تحضير ، تشخيص ودراسة الفعالية البايلوجية لبعض المشتقات لحلقة 1، 3- اوكسازبين الحاوية على حلقة البريدين

شيماء حاتم عبدالله

قسم الكيمياء ، كلية التربية ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

(تاريخ الاستلام: 4 / 10 / 2011 ---- **تاريخ القبول:** 5 / 9 / 2012)

الملخص

تضمن هذا البحث تحضير بعض هيدرازونات الايزونيازيد مختلفة التعويض (II_{1-4}) من تفاعل الايزونيازيد مع البنزالديهايدات الاروماتية وبدون استخدام مذيب تحت تاثير الصهر الحراري كما حضرت مركبات 3,1-اوكسازبين-7,4-ثنائي اون المقابلة (III_{5-8}) بتفاعل غلق الحلقة الناتج من معاملة الهيدرازونات المحضرة (II_{1-4}) مع الفثاليك انهيدريد، تم التأكد من المركبات المحضرة بالطرق الفيزيائية والطيفية (اطياف الرنين النووي المغناطيسي H^1NMR و اطياف الاشعة تحت الحمراء IR).

كما تمت دراسة تأثير المركبات($III_8,III_7,III_6,III_5,II_4,II_3,II_2,II_1$) على نمو أربع أنواع من الجراثيم الممرضة والمعروفة بمقاومتها للمضادات الحيوية وهي ايشريشيا القولون *(Escherichia coli)* و سيدوموناس ايروجينوزا *(Pseudomonas auruginosa)* كجراثيم سالبة لصبغة كرام والمكورات السبحية *(Streptococcus Pyogene)* والمكورات العنقودية الذهبية *(Staphylococcus aureus)* كجراثيم موجبة لصبغة كرام .

المقدمة:

إن للهيدرازونات أهمية كبيرة من الناحية البايولوجية وتساهم بدور كبير في الفعاليات الحيوية كما في تفاعلات النقل الانزيمي لمجموعة الأمين[1]وكمضادات للبكتريا[2] والفطريات[3] والفايروسات [4] وكقاتل فعال للأعشاب حيث ان ذرة النايتروجين الموجودة في تركيب الآزوميثين دوراً مهما في الفعالية المضادة للطفيليات[5، 6].

إن المركبات العضوية ذات الحلقات غير المتجانسة والتي تحتوي على ذرة نايتروجين في تركيبها لها تطبيقات دوائية وصيدلانية واسعة جداً ومنها فعاليتها ضد السرطان[7].

مركبات 1 ، 4 – أوكسازبين تستعمل في الفعالية السايكلوجية (psychoactive)والأدوية الصيدلانية (pharmaceutical)[8]. وتعد الحلقات غير متجانسة منها (1 ، 4) – أوكسازبين والتي تكون على شكل حبوب صغيرة الاساس السائد في الكيمياء الطبية[9].

العديد من الادوية الصيدلانية المهمة والحاوية على حلقة الاوكسازبين تستعمل كمضاد للخفقان[10](antianhytham)أو تعمل على الاوعية الدموية (angiogennic)[11] ومضاد للتقلص (anti spasmodic) [12] وفعالية الجهاز العصبي المركزي(CNS)[13] .

الجزء العملي

الأجهزة والمواد الكيميائية المستخدمة: مطياف الاشعة تحت الحمراء نوع Shimadzu Fourier Transform Infrared Spectrophotometer FT-IR 8400 S(KBr) Scale (4000-400)cm^{-1} ، ومطياف الاشعة فوق البنفسجية (UV) نوع shimadzu (UV-Visible)Spectrophotometer UV-1650 PC, Ethanol (95%),scale (200-800)nm. وجهاز قياس درجة الانصهار Electro thermal 9300 melting point Apparatus ، اما المواد الكيميائية المستخدمة في البحث فهي من الشركات (Fluka , BDH m Aldrich , Merck) واستخدمت المواد مباشرة بدون تنقية.

طرائق التحضير:

تحضير الهيدرازونات، مشتقات 'N-بنزلدين ايزونيكوتينوهيدرازيد[14] (II_{4-1})

في دورق ذو سعة مناسبة تم مزج (0,001مول) من الايزونيازيد مع (0,001 مول) من احد مشتقات البنزلدهايد وبشكل جيد ثم سخن المزيج لحين بدا الانصهار حيث تم التفاعل خلال فترة (5) دقائق ولحين ثبات لون المنصهر، ترك المزيج ليبرد ثم غسل وجفف واعيدت بلورته من الايثانول .

تحضيرالاوكسازبينات، مشتقات 2-أريل-3-(4-بايريديل اميدو)3,2-داي هايدرو(e-6,5) بنزو 3,1-اوكسازبين-4،7-ثنائي اون[15] (III_{5-8})

في دورق ذو سعة مناسبة تم مزج (0,001مول) من احد مشتقات الهيدرازونات مع (0,001مول) من انهدريد الفثاليك وبشكل جيد ثم سخن المزيج لحين بدا الانصهار حيث تم التفاعل خلال فترة (5) دقائق ولحين ثبات لون المنصهر، ترك المزيج ليبرد ثم غسل وجفف واعيدت بلورته من الايثانول .

اختبار الفعالية المضادة للبكتريا لبعض المركبات المحضرة ($III_8,III_7,III_6,III_5,II_4,II_3,II_2,II_1$).

تم استخدام طريقة الانتشار في الاكار المحورة (Modificol agar diffusion method) أي طريقة كربي وباور (Kerby –Bauer method)[16] إذ حضر الوسط الزراعي(Mueller –Hinton – Agar) الصلب وعقم بجهاز المؤصدة ووزع في أطباق وترك ليتصلب وحضن عند درجة حرارة (37°م) لمدة (24 ساعة) للتأكد من عدم تلوثها بعد ذلك لقحت الأطباق بالعزلات الجرثومية بطريقة النشر وحضنت عند درجة حرارة (37°م) لمدة ساعة واحدة ، ثم حفرت الأطباق بمعدل ست حفر في محيط كل طبق وأضيف في كل حفرة احد التراكيز المحضرة وبعدها حضنت الأطباق بدرجة حرارة (37°م)

ولمدة (24 ساعة) وقرأت النتائج في اليوم التالي لبيان حساسية المشتقات المستخدمة حسب قطر التثبيط.

النتائج والمناقشة :

تحضير الهيدرازونات، مشتقات 'N–بنزلدين ايزونيكوتينوهيدرازيد (II_{4-1})

تم تحضير قواعد شيف (1-4) من التفاعل الحراري بدون استخدام مذيب (تفاعل الصهر) حيث صهر مزيج متجانس من الايزونيازيد مع احد مشتقات البنزلدهايد .

تم تشخيص المركبات المحضرة(1-4) من خلال قياسات الاشعة تحت الحمراء (IR) إذ اظهر الطيف حزم امتصاص ضمن المدى (1595–1600) سم–1 تعود لمط آصرة (C=N) وحزم امتصاص ضمن المدى(1600–1666) سم–1 تعود لمط اصرة (C=O) مع ظهور حزمتي امتصاص عند المدى (1450– 1488) سم–1 و (1550–1552) سم–1 تعود لمط آصرة (C=C) الاروماتية إضافة لحزم امتصاص عند المدى (3031–3058) سم–1 تعود لمط آصرة (C-H) الاروماتية. وكما مبين في الجدول(3) والاشكال(1–2) .

تحضيرالاوكسازبينات، مشتقات 2–أريل–3–(4–بايريديل اميدو)3,2–داي هايدرو(e–6,5) بنزو 3,1–اوكسازبين–4،7–ثنائي اون (III_{5-8})

تم تحضير هذه المشتقات من التفاعل الحراري وبدون استخدام مذيب (تفاعل الصهر) حيث صهر مزيج متجانس من احد مشتقات الهايدروزونات مع انهدريد الفثاليك .

شُخصت المركبات المحضرة (5-8) من خلال قياسات طيف الاشعة تحت الحمراء(IR) إذ ظهرت حزم امتصاص عند المدى (1122–1157) سم$^{-1}$ تعود لمط آصرة(C-N) وأخرى عند المدى(1708–1740) سم$^{-1}$ تعود لمط الآصرة(C=O) بالإضافة لحزمتي امتصاص عند المدى(1472–1488)سم$^{-1}$ و(1596–1600)سم$^{-1}$ تعود لمط آصرة(C=C) الاروماتية مع ظهور حزمة امتصاص عند المدى(1284–1288)سم$^{-1}$ تعود إلى مط آصرة (C-O) وكما مبين في الجدول (4) والاشكال (3–4) .

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

Discussion of nuclear magnetic resonance of proton spectra

تم دراسة أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون(1H-NMR) والتي تمت باستخدام المذيبات $CHCl_3$-d1 و DMSO-d_6 باستخدام رباعي مثيل سيلان (Tetramethylsilane:TMS) كمرجع داخلي،وقد تم القياس بالوحدات δ القياسية المعتمدة والتي يعبر عنها بالجزء بالمليون(ppm).

1– المركب (II_1)

اظهر المركب (II_1) حزمة مفردة عندة 2.49 جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات مجموعة المثيل (N-CH3) وكذلك حزمتين ثنائيتين ضمن المدى (6.75 – 6.77) و (7.54 – 7.57) جزء بالمليون وتعزى الى بروتون حلقة الفنلين ذات التعويض (II4-1) مع ظهور حزمتين اضافيتين ضمن المدى (7.79 – 8.77) جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات حلقة البردين ، كما لوحظ ظهور حزمة مفردة عند 8.31 جزء بالمليون تعزى لبروتون مجموعة الامين الثانوي (NH) بالاضافة الى حزمة مفردة عند 11.7 جزء بالمليون وتعزى الى بروتون مجموعة الايمين، يلاحظ الشكل(5).

2– المركب (II_2)

اظهر المركب (ll2) حزمة مفردة عندة 8.36 جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات مجموعة المثيل (OH) وكذلك حزمتين ثنائيتين مزدوجتين ضمن المدى (6.76-7.37) جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات حلقة الفنلين ذات التعويض (1-4) مع ظهور حزمتين ثنائيتين مزدوجتين اضافيتين ضمن المدى (7.57-8.78) جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات حلقة البردين ، كما لوحظ ظهور حزمة مفردة عند 9.98 جزء بالمليون تعزى لبروتون مجموعة الامين الثانوي (NH) بالاضافة الى حزمة مفردة عند 11.9 جزء بالمليون وتعزى الى بروتون مجموعة الايمين.

3– المركب (ll4)

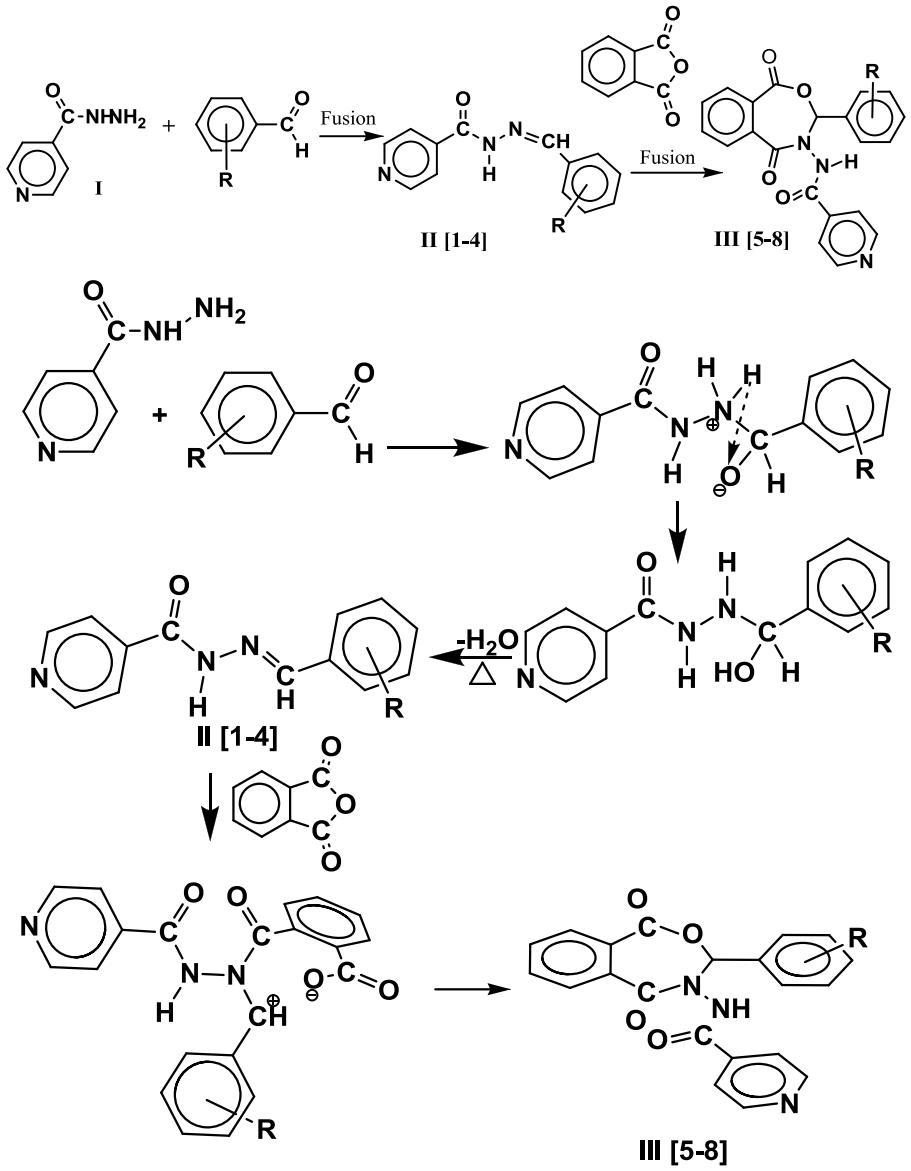
اظهر المركب (ll4) حزمتين ثنائيتين مزدوجتين ضمن المدى (7.56 – 7.53) و (7.77 – 7.78) جزء بالمليون وتعزى الى بروتون حلقة الفنلين ذات التعويض (4,1) مع ظهور حزمتين ثنائيتين مزدوجتين اضافيتين ضمن المدى (7.77 – 7.78) و (8.46 – 8.79) جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات حلقة البردين ، كما لوحظ ظهور حزمة مفردة عند 8.46 جزء بالمليون تعزى لبروتون مجموعة الامين الثانوي (NH) بالاضافة الى حزمة مفردة عند 12.3 جزء بالمليون وتعزى الى بروتون مجموعة الايمين، يلاحظ الشكل(6).

4– المركب (II_5)

اظهر المركب (II_5) حزمة مفردة عندة 3.35 جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات مجموعة المثيل (N-CH3) وكذلك حزمة متعددة ضمن المدى (6.71– 7.78) جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات الحلقتين الاروماتيتين المتجانستين ، مع ظهور حزمتين اضافيتين ضمن المدى (7.54-8.78) جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات حلقة البردين ، كما لوحظ ظهور حزمة مفردة عند 8.76 جزء بالمليون تعزى لبروتون مجموعة الامين الثانوي (NH) وبالاضافة الى جزمة ثنائية عند (4.82-5.01) جزء بالمليون وتعزى الى بروتون مجموعة (CH) .

5– المركب (ll6)

اظهر المركب (ll6) حزمة مفردة عند 8.03 جزء بالمليون وتعزى الى بروتون مجموعة هيدروكسيل(OH) وكذلك حزمة متعددة ضمن المدى (7.33-7.67) جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات الحلقتين الاروماتيتين المتجانستين مع ظهور حزمتين اضافيتين ضمن المدى (7.82-8.82) جزء بالمليون وتعزى الى بروتونات حلقة البردين ، كما لوحظ ظهور حزمة مفردة عند8.02 جزء بالمليون تعزى لبروتون مجموعة الامين الثانوي (NH) ، يلاحظ الشكل(7).



فعالية المركبات المحضرة ضد الجراثيم المستخدمة.

يبين الجدول (5) امتلاك بعض المركبات المحضرة مختبريا فعالية تثبيطية ضعيفه تجاه البكتريا (***Pseudomonas aeruginosa***) ، وكان الاضعف تجاه اشريشيا القولون ***Escherichia coli*** و كقد لوحظ اعلى فعالية تثبيطية تجاه بكتريا (***Staphylococcus aureus, Salmonella typhi***) وامتلك المركب (II_2) صفة الاعلى تثبيطاً واعلى انتقائية بينها تجاه ***Staphylococcus aureus*** .

الجدول(1) بعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات الهايدروزونات المحضرة [1-4]

Comp. No.	R	Molecular formula	Color	M.P (^{0}C)	Yield (%)	Rf	Recryst. Solvent
II_1	4-$N(CH_3)_2$	$C_{15}H_{16}N_4O$	Yellow	196-197	71	67	Ethanol
II_2	4- OH	$C_{13}H_{11}N_3O_2$	Yellow	295-296	84	70	Ethanol
II_3	2-Br	$C_{13}H_{10}N_3Br$	PaleYellow	225	70	65	methanol
II_4	4-Cl	$C_{13}H_{10}N_3Cl$	White	208-210	68	75	Ethanol

الجدول(2) بعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات 2-أريل-3-(4-بايريديل اميدو)3,2-داي هايدرو(e-6,5) بنزو 3,1-اوكسازبين-4،7-ثنائي اون [5-8]

Comp. No.	R	Molecular formula	color	M.P (^{0}C)	Yield (%)	Rf	Recryst. Solvent
III_5	4-$N(CH_3)_2$	$C_{21}H_{19}N_4O_4$	Orange	168-170	68	78	Ethanol
III_6	4- OH	$C_{19}H_{14}N_3O_5$	Dark yellow	255dec	70	80	Ethanol
III_7	2-Br	$C_{19}H_{13}N_3O_4Br$	White	200-202	59	83	Methanol
III_8	4-Cl	$C_{19}H_{13}N_3O_4Cl$	Pale Yellow	155-157	62	88	Ethanol

جدول (3) الخواص الطيفية لمشتقات الهايدرازونات المحضرة [1-4]

Comp. No.	R	νC=O	ν(C-H)Ar	ν(C=C)Ar	νC-N	νC=N	Others
II_1	4-$N(CH_3)_2$	1649	3058	1550 1450	1165	1600	$\nu(CH_3)_2$ 2958,2877
II_2	4- OH	1600	3031	1554 1510	1147	1598	νOH 3200
II_3	2-Br	1660	3076	1550 1483	1153	1595	νC –Br 748
II_4	4-Cl	1666	3041	1550 1488	1135	1600	νC-Cl 669

جدول (4)الخواص الطيفية لمشتقات 2-أريل-3-(4-بايريديل اميدو)3,2-داي هايدرو(e-6,5) بنزو 3,1-اوكسازبين-4،7-ثنائي اون [5-8]

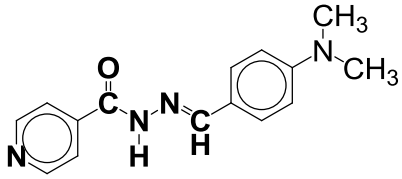
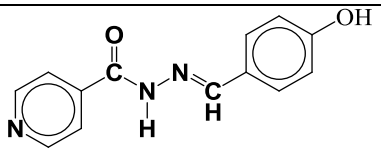
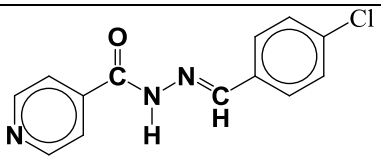
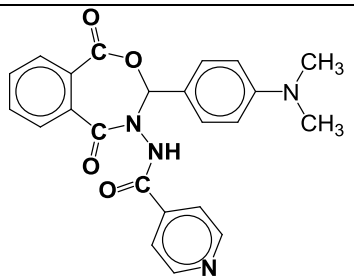
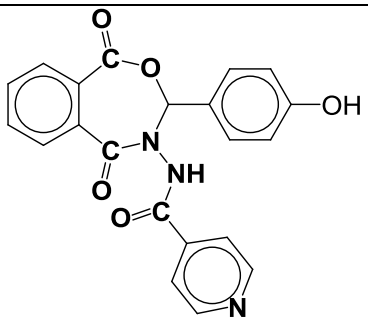
Comp. No.	R	νC-O	νC=O	ν(C-H)Ar	ν(C=C)Ar	νC-N	Others
III_5	4-$N(CH_3)_2$	1286	1700	3100	1593 1520	1132	$\nu(CH_3)_2$ 2916,2856
III_6	4- OH	1284	1658	3029	1558 1552	1157	νOH 3230
III_7	2-Br	1288	1660	3076	1592 1550	1147	νC –Br 748
III_8	4-Cl	1286	1731	3068	1595 1552	1122	νC-Cl 669

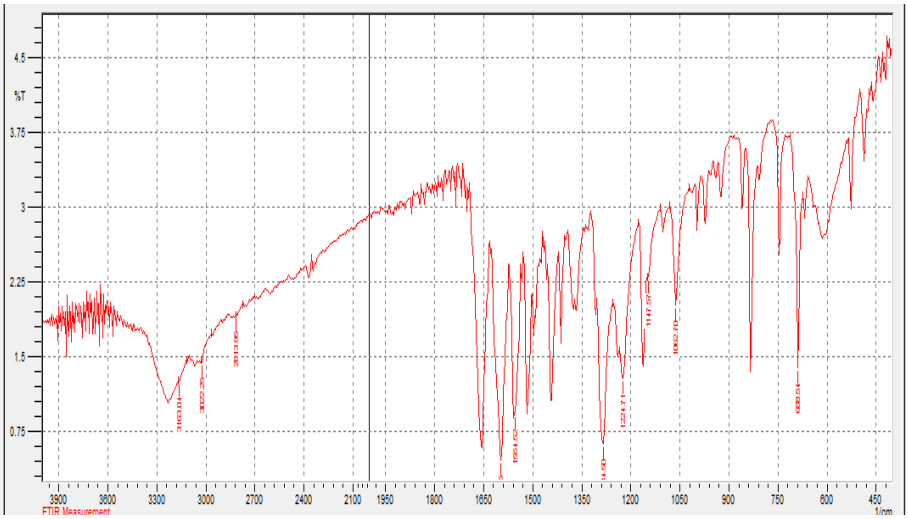
جدول(5) الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة [1-8]

Comp. No.	**R**	***Salmonella typhi***	***Escherichia coli***	***Pseudomonas auruginosa***	***Staphylococcus aureus***
II_1	4-$N(CH_3)_2$	±	+	-	±
II_2	4- OH		-	-	++
II_3	2-Br	±	-	-	±
II_4	4-Cl	-	-	±	±
III_5	4-$N(CH_3)_2$	±	±	±	-
III_6	4- OH	±	-	-	-
III_7	2-Br	±	±	-	±
III_8	4-Cl	±	-	+	±

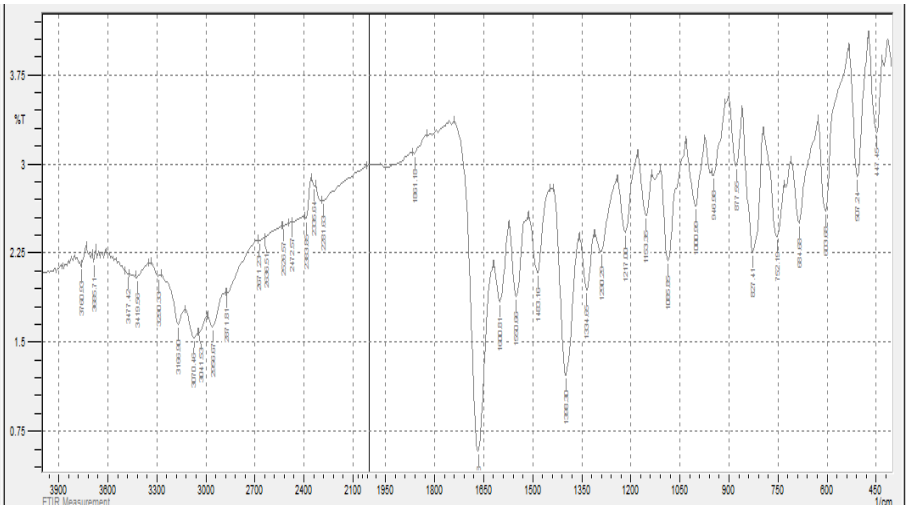
The symbols : (-) no inhibition , (±) = 6-9mm , (+) =10-14mm , (++)=15-22 mm

جدول (6): نتائج طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون(^{1}H-NMR) لبعض المركبات المحضرة .

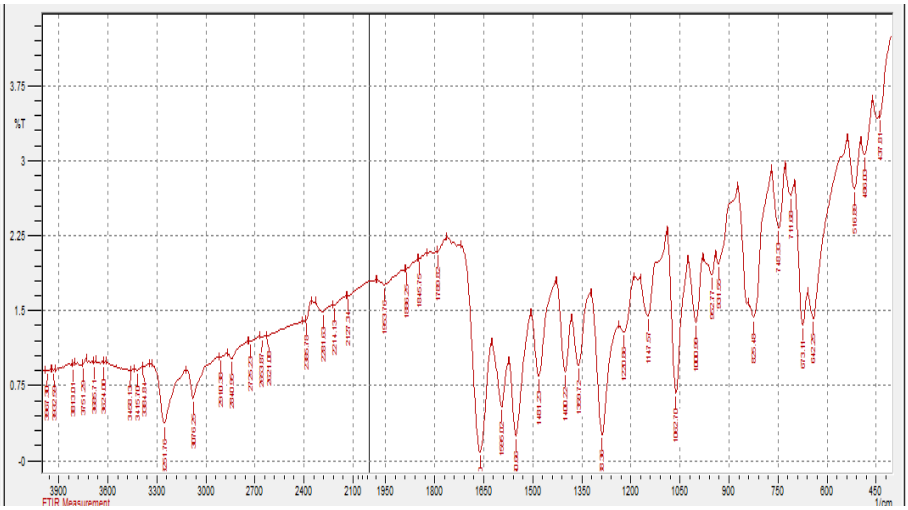
Compd. No.	Structure	^{1}H-NMR Spectrum , δ , ppm , 400 MHz
II_1		2.94(s,6H,N(CH_3)$_2$), 6.75-6.57(dd,4H,Ar-H), 8.79-8.77(dd,4H,pyridyl), 8.31(s,1H,NH),11.70 (s,1H,N=CH)
II_2		(dd,4H,Ar-H), 7.57- 8.36(s,1H,OH), 6.76–7.37 8.78(dd,4H,pyridyl), 9.98(s,1H,NH),11.70 (s,1H,N=CH)
II_4		8.79 – 8.46 7.78 – 7.77, 7.78–7.77(dd,4H,Ar-H), 7.56–7.53, (dd,4H,pyridyl), 8.46(s,1H,NH),12.3 (s,1H,N=CH)
II_5		3.35 (s,3H,CH_3), 7.67 (s,1H,CH), 6.71-8.78(m,12H,Ar rings), 8.76(s,1H,NH),5.01-4.82(t,1H,CH)
II_6		*8.03 (s,1H,OH), 7.33-7.67(m,8H,Ar-H), 7.82-8.82(dd,4H,pyridyl),8.02(s,1H,NH),*



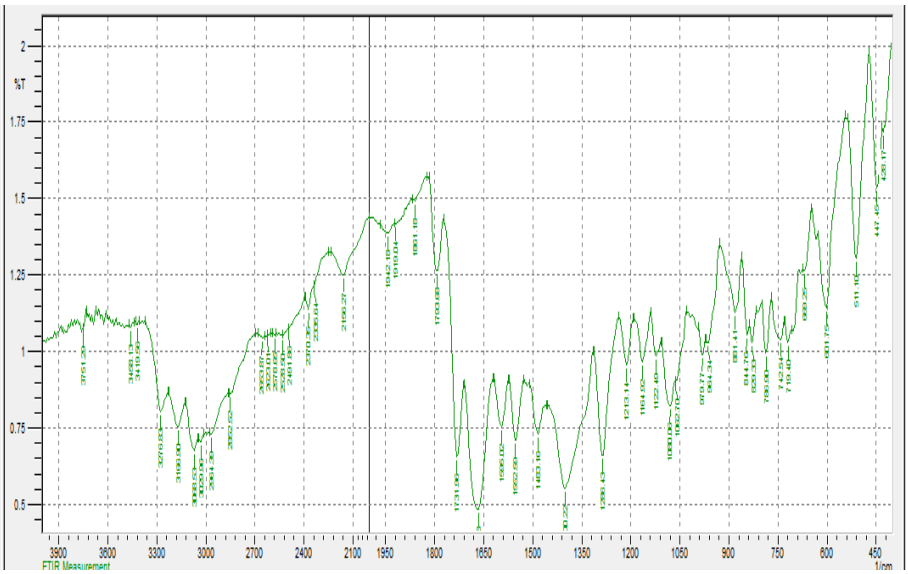
الشكل(1) يبين طيف IR للمركب رقم [II_2]



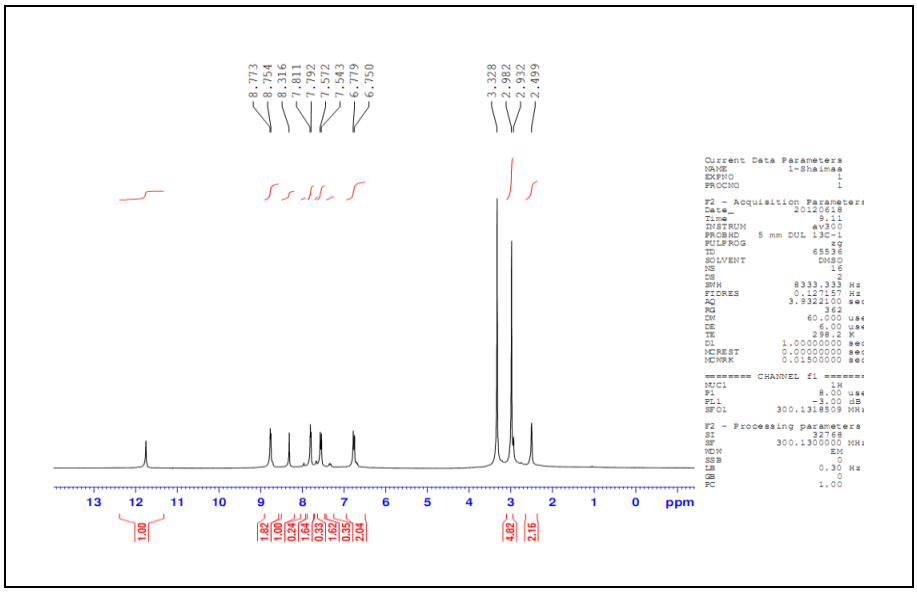
الشكل(2) يبين طيف IR للمركب رقم [II_4]



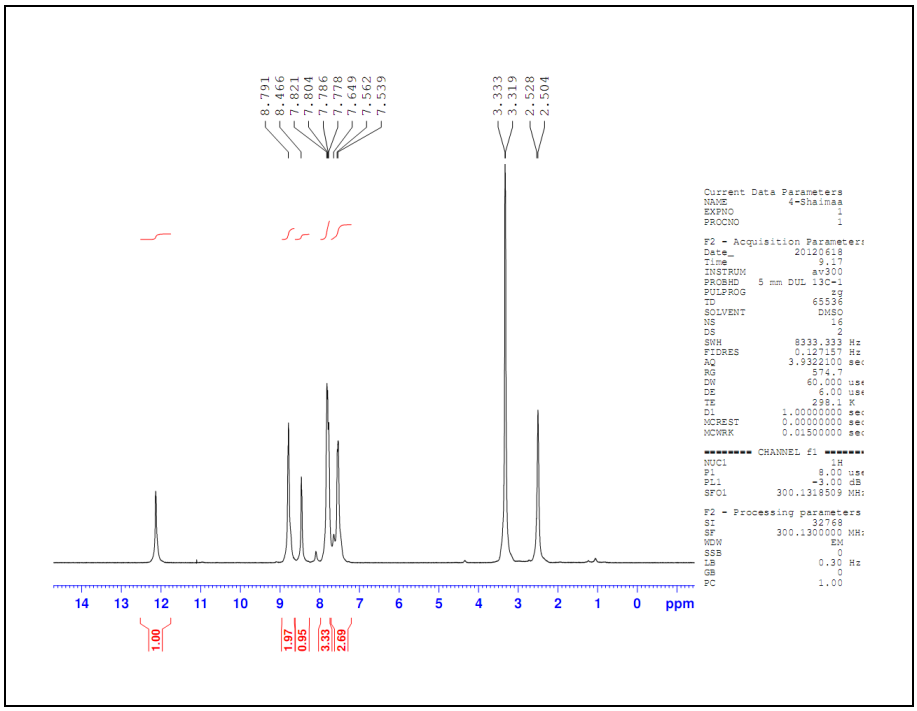
الشكل(3) يبين طيف IR للمركب رقم [II_7]



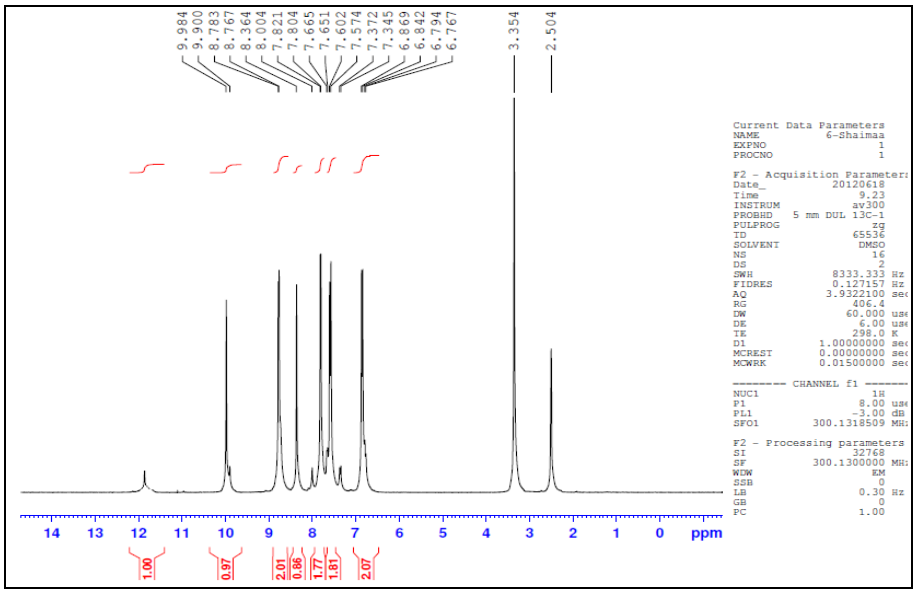
الشكل(4) يبين طيف IR للمركب رقم [II_8]



الشكل(5) يبين طيف 1H-NMR للمركب رقم [II_1]



الشكل(6) يبين طيف 1H-NMR للمركب رقم [II_4]



الشكل(7) يبين طيف 1H-NMR للمركب رقم [II_6]

المصادر

1. N. Ergenç, and N.S.Günay , *Eur. J. Med. Chem.* **1998,** *33*, 143-148.

2. ج. ك، الخفاجي ،(1999) ، "الكيمياء الصناعية" ، ط2 ، جامعة بغداد، ص 167−225 .

3. J. A. Scott and A. M. Karanjkar "School Chemistry Engineering University Bath BA27AY, U. K." *Biotechno., Let.*, **1995**, 17(N), P. 1267-1270.

4. H. Beyer, "organinc chemistry", Edition liepzig ., Germany , **1963**,. P.457.

5. R. Michael and D. W. Tim , *Chem. Commun.*,**1999**, P. 1437-1438.

6. R. Haviand S. and Vithal, , *J. Braz., Chem., Soc.*, **2001**, vol. 12, No. 6, P.710-717.

7. P. Mvros , A. C. Daniilidou, N. K. Lazardis and L. Strgiou, *Flotation. Environ . Technol.*, **1994**, vol.15, P.601-616.

8. س . م . الحفار، (1985)، " نمو بيئة افضل" ط1 ، دار الثقافة قطر، ص.384.

9. A. E. Iemke and H. M. Bouwinan , *Water Res.*, Vol. 37, **2003**,No.13, P.3098-3109.

10. K. Fahad. A. Al- Jobary, Ph. D. Synthesis, decarboxylation of 9, 10- anthraquinone iminoacetic acid their spiro oxazepin derivative , University of Bghdad . **2005**, P. G. 22 .

11. O. Buchordt C. , Lohsc, A. M. Duuffield and C. Djerassi, *Tetrahedrom letter*, **1976**, 274.

12. N. Latif , N. Mishriky and F. M. Assad. *Aust. J. Chem.*, **1982**, 35, 1037.

13. R. Griem, G. Cantos, M. Amat , J. Bosch and J. Huguaet., *Bioorganic and medicinal Chemistry letter*, **2005**, 15 , 2525-2517.

14. A. Alelah; M. Chapman, *J. Appl. Polym.* **1990**. *Sci.*93.

15. H. Binglin, *Progress in Nature Scince* , **1991**, 6501 .

16. A. W Bauer., W. M.Kirby, J. C. Sherris and M.Turn, *Am. J. Clin. Path.*, **1966**, 45, 49 .

Synthesis , Identification and study of biological activity for some new derivatives of 1,3-oxazepene ring containing pyridine moiety

Shaymaa H.A.

Chemistry Department , Education college , University of Tikrit , Tikrit , Iraq

(**Received:** 4 / 10 / 2011 ---- **Accepted:** 5 / 9 / 2012)

Abstract

This search includes preparation of some isoniazid hydrazones with different substituents (II_{1-4}) from the reaction between isoniazid and aromatic benzaldehyde with out using a solvent under thermal fussion and microwave .Compounds of 1,3-oxazepen 4,7-Dione (III_{5-8}) have also been prepared by ring closer reaction through the treatment of the prepared hydrazones (II_{1-4}) and phthalic anhydride , yields of products and physical spectroscopic changes have been tested specially using infrared and ultra violet spectra .

The compounds (III_8,III_7,III_6,III_5,II_4,II_3,II_2,II_1) have been tested on four types of germs which cause illness and resist the biotic agents and these germs *(Escherichia coli) and (pseudomonas auruginosa)* as negative gram stain and (streptococcus pyogene) and (staphylococcus aureus) as positive garm stain.