

تحضير وتشخيص بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من حلقة 1,3,4-

ثايدايازول

نزهان كريم مظهر الهبيي²

أياد سليمان حمد المعيني¹

^{2,1} جامعة تكريت/كلية التربية للعلوم الصرفة

تاريخ قبول البحث: 2016/2/23

تاريخ استلام البحث: 2015/4/13

Ayad.soleman@yahoo.com¹

Nazhan.ka@yahoo.com²

الخلاصة

تناول هذا البحث تحضير بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من حلقة 1,3,4- ثايدايازول مثل معوضات الثايازوليدين -4 - أون والازتدين -3- أون وكذلك أصباغ الأزو. وقد حضرت هذه المركبات من خلال استخدام قواعد شف المحضرة من تفاعل مشتقات الثايدايازول مع معوضات البنزديهايد كوسيطات في هذه التفاعلات، فقد عملت قواعد شف مع معوض الأنيلين بوجود البيريدين كعامل مساعد لتعطي أصباغ الأزو ومع حامض الثايوكلايكول لتعطي الثايوزوليدين -4 - أون بوجود كلوريد الخارصين اللاماني كعامل مساعد، ومع كلوريد استايل كلورايد بوجود ثلاثي اثيل أمين كعامل مساعد لتعطي مركبات الأزيدين -3- أون . وتم تشخيص هذه المشتقات من خلال الخواص الفيزيائية وبواسطة تقنية الأشعة تحت الحمراء (IR) وبيروتون الرنين النووي المغناطيسي (^1H-NMR).

الكلمات الدالة: المركبات الحلقية, غير المتجانسة , ثايدايازول

Preparation and diagnosis some heterocyclic compounds that derived from 1,3,4 – Thiadiazole compound

ABSTRACT

This search included synthesis of some heterocyclic compounds devired from 1,3,4-thiadiazol ring ,such as thiazolidin -4-one substituents Azetidine -3- one and Azo dyes. These compounds were aprepard from Shiff bases loaded on thiazdiazol ring, These bases have been treated with Aniline substituents in presence of pyrididine as a catalyst to give azo dyes , thioglycolic acid to produce thiazolidine -4- one in presence of ZnCl₂ as catalyst and finally with chloroacetylchloride to produce Azetidine-3-one in presence of tryethylamine as a catalyst. The prepared compounds were identifie by physical properties and IR,H¹-NMR Spectroscopy.

Keyword : cyclic compounds, heterocyclic, Thiadiazole

1. المقدمة (Introduction)

المركبات الحلقية غير المتجانسة هي المركبات التي تمتلك تركيباً حلقياً يحتوي على أكثر من نوع واحد من الذرات، وتعد ذرات النتروجين والاكسجين والكبريت أكثر الذرات غير المتجانسة انتشاراً فضلاً عن ذرة الكربون.

ونظراً لكون هذه المركبات واسعة الانتشار في الطبيعة فقد لقيت اهتماماً كبيراً من الباحثين لاهميتها الحياتية فهي تدخل

في تركيب الكلوروفيل في النبات ، كما ان الهيموكلوبين يحتوي على أربع حلقات من البايورول [1].

كما أن هذه المركبات تدخل في تركيب السكريات ومشتقاتها وفي تركيب معظم الفيتامينات مثل الفيتامين (س)

(Vitamin C) الذي يوجد على هيئة حلقات خماسية (الفوران) او سداسية (البايوران) والتي تحتوي على ذرة أكسجين

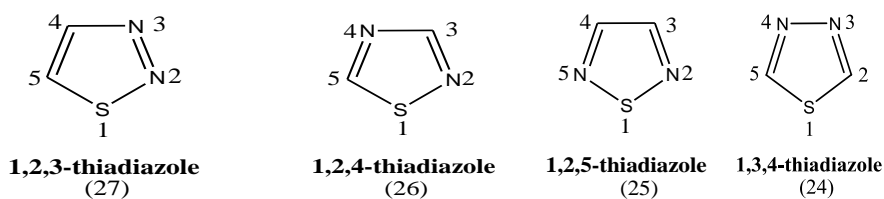
واحدة . وإن معظم افراد مجموعة الفيتامين (ب) (Vitamin B) تمتلك حلقات غير متجانسة حاوية على النتروجين من ضمنها البايريدوكسين (B6) وهو احد مشتقات البيريدين ويعد ضرورياً لعملية التمثيل الغذائي للأحماض الامينية[2].

وتوجد أنواع عدة من الجزيئات الحياتية التي تحتوي في تركيبها على أنظمة حلقيه غير متجانسة منها القواعد النتروجينية مثل البيورين والبريميدين التي تدخل في تركيب كل من الـ DNA و RNA وتدخل في تركيب الاحماض الامينية مثل (البرولين، الهستيدين، التريبتوفان)[3].

وتدخلت هذه المركبات في تركيب العديد من الانظمة الحياتية ، فمعظم اشباه القلويدات وهي قواعد نتروجينية توجد في النباتات والعديد من المضادات الحيوية ومنها البنسيلين تحتوي على أنظمة حلقيه غير متجانسة ، كما انها تمتاز بأن لها خواصاً جيدة بوصفها أدوية ومبيدات حشرية واصبغاً وبوليمرات[4].

تؤدي المركبات الحلقيه غير المتجانسة ومشتقاتها دوراً مهماً واساسياً في المجالين الصيدلاني والصناعي ولذلك فان (65%) من البحوث المقدمة في الكيمياء العضوية انصببت في مجال كيمياء الحلقات غير المتجانسة[5].

ويعد الثايدايازول من المركبات الحلقيه غير المتجانسة الأروماتية وهو عبارة عن حلقة خماسية مكونة من ذرتي كاربون وذرتي نتروجين وذرة كبريت واحدة , ويوجد الثايدايازول بأربع صيغ مختلفة اعتمادا على موقع ذرتي النايتروجين والكبريت كما في الأشكال (24-27).



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

إن لمركبات 1,3,4- ثايدايازول في الوقت الراهن اهمية كبيرة وذلك بسبب صفاتها البيولوجية المتنوعة اذ تعد مضادات للبكتريا. ان سبب الفعالية البيولوجية العالية لمشتقات حلقة الثايدايازول قد يعود إلى حلقة الثايدايازول نفسها والى وجود مجموعة الثايول التي تحتوي على ازدواج الكبروني ممكن ان يكون مثبطاً أو منشطاً لعمل الانزيمات [6].

وتعد قواعد شف من المركبات ذات الانتشار الواسع وهي المركبات العضوية الحاوية في تركيبها على مجموعة الازوميثين (CH=N) حضرها العالم الالمانى شف لأول مرة عام 1864م من تفاعل تكثيفي بسيط وهو تفاعل الامينات الاولية الأروماتية والاليفاتية مع الالديهيدات والكيوتونات بنوعها. ان هذه المركبات تحتوي على مجموعة N او C أن وجود هذه المجاميع يزيد من استقرارها ويحافظ عليها من التحلل [7].

ومن مشتقات الثايدايازول اصباغ الأزو حيث سُميت بهذا الاسم لاحتوائها على مجموعة الازو التي هي عبارة عن ذرتي نتروجين متجاورتين مرتبطتين بأصرة مزدوجة (-N=N-) تهجينها SP^2 ترتبط مع ذرات كاربون اليفاتية او أروماتية ويمكن ان تكون هذه الأصباغ أحادية الازو (Mono azo) او ثنائية الازو (Di azo) ويمكن ان تحتوي أيضاً على أكثر من مجموعتي ازو (-N=N-) كما في الأصباغ الثلاثية الازو (Tri azo) [8] وتعرف بأنها مواد شديدة التلوين تستطيع ان ترتبط بالمواد المراد صبغها وتكسبها ألواناً مختلفة لا تتأثر بالغسل والضوء والأكسجين والحوامض والقواعد ويطلق عليها عادة كلمة صبغة على مصطلحين هما (Pigments , Dyes).

ومن المركبات الحلقية غير المتجانسة الازيتدين-3-أون Azetidine-3-one هي عبارة عن حلقة رباعية تحتوي على ذرة نتروجين ومجموعة كاربونيل في موقع 2 وتسمى أيضاً مركبات (β -Lactam) وتعتبر من المركبات الفعالة بايولوجيا وقد أثبتت الدراسات بان لها فعالية ضد البكتريا والمكروبات والا لتهايات و ضد الأورام السرطانية. كذلك صنفت على أنها مثبطات للأنزيمات وتؤثر على الجهاز العصبي المركزي [9].

2. الهدف من البحث (Aim of the work)

يهدف هذا البحث الى تحضير مركبات جديدة لحلقة 1,3,4- ثايدايازول ذات حلقات متعددة يمكن استخدامها كوسطيات في مجال التصنيع العضوي .ومن المؤمل ان يؤدي زيادة الحلقات غير المتجانسة في المركب الواحد الى زيادة الفعالية البيولوجية.

3. الجزء العملي (Experimental part)

- تحضير المركب K1 - 5(4-hydroxy phenyl)(4- chlorophenyl diaznnyl) methylene amino)-

1,3,4-thiadiazol-2-thiol

اولا:- يذاب (0.02 مول) من مشتق الانلين في (2 مل) من حامض الخليك الثلجي و(1.5مل) من حامض الهيدروكلوريك المركز. ثم يضاف اليه نترتيت الصوديوم (0.2 غم مذاب في 2 مل ماء مقطر) قطرة قطرة مع التحريك والحفاظ على درجة الحرارة (0- 5 م⁰) داخل حمام ثلجي.

ثانيا:- يذاب (0.01 مول) من قواعد شف المحضرة من تفاعل الثايدايازول مع معوضات البنزليدهايد في (3 مل) من البردين داخل حمام ثلجي . يضاف المحلول المتكون في الخطوة الاولى الى المحلول المتكون في الخطوة الثانية قطرة قطرة مع التحريك داخل الحمام الثلجي. بعد اتمام الاضافة يترك المحلول لمدة يوم كامل بدرجة حرارة الغرفة .بعد ذلك يتم سكب المحلول في (250مل) من الماء البارد ومن ثم يرشح الناتج [10].

- تحضير المركب K₂:

5-(5-hydroxy-3-methoxybenzylidene amino) -1,3,4-thiadiazol-2-thiol

يذاب (0.01 مول) من الثايدايازول في 10مل إيثانول مطلق وكذلك يذاب (0.01 مول) من احد الأ لدهايدات الأروماتية المذابة بذات المذيب. ويصعد مزيجهما لمدة (6 ساعات). يركز قليلاً ثم يبرد ببطئ ويرشح بعد ذلك الراسب المتكون وتعاد بلورته بالايثانول [11].

– تحضير المركب: K3

2-chloro-1-(5-(2,4-dinitro phenyl thio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(3-hydroxy-5-methoxy phenyl) azetidien-3-one

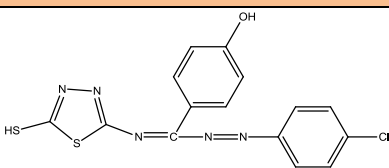
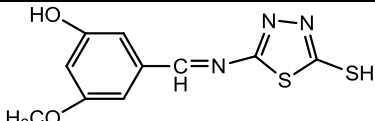
مزج (0.9 مل- 0.03 مول) من كلوروكلورايد الاستيل في 10 مل من 4,1- داي اوكسان البارد عند (0-5م°) مع (0.6مل-0.01 مول) من ترائي اثيل امين ، ثم اضيف (0.8غم, 0.002 مول) من قواعد شف المحضرة والمذابة في 10 مل من المذيب نفسه وابقى المزيج في حمام ثلجي مع التحريك لمدة 24 ساعة , نترك المزيج عند (25م°) لمدة 18 ساعة لإكمال التفاعل ، رشح الراسب وغسل بالماء وجفف واعيدت بلورته من الايثانول او الميثانول [12].

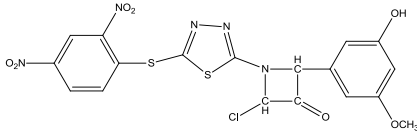
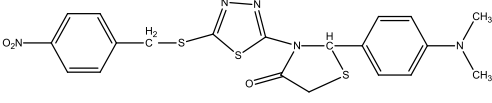
– تحضير المركب: K4

2-(4-(dimethyl amino)phenyl)-3-(5-(4-nitro benzythio)-1,3,4- thiadiazol-2-yl)thiazolidin-4-one

مزج (0.02 مل, 0.002 مول) من حامض الثايوكلايكولك مع (0.035غم, 0.0012 مول) من قواعد شف المحضرة والمذابة في 10 مل من 4,1 دايابوكسان ثم اضيف (0.02 غم) من كلوريد الخارصين اللامائي وصعد المزيج لمدة 7 ساعات. برد المحلول ثم جفف [13].

الجدول (1) الخواص الفيزيائية للمركبات (K4-K1)

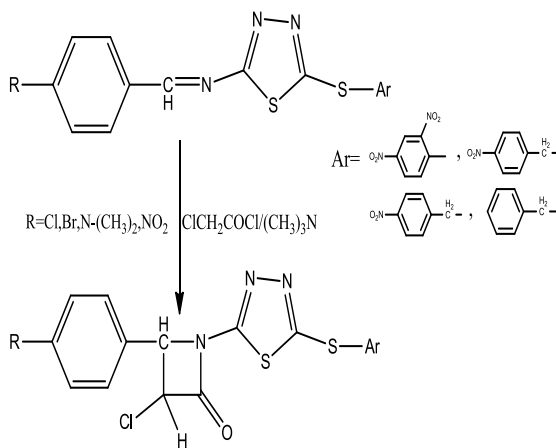
Comp No	Structure	Molecular Formula	Colour	M.p(c ⁰)	Yield
K1		C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	Yilow	177-175	75
K2		C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	Yilow	174-172	84

K3		$C_{18}H_{12}ClN_5O_7S_2$	Brown	260-258	95
K4		$C_{20}H_{19}N_5O_3S_3$	Yellow	172-170	67

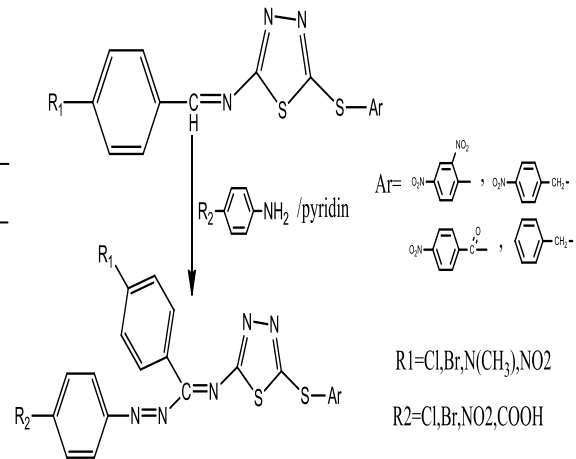
4. النتائج والمناقشة (Result and Discussion)

مدخل:-

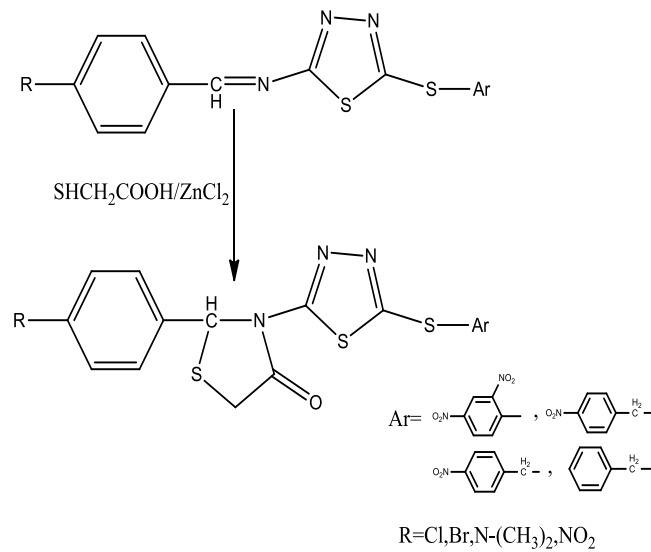
لقد تم تحضير هذه المركبات عن طريق الغلق الحلقي لقواعد شف إذ عوملت قواعد شف مع نترتيد الصوديوم ومشتقات الانلين اعطت اصباغ الازو مرة ومرة مع كلوريد الحامض وتراي مثيل امين لتعطي مركبات ثنائي اريل ثنائي ازتدين ومرة مع حامض الثايوكلايكولك بوجود كلوريد الخارصين الامائي لتعطي الثايوزولدينات:-



المخطط (2) تحضير المركب K3



المخطط (1) تحضير المركب K1



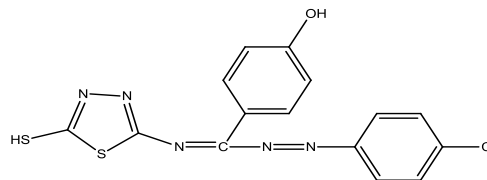
المخطط (3) تحضير المركب K4

- تفسير طيف IR للمركب K1: 5(4-hydroxy phenyl)(4- chlorophenyl) diazanyl) methylene

amino)-1,3,4-thiadiazol-2-thiol

شخص المركب (K1) بواسطة الخواص الفيزيائية وكذلك بواسطة الاشعة تحت الحمراء إذ اظهر الطيف حزمة امتصاص عند 1440Cm^{-1} والتي تعود لمط مجموعة (-N=N-) وكذلك لوحظ ظهور حزمة امتصاص مط مجموعة (C-N) والتي ظهرت عند 1309Cm^{-1} وكذلك حزمة امتصاص مجموعة (C=N) والتي ظهرت عند 1606Cm^{-1} وكذلك حزمة امتصاص مجموعة (C-H) الارماتية والتي ظهرت عند 3050Cm^{-1} .

الجدول (2) يبين قيم طيف (IR) للمركب K1



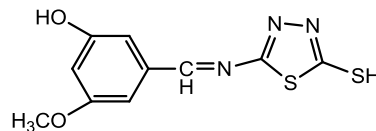
Comp. No.	Ar	Ar C-H	C-S Cm^{-1}	N=N Cm^{-1}	C-N Cm^{-1}	C=N Cm^{-1}	C=C Cm^{-1}	Other

K1	4-Cl	3056	821	1440	1309	1604	1575	C-Br 526
-----------	------	------	-----	------	------	------	------	-------------

- تفسير طيف IR للمركب K2

شُخصت هذه المركبات بواسطة قياس خواصها الفيزيائية كما هو مبين في الجدول (1) وكذلك من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) إذ اظهر الطيف حزم امتصاص عند $3075-3000\text{ Cm}^{-1}$ والتي تعود لمط الاصرة (C-H) الارماتية وكذلك اظهر الطيف حزم امتصاص عند $3074-3010\text{ Cm}^{-1}$ والتي تعود لمط الاصرة (C-H) الالفاتية واطهر فيها حزم امتصاص عند 1674 Cm^{-1} والتي تعود لمط الاصرة (C=N) وحزم امتصاص ضمن المدى 1575 Cm^{-1} والتي تعود للاصرة (C=C) وحزم امتصاص عند 752 Cm^{-1} والتي تعود لمط الاصرة (C-S) وكذلك اظهر الطيف حزم مختلفة.

الجدول (3) يبين قيم طيف (IR) للمركب K2



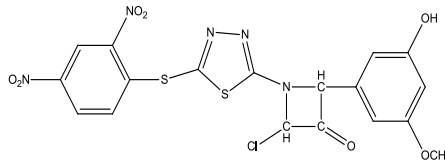
Comp. No.	A r C-H Cm^{-1}	AL C-H Cm^{-1}	C-S Cm^{-1}	C=N Cm^{-1}	C=C Cm^{-1}	Other Cm^{-1}
K2	3074-3010	3056-3000	752	1674	1456	O-H 3406

- تفسير طيف IR للمركب K3

شُخص هذا المركب باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء , وأظهر الطيف حزم عند التردد 1710 cm^{-1} تعود إلى مط أصرة الكاربونيل الأميدية (C=O), وحزم أخرى عند التردد 1170 cm^{-1} تعزى إلى مط الأصرة (C-N) فضلاً

عن حزم عند التردد 1570 cm^{-1} تعود إلى اهتزاز الأصرة ($\text{C}=\text{C}$), وحزمة عند التردد (1610) تعود إلى مط الأصرة ($\text{C}=\text{N}$).

الجدول (4) يبين قيم طيف (IR) للمركب K3

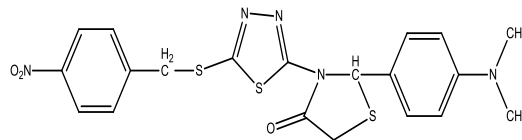


Comp. No	C-H	C=O Cm^{-1}	C=C Cm^{-1}	C=N Cm^{-1}	C-N Cm^{-1}	Other Cm^{-1}
K3	3010	1710	1570	1610	1170	O-H (C-O-C) 3251 1250

- تفسير طيف IR للمركب K4

شُخص المركب الناتج اعتماداً على الخواص الفيزيائية وكذلك طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) حيث لوحظ اختفاء حزمة ($\text{C}=\text{N}$) والتي تظهر عادة ضمن المدى (1640 cm^{-1}) وأظهر الطيف حزم عند 1700 cm^{-1} تعود إلى مط أصرة الكاربونيل الأميدية ($\text{C}=\text{O}$) وحزم عند التردد (825 cm^{-1}) تعزى إلى مط الأصرة (C-S-C) فضلاً عن ظهور حزمة عند التردد (1470 cm^{-1}) تعود إلى مط الأصرة ($\text{C}=\text{C}$).

الجدول (5) يبين قيم طيف (IR) للمركب K4



Comp. No	C-H	C=O Cm^{-1}	C=C Cm^{-1}	C-N Cm^{-1}	C-S-C Cm^{-1}	Other Cm^{-1}
K4	3030	1700	1470	1200	825	C-H 2800-2900

- تفسير طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب K3

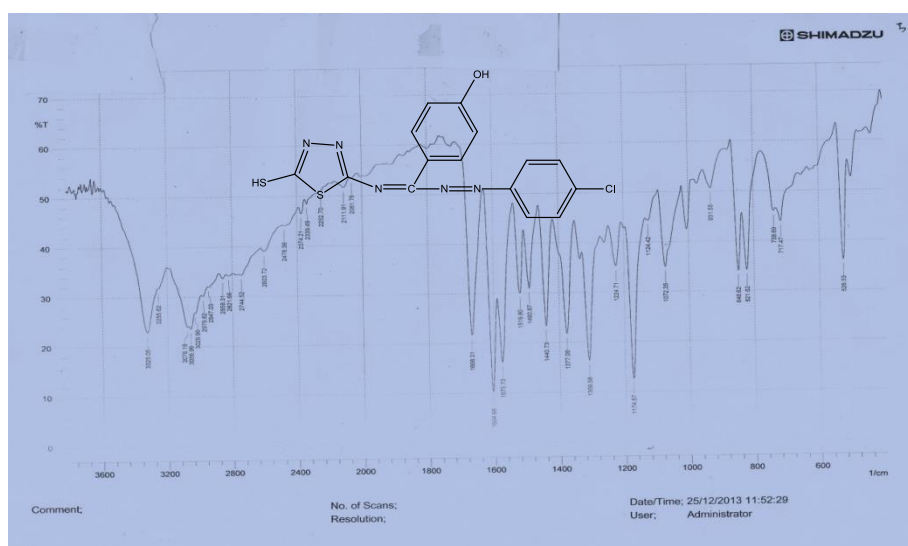
أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب ((K26) إشارة عند δ 2.5 ppm) تعزى إلى بروتون DMSO وإشارة عند δ 3.4ppm تعزى إلى بروتون (OCH_3) . إضافة إلى إشارة مفردة عند δ 5.4.ppm) تعزى إلى بروتون (Cl-CH) إضافة إلى ذلك يلاحظ وإشارة عند δ 8.58 ppm تعزى إلى بروتونات الحلقة الارماتية $(\delta\text{H,Ar-H})$ إضافة إلى إشارة مفردة عند δ 9.8ppm تعزى إلى بروتون (2H,OH) وإشارة عند δ 3.4ppm تعزى إلى بروتون (OCH_3) .

- تفسير طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب K4

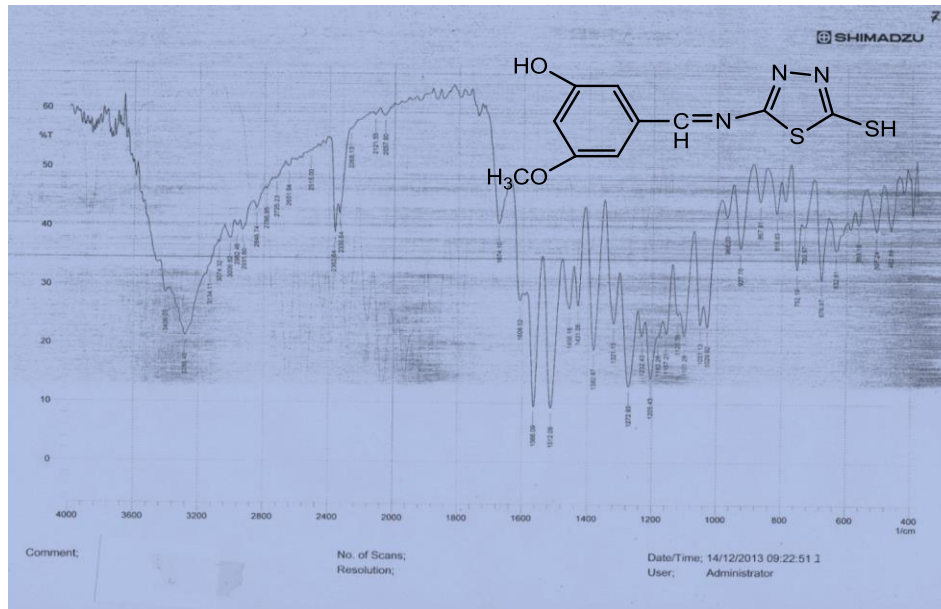
أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب ((K26) إشارة عند δ 2.5 ppm) تعزى إلى بروتون DMSO وإشارة عند δ 3.4ppm تعزى إلى بروتون $(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$. إضافة إلى إشارة مفردة عند δ 3.5.ppm) تعزى إلى بروتون $(-\text{SCH}_2)$ إضافة إلى ذلك يلاحظ وإشارة عند δ 7.7 ppm تعزى إلى بروتونات الحلقة الارماتية $(\delta\text{H,Ar-H})$.

الأشكال

أطياف الأشعة تحت الحمراء (IR)

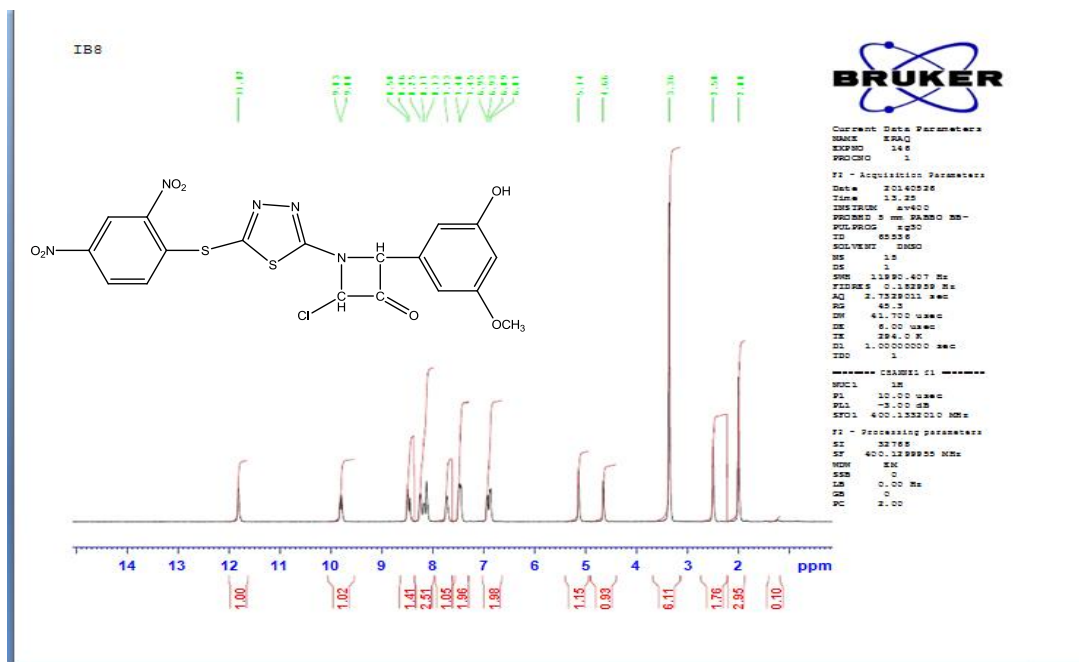


الشكل (1) يمثل طيف (IR) للمركب K1

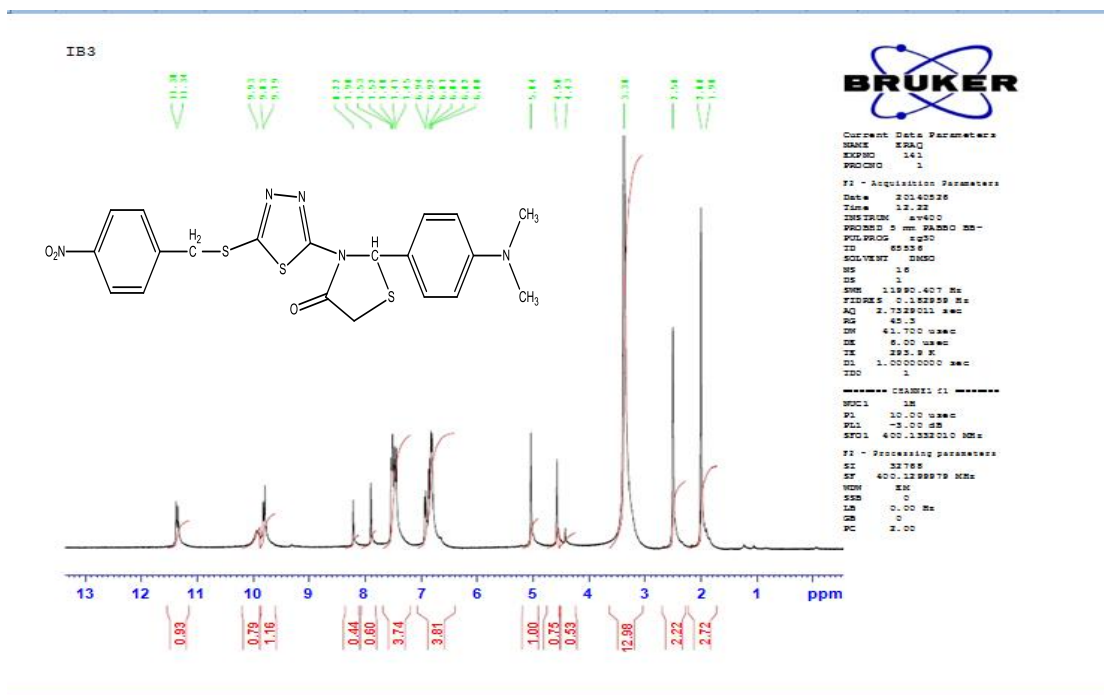


الشكل (2) يمثل طيف (IR) للمركب K2

اطيف بروتون الرنين النووي المغناطيسي ¹H-NMR



الشكل (3) يمثل طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب K3



الشكل (4) يمثل طيف ($^1\text{H-NMR}$) للمركب K4

5. المصادر (References)

- [1] J. B. Hendrickson; D. J. Cram and S. G. Hamond, (1970), "Organic Chemistry", 3rd. Edn., McGraw-Hill Inc., Japan, P.967.
- [2] G. Sarban , S. Cuc , E. Egri and A. Salvan., *Farmacia*, 58 , 6 , (2010).
- [3] A. R. Katritzky and C. W. Reez, (1984), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry; "Synthesis and uses of heterocyclic compounds", Pergamon press Ltd., England, Vol.4, P.VII.
- [4] L. R. A. Buti ,*M. Sc. Theses*. University of Mosul . Iraq ., (2011).
- [5] L.A. Paquette , Translated by F.A. Hussein , H.K. Awadh & S.S. Al-Azawi , "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" ,Higher Education press., Baghdad (1989).
- [6] I. Lalezari & A. Vahdat , *J.Med. Chem.*, 14 (1971) 59.



- [7] H. Schiff. Ann, 131,118 (1864).
- [8] G. Wilkinson, R- D. Gillard and J. A. McCleverty Comprehensive Coordination Ch Book of Organice Medical and harmucenical Chemistry,7thed.J.B. Lippinott,comp .,U.S.A(1977).
- [9] I. Lalezari & A. Vahdat , *J.Med. Chem.*, 14 (1971) 59 .
- [10] Kerbala Journal of Pharmaceuticl Sciences Number 5,(2013).
- [11] A.A. ;Jarrahpour , M. Zarei . *Malobank M 352* , ISSN 422 . 8599 Febuary22 , 2010 .
- [12] C. H. Hung, P. C. *Chiang and C. Yuan*, "*Photo catalytic degradation of azo dye in Tio2 Suspended Solution*", *Water Science and Technology Vol. 43*, No.2, P.313-320(2001).
- [13] A. Al-Haerasi, S. Fischer, R. Zimmer and H. U. Reissig., *J of Synth. Org. Chem.* , 2 , (2010).