Synthesis of some new azoles and evaluation of their biological activities

Alaa Salah Gouda Mohamed

تتضمن هذه الرساله على ثلاثة فصول بجانب مقدمة تحتوى على طرق تحضير وتفاعلات والنشاط البيولوجى والاستخدام التكنولوجى لنواة 4,3,1- ثيادايازول وقد استخدم حامض الاستيارك فى تكوين هذه النواه لتحضير مركبات لها نشاط سطحى و بيولوجى وقد تم تفسير ميكانيكية معظم التفاعلات الوارده بالرساله وتفسير كثير من نتائج مطياف الكتله وكذلك تم تقييم النشاط البيولوجى والسطحى (بعد ادخال جزيئات محددة من أكسيد البروبيلين) للمركبات التى تم تحضيرها.الجــزء الأول:تشييد وتفاعلات 2-آمينو-5-هبتاديسيل-4,3,1- ثيادايازولطرق سهله لتحضير مشتقات ثيادايازول جديده تحتوى على عديد من المجموعات الفعاله كذلك تحضير مشتقات ثيادايازولو[a-2,3] بيريميدين وايميدازو[b-1,2] ثيادايازول وأيضا مشتقات الترايازولفى هذا الجزء تم تحضير مادة 2-أمينو-5-هبتاديسيل-4,3,1- ثيادايازول (1) من تفاعل حمض الإستياريك و الثيوسيمى كاربازيد.عند تفاعل الأمينو ثيادايازول (1) مع مركبات ثنائية الالكتروفيل فى الوضع 3,1 مثل اسيتواسيتات الايثيل , سيانو اسيتات الايثيل , مالونات الايثيل ,استيل أسيتون وثنائية الالكتروفيل فى الوضع 1, 2مثل كلوريد الاوكزاليل و ذلك فى مذيبات مختلفه ولقد وجد أن المركبات الناتجه تعتمد على طبيعة المركبات ثنائية الإلكتروفيل وعلى ظروف التفاعل, فهى إما تعطى الثيادايازول الذى يحتوى على العديد من المجموعات الفعاله أو يحدث حلوقه لهذه المركبات الناتجه لتعطى مركبات ذات حلقات متكاثفه مع الثيادايازول. فعند تفاعل الأمينو ثيادايازول مع سيانو أسيتات الايثيل فى الإيثانول كمذيب أعطى 2- سيانو-N-(5-هبتاديسيل[4,3,1]ثيادايازول-2-يل)لأسيتاميد (2), بينما عندما تم إجراء هذا التفاعل فى حمض الخليك الثلجى وفى وجود كميه صغيره من أسيتات الصوديوم كعامل حفاز أعطى 5-أمينو-2-هبتاديسيل[4,3,1]ثيادايازولو[a-2,3]بيريميدين-7-ون (3).عند تكاثف الأستيل أسيتون مع الأمينو ثيادايازول فى حمض الخليك الثلجى وأسيتات الصوديوم كعامل حفاز نتج 4-(5-هبتاديسيل[4,3,1]ثيادايازول-2-يل ايمينو)بنتان-2-ون (4) وتم الحصول على نفس الناتج عند إجراء التفاعل فى الايثانول. تفاعل الامينو ثيادايازول مع كل من مالونات الإيثيل وأسيتو اسيتات الإيثيل فى الإيثانول او فى حمض الخليك الثلجى لتكوين المركبات المتكاثفة من مشتقات الثيادايازولو[a-2,3] بيريميدين و هى مركبات (5 و 6) على الترتيب. فى حين أن المركبات ثنائية الكربونيل فى الوضع 1, 2 مثل كلوريد الاوكزاليل تتفاعل مع الأمينو ثيادايازول لينتج ايميدازو[b-1,2]ثيادايازول (7) .يتفاعل الأ مينو ثيادايازول مع ثلاثى إيثيل أورثو فورمات و مع 2- نفـثـالـدهيد و كذلك مع أنهيدريد حمض السكسنيك و أيضا مع هيدروكلوريد الهيدروكسيل أمين ليعطى ثيادايازوليل فورماميدات (8) و مركب شيف (9) و ثيادايازوليل بيروليدين (10) و مشتقات التريازول (11) على التوالى.الجزء الثـانى:سلوك 5-هبتاديسيل[4,3,1]ثيادايازول-2- ديازونيوم كلوريد تجاه المركبات التى تحتوى على مجموعة ميثيلين نشيطهتكوين التوتومر (آزو هيدرازونو) ثم حلقنة النواتجتم الحصول على ديازونيوم (12) و ذلك بتفاعل 2-أمينو ثيادايازول (1) مع نيتريت الصوديوم فى وجود حمض الهيدروكلوريك وحمض الخليك وتم استخدام الديازونيوم دون أن يفصل. فعند إجراء تفاعلات الإزدواج بين 5-هبتاديسيل[4,3,1]ثيادايازول-2-ديازونيوم كلوريد (12) و المركبات التى تحتوى على مجموعة ميثيلين نشيطه مثل أسيتوأسيتات الإيثيل , سيانو أسيتات الإيثيل , مالونات الإيثيل ,أستيل أسيتون تم الحصول على المركبات من (13-16) والتى تحتوى على الصيغ التوتومريه (آزو هيدرازونو).و لقد اثبتت الصيغ التوتومريةبعدة طرق و ذلك باستخدام الأجهزه الطيفيه (الأشعه تحت الحمراء و بتحليل نتائج مطياف الكتله) وكذلك بالطرق الكيميائية فقد وجد أن

كواشف النيتروجين النيكلوفيليه مثل هيدرات الهيدرازين وهيدروكلوريد الهيدروكسيل أمين والثيويوريا تتفاعل من خلال المشابه الجزيئى الآزو ونتج 5-هبتاديسيلا-2-(5-هيدروكسا-3-ميثيلا-1H-بيرازولا-4-يل آزو) [4,3,1]ثياديازول (18) , 5-هبتاديسيلا-2-(5-هيدروكسا-3-ميثيا-لأيزواكزازولا-4-يل آزو) [4,3,1]ثياديازول (19) ,5-[(5-هبتاديسيلا[4,3,1]ثياديازولا-2-يل) آزو]-2-مركابتو-6- ميثيل بيريميدين -4-ول (20) على التوالى. بينما تتفاعل كواشف الكربون الالكتروفيليه مثل آيزو سيانات الفينيل من خلال المشابه الجزيئى الهيدرازونو لتعطى 6-أستيلا-2-[(5-هبتاديسيلا[4,3,1]ثياديازولا-2-يل)]-4- فينيل-2H-[4,2,1]ترايازين-5,3- داي اون (21).وأيضا تفاعل 5-هبتاديسيلا[4,3,1]ثياديازولا-2-ديازونيوم كلوريد (12) مع بيتا-نافثول من خلال تفاعل إزدواج و أنتج صبغة الآزو كمركب وسيط والذي تحلوق الي المركب (17).و لقد تم دراسة امتصاص المركبات المحضرة(1, 13 , 17 , 18, 19 , 20 , 21) للضوء المرئى والأشعه فوق البنفسجيه و تعيين أقصى طول موجى لهاباستخدام تركيز (5-10x1) مولار و ذلك لامكانية استخدامها لصبغات مختلفة سواء فى النواحى الغذائية والطبية أو الصناعية.الجزء الثـالث:تحضير بعض مشتقات الثياديازول المتكاثفة وغير المتكاثفةمن 2-كلورو-5-هبتاديسيلا[4,3,1]ثياديازولتم تحضير 2-كلورو-5-هبتاديسيلا[4,3,1]ثياديازول بترك الديازونيوم السابق (12) لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفه وتخفيف الناتج بالماء. و يعتبر الكلورو ثياديازول كمركب نشط كيميائيا و يستخدم لتحضير بعض أنظمه الثياديازول المتكاثفة وغير المتكاثفة حيث إن كواشف النيوكليوفيل النيتروجينيه والأوكسجينيه تستبدل بسهولة ذرة الهالوجين من حلقة الثياديازول.يتفاعل 2-كلورو-5-هبتاديسيلا[4,3,1]ثياديازول (22) مع كواشف النيتروجين النيكلوفيليه مثل أستيل هيدرازين , أورثو فينيلين داى أمين , حمض الأنثرانيلك , آزيد الصوديوم لينتج مركبات متكاثفة مثل 6-هبتاديسيلا-3-ميثيلا[4,2,1]ترايازولو[4,3-b][4,3,1]ثياديازول (23) , 2-هبتاديسيل بنزو[5,4]ايميدازو [1,2-b][4,3,1]ثياديازول (24) ,2-هبتاديسيلا-5H-[4,3,1]ثياديازولو[3,2-b]كينازولينا-5-ون (25) , 6-هبتاديسيل-[4,3,1] ثياديازولو[3,2-d]-1 ليعطى البريدين مع كلوروثياديازول-2 يتفاعل بينما , التوالى على (26) تترازول[4,3,1]ثياديازولا-2-يل)] ببريدين (27).و لقد استخدم 2-هيدرازينو-5-هبتاديسيلا[4,3,1]ثياديازول (28) [المحضر من الكلورو ثياديازول (22) بتأثير الهيدرازين] فى التفاعل مع حمض بيتا-بنزويل بروبيونيك و حمض بيتا-اروبل أكريليك و أنهيدريد حمض الفيثاليك لتحضير 2-[(5-هبتاديسيلا[4,3,1]ثياديازولا-2-يل)-6-فينيلا-5,4-ثنائى هيدرو-2H-بيريدازينا-3-ون (29) ,6-[(4-كلورو-3-ميثيل فينيل)2-(5-هبتاديسيلا[4,3,1]ثياديازولا-2-يل)-2H- بيريدازينا-3-ون (30) ,2-[(5-هبتاديسيل[4,3,1] ثياديازولا-2-يل)- 3,2-ثنائى هيدرو فثالازين-4,1- داي اون (31) على الترتيب.و قد تم تفسيرمعظم ميكانيكيات التفاعلات وكذلك تفسيركثير من نتائج مطياف الكتلة للمركبات التى تم تحضيرها.ولقد اثبتت التراكيب البنائية للمركبات المحضرة بواسطة:1. التحليل الكمى للعناصر. 2. طيف الأشعه تحت الحمراء.3. جهاز الرنين النووى المغناطيسى. 4. مطياف الكتلة.وأجرى النشاط البيولوجى لبعض المركبات المحضرة ضـد بعض انواع من البكتريا والفطريات وتم اختبار Tetracycline كمادة قياسية مضادة للبكتريا و B Amphotericin كمادة قياسية مضادة للفطريات ووجد أن لبعض هذه المـركبات نشاط بيولوجى ملحـوظ ضد هذه الكائنات الدقيقة.كذلك تم استخدام بعض المركبات السابقة فى تحضير مركبات غير آيونية ذات نشاط سطحى وذلك باضافة 3, 5, 7 مول من أكسيد البروبيلين الى المركبات المحتوية على هيدروجين نشطه وتم قياس الخواص السطحيه لهذه المركبات كما تم أيضا اختبار قدرتها على التحلل البيولوجى وقد وجد أن هذه المركبات لها نشاطا سطحيا جيدا وكذلك لها القدرة على التحلل البيولوجى السريع مما يجعلها مركبات آمنه ذات نشاط سطحى و غير ملوثه للبيئة و يمكن استخدامها فى صناعة الأدوية وصبغات للأغذية و مستحضرات التجميل و كذلك فى المبيدات الحشرية.