وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية
كلية العلوم
قسم الكيمياء

مركبات قواعد شف الحاوية على ١،٢،٤-ثايادايازول ومعقداتها

التحضير والتطبيقات

بحث مقدم الى مجلس قسم الكيمياء كجزء من متطلبات منح
درجة البكالوريوس في علوم الكيمياء

من قبل
ساندي علاء عبد علي
احلام فخري غالي

بإشراف
م.د.حيدر عبيد جامل

١٤٣٨هـ ٢٠١٧م

بسم الله الرحمن الرحيم

نَرْفَعُ دَرَجَاتٍ مَنْ نَشَاءُ وَفَوْقَ كُلِّ ذِي عِلْمٍ عَلِيمٌ

صدق الله العلي العظيم

سورة يوسف الآية (٧٦)

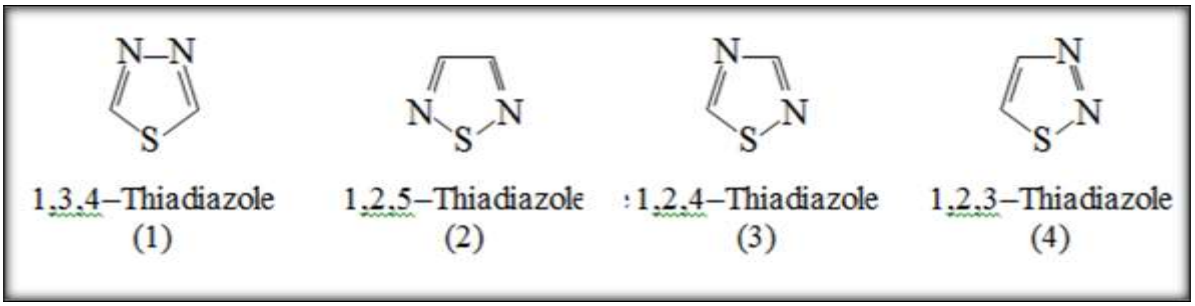
المحتويات

ت	الموضوع	الصفحة
	الفصل الأول	**١-٦**
١-١	**قواعد شف**	١
١-٢	**ميكانكية تحضير قواعد شف**	1

١-٣	طرق تحضير قواعد شف	٣
١-٤	استخدامات قواعد شف	4
١-٥	المعقدات الحاوية على قواعد شف	6
١-٦	معقدات قواعد شف	٤
	الفصل الثاني	٨-٧
٢-١	مقدمة عامة	٧
	الفصل الثالث	9-13
٣-١	الثايادايازول	٩
٣-٢	طرق تحضير ١،٢،٤-ثايادياز ول	١٠
٣-٣	مركبات ومعقدات الحاوية على حلقات ١،٢،٤-ثايادياز ول	12
	المصادر	14

الخلاصة

تضـمن البحـث تسـليط الضـوء علـى المركبـات الحلقيـة غيـر المتجانسـة وخصوصاً الحلقات الخماسية الحاوية على ذرتي نتروجين وذرة كبيريت واحدةوالتي تسمى الثايادايازول التي تتضمن اربعة ايزومرات هي:

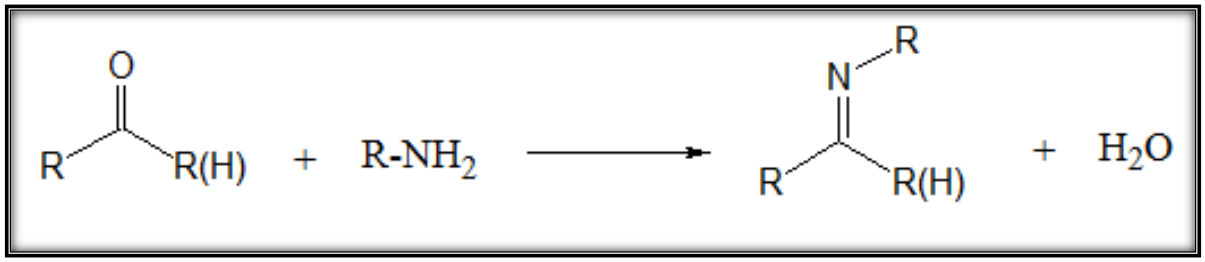


وركزت الدراسة على الايزومر ١،٢،٤- ثايادايازول لما لـه من اهمية كبيرة في العديد من المجالات كما في مجال تصنيع الادوية والمضادات الحيوية وتدخل في العديد من الصناعات كالاصباغ والبوليمرات وفي مجال التخليق كوسيطيات لتحضير المركبات العضوية الاخرى.

كذلك اهتمت الدراسة بقواعد شف وطرق تحضيرها ومركباتها المتنوعة ومعقداتها وتطبيقاتها الواسعة .

[١-١] قواعد شف[١]

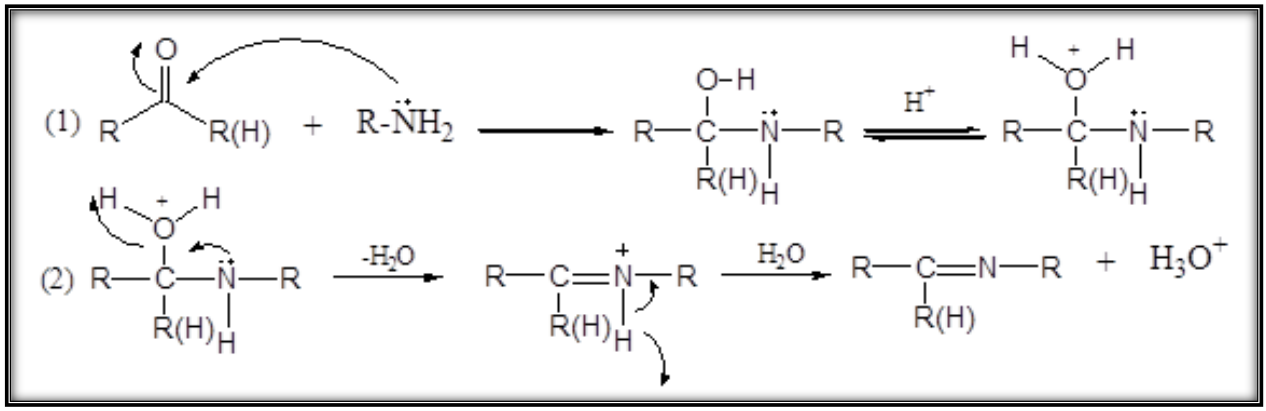
حضرت قواعد شف لأول مره عام (١٨٦٤من قبل (Hugo Schiff) في القرن التاسع عشر وسميت آنذاك بالايمينات نسبة إلى مجموعة الايمين (C=N) الموجودة في تركيبها وهناك العديد من طرق تحضيرها اهمها تفاعل الالديهايد او الكيتونات مع الامينات الاولية وبوجود حامض.



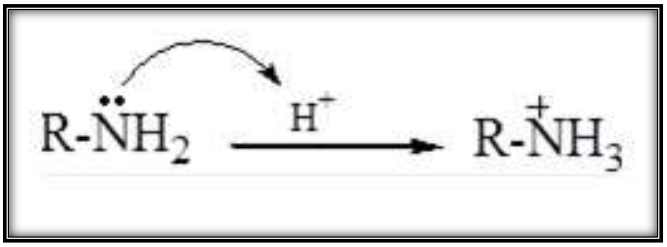
سميت قواعد شف بالازوميثين حيث استبدلت ذرة اوكسجين مجموعة الكاربونيل في الالديهايد اوالكيتون بذرة نتروجين مجموعة الامين في الامين الاولي ليكون قواعد شف وتفقد جزيئة ماء .

[١-٢] ميكانكية تحضير قواعد شف[١-٣]

تتضمن تحضير قواعد شف تفاعل إضافة نيوكلوفيلية إلى مجموعة الكاربونيل ويشمل تفاعل مجموعه الامين مع مجموعة الكاربونيل في الالديهايد اوالكيتون لتعطي مركب مستقر يدعى الكاربونيل-امين الذي يفقد جزيئه ماء باستخدام عامل محفز حامض أو قاعدة بعدة طرق.

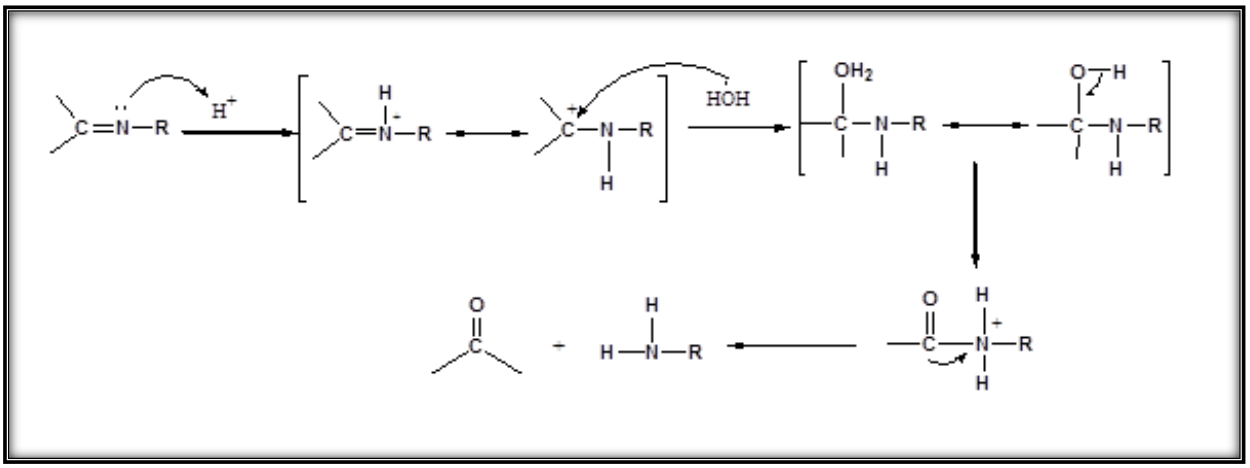


اذا كانت مجموعة الامين مبرتنة فلا يحصل تفاعل الإضافة النيوكليوفيلية بسبب ان الامين الأولي لم يعد نيوكليوفيل يمكنه التفاعل .



تتضمن تفاعلات تحضير قواعد شف نوعين من التفاعلات هما تفاعل إضافة نيوكليوفيلية وتفاعل حذف جزئية ماء .

تسمى قواعد شف المشتقة من الالديهايدات بالالديمينات والمشتقة من الكيتونات يالكيتيمينات والبزايل البنزايلات والمشتقة من الانيلين بالانيلينات ، وتمتاز قواعد شف بعدم استقرارها في المحاليل المائية المحمضة ، حيث قام (بولاك) وجماعته بدراسة على قواعد شف المحفزة من تكاثف (سايكلو هكسين -١- كاربوكسي الديهايد) مع الامينات الاليفاتية حيث وجدان الخطوة الأولى في تحليلها المائي تتضمن إضافة بروتون إلى نتروجين مجموعة الازوميثين مكونة ايون الايمنيوم ،عند إضافة الماء له يكون الكاربينول امين الوسطي الذي يتجزأ بدوره مكوناَ الالديهايد والامين.



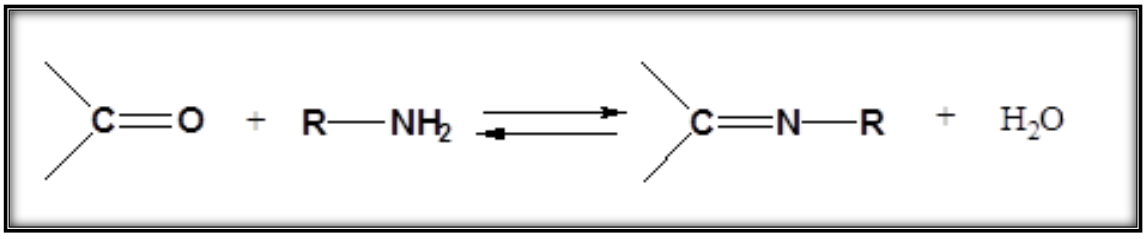
ويستفاد من عملية التحليل المائي في تنقية المركبات الكاربونيل بتحويلها إلى اوكزيميات او مشتقات الأخرى وتنقيتها بالبلورة ثم استرجاع مركب الكاربونيل بتحلل هذه المشتقات مائيا.

[١-٣] طرق تحضير قواعد شف(٤،٥)

هناك العديد من الطرق تحضير قواعد شف تتلخص بالشكل التالي :

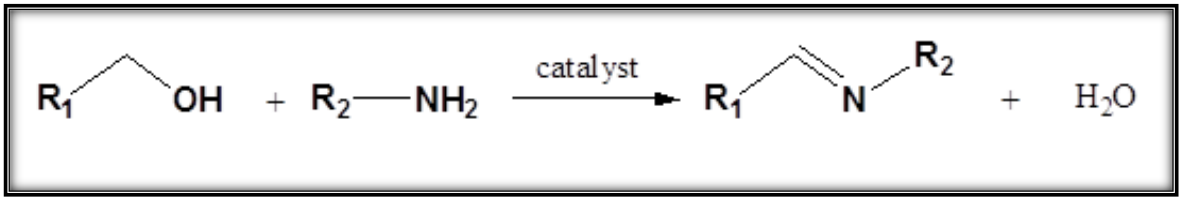
١-تفاعل الالديهايد اوالكيتونات مع الامينات الاولية :

تعد أهم الطرق وأكثرها شيوعا حيث يتضمن أضافه نيوكليوفيليه للامين الأولي إلى الالديهايد او الكيتون يتبعها حذف جزيئه ماء .



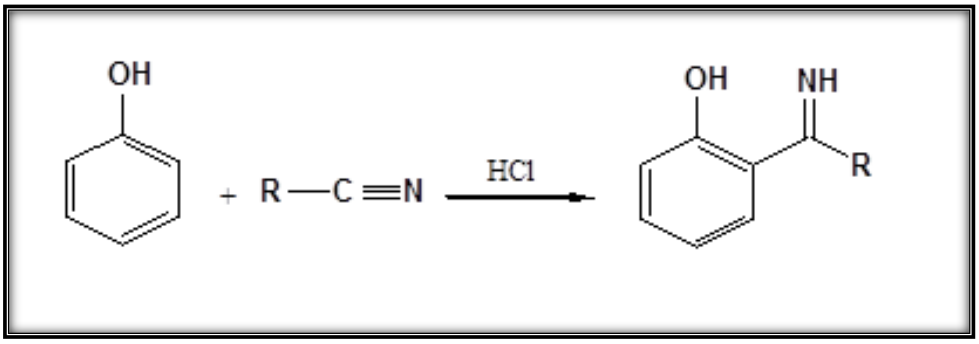
٢-اكسدة الكحولات :

حيث تحصل أكسدة للكحول مكونا الديهايد اوالكيتون إثناء تكوين قواعد شف والذي يتفاعل مع الامين الأولي .



٣- تفاعل الفينول – أيثر مع النتريلات :

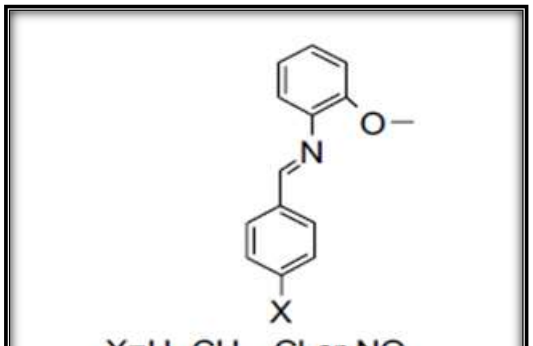
يتفاعل الالكيل اواريل سيانيد مع الفينول اومشتقات الفينول الايثرية ليعطي الكيتمين (قواعد شف مشتقه اوالكيتون)بوجود حامض كعامل محفز، ويكون هذا التفاعل مفضل بمزج النايتريل مع الفينول والايثر يتبعه إضافة (HCl) .



[١-٤] استخدامات قواعد شف[٦-٩]

١- مركبات قواعد شف كمثبطات للتأكل :

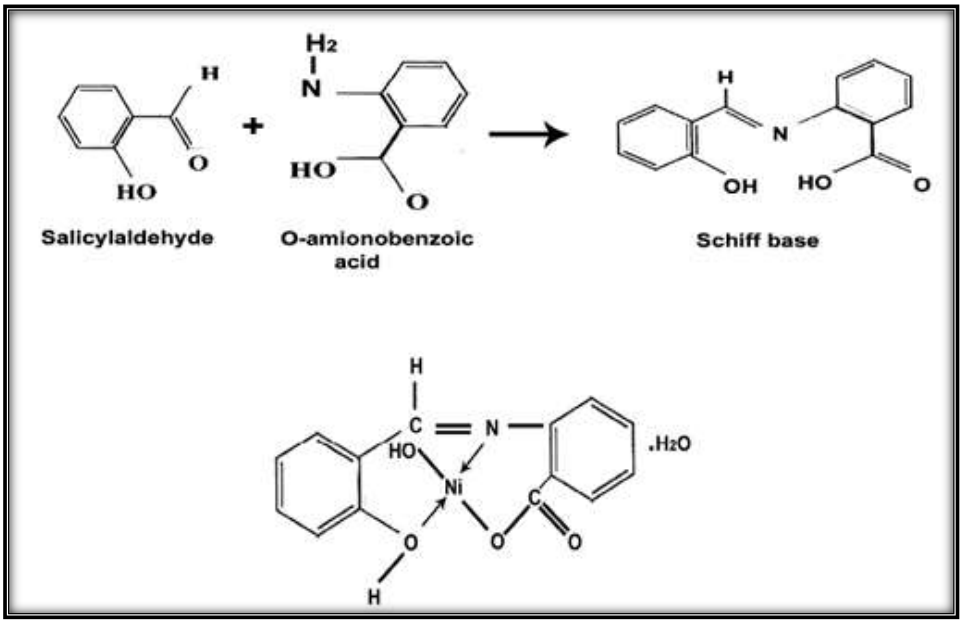
تستخدم قواعد شف كمثبطات للتأكل او موانع للتأكل مثل طلاء الملاعق والاسطح المعدنية حيث تغطي طبقة السطح القابل للتأكل كما في معادن الالمنيوم والنحاس حيث يعمل تداخل بين السطح المعدني مع قاعدة شف .



٢- مضادات حيوية للبكتريا :

تعد قواعد شف من الاصناف المهمة ،حيث تستخدم في مجالات واسعة لما لها من خواص بايولوجية وطبية ودوائية ،وطور الكثير من قواعد شف لتكون لها فعاليه طبية –كيميائية.

حضرت عدة قواعد شف المشتقة من السالديهايد مع اورثو –امينو حامض البنزويك ومعقداتها والتي تستخدم كمضادات للبكتريا وتكون نسبة الفلز لليكاند (١:١) ذو التركيب $(NiLOH)H_2O$ ، حيث (L) هو قاعدة شف ، وتكون ذات شكل مربع مستوي للنيكل وتكون ذات فعالية تجاه بكتريا (Saph) .

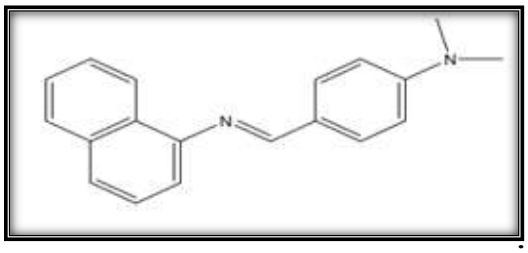


٣- استخدام قواعد شف في مجال التحليل الكيميائي :

هناك عدة تطبيقات للقواعد شف في مجال الكيمياء التحليلية وخصوصا لتقدير كمية العناصر من خلال تكوين معقدات فلزية ومن ثم يمكن تقدير كمية هذه العناصر

بالطرق الطيفية والفيزيائية مثل طرق (UV-Vis.) , الامتصاص الذري وكذلك قياسات التحليل الدقيق للعناصر .

حضرت قاعدة شف من تفاعل ١-نفثيل امين مع بارا-(N,N-ثنائي مثيل امينو بنزالديهايد ، حيث استخدمت لتقدير العديد من العناصر مثل الكوبلت والرصاص والكادميوم والزئبق .



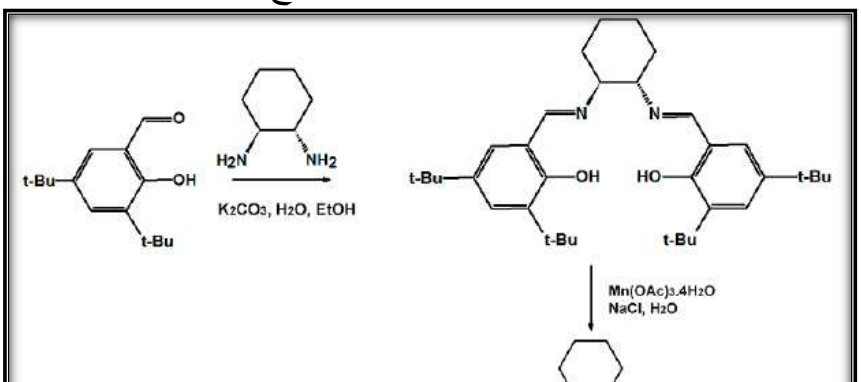
٤- عوامل محفزة :

تستخدم معقدات قواعد شف كمحفزات للكثير من التفاعلات حيث تستخدم في تفاعلات الاكسدة و الالدول والايبوكساید .

[١-٥] المعقدات الحاوية على قواعد شف[١٠]

حضرالعديد من المعقدات الحاوية على قواعد شف لما لها أهمية في التفاعلات العضوية حيث تستخدم كمعقدات كذالك لها فعالية بايولوجية من أنواع معينة من البكتريا والفطريات والفيروسات .

حضرت معقدات للمنغنيز من تفاعل قاعدة شف المحضرة من تفاعل[٢،١-ثنائي اينو سايكلوهكسان مع ٥،٣-ثنائي-البيوتيل الثالثي -٢-هيدروكسي بنزالديهايد] مع ملح المنغنيز ، حيث استخدمت المعقدات المحضرة في التفاعلات كعوامل محفزة وكذلك وجد ان لها فعالية بايولوجية ضد انواع من البكتريا.



مقدمة عامة(١١-١٤)

المركبات الحلقية غير المتجانسة هي المركبات التي يمتاز تركيبها باحتوائه على ذرة واحدة مغايرة او اكثر في الحلقة مثل النتروجين ، الاوكسجين ، الكبريت اضافة الى وجود ذرات الكاربون .

وقد وجد ان المركبات الحلقية غير المتجانسة يمكن ان تكون اليفاتية او اروماتية من حيث طبيعتها , اعتمادا على تركيبها الكيميائي .

تنتشر المركبات الحلقية غير المتجانسة بصورة واسعة في الطبيعة . إذ إن اغلب السكريات ومشتقاتها عبارة عن مركبات حلقية غير متجانسة فضلا عن الانزيمات التي تؤدي دوراً حيويا في عمليات الايض للخلايا الحية التي تحتوي على مركبات حلقية غير متجانسة .

حضيت المركبات غير المتجانسة بأهتمام الباحثين الذين توجهوا الى تحضيرها ومشتقاتها وذلك بوصفها مصدرآ أساسيآ للحياة إذ آن اغلب المركبات الحيوية مثل (البروتينات ،الانزيمات،الاحماض النووية) تحوي في تركيبها على حلقات غير متجانسة ومعظم الفيتامينات متكونة من حلقات غير متجانسة كما في المضادات الحيوية التي تحوي أنظمة غير متجانسة . تحتوي المركبات الحلقية غير المتجانسة على ذرتي نتروجين أو ذرة كبريت أو ذرة أوكسجين داخل النظام الحلقي . أثبتت الدراسات أن الحلقات الخماسية غير المتجانسة (oxadiazole,thiadiazole,triazole) لها فعاليات مختلفة ويمكن الحصول عليها من خلال التحضيرات المختبرية لما فيها من صفات قيمة بوصفها مركبات صيدلانية ولها فاعلية حيوية مثل تنظيم ضغط الدم وتأثيرها في الجهاز العصبي المركزي.

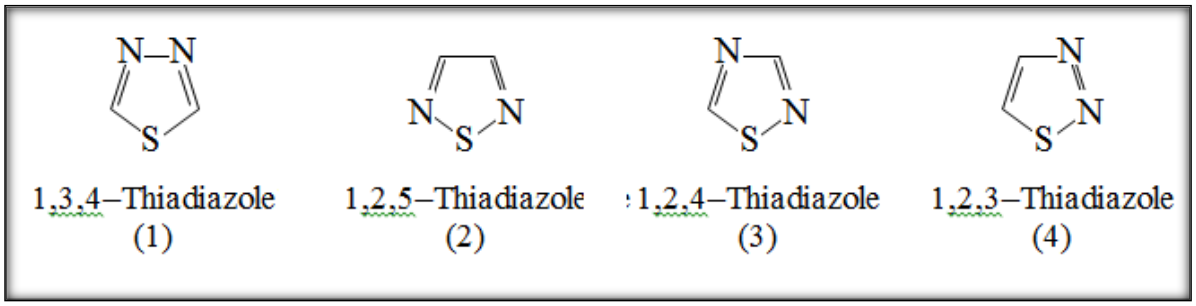
كما أظهرت الدراسات أن لهذه الحلقات فاعلية مضادة لنقص السكري والغدة الدرقية وكبح النمو السرطاني.

واستخدمت هذه المركبات في تصنيع المورفين والبنسلين وبوصفها مانعآ ومبيدآ ومبيدآ للاعشاب وقاتلآ للجرذان .

كما تدخل هذه المركبات في التطبيقات الصناعية كما في صناعة ألاصباغ ذات الاستقرارية العالية تجاه الضوء والحرارة وتستخدم بوصفها متحسسات فوتوغرافية ومثبطات لعملية التأكل الاثاري ومركبات وسطية لتحضير العديد من المركبات الحلقية غير المتجانسة الاكثر تعقيداً.

[1-3] الثاياديازول[١٥،١٦]

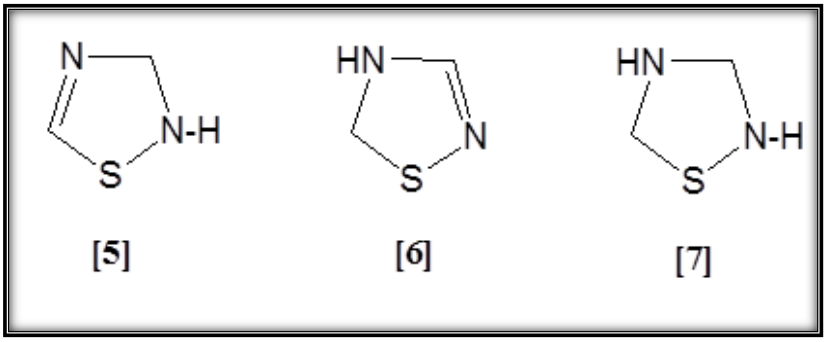
جاءت تسمية الثاياديازول نتيجة ترابط ثلاث مقاطع بحسب نظام (IUPAC) وهي ثايا (thia) وتعني ذرة كبريت ودياز (diaz) وتعني ذرتي نتروجين والمقطع (Ole) يعني حلقة خماسية غير متجانسة اروماتية. وتوجد هذه الحلقة بصيغ تركيبية عديدة .



وقد قام العالم فشر عام (1882) بتحضير هذا المركب لاول مرة لكن طبيعة النظام الحلقي تم ايضاحها على يد (Kuh and Freund) ، و قام (Bush) عام ١٨٩٤ بابحاث في هذا المجال وزملاؤه .

إن اكتشاف أدوية السلفا في منتصف القرن العشرين كان المشجع لتطور المركبات الحلقية غير المتجانسة المتضمنة خاصة مشتقات الثاياديازول، وهذا التقدم في الكيمياء الصيدلانية للثاياديازولات زاد من أهمية تخليق مشتقات جديدة للثاياديازول.

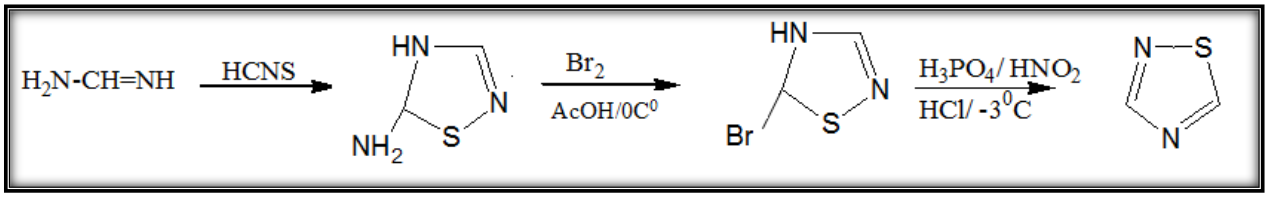
اما الثاياديازول المهدرج أو المشبع فيدعى الثاياديازولين ويتضمن ثلاثة انواع [٥-٧].



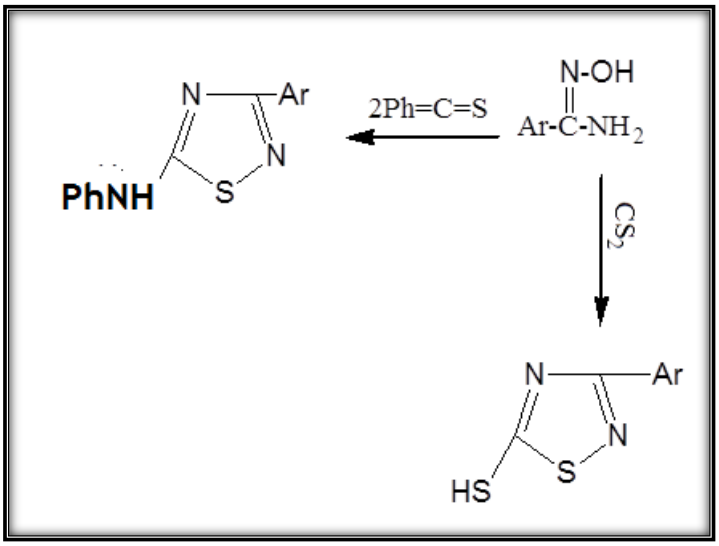
وسوف نركز هنا على الايزومر 4,2,1–ثايادايازول ، استناداً لقاعدة البرت Albert[٣] يكون الايزومر اروماتي وخاضع الى تفاعلات التعويض الالكتروفيلي والنيوكليوفيلي لوجود موقع مناسب للآصرتين المزدوجتين وحصول الرنين (resonance).

[٣-٢] طرق تحضير ١،٢،٤-ثاياديازول[١٧،١٨]

تمّ تحضير حلقة 4,2,1–ثايادايازول لاول مرة من قبل جوردلير (١٩٥٥) كما مبين ادناه .

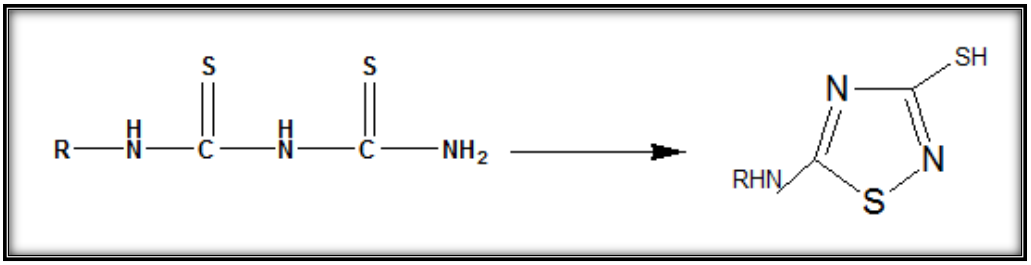


تمّ استخدام الاميدوكسيم كمصدر تخليق 4,2,1–ثايادايازول من قبل بير (١٩٥٩) بوساطة تكثيف الاميدوكسيم مع ثنائي كبريتيد الكاربون ، أو مع زيادة من اريل ثايوسيانات لتكوين مشتقات 4,2,1–ثايادايازول.

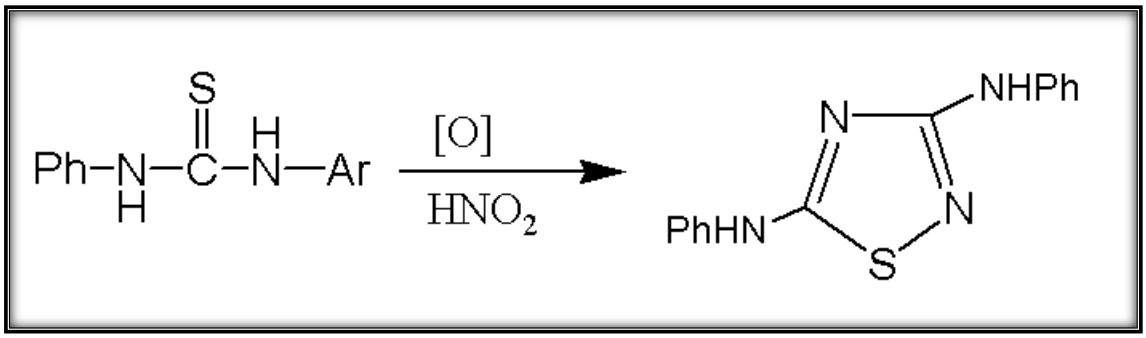


ان تحضير ثنائي معوضات (٣،٥)-4,2,1–ثايادايازول يمكن ان يتم بالطرائق الثلاثة الاتية :

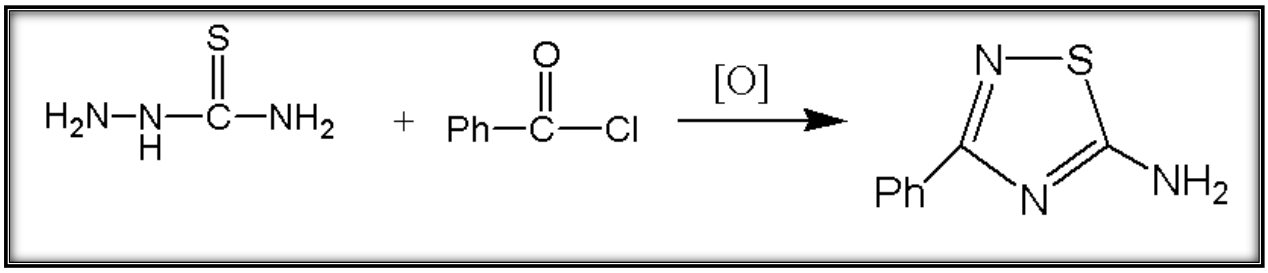
١- الغلق الحلقي الذاتي لمشتقات 4,2-ثنائي ثايوبايوريت ليعطي ٣-ميركابتو-٥-الكيل-امينو-4,2,1-ثايادايازول .



٢- الغلق الحلقي بالأكسدة لمشتقات الثايويوريا بوساطة عامل مؤكسد مثل بيروكسيد الهيدروجين او حامض النتروز ، يمكن ان يعطي مشتقات 5,3-ثنائي امينو فنيل-4,2,1-ثايادايازول .



وحديثاً حضر 5-امينو-3-فنيل 4,2,1-ثايادايازول من التكثيف بالاكسدة للبنزويل كلورايد والثايوسيميكاربازايد.

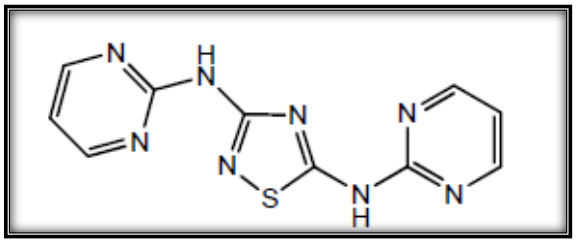


[٣-٣] مركبات ومعقدات الحاوية على حلقات ١،٢،٤-ثايادايازول[١٩،٢٠]

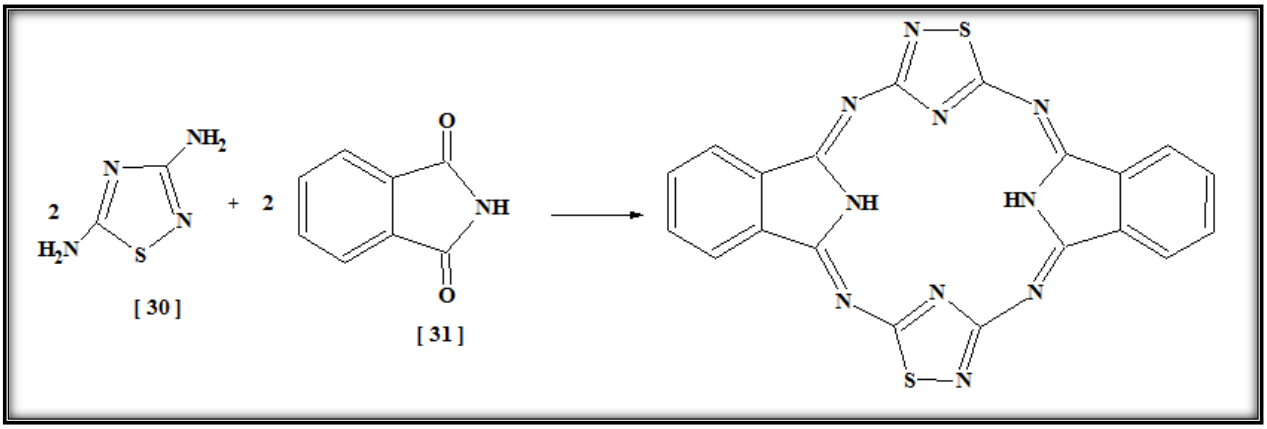
تعد مركبات ١،٢،٤-ثايادايازول من المركبات المهمة والتي اظهرت العديد من التطبيقات وخصوصاً الفعالية البايولوجية حيث اظهرت فعالية ضد العديد من انواع البكتريا والفطريات بسبب ماتمتلكه من فعالية دوائية ، استخدمت كمهدئ

للسعال والاعصاب ومضادات الاكتئاب وكذاك مضادات للجراثيم والفطريات ، وفي مجال الزراعة كمبيدات ومضادات الادغال .

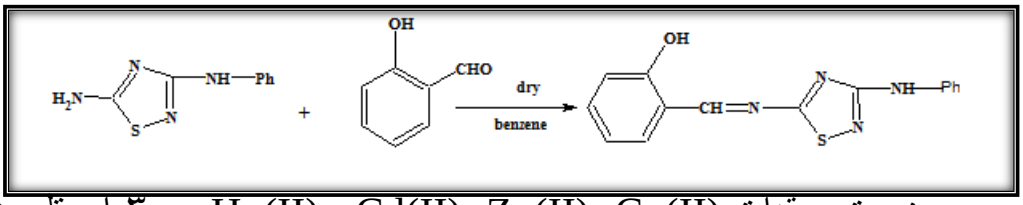
حضر (كوبتا) وجماعته سلسلة من المركبات الحاوية على حلقات٤،٢،١- ثاياديازول والتي وجد لها فعالية ضد انواع من البكتريا .



كما حضر (سمينوف) وجماعة مشتقات جديدة للمشتق ٥،٣- ثنائي امينو ٤،٢،١- ثاياديازول مع المشتق ازو اندولين لتكوين مركب حلقي ودرست الفعالية البايولوجية لها ضد الفطريات ، وبعض انواع البكتريا .

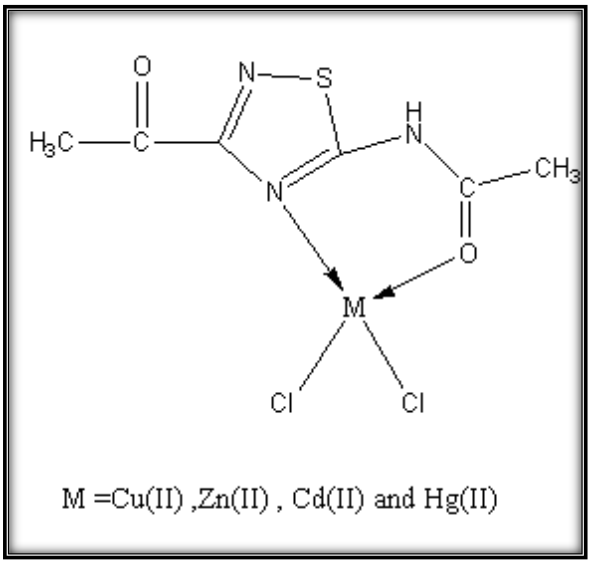


حضرت العديد من قواعد شف الحاوية على حلقات - ثاياديازول ٤،٢،١ من تفاعل ٣-فنيل امينو -٥-امينو، ٤،٢،١- ثاياديازول مع السالسالديهايد .



حضرت معقدات Cu(II)، Zn(II)، Cd(II) ، Hg(II) مع ٣-اسيتل -٥-اسيتاميدو ٤،٢،١- ثاياديازول [٥٥] ولوحظ ان التناسق يحصل من خلال ذرة النتروجين

الحلقـة الثاياديـازول وذرة الاوكسـجين مجموعـة الاسـيتاميدو مكونـاً الشـكل ربـاعي السطوح لمعقدات Zn(II) ، Cd(II)) ، Hg(II) ، أمـا معقد النحـاس Cu(II) فكـان يمتلك الشكل ثماني السطوح المشوه [٥٤]، وتبين ان لهذه المعقدات فعالية بايلوجية ضد بعض انواع البكتريا.



References

1- H. Schiff, *Ann.*, **131**, 118 (1864).

2-P.G Cozzi. *Chemical Society Reviews*, **33** , 410-421 (2004).

3- Minna Raisanen , *Molecules* , **10** , 23-34(2007) .

4- F. Faridbod , M. Ganjali , R. Dinarvand , P. Norouzi and S. Riahi , *Sensors*, **8**, 1645-1703(**2008) .**

5- G. Roman and M. Andree , *Journal of the Chemistry and Technology* , **20**, 131-136 (2001)

6- S. Ha , L. Ong, Y. Win, T. Koh and G. Yeap , *Molbank* , **582** , 1-3(2008) .

7- I. Karame , M. Jahjah , M. L. Tommasin and M. Lemaire , *Eur. J. Organ. Chem* ., **295,**1271 (2003) .

8- B.J. Coe, J.A. Harris, L.A. Jones, B.S. Brunschwig. *Dalton Transactions*, , **34,** 2384-2386 (2003).

9- D.R. Kanis, M.A. Ratner, T.J. Marks. *Chemical Reviews*, **94** 195-242(1994).

10- T. Leod, D. Guedes, M. Lelo, R. Rocha, B. Caetano, K. Ciuffi and M. Assis.

Journal of Molecular Catalysis , **259** 319-327(2006).

11-Mc. Muryy John , *Organic Chemistry* , **5th Ed.**,345 (2000).

12-S. J.Lafta, *ph.D. Thesis*, Al-Mustansiriya University,1 (1999).

13-Jamesson O. Schreck , *Organic Chemistry Concepts and Application*, **318**, 454(1975).

14-R. Morrison and R. BoYd , *Organic chemistry* , **6th**, New Delhi , 654(2002) .

15- K. Ajay Kumar, G. Vasanth Kumar and N. Renuka , *International Journal of Pharm Tech Research* , **5** , 239-248(2013).

16- G. Mishra, A. Singh and K. Jyoti , *International Journal of ChemTech Research*

3, ,1380-1393(2011).

17-K. Izumi, N. Sodda, and I. Kumita, *J. Med. Chem.*, **26**, 60 (2001).

18- S. Al-Byati , *M.Sc. Thesis* , Al-Mustansiriya university , 2-4(2009).

19- A.Mayhoub, K.Evgeny and M. Cushman , *Tetrahedron Letters*, **52**: 4941-4943(2011).

20- M. Altıntop , O. Can , U. Ozkay and Z. Kaplancık , *Molecules*, **21**, 1004(2016).