

تحضير وتشخيص بعض مركبات 2،5-ثنائي المعوض-4،3،1- اوكسادايازول الجديدة المشتقة من حامض الدايلوفيناك وتقييم فعاليتها المضادة للبكتريا

محمد حسن احمد *، فاضل داود خالد

قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة تكريت (alhayta.chem@gmail.com)

البحث مستل من رسالة ماجستير الباحث الاول

الخلاصة:

معلومات البحث:

تم في هذا البحث تحضير وتشخيص بعض مركبات 2،5-ثنائي المعوض-4،3،1- اوكسادايازول المشتقة من حامض الدايلوفيناك (H_1). حيث تضمن العمل تحضير الاستر المثلي لحامض الدايلوفيناك (H_2) من مفاعله مع الميثانول بطريقة فشر ثم تحويل الاستر المذكور الى هيدرازيد الحامض المقابل (H_3) ثم مفاعلة هذا الهيدرازيد مع بعض الحوامض الكربوكسيلية بوجود اوكسي كلوريد الفسفور للحصول على مشتقات 5،2-ثنائي المعوض-4،3،1- اوكسادايازول (H_4-H_7). ثم مفاعلة المركب (H_7) مع بعض الامينات الأولية للحصول على مركبات 5،2-ثنائي المعوض-4،3،1- اوكسادايازول امين (H_8-H_{12}). وقد شخّصت هذه المركبات باستخدام تقنيات FT-IR و ^1H-NMR و $^{13}C-NMR$ علاوة على قياس درجات الانصهار لها. أظهرت نتائج التقييم الأولية لفعاليتها البيولوجية ضد نوعين من البكتريا، الاولى (*Pseudomonas aeruginosa*)، والثانية (*Staphylococcus aureus*) بأن للمركبات المحضرة (H_4 ، H_6 ، H_{11} ، H_{12}) فعالية تثبيطية متوسطة غالباً ضد هذين النوعين، بينما لوحظ بأن للمركبات (H_7 ، H_8 ، H_9 ، H_{10}) فعالية تثبيطية جيدة ضدهما على الاغلب، وكلاهما مقارنة بالمثبط القياسي المستعمل.

تأريخ الاستلام: 2020/03/09

تأريخ القبول: 2020/06/15

الكلمات المفتاحية:

دايلوفيناك، اوكسادايازول، حلقات غير متجانسة، امينات.

المقدمة:

الاوكسادايازولات هي مركبات حلقية خماسية غير متجانسة يمكن اعتبارها مشتقات للفيوران بعد استبدال مجموعتي ($-CH=$) بذرتي نايتروجين ($-N=$) وكما معروف فإن هذه المركبات التي تحتوي على النيتروجين والاكسجين تستخدم في الطب لعلاج أنواع مختلفة من الالتهابات البكتيرية والفطرية وقرحة المعدة وبعض أنواع السرطان [1]. حيث ان مشتقات 1،3،4-اوكسادايازول لها فعالية واسعة ضد البكتريا [2]، ومضادات للملاريا [3]، ومضادات الالتهاب [4]، ومضادات للفطريات [5] ومضادات للاختلاج [6]. وقد وجد بان المعوضات الحاملة لمجموعة أميد اسهمت في خفض النشاط الحيوي لبعض الخلايا السرطانية [7]، بينما مشتقات اوكسادايازول امين فتوصف بكونها مضادات للالتهابات، والبكتريا، والفطريات وسرطان الكبد [8،9]، حيث وجد أن لها فعالية بيولوجية ملحوظة ضد البكتريا المسببة لحمى التاي فويد [10]. لقد وردت طرائق عديدة في الادبيات لتحضير مشتقات 1،3،4-اوكسادايازول منها تفاعل الحامض الكربوكسيلي او كلوريد الحامض مع الهيدرازيد او الهيدرازين بوجود عامل مجفف مثل اوكسي كلوريد الفسفور [11]، أو كلوريد الثايونيل [12]، أو خماسي كلوريد الفسفور [13]، أو بولي حامض الفسفوريك، أو حامض الكبريتيك [14]. والطريقة الأكثر شيوعاً وهي التي اتبعت في هذا البحث هي تفاعل حلقة مباشر بين الهيدرازيد مع الحامض الكربوكسيلي بوجود اوكسي كلوريد الفسفور. وبما أن العديد من الاصناف البكتيرية والفطرية تتطور باستمرار بحيث تقاوم الكثير من المضادات الحيوية الكلاسيكية المستعملة في علاجها، لذا كان الهدف من هذا البحث هو المتابعة والاستمرار في تحضير مركبات جديدة ذات فعالية بيولوجية متوقعة بأن تعمل على تثبيط عمل هذه البكتريا والفطريات، وذلك بإضافة مجموعات فعالة الى نواة حامض الدايلوفيناك وتقييم هذه المركبات المحضرة بايولوجياً لمعرفة قوة تأثيرها على بعض هذه الأنواع المذكورة آنفاً.

جميع المواد المستخدمة في هذا البحث من انتاج شركات (Sigma Aldrich , Alfa Aesar , Fluka , BDH , Merck).

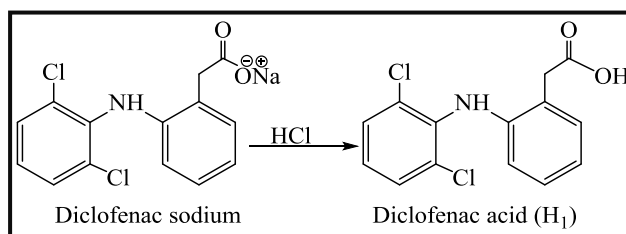
الأجهزة المستخدمة

قياس درجات الانصهار تم بواسطة جهاز ماركة (Stuart melting point apparatus). وأطياف الاشعة تحت الحمراء تم تسجيلها باستعمال أقراص بروميد البوتاسيوم (KBr) بواسطة جهاز (Shimadzu FT-IR 8400). وطيف الرنين النووي المغناطيسي (البروتون) ($^1\text{H-NMR}$) و (الكربون) ($^{13}\text{C-NMR}$) بواسطة جهاز (BRUKER Ascend™-500MHz) واستخدام ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) مذيبا في قياس طيف البروتون، واستعمال (CDCl_3) مذيبا في قياس طيف الكربون.

طرائق العمل

1. تحضير حامض الدايلوفيناك (H_1) من ملح الصوديوم المقابل [15]

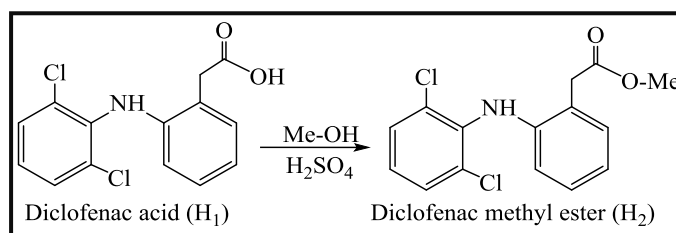
تم اذابة (9.5gm ، 0.03mol) من ملح الصوديوم لحامض الدايلوفيناك في اقل كمية من الماء المقطر مع التحريك المغناطيسي المستمر بعدها تم إضافة كمية مكافئة من حامض الهيدروكلوريك بتركيز (4N) على شكل قطرات حيث ظهر راسب ابيض من حامض الدايلوفيناك على الفور كونه لا يذوب في الماء، رُشَّح المحلول تحت الضغط المخلخل بعدها تم غسله بالماء المقطر البارد وجُفِّف في درجة حرارة الغرفة. إذ تَكوَّن راسب ابيض درجة انصهاره ($154-156^\circ\text{C}$) وفي الادبيات [15] ($153-154^\circ\text{C}$) بنسبة ناتج (98%)، مخطط 1.



مخطط 1: تحضير حامض الدايلوفيناك (H_1)

2. تحضير الاستر الميثيلي لحامض الدايلوفيناك (H_2) [16]

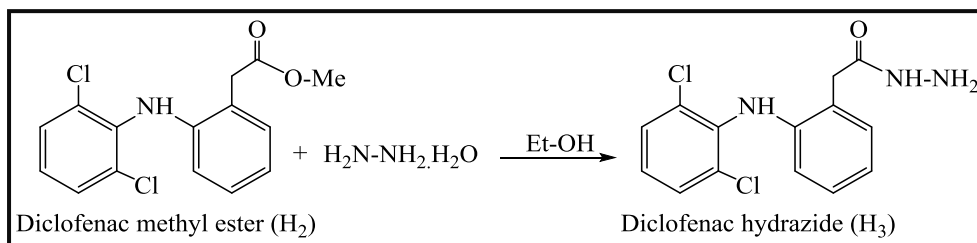
أُذِيبَ (8.9gm ، 0.03mol) من الحامض (H_1) في زيادة من الكحول الميثيلي (60ml)، وأُضيفَ له تدريجياً مع التحريك (3ml) من حامض الكبريتيك المركز ثم صُعِدَ المزيج مدة (6) ساعات، وبعدها تم معادلة حامض الكبريتيك بمحلول بيكاربونات الصوديوم (10%) حيث ترسب الاستر على الفور، رُشَّح الراسب وغُيِّلَ وجُفِّفَ في درجة حرارة الغرفة وتم إعادة بلورته من الايثانول المطلق. إذ تكون راسب اصفر باهت درجة انصهاره ($96-98^\circ\text{C}$) وفي الادبيات [17] ($97-99^\circ\text{C}$) وبنسبة ناتج (70%)، مخطط 2.



مخطط 2: تحضير الاستر الميثيلي لحامض الدايلوفيناك (H_2)

3. تحضير هايدرازيد حامض الدايلوفيناك (H_3) [16]

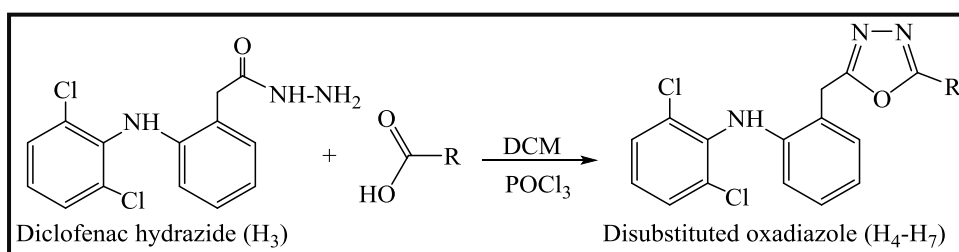
تم اذابة (6.2gm ، 0.02mol) من المركب (H_2) في 25ml من الايثانول المطلق وأُضيفَ اليه 35ml من الهيدرازين المائي (80%)، تم تصعيد مزيج التفاعل مدة 5 ساعات حيث تحول لون المحلول الى لون اصفر خفيف، تم تركيز المحلول الى النصف، وبعدها بُرِّدَ المزيج وأُضيفَ له ماء مقطر بارد، حيث تَكوَّن راسب ابيض مباشرة. رُشَّح الراسب وغُيِّلَ بالماء المقطر وأعيد بلورته من الإيثانول. وكانت درجة انصهاره ($158-160^\circ\text{C}$) وفي الادبيات [18] ($157-159^\circ\text{C}$) بنسبة ناتج (75%)، مخطط 3.



مخطط 3: تحضير هايدراز ايد حامض الدايكلوفيناك (H₃)

4. تحضير 5,2- ثنائي معوض - 4,3,1 - اوكسادايازول (H₄-H₇) [19]

أذيب (0.003mol، 0.93gm) من المركب (H₃) في (5ml) ثنائي كلوروميثان (DCM) وأضيف له (0.003mol) من أحد الحوامض الكربوكسيلية: (ايوبروفين، بالميتيك، بنزويك وكلورو حامض الخليك) و (1.5ml) من اوكسي كلوريد الفسفور POCl₃، تم تصعيد المزيج مدة (4) ساعات، ثم رُكِّز المحلول الى ثلث الحجم، ويُرَدَّ في الثلاجة، رُشَّح الراسب وأعيدت بلورته من الايثانول المطلق، مخطط 4، ويوضح الجدول 1 نسب النواتج وبعض الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة.



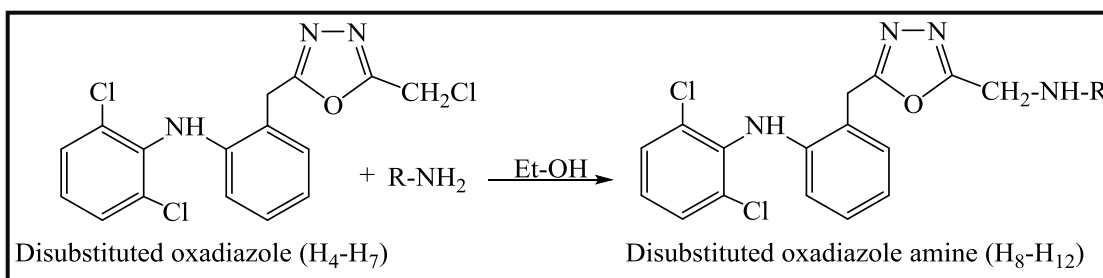
مخطط 4: تحضير 5,2- ثنائي معوض - 4,3,1 - اوكسادايازول (H₄-H₇)

جدول 1: بعض الخواص الفيزيائية ونسب النواتج للمركبات (H₄-H₇)

Comp. Code	R Group	Colour	M.P C ⁰	Yield %
H ₄		Brown	120-123	78
H ₅		Light Yellow	62-65	65
H ₆		Red	153-155	67
H ₇		Pink	200-202	82

5. تحضير 5,2- ثنائي المعوض -1,3,4- اوكسادايازول امين (H₈-H₁₂) [20]

أذيب (0.001mol، 0.37gm) من المركب (H₇) المحضّر في الخطوة السابقة في (12ml) من الايثانول المطلق ثم مُزِجَ مع (0.001mol) من الأمين الأولي، صُعِدَ المحلول مدة (4) ساعات ثم سُكِبَ في مجروش الثلج حيث تكوّن راسب على الفور، رُشَّح الراسب وجُفِّفَ وأعيدت بلورته من ثنائي كلوروميثان (DCM) وقيست درجة الانصهار له، مخطط 5، والجدول 2 يوضح نسب النواتج وبعض الصفات الفيزيائية للمركبات التي حُضِرَت.



مخطط 5: تحضير 2،5-ثنائي المعوض-1،3،4-او كسادايازول امين (H₈-H₁₂)

جدول 2: بعض الخواص الفيزيائية ونسب النواتج للمركبات (H₈-H₁₂)

Comp. Code	R Group	Colour	M.P C ⁰	Yield %
H ₈		Silver	200-202	72
H ₉		Dark Orange	145-147	78
H ₁₀		Yellowish White	155-158	68
H ₁₁		White	210-212	85
H ₁₂		Yellow	217-220	78

النتائج والمناقشة

يوضح الجدول 3 المركبات المحضرة مع اسمائها النظامية وصيغها الكيميائية وكتلتها المولية

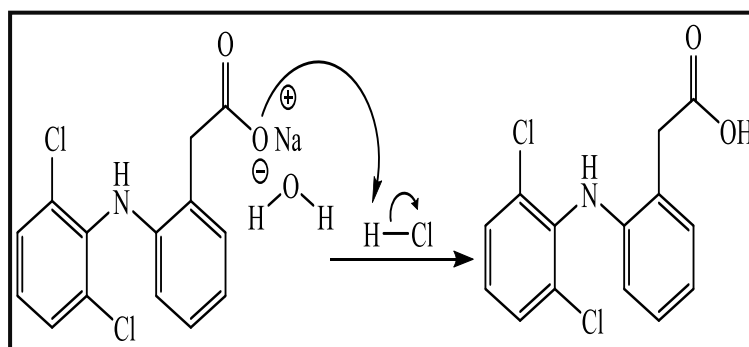
جدول 3: المركبات المحضرة مع اسمائها النظامية وصيغها الكيميائية وكتلتها المولية

Comp. Code	Structure	Name, Chemical Formula & molar Mass
H ₁		Name: Diclofenac acid Chemical Formula: C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂ Molar Mass = 296.15 g/mol
H ₂		Name: Methyl diclofenac ester Chemical Formula: C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂ Molar Mass = 310.17 g/mol
H ₃		Name: Diclofenac acid hydrazide Chemical Formula: C ₁₄ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O Molar Mass = 310.18 g/mol

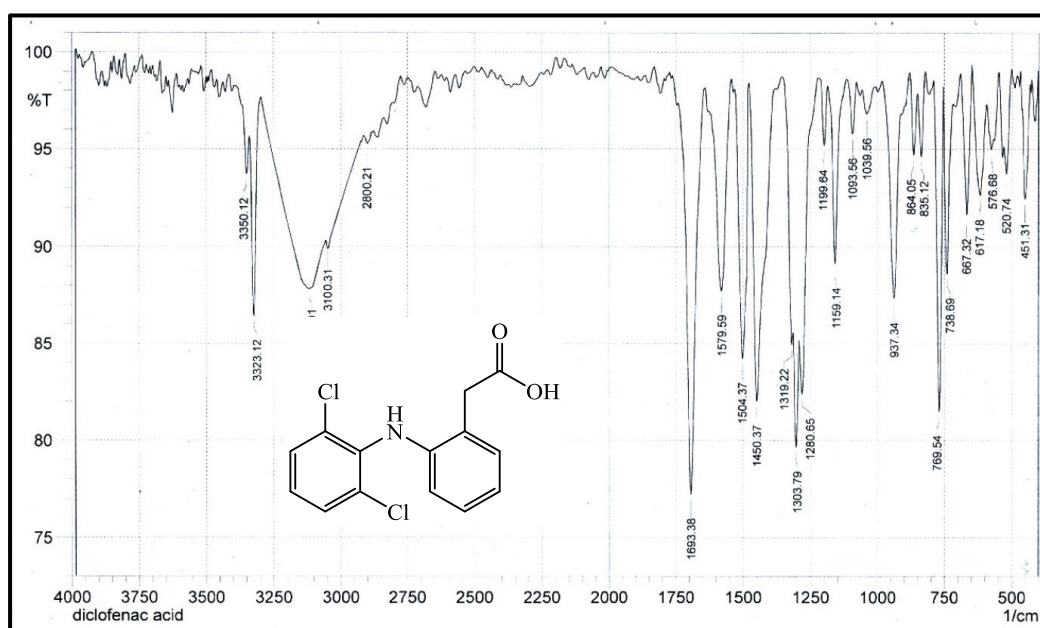
H ₄		Name: 2,6-dichloro-N-(2-((5-(1-(4-isopropylphenyl)ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)aniline Chemical Formula: C ₂₆ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O Molar Mass = 466.41 g/mol
H ₅		Name: 2,6-dichloro-N-(2-((5-pentadecyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)aniline Chemical Formula: C ₃₀ H ₄₁ Cl ₂ N ₃ O Molar Mass = 530.58 g/mol
H ₆		Name: 2,6-dichloro-N-(2-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)aniline Chemical Formula: C ₂₁ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O Molar Mass = 396.27 g/mol
H ₇		Name: 2,6-dichloro-N-(2-((5-(2-chloromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)aniline Chemical Formula: C ₁₆ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O Molar Mass = 368.64 g/mol
H ₈		Name: N'-(2-(5-(2-((2,6-dichlorophenyl)amino)benzyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl)naphthalene-2-sulfonohydrazide Chemical Formula: C ₂₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ S Molar Mass = 568.47 g/mol
H ₉		Name: 4-(((5-(2-((2,6-dichlorophenyl)amino)benzyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)amino)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide Chemical Formula: C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₄ S Molar Mass = 585.46 g/mol
H ₁₀		Name: 2,6-dichloro-N-(2-((5-(((4-fluorophenyl)amino)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)aniline Chemical Formula: C ₂₂ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O Molar Mass = 443.30 g/mol
H ₁₁		Name: 2,6-dichloro-N-(2-((5-(((3-nitrophenyl)amino)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)aniline Chemical Formula: C ₂₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₃ Molar Mass = 470.31 g/mol
H ₁₂		Name: 4-(((5-(2-((2,6-dichlorophenyl)amino)benzyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)amino)benzoic acid Chemical Formula: C ₂₃ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ Molar Mass = 469.32 g/mol

1. تشخيص حامض الدايلوفيناك

حُضِرَ هذا المركب من تفاعل ملح دايلوفيناك الصوديوم مع حامض الهيدروكلوريك المخفف باستعمال الماء المقطر ليذيبه. ويمكن اقتراح ميكانيكية التفاعل التي تتم بخطوة واحدة- كما يأتي:



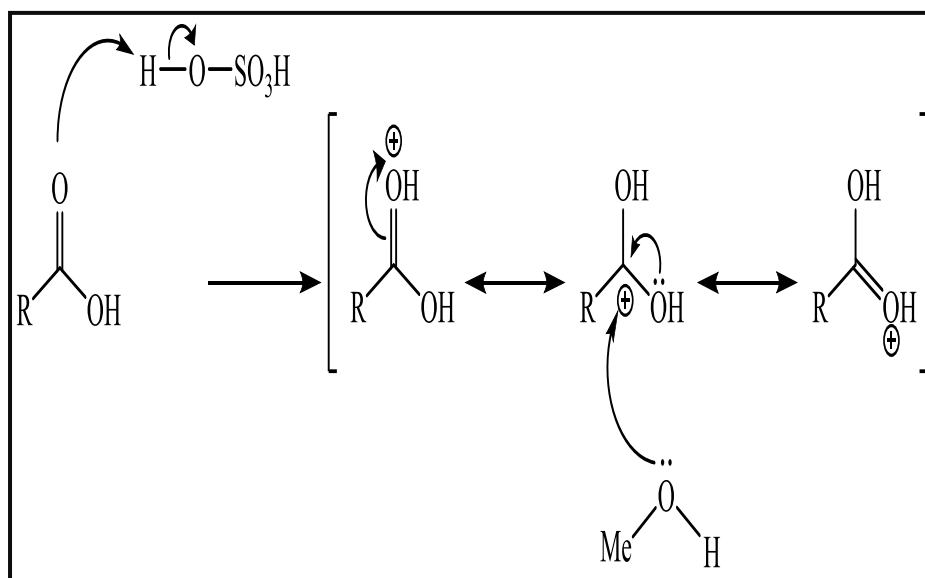
شُخص هذا المركب بالاعتماد على درجة الانصهار واللون وطيف الأشعة تحت الحمراء شكل 1، إذ أظهر الطيف حزمة عند التردد (769cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-Cl). وأخرى عند التردد (1280cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-O)، وحزمة عند الموقع (1319cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-N) للأمين الثانوي. وحزمتين عند الترددين (1504 , 1450cm⁻¹) تعزى لمط الأصرة (C=C) المتناظر وغير المتناظر في الحلقتين الاروماتيتين، وحزمة حادة عند الموقع (1693cm⁻¹) تعود لمط مجموعة الكربونيل. كذلك ظهرت حزمة عند التردد (2800cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-H) الاليفاتية وحزمة أخرى عند التردد (3100cm⁻¹) ترجع لمط الأصرة (C-H) الاروماتية، وحزمة عريضة تمتد من (3000-3250cm⁻¹) تعود لأصرة (OH) الحامض. وأخيراً ظهرت حزمة عند التردد (3323cm⁻¹) ناتجة عن تأثير المط لمجموعة الأمين الثانوي (N-H).



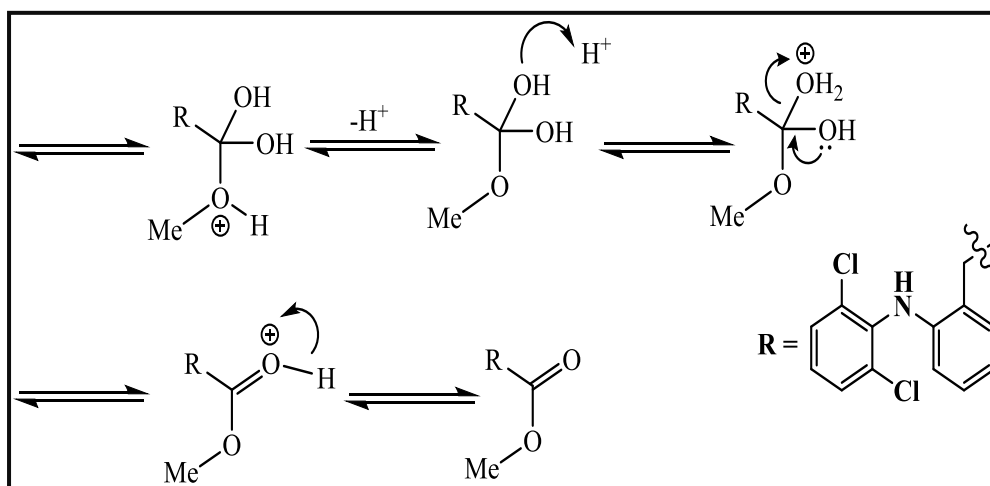
شكل 1: طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) لحامض دايلوفيناك (H₁)

2. تشخيص مثيل دايلوفينات استر (H₂)

حُضِرَ هذا الاستر من تفاعل كحول المثل مع حامض الدايلوفيناك بوجود حامض الكبريتيك عاملاً مساعداً (طريقة فشر). تقترح ميكانيكية [21] تفاعل الاسترة مرور التفاعل بعدة خطوات، في الأولى يتم انتقال بروتون من الحامض (المُحفِز) الى اوكسجين مجموعة الكربونيل للحامض العضوي مما يزيد من الكتروفيلية ذرة الكربون وهذا يسهل هجوم ذرة اوكسجين الكحول النيوكليوفيلية.

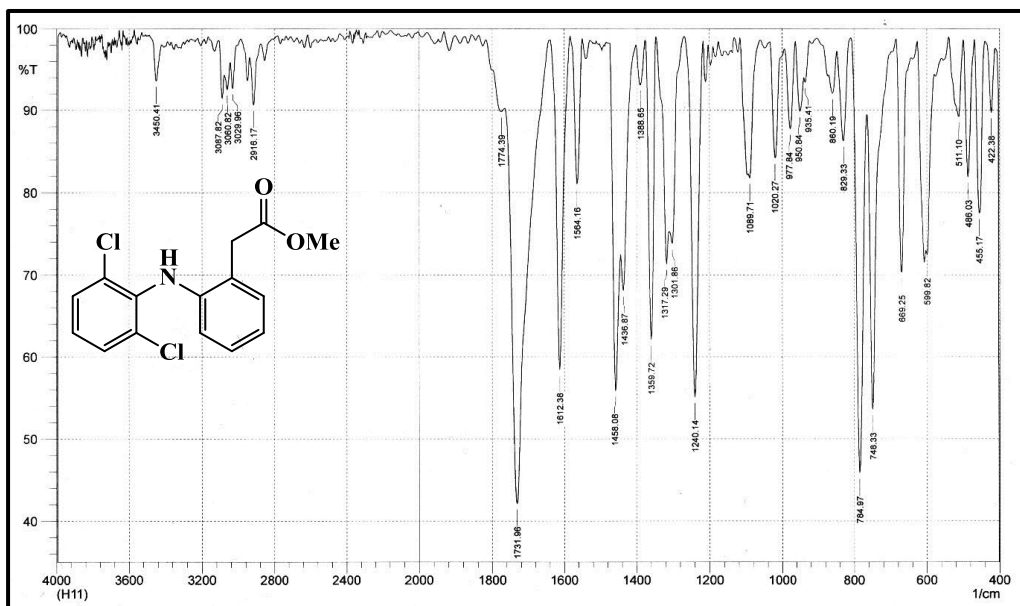


يتبع ذلك انتقال بروتون من ايون الأوكسونيوم الى ذرة الاوكسجين الثانية ليكون معقد مُنشط والذي بدوره يفقد جزيئة ماء يتبعها فقدان بروتون ليعطي الاستر.



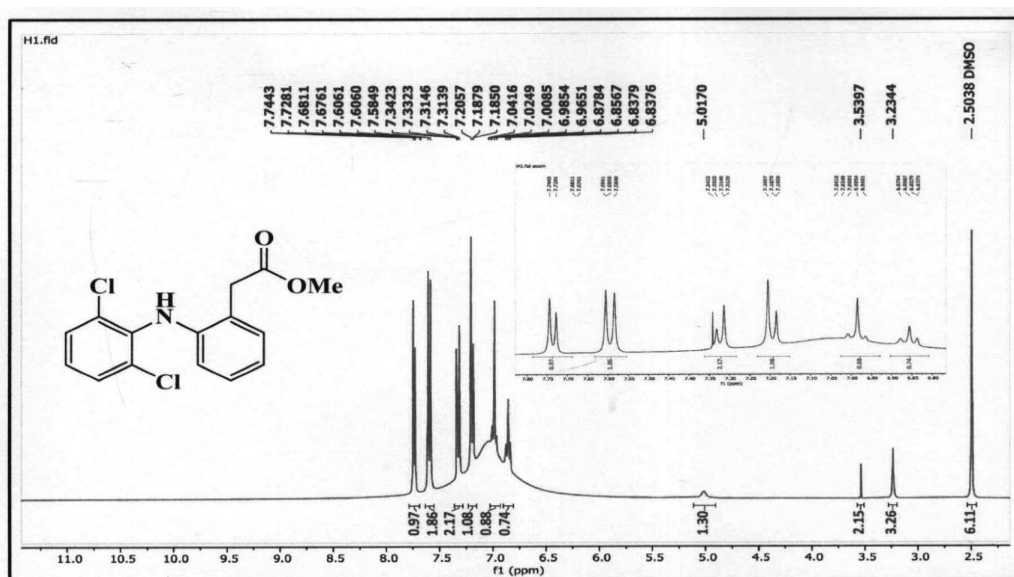
تم التأكد من المركب وتشخيصه من خلال الانخفاض الكبيرة في درجة الانصهار عن الحامض الذي حُضِر منه، وكذلك استخدام بعض التقنيات الطيفية الآتية:

أ. **طيف الأشعة تحت الحمراء:** ان طيف المركب (H_2) الذي تمت مقارنته مع طيف الحامض حيث لوحظ فرق كبير في حُزم الامتصاص، من أهم هذه الفروقات هو اختفاء الحزمة العريضة (O-H) للحامض نهائياً من طيف الاستر. أظهر طيف هذه الأشعة شكل 2، حزمة امتصاص عند التردد ($784cm^{-1}$) ترجع لمط الأصرة (C-Cl) الاروماتية. وحزمة امتصاص عند التردد ($1240cm^{-1}$) تُعزى لمط أصرة (C-O) المنفردة، وأخرى عند التردد ($1317cm^{-1}$) يعود لإهتزاز المط لمجموعة (C-N) للأمين الثانوي. وظهور حزمتين عند الترددين ($1458cm^{-1}$, 1564) تعود لمط الأصرة ($C=O$) المتناظر وغير المتناظر للحلقة الاروماتية وظهور حزمة مط جديدة قوية وحادة عند التردد ($1731cm^{-1}$) تُعزى لمجموعة الكربونيل الاسترية. وحزمة أخرى عند التردد ($2916cm^{-1}$) ترجع لمط الأصرة (C-H) الاليفاتية، وظهور ثلاثة حزم عند المواقع ($3029cm^{-1}$, 3060 , 3087) تعود لمط الأواصر (C-H) الاروماتية، وأخيراً ظهرت حزمة عند التردد ($3450cm^{-1}$) ناتجة عن اهتزاز المط لمجموعة (N-H).



شكل 2: طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) لمثيل دايكلوفينات استر (H₂)

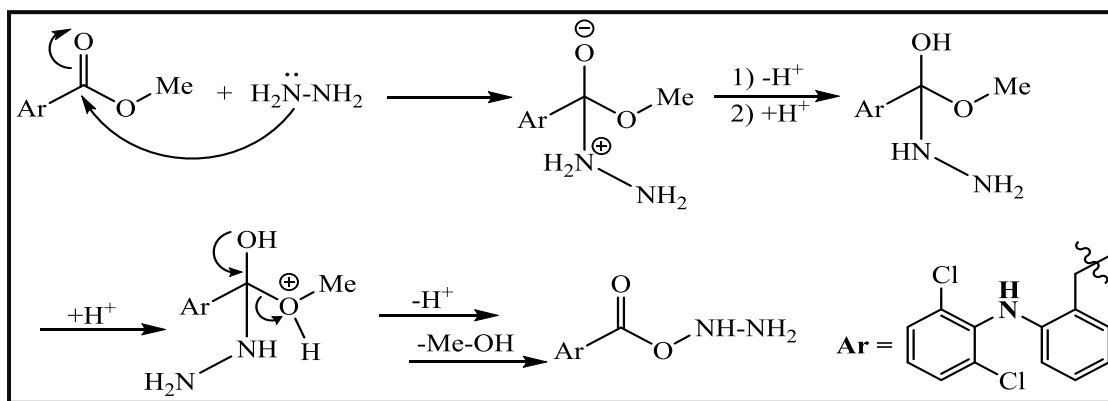
ب. طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني (1H-NMR): ان هذا الطيف أظهر إشارة أحادية تقابل (3H) عند التردد (3.23ppm) تعود لمجموعة المثيل الطرفية وإشارة أخرى (2H) عند التردد (3.53ppm) تعود لمجموعة المثيلين وإشارة عند الموقع (5.01ppm) تعود الى بروتون مجموعة الأمين. وإشارات متعددة عند الترددات (6.83-7.74ppm) تعود الى بروتونات الحلقتين الاروماتيتين، وكما موضح في شكل 3.



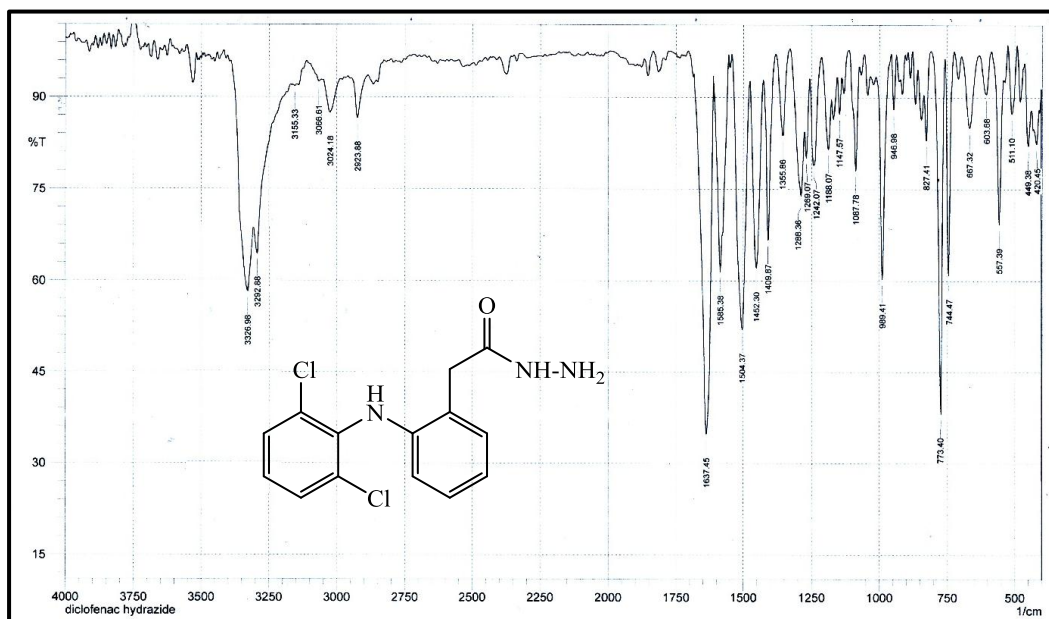
شكل 3: طيف البروتون للرنين النووي المغناطيسي (1H-NMR) لمثيل دايكلوفينات استر (H₂)

3. تشخيص هيدرازيد حامض الدايكلوفيناك (H₂)

حُضِرَ المركب من تفاعل مثيل دايكلوفينات استر (H₂) مع الهيدرازين المائي (80%) بوجود الإيثانول كونه مذيب، تم التفاعل وفق ميكانيكية التعويض النيوكليوفيلي المقترحة والتي تتضمن هجوم النتروجين على الكربونيل يعقبها عدة خطوات من إضافة وحذف بروتونات ومجاميع ليكون هيدرازيد حامض الدايكلوفيناك [22].

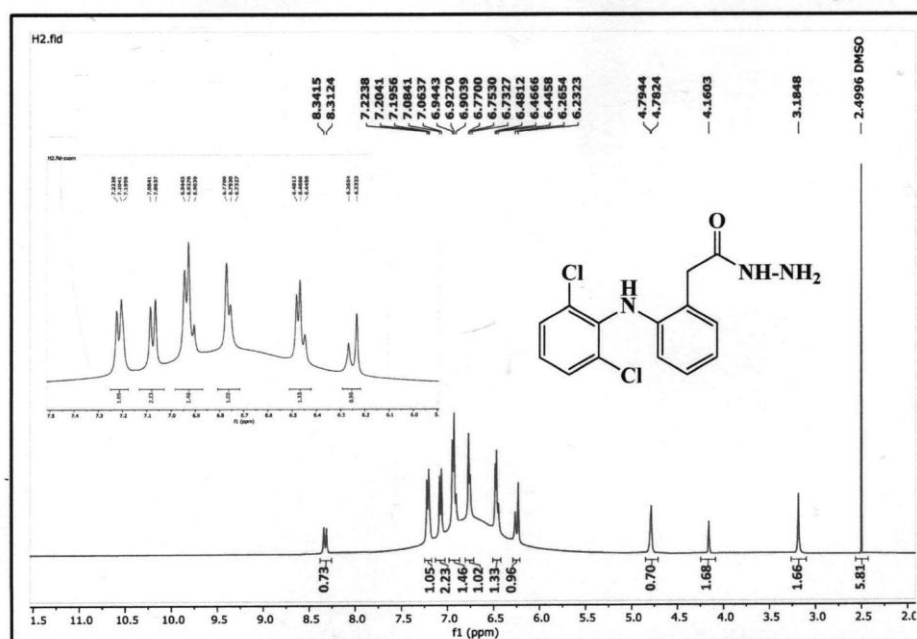


أ. شخص المركب وتم تأكيده عن طريق بعض الخواص الفيزيائية كاللون ودرجة الانصهار وبعض التقنيات الطيفية الآتية: **طيف الأشعة تحت الحمراء:** حيث أظهر هذا الطيف حزمة امتصاص عند التردد (773cm⁻¹) ناتجة عن مط الأصرة (C-Cl) لكلوريد الاريل، وأخرى عند التردد (1296cm⁻¹) ترجع لمط مجموعة (C-N) الاليفاتية. وحزمة عند التردد (1355cm⁻¹) تعزى لمط أصرة (C-N) الاروماتية، وحزمة عند التردد (1637cm⁻¹) ناتجة عن اهتزاز المط لمجموعة الكربونيل الاميدية، حزمة أخرى ظهرت عند التردد (2923cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-H) الاليفاتية، ثلاثة حزم ظهرت عند الترددات (3024 , 3066 , 3155cm⁻¹) تعود لأواصر (C-H) الاروماتية، وأخيراً ظهرت حزمة ثنائية واضحة عند الترددين (3292, 3326cm⁻¹) ناتجة عن اهتزاز المط المتناظر وغير المتناظر لمجموعة الأمين الطرفية، شكل 4.



شكل 4: طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) لهيدرازيد الدايكلوفينيك (H₃)

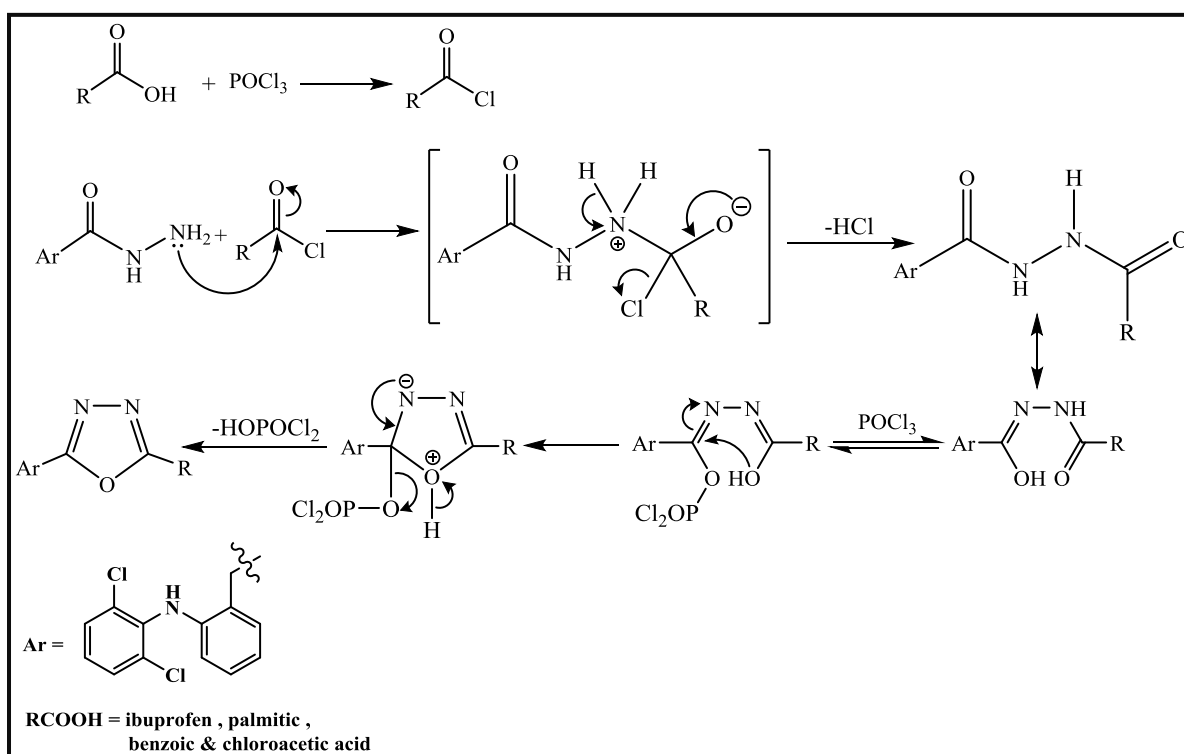
ب. **طيف البروتون للرنين النووي المغناطيسي (1H-NMR):** استخدم أيضاً هذا الطيف للتأكد من المركب، إذ أعطى إشارة عند المنطقة (3.18ppm) تمثل بروتوني مجموعة (CH₂). وأعطى إشارة مجاورة لها عند التردد (4.16ppm) تعود لبروتوني مجموعة الأمين الأولية الطرفية، وإشارة عند الموقع (4.78ppm) ترجع لبروتون مجموعة الأمين الثانوي الاروماتية. وإشارات متعددة بين (6.23-7.22ppm) تعود لبروتونات الحلقات الاروماتية، وأخيراً ظهرت إشارة عند التردد (8.31ppm) تُعزى لبروتون مجموعة الأمين الاميدية، وكما موضح في شكل 5.



شكل 5: طيف البروتون للرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) لهيدرازيد الدايلوفيناك (H_2)

4. تشخيص مركبات 2،5- ثنائي المعوض-1،3،4-او كسادايازول ($\text{H}_4\text{-H}_7$)

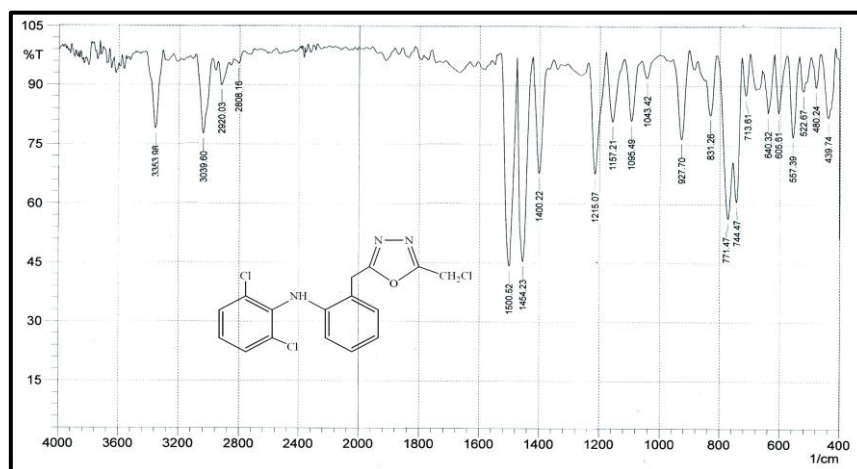
خُصرت هذه المركبات من تفاعل هيدرازيد الدايلوفيناك مع بعض الحوامض الكربوكسيلية في ثنائي كلوروميثان كمذيب وأوكسي كلوريد الفسفور عامل حوالة، وميكانيكية التفاعل المتوقعة كما ذُكرت في الأدبيات نوردها كما يأتي [23]:



شُخصت هذه المركبات باستخدام ثلاثة تقنيات طيفية (FT-IR , $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) وكما يلي:

أ. **طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR):** إذ أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات ($\text{H}_4\text{-H}_7$) حزمة امتصاص ضمن المدى ($1215\text{-}1228\text{cm}^{-1}$) تعود لمط الأصرة (C-O) في الحلقة، وحزمًا امتصاص لكل مركب تتراوح بين ($1450\text{-}1459\text{cm}^{-1}$) و ($1498\text{-}1507\text{cm}^{-1}$) تعود لمط الأصرة (C=C) المتناظر وغير المتناظر في الحلقة

الاروماتية، وظهور حُزم ضمن النطاقين ($1560-1592\text{cm}^{-1}$) و ($1593-1607\text{cm}^{-1}$) تعودان لمط أصرتي ($\text{C}=\text{N}$) في الحلقة غير المتجانسة، كذلك ظهرت حزم امتصاص لكل مركب تتراوح بين ($2917-2925\text{cm}^{-1}$) تعود الى مط الأصرة ($\text{C}-\text{H}$) الاليفاتية، وظهور حزم امتصاص ضمن المدى ($3033-3045\text{cm}^{-1}$) تعود لمط مجاميع ($\text{C}-\text{H}$) الاروماتية ، وأخيراً ظهرت حزم عند الترددات ($3353-3360\text{cm}^{-1}$) تعود لمط مجموعة الأمين الثانوي ($\text{N}-\text{H}$)، شكل 6 وجدول 4.



شكل 6: طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (H7)

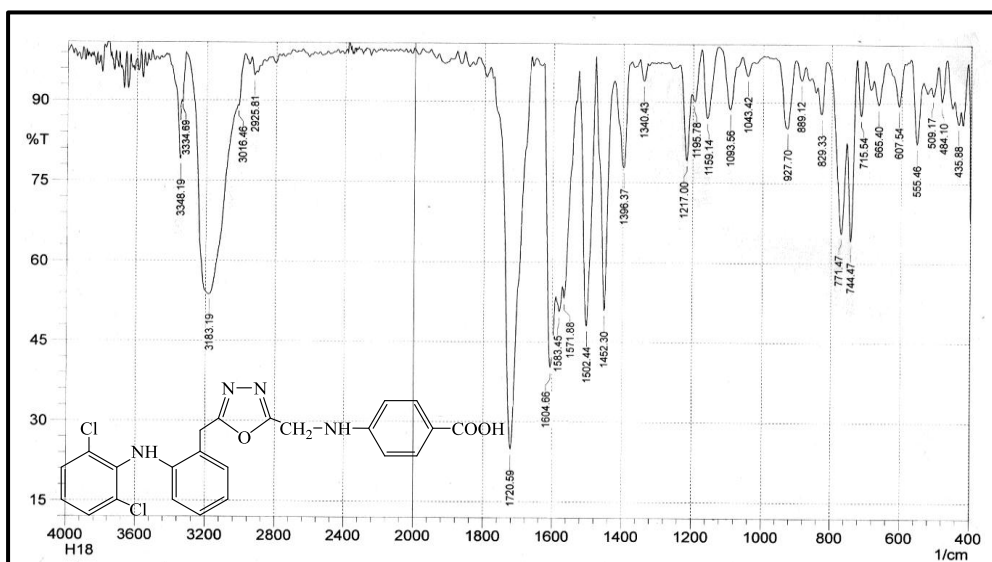
جدول 4: قيم اهتزازات الأشعة تحت الحمراء لمعوضات الاوكسادايازول المحضرة (H4-H7)

Comp. Code	FT-IR Spectrum Values In KBR (cm^{-1})						Others
	C-O	C====C	C=N	C-H _{Ali.}	C-H _{Aro.}	N-H _{Aro.}	
H ₄	1228	1453,1507	1579,1607	2919	3043	3357	2940(CH ₃)
H ₅	1219	1450,1503	1560,1593	2925	33033	3358	2963(CH ₃)
H ₆	1227	1459,1498	1592,1598	2917	3045	3360	3051(C-H) _{Ar}
H ₇	1215	1454,1500	1564,1602	2920	3039	3353	771(C-Cl)

ب. طيف البروتون للرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$): اظهر هذا الطيف للمركب (H7) إشارة أحادية (3.73ppm) تعود لبروتوني مجموعة الميثيلين ($-\text{CH}_2-$) وإشارة أحادية عند الموقع (4.46ppm) تعود لبروتوني مجموعة الميثيلين الطرفية المرتبطة بالكلور ($-\text{CH}_2\text{Cl}$). وإشارات متعددة (6.93-8.83ppm) تعود لبقيّة بروتونات الحلقتين الاروماتيتين، إشارة أخيرة ظهرت عند (5.65ppm) تعود لبروتون مجموعة الأمين الثانوية، شكل 7.

تم تشخيص هذه السلسلة من المركبات عن طريق استعمال ثلاثة تقنيات طيفية هي:

أ. **طيف الأشعة تحت الحمراء:** أظهر طيف هذه الأشعة للمركبات (H₈-H₁₂) حزم امتصاص ضمن المدى (1142-1187cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-O-C) الايثرية وحزم امتصاص ضمن المدى (1216-1273cm⁻¹) يعود لمط الأصرة (C-N)، وحزم ضمن المدينين (1604-1632cm⁻¹ و 1575-1593cm⁻¹) تعود لأصرتي (C=N) لهذه المجموعة من المركبات. وحزم امتصاص ضمن المدى (2896-2927cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (C-H) الاليفاتية، وحزم أخرى ضمن المدى (3014-3062cm⁻¹) تعود لمط أواصر (C-H) الاروماتية، وأخيراً ظهرت حزم امتصاص ضمن النطاق (3320-3365cm⁻¹) تعود لمط الأصرة (N-H)، شكل 9، وجدول 5.



شكل 9: طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركب (H₁₂)

جدول 5: قيم اهتزازات الأشعة تحت الحمراء لمعوضات الاوكسادايازول امين المحضرة (H₈-H₁₂)

Comp. Code	FT-IR Spectrum Values In KBR (cm ⁻¹)						Others
	C-O	C-N	C===C	C-H _{Ali.}	C-H _{Aro.}	N-H _{Ali.}	
H ₈	1142	1273	1423,1512	2903	3043	3365	1342(S=O)
H ₉	1163	1232	1439,1501	2896	3040	3320	3426(N-H)
H ₁₀	1160	1228	1430,1512	2901	3014	3342	1067(C-F)
H ₁₁	1187	1222	1485,1562	2927	3062	3338	1328,1497 (NO)
H ₁₂	1159	1217	1452,1502	2925	3016	3334	3183(OH) 1713(C=O)

ب. **طيف البروتون للرنين النووي المغناطيسي:** أظهر هذا الطيف للمركب (H₁₂) إشارة أحادية عند الموقع (3.56ppm) تعود لمجموعة المثيلين بين الحلقتين وإشارة أحادية أخرى عند الموقع (4.03ppm) تعود لمجموعة المثيلين الأخرى، وإشارة عند التردد (4.57ppm) تُعزى لبروتون (N-H) المرتبط بالمثيلين، وإشارة عند الموقع (5.08ppm) تعود لبروتون الأمين بين الحلقتين، وإشارات ضمن المدى (6.65-7.81ppm) تعود لبروتونات الحلقات الأروماتية. وأخيراً ظهرت إشارة عند التردد (11.27ppm) تعود لبروتون مجموعة الكربوكسيل، شكل 10.

المستوى التثبيطي (inhibition zone) حيث دلت النتائج ان أغلب المركبات لها قدرة تثبيطية جيدة لبكتريا (*Staphylococcus aureus*) و (*Pseudomonas aeruginosa*) قياساً الى المضادات الحيوية المستعملة. وحسب الجدولين (7،6).

جدول 6: الفعالية البايولوجية المضادة للبكتريا لمركبات 2،5 ثنائي المعوض-1،3،4-او كساديازول (H₄-H₇) المحضرة وتأثيرها في النمو لعدد من الجراثيم الموجبة والسالبة (قطر الدائرة التثبيطية مقاسة بـ ملم).

Comp. Code	Conc. Mg/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
H ₄	1 x 10 ⁻⁴	+	-
	1 x 10 ⁻³	++	+
	1 x 10 ⁻²	++	++
H ₅	1 x 10 ⁻⁴	+	+
	1 x 10 ⁻³	++	+
	1 x 10 ⁻²	++	++
H ₆	1 x 10 ⁻⁴	-	++
	1 x 10 ⁻³	++	+++
	1 x 10 ⁻²	++	+++
H ₇	1 x 10 ⁻⁴	-	++
	1 x 10 ⁻³	++	+++
	1 x 10 ⁻²	+++	+++

جدول 7: الفعالية البايولوجية المضادة للبكتريا لمركبات 2،5 ثنائي المعوض-1،3،4-او كساديازول امين (H₈-H₁₂) المحضرة وتأثيرها في النمو لعدد من الجراثيم الموجبة والسالبة (قطر الدائرة التثبيطية مقاسة بـ ملم).

Comp. Code	Conc. Mg/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
H ₈	1 x 10 ⁻⁴	++	++
	1 x 10 ⁻³	++	+++
	1 x 10 ⁻²	+++	+++
H ₉	1 x 10 ⁻⁴	++	++
	1 x 10 ⁻³	++	++
	1 x 10 ⁻²	++	+++
H ₁₀	1 x 10 ⁻⁴	-	-
	1 x 10 ⁻³	++	+
	1 x 10 ⁻²	+++	++
H ₁₁	1 x 10 ⁻⁴	-	-
	1 x 10 ⁻³	+	+
	1 x 10 ⁻²	++	+
H ₁₂	1 x 10 ⁻⁴	-	+
	1 x 10 ⁻³	+	++
	1 x 10 ⁻²	++	++

(-) = لا يوجد تثبيط
(+) = تثبيط بقطر 5 – 10 ملم
(++) = تثبيط بقطر 15 – 20 مل
(+++)= تثبيط بقطر 25 – 30 ملم

استعمال المضادات الحيوية (السيطرة)

استعملت المضادات الحيوية الأمبيسيلين Ampicillin والأموكسيسيلين Amoxicillin كعينات سيطرة وذلك بالاعتماد على ما يتم استعماله في مختبرات وزارة الصحة والمعتمدة على فحوصات منظمة الصحة العالمية، والجدول (8) يوضح الفعالية التثبيطية المضادة للبكتريا لبعض المركبات المحضرة.

جدول 8: الفعالية المضادة للبكتريا لمعاملات السيطرة (المضادات الحيوية) في نمو عدد من الجراثيم السالبة والموجبة (قطر الدائرة التثبيطية مقاسة بـ ملم).

No.	Name	Conc. Mg/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	<i>Amoxicillin</i>	1×10^{-3}	16	19
2	<i>Ampicillin</i>	1×10^{-3}	15	10
3	<i>Ciprofloxacin</i>	1×10^{-3}	12	11
4	Blank disk	-----	0	0

References

1. Bishayee, A., Karmakar, R., Mandal, A., Kundu, S. N., & Chatterjee, M. (1997). Vanadium-mediated chemoprotection against chemical hepatocarcinogenesis in rats: haematological and histological characteristics. *European Journal of Cancer Prevention: the Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 6(1), 58-70.
2. Jain, N., Pathak, D. P., Mishra, P., & Jain, S. (2009). Syntheses and antibacterial studies of some 2-[5-(Aryl)-[1, 3, 4] oxadiazole-2-ylsulfanyl] alkanolic Acids. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 6(1), 77-81.
3. Hutt, M. P., Elslager, E. F., & Werbel, L. M. (1970). 2-Phenyl-5-(trichloromethyl)-1, 3, 4-oxadiazoles, A new class of antimalarial substances. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 7(3), 511-518.
4. Silvestrini, B., & Pozzatti, C. (1961). Pharmacological properties of 3-phenyl-5 β diethylaminoethyl-1, 2, 4-oxadiazole. *British journal of pharmacology and chemotherapy*, 16(3), 209-217.
5. Sharma, R. S., & Bahel, S. C. (1983). Synthesis of aryloxy/aryl acetyl thiosemicarbazides, substituted 1, 3, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles, 1, 2, 4-triazoles and related compounds as potential fungicides. *Chemischer Informationsdienst*, 14(5), 877-880.
6. Omar, A. M. M., & Aboulwafa, O. M. (1984). Synthesis and anticonvulsant properties of a novel series of 2-substituted amino-5-aryl-1, 3, 4-oxadiazole derivatives. *Journal of heterocyclic chemistry*, 21(5), 1415-1418.
7. Kavitha, S., Kannan, K., & Gnanavel, S. (2017). Synthesis, characterization and biological evaluation of novel 2, 5 substituted-1, 3, 4 oxadiazole derivatives. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(3), 337-345.
8. Nagalakshmi, G. (2008). Synthesis, antimicrobial and antiinflammatory activity of 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 70(1), 49.
9. Kadi, A. A., El-Brollosy, N. R., Al-Deeb, O. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., & El-Emam, A. A. (2007). Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1, 3, 4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1, 3, 4-thiadiazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 42(2), 235-242.
10. Mickevičius, V., Vaickelionienė, R., & Sapijanskaitė, B. (2009). Synthesis of substituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives. *Chemistry of heterocyclic compounds*, 45(2), 215-218.
11. Bentiss, F., & Lagrenee, M. (1999). A new synthesis of symmetrical 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles. *Journal of heterocyclic chemistry*, 36(4), 1029-1032.
12. Gomes, D., Borges, C. P., & Pinto, J. C. (2001). Study of the synthesis of poly (4, 4'-diphenylether-1, 3, 4-oxadiazole) in solutions of poly (phosphoric acid). *Polymer*, 42(3), 851-865.

13. Burke, J. W. (2007). *Diclofenac Salts: Their Synthesis, Characterization and Lyophilization Cake Characteristic* (Doctoral dissertation, University of North Carolina Wilmington).
14. Bhandari, S. V., Bothara, K. G., Raut, M. K., Patil, A. A., Sarkate, A. P., & Mokale, V. J. (2008). Design, synthesis and evaluation of antiinflammatory, analgesic and ulcerogenicity studies of novel S-substituted phenacyl-1, 3, 4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of diclofenac acid as nonulcerogenic derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(4), 1822-1831.
15. Shah, S., Kazmi, N. S., Jabeen, A., Faheem, A., Dastagir, N., Ahmed, T., ... & Perveen, S. (2018). Diclofenac 1, 3, 4-oxadiazole derivatives; biology-oriented drug synthesis (BIODS) in search of better non-steroidal, non-acid antiinflammatory agents. *Medicinal Chemistry*, 14(7), 674-687.
16. Ibrahim, M. M., Elsaman, T., & Al-Nour, M. Y. (2018). Synthesis, anti-inflammatory activity, and in silico study of novel diclofenac and isatin conjugates. *International journal of medicinal chemistry*, 2018.
17. Suryawanshi, S. B., OSMAN, H. A., Shaikh, Y. I., & Nazeruddin, G. M. (2014). Synthesis of various esters of diclofenac (NSAIDs) as pro-drugs and their biological evaluation. *Chemical Science Transactions*, 3(2), 562-565.
18. Yahya S., Muthanna S., Sabah J., (2017). Synthesis and Evaluation of New Diclofenac Acid having 2-Azetidinone, *Der Pharma Chemica*, 9(20):44-49.
19. Sivaraj S., Muthumani P., Venkataraman S., Raamamurthy J., Siva R., Kumarnallasivan P. (2012). Design, molecular docking, synthesis and evaluation of some novel heterocyclic analogues of diclofenac as potent analgesic and anti-inflammatory agents with less ulcerogenicity. *Der Pharma Chemica*, 4(3):1339-1349
20. Aiello, E., Dattolo, G., Cirrincione, G., Plescia, S. E., & Daidone, G. (1979). Polycondensed nitrogen heterocycles. VII. 5, 6-Dihydro-7-h-pyrrolo [1, 2-D]-[1, 4] benzodiazepin-6-ones. A novel series of annelated 1, 4-benzodiazepines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16(2), 209-211.
21. Furniss B., Hannaford A., Smith P., Tatchell A. (1996). *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th Ed. London: Longman Science & Technical. pp. 695-697 & 699-704.
22. Williams D., Fleming I. (1987). *Spectroscopic Method In Organic Chemistry*, 4th Ed., Mc. Graw-Hill Maidenhead, London, 315, (1987).
23. Chavan, P. S., Nagarale, S. N., & Patil, M. V. (2017). Synthesis, Spectral Characterization and Antimicrobial Studies of New Hybrid Heterocyclic Compounds Bearing 1H-benzimidazol-2-yl Thiomethyl Motif. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(3), 385-394.
24. Graham S., Craig F., Scott S. (2014). *ORGANIC CHEMISTRY*, 11th ed., p909.
25. Moulder B., Lewert W., & Rippon R. (1969). *Textbook of Microbiology*, 19th ed., Sannders, W.B. Comp. Ltd., Philadelphia, London, Toronto.

Synthesis, Characterization of some new 2,5-disubstituted-1,3,4-Oxadiazole Derived from Diclofenac acid and Evaluation of its Antibacterial Efficacy

Mohammed Hassan Ahmed*, Fadual Dawod Khalid

Department of Chemistry , Collage of Science, University of Tikrit

Article Information

Received: 09/03/2020

Accepted: 15/06/2020

Keywords:

Diclofenac, Oxadiazole, Heterocyclic, amines.

Abstract

In this study, some 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole compounds derived from Diclofenac acid were synthesized. The work included synthesizing of the methyl Diclofenac ester from the Diclofenac acid reaction with excess of absolute methanol (Fischer's Esterification) and then converting the ester to the Diclofenac acid hydrazide and then reacting the acid hydrazide with some carboxylic acids in the presence of Phosphoryl chloride to obtain offsets 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole derivatives (H₄-H₇). Then the compound (H₇) it was possible to react with some primary amines to obtain 2,5-disubstituted-4,3,1-oxadiazole amine compounds. It was diagnosed using FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and some physical properties. The results of the preliminary evaluation of the biological efficacy against two types of bacteria, the first (*Pseudomonas aeruginosa*) and the second (*Staphylococcus aureus*) showed that the synthesized compounds (H₄, H₆, H₁₁, H₁₂) often had an average inhibitory activity against these two types, while it was observed that the compounds (H₇, H₈, H₉, H₁₀) have good inhibition effect against most of them, both compared to the standard inhibitor used.