التحضير المايكروي (MAOS) لبعض المركبات الحلقية غير المتجانسة الجديدة والمحتوية على الحلقة السباعية (1, 3 – Oxazepine)

عبد محمد ظاهر حسن الجبوري

فرع الكيمياء الصيدلانية ، كلية الصيدلة ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

(تاريخ الاستلام: ١٢ / ٩ / ٢٠١١ ---- **تاريخ القبول:** ٢٦ / ١٠ / ٢٠١١)

الملخص :

تم إجراء تفاعل هيدرازيدات الأحماض في جهاز المايكروويف (هيدرازيد حامض البنزويك , ٤ – هيدروكسي هيدرازيد حامض البنزويك والآيزوزون) مع الألديهايدات الأروماتية (٣ – كلوروبنزالديهايد ,٤ – نيتروبنزالديهايد ، البنزالديهايد ، الفورفيرال , 4 – N – N – ثنائي مثيل بنزالديهايد و ٤ – أمينوبنزالديهايد) لتحضير مركبات الهيدرازون الوسطية الجديدة (١ – ١٠) ، كما تم إجراء تفاعل هذه المركبات (مركبات الهيدرازون) مع انهيدريد الفثاليك في جهاز المايكروويف أيضاً لإجراء عملية الغلق الحلقي بواسطة الميكانيكية التوافقية لتكوين مركبات (١ – ٣ – أوكسازبين) الجديدة (١١ – ٢٠) .

فتبين أنه يمكن الاستفادة من جهاز المايكروويف للحصول على كيمياء نظيفة واختصار في زمن التفاعل إذ أن أي تفاعل لا يستغرق سوى دقائق ، بينما هذه التفاعلات في الطريقة التقليدية تستغرق ساعات طويلة ، كما أنه بهذه الطريقة حصلنا على الاقتصاد في المواد والأجهزة .

شخصت جميع هذه المركبات بواسطة قياس درجات الانصهار وبواسطة أطياف I.R. لها ، كما وشخصت مركبات الأوكسازبين الجديدة بواسطة أطياف الرنين المغناطيسي (^1H – NMR, ^{13}C – NMR) لتشخيص المركبات (19, 18, 15, 13, 12, 11).

فكانت النتائج المستحصلة مطابقة لصحة التراكيب المقترحة وهذه المركبات ومشتقاتها يمكن استخدامها كمضادات للبكتيريا ومضادات للفطريات وتم اختبارها على أنواع من هذه البكتيريا والفطريات ، كما وأنها استخدمت كمهدئات لبعض الأمراض النفسية والكآبة وأمراض السرطان .

١. المقدمة

أ– المايكروويف هو شكل من أشكال الطاقة الكهرومغناطيسية والتي تقع عند النهاية السفلى لتردد الطيف الاليكترومغناطيسي والتي هي محصورة من (300 – 3000,000 MHz) كما أن حرارة المايكروويف (ثابت العزل الحراري للمايكروويف) هو عملية حرارية كافية لحصول الازدواج المباشر بين جزيئات المادة الممزوجة جيداً في وعاء التفاعل ، وهذا يؤدي إلى ارتفاع سريع جداً في درجات الحرارة وبذلك يحصل تفاعل سريع ومباشر .

أن الفائدة العظمى هنا تظهر من خلال ميكانيكية انتقال الطاقة من المايكروويف إلى المادة المتفاعلة الممزوجة بواسطة حركة الدوران القطبي للجزيئات وبواسطة التوصيل الأيوني للمادة سوف تتأين بفعل امتصاص الحرارة من قبل وسط التفاعل ، والدوران القطبي (dipole rotation) هو عبارة عن فعل داخلي (Interaction) للجزيئات القطبية عندما تحاول هذه الجزيئات الانتقال بنفسها أو الاهتزاز حول محاورها عندما يحصل تغيير في المجال الكهربائي للمايكروويف .

كما أن ميكانيكية التوصيل الأيوني تحصل نتيجة التسخين العالي للمادة المتفاعلة وبذلك يحصل فيها تأين نتيجة التشعيع الحراري فتحصل نتيجة ذلك الحركة الأيونية (Ionic Motion) المتولدة بواسطة المجال الكهربائي المار ضمن محيط التفاعل الكيميائي وعندما تزداد درجة الحرارة تكون الطاقة المنتقلة أكثر كفاءة وخاصة عندما تكون المواد المتفاعلة قابلة للتأين أكثر من غيرها فيحصل امتصاص للموجات المايكروية بسرعة وبذلك يحصل انتقال للطاقة بواسطة التوصيل الأيوني ويحصل التفاعل الكيميائي فوراً [1] .

أن طاقة الفوتون (λv) هي ضمن منطقة تردد (0.0016 ev) وهي أقل من الحد الكافي لكسر الأواصر الكيميائية وكذلك هي أقل من طاقة الحركة البراونية ، وبذلك يكون واضح أن الموجات المايكروية هي قادرة وكافية للتفاعلات الكيميائية [2 – 4] .

أن مبدأ المايكروويف في التفاعلات الكيميائية ينطبق على التسخين الكافي للمواد الكيميائية المتفاعلة بواسطة تأثير (ثابت العزل الحراري المايكروي) وهذه الظاهرة الطبيعية تعتمد على القابلية النوعية للمادة (المذيبات والكواشف) لامتصاص الطاقة المايكروية والتي تتحول بواسطة حرارتها التي سوف تكتسبها هذه المواد تتحول إلى مادة كيميائية جديدة [5] .

ب– أن مركبات الأوكسازبين هي مركبات غير مشبعة سباعية الحلقة غير المتجانسة إذ تحتوي على خمسة ذرات كاربون وذرة أوكسجين واحدة وذرة نيتروجين واحدة ، هناك ثلاثة آيزومرات لمركبات أوكسازبين هي ١، ٢ ، ١، ٣ ، ١، ٤ – أوكسازبين ، وفي هذا البحث تم تحضير مركبات ١ – ٣ – أوكسازبين المعوضة كمركبات نهائية ويعتمد الترقيم أعلاه على موقع ذرتي الأوكسجين والنتروجين في الحلقة السباعية [6] ، ومركبات الأوكسازبين لها أهمية طبية وبيولوجية عالية جداً كما أنها لها تطبيقات دوائية وصيدلانية واسعة ومن ضمن مشتقاتها الكيميائية هي البوليمرات الغير متجانسة والتي لها نشاط وفعالية ضد السرطان [7] ، كما أن لها فعالية ضد الفطريات والبكتيريا [8] ، وجد أن بعض مشتقات الأوكسازبين تعتبر عقار طبي ضد مرض الكآبة النفسية كما في مشتق (dibenzoxazepine) [9] . وكذلك أن مركب (Amoxapine) هو مركب حلقي غير متجانس يحتوي على

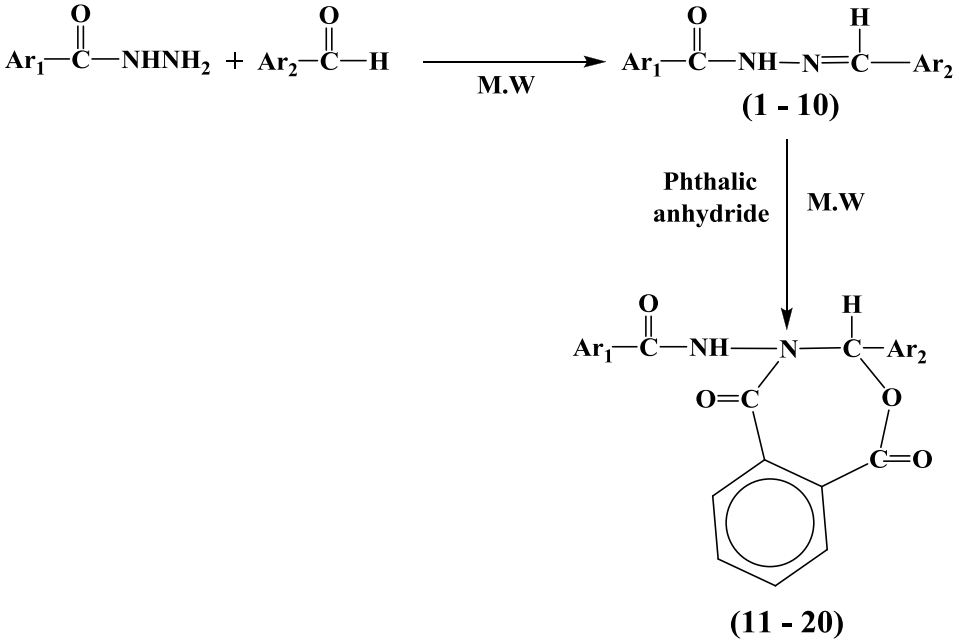
حلقة الأوكسازبين إذ وجد أنه فعال ضد القلق النفسي والتهيجات المصاحبة لمرض انفصام الشخصية (الشيزوفرينيا)[10]، كما وجد أن مركب الأوكسازبين (7-hydroxyamoxapine) هو أحد الأدوية المؤثرة على مركز الجهاز العصبي (C NS) [11] .

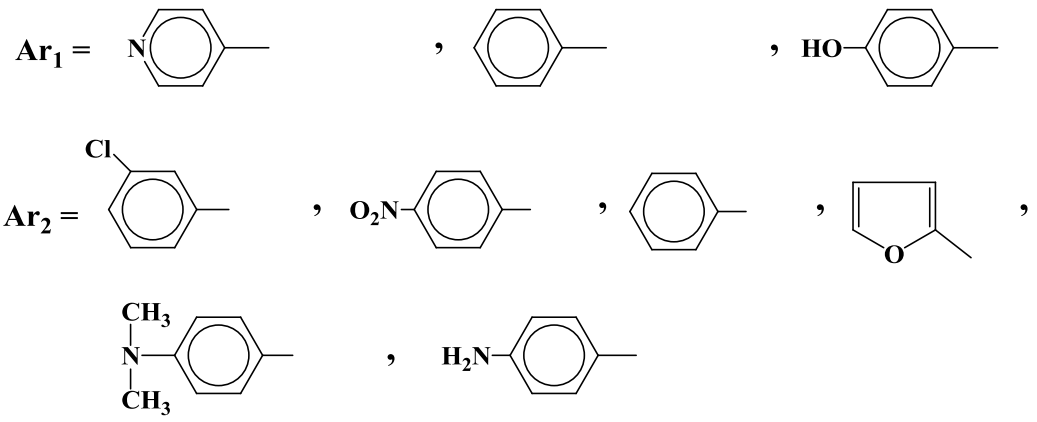
٢. العملي :

أ – حضرت مركبات الهيدرازون الوسطية (1 – 10) بواسطة جهاز المايكروويف حسب طريقة العمل الموضحة في المصدر [12] وذلك بمزج (0.001) مول من هيدرازيد الحامض و (0.001) مول من الألديهايد الأروماتي ، ثم وضع المزيج في هاون صغير وسحقه بشكل جيد حتى يصبح مسحوق متجانس في اللون وحجم البلورات ومن ثم ينقل إلى بيكر صغير مفتوح ويوضع داخل جهاز المايكروويف ويشعع لدقائق معدودة حتى يتغير لونه ويتكتل داخل البيكر ثم يترك ليبرد وتقاس درجة انصهاره بعد إجراء عملية البلورة . والثوابت الفيزياوية موضحة في الجدول (1) .

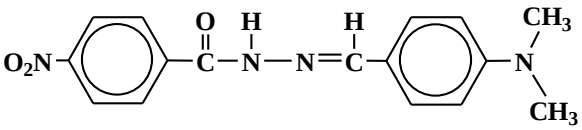
ب – حضرت مركبات (١ ، ٣ – أوكسازبين) (11 – 20) باستخدام جهاز المايكروويف حسب طريقة العمل الموضحة في المصدر [13] وذلك بمزج (0.001) مول من الهيدرازون المناسب والمحضر في الخطوة (أ) أعلاه ويضاف إليه (0.001) مول من أنهدريد الفثاليك (Phthalic anhydride) ويوضع المزيج في هاون صغير ويسحق جيداً حتى يصبح المزيج متجانس في اللون وشكل البلورات ، نقل المزيج إلى وعاء صغير (بيكر) ووضع داخل جهاز المايكروويف وشعع لمدة معينة حتى تغير لون المسحوق ، نقل بعدها خارج الجهاز وترك ليبرد قليلاً وتم قياس درجة انصهاره بعد إجراء عملية إعادة البلورة . والثوابت الفيزياوية موضحة في الجدول (2) .

مخطط العملي :



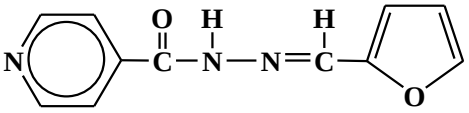


1-



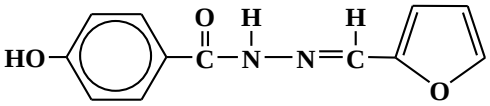
(E) – N – (4 – dimethylamino benezylidene) 4 - nitrobenzohydrazide

2-



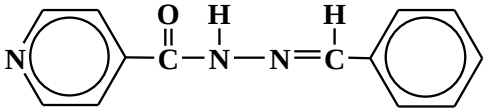
(E) – N – (FarFeryledene) isonicotinohydrazide

3-



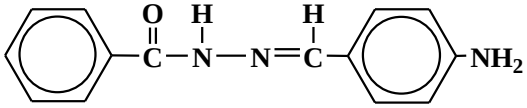
(E) – N – (FarFeryledene) – 4 – hydroxybenzohydrazide

4-



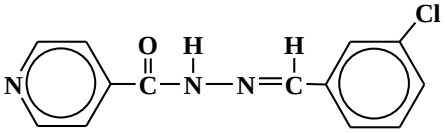
(E) – N – benezylidene isonicotinohydrazide

5-



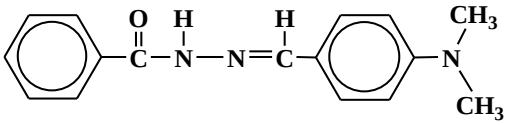
(E) – N – (4 – aminobenzylidene) benzoic acid hydrazide

6-



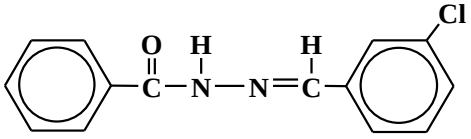
(E) – N – (3 – Chlorobenezylidene) isonicotinohydrazide

7-



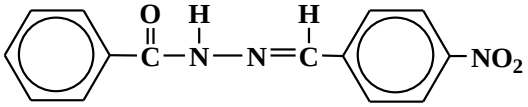
(E) – N – (4 – N ˙ N – dimethylamino) benezylidene benzohydrazide

8-



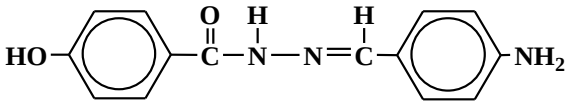
(E) – N – (3 – Chlorobenezylidene) benzohydrazide

9-



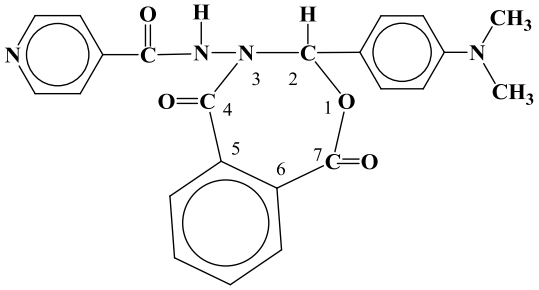
(E) – N – (4 – Nitrobenezylidene) benzohydrazide

10-



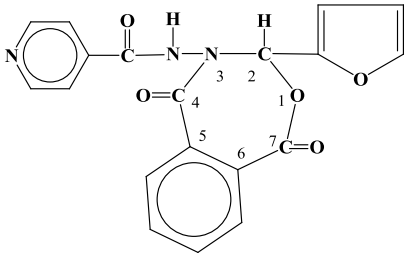
(E) – N – (4 – Aminobenezylidene) – 4′ – hydroxybenzohydrazide

11-



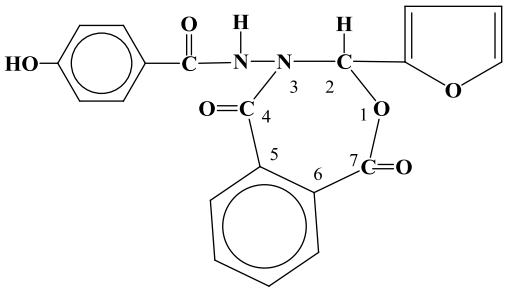
2 – (4 – N, N – Dimethylamino) - 3 - N– isonicotinohydrazide – 2, 3 – dihydro (5, 6, e) benzo – 1, 3 – oxazepine – 4, 7 – dione

12-



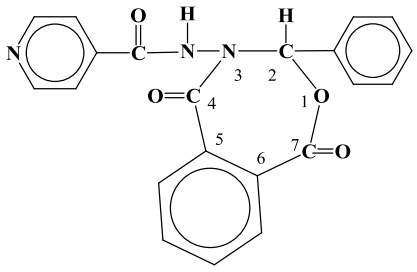
2 – 3 - N– isonicotinohydrazide – 2, 3 – dihydro (5, 6, e) benzo – 1, 3 – oxazepine – 4, 7 – dione

13-



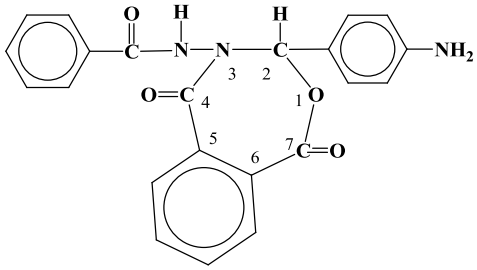
2 – 3 - N– 4 – hydroxybenzohydrazide – 2, 3 – dihydro (5, 6, e) benzo – 1, 3 – oxazepine – 4, 7 – dione

14-



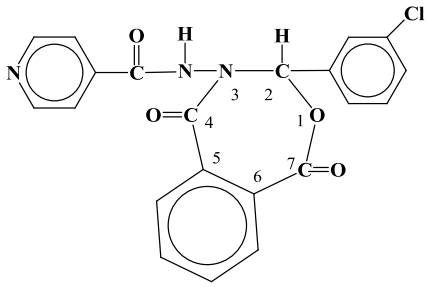
2 – 3 - N– isonicotinohydrazide – 2, 3 – dihydro (5, 6, e) benzo – 1, 3 – oxazepine – 4, 7 – dione

15-



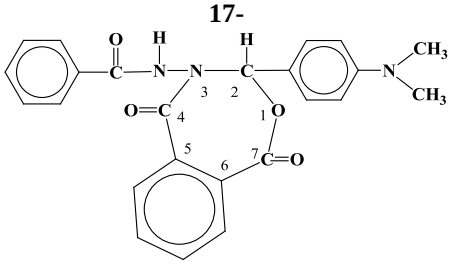
2 – (4 – amino) – 3 - N– benzoic acid hydrazide – 2, 3 – dihydro (5, 6, e) benzo – 1, 3 – oxazepine – 4, 7 – dione

16-



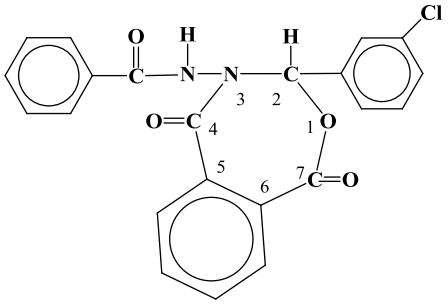
2 – (3 –chloride) – 3 - N– isonicotinohydrazide – 2, 3 – dihydro (5, 6, e) benzo – 1, 3 – oxazepine – 4, 7 – dione

17-



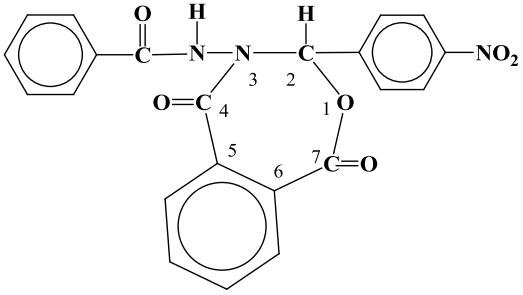
2 – (4 – N, N – Dimethylamino phenyl) - 3 - N– benzaamedo – 2, 3 – dihydro (5, 6, e) benzo – 1, 3 – oxazepine – 4, 7 – dione

18-



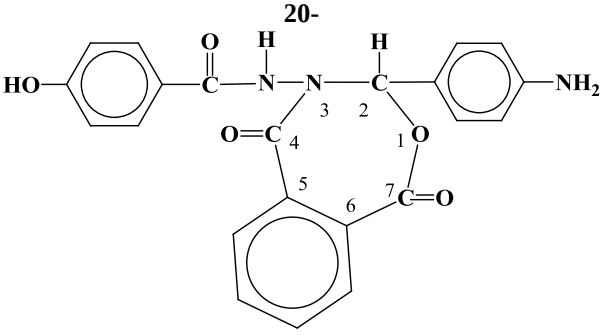
2 – (3 –chloride) – 3 - N– benzoic acid hydrazide – 2, 3 – dihydro (5, 6, e) benzo – 1, 3 – oxazepine – 4, 7 – dione

19-



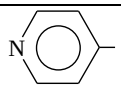
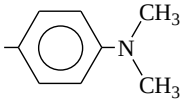
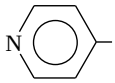
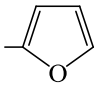
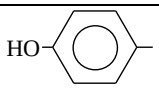
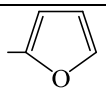
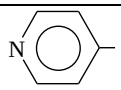
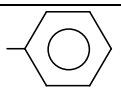
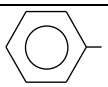
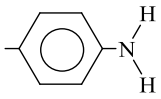
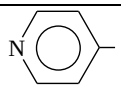
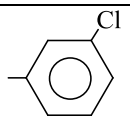
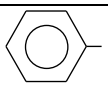
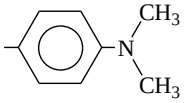
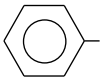
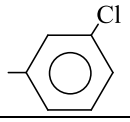
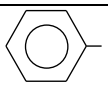
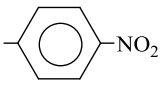
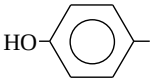
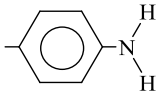
2 – (4 – nitro) - 3 - N– benzoic acid hydrazide – 2, 3 – dihydro (5, 6, e) benzo – 1, 3 – oxazepine – 4, 7 – dione

20-

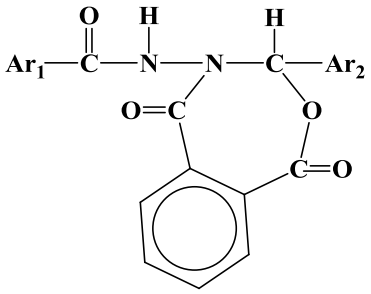


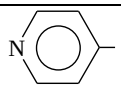
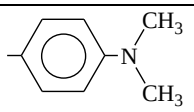
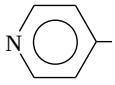
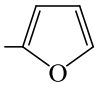
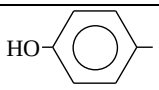
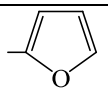
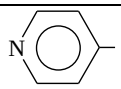
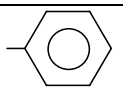
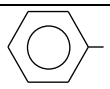
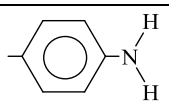
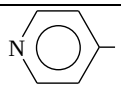
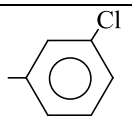
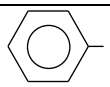
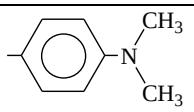
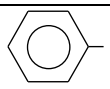
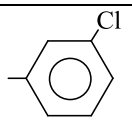
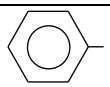
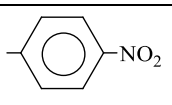
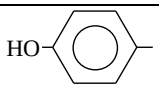
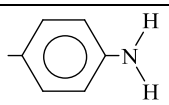
2 – (4 – amino) - 3 - N– 4 – hydroxybenzohydrazide – 2, 3 – dihydro (5, 6, e) benzo – 1, 3 – oxazepine – 4, 7 – dione

الجدول رقم (1) الثوابت الفيزياوية لمركبات الهيدرازون المحضرة بواسطة جهاز المايكروويف (1 – 10) .

Comp No.	Ar_1	Ar_2	Colour	m.p C°	Time Min.	M. WI Power watt	Yield %
1			Yellow powder	190	2	240 w	92
2			Brown powder	200	5	280 w	90
3			White powder	230	5	510 w	94
4			White powder	181	4	560 w	96
5			Yellow powder	160	4	360 w	98
6			White Yellow powder	202	3	480 w	89
7			Orange powder	150	3	560 w	97
8			White powder	171	4	250 w	88
9			Yellow powder	212	5	240 w	91
10			Orange powder	238	4	380 w	93

الجدول رقم (2) الثوابت الفيزياوية لمركبات الأوكسازبين المحضرة بواسطة جهاز المايكروويف (11 – 20) .



Comp No.	Ar_1	Ar_2	Colour	m.p C°	Time Min.	M. WI Power watt	Yield %
11			Orange powder	249	4	800 w	88
12			Brown powder	190	5	800 w	85
13			Brown powder	230 d	6	800 w	83
14			White powder	194	8	560 w	92
15			Orange powder	159	5	510 w	97
16			White Yellow powder	210	4	550 w	90
17			Orange powder	245	5	800 w	87
18			Yellow powder	175	8	800 w	90
19			Yellow powder	210	12	800 w	93
20			Orange powder	231	15	650 w	89

٣. العلمي بشكل عام Experimental in general

تم تحضير مركبات الهيدراوزون الوسطية ومركبات ١، ٣ – اوكسازبين ذات الحلقة السباعية بواسطة جهاز المايكروويف نوع: Microwellengrat 8020 (privilege)

كما تم قياس درجات الانصهار بواسطة جهاز: (Electro thermal (m.p) - Ggallan kamp)

وقيست أطياف IR بواسطة جهاز FT.I.R 470, Infrared-spectrometer Schemadzu) أقراص KBr في مختبر الأبحاث المركزي .

وقيست أطياف ($^1H - NMR$, $^{13}C - NMR$) في جامعة بيروت العربية– كلية الصيدلة لبنان بواسطة جهاز ($^1H - NMR$ Ultra shield 300MHz. Brukur. 2003) بمذيب DMSO .

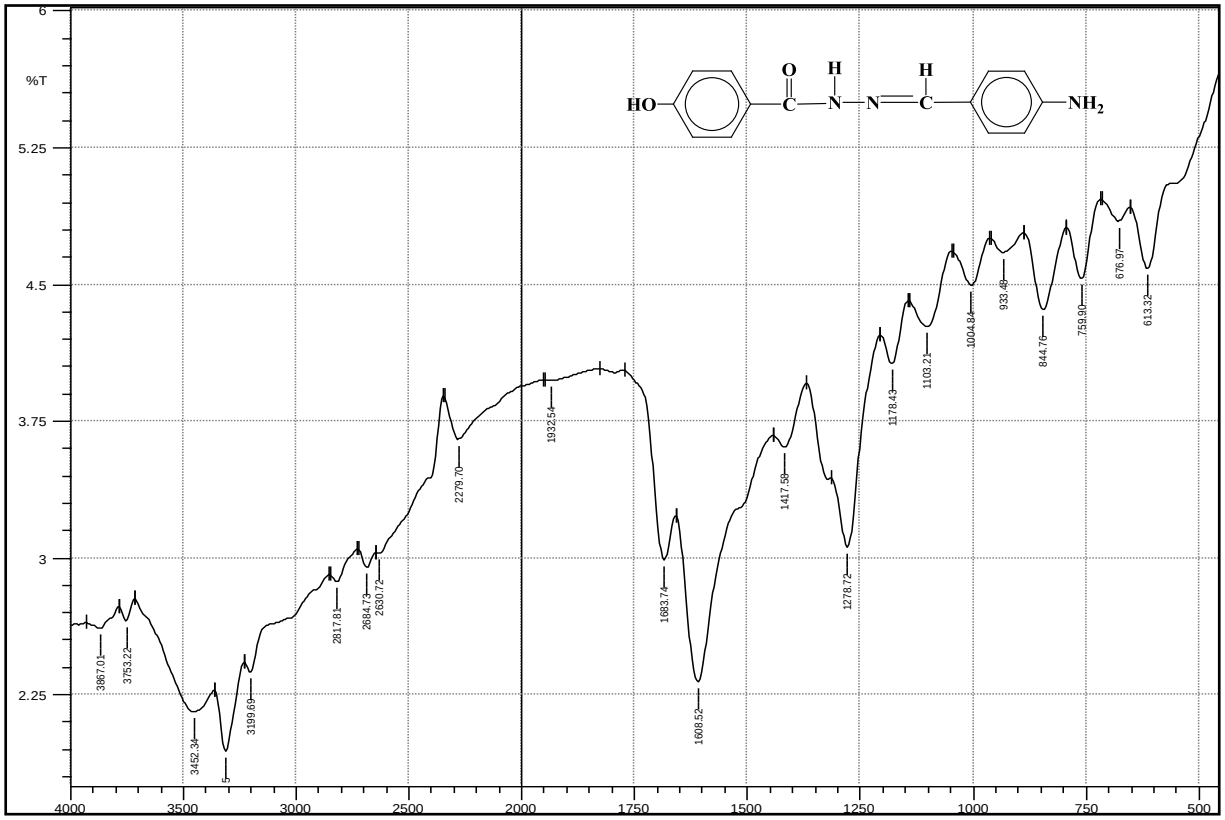
٤. النتائج والمناقشة Results and Discussion

عند تشخيص [14] مركبات الهيدرازون من (1 – 10) والمحضرة بالتشعيع بجهاز المايكروويف (MAOS) بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) وقد وجد أن هناك تشابه كبير في طيف هذه المركبات لأنها بالأصل هي مركبات متشابهة عدى بعض الفروقات البسيطة تعود للمجاميع المعوضة على الحلقة الاروماتية . حيث لوحظ وجود إشارة تعود لمط آصرة (N – H) متوسطة الشدة ضمن المنطقة (3285–3120) cm^{-1} كما لوحظ وجود إشارة تعود لمط مجموعة الكاربونيل في مركبات الهيدرازون ضمن التردد (1635–1670) cm^{-1} وتم ملاحظة إشارة متوسطة الشدة تعود لمط الآصرة المزدوجة (– C = N) ضمن المنطقة (1620–1690) cm^{-1} كما لوحظ أن هناك إشارة واضحة تعود لمط الآصرة (– C = C –) للحلقة الأروماتية ضمن التردد (1600–1630) cm^{-1} . والشكل رقم (1) المرفق يبين الأشعة تحت الحمراء لمركب الهيدرازون (10).

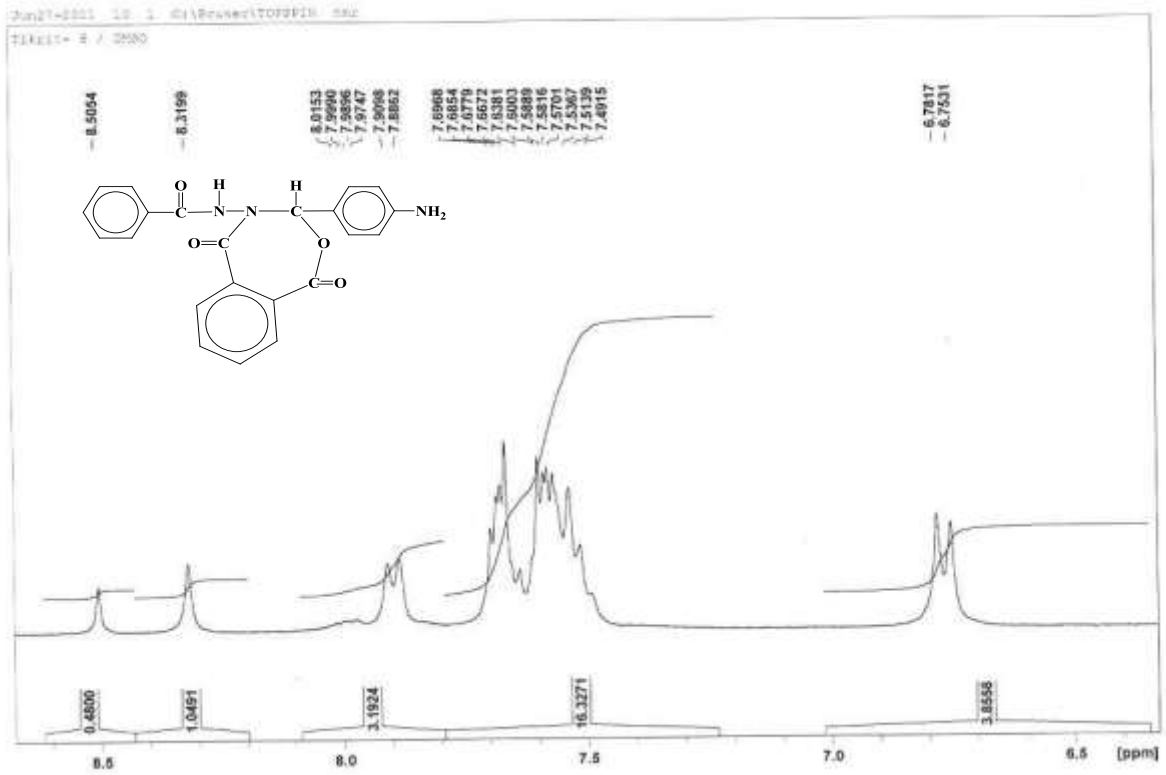
وعند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي[14] لمركبات (الاوكسازبين) المحضرة (11 – 20) بواسطة جهاز المايكروويف (MAOS) إذ لوحظ ($^1H - NMR$, $^{13}C - NMR$) في طيف ($^1H - NMR$) للمركب رقم (١٥) الشكل رقم (٢) المرفق وجود إشارة امتصاص مفردة متوسطة الشدة عند (δ = 2.5 ppm) تعود لامتصاص بروتونات المجموعة $\left(-N<^{H}_{H}\right)$ وإشارة أخرى مزدوجة الشدة تعود لامتصاص بروتونات المذيب (DMSO) عند (δ=2.9 ppm , δ=3.3) كما ظهرت إشارة متوسطة الشدة تعود لبروتون البنزال $-\overset{H}{\underset{|}{C}}-$ المجاور لحلقة الالديهايد عند المدى (δ = 3.85 ppm) في حين لوحظ هناك بيكات امتصاص مختلفة ضمن المدى (δ = 8.5 – 7.4 ppm) تعود لامتصاص بروتونات حلقات الفنيل ضمن المركب أعلاه .

ولوحظ إشارة مفردة متوسطة الشدة عند (δ = 11 ppm) تعود لامتصاص البروتون $\left(\overset{H}{\underset{|}{N}}-N-\right)$. وهذا المركب يعتبر نموذج لطيف (NMR) لباقي المركبات المشابهة لها والتي تم إجراء تشخيصها بواسطة طيف ($^1H - NMR$, $^{13}C - NMR$) .

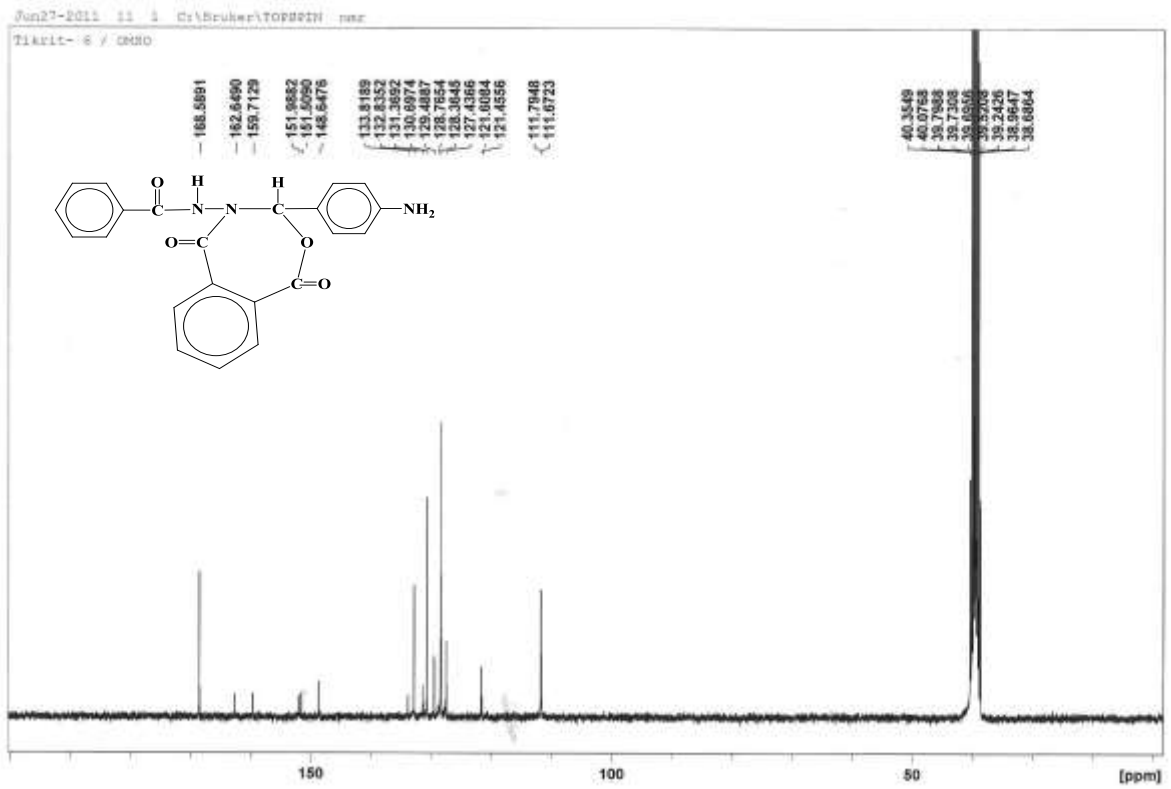
ولوحظ في طيف ($^{13}C - NMR$) إن التركيب في هذا الطيف تركز على المنطقة المحصورة (120 – 140) ppm وظهرت بيكات امتصاص مختلفة تعود لامتصاص ذرات الكربون في حلقات الفنيل لمركبات الاوكسازبين الجديدة وتراوحت من (δ = 121.4 – 133.8 ppm) كما في الشكل رقم (٣) المرفق ، وهكذا لباقي المركبات المحضرة .



الشكل (١) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب (١٠)



الشكل (٢) يبين طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H – NMR) للمركب (١٥)



الشكل (٣) يبين طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{13}C – NMR) للمركب (١٥)

المصادر:

1- J. Mex. Chem. Soc. 51(4) (2007)
2- D. Stuerga , M. Delmotte in Microwaves in Organic synthesis (Ed. A. loupy) Wiley-VCH, Weinheim, pp, 1-34, (2002).
3- D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, Chem. Sec. Rev., 20, 1-47, (1991).
4- C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halsted D. M. P. Mingos, Chem. Soc. Rev. 27, 213-223 (1998).
5- I specific cases magnetic field interaction have also been observed, see: D. V. stass. J. R. wood ward, C. R. Timmel P. J. Hore, K, A, mclanchin Chem. Phys, Lett., 329, 15-22, (2000).
6- Abed M. Daher Al-Joubory. Ph.D thesis University of Tikrit, "Synthesis and Comparative Study of some Heterocyclic Compounds Containing Five and Seven – Membered Rings By Conventional and Microwave Method (MAOS) and Evaluate the Biological activity of Some of Them", p. 19. (2010).
7- H. Matsuzaki, I. Takuchi, Y. Hamad and K. Hatano, Chem. pharm. Bull, 48(5) Chem. 755 (2000).
8- Abed M. Daher Al-Joubory. Ph.D thesis University of Tikrit, "Synthesis and Comparative Study of some Heterocyclic Compounds Containing Five and Seven – Membered Rings By Conventional and Microwave Method (MAOS) and Evaluate the Biological activity of Some of Them", Pp. 103 – 105, (2010).
9- B. Hue, B. Palomba, M. Giacordy-pety-Bottai, R. Alric and p. Prtit, Ther. Drug Manit., 20, 335-339 (1998).
10- S. Kapur, R. Cho, C. Jones, G. Mckay and R. B. Zipursky. Biol. Psychol., 45, 1217-1220 (1999).
11- H. Takeuchi, S. Ykota, S. Shimada, Y. Ottani, S. Miura and H. Kubo, Curr. Ther. Res. Chin. Exp. 53, 427-434, (1993)
12- A. Cansiz, M. Koparir and A. Demirdag Molecules, 9, 204 (2004) .
13- Firas Shawki Abdul-Razzak. AL-Joboury Ph. D. synthesis of New Spiro Fused ring Ibn Al-Haitham Education College Baghdad University p. 81(2006).
14- R. M. Silverstein, G.C. Bassler and T. C. Morrstl, "Spectrometric Identification of organic compounds ". 4 th ed. John Wiley and sons New York (1981).

Microwave synthesis of some new heterocyclic compounds containing seven – Membered rings (1, 3 – Oxazepine)

Abed M. Daher Al-Jibory
Dept. of pharmaceutical chemistry, Pharmacy College, Tikrit University, Tikrit, Iraq.
(**Received:** 12 / 9 / 2011 ---- **Accepted:** 26 /10 / 2011)

Abstract:
Benzoic acid hydrazide, 4 – hydroxybenzoic acid hydrazide, and isozon, have been reacted with aromatic aldehyds (3 – chlorobenzaldehyde, 4 – nitrobenzaldehyde, benzaldehyde, and furferal, 4 – N, N – dimethylbenzaldehyde, 4 – aminobenzaldehyde) to prepare a new hydrazon compounds (1 – 10), which have been reacted with phthalic anhydride by Microwave technique, through cycloaddition reaction by the concerted mechanism, to obtained the new (1, 3 – Oxazepine) compounds (11 – 20).
The Microwave technique used to get a green chemistry and short time through any reaction completed by some minutes while this reaction contained some hours in conventional method, Microwave method economic in chemical materials and place and approaches.
The prepared hydrazon compounds were identified by melting point and FT. I.R. and the new (1, 3 – Oxazepine) compounds (11, 12, 13, 15, 18, 19) were identified by (^{1}H – NMR, ^{13}C – NMR) was used to support the structure of this compounds and the results are in a good agreement with the proposed structures assigned of the synthesized compounds which can be used anti bacterial and anti fungus, so it used as presynaptic reuptake and anti cancer disease.