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 بنزوثايزول ودراسة الفعالية البيولوجية

رسالة مقدمة إلى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الكيمياء

من قِبل

سلام داود إسماعيل

بكالوريوس علوم كيمياء - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة ديالى

2013

إشراف

أ. م.د. طارق خليل إبراهيم

أ.م. د. عمار محمد كاظم

1446 هـ

2024 م

الخلاصة

تضمنت هذه الدراسة تحضيروتقييم الفعالية البيولوجية وتشخيص مركبات الآزو وسلسلة من قواعد شف مختلفة التعويض المشتقة من حلقة 2-أمينو-6- ميثوكسي بنزوثايآزول لبعض المركبات المحضرة تمت عملية التحضير من خلال الخطوات الآتية.وتمت في جزئيين .

الخطوة الأولى:

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

الخطوة الثانية:

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

الخطوة الثالثة:

حضرت مشتقات البنزاثايآزول(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_{16}-S_9) من تفاعل المشتق SII مع مجموعة من الأمينات الأروماتية الأولية باستخدام الأيثانول كمذيب وجميع هذه المركبات شخصت بوساطة درجة أنصهارها وطيف الأشعة تحت الحمراء(FT.IR) وأطياف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني (^{1}H-NMR) والكاربوني-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

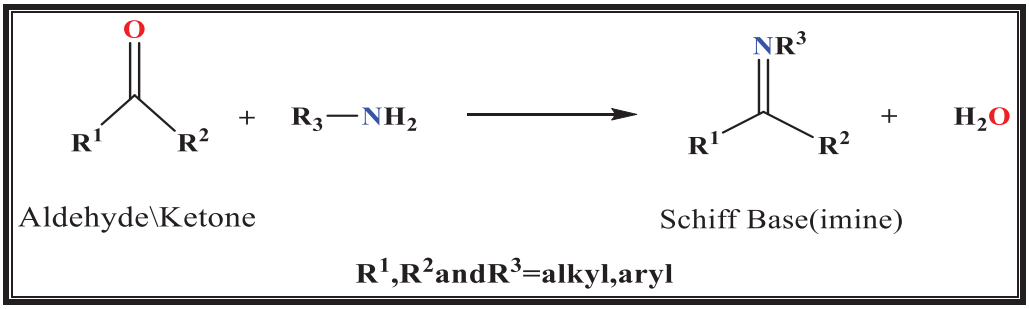
الفصل الأول

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 الألديهايدات أو الكيتونات [1]، وكما في المعادلة العامة في أدناه.



وتعرف قواعد شف بأسماء مختلفة مثل آزوميثين Azomethin و بنزنيلات Benzanils والايمينات Imins والديمينات Aldimins المشتقة من الدهايدات و الكيتامينات Ketamins المشتقة من كيتونات[2]، قواعد شف هي واحدة من المركبات الأكثر استخدأما على نطاق واسع للأغراض الصناعية مثل الأصباغ والمحفزات وكذلك مواد وسيطة ومثبتات البوليمر في التخليق العضوي [3]، استخدام قاعدة شف كمادة أساسية في إعداد العديد من المركبات النشطة بايلوجيا ، مثل فورمازان 4- تم ثيآزوليدين وبنزوكسازين تفاعل إضافة الحلقية، تفاعل إغلاق الحلقة ، تفاعل الاستبدال [4]، قاعدة شف من الألدهايد الأليفاتي غير مستقرة نسبيا وسهلة البلمرة ولكن على عكس قاعدة شف الأرماتية تكون أكثر استقرارا بسبب حدوث ظاهرة الرنين المتعاقب بين الإلكترون المزدوج على ذرة النيتروجين والأواصر المزدوجة في الحلقة الأرماتية [5].

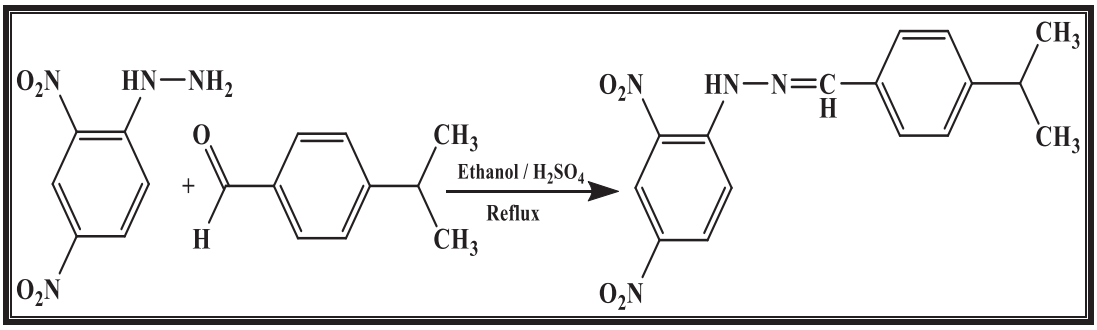
1.1 تحضير قواعد شف:

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

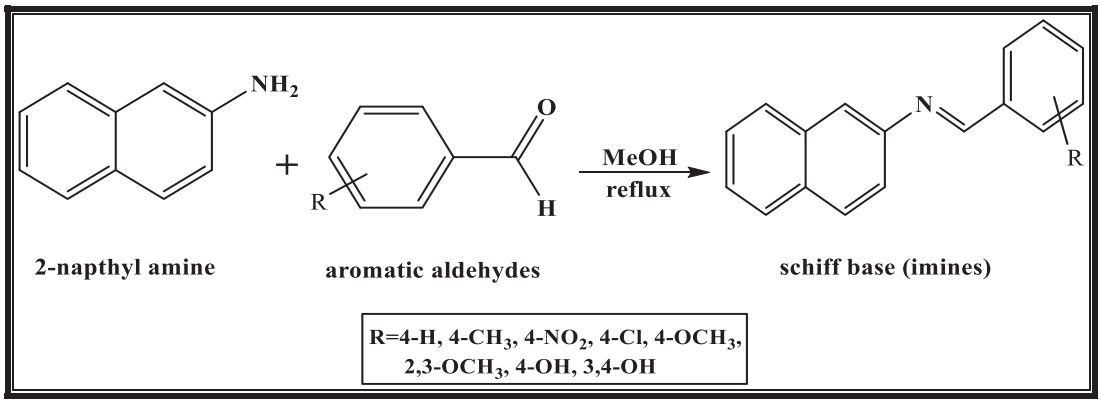
1.1.1 الطريقة التقليدية (طريقة التصعيد):

قام الباحث Khamaysa ومجموعته [6]، بتحضير المركب 1- (4-2- ثنائي نايترو فنيل)- 2- (ايزوبروبيل بنزيلدين) هيدرازين من مفاعلة 4-2- ثنائي نايترو فنيل هايدرازين مع 4-ايزوبروبيل بنزلديهايد باستخدام

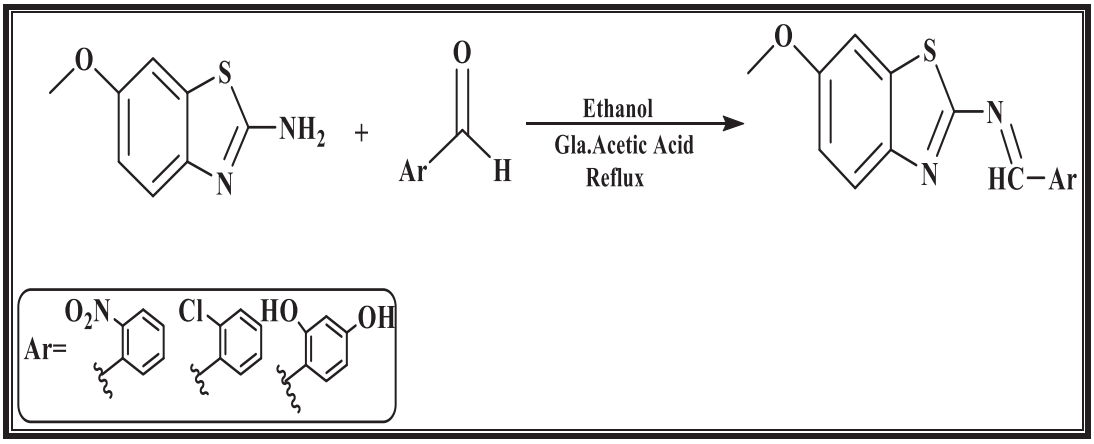
الأيثانول وبوجود حامض الكبريتيك كعامل مساعد، واستخدم المركب الناتج في منع تآكل الفولاذ الكاربوني، وكما مبين في المعادلة في أدناه.



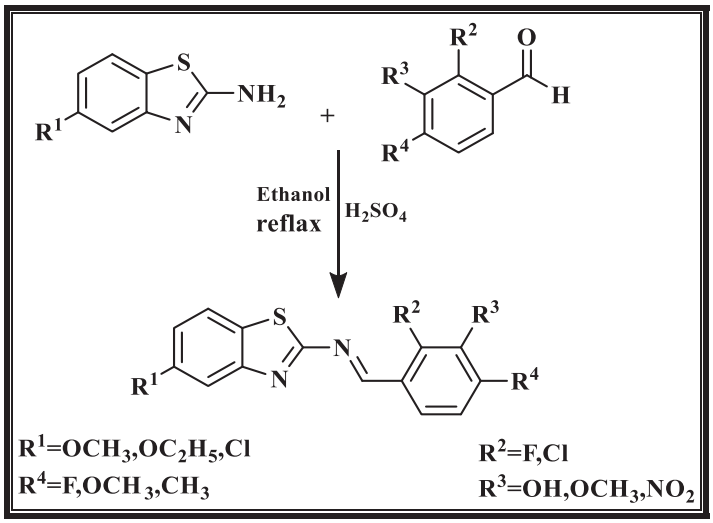
وحضرت سلسلة جديدة من قواعد شف من قبل الباحثينrslan&berber [7]، من تفاعل 2- أمينوفثالين مع مشتقات الألدهيدات الأروماتية كما في الصيغة التالية.



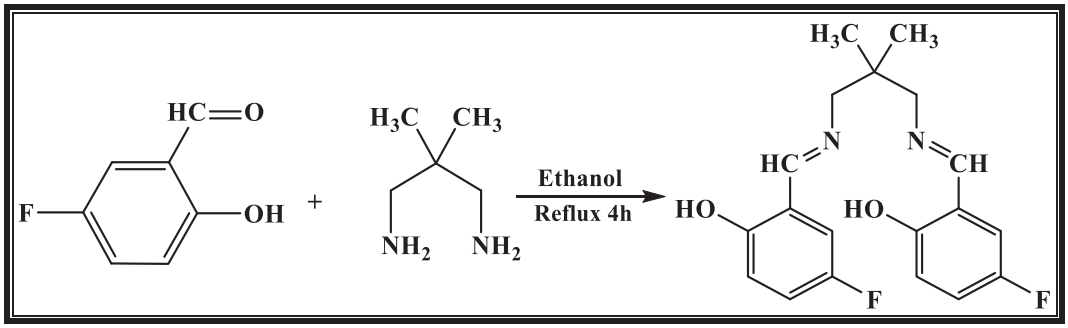
حضر الباحث Sunjuk وجماعته [8] ، قاعدة شف من تفاعل التكثيف من 2-أمينو-6-ميثوكسي بنزوثيازول في الأيثانول مع 2-نايتروبنزالدهايد أو 2-كلوروبنزالديهايد أو 2-4 ـ ثنائي هيدروكسي بنزالديهايد كما هو الحال في الصيغة.



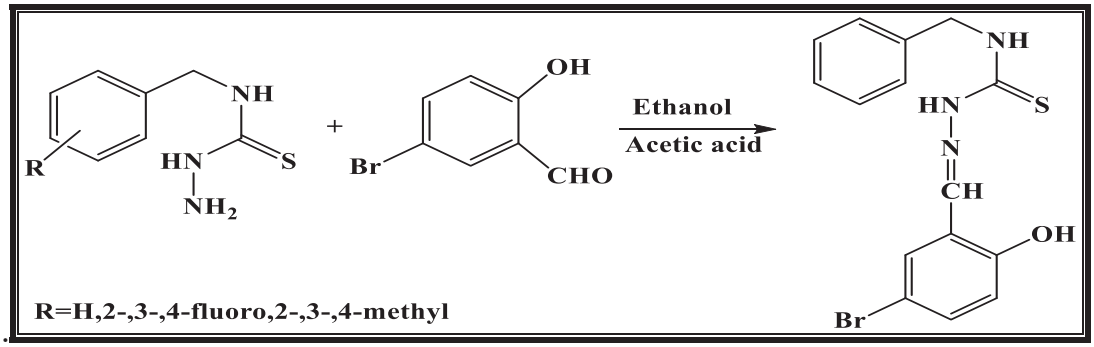
قام الباحث Saipriya ومجموعته [9]، من خلال تحضير مركب (18) قاعدة شف من مشتقات 2-أمينوبنزوثيآزول ومختلف مركبات البنزالديهايد وأظهرت نشاطا مضادا للسرطان ومضادا للأكسدة كما هو مبين في الصيغة التالية.



تمكن الباحث Nizam ومجموعته [10] ،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.

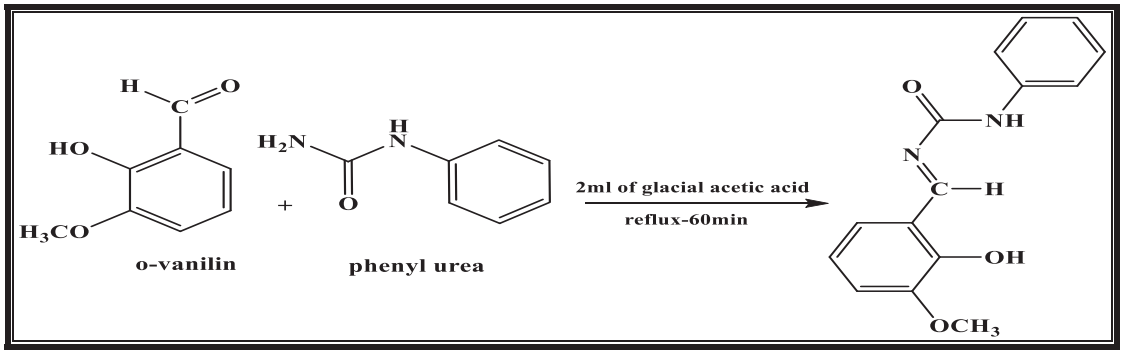


باستخدام الأيثانول كمذيب. حضر الباحث Muhammad ومجموعته [11]، سبعة مشتقات من قواعد شف من تفاعل الثيوسيميكربازايد لسلسلديهايد تظهر، كما هومبين في المعادلة التالية.

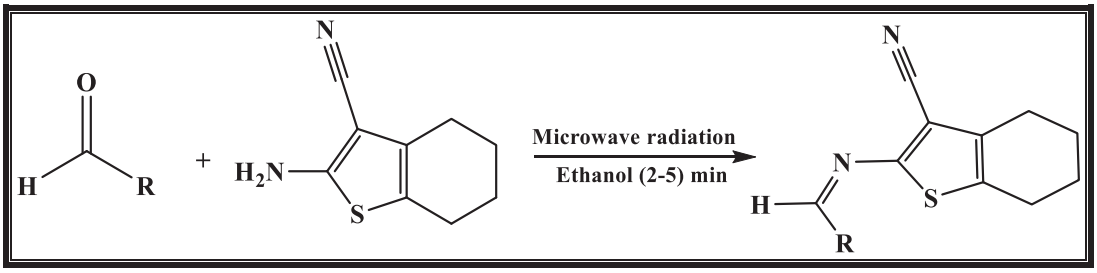


1. 2.1 طريقة الميكروويف

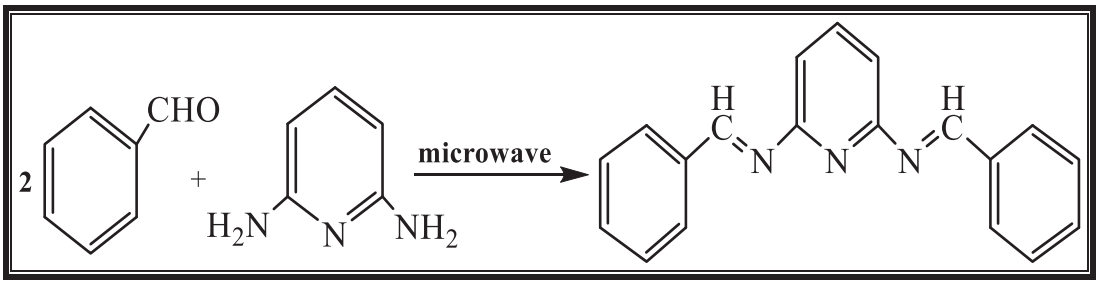
تتميز هذه الطريقة بالعديد من المزايا إذ يمكن إجراء العديد من التفاعلات في وقت قصير والحصول على نسبة عالية من الناتج وتقليل نسبة ناتج التفاعل الجانبي (الثانوي) غير المرغوب فيها من دون استخدام المذيبات ويمكن بطريقة الميكروويف التي تعمل بسرعة 2.45GH قد تخترق المادة ودفع عملية التسخين بشكل مثالي وعملي للحصول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



تمكن الباحث Salman و مجموعته [14] ،من تحضير مشتقات من قاعده شف الجديدة من تفاعل 2-أمينو-7- 6- 5-4- رباعي هايدروبنزوثايوفين -3- كاربونيتريل مع مشتقات الألديهايدات بأستخدام مذيبات قياسية كما موضحة في الصيغة التالية.

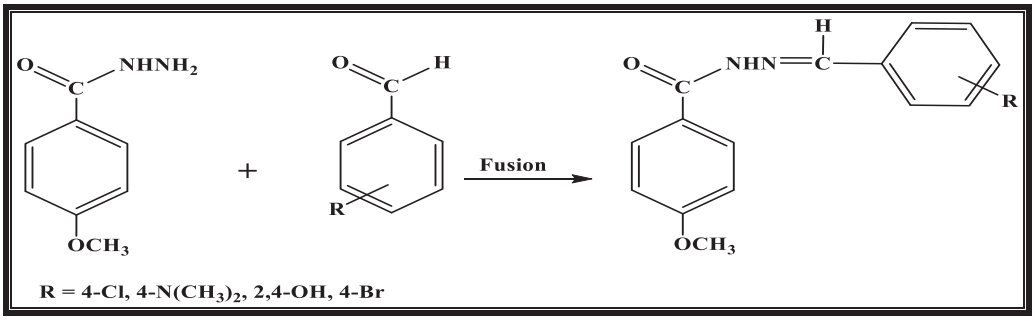


الباحثون El.Salami & Taha [15]، الذين شاركوا في قاعدة شف ثنائي فينيل ميثين ايمينN-N-بريدن-6-2- ديل في تفاعل مول واحد 6-2- ثنائي امينو- بريدن مع 2 مول من البنزالديهايد كما هو مبين في الصيغة التالية.

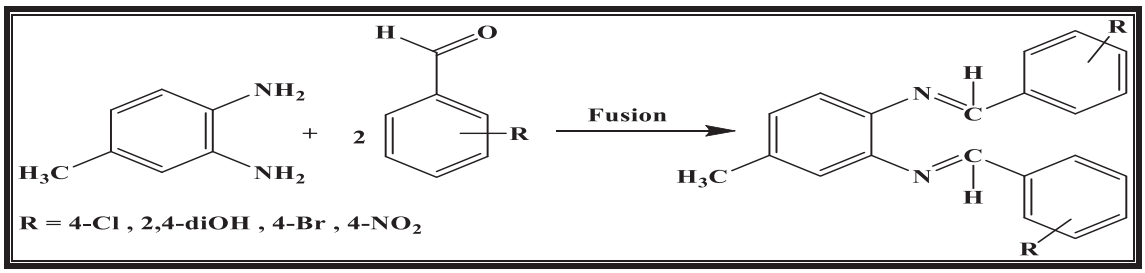


3.1.1 طريقة الذوبان المباشر

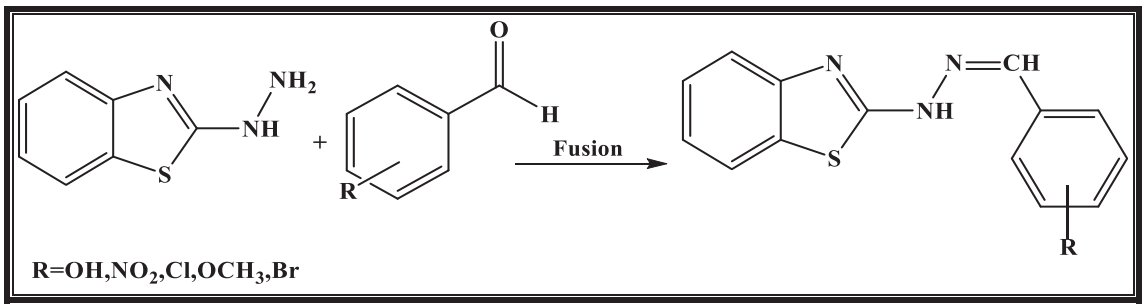
هذه طريقة بسيطة إذ يتم تسخين الخليط ببطء إلى نقطة الأنصهار مع التحريك حتى يتصلب المنصهر. واستطاعت الباحثة Kherallah [16] ، من تحضيرمشتقات جديدة من قاعدة شف باستخدام طريقة الصهر من تفاعل مشتق هيدرازايد مع معوضات مختلفة من البنزالديهايد كما هو مبين في الصيغة التالية.



حضر الباحث Khamaael [17] ، عدد من قواعد شف من تفاعل 4-3- ثنائي أمينو تلوين مع مولين من معوضات البنزلديهايد وكما موضح في أدناه.

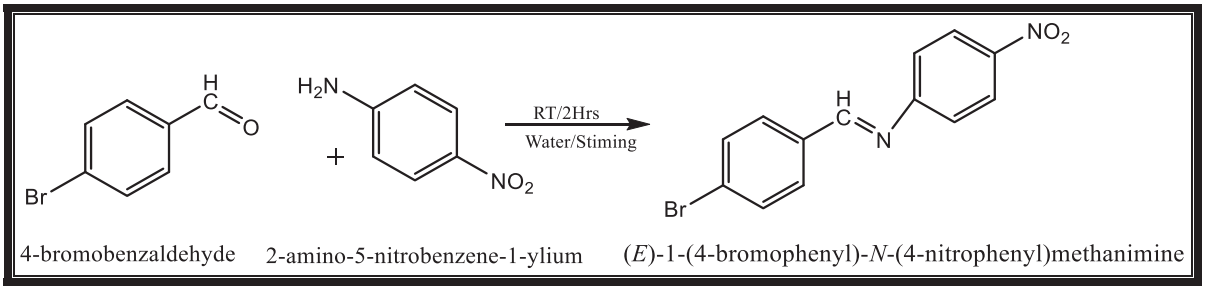


تمكن الباحث Al.janabe [18] ، من تحضير بعض قواعد شف من تفاعل التكثيف من مشتقات البنزالديهايد و 2-هيدرازينيل بنزوثيآزول من خلال طريقة الصهر باستخدام حمام الزيتي فمن الممكن الحصول على الصيغة التالية.



2.1 تفاعلات قواعد شف:

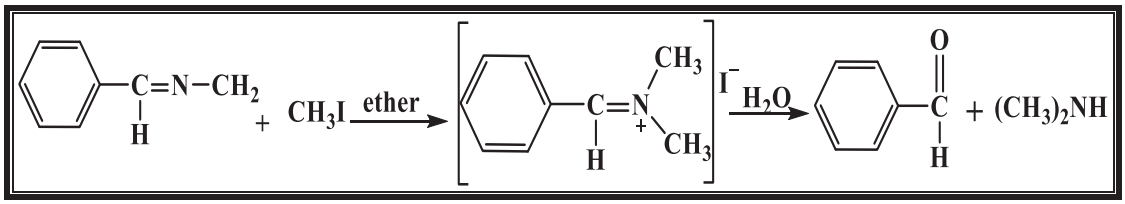
قام الباحث Satish [19] ، واخرون باجراء فعال وصديق للبيئة لتركيب سلسلة من البروم المستبدلة باستخدام قواعد شيف في وسط مائي تحت تفاعل التحريك. تمت مقارنة الطريقة مع المنهج التقليدي، تضمن التفاعل تكاثفًا بين 4- بروموبنزلدهيد مع الأمينات الحلقية المختلفة تحت طريقة التحريك. تم إنشاء المنتجات النهائية في عوائد ممتازة كما في المعادلة.



4-bromobenzaldehyde 2-amino-5-nitrobenzene-1-ylium (*E*)-1-(4-bromophenyl)-*N*-(4-nitrophenyl)methanimine

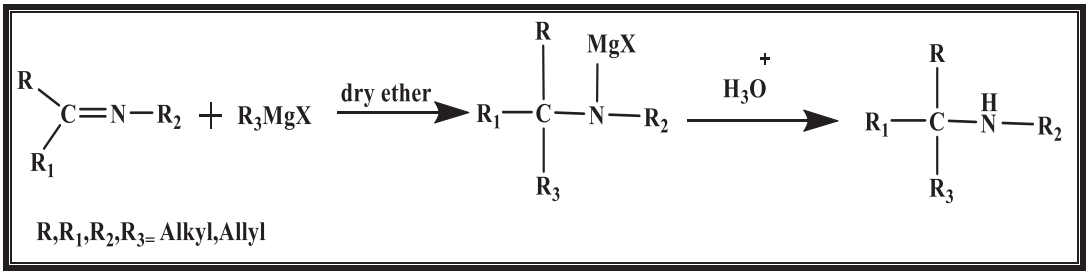
1. إضافة مجموعات الألكيل (الأكلة)

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 [20].



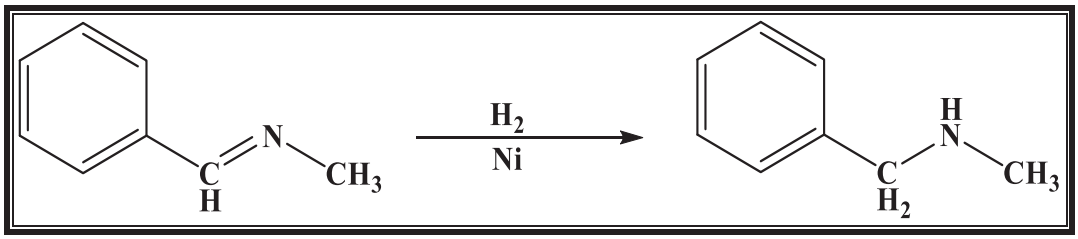
2.إضافة كرينيارد كاشف

يضاف كاشف كرينيارد إلى آصرة آزوميثين (C=N)عندما يهاجم ألكيل كاشف كرينيارد كربون آزوميثين،فتتحول الايمينات إلى امينات ثانوية بعد التحلل المائي لناتج الإضافة وكما موضح في المعادلة التالية[21].



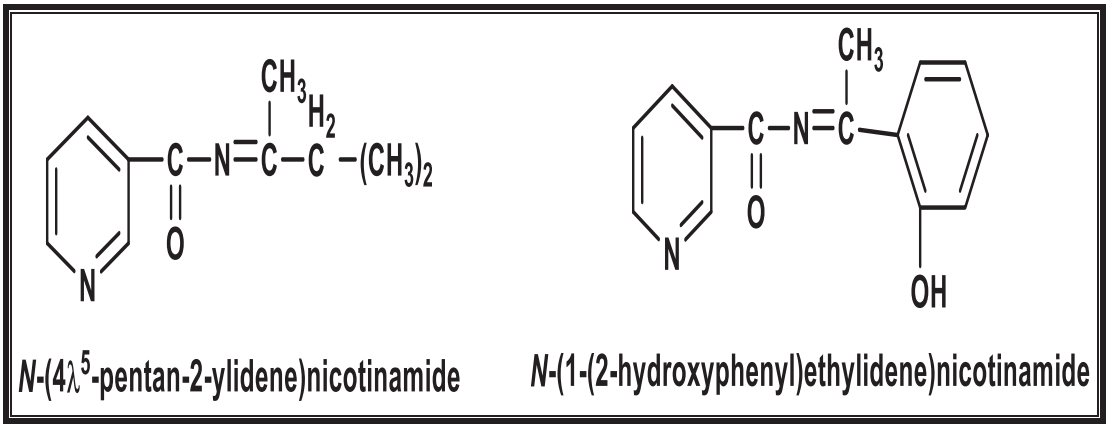
3. إضافة الهيدروجين

يمكن هدرجة قاعدة شف بوجود العامل المساعد Ptأو Ni أوpd لإعطاء أمين ثانوي كما هو موضح في المعادلة التالية [22].

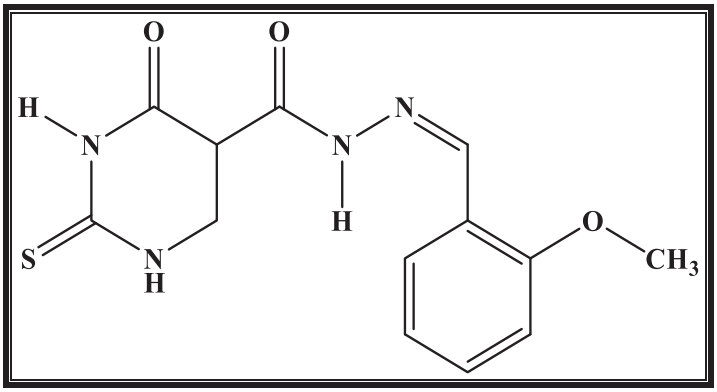


3.1 تطبيقات قواعد شف:

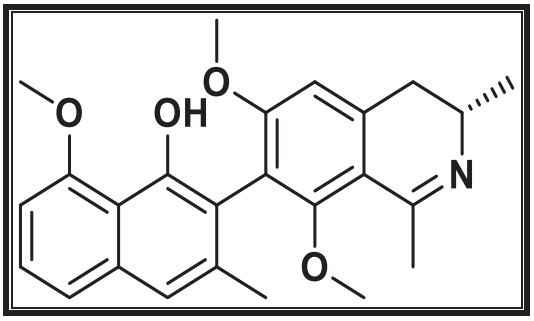
لديهم العديد من التطبيقات في مجالات مختلفة لأنها تساعدنا على فهم بنية الجزيئات الحيوية والعمليات البيولوجية للكائنات الحية. كما أن لها دورا في علاج السرطان وغالبا ما تتم دراستها كعامل مضاد للملاريا [23] ، وذلك لأن قاعدة شف تحتوي على مجموعة أزوميثين (CH=N) والتي لها دور في شرح النشاط الأنزيمي في النظام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



تـم تحضـير مركـب مـن قواعـد شـف مـن قبـل الباحـث El.Etrawy ومجموعتـه [25] ، مشـتقات 2-ثايويوراسيل لها تأثير مضاد للجراثيم.

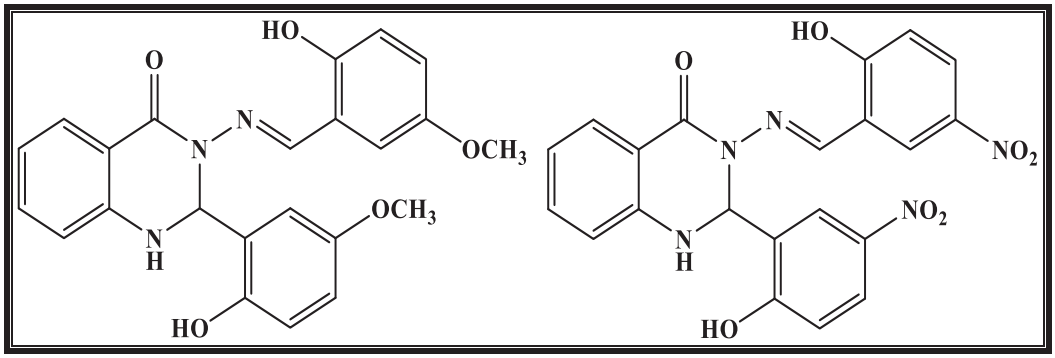


يمكـن الحصـول علـى قواعـد شـف لـيس فقـط بشـكل مصـطنع ، ولكـن أيضـا يمكـن إسـتخراجها مـن النباتات.هنـاك العديـد مـن القواعـد شـف المضـادة للبكتيريـا مشـتقة مـن النباتـات مثـل المركبـات إذا تـم استخراجها من المصنع Ancistrocladidine كما موضـح في أدنـاه إذ تـم الحصـول عليـه من نبـات أنسيستروكلادين فتمتلك عائلة هذه النباتات نشاط مضاد للملاريا [26].



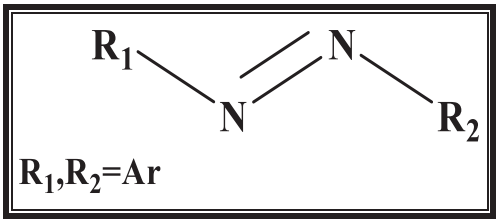
Ancistrocladidine(نشاط مضاد للملاريا)

كما قام الباحث Ghulamullah. Khan ومجموعتـه [27] ،مـن خـلال تحضـير مركبين يحتويـان علـى مجموعات اَزوميثين ، وجد أن لهما تأثيرا مثبطا على تآكل الفولإذ في حـامض الهيدروكلوريك HCl عن طريق الامتزاز على سطح الفولإذ وزادت كفاءة التثبيط عن طريق زيـادة تركيزهمـا علـى النحـو التالي.



4.1 مركبات الآزو:

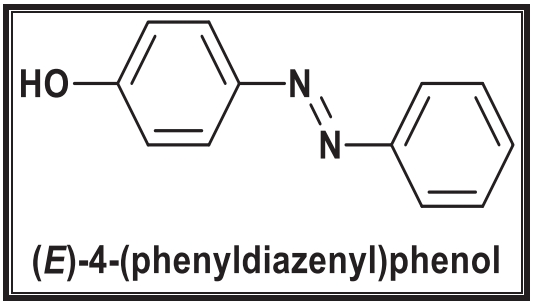
تعد مركبات الآزو مجموعة مهمة جدًا من المركبات العضوية .التي تحظى بأهتمام مستمر في البحث العلمي. وهي مركبات ملونة [28] ، كما اكتشفه العالم (Perkin) في عام 1856 نجح في تحضيرصبغة آزو اصطناعية وأطلق عليها اسم (mauveine) موفين[29] ، يتكون مركب الآزو من مجموعة نشطة (-N=N-) ويطلق عليه اسم مجموعة الآزو بصيغته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



عندما تكون R1، R2 المرتبطة بمجموعة الآزو تمثل المجاميع الأروماتية فإنها تعطي مركب آزو أكثر استقرارا وهو أكثر أهمية من المجموعة الأليفاتية نتيجة لحدوث ظاهرة الرنين بين الآصرة المزدوجة لمجموعة آزو في المجاميع الأروماتية للمركب [31].

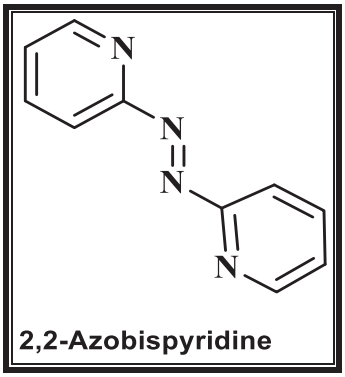
1.4.1 أهمية أصباغ الآزو:

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

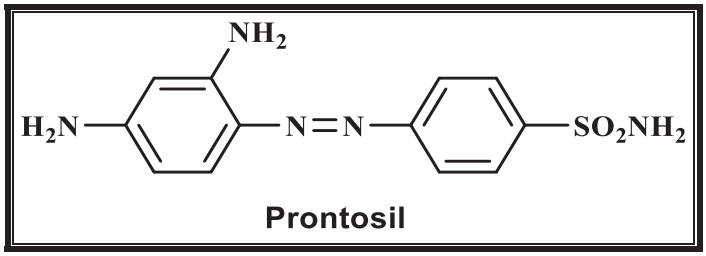


صبغة آزو البرتقالية

تستخدم أصباغ الآزو على نطاق واسع ككواشف في مجال الكيمياء التحليلية وتجذب اهتمأما كبيرا بسبب انتقائيتها العالية وحساسيتها لتحديد أطياف العديد من العناصر الكيميائية ، كما هو موضح في الشكل التالي [34].



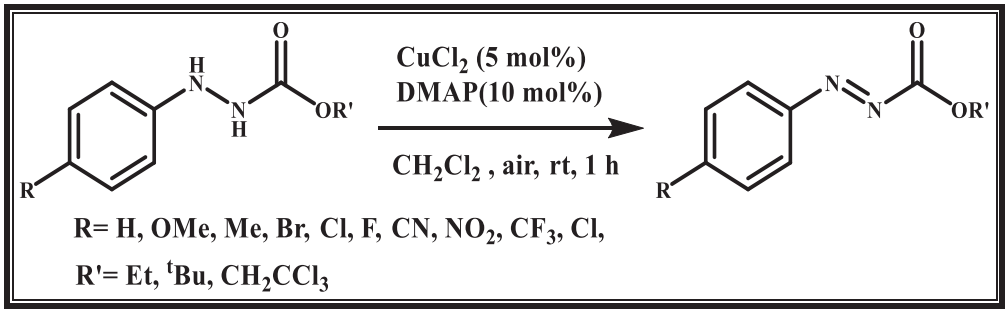
تستخدم مركبات الآزو أيضا كمثبطات للتآكل وتستخدم كأصباغ لأن الأصباغ قد تم استخلاصها من مصادر طبيعية لسنوات عديدة [35]،تعدّ مجموعة آزو واحدة من الليكاندات المهمة في الكيمياء التناسقية لأنها تتمتع بخصائص مانحة ممتازة بسبب وجود زوجين من الإلكترونات الحرة على ذرة النيتروجين في مجموعة آزو [36] ، قد يحتوي مركب الآزو على مجموعة نشطة واحدة أو أكثر تسمى المجموعات Auxochromic مثل (NH_2-Br-SH-OH-COOH) والبدائل أخرى تزيد من كثافة الألوان لمركبات الآزو وكذلك قابلية ذوبان هذه المركبات ومعقداتها المعدنية وكذلك زيادة انتقائية وحساسية هذه المركبات [37] ، تتميز مركبات الآزو بألوان مختلفة عالية الكثافة [38] ،تمتاز مركبات الآزو باستخدأماتها المختلفة وفي مجالات مختلفة من الحياة ففي مجال الطب فإن ربط مجموعةالآزو يحمي الدواء من التفاعلات العكسية (مثل الغثيان والقيء) [39] ،مركب Prontosil هو أحد مركبات الآزو التي تحتوي على مجموعة Sulfonamide وهو أول علاج كيميائي فعال يستخدم لعلاج الالتهابات البكتيرية لدى الإنسان [40] ، كما هو مبين في الشكل التالي.



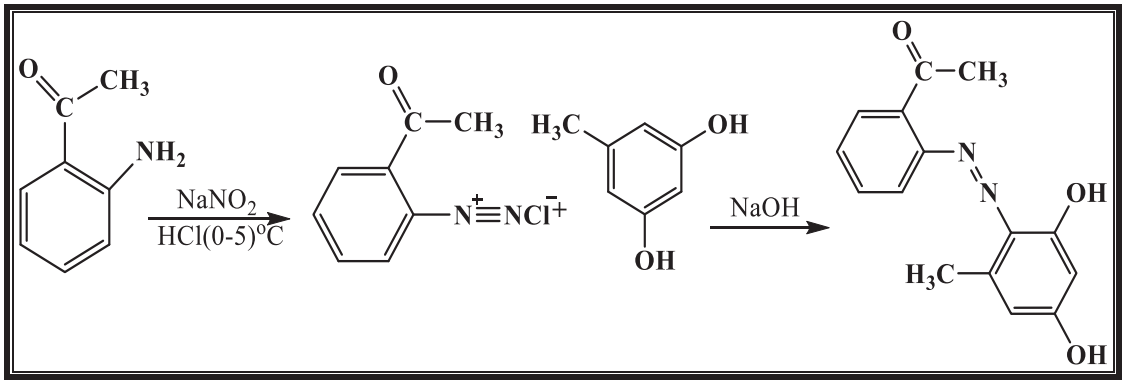
ومـن الأدويـة الأخـرى الشـائعة الاسـتخدام التـي تحتـوي علـى مركبـات تحتـوي علـى الأزو (Sulfonamides group) هـي (Furosiemide و Chlorthlidone) والتـي تسـتخدم كمـدرات للبول [41]،تظهر مركبات الأزو مجموعة متنوعة من الأنشطة البيولوجية إذ إن لها تأثيرا نشطا في تثبيط عمل الفيروس [42] ،كما أنها تستخدم كعوامل مضادة للالتهابات ومضادة للبكتيريا [43]، تشارك مركبات الأزو في معظم التفاعلات البيولوجية في الجسم كمثبطات لأحماض كمثبطات لـ RNA وأحماض DNA وفي صناعة البروتين [44] ،كما أنها تعمل كمثبط فعال لتآكل الفولاذ عن طريق الامتزاز على سطح الفولاذ وفي الوسائط المختلفة وتتأثر كفاءة التثبيط بزيادة تركيز أصباغ الأزو [45].

4.1. 2 تحضير مركبات الأزو:

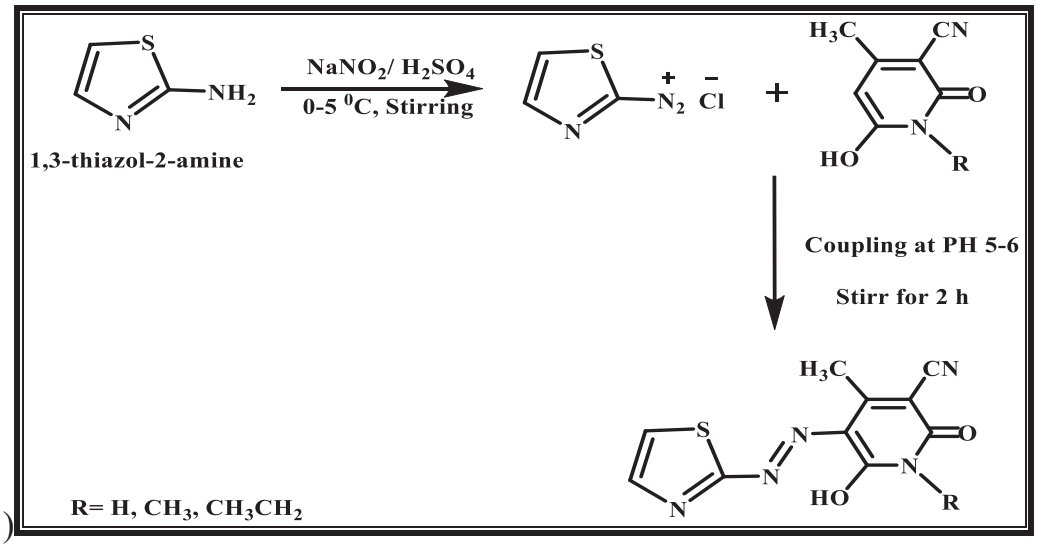
وقد حضر الباحثان Jinho & Min [46] ،مشتقات جديدة من مركبات أزو عن طريق الأكسدة الهوائية المحفزة من ألكيل 2- فينيل هيدرازين الكربوكسيلت بوجود DNA و $CuCl_2$ في ظل ظروف معتدلة كما هو الحال في الصيغة التالية.



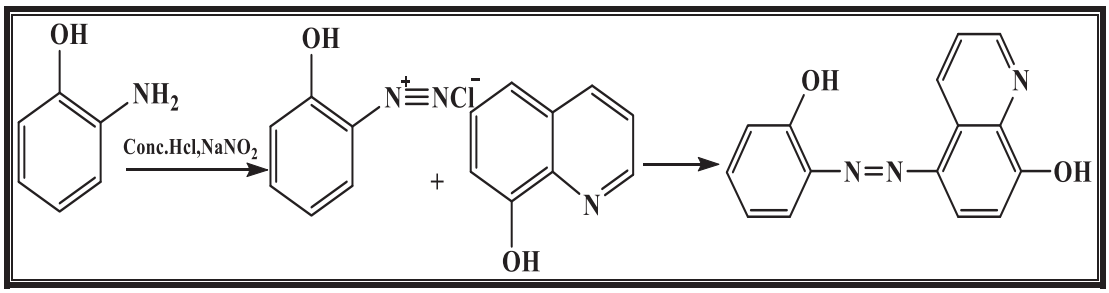
تستخدم أصباغ الأزو أيضا من قبل الباحثين Hadi & Kareem تفاعل المركب 2.أمينواسيتوفينون مع ملح ديأزونيوم ناتج عن تفاعل نتريت الصوديوم 5-3- ثنائي هيدروكسي تولوين [47]، في وسط قاعدي كما هو الحال في المعادلة التالية.



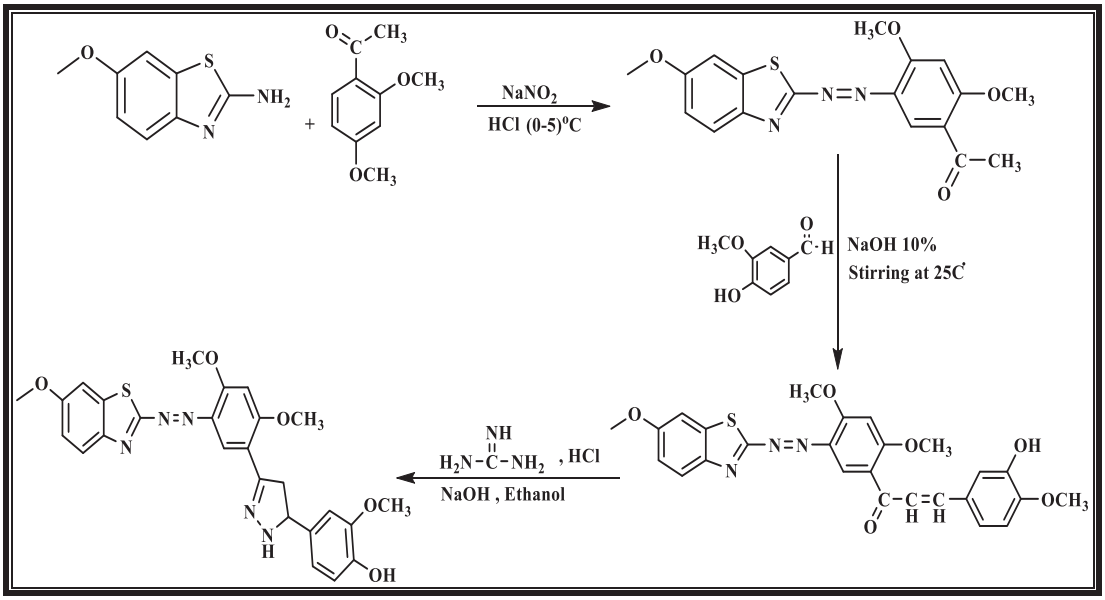
وقد استطاع الباحثRavi وجماعته[48] ،من إعداد مشتقات آزو من السلسلة الجديدة في وجود $H_2SO_4/NaNO_2$ كعامل مساعد في التفاعل باستخدام 1- 3- ثايآزول-2-أمينو ، كما هو موضح في الصيغة التالية.



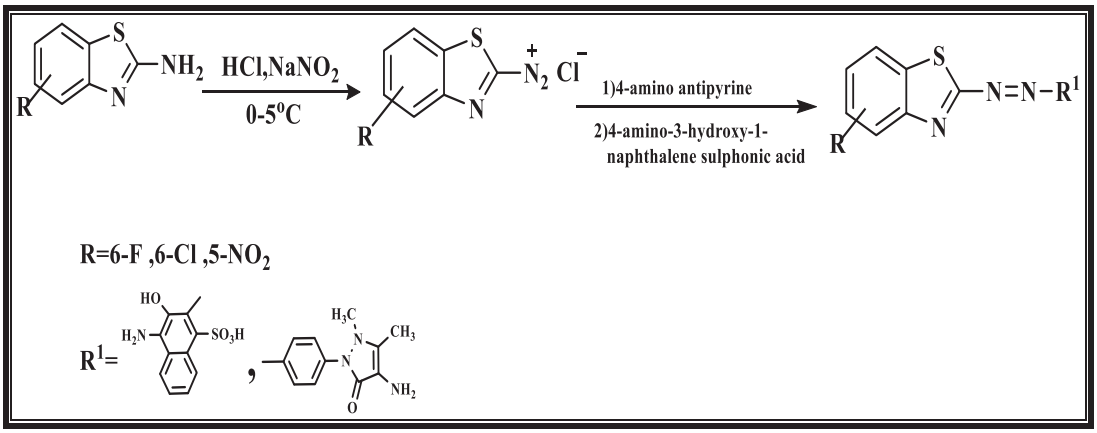
قام الباحث Hamdalla وجماعته[49] ، تحضير مركبات الآزو الجديدة من استخدام 2-أمينوفينول وإضافة نتريت الصوديوم وحامض الهيدروكلوريك واقتران ملح الديآزونيوم الناتج مع 8-هيدروكسي كينولين ، كما هو موضح في التفاعلات التالية.



تمكن الباحثان Shaimaa & Tiba[50] ،عن طريق تفاعل 2-أمينو-6-ميثوكسي بنزوثايازول مع 2-4-داي ميثوكسي أسيتوفينون ، للحصول على مركب الآزو ، ثم تفاعله مع الفانيلين لتشكيل ناتج ،كما في المخطط التالي.

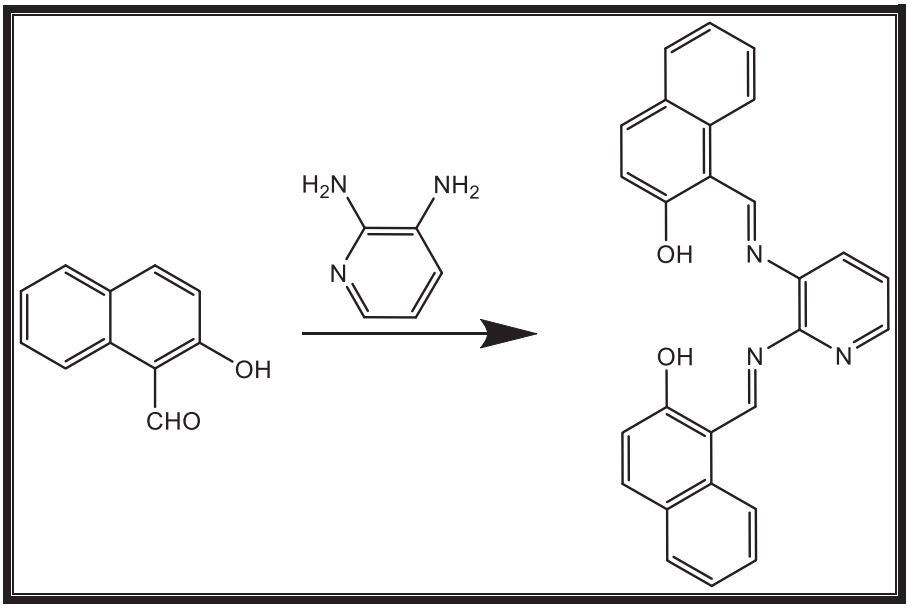


تمكن الباحث Mohammed وجماعته[51] ،باستخدام 2- أمينوبنزوثيازول لتحضير أملاح الديازونيوم والتفاعل مع الكواشف العضوية ، أي 4-أمينو أنتي بايرين و 3-هيدروكسي-1- نفثالين حامض السلفونيك في الوسط القاعدي أعطت مركبات الآزو الناتجة فعالية جيدة كتفاعلات مضادة للبكتيريا ،كما في التفاعل التالي.

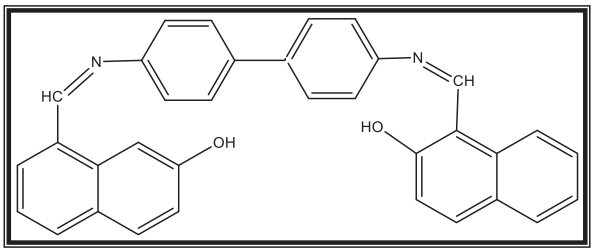


1. 5. 2-هيدروكسي نفثاليهايد

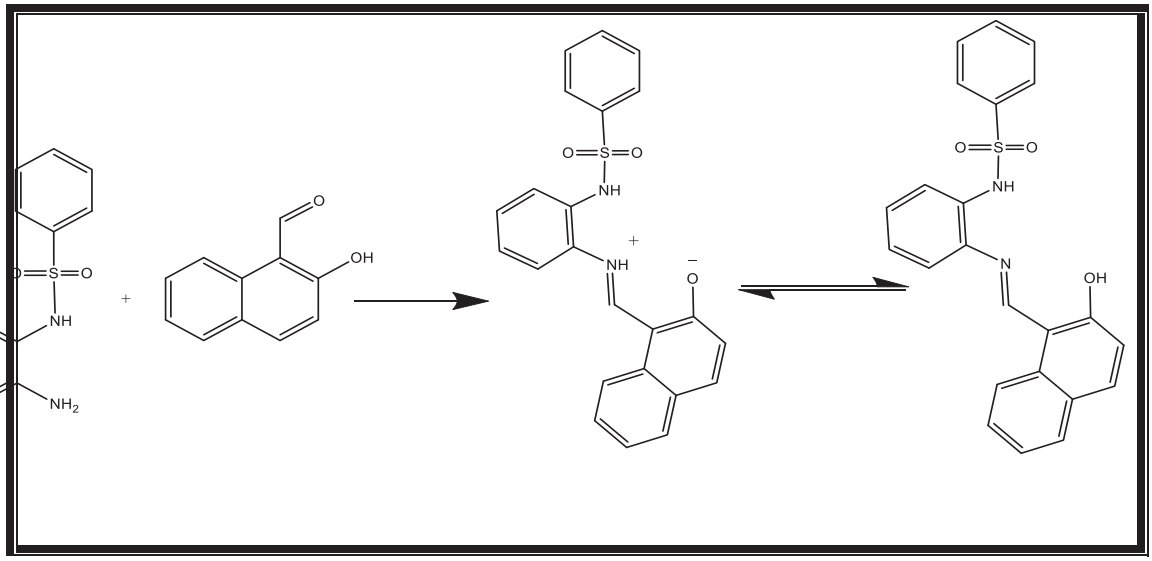
النفثاليهايد المعوض عبارة عن مركبات تتكون من ذرات كربون مع ذرة مغايرة واحدة أو أكثر. تُظهر قواعد شف المشتقة من النفثاليهايد كيمياء متعددة الاستخدامات نظرًا لتصميم شكلها. تعرض قواعد شف المشتقة من النفثاليهايد درجة جيدة للغاية وتمتلك مجموعة واسعة من الأنشطة الدوائية ومضادات الميكروبات وتثبيط اليورياز ومفيدة في أنشطة ربط وانقسام الحمض النووي فضلا عن ذلك، فإن الأدوية التي تحتوي على النفثاليهايد 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 والثايوريا، نظرًا 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 نهجا قويا للتحقيق في الظواهر الكيميائية التي تنطوي على هياكل وسلوكيات الوحدات الكيميائية من خلال أجهزة الكمبيوتر. كما أنه يلعب دورًا هأما في تحديد الخصائص المتعلقة بالإطار الجزيئي قيد البحث. تعد دراسة الالتحام 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 حديثًا. تعد هذه التقديرات النظرية أكثر أهمية بكثير في تحديد التفاعلات غير التساهمية المحتملة للمركبات المحضرة إذ تزيد هذه التفاعلات من النشاط الحيوي للمركبات النشطة بيولوجيًا المحتملة ولذلك، تساعد الدراسات الحسابية في تصميم المركبات الكيميائية الأفضل للتطبيقات الطبية الحيوية عالية الفعالية [52] قام العالم Ling.Wen وأخرون بتفاعل قواعد شف [53].



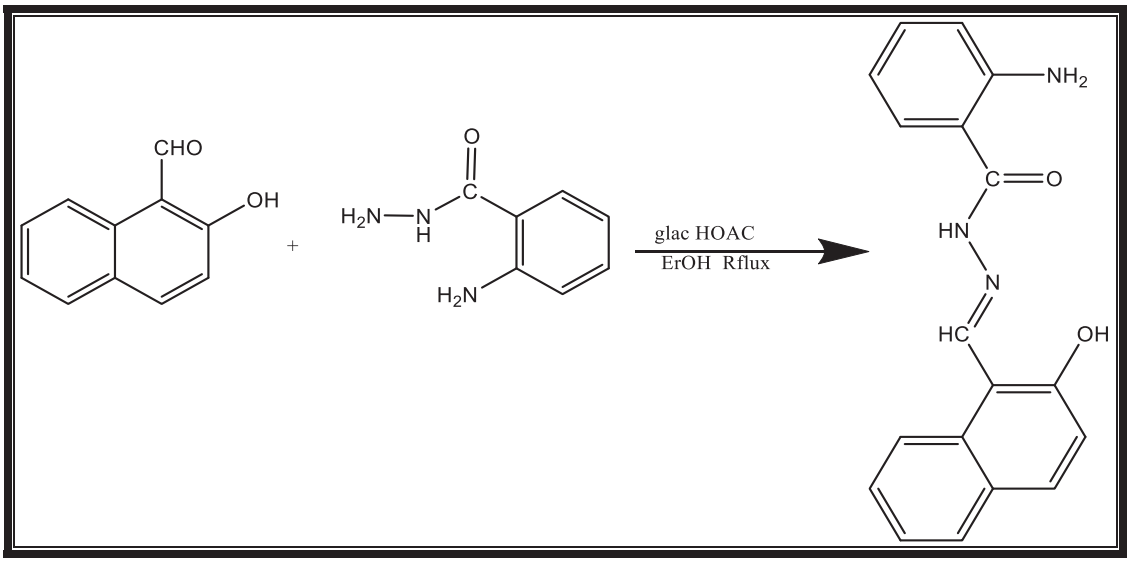
Krishnaveni & Mathavan قام العالمان بتحضير المركب الذي يحتوي علي ثنائي هيدروكسي نفثالديهايد[54].



قام العالم Melek Tercan وأخرون من تحضير المركبات التالية من قواعد شف [55].

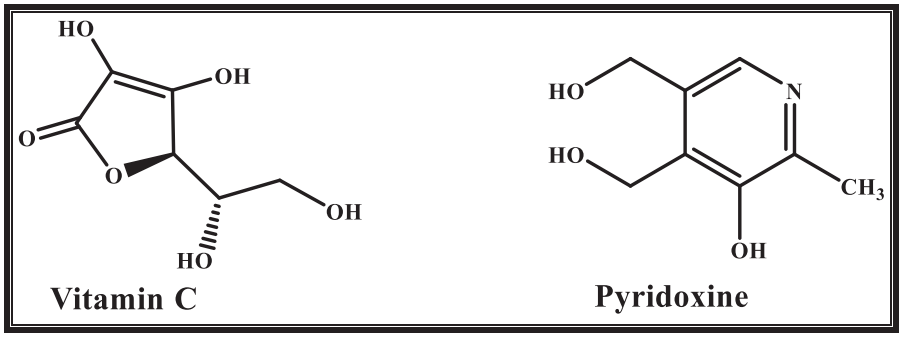


تمكن العالمان Mohan & Shaalan من تحضير قواعد شف [56].

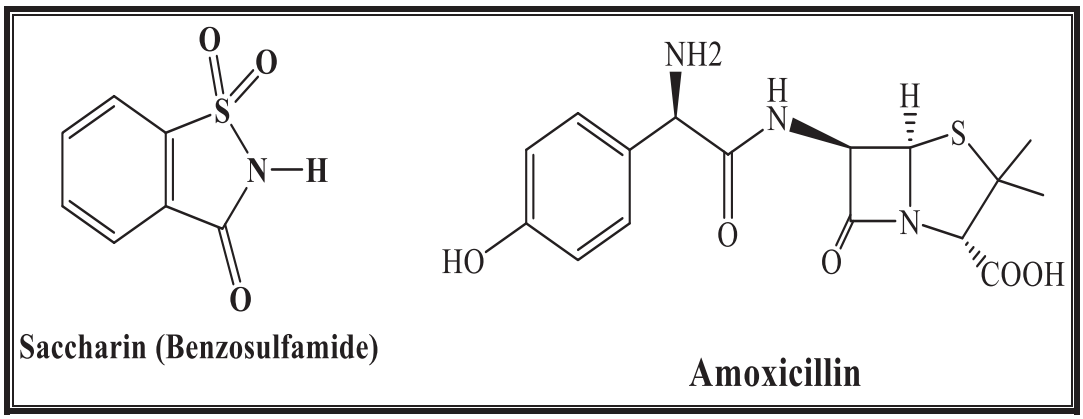


6.1 المركبات الحلقية الغير المتجانسة:

وهي مركبات عضوية تتميز بتركيب حلقي وتحتوي على ذرات مغايرة واحدة أو اكثر مثل النيتروجين والأوكسجين والكبريت وهي الأكثر شيوعا فضلا عن الهيدروجين والكاربون، وتتكون هذه المركبات من حلقة واحدة أو اكثر [57] ،ومن أمثلة هذه المركبات المعقدات فيتامين B والأحماض الأمينية والإنزيمات والأدوية والأحماض النووية و [58] ،تعدُّ المركبات الحلقية غير المتجانسة مهمة جدا في النشاط الحيوي. فهي تشارك بشكل أساسي في تخليق السكريات والدهون والبروتينات والكلوروفيل والهيموكلوبين والإنزيمات والفيتامينات [59] ،فضلا عن إلى أهميتها في المجال الطبي تحتوي الأدوية أكثر من(90٪) على مركبات غير متجانسة نشطة بيولوجيا مثل النشاط المضاد للفطريات [60] ،المضاد للالتهابات [61] ، المضاد للبكتريا[62] ، المضاد للسرطان[63] ،المضاد للأكسدة [64] ، فضلا 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 بريدين حمض الأسكوربيك (فيتامين C) [65] ، ومركبات غذائية أخرى. كما هو مبين في الشكل التالي.

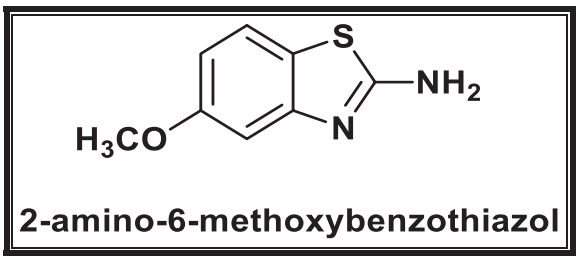


فضلا عن ذلك، المركبات الحلقية غير المتجانسة لها أهمية بيولوجية للعديد من المضادات الحيوية مثل سكارين[66] ، أموكسيسيلين [67] .

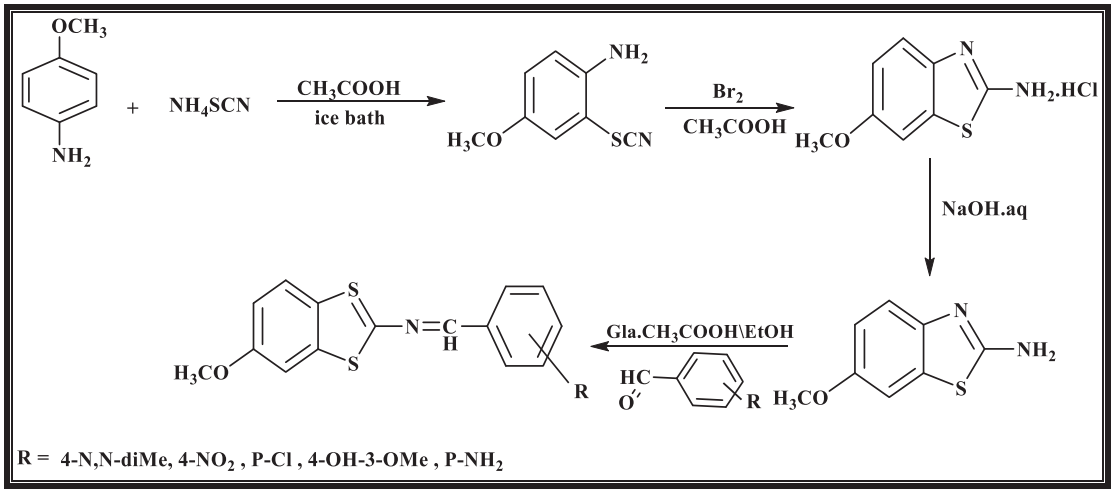


7.1. 2-أمينو-6- ميثوكسي بنزوثايازول:

وهو مركب عضوي غير متجانس ، يحتوي على مجموعة أمين (NH_2) في الموضع (2) ومجموعة ميثوكسي (OCH_3) في الموضع (6) وصيغته الجزيئية ($C_8H_8N_2OS$) غير قابلة للذوبان في الماء ولها نقطة انصهار عند 167.165°C ونقطة غليان عند 240 °C ، وكثافة 1.24g/ml وهي على شكل مسحوق أبيض إلى بني [68] ، لأن حلقة البنزوثيازول تتكون من اندماج البنزين وحلقة الثيازول وتشكل ذرات الكبريت والنيتروجين البنية الأساسية للثيازول [69] ،وهي مهمة في الكيمياء الطبية وفي علم الأمراض وهو أحد المركبات النشطة دوائيا وبيولوجيا ، كما هو موضح في الشكل في أدناه.



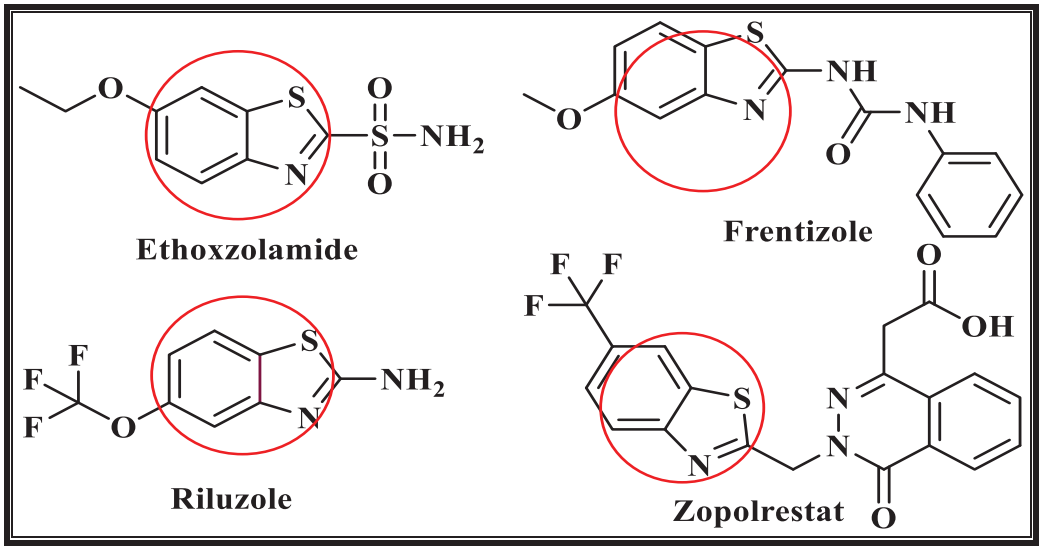
تمكن الباحث Juber ومجموعته [70]، من تحضير 2-أمينو -6- ميثوكسي بنزوثايازول ومشتقاته عن طريق تفاعل باراميثوكسي انيلين مع ثيوسيانات الأمونيوم مع إضافة حامض الخليك الثلجي والبروم تم إغلاق حلقة الأكسدة للثايوريا الناتجة على النحو التالي .



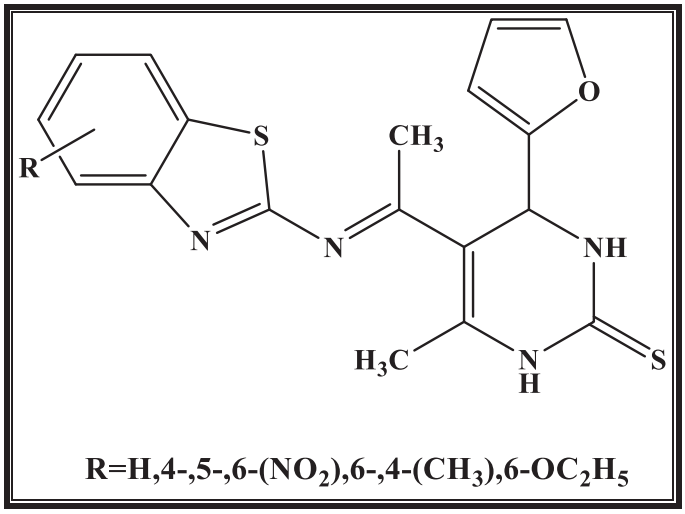
8.1 بعض التطبيقات الطبية .

1.8.1. 2-أمينو-6- ميثوكسي بنزوثايازول.

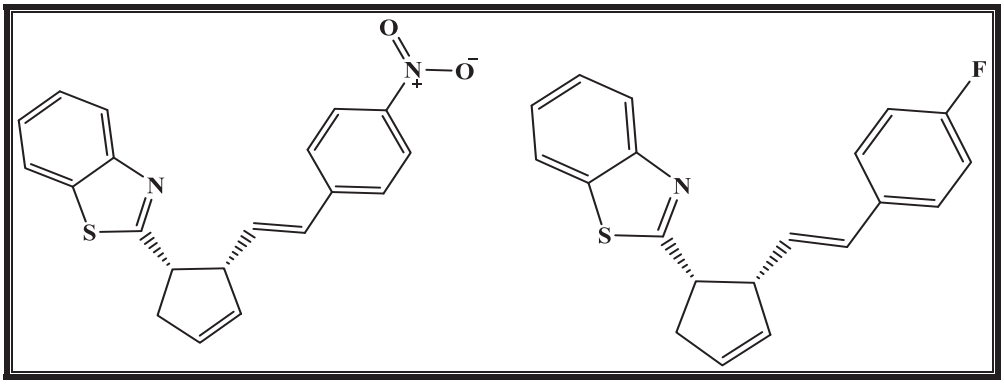
تعدّ حلقة البنزوثايازول المعوضة ذات أهمية كبيرة في الصيغة الكيميائية للأدوية المستخدمة في علاج العديد من الأمراض [71] ،تعدّ حلقة البنزوثيازول المعوضة ذات أهمية كبيرة في الصيغة الكيميائية للأدوية المستخدمة في علاج العديد من الأمراض [72] ،المضاد للملاريا[73]، المضاد للميكروبات[74]، المضاد للأورام[75] ،الطارد للديدان[76] ،المسكن[77] ،المضاد للالتهابات[78] ،المضاد للسكري[79] ،فضلا عن ذلك، يمكن العثور على البنزوثايازول في مجموعة من المركبات البحرية والبرية ذات النشاط البيولوجي الهائل [80]، مثال على بعض الأدوية هو Ethoxzolamide وهو دواء يحتوي على البنزوثايازول ويستخدم لعلاج (glaucoma) في العين وقرحة الاثني عشر [81] 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 [82].



أصبح البنزوثايـآزول فـي الأونـة الأخيـرة ذا أهميـة متزايـدة للاسـتخدام فـي تحضـير المركبـات فـي المستحضرات الصيدلانية والكيمياء الصيدلانية بسبب خطر تفشي المرض [83]، إذ تمكن الباحث في Waghamode ومجموعته [84] ،من إعداد مشتقات البنزوثايـآزول واختبـار النشـاط البيولـوجي ضـد نوعين من البكتيريا ثبت أن لديها نشاطاً مضاداً للميكروبات ممتازة كما هو مبين في أدناه.

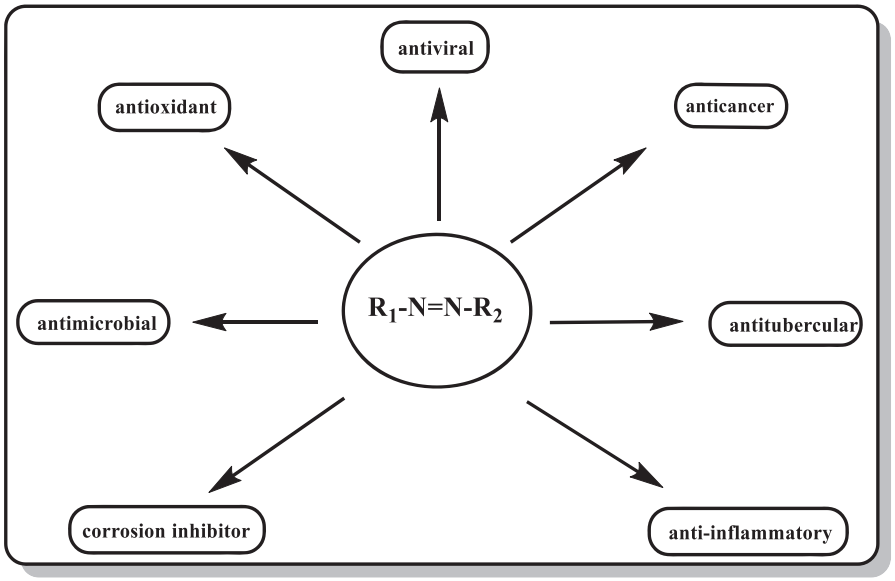


حضر الباحثون Uremis ومجموعته [85]، مشتقات البنزوثيـآزول كمضـادات للهسـتامين ضـد سـرطان البنكرياس هي كما يلي.

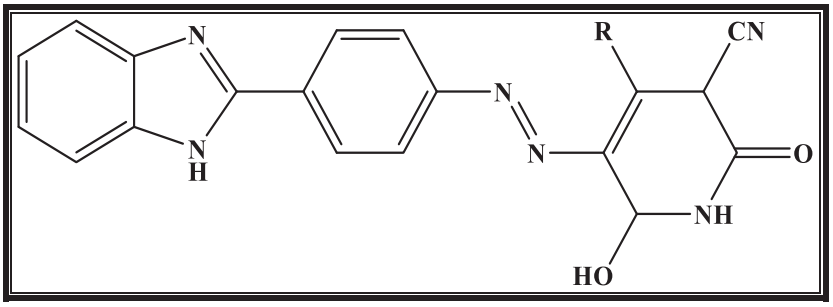


8.1. 2 التطبيقات البيولوجية والصناعية لمشتقات الآزو:

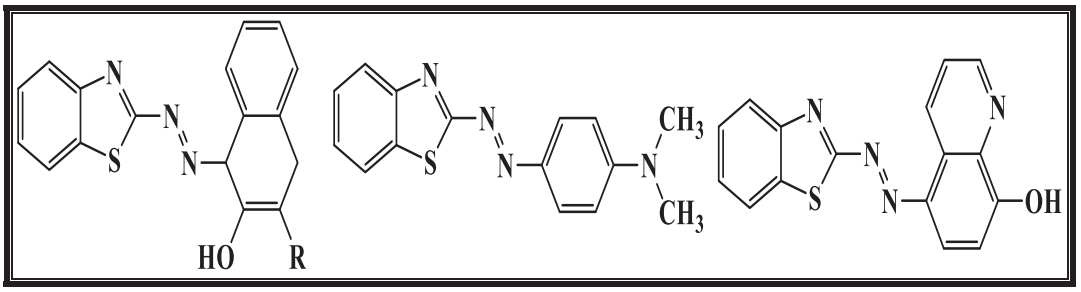
مركبات الآزو مهمة جدا في المجال الصناعي لأنها تستخدم في صباغة الأقمشة مثل الصوف والألياف الاصطناعية (Polyester،Polyamides) ومركبات الآزو لها أنشطة بيولوجية مختلفة كما موضح في أدناه [86].



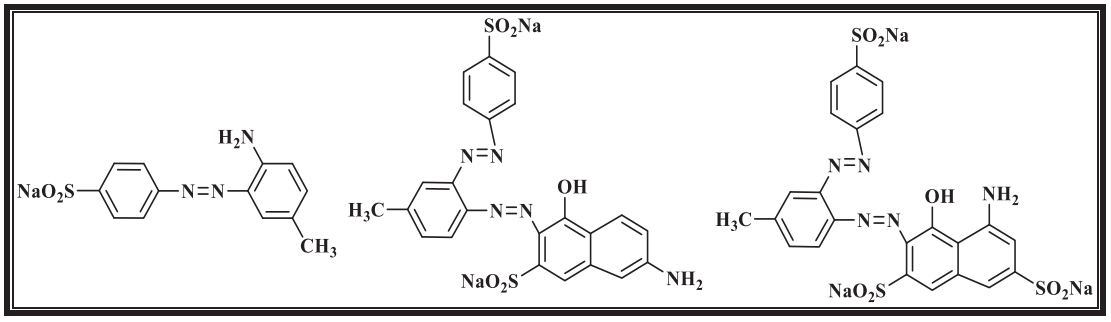
قام الباحث Mijan وجماعته [87] ،بتحضيرمركب الآزو والذي أظهر فعالية جيدة كمضاده للسرطان، كما مبين في أدناه.



تمكن الباحث Keerthi Kumar وجماعته[88] ،من تحضير سلسلة من مشتقات الآزو ودراسة الفعالية البيولوجية لها وتبين أن لها فعالية ضد الأكسدة والميكروبات وكما موضح في التالي.



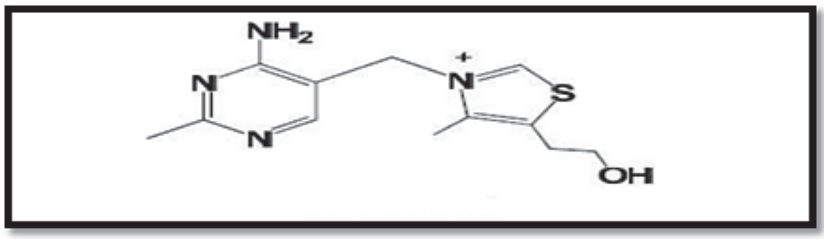
قام الباحث Polya Miladinova وجماعته [89]، من تحضير ثلاثة أنواع من مركبات الآزو المستخدمة كصبغات على الصوف إذ كانت تتمتع بثبات جيد ومقاومة جيدة للغسل وكما مبين في أدناه.



3.8.1. التطبيقات الطبية والبيولوجية لمشتقات الثايآزول - Medical and biological applications of thiazoles

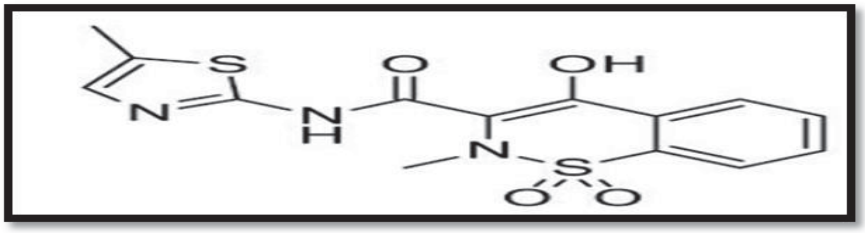
1. 8. 1.3 الفيتامينات Vitamins

يلعب فيتامين B1 وهو أحد مشتقات الثايآزول المعروف باسم الثيامين دورًا أساسيًا في العديد من التطبيقات الطبية [90].



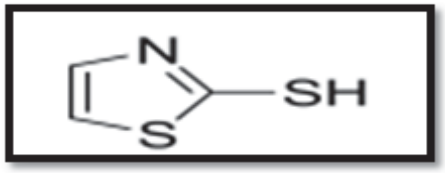
1. 3.8. 2 مضادات الالتهاب Anti-inflammatory effects

تستخدم مشتقات الثايـآزول في الميلوكسيكام Meloxicam كمسكنات للألم والالتهابات والأمراض الروماتيزمية وهشاشة العظام [91]، التركيب الكيميائي له.



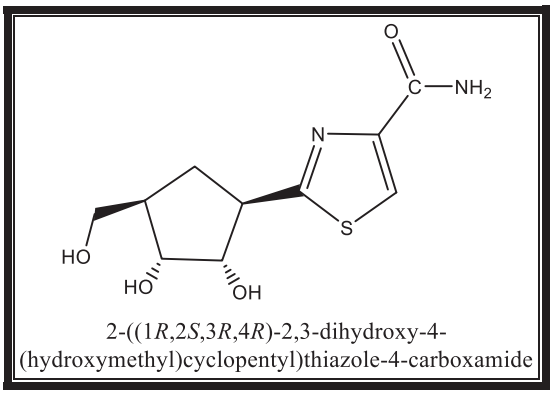
1.8.1. 3. 3 التاثيرات المضادة للغدة الدرقية Anti.Thyroid effects

قام Lawson and Morley بتحضير مشتق 2-Mercaptothiazole ودراسة نشاطه البايلوجي له بوصفه عاملاً مضاداً للغدة الدرقية [92].



1.8.1. 4. مضادات الأكسدة Antioxidant activity

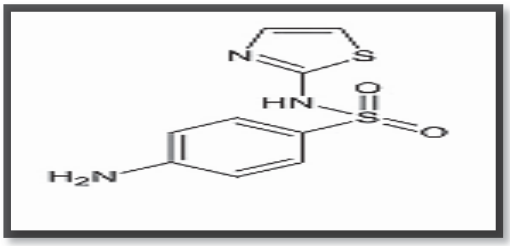
أن مضادات الأكسدة لها أهمية كبيرة لأن جسم الإنسان ينتجها وتشارك في العمليات البيولوجية والصناعية المهمة ويستخدم Epothilone A Epothilone B Tiazofurin في علاج مختلف أنواع السرطان [93].



2-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)cyclopentyl)thiazole-4-carboxamide

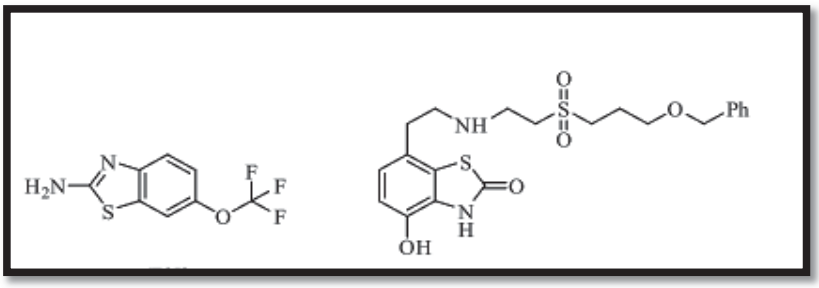
1. 8. 3. 5 مضادات للمايكروبات والسل Antimicrobial and anti.tubercular activit

المايكروبات 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 الثيآزول هي عوامل ممتازة مضادة للميكروبات، مثل أدوية(Sulfathiazole) قصيرة المفعول [94].



1.8. 4 التطبيقات البيولوجية للبنزوثايآزول

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



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

9.1 الهدف من البحث The aim of the research

نظرا للأهمية الطبية والصيدلانية والصناعية لقواعد شف.آزو 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-أمينوبنزوثيآزول.

2- تحضيرمشتقات آزو جديدة تحتوي على قواعد شف .

3- يتم تشخيص المركبات المحضرة باستخدام التحليل الطيفي من طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) وطيف الرنين النووي المغناطيسي .^{C13}،(^{1}HNMR).

4- يتم تقييم النشاط المضاد للميكروبات للعديد من المركبات المعدة لنواعين من البكتيريا ،احدها موجبة لصبغة كرام (Gr+ve) هي *S.aureus* والأخرى سالبة لصبغة كرام (Gr-ve) *Escherichia coli*