

## دراسة نظرية لاصطناع مشتقات أميدية لحمض الأرجينين

د. عدنان عطفة\* د. خنساء حسين\*\* د. عصام الناصر\*

### الملخص

استعملت في هذا البحث نظرية تابع الكثافة الإلكترونية للتنبؤ ببنية المشتقات الأميدية الأكثر احتمالاً من تفاعل الأرجينين الذي يحتوي مجموعتين أمينيتين أوليتين مع كلوريدات الحموض الكربوكسيلية. أظهرت النتائج النظرية أن الموقع الأميني الأولي هو المفضل على الرابطة الغوانيدية بفارق طاقي مقداره 15,51 kJ/mol وتلعب الاعاقة الفراغية دوراً هاماً في عملية تشكل واستقرار المشتقات المتشكلة. كما بينت نتائجنا أن المشتق (1) هو المشتق الأكثر استقراراً وبمردود مقداره 55.6% وفقاً لمعادلة مكسويل.

**الكلمات المفتاحية:** الأرجينين، أميد حمض الأرجينين، استخدام نظرية تابع الكثافة الإلكترونية.

\* قسم الكيمياء العامة والتحليلية - كلية الصيدلة - الجامعة الدولية الخاصة للعلوم والتكنولوجيا - غباغب - سورية.

\*\* قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة دمشق - دمشق - سورية.

## A Theoretical Study for Synthesizing Amide Derivatives of Arginine

Adnan Atfeh\* Dr. Khansaa Hussein\*\* Dr. Isam Nasir\*

### Abstract

In this study, the electronic density function theory, DFT/B3LYP, was used to predict the most likely amide derivative from the reaction of arginine and carboxylic acids chloride.

The theoretical results showed that the primary amine site is the preferred site on the guanidine bond with an energy difference of 15.51 kJ / mol. The steric hindrance plays an important role in the formation and stability of the formed derivatives. Our results also showed that the derivative (1) is the most stable derivative with a yield of 55.6% according to Maxwell's equation.

**Keywords:** Arginine, Arginine amides, application of electronic density function theory.

---

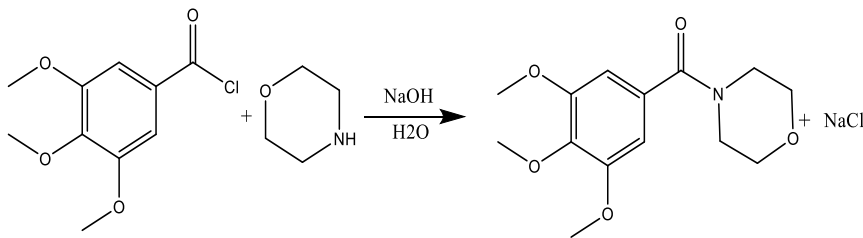
\* Department of General and Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy International University for Science and Technology, Ghabagheb, Syria.

\*\* Department of chemistry, Faculty of Sciences, Damascus University, Syria.

## 1- المقدمة

تعد تفاعلات اصطناع الأميدات من بين أهم التفاعلات في الكيمياء العضوية والكيمياء الحيوية بسبب انتشار المركبات العضوية الحاوية على الروابط الأميدية انتشارًا كبيرًا في المستحضرات الصيدلانية والمنتجات الطبيعية والمركبات النشطة بيولوجيًا، وتلعب الروابط الأميدية دورًا هامًا في المراحل المتوسطة عند اصطناع الأدوية والمنتجات الطبيعية [1].

أظهرت دراسات حديثة أهمية (L-Arginine) في تحسين معالجة أمراض الجملة القلبية الوعائية كونها تلعب دورًا أساسيًا في تحرير NO من الأغشية الخلوية الوعائية [2]. إن استخدام الأرجنين يمكن أن يحسن الحالة التأكسدية، والتفاعل الالتهابي، والاختلال الهرموني في متلازمة المبيض المتعدد الجريبات عند الجرذان البيضاء [3]. وقد قدم تقرير لأول مرة يثبت دور الغدة الدرقية في امتصاص L-أرجنين وتنظيم نقله [4]. تحوي بنية كثير من المركبات الدوائية المسوقة حاليًا على الرابطة الأميدية المترافق مع الفعالية الدوائية، مثال ذلك الدواء المهدئ (trimetazone) الذي يحضر كمنتج للتسويق من تفاعل كلوريد حمض (3,4,5-Trimethoxybenzoic) مع (morpholine) بوجود وسط قلوي (NaOH) متكافئ موليا مع الأمين المتفاعل وبالإستفادة من خاصية التفاعل السريع لكلوريدات الحموض مع الأمينات الأولية والثانوية [5] حسب المعادلة الآتية:



وقد نشرت مجموعة من الباحثين طريقة تصنيع أميدات حمض الكافيك (Caffeic amide) وأهميتها المضادة للتأكسد؛ إذ أبدى أنيليد حمض الكافيك (Caffeic amide) خواصاً مضادة للتأكسد عالية مقارنة بمجموعة من أميدات حمض الكافيك [6].

ومن جهة أخرى أثبتت دراسة حديثة الفعالية المثبطة لتفاعلات التحسس الالتهابية لأמיד حمض الكافيك وذلك من خلال تثبيط تطور الخلايا المسببة للتحسس الالتهابي من منشئها النخاعي [7].

كما نشرت دراسة أخرى لتصنيع المركبين N-phenylbenzamide و N-phenylacetophenone اللذين يحتويان على الرابطة الأميدية؛ إذ أبدت هذه المركبات فعالية مضادة لفيروسات (HCV) و (EV71) [8].

وأيضاً صنّع 6-(piperazin-1-yl) phenanthridine amide ومضاهي sulphamide؛ إذ أثبتت خصائص مضادة للمتغيرات السلية من سلالة (H37Rv) [9].

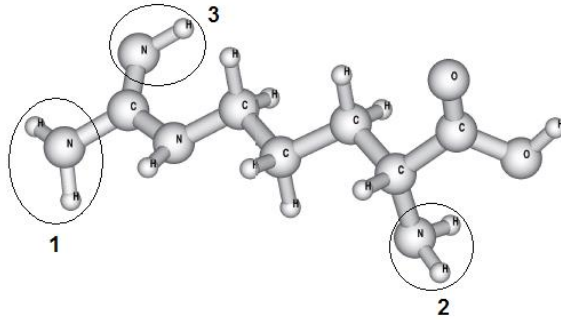
وفي دراسة حديثة في مجال التشخيص وعلاج الخلايا السرطانية الدماغية ولقمتعدد L-arginine و L-cysteine مع كربوكسي ميثيل سيليلوز مرتبطة مع مواد نانوية مفلورة تخترق الخلايا السرطانية لتشكل نظاماً معقداً مع الأرجينين يمكن بواسطته تقييم السمية الخليوية [10].

صممت عوامل كيميائية من مركبات الأرجينين ومشتقاتها قادرة على منع تراكم البروتينات، طبقت في دراسة فعالية مضادات التخثر. صنّع مضاد الثرومبين على شكل مستحلب دسم؛ وهو عبارة عن اتحاد كل من الأحماض الدهنية غير المشبعة مع N-arylsulfonyl, L-arginineamide [11].

من هنا جاء اهتمامنا بدراسة تشكل الرابطة الأميدية بين الحموض الكربوكسيلية وبعض الحموض الأمينية ولاسيما الأرجينين.

يحتوي جزيء الأرجينين على مجموعتين أمينيتين أوليتين في الموقع 1 و 2 وغوانيديه في الموقع 3 وبالتالي فإن دراسة طريقة الارتباط بين هذه المجموعات والمجموعة الكربوكسيلية على جانب كبير من الأهمية وقبل القيام بالدراسة العملية المخبرية آثرنا القيام بالدراسة الكمومية لمعرفة الانتقائية الموضعية لتشكيل الرابطة الأميدية ومردود كل ناتج.

قمنا في هذا البحث بدراسة نظرية باستعمال طريقة DFT/B3LYP؛ وهي من أهم الطرائق المعتمدة لحساب الطاقة الكلية للجلمة، والكثافة الإلكترونية للمدارات والبارامترات الفيزيائية والضوئية للمادة. كما استعملت القاعدة 6-311G\*\* (تابع استقطاب على الذرات الثقيلة والهيدروجين وكذلك معامل انتشار على الذرات الثقيلة) للتنبؤ عن إمكانية الحصول على رابطة أميدية-R-CO-NH من تفاعل الأرجنين مع كلوريد 3-ميثيل حمض البنزويك.



الشكل (1) جزيء الأرجنين مع المواقع المحتملة لتشكل روابط أميدية

تضمنت مراحل البحث:

تحديد المنتج الأكثر استقرارا

مقارنة الطاقة والطاقة النسبية بين المنتجات المحتملة

أبعاد الرابطة الأميدية

طيوف ما تحت الأحمر للمنتجات

مردود التفاعل المحتمل

## 2- طرائق الحساب Method of Calculation

أجريت جميع الحسابات الواردة في هذا البحث اعتماداً على طريقة نظرية تابع الكثافة

DFT/B3LYP [12,13] المبرمجة في برنامج NWChem5.1 [14].

بدأت الحواسيب الإلكترونية تزداد سرعة واستطاعة في الخمسينيات من القرن الماضي، وهذا ما سمح لنظرية تابع الكثافة (DFT/B3LYP) [12] بدخول حيز التطبيق الفعلي ولاسيما في حساب الطاقة، والبنية الفراغية، وخصائص الذرات والجزيئات، والأجسام الصلبة. تقوم نظرية تابع الكثافة بكتابة طاقة جملة متعددة الإلكترونات بدلالة تابع الكثافة الإلكترونية، وهذا يجعل استخدام تابع الكثافة الإلكترونية ممكناً عوضاً عن التابع الموجي من أجل حساب الطاقة والقيم الوسطية للمؤثرات الفيزيائية. حالياً، تعدّ طريقة (DFT/B3LYP) الطريقة الكمومية الأكثر استخداماً في مجال الكيمياء النظرية؛ لأنها تسمح بحساب الترابط الإلكتروني لجملة متعددة الإلكترونات. وتعتمد على إعادة صياغة للمسألة الكمومية وتحويلها من مسألة لنظام متعدد الجسيمات إلى جملة أحادية الجسيم. بالإضافة لذلك، تتمزج طريقة (DFT/B3LYP) بشكل جيد من أجل المسافات القصيرة التأثيرات المتبادلة ما بين الإلكترونات. وضع "Hohenberg" و"Kohn" الأسس الأولى لنظرية (DFT) في عام 1964 وبرهننا على إمكانية حساب خصائص جملة بواسطة تابع الكثافة الإلكترونية. فيما بعد، سمحت أبحاث العالمين "Kohn" و"Sham" بتطوير نظرية (DFT) وجعلها قابلة للتطبيق. في نظرية "Kohn" و"Sham"، عُرضت صياغة رياضية تعتمد على مجموعة معادلات يدخل فيها تابعي (Functional) يعرف بتابعي التبادل الترابط الذي يمزج الترابط الإلكتروني. يُكتب تابع التبادل - الترابط BLYP المستخدم في هذا العمل والذي يعد الأكثر شيوعاً على الشكل الآتي:

$$E_{xc}^{B3LYP}[\rho] = (1 - \alpha) \cdot E_x^{LSDA} + \alpha \cdot E_x^{exact} + b \cdot \Delta E_x^{B88} + (1 - c) \cdot E_c^{LSDA} + c \cdot E_c^{LYP}$$

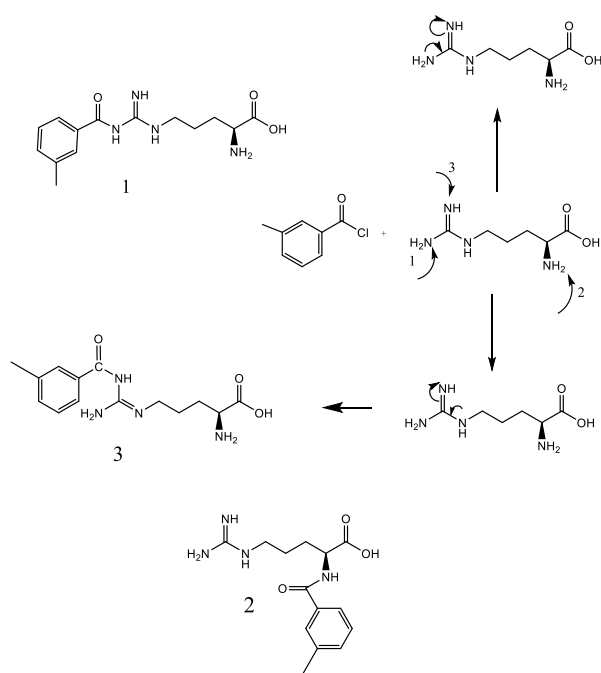
يعبر  $E_c^{LYP}$  عن جزء الترابط المعرف من قبل الباحثين Lee, Yang, Paar، في حين يعبر  $\Delta E_x^{B88}$  عن جزء التبادل المعرف من قبل "Becke". يتم تحديد المعاملات a, b, c بحيث نحصل على أفضل تقارب ممكن مع المعطيات التجريبية لذلك اعتمدت القيم:  $a = 0.2, b = 0.7, c = 0.8$

أستخدم برنامج ChemCraft 1.6 [15] لنمذجة نواتج التفاعل، وأجريت الحسابات النظرية باستخدام برنامج (NWChem) [14] لحساب الطاقة، وتحديد البنية الفراغية وطيف ما تحت الأحمر لجميع المركبات الداخلة والناجمة عن التفاعل. واستخدمت القاعدة 6-311G\*\* لجميع الذرات.

### 3- النتائج والمناقشة Results and Discussion

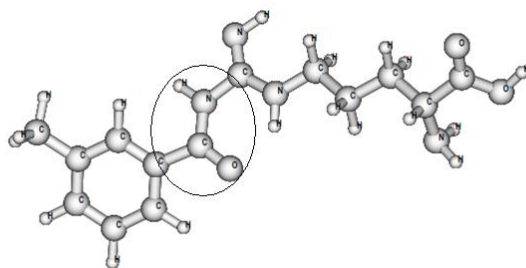
1-3 دراسة تفاعل تشكل الرابطة الأميدية R-CO-NH- في الأرجنين:

أظهرت النتائج التي حصلنا عليها إمكانية تشكل ثلاثة مشتقات تحوي رابطة أميدية؛ وذلك نظرًا لوجود مجموعات أمينية أولية وغوانيديه في جزيء الأرجنين؛ كما في الشكل رقم 2.

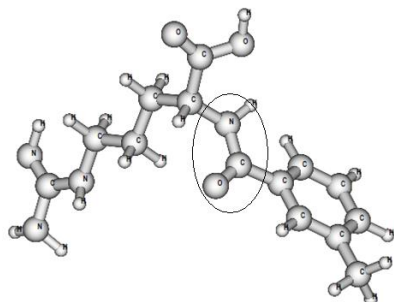


الشكل (2) الأميدات القابلة للتشكل من تفاعل الأرجنين مع كلوريد 3-ميثيل حمض البنزويك

نبين في الشكل (3) البنية الفراغية المفضلة للمشتق الذي يبين تشكل الرابطة الأميدية عن طريق تفاعل كلوريد الحمض الكربوكسيلي مع الأمين الأولي في الموقع 1 لجزيء الأرجينين.



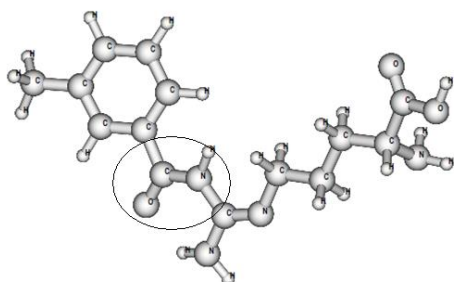
الشكل (3) البنية الفراغية المفضلة لتموضع الرابطة الأميدية في الموقع 1 لجزيء الأرجينين (المشتق 1) يمكن كذلك الحصول على مشتق ثانٍ تقع فيه الرابطة الأميدية في الموقع 2. نظهر في الشكل (4) البنية الهندسية للمشتق الأميدي وطريقة تموضع الرابطة الأميدية في الموقع 2 في جزيء الأرجينين.



الشكل (4) طريقة تشكل الرابطة الأميدية في الموقع 2 من جزيء الأرجينين (المشتق 2)

أما المشتق الثالث فهو الذي تقع فيه الرابطة الأميدية في الموقع 3:





الشكل (5) طريقة تشكل الرابطة الأميدية في الموقع 3 من جزيء الأرجنين (المشتق 3)

### 2-3 الهندسة الفضلى Geometry Optimization

ندرج في الجدول (1) النتائج النظرية للأبعاد الأساسية الفضلى\* للرابطة الأميدية في المشتقات الثلاثة بحسب طريقة (DFT/B3LYP):

الأبعاد	الرابطة الأميدية في الموقع 1	الرابطة الأميدية في الموقع 2	الرابطة الأميدية في الموقع 3
N-H	1.001	1.008	1.007
C=O	1.227	1.222	1.222
C-N	1.370	1.373	1.38

<sup>a</sup> الأبعاد بالأنغستروم (Å)

نلاحظ من خلال نتائج الحسابات النظرية للهندسة الفضلى أن أبعاد الرابطة الأميدية في المشتقات الثلاثة متقاربة فيما بينها ولكنها أقصر بقليل من أبعاد هذه الروابط في الأرجنين ذاته. فمثلاً، يتراوح طول الرابطة NH في الأمين الأولي بين 1.012 Å و 1.016 Å، أما طول الرابطة C=O فبلغ القيمة 1.205 Å.

### 3-3 الطاقة النسبية:

على الرغم من التقارب الكبير بين أبعاد الرابطة الأميدية في المشتقات الثلاثة، فقد أظهرت الحسابات النظرية أن هذه المشتقات تختلف فيما بينها طاقياً. لوحظ أن المشتق الأكثر استقراراً هو المشتق 1، ويليه المشتق 2، وأقلها استقراراً المشتق 3. ندرج في الجدول (2) الطاقة النسبية بين المشتقات الثلاثة (الفرق بين طاقة المتماكين):

الجدول (2) الطاقة النسبية بين المشتقات الثلاث حسب طريقة DFT/B3LYP

المشتق 3	المشتق 2	المشتق 1	$\Delta E(\text{kJ/mol})$
15.51	1.89	0.00	

كما هو واضح من النتائج الطاقية فإن الفرق الطاقى بين المشتق 1 والمشتق 2 يبلغ فقط 1.89 kJ/mol، في حين إن المشتق 3 أعلى طاقياً من المشتق 1 بنحو 15.51 kJ/mol. يُعزى التقارب الطاقى بين المشتقين (1) و(2) إلى أن أفضلية تشكل الرابطة الأميدية لوجود أمين أولي، أما فيما يتعلق بأفضلية أمين أولي على آخر في نفس المركب فإن ذلك يعود للإعاقة الفراغية بسبب البنى الإلكترونية لجوار زمرة الأمين الأولي. كما نلاحظ فإن تشكل الرابطة الأميدية مع أمين أولي في الموقع (1) أفضل من الموقع (2) لأسباب بنيوية وفراغية.

3-3 حساب المردود

تسمح علاقة مكسويل  $N_i = c \cdot e^{-\beta \cdot E_i}$  بحساب النسبة المئوية لكل متماكب. يمكن حساب عدد جزيئات المشتق الأول بحسب العلاقة:

$$N_1 = 100 / \{1 + e^{-\beta \cdot (E_2 - E_1)} + e^{-\beta \cdot (E_3 - E_1)}\}$$

أما عدد جزيئات المشتق الثاني:

$$N_2 = 100 \cdot e^{-\beta \cdot (E_2 - E_1)} / \{1 + e^{-\beta \cdot (E_2 - E_1)} + e^{-\beta \cdot (E_3 - E_1)}\}$$

أما عدد جزيئات المشتق الثالث:

$$N_3 = 100 - (N_1 + N_2)$$

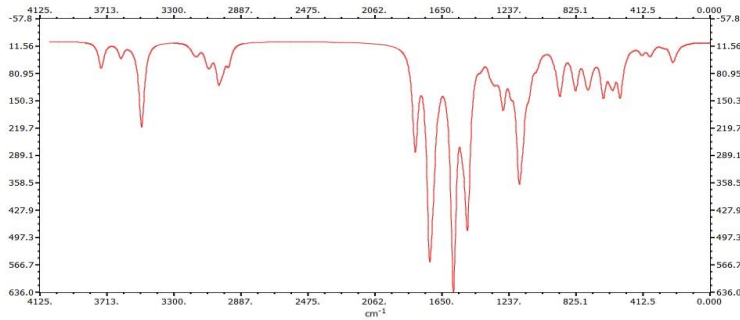
علمًا أن  $T = 300 \text{ K}$   $k\beta = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$

وجد أن عدد جزيئات المشتق الأول 55.6%، والثاني 18.7%، أما المشتق الثالث فبلغت 25.6%.

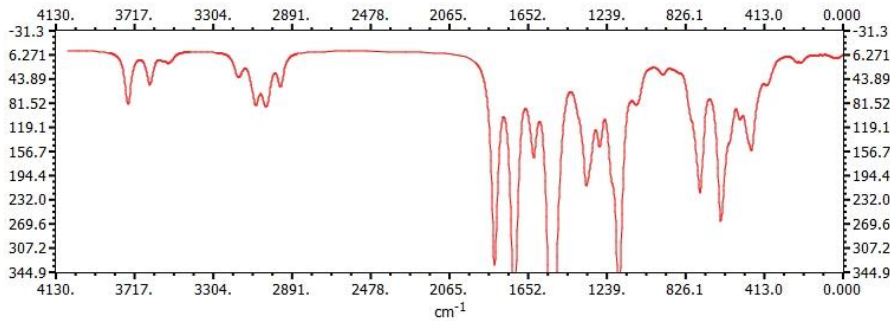
3-4 تواتر اهتزاز الرابطة الأميدية -CO-NH- في المشتقات الثلاثة

تعدّ مطيافية الاهتزاز (Vibration Spectroscopy) أداة فعالة لتوصيف المركبات التي تحوي على روابط من النوع -CO-NH-. حسبنا باستعمال DFT/B3LYP طيف

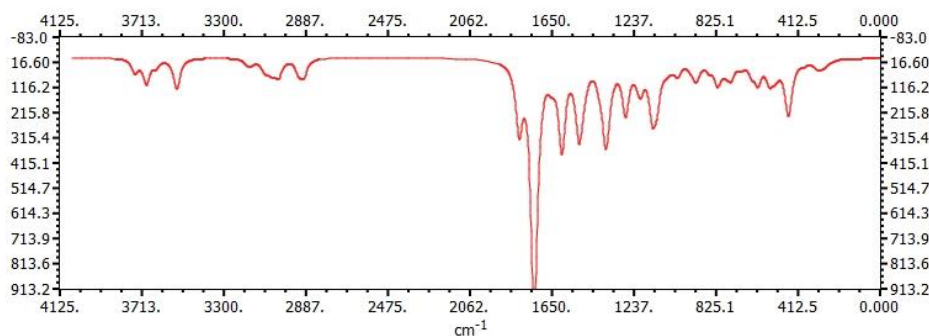
امتصاص الرابطة الأميدية للمشتقات الثلاثة كما هو موضح في الشكل (6). نبين كذلك في الجدول (3) قيم شدة الامتصاص وتوترات الاهتزاز وكذلك أنماط استطالة elongation mode الرابطة -CO-NH-. إذ وجدنا أن أنماط الاستطالة الرابطة -NH- تتراوح من 3629 إلى 3645  $\text{cm}^{-1}$



الشكل (6) طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمشتق (1)



الشكل (7) طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمشتق (2)



الشكل (8) طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمشتق (3)

ندرج في الجدول (3) قيم شدة وتواترات اهتزاز الرابطة الأميدية في المشتقات الثلاث بحسب DFT/B3LYP :

الجدول (3) قيم شدة الامتصاص وتواترات اهتزاز الرابطة الأميدية في المشتقات

الثلاث بحسب DFT/B3LYP

C=O		NH			
الشدة Km/mol	التواتر (cm <sup>-1</sup> )	الشدة Km/mol	التواتر (cm <sup>-1</sup> )		
451	1729	173	3629	(1) المشتق	
83	1744	30	3645	(2) المشتق	
175	1734	34	3639	(3) المشتق	
			3673-3540 3573-3499	أمين أولى	الأرجينين
			3524	غوانيدية	

نلاحظ من الجدول (3) تقارب بين تواتر الرابطة NH والرابطة C=O في المشتقات الثلاثة. يتراوح تواتر الرابطة NH في المشتق (1) بين 3501 إلى 3575 cm<sup>-1</sup>، وهو على توافق جيد جداً مع النتائج التجريبية [16] التي تشير إلى وجود عصابة امتصاص قوية وعصابتين متوسطتي الشدة للرابطة NH في الأמיד بين 3500-3050 cm<sup>-1</sup>. أما شدة الرابطة C=O في الوظيفة الأميدية فهي أضعف بقليل من شدتها في الوظيفة

الكربونيلية في جزيء الأرجنين. وهذا ما يتوافق مع الدراسات التجريبية للمركبات التي تحوي رابطة أميدية على وجود عصابة امتصاص قوية للرابطة C=O ضمن المجال  $1630\text{cm}^{-1}$  و  $710\text{cm}^{-1}$ . وللرابطة NH صابة امتصاص قوية بين  $3050 - 3500\text{cm}^{-1}$  وعصابتها امتصاصي متوسطتي الشدة.

#### 4 - الخلاصة:

تم في هذا العمل التنبؤ عن المواقع المفضلة لتشكل رابطة أميدية في مركب الأرجنين. أظهرت الحسابات الكمومية أن تفاعل الأمين الأولي هو المفضل على الرابطة الغوانيدية وذلك بفارق طاقي مقداره نحو  $15\text{kJ/mol}$ . الجدول رقم (2). كما ظهر لنا أن للإعاقة الفراغية دورًا هامًا في عملية تشكل المشتقات الناتجة واستقرارها. بينت نتائج طيوف الأشعة تحت الأحمر إلى تشكل الرابطة الأميدية في المشتقات الثلاثة وأن أنماط اهتزازها توافق أنماط اهتزاز هذ النوع من الروابط. كما قمنا بالاعتماد على طاقات المشتقات للتنبؤ بمردودها بالاعتماد على علاقة مكسويل؛ إذ وجدنا أن النسبة المئوية الأعلى عائدة للمشتق الأول، ثم المشتق الثالث، وأخيرا الثاني.

**References:**

- 1-Greenberg A. The amide linkage: Structural significance in chemistry, biochemistry, and materials science. John Wiley & Sons; 2000.
- 2-Sudar-Milovanovic E, et al. Benefits of L-arginine on cardiovascular system, *Med chem*. 2016.
- 3-Ragy MM1, Abdel-Hamid HA1, Toni NDM1., Pathophysiological changes in experimental polycystic ovary syndrome in female albino rats: Using either hemin or L-arginine., *J Cell Physiol*. 2018 Nov 15.
- 4-Toral M, Jimenez R1, Montoro-Molina S, et al. Thyroid hormones stimulate L-arginine transport in human endothelial cells., *J Endocrinol*. 2018 Oct 1;239(1):49–62. doi: 10.1530/JOE-18-0229.
- 5- John Mc Mucry, *Organic Chemistry Ninth Edition*, 2017.
- 6-Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Volume 11, Issue 2, January 2001, Pages 215-7, Synthesis and evaluation of caffeic acid amides as antioxidants.
- 7- Yueh-Lun Lee, Ling-Heng Hsu, Yueh-Hsiung Kuoc. Caffeic amide derivatives inhibit allergen-induced bone marrow-derived dendritic cell maturation. *Pharmacological Reports*, Volume 71, Issue 2, April 2019, Pages 194-200.
- 8- Zhi Jiang, Huiqiang Wang, Yanping Li, Yanggen Peng, Yuhuan Li, Zonggen Peng, Yuhuan Li et al. Synthesis and antiviral activity of series of novel N-phenylbenzamide and N-phenylacetophenone compound as anti-HCV and EV71 agents. *National Natural Science foundation of China and Peking Union Medical College* 2013-1007-10.
- 9- Ragy MM1, Abdel-Hamid HA1, Toni NDM1., Pathophysiological changes in experimental polycystic ovary syndrome in female albino rats: Using either hemin or L-arginine., *J Cell Physiol*. 2018 Nov 15.
- 10- *Int J Biol Macromol*. 2019 Jul 15;133:739-753.
- 11- *Sci Rep*. 2017 Jun 21;7(1):3984. doi: 10.1038/s41598-017-04409-x., A change in the aggregation pathway of bovine serum albumin in the presence of arginine and its derivatives., Borzova VA1, Markossian KA1, Kleymenov SY2, Kurganov BI3.
- 12- Becke, A. D., 1988, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. A*, , 38, 3098. (b) Lee, C., Wang, Y. and Parr, R., 1988, Development of the Colle-Salvetti

- conelation energy formula into a functional of the electron density  
Phys. Rev. B, 37, 785.
- 13- Thanaa Shiteh., Adnan Kodlaa., Sulta.Abu-Orabi.,Rushdi Madwar.,  
Adnan Atfeh. Ab initio calculation and spectroscopic study of the  
1,3-dipolar cycloaddition reaction of benzyl azide and acrylic acid.,  
Jordan Journal of Chemistry Voi.6No.1,2011,pp.81-89.
- 14- Bylaska EJ, de Jong WA, Govind N, Kowalski K, Straatsma TP,  
Valiev M, Wang D, Aprà E, Windus TL, Hammond J, Nichols P,  
Hirata S, Hackler MT, Zhao Y, Fan PD, Harrison RJ, Dupuis M,  
Smith DMA, Nieplocha J, Tipparaju V, Krishnan M, Wu Q, Van  
Voorhis T, Auer AA, Nooijen M, Brown E, Cisneros G, Fann GI,  
Fruchtl H, Garza J, Hirao K, Kendall R, Nichols JA, Tsemekhman  
K, Wolinski K, Anchell J, Bernholdt D, Borowski P, Clark T, Clerc  
D, Dachsel H, Deegan M, Dyall K, Elwood D, Glendening E,  
Gutowski M, Hess A, Jaffe J, Johnson B, Ju J, Kobayashi R, Kutteh  
R, Lin Z, Littlefield R, Long X, Meng B, Nakajima T, Niu S,  
Pollack L, Rosing M, Sandrone G, Stave M, Taylor H, Thomas G,  
van Lenthe J, Wong A, Zhang Z. NWChem, A Computational  
Chemistry Package for Parallel Computers, Version 5.1. Pacific  
Northwest National Laboratory; Richland, Washington 99352-0999,  
USA: 2007.
- 15-Andrienko, Grigoriy A., 2015, ChemCraft 1.6 ,  
<http://www.chemcraftprog.com>.
- 16-Shahid moustapha., Emad Hwije.,Hadeel Mosale., Synthesis and  
Theoretical Study of new N-(3-methyl 5-isothiazolyl) maleimide  
derivativs Tishreen University Journal for Research and Scientific  
Studies Vol. (39) No. (3) 2017.