

تحضير بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من البار- تولوين سلفوناتيد

محمد احمد عبد الرزاق العراقي * ميساء خير الدين شاكر آل ملا خضير **

استلام البحث 27، حزيران، 2012
قبول النشر 4، كانون الاول، 2012

الخلاصة:

إن المركب الوسيط لتحضير مركبات حلقية غير متجانسة جديدة هو 4-(α -برومو اسيتيل)-4'-تولوين سلفوناتيد (2). حضر هذا المركب من سلفنة مجموعة الامينو للبارا-امينو اسيتوفينون بطريقة هاينزبرك باستعمال البار-تولوين كلوريد السلفونيل بوجود البريدن لتكوين المركب 4-اسيتيل-4'-تولوين سلفوناتيد (1)، الذي استعمل مادة أولية في هذا البحث، ومن ثم تمت عملية برومة هذا المركب للحصول على المركب (2). استعمل هذا المركب بوصفه مادة أولية في تحضير مركبات حلقية غير متجانسة خماسية وسباعية الحلقة مثل مشتقات 3,1-اوكتازول (3,4) ومشتقات 3,1-ثيازابول (5-7)، مركبات الثايوبوريا (8a,b)، مركبات 3,1-ثيازابول-2-ثيون (9a-f) ومركبات 5,2,1-الثلاثي آزيبين (11a-d) من خلال تفاعلها مع العديد من الكواشف. شخّصت المركبات المحضرة باستعمال الطرائق الفيزيائية وأطياف الأشعة تحت الحمراء والأشعة فوق البنفسجية.

الكلمات المفتاحية: البار- تولوين سلفوناتيد

المقدمة

[13]. أما مركبات الثايوبوريا وعلى اختلاف معوضاتها فلها استعمالات عدة، فهي تستعمل ضد الفطريات، والبكتريا، والميكروبات، ومسكنات للألام، ومضادات لنمو الأورام الخبيثة، كما استعملت لحماية النباتات في الزراعة، إذ استعملت مبيدات للحشرات والأعشاب الضارة [14-16]. وتعد مركبات الازيبين ذات أهمية كبيرة وخصوصاً في تأثيرها في الجهاز العصبي المركزي بوصفها عقاقير لمعالجة الكآبة ومسكنات كما استعملت في معالجة بعض أمراض الجهاز العصبي مثل مرض النسيان (الزهايمر) ومرض باركنسون وفي معالجة السرطان ومضادات للبكتريا والفطريات [17,18]، فضلا عن استعمالها بوصفها مضادات للفايروسات ومبيدات للحشرات [19].

المواد وطرائق العمل

جُهزت المواد الكيماوية المستعملة من شركة فلوكا و الدريج والأسواق المحلية. قيست درجات انصهار المركبات المحضرة (وهي غير مصححة) باستعمال جهاز Electrothermal Melting Apparatus (U.K.) 9300. إما الأجهزة المستعملة في القياسات الطيفية فهي: 1. مطياف الأشعة تحت الحمراء FT.IR :

تعد السلفوناتيدات مركبات عضوية تتمايز باحتوائها على مجموعة السلفوناميدو ($-SO_2NH-$) (ولذلك فإنها تقع ضمن صنف مركبات السلفوناميد [1]. استعملت السلفوناميدات بشكل واسع بوصفها مضادات للبكتريا بنوعها كرام الموجبة وكرام السالبة [2]. كما استعملت في مجالات طبية عدة مثل استعمالها خافضة للسكر [3]، ولعلاج التهاب المفاصل [4]، ولعلاج السل [5]، ومعقم ومظهر من الروائح والجراثيم [6]. غير إن السلفوناميدات لها تأثيرات جانبية مثل فرط الحساسية، واليرقان، والغثيان، وتأثيرات في الكلية [7]. لذلك بدأ العمل على تحضير مشتقات جديدة وذلك بإدخال مجاميع حلقية غير متجانسة مختلفة على هذه المركبات لغرض تقليل التأثيرات الجانبية لها وتوسيع مدى تطبيقات هذه المركبات لما لهذه المجاميع الحلقية غير المتجانسة من تطبيقات واسعة ودور أساسي في مجال الأدوية وتطورها في المعالجة. فقد أدخلت مجموعة الثيازابول التي استعملت بوصفها مضادات بكتيرية وفطرية وضد السرطان [8]، ولمعالجة الحساسية والالتهابات وارتفاع ضغط الدم. ويعد مركب السلفاثيازابول من أبرز هذه المركبات، إذ استعمل في علاج العديد من الأمراض [9]. كما استعملت مركبات الاوكسازول بابلوجياً بوصفها مضادات للسرطان [10] والسل [11] ومضادات بكتيرية وفايروسية ومسكنات للألام [12] ولعلاج الالتهابات وبأسطة للعضلات

*قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة الموصل، العراق

**قسم الكيمياء، كلية التربية للبنات، جامعة الموصل، العراق

4. تحضير N- [4- (4'-تولوين سلفوناميدوفنيل) -2-ثايازوليل] حامض الثنائي ثايوكارباميك [23] (6):

N-[4-(4'-toluenesulfonamidophenyl)-2-thiazolyl]dithiocarbamic acid:

يضاف ببطء مع التحريك والتبريد عند درجة الصفر المئوي محلول ثنائي كبريتيد الكربون (0.01 مول) في (10مل) من رباعي هيدروفيوران الجاف إلى مزيج مبرد من المركب (5)(0.01 مول) وثلاثي أثيل أمين (0.01 مول) في (10مل) من رباعي هيدروفيوران الجاف خلال (10 دقائق)، يحرك المزيج لمدة ساعة ونصف عند درجة حرارة المختبر ثم يصعد المزيج لمدة نصف ساعة أخرى، ييخر الجزء الأكبر من المذيب ثم يضاف إلى المتبقي مزيج الثلج المجروش والماء ليترسب الناتج، يفصل الراسب بالترشيح ويغسل بالماء، ثم يجفف وتعاد بلورته من الإيثانول للحصول على (2.25غم، 42%) من مادة بلون اصفر فاتح درجة انصهارها (218-219 °C).

5. تحضير 2-ايزوثايسيانيتو-4- (4'-تولوين سلفوناميدوفنيل) ثايازول [24] (7):

2-Isothiocyano-4-(4'-toluene sulfonamidophenyl)thiazole:

يحرك مزيج من (0.003 مول) من المركب (6) في (10 مل) من رباعي هيدروفيوران الجاف و(0.003 مول) من ثلاثي أثيل أمين لمدة (15 دقيقة) ثم يضاف إليه وبسرعة محلول كلوريد الحديدك المائي المحضر من (0.003 مول) من كلوريد الحديدك في (5 مل) من الماء، يستمر التحريك لمدة ساعة واحدة ثم يركز المحلول ويضاف إليه الثلج المجروش مع التحريك لترسيب الناتج، يفصل الراسب المتكون بالترشيح، يغسل بالماء، يجفف وتعاد بلورته من الإيثانول للحصول على (0.8، 69%) من مادة صلبة بنية اللون درجة انصهارها (152-154 °C).

6. تحضير N-فنيل وN- بنزيل-N'-[4- (4'-تولوين سلفوناميدو فنيل) ثايازوليل] -

2- ثايويوريا [25] (8a,b):

N-Phenyl and N-Benzyl-N'-[4- (4'-toluene sulfonamido-phenyl)-2-thiazolyl] thiourea:

يذاب (0.0013 مول) من المركب (7) بالتسخين في (10 مل) من الإيثانول المطلق ثم يضاف ببطء إلى (0.0013 مول) من محلول أحد الأمينين (الأنيلين أو البنزيل أمين) في (5 مل) من الإيثانول المطلق، يصعد المزيج لمدة (24 ساعة)، يرشح المزيج ترشيحا ساخنا يركز الراشح إلى النصف ويضاف إليه مجروش الثلج لترسيب الناتج، يفصل الراسب المتكون بالترشيح، يغسل بالماء ويجفف ثم

Tensor Co. Bruker, 2003, Fourier-Transform Infrared (FT-IR) spectrophotometer.

2. مطياف الأشعة فوق البنفسجية UV: Shimadzu, UV-160, UV-visible Recording Spectrophotomete

1. تحضير 4- اسيتيل-4'-تولوين سلفونانيليد [20] 4-Acetyl-4'-toluene sulfonanilide (1):

يذاب (0.02 مول) من 4- امينواسيتوفينون في (6 مل) من البريدن الجاف، ثم يضاف مع التحريك والتبريد (0.027 مول) من 4- تولوين كلوريد السلفونيل بشكل دفعات صغيرة ومتعاقبة، ثم يحرك المزيج لمدة (3 ساعات) عند درجة حرارة المختبر. يرسب الناتج بإضافة الثلج المجروش ثم يفصل الراسب المتكون بالترشيح، يغسل بالماء عدة مرات، يجفف وتعاد بلورته من الإيثانول للحصول على (5.6 غم، 97%) من بلورات بيضاء مصفرة درجة انصهارها (203-205°C) (درجة الانصهار المنشورة °C) (203-205) [21].

2. تحضير 4- (α- برومواسيتيل)-4'- تولوين سلفونانيليد [22] (2):

4-(α-Bromoacetyl)-4'-toluene sulfonanilide:

يضاف ببطء مع التحريك والتبريد محلول (0.0088 مول) من البروم في (10 مل) من الكلوروفورم إلى محلول المركب (1) (0.0088 مول) في (15 مل) من الكلوروفورم وبعد إكمال الإضافة يستمر التحريك لمدة (4 ساعات)، ثم ييخر المذيب للحصول على مادة صلبة، تغسل المادة الناتجة بمحلول مشبع من بيكاربونات الصوديوم ثم بالماء، تجفف وتعاد بلورتها من الإيثانول للحصول على (2.4 غم، 75 %) من مادة بيضاء درجة انصهارها (178-179 °C).

3. تحضير معوضات 3,1- اوكسازول (3,4) و3,1- ثايازول [22] (5):

Substituted -1,3-oxazole and 1,3-thiazole:

يذاب (0.003 مول) من المركب (2) بالتسخين في (10 مل) من الميثانول، ثم يضاف إليه (0.005 مول) من أحد مركبات اليوريا، الاسيتاميد أو الثايويوريا، يصعد المزيج لمدة (24 ساعة)، يركز المحلول إلى النصف ويعامل مع محلول بيكاربونات الصوديوم والثلج لترسيب الناتج، يفصل الراسب المتكون بالترشيح ويغسل جيدا بالماء ثم يجفف وتعاد بلورته من الإيثانول. الخواص الفيزيائية موضحة في الجدول (1).

8. تحضير N,N-ثنائي [β-أوكسو-β-4]-
(4'-تولوين سلفوناميدو) فنيل) أثيل] أنيلين
معرض [27] (10a-d):

N,N-di[β-oxo-β-(4-(4'-toluene sulfonamido)phenyl)ethyl] aniline:
يصعد مع التحريك مزيج من (0.0055 مول) من
محلول المركب (2) في (30 مل) من الإيثانول،
و(0.06 مول) من كربونات الصوديوم،
و(0.0027 مول) من إحدى الأمينات الأروماتية
الأولية لمدة (3 ساعات)، يسكب المزيج في الماء
حيث يكون ذائبا فيه، يحمض بحامض الخليك
التلجي إلى أن يصبح المزيج متعادلاً عند ذلك
يترسب الناتج، يفصل الراسب بالترشيح ويغسل
بالماء جيداً، يجفف ثم تعاد بلورته من
الإيثانول/ماء. الخواص الفيزيائية موضحة في
الجدول رقم (1).

9. تحضير مركبات 5,2,1-الثلاثي آزيبين [28]
: (11a-d) 1,2,5-Triazepine

compounds: يذاب بالتسخين محلول (0.005 مول) من أحد المركبات (10a-d) في
(15 مل) من الإيثانول المطلق مع (0.5 مل) من
حامض الخليك الثلجي ثم يضاف إليه (0.005
مول) من الهيدرازين المائي، يصعد المزيج لمدة
(48 ساعة)، يرشح المزيج وهو ساخن ثم يضاف
إلى الراشح ثلج مجروش لترسيب الناتج، يفصل
الراسب بالترشيح ويغسل جيداً بالماء، يجفف وتعاد
بلورته من الإيثانول / ماء. الخواص الفيزيائية
موضحة في الجدول رقم (1).

تعاد بلورته من الإيثانول/ماء. الخواص الفيزيائية
موضحة في الجدول (1).

7. تحضير مركبات 3-أريل-4-[4'-(4''-
تولوين سلفوناميدو)فنيل]-3,1-
ثيازولين-2-ثايون [26] (9a-f):

3-Aryl-4-[4'-(4''-toluene sulfonamide Phenyl)]-1,3-Thiazoline-2-thione compounds

يحضر ملح الثنائي ثايوكارباميت أولاً كما يأتي:
يضاف ببطء مع التحريك والتبريد عند درجة
الصفر المئوي (5 مل) من ثنائي كبريتيد الكربون
إلى مزيج مبرد من (0.02 مول) من أحد الأمينات
الأولية مع (5 مل) من ثلاثي أثيل أمين، بعد انتهاء
الإضافة يستمر التحريك لمدة ساعتين يلاحظ تكون
راسب اصفر هو ملح الثنائي ثايوكارباميت، يفصل
هذا الملح بالترشيح ويغسل بالايثر الجاف ويستعمل
مباشرة من دون تنقية. يضاف مع التحريك
(0.0014 مول) من المركب (2) إلى محلول ملح
الثنائي ثايوكارباميت المحضر (0.0014 مول) في
الاسيتونتريل (6 مل). يستمر التحريك لمدة (24
ساعة) ثم يضاف (0.2 مل) من حامض الكبريتيك
المركز قطرة قطرة إلى المزيج ويستمر التحريك
بعدها لمدة (15 دقيقة)، يسكب المزيج على الماء
نلاحظ تكون مادة علكية تتم معالجتها بالايثر
البيترولي (40-60°C) للحصول على مادة صلبة
،تجفف وتعاد بلورتها من الميثانول. الخواص
الفيزيائية موضحة في الجدول رقم (1).

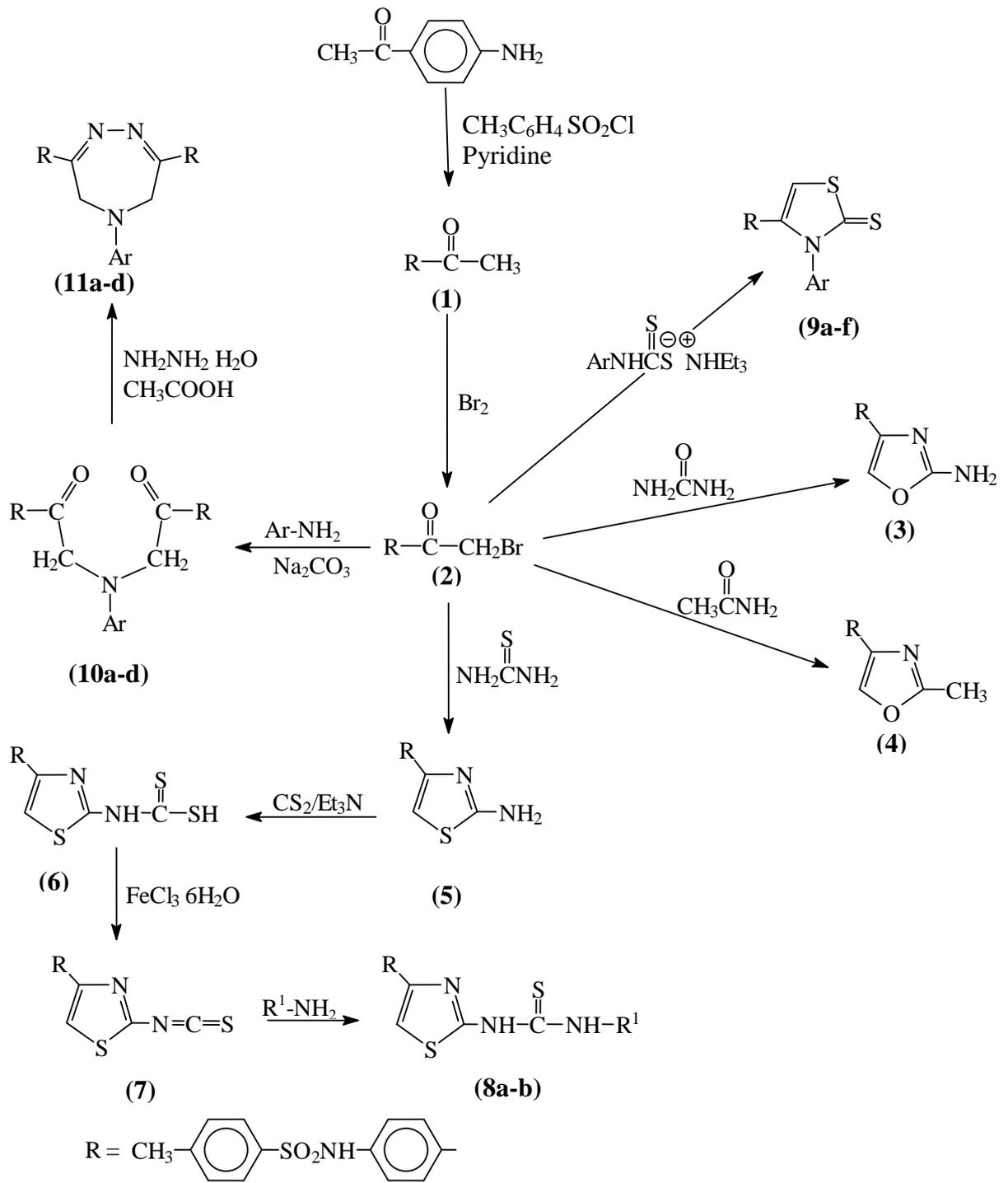
جدول (1): يوضح بعض الخواص الفيزيائية للمركبات (1-11)

Compd. No.	R ¹	Colour	m.p. °C	Yield %
(1)	--	yellowish white	203 – 205	97
(2)	--	white	178-179	75
(3)	NH ₂	faint orange	145-147	80
(4)	CH ₃	brown	154-156	81
(5)	NH ₂	yellowish white	205-207	85
(6)	--	Faint Yallow	218-219	43
(7)	--	brown	152-154	69
(8a)	Ph	brown	124-126	48
(8b)	CH ₂ Ph	redish brown	102-104	51
(9a)	Ph	faint yellow	191-193	59
(9b)	<i>o</i> -tolyl	faint yellow	92-94	55
(9c)	<i>m</i> -bromophenyl	faint yellow	103-105	45
(9d)	<i>p</i> -anisyl	deep green	97-99	61
(9e)	benzyl	deep yellow	143-145	57
(9f)	(6)	faint brown	158-160	85
(10a)	phenyl	deep yellow	109-111	36
(10b)	<i>o</i> -tolyl	yellow	158-159	41
(10c)	<i>p</i> -tolyl	deep yellow	111-112	39
(10d)	<i>p</i> -anisyl	brown	90 (d)	32
(11a)	phenyl	Faint yellow	142-144	58
(11b)	<i>o</i> -tolyl	Faint brown	156-158	45
(11c)	<i>p</i> -tolyl	Faint yellow	133-135	80
(11d)	<i>p</i> -anisyl	Faint brown	123-125	43

النتائج والمناقشة :

تم في هذا البحث إتباع المسارات المبينة في المخطط رقم (1) لتحضير المركبات (1-11). حضرت المادة الأولية (1) المستعملة في هذا البحث بالإعتماد على طريقة هاينزبرك أساساً من خلال تفاعل المركب بارا - أمينو اسيتوفينون مع المركب بارا-تولوين كلوريد السلفونيل وبوجود البريدين. تم تشخيص هذا المركب من خلال بعض الخواص الفيزيائية والنتائج الطيفية، فقد أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء [29] للمركب حزمته امتصاص عند الترددات (1159 cm⁻¹) و (1339 cm⁻¹) تعودان إلى المط المتناظر وغير المتناظر

على التوالي لأواصر المجموعة SO₂ وحزمة امتصاص عند التردد (3219cm⁻¹) تعود إلى مط الأصرة N-H السلفوناميدية، وحزمة امتصاص عند التردد (1670 cm⁻¹) تعود إلى مط مجموعة الكربونيل C=O، ويلاحظ ظهور حزمة مجموعة الكربونيل في موقع أوطاً من المتوقع وذلك لوجود مجموعة الأمينو في موقع البارا التي تعمل على دفع الكثافة الالكترونية نحو الحلقة الأروماتية ومن ثم إلى مجموعة الكربونيل. أما طيف الأشعة فوق البنفسجية فقد أعطى حزمة لأعلى امتصاص (λ_{max}) عند الطول الموجي (295nm).



(1) مخطط

S_N2 لذرة الاوكسجين أو الكبريت على ذرة الكربون الحاملة للهالوجين لتكوين الحالة الوسطية التي تعاني من عملية غلق بمهاجمة الزوج الالكتروني لذرة النتروجين ذرة كربون مجموعة الكربونيل عبر ميكانيكية الإضافة النيوكليوفيلية رباعية السطوح وأخيراً فقدان جزيئة ماء من المركب الوسطي المتكون للحصول على الناتج. وقد تم تشخيص المركبات (3-5) من خلال قياس بعض الخواص الفيزيائية والنتائج الطيفية وكذلك الكشف المختبري لمجموعة الكربونيل إذ أعطى نتيجة سالبة مع 4,2-ثنائي نيترو فنييل هيدرازين. أما طيف الأشعة تحت الحمراء فقد أظهر حزم امتصاص عند مدى الترددات ($1155-1162\text{cm}^{-1}$)، ($1329-1336\text{cm}^{-1}$) (تعود إلى المط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لأواصر مجموعة SO_2 وحزماً عند مدى الترددات ($1640-1655\text{cm}^{-1}$)، ($1595-1598\text{cm}^{-1}$) تعود إلى مط أواصر المجموعتين $\text{C}=\text{N}$ و $\text{C}=\text{C}$ على التوالي، فضلاً عن ظهور حزم عريضة عند مدى الترددات ($3128-3394\text{cm}^{-1}$) تعود لمط الأصرة $\text{N}-\text{H}$ السلفوناميدية و الامينية، وظهر حزم امتصاص عند مدى الترددات ($1119-1122\text{cm}^{-1}$)، ($1239-1247\text{cm}^{-1}$) للمط المتناظر وغير المتناظر للأصرة $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ للمركبين (3&4) على التوالي وحزمة متميزة عند التردد (675cm^{-1}) تعود إلى مط الأصرة $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ في المركب (5). أما طيف الأشعة فوق البنفسجية فقد أعطى حزماً لأعلى امتصاص (λ_{max}) عند مدى الأطوال الموجية ($292-306\text{nm}$). والجدول رقم (2) يوضح بعض الخواص الطيفية للمركبات (3-5).

استعمل المركب (1) لتحضير المركب (2) بمفاعله مع محلول البروم في الكلوروفورم بالاستفادة من خاصية ميل الكيتون لتكوين شكل الاينول ومن حامضية الهيدروجين ألفا لمجموعة الاسيتيل وسهولة استبدالها بالهالوجين. إذ يحدث الاستبدال من خلال ميكانيكية تكوين الاينول أو أيون الاينوليت الأكثر فعالية [30]. تم تشخيص هذا المركب من خلال الكشف النظامي [31] لمجموعة بروميد الالكيل، إذ يتكون راسب ابيض مباشرة عند معاملته بنترات الفضة الكحولية دلالة على حصول التعويض على مجموعة الاسيتيل وليس على الحلقة. فضلاً عن استعمال الخواص الفيزيائية والنتائج الطيفية، فقد أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة امتصاص عند التردد (1435cm^{-1}) تعود إلى تشوه انحناء مجموعة CH_2- في الكيتونات المعوضة بموقع ألفا فضلاً عن حزمة امتصاص عند التردد (1684cm^{-1}) تعود إلى مط مجموعة الكربونيل، كما أظهر حزمتين عند التردد (1153cm^{-1}) و (1335cm^{-1}) لترددات المط المتناظر وغير المتناظر لأواصر مجموعة SO_2 على التوالي، كذلك أظهر حزمة امتصاص عند التردد (3220cm^{-1}) تعود إلى مط الأصرة $\text{N}-\text{H}$ السلفوناميدية. أما طيف الأشعة فوق البنفسجية فقد أعطى حزمة لأعلى امتصاص (λ_{max}) عند الطول الموجي (301nm). استعمل المركب (2) بوصفه مادة أولية لتحضير مركبات حلقيّة غير متجانسة مختلفة من خلال التفاعل مع كواشف مختلفة. فقد حضرت المركبات الحلقيّة غير المتجانسة (3-5) من مفاعلة المركب (2) مع اليوريا أو الاسيتاميد لتحضير مشتقات الاوكسازول (3&4) ومع الثايويوريا لتحضير مشتق الثيازول (5). يمر التفاعل عبر الميكانيكية الأكثر احتمالاً وهي الهجوم النيوكليوفيلي

جدول (2): يوضح بعض الخواص الطيفية (IR & UV) للمركبات (3-5).

Compd. No.	X, Y	IR, KBr disk, νCm^{-1}						UV/MeOH
		SO_2 (asy, sym)	$\text{C}=\text{C}$	$\text{C}=\text{N}$	$\text{N}-\text{H}$	$\text{C}-\text{O}-\text{C}$	$\text{C}-\text{S}-\text{C}$	λ_{max} (nm)
(3)	O, NH_2	1336 1155	1655	1597	3340 3134	1247 1119	----	292
(4)	O, CH_3	1331 1161	1653	1598	3240	1239 1122	----	306
(5)	S, NH_2	1329 1162	1640	1595	3394 3128	----	675	303

خلال قياس بعض الخواص الفيزيائية والنتائج الطيفية، فقد أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة امتصاص عند التردد (1195cm^{-1}) تعود لمط الأصرة $\text{C}=\text{S}$ ، وحزمة عند التردد (2560cm^{-1}) تعود إلى مط الأصرة $\text{S}-\text{H}$ ، وحزمة

استعمل المركب (5) بوصفه مادة أولية لتحضير حامض الثنائي ثايوكارباميك (6) بمفاعله مع محلول ثنائي كبريتيد الكربون في رباعي هيدروفيوران الجاف بوجود ثلاثي أثيل أمين بوصفها قاعدة. وقد تم تشخيص المركب (6) من

وهاتان الحزمتان تؤكدان تكون مركب الايزوثايوسيانات، وحزمة امتصاص مط الأصرة N-H السلفوناميدية عند التردد (3200 cm^{-1}) كذلك يلاحظ اختفاء حزمة الأصرة N-H الأمينية، فضلاً عن إعطائه حزمتي امتصاص عند التردد (1157 cm^{-1}) (1337 cm^{-1}) للمط المتناظر وغير المتناظر لأواصر المجموعة SO_2 على التوالي. أما طيف الأشعة فوق البنفسجية فقد أعطى حزمتين لأعلى امتصاص عند الطول الموجي (264, 302 nm).

من المعلوم أن الأمونيا والأمينات الأولية أو الثانوية يمكن أن تضاف إلى الايزوسيانات أو الايزوثايوسيانات لتعطي مركبات اليوريا أو الثايويوريا المعوضة على التوالي. فقد أعطى تسخين المركب (7) مع الانيلين والبنزول أمين مركبات الثايويوريا (8a-b). تم تشخيص المركبين (8a-b) من خلال بعض الخواص الفيزيائية والنتائج الطيفية الموضحة في الجدول رقم (3).

امتصاص عريضة عند مدى التردد (3133-3394 cm^{-1}) تعود إلى مط الأصرة N-H الأمينية و السلفوناميدية، فضلاً عن إعطائه حزمتي امتصاص عند التردد (1161 cm^{-1}) و (1329 cm^{-1}) للمط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لأواصر المجموعة SO_2 . أما طيف الأشعة فوق البنفسجية فقد أعطى حزمة عند الطول الموجي (255 nm) وحزمة لأعظم امتصاص عند الطول الموجي (λ_{max}) (300 nm).

أما المركب (7) فقد حضر من معاملة حامض الثنائي ثايوكارباميك (6) مع محلول كلوريد الحديد المائي ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) بوجود ثلاثي أثيل أمين بوصفها قاعدة إذ تضمنت العملية حذف جزيئة H_2S [24]. وتم تشخيص هذا المركب من خلال قياس بعض الخواص الفيزيائية والنتائج الطيفية، فقد أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمتي امتصاص عند التردد (1099 cm^{-1})، (2225 cm^{-1}) تعودان إلى المط غير المتناظر والمتناظر للأواصر $\text{N}=\text{C}=\text{S}$

جدول (3): يوضح بعض الخواص الطيفية (IR & UV) للمركبين (8a-b).

Compd. No.	IR, KBr disk, $\nu \text{ Cm}^{-1}$				UV/MeOH
	R ¹	SO ₂ (asy. sym.)	C=S	N-H	λ_{max} (nm)
(8a)	Ph	1331 , 1160	1224	3124-3389	290
(8b)	PhCH ₂	1331 , 1160	1226	3127-3394	241

وقد استعمل هذا الملح في تحضير المركبات (9a-f) بتفاعله مع المركب (2) الحاوي على مجموعة بروميد الالكيل إذ يمر التفاعل عبر مرحلتين الأولى هجوم الشحنة السالبة لذرة الكبريت لملاح الثنائي كارباميت على ذرة الكربون الحاملة للبروم عبر ميكانيكية التعويض النيوكليوفيلي $\text{S}_\text{N}2$. أما المرحلة الثانية فتتضمن هجوماً ضمناً للزوج الإلكتروني لذرة النتروجين للمركب الوسيط الناتج على مجموعة الكاربونيل عبر ميكانيكية الإضافة النيوكليوفيلية رباعية السطوح ومن ثم تتم عملية التحولق مع فقدان جزيئة ماء [32] بوجود حامض الكبريتيك لتكون حلقة 3,1-ثايازولين-2-ثايون أي المركبات (9a-f). تم تشخيص المركبات (9a-f) المحضرة من خلال قياس بعض الخواص الفيزيائية والنتائج الطيفية. والجدول رقم (4) يوضح بعض الخواص الطيفية للمركبات (9a-f).

فقد أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبين (8a-b) حزم امتصاص عريضة عند مدى الترددات ($3124-3394 \text{ cm}^{-1}$) تعزى إلى مط الأواصر N-H الأمينية والسلفوناميدية وحزمتي امتصاص عند مدى الترددات (1160 cm^{-1})، (1331 cm^{-1}) تعود للمط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لأواصر المجموعة SO_2 ، كما أعطى الطيف حزمة امتصاص عند مدى التردد ($1224-1226 \text{ cm}^{-1}$) تعود إلى مط الأصرة $\text{C}=\text{S}$. أما طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركبين فقد أعطى حزماً لأعلى امتصاص (λ_{max}) عند مدى الأطوال الموجية (241 – 290 nm).

حضرت أملاح N- أريل حامض ثنائي ثايوكارباميك من تفاعل الأمين الأولي مع ثنائي كبريتيد الكربون بوجود ثلاثي أثيل أمين بوصفها قاعدة من خلال ميكانيكية الإضافة النيوكليوفيلية،

جدول (4): يوضح بعض الخواص الطيفية (IR & UV) للمركبات (9a-f).

Compd. No.	IR, KBr disk, ν Cm^{-1}					UV/MeOH λ_{max} (nm)
	Ar	SO ₂ (asy., sym.)	C=S	C=C	N-H	
(9a)	phenyl	1340 1158	1227	1664	3250	306
(9b)	<i>o</i> -tolyl	1339 1158	1220	1664	3253	304
(9c)	<i>m</i> -bromo phenyl	1337 1159	1225	1671	3223	298
(9d)	<i>p</i> -anisyl	1342 1157	1200	1669	3234	301
(9e)	benzyl	1330 1163	1226	1668	3282	301
(9f)	(6)	1338 1160	1237	1650	3246	275

أما أطيايف الأشعة فوق البنفسجية فقد أعطت حزمًا لأعظم امتصاص عند مدى الأطوال الموجية (275-306 nm).

أما المركبات (10a-d) فقد حضرت من تفاعل مولين من المركب (2) مع مول واحد من الأمينات الأولية المعوضة بمجاميع دافعة للالكترونات بوجود كاربونات الصوديوم. يمر التفاعل عبر ميكانيكية التعويض النيوكليوفيلي S_N2 وعلى مرحلتين. تم تشخيص المركبات (10a-d) من خلال الخواص الفيزيائية والنتائج الطيفية الموضحة في الجدول رقم (5).

ومن دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء تكون المركبات الأكثر احتمالاً هي 1,3-ثيازولين-2-ثايون إذ أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء حزم امتصاص عند مدى الترددات (1200-1237 cm^{-1})، (1) التي تعود إلى مط الأواصر C=C و C=S على التوالي، فضلاً عن ظهور حزم امتصاص عند مدى الترددات (3223-3282 cm^{-1}) (1157-1163 cm^{-1})، والتي تعود لمط الأصرة N-H السلفوناميديّة والمط المتناظر وغير المتناظر لأواصر المجموعة SO₂ على التوالي.

جدول (5): يوضح بعض الخواص الطيفية (IR & UV) للمركبات (10a-d).

Compd. No.	IR, KBr disk, ν Cm^{-1}				UV/MeOH λ_{max} (nm)
	Ar	SO ₂ (asy. sym.)	C=O	N-H	
(10a)	phenyl	1350 , 1159	1672	3240	292
(10b)	<i>o</i> -tolyl	1339 , 1159	1670	3246	295
(10c)	<i>p</i> -tolyl	1349 , 1159	1671	3243	290
(10d)	<i>p</i> -anisyl	1338 , 1159	1672	3244	305

أن يحدث من خلالها التفاعل. ومن المركبات الناتجة المحتملة هو الثنائي هيدرازون. أما ميكانيكية التفاعل فتتضمن إضافة نيوكليوفيلية رباعية السطوح محفزة بالحامض.

أما تشخيص المركبات (11a-d) فقد تم من خلال القياسات الفيزيائية والنتائج الطيفية وكذلك من خلال إجراء الكشف النظامي لمجموعة الكاربونيل إذ أعطى نتيجة سالبة مع كاشف 4,2-ثنائي نيترو فنييل هيدرازين. وتعد المركبات الحلقية الأكثر احتمالاً طبقاً لأطيايف الأشعة تحت الحمراء، إذ لم تبد الأطيايف حزمًا لمط الأصرة N-H التي تظهر عند مدى الترددات (3450-3350 cm^{-1}) مع اختفاء حزم مط مجموعة الكاربونيل عند مدى الترددات (1670-1672 cm^{-1}). والجدول رقم (6) يوضح بعض الخواص الطيفية للمركبات (11a-d).

فقد أبدى طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (10a-d) حزم امتصاص عند مدى الترددات (1670-1672 cm^{-1}) (3240-3246 cm^{-1}) لمط الأواصر C=O و N-H على التوالي، كما أظهر حزم امتصاص عند مدى الترددات (1159 cm^{-1})، (1338-1350 cm^{-1}) للمط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لأواصر المجموعة SO₂. أما طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركبات فقد أعطى حزمًا لأعظم امتصاص عند مدى الأطوال الموجية (290-305 λ_{max} nm).

كذلك أمكن تحضير مركبات 1,2,5- ثلاثي أزيبين (11a-d) بالاستفادة من قدرة مركبات الكاربونيل على التفاعل مع الهيدرازين ومشتقاته في الوسط الحامضي إذ يعد عاملاً مساعداً لحدوث التفاعل. وفي هذا التفاعل يحتمل الحصول على أكثر من ناتج واحد نظراً لوجود مراكز عدة يمكن

جدول (6): يوضح بعض الخواص الطيفية (IR & UV) للمركبات (11a-d).

Compd. No.	IR, KBr disk, ν Cm^{-1}				UV/MeOH λ_{max} (nm)
	Ar	SO ₂ (asy. , sym.)	C=N	N-H	
(11a)	phenyl	1332 , 1159	1609	3242	295
(11b)	<i>o</i> -tolyl	1332 , 1159	1608	3249	270
(11c)	<i>p</i> -tolyl	1332 , 1159	1609	3244	305
(11d)	<i>p</i> -anisyl	1333 , 1159	1609	3243	224

Cyclooxygenase(COX-2)

Inhibition. *Curr. Med. Chem.*,
7(10), 1041- 1062.

5- D. B. Ingle, M. S. Shingare and V. H. Patil. 1978. Synthesis of 2-Sulfanilamido Thiazole Derivatives and Their Antibacterial Activity *J. Indian Chem. Soc.*, Vol. LV(1), 50-51.

6- Fieser, L. F. and Fieser, M.. 1961. "Advanced Organic Chemistry", Reinhold publishing corporation Chapman & Hall, Ltd., 1st Ed, London, p.700,

7- راشد، حكمت عزت و الدوري، صباح جاسم. 1985. مبادئ علم السموم، مطبعة العمال المركزية، الطبعة الأولى، بغداد - العراق، صفحة 181-183.

8- Pattan, S., Dighe, N., Nirmal,S., Merekar, A., Laware, R., Shinde, H. and Musmade, D. 2009. Synthesis and Biological Evaluation of Some Substituted Amino Thiazole Derivatives, *Asian J. Research Chem.* 2(2), 196-201.

9- Narsaiah, A. V., Ghogare, R. S. and Biradar, D. O. 2011. Glycerin as Alternative Solvent for the Synthesis of Thiazoles, *Org. Commun.* 4:3, 75-81.

10- Davyt, D. and Serra, G. 2010. Thiazole and Oxazole Alkaloids: Isolation and Synthesis, *Mar. Drugs* 8, 2755-2780.

11- Moraski, G., Chang, M.. 2010. Structure-Activity Relationship of New Anti-Tuberculosis Agents Derived from Oxazoline and Oxazole Benzyl Esters, *Eur. J. Med. Chem.*, 45,5, 1703-1716.

أبدت أطيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (11a-d) حزم امتصاص عند مدى التردد (1608-1609 cm^{-1}) تعود إلى مط الأصرة C=N، وحزم امتصاص عند مدى الترددات (1159 cm^{-1})، (1332-1333 cm^{-1}) تعود لمط أواصر المجموعة SO₂ المتناظر وغير المتناظر، وكذلك حزم امتصاص عند الترددات (3242-3249 cm^{-1}) (لمط الأصرة N-H السلفوناميدية. ومن إمعان النظر في الأطيف السابقة يلاحظ اختفاء حزم مط مجموعة الكاربونيل عند مدى الترددات (1670-1672 cm^{-1}). أما أطيف الأشعة فوق البنفسجية للمركبات (11a-d) فقد أعطت حزمًا لأعظم امتصاص (λ_{max}) عند مدى الأطوال الموجية (224-305 nm).

المصادر:

- 1 -MorrisonR. T. and Boyd, R. N. 1973. **Organic Chemistry**, Allyn and Bacon, Inc., 3rd Ed, Boston, P.666, 761-762, 865-874.
- 2- Doub, L., Krolls, U., Vandebelt J. M. and Fisher; M. W. 1970. N-Sulfanilyl-1-alkylcytosines. New Highly Active Class of Soluble Short- acting Sulfanilamides. *J. Med. Chem.*, 13(2): 242-246, (Eng); Chem. Abstr., 72, 90397y, 1970.
- 3- Husain, M. I. Srivastava, V. P. and Srivastava, G. C. 1983. Synthesis and Hypoglycemic Activity of Some New N-P-(Hydrozonocarbonyl) Phenyl-4-Substituted Benzene Sulphonamides. *J. Indian Chem. Soc.*, LX, 578-579.
- 4- Deleval, X., Delarge, J., Somers, F., Tullio, P. D., Henrotin, Y., Pirote, B., and Dogne J. M. 2000. Recent Advances in Inducible

- 19- Gupta, M., Paul, S. and Gupta, R. 2010. One-pot-Synthesis of Antifungal Active 9-Substituted-3-Aryl-5H,13aH-Quinolino [3,2f] [1,2,4]Triazolo[4,3-b] [1,2,4]Triazepines *Indian J. of Chem.* 49B, 475-481.
- 20- Bergeim, F. H., Losee, K. and Lott, W. A.. 1947. Aminosulfanilansides *J. Am. Chem. Soc.*, 69(3), 583-587.
- 21- Kharufa, R. M. Bashir. 2001. Synthesis of Some Benzene and p-toluene sulfonanilides of Expected Biological Activity. M. Sc. Thesis. University of Mosul, college of Mosul-Iraq.
- 22- Tsuji, K., Nakamura, K., KoNishi, N. Okumura, H. and Matsuo, M.. 1992. Studies on Antiinflammatory Agents. I. Synthesis and Pharmacological Properties of 2'-Phenoxy-methanesulfonanilide Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 40(9): 2399-2409.
- 23- Gittos, M. W., Robinson, M. R. and Verge, J. P. 1976. Intramolecular Cyclisation of Arylalkyl isothiocyanates. Part1. Synthesis of 1- Substituted 3,4-Dihydroiso-quinolines. *J. Chem. Soc. Perk. Trans.1* (1), 33-38.
- 24- Leccount, D. J., Dewsbury, D. J. and Grundy, W. 1977. An Improved Synthesis of Pyridyl Isothiocyanates and Thioureas. *Synthesis*,(8), 582-583.
- 25- Toshinibu, S., Masahiko, O. Keiro, M. 1986. Reaction of 3-Amino-5,6-dimethyl-1,2,4-triazine with Electrophiles. *J. Heterocyclic. Chem.*, 23(3), 935-939.
- 26- Bellec, N. Lorcy, D. and Robert, A. 1998. Towards Functionalized Quasi-planarDithiadiazafulvalenes: Synthesis of Various Precursors. *Synthesis*,(10).1442-1446.
- 12- Hernández, D., Riego, E., Albericio, F. and Álvarez, M. 2008. Synthesis of Natural Product Derivatives Containing 2,4-Concatenated Oxazoles, *Eur. J. Org. Chem.* 3389–3396.
- 13- Gokhale, K. M., Wagal, O. and Kanitkar, A.. 2012. Synthesis of Di and Trisubstituted Oxazoles in Nonionic Liquid Under Catalyst Free Conditions, *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.*, 1(4): 156-160.
- 14- Wu, J., Shi, Q. , Chen, Z., He, M. , Jin, L. and Hu, D. 2012. Synthesis and Bioactivity of Pyrazole Acyl Thiourea Derivatives, *Molecules*, 17, 5139-5150.
- 15- Upadhayaya, R. S., Kulkarni, G. M., Vasireddy, N. R., Vandavasi, J. K., Dixit, S. S., Sharma, V. and Chattopadhyaya, J. 2009. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Triazole, Urea and Thiourea Derivatives of Quinoline Against Mycobacterium, *Bioorg. Med. Chem.* 17, 4681–4692.
- 16- Gulkok, Y., Bicer, T., Onurdag, F. K., Ozgen, S., Sahin, M. F. and Dogruer, D. S. 2012. Synthesis of Some New Urea and Thiourea Derivatives and Evaluation of Their Antimicrobial Activities, *Turk. J. Chem.* 36, 279 – 291.
- 17- Younes, E. A. and Hussein, A. Q. 2011. Synthesis of Benzo [6,7] [1,2,4] triazepino [4,3a] quinoxaline-6,13 (5H,8H) diones from Anthranilic Acid and1,2-Diaminobenzene *Jordan J. Chem.* 6 (4), 361-369.
- 18- Khalil, A.M., Berghot, M.A., Gouda, M.A. 2009. Synthesis and Antibacterial Activity of Some New Heterocycles Incorporating Phthalazine *Europ. J. Med. Chem.*, 44 (11), 4448-4454.

- 30- Cary, F. A. 1996. Organic Chemistry, The Mc Graw-Hill companies, Inc. 3rd Ed, New York, p.700, 729-731, 749-751.
- 31- انتركين، جون ب و كبروينز، نيكولاس د. ترجمة د.موفق ياسين شندالة، دروعة غياث الدين صالح والسيد نزار حسن الجبور 1986. تشخيص المركبات العضوية، مديرية دار الكتب للطباعة والنشر جامعة الموصل، صفحة 344-346، 471.
- 32- Erian, A., W. Sherif, S. M. and Gaber, H. M. 2003. The Chemistry of α -Haloketones and Their Utility in Heterocyclic Synthesis *Molecules*, 8(11),793-865.
- 27- Correia, J. 1973. Synthesis of 2,4,6-Triphenyl-1,4-Oxazine. *J. Org. Chem.*, 38 (19), 3433-3434.
- 28- Brophy, G., Collins, D. Hobbs, J. and Sternhell, S. 1975. Preparation and N.M.R. Spectra of 2,5-Diary l-2,5-di-t-butyl Δ^3 -1,3,4-thiadiazoline 1,1-Dioxides. *Aust. J. Chem.*, 28, 151- 163.
- 29- بارخ، ام ترجمة د.عبد الحسين خضير شرية، د.جاسم محمد علي الراوي، ومحمد احمد العراقي. 1985. أطراف امتصاص الجزيئات العضوية ، طبع بمطابع جامعة الموصل،مديرية مطبعة الجامعة،الموصل – العراق.

Synthesis of some Heterocyclic Compounds Derived from p-Toluene Sulfonanilide

*Mohammed A. Abdul Razzaq AL-Iraqi**
*Maysa'a K. Shaker Al-Mala Kodair***

*Department of Chemistry, College of Science, University of Mosul, Iraq

**Department of Chemistry, College of Education for Girls, University of Mosul, Iraq

Abstract:

The 4-(α -bromo acetyl)-4'-toluene sulfonanilide (2) was used as key intermediate to synthesize new heterocyclic compounds. This bromo compound was synthesized via sulfonation of amino group of p-amino acetophenone using Hinsburg method with 4-toluene sulfonyl chloride to form 4-acetyl-4'-toluene sulfonanilide (1) which is used as a starting material in this work. This compound was brominated to yield compound (2) which is used as a precursor to synthesize new five and seven membered heterocyclic compounds such as substituted 1,3-oxazoles (3,4), 1,3-thiazole derivatives (5-7), thiourea compounds (8a,b), 1,3-Thiazoline-2-thione compounds (9a-f) and 1,2,5-triazepine compounds (11a-d).

The synthesized compounds were identified depending upon physical, FT-IR and UV spectroscopic data.