



جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة ديالى - كلية التربية للعلوم الصرفة  
قسم الكيمياء

## تحضير مركبات جديدة حاوية على حلقة 2-أمينو-6-ميثوكسي بنزو ثيازول ودراسة الفعالية البيولوجية

رسالة مقدمة إلى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى  
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الكيمياء

من قِبَل

سلام داود إسماعيل

بكالوريوس علوم كيمياء - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة ديالى

2013

إشراف

أ.م. د. عمار محمد كاظم

أ.م. د. طارق خليل إبراهيم

2024 م

1446 هـ

Republic of Iraq  
Ministry of Higher Education and Scientific Research  
University of Diyala  
College of Education for Pure Science  
Department of Chemistry



**Synthesis of new compounds contain  
2-amino-6-methoxy benzothiazole and the study  
of the biological activity**

A Thesis Submitted to  
the Council of the College of Education for Pure Science, University of  
Diyala in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of  
Master of Science of in Chemistry

By

*Salam Dawood Ismaeíl*

B.Sc. Chemistry, College of Education for Pure Science,  
University of Diyala

2013

Supervised by

Assist. Prof. Ph.D.

Tareq Khaleel Ibrahim

Assist. Prof. Ph.D.

Ammar M Kadhim

1446 A.H

2024 A.D

## Abstract

This study included the preparation and diagnosis of azo compounds and a series of different substituted Schiff bases derived from the 2-amino-6-methoxybenzothiazole ring and evaluation of the biological effectiveness of some of the prepared compounds. The preparation process was carried out through the

The preparation of the compound [S] included a Schiff base by reacting 2-amino-6-methoxybenzothiazole with para.amino benzophenone, using ethanol as a solvent and adding drops of glacial acetic acid as a catalyst.

Azo derivatives were prepared from the reaction of the derivative [S] with phosphoric acid  $H_3PO_4$ , concentrated nitric acid  $HNO_3$ , and sodium nitrite solution  $NaNO_2$  with water, and in two different ways, one by adding p.hydroxy vanillin, which resulted in the derivative [SI], and the other by adding 2-hydroxy-1-naphthaldehyde, which resulted in the derivative [SII].

Benzathiazole derivatives (S1-S8) were prepared by adding the product from the second step (the SI derivative) to a number of different aromatic primary amines. The resulting compounds were recrystallized using a solution of ethanol and water as a solvent. All of these compounds were characterized by their melting point, infrared spectroscopy (FT-IR), nuclear magnetic resonance spectra ( $^1H$ -NMR), and carbon( $^{13}C$ - NMR).

The biological activity of some of the prepared compounds was studied against two types of Gram.negative bacterial isolates (Gr-ve) (K.pneumonia, E.coli) and two types of Gram.positive bacteria (Gr+ve) (S.epidermidis, S.aureus) using a method Disk Diffusion Method: Some of the tested compounds showed good effectiveness as antibacterial agents.

## شكر و عرفان

"(وَلَا تَنْسُوا الْفَضْلَ بَيْنَكُمْ إِنَّ اللَّهَ بِمَا تَعْمَلُونَ بَصِيرٌ) صدق الله العظيم"  
"الحمد لله الأول قبل كل شيء، والآخر بعد فناء كل شيء، الحمد لله الذي هدانا لهذا وما كنا لنهتدي لولا أن هدانا الله والصلاة والسلام على رسوله الكريم محمد (صلى الله عليه وآله وسلم). وأحمد الله تعالى على عظيم فضله الذي مكنتني من إنهاء هذه الدراسة ووفقتني لإنجاز هذا الجهد العلمي داعياً الله أن يكون علماً نافعاً خالصاً لوجهه تعالى" لا يسعني وأنا أنهى رسالتي هذه بفضل الله تعالى إلا ان أتقدم بفائق الشكر وجزيل الامتنان إلى الأساتذات الفاضلات ( الدكتور طارق خليل إبراهيم والدكتور عمار محمد كاظم) على ما قدماه لي من مساعدة ومتابعة وتوجيهات سديدة فكانت لي خير عون في تذليل صعوبات البحث وسهلت علي مهمة إكماله فجزاهما الله عني خير الجزاء، و عرفانا بالجميل أقدم شكري و عرفاني لعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم الكيمياء وأساتذتي الأفاضل كافة وكادر قسم الكيمياء لتعاونهم و حسن معاملتهم ، وشكري وتقديري إلى زملائي وزميلاتي في الدراسة لهم خالص الشكر والتقدير وإلى من كانوا خير عوناً لي . شكري و عرفاني وزملائي في الدراسات العليا .

"قال رسول الله ( صلى الله عليه وآله وصحبه وسلم)  
(ومن صنع إليكم معروفاً فكافئوه، فإن لم تجدوا ما تكافئونه؛ فادعوا له حتى تروا أنكم قد كافأتموه )  
صدق رسول الله صلى الله عليه وسلم

شكراً لكم جميعاً

سلام داود اسما عيل

## الخلاصة

تضمنت هذه الدراسة تحضير وتقييم الفعالية البيولوجية وتشخيص مركبات الأزو وسلسلة من قواعد شف مختلفة التعويض المشتقة من حلقة 2-أمينو-6-ميثوكسي بنزوثايازول لبعض المركبات المحضرة تمت عملية التحضير من خلال الخطوات الآتية وتمت في جزئين .

### الخطوة الأولى:

تضمنت تحضير المركب [S] قاعدة شف من مفاعلة 2-أمينو-6-ميثوكسي بنزوثايازول مع بارا.امينو بنزوفينون وباستخدام الأيثانول كمذيب وإضافة قطرات من حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد.

### الخطوة الثانية:

حضرت مشتقات الأزو من تفاعل المشتق [S] مع حامض الفسفوريك  $H_3PO_4$  وحامض النتريك  $HNO_3$  المركز ومحلول نترتيد الصوديوم  $NaNO_2$  مع الماء وبمسارين مختلفين أحدهما بإضافة 2-hydroxy-1-naphthaldehyde والآخر بإضافة  $p$ .hydroxy vanillin نتج عنه المشتق [SI] والآخر بإضافة 2-hydroxy-1-naphthaldehyde نتج عنه المشتق [SII] .

### الخطوة الثالثة:

حضرت مشتقات البنزاثايازول ( $S_1-S_8$ ) من إضافة الناتج من الخطوة الثانية (المشتق SI) إلى عدد من الأمينات الأولية الأروماتية المختلفة ، تم إعادة بلورة المركبات الناتجة باستخدام محلول من الأيثانول والماء كمذيب .

### الخطوة الرابعة:

حضرت المشتقات ( $S_9-S_{16}$ ) من تفاعل المشتق SII مع مجموعة من الأمينات الأروماتية الأولية باستخدام الأيثانول كمذيب وجميع هذه المركبات شخّصت بواسطة درجة أنصهارها وطيف الأشعة تحت الحمراء (FT.IR) وأطياف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني ( $^1H-NMR$ ) والكربوني- $C$  ( $^{13}NMR$ ).

### الخطوة الخامسة :

درست الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة ( $S_2, S_4, S_7, S_8, S_9, S_{11}, S_{12}, S_{13}, S_8$ ) ضد نوعين من العزلات البكتيرية السالبة لصبغة كرام (Gr-ve) هي (*E.coli*) ونوعين من البكتريا

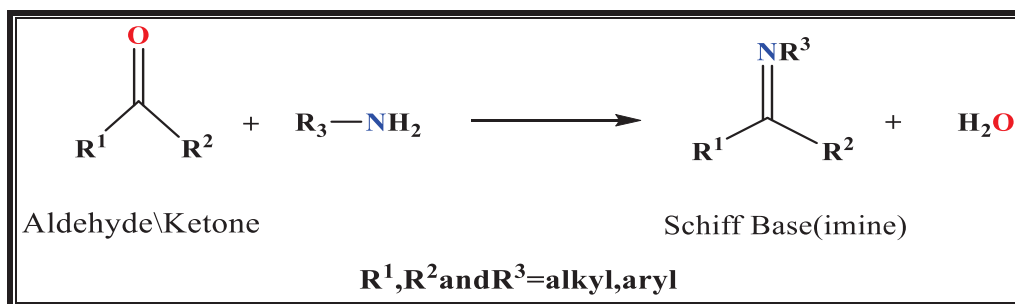
# الفصل الأول

## المقدمة

*Introduction*

1. قواعد شف :

يعود اكتشافها إلى الكيميائي الألماني الحائز على جائزة نوبل Hugo Schiff في عام 1864، المركبات التي تحتوي على مجموعة إيزوميثين (-CH=N-) تعرف باسم قواعد شف ويتم تحضيرها نتيجة لتكثيف الأمينات الأروماتية الأولية مع الألديهيدات أو الكيتونات<sup>(1)</sup>، وكما في المعادلة العامة في أدناه.



وتعرف قواعد شف بأسماء مختلفة مثل أزوميثين Azomethin و بنزنيات Benzanils والاييمينات Imins والديمينات Aldimins المشتقة من الدهايدات و الكيتامينات Ketamins المشتقة من كيتونات<sup>(2)</sup>، قواعد شف هي واحدة من المركبات الأكثر استخداماً على نطاق واسع للأغراض الصناعية مثل الأصباغ والمحفزات وكذلك مواد وسيطة ومثبتات البوليمر في التخليق العضوي<sup>(3)</sup>، استخدام قاعدة شف كمادة أساسية في إعداد العديد من المركبات النشطة بايولوجيا ، مثل فورمازان 4- تم ثيازوليدين وبنزوكسازين تفاعل إضافة الحلقية، تفاعل إغلاق الحلقة ، تفاعل الاستبدال<sup>(4)</sup>، قاعدة شف من الأدهايد الأليفاتي غير مستقرة نسبياً وسهلة البلمرة ولكن على عكس قاعدة شف الأروماتية تكون أكثر استقراراً بسبب حدوث ظاهرة الرنين المتعاقب بين الإلكترونات المزدوج على ذرة النيتروجين والأواصر المزدوجة في الحلقة الأروماتية<sup>(5)</sup>.

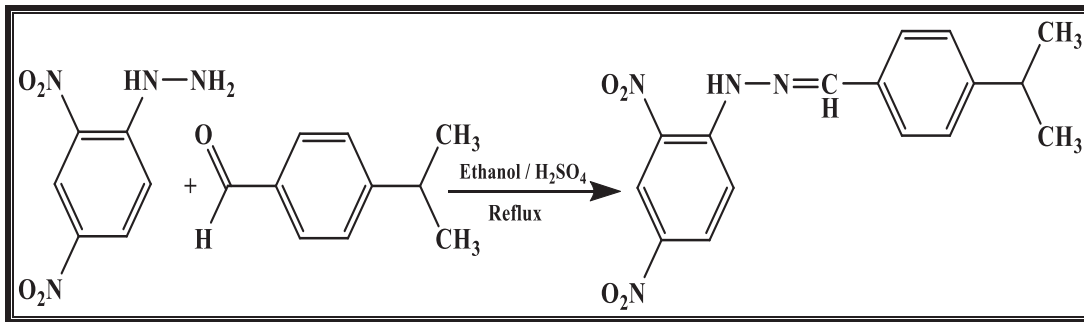
1.1 تحضير قواعد شف:

تم تحضير قواعد شف بطرائق مختلفة اعتماداً على المواد المتفاعلة وظروف التفاعل واحدة من أهم طرائق التحضير.

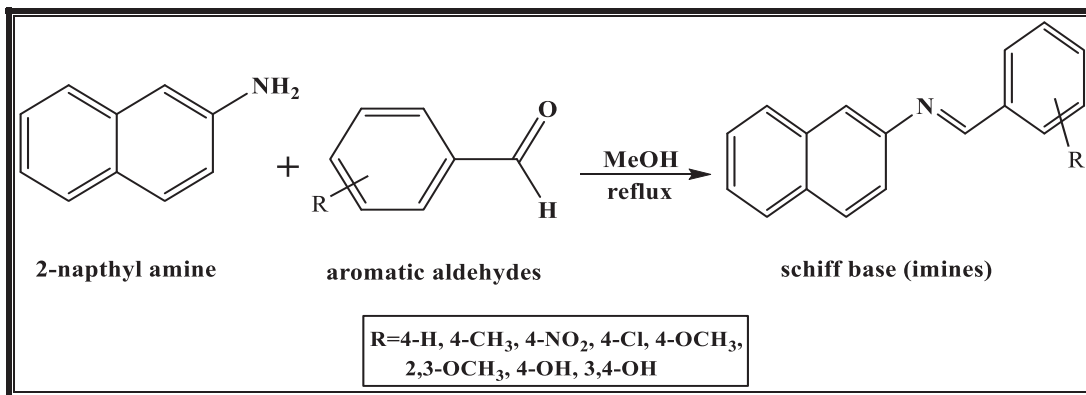
1.1.1 الطريقة التقليدية (طريقة التصعيد):

قام الباحث Khamaysa ومجموعته<sup>(6)</sup>، بتحضير المركب 1- (4-2- ثنائي نايترو فنييل)- 2- (ايزوبروبيل بنزليدين) هيدرازين من مفاعلة 4-2- ثنائي نايترو فنييل هايدرازين مع 4-ايزوبروبيل بنزليدين باستخدام

الأيثانول وبوجود حامض الكبريتيك كعامل مساعد، واستخدم المركب الناتج في منع تآكل الفولاذ الكربوني، وكمما مبيد في المعاداة في أدناه.

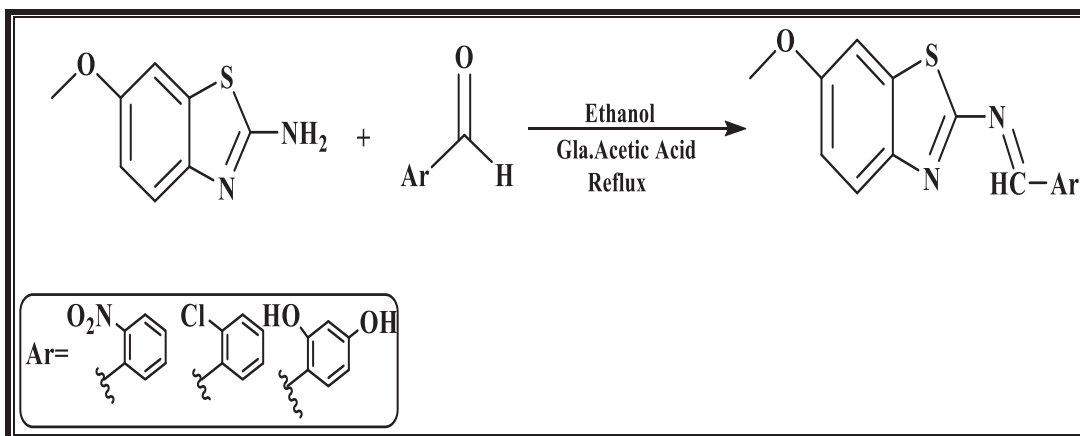


وحضرت سلسلة جديدة من قواعد شف من قبل الباحثين rslan&berber<sup>(7)</sup>، من تفاعل 2- أمينوفثالين مع مشتقات الألدهيدات الأروماتية كما في الصيغة التالية.

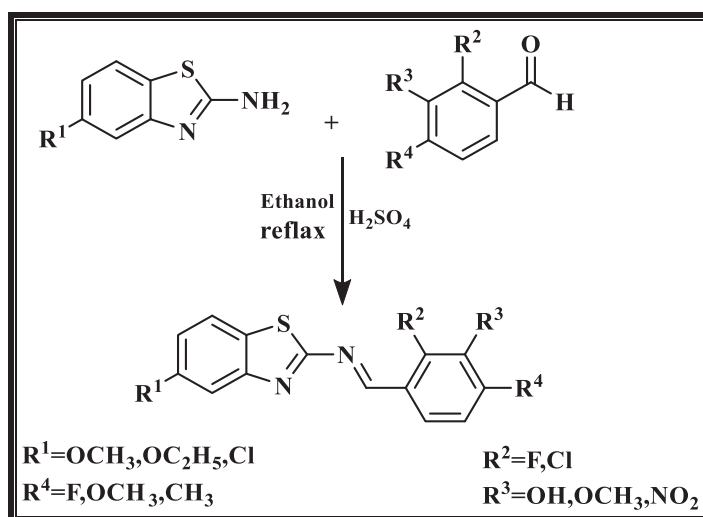


حضر الباحث Sunjuk وجماعته<sup>(8)</sup>، قاعدة شف من تفاعل التكثيف من 2-أمينو-6-ميثوكسي بنزوثيازول في الأيثانول مع 2-نايتروبنزالدهايد أو 2-كلوروبنزالدهايد أو 2-ثنائي هيدروكسي بنزالدهايد كما هو الحال في الصيغة.

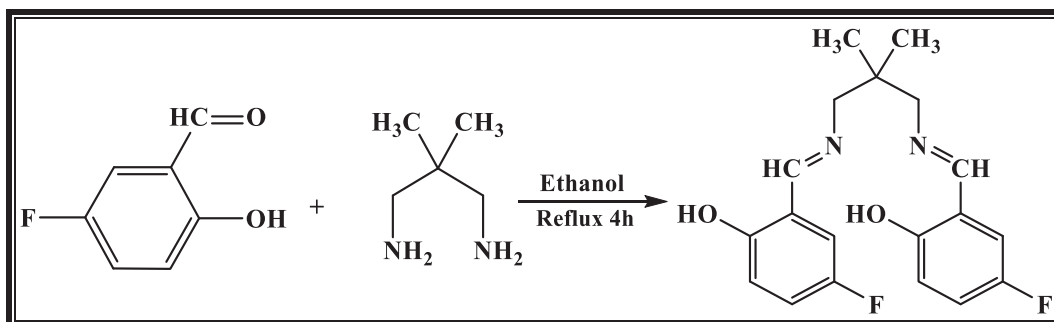




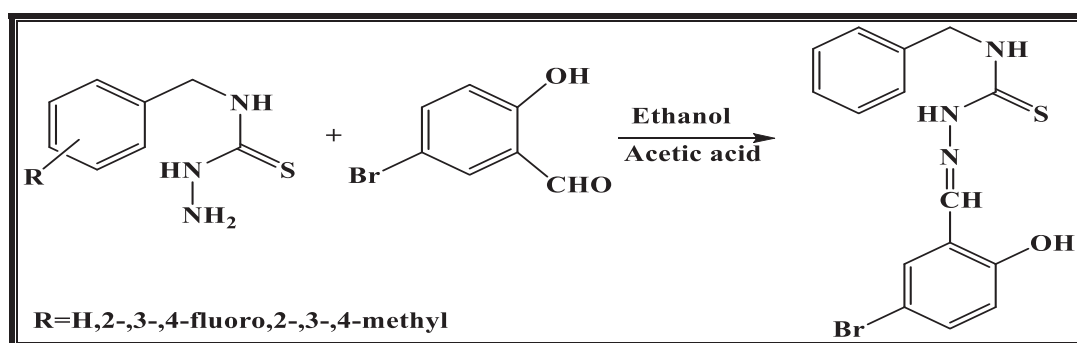
قام الباحث Saipriya ومجموعته<sup>(9)</sup>، من خلال تحضير مركب (18) قاعدة شف من مشتقات 2-أمينوبنزوثيازول ومختلف مركبات البنزالديهايد وأظهرت نشاطا مضادا للسرطان ومضادا للأكسدة كما هو مبين في الصيغة التالية.



تمكن الباحث Nizam ومجموعته<sup>(10)</sup>، من تحضير مركب قاعدة شف جديدة من تفاعل 5-فلوروسلسلدهايد مع 3-1-ثنائي امينو-2-2-ثنائي ميثيل بروبان لوحظت زيادة في النشاط المضاد للسرطان والتي ظهرت في المعادلة التالية.

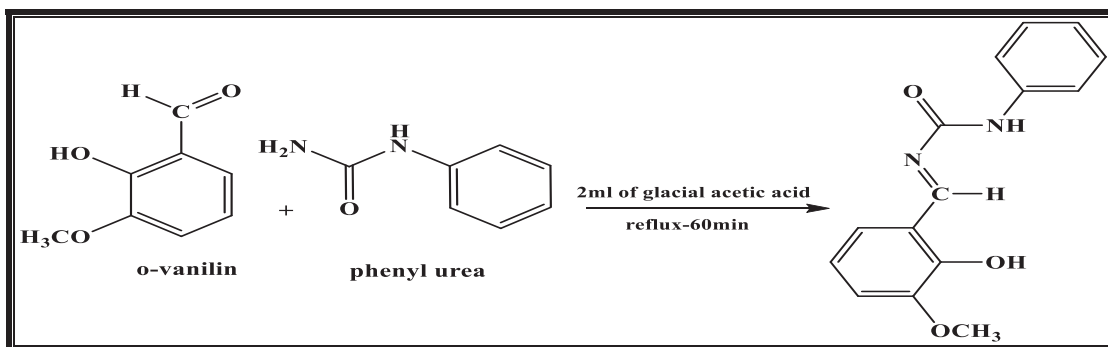


باستخدام الأيثانول كمذيب. حضر الباحث Muhammad ومجموعته<sup>(11)</sup>، سبعة مشتقات من قواعد شف من تفاعل الثيوسيميكرbazايد لسلسلديهايد تظهر، كما هو مبين في المعادلة التالية.

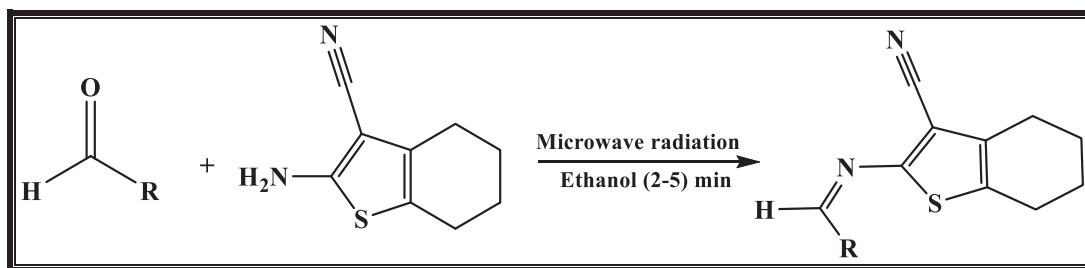


### 2.1.1 طريقة الميكروويف

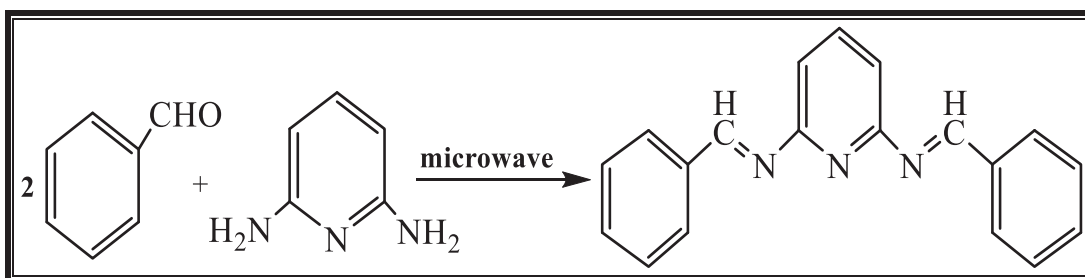
تتميز هذه الطريقة بالعديد من المزايا إذ يمكن إجراء العديد من التفاعلات في وقت قصير والحصول على نسبة عالية من الناتج وتقليل نسبة ناتج التفاعل الجانبي (الثانوي) غير المرغوب فيها من دون استخدام المذيبات ويمكن بطريقة الميكروويف التي تعمل بسرعة 2.45GH قد تخترق المادة ودفع عملية التسخين بشكل مثالي وعملي للحصول على خصائص وبنية مادية جيدة مقارنة بالطرائق التقليدية<sup>(12)</sup>، تم إجراء تفاعل الأورثو . فانيلين مع فينيل يوريا باستخدام طريقة الميكروويف بواسطة الباحث Ali ومجموعته<sup>(13)</sup>، تم تحضير المركب 1-2-هيدروكسي-3-ميثوكسي بنزليدين-3-فينيل يوريا كما هو موضح في الصيغة.



تمكن الباحث Salman و مجموعته<sup>(14)</sup>، من تحضير مشتقات من قاعده شف الجديدة من تفاعل 2-أمينو-7-6-4-رباعي هايدروبنزو ثايوفين -3-كاربونيتريل مع مشتقات الألددهايدات بأستخدام مذيبات قياسية كما موضحة في الصيغة التالية.

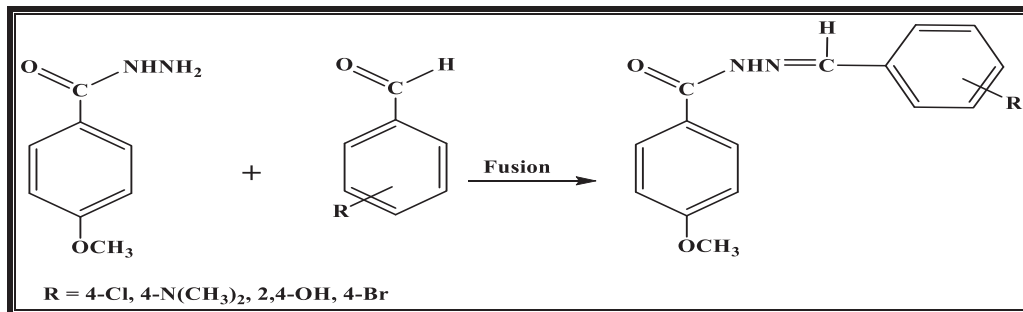


الباحثون El.Salami & Taha<sup>(15)</sup>، الذين شاركوا في قاعدة شف ثنائي فينيل ميثين امين-N-بريدن-2-6-2-ديل في تفاعل مول واحد 6-2-ثنائي امينو-بريدن مع 2 مول من البنزالدهايد كما هو مبين في الصيغة التالية.

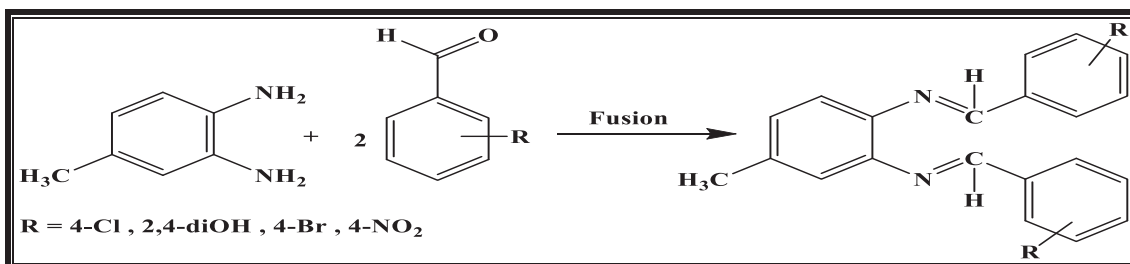


### 3.1.1 طريقة الذوبان المباشر

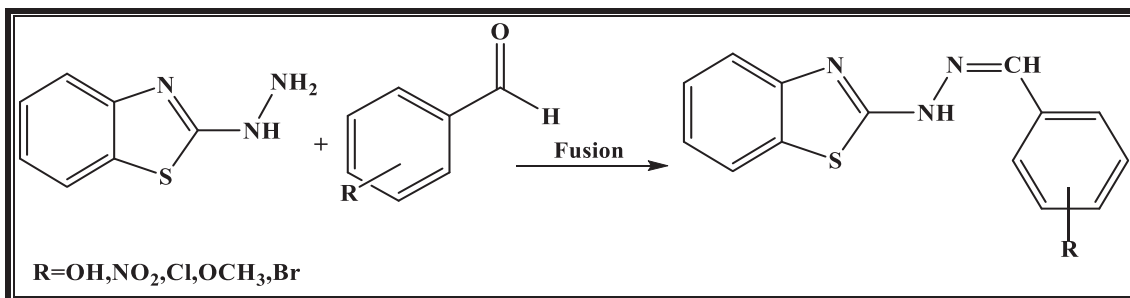
هذه طريقة بسيطة إذ يتم تسخين الخليط ببطء إلى نقطة الانصهار مع التحريك حتى يتصلب المنصهر. واستطاعت الباحثة<sup>(16)</sup> ، Kherallah من تحضير مشتقات جديدة من قاعدة شف باستخدام طريقة الصهر من تفاعل مشتق هيدرازيد مع معوضات مختلفة من البنزالديهايد كما هو مبين في الصيغة التالية.



حضر الباحث Khamaael<sup>(17)</sup> ، عدد من قواعد شف من تفاعل 3-4- ثنائي أمينو تلوين مع مولين من معوضات البنزالديهايد وكما موضح في أدناه.

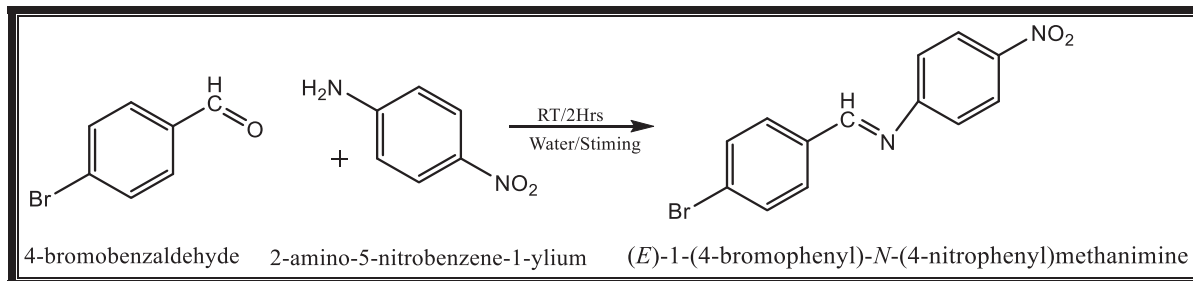


تمكن الباحث Al.janabe<sup>(18)</sup> ، من تحضير بعض قواعد شف من تفاعل التكتيف من مشتقات البنزالديهايد و 2-هيدرازينيل بنزوثيرازول من خلال طريقة الصهر باستخدام حمام الزيتي فمن الممكن الحصول على الصيغة التالية.



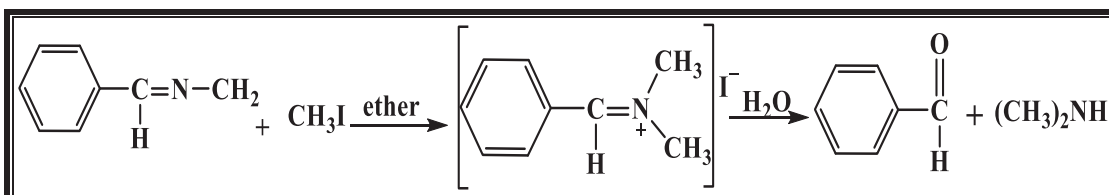
## 2.1 تفاعلات قواعد شف:

قام الباحث Satish<sup>(19)</sup> ، وآخرون بإجراء فعال وصديق للبيئة لتركيبة سلسلة من البروم المستبدلة باستخدام قواعد شف في وسط مائي تحت تفاعل التحريك. تمت مقارنة الطريقة مع المنهج التقليدي، تضمن التفاعل تكافؤاً بين 4- بروموبنزالدهيد مع الأمينات الحلقية المختلفة تحت طريقة التحريك. تم إنشاء المنتجات النهائية في عوائد ممتازة كما في المعادلة.



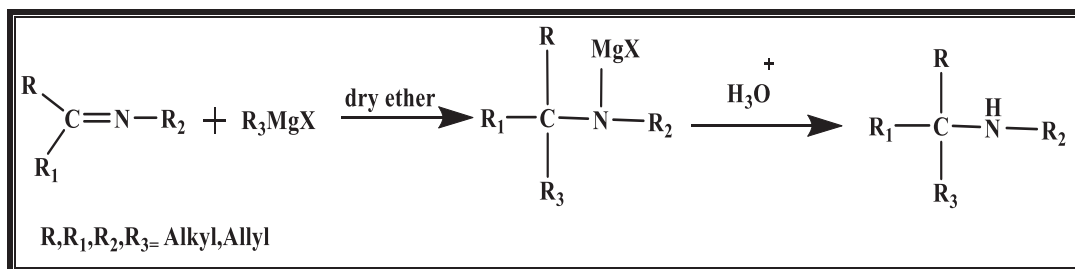
### 1. إضافة مجموعات الألكيل (الأكلة)

يتم إضافة مجموعة الألكيل إلى النيتروجين من مجموعة آزوميثين في قاعدة شف لتشكيل ملح الأمونيوم وعندما تتحلل في الماء يعطي أمين الثانوي كما هو الحال في الصيغة التالية<sup>(20)</sup>.



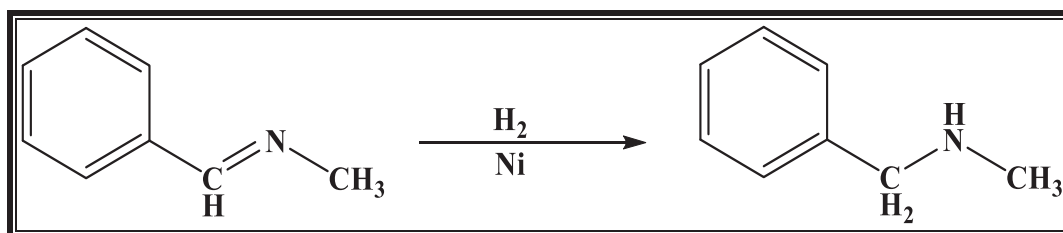
### 2. إضافة كرينيارد كاشف

يضاف كاشف كرينيارد إلى أصرة آزوميثين (C=N) عندما يهاجم ألكيل كاشف كرينيارد كربون آزوميثين، فتتحول الإيمينات إلى امينات ثانوية بعد التحلل المائي لنواتج الإضافة وكما موضح في المعادلة التالية<sup>(21)</sup>.



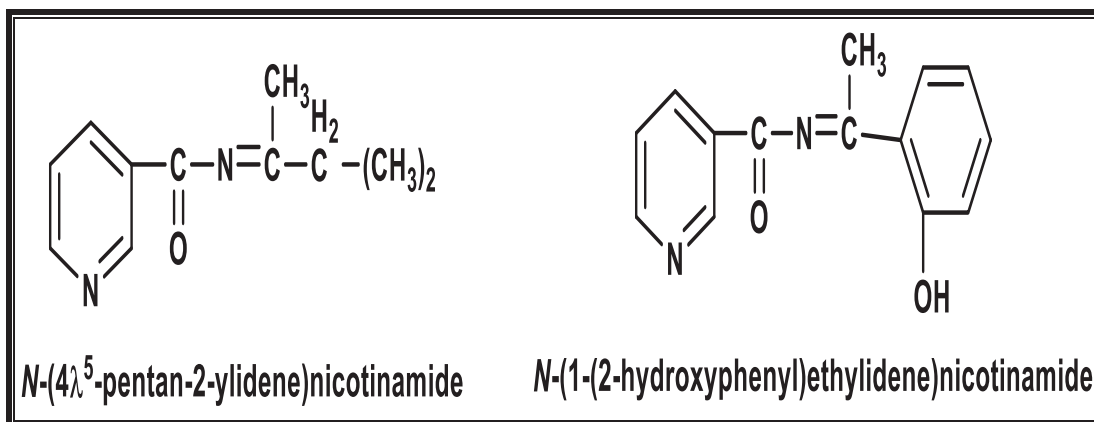
## 3. إضافة الهيدروجين

يمكن هدرجة قاعدة شف بوجود العامل المساعد Pt أو Ni أو Pd لإعطاء أمين ثانوي كما هو موضح في المعادلة التالية (22).

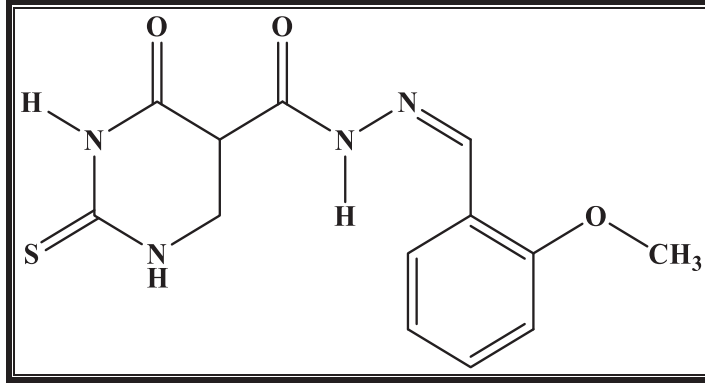


## 3.1 تطبيقات قواعد شف:

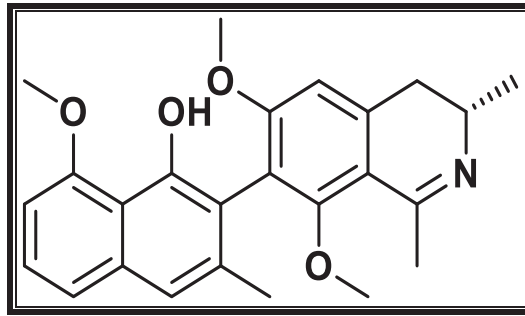
لديهم العديد من التطبيقات في مجالات مختلفة لأنها تساعدنا على فهم بنية الجزيئات الحيوية والعمليات البيولوجية للكائنات الحية. كما أن لها دورا في علاج السرطان وغالبا ما تتم دراستها كعامل مضاد للملاريا (23)، وذلك لأن قاعدة شف تحتوي على مجموعة أزوميثين (CH=N) والتي لها دور في شرح النشاط الأنزيمي في النظام البيولوجي وهذا له آثار بيولوجية ودوائية (24).



تم تحضير مركب من قواعد شف من قبل الباحث El.Etrawy ومجموعته<sup>(25)</sup> ، مشتقات 2- ثايويوراسيل لها تأثير مضاد للجراثيم.

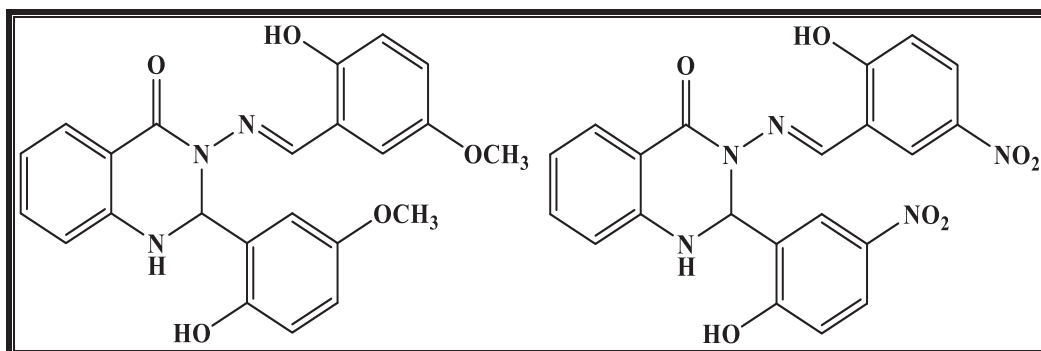


يمكن الحصول على قواعد شف ليس فقط بشكل مصطنع ، ولكن أيضا يمكن إستخراجها من النباتات. هناك العديد من القواعد شف المضادة للبكتيريا مشتقة من النباتات مثل المركبات إذا تم استخراجها من المصنع Ancistrocladidine كما موضح في أدناه إذ تم الحصول عليه من نبات أنسيستروكلادين فتمتلك عائلة هذه النباتات نشاط مضاد للملاريا<sup>(26)</sup>.



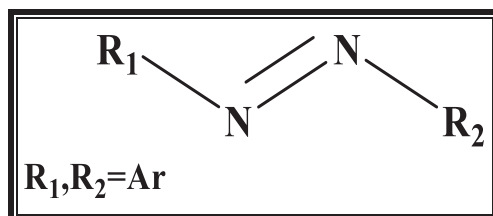
(نشاط مضاد للملاريا) Ancistrocladidine

كما قام الباحث Ghulamullah. Khan ومجموعته<sup>(27)</sup> ، من خلال تحضير مركبين يحتويان على مجموعات آزوميثين ، وجد أن لهما تأثيرا مثبتا على تآكل الفولاذ في حامض الهيدروكلوريك HCl عن طريق الامتزاز على سطح الفولاذ. وزادت كفاءة التثبيط عن طريق زيادة تركيزهما على النحو التالي.



#### 4.1 مركبات الأزو:

تعد مركبات الأزو مجموعة مهمة جداً من المركبات العضوية .التي تحظى بأهتمام مستمر في البحث العلمي. وهي مركبات ملونة (28) ، كما اكتشفه العالم (Perkin) في عام 1856 نجح في تحضير صبغة أزو اصطناعية وأطلق عليها اسم (mauveine) موفين (29) ، يتكون مركب الأزو من مجموعة نشطة (-N=N-) ويطلق عليه اسم مجموعة الأزو بصيغته العامة كما هو موضح في الشكل (30) ، في أدناه.

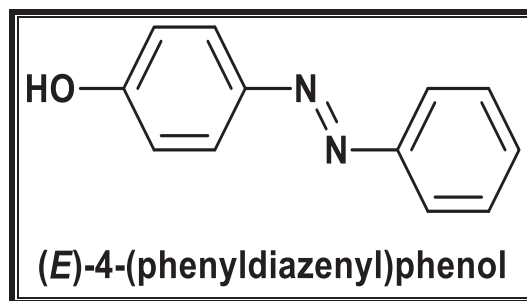


عندما تكون R1 ، R2 المرتبطة بمجموعة الأزو تمثل المجاميع الأروماتية فإنها تعطي مركب أزو أكثر استقرارا وهو أكثر أهمية من المجموعة الأليفاتية نتيجة لحدوث ظاهرة الرنين بين الأصرة المزدوجة لمجموعة أزو في المجاميع الأروماتية للمركب (31).

#### 1.4.1 أهمية أصباغ الأزو:

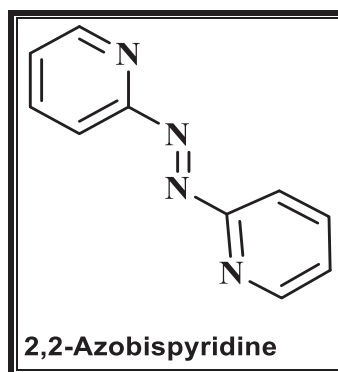
إنها ذات أهمية تجارية لأنها تشكل أكثر من نصف الأصباغ التجارية التي تعطي لونا دائما عند وضعها على الألياف (32) ، تستخدم أصباغ الأزو على نطاق واسع في صباغة الورق وألياف النسيج والمواد الغذائية ومستحضرات التجميل وتتميز بسهولة التحضير واللون الفريد ومثال على أصباغ الأزو هو صبغة أزو البرتقالية (33) ، كما هو مبين في الشكل في أدناه.



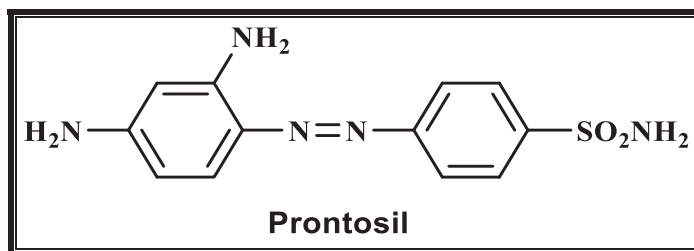


صبغة أزو البرتقالية

تستخدم أصباغ الأزو على نطاق واسع ككواشف في مجال الكيمياء التحليلية وتجذب اهتماماً كبيراً بسبب انتقائيتها العالية وحساسيتها لتحديد أطيف العديد من العناصر الكيميائية ، كما هو موضح في الشكل التالي<sup>(34)</sup>.



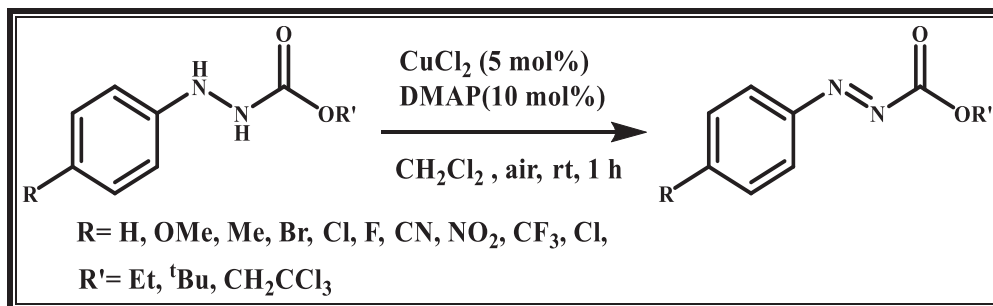
تستخدم مركبات الأزو أيضاً كمثبطات للتآكل وتستخدم كأصباغ لأن الأصباغ قد تم استخلاصها من مصادر طبيعية لسنوات عديدة<sup>(35)</sup>، تعدّ مجموعة أزو واحدة من الليكاندات المهمة في الكيمياء التناسقية لأنها تتمتع بخصائص مانحة ممتازة بسبب وجود زوجين من الإلكترونات الحرة على ذرة النيتروجين في مجموعة أزو<sup>(36)</sup> ، قد يحتوي مركب الأزو على مجموعة نشطة واحدة أو أكثر تسمى المجموعات Auxochromic مثل (NH<sub>2</sub>-Br-SH-OH-COOH) والبدايل أخرى تزيد من كثافة الألوان لمركبات الأزو وكذلك قابلية ذوبان هذه المركبات ومعقداتها المعدنية وكذلك زيادة انتقائية وحساسية هذه المركبات<sup>(37)</sup> ، تتميز مركبات الأزو بألوان مختلفة عالية الكثافة<sup>(38)</sup>، تمتاز مركبات الأزو باستخداماتها المختلفة وفي مجالات مختلفة من الحياة ففي مجال الطب فإن ربط مجموعة الأزو يحمي الدواء من التفاعلات العكسية (مثل الغثيان والقيء)<sup>(39)</sup>، مركب Prontosil هو أحد مركبات الأزو التي تحتوي على مجموعة Sulfonamide وهو أول علاج كيميائي فعال يستخدم لعلاج الالتهابات البكتيرية لدى الإنسان<sup>(40)</sup> ، كما هو مبين في الشكل التالي.



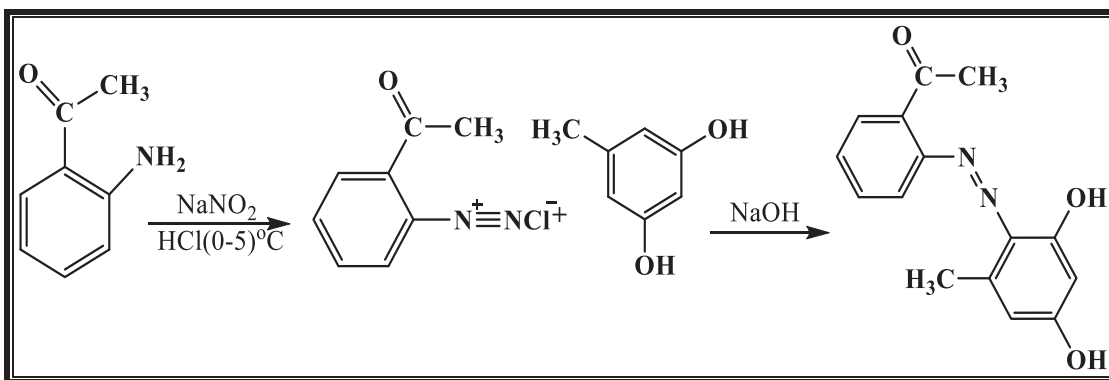
ومن الأدوية الأخرى الشائعة الاستخدام التي تحتوي على مركبات تحتوي على الأزو (Sulfonamides group) هي (Chlorthlidone و Furosiemide) والتي تستخدم كمدرات للبول<sup>(41)</sup>، تظهر مركبات الأزو مجموعة متنوعة من الأنشطة البيولوجية إذ إن لها تأثيراً نشطاً في تثبيط عمل الفيروس<sup>(42)</sup>، كما أنها تستخدم كعوامل مضادة للالتهابات ومضادة للبكتيريا<sup>(43)</sup>، تشارك مركبات الأزو في معظم التفاعلات البيولوجية في الجسم كمثبطات لأحماض كمثبطات لـ RNA وأحماض DNA وفي صناعة البروتين<sup>(44)</sup>، كما أنها تعمل كمثبط فعال لتآكل الفولاذ عن طريق الامتزاز على سطح الفولاذ وفي الوسائط المختلفة وتنتشر كفاءة التثبيط بزيادة تركيز أصباغ الأزو<sup>(45)</sup>.

#### 2.4.1 تحضير مركبات الأزو:

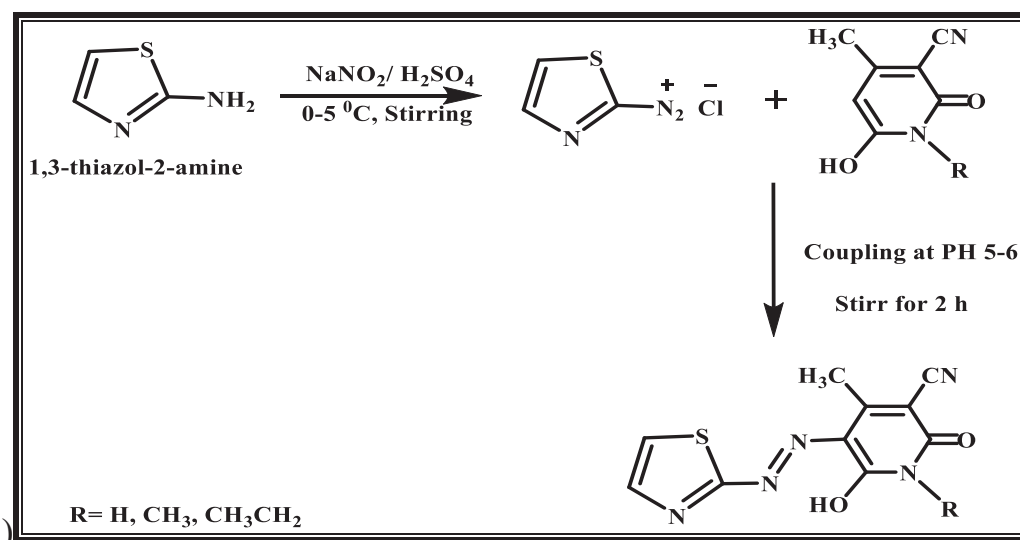
وقد حضر الباحثان Jinho & Min<sup>(46)</sup>، مشتقات جديدة من مركبات أزو عن طريق الأكسدة الهوائية المحفزة من ألكيل 2- فينيل هيدرازين الكربوكسيلت بوجود DNA و CuCl<sub>2</sub> في ظل ظروف معتدلة كما هو الحال في الصيغة التالية.



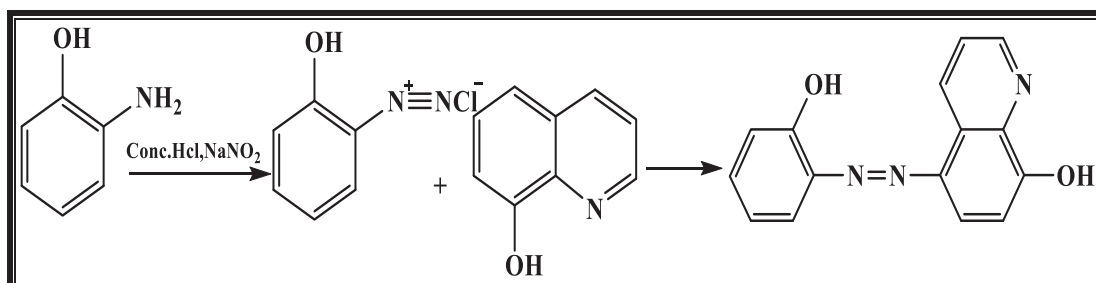
تستخدم أصباغ الأزو أيضاً من قبل الباحثين Hadi & Kareem تفاعل المركب 2. أمينواسيتوفينون مع ملح ديازونيوم ناتج عن تفاعل نترت الصوديوم 5-3- ثنائي هيدروكسي تولوين<sup>(47)</sup>، في وسط قاعدي كما هو الحال في المعادلة التالية.



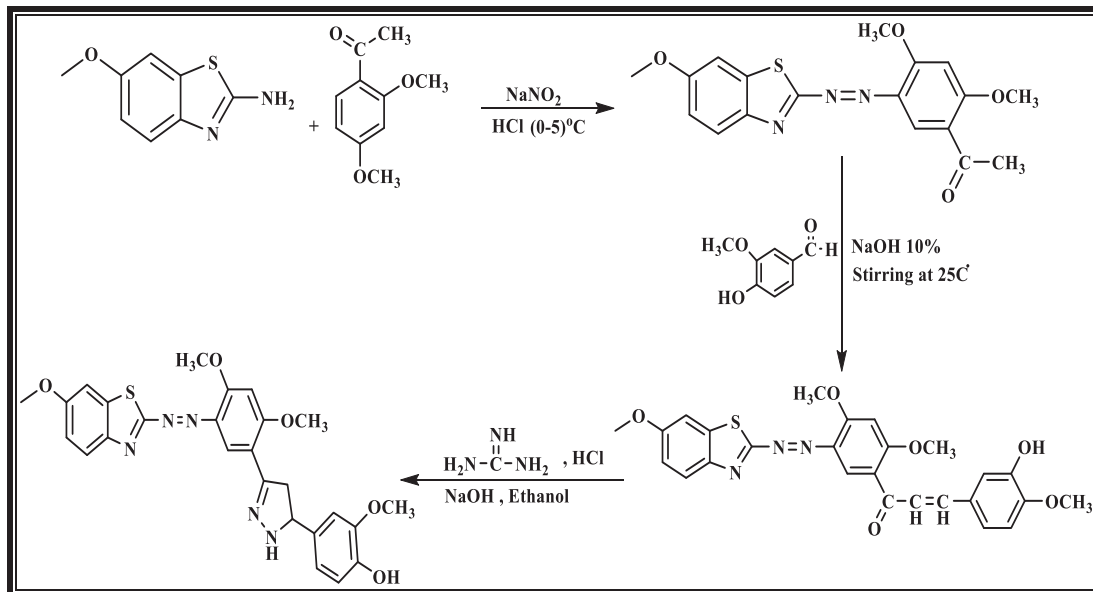
وقد استطاع الباحث Ravi وجماعته<sup>(48)</sup>، من إعداد مشتقات أزو من السلسلة الجديدة في وجود  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{NaNO}_2$  كعامل مساعد في التفاعل باستخدام 1-3- ثايازول-2-أمينو ، كما هو موضح في الصيغة التالية.



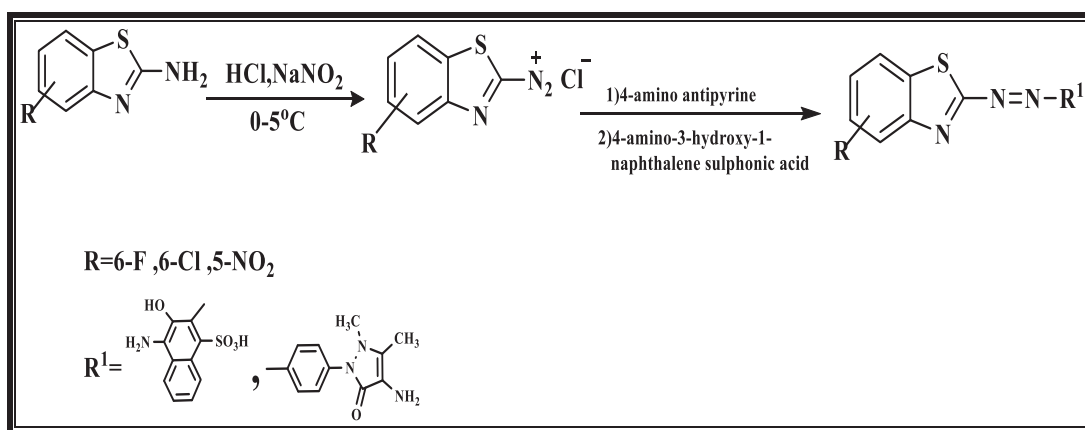
قام الباحث Hamdalla وجماعته<sup>(49)</sup>، تحضير مركبات الأزو الجديدة من استخدام 2-أمينوفينول وإضافة نترات الصوديوم وحامض الهيدروكلوريك واقتران ملح الديازونيوم الناتج مع 8-هيدروكسي كينولين ، كما هو موضح في التفاعلات التالية.



تمكن الباحثان Shaimaa & Tiba<sup>(50)</sup>، عن طريق تفاعل 2-أمينو-6-ميثوكسي بنزو ثيازول مع 2-4-داي ميثوكسي أسيتوفينون ، للحصول على مركب الأزو ، ثم تفاعله مع الفانيلين لتشكيل ناتج ، كما في المخطط التالي.

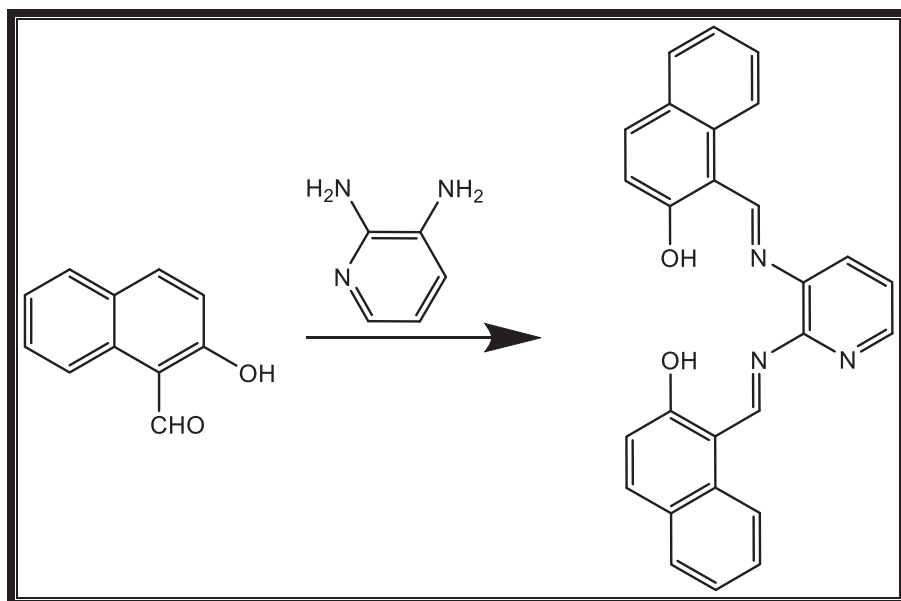


تمكن الباحث Mohammed وجماعته<sup>(51)</sup>، باستخدام 2- أمينوبنزو ثيازول لتحضير أملاح الديازونيوم والتفاعل مع الكواشف العضوية ، أي 4-أمينو أنتي بايرين و 3-هيدروكسي-1-نفتالين حامض السلفونيك في الوسط القاعدي أعطت مركبات الأزو الناتجة فعالية جيدة كتفاعلات مضادة للبكتيريا ، كما في التفاعل التالي.

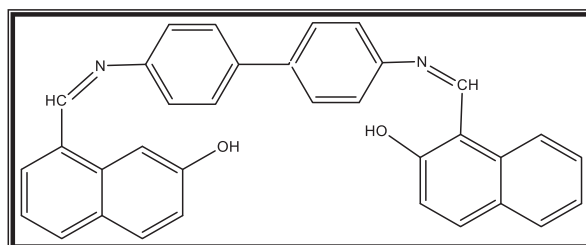


## 1.5.2- هيدروكسي نفتالديهايد

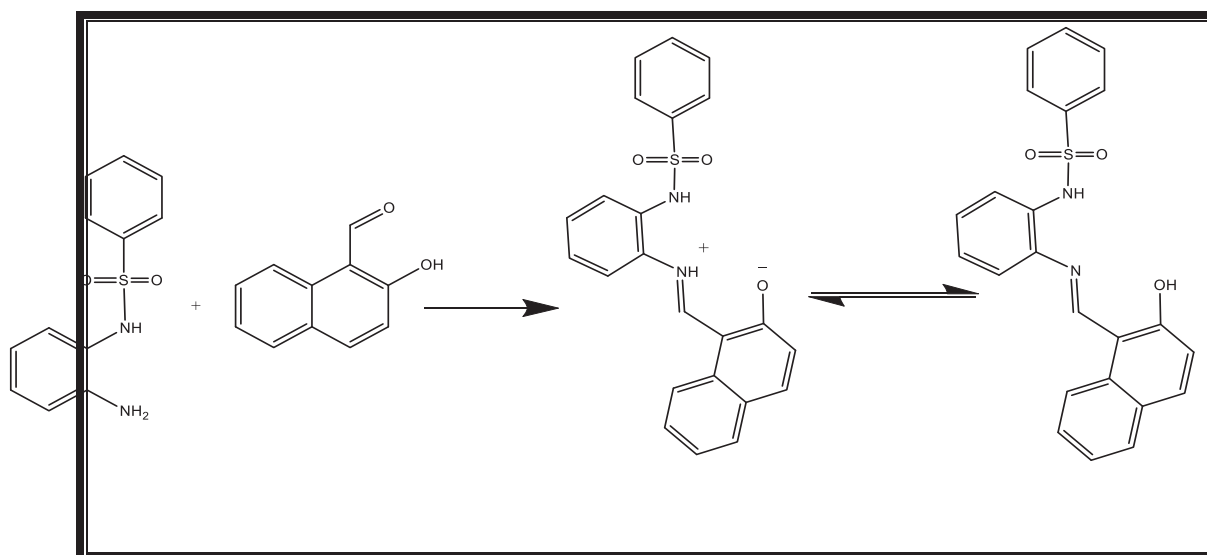
النفتالديهايد المعوض عبارة عن مركبات تتكون من ذرات كربون مع ذرة مغايرة واحدة أو أكثر. تُظهر قواعد شف المشتقة من النفتالديهايد كيميائياً متعددة الاستخدامات نظراً لتصميم شكلها. تعرض قواعد شف المشتقة من النفتالديهايد درجة جيدة للغاية وتمتلك مجموعة واسعة من الأنشطة الدوائية ومضادات الميكروبات وتنشيط اليورياز ومفيدة في أنشطة ربط وانقسام الحمض النووي فضلاً عن ذلك، فإن الأدوية التي تحتوي على النفتالديهايد هي عوامل علاج كيميائي معروفة وقد تم استخدامها لعلاج الأورام والسرطان من الثابت أن كلوريدات أورجانيلتيلوريوم وتحديدًا ثلاثي كلوريد أورجانيلتيلوريوم وثنائي كلوريدات ثنائي أورجانيلتيلوريوم تشكل مقاربات مع الأميدات والثاويريا، نظراً لسلوكها حظيت معقدات التيلوريوم العضوية المكونة من قواعد شف المتنوعة باهتمام كبير في السنوات الأخيرة لاستخدامها المحتمل كمضاد للسل، ومضاد للميكروبات وطارد للديدان وعوامل معدلة للمناعة كما هو الحال مع جميع الكيمياء الاصطناعية، أصبح التحليل الحسابي نهجاً قوياً للتحقيق في الظواهر الكيميائية التي تنطوي على هياكل وسلوكيات الوحدات الكيميائية من خلال أجهزة الكمبيوتر. كما أنه يلعب دوراً هاماً في تحديد الخصائص المتعلقة بالإطار الجزيئي قيد البحث. تعد دراسة الانتحام الجزيئي تقنية محاكاة مهمة للغاية تكشف مدى ملاءمة الدواء للبروتين وكيفية عمل هذا الدواء في الجسم من خلال الكشف عن طاقة الارتباط وتقارب الدواء مع البروتين. تظهر الآن نظرية الكثافة الوظيفية كأداة رئيسة لاكتشاف معلومات مهمة فيما يتعلق باستقرار وآلية الأدوية المعدة حديثاً. تعد هذه التقديرات النظرية أكثر أهمية بكثير في تحديد التفاعلات غير التساهمية المحتملة للمركبات المحضرة إذ تزيد هذه التفاعلات من النشاط الحيوي للمركبات النشطة بيولوجياً المحتملة ولذلك، تساعد الدراسات الحسابية في تصميم المركبات الكيميائية الأفضل للتطبيقات الطبية الحيوية عالية الفعالية<sup>(52)</sup> قام العالم Ling.Wen وآخرون بتفاعل قواعد شف<sup>(53)</sup>.



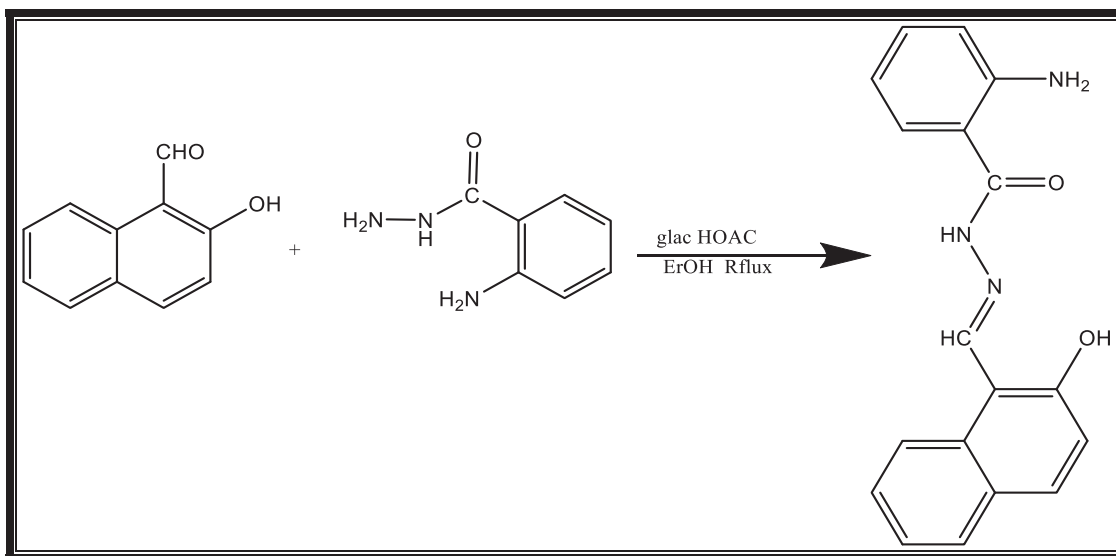
Krishnaveni & Mathavan قام العالمان بتحضير المركب الذي يحتوي علي ثنائي هيدروكسي  
نفتالديهايد (54).



Melek Tercan وآخرون من تحضير المركبات التالية من قواعد شف (55).

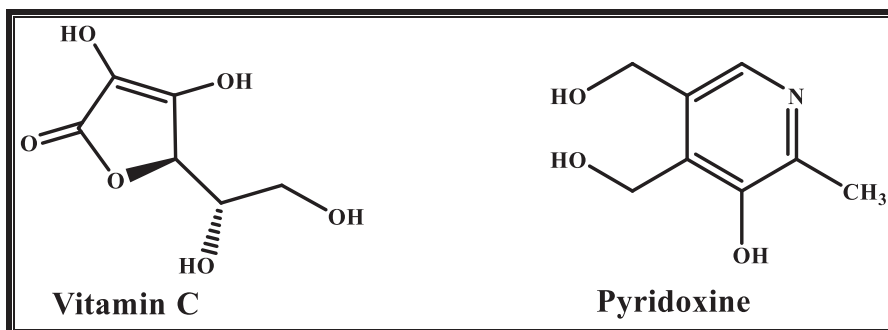


تمكن العالمان Mohan & Shaalan من تحضير قواعد شف<sup>(56)</sup>.

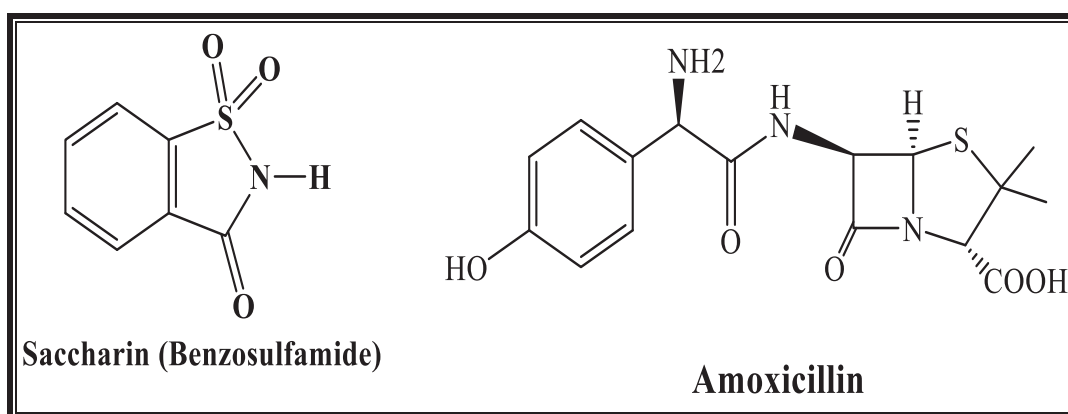


### 6.1 المركبات الحلقية الغير المتجانسة:

وهي مركبات عضوية تتميز بتركيب حلقي وتحتوي على ذرات مغايرة واحدة أو أكثر مثل النيتروجين والأكسجين والكبريت وهي الأكثر شيوعاً فضلاً عن الهيدروجين والكاربون، وتتكون هذه المركبات من حلقة واحدة أو أكثر<sup>(57)</sup>، ومن أمثلة هذه المركبات المعقدات فيتامين B والأحماض الأمينية والإنزيمات والأدوية والأحماض النووية و<sup>(58)</sup>، تعدُّ المركبات الحلقية غير المتجانسة مهمة جداً في النشاط الحيوي. فهي تشارك بشكل أساسي في تخليق السكريات والدهون والبروتينات والكلوروفيل والهيموكلوبين والإنزيمات والفيتامينات<sup>(59)</sup>، فضلاً عن إلى أهميتها في المجال الطبي تحتوي الأدوية أكثر من (90%) على مركبات غير متجانسة نشطة بيولوجياً مثل النشاط المضاد للفطريات<sup>(60)</sup>، المضاد للالتهابات<sup>(61)</sup>، المضاد للبكتيريا<sup>(62)</sup>، المضاد للسرطان<sup>(63)</sup>، المضاد للأكسدة<sup>(64)</sup>، فضلاً عن ذلك، تعد المركبات الحلقية غير المتجانسة كمكونات رئيسة في العمليات البيولوجية ومكونات النظام الغذائي الأساسية مثل الثيامين (فيتامين B1) الريبوفلافين (فيتامين B2) البيريدوكسين (فيتامين B6) وهو مشتق من بريدن حمض الأسكوربيك (فيتامين C)<sup>(65)</sup>، ومركبات غذائية أخرى. كما هو مبين في الشكل التالي.

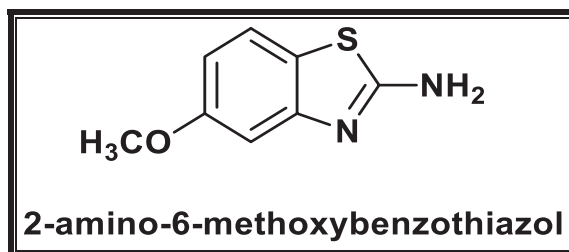


فضلا عن ذلك، المركبات الحلقية غير المتجانسة لها أهمية بيولوجية للعديد من المضادات الحيوية مثل سكارين<sup>(66)</sup> ، أموكسيسيلين<sup>(67)</sup> .



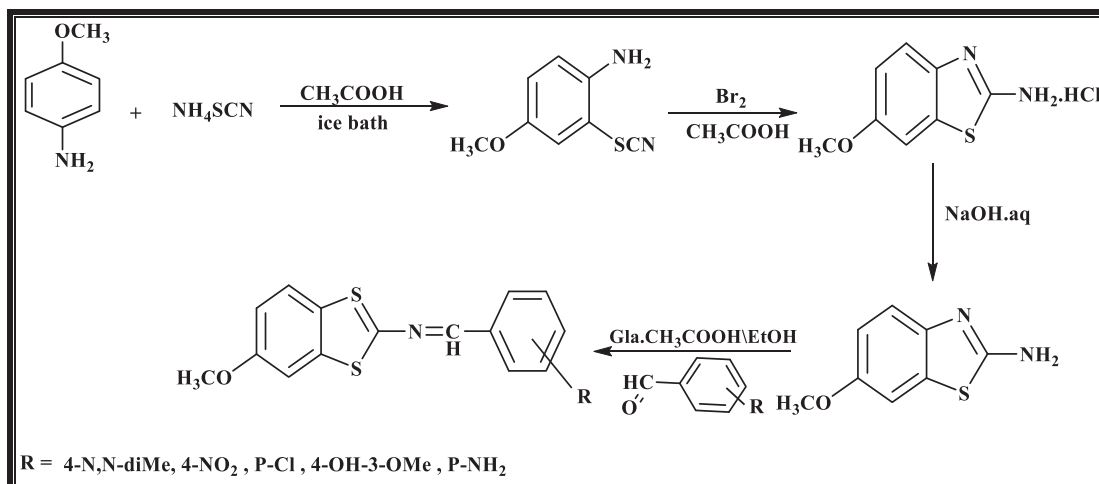
### 7.1. 2-أمينو-6-ميثوكسي بنزو ثيازول:

وهو مركب عضوي غير متجانس ، يحتوي على مجموعة أمين ( $\text{NH}_2$ ) في الموضع (2) ومجموعة ميثوكسي ( $\text{OCH}_3$ ) في الموضع (6) وصيغته الجزيئية ( $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ ) غير قابلة للذوبان في الماء ولها نقطة انصهار عند  $167.165^\circ\text{C}$  ونقطة غليان عند  $240^\circ\text{C}$  ، وكثافة  $1.24\text{g/ml}$  وهي على شكل مسحوق أبيض إلى بني<sup>(68)</sup> ، لأن حلقة البنزو ثيازول تتكون من اندماج البنزين وحلقة الثيازول وتشكل ذرات الكبريت والنيتروجين البنية الأساسية للثيازول<sup>(69)</sup> ، وهي مهمة في الكيمياء الطبية وفي علم الأمراض وهو أحد المركبات النشطة دوائيا وبيولوجيا ، كما هو موضح في الشكل في أدناه.





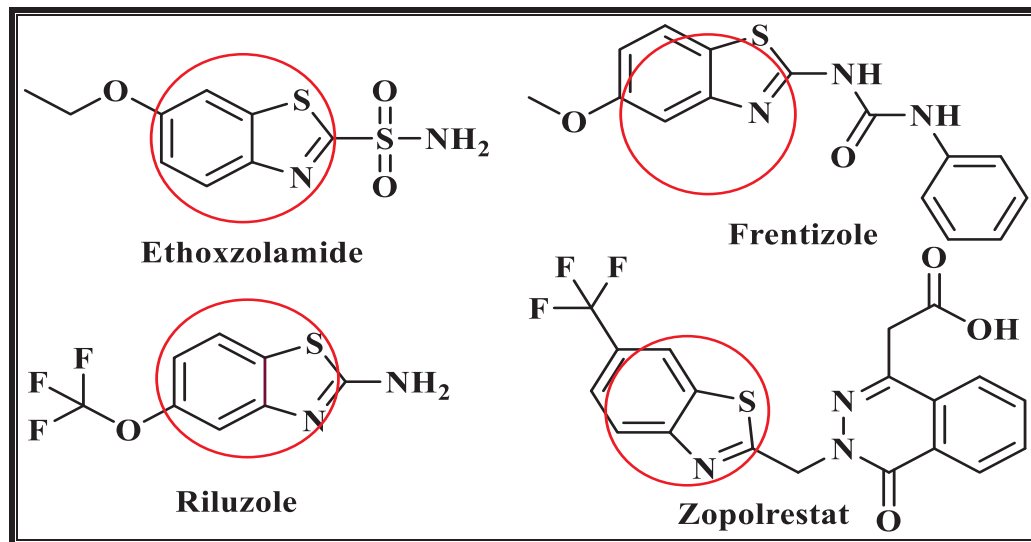
تمكن الباحث Juber ومجموعته<sup>(70)</sup>، من تحضير 2-أمينو-6-ميثوكسي بنزو ثيازول ومشتقاته عن طريق تفاعل باراميثوكسي انيلين مع ثيوسيانات الأمونيوم مع إضافة حامض الخليك الثلجي والبروم تم إغلاق حلقة الأكسدة للثايوريبا الناتجة على النحو التالي .



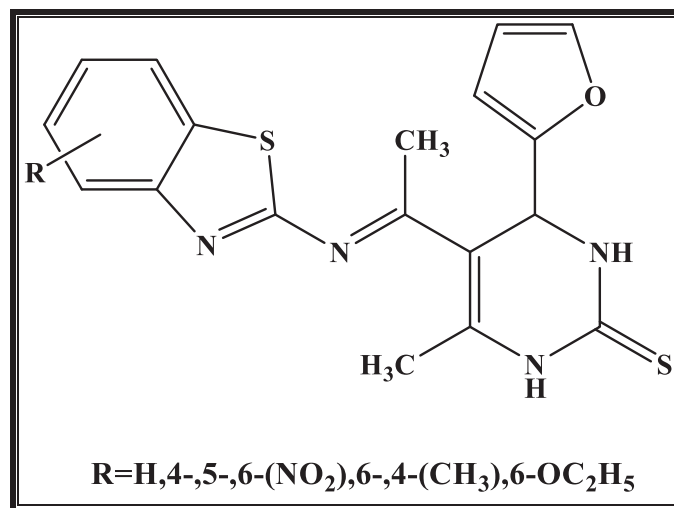
## 8.1 بعض التطبيقات الطبية .

### 1.8.1. 2-أمينو-6-ميثوكسي بنزو ثيازول.

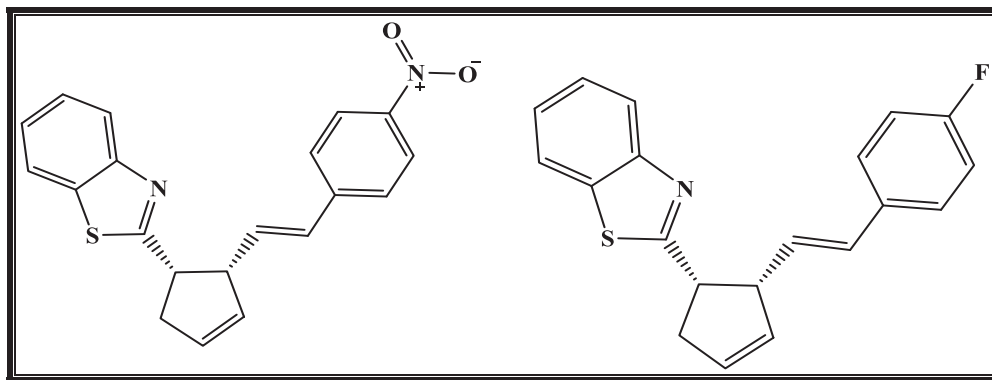
تعدّ حلقة البنزو ثيازول المعوضة ذات أهمية كبيرة في الصيغة الكيميائية للأدوية المستخدمة في علاج العديد من الأمراض<sup>(71)</sup>، تعدّ حلقة البنزو ثيازول المعوضة ذات أهمية كبيرة في الصيغة الكيميائية للأدوية المستخدمة في علاج العديد من الأمراض<sup>(72)</sup>، المضاد للملاريا<sup>(73)</sup>، المضاد للميكروبات<sup>(74)</sup>، المضاد للأورام<sup>(75)</sup>، الطارد للديدان<sup>(76)</sup>، المسكن<sup>(77)</sup>، المضاد للالتهابات<sup>(78)</sup>، المضاد للسكري<sup>(79)</sup>، فضلا عن ذلك، يمكن العثور على البنزو ثيازول في مجموعة من المركبات البحرية والبرية ذات النشاط البيولوجي الهائل<sup>(80)</sup>، مثال على بعض الأدوية هو Ethoxzolamide وهو دواء يحتوي على البنزو ثيازول ويستخدم لعلاج (glaucoma) في العين وقرحة الاثني عشر<sup>(81)</sup> Frentizole هو عقار مثبط للمناعة معتمد من إدارة الأغذية والعقاقير (FDA)، أما مركب Riluzole هو دواء يستخدم كعلاج للتصلب الجانبي الضموري Zopolrestat هو أيضا مركب مضاد لمرض السك كما هو موضح في أدناه<sup>(82)</sup>.



أصبح البنزوثيازول في الأونة الأخيرة ذا أهمية متزايدة للاستخدام في تحضير المركبات في المستحضرات الصيدلانية والكيمياء الصيدلانية بسبب خطر تقشي المرض<sup>(83)</sup>، إذ تمكن الباحث في Waghamode ومجموعته<sup>(84)</sup>، من إعداد مشتقات البنزوثيازول واختبار النشاط البيولوجي ضد نوعين من البكتيريا ثبت أن لديها نشاطاً مضاداً للميكروبات ممتازة كما هو مبين في أدناه.

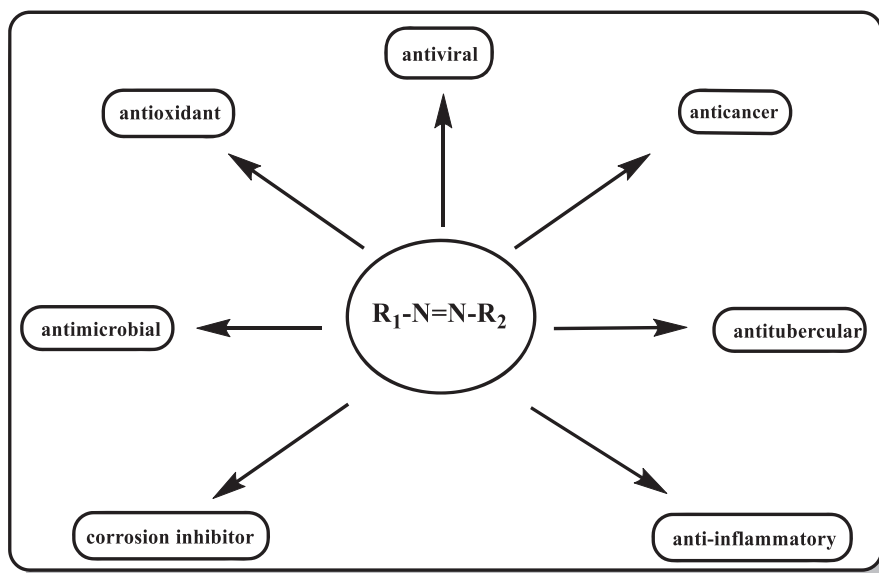


حضر الباحثون Uremis ومجموعته<sup>(85)</sup>، مشتقات البنزوثيازول كمضادات للهستامين ضد سرطان البنكرياس هي كما يلي.

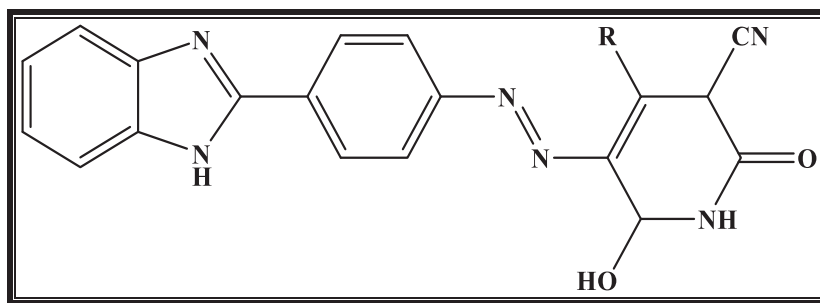


### 8.1.2 التطبيقات البيولوجية والصناعية لمشتقات الأزو:

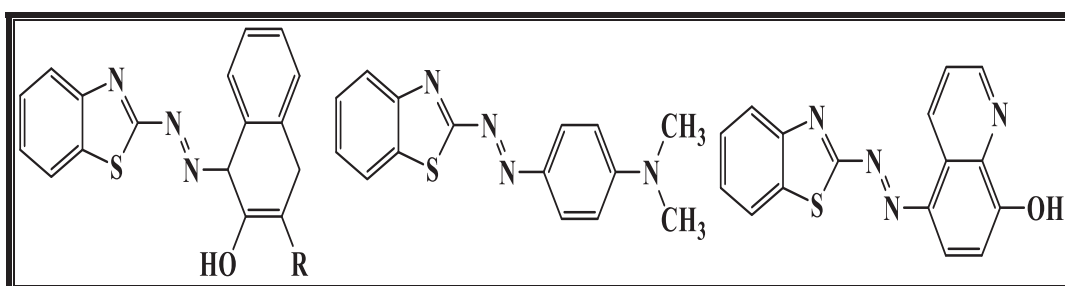
مركبات الأزو مهمة جدا في المجال الصناعي لأنها تستخدم في صباغة الأقمشة مثل الصوف والألياف الاصطناعية ( Polyester، Polyamides ) ومركبات الأزو لها أنشطة بيولوجية مختلفة كما أوضح في أدناه<sup>(86)</sup>.



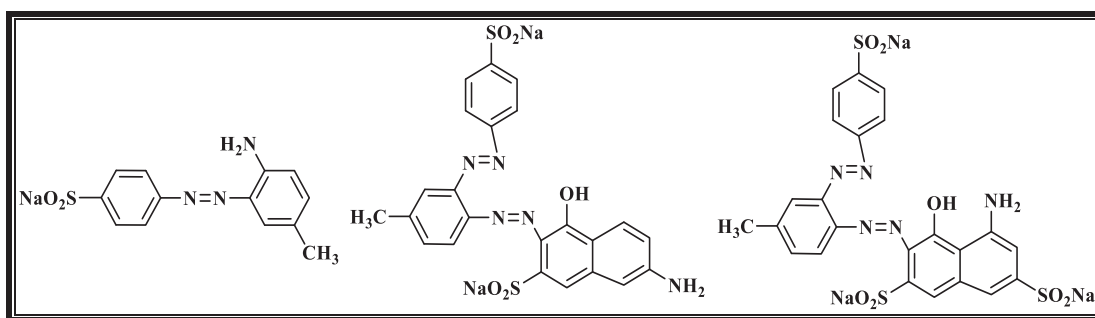
قام الباحث Mijan وجماعته<sup>(87)</sup>، بتحضير مركب الأزو والذي أظهر فعالية جيدة كمضاد للسرطان، كما مبين في أدناه.



تمكن الباحث Keerthi Kumar وجماعته<sup>(88)</sup>، من تحضير سلسلة من مشتقات الأزو ودراسة الفعالية البيولوجية لها وتبين أن لها فعالية ضد الأكسدة والميكروبات وكما موضح في التالي.



قام الباحث Poly Miladinova وجماعته<sup>(89)</sup>، من تحضير ثلاثة أنواع من مركبات الأزو المستخدمة كصبغات على الصوف إذ كانت تتمتع بثبات جيد ومقاومة جيدة للغسل وكما مبين في أدناه.

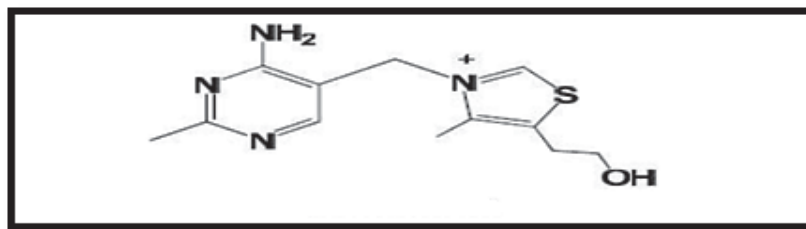


### 3.8.1. التطبيقات الطبية والبيولوجية لمشتقات الثيازول - Medical and biological

#### applications of thiazoles

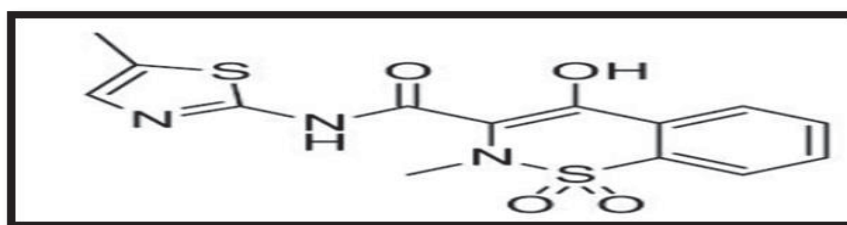
#### 1.3.8.1 الفيتامينات Vitamins

يلعب فيتامين B1 وهو أحد مشتقات الثيازول المعروف باسم الثيامين دورًا أساسيًا في العديد من التطبيقات الطبية<sup>(90)</sup>.



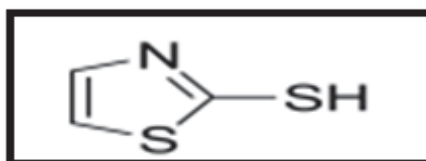
### 1.3.8.2 مضادات الالتهاب Anti-inflammatory effects

تستخدم مشتقات الثيازول في الميلوكسيكام Meloxicam كمسكنات للألم والالتهابات والأمراض الروماتيزمية وهشاشة العظام<sup>(91)</sup>، التركيب الكيميائي له.



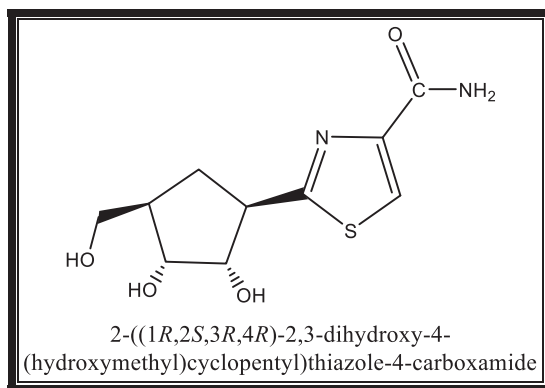
### 1.3.8.3 التاثيرات المضادة للغدة الدرقية Anti.Thyroid effects

قام Lawson and Morley بتحضير مشتق 2-Mercaptothiazole ودراسة نشاطه البيولوجي له بوصفه عاملاً مضاداً للغدة الدرقية<sup>(92)</sup>.



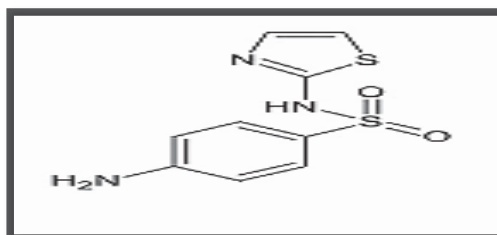
### 1.3.8.4 مضادات الأكسدة Antioxidant activity

أن مضادات الأكسدة لها أهمية كبيرة لأن جسم الإنسان ينتجها وتشارك في العمليات البيولوجية والصناعية المهمة ويستخدم Epothilone B Tiazofurin Epothilone A في علاج مختلف أنواع السرطان<sup>(93)</sup>.



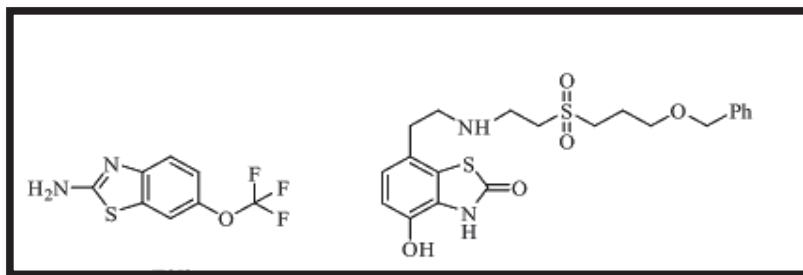
### 1.8.3.5 مضادات للميكروبات والسل Antimicrobial and anti.tubercular activit

الميكروبات هي عوامل مسببة للعديد من أنواع الأمراض المختلفة، بما في ذلك الالتهاب الرئوي وداء الأميبات وحمى التيفوئيد والملاريا والسعال ونزلات البرد ومختلف الأمراض المعدية والحالات الشديدة من السل والإنفلونزا والزهري ومتلازمة نقص المناعة المكتسبة. مشتقات الثيازول هي عوامل ممتازة مضادة للميكروبات، مثل أدوية (Sulfathiazole) قصيرة المفعول<sup>(94)</sup>.



### 1.8.4 التطبيقات البيولوجية للبنزوثيازول

البنزوثيازول هو واحد من أكثر المركبات تنوعا جذب الكثير من الاهتمام بسبب انشطة مشتقاته البيولوجية المختلفة و العلاجية بما في ذلك كمضاد للسل<sup>(95)</sup>، مضاد للميكروبات<sup>(96)</sup>، مضاد للملاريا<sup>(97)</sup>، مضاد للاختلاج<sup>(98)</sup>، طارد للديدان<sup>(99)</sup>، مسكن<sup>(100)</sup>، مضاد للالتهابات<sup>(101)</sup>، مضاد لمرض السكر<sup>(102)</sup>، مضاد للأورام<sup>(103)</sup>، وايضا يوجد البنزوثيازول في مجموعة من المركبات الطبيعية البحرية أو البرية التي لها نشاط بيولوجي وفوائده علاجية، إذ تستخدم في علاج كثير من الأمراض مثل الاضطرابات العصبية التنكسية المحلية نقص مرخيات العضلات المركزية والسرطان وتروية الدماغ<sup>(104)</sup>، البنزوثيازول له تطبيقات كثيرة في الأصباغ مثل الثيوفلافين المستخدم لتلوين الانسجة (صبغ الأنسجة) والدراسات الفيزيائية الحيوية لتراكم البروتين<sup>(105)</sup>، ومثال على الأدوية المحضرة التي تحتوي في تركيبها على البنزوثيازول هي (Riluzol وViozan)<sup>(106)</sup>.



أزدادت أهمية البنزاثايازول BTAs في تحضير الكثير من مركبات في الكيمياء الطبية والصيدلانية وذلك بسبب خطر انتشار الأمراض و الأوبئة المرتبطة بظهور وانتشار الكثير من الفيروسات مختلفة (Lassa.SARS.COV Zika) (107).

**The aim of the research****9.1 الهدف من البحث**

نظرا للأهمية الطبية والصيدلانية والصناعية لقواعد شف.أزو والمركبات الحلقية غير المتجانسة في مختلف جوانب الحياة ، هدفنا هو إعداد سلسلة من المركبات المذكورة في أدناه.

- 1- تحضير قواعد شف المشتقة من 6-ميثوكسي-2-أمينوبنزوثيازول.
- 2- تحضير مشتقات أزو جديدة تحتوي على قواعد شف .
- 3- يتم تشخيص المركبات المحضرة باستخدام التحليل الطيفي من طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) وطيف الرنين النووي المغناطيسي .<sup>C13</sup>،<sup>1</sup>HNMR).
- 4- يتم تقييم النشاط المضاد للميكروبات للعديد من المركبات المعدة لأنواع من البكتيريا ، أحدها موجبة لصبغة كرام (Gr+ve) هي *S.aureus* والأخرى سالبة لصبغة كرام (Gr-ve) *Escherichia coli*