تحضير بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة عن طريق تفاعلات الكاربو ثنائي ايمايد ودراسة فعاليتها البايولوجية

محمد سلمان العجيلي[1] ، غفران ذنون[1] ، محمد طه[2]

[1] *قسم الكيمياء ، كلية التربية ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق*

[2] *قسم العلوم الطبيةالاساسية ، كلية التمريض ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق*

(تاريخ الاستلام: ١٩/ ٧ /٢٠٠٧ ، تاريخ القبول: ١٢ / ١ / ٢٠٠٨)

الملخص

تم في هذا البحث تحضير بعض معوضات (٤،٢،١-اوكسادايازول ٥-ايل)الكان وهي تمثل المركبات (١٨-٢٦) وذلك عن طريق حولقة معوضات الـ N-O-اميدو اوكزامايل الفا فثالايل الالكيل كاربوكسليت (٨-١٧) هذا وان هذه الاسترات تم تحضيرها من فثالات الاحماض الامينية وبعض الاميدوكزامات حيث يعتبر الـ (DCC) هنا كعامل ربط لهذين المركبين المتفاعلين . كذلك تم تحضير بعض معوضات الـ ٢-(الفا ألكيل ايثوكسي كاربونايل مثيل)-2H-١،٢،٣- بنزوترايازول (٣٤-٣٩) من تفاعل بعض معوضات استرات الاحماض الامينية مع ٢-ثلاثي فنيل فوسفين ايمين نايترو بنزين حيث ان الكاربو ثنائي ايمايد في هذا النوع من التفاعل يعتبر كمركب وسطي سرعان مايفقد غاز ثنائي اوكسيد الكاربون مكونا المركبات الحلقية اعلاه. تم التاكد من تراكيب المركبات المحضرة من خلال قياس طيف الاشعة تحت الحمراء كما درست فعاليتها البايولوجية ضد بعض انواع البكتريا الموجبة والسالبة وتمت مناقشتها .

المقدمة :

سنتطرق في هذا البحث إلى أهم الطرائق لتحضير وتفاعلات وبعض استعمالات مادة الكاربو ثنائي ايمايد لكونها المادة المحورية في عمليات التحضير .

اذ تعد الايزوسيانات[١] من المواد المألوفة في تحضير الكاربو ثنائي ايمايد ، إذ استطاع العالم (Stallman) تحضير ثنائي ايمايد من تسخين فنيل ايزوسيانات إلى (١٨٠°م) .

ويعتمد استخدام الايزوسيانات في هذا المجال على عوامل عدة[٢] منها وجود العامل المساعد ، إذ استخدم الباحث (Bayer) مادة 3-methyl-1-ethyl-3-phospholene-oxide بوصفها إحدى العوامل المساعدة لتحضير الكاربو ثنائي ايمايد.

ولقد حضرت مركبات الكاربو ثنائي ايمايد بطريقة الأكسدة باستعمال هايبوكلورات الصوديوم (NaOCl) أو الكالسيوم $Ca(OCl)_2$ لمركبات الثايوريز ، إذ تتم الاكسدة بوسط قاعدي وبدرجة حرارة اقل من الصفر المئوي . وتتميز هذه الطريقة في تحضير كميات إنتاجية كبيرة من الكاربو ثنائي ايمايد فضلا عن رخص المواد الأولية المستخدمة في التحضير[٣] .

وقد استخدم P-Toluene sulfonyl chloride [٤] في عملية حذف الماء من معوض اليوريا بوجود البريدين الذي غالبا ما يستعمل للتفاعل مع الحامض الناتج إثناء التفاعل .

ونظرا لما للبريدين من مخاطر صحية وكذلك صعوبة التخلص منه كونه ذا درجة غليان عالية فقد استخدم الباحث (Sheehan) وجماعته [٥] ثلاثي اثيل أمين عوضا عن البيريدين وستعمل كلوريد المثلين على انه مذيب، وقد استعملت هذه الطريقة في الحصول على أنواع من الكاربون ثنائي ايمايد الذائبة بالماء.

كما وجد بأنه يمكن إزالة كبريتيد الهيدروجين لمركبات معوض الثايويوريا باستخدام معقدات الزئبق، إذ وجد بأنه عند استعمال رباعي يوديد الزئبق في الوسط القاعدي يمكن تحضير الكاربو ثنائي ايمايد[٦] .

كما تم الحصول على عدد من أنواع مركبات الكاربو ثنائي ايمايد[٧] من تفاعل N-Substituted trichlorophosphazene مع الفنيل ايزوسيانات.

وتم الحصول على ثنائي فنيل كاربو ثنائي ايمايد وذلك من تسخين عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة كما هو الحال في تسخين مركب 4,5-Diphenyl-1,2,3,5-thioxadiazole إلى (١٠٠) °م[٨] .

كما وجد العالم (Sheehan)[٩] انه باستعمال الكاشف Benzene sulfonyl chloride وبوجود محلول مائي من كاربونات البوتاسيوم تتم عملية إزالة الكبريت من معوض الثايويوريا لتحضير عدد من مركبات الكاربو ثنائي ايمايد غير المتناظر.

ووجد كل من (Grigat and Putter)[١٠] بان تفاعل N,Ń-Diphenyl thiourea مع2,4-Dimethyl phenyl cyanate يؤدي الى تكوين ثنائي فنيل كاربو ثنائي ايمايد عن طريق تكوين Amidinomonosulfide كمركب وسطي والذي بدوره يفقد الـ Aryloxy thioamide2,4-Dimethyl phenyl cyanate مكونا الكاربو ثنائي ايمايد المقابل.

وقد حضر كل من العالمين (Fell and Coppola) من تفاعل معوضات الثايويوريا بوجودMethane sulfonyl chloride وثلاثي اثيل أمين[١١].

كما حضر ثنائي فنيل كاربو ثنائي ايمايد باستخدام Mukaitama s reagent والذي هو عبارة عن (2-Chloro-1-methyl pyridinium iodide) مع ثنائي فني ثايويوريا[١٢] .

كما تم التوصل إلى تحضير عدد من أنواع الكاربو ثنائي ايمايد وذلك من خلال إمرار المواد المتفاعلة على راتنج يحتوي على مجموعة الازايد مع الايزوسيانات بوجود ثلاثي فنيل فوسفين باستعمال الـ THFكمذيب ، ويكون التفاعل آنيا[١٣] .

أما فيما يخص تفاعلات الكاربو ثنائي ايمايد فقد وجد انه بغياب العوامل المساعدة ودرجة الحرارة يكون الكحول خامل تماما تجاه الكاربو ثنائي

ايمايد ، ولكن باستخدام ظروف معينة يمكن أن يتفاعل ثنائي فنيل كاربو ثنائي ايمايد تفاعل إضافة مع الايثانول لتكوين[١٤] O-ethyl-N,Ń- diphenyl isoureas .

أما في حالة استخدام عوامل مساعدة تكون الإضافة سريعة وباعثة للحرارة كما هو الحال في تحضير اليوريز الكاذب (eudoureas) إذ تم تحضيره بنجاح باستخدام ايثوكسيد الصوديوم وأمين ثلاثي مثل ثلاثي اثيل أمين أو البريدين[١٥] .

وقد حضر كل من (Raiford, Daddow)[١٦] مركبات الـAnilguanidines من تفاعل مركبات الكاربو ثنائي ايمايد مع الفنيل هيدرازين بوجود البنزين مذيبا.

كذلك وجد انه عند تفاعل ethyl glycinate[١٧] مع ثنائي فنيل كاربو ثنائي ايمايد يعطي مشتقات Imidazolidones كناتج نهائي .

وتم تحضير معوضات barbituric acid من تفاعل حامض المالونيك مع كاربو ثنائي ايمايد الاليفاتي بوجود THFمذيبا[١٨] .

ودرس (Budshedel) وجماعته[١٩] التفاعل بين كلوريد حامض البايرونيك والـ N,N-diphenyl carboiimide للحصول على :

7-chloro-4,5-dioxo-3-(p-toly)-2-tolyl imino-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano [3,4-e]-1,3-oxazine

كما استخدم DCC في تحضير أسترات الأحماض الامينية المحمية لمشتقات 2-pyridyl thio من الازدواج المباشر للثايول مع الحامض الاميني المحمي[٢٠] Boc-amino acid.

أما فيما يخص استخدامات الكاربو ثنائي ايمايد فقد وجد أن الـ (DCC) dicyclohexyl carbodiimide هو أكثر المواد استخداما في تحضير الببتيدات.

وتم استخدام مركبات الكاربوثنائي ايمايد الحلقية في تحضير المركب Aglucosaminyl inositol-1,2-cyclic phosphate والمشابه لتركيب مادة Isositolglycans التي يعتقد بأنها الناقل الثاني للانيولين في الجسم[٢١] .

كما استخدم ال N(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl carbodiimideبتحضير FAD Ferrocene[٢٢] .

واستخدمت مركبات الكاربو ثنائي ايمايد في تحضير المركب Benzoyl ecgonine horseradish peroxidase (BE-HRP) الذي يستخدم في تقدير كمية الكوكائين الموجودة في عينات أدوية المخدرات والسوائل البايولوجية[٢٣] .

كما استخدمت مركبات الكاربو ثنائي ايمايد في تفاعلات المايكرويف والتي غالبا ما تكون سريعة جدا لتحضير مركبات 1,2-diaryl benzoimidazole [٢٤] .

وتم استخدام مركبات الكاربو ثنائي ايمايد كمواد بوليمرية (اوليكومرات) مثل Deoxy nucleic guanidine (DNG) التي تستخدم في الدراسات الطبية للأحماض الامينية[٢٥] .

وقد تم استخدام (EDC) في تحوير بعض البروتينات، إذ يتفاعل الـEDC مع البروتين عند pH التي تتراوح بين (٥-٦) ويمكن للـEDC أن يتفاعل لوحده أو كمركب مرتبط مع الأمين، إذ يتكون الـ isourea كمركب وسطي والذي بدوره أما ان يتفاعل مع الأمين أو يعاني إعادة ترتب لتكوين آصرة اميدية جديدة[٢٦] .

كما استخدم Dicyclohexyl carbodiimide (DCC)[٢٧] في تحضير مادة ال Biotinylated aziridine-2,3-dicarboxylate.لذلك واستنادا الى ماذكر في اعلاه فقد تم تحضير مركبات حلقية جديدة عن طريق الكاربوثنائي ايمايد ودرست فعاليتها البايولوجية

الجزء العملي

تم قياس درجات انصهار المواد المحضرة بجهاز Electrothermal Melting point apparatus وقيست اطياف الـIR بجهاز Bruker model tenser 27 Germany وقد حضرغاز الفوسجين اعتمادا"على الطريقة المنشورة[٢٨] كما وحضرة مادة السايكلوهكسايل كاربوثنائي ايمايد( ) DCC بالاعتماد على طريقة العمل المنشورة سابقا"[٣] وتم تحضير ٢-نايترو ازيدو بنزين بنفس طريقة العمل النشورة سابقا"[٢٩] ا .

تحضيرمعوضات الاميدوكزيم (١ ، ٢)[٣٠]:

يذاب (٠,١ مول) من سيانيد البنزيل او (٤،٣-ثنائي ميثوكسي فنيل سيانيد) في (١٠٠ سم٣) من ٥٠% ايثانول. ثم يضاف اليه (٠,٤ مول، ٢١,٢ غم) من كاربونات الصوديوم و (٠,٤ مول، ٢٧,٨ غم) من هيدروكسيل امين هايدروكلوريد، ويسخن مزيج التفاعل في حمام مائي لمدة ساعة ونصف، بعدها يبخر المذيب للحصول على بلورات بيضاء، يعاد بلورتها من الايثانول وكانت درجات انصهارها ٧٠-٧٢، ١٥٢-١٥٤ ْم على التوالي.

تحضير فثالات الاحماض الامينية (٣-7)[٣١]:

يمزج (٠,٠٥ مول) من احد الاحماض الامينية مع (٠,٠٥ مول، ٦,٩ غم) من انهيدريد الفثاليك في دورق زجاجي، ثم يسخن مزيج التفاعل في حمام رملي عند درجة حرارة (١٠٠ °م) لمدة (١٥ دقيقة) مع تحريك مزيج التفاعل بين مدة واخرى خلال العشر دقائق الاولى بالمحرك الزجاجي، ثم يبرد المزيج لغاية تصلب المادة السائلة، وبعد ذلك تعاد بلورة المادة الناتجة من ١٠% ايثانول وماء. والثوابت الفيزياوية للمركبات كانت مطابقة مع المنشورة

تحضير N-O-معوض اميدواوكزامايل-□-فثالايل الكيل كاربوكسيلات (8-17)[٣٢]

يتم مزج (٠,٠٠٢١٣ مول) من احد معوضات الاميدواوكزيم (١، ٢) في (١٠ سم٣) من الكلوروفورم و (٠,٠٠٢١٣ مول) من احد فثالات الاحماض الامينية (٣-٦) بوجود (٠,٠٠٢٣٥ مول) من الـDCC ويحرك مزيج التفاعل لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة المختبر، ثم يرشح ويؤخذ الراشح ويبخر المذيب وتعاد بلورة الناتج من البنزين والايثر البترولي، والثوابت الفيزياوية مبينة في الجدول(١).

تحضير ١-فثالايل-١-(٣-معوض-١،٢،٤-اوكسادايازول-٥-يل) الكان (18-27)[٣٢]

يتم تسخين المركبات (7-16) في حمام رملي مثبت على درجة حرارة تتراوح بين (١٠٠-١١٠ °م) لمدة خمس ساعات، بعدها يبرد مزيج التفاعل، وتعاد بلورة الناتج من البنزين والايثر البترولي، والثوابت الفيزياوية مثبتة في الجدول (٢).

تحضير ٢-ثلاثي فنيل فوسفين ايمينو نايتروبنزين (I) [٣٣]

يمزج (٠,٠٠٤ مول، ٠,٦٥ غم) من المركب ٢-نايتروازيدو بنزين المذاب في (١٠ سم^3) من ٢،١ ثنائي ميثوكسي ايثان الجاف في درجة حرارة (٢٥ °م)، ثم يضاف هذا المزيج الى محلول مكون من (٠,٠٠٤ مول، ١ غم) من ثلاثي فنيل فوسفين ويحرك المزيج لمدة (٣٠) دقيقة في درجة حرارة المختبر، ثم يسخن مزيج التفاعل لمدة ساعة واحدة في حمام رملي مثبت عند درجة حرارة (٦٠ °م)، ويبرد المزيج ويرشح للحصول على راسب بني درجة انصهاره (١٠٠-١٠٢) °م وبنسبة ناتج (٨٥%).

تحضير هيدروكلوريدات استرات الاحماض الامينية [٣٤]

يمرر غاز كلوريد الهيدروجين الجاف (الناتج من إضافة حامض الكبريتيك على شكل قطرات إلى حامض الهيدروكلوريك مع التحريك وامرار الغاز الناتج على قانص (Trap) حاوي على حامض الكبريتيك المركز لغرض التجفيف) إلى محلول عالق مكون من (10 غم) من أحد الأحماض الأمينية في (100 سم^3) من الأيثانول المطلق مع التحريك إلى أن يذوب الحامض الأميني ثم يبرد مزيج التفاعل في محيط ثلجي وتمرر زيادة من غاز كلوريد الهيدروجين إلى حد التشبع ثم يترك بدرجة حرارة الغرفة لاعطاء راسب ابيض تعاد بلورته من الايثانول. الثوابت الفيزياوية كانت مطابقة لما هو منشور في اعلاه.

تحضير ايزوسيانات استرات الاحماض الامينية(28-33) [٣٥]

يضاف (٠,٠٢ مول، 2غم) من الفوسجين المذاب في التولوين إلى خليط مكون من (0.02 مول) من أحد هيدروكلوريدات أسترات الأحماض الأمينية في اعلاه و (0.06 مول) من البيريدين الجاف في (100 سم^3) كلوريد المثيلين مع التبريد والتحريك فيلاحظ تكون طبقة زيتية في اسفل الدورق من الأيزوسيانات، يبخر المذيب تحت الضغط المخلخل للحصول على مادة زيتية ذات رائحة نفاذة وتستعمل مباشرة" في الخطوة اللاحقة وكانت الثوابت الفيزياوية مطابقة للمنشوة في اعلاه.

تحضير ٢-(الفالكيل ايثوكسي كاربونيل مثيل)١،٢،٣-بنزوترايازول(٣٤-٣٩)[٣٣]

يحرك مزيج مكون من (٠,٠٠٢ مول، ٠,٧٩ غم) من ٢-نايتروازيدوبنزين المذاب في (٣٠ سم^3) من سيانيد المثيل الجاف في درجة حرارة المختبر مع محلول مكون من (٠,٠٠٢ مول) من احد المركبات(28-33) المذابة في (٥ سم^3) من سيانيد المثيل ثم يسخن المزيج في حمام رملي عند درجة (٦٠ °م) مع التحريك لمدة (٦) ساعات، بعد ذلك يبخر المذيب بالمبخر الدوار. يجمع الراسب المتكون وتعاد بلورته باستخدام الايثانول.كانت درجات الانصهار لتلك المركبات كما موضحة بالجدول(٣).

الجانب البايولوجي

انواع البكتريا المستخدمة

استخدمت في هذه الدراسة خمسةعزلات جرثومية ثلاث منها سالبة لصبغة كرام: Escherichia coli و pseudomonas aeruginosa و Proteus vulgavis واثنان منها موجبة لصبغة كرام : Bacillus subtilis و staphylococcus eurens، تم الحصول على هذه العزلات الجرثومية من مختبرات علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة الموصل وتم التاكد من نقاوة كل عزلة جرثومية باعادة زرعها على الاوساط الخاصة بكل نوع وباجراء الاختبارات الكيموحيوية والتشخيصية[٣٦] عليها.

اختبار الفعالية البايولوجية للمواد الكيمياوية على الجراثيم المدروسة

درس التاثير المضاد للمواد الكيمياوية على الانواع الجرثومية بطريقة الانتشار بالاقراص[٣٧] وذلك بنقل مستعمرات جرثومية نقية الى وسط المرق المغذي ووضعه في الحاضنه بدرجة (٣٧)°م لمدة (١٨-٢٤) ساعة ، بعدها خفف العالق الجرثومي بالمحلول الملحي الفسلجي وذلك بالمقارنة مع انبوب السيطرة القياسي الذي (١٠^8 خلية/سم^3) . تم سحب (٠,١) سم^3 من المعلق الجرثومي ونشر على اطباق حاوية على الاسمار المغذي باستخدام لفافات قطنية معقمة Cotton swab ووضع الاطباق في الحاضنة بدرجة (٣٧)م^o لكي يحصل التشرب ، ولغرض دراسة تاثير المواد الكيمياوية في نمو الجراثيم فقد تم تحضير اقراص من ورق الترشيح (Whatmann No.1) بقطر (٦) ملم المعقمة والمشبعة بالتراكيز الاتية:

(٢٠ ، ٢ ، ٠,٢ ، ٠,٠٢ ، ٠,٠٠٢) ملم/سم^3 وباستخدام الـ (DMSO) Dimethyl sulfoxide كمذيب للمواد الكيمياوية بعدها سحب (٠,١)سم^3 من كل تركيز من تراكيز المواد الكيمياوية واضافته الى قنينة حاوية على (١٠) اقراص معقمة[٣٨] وباستخدام ملقط معقم تم تثبيت الاقراص على الاطباق المزروعة وتحضينها في الحاضنة لمدة (١٨-٢٤) ساعة بدرجة (٣٧)م^o وبعد انتهاء فترة التحضين تم قياس اقطار التثبيط ان وجد ومقارنتها مع المضادات الحيوية Tetracycline (TE)30 mg/disk و Gintamycin (CN) 10mg/disk بوصفها عينة سيطرة موجبة للجراثيم بحسب مايستخدم في مختبر الصحة العامة المعتمد على فحوصات منظمة الصحة العامة[٣٩].

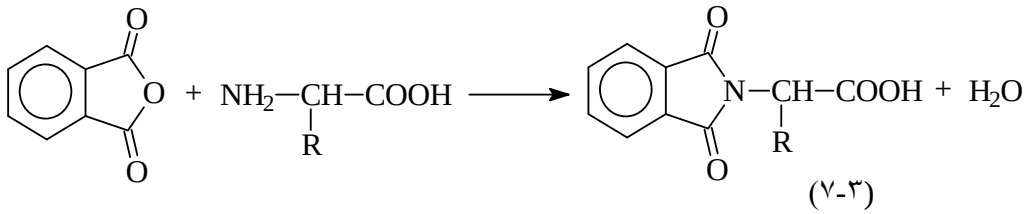
النتائج والمناقشة

معوضات الاميدو اوكزيم (١، ٢)

تم التاكد من تركيب المواد المحضرة من خلال قياسات طيف الاشعة تحت الحمراء IR اذ يبين الطيف حزم امتصاص عند المدى (١٣٣١-١٣٣٢)سم$^{-١}$ تعود الى تردد مط اصرة (N-O) . وكذلك اظهر حزما تعود الى مط اصرة كاربون-كاربون الاروماتية بنوعيهاعند التردد(١٤٢٠-١٥٨٨)سم$^{-١}$ وحزم امتصاص عند (٣٣٧٤-٣٣٧٥) سم$^{-١}$ و (٣٤٧١-٣٤٧٢) سم$^{-١}$ تعود الى تردد مط اصرة (N-H) و (O-H) .

معوض انهيدريدواوكسمايل الالكيل كاربوكسليت(٨-١٧)-N□ O مركبات

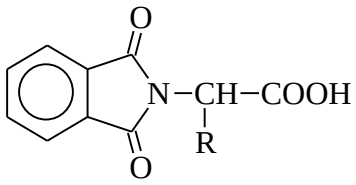
تم تحضير فثالات الاحماض الامينية (٣ -٧) من تكاثف الحامض الاميني مع انهيدريد الفثاليك، وقد جاءت الخواص الفيزياوية مطابقة لما نشر في الادبيات[٤٠] والمثبتة في الجدول (١). ويمكن توضيح معادلة التفاعل كما ياتي:



(٧-٣)

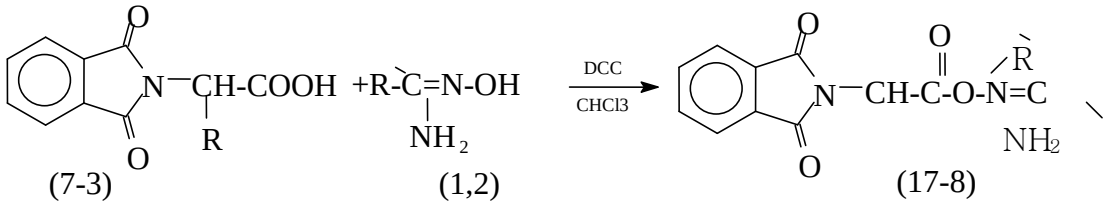
R = H , $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(C_2H_5)$, $CH_2CH(CH_3)_2$, CH_2Ph

الجدول (١): يمثل درجات انصهار المركبات (٣-٧)



Compd. No.	R	m.p. (°C)		Yield (%)
		Measured	Literature (31)	
٣	-H	193-195	192-194	85
٤	$-CH_2Ph$	180-182	183-185	76
٥	$-CH(CH_3)_2$	110-112	113-114	73
٦	$-CH(CH_3)(C_2H_5)$	120-122	120-121	70
٧	$-CH_2CH(CH_3)_2$	120-122	118-119	73

وقد تم مفاعلة فثالات الاحماض الامينية اعلاه مع معوضات الاميدو التحضير موضحة كما ياتي:
اوكزيم بوجود (DCC) وكما تم ذكره في طريقة العمل وان معادلة



(7-3) (1,2) (17-8)

R=H , $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(C_2H_5)$, $CH_2CH(CH_3)_2$, CH_2Ph

(1) $\grave{R}=CH_2ph$ (2) R=3,4-$MeOC_6H_3$

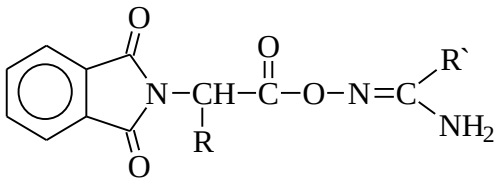
الجدول (٢): يمثل درجات انصهار المركبات(٨-١٧)

Compd. No.	R	R`	m.p. (°C)	Yield (%)
٨	H	$-CH_2Ph$	111-113	64
٩	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2Ph$	58-60	58
١٠	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2Ph$	140-142	57
١١	$-CH_2Ph$	$-CH_2Ph$	111-113	55
١٢	$-CH(CH_3)(C_2H_5)$	$-CH_2Ph$	84-85	68
١٣	H	3,4-$MeOC_6H_3$	58-60	66
١٤	$-CH_2CH(CH_3)_2$	3,4-$MeOC_6H_3$	124-126	63
١٥	$-CH(CH_3)_2$	3,4-$MeOC_6H_3$	130-132	63

١٦	$-CH_2Ph$	$3,4-MeOC_6H_3$	65-67	67
١٧	$-CH(CH_3)(C_2H_5)$	$3,4-MeOC_6H_3$	60-62	53

شخصت المركبات المحضرة باستخدام طيف الاشعة تحت الحمراء IR وكما مبين في الجدول (٤)، اذ اعطى الطيف حزم امتصاص عند المدى (١٠٧٣-١١٢١) سم$^{-1}$ تعود الى مط الاصرة (C-O) وحزم امتصاص عند المدى (١٢٣٥-١٣٨٦) سم$^{-1}$ تعود الى مط اصرة (N-O) وحزم امتصاص عند المدى (١٤١٦-١٤٩٧) سم$^{-1}$ تعود الى مط اصرة كاربون-كاربون بنوعيها، وحزم امتصاص عند المدى (١٦٢٦-١٦٦٣) سم$^{-1}$ تعود الى مط اصرة (C=N). وحزم امتصاص عند المدى (١٧١٠-١٧٣٠) سم$^{-1}$ تعود الى المط غير المتجانس لمجموعة كاربونيل الفثالاميد، وحزم امتصاص عند المدى (١٧٥٩-١٧٧٦) سم$^{-1}$ تعود الى المط المتجانس لمجموعة كاربونيل الفثاليمايد، وحزم امتصاص عند المدى (١٧١٠-١٧٣٠) سم$^{-1}$ تعود الى مط مجموعة الكاربونيل الاسترية. كما اظهر الطيف حزم امتصاص عند المدى (٣٢٤٢-٣٣٤٢) سم$^{-1}$ تعود الى مط الاصرة (N-H)).

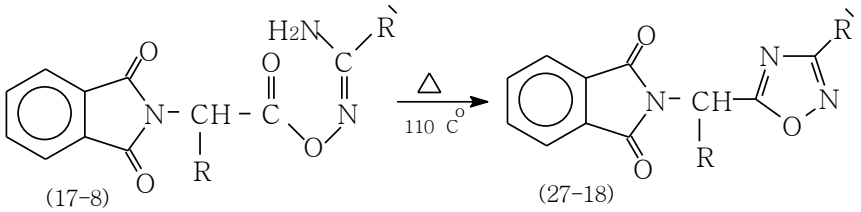
الجدول (٣): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات(٨-١٧)



Comp. No.	R	R`	v cm^{-1}, KBr					
			C-O , C-N	C⋯C , C=C Aromatic	C=N	C=O phathalimide sym , asym	C=O ester	N-H
٨	H	$-CH_2Ph$	1118 , 1246	1416 , 1575	1626	1773 , 1723	1723	3327
٩	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2Ph$	1084 , 1260	1425 , 1574	1654	1773 , 1718	1718	3328
١٠	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2Ph$	1087 , 1382	1454 , 1529	1663	1771 , 1719	1719	3317
١١	$-CH_2Ph$	$-CH_2Ph$	1087 , 1386	1496 , 1582	1654	1775 , 1718	1718	3302
١٢	$-CH(CH_3)(C_2H_5)$	$-CH_2Ph$	1121 , 1271	1450 , 1574	1626	1775 , 1719	1719	3327
١٣	H	$3,4-MeOC_6H_3$	1098 , 1239	1467 , 1541	1626	1770 , 1730	1730	3242
١٤	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$3,4-MeOC_6H_3$	1104 , 1239	1496 , 1568	1627	1759 , 1710	1710	3330
١٥	$-CH(CH_3)_2$	$3,4-MeOC_6H_3$	1082 , 1260	1497 , 1573	1662	1776 , 1718	1718	3350
١٦	$-CH_2Ph$	$3,4-MeOC_6H_3$	1073 , 1383	1447 , 1540	1662	٠1772 , 172	1720	3317
١٧	$-CH(CH_3)(C_2H_5)$	$3,4-MeOC_6H_3$	1077 , 1235	1450 , 1539	1660	1774 , 1715	1715	3244

مركبات الفثالايل-١-(٣-معوض-١،٢،٤-اوكسادايازول-٥-ايل)(١٨-٢٧)

فقد حضرت كما مبين في ادناه:-



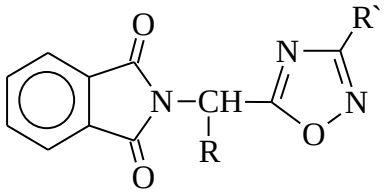
(17-8) (27-18)

R=H , $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(C_2H_5)$, $CH_2CH(CH_3)_2$, CH_2Ph

$\tilde{R}$=CH_2Ph , $3,4-MeOC_6H_3$

فقد شخصت هذه المركبات بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء IR ، اذ اظهر الطيف حزم امتصاص عند المدى (١٠٧٠-١١٥٦) سم$^{-1}$ تعود الى مط اصرة (C-O)، وحزم امتصاص عند المدى (١٢١٩-١٢٦١) سم$^{-1}$ تعود الى مط الاصرة (N-O) ، وحزم امتصاص عند (١٤١٦-١٥٢٠) سم$^{-1}$ و (١٤٩٤-١٦٠٠) سم$^{-1}$ تعود الى مط اصرة كاربون-كاربون الاروماتية بنوعيها. فضلا عن حزم امتصاص عند (١٦١٣-١٦٦٦) سم$^{-1}$ تعزى الى مط الاصرة (C=N)، وحزم امتصاص عند المدى (١٧١٥-١٧٢٧) سم$^{-1}$ و(١٧٧٢-١٧٧٥) سم$^{-1}$ تعود الى المط المتجانس وغير المتجانس لمجموعة الكاربونيل للفثاليماید على التوالي .

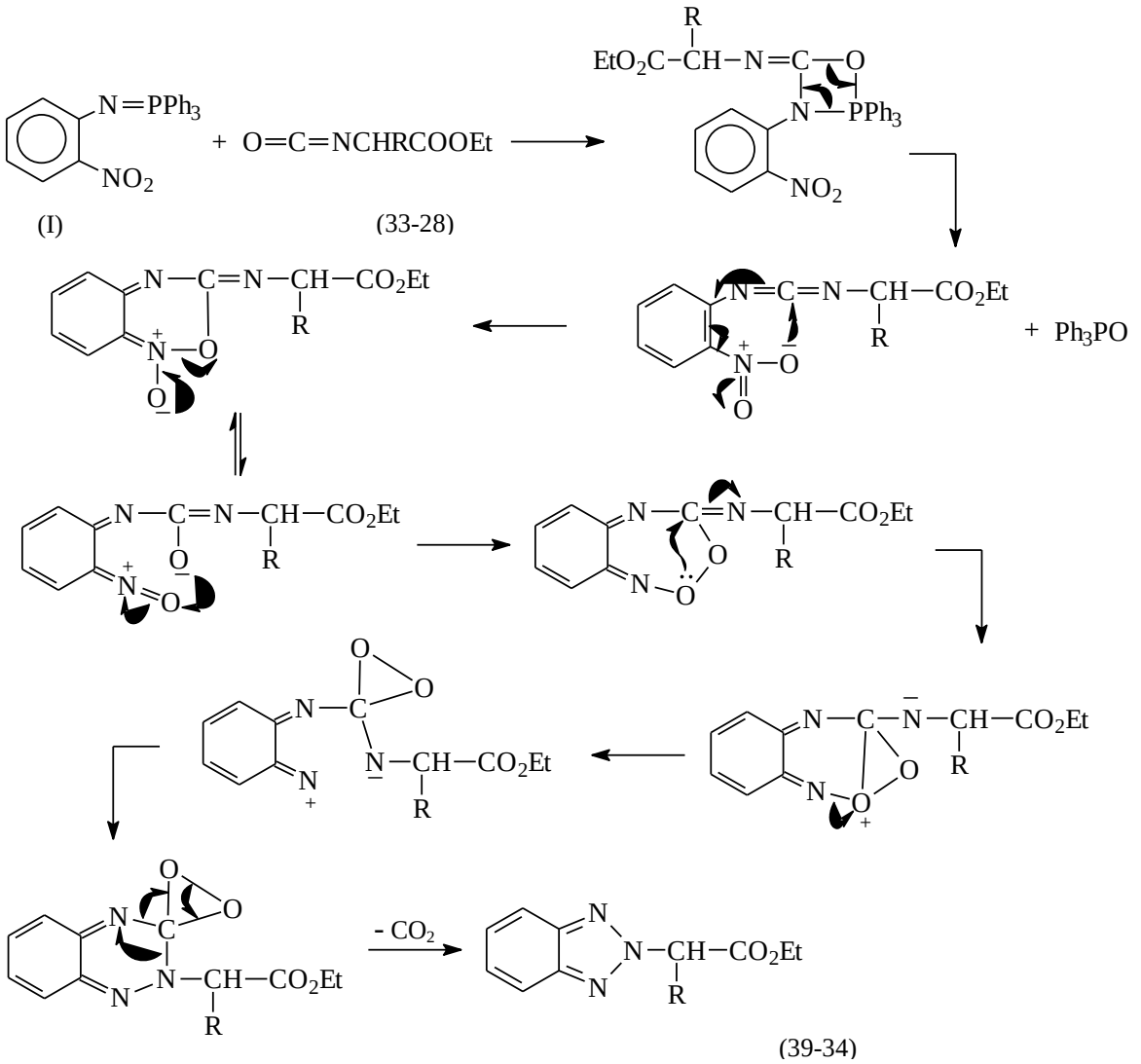
الجدول (٤): قيم طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات(١٨-٢٧)



Comp. No.	R	R`	vcm^{-1}, KBr			
			C-O , N-O	C⋯C , C=C Aromatic	C=N	C=O phathalimide sym , asym
١٨	H	-CH_2Ph	1117 , 1247	1498 , 1556	1626	1773 , 1723
١٩	-$CH_2CH(CH_3)_2$	-CH_2Ph	1097 , 1242	1424 , 1519	1623	1773 , 1716
٢٠	-$CH(CH_3)_2$	-CH_2Ph	1118 , 1246	1468 , 1525	1613	1773 , 1724
٢١	-CH_2Ph	-CH_2Ph	1070 , 1261	1520 , 1568	1627	1775 , 1715
٢٢	-$CH(CH_3)(C_2H_5)$	-CH_2Ph	1156 , 1232	1446 , 1594	1650	1774 , 1720
٢٣	H	3,4-$MeOC_6H_3$	1116 , 1248	1416 , 1596	1666	1774 , 1722
٢٤	-$CH_2CH(CH_3)_2$	3,4-$MeOC_6H_3$	1071 , 1247	1441 , 1600	1626	1772 , 1716
٢٥	-$CH(CH_3)_2$	3,4-$MeOC_6H_3$	1113 , 1219	1417 , 1596	1650	1773 , 1720
٢٦	-CH_2Ph	3,4-$MeOC_6H_3$	1116 , 1247	1498 , 1494	1626	1774 , 1727
٢٧	-$CH(CH_3)(C_2H_5)$	3,4-$MeOC_6H_3$	1077 , 1244	1445 , 1513	1656	1772 , 1720

مركبات ٢-(الفا-الكيل ايثوكسي كاربونيل مثيل)-2H-١،٢،٣-بنزوترايازول(٣٤-٣٩)

تم تحضير هذه المركبات من تفاعل ٢-ثلاثي فنيل فوسفين ايمين نايتروبنزين مع ايزوسيانات الاسترات الاحماض الامينية(٢٨-٣٣) وعلى وفق طريقة العمل المذكورة . ويمكن توضيح ميكانيكية التفاعل المقترحة كما ياتي:



(I) (33-28) (39-34)

تم تشخيص المركبات المحضرة من خلال طيف الاشعة تحت الحمراء، اذ اظهر الطيف حزما عند(١٧١٦-١٧٤٢)سم$^{-١}$، (١٤٣٣-١٥١٣)سم$^{-١}$، (١٥٨٩-١٦٣٥) سم$^{-١}$، (١٧١٦-١٧٤٢) سم$^{-١}$ تعود الى كل من مط الاصرة (C-O) ، كاربون-كاربون الاروماتية و (C=N) ومجموعة الكاربونيل الاسترية على التوالي، وكما موضح في الجدول(٥)

الجدول (٥) الخواص الطيفية للمركبات(٣٤-٣٩)

Comp. No.	R	vcm^{-1}, KBr			
		C-O-C	C⋯C , C=C Aromatic	C=N	C=O
٣٤	H	1119	1435 , 1507	1635	1716
٣٥	CH_3	1120	1436 , 1484	1590	1742
٣٦	CH_2Ph	1119	1436 , 1483	1589	1719
٣٧	$CH(CH_3)_2$	1117	1435 , 1479	1597	1720
٣٨	$CH_2CH(CH_3)_2$	1121	1419 , 1513	1626	1716
٣٩	$CH(CH_3)(C_2H_5)$	1121	1433 , 1541	1597	1720

الجانب البايولجي

تمت دراسة المركبات 18 ،23، 36 ، 39 ضد عدد من الجراثيم *B.subtilis* , *staph* . aurens و *Ps.aeruginosa* , *Pr.vulgaris* *E.coli* , واظهرت النتائج امتلاك المركبات اعلاه فعالية تثبيطية ملحوظة للجراثيم المدروسة ، ويلاحظ من خلال نتائج الجدول (6) وجود فروقات واظحة في تاثير المركبات الكيميائية على الجراثيم اذ اظهرت الجراثيم الموجبة لصبغة كرام حساسية اعلى للمركبات من الجراثيم السالبة لصبغة كرام والسبب في ذللك يعود الى الاختلافات في تركيب جدار الخلية

البكتيرية الموجبة والسالبة لصبغة كرام اذ يحتوي جدار البكتريا السالبة لصبغة كرام على نسبة عالية من الدهون اكثر مما هي عليه في الموجبة لصبغة كرام مما يعيق من عملية امتصاص المركبات ونفاذها الى الخلية وهذا ما يفسر قلة تاثير المركبات الكيميائية فيها[٤١] وبالرجوع الى نتائج الجدول(6) نلاحظ ان المركب(٣٩) الافضل في التاثير على الجراثيم من بقية المركبات الاخرى وبالمقارنة مع المضادات الحيوية القياسية كان لها تاثير افضل من تاثير المضاد الحيوي الجنتامايسين عند التركيز(٢٠) ملغم/سم^{٣} من جرثومتي *B.subtilis , staph.aureus* في حين اظهر هذا المركب تاثيرا جيدا بالمقارنة مع المضاد التتراسايكلين، واضهرت المركبات(٢٣، ١٨) تاثيرات متباينة في الجراثيم بالمقارنة مع المضادات القياسية وبصورة عامة اعطت تلك المركبات تاثيرات جيدة نوعا ما اذ وصل تاثير المركبين ٢٣، ١٨ لغاية التركيز(٠,٢) ملغم؟سم^{٣} في جراثيم *Staphaureus , Busubtilis* و *E.coli* بينما وصل تاثيرهما لغاية التركيز (٢) ملغم/سم^{٣} في جرثومتي *Pr.vulgaris* و *Ps.aevuginosa*.

جدول (٦):قطر التثبيط مقاسا بالملم لتراكيز مختلفة من المواد الكيميائية في نمو الجراثيم المدروسة.(ملغم/سم^{٣})

رقم المركب	*Staph.aureus*					*Bacillus subtilis*					*Eschirechia coli*					*Pseudo.aeruginosa*					*Proteus vulgaris*				
	20	2	0.2	0.02	0.002	20	2	0.2	0.02	0.002	20	2	0.2	0.02	0.002	20	2	0.2	0.02	0.002	20	2	0.2	0.02	0.002
23	15	9	7	-	-	16	9	7	-	-	14	9	7	-	-	13	7	-	-	-	14	8	-	-	-
18	14	9	7	-	-	14	9	7	-	-	15	9	7	-	-	12	7	-	-	-	16	9	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	18	10	7	-	-	18	9	7	-	-	14	7	-	-	-	16	9	7	-	-	15	9	-	-	-
TE	27					28					26					24					28				
GN	16					17					15					16					16				

(–) تشير الى عدم وجود تاثير GN:Gintamycin 10mg/disk , TE:Tetracycline 30mg/disk

المصادر

1. W.J. Balon and O. Stallman, U.S. Patent, 2, 683(1954), ; Chem. Abs., 48, 12465(1954) .
2. F. Bayer, British Patent, 685, 970 (1953); Chem. Abs., (1954), 48, 1433.
3. E.Schmidt and K.Wamsler , German patent 1,018,858 (1957). Chem. Abstr. 54 , 5479 (1960).
4. C.R. Stephens, E.J. Bianco and J. Pilgrim, J. Am. Chem. Soc., 77, 1701 (1955).
5. J.C. Sheehan, P.A. Cruickshauk and G.L. Bashort, J. Org. Chem., 26, 2525(1961).
6. R.F. Coles and H.A. Levine, U.S. Patent, 2, 942, 052(1960); Chem. Abs., , 54, 24464 (1960).
7. Bayer, British Patent, 685, 970(1954); Chem. Abs., 48, 1433 (1953).
8. P. Rajagopalan and H.U. Daeniker, Angew. Chem., 75, 91 (1963).
9. J.C. Sheenan, U.S. Patent, 3, 135, 749(1964); Chem. Abs., 1, 4241 (1964).
10. E. Grigate and R. Putter, Chem. Ber., 98, 1168 (1965).
11. J.B. Fell and G.M. Coppola, Synth. Commun., 25, 43-47 (1995).
12. D.H. Drewry, S.W. Gerritz and J.A. Linn, Tetrahedron Lett., 38, 3377 (1997).
13. N.L. Reddy, W. Fan, S. Maggr, S. Perlman, M.E. Yost, E. Zhang, L. Berlove, D. Fisher, J.B. Burkeltowic, K. Wolcott and G.J. Durant, J. Med. Chem., 41, 3298 (1998).
14. H.Z. Lecher and K. Guberhator, J. Am. Chem. Soc., 75, 1087 (1953).
15. H.G. Khorana, Can. J. Chem., 32, 227 (1954).
16. L.C. Raiford and W.T. Daddow ,J. Am. Chem. Soc., 53, 1552 (1931).
17. D.H. Miles, Ph.D. Thesis, London University, UK(1959) .
18. A.K. Bose and S.J. Garratt, J. Am. Chem. Soc., 84, 1310(1962).
19. E. Ziegler, H. Junek and H. Budschdel, Monatash. Chem., 98, 2238(1967); Chem. Abs., 68, 39561h (1968).
20. K. Lioyd and G.T. Yong, J. Chem. Soc., (C), 2890(1971).
21. R. Plourde, M. Alorcao and A.R. Saltiel, J. Org. Chem., 57(9), 2606-2610(1992).
22. Riklin, E. Katz, I. Willner, A. Stoker and A.F. Buckmann, Nature, 376, 672-675(1995).

23. D.C.G. Owda, S.Y. Ambekar, P. Gupta, P. Lecchi, L. Pannell and E.A. Davidson, Bioconjugate Chem., 7(2), 265-270(1996).
24. Palmer, J. Smaill, M. Boyd and D. Boschell, J. Med. Chem., 41, 5457(1998).
25. B.A. Linkletter, I.E. Szabo and I.C. Bruice, J. Am. Chem. Soc., 121, 3888-3896(1999).
26. www.proteinchemist.com((carbodiimide odification of protein)) (2003).
27. G. Gelhaus, R. Vicik, R. Hilgenfeld, G.L. Schmidt, M. Leippe and T. Schirmeister, Biochem., Vol. 385, 434-438(2004).
28. H.A. Basheer, Ph.D. Thesis, Mosul University (2000).
29. Taher, S. Eichenseher and G.W. Weaver, Tetrahedron Lett., 41, 9889(2000).
30. K. Clark, J. Chem. Soc., 4251(1954).
31. J.P. Greenst and M. Wintiz, "Chemistry of the Amino Acid", John Wiley and Sons Inc., New York, Vol. 2, 1080 (1961).
32. S.J. Demclo, A.D. Sobrut, H.D. Lopes and R.M. Srivastava, J. Braz. Chem. Soc., Vol. 9, No. 5, 465-468(1998).
33. Taher, S. Eichenseher and G.W. Weaver, Tetrahedron Lett., 41, 9889(2000).
34. J.P. Greenstein and M. Wintiz, "Chemistry of Amino Acid", John Wiley and Sons, New York, 891, 926(1961).
35. J.S. Nowick, D.L. Holmes, G. Noronha, E.M. Smith, T.M. Mguyen and S.L. Huang, J. Org. Chem., 61, 3929(1996).
36. E.W. Koneman ; S.D. Allen ; W.M. Janda , and W.C. Win, "Color Atlas and text book of diagmostic microbiology 5th ed , j.b.lippincott Raven publishers , Philadelphia.(1997).
37. A.W. Bauer , W.A.M. Kirbay , J.S. Sherris and M. Turk, Am. J. Clin. pathol . 45:493.494. (1966).
38. M.L.Harsh and N.T. Nag , J. Nat. prod . 47:365-367.(1984).
39. J.Vandepitte , K.Engback , P.Piot and C.Heuk , Basic laboratory procedures in clinical bacteriology. World Healyh organization , Geneva .(1991)
40. J.P. Greenst and M. Wintiz, "Chemistry of the Amino Acid", John Wiley and Sons Inc., New York, Vol. 2, 1080(1961).
41. S.T.Yoxall and J.R.Hird ,Pharmacological Basis publication , Oxford , London .(1979).

(Received 19 / 7 / 2007 , Accepted 12 / 1 / 2008)

Abstract

Some substituted (1,2,4-Oxadiazole-5-yl)alkane (18-26) via cyclization of O-N-substituted amidoximyl-α-phthalyl alkyl carboxylate (8-17). Thes esters were prepared from the reaction of phthaly amino acids with some amidoximes via dicyclohexyl carbodiimide (DCC). The (DCC) in the above reaction was used as coupling agent.

Some substituted -2-(α-alkyl ethoxycarbonyl methyl)-2H-1,2,3-Benzo triazoles(34-39) were also prepared from the reaction of some amino acid esters with 2-Triphenyl phosphineimine nitrobenzene.The carbodiimide in this reaction acts as intermediate which lose a molecule of CO_2 giving the above series of heterocyclic compounds. The structure of the synthesized compounds were confirmed using IR spectroscopy and their biological activities were also studied against some gram +ve , gram –ve bacterial and were discussed .