

**\*تحضير وتشخيص بعض المشتقات الحلقية غير المتجانسة الجديدة للبايوتين**

تاريخ القبول: 2013\7\9

تاريخ الاستلام: 2013\5\12

نبيل عبد عبد الرضا علي مهدي فرحان

جامعة القادسية / كلية الصيدلة

[Nabeel1959@yahoo.com](mailto:Nabeel1959@yahoo.com)**الخلاصة:**

تضمنت الدراسة تحضير عدد من المشتقات الجديدة للبايوتين (Biotin) وذلك من خلال مسارين. المسار الأول يتم فيه معاملة البايوتين (Biotin) مع الميثانول للحصول على المشتق (H1) بوجود حامض الكبريتيك المركز (Sulfuric acid)، عومل المشتق (H1) مع الهيدرازين المائي (Hydrazine hydrate) للحصول على المشتق (H2)، بعد ذلك عومل المشتق (H2) مع الاستايل أسيتون (Acetyl acetone) للحصول على المشتق (H3) وكذلك عومل المشتق (H2) مع ثنائي كبريتيد الكربون (carbon disulphide) بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم (Potassium hydroxide) للحصول على المشتق (H4). أما المسار الثاني ففيه عومل البايوتين (Biotin) مع ثايوسيمكاربازيد (Thiosemicarbazide) بوجود أوكسي كلوريد الفسفور (Phosphorous oxy chloride) للحصول على المشتق (H5) الذي عومل مع حامض الفثالك اللامائي (Phthalic anhydride) وحامض مالك اللامائي (Malicanhydride) للحصول على المشتق (H6) والمشتق (H7) على التوالي، وكذلك عومل المشتق (H5) مع ثنائي ميثيل امينو بنزليهايد (P-N,N-Dimethyl amino benzaldehyde) للحصول على قاعدة شف (Schiff base) المشتق (H8) الذي يعتبر خطوة وسطية لتحضير المشتق (H9) بعد معاملته مع ثايو حامض ألكليك (Thioacetic acid).

**المقدمة**

البايوتين هو عبارة عن جزيئة فيتامين صغيرة<sup>(1)</sup> ترتبط بشكل تساهمي كمجموعة مرافقة في أربع تفاعلات أنزيمية كاربوكسيلية في ايض الأوكسدة أما من خلال دورة حامض الستريك أو من خلال هدم أو تخليق أحماض دهنية خاصة وأحماض امينية<sup>(2,3)</sup>. ويمكن أن يعرف البايوتين أيضا على انه مشتق للاميدازولات التي هي عبارة عن مركبات حلقية غير متجانسة تنتشر بصورة واسعة في الطبيعة<sup>(4,5)</sup>، تمتلك المركبات الحلقية غير المتجانسة العديد من الخواص البايولوجية<sup>(6)</sup> لذا فهي تستعمل كمضاد للبكتيريا (Antibacterial)<sup>(7)</sup>، كمهدئ (Analgesic)<sup>(8)</sup> كمضاد للسرطان (Anticancer)<sup>(9)</sup>، كمضاد للحساسية (Anti inflammatory)<sup>(10)</sup> وكمضاد ميكروبي (antimicrobial)<sup>(11)</sup>.

**طريقة العمل**

تم قياس درجات الانصهار باستخدام جهاز من نوع (Sturt smp30)، وتم قياس طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) باستخدام قرص KBr وجهاز (Shimadzu-FT-IR-8400)، تم قياس طيف <sup>1</sup>H-NMR و <sup>13</sup>C-NMR باستخدام جهاز من نوع (Bruker Biospin 600 MHz and 400 MHz) وباستخدام (DMSO-d<sup>6</sup>)، التحليل النوعي للعناصر (C,H,N) تم قياسه باستخدام جهاز من نوع (Vario Elemental Apparatus Shimadzu). (جميع المواد المستخدمة نقية ومجهزة من شركتي BDH و Fluka).

الكلمات المفتاحية: البايوتين، المركبات الحلقية غير المتجانسة

**\*البحث مستل من رسالة ماجستير للباحث الثاني**

## أولاً : تحضير المشتق بايوتين مثيل استر (H1) (12)

**Synthesis methyl and ethyl 5-(hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-yl) . pentanoate derivatives Biotin methyl ester.**

أخذ 1غم من البايوتين (Biotin) 4.1 ملمول وأذيب في 20مل من الميثانول مع إضافة 3 مل من حامض الكبريتيك المركز (Sulfuric acid) ووضع المزيج في دورق دائري سعة 50 مل، صعد المزيج لمدة 12 ساعة وتوبع التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستعمال (ثنائي كلورو ميثان-الميثانول) (4-1) بعد ذلك بخر المذيب تحت الضغط المخلخل، ألتبقي تمت معاداته بمحلول كربونات الصوديوم ثم صب على جريش تلجي عند ذلك رسب الناتج ورشح بواسطة قمع بخنر وغسل بالماء المقطر وجفف ليتم الحصول على راسب أبيض أعيدت بلورة الناتج من الايثانول .

Yield = 0.85gm , 85% , mp= 163-164°C lit<sup>(12)</sup> , 165.5 , form = white powder , R<sub>f</sub> =0.47

## ثانياً : تحضير المشتق بايوتين هيدرازيد (H2) (13)

**Synthesis of 5-(hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-yl)pentanehydrazide derivative.**

أذيب 0.8 غم بايوتين مثيل استر (Biotin methyl ester) (3) ملمول في 25 مل من الايثانول المطلق مع إضافة 3 مل من الهيدرازين المائي (Hydrazine hydrate) وضع المزيج في دورق دائري سعة 50 مل وصعد المزيج لمدة 8 ساعات توبع التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستعمال (كلورو فورم -الميثانول) (4.5-0.5). ترك مزيج التفاعل للتبريد بدرجة حرارة الغرفة ، المادة المترسبة رشت وغسلت بالأثير ونقي الناتج بإعادة بلورته من الايثانول .

Yield= 0.25 gm, 31%, mp =245 °C ,lit 242-245°C , form=white powder , R<sub>f</sub> = 0.2

## ثالثاً : تخليق المشتق (H3) (14)

**Synthesis tetrahydro-4-(5-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-oxopentyl)-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one of derivative**

أضيف 0.3 مل (0.38) ملمول من المركب اسيتيل أسيتون (Acetyl acetone) إلى المحلول العالق من المركب بايوتين هيدرازيد 0.1غم (0.38) ملمول في مزيج من مذيب الايثانول 10 مل ومذيب ثنائي مثيل فورمامايد (DMF) 10 مل صعد المزيج مع التحريك المغناطيسي لمدة (8-10) ساعة وبدرجة حرارة C<sup>0</sup> 100 ، تمت متابعة التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستعمال مزيج من (كلورو فورم - الميثانول) (4.5- 0.5) . بعد ذلك برد المزيج وبخر المذيب للحصول على الناتج المطلوب، غسل الناتج بالأثير ونقي بإعادة الناتج بلورته من الايثانول .

Yield = 0.07, 70%, Form = white powder , mp= 197-199°C , R<sub>f</sub> = 0.39

Anal.calc.for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (322.43): C %55.88, H %6.88, N

%17.38.Found:C%55.64,H%6.79,%N17.02.

## رابعاً : تخليق مشتق (H4) (15)

**Synthesis of tetrahydro-4-(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butyl)-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one derivative.**

أخذ 0.1 غم (0.38) ملمول من البايوتين هيدرازيد (Biotinhydrazide) وأذيب في 10 مل من الايثانول المطلق (Absolute Ethanol) بعد ذلك أضيف إلى المحلول مزيج من (0.08غم KOH، 2 مل C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) .

سخن المزيج لمدة ساعة ثم أضيف 2 مل من ثنائي كبريتيد الكاربون (Carbon disulphide) على شكل قطرات، بعد ذلك صعد المزيج لمدة ثمانية ساعات في دورق دائري سعة 25 مل وتوبع التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستعمال (ثنائي كلورو ميثان-الميثانول) (4-1) بعد إتمام التفاعل ركز المحلول وحمض بحامض الهيدروكلوريك المخفف المادة الصلبة المتكونة جمعت وغسلت بالماء المقطر ونقي الناتج بإعادة البلورة .

Yield =0.08 gm ,80% , mp =220-221°C ,form = yellow powder, R<sub>f</sub> = (0.25)

Anal.calc.forC<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (300.40); C %43.98, H %5.37 , N %18.65 Found : C %43.77 , %H 5.28 , %N 18.46.

خامساً : تخليق المشتق (H5)<sup>(16)</sup>

**Synthesis of 4-(4-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)butyl)-tetrahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one derivative.**

وضع 1 غم (4.1) ملمول من البايوتين (Biotin) مع 0.37 غم (4.1) ملمول من الثايسيميا كاربازيد (Thiosemicarbazide) في دورق دائري سعة 100 مل ثم أضيف 8 مل من اوكسي كلوريد الفسفور (Phosphorous oxy chloride) وصعد المزيج لمدة ساعة بعد ذلك برد المحلول وخفف بإضافة 40 مل من الماء المقطر (Distill water) وصعد مرة أخرى لمدة أربع ساعات توبع التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستعمال (الكلوروفورم-الميثانول) (0.5-4.5). بعد إتمام التفاعل ترك المحلول للتبريد، وشرح للحصول على الراشح الذي يتم معاملته بهيدروكسيد البوتاسيوم حتى يصبح المحلول متعادلا ، بعد ذلك يرشح المحلول للحصول على المادة الراسبية .

**Yield = 0.75gm , 55 % , form= white powder, mp= 237-238°C, R<sub>f</sub> = 0.25**  
**Anal.calc.for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> (299.42): C %44.13, H %5.72 , N %23.39**  
**Found : C %43.94 , H %5.59 , % N 23.48.**

سادساً : تخليق المشتق (H6)<sup>(17)</sup>

**Synthesis**

**of)-4)-5)-2 hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-yl)butyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isoindoline-1,3-dione derivative .**

خط 0.05 غم (0.01) ملمول من المشتق (H5) مع 0.02 غم (0.01) ملمول من فتالك اللاماني (Phthalic anhydride) وتم مزج المادتين في أنبوبة بايركس ووضعت الأنبوبة في حمام زيتي بدرجة حرارة (170-180)°C مع التحريك لمدة ساعة واحدة ، بعد ذلك غسلت المادة الناتجة بالأثير ونقيت بإعادة البلورة .

**Yield = 0.05gm, 71.5 % , Form = Red powder , mp =248-250°C**  
**Anal.calc.for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (429.52): C 53.13, H 4.46 , N 16.77**  
**Found : C 53.55 , H 4.51 , N 16.89.**

سابعاً : تخليق المشتق (H7)<sup>(17)</sup>

**Synthesis of 1-(5-(4-(hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-yl)butyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione derivative.**

خط 0.015 غم (0.04) ملمول من المشتق (H5) مع غم (0.005) (0.04) ملمول من مالك اللاماني (Malic anhydride) وتم مزج المادتين في أنبوبة بايركس ووضعت الأنبوبة في حمام زيتي بدرجة حرارة (170-180)°C مع التحريك لمدة نصف ساعة، بعد ذلك غسلت المادة الناتجة بالأثير ونقيت بإعادة البلورة .

**Yield=0.03gm,60%,Form=Yellow powdermp=224-226°C**  
**Anal.calc.for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (379.46): C %47.48, H %4.52 , N %18.46 Found :**  
**C %47.41 , H %4.56 , N %18.38.**

ثامناً : تخليق المشتق (H8)<sup>(19)</sup>

**Synthesis of 4-(4-((Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylideneamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)butyl)-tetrahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one derivative.**

مزج 0.65 غم (2) ملمول من المشتق (H5) مع بنزلدبيهايد معوض (P-) (N,N-Dimethylaminobenzaldehyde) 0.32 غم (2) ملمول في 30 مل من الايثانول المطلق (Absolute Ethanol) مع أضافه بضع قطرات من حامض الخليك الثلجي، في دورق دائري سعة 100 مل وصعد المزيج لمدة تتراوح من (12-14) ساعة، توبع التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستعمال (الكلوروفورم-الميثانول) (0.5-4.5). بعد ذلك ترك المحلول للتبريد بدرجة حرارة الغرفة ، وشرح للحصول على بلورات خضراء فاتحة . تمت تنقية الناتج المتكون بإعادة البلورة .

**Yield = 0.6 gm, 62% , Form = Green powder , mp =229-228 °C, R<sub>f</sub> =0.5**  
**Anal.calc.for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub> (430.59): C %55.79, H %6.09 , N %19.52 Found :**  
**C %55.71 , H %6.17 , N %19.46.**

تاسعاً : تخليق المشتق (H9)(20)

**Synthesis 4-(4-(5-(2-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-oxothiazolidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)butyl)-tetrahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one derivative.**

أذيب 0.1 غم (0.23) ملمول من المشتق (H8) مع 0.02 مل (0.23) ملمول من 2- ثايو حامض الخليك (Thio acetic acid) في 15 مل من المذيب ثنائي مثيل فورمامايد (DMF) مع إضافة 0.03 غم (0.23) ملمول من كلوريد الزنك (Zinc chloride) كعامل محفز صعد المزيج لمدة ثمانية ساعات بعد فترة قليلة من بدء التفاعل تغير لون المحلول وأصبح اصفر اللون مع ترسب ملح كلوريد الزنك الأبيض على جدار الدورق ثم بعد ثلاث ساعات تغير لون المحلول وأصبح اصفر تخين القوام توبع التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستعمال (الكلوروفورم-الميثانول) (5.0-0.45) كشاطف بعد إتمام التفاعل ركز المحلول بتبخيره تحت الضغط المخلل المتبقي ترك للتبريد بدرجة حرارة الغرفة بعدها رشح وغسل بالماء المقطر ليتم الحصول على بلورات بلون اصفر باهت ، تمت تنقية الناتج بإعادة البلورة .

**Yield 0.052 gm 52% Form = Yellow pale powder , mp = 292-294 , R<sub>f</sub> = 0.4**

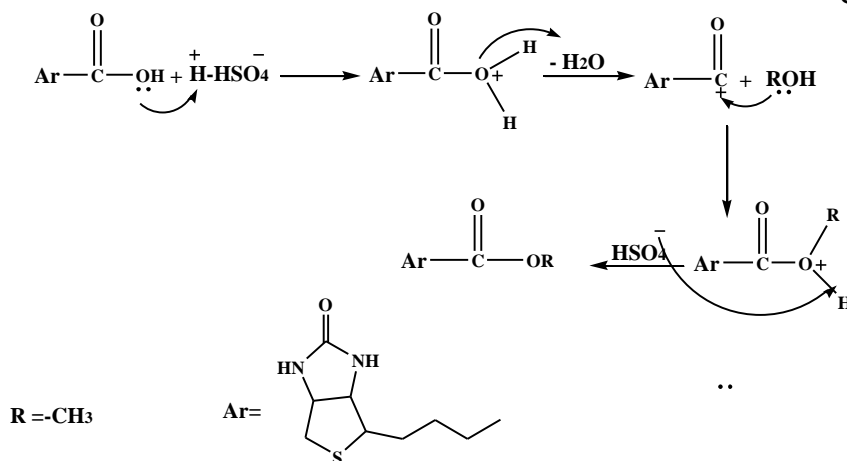
**Anal.calc.for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub> (504.69): C %52.36, H %5.59 , N %16.65 Found : C %52.41 , H %5.41 , N %16.57.**

**النتائج والمناقشة :**

أولاً : تشخيص المشتق بايوتين مثيل استر [H1].

**characterization methyl and ethyl 5-(hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-yl) pentanoate derivatives Biotin methyl and Biotin ethyl ester**

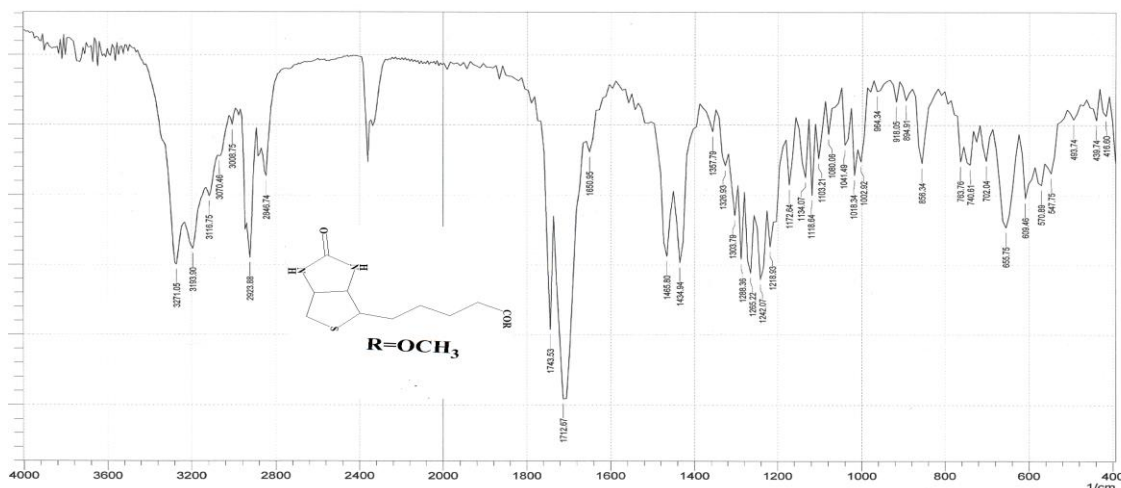
تم الحصول على المشتق [180] بوساطة أسترة البايوتين بالطريقة المعروفة لعملية الاسترة حيث تمت معاملة البايوتين مع الميثانول بوجود حامض الكبريتيك المركز كعامل محفز وتم الحصول على ناتج بنسبة 85% ، ويمكن توضيح عملية الاسترة طبقاً للميكانيكية الآتية:



**مخطط 1 يوضح الميكانيكية المقترحة لعملية الاسترة**

شخص المشتق [H1] بوساطة طيف الأشعة ما تحت الحمراء (FT-IR) ودرجة الانصهار (M.P).  
أظهر طيف الـ (FT-IR) الخاص بالمشتق [H1] شكل (1) اختفاء الحزمة العائدة لاهتزاز مجموعة الهيدروكسيل عند التردد (3363) سم<sup>-1</sup> وظهور حزمة عند التردد (1118) سم<sup>-1</sup> تعود إلى امتطاط الأصرة (C-O) ، كما أظهر المركب حزمة متوسطة الشدة عائدة لاهتزاز مجموعة الكربونيل الاسترية عند التردد (1743) سم<sup>-1</sup> وظهور حزمة قوية الشدة عند التردد (1712) سم<sup>-1</sup> عائدة إلى الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة الكربونيل الامايدية

كذلك وجد للمركب حزمتين ما بين الضعيفة إلى متوسطة الشدة حزمة عند التردد (2923) سم<sup>-1</sup> والأخرى عند التردد (2848 سم) تعود إلى الاهتزاز المتناظر وغير المتناظر لأصرة (C-H) الاليفاتية ، هذا بالإضافة إلى حزمة متوسطة الشدة عند التردد (3271) سم<sup>-1</sup> تعود إلى الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة الأمين الثانوي .



شكل (1) يوضح طيف الـ (FT-IR) للمشتق H1

ثانياً : تشخيص المشتق بايوتين هيدرازيد [H2].

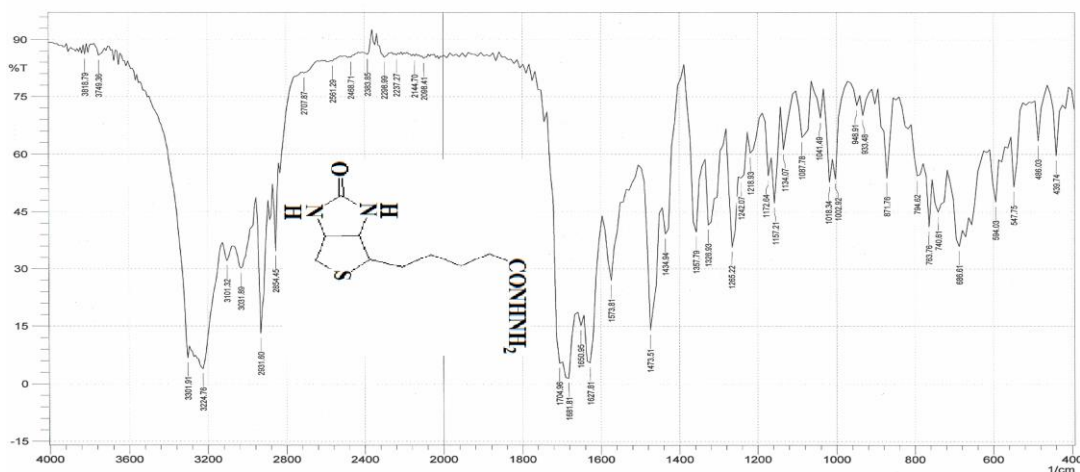
**Characterization of 5-(hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-yl)pentanehydrazide derivative.**

تفاعل الهيدرازين المائي مع المركبات الأسترية بوجود الايثانول المطلق كمذيب يعد من التفاعلات الشائعة لتحضير مركبات الكربوهيدرازيد التي تعتبر خطوة وسطية لتحضير العديد من المشتقات الحلقية غير المتجانسة (البيرازول ، الاوكساديازول ، الثياديازول) .

شخص المركب بواسطة طيف الأشعة ما تحت الحمراء (FT-IR) ودرجة الانصهار (M.P).

أظهر طيف الـ (FT-IR) الذي يعود الى المركب [H2] شكل (2) اختفاء الحزمة العائدة لاهتزاز مجموعة (C-O) عند التردد (1118) سم-1 مع ظهور حزمتين جديدتين الأولى عند التردد (3250) سم-1 والثانية عند التردد (3301) سم-1 تعود إلى الاهتزاز المتناظر وغير المتناظر لمجموعة الأمين الأولية وهذه إحدى الأدلة التي نفسرها على تكون الناتج المطلوب .

كما أظهر الطيف أنزياح لمجموعة الكربونيل الاستيرية من التردد (1743) سم-1 إلى التردد (1704) سم-1 وذلك نتيجة تحول الكربونيل الاستيرية إلى اميدية ، أما الحزمة العائدة إلى مط مجموعة الكربونيل اللاكتام فقد ظهرت عند التردد (1681) سم-1. وكذلك وجد للطيف حزمة عند التردد (3224) سم-1 عائدة إلى اهتزاز مجموعة الأمين الثانوية .

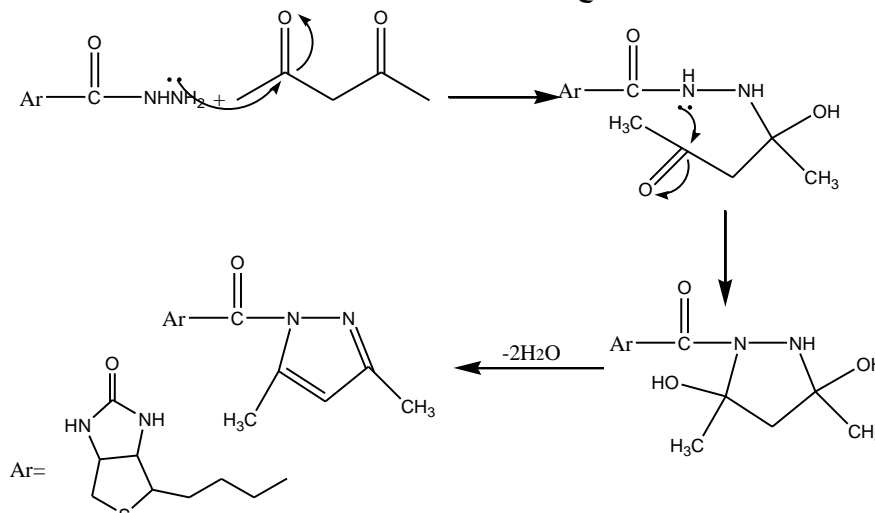


شكل (2) يوضح طيف الـ (FT-IR) للمشتق H2

ثالثاً: تشخيص المشتق [H3].

Characterization tetrahydro-4-(5-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-oxopentyl)-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one of derivative

حضر المشتق [H3] عن طريق معاملة بايوتين هيدرازيد مع الاستايل أسيتون بوجود ثنائي مثيل فورمامايد كوسط تفاعل ، مفاعلة مشتقات الهيدرازين مع مركبات 3,1-ثنائي الكربونيل هي من أهم الطرق الشائعة لتحضير مشتقات البيرازول ويمكن توضيح آلية التفاعل وفقاً للميكانيكية المقترحة الآتية:

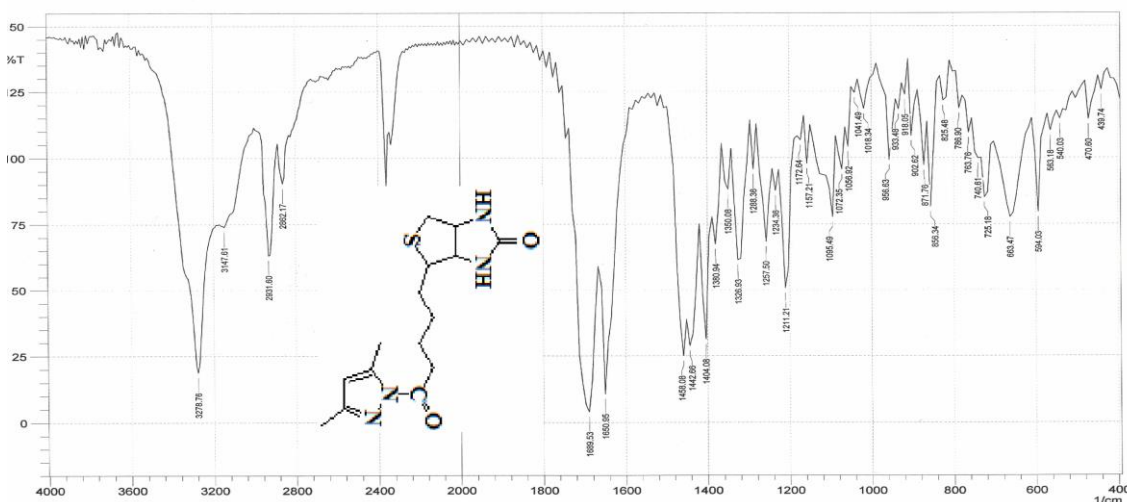


مخطط (2) يوضح الميكانيكية المقترحة لتكوين البيرازول

تم إثبات المشتق [182] من خلال دراسة الخواص الفيزيائية جدول (2-2) وتشخيصه بوساطة (FT-IR, H<sup>1</sup>-NMR, C<sup>13</sup>-NMR, HSQC).

وجد في طيف الـ(FT-IR) الخاص بالمركب [182] شكل (1) اختفاء الحزمتين العائدتين إلى اهتزاز مجموعة الأمين الأولى عند التردد (3301) سم-1 و(3250) سم-1 وظهور حزمة قوية عريضة عند التردد (1689) سم-1 يمكن أن تفسر على أنها عائدة إلى اهتزاز مط مجموعتي الكربونيل الامايدية واللاكتام. كذلك اظهر الطيف وجود حزمتين عند التردد (1404) سم-1 و(1458) سم-1 عائدتين إلى الاهتزاز المتناظر وغير المتناظر لمجموعة (C=C) كما اظهر الطيف وجود حزمة عند التردد (1650) cm<sup>-1</sup> عائدة إلى اهتزاز مجموعة (C=N) سم-1 وظهور حزمة عند التردد (3147) سم-1 تعود الى مط مجموعة (C=CH) ضمن حلقة البيرازول.

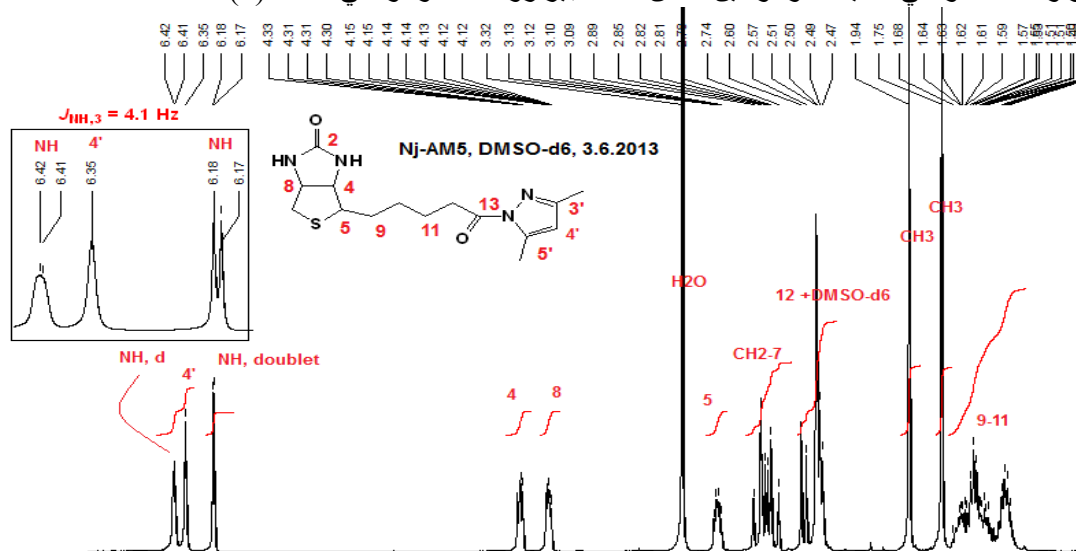
SHIMADZU



شكل (3) يوضح طيف الـ (FT-IR) للمشتق H3

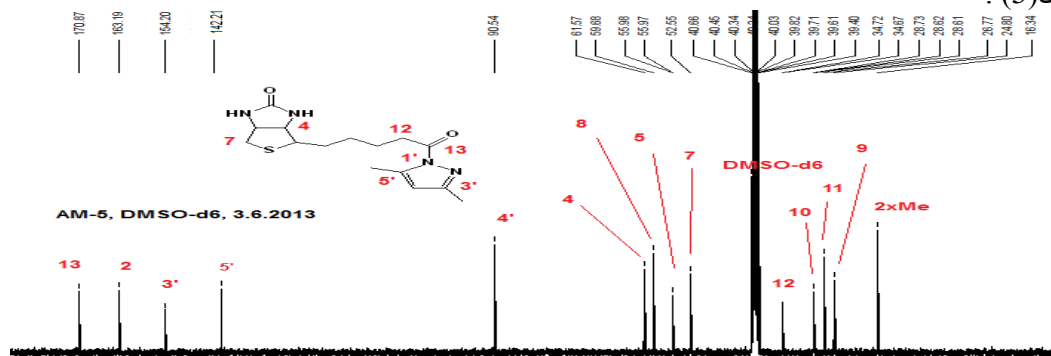
أما طيف الرنين النووي المغناطيسي H<sup>1</sup>-NMR للمشتق [H3] يشير الى وجود عدة إشارات ثنائية(doublet(d)) وهي كالتالي : إشارة عند الإزاحة (6.4-6.1ppm) تعود إلى بروتونات مجموعة أمين

اللاكتام، وإشارة عند الإزاحة (2.4 ppm) تمثل بروتونات ذرة C-7، كما أعطى الطيف إشارة ثلاثية عند الإزاحة (2.5 ppm) تعود لبروتونات ذرة C-12، وإشارة متعددة (multiplet(m)) عند الإزاحة (4.3 ppm) ترجع إلى بروتونات ذرة C-4 وإشارة عند الإزاحة (2.7 ppm) تعود لبروتونات ذرة C-5، وإشارة عند الإزاحة (4.1 ppm) تعود لذرة C-8، وإشارة عند الإزاحة (1.6-1.5 ppm) تعود إلى بروتونات مجموعة الميثيلين (C-9,C-10,C-11)، إما الإشارة الأحادية (singlet(s)) عند الإزاحة (6.31 ppm) فهي تعود إلى بروتون مجموعة (C=CH) والإشارتين عند الإزاحة (1.6 ppm) و(1.7 ppm) تمثل بروتونات مجموعتي الميثيل الموجودتين ضمن حلقة البيرازول كما موجود في الشكل (4).



شكل (4) يوضح طيف الرنين النووي البروتوني  $^1\text{H-NMR}$  للمشتق H3

أظهرت قياسات طيف الرنين الكربوني  $^{13}\text{C-NMR}$  للمشتق [H3] وجود أشارتين عند الإزاحة (170.87ppm) و(163.19ppm) تمثل ذرتي C-2 (C=O) وC-13 (C=O) على التوالي، أما الإشارات التي ظهروا عند الإزاحة (154.20ppm) وعند الإزاحة (142.21ppm) وعند الإزاحة (90.54ppm) فهي تمثل ذرات الكربون (C-3 و C-4 و C-5) على التوالي، فيما كانت إشارة ذرة C-4 عند الإزاحة (61.57ppm) وذرة C-8 كانت عند الإزاحة (59.66ppm) وذرة C-5 كانت عند الإزاحة (55.97ppm) وذرة C-7 كانت عند الإزاحة (52.66ppm) وذرة C-12 كانت عند الإزاحة (39.71ppm) وذرة C-9 كانت عند الإزاحة (34.72ppm) وذرة C-10 كانت عند الإزاحة (28.73ppm) وذرة C-11 كانت عند الإزاحة (24.86ppm) أما الإشارة عند الإزاحة (18.34ppm) فهي تمثل مجموعة الميثيل ضمن حلقة البيرازول كما في الشكل (5).

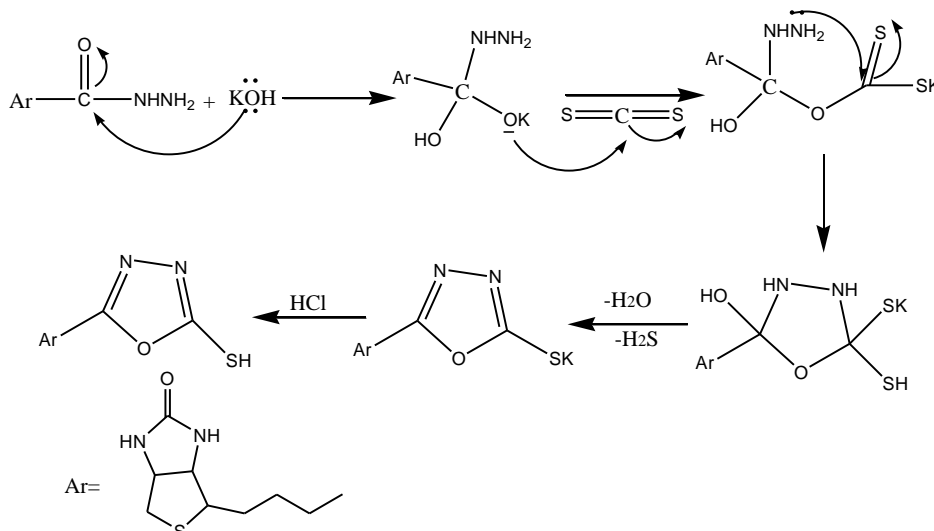


شكل (5) يوضح طيف الرنين النووي الكربوني  $^{13}\text{C-NMR}$  للمشتق H3

رابعاً: تشخيص المشتق [H4].

**Characterization of tetrahydro-4-(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butyl)-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one derivative.**

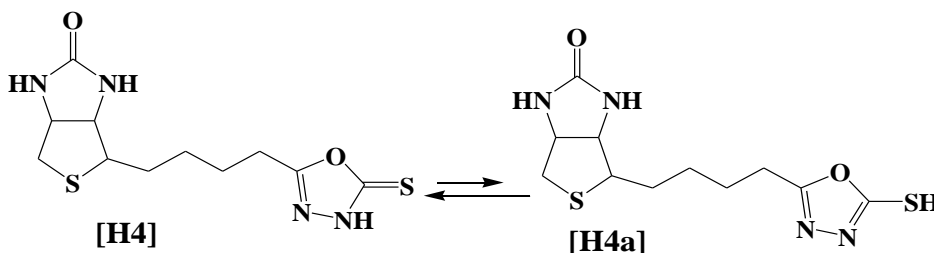
سخن المشتق بايوتين هيدرازيد مع هيدروكسيد البوتاسيوم لفترة من الزمن بعدها تمت اضافة ثنائي كبريتيد الكربون على شكل قطرات بحيث صعد المزيج لمدة ثمانية ساعات وتم التأكد من انتهاء التفاعل بخروج رائحة كريهة لكبريتيد الهيدروجين مع مراقبة التفاعل بتقنية الـ (TLC) ويمكن توضيح ميكانيكية التفاعل وفقاً للمخطط الأتي:



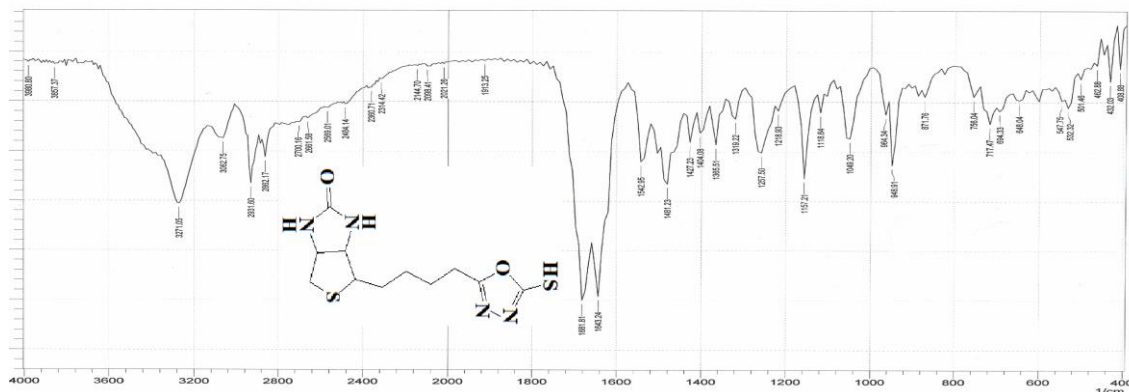
**مخطط (3) يوضح الميكانيكية المقترحة لتكوين المشتق H4**

تم إثبات المشتق [H4] من خلال دراسة الخواص الفيزيائية جدول (1) وتشخيصه بواسطة (FT-IR, H<sup>1</sup>-NMR, C<sup>13</sup>-NMR, HSQC, HMBC).

وجد في طيف الـ (FT-IR) شكل (6) الذي يعود إلى المركب [H4] اختفاء الحزمة العائدة لاهتزاز مط مجموعة الكربونيل للكربوهيدرازيد عند التردد (1704) سم-1 وكذلك اختفاء الحزمتين العائدتين لاهتزاز مط مجموعة الأمين الأولية عند التردد (3250) سم-1 و (3301) سم-1 ، اختفاء كل من حزمتي مجموعة الأمين الأولي و حزمة مجموعة الكربونيل للكربوهيدرازيد يمكن ان نفسرها كدليل أولي على تكون الناتج المطلوب. كما ظهر في الطيف الحزم الخاصة بمشتق الاوكساديازول وهي ظهور حزمة عند التردد (1643) سم-1 عائدة لاهتزاز مط مجموعة (C=N) وكذلك ظهور حزمة عند التردد (1118) سم-1 عائدة لاهتزاز مجموعة (C-O) فيما ظهرت حزمة عند التردد (1049) سم-1 عائدة إلى اهتزاز مجموعة (C=S) ، وكذلك ظهور حزمة ضعيفة جدا عند التردد (2484) سم-1 عائدة لاهتزاز مجموعة الـ (S-H) مما يدل على أن المشتق [H4] يوجد بحالة توتومرية.

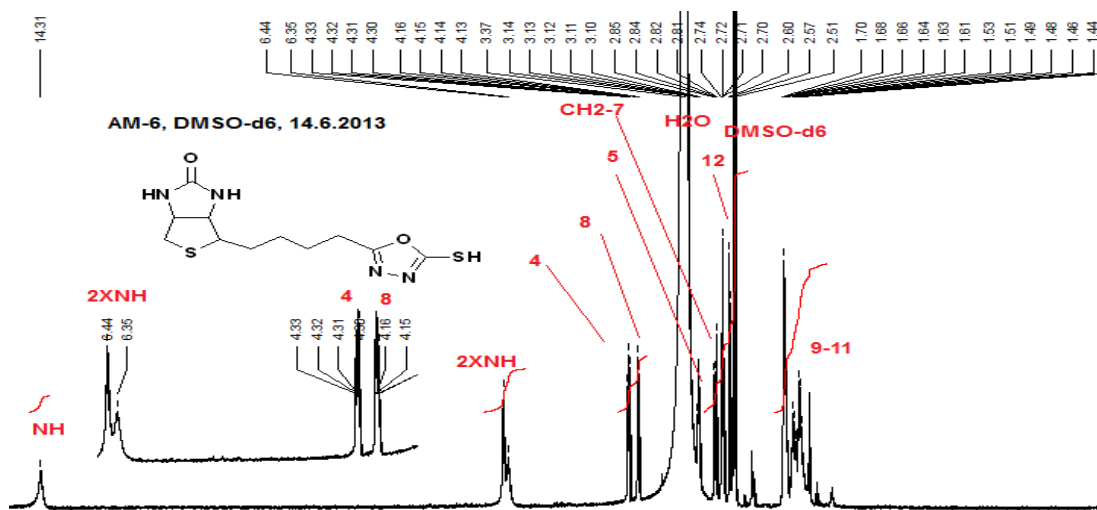






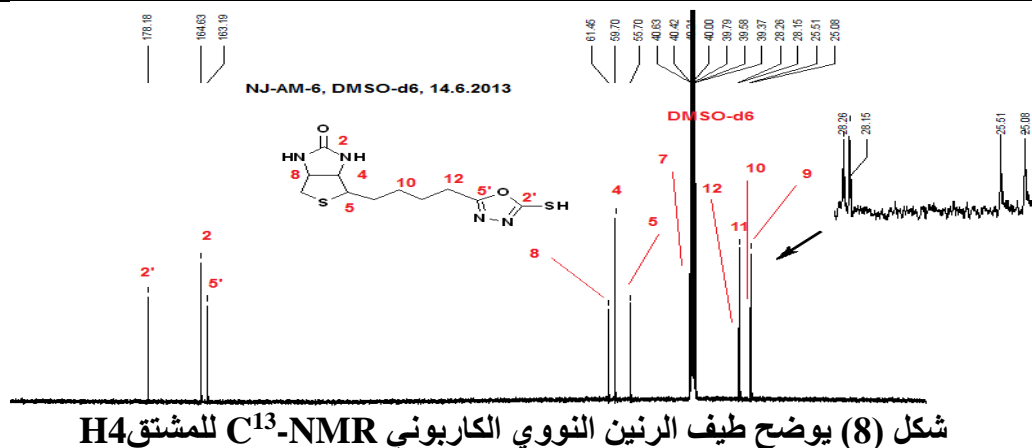
شكل (6) يوضح طيف الـ (FT-IR) للمشتق H4

وجد في طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H-NMR}$  للمشتق [H4] وجود إشارة أحادية (singlet(s)) عند الإزاحة (14.3ppm) تعود إلى بروتون (N-H) الموجود ضمن حلقة الاوكساديزول ، أما الإشارة الثنائية (doublet(d)) عند الإزاحة (6.4-6.3ppm) فهي تعود إلى بروتونات مجموعة أمين اللاكتام، والإشارة عند الإزاحة (2.8 ppm) تعود لبروتونات ذرة C-7 ، فيما كانت الإشارة الثلاثية (triplet(t)) عند الإزاحة (2.7 ppm) تمثل بروتونات ذرة C-12، وكذلك أظهر أطياف عدد من الاشارات المتعددة (multiplet(m)) عند الإزاحة (4.3 ppm) تمثل بروتونات ذرة C-4 وإشارة عند الإزاحة (3.1 ppm) تعود لبروتونات ذرة C-5، وإشارة عند الإزاحة (4.1 ppm) تعود لذرة C-8 ، وإشارة عند الإزاحة (1.7-1.3 ppm) تعود إلى بروتونات مجموعة المثيلين (C-9,C-10,C-11) كما موجود في الشكل (7) .



شكل (7) يوضح طيف الرنين النووي البروتوني  $^1\text{H-NMR}$  للمشتق H4

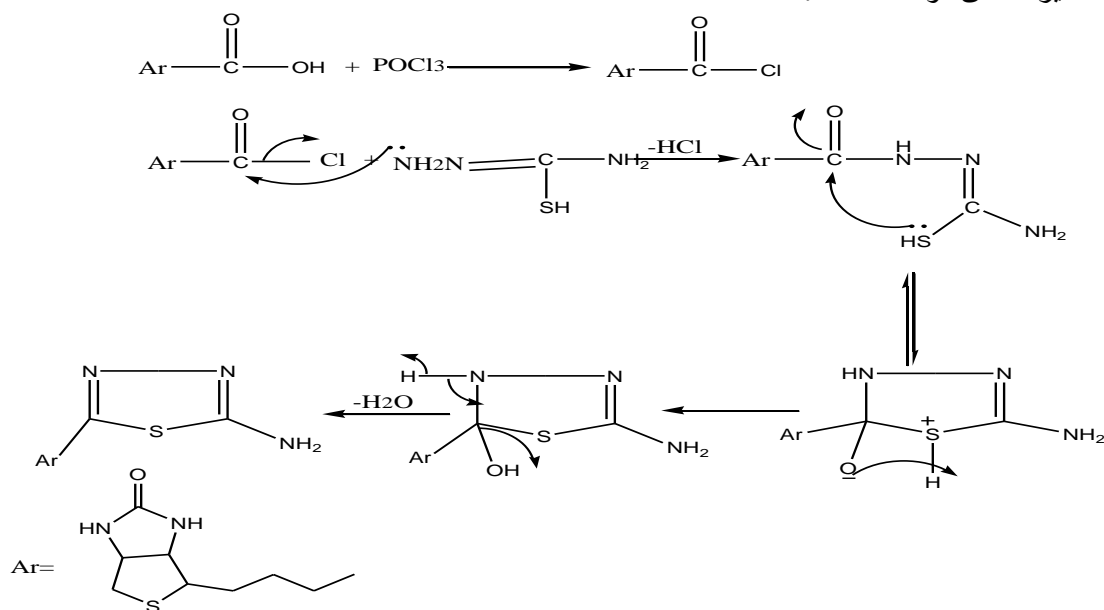
أظهرت قياسات طيف الرنين الكربوني  $^{13}\text{C-NMR}$  للمشتق [H4] وجود إشارة عند الإزاحة (164.83ppm) تعود لـ C-2 (C=O) ، ووجود إشارتين عند الإزاحة (178.18ppm) و(163.18ppm) تمثل ذرتي (C=S) وC-5 على التوالي لحلقة الاوكساديزول، في حين ظهرت إشارة ذرات الكربون الأخرى تقريباً عند نفس الإزاحة للمركب السابق ما عدا ذرة C-12 التي تتغير تبعاً بتغير المجموعة المجاورة لها فقد كانت عند الإزاحة (28.28ppm) أما ذرة C-4 أعطت إشارة عند الإزاحة (61.45ppm) وذرة C-8 كانت عند الإزاحة (59.7ppm) وذرة C-5 كانت عند الإزاحة (55.7ppm) وذرة C-7 كانت عند الإزاحة (41.63ppm) وذرة C-9 كانت عند الإزاحة (25.51ppm) وذرة C-10 كانت عند الإزاحة (28.15ppm) وذرة C-11 كانت عند الإزاحة (25.09ppm) كما في الشكل (8) .



#### خامساً : تشخيص المشتق [H5] .

#### Characterization of 4-(4-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)butyl)-tetrahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one derivative.

حضر المشتق [H5] عن طريق معاملة البايوتين مع اوكسي كلوريد الفسفور وثايوسيمابزايد وميكانيكية تحضير المشتق موضحة أدناه :



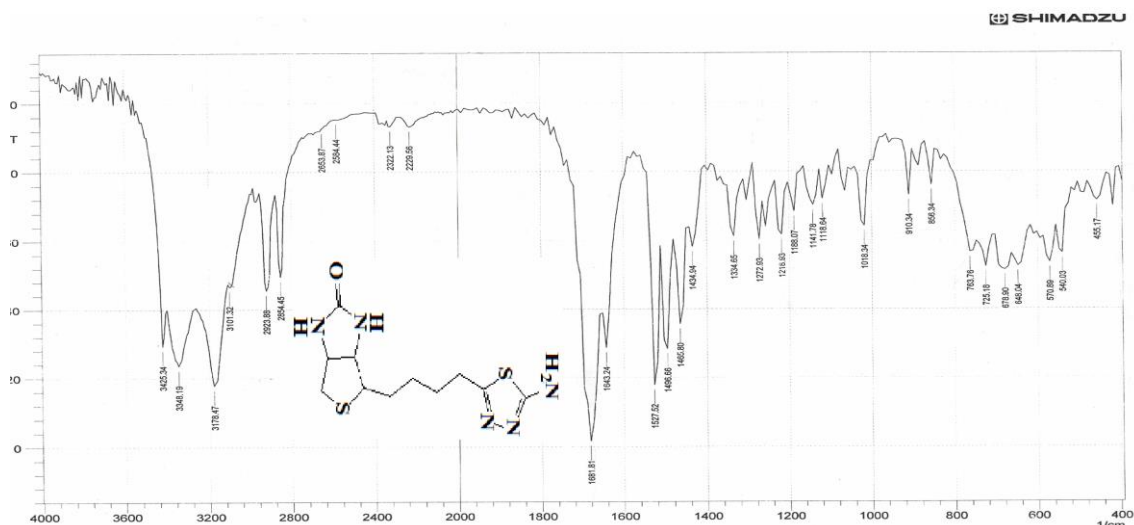
#### مخطط (4) يوضح الميكانيكية المقترحة لتكوين الثياديازول

يطلق على التفاعل الذي تشترك فيه ثلاث مواد متفاعلة بـ (One pot reaction) حيث يحدث في الخطوة الأولى من التفاعل تعويض نيوكليوفيلي لمجموعة الكلور محل مجموعة الهيدروكسيل أما الخطوة الثانية فيحدث فيها تعويض الثايوسيمابزايد مكان الكلور ومن ثم يحدث الغلق الحلقي .

تم إثبات تكون المشتق [H5] من خلال دراسة الخواص الفيزيائية جدول (1) وتشخيصه بواسطة (FT-IR, H<sup>1</sup>-NMR, C<sup>13</sup>-NMR, HSQC) .

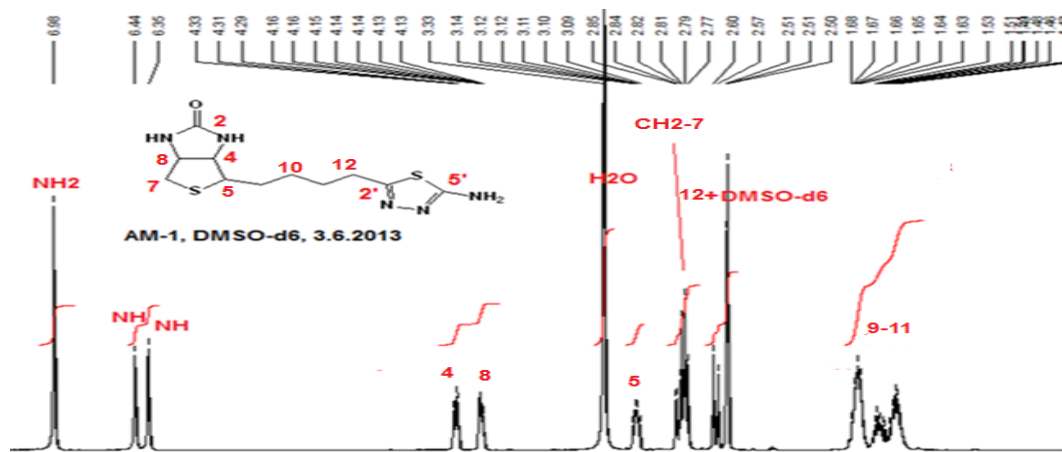
اظهر طيف الـ (FT-IR) الخاص بالمركب [184] شكل (9) اختفاء الحزم الخاصة بمجموعة الكربوكسيل وهي الحزمة العائدة إلى اهتزاز مجموعة الكربونيل عند التردد (1712) سم-1 و الحزمة العائدة إلى اهتزاز مجموعة الهيدروكسيل عند التردد (3363) سم-1 وظهور حزمتين جديدتين عائدتين إلى مط مجموعة الأمين الأولى عند التردد (3425) سم-1 و(3348) سم-1 وكذلك أظهر الطيف حزمة عند التردد (1527) سم-1 عائدة

إلى اهتزاز مجموعة (C=N) من ضمن حلقة الثياداييزول، فيما ظهرت حزمة عند التردد (3178) سم-1 عائدة إلى مط مجموعة الأمين الثانوي .



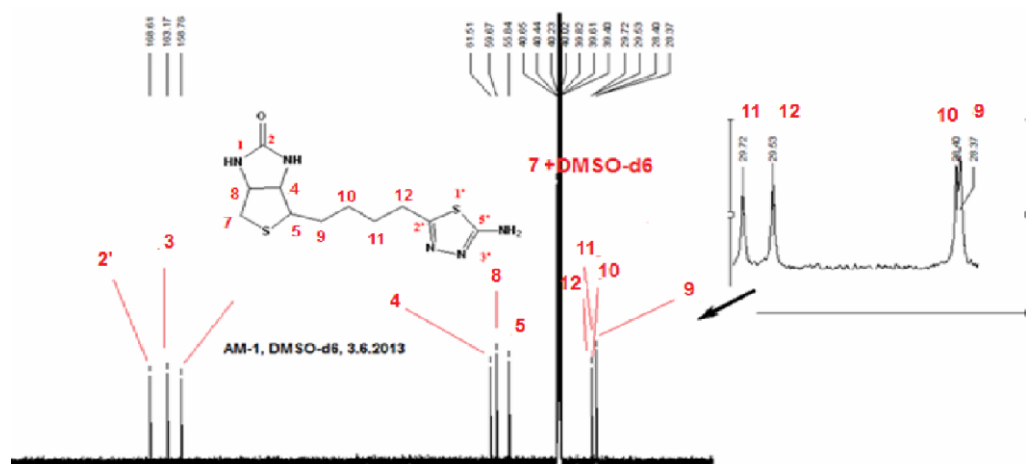
شكل (9) يوضح طيف الـ (FT-IR) للمشتق H5

وجد في طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup>H-NMR للمشتق [H5] وجود إشارة أحادية (singlet(s)) عند الإزاحة (6.98ppm) تعود إلى بروتون (NH<sub>2</sub>)، وكذلك أظهر الطيف إشارات ثنائية (doublet(d)) عند الإزاحة (6.35-6.44ppm) تعود إلى بروتونات مجموعة أمين اللاكتام، وإشارة عند الإزاحة (2.77-2.85 ppm) تعود لبروتونات ذرة C-7، أما الإشارة الثلاثية (triplet(t)) فكانت عند الإزاحة (2.6-2.57 ppm) وهي تعود لبروتونات ذرة C-12، وكذلك أظهر الطيف إشارات المتعددة (multiplet(m)) عند الإزاحة (4.3 ppm) ترجع إلى بروتونات ذرة C-4 وإشارة عند الإزاحة (3.1 ppm) تعود لبروتونات ذرة C-5، وإشارة عند الإزاحة (4.1 ppm) تعود لذرة C-8، وإشارة عند الإزاحة (1.68-1.36 ppm) تعود إلى بروتونات مجموعة المثيلين (C-9,C-10,C-11) كما موجود في الشكل (10) .



شكل (10) يوضح طيف الرنين النووي البروتوني <sup>1</sup>H-NMR للمشتق H5

أظهرت قياسات طيف الرنين الكربوني <sup>13</sup>C-NMR للمشتق [H5] وجود إشارة عند الإزاحة (163.17ppm) تعود لـ C-2 (C=O)، ووجود إشارتين عند الإزاحة (166.61ppm) و(158.76ppm) تمثل ذرتي C-2 و C-5 على التوالي لحلقة الثياداييزول، في حين ظهرت بعض إشارة ذرات الكربون الأخرى تقريباً عند نفس الإزاحة للمركب السابق وهي ذرة C-4 كانت عند الإزاحة (61.51ppm) وذرة C-8 كانت عند الإزاحة (59.67ppm) وذرة C-5 كانت عند الإزاحة (55.64ppm) وذرة C-7 كانت عند الإزاحة (40.65ppm) أما ذرة C-12 كانت عند الإزاحة (29.72ppm) وذرة C-9 كانت عند الإزاحة (29.53ppm) وذرة C-10 كانت عند الإزاحة (20.40ppm) وذرة C-11 كانت عند الإزاحة (20.37ppm) كما مبين في الشكل(11).

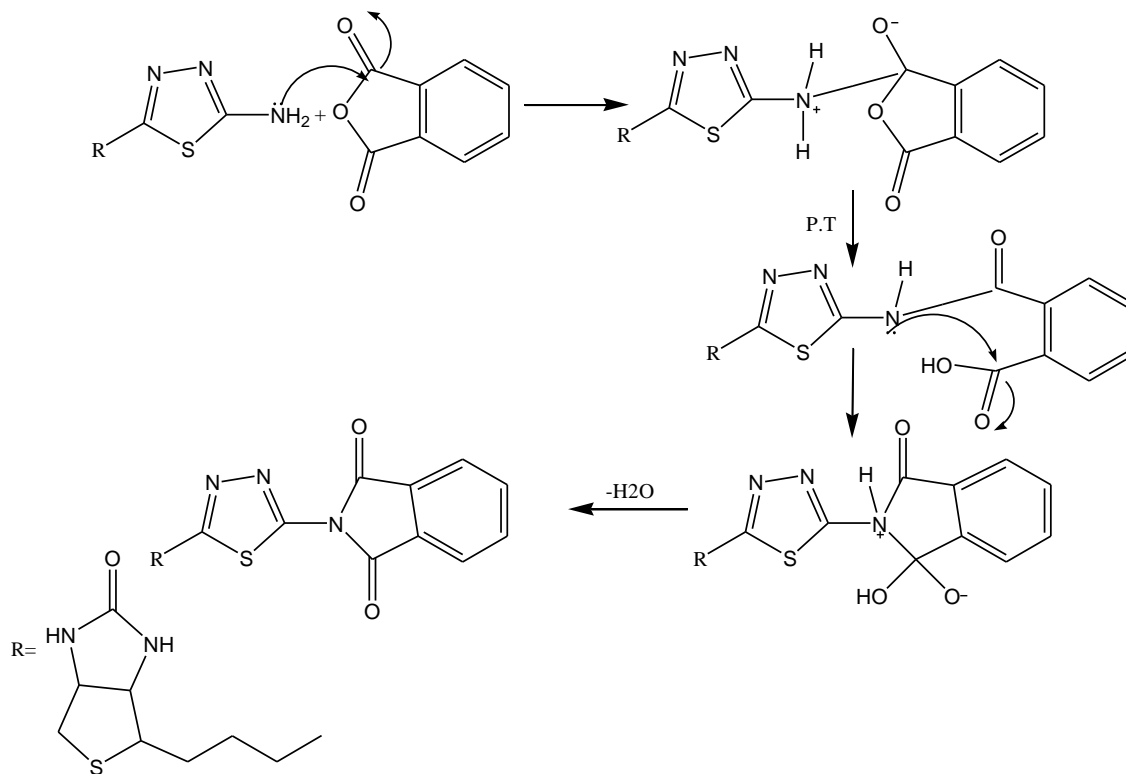


شكل (11) يوضح طيف الرنين النووي الكربوني  $C^{13}$ -NMR للمشتق H5

سادساً : تشخيص المشتق [H6]

Characterization)-4)-5)-2 of  
hexahydro-2-oxo-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-6-yl)butyl)-1,3,4-thiadiazol-2-  
yl)isoindoline-1,3-dione derivative .

حضر المشتق [H6] وذلك بصهر المشتق [H5] مع حامض فثالك اللامائي وميكانيكية تحضير المشتق موضحة أدناه :



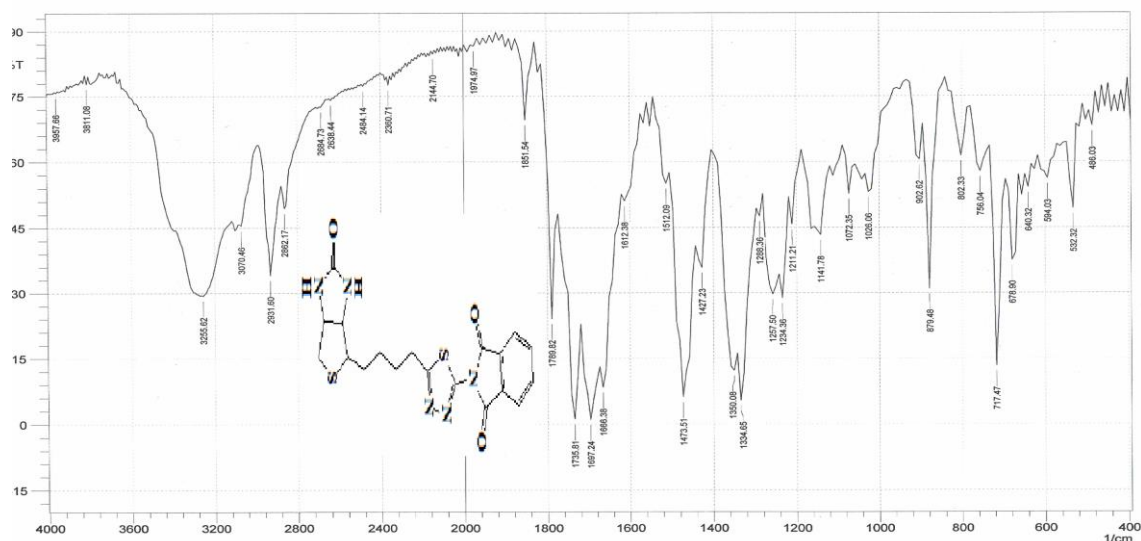
مخطط (5) يوضح الميكانيكية المقترحة لتحضير المشتق [H6]

ونظراً لامتلاك مجموعة (NH<sub>2</sub>) في المركب [H5] زوجاً ألكترونياً مما يعطي صفة نيكروفيلية قوية ، لذا فهي تعاني تفاعلات اضافة نيكروفيلية مع المركبات المحتوية على مجموعة الكربونيل ، حيث يبدأ التفاعل بهجوم نيكروفيلي للزوج الالكتروني في مجموعة الأمين للمركب [H5] على كربون إحدى مجموعتي الكربونيل في الانهدريد وبذلك يتكون مركب وسطي غير مستقر يعقبه انتقال بروتوني ثم انتزاع جزيئة ماء ليكون الناتج النهائي وهو المشتق [H6] .

تم أثبات المشتق [H6] من خلال دراسة الخواص الفيزيائية جدول (1) وتشخيصه بوساطة (FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HSQC) .

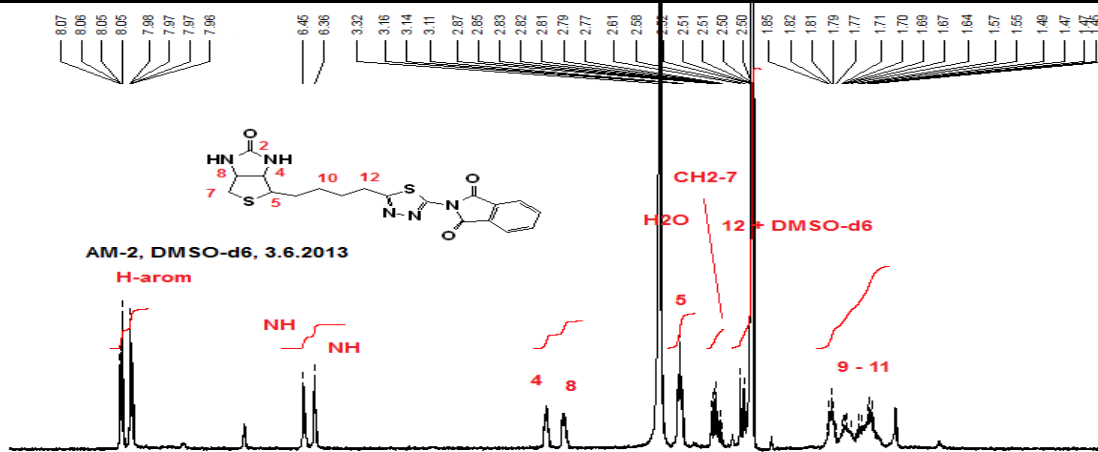
وجد من خلال طيف الـ ( FT-IR ) للمركب [H6] شكل (12) اختفاء الحزمتين العائدتين لاهتزاز مجموعة الأمين الأولى عند التردد (3425)سم-1 و (3348)سم-1 وظهور حزمتين جديدتين عائدتين لاهتزاز مجموعتي الكربونيل الأيميدية الأولى عند التردد (1789)سم-1 والثانية عند التردد (1735)سم-1، اما الحزمتين العائدتين لاهتزاز مجموعة الـ (C=C) فقد ظهرن عند التردد (1666)سم-1 و (1473)سم-1 في حين ظهرت الحزمة العائدة لاهتزاز مجموعة الـ (C-H) الاروماتية عند التردد (3070)سم-1 .  
بالأضافة إلى ذلك ظهرت الحزمة العائدة لاهتزاز مجموعة الأمين الثانوي عند التردد (3255)سم-1، والحزمة العائدة لاهتزاز مجموعة كربونيل اللاكتام عند التردد (1697)سم-1.

SHIMADZU



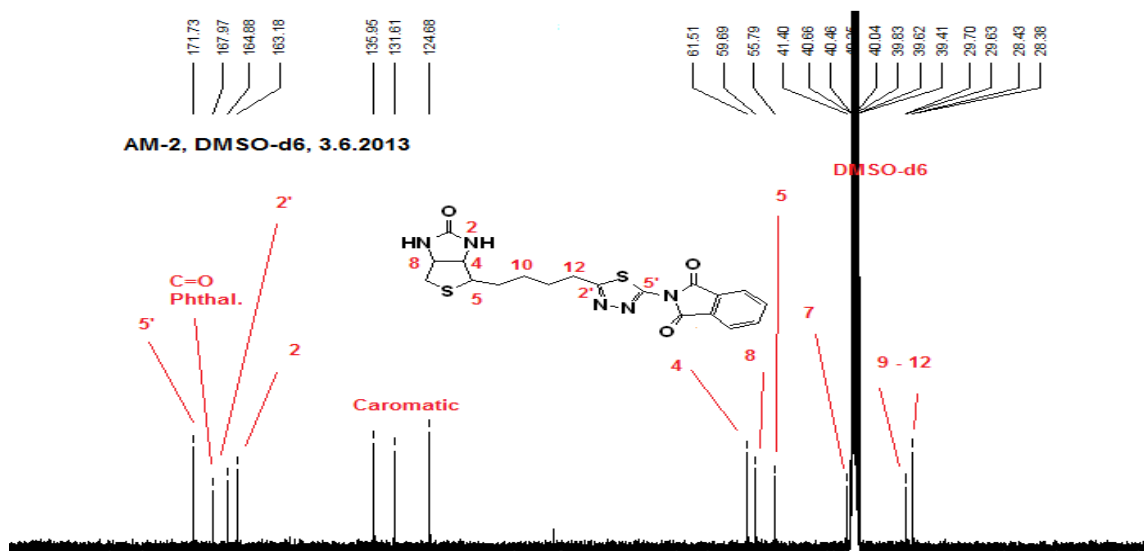
شكل (12) يوضح طيف الـ (FT-IR) للمشتق H6

وجد في طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup>H-NMR للمشتق [H6] وجود إشارة ثنائية (doublet(d)) عند الإزاحة (6.36-6.45ppm) تعود إلى بروتونات مجموعة أمين اللاكتام ، وإشارة عند الإزاحة (2.87 ppm)- (2.77) تعود لبروتونات ذرة C-7 ، أما الإشارة الثلاثية (triplet(t)) فكانت عند الإزاحة (2.58 ppm)- (2.61) وهي تعود لبروتونات ذرة C-12، وكذلك أظهر أطياف إشارات المتعددة (multiplet(m)) عند الإزاحة (7.96-8.07ppm) تعود إلى بروتونات الحلقة الاروماتية ، وإشارة عند الإزاحة (4.3 ppm) ترجع إلى بروتونات ذرة C-4 وإشارة عند الإزاحة (3.1 ppm) تعود لبروتونات ذرة C-5، وإشارة عند الإزاحة (4.1 ppm) تعود لذرة C-8 ، وإشارة عند الإزاحة (1.85-1.4 ppm) تعود إلى بروتونات مجموعة الميثيلين (C-9,C-10,C-11) كما موجود في الشكل (13) .



شكل (13) يوضح طيف الرنين النووي البروتوني  $^1\text{H-NMR}$  للمشتق H6

أظهرت قياسات طيف الرنين الكاربوني  $^{13}\text{C-NMR}$  للمشتق [H6] وجود أشارتين عند الإزاحة (167.97ppm) و (164.88ppm) تعود إلى (C=O) (phthal) و C-2(C=O) على التوالي ، أما الإشارتين عند الإزاحة (171.73ppm) و (163.18ppm) فهي تعود إلى ذرتي C-2 و C-5 على التوالي (حلقة الثياديازول)، في حين كانت أشارات ذرات الكاربون ألعائدة لحلقة البنزين عند الإزاحة (135.95ppm) و (131.61ppm) ، كما بقيت بعض أشارة ذرات الكاربون الأخرى تقريباً عند نفس الإزاحة للمركب السابق وهي ذرة C-4 كانت عند الإزاحة (61.51ppm) وذرة C-8 كانت عند الإزاحة (59.69ppm) وذرة C-5 كانت عند الإزاحة (55.79ppm) وذرة C-7 كانت عند الإزاحة (41.4ppm) وذرة C-12 كانت عند الإزاحة (29.72ppm) وذرة C-9 كانت عند الإزاحة (29.53ppm) وذرة C-10 كانت عند الإزاحة (20.40ppm) وذرة C-11 كانت عند الإزاحة (20.37ppm) كما مبين في الشكل(14) .

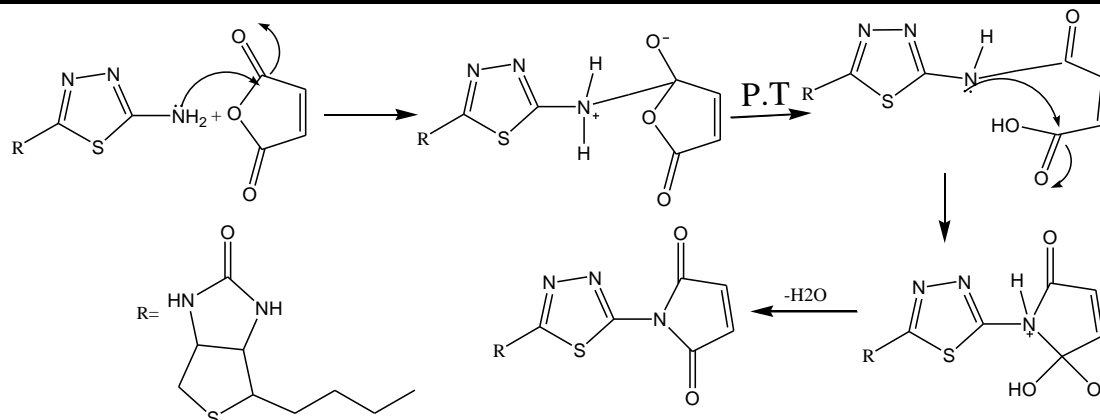


شكل (14) يوضح طيف الرنين النووي الكاربوني  $^{13}\text{C-NMR}$  للمشتق H6

سابعاً : تحضير وتشخيص المشتق [H7]

### Characterization of 1-(5-(4-(hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-yl)butyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione derivative

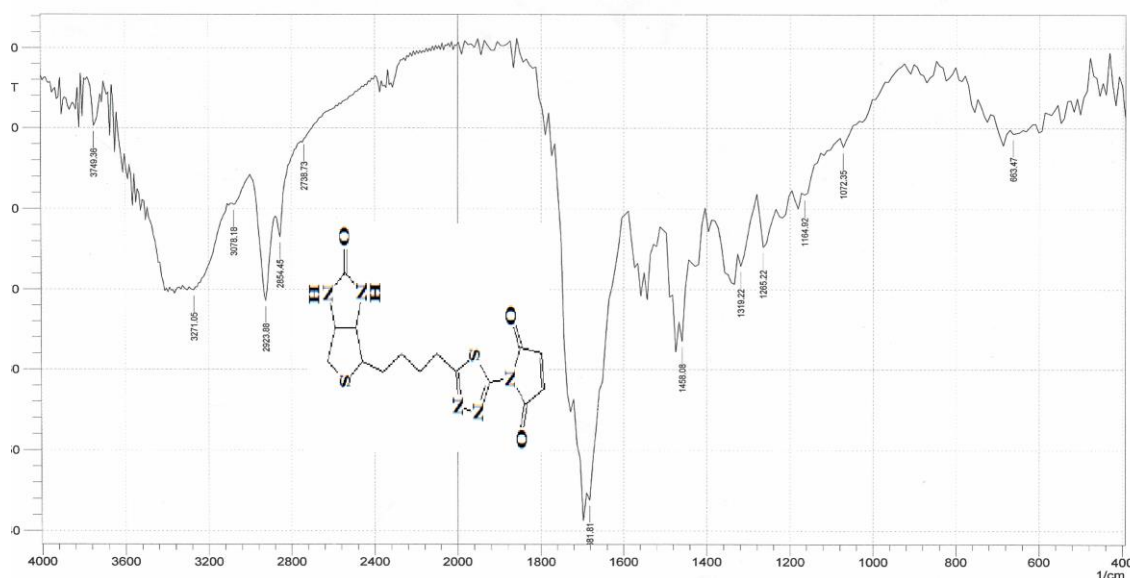
حضر المشتق [H7] وذلك بصهر المشتق [H5] مع حامض مالك اللامائي وميكانيكية تحضير المشتق موضحة أدناه :



مخطط (6) يوضح الميكانيكية المقترحة لتحضير المشتق [H7]

تم إثبات المشتق [H7] من خلال دراسة الخواص الفيزيائية جدول (1) وتشخيصه بواسطة طيف الـ (FT-IR). وجد من خلال طيف الـ (FT-IR) للمركب [H7] شكل (15) اختفاء الحزمتين العائدتين لاهتزاز مجموعة الأمين الأولى عند التردد (3425) سم-1 و (3348) سم-1 وظهور حزمتين جديدتين عائدتين لاهتزاز مجموعتي الكربونيل الأيميدية الأولى عند التردد (1700) سم-1 والثانية عند التردد (1720) سم-1، أما الحزمتين العائدتين لاهتزاز مجموعة الـ (C=C) الفينيلية فقد ظهرن عند التردد (1558) سم-1 و (1475) سم-1 في حين ظهرت الحزمة العائدة لاهتزاز مجموعة الـ (C-H) الأروماتية عند التردد (3078) سم-1. بالإضافة إلى ذلك ظهرت الحزمة العائدة لاهتزاز مجموعة الأمين الثانوي عند التردد (3271) سم-1، والحزمة العائدة لاهتزاز مجموعة كربونيل اللاكتام عند التردد (1681) سم-1.

SHIMADZU

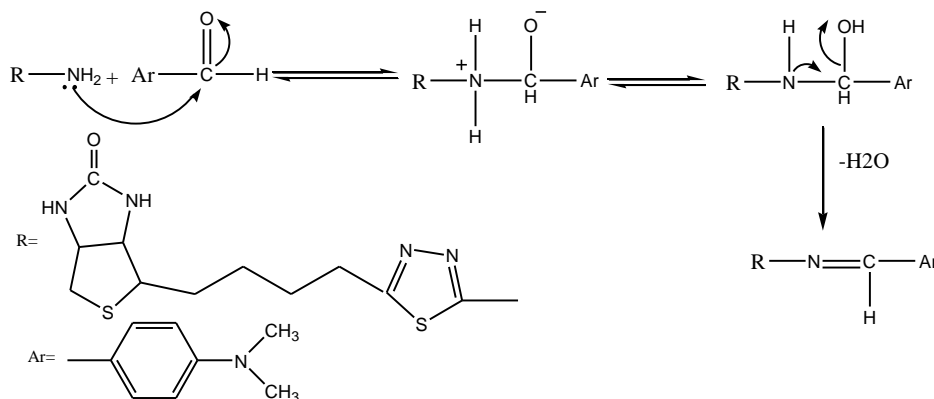


شكل (15) يوضح طيف الـ (FT-IR) للمشتق H7

ثامناً : تشخيص المشتق [H8].

**Characterization of 4-(4-((Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylideneamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)butyl)-tetrahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one derivative.**

حضر المشتق [H8] من مفاعلة المشتق [H5] مع المركب N,N ثنائي الميثيل بنزليدهايد بوجود الايثانول المطلق كوسط للتفاعل وميكانيكية تحضير هذا المشتق موضحة أدناه:



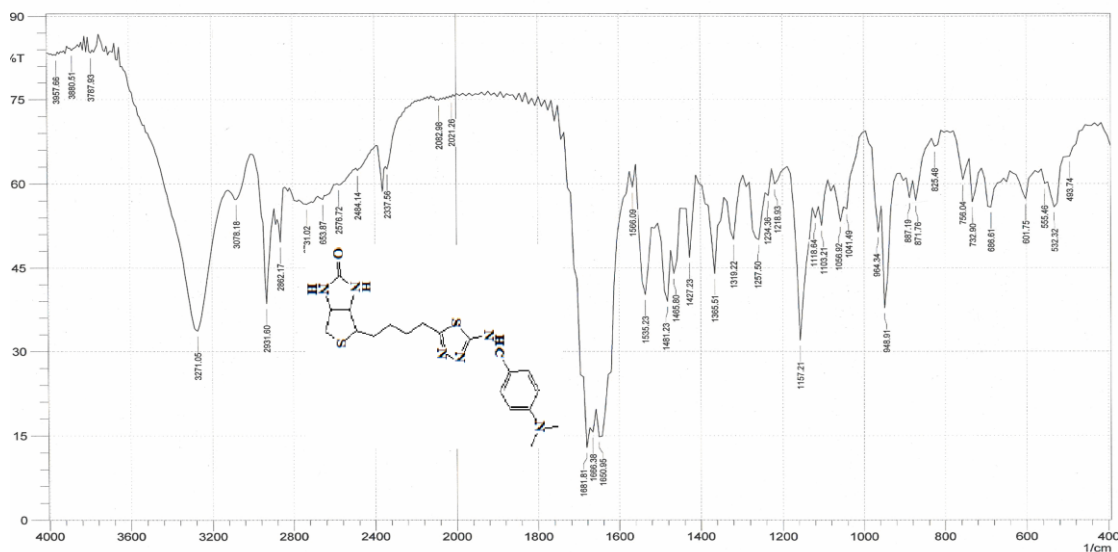
### مخطط (7) يوضح الميكانيكية المقترحة لتكوين المشتق [H8]

إذ تضمن التفاعل هجوم نيوكليوفيليا لمجموعة الأمين في المشتق [H5] على كاربون مجموعة الكاربونيل في البنزولدهايد المعوض ثم يعقبها فقدان جزيئة ماء ليغطي المشتق رقم [H8].

تم أثبات تكون المشتق [H8] من خلال دراسة الخواص الفيزيائية جدول (1) وتشخيصه بوساطة طيف الـ (FT-IR).

اظهر طيف الـ (FT-IR) للمشتق [187] شكل (16) أختفاء ألحزمتين العائدتين لمجموعة الأمين الأولي عند التردد (3348) (سم-1) و(3425) (سم-1) وظهور حزمة جديدة عائدة إلى مجموعة الازوميثان عند التردد (1666) سم-1 كذلك أظهر الطيف حزمتين جديدتين عند التردد (1650) سم-1 و(1566) سم-1 عائدة لمجموعة الـ (C=C) هذا بالإضافة إلى ظهور حزمة صغيرة جدا عائدة إلى مجموعة (C-H) الاروماتية عند التردد (3078) سم-1.

SHIMADZU



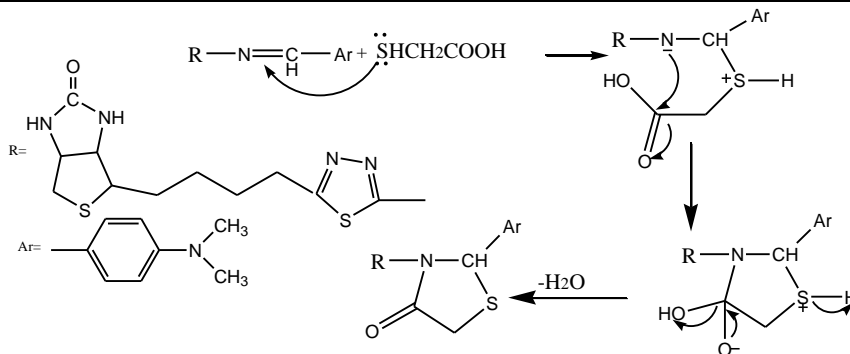
(16) يوضح طيف الـ (FT-IR) للمشتق H8

### تاسعاً : تشخيص المشتق [H9]

**Characterization 4-(4-(5-(2-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-oxothiazolidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)butyl)-tetrahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one derivative.**

حضر المشتق [H9] عن طريق معاملة المشتق [H8] مع ميركبتو حامض الخليك بوجود ثنائي ميثيل فورماميد (DMF) كوسط للتفاعل وباستخدام كلوريد الزنك كمحفز وميكانيكية تحضير المشتق موضحة أدناه :





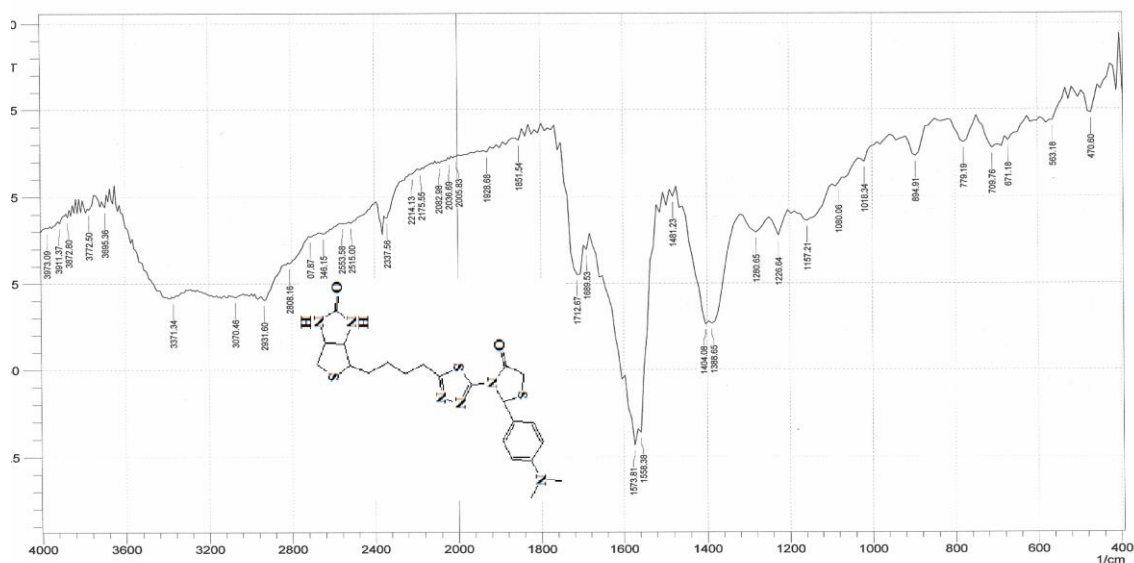
### مخطط (8) يوضح الميكانيكية المقترحة لتكوين الثايوزولدينون

تم إثبات تكون المشتق [H9] من خلال دراسة الخواص الفيزيائية جدول (1) وتشخيصه بواسطة طيف أ. (FT-IR).

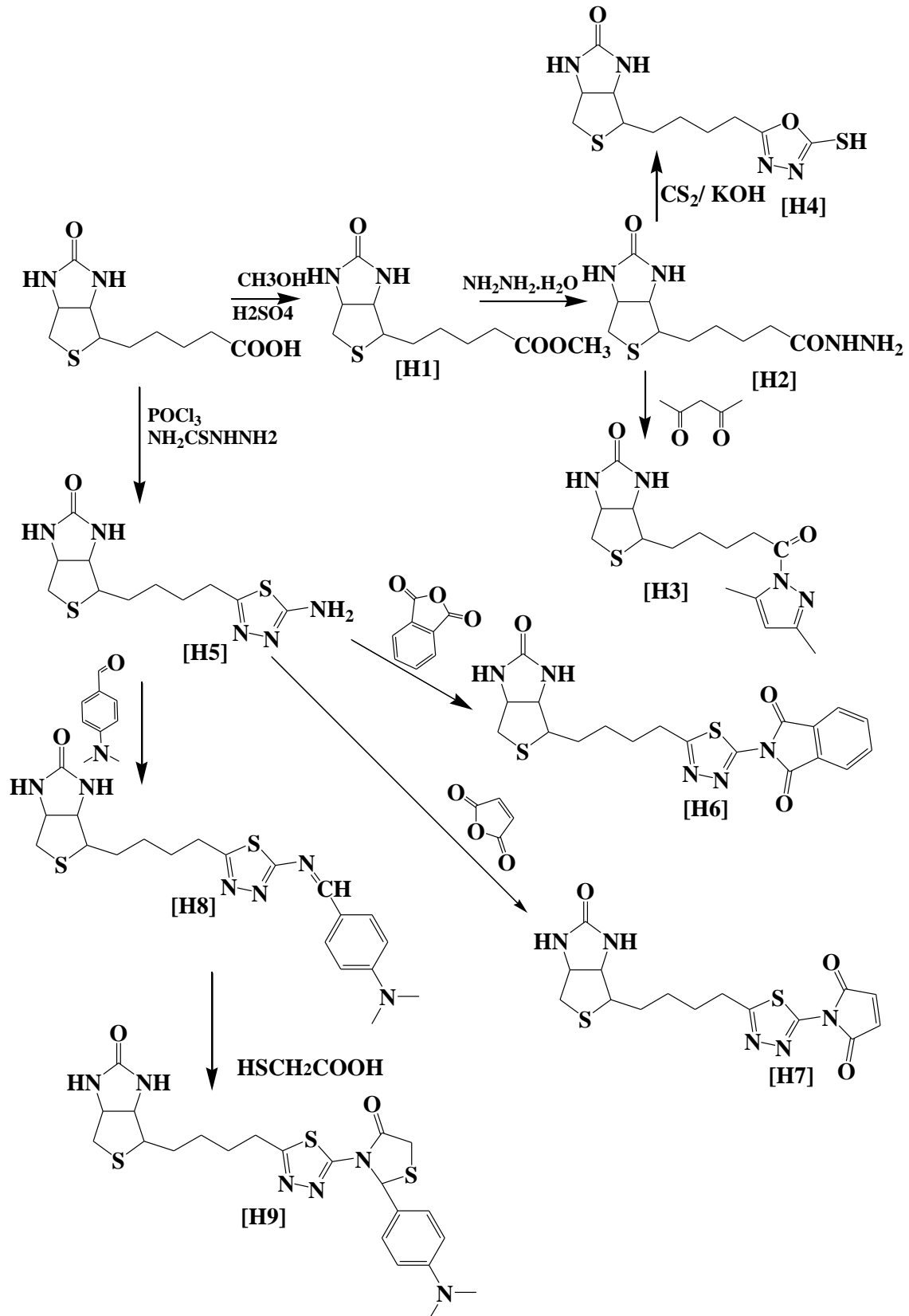
وجد من خلال طيف (FT-IR) الذي يعود إلى المركب [H9] شكل (17) اختفاء الحزمة العائدة لمجموعة الازو ميثان (N=CH) عند التردد (1666 سم<sup>-1</sup>) وظهور حزمة جديدة عند التردد (1712 سم<sup>-1</sup>) تعود إلى الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة الكاربونيل على حلقة الثايابازولدينون وكذلك ظهور حزمة عند التردد (671 سم<sup>-1</sup>) عائدة الى اهتزاز مجموعة (C-S-C) ، في حين كانت الحزمة العائدة لاهتزاز مجموعة كاربونيل اللاكتام ضعيفة الشدة وعند التردد (1689 سم<sup>-1</sup>).

بالإضافة إلى ذلك ظهرت الحزمة العائدة لمجموعة الأمين الثانوي عند التردد (3371 cm<sup>-1</sup>) ، والحزمتين العائدتين لمجموعة (C=C) الاروماتية عند التردد (1604 cm<sup>-1</sup>) و (1404 cm<sup>-1</sup>) ، أما الحزمة عند التردد (3070 cm<sup>-1</sup>) فهي تمثل الاهتزاز الامتطاطي لمجموعة (C-H) الاروماتية.

SHIMADZU



شكل (17) يوضح طيف الـ (FT-IR) للمشتق H9



مخطط (1) يمثل تحضير مشتقات حلقيّة غير متجانسة جديدة للبايوتين

جدول (1) يبين الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة [H1-H9]

C.NO	Molecular formula	M. Wt	M.P \ C <sup>0</sup>	Yield %	Recrestilization Solvent
H1	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	258	163-164	85	Ethanol
H2	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	258	244-245	25	Ethanol
H3	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	321	197-199	70	Ethanol- Distill Water
H4	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	302	220-221	80	Ethanol
H5	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>N</sub> <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	300	237-238	55	Distill water
H6	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	430	248-250	71.5	Ethanol
H7	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	379	224-226	60	Ethanol
H8	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>N</sub> <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	431	229-228	62	Ethanol
H9	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub> S <sub>3</sub>	505	292-294	52	Ethanol

## Refreences

- 1- Bruce E. Mckay, Michael L. Molineux, and Ray W. Turner" Biotin Is Endogenously Expressed in Select Regions of the Rat Central Nervous System" *Journal of Comparative Neurology* ,473, (86-96) 2004 .
- 2- John.Hathcock,ph.D, " Vitamin and Mineral Safety" 2<sup>nd</sup> ed .2004 copy Right
- 3 - K. Anandarajagopa, J. Anbu Jeba Sunilson, A. Ilavarasu, N. Thangavelpandian, R. Kalirajan "Antiepileptic and Antimicrobial ActivitiesofNovel-(unsubstituted/substituted)-3,5-dimethyl-1HpyrazoleDerivatives" *Chem Tech Research*,2,(1) ( 45-49) 2010.
- 4 - Meral Gormen M.Sc Thesis "Synthesis of Ferrocenyl Substituted Pyrazoles" Middle East Technical University, 2005 .
- 5 - Lee Russell McDowell, PhD , "Vitamins in Animal and Human Nutrition" 2<sup>nd</sup> ed. 2000 , Iowa State University Press / Ames .
- 6 - Poonam Singh, Pramod Kumar Sharma, Jitendra Kumar Sharma, Anshu Upadhyay and Nitin Kumar "Synthesis and evaluation of substituted diphenyl-1,3,4-oxadiazole derivatives for central nervous system depressant activity" *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 2(8) (1-10) 2012 .
- 7 - Manish Srivastava, Deepak Singh, Aashish singh kushwah and P.D.Gokulan "Synthesis and Biological Evaluation of Some New 1-3-4-Oxadizole Derivatives" *Journal of Current Pharmaceutical*
- 8 - R.V. Sidhaye, A.E. Dhanawade, K. Manasa, G. Aishwarya "Synthesis, antimicrobial and antimycobacterial activity of nicotinic acid hydrazide derivatives" *Current Pharma Research* 1(2) (135-139) 2011 .
- 9 - Jawaharmala, Smita Narwalb, Gurvirender Singhb, Dev Rishika Sainic, Appramdeep Kaurc, Sumit Narwalc "Synthesis of Novel Imidazoles as Potent Antimicrobial Agents" *Indo Global Journal of Pharmaceutical*

- Sciences*, 2(3) (305-312) 2012 .
- 10- Jawaharma, Smita Narwal, Gurvirender Singh, Dev Rishika Sainic, Appramdeep Kaur, Sumit Narwal "Synthesis of Novel Imidazoles as Potent Antimicrobial Agents" *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(3) (305-312) 2012 .
  - 11- Deniz Sahin, Hacer Bayrak, Ahmet Dem`irbas, Neslihan ,S, engul Alpay Karaoglu "Design and synthesis of new 1,2,4-triazole derivatives containing morpholine moiety as antimicrobial agents" *J Chem Turk* 36, (411 – 426) 2012.
  - 12- José C.I, S, Dolores S. M, Rosa M. C and José Elguero "Molecular Recognition Studies on Naphthyridine Derivatives" *molecules*, 15 , (1213-1222) 2010 .
  - 13- K. SHASHIKALA DEVI, M.RAMAIAH, D.L. ROOPA and V.P VAIDYA " Synthesis and Investigation of Antimicrobial and Antioxidant Activity of 3-Nitro-*N*- (3-chloro-2-oxosubstituted-phenyl-azetid-1-yl)naphtha [2,1-*b*]furan-2-carboxamides " *E-Journal of Chemistry*, 7(S1), (S358-S362) 2010 .
  - 14- R.V. Sidhaye, A.E. Dhanawade, K. Manasa, G. Aishwarya "Synthesis, antimicrobial and antimycobacterial activity of nicotinic acid hydrazide derivatives" *Current Pharma Research* 1(2) (135-139)2011.
  - 15- Saundane Anand Ra, Vaijinath A. Vermab and Katkar Vijaykumar " SYNTHESIS, ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF SOME NEW 1'-(10- SUBSTITUTED 5*H*, 6*H*, 7*H*-INDOLO[2,3-*c*]ISOQUINOLIN-5YLTHIO)FORMYL-3',5'- AND DISUBSTITUTED PYRAZOLES, -3'-METHYLPYRAZOL-5'-ONES -1',3',4' OXIDIAZOL-2'-THIONES". 2 (3) (333-348) 2012 .
  - 16- Aman deep Kaur, Rajinder Kumar, Uday Kalidhar "Synthesis, spectral studies and biological activity of some novel biphenyl Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives " *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3 (2), (1084-1096) 2012 .
  - 17- Nohad Abed Al –Amer " Synthesis of new thioglycosidic derivatives of  $\beta$ -D –glucose , 2012 .
  - 18- Ibtisam K.Jassim ,Shaymaa A. Suood and Fawzi H. Jumaa "Synthesis , characterization of some new heterocyclic compounds and evaluating their biological activity" *Kerbala Journal of Pharmaceutical Sciences* ,2, (167-174) 2011 .
  - 19- Chandra Kant Belwall , Kaushik A. Joshi "Synthesis and antifungal activity of somenovel thiazolidinone derivatives of 4-(4-oxo-2-phenylthiazolidin-3-yl) benzoic acid" *Int.J. ChemTech Res*, 4 ( 4) (1758-1764) 2012 .

**\*Synthesis & identification some heterocyclic compounds  
derivatives of Biotin**

Received : 12/5/2013

Accepted : 9/7/2013

**Nabeel A.A.AL.Aetha**

**Ali M. Farhan**

**University of AL-Qaisiya – College of Pharmaceutical**

**Absrtact**

The studies involves synethesis some new derivatives for the biotin by many schemes .

The first scheme involve treatment the biotin with methanol in present sulfuric acid concentration to obtained the derivative [H1], the derivative [H1] has been treated with hydrazine hydrate to obtained the derivative [H2] , for there treatment the derivative [H2] with acetyl acetone to obtained the derivative [H3] , and also treated the derivative [181] with carbon disulphide in present potassium hydroxide obtained the derivative [H4] .

Either the second scheme involves treat ment the biotin with thiosemacarbazide in present Phosphorous oxy chloride to obtained the derivative [H5] which treated with Phthalic anhydride and Malic anhydride to obtained the derivatives [H6] & [H7] respectively, and also treatment the derivative [H5] with P-N,N-Dimethyl amino benzaldehyde to obtained on Schiff base the derivative [H8] which consider intermediate to preparation the derivative [H9] after with treatment Thio acetic acid .

**\*The Research is apart of on MSC. Thesis in the case of the second researcher**