



(٣٥٤) - (٣٢٧)

العدد الرابع
والعشرون

تحضير وتشخيص مشتقات مركبات حلقة الإيزوكسازوليدين ودراسة الفعالية البيولوجية لبعض
مركباتها

هيفاء احمد محمد

hayfa.23esp113@student.uomosul.edu.iq

أ.م.د. نمير سعدالله عزة

nameer.ezzat@uomosul.edu.iq

أ.م.د. ياسر شكيب محمد

Yassir-chem71@uomosul.edu.iq

كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة الموصل/ قسم كيمياء

المستخلص:

تعتبر الإيزوكسازولينات مجموعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة المهمة التي تحتوي على النيتروجين والأكسجين تنتمي إلى عائلة الأزولات والتي اكتسبت أهمية كبيرة في مجال الكيمياء الطبية كعوامل مضادة للسرطان. في هذه الدراسة حُضرت المركبات (1-24) لتكوين مركبات مشتقات حلقة إيزوكسازوليدين وتقييم فعاليتها البيولوجية ضد البكتريا *Klebsiella, Escherichia coli, Staphylococcus* و *Pseudomonas*، وتمكنا من الحصول على مشتقات إيزوكسازوليدين (17- 24) بتفاعل الإضافة الحلقية ٣،٢ عن طريق مزج مولات متكافئة من احد مركبات (6-9) مع احد مركبات النيترون (١٠-١٢) بوجود التولوين. وشخصت المركبات المحضرة باستخدام الطرق الطيفية IR، ¹HNMR، ¹³CNMR.

الكلمات المفتاحية: إيزوكسازولينات، كينازولينون، [2 + 3] إضافة حلقية، نيترون.

Synthesis and Diagnosis of Isoxazolidine Derivatives and Study of the Biological Activity of Some of its Compounds

Hayfa Ahmed Mohmmmed

hayfa.23esp113@student.uomosul.edu.iq

Nameer S. Ezzat

nameer.ezzat@uomosul.edu.iq



Yassir S. Al Jawaheri

Yassir-chem71@uomosul.edu.iq

College of Education for Pure Sciences/ University of Mosul/ Department of Chemistry

Abstract:

Isoxazolones are a group of important heterocyclic compounds containing nitrogen and oxygen belonging to the azoles family which have gained great importance in the field of medicinal chemistry as anticancer agents. In this study, compounds (1-24) were synthesized to form isoxazolidine ring derivatives and evaluate their biological activity against *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* and *Pseudomonas* bacteria. We were able to obtain isoxazolidine derivatives (17-24) by 2,3-cycloaddition reaction by mixing equimolar moles of one of the compounds (6-9) with one of the nitron compounds (10-12) in the presence of toluene. All synthesized compounds were characterized by I.R., ¹HNMR, ¹³CNMR.

Keywords: Isoxazolones, Quinazolinone, [3 + 2] cycloaddition, nitron

المقدمة

المركبات الحلقية غير المتجانسة، والمعروفة غالبًا باسم الحلقات غير المتجانسة، هي مركبات عضوية لها تركيب حلقي تتضمن ذرة واحدة أو أكثر من ذرات غير المتجانسة (Al-Mulla et al., 2017) الذرات غير المتجانسة الأكثر شيوعًا هي النيتروجين والأكسجين والكبريت، ولكن يوجد أيضا حلقات غير متجانسة التي تتضمن ذرات اخرى مثل الفوسفور والحديد والمغنيسيوم والسيلينيوم وما إلى ذلك (Abdel-Hafez et al., 2008; Kabir & Uzzaman, 2022)

تميزت الحلقات غير المتجانسة بالأهمية نظرًا لأهميتها الكيميائية والبيولوجية والتكنولوجية. إذ احتلت المركبات الحلقية غير المتجانسة وخاصةً المركبات ذات الحلقات الخمس أو الست ذرات المرتبة الأولى بين مختلف المركبات العضوية بسبب أنشطتها البيولوجية المختلفة. إذ تمتلك هذه المركبات أحد الأنشطة العلاجية الكيميائية أو الدوائية (Thakare, Y., & Thakare, A., 2020).

الايذوكسازوليدين مركب عضوي خماسي الحلقة غير متجانس يحتوي على ذرتي النيتروجين والاكسجين المجاورة. هذه الحلقة توجد في العديد من المركبات وتظهر نشاطًا بيولوجيًا كبيرًا، وتؤدي



دورًا مهمًا جدًا في تحضير نظائر النيوكليوتيدات والنيوكليوسيدات، والتي تستخدم كعوامل مضادة للسرطان ومضادة للفيروسات في الكيمياء الطبية (Chiacchio et al., 2020) ويمكن الحصول على هذه الحلقة غير المتجانسة من خلال الإضافة الحلقية ٣،١- ثنائي القطب. مركبات الايزوكسازوليدين تمتلك العديد من الأنشطة البيولوجية، مثل الأنشطة المضادة للفطريات والبكتيريا (Kumar et al., 2006) ومضادة للسرطان ومضادة للالتهابات (Sharma et al., 2012) تعد النيترونات، من بين العديد من ثنائيات القطب ٣،١، مرغوبة كمواد أولية لأنها يمكن أن تكون بسهولة حلقة الايزوكسازوليدين عن طريق الإضافة الحلقية مع الالكينات لتكوين مركبات كيميائية ذات أنشطة بيولوجية كبيرة، مثل الإيزوكسازوليدينات غير المتجانسة (Gallos et al., 2001; Ganga et al., 2008).

الطريق الرئيسي للوصول إلى الإيزوكسازوليدينات هو الإضافة الحلقية ٣،١ لذلك من أجل تحضير تراكيب الأيزوكسازوليدين، فإن الإستراتيجية الأكثر صحة وتنوعًا التي يستخدمها الكيميائيون العضويون هي تفاعل الأضافة الحلقية ثنائي القطب (٣،١-DC) للنيترونات (ثنائيات القطب) مع الالكينات (ثنائية القطب)، مما يؤدي إلى تكوين حلقة الايزوكسازوليدين (Ochiai et al., 1967; Berthet et al., 2016) وتعد طريقة فعالة لبناء مجموعة متنوعة من الحلقة الخماسية. تعد الإيزوكسازوليدينات من المركبات المهمة في اكتشاف الأدوية التي تحاكي مجموعة واسعة من أساسيات التراكيب الطبيعية وتتواجد أيضا في اختبار الأنشطة البيولوجية المتنوعة (Wang et al., 2024).

الايزوكسازوليدينات مكونات مهمة للعديد من المركبات الطبيعية ذات الفعالية البيولوجية إذ تمتلك مركبات الايزوكسازوليدينات أنشطة مضادة للأكسدة ومضادة للفيروسات ومضادة لمرض السكري ومضادة للسلس ومضادة للأورام. وبسبب الفعالية البيولوجية الممتازة، أصبحت الإيزوكسازوليدينات مرشحة محتملة في مجال اكتشاف الأدوية، وتؤدي مجموعة واسعة من التطبيقات التحضيرية (Wang et al., 2024; Łysakowska et al., 2024).

٢. الجزء العملي

المواد المستخدمة

تم تجهيز جميع المواد الكيميائية والمذيبات المستخدمة من قبل كل من شركة Sigma (Aldrich) و (BDH) و (Fluka).



الأجهزة المستخدمة

١. جهاز قياس الأنصهار Melting Point Apparatus 9300 Thermal electro

٢. جهاز قياس طيف الأشعة تحت الحمراء (IR)

تم استعمال جهاز قياس طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) نوع (Bruker – Alpha II) في قياس طيف الأشعة تحت الحمراء لجميع العينات في الازاحة الكيميائية المحصورة بين (400- 4000cm^{-1}) بدلالة العدد الموجي، في كلية العلوم – جامعة الموصل.

جهاز قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$).

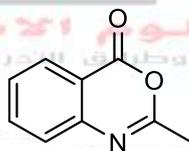
تم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ($^1\text{H NMR}$) ولنظير الكربون (^{13}C) باستخدام جهاز من نوع Varian Agilent Technologies 400 MHz أمريكي المنشأ في جامعة طهران- ايران بإستعمال الـ TMS كمرجع قياسي والـ (DMSO-d₆) كمذيب

اون ١,٣ [d] - بنزو 4H تحضير ٢ - ميثيل - 1: ٢

Synthesis of 2- methyle-4H- benzo[d][1,3] oxazin -4- one (1)

يوضع (٠.٠٣ مول، ٤ غم) من حامض الأنثرانيليك مع (٠.٣٢ مول، ٣٠ مل) من انهيدريد الخليك في دورق دائري مزود بمكثف، يصعد مزيج التفاعل في درجة حرارة (١٥٠°C) لمدة ساعة. يترك دورق التفاعل في درجة حرارة الغرفة ليبرد. ثم يرشح الراسب المتكون بعد أن تم مزجه مع الايثر البترولي ويجفف للحصول على راسب ذو لون بني وبنسبة ناتج ٩٠% ودرجة انصهاره ١٨٦-١٨٤) (Prousis et al., 2013).

مجلة العلوم الأساسية
للعلوم النظرية والتطبيقية وطبقات الحاسوب للعلوم الأساسية



٢-٢ (٥) - اون 3H تحضير ٣ - (٤- معوض فينيل) - ٢ - ميثيل كوينازولين - ٤ (٢: ٢)

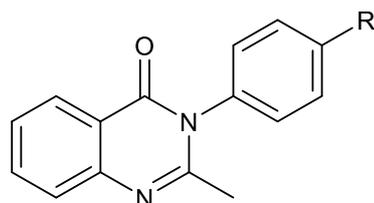
Synthesis of 3- (4- Subs.phenyl) -2-methylquinoxolin- 4(3H) -one

(2-5)

يذاب (٠.٠٠٥ مول، ٠.٨٠٥ غم) من كوينازولينون (1) في (١٥ مل) من حامض الخليك الثلجي، ثم يضاف له (٠.٠٠٥ مول) من احد معوضات الانيلين، يصعد مزيج التفاعل مدة سبع ساعات. يتم معادلة التفاعل بيكربونات الصوديوم بعد التأكد من انتهاء التفاعل عن طريق



كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) يرشح الراسب المتكون. الجدول (١) يبين الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة. (Bule & Haymete, 2015)



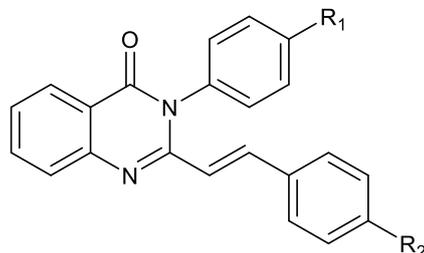
جدول (١) الثوابت الفيزيائية للمركبات المحضرة (H_{2.5})

Comp. No.	R	Molecular Formula	M.Wt g/mol	m.p. (°C)	Yield %	Colour
٢	-CH ₃	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O	250	121-123	82	White yellow
3	-OCH ₃	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	266	١٠٤-١٠٦	75	Light yellow
4	-Cl	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O	270	136-138	73	Light brown
5	-Br	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O	315	90-92	78	Grey

3.2: تحضير 3-(4-م عوض فينيل) -٢- (٤- معوض ستيريل) كينازولين -٤ (3H) -اون (6-9)

Synthesis of 3-(4-subs. phenyl)-2-(4-subs. styryl) quinazolin-4(3H)-one (6-9)

يذاب (٠.٠٠٤ مول) من احدى مركبات ٣- (٤- معوض فينيل) -٢- ميثيل كوينازولين -٤ (3H) -اون (2-5) مع (٠.٠٠٤ مول) احد معوضات البنزالديهايد و(١غم) من خلات الصوديوم اللامائية في (١٥ مل) من حامض الخليك الثلجي ويتم تصعيد خليط التفاعل عند درجة (100°C) لمدة (٥) ساعات بعد أن تمت مراقبة تقدم التفاعل واكتماله عن طريق كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، يرشح الراسب المتكون وتعاد بلورته بالايثانول. الجدول (٢) يبين الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة. (Bule & Haymete, 2015)



Comp. No.	R ₁	R ₂	Molecular Formula	M.Wt g/mol	m.p. (°C)	Yield %	Colour
6	-CH ₃	-H	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O	338	136-138	77	Light brown
7	-OCH ₃	-OCH ₃	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	384	-169 167	47	Yellowish white
8	-Cl	-OH	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	374	148-150	68	yellow
9	-Br	-OH	C ₂₂ H ₁₅ BrN ₂ O ₂	419	157-159	81	Pale yellow

جدول (٢) الثوابت الفيزيائية للمركبات المحضرة 6-9

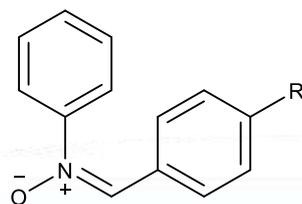
4.2: تحضير 1- (٤- معوض فينيل) -N- أكسيد فينيل ميثانيمين (10-12)

Synthesis of 1-(4-subs. phenyl)-N-phenylmethanimine oxide(10-12)

في دورق دائري مناسب يتم اذابة (٠.٠٢ مول، ٢ مل) من نيتروبنزين و(٠.٠٢٦ مول، ١.٤ غم) من كلوريد الأمونيوم في (٢٠ مل من ٦٠%) ايثانول يحرك مزيج التفاعل في حمام ثلجي ويضاف اليه (٠.٠٨ مول، ٥.٢ غم) من مسحوق الزنك ببطء وبصورة تدريجية مع التحريك المستمر لمدة ساعتين مع ملاحظة عدم ارتفاع درجة الحرارة الى اكثر من 5°C لتجنب الأختزال الى الأنيلين، يتم ترشيح خليط التفاعل للحصول على محلول الهيدروكسيل امين ويغسل الراسب بـ (٢٠ مل) من الأيثانول، يتم اخذ الراشح ويضاف إليه (٠.٠١٣ مول) من احد معوضات البنزالديهايد، يتم تحريك خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة في مكان مظلم ولمدة (٢٠) ساعة، ثم يضاف إليه الماء



وبالتدرج إلى مزيج التفاعل لحد التعكر ثم يترك لأتمام الترسيب، يرشح ويغسل الراسب بـ (١٥ مل) من الأثير، يجفف الراسب ويحفظ في مكان بارد ومظلم. الجدول (3) يبين الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة. (Young et al,1971)



جدول (3) الثوابت الفيزيائية للمركبات المحضرة 10-12

Comp. No.	R	Molecular Formula	M.Wt g/mol	m.p. (°C)	Yield %	Colour
10	-H	C ₁₃ H ₁₁ NO	197	174-176	88	Yellow
11	-OH	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂	213	177-179	91	Yellow
12	-OCH ₃	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	227	169-171	92	Yellow

تحضير 3- (٤- معوض فينيل)-٢-(٥- معوض فينيل)-٣-(٤- معوض فينيل)-٢- فينيل

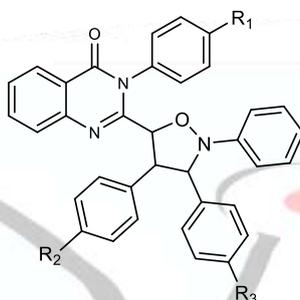
إيزوكسازوليدين-٤-يل (٤-بييل) كينازولين-٤-(3H)-اون (13-24)

Synthesis of 3-(4-subst. phenyl)-2-(5-(4-subst. phenyl)-3-(4-subst. phenyl)-2-phenyl isoxazolidin-4-yl) quinazolin-4(3H)-one (13-24)



في دورق دائري مناسب يتم إذابة مولات متكافئة (٠.٠٠٤ مول) من احد مركبات (9-6) مع (٠.٠٠٤ مول) من احد مركبات (10-12) في (٢٥ مل) من التولوين، ثم يتم تصعد خليط التفاعل لمدة ست ساعات بعد أن تمت مراقبة تقدم التفاعل واكتماله عن طريق كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، يتم سكب خليط التفاعل إلى

ماء مبرد حاوي على كمية من الثلج المبروش، يرشح الراسب المتكون. ويتم تنقية المركبات



باستخدام عمود الكروماتوغرافيا (تولوين، خلات الايثيل). الجدول (4) يبين الخواص الفيزيائية

للمركبات المحضرة. (Arw)

جدول (٥) الثوابت الفيزيائية للمركبات المحضرة (13-24)

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Molecular Formula	M.Wt g/mol	m.p. (°C)	Yield %	Colour
13	- CH ₃	-H	-H	C ₃₆ H ₂₉ N ₃ O ₂	535	163-165	82	Light brown
14	- CH ₃	-H	-OCH ₃	C ₃₇ H ₃₁ N ₃ O ₃	565	157-159	78	Pale yellow
15	- CH ₃	-H	OH	C ₃₆ H ₂₉ N ₃ O ₃	551	150-152	74	White
16	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	C ₃₇ H ₃₁ N ₃ O ₄	٥٨١	-78٧٦	70	Brown
17	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	C ₃₈ H ₃₃ N ₃ O ₅	٦١١	208-210	69	White
18	-OCH ₃	-OCH ₃	OH	C ₃₇ H ₃₁ N ₃ O ₅	٥٩٧	195-197	83	Greenish yellow
19	-Cl	-OH	-H	C ₃₅ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	572	223-225	71	Light brown
20	-Cl	-OH	-OCH ₃	C ₃₆ H ₂₈ ClN ₃ O ₄	602	162-164	٦٩	Yellow

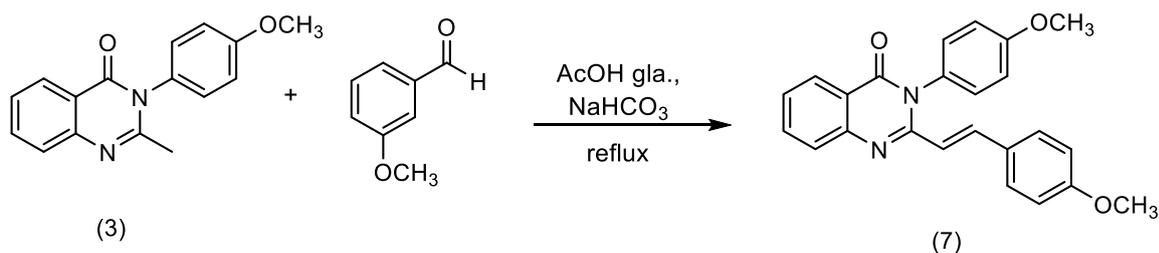
21	-Cl	-OH	-OH	$C_{35}H_{26}ClN_3O_4$	588	214-216	75	Orange
22	-Br	-OH	-H	$C_{35}H_{26}BrN_3O_3$	616	205-207	79	Brown
23	-Br	-OH	-OCH ₃	$C_{36}H_{28}BrN_3O_4$	646	177-179	83	Purple
24	-Br	-OH	-OH	$C_{35}H_{26}BrN_3O_4$	632	228-230	80	Light brown

3. دراسة الفعالية البيولوجية

بعد أن حضرت مجموعة مختلفة من المركبات مختبرياً، كنا مهتمين بتقييم نشاطها البيولوجي في هذه الدراسة، إذ تم اختبار النشاط المضاد للبكتيريا للمركبات الحلقية غير المتجانسة المحضرة ضد أربع أنواع من البكتيريا، منها البكتيريا إيجابية الكرام مثل (*Staphylococcus Gram + ive*) بالإضافة إلى البكتيريا سالبة الكرام مثل (*Klebsiella*، *Escherichia coli (Gram-ive)*)، *Pseudomonas (Gram-ive)*، *pneumonia (Gram-ive)* وقد اختيرت هذه الجراثيم كونها لها أهمية في المجال الطبي وتسبب أمراض عديدة بالإضافة تختلف في طبيعة مقاومتها للأدوية والمضادات الحيوية المختلفة. تم استعمال المضاد الحيوي Amoxicillin 25 mg/ml كعامل مضاد للجراثيم (مرجع قياسي). تم تقييم النشاط المضاد للميكروبات في المختبر للمركبات المحضرة من خلال تحديد الحد الأدنى للتركيز المثبط (MIC) باستعمال طريقة انتشار الاكار ، استعمال مرق مولر-هينتون كوسط غذائي لنمو للبكتيريا، تم تلخيص النتائج في الجدول (٦).

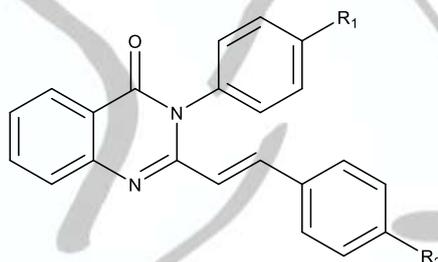
٤. النتائج والمناقشة

في هذه الدراسة، تم تحضير المركب (7) 3-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-(٤-ميثوكسي ستيريل) كوينازولين-٤(3H)-اون من مفاعلة ٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-٢-ميثيل كوينازولين-٤(3H)-اون مع ٣-ميثوكسي بنزالديهايد وبوجود خلات الصوديوم اللامائية وحامض الخليك الثلجي كما مبين في المعادلة أدناه:





الهدف من تحضير المركبات (6-9) هو تكوين الأصرة المزدوجة للحصول على مركبات حلقيه غير متجانسة وقد تم تشخيص المركبات المحضرة (6-9) بتقنية طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) إذ لوحظ ظهور حزمة C=C الاليفاتية التي تعود إلى معوض الستيريل في المدى (1505-1472) سم⁻¹ فضلاً عن ظهور حزمة مجموعة الكاربونيل (C=O) عند المدى (1688-1676) سم⁻¹ وشوهدت ظهور حزمة في المواقع (3117-3019) سم⁻¹ تعود إلى مط أصرة (C-H) الأروماتية وحزما عندى المدى (1604-1447) سم⁻¹ تعود إلى الأهتزازات الهيكلية للحلقة الأروماتية فضلاً عن ظهور حزم في المدى (1584-1562) سم⁻¹ تعود إلى مط أصرة (C=N) وحزم عند المواقع (1250-1192) سم⁻¹ تعود إلى مجموعة (C-N) والجدول (٦) يبين أهم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة

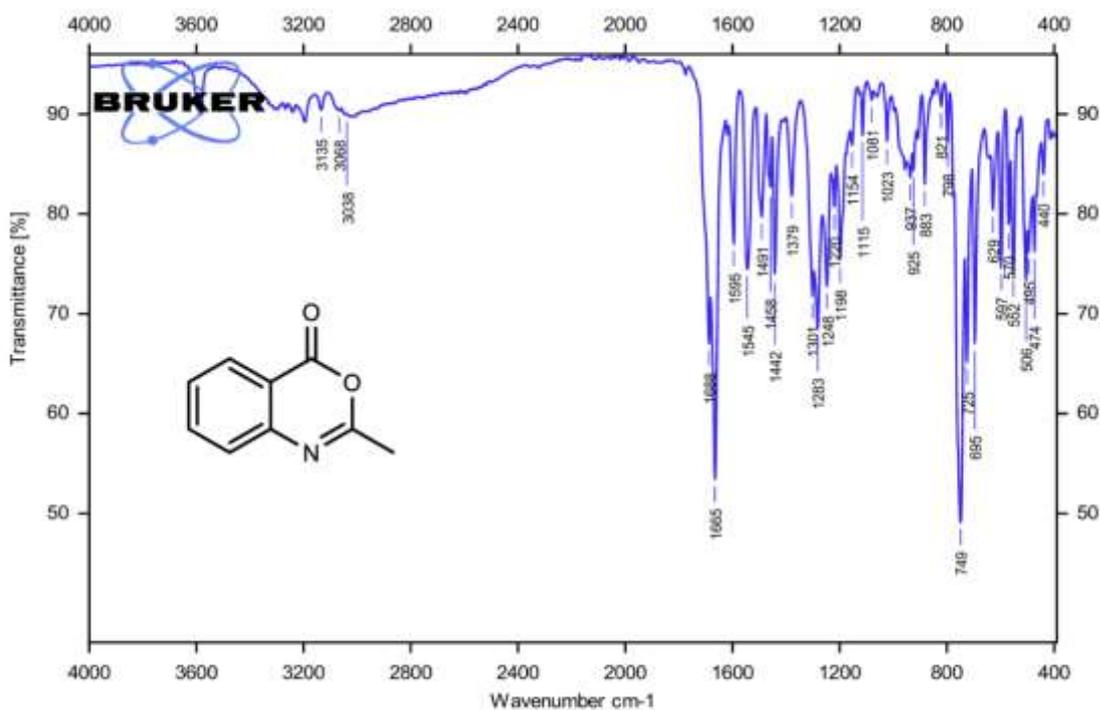


جدول (٦) أهم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة (6-9)

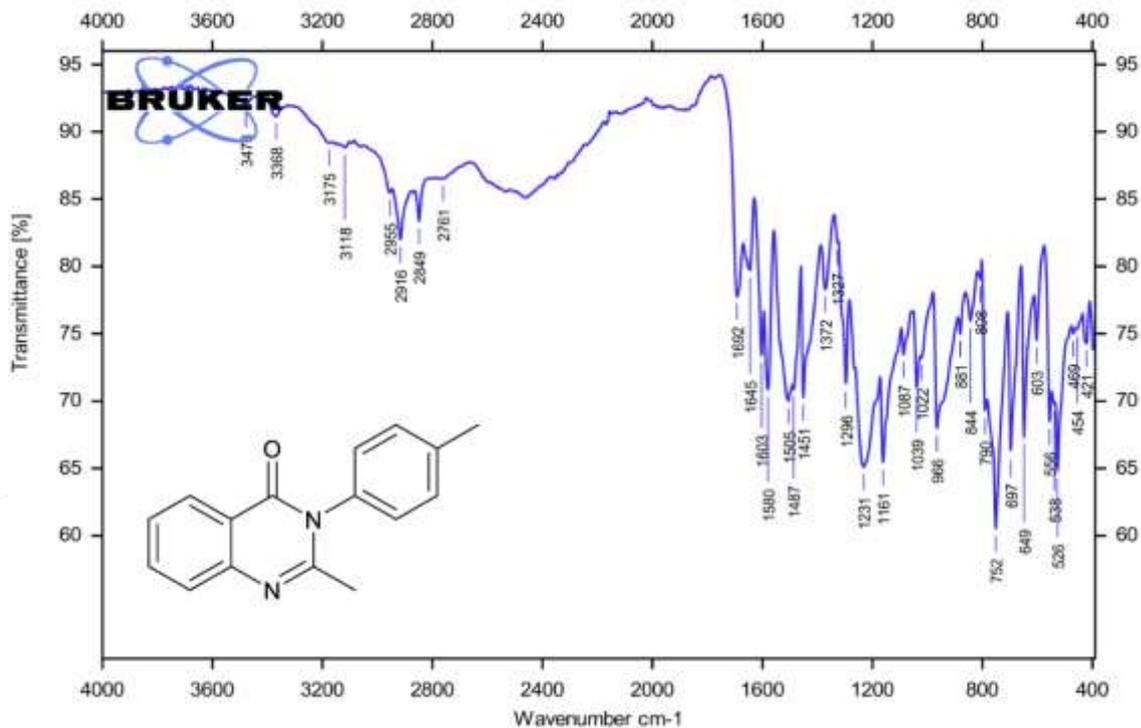
Comp. No.	R ₁	R ₂	I.R Spectrum (ν, cm ⁻¹)					
			C=O	C=N	C-N	C-H Ar	C=C Ar	others
6	-CH ₃	-H	1682	1572	1299	3117	1451-1603	
7	-OCH ₃	-OCH ₃	1672	1584	1299	3065	1447-1605	C-O-C 1250,1192
8	-Cl	-OH	1681	1580	1368	3019	1452-1605	C-Cl 752 OH 3373



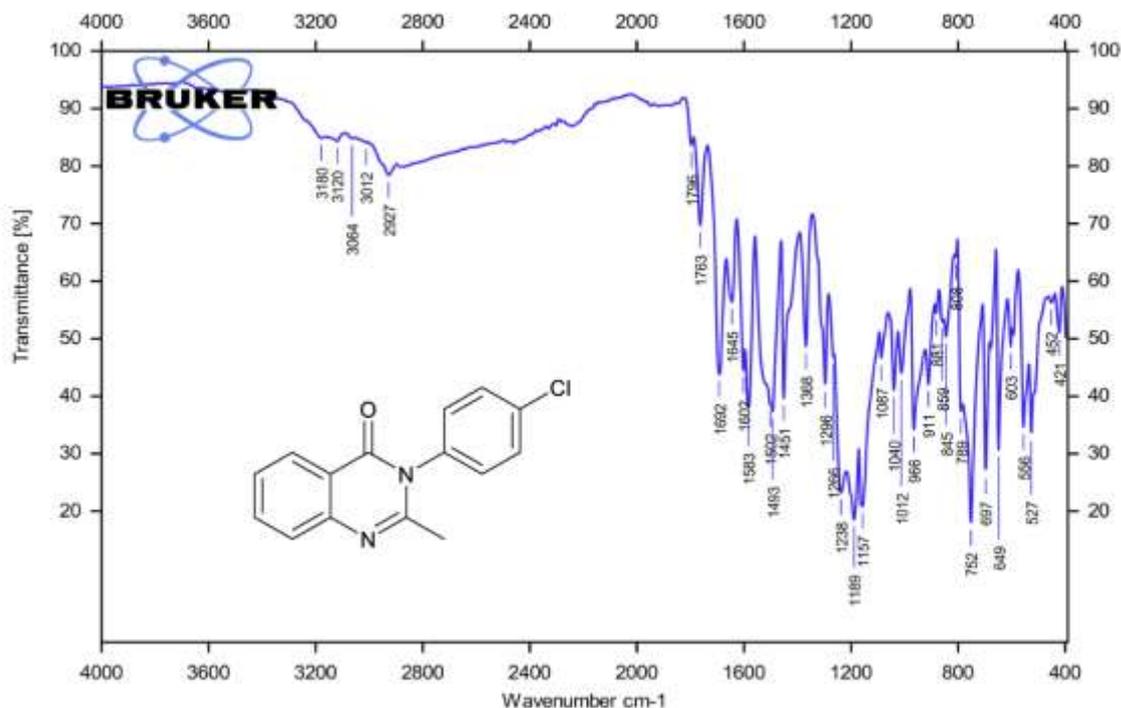
9	-Br	-OH	1679	1568	1262	3110	1434-1588	C-Br 649 OH 3283
---	-----	-----	------	------	------	------	-----------	---------------------------



شكل (١) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (١)

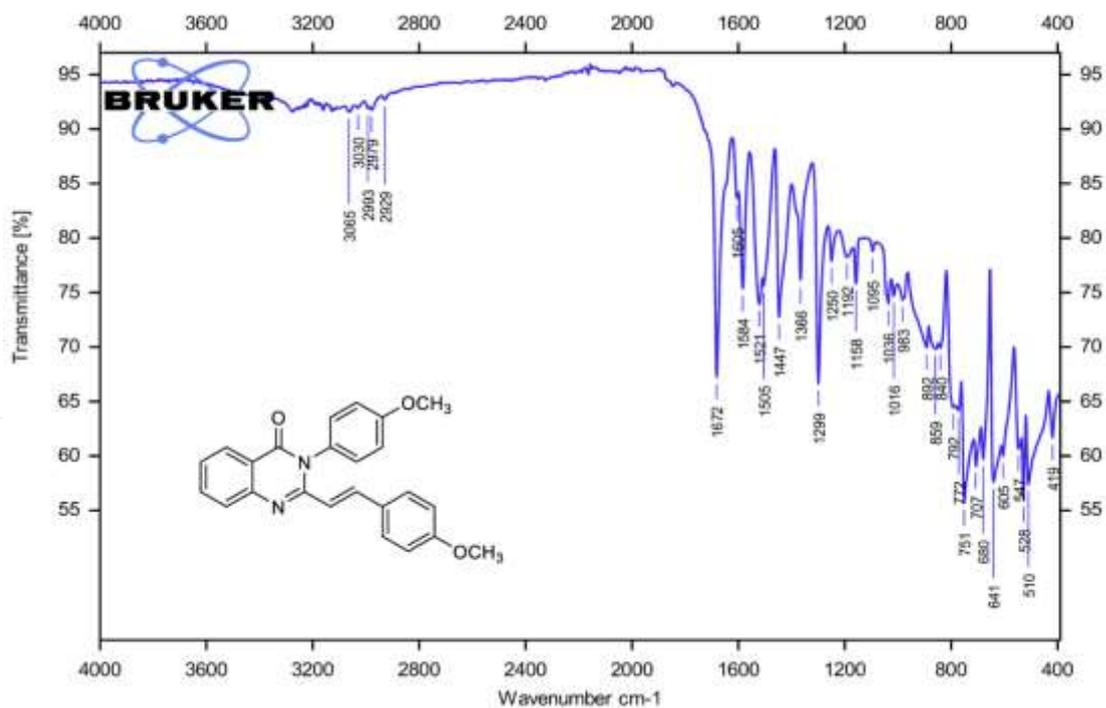


شكل (٢) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (٢)

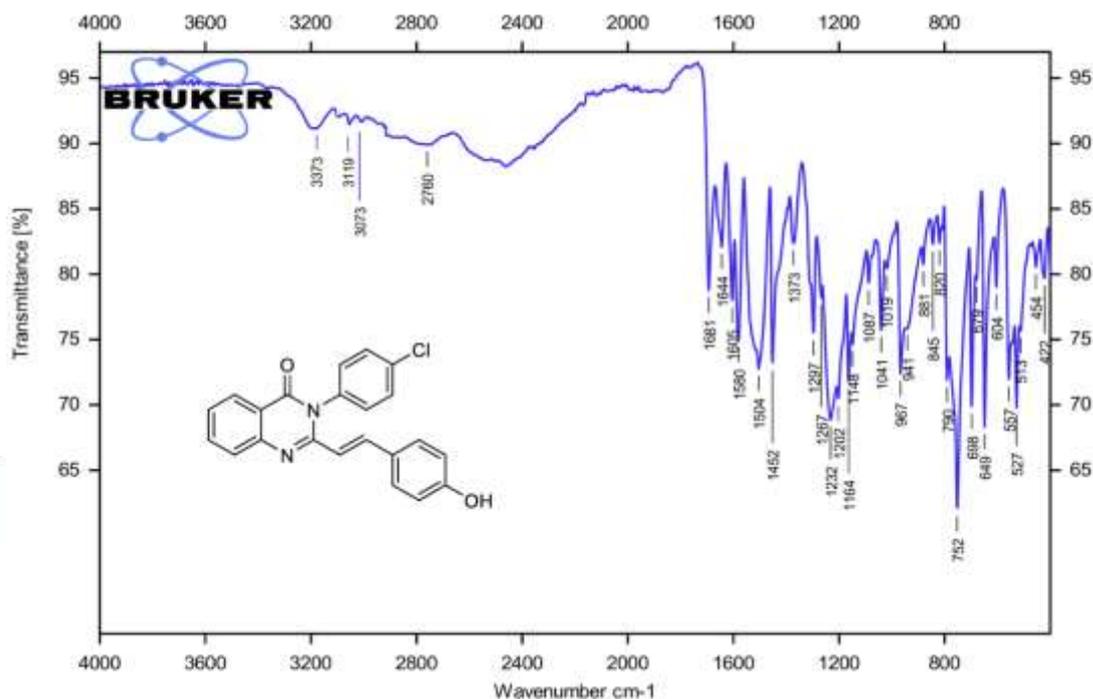




شكل (٣) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (٤)

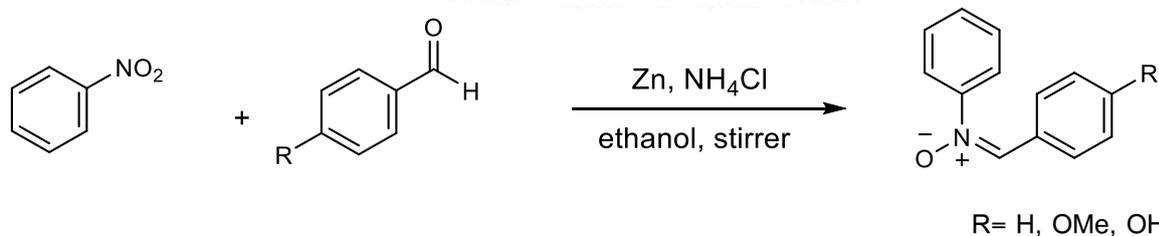


شكل (٤) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (٧)



شكل (٥) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (٨)

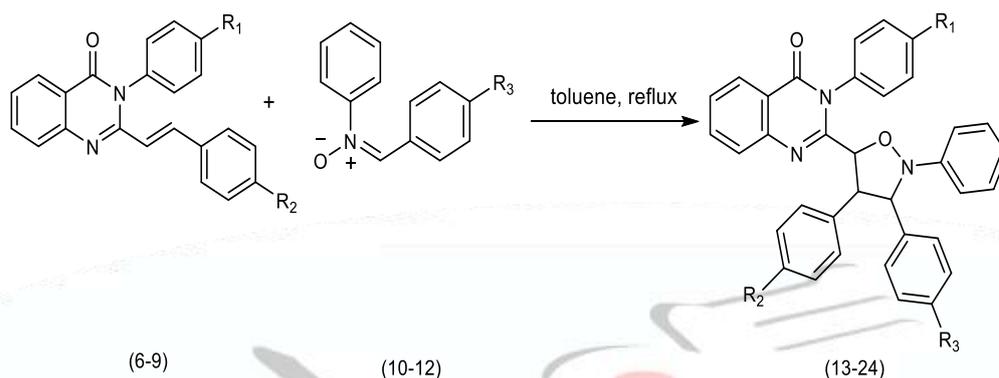
تعد الإضافة الحلقية [3+2] للنيترونات من بين أكثر التفاعلات التي تمت دراستها على نطاق واسع، ويؤدي إلى تكوين أصرة كربون-كربون جديدة (C-C) وأصرة اوكسجين-كربون (C-O) في نفس الوقت، في هذه الدراسة تم تحضير ايزومرات C-aryl-N-phenyl nitrone (10-12) عن طريق تكاثف البنزالديهايد أو أحد معوضاته مع النيتروبنزين بوجود الخارصين و كلوريد الأمونيوم والأيثانول وبدرجة حرارة الغرفة ولمدة (٢٢) ساعة للحصول على الناتج المطلوب والتفاعل يمكن توضيحه بالمعادلة ادناه:



بعد أن تم تحضير مركبات النيترون أتبعه تحضير مشتقات إيزوكسازوليدين بتفاعل الإضافة الحلقية ٣،١-ثنائي القطب عن طريق مزج مولات متكافئة من احد مركبات (6-9) مع



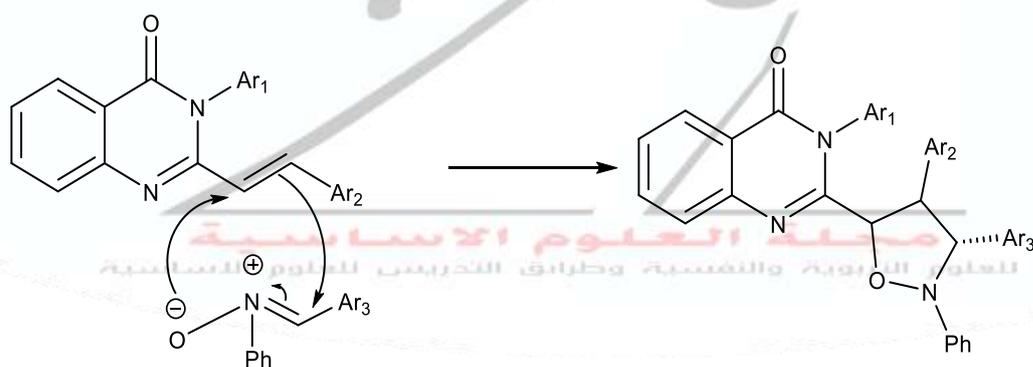
احد مركبات النيترون (10-12) بوجود التولوين، ثم تصعيد خليط التفاعل لمدة ست ساعات عندها تحصل عملية الحوالة وتكوين المركبات المطلوبة ومعادلة التفاعل وميكانيكته المقترحة مبينة بالشكل ادناه:



R₁ = Me, Br, OMe, Cl

R₂ = H, OMe, OH

R₃ = H, OMe, OH



الميكانيكية المقترحة:

Ar₁ = 4-Me-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄

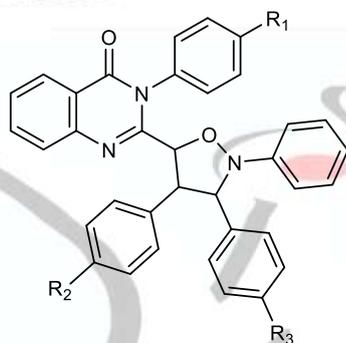
Ar₂ = Ph, 4-MeO-C₆H₄, 4-HO-C₆H₄

Ar₃ = Ph, 4-MeO-C₆H₄, 4-HO-C₆H₄

شخصت المركبات المحضرة بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) إذ اظهر حزميتين مهمتين لمركبات النيترون في المدى بين (1500-1660) سم⁻¹ ، (1100-1196) سم⁻¹ التي تشير إلى

اهتزازات تمدد مجاميع (C=N) ، (N⁺-O⁻) على التوالي. هذه الحزم هي دليل على تكوين النيترون (11). أظهر المركب (11) في طيف الأشعة تحت الحمراء حزم مجاميع (C=N) ، (N⁺-O⁻) عند (1192, 1620) سم⁻¹ على التوالي.

أظهرت أطيف الأشعة تحت الحمراء للايزوكسازوليدين حزم امتصاص جديدة عند (١٠٧٣-١١٦٨-١٢٦٧) سم⁻¹ والتي تميز مجاميع (CN ، NO ، و CO) في حلقة ايزوكسازوليدين ، على التوالي. وقد لوحظ أن عدم وجود حزمة (C=N) لطيف النيترون يشير إلى تكوين حلقة ايزوكسازوليدين والجدول (٧) يبين أهم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة.

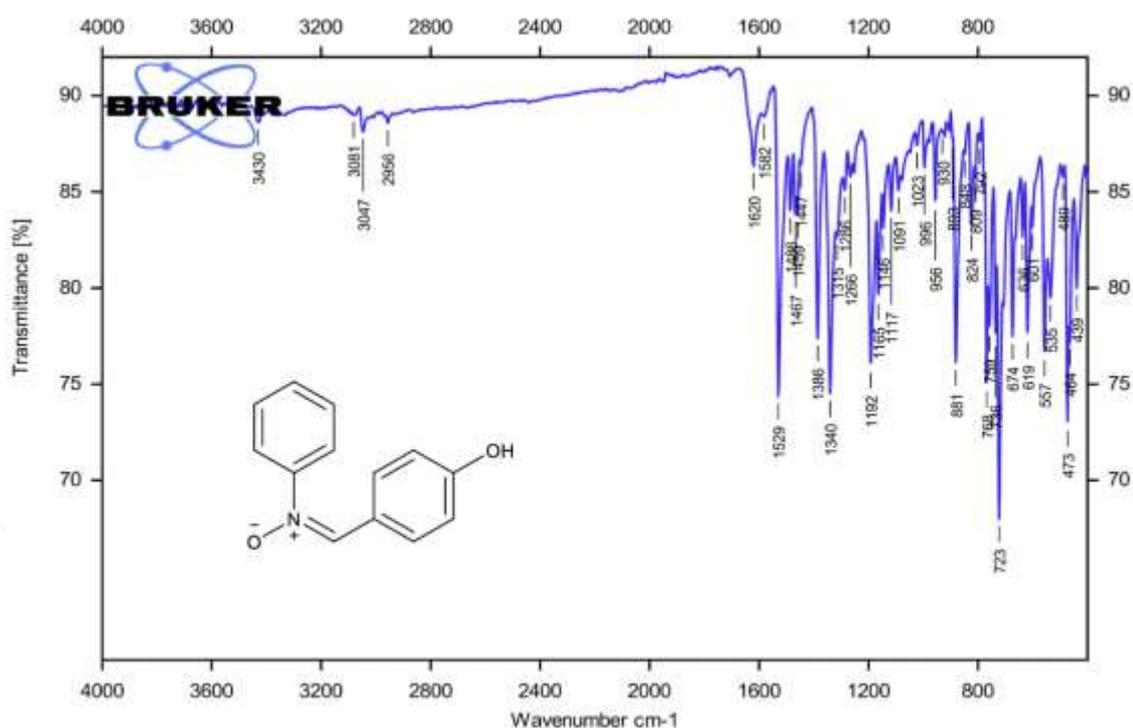


جدول (٧) أهم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة (13-24)

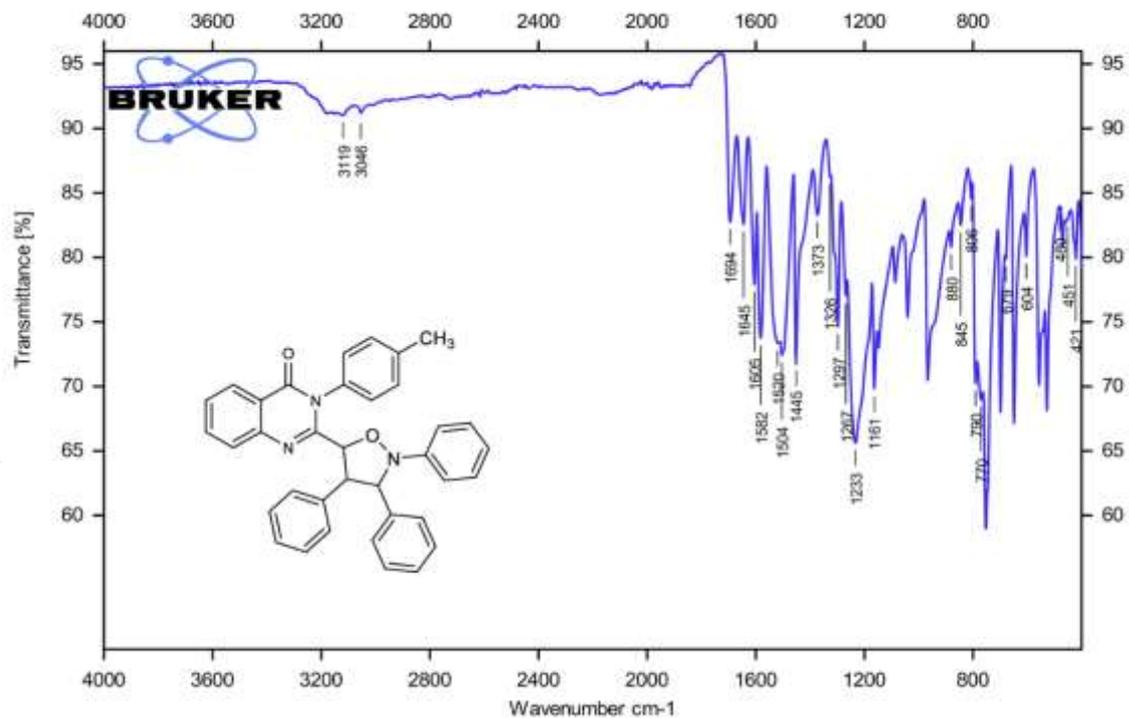
Com p. No.	R ₁	R ₂	R ₃	I.R Spectrum (ν, cm ⁻¹)						
				C=O	C-N	C-O	N-O	C-H Ar	C=C Ar	others
13	- CH ₃	-H	-H	1694	1073	1267	1161	3119	1445-1582	CH ₃ 3046
14	- CH ₃	-H	OCH ₃	1682	1024	1248	1163	3110	1435-1588	CH ₃ 3082 C-O-C 1203
15	- CH ₃	-H	-OH	1694	1072	1247	1164	3117	1453-1604	CH ₃ 3031 OH 3362
16	OCH ₃	OCH ₃	-H	1688	1073	1297	1162	3073	1430-1554	C-O-C 1247
17	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1665	1040	1245	1161	3087	1436-1586	C-O-C 1296,1248,1203
18	OCH ₃	OCH ₃	-OH	1683	1018	1249	1162	3117	1447-1583	C-O-C 1288,1203



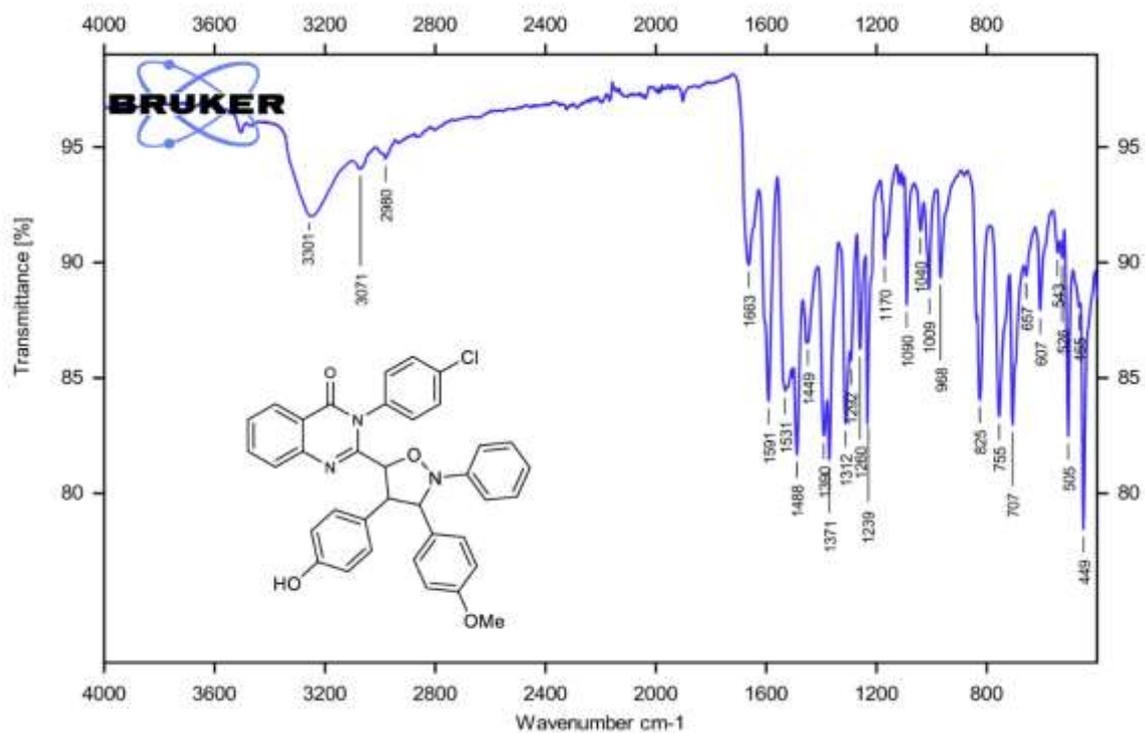
19	-Cl	-OH	-H	1665	1024	1267	1167	3113	1446-1588	C-Cl 713 OH 3373
20	-Cl	-OH	OCH ₃	1663	1040	1260	1170	3119	1390-1531	C-O-C 1239 OH, C-Cl 3301, 755
21	-Cl	-OH	-OH	1682	1042	1266	1168	3121	1446-1603	C-Cl 779 OH 3367,3319
22	-Br	-OH	-H	1665	1071	1259	1145	3119	1436-1588	C-Br 515 OH 3321
23	-Br	-OH	OCH ₃	1682	1071	1247	1163	3074	1434-1554	C-Br 560 OH 3338 C-O-C 1245
24	-Br	-OH	-OH	1684	1068	1246	1161	3112	1436-1553	C-Br 620 OH 3397



شكل (٦) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (١١)



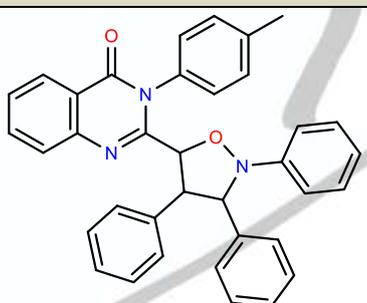
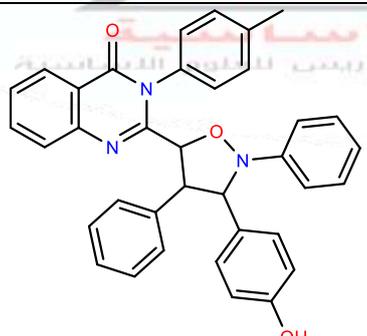
شكل (٧) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (١٣)



شكل (٨) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (٢٠)

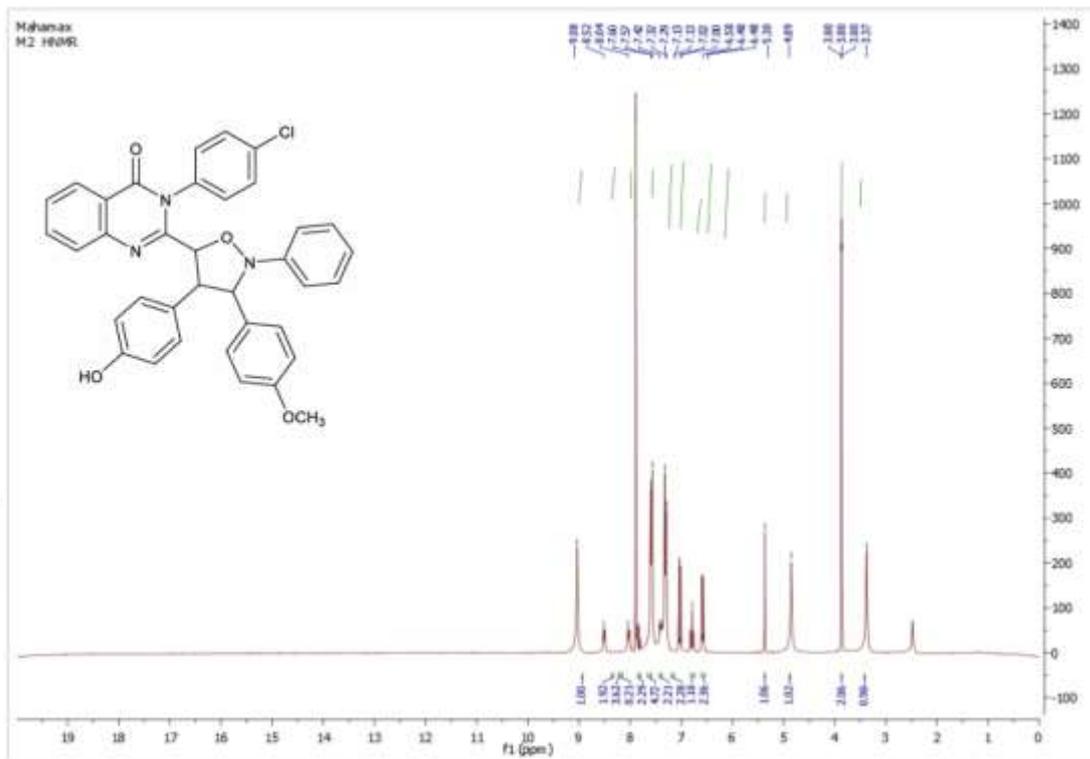
وعند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ($^1\text{H NMR}$) لبعض مركبات الايزوكسازوليدين وبأخذ مركب (21) كمثال، إذ لوحظت بروتونات حلقة الايزوكسازوليدين للمركب عند الازاحة الكيميائية في الازاحة الكيميائية عند (δ 3.37 ppm) تعود إلى البروتون المرتبط بحلقة الكوينازولينون وظهرت الازاحة الكيميائية عند (δ 5.33 ppm) تعود إلى البروتون المرتبط بذرة الاوكسجين في حلقة الايزوكسازوليدين بينما شوهد بروتون المرتبط بذرة النتروجين في حلقة الايزوكسازوليدين عند الازاحة الكيميائية (δ 4.89 ppm) ولوحظت بروتونات مجموعة (OCH_3) في الازاحة الكيميائية (δ 3.77, 3.82) ppm فضلاً عن ذلك ظهرت الازاحة الكيميائية عند (δ 9.13 ppm) تعود إلى بروتون مجموعة OH. والجدول (٨) يبين قيم الازاحة الكيميائية لـ ($^1\text{H NMR}$) لبعض مركبات الايزوكسازوليدين.

جدول (8) قيم الاشارات لـ ($^1\text{H NMR}$) لبعض مركبات الايزوكسازوليدين

Comp. No.	Structure	$^1\text{H NMR}$ (ppm), DMSO- d_6
13		δ 8.36 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.30 (m, 3H).
15		δ 9.08 (s, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.15 (m, J = 2 Hz, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.29 (m, J = 2 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.67 (m, J = 2 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.31 (s, 3H).



17		δ 8.32(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.67 (m, 2H), 5.33(s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.84 (m, 3H), 3.82(m, 3H), 3.79 (m, 3H), 3.37(s, 1H).
18		δ 9.13 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.74 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.77 (m, 3H), 3.37 (s, 1H).
20		δ 9.08 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.48 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.37 (s, 1H).
21		δ 9.09 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.37 (s, 1H).



للمركب (٢٠) ($^1\text{H NMR}$) شكل (١٠) طيف الرنين النووي المغناطيسي

أما في طيف الرنين النووي المغناطيسي لـ ^{13}C ($^{13}\text{CNMR}$) لوحظت ذرة الكربون في حلقة الايزوكسازوليدين عند الازاحة الكيميائية (δ 53.14 ppm) في حين ظهرت ذرة الكربون المرتبطة بذرة الاوكسجين في حلقة الايزوكسازوليدين عند (δ 77.93 ppm) بينما شوهدت ذرة الكربون المرتبطة بذرة النتروجين في حلقة الايزوكسازوليدين عند الازاحة الكيميائية (δ 70.49 ppm) ولوحظت ذرات كربون المرتبطة بمجموعة (OCH_3) في الازاحة الكيميائية (δ 56.08, 56.06 ppm) وذرة كربون المرتبطة بمجموعة OH عند الازاحة الكيميائية (δ 156.25 ppm) وظهرت ذرة كربون مجموعة الكربونيل عند (δ 163.30 ppm). والجدول (٩) يبين قيم الازاحة الكيميائية لـ ($^{13}\text{CNMR}$) لبعض مركبات الايزوكسازوليدين.

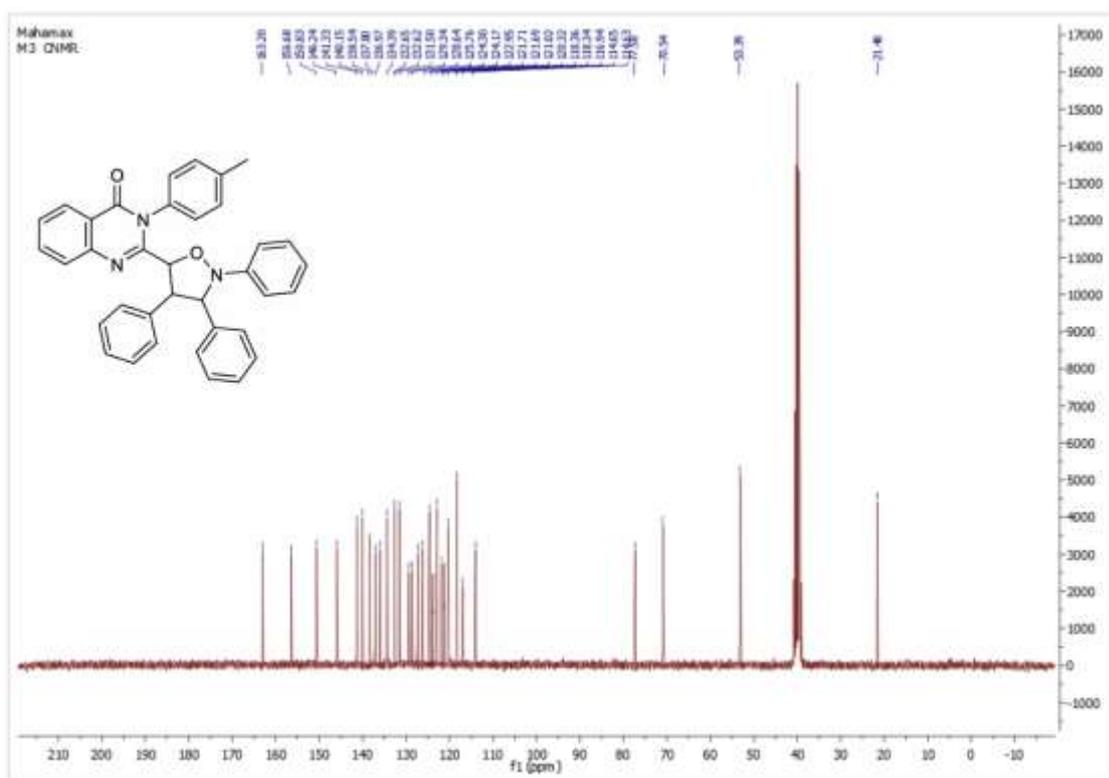
جدول (٩) قيم الاشارات لـ ($^{13}\text{CNMR}$) لبعض مركبات الايزوكسازوليدين



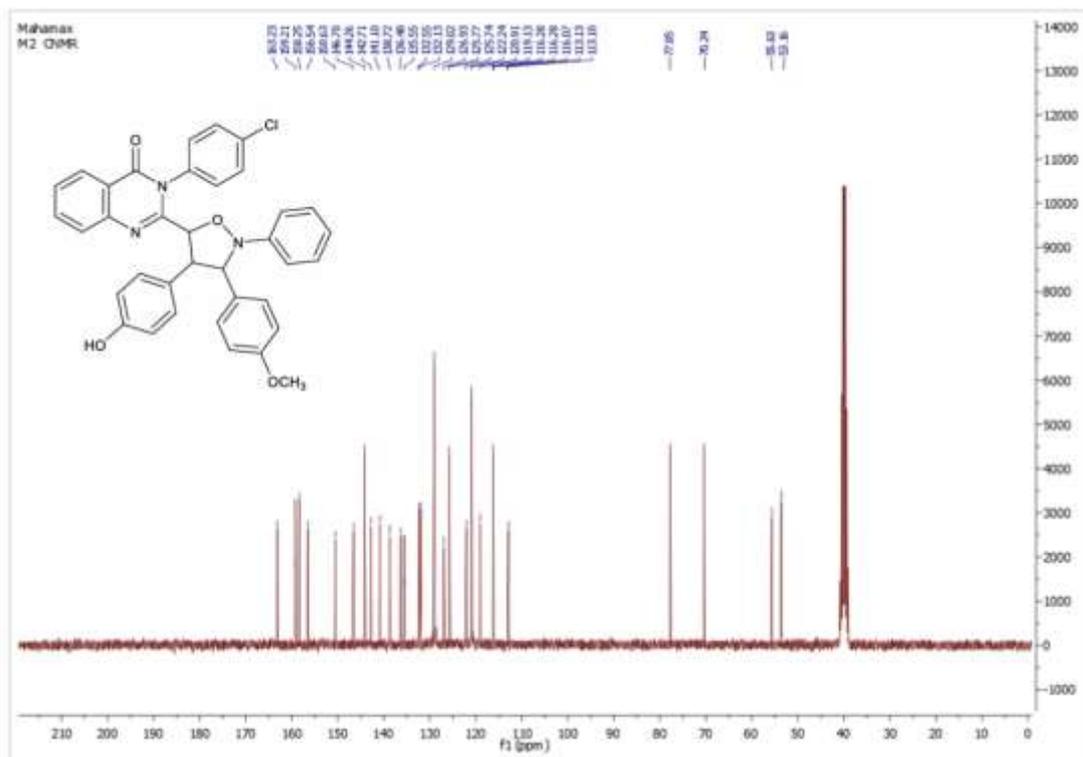
Comp. No.	Structure	¹³ CNMR (ppm), DMSO-d ₆
١٣		δ 163.20, 156.68, 150.83, 146.24, 141.33, 140.15, 137.80, 136.97, 134.39, 134.04, 138.0138, 132.62, 131.50, 129.34, 128.64, 127.15, 125.76, 124.33, 124.30, 124.27, 124.17, 122.95, 121.71, 121.69, 121.02, 120.32, 118.36, 118.34, 116.94, 114.65, 114.63, 77.58, 70.54, 53.39, 21.48.
١٥		δ 163.21, 156.46, 156.23, 150.63, 146.24, 136.75, 134.41, 134.31, 133.23, 132.51, 131.52, 129.88, 128.76, 126.88, 125.30, 125.29, 123.88, 122.91, 121.73, 120.27, 118.78, 117.07, 116.27, 77.86, 70.48, 53.12, 21.39.
١٧		δ 163.11, 159.31, 159.05, 158.64, 156.29, 150.17, 146.26, 141.28, 138.03, 137.48, 137.29, 136.14, 135.10, 135.03, 133.62, 133.56, 132.45, 131.65, 128.38, 127.68, 126.13, 125.02, 123.75, 122.27, 121.10, 121.06, 120.82, 119.35, 118.44, 116.06, 77.78, 70.42, 56.04, 52.67.
١٨		δ 163.30, 158.89, 157.88, 156.47, 156.25, 150.66, 146.32, 137.90, 136.96, 136.06, 134.99, 133.72, 132.41, 131.67, 131.12, 129.58, 127.79, 125.73, 122.26, 121.72, 121.32, 120.95, 120.16, 119.34, 117.10, 116.17, 115.80, 77.93, 70.49, 56.08, 53.14.



٢٠		δ 163.23, 159.21, 158.25, 156.54, 150.63, 146.70, 144.26, 142.71, 141.10, 138.72, 136.48, 135.55, 132.51, 132.13, 129.02, 126.93, 125.77, 122.24, 120.91, 119.13, 116.28, 113.13, 77.85, 70.24, 55.63, 53.16.
٢١		δ 163.24, 158.44, 157.58, 156.69, 150.63, 146.25, 141.33, 139.71, 138.73, 136.14, 135.57, 134.21, 132.56, 131.13, 130.38, 129.57, 129.01, 127.95, 126.95, 125.76, 122.86, 121.32, 120.91, 120.21, 118.40, 116.10, 114.39, 77.58, 70.52, 52.39.



للمركب (١٣) ($^{13}\text{C NMR}$) شكل (١١) طيف الرنين النووي المغناطيسي



شكل (١٢) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C NMR}$) للمركب (٢٠)

الفعالية المضادة للبكتيريا

تم إيجاز نتائج اختبارات المضادة للبكتيريا في المختبر للمركبات المحضرة في الجدول (٦). يبين الجدول تقييم المركبات المحضرة والتي أظهرت نشاطاً ملحوظاً ضد معظم البكتيريا التي تم اختبارها. أظهرت المركبات المختبرة فعالية مضادة للبكتيريا متفاوتة تتراوح من الضعيفة إلى الممتازة ضد كل من البكتيريا إيجابية الكرام وسالبة الكرام. لوحظ أنه مع زيادة تركيز المركب زاد قطر التثبيط أيضاً.

أظهر المركبين (15, 19) نشاطاً ممتازاً وبتزايد التركيز ضد المكورات العنقودية (*Staphylococcus*) مقارنة بالمضاد الحيوي القياسي (amoxicillin)، وأظهر المركب (18) نشاطاً فعالاً ضد الإشريكية القولونية (*Escherichia coli*) بينما أظهر المركب (16) نشاطاً ممتازاً ضد (*Staphylococcus*) و (*Escherichia coli*) مقارنة بالمضاد الحيوي القياسي (amoxicillin). في حين أظهرت المركبات (15, 16, 18, 19) نشاطاً متوسطاً عند التركيز (50mg/ml) ضد (*Staphylococcus*) و (*Klebsiella*) و (*Escherichia coli*). بينما أظهرت



المركبات (19,16,15) بتركيز (100 mg/ml) له تأثيراً قوياً مضاداً للبكتيريا لـ (*Staphylococcus*) بينما لم تظهر جميع المركبات أي تركيز مثبط (MIC) ضد (*Pseudomonas*).

الجدول (6): بيانات اختبار الفعالية المضادة للبكتيريا للمركبات المحضرة

Comp.	<i>Klebsiella</i> ZI/mm			<i>Escherichia coli</i> ZI/mm			<i>Staphylococcus</i> ZI/mm			<i>Pseudomonas</i> ZI/mm		
	10 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	10 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	10 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	10 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml
١٥	0	0	9	0	11	14	17	24	29	0	0	0
١٦	11	14	19	15	21	27	16	22	26	0	0	0
١٨	0	9	11	14	19	26	9	12	16	0	0	0
١٩	0	8	10	0	9	14	15	21	25	0	0	0
Control (DMSO)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amoxicillin	25			25			25			25		

الاستنتاج:

في هذا البحث حضرت مشتقات حلقة الايزوكسازوليدين عن طريق الإضافة الحلقية ثنائي القطب ٣،١ اظهرت الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة مختبرياً نتائج جيدة لبعض البكتيريا عند تراكيزات ١٠ و ٥٠ و ١٠٠ ميكروغرام/مل على التوالي. إذ أظهر المركب (16) فعالية ممتازة مضادة للبكتيريا (*Staphylococcus*) و (*Escherichia coli*) مقارنة بالمضاد الحيوي القياسي (amoxicillin) في حين اظهرت المركبات (19,16,15) بتركيز (100 mg/ml) له تأثيراً قوياً مضاداً للبكتيريا لـ (*Staphylococcus*) بينما لم تظهر جميع المركبات عند أي تركيز تثبيط ضد البكتيريا (*Pseudomonas*).



References

1. Abdel-Hafez, S. H. (2008). Selenium containing heterocycles: Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and anti-microbial activities of some new 4-cyanopyridazine-3 (2H) selenone derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 43(9), 1971-1977.
2. Al-Mulla, A. (2017). A review: biological importance of heterocyclic compounds. *Der Pharma Chemica*, 9(13), 141-147.
3. Arwa, A. A., ALSaedy, M., Alrabie, A., Al-Qadisy, I., Dawbaa, S., Alaizeri, Z. M., & Farooqui, M. (2022). Design and synthesis of novel enantiopure Bis (5-Isloxazolidine) derivatives: insights into their antioxidant and antimicrobial potential via in silico drug-likeness, pharmacokinetic, medicinal chemistry properties, and molecular docking studies. *Heliyon*, 8(6).
4. Berthet, M., Cheviet, T., Dujardin, G., Parrot, I., & Martinez, J. (2016). Isoxazolidine: a privileged scaffold for organic and medicinal chemistry. *Chemical Reviews*, 116(24), 15235-15283.
5. Bule, M. H., & Haymete, A. (2015). Synthesis and in-vivo pharmacological evaluation of some novel 4 (3H)-quinazolinone derivatives as potential anti-malarial agents. *International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences*, 4(3), 1506-1515.
6. Chiacchio, M. A., Legnani, L., & Chiacchio, U. (2020). Recent advances in the synthesis of isoxazolidines. *Synthetic Approaches to Nonaromatic Nitrogen Heterocycles*, 161-177.
7. Gallos, J. K., Demeroudi, S. C., Stathopoulou, C. C., & Dellios, C. C. (2001). Expedient synthesis of seven-membered iminocyclitols. *Tetrahedron Letters*, 42(42), 7497-7499.
8. Ganga, V. B., Suresh, E., & Varma, R. L. (2008). Novel 1, 3-dipolar cycloaddition reactions of calix [4] bis (spirodienones): synthesis of isoxazolidine derived macrocycles. *Tetrahedron Letters*, 49(11), 1750-1752.
9. Hayun, Hudiyono, S., Hanafi, M., & Yanuar, A. (2012). Synthesis and COX-2 Inhibitory Activity of 4-[(E)-2-(4-Oxo-3-phenyl-3, 4-dihydroquinazolin-2-yl) ethenyl] benzene-1-sulfonamide and Its Analogs. *Pharmaceuticals*, 5(12), 1282-1290.
10. Kabir, E., & Uzzaman, M. (2022). A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry*, 4, 100606.
11. Kumar, K. R. R., Mallesha, H., & Rangappa, K. S. (2006). Synthesis and Characterization of 5-Substituted Novel Isoxazolidines Derived from 1, 3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones with Olefins: Studies of Antibacterial and Antifungal Activities, *Synthetic communications*, 7911.
12. Łysakowska, M., Głowacka, I. E., Honkisz-Orzechowska, E., Handzlik, J., & Piotrowska, D. G. (2024). New 3-(dibenzoyloxyphosphoryl) isoxazolidine conjugates of



N1-benzylated quinazoline-2, 4-diones as potential cytotoxic agents against cancer cell lines. *Molecules*, 29(13), 3050.

13. Ochiai, M., Obayashi, M., & Morita, K. (1967). A new 1, 3-dipolar cycloaddition reaction: synthesis of some isoxazolidine derivatives. *Tetrahedron*, 23(6), 2641-2648.

14. Prousis, K. C., Tzani, A., Avlonitis, N., Calogeropoulou, T., & Detsi, A. (2013). Reactivity of 2-Methyl-4H-3, 1-benzoxazin-4-ones and 2-Methyl-4H-pyrido [2, 3-d][1, 3] oxazin-4-one under Microwave Irradiation Conditions. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50(6), 1313-1321.

15. Sharma, V., Kalia, R., Raj, T., Gupta, V. K., Suri, N., Saxena, A. K., & Ishar, M. P. S. (2012). Synthesis and cytotoxic evaluation of substituted 3-(3'-indolyl/3'-pyridyl)-isoxazolidines and bis-indoles. *Acta pharmaceutica Sinica B*, 2(1), 32-41.

16. Thakare, Y., & Thakare, A. (2020). Synthesis, Structural Analysis and Photophysical Parameters of Isoxazoline Derivatives. *Journal of Advanced Scientific Research*, 11(Suppl 2), 22-28.

17. Wang, Q., He, X., Li, R., Le, Y., & Liu, L. (2024). New isoxazolidine derivatives: Synthesis, spectroscopic analysis, X-ray, DFT calculation, biological activity studies. *Journal of Molecular Structure*, 1312, 138547.

18. Young, W. R., Haller, I., & Aviram, A. (1971). Preparation and thermodynamics of some homologous nitrones, a new group of liquid crystals. *IBM Journal of Research and Development*, 15(1), 41-51.