

اصطناع مركبات جديدة للحلقات غير المتجانسة (تيازول، تياذيازول، تيازوليدينيون، أزوليدينيون) مرتبطة مع الفلورين ودراسة الفعالية المضادة للبكتيريا لها

الدكتورة ثورة أحمد*

حسن وسوف**

(تاريخ الإيداع 18 / 12 / 2016. قُبِلَ للنشر في 23 / 1 / 2017)

□ ملخص □

قمنا بتصنيع بعض المركبات الجديدة بدءاً من 2-استيل فلورين وبارا فينيلين دي أمين حيث تم تحضير أساس شيف جديد المركب (1) بدءاً من (2-أستيل الفلورين/ بارا فينيلين دي أمين) عبر تفاعل التكاثف، ثم حضر صباغ آزو ميتين فلوريني المركب (2) ونتج عنه أساس شيف جديد المركب (3) بدءاً من أساس شيف المحضر سابقاً من خلال تفاعل تكاثف بين أساس شيف و2،5- ثنائي هيدروكسي بنز ألدهيد.

حضرنا أساس شيف جديد المركب (4) بدءاً من (أساس شيف المحضر سابقاً المركب (1) و2،5- ثنائي هيدروكسي بنز ألدهيد) عبر تفاعل التكاثف. ثم حضرنا مشتقات فلورينية جديدة لحلقة β -اللاكتام المركب (5) ولحقة التيازوليدينيون-4 المركب (6) بدءاً من أساس شيف المحضر سابقاً المركب (4) مع كل من كلورو أستيل كلورايد ومركبتو حمض الخل على الترتيب عبر تفاعلات التحلق.

تم تحضير أساس شيف جديد بدءاً من (2-أستيل الفلورين /أمين أولي) عبر تفاعل تكاثف 2-استيل الفلورين مع كل من 5-نترو-2-أمينو تيازول وأدى هذا التفاعل إلى تشكل المركب (7)، كما حضرنا بدءاً من المركب الأخير مع كل من استيل كلورايد والتويوريا المركبين (8) و(9) على الترتيب بمرود جيد.

تم تحضير أساس شيف جديد المركب (10) بدءاً من (2-استيل الفلورين/أمين أولي) عبر تفاعل تكاثف 2-استيل الفلورين مع 5-أمينو-1،3،4-تياذيازول-2-تيول. تم تحضير مجموعة من أسس شيف الجديدة بإدخال مستبدلات مختلفة على ذرة الكبريت في الموقع 2 من حلقة التياذيازول بدءاً من المركب (10) المحضر سابقاً عبر سلسلة من تفاعلات الاستبدال فحصلنا على المركبات (11،12،13،14)، وأخيراً تم تحضير المركب (15) عبر تفاعل تحلق بدءاً من المركب (14) مع مركبتو حمض الخل. جميع المركبات المحضرة تمت بطريقة التقطير المرتد.

جميع المركبات المحضرة لا تتحلل بالماء لكنها تتحلل بالميتانول والكلوروفوم وثنائي ميثيل سلفوكسيد.

تم تحديد بنية المركبات والتعرف عليها باستخدام تحليل أطياف IR و $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ و LC-MS.

الكلمات المفتاحية: تفاعل تكاثف، أساس شيف، 2-استيل فلورين، حلقة β -اللاكتام، حلقة التيازوليدينيون-4، 5-أمينو-1،3،4-تياذيازول-2-تيول، اصطناع مشتقات فلورينية، مركبتو حمض الخل .

* دكتورة، قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية

** مدرس، قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية

Synthesis of new compounds for Heterocyclic (Thiazole, Thiadiazole, Thiazolidine, Azolidinone) containing Fluorine moiety and study of anti-bacterial activity of prepared compounds

Dr. Thawra Ahmad*
Hasan Wasof**

(Received 18 / 12 / 2016. Accepted 23 / 1 / 2017)

□ ABSTRACT □

A series of Schiff base and their derivative (fluorene) have been synthesized primary amines was condensed with 2-acetyl fluorene in DMF (dimethyl formamide) in the presence of conc. HCl acid as catalyst to yield the Schiff base (1). The Schiff base (2,3) and (4) were prepared from the reaction of Schiff base (1) with 2-hydroxy-5-methyl-1,3-benzenedicarboxaldehyde and 2,5-dihydroxy benzaldehyde respectively. and The Schiff's base (4) was treated with monochloroacetyl chloride to give 1- substituted-4(2-fluorenyl)-3-chloro Azolidine-2-on (5). and with α -mercaptoacetic acid to give 3-substituted-2(2-fluorenyl) Thiazolidine-4-on (6). Three series of Schiff Bases and 2,3-disubstituted-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. The first series of new Schiff Bases was synthesized by reaction of primary amine (5-nitro,2-amino thiazole) was condensed with aromatic ketone (2-acetyl fluorene) in DMF (dimethyl formamide) in the presence of conc. HCl acid as catalyst to yield the Schiff base (7,8,9). Two series of Schiff Bases and 2,3-disubstituted-1,3-thiazolidin-4-one derivatives were synthesized by reaction of (5-amino-1,3,4-thiadiazole,2-thiole) with (2-acetyl fluorene) in DMF in the presence of conc. HCl acid as catalyst to yield the Schiff base (IV). The Schiff base (10) with α -chloro acetic acid gave compound (11). Esterification of carboxylic moiety of compound (11), using absolute methanol in the presence of conc. H₂SO₄ yielded a corresponding ester (12), which was condensed with hydrazine hydrate to give acid hydrazide (13). The new Schiff bases (14) were synthesized by reaction of acid hydrazide with terephthalaldehyde in the presence of glacial acetic acid. The thiazolidinone derivatives (15) have been obtained from the azomethines through the addition of α -mercapto acetic acid.

The structures of synthesized compounds has been established on the basis of their spectral (FT-IR, Mass, ¹H, ¹³C-NMR, elemental analysis) data. The purity of the compounds was confirmed by TLC.

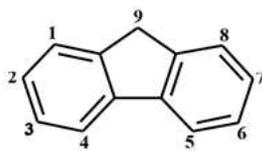
Key words: 2-Acetyl fluorene, Aldol condensation, chalcone, isoxazole, isoxazoline, pyrazoline, pyrimidinone, pyrimidine-2-tione, synthesis, fluorene derivatives, 2-carbaldehyde Thiophene.

*PHD, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Tishreen University, Lattakia, Syria

**Assistant Professor, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Tishreen University, Lattakia, Syria

مقدمة:

الفلورينات مركبات متعددة الحلقات العطرية [1] لها البنية الكيميائية الموضحة بالصيغة التالية:



لقد بينت الدراسات المرجعية [2] الاستخدامات الواسعة للفلورين ومشتقاته في صناعة العقاقير والمستحضرات الصيدلانية، كما أنها تعتبر مواد كيميائية مفيدة في صناعة البلاستيك المتصلد حرارياً ومواد التشحيم [3-5]. إن بعض مشتقات الفلورين مثل N-الكانويل أمينو ألكيل فلورين مفيدة جداً كمونوميرات في تصنيع البولي أميدات والبولي يوريا، أما بعض مشتقات فلورين لميتالوسينات فهي مفيدة كوسطاء في تفاعلات البلمرة المائية للمونوميرات الفينيلية مثل الستيرين Styrene والأكريلات Acrylates [2].

قام ping shan Lai عام 2007 [3] في دراسة أعدت لنيل شهادة الماجستير في العلوم من جامعة Queen's كندا بتصنيع بلورات سائلة Liquid crystals تتضمن azafuorenol معتمداً في دراسته على أبحاث Gary et. al [4] الذي صنع أول بلورة سائلة تتضمن في تركيبها الفلورين والفلورينون والتي لها استخدامات واسعة في صناعة الآلات الحاسبة والهواتف المحمولة والعديد من الصناعات الالكترونية الحديثة. للفلورينات أهمية كبيرة في تصنيع الأصبغة حيث قام Kentaro et. al [5] بتصنيع صباغ بيرين pyrene أساسه سبيرو الفلورين ثلاثي الأبعاد ذو إضاءة عالية ويسعى الباحثون الذين صنعوا هذا الصباغ لاستعماله كصباغ ليزري يستخدمونه في البلورات السائلة الليزرية مستقبلاً. تتمتع حلقة β -اللاكتام وحلقة التيازوليدينيون-4 بخواص مضادة للجراثيم antimicrobial وخواص مضادة للاختلاج anticonvulsant ومضادات فيروسية antiviral ومضادات أكسدة antioxidant وتعمل أيضاً كمضادات لحبة اللاشمانيا antileishmanial [6]. تملك أيضاً حلقة التيازول والتيازول خواص فارماكولوجية وفعالية حيوية كبيرة حيث تلعب دور مسكنات ألم قوية anti-inflammatory ومضادات سرطانية anticancer [7]. تتمتع حلقة التيازول بفعالية مضادة للبكتريا antibacterial وفعالية مضادة للفطور antifungal كما وتلعب دوراً هاماً كمضادات للاكتئاب antidepressant، ومضادات للاختلاج anticonvulsant [8]. إن جمع حلقة الفلورين والحلقات غير المتجانسة المذكورة آنفاً في المركب قد يعزز من الفعالية البيولوجية للمركبات المصنعة أو قد يضيف خصائص فيزيولوجية جديدة وهذا ما دفعنا لتصنيع حلقات غير متجانسة تضم حلقة الفلورين كمتبادل.

أهمية البحث وأهدافه:

يهدف هذا البحث إلى تصنيع مركبات جديدة للحلقات غير المتجانسة (تيازول، تيازوليدينيون، تيازول، تيازوليدينيون، أزيتيدينيون) مرتبطة مع الفلورين ودراسة الفعالية المضادة للبكتريا لها. معتمدين على الخصائص الكيميائية للفلورينات وتكمن أهميته في أن لبعض المركبات التي سنصنعها تطبيقات صناعية أو قد يتمتع بعضها بفعالية بيولوجية.

طرائق البحث ومواده:

الأجهزة المستخدمة:

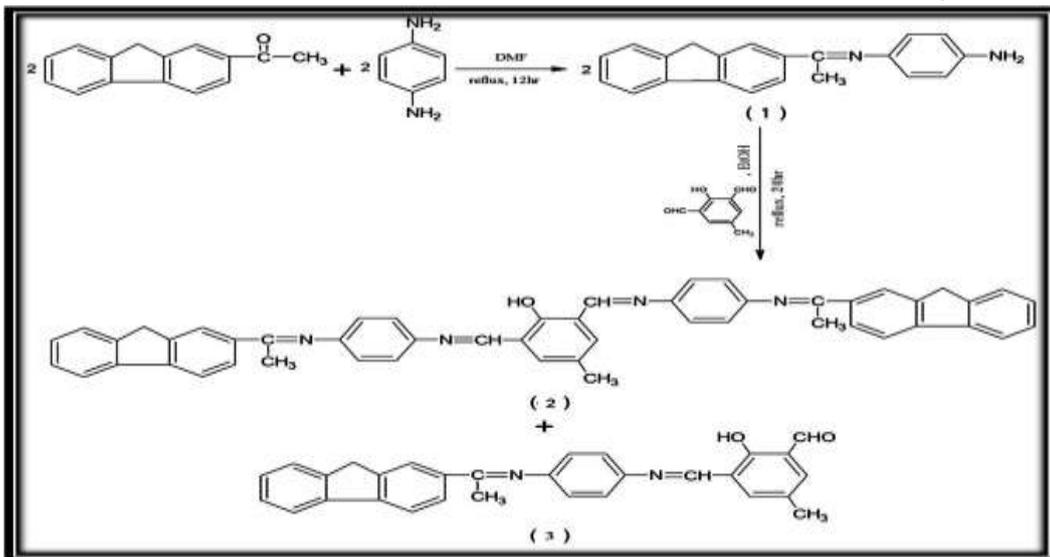
- 1 جهاز مطيافية ما تحت الحمراء Infrared spectroscopy نموذج PLUS 460 شركة JASCO أحادية الحزمة وباستعمال قرص من KBr (جامعة تشرين).
- 2 جهاز مطيافية الكتلة LC-MS نموذج SIM LC-MS 1100 Agilent technologies (هيئة الطاقة الذرية).
- 3 مطيافية الطنين (الرنين) النووي المغناطيسي NMR Nuclear Magnetic Resonance نموذج Bruker 400MHz AVANC SPETROMETER (هيئة الطاقة الذرية)، تم تسجيل الأطياف في $CDCl_3$ وباستخدام TMS كمعيار داخلي.
- 4 مقياس درجة الانصهار يعمل بواسطة الأنبوب الشعري بريطاني الصنع نوع Electro Thermeal Entineering LTD (جامعة تشرين).
- 5 جهاز التحليل العنصري Euro Elemental Analyser (جامعة دمشق).

المواد المستخدمة:

المذيبات المستخدمة من شركات مختلفة Merck و Aldrich و Flucka و BDH و Sigma (ايتانول مطلق، ميتانول، بترن، تولوين، كلوروفورم، اسيتون، دي ميتيل فورم أميد، بتر بترول..... الخ)، الأمينات الأولية (5-نترو-2-أمينو تيازول، بارا أمينو فينول، الأنيلين، بارافينيلين دي أمين، N-فينيل تيويوريا) الامينات الثانوية (دي ايتانول أمين، دي ايتيل أمين، N-ميتيل الأنيلين). الألدهيدات (2-هيدروكسي-5-ميتيل-1،3-بنزن دي ألدهيد، 2،5-دي هيدروكسي بنزالدهيد) حمض مركبتو الخل وحمض كلورو الخل وكلورايد كلور أستيل و 5-نترو-1،3،4-تيراديازول-2-تيول وكلور الزنك وبيكربونات الصوديوم وحمض السلفانيليك وكلورايد أستيل و نترت الصوديوم، استيل الفلورين، تري ايتانول أمين، الحموض: (حمض الخل، حمض الكبريت، حمض كلور الماء..... الخ) من شركات مختلفة.

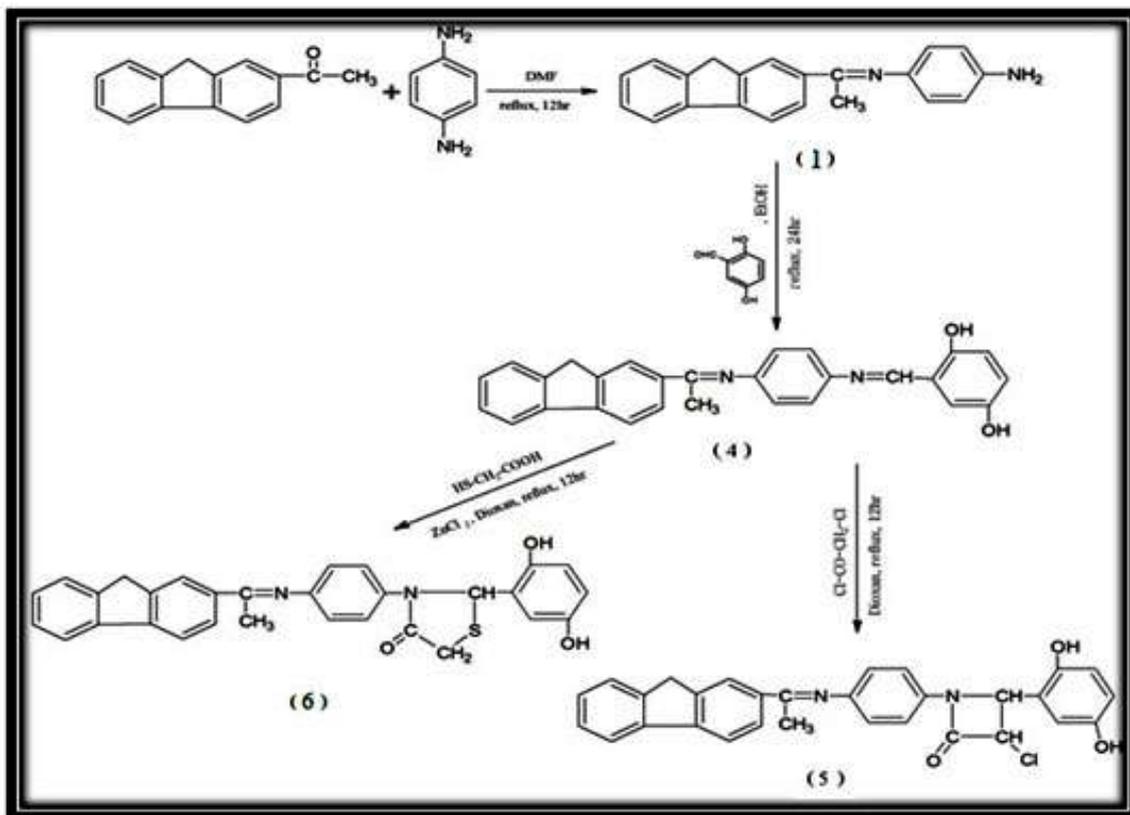
القسم العملي:

تم اصطناع مشتقات فلورينية جديدة انطلاقاً من 2-استيل فلورين وبارا فينيلين دي أمين وفق المخطط (1).



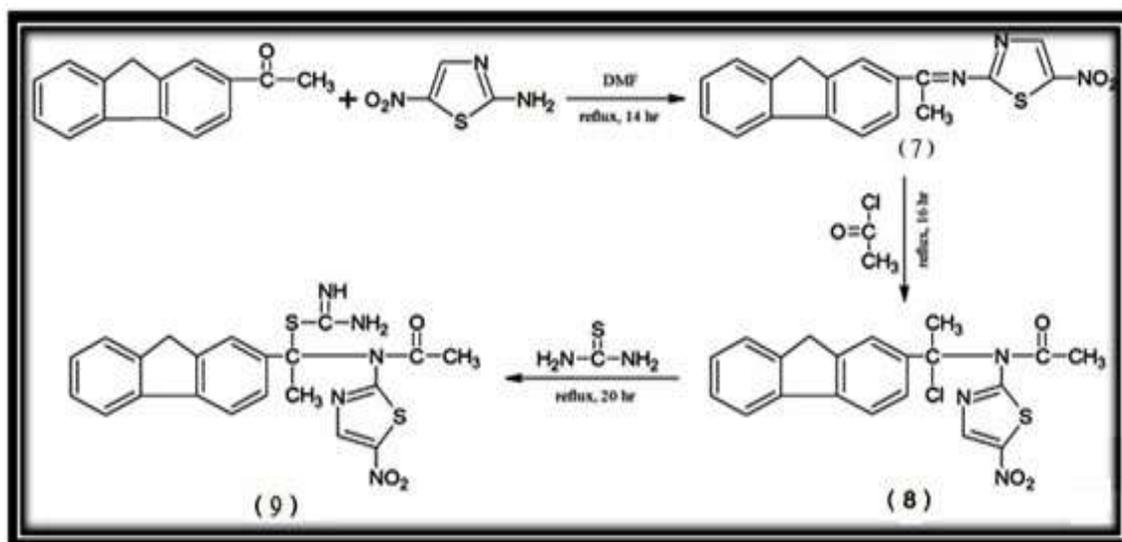
المخطط (1)

وتتم أيضاً اصطناع مشتقات فلورينية جديدة للحلقات غير المتجانسة انطلاقاً من 2-استيل فلورين وبارا فينيلين دي أمين وفق المخطط (2).



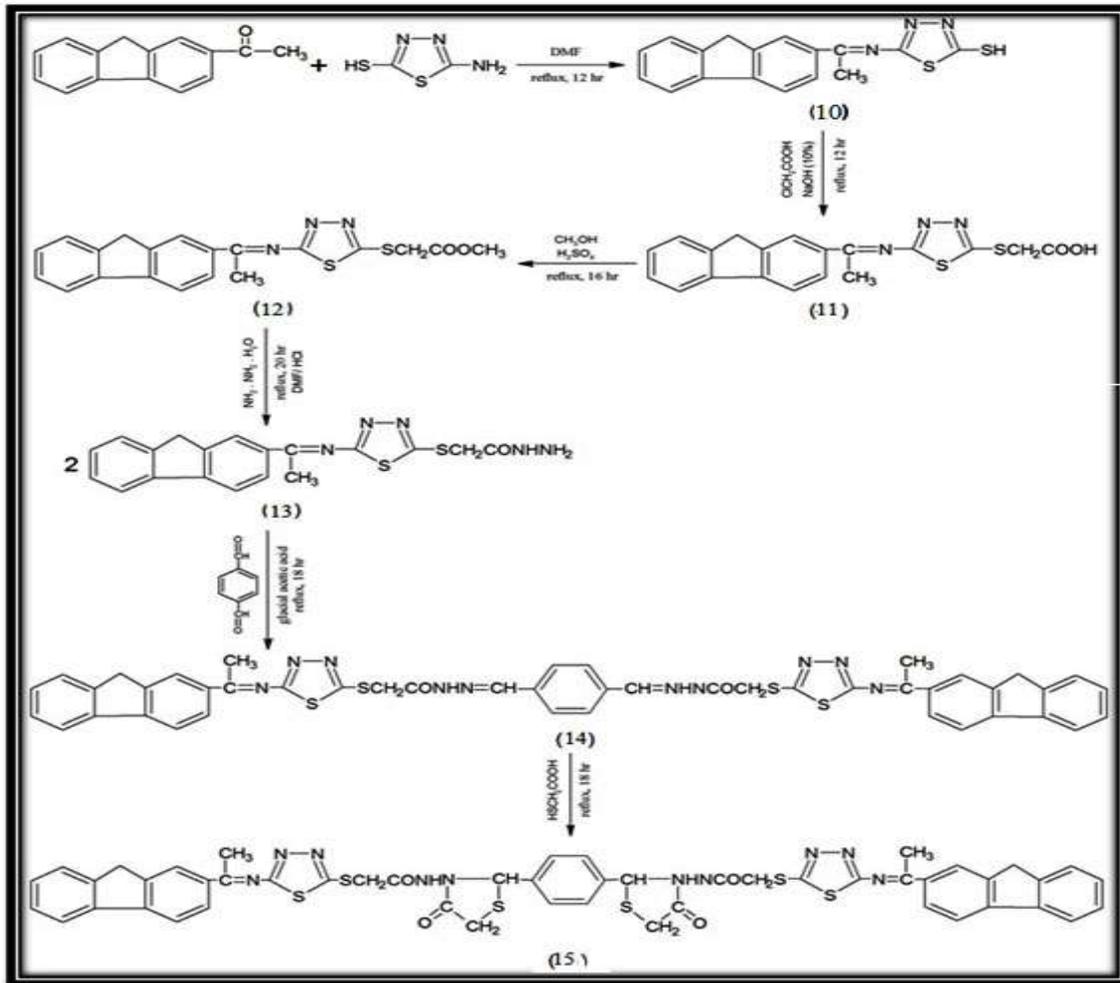
المخطط (2)

كما تم اصطناع مشتقات فلورينية جديدة للحلقات غير المتجانسة انطلاقاً من 2-استيل فلورين و 5-نترو-2-أمينو تيازول وفق المخطط (3).



المخطط (3)

وأخيراً تم اصطناع مشتقات فلورينية جديدة للحلقات غير المتجانسة انطلاقاً من 2-أستيل فلورين و 5-أمينو-1,3,4-تياذيازول-2-تيول وفق المخطط (4).



المخطط (4)

1-اصطناع أساس شيف بدءاً من 2-أستيل الفلورين وبارا فينيلين ثنائي أمين المركب (1):

p-[1-(2-fluorenyl)ethylidene amino]amino benzene

يوضع 4,165 g (0,02 mol) من 2-أستيل الفلورين في أريونة ويذاب في 100 ml من ثنائي ميثيل فورم أميد ويضاف إلى المحلول السابق 2,18 g (0,02 mol) من بارا فينيلين ثنائي أمين ، ثم يضاف 10 ml محلول محضر من ماءات الصوديوم حتى يصبح الوسط قلوياً، ويقطر تقطيراً مرتداً لمدة 12 ساعة وبعد انتهاء التفاعل تصب محتويات وعاء التفاعل في بيشر كبير سعة 800 ml يحوي 400 مل ماء وقطع ثلج ويترك حتى ظهور راسب عفني اللون. يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم يبلور بالايتانول المطلق، يجفف الراسب ويوزن، **المرئود:** 93%.

2- اصطناع المركب (2) صباغ آزو ميتين والمركب (3) بدءاً من أساس شيف المحضر سابقاً مع 2- هيدروكسي-5- ميتيل-3,1- بنزن ثنائي كربالدهيد

المركب (2) 6,2-بيس({P}-1-2-فلورينيل) ايتيلدين أمينو [أمينو] ايمينو فنيل {ميتل} كريزول
2,6-Bis({p-[1-(2-fluorenyl)ethylidene amino]imino phenyl)methyl}cresol
 المركب (3) 3-({P}-1-2-فلورينيل) ايتيلدين أمينو [أمينو] فنيل ايمينو {ميتل}-5- ميتل ساليسيل ألدهيد
3-({p-[1-(2-Fluorenyl)ethylideneamino]phenylimino)methyl)-5-methylsalicylaldehyde

يوضع (0,02 mol) من أساس شيف المحضر سابقاً المركب (1) في أرنينة ويذاب في 100 ml من الايتانول المطلق ويضاف للمحلول السابق (0,02 mol) من 2- هيدروكسي-5- ميتيل-3,1- بنزن ثنائي كربالدهيد، ثم يضاف 10 ml من محلول ماءات الصوديوم 10% حتى يصبح الوسط قلوياً، ويعالج المزيج التفاعلي بنفس الطريقة السابقة التي ورد ذكرها في الفقرة (1)، فنحصل على راسب بني اللون المركب (3) أساس شيف جديد، **المردود: 44%.** تبخر الرشاحة على المبخر الدوار للتخلص من الايتانول الزائد فنحصل على راسب يغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم يبلور بالميتانول يجفف الراسب ويوزن ونحصل على راسب فوسفوري اللون المركب (2) صباغ آزو ميتين جديد، **المردود: 56%.**

3- اصطناع أساس شيف بدءاً من (أساس شيف المحضر سابقاً المركب (1) مع 5,2- ثنائي هيدروكسي بنز ألدهيد) المركب (4)

2-({P}-1-2-فلورينيل) ايتيلدين أمينو [أمينو] ايمينو فنيل {ميتل} هيدروكينون
2-({p-[1-(2-fluorenyl)ethylideneamino] iminophenyl) methyl) hydroquinone
 يوضع (0,01 mol) 2,98g من أساس شيف المحضر سابقاً المركب (1) في أرنينة وتذاب في 100 ml من الايتانول المطلق ويضاف للمحلول السابق 1,38g (0,01 mol) من 5,2- ثنائي هيدروكسي بنز ألدهيد، ثم يضاف 10 ml محلول محضر من ماءات الصوديوم حتى يصبح الوسط قلوياً، ويقطر تقطيراً مرتداً لمدة 24 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يعالج المزيج التفاعلي بنفس الطريقة السابقة التي ورد ذكرها في الفقرة (1)، فنحصل على راسب زيتي اللون، **المردود: 97%.**

4- اصطناع 1-({N}-1-2-فلورينيل) ايتيلدين أمينو [فنيل]-3-كلورو-4-5,2- ثنائي هيدروكسي بنزن) أزيديدين-2- أون المركب (5).

1-({p-[1-(2-fluorenyl)ethylideneamino]phenyl)-3-chloro-4-(2,5-dihydroxyphenyl)-2-azetidinone

يوضع (0,01 mol) 4,18 g من أساس شيف المحضر سابقاً (4) في أرنينة ويذاب في 100 ml من الديوكسان. يجهز حمام ثلجي °C (0-5) يوضع داخله ببشر سعة 30 ml ويضاف إليه 20 ml من الديوكسان و(0,01 mol) من كلورو أستيل كلورايد و (0,01 mol) من ثلاثي ايتيل أمين، ثم يضاف المزيج فوق وعاء التفاعل. ويقطر تقطيراً مرتداً لمدة 12 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يحفظ في الظلام لمدة يومين ثم يعالج المزيج التفاعلي بنفس الطريقة السابقة التي ورد ذكرها في الفقرة (1) فنحصل على راسب رمادي اللون، **المردود: 88%.**

5- اصطناع 3-{P-1-(2-فلورينيل) -ايتيليدين أمينو [فنييل]-2-(5,2-ثنائي هيدروكسي فنييل)-
3,1- تيازوليدين -4- أون المركب (6).

3-{p-[1-(2-fluorenyl)ethylideneamino]phenyl}-2-(2,5-dihydroxyphenyl)-
1,3-thiazolidin-4-one

يوضع (0,01 mol) من أساس شيف المحضر سابقاً (4) في أرلينة ويذاب في 100 ml من الديوكسان. ويضاف إليه (0,01mol) من مركبته حمض الخل مع (0,01 mol) من كلوريد الزنك اللامائي. ويقطر تقطيراً مرتداً لمدة 12 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يعالج المزيج التفاعلي بنفس الطريقة السابقة التي ورد ذكرها في الفقرة (1) فنحصل على راسب أسود اللون، المرودود: 94%.

6-اصطناع أساس شيف بدءاً من 2-استيل الفلورين و5-نترو-2-أمينو تيازول. المركب (7)
5 نetro-2-[1-(2-فلورينيل)ايتيليدين أمينو -1,3- تيازول

5-nitro- 2-[1-(2-fluorenyl)ethylidene amino]- 1,3-thiazol

يوضع 4,165 g (0,02 mol) من 2-أستيل الفلورين في أرلينة ويذاب في 100 ml من ثنائي ميثيل فورم أميد ثم يضاف إلى المحلول السابق 2,9 g (0,02 mol) من 5-نترو-2-أمينو تيازول، ثم يضاف 5 ml من حمض كلور الماء المركز ويقطر تقطيراً مرتداً لمدة 14 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يعالج المزيج التفاعلي بنفس الطريقة السابقة التي ورد ذكرها في الفقرة (1) فنحصل على راسب بني اللون، المرودود: 85%.

7- اصطناع N-استيل-1-N-[1-كلورو ايتيل]-1-(2-فلورينيل)-2-أمينو-5-نترو[تيازول المركب (8)
N-acetyl-N-[1-chloroethyl-1-(2-fluorenyl)-2-amino-5-nitro] thiazole

يوضع 3,35g (0,01 mol) من أساس شيف المحضر سابقاً في أرلينة ويذاب في 100 ml من الايتانول المطلق ثم يضاف إلى المحلول السابق 0,79g (0,01 mol) من أستيل كلورايد ، ويقطر تقطيراً مرتداً لمدة 16 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يعالج المزيج التفاعلي بنفس الطريقة السابقة التي ورد ذكرها في الفقرة (1) فنحصل على راسب أسود اللون، المرودود: 74%.

8- اصطناع N-استيل-1-N-ثيوأميدينو ايتيل-1-(2-فلورينيل) أمينو-5-نترو[تيازول المركب (9)
N-acetyl-N-[1-thioamidinoethyl-1-(2-fluorenyl)-2-amino-5-nitro] thiazole

يوضع 0,414g (0,001 mol) من المركب (8) المحضر سابقاً في أرلينة ويذاب في 100 ml من الايتانول المطلق ثم يضاف إلى المحلول السابق 0,098g (0,001 mol) من الثيوبيوريا، يقطر المزيج تقطيراً مرتداً لمدة 20 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يعالج المزيج التفاعلي بنفس الطريقة السابقة التي ورد ذكرها في الفقرة (1) فنحصل على راسب بني اللون، المرودود: 86%.

9- اصطناع 5-[1-(2-فلورينيل)ايتيليدين أمينو]-1,3,4-thiadiazole-2-thiol
5-[1-(2-fluorenyl)ethylidene amino]-1,3,4-thiadiazole-2-thiol

يوضع 4,165g (0,02 mol) من 2-أستيل الفلورين في أرلينة ويذاب في 100 ml من ثنائي ميثيل فورم أميد ثم يضاف إلى المحلول السابق 2,66g (0,02 mol) من 5-أمينو-4,3,1-ثياديازول-2-تيول، ويقطر تقطيراً

مرتدأ لمدة 12 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يعالج المزيج التفاعلي بنفس الطريقة السابقة التي ورد ذكرها في الفقرة (1) فنحصل على راسب أبيض سكري، **المردود: 92%**

10- اصطناع 5-[(1)-(2-fluorenyl)ethylidene amino]-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio}acetic acid (11)

يوضع 3,23g (0,01 mol) من أساس شيف المحضر سابقاً المركب (11) في أرنينة ويذاب في 10 ml من محلول (NaOH) 10%، ثم يضاف للمحلول السابق 0,95g (0,01 mol) من كلورو حمض الخل المذاب في 10 ml من محلول (NaOH) 10%، ويقطر تقطيراً مرتدأ لمدة 12 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يبرد المزيج المتفاعل ثم يحمض بإضافة 5 ml من حمض كلور الماء المركز ويترك حتى ظهور راسب بيح. يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم يبلور بالايثانول المطلق يجفف الراسب ويوزن، **المردود: 80%**.

11- اصطناع 5-[(1)-(2-fluorenyl)ethylidene amino]-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio}methylacetate (12)

يوضع 3,81g (0,01 mol) من أساس شيف المحضر سابقاً المركب (11) في أرنينة ويذاب في 25 ml من الميثانول ويضاف للمحلول السابق 5 ml من حمض الكبريت المركز (تفاعل أسترة)، ويقطر تقطيراً مرتدأ لمدة 16 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يعالج المزيج التفاعلي بنفس الطريقة السابقة التي ورد ذكرها في الفقرة (1) فنحصل راسب أبيض سكري، **المردود: 95%**.

12- اصطناع 5-[(1)-(2-fluorenyl)ethylidene amino]-1,3,4-Thiadiazol-2-ylthio}acetohydrazide (13)

يوضع 2,37g (0,006 mol) من الإستر المحضر سابقاً المركب (12) في أرنينة ويذاب في 100 ml من ثنائي ميثيل فورم أميد ويضاف للمحلول السابق 1,266g (0,006 mol) من محلول هيدرات الهيدرازين 24%، ثم يضاف 5 ml من حمض كلور الماء المركز، ويقطر تقطيراً مرتدأ لمدة 20 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يعالج المزيج التفاعلي بنفس الطريقة السابقة التي ورد ذكرها في الفقرة (1) ويبلور بالميتانول بدلاً عن الايثانول فنحصل على راسب أصفر اللون، **المردود: 96%**.

13- اصطناع 1,4-بيس{5-[(1)-(2-fluorenyl)ethylidene amino]-2-(thiadiazolyle thioacetylhydrazide imino methyl} Benzene بنزن(14)

يوضع 3,95g (0,005 mol) 2x من الاسيتو هيدرازيد المحضر سابقاً (13) في أرنينة ويذاب في 100 ml من الايثانول المطلق ويضاف للمحلول السابق 1,34g (0,005 mol) 2x من تير فتال الدهيد، ثم يضاف 5 ml من حمض الخل الثلجي. ويقطر تقطيراً مرتدأ لمدة 18 ساعة وبعد انتهاء التفاعل يركز الراسب بتبخير مزيج التفاعل بالمبخر الدوار يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم يبلور بالكلوروفورم يجفف ويوزن فنحصل على راسب أبيض مصفر، **المردود: 87%**

14- اصطناع 4،1-بيس {5-(1-2-Fluorenyl) ethylidene amino}-2- [تيازوليدينون] -3،1- تيازوليدين-4-أون-2-ايل} بنزن المركب (15)

1,4-Bis[[5-(1(2-Fluorenyl) ethylidene amino)]-2-(thiadiazolyle thioacetamido)-1,3-thiazolidin-4-one-2-yl]Benzene

يوضع 0,89g (0,001 mol) من أساس شيف المحضر سابقاً (14) في أرينة ويذاب في 100 ml من البنزن الجاف ثم يضاف إلى المحلول السابق 0,184g (0,002 mol) من مركبو حمض الخل، ويقطر تقطيراً مرتداً لمدة 18 ساعة وبعد انتهاء التفاعل. يركز الراسب بتبخير مزيج التفاعل بالمبخر الدوار ثم يضاف 20 ml من محلول بيكربونات الصوديوم 10% لتعديل الوسط. يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم يبلور بالأسيتون يجفف ويوزن فنحصل على راسب أخضر مصفر، المرئود: 82%.

النتائج والمناقشة:

1-أطياف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني والكربوني (NMR) لأساس شيف وللمشتقات الفلورينية

الجديدة للحلقات غير المتجانسة (β- اللاكتام والتيازوليدينون-4) المحضرة

أظهرت أطياف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني (¹H-NMR) إنزياحات كيميائية متعددة للبروتونات المختلفة لجميع المركبات المحضرة وأكثرها تميزاً الإنزياحات الكيميائية للبروتونات زمرة المثل المرتبطة بالزمرة الإيمينية للمركبات، وبروتونات زمرة آزو ميتين (-HC=N-) التي تدل على تشكل أساس شيف والموضحة بالجدول (1). أما أطياف الطنين النووي المغناطيسي الكربوني (¹³C-NMR) فقد أظهرت قمماً متعددة أكثرها تميزاً القمم العائدة لكربون الزمرة الإيمينية (C=N) وكربون زمرة المثل المرتبطة بالزمرة الإيمينية للمركبات الجديدة، وكربون زمرة آزو ميتين (-HC=N-) التي تدل على تشكل أساس شيف وقيم تعود إلى كربون زمرة (C=O) المميزة لحلقة اللاكتام وحلقة التيازوليدينون-4 إضافة إلى قيم أخرى مشتركة في جميع المركبات المحضرة والمبينة بالجدول (3،6).

3-8-4-أطياف الكتلة (MS) للمركبات الجديدة المحضرة.

أظهرت أطياف الكتلة (LC-MS) الكتل الجزيئية للمركبات الجديدة المحضرة والموضحة بالجدول (3،6). ويؤكد طيف الكتلة وجود قمة توافق الكتلة الجزيئية لكل مركب من المركبات المحضرة.

4-8-4-الخواص الفيزيائية والتحليل العنصري للمركبات الجديدة المحضرة.

يضم الجدول (1،4) الخواص الفيزيائية (درجة الانصهار، المرئود، الصيغة الجعلة، لون العينة، الكتلة الجزيئية، R_f) للمركبات الجديدة المحضرة، يضم الجدول (2،5) نتائج التحليل العنصري والنسب المئوية للعناصر المكونة للمركبات الجديدة المحضرة.

الجدول (1) الخواص الفيزيائية للمركبات (1-6)

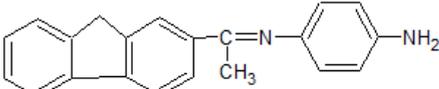
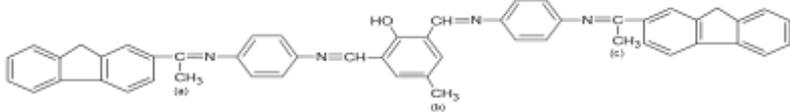
المركب	لون العينة	R _f (eter:hexan) (1:3)	M.P (°C)	Yield (%)	M.F.	M.Wt.
1	عفني	0.34	105	93	C ₂₁ N ₂ H ₁₈	298
2	فوسفوري	0.42	263-265	98	C ₅₁ N ₂ OH ₄₀	724

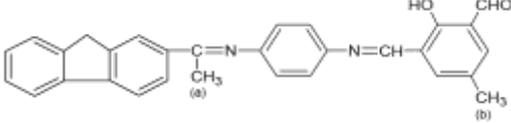
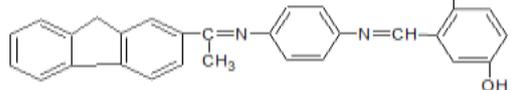
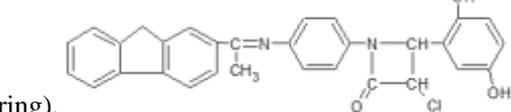
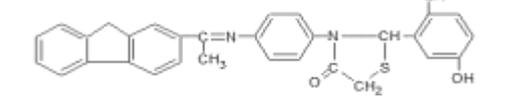
444	C ₃₀ N ₄ O ₂ H ₂₄	95	102	0.38	بني	3
418	C ₂₈ N ₂ O ₂ H ₂₂	97	116	0.46	زيتي	4
494.5	C ₃₀ N ₂ O ₃ Cl H ₂₃	88	155	0.36	رمادي	5
492	C ₃₀ N ₂ O ₃ S H ₂₄	94	143	0.52	أسود	6

الجدول (2) التحليل العنصري للمركبات (6-1)

Found				Calculated				المركب
C%	H%	N%	S%	C%	H%	N%	S%	
84.63	6.12	9.41	0.00	84.56	6.04	9.39	0.00	1
84.49	5.55	7.69	0.00	84.53	5.52	7.73	0.00	2
81.11	5.38	6.23	0.00	81.08	5.41	6.31	0.00	3
80.29	5.31	6.72	0.00	80.38	5.26	6.69	0.00	4
72.77	4.69	5.70	0.00	72.80	4.65	5.66	0.00	5
73.19	4.91	5.67	6.48	73.17	4.88	5.69	6.50	6

الجدول (3) أطياف ماتحت الأحمر والظنين النووي المغناطيسي البروتوني والكربوني للمركبات (6-1)

المعلومات الطيفية والانتزاحات الكيميائية	المركب
<p>IR (KBr, cm⁻¹): (3451, 3351)[ν(NH)], 3029.68[ν(C-H)_{Ar}], 2996.93[ν(C-H)Alipha], 1634.73[ν(HC=N)], 1550.88 [ν(C=C)_{Ar}].</p> <p>LC-MS: m/z =298.15</p> <p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm)δH: 5.15(S, 2H, NH), 3.51(S, 2H, CH₂ fluorine ring), 1.97 (S, 3H, CH₃), 6.75 -7.87(m, 11H, aromatic ring).</p> <p>¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm)δC: 161.1 (C=N), 41.92 (CH₂ fluorene ring), 15.36 (CH₃), 118-147(aromatic ring).</p> 	1
<p>IR (KBr, cm⁻¹): (3446.17)[ν(OH)], 3028.25[ν(C-H)_{Ar}], 2998.68, 2975.62, [ν(C-H)Alipha], 1647.77 [ν(HC=N)], 1543.42 [ν(C=C)_{Ar}], 1225.54 [ν(C-O)].</p> <p>LC-MS: m/z =724.32</p> <p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm)δH: 9.79(S, 2H, HC=N), 4.54 (S, 1H, OH), 3.54 (S, 2H, CH₂ fluorine ring), 1.89 (S, 6H, CH₃ (b)), 2.01 (S, 6H, CH₃(a,c)), 7.24 -8.01(m, 24H, aromatic ring).</p> <p>¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm)δC: 160.81(HC=N), 158.29(C=N), 41.88(CH₂ fluorine ring), 19.97 (CH₃(b)), 13.39 (CH₃(a,c)), 116-151(aromatic ring).</p> 	2
<p>IR (KBr, cm⁻¹): (3436.25)[ν(OH)], 3048.91[ν(C-H)_{Ar}], 2966.95 [ν(C-H) Aliph], 2791.46 [ν(C-H)Aldehydic], 1708 [ν(C=O) Aldehydic], 1637.48 [ν(HC=N)], 1550.41 [ν(C=C)_{Ar}], 1263.61 [ν(C-O)].</p> <p>LC-MS: m/z =444.18</p>	

<p>$^1\text{H-NMR}$(400MHz, CDCl_3, ppm)δH:9.65 (S,1H,HC=N), 8.44 (S,1H, CHO), 4.91 (S, 1H, OH), 3.53(S, 2H, CH_2 fluorine ring), 2.04 (S, 3H, CH_3(a)), 1.98 (S, 3H, CH_3(b)),7.18 - 7.93 (m, 13H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz,CDCl_3,ppm)δC: 191.71(CHO), 161.57(HC=N), 157.14(C=N), 41.85(CH_2, fluorene ring), 19.81(CH_3(b)), 13.63 (CH_3(a)), 116 -149(aromatic ring).</p> 	3
<p>IR (KBr, cm^{-1}): 3425.12[$\nu(\text{OH})$], 3038 [$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$], 2906.2 $\nu(\text{C-H})_{\text{Alipha}}$, 1634.8 [$\nu(\text{HC=N})$], 1553.9 [$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$], 1226.62 [$\nu(\text{C-O})$].</p> <p>LC-MS: m/z =418.17</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm)δH: 8.68 (S,1H,HC=N), 5.03 (S, 2H, OH), 3.46(S, 2H, CH_2 fluorine ring), 1.98 (S, 3H, CH_3), 6.93 - 7.86 (m, 14H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm)δC: 160.86 (HC=N), 158.24(C=N), 41,87 (CH_2, fluorene ring), 14.37 (CH_3), 117-148 (aromatic ring).</p> 	4
<p>IR (KBr, cm^{-1}): 3401.97[$\nu(\text{OH})$], 3035.26[$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$], 2898.49[$\nu(\text{C-H})_{\text{Alipha}}$], 1689.69 [$\nu(\text{C=O})_{\text{Lactam}}$], 1643.34 [$\nu(\text{C=N})$], 1554.88 [$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$], 1227.37 [$\nu(\text{C-O})$], 736.98 [$\nu(\text{C-Cl})$].</p> <p>LC-MS: m/z =494.14</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm)δH: : 5.55(S,1H, Cl-CH), 4.84 (S, 2H, OH), 4.56 (S,1H, N-CH), 3.44 (S, 2H, CH_2 fluorene ring), 1.99 (S, 3H, CH_3), 6.94 - 7.87 (m, 14H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm)δC: 177.24(C=O)lactam, 159.51(C=N), 59.74(N-CH), 49.04(Cl-CH), 41,97 (CH_2, fluorene ring), 13.86 (CH_3), 117-1147(aromatic ring).</p> 	5
<p>IR (KBr, cm^{-1}): (3404.71, 3304.9) [(OH)], 3029.28[$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$], 2964.59[$\nu(\text{C-H})_{\text{Alipha}}$], 1687.79 [$\nu(\text{C=O})$], 1643.77 [$\nu(\text{C=N})$], 1553.87 [$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$], 1226.57 [$\nu(\text{C-O})$].</p> <p>LC-MS: m/z =492.15</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm)δH: 5.95 (S, 2H, CH_2 thiazolidinone), 4.89 (S, 2H, OH), 3.43 (S, 2H, CH_2 fluorene ring), 2.94 (S, 1H,N-CH thiazolidinone), 1.97 (S, 3H, CH_3), 6.93 -7.99(m, 14H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$(400MHz,CDCl_3,ppm)δC:177.52 (C=O thiazolidinone),159.17(C=N), 66.33 (N-CH thiazolidinone),41,98(CH_2 fluorene ring), 34.42(CH_2 thiazolidinone), 15.02 (CH_3), 118-149 (aromatic ring).</p> 	6

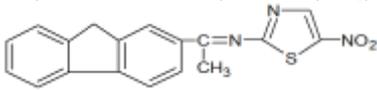
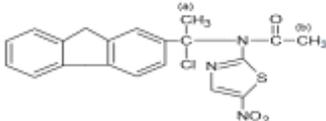
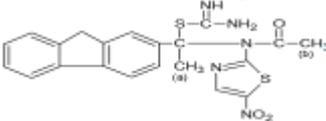
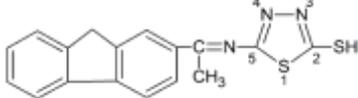
الجدول (4) الخواص الفيزيائية للمركبات (7-15)

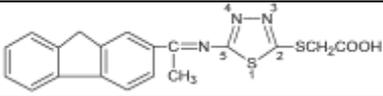
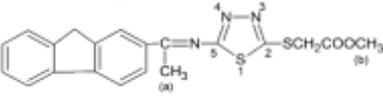
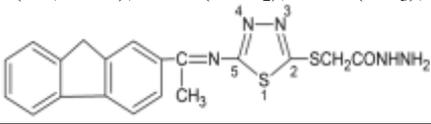
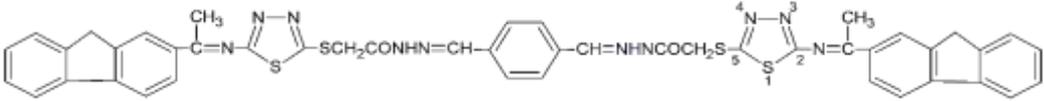
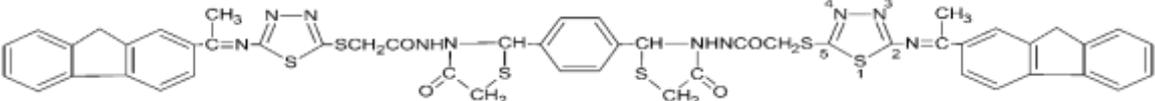
M.Wt.	M.F.	Yield (%)	M.P (°C)	Rf (eter:hexan) (1:3)	لون العينة	المركب
335	C ₁₈ N ₃ SO ₂ H ₁₃	85	92-94	0.36	بني	7
413.5	C ₂₁ N ₃ SO ₃ Cl H ₁₈	74	103-104	0.55	أسود	8
453	C ₂₁ N ₅ S ₂ O ₃ H ₁₉	86	108	0.25	بني	9
323	C ₁₇ N ₃ S ₂ H ₁₃	92	97-99	0.33	أبيض وسخ	10
381	C ₁₉ N ₃ S ₂ O ₂ H ₁₅	80	126-127	0.47	بيج	11
395	C ₂₀ N ₃ S ₂ O ₂ H ₁₇	95	110-113	0.58	أبيض وسخ	12
395	C ₁₉ N ₅ S ₂ OH ₁₇	96	304-305	0.31	أصفر	13
888	C ₄₆ N ₁₀ S ₄ O ₂ H ₃₆	87	280	0.66	أبيض مصفر	14
1036	C ₅₀ N ₁₀ S ₆ O ₄ H ₄₀	82	286	0.62	أخضر مصفر	15

الجدول (5) التحليل العنصري للمركبات (7-15)

Found				Calculated				المركب
C%	H%	N%	S%	C%	H%	N%	S%	
64.50	3.74	12.65	9.61	64.48	3.88	12.54	9.55	7
60.99	4.42	10.34	7.69	60.94	4.35	10.16	7.74	8
55.77	4.35	15.38	14.26	55.63	4.19	15.45	14.13	9
63.21	4.13	13.21	19.97	63.16	4.02	13.00	19.81	10
59.89	3.88	11.12	16.82	59.84	3.94	11.02	16.79	11
60.81	4.26	10.58	16.18	60.76	4.31	10.63	16.20	12
57.91	4.25	17.69	16.12	57.72	4.30	17.72	16.20	13
62.27	4.09	15.79	14.37	62.16	4.05	15.77	14.41	14
57.90	3.79	13.60	18.51	57.92	3.86	13.51	18.53	15

الجدول (6) أطياف ماتحت الأحمر والظنين النووي المغناطيسي البروتوني والكربوني للمركبات (15-7)

المركب	المعلومات الطيفية والانزياحات الكيميائية
7	<p>IR (KBr, cm^{-1}): 3036.34 [$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$], 2992 [$\nu(\text{C-H})_{\text{Aliphatic}}$], 1636.3 [$\nu(\text{C=N})_{\text{azomethine}}$], 1558.98 [$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$], (1525,1350) [$\nu(\text{NO}_2)$]. LC-MS: $m/z = 335.07$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3, ppm) δH: 3.52 (S, 2H, CH_2 fluorine ring), 8.39 (S, 1H, C-H thiazole), 1.98 (S, 3H, CH_3), 7.49-7.79 (m, 7H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δC: 41.82(CH_2 fluorine ring), 141.68 (-C=N thiazole), 139.68 (C-NO_2), 134.75 (CH thiazole), 162.2(C=N azomethine), 13.58 (CH_3), 127-142(aromatic ring).</p> 
8	<p>IR (KBr, cm^{-1}): 3029.68 [$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$], 2997,2985 [$\nu(\text{C-H})_{\text{Aliphatic}}$], 1677.77 [$\nu(\text{C=O})$], 1637.38 [$\nu(\text{C=N})_{\text{azomethine}}$], 1565.92 [$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$]. 707.64 [$\nu(\text{C-Cl})$], (1535,1358) [$\nu(\text{NO}_2)$]. LC-MS:413.19</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3, ppm) δH: 3.49(S, 2H, CH_2 fluorine ring), 1.97 (S, 3H, CH_3 (a)), 1.99 (S, 3H, CH_3 (b)), 8.46 (S, 1H, C-H thiazole), 7.47-7.78(m, 7H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δC: 41.87(CH_2 fluorine ring), 139.68(C-NO_2), 15.11(CH_3 (a)), 31.83(CH_3 -141(aromatic ring).8(b)), 134.76 (CH thiazole), 70.84(C-Cl), 141.56(C=N thiazole), 176.42(C=O), 12</p> 
9	<p>IR(KBr,cm^{-1}):(3440,3340)[$\nu(\text{NH}_2)$],$\nu(\text{C=NH})$],3027.23 [$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$], (2997.8,2922.59) [$\nu(\text{C-H})_{\text{Aliphatic}}$], 1698.73 [$\nu(\text{C=O})$], 1639,2 [$\nu(\text{C=N})_{\text{azomethine}}$], 1564.95 [$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$], (1532,1356) [$\nu(\text{NO}_2)$], 737 [$\nu(\text{C-S})$]. LC-MS:453.09</p> <p>$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3, ppm) δH: 3.5(S, 2H, CH_2 fluorine ring), 1.86 (S, 3H, CH_3 (a)), 1.98 (S, 3H, CH_3 (b)), 8.39 (S, 1H, C-H thiazole), 4.72(S, 2H, NH_2), 8.99(S, 1H, C=NH), 7.48-7.76(m, 7H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δC: 41.82 (CH_2 fluorine ring), 139.68(C-NO_2), 15.12(CH_3 (a)), -833.42(CH_3 (b)), 134.74(CH thiazole), 42.84(C-S),142.61 (C=N thiazole), 163.92(C=NH),176.43(C=O), 12 141(aromatic ring).</p> 
10	<p>IR(KBr,cm^{-1}):(2595)[$\nu(\text{SH})$],3039.98[$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$],(2993.39)[$\nu(\text{CH})_{\text{Aliphatic}}$],1638.38[$\nu(\text{C=N})_{\text{azomethine}}$], 1588,06 [$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$], 730 [$\nu(\text{C-S})$]. LC-MS:323.06</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δH: 3.47(S, 2H, CH_2 fluorine ring), 10.87(S, 1H, SH), 1.95(S, 3H, CH_3), 7.50-7.79(m, 7H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δC: 41.93(CH_2 fluorine ring), 13.96(CH_3), 158.93(C=N azomethine), 131.23(C2, C=N), 132.93(C5, C=N), 125-141(aromatic ring).</p> 
11	<p>IR(KBr,cm^{-1}):(3333.36)[$\nu(\text{OH})$],3048.29[$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$],(2999.73,2922.59)[$\nu(\text{CH})_{\text{Aliphatic}}$],1758.33 [$\nu(\text{C=O})_{\text{acidic}}$], 1647.13 [$\nu(\text{C=N})_{\text{azomethine}}$], 1554.92 [$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$], 749,96 [$\nu(\text{C-S})$]. LC-MS:381.08</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δH: 3.48(S, 2H, CH_2 fluorine ring), 10.98 (S, H, COOH), 2.06(S, 3H, CH_3), 4.89(S, 2H, SCH_2), 7.48-7.77(m, 7H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δC: 41.92(CH_2 fluorine ring), 177.02(COOH) 13.31(CH_3), 158.32 (C=N azomethine), 130.80(C2, C=N), 131.95(C5, C=N), 60.21(SCH_2), 124-141(aromatic ring).</p>

	
<p>IR (KBr, cm^{-1}): 3049.87 [$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$], (2991,2909.09) [$\nu(\text{CH})_{\text{Aliphatic}}$], 1736.8 [$\nu(\text{C=O})_{\text{ester}}$], 1634.33 [$\nu(\text{C=N})_{\text{azomethine}}$], 1565.92 [$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$], 738,26 [$\nu(\text{C-S})$]. LC-MS:395.08</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δH: 3.48(S, 2H, CH_2 fluorine ring), 2.89(S, 3H, COOCH_3), 1.97 (S, 3H, CH_3 (a)), 4.19(S, 2H, SCH_2), 7.48-7.75(m, 7H, aromatic).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δC: 41.97(CH_2 fluorine ring), 180.02(C=O), 160.38(C=N azomethine), 130.99(C_2, C=N), 131(C_5, C=N), 37.73(SCH_2), 13.33(CH_3 (a)), 51.71(CH_3 (b)), 125-141(aromatic ring).</p> 	12
<p>IR(KBr,cm^{-1}):(3423.39,3392.12)[$\nu(\text{NH}_2)$],$\nu(\text{CONH})$],3046.05[$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$],(2963,2912.49)[$\nu(\text{CH})_{\text{Aliphatic}}$], 1699.86 [$\nu(\text{C=O})_{\text{amide}}$], 1643.67[$\nu(\text{C=N})_{\text{azomethine}}$], 1564.95[$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$], 756,28 [$\nu(\text{C-S})$]. LC-MS:395.09</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δH: 3.47(S, 2H, CH_2 fluorine ring),5.22(S, 2H, NH_2), 8.87 (S, 1H, CONH), 1.98(S, 3H, CH_3), 4.22(S, 2H, SCH_2), 7.49-7.80(m, 7H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δC: 42.05(CH_2 fluorine ring), 172.72(C=O), 159.35(C=N azomethine), 130.98(C_2, C=N), 131.44(C_5, C=N), 34.52(SCH_2), 14.03(CH_3), 124-142(aromatic ring).</p> 	13
<p>IR(KBr,cm^{-1}):(3243.97)[$\nu(\text{CONH})$],3047.94[$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$],(2996,2922.59)[$\nu(\text{CH})_{\text{Aliphatic}}$],1699.66 [$\nu(\text{C=O})_{\text{amide}}$],1642.52[$\nu(\text{HC=N})_{\text{azomethine}}$],1616.22[$\nu(\text{C=N})_{\text{azomethine}}$],1567.49[$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$], 739,17 [$\nu(\text{C-S})$]. LC-MS: 888.19</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δH: 3.48(S, 4H, CH_2 fluorine ring), 6.60(S, 2H, CONH), 1.97(S, 6H, CH_3), 4.41(S, 4H, SCH_2), 9.38(S, 2H, HC=N azomethine), 6.97-8.02(m, 18H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δC: 42.39(CH_2 fluorine ring), 178.72(C=O), 153.76(C=N azomethine), 164.37(HC=N azomethine), 130.18(C-2,C=N), 130.64 (C-5,C=N), 39.62(SCH_2), 15.12(CH_3), 119-143(aromatic ring).</p> 	14
<p>IR(KBr,cm^{-1}):(3248.57)[$\nu(\text{CONH})$],3043.12[$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$],(2998,2921.63)[$\nu(\text{CH})_{\text{Aliphatic}}$],1737[$\nu(\text{C=O})_{\text{thiazolidinone}}$], 1663.17 [$\nu(\text{C=O})_{\text{amide}}$], 1643.32[$\nu(\text{C=N})_{\text{azomethine}}$], 1558.46 [$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$]. 730,27 [$\nu(\text{C-S})$]. LC-MS:1036.18</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δH: 3.52(S, 4H, CH_2 fluorine ring), 6.98(S, 2H, CONH), 1.96(S, 6H, CH_3), 4.37(S, 4H, SCH_2), 5.42(S, 2H, CH thiazolidinone), 2.69(S, 4H, CH_2 thiazolidinone), 6.96-8.03(m, 18H, aromatic ring).</p> <p>$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3, ppm) δC: 41.78(CH_2 fluorine ring), 175.02 (CONH), 180.23(C=O thiazolidinone), 68.63(CH thiazolidinone), 32.02(CH_2 thiazolidinone), 154.24(C=N azomethine), 130.97(C_2, C=N), 131.66(C_5, C=N), 36.82(SCH_2), 14.77(CH_3), 120-142(aromatic ring).</p> 	15

الدراسة الحيوية:

درس تأثير المركبات (4،5،9،10،11،13،14) المحضرة عند التراكيز (100،250،500،1000) في محل ثنائي ميثيل سلفوكسيد بطريقة الحفر على السلالات الجرثومية موجبة الغرام وسالبة الغرام وهي:

البكتيريا الموجبة الغرام المكورات العنقودية الذهبية من النوع: *Staphylococcus aureus*,
Staphylococcus Epidermises
البكتيريا السالبة الغرام العصيات القولونية والكليسيلا الرئوية: *Escherichia coli*, *Klebsiella*
.Pneumonia

نتائج دراسة الفعالية الحيوية:

الجراثيم موجبة الغرام:

1 - الفعالية تجاه المكورات العنقودية الذهبية نوع *streptococcus aureus*: منطقة التثبيط ملم

الجدول (7) الفعالية الحيوية للمركبات (4،5،9،10،11،13،14)

التركيز الرابع 100 ppm	التركيز الثالث 250 ppm	التركيز الثاني 500 ppm	التركيز الأول 1000 ppm	رمز المركب
3.2	4.9	6.7	8.3	4
2.1	3.6	4.1	4.5	5
2.8	4.8	5.2	6.7	9
2.4	3.9	4.2	5.8	10
-	1.2	1.9	2.7	11
5.3	6.1	8.7	9.2	13
8.7	10.5	12.1	14.3	14
11	13	15	18	Gentamycin

2-الفعالية تجاه المكورات العنقودية من نوع *Streptococcus Epidermises*:

الجدول (8) الفعالية الحيوية للمركبات (4،5،9،10،11،13،14)

التركيز الرابع 100 ppm	التركيز الثالث 250 ppm	التركيز الثاني 500 ppm	التركيز الأول 1000 ppm	رمز المركب
4.5	5.9	7.2	9.3	4
2.8	3.4	4.6	5.2	5
3.7	4.9	5.3	7.1	9
4.2	5.1	5.9	6.3	10
-	1.8	2.9	3.8	11
6.7	7.9	8.7	9.7	13

10.8	13.2	15.5	17.2	14
14	15.5	19.2	21	Gentamycin

الحرائيم سالبة الغرام:

1-الفعالية تجاه العصيات القولونية *Escherichia coli*: منطقة التثبيط (ملم)

الجدول (9) الفعالية الحيوية للمركبات (14,13,11,10,9,5,4)

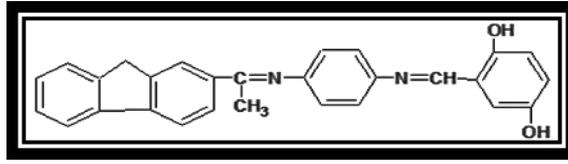
التركيز الرابع 100 ppm	التركيز الثالث 250 ppm	التركيز الثاني 500 ppm	التركيز الأول 1000 ppm	رمز المركب
11.7	12.8	15.5	18.2	4
8.5	9.2	11	12.8	5
9.2	11.5	12.5	14	9
5.6	6.5	7.2	9.6	10
3.2	4.2	6.5	7.3	11
5.5	7.2	9.1	10.6	13
11.5	12.5	13.2	16.2	14
13	13.5	15	16.5	Ampicillin

1 - الفعالية تجاه الكليبيسيلا الرئوية نوع *Klebsilla Pneumonia*: منطقة التثبيط (ملم)

الجدول (10) الفعالية الحيوية للمركبات (14,13,11,10,9,5,4)

التركيز الرابع 100 ppm	التركيز الثالث 250 ppm	التركيز الثاني 500 ppm	التركيز الأول 1000 ppm	رمز المركب
9.1	10.5	12.7	14.2	4
7.8	9.1	10.5	11.5	5
8.2	9.7	11.2	13.3	9
4.3	5.4	7.4	8.5	10
1.9	3.1	4.2	5	11
11.5	12.3	14.1	15.5	13
1.7	3.5	4.6	6.5	14
14.6	16	17.5	18	Ampicillin

الفعالية الحيوية للمركب (4) المخطط الأول



الشكل (1) المركب (4)

بيدي المركب (4) فعالية متوسطة ضد المكورات العنقودية الذهبية من نوع (*streptococcus aureus*) والمكورات العنقودية من النوع (*streptococcus epidermises*) عند التركيزين (1000,500)ppm وفعالية ضعيفة ضد المكورات العنقودية من النوع (*streptococcus epidermises*) والمكورات العنقودية الذهبية من النوع (*streptococcus aureus*) عند التركيزين (100) و(250).

كما يوضح الجدول ن (**Gentamycin**) قورنت الفعالية الحيوية للمركب (43) مع الفعالية الحيوية لمركب الجنتاميسين (8,7).

بيدي المركب (4) فعالية جيدة جداً ضد العصيات القولونية (*Escherichia coli*) عند التراكيز (1000,500,250,100)

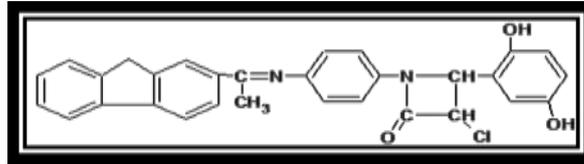
قورنت الفعالية الحيوية للمركب (4) مع الفعالية الحيوية لمركب الأمبيسلين (**Ampicillin**) كما يوضح الجدول (9).

فقد تبين أن المركب (4) بيدي فعالية أفضل من الأمبيسلين تجاه العصيات القولونية.

بيدي المركب (4) أيضاً فعالية جيدة ضد الكليبيسيلا الرئوية (*Klebsilla Pneumonia*) عند التركيزين (1000,500)،

كما بيدي فعالية متوسطة تجاهها عند التركيزين (250,100) وقورنت فعاليته مع الأمبيسلين أيضاً كما يوضح الجدول (10).

الفعالية الحيوية للمركب (5) المخطط الثاني



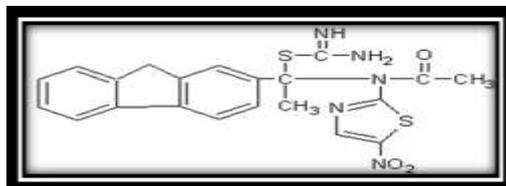
الشكل (2) المركب (5)

بيدي المركب (5) فعالية متوسطة ضد المكورات العنقودية الذهبية من نوع (*streptococcus aureus*) والمكورات العنقودية من النوع (*streptococcus epidermises*) عند التركيزين (1000,500) وفعالية ضعيفة ضد المكورات العنقودية الذهبية من النوع (*streptococcus aureus*) والمكورات العنقودية من النوع (*streptococcus epidermises*) عند التركيزين (1000,250).

قورنت الفعالية الحيوية للمركب (44) مع الفعالية الحيوية لمركب الجنتاميسين (**Gentamycin**) كما يوضح الجدول (8,7).

يبدى المركب (5) فعالية جيدة ضد العصيات القولونية (*escherichia coli*) وضد الكليبيسيلا الرئوية (*klebsilla pneumonia*) عند جميع التراكيز. ولقد قورنت فعاليته مع مركب الأمبيسلين كما يوضح الجدولين (10,9).

الفعالية الحيوية للمركب (9) المخطط الثالث



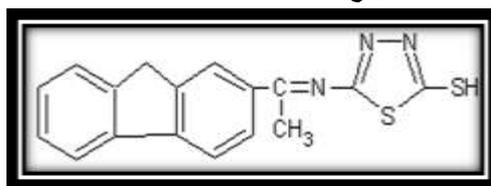
الشكل (3) المركب (9)

يبدى المركب (9) فعالية متوسطة ضد المكورات العنقودية الذهبية من نوع (*streptococcus aureus*) والمكورات العنقودية من نوع (*streptococcus epidermises*) عند التراكيز (1000,500,250)ppm وفعالية ضعيفة ضد المكورات العنقودية الذهبية من نوع (*streptococcus aureus*) والمكورات العنقودية من نوع (*streptococcus epidermises*) عند التركيز (100)ppm.

قورنت الفعالية الحيوية للمركب (9) مع الفعالية الحيوية لمركب الجنتاميسين (*Gentamycin*) كما يوضح الجدولان (8,7).

يبدى المركب (9) فعالية جيدة جداً ضد العصيات القولونية (*escherichia coli*) عند التراكيز (1000,250,500) وفعالية جيدة عند التركيز (100)، وفعالية جيدة ضد الكليبيسيلا الرئوية (*klebsilla pneumonia*) عند التركيز (500,1000)، وفعالية متوسطة عند التركيز (100). ولقد قورنت فعاليته مع مركب الأمبيسلين، كما يوضح الجدولان (10,9).

الفعالية الحيوية للمركب (10) المخطط الرابع



الشكل (4) المركب (10)

يبدى المركب (10) فعالية متوسطة ضد المكورات العنقودية الذهبية من نوع (*streptococcus aureus*) عند التركيزين (1000,500) ppm وفعالية ضعيفة عند التركيزين (250,100).

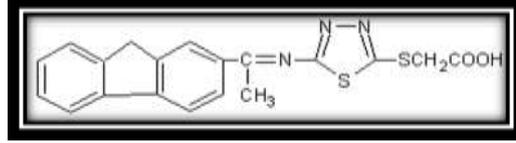
كما يبدى فعالية متوسطة ضد المكورات العنقودية من نوع (*streptococcus epidermises*) عند جميع التراكيز.

قورنت الفعالية الحيوية للمركب (10) مع الفعالية الحيوية لمركب الجنتاميسين (*Gentamycin*) كما يوضح الجدولان (7,8).

يبدى المركب (10) فعالية جيدة ضد العصيات القولونية (*escherichia coli*) عند التركيزين (500,1000) وفعالية متوسطة

عند التركيزين (100،250)، وفعالية متوسطة ضد الكليسيلا الرئوية (*klebsilla pneumonia*) عند التراكيز ppm (250،1000،500)، وفعالية ضعيفة عند التركيز (100). ولقد قورنت فعاليته مع مركب الأمبيسلين، كما يوضح الجدولان (10،9).

الفعالية الحيوية للمركب (11) المخطط الرابع

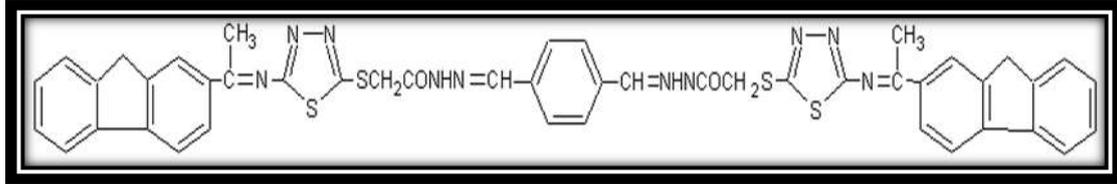


الشكل (5) المركب (11)

بيدي المركب (50) فعالية ضعيفة ضد المكورات العنقودية الذهبية من نوع (*streptococcus aureus*) والمكورات العنقودية (*Streptococcus Epidermises*) عند التراكيز (250،500،1000)، بينما لا يبدي أي فعالية عند التركيز (100). قورنت الفعالية الحيوية للمركب (11) مع الفعالية الحيوية لمركب الجنتاميسين (*Gentamycin*) كما يوضح الجدولان (7،8).

بيدي المركب (11) فعالية متوسطة ضد العصيات القولونية (*escherichia coli*) عند التركيزين (500،1000) وفعالية ضعيفة عند التركيزين (100،250)، وفعالية ضعيفة ضد الكليسيلا الرئوية (*klebsilla pneumonia*) عند جميع التراكيز ولقد قورنت فعاليته مع مركب الأمبيسلين، كما يوضح الجدولان (10،9).

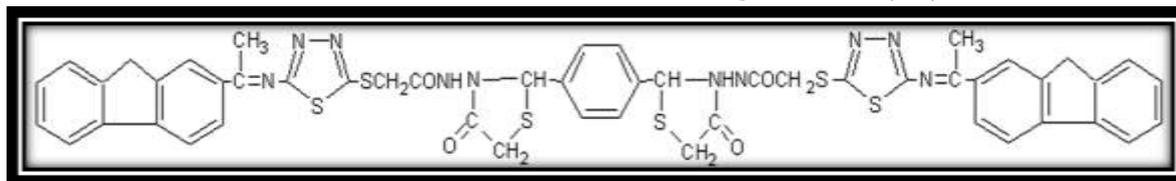
الفعالية الحيوية للمركب (13) المخطط الرابع



الشكل (6) المركب (13)

بيدي المركب (13) فعالية جيدة ضد المكورات العنقودية الذهبية من نوع (*streptococcus aureus*) والمكورات العنقودية (*streptococcus epidermises*) عند التراكيز (250،500،1000)، بينما يبدي فعالية متوسطة عند (100). قورنت الفعالية الحيوية للمركب (13) مع الفعالية الحيوية لمركب الجنتاميسين (*Gentamycin*) كما يوضح الجدولان (7،8). بيدي المركب (13) فعالية جيدة ضد العصيات القولونية (*escherichia coli*) عند التركيزين (500،1000) وفعالية متوسطة عند التركيزين (100،250)، وفعالية جيدة جداً ضد الكليسيلا الرئوية (*klebsilla pneumonia*) عند جميع التراكيز ولقد قورنت فعاليته مع مركب الأمبيسلين، كما يوضح الجدولان (10،9).

الفعالية الحيوية للمركب (14) المخطط الرابع



الشكل (7) المركب (14)

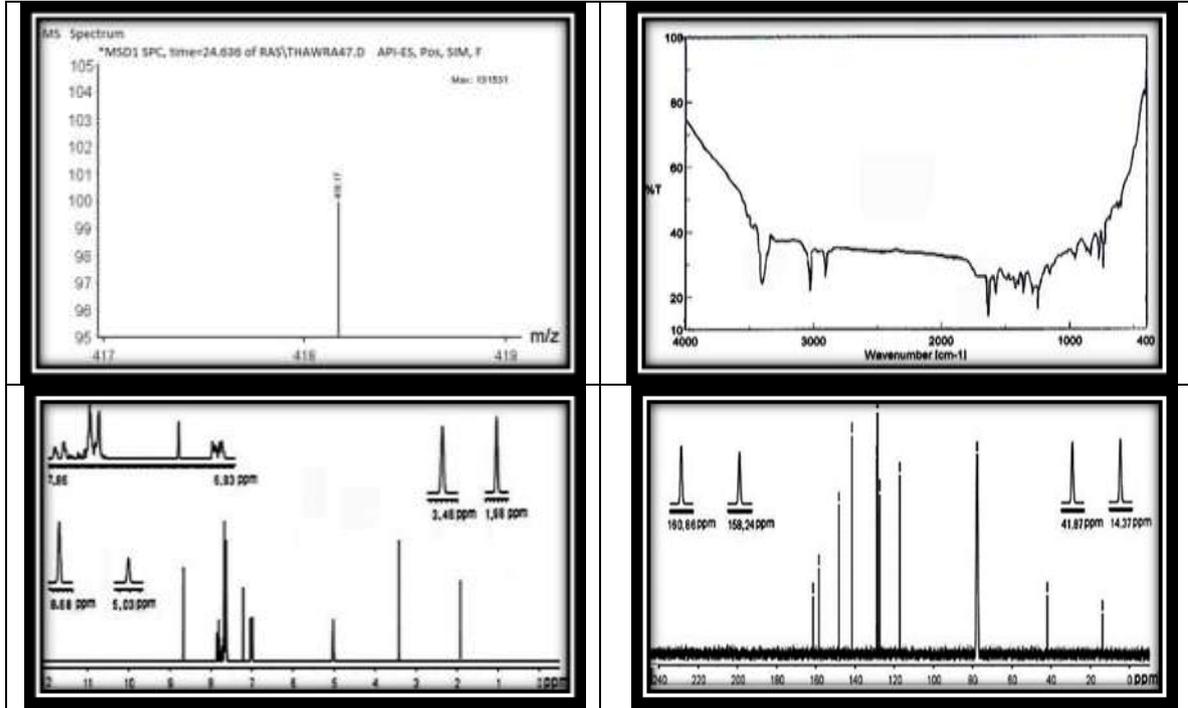
يبدى المركب (14) فعالية جيدة جداً ضد المكورات العنقودية الذهبية من نوع (*streptococcus aureus*) عند التراكيز (250)، (500)، (1000)، بينما يبدى فعالية جيدة عند التركيز (100). يبدى المركب (54) فعالية جيدة جداً ضد المكورات العنقودية من نوع (*streptococcus epidermises*) عند جميع التراكيز. قورنت الفعالية الحيوية للمركب (14) مع الفعالية الحيوية لمركب الجنتاميسين (**Gentamycin**) كما يوضح الجدولان (7،8).

يبدى المركب (14) فعالية جيدة جداً ضد العصيات القولونية (*escherichia coli*) عند جميع التراكيز وفعالية متوسطة ضد الكليسيلا الرئوية (*klebsilla pneumonia*) عند التركيز (1000)ppm، وفعالية ضعيفة عند التراكيز (500،250،100)ppm، كما يوضح الجدولان (9،10).

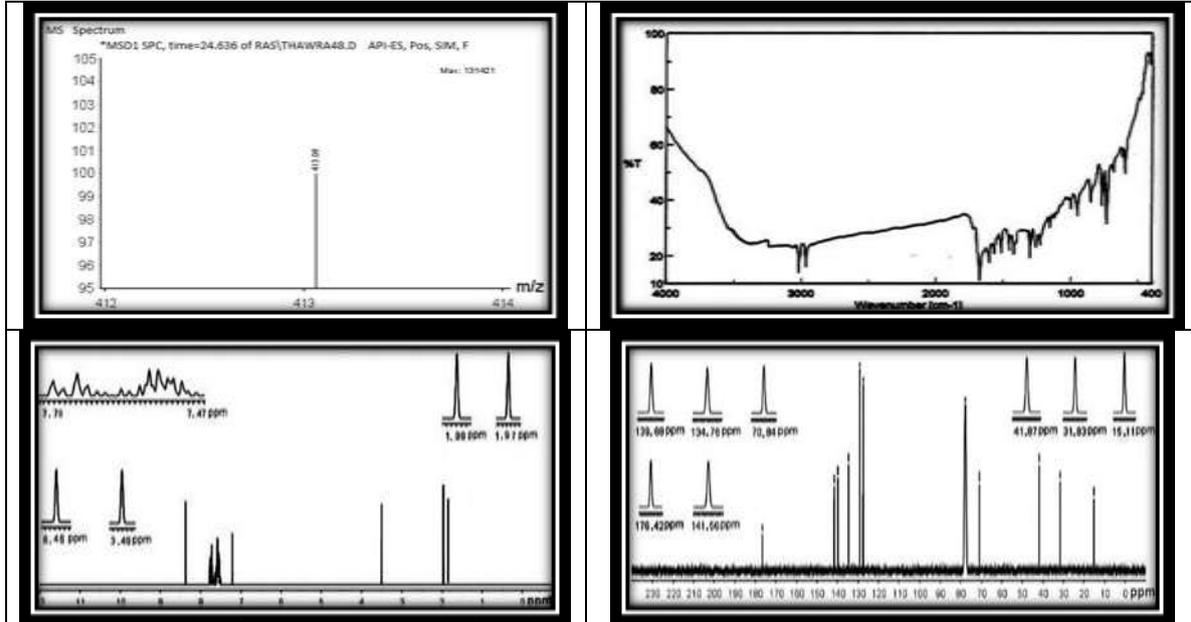
النتائج والمناقشة:

- 1- لكي يكون المركب الدوائي فعال فيزيولوجيا يجب أن يرتبط بروابط بمستقبلات في جسم الإنسان والتي هي عبارة عن (جزيئات بروتونية، انزيمات، هرمونات، ناقلات عصبية...)، تقسم هذه الروابط إلى قوى فاندرالس-روابط هيدروجينية-روابط أيونية. بناءً على هذا فالمركب (4) على سبيل المثال يحتوي على مجموعات وظيفية تؤمن مثل هذه الارتباطات (مجموعة (N=C) آزو ميتين، (HO-) الفينولية، والحلقات العطرية في حلقة الفلورين). إن الفعالية الحيوية لهذا المركب تعود إلى وجود هذه الزمر الوظيفية في بنيته.
- 2- أما بالنسبة للمركب (5) فإنه يضم في بنيته حلقة β -اللاكتام والتي تعتبر أساس فعالية البنسيلينات إضافة إلى المجموعات ((N=C) آزو ميتين، (HO-) الفينولية)، والحلقات العطرية في حلقة الفلورين.
- 3- أما بالنسبة للمركب (9) فإنه يحتوي في بنيته حلقة التيازول والتي تتمتع بفعالية حيوية كمضادات بكتيرية وفطرية، إضافة إلى أن المجموعة الكواندية التي تمتاز بخواصها المضادة الحموضة فهي بذلك مناسبة للمعدة ذات الوسط الحمضي. إن وجود هذه المجموعات الوظيفية في بنيته هو المسؤول عن زيادة تأثير هذا المركب على السلالات الجرثومية.
- 4- إن وجود حلقة التيايديازول التي تتمتع بخواص مضادة للبكتيريا مترافقة مع مجموعة الأزو ميتين وحلقة الفلورين هوالمسؤول عن الفعالية الحيوية للمركب (10) تجاه البكتيريا السالبة والموجبة الغرام.
- 5- تبين من نتائج الدراسة الحيوية الموضحة في الجداول (7)، (8)، (9)، (10) أن وجود المجموعة الوظيفية (HC₂-HOOC) في بنية المركب (11) أدى إلى التقليل من الفعالية الحيوية لهذا المركب تجاه السلالات الجرثومية.

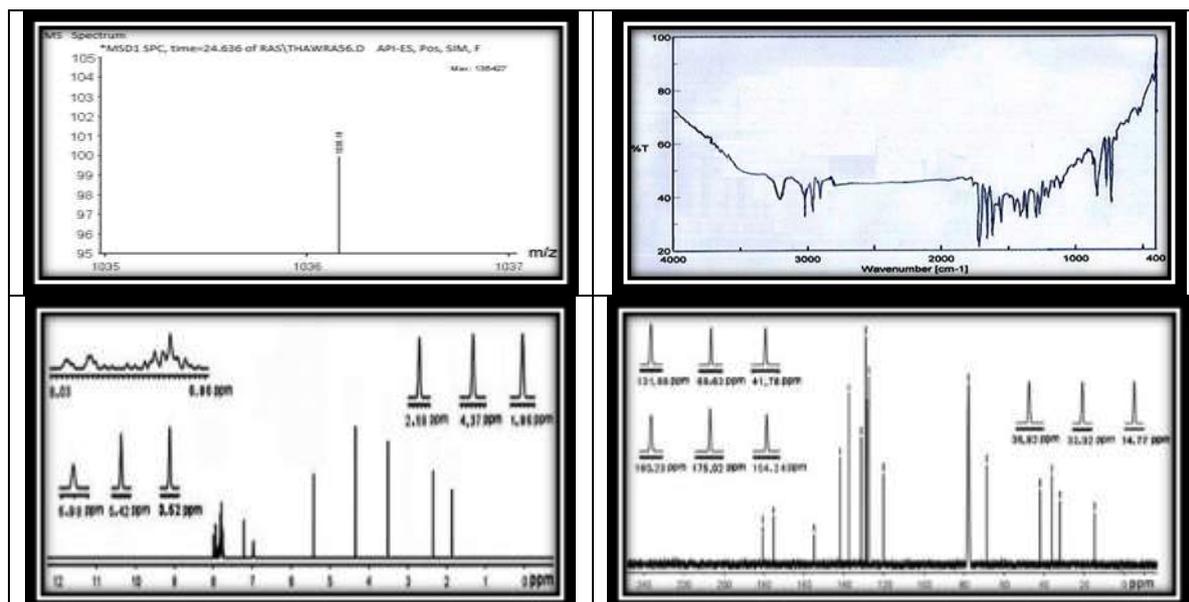
السالبة والموجبة الغرام. بينما أدى إحلل مجموعة الهيدرازيد (HC_2 - HOOC) ($-\text{OCNHN}=\text{CH}$) محل المجموعة (HC_2 - HOOC) في المركب (11) أدى إلى زيادة كبيرة في الفعالية الحيوية للمركب (13) تجاه الجراثيم الموجبة والسالبة الغرام. 6-إن تشكل حلقة التيازوليدينيون-4 وهي المعروفة بأنها المسؤولة عن الفعالية الحيوية في البنسيلينات بدلاً من مجموعة ($\text{N}=\text{C}$) أزو ميتين في المركب (13) أدى إلى زيادة كبيرة في الفعالية الحيوية للمركب (14) تجاه الجراثيم الموجبة والسالبة الغرام.



طيفو ماتحت الأحمر وطيف الكتلة (SM-CL) وطيف الطنين النووي البروتوني والكربوني والبروتوني للمركب (4)



طيفو ماتحت الأحمر وطيف الكتلة (SM-CL) وطيف الطنين النووي البروتوني والكربوني والبروتوني للمركب (8)



طيوف ماتحت الأحمر وطيوف الكتلة (SM-CL) وطيوف الطنين النووي البروتوني الكربوني والبروتوني للمركب (14)

المراجع:

- [1] Salam. J. J. Titnchi, Fadhil. S. Kamounah, Hanna. S. Abbo, and ole Hammerich, "the synthesis of mano – and diacetyl -, H- fluorenes. Reactivity and selectivity in the lewis acid catalyzed Friedel –Grafts acetylation of, H-fluorine", arkivoc, 2008, Xiii, 91-105.
- [2] Helmut. G. Alt, Syriac. J. Palackal, "fluorine – coumpounds", United States Patent, USOO, 5, 210, 352A, 1993.
- [3] Ping Shanlai., (2007)- "Directed Ortho metalation – Boronation Suzuki – Miyaura cross coupling leading to syn thesis of Azafluorenl core liquid crystals". A thesis for the degree of science. Queen's university. Cansda.
- [4] Gary. G. W, Hartley. J. B, Ibbotson. A, Jones. B, "Lequid Crystalline Derivatives of Bis (tricarbollide) Fe (II)", J. chem, Soc, 1955.
- [5] Kentaro sumi and Gen- Ichi Konishi," Synthesis of a highly luminescent three-dimensional pyrenedye based on the spirobifluoreneskeleton", Molecules, 2010,15,7582-7592.
- [6] Jubie S, Gowramma B, Nitin KM, Jawahar N, Kalirajan R, Gomathy S. "Synthesis and biological evaluation of some 3-(methoxy phenyl)-2- aryl-thiazolidin-4-one derivatives". Indian. J. Pharm. Sci. 2009, 1 (1): 32-38.
- [7] Tomma, J. H, Rouil, I. H. and AL-Dujaili, A. H. "Synthesis and Mesomorphic Behavior of Some Novel Compounds Containing 1, 3, 4-Thiadiazole and 1, 2, 4-triazole Rings", Mol. Cryst. Liq. Cry St., 2009, 501:3-19.
- [8] M. C. Sharma, D. V. Kohli, S. Sharma,A. D. Sharma," Synthesis and antihypertensive activity of 4'-{2-[4-[2-(substituted-phenyl)-4-oxo-thiazolidin-3-yl]-benzoimidazol-1-ylmethyl]-biphenyl-2-carboxylic acids", Der pharmacia Sinica, 2010, 1(1), 58-73.