



جامعة الموصل

كلية التربية للعلوم الصرفة

تحضير ودراسة الفعالية البايولوجية لبعض مشتقات

- 2 - امينوثايازول

ليندا رياض عبدالرحيم بطي

أطروحة دكتوراه

الكيمياء

بإشراف

الاستاذ

الدكتور فارس ذنون حامد العباجي

الاستاذ

الدكتور احمد خضر احمد الخياط

الخلاصة

شملت هذه الدراسة تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات الحلقة الرباعية والخماسية والسداسية والسباعية فضلاً عن تحضير مركبات حلقية غير متجانسة ملتحمة باتخاذ المركب 2-امينوثيازول مادة اولية.

حضر مركب الاستر 2- (1، 3- ثيازول) كلاسينات الاثيل (L_1) من مفاعلة 2- امينو ثيازول مع برومو خلات الاثيل. يعقبها تحويل الاستر إلى الهيدرازيد المقابل (L_2) من خلال تفاعله مع الهيدرازين المائي.

استعمل الهيدرازيد (L_2) في تحضير مشتق الاوكسادايازول-5- ثايول (L_3) وذلك بالتصعيد مع ثنائي كبريتيد الكربون وبوجود هيدروكسيد البوتاسيوم. فضلاً عن تحضير ملح الهيدرازيد (L_4) والذي حُوّل إلى مشتق 1، 3، 4- ثايداايازول-2- ثايول (L_5) وذلك بمعاملته مع حامض الكبريتيك المركز. كما حُضر مشتق 4- امينو-1، 2، 4- ترايازول-3- ثايول (L_6) عن طريق تحول ملح الهيدرازيد (L_4) باستعمال الهيدرازين المائي.

وحُضرت مركبات البايازول (L_7) والبايازولون (L_8) والبايازولين ثنائي اون (L_9) من خلال تكاثف الهيدرازيد (L_2) مع مركبات بيتا-ثنائية الكربونيل وتشمل (الاسيتايل اسيتون ومثيل اسيتو اسيتيت وثنائي اثيل مالونيت) على التوالي.

فضلاً عن ذلك تمت مفاعلة الهيدرازيد (L_2) مباشرة مع عدد من معوضات البنزالديهايد لإنتاج الهيدرازونات (L_{10-19})، ومنها تم تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة. فعند مفاعلة الهيدرازونات ($L_{11,13-17}$) مع كلورو اسيتيل كلوريد باستعمال الداويكسان مذيباً بوجود ثلاثي اثيل امين تم تحضير الحلقة الرباعية من معوضات الازتدين-2- اون (L_{20-25}).

أما مركبات التترازول (L_{26-31}) فقد حُضرت من تصعيد الهيدرازونات ($L_{11,13-17}$) مع ازيد الصوديوم في رباعي هيدروفوران. كما تم الحصول على مركبات الثايازولدين-4- اون (L_{32-38}) من تفاعل الهيدرازونات ($L_{10-12,14-16,18}$) مع حامض الثايوكلايكوكليك وكلوريد الخارصين في البنزين الجاف.

من جهة اخرى حُضرت مركبات الايميدازولين-4- اون (L_{39-45}) من تصعيد احد مركبات الهيدرازون ($L_{10,11,15-19}$) مع الحامض الاميني الكلايسين بوجود ثلاثي اثيل امين في الايثانول، في حين حُضرت مركبات 4- بنزايل ايميدازولين-4- اون (L_{46-51}) من مفاعلة احد مركبات الهيدرازونات ($L_{11,13-17}$) مع الحامض الاميني فنيل الانين في رباعي هيدروفوران بوصفه مذيباً.

وتضمنت هذه الدراسة تحضير قواعد شف (L_{52-58}) بتكاثف معوضات البنزالديهايد مع 2- امينو ثيازول، ويتم الحصول على مشتقات 1، 3- اوكسازين (L_{59-64}) ومشتقات 1، 3- بنزو اوكسازين (L_{65-70}) من تكاثف قواعد شف (L_{52-57}) مع انهديد المالك وانهدريد الفثاليك في الايثانول المطلق على التوالي.

كما استعملت قواعد شف (L52, 54-58) في تحضير مركبات الثيايازولدين-4-اون (L71-76) بطريقة الغلق الحلقي إذ تمت الحولقة بواسطة حامض الثايوكلايكوليك في الايثانول المطلق.

استعمل 2-امينوثيايزول في تحضير المركب 1-فنيل-3- (ثيايزول-2-يل) ثاييوريا (L77) بتفاعله مع فنيل ازوثايوسانات في الايثانول، وفي خطوة لاحقة حُلق الاخير باستعمال حامض المالنونيك بوجود كلوريد الاسيتيل للحصول على المركب 2-فنيل-3- (1، 3- ثيايزول-2-يل)-2- ثايوكسو ثنائي هيدرو بيرمدين-4، 6- (5H، 1H) ثنائي اون (L78).

واستكمالاً لخطة البحث تمت مفاعلة المركب 2-امينوثيايزول مع كلورو اسيتيل كلوريد في 1، 4- دايوكسان المتضمن ثلاثي اثيل امين لتجهيز مركب وسطي 2- كلورو-N- (1، 3- ثيايزول-2-يل) اسيتاميد (L79) الذي تم تحويله إلى المركب 2- ايمين الثيايزولدين-4-اون (L80) عن طريق الغلق الحلقي بواسطة ثايوسيانات البوتاسيوم في الاسيتون، يتبع ذلك مفاعلة أحد معوضات البنزالديهيد مع المركب (L80) للحصول على (5Z)-ايمينو-5- اريلدين-3- ثيايزولدين-4-اون (L81-84)، ومن الخطوة الاخيرة حُضر عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة الملتحمة. فعند اضافة الهيدرازين المائي إلى أحد المركبات (L81-84) تم الحصول على 3-فنيل-6- (1، 3- ثيايزول-2-يل) رباعي هيدرو-5H- بايرازولو [3، 4-d] ثيايزول-5- ايمين (L85-88). وحولقت المركبات (L81-84) مع اليوريا تارة في الوسط القاعدي لينتج 2- ايمينو-7- اريل-3- (1، 3- ثيايزول-2-يل) رباعي هيدرو ثيايزولو [4، 5-d] بيرمدين-5 (6H)-اون (L89-92) ومع الثاييوريا تارة اخرى لتحضير مركبات 2- ايمينو-7- اريل-3- (1، 3- ثيايزول-2-يل) رباعي هيدرو ثيايزولو [4، 5-d] بيرمدين-5 (6H)-ثايون (L93-96).

شُخصت المركبات الوسطية والنهائية المحضرة بالطرائق الطيفية باستعمال طيف الاشعة تحت الحمراء وطيف الرنين النووي المغناطيسي فضلاً عن القياسات الفيزيائية.

أخيراً، اشتمل البحث دراسة تأثير عدد من المركبات المحضرة (L36، L20، L3) على خمسة انواع من البكتريا الموجبة والسالبة الكرام *E.coli* و *K.pneumoniae* و *A.baumannii* و *C.albicans* و *P.aeruginosa* فضلاً على نوعين من الفطريات المهمة وهما *C.neoformans* و *C.albicans*. حيث اجريت التحاليل في جامعة كوسيتلاند/استراليا CO-ADD وظهرت النتائج أن المركب (L3) يمتلك فعالية عالية مضادة للبكتريا السالبة الكرام *S.aureus* كما اظهر المركب نفسه فعالية جيدة مضادة لنوعين من الفطريات المذكورة. وظهر المركب (L20) نشاط تثبيط جزئي ضد الفطر *C.albicans* في حين لم يُعطِ المركب (L36) أية فعالية ضد البكتريا والفطريات.

Abstract

This study included the preparation of a number of heterocyclic compounds with four, five, six, and seven rings, as well as the preparation of the fused ring by taking the compound 2-aminothiazole as starting material.

The preparation of ester of 2-(1,3 thiazole) ethyl glycinate (L₁) from the reaction of 2-aminothiazole and ethyl bromo acetate, then reaction with hydrazine hydrate to form hydrazide (L₂). A convenient synthesis of the hydrazide to form 5-oxadiazole-2- thiole derivative(L₃) via reflux of the synthetic hydrazide with carbon disulfide (CS₂) in alkali media using potassium hydroxide. Two new compounds were prepared in the same manner 1,3,4-thiadiazole -2-thiol (L₅) using sulfuric acid as catalyst, and 1,2,4-triazole-2- thiol (L₆) using hydrazine in the cyclization.

From the synthetic route, pyrazole (L₇) and pyrazoline derivatives (L₈) and (L₉) were prepared from direct condensation of 2-aminothiazole hydrazide (L₂) with β - dicarbonyl compounds (acetylacetone, methyl aceto acetate, and diethyl malonate) respectively. The most common way of preparing hydrazone derivatives (L₁₀₋₁₉) from direct reaction of the hydrazide (L₂) with substituted benzaldehyde and hydrazones. Also, new heterocyclic compounds were prepared from the reaction of hydrazones (L₁₁, L₁₃₋₁₇) with chloroacetyl chloride in 1,4-dioxane and triethylamine to yield four-membered ring azetidione derivatives (L₂₀₋₂₅).

In addition to this, tetrazole compounds (L₂₆₋₃₁) were synthesized from the reaction of the hydrazone derivatives compounds (L₁₁, 13-17) with sodium azide (NaN₃) in tetrahydrofuran. Also, the thiazolidine-4-one derivatives compounds (L₃₂₋₃₈) were formed by the reaction of the hydrazone derivatives compounds (L_{10-12,14-16}, and L₁₈) with thioglycolic acid , zinc chloride in dry benzene.

The imidazoline-4-derivatives compounds (L₃₉₋₄₅) were prepared by direct reflux of the hydrazones (L_{10,11, 15-19}) with an amino acid glycine using triethylamine in ethanol. While, the benzyl imidazoline-4-one compounds (L₄₆₋₅₁) were prepared via the reaction of the hydrazones (L_{11, 13-17}) with phenylalanine in tetrahydrofuran as a solvent.

The Schiff base derivatives (L₅₂₋₅₈) were prepared via condensation of Benzaldehyde derivatives with 2-aminothiazole, the further reaction of the synthetic products with maleic anhydride and phthalic anhydride in absolute ethanol to give 1,3 oxazepine derivatives (L₅₉₋₆₄) and 1,3 benzoxazepine derivatives (L₆₅₋₇₀) respectively.

The route of the reaction, the cyclization reaction of the Schiff base derivatives (L₅₂₋₅₈) with the thioglycolic acid in absolute ethanol to yield thiazolidine-4-one derivatives (L₇₁₋₇₆). The base starting materials 2-aminothiazole can be used for preparing 1-phenyl -3-(thiazole-2-yl) thiourea (L₇₇) from the reaction of the starting material with phenylisothiocyanate in ethanol. Further reaction of the synthetic compound (L₇₇) with malonic acid and acetyl chloride to give 1-phenyl-3-(1,3 thiazole-2-yl)-2- thioxodihydropyrimidine- 4,6- [1*H*, 5*H*] dione (L₇₈).

Another route of this work, the reaction of the compound 2-aminothiazole with acetyl chloride in 1,4- dioxane and triethylamine to give the 2-chloro- N-(1,3- thiazol-2-yl) acetamide, then cyclization will take place with potassium thiocyanate in dry acetone to give 2-iminothiazolidine -4-one derivative (L₈₀). This intermediate compound (L₈₀) was reacted with benzaldehyde derivatives to get 5*Z*- imino-5-substituted arylidene-3- thiazolidine-4-one (L₈₁₋₈₄).

From this step, a number of fused heterocyclic compounds were prepared by reacting with hydrazine hydrate to yield compounds 4- [5-imino-6- (1,3- thiazole-2-yl) tetrahydro-2*H*-pyrazolo [3, 4-*d*] thiazole-3-yl] substituted benzyl derivatives (L₈₅₋₈₈).

Cyclization takes place between urea and compounds (L₈₁₋₈₄) in strong aqueous alkali media (40%) potassium hydroxide to give new agents of 2-imino-7-aryl-3-(1,3-thiazole-2-yl) tetrahydro thiazolo [4,5-d] pyrimidine (6H)-5-one compounds (L₈₉₋₉₂). In the same procedure, by using thiourea and alcoholic potassium hydroxide to prepare 2-imino-7-aryl-3-(1,3-thiazole-2-yl) tetrahydro thiazolo[4,5-d] pyrimidine(6H)-5-one compounds(L₉₃₋₉₆).

The chemical structures of some intermediates and final products were characterized and confirmed by measuring their physical properties and spectroscopic methods using FT-IR and ¹H-NMR techniques.

Finally, this study also includes the primary antimicrobial screening bacteria and fungal for three synthetic agents (L₃, L₂₀, and L₃₆) against five types of Gram (+)ve and Gram (-)ve bacteria known as Eskape pathogens includes; *E.coli*, *K. pneumonia*, *A.baumannii*, *P. aeruginosa* and *S.aureus*, and two types of fungi; *C.albicans* , *C. neoformans*. This study was done at the University of Queensland, Australia [CO-ADD]. The results show the compound (L₃) has potent against Gram (-)ve bacteria *S.aureus*, and is active against two types of fungi. While, the compound (L₂₀) shows partial activity against the fungus *C.albicans*, and the compound (L₃₆) shows no effect against bacteria and fungi.

University of Mosul
College of Education
For Pure Science



Synthesis and biological activity studies of some -2-aminothiazole derivatives

Linda Reyadh Abdul-Raheem Buti

Ph.D Thesis

Chemistry

Supervised By

Prof.
Dr. Ahmed Khidr Ahmed
Al.khayat

Prof.
Dr. Faris Thanon Hamed
Al-Abachi

2021 A.D

1443 A.H