الجزء الأول

يتضمن هذا الجزء تحضير بعض الحلقات الغير متجانسة الجديدة التى تحتوى على اندول بدءا من تفاعل سيانو إيثانوك هيدرازيد لفحص أنشطتها المضادة للجراثيم.

عند تفاعل الإيزاتين مع سيانو إيثانويك هيدرازيد فى ديوكسان مغلى أعطى ناتج التكثيف N سيانو- *N'*-(2-اوكسو-2,1-ثنائى هيدرو اندول- 3-اليدين)اسيتو هيدرازيد **3**. **(مخطط 1)**

تم التأكد من التركيب الكيميائى للمركب **3** عن طريق تفاعله مع كواشف الكتروفيلية مثل الالدهيدات الاروماتية، فينيل ايزوثيوسيانات، سيانو خلات الايثيل، اريليدين مالونونيتريل، انهيدريد حمض الخليك و كلوريد اللورويل و كواشف نيكليوفيلية مثل هيدرات الهيدرازين.

عند مفاعلة المركب **3** مع ساليسيلالدهيد فى ديوكسان مغلى فى وجود البيبريدين أعطى 2-اوكسو-*N*-(2-اوكسو اندولين- 3-اليدين)-*H*2- كرومين-3- كربوهيدرازيد **4**. **(مخطط 1)**

كذلك عند تفاعل المركب **3** مع 3,1-ثنائى فينيل بيرازول- 4- ألدهيد أعطى ناتج التكاثف العادى **5** مع مركب اخر اثبت أنه ناتج تكاثف الاندولينون مع نفس الالدهيد **6** و عند تفاعل **5** مع الهيدرازين أعطى 3-امينو-5(3,1-ثنائى فينيل- *H*1- بيرازول- 4- يل)- *N'*-(2-اوكسو اندولين- 3-اليدين)-5,2-ثنائى هيدرو-*H*1- بيرازول-4- كربوهيدرازيد **7**. **(مخطط 1)**

عند مفاعلة المركب **3** مع فينيل ثيوسيانات فى وجود هيدروكسيد البوتاسيوم فى ثنائى ميثيل فورماميد فى درجة حرارة الغرفة ثم وفى الحال مع يوديد الايثانول أعطى كيتين-S,N-الاسيتال الجديد **8**.

تفاعل **8** مع هيدرات الهيدرازين فى الايثانول المغلى أعطى مركب خالى من الكبريت و الذى كشف عن مشتق بيرازول امين **9**. **(مخطط 2)**

عند تقليب مركب **3** مع فينيل ايزوثيوسيانات فى وجود هيدروكسيد البوتاسيوم فى ثنائى ميثيل فورماميد تلاه ألكلة حلقية مع كلوروخلات الإيثيل حصلنا على مشتق ثيازوليدينون **10**. **(مخطط 2)**

تم الحصول على المركب **11** بنسبة جيدة الى حد ما عند معالجة **3** مع فينيل ايزوثيوسيانات فى وجود هيروكسيد البوتاسيوم و ثنائى ميثيل فورماميد ثم يحمض مع حمض الهيدروكلوريك المخفف.

معالجة المركب **3** مع عنصر الكبريت وفينيل ايزوثيوسيانات فى ايثانول مغلى فى وجود كمية من الحفاز ثلاثى ايثيل امين أعطى 4-إمينو-*N*'-(2-اوكسو اندولين- 3-اليدين)-3-فينيل-2-ثيوكسوثيازوليدين-5-كاربوهيدرازيد 12. **(مخطط 3)**

غليان المركب **3** مع ألفا-سيانو- 4,3- ثنائى ميثوكسى سينامونيترايل فى ديوكسان مغلى فى وجود ثلاثى ايثيل امين ثم يحمض مع حمض الخليك المخفف اعطى 7-(4,3-ثنائى ميثوكسى فينيل)- 2'،5-ثنائى اوكسو-5,3-ثنائى هيدرو-*H*1- سبيرو [[4,2,1]- ثلاثى ازول [5,1-*a*]بيريدين-3,2′-اندولين]-8,6′- ثنائى كربونيتريل **13**.

وقد حصلنا على *N*'-(1-اسيتيل-2-اكسو-*H*2-إندول-3-اليدين)2-سيانو اسيتو هيدرازيد **14** بناتج جيد الى حد ما عند معالجة المركب **3** مع انهيدريد حمض الخليك المقطر حديثا. **(مخطط 3)**

بالمثل، عند معالجة المركب **3** مع كلوريد اللورويل فى بيريدين مغلى ثم يحمض أدى الى تكوين سيانو *N*'-(1دودى كانويل- 2-اكسو-*H*2-إندول-3-اليدين)2- سيانو اسيتو هيدرازيد **15**. **(مخطط 3)**

تم التأكد من التركيب الكيميائى للمركب **15** بأدلة وافرة عند تفاعله مع ساليسيلالدهيد اريليدين مالونونيتريل، اسيتوخلات الايثيل وهيدرات الهيدرازين.

تفاعل المركب **15** مع الساليسيلالدهيد فى الايثانول فى وجود كمية من حافز البيبريدين مع التسخين لمدة 3 ساعات ثم يحمض أعطانا مشتق الكومارين **16**. **(مخطط 4)**

تفاعل المركب **15** مع 4,3-ثنائى ميثوكسى سنامونيترايل فى ديوكسان مغلى فى وجود ثلاثى ايثيل امين أعطى ناتج التكثيف 2-سيانو-3-(4,3-ثنائى ميثوكسى فينيل)- *N'*-(1- دودى كانويل- 2- اكسو اندولين- 3-اليدين)اكريلو هيدرازيد **18**. **(مخطط 4)**

و لقد حصلنا على *N'*-(1- دودى كانويل- 2-اكسو اندولين-3-اليدين)-2-إمينو-6- ميثيل-4-اوكسو-4,3- ثنائى هيدرو- *H2*- بيران-3-كربوهيدرازيد **19** فى ناتج جيد الى حد ما عند معالجة المركب **15** مع اسيتوخلات الايثيل فى ديوكسان مغلى فى وجود ثلاثى ايثيل امين. **(مخطط 4)**

عند تسخين محلول الايثانول من المركب **15** مع هيدرات الهيدرازين (80%) حصلنا على المركب **20**. **(مخطط 4)**

معالجة المركب **3** مع ثانى كبريتيد الكربون و هيدروكسيد البوتاسيوم فى ثنائى ميثيل فورماميد أعطى الملح (**A**) الذى يتعرض فى الحال لألكلة حلقية مع 2,1-ثنائى بروموايثان، كلوروخلات الايثيل و/أو كلورو اسيتيل كلوريد على التوالى. **(مخطط 5)**

أولا: معالجة المركب **3** مع ثانى كبريتيد الكربون فى هيدروكسيد البوتاسيوم ثم ألكلة حلقية مع 2,1-ثنائى برومو ايثان لإعطاء 3,1-ثنائى الثيول **21**.

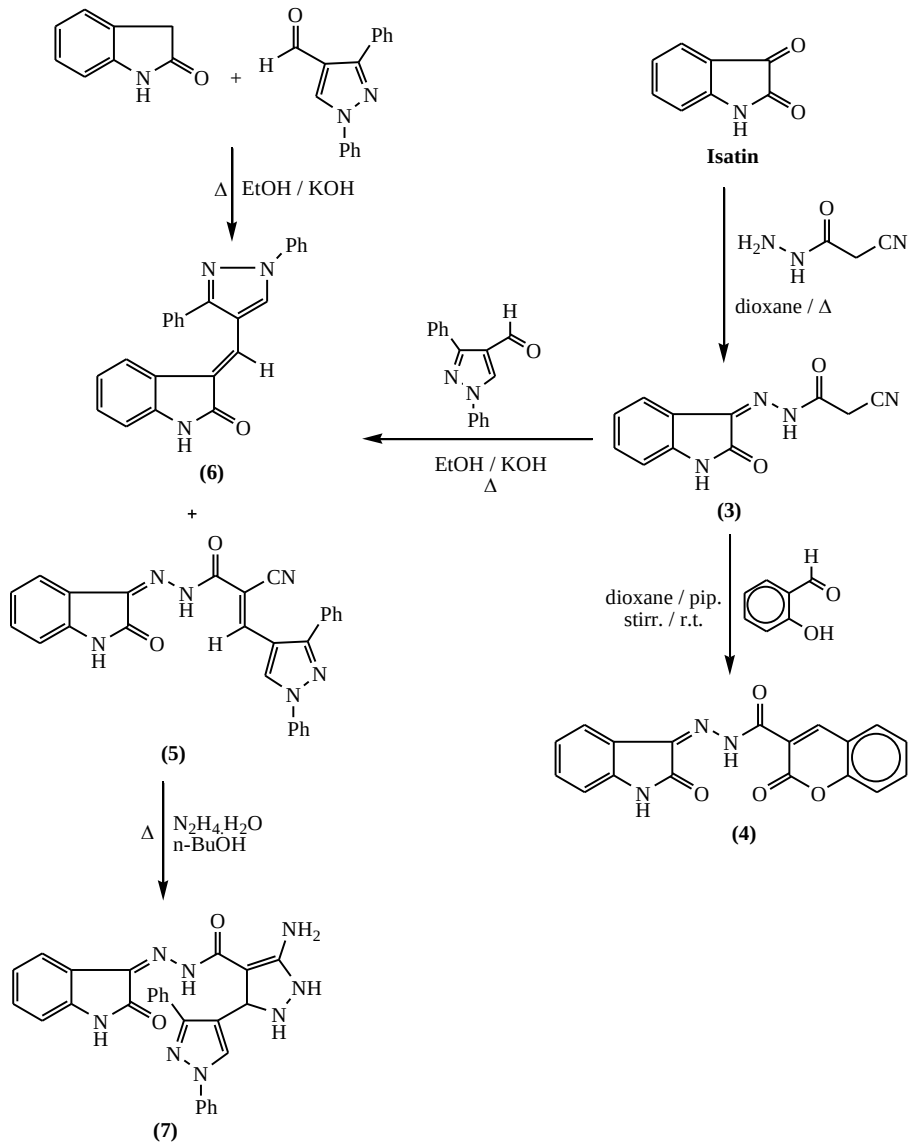
بالمثل، تفاعل **3** مع ثانى كبريتيد الكربون فى هيدروكسيد البوتاسيوم ثم ألكلة مع كلورو خلات الايثيل أعطى مشتق ثنائى الثايولون **22**.

و أخيرا، ألكلة المركب **3** بإستخدام كلورو اسيتيل كلوريد أعطى ناتج S-ألكلة **23**.

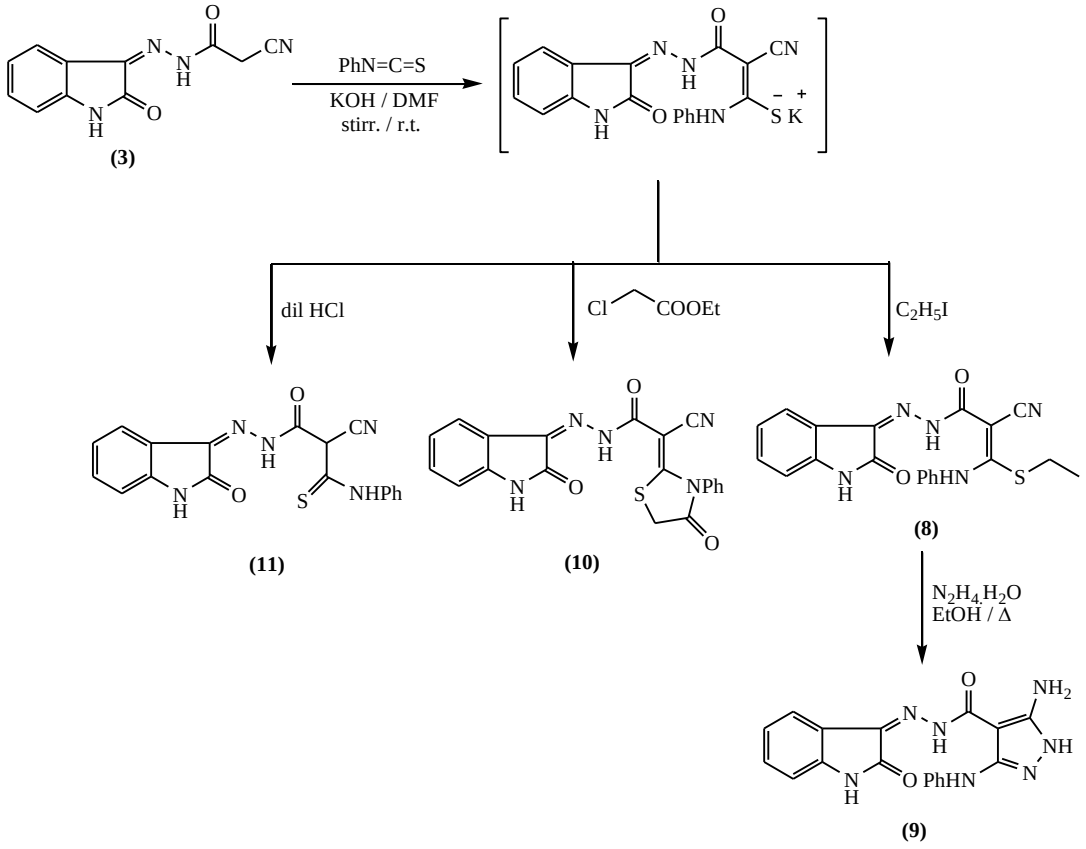
المركب **3** نشط تجاه الكواشف النيكليوفيليه المختلفة، لذلك أولا فاعلنا المركب **3** مع هيدرات الهيدرازين فى ديوكسان مغلى لإعطاء مشتق السينولين **24**. **(مخطط 5)**

و للمزيد من التحقيق حول نشاطية المركب **3** تجاه الكواشف النيكليوفيلية تم معاملته مع ايثيل سيانو خليك فى ايثانول مغلى فى وجود كمية من العامل الحفاز (بيبريدين) اوكسو اندول **25**. **(مخطط 5)**

و أخيرا، معالجة المركب **3** مع حمض ثيو جليكولك فى بيريدين مغلى أسفرت عن المركبين **26** و **27**. **(مخطط 5)**

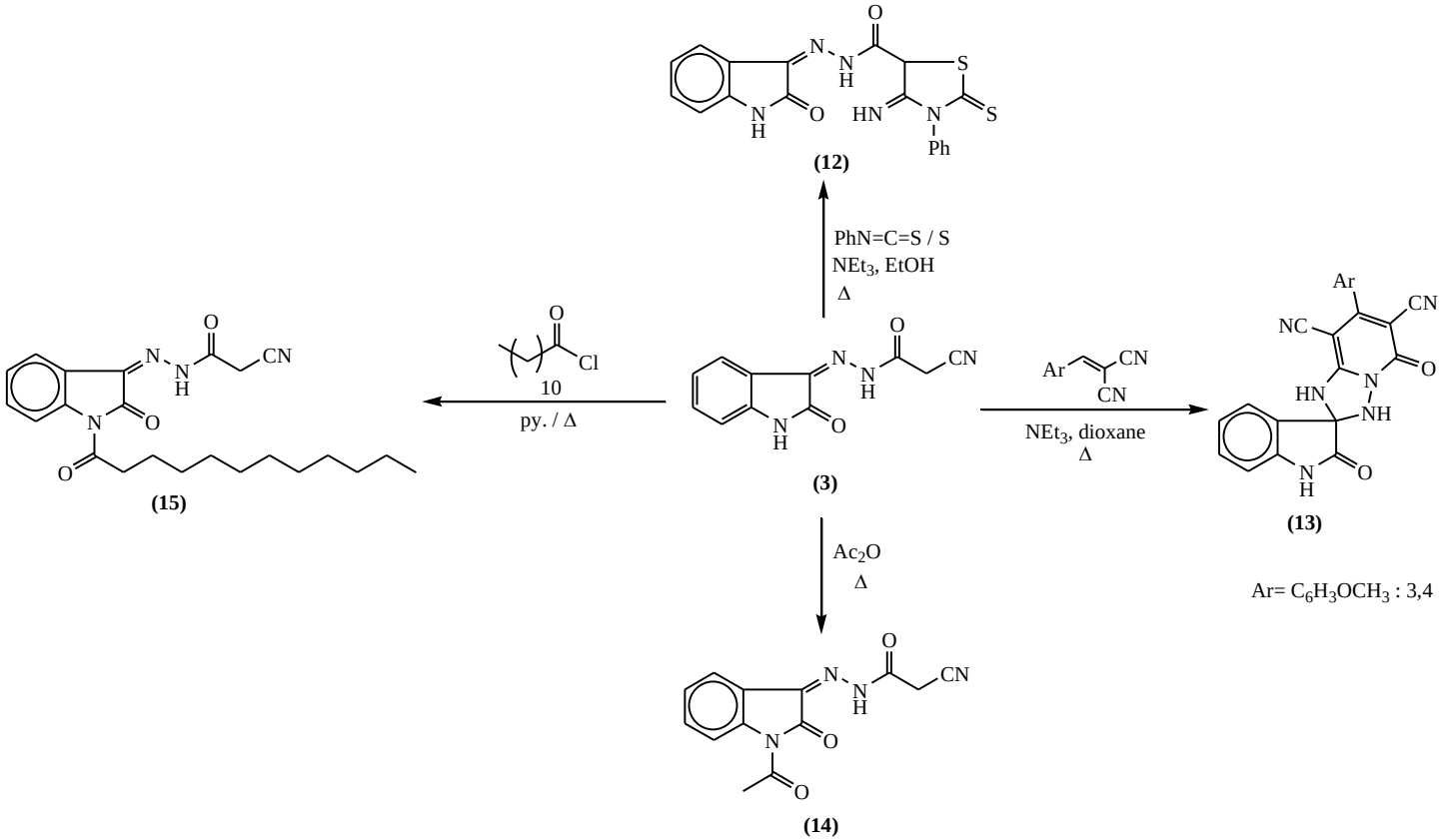


(مخطط 1)

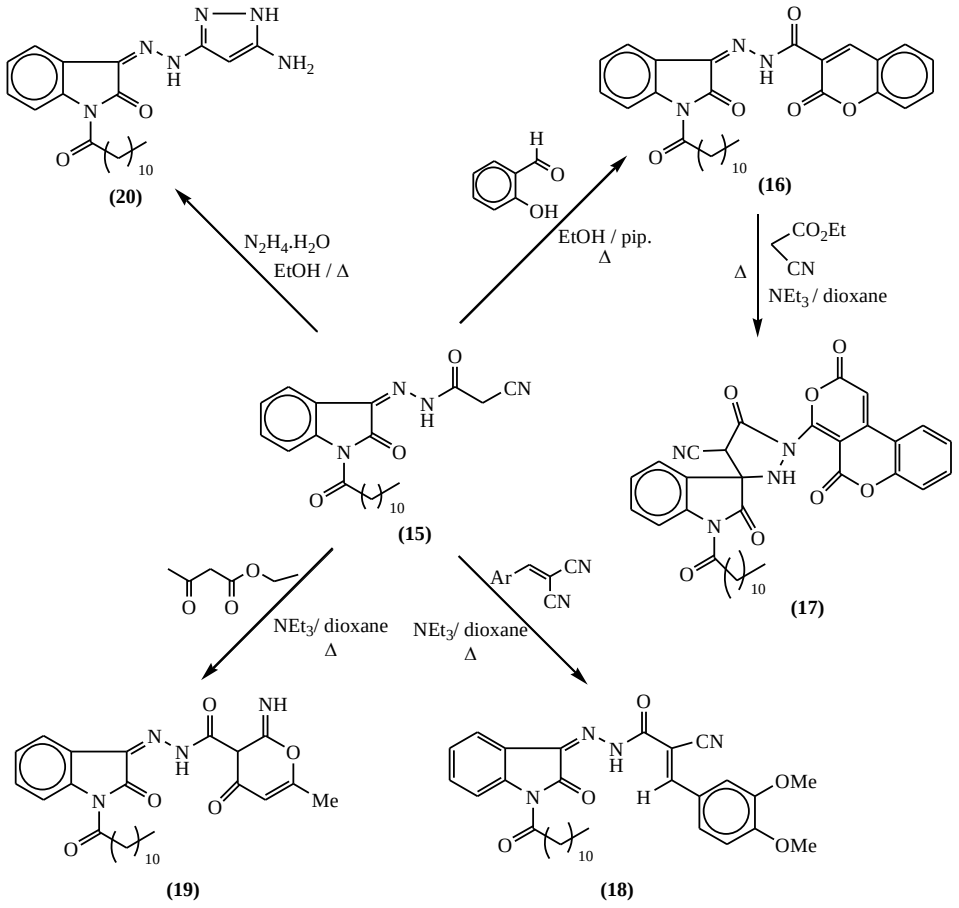


(3) (11) (10) (8) (9)

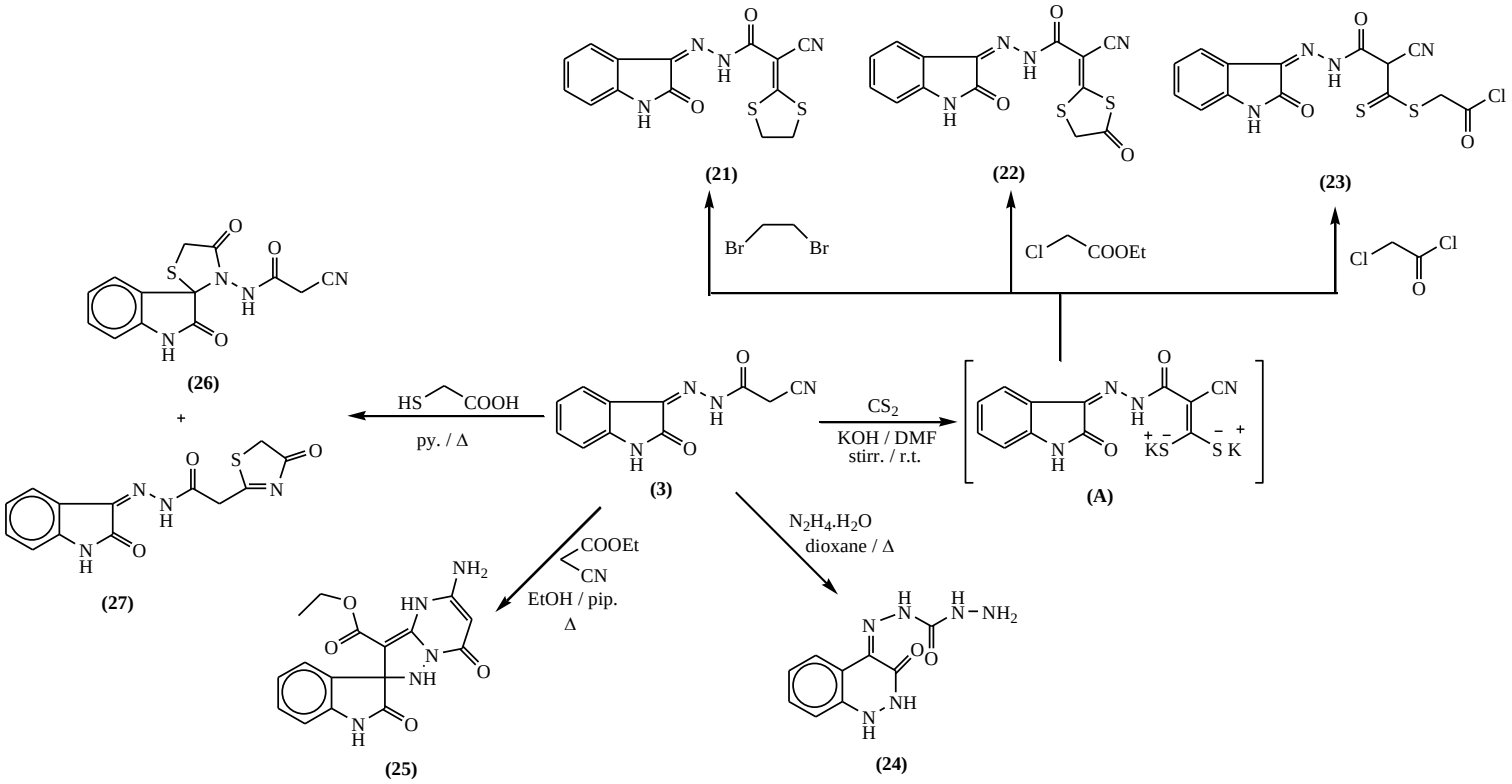
(مخطط 2)


(12)
PhN=C=S / S
NEt3, EtOH
Δ
10
py. / Δ
(15)
(3)
Ar
CN
CN
NEt3, dioxane
Δ
(13)
Ar= C6H3OCH3 : 3,4
Ac2O
Δ
(14)

(مخطط 3)


(20)
(16)
(15)
(17)
(19)
(18)
$N_2H_4.H_2O$
EtOH / Δ
EtOH / pip.
Δ
Δ
CO_2Et
CN
NEt_3 / dioxane
NEt_3/ dioxane
Δ
NEt_3/ dioxane
Δ
Ar
CN
CN

(مخطط 4)


(21)
(22)
(23)
Br Br
Cl COOEt
Cl Cl
O
(26)
+
(27)
HS COOH
py. / Δ
(3)
CS2
KOH / DMF
stirr. / r.t.
(A)
N2H4.H2O
dioxane / Δ
(24)
COOEt
CN
EtOH / pip.
Δ
(25)

(مخطط 5)

الجزء الثانى

يتضمن هذا الجزء تحضير مشتقات 4,3,1- ثياديازول الجديدة ودراسة تفاعلاتها مع العديد من الكواشف الهامة.

عند معالجة كلوريد اللورويل مع ثيوسيانات الأمونيا أعطى ايزوثيوسيانات اللورويل **28** وبغليان هذا مع سيانو حمض الايثانويك هيدرازيد فى ديوكسان أعطى مشتق ثيوسمي كربازيد **29** **(مخطط 6)** والذى تم دراسة حولقته فى الوسط الحامضى وكذا الوسط القاعدى.

و عند تفاعل المركب **29** فى حمض خليك مغلى أعطى مشتق 4,3,1- ثيا دايازول **30** **(مخطط 6)** مع كمية صغيرة من ناتج الأستلة **31**.

و بمعالجة **29** مع حمض الكبريتيك المركز عند صفر °س أعطى المركب **30** كناتج وحيد ذات بلورات نقية (66%).

و عند معالجة المركب **29** فى محلول كحولى من هيدروكسيد البوتاسيوم أعطى مشتق البيرازولو [3,2-a] 5,3,1- ثلاثى الأزين **32**.

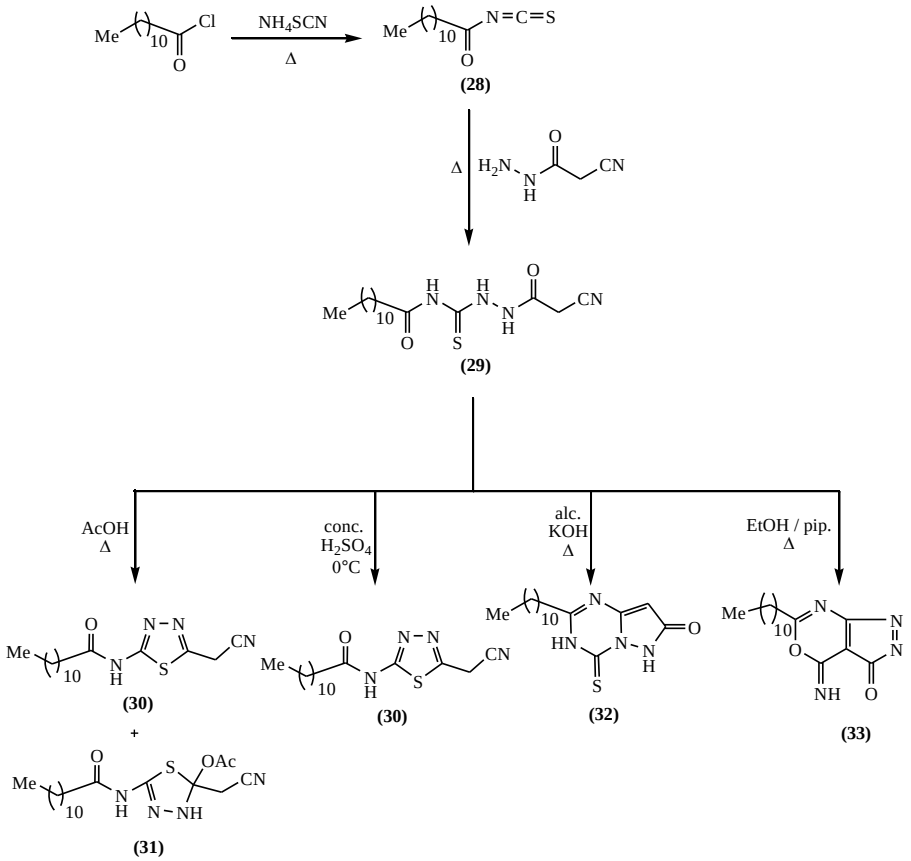
وعند غليان المركب **29** مع الببريدين فى ايثانول أعطى مركب خالى من الكبريت وبالتحاليل وجد أنه مشتق البيرازولو [4,5-d] 3,1-اوكسازين **33**. **(مخطط 6)**

تم التأكد من نشاطية المركب **30** تجاه بعض الكواشف الالكتروفيلية مثل الالدهيدات الاروماتية، الالدهيدات الحلقية الغير متجانسة، الكيتون الحلقى الغير متجانس، الفينيل ايزوثيوسيانات وثانى كبريتيد الكربون.

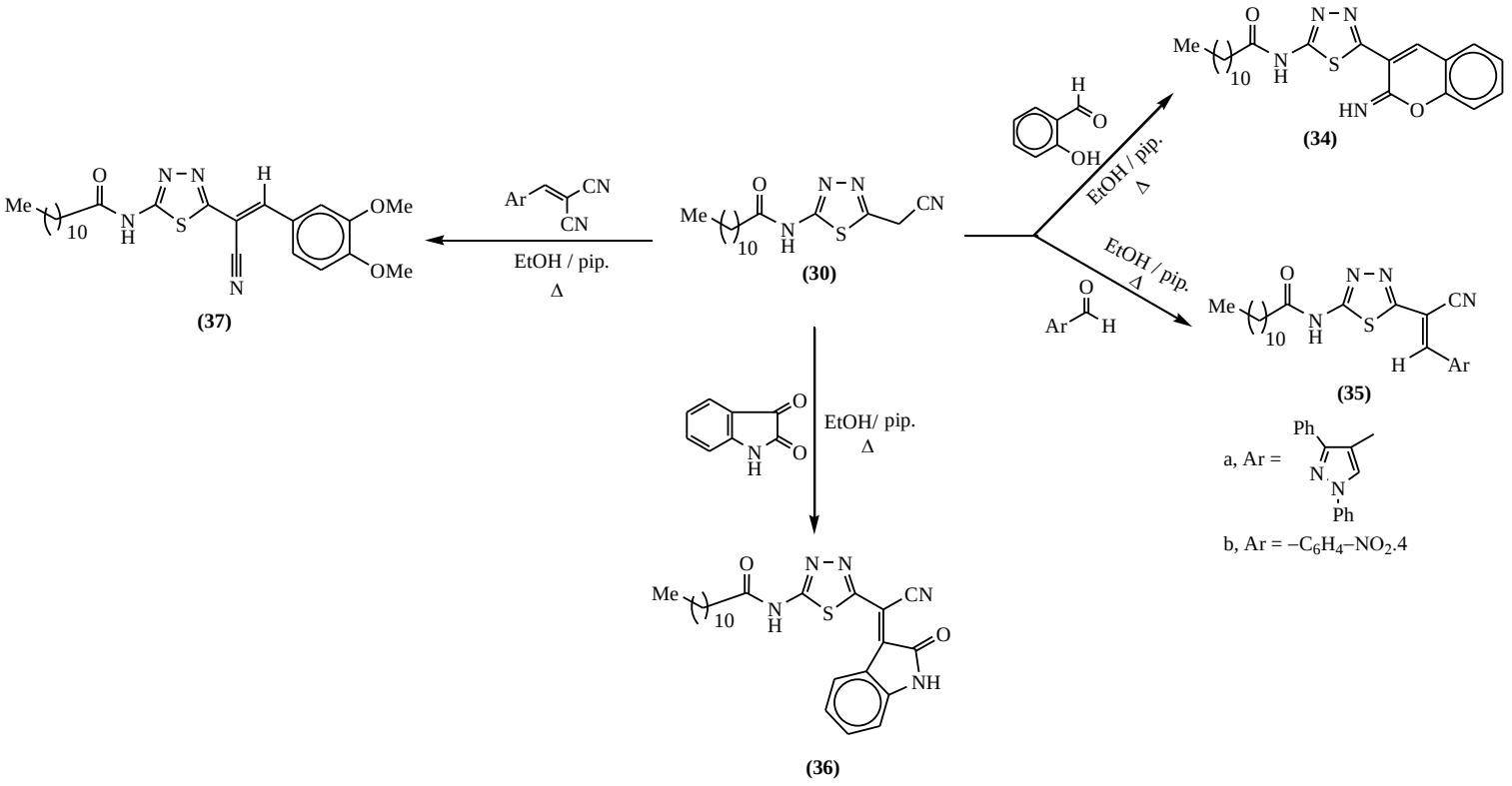
عند تفاعل المركب **30** مع الساليسيلالدهيد فى الايثانول المغلى فى وجود كمية من العامل الحفاز البيبريدين أعطى مشتق 2-ايمينوالكيومارين ذات بلورات برتقالية. **(مخطط 7)**

بينما مع 3,1- ثنائى فينيل بيرازول- 4- كربوكسى الدهيد و/أو بارا- نيتروبنزالدهيد فى ايثانول مغلى فى وجود بيبريدين أعطى نواتج التكثيف **35أ، 35ب** بالترتيب. **(مخطط 7)**

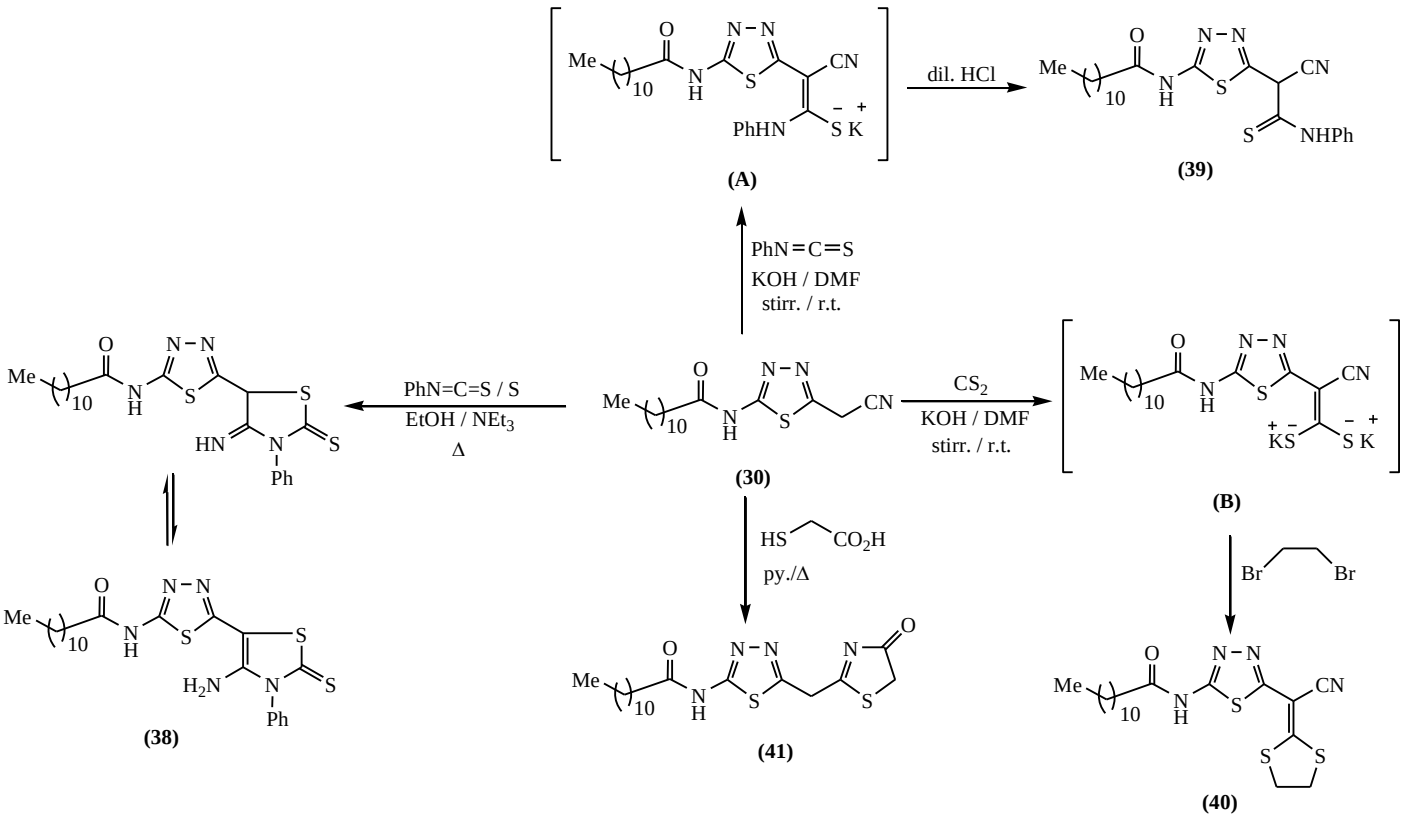
بالمثل، تكاثف الايزاتين مع مجموعة ميثيلين نشطة فى المركب **30** فى ايثانول مغلى فى وجود ببريدين وأعطى المركب **36** بنسبة جيدة كبلورات حمراء.
عند تفاعل الركب **30** مع الفا- سيانو- 4,3- ثنائى ميثوكسى سينامونيتريل فى ايثانول مغلى فى وجود كمية من حافز الببريدين أعطى مشتق الاريليدين **37**. **(مخطط 7)**
مشتق الثيازوليدين- 2- ثيون **38** تكون عند معالجة المركب **30** مع الفينيل ايزوثيوسيانات فى وجود عنصر الكبريت فى ايثانول مغلى مع ثلاثى ايثيل امين.
ومن ناحية اخرى، تفاعل المركب **30** مع فينيل ايزوثيوسيانات وهيدروكسيد البوتاسيوم فى ثنائى ميثيل فورماميد أعطى بعد التحميض مشتق ثيا دايازول **39** عن طريق تكوين الوسيط **A**. **(مخطط 8)**
معالجة المركب **30** مع ثنائى كبريتيد الكربون وهيدروكسيد البوتاسيوم فى ثنائى ميثيل الفورماميد أعطى ملح البوتاسيوم **B** هذا وفى الحال تعرض للألكلة مع 2,1- ثنائى بروموايثان ليعطى مشتق ثنائى الثيولان **40**. **(مخطط 8)**
وعند غليان المركب **30** مع حمض الثيوجليكوليك فى ببريدين أعطى مشتق الثيا أزوليدينون **41**. **(مخطط 8)**


Me
10
Cl
O
NH4SCN
Δ
N=C=S
(28)
Δ
H2N
N
H
CN
(29)
AcOH
Δ
conc.
H2SO4
0°C
alc.
KOH
Δ
EtOH / pip.
Δ
(30)
(30)
(32)
(33)
+
OAc
NH
(31)

(مخطط 6)


Me
10
N
H
S
N
O
CN
(30)
EtOH / pip.
Δ
(34)
(35)
(36)
(37)
OMe
OMe
EtOH/ pip.
Δ
a, Ar =
Ph
N
N
Ph
b, Ar = –C6H4–NO2.4

(مخطط 7)


(A)
(39)
PhN=C=S
KOH / DMF
stirr. / r.t.
dil. HCl
PhN=C=S / S
EtOH / NEt3
Δ
CS2
KOH / DMF
stirr. / r.t.
(30)
(B)
HS CO2H
py./Δ
Br Br
(38)
(41)
(40)

(مخطط 8)

Part I

Synthesis and Reaction of Cyano-*N*'-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)acetohydrazide

Isatins are synthetically versatile substrates that display diverse biological and pharmacological properties[1-5]. It is an endogenous compound and reported to possess a wide range of central nervous system activities[9-11]. It has been reported that several compounds containing an indole moiety such as indolothiazoles[328], thiadiazinoindoles[202], pyrazinoindoles[329], trisindolobenzenes[321], indoloquinazolines[330], 1,2,4-triazinoindole derivatives[331-335] possess antibacterial, antifungal, anticonvulsant, anti-inflammatory, and anti-HIV activities[12,13].

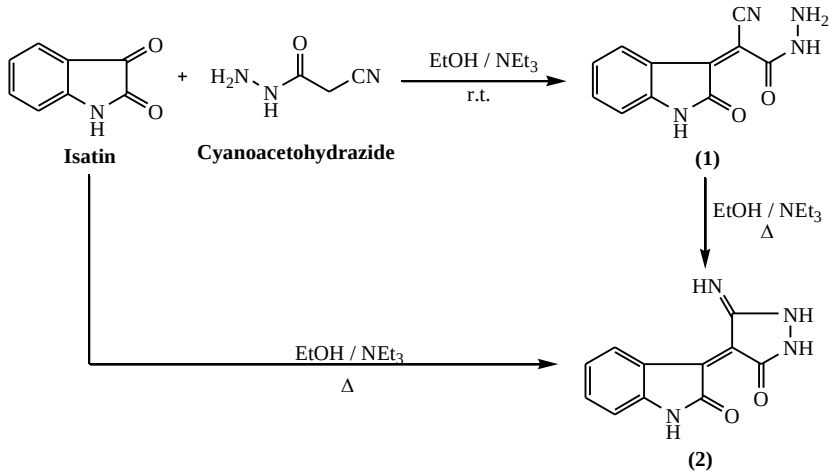
Cyanoethanoic hydrazide is a versatile and convenient intermediate for the synthesis of wide variety of heterocyclic compounds[336,337]. The β-functional nitrile[338-341] moiety of the molecule is a favorable unit for addition followed by cyclization or via cycloaddition with numerous reagents providing heterocyclic compounds of different ring sizes with one or several heteroatoms that are interesting as pharmaceuticals[342,343] as herbicides[344], antibacterial agents[345] and as dyes[346,347]. Our research deals with the effective use of cyanoethanoic hydrazide in the synthesis of a variety of poly functional heterocyclic compounds with biological interest.

In view of the above mentioned findings and as continuation of our effort[348-356] to identify new candidates

that may be of value in designing new, potent, selective and less toxic antimicrobial agents, we report herein the synthesis of some new heterocycles incorporating indole moiety starting from cyanoethanoic hydrazide of anticipated antimicrobial activity.

Reaction of isatin with cyanoacetic acid hydrazide:

In the context[357], the reaction of isatin with cyano acetohydrazide in ethanol in the presence of catalytic amount of triethyl amine at room temperature yielded the corresponding C-condensation product **1** which upon heating afforded the cyclized product **2**. The same product **2** was obtained upon refluxing isatin with cyanoaceto-hydrazide in ethanol in the presence of NEt_3. **(Scheme 103)**



Scheme 103

Herein, condensation of isatin with cyanoacetic acid hydrazide in refluxing dioxane afforded the *N*-condensation product cyano-*N'*-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)aceto-hydrazide[357] **3**.