تحضيـر ودراســة بعض معوضـات الازولات

اطروحة تقدمت بها

شـيماء ســمير اســماعيل محمد

إلى
مجلس كلية التربية في جامعة الموصل
وهي جزء من متطلبات نيل شهادة دكتوراه فلسفة

في الكيمياء العضوية

بإشراف

الأستاذ

الدكتورخالد محمود داؤد

1431هـ 2010 م

الخلاصة

اهتم باحثون عدة بدراسة مركبات خماسية وسداسية الحلقة غير المتجانسة وذلك لاهميتها الكيميائية وتأثيراتها البايولوجية المختلفة .

تم في هذا البحث دراسة تحضير معوضات 4,3,1- اوكسادايازول و4,3,1- ثايادايازول و4,2,1-ترايازول باستخدام مادتين اوليتين مختلفتين (الجزء الاول والجزء الثاني).

الجزء الاول:

في هذا الجزء تم تحضير 2- امينو-4- اريل / فنيل 6- اريل / فنيل بيريميدين (6 - S10) من تفاعل 3,1- ثنائي اريل /فنيل -2- بروبين -1- اون (1-5 S) (تم الحصول عليه من تفاعل الاسيتوفينون او الاسيتوفينون المعوض مع البنزالديهيد او البنزالديهيد المعوض في هيدروكسيد الصوديوم الكحولي) مع نترات الكواندين وميثوكسيد الصوديوم في الميثانول، وتم مفاعلة 2- امينو بيريميدين المعوض (6-S10) مع برومو خلات المثيل في الايثانول المطلق ليعطي N-(6,4- ثنائي فنيل / اريل بيريميدين -2- يل) كلايسينات المثيل (11-S15).

كذلك فقد حولت الاسترات المحضرة الى هيدرازيدات الحامض (16-20 S) وذلك من خلال تفاعلها مع الهيدرازين المائي في الايثانول ,اذ تم مفاعلة هيدرازيدات الحامض مع ثايوسيانات الامونيوم بوجود حامض الهيدروكلوريك المركز في الايثانول المطلق ليعطي ثايوسيميكاربازيدات معوضة (21-S25) التي تم مفاعلتها مع كل من المحلول المائي لهيدروكسيد الصوديوم وحامض الكبريتيك المركز ليعطي 5- [N-(6,4- ثنائي فنيل / اريل بيريميدين -2-يل)امينومثيل]4,2,1- ترايازول -3- ثايول (36-40 S) و2-[N-(6,4- ثنائي فنيل / اريل بيريميدين -2-يل) امينو مثيل]-5- امينو -4,3,1- ثايادايازول (31-S35) على التوالي. وكذلك تم مفاعلة الهيدرازيدات (16-20 S)مع ثنائي كبريتيد الكاربون في هيدروكسيد البوتاسيوم الايثانولي ليكون 2- معوض -4,3,1- اوكسادايازول -5- ثايول (26-30 S) وتم اذابة الاسترات (11-S15) في الايثانول المطلق ثم مفاعلته مع فنيل هيدرازين ليعطي 1- اسيل -2-فنيل هيدرازين (41-S44). بينما اعطت مفاعلة الاستر (S11) مع 4,2- ثنائي نيتروفنيل هيدرازين 1- اسيل-2- (4,2-ثنائي نيتروفنيل)هيدرازين (S45).

وقد تم مفاعلة الهيدرازينات المعوضة (41-S45) مع ثنائي كبريتيد الكاربون في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الميثانولي ليعطي 2-(6,4- ثنائي فنيل / اريل بيريميدين -2- يل) امينومثيل -4- فنيل/ اريل -4,3,1- اوكسادايازول -5- ثايون (46-S50).

الجزء الثاني:

في هذا الجزء من البحث تم تحضير بعض معوضات 4,3,1- اوكسادايازول و4,3,1- ثايادايازول و4,2,1- ترايازول من N,N- ثنائي بنزيل كلايسينات المثيل / الاثيل (S 52-51) التي تم تحضيرها من تفاعل ثنائي بنزيل امين مع بروموخلات المثيل في الميثانول المطلق او من استرة الحامض الكاربوكسيلي المقابل (S 95) باستخدام الايثانول او الميثانول المطلق وبوجود حامض الكبريتيك المركز .ومن ثم تم تحويل الاسترين (S 52-51) الى N,N- ثنائي بنزيل كلايسين هيدرازيد (S 53) ومن خلال تفاعلهما مع الهيدرازين المائي في الايثانول. اعطت مفاعلة الهيدرازيد (S53) مع ثايوسيانات الامونيوم / حامض الهيدروكلوريك المركزفي الايثانول المطلق ,1- (ثنائي بنزيل امينو اسيتيل) ثايوسيميكاربازيد (S54). وقد حول معوض الثايوسيميكاربازيد (54) الى 5- (ثنائي بنزيل امينو مثيل) 4,2,1- ترايازول -3- ثايول (S 55) 2,-(ثنائي بنزيل امينومثيل) -5-امينو-4,3,1- ثايادايازول (S 56) و4,3- ثنائي امينو-5- (ثنائي بنزيل امينو مثيل) 4,2,1- ترايازول (S 60) من خلال تفاعله مع محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي , حامض الكبريتيك المركز والهيدرازين المائي على التوالي .كما تم تحضير 4,3,1- ثايادايازول المعوض (S 56) من الحامض الكاربوكسيلي (S 95) من خلال تفاعله مع الثايوسيميكاربازيد بوجود حامض الكبريتيك المركز.

وقد تم تحضر 2- ثنائي بنزيل امينو مثيل -4,3,1- اوكسادايازول -5- ثايول (S57) من تفاعل الهيدرازيد (S53) مع ثنائي كبريتيد الكاربون في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الايثانولي .وتم مفاعلة 4,3,1- اوكسادايازول المعوض (S57) مع الهيدرازين المائي / فنيل هيدرازين ليعطي 5,4,3- ثلاثي التعويض 4,2,1- ترايازول (S59,58) على التوالي .

كذلك حول هيدرازيد الحامض (S53) الى 1- (ثنائي بنزيل امينو اسيتيل)-4- فنيل / اريل ثايوسيميكاربازيد (S65-62) التي تم مفاعلتها مع محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي او الهيدرازين المائي, فنيل هيدرازين او حامض الكبريتيك المركز او اوكسيد الزئبق في الميثانول لتعطي 5- (ثنائي بنزيل امينو مثيل)-4- فنيل / اريل -4,2,1- ترايازول -3- ثايول (S 69-66) و5 - (ثنائي بنزيل امينو مثيل) - 3- فنيل / اريل -4- امينو/ فنيل امينو - 4,2,1- ترايازول (S77-70) و 2 - (ثنائي بنزيل امينو مثيل) - 5- فنيل / اريل امينو 4,3,1- ثايادايازول (S81-78) و2- (ثنائي بنزيل امينو مثيل)-5- فنيل / اريل امينو -4,3,1- اوكسادايازول (S85-82) على التوالي .

وقد تم مفاعلة هيدرازيد الحامض (S53) مع كلوريدات الحامض في رباعي هيدروفيوران ليعطي 2,1-ثنائي اسيل هيدرازين (S88-86) ومن ثم حولقتها باستخدام خماسي كبريتيد

الفسفور في الزايلين او خماسي اوكسيد الفسفور في الزايلين لتعطي 2-5- ثنائي التعويض 4,3,1- ثايادايازول (S91-89) و2-5- ثنائي التعويض 4,3,1- اوكسادايازول (S94-92) على التوالي .

وقد حضر 2- (ثنائي بنزيل امينو مثيل) 4,3,1- اوكسادايازول (S96) من N,N ثنائي بنزيل كلايسين (S95) من خلال تفاعله مع الهيدرازين المائي في حامض الفسفوريك المتعدد. كما تم تحويل هيدرازيد الحامض (S53) الى الهيدرازونات المقابلة (S99-97) من خلال تفاعله مع البنزالديهيد او البنزالديهيد المعوض في الايثانول .

كذلك تم تحضير2- (ثنائي بنزيل امينو مثيل)-5-اريل -4,3,1- اوكسادايازول (S102-100) من مفاعلة الهيدرازونات (S 99-97) مع اوكسيد الرصاص في حامض الخليك .ومن اجل الحصول على معوضات جديدة من 4,3,1- اوكسادايازول فقد تم تحضير5,2-ثنائي التعويض 4,3,1- اوكسادايازول (S107-103) من تفاعل الهيدرازيد (S53) مع الاسترات في حامض الفسفوريك . وقد حولت الاوكسادايازولات 5,2- ثنائية التعويض (S107-103) الى معوضات 4,3,1- ثايادايازولات مقابلة (S114-108) من خلال تفاعلها مع الثايويوريا في الزايلين .

وعند تسخين هيدرازيد الحامض (S53) بدرجة حرارة 130-150° م اعطى 4-امينو-5,3- بس (ثنائي بنزيل امينو مثيل) 4,2,1- ترايازول (S115) ,كما تم مفاعلة ثايوسيميكاربازيد المعوض (S54) مع اليود / يوديد البوتاسيوم في الايثانول ليعطي 2- (ثنائي بنزيل امينو مثيل)-5- امينو -4,3,1- اوكسادايازول (S116).

تم رسم التركيب الفراغي (3D) لعدد من المركبات المحضرة ، الاشكال (4 - 11) .

كما تم اختبار الفعالية البايولوجية لعدد من المركبات المحضرة (S2 ، S6 ، S8 ، S17 ، S28 ، S52 ، S53، S54، S56 ، S57، S62 ، S95) تجاه ثمانية انواع من البكترياهي :

(Staphylococcus aureus , Klebsilla pneumonia, Eschershia coli, Bacillus subtitis, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influza, Haemophilus influza, Streptococcus faecalis)

وتم مقارنة النتائج مع مركبات دوائية معروفة (Ceftriaxone و Norfloxacin) وذلك لما تملكه هذه المركبات من خواص مضادة للبكتريا.

وكذلك تم اختبار نقاوة المركبات المحضرة باستخدام تقنية كروماتوكرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) وشخصت تراكيبها بطيف الاشعة تحت الحمراء (IR) والاشعة فوق البنفسجية (UV) و طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) لعدد من المركبات المحضرة وبعض الكشوفات الكيميائية وبالطرائق الفيزيائية .

ABSTRACT

The five and six membered ring heterocyclic compounds have been studied by many researchers, because of their chemical and variable biological effects.

In this study the synthesis of substituted 1,3,4- oxadiazoles, 1,3,4- thiadiazoles and 1,2,4- triazoles by using two different starting materials (part one and part two) were studied.

Part one:

2-Amino - 4 - aryl / phenyl - 6 - aryl / phenyl pyrimidines (S 6 - 10) were synthesised from 1, 3- diaryl/phenyl -2- propen - 1 - one (S 1 - 5) (obtained from the reaction of acetophenone or substituted acetophenone with benzaldehyde or substituted benzaldehyde in alcoholic sodium hydroxide) by their reaction with quanidine nitrate and sodium methoxide in methanol. 2- Amino substituted pyrimidine (S 6-10) were treated with methyl bromoacetate in absolute ethanol to give methyl N -4,6-diphenyl / aryl pyrimidine -2- yl) glycinate (S 11-15). The synthesised esters then converted to acid hydrazide (S 16-20) by their reaction with hydrazine hydrate in ethanol. The acid hydrazides were treated with ammonium thiocyanate in the presence of concentrated hydrochloric acid in absolute ethanol to give substituted thiosemicarbazides (S 21-25), which were treated with aqueous sodium hydroxide solution and concentrated sulfuric acid to give 5-(4, 6-diphenyl / aryl pyrimidin -2- yl) amino methyl 1,2,4- triazole -3-thiol (S 36-40) and 2- [(4,6- diphenyl / aryl pyrimidin -2- yl) amino methyl] - 5-amino1,3,4-thiadiazoles(S31-35) respectively.

The hydrazides (S 16-20) were treated with carbon disulfide in ethanolic potassium hydroxide to give 2- substituted -1,3,4- oxadiazole - 5- thiol (S 26-30). The esters (S 11-15) were dissolved in absolute ethanol and treated with phenyl hydrazine to give 1-acyl -2- phenyl hydrazine (S 41- 44), while treatment of ester (S 11) with 2,4-dinitrophenyl hydrazine gave 1-acyl-2- (2,4-dinitrophenyl) hydrazine (S45). Substituted hydrazine (S 41- 45) were treated with carbon disulfide in methanolic potassium hydroxide to give 2-(4,6-diphenyl/aryl pyrimidine -2-yl) amino methyl -4- phenyl / aryl 1,3,4- oxadiazole -5-thione (S 46-50).

Part two :

In this part of the research some substituted 1,3,4- oxadiazoles 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4- triazoles were synthesised from ethyl / methyl -N, N- dibenzyl glycinate (S 51,52) which were obtained from the reaction of dibenzyl amine with methyl bromoacetate in absolute methanol or from the esterification of the corresponding acid (S 95) with absolute ethanol / methanol in presence of concentrated sulfuric acid, the esters (S 51,52) were converted to the N,N- dibenzyl glycine hydrazide (S 53) by their reaction with hydrazine hydrate in ethanol.

Hydrazide (S 53) was treated with ammonium thiocyanate / concentrated hydrochloric acid in absolute ethanol to give 1- (dibenzyl amino acetyl) thiosemicarbazide (S54). The substituted thiosemicarbazide (S 54) was converted to5- (dibenzylamino methyl) 1,2,4- triazole -3 thiol (S 55), 2- (dibenzyl amino methyl) -5- amino -1,3,4-thiadiazole (S 56) and 3,4-diamino -5- (dibenzylamino methyl) 1,2,4- triazole (S 60) by its reaction with aqueous sodium hydroxide, concentrated sulfuric acid and hydrazine hydrate respectively.

Substituted 1,3,4- thiadiazole (S 56) was synthesised from the acid (S95) by its reaction with thiosemicarbazide / concentrated sulfuric acid. While 2- dibenzyl amino methyl -1,3,4- oxadiazole -5- thiol (S 57) was synthesised from acid hydrazide (S 53) and carbon disulfide in ethanolic potassium hydroxide. Substituted 1,3,4- oxadiazole (S 57) was treated with hydrazine hydrate or phenyl hydrazine to give 3,4-5-trisubstituted 1,2,4- triazoles (S58 and S59), respectively.

Hydrazide (S 53) was converted to 1- (dibenzyl amino acetyl) -4-phenyl / aryl thiosemicarbazides (S 62-65) , which were treated with aqueous sodium hydroxide, hydrazine hydrate or phenyl hydrazine, concentrated sulfuric acid , and mercuric oxide in methanol to give 5- (dibenzyl amino methyl) -4- phenyl / aryl -1,2,4- triazole -3-thiol (S 66-69), 5- (dibenzyl amino methyl) 3- phenyl / aryl -4- amino / phenyl amino 1,2,4- triazole (S 70-77), 2- (dibenzyl amino methyl) -5- phenyl / aryl amino1,3,4- thiadiazole (S78-81) and 2-(dibenzyl amino methyl) -5- phenyl / aryl amino 1,3,4- oxadiazole (S 82-85) respectively. The acid hydrazide (S53) was treated with acid chlorid in tetrahydrofuran to give 1,2- diacyl hydrazine (S 86-88), the latest compounds were cyclized with phosphorus pentasulfide in xylene and phosphorus pentoxide in xylene to give 2,5- disubstituted 1,3,4-thiadiazoles (S 89-91) and 2,5- disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (S 92-94) respectively.

2- (Dibenzyl amino methyl) -1,3,4- oxadiazole (S96) was synthesised from N,N- dibenzyl glycine (S 95) by its reaction with hydrazine hydrate in polyphosphoric acid .

The acid hydrazide (S 53) was converted to the corresponding hydrazones (S97-99) by its reaction with benzaldehyde and substituted benzaldehyde in ethanol. The hydrazones (S 97-99) were treated with lead oxide in acetic acid to give 2- (dibenzyl amino methyl) -5- aryl -1,3,4- oxadiazole (S100-102).To obtain a new substituted 1,3,4-oxadiazoles, 2,5- di substituted 1,3,4- oxadiazoles(S103-107) were synthesized from acid hydrazide (S53) by its reaction with various esters in phosphoric acid . The 2,5- disubstituted 1,3,4- oxadiazoles (S103-107) were converted to corresponding1,3,4- thiadiazoles (S 108-114) by their reaction with thiourea in xylene. The hydrazide (S 53) when heated to 130-150ºC gave 4-amino -3,5- bis (dibenzyl amino methyl) 1,2,4-triazole (S115). Substituted thiosemicarbazide (S54) was treated with /iodine / potassium iodide in ethanol to give 2- (dibenzyl amino methyl) -5- amino -1,3,4- oxadiazole (S 116).

The stereochemistry (3D) for some synthesised compounds were studied figures (4-11)

The biological activity of compounds (S 2 ، S6 ، S8 ، S17 ، S28 ، S52 ، S53 ، S54 ، S56، S57 ، S62 ، S95) against the (8) types of bacteria ***(Staphylococcus aureus , Klebsilla pneumonia, Eschershia coli, Bacillus subtitis, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influza, Haemophilus influza, Streptococcus faecalis)*** was studied , the results of biological study were compared with the known medical compounds (Ceftriaxone , Norfloxacin). The purity of the synthesised compounds were tested by thin layer chromatography (TLC) and their structures were confirmed by infrared (IR) , ultraviolet (UV) , and ^{1}H-NMR data , some chemical tests and physical means.