها	
2-3-1	الفعالية الحيوية لقواعد شيف ومشتقاتها	
4-1	الاميدازولدين	
1-4-1	طرق تحضير الاميدازولدين ومشتقاته	
2-4-1	الفعالية الحيوية الاهمية الصناعية للاميدازولدين ومشتقاته	
5-1	بيتا-لاكتام	
1-5-1	طرق تحضير البيتا-لاكتام ومشتقاتها	

10	الفعالية الحيوية لمركبات البيتا-لاكتام	2-5-1
10	التترازول	6-1
11	طرق تحضير التترازول ومشتقاته	1-6-1
11	الفعالية الحيوية للتترازول ومشتقاته	2-6-1
12	الاوكسازيبين	7-1
13	طرق تحضير الاوكسازيبين ومشتقاتها	1-7-1
14	الفعالية الحيوية للاوكسازيبين و مشتقاتها	2-7-1
15	الترايازول	8-1
16	طرق تحضير الترايازول	1-8-1
17	الفعالية الحيوية للترايازول	2-8-1
18	الكوينوزولين	9-1
18	طرق تحضير الكوينوزولين ومشتقاتها	1-9-1
19	الفعالية الحيوية للكوينوزولين ومشتقاتها	2-9-1
20	السرطان	10-1
21	سرطان الثدي	1-10-1
22	اهداف البحث	11-1
23	الفصل الثاني : الجزء العملي	2
23	الاجهزة والمواد المستخدمة	1-2
24	طرائق تحضير المركبات	2-2
24	تحضير المركبات (S1 , S2)	1-2-2
25	تحضير المركبات (S3 , S4)	2-2-2
26	تحضير المركبات (S5 , S6)	3-2-2

27	تحضير المركبات (S7,S8)	4-2-2
28	تحضير المركبات (S9,S10)	5-2-2
29	تحضير المركبات (S11,S12,S19,S20)	6-2-2
30	تحضير المركبات (S13,S14,S21,S22)	7-2-2
31	تحضير المركبات (S15,S16,S23,S24)	8-2-2
33	تحضير المركبات (S17,S18,S25,S26)	9-2-2
34	تحضير المركبات (S27,S28)	10-2-2
35	تحضير المركبات (S29,S30)	11-2-2
36	تحضير المركبات (S31,S32)	12-2-2
37	تحضير المركبات (S33,S34)	13-2-2
39	الفعالية الحيوية	3-2
39	فعالية بكتيرية	1-3-2
39	فعالية فطرية	2-3-2
39	فعالية سرطانية	3-3-2
45	الفصل الثالث: النتائج والمناقشة تمهيد	3
46	تشخيص المركبين (S1,S2),	1-3
50	تشخيص المركبين (S3 , S4)	2-3
56	تشخيص المركبين (S5,S6)	3-3
60	تشخيص المركبات (S7,S8)	4-3
63	تشخيص المركبات (S9,S10)	5-3
67	تشخيص المركبات (S11,S12,S19,S20)	6-3

73	تشخيص المركبات (S13,S14,S21,S22)	7-3
80	تشخيص المركبات (S15,S16,S23,S24)	8-3
88	تشخيص المركبات (S17,S18,S25,S26)	9-3
94	تشخيص المركبات (S27,S28)	10-3
98	تشخيص المركبات (S29,S30)	11-3
102	تشخيص المركبات (S31,S32)	12-3
106	تشخيص المركبات (S33,S34)	13-3
110	الفعالية الحيوية	14-3
110	الفعالية البكتيرية	1-14-3
112	الفعالية الفطرية	2-14-3
113	الفعالية السرطانية	3-14-3
116	الاستنتاجات	15-3
116	الأعمال المستقبلية	16-3
117	البحوث المنشورة	
118	Sci-finder	
120	المصادر	
I- II	Summary	

فهرست الجداول

الصفحة	عنوان الجدول	الرقم الجدول
24	يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S1 , S2)	1-2
25	يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S3 , S4)	2-2
26	يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S5 , S6)	3-2
27	يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S7 _ S8)	4-2
28	يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S9 _ S10)	5-2
30	يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S11,S12,S19,S20)	6-2
31	يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S13,S14,S21,S22)	7-2
32	يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S15,S16,S23,S24)	8-2
34	يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S17,S18,S25,S26)	9-2
35	يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S27,S28)	10-2
36	يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S29,S30)	11-2
37	يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S31,S32)	12-2
38	يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S33,S34)	13-2
40	يبين التركيب الكيميائي والاسم العلمي للمركبات المحضرة	14-2
110	تثبيط نمو البكتريا (Inhibition Zone) بواسطة المشقات المحضرة	(1-3)
112	تثبيط نمو الفطريات (Inhibition Zone) بواسطة المشقات المحضرة	2-3
115	قيم IC ₅₀ للمركبات (S28,S30)	3-3

فهرست الاشكال

الصفحة	عنوان الشكل	الرقم
47	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S1)	1
48	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S2)	2
48	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S1)	3
49	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S2)	4
49	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S1)	5
50	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S2)	6
53	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S3)	7
53	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S4)	8
54	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S3)	9
45	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S4)	10
55	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S3)	11
55	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S4)	12
57	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S5)	13
58	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S6)	14
58	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S5)	15
59	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S6)	16
59	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S5)	17
61	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S7)	18
62	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S8)	19
62	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S7)	20
63	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S8)	21
65	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S9)	22
66	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S10)	23
66	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S9)	24

67	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S10)	25
69	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S11)	26
70	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S12)	27
70	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S19)	28
71	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S20)	29
71	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S11)	30
72	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S12)	31
72	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S19)	32
73	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S20)	33
76	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S13)	34
76	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S14)	35
77	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S21)	36
77	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S22)	37
78	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S13)	38
78	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S14)	39
79	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S21)	40
79	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S22)	41
82	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S15)	42
83	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S16)	43
83	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S23)	44
84	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S24)	45
84	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S15)	46
85	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S16)	47
85	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S23)	48
86	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S24)	49
86	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S15)	50
87	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S23)	51

88	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S24)	52
91	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S17)	53
91	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S18)	54
92	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S25)	55
92	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S26)	56
93	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S17)	57
93	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S18)	58
94	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S17)	59
96	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S27)	60
96	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S28)	61
97	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S27)	62
97	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S28)	63
99	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S29)	64
100	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S30)	65
100	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S29)	67
101	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S30)	68
101	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S29)	69
102	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S30)	70
104	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S31)	71
104	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S32)	72
105	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S31)	73
105	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S32)	74
107	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S33)	75
108	طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S34)	76
108	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S33)	77
109	طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S34)	78
110	الفعالية الحيوية لبعض المشتقات تجاه البكتريا الموجبة والسالبة	79

112	الفعالية الحيوية للمركبات المحضرة تجاة الفطر	80
114	الفعالية السرطانية تجاة المركب S28	81
114	الفعالية السرطانية تجاة المركب S30	82

قائمة المختصرات

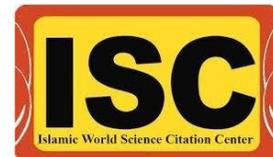
المختصر	المعنى
PTP	Potassium-tert- butoxide
FT-IR	Fourier transform-Infrared Radiation
¹ H-NMR	Proton-Nuclear magnetic resonance
¹³ C-NMR	Carbon-Nuclear magnetic resonance
DMSO- <i>d</i> ⁶	Deuterated Dimethyl sulfoxide
Comp.No.	Compound Number
M.F	Molecular formula
M.Wt	Molecular weight
M.P	Melting point
°C	Celsius
M.	Molarity
ml	MilliLiter
Gram	g
Dec	Decomposed
Ar	Aromatic
r.t	Room temperature
Conc.	Concentrated
h	Hour
DCM	-DichloroMethane
Et	Ethyl
Min	Minutes
DMF	Dimethylformide
Cm	Centimetre
ppm	parts per million
nm	Nanometer
Pd/C	Palladium on carbon
BaWO ₄	Barium Tungstate
mm	Millimeter

MTT	3-(4, 5dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide
E. Coli	<i>Escherichia Coli</i>
Staph.aruse	<i>Staphylococcus aureus</i>
Asp.Niger	<i>Aspergillus niger</i>



Dated: 2022-10-15

Acceptance Letter



Dear Authors: **Safaa Thamer Ahmed***,

Your co-workers: **Safaa Thamer Ahmed***, **Dr. Shireen Ridha Rasool**,

We are pleased to inform you that your manuscript entitled: **Synthesis, characterization and study biological activity of some 1,2,4-triazin heterocyclic derivatives**" (**JMCS-2210-1786**), has been passed the peer-review process and accepted for publication in the forthcoming issue (Volume 6, Issue 6 or 7, 2023) of "**Journal of Medicinal and Chemical Sciences**" Online ISSN: 2651-4702

Thank you for choosing to publish in our journal.

Journal of Medicinal and Chemical Sciences has been indexed in **ISC**:
<https://ecc.isc.gov.ir/showJournal/28179> and also **Scopus**:
<https://suggestor.step.scopus.com/progressTracker/?trackingID=50D4F05A17EBE87D%20> and
<https://www.scopus.com/sourceid/21101046187>

Best Regards,

Dr. Sami Sajjadifar

Director - in - Charge of

Journal of Medicinal and Chemical Sciences: <http://www.jmchemsci.com/>

Journal of Medicinal and
Chemical Sciences

Q3

Biochemistry,
Genetics and
Molecular Biology...
best quartile

SJR 2021

0.2

powered by scimagojr.com

Address of the Publisher: Daneshjou Bolv., Sami Publishing
Company (SPC), P.O. Box: 6931936173, Ilam, Iran.

Tel: 0098(84)32226101, E-mail:

samipubco@gmail.com,

Website:



SAMI

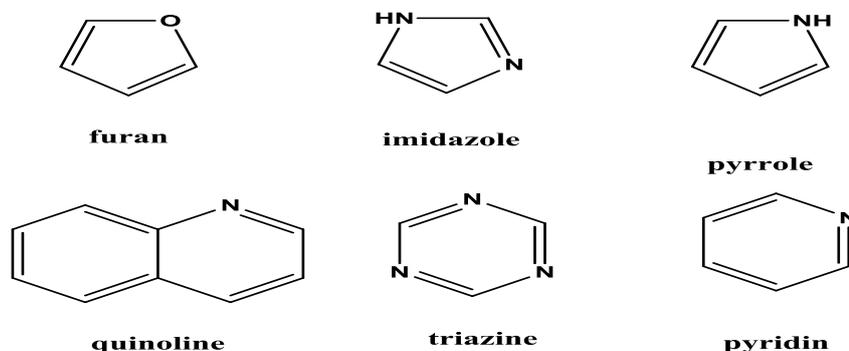
General Introdection

1- مقدمة عامة

Heterocyclic Compounds

1-1 المركبات الحلقية غير المتجانسة

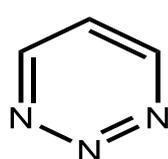
الكيمياء العضوية غير المتجانسة هي فرع مهم جدا من فروع الكيمياء، بسبب استعمالها الواسع في العديد من الانشطة الحيوية المهمة، اذ يمكن اعتبارها صنف أساسي للكيمياء العضوية⁽¹⁾، بدأ تاريخ دراستها في القرن التاسع عشر (عام 1800)⁽²⁾، ويمكن ان تعرف المركبات الحلقية غير المتجانسة بأنها تلك المركبات ذات الهيكل الحاوي على الاقل ذرة واحدة مختلفة عن البنية الاساسية للمركب العضوي الحلقي⁽³⁾. وتحتوي هذه المركبات على ذرات الكربون بنسبة عالية. من الذرات المختلفة التي من الممكن ان تدخل ضمن هذا النظام غير المتجانس هي ذرة النتروجين، الاوكسجين والكبريت⁽⁴⁾ وهناك ذرات اخرى تمتلك هذه القابلية ومعروفة أيضاً على نطاق واسع مثل ذرات الفسفور، الزرنيخ، الانتيومون، السليكون والنحاس⁽⁵⁾. وايضا لها أهمية كبيرة جداً في الانشطة الحيوية، اذ تدخل بشكل رئيسي في تكوين البروتينات، الدهون، الاحماض النووية، الكلوروفيل، الهيموجلوبين، الانزيمات و الفيتامينات⁽⁶⁾. كما انها تمثل مكاناً مهماً في الكيمياء الطبية، بسبب الربط بين الكيمياء والحياة الطبية من خلال محاولة دراسة الأمراض الشائعة وكيفية حلها اذ تحتوي اكثر من (90%) من الادوية على مركبات غير متجانسة، والتي تعد نشطة حيويًا مثل نشاط مضاد للفطريات، ومضاد للالتهابات، ومضاد للبكتيريا، مضاد للسرطان⁽⁷⁾ ومضاد لفيروس نقص المناعة البشرية، مضادات الأكسدة، مضاد للحساسية، مثبطات الإنزيم، مضاد لمرض السكر و عوامل مبيدات الحشرات⁽⁸⁾. إلى جانب ذلك، تعد المركبات الحلقية غير المتجانسة مكونات أساسية للنظام الغذائي مثل الثيامين (فيتامين B1) والريبوفلافين (فيتامين B2) والبيريدوكسول (فيتامين B6) والنيكوتيناميد (فيتامين B3) وحمض الأسكوربيك (فيتامين C). وبعبارة أخرى، فإن كيمياء الحلقات غير المتجانسة هي اساس اكتشاف وتصميم الأدوية⁽⁹⁾ وكمثال لبعض المركبات الحلقية غير المتجانسة في الشكل (1-1).



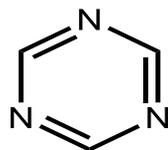
الشكل (1-1) الصيغة الكيميائية لبعض المركبات الحلقية غير المتجانسة

2-1- التريازينات Triazines

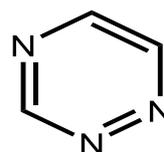
التريازينات هي صنف من المركبات العضوية سداسية الحلقة غير المتجانسة وغير المشبعة، والتي تحوي في بنيتها على ثلاث ذرات نيتروجين. ومن هنا اتت التسمية تريازينات وذلك حسب نظام تسمية هانتش – فيدمان لمركبات التريازينات والتي لها الصيغة الكيميائية $C_3H_3N_3$ ⁽¹⁰⁾. وهناك ثلاثة صيغ ممكنة للتريازينات وهي كما في الشكل (2-1) :



1,2,3-triazine



1,3,5-triazine



1,2,4-triazine

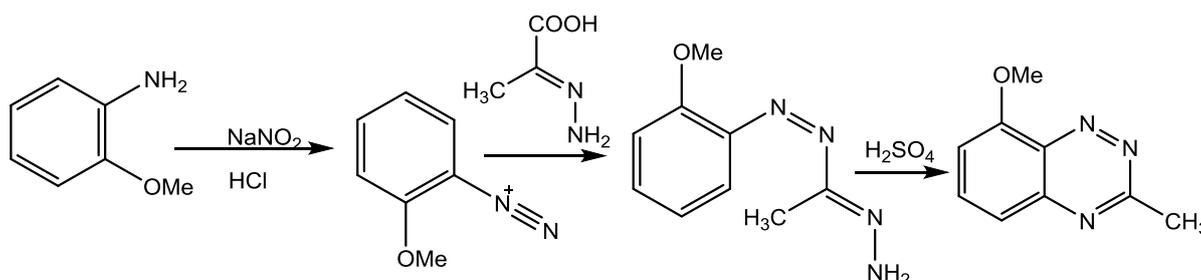
الشكل (2-1) الصيغ التركيبية للتريازينات

(Triazine derivation)**1-2-1- طرق تحضير مشتقات التريازين**

مشتقات التريازين هي العضو الجديد للمركبات الحلقية غير المتجانسة. في الأدبيات القديمة تم العثور على V-triazine, B-triazine مع 1,2,3-triazine، تظهر فعالية كيميائية عالية لهذه المركبات وفعالية حيوية فعالة بالمقارنة مع ايزومرات 1,2,4- تريازين و 1,3,5- تريازين فان ايزومرات 1,2,3- تريازين هي الاقل دراسة لان نواة ايزومر 1,2,3- تريازين هي الاقل استقرارا بالمقارنة مع بقية الايزومرات. تم اكتشاف 1,2,3- تريازينات حديثا بأنها عقاقير اكثر فاعلية مع تأثيرات ضارة اقل⁽¹¹⁾. وهناك عدة طرق لتحضير مشتقات التريازين منها :

(General synthesis of 1,2,4-triazine)**1- تحضير مشتقات 1,2,4- تريازين**

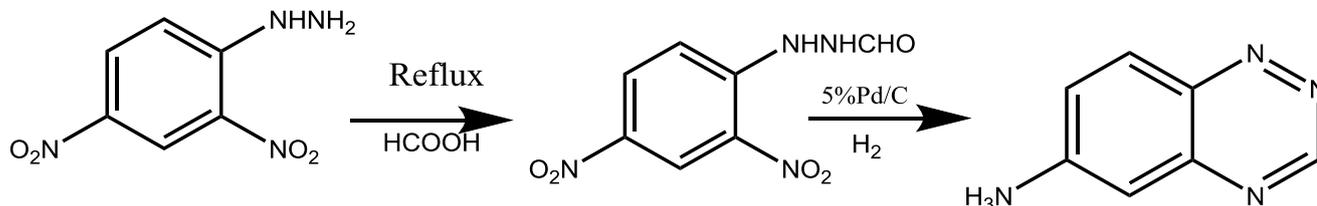
تخليق التريازين (Bamberger) بالطريقة الكلاسيكية والتي تم اكتشافها لأول مرة بواسطة يوجين بامبيرجر عام 1892⁽¹¹⁾ وبحسب المخطط (1-1).



المخطط (1-1) تحضير مشتقات 1,2,4-triazine بطريقة Bamberger

2- تخليق تريازين (Bischler)

يحضر بواسطة الغلق الحلقي من تفاعل 2,4-dinitrophenylhydrazine مع حامض الفورميك وبحسب المخطط (2-1) ⁽¹²⁾.

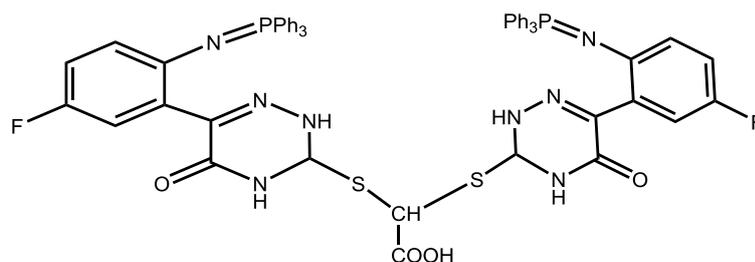


المخطط (2-1) تحضير مشتق التريازين باستخدام تفاعل Bischler

2-2-1 – الفعالية الحيوية للتريازينات

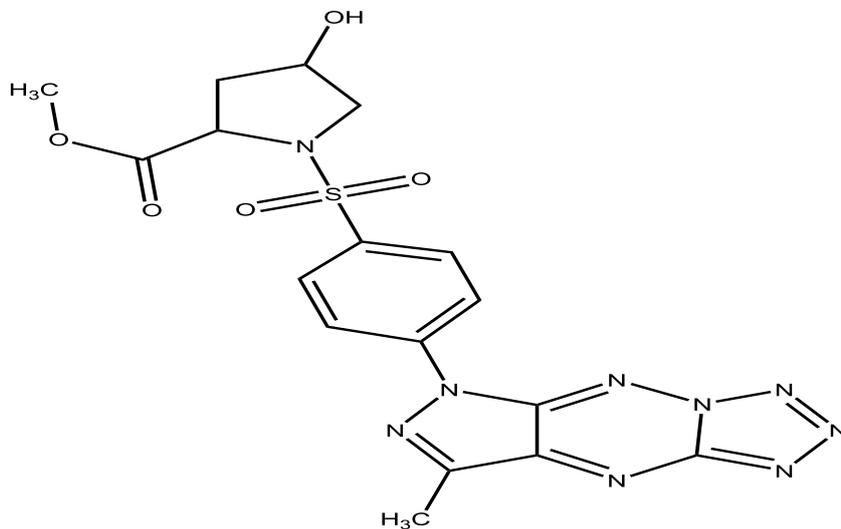
التريازينات و مشتقاتها المندمجة تلعب دورا مهما في الكيمياء الطبية بسبب نشاطها الحيوي العالي. من المعروف أنها تمتلك مجموعة واسعة من الأنشطة الدوائية مثل مضادات الفيروسات ⁽¹³⁾، مضادات الجراثيم، مبيدات الفطريات، مبيدات الحشرات، مبيدات الاعشاب، الأنشطة الخافضة للضغط ، الأنشطة المضادة للسرطان، ومثبطات حيوية ودواء مضاد للصرع. للمشتق 1,2,4-triazines هناك تطبيقات مختلفة مثل مستحضرات الصيدلانية، مبيدات الاعشاب، مبيدات الافات، والاصباغ، ومثبط للنمو ضد خطوط خلايا سرطان الدم وانواع اخرى من الخلايا السرطانية، مضاد للاورام ومضاد للفطريات ⁽¹⁴⁾ ومضاد للفيروسات، ومضادات للميكروبات، مكافحة نقص المناعة البشرية، مثبط للقلق، وعامل مضاد للاكتئاب، بدأت الأنشطة الحيوية المتنوعة محط اهتمام لتحضير بعض مشتقات 1,2,4-triazine وخاصة المشتقات المندمجة المتوقعة للأنشطة المضادة للاورام ⁽¹⁵⁾.

استطاع Mohammad S.T وآخرون تحضير بعض مشتقات 1,2,4-Triazin التي تمتلك فعالية بايولوجية لمكافحة نقص المناعة البشرية ⁽¹⁶⁾ ومنها المركب 2,2-bis((6-(5-fluoro-2-((triphenyl-15-phosphaneylidene)amino)phenyl)-5-oxo-(2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thio)acetic acid. كما في الشكل (3-1).



الشكل (3-1)

تمكن Justyna⁽¹⁷⁾ وجماعته من تحضير بعض المشتقات الحلقية غير المتجانسة ل-1,2,4 triazine منها المركب (methyl 4-hydroxy-1-((4-(8-methyl-4H-pyrazolo[4,3-e] tetrazolo [1,5-b][1,2,4]triazin-6-yl)phenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxylate) كما في الشكل (4-1)، حيث يمتلك هذا المركب فعالية حيوية كمضاد لسرطان القولون.

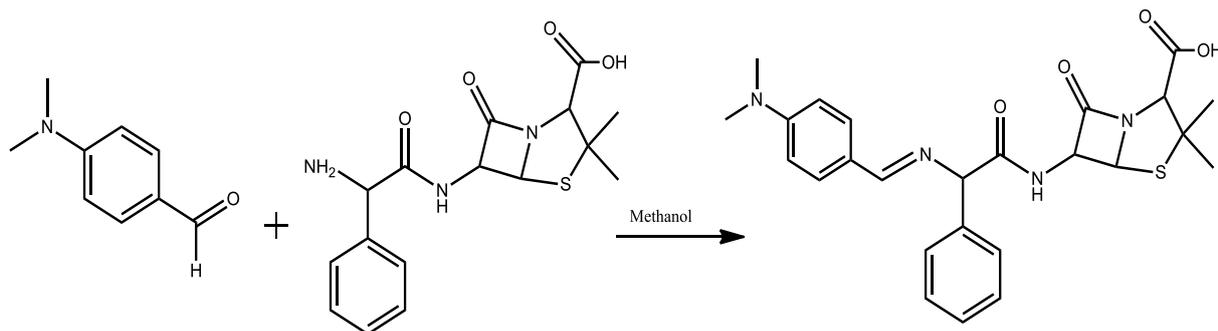


الشكل (4-1)

1-3 قواعد شيف Schiff bases

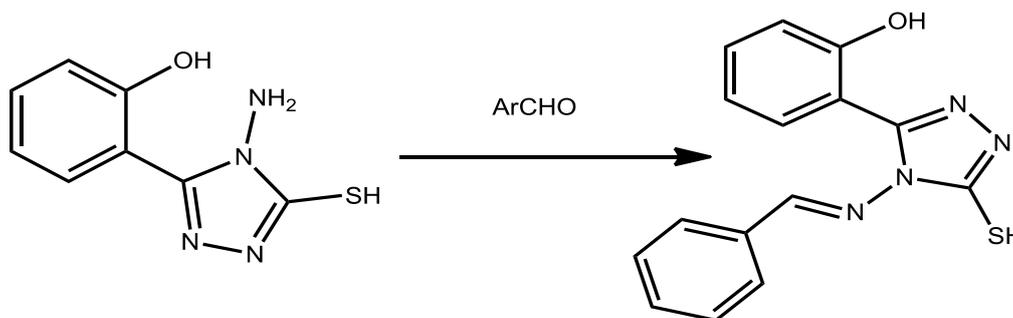
هي مركبات عضوية اكتشفت من قبل العالم الالماني شيف Hugo Schiff⁽¹⁸⁾ سنة 1864 وتعرف قاعدة شيف ايضا باسم الايمين أو الازوميثين، الصيغة العامة لها ($RR'C=NR''$)، وتحتوي على مجموعة فعالة (اصرة مزدوجة تقع بين ذرتي النتروجين والكاربون) وترتبط هذه المجموعة من جهة النتروجين بمجموعة اريل او الكيل^(19,20) أظهرت البحوث ان وجود زوج واحد من الألكترونات في ذرة النيتروجين من مجموعة الأزوميثين يجعلها ذات فعالية حيوية، ولذلك اصبحت مركبات قواعد شيف ذات أهمية كيميائية وبيولوجية كبيرة بسبب سهولة التحضير، والفعالية الخاصة لمجموعة ($CH=N$). قواعد شيف عموما يمكن ان تكون مركبات مخلبية^(21,22) وتم استخدامها منذ زمن بعيد للوقاية من الجراثيم والامراض المعدية⁽²³⁾.

حضر Jonathan وآخرون⁽²⁴⁾ المشتق التالي وذلك من خلال تفاعل امبيسيلين Ampicillin مع باراثنائي امينو بنزليدهايد benzaldehyde (dimethyl amino) 4- وباستخدام الميثانول كمذيب عضوي كما في المعادلة (1-1).



المعادلة (1-1)

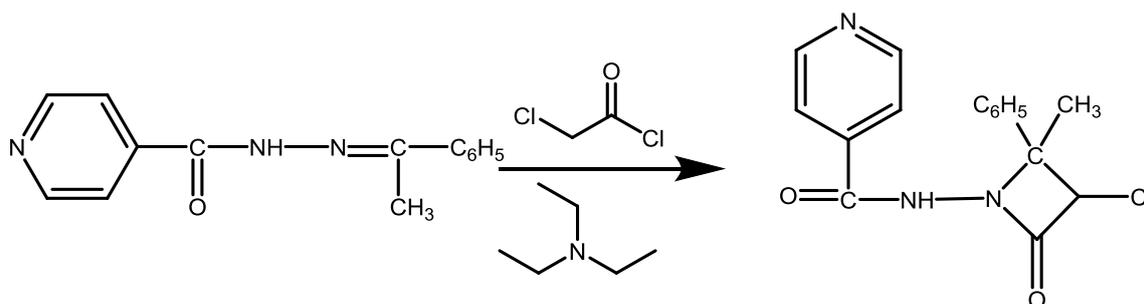
وحضر Wakale and pattan (25) مركبات قواعد شيف من تفاعل المركب مختلفة وحسب المعادلة (2-1).
 2-(4-substituted)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenol مع الديهايدات اروماتية



المعادلة (2-1) تفاعل Wakale and Pattan

1-3-1 تفاعلات قواعد شيف ومشتقاتها

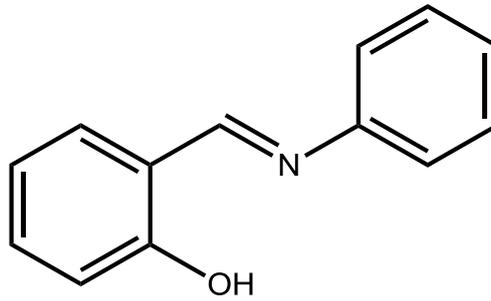
تمتاز قواعد شيف بتفاعلات الغلق الحلقي لتحضير حلقات مختلفة (26-29) كما في تفاعل تحضير مشتقات الحلقة الرباعية (azetidine) من خلال تفاعل مشتقات قواعد شيف مع مزيج من الكلورو اسيتايل كلورايد chloro acetyl chloride وثلاثي اثيل امين في مذيب الدايبوكسان كما في المعادلة (3-1).



المعادلة (3-1) تفاعل مشتقات قواعد شيف

2-3-1- الفعالية الحيوية لقواعد شيف ومشتقاتها

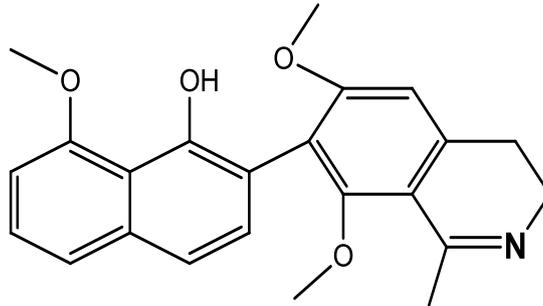
تمتاز قواعد شيف اضافة الى المركبات التناسقية (المعقدات) التي تكونها مع الفلزات بأنها تمتلك فعالية حيوية وكذلك فعالية كيميائية حيث تتميز مركبات قواعد شيف بامتلاكها مدى واسع من التفاعلات الكيميائية نتيجة لامتلاكها لمجموعة (-N=CH) والتي تحتوي المزدوج الالكتروني غير المتاصر على ذرة النتروجين الذي يجعل هذه المجموعة ذات صفات قاعدية فعالة كيميائيا وحيويا (30) وكمضادات بكتيرية ومضاد للفطريات (31) وادوية مضادة للاكسدة، ومن مشتقات قواعد شيف التي تمتلك فعالية حيوية المركب (N-(2-hydroxybenzylidene)anilin) الذي يعد مثبطا بكتريا(32) كما في الشكل (5-1).



N-(2-hydroxybenzylidene)anilin

الشكل (5-1)

واستخدمت مشتقات قواعد شيف للمركب في الشكل (6-1) كعقاقير جديدة لعلاج مرض الملاريا Ancistrocladidine وهو مستحضر ثانوي من نباتات Ancistrocladaceae والذي يحتوي على مجموعة imine (33).

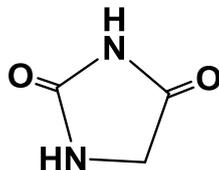


2-(6,8-dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-7-yl)-8-methoxynaphthalen-1-ol

الشكل (6-1)

4-1- الایمیدازولیدین - دایون Imidazoledinedione

مركب عضوي حلقي خماسي غير متجانس حاوي على ذرتي نيتروجين في المواقع 1 و 3 ، ومجموعتين من الكاربونيل في الموقع 2,4 حسب ماوضح في الشكل (7-1).



Hydantoin

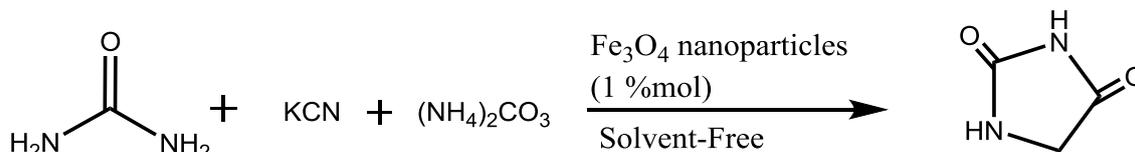
الشكل (7-1) الصيغة العامة للإيميدازوليدين- دايون hydantoin

التسمية النظامية للمركب إيميدازوليدين – دايون 2,4-Imidazolidinedione ، وتسميته الشائعة Hydantoin وهو عبارة عن مسحوق أبيض ، وزنة الجزيئي 100.07 غرام لكل مول، مدى انصهاره (218-220) درجة مئوية⁽³⁴⁾ .

اكتشف الهيدانتوين بواسطة العالم بير Baeyer في عام 1861م، وفي عام 1870م أثبت تركيبه الكيميائي⁽³⁵⁾ . يعتبر صنف مهم يدخل ضمن دورة اليوريا ويستخدم كعامل مساعد في تحضير بعض الأحماض الأمينية صناعيا⁽³⁶⁾ . حيث أثبتت الدراسات عمل المركب Imidazollidine-2,4-dione كمنشط ينشط عمل الأحماض الأمينية المائية (FAAH) في الغشاء النافذ⁽³⁷⁾ .

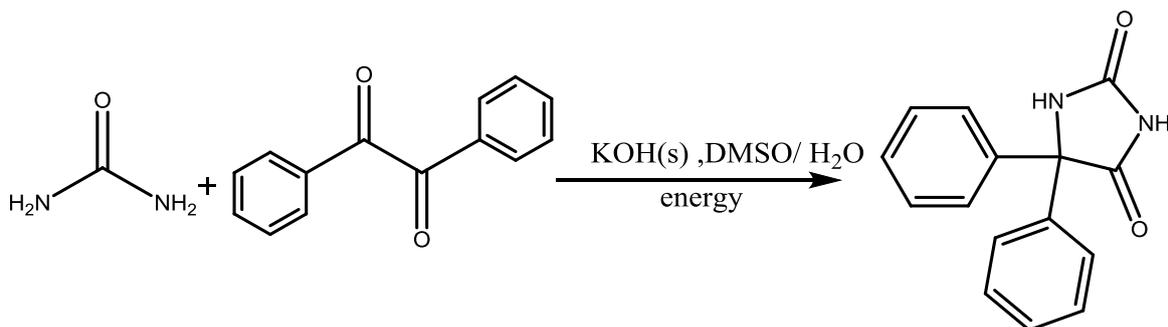
1-4-1- طرق تحضير الإيميدازوليدين ومشتقاته

حضر (J.safari) مشتق الإيميدازوليدين من مفاعلة اليوريا مع سيانيد البوتاسيوم وكاربونات الامونيوم بوجود جزيئات Fe₃O₄ النانوية كعامل مساعد⁽³⁸⁾ وحسب المعادلة (4-1).



المعادلة (4-1) تحضير الإيميدازوليدين

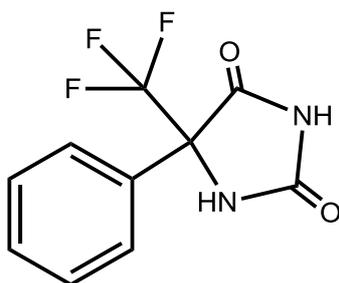
حضر (Arani) مشتق الإيميدازوليدين – دايون عن طريق تفاعل Biltz reaction من خلال مفاعلة بنزائل Benzil مع اليوريا⁽³⁹⁾ ، وبحسب المعادلة (5-1).



المعادلة (5-1) تحضير مشتق الایمیدازولیدین - دایون

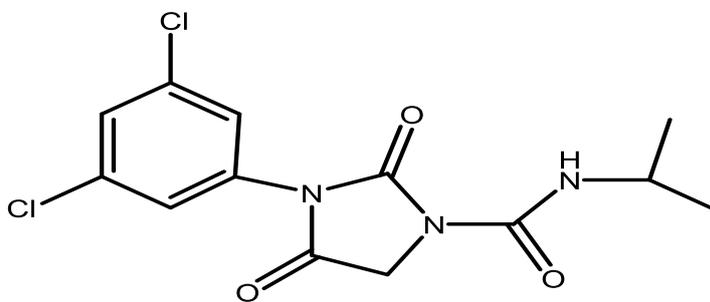
1-4-2- الفعالية الحيوية والاهمية الصناعية للایمیدازولیدین ومشتقاته

تمتاز مركبات الایمیدازولیدین-دایون باستخدامها كمضادات لكثير من الامراض او الاضطرابات منها كمضادات اختلاج (40) ومضاد الاورام ومضاد الملاريا (41)، وكذلك تستخدم في مجال الصناعة كمبيدات للجراثيم، كمثبتات للشعر ومستحضرات التجميل (42).
استخدم المركب في الشكل (8-1) لمعالجة الامراض لاسيما السرطان (cancer) والاضطرابات والأمراض الالتهابية و المناعة الذاتية (43).



الشكل (8-1)

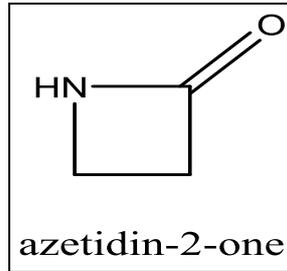
يستخدم (Iprodione) (44) كمضاد للميكروبات ، حيث يعتبر صنف من اصناف مضادات الجراثيم كما في الشكل (9-1).



الشكل (9-1)

1-5- بيتا لاكتام β -Lactam

مركبات حلقة رباعية غير متجانسة تحتوي في تركيبها على ثلاث ذرات كربون وذرة نيتروجين مغايرة، وتعد اللاكتامات اميدات حلقة⁽⁴⁵⁾، ويسمى لاكتام لاحتوائه على مجموعة اميد دوري في الحلقة وحتوائه على مجموعة امين في الموقع بيتا، اسمه النظامي 2-Azetidinone، صيغته الجزيئية C_3H_5NO وزنه الجزيئي 71.7 غم لكل مول كما موضح بالشكل (10-1).

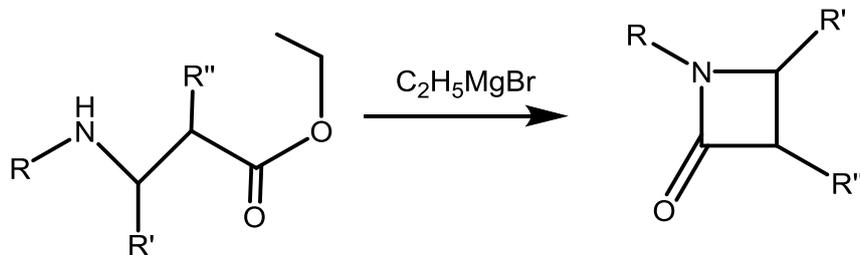


الشكل (10-1) الصيغة التركيبية للبيتا لاكتام

وقد اثبتت التجارب ان المضادات الحيوية من نوع β -Lactame هي علاجات كيميائية ذات فعالية لاتضاهي، لامتلاكها مجموعة واسعة من الانشطة الحيوية⁽⁴⁶⁾، اكتشفت لأول مرة عام 1907 من قبل ال Staudinger⁽⁴⁷⁾، مشتقات ال(3-aminopropionic) الاحماض المعروفة باسم بيتا لاكتام β -Lactam، لم تاتي الى طليعة الكيمياء العضوية حتى اكتشاف فليمينغ التاريخي للبنسلين⁽⁴⁸⁾ عام (1929) ومنذ ذلك الحين تم الاعتراف بمركبات اللاكتام باعتبارها من الادوية الرئيسية، من المعروف ان المركبات التي تحتوي على حلقات البيتا لاكتام β -Lactam سواء المعزولة من مصادر طبيعية كيميائية مثل البنسلين والسيفالوسبورين، وجد انها مشتقات تتميز بانها عالية الفعالية ولاتزال المضادات الحيوية الاكثر شيوعا في جميع انحاء العالم⁽⁴⁹⁾.

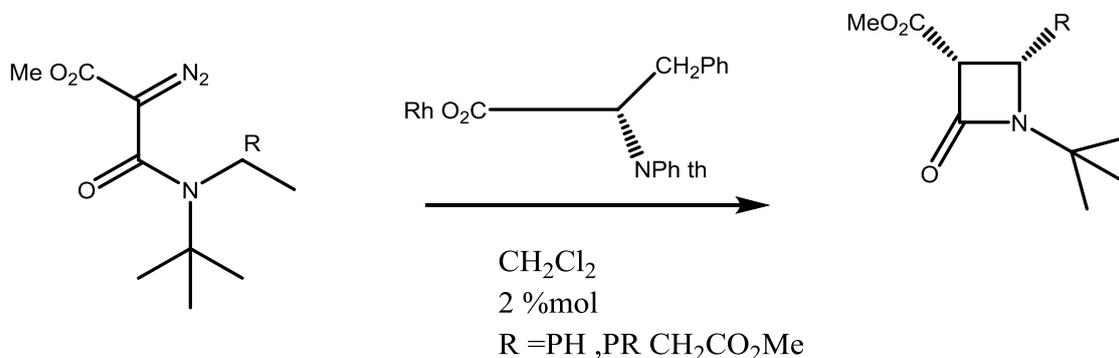
1-5-1 طرق تحضير البيتا لاكتام ومشتقاتها

حضرت مشتقات β - lactams من قبل العالم Gilchrist بتفاعل الغلق الحلقي من استرات حامض أميني بيتا باستخدام كاشف كرينيارد⁽⁵⁰⁾ حسب المعادلة (6-1).



المعادلة (6-1)

وحضر Sheng⁽⁵¹⁾ مشتق يحتوي على حلقة البيتا لاكتام من خلال تفاعل Methoxycabonyl- tetraakis[N-phthaloyl-(S)Phenyl alaninate]-[Rh₂(S- مع α - α -diazoacetamide (PTPA)₄] بوجود CH₂Cl₂ كما في المعادلة (7-1).

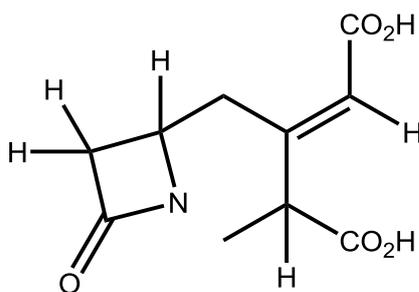


المعادلة (7-1) تحضير مشتق البيتا-لاكتام

1-5-2-الفعالية الحيوية لمركبات البيتا لاكتام

تمتلك مشتقات البيتا لاكتام مدى واسع من الفعالية الحيوية، حيث استخدمها كل من Venkateswararao⁽⁵²⁾ كنشاط مضاد للميكروبات (*antifungal*)، واستخدم المركب في الشكل (11-1) كمضاد لانواع من البكتريا (*anti-inflammantry*) منها *Echerichia coli* و (*S.aureus*) و (*K.aerogenes*)، ويعد المركب من مضادات انزيم B-Lactamaes الذي يحطم حلقة البيتا لاكتام

(53)

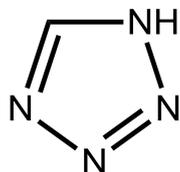


(E)-3-carboxymethyl-7-oxo-1-azabicyclo(methyl)heptane-2-carboxylic acid

الشكل (11-1)

6-1- تترازول Tetrazole

التترازول وهو مركب خماسي الحلقة غير متجانس ، متعدد النتروجين حيث يحوي على اربع ذرات نتروجين وذرة كاربون وذرتين من الهيدروجين⁽⁵⁴⁾، التترازول عبارة عن مادة حيوية تتفاعل مع مجموعة حامض الكاربوكسيل⁽⁵⁵⁾ والصيغة العامة للتترازول موضحة بالشكل (12-1) .

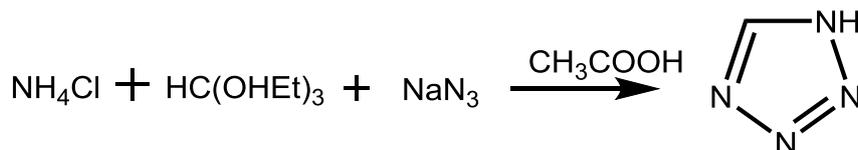


Tetrazole

الشكل (12-1) الصيغة التركيبية للتترازول

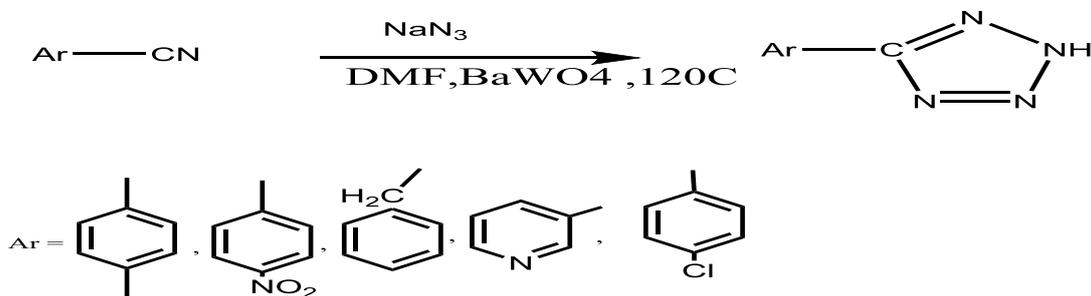
1-6-1 طرق تحضير التترازول ومشتقاته

تم تحضير التترازول tetrazole عن طريق تفاعل تسخين كلوريد الامونيوم، ثلاثي اثيل اورثو فورمايد و ازيد الصوديوم⁽⁵⁶⁾ كما في المعادلة (8-1).



المعادلة (8-1) تحضير مشتق التترازول

استطاعت Jinghui واخرون تحضير سلسلة من التترازول من خلال تفاعل النتريل مع ازيد الصوديوم باستخدام محفز جديد غير متجانس (BaWO₄)⁽⁵⁷⁾ كما في المعادلة (9-1).

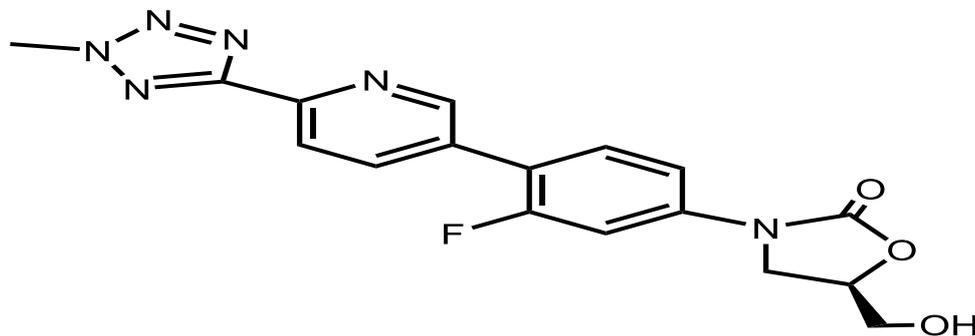


المعادلة (9-1) تفاعل التترازول من النتريل باستخدام BaWO₄

2-6-1- الفعالية الحيوية للتترازول ومشتقات

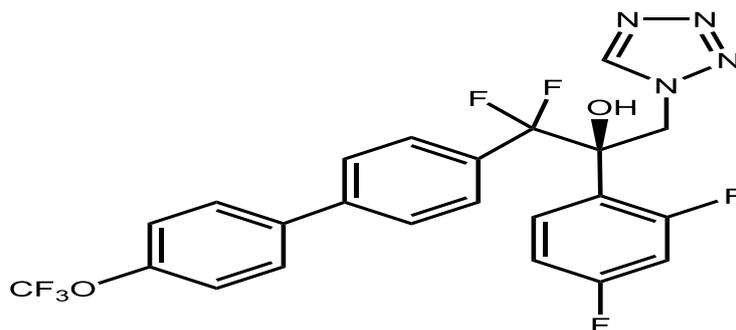
مشتقات التترازول تمتلك طيفا واسعا من الخصائص الحيوية والدوائية مثل مضاد السرطان، مضاد للفطريات، مضاد للملاريا، ومكافحة التدرن⁽⁵⁸⁾، وبالتالي تلعب مشتقات التترازول دورا مثيرا

للاهتمام في تطوير أدوية جديدة⁽⁵⁹⁾. يعتبر المركب في الشكل (13-1) على سبيل المثال مضاد بكتيري⁽⁶⁰⁾.



الشكل (13-1)

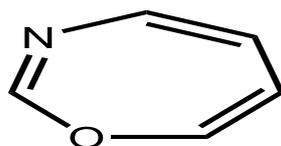
تمكن Shen وجماعته⁽⁶¹⁾ من تحضير المشتق كما في الشكل (14-1) R)-2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(4'-) ([1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-ol (trifluoromethoxy)- الذي يمتلك فعالية كمضاد فطري .



الشكل (14-1)

7-1- الأوكسازيبين Oxazepine

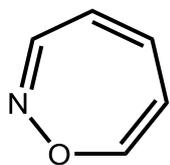
مركبات عضوية حلقيّة سباعية غيرمتجانسة مكونة من سبع ذرات، استبدلت اثنين من ذرات الكربون بذرة اوكسجين في الموقع 1⁽⁶²⁾ وذره نتروجين في الموقع 3، الاسم العلمي للمركب 1,3-Oxazepine وصيغته العامة C_5H_5NO والوزن الجزيئي له 95.10 غم لكل مول والموضحة صيغته في الشكل (15-1) .



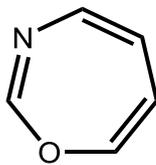
1,3-oxazepine

(15-1) الصيغة التركيبية للأوكسازيبين

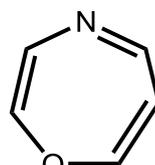
وهناك عدة اشكال تركيبية لحلقة الاوكسازيبين اعتمادا على موقع ذرة النايتروجين في الحلقة كما موضح في الشكل (16-1).



1,2-oxazepine



1,3-oxazepine



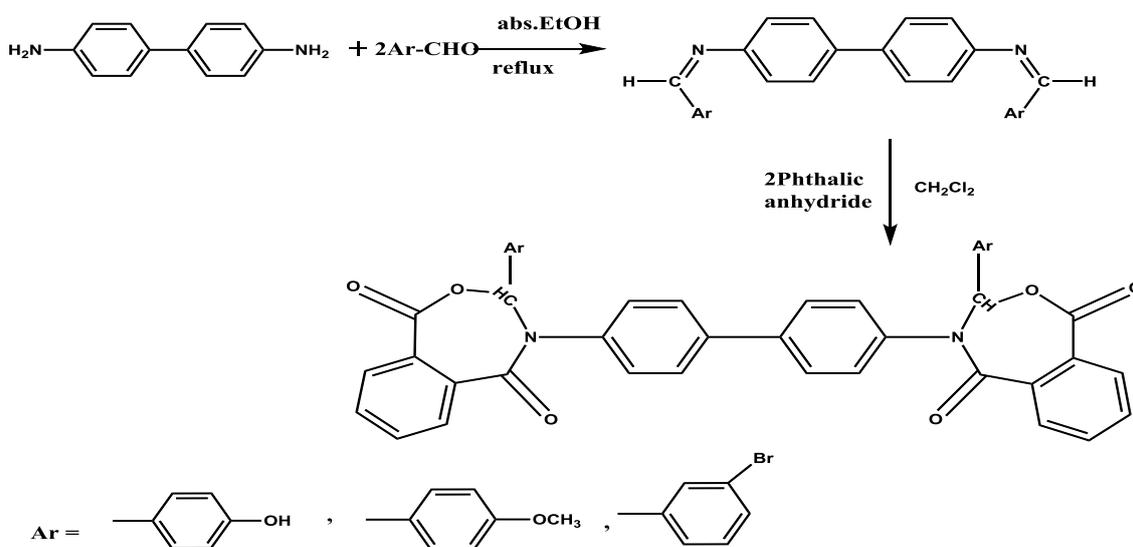
1,4-oxazepine

(16-1) الصيغ التركيبية للاوكسازيبين

تم تحضير مشتقات الاوكسازيبين سنة 1965⁽⁶³⁾، حيث وجد ان لها اهمية حيوية في مجال الصيدلة، وتنتمي الى كيانها بعض المنتجات الطبيعية والمركبات الحيوية النشطة، كمضادات الالتهاب⁽⁶⁴⁾ مضاد للفطريات⁽⁶⁵⁾، مضادات الهيستامين، مزيلات التعرق^(66,67).

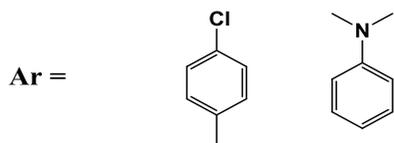
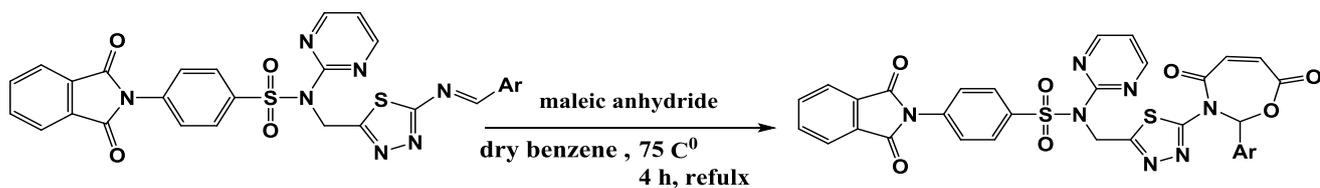
1-7-1- طرق تحضير الاوكسازيبين ومشتقاتها

صنف تفاعل Cycloaddition الذي تم استخدامه في تخليق حلقة 1,3-Oxazepine والذي يخضع الى ميكانيكة (2+5)، حيث ان Cycloaddition الذي تم فيه اضافة ذرتين من مجموعة imine الى مكونين الى مكون من خمسة ذرات مثل المالك انهدرايد او فثالك انهدرايد لاعطاء مكون من سبع ذرات، واستند تحضير الحلقات 1,3-Oxazepine و 1,4-Oxazepine لفترة طويلة على انواع محددة من التفاعلات الكلاسيكية. حضر Mahrath⁽⁶⁸⁾ مشتق الحلقة السباعية bis-1,3-oxazepine 4,7-dione imines وحسب المخطط (3-1).



المخطط (3-1) تحضير الاوكسازيبين باستخدام Phthalic anhydride

استطاع Shireen and Nabil تحضير وتشخيص سلسلة من مشتقات الاوكسازيبين من قواعد شيف مع maleic anhydride⁽⁶⁹⁾ كما موضح في المعادلة (10-1)

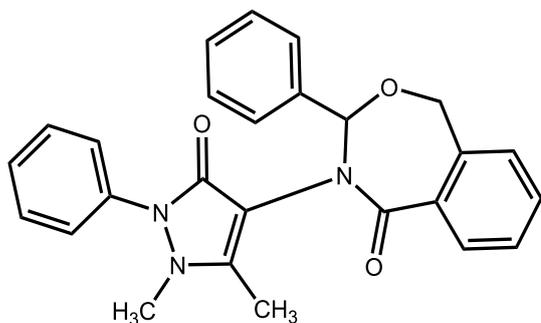


المعادلة (10-1) تحضير الاوكسازيبين باستخدام maleic anhydride

2-8-1- الفعالية الحيوية للاوكسازيبين و مشتقاتها

تمتاز مركبات الاوكسازيبين بامتلاكها اهمية طبية وبيولوجية ولها تطبيقات صيدلانية واسعة، تم استخدام مركبات الحلقة السباعية كمواد مضادة للفطريات والبكتريا⁽⁷⁰⁾، وتم العثور على مشتقات الاوكسازيبين لتكون فعالة ضد القلق والانفصام⁽⁷¹⁾، حيث استخدمت بعض مشتقات الاوكسازيبين كأدوية طبية وصيدلانية والتي تؤثر على المركز العصبي⁽⁷²⁾.

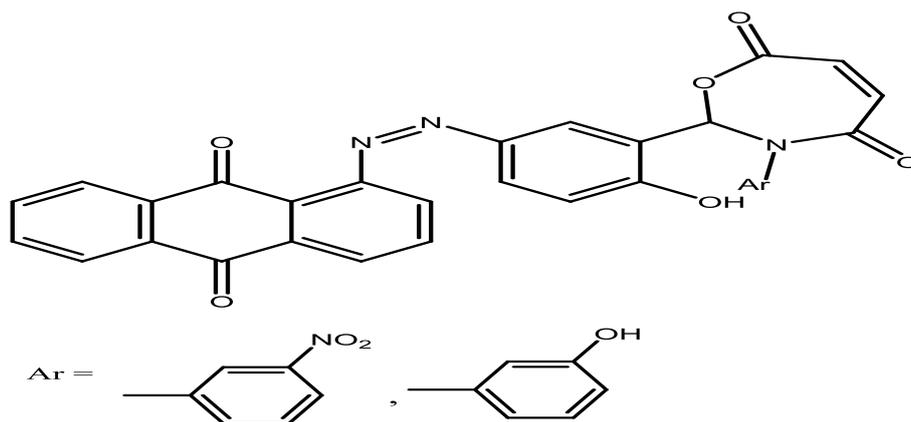
حضر Rasim.F وآخرون⁽⁷³⁾ بعض مشتقات 1,3- Oxazepine التي تمتلك فعالية بيولوجية كمضاد للفطريات كما في الشكل (17-1).



4-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepin-5(1H)-one

الشكل (17-1)

وحضر (Ayad.k)⁽⁷⁴⁾ وجماعته مشتق (Z)-3-argio-2-(5-((9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)diazeryl)-2-hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3-oxazepine-4,7-dione يمتلك فعالية بيولوجية جيدة كمضاد للبكتريا من نوع *Streptococcus p.* و *Klebsiella.sp* كما في الشكل (18-1).



الشكل (18-1)

8-1- التريازول

التريازولات هي صنف من اصناف المركبات الحلقية غير المتجانسة وتمتلك فعاليات دوائية مختلفة وتحتوي في صيغتها التركيبية حلقة خماسية التركيب وثلاث ذرات نتروجين ونظام حلقي غير مشبع وغير متجانس التريازولات نوعين من الايزومرات 1,2,4-triazole و 1,2,3-triazole والصيغ التركيبية مبينة في الشكل (19-1) .



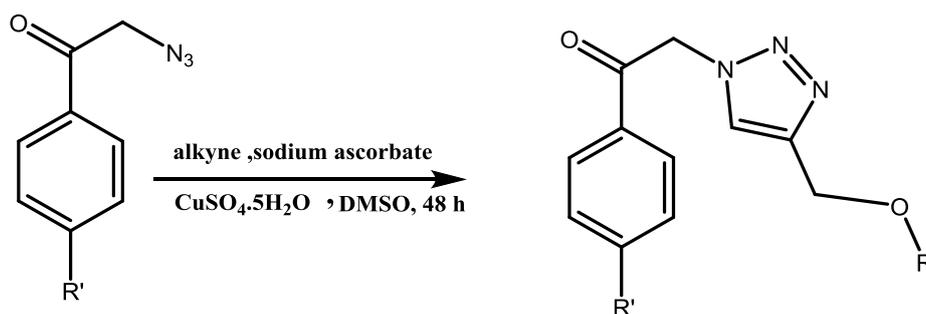
1,2,4-triazole 1,2,3-triazole

الشكل (19-1) الصيغة التركيبية لايزومرات التريازول

الايزومر 1,2,3-triazole وزنه الجزيئي 69.07 g/mol ويمتاز بكونه مادة صلبة ابرية الشكل، يعتبر الايزومر 1,2,3-triazole من المركبات الرئيسية التي تلعب دورا مهما في الكيمياء الطبية والنباتية والصيدلية (75) .

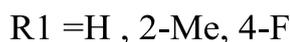
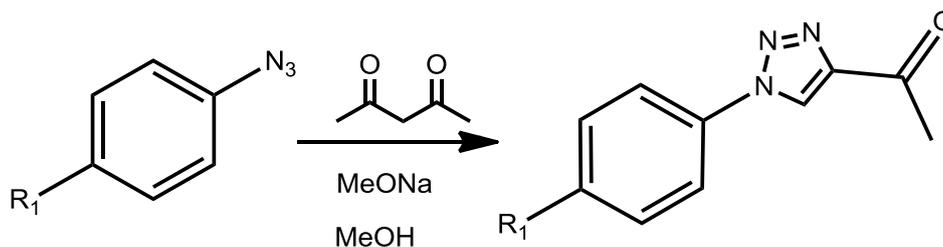
1-8-1 طرق تحضير التريازول

بصورة عامة تم تحضير العديد من مشتقات التريازول (76) ، حيث استطاعت Rasha .S.J واخرون (77) من تحضير مشتق 1,2,3-triazole من مفاعلة المشتق الازيدي مع alkyl ether بوجود sodium ascorbate و كبريتات النحاس المائية باستخدام DMSO كمذيب عضوي كما في المعادلة (11-1).



المعادلة (11-1) تحضير مشتق التريازول

كما تمكن الباحثون من تحضير مشتقات لـ 1,2,3-triazole وذلك عن طريق الغلق الحلقي، حيث قام Nazariy وآخرون⁽⁷⁸⁾ بتحضير مشتق بواسطة الغلق الحلقي لمركب available azide بوجود acetyl acetone في الميثانول كما في المعادلة (12-1).

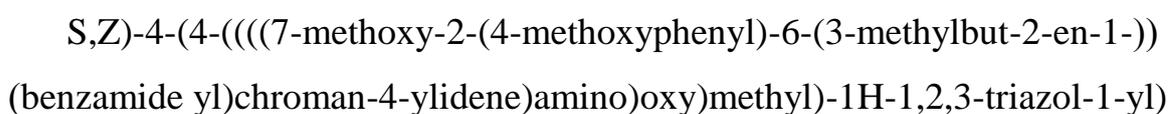


المعادلة (12-1) توضح تحضير مركب التريازول

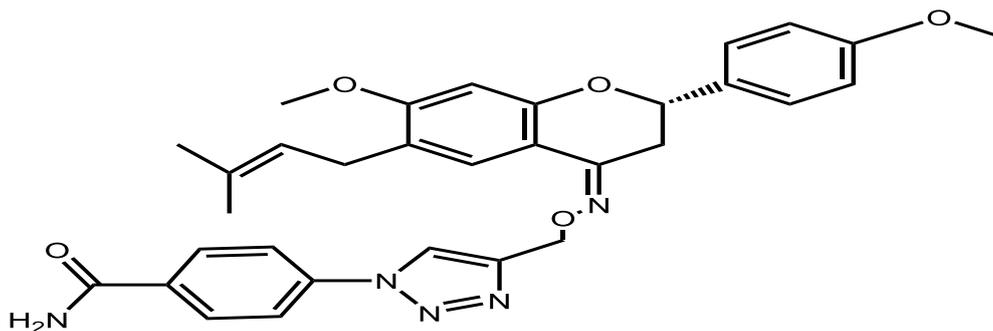
2-8-1- الفعالية الحيوية للتريازول

تعتبر كمركبات رئيسية لأهداف حيوية متنوعة، حيث صنفت مشتقات 1,2,3-triazole بأنها ذات فعالية عالية في الطب⁽⁷⁹⁾، حيث تمتلك فعالية كمضادات للسرطان، مضادات لمرض السكري، ومضاد للفيروسات، مضادات للميكروبات، وعوامل واقية للأعصاب⁽⁸⁰⁾.

حضر N. Vinogradova⁽⁸¹⁾ العديد من مشتقات 1,2,3 – تريازول كما في الشكل (20-1)

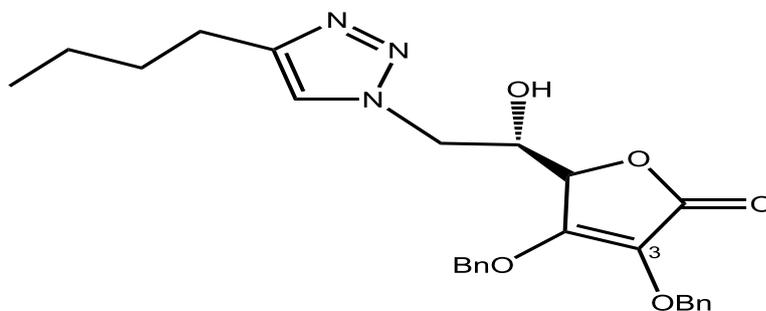


حيث يمتلك فعالية كمضاد سرطاني .



الشكل (20-1)

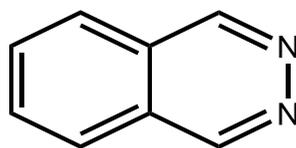
كذلك يمتلك مشتق 4-Substituted-1,2,3-triazole-2,3-dibenzyl-L-ascorbic acid فعالية كمضاد للفيروسات المضخمة للخلايا ، وفيروس جدي الماء (82) كما في الشكل (21-1).



الشكل (21-1)

9-1 الكوينوزولين

مركب اروماتي عطري سداسي الحلقة غير متجانس، يتكون من حلقتين بسيطتين حلقة بنزين وبيريميدين كما في الشكل (25-1) ، مركب اصفر اللون، يوجد عادة على شكل بلوري. من الناحية الطبية تم استخدام كعامل مضاد للملاريا (83).



Quinazoline

الشكل (22-1) الصيغة الكيميائية لـ Quinazoline

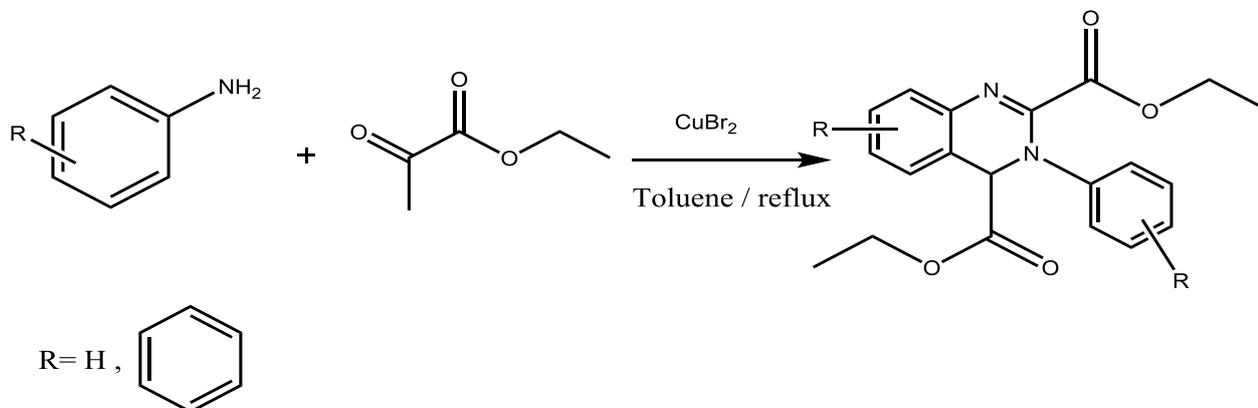
الكوينوزولينات هي اكثر المركبات العضوية التي تمت دراستها في الكيمياء الطبية بسبب مجموعة واسعة من الخصائص الحيوية التي تتمتع بها هذه المركبات، مثل الانشطة المضادة للملاريا، والمضادة للالتهابات، وارتفاع ضغط الدم، فضلا عن كونه معروف جيدا بتنشيط EGFR⁽⁸⁴⁾

1-9-1- طرق تحضير الكوينوزولين ومشتقاتها

مشتقات الكوينوزولين، التي تنتمي الى المركبات الحلقية غير المتجانسة المحتوية على N تمتاز بانها ذات انشطة صيدلانية حيوية واسعة، تمكن الكيميائيون من تصنيع مجموعة متنوعة من مركبات الكوينوزولين عن طريق تثبيت مجموعات نشطة مختلفة على جزء الكوينازولين باستخدام طرق تخليقية مطورة⁽⁸⁵⁾، ومن التطبيقات المحتملة لمشتقات الكوينازولين في المجالات الحيوية، ومبيدات الافات، والطب وهناك عدة تفاعلات التي صممت كطرق تكميلية في معظم التجارب او تم استخدامها كطرق رئيسية في بعض الابحاث⁽⁸⁶⁾.

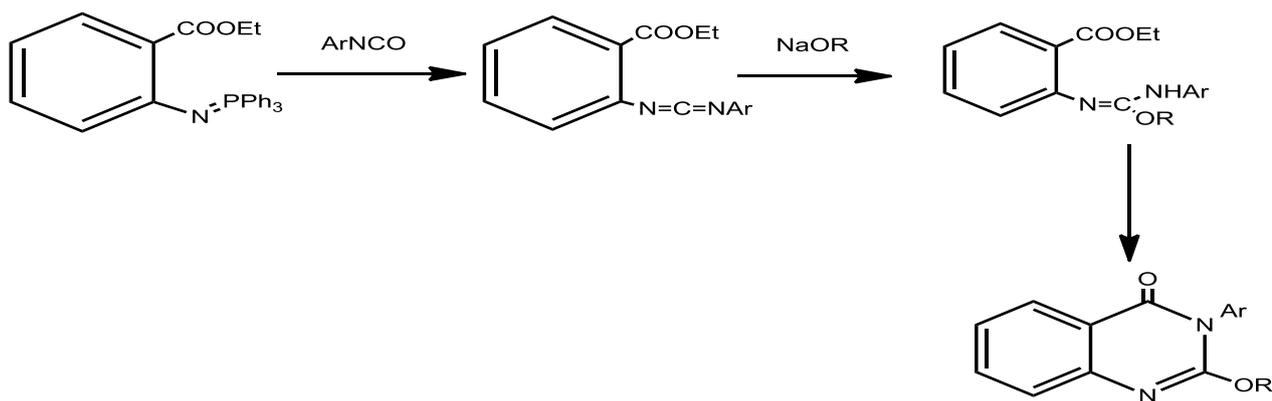
-1 Aza-Diels-Alder reaction

وهو تفاعل يحدث فيه اقتران مجموعة أيمين ومجموعة ألكين غنية بالالكترونات، حيث اصبح هذا التفاعل اداة قوية لتخليق مشتقات الكوينوزولين، قام Chen و اخرون⁽⁸⁷⁾ بتحضير مشتقات الكوينوزولين باستخدام حوامض لويس كعامل مساعد وبوجود التلوين ككاشف كما في المعادلة (14-1).



-2 Aza-Witting reaction

استطاع Ding واخرون⁽⁸⁸⁾ من تحضير مشتق 3H-quinazoline-4-ones alkoxy عن طريق تفاعل aza-witting باستخدام iminophosphorane مع aromatic isocyanate كما في المخطط (7-1).

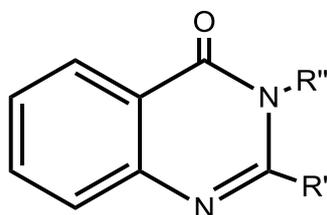


المخطط (7-1)

1-10-2-الفعالية الحيوية للكوينازولين ومشتقاتها

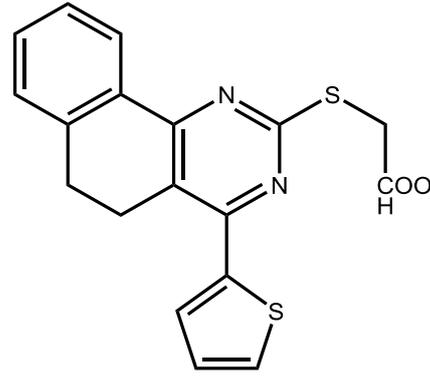
تتميز مركبات الكوينازولين بانها ذات انشطة حيوي وصيدلانية واسعة ومتميزة، بما في ذلك كمضادات الفيروسات، مضادات السرطان، مضادات البكتيريا⁽⁸⁹⁾، مضادات للسمل⁽⁹⁰⁾، مضادات للملاريا، مضادات، للسكري، مضادات للالتهابات، حيث تم استخدام اول مركب كوينازولين قلويد طبيعي Vasicine لنشاط موسع القصبات⁽⁹¹⁾.

وجد Nagar للمشتق quinazoline –(3H) one يمتلك فعالية حيوي كمضاد بكتيري⁽⁹²⁾ كما في الشكل (26-1).



الشكل (26-1)

حضر Yahia⁽⁹³⁾ سلسلة من مشتق di hydrobenzo[h] quinazoline باستخدام arylmethylene thiopyrimidine و 2-(4-(tiophen-2-yl)5,6-dihydrobenzo [h] quinazolin-2-ylthio) acetic acid حيث وجد ان اغلب المركبات المحضرة تمتلك فعالية جيدة كمضادات سرطانية كما في الشكل (27-1)



2-((4-(thiophen-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-2-yl)thio)acetic acid

الشكل (27-1)

11-1- السرطان Cancer

يعد السرطان من اخطر الامراض التي تصيب خلايا الانسان وأنسجته، اما بالنسبة لتسميته فتختلف باختلاف المنطقة التي يظهر بها ورم السرطان، اي يسمى الورم عادة باسم الخلايا التي يظهر فيها كسرطان الحنجرة الذي يظهر في منطقة الحلق في أنسجة الاحبال الصوتية، وتستخدم في التنفس والبلع والتحدث (معظم انواع سرطانات الحنجرة هي خلايا حرشفية⁽⁹⁴⁾، وسرطان القولون الذي يظهر في أنسجة وخلايا القولون، ويقسم مرض السرطان الى نوعين 1- الورم الحميد، 2- الورم الخبيث. ويختلف احدهما عن الاخر بأن الورم الحميد يصيب منطقة معينة من خلايا الجسم ولا ينتشر في اي جزء اخر من الجسم ، أما الورم الخبيث لة القدرة والقابلية على الانتقال بين أنسجة الجسم وخلاياه مما يسبب انتشاره في جميع اجزاء الجسم الاخرى في بعض الحالات المرضية على الرغم من التقدم الكبير في علاج السرطان فأن الوفيات لم تنخفض لذا اصبح من الضروري فهم التفسيرات الجزيئية والتي ساهمت في تطور الورم وتقدمه والبحث عن الادوية الاكثر فعالية والاقل سمية لمعالجة هذا المرض⁽⁹⁵⁾ .

12-1 سرطان الثدي Breast Cancer

يعد سرطان الثدي من اكثر انواع السرطانات شيوعا بين النساء في جميع دول العالم، وسرطان الثدي هو سرطان انتقالي ويمكن ان يصل الى أعضاء بعيدة مثل الدماغ والعظام والكبد والرئة. وهناك العديد من عوامل الخطر مثل الشيخوخة وهرمون الاستروجين والتاريخ العائلي والجين والطفرات ونمط الحياة غير الصحي والتي يمكن ان تزيد من احتمالية الاصابة بسرطان الثدي⁽⁹⁶⁾، ويكون عدد الحالات عند النساء اعلى 100 مرة من الرجال، ويمكن ان يؤدي التشخيص المبكر للمرض الى تشخيص جيد ومعدل بقاء عالي، في امريكا الشمالية معدل البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لمرضى سرطان الثدي اعلى من 80% بسبب الكشف المبكر عن هذا المرض، التصوير الشعاعي للثدي هو طريقة فحص

مستخدمة على نطاق واسع في الكشف عن هذا المرض وثبت انها تساعد في تقليل الوفيات بشكل فعال، اما عن طرق الفحص الاخرى، مثل التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) وهي أكثر حساسية من من التصوير الشعاعي للثدي، تم تطوير العلاجات الحيوية في السنوات الاخيرة وثبت انها مفيدة لسرطان الثدي⁽⁹⁷⁾.

Aim of the Work الهدف من البحث 13-1

1- تحضير و تشخيص مشتقات جديدة للمركبات

5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-(2H)-one

5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-(2H)-thione

2- تحضير و تشخيص مركبات جديدة تحتوي على حلقات غير متجانسة مهمة مثل الترايازينات و

البيتا-لاكتام و التترازول و الاوكسازيبين و الترايازول و الاميدازولدين و الكوينوزولين .

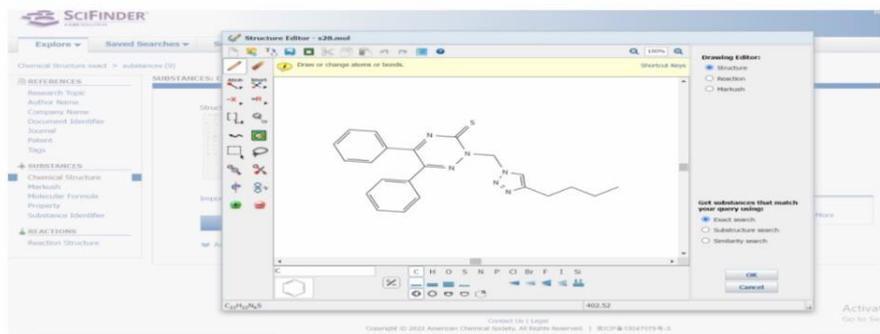
3- دراسة بعض الصفات الفيزيائية للمشتقات المحضرة

4- قياس الفعالية الحيوية لبعض هذه المركبات باستعمال نوعين من البكتريا وهي ايشريشيا القولون

(*Escherichia Coli*) و ستافيلوكوكاس (*Staphylococcus aureus*) و نوع من الفطر

Asp.niger

5- قياس الفعالية السرطانية لبعض المشتقات المحضرة .



Structure Editor

Search Type:

Exact Structure
 Substructure
 Similarity

Show precision analysis

ChemDraw
Launch a SciFinder/SciFinder® substance or reaction search directly from the latest version of ChemDraw. Learn More.

Click image to change structure or view detail.

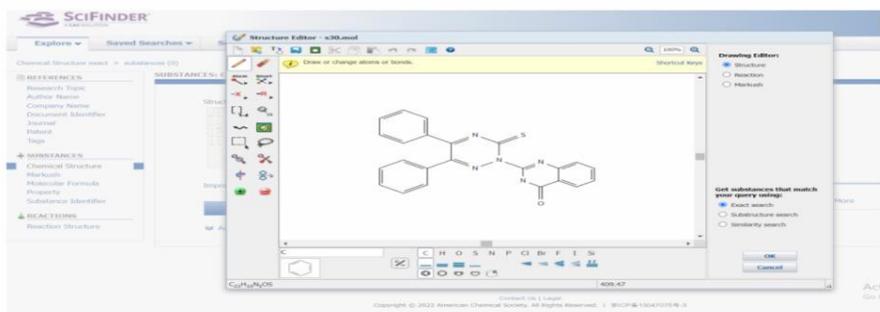
Import CDF

Search

Advanced Search

Copyright © 2022 American Chemical Society. All Rights Reserved. | SCIFinder 130470799-0

Activate V
Go to Settings



Structure Editor

Search Type:

Exact Structure
 Substructure
 Similarity

Show precision analysis

ChemDraw
Launch a SciFinder/SciFinder® substance or reaction search directly from the latest version of ChemDraw. Learn More.

Click image to change structure or view detail.

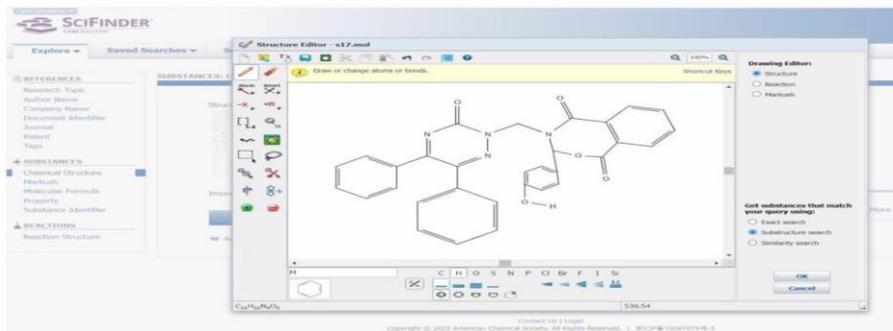
Import CDF

Search

Advanced Search

Copyright © 2022 American Chemical Society. All Rights Reserved. | SCIFinder 130470799-0

Activate V
Go to Settings



Structure Editor

Search Type:

Exact Structure
 Substructure
 Similarity

Show precision analysis

ChemDraw

Launch a SciFinder/SciFinder® substance or reaction search directly from the latest version of ChemDraw. Learn More

Search

Advanced Search

Activate W
Go to Settings

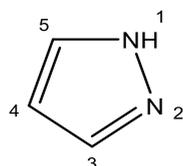
Copyright © 2022 American Chemical Society. All Rights Reserved. | SciFinder 1504707946-0

General Introdection**1- مقدمة عامة****Heterocyclic Compounds****1-1 المركبات الحلقية غير المتجانسة**

الكيمياء العضوية غير المتجانسة هي فرع مهم جدا من فروع الكيمياء، بسبب استعمالها الواسع في العديد من الانشطة الحيوية المهمة، اذ يمكن تقسيمها كتقسيم أساسي للكيمياء العضوية⁽¹⁾، بدأ تاريخ دراسة الكيمياء العضوية غير المتجانسة في القرن التاسع عشر (في عام 1800)، بالتزامن مع تطور الكيمياء العضوية⁽²⁾. والذرات التي تدخل ضمن تركيب المركبات العضوية لها تأثيرات بيولوجية وطبية، ويمكن ان تعرف المركبات الحلقية غير المتجانسة بأنها تلك المركبات العضوية ذات الهيكل الحاوي على الاقل ذرة واحدة مختلفة عن البنية الاساسية للمركب العضوي الحلقي⁽³⁾ وغالبية هذه الانواع الشائعة تحتوي على ذرات الكربون بنسبة عالية. من الذرات المختلفة التي من الممكن ان تدخل ضمن هذا النظام غير المتجانس هي ذرة النتروجين، الاوكسجين والكبريت⁽⁴⁾ وهناك ذرات اخرى تمتلك هذه القابلية ومعروفة أيضاً على نطاق واسع مثل ذرات الفسفور، الزرنيخ، الانتيمون، السليكون والنحاس⁽⁵⁾. بصورة عامة جميع العناصر يمكن ان تدخل في المركبات الحلقية غير المتجانسة ماعدا الفلزات القلوية، وهذه المركبات يمكن ان تكون مشبعة او مشبعة جزئياً او غير مشبعة او اروماتية⁽⁶⁾. تشكل مركبات النتروجين الحلقية جزء كبير من المركبات الحلقية غير المتجانسة والكثير منها يمتلك اهمية دوائية⁽⁷⁾ او صناعية⁽⁸⁾.

المركبات الحلقية غير المتجانسة لها أهمية كبيرة جداً في الانشطة الحيوية، اذ تدخل بشكل رئيسي في تكوين البروتينات، الدهون، الاحماض النووية، الكلوروفيل، الهيموجلوبين، الانزيمات و الفيتامينات⁽⁹⁾. كما انها تمثل مكاناً مهماً في الكيمياء الطبية، بسبب الربط بين الكيمياء وقضايا الحياة الطبية من خلال محاولة دراسة الأمراض الشائعة وكيفية حلها اذ تحتوي اكثر من (90%) من الادوية على مركبات غير متجانسة، والتي تعد نشطة حيويًا مثل نشاط مضاد للفطريات، ومضاد للالتهابات، ومضاد للبكتيريا، مضاد للسرطان⁽¹⁰⁾ ومضاد لفيروس نقص المناعة البشرية، مضادات الأوكسدة، مضاد للحساسية، مثبطات الإنزيم، مضاد لمرض السكر و عوامل مبيدات الحشرات⁽¹¹⁾. إلى جانب ذلك، تعد المركبات الحلقية غير المتجانسة مكونات أساسية للنظام الغذائي مثل الثيامين (فيتامين B1) والريبوفلافين (فيتامين B2) والبيريدوكسول (فيتامين B6) والنيكوتيناميد (فيتامين B3) وحمض الأسكوربيك (فيتامين C). وبعبارة أخرى، فإن كيمياء الحلقات غير المتجانسة هي قلب اكتشاف وتصميم الأدوية⁽¹²⁾.

البيرول من المركبات الحلقية غير المتجانسة خماسية الحلقة والذي يحتوي على ذرة نتروجين واحدة هو البيرول وقد تحتوي الحلقة على ذرتي نتروجين مثل الاميدازول imidazole والذي يحتوي على ذرتي نتروجين بالموقع 1 و3 وهو ايضا يمتلك خصائص اروماتية مثل البيرول (14، 13) كما في الشكل (1-1).



pyrazole

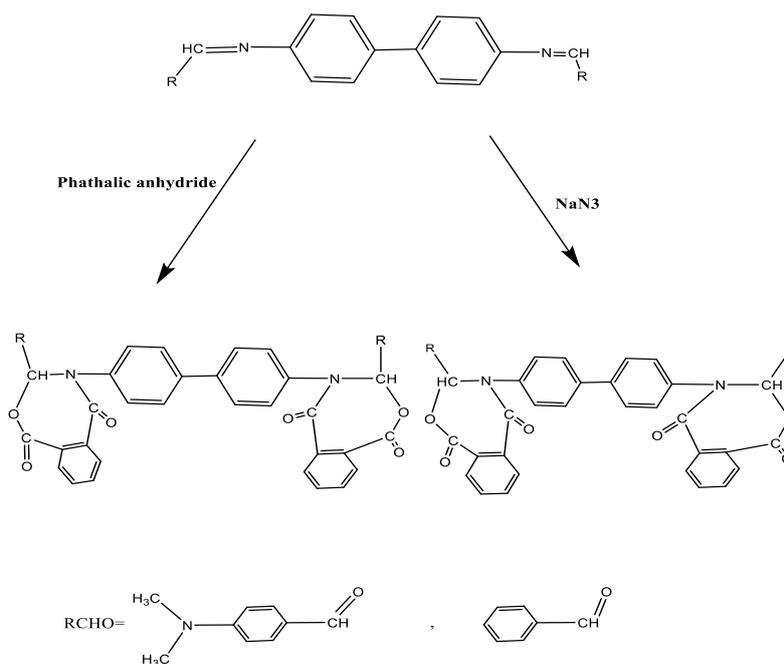
(1-1) الصيغة التركيبية لـ Pyrazole

2-1-1 طرق تحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة

Synthesis of Heterocyclic Compounds

ان تطوير طريقة تركيبية بسيطة للمركبات الحلقية غير المتجانسة المستخدمة على نطاق واسع، وباستخدام الكواشف الموجودة بسهولة هو احد الاهداف الرئيسية للتخليق العضوي (15).

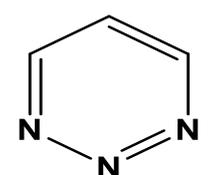
تمكنت الباحثة Ruaa.M. من تحضير بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من phthalic anhydride وازيد الصوديوم sodium azide في ظروف تفاعل معتدلة، كما موضح في المخطط (1-1) (16).



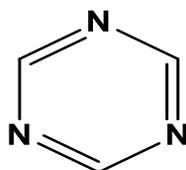
(1-1) المخطط يوضح طرق تحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة

2-1- التريازينات Triazines

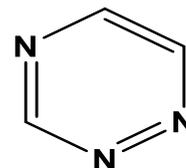
التريازينات هي صنف من المركبات العضوية سداسية الحلقة غير المتجانسة وغير المشبعة، والتي تحوي في بنيتها على ثلاث ذرات نيتروجين. ومن هنا اتت التسمية تريازينات وذلك حسب نظام تسمية هانتش – فيدمان لمركبات التريازينات والتي لها الصيغة الكيميائية $C_3H_3N_3$ (17). وهناك ثلاثة صيغ ممكنة للتريازينات وهي كما في الشكل (2-1) :



1,2,3-triazine



1,3,5-triazine



1,2,4-triazine

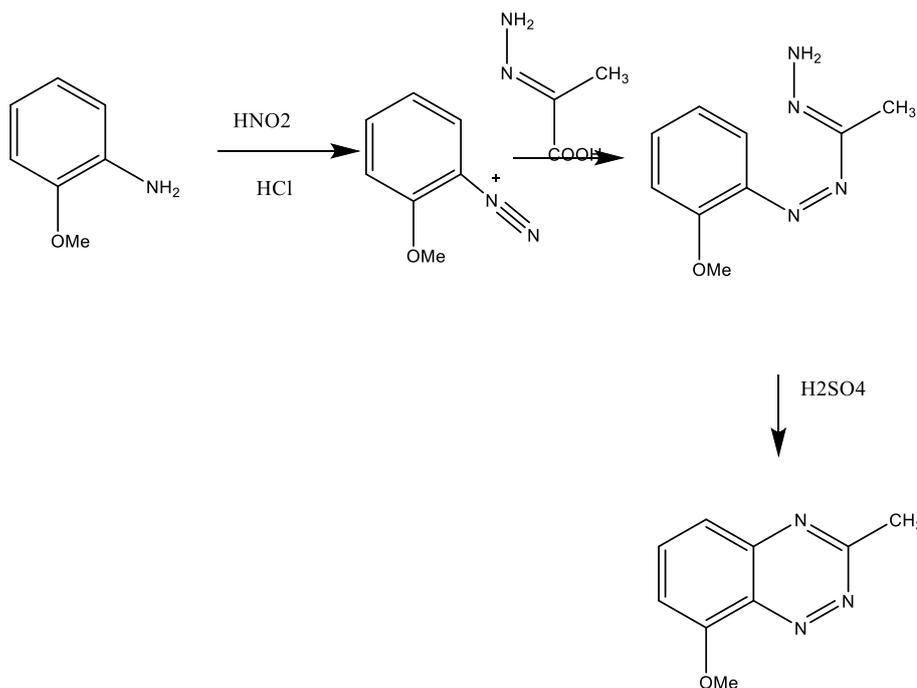
(2-1) الصيغ التركيبية للتريازينات

(Triazine derivation)**3-1- طرق تحضير مشتقات التريازين**

مشتقات التريازين هي العضو الجديد للمركبات الحلقية غير المتجانسة. في الأدبيات القديمة تم العثور على أيضا على *V*triazine, *B*-triazine مع ايزومر 1,2,3-triazine وهو جزء حلقي غير متجانس مدمج مع 1,2,3-تريازين حيث تظهر فعالية كيميائية عالية لهذه المركبات وتفاعلية بايولوجية فعالة بالمقارنة مع ايزومرات 1,2,4-تريازين و 1,3,5-تريازين فان ايزومرات 1,2,3-تريازين هي الاقل دراسة لان نواة ايزومر 1,2,3-تريازين هي الاقل استقرارا بالمقارنة مع بقية الايزومرات. تم اكتشاف 1,2,3-تريازينات حديثا هي عقاقير اكثر فاعلية مع تاثيرات ضارة اقل (18).

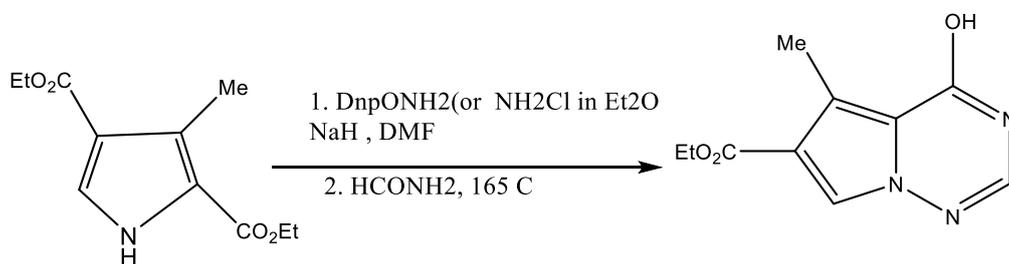
(General synthesis of 1,2,4-triazine)**1-3-1 – تحضير مشتقات 1,2,4-تريازين**

1- تخليق تريازين (bamberger) هذه طريقة كلاسيكية لتخليق التريازين والتي تم الابلاغ عنها لأول مرة بواسطة يوجين بامبيرجر (Eugen Bamberger) في عام 1892 (19) وبحسب المخطط (2-1).



المخطط (2-1) تحضير مشتقات 1,2,4-triazine بصورة عامة

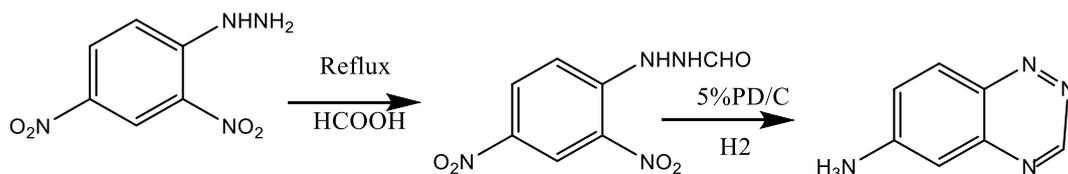
تمكن Grurav. S. وجماعته من تحضير مشتق 1,2,4-triazin- من خلال تفاعل البايرون مع O-(2,4-dinitro phenyl)hydroxylamine (20) كما في المعادلة (1-1).



المعادلة (1-1)

2- تخليق تريازين (Bischler)

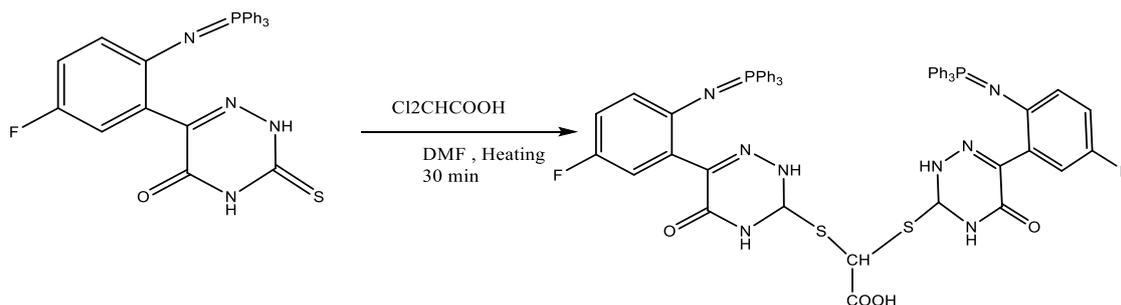
يحضر بواسطة الغلق الحلقي o-nitrophenylhydrazine مع NO_2 الى اختزال NH_2 وبحسب المخطط (3-1) (21).



المخطط (3-1) تحضير

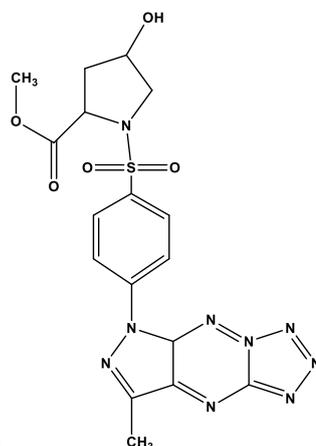
3-3-1 – الفعالية البيولوجية للتريازينات

التريازينات و مشتقاتها المندمجة تلعب دورا مهما في الكيمياء الطبية بسبب نشاطها البيولوجي العالي. من المعروف أنها تمتلك مجموعة واسعة من الانشطة الدوائية مثل مضادات الفيروسات (22)، مضادات الجراثيم، مبيدات الفطريات، مبيدات الحشرات، مبيدات الاعشاب، الانشطة الخافضة للضغط ، انخفاض درجة الحرارة، الانشطة المضادة للسرطان، ومثبطات بيولوجية ودواء مضاد للصرع. للمشتق 1,2,4-triazines وجد تطبيقات مختلفة مثل مستحضرات الصيدلانية، مبيدات الاعشاب، مبيدات الافات، والاصباغ، ومثبط للنمو ضد خطوط خلايا سرطان الدم ومجموعة واسعة من الخلايا السرطانية، مضاد للاورام ومضاد للفطريات(23) ومضاد للفيروسات، ومضادات للميكروبات، مكافحة نقص المناعة البشرية، مثبط للقلق، وعامل مضاد للاكتئاب، بدأت هذه الانشطة البيولوجية المتنوعة اهتمامنا لتخليق بعض مشتقات 1,2,4-triazine وجسر للمشتقات المندمجة المتوقعة للانشطة المضادة للاورام (24). استطاع Mohammad S.T واخرون تحضير بعض مشتقات 1,2,4-Triazin التي تمتلك فعالية بايولوجية لمكافحة نقص المناعة البشرية(25) كما في المعادلة (2-1).



المعادلة (2-1)

تمكن Justyna (26) وجماعته من تحضير بعض المشتقات الحلقية غير المتجانسة ل1,2,4-triazine منها المركب (methyl 4-hydroxy-1-((4-(8-methyl-4[4-pyrazolo[4,3-e]tetrazolo [1,5-b][1,2,4]triazin-6(5aH)-yl)phenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxylate) (1-1)، حيث يمتلك هذا المركب فعالية بايولوجية كمضاد لسرطان القولون.

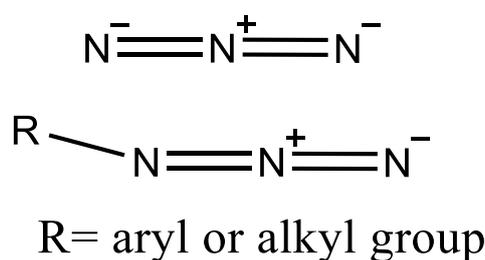


الشكل (1-1)

4-1- الأزيد

الأزيد : وهو عبارة عن أنيون الصيغة العامة لـ N_3^- ، وهو ملح حامض الهيدرازويك، تكون للأزيد بنية خطية وهي متساوية الإلكترونات مع جزيئات ثنائي أكسيد الكربون وأكسيد النيتروس وذلك حسب نظرية اصرة التكافؤ (27).

تعد الأزيدات واحدة من أكثر المجموعات الوظيفية تنوعا في التخليق العضوي نظرا لحقيقة انها المصدر الأكثر ملائمة للاكينات والتي تكون شائعة جدا في المنتجات الطبيعية، بالإضافة الى ذلك فان استقرار الأزيدات في الظروف الفسيولوجية وانماط تفاعلاتها الفذة تجعلها واحدة من أكثر المجاميع الوظيفية المطلوبة (28).

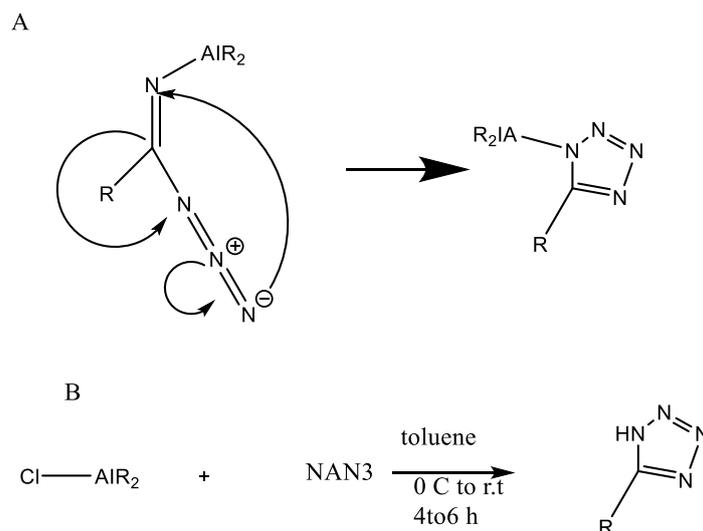


(3-1) صيغة الأزيد الوظيفية

لقد استخدمت مشتقات الأزيد في مشتقات تركيبية تؤدي الى مجموعة واسعة من مركبات النتروجين الحلقية بدأ استخدام هذه الطريقة في نهاية القرن التاسع عشر حيث تم اكتشاف فينيل أزيد من قبل العالم جريس في عام 1864 عن طريق diazotization of phenyl hydrazoic acid with nitro acid، كذلك تم الحصول ازيد الصوديوم وازيد البوتاسيوم من الهيدرازين و نترت الالكيل على التوالي في NaOH او KOH (29).

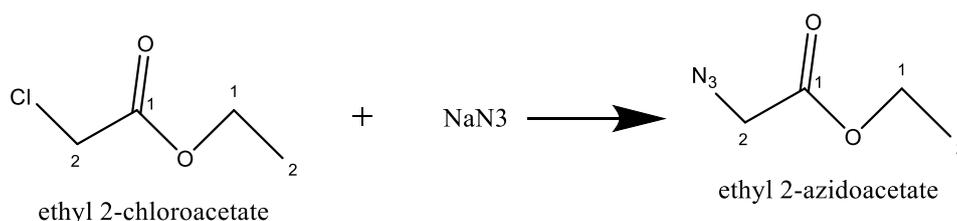
1-4-1 - تفاعلات الأزيد

تمكن العديد من الباحثين من تحضير الكثير من المشتقات الأزيدية ولاسيما تلك التي تحضر المشتقات الحلقية غير المتجانسة الحاوية على النتروجين (30)، في عام 2007 تمكن Sedelmeier واخرون (31) من تحضير مشتق التترازول باستخدام dialkylaluminium azide كما في المعادلة (3-1).



المخطط (4-1)

تمكن Hemetsberger. K واخرون⁽³²⁾ من تحضير Azidoacetic acid Ethyl Ether من تفاعل ازيد الصوديوم مع ethyl-2-chloroacetate كما في المعادلة (3-1).

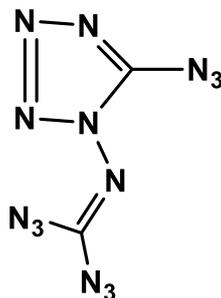


المعادلة (3-1)

2-4-1 الفعالية البيولوجية للازيد

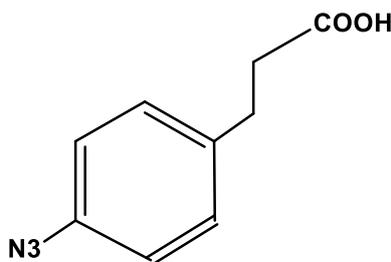
تستخدم مركبات الازيدات العضوية على نطاق واسع في الكيمياء العضوية التخليقية، حيث تعتبر احد التطبيقات المهمة للكيمياء الضوئية، الازيدات العضوية وضعت علامات الانجذاب الضوئي للبوليمرات الحيوية، استخدم علماء الصناعة الكيمياء الضوئية للازيدات في الطباعة الحجرية، وكذلك استخدموا كيميائيو المواد الكيمياء الضوئية للازيد في تكوين بوليمرات موصلة كهربائيا ولتعديل السطح وتشغيله⁽³³⁾. في الازيدات العضوية يؤدي بشكل اساسي الى تفكك رابطة N-N مع تكوين النتروجين الجزيئي والنترين، كما اقترحة Tiemann لأول مرة عام 1891 م النترين، الانواع التي تحتوي ذرات النتروجين متعادلة أحادية التكافؤ، عادة ماتكون شديدة التفاعل وقصيرة العمر⁽³⁴⁾، تشكل الازيدات روابط للعديد من العناصر، وبالتالي فإن التطبيقات المتنوعة للأزيدات العضوية و الطبيعة المعقدة لكيمياءها الضوئية تجذب اهتماما كبيرا من المجتمع العلمي نتيجة لتطبيق تقنيات التحليل الطيفي الحديثة

ولها فعالية بايولوجية كمضادات للبكتريا ومضادات للفيروسات وغيرها (35). استطاع الباحثون (36) من تحضير بعض المركبات التي تمتلك فعالية بايولوجية كمضاد بكتيري كما في الشكل (2-1).



الشكل (2-1)

تمكن Kenji .K واخرون من تحضير عدة تفاعلات لمركبات الازايد حيث وجد ان اغلبها تمتلك فعالية بايولوجية (37)، كما في الشكل (3-1).

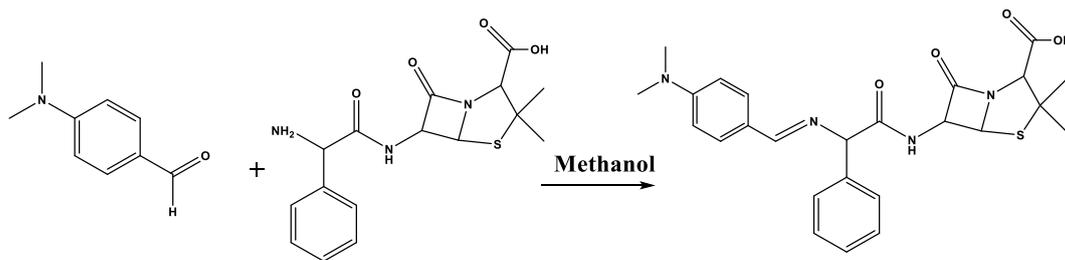


الشكل (3-1)

5-1 – قواعد شيف Schiff bases

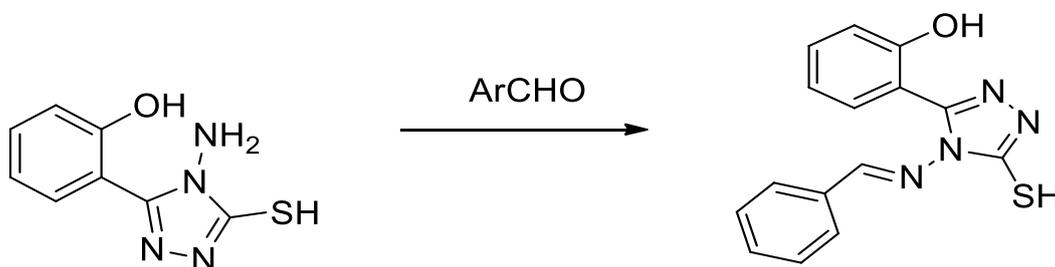
هي مركبات عضوية اكتشفت من قبل العالم الالمانى شيف Hugo Schiff (38) سنة 1864 وتعرف قاعدة شف ايضا باسم الالامين أو الازوميثين، الصيغة العامة لها ($RR^2C=NR$)، وتحتوي هذه المركبات مجموعة فعالة اصرة مزدوجة تقع بين ذرتي النيتروجين والكاربون وترتبط هذه المجموعة من جهة النيتروجين بمجموعة اريل او الكيل ولا يمكن ارتباطها بذرة الهيدروجين لوحدها (39,40) أظهرت ان وجود زوج واحد من الألكترونات في ذرة النيتروجين من مجموعة الأزوميثين يجعلها ذات فعالية بايولوجية، ولذى اصبحت مركبات قواعد شيف ذات أهمية كيميائية وبيولوجية كبيرة بسبب سهولة التحضير، والفعالية الخاصة لمجموعة ($CH=N$)، قواعد شيف عموما يمكن ان تكون مركبات مخليبية (41,42) وتم استخدامها منذ زمن بعيد للوقاية من الجراثيم والامراض المعدية (43).

حضر Al-Noor واخرون (44) المشتق ادناة وذلك من خلال تفاعل امبيسيلين Ampincillin مع باراثنائي امينو بنزلديهايد benzaldehyde (dimethyl amino)-4 وباستخدام الميثانول كمذيب عضوي كما في المعادلة (4-1).



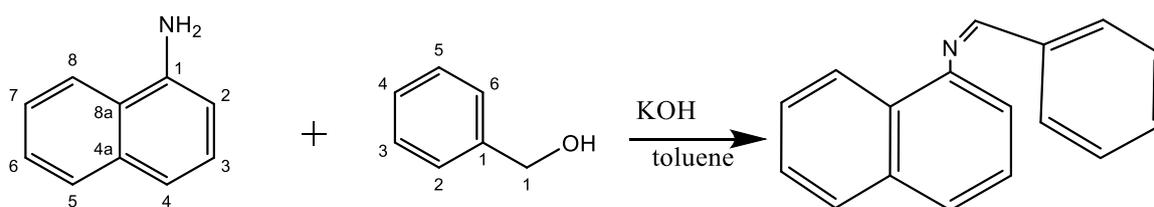
المعادلة (4-1)

وحضر Wakale and Patta⁽⁴⁵⁾ مركبات قواعد شيف من تفاعل المركب (4-2) substituted)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenol وحسب المعادلة مع الديهايدات اروماتية مختلفة وحسب المعادلة (5-1).



المعادلة (5-1) تفاعل Wakale and Patta

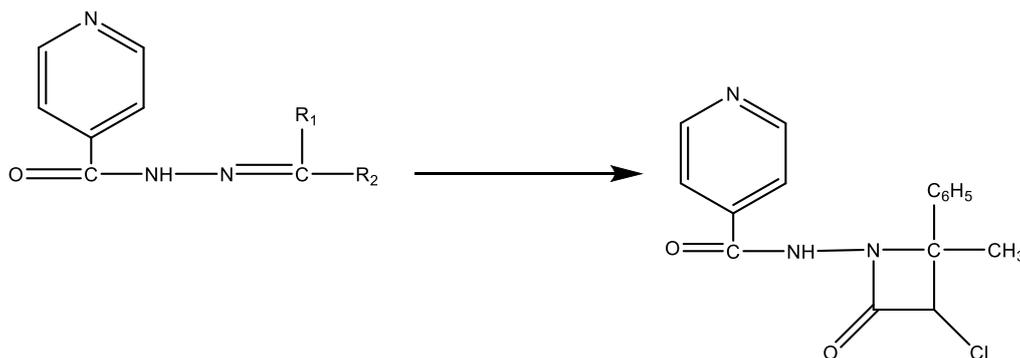
استطاع Bao⁽⁴⁶⁾ من تحضير قواعد بطريقة اخرى وذلك من مفاعلة naphthalene-1- amine مع phenylmethanol بوجود هيروكسيد البوتاسيوم في التلوين وحسب المعادلة (6-1).



المعادلة (6-1)

1-5-1 تفاعلات قواعد شيف ومشتقاتها

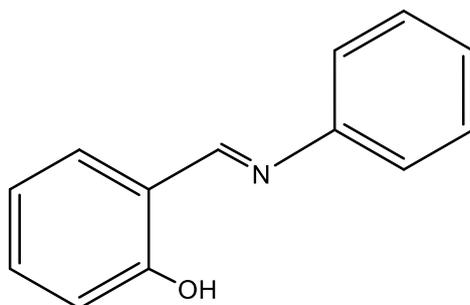
تمتاز قواعد شيف بأجراء تفاعلات الغلق الحلقي وتحضير حلقات مختلفة (47-50) كما في تفاعل تحضير مشتقات الحلقة الرباعية (azetidine) تفاعل مشتقات قواعد شيف مع مزيج من الكلورو اسيتايل كلورايد chloro acetyl chloride وثلاثي اثيل امين في مذيب الدايوكسان كما في المعادلة (7-1).



المعادلة (7-1) تفاعل مشتقات قواعد شيف

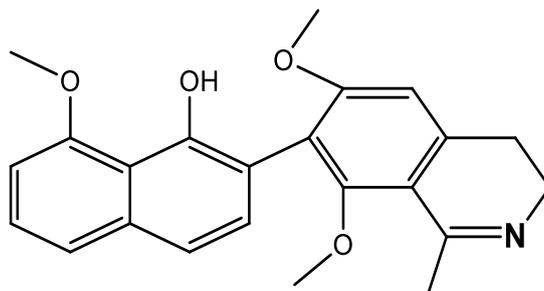
2-5-1- الفعالية البيولوجية لقواعد شيف ومشتقاتها

تمتاز قواعد شيف اضافة الى المركبات التناسقية (المعقدات) التي تكونها مع الفلزات بأنها تمتلك فعالية بايولوجية مضادة للبكتريا ومضادات الفطريات وكذلك فعالية كيميائية حيث تتميز مركبات قواعد شيف بامتلاكها مدى واسع من التفاعلات الكيميائية نتيجة لامتلاكها لمجموعة (-N=CH) والتي تحتوي المزدوج الالكتروني غير المتاصر على ذرة النتروجين الذي يجعل هذه المجموعة ذو صفات قاعدية فعالة كيميائيا وبايولوجيا⁽⁵¹⁾ وكمضادات بكتيرية Antibacterial ومضاد للفطريات⁽⁵²⁾ Antifungal وادوية مضادة للاكسدة Anti-oxidant drugs⁽⁵³⁾، ومن مشتقات قواعد شيف التي تمتلك فعالية بايولوجية المركب (3) N-(2-hydroxybenzylidene)anilin الذي يعد مثبطا بكتريا⁽⁵⁴⁾ كما في الشكل (4-1).



الشكل (4-1) N-(2-hydroxybenzylidene)anilin

واستخدمت مشتقات قواعد شيف المركب في الشكل (5-1) كعقاقير جديدة لعلاج مرض الملاريا Ancistrocladidine وهو مستخضر ثانوي من النباتات من الاسرة Ancistrocladaceae والذي يحتوي على مجموعة imine⁽⁵⁵⁾.

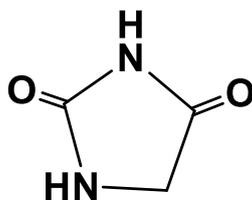


2-(6,8-dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-7-yl)-8-methoxynaphthalen-1-ol

الشكل (5-1)

6-1 - الایمیدازولین Imidazolidine

مركب عضوي حلقي خماسي غير متجانس حاوي على ذرتي نيتروجين في المواقع 1 و 3 ، ومجموعتين من الكربونيل في الموقع 2,4 حسب ماوضح في الشكل ادناه.



Hydantoin

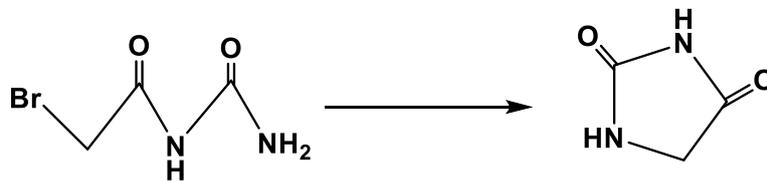
(4-1) الصيغة العامة للإيميدازولدين hydantoin

التسمية النظامية للمركب إيميدازولدين - دايون 2,4-Imidazolidinedione ، وتسمية الشائعة Hydantoin وهو عبارة عن مسحوق ابيض ، وزنة الجزيئي 100.07 غرام لكل مول، مدى انصهاره (218-220) درجة مئوية (56).

اكتشف الهيدانتونين بواسطة العالم بير Baeyer في عام 1861م، وفي عام 1870م ثبت تركيبته الكيميائي من قبل العالم ستريكر stretcher (57). يعتبر صنف مهم يدخل ضمن دورة اليوريا ويستخدم كعامل مساعد في تحضير بعض الاحماض الامينية صناعيا (58). حيث اثبتت الدراسات عمل المركب Imidazollidine-2,4-dione كمنشط ينشط عمل الاحماض الامينية المانية (FAAH) في الغشاء النافذ (59).

1-6-1- طرق تحضير الایمیدازولین ومشتقاته

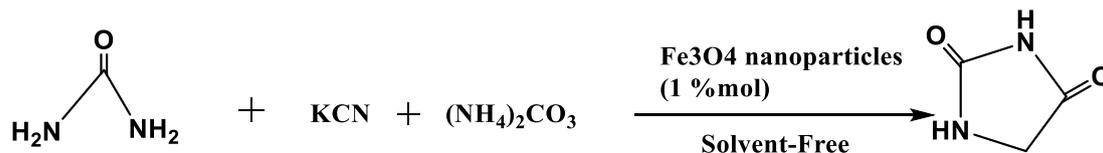
حضر (Baeyer) (60) مشتق الایمیدازولین من برومواستیل یوریا (Bromoacetylurea) وحسب المعادلة (8-1).



Bromoacetylurea

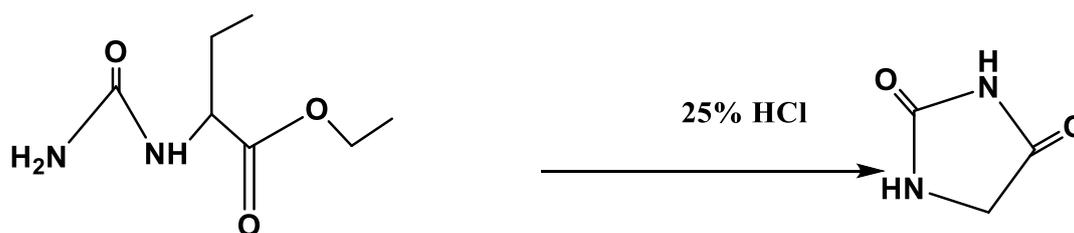
(8-1)

وحضر ایضا من مفاعلة الیوریا مع سیانید البوتاسیوم وکاربونات الامونیوم بوجود جزیئات Fe_3O_4 النانوية كعامل مساعد (61) وحسب المعادلة (9-1).



المعادلة (9-1)

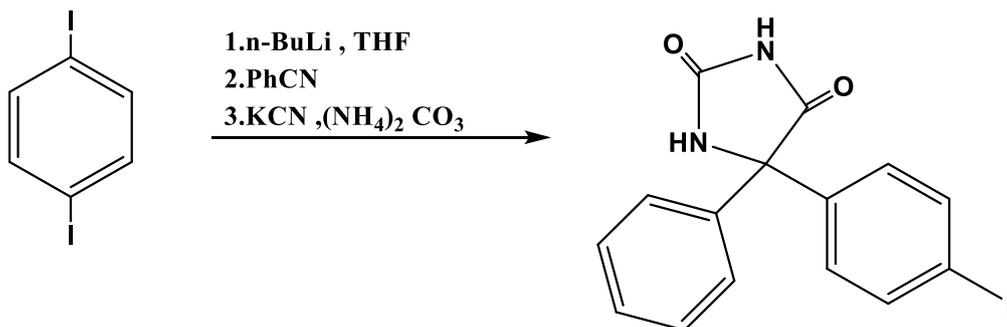
كما حضر من تسخين المركب ethyl -2-ureidobutanoate ومن ثم تحميضة بواسطة حامض الهيدروكلوريك 25% (62) ، وبحسب المعادلة (10-1).



المعادلة (10-1)

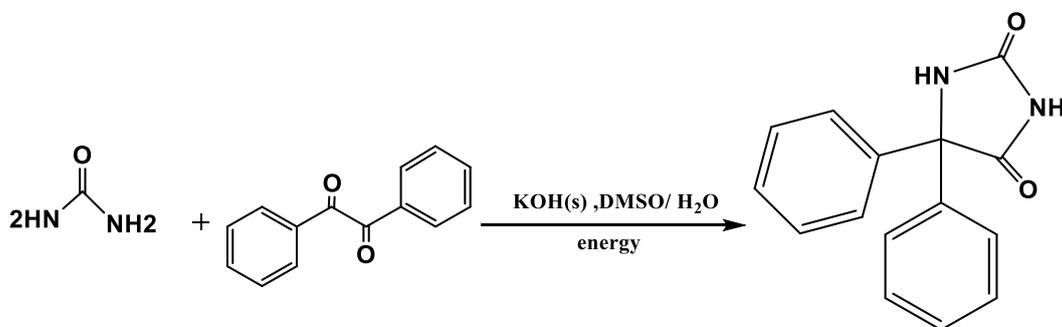
2-6-1- مشتقات الایمیدازولین – دایون وطرائق تحضيرها

یمتلك ایمیدازولین – دایون الكثير من المشتقات الطبيعية natural ومنها المحضرة مختبريا لها من فوائد صناعية وحيوية اذ انها تدخل في الكثير من الصناعات لاسيما صناعة الادوية. حضر Bucherer-Bergs (63) وبحسب المعادلة (11-1).



المعادلة (11-1)

حضر المركب Delantin عن طريق تفاعل Biltz reaction من خلال مفاعلة بنزل Benzil مع اليوريا⁽⁶⁴⁾، وبحسب المعادلة (12-1).

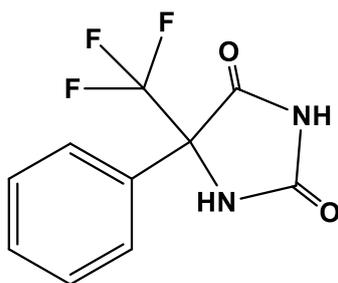


المعادلة (12-1)

2-6-1- الفعالية البيولوجية والاهمية الصناعية للايميدازولدين ومشتقاته

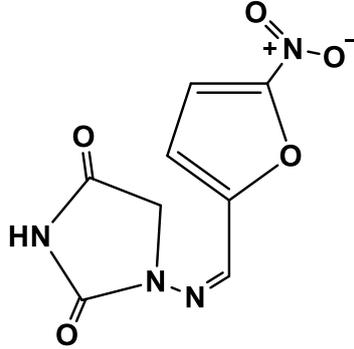
تمتاز مركبات الايميدازولدين-دايون باستخدامها كمضادات لكثير من الامراض او الاضطرابات منها كمضادات اختلاج (anticonvulsant)⁽⁶⁵⁾ ومضاد الاورام (antitumor)⁽⁷⁷⁾ ومضاد الملاريا (antimalarial agents)⁽⁶⁶⁾، وكذلك تستخدم في مجال الصناعة كمبيدات للجراثيم، كمثبتات للشعر، مستحضرات التجميل⁽⁶⁷⁾.

استخدم المركب في الشكل (6-1) لمعالجة الامراض لاسيما السرطان (cancer) واضطرابات والتهابات الماعة الذاتية (disorders and inflammatory /autoimmune diseases)⁽⁶⁸⁾.



الشكل (6-1)

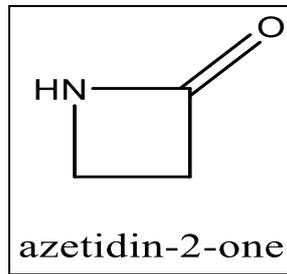
يستخدم (Macrobid) Nitrofurantoin (69) لعلاج انتشاءات الجهاز البولي والوقاية منها حيث يعتبر من صنف مضادات الجراثيم كما في الشكل (7-1).



الشكل (7-1)

7-1 – بيتا لاكتام B- Lactam

مركبات حلقة رباعية غير متجانسة تحتوي في تركيبها على ثلاث ذرات كربون وذرة نيتروجين مغايرة، وتعد الاكتامات اميدات حلقة (70)، ويسمى لاكتام لاحتوائه على مجموعة اميد دوري في الحلقة واحتوائه على مجموعة امين في الموقع بيتا، اسمة النظامي 2-Azetidinone، صيغته الجزيئية C_3H_5NO وزنه الجزيئي 71.7 غم لكل مول.

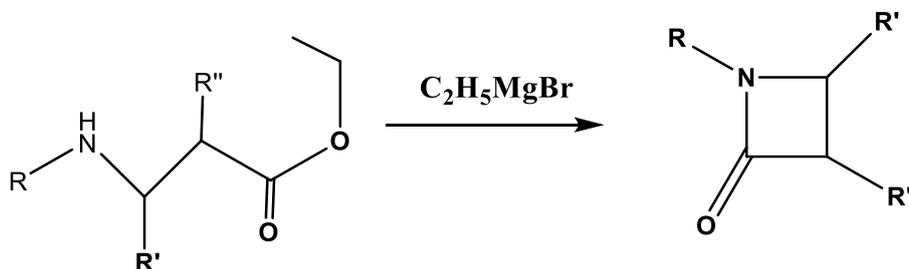


(5-1) الصيغة التركيبية للبيتا لاكتام

وقد اثبتت التجارب ان المضادات الحيوية من نوع B-Lactame هي علاجات كيميائية ذات فعالية لاتضاهى، لامتلاكها مجموعة واسعة من الانشطة البيولوجية (71)، اكتشفت لأول مرة عام 1907 من قبل ال Staudinger (72)، مشتقات ال (3-aminopropionic) الاحماض المعروفة باسم بيتا لاكتام B- Lactam، لم تاتي الى طليعة الكيمياء العضوية حتى اكتشاف فليمينغ التاريخي للبنسلين (73) عام (1929) ومنذ ذلك الحين تم الاعتراف بمركبات اللاكتام باعتبارها من الادوية الرئيسية، من المعروف ان الالاف من المركبات التي تحتوي على حلقات البيتا لاكتام B-Lactam سواء المعزولة من مصادر طبيعية كيميائية مثل البنسلين والسيفالوسبورين، وجد انها مشتقات تتميز بانها عالية الفعالية ولا تزال المضادات الحيوية الاكثر شيوعا في جميع انحاء العالم (74).

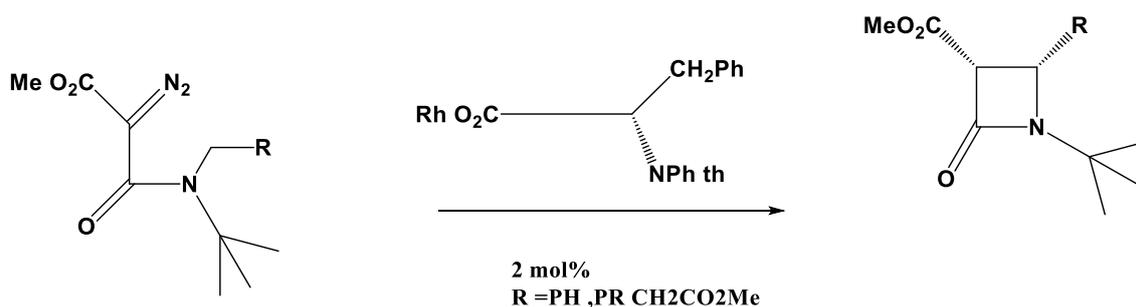
١-٧-١- طرق تحضير البيتا لاكتام ومشتقاتها

حضرت مشتقات β - lactams من قبل العالم Gilchrist بتفاعل الغلق الحلقي من استرات حامض أميني بيتا باستخدام كاشف كينيارد⁽⁷⁵⁾ حسب المعادلة (13-1).



المعادلة (13-1)

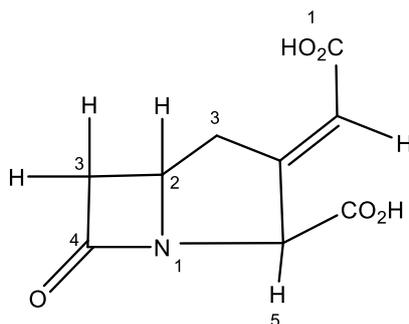
وحضر PlatoA. M⁽⁷⁶⁾ مشتق يحتوي على حلقة البيتا لاكتام من خلال تفاعل α -Methoxycabonyl- α -diazoacetamide مع tetrakis[N-phthaloyl-(S)Phenyl alaninate]-[Rh₂(S-PTPA)₄] بوجود CH₂Cl₂ كما في المعادلة (14-1).



المعادلة (14-1)

١-٧-٢- الفعالية البيولوجية لمركبات البيتا لاكتام

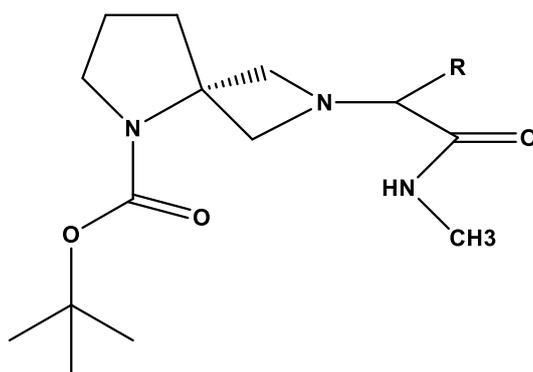
تمتلك مشتقات البيتا لاكتام مدى واسع من الفعالية البيولوجية، حيث استخدمها كل من Venkateswararao⁽⁷⁷⁾ كنشاط مضاد للميكروبات (antifungal)، واستخدم المركب في الشكل (7-1) كمضاد لانواع من البكتريا (anti-inflammantry) منها *Echerichia coli* و (*S.aureus*) و (*K.aerogenes*)، ويعد المركب من مضادات انزيم B-Lactamaes الذي يحطم حلقة البيتا لاكتام⁽⁷⁸⁾



(E)-3-carboxymethyl-7-oxo-1-azabicyclo(methyl)heptane-2-carboxylic acid

(7-1)

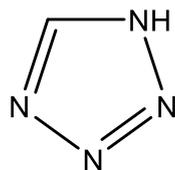
وفي الاونه الاخيرة قام (W.T.Han) (79)، باتحضير مشتقات peptidomimetics، وهذه المركبات يمكن ان تحل محل البيبتيدات الاصلية للتفاعل مع المستقبلات في جسم الانسان. حيث يعمل المركب كما في الشكل (8-1) في زيادة الاستقرار الايضي، وتحسين التوافر البيولوجي، لمدة اطول من العمل من البيبتيدات الاصلية.



الشكل (8-1)

8-1- تترازول Tetrazole

التترازول وهو مركب حلقي غير متجانس خماسي الحلقة يحوي على السمات الهيكلية المستوية الغنية بالالكترنات متعدد النتروجين حيث يحوي على اربع ذرات نتروجين وذرة كاربون وذرتين من الهيدروجين (80)، التترازول عبارة عن مادة بيولوجية من مجموعة حمض الكربوكسيل، والتي يمكن ان تحل محل مجموعة الكربوكسيل في جزيئات الدواء لزيادة قابليتها للدهون والتوافر البيولوجي وتقليل الاثار الجانبية (81).

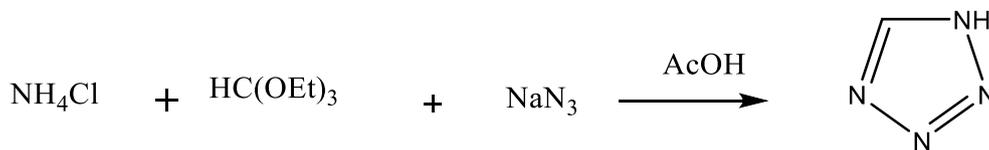


tetrazole

(6-1) الصيغة التركيبية للتترازول

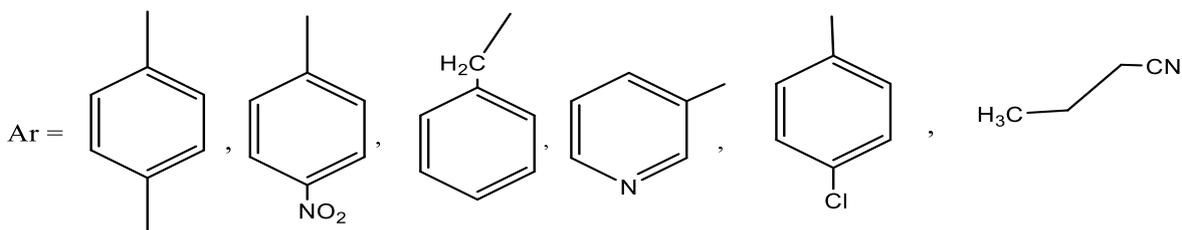
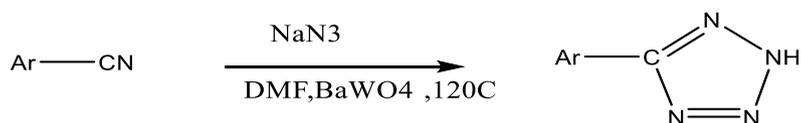
1-8-1 طرق تحضير التترازول ومشتقاته Tetrazole

تم تحضير تفاعل للتترازول 1H-tetrazole عن طريق تفاعل تسخين كلوريد الألمنيوم، ثلاثي إيثيل أورثو فورمايد وازيد الصوديوم⁽⁸²⁾ كما في المعادلة (15-1).



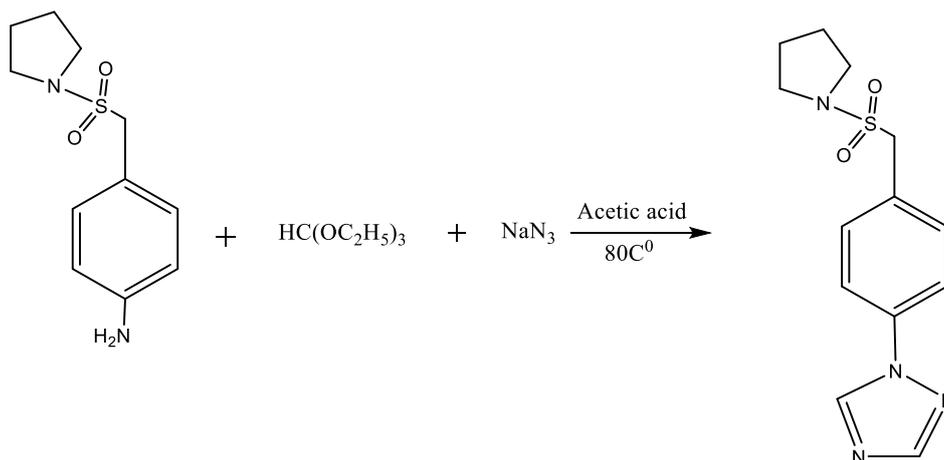
المعادلة (15-1)

استطاعت Jinghui وآخرون تحضير سلسلة من التترازول من خلال تفاعل النتريل مع أزيد الصوديوم باستخدام محفز جديد غير متجانس (BaWO₄)⁽⁸³⁾ كما في المعادلة (16-1).



المعادلة (16-1) التترازول من النتريل باستخدام BaWO₄

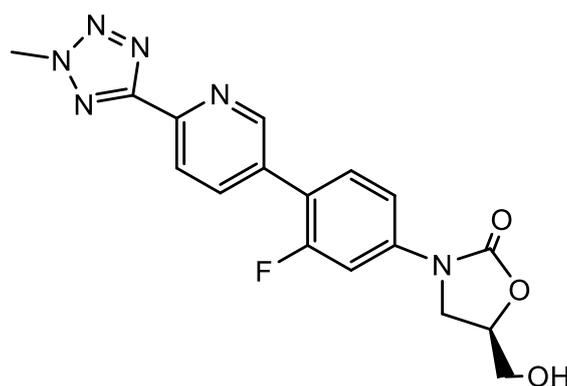
حضر Govindan shanmugam وآخرون بعض مشتقات التترازول وذلك من خلال تفاعل بواسطة طريقة بسيطة فعالة⁽⁸⁴⁾ (17-1).



المعادلة (17-1) توضح طريقة فعالة وبسيطة لتحضير بعض مشتقات التترازول

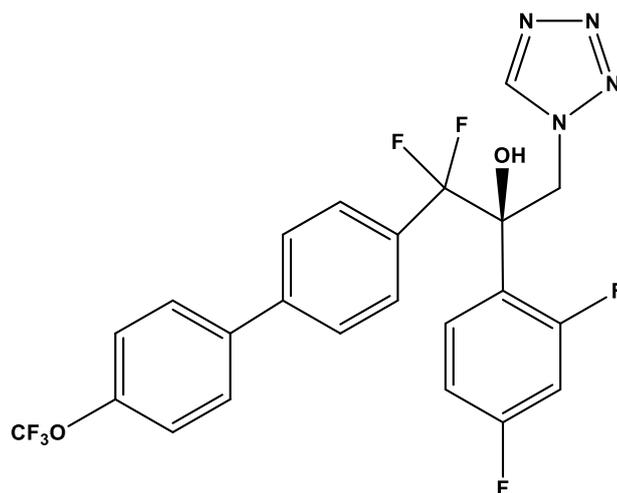
1-8-2- الفعالية البيولوجية للتترازول ومشتقاته

التترازول عبارة عن مادة بيولوجية من مجموعة حمض الكربوكسيل، والتي يمكن ان تحل محل مجموعة الكربوكسيل في جزيئات الدواء لزيادة قابليتها للدهون والتوافر البيولوجي وتقليل الاثار الجانبية ودية القدرة على ممارسة العديد من التفاعلات غير التساهمية مثل الرابطة الهيدروجينية و التفاعل ثنائي الذي يمكن ان يحسن الملائمة الفيزيائية والكيميائية والقدرة على الارتباط بالاهداف الجزيئية الحيوية (85)، وبالتالي، مشتقات التترازول تمتلك طيفا واسعا من الخصائص البيولوجية والدوائية مثل مضاد السرطان، مضاد للفطريات، مضاد للملاريا، ومكافحة التدرن (86)، وبالتالي تلعب مشتقات التترازول دورا مثيرا للاهتمام في تطوير أدوية جديدة (87). واستخدم المركب في الشكل (9-1) كمضاد بكتيري (88).



الشكل (9-1)

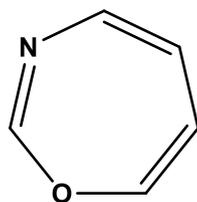
تمكن Shen وجماعته (89) من تحضير المشتق ((R)-2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-biphenyl)-4-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(4'-(trifluoromethoxy)propan-2-ol) (yl) الذي يمتلك فعالية كمضاد فطري كما في الشكل (10-1).



الشكل (10-1)

9-1- الأوكسازيبين Oxazepine

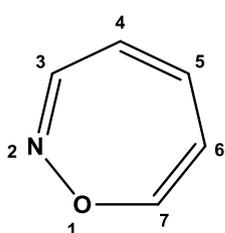
مركبات عضوية حلقة سباعية غيرمتجانسة مكونة من سبع ذرات، استبدلت اثنين من ذرات الكربون بذرة نايتروجين وذرة اوكسجين في الموقع 1⁽⁹⁰⁾ وذره نيتروجين في الموقع 3، الاسم العلمي للمركب 1,3-Oxazepin وصيغته العامة C_5H_5NO والوزن الجزيئي لة 95.10 غم لكل مول.



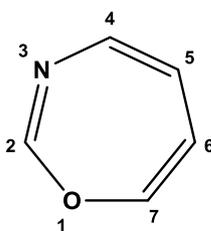
1,3-oxazepine

(7-1) الصيغة التركيبية للأوكسازيبين

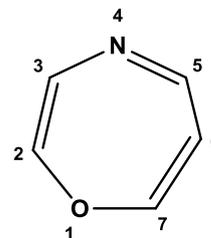
وهناك عدة اشكال تركيبية لحلقة الاوكسازيبين اعتمادا على موقع ذرة النايتروجين في الحلقة كما موضح في (8-1).



1,2-oxazepine



1,3-oxazepine



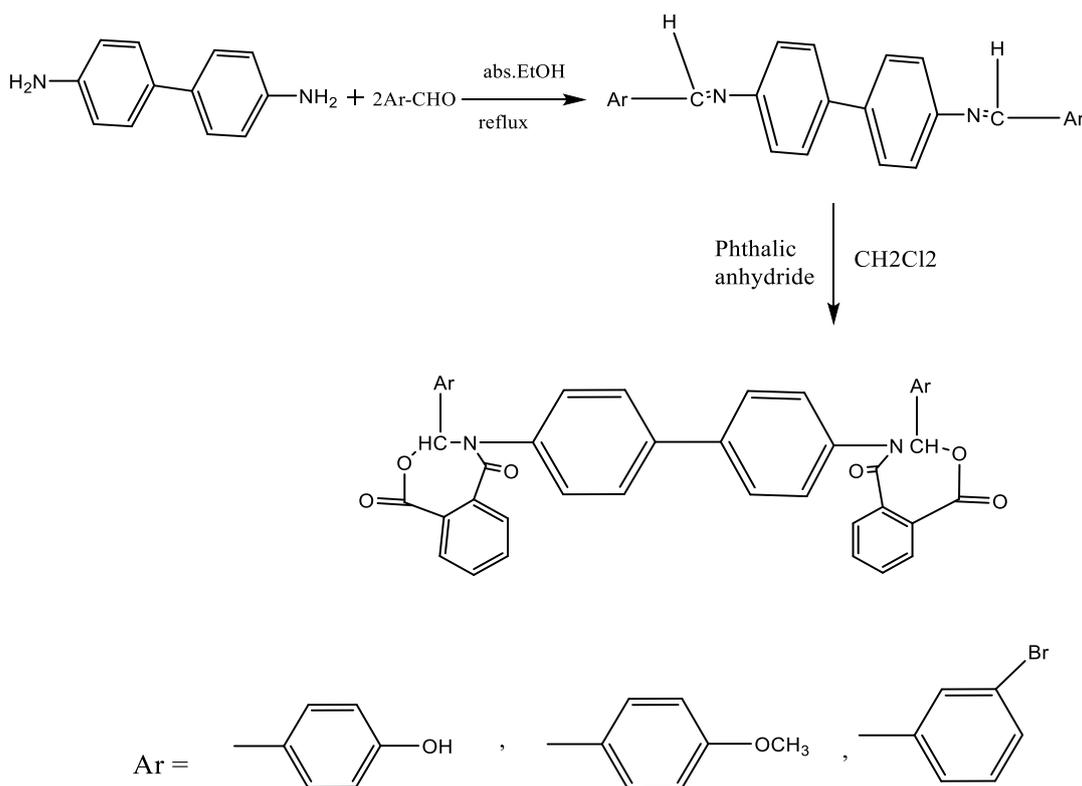
1,4-oxazepine

(8-1) الصيغ التركيبية للأوكسازيبين

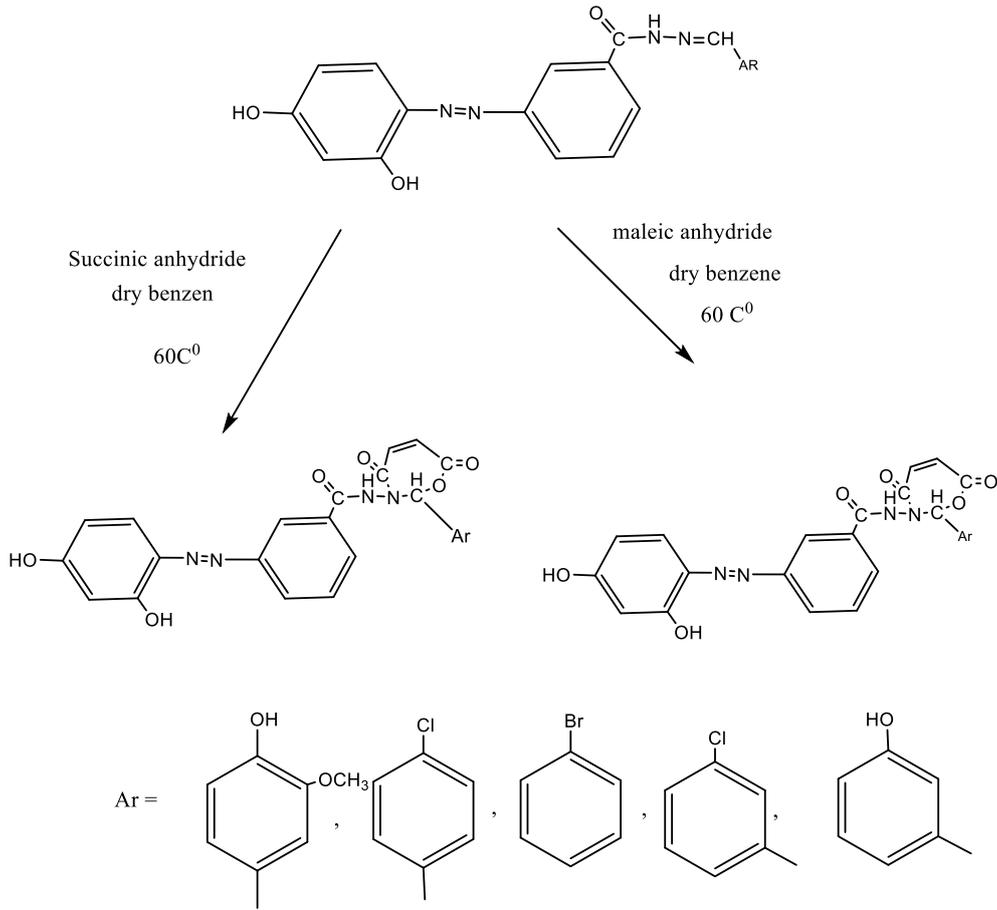
تم تحضير مشتقات الاوكسازيبين سنة 1965⁽⁹¹⁾، حيث وجد ان لها اهمية بايولوجية في مجال الصيدلة، وتنتمي الى كيانها بعض المنتجات الطبيعية والمركبات الحيوية النشطة، كمضادات الالتهاب⁽⁹²⁾ مضاد للفطريات⁽⁹³⁾، مضادات الهستامين، مزيلات التعرق، مستقبل عامل نمو البشرة⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾.

1-9-1- طرق تحضير الاوكسازيبين ومشتقاتها

صنف تفاعل Cycloaddition الذي تم استخدامه في تخليق حلقة 1,3-Oxazipine والذي يخضع الى ميكانيكة (2+5) اي ان تفاعل Cycloaddition الذي تم فيه اضافة ذرتين من مجموعة imine كمكونين الى مكون من خمسة ذرات مثل المالك انهيدرايد او فتالك انهيدرايد لاعطاء مكون من سبع ذرات، واستند تحضير الحلقات 1,3-Oxazipine و 1,4 و لفترة طويلة على انواع محددة من التفاعلات الكلاسيكية. حضر (Mahrath)⁽⁹⁶⁾ مشتق الحلقة السباعية -bis-1,3-oxazepine 4,7- dione imines وحسب المخطط (18-1).



استطاع Aseel.F.Kareem and Hasan .T.Ghanim تحضير وتشخيص سلسلة من مشتقات الاوكسازيبين من قواعد شيف مع maleic and succinic anhydride⁽⁹⁷⁾ كما موضح في المعادلة (19-1).



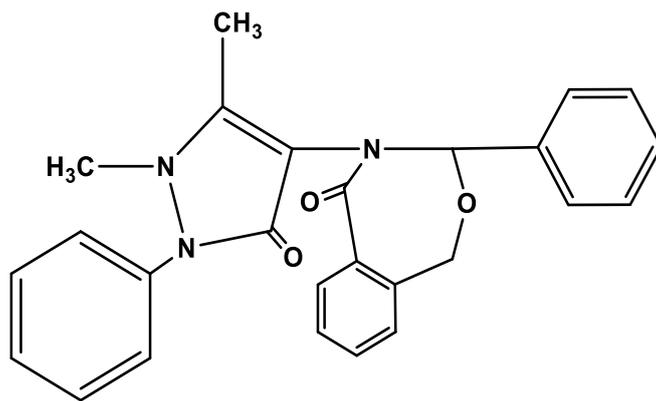
المخطط (6-1) تحضير الاوكسازيبين باستخدام maleic and succinic anhydride

2-9-1- الفعالية البيولوجية للاوكسازيبين ومشتقاتها

تمتاز مركبات الاوكسازيبين بامتلاكها اهمية طبية وبيولوجية ولها تطبيقات صيدلانية واسعة، تم استخدام مركبات الحلقة السباعية كمواد مضادة للفطريات والبكتريا(98)، وتم العثور على مشتقات الاوكسازيبين لتكون فعالة ضد مرض الفلق والانصام(99)، حيث استخدمت بعض مشتقات الاوكسازيبين كأدوية طبية وصيدلانية والتي تؤثر على المركز العصبي(100).

حضر Rasim.F واخرون(101) بعض مشتقات 1,3- Oxazipine التي تمتلك فعالية بيولوجية

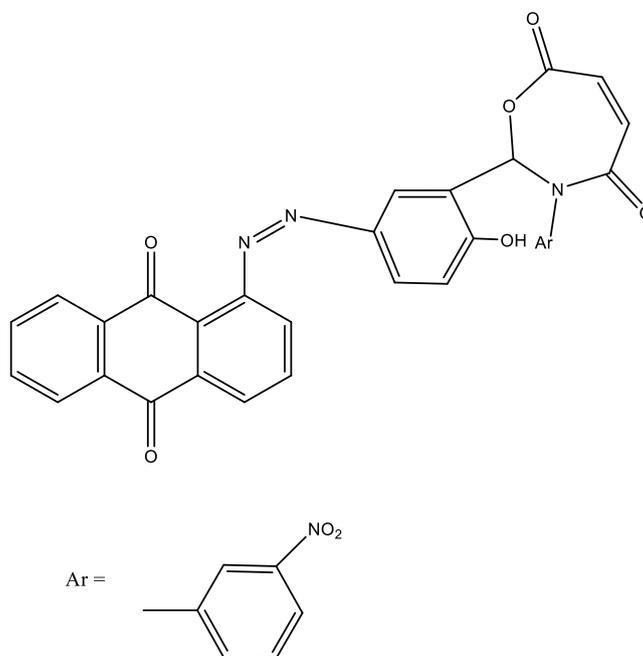
كمضاد للفطريات كما في الشكل (11-1).



4-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepin-5(1H)-one

الشكل (11-1)

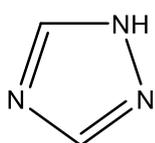
وحضر (Ayad.k)⁽¹⁰²⁾ وجماعته مشتق (Z)-3-argio-2-(5-((9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)diazenyl)-2-hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3-oxazepine-4,7-dione يمتلك فعالية بايولوجية جيدة كمضاد للبكتريا من نوع *Streptococcus p.* و *Klebsiella.sp* كما في الشكل (12-1).



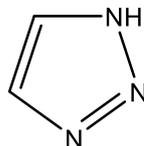
الشكل (12-1)

10-1- التريازول

التريازولات هي صنف من اصناف المركبات الحلقية الاروماتية غير المتجانسة وتمتلك فعاليات دوائية مختلفة وتحتوي في صيغتها التركيبية حلقة خماسية التركيب وثلاث ذرات نتروجين ونظام حلقي غير مشبع وغير متجانس التريازولات نوعين من الايزومرات 1,2,3-triazole و 1,2,4-triazole .



1,2,4-triazole



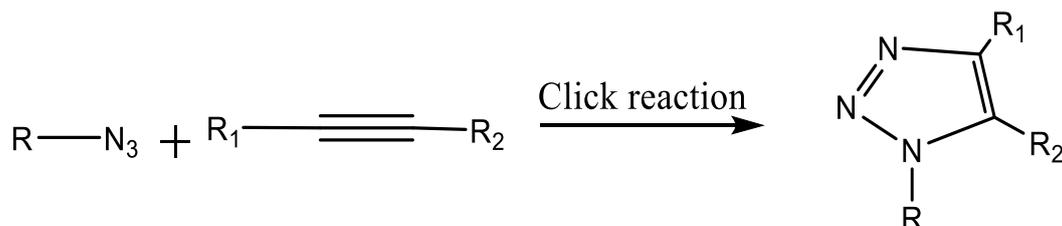
1,2,3-triazole

(9-1) الصيغة التركيبية لايزومرات التريازول

الايزومر 1,2,3-triazole وزنه الجزيئي 69.07 g/mol ويمتاز بكونه مادة صلبة ابرية الشكل، يعتبر الايزومر 1,2,3-triazole من المركبات الرئيسية التي تلعب دورا مهما في الكيمياء الطبية والنباتية والصيدلية (103).

1-10-1 طرق تحضير التريازول

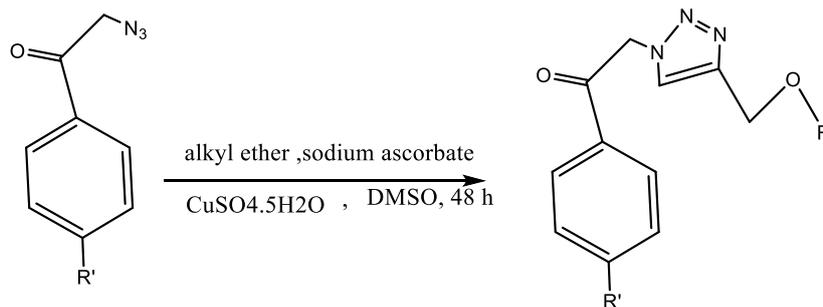
بصورة عامة تم وصف المسار التخليقي لـ 1,2,3-triazole باستخدام click chemistry (104) كما في المعادلة (18-1).



Herein R_1 and R_2 : can be $-H$, electron withdrawing and electron donating groups, aryl, heteryl, nothing and others

المعادلة (18-1)

استطاعت S.J. Rasha وآخرون (105) من تحضير مشتق 1,2,3-triazole من مفاعلة المشتق الازيدي مع alkyl ether بوجود sodium ascorbate و كبريتات النحاس المائية باستخدام DMSO كمذيب عضوي كما في المعادلة (19-1).

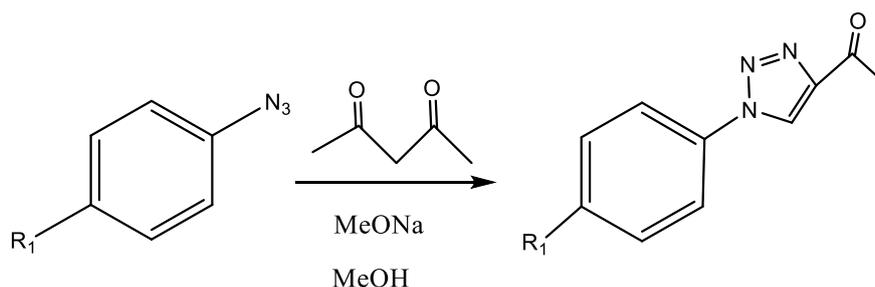


R = C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇

R' = H, Br, Ph

المعادلة (19-1)

كما تمكن الباحثون من تحضير مشتقات لـ 1,2,3-triazole وذلك عن طريق الغلق الحلقي، حيث قام Nazariy وآخرون⁽¹⁰⁶⁾ بتحضير مشتق بواسطة الغلق الحلقي لمركب available azide بوجود acetyl acetone في الميثانول كما في المعادلة (20-1).



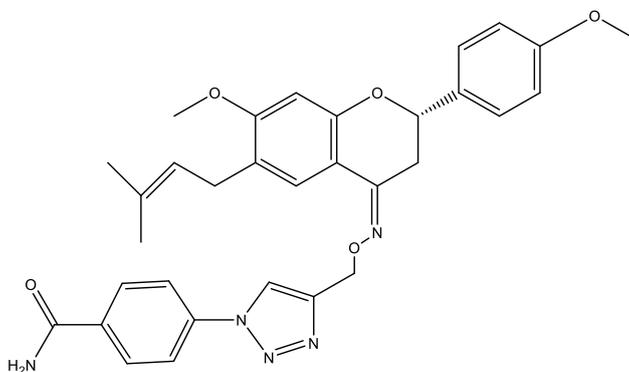
R₁ = H, 2-Me, 4-F

المعادلة (20-1)

2-10-1- الفعالية البيولوجية للتريازول

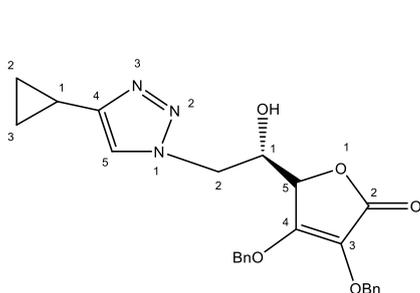
لمشتقات التريازول فعالية بيولوجية، تعبير كمركبات رئيسية لاهداف بيولوجية متنوعة، حيث تمتاز مشتقات 1,2,3-triazole بأنها ذات فعالية عالية في الكيمياء الدوائية والصيدلانية⁽¹⁰⁷⁾، حيث تمتلك فعالية كمضادات للسرطان، مضادات لمرض السكري، ومضاد للفيروسات، مضادات للميكروبات، وعوامل واقية للأعصاب⁽¹⁰⁸⁾.

S,Z)-4-(4-(((7-methoxy-)) 1,2,3-triazole مشتق (109) N. Gupta حضر
 2-(4-methoxyphenyl)-6-(3-methylbut-2-en-1-yl)chroman-4-
 (benzamide ylidene)amino)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) كافي
 الشكل (13-1) حيث يمتلك فعالية كمضاد سرطاني .

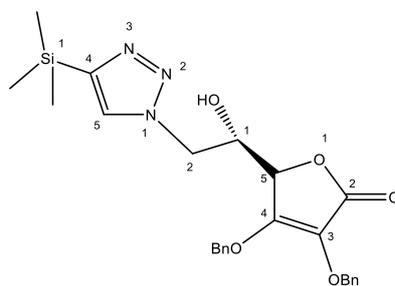


الشكل (13-1)

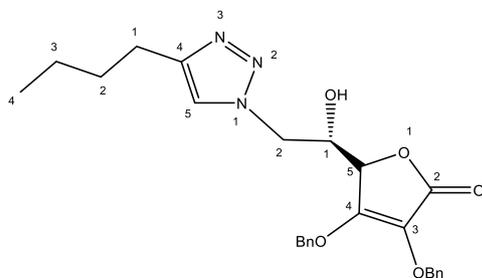
كذلك تمتلك المشتقات 4-Substituted-1,2,3-triazole-2,3-dibenzyl-L-ascorbic
 acide فعالية كمضاد للفيروسات (VZV(Varicella virus) ،CMV(Cytomegalovirus) ،
 HSV-1 and HSV-2 ،zoster (110-111) كما في الشكل (14-1).



(5S)-3,4-bis(benzyloxy)-5-(2-(4-cyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-hydroxyethyl)furan-2(5H)-one



(5S)-3,4-bis(benzyloxy)-5-(1-hydroxy-2-(4-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl)furan-2(5H)-one

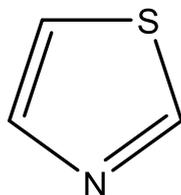


(5S)-3,4-bis(benzyloxy)-5-(2-(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-hydroxyethyl)furan-2(5H)-one

الشكل (14-1)

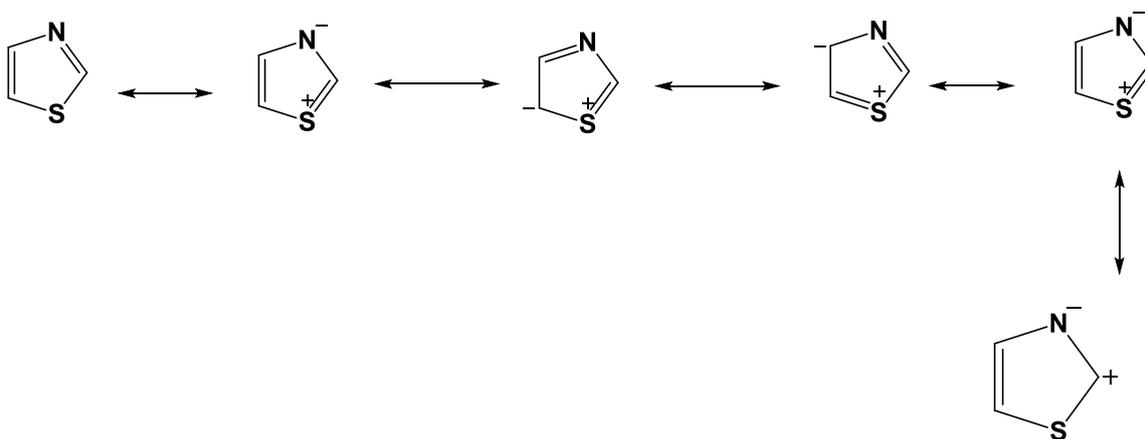
11-1- الثيازول Thiazole

الثيازولات: عبارة عن مركبات حلقة غير متجانسة خماسية الحلقة، الصيغة العامة لها C_3H_3NS ، الوزن الجزيئي للثيازول 85.12 g/mole ، الثيازول الحر سائل اصفر فاتح برائحة تشبه رائحة البريدين.



(10-1) الصيغة التركيبية لـ Thiazole

يمتلك الثيازول عددا من الاشكال الرنينية كما في الشكل (15-1).

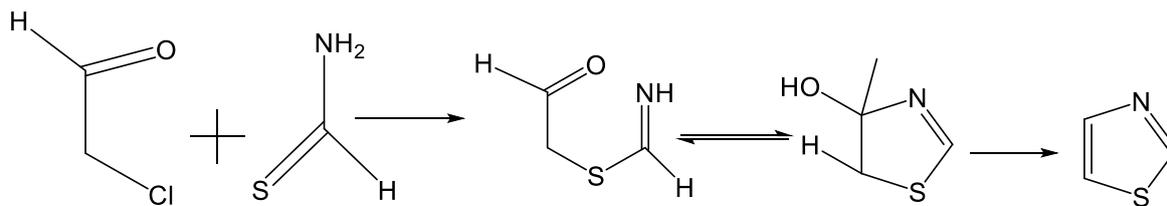


الشكل (15-1) يوضح الاشكال الرنينية لحلقة لـ Thiazole

تستخدم الثيازولات للحصول على جزيئات كاربين حرة ومعقدة مع معادن انتقالية، بينما تستخدم املاحها كمحفرات في تفاعل تكاثف Setetter والبنزوين⁽¹¹²⁾، حيث صنفت الثيازولات من اهم المركبات الحلقية غير المتجانسة في التطبيقات البيولوجية، وصف الثيازول لأول مرة في عام (1887)⁽¹¹³⁾، تمتلك thiazoles خصائص كيميائية وفيزيائية مماثلة للبريدين والبيريميدين⁽¹¹⁴⁾.

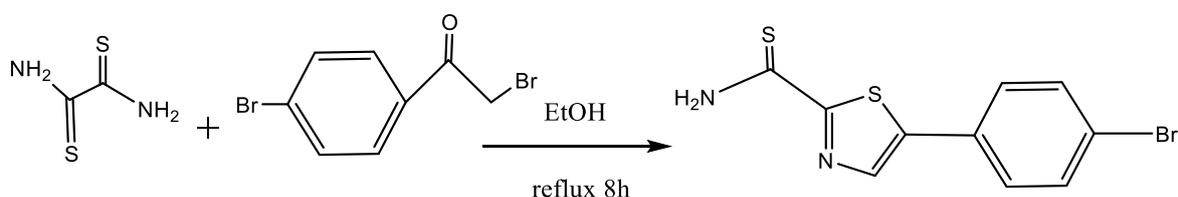
11-1-1 طرق تحضير الثيازول ومشتقاته

تم تحضير thiazole من قبل Willstatter.R وآخرون⁽¹¹⁵⁾ من مفاعلة α -chloroacetyldehyd مع thioformamide كما في المخطط (7-1).



مخطط (7-1)

استطاع Hussan وجماعته⁽¹¹⁶⁾ من تحضير بعض مشتقات الثيازول وذلك من خلال تفاعل thioamide مع 4-bromo -1-(4-bromophenyl)ethan-one بوجود الايثانول كمذيب عضوي كما في المعادلة (21-1).



المعادلة (21-1)

2-11-1- الاهمية البيولوجية للثيازول

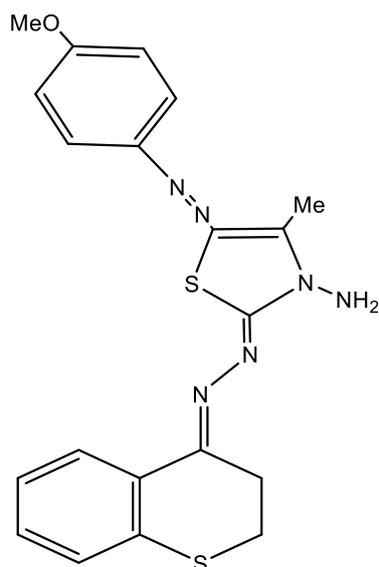
الثيازولات لها اهمية واسعة في المنتجات الطبيعية و في المجال الطبي، تحتوي على العديد من المركبات العضوية ذات النشاط البيولوجي على الثيازول كجزء من بنيتها، يستخدم الثيازول في الانشطة البيولوجية، منها كمثبطات لورم البروستات، ومنشطات HIF-1 لورم الثدي، ومضادات للفطريات، مضادات للالتهابات، ومضاد فيروسي، مكافحة نقص المناعة البشرية^(117,118).

درس Farghly وآخرون⁽¹¹⁹⁾ فعالية خواص المركب (2-5-(Z)-

methoxyphenyl)diazenyl)-4-methyl-2-((E)-thiochroman-4-ylidene)

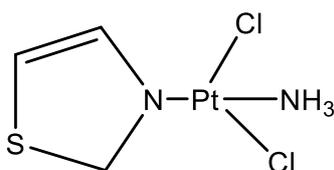
(hydrazineylidene) thiazol-3(2H)-amine التي تم تحضيرها وجد انها تمتلك فعالية بايولوجية

كمضاد فطري كما في الشكل (16-1).



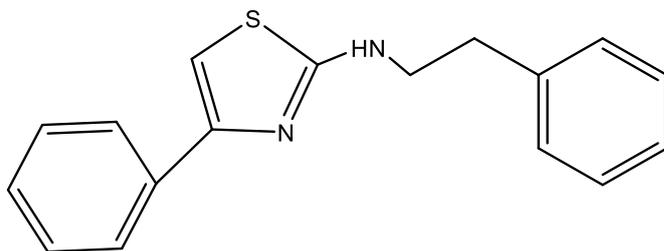
الشكل (16-1)

كما تمكن Marini⁽¹²⁰⁾ من تحضير بعض مركبات الثيازول التي تمتلك فعالية كمضاد للاورم كما في الشكل (17-1).



الشكل (17-1)

وجد المركب (N-phenethyl-4-phenylthiazol-2-amine) كما في الشكل (18-1) يمتلك فعالية بايولوجية كمضاد HIF-1 لاورام الثدي⁽¹²¹⁾.

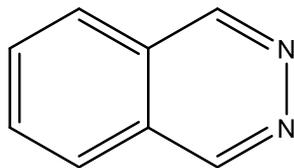


الشكل (18-1)

12-1 الكوينوزولين

الكوينوزولين: مركب اروماتي عطري سداسي الحلقة غير متجانس، يتكون من حلقتين عطريتين بسيطتين حلقة بنزين وبيريميدين، انة مركب اصفر اللون، يوجد عادة على شكل بلوري. من الناحية

الطبية تم استخدامة كعامل مضاد للملاريا، حيث تم استخدامة لأول مرة من قبل العالم غابرييل عام 1903 من نبات اسيرو الصيني (122).



Quinazoline

الشكل (11-1) الصيغة الكيميائية لـ Quinazoline

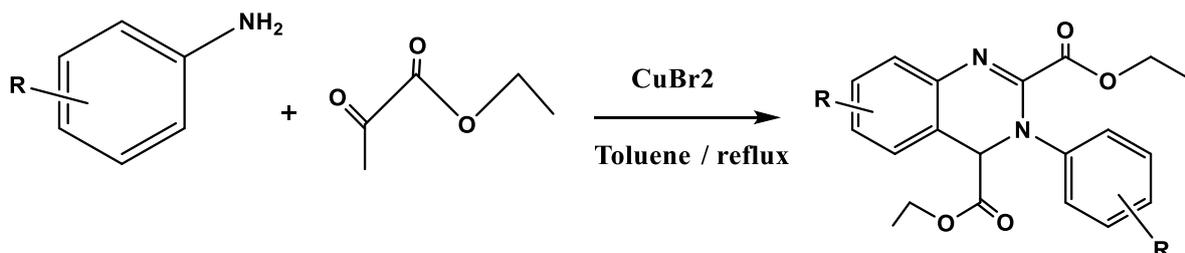
الكوينوزولينات هي اكثر المركبات العضوية التي تمت دراستها في الكيمياء الطبية بسبب مجموعة واسعة من الخصائص البيولوجية التي تتمتع بها هذه المركبات، مثل الانشطة المضادة للملاريا، والمضادة للالتهابات، وارتفاع ضغط الدم، فضلا عن كونه معروف جيدا بتنشيط EGFR (123).

1-12-1- طرق تحضير الكوينوزولين ومشتقاتها

مشتقات الكوينوزولين، التي تنتمي الى المركبات الحلقية غير المتجانسة المحتوية على N تمتاز بانها ذات انشطة صيدلانية حيوية واسعة، تمكن الكيميائيون من تصنيع مجموعة متنوعة من مركبات الكوينوزولين ذات انشطة بيولوجية مختلفة عن طريق تثبيت مجموعات نشطة مختلفة على جزء الكوينازولين باستخدام طرق تخليقية مطورة (124)، ومن التطبيقات المحتملة لمشتقات الكوينازولين في مجالات البيولوجيا، ومبيدات الافات، والطب وهناك عدة تفاعلات التي صممت كطرق تكميلية في معظم التجارب او تم استخدامها كطرق رئيسية في بعض الابحاث (125).

1- Aza-Diels-Alder reaction

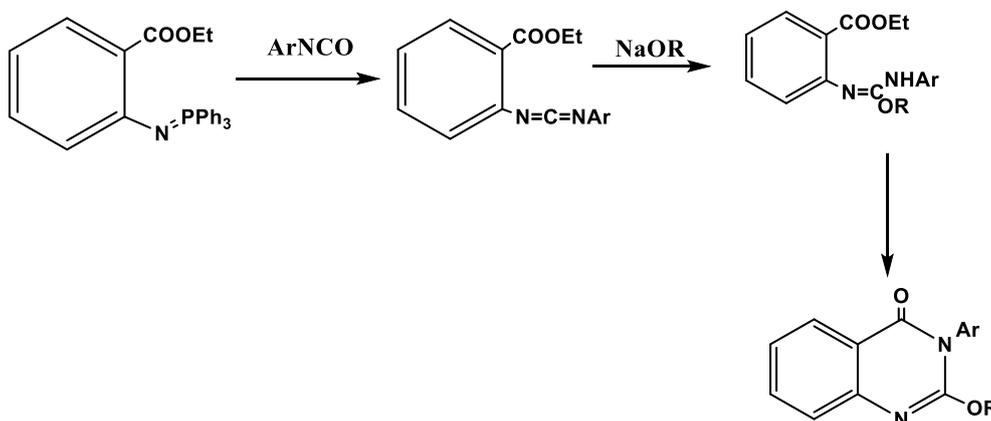
وهو تفاعل يحدث فيه اقتران أيمين وألكين غني بالالكترونات، حيث اصبح هذا التفاعل اداة قوية لتخليق مشتقات الكوينوزولين، قام Chen و اخرون (126) بتحضير مشتقات الكوينوزولين باستخدام حوامض لويس كعامل مساعد وبوجود التلوين ككاشف كما في المعادلة (22-1).



المعادلة (22-1)

٢- Aza-Witting reaction

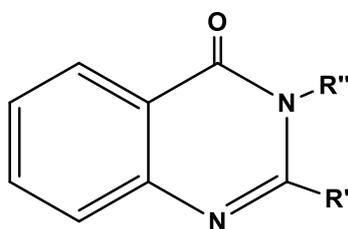
استطاع Ding وآخرون⁽¹²⁷⁾ من تحضير مشتق alkoxy -3H-quinazoline -4-ones عن طريق تفاعل aza-witting باستخدام iminophosphorane مع aromatic isocyanate كما في المخطط (8-1).



المخطط (8-1)

1-12-2-الفعالية البيولوجية للكوينازولين ومشتقاتها

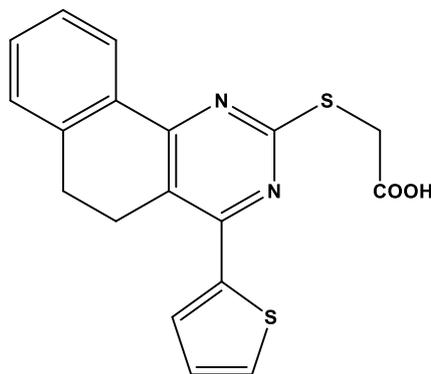
تتميز مركبات الكوينازولين بانها ذات أنشطة بيولوجية وصيدلانية واسعة و متميزة، بما في ذلك كمضادات الفيروسات، مضادات السرطان، مضادات البكتيريا، مضادات مصادات للسُّل، مضادات للملاريا، مضادات، للسكري، مضادات للالتهابات، حيث تم استخدام اول مركب كوينازولين قلويد طبيعي Vasicine لنشاط موسع القصبات وفي علاج محاذة الجهاز التنفسي⁽¹²⁸⁾.
وجد Nagar للمشتق quinazoline (3H) one يمتلك فعالية بيولوجية كمضاد بكتيري⁽¹²⁹⁾ كما في الشكل (19-1).



الشكل (19-1)

حضر Yahia⁽¹³⁰⁾ سلسلة من مشتق di hydrobenzo[h] quinazoline باستخدام arylmethylene thiopyrimidine و 2-(4-(tiophen-2-yl)5,6-dihydrobenzo [h]

quinazolin-2-ylthio) acetic acid حيث وجد ان اغلب المركبات المحضرة تمتلك فعالية جيدة كمضادات سرطانية كما في الشكل (20-1)



الشكل (20-1)

13-1- السرطان Cancer

يعد السرطان من اخطر الامراض التي تصيب خلايا الانسان وأنسجته، اما بالنسبة لتسميته فتختلف باختلاف المنطقة التي يظهر بها ورم السرطان، اي يسمى الورم عادة باسم الخلايا التي يظهر فيها كسرطان الحنجرة الذي يظهر في منطقة الحلق في انسجة الاحبال الصوتية، وتستخدم في التنفس والبلع والتحدث (معظم انواع سرطانات الحنجرة هي خلايا حشوية⁽¹³¹⁾)، وسرطان القولون الذي يظهر في انسجة وخلايا القولون، ويقسم مرض السرطان الى نوعين 1- الورم الحميد، 2- الورم الخبيث. ويختلف احدهما عن الاخر بأن الورم الحميد يصيب منطقة معينة من خلايا الجسم ولا ينتشر في اي جزء اخر من الجسم ، أما الورم الخبيث لة القدرة والقابلية على الانتقال بين أنسجة الجسم وخلاياه مما يسبب انتشاره في جميع اجزاء الجسم الاخرى في بعض الحالات المرضية على الرغم من التقدم الكبير في علاج السرطان فأن الوفيات لم تنخفض لذا اصبح من الضروري فهم التفسيرات الجزيئية والتي ساهمت في تطور الورم وتقدمة والبحث عن الادوية الاكثر فعالية والاقبل سمية لمعالجة هذا المرض⁽¹³²⁾ . وفي هذه الاطروحة تم دراسة تأثير بعض المركبات المحضرة على سرطان الثدي.

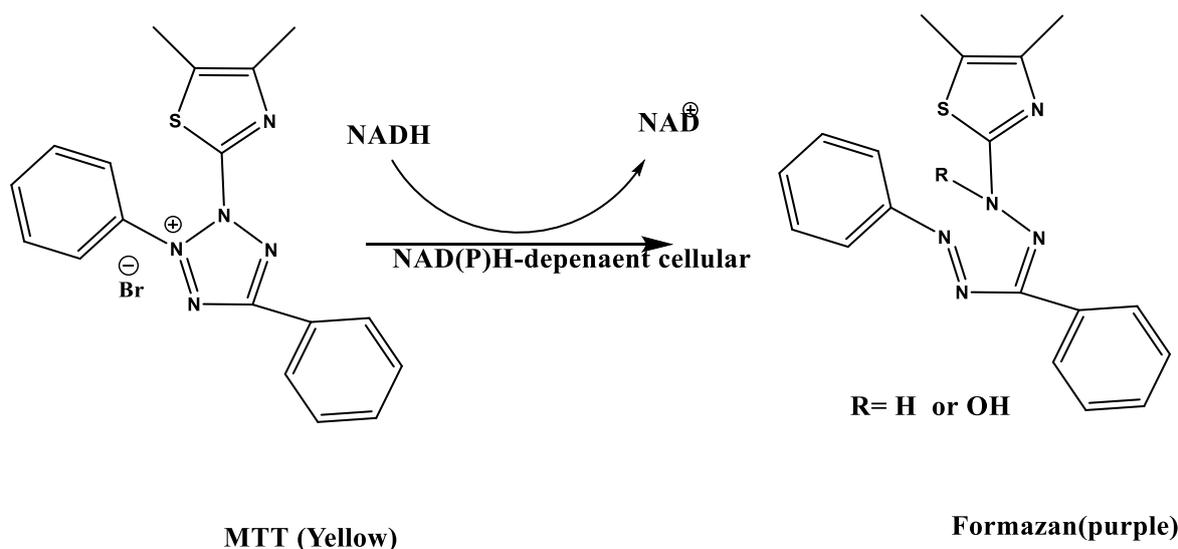
14-1- سرطان الثدي Breast Cancer

يعد سرطان الثدي من اكثر انواع السرطانات شيوعا بين النساء في جميع دول العالم، وسرطان الثدي هو سرطان انتقالي ويمكن ان يصل الى عادة الى أعضاء بعيدة مثل الدماغ والعظام والكبد والرئة، والتي تمثل أساسا عدم قدرتها على التحمل. وهناك العديد من عوامل الخطر مثل الجنس، الشيخوخة والاستروجين والتاريخ العائلي والجين والطفرات ونمط الحياة غير الصحي والتي يمكن ان تزيد من احتمالية الاصابة بسرطان Breast تحدث معظم حالات سرطان الثدي لدى النساء⁽¹³³⁾، ويكون عدد

الحالات عند النساء اعلى 100 مرة من الرجال، ويمكن ان يؤدي التشخيص المبكر للمرض الى تشخيص جيد ومعدل بقاء عالي، في امريكا الشمالية معدل البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لمرضى سرطان الثدي اعلى من 80% بسبب الكشف المبكر عن هذا المرض، التصوير الشعاعي للثدي هو طريقة فحص مستخدمة على نطاق واسع في الكشف عن هذا المرض وثبت انها تساعد في تقليل الوفيات بشكل فعال، اما عن طرق الفحص الاخرى، مثل التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) وهي أكثر حساسية من من التصوير الشعاعي للثدي، تم تطوير العلاجات البيولوجية في السنوات الاخيرة وثبت انها مفيدة لسرطان الثدي⁽¹³⁴⁾.

15-1- الفعالية السرطانية Cancer activity

أصبح السرطان أكثر الامراض انتشارا في جميع أنحاء العالم، وفقا لمنظمة (WHO)، يتجاوز معدل الوفيات السنوية بسبب السرطان عشرين بالمئة من اجمالي عدد الوفيات. يتميز السرطان بتكاثر الخلايا السرطانية بسرعة وانتشار عشوائي للخلايا بشكل غير متوقع، يحث الباحثون في جميع الدول على اتخاذ خطوات لاجاد علاجات فعالة وناجحة لعلاج هذا المرض او تقليل مخاطره (160) يستخدم اختبار MTT (طريقة القياس اللوني) لتحديد السمية الخلوية، والتكاثر، و صلاحية الخلايا، يتم تغير الصبغة الصفراء MTT [3-(4,5- di methylthiazol -2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] الى بلورات أرجوانية ذات أقصى امتصاص نانوميتر والمعروفة باسم فورمازان. تتم عملية الاختزال بواسطة انزيم نازعة الهيدروجين الموجود في المايكوتونديريا للخلايا القابلة للحياة، كثافة اللون الارجواني تتناسب طرديا مع الخلايا القابلة للحياة يوضح المخطط (9-1) الية عمل صبغة MTT⁽¹³⁵⁾.



المخطط (9-1) يوضح ميكانيكة عمل صبغة MTT .

Aim of the Work أهداف البحث 16-1

١- تحضير و تشخيص مشتقات جديدة للمركبات

5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-(2H)-one

5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-(2H)-thione

٢- تحضير و تشخيص مركبات جديدة تحتوي على حلقات غير متجانسة مهمة مثل الترايازينات و البيتا-لاكتام و التترازول و الاوكسازيبين و الترايازول و الاميدازولدين و الكوينوزولين .

٣- دراسة بعض الصفات الفيزيائية للمشتقات المحضرة

٤- قياس الفعالية الحيوية لبعض هذه المركبات باستعمال نوعين من البكتريا وهي ايشريشيا القولون (*Escherichia Coli*) و ستافيلوكوكاس (*Staphylococcus aureus*) و نوع من الفطر

Asp.niger

٥- قياس الفعالية السرطانية لبعض المشتقات المحضرة .

2- الجزء العملي

1-2 الأجهزة والمواد المستعملة

أستعملت الأجهزة الآتية في القياسات الطيفية والفيزيائية للمركبات المحضرة وكما يأتي :

(1) اطياف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$):

تم قياس اطياف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) باستخدام جهاز (Bruker DMX-500 NMR SPECTROPHOTOMETER) بتردد (500 MHz) لـ $^1\text{H-NMR}$ وبتردد (125 MHz) لـ $^{13}\text{C-NMR}$ ، باستخدام d^6 -DMSO كمذيب في مختبرات جامعة فردوسي للدراسات العليا والمختبر المركزي لجامعة طهران في ايران .

(2) أطياف الأشعة تحت الحمراء (Infrared spectra):

تم قياس أطياف الأشعة تحت الحمراء (FT-I.R) باستخدام جهاز (FTIR-Affinity-1 SHIMADZU) المدى ($4000-400\text{ cm}^{-1}$) باستخدام قرص (KBr) للمادة الصلبة في مختبرات قسم الكيمياء/ كلية العلوم/جامعة بابل .

(3) درجات الانصهار (Melting point):

تم قياس درجات الانصهار (Melting point) للمركبات المحضرة بواسطة استخدام جهاز (SMP30 melting point apparatus) علماً أن درجات الانصهار غير مصححة في مختبرات قسم الكيمياء /كلية العلوم / جامعة بابل .

(4) جميع المواد الكيميائية المستعملة من إنتاج الشركات (Fluka-Sigma) و (MERCK)

و (BDH) و (CDH).

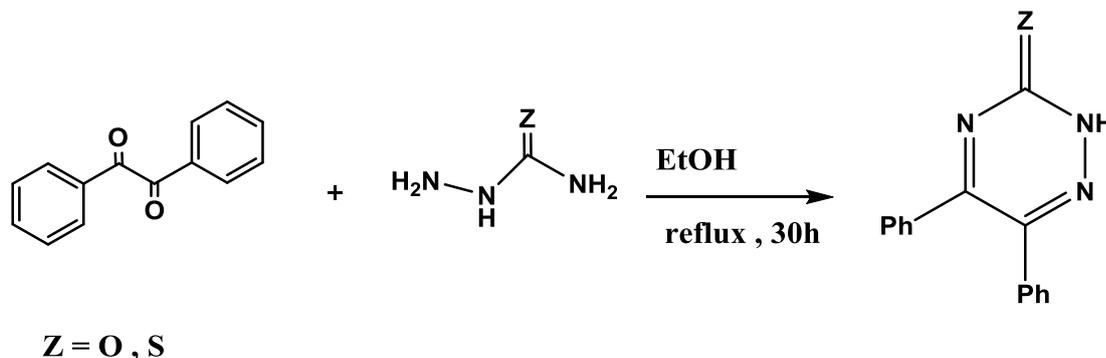
Synthetic Methods of compounds

2-2 طرائق تحضير المركبات

(98) 1-2-2 تحضير المركبين (S1,S2)

5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one (S1) ,

5,6-diphenyl- 1,2,4-triazine -3(2H)-thione (S2)



اذيب في دورق دائري القعر (0.21g, 1mmol) من البنزاييل مع
 (1mmole, 0.09g, 0.11g) من السيميكربايد والثايسيميكربايد على التوالي بواسطة
 (25 ml) ايثانول مطلق وصعد المزيج لمدة (30ساعة) ثم برد المزيج بدرجة حرارة الغرفة
 واستخلص الناتج العضوي باستخدام (100ml) من ثنائي كلورو ميثان وتمت اعاده بلورته باستخدام
 الايثانول المطلق، والجدول (1-2) يوضح الخواص الفيزيائية للمركبين (S1,S2).

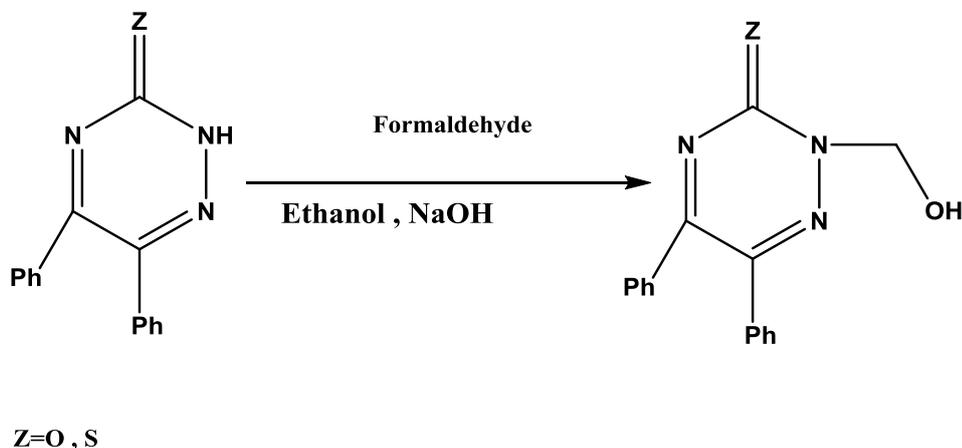
الجدول (1-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S1, S2)

Comp. No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	
						Solvent	R _f
S1	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O	249	ابيض	82	219-222	n-hexane: acetone 1:1	0.40
S2	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ S	265	برتقالي	53	215-217	n-hexane: acetone 1:1	0.43

(99)
2-2-2 تحضير المركبين (S3, S4)

2-(hydroxy methyl)-5,6-diphenyl- 1,2,4-triazin-3(2H)-one(S3),

2-(hydroxy methyl) 5,6-diphenyl- 1,2,4-triazine- 3(2H)- thione (S4)



في دورق دائري القعر تم وضع (1mmole, 0.24g,0.26g) من المركبين (S1,S2) على التوالي واطافة (10ml) من الفورمالديهايد (37%) و(10ml) من الايثانول مطلق بعد التحريك المستمر تم اضافة قطره قطرة من محلول 2M NaOH (لحين وصول PH=7) في 25 درجة مئوية ثم ترك المحلول ليبرد لمدة (24ساعة) وجمع الناتج ،وأعيدت بلورته من المذيب المناسب (ايثانول مطلق) والجدول رقم (2-2) يوضح الخواص الفيزيائية للمركبين (S3,S4).

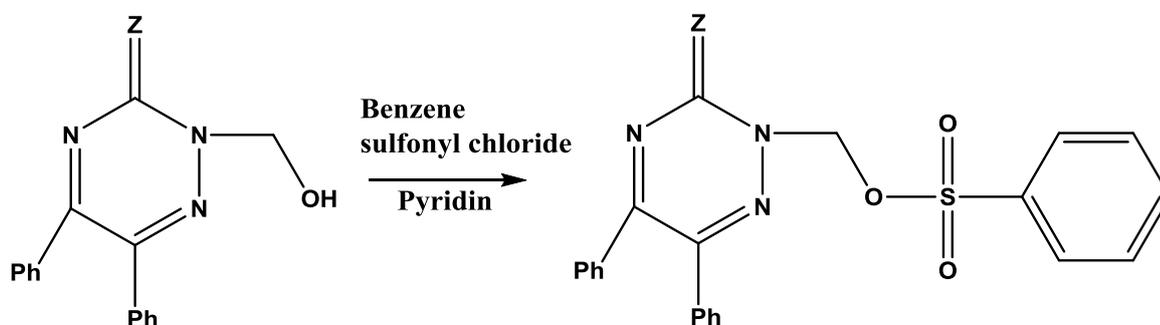
الجدول (2-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S3 , S4)

Com p.No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	
						Solvent	Rf
S3	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂	279	ابيض	80	170-172	n-hexane: acetone 1:1	0.5
S4	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ OS	295	برتقالي	91	99-102	n-hexane: acetone 1:1	0.63

3-2-2 تحضير المركبين (S5, S6) (100)

3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenesulfonate(S5),

5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)yl)benzenesulfonate(S6)



Z=O,S

اذيب في دورق دائري القعر سعته 100ml (1.85mmole, 0.5g,0.55g) من المركبين (S3,S4) على التوالي بواسطة (15 ml) من البريدين وتم اضافة (1.85mmole, 0.33g) من البنزين كلورايد السلفونيل بشكل قطرات مع التحريك المستمر في حمام ثلجي 0C لمدة (10 ساعات) بعدها تم اضافة 6N من حامض الهيدروكلوريك HCl (12ml من HCl في 12ml ماء مقطر) وتم استخلاص الناتج العضوي باستخدام الكلوروفورم كطبقة عضوية وأعيدت بلورة الناتج بالايثانول ويوضح الجدول رقم (3-2) الخواص الفيزيائية للمركبين (S5,S6) .

الجدول (3-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S5, S6)

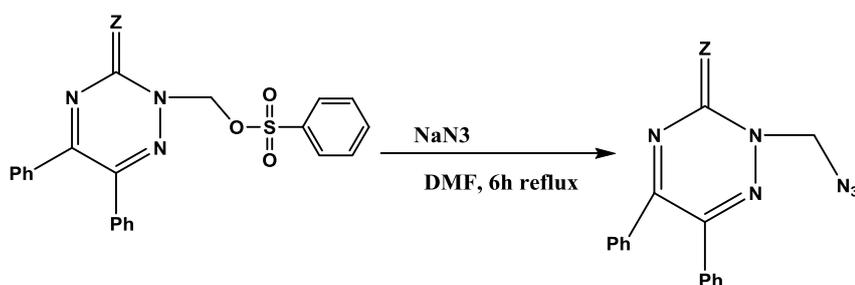
Comp. No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	
						Solvent	R _f
S5	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₄	419	بني فاتح	83	190-192	n-hexane: acetone 1:1	0.62
S6	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ₂	435	بني	80	Gamy	n-hexane: acetone 1:1	0.70

4-2-2- تحضير المركبين (S7,S8) (101)

2-(azidomethyl)-5,6-dimethyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one(S7)

,2-(azidomethyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-thione(S8)

Z= O,S



اذيب في ورق دائري القعر سعته 50ml (9.90mmol, 4.14g,4.30g) من (S5,S6) على التوالي بواسطة 15ml من DMF ومزجها جيدا مع (9.90mmol,6.4g) من أزيد الصوديوم NaN_3 المذابة في 10ml من DMF فلو حظ تغير اللون مباشرة الى اللون البني و بعدها تم تصعيد المزيج لمدة (6ساعات) بدرجة 100°C وبرد المحلول بدرجة حرارة الغرفة, ثم ركز المحلول بجهاز المبخر الدوار وجمع الناتج وأعيدت بلورته بالمذيب المناسب(الايثانول) ويوضح الجدول (4-2) الخواص الفيزيائية للمركبين المحضرين (S7,S8).

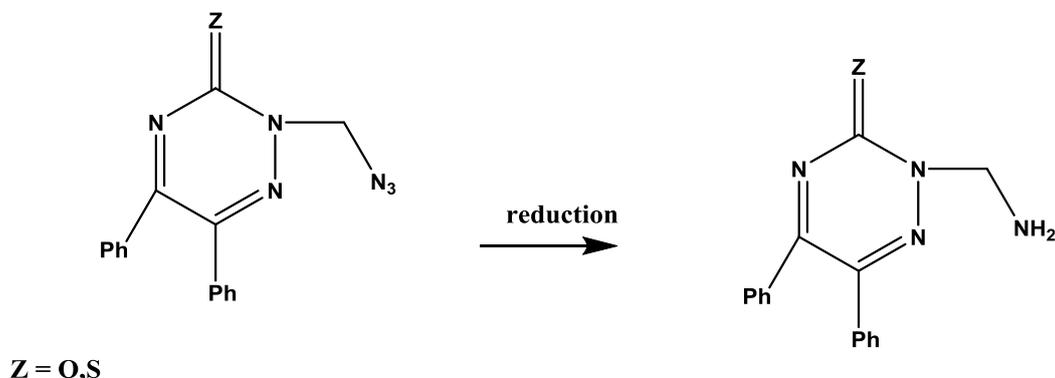
الجدول (4-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S7, S8)

Comp .No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P ($^\circ\text{C}$)	TLC	
						Solvent	RF
S7	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$	304.31	بني غامق	74	336-338	n-hexane: acetone 1:1	0.7
S8	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}$	320.37	اصفر فاتح	78	Gumy	n-hexane: acetone 1:1	0.68

5-2-2- تحضير المركبين (S9,S10) (102)

2-(aminomethyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one(S9),

2- aminomethyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-thione(S10)



تم اخذ دورق دائري سعته (100 ml) ووضع فيه مزيج من (0.02mol,0.52g) باوادر الحديد و (0.02 mol, 2.67g) من كلوريد الالمنيوم المائي $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ و اضيف اليه 20 ml من الماء المقطر وتم تحريك المزيج ، ثم اضيف اليه (0.02 mol ,0.61g ,0.64g) من (S7,S8) و المذابة في (10 ml) من الايثانول المطلق على التوالي ، وبشكل دفعات متتالية مع التحريك المستمر لمدة 2.5 ساعة ،بعدها تم اضافة 20 ml من 10%NaOH الى الخليط مع التحريك لمدة 5دقائق بدرجة حرارة الغرفة (25 °C) ، واستخلص الناتج العضوي باستخدام 100 ml من خلاات الاثيل كطبقة عضوية وبتكرار الاستخلاص لاربع مرات علما ان زمن الرج (30 دقيقة) لكل مرة ويوضح الجدول رقم (5-2) الخواص الفيزيائية للمركبين (S9,S10).

الجدول (5-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S9 ,S10)

Comp .No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	
						Solvent	Rf
S9	$C_{16}H_{14}N_4O$	278.32	اصفر فاتح	80	271-273	n-hexane: acetone 1:1	0.53
S10	$C_{16}H_{14}N_4S$	294.38	بني غامق	76	Gamy	n-hexane: acetone 1:1	0.56

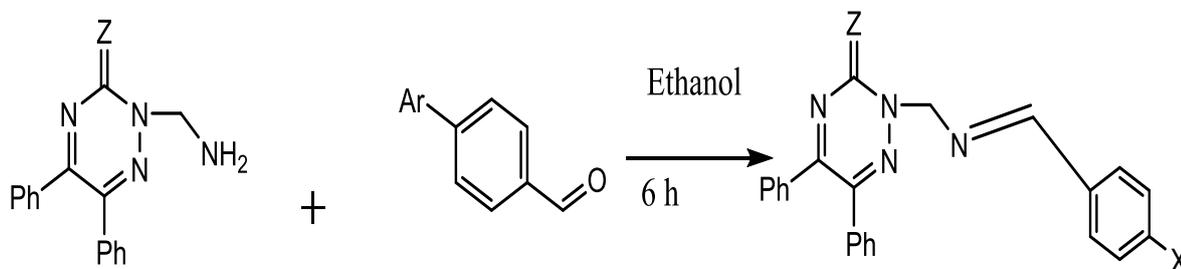
6-2-2- تحضير مشتق قاعدة شف المركب (S11-S12, S19-S20)⁽¹⁰³⁾

2-(((4-hydroxybenzylidene)amino)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one(S11)

2-(((4-hydroxybenzylidene)amino)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione(S12)

2-(((4-nitrobenzylidene)amino)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one(S19)

2-(((4-nitrobenzylidene)amino)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione(S20)



Z=O,S , X = -OH , NO₂

تم اخذ دورق دائري سعته 150 ml ومزج فيه عدد مولات متساوية من المركب الاميني (S9,S10) (0.0026 mol 0.72 g, 0.77 g) مع (0.0026 mol, 0.40 g, 0.32 g) من 4-هيدروكسي بنزليدهايد و 4-نايتروبنزليدهايد على التوالي في (30 ml) من الايثانول المطلق وصعد المزيج لمدة (6 ساعات) وبدرجة حرارة (78°C) بعد اضافة (2-3) قطرة من حامض الخليك الثلجي. و بعدها برد المزيج وتركه لمدة (24h)، بعدها تم ترشيح الراسب وتجفيفه وأعيدت بلورته بالايثانول المطلق والخواص الفيزيائية للمشتقات المحضرة كما في الجدول (6-2).

الجدول (6-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S11,S12 ,S19-S20)

Comp. No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	
						Solvent	R _f
S11	C ₂₃ H ₁₅ N ₄ O ₂	382.14	بنّي غامق	81	147-149	n-hexane :acetone 1:4	0.54
S12	C ₂₃ H ₁₅ N ₄ SO	398.12	بنّي غامق	56	Gumy	n-hexane :acetone 1:4	0.63
S19	C ₂₃ H ₁₅ N ₅ O ₃	411.42	أصفر فاتح	77	153-155	n-hexane :acetone 1:4	0.65
S20	C ₂₃ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	427.48	اصفر	74	161-163	n-hexane :acetone 1:4	0.58

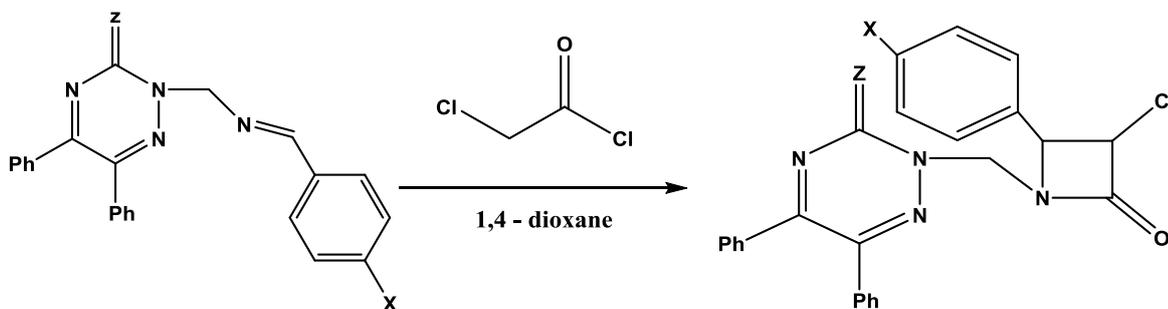
7- 2-2- تحضير المركبات (S13-S14 ,S21-S22)⁽¹⁰⁴⁾

2-((3-chloro-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxoazetidin-1-yl)methyl)-5,6 diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one(S13),

3-chloro-1-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one (S14)

2-((3-chloro-2-(4-nitrophenyl)-4-oxoazetidin-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl 1,2,4-triazin-3(2H)-one(S21)

3-chloro-1-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-4-(4-nitrophenyl)azetidin-2-one(S22)



Z= O, S X= -OH , NO₂

في دورق دائري القعر سعته 150ml تم مزج (0.002mol, 0.76g, 0.80g ,0.82, 0.85g) من المركبات (S11,S12,S19,S20) على التوالي مع (0.002mol ,0.12g) من ثلاثي اثيل امين في (25ml) من 4, 1 - ديوكسان ثم اضيف الى المزيج المبرد بدرجة (10°C) (0.002mol,0.16gm) من كلورو استايل كلورايد على شكل قطرات مع التحريك المستمر لمدة (6 ساعات) وتم جمع الراسب وتجفيفه واعيدت بلورته بالايثانول المطلق وتوضح الخواص الفيزيائية للمشتقات المحضرة كما في الجدول (7-2).

الجدول (7-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S13-S14, S21-S22)

Comp No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	
						Solvent	Rf
S13	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	458.90	ابيض	75	242-244	Ethanol: benzene 1:4	0.44
S14	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S	474.96	بني	72	292-294	Ethanol: benzene 1:4	0.48
S21	C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₄	487.90	ابيض- مصفر	78	287-289	Ethanol: benzene 1:4	0.55
S22	C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₃ S	503.96	بني - مصفر	73	194-196	Ethanol: benzene 1:4	0.60

8-2-2 تحضير المركبات (S15,S16 ,S23,S24)⁽¹⁰⁵⁾

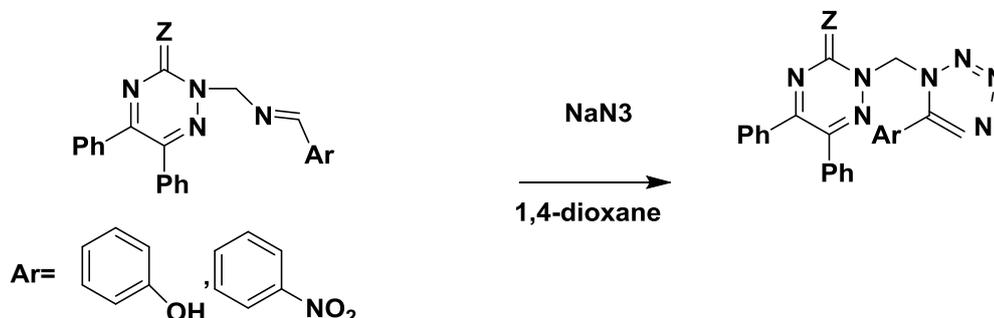
2-((5-(4-hydroxyphenyl)-1H-tetrazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione(S15)

2-((5-(4-hydroxyphenyl)-1H-tetrazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione(S16)

2-((5-(4-nitrophenyl)-1H-tetrazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one (S23)

2-((5-(4-nitrophenyl)-1H-tetrazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione(S24)

Z=O,S



اذيب في دورق دائري القعر ذو فتحتين (0.0006 mol, 0.23 g, 0.24 g, 0.25g, 0.26g) من المركبات (S11,S12,S19,S20) على التوالي بواسطة (30 ml) من 4,1-ديوكسان ثم مزجه مع (0.0006 mol, 0.04 gm) من ازيد الصوديوم وتم تصعيد المزيج لمدة (48h) وبدرجة حرارة (50°C) وبعدها تم اخذ الراسب وتجفيفه وتمت اعاده بلورته بالايثانول المطلق و الجدول(8-2) الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة.

الجدول (8-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبات (S15-S16, S23-S24)

Com p.No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	
						Solvent	R _f
S15	C ₂₃ H ₁₇ N ₇ O ₂	423.44	بنّي غامق	87	311-312	Ethanol : benzene 1:4	0.50
S16	C ₂₃ H ₁₇ N ₇ O S	439.50	بنّي غامق	84	304-306	Ethanol: benzene 1:4	0.66
S23	C ₂₃ H ₁₆ N ₈ O ₃	452.43	ابيض - مصفر	75	315-317	Ethanol: benzene 1:4	0.72
S24	C ₂₃ H ₁₆ N ₈ O ₂ S	468.50	اصفر فاتح	77	307-309	Ethanol: benzene 1:4	0.74

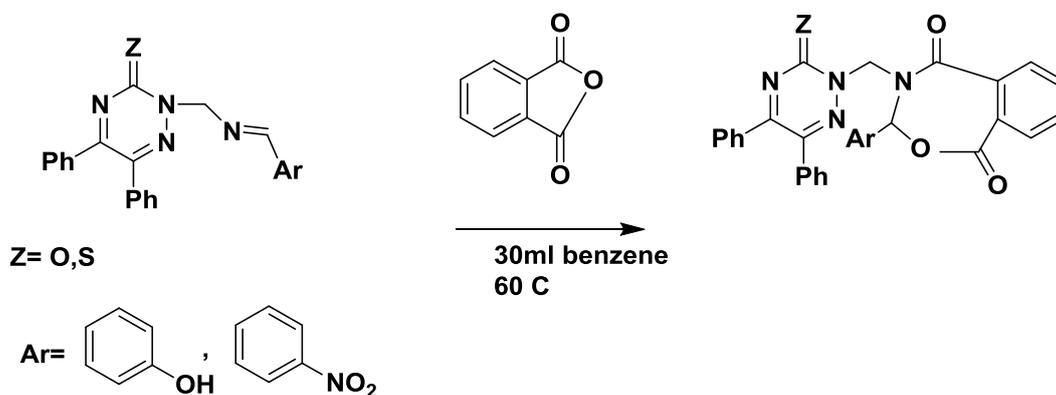
9-2-2 – تحضير المركبات (S17-S18,S25-S26)⁽¹⁰⁶⁾

3-(4-hydroxyphenyl)-4-((3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione(S17),

4-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione(S18) ,

3-(4-nitrophenyl)-4-((3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)- 3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione(S25),

4-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-3-(4-nitrophenyl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione(S26)



اذيب في دورق دائري القعر سعته 100ml (0.0006mol, 0.23g, 0.24g, 0.25g, 0.26g) من المركبات (S11,S12,S19,S20) على التوالي بواسطة (30 ml) من البنزين الجاف، ثم اضيف (0.0006mol, 0.09g) من انهدريد الفثاليك وبعدها تم تصعيد المزيج في درجة حرارة (60°C) لمدة (39h) ، وبعدها تم ترشيح الراسب وتجفيفه، وتمت اعادة بلورته بالايثانول المطلق، ويوضح الجدول (9-2) الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة.

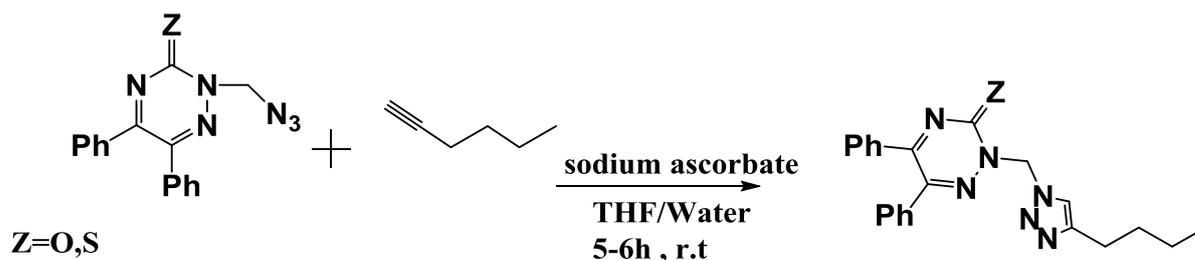
الجدول (9-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S17-S18,S25-S26)

Comp .No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	
						Solvent	R _f
S17	C ₃₁ H ₂₂ N ₄ O ₅	530.54	ابيض	70	266-268	Ethanol: benzene 1:4	0.50
S18	C ₃₁ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	546.60	بنّي غامق	71	273-275	Ethanol: benzene 1:4	0.48
S25	C ₃₁ H ₂₁ N ₅ O ₆	559.54	ابيض مصفر	73	238-240	Ethanol: benzene 1:4	0.64
S26	C ₃₁ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	575.13	اصفر	75	230-232	Ethanol: benzene 1:4	0.78

10-2-2 – تحضير المركبين (S27,S28)⁽¹⁰⁷⁾

2-((4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one(S27),

2-((4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione (S28)



في دورق دائري تم وضع (1.00 mmol, 0.30g, 0.32g) من المركبين (S7,S8) على التوالي مع (1.1mmol, 0.09g) من الهكساين في THF/Water (1:1) بعدها تمت اضافة (0.2mmole,0.03g) من كبريتات النحاس المائية ، و (0.2mmol,0.04g) من اسكوربات الصوديوم الى خليط التفاعل يحرك مزيج التفاعل (5-6h) في درجة حرارة الغرفة ، واستخلص الناتج العضوي باستخدام (20ml) من خلات الايثيل كطبقة عضوية، ويتكرر الاستخلاص لأربع مرات علما ان مدة الرج (20 دقيقة) لكل مرة، ويوضح الجدول (10-2) الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة .

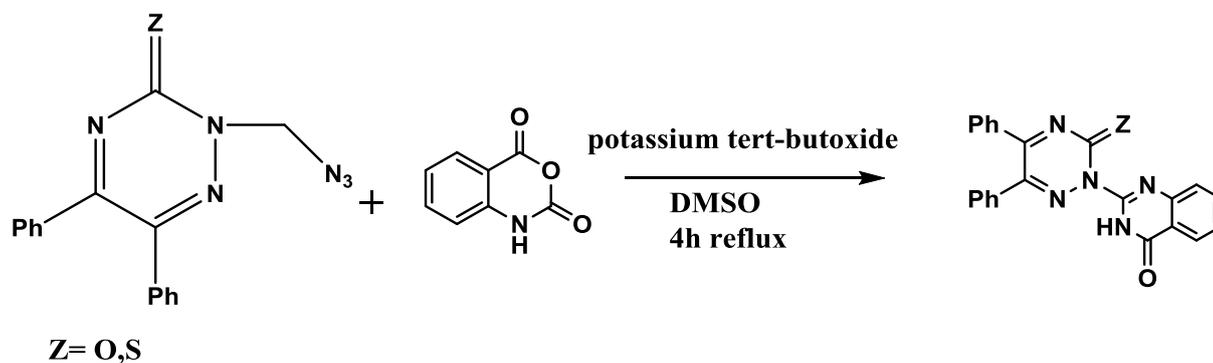
الجدول (10-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S27,S28).

Comp. No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	Rf
						Solvent	
S27	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O	386.46	اخضر	89	283-285	n-hexane :acetone 3:7	0.81
S28	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ S	402.52	بنّي محمر	71	246-248	n-hexane :acetone 3:7	0.76

11-2-2 – تحضير المركبين (S29,S30)⁽¹⁰⁸⁾

2-(3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)quinazolin-4(3H)-one(S29)

2-(5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)quinazolin-4(3H)-one(S30)



في ورق دائري تم وضع (1.00 mmol, 0.30gm, 0.32gm) من المركبين (S7, S8) على التوالي مع (1mmol, 0.16 gm) من انهدريد الايزوتوك و (1mmole, 0.11gm) من ثلاثي بيوتاكسيد البوتاسيوم واذابة خليط التفاعل في (4ml) من DMSO وتم تحريك المزيج بدرجة حرارة (100°C) لمدة 4 ساعات، بعدها برد المزيج في درجة حرارة الغرفة، ثم تم اضافة 4ml من الماء المقطر وتم تحريك التفاعل لمدة ساعة، وأستخلص الناتج العضوي باستخدام DCM كطبقة عضوية، وبتكرار الاستخلاص لأربع مرات علما ان زمن الرج (15 دقيقة) لكل مرة، ويوضح الجدول (11-2) الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة (S29, S30).

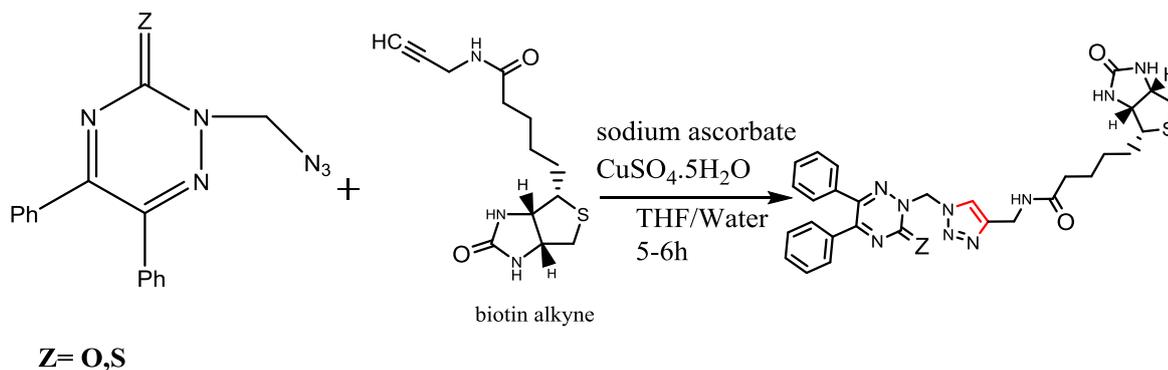
الجدول (11-2) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S29-S30).

Comp No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	Rf
						Solvent	
S29	C ₂₃ H ₁₅ N ₅ O ₂	393.41	بنّي غامق	82	145- 147	n- hexane :acetone 1:4	0.60
S30	C ₂₃ H ₁₅ N ₅ OS	409.47	بنّي محمّر	90	160- 162	n- hexane :acetone 1:4	0.66

12-2-2- تحضير المركبين (S31, S32) (109)

N-((1-((3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-((3aR,4R,6aS)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamide(S31)

N-((1-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-((3aR,4R,6aS)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamide(S32)



تم اخذ دورق دائري و وضع فيه (0.32g, 0.30g, 1mmol) من (S7,S8) على التوالي مع (1.1mmol, 0.31gm) من البايوتين الكاين في (THF/Water (1:1)، واضيف اليه (0.2mmole, 0.03g) من كبريتات النحاس المائية، و (0.2mmole, 0.04g) من اسكوربات الصوديوم الى خليط التفاعل وحرك مزيج التفاعل (5-6 ساعات) في درجة حرارة الغرفة، وأستخلص الناتج العضوي باستخدام (20ml) من خلات الايثيل كطبقة عضوية، وبتكرار الاستخلاص لأربع مرات علما ان زمن الرج (15دقيقة) لكل مرة، ويوضح الجدول (2-12) الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة (S31,S32).

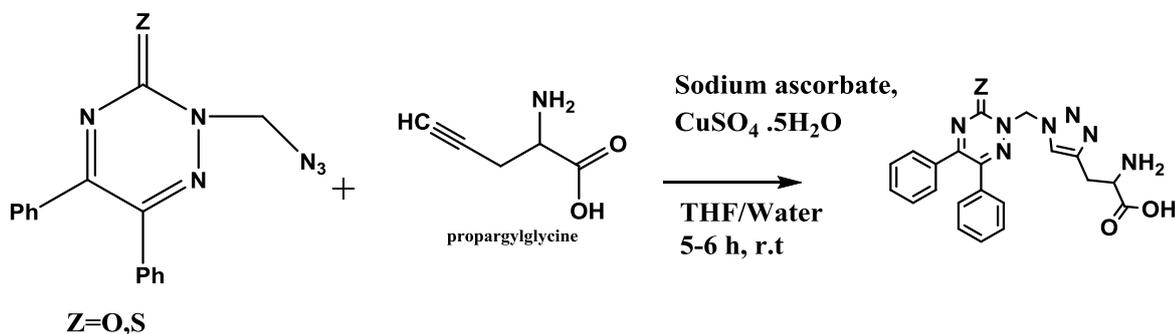
الجدول (2-12) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S31, S32).

Comp No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	
						Solvent	R _f
S31	C ₂₉ H ₃₁ N ₉ O ₃ S	585.69	بنّي غامق	84	Gamy	n- hexane : acetone 1:4	0.40
S32	C ₂₉ H ₃₁ N ₉ O ₂ S ₂	601.75	بنّي غامق	78	Gamy	n- hexane : acetone 1:4	0.45

13-2-2 – تحضير المركبين (S33,SS34)⁽¹¹⁰⁾

-2-amino-3-(1-((3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4- triazin-2(3H)-yl) methyl)-1H 1,2,3 triazol-4-yl) propanoic acid (S33)

2-amino-3-(1-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4- triazin-2(3H)-yl) methyl)-1H-1,2,3- triazol-4-yl) propanoic acid (S34)



تم اخذ ورق دائري وضع فيه (1 mmol, 0.30g, 0.32g) من (S7,S 8) على التوالي مع (1.1mmol, 0.12g) من بروباجيل كلايسين في خليط من رباعي هيدروفيوران والماء (THF/Water (1:1)) بعدها اضيف (0.2mmole, 0.03g) من كبريتات النحاس المائية، و (0.2mmole, 0.04g) من اسكوربات الصوديوم الى خليط التفاعل و حرك مزيج التفاعل 5-6 h في درجة حرارة الغرفة وتم استخلاص الناتج العضوي باستخدام (20ml) من خلات الايثيل كطبقة عضوية، وبتكرار الاستخلاص لثلاث مرات علما ان زمن الرج(15 دقيقة) لكل مرة والجدول (2-13) يوضح الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة.

الجدول (2-13) يبين الخواص الفيزيائية للمركبين (S33, S34)

Com. No.	M.F	M.Wt g/mol	Color	Yield %	M.P (°C)	TLC	
						Solvent	Rf
S33	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃	417.43	بني مسود	71	Gamy	n- hexane :acetone 1:4	0.74
S34	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	433.49	بني محمر	79	Gamy	n- hexane :acetone 1:4	0.96

3-2-3-2-1 الفعالية الحيوية Biological activity⁽¹¹¹⁾

1-3-2-1 الفعالية البكتيرية

تم استخدام نوعين من البكتريا في الدراسة *Escherichia coli* and *Staphylococcus* تم اختيار هذه الانواع من البكتريا لأهميتها في مجال الطب حيث تسبب هذه الانواع العديد من الامراض. الطريقة المستخدمة لحساب التأثير التثبيطي للمركبات المحضرة على هذه الانواع من البكتريا هي Agar diffusion method وهي تشمل ما يلي :

- 1- عمل حفر في الاطباق المزروعة بالبكتريا.
- 2- (0.1 ml) من (0.01M) من بغض المشتقات المحضرة في التنقيب عن الاصناف المزروعة بالبكتريا.
- 3- تم وضع الاطباق في حاضنة على درجة حرارة (37⁰C) لمدة 24 ساعة.
- 4- تم قياس منطقة التثبيط وعرض النتائج بالجدول (1-3).

2-3-2 الفعالية الفطرية

تمت دراسة الفعالية الفطرية (*Aspergillus Niger*) والطريقة المستخدمة لحساب التأثير المثبط للمركبات المحضرة على هذا النوع من الفطريات هي (Agar diffusion method)

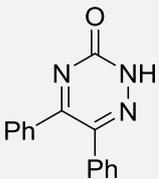
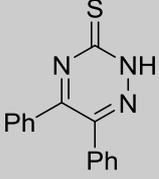
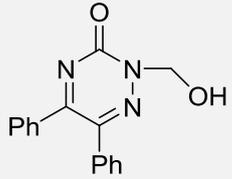
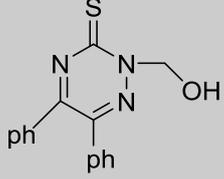
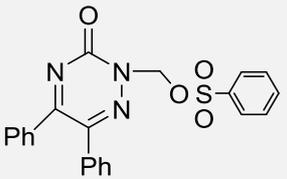
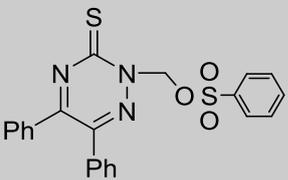
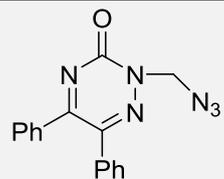
- 1- عمل حفر في الاطباق المزروعة بالفطر.
- 2- (0.1 mL) of (25 mg) في التنقيب عن الاصناف المزروعة بالفطر.
- 3- تم وضع الاطباق في حاضنة على درجة حرارة (37⁰C) لمدة 2-7 ايام .
- 4- تم قياس منطقة التثبيط وعرض النتائج بالجدول (2-3).

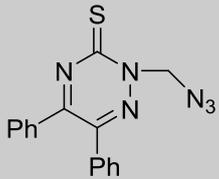
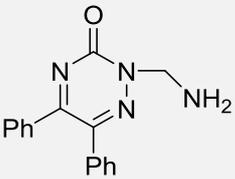
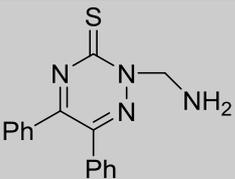
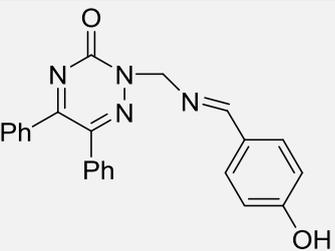
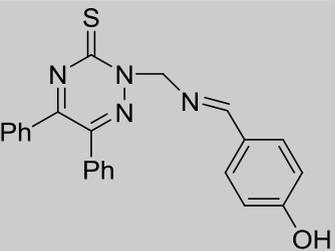
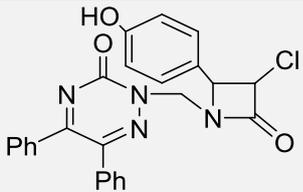
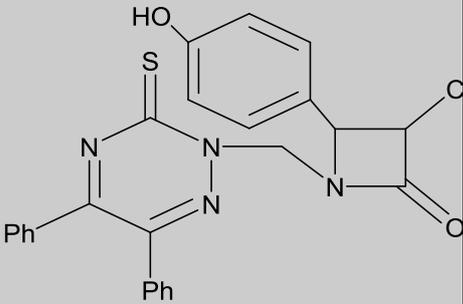
3-3-2 الفعالية السرطانية Anticancer activity

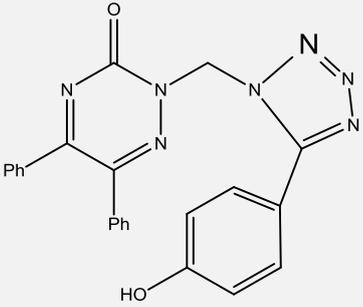
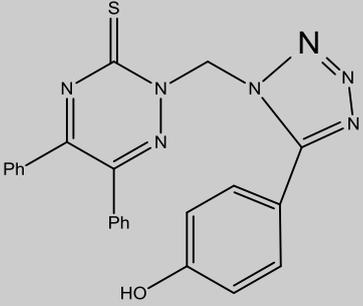
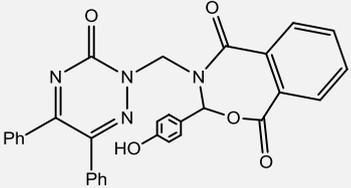
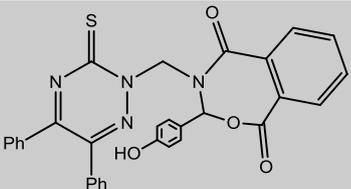
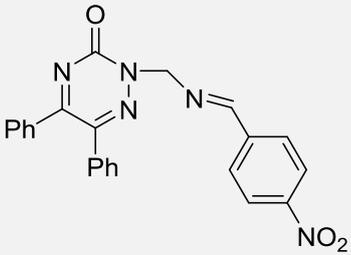
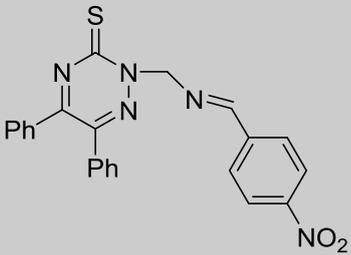
تم قياس الفعالية السرطانية للمركبات S28-S30 وتمت دراسة النتائج بالجدول (3-3) .

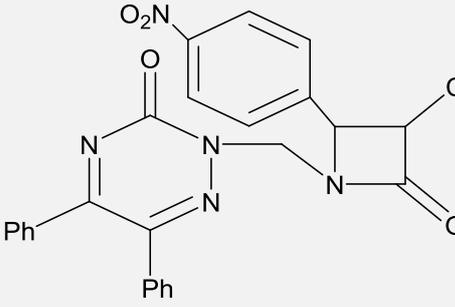
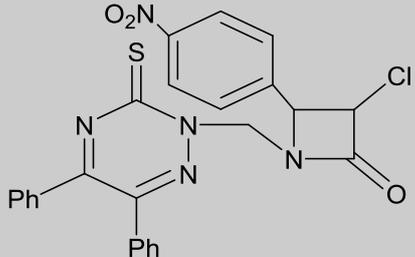
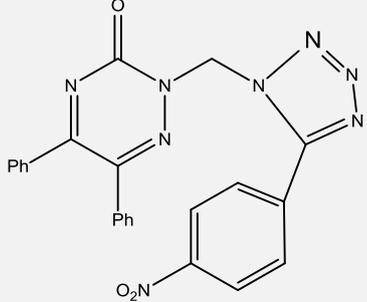
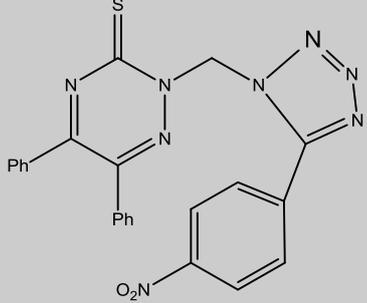
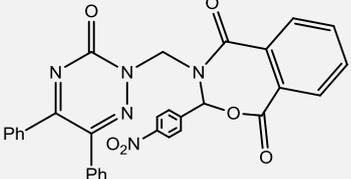
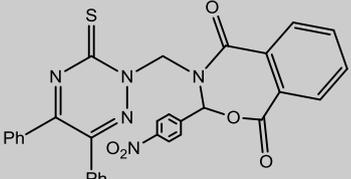
ان جميع المركبات التي تم تحضيرها بينت تركيبها الكيميائي والاسم العلمي لها في
الجدول (14-2)

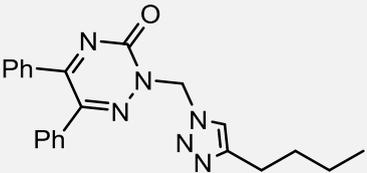
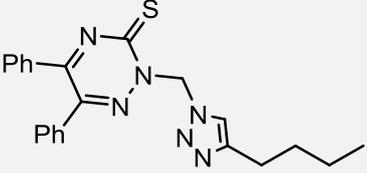
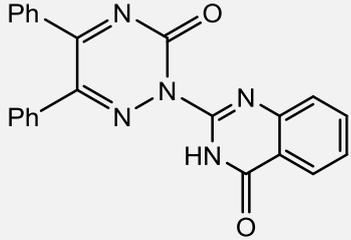
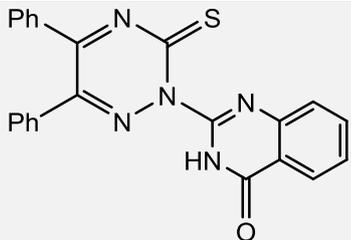
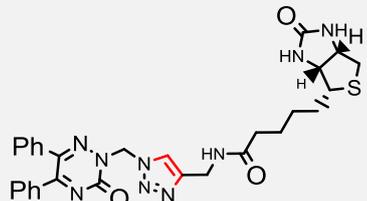
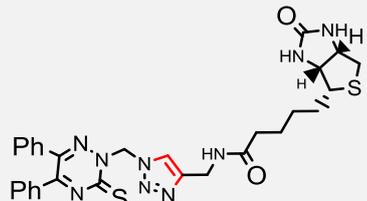
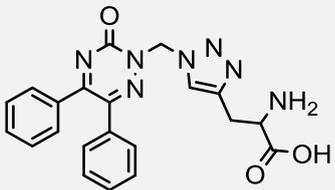
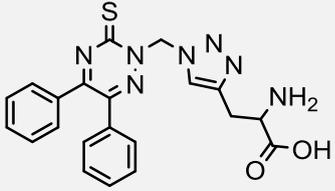
الجدول (14-2) يبين التركيب الكيميائي والاسم العلمي للمركبات المحضرة

Co mp. No.	Comp. Structure	Comp. Name
S1		5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-(2H)-one
S2		5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-(2H)-thione
S3		2-(hydroxymethyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one
S4		2-(hydroxymethyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-thione
S5		(3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl benzene sulfonate
S6		(5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl benzene sulfonate
S7		2-(azidomethyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one

S8		2-(azidomethyl) -5,6-di phenyl -1,2,4-,triazine-3(2H)-thione
S9		2-(aminomethyl)- 5,6-di phenyl -1,2,4-,triazin-3(2H)-one
S10		2-(aminomethyl)-5,6-di phenyl -1,2,4-,triazine-3(2H)-thione
S11		(E)- 2-(((4-hydroxybenzylidene)amino)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)- one
S12		(E)- 2-(((4-hydroxybenzylidene)amino)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)- thione
S13		2-(((3-chloro-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxoazetidin-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one
S14		3-chloro-1-(((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one

S15		2-((5-(4-hydroxyphenyl)-1H-tetrazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione
S16		2-((5-(4-hydroxyphenyl)-1H-tetrazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione
S17		3-(4-hydroxyphenyl)-4-((3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione
S18		4-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione
S19		(E)-2-(((4-nitrobenzylidene)amino)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one
S20		(E)-2-(((4-nitrobenzylidene)amino)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione

S21		2-((3-chloro-2-(4-nitrophenyl)-4-oxoazetidin-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one
S22		3-chloro-1-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-4-(4-nitrophenyl)azetidin-2-one
S23		2-((5-(4-nitrophenyl)-1H-tetrazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one
S24		2-((5-(4-nitrophenyl)-1H-tetrazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione
S25		3-(4-nitrophenyl)-4-((3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione
S26		4-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-3-(4-nitrophenyl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione

S27		2-((4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one
S28		2-((4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione
S29		2-(3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)quinazolin-4(3H)-one
S30		2-(5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)quinazolin-4(3H)-one
S31		N-((1-((3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-((3aR,4R,6aS)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamide
S32		N-((1-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-((3aR,4R,6aS)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamide
S33		2-amino-3-(1-((3-oxo-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propanoic acid
S34		2-amino-3-(1-((5,6-diphenyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propanoic acid

3-النتائج والمناقشة

تمهيد

المركبات الحلقية غير المتجانسة وخصوصا مشتقات الترايازينات تحظى بقدر كبير من اهتمام الباحثين لاجاد ايسط الطرق لتحضيرها، لما لها من اهمية كبيرة في مجال الكيمياء الطبية بسبب نشاطها الحيوي العالي اذ تعمل بعض مشتقاته كمضادات للفيروسات، مضادات الجراثيم ، وكذلك الانشطة الخافضة للضغط ، الانشطة المضادة للسرطان وغيرها من الانشطة المهمة .

استعمل الترايازين ومشتقاته كمادة اولية في تحضير الكثير من المشتقات الجديدة بالاعتماد على طرائق تخليق مختلفة وقياس بعض الخواص الفيزيائية لها وتشخيصها بالطرائق الطيفية (طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR وطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H-NMR}$ وطيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون $^{13}\text{C-NMR}$) .

حيث تم في هذا البحث تحضير 34 مشتق جديد للمركبين :

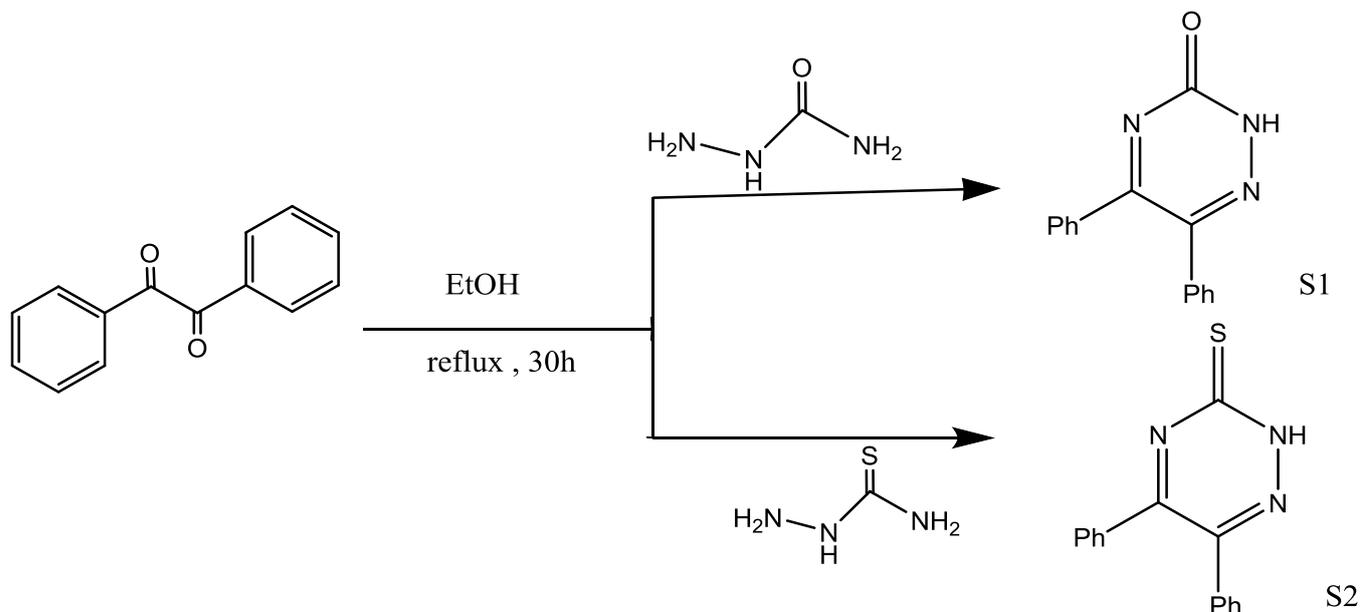
5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-(2H)-one

5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-(2H)-thione

من المركبات الحلقية غير المتجانسة الحاوية على حلقات الترايازين والتترازول والاكسازيبين والبتا لاكتام والترايازول و الكوينولين و الاميدازولين. كما اجريت دراسة تأثير الفعالية الحيوية المضادة لنوعين من البكتريا السالبة لصبغة كرام (*Escherichia Coli*) والموجبة لصبغة كرام (*Staphylococcus aureus*) ونوع من الفطريات *Asp. niger* وجد وان غالبية المركبات قيد الاختبار اظهرت فعالية تجاه كلا الصنفين من البكتريا وكذلك تجاه الفطر وكذلك تمت دراسة الفعالية السرطانية لنوع سرطان الثدي وايضا أظهر لها تأثير فعال لبعض المركبات (S28,S30) .

1-3 تشخيص المركبين (S1, S2)

مشتقات الترايزين تعد مادة اولية مفيدة في تحضير مشتقات اخرى، فحضر المركبين (S1,S2) من خلال تصعيد البنزائل مع السيميكريزايد والثايو سيميكريزايد على التوالي وباستخدام الايثانول المطلق كمذيب وحسب المعادلة الموضحة رقم (1-3) .

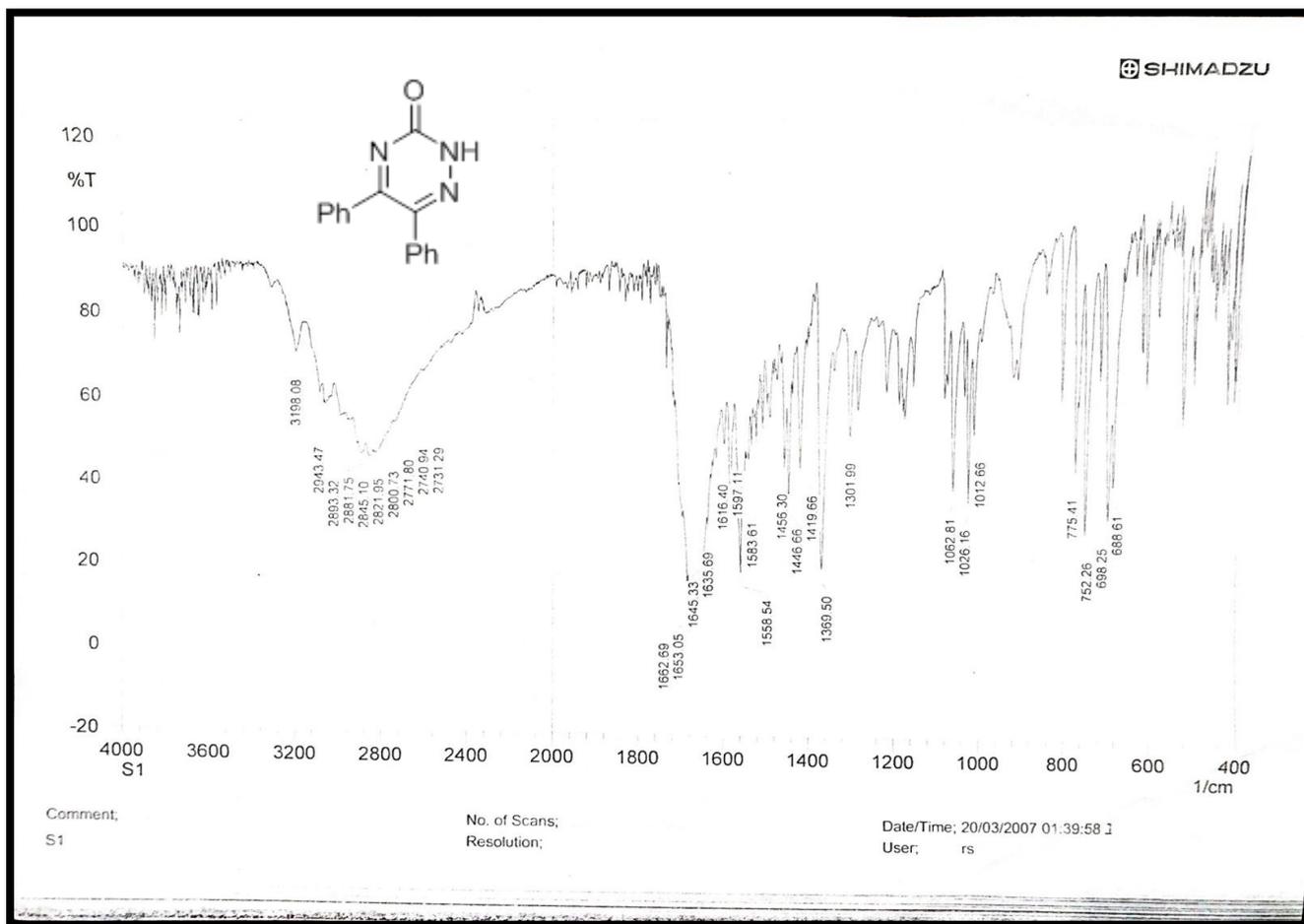


المعادلة (1-3)

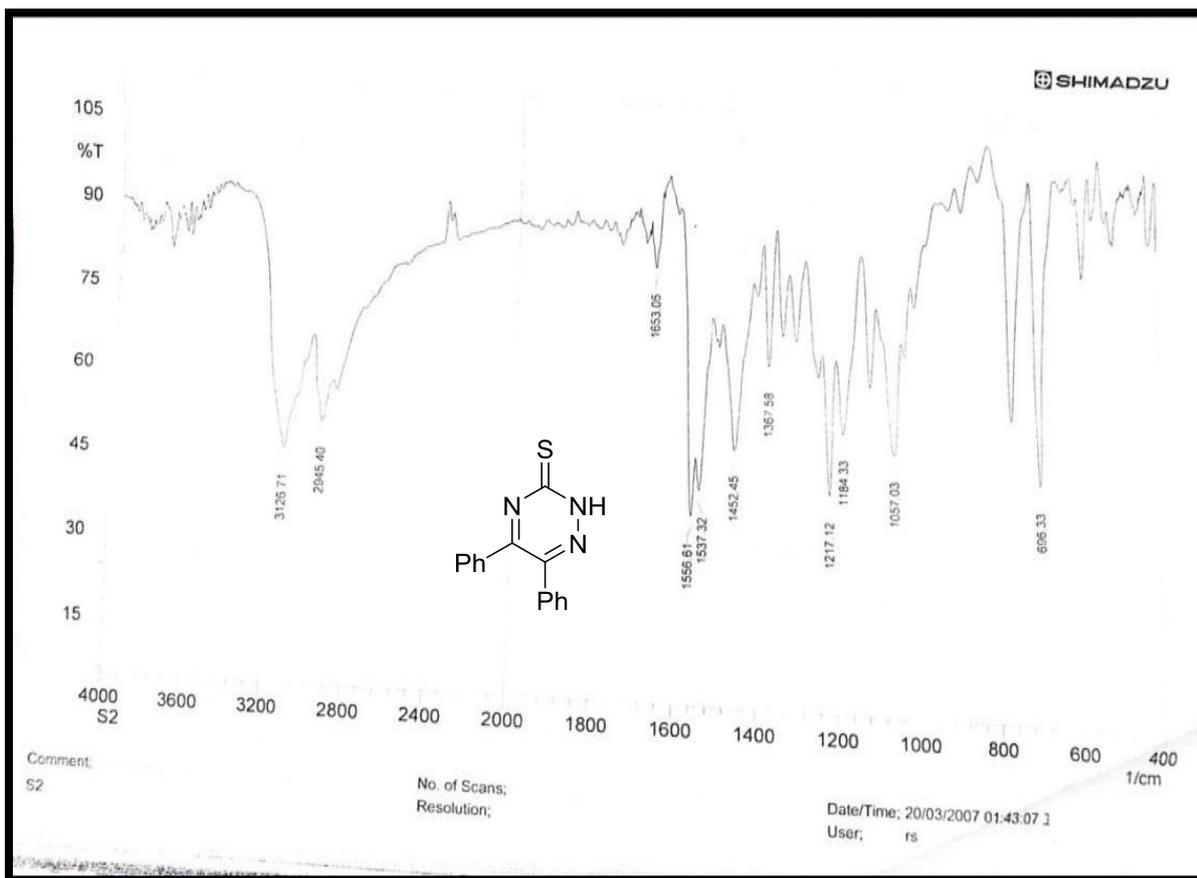
الخواص الفيزيائية للمركبين (S1),(S2) موضحة في الجدول (1-2). فقد تم تشخيص المركبات من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR ، $^1\text{H-NMR}$ ، $^{13}\text{C-NMR}$) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S1) ، (S2) شكل (1) و شكل (2) على التوالي بصورة عامة اختفاء مجموعة NH_2 في السيميكريزايد والثايوسيميكريزايد ظهور حزم جديدة ومميزة العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (NH) بحدود (3198cm^{-1})، (3126cm^{-1}) على التوالي ومجموعة (C=N) عند (1662cm^{-1})، (1653cm^{-1}) و كاربونيل الامايد (C=O) عند (1645cm^{-1}) للمركب (S1) و (S=C) عند (1556cm^{-1}) للمركب (S2) و (N-N) عند (1200cm^{-1})، (1217cm^{-1}) ، و (C-C) عند (1026cm^{-1})، (1057cm^{-1}) ، و (C-N) عند (1369cm^{-1})، (1367cm^{-1}) و (C-H ar) الاروماتيه عند (3000cm^{-1})، (3000cm^{-1}) على التوالي.

اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركبين (S1),(S2) (فلوحظ في الشكل رقم (3)، (4) اختفاء اشارة ثلاثية تعود لمجموعة NH_2 المتماثلة وغير المتماثلة في السيميكربزاييد والثايو سيميكربزاييد ، و ظهور اشارة احادية عند (10.88 , 10.05ppm) تعود لمجموعة (NH-CO) للمركبات (S2,S1) و اشارة متعددة عند (7.18-8.38ppm)، (7.19-7.57ppm) على التوالي تعود الى بروتونات المجموعة (C-H) الاروماتية و اشارة احادية تعود الى بروتونات OH عند 13.56ppm و اشارة احادية تعود الى بروتونات SH عند 12.13 ppm (حاله التوتومرية) .

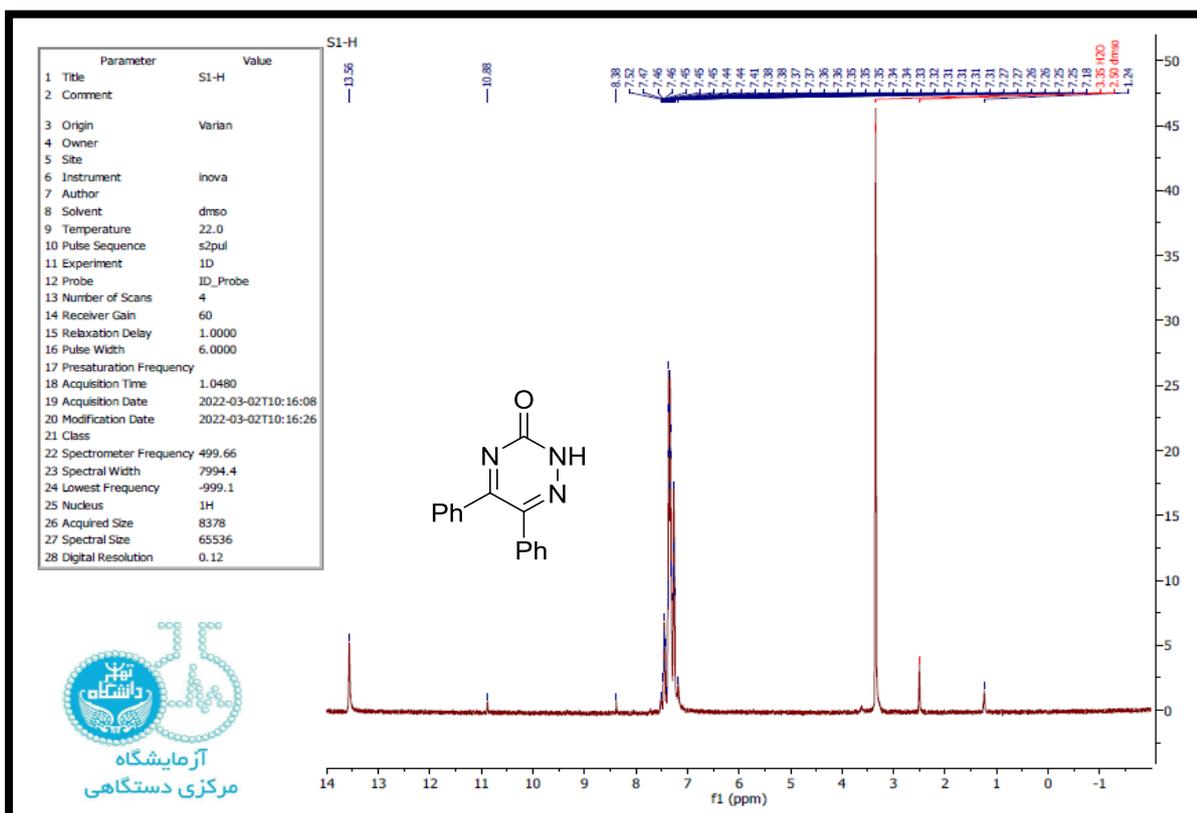
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركبات (S1) ، (S2) فلوحظ في الشكل رقم (5)، (6) ظهور اشارة عند (153.88ppm) تعود لمجموعة (C=O , amide) بالنسبة للمركب S1 و اشارة عند (184.22ppm) تعود لمجموعة (C=S) بالنسبة للمركب S2 وعند (166.88ppm)، (162.80ppm) تعود الى (C=N) و ظهور اشارة عند (128.5-136.23ppm)، (126.84-142.22ppm) على التوالي تعود الى (C-H) الاروماتية .



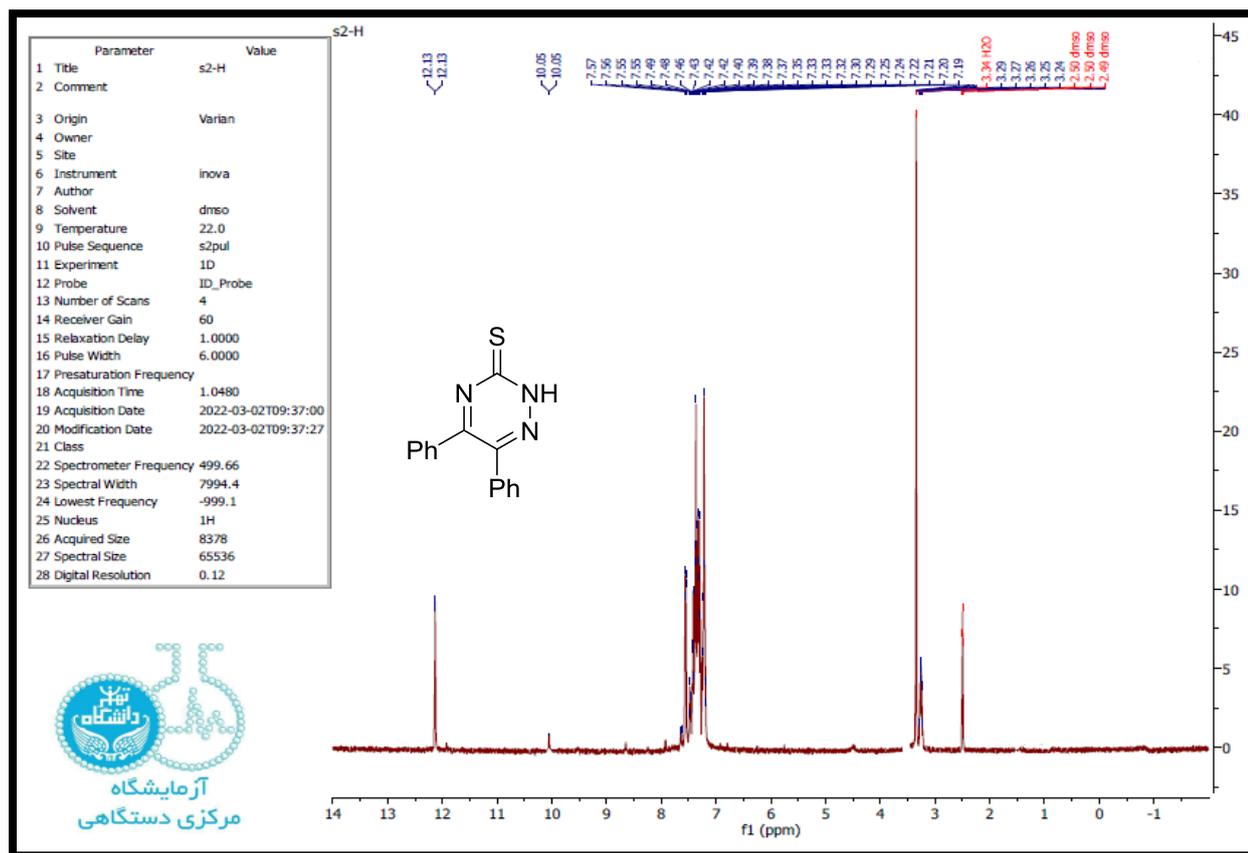
شكل (1) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S1)



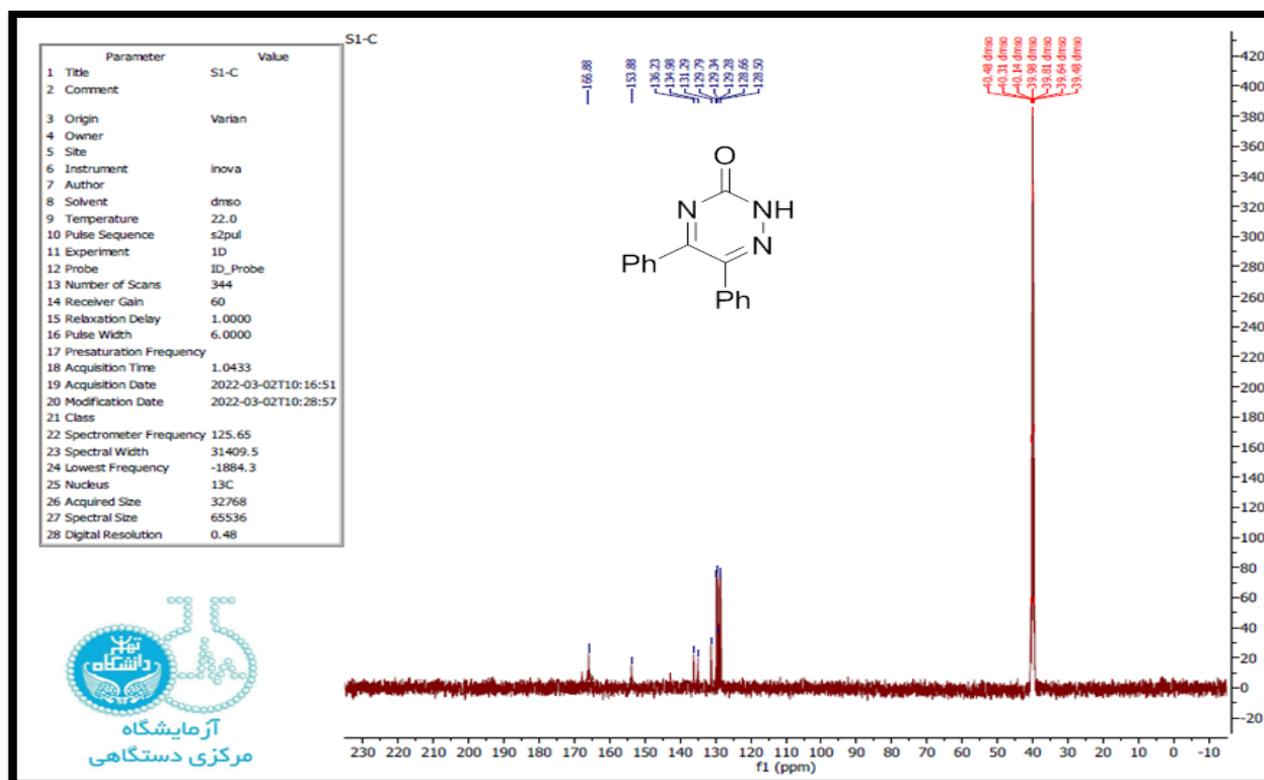
شكل (2) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S2)



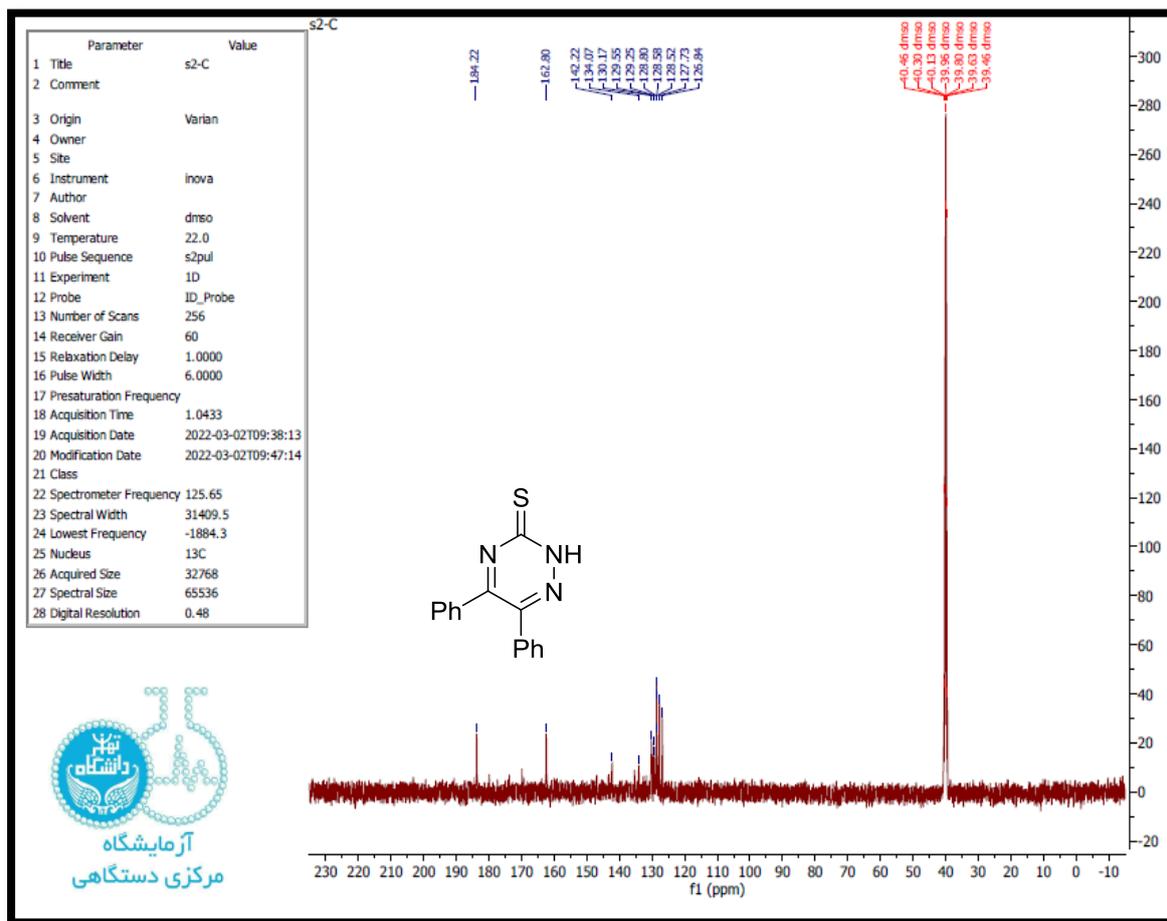
شكل (3) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (S1)



شكل (4) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S2)



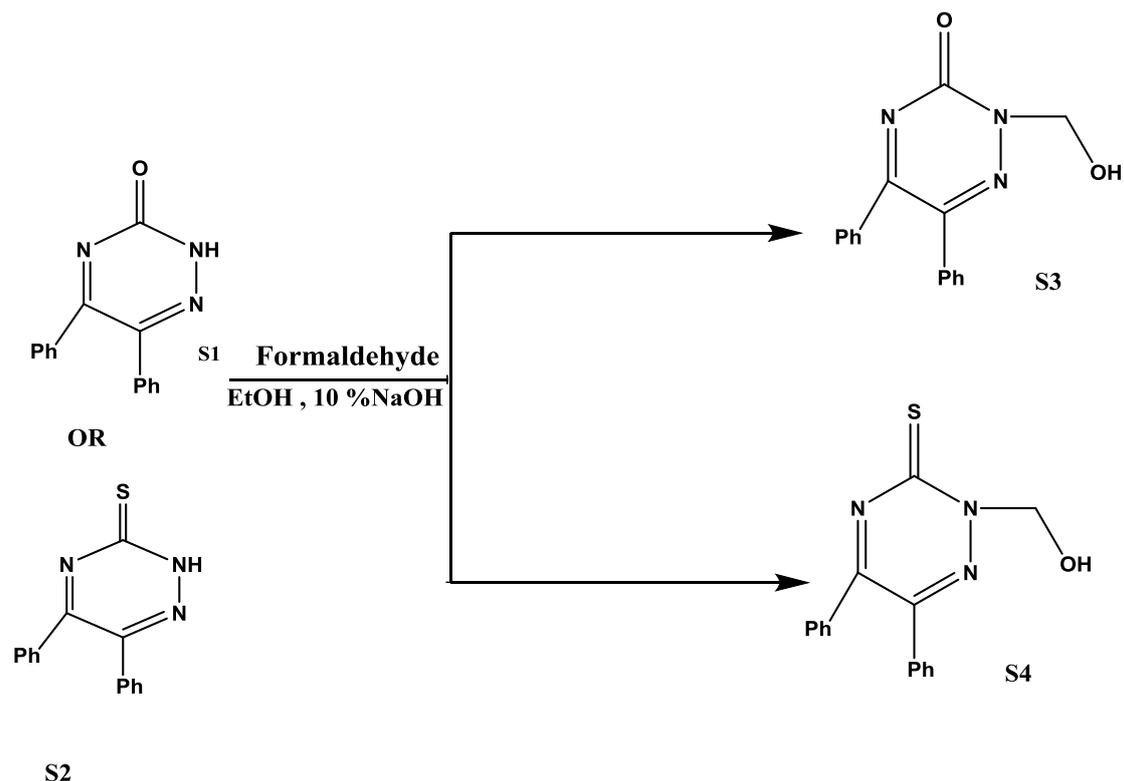
شكل (5) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S1)



شكل (6) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S2)

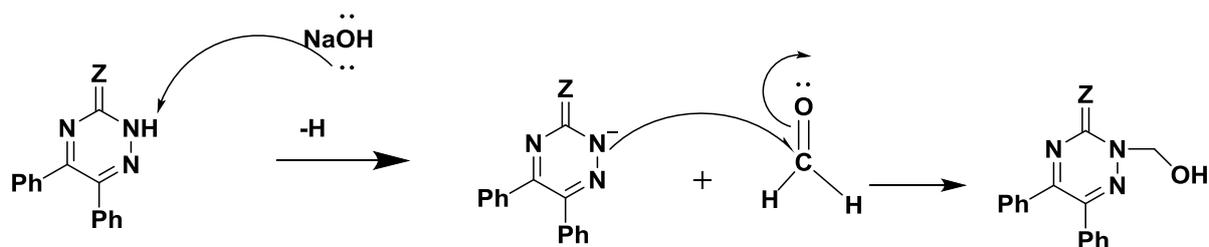
2-3 - تشخيص المركبين (S3 , S4)

تفاعل المركبات (S1)، (S2) على التوالي مع الفورمليديهايد في وسط قاعدي من هيدروكسيد الصوديوم وباستخدام الايثانول المطلق كمذيب للحصول على المشتق الهيدروكسي وذلك حسب المعادلة الموضحة رقم (2-3) وبحسب الميكانيكية الموضحة في المخطط رقم (1) :



المعادلة (2-3)

Z=O,S



مخطط (1) يوضح ميكانيكية المركبين (S3 , S4)

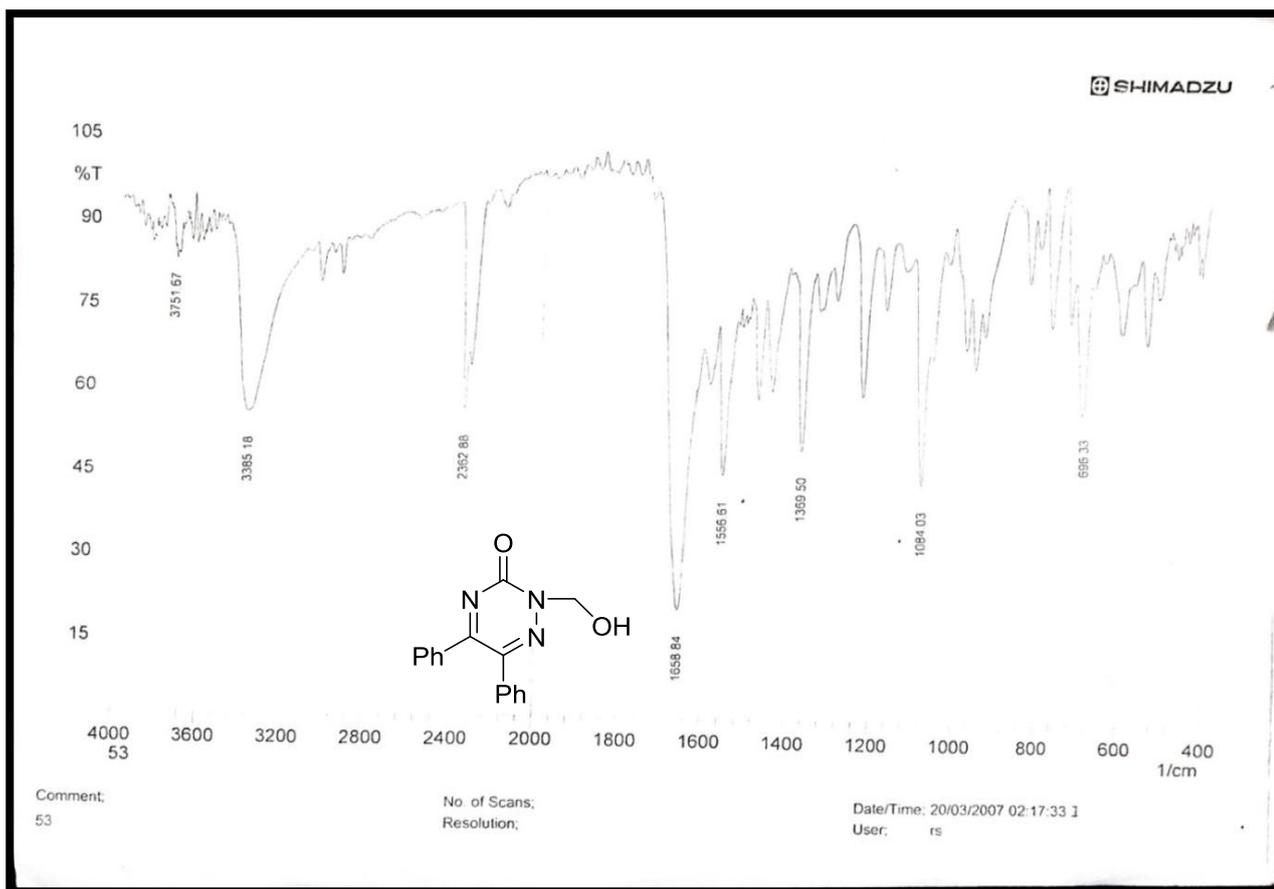
الخواص الفيزيائية للمشتقات (S3) ، (S4) موضحة في الجدول (2-2).

تم تشخيص المركبات (S3)، (S4) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR، ¹H-NMR، ¹³C-NMR) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبين (S3)، (S4) شكل (7)، (8) على التوالي اختفاء حزمة الامتصاص العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة الامايد (NH) في الشكل (1) و (2) بحدود (3126, 3198 cm⁻¹) على التوالي وظهور حزمة الامتصاص الجديدة العائدة الى

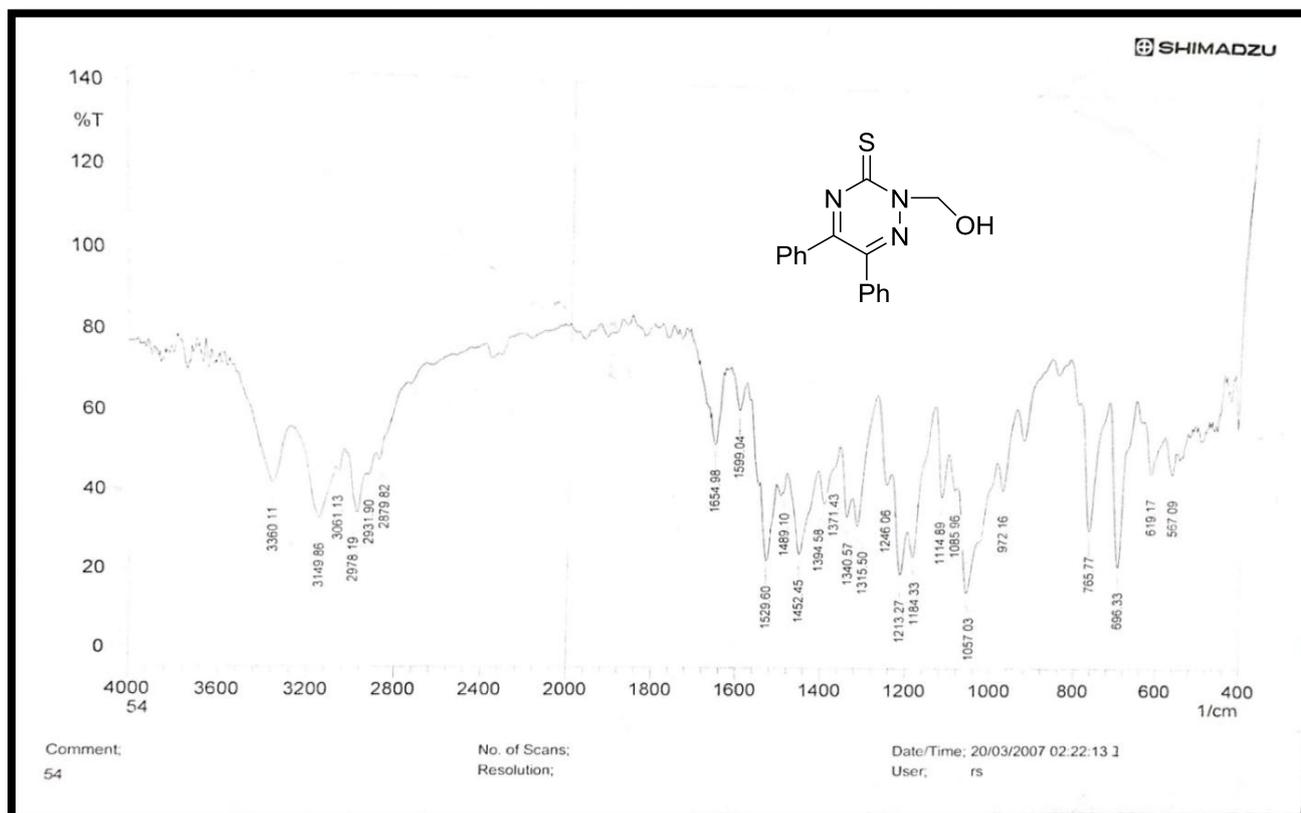
تردد الاهتزاز مط مجموعة الهيدروكسيل (OH) بحدود (3853 cm^{-1}) ، (3360 cm^{-1}) على التوالي و (C-H) الأليفاتية عند (2945 cm^{-1}) ، (2931 cm^{-1}) و (N-N) عند (1200 cm^{-1}) ، (1246 cm^{-1}) و (C-C) عند (1000 cm^{-1}) ، (1000 cm^{-1}) ، و (C-N) عند (1369 cm^{-1}) ، (1371 cm^{-1}) و (C-H) الأروماتية عند (3000 cm^{-1}) ، (3061 cm^{-1}) و (C=N) عند (1658 cm^{-1}) ، (1654 cm^{-1}) و (C-O) عند (1048 cm^{-1}) ، (1057 cm^{-1}) على التوالي.

اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركبات (S3)، (S4) فلوحظ في الشكل رقم (9)، (10) على التوالي اختفاء اشارة احادية عند (10.88ppm) ، (10.05ppm) تعود لمجموعة (NH) الظاهرة في الشكل (3,4) على التوالي وظهور اشارة احادية جديدة تعود لمجموعة (OH) عند (4.52ppm) ، (4.78ppm) على التوالي، و اشارة ثنائية ل (N-CH₂) عند (5.42ppm) ، (5.82ppm) ، و اشارتين منفردتين لحلقتي البنزين ل (C-H) الأروماتية عند $(7.09-7.46\text{ppm})$ ، $(7.20-7.95\text{ppm})$ على التوالي .

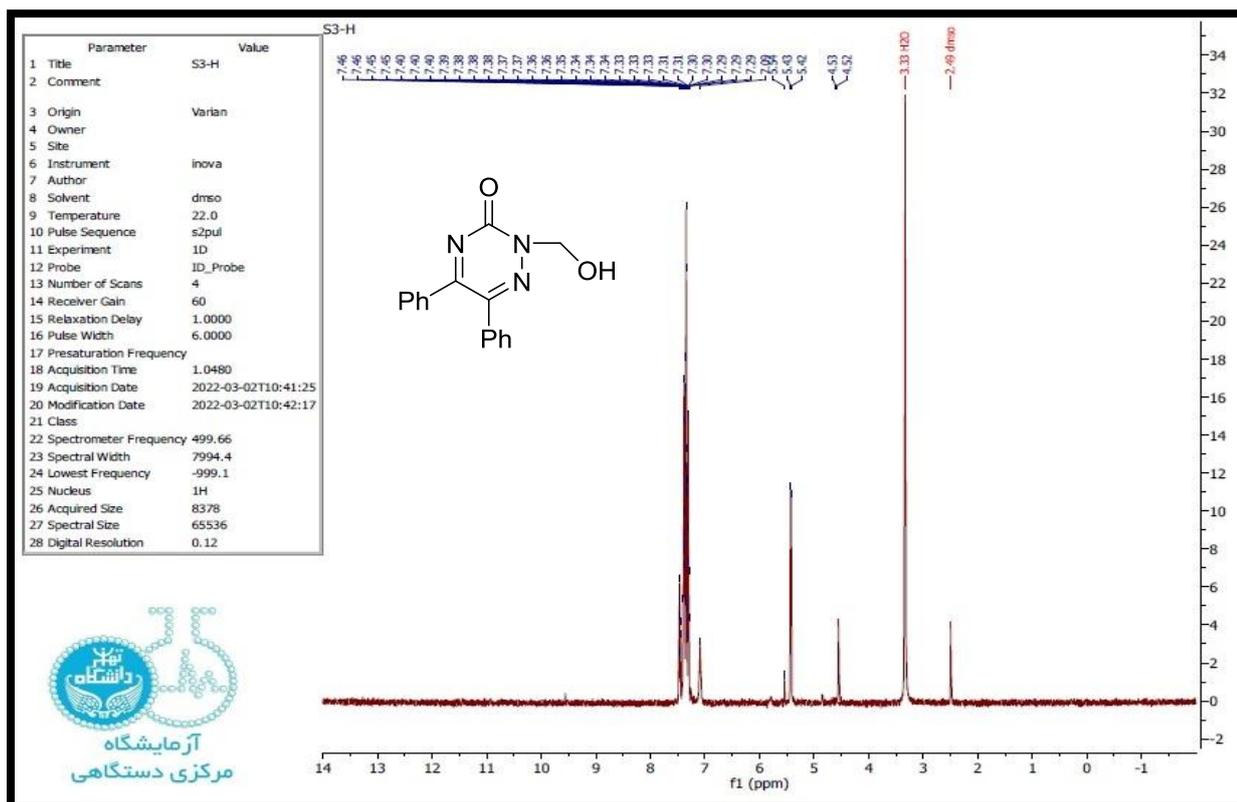
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) في المركبات (S3)، (S4) فلوحظ في الشكل رقم (11)، (12) ظهور اشارة عند (155.55) تعود لمجموعة (C=O) (الامايد) بالنسبة للمركب (S3) ، وعند (179.59) الى (C=S) بالنسبة للمركب S4 و اشارة عند (166.55ppm) ، (158.59ppm) تعود الى (C=N) و اشارة عند (75.62ppm) ، (80.67ppm) تعود الى المجموعة (N-CH₂) وظهور اشارة عند $(128.55-131.49\text{ppm})$ ، $(126.84-134.79\text{ppm})$ تعود للمجموعة (C) الأروماتية على التوالي .



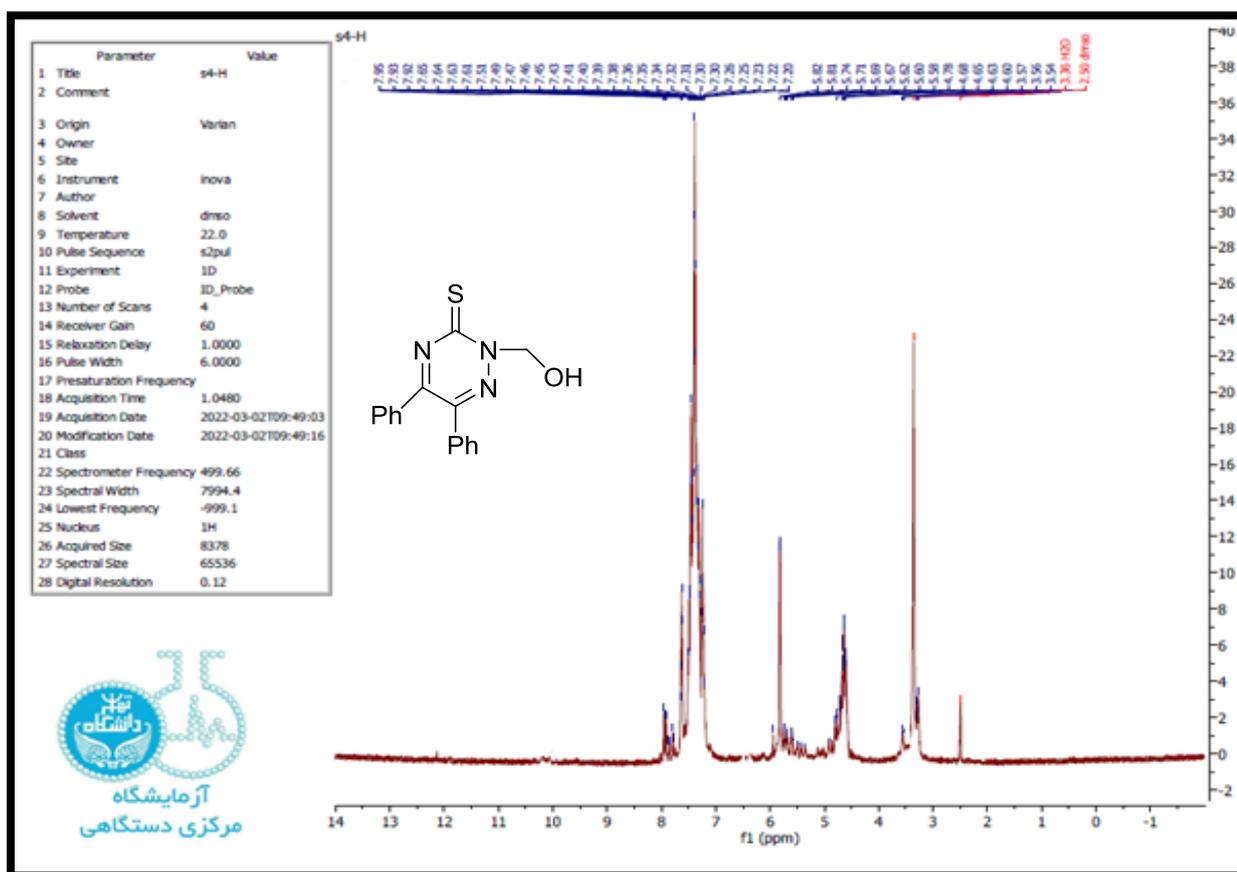
شكل (7) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S3)



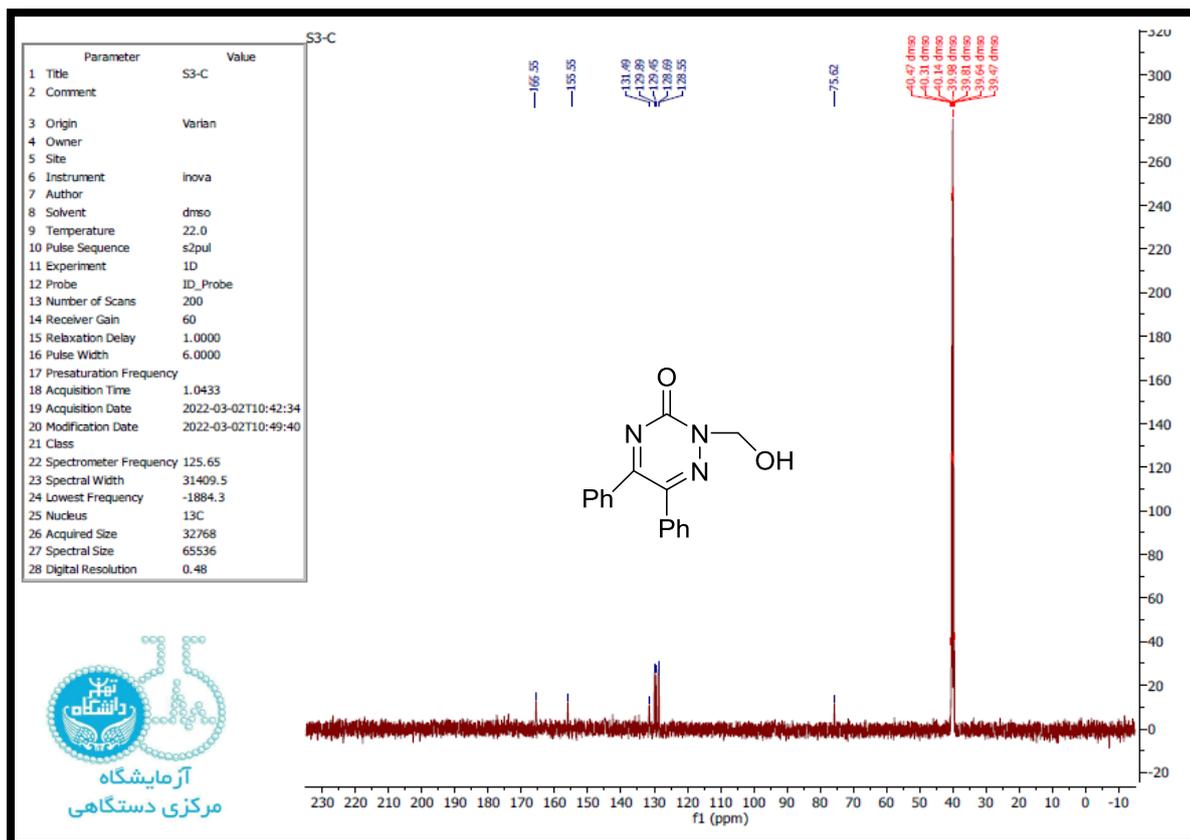
شكل (8) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S4)



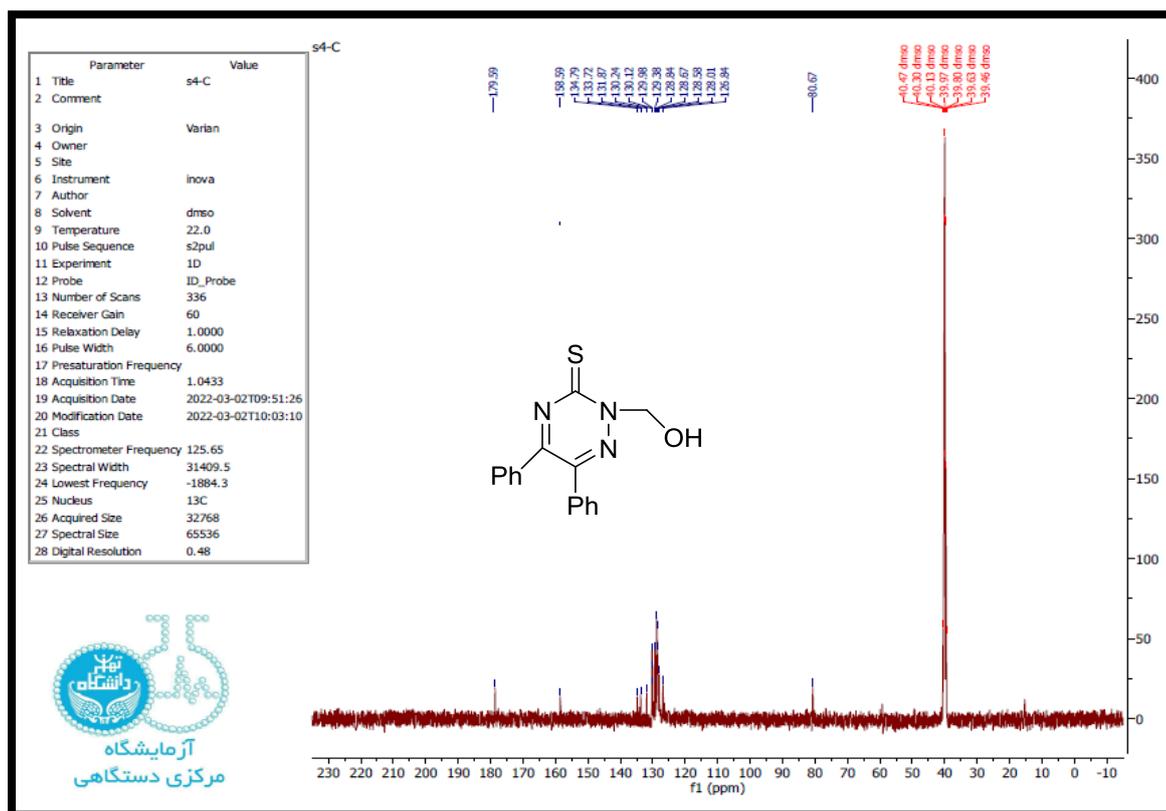
شكل (9) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S3)



شكل (10) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S4)



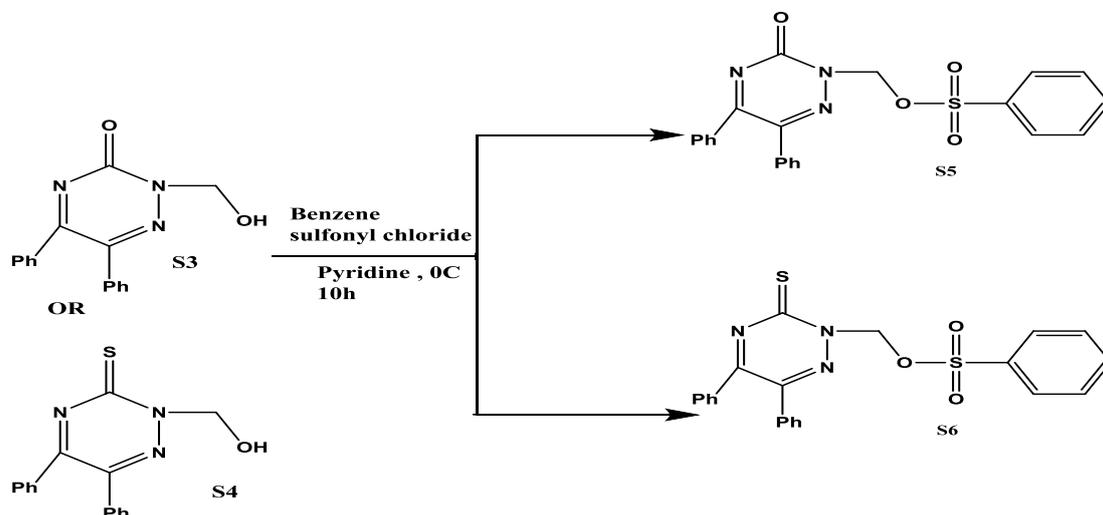
شكل (11) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S3)



شكل (12) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S4)

3-3 - تشخيص المركبين (S5, S6)

تم الحصول على المركبين اعلاه من خلال تفاعل المركبات (S3)، (S4) على التوالي مع البنزين كلوريد السلفونيل على التوالي و بوجود البريديين كمذيب عضوي وذلك حسب المعادلة رقم (3-3) .



المعادلة (3-3)

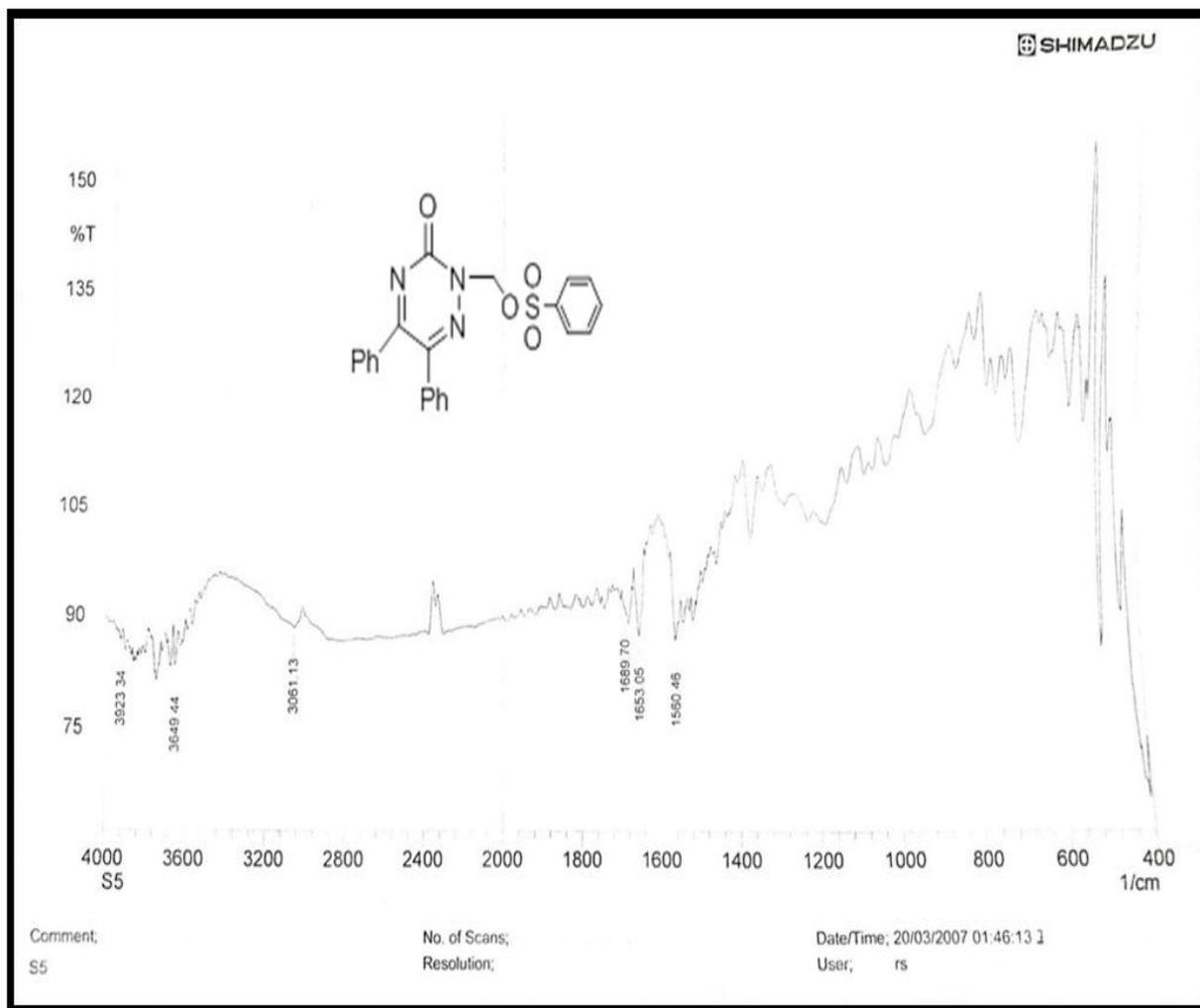
الخواص الفيزيائية للمشتقات (S5)، (S6) موضحة في الجدول (3-2).

تم تشخيص المركبين (S5)، (S6) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR، $^1\text{H-NMR}$ ، $^{13}\text{C-NMR}$) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S5)، (S6) شكل (13)، (14) على التوالي اختفاء حزمة الامتصاص العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (OH) بحدود (3385 cm^{-1})، (3360 cm^{-1}) في الشكل (7) و(8) السابقين على التوالي وظهور حزمة الامتصاص الجديدة العائدة لمجموعة (S=O) عند (1182 cm^{-1})، (1125 cm^{-1})، و (C=N) عند (1689 cm^{-1})، (1662 cm^{-1})، و (C-H alpha) عند (2845 cm^{-1})، (2928 cm^{-1}) (C-C) عند (1000 cm^{-1})، (1097 cm^{-1}) و (N=N) عند (1200 cm^{-1})، (1211 cm^{-1})، و (C-N) عند (1300 cm^{-1})، (1365 cm^{-1}) و (C-H ar) عند (3063 cm^{-1})، (3059 cm^{-1}) على التوالي .

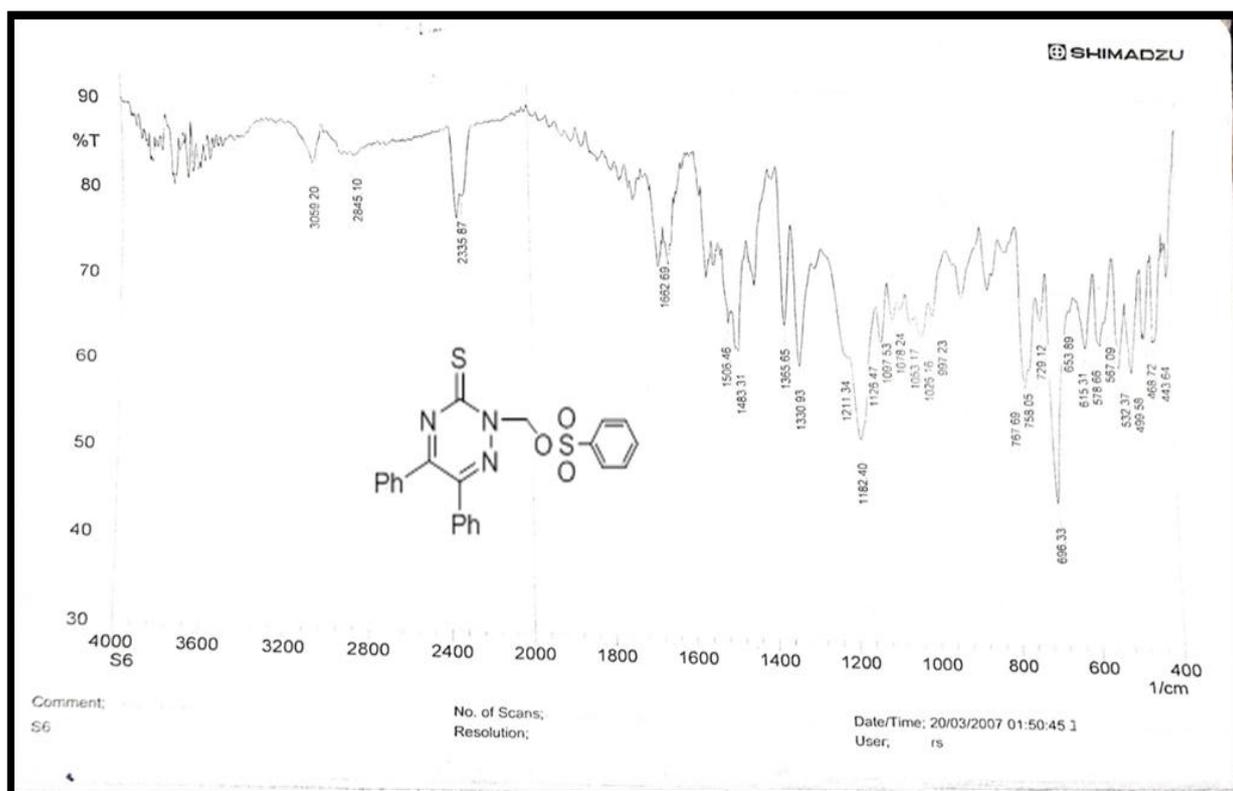
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركبات (S5)، (S6) فلو حظ في الشكل رقم (15)، (16) على التوالي اختفاء الاشارة الاحادية التي تعود إلى بروتونات مجموعة (OH) عند (4.52ppm)، (4.78ppm) على التوالي في الشكل (9) و(10) السابقين و ظهور اشارة ثلاثية

تعود لمجموعة (N-CH₂) عند (5.40ppm)، (5.53ppm) و اشارة متعددة عند (6.53-9.25ppm)، (7.85-9.42ppm) تعود لمجموعة (C-H) الاروماتية على التوالي.

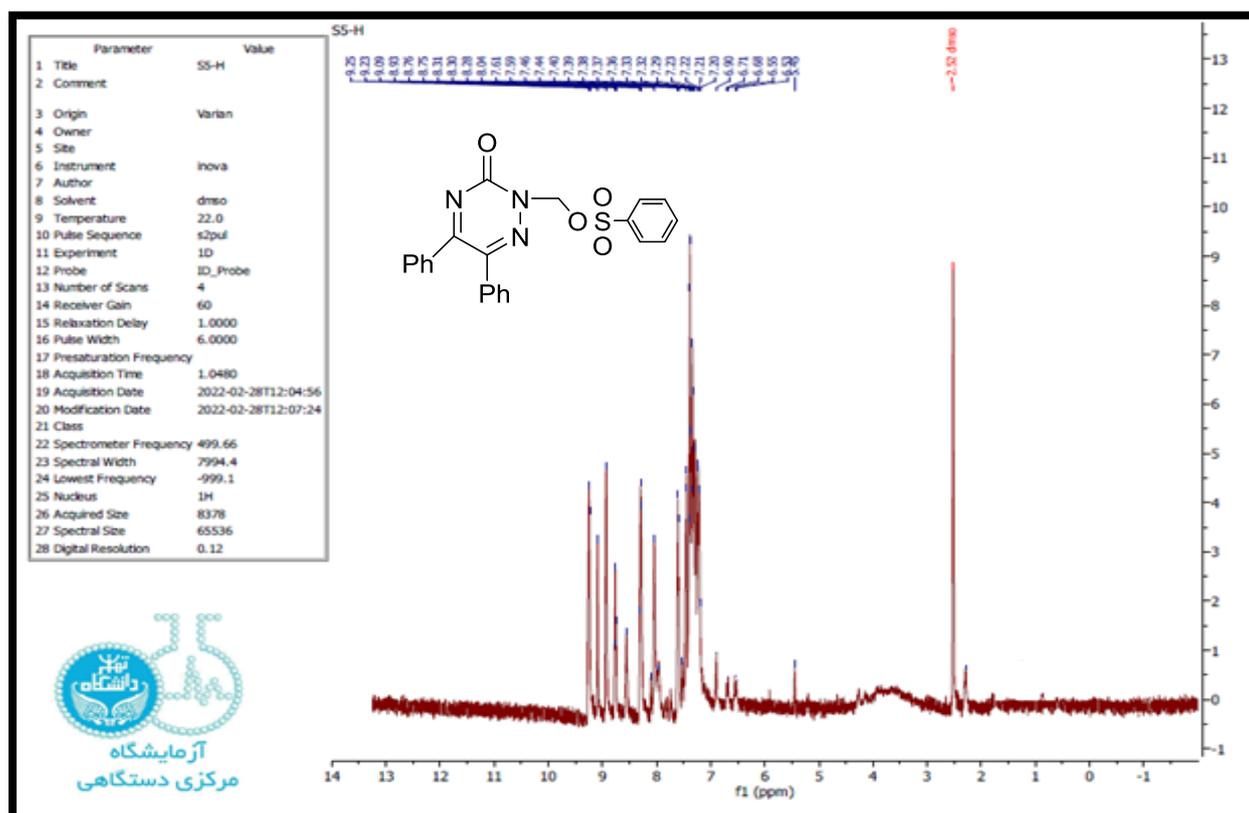
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³C-NMR) للمركب (S5) فلوحظ في الشكل رقم (17) ظهور اشارة عند (158.12ppm) تعود لمجموعة الكربونيل (C=O) الامايد وعند (167.59ppm) تعود لـ(C=N) وعند (77.67ppm) تعود الى (N-CH₂) وعند (126.84-) (134.59ppm) تعود لـ (C arm) الاروماتية.



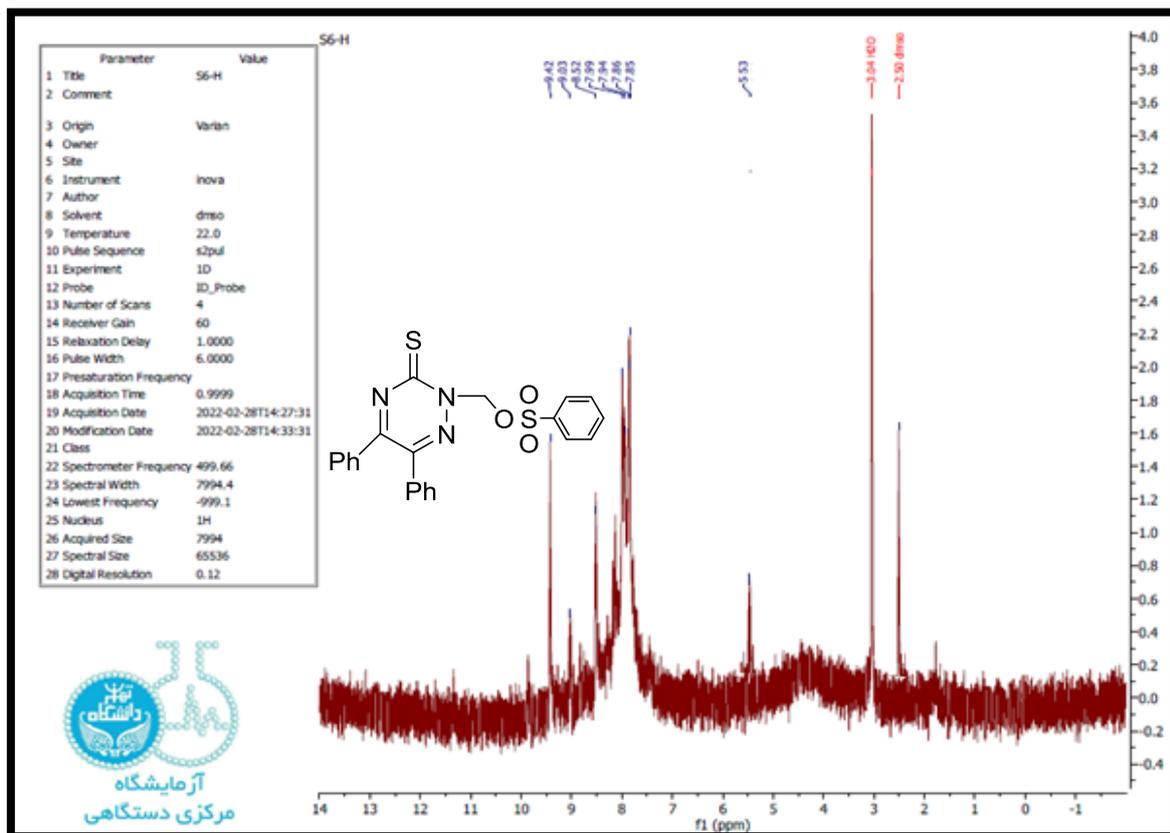
شكل (13) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S5)



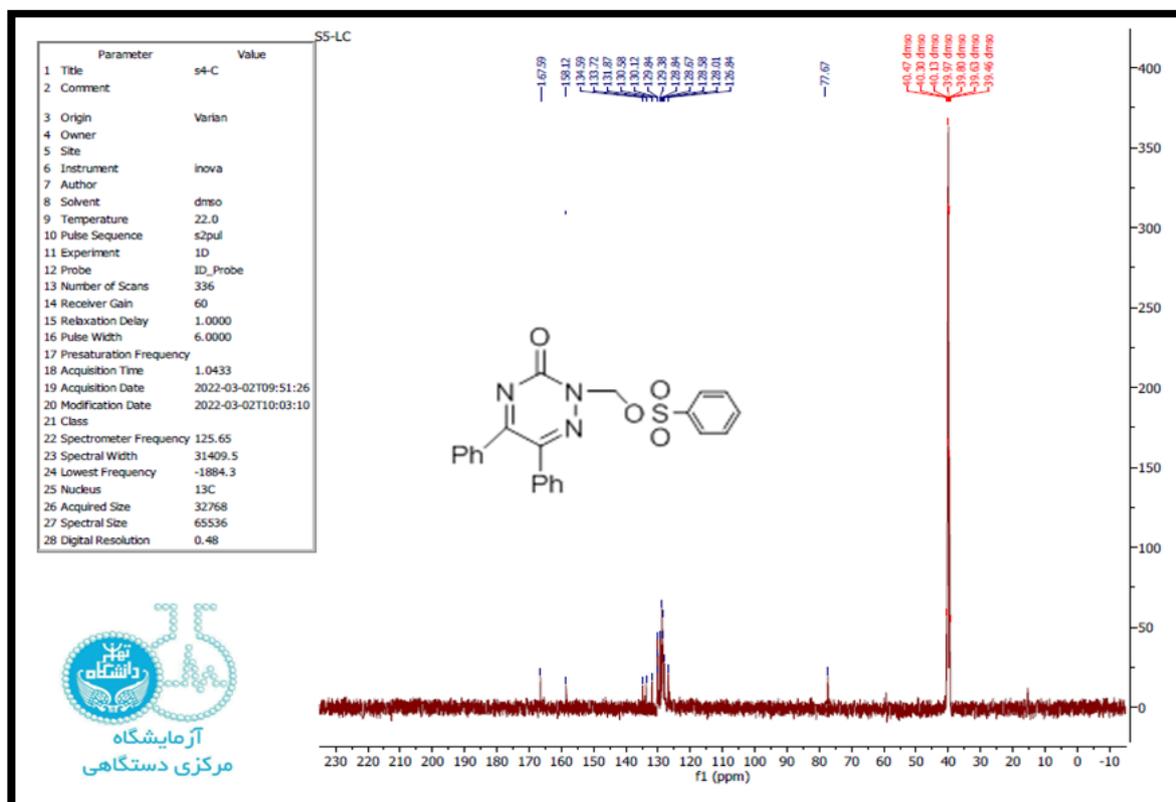
شكل (14) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S6)



شكل (15) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (S5)



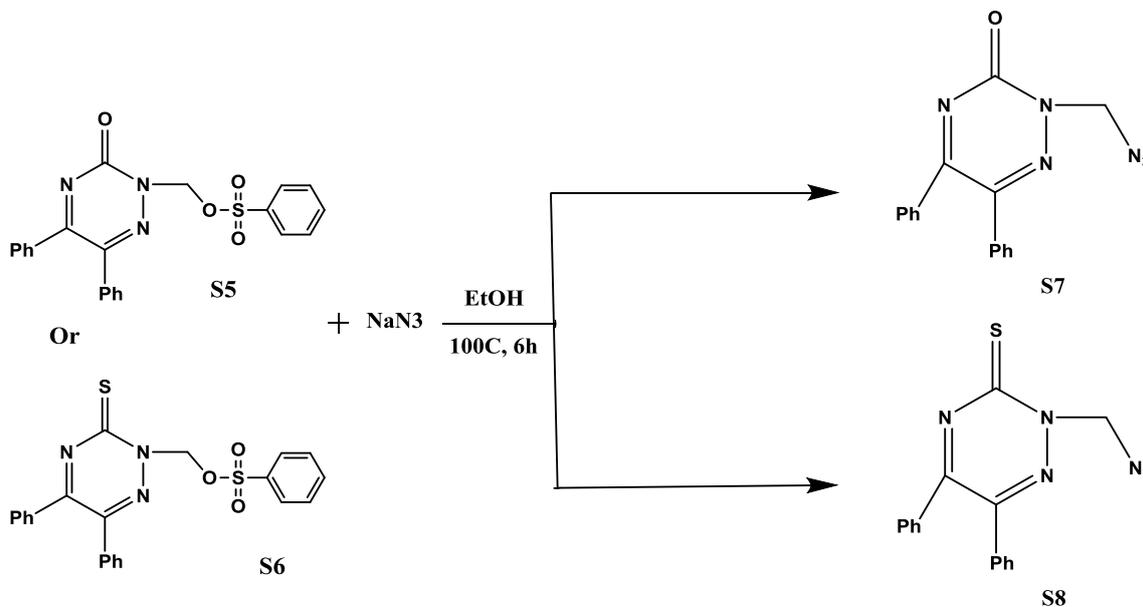
شكل (16) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S6)



شكل (17) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S5)

4-3 تشخيص المركبين (S7, S8)

تم تحضير المركبات (S7, S8) من خلال تصعيد المركبات (S5, S6) على التوالي مع زيادة من ازيد الصوديوم NaN₃ بوجود ثنائي ميثل فورمايد DMF كمذيب عضوي وذلك لسهولة الاستبدال، و حسب المعادلة رقم (4-3).

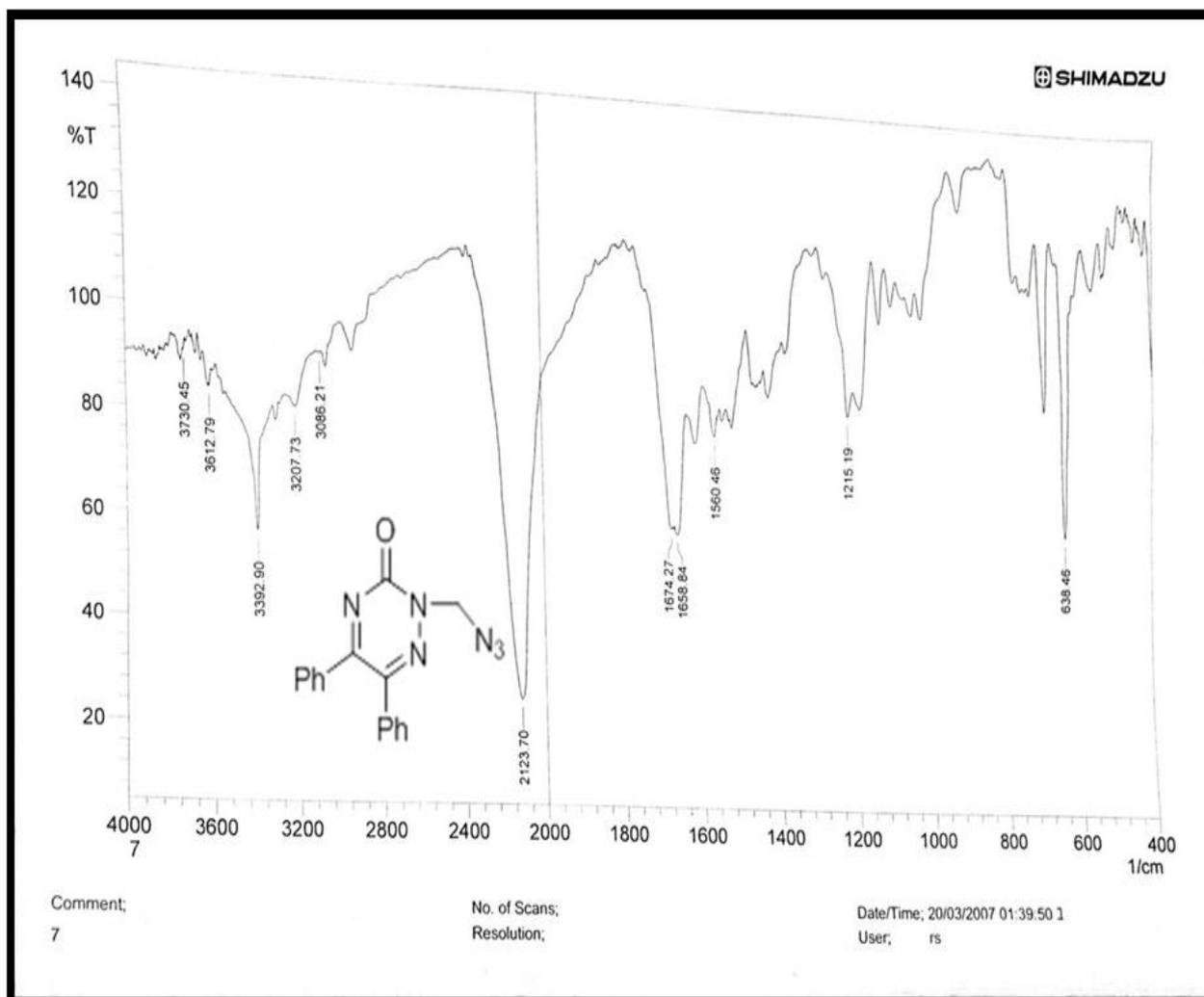


المعادلة (4-3)

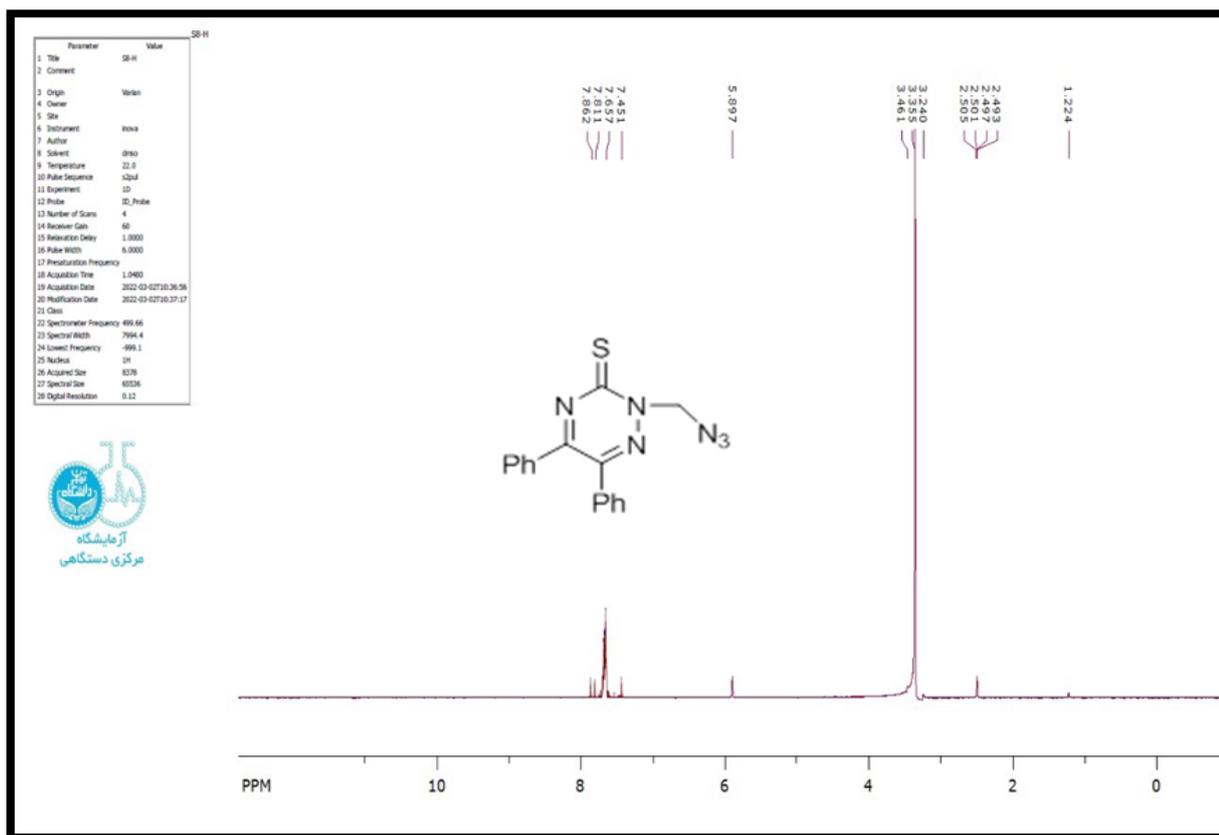
والخواص الفيزيائية للمشتقات (S7-S8) موضحة في الجداول (4-2).

تم تشخيص المركبات (S7) ، (S8) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR ، ¹H-NMR) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) لهذه المركبات شكل (18)، (19) على التوالي اختفاء حزمة (S=O) عند (1182cm⁻¹) ، (1125 cm⁻¹) في الشكل (13) و (14) السابقين على التوالي وظهور حزمة الامتصاص الجديدة العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (N=N=N) عند (2123 cm⁻¹) ، (2114cm⁻¹) على التوالي و(C=O, amide) بحدود (1658 cm⁻¹) للمركب (S7) ، و (C=S) عند (1523) ، للمركب (S8) و (C=N) عند (1674 cm⁻¹) ، (1689 cm⁻¹) ، و (N-N) عند (1215 cm⁻¹) ، (1200 cm⁻¹) و (C-C) عند (1100 cm⁻¹) ، (1100 cm⁻¹) و (C-H) الاروماتية عند (3086z cm⁻¹) ، (3000 cm⁻¹) على التوالي .

اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركبات (S8,S7) شكل (20,21) على التوالي ظهور اشارة ثنائية تعود لمجموعة (C-H) الاروماتية عند (7.28-7.34ppm)، (-7.45، 7.86ppm)، و اشارة احادية تعود ل (N-CH_2) عند (5.77ppm)، (5.89ppm) على التوالي.



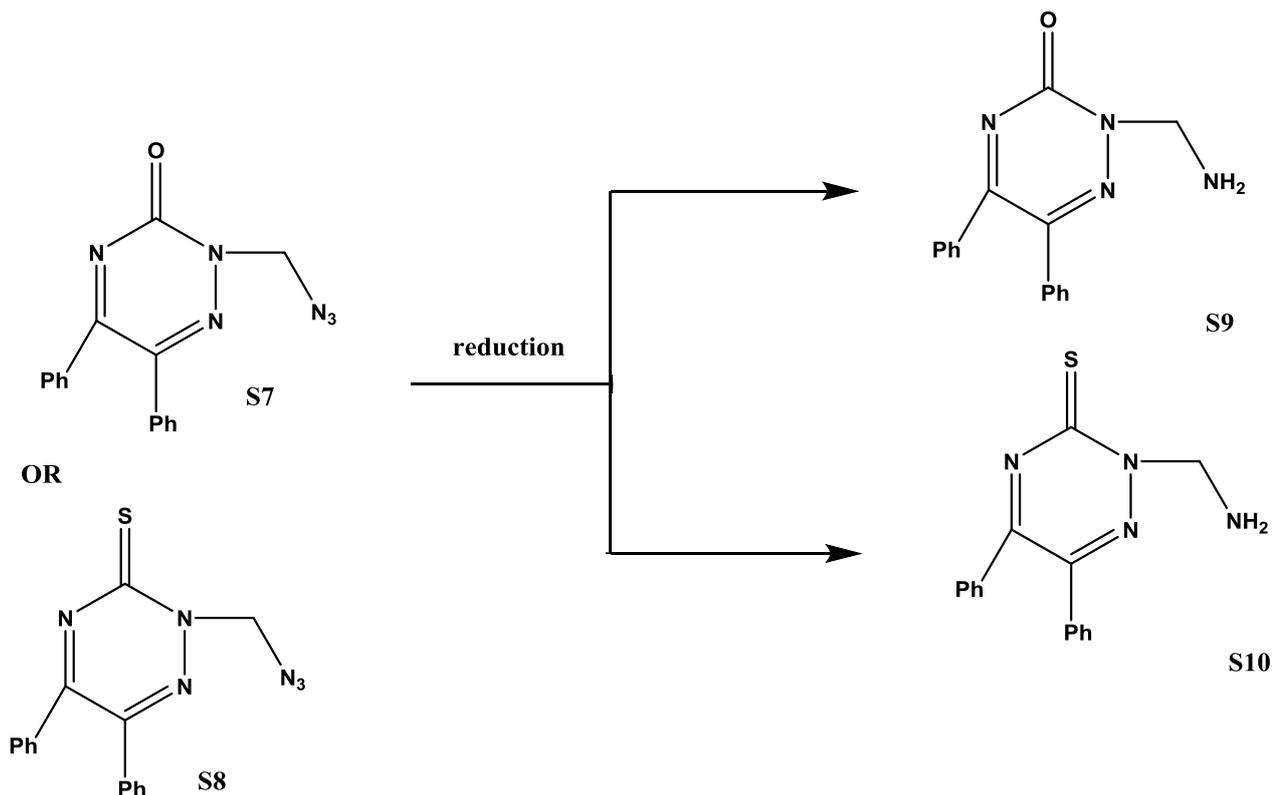
شكل (18) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S7)



شكل (21) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (S8)

5-3 - تشخيص المركبين (S9 , S10)

من خلال تصعيد المركبات (S7)،(S8) على التوالي مع كلوريد الالمنيوم المائي وبوجود برادة الحديد كعامل مساعد وبوسط قاعدي من هيدروكسيد الصوديوم والايثانول كمذيب عضوي لتكوين المشتق الاميني للترايازين، وذلك حسب المعادلة رقم (5-3).



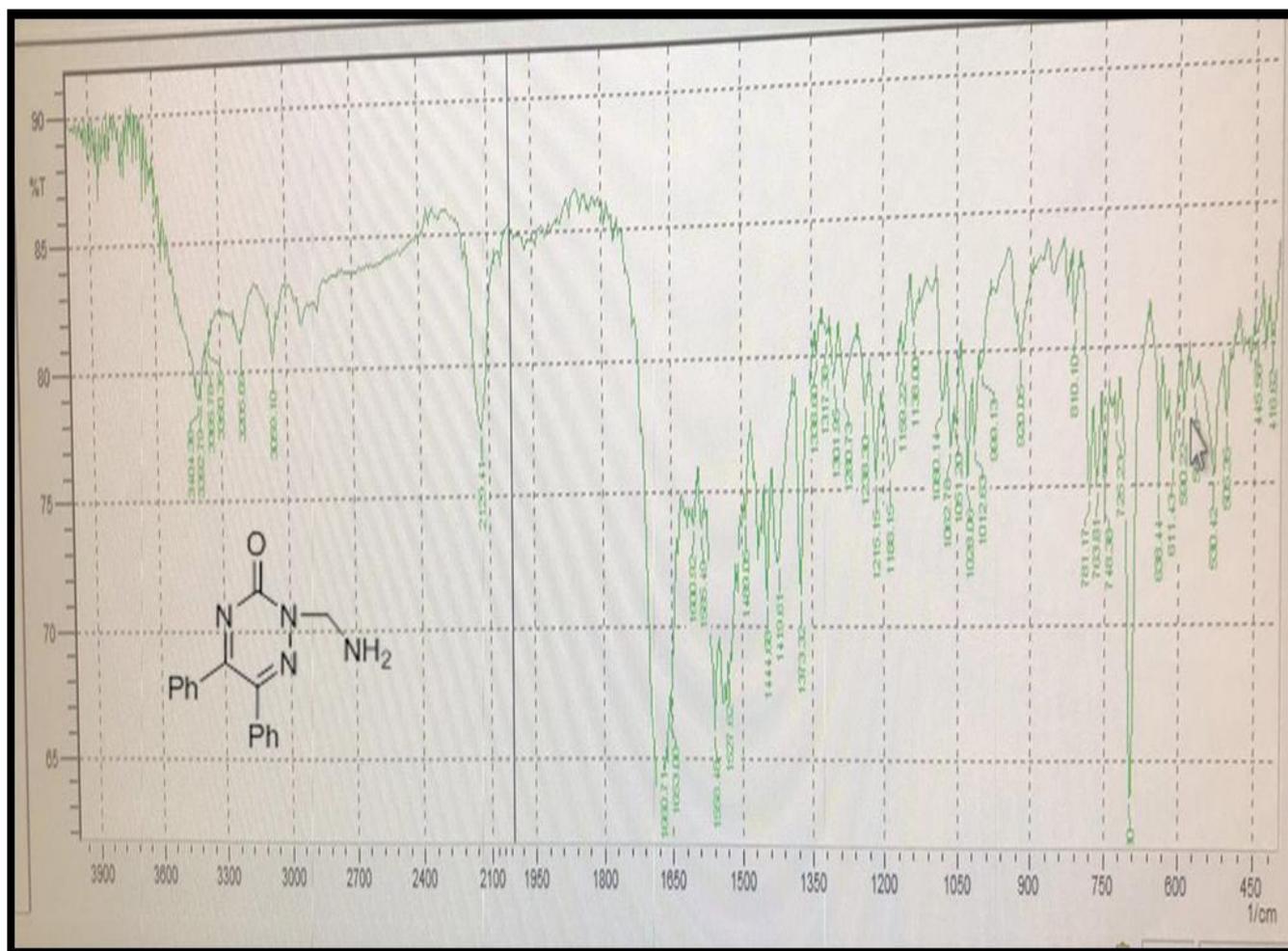
المعادلة (5-3)

والخواص الفيزيائية للمشتقات (S9-S10) موضحة في الجدول (5-2) .

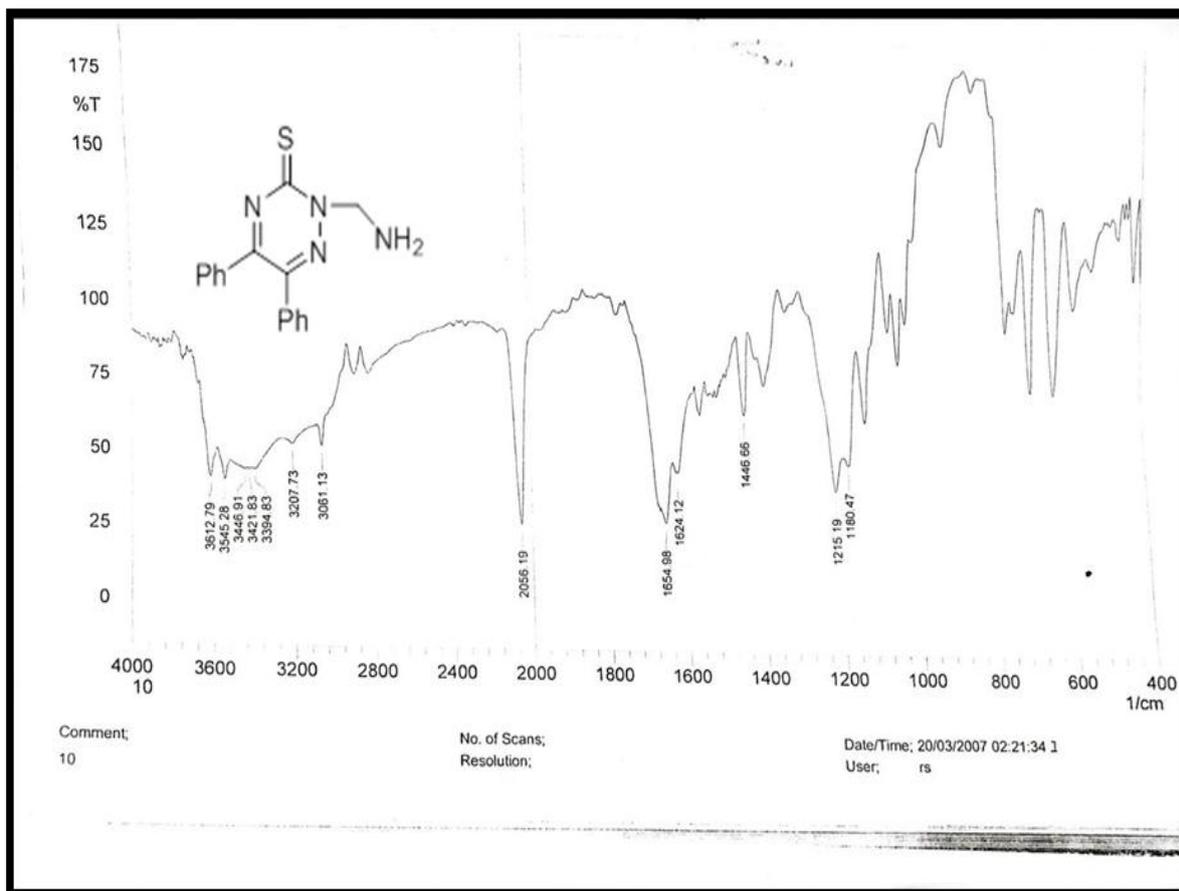
تم تشخيص المركبات (S10)، (S9) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR، $^1\text{H-NMR}$) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S9)، (S10) شكل (22)، (23) ، على التوالي اختفاء حزمة الامتصاص العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة الازايد (N=N=N) بحدود (2114 cm^{-1}) ، (2123 cm^{-1}) على التوالي وظهور حزمتي الامتصاص العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة الامين (NH_2) المتماثلة وغير المتماثلة بحدود $(3392\text{ cm}^{-1}, 3404)$ ، $(3421, 3446\text{ cm}^{-1})$ على التوالي و (amide, C=O) عند (1653 cm^{-1}) بالنسبة للمركب S9، و (S=C) عند (1624 cm^{-1}) بالنسبة للمركب S10 و (N-N) وعند (1139 cm^{-1}) ، (1180 cm^{-1}) على التوالي ، و (C-N) (1238 cm^{-1}) ، (1215 cm^{-1}) و (C=C) عند (1489 cm^{-1}) ، (1446 cm^{-1}) على التوالي، و (C=N) عند (1660 cm^{-1}) ، (1624 cm^{-1}) و (C-H) الاروماتية عند (3000 cm^{-1}) ، (3061 cm^{-1}) وعند (2900 cm^{-1}) ، (2800 cm^{-1}) العائدة لمجموعة (C-H) الاليفاتية على التوالي .

اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركبات (S9) و (S10) فلو حظ في الشكل (24) ، (25) ظهور اشارة احادية تعود لمجموعة (NH_2) عند (5.78ppm) ، (5.88ppm)

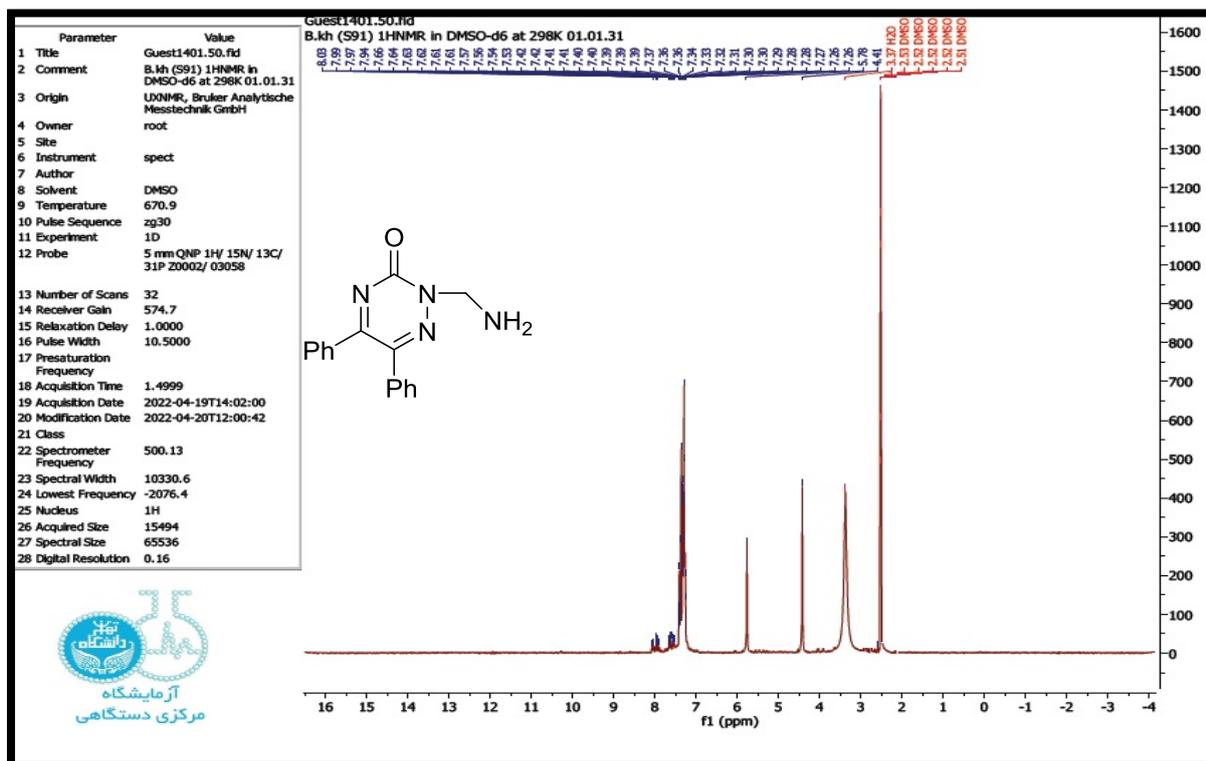
على التوالي و إشارة ثلاثية تعود الى بروتونات (N-CH₂) عند (4.41ppm) ، (4.60ppm) و إشارة متعددة تعود لمجموعة (C-H) الاروماتية عند (7.26-8.03ppm) ، (7.32-7.95ppm) .



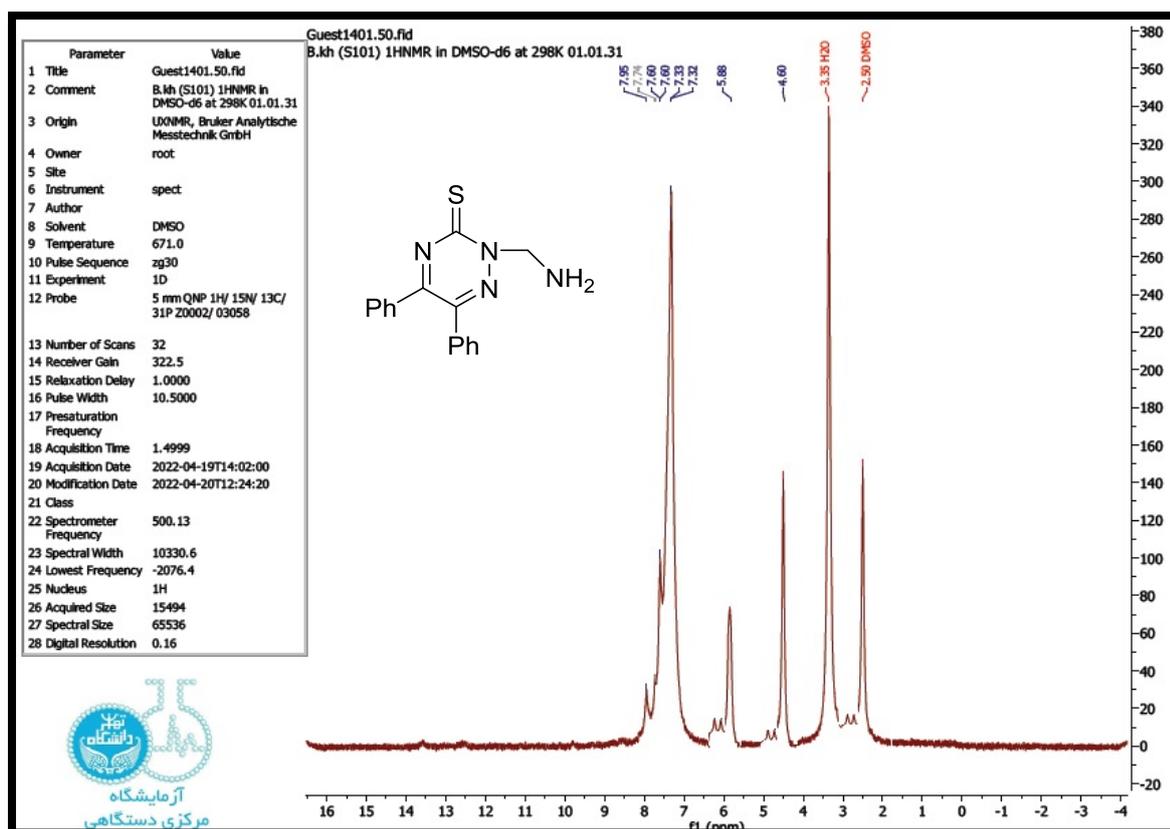
شكل (22) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S9)



شكل (23) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S10)



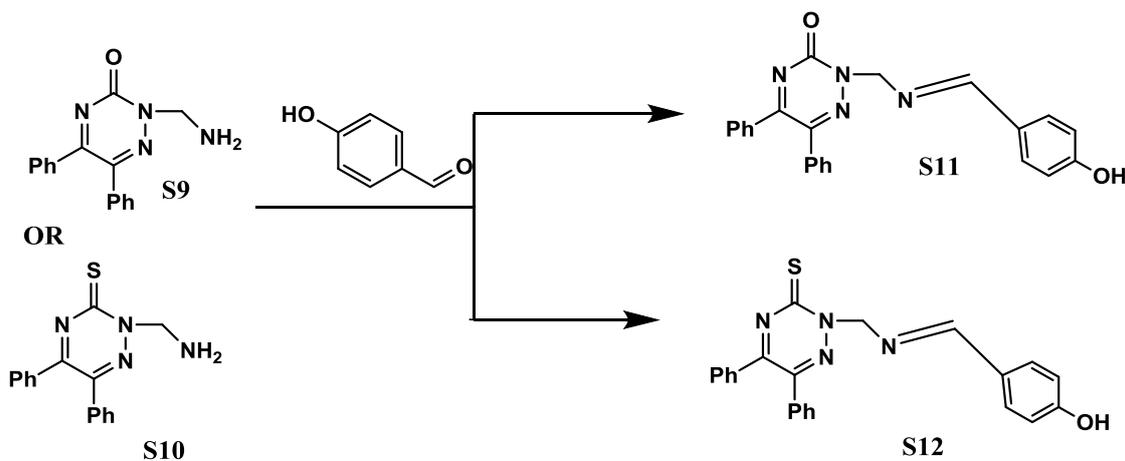
شكل (24) طيف الرنين النووي المغناطيسي (1H-NMR) للمركب (S9)



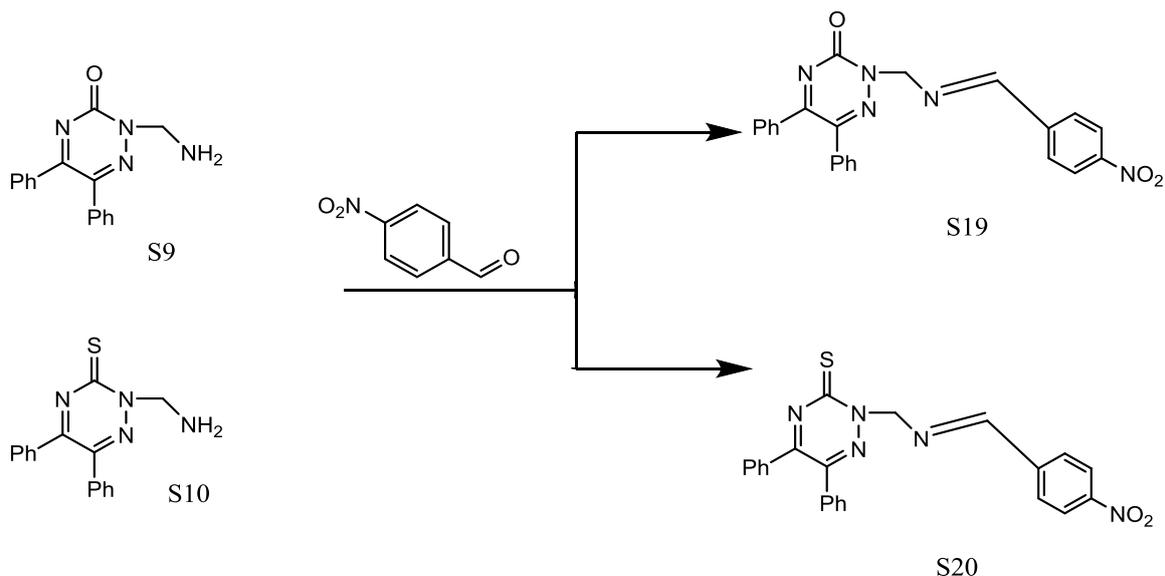
شكل (25) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S10)

6-3 تشخيص المركبات (S11,S12,S19,S20)

من خلال تفاعل (S10,S9) مع 4- هيدروكسي بنزديهايد و 4- نايتروبنزديهايد على التوالي بوجود حامض الخليك الثلجي وباستخدام الايثانول كمذيب عضوي تم الحصول مشتقات مختلفة من قواعد شيف وذلك حسب المعادلات رقم (6-3)، (7-3) .



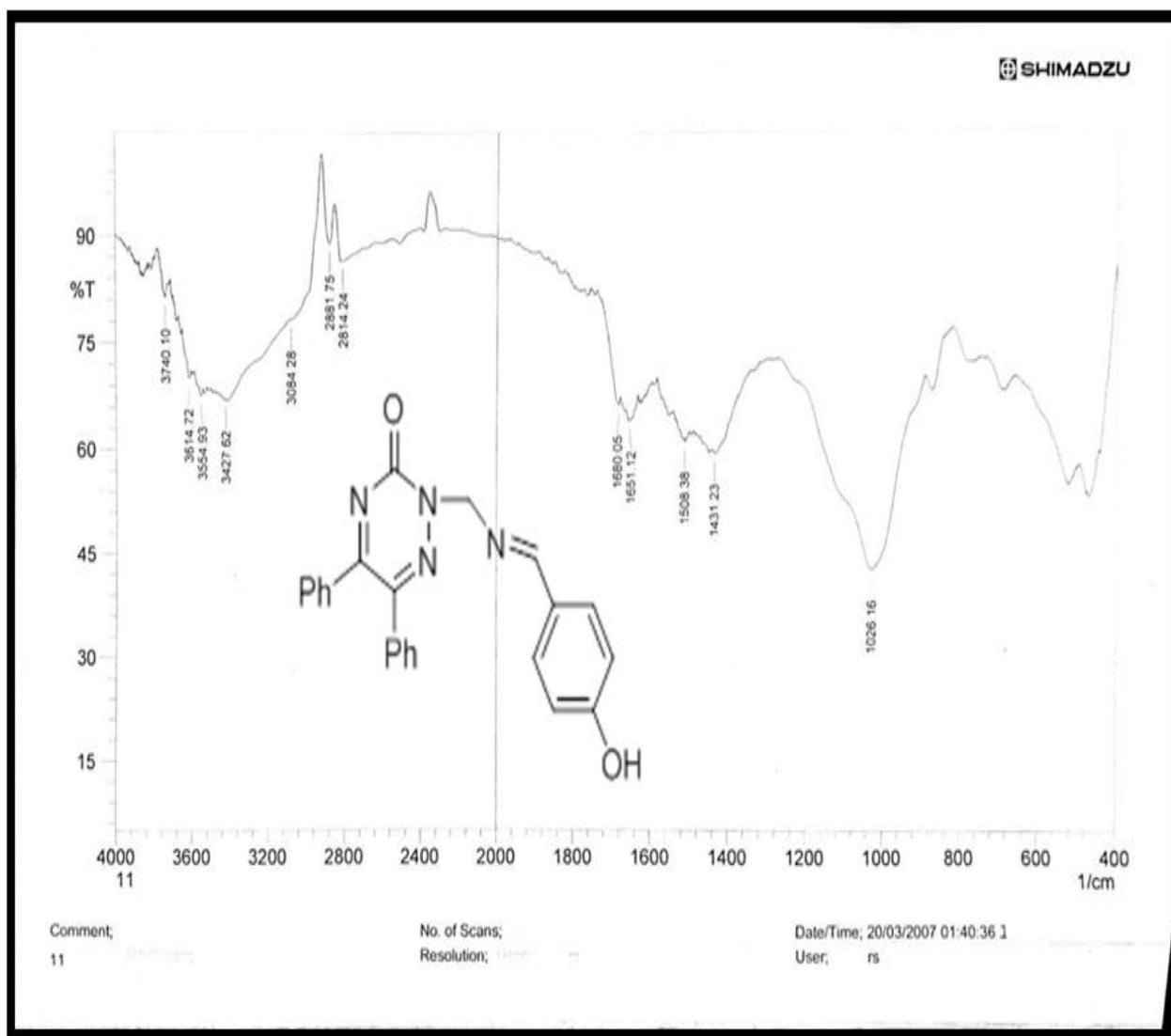
المعادلة (6-3)



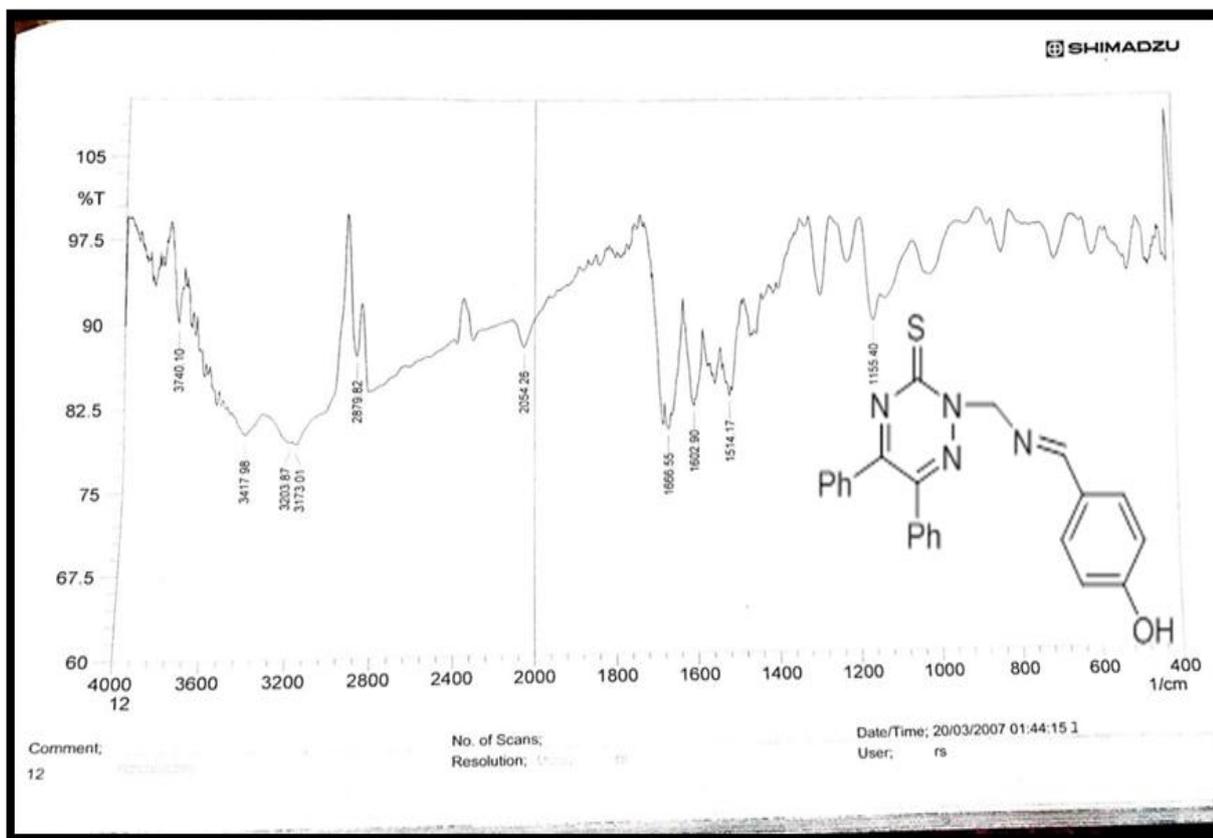
الخواص الفيزيائية للمشتقات (S20,,S19,S12 , S11) موضحة في الجدول (6-2) .

تم تشخيص المركبات (S11,S12,S19 , S20) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR ، $^1\text{H-NMR}$) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S20,S19,S12,S11) شكل (26) ، (27) ، (28) ، (29) على التوالي اختفاء حزمتي الامتصاص العائدة لمجموعة (NH_2) المتماثلة وغير المتماثلة لمشتقات (S10,S9) عند (3404 ، 3392 cm^{-1}) ، (3446 ، 3421 cm^{-1}) في الشكلين السابقين (23,22) وظهور حزمة جديدة ومميزة تعود الى تردد مط اصرة مجموعة الأزوميثين (CH=N) عند (1680) ، (1666) ، (1708) ، (1705) على التوالي و (OH) عند (3427 cm^{-1}) ، (3417 cm^{-1}) للمركبين (S12) ، (S11) على التوالي و (NO_2) عند (1350 ، 1553 cm^{-1}) ، (1354,1539 cm^{-1}) للمركبين (S20) ، (S19) على التوالي و (C=O , amide) عند (1651 cm^{-1}) ، (1647) بالنسبة للمركبين (S11,S19) على التوالي ، (S=C) عند (1602 cm^{-1}) ، (1570 cm^{-1}) للمركبين (S20) ، (S12) و (C-H) الاليفاتية عند (2881 cm^{-1}) ، (2879 cm^{-1}) ، (2848 cm^{-1}) و (2920 cm^{-1}) و (C-C) عند (1026 cm^{-1}) ، (1000 cm^{-1}) ، (1101 cm^{-1}) ، (1100 cm^{-1}) و (C-N) عند (1100 cm^{-1}) ، (1155 cm^{-1}) ، (1288 cm^{-1}) ، (1192 cm^{-1}) و (C=C) عند (1431 cm^{-1}) ، (1514 cm^{-1}) ، (1539 cm^{-1}) ، (1533 cm^{-1}) ، و (C-H) الاروماتية عند (3084 cm^{-1}) ، (3000 cm^{-1}) ، (3000 cm^{-1}) ، (3000 cm^{-1}) على التوالي.

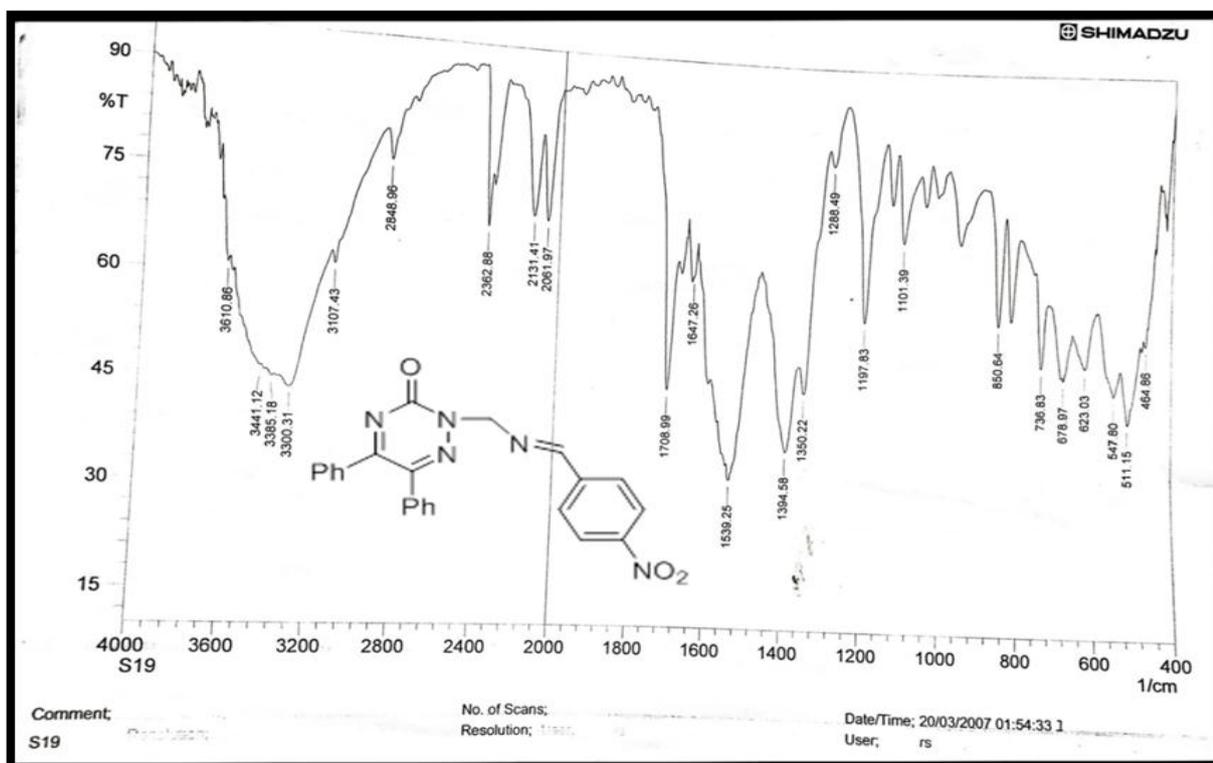
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركبات (S20,S19,S12,S11) فلوحظ في الشكل (30)، (31)، (32)، (33) على التوالي ظهور اشارة احادية تعود لمجموعة (N=CH) عند (7.77ppm)، (7.73ppm)، (8.32ppm)، (8.45 ppm) و اشارة احادية تعود لمجموعة (OH) عند (9.79ppm)، (9.76ppm) بالنسبة للمركبين (S11,S12) و اشارته احادية تعود ل (N-CH₂) عند (5.06ppm)، (4.93 ppm)، (5.67ppm)، (5.52ppm) و اشارة متعددة عند (6.11-7.37ppm)، (6.45-7.32ppm)، (ppm 6.99-7.77)، (7.32-8.21ppm) تعود لبروتونات الحلقة الاروماتية على التوالي.



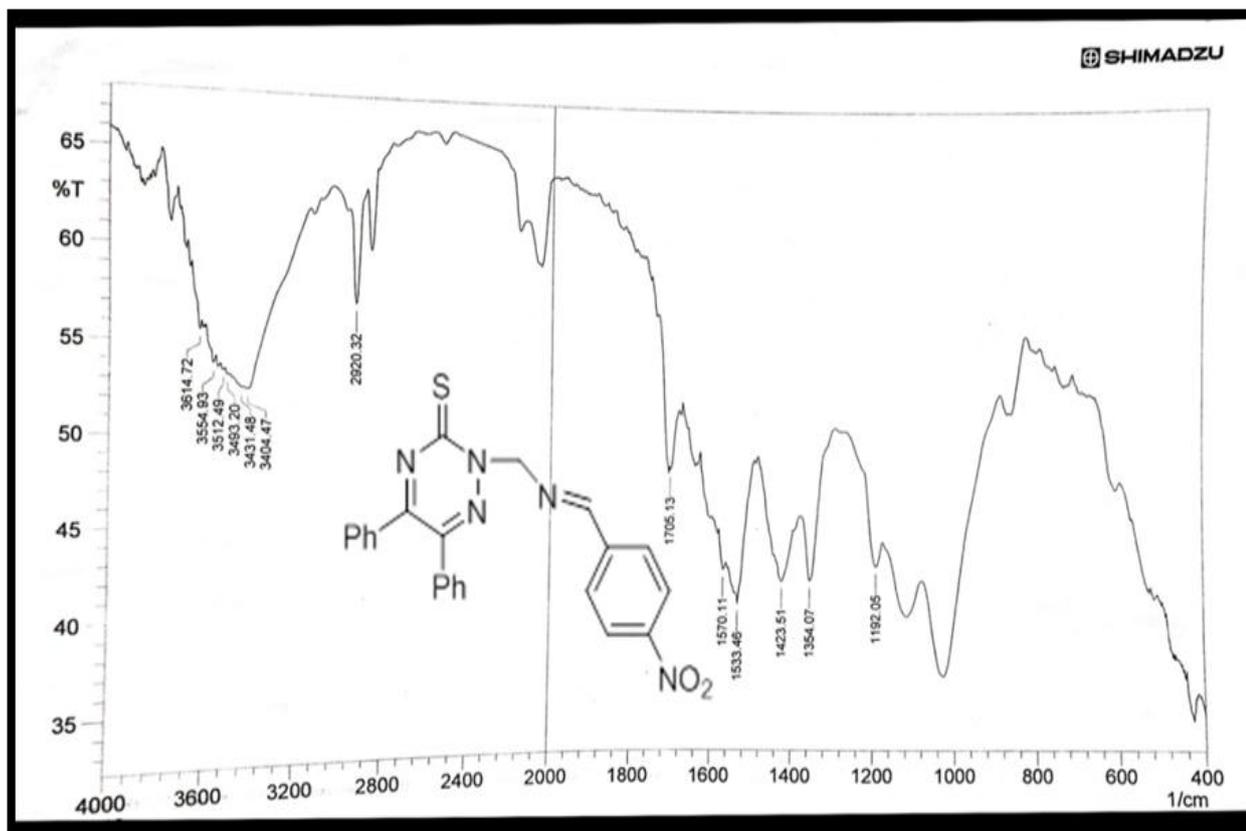
شكل (26) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S11)



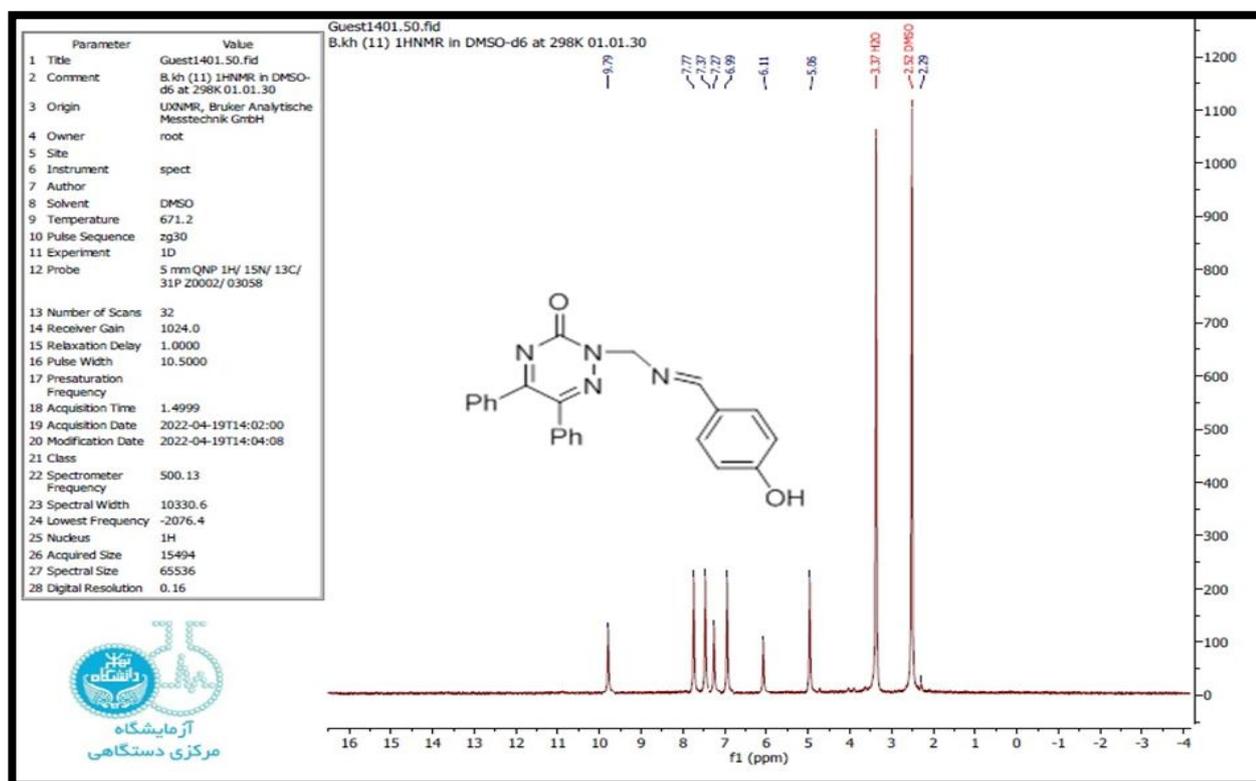
شكل (27) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S12)



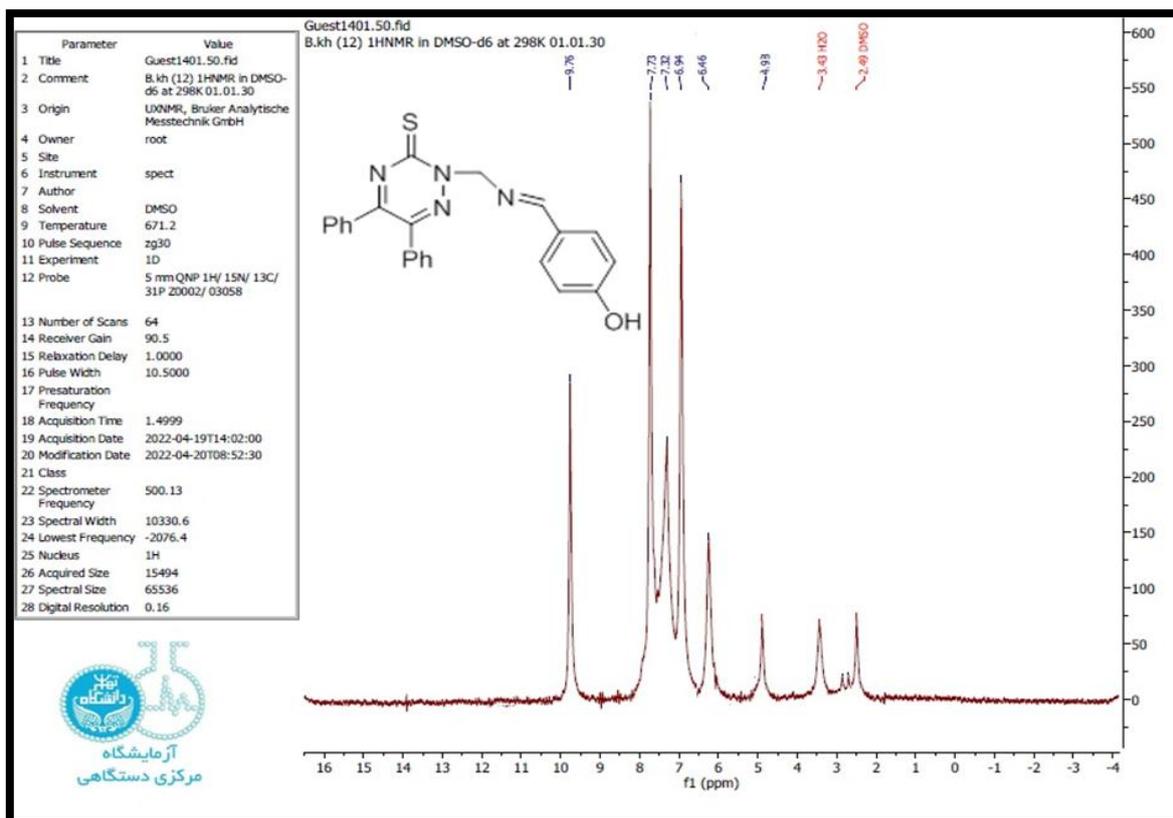
شكل (28) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S19)



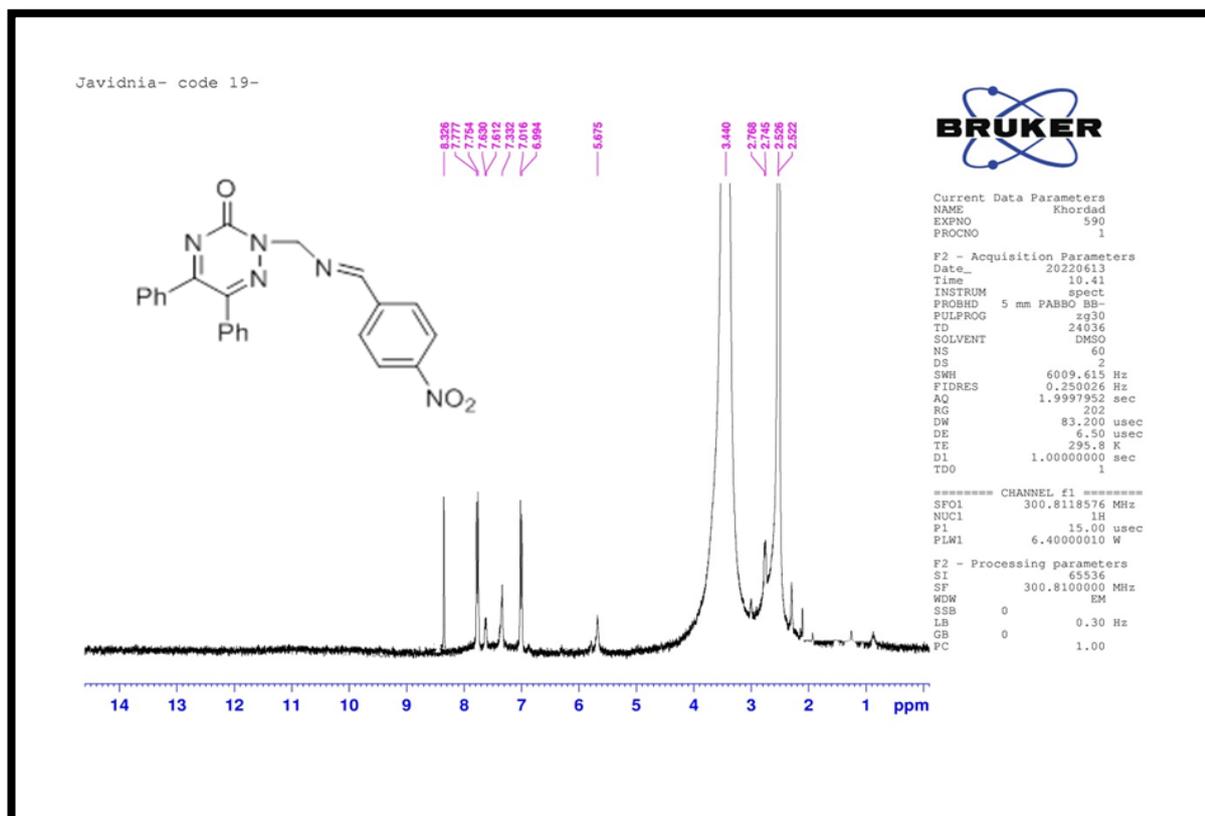
شكل (29) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S20)



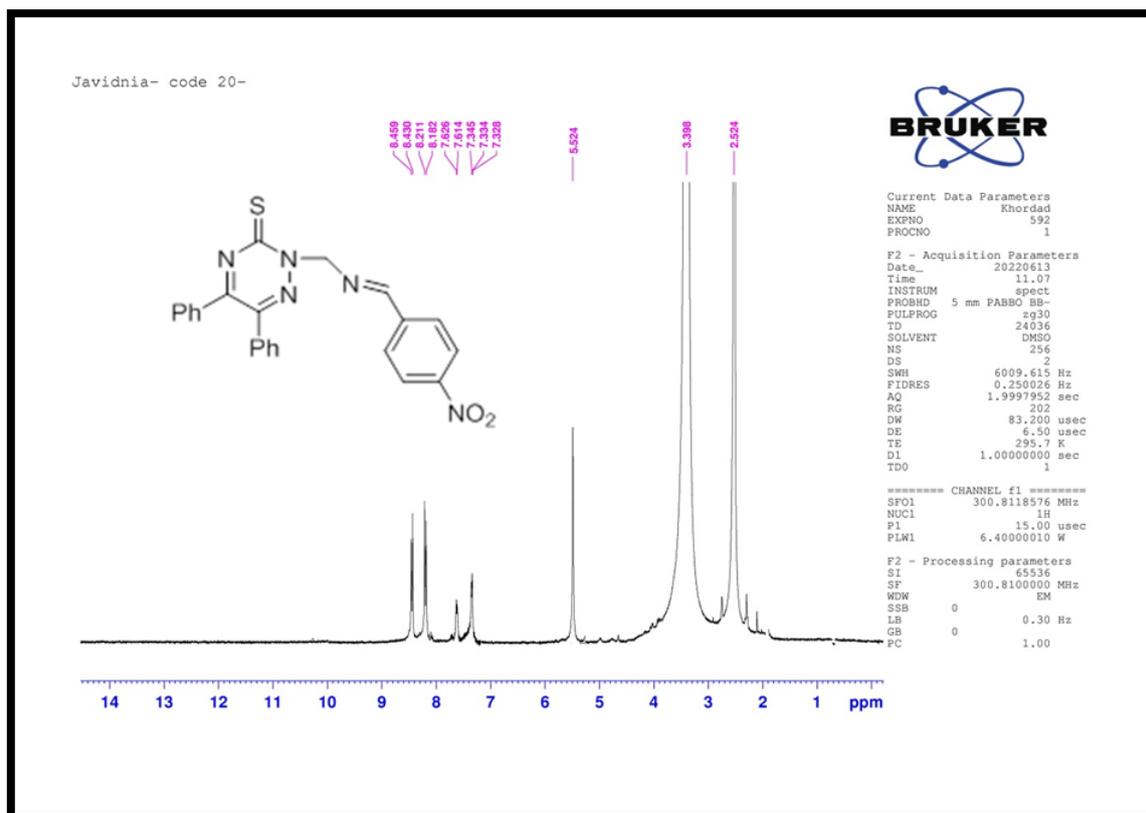
شكل (30) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (S11)



شكل (31) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S12)



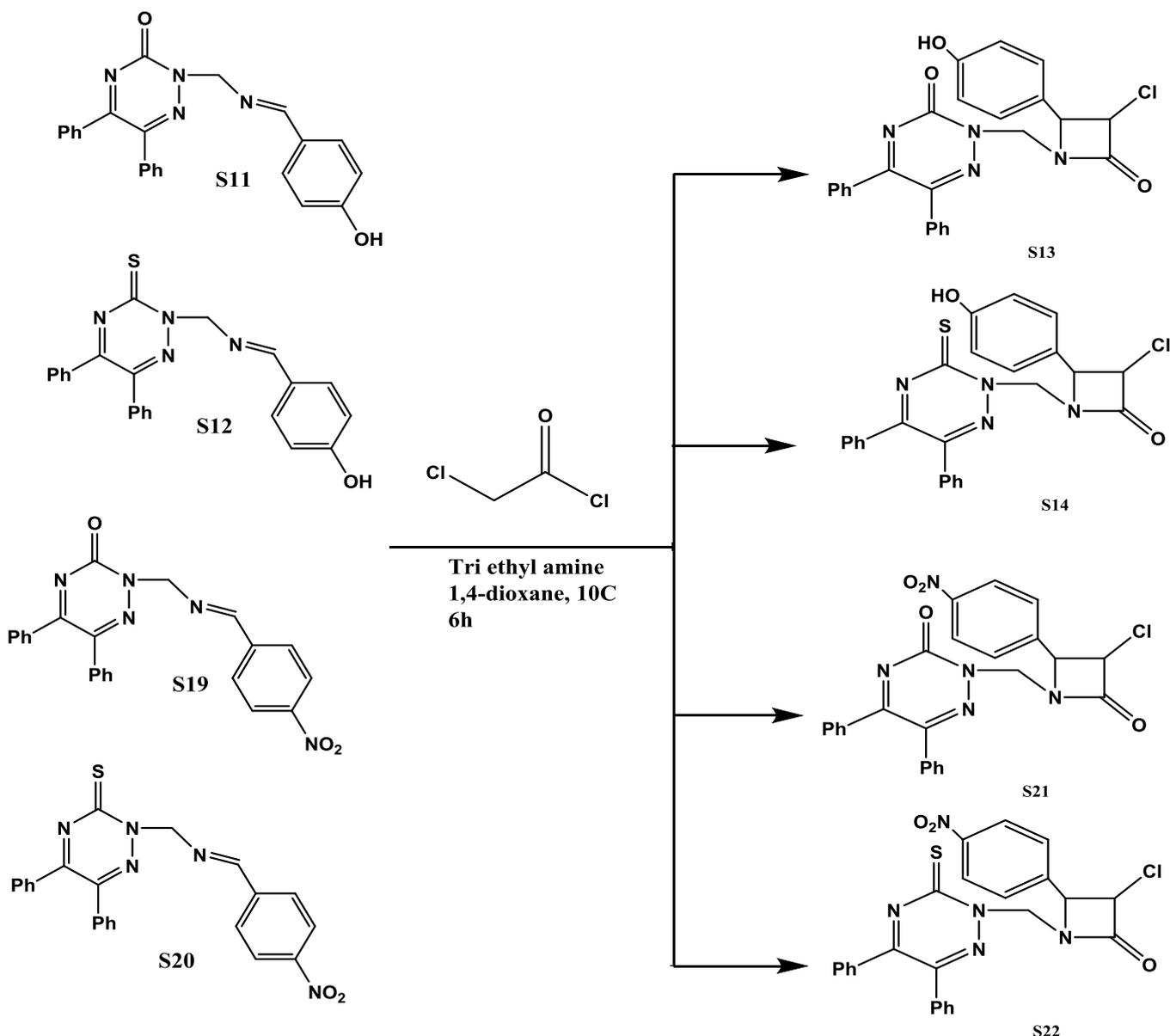
شكل (32) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S19)



شكل (33) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S20)

7-3- تشخيص المركبات (S13,S14,S21,S22)

بأجراء الغلق الحلقي للمركبات (S11,S12,S19,S20) على التوالي مع الكلورو استايل كلورايد بوجود ثلاثي إيثيل أمين Tri ethyl amine وباستخدام 1, 4-ديوكسان كمذيب عضوي وتكوين الحلقة الرباعية البيتا لاكتام وذلك حسب المعادلة (8-3).



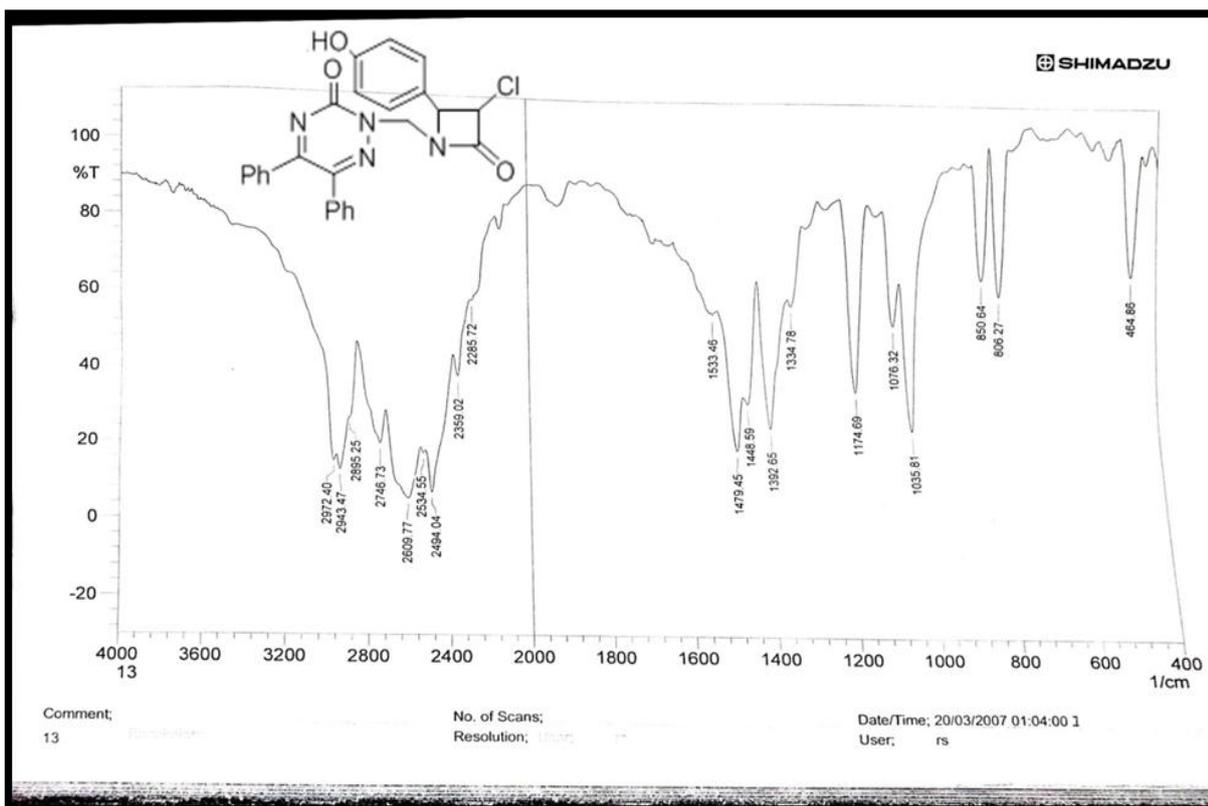
المعادلة (8-3)

والخواص الفيزيائية للمشتقات (S22,S21,S14,S13) موضحة في الجدول (7-2).

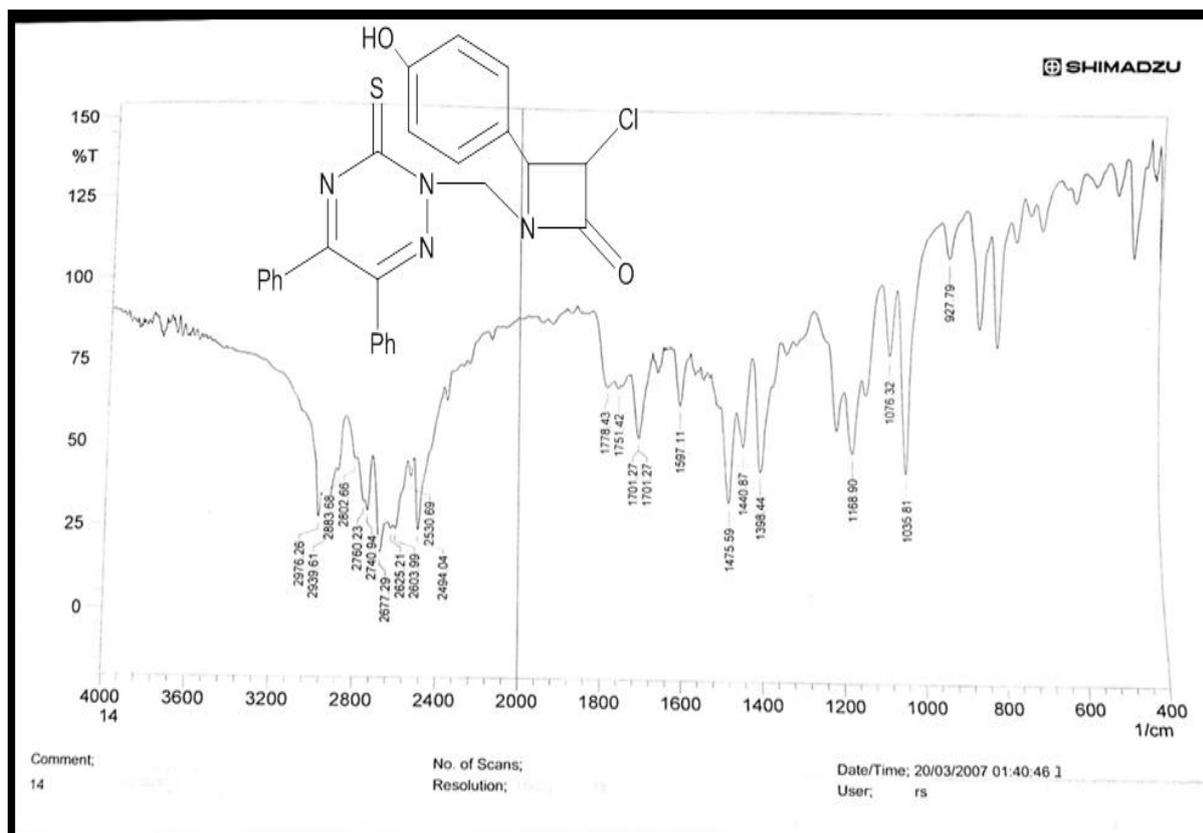
تم تشخيص المركبات (S22,S21,S14,S13) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR، $^1\text{H-NMR}$) فقد اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S22,S21,S14,S13) شكل (34)، (35)، (36)، (37) على التوالي، اختفاء حزمة مميزه في الاشكال السابقة (26,27,28,29) تعود لمجموعة الايمين (CH=N) عند (1680 cm^{-1})، (1666 cm^{-1})، (1708 cm^{-1})، (1705 cm^{-1}) على التوالي و ظهور حزمة الامتصاص العائدة لمجموعة (C-Cl) عند (700 cm^{-1})، (750 cm^{-1})، (700 cm^{-1})، (723 cm^{-1}) على التوالي و(C-N) عند (1334 cm^{-1})، (1398 cm^{-1})، (1394 cm^{-1})

^{13}C ، (1388 cm^{-1}) على التوالي و (N-N) عند (1174 cm^{-1})، (1168 cm^{-1})، (1172 cm^{-1})، (1130 cm^{-1}) و (C=O) كاربونيل الامايد عند (1690 cm^{-1})، (1670 cm^{-1})، (1643 cm^{-1})، (1643 cm^{-1}) و (S=C) عند (1597 cm^{-1})، (1550 cm^{-1}) للمركبين (S14)، (S22) على التوالي و ظهور حزم الامتصاص العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (C-C) بحدود (1035 cm^{-1})، (1035 cm^{-1})، (1035 cm^{-1}) و (OH) عند (3300 cm^{-1})، (3400 cm^{-1})، (3448 cm^{-1})، (3406 cm^{-1}) و (C=N) عند (1479 cm^{-1})، (1701 cm^{-1})، (1604 cm^{-1}) و (C-H) الالفاتية عند (2943 cm^{-1})، (2939 cm^{-1})، (2937 cm^{-1})، (2920 cm^{-1}) و (C=C) عند (1448 cm^{-1})، (1475 cm^{-1})، (1473 cm^{-1})، (1455 cm^{-1}) على التوالي.

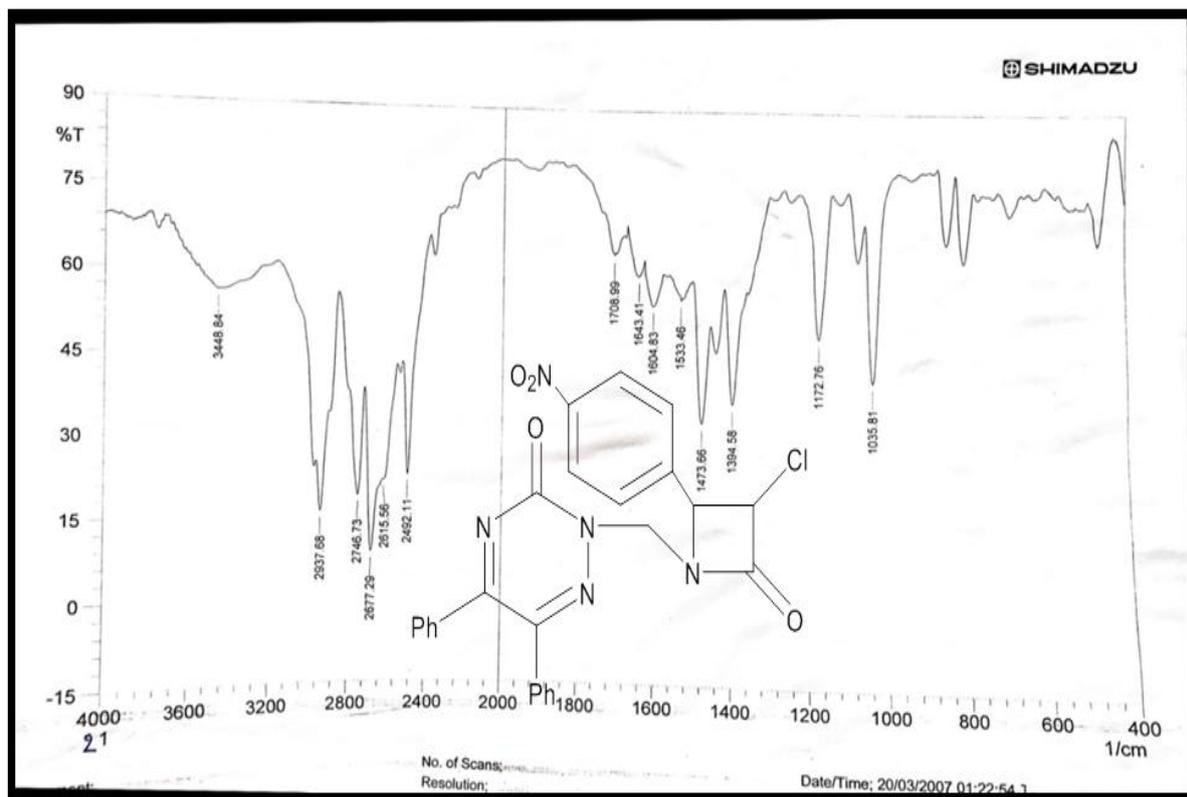
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركبات (S13)، (S14)، (S21)، (S22) فلوحظ في الشكل (38)، (39)، (40)، (41) على التوالي، ظهور اشارة احادية تعود لمجموعة (OH) عند (10.87ppm)، (10.76ppm) بالنسبة للمركبين (S14,S13) و ظهور اشارة ثنائية تعود لمجموعة (CH-Cl) عند (4.86 ppm)، (5.76ppm)، (4.45 ppm)، (5.54ppm) و اشارة احادية تعود ل (N-CH₂-N) عند (4.37ppm)، (4.38ppm)، (5.45ppm)، (4.74ppm) و اشارة ثنائية عند (4.27ppm)، (4.77ppm)، (4.78ppm)، (4.97ppm) تعود لمجموعة (N-CH-) الحلقة الرباعية البيتا لاكتام، و اشارة متعددة عند (6.77-7.77ppm)، (6.98-7.77ppm)، (7.32-8.45ppm)، (7.35-8.35ppm) تعود لبروتونات الحلقة الاروماتية على التوالي.



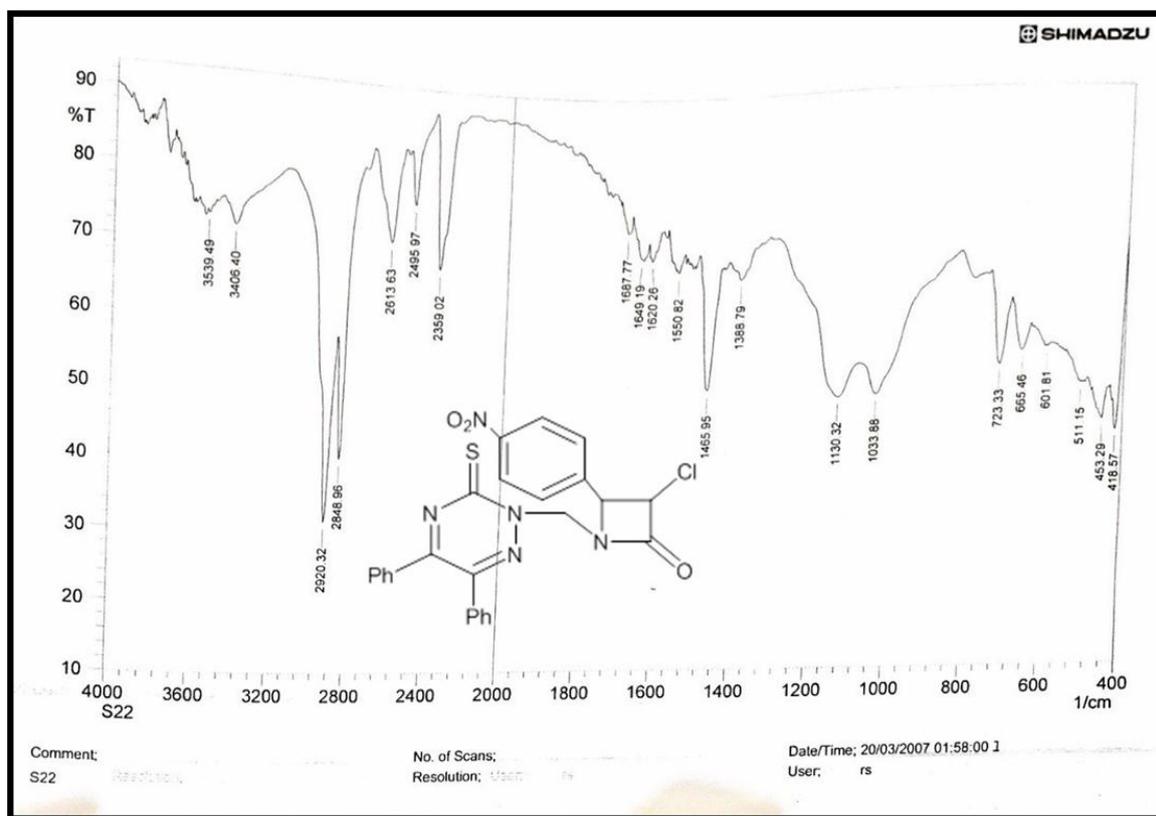
شكل (34) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S13)



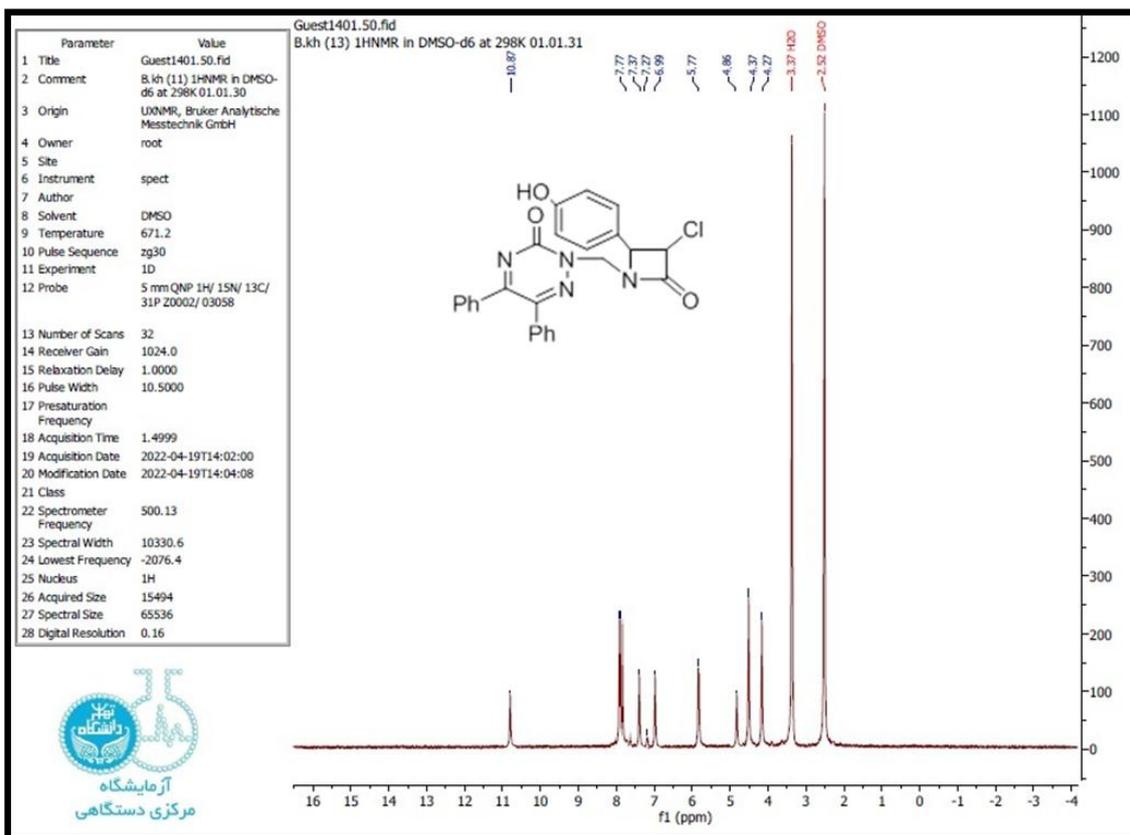
شكل (35) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S14)



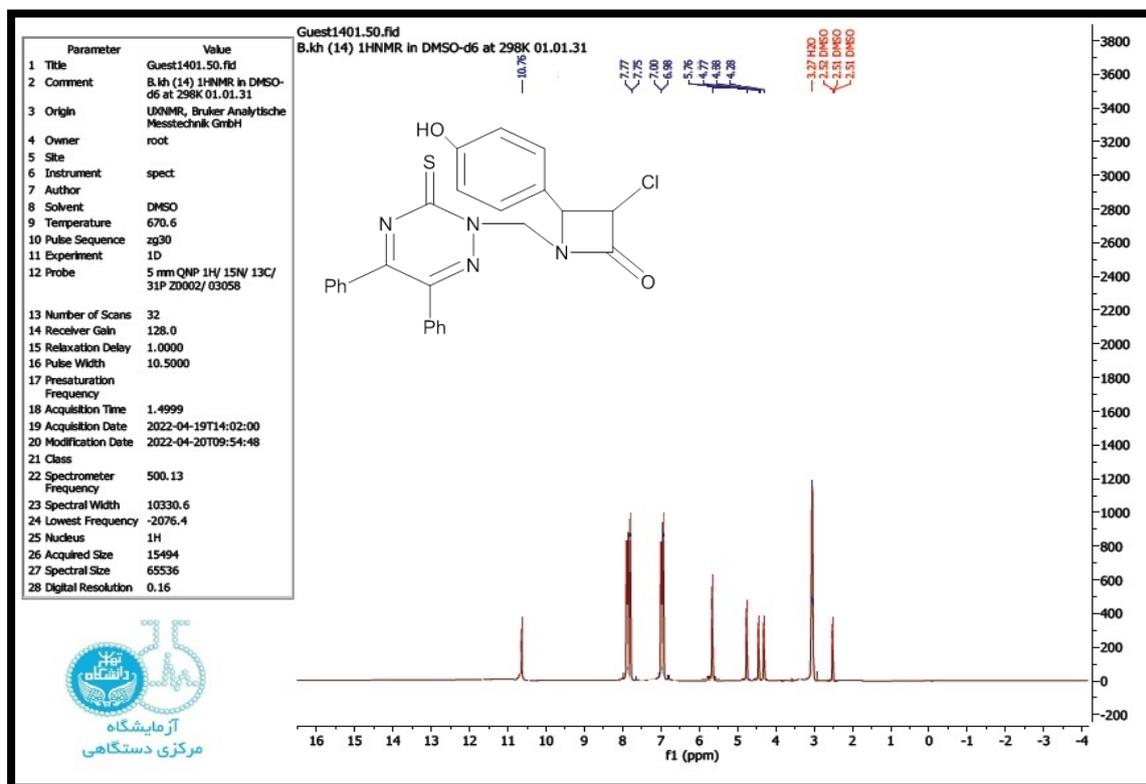
شكل (36) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S21)



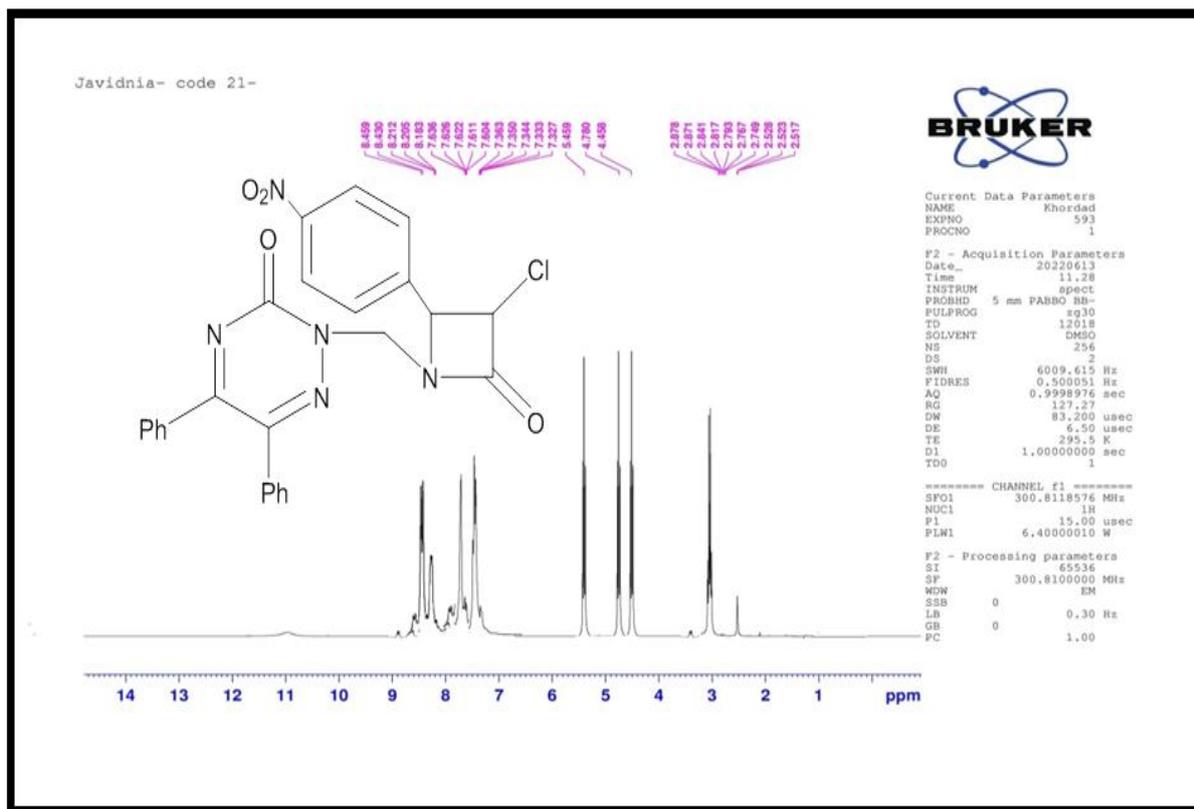
شكل (37) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S22)



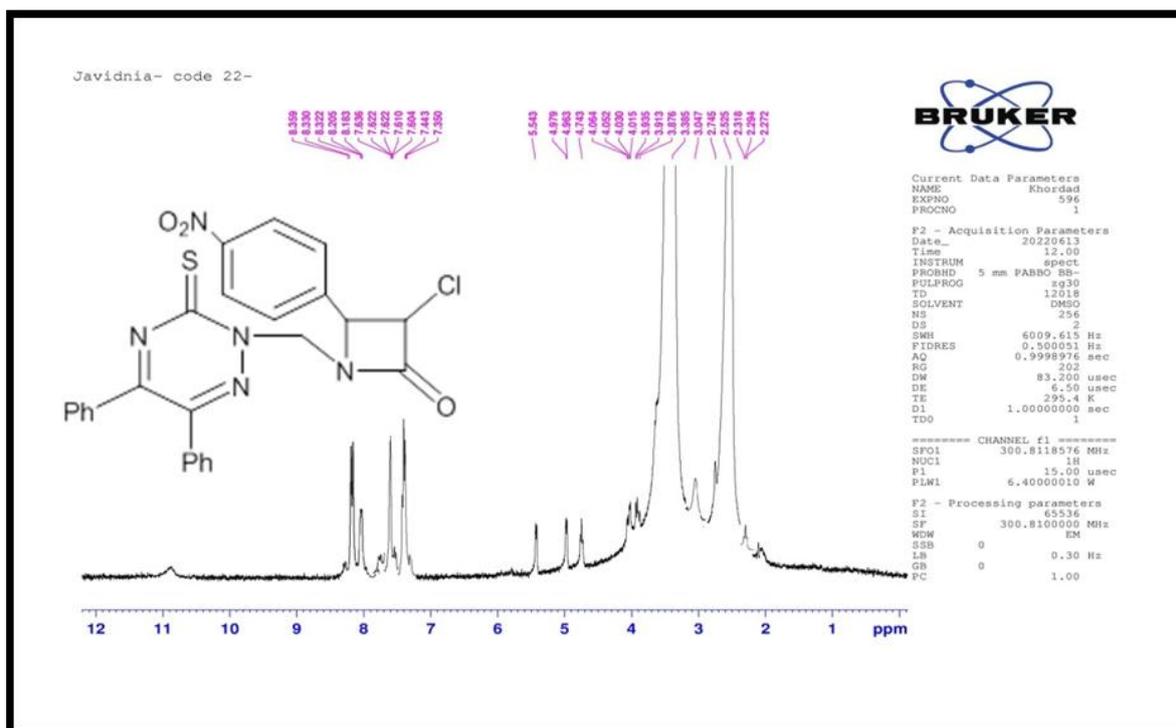
شكل (38) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S13)



شكل (39) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S14)



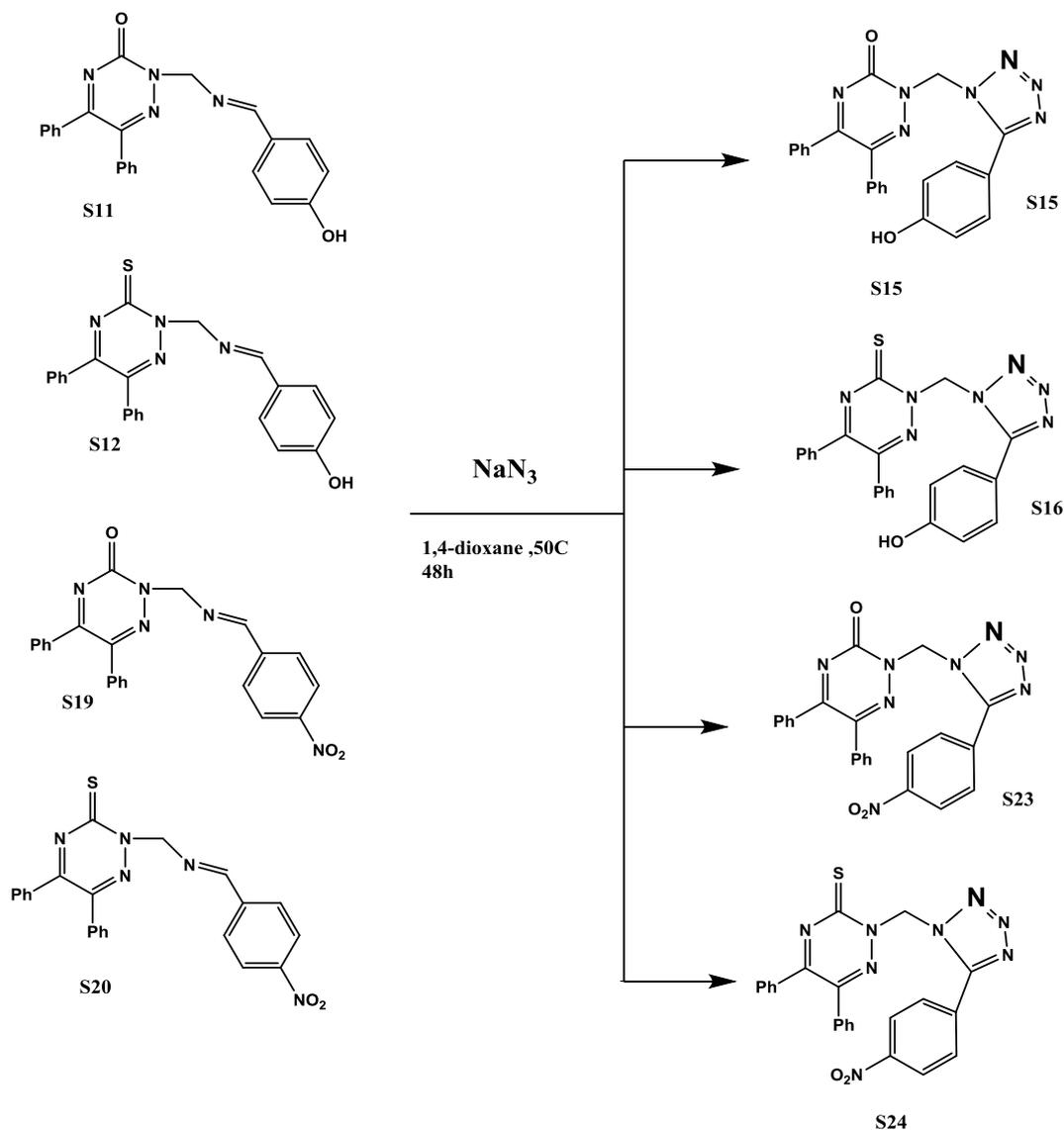
شكل (40) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S21)



شكل (41) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S22)

8-3 - تشخيص المركبات (S15,S16,S23,S24)

من خلال تفاعل المركبات (S20,S19,S12,S11) على التوالي مع ازيد الصوديوم بوجود 1, 4- ديوكسان كمذيب عضوي تم اجراء الغلق الحلقي والحصول على الحلقة الخماسية التترازول وذلك حسب المعادلة رقم (9-3).



المعادلة (9-3)

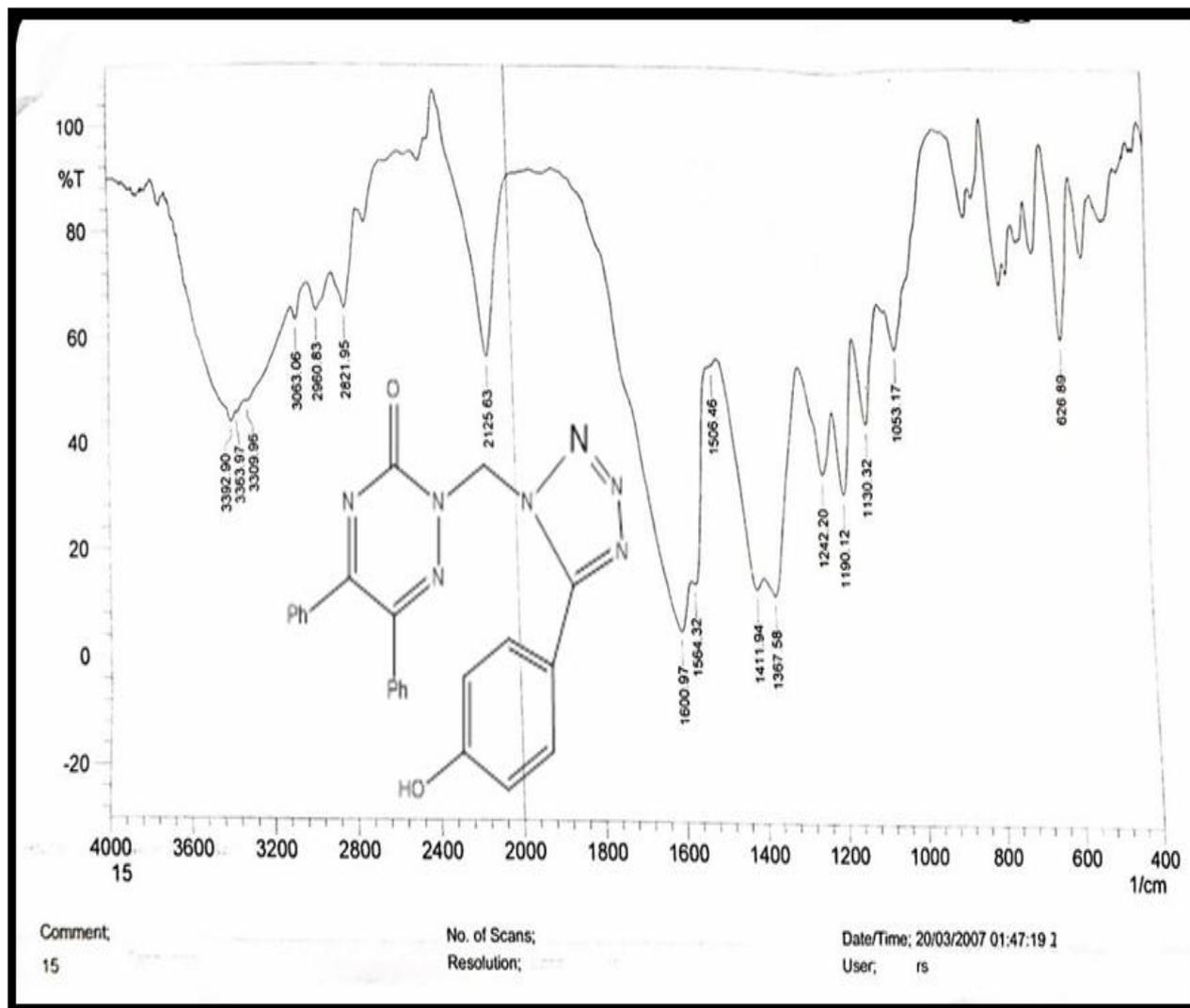
الخواص الفيزيائية للمشتقات (S15,S16,S23,S24) موضحة في الجدول (8-2).

تم تشخيص المركبات (S15,S16,S23,S24) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR ،¹H-NMR ،¹³C-NMR) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S15,S16,S23,S24) شكل (42)،(43)،(44)،(45) على التوالي، اختفاء حزمة مميزة في الاشكال السابقة (29,28,27,26) تعود لمجموعة الايمين (CH=N) عند (1680 cm⁻¹)، (1666 cm⁻¹)، (1708 cm⁻¹)، (1705 cm⁻¹) على التوالي في المركبات (S20,S19,S12,S11) ، وظهور حزمة الامتصاص العائدة لمجموعة (OH) عند (3392 cm⁻¹)، (3614 cm⁻¹) للمركبين (S16 , S15) في الشكل (42) و (43) على التوالي وظهور حزمة الامتصاص العائدة لمجموعة (NO₂) عند (725 cm⁻¹)، (628 cm⁻¹) للمركبين (S24,S23) في الاشكال (44) ، (45) و (C=O) كاربونيل الامايد عند (1600 cm⁻¹) ، (1643 cm⁻¹) بالنسبة للمركبين (S23,S15) في الشكل (42)،(44) و (S=C) عند (1506 cm⁻¹)، (1597 cm⁻¹) للمركبين (S24, S16) في الشكلين (43) ، (45)، و (N-N) عند (1213 cm⁻¹)، (1242 cm⁻¹)، (1197 cm⁻¹)، (1178 cm⁻¹) ، و (N=N) بحدود (2125 cm⁻¹)، (2144 cm⁻¹)، (2131 cm⁻¹)، (2135 cm⁻¹) ، و (C-N) عند (1367 cm⁻¹)، (1300 cm⁻¹)، (1354 cm⁻¹)، (1352 cm⁻¹)، و (C-C) عند (1045 cm⁻¹)، (1053 cm⁻¹)، (1051 cm⁻¹)، (1000 cm⁻¹) في الاشكال (42) ، (43) ، (44) ، (45) على التوالي.

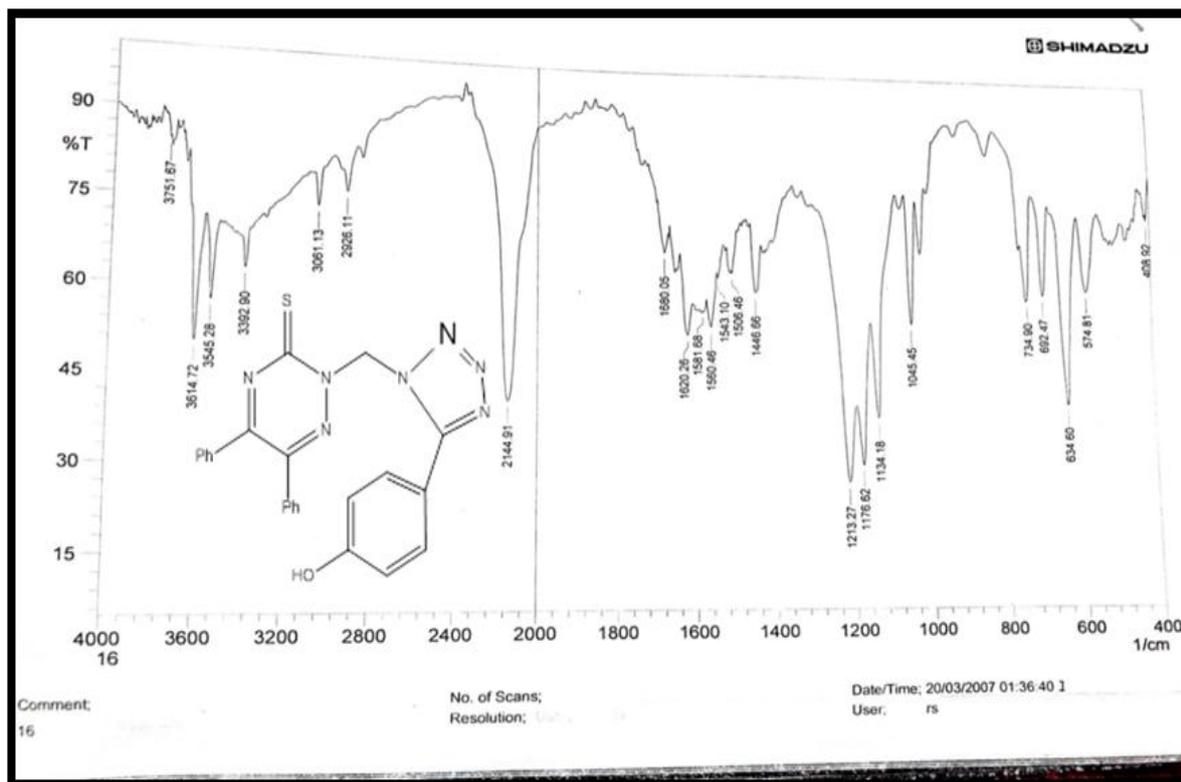
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركبات (S24,S23,S16,S15) فلوحظ في الشكل (46)،(47) ، (48) ، (49) على التوالي ،ظهور اشارة احادية تعود لمجموعة (OH) عند (9.95ppm) ،(9.79ppm) على التوالي بالنسبة للمركبين (S16,S15) كما في الاشكال (46) ، (47) و اشارة احادية لمجموعة المثيلين (N-CH₂-N) عند (5.52ppm) ، (5.09ppm) ، (5.43ppm) ، (5.40ppm) و اشارة متعددة عند (6.69-8.50ppm) ، (6.09-7.89ppm) ، (7.32-8.48 ppm) ، (7.32-8.46ppm) تعود لمجموعة (C-H) الاروماتية في الاشكال (46) ، (47) ، (48) ، (49) على التوالي .

اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³C-NMR) للمركبات (S24,S23,S15) فلوحظ في الشكل (50) ، (51) ، (52) على التوالي ظهور اشارته عند (60.45ppm) ، (66.80ppm) ، (65.81ppm) تعود الى مجموعة (N-CH₂-N) ، وظهور اشارة عند (149.95-167.18ppm) ، (148.39-167.65ppm) ، (160.15-163.38ppm) تعود الى مجموعة (C=N) وظهور اشارة عند (114.26-129.00ppm) ، (114.09-129.07ppm) ، (120.76-131.16ppm) تعود الى مجموعة (C ar) في الشكل (50) ، (51) ، (52) على التوالي و اشارته عند (159.18ppm) ، (159.18ppm)

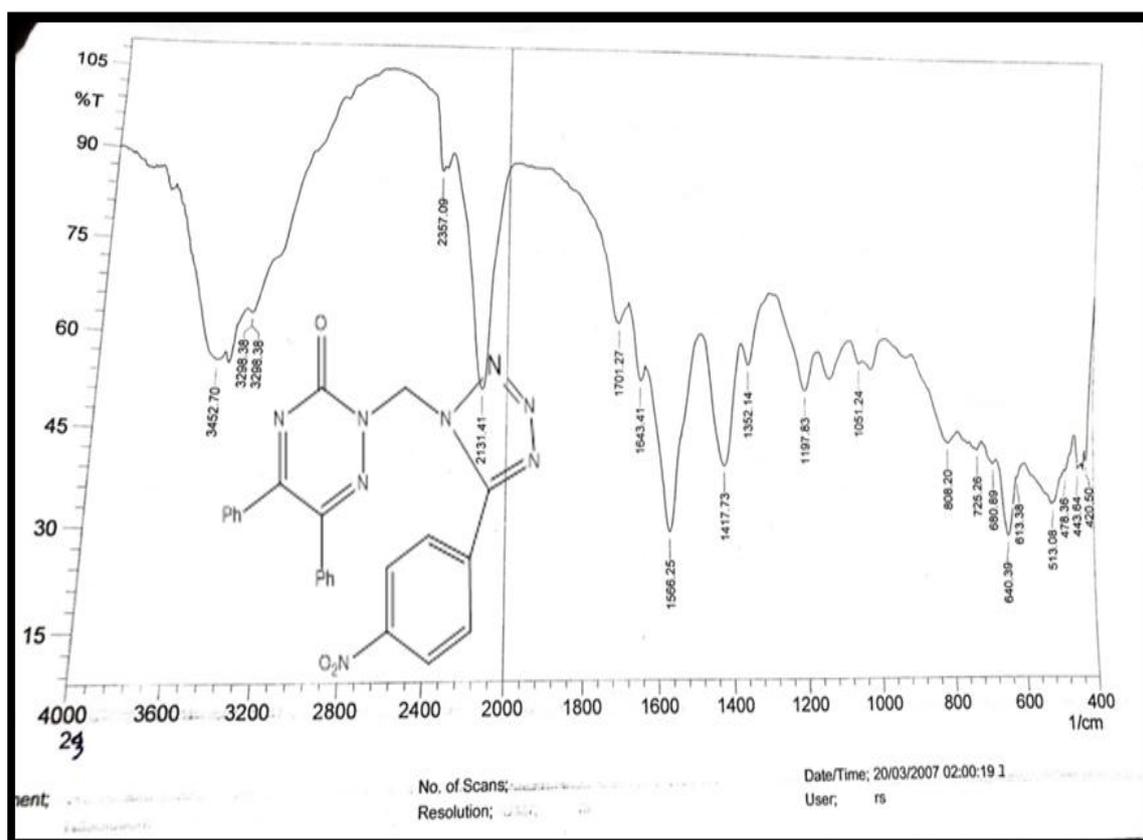
تعود الى مجموعة (C=O) بالنسبة للمركبين (S23,S15) و اشاره عند (176.20ppm) تعود الى مجموعة (C=S) بالنسبة للمركب S24 .



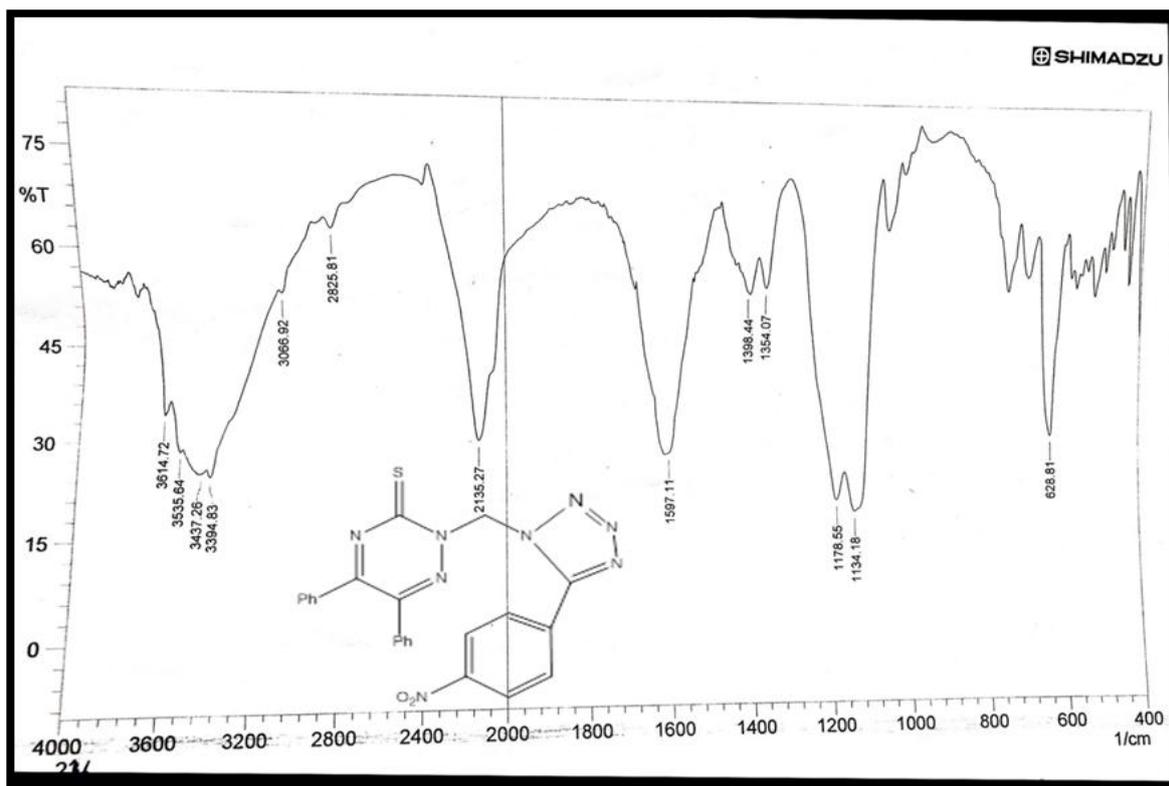
شكل (42) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S15)



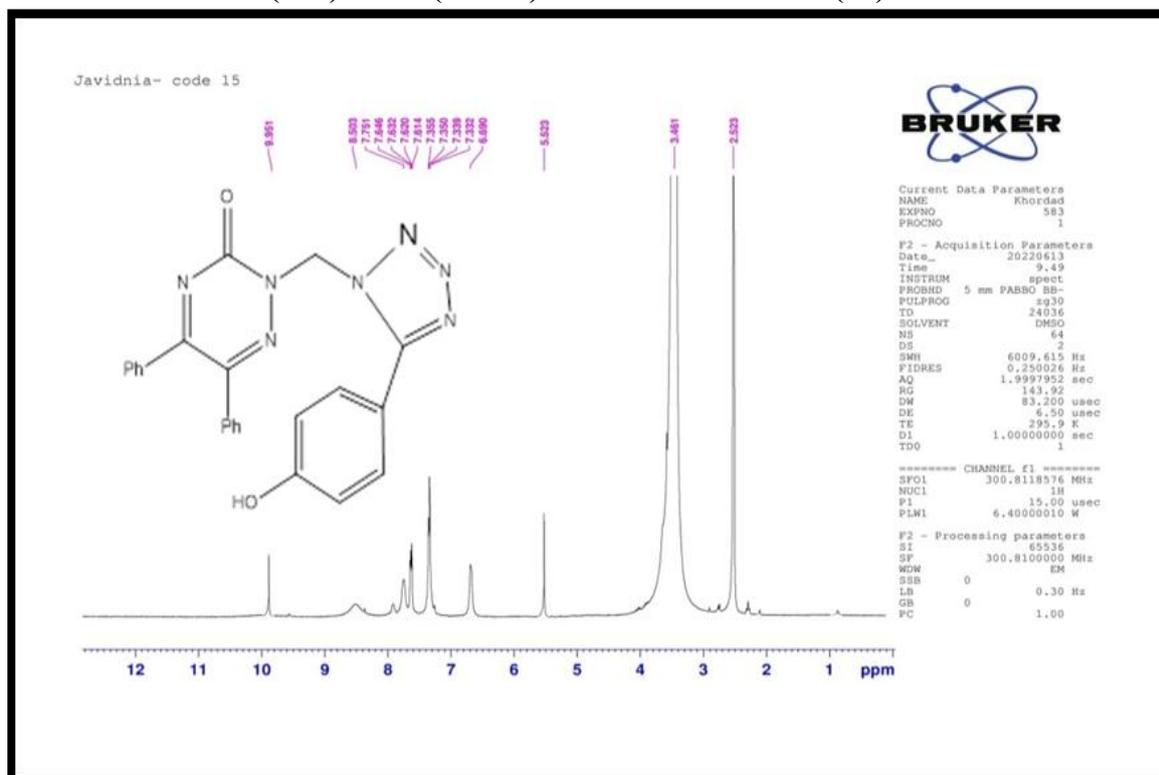
شكل (43) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S16)



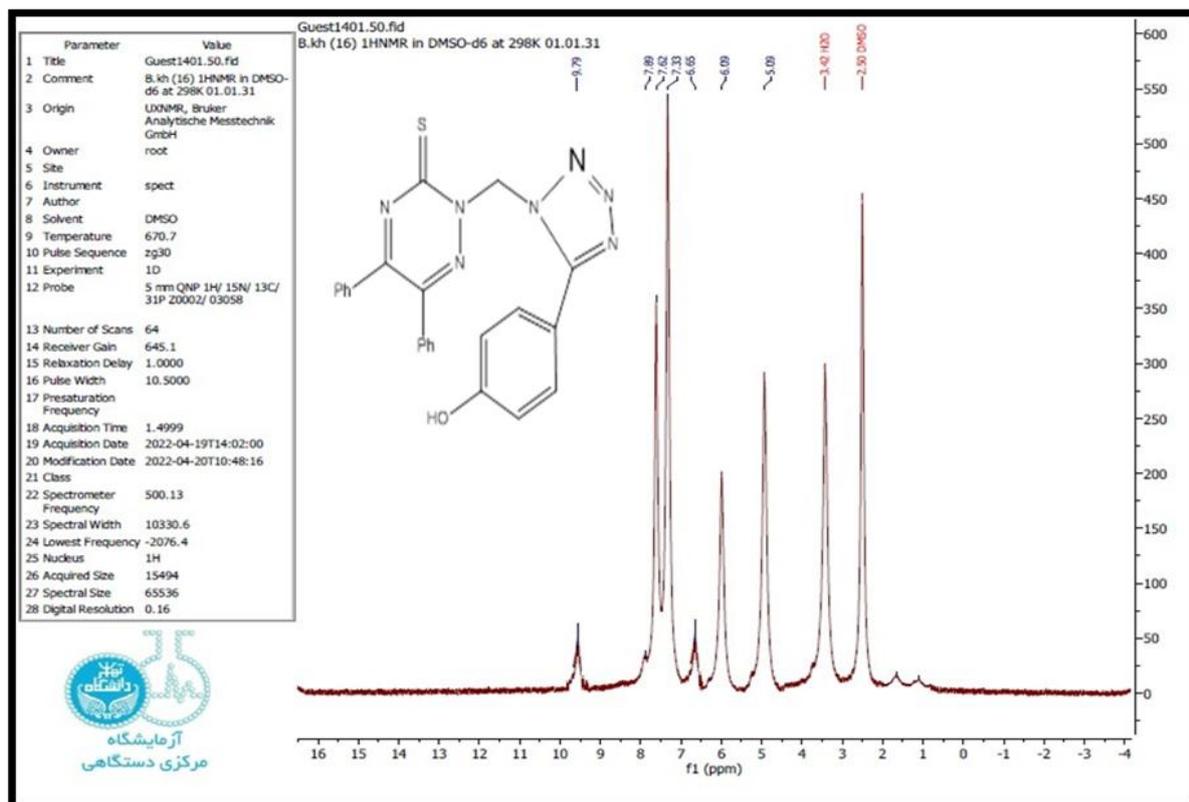
شكل (44) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S23)



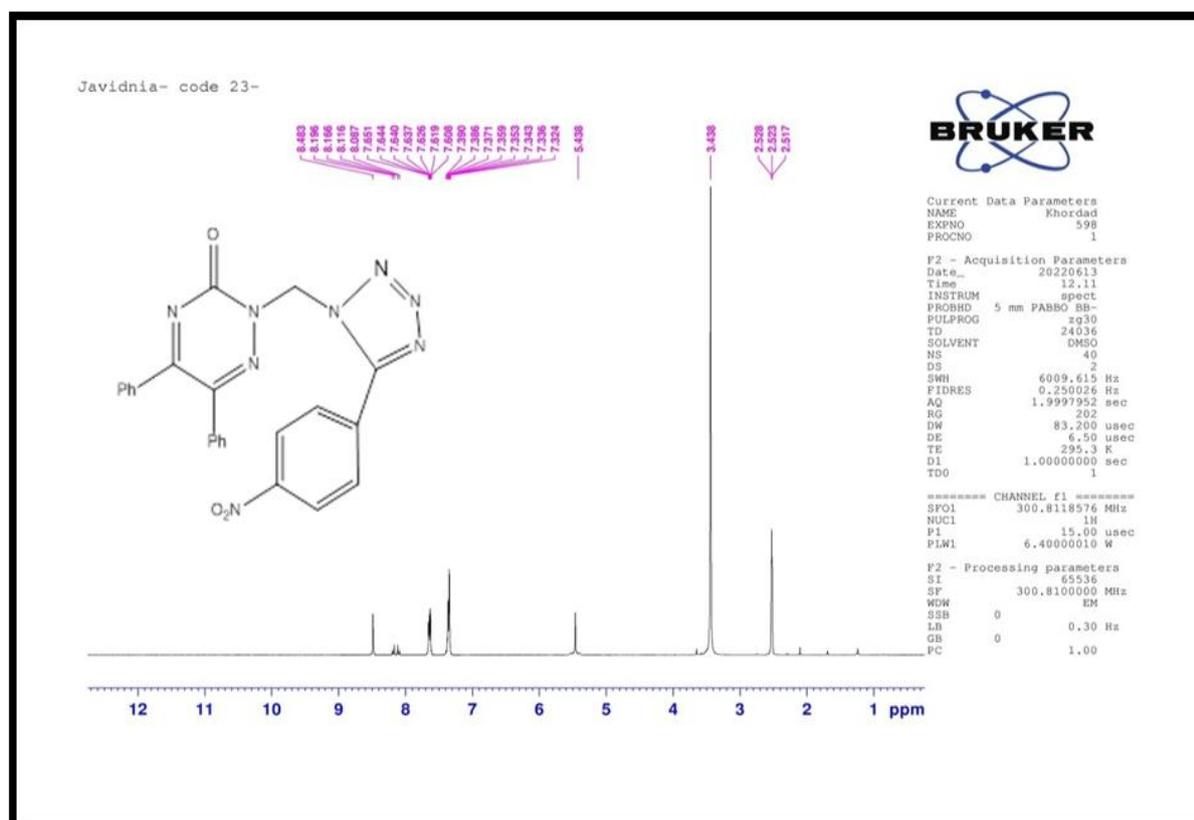
شكل (45) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S24)



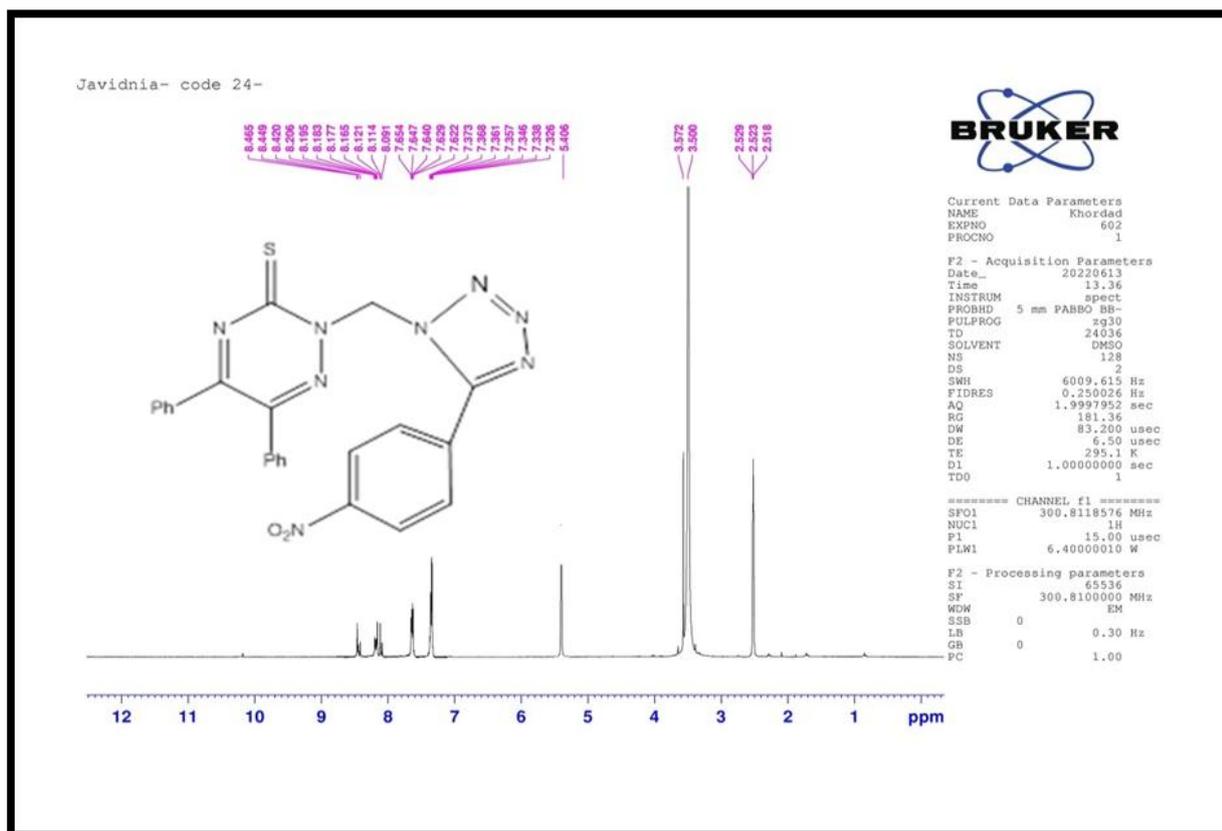
شكل (46) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S15)



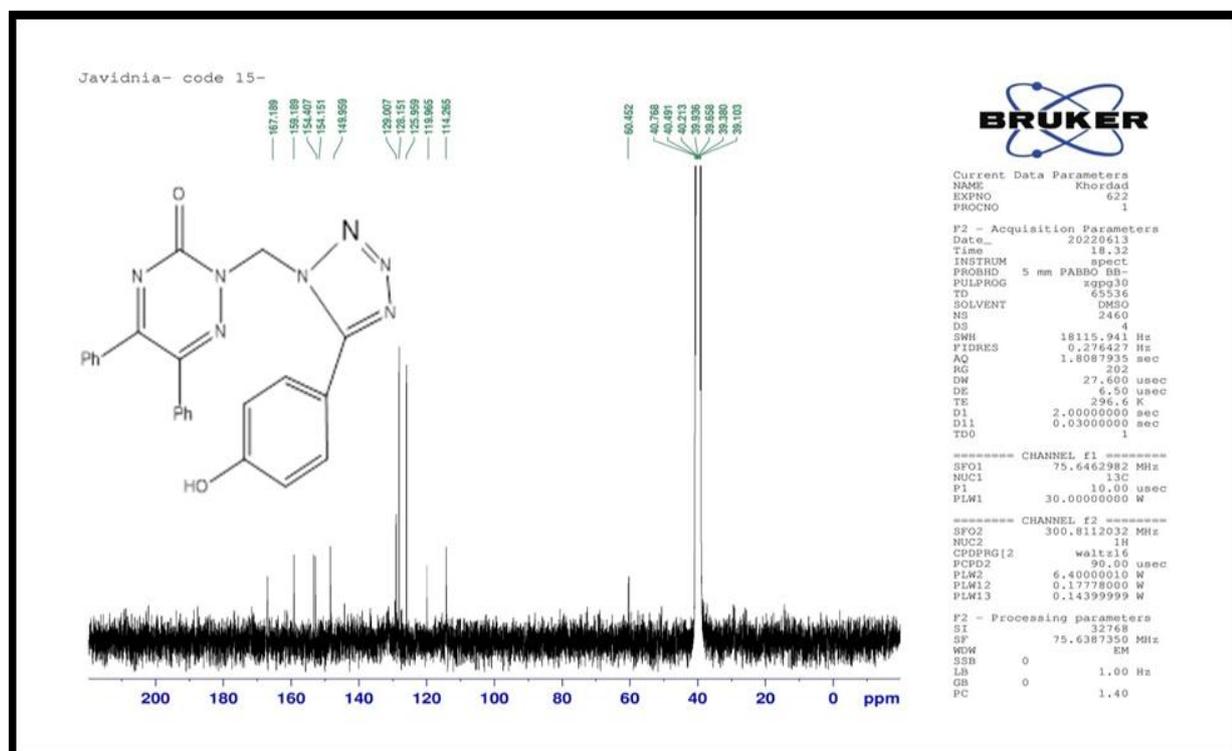
شكل (47) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S16)



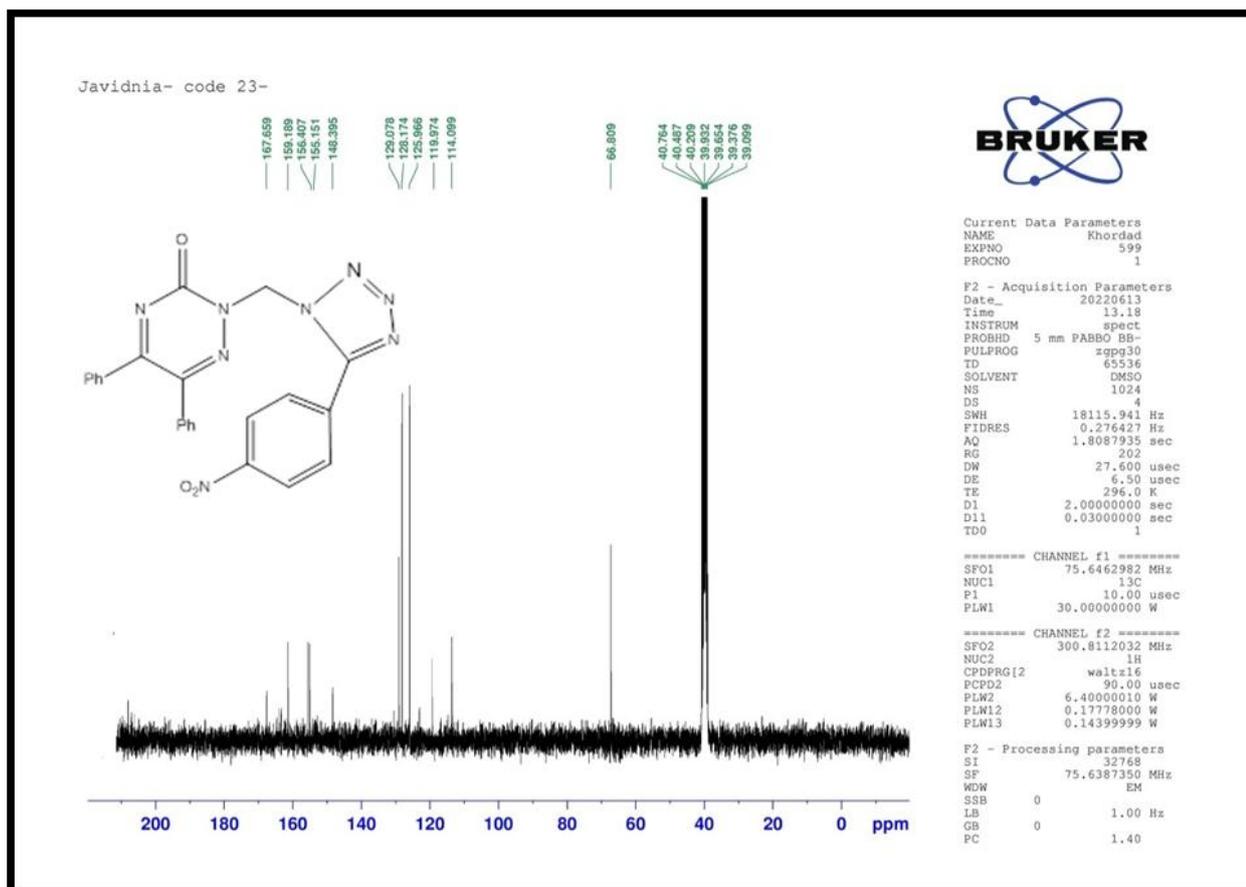
شكل (48) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S23)



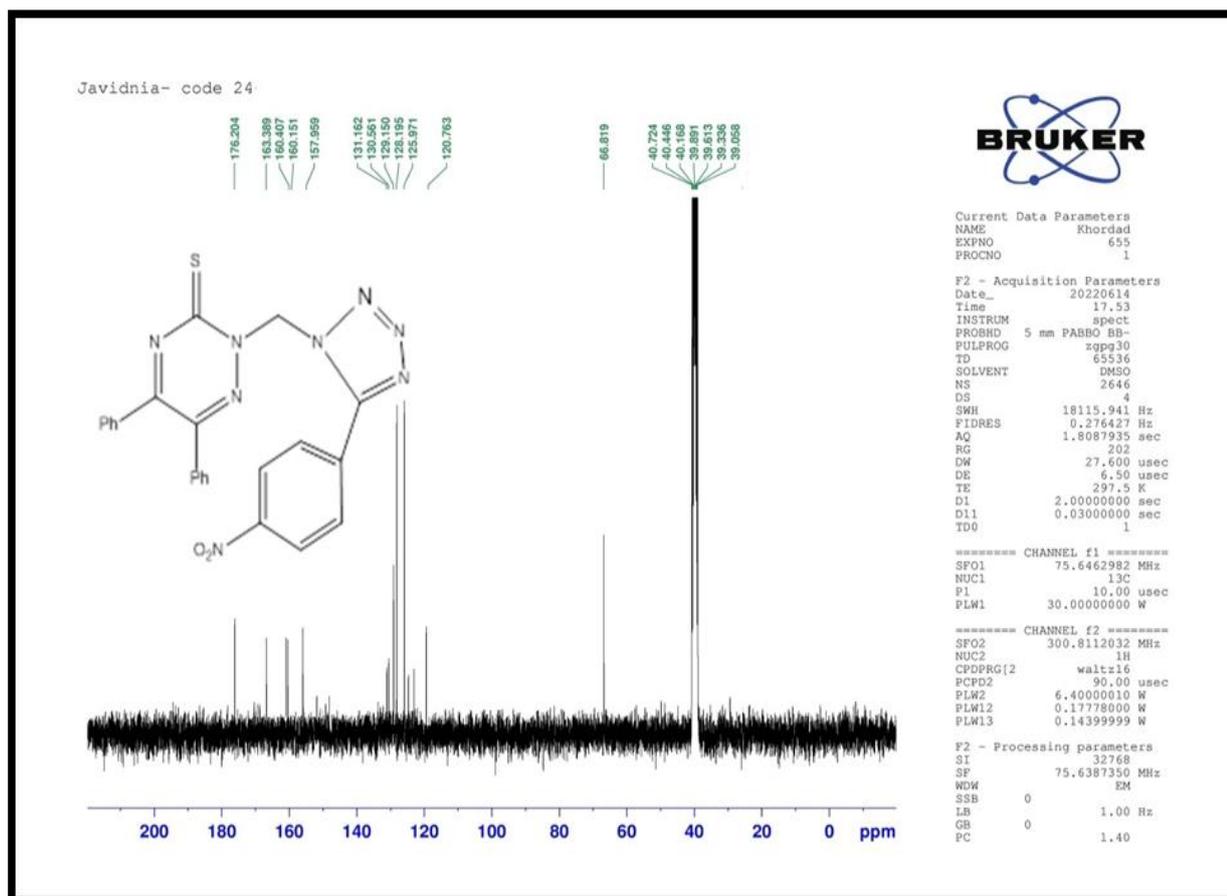
شكل (49) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S24)



شكل (50) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S15)



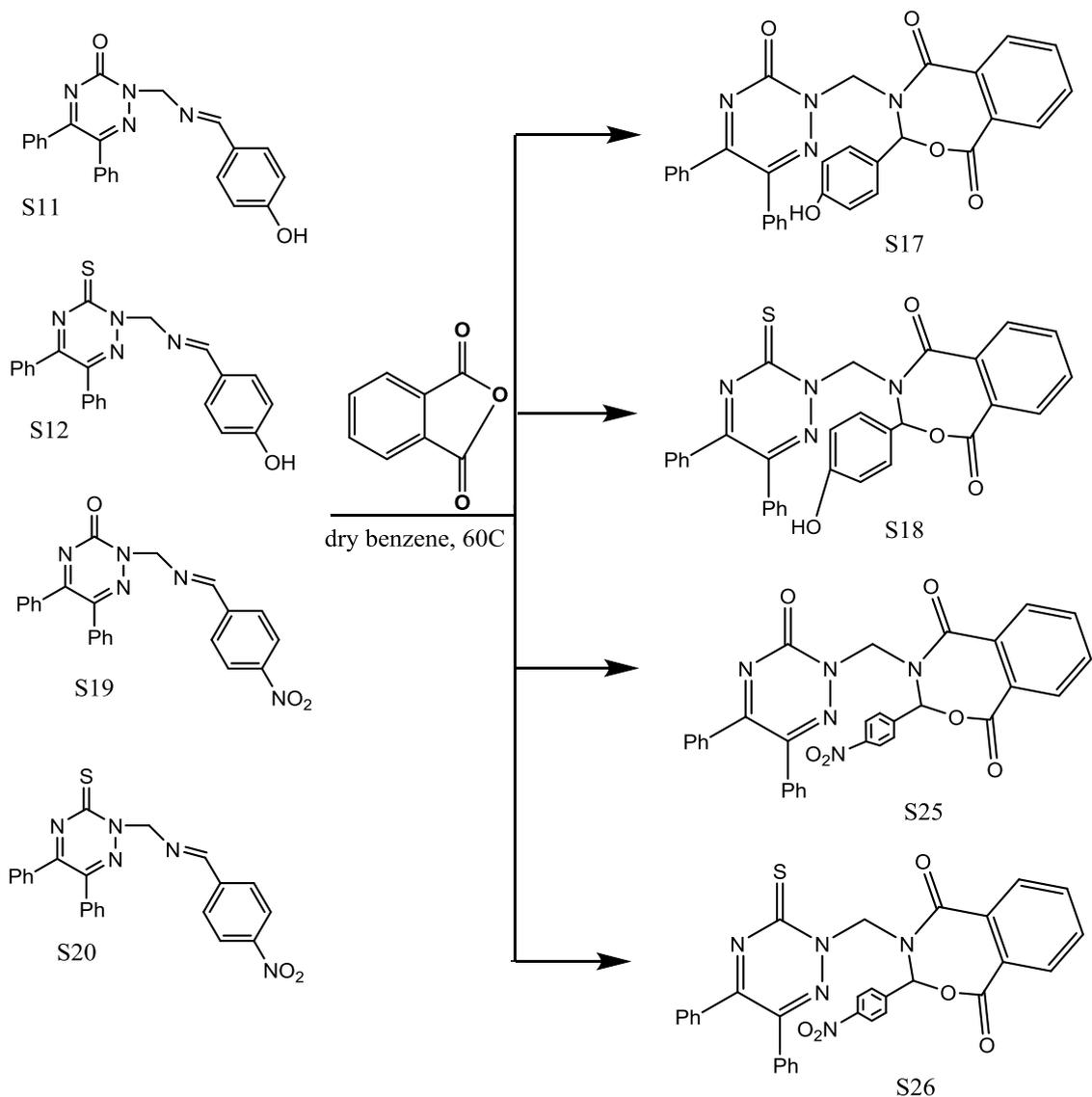
شكل (51) طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{13}C -NMR) للمركب (S23)



شكل (52) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S24)

9-3 - تشخيص المركبات (S17,S18,S25,S26)

تم اجراء الغلق الحلقي والحصول على مشتق الاوكسازيبين 1,3-Oxazepine الحلقة السباعية وذلك من خلال مفاعلة المركبات (S11,S12,S19,S20) على التوالي مع أنهريد الفثالك بوجود البنزين الجاف كمذيب عضوي كما في المعادلة (10-3) .



المعادلة (10-3)

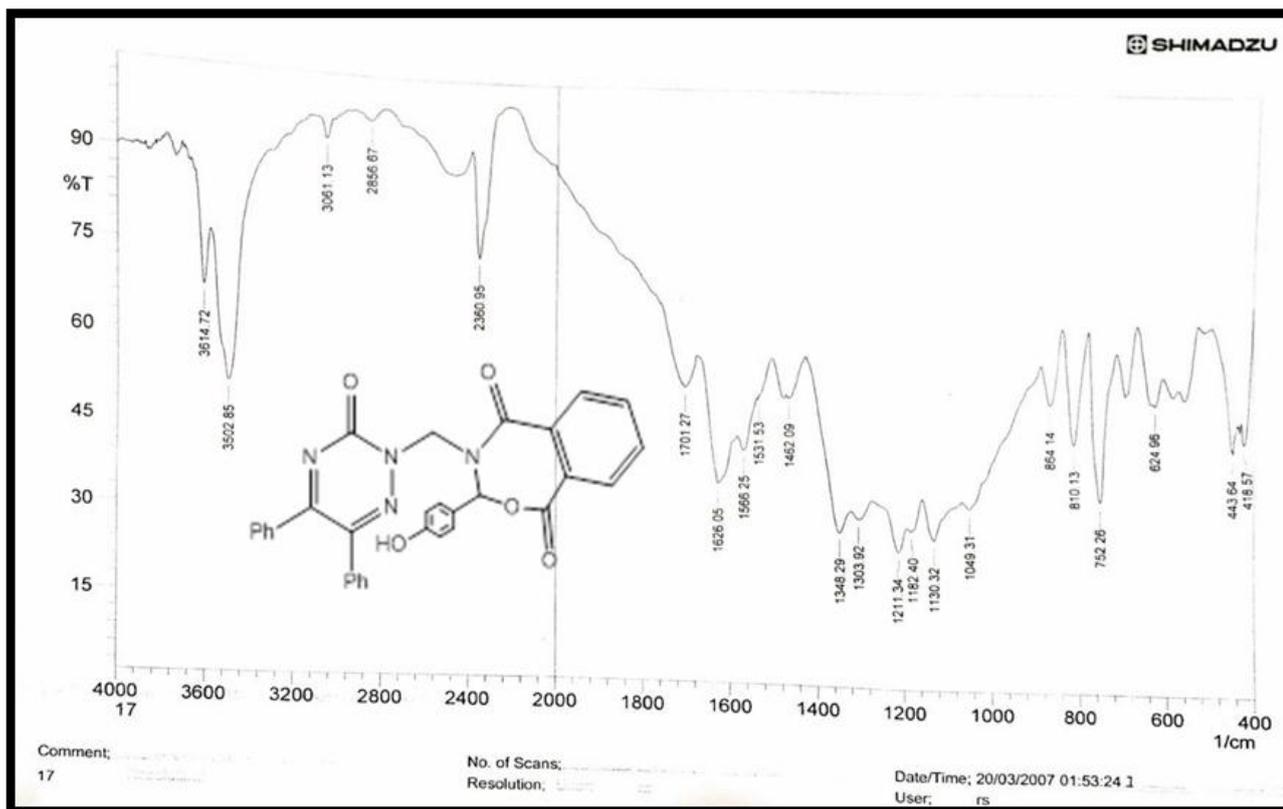
والخواص الفيزيائية للمشتقات (S26,S25,S18,S17) موضحة في الجدول (9-2) .

تم تشخيص المركبات (S26,S25,S18, S17) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR ،¹H-NMR ،¹³C-NMR) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S26,S25,S18,S17) في الاشكال(53)،(54)،(55)،(56) على التوالي، اختفاء حزمة الايمين (CH=N) في الاشكال السابقة (26,27,28,29)العائدة الى تردد الاهتزاز مط عند (1680cm⁻¹) ، (1666 cm⁻¹)، (1708 cm⁻¹)، (1705 cm⁻¹) على التوالي و ظهور حزمة الامتصاص العائدة لمجموعة (OH) عند (3502 cm⁻¹)، (3493 cm⁻¹) للمركبين (S18, S17) في الشكل (53) ، (54)

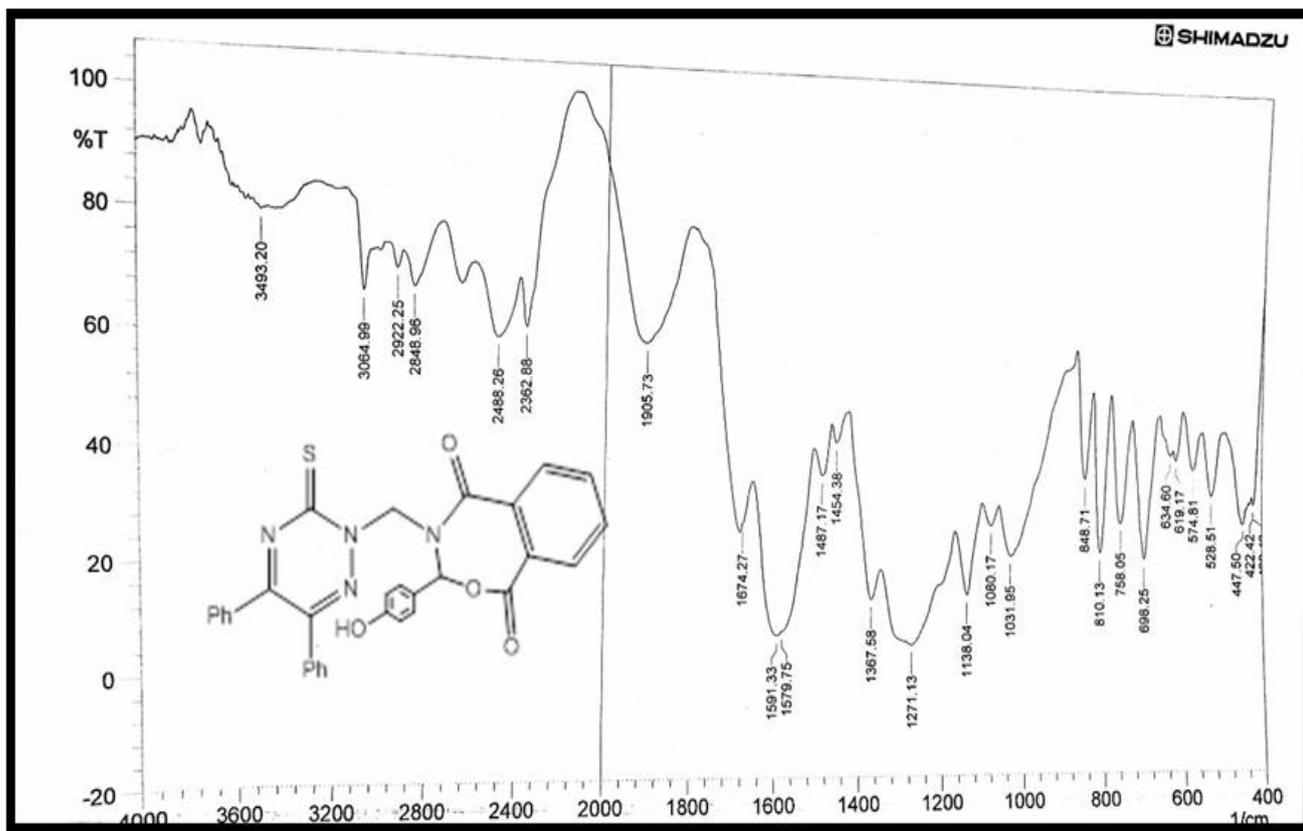
على التوالي و(C=O) عند (1626 cm^{-1}) ، (1658 cm^{-1}) للمركبين (S25,S17)، و (C=S) عند (1591 cm^{-1}) ، (1525 cm^{-1}) للمركبين (S26,S18) و (N-N) عند (1211 cm^{-1}) ، (1271 cm^{-1}) ، (1249 cm^{-1}) ، (1205 cm^{-1}) و(C-C) عند (1049 cm^{-1}) ، (1031 cm^{-1}) ، (1076 cm^{-1}) ، (1064 cm^{-1}) و(C-N) بحدود (1348 cm^{-1}) ، (1367 cm^{-1}) ، (1359 cm^{-1}) ، (1278 cm^{-1}) ، و (C-H) الاروماتية عند (3061 cm^{-1}) ، (3064 cm^{-1}) ، (3063 cm^{-1}) ، (3016 cm^{-1}) ، و(C=N) عند (1566 cm^{-1}) ، (1674 cm^{-1}) ، (1562 cm^{-1}) ، (1587 cm^{-1}) ، و (C-H) الاليفاتية عند (2856 cm^{-1}) ، (2922 cm^{-1}) ، (2939 cm^{-1}) ، (2895 cm^{-1}) ، و(C=C) عند (1531 cm^{-1}) ، (1487 cm^{-1}) ، (1516 cm^{-1}) ، (1505 cm^{-1}) في الاشكال (53) ، (54) ، (55) ، (56) على التوالي و(NO₂) عند (709)، (740) للمركبين (S26,S25) في الشكل (55) ، (56) على التوالي .

اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركبات (S17), (S18) فلوحظ في الشكل (57)، (58) على التوالي ظهور اشارة احادية تعود لمجموعة (OH) عند (9.81ppm)، (10.10ppm) و اشارة احادية ل (N-CH₂-N) عند (5.53ppm)، (5.54ppm) و اشارة متعددة عند (7.34-8.23ppm) ، (7.25-8.25ppm) تعود لمجموعة (C-H) الاروماتية على التوالي .

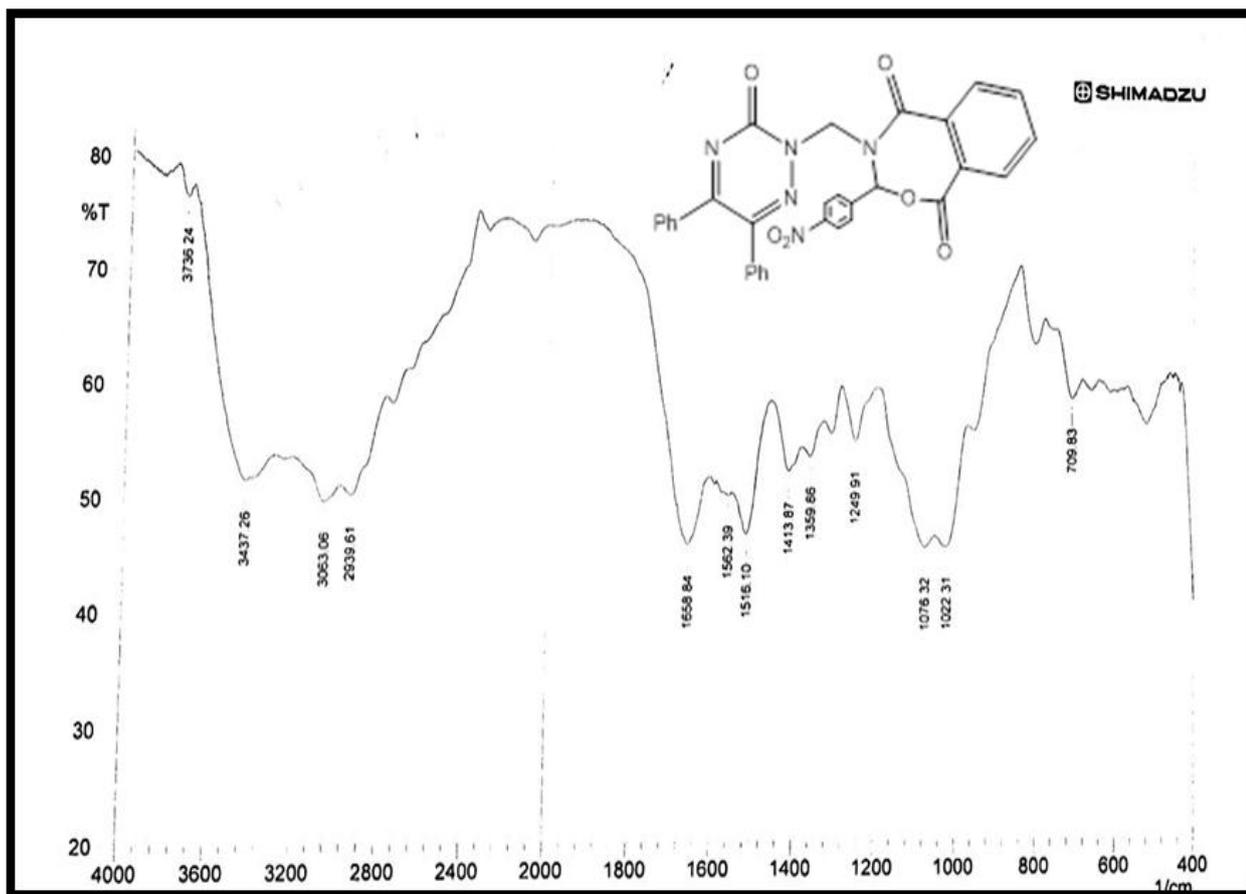
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³C-NMR) للمركب (S17) فلوحظ في الشكل (59) ظهور اشارته عند (68.73ppm) تعود لمجموعة المثيلين (N-CH₂-N) و اشارته عند (164.85ppm) ل (C=O) و اشارة عند (160.17-169.35ppm) ل (C=N) و اشارته عند (87.03ppm) ل (-C-O) و اشارة عند (116.17-135.22ppm) ل (C ar).



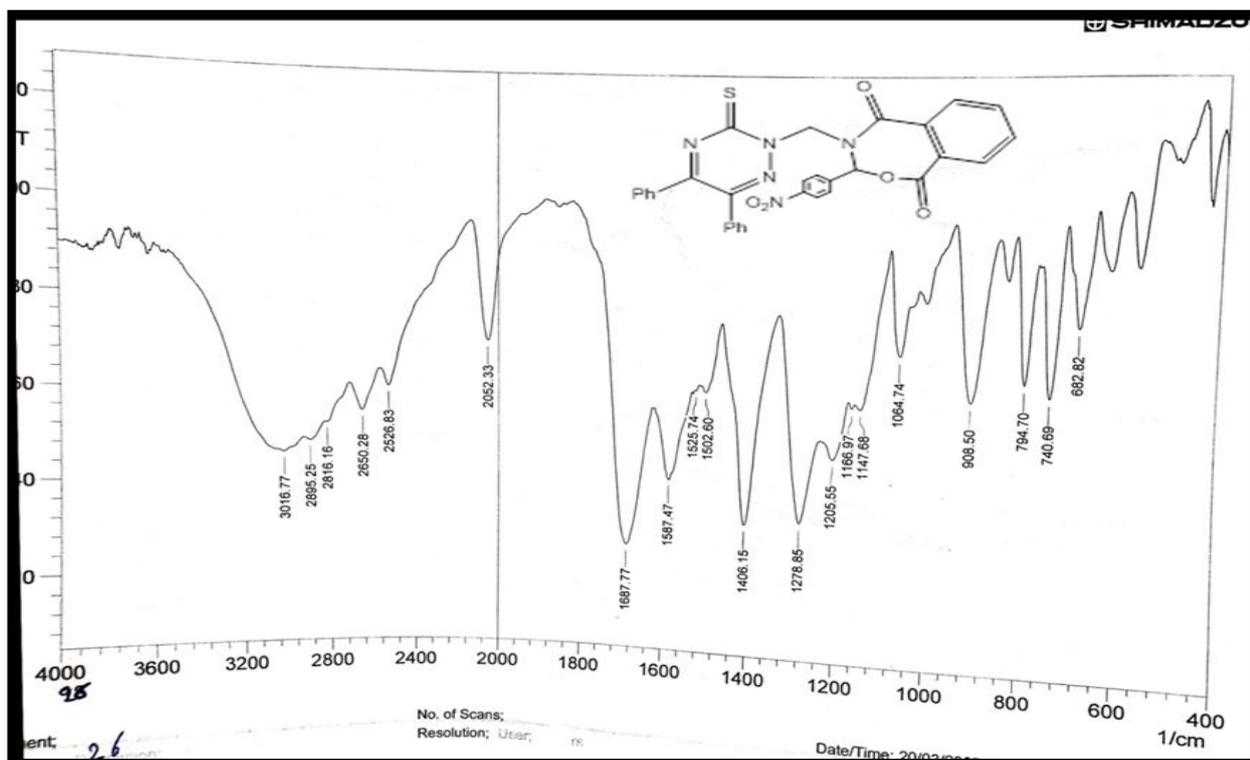
شكل (53) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S17)



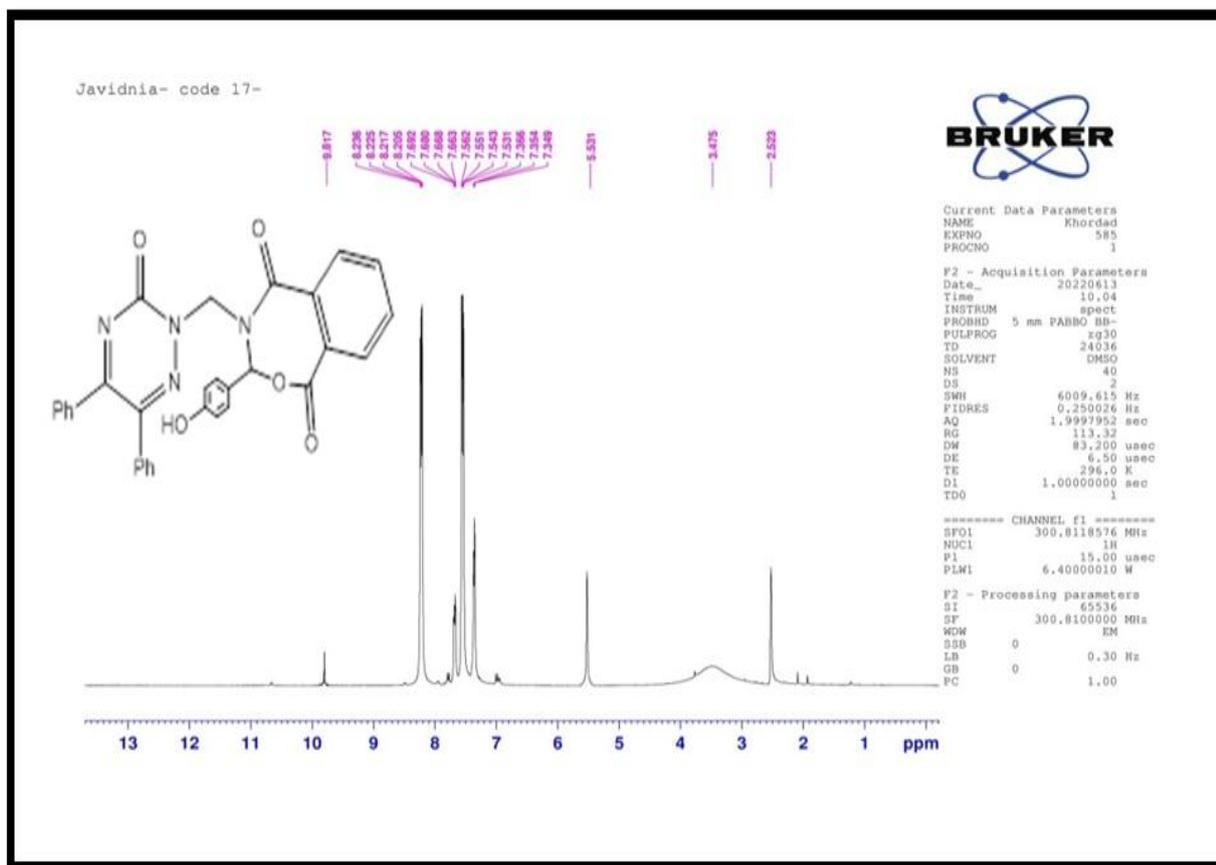
شكل (54) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S18)



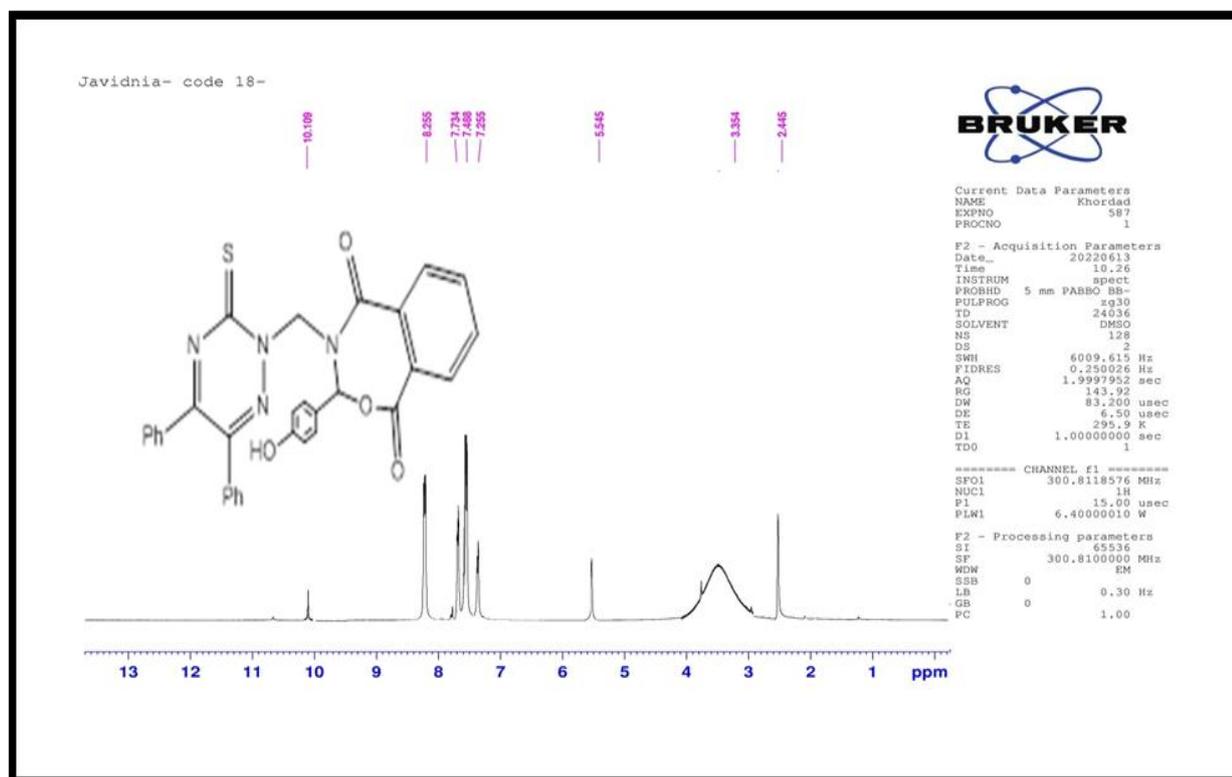
شكل (55) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S25)



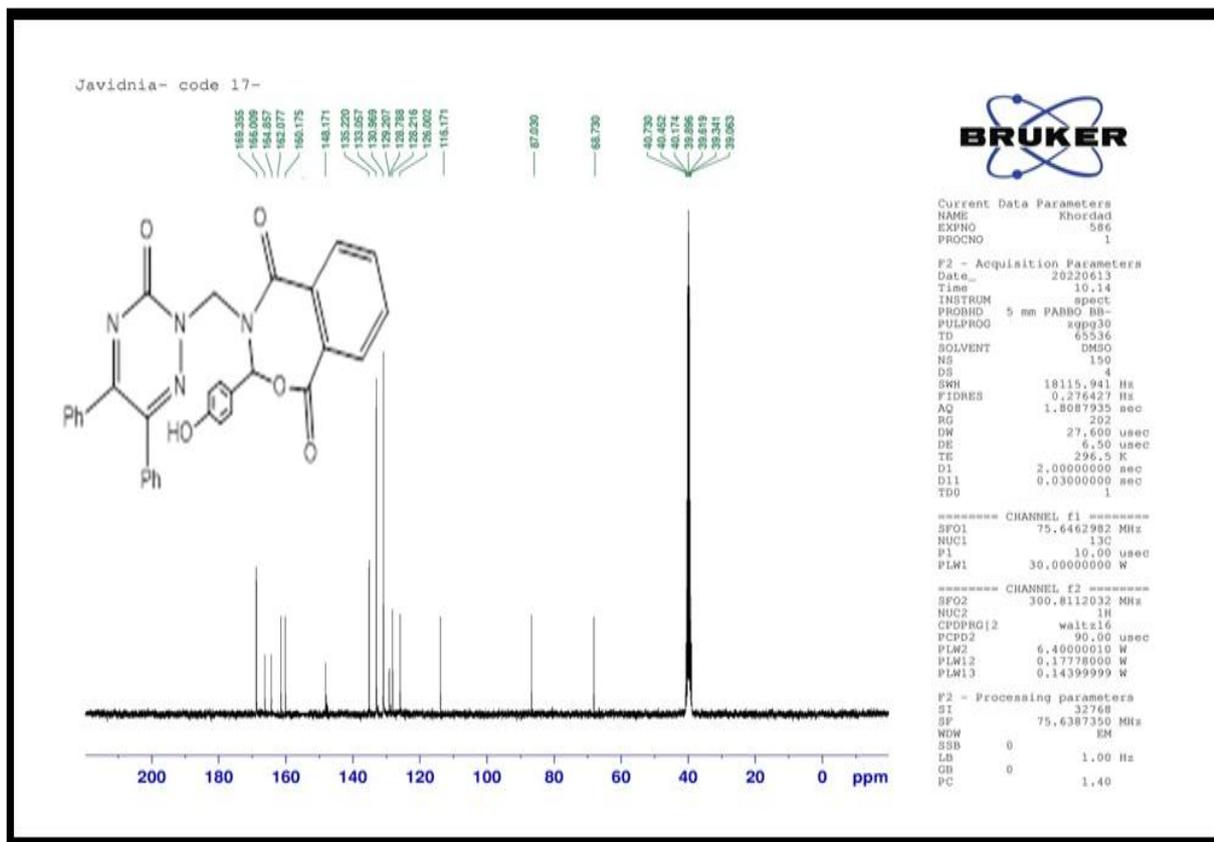
شكل (56) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S26)



شكل (57) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S17)



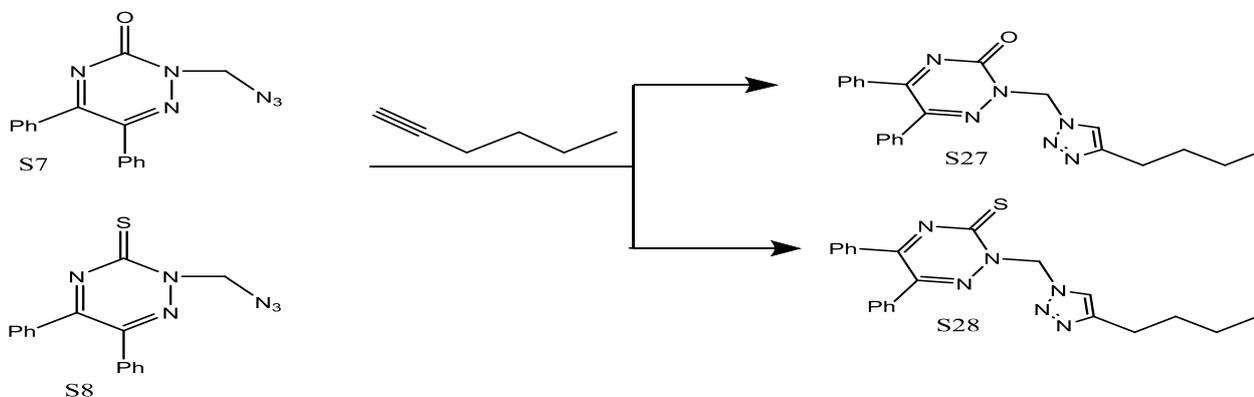
شكل (58) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S18)



شكل (59) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S17)

10-3 - تشخيص المركبين (S27 , S28)

بأجراء الغلق الحلقي للمركبين (S7)، (S8) على التوالي مع الهكسامين بوجود كبريتات النحاس المائية واسكوربات الصوديوم وباستخدام مزيج من رباعي هيدروفيوران (THF) و الماء لتكوين مشتقات الترايزين، وذلك حسب المعادلة رقم (11-3) .

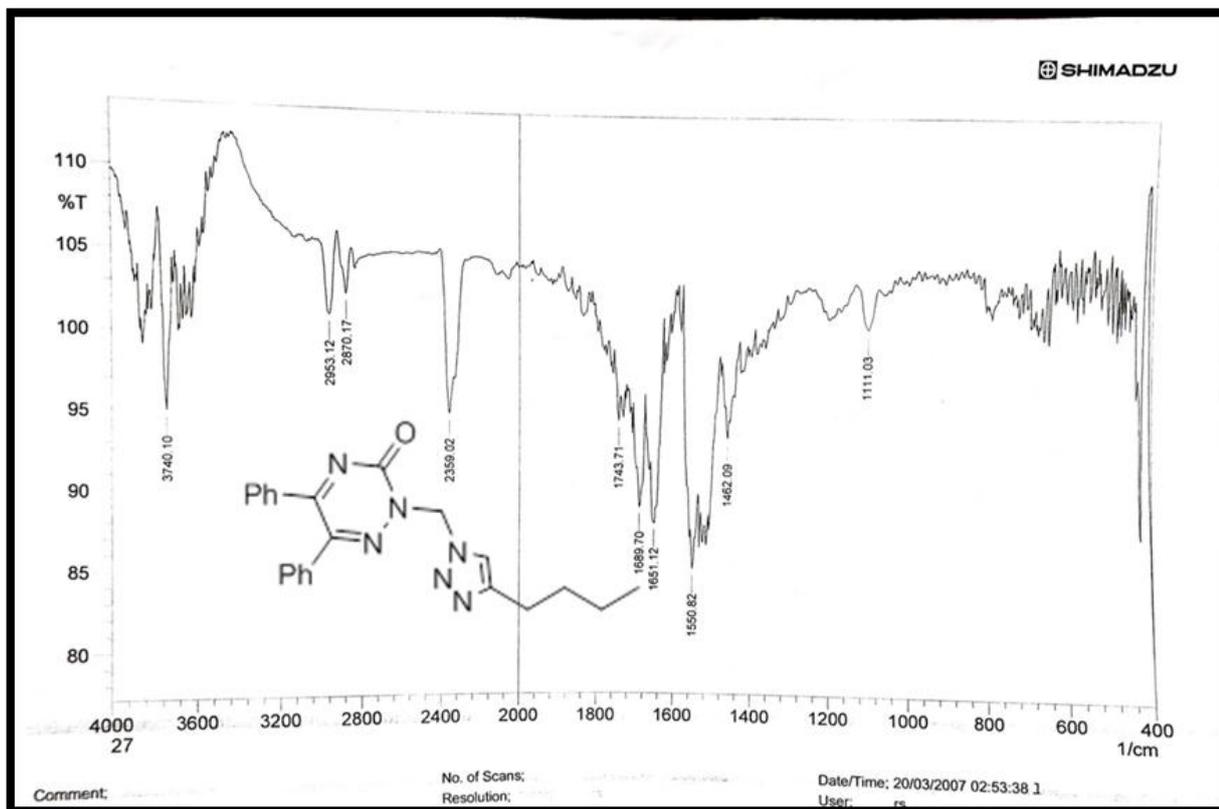


المعادلة (11-3)

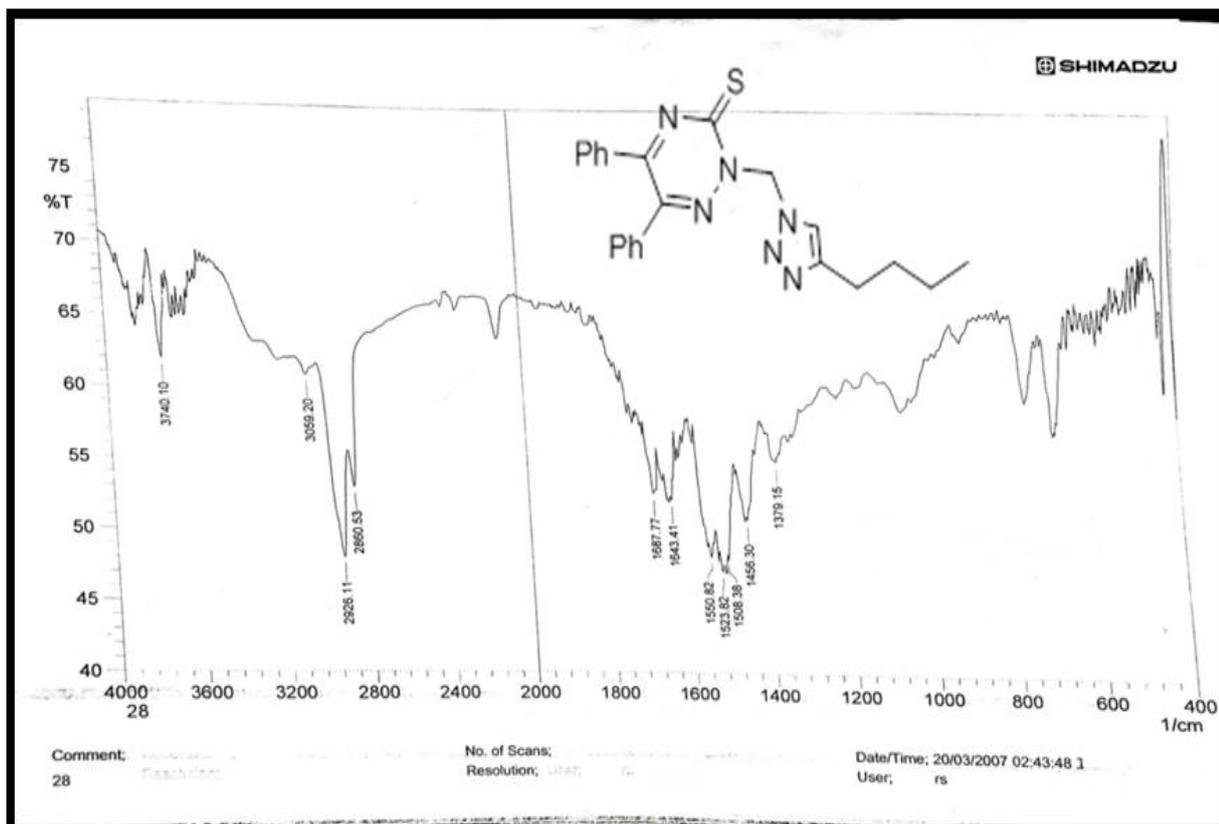
والخواص الفيزيائية للمشتقات (S27,S28) موضحة في الجدول (10-2) .

تم تشخيص المركبات (S28,S27) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR، $^1\text{H-NMR}$) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S28,S27)، شكل (60)،(61)، على التوالي اختفاء حزمة الامتصاص العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (N=N=N) بحدود عند 2123 cm^{-1} ، (2114 cm^{-1}) في الشكل (18) ، (19) على التوالي وظهور حزمة الامتصاص العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (C-H alpha) بحدود ($2870, 2953\text{ cm}^{-1}$)، ($2860, 2926\text{ cm}^{-1}$) على التوالي و (N-N) عند (1111 cm^{-1})، (1100 cm^{-1}) و (C-N) (1200 cm^{-1})، (1378 cm^{-1})، و(C=N) عند (1689 cm^{-1})، (1687 cm^{-1})، و(C=C) عند (1550 cm^{-1})، (1508 cm^{-1})، و(C=O) عند (1651 cm^{-1})، (3000 cm^{-1})، (3059 cm^{-1}) في الشكل (60) ، (61) على التوالي و(C=O) عند (1651 cm^{-1}) بالنسبة للمركب S27 في الشكل (60) ، و(S=C) عند (1523 cm^{-1}) بالنسبة للمركب S28 في الشكل (61) .

اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركبات (S28,S27) فلوحظ في الشكل (62) (63) ظهور اشارة ثلاثية تعود لمجموعة (CH_3) عند (0.65ppm)، (0.84ppm) و اشارة متعددة عند ($1.03-1.34\text{ppm}$) ، ($1.23-1.65\text{ppm}$) تعود لمجموعة (CH_2) و اشارة ثلاثية عند (2.33ppm)، (2.51ppm) ل (triazol-CH_2) و اشارة متعددة تعود لمجموعة (C-H ar) عند ($7.08-7.13\text{ ppm}$) ، ($7.23-7.56\text{ppm}$) و اشارة احادية تعود الى بروتونات المجموعة (N- CH_2) عند (5.52 ppm) ، (5.50) على التوالي .



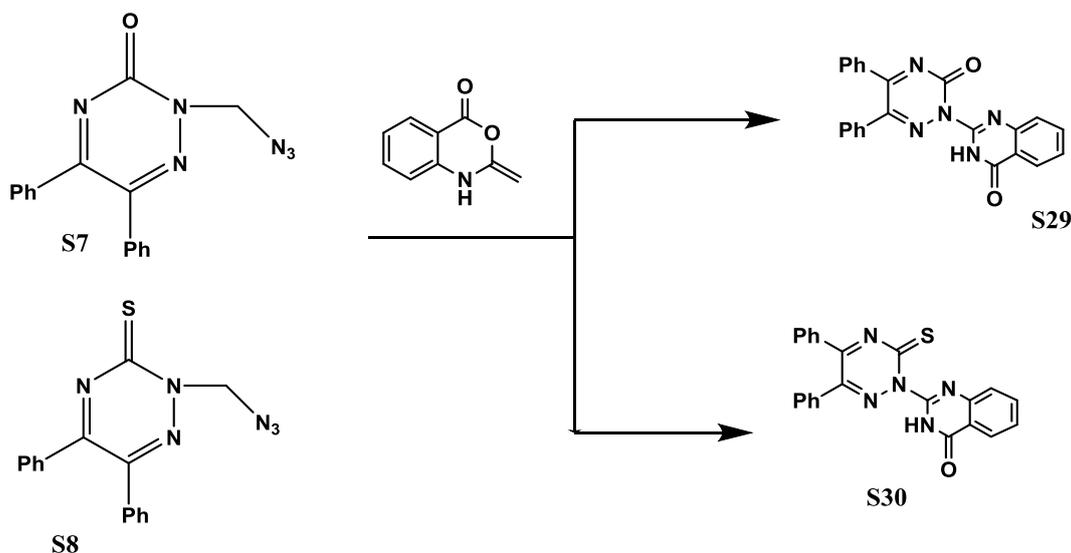
شكل (60) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S27)



شكل (61) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S28)

11-3- تشخيص المركبين (S29, S30)

باجراء تفاعل الغلق الحلقي من مفاعلة المركبات (S7)، (S8) على التوالي مع الأيزوتوك انهيدرايد باستخدام ثلاثي بيوتاكسيد البوتاسيوم بوجود DMSO كمذيب وتكوين حلقة الكوينوزولين وذلك حسب المعادلة رقم (12-3).



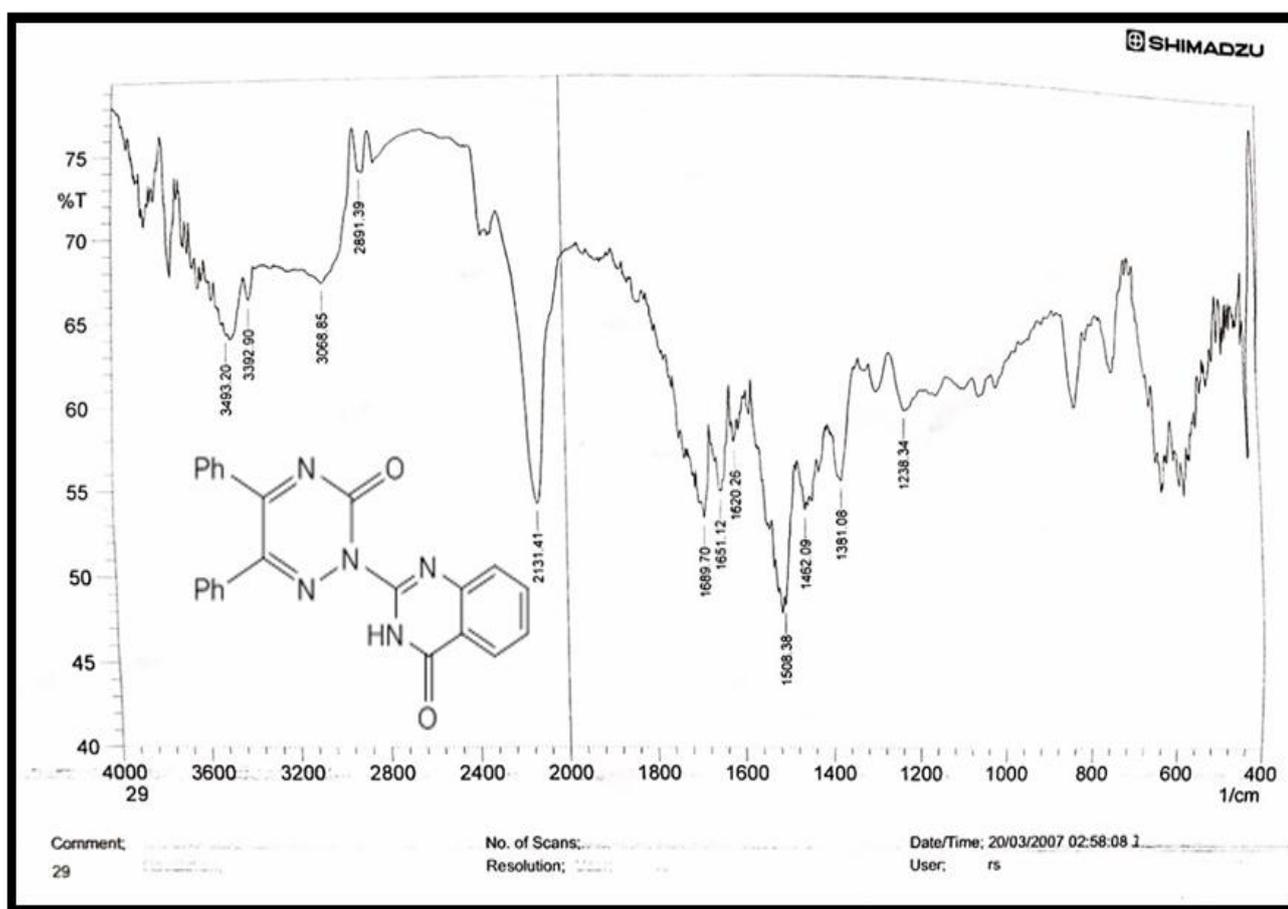
المعادلة (12-3)

والخواص الفيزيائية للمشتقات (S29 - S30) موضحة في الجدول (11-2) .

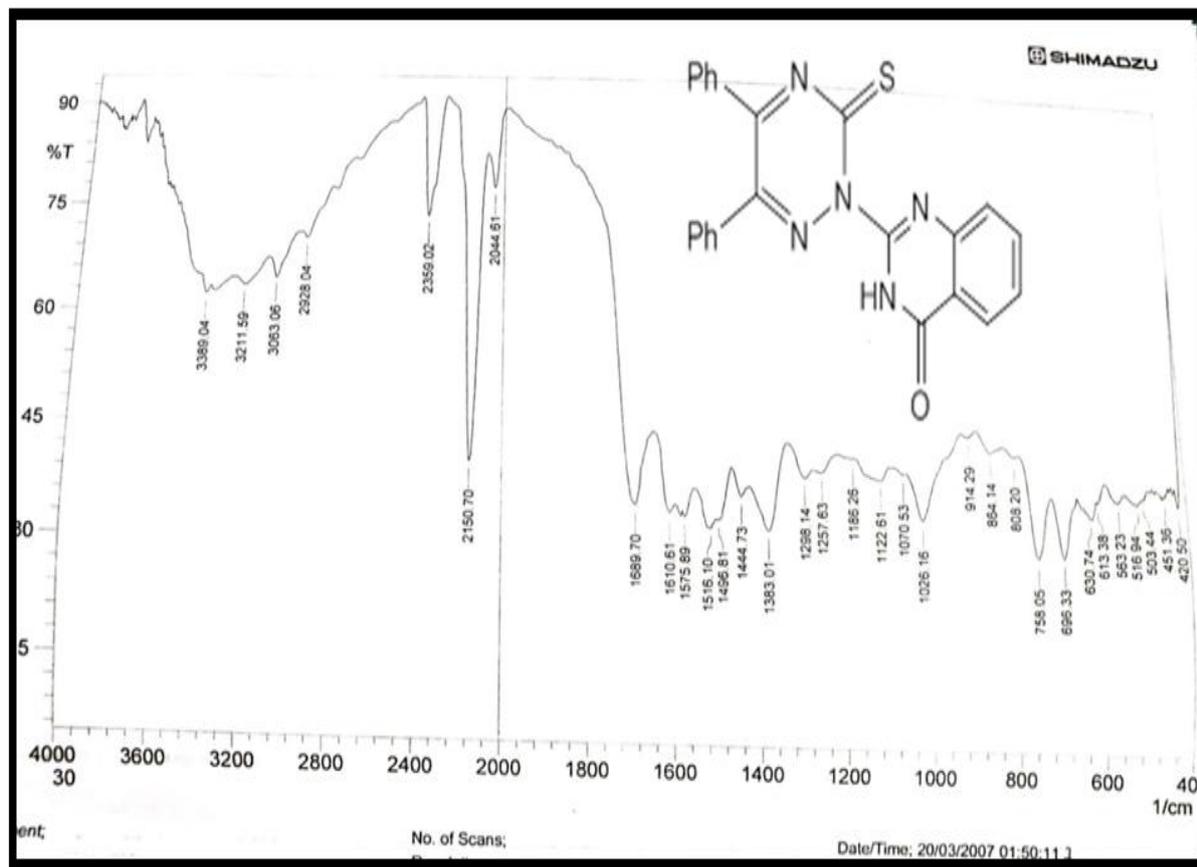
تم تشخيص المركبات (S29)، (S30) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR) ،¹H-NMR،¹³C-NMR) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S29)، (S30) شكل (64)، (65) ، على التوالي اختفاء حزمة الامتصاص العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (N=N=N) بحدود (2123)، (2114) ، في الشكلين السابقين (18) ، (19) على التوالي وظهور حزمتي الامتصاص الجديدة العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (NH) بحدود (3392 cm⁻¹) ، (3211 cm⁻¹) على التوالي و (N-N) عند (1238 cm⁻¹)، (1257 cm⁻¹) و (C-N) (1381 cm⁻¹)، (1383 cm⁻¹) و (C-C) عند (1000 cm⁻¹)، (1070 cm⁻¹)، و (C-H) الاليفاتية عند (2891 cm⁻¹)، (2928 cm⁻¹) و (C=N) عند (1689 cm⁻¹)، (1689 cm⁻¹) و (C-H) الاروماتية عند (3068 cm⁻¹)، (3063 cm⁻¹) و (C=C) عند (1508 cm⁻¹)، (1496 cm⁻¹) على التوالي و (C=O) عند (1651 cm⁻¹) بالنسبة للمركب (S29) في الشكل (64)، و (S=C) عند (1516 cm⁻¹) بالنسبة للمركب S30 في الشكل (65) .

اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركبات (S29)، (30) فلوخط في الشكل (66)، (67) على التوالي ظهور اشارة احادية تعود لمجموعة (NH) عند (8.18ppm)، (7.79ppm)، و اشارة متعددة ل (C-H ar) عند (7.34-7.65 ppm)، (6.35-7.67ppm) على التوالي.

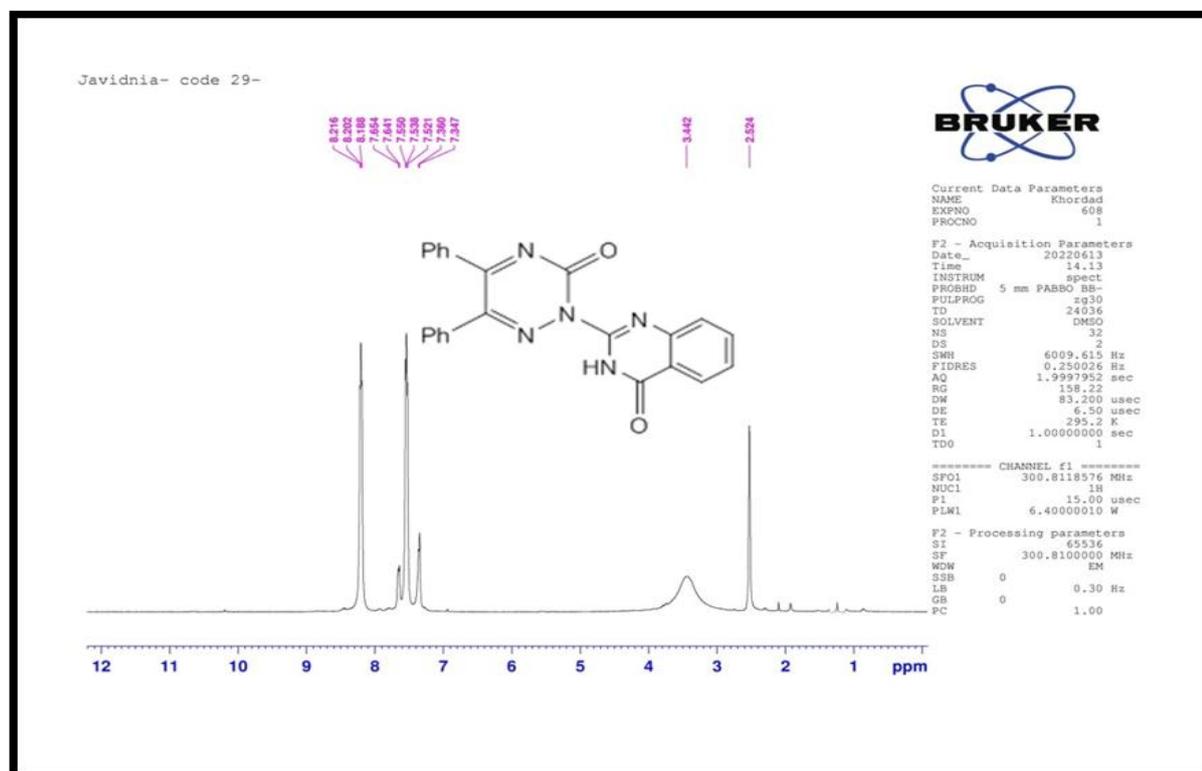
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركبات (S29)، (30) فلوخط في الشكل رقم (68)، (69) على التوالي، ظهور اشارة عند (147.07-152.71ppm)، (147.07-152.71ppm)، (150.62ppm) تعود الى مجموعة (C=N) وظهور اشارة عند (125.98-135.35ppm)، (114.19-150.62ppm) تعود الى (C ar)، و اشارة عند (161.17-168.71ppm)، (162.81-164.81ppm) ل (C=O) على التوالي، و اشارة عند (173.81 ppm) ل (C=S) للمركب S30.



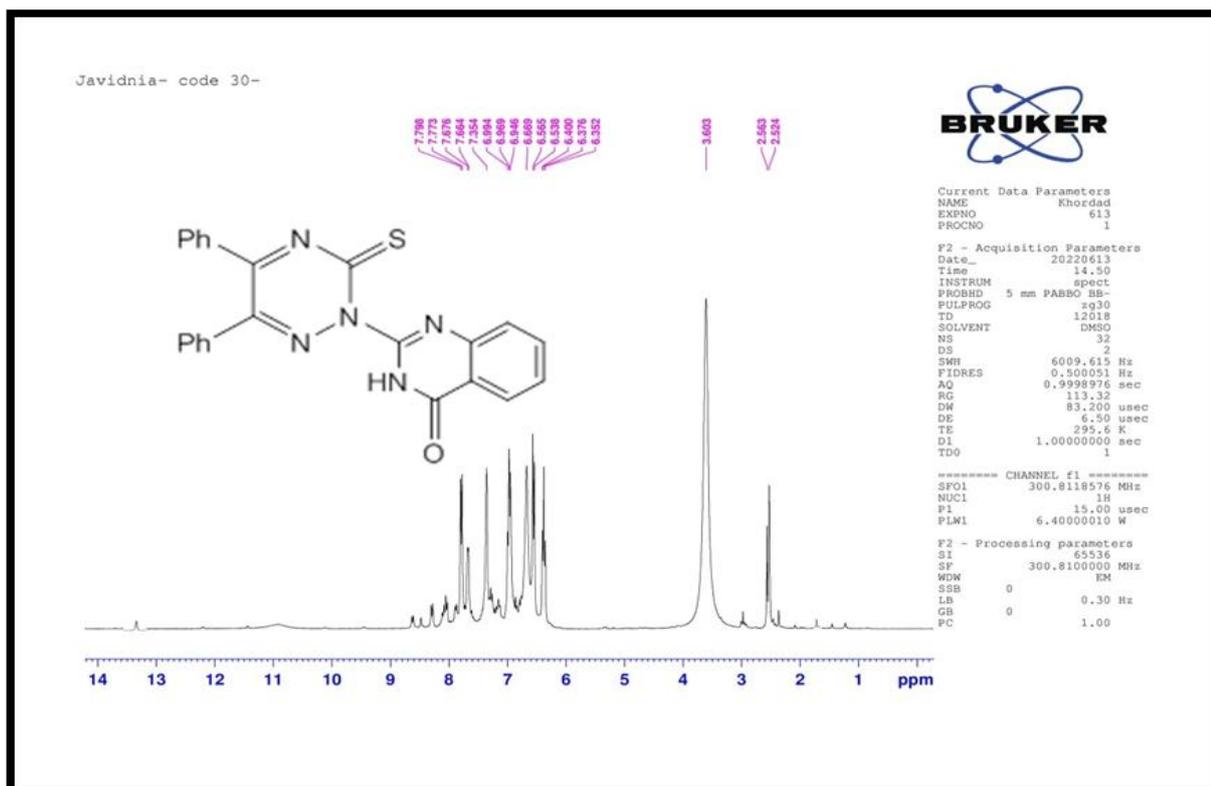
شكل (64) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S29)



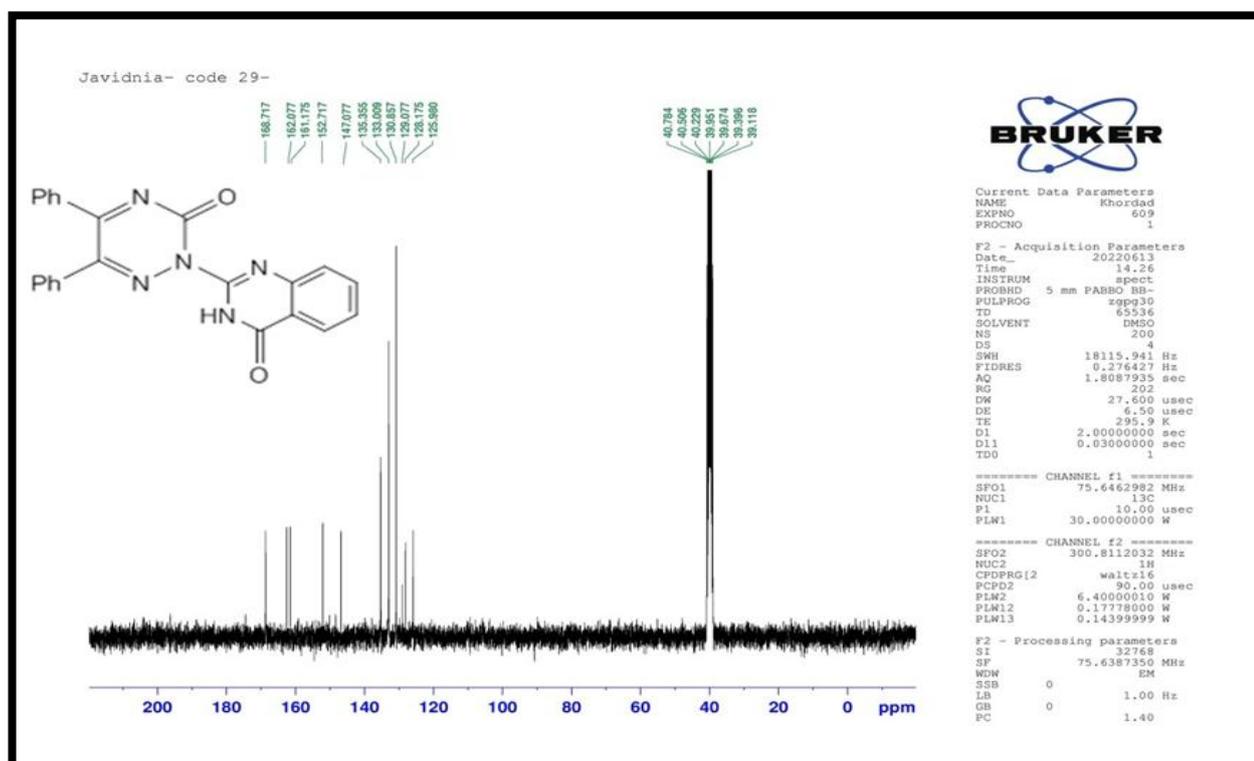
شكل (65) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S30)



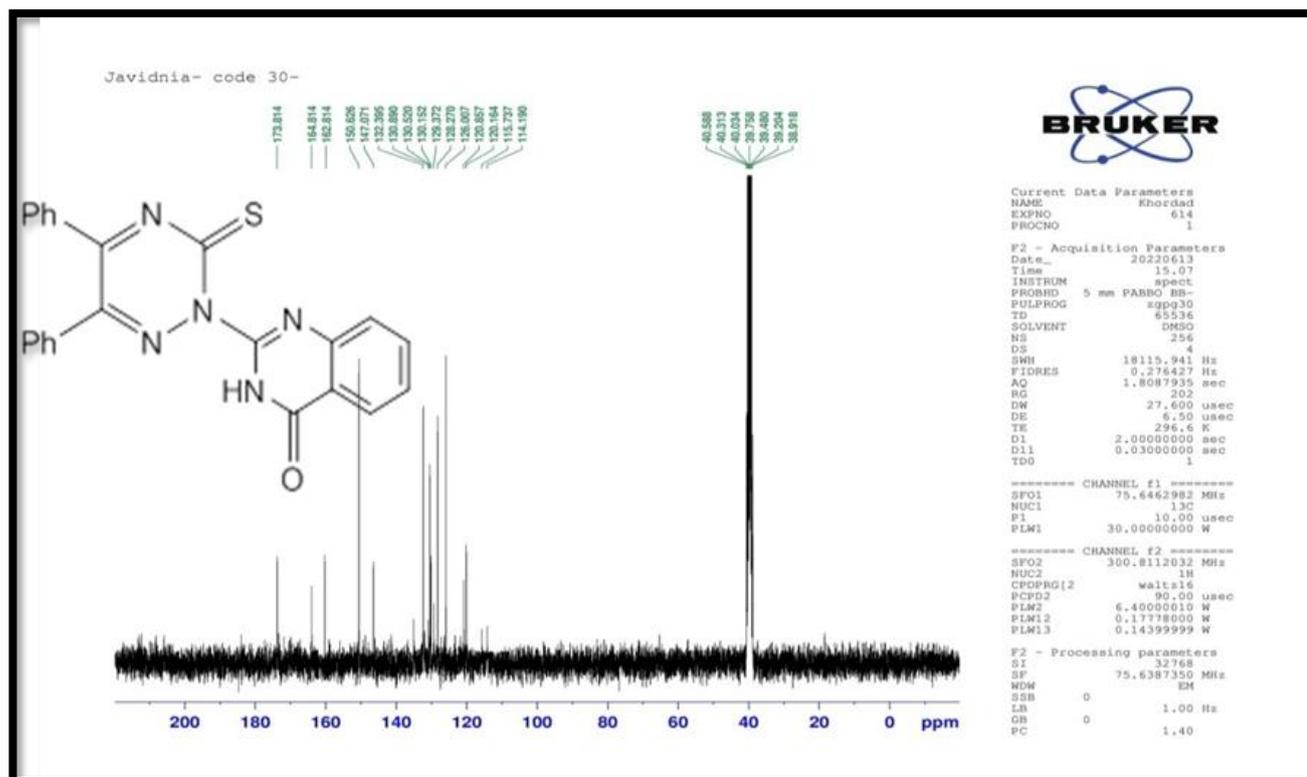
شكل (66) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S29)



شكل (67) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S30)



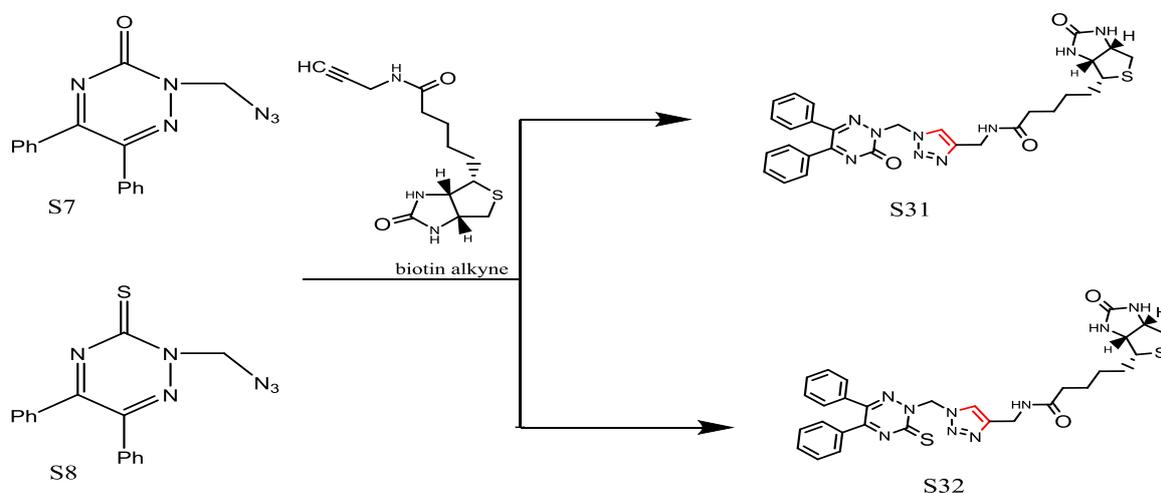
شكل (68) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S29)



شكل (69) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (S30)

12-3 تشخيص المركبين (S31,S32)

بأجراء تفاعل الغلق الحلقي تم الحصول على مشتق الاميدازولين من مفاعلة المركبات (S7)، (S8) على التوالي مع البايوتين الكاين بوجود كبريتات النحاس المائية و اسكوربات الصوديوم وباستخدام مزيج من رباعي هيدروفيوران (THF) و الماء، وذلك حسب المعادلة رقم (13-3) .

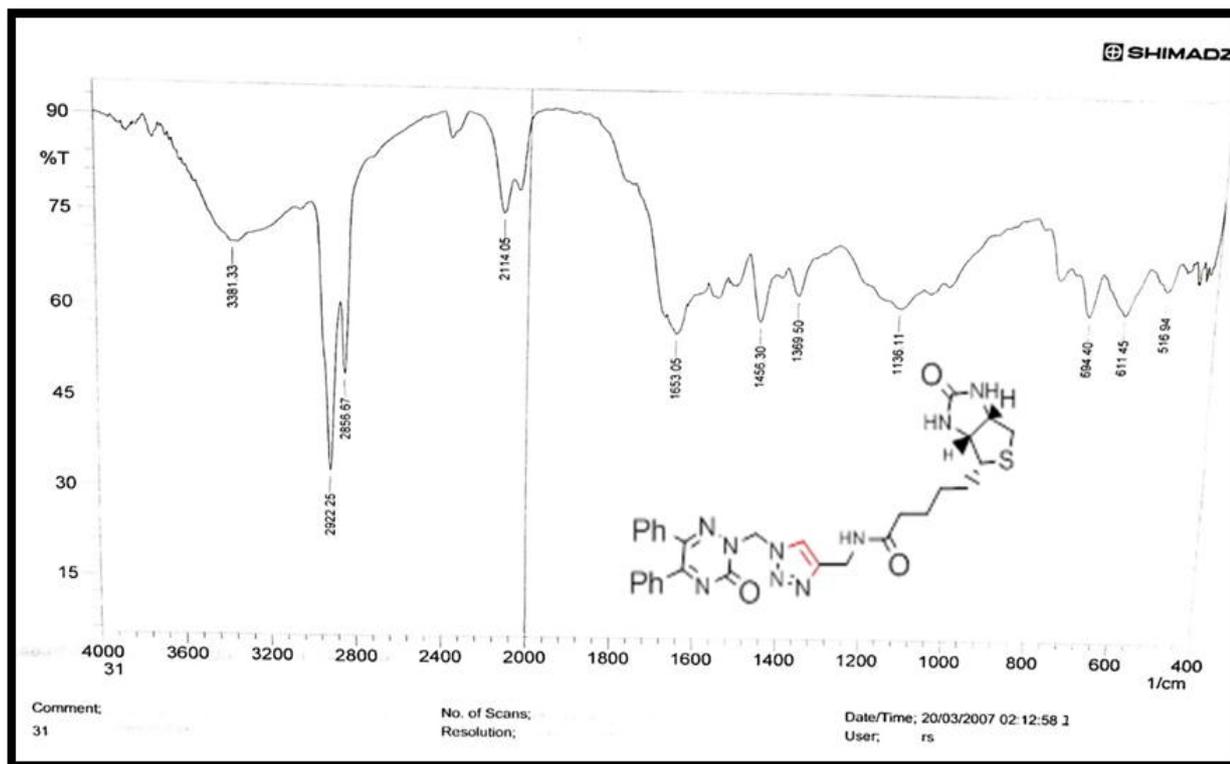


المعادلة (13-3)

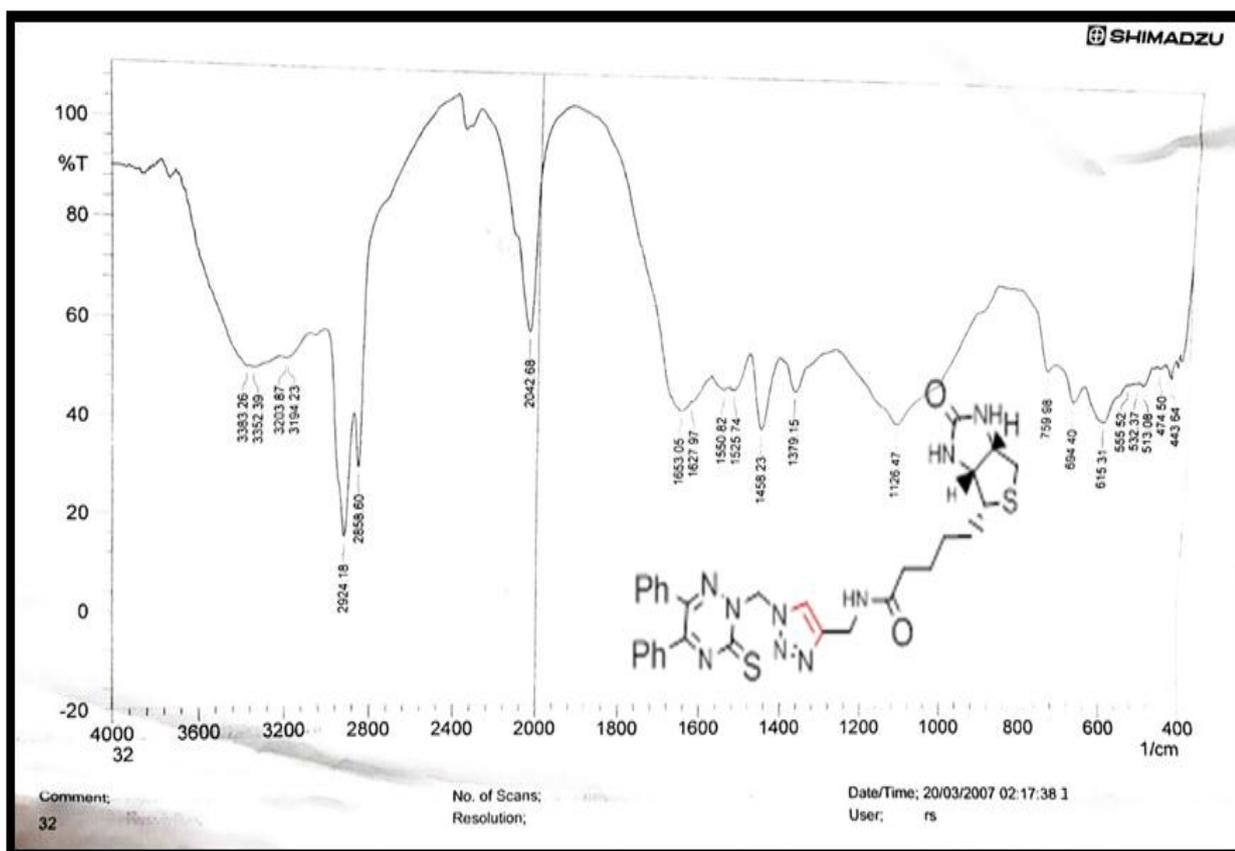
والخواص الفيزيائية للمشتقات (S31,S32) موضحة في الجدول (12-2).

تم تشخيص المركبات (S31)، (S32) من خلال الفحوصات الطيفية ($^1\text{H-NMR}$ ، FT-IR) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S31)، (S32) شكل (70)، (71)، على التوالي اختفاء حزمة الامتصاص العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (N=N=N) بحدود عند 2123 cm^{-1} ، (2114 cm^{-1}) في الشكلين السابقين (18 ، 19) على التوالي وظهر حزمتي الامتصاص الجديدة والمميزة العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (NH) بحدود (33381 cm^{-1})، (3194 cm^{-1}) على التوالي و (N-N) عند (1136 cm^{-1})، (1126 cm^{-1})، و (C-N) عند (1369 cm^{-1})، (1379 cm^{-1})، و (S-C) عند (1500 cm^{-1})، (1525 cm^{-1})، و (C=O) عند (1653 cm^{-1})، (1653 cm^{-1}) و (C-H ar) عند (3000 cm^{-1})، (3000 cm^{-1})، و (C-H alpha) عند ($2922,2856\text{ cm}^{-1}$)، ($2924,2858\text{ cm}^{-1}$)، و (C=C) عند (1445 cm^{-1})، (1454 cm^{-1}) على التوالي، و (C=S) عند (1550 cm^{-1}) بالنسبة للمركب (S32) في الشكل (71).

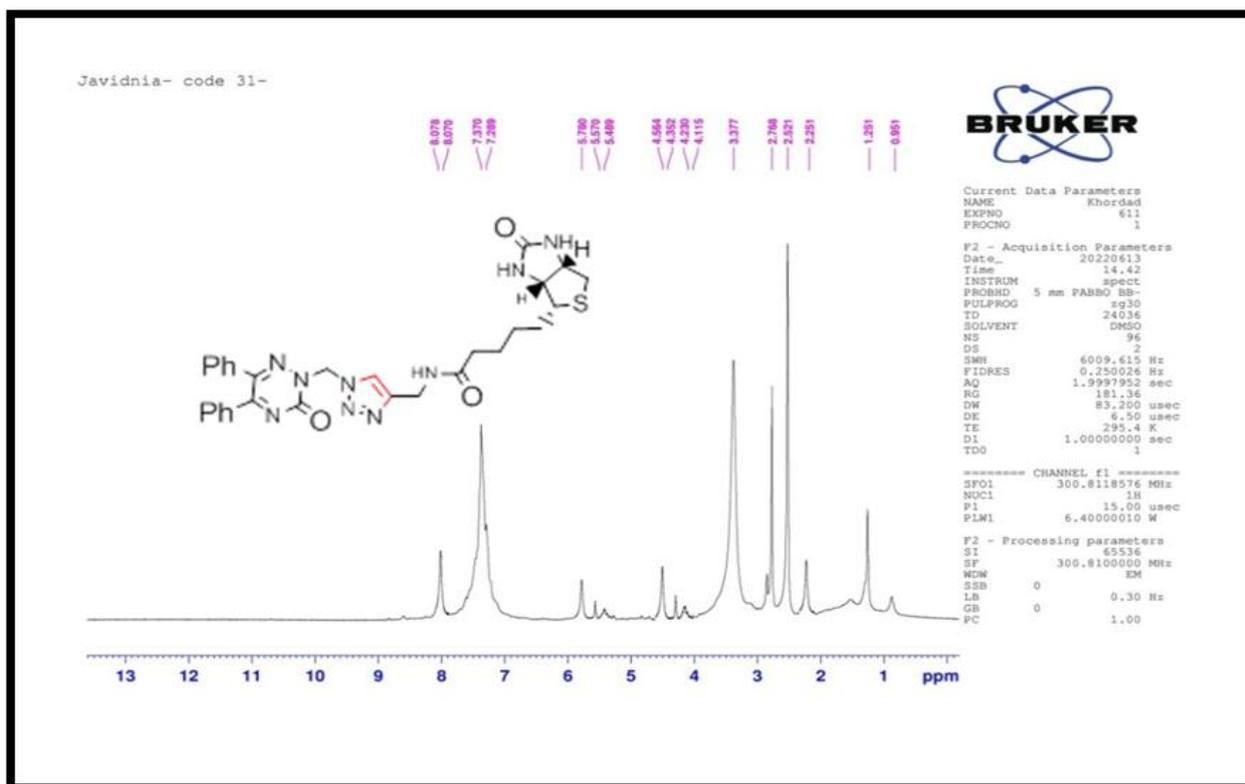
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S31)، (32) فلوحظ في الشكل (72)، (73) على التوالي ظهور اشارة احادية لمجموعة (NH, amide) عند (8.07 ppm) و اشارة احادية لمجموعة (NH-C=O) عند (5.78ppm) (5.68ppm)، و اشارة ثنائية لمجموعة ($\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$) عند (4.23ppm)، (4.35ppm) و اشارة متعددة لمجموعة ($\underline{\text{CH}}\text{-NH}$) عند (4.56ppm)، (4.66ppm) و اشارة ثنائية لمجموعة ($\text{CH}_2\text{-S}$) عند (3.37ppm)، (3.27ppm) و اشارة متعددة لمجموعة ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) عند (0.95,1.25ppm)، (0.95,1.35ppm) و اشارة ثلاثية لمجموعة المثيلين المتصلة بمجموعة الكاربونيل ($\text{O=C-}\underline{\text{CH}}_2$) عند (2.25ppm)، (2.15ppm) و اشارة متعددة لبروتونات (C-H) الاروماتية عند (7.28-7.37ppm)، (7.28-) و اشارة احادية تعود لمجموعة المثيلين (N- CH_2 -N) عند (5.57)، (5.57) على التوالي.



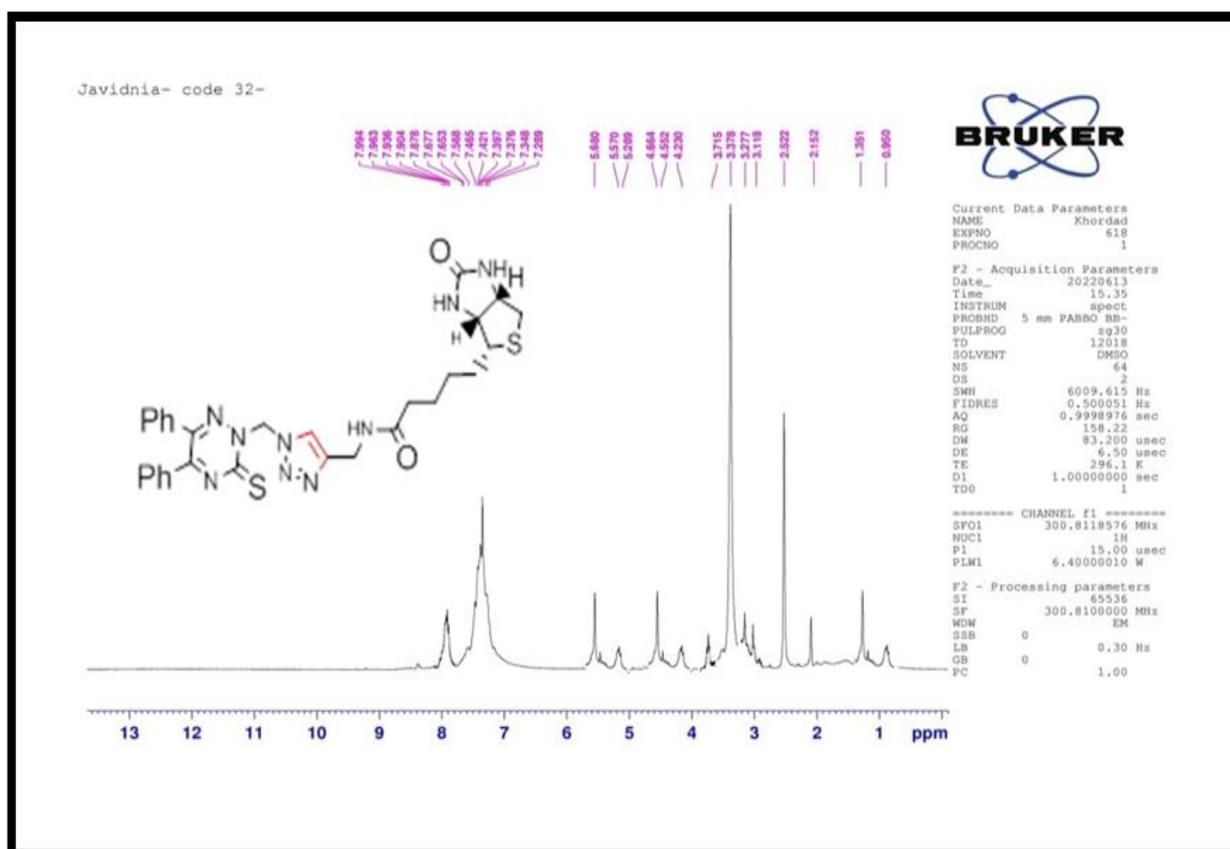
شكل (70) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S31)



شكل (71) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S32)



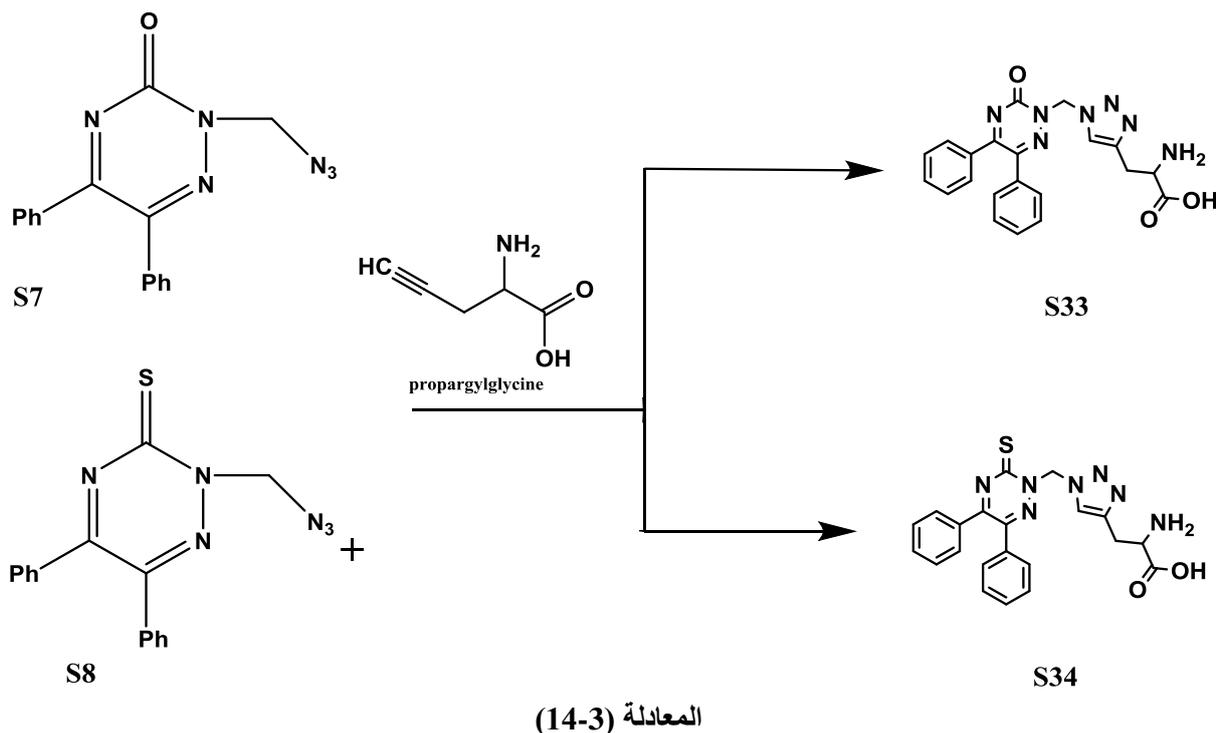
شكل (72) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S31)



شكل (73) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S32)

13-3 - تشخيص المركبين (S33, S34)

بأجراء الغلق الحلقي من خلال مفاعلة المركبين (S7)، (S8) على التوالي مع بروباجيل كلاسين بوجود كبريتات النحاس المائية واسكوربات الصوديوم وباستخدام رباعي هيدروفيوران (THF) كمذيب وتكوين مشتق الترايازول 1,2,3-triazole وذلك حسب المعادلة رقم (14-3).

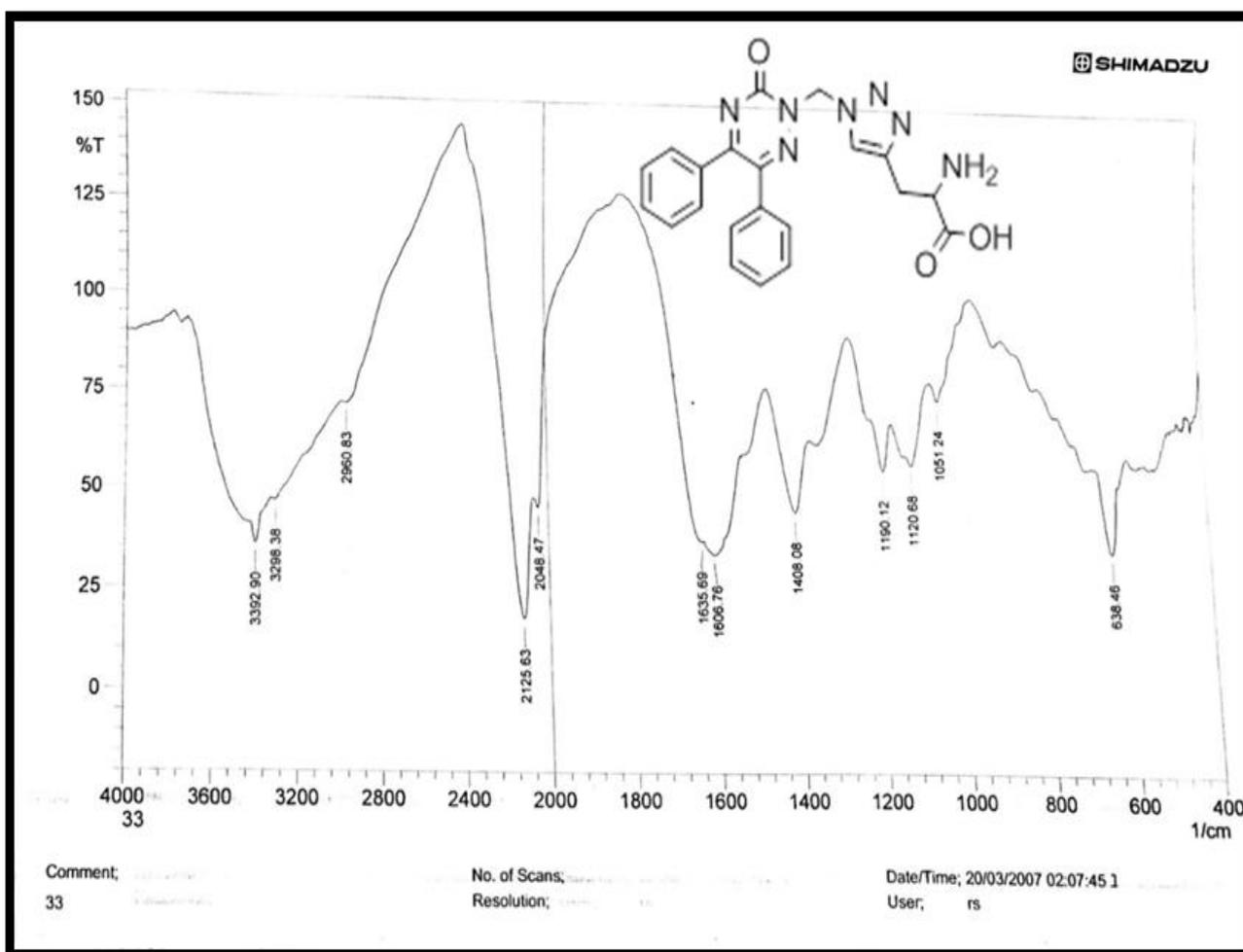


والخواص الفيزيائية للمشتقات (S34,S33) موضحة في الجدول (13-2).

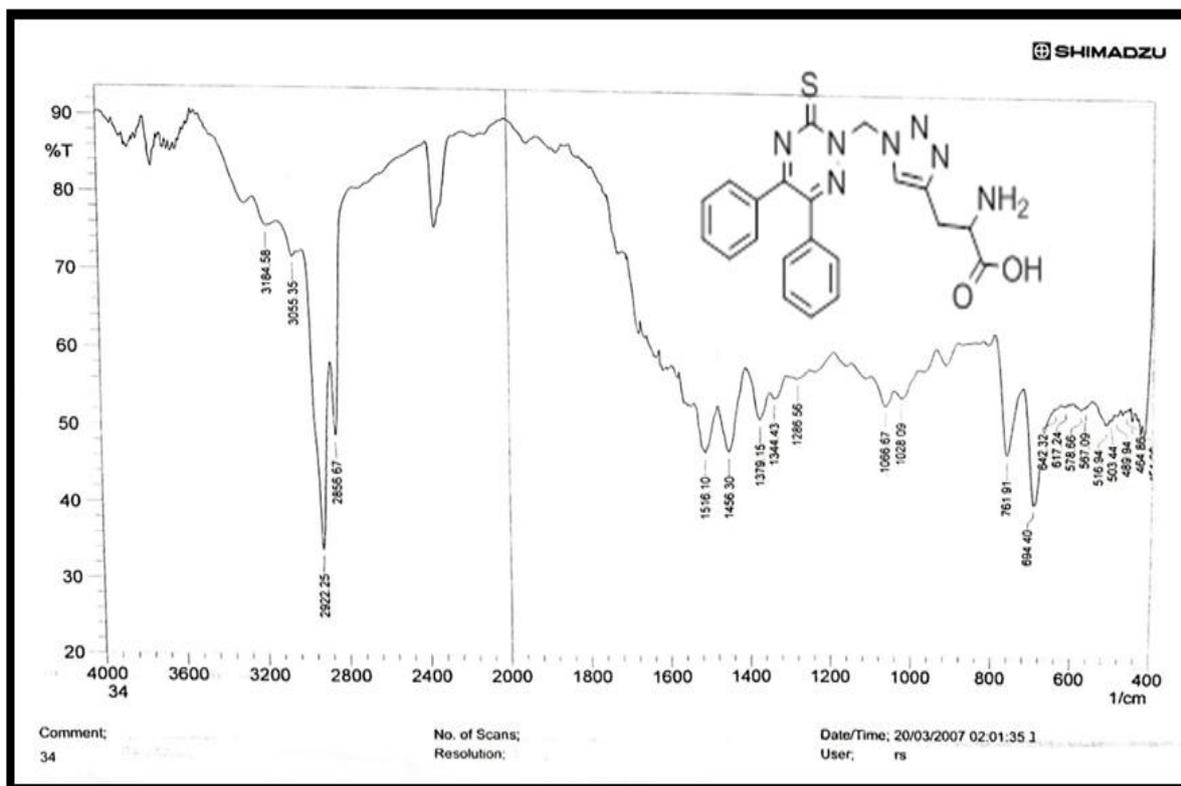
تم تشخيص المركبات (S33)، (S34) من خلال الفحوصات الطيفية (FT-IR، $^1\text{H-NMR}$) فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (S33)، (S34) شكل (74)، (75) على التوالي اختفاء حزمة الامتصاص العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (N=N=N) بحدود عند 2123 cm^{-1} ، (19) على التوالي وظهور حزمتي الامتصاص المميزة العائدة الى تردد الاهتزاز مط مجموعة (NH_2) بحدود ($3298, 3200\text{ cm}^{-1}$)، ($3184, 3200\text{ cm}^{-1}$) على التوالي، و (OH-Carboxylic acid) بحدود ($2600-3392\text{ cm}^{-1}$)، ($2500-3300\text{ cm}^{-1}$) على التوالي و (C=O, Carboxylic acid) عند (1606 cm^{-1})، (1700 cm^{-1}) و (N-N) عند (1190 cm^{-1})، (1286 cm^{-1}) و (C-N) عند (1300 cm^{-1})، (1379 cm^{-1}) و (C-C) عند

(C-H alpha) و (1454 cm⁻¹)، (1556 cm⁻¹) عند (C=C) و (1066 cm⁻¹)، (1051 cm⁻¹) عند (2900 cm⁻¹)، (2856 cm⁻¹) على التوالي و (C=O) عند (1635 cm⁻¹) للمركب (S33) كما في الشكل (74) و (S=C) عند (1516 cm⁻¹) للمركب S34 كما في الشكل (75) .

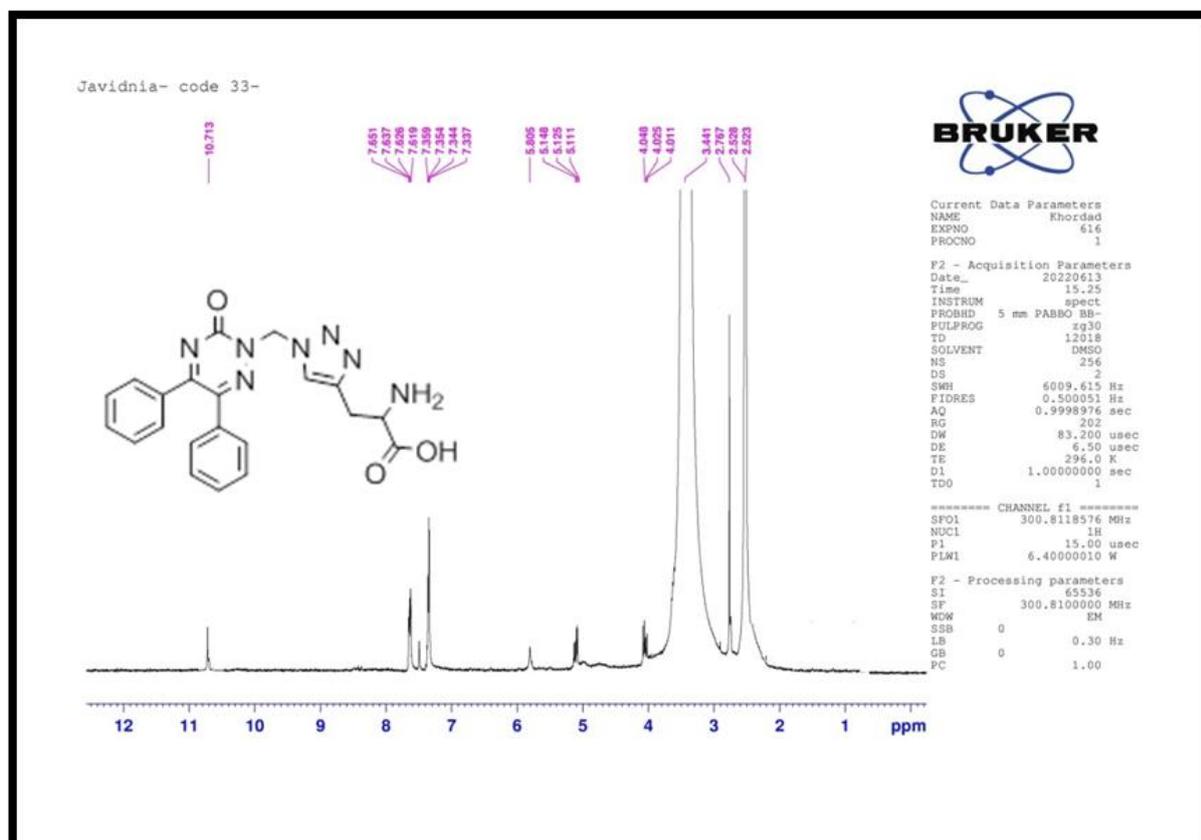
اما عن طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (S33) ، (34) فلوحظ في الشكل (76)، (77) على التوالي ، ظهور اشارة احادية تعود لمجموعة (NH₂) عند (5.80ppm) ، (5.80ppm) و اشارة احادية تعود الى (OH) عند (10.71ppm) ، (11.11ppm) و اشارة ثلاثية تعود لمجموعة (CH₂-C=O) عند (4.04ppm)، (4.12ppm) اشارة ثنائية تعود لمجموعة (CH₂-C-NH₂) عند (2.76ppm) ، (2.76ppm) و اشارة متعددة تعود لمجموعة (C-H ar) عند (7.33-7.65) ، (7.34-7.99) و اشارة احادية تعود الى بروتونات مجموعة (N-CH₂-N) عند (5.14ppm) ، (5.17ppm) على التوالي .



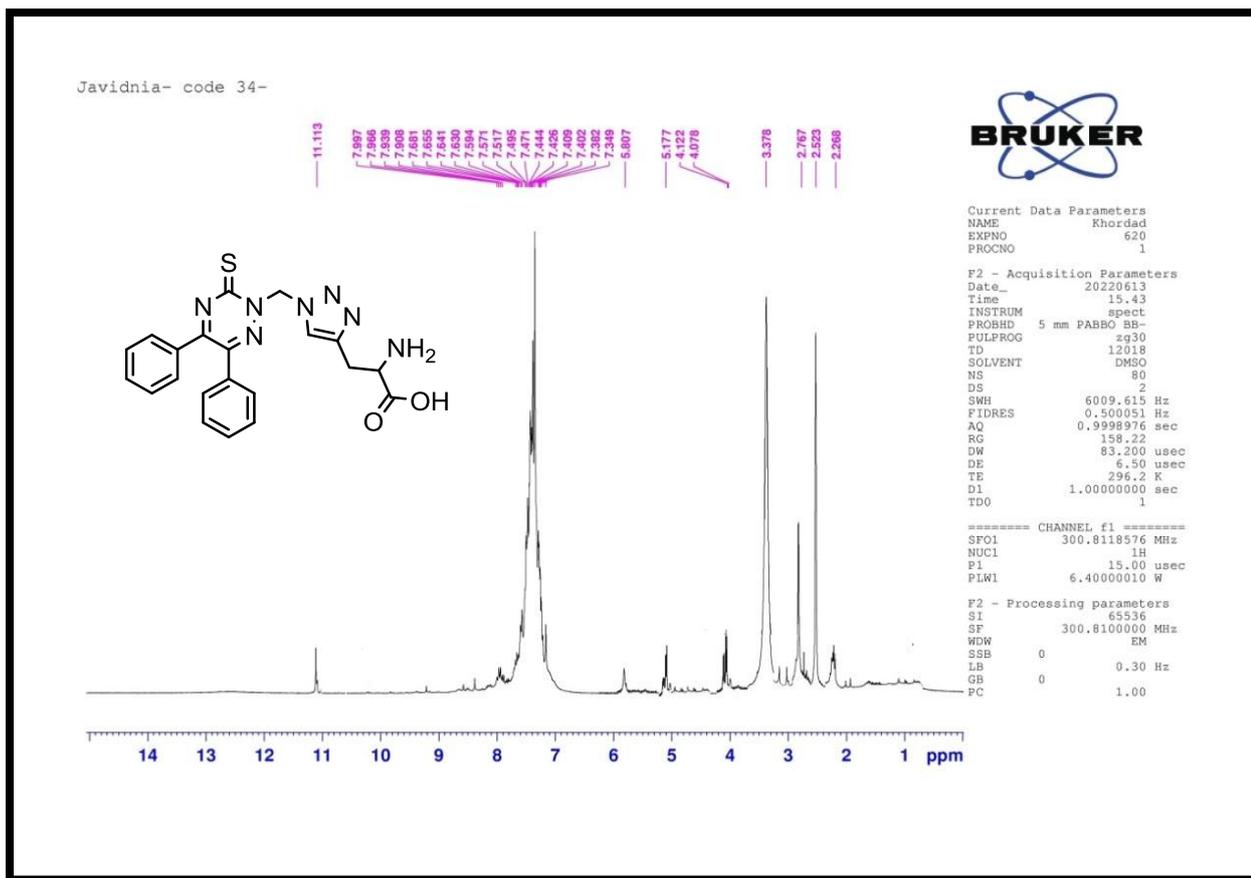
شكل (74) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S33)



شكل (75) طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (S34)



شكل (76) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (S33)



شكل (77) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (S34)

14-3 الفعالية الحيوية

1-14-3 الفعالية البكتيرية

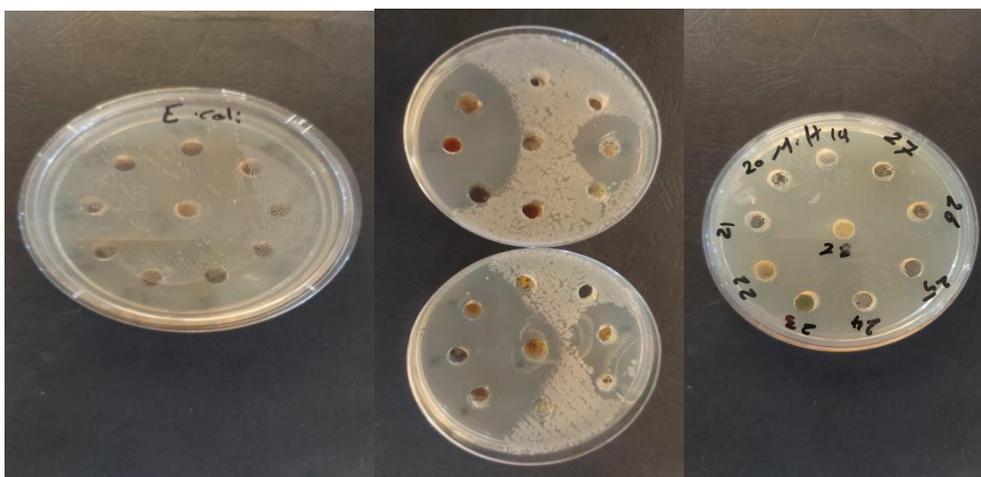
تم دراسة التأثير والفعالية الحيوية المضادة لنوعين من البكتريا وهي البكتريا السالبة لصبغة كرام(ايشريا القولون) (*Escherichia coli*) والبكتريا الموجبة لصبغة كرام (*Staphylococcus aureus*) ستافيلوكوكاس، اذ اظهرت اغلب هذه المركبات المحضرة فعالية مضادة لها و كما موضح في الجدول (1-3).

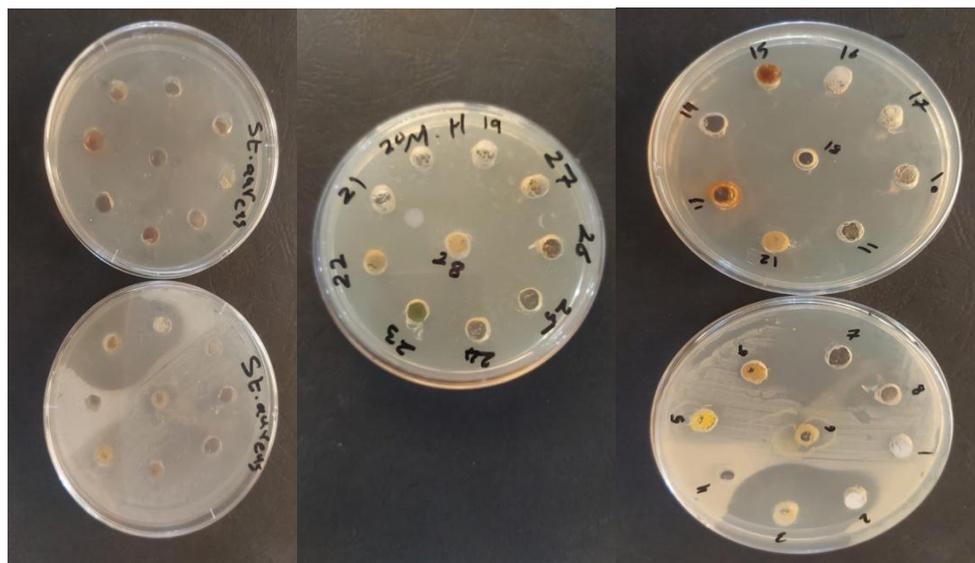
جدول (1-3) تثبيط نمو البكتريا (Inhibition Zone(mm) بواسطة المشقات المحضرة

Comp. No.	Type of bacteria	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Benzil	0	0
S1	0	0
S2	0	0
S3	12	15
S4	28	30
S5	0	0
S6	0	0
S7	25	25
S8	25	30
S9	0	0
S10	0	0
S11	25	0
S12	20	0
S13	0	25
S14	0	25
S15	0	25
S16	0	25
S17	0	25
S18	0	25
S19	02	25
S20	0	25
S21	0	25
S22	25	25
S23	25	25

S24	25	25
S25	26	25
S26	25	25
S27	25	25
S28	25	25
S29	25	25
S30	25	25
S31	25	25
S32	25	25
S33	25	25
S34	25	25

تم اختيار هذه الانواع من البكتريا كون احداها موجبة لصبغة كراهام (*Staphylococcus aureus*) والاخري سالبة للصبغة (*Escherichia coli*) والتي تسبب الكثير من الامراض، وتمت دراسة مدى تثبيط نمو البكتريا و ذلك حسب طريقة (Agar diffusion method) اذ لوحظ ان اغلب المركبات المحضرة تمتلك فعالية بايولوجية كمثبطات لنمو هذين النوعين من البكتريا، اذ وجد ان المركب (S4) تمتلك فعالية عالية تجاه تثبيط نمو البكتريا السالبة و كذلك وجد ان المركب (S4,S8) تمتلك فعالية تثبط اكبر لنمو بكتريا (*Staph.*) اذا تم مقارنتها مع باقي المشتقات المحضرة. والشكل (78) يبين تثبيط نمو بعض المشتقات المحضرة على كلا النوعين من البكتريا.





شكل (78) الفعالية الحيوية للمشتقات المحضرة تجاه البكتريا الموجبة والسالبة

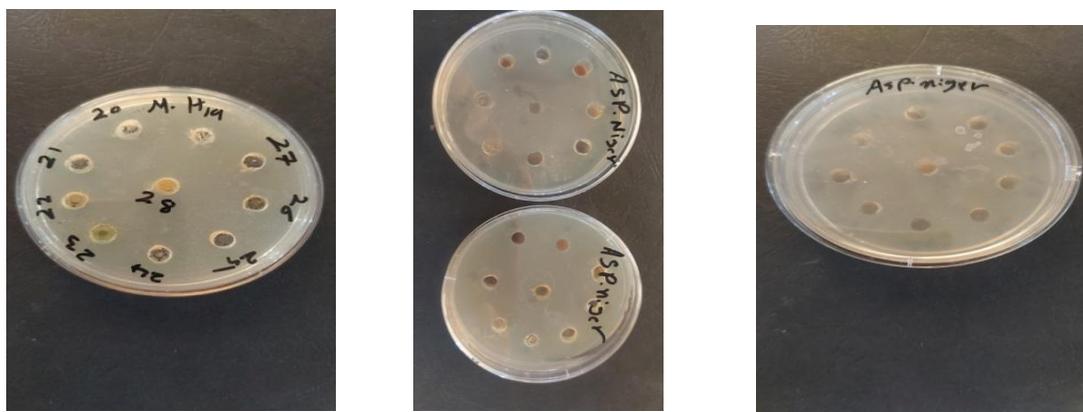
2-14-3 الفعالية الفطرية

وكذلك تمت دراسة الفعالية الفطرية، حيث وجد اغلب المركبات المحضرة تمتلك فعالية بايولوجية كمضادات للفطريات من نوع (*Aspergillus niger*) .

جدول (2-3) تثبيط نمو الفطر (Inhibition Zone(mm)) بواسطة المشتقات المحضرة

Com.No	<i>Asp. Niger</i>
S1	25
S2	25
S3	25
S4	25
S5	25
S6	25
S7	25
S8	0
S9	0
S10	0
S11	25
S12	25
S13	0
S14	0
S15	25
S16	25

S17	25
S18	25
S19	25
S20	25
S21	25
S22	25
S23	25
S24	25
S25	25
S26	25
S27	0
S28	25
S29	25
S30	25
S31	25
S32	25
S33	25
S34	25

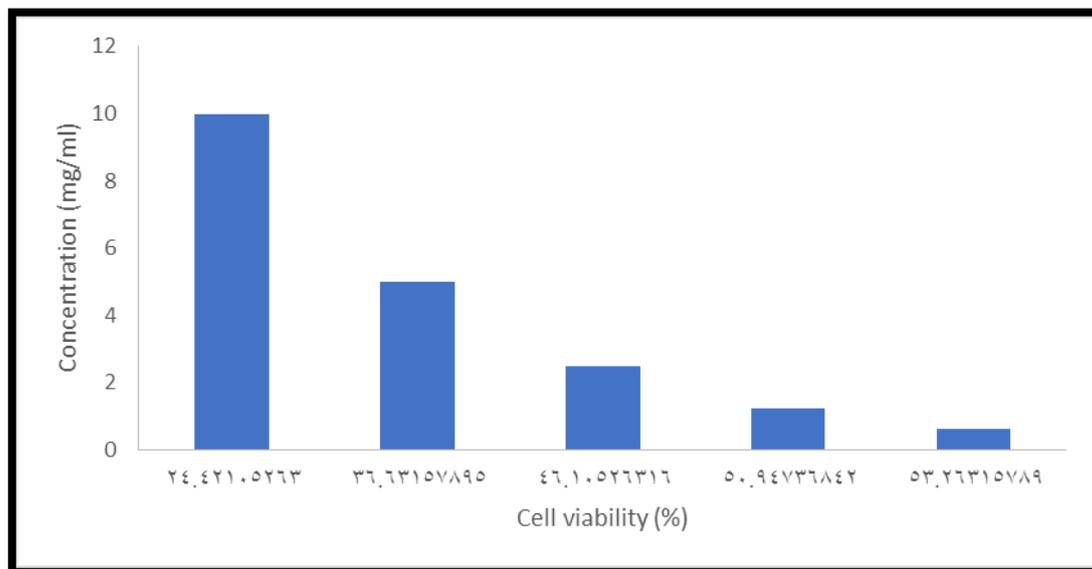


شكل (79) الفعالية الفطرية للمشتقات المحضرة تجاه الفطر نوع *Asp. Niger*

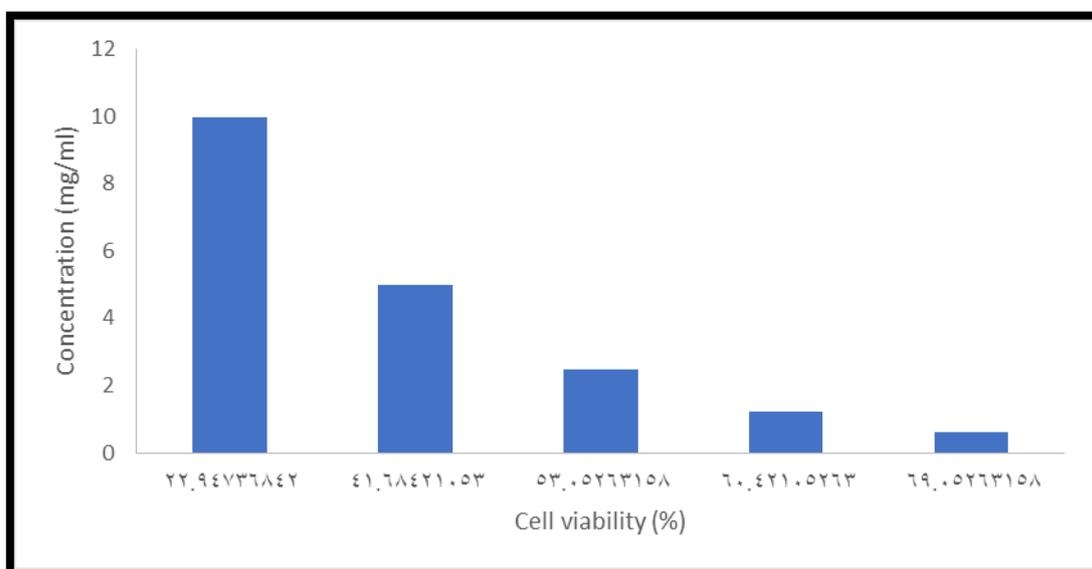
3-14-3 الفعالية السرطانية

تم دراسة الفعالية ضد السرطان لبعض المركبات المحضرة (S28,S30)، وكشفت النتائج عن نشاط سام للخلايا كبير للغاية ضد سرطان الخلايا البشرية (سرطان خلايا الثدي) كما موضح في الشكل (80)، (81) حيث اوضحت النتائج ان (S28,S30) لديها القدرة على منع انتشار خطوط الخلايا السرطانية وان هذه القدرة تعتمد على التركيز. توضح الاشكال التالية التأثير السام للخلايا (S28,S30)

على التوالي في خلايا MCF-7. يوضح الجدول (3-3) ان المركبات المحضرة S28,S30 تمتلك فعالية جيدة ضد الفعالية السرطانية وانخفاض قيمة IC_{50} للمركب S28.



الشكل (80) يوضح تأثير ال Cytotoxic للمركب S28



الشكل (81) يوضح تأثير ال Cytotoxic للمركب S30

الجدول (3-3) يوضح قيم IC_{50} للمركبات S28,S30

Derivative symbol	IC_{50} (Mg/mL)
S28	1.40
S30	3.75

15-3 الاستنتاجات

1. تمتع أغلب المركبات المحضرة بثباتيه عالية للظروف الجوية.
2. امكانية استخدام بعض المركبات المحضرة كمضادات للبكتريا كونها تمتلك قابلية عالية لتثبيط نمو بكتريا نوع (*Escherichia Coli*), (*Staphylococcus aureus*) بعد اكمال دراسات الطبية اللازمة .
3. امكانية استخدام بعض المشتقات المحضرة كمضادات للفطريات كونها تمتلك فعالية عالية لتثبيط نمو الفطر نوع (*Asp.niger*) بعد اكمال الدراسات اللازمة .
4. امكانية استخدام بعض المركبات المحضرة كمضادات لسرطان الثدي كونها تمتاز بفعالية عالية بعد اكمال الدراسات الطبية .

16-3 الاعمال المستقبلية

1. امكانية تحضير عدد اخر من المشتقات الحلقية غير المتجانسة من المركبات المحضرة وبسلسلة تفاعلات غير المستخدمة لدينا.
2. امكانية استخدام المركبات المحضرة كليكندات لتحضير معقدات مختلفة لتقدير بعض العناصر لاسيما الانتقالية منها.
3. دراسة اوسع للفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة باستعمال انواع آخر من البكتريا كذلك دراسة فعاليتها الانزيمية .
4. دراسة المركبات المحضرة الاخرى على انواع اخرى من الخلايا السرطانية خاصة وان المركبات تحتوي الترايازين وهو فعال جدا في الدراسات السرطانية .

Sci-finder لبعض المركبات

S28

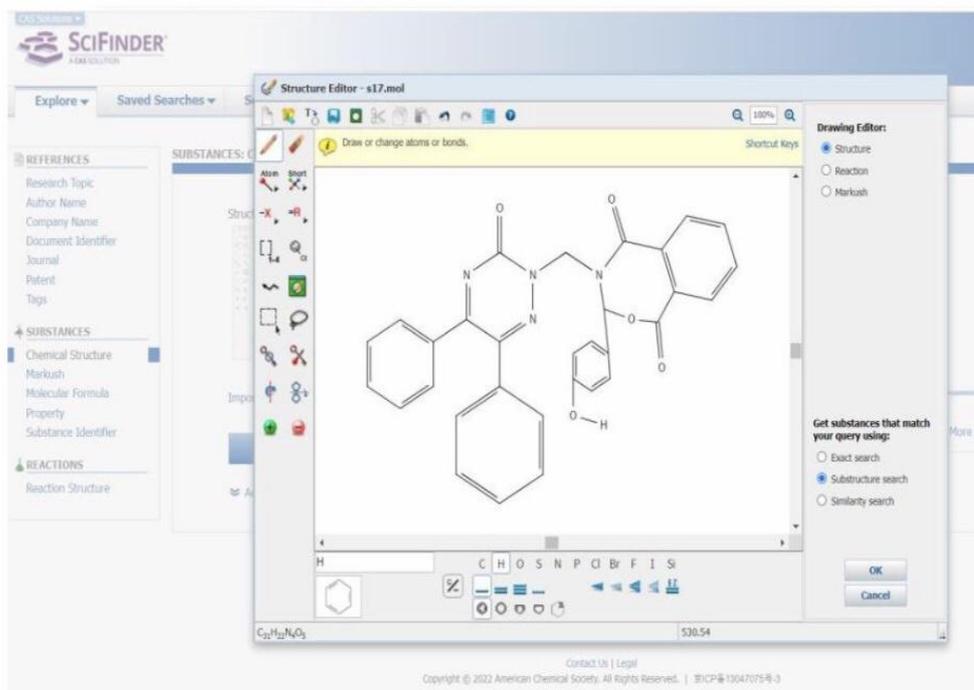
The screenshot shows the SciFinder Structure Editor interface. The main window displays a chemical structure of a complex organic molecule, specifically a benzimidazole derivative with a phenyl ring and a propyl chain. The interface includes a toolbar on the left with various drawing tools, a search bar at the top, and a 'Drawing Editor' panel on the right with options for Structure, Reaction, and Markush. The bottom status bar shows the molecular formula $C_{21}H_{19}N_3S$ and the CAS number 402-52.

The screenshot shows the SciFinder SciPlanner interface. The main window displays the same chemical structure as the previous screenshot. The interface includes a search bar at the top, a 'Search Type' dropdown menu with options for Exact Structure, Substructure, and Similarity, and a 'Show precision analysis' checkbox. The bottom status bar shows the molecular formula $C_{21}H_{19}N_3S$ and the CAS number 402-52.

S30

The screenshot shows the SciFinder Structure Editor interface. The main window displays a chemical structure of a complex organic molecule, specifically a benzimidazole derivative with a phenyl ring and a propyl chain. The interface includes a toolbar on the left with various drawing tools, a search bar at the top, and a 'Drawing Editor' panel on the right with options for Structure, Reaction, and Markush. The bottom status bar shows the molecular formula $C_{21}H_{19}N_3OS$ and the CAS number 408-47.

The screenshot shows the SciFinder SciPlanner interface. The main window displays the same chemical structure as the previous screenshot. The interface includes a search bar at the top, a 'Search Type' dropdown menu with options for Exact Structure, Substructure, and Similarity, and a 'Show precision analysis' checkbox. The bottom status bar shows the molecular formula $C_{21}H_{19}N_3OS$ and the CAS number 408-47.



SciFinder

Explore Saved Searches SciPlanner

REFERENCES

Research Topic
Author Name
Company Name
Document Identifier
Journal
Patent
Tags

SUBSTANCES

Chemical Structure
Markush
Molecular Formula
Property
Substance Identifier

REACTIONS

Reaction Structure

SUBSTANCES: CHEMICAL STRUCTURE

Structure Editor:

Click image to change structure or view detail.

Import CIF

Search

Advanced Search

Search Type:

- Exact Structure
- Substructure
- Similarity

Show precision analysis

ChemDraw
Launch a SciFinder/SciFinder® substance or reaction search directly from the latest version of ChemDraw. Learn More

Contact Us | Legal
Copyright © 2022 American Chemical Society. All Rights Reserved. | SCIFINDER 13047075R-3

Activate W
Go to Settings

المصادر

1. W. S. Kurdi, & S.R. Rasool, Synthesis and characterization of some new heterocyclic compound containing triazolidin derivatives and study their biological activity. *Int. J. Pharm. Res.* 12, 829–835 (2020).
2. M.A. Hossain, Review on Heterocyclic: Synthesis and Their Application in Medicinal Chemistry of Imidazole Moiety. *Sci. J. Chem.* 6, 83 (2018).
3. S. Rajan. Maruthamuthu, , C. R. Stella, A. G. Bharathi and R. Ranjith, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* , 8(5):505-526 (2016).
4. O.V. Mikhailov, Polypeptide-matrix Synthesis and Quantum-chemical Models of Molecular Structures of 3d-metal Macro Heterocyclic Compounds. *Curr. Org. Chem.* 21, (2017).
5. A. Mermer, O. Faiz , A. Demirbas, M. Alagumuthu, N. Demirbas, S.Arumugam, Piperazine-azole-fluroquinolone hybrids : Conventional and microwave irradiated synthesis , biological activity screening and molecular docking studies , *Bioorg . Chem* , 85:308-318, (2019).
6. S.Wang ,X.H.Yuan,S.Q.Wang ,W.Zhao,X.B.Chen,B.Yua, FDA-approved pyrimidine –fused bicyclic heterocycles for cancer therapy: Synthesis and clinical application ,*Eur.J.Med.Chem.*214:113218, (2021).
7. S. Farshbaf, , L. Sreerama,T. Khodayari, &E. Vessally, Propargylic ureas as powerful and versatile building blocks in the synthesis of various key medicinal heterocyclic compounds. 1, 56–67 (2018).
8. A.F. Almulla, A Review : Biological Importance of Heterocyclic Compounds A Review : Biological Importance of Heterocyclic Compounds, ISSN 0975-413X Coden Pachhx.(USA), (2017).

9. Z. Hosseinzadeh, A. Ramazani, & N. Razzaghi-Asl, Anti-cancer Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds. *Curr. Org. Chem.* 22, 2256–2279 (2018).
10. R. Kumar, T. Sirohi, H. Singh, R. Yadav, R. Roy, A. Chaudhary, S. Pandeya, 1, 2, 4-triazine analogs as novel class of therapeutic agents, *Mini Rev MedChem*, 14:168-207, (2014).
11. R. Kumar, N. Kumar, R. Kumar. Roy and A. Singh, Triazines – A comprehensive review of their synthesis and diverse biological importance, *Current Medical and Drug Research* , 1(1), ID.173, (2017) .
12. V.G. Bepalov , O.A. Beliaeva , A.V. Panchenko , A.N.Stukov ,M.L Gershanovich , Antitumor activity of dioxadet compared with cisplatin on ascetic ovarian tumor in rats. *Voprosy Onkologii*, 57, 771-4, (2011).
13. E.Heba, Hashem , A Short Review on the Synthesis of 1,2,4-Triazine Derivatives as Bioactive Compounds , *Mini –Reviews in Organic Chemistry* , Vol. 18, No .8 ,pp. 1127-1133(7), (2021) .
14. J. Song , S. Yang . Zhang, Discovery of 1,2,4-triazine –based derivatives as novel neddylation inhibitors and anticancer activity studies against gastric cancerMGC 803 cells , *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 30, Issue. 2, 126791, (2020).
15. K.Mohsen.Abo-Elregal , A.T.A . Mohamed , A.S.A. Youssef, M.M. Hemdan, *Int. J. for Rapid Communication of Synthesis Organic Chemistry* , vol .48. Issue .18, pp. 2347-1357, (2018).
16. S.T. Mohammad . Makki, R.M . Abdel-Rahman and A.S. Alharbi, Synthesis strategies , Chemical Reactivites and Biological Activity of 1,2,4-triazine-5-Ones and Their Derivatives , *Mini –Reviews in Organic Chemistry*, Vol .16 , No. 4, pp .308-322, (2019).

17. M.H. Justyna, A. Szymanowska, B. Sieklucka, R. Czarnomysy, K. Pawlak, A. Bielawska, Exploration of novel heterofused 1,2,4-triazine derivative in colorectal cancer, pp 535-548, (2020).
18. J. A. Gharamaleki, F. Akbari, A. Karbalaei, K. B. Ghiassi and M. M. Olmstead, *Open Journal of Inorganic Chemistry*, 6, 76-88, (2016).
19. S. Kalaivani, N.P. Priya, S. Arunachalam, Schiff bases, facile synthesis, spectral characterization and biocidal studies. *IJABPT*, 3, 219-223, (2012).
20. Souza P., Garcia-Vazquez J. A., Masaguer J. R., *Transition Met. Chem.*, 10, 410, (1985).
21. M.N. Ibrahim & S.E. Sharif, synthesis, characterization and use of Schiff Bases as fluorimetric analytical reagents. *Journal of Chemistry*, 4(4), 531-535, (2007).
22. G.J. Mohr, N. Tirelli, C. Lohse, & U.E. Spichiger-Keller, Development of chromogenic copolymers for optical detection of amines. *Advanced Materials*, 10(16), 1353-1357, (1988).
23. M.N. Ibrahim, & S.E. Sharif, Synthesis, characterization and use of Schiff Bases as fluorimetric analytical reagents, *Journal of Chemistry*, 4(4), 531-535, (2015).
24. C. Jonathan, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2nd ed. Techset Composition, Ltd. UK. 229-235, (2014).
25. V. S. Wakale and S. R. Pattan, *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*; 5 (3), 561, (2015).
26. A. Venkateswararao, T.S. Kirubha, R. Senthamarai, B. Sarvani, K. Vasuki, Synthesis and determination of biological activities of new series of azetidinones, *Der Pharma Chemica*, 3(1): 439-445, (2011).
27. Aoyama, Y., Uenaka, M., Kii, M., Tanaka, M., Konoike, T., Hayasaki-Kajiwara, Y., ... & M. Nakajima, Design, synthesis and pharmacological evaluation of 3-benzylazetidine-2-one-based human chymase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 9(11), 3065-3075 (2011).

28. Z.A. Hussain, E. Y. A. Ahmed, and A. A. Hussain, "Synthesis and Characterization of Schiff's Bases of Sulfamethoxazole. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 4, 1, (2014).
29. N. Mishra , K. Poonia , and D. Kumar , *International Journal of Advancements in Research & Technology*, 2(8) 52-66, (2013) .
30. M. A. Ashraf , K. Mahmood and A. Wajid , *International Conference on Chemistry and Chemical Process*, 10 1-7 (2011).
31. N. G. Ph. Bun-Hoi , N. D. Xuong , N.G.H. Nam , F. Binon and R. Rayer, *J. Chem. Soc.*, 386-388 (1953).
32. B. M. Šmit , R. Z. Pavlović , D. A. Milenković and Z. S. Marković, *Beilstein J. Org. Chem.* 11, 1865–1875, (2015).
33. M. R. Martinez -Larranaga Anadon and F. Sanz, *Arch. Pharmacol.Toxicol.*, 3(3) 247-285 (1977), (2018).
34. A. Jaromin, A. Czopek, S. Parapini, N. Basilico, E. Misiak , J. Gubernator, and A. Zagorska, Synthesis and antiplasmodial, Activity of Novel Bioinspired Imidiazoldine dione Derivatives , *BIOMolecules*, 11(1),33, (2021).
35. S. M.D Al-Nuzal, M.F. Al-Dulaimi and A.T. Hassan, Synthesis and Spectrometric Study of Some Nucleophilic reaction of the antiepileptic Molecule 5,5-diphenyl imidiazoldine-2,4-dione, *J. OF University of anbar for pure science: ol.12, No.1*, (2018).
36. E. Gallienne , G. G. Muccioli , D. M. Lambert and M. Shipman, *Tetrahedron Letters*, 49(46) 6495–6497, (2008) .
37. E. Gallienne , G. G. Muccioli , D. M. Lambert and M. Shipman,, *Tetrahedron Letters*, 49(46) 6495–6497, (2008)
38. J. Safari and L. Javadian , *Comptes Rendus Chimie*, 16(12) 1165-1171, (2013).
39. N. M. Arani and 26. S. Botros , Nadia A. Khalil , Bassem H. Naguib and Yara El-Dash , *EuJ Med Chem*, 60(57) 57–63 (2012).
40. S. Botros , Nadia A. Khalil , Bassem H. Naguib and Yara El-Dash , *Eu*

J Med Chem, 60(57) 57–63 (2012).

41. N. Shankaraiah , S. Nekkanti , K. J. Chudasama , K. R. Senwar , P.Sharma , M. K. Jeengar and et.al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24 (23) 5413–5417(2014).

42.M.Marinov, I.Kostova, E. Naydenova, N.Stoyanov, imidazolidinedione Derivatives of Nalidixic acid : synthesis , Characterization and Antimicrobial Studies , Journal of chemical Technology & Metallurgy, Vol.56,ISSUE 2,P 259-267, (2021).

43. D.G.Cuny,Hydantoin derivatives as inhibitors of cellular necrosis.EP2384753A1;Nov9, (2011).

44. D. Ali. , I. Akbar , Antimicrobial activity of novel 5-benzylidene-3-(3-phenylallylideneamino) imidazolidine-2,4-dione derivatives causing clinical pathogens :Synthesis and molecular docking studies, *Journal of Infection and Public Health*, Vol.13, Issue 12, Pages.1951-1960, (2020).

45. Y.U.Cebeci, H. Bayrak , Y .Sirin, synthesis of novel schiff bases and azol B-lactam derivatives starting from morphine and thiomorphine and investigation of their antitubercular , antiurease activity , acetylcholinesterase inhibition effect and antioxidant capacity, *Bioorganic Chemistry* , 88,102928, (2019).

46. A. Bhalla , S.S. Bari , J. Bhalla, synthesis of Diverse b-Lactam : Role of appended Hetero Moiety on Its activity, Spr. Int. Publishing, 3-319,(2017).

47. A. Gupta and A. K. Halve, β -Lactam: Amini Review of Their BioLogical Activity , *I.J.P.S.R*, Vol. 6(3): 978-987, (2015).

48.H. R. Tong , W. Zheng. , X. Lv , G. He , P. Liu , G.Chen, *Acs Catal*, 10,1,114-120, (2022).

49.M. Isoda, K. Sato, M. Funakoshi, K. Omura, A. Tarui, M. Omote, A. Ando,*J. Org. Chem.*, 80, 8398-8405, (2015).

50. A.KBose ,S. Garratt ,J.H Perlosi,*J. Org .Chem* 28:730, (1963).

51. D.-Sheng .Ji , H .Liang , K.Yang and e.al , *Chem.Sci*, 13, 1801-1807, (2022) .

- 52.** J. Tiomthy . Foster, Can b-lactam antibiotics Be Resurrected to combat MRSA, Trends in microbiology, Vol. 27, p 26-38,(2018).
- 53.**A.Giannis , T. Kolter , Angew Chem Int Ed Engl 32:1244,(1993).
- 54.**A. R. Katritzky, C. Cai, and N. K. Meher, (2007),Efficient synthesis of 1,5-disubstituted tetrazoles,*Synthesis*;no. 8,pp. 1204–1208.
- 55.** A. Reza, M. Alam, and M. Nasrollahzadeh, Synthesis of 5-Arylamino-1 H (2 H) -tetrazoles and 5-Amino-1-aryl-1 H -tetrazoles from Secondary Arylcyanamides in Glacial Acetic Acid : A Simple and Efficient Method,|| *Turk J Chem*, vol. 33, pp. 267–280(2019).
- 56.** V.Yurii, Grigoriev , V.Sergei , Voitekhovich , P.Vladimir, Karavai, A.Oleg, Iveshkevich, synthesis of tetrazole derivatives by heterocyclization reaction involving primary amine , orthoesters and azides , Chemistry of Heterocyclic Compounds, 53(6/7), 670-681, (2017).
- 57.** J. He, B. Li, F. Chen, Z. Xu, and G. Yin,Tungstates : Novel heterogeneous catalysts for the synthesis of 5-substituted, *J. Mol. Cat A: Chem*; vol. 304, pp. 135–138,(2015).
- 58.** A.Sanaa .Alsaahib , M. Ruaa .Dhedan ,synthesis and characterization of some Tetrazole derivatives and Evaluation of their Biological Activity , Egyptian Journal of Chemistry, vol .1. No. 23, (2021) .
- 59** L. Ramos, Recent Developments in the Synthesis of Tetrazole and their Pharmacological Relevance , Current Organic Chemistry , Vol. 25 , No. 3, pp .388-403(16),(2021).
- 60.** G.Feng , J.Xiao , G.Huang , Current Scenario of tetrazole hybrids for antibacterial activity , European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 184,(2019).
- 61.** W. Shen-Qiang , X. Zhi , (2019), Tetrazole hybrids and their antifungal activity , European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 170, pp. 225-234,(2019) .

- 62.** J.M. Hamid , A. S .H .Alsamarrai, R.T. Mohmood, Synthesis and Identification some of 1,3-oxazepine Derivatives by reaction of Schiff bases with Anhydride derivative of Cycloheptatriene, *J. Pharm .Sci & Res* , Vol. 11(3), 1073-1077, (2019).
- 63.** G. Yeap, A. Mohammad, and H. Osman, Synthesis , spectroscopic and mesomorphic studies on heterocyclic liquid, *J. Mol. Struct*, vol. 982, no. 1–3, pp. 33–44,(2010).
- 64.** K. M. Mohammad, M. R. Ahmed, and M. H. Mahmoud, Synthesis and characterization of some new (1 , 3-Oxazepine) derivative from 6-methyl 2-thiouracil and study their biological activity, *Tikrit Journal of Pure Science* vol. 22, no. 2, pp.67-81,(2017).
- 65.** D. Sunil, C. Ranjitha, M. Rama, and K. S. R. Pai , Oxazepine Derivative as an Antitumor Agent and Snail1 Inhibitor against Human Colorectal Adenocarcinoma, *IJIRSET* ,vol. 3, no. 8, pp. 15357–15363,(2014).
- 66.** K. Hamak and H.Eissa, Synthesis , Characterization , Biological Evaluation and Anti -Corrosion Activity of Some Heterocyclic Compounds Oxazepine Derivatives from Schiff Bases, *Org. Chem Curr Res* vol. 2, no. 3,(2017).
- 67.** H. Agirbas, B. Kemal, and F. Budak, Synthesis and structure-antibacterial activity relationship studies of 4-substituted phenyl-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-3(2H)-thiones, *Med. Chem. Res*; vol. 20, no. 8, pp. 1170–1180,(2011).
- 68.** J.Mahrath, S .N. Kamil , *Journal Bablylon University ,pure and Applied Sciences* ,21,1,(2013) .
- 69.** N. Jaber and S. R. Rassol, Synthesis and characterization of some new, Sulfadiazine derivatives, *Journal of pharmaceuticl Sciences and Research*, 10(11): 2796-2799, (2018).
- 70 .** A. Hussein .K.shash , synthesis and characterization of Tetrachloro -1,3-Oxazepine Derivatives and evaluation of their biological activities, *Acta. Chimica. Slovenica* , 67(1), 113-118,(2020) .

- 71.** Z. H. Abood Z. K. Chafcheer , H. A. Suhail, synthesis and antibacterial evaluation of 1,3-benzoxzaepine -1,5-diones bearing benzothiazole moiety, Res. J. Pharma . Tech, 14(4), 1905-1909, (2021) .
- 72.** M . H. Jebur, E. A. Albdere , M.K. Al-Hussainawy, S.h. Alwan , Synthesis and Characterization of new 1,3-Oxazepine -4,7-dione compounds from 1,2-diaminobenzene, Int.J. of Health Sciences, 6(S4), 4578-4589, (2022).
- 73.** F. Rasim . Muslim, H. M. Tawfeeq , M.N. Owaid , O.H. Abid , Synthesis , Characterization and evaluation of antifungal activity of Seven –membered heterocycles, ACTA. Pharma. Sci , 56 (2),(2018).
- 74.** K.K . Ayad , I. B . Raoof , H.J. Essa, Synthesis , Characterization of Some New Azo Compounds Containing 1,3-Oxazepine , Anthraquinone Moieties and studying their activity against pathogenic Bacteria, J. Natural.SCI. Res, Vol .5, No. 22, (2015)
- 75.** K. Bozorov, J. Zhao and H.A. Aisa ,1,2,3-Triazol- Containing hybrids as leads in medicinal chemistry : A recent overview , Bioorganic & Medicinal Chemistry , 27: 3511-3531,(2019) .
- 76.** V. Janganati , J.Ponder , M. Balasubramaniam M, et al., MMB triazole analogs are potent NF- κ B inhibitors and anti-cancer agents against both hematological and solid tumor cells. Eur J Med Chem.157:562–581, (2018).
- 77.** S. Rasha . J , A.I. Mohammed and M.S. Shihab , Synthesis of 1,2,3-Triazoles Based ON Phenacyl azide Derivatives VIA Click Chemistry , VOL.53, NO.3, PP.487-494,(2012) .
- 78.** N. Pokhodylo , S. Olga , M . Vasyl, Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives and Evaluation of their Anticancer Activity , Sci. Pharm, 81: 663-676,(2013).
- 79.** S.K.V. Vernekar, L. Qiu, J. Zhang, J. Kankanala, H. Li, R.J. Geraghty, Z. Wang, 5' - silylated 3' -1,2,3-triazolyl thymidine analogues as inhibitors of West Nile Virus and Dengue virus, J. Med. Chem. 58 .4016–4028, (2015) .

- 80.** M.V. Chudinov, A.V. Matveev, A.N. Prutkov, I.D. Konstantinova, I.V. Fateev, V. S. Prasolov, O.A. Smirnova, and et.al, Novel 5- alkyl(aryl)-substituted ribavirine analogues: Synthesis and antiviral evaluation, *Mendeleev Commun.* 26 .214–216, (2016).
- 81.** O.I. Artyushin, E.V. Sharova, N.M. Vinogradova, G.K. Genkina, A.A. Moiseeva, Z. S. Klemenkova, and et.al, Synthesis of camphene derivatives using click chemistry methodology and study of their antiviral activity, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 27 ,2181–2184, (2017).
- 82.** L. Sun, T. Huang, A. Dick, M.E. Meuser, W.A. Zalloum, C.H. Chen, X. Ding, P. Gao, S. Cocklin, K.H. Lee, P. Zhan, X. Liu, Design, synthesis and structure-activity relationships of 4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole phenylalanine derivatives as novel HIV- 1 capsid inhibitors with promising antiviral activities, *Eur. J. Med. Chem.* 190, (2020).
- 83.** A.S.J. Shawali, *Adv. Res. No. 7*, pp873–907, (2016). .
- 84.** H.M. Kasralikar, S.C. Jadhavar, S.V. Goswami, N.S. Kaminwar, S.R. Bhusare, Design, synthesis and molecular docking of pyrazolo[3,4-*d*] thiazole hybrids as potential anti-HIV-1 NNRT inhibitors, *Bioorg. Chem.* 86, 437–444, (2019).
- 85.** T. Panner. Selvam , P. Vijayaraj . Kumar, Quinazoline Marketed drugs-A Review, *Research in Pharmacy*, 1(1), 1-21, (2011).
- 86.** G. Marazaro, A. Guiotto , A. Chilin, Quinazoline derivatives as potential anticancer agents , *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, Vol .22, Issue3, P. 223-252, (2012).
- 87.** C.M. Cheng , Y.J. Lee, W.T. Wang, W.T. Hus, C.T. Tasi, J. S.Wu, C.M. Ou ,K.L, and T.S, Yang, *Biochem Biophys Res Commun*, 404(1), 297-301, (2011).
- 88.** W.Ding , F. Gao , Quiazoline derivatives: Synthesis and bioactivities, *Chemistry central Journal*, 7:95, (2013) .

- 89.** S. Reymond , J. Cossy, Copper –Catalyzed Diels- alder reaction , Chem Rev, 108: 5359-5406, (2008) .
- 90.** X.Chen, H.Wei, L.Yin, X. Li, A Convenient synthesis of quinazoline derivatives Via Cascade imino-Diels-Alder reaction , Chin Chem Lett, 21:782,786, (2010).
- 91.** S. Srivastava , S. Sujitti , Biological activity of quiazoline , Int. J .Phar. S. Research, vol.6,No.9, (2015) .
- 92.** A.A. Nagar , A.Patel, K.S.Rajesh , K.R. Danao and L.G.Rathi , Solvent Free One Pot Microwave Synthesis of Quiazolin-4-(3H)-one derivatives with their Antibacterial and Antifungal activity , Pharmagene, Vol.1 ,Issue 1, (2013).
- 93.** Y.A.Mohamed , A.El-galil, C. Amrb, S.F .Mohamed , M.M . Abdalla, M .Al-omar , S.H. Shfik ,Cytotoxicity and Anti-HIV evaluations of some new synthesis quinazoline and thioxopyrimidine derivatives using 4-(thiophen-2-yl)3,4,5,6-tetrahydrobenzo [h]quinazoline-2(1H)-thione as syntho YAJ, Chem. Sci , vol.124.No .3, PP 693-702, (2012).
- 94.**K. Helen. Matthews, C. Bertoli & A.M. Robertus, Cell cycle control in cancer, Nature Reviews Molecular Cell Biology , Vol. 23, P. 74-88, (2022).
- 95.**J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, D. M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor, F. Bray Cancer statistics for the year 2020: An overview, International Journal of Cancer,Vol. 149.Issue. 4, P. 778-789, (2021).
- 96.** H.Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, Bray, Global Cancer Statistics 2020: Globcan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin, 71, 209–249, (2021) .

- 97.** N. Molaee, G. Mosayebi, A. Pishdadian, M. Ejtehadifar, and A. Ganji, "Evaluating the Proliferation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Using MTT Assay," *Int. J. Basic Sci. Med.*, vol. 2, no. 1, pp. 25–28, (2017).
- 98.** E.F. Mara. Braibante, T.S. Hugo. Braibante, P. Marcian. Uliana, C. Carla. Costa and Marcelo Spennazzato, The use of Benzil to Obtain Functionalized N-Heterocycles, *J. Braz Chem. Soc.*, vol 19, No.5:909-913, (2008).
- 99.** C. Padam. Bansal, H. Lan. Pittman, and Takeru Higuchi, N-Hydroxymethyl Derivatives of Nitrogen Heterocycles as possible Prodrugs II: Possible Prodrugs of Allopurinol, Glutethimide, and Phenobarbital, *Journal of Pharmaceutical Sciences* - 885, Vol 70: No 8-August, (1981).
- 100.** K. Hirose, K. Ishibashi, S. Yoshinobu, D. Yasoko and T. Yoshito, Highly Effective and Reversible Control of the Rocking Rates of Rotaxanes by Changes to the Size of Stimulus-Responsive Ring Components, *Chemistry- A European Journal*- June, 14:5803-5811, (2008).
- 101.** S. Marchesan, D. Macmillan, Chemoenzymatic Synthesis of GDP-Azidodeoxymannoses: Probes for Mannosyltransferase Activity and Tools for Glycoprotein Remodelling, *journal The Royal Society of Chemistry*, p.p32, (2008).
- 102.** C. Danny. Lenstra, J. Joris. Wolf, and Jasmin Mecinović, Catalytic Staudinger Reduction at Room Temperature, *J. Org. Chem.*, 84, 6536–6545, (2019).
- 103.** S.B. Horan and A. Shuka, *Chem. Acta.* 40, 80-85 (1997).
- 104.** R. A. Khdur and E. H. Zimam, Synthesis, Characterization and Study Biological Screening of Some New Azetidinone Derivatives From AZO-Sulphadiazine, *Pak. J. Biotechnol.* Vol. 15 (1) 201-217 (2018).
- 105.** J.D. Meinaa Jaber, A. H. Mekky, Synthesis, Characterization and Antioxidant Evaluation of Some Tetrazole Derivatives, *Ind. J. Chem.*, vol 22, No6, (2022).

- 106.** S. F. Abbas¹, J. H. Tomma, E. T. Ali, Synthesis And Characterization Of New Schiff Bases And Their 1,3-Oxazepines Derived From Phthalic Anhydride, *Sys Rev Pharm*;12(2):260-265, (2021).
- 107.** J. Yuhong , D. Kumar , and S. Rajender Varma, Revisiting Nucleophilic Substitution Reaction :Microwave –Assisted Synthesis of Azides Thiocyanates, and Sulfones in an Aqueous Medium ,*The Journal of Organic Chemistry* , 31, (2006) .
- 108.** A.J. Radhi, H.Ezzat, Zimam and E. A. Jaffar Al-Mulla, Design , Synthesis and α -Glucosidase Inhibitors Evaluation of Novel Barbiturates Based on Carbohydrate , *AIP Conference proceedings* , 2386:030017, (2022) .
- 109.** C.H.B.Praveena Devi, K . V . B.Hari ,S. F. Adil , M.M. Alam , M.V. Mohd , CuSO₄/ Sodium ascorbate catalyzed synthesis of benzosuberone and 1,2,3-tiazole conjugates: Design, synthesis and in vitro anti – proliferative activity, *Journal of Saudi Chemical Society*, 23:980-991, (2019).
- 110.** A.Tripolszky, K. Nemeth, P. Tamas Szabo and E. Balint, Synthesis of (1,2,3-tiazol- 4-yl) methyl phosphates by copper- catalyzed Azide- Alkyne Cycloaddition, *Molecules* ,24:2085, (2019) .
- 111.** K. Rakholiya &S. Chanda, ,*In vitro interaction of certain antimicrobial agents in combination with plant extracts against some pathogenic bacterial strains*.Asian Pacific , *journal of Tropical Biomedicine*,2 (3),S1466-S1470, (2012).