

**Synthesis , identification and biological activity for new derived
from 1,3,4-thiadiazole and its complexes with some transition
metal**

Abstract

complexes of new ligand **2,2'-(1,3,4-thiadiazole-2,5-diylbis[(1*E*)hydrazin-2-yl-1-ylidene methylylidene])bis(6-methoxyphenol)** with some transition metal ion such as Cr^3 , Co^{3+} , Ni^{2+} were synthesis ,characterization by conductance ,magnetic susceptibility measurements, elemental analyses **CHN** , **¹HNMR** , **IR** , and mass spectra **MS**. data spectral study of transition metal complexes suggest octahedral geometry for Cr^{3+} , Co^{3+} ion and square planer geometry for Ni^{2+} . The complexes and ligand were tested against two types of bacteria (*Staphylococcus aureus*(negative), *Escherichia coli*(positive)) all prepared complexes showed good biological activity.

Key words :- thiadiazole , transition metal , complexes , biological activity .

تحضير وتشخيص ودراسة بايولوجية لمشتق جديد من 1,3,4- ثايداديازول ومعداته مع
بعض العناصر الانتقالية

ازهار حميد كاطع

قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة ذي قار - العراق

الخلاصة

حضر الليكاند الجديد $2,2'-(1,3,4\text{-thiadiazole-2,5-diylbis}[(1E)\text{hydrazin-2-yl-ylidene methylidene}]]\text{bis}(6\text{-methoxyphenol})$ مع بعض العناصر الانتقالية مثل Ni^{2+} , Co^{3+} , Cr^{3+} وشخصت باستخدام قياسات التوصيلية و قياسات الحساسية المغناطيسية والتحليل الدقيق للعناصر CHN وتقنيات أخرى منها طيف الاشعة تحت الحمراء IR وطيف البروتون النووي المغناطيسي $^1\text{H NMR}$ وطيف الكتلة . ومن النتائج التي تم الحصول عليها اقترح الشكل الثماني السطوح لمعقد Cr^{3+} , Co^{3+} والشكل المربع المستوي لمعقد Ni^{2+} . العزم المغناطيسي الفعال لمعقد الكوبلت بين تأكسد Co^{2+} الى Co^{3+} . اختبار الفعالية البيولوجية لليكاند ومعداته ضد نوعين من البكتريا سالبة لصبغة غرام *Escherichia coli* وموجبة لصبغة غرام *Staphylococcus aureus* حيث أعطت نتائج جيدة .

المقدمة

مركبات الثايداديازول ومشتقاتها احتلت أهمية كبيرة من قبل الباحثين وذلك لاهميتها الصيدلانية والصناعية الكبيرة . وهي عبارة عن حلقة خماسية أروماتية غير متجانسة تحتوي في تركيبها على ذرتي نيتروجين و ذرة كبريت بالإضافة لذرتي الكربون والهيدروجين . يمتلك أربع ايزومرات وهي 1,2,5-Thiadiazole و 1,3,4- Thiadiazole و 1,2,4-Thiadiazole و 1,2,3-Thiadiazole [1] .



1,3,4-oxadiazole



1,2,4-oxadiazole



1,2,3-oxadiazole



1,2,5-oxadiazole

يعد 4,3,1- ثايدايازول من مركبات الثايدايازول الاوسع انتشاراً في المجالات الصيدلانية والصناعية والزراعية وصناعة الاصباغ والعقاقير الطبية مقارنة بالايزومرات الأخرى وذلك لان للعديد من هذه المركبات فعالية بايولوجية مهمة الامر الذي دفع الباحثين إلى تطوير طرق مختلفة لتحضيرها [2] .

البحث مستل من رسالة الماجستير للباحث

اكتشف 4,3,1- ثايدايازول ولأول مرة من قبل العالم Emil Fischer عام 1882 [3] , ان الايزومر 4,3,1- ثايدايازول هو عبارة عن حلقة خماسية غير مشبعة تحتل فيها ذرة الاوكسجين الموقع (1) وذرتي نتروجين موقعي (3 و 4) بالاضافة إلى ذرتي كربون في موقعي (2 و 5) [4] .

ان 4,3,1- ثايدايازول موجود كنواة في تكوين العديد من العقاقير المستخدمة كمضاد للبكتريا Antimicrobial [4] ومضاد للفطريات antifungal [5] ومضاد للالتهابات Anti-inflammatory [6] و مضاد للسرطان Anticancer [7] و مسكنات Analgesic [8] و مضاد لمرض السل Anti-Tubercular [9] ومخفض لسكر الدم antidiabetic [10].

ان مشتقات 4,3,1- ثايدايازول احتلت أهمية كبيرة جدا في مجالات عديدة كمضادات للاكسدة Antioxidant [11] ومثبطات للتآكل Corrosion inhibitor [12] واصباغ Dyes [13] .

المواد وطرق العمل

أ - المواد الكيميائية

استخدمت في هذه الدراسة المواد الكيميائية الاتية :- اثيل استيت (98% , B.DH) وهيدرازين هايدريت (80% , B.DH) وكاربون داي سلفايد (99% , B.DH) وهيدروكسيد الصوديوم (98% , B.DH) وايتانول مطلق (99% , B.DH) و 3-ميثوكسي سلسليدهايد (99% , Aldrech) وكلوريد الكروم الثلاثي سداسي الماء (99% , B.DH) وكلوريد الكوبلت سداسي الماء (99% , B.DH) وكلوريد النيكل سداسي الماء , B.DH (99%) ودائي مثل سلفوكسايد (99% , B.DH) .

ب - الأجهزة المستخدمة

أجريت عملية تحليل العناصر الدقيق لليكاند المدروس بجهاز من نوع (Thermofinigan flash) في جامعة طهران / إيران . كما تم تسجيل أطياف الأشعة تحت الحمراء لليكاند ومعداته ضمن المدى $4000\text{--}1\text{cm}^{-1}$ باستخدام جهاز من نوع (Shimadzu FTIR-spectrometer) وباستخدام قرص (KBr) بالنسبة

لليكاندات و(CsI) بالنسبة للمعقدات في جامعة ذي قار /كلية العلوم/ قسم الكيمياء . أيضا سجلت أطياف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ لليكاندات المحضرة بواسطة جهاز نوع ((Bruker DRX (500MHZ) System AL 500 باستخدام مذيب DMSO-d^6 والمرجع TMS في جامعة طهران /إيران و سجلت اطياف الكتلة للمركبات المحضرة بواسطة جهاز نوع (5973 Network Mass Selective) Detector في جامعة صنعت شريفي / ايران وباستخدام طاقة مقدارها 70 الكترون فولت . تم قياس نقطة الانصهار لليكاندات المحضرة ومعقداتها باستخدام جهاز من نوع (Melting point SMP31) في جامعة ذي قار / كلية العلوم / قسم الكيمياء .

ج - تحضير الليكاند

- تحضير المركب 1,3,4-thiadiazole-2,5-dithiol (A)

في دورق دائري تم مزج (4 مل , 0.1 مول) من الهيدرازين المائي مع (11.2 غم , 0.2 مول) من هيدروكسيد البوتاسيوم في 100مل من الايثانول المطلق , ترك المزيج تحت التحريك الى ان ذاب هيدروكسيد البوتاسيوم ثم اضيف (13مل, 0.2 مول) من ثنائي كبريتيد الكاربون بصورة تدريجية , وقطر المزيج إرجاعيا لمدة 10 ساعة بشكل مستمر , وترك ليبرد وتمت معادلته بمحلول حامض الهيدروكلوريك المخفف (10%) تدريجيا , حيث ترسب مشتق الثياديازول المقابل . ورشح الراسب وغسل وأعيدت بلورته بالايثانول المطلق فكان الناتج عبارة عن بلورات صفراء اللون لامعة [14](A) , بدرجة انصهار $^{\circ}\text{C}$ (162-163) (12.5 غم , 83.3%).

- تحضير المركب 2,5-dihydrazinyl-1,3,4-thiadiazole (B)

مزج (15 غم , 0.1 مول) من المركب (A) مع (8 غم , 0.2 مول) من الهيدرازين المائي في 100مل من الايثانول المطلق, وسخن المزيج إرجاعيا لمدة 10 ساعة حتى توقف انبعاث غاز ثنائي كبريتيد الهيدروجين (الدليل : الرائحة , اسوداد ورقة مبللة بمحلول خلات الرصاص), وركز المحلول الى نصف حجمه وترك ليبرد ورشح الراسب وغسل وتم اعادته بلورته بالايثانول المطلق فكان الناتج عبارة عن بلورات صفراء شاحبة (B) [15] درجة انصهارها $^{\circ}\text{C}$ (120-119) , (11.4 غم , 78%) .

(C) 2,2'-[1,3,4-thiadiazole-2,5-diylbis[(1E)hydrazin-2-yl-1-ylidene methoxyphenol]]bis(6-methoxyphenol) تحضير

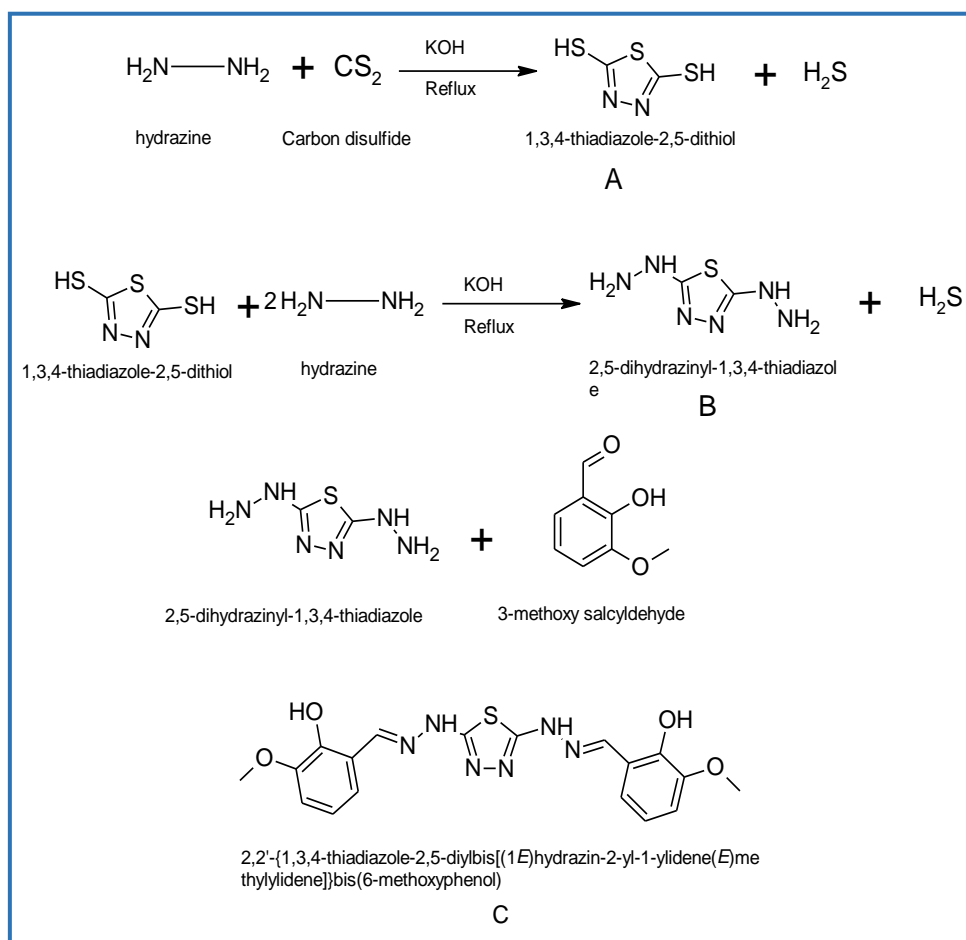
صعد مزيج يتكون من (1.5 غم , 0.01 مول) من المركب (B) مع (3.04 غم , 0.02 مول) من 3-methoxy salcylddehyde في 50 مل من الايثانول المطلق لمدة 5 ساعة وبخار المحلول الى النصف

ورسب الناتج بعد التبريد ورشح وأعيدت بلورته بالإيثانول المطلق ليعطي ليكاند وهو عبارة عن بلورات صفراء اللون لماعه [C] [16] ودرجة انصهارها C^0 (230 – 231) , (3.9 غم , 95%) .

د - تحضير المعقدات

تم مزج (0.001مول) من الليكاند مع (0.001مول) من املاح الكلوريدات الفلزية الاتية:

(CoCl₂.6H₂O,CrCl₃.6H₂O,NiCl₂.6H₂O) في (50 مل) من الايثانول المطلق ثم قطر المزيج ارجاعيا لمدة 2 ساعة ونصف الساعة , ركز المحلول الناتج الى النصف ورشح الراسب وأعيدت بلورته باستخدام الايثانول المطلق [17] .



مخطط رقم (1) يوضح خطوات تحضير الليكاند

ذ - دراسة الفعالية البايولوجية لليكاند ومعداته المحضرة

تم دراسة الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة بطريقة الانتشار حيث استخدم في هذه الدراسة نوعين من البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام :

(1) *staphylococcus aureus* البكتريا الموجبة لصبغة كرام .

(2) *Escherichia coli* البكتريا السالبة لصبغة كرام .

وتم اختيار هذه الانواع بسبب اهميتها في الحقل الطبي حيث انها تسبب امراضا عديدة ومختلفة والطريقة المستخدمة في حساب التأثير المثبط للمركبات الكيميائية هي (Agar well Diffusion method) وتتم كما يلي :-

(1) تم اذابة (38 gm) من الاكار في (1L) من الماء المقطر ومزجت جيدا في دورق مخروطي زجاجي بعدها سخن المحلول لحين ذوبان الاكار وبعدها وضع الوسط الزرعي في جهاز معقم (Autoclave) لمدة (15 min) ثم صب الوسط الزرعي في اطباق بلاستيكية معقمة وتركنت لتصلب .

(2) تتم تنمية بكتريا على وسط غذائي سائل (Nutrient broth) معقم حيث ترك لمدة (24 hr) في حاضنة وبدرجة حرارة (37°C) .

(3) حضر تركيز معين من هذه المركبات من اذابة (0.02 gm) من الليكاندات ومعداتها في (1ml) من مذيب DMSO . ثم يعمل ثقب في كل طبق باستعمال ثاقب فليني (pure cork) بقطر (1ml) بعد ذلك وضع (0.1ml) من المحاليل في حفر الاكار المزروعة بالبكتريا .

(4) تم قياس منطقة اقطار التثبيط (inhibition zone) الناتجة من تأثير المركبات المحضرة بواسطة المسطرة وقد تم وضع جدول يبين الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة ضد البكتريا [18].

النتائج والمناقشة

1- القياسات التحليلية والصفات الفيزيائية

جدول رقم (1) يوضح التحليل الدقيق للعناصر والصفات الفيزيائية و الصيغة الكيميائية

ت	الصيغة الكيميائية	اللون	N%	H%	C%	Λ Scm ² mol ⁻¹	Melting Point °C	μ_{eff} B.M
1	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	اصفر لماع				----	231-230	----
2	[Cr(L ₃) ₂ Cl ₂]Cl	بنّي داكن	-----	-----	-----	38	198-196	4.12
3	[Co(L ₃)Cl ₂]	اصفر	-----	-----	-----	15	222-220	0.91
4	[Ni(L ₃)Cl ₂]	برتقالي	-----	-----	-----	18	209-206	0.38

2 - طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR

تميز طيف الليكاند بظهور حزم امتصاص عند الموقع cm^{-1} (3503,3361) عائدة لمجموعي (NH) و (OH) على التوالي وعند الموقع cm^{-1} (2940) عائدة لاهتزاز المط للمجموعة (CH) الاليفاتية كما بين الطيف ظهور حزم امتصاص عند الموقع cm^{-1} (1533, 1642) عائدة لمجموعي (C=N) للازوميثين وحلقة الثايدايذول على التوالي [19]. لوحظ أيضا ظهور حزم عند الموقع cm^{-1} (1485,1324, 1076) عائدة الى اهتزاز المط للحركة الهيكلية لحلقة الثايدايذول واهتزاز المط المتماثل وغير المتماثل لمجموعة (C-S-C) على التوالي [20]. اظهر طيف معقدي الكروم والنيكل إزاحة في موقع الحزمة العائدة للازوميثين نحو تردد اعلى بمقدار (43) مما يشير احتمال تناسق الايونين مع الليكاند من خلال ذرة النتروجين لمجموعي الازوميثين كذلك اظهر طيف المعقدين اختلاف واضح في شكل الحزمة العائدة الى C-OH الذي يمكن ان يشير الى احتمال حدوث التناسق من خلال ذرة الاوكسجين المرتبطة بحلقة الفينيل . اما معقد الكوبلت فقد اظهر بشكل واضح إزاحة في موقع حزمة الازوميثين بمقدار (33) وحزمة C=N للثايدايذول كما اظهر الطيف تغيرا واضحا في حزمة C-OH مما يعطي احتمالية ان يكون الليكاند رباعي التناسق مع ايون الكوبلت الثلاثي .

جدول رقم (2) يوضح بيانات أطياف الاشعة تحت الحمراء لليكاند

3 - طيف الرنين النووي المغناطيسي للليكاند H1-NMR

اظهر هذا الطيف إشارة أحادية عند (3,5ppm,6H) عائدة لبروتونات (O-CH₃) وإشارة عند (6.2ppm,2H) عائدة لبروتوني (NH) المجموعة (NH-N=CH) [21] كما اظهر الطيف إشارة متعددة عند المنطقة

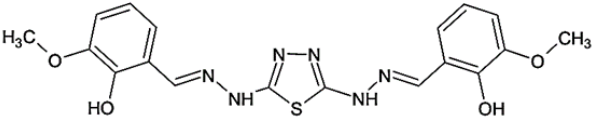
Wave number (cm ⁻¹)				Assignment
[Ni(L)Cl ₂]	[Co(L)Cl ₂]	[Cr(L) ₂ Cl ₂]Cl	الليكاند	
3510	3506	3503	3503	OH
3416,3364	3412,3364	3409,3361	3409,3361	NH
2944	2943	2962	2940	CH (اليفاتي)
1685	1675	1662	1642	C=N (ازوميثين)
1536	1536	1533	1533	C=N (ثايدايزول)
1488 (sy)	1488 (sy)	1485 (sy)	1485 (sy)	C-S-C
1326 (asy)	1326 (asy)	1324 (asy)	1324 (asy)	
1121	1015	1081	1076	الحركة الهيكلية
583	583	582	—	M-N
292	292	291	—	M-Cl

(7.4ppm-7.8ppm,4H) عائدة لبروتونات حلقة البنزين [22] وإشارة عند (9.3ppm,2H) عائدة لبروتوني مجموعة الازوميثين [23] وإشارة عند (10.05ppm ,2H) عائدة لبروتوني مجموعة الهيدروكسيل لحلقة الفينول OH [24] .

4 - طيف الكتلة MS

اظهر طيف الكتلة للليكاند الثالث L₃ ذروة عند 414 M/e عائدة للأيون الجزيئي وهذا يؤكد الصيغة الجزيئية المقترحة للليكاند كما اظهر الطيف ذروة عند 165 M/e عائدة للذروة الاساس كما لوحظ ظهور ذروات عند (123, 150, 165, 191, 223, 249, 382) M/e كما موضح بالجدول 3 .

جدول رقم (3) يوضح طيف الكتلة لليكاند ومعقداته .

<div>  </div>			
الليكاند		المعقدات	
Molecular	M/e	Molecular	M/e
$[C_{18}H_{18}N_6O_4S]^+$	414	$[[Cr[(L_2)_2Cl_2]Cl]^+$	987
$[C_{18}H_{18}N_6O_4]^+$	382	$Cr[(L_2)_2Cl_2]^+$	951
$[C_{10}H_9N_4O_2S]^+$	249	$Cr[(L_2)Cl]^+$	916
$[C_9H_9N_3O_2S]^+$	223	$Cr(L_2)^+$	880
$[C_9H_9N_3O_2]^+$	191	$[Co(L_3)Cl_2]^+$	544
$[C_8H_9N_2O_2]^+$	165	$[Co(L_3)Cl_2]^+$	509
$[C_8H_8NO_2]^+$	150	$[Co(L_3)]^+$	473
$[C_7H_7O_2]^+$	123	$[Ni(L_3)Cl_2]^+$	544
-----	-----	$[Ni(L_3)Cl_2]^+$	509
-----	-----	$[Ni(L_3)]^+$	473

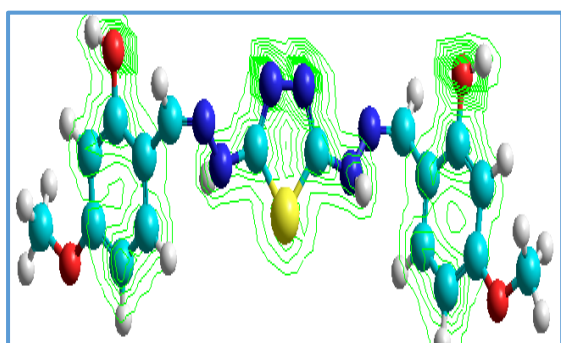
5 - الحساسية المغناطيسية Magnetic Susceptibility

قيست قيم العزم المغناطيسي الفعال μ_{eff} للمعقدات المحضرة لغرض الحصول على ادلة اضافية تعزز استنتاجاتنا للصيغ التركيبية المقترحة للمعقدات المحضرة وقد بينت النتائج الموضحة في الجدول رقم 1 ان الليكاندات المحضرة هي ليكاندات قوية حيث لوحظ انخفاض قيم العزم المغناطيسي الفعال واطى البرم للمعقدات المحضرة (واطئة البرم). قيم العزم المغناطيسي الفعال μ_{eff} المحسوبة لأيون الكروم الثلاثي (t_2g^3) تؤكد وجود ثلاثة إلكترونات مفردة وعدم وجود أي مساهمة اوريبتالية ويمكن ان تعزز هذه القيمة استنتاجاتنا بأن معقد الكروم هو ثماني السطوح وهذا يتفق مع الادبيات [25]. اما قيمة العزم المغناطيسي الفعال μ_{eff} لمعقد النيكل تؤكد ان المعقد ($t_2g^6 eg^2$) هو مربع مستوي ولا تتضمن هذه القيمة أي مساهمة اوريبتالية . في حين ان قيمة العزم

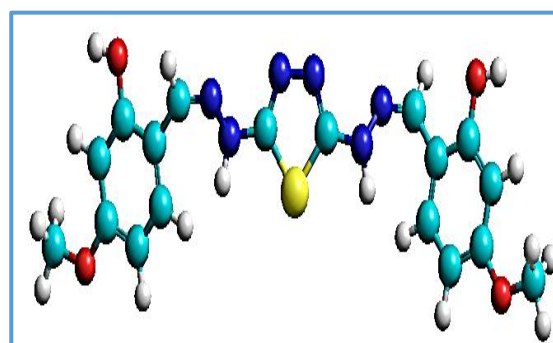
المغناطيسي الفعال μ_{eff} لمعقد الكوبلت تشير بشكل واضح الى تحول الكوبلت الثنائي الى الكوبلت الثلاثي وان شكل المعقد هو ثماني السطوح (t_2g^6) ولا وجود لأي مساهمة اوريبتالية .

6 - دراسة الكثافة الالكترونية لليكاندات باستخدام برنامج Hyperchem7.5

استخدم برنامج Hyperchem7.5 لرسم الليكاندات المحضرة وبيان توزيع الكثافة الالكترونية لمعرفة مواقع التناسق المحتملة وباستخدام طريقة PM_3 . وتعتبر دراسة الجهد الكهربائي للجزيئة مهم جدا لإيجاد المواقع الفعالة في النظام الجزيئي , كما تم استخدام البرنامج لرسم الهيئة الفراغية للمعقدات المحضرة ومعرفة أي الصيغ الأكثر احتمالا من خلال مقارنة المحتوى الطاقي لهذه المعقدات وكما موضح في ادناه .

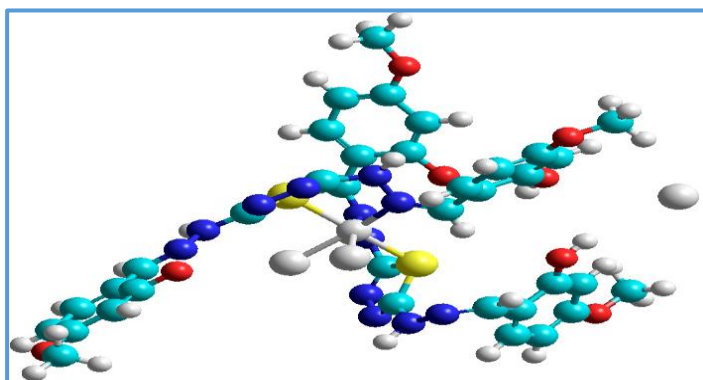


شكل (2) الكثافة الالكترونية لليكاند

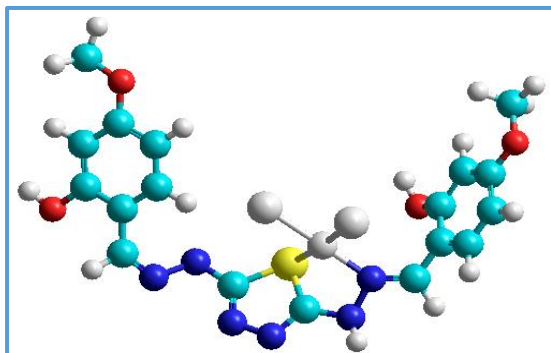


شكل (1) الهيئة الفراغية لليكاند ($C_{18}H_{18}N_6O_4S$)

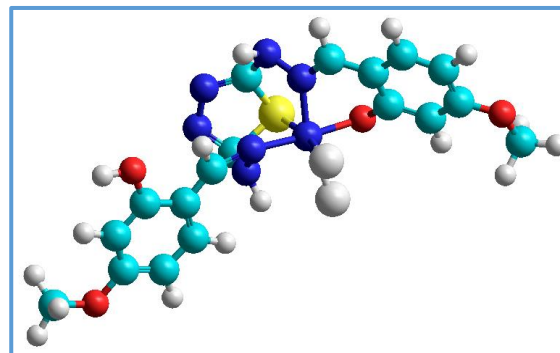
ومن خلال التحاليل الطيفية لمشتق الثايدازول المحضرمع معقداته تم استنتاج أن الليكاند يكون معقدات ثمانية السطوح مع الكروم الثلاثي Cr^{+3} والكوبلت الثلاثي Co^{+3} بينما يكون معقدات مربع مستوي مع النيكل الثنائي Ni^{+2} .



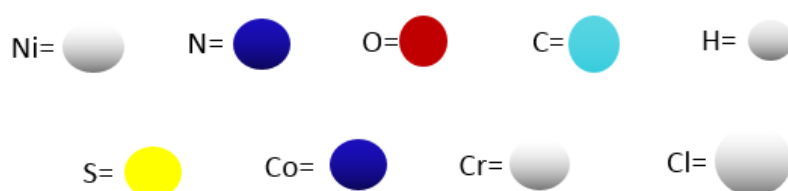
شكل (3) الهيئة الفراغية للمعقد $[Cr(L)_2Cl_2]Cl$



شكل (5) الهيئة الفراغية للمعقد $[Ni(L)Cl_2]$



شكل (4) الهيئة الفراغية للمعقد $[Co(L)Cl_2]$

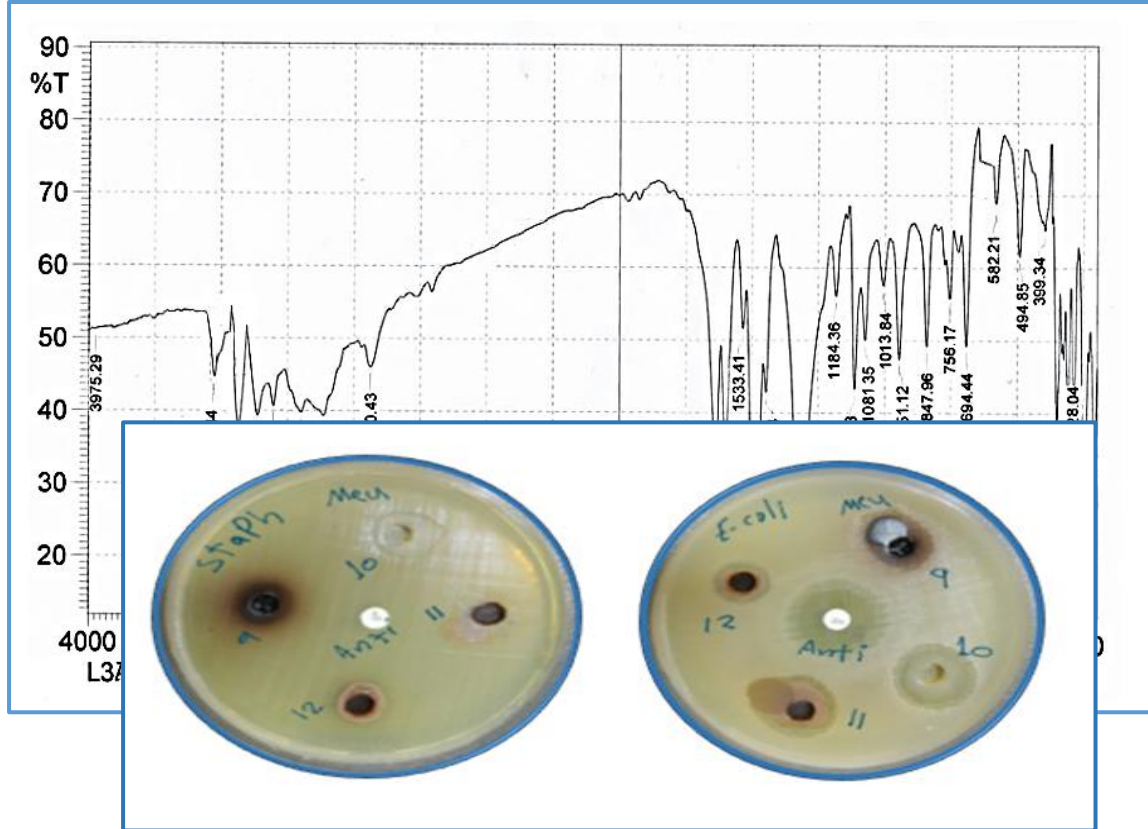


6- الفعالية البيولوجية Biological Study

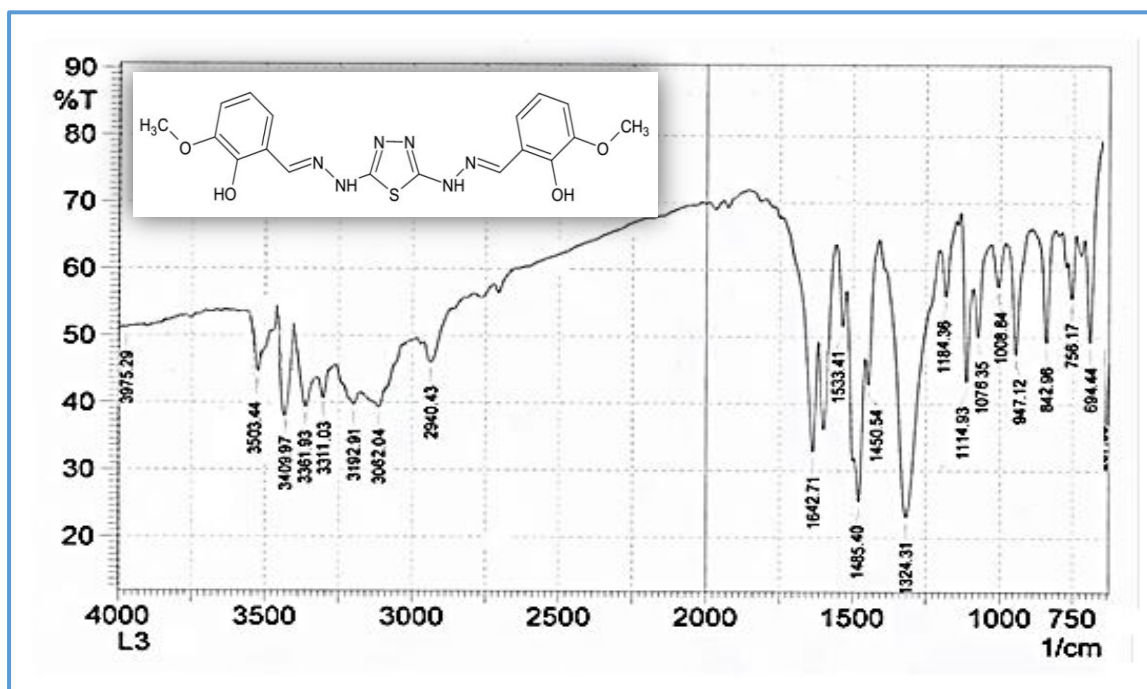
أظهرت معقدات الليكاند فعالية جيدة كمثبطات للبكتريا *Escherichia coli* و *staphylococcus aureus* مقارنة بالمثبط التجاري المستخدم (الارثرومايسين) . كما اظهر الليكاند فعالية اقل من معقداته اتجاه البكتريا *Escherichia coli* ولم يظهر أي فعالية اتجاه البكتريا *staphylococcus aureus* كما موضح بالجدول رقم 4 .

جدول رقم (4) يوضح قيم الفعالية البيولوجية لليكاند ومعقداته

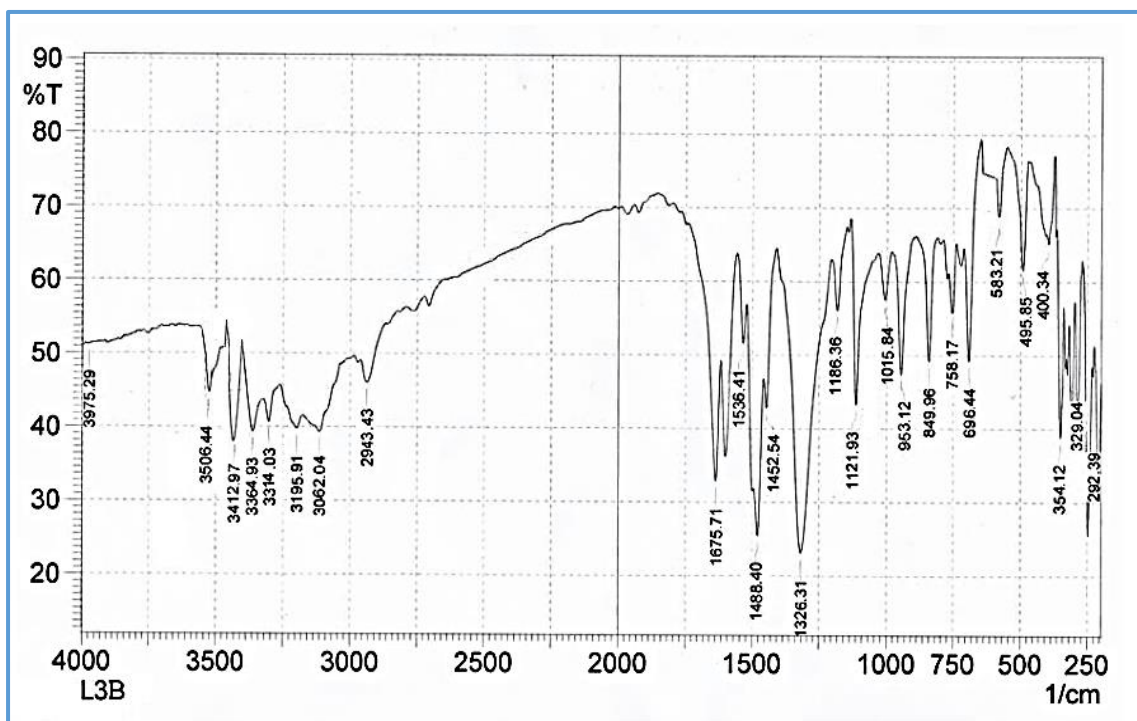
<i>Escherichia coli</i>	<i>staphylococcus aureus</i>	Compound	No
Inhibition zone(mm)	Inhibition zone(mm)		
25	25	Antibiotic	–
–	–	The solvent	–



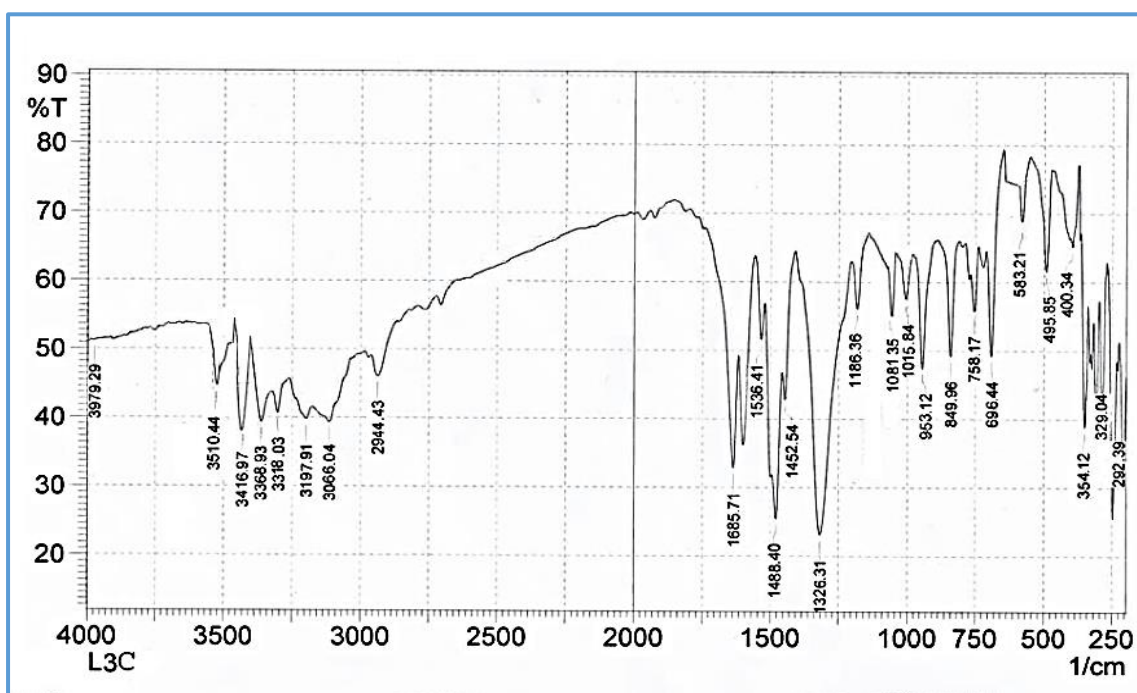
شكل رقم (6) يوضح الفعالية البايولوجية لليكاند ومعداته اتجاه البكتريا *Escherichia coli* و *staphylococcus aureus*



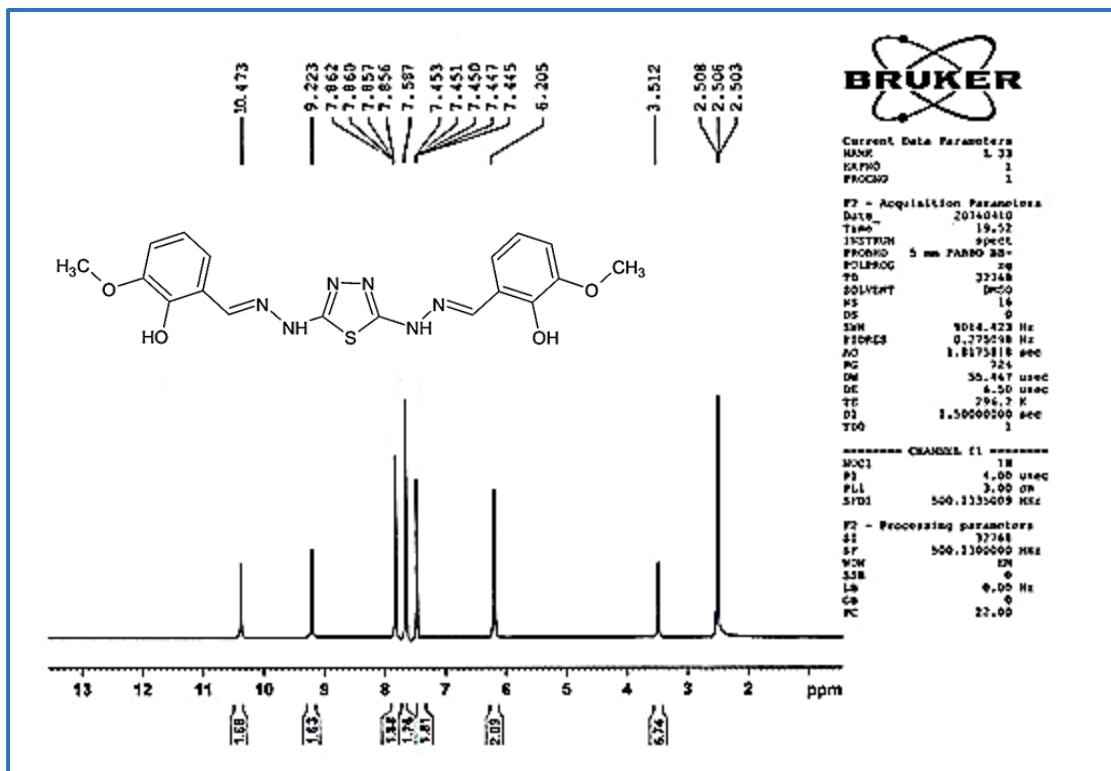
شكل رقم (7) طيف الاشعة تحت الحمراء لليكاند



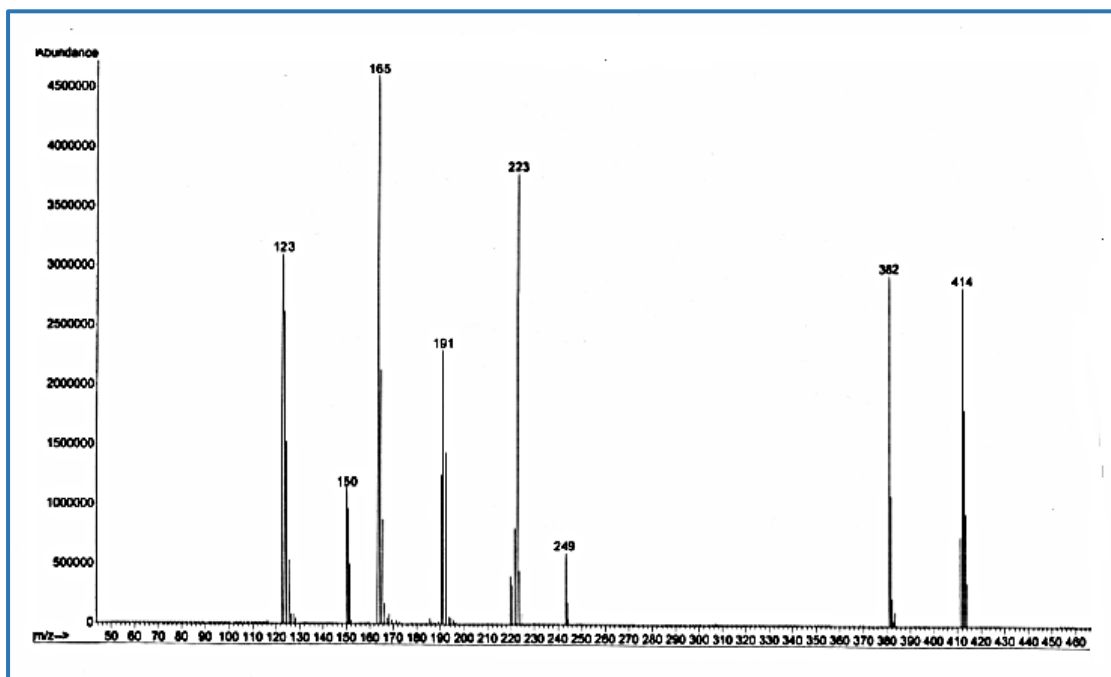
شكل رقم (9) طيف الاشعة تحت الحمراء للمعقد $[\text{Co}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$



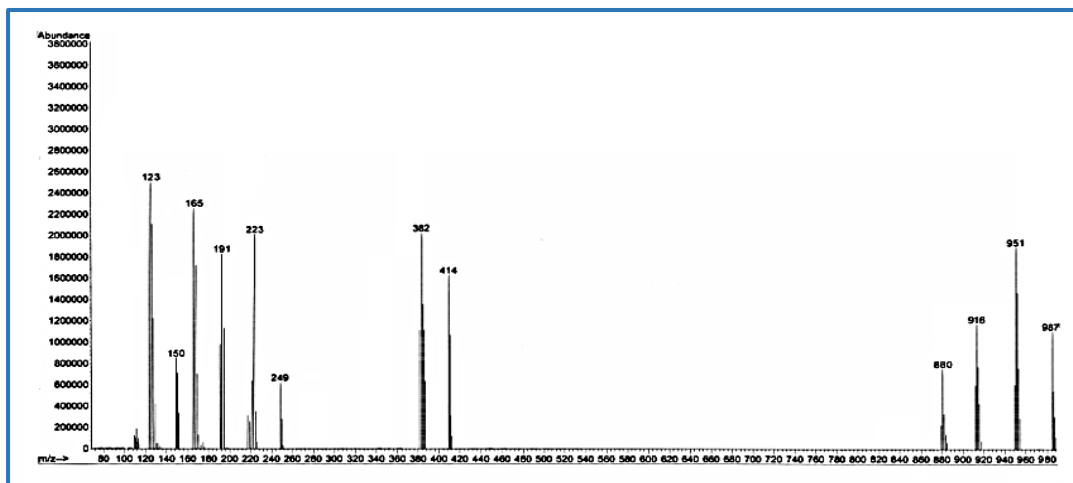
شكل رقم (10) طيف الاشعة تحت الحمراء للمعقد $[\text{Ni}(\text{L}_3)\text{Cl}_2]$



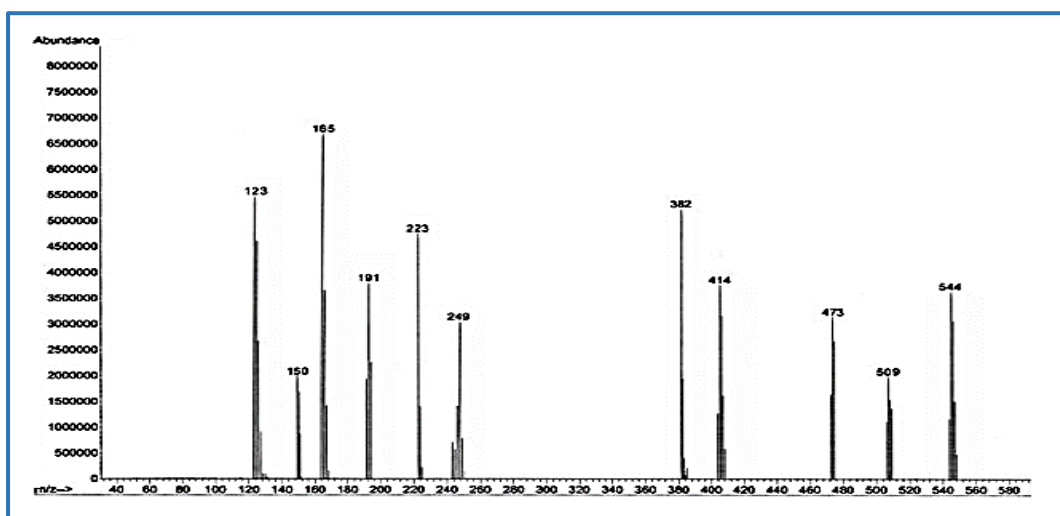
شكل رقم (11) طيف ^1H -NMR



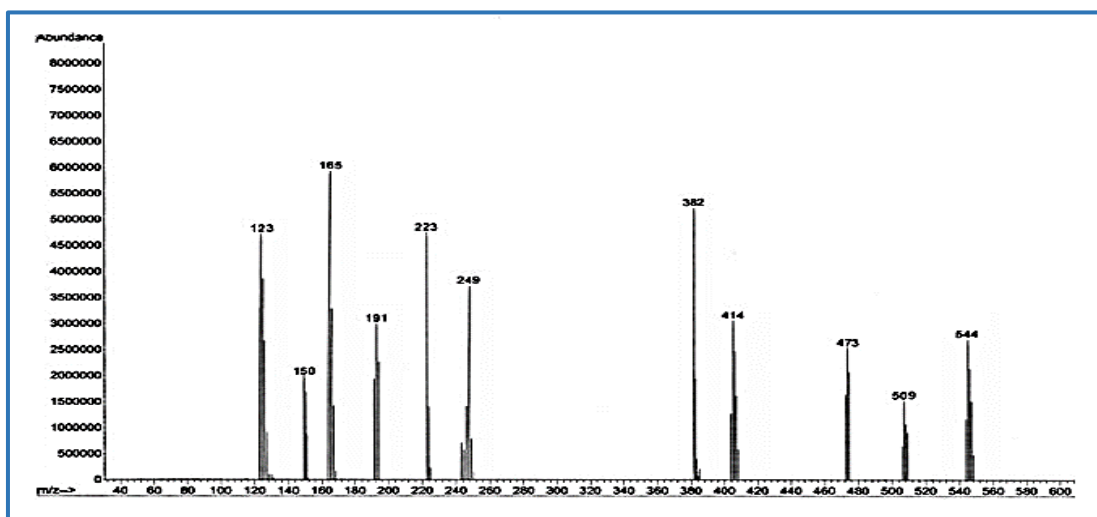
شكل رقم (12) طيف الكتلة للجكاند



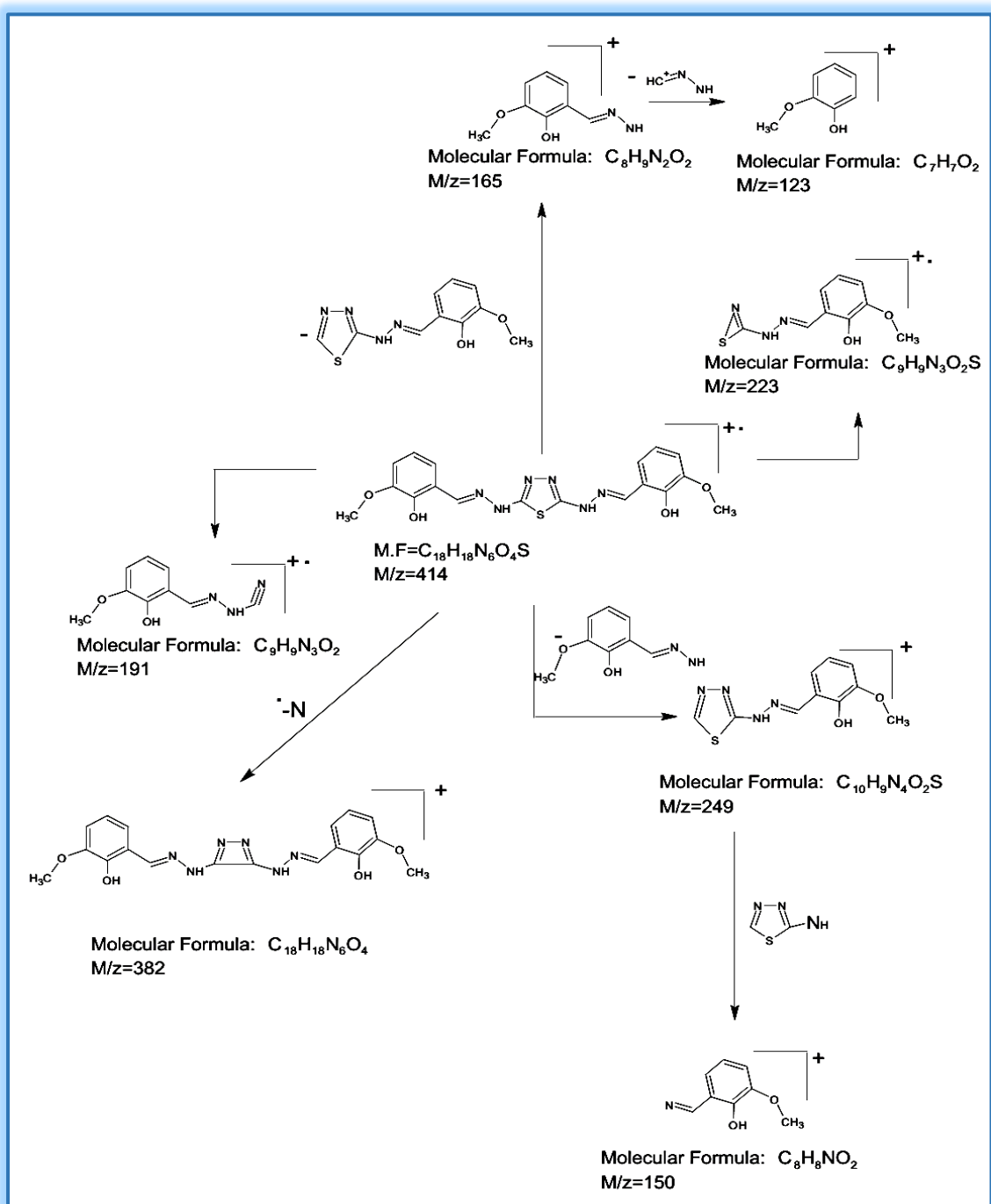
شکل ۱۳ رقم (13) طيف الكتلة للمعقد $[Cr(L)_2Cl_2]$



شکل ۱۴ رقم (14) طيف الكتلة للمعقد $[Co(L)_2Cl_2]$



شکل ۱۵ رقم (15) طيف الكتلة للمعقد $[Ni(L)_2Cl_2]$



مخطط رقم 2 الميكانيكية المقترحة لمسار انشطار طيف الكتلة للبيكاند

Referenses

- [1] A. R. Katritzky, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 99. Academic Press, 2010.
- [2] A. R. Katritzky, C. W. Rees, and K. T. Potts, *Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds*, vol. 4. Pergamon Press Oxford, UK, 1984.
- [3] A. A. Othman, M. Kihel, and S. Amara, "1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents," *Arab. J. Chem.*, 2014.
- [4] Hu, Yang et al, "1, 3, 4-Thiadiazole: synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry," *Chem. Rev.*, vol. 114, no. 10, pp. 5572–5610, 2014.
- [5] R. kishore A. Abhishek Kumar Jaina, Simant Sharmaa, Ankur Vaidyaa, V. Ravichandranb, "1,3,4-Thiadiazole and Its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities," 2013.
- [6] E. Palaska, G. Şahin, P. Kelicen, N. T. Durlu, and G. Altinok, "Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones," *Farmaco*, vol. 57, no. 2, pp. 101–107, 2002.
- [7] R. Leung-toung *et al.*, "Synthesis of 3-Substituted Bicyclic Imidazo [1 , 2- d][1 , 2 , 4] thiadiazoles and Tricyclic Benzo [4 , 5] imidazo [1 , 2- d][1 , 2 , 4] thiadiazoles Introduction," vol. 31, no. 10, pp. 6230–6241, 2005.
- [8] U. Salgin-Gökşen *et al.*, "1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-

- benzoxazolinones: Synthesis, analgesic–anti–inflammatory and antimicrobial activities,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 15, no. 17, pp. 5738–5751, 2007.
- [9] S. K. Gupta and S. S. Pancholi, “Synthesis and evaluation of antitubercular activity of some thiobenzimidazolyl derivatives,” *Der Pharma Chem.*, vol. 3, no. 1, pp. 274–279, 2011.
- [10] P. A. Datar and T. A. Deokule, “Development of Thiadiazole as an Antidiabetic Agent– A Review,” *Bentham Sci. Publ.*, vol. 14, pp. 136–153, 2014.
- [11] C. Kuş *et al.*, “Synthesis and antioxidant properties of novel N–methyl–1,3,4–thiadiazol–2–amine and 4–methyl–2H–1,2,4–triazole–3(4H)–thione derivatives of benzimidazole class,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 16, no. 8, pp. 4294–4303, 2008.
- [12] M. Yadav and D. Sharma, “Inhibition of corrosion of copper by 2 , 5–dimercapto–1 , 3 , 4–thiadiazole in 3 . 5 % NaCl solution,” *Indian J. Chem. Technol.*, vol. 17, no. March, pp. 95–101, 2010.
- [13] K. Hunger, *Industrial Dyes Chemistry, Properties, Applications*. Wiley–VCH, 2003.
- [14] J. K. S. Mustafa M. Abdulrasool, Alaa H. Jawad, “Synthesis , Characterization and Evaluation of Biological Activity of New Heterocyclic Compounds Containing 1,2,4– Triazoleand 1,3,4–Thiadiazole Rings,” *Int. J. Appl. Sci. Technol.*, vol. 2, no. 10, p. 157, 2012.
- [15] X. J.–J. Qian.Jian–Hua , Liu.Lin, “synthesis and anti–corrosion research of 2,5–Bis(benzylidenehydrazino)–1,3,4–thiadiazole compounds,” *Chinseese J. Org. Chem.*, vol. 28, no. 1, pp. 160–162, 2008.

- [16] A. A. A. Emara, A. M. Ali, A. F. El-asmy, and E. M. Ragab, "Investigation of the oxygen affinity of manganese (II), cobalt (II) and nickel (II) complexes with some tetradentate Schiff bases," *J. SAUDI Chem. Soc.*, 2011.
- [17] H. A. Mohamad, B. Mohamad, and H. Ameen, "Synthesis and Characterization of Co(II), Ni(II) and Cu(II) Complexes with Thio-1,3,4-oxadiazole Derivatives," *Cryst. Ideas–The Role Chem. Springer Int. Publ.*, pp. 253–266, 2016.
- [18] M. Balouiri, M. Sadiki, and S. K. Ibensouda, "Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review," *J. Pharm. Anal.*, vol. 6, no. 2, pp. 71–79, 2016.
- [19] J. R. K. L. D. Field, S. Sternhell, *Organic structures from spectra*. John Wiley & Sons, 2012.
- [20] U. N. Tripathi and A. K. Srivastava, "Chemistry Cr (III), Mn (III), Fe (III) and Co (III) Complexes of Schiff Bases Derived from 5- (Phenyl / Substituted Phenyl) Department of Chemistry , D . D . U . Gorakhpur University , Gorakh– Department of Chemistry , St . Andrew ' s P . G . Co.," no. May, pp. 244–248, 2016.
- [21] A. K. Singh, O. P. Pandey, and S. K. Sengupta, "Synthesis, spectroscopic and antimicrobial studies of zinc (II) derivatives with Schiff bases derived from 2-hydrazino-5-[substituted phenyl]-1, 3, 4-oxadiazole," *Main Gr. Chem.*, vol. 11, no. 3, pp. 175–187, 2012.
- [22] R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle, and D. L. Bryce, *Spectrometric identification of organic compounds*. John Wiley & Sons, 2014.
- [23] N. Rezki, A. M. Al-Yahyawi, S. K. Bardaweel, F. F. Al-Blewi, and M. R. Aouad, "Synthesis of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles clubbed

- 1,2,4-Triazole, 1,3,4-Thiadiazole, 1,3,4-Oxadiazole and/or schiff base as potential antimicrobial and antiproliferative agents," *Molecules*, vol. 20, no. 9, pp. 16048–16067, 2015.
- [24] B. Shoulders, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry.*, vol. 122, no. 33. 2000.
- [25] R. Ditchfield, "Molecular orbital theory of magnetic shielding and magnetic susceptibility," *J. Chem. Phys.*, vol. 56, no. 11, pp. 5688–5691, 1972.