تحضير ودراسة الفعالية التثبيطية ضد البكتريا لبعض معوضات 5-[N-مثيل نيكوتينواميدو]-1،3،4-اوكسادايازول-2-ثايول الجديدة

خالد محمود داؤد و كوثر حسين النعيمي

قسم الكيمياء/كلية التربية/جامعة الموصل *قسم الكيمياء/كلية العلوم/جامعة الموصل*

اديبة يونس شريف

قسم علوم الحياة / كلية العلوم/جامعة الموصل

(NJC)

(تاريخ الاستلام 2006/1/18) **(تاريخ القبول 2006/11/15)**

الخلاصة

يتضمن البحث تحضير عدد من مركبات 5-معوضات-1،3،4-اوكسادايازول-2-ثايول. تم استخدام حامض النيكوتينيك واسترات الاحماض الامينية (الانين وفالين وفنيل الانين) المحضرة انيا كمواد اولية للحصول على استرات الاحماض الامينية لحامض النيكوتينك. تم تحويل الاسترات المحضرة الى الهيدرازيدات المقابلة بمفاعلتها مع الهيدرازين المائي في الميثانول المطلق، حولت الهيدرازيدات الى الاوكسادايازولات ثنائي التعويض بمقاعلتها مع ثنائي كبريتيد الكاربون في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي، وتم دراسة تاثير المركبات المحضرة على نمو تسعة انواع من البكتريا ومقارنة نتائج التاثير البايولوجي مع مركبات دوائية معروفة Cephalaxine ، Ampicillin و Oxacilline لامتلاك هذه المركبات خواص مضادة للبكتريا.

تم دراسة تاثير المواد المحضرة على البكتريا المعزولة من الاسنان المتسوسة (*Lactobacillus SPP*, *Streptococcus SPP* and *Neisseria cattarhalis*) واظهرت بعض هذه المركبات فعالية تثبيطية متميزة. كما لم تظهر دراسة سمية الاسترات والهيدرازيدات و 1،3،4-اوكسادايازول التي اجريت على الفئران من نوع BALB/c أي اعراض للتسمم.

شخصت المركبات المحضرة باستخدام اطياف H^1NMR و IR و UV والتحليل الدقيق للعناصر، اضافة الى الطرق الفيزياوية.

Abstract

In this paper the synthesis of some 5-substituted-1,3,4-oxadiazole-2-thiol is reported. The reaction of nicotinic acid with thionyl chloride gave nicotinyl chloride, which then treated with amino acid esters (obtained from alanine, valine and phenyl alanine) to give amino acid esters of nicotinic acid.

The resultant esters were treated with hydrazine hydrate in ethanol to give the corresponding hydrazides. The synthesized hydrazides were converted to disubstituted 1,3,4-oxadiazoles by their reaction with carbon disulfide in ethanolic potassium hydroxide.

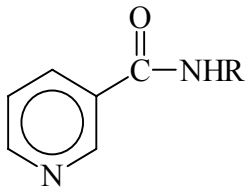
The influence of the synthesized esters, hydrazides and 1,3,4-oxadiazoles on growth of nine types of bacteria and the comparison of the result of the biological test with known drugs (Oxacilline, Ampicillin and Cephalaxine) was shown that these compounds have a bactericide properties.

The activity of the synthesized compounds on dental plaque, *Lactobacillus SPP*, *Streptococcus SPP* and *Neisseria lattarhalis*) was studied. Whereas these compounds did not show any poisonous effects on rats of type BALB/c.

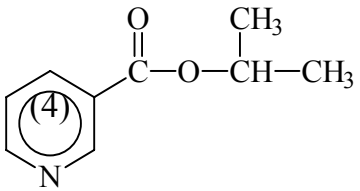
The structures of the synthesized compounds were confirmed by H^1NMR, IR, UV spectrum and CHN microanalysis as well as physical means.

المقدمة

يعد حامض النيكوتينك (النياسين) (Nicotinic acid, niacine) من المركبات المهمة الموجودة في جميع الخلايا الحية بشكل اميد (Nicotinamide, Niacinamide) وكمرافق انزيمي مثل (Nicrotinamide adinine dinucleotide, DNA) و (Nicotinamide adinine dinucleotide phosphate, NADP) والتي تمثل جزءا من الانظمة المشاركة في نقل الاوكسجين بالعمليات التنفسية، ويوجد في الرز وقشور القمح والخمائر ويعد التبرتوفان مصدرا لانتاجه في اللبائن ونقصه يؤدي الى مرض الحصاف (Pellagra) ، وتحضر استراته الالكيلية او الاريلية من تكاثف كلوريد النيكوتينويل مع الكحولات في البنزين وبوجود البريدين كعامل تكثيفي وجميعها موسعة للاوعية الدموية (Weaker vasodilator) مقارنة بالـ (β-pyridyl methanol) فضلا عن استخدام ايزوبروبيل نيكوتينات (Isopropyl nicotinate)(1) مخدرا موضعيا، وباستبدال الايزوبروبكسي (Isopropoxy) بمجموعة امينو اظهر اختلافا بالفعالية البايولوجية كونه مسكنا لمرض السل والذي اكتشف لاول مرة من قبل (Juant and Chorine)[1] واستخدم (3) فيتامين ايضا[2].

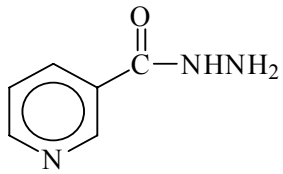


R = H
R = alkyl, heterocyclic

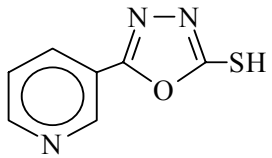


(1)

في حين عد المركب (4) مثبطا لبكتريا السل (tuberculosis)[3] والغاق الحلقي للهيدرازيد اصبح المركب (5) فعالا ضد جراثيم مرض السل[4] .



(4)



(5)

ونظرا لاهمية مركبات 1،4،3-اوكسادايازول-2-ثايول والاوكسادايازولات والحاوية على حلقة البريديل اهتم العديد من الباحثين في تحضير معوضات مختلفة[4-6] ودراسة فعاليتها البايولوجية ، اذ استخدمت كمضادات للبكتريا[7-10] والميكروبات[11-13] وضد فطر الاسبرجلس نيجر (*Aspergillus niger*) المسبب للتسمم الغذائي[14،15] وفطري الترنارياسولاني (*Alternaria solani*) والفيوساريوم اوكسي سبوريوم (*Fusarium oxysporium*)[16]، كما اظهرت تاثيرا على الجهاز العصبي كمواد مهدئة وضد الالتهابات[17]، اما تطبيقاتها الصناعية فتتمثل في صناعة الاصباغ والبوليمرات المقاومة للحرارة وصناعة المواد المفلورة (المشعة) والمواد التي تطلق الوميض[18] . وفي هذا البحث تم تحضير عدد من مركبات 1،3،4-اوكسادايازول-2-يولودراسة فعاليتها البايولوجية على تسعة انواع من البكتريا .

الجزء العملي

المواد والاجهزة

استخدم جهاز التحليل الدقيق للعناصر (C.H.N.) نوع (Carlo Erba) وجهاز الاشعة تحت الحمراء I.R نوع (Pye Unicam SP-1100) . اما جهاز بروكر WH60 MHz استخدم لقياس طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}HN.M.R) باستخدام (DMSO-d_6) كمذيب و (T.M.S) كمرجع واستخدم جهاز Shimadzu U.V. Visible Recording Spectrophotometer U.V. 160 لقياس اطياف الاشعة فوق البنفسجية والمرئية (الاطياف الالكترونية) للمواد وجهاز (System Kofler) نوع WME لقياس درجة الانصهار وهي غير مصححة وجهاز (Leybold-Heraeus Polarimeter) لقياس الدوران الملحوظ بالدرجات ذو انبوب سعة (15) مل وبطول (2 دسم) وتم قياس الفعالية البايولوجية في مختبرات البكتريولوجي قسم علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة الموصل .

التحضير والدراسة البايولوجية :

تحضير هيدروكلوريدات استرات الاحماض الامينية (6a-c) :

تحضر من اضافة الكحول المطلق (ايثانول او ميثانول) تدريجيا مع التحريك والتبريد بدرجة (0-5)^{o}م الى مزيج من (0.1 مول) من الحامض الاميني وكلوريد الثايونيل (0.11 مول ، 9.53 مل)[19] .

تحضير استرات الاحماض الامينية (7a-c) :

يمرر غاز الامونيا الجاف[20] في (0.02 مول) عالق من المركبات (6a-c) في كلوريد المثيلين، يرشح المحلول للتخلص من كلوريد الامونيوم. يبخر المذيب بواسطة المبخر الدوار للحصول على الاستر بشكل سائل.

تحضير استرات N-الكيل نيكوتينويل الاحماض الامينية (8a-c) :

الطريقة العامة[21]:

يمزج (3 غم ، 0.024 مول) من حامض النيكوتينيك النقي مع البريدين الجاف (3.87 مل ، 0.048 مول) ، يضاف الى المزيج (2 مل ، 0.024 مول) من كلوريد الثايونيل تدريجيا مع التحريك والتبريد الى ان يذوب الراسب، يصعد المزيج في حمام بخاري لمدة ساعة (اذ يصبح لون المحلول احمر داكن) ، يضاف (0.048 مول) من الاستر (7a-c) (التفاعل سريع ومصحوب بدخان ابيض) ، يسخن الناتج في حمام بخاري لمدة (ساعة واحدة) ، يبرد ويضاف (25 مل) من الماء البارد ثم محلول بيكاربونات الصوديوم (20%) الى ان تصبح pH = 8 ، يستخلص الاستر الناتج باستخدام خلات الاثيل، تجفف طبقة خلات الاثيل بكبريتات المغنسيوم اللامائية، ثم تبخر باستخدام المبخر الدوار للحصول على بلورات نجمية من المركبات (8a-c) الخواص الطيفية والفيزياوية موضحة في الجدول (1) .

تحضير هيدرازيدات N-نيكوتينويل الاحماض الامينية (9a-c) :

الطريقة العامة[21]:

يصعد مزيج يحتوي على (0.004 مول) من الاستر (8a-c) و (0.02 مول) من الهيدرازين المائي (99%) في (50 مل) من الميثانول المطلق لمدة (5 ساعات) ثم يبرد للحصول على راسب الهيدرازيد ، ينقى بإعادة بلورته من الميثانول ، الخواص الطيفية والفيزياوية موضحة في الجدول (2) .

تحضير 5-[N-مثيل معوض نيكوتيناميدو]-1،3،4-اوكساديازول-2-ثايول (10a-c) :

الطريقة العامة[22]:

يذاب (0.005 مول) من احد معوضات الهيدرازيد (9a-c) في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم (0.005 مول ، 0.28 غم) في الايثانول (70 مل ، 95%) ، يضاف الى المزيج تدريجيا ثنائي كبريتيد الكربون (0.1 مول ، 6 مل) ثم يصعيد لمدة (50 ساعة) لحين توقف تحرر غاز كبريتيد الهيدروجين، يبخر المذيب ثم يضاف الثلج المجروش ويحمض بحامض الهيدروكلوريك المخفف مع التبريد، يرشح الراسب المتكون ويغسل بالماء البارد وتعاد بلورته من الايثانول. الثوابت الفيزياوية والطيفية موضحة في الجدول (3)

الدراسة البايولوجية:

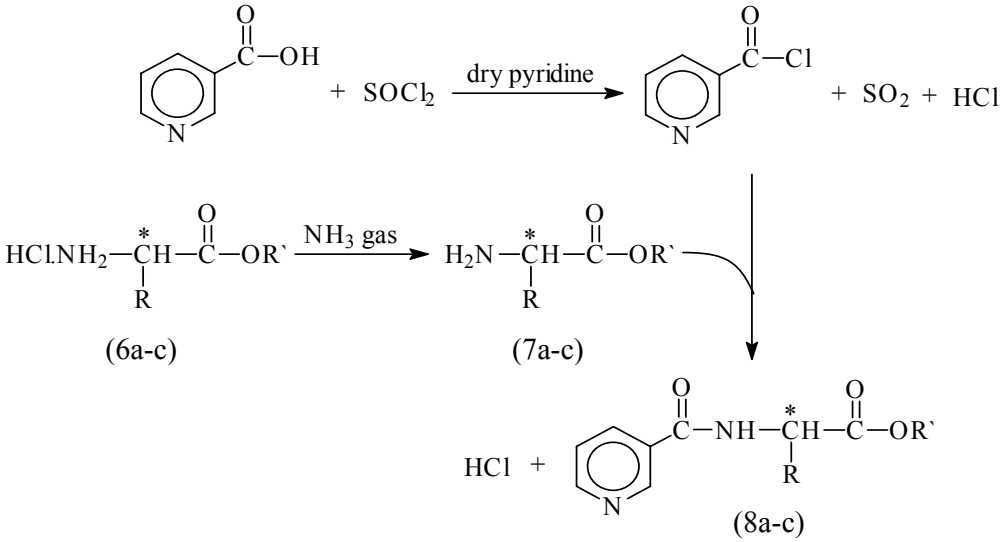
تم اختبار الفعالية التثبيطية للمركبات المحضرة على نمو تسعة انواع من البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام باستخدام طريقة اختبار الحساسية (طريقة الانتشار بالاقراص)[23] (Sensitivity test method) (Disk diffusion method) وذلك لسهولتها وللاقتصاد في الوسط الغذائي المستعمل (Nawas)[24] . اذ نقلت (5-4) مستعمرات نقية للانواع التسعة من الجراثيم

Staphylococcus aureas, Bacillus subtits, Bacillus cereus, Diplococcus pneumoniae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Pseudomans aeruginosa, Salmonella spp. والبكتريا المعزولة من الاسنان المتسوسة *Neisseria cat., Lactobacillus SPP, Streptococcus SPP* الى الوسط الغذائي،

حضن الوسط بدرجة (37 ^{o}م) لمدة (16-14) ساعة ، خفف بعد ذلك بالمحلول الملحي (Normal saline)، بالمقارنة مع انبوب السيطرة القياسي (10^{8} خلية / مل) ثم نقل (0.1 مل) من العالق الجرثومي الى الوسط المغذي (Nutrient agar) ونشر على سطح الطبق بواسطة قضيب زجاجي بشكل حرف (L) المعقم بالتلهيب الكحولي ، تركت الاطباق بدرجة (37 ^{o}م) لمدة (30 دقيقة) ، بعد ذلك حضرت اقراص من ورق الترشيح المشبعة بتراكيز مختلفة من محاليل المركبات المراد دراستها باضافة (0.1 مل) من مذيب (DMSO) الحاوي على وزن معين من المركب قيد الدراسة الى قنينة حاوية على (10 اقراص معقمة) ثم وزعت الاقراص بواسطة ملقط معقم على سطح الاكار وحضنت الاطباق بدرجة (37 ^{o}م) لمدة (16-14 ساعة) واعتمدت فترة التحضين المثلى للنمو بالاعتماد على منحني النمو القياسي[25] لبيان حساسية المركبات المدروسة التي تعتمد على قطر حزم التثبيط واستخدم المضاد الحيوي(Keflex) Cephalaxine لجراثيم *Bacillus subtilis* و *B. cereus* ، والمضاد الحيوي Oxacillin لجراثيم *Staph. aurens, Dplo. Pneumoniae* و *pseud. Aeru.* و *Kleb. Preumoniae* ، والمضاد الحيوي Ampcillin لجراثيم *E. coli* و *Proteus vulg.* و *Salmonella spp.* كعينة سيطرة للجراثيم بالاعتماد على ما يستخدم في مختبر الصحة العامة والمعتمد على فحوصات منظمة الصحة العالمية (Vandepitte et al.)[26]، الجداول (4-8).

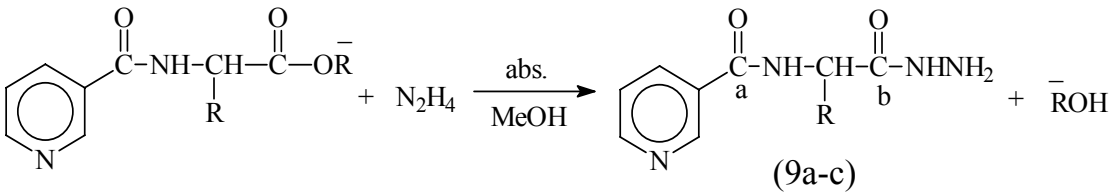
المناقشة

اعتمدت طريقة تحضير الاوكساديازول على تحويل حامض النيكوتينيك الى كلوريده ثم مفاعلته مع زيادة من استرات الاحماض الامينية المحضرة حديثا وبنسب مولية (1:2) في البريدين الجاف.

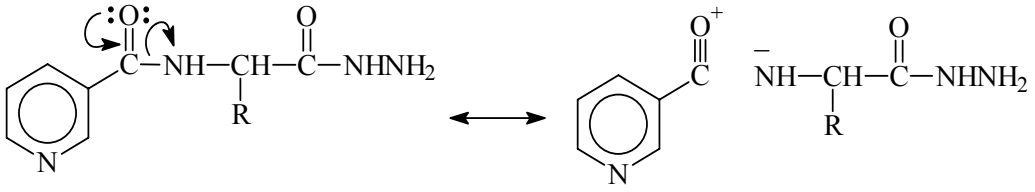


	R	R`
a	$-CH_3$	$-CH_3$
b	$-CH_2ph$	$-CH_3$
c	$-CH-CH_3$	$-C_2H_5$

ان طبيعة التفاعل هو هجوم نيوكليوفيلي للامين لازاحة ايون الكلوريد مع تحرر جزيئة كلوريد الهيدروجين التي تعادل بالزيادة من استر الحامض الاميني مكونا هيدروكلوريد الاستر. شخصت الاسترات الناتجة بالطرائق الطيفية ، الفيزيائية والكيميائية ، اذ تميز طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (8a) بظهور حزمة مط عند (3384) سم$^{-1}$ تعود الى مجموعة الامينو وحزمتي مط عند (1654 و 1725) سم$^{-1}$ تعود الى (C=O الاميد) و (C=O الاستر) على التوالي، واظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي حزمتين ثنائية ومنفردة عند (1.4 ppm و 3.3 ppm) تعود الى مجموعتي المثيل على التوالي وحزمة متعددة عند (4.2-4.4 ppm) تعود الى مجموعة المثيل المعوضة وحزمة متعددة عند (7.1-8 ppm) تعود الى مجموعة المثيل المعوضة وحزمة متعدد عند (7.1-8 ppm) تعود الى بروتونات مجموعة البريديل وحزمة عريضة عند (8.8-9 ppm) تعود الى مجموعة الاميد ، اما طيف الاشعة فوق البنفسجية فقد اعطى موجتين عند (291 nm و 341) . تم قياس الفعالية البصرية للاستر الناتج اذ اظهر قابلية تدويره مستوى الضوء المستقطب الى اليسار (Levo) من دائرة المقطاب عن استر الحامض الاميني (7a) يميني الدوران (dextro)[27] ، وكيميائيا اظهرت الاسترات الناتجة كشفا موجبا باستخدام كشف هيدروكزامات الحديديك[28] . وبنفس الطريقة تم تشخيص المركبين (8b-c) ، وفي الخطوة الثانية من البحث تم مفاعلة الاسترات (8a-c) مع الهيدرازين المائي في الميثانول المطلق .

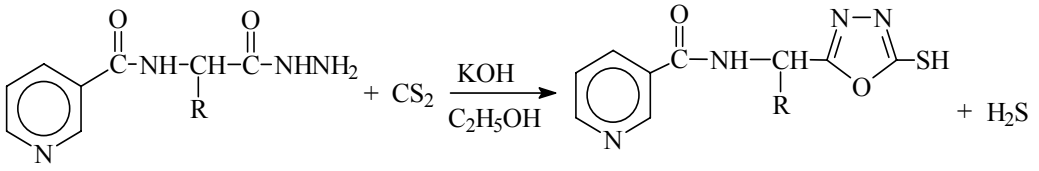


شخصت الهيدرازيدات (9a-c) طيفيا اذ اظهرطيف الاشعة تحت الحمراء للهيدرازيد (9a) حزمة مط عند (3307) سم$^{-1}$ تعزى الى مجموعة الامينو وحزمتي مط عند (1664) سم$^{-1}$ و (1623 سم$^{-1}$) تعود الى مجموعتي كاربونيل الاميد المتصلة بحلقة البريدين والطرفية على التوالي ويعزى ذلك الى ان حلقة البريدين مجموعة ساحبة للالكترونات بسبب تهجين ذرات الكاربون ووجود النيتروجين فضلا عن السحب الالكتروني من قبل نايتروجين الاميد وبذا تصبح الاصرة (C=O-) ثلاثية[29] وكما يلي:



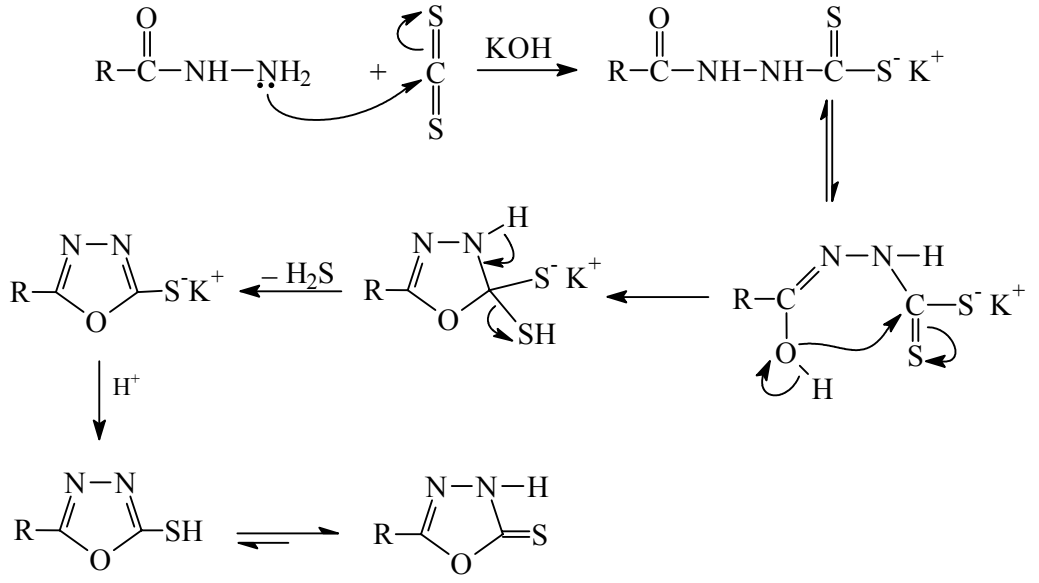
وكذلك ان حلقة البريدين تمتلك طاقة استقرارية ريزونانس عالية يزيد من تردد الكاربونيل بقلة تاثير الريزونانس[30] ، اما طيف الرنين النووي المغناطيسي تميز باختفاء حزمة مجموعة المثيل للاستر (8a) وظهور حزمة متعددة عند (4.2-4.9 ppm) تعود الى مجموعتي المثيل المعوضة والامينو وحزمة متعددة عند (7.5-8.3 ppm) تعود الى بروتونات مجموعة البرديل وحزمة عريضة عند (8.7-9.1 ppm) تعود الى بروتونات مجموعتي الاميد، واظهر طيف الاشعة فوق البنفسجية ثلاث موجات عند (275 nm و 296 و 350) ، بالنسبة للفعالية البصرية لم يظهر تغيرا في اتجاه تدوير مستوى الضوء المستقطب عن المركب (8a) وبالطريقة نفسها شخصت الهيدرازيدات (9b-c) .

اما الخطوة الاخيرة من البحث تتضمن الغلق الحلقي للهيدرازيدات بوساطة ثنائي كبريتيد الكربون في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي للحصول على معوضات الاوكسادايازول (10a-c) .

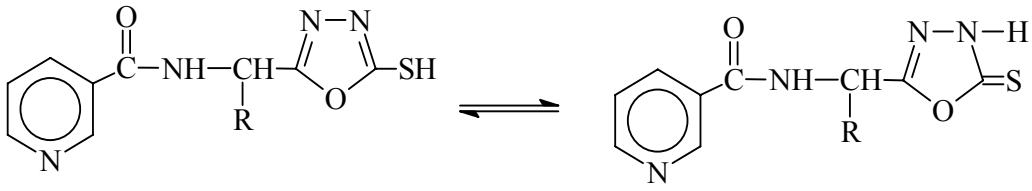


(10a-c)

ويحدث التفاعل حسب الميكانيكية الاتية:



شخصت الاوكـسادايازولات الناتجـة طيفيا اذ تميز طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (10a) بظهور حزمة مط اميد واحدة عند (1665) سم$^{-1}$ مقارنة بالهيدرازيد (9a) الذي اظهر حزمتين لمجموعتي الكاربونيل عند 1664 سم$^{-1}$ و 1623 سم$^{-1}$، وظهور حزمة مط عند (1172) سم$^{-1}$ تعود الى مجموعة الثايوكاربونيل والذي يؤكـد حالـة التوتومرية بين شكلي الثايون والثايول[7،10،22] .



واظهـر طيـف الـرنين النـووي المغناطيسي اختلافا عن طيف الهيدرازيد اذ لوحظ اختفاء حزمة مجموعة الامينو وظهور بقية الحزم في المناطق المتوقعة لها . واعطى طيف الاشـعة فوق البنفسجية اطوالا موجية عنـد (301 nm و 341 و 404) . وبالنسبة للفعاليـة البـصرية لـم يظهر المركب (10a) اختلافا في تدويره مـستوى الضوء المستقطب عن الهيدرازيد (9a) وهذا مـا يشير الى الابقاء على التوزيع الفراغي، وبالطريقة نفسها تم تشخيص المركبين (10a-c) .

دراسة الفعالية البايولوجية :

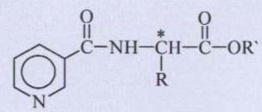
تمـت دراسـة الفعاليـة البايولوجيـة للمركبات المحضرة كمضادات للبكتريا باسـتعمال تراكيز مختلفة وبطريقة الانتشار بالاقراص . تشير النتائج في جدول (4) بان المركـب (9a) يمتلـك فعالية تثبيطية متميزة وابدت البكتريـا (*Staph. aures*) و (*Proteus vulg.*) و(*Kleb. Pneumoniae*) و (*Salm. Spp.*) و (*B. ceres*) مقاومة كبيرة ضد المركبات (8a, c; 9a,c; 9a,c) و (8a-c; 9a,c; 10a-c) و (8a-c; 9a-c; 10c) و (8b-c; 9b-c; 10a-c) و (8a-c; 10a) 9a-c على التـوالي ، ولغـرض تحديـد التركيز الادنى المثبط (minimum inhibitory concentration)(MIC) للمركبـات التـي اظهرت قدرة تثبيطية جيدة كما موضح بالجـدول (5) اذ يعد التركيز (31.25 mg/ml) هو التركيز الادنى المثبط للمركب (9c) في حين لـم تظهـر المركبات (8a-c; 9a-b; 10a-b) تـاثيرا علـى البكتريا في التركيز القليل (31.25 mg/ml) بينما ظهرت الفعالية التثبيطية عند التراكيـز العاليـة ، ويعد التركيز (62.5 mg/ml) هو التركيز الادنى المثـبط للمـركبين (8a,c,9a) والتركيـز (125 mg/ml) هو التركيز الادنى المثبط للمركب (10b) بينما يعد التركيـز (250 mg/ml) هـو التركيز الادنى المثبط للمركبين (8b; 9b) وكـان لهذه المركبات تاثيرا علـى البكتريـا (*Pseud. aeru.*، *Salmonella spp.*، *Staph. aures*، *B. ceres*، *E. coli*، *Proteus vulg.* و *Kleb. pneumonia*، *B. Subtilis* الموجبـة و *Diplo. pneumoniae* والسالبة لصبغة كرام .

كما تـم دراسـة فعاليـة المركبـات المحضرة على البكتريا المعزولـة مـن الاسـنان المتـسوسة *Streptococcus spp.*، *Lactobacillus spp.* و *Neisseria cat.* اذ لم تظهر المركبـات (8b و 9b و 10b) أي فعاليـة

تثبيطية تجاه البكتريا المذكورة . في حين اظهرت المركبـات (8a,c) و (9a,c) و (10a,c) فعاليـة متميزة وكان التركيز الادنى المثبط (MIC) (7.8 mg/ml) للمركبين (8a و 9a) (*Lactobacillus spp.*) وللمركـب 10a (*Streptococcus spp.*) وللمركبـــات (8a و 9a و 10a) (*Neisseria cat.*) والموضحة في الجداول (6 ، 7 ، 8) .

لم تظهر دراسة سمية المركبات (8a-c و 9a-c و 10a-c) التي اجريت على الفئران من سلالة BALB/c اية اعراض تسمم على الفئران او موتها الى حد تركيز 200 ملغم/مل.

جدول (1): الخواص الفيزياوية والطيفية للاسترات (8a-c)



Compd. No.	m.p. °C	Yield %	Angle rotation α^{t}_{λ} in degrees conc*	Colour	Molecular formula	Analysis calc./found (%)			λ(nm) EtOH	ν cm^{-1} (KBr disk)			^{1}HNMR δ(ppm), DMSO-d_6
						C.	H.	N.		NH C=N	C=O Ester C-O	C=O Amide	
8a	204-206	79	- 5.2	Yellowish white	$C_{10}H_{12}N_2O_3$	57.65 57.98	5.82 5.87	13.45 13.49	291 341	3384(s) 1593(m)	1725(s) 1003(m)	1654(vs)	1.4 (d, 3H, CH_3) 3.3 (s, 3H, CH_3) 4.2-4.4(m,1H, NHCH) 7.1-8 (m, 4H, C_5H_4N) 8.8-9 (b, 1H, NH)
8b	92-94	72	- 6.2	Deep yellow	$C_{16}H_{16}N_2O_3$	67.56 67.86	5.68 5.97	9.85 9.84	295 300	3442(s) 1593(m)	1715(s) 1013(m)	1644(vs)	3 (s, 3H, CH_3) 3.8 (d, 2H, CH_2) 4-4.2 (t, 1H, CH) 6.5-7.8(m,4H, C_5H_4N) 7.6 (s, 5H, -ph) 9-9.5 (b, 1H, NH)
8c	Oily	70	- 6.2	Dark brown	$C_{13}H_{18}N_2O_3$				274 316 358	3380(b) 1600(s)	1720(s) 1010(m)	1654(s)	0.5-1.3 (m, 4H, CH & $CH_2\underline{CH_3}$) 1.7 (d, 6H, 2CH_3) 3.5-4.5 (m, 3H, NHCH & $\underline{CH_2}CH_3$) 6.8-9.1(m,5H,C_5H_4N, NH)

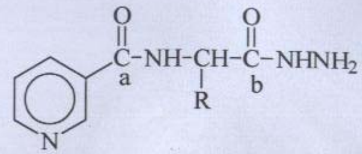
λ = طول موجة الضوء المستعمل في القياس (خط الصوديوم 5893 A°) .

t = درجة حرارة المحلول 34 °م .

*conc. = التركيز المستخدم (0.001 M) في 20 مل من الايثانول .

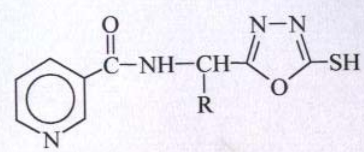
s = احادية، d = ثنائية، t = ثلاثية، m = متعددة

جدول (2): الخواص الفيزياوية والطيفية للهيدرازيدات (9a-c)



Compd. No.	m.p. °C	Yield %	Angle rotation α^{t}_{λ} in degrees conc*	Colour	Molecular formula	Analysis calc./found (%)			λ(nm) EtOH	ν cm^{-1} (KBr disk)			^{1}H NMR δ(ppm), DMSO-
						C.	H.	N.		NH	C=O a C=O b	C=N	
9a	100-102	70	- 6.2	Faint yellow	$C_9H_{12}N_4O_2$	51.89 51.66	5.82 5.90	26.90 26.79	275(s) 296 350	3307(s)	1664 (s) 1623 (s)	1581(m)	1.2 (d, 3H, CH_3) 4.2-4.9(m,3H, CH,N 7.5-8.3 (m, 4H, C_5H 8.7-9.1 (b, 2H, 2NH
9b	188-191	66	- 7.6	White	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	63.34 62.95	5.68 5.77	19.70 19.62	283 366	3390(b)	1645(s) 1634(s)	1580(m)	2.5 (d, 2H, CH_2) 2.9-3.1 (m, 1H, CH) 3.8 (s, 2H, NH_2) 6.5-8.4(m,4H, C_5H_4 6.8 (s, 5H, -ph) 8.6-8.9 (b, 2H, 2NH
9c	230-232	64	- 7.2	White	$C_{11}H_{16}N_4O_2$	55.89 55.76	6.84 6.91	23.71 23.62	299 324	3384(s)	1654(sh) 1613(vs)	1603(sh)	0.8-1.3 (m, 1H, CH) 2.5 (d, 6H, $2CH_3$) 4.4 (s, 2H, NH_2) 4.6-4.8 (m, 1H, NH 7.5-9 (m, 4H, C_5H_4N 9.2-9.5 (b, 2H, 2NH

جدول (3) : الخواص الفيزياوية والطيفية لـ 5-معوضات-4،3،1-اوكسادايازول-2-ثايول (10a-c)



Compd. No.	m.p. °C	Yield %	Angle rotation α^t_λ in degrees conc*	Colour	Molecular formula	Analysis calc./found (%) C.	H.	N.	λ(nm) EtOH	ν cm^{-1} (KBr disk) NH C=N	C=O C=S	C-O-C* C-O-C•	^{1}H NMR δ(ppm), DMSO-d_6
10a	178-180	77	- 7.6	Faint yellow	$C_{10}H_{10}N_4O_2$	47.98 47.54	4.03 4.01	22.39 22.16	301 341 404	3230(b) 1580(s)	1665 (s) 1172 (s)	1015(m) 1212(s)	1.5 (d, 3H, CH_3) 4.5-4.8 (m,1H, NHCH) 7.5-8.5 (m, 4H, C_5H_4N) 8.9-9.2 (b, 1H, NH)
10b	196-198	70	- 8.2	White	$C_{16}H_{14}N_4O_2S$	58.87 58.98	4.33 4.45	17.17 17.29	274 295 300 441	3385(b)	1650(s) 1165(s)	1025(s) 1165(s)	2.2 (d, 2H, CH_2) 3-3.4 (m, 1H, CH) 6.9 (s, 5H, -ph) 6.5-9(m,5H, C_5H_4N,NH)
10c	208-215	76	- 8.4	White	$C_{12}H_{14}N_4O_2S$	51.77 51.79	5.08 5.28	20.13 20.35	283 345	3384(s) 1603(vs)	1645(s) 1125(s)	1033(s) 1370(s)	1.2-1.4 (m, 1H, CH) 2.6 (d, 6H, $2CH_3$) 3.7-4.1 (m, 1H, NHCH) 7.3-8.5 (m, 4H, C_5H_4N) 9 (b, 1H, NH)

* Symmetrical stretching vibration.

• Asymmetrical stretching vibration.

جدول (4) : فعالية المركبات (8-10) كمضادات للميكروبات (الاحياء المجهرية)

Compd. No.		*Diplo. pneumoniae*	*Staph. aures*	*B. subtilis*	*B. ceres*	*E. coli*	*Proteus vulg.*	*Pseud. aeru.*	*Salm.*	*Kleb.*
8a		S	R	R	R	R	R	S	S	R
8b		R	S	R	R	R	R	MS	R	R
8c		R	R	S	R	R	R	S	R	R
9a		S	R	R	R	R	R	R	S	R
9b		MS	MS	R	R	MS	MS	MS	R	R
9c		R	R	S	R	R	R	R	R	R
10a		S	R	R	R	S	R	R	R	S
10b		R	R	R	S	R	R	MS	R	S
10c		R	R	S	S	R	R	R	R	R
Cephalexine	Control			29	29					
Ampicillin	Control					14	16		14	
Oxacillin	Control	12	12					15		15

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

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

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

جدول (5) : فعالية المركبات (10-8) المضادة للميكروبات

Test oranism* **	Compd. No.	Conc. mg/ml				
		31.25	62.5	125	250	500
Salm.	8a	R	MS	S	S	S
	9a	R	MS	S	S	S
Staph. aures	8b	R	R	R	MS	
	9b	R	R	R	NS	
Pseud. aeru.	8a	R	R	R	R	S
	8b	R	R	R	MS	
	8c	R	R	R	MS	S
	9b	R	R	R	MS	
Kleb.	10a	R	R	R	R	S
	10b	R	R	MS	S	S
B. subtilis	8c	R	MS	S	S	S
	9c	MS	S	S	S	S
B. ceres	10b	R	R	S	S	S
Diphopneumoniae	9b	R	R	R	MS	
E. coli	9b	R	R	R	MS	
Proteus vulg.	9b	R	R	R	MS	

* الكائن المجهري تحت الاختبار .

** عدد الخلايا للاحياء المجهرية في المليمتر الواحد 1×10^8 .

جدول (6) : فعالية المركبات (10-8) على البكتريا المعزولة من الاسنان المتسوسة

Compd. No.	Lactobacillus spp.	Streptococcus spp.	Neisseria cat.
8a	36	31	38
8b	- ve (R)	- ve (R)	- ve (R)
8c	22 (S)	19 (S)	18
9a	40	32	37
9b	- ve (R)	- ve (R)	- ve (R)
9c	30 (S)	29	31
10a	39	32	36
10b	- ve (R)	- ve (R)	- ve (R)
10c	22	17	20

الارقام اعلاه تمثل قطر دائرة التثبيط اعتمادا على WHO .

جدول (7) : تاثير التركيز على الفعالية التثبيطية للمركبات (8a,c; 9a,c and 10a,c) على البكتريا المعزولة من الاسنان المتسوسة

Compd. No.	Conc. mg/ml					
	250	125	62.5	31.25	15.75	7.8
	Lactobacillus spp.					
8a	S	S	S	S	S	S
8c	S	S	S	S	R	R
9a	S	S	S	S	S	S
9c	S	S	S	S	S	R
10a	S	S	S	S	S	R
10c	S	S	S	S	R	R
Streptococcus spp.						
8a	S	S	S	S	S	R
8c	S	S	S	R	R	R
9a	S	S	S	S	S	R
9c	S	S	S	S	S	R
10a	S	S	S	S	S	S
10c	S	S	S	R	R	R
Neisseria cat.						
8a	S	S	S	S	S	S
8c	S	S	S	S	R	R
9a	S	S	S	S	S	S
9c	S	S	S	S	S	R
10a	S	S	S	S	S	S
10c	S	S	S	S	R	R

جدول (8) : التركيز الادنى المثبط (MIC)

Test organisms	Compd. No.	MIC (mg/ml)
Lactobacillus spp.	8a, 9a	7.8
	9c, 10a	15.75
	8c, 10c	31.25
Streptococcus spp.	10a	7.8
	8a, 9a, 9c	15.75
	8c, 10c	62.5
Neisseria cat.	8a, 9a, 10a	7.8
	9c	15.75
	8c, 10c	31.25

References

1. A. Burger, "Medicinal Chemistry", Second edition,(1930),**107**,586, 981.
2. A. Goth, "Medical pharmacology", Ninth edition,(1978), 550.
3. A.R. Katritzky, C.W. Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reaction, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds", Pergamon Press Ltd., England, (1984), **1**, 117.
4. D.N.R. Libermann and F. Grumbach; Congr. Intern. Biochem., Rsume's Communs, 3' Congr., Brussels, 136; 1955; Chem. Abstr., 14137f,(1957)**, 5,** 13-18.
5. V.E. Marquez and M.T. Diparsia, ***J. Heterocyclic Chem***., 1977, **14**, 1427.

edition, Longmans, Woolwich Polytechnic, London,(1965), 184.

21. K.M. Daoud, A.K. Ahmed; ***J. Educ. Sci***., 2000, **59**, 40.

22. M.J. Mahmoud and I.F. Mustafa, Mu'tah Journal for Research and Studies, (1996), 155, **11**(5).

23. A.W. Bauer, W.A.M. Kirby, J.S. Sherris and M. Turk; ***Am. J. Clin. Pathol***.,1966, **493**, 45.

24. T.E. Nawas, S. Mawajdeh, A. Dabned and A. Al-Omari; Clinical speciments, ***Br. J. Biomed. Sci.***, 1994, 95, **51**(2).

25. L.M. Prescot, J.P. Harley and A.D. Klein; "Microbiology", Third edition, W.M.C. Brown Publisher, London, Chicago,(1996), 436.

26. J. Vandepitte, K. Engback, P. Pito and G. Heuk, "Basic laboratory procedure in clinical bacteriology", World Health Organization, Geneva;(1991), 78.

27. J.P. Greenstein, M. Winitz, "Chemistry of the amino acids", ***John Wiley and Sons***, Inc., New York, Cop. 3,1961, 926, 1731, **2**.

28. جون ب انتريكين ونيكولاس كيرونيز ، ترجمة شندالة ، موفق ياسين ؛ صالح ، روعة غياث الدين ؛ الجبور ، نزار حسن " تشخيص المركبات العضوية " ، مديرية دار الكتب للطباعة والنشر ، جامعة الموصل، (1986)، 211.

29. R.M. Silverstein, C.G. Bassler and C.T. Morvill, "Spectrometric identification of organic compounds", Third edition, John Wiley and Sons, Inc., New York, London, *Sydney, Toronto*,(1974), 76.

30. L.J. Bellamy, "The origin of group frequency shift-I abnormal frequencies in multiple bonds", Spectrochimica Acta, Pergamon Press, Ltd., London,(1958), 66, **13**.

6. A.K. Ahmad, Ph.D. Thesis, University of Mosul, Mosul-Iraq, 1998.

7. A.K. Sengupta and O.P. Bajaj, ***J. Indian Chem. Soc***., 1978, **LV**., 108.

8. Y.D. Kulkarni and R. Ali, ***J. Indian Chem. Soc***.,1989, 492, 66(7); Chem. Abstr., 158155v,(1990), 112.

9. G.Y. Sarkis, N.Y. Skenderian and Z.G. Abdlchani, ***Iraqi J. of Chemistry***, 1989, 50, **14**(1).

10. G.Y. Sarkis and F.S. Matti**,** ***Iraqi J. of Chemistry*,**1991, 52**, 16**(1).

11. C. Ibrahim, E.L.S.M. El-Khawass, A.M. Omaima and A. Hazzaa, Acta Pharm. Jugosl.,(1989), 143, **39**(2); Chem. Abstr., 158156w,(1990), 112.

12. L.M. Ibrahim, H.M. Ahmed, A.M. Omaima and O. Kader, Montash Chem.,(1989),571,**120**(6-7); Chem. Abstr., 158136q,(1990), **112**(17).

13. R.S. Vashi, D.S. Mchta and V.H. Shah, ***Indian J. Chem***., 1996, 111, **35B**.

14. R.S. Sharma and S.C. Bahel; Bokin Bobai, (1982), 341, **10**(8); Chem. Abstr., 216087j, (1982), **97**(25).

15. R.S. Sharma and S.C. Bahel, Bokin Bobai,(1982), 293, **10**(7); Chem. Abstr., 216081c,(1982), **97**(25).

16. L.D.S. Yadav, S. Saigal and S. Shukla, ***Indian J. Chem.,***1996, 385, **35B**.

17. D. Librmann and F.I. Grumbach; Congr. Intern. Biochem. Resumes Commus; 34, Congr. Brassels; (1955), 136; Chem. Abstr., 14137g, (1957), 51.

18. L.C. Behr; ***Chem. Hetrocyl. Chem. Comped***; 1962, 263, **17**.

19. M.N. Ibrahim, M.S. Saeed and S. Fadhil; ***J. Iraqi Chem. Soc***.,1987, 159, **12**.

20. A.I. Vogel, "A tesxtbook of practical organic chemistry including qualitative organic analysis", Third