

تحضير عدد من المركبات خماسية الحلقة غير المتجانسة المشتقة من الثايمول ذات الفعالية البيولوجية المتوقعة

مرسالة تقدمها

عامر يونس عثمان عيسى

إلى

مجلس كلية التربية في جامعة الموصل
وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير

في

الكيمياء

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور
احمد خضر احمد الخياط

الخلاصة

تم في هذا البحث تحضير عدد من معوضات الاوكسادايازول والثايدايازول والترايازول وعدد من مركبات البايرازول باستخدام مركب الثايمول بوصفه مادة اولية.

حضر الاستر (A1) من مفاعلة الثايمول مع برومو خلات الاثيل ثم حول الاستر الى الهيدرازيد المقابل (A2) من خلال تفاعل الاستر (A1) مع الهيدرازين المائي. استخدم الهيدرازيد (A2) في تحضير مشتقات الثايوسيميكاربازيد (A3-5) بمفاعلة الهيدرازيد مع معوضات الايزوثايوسيانات. وحضر عدد من معوضات 1،3،4-اوكسادايازول (A6-8) وعدد من معوضات 1،2،4-ترايازول (A9-11) او معوضات 1،3،4-ثايدايازول (A12-14) من خلال تحولق الثايوسيميكاربازيد باستخدام اوكسيد الزئبق وهيدروكسيد الصوديوم وحامض الكبريتيك المركز على التوالي.

وحضر مركب 1،3،4-اوكسادايازول (A16) ومعوض 1،3،4-ثايدايازول (A17) عن طريق تفاعل معوض 1-فورميل هيدرازين (A15) (المحضر من تفاعل الهيدرازيد مع حامض الفورميك 98%) مع خماسي اوكسيد ثنائي الفسفور وخماسي كبريتيد ثنائي الفسفور في الزيلين الجاف على التوالي.

كما تم تحضير مشتق الاوكسادايازول-5-ثايول (A18) من تفاعل الهيدرازيد مع ثنائي كبريتيد الكربون بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم. وكذلك حضر المركب 4-امينو-1،2،4-ترايازول (A19) عن طريق مفاعلة المركب (A18) مع الهيدرازين المائي.

وكذلك تم تحضير الثايوسيميكاربازيد احادي التعويض (A20) من مفاعلة الهيدرازيد (A2) مع ثايوسيانات الامونيوم وحامض الهيدروكلوريك المركز.

وحضر ثايموكسي حامض الخليك (A21) عن طريق التحلل المائي للاستر (A1) بوسط حامضي.

تم تحضير المركب 2-امينو-1،3،4-ثايدايازول (A22) باستخدام طريقتين، اذ تم في الطريقة الاولى الحصول على الناتج عن طريق تحولق الثايوسيميكاربازيد (A20) باستخدام حامض الكبريتيك المركز. أما الطريقة الثانية لتحضير المركب فهي عن طريق تفاعل الحامض (A21) مع الثايوسيميكاربازيد بوجود اوكسي كلوريد الفسفور.

وكذلك تم الحصول على 1،3،4-ترايازول (A23) عن طريق تحولق الثايوسيميكاربازيد الاحادي التعويض (A20) باستخدام الوسط القاعدي.

وتم تحضير 2-كلورو-5-معوض-1،3،4-ثايدايازول (A24) من 2-امينو-5-معوض-1،3،4-ثايدايازول من خلال ملح الدايازونيوم. وكذلك حضر المعوض 4-امينو-1،2،4-ترايازول (A25) من تسخين الهيدرازيد (A2) إلى درجة حرارة (150-200 م°). وحضر 2،5-ثنائي معوض 1،3،4-اوكسادايازول (A26) من تفاعل الاستر (A1) مع الهيدرازيد (A2) بوجود حامض الفسفوريك.

تم تحضير عدد من الهيدرازونات (A27-31) عن طريق مفاعلة الهيدرازيد (A2) مع عدد من معوضات البنزالديهيد والتي حولت بواسطة ثنائي اوكسيد الرصاص بوجود حامض الخليك إلى 5،2-ثنائي معوض-4،3،1-اوكسادايازول (A32-36). وكذلك تم تحضير عدد من معوضات 3-ثايموكسي اسيتاميدو ثايوزولدين-4-اون (A37-41) عن طريق تفاعل الهيدرازونات (A27-31) مع حامض الثايوكلايكوليك. واستخدم الهيدرازيد (A2) لتحضير معوضات 4،3،1-اوكسادايازول (A42-47) بواسطة التفاعل مع حوامض كاربوكسيلية مختلفة بوجود حامض الفسفوريك.

ومن خلال مفاعلة الهيدرازيد (A2) مع اسيتو خلات الاثيل تم تحضير البايرازولون (A48) . وكذلك حضر البايرازول (A49) عن طريق مفاعلة الهيدرازيد (A2) مع اسيتايل اسيتون. اما مركبات البايرازولين (A56-61) فقد حضرت عن طريق تفاعل الجالكونات (A50-55) (والمحضرة عن طريق تفاعل البنزالديهيد ومعوضاته مع الاسيتوفينون ومعوضاته في وسط قاعدي مركز) مع الهيدرازيد A2.

واستكمالاً لخطة البحث تم تحضير عدد من مشتقات السيميكاربازيدات (A62-65) بتفاعل الهيدرازيد (A2) مع ايزوسيانات الاحماض الامينية. وتم تحضير معوضات 4،2،1-ترايازولين-5-اون (A66-69) من تفاعل معوض السيميكاربازيدات مع هيدروكسيد البوتاسيوم.

وكذلك تم تحضير عدد من المركبات خماسية الحلقة التي تحتوي على ذرتين مختلفتين عن طريق تفاعل 1-فنيل-4-معوض ثايوسيميكاربازيد مع كلورو حامض الخليك للحصول على N3-2-(ثايموكسي-2-استيل)-3-فنيل-ثايازولدين-4-اون (A70) وكذلك تمت مفاعلة ثايوسيميكاربازيد المعوض (A3) مع فنيسيل بروميد للحصول على N-(ثايموكسي مثيل هيدرازيد حامض الخليك)-2-يلدين-3،4-ثنائي فنيل ثايازول (A71) .

وتم تحضير عدد من مركبات 3-(ثايموكسي مثيل)-6-اريل-4،2،1-ترايازولو [b-4,3]-4،3،1-ثايدايازول (A72-75) المندمجة عن طريق تفاعل 4-امينو-4،2،1-ترايازول مع مختلف الحوامض الكاربوكسيلية بوجود اوكسي كلوريد الفسفور.

تضمن البحث دراسة تأثير عدد من المركبات المحضرة (A2، A18، A19، A22، A25، A29، A33، A45، A47، A48) في اربعة انواع من البكتريا *Escherichia coli* و *Klebsiella pneumonia* و *Staphylococcus aureus* و *Pseudomonas aurogenosa* وتمت مقارنة نتائج دراسة التأثير البايولوجي مع مركبات دوائية معروفة Ciprofloxacin و Trimethoprine و Tetracycline .

شخصت المركبات المحضرة بالطرائق الطيفية المتوافرة (طيف الأشعة فوق البنفسجية وطيف الأشعة تحت الحمراء) فضلا عن القياسات الفيزيائية وعدد من الكشوفات الخاصة.

Abstract

The long perspective and prospective interests of the study of the chemical aspect of oxadiazole, thiadiazole and triazole, due to its numerous synthetic, mechanistic and biological benefits.

At the time we began our study the best prospect for the preparation of oxadiazole, thiadiazole and triazole were the following sequence using thymol as a starting material.

The ester compound (A1) was synthesized from the reaction of thymol with ethyl bromoacetate.

The hydrazide (A2) was prepared from the reaction of ester (A1) with hydrazine hydrate. The hydrazide (A2) was used for the preparation of thiosemicarbazide derivatives (A3-5) from its reaction with substituted isothiocyanates. Substituted 1,3,4-oxadiazole (A6-8), 1,2,4-triazole (A9-11) and 1,3,4-thiadiazole (A12-14) were synthesized from the cyclization of thiosemicarbazides using mercuric oxide or dilute sodium hydroxide solution or concentrated sulfuric acid respectively.

1,3,4-Oxadiazole (A16) and substituted 1,3,4-thiadiazole were prepared from the reaction of 1-formyl hydrazine (A15) (which was prepared from the reaction of hydrazide (A2) with formic acid 98%) with P_2O_5 to give (A16), when (A15) treated with P_2S_5 , it gives (A17).

1,3,4-Oxadiazole-5-thiol (A18) was synthesized from the reaction of hydrazide (A2) with carbon disulfide in potassium hydroxide, when (A18) was allowed to react with hydrazine hydrate, (A19) was the product.

Thiosemicarbazide (A20) was synthesized from the reaction of hydrazide (A2) with ammonium thiocyanate and concentrated hydrochloric acid.

Thymoxy acetic acid (A21) was synthesized from the acidic hydrolysis of ester (A1).

2-Amino-1,3,4-thiadiazole (A22) was prepared by two methods; First from the cyclization of thiosemicarbazide (A20) using concentrated sulfuric acid, and secondly synthesized from the reaction of acid (A21) with thiosemicarbazide in phosphorus oxychloride.

Also, 1,3,4-triazole (A23) was obtained by cyclization of thiosemicarbazide (A20) using sodium hydroxide.

2-Chloro-5-substituted-1,3,4-thiadiazole (A24) was synthesized from 2-amino-5-substituted-1,3,4-thiadiazole through diazonium salt. Also, substituted 4-amino-1,2,4-triazole (A25) was prepared from the fusion of hydrazide compound (A2) at (150-200 °C). The 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole (A26) was prepared from the reaction of ester (A1) with hydrazide (A2) in phosphoric acid.

A number of hydrazones (A27-31) were synthesized from the reaction of hydrazide (A2) with a number of various substituted benzaldehyde which were treated with lead dioxide in acetic acid to give 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole (A32-36).

In addition a number of 3-thymoxy acid amido thiazolidine-4-one (A37-41) were prepared from reaction of hydrazones (A27-31) with thioglycolic acid. The hydrazide (A2) was used in the preparation of substituted 1,3,4-oxadiazole (A42-47) through its reaction with various carboxylic acids in the presence of phosphoric acid. Pyrazolone (A48) was synthesized from the reaction of hydrazide (A2) with ethyl acetoacetate.

The pyrazole (A49) was synthesized from the reaction of hydrazide (A2) with acetyl acetone.

Pyrazolines compounds (A56-61) were prepared from the reaction of chalcones (A50-55) (which were prepared from the condensation of substituted benzaldehyde with substituted acetophenone in strong base) with hydrazide (A2).

To complete the plan of the study, some semicarbazide derivatives (A62-65) were synthesized from the reaction of hydrazide (A2) with amino acid isocyanate. 1,2,4-triazole-5-one (A66-69) were synthesized from the cyclization of semicarbazide derivatives with potassium hydroxide solution.

Some five membered heterocyclic compounds which contained two different atoms were synthesized from the reaction of 1-phenyl-4-substituted thiosemicarbazide with chloroacetic acid to obtain 2-[N-(thymoxy-2-acyl)-3-phenyl thiazolidine-4-one] (A70).

N-(Thymoxy methyl hydrazide acetic acid)-2-ylidin-3,4-diphenyl thiazole (A71) was synthesized from the reaction of thiosemicarbazide (A3) with phenacyl bromide.

A number of compounds 3-(thymoxy methyl)-6-aryl-1,2,4-triazole [b-4,3]-1,3,4-thiadiazole (A72-75) triazole with different carboxylic acid in the presence of phosphoric acid.

The compounds (A2, A18, A19, A22, A25, A29, A33, A45, A47, A48) were tested against four types of bacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aurogenosa*). The results of the biological study were compared with standard antibiotics (Ciprofloxacin, Tetracycline, Trimethoprim).

The structure of the synthesized compounds were confirmed by I.R and U.V spectra as well as some chemical tests and physical means.

Synthesis of Some Five-Membered Heterocycles Derived From Thymol with Expected Biological Activity

**A Thesis Submitted
By**

Amer Younis Othman Eissa

**To
The Council of the College of Education
University of Mosul**

**In Partial Fulfillment of the Requirements
of the M.Sc. Degree**

**In
Chemistry**

Supervised by

**Assist. Prof. Dr.
Ahmed Khider Ahmed Al-Khayat**