تحضير عدد من مركبات 1 ,3, 4–اوكساديازول والمشتقة من مركبات الكومارين

احمد خضرا حمد و علي عميري محمد عبيد
قسم الكيمياء- كلية التربية-جامعة الموصل
الموصل- العراق

(NJC)

(تاريخ الاستلام 14 /9 /2005) (تاريخ القبول 29 / 4 / 2006)

الخلاصة

تعد مركبات 1 ,3, 4-اوكساديازول من المركبات المهمة والتي لها تأثيرا ت بايولوجية معروفة وكذلك تمتلك استخدامات مختلفة في المجالات الطبية والزراعية والصناعية مما دفع العديد من الباحثين إلى تحضير ودراسة مشتقات عديدة لهذة المركبات. حضر في هذا البحث عدد من معوضات الأوكسا دايازول وباستخدام مشتقات الكومارين كمـواد أولية. شخصت تراكيب المركبات المحضرة الجديدة بالطرأئق الطيفية والفيزيائية.

Abstract

Substituted 1,3,4-oxadiazoles are well known to posses biological activities, and to have important uses in the medical, agricultural and industrial applications. Several compounds of this group were synthesized from coumarin derivatives, the structure of the new compounds were established on the basis of elemental analysis , physical and spectral data

المقدمة

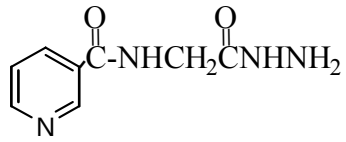
من الأسباب المهمة التي جعلت عدداً من الباحثين يعملون على تطوير طرائق جديدة لتحضير مشتقات الأوكساديازول هي التطبيقات الواسعة لهذة المركبات خاصة في المجال البايولوجي بوصفها مركبات دوائية وفي المجال الصناعي والزراعي، إذ أظهرت مجموعة من مشتقات الأوكساديازول فعالية ضد سرطان الدم[1] ، وكما أظهرت مشتقات أخرى فعالية ضد البكتريا [2،3] ،والفطريات (Aspergillus Niger) والتي تسبب التسمم الغذائي[4] ، أظهرت مشتقات أخرى فعالية ضد الالتهابات [5] ، إما صناعيا فقد استخدمت بوصفها مادة مازة في أعمدة الفصل[6] .

حضرت بعض معوضات 1، 3، 4- أوكساديازول (2) من تفاعل الهيدرازيد(1) مع ثنائي كبريتيد الكاربون وبوجود قاعدة من خلال وسطية الزانثات[7] .

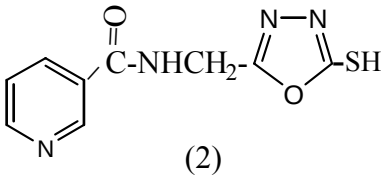
وكذلك حضرت معوضات أخرى للاوكساديازول (4) من تفاعل الهيدرازيد(3) مع مختلف الحوامض الكاربوكسيلة بوجود أوكسي كلوريد الفسفور[8] أو حامض الفسفوريك[9]

كما حضرت معوضات أخرى للاوكساديازول (6) من تفاعل الهيدرازيد(5) مع بروميد السيانوجين[10] .

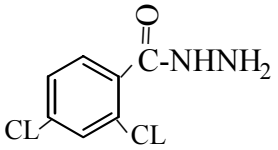
في هذا البحث تم تحضير عدد من معوضات الاوكساديازول الجديدة.



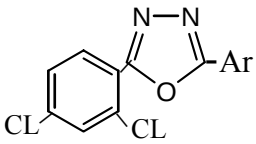
(1)



(2)

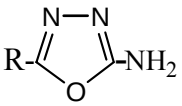


(3)



(4)

(5)



(6)

الجزء العملي

قيست درجات الانصهار باستخدام جهاز Electro thermal Melting Point Apparatus وهي غير مصححة، وكما تم قياس أطياف الرنين النـووي المغناطيسـي للبروتـون ^{1}HNMR باستخدام Hitachi , operating at 60 MHz وباستخدام DMSO-d6 Perkin-Elmer كمذيب مع رباعي مثيل السيلكون كمادة قياسية . أما طيف الأشعة تحت الحمراء فقـد تـم قياسـة باستخدام جهاز Pye Unicam SP1100 Infra red Spectrophotometer وباستخدام أقـراص (KBr) أما طيف الأشعة فوق البنفسجية (U.V) فتم قياسة باستخدام جهـاز Unicam Sp8000 Ultra Violet- Visible Spectrophotometer تم أجراء التحليل الدقيق للعناصر بواسطة جهاز Analyzer (C.H.N.) type 1106 Carlo Erba

تحضير4- مثيل- 7- هيدروكسي كومارين (7)

حضر المركب من تفاعل(0.2 مول،22غم) من الريسورسينول مع (0.2 مول ،26غم) مـن أسيتو خلات الاثيل. وحسب ماورد في الأدبيـات [11]، 98%، درجـة الانصـهار 183-185م°، (المنشورة 185 م°)

4- مثيل-7- 0- (أ يثوكسي كاربونيل مثيل) كومارين (8)

حضر المركـب مـن تفاعـل (0.11 مول،19.36 غم) 4- مثيـل - 7-هيدروكسـي كومارين مع (0.11 مـول، 15.18 غـم) مـن كاربونات البوتاسيوم اللامائيـة و (0.11 مـول، 18.37 غم) من برو مو خلات الاثيل و حسب ما ذكر في الإدبيات[12], 97 % ,درجـة الانصـهار 100- 102م° ,(المنشورة ,102م°)

كومارين - 3 – كاربوكسيلآت الاثيل (9)

حضر المركب من تفاعل (0.12 مـول ،19.2 غـم) مـن مالونـات الاثيـل مـع(0.1 مول،12.2 غم) من الساليسالديهايد و حسب مـا

ورد في الأدبيات[13] ,77 % ,درجة الانصهار92-93 مْ (المنشورة 94 م ه)

4- مثيل -7- كومارينايلوكسي مثيل هيدرازيد (10) وكومارين -3- هيدرازيد الحامض الكاربوكسيلي (11)

الطريقة الأولى[12]

يصعد مزيج من (1 . 0 مول) من الإستر(8 أو 9) مع (0.15 مول ,7.26سـم^3) مـن الهيدرازين المائي(99 %) فـي 100سـم^3 مـن الإيثانول المطلق لمدة (10ساعات) ,يبرد المحلول ثم يبخر تحت ا لضغط المخلخل فيتكون راسـب أبيض يفصل الراسب المتكون بالترشيح ويغسـل بالماء البارد ويجفف وتعـاد بلورتـة باسـتخدام الايثانول. الثوابت الفيزياوية والخواص الطيفيـة موضحة فـي الجـدولين (1 و 2) .

الطريقة الثانية

يصعد مزيج مـن (0.05 مـول) مـن الإستر(8 أو 9) مع (25 سم^3) من الهيدرازين المائي (99 %) لمدة (45 دقيقة) , يبرد المحلول حيث يتكون راسب أبيض يفصل الراسب المتكون بالترشيح ويغسل بالماء وتعاد بلورتـة باسـتخدام الإيثانول.

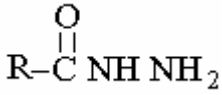
تحضير 5- (4- مثيل- 7- كومارينايلوكسـي مثيل) -2- امينو- 1، 3، 4 –أوكسـاديازول[14] (12) و 5- (3- كومارينايل) -2- أمينو – 1، 3،4 –أوكسادايازول [14](13)

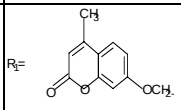
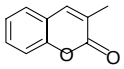
يصعد مزيج من (0.005 مول) مـن أحـد الهيدرازيدين (10 أو 11) مـع (0.005 مـول، 0.6غم) من بروميد السيانوجين في (50 سم^3) من الميثانول لمدة (3 سـاعات) . يبـرد مـزيج التفاعل ويعادل باستخدام بيكاربونات البوتاسيوم ثم يضاف الى مجروش الثلج فيتكون راسب يفصـل الراسب المتكون بالترشيح ويجفف وتعاد بلورتـة بالكلورفورم.الثوابت الفيزياوية والخواص الطيفية مبينة في الجدول (3، 4) .

تحضير [5- (4- مثيل-7 – كومارينايلوكسـي مثيل)]-2- (4- أمينـو فنيـل)- 1، 3، 4- أوكسادايازول[9] (14) و 5-(3-كومارينايل)-2- كلورومثيل 1، 3، 4-أوكسادايازول (29).

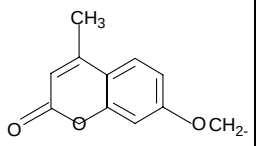
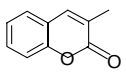
يضاف (10 سم^3) من حامض الفسـفوريك (85%)الى (0.01 مول) من أحد الهيدرازيدين (10أو 11) ويسخن المزيج إلى (120 مه) مـع التحريـك ويضـاف تـدريجيا ولمـدة (20 دقيقة)(0.01 مول) من أحد معوضات الحوامض الكاربوكسيلية. يسـتمر تسـخين المـزيج مـع التحريك عند هذة الدرجـة لمـدة (24 سـاعة) بعدها يفصل الراسب المتكون ويغسل بالماء وتعاد بلورتة باستخدام الأيثانول . الثوابـت الفيزياويـة والخواص الطيفية موضحة في الجدولين (5 و6)

جدول (1) : الثوابت الفيزياوية لمركبات الهيدرازيد

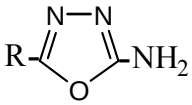


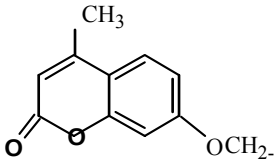
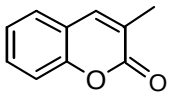
Compd. No.	R	M.p. °C	Yield %	Color	Analysis Calc./ Found C. H. N.
10		201-204	94	أبيض	58.06 4.8 3 11.29 57.88 4.78 11.13
11		205-206	85	أصفر	58.82 3.92 13.72 58.46 4.01 13.58

جدول (2) : الخواص الطيفية لمعوضات الهيدرازيد

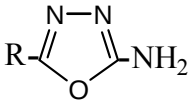
Compd. No.	R	U.V λmax nm EtOH	I.R νcm^{-1} N-H	I.R νcm^{-1} C=O	^{1}HNMR δ(ppm) Solv. DMSO-d6
10		248	3500	1680	2.2(s,3H) CH3 4.2(b,2H)NH2 5.1(s,2H)OCH2 6.12-7.5(m,4H)CH, Ar-H 9.0(b,1H)CONH
11		310	3550	1660	4.0(b,2H)NNH2 7.2-7.63(m,4H)Ar-H 8.9(b,1H)CONH 8.72(s,1H)CH

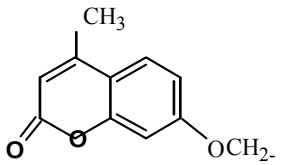
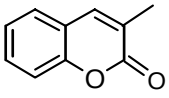
جدول (3) : الثوابت الفيزياوية لمعوضات 2-أمينو- 1، 3، 4- أوكساديازول



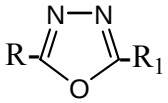
Compd. No.	R	M.P. °C	Yield %	Color	Analysis (Calc./ Found.)		
					C.	H.	N.
12		220-2	73	أصفر فاتح	57.14 56.89	4.02 3.98	15.38 15.22
13		178-180	50	بني	57.64 57.41	3.05 3.00	18.34 18.24

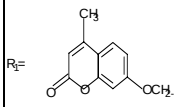
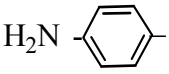
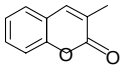
جدول (4) : الخواص الطيفية لمعوضات 2-أمينو- 1، 3، 4- أوكسادايازول



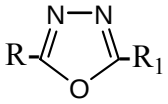
Compd. No.	R	U.V λmax nm EtOH	I.Rν cm^{-1} N-H C=N C-O-C	^{1}HNMRδ(ppm) Solv. DMSO-d6
12		259	3500 1650 1100	2.3 (s, 3H) CH3 3.0 (b, 2H) NH2 4.8 (s, 2H) OCH2 6.1 (s, 1H) CH 6.7- 8.0 (m, 3H) Ar-H
13		305	3450 1650 1100	

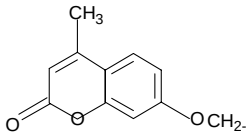
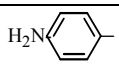
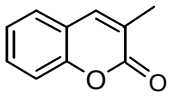
جدول (5) : الثوابت الفيزياوية لمعوضات 1، 3 ،4- أوكسادايازول



Cpd. No.	R	R1	M.P. °C	Yield %	Color	Analysis (Calc. / Found.)		
						C.	H.	N.
14			180-2	91	أصفر فاتح	65.32 64.99	4.29 4.32	12.03 11.88
29		CLCH2-	225-7	53	أصفر فاتح	54.81 54.33	3.58 3.65	9.13 9.08

جدول (6) : الخواص الطيفية لمعوضات 1، 3، 4- أوكساديازول



Cpd. No.	R	R1	U.V λmax nm EOH	I.R ν cm^{-1} N-H C=N C-O-C	HNMR δ(pmm) Solv. DMSO-d6
14			254	3350 1660 1095	4.1 (b,2H) NH2 2.2 (s,3H) CH3 4.7 (s,2H,) OCH2 6.2(s,1H) CH 6.7-7.6(m,7H) Ar-H
29		$CLCH_2$-	327	--- 1610 1180	

تحضير [5-(4-مثيـل -7- كومارينياوكسـي مثيـــل)-2- أيمـــين معـــوض – 1، 3،4 – أوكسادايازول[15] (28-15).

يصعد مزيج من (0.01 مول) مـن أحـد المركبين (12 أو 14) مع (0.01 مول) من أحد معوضات الألديهايد في (50 سم^3) من الآيثـانول بوجود قطرتين من البيبريدين لمدة (2سـاعة) . بعدها يبخر المذيب تحت الظغط المخلخل ويبـرد المتبقي في حمام ثلجي ليعطي راسـب، يفصـل الراسب المتكون بالترشيح وتعاد بلورتة باستخدام الايثانول .الثوابت الفيزياوية مبينة قي الجـدولين (7 و 8).

تحضـــير [5- (3- كومارينايـــل) -2- (بنزوثايـــازول-2- ثايومثيـــل) – 1، 3، 4 – أوكسادايازول[16] (30).

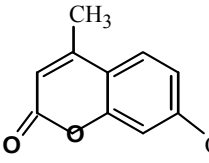
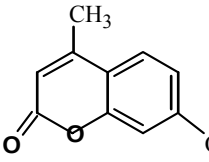
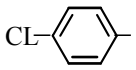
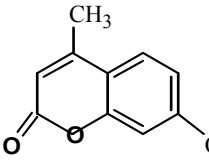
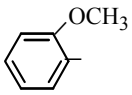
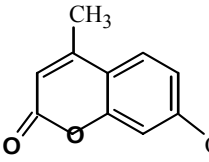
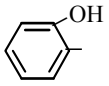
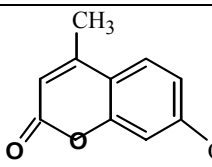
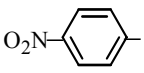
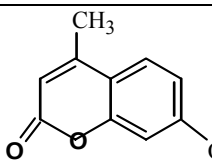
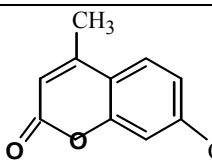
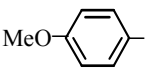
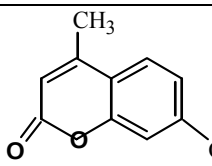
يصعد مزيج من (0.001 مول، 0.26 غم) من المركب (29) مع (0.001 مول ،0.17 غم) من 2- مركبتوبنزوثايازول بوجود (0.002 مول ، 0.08 غم) من هيدروكسيد الصوديوم المذاب في (20 سم^3) من الماء لمدة (ساعتين). يبرد المزيج ويعادل باستخدام حامض الهيدروكلوريك المخفف، فيتكون راسب يفصل الراسب المتكون بالترشيح ويغسل بالماء وتعاد بلورتة باستخدام الايثانول. الثوابت الفيزياوية و الخواص الطيفية موضحة في الجدول (9 و 10).

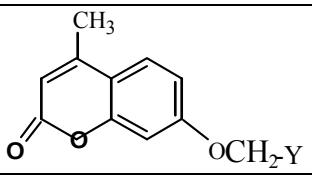
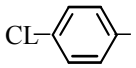
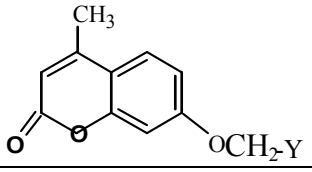
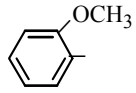
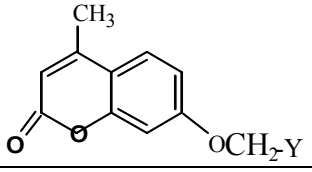
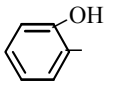
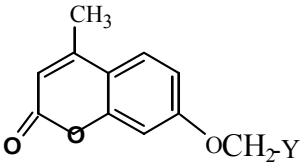
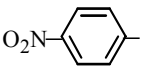
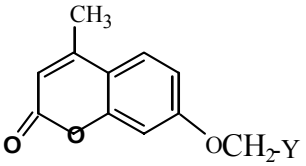
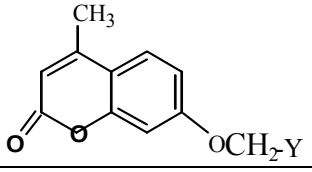
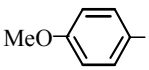
تحضير[5-(3- كومارينايل) -2-(4- نترو أنيلينومثيـل)1 , 3, 4-أوكسـادايازول[17](31) و[5- (3- كومارينايـل) -2- (4- بيريـدينايل أمينو مثيل) – 1،3، 4 – أوكسادايازول[17]-(32).

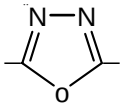
يصعد مزيج مـن (0.0025 مـول ،0.65 غم)من المركب (29) مع (0.0025 مل) من 4- نترو أنيلين أو 4- أمينو بيريدين في (20 سـم^3) من البيريدين لمدة (6 ساعات)، يبخـر المـذيب ويضاف المتبقي الى مجروش الثلج الحاوي على قطرات قليلة من حامض الهيدروكلوريك المخفف مع التحريك. يفصل الراسب المتكون بالترشـيح ويغسل بالماء البـارد ويجفـف وتعـاد بلورتـة باستخدام الإيثانول .الثوابت الفيزياوية والخـواص الطيفية مبينة في الجدولين (9 و10).

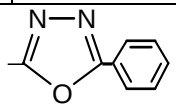
جدول (7) : الثوابت الفيزياوية لمعوضات 2- إيمين معوض 3،1 ،4- أوكسادايازول

$R_1\text{-}N{=}C(H)\text{-}R_2$

Compd. No.	R1	R2	M.P. °C	Yield %	Color	Analysis (Clac. / Found.) C.	H.	N.
15			236-8	60	بني فاتح	66.48 65.99	4.15 4.08	11.63 11.54
16			238-240	56	أصفر	60.68 60.38	3.53 3.41	10.61 10.09
17			232-4	55	أصفر	64.45 64.23	4.34 4.38	10.74 10.65
18			228-230	58	أبيض	63.66 63.41	3.97 4.00	11.14 11.08
19			219-220	40	أصفر فاتح	59.11 58.85	3.44 3.36	13.79 13.62
20			240-3	43	أبيض	61.01 60.79	5.08 5.00	15.81 15.62
21			220-3	54	أصفر فاتح	64.45 64.19	4.34 4.24	10.74 10.63
22			169-170	43	أبيض	71.39 70.98	4.34 4.27	9.61 9.52

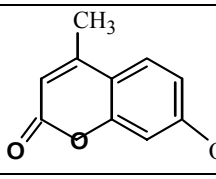
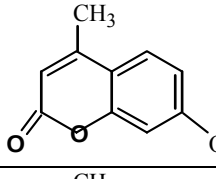
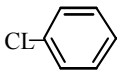
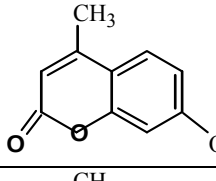
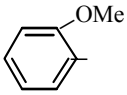
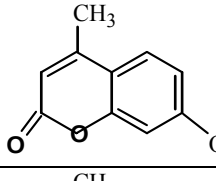
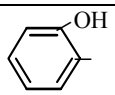
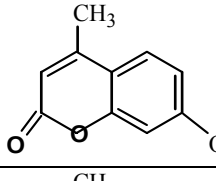
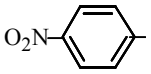
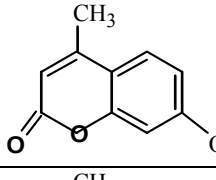
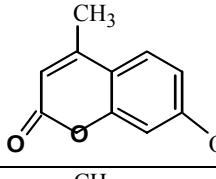
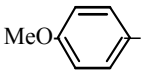
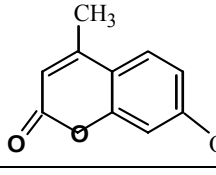
23			176-8	39	أصفر فاتح	66.17 65.88	3.81 3.72	8.90 8.78
24			166-8	36	أبيض	69.37 68.96	4.49 4.41	9.61 9.52
25			171-3	34	أبيض	68.87 68.59	4.19 4.08	9.27 9.16
26			175-176	30	أبيض	64.73 64.58	3.73 3.64	11.61 11.05
27			170-172	33	أبيض	66.97 66.69	5.11 5.06	13.02 12.85
28			149-150	37	أصفر	69.37 68.98	4.49 4.39	9.61 9.52

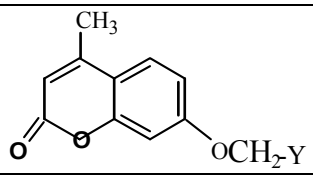
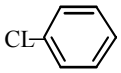
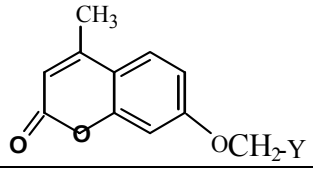
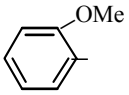
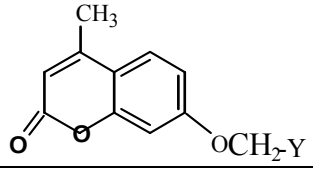
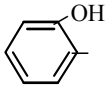
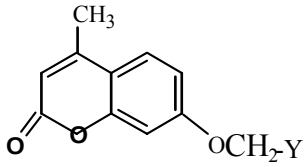
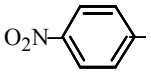
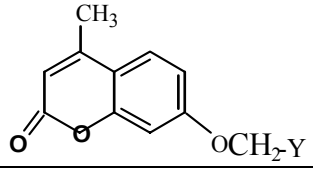
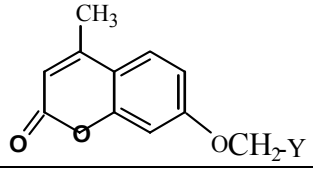
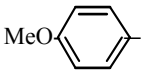
X= 

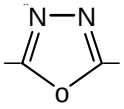
Y= 

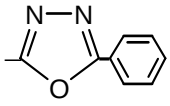
جدول(8) : الخواص الطيفية لمعوضات 2- إيمين معوض – 1، 3' 4- أوكساديايازول

$$R_1\text{-}N{=}C(H)\text{-}R_2$$

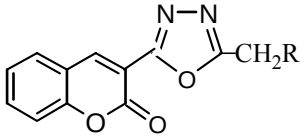
Compd. No.	R1	R2	U.V λmax nm EtOH	I.R νcm^{-1}	
				C=N	C-O-C
15			335	1630	1100
16			317	1630	1120
17			323	1640	1110
18			326	1640	1120
19			319	1650	1100
20			327	1630	1100
21			330	1650	1120
22			324	1640	1120

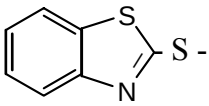
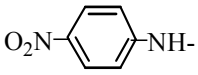
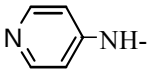
23			315	1640	1110
24			297	1640	1100
25			288	1630	1110
26			328	1650	1110
27			302	1640	1100
27			332	1630	1120

X= 

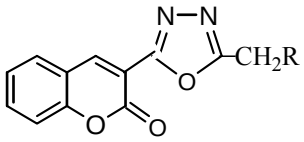
Y= 

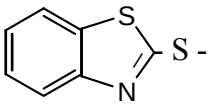
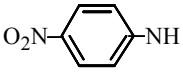
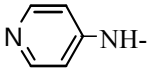
جدول (9) : الثوابت الفيزيائية لمعوضات 2- مثيل معوض 1، 3، 4- اوكساديازول



Compd. No.	R	M.P. °C	Color	Analysis (Calc./ Found)		
				C.	H.	N.
30		148-150	أصفر فاتح	58.01 57.77	2.79 2.68	10.68 10.49
31		194-196	أصفر غامق	59.34 58.99	3.29 3.21	15.38 15.29
32		200-202	أصفر	63.75 63.49	3.75 3.68	17.50 17.38

جدول (10): الخواص الطيفية لمعوضات 2- مثيل معوض – 1 ، 3،4- أوكساديازول



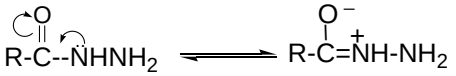
Compd. No.	R	U.V λmax nm EtOH	I.R νcm^{-1}		
			N-H	C=N	C-O-C
30		336	-----	1650	1090
31		363	3250	1640	1120
32		310	3400	1640	1130

المناقشة

أستخدم في هذا البحث عدد من مشتقات الكومارين بوصفها نواة لتحضير عدد من المركبات خماسية الحلقة غير المتجانسة

تم تحضير الأستر (8) من خلال الإزاحة النكلوفيلية للبروم في مركب بروموكلات الأثيل بواسطة مجموعة الهيدروكسيل في المركب 4-مثيل -7-هيدروكسي كومارين(7) كما حضر الاستر (9) من خلال تفاعل نوفينا جيل الذي يتضمن تكاثف الساليسالديهايد مع ثنائي أثيل المالونات بوجود 4- مثيل بيبريدين .وهذه المركبات شخصت حسب ماورد في الأدبيات[12,13]

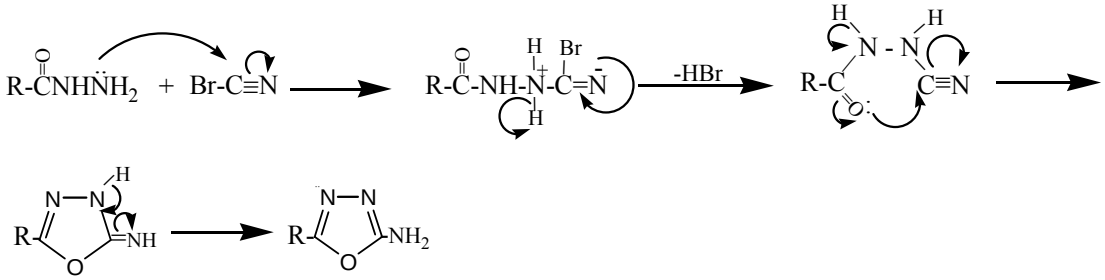
الهيدرازيدات (10 أو 11) تم الحصول عليها من خلال تفاعل الاستر (8 أو 9) مع الهيدرازين المائي في الايثانول . شخصت مركبات الهيدرازيد الناتجة طيفيا حيث أظهر طيف الأشعة الحمراء حزما عند (3550cm $^{-1}$- 3500) تعود الى اهتزاز المط لمجموعة (N-H) ولوحظ أن مجموعة الكاربونيل قد حصل لها إزاحة الى تردد أوطأ(cm^{-1} 1660-1680) مقارنة بأمتصاص مجموعة كاربونيل الاستر($1740cm^{-1}$) ، ويعود السبب في ذلك الى وجود ظاهرة الرنين في حالة الهيدرازايد التي تعمل على تقليل صفة الآصرة المزدوجة(C=O) فيقل ثابت الاصرة وينخفض ترددها[18] .



أماطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون فتميزبأختفاء الحزمتين الثلاثية والرباعية واللتين تعودان الى الاستر وظهور حزم جديدة في الموقع (4.0-4.2 ppm) تعود الى بروتونات المجموعة (N-NH2) ، وحزمة عريضة عند (8.9- 9.0 ppm) تخص بروتونات المجموعة (CONH) ، وظهرت بقية الحزم في الاماكن المتوقعة لها.

وأظهر طيف الأشعة فوق البنفسجية حزما لأعلى امتصاص عند أطوال موجية تتراوح بحدود (λ max((248- 310 nm)، جدول (2) يوضح الخواص الطيفية.

تم تحضير 2- أمينو-3،1، 4-أوكسادايازول(12 أو 13)عن طريق تفاعل الهيدرازيد مع بروميد السيانوجين والميكانيكية المقترحة هي



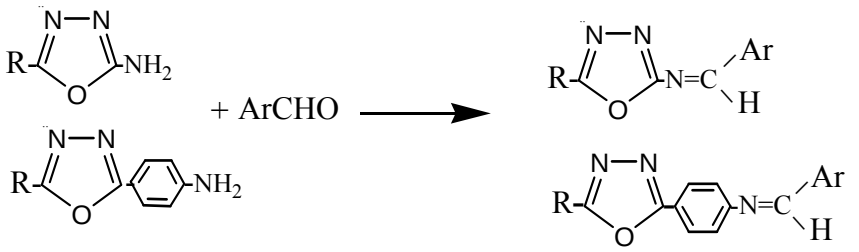
شخصت هذة المركبات طيفيا، إذ تميز طيف الأشعة تحت الحمراء باختفاء حزمة امتصاص المط لمجموعة الكاربونيل (C=O) التي تعود الى الهيدرازيد وظهور حزمة عند (cm^{-1} 1100) تعود الى المط المتناظر لمجموعة (C-O-C)، وحزم عند ($1650cm^{-1}$) تعود الى مط المجموعة (C=N)،كما ظهرت حزمة عريضة عند (3450-$3500cm^{-1}$) تعزى الى مط المجموعة (N-H) وأظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون حزمة عند (3.0-3.2 ppm) تعود الى امتصاص بروتونات المجموعة (NH2) المعوضة على حلقة الاوكساديازول ، وظهرت بقية الحزم في ألاماكن المتوقعة لها. بينما أعطى طيف الأشعة فوق البنفسجية حزما لأعلى امتصاص عند مدى

الأط ـ وال الموجيـ ـة (λ max (259-305 nm.
الخواص الطيفية مبينة في الجدول (4).

وكذلك حضر المركبين (14 و29) مـ ـن مفاعلة مركبات الهيدرازيد (10 ،11) مـ ـع 4- أمينوحامض البنزويك وكلوروحـ ـامض الخليـ ـك بوجود حامض الفسفوريك (85%) .

شخصت هذة المركبات طيفيا، حيث أظهـ ـر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة بـ ـين (-1090 1180cm^{-1}) تعود الى المط المتناظر لمجموعة (C-O-C) ، وحزمة بين (1600-1650cm^{-1}) عائدة المط المجموعة (C=N) ، أما نتائج الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركـ ـب(14)فقـ ـد أعطى حزمة عند(4.1ppm) تعود الى امتصاص بروتونات المجموعة (NH2) المعوضـ ـة علـ ـى الحلقة الاروماتية وظهرت بقية الحزم في ألاماكن المتوقعة لها . أما طيف الأشعة فوق البنفسجية فقد أعط حزما لاعلىأمتصاص عندالاطوال الموجيـ ـة (λ max (245-363nm . الخـ ـواص الطيفيـ ـة مبينة في الجدول (6).

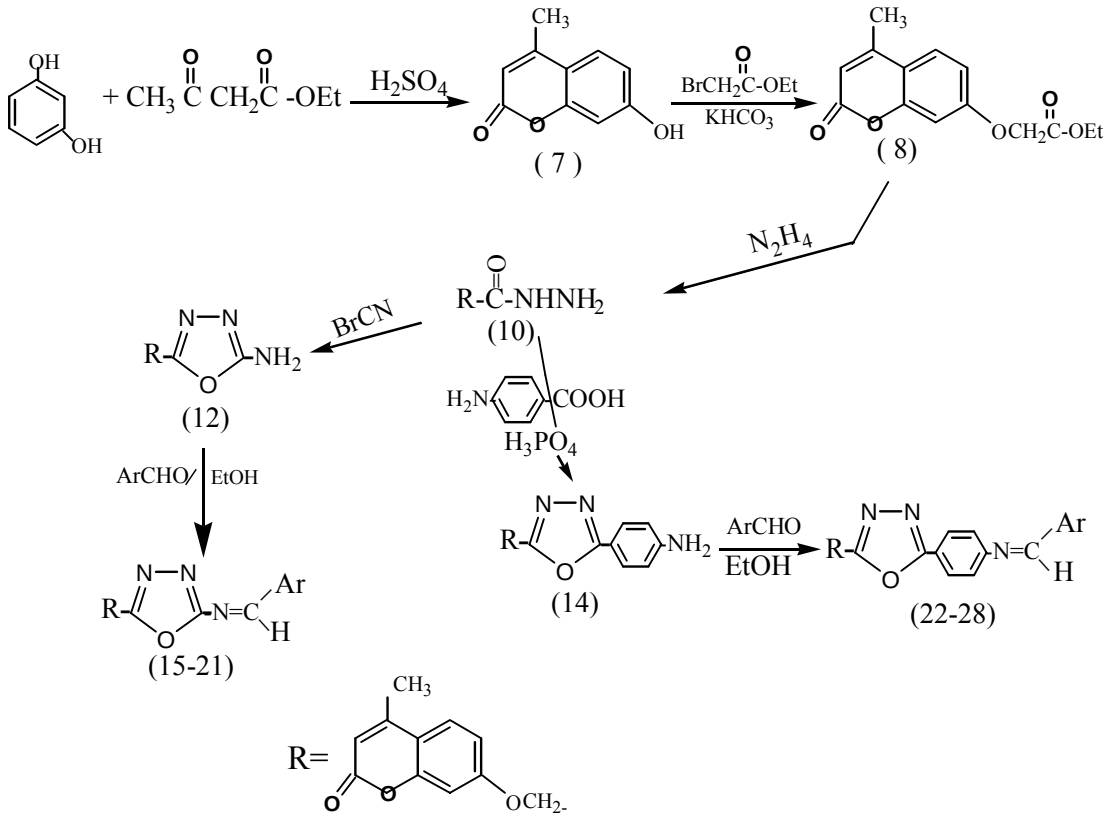
حضرت مركبات 2-أيمين معوض -1، 3، 4- اوكساديايازول (28-15) مـ ـن تفاعـ ـل 2- أمينو-1، 3، 4- أوكساديايازول (12 و14) مـ ـع الديهايدات مختلفة وكل الأتي .



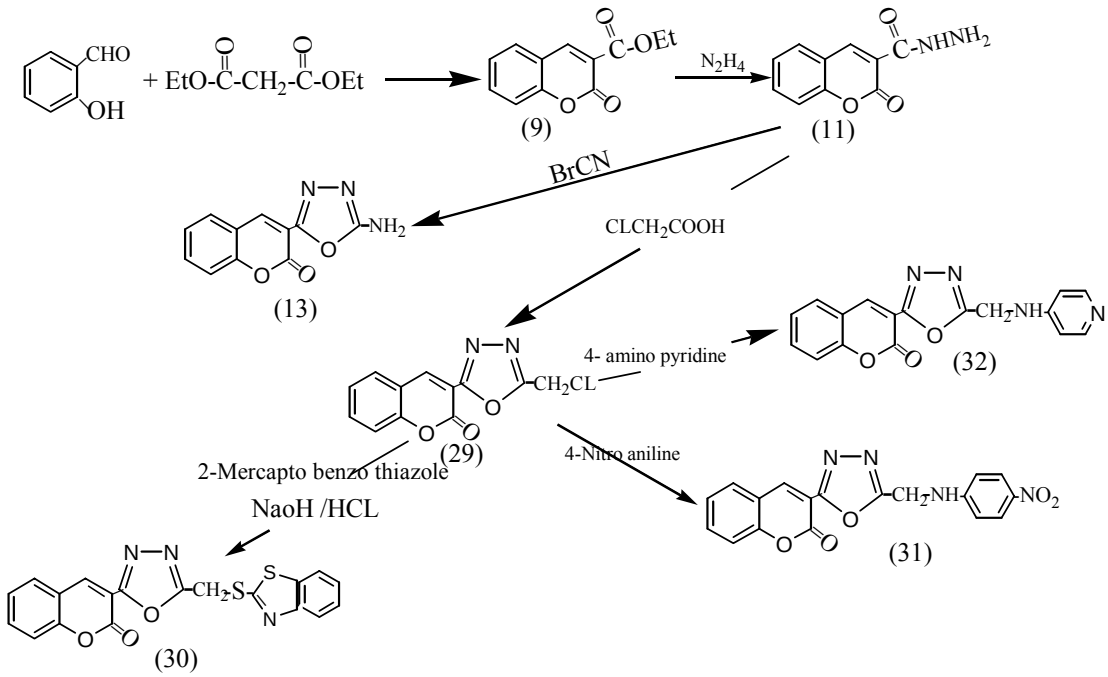
تم تشـ ـخيص هـ ـذة المركبـ ـات باسـ ـتخدام الطرائق الطيفية، إذ تميز طيف الأشـ ـعة تحـ ـت الحمراء باختفاء الحزم العائدة لمط المجموعة(-N H) ،وظهـ ـور حزمـ ـة قويـ ـة عنـ ـد (-1630 1650cm^{-1}) تعود الى مط المجموعـ ـة (C=N) ،وظهرت بقية الحزم في المناطق المتوقعة لهـ ـا، بينما أعطى طيف الأشعة فوق البنفسجية حزمـ ـا لأعلى امتصاص عند أطوال موجية تتراوح بين (λ max (288-335nm ،الخـ ـواص الطيفيـ ـة مبينة في الجدول (8) .

أما المركب 5- (3- كومارينايـ ـل) -2- (بنزوثايـ ـازول -2- ثـ ـايو مثيـ ـل)-1، 3، 4- أوكساديايازول (30) فقد حضر مـ ـن مفاعلـ ـة 2- كلورومثيل – 1، 3، 4- أوكساديايازول مـ ـع 2- مركبتـ ـو بنزوثايـ ـازول بوجـ ـود هيدروكسـ ـيد الصوديوم. بينما حضر المركبان (31 و 32) من مفاعلـ ـ ـ ـة 2- كلورومثيـ ـ ـ ـل – 1، 3 ،4 – أوكساديايازول مع 4-نترو أنيلـ ـين أو 4- أمينـ ـو بريدين .

تم تشخيص هذة المركبات طيفيا، إذ أظهـ ـر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة عند (790cm^{-} ^{1}) تعود الى اهتزاز المجموعـ ـة (CH2-S-C) فيمـ ـا يخـ ـص المركـ ـب (30) وحـ ـزم عنـ ـد (1390,1500cm^{-1}) تعود الى مط المجموعـ ـة (NO2) بخصوص المركب (31) وظهرت حزم عند (3250- 3400 cm^{-1}) تعود الى المجموعـ ـة (N-H) بالنسبة الـ ـى المـ ـركبين (31 و 32) وظهرت بقية الحزم في ألاماكن المتوقعـ ـة لهـ ـا . بينما أعطى طيف الأشعة فوق البنفسـ ـجية أعلـ ـى حزم امتصاص عند أطوال موجية تتراوح بـ ـين (310- 363nm) λ max . الخـ ـواص الطيفيـ ـة مبينة في الجدول (10) .



مخطط (1) : تحضير بعض معوضات الاوكساديازول المشتقة من 4- مثيل -7- هيدروكسي كومارين .



مخطط (2) : تحضير بعض معوضات الاوكساديازول المشتقة من كومارين -3- كاربوكسيلات

المصادر

1- A.Mansour; M.Eaid and S.A.M. Khali; "Synthesis and reaction of some new heterocyclic carbohyrizide and related compounds as potential anti cancer agents "Molecules, 744-755, (2003) Internet.

2- M.A. Salama; F.M.A. Moti; A.A.G. Ghattas and A.Abduilah, ***Egypt. J. Chem.*** , 1981, **24**,1, 47.

3- A.H. EL- masry; H.H.Fahmy and S.H. Ali, "Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivative. Molecules, 5, 1429-1438, (2000) .Internet.

4- R.B. Pathak, U. Srivasatava and S.C. Rahel; ***J. Indian Chem.Soc.***, 1982, **LIX,** 776.

5- A.EL.Azzouny; Y.A.Makled and H. Bartsch, "Synthesis and pharmacological evaluation of fenamate analogues; 1,3,4- oxadiazole-2-ones and thion . Introduction Symposium on Medicinal Chemistry (2004). Internet.

6- C.K.Lai and Y.C.Ke., "Heterocyclic 1,3,4- oxadiazole as columnar cor , " Tylor and Francis Group, 29, 915-920, (2002) Internet.

7- Ahmad Kh.Ahmad, Ph. D. Thesis, College of Eduction, University of Mosul, Iraq. (1998).

8- E.H.El. Tamaty; M.E. Adel – Fattah and T.M. El.Deen, ***Indian Journal of Chemistry***, 1996, **35B**, 1067.

9- SH. M.Said, Ph. D. Thesis, College of Science, University of Mosul, Iraq (1999).

10- K. Larc; P. Patel; Upadhyay and H.Parekh, ***Indian Journal of Chemistry***, 1996, **35B**, 1062.

11- A.O.Fitton and R.K. Smalley, "Practical heterocyclic chemistry" Academic Press, London and New York, p. 197, (1968).

12- M.I.Husain; M.K. Shukla and S.K. Agarwal, ***J. Indian Chem. Soc***., 1979, **LVI**, 306.

13- H.A. Shah and R.C. Shah; ***J. Chem. Soc.***, 1939, **Part 1**, 132.

14- T. Ramalingam ; A.A. Deshmukh; P.B. Sattur; U.K. Sheth and S.R. Naik , " Synthesis and pharmacology of 2,5 – disubstituted – 1,3,4 – oxadiazole " , ***J. Indian Chem. Soc***., 1981, **LVIII** , 269.

15- M.M.Dutta and J.C.S. Kataky; ***Indian Journal of Chemistry***, 1992, **31B,** 139.

16- W.J. Kenney; J.A. Walsh and D.A. Davenport , ***J. Am.Chem. Soc.***, 1961, **83**, 4019.

17- M. I. Husain and M.R. Jamali; ***Indian Journal of Chemistry***, 1987, **27B**, 43.

18- R.M. Silverstein; G.C. Bassler and T.C. Morrill; "Spectrometric identification of organic compounds "3rd Edn. John Willy and Sons, Inc., New York, 106, (1974).