



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

# تحضير مركبات جديدة مشتقة من حلقة بنزو ثاي زول ودراسة الفعالية البايولوجية لبعضها

رسالة

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

من قبل

**انوار لؤي ناجي**

بكالوريوس علوم كيمياء - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة الانبار 2004-2005

إشراف

أ. م . د طارق خليل أبراهيم

أ. د. وسيلة عبد الرضا عبد الرزاق

٢٠٢٢ م

١٤٤٤ هـ



# الفصل الأول

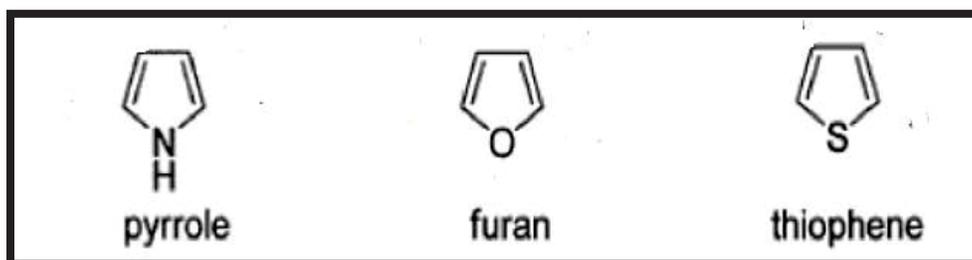
## المقدمة

### *Introduction*

## 1.1 المركبات الحلقية غير المتجانسة Heterocyclic chemistry

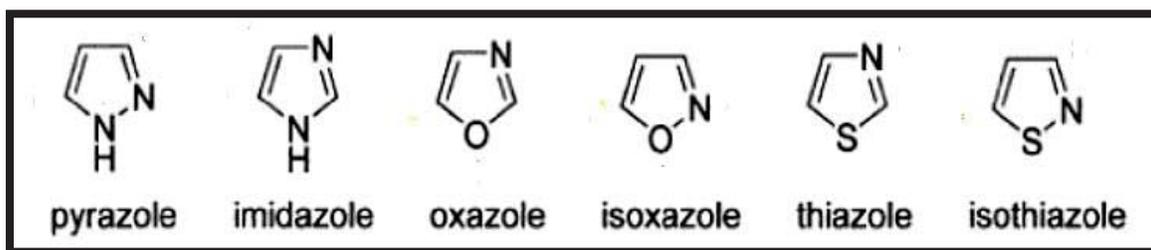
في القرن التاسع عشر كان تاريخ الكيمياء الحلقية غير المتجانسة بدأ بتطور الكيمياء العضوية . فالكيمياء الحلقية غير المتجانسة هي أحد الفروع الواسعة للكيمياء العضوية التي تتعامل مع المركبات الحلقية غير المتجانسة. ولها أهمية خاصة في الطبيعة بسبب التنوع الكبير في الأنشطة الفسيولوجية والقيمة الصناعية (1) .

المركبات الحلقية غير المتجانسة هي مركبات ذات حلقة واحدة أو أكثر تحتوي على ذرة واحدة على الأقل بخلاف الكربون (تسمى ذرة غير متجانسة) (2)، مثل النيتروجين أو الأكسجين أو الكبريت ، على سبيل المثال البيرول (pyrrole) والفيوران (furan) والثيوفين (thiophene) (3)، كما في الشكل (1-1) (4).



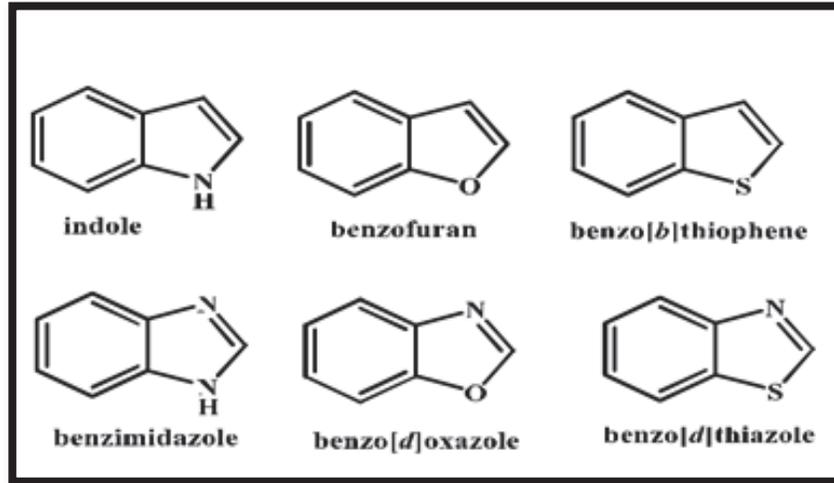
شكل (1-1) بعض الحلقات التي تحتوي ذرة متجانسة واحدة

وأيضًا ممكن ان تحتوي الحلقة على أكثر من ذرة غير متجانسة من نفس أو مختلف الذرات غير المتجانسة كما موضح في الشكل (2-1) (5).



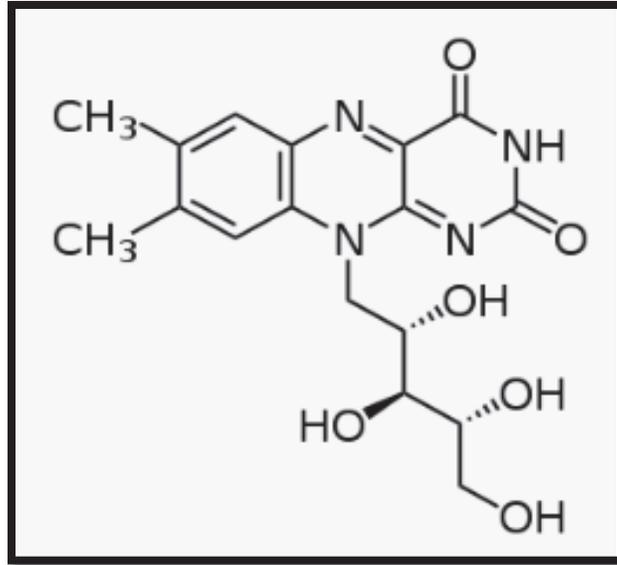
شكل (2-1) بعض الحلقات بأكثر من ذرة غير متجانسة

تتكون بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة من حلقيتين مدمجتين (حلقة غير متجانسة وحلقة بنزين أخرى) مثل الإندول (Indole)، البنزوفوران (benzofuran)، البنزوثيايوفين (benzo[b]thiophene)، البنزاميدازول (benzimidazole)، البنزاوكسازول (benzoxazole)، والبنزاثيازول (benzothiazole) (6,7). كما في الشكل (3-1)



شكل (3-1) بعض الحلقات غير المتجانسة مدمجة بحلقة بنزين

توسعت الكيمياء الحلقية غير المتجانسة بشكل كبير بسبب الأهمية الدوائية والزراعية والصناعية لغالبية المركبات الحلقية غير المتجانسة (8,9). تلعب المركبات الحلقية غير المتجانسة دورًا مهمًا في الطب لأن معظم الأدوية تحتوي بشكل اسلسي على هذه المركبات في هيكلها (10)، أظهرت تحليلات الأدوية أن 68٪ منها حلقية غير متجانسة وأن عددًا كبيرًا من هذه المركبات يظهر أنشطة بيولوجية (11)، تم استخدام المركبات الحلقية غير المتجانسة في الطب من أجل تطوير أنشطة دوائية واسعة النطاق (12)، كمضاد للبكتيريا (13)، ومضاد للديدان (14)، وكعوامل مضادة للالتهابات (15)، ومضاد للأكسدة (16)، وكمضاد للسرطان (17). وللمركبات الحلقية غير المتجانسة أيضًا تطبيقات صناعية مثل البوليمرات المشتركة (18)، والمسرعات والأصبغ (19)، ومثبطات التآكل (20). إضافة إلى العديد من المجالات والتطبيقات الواسعة جدًا في الكيمياء والطب والصناعة والزراعة (21)، وتعد المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على خمس أو ست ذرات في بنية الحلقة مهمة في الكيمياء الحيوية لأن المركبات العضوية الحيوية تحتوي على مركبات غير متجانسة داخل هيكلها مثل الإنزيمات والأحماض الأمينية (22) ومركبات فيتامين B (مثل فيتامين B2) (23) كما في الشكل (4-1).

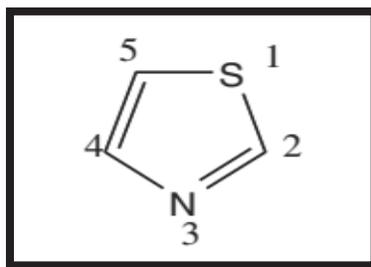


شكل (1-4) التركيب الكيميائي لفيتامين B2

والأدوية و المادة الوراثية (القواعد النيتروجينية) وقد تم بالفعل تحديد أرقام هائلة من المركبات الحلقية غير المتجانسة وهذا المجموع أخذ في الازدياد حالياً. لذلك فإن الأدبيات حول هذا الموضوع متوفرة في جميع أنحاء العالم. وتتوزع المركبات الحلقية غير المتجانسة بشكل هائل في المكونات الطبيعية فهي من المكونات الرئيسية للهياكل البايولوجية بسبب وجودها في الجزيئات الحيوية للحامض النووي الرايبوزي DNA والحامض النووي RNA والتي هي جزيئات مهمة للحياة، وفي المنتجات التي يمكن استخدامها كمواد طبية<sup>(24)</sup>.

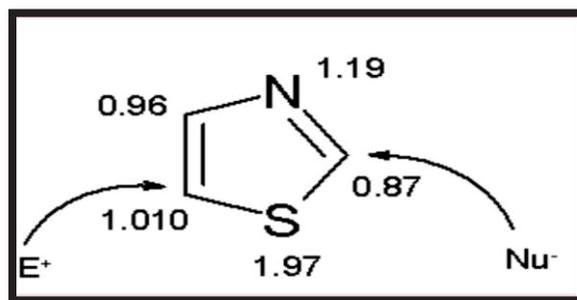
## 2-1- الثيازول : Thiazole

هو من المركبات الحلقية غير متجانسة يضم كلا من ذرة النيتروجين وذرة الكبريت كجزء من الحلقة المكونة من خمسة ذرات عطرية. الثيازول والمركبات ذات الصلة تدعى 1,3-azoles الذي يتكون من (نيتروجين وذرة أخرى غير متجانسة في حلقة مكونة من خمسة ذرات). والذي يتماثل مع 1,2-azoles. و يطلق على المركب المحتوي على النيتروجين والكبريت (isothiazol)، والشكل (1-5) يظهر نظام الترقيم في حلقة الثيازول<sup>(25)</sup>.



شكل (5-1) نظام الترقيم لحلقة الثيازول

تظهر كثافة الإلكترون  $\pi$  المحسوبة ان ذرة (C-5) يمكن ان تخضع للاستبدال الالكتروفيلي (electrophilic substitution) اما ذرة (C-2) فتخضع للاستبدال النيوكلوفيلي nucleophilic substitution<sup>(25)</sup>.

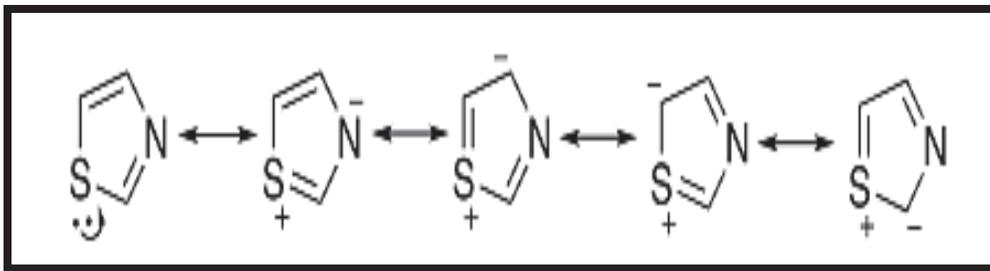


شكل (6-1) التحول الكيميائي للبروتون الحلقي

يتكون Thiazole من مجموعة مانحة للإلكترونات (C-S-) ومجموعة متقبلة للإلكترونات (C=N) وهذه تخلق مركب حلقي غير متجانس مستقر<sup>(26)</sup>, الثيازول والحلقات متناظرة له مثل الأوكسازول تعد مجموعة مهمة من المركبات غير المتجانسة تمتلك عدة خصائص بيولوجية<sup>27</sup>.

### 1-2-1- الشكل الرنيني للثيازول : The resonance profile of thiazoles

يتم ابراز الحلقة العالية للثيازول بواسطة الرنين النووي المغناطيسي للبروتون وتبلغ قيمة كل بروتون داخل حلقة الثيازول بين (7.27- 8.77) جزء من المليون ppm.<sup>(28,29)</sup> ويوضح الشكل (7-1) الاشكال الرنينية للثيازول. حددت الرابطة  $\pi$  كميًا بواسطة طرق الاوربتالات الجزيئية المحددة<sup>30</sup>, وتصبح جزيئة الثيازول اروماتية مع بعض الديناميكا الطبيعية.



الشكل (1-7) الأشكال الرنينية للثيازول

### 1-2-2-2- خواص الثيازول: properties of thiazoles

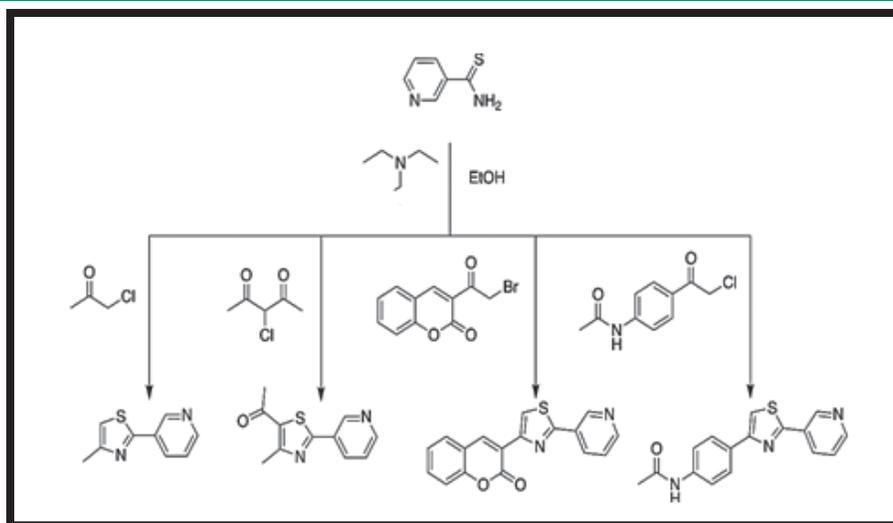
مركب الثيازول يكون ايزومر مع مركب الأزول لينتج إيزوثيازول وهو مركب ذراته متشابهة للثيازول (للنيتروجين والكبريت) ولكنه مختلف في التعويض. الثيازول وهو سائل أصفر شاحب. مع درجة غليانه  $118-116^{\circ}\text{C}$ <sup>(31)</sup>، و له رائحة مشابهة للبيريدين، صيغته الجزيئية  $\text{C}_3\text{H}_3\text{NS}$ <sup>(32)</sup>، قابل للذوبان في الكحول والأثيرات لكن ومعتدل الذوبان في الماء<sup>(33)</sup>. و الثيازول يعتبر من المركبات الحلقية غير المتجانسة الأروماتية تحتوي على  $6\pi$  لاموضعية من الإلكترونات المقابلة لقاعدة Huckel<sup>(34)</sup>. بدأت ظهور مشتقات الثيازول كموضوع مهم على مر السنين بسبب تطبيقاته المختلفة. والصفة الأكثر أهمية هي ان المشتقات يمكن تحضيرها بطرق تحضير بسيطة<sup>(35)</sup>.

### 1-2-3-1- تحضير الثيازول : Thiazole preparation

#### 1-3-2-1- تحضير هانز Hantzsch synthesis

وجد الباحث هانز طريقة لتحضير مشتقات من الثيازول من خلال تفاعل تكثيفي بين الكواشف النيوكلوфильية thiourea, ammonia thiocarbamate, thioamide وبين a-haloketones<sup>(37)</sup>

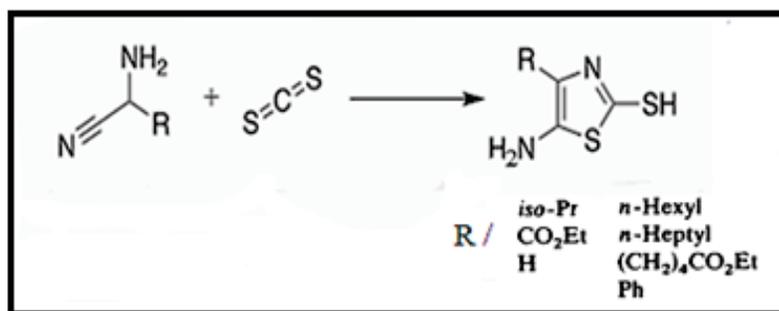
ككواشف الكتروفيلية حيث تم تحضير اربعة مشتقات من الثيازول بوجود ثلاثي اثيل امين كعامل مساعد وكما موضح في المخطط (1-1)



مخطط (1-1)

## 2-3-2-1. تحضير كوك هيلبرون Cook-Heilbron synthesis

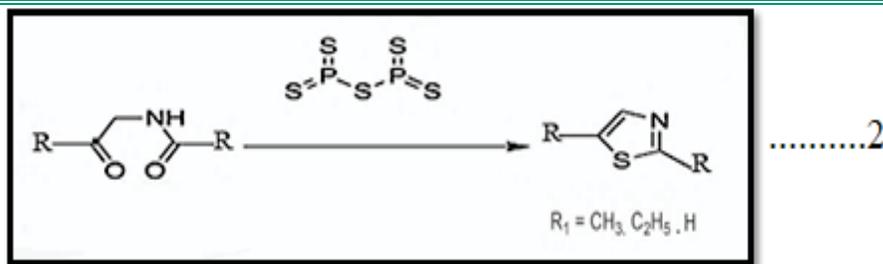
قام الباحثان Cook and Heilbron<sup>(39)</sup> بتحضير مشتقات امينو ثيازول من خلال تفاعل aminonitrile مع ملح واسترات احماض الثايول , و ثنائي كبريتيد الكربون أو أيزوثيوسيانات تحت ظروف معتدلة<sup>(39)</sup> وكما مبين في المعادلة (1) توضح تفاعل  $\alpha$ -aminonitriles مع ثاني كبريتيد الكربون لتحضير 5-amino-2-mercaptothiazoles.



.....1

## 3-3-2--1 تحضير غابرييل Gabriel synthesis

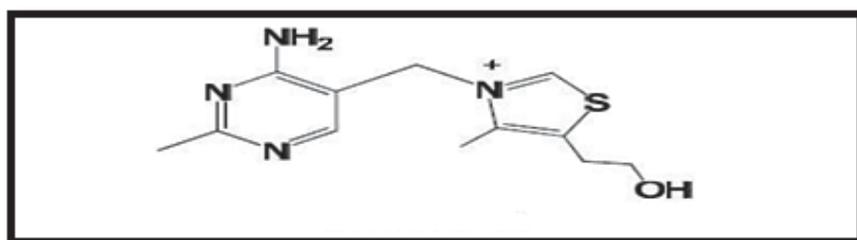
طريقة اخرى لتحضير مشتقات الثيازول ثنائية التعويض في الموقعين 2,5 باستخدام تخليق غابرييل. حيث يتم تفاعل اسيل امينو كيتون acylamino- ketone مع فسفور خماسي سولفاميد phosphorus pentasulfide<sup>(40)</sup>. كما موضح في المعادلة (2) .



## 4-2-1- التطبيقات الطبية والبايولوجية لمشتقات الثيازول Medical and biological applications of thiazoles

### 1-4-2--1 الفيتامينات Vitamins

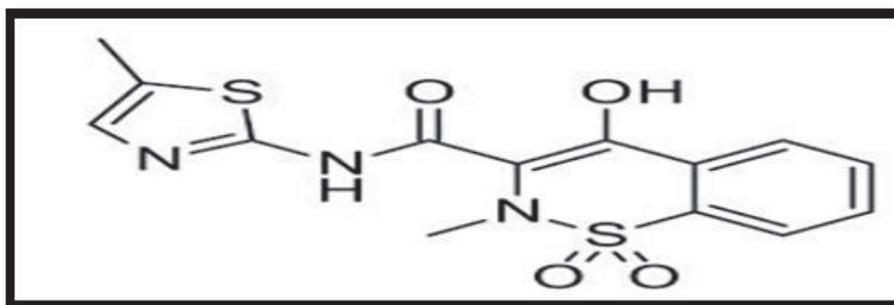
فيتامين B<sub>1</sub> والذي يعتبر من مشتقات الثيازول المعروف بأسم الثيامين والذي يلعب دورا أساسيا في العديد من التطبيقات الطبية<sup>(41)</sup>. كما في الشكل 8-1



شكل (8-1) تركيب الثيامين

### 1-4-2-2- مضادات الالتهاب Anti-inflammatory effects

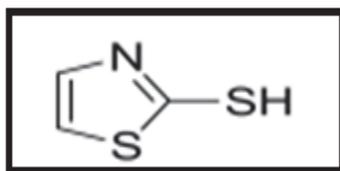
ايضا مشتق الثيازول في الميلوكسيكام Meloxicam الذي يستخدم كمسكن للالام والالتهابات وفي امراض الروماتيزم وهشاشة العظام<sup>(42)</sup> والتركيب الكيميائي له كما في الشكل (9-1)



شكل (9-1) تركيب الميلوكسيكام

### Anti-Thyroid effects 3-4-2-1- المضادة للغدة الدرقية

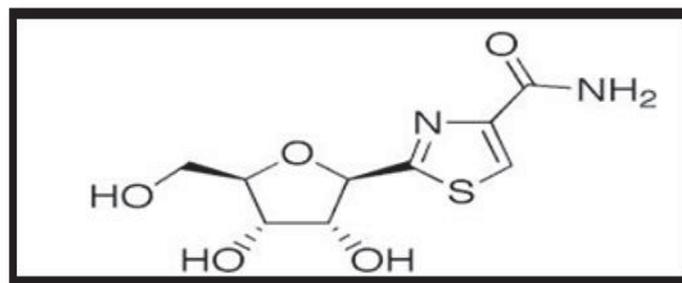
قام كل من Lawson and Morley بتحضير مشتق 2-Mercaptothiazole كما في الشكل (10-1) ودراسة الفعالية البيولوجية له باعتباره كمضاد لنشاط الغدة الدرقية (43).



شكل (10-1) تركيب 2-Mercaptothiazole

### Antioxidant activity 4-4-2-1- مضادات الاكسدة

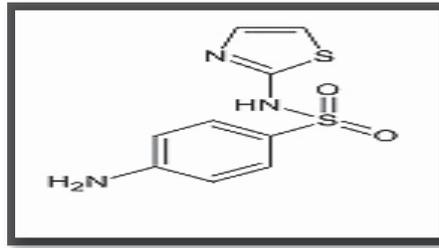
تتشكل مضادات الأكسدة في جسم الانسان وهي ذات أهمية كبيرة كونها تشارك في العمليات البيولوجية والصناعية المهمة. ومنها Epothilone B, Epothilone A, Tiazofurin. ويستخدم لعلاج مجموعة من أمراض السرطان (44).



شكل (11-1) التركيب الكيميائي Tiazofurin

### 1-2-4-5 مضادات للميكروبات والسل Antimicrobial and anti-tubercular activit

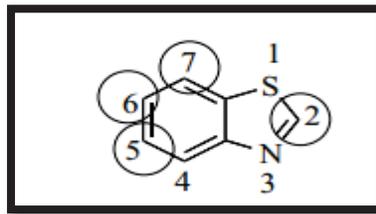
والميكروبات هي العوامل المسببة لأنواع مختلفة من الأمراض مثل الالتهاب الرئوي وداء الأميبات والتيفوئيد والملاريا الشائعة والسعال والبرد والالتهابات المختلفة والحالات الشديدة من الأمراض مثل السل والأنفلونزا والزهري ومتلازمة نقص المناعة المكتسبة وتستخدم مشتقات الثيازول كمضادات جيدة للمكروبات كما في عقار ( Sulfathiazole ) القصير المفعول<sup>(45)</sup>. كما في الشكل (12-1) .



شكل (12-1) التركيب الكيميائي Sulfathiazole

### 1-3-3-1 البنزاثيازول BENZATHIAZOLE

البنزاثيازول : هو احد المركبات الحلقية غير المتجانسة , يتكون من حلقة بنزين ملتحمة مع حلقة ثيازول<sup>(46)</sup> كما هو مبين بالشكل (13-1). وله اهمية كبيرة في الوقت الحاضر في تحضير ادوية متنوعة نظرا لارتفاع نشاطه البيولوجي والدوائي<sup>(47)</sup>



شكل (13-1) حلقة البنزاثيازول

البنزاثيازول : هو نظام حلقي غير متجانس بسبب وجود ذرة الكبريت في الموضع (1) و النيتروجين في الموضع (3) في حلقة الثيازول المرتبطة بحلقة البنزين<sup>(48)</sup> . عندما اكتشف البنزوثيازول ، ساعد في تقليل نسبة الوفيات بسبب وجود العديد من الأمراض التي لم تستطع الشفاء منها من قبل أو بسبب التكلفة العلاجية الباهضة<sup>(49)</sup> .

ان تحضير وتشخيص مشتقات البنزوثيازول له أهمية كبيرة في الكيمياء الحلقية غير المتجانسة لما لها من فعالية بيولوجية نشطة. بسبب الاستبدال في الموقع C-2 و C-6 و C-7 في حلقة benzothiazole اظهر اهمية النواة في استخدامها كبنية أساسية في تنوع التطبيقات العلاجية. وحسب التقارير البيولوجية لأنشطة مشتقات البنزاثيازول وجد أن التغيير في موقع المجموعة المعوضة في C-2 و C-7 بشكل شائع يؤدي إلى تغيير في النشاط الحيوي. عادة تغيير الاستبدال في C-2 و C-7 في نواة benzothiazole خاصة مع الميثيل الموجود في C-6 قد أثبت بالفعل أهميته العلاجية (50).

### 1-3-1- خواص البنزاثيازول

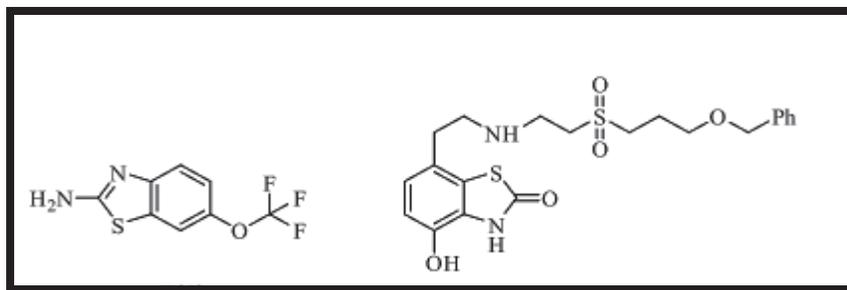
هو سائل عديم اللون، لزج قليلاً مع درجة انصهار mp 275°C ودرجة غليان 237-238 درجة مئوية. كثافة البنزاثيازول 1.24g/ml والكتلة الجزيئية (135.19) g/mol. يتم استخدامه في الصناعة والبحث (51).

### 1-3-2- التطبيقات البيولوجية للبنزاثيازول

البنزاثيازول هو واحد من أكثر المركبات تنوعاً جذب الكثير من الاهتمام بسبب أنشطة مشتقاته البيولوجية المختلفة و العلاجية بما في ذلك كمضاد للسل (52)، ومضاد للميكروبات (53)، ومضاد للملاريا (54)، ومضاد للاختلاج (55)، و طارد للديدان (56)، ومسكن (57)، ومضاد للالتهابات (58)، ومضاد لمرض السكر (59)، ومضاد للأورام (60). علاوة على ذلك، يوجد البنزاثيازول في مجموعة من المركبات الطبيعية البحرية أو البرية التي لها أنشطة بيولوجية مفيدة.

والبنزاثيازول مفيد علاجياً في علاج أمراض مختلفة مثل الاضطرابات العصبية التنكسية المحلية نقص تروية الدماغ ومرخيات العضلات المركزية والسرطان (61). البنزاثيازول يمتلك تطبيقات واسعة في الأصباغ مثل الثيوفلافين المستخدم لتلوين الأنسجة (صبغ الأنسجة) والدراسات الفيزيائية الحيوية لتراكم البروتين (62).

وكمثال على بعض الأدوية المحضرة التي تحتوي على البنزاثيازول هي (Riluzol و Viozan) وكما هو مبين في الشكل (17-1) (63).



شكل (14-1) بعض الادوية المسوقة

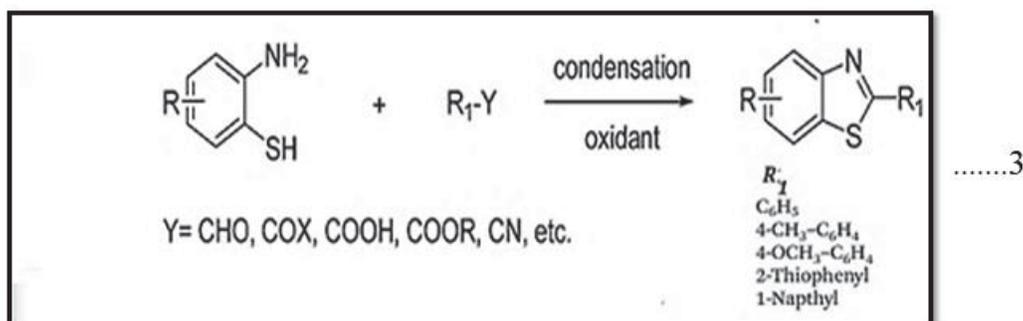
في الوقت الحاضر ازدادت اهمية البنزاثيازول **BTAs** لتحضير مركبات في الكيمياء الطبية والصيدلانية، بسبب خطر تفشي الأوبئة المرتبط بظهور وانتشار فيروسات مختلفة ( SARS-COV Zika, Lassa ) (64)

### 3-3-1- تحضير مشتقات البنزاثيازول : Preparation of benzothiazole derivative

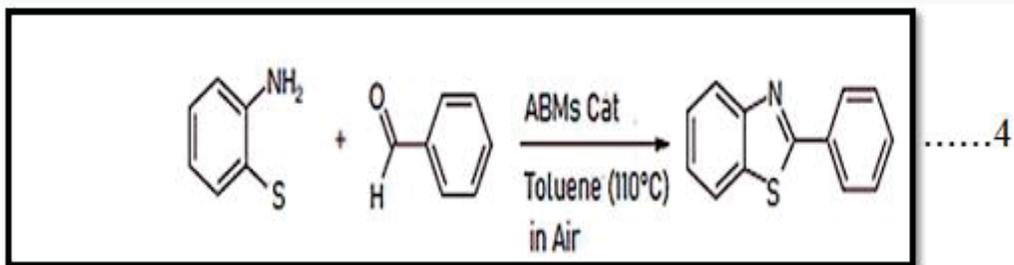
تم تطوير مسارات تخليقية مختلفة لتحضير مشتقات البنزاثيازول

#### 1-3-3-1- تفاعلات التكثيف: Condensation Reaction

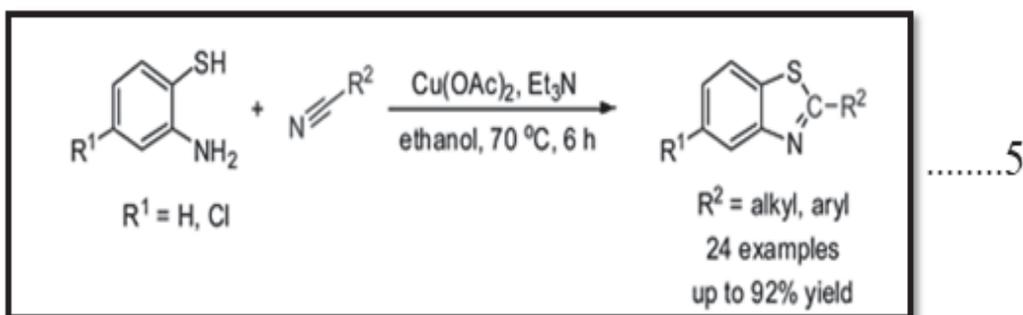
من بينها تفاعل تكثيف 2-aminobenzenethiol من الكاربونيل او المركبات التي تحتوي مجموعة cyano وحسب المعادلة 3 (65).



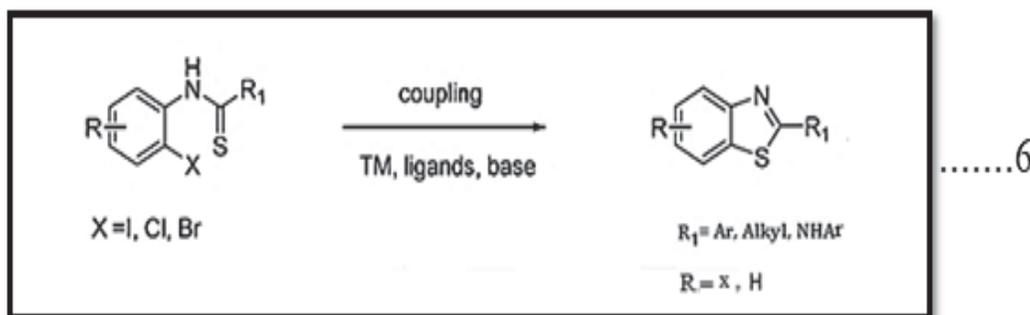
وجد Yassin Riadi وزملاؤه، أنه يمكن تصنيع مشتقات (benzothiazoles) بكفاءة بطريقة ثانية من خلال تكثيف o-aminothiophenol مع الألدهيدات الحلقية في وجود كميات محفزة من ( Animal Bone Meal (ABM) وأحماض لويس مع التحريك و عند 110 درجة مئوية<sup>(66)</sup>. كما في المعادلة (4).



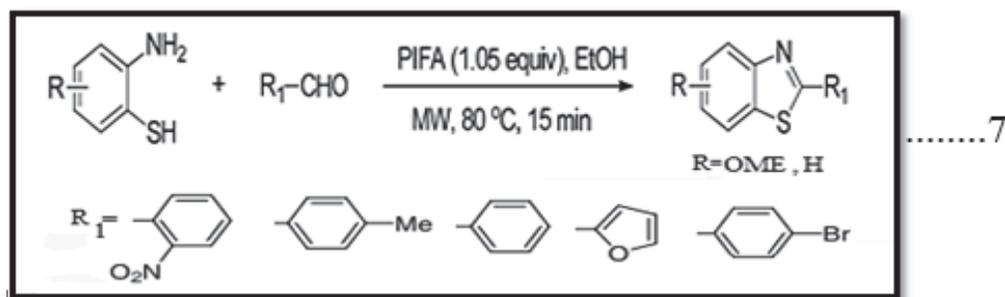
قام Yadong Sun وآخرون<sup>(67)</sup> بتطوير طريقة فعالة وملائمة لتكوين البنزوثيايازول ثنائي الاستبدال من تفاعل 2-aminobenzenethiols مع النتريل بوجود النحاس كعامل مساعد. كما في المعادلة (5)



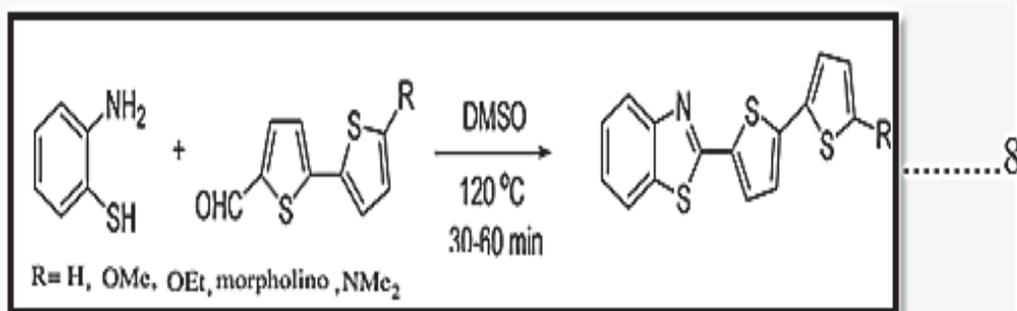
بالإضافة إلى ذلك، هناك طريقة بديلة وهي التداخل ضمن نفس جزيء النظائر المهلجنة في الموقع أورثو لتكوين حلقة<sup>(68, 69)</sup>. كما موضح بالمعادلة (6).



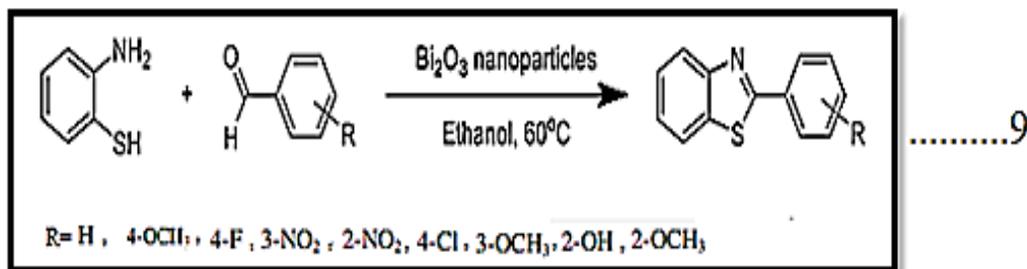
وقد حضر C. Praveen وجماعته<sup>(70)</sup> مشتق البنزوثيايازول المعادلة رقم 7 من خلال طرق الميكروويف بتكثيف المشتق مع [phenyliodonium bis(trifluoroacetate)] (PIFA) كعامل أكسدة. كما موضح بالمعادلة (7).



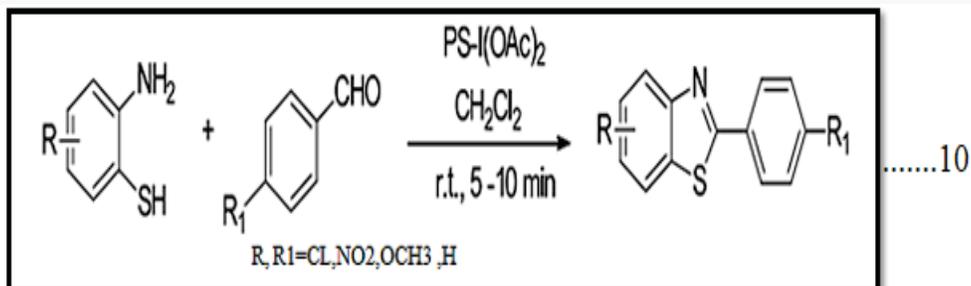
حضرت مشتقات البنزاثيازول كما في المعادلة (8) من تفاعل تكثيفي بين (2-aminobenzenethiol) مع مشتقات ثنائي ثايوفين المعوضة بمجموعة الدهايد في الموقع 5 5-aldehyde bisthiophene (derivative) بوجود ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO) كمذيب، ولمدة ساعة (71).



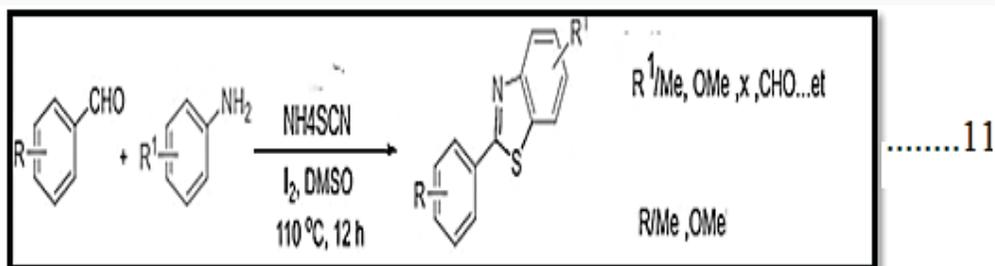
تمكن الباحث Jyoti Sharma (72) وآخرون من تحضير البنزاثيازول من تكثيف 2-aminothiophenol مع الالدهايدات الاروماتية وباستخدام الجزيئات النانوية  $Bi_2O_3$  كعامل مساعد عند 60 درجة مئوية. كما موضح بالمعادلة (9).



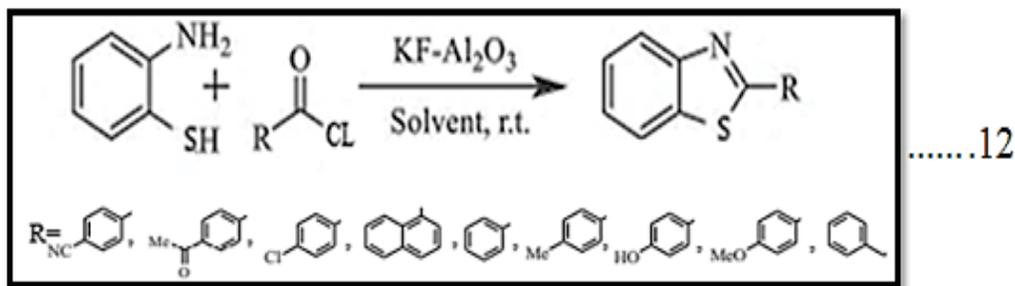
وقد وجد الباحث Kumar وجماعته<sup>(73)</sup> ان البولي ستايرين المطعمة بخلات اليود يمكن أن المستخدم في تحضير مشتقات البنزوثيازول. كما موضح بالمعادلة (10) .



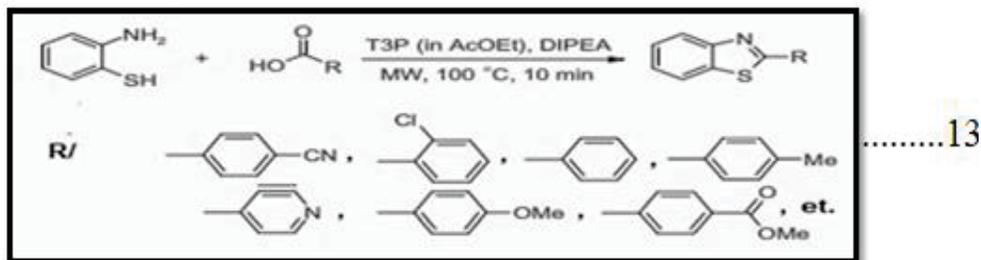
تمكن الباحث Dey وجماعته<sup>(74)</sup> من تحضير مشتقات 2-arylbzothiazoles وبكفاءة عالية من خلال تفاعل الامينات والبنزaldeيدات الحلقية بوجود ثايوسيانات الامونيوم NH<sub>4</sub>SCN كمصدر للكبريت كما موضح بالمعادلة (11) .



تحضير البنزوثيازول من تكثيف كلوريد الاسيل / تمكن Bahadorikhalili,S وجماعته<sup>(75)</sup> من تحضير مشتقات البنزوثيازول المعوضة في الموقع 2 باستخدام معقد KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alumina كعامل مساعد غير متجانس. كما موضح بالمعادلة (12) .

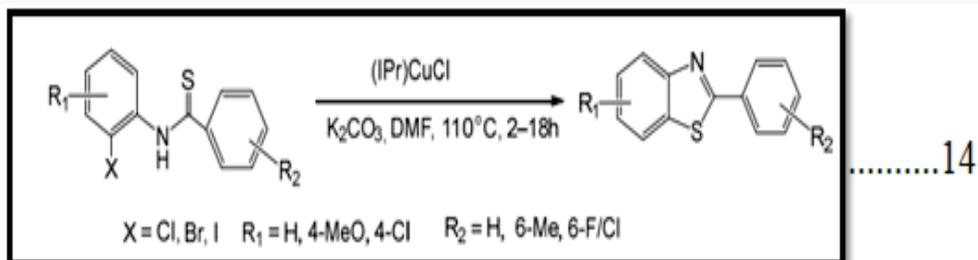


من تكتيف الاحماض الكربوكسيلية: استخدم (Liu) وجماعته<sup>(76)</sup> الاحماض الكربوكسيلية كمادة اولية ووجود T<sub>3</sub>p ( Propylphosphonic anhydride ) وdenagliptin dipeptidyl peptidase IV ( DIPEA ) كعوامل مؤكسدة تأثير تحت اشعة الميكرويف لتحضير مشتقات البنزاثيازول وهذه الطريقة فعالة وصديقة للبيئة . كما موضح بالمعادلة (13) .

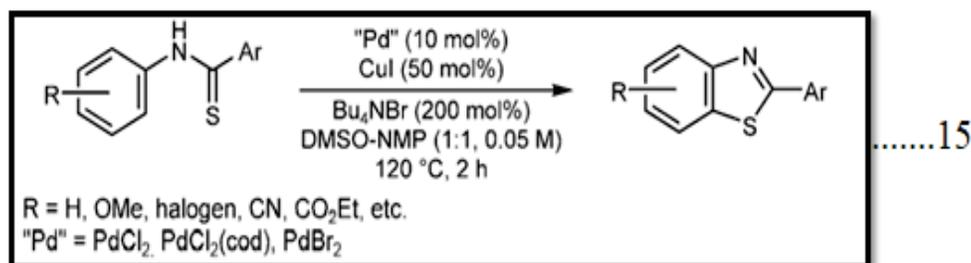


1-3-3-2- من تفاعل غلق حلقة

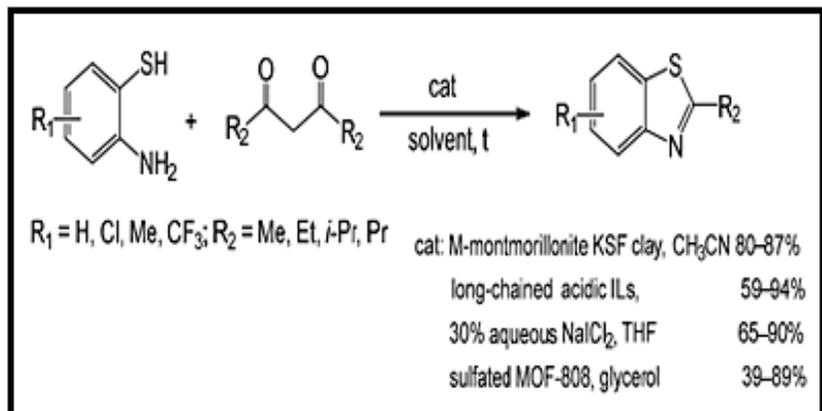
من تحلل الثايوامايدات : لقد تمكن Shainyan وجماعته<sup>(77)</sup> تحضير مشتق البنزاثيازول وذلك من خلال الغلق الحلقي لمشتقات الثايوامايدات وباستخدام النحاس كعامل مساعد . كما هو موضح بالمعادلة (14).



تمكن الباحث Kiy وجماعته<sup>(78)</sup> من تحضير arylbenzothiazoles من تفاعل thiobenzanilides وباستخدام ايودييد النحاس ووجود pd . كما في المعادلة (15) .



في الآونة الأخيرة وجدت طريقة سهلة لتحضير مشتقات البنزاثيازول تم وصفه من قبل Chengxia وجماعته<sup>(79)</sup> باستخدام مواد فعالة ورخيصة من تفاعل  $\beta$ -diketone و 2-aminothiophenols كما موضح بالمعادلة (16) .

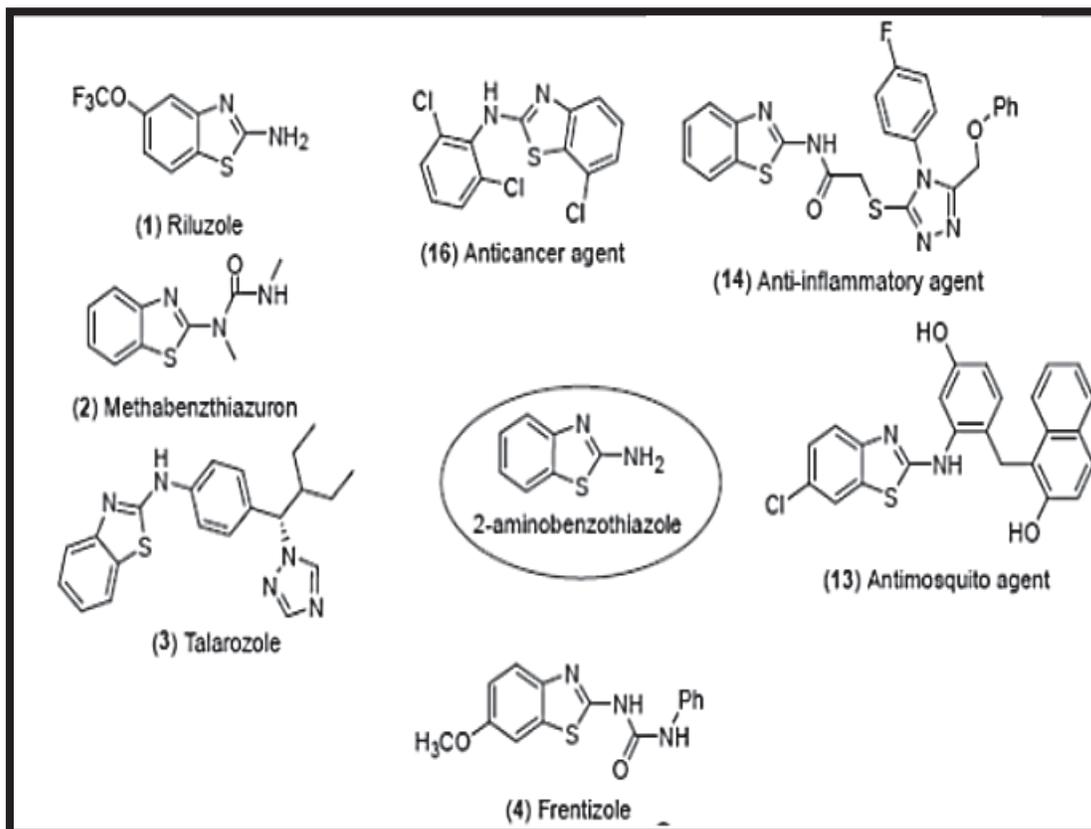


.....16

#### 4-1 - 2-امينوبنزاثيازول 2-aminoBenzathiazol

هو مركب عضوي حلقي غير متجانس صيغته الجزيئية  $C_7H_6N_2S$  متكون من التحام حلقة الفينيل مع هيكل حلقة الثيازول<sup>(80)</sup>. تلعب هذه المشتقات 2-Aminobenzothiazole دورًا مهمًا في الكيمياء الطبية والصيدلانية بسبب أهميتها التركيبية وعلى نطاق واسع لطيف من الأنشطة البيولوجية<sup>(81)</sup>. في الآونة الأخيرة ، كان عدد الأبحاث العضوية المنجزة قد تطور بسرعة لتحضير الحلقات غير المتجانسة التي تحتوي على الكبريت والنيتروجين. حيث اظهرت اكثر مشتقات 2-aminobenzathiazole - 2 اختلافا في الانشطة البايولوجية والصيدلانية مثل مضادات للبكتيريا وكمثبطات قوية للانزيمات<sup>(82)</sup>. مبيدات الفطريات<sup>(83)</sup> ، مضادات لمرض باركنسون<sup>(84)</sup> ، وتمتلك خصائص خافضة للحرارة<sup>(85)</sup>، تمتلك تثبيطا قويا لفيروس نقص المناعة البشرية  $H_1V_1$ <sup>(86)</sup>، وكمضادات لمرض الصرع<sup>(87)</sup>، مضاد للسكري ، طاردة للديدان<sup>(88)</sup> ، مضاد حيوي ، وكمضادات للالتهاب الرئوي<sup>(89)</sup>، وكمضادات للاورام ومثبطات carbonic anhydrase<sup>(90)</sup> ، و مضاد للاكتئاب ، وكمضادات للهستامين<sup>(91)</sup>. وكمضادات للقرحة<sup>(92)</sup> .

وتعتبر المشتقات كمضادات فعالة ومبيدة للبلهارسيا<sup>(93)</sup>. وتحتوي العديد من الجزيئات النشطة بيولوجيًا على الوحدة الهيكلية لـ 2-aminobenzothiazol، مثال على ذلك بعض المركبات التي تم تسويقها كادوية مثل الريزول المستخدم كمضاد للتشنج، والثايازولون الذي يستخدم كمبيد للاعشاب والفرينتزول كمثبط للمناعة والتالورزول مانع للاستقلاب كما في الشكل (15-1)<sup>(94)</sup>.



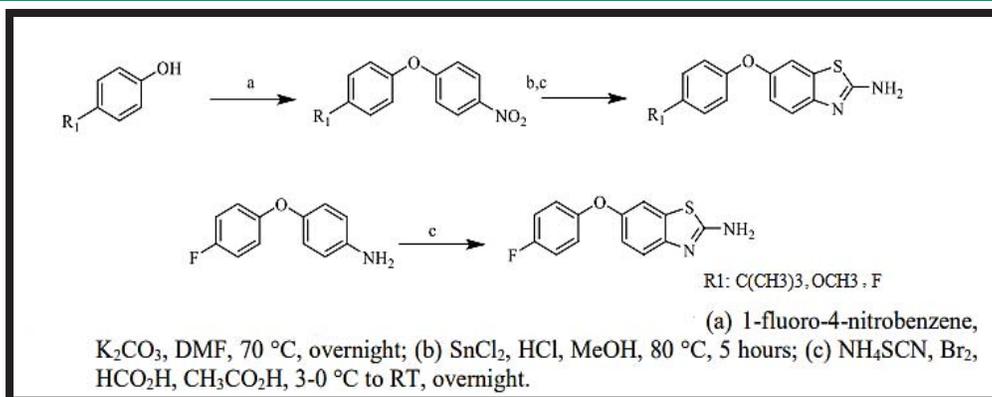
شكل (15-1) اكثر الجزيئات المسوقة شيوعا

## 1-4-1-1- تحضير مشتقات 2- امينو بنزاثيازول

### Preparation of 2- aminobenzathiazole derivatives

#### 1-1-4-1 من 4-ميثوكسي فينول From 4-methoxy phenol

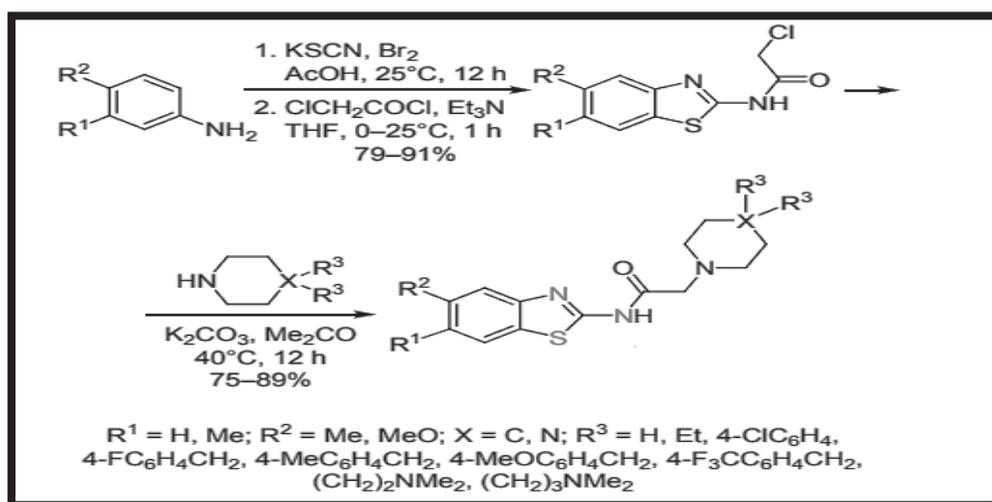
حضر الباحث C Kose وجماعته<sup>(95)</sup> مشتقات 2-امينو بنزاثيازول من تفاعل 4-methoxy phenol مع 1-fluoro-4-nitrobenzene. كما في المخطط ادناه (2-1)



## مخطط (2-1)

## 2-1-4-1- باستخدام البروم كمحفز Bromine as catalyst

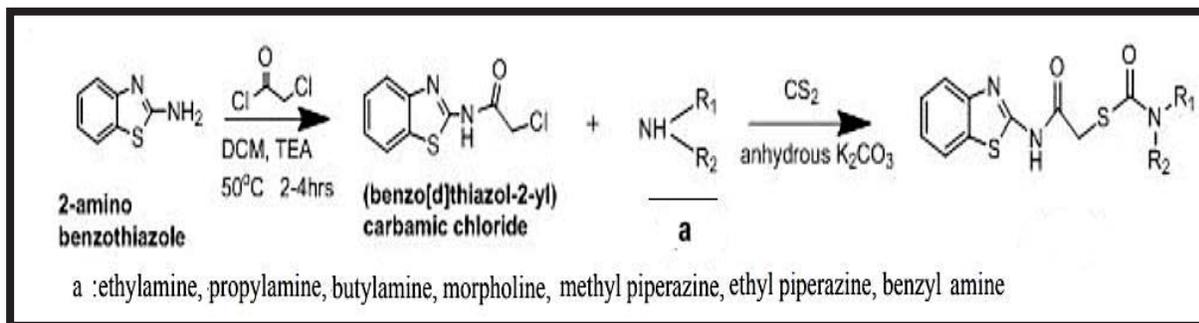
قام أوزكاي وآخرون<sup>(96)</sup> بتحضير سلسلة جديدة من مشتقات البنزوثيايزول باستخدام مشتقات 5,4 - sub.aniline بوجود البروم كعامل مساعد للتفاعل, عن طريق غلق حلقة aniline المعوضة بمساعدة thiocyanogen. كما في المخطط (3-1)



## مخطط (3-1)

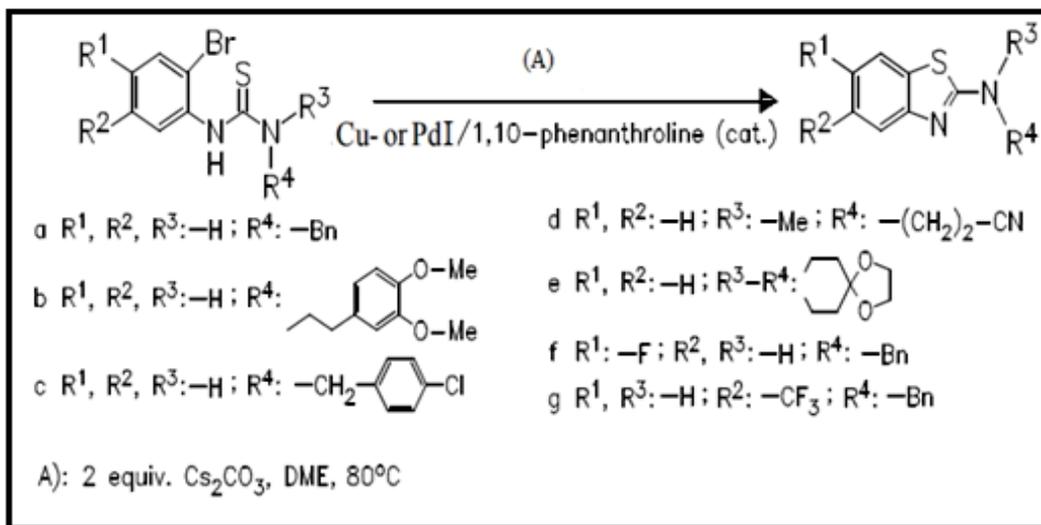
## 3-1-4-1 من carbamic chloride

حضر الباحث PS Harshita وآخرون<sup>(97)</sup> المشتق 2-amino benzothiazole dithiocarbamate من تفاعل 2-amino benzothiazole مع كلورواسيتايل كلورايد مع ثنائي كلورو ميثان كمذيب وثلاثي اثيل امين كقاعدة كما في المخطط ادناه (4-1).



## مخطط (4-1)

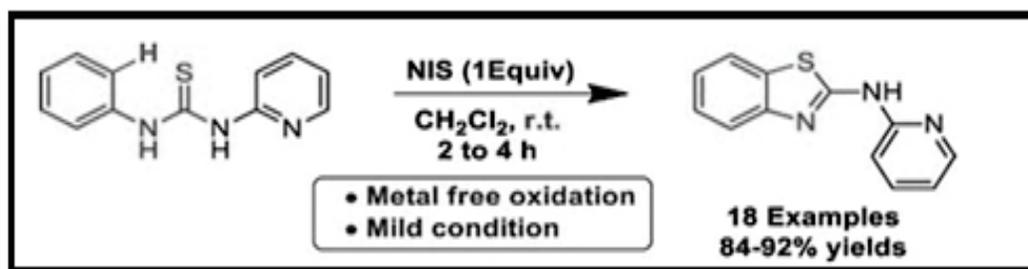
**4-1-4-1- Copper- and palladium-catalyzed cyclization** استطاع Wu وآخرون<sup>(98)</sup> تحضير مشتقات 2-aminobenzoylthioamides من خلال الغلق الحلقي وتكوين الاصرة C-S ضمن الجزيئية بوجود النحاس والبلاديوم كعامل مساعد. كما في المعادلة 17



.....17

## arylthioureas من 5-1-4-1

باستخدام ( N-iodosuccinimide ) NIS كعامل مساعد تمكن الباحث A. Jichkar<sup>(99)</sup> من تحضير مشتقات 2-أمينوبنزوثيازول صناعيا و بنسبة ناتج 92- 84 كما في المعادلة 18

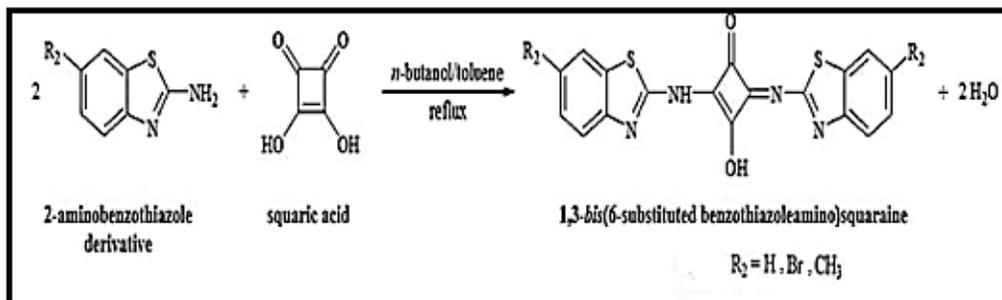


.....18

6-1-4-1 عن طريق البلمرة الضوئية

حضر الباحث A Balcerak<sup>(100)</sup> سلسلة جديدة من مشتقات 2-أمينوبنزاثيازول باستخدام البلمرة الضوئية

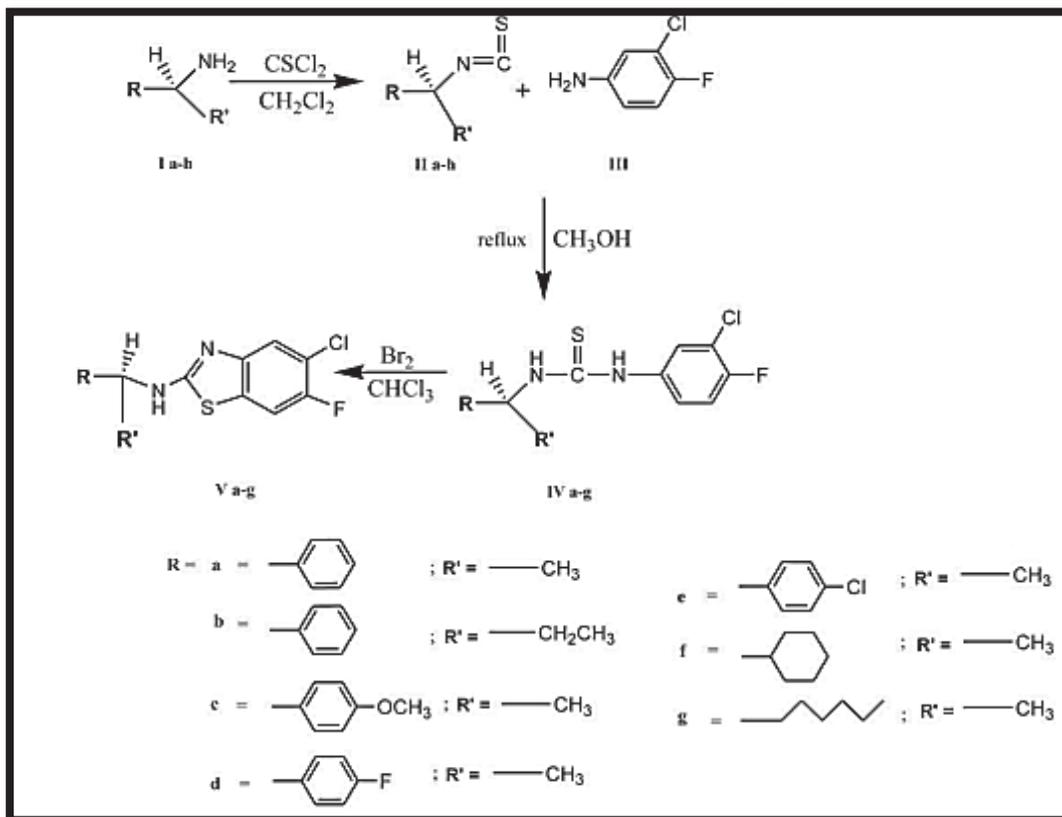
تم التفاعل بخطوة واحدة ادت الى تحضير صبغة السكوارين SQMI كما في المعادلة 19



.....19

7-1-4-1 من تفاعل أمين نشط بصريا

تمكن الباحث SN Manjula وآخرون<sup>(101)</sup> من تحضير سلسلة جديدة من مشتقات 2-أمينوبنزاثيازول الفعالة بصرياً عن طريق تفاعل أمين (I) فعال بصرياً مع ثيوفوسجين thiophosgene للحصول على أيزوثيوسيانات فعال بصرياً كما في المخطط (5-1)



مخطط (5-1)

AZO Dye :

5-1-اصباغ الازو:-

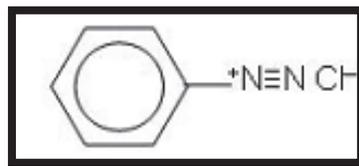
كان أول اكتشاف لصبغات الأزو عن طريق الصدفة في عام 1856 من قبل العالم William Henry Berkin عندما نجح في تحضير صبغة azo الاصطناعية المسمى (mauveine) موفين<sup>(102)</sup>، ويمكن تعريف اصباغ الازو على انها مركبات ملونة تعطي الوان دائمة عند وضعها على الالياف<sup>(103)</sup>. واستعمل الانسان الصباغة لتزيين الالبسة والنسيج لالاف السنين ،ومنذ حوال 3000 سنة قبل الميلاد استخرج المصريون القدماء صبغة النيلة (Indigo) من ورق نبات النيلة<sup>(104)</sup>. وفي الوقت الحاضر ، يمكن الحصول على الآلاف من الأصباغ الاصطناعية من الاسواق<sup>(105)</sup>.

مركبات الأزو هي أقدم وأكبر فئة من الاصباغ العضوية الاصطناعية بسبب استخداماتها وتطبيقاتها المتنوعة. وتتميز مركبات الازو AZO بوجود مجموعة الأزو (-N = N-) المميّزة في بنيتها المترافقة مع مركب حلقي مزدوج أو متطابق ، أحادي أو متعدد الحلقات. ولقد تم استخدامها على نطاق واسع في صباغة ألياف النسيج والأوراق ومواد التلوين المستخدمة في الأغذية ومستحضرات التجميل<sup>(106,107)</sup>. علاوة على ذلك فان مركبات الازو مثل salicylazosulfofopyridine وهو دواء معروف باسم (sulfasalazine) azulfidine يستخدم في علاج التهاب المفاصل الروماتيدي<sup>(108)</sup>، ومن الاستخدامات الاخرى كمضادات للمكروبات<sup>(109)</sup> ومضادات للالتهابات<sup>(110)</sup>، وفي المجالات العلمية لقياس الاس الهيدروجيني والكشف عن ايونات المعادن<sup>(111)</sup>، وكمستشعرات كيميائية ومرشحات الوان<sup>(112)</sup>.

1-5-1-أملاح الديازونيوم Diazonium Salts

هي عبارة عن مواد بسيطة متعددة الاستخدامات لها مجموعة متنوعة من التطبيقات العضوية<sup>(113)</sup>، أملاح الديازونيوم هي املاح غير مستقرة للغاية. اما املاح الدايازونيوم الحلقية فهي مستقرة نسبيا وهذه ليست خاصة. وذلك بسبب وجود حلقة البنزين مع كثافة الالكترون العالية تعمل على استقرار مجموعة  $N \equiv N \pm$ .

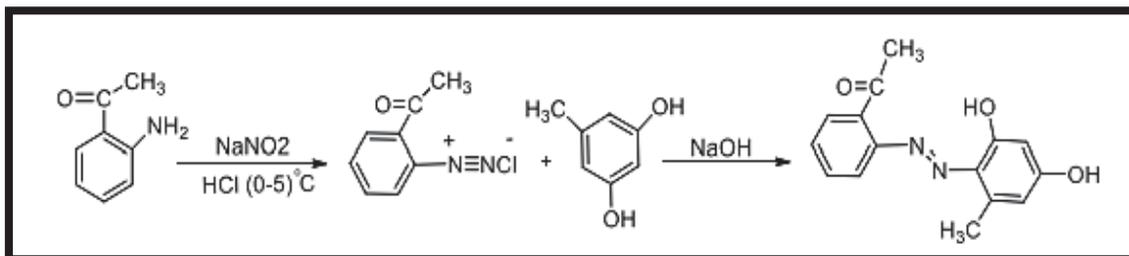
- كلوريد بنزينديازونيوم Benzenediazonium chloride هو مثال على ملح الديازونيوم<sup>(114)</sup>. الممكن تمثيله بالشكل (16-1)



شكل (16-1) ملح كلوريد بنزين دايازونيوم

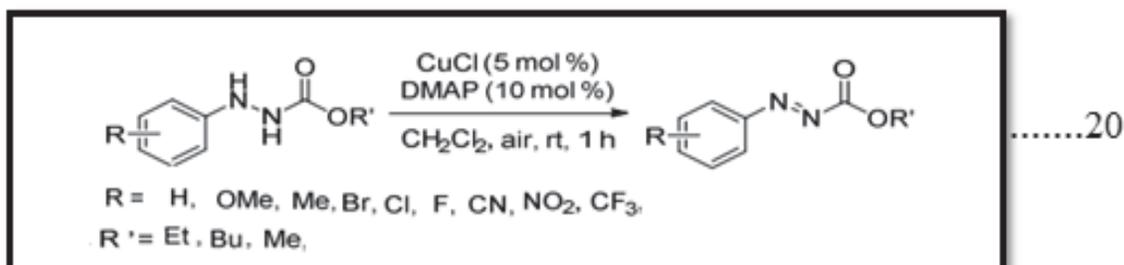
1-5-2- تحضير اصباغ الازو

حضرت اصباغ الازو من خلال تفاعل ملح الدايازونيوم الناتج من تفاعل مركب 2-aminoacetophenone مع نترتيت الصوديوم بوجود حامض الهيدروكلوريك مع 3,5-dihydroxy toluene<sup>(115)</sup>. كما موضح بالمخطط (6-1)

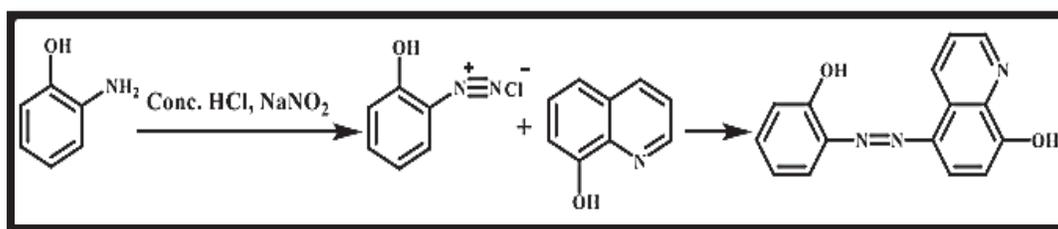


المخطط (6-1)

في الآونة الأخيرة قام الباحث MH Kim<sup>(116)</sup> وآخرون بالكشف عن تحول مؤكسد هوائي صديق للبيئة من ألكيل 2-فينيل هيدرازين كربوكسيلات إلى alkyl 2-phenylazocarboxylates. أدى استخدام نظام CuCl و DMAP إلى تحفيز الأكسدة الهوائية لألكيل 2-فينيل هيدرازين كربوكسيلات في ظروف معتدلة وتم تصنيع مجموعة متنوعة من منتجات azo خلال 3 ساعات كما في المعادلة 20



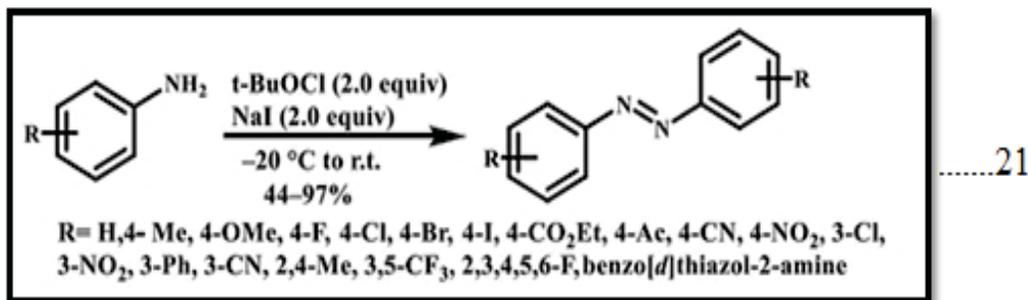
حضر الباحث Taymour A. Hamdalla<sup>(117)</sup> وجماعته مشتقات مركبات الازو الجديدة من اقتران ملح الدايازونيوم الناتج من تفاعل 2-أمينوفينول /حامض الهيدروكلوريك مع نترتيت الصوديوم و8-هيدروكسي كينولين 8-hydroxyquinoline. كما موضح بالمخطط (7-1)



مخطط (7-1)

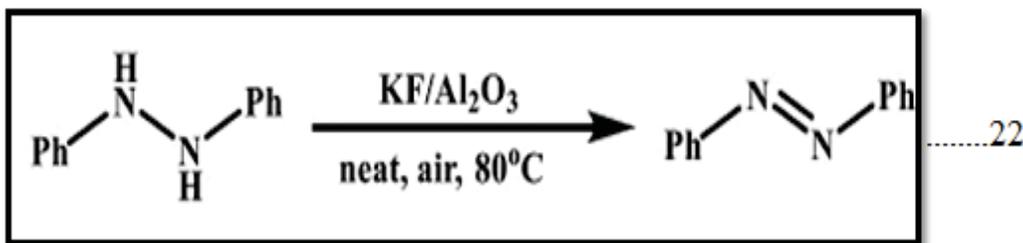
حضر الباحث Youhei Takeda<sup>(118)</sup> وجماعته مركبات ازو جديدة من أكسدة الأمينات الحلقية بواسطة

باستخدام tert-Butyl Hypoiodate . كما موضح بالمعادلة 21



حضر الباحث Masatoshi Mihara<sup>(119)</sup> ومجموعته مشتقات الازو من انتزاع جزيء الهيدروجين من hydrazobenzene باستخدام الألومينا الأساسية أو  $Al_2O_3 / KF$  في ظل ظروف خالية من المذيبات

لتوفير عوائد جيدة لمركبات الازو. كما موضح بالمعادلة 22

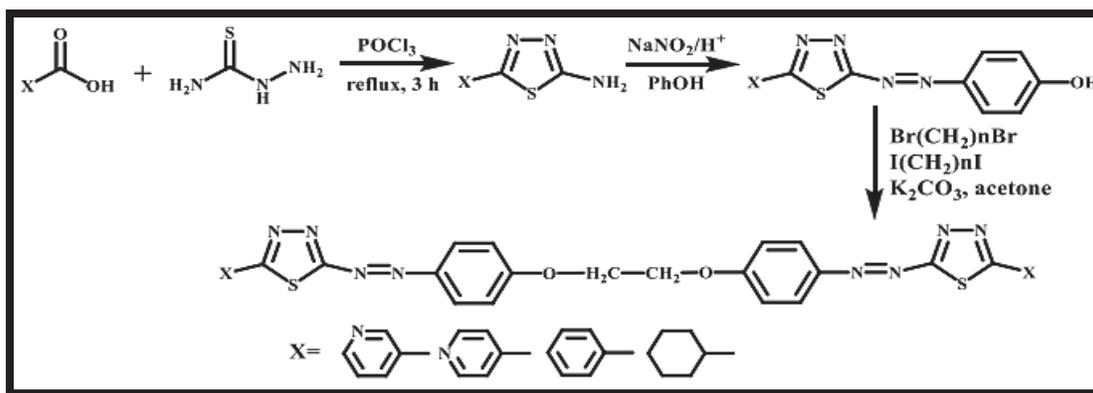


### 3-5-1- التطبيقات البيولوجية والصناعية لمشتقات الازو

#### 1-3-5-1- كمضادات للبكتيريا

قام H.R.Tomi<sup>(120)</sup> وآخرون بتحضير مشتقات جديدة من 1,3,4-Thiadiazole ودراسة فعاليتها

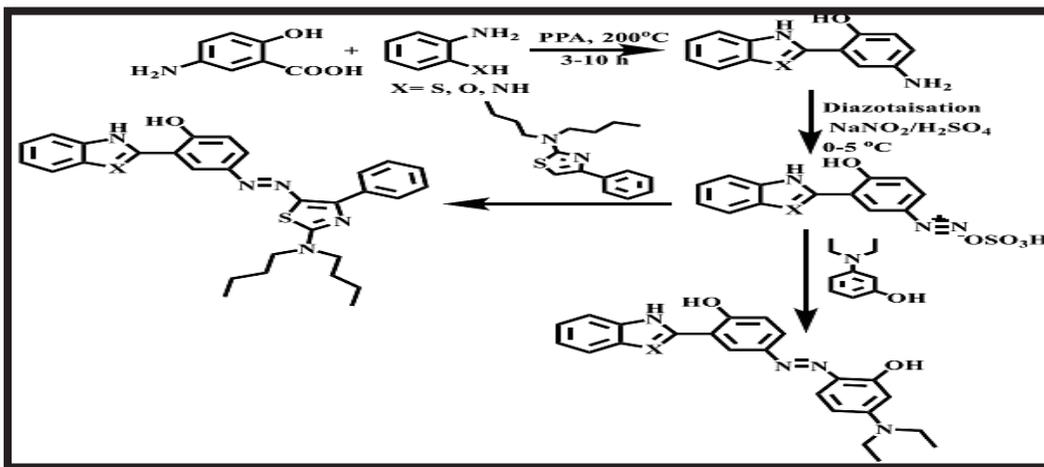
البيولوجية بعضها أظهر نشاطاً جيداً مضاداً للبكتيريا. كما موضح بالمخطط (8-1)



مخطط (8-1)

1-3-5-2- كمضادات للمكروبات

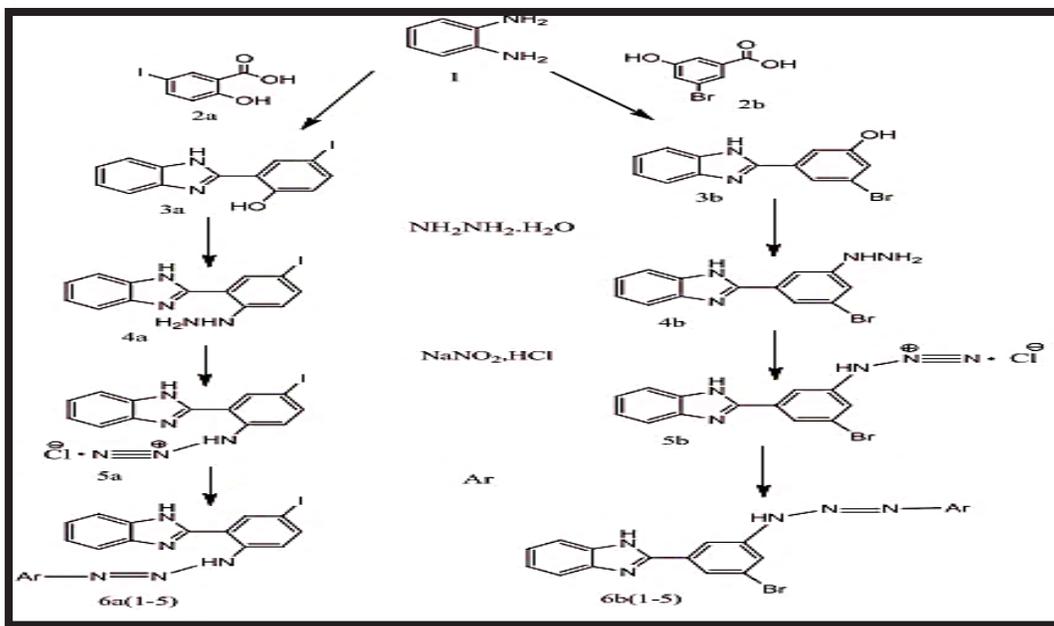
قام Virendra Mishra <sup>(121)</sup> وآخرون بتحضير مشتقات أزو جديدة هي، benzimidazole ، benzothiazole و benzoxazole وأظهر بعضهما نشاطا جيدا كمضاد للميكروبات . كما موضح بالمخطط (9-1)



مخطط (9-1)

1-3-5-3- كمضادات لمرض السل

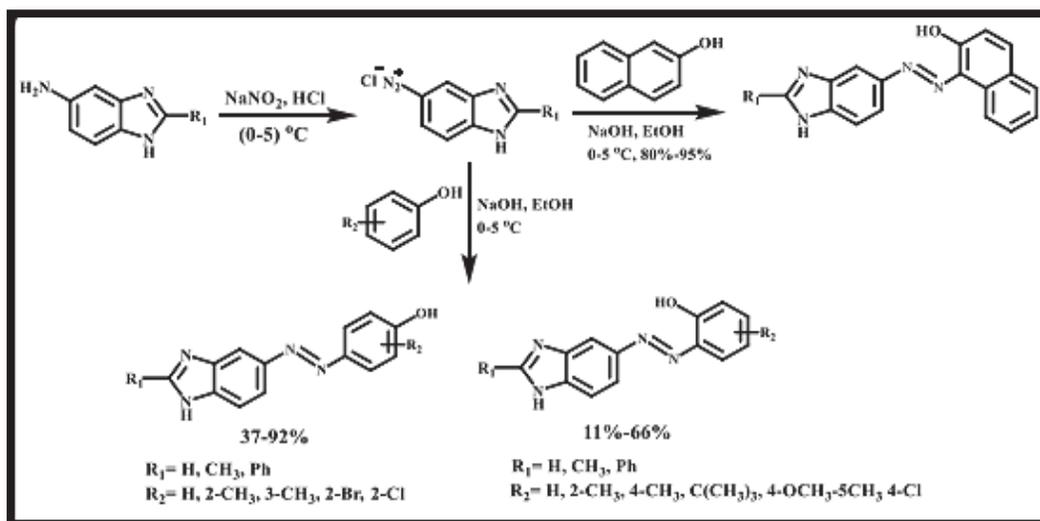
قام S. K. Mohanty وآخرون <sup>(122)</sup> بتحضير سلسلة من مشتقات أزو جديدة للبنزاميدازول اظهرت المشتقات فعالية كمضادات لمرض السل . كما موضح بالمخطط (10-1)



مخطط (10-1)

## 4-3-5-1 كمضادات للفطريات

قام الباحث Yazhen Ke وجماعته<sup>(123)</sup> بتحضير مجموعة متنوعة كيميائياً من مشتقات benzimidazol- azo- phenol بكفاءة وفحصها من أجل أنشطتهم المضادة للفطريات ضد خمسة أنواع من الفطريات حيث أظهرت بعضها أنشطة بايولوجية. كما موضح بالمخطط (11-1)

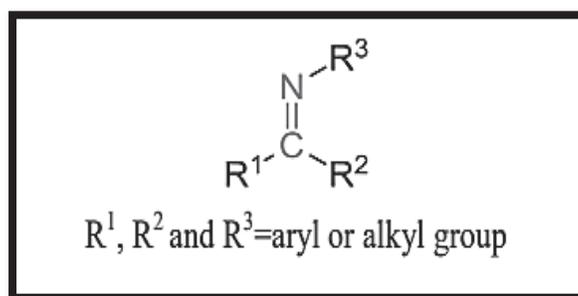


مخطط (11-1)

## Schiff's bases

## 6-1- قواعد شيف

قواعد شيف هي مركبات تحتوي مجموعة الازوميثين imine أو azomethine ( $-\text{C} = \text{N}-$ )<sup>(124)</sup>. كما في الشكل (17-1)



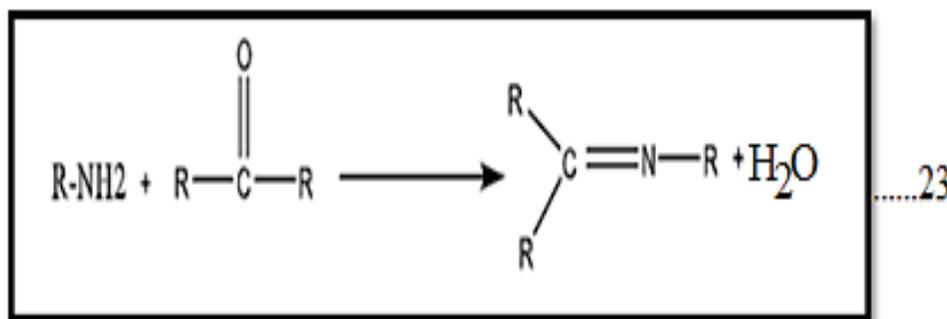
شكل (17-1) قواعد شيف

وتحضر من تكاثف لمركبات الكربونيل مع الامينات الاولى<sup>(125)</sup>. حضرها لأول مرة العالم الالمانى الحائز على جائزة نوبل Hugo schiff عام 1864<sup>(126)</sup>. والصيغة العامة لقاعدة شيف هي ( $\text{RCH} = \text{NR}^1$ )<sup>(127)</sup>. قواعد شيف لديها مجموعة متنوعة من التطبيقات في مجالات مختلفة مثل الكيمياء البيولوجية، والعضوية

والكيمياء غير العضوية<sup>(128)</sup>، والكيمياء التحليلية<sup>(128)</sup>.

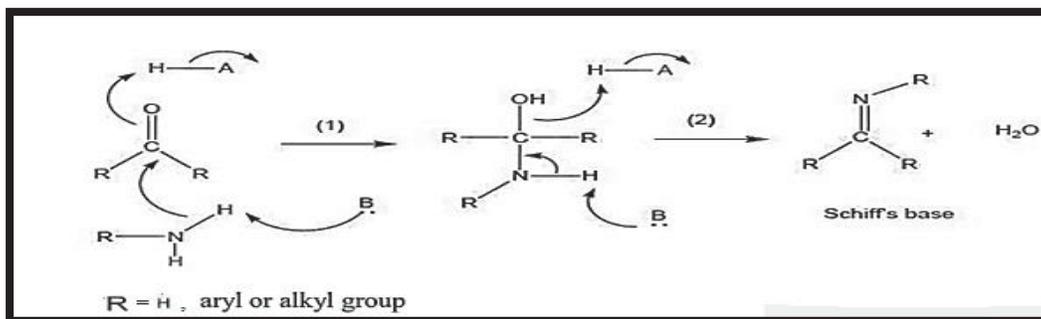
قواعد شيف الاروماتية أكثر ثباتًا من قواعد الألكيل ، وبالتالي يمكن تصنيع الأولى بسهولة<sup>(129)</sup>. توجد مجموعات Imine أو azomethine في العديد من المركبات الطبيعية الفعالة بيولوجيًا مثل Ancistrocladidine و (N-salicylidene-2-hydroxyaniline)<sup>(130)</sup>. وقواعد شيف الشائعة هي مواد صلبة بلورية ضعيفة القاعدية وعلى الأقل بعض اشكال الاملاح غير قابلة للذوبان مع الاحماض القوية<sup>(131)</sup>. وتكوين قواعد شيف مع الالديهيدات اكثر سهولة من الكيتون<sup>(132)</sup>. وهي من اكثر القواعد التي تمتلك فعالية بيولوجية<sup>(133)</sup> مثل مضادات السل<sup>(134)</sup> والسرطان<sup>(135)</sup> ومثبطات نمو النبات<sup>(136)</sup> ومبيدات حشرية<sup>(137)</sup> ومثبطات للجهاز العصبي<sup>(138)</sup>.

ويمكن توضيح معادلة تحضير قواعد شيف<sup>(139)</sup> بالمعادلة 23.



### 1-6-1-الميكانيكة العامة لقواعد شيف

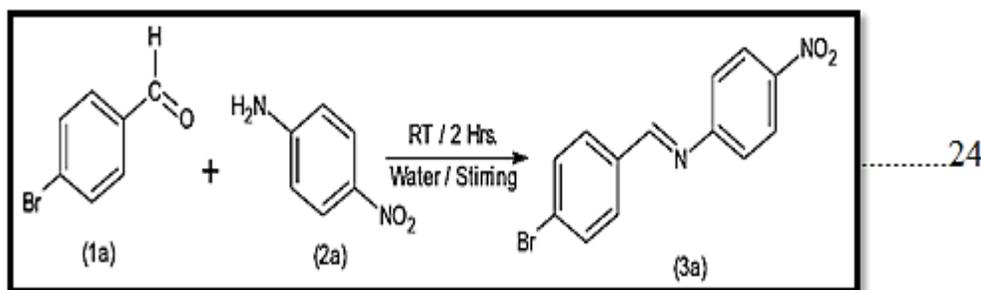
ميكانيكيا، يتم تكوين (imine) في خطوتين. اولاً، يعمل نيتروجين الامين باعتباره نيوكلوفيل، ويهاجم الكتروليفيل (الكاربون كاربونيل) للالدهايد او الكيتون. الخطوة التالية يبرتن النتروجين والالكترونات من N-H، ثم تدفع الاصرة الأوكسجين بعيداً عن الكربون، تاركا المركب برابطة C=N مزدوجة (an imine) مع جزيء ماء مزاح<sup>(140)</sup>. كما في المخطط (12-1)



مخطط (12-1)

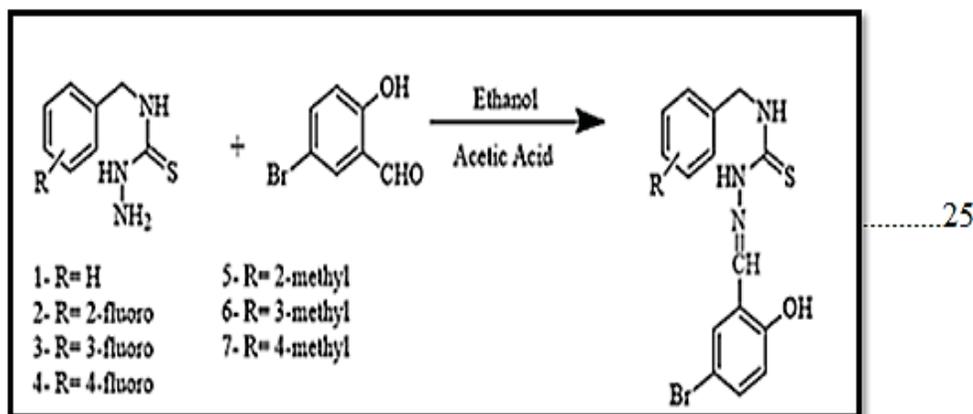
1-6-2- تحضير قواعد شيف

قام الباحث Satish V.<sup>(141)</sup> وآخرون بإجراء فعال وصديق للبيئة لتكوين سلسلة من البروم المستبدلة باستخدام قواعد شيف 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 24

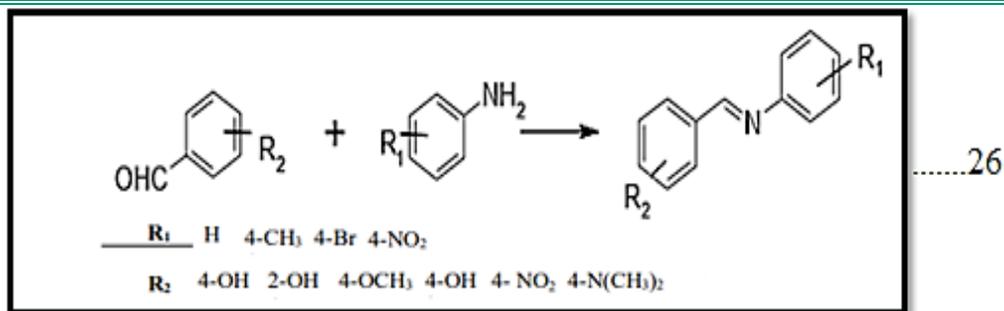


حضر الباحث Muhammad Khalid وآخرون<sup>(142)</sup> سبعة مشتقات من thiosemicarbazones عن طريق تفاعل thiosemicarbazide و salicylaldehyde واستخدام الايثانول كمذيب. كما في المعادلة

25



حضر Suresh Patil وآخرون<sup>(144)</sup> قواعد شيف بتفاعل صديق للبيئة من الأمينات الحلقية الأولية مع aryl aldehydes محفزاً التفاعل بعصير الليمون كحمض طبيعي في ظروف خالية من المذيبات وأعطى التفاعل نتائج جيدة. كما في المعادلة 26



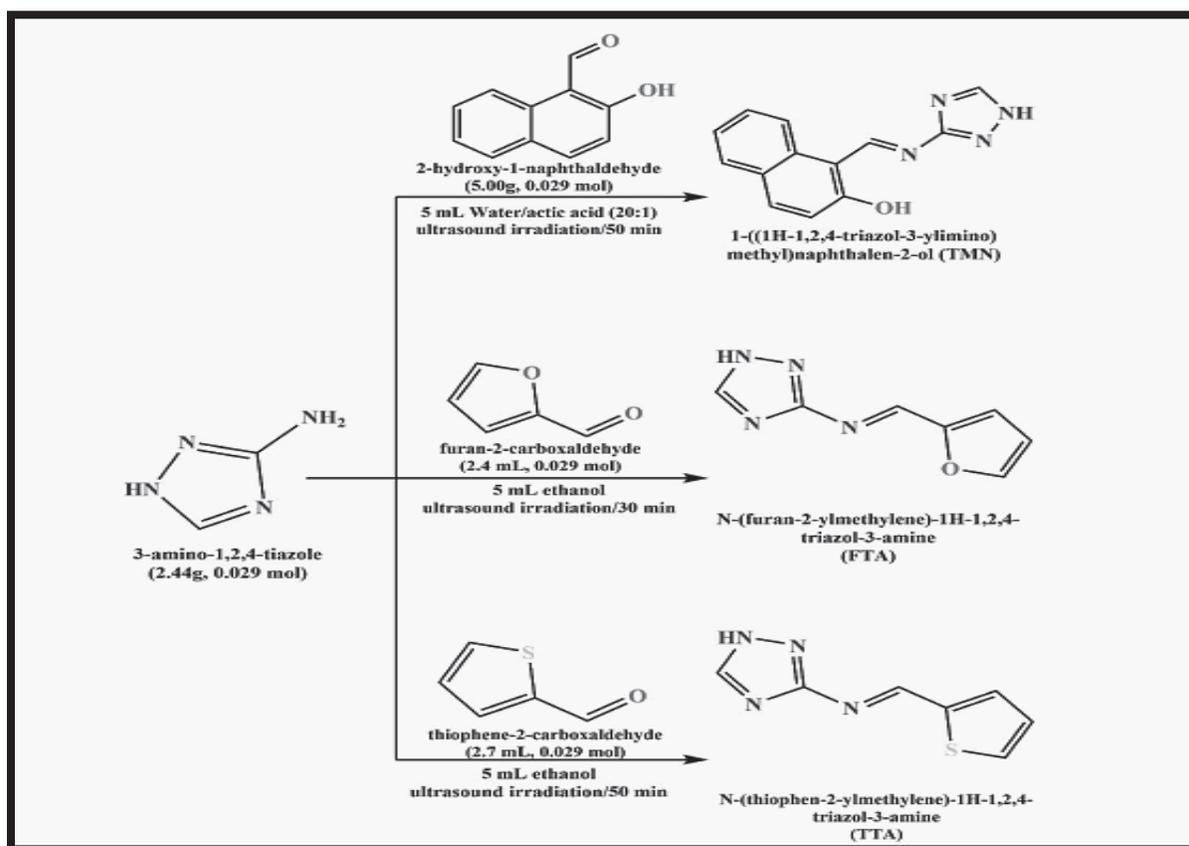
حضر الباحث Moataz M. Abdelsalam وجماعته<sup>(145)</sup>، ثلاث من مشتقات قواعد شيف

1-((1H-1,2,4-triazol-3-ylimino)methyl)naphthalen-2-ol (TMN) و

N-(furan-2-ylmethylene)-1H-1,2,4-triazol-3-amine (FTA)

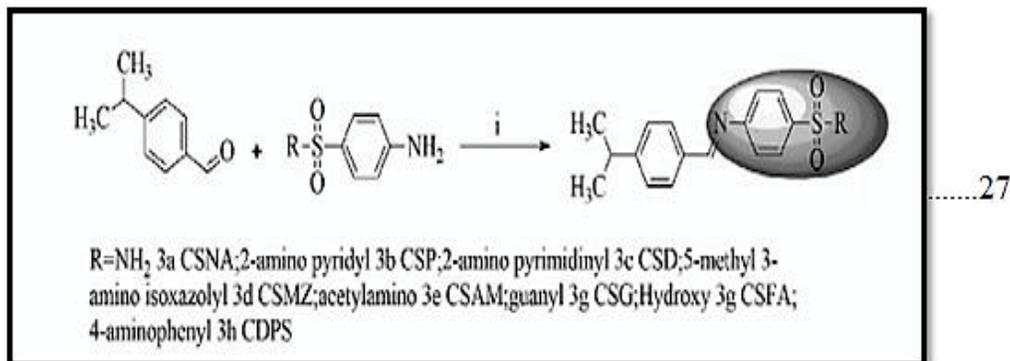
and N-(thiophen-2-ylmethylene)-1H-1,2,4-triazol-3-amine (TTA) وتم تصنيعها تحت

إشعاع فوق صوتي وتم اختبارها كمثبطات للتآكل. كما في المخطط (13-1)

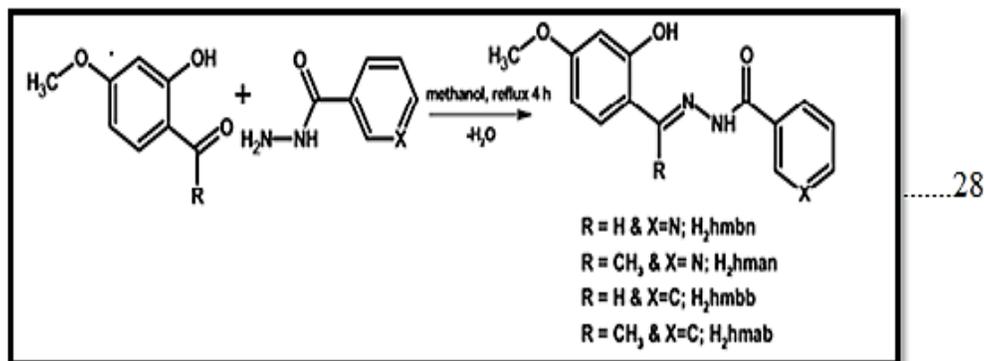


مخطط (13-1)

1-2-6-1- حضر الباحث Ajit Kumar Bishoyi وجماعته<sup>(146)</sup> سلسلة جديدة من من متجانسات قاعدة سلفوناميد شيف p-cuminal 3a-3h وتركيبها بواسطة العديد من الدراسات الطيفية. كما في المعادلة 27



2-2-6-1- حضر الباحث Hadiza وآخرون<sup>(147)</sup> , قاعدة شيف المشتقة من تفاعل أسيل هيدرازونات acylhydrazones مع 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone كما في المعادلة 28



## Aim of Study

## 7-1- الهدف من الدراسة

الهدف من هذه الدراسة هو تصنيع مشتقات لقواعد شيف جديدة تحتوي على مجموعة 1،3 البنزاثايازول ومشتقات آزو جديدة وتشخيصها باستخدام طرق التحليل الطيفي المختلفة وتقييم النشاط المضاد للبكتيريا لبعض المشتقات ضد أربعة أنواع من البكتيريا ، احدهما موجبة لصبغة كرام (Gr<sup>+ve</sup>) هي (*S.aureus*) ، والبعض الأخرى سالبة لصبغة كرام (Gr<sup>-ve</sup>) (*K.pneumonia, Escherichia coli*)