مجلة تكريت للعلوم الصرفة، 22 (12) 2017
ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)

تحضير وتشخيص لبعض مشتقات الحلقة 3,1–اوكسازبين المشتقة من4,3 – داي امينو تلوين ودراسة فعاليتها البكتيرية

خمائل محمد فياض
قسم الكيمياء ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق
E-mail: khamaael@yahoo.com.

الملخص

تضمن هذا البحث تحضير مشتقات قواعد شف (O_{1-5}) من تفاعل 4,3–داي امينو تلوين مع بعض الالديهايدات الاروماتية وبدون استخدام مذيب تحت تأثير الصهر الحراري كما حضرت مركبات 3,1–اوكسازبين–7,4–ثنائي اون المقابلة (O_{6-10}) بتفاعل غلق الحلقة الناتج من معاملة مشتقات شف المحضرة (O_{1-5}) مع المالك انهيدريد, ثم شخصت المركبات المحضرة بالطرق الطيفية مثل أطياف الاشعة تحت الحمراء(I.R) والرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) ، فضلاً عن الطرق الفيزيائية مثل اللون ودرجات الانصهار ، كما تمت دراسة الفعالية البايولوجية لها .

المقدمة

قواعد شف هي مركبات عضوية تحتوي على مجموعة C=N ازوميثين (azomethine) وتعتبر قواعد شف من المركبات المهمة والتي تمستخدم في تحضير المركبات الحلقية غير المتجانسة ومن اهمها مشتقات الثيادايازول[1] والاوكسادايازول[2] والترايازول[3], وهذه المركبات تمتلك فعاليته بايولوجية ضد انواع مختلفة من البكتريا والفطريات[4] وكمضادات للالتهابات[5] (Anti_inflammatory) والحساسية Anti_hyper sensitivity, [6], وايضاً فعاليتها ضد جرثومة مرض السل (Anti_tuberculosis)[7].

حيث إن قواعد شف لها أهمية كبيرة في التحضير العضوي فهي تستخدم كمركب وسطي لتحضير العديد من المركبات العضوية ولاسيما المركبات الحلقية غير المتجانسة[8]، كما حظيت قواعد شف ومشتقاتها اهتماماً واسعة في المجال الطبي والدوائي حيث استخدمت كمضادات للفايروسات[9]، ومرض انفصام الشخصية والاورام الخبيثة والتهاب السحايا الرقيقة [10]، ايضا استخدمت صناعيا كمثبتات للبوليمرات وكما استخدمت كمبادئ لعملية البلمرة ومضادات للاكسدة [11] ومن الناحية الزراعية فقد استخدمت كمبيدات للحشرات والقوارض والطفيليات وان السلسلديهايد ذكرت كمنظمات لنمو بعض النباتات[12].

وتمتاز هذه المركبات العضوية بأن لها خواصاً جيدة بوصفها كأدوية وأصباغاً وبوليمرات ومبيدات حشرية [13], ولذلك فأن العديد من الادوية الصيدلانية المهمة والحاوية على حلقة الاوكسازبين تستعمل كمضادات لمرض السرطان[14], فمثلاً قواعد شف للبرميدين تعمل ضد بعض الأمراض السرطانية, ولمعقداتها أيضاً فعالية ضد إنواع مختلفة من السرطانات مثلاً سرطان الدم (Sarcomas,Leakemia) ومرض الكآبة وانفصام الشخصية [15] ومضاد للخفقان Anti_anhytham [16], وللتقلص Anti_spasmodic [17].

الجزء العملي

الأجهزة المستخدمة والمواد الكيميائية المستخدمة: مطياف الاشعة تحت الحمراء(IR نوع Shimadzu Fourier Transform Infrared Spectrophotometer FT-IR 8400 S(KBr) cm^{-1} (4000-400) , Scale , ومطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون(^{1}H-NMR) Bruker400MHz , تمت القياسات باستخدام DMSO-d6 كمذيب وتم لقياس في جامعة– آل البيت– عمان– المملكة الأردنية الهاشمية / بواسطة جهاز Ultra shield 400 MHz. Bruker 2003 . وجهاز قياس درجة الانصهار Electro thermal 9300 melting point Apparatus , اما المواد الكيميائية المستخدمة في البحث فهي من الشركات (Fluka Aldrich , Merck ,, BDH) واستخدمت المواد مباشرة بدون إعادة بلورة.

طرائق التحضير

1– تحضير قواعد شف (ارايلدين –4 – مثيل بنزين–1 ,2 –داي امين)(O_{1-5}) [18]

synthesis of N^1,N^2-arylidene -4-methylbenzene-1,2-diamine

أذيب (0.001 مول) من الأمين (4,3–داي امينو تلوين) مع (0.002مول) من أحد مشتقات البنزالديهايد في بيكر (بعدم وجود مذيب)، ووضع البيكر الذي يحوي على المواد المتفاعلة على (Hotplate) لمدة من (10 – 15) دقائق الى حين الانصهار مع تحريك المزيج بقضيب زجاجي (Glass rod) وعند تغير طبيعة المزيج من ناحية الخواص الفيزيائية (مثل اللون وطبيعة قوام المزيج)، وبعدها جمع الناتج وتم اعادة بلورتة بأستخدام الايثانول او الميثانول. كما مبين في الجدول (1)

2– تحضير 3,3–(4– مثيل–2,1_فنيلين)(–2–اريل–3,2–ثنائي هايدرو–3,1–اوكسازبين–7,4–دايون [19] (O_{6-10}) .

Synthesis 3,3-(4-methyl-1,2-phenylene)-2-aryl-2,3-dihydro-1,3-oxazepine-4,7-dione

أذيب (0.001 مول) من احد مشتقات قواعد الشف (O_{1-5}) مع (0.002مول) من انهيدريد الماليك , في بيكر (بعدم وجود مذيب)، ووضع البيكر الذي يحتوي على المزيج على (Hotplate) لمدة من (10 – 15) دقائق الى حين الانصهار مع تحريك المزيج بقضيب زجاجي (Glass rod) وعند تغير طبيعة المزيج من ناحية الخواص

ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)

الفيزيائية (مثل اللون وطبيعة قوام المزيج)، وبعدها جمع الناتج وتم اعادة بلورتة باستخدام الداي اوكسان او البنزين. كما مبين في المخطط (1), والجدول (2).

اختبار الفعالية المضادة للبكتريا لبعض المركبات المحضرة (O_1,O_2,O_4,O_5,O_6,O_7,O_9,O_{10}).

تم استخدام نوعان من البكتريا الممرضة وهي أشريشيا القولون (E.Coli) من البكتريا السالبة للصبغة كرام ،والمكورات السبحية (***Staphylococcus aureu***) من البكتريا الموجبة لصبغة كرام. كما تم استخدام طريقة الانتشار في الاكار المحورة (Modificol agar diffusion method) أي طريقة كربي وباور(Kerby–Bauer method) [20] لمعرفة استجابة العزلات, , وحضر الوسط الزراعي (Mueller–Hinton–Agar) الصلب وعقم بجهاز المؤصدة حسب تعليمات الشركة المنتجة وبعد التعقيم وتبريده ووزع في أطباق وترك ليتصلب وحضن عند درجة حرارة (37°م) لمدة (24 ساعة) للتأكد من عدم تلوثها بعد ذلك لقحت الأطباق بالعزلات الجرثومية بطريقة النشر وحضنت عند درجة حرارة (37°م) لمدة (1 ساعة) ،في كل طبق تم حفر ست حفر ثم تم اضافة احد التراكيز الى هذه الحفر وبعد ذلك تم حضن الأطباق عند (37°م) ولمدة (24 ساعة) قرأت النتيجة بعد (24 ساعة) بواسطة تحديد اقطار مناطق التثبيط وقورنت مع الجداول القياسية المثبتة من قبل (NCCLS.1993) لتحديد فيما اذا كانت العزلات حساسة او مقاومة للمضادات الحياتية للمركبات التي تم تحضيرها.

النتائج والمناقشة

1- تحضير قواعد شف (O_{1-5})

تم تحضير هذه المشتقات بطرية الصهر حيث صهر مزيج متجانس من مشتقات قواعد الشف مع أحد معوضات البنزالديهايد.

تم التأكد من حصول التفاعل من خلال تغير الخصائص الفيزيائية من درجة الانصهار واللون. وكذلك شخصت المركبات المحضرة (O_{1-5}) من خلال قياسات الاشعة تحت الحمراء (I.R), إذ أظهرت الطيف حزم إمتصاص ضمن المدى cm^{-1}(1602-1631) تعود لمط آصرة (C=N) فضلاً عن حزمة عند المدىcm^{-1}(1261-1306) تعود لمط اصرة (C-N), ولقد كانت الحزم مطابقة للأدبيات[21] ,كما مبين في الجدول (3) والأشكال (1-3).

2- تحضير المركبات (O_{6-10}) .

تم تحضير هذه المركبات بطريقة الصهر حيث صهر مزيج من أحد مشتقات قواعد شف مع انهيدريد الماليك.

تم التأكد من حصول التفاعل بتغير الخصائص الفيزيائية مثل درجة الانصهار واللون.وكذلك شخصت المركبات المحضرة (O_6 -$_{10}$) من خلال قياسات الأشعة تحت الحمراء , إذ وأظهرت حزم إمتصاص ضمن المدىcm^{-1}(1772-1897) تعود لمط آصرة استر اللاكتون (-COO-)، مع ظهور حزمتي إمتصاص عند المدى (1653-1759) cm^{-1} , تعود لمط آصرة الاميد (-CO-N-)، وأيضاً ظهرت حزم إمتصاص ضمن المدى cm^{-1} (1600-1653) , تعود لمط آصرة (C=N) ، وحزمة ضمن المدى cm^{-1} (1514-1602), تعود لمط آصرة (C=C) في الحلقة السباعية ولقد كانت الحزم مطابقة للأدبيات[22] كما موضح بجدول (4) والأشكال (4-5).

اطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^{1}H-NMR)

تم دراسة (^{1}H-NMR) والتي تمت باستخدام المذيب DMSO−d6 باستخدام (Tetr amethy lsilane :TMS) كمرجع داخلي, حيث تم قياسها بوحدة (δ) القياسية المعتمدة والتي يتم التعبير عنها (ppm).

لقد تم اجراء بعض التحاليل للمركبات الناتجة, وكانت كالاتي:

1- المركب (O_6)

اظهر المركب حزمة منفردة عند الموقع (3.328)ppm, والتي تعود الى بروتون مجموعة (CH_3) , ولوحظ ظهور حزمتين مزدوجين ضمن المدى (6.750–6.779)ppm تعزى لبروتوني الاصرة الاولفينيه (HC=CH), وقد ظهرت حزمتان عند المدى (7.543-7.572)ppm والتي تعود الى بروتونين مجموعة الاوكسازبين(N-CH-O) ,كما تظهر حزمة متعددة عند المدى (7.792-8.773)ppm تعود لبروتونات الحلقات الاروماتية (Ar-C-H), كما تبين ظهور حزمة منفردة عند الموقع (10.618)ppm, والتي تعود الى بروتون مجموعة الآزوميثين (N=CH), والشكل (6) يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR).

2- المركب (O_7)

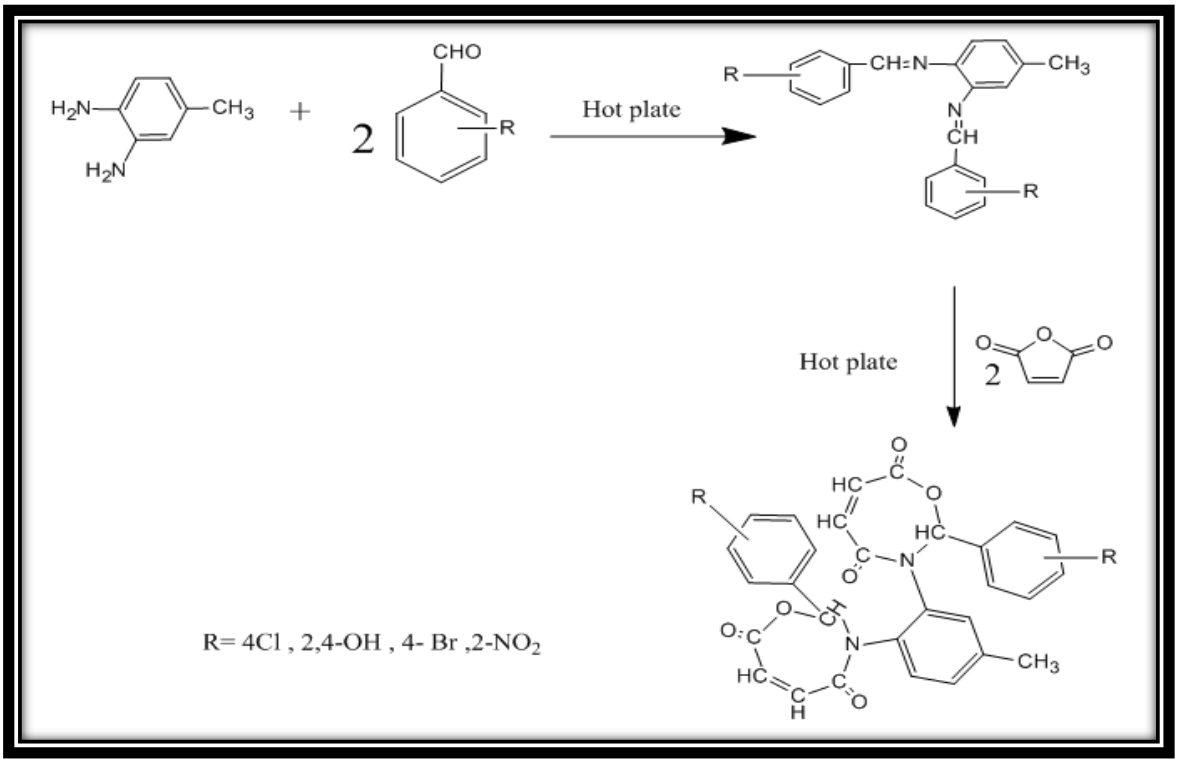
اظهر المركب حزمة منفردة عند الموقع (3.354)ppm, والتي تعود الى بروتون مجموعة (CH_3) , ولوحظ ظهور حزمتين مزدوجين ضمن المدى (6.767–6.869)ppm تعزى لبروتوني الاصرة الاولفينيه (HC=CH), وقد ظهرت حزم متعددة عند المدى (7.345-7.665)ppm والتي تعود الى بروتونين مجموعة الاوكسازبين (N-CH-O), كما تظهر حزمة متعددة عند المدى (7.804-8.364) ppm تعود لبروتونات الحلقات الاروماتية (Ar-C-H), كما تبين ظهور حزمة منفردة عند الموقع (8.783)ppm, والتي تعود الى بروتون مجموعة الآزوميثين (N=CH) , وقد ظهرت حزمة منفردة عند الموقع (11.981)ppm , والتي تعود الى بروتونين مجموعة الـ (OH) والشكل (7) يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR).

3- المركب (O_8)

اظهر المركب حزمة منفردة عند الموقع (3.333)ppm والتي تعود الى بروتون مجموعة (CH_3) , ولوحظ ظهور حزمتين مزدوجين ضمن المدى (7.539–7.649)ppm تعزى لبروتوني الاصرة الاولفينيه (HC=CH), وقد ظهرت حزم متعددة عند المدى (7.778-7.804)ppm والتي تعود الى بروتونين مجموعة الاوكسازبين (N-CH-O), كما تظهر حزمة متعددة عند المدى (7.821-8.466)ppm تعود لبروتونات الحلقات الاروماتية (Ar-C-H), كما تبين ظهور حزمة منفردة عند الموقع (8.791)ppm, والتي تعود الى

بروتون مجموعة الآزوميثين (N=CH) , قد ظهرت حزمة منفردة عند الموقع (12.250)ppm والتي تعود الى بروتون مجموعة الـ (OH) والشكل (8) يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي(^{1}H-NMR).

مناقشة الفعالية البايلوجية للمركبات المحضرة ضد الجراثيم المستخدمة: يبين الجدول (5) امتلاك بعض المركبات المحضرة مختبريا فعالية تثبيطية ضعيفه تجاه البكتريا اشريشيا القولون (*Escherichia coli*) السالبة لصبغة كرام إلا أنه لوحظ أعلى فعالية تثبيطية تجاه بكتريا (*Staphylococcus aureus*) الموجبة لصبغة كرام، حيث إمتلك المركب (O_5) صفة الاعلى تثبيطاً واعلى انتقائية بين المركبات المحضرة تجاة البكتريا (*Staphylococcus aureus*) وكما مبين في الجدول (5).



المخطط (1) تحضير 3,3–(4– مثيل–2,1 – فنيلين)(–2–اريل–3,2–ثنائي هايدرو–3,1–اوكسازبين–7,4–دايون . [O_{6-10}]

الجدول(1) بعض الخصائص الفيزيائية تحضير قواعد شف (ارايلدين –4 – مثيل بنزين–1 ,2 –داي امين) المحضرة . [O_{1-5}]

Compound Number	Recouping Group	Molecular formula	Color	Melting point(^{0}C)	Yields	Recrystallization. Solvent
O_1	4-Cl	$C_{21}H_{16}Cl_2N_2$	Yellow	220-222	90	Ethanol
O_2	2-OH	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	Dark Yellow	119-121	90	Methanol
O_3	4- OH	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	Yellowish white	185-187	87	Methanol
O_4	4-Br	$C_{21}H_{16}Br_2N_2$	pale Yellowish	175-177	94	Methanol
O_5	2-NO_2	$C_{21}H_{16}N_4O_4$	Dark Yellow	230-232	90	Ethanol

الجدول(2) بعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات تحضير 3,3–(4– مثيل–2,1 – فنيلين)(–2–اريل–3,2–ثنائي هايدرو–3,1–اوكسازبين–7,4–دايون [O_{6-10}]

Compound Number	Recouping Group	Molecular formula	Color	Melting point(^{0}C)	Yields	Recrystallization. Solvent
O_6	4-Cl	$C_{29}H_{20}Cl_2N_2O_6$	Dark Yellow	208-210	84	Benzene
O_7	2-OH	$C_{29}H_{22}N_2O_8$	Dark Yellow	146-148	68	Dioxane
O_8	4- OH	$C_{29}H_{22}N_2O_8$	Yellow	163-165	60	Dioxane
O_9	4-Br	$C_{29}H_{20}Br_2N_2O_6$	Yellow	192-194	82	Benzene
O_{10}	2-NO_2	$C_{29}H_{20}N_4O_{10}$	Dark Yellow	206-208	90	Dioxane

جدول(3) الخصائص الطيفية لمشتقات قواعد شف (ارايلدين–4 – مثيل بنزين–1 ،2–داي امين) المحضرة [O_{1-5}]

Comp. No.	R	IR , (KBr), cm^{-1}						
		Fixed bands in structure					Changed bands in structure	
		ν(=CH)Ar	νC – H Aliph	ν C=N.	νC=CAr	ν C – N		
O_1	4-Cl	3020	2876,2812	1627	1593,1500	1277	ν(C–Cl), 850	-----
O_2	2-OH	3022	2900,2808	1602	1474,1438	1274	ν(OH), 3334	ν (C-OH),1174
O_3	4-OH	3047	2970,2806	1604	1512,1444	1261	ν(OH), 3367	ν (C–OH),1172
O_4	2-Br	3100	2935,2815	1631	1593,1502	1306	ν(C-Br)760	-----
O_5	2-NO2	3018	2804,2794	1612	1591,1500	1271	ν(NO2)1355,1368	-----

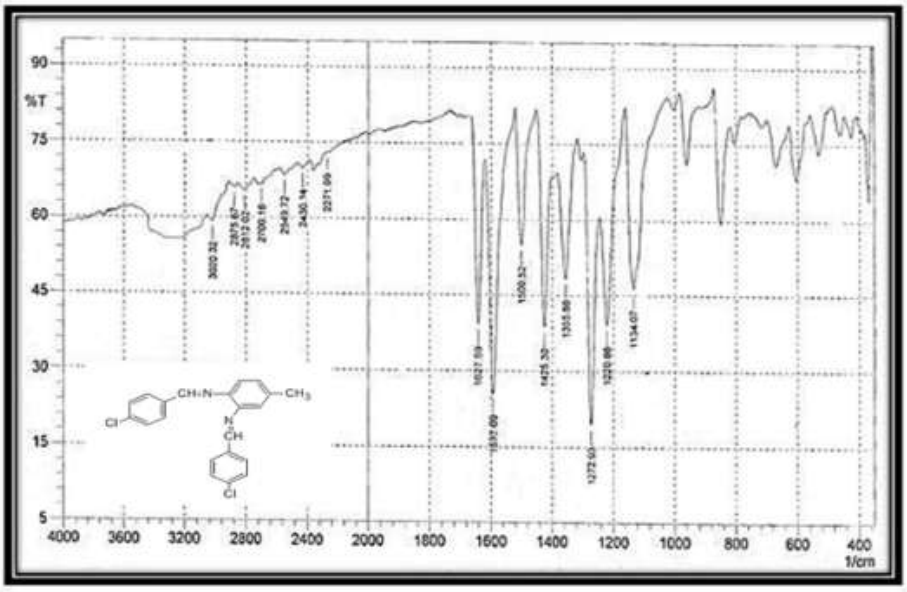
جدول(4) الخصائص الطيفية لمشتقات 3,3–(4– مثيل–2,1 – فنيلين)(–2–اريل–3,2–ثنائي هايدرو–3,1–اوكسازبين–7,4–دايون[O_{6-10}]

Comp. No.	R	IR , (KBr), cm^{-1}									
		Fixed bands in structure								Changed bands in structure	
		ν(=CH)Ar	νC – H Aliph	ν C = O Lactone	ν C=O Amide	ν C =N.	ν C = C	ν C = CAr	ν C – N		
O_6	4-Cl	3082	2811	1794	1653	1600	1570	1402,1496	1211	ν (C – Cl), 790	
O_7	2-OH	3029	2800,2921	1772	1692	1602	1538	1438,1471	1271	ν (O – H),3373	ν (COH),1172
O_8	4-OH	3017	2804,2912	1781	1697	1617	1544	1487,1434	1263	ν (O – H),3356	ν (COH),1160
O_9	4-Br	3012	2799,2898	1814	1759	1620	1514	1448	1259	ν (C – Br), 717	
O_{10}	2-NO2	3000	2925,2972	1897	1714	1653	1602	1411,1542	1224	ν(NO2)1311,1371	

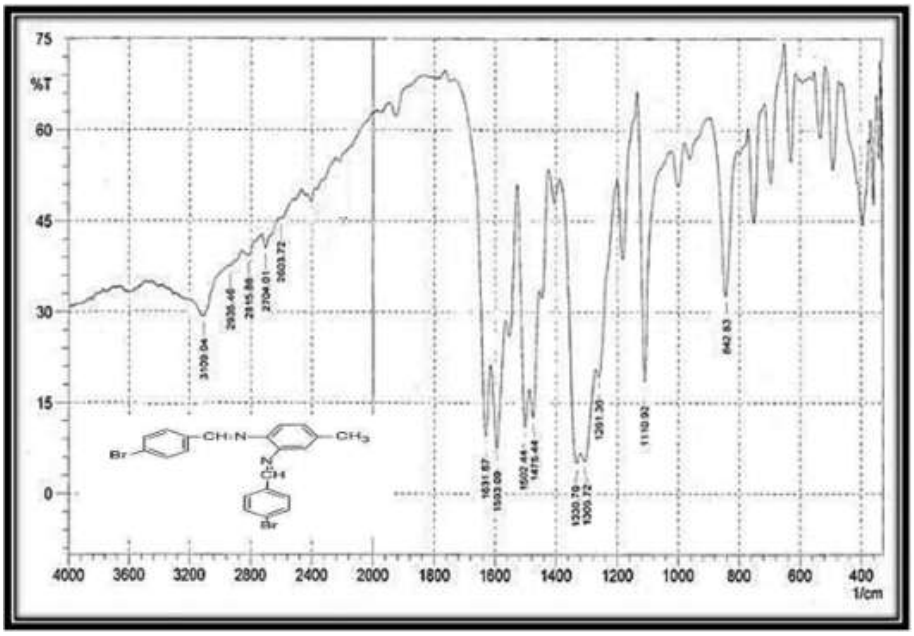
جدول(5) الفعالية البايلوجية لبعض للمركبات المحضرة

Comp. No.	R	*Escherichia coli*	*Staphylococcus aureus*
O_1	4- Cl	±	+
O_2	2-OH	+	+
O_4	4-Br	-	+
O_5	2-NO_2	±	-
O_6	4-Cl	+	-
O_7	2-OH	+	+
O_9	4-Br	-	+
O_{10}	2-NO_2	-	++

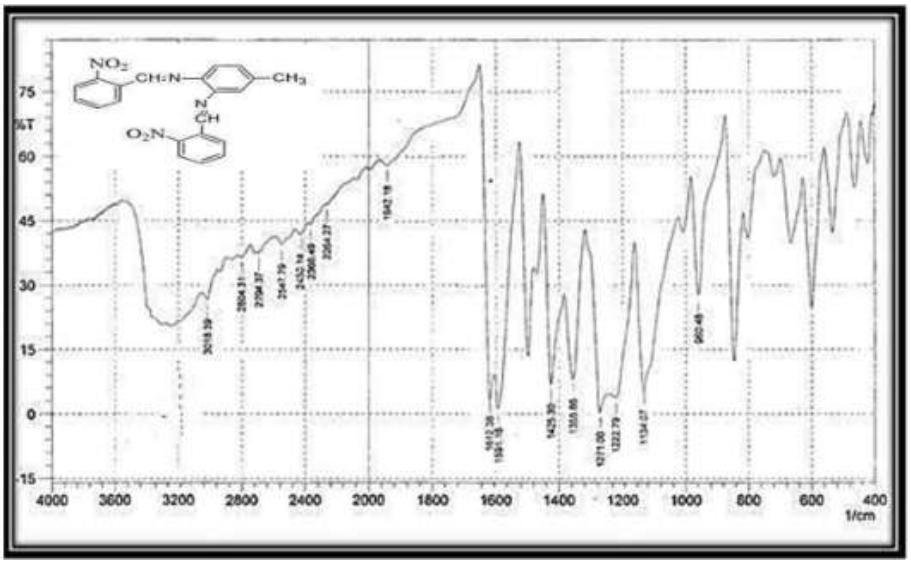
Key: (-) no inhibition , (±) 5 -9 mm , (+) 10 -14 mm , (++) 15 -22 mm



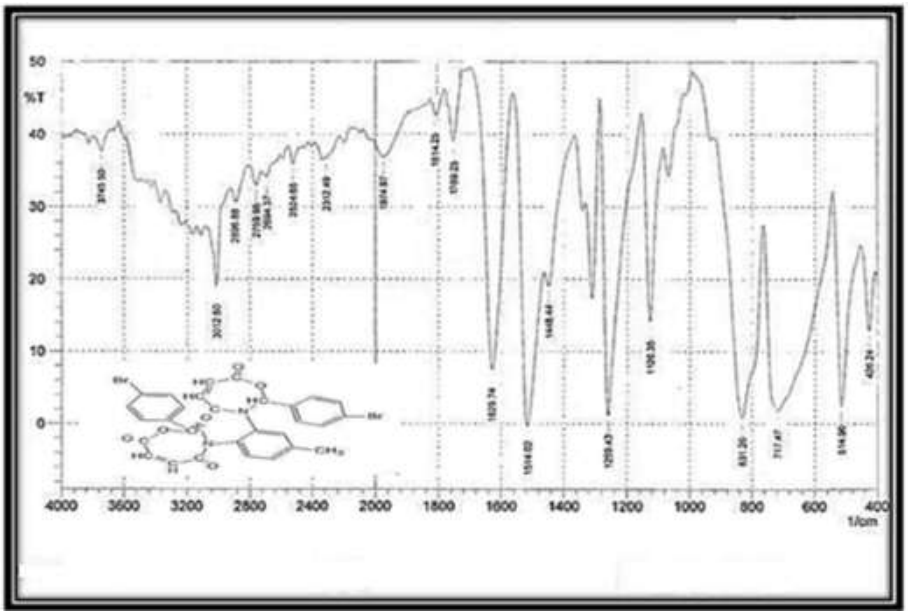
الشكل(1) طيف IR للمركب رقم(O_1)



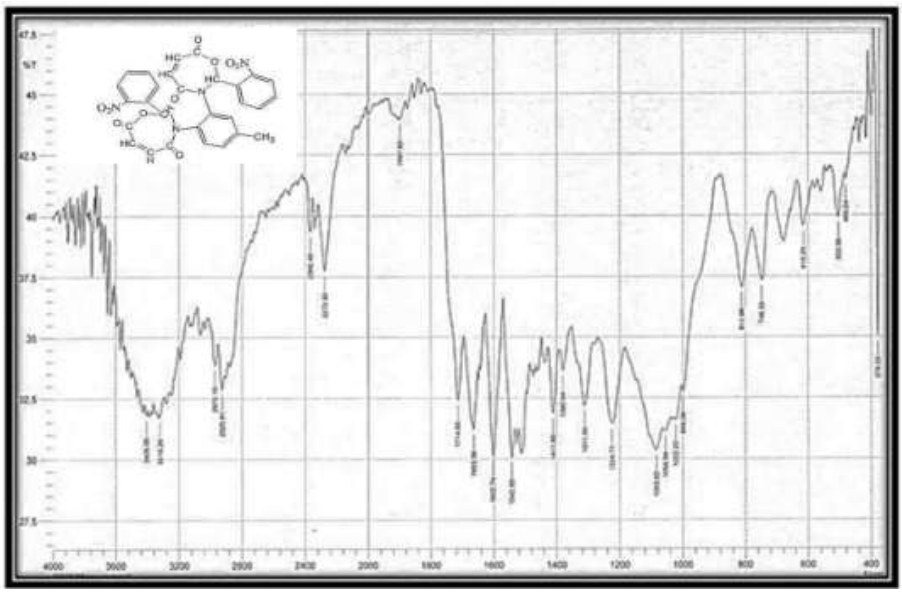
الشكل(2) طيف IR للمركب رقم(O_4)



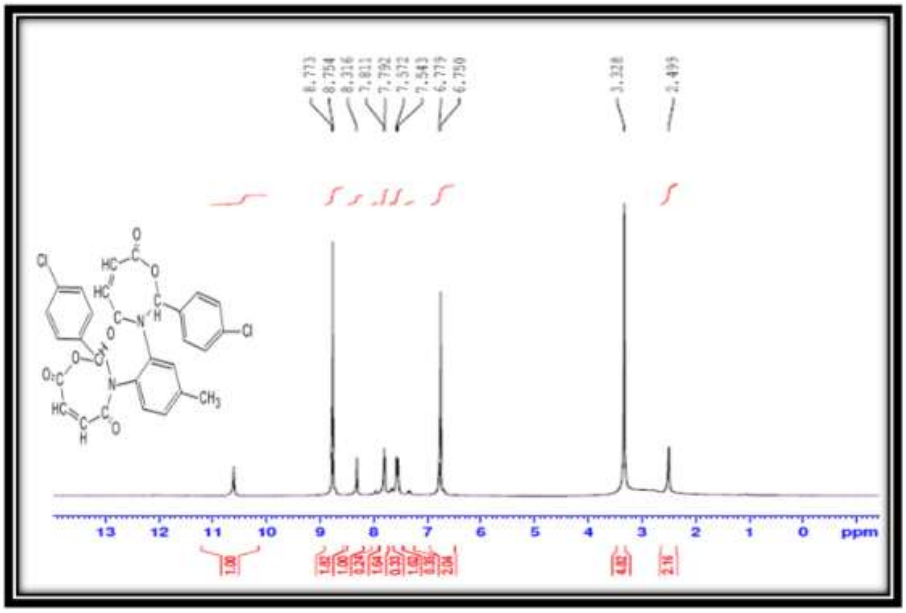
الشكل(3) طيف IR للمركب رقم(O_5)



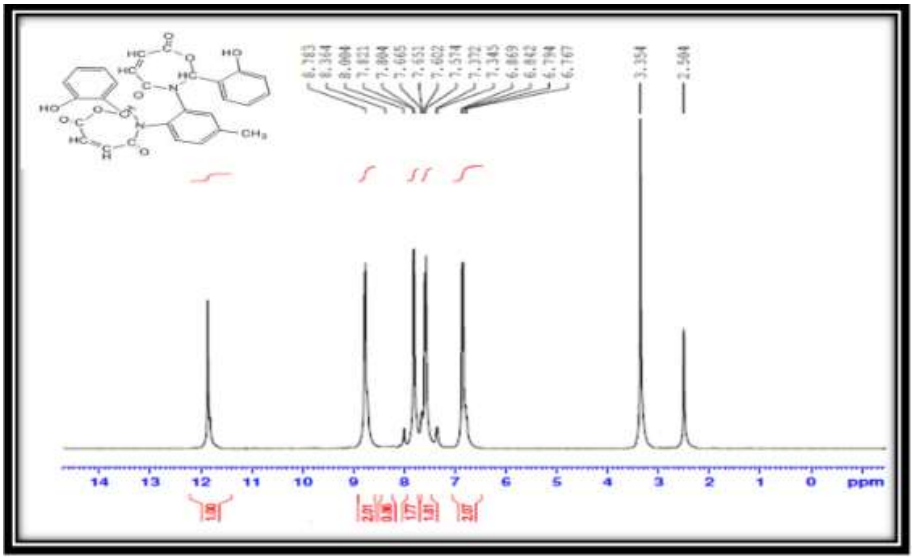
الشكل(4) طيف IR للمركب رقم(O_9)



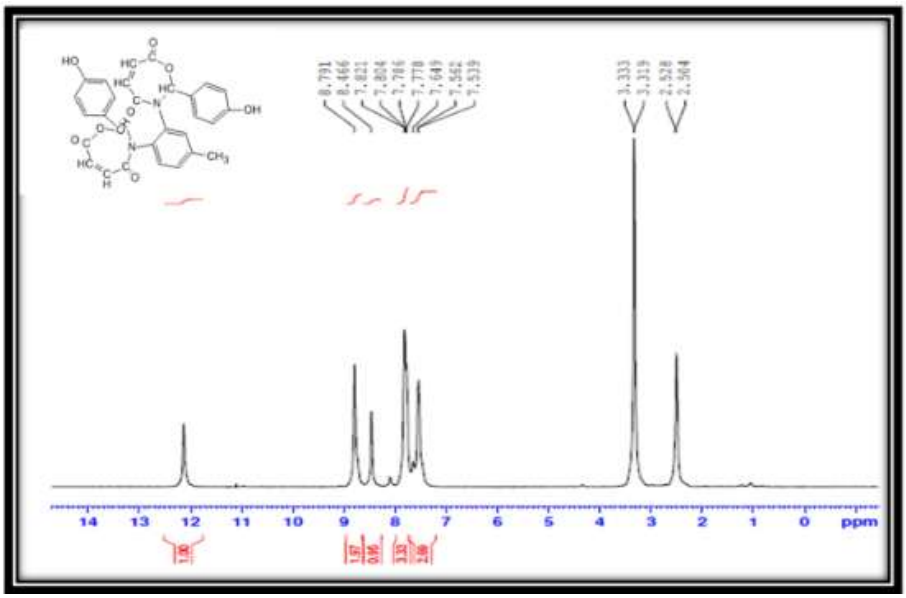
الشكل(5) طيف IR للمركب رقم(O_{10})



الشكل(6) طيف ^{1}H-NMR للمركب رقم(O_6)



الشكل(7) طيف ^{1}H-NMR للمركب رقم(O_7)



الشكل(8) طيف ^{1}H-NMR للمركب رقم(O_8)

المصادر

1. J.P. Henichart, H. Rymond and L. Brigitt. ***J. Heterocyclic chem. Soc***., (1977),14(4),615.
2. A.K. Sen. Gupta and K. Hajela, ***J. Indian chem. Soc*** ., (1981), IVIII,960.
3. G.S. Ganinamath, S.A. Patil and A.S. Shya, ***Ind. J. Chem.,*** (1996),35(13)1062.
4. M. Ismail, ***Indian J. Pharm. Sei***. (1986). 45, 121 .
5. Ch. Gansser, P. Rumpf, ***J. Chem., sci***., (2005), 52,539.
6. K.S. Varma and P.S. Fernad, ***J. Ind. Chem. Soc***., (1984), LX1,234.
7. A.H. Caswell, B.C. Pressmon, Biochem. Biophys. ***Res . comm***, (1972). 49, P.292 .
8. R. Jighesh, P. Patel and S. Patel, ***Inter. Pharm. T. ech. Res***., (2009),1(4),1548.
9. M.T. Abdel-Aal, W.A. El-Sayed and E.H. El-Ashry, ***Arch. Pharm. chemLife***. ***Sci***. (2006),339,656-663.
10. M.M. Ali, M. Jesmin, M.K. Sarker and J.A. Khanam, ***Int .s. Biol. Chem. sci***., (2008) 2
11. D.L. Johsyon, W.L. Rohrbaugh and Dew. Horroks, ***Inorg Chem***. (1971). 10, 547 .
12. R. Haviand and Vithal, ***J. Braz. Chem. Soc., (***2001),12,6,710-717.
13. A.R. Katritzy and G.W. Reez, ***Pergamon press Ltd., England***.,(1984),6.445.
14. M. Verma, S.N. Pandeya, and ***J. P. Stables Acta pharm***. (2004) 49, 54
15. S. Kapur, R. Cho, C. Jones, G. Mckay and R.B. Zipursky, ***Boil. Psychol***., (1999),45,1217.
16. M.S. Privers and J.F. Harrwig, ***J. Am. Chem. Soc***., (1996)2,118,955.
17. C.J. Paine, pres. ***cent. Act. Mus. Rel***., (2001)17,103-104.
18. S. Chandra, D. Jain, A.K. Sharma and P. Sharma, ***J. Molecules***, (2009),14, 174-190
19. R.M. Al-Juburi, ***Journal of Al-Nahrain University, (***2012),15,60-67
20. A.W. Bauer, W.M. Kirby, J.C. Sherris and M. Turn, ***Am. J. Clin. Path., (***1966),45,493.
21. فـي .إم.بارخ،ترجمـة شـربة عبـد الحسـين خضـير، الـراوي جاسـم محمـد علـي ، العراقـي محمـد احمـد ،"أطيـاف إمتصـاص الجزيئـات العضوية " جامعة الموصل (1985) .
22. R.M. Silverstein, G.C. Bassler and T.C. Morrill, "Spectrometnic Inntification of organic Compound "',4th Ed. John Wiley and Sons, Inc., New York (1981).

ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)
مجلة تكريت للعلوم الصرفة، 2017 (12) 22

Preparation and Identification of some derivatives of 1,3-oxazepene ring derivatives from 3,4-diamino toluene and studying their bacterial activity

Khamaael. M.F.
Chemistry Department , Education college pure sciences , University of Tikrit , Tikrit , Iraq

Abstract

This search includes preparation Schiff Bases (O_{1-5}) from the reaction between 3,4-Diamino toluene with different aromatic aldehyde without using a solvents, by thermal fusion. preparation the compounds of, **1,3** -oxazepen 4,7- Dione (O_{6-10}) by ring closer reaction through the reaction of the derivatives Schiff (O_{1-5}) with maleic anhydride , The prepared compounds were confirmed by infrared (I.R), Nuclear Magnetic resonance spectroscopy (^{1}H-NMR), as the physical methods such color and melting point, the biological activity was studied against of bacteria.