تحضير عدد من مركبات الأوكسادايازول المشتقة من 4- مثيل كاربوستريل الجديدة ذات الفعالية البايولوجية المتوقعة

أحمد خضر أحمد و خالد عبد العزيز البدراني

قسم الكيمياء-كلية التربية- جامعة الموصل كلية الزراعة والغابات -جامعة تكريت

(NJC)

(تاريخ الاستلام 7 / 4 / 2008) (تاريخ القبول 25 / 1 /2009)

الخلاصه

حضر المركب 4- مثيل كاربوستريل (8) عن طريق تحولق الاسيتوأستنالايد بوجود حامض الكبريتيك المركز. الاستر(9) حضر من مفاعلةالمركب (8) مع برومو خلات الاثيل . تم تحويل الاستر إلى الهيدرازيد المقابل (10) من خلال تفاعل الاستر(9) مع الهيدرازين المائي . 1- فور ميل هيدرازين (11) حضر مـن تفاعل الهيدرازيد مع حامض الفورميك 99% ، تم تحولق المركب (11) بواسطة خماسـي أوكـسيد ثنـائي الفسفور إلى معوض الاوكسادايازول (12) . أستخدم الهيدرازايد (10) كـذ لـك فـي تحـضير مـشتقات الثايوسيميكاربازيد (13- 15) من مفاعله الهيدرازايد مع معوضات الايزوثايوسيانات .

تم تحضير 4،3،1 أوكساديازول (16-18) من خلال تحولق ألثايوسيميكاربازيد باسـتخدام أوكـسيد ألزئبق وكذلك تم تحضير معوضات 4،3،1- أوكسادايازول (19-24) عن طريق مفاعله الهيدرازيـد مـع حوامض كاربوكسيليه مختلفة بوجود حامض ألفسفوريك 0 مركب الاوكسادايازولين -5-أون (25) حـضر من تفاعل الهيدرازيد مع الفوسجين المذاب في ألتاوين 0 إما مشتق الاوكسادايازول -5- ثـايول (26) فقـد حضر من تفاعل الهيدازيد مع ثنائي كبريتيد الكاربون بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم وأستكما لا لخطـة تـم تحضير المركب 4،3،1- اوكسادايازول -5- ثايومثيل (27) عن طريق تفاعل المركب (26) مـع يوديـد المثيل وخلات الصوديوم وأخيرا المركب 5،2- ثنائي معوض 4،3،1- اوكسادايازول (28) تم تحضيره من تفاعل الاستر(9) مع الهيدازيد (10) بوجود حامض الفسفوريك

Abstract

4-Methyl-2-hydroxy quioline (carbostyril) (8) was prepared via cyclization of acetoacetanilide in presence of concentrated sulfuric acid. The ester (9) was synthesized from the reaction of (8) with ethyl bromo acetate

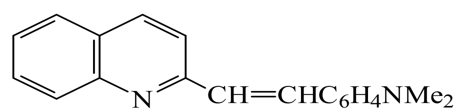
The hydrizide (10) was prepared from the reaction of ester (9) with hydrazine hydrate. 1- Formal hydrazine (11) was prepared from the reaction of hydrized with formic acid 98%. Cyclization of (11) with P2o5
give 1, 3, 4-substituted oxadiazole (12).

The hydrazide (10) was used also for the preparation of thiosemicarbazide derivatives (13-15) , some substituted 1,3,4-oxadiazole (16-18)synthesized from cyclization of thiosemicarbazides using mercuric oxide, the hydrazide was used also in the

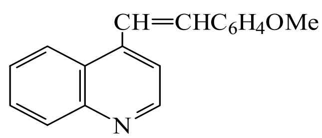
preparation of substituted 1,3,4- oxadiazole (19-24) through its reaction with various carboxylic and in the presence of phosphoric acid. Also oxadiazole-5- one compound (25) was synthesized from the reaction of hydrized with phosgene dissolved in toluene. The hydrazide (10) was reacted with carbon disulfide in alcoholic base medium to produce the 1,3,4- oxadiazole- 5- thiole(26) and 1,3,4-oxadiazole -5- methylthio (27) were synthesized from the reaction of compound (26) with methyl iodide in presence of sodium acetate. To complete the plan of study, 2, 5-disbstituted 1, 3, 4-oxadiazole (28) were synthesized from the reaction of ester (9) with hydrazide (10) in the presence of phosphoric acid.

المقدمة

تعتبر مركبات الكوينولين من المركبات المهمة والتي لها تطبيقات واسعة في المجال الطبي والبايولوجي والصناعي . فلقد استخدمت كعقارات في معالجة الملاريا [1] . وعند التعويض على الموقع(2) بمجموعة الهيدروكسيل يعطي فعالية اكبر ضد الملاريا [2] . حظيت مركبات ستا يريل كوينولين (1و2) باهتمام واسع من قبل الباحثين لفعاليتها ضد عدد من الأمراض مثل اللوكيميا وكمواد مثبطة للبكتريا والفطريات[3].

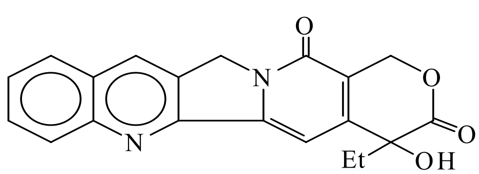


(2)



(1)

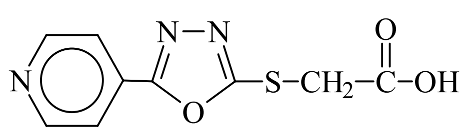
كذلك لقي المركب كامبتوثيسين(3) المستخاص من بعض النباتات اهتماماً كبيراً لفعاليته المضادة لأنواع متعددة من مرض السرطان[4].



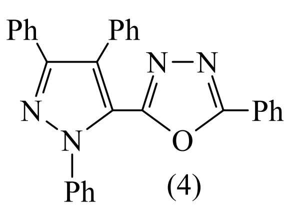
(3)

وكذلك وجد أن مشتقات أخرى من الكوينولين أظهرت فعالية ضد الفيروسات[4].

لأهمية هذه المركبات فقد تم تحضير مشتقات جديدة لهذه المركبات والحاوية على حلقة الأوكسادايازول، حيث ان لهذه الحلقة أهمية كبيرة من الناحية الطبية حيث وجد أن للمركب(4) فعالية ضد مرض سرطان الدم[5] ووجد إن للمركب(5) فعالية ضد البكتريا [6] .

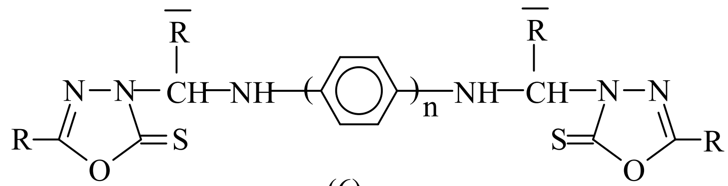


(5)



(4)

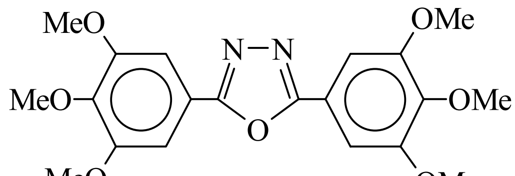
ووجد أن لمركبات الاوكسادايازول ثنائية الجريئة مثل المركب (6) فعالية ضد الفطر *(Aspergillums Niger)* الذي يسبب التسمم الغذائي [7].



(6)

n = 1, 2; R = Ar; R` = H, CH_3, C_6H_5

صناعياً استخدم المركب (7) بوصفه مادة مازه في أعمدة الفصل[8]



(7)

الجزء العملي

قيست درجات الانصهار باستخدام جهاز (Electro thermal melting point Apparatus) وهي غير مصححة، أما طيـف الأشـعة تحـت الحمراء فقد تم قياسه باستخدام (Pye Unicam SP1100 infrared Spectro photometer)

تحضير 4-مثيل كاربوستريل[9] (8) :

في دورق دائري مناسـب يـسخن (15 سم^3) من حامض الكبريتيك المركز باستخدام حمام مائي عند درجة حرارة (70-75 °م)، ثم يضاف عند هذه الدرجة (0.05 مـول، 10 غـم) مـن الاسيتواسيتاناد بشكل تدريجي مع التحريك لمـدة (10-15) دقيقة). يصعد المزيج إلى درجة حرارة (95 °م) لمدة (30) دقيقة. يبرد الناتج إلى درجة حرارة (60-65 °م) ويضاف إلى ماء مثلج مـع التحريك. يفصل الراسب بالترشيح ويغـسل (4) مرات بالماء ومرتين بالميثـانول. تعـاد بلـورة الراسب من الايثانول (99%) ليعطي راسبا ابيضا درجـة انـصهاره (219-222 °م)، الأدبيـات (222-224 °م)، النسبة المئوية (91%).

تحضير 2-(o-ايثوكسي كاربونيل مثيل) ليبدين[10] (9) :

يصعد مزيج مـن المركـب (8) (0.37 مول، 5.9 غم) و (0.037 مول، 5.106 غم) من كاربونات البوتاسيوم اللامائية و (0.037 مـول، 6.253 غم) من برومو خلات الاثيل فـي (100 سم^3) من الأسيتون الجاف لمدة (18 ساعة). يبرد المحلول ويرشح ثم يبخر المذيب تحـت الـضغط المخلخل وتعاد بلـورة الراسـب المتكـون مـن الايثانول المطلق ليعطي بلـورات بيـضاء ذات درجة انصهار (127-130 °م)، النسبة المئويـة (84%).

تحضير هيدرازيد 2-ميثوكسي ليبدين[10] (10) :

يصعد مزيج من (0.1 مول، 24.5 غم) من الاستر (9) مع (0.15 مول، 7.26 سم^3) من الهيدرازين المائي (99%) في (100 سم^3) مـن الايثانول المطلـق لمـدة (10 سـاعات). يبـرد

المحلول ثم يبخر المذيب تحت الضغط المخلخل، وتعاد بلورة الراسب المتكون من الايثانول ليعطي راسبا ابيضا مصفرا درجة انصهاره (234-236 °م)، النسبة المئوية (85%).

تحضير 1-فورميل-2-(2-ميثوكسي ليبدين) هيدرازيد[11] (11) :

يصعد مزيج مكون من (0.03 مول، 6.9 غم) من الهيدرازيد (10) في (10 $سم^3$) من حامض الفورميك (98%) لمدة (30 دقيقة). يبخر الناتج تحت الضغط المخلخل ويفصل الراسب بالترشيح ويغسل بالماء المثلج، وتعاد بلورته من الايثانول للحصول على راسب اصفر درجة انصهاره (187-190 °م)، النسبة المئوية (70%).

تحضير 2-(2-ميثوكسي ليبدين)-1،3،4-اوكسادايازول[11] (12):

يصعد (0.005 مول، 1.29 غم) من 1-فورميل هيدرازيد (11) و (0.005 مول، 0.7 غم) من خماسي اوكسيد ثنائي الفسفور في (100 $سم^3$) من الزايلين الجاف لمدة (60 دقيقة). يبخر المذيب فيتكون راسب، يرشح وتعاد بلورته من الايثانول للحصول على راسب اصفر درجة انصهاره (198-200 °م)، النسبة المئوية (60%).

تحضير 1-(2-ميثوكسي كاربونيل ليبدين)-4-ثايوسيميكاربازيد (13-15):

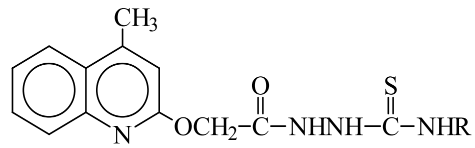
الطريقة الأولى[12]:

يصعد مزيج من (0.01 مول، 2.31 غم) من الهيدرازيد (10) مع (0.01 مول) من احد معوضات الأيزوثايوسيانات في (40 $سم^3$) من الايثانول المطلق لمدة (6 ساعات). يبرد المحلول فيتكون راسب، يفصل الراسب بالترشيح ويجفف وتعاد بلورته من الايثانول.الثوابت الفيزياوية والخواص الطيفية مبينة في الجدولين(1و4).

الطريقة الثانية[11]:

يذاب (0.01 مول، 2.31 غم) من الهيدرازيد (10) في (40 $سم^3$) من الايثانول المطلق ثم يضاف (0.01 مول) من احد معوضات الايزوثايوسيانات و (0.5 غم) من هيدروكسيد الصوديوم. يحرك المزيج بدرجة حرارة الغرفة لمدة (24) ساعة. يرشح المحلول ويحمض الراشح باستخدام حامض الهيدروكلوريك المخفف فيتكون راسب يفصل الراسب بالترشيح ويغسل بالماء البارد ويجفف.

جدول (1): الثوابت الفيزياوية لمركبات الثايوسيميكاربازيد (13-15)

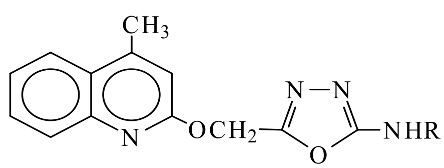


Comp. No.	R	Colour	m.p. °C	Yield %
13	Ph-	اصفر	204-208	81
14	CH_3-	اخضر فاتح	224-227	74
15	C_2H_5-	اصفر فاتح	178-181	84

تحضير 5-(2-ميثوكسي ليبدين)-2-امينو معوض-1،3،4-اوكسادايازول[13] (16-18):

يذاب (0.005 مول) من احد معوضات الثايوسيميكاربازيد (13-15) في (50 سم^3) من الميثانول ويضاف (0.0055 مول، 1.2 غم) من اوكسيد الزئبق، يصعد المزيج لمدة (4 ساعات). يرشح المحاول ويبخر المذيب تحت الضغط المخلخل ليعطي راسبا بلوريا يغسل بالماء ويجفف وتعاد بلورته من الايثانول. الثوابت الفيزياوية والخواص الطيفية مبينة في الجدولين (2و5).

جدول (2): الثوابت الفيزياوية لمركبات 1،3،4-اوكسادايازول معوض (16-18)



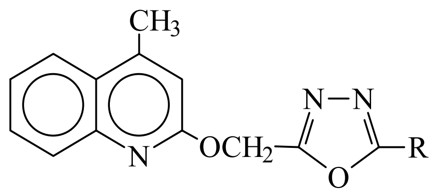
Comp. No.	R	Colour	m.p. °C	Yield %
16	Ph-	ابيض	180-183	60
17	CH_3-	رصاصي	240-242	64
18	C_2H_5-	اخضر	164-167	45

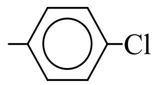
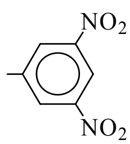
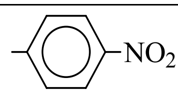
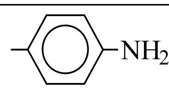
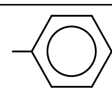
تحضير 5-(2-ميثوكسي ليبدين)-2-معوض-1،3،4-اوكسادايازول[14] (19-24) :

يضاف (10 سم^3) من حامض الفسفوريك المركز (85%) الى (0.01 مول، 2.31) من الهيدرازيد (10). يسخن المزيج الى (120 ^{o}م) مع التحريك. عند هذه الدرجة يضاف تدريجياً (0.01 مول) من احد معوضات الحوامض الكاربوكسيلية وتستمر الإضافة لمدة (15-20 دقيقة). يسخن المزيج مع التحريك لمدة (60 دقيقة). يبرد المزيج ويضاف الى مجروش الثلج ويترك لمدة (24 ساعة).

يفصل الراسب بالترشيح ويجفف وتعاد بلورته من الايثانول. الثوابت الفيزياوية والخواص الطيفية مبينة في الجدولين (3 و 6).

جدول (3): الثوابت الفيزياوية لمركبات 2- معوض 1،3،4-اوكسادايازول (19-24)



Comp. No.	R	Colour	m.p. °C	Yield %
19		اصفر	194-196	75
20		اصفر	174-176	80
21	CH_2Cl	اصفر	188-190	85
22		اخضر فاتح	182-185	71
23		اصفر	198-201	65
24		اصفر فاتح	202-204	70

تحضير 2-(2-ميثوكسي ليبدين)-1،3،4-اوكسادايازولين-5-اون[15] (25):

يبرد محلول (0.1 مول، 23.1 غم) من الهيدرازيد (10) في (100 سم^3) من الماء والأسيتون (1:1) الى درجة الصفر المئوي ثم يضاف إليه (0.1 مول، 9.8 غم) من الفوسجين المذاب في (39.2 سم^3) من التلوين مع التحريك لمدة (12 ساعة)، يفصل الراسب بالترشيح وتعاد بلورته من (الايثانول-ماء) ليعطي راسبا ابيضا درجة انصهاره (170-173 °م)، النسبة المئوية (70%).

تحضير 2-(2-ميثوكسي ليبدين)-1،3،4-اوكسادايازول-5-ثايول[16] (26):

يذاب (0.01 مول، 2.31 غم) من الهيدرازيد (10) في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم (0.01 مول ، 0.56 غم في 100 سم^3 من الايثانول 96%). يضاف إلى المزيج تدريجياً (0.2 مول، 12 سم^3) من ثنائي كبريتيد الكاربون ويصعد المزيج لمدة (6 ساعات) لحين توقف انبعاث غاز كبريتيد الهيدروجين (رائحة ، اسوداد ورقة مبللة بمحلول خلات الرصاص). يبخر المذيب تحت الضغط المخلخل ويضاف الحجم القليل المتبقي إلى الثلج المجروش. يحمض الناتج

بحامض الهيدروكلوريك المخفف مع التبريـد، إذ يتكون راسب اصفر يفصل الراسـب بالترشـيح وتعاد بلورته من الايثـانول .درجـة الانـصهار (188-190 ^{o}م)، النسبة المئوية (75%).

تحضير 2-(2-ميثوكسي ليبدين)-5-مثيل-ثايو-1،3،4-اوكسادايازول[17] (27) :

يصعد مزيج مـن (0.001 مـول) مـن المركب (26) و (0.00246 مول، 0.2 غم) من خلات الصوديوم و (0.001 مول، 0.062 سم^3) من يوديد المثيل في (20 سم^3) من الميثانول لمدة (4 ساعات). يبرد المزيج ويضاف إلى مجـروش الثلج، يفصل الراسب بالترشيح وتعاد بلورته مـن الايثانول ليعطي راسبا ابيضا درجـة انـصهاره (200-203 ^{o}م)، النسبة المئوية (70%).

تحضير 2،5-ثنائي (2-ميثوكسي ليبدين)-1،3،4-اوكسادايازول[18] (28) :

يـضاف (10 سـم^3) مـن حـامض الفسفوريك (85%) إلـى مـزيج مـن (0.0015 مـول، 0.34 غـم) مـن الهيدرازيـد (10) و (0.0015 مول، 0.36 غم) مـن الاسـتر (9)، ويسخن المزيج عند (120 ^{o}م) لمدة (60 دقيقـة). يبرد المحلول ويضاف إلى ماء مثلج ويترك لمدة (2 ساعة). يفصل الراسب بالترشيح ويغسل بالماء مرات عدة ويجفف وتعاد بلورته مـن الايثـانول ليعطي راسب اصفر درجة انصهاره (224-227 ^{o}م)، النسبة المئوية (70%).

التأثير البايولوجي

اختبرت في هذه الدراسة الفعالية التثبيطية المتوقعة لعدد من المركبات المحضرة على نمو أربعة أنواع من البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام باستخدام طريقة اختبار الحساسية.

طريقة اختبار الحساسية (طريقة الانتشار بالأقراص):

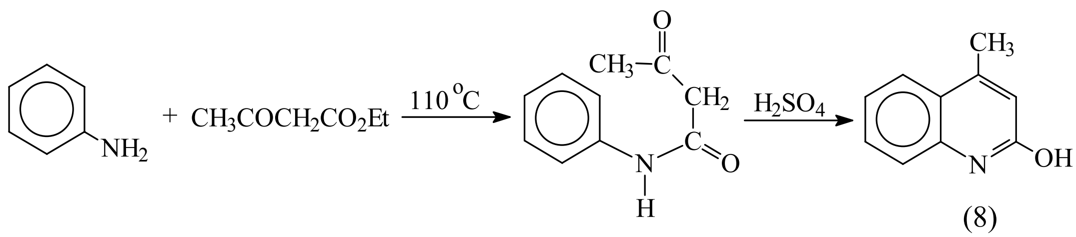
أعتمدت طريقة Bauer وجماعته[19] في اختبارات الحساسية، إذ نقلت(4) مستعمرات نقية للأنواع الأربعة من الجراثيم الموجبة لصبغة كرام Staphylococcus aureus والـسالبة لـصبغة كـرام Klebsiella و Escherichia coli و Proteus mirabilis إلى وسط المرق المغـذي (Nutrient broth) وحـضن الوسـط بدرجـة حرارة (37 ^{o}م) لمدة (15-16 ساعة). ثـم نقـل (0.1 سم^3) من العالق الجرثومي إلى وسط الاكار المغذي (Nutrient agar) ونشر علـى سـطح الطبق باستعمال قضيب زجاجي على شكل حرف (L) معقم بالتلهيب الكحـولي. تركـت الإطبـاق بدرجة حرارة (37 ^{o}م) لمدة (30) دقيقة لحصول عملية التشرب.

لقياس التأثير المثبط للمركبات الكيمياوية المحضرة أخذت أقـراص مـن ورق الترشـيح المشبعة بتراكيز مختلفة من محاليـل المركبـات المراد دراستها وذلك بإضافة (0.1 سـم^3) مـن مذيب (DMSO) المذاب فيه وزن معـين مـن المركب قيد الدراسة إلى قنينة حاوية علـى (10 أقراص معقمة)، توزع الأقراص بواسطة ملقـط معقم على سطح الاكار وتحضن الإطبـاق عنـد درجة حرارة (37 ^{o}م) لمدة (15-16 ساعة).

استخدم المضاد الحياتي من نوع (Streptomycin) ضد *Staphylococcus aureus* واستخدم (Streptomycin) و (Tetracycline) ضد الجراثيم *Escherichia coli* و *Proteus mirabilis* و Kelbsiella وبوصفه عينة للسيطرة بالاعتماد على ما يستخدم في مختبر الصحة العامة والمعتمد على فحوصات منظمة الصحة العالمية [20].

النتائج والمناقشة

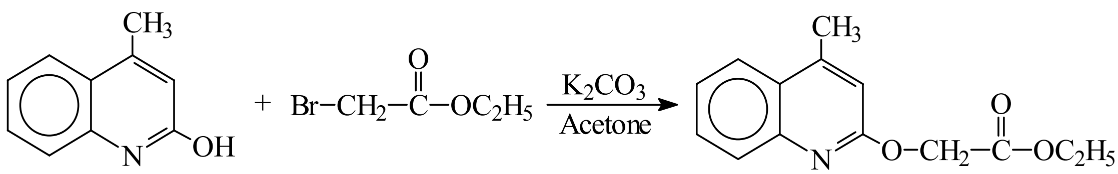
في هذه الدراسة تم استخدام مشتقة الكوينولين (4-مثيل كاربوستريل) نواة لتحضير عدد من المركبات خماسية الحلقة غير المتجانسة، إذ اعتمدت خطة البحث على تحضير المركب 4-مثيل كاربوستريل من خلال تفاعل كنور الذي يتضمن تحولق الاسيتواستانلايد بوجود حامض الكبريتيك المركز.



(8)

تم التأكد من صحة تركيب معوض الكوينولين (8) بالطرائق الكيمياوية والطيفية، إذ أعطى كشف الفينولات نتيجة موجبة للتأكيد على وجود مجموعة الهيدروكسيل. وفي طيف الأشعة تحت الحمراء I.R أعطى حزمة عند (1500 سم-1) تعزى إلى تردد مط الآصرة (C=C) وحزمة عند (1655 سم-1) تعود إلى تردد مط الآصرة (C=N) . كما ظهرت حزمة مط عريضة عند (3500 سم-1) تعود إلى مجموعة الهيدروكسيل (OH) .

الاستر (9) تم تحضيره من خلال الإزاحة النيوكلوفيلية للبروم في مركب برومو خلات الاثيل بواسطة مجموعة الهيدروكسيل في المركب 4-مثيل-2-هيدروكسي كوينولين (8).



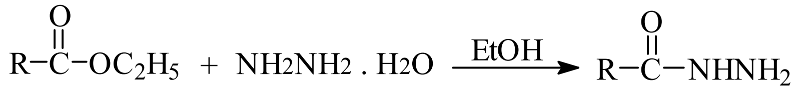
(9)

شخص الاستر الناتج (9) باستخدام الكشوفات الكيمياوية[21] وذلك باستخدام كشف هيدروكزامات الحديديك الذي أعطى كشف موجب.

كذلك شخص الاستر طيفيا باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء. إذ اظهر اختفاء حزمة مط مجموعة الهيدروكسيل (OH) العائدة للمركب 4-مثيل كاربوستريل في المنطقة (3500 سم-1) وظهور حزم المط (1740-1765 سم$^{-1}$) العائدة لمجموعة كاربونيل الاستر. فضلا عن ظهور حزمة عند التردد(1260 سم$^{-1}$) تعزى إلى مط مجموعة (C-O-C) وحزمة عند التردد (1640 سم$^{-1}$) تعزى إلى مط مجموعة (C=N).

تعد مركبات الهيدرازيد من المركبات ذات الفعالية البايولوجية[22] ويستخدم بوصفه مادة أولية لتحضير مشتقات جديدة ذات أهمية كبيرة وذلك بتحويلها إلى مركبات خماسية الحلقة غير المتجانسة.

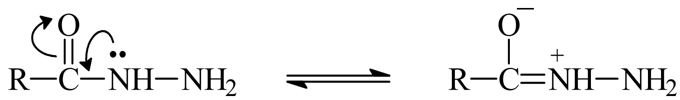
تحضر الهيدرازيدات من تفاعل الاستر مع الهيدرازين المائي (99%) وحسب المعادلة الآتية:



(10)

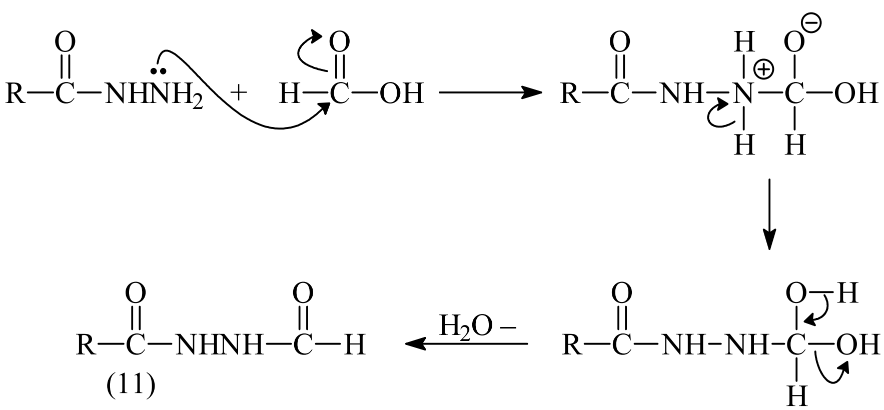
تم تشخيص الهيدرازيد الناتج بالطرائق الطيفية، إذ اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزما متعددة عند الترددات (1660-1680 سم$^{-1}$) تعزى إلى اهتزاز مط مجموعة كاربونيل الاميد مع اختفاء مط كاربونيل الاستر وحزم مط أخرى عند (3450-3600 سم$^{-1}$) تعزى إلى مط مجموعة (NH) فضلا عن ظهور حزمة عند التردد (1640 سم$^{-1}$) تعزى إلى مط مجموعة (C=N)[23,24].

كما لوحظ إن تردد امتصاص مجموعة الكاربونيل قد أزيح إلى تردد أوطأ (1660-1680 سم$^{-1}$) مقارنة بامتصاص مجموعة الكاربونيل في الاستر (1740-1765 سم$^{-1}$) ويعزى ذلك إلى وجود ظاهرة الرنين في حالة الهيدرازيد التي تعمل على تقليل صفة الآصرة المزدوجة (C=O) فيقل ثابت قوة الآصرة وينخفض ترددها[25].



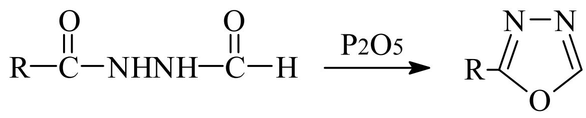
معوض 1-فورميل هيدرازيد (11):

تم تحضيره من مفاعلة الهيدرازيد مع حامض الفورميك ومن المتوقع إن ميكانيكية التفاعل كالأتي:



شخص المركب طيفيا باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء، إذ أعطى حزم مط مجموعة الكاربونيل (C=O) العائدة للاميد الطرفية عند (1680 سم-1) ولمجموعة كاربونيل الاميد الوسطية عند (1720 سم$^{-1}$). كما ظهرت حزمة مط عند (3200 سم$^{-1}$) تعود إلى مط مجموعة (NH).

حضر معوض الاوكسادايازول(12) من تحولق 1-فورميل هيدرازيد بوجود خماسي اوكسيد ثنائي الفسفور وكما موضح في المعادلة الآتية:



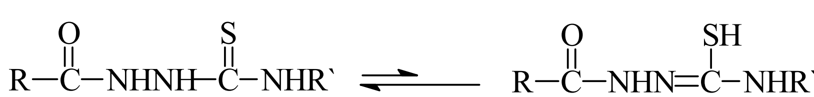
(12)

شخص المركب طيفيا باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر حزمة عند (1100 سم-1) تعود إلى المط المتناظر لمجموعة -C-O-C) . وظهرت حزمة عند (1660 سم$^{-1}$) تعود إلى مط مجموعة (C=N) مع اختفاء مجاميع كل من كاربونيل الاميد الطرفية والوسطية ومجموعة (NH) .

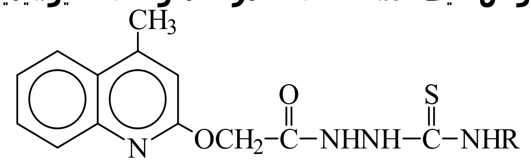
تعد مركبات الثايوسيميكاربازيد من المركبات المهمة إذ يمكن تحويلها إلى مشتقات الثايادايازول والترايازول والاوكسادايازول عند تفاعلها مع كواشف مختلفة. حضرت الثايوسيميكاربازيدات من تفاعل الهيدرازيد مع معوضات الايزوثايوسيانات(13-15)، كما في المعادلة الآتية:

(13-15)

وعند تشخيص مركبات الثايوسيميكاربازيد باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء ظهرت حزم عند (1690-1710 سم$^{-1}$) تعود إلى مط مجموعة الكاربونيل وحزم عند التردد (3200-3340 سم$^{-1}$) تعود إلى مط مجموعة (NH) وحزم عند (1130-1220سم$^{-1}$) تعود إلى اهتزاز مط المجموعة (C=S) . وقد وجد إن مركبات الثايوسيميكاربازيد تكون في حالة تأرجح بين شكلي الثايون والثايول كما مبين في أدناه[27]. الجدول (4) يبين خواص طيف الأشعة تحت الحمراء لمركبات الثايوسيميكاربازيد المحضرة.

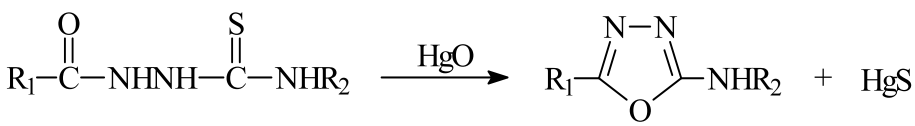


الجدول (4): خواص طيف الأشعة تحت الحمراء لمعوضات الثايوسيميكاربازيد (13-15)



Comp. No.	R	I.R. (KBr) ν cm-1		
		N-H	C=O	C=S
13	Ph	3200	1710	1200
14	CH3	3340	1690	1130
15	C2H5	3280	1700	1220

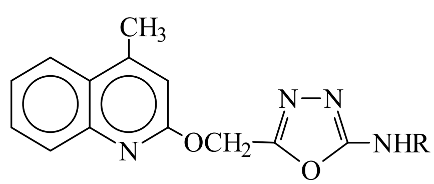
مركبات 3،4،1-اوكسادايازول-5-أمين معوض (16-18) : حضرت هذه المركبات من مفاعله مشتقات الثايوسيميكاربازيد مع اوكسيد الزئبق في الميثانول.



(16-18)

شخصت هذه المركبات بطيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر الطيف حزم امتصاص المط المتناظر لمجموعة (C-O-C) عند التردد (1220-1260 سم-1) وحزم امتصاص في حدود (1620-1650 سم$^{-1}$) تعزى إلى مط مجموعة (C=N) فضلا عن ظهور حزم عند (3200-3380 سم$^{-1}$) تعزى إلى مجموعة (NH)، الجدول (5).

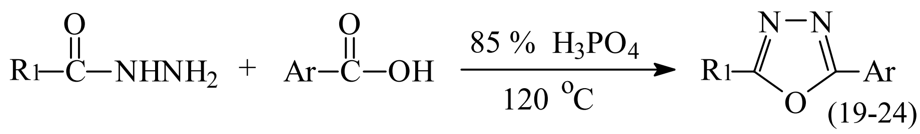
الجدول (5): خواص طيف الأشعة تحت الحمراء لمركبات 1،3،4-اوكسادايازول (16-18)



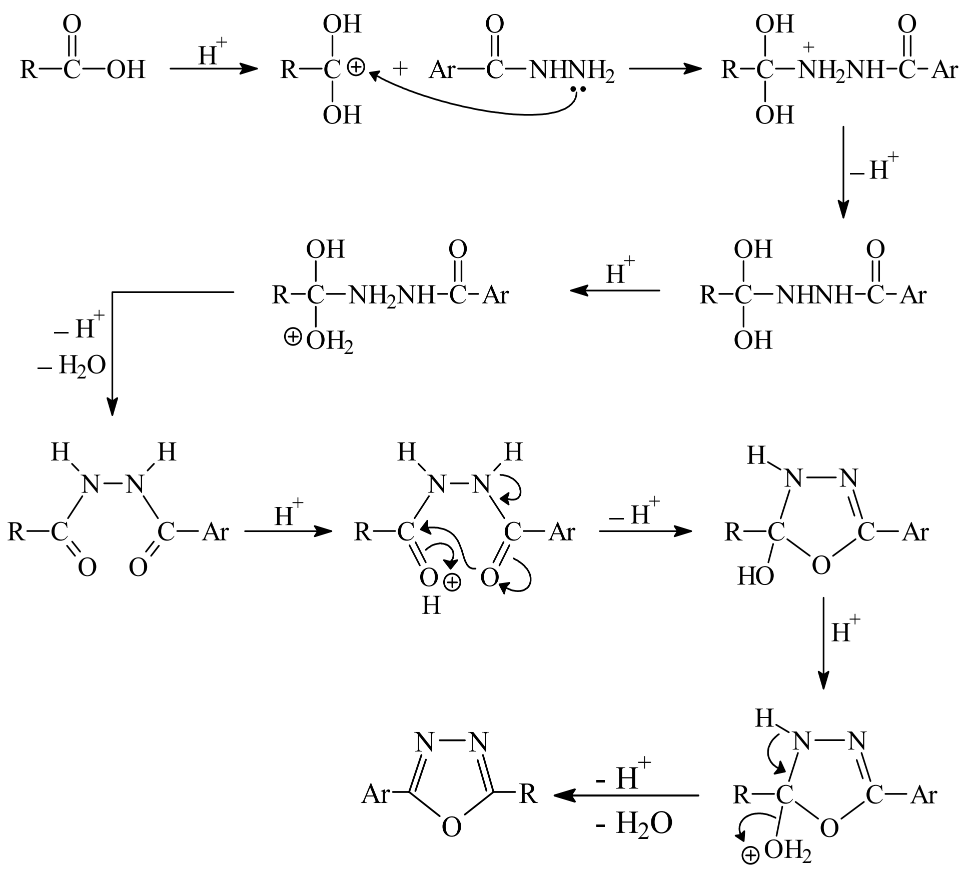
Comp. No.	R	I.R. (KBr) ν cm-1		
		C-O-C	C=N	N-H
16	Ph	1230	1630	3380
17	CH3	1260	1650	3200
18	C2H5	1220	1620	3300

معوضات 1،3،4-اوكسادايازول (19-24) :

حضرت هذه المركبات من خلال تفاعل مركبات الهيدرازيد مع حوامض كاربوكسيلية مختلفة بوجود حامض الفسفوريك (85%).

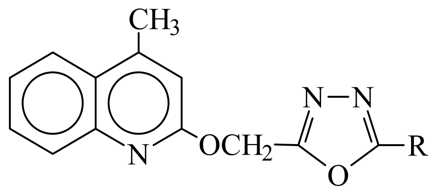


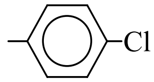
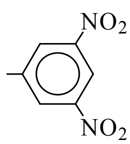
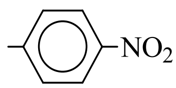
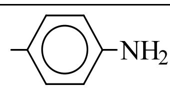
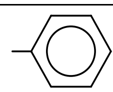
والميكانيكية المحتملة لهذا التفاعل يمكن توضيحها كما يأتي[26]:



شخصت هذه المركبات بطيف الأشعة تحت الحمراء واظهر حزم عند (1080-1130 سم$^{-1}$) تعزى إلى المط المتناظر لمجموعة (C-O-C). وحزما عند (1620-1650 سم$^{-1}$) تعود إلى مط المجموعة (C=N)، الجدول (6).

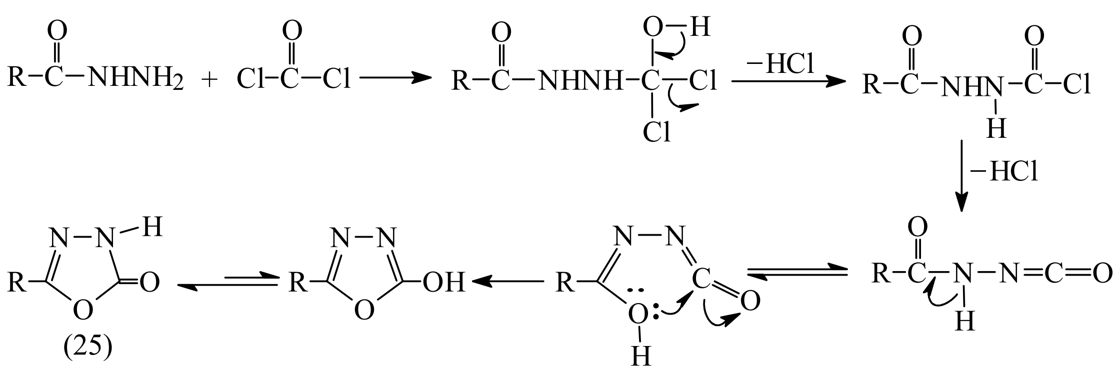
الجدول (6): خواص طيف الأشعة تحت الحمراء لمركبات الاوكسادلايازول (19-24)



Comp. No.	R	I.R. (KBr) ν cm-1	
		C-O-C	C=N
19		1080	1640
20		1120	1640
21	CH2Cl	1110	1650
22		1130	1620
23		1095	1630
24		1110	1640

تحضير 2-(2-ميثوكسي ليبدين)-1،3،4-اوكسادلايازولين-5-اون (25):

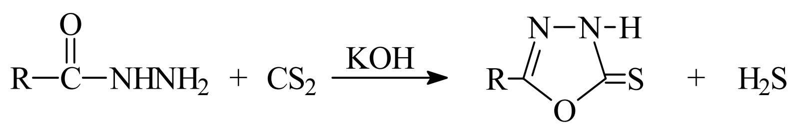
إن تفاعل الهيدرازيد مع غاز الفوسـجين يعطـي مركبـات 1،3،4-اوكـسادلايازول-5-اون. والميكانيكية المقترحة للتفاعل موضحة كالأتي



تم تشخيص المركب المحضر بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء(37)، إذ اظهر حزما عند التردد (1600-1610 سم-1) تعود إلى مط مجموعة (C=N) وحزمة عند مدى التردد (1080-1130 سم-1) تعزى إلى مط الآصرة (C-O-C) المتناظر فضلا عن ظهور الحزم عند التردد (1630-1660 سم-1) تعود إلى مط الآصرة (C=O) وحزمة عند التردد (3300-3450 سم-1) تعزى إلى مط المجموعة (N-H) . ويلاحظ من طيف الأشعة تحت الحمراء إن الصيغة التركيبية للمركبات الناتجة تعود إلى شكل الكيتو وليس الاينول. شكل الكيتو مفضل على الاينول في الحالة الصلبة، بينما يكون شكل الاينول مفضلا على الكيتو في الحالة السائلة.

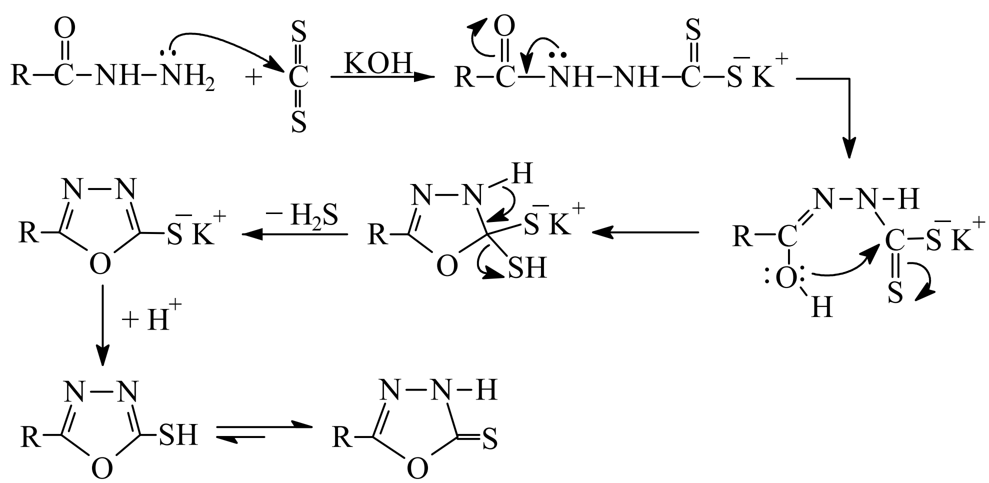
المركب 1،3،4-اوكسادايازول-2-ثايون (26) :

حضر المركب من تفاعل الهيدرازيد مع ثنائي كبريتيد الكاربون في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي إذ يلفظ جزيئه غاز كبريتيد الهيدروجين مكونا حلقة الاوكسادايازول-2-ثايون.



(26)

والميكانيكية المتوقعة للتفاعل كالأتي:

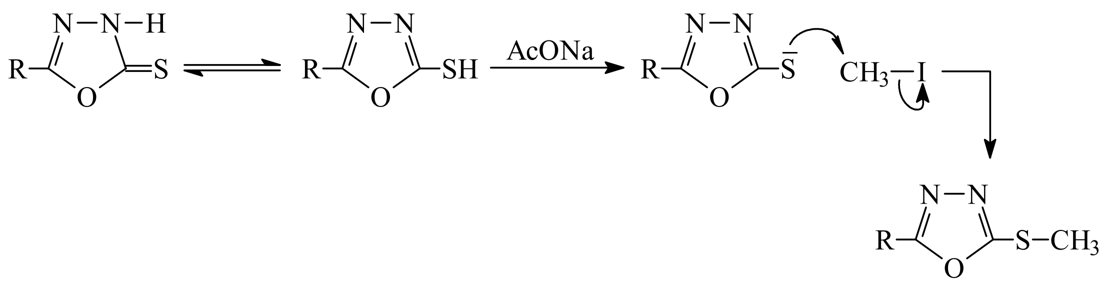


تم تشخيص هذا المركب طيفيا، إذ اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة المط المتناظر لمجموعة (C-O-C) عند (1060 سم-1) واختفاء حزمة مط مجموعة كاربونيل الهيدرازيد، وظهرت حزمة امتصاص مجموعة (C=N) في حدود (1660 سم-1) فضلا عن امتصاص مجموعة الثايون (C=S) عند (1160 سم-1) مما يؤكد الحالة التوتومرية المحتملة بين الشكلين[27].

المركب 5-مثيل ثايو-1،3،4-اوكسادايازول(27) :

من التفاعلات التي تعانيها حلقة 1،3،4-اوكسادايازول-5-ثايون هي عملية الكلة مجموعة

الثايون بالتفاعل مع يوديد المثيل بوجود خلات الصوديوم في الميثانول. إن التفاعل عبارة عن إزالة نيوكلوفيلية كما هو موضح أدناه.

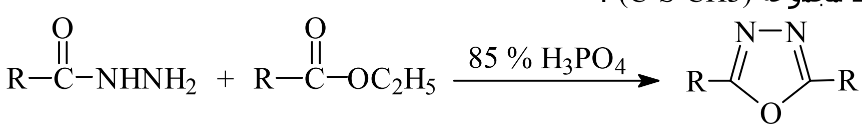


(27)

شخص المركب طيفيا باستخدام طيـف الأشـعة تحت الحمراء(99)، إذ اظهر حزمة مميزة عنـد (1620-1640 سم$^{-1}$) تعزى إلى اهتزاز المـط لمجموعة (C=N) وحزمة عند التـردد (1110-1160 سم$^{-1}$) العائدة لمط مجموعـة (C-O-C) المتناظرة وحزمة عند التردد (790 سم$^{-1}$) تعزى إلى اهتزاز مط مجموعة (C-S-CH3) .

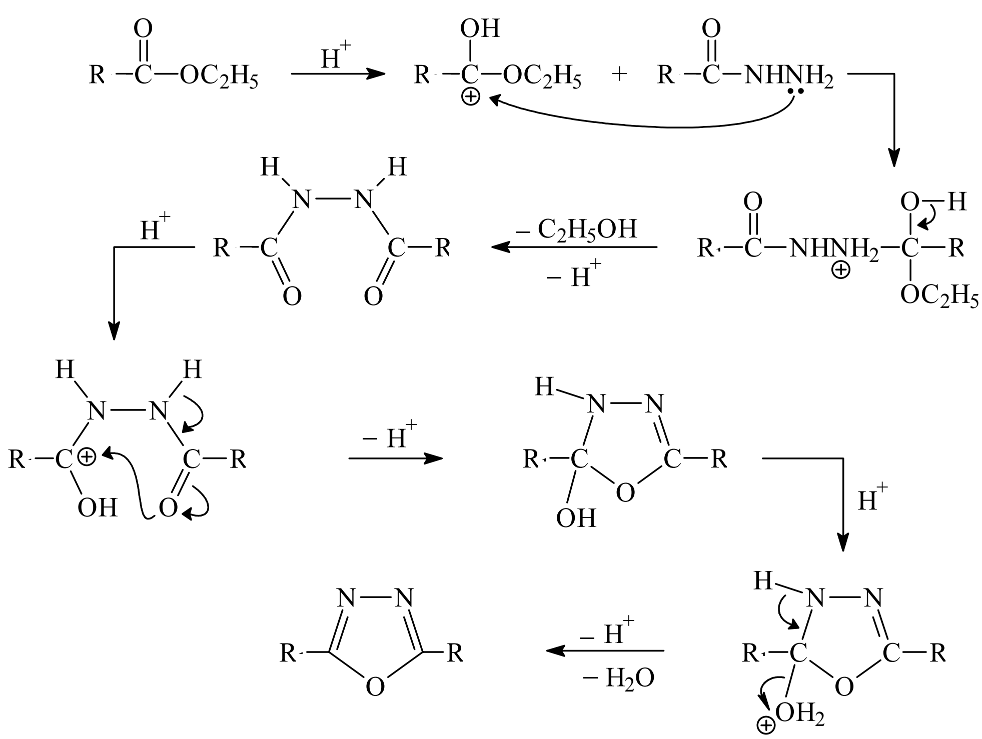
2،5-معوضات-1،3،4-اوكسادايازول (28) :

حضر المركب من تفاعل معوضات الهيدرازيد ومركبات الاستر (9) بوجود حامض الفسفوريك (85%) عند درجة 120 °م.



(28)

والميكانيكية المقترحة لهذا التفاعل هي كما يأتي:



شخص المركب طيفيا[18] باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء إذ تميز باختفاء حزم المط العائدة لمجموعة الكاربونيل وحزم مط مجاميع (NH) للهيدرازيد وظهور حزم عند التردد (1640-1660 سم$^{-1}$) وعند التردد (1050-1130 سم$^{-1}$) تعود لمط مجاميع كل من (C=N) و (C-O-C) المتناظرة.

الدراسة البايولوجية:

تم دراسة تأثير عدد من المركبات المحضرة في هذا البحث (19,20,28) في أنواع مختلفة من البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام.

اختبرت الفعالية البايولوجية (كمضادات للمايكروبات) باستعمال تراكيز عدة من المركبات، وكانت الطريقة المستخدمة هي طريقة الانتشار بالأقراص (Disk diffusion method) .

تشير النتائج المبينة في الجدول (7) الى أن المركب (28) لم يظهر تأثير فعال ضد البكتريا المستعملة بنوعيها السالبة والموجبة لصبغة كرام، باستخدام تراكيز مختلفة من المركب، ولوحظ ان بقية المركبات المستخدمة أعطت فعالية تثبيطية باستخدام تراكيز مختلفة، الجداول (8-9).

تم تحديد التركيز الأدنى المثبط (Minimum Inhibitory Concentration) (MIC) وذلك من خلال تحضير التخافيف الآتية: 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 mg/disk من كل مركب.

الجدول (7): فعالية المركبات بوصفها مضادات للبكتريا

Compound		Test organisms			
		Staph. aureus	Klebsiella	Proteus mirabilis	E. coli
19		S	MS	MS	R
20		MS	MS	R	R
28		R	R	R	R
Tetracycline	Control		13 mm		
Streptomycin	Control	10 mm		13 mm	9 mm

S: حساس (قطر دائرة التثبيط اقل من 6 ملم من عينة السيطرة).

MS: متوسط المقاومة (قطر دائرة التثبيط بين 6-12 ملم من عينة السيطرة).

R: مقاوم (قطر دائرة التثبيط أكثر من 12 ملم من عينة السيطرة).

الجدول (8): فعالية المركبات بوصفها مضادات للبكتريا *Staphylococcus*

Comp. No.	**Concentration (μg/disk)**				
	0.62	**1.25**	**2.5**	**5.0**	**10.0**
19	**S**	**R**	**R**	**S**	**MS**
20	**MS**	**R**	**R**	**MS**	**MS**
28	**R**	**R**	**R**	**R**	**R**

الجدول (9): فعالية المركبات بوصفها مضادات للبكتريا *Klebsiella*

Comp. No.	Concentration (μg/disk)				
	0.62	1.25	2.5	5.0	10.0
19	R	S	MS	R	MS
20	S	S	MS	MS	MS
28	R	R	R	R	R

الجدول (10): فعالية المركبات بوصفها مضادات للبكتريا *Proteus mirabilis*

Comp. No.	Concentration (μg/disk)				
	0.62	1.25	2.5	5.0	10.0
19	R	R	S	MS	MS
20	R	R	R	R	R
28	R	R	R	R	R

المصادر

1. كمونة، فاضل سليمان والـشيباني، إقبـال صادق، "مقدمة فـي كيميـاء المركبـات الحلقية غير المتجانسة"، ***مطبعـة جامعـة البصرة***، 1986، **15**، 406-408.
2. J.B. Koepfli and E.R. Buchman, (1950), U.S. Pat., 2,492,467, (1940); Chem. Abstr. (1950), 44, 2041f.
3. P.A. Clart, “Quinolin”, ***Heterocyclic Compounds***, 1979, **4**, 157.
4. V.K. Rond, T. Sapa, T. Zehra and M. Toshio, ***Atca Pharm***., 2004, **54**, 1. (Internet)
5. A. Mansour, M. Eaid and S.A.M. Khalil, ***Molecules***, 2003, **8,** 744. (internet)
6. M.A. Salama, F.M.A. Moti, A.A.G. Ghattas and A. Abdullah, ***Egypt. J. Chem.***, 1981, **24(1)**, 47.
7. R.B. Pathak, U. Srivastava and S.C. Bahel, ***J. Indian Chem. Soc.***, 1982, **LIX**, 776.
8. C.K. Lai and Y.C. Ke, ***Taylor and Francis Group,*** 2002, **29**, 915. (Internet).
9. A.I. Vogel, (1972), “Practical Organic Chemistry”, Lowe and Brydone Ltd., London, p. 855.
10. M.I. Husain, M.K. Shukla and S.K. Agarwal, ***J. Indian Chem. Soc***., 1979, **LVI**, 306.
11. A. Shafiee, E. Naimi, P. Mansobi, F.P. Foroumadi and M. Shekari, ***J. Heterocyclic Chem.***, 1995, **32**, 1235.

12. B.N. Goswami, J.C.S. Kataky and J.N. Baruah, ***J. Heterocyclic Chem.***, 1984, **21**, 1225.
13. M.I. Husain and M.R. Jamali, ***Indian Journal of Chemistry***, 1987, **27B**, 43.
14. S.M. Said, (2000), Ph.D. Thesis, Mosul University, Iraq.
15. A.M. Al-Husairy, (2004), Ph.D. Thesis, University of Mosul, Mosul-Iraq.
16. R.W. Young and K.H. Wood, ***J. Am. Chem. Soc.***, 1955, **77**, 400.
17. M.J. Mahmoud, I.F. Mustafa and A.T. Atto, ***Mu'tah J. for research and studies***, 1995, **11**, 155.
18. A. Omairi, (2001), M.Sc. Thesis, University of Mosul, Iraq.
19. A.W. Bauer, W.A.M. Kirby, J.S. Sherris and M. Turk, ***Am. J. Clin. Pathol***., 1966, **45**, 493.
20. J. Vandepitte, K. Engbac, P. Pito and G. Heuk, (1991), "Basic laboratory procedure in clinical bacteriology", World Health Organization, Geneva, 78-85.
21. جون ب انتريكين و نيكولاس كير ونيـر، ترجمة شندالة، موفق ياسين؛ صالح، روعة غياث الـدين والجبـور، نـزار حـسن، (1986)، "تشخيص المركبات العـضوية"، ***مديرية دار الكتب للطباعة والنشر***، جامعة الموصل، 166-211.
22. D. Lednicar and L.A Mitcher, ***John Wiley and Sons,*** New York, 1977, **2**, 253.
23. ألنعيمي، كوثر حـسين يوسـف، ***مجلـة التربية والعلم***، 2000، **13**، 45.
24. R.M. Silverstein, G.C. Bassler and T.C. Morrill, (1974), "Spectrometric identification of organic compounds", 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 100, 106.
25. B.F. Erlanger, W.V. Curran and N Kokowasky, ***J. Am. Chem. Soc***., 1958, **8**, 1128.
26. S.J.M. Salah, (2000), Ph.D. Thesis, University of Mosul, Iraq.
27. J.P. Henchart, R. Houssin and B. Lablanche, ***J. Heterocyclic Chem***., 1977, **14**, 615.