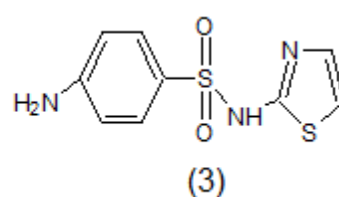
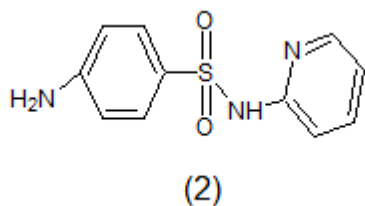
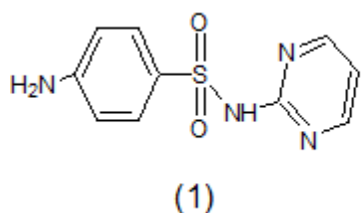


تمتص البكتيريا تلك التركيبة الكيميائية فإنها توقف التفاعلات الكيميائية التي يدخل فيها مركب بارا . أمينو حامض البنزويك، وبالتالي فإن البكتيريا لا تستطيع النمو أو التكاثر^[4]

وبسبب ظهور مركبات البنسلين وتوفرها على نطاق واسع قل الاهتمام بهذه المركبات الدوائية . ولكن سرعان ما عاد الاهتمام بها بسبب ظهور أعراض حساسية عند البعض اثناء تناول مركبات البنسلين . أجريت العديد من الأبحاث حول العالم وظهر لها العديد من المشتقات كالسلفا دايازين (1) والسلفا بايريدين (2) والسلفا ثايازول (3) كما في الشكل (2) والمعروفة بفعاليتها الدوائية العالية كمضادات للالتهابات كالتهابات المجاري البولية^[5] ومدرات وعلاج مضاد لداء الشقيقة ومضاد للميكروبات^[6] ومضادات للبكتيريا ومسكن للألام وكعلاج لمرض السكري ومضاد للفيروسات ومضادات للسرطان^[7].



2. المواد الكيميائية المستخدمة Material

فورفورال (9) حامض ألكليك الثلجي (10) خلاص الرصاص .

(1) ثايوسيمكاربازايد (2) ثنائي كبريتيد الكاربون (3) 4-امينو بنزين سلفونيل كلورايد (4) كاربونات الصوديوم (5) حامض الهيدروكلوريك (6) الايثانول (7) بيريدين (8) 5-مثيل

3. العمل التجريبي Experimental work

3.1 Synthesis of 4-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol

حامض الهيدروكلوريك المخفف (10%) تدريجياً حيث يترسب مشتق الثايدايازول، رشح الراسب وغسل بالماء المقطر وأعيد بلورته بالإيثانول حيث تم الحصول على بلورات صفراء فاتحة اللون من المركب A الذي فحصت نقاوته باستخدام كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، درجة الانصهار C234 الحصيلا 66% وكما موضح في المخطط رقم (1)^[8].

يحضر بإذابة 0.05 مول من الثايوسيمكاربازايد في 100 مل من الايثانول المطلق في دورق دائري وتمزج مع 0.035 مول من كاربونات الصوديوم Na₂CO₃ و 0.15 مول من ثنائي كبريتيد الكاربون بشكل تدريجي مع الرج المستمر ثم يصعد (Refluxing) بعد ذلك المزيج لمدة (5:30 ساعة) لحين انتهاء التفاعل (الدليل اسوداد ورقة الترشيح المبللة بمحلول خلاص الرصاص) ثم يبخر المزيج إلى النصف ويبرد في درجة حرارة الغرفة ومن ثم يعادل بمحلول

Synthesis of 4-amino-N-(5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesufonamide (3.2)

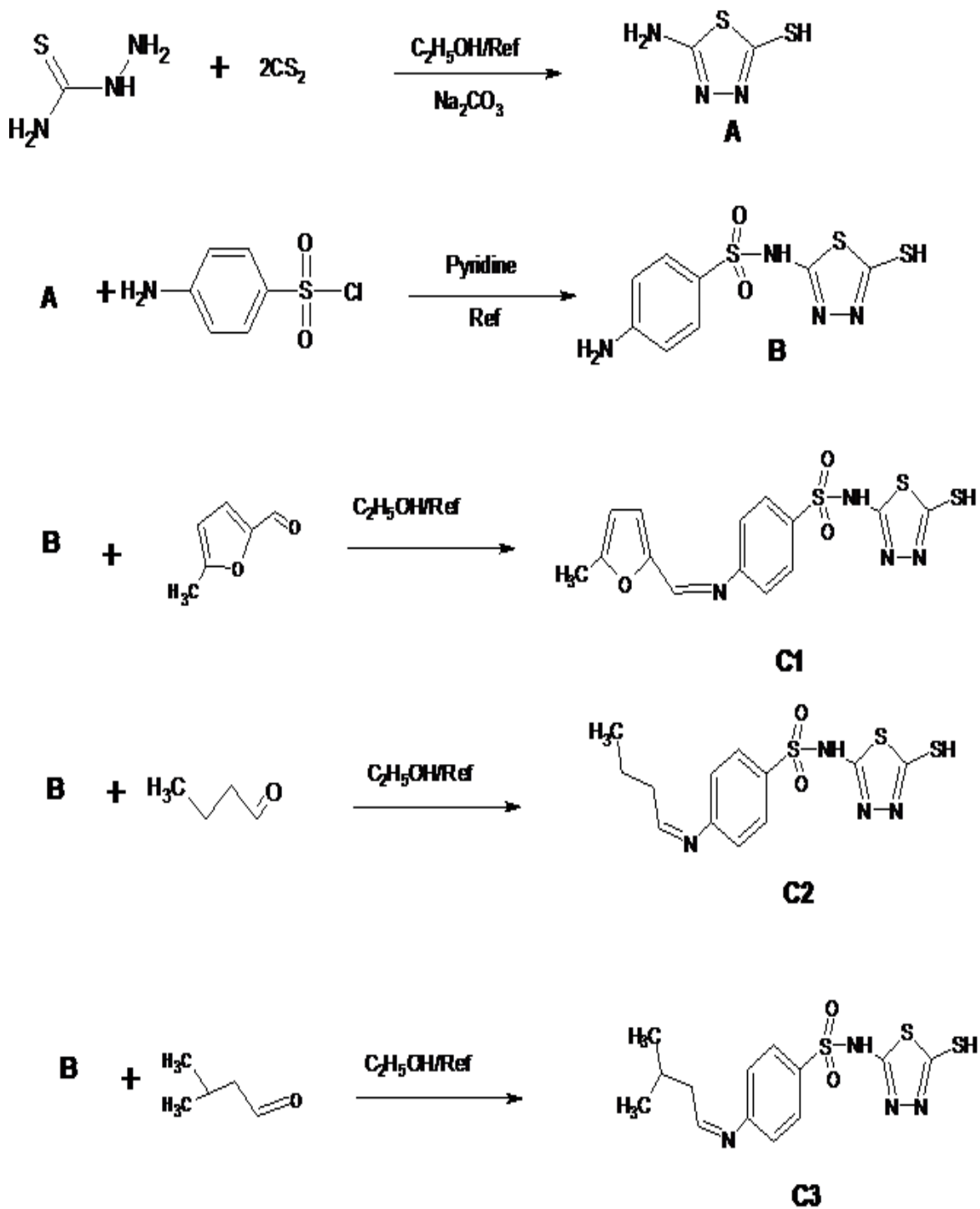
. رشح الراسب الناتج وأعيد بلورته بالأيثانول المطلق ليعطي بلورات ذات لون ابيض مصفر من المركب (B) الذي فحصت نقاوته باستخدام كروموتغرافيا الطبقة الرقيقة TLC, درجة الانصهار C235 الحصيلة 69 % . وكما موضح في المخطط رقم (1)^[9].

صعد مزيج يتكون من (0.01 مول) من المركب (A) و (0.02 مول) 4-امينو بنزين سلفونيل كلورايد في (20مل) من البيريدين المطلق لمدة (1ساعة) . ثم يبخر المزيج الى النصف بعد ذلك يسكب المزيج في 25 مل من الماء المقطر البارد مع الاستمرار بالتحريك لحين ظهور البلورات

Synthesis of Schiff's bases (3.3)

الراسب الناتج وأعيد بلورته بالأيثانول المطلق ليعطي المركبات (C1,C2,C3) التي فحصت نقاوتها باستخدام كروموتغرافيا الطبقة الرقيقة TLC, الخصائص الفيزيائية, الحصيلة, درجة الانصهار مذكورة في الجدول رقم (1). وكما موضح في المخطط رقم (1)^[10].

صعد مزيج لمدة (6ساعة) (0.01 مول) من المركب (B) مع (0.01 مول) من مختلف الالديهيدات 5-مثيل فورفورال وبيوتانالو 3-مثيل بيوتانال في 50مل من الأيثانول المطلق ثم أضف 1مل من حامض الخليك الثلجي . بعد ذلك اسكب المزيج في 25 مل من الماء المقطر البارد مع الاستمرار بالتحريك لحين ظهور البلورات . رشح



المخطط (1)

مخطط يوضح معادلات تحضير مشتقات 1,3,4-ثايادايازول سلفوناميد شف بيس

4. النتائج والمناقشة Results & Discussion

الأشعة تحت الحمراء وعلى نتائج التحليل الدقيق للعناصر ودرجة الانصهار. الخصائص الفيزيائية، الوزن الجزيئي، الصيغة الجزيئية، موضحة في الجدول رقم (1) حيث

شخصت المركبات المحضرة بالاعتماد على نتائج طيف بروتون الرنين النووي المغناطيسي (NMR-¹H) وكذلك بالاعتماد على نتائج طيف الكتلة و طيف

أظهرت نتائج هذا الدراسة توافق مع نتائج القيم المحسوبة للافتراض النظري للمركبات المحضرة .

الجدول رقم (1) الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة						
%Yield	M.P °C	Color	M.Wt	Formula	compound	ت
%72	212	أصفر فاتح	380	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₃	C1	1
%78	203	اصفر	342	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₃	C2	2
%74	205	اصفر	356	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₃	C3	3

4.1 التحليل الدقيق للعناصر elemental analysis

ويوضح الجدول مدى التطابق بين النسب المئوية العملية للعناصر N,H,C مع النسب المئوية النظرية المحسوبة لمركبات السلفوناميد المحضرة [11] .

استخدمت هذه التقنية لتشخيص المركبات الكيميائية التي تم تحضيرها من خلال التحليل الدقيق لنسبة العناصر الرئيسية في تركيبها وهي الكربون والهيدروجين والنتروجين . وقد أدرجت نتائج هذا التحليل في جدول رقم (2).

الجدول (2) بيانات التحليل الدقيق للمركبات المحضرة						
العملية Experimental			النظرية Theoretical			Molecular Formula
C %	H %	N %	C %	H %	N %	
44.64	3.15	14.81	44.20	3.18	14.73	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₃ C1
42.20	4.21	16.48	42.09	4.12	16.36	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₃ C2
43.86	4.48	15.77	43.80	4.52	15.72	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₃ C3

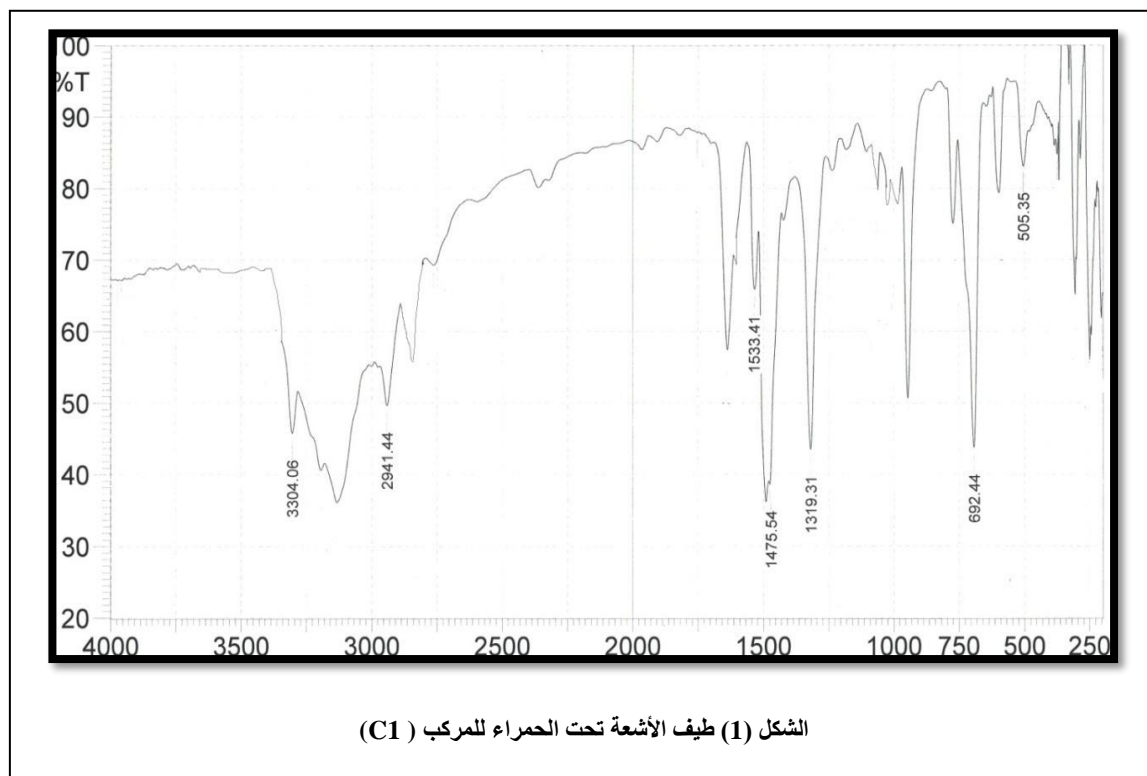
2. 4 أطياف الأشعة تحت الحمراء Infra-Red Spectroscopy

امتصاص عند المواقع (3135,2941,2843)cm⁻¹ والتي تعود الى الاهتزاز المط لمجموعتي C-H الأروماتيه والاليفاتية ومجموعة S-H على التوالي .

امتاز طيف المركب المحضر C1 بظهور حزمة امتصاص عند الموقع (3304)cm⁻¹ والتي تعود إلى الاهتزاز لمجموعة N-H. وكذلك اظهر الطيف حزم

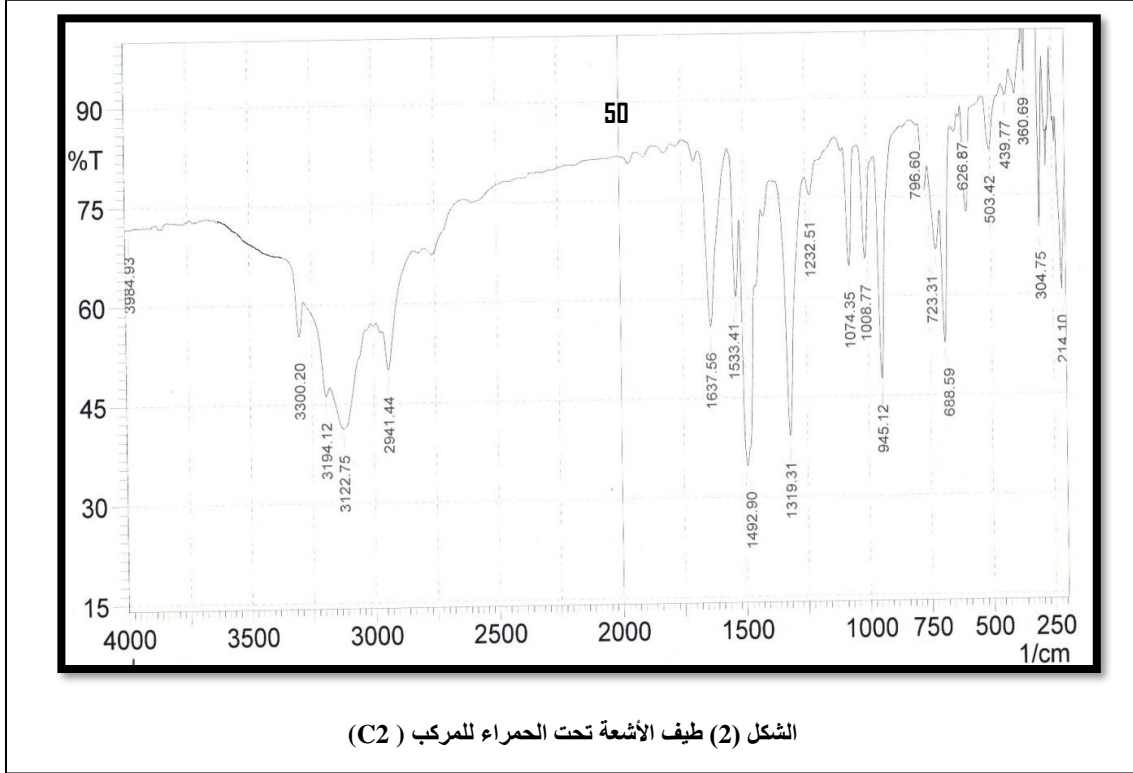
الجدول (3) بيانات أطيااف الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة (cm^{-1})						
$\nu\text{N-H}$	$\nu\text{C-H}$ Arom Alipha	$\nu\text{S-H}$	$\nu\text{C=N}$ of ring out ring	$\nu\text{S=O}$	Compound	No
3304	3135 2941	2843	1613 1588	1476	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$ C1	1
3308	3170 2939	2825	1610 1580	1477	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$ C2	2
3311	3155 2933	2805	1615 1582	1473	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$ C3	3

ولوحظ ايضا ظهور حزم امتصاص عند المواقع cm^{-1})
عائدة إلى مجموعتي (C=N) للازوميثين
ومجموعة C=N للحلقة الخماسية للثايدايازول. وظهر
حزمتي امتصاص عند الموقع cm^{-1} (1476) عائدة إلى
مجموعة S=O . وكما موضح في الشكل رقم (1) [12] .



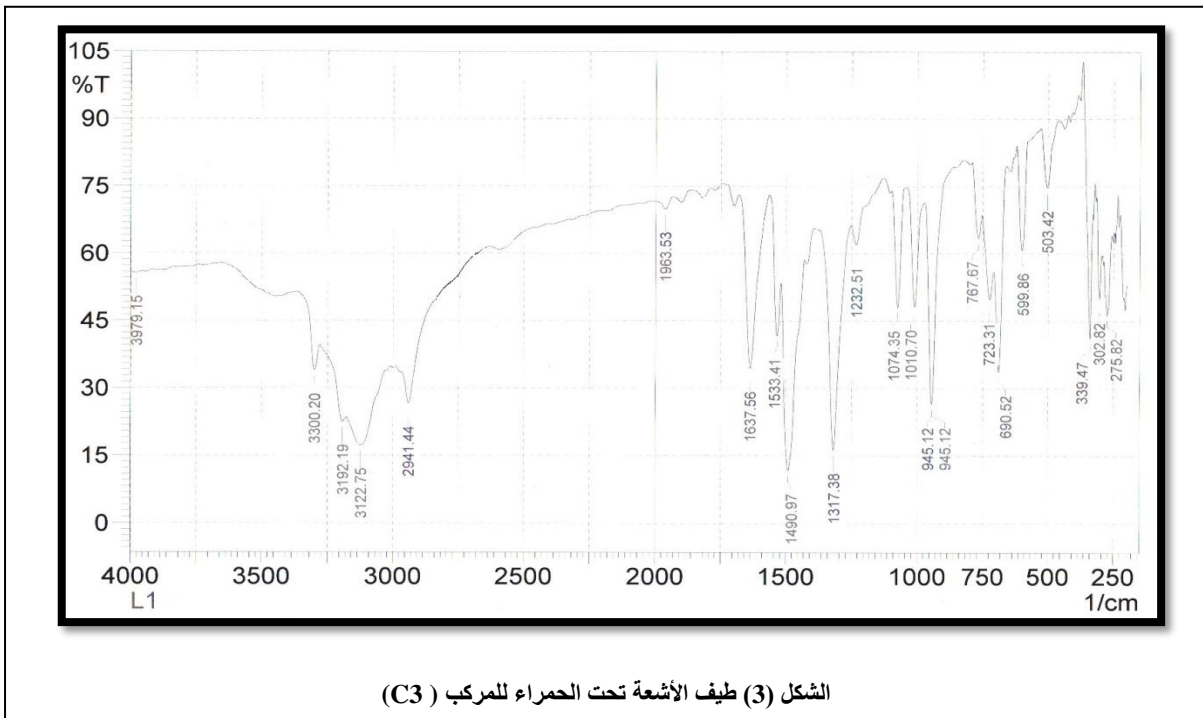
ولوحظ ايضا ظهور حزم امتصاص عند المواقع cm^{-1}
(1610,1580) عائدة إلى مجموعتي (C=N)
للازوميثين ومجموعة C=N للحلقة الخماسية للثايدايازول
. وظهر حزمتي امتصاص عند
الموقع cm^{-1} (1319&1492) عائدة إلى مجموعة S=O .
وكما موضح في الشكل رقم (2)

وامتاز طيف المركب المحضر C2 بظهور حزمة
امتصاص عند الموقع cm^{-1} (3308) والتي تعود إلى
الاهتزاز لمجموعة N-H . وكذلك اظهر الطيف حزم
امتصاص عند المواقع cm^{-1} (3170,2939,2825)
والتي تعود الى الاهتزاز المط لمجموعتي C-H الأروماتيه
والاليفاتية ومجموعة S-H على التوالي .



ولوحظ ايضا ظهور حزم امتصاص عند المواقع cm^{-1} (1615,1582) ¹ عائدة إلى مجموعتي (C=N) للازوميثين ومجموعة C=N للحلقة الخماسية الثايدايازول . وظهر حزمة امتصاص عند الموقع cm^{-1} (1473) عائدة إلى مجموعة S=O . وكما موضح في الشكل رقم (3)

وامتاز طيف المركب المحضر C3 بظهور حزمة امتصاص عند الموقع cm^{-1} (3311) والتي تعود إلى الاهتزاز لمجموعة N-H . وكذلك اظهر الطيف حزم امتصاص عند المواقع cm^{-1} (3155,2933,2805) والتي تعود الى الاهتزاز المط لمجموعتي C-H الأروماتيه والاليفاتية ومجموعة S-H على التوالي .



4.3 اطياف الرنين النووي المغناطيسي

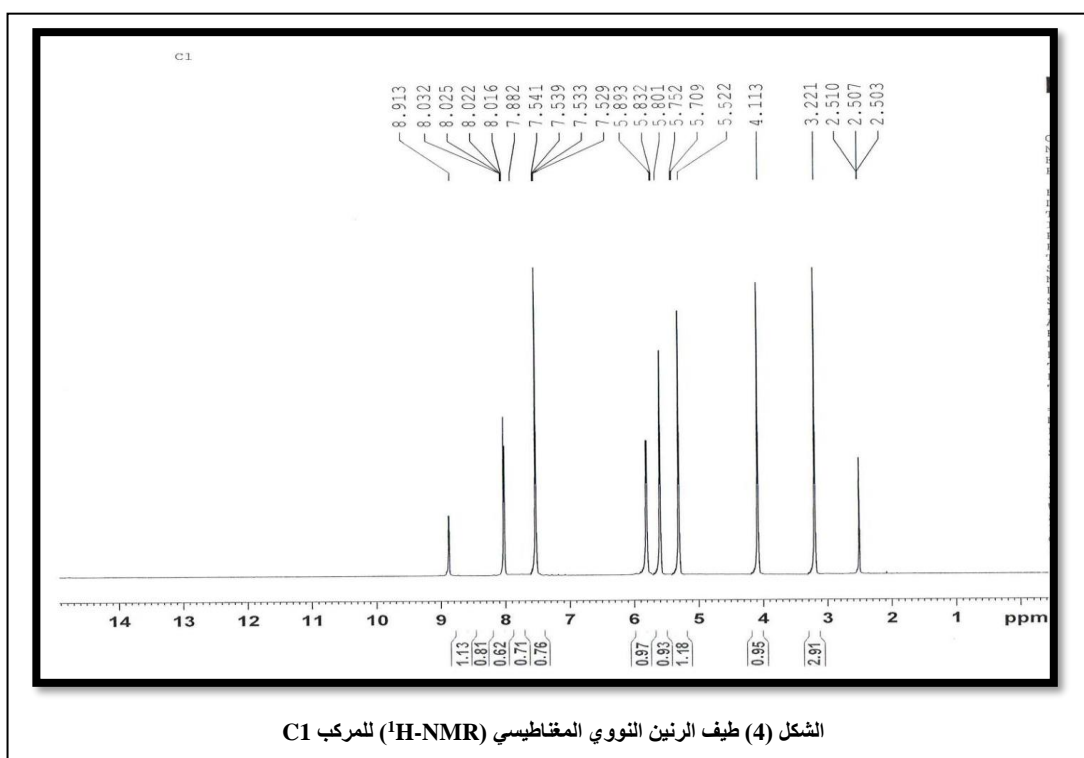
Nuclear Magnetic Resonance Spectra ($^1\text{H-NMR}$)

أشارة في الموقع 5.7 و 4.0 ppm والتي يمكن ان تعزى لبروتونين مجموعة ال S-H , N-H على التوالي . كذلك تميز المركب بظهور حزمتين عند ppm (1.7,1.4) يمكن ان تعزى الى لبروتونات مجموعة (CH₂,CH₃). وكذلك اظهر الطيف حزمة في الموقع (2.9) ppm يمكن ان تعزى الى لبروتونات CH₂ المجاورة لمجموعة الازو ميثين .

اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب المحضر C3 إشارات متعددة (multiplets) عند 7.33-8.90 ppm وهي تعزى لبروتونات الحلقة الاروماتية وبروتونات مجموعة الايزوميثين التي تكون متداخلة معها . كما تميز طيفا للمركب المحضر بظهور إشارة في الموقع 5.6 و 3.9 ppm والتي يمكن ان تعزى لبروتونين مجموعة ال S-H , N-H على التوالي . وكذلك تميز المركب بظهور حزمتين عند (1.3, 1.5) ppm يمكن ان تعزى الى لبروتونات مجموعتي CH₃ و CH. وكذلك اظهر الطيف حزمة في الموقع (2.8) ppm يمكن ان تعزى الى لبروتونات CH₂ المجاورة لمجموعة الازو ميثين .

إن طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب المحضر C1 ملخص في الشكل (4) حيث تميز طيف الرنين النووي المغناطيسي بظهور إشارات متعددة (multiplets) عند 7.52-8.91 جزء بالمليون وهي تعزى لبروتونات الحلقة الاروماتية وبروتونات مجموعة الايزوميثين التي تكون متداخلة معها . كما تميز طيفا للمركب المحضر بظهور إشارة في الموقع 5.5 و 4.1 ppm والتي يمكن ان تعزى لبروتونين مجموعة ال S-H , N-H على التوالي . كذلك تميز المركب بظهور حزمتين مابين ppm (5.70-5.89) التي يمكن أن تعزى إلى بروتونات الحلقة الخماسية للفيوران وكذلك ظهور إشارة في الموقع 3.2 ppm تعزى لبروتونات مجموعة (CH₃) المرتبطة في الحلقة الخماسية للفيوران.^[13]

اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب المحضر C2 إشارات متعددة (multiplets) عند 7.20-8.95 جزء بالمليون وهي تعزى لبروتونات الحلقة الاروماتية وبروتونات مجموعة الايزوميثين التي تكون متداخلة معها . كما تميز طيف المركب المحضر بظهور

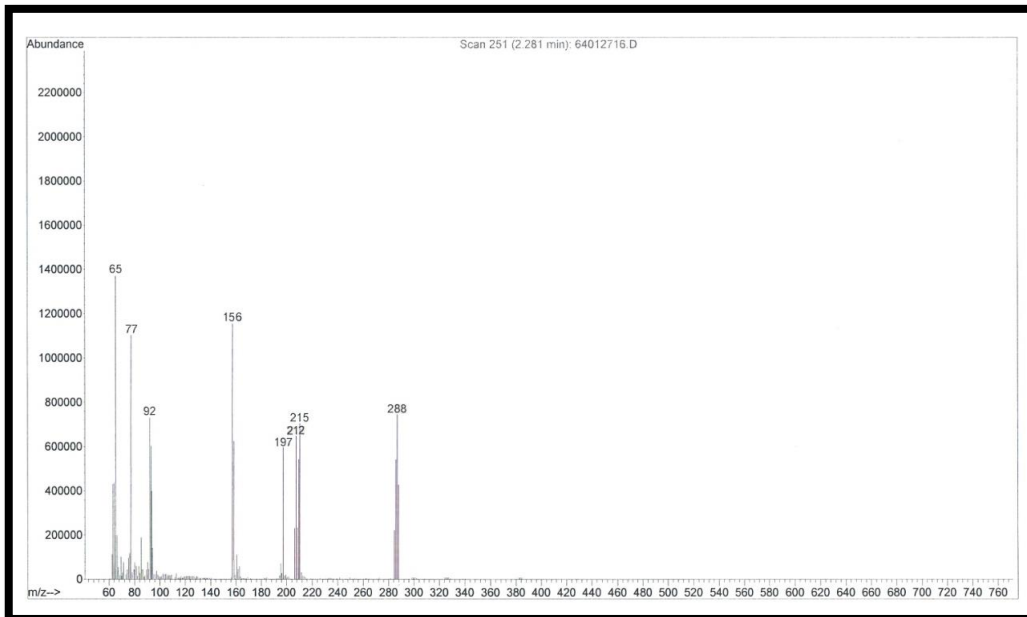


الشكل (4) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب C1

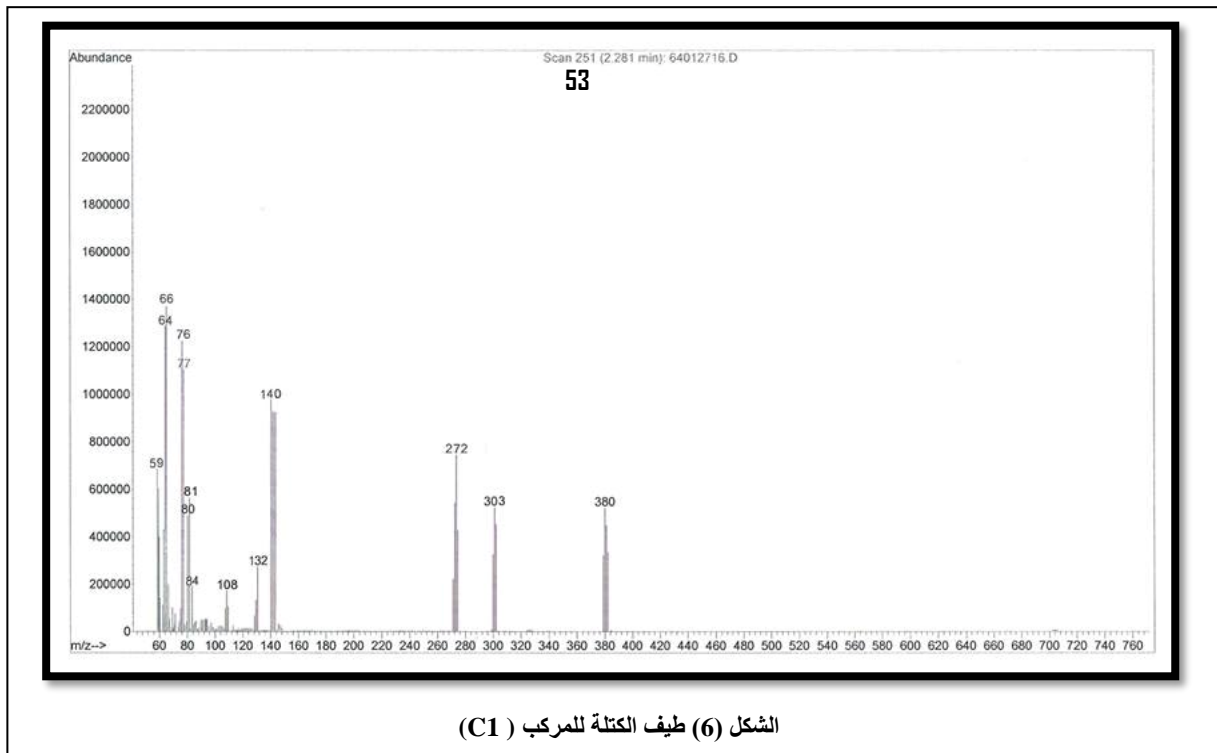
4.4 طيف الكتلة Mass spectra

استخدم طيف الكتلة لتشخيص المركب المحضر C2 اذ تم من خلاله حساب الوزن الجزيئي للمركب العضوي المحضر بدقة عالية وأعطى صورة واضحة عن الايونات الجزيئية للمركب . ظهور الايون الجزيئي (M^+) عند (342M/e) و ظهور حزم أخرى عند (64) (M/e272), 70,76,77,84, 140,265,269, تعود إلى الايونات التالية وعلى التوالي $[C_8H_6N_3O_2S_3]^+$, $[C_{11}H_{14}N_4O_2S]^+$, $[C_{11}H_{12}N_2O_2S_2]^+$, $[C_2N_2S]^+$, $[C_6H_4O_2S]^+$, $[C_{11}H_{13}N_3O_2S]^+$ $[C_5H_4]^+$, $[C_4H_8N]^+$, $[C_6H_4]^+$, $CHS_2]^+$ وكذلك اعتمدت نتائج طيف الكتلة لتشخيص المركب المحضر C3. لوحظ في طيف الكتلة للمركب المحضر ظهور الايون الجزيئي (M^+) عند (356 M/e) و ظهور حزم أخرى عند (57,64) (M/e272, 279,283), 140,265, 132, 76,77,84,85, تعود إلى الايونات التالية وعلى التوالي $[C_{12}H_{15}N_2O_2S_2]^+$, $[C_8H_6N_3O_2S_3]^+$ $[C_{12}H_{15}N_4O_2S]^+$, $[C_2N_2S]^+$, $[C_2H_2N_3S_2]^+$ $[C_5H_{11}]^+$, $[C_6H_4O_2S]^+$, $[C_5H_4]^+$, $[C_4H_8N]^+$, $[C_6H_4]^+$, $CHS_2]^+$ $[C_4H_9]$ [14]

اعتمد طيف الكتلة لتشخيص المركبات المحضرة بقده 52 متناهية والتي بواسطته نستطيع التنبؤ بالصيغة الجزيئية للمركبات C1 وC2 وC3 ويعطينا صورة واضحة عن الأيونات الجزيئية التي تمتلك أستقراره كافية وبذلك فإن هذا الطيف يعطي أدلة مؤكدة على الصيغ التركيبية من خلال ملاحظة الايونات المتجزئة من الجزيء الأم. الشكل رقم (6) يوضح طيف الكتلة للمركب C1 ظهور الايون الجزيئي (M^+) عند (380 M/e) كما اظهر الطيف ايونات جزيئية عند (81,80 M/e) تعود إلى ايونات 5-methyl furan و ظهور الحزمة في الموقع (76 M/e) التي تعود الى حلقه البنزين و كذلك ظهور حزم في الموقعين (84,66 M/e) التي يؤكد وجود الحلقة الخماسية الثايدايازول والفيوران في المركب وكذلك ظهور حزم أخرى عند (140, 272,303m/e) تعود إلى الايونات التالية وعلى التوالي $[C_{13}H_{11}N_4O_3S]^+$, $[C_6H_4O_2S]^+$, $[C_8H_6N_3O_2S_3]^+$, $[C_2H_2N_3S_2]^+$ ايضا عند (64,77,108,132) M/e تعود الى الايونات التالية $[C_2H_2N_3S_2]^+$, $[C_5H_4]^+$, $[CHS_2]^+$, $[C_6H_6NO]^+$.



الشكل (5) طيف الكتلة للمركب (B)



5.5 الاستنتاج conclusion

أكدت نتائج التشخيص في هذه الدراسة الصيغ الجزيئية والصيغ التركيبية المقترحة للمركبات المحضرة بالاعتماد على البيانات الفيزيائية والطيفية بواسطة استخدام تقنية أطياف الأشعة تحت الحمراء (IR) ومطيافية الرنين النووي المغناطيسي (^1H -NMR) وأطياف الكتلة mass spectra وتقنية التحليل الدقيق للعناصر (C HN) والتي يتوقع ان يكون لها فعالية دوائية عالية جدا.

تضمنت هذه الدراسة تحضير مشتقات مختلفة من مركبات السلفا وهي

4-[[(5-methylfuran-2-yl)methylidene]amino]-N-(5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonamide (C1).

4-[butylideneamino]-N-(5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) benzenesulfonamide (C2).

4-[(3-methylbutylidene)amino]-N-(5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzene sulfonamide (C3).

المصادر Reference

- [1]Geeta Mishra, Arvind K. Singh*, KshtizJyoti ;2011; Review article on 1, 3, 4-Thiadiazole derivaties and it's Pharmacological activities. International Journal of ChemTech Research; Vol. 3, No.3, pp 1380-1393, July-Sept 2011.
- [2]K. Ajay Kumar*, G. Vasanth Kumar, N. Renuka ;2013 ; Thiadiazoles: Molecules Of Diverse Applications A Review ;

International Journal of PharmTech Research ; Vol.5, No.1, pp 239-248, Jan-Mar 2013.

[3]G.VIJAYA RAJA^{1*}, C. BALASEKARAN², P. SIVA KUMARI²,S.K. PARVEEN² and P.V.S. MAHESH²; 2008 ; Simple and rapid methods for the analysis of Sulfonamide bacteriostatic antibiotic in

dosage forms; *Oriental Journal of Chemistry* Vol. 24(3), 1021-1024 (2008) .

[4]Thomas Hermann; *History of Antibiotics* ; 2012; *Medicinal Chemistry of Modern Antibiotics* ; Chemistry 259 Spring 2012 p6 .

[5]Craig G. Burkhardt*,1 and Craig N. Burkhardt2 ; *Overview of Sulfonamides and Related Medications: Query if Mesalamine should be Preferred Over Dapsone and Sulfasalazine* ;2009 ;*The Open Dermatology Journal*, 2009, 3, 65-67 65

[6]MuddassarSiddique, Ammar Bin Saeed, Sohail Ahmad, NaveedAslamDogar ;2013; *Synthesis and Biological Evaluation of Hydrazide based Sulfonamides* ; *Journal of Scientific & Innovative Research* 2013; 2 (3): 627-633 .

[7]Mina Miriana, AfshinZarghib, SedigheSadeghia, ParisaTabarakic, MojdehTavallaee, OrkidehDadrassand HojjatSadeghi-aliabadi* ;2011 ;*Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Some Novel Sulfonamide Derivatives Against a Few Human Cancer Cells* ; *ServicesIranian Journal of Pharmaceutical Research* (2011), 10 (4): 741-748 .

[8]Mohammad M. Saleh * SuhairS.Dauood ** ; 2007 ; *Preparation of some azo compounds by diazotization and coupling of 2- amino -5 – thiol -1,3,4- thiazole* ; *Um-Salama Science Journal* Vol.4(2)2007.

[9]Mohammed A. SheatAsmaa H. Sultan Amera M. Farage ;2011; *Synthesis of some Aryl sulfonamide Compounds from o-Nitrotoluene*; *Raf. J. Sci.*, Vol. 22, No.3 pp 57- 61, 2011.

[10]Umesh K. Singh^{1*}, Surendra N. Pandeya², Sandeep K. Sethia¹, M. Pandey³,

A. Singh¹, AnujGarg¹, PawanKumar¹ ;2010;*Synthesis and Biological Evaluation of Some Sulfonamide Schiff's Bases* ; *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 2010; 2(3): 216-218.

[11]Bushra k. Al-Salami*, Nahid H. Alhydri,andAfrodet A. Salih ;2013; *Synthesis, characterization and biological activity of some sulfadruugs derivatives* ; *The First Scientific Conference the Collage of Sciences* 2013.

[12]T. Narasaiaha, D. SubbaRaoa, S. Rasheeda, G. Madhavaa, D. Srinivasulua, P. Brahma Naidub and C. Naga Rajua,*;2012; *Synthesis of Novel Carbamate, Sulfonamide Analoguesof (2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl) methanamine and Their Antibacterial, Antifungal Activities*; *Der Pharmacia Lettre*, 2012, 4 (3):854-862

[13]Nassir N. Al-Mohammed 1,* , Yatimah Alias 1, Zanariah Abdullah 1,2,* , Raied M. Shakir 1,Ekhlass M. Taha 3 and Aidil Abdul Hamid 4; 2013; *Synthesis and Antibacterial Evaluation of Some Novel Imidazole and Benzimidazole Sulfonamides*; *Molecules* 2013, 18, 11978-11995; doi:10.3390/molecules181011978

[14]D. Asha1, C. V. Kavitha2, S. Chandrappa1, D. S. Prasanna1, K. Vinaya1, Sathees C. Raghavan2; 2010;*Novel Ethyl 2-(1-aminocyclobutyl)-5-(benzoyloxy)- 6-hydroxy-pyrimidine-4-carboxylate Derivatives: Synthesis and Anticancer Activities*; *Journal of Cancer Therapy*, 2010, 1: 21-28.

Preparation and characterization of 1,3,4-thiadiazole Sulfonamide Schiff's Bases Derivatives

¹Maitham Mohamed Abdulridha

,²BassamAbdulhusseinHasanAlsafee&³AlyaaAbdulhasanAbdulkarem

¹ Technical institute of shatra, ² Thi- qar University ,college of Pharmacy, ³ University of Basrah, Polymer research centre .

Email :Bassam_org@yahoo.com

ABSTRAC

1,3,4-Thiadiazole sulfonamide Schiff's bases compound are important because of the versatile pharmacological activities such as anti-inflammatory , urinary-tract infection , anti-diuretics, antimicrobial, antibiotics, anti-cancer and anti viral. In the present study 1,3,4-thiadiazole sulfonamide Schiff's bases compounds Have successfully 4-[(5-methylfuran-2-yl)methylidene]amino}-N-(5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) benzenesulfonamide(C1) and 4-[butylideneamino]-N-(5-sulfanyl-1,3,4-thia diaz ol-2-yl)benzenesulfonamide(C2) and 4-[(3-ethylbutylidene)amino]-N-(5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonamide (C3) .and characterized by using the spectroscopic FTIR, Mass ,¹HNMR, as well as micro elemental analyses C,H,N. The physicochemical data suggest the The calculated values were in a good agreement with the experimental values.

Keywords: characterization, preparation, thiadiazole, Schiff's bases, Sulphonamide