

تحضير وتشخيص قواعد شيف و(1،3- أوكسازين أو دايازبين-7،4- ثنائي أون) وتقييم فعاليتها ضد البكتريا

سعد سالم جاسم

قسم الكيمياء، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة كركوك، كركوك، العراق.

saadsalem@uokirkuk.edu.iq

الملخص

تضمنت هذه الدراسة تحضير بعض مركبات قواعد شيف و مركبات 1،3- أوكسازين-7،4- ثنائي أون ومركبات 1،3- دايازبين-7،4- ثنائي أون، حيث أمكن تحضير قواعد شيف (a₁₋₅) من تفاعل التريفتالالدهيد مع الأنيلين ومن ثم مفاعلها مع أنهيدريد الماليك و أنهيدريد الفثاليك لإنتاج مركبات 1،3- أوكسازين-7،4- ثنائي أون (b₁₋₁₀)، ومن ثم تم مفاعلة الفينيل هيدرازين وبعض من معوضاته مع مركبات 1،3- أوكسازين-7،4- ثنائي أون (b₁₋₁₀) لإنتاج مركبات 1،3- دايازبين-7،4- ثنائي أون (c₁₋₁₀)، تم تشخيص المركبات المحضرة باستخدام الطرائق الفيزيائية والتحليل الدقيق للعناصر (C.H.N) و طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) وطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (¹H NMR) وتم تتبع سير التفاعلات بكروماتغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) وتم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا لبعض المركبات أيضاً.

الكلمات الدالة: قواعد شيف، 1،3- أوكسازين، 1،3- دايازبين.

DOI: <http://doi.org/10.32894/kujss.2019.14.2.15>



Synthesis, Characterization and Evaluation Antibacterial Activity of Some Schiff Bases and (1,3-Oxazepine or Diazepine-4,7-Dione)

Saad Salim Jasim

Chemistry Department, College of Education for pure Science, Kirkuk University, Kirkuk, Iraq.

saadsalem@uokirkuk.edu.iq

Abstract

In this study, some of Schiff bases, 1,3-oxazepine-4,7-dione and 1,3-diazepine-4,7-dione compounds derived from terephthalaldehyde and substituted aniline have been prepared, Schiff bases (a₁₋₅) which derived from terephthalaldehyde and substituted aniline have been reacted with maleic anhydride and phthalic anhydride to produce 1,3-oxazepine-4,7-dione compounds (b₁₋₁₀). 1,3-oxazepine-4,7-dione compounds (b₁₋₁₀) have been reacted with phenyl hydrazine to produce 1,3-diazepine-4,7-dione compounds (c₁₋₁₀). The prepared compounds were characterized using physical methods, the precise analysis of elements (C.H.N), infrared (IR) and (¹H NMR) spectroscopy. The reactions were monitored by. Thin Layer Chromatography (TLC). The antibacterial activity was evaluated for some of the synthesis compounds.

Keywords: Schiff Bases, 1,3- Oxazepine, 1,3-Diazepine.

DOI: <http://doi.org/10.32894/kujss.2019.14.2.15>

1. المقدمة:

تشبه قواعد شيف مركبات الألداهيد أو الكيتون ولكن باستبدال مجموعة الكربونيل بمجموعة إيمين أو أزو ميثين ويمكن تحضيرها من تفاعل الامين الثانوي مع الالديهيد [1]، حيث تستخدم على نطاق واسع للأغراض الصناعية والأنشطة البايولوجية حيث أظهرت فعالية مضادة للملاريا [2] و للفطريات [3 و 4] وللبكتريا [5 و 6] و للفيروسات [7 و 8]، أما مركبات الاوكسازين فيمكن تحضيرها من تفاعل قواعد شيف مع أنهيدريدات الحوامض، وألوكسازينات هي عبارة عن مركبات حلقيه غير متجانسة سباعية الحلقة تحتوي في تركيبها على ذرتين غير متجانستين وهما الأوكسجين والنترجين [9] وتعود تسمية الاوكسازينات نسبة الى مركب الاوكسين الذي هو عبارة عن حلقة سباعية تحتوي ذرة أوكسجين واحدة [10]. لمركبات الاوكسازين أهمية واسعة حيث ان لها فعالية بايولوجية وصيدلانية واسعة جداً [11] مثل مضاد للفطريات [12] ومسكنات [13] ومضاد للاكتئاب [14] ومضاد للحساسية [15] أو تعمل على ترخية العضلات [16] وفعالية مضادة للصرع [17].

يمكن تعريف مركبات الدايازين على انها مركبات سباعية الحلقة غير متجانسة تحتوي على ذرتي نيتروجين في المواقع 1,2 أو 1,3 أو 1,4 وقد تحتوي على مجموعة كربونيل ايضاً [18]، حيث تعتبر من المركبات ذات الالهية الطبية والبايولوجية حيث أظهرت فعالية ضد أنواع من السرطان [19] والتهاب الكبد الوبائي [20] ونظراً لأهمية هذه المركبات عملنا على تحضير البعض منها واختبارنا فعاليتها على بعض أنواع البكتيريا.

2. الجزء العملي:

2.1 الأجهزة المستعملة:

أستخدم جهاز نوع (Electro thermal Melting Point Apparatus) لقياس درجة الانصهار في قسم هندسة تقنيات الوقود والطاقة - الكلية التقنية كركوك واستخدام جهاز (8400S Shimadzu FT-IR) لتسجيل اطياف الاشعة تحت الحمراء باستخدام أقراص (KBr) وبمدى $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ في مختبر الاجهزة- قسم الكيمياء- كلية التربية- جامعة تكريت وتم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ($^1\text{H NMR}$) بجامعة سلجوق في تركيا باستخدام جهاز من نوع (400) MHz Varuan باستخدام رباعي مثيل سيلان (TMS) كمرجع، واستخدام ثنائي مثيل سلفوكسايد (d^6 -DMSO) كمذيب وتم تحليل العناصر (C.H.N) في مختبرات قسم الكيمياء في جامعة ال البيت في الاردن باستخدام جهاز من نوع (Evrovector EA 3000A).

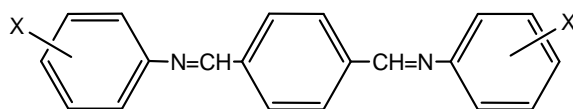
2.2 طرائق التحضير:

2.2.1 تحضير قواعد شيف (a₁₋₅):

تم إضافة (0.01) مول (1.3gm) من الترفتالديهيد الى (0.02) مول (1.8gm) من الانيلين أو أحد معوضاته في الايثانول المطلق (10ml) مع حامض الخليك الثلجي (2ml) وتم تصعيد مزيج التفاعل لمدة (6) ساعات ومن ثم ركز المزيج وذلك بتبخير المذيب و ترك ليبرد في درجة حرارة الغرفة حيث تكون الراسب، رشح الراسب و أعيدت بلورته من الميثانول

[21]. بعض الخصائص الفيزيائية موضحة في الجدول 1.

جدول 1: الخصائص الفيزيائية لقواعد شيف (a₁₋₅).

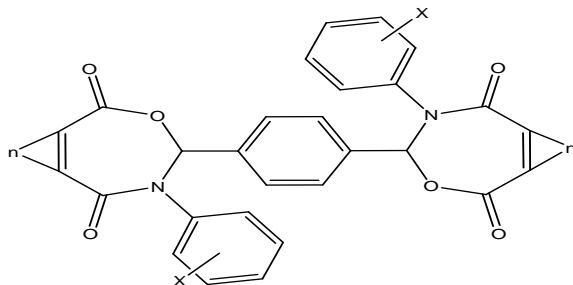


Comp. No.	X	Compound Name	Molecular Formula	Color	M.P. °C	Yield %
a ₁	H	1,1'-(1,4-phenylene) bis (N-phenyl methanimine)	C ₂₀ H ₁₆ N ₂	Deep Red	128-130	75
a ₂	3-NO ₂	1,1'-(1,4-phenylene)bis (N-(3-nitrophenyl)methanimine)	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₄	Orange	95-97	55
a ₃	3,5-diOCH ₃	1,1'-(1,4-phenylene)bis(N-(3,5-dimethoxyphenyl)methanimine)	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄	Yellow	67-69	72
a ₄	2,4-diCl	1,1'-(1,4-phenylene)bis(N-(2,4-dichlorophenyl)methanimine)	C ₂₀ H ₁₂ N ₂ Cl ₄	Light Brown	156-158	54
a ₅	4-OCH ₃	1,1'-(1,4-phenylene)bis (N-(4-methoxyphenyl)methanimine)	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂	Deep Brown	162-144	68

2.2.2 تحضير مركبات 3,1-أوكسازيين (b₁₋₁₀):

حضرت هذه المركبات من خلال أذابة (0.01) مول من المركبات (a₁₋₅) في (35ml) من الايثانول المطلق مع (0.02) مول (1.9gm و 2.9gm) من انهيدريد المالك والفتاليك ثم صعد المزيج لمدة (8) ساعات ركز وبرد باستخدام الثلج ثم رشح الراسب وجفف وأعيدت بلورته من الايثانول المطلق [22]. بعض الخصائص الفيزيائية مبينة في الجدول 2.

جدول 2: الخصائص الفيزيائية لمركبات 3,1 - أوكسازيبين (b₁₋₁₀).



Com. No.	X	N	Compound Name	Molecular Formula	Color	M.P. °C	Yield %
b ₁	H	0	2,2'-(1,4-phenylene)bis(3-phenyl-2,3-dihydro-1,3-oxazepine-4,7-dione)	C ₂₈ H ₂₀ N ₂ O ₆	Brown	172-174	80
b ₂	3-NO ₂	0	2,2'-(1,4-phenylene)bis(3-(3-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1,3-oxazepine-4,7-dione)	C ₂₆ H ₁₈ N ₄ O ₁₀	Deep Red	190-193	87
b ₃	3,5-diOCH ₃	0	2,2'-(1,4-phenylene)bis(3-(3,5-dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3-oxazepine-4,7-dione)	C ₃₂ H ₂₈ N ₂ O ₁₀	Deep Red	199-202	79
b ₄	2,4-diCl	0	2,2'-(1,4-phenylene)bis(3-(2,4-dichlorophenyl)-2,3-dihydro-1,3-oxazepine-4,7-dione)	C ₂₈ H ₁₆ N ₂ O ₆ Cl ₄	Red	223-225	92
b ₅	4-OCH ₃	0	2,2'-(1,4-phenylene)bis(3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3-oxazepine-4,7-dione)	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₈	Brown	263-264	73
b ₆	H	CH=C H- CH=C H	3,3'-(1,4-phenylene)bis(4-phenyl-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione)	C ₃₆ H ₂₄ N ₂ O ₆	Deep Brown	122-124	67
b ₇	3-NO ₂	CH=C H- CH=C H	3,3'-(1,4-phenylene)bis(4-(3-nitrophenyl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione)	C ₃₆ H ₂₂ N ₄ O ₁₀	Deep Red	143-145	73
b ₈	3,5-diOCH ₃	CH=C H- CH=C H	3,3'-(1,4-phenylene)bis(4-(3,5-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione)	C ₄₀ H ₃₂ N ₂ O ₁₀	Brown	178-180	81
b ₉	2,4-diCl	CH=C	3,3'-(1,4-phenylene)bis(4-(2,4-dichlorophenyl)-3,4-	C ₃₆ H ₂₀ N ₂ O ₆ Cl ₄	Brown	245-247	45

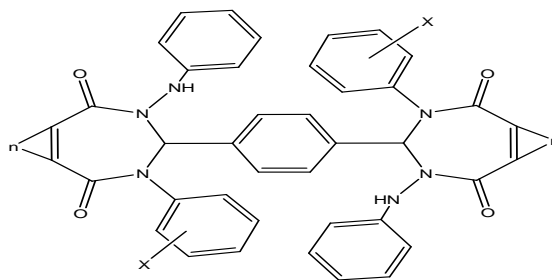
Com. No.	X	N	Compound Name	Molecular Formula	Color	M.P. °C	Yield %
		H- CH=C H	dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione)				
b₁₀	4- OCH ₃	CH=C H- CH=C H	3,3'-(1,4-phenylene)bis(4-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,3]oxazepine-1,5-dione)	C ₃₈ H ₂₈ N ₂ O ₈	Deep Brown	168-170	55

2.2.3 تحضير مركبات 3,1- دايابين (c₁₋₁₀):

تم تحضير هذه المركبات من اذابة (0.01) مول من مركبات 3,1- اوكسازين (b₁₋₁₀) في (20ml) من الايثانول المطلق وأذيب (0.02) مول (2.16gm) من فنييل هيدرازين في (10ml) من الايثانول المطلق مع اضافة محلول كربونات الصوديوم (10%) وصعد المزيج لمدة (5) ساعات ومن ثم ركز محلول التفاعل وبرد ورشح الراسب المتكون وجفف وغسل بثنائي اثير مع اثير اسيتيت وأعيدت بلورته من الايثانول المطلق [23]. بعض الخصائص الفيزيائية موضحة في الجدول

3.

جدول 3: الخصائص الفيزيائية لمركبات 3,1- دايابين (c₁₋₁₀)



Com. No.	X	n	Compound Name	Molecular Formula	Color	M.P. °C	Yield %
c₁	H	0	2,2'-(1,4-phenylene)bis(1-phenyl-3-(phenylamino)-2,3-dihydro-1H-1,3-diazepine-4,7-dione)	C ₄₀ H ₃₂ N ₆ O ₄	Brown	166-168	81
c₂	3-NO ₂	0	2,2'-(1,4-phenylene)bis(1-(3-nitrophenyl)-3-(phenylamino)-2,3-dihydro-1H-1,3-diazepine-4,7-dione)	C ₄₀ H ₃₀ N ₈ O ₈	Deep Brown	144-146	68
c₃	3,5-diOC H ₃	0	2,2'-(1,4-phenylene)bis(1-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-(phenylamino)-2,3-dihydro-1H-	C ₄₄ H ₄₀ N ₆ O ₈	Brown	175-177	41

Com. No.	X	n	Compound Name	Molecular Formula	Color	M.P °C	Yield %
			1,3-diazepine-4,7-dione)				
c ₄	2,4-diCl	0	2,2'-(1,4-phenylene)bis(1-(2,4-dichlorophenyl)-3-(phenylamino)-2,3-dihydro-1H-1,3-diazepine-4,7-dione)	C ₄₀ H ₂₈ N ₆ O ₄ Cl ₄	Brown	-236 234	56
c ₅	4-OCH ₃	0	2,2'-(1,4-phenylene)bis(1-(4-methoxyphenyl)-3-(phenylamino)-2,3-dihydro-1H-1,3-diazepine-4,7-dione)	C ₄₂ H ₃₆ N ₆ O ₆	Deep Red	-207 205	24
c ₆	H	CH=CH - CH=CH	3,3'-(1,4-phenylene)bis(2-phenyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,3]diazepine-1,5(2H)-dione)	C ₄₈ H ₃₄ N ₆ O ₄	Light Brown	167- 170	87
c ₇	3-NO ₂	CH=CH - CH=CH	3,3'-(1,4-phenylene)bis(2-(3-nitrophenyl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,3]diazepine-1,5(2H)-dione)	C ₄₈ H ₃₂ N ₈ O ₈	Deep Brown	162- 164	73
c ₈	3,5-diOC H ₃	CH=CH - CH=CH	3,3'-(1,4-phenylene)bis(2-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,3]diazepine-1,5(2H)-dione)	C ₅₂ H ₄₂ N ₆ O ₈	Brown	220- 222	49
c ₉	2,4-diCl	CH=CH - CH=CH	3,3'-(1,4-phenylene)bis(2-(2,4-dichlorophenyl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,3]diazepine-1,5(2H)-dione)	C ₄₈ H ₃₀ N ₆ O ₄ I ₄	Deep Grey	210- 212	32
c ₁₀	4-OCH ₃	CH=CH - CH=CH	3,3'-(1,4-phenylene)bis(2-(4-methoxyphenyl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,3]diazepine-1,5(2H)-dione)	C ₅₀ H ₃₈ N ₆ O ₄	Light Brown	187 dec.	57

2.2.4 الفعالية البايولوجية لبعض من المركبات المحضرة:

تمت دراسة تأثير بعض المركبات المحضرة في هذا البحث على نمو أنواع من البكتريا السالبة لصبغة كرام (Gram-negative bacteria) مثل *Escherichia coli* و *P.aeruginosa* و الموجبة لصبغة كرام (Gram-positive bacteria) مثل *S.aureus* و *S.pyogene* و اختيرت هذه الجراثيم نظراً لتأثيرها في الحقل الطبي إذ أنها تسبب عدداً من الامراض وكذلك تختلف في طبيعتها مقاومتها للمضادات الحيوية والمواد الكيمو علاجية. وتمت دراسة حساسية المركبات باستعمال طريقة الانتشار

في الوسط الزراعي [24] أذ حضر (Modified agar diffusion method) المحورة في الوسط الزراعي المغذي وعقم بجهاز الاوتوكليف ووزع هذا الوسط على الاطباق وترك ليتصلب وحضن عند درجة حرارة (37 درجة مئوية) لمدة (24 ساعة) للتأكد من عدم تلوثها ثم تم تلقيح الاطباق بالعزلات البكتيرية بطريقة النشر ثم وضعت في الحاضنة لمدة ساعة واحدة ومن ثم حفرت الاطباق بمعدل ثلاث حفر في محيط كل طبق واضيف في كل حفرة احد التراكيز ادناه من محاليل المواد المحضرة باستخدام مذيب (DMSO). ثم حضنت بدرجة حرارة (37 درجة مئوية) حيث تم استخدام مادة Ampicillin كمادة قياسية ل(Gram-negative bacteria) ومادة Oxacillin كمادة قياسية ل(Gram-positive bacteria) [25].

أظهرت نتائج الاختبار أن جميع المركبات أظهرت آثار مضادة للجراثيم ولكن بتأثير متفاوت حسب نوع المركب ونوع الجراثيم, حيث أظهر النوع (*P.aeruginose*) مقاومة نوعاً ما لجميع المركبات وبمختلف التراكيز عدا المركب (c₈) حيث أظهر تأثير تمثل بنتيجة تثبيط بقطر من 10 - 20 mm كما أظهرت الجراثيم لجميع أنواعها مقاومة ضد المركب (a₂) وأظهر المركب (b₁₀) تأثير مميزاً ضد جميع أنواع الجراثيم, لاحظ الجدول 4.

S = تمثل نتيجة قطر التثبيط اكبر من 20 mm.

M = تمثل نتيجة قطر التثبيط من 10-20 mm.

R = تمثل نتيجة قطر التثبيط اصغر من 5-10 mm.

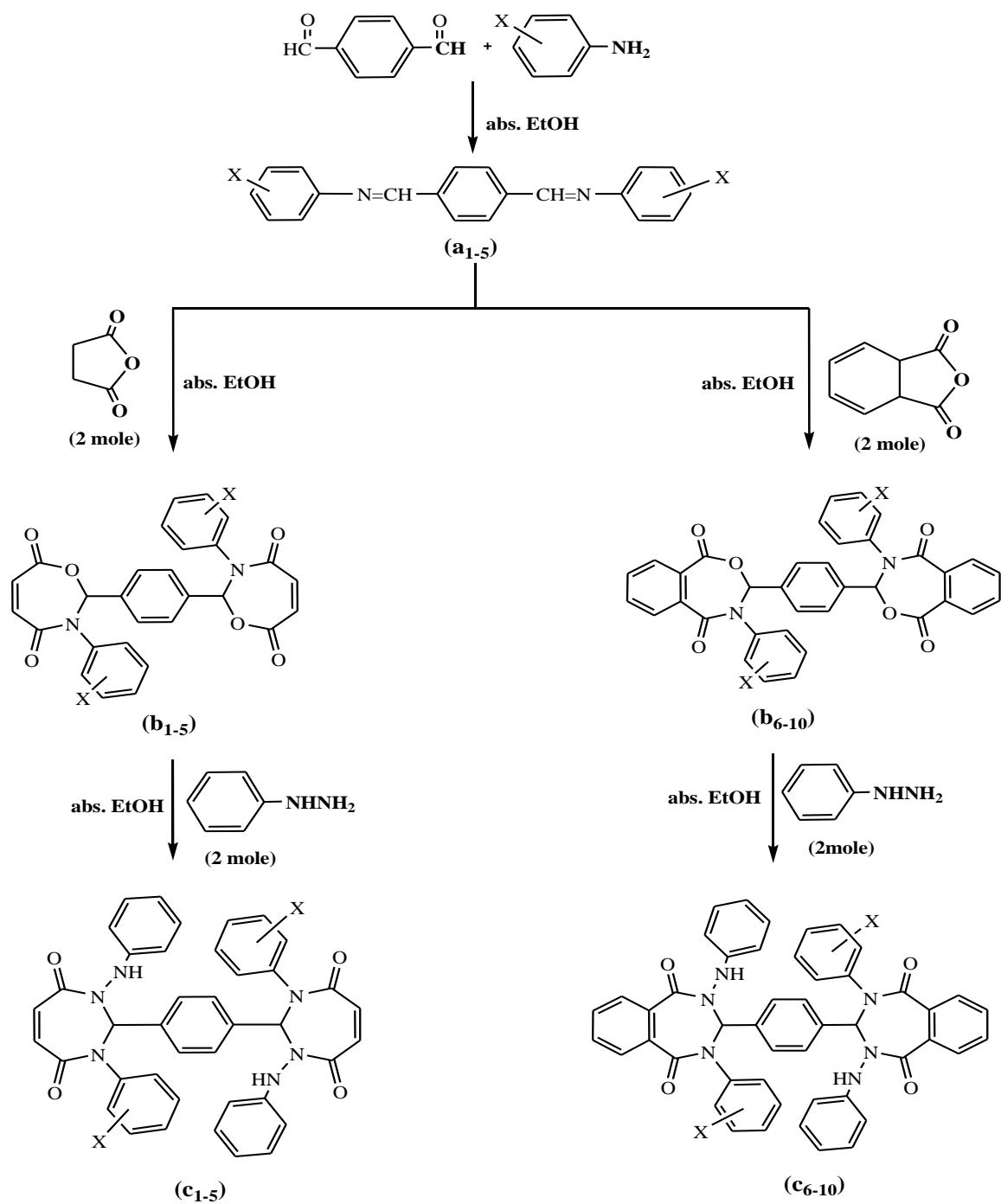
جدول 4: الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة.

Comp. No.	Conc. Mg/ml	Gram - positive Bacteria		Gram- negative Bacteria	
		<i>S.aureus</i>	<i>S.pyogenes</i>	<i>P.aeruginose</i>	<i>E.coli</i>
a ₁	0.5	S	M	R	M
	0.05	S	R	R	M
	0.005	R	R	R	R
a ₂	0.5	R	M	R	R
	0.05	R	R	R	R
	0.005	R	R	R	R
b ₃	0.5	M	S	R	M
	0.05	M	M	R	R
	0.005	R	M	R	R
b ₄	0.5	M	M	M	M
	0.05	M	R	M	R
	0.005	M	R	M	R

Comp. No.	Conc. Mg/ml	Gram - positive Bacteria		Gram- negative Bacteria	
		<i>S.aureus</i>	<i>S.pyogenes</i>	<i>P.aeruginose</i>	<i>E.coli</i>
		R	R	R	R
b₁₀	0.5	S	M	S	M
	0.05	S	M	S	R
	0.005	S	R	M	R
c₂	0.5	M	M	R	S
	0.05	M	R	R	M
	0.005	R	R	R	R
c₃	0.5	M	M	M	S
	0.05	R	M	M	S
	0.005	R	R	R	M
c₈	0.5	M	R	M	S
	0.05	R	R	M	S
	0.005	R	R	M	R
c₉	0.5	R	R	R	M
	0.05	R	R	R	S
	0.005	R	R	R	M
c₁₀	0.5	R	S	M	S
	0.05	R	S	R	S
	0.005	R	M	R	S
DMSO	-	-	-	-	-
Ampicillin				16	14
Oxacillin		12	12		

3. النتائج والمناقشة:

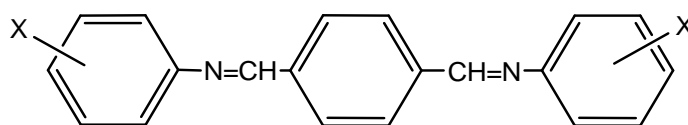
أمكن تحضير قواعد شيف للترفتالديهيد من تفاعله مع الاتيلين و معوضاته في الايتانول المطلق كمنظف وفي وسط حامضي ومنها 1- اوكسازين لانهيديد المالك و أنهيديد الفثاليك ومن ثم مفاعلة مركبات الاوكسازين مع مولين من الفنيل هيدرازين ومعوضاته لتحضير مركبات 1,3- دايازين وكما موضح في المخطط التالي.



X= H, 3-NO₂, 3,5-diOCH₃, 2,4-diCl, 4-OCH₃

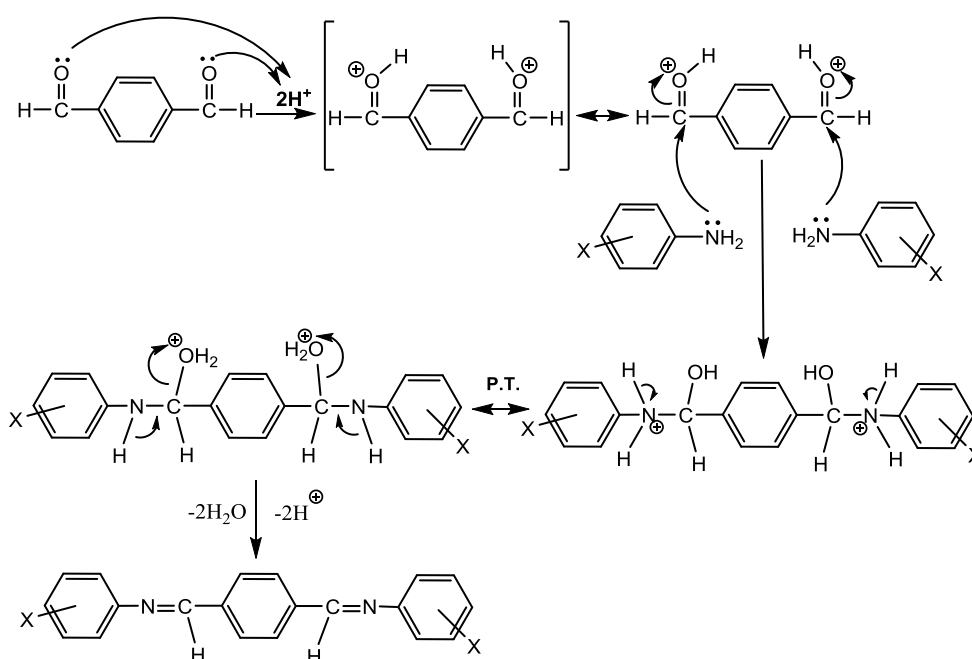
المخطط 1: تحضير قواعد شيف للترفتالديهيد و مشتقات 3،1-أوكسازين (b₁₋₁₀) و 3،1-دايازين (c₁₋₁₀).

3.1 تشخيص قواعد شيف (a₁₋₅):



تم تحضير قواعد شيف (a₁₋₅) وذلك من تفاعل الترفثالديهايد مع مولين من الانيلين و معوضاته و اضافة (2ml) من

حامض الخليك الثلجي في الايثانول المطلق كوسط للتفاعل وحسب الميكانيكية المقترحة الآتية:



X= H, 3-NO₂, 3,5-diOCH₃, 2,4-diCl, 4-OCH₃

تتلخص ميكانيكية الاضافة بخطوتين الاولى هي مهاجمة المزدوج الالكتروني غير المشارك لمجموعة الامين على ذرتي

كاربون مجموعة الكاربونيل في الترفثالديهايد اما الخطوة الثانية فهي حذف جزيئي ماء لتكوين آصرة الأروميتين [26]

(C=N). تم تشخيص هذه المركبات من خلال بعض الخصائص الفيزيائية وبتقنية الاشعة تحت الحمراء حيث لوحظ اختفاء

حزم الامتصاص للمجموعة (NH₂) العائدة للأنيلين وكذلك حزمة مجموعة الكاربونيل في الترفثالديهايد وقد لوحظ ظهور حزمة

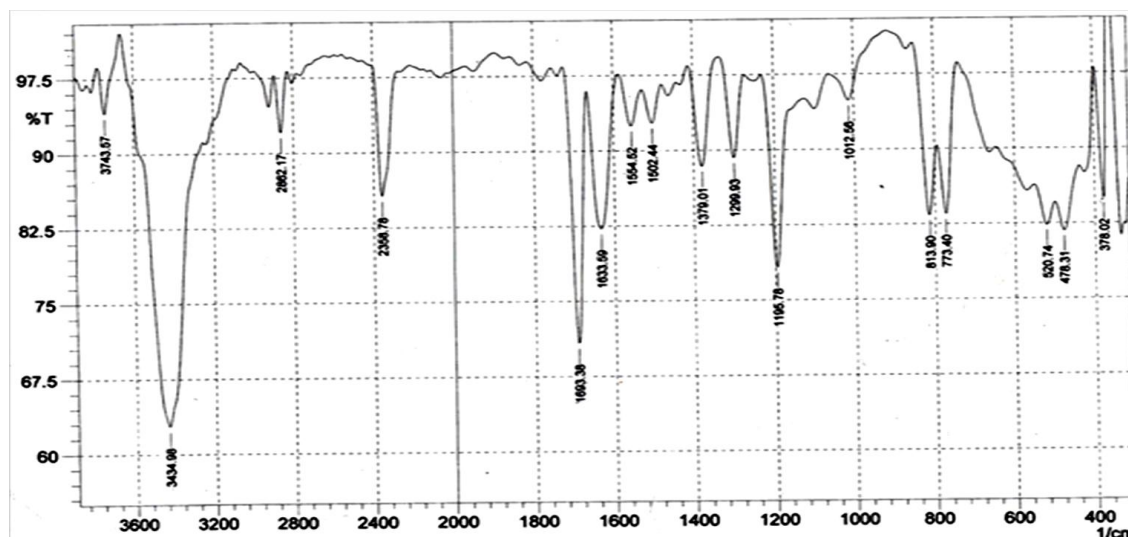
مط الآصرة (C=N) عند (1665-1615 cm⁻¹) [27] لاحظ الشكل 1 والذي يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء لمركب

الترفثالديهايد و الشكل 2 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (a₃). وكان أمتصاص مجموعة (=CH) الاروماتية ضمن

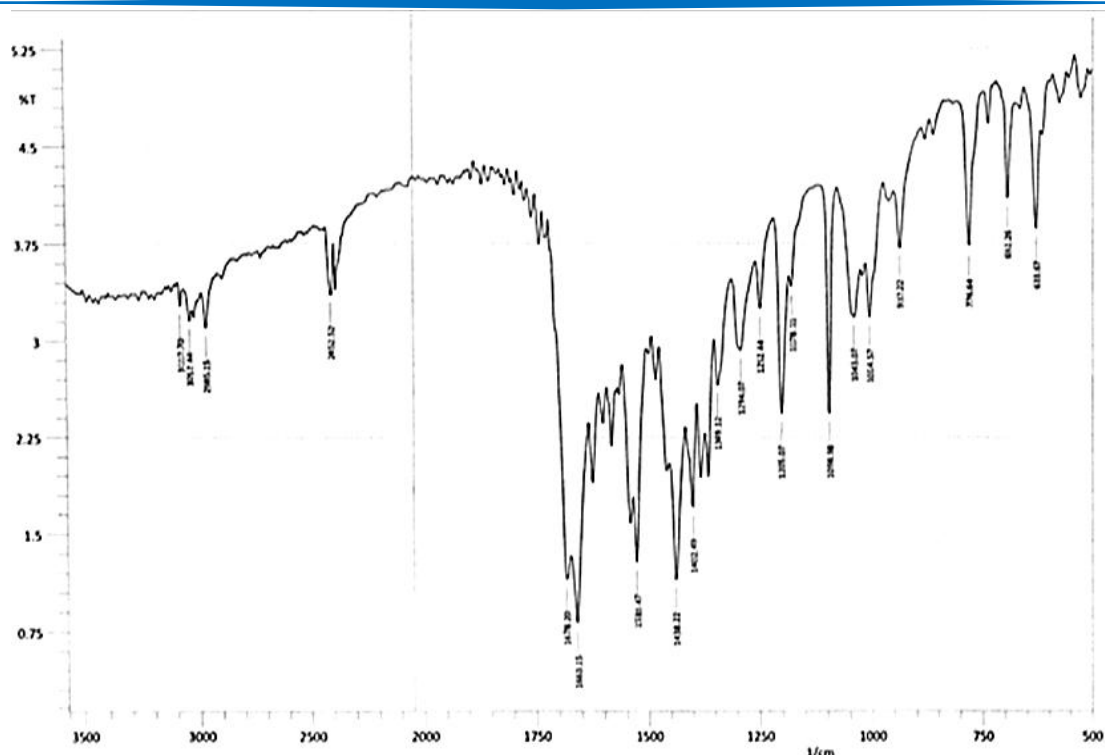
مدى ($3098-3035\text{cm}^{-1}$) والتي ظهرت كحزمة ضعيفة، أما الحزمة عند ($1582-1476\text{cm}^{-1}$) فهي تعود للأصرة ($\text{C}=\text{C}$) العائدة للحلقة الأروماتية. الجدول 5 يوضح امتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء.

جدول 5: قيم امتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء لقواعد شيف (a₁-5).

Com. No.	X	$\nu \text{ C}=\text{N}$ cm^{-1}	$\nu =\text{CH}$ cm^{-1}	$\nu \text{ Ar}$ $\text{C}=\text{C}$ cm^{-1}	Others
a ₁	H	1623	3048	1537	
a ₂	3-NO ₂	1665	3080	1476	(NO ₂ Smy) 1350 (Asmy) 1572
a ₃	3,5-diOCH ₃	1663	3057	1530	C-O-C) 1205(
a ₄	2,4-diCl	1615	3056	1582	(C- Cl) 755
a ₅	4-OCH ₃	1618	3078	1520	(C-O-C) 1085



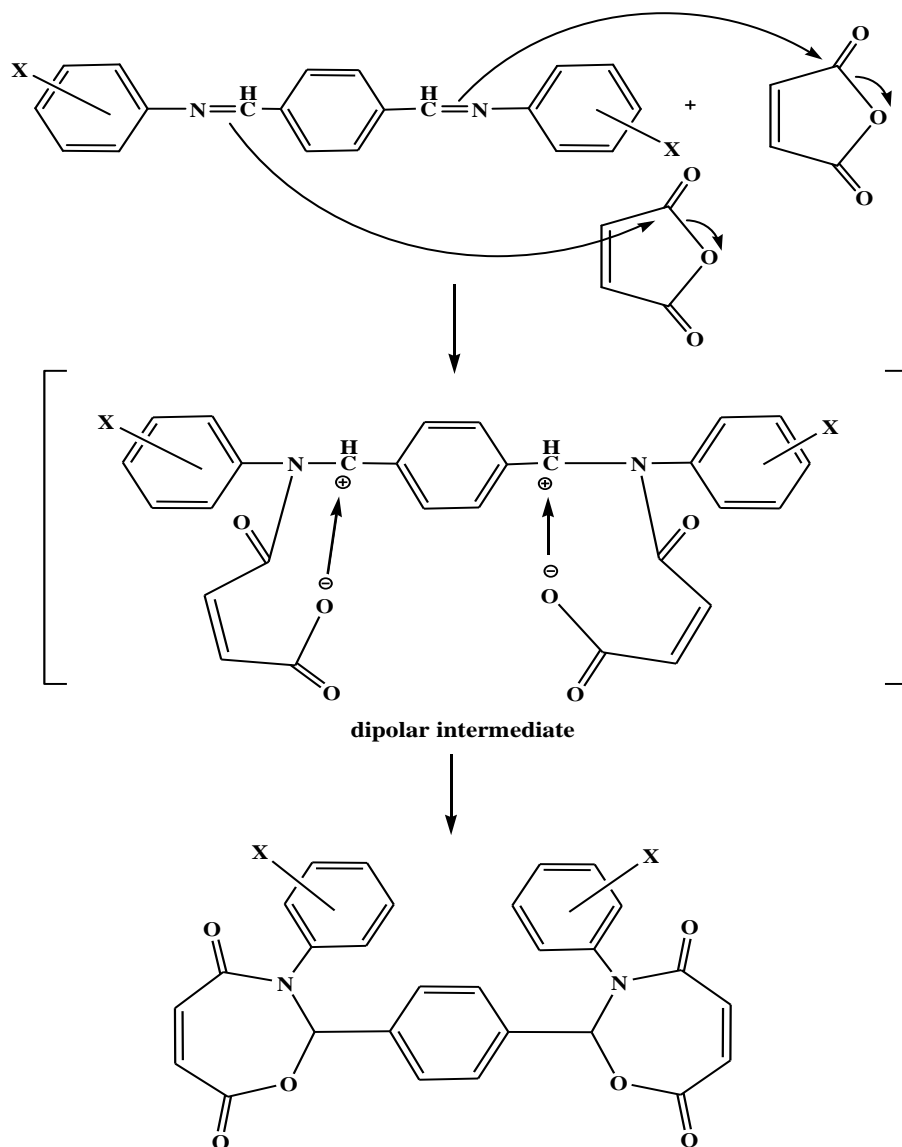
شكل 1: طيف الأشعة تحت الحمراء للترفتالديهايد.



شكل 2: طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (a3).

3.2 تشخيص مركبات 3,1 اوكسازين (b1-10):

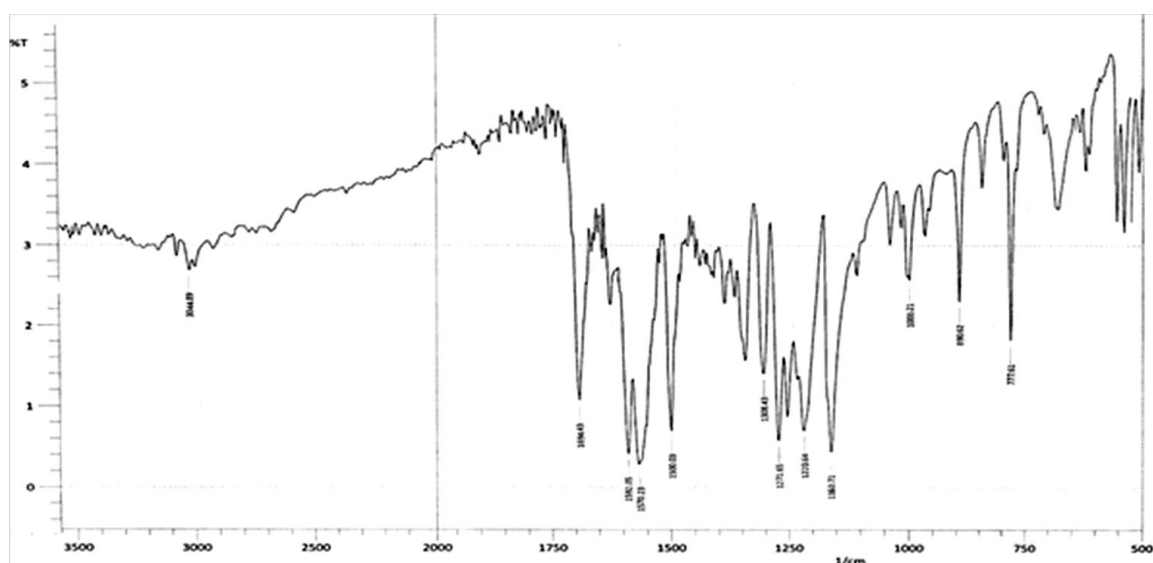
أمكن تحضير هذه المركبات تفاعل قواعد شيف (a1-5) مع مولين من انهيدريد المالك و انهيدريد الفثاليك باستخدام الايثانول المطلق مع التصعيد، حيث يحدث التفاعل من خلال ميكانيكية الهجوم النيوكليوفيلي للمزدوج الالكتروني لذرة النايتروجين في قاعدة شيف على مجموعة الكاربونيل لانهيدريد المالك او الفثاليك ليعطي المركب الوسطي ثنائي القطب والذي بدوره يتحول الى حلقة الاوكسازين [28] وكما موضح في أدناه:



لقد أمكن تشخيص هذه المركبات عن طريق بعض الخصائص الفيزيائية وطيف الأشعة تحت الحمراء حيث لوحظ اختفاء
 حزمة الامتصاص العائدة لمجموعة الامين (C=N) ظهرت حزم مط مجموعة كاربونيل اللاكتون ضمن المنطقة (cm⁻¹
 1725-1673) وحزم مط مجموعة كاربونيل اللاكتام عند (cm⁻¹ 1667-1516) [29] والحزم عند (cm⁻¹ 1586-1494)
 تعود لمط مجموعة (C=C) في الحلقة الاروماتية، لاحظ الشكل 3 الذي يمثل طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (b₄)
 الجدول 6 يوضح امتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء.

جدول 6: قيم امتصاص طيف الاشعة تحت الحمراء لمركبات 1,3-أوكسازيين (b₁-10).

Com. No.	X	ν C=O cm ⁻¹ Lactone	ν C=O cm ⁻¹ Lactame	ν =CH cm ⁻¹	ν Ar C=C cm ⁻¹	Others
b ₁	H	1673	1530	3052	1532	
b ₂	3-NO ₂	1695	1555	3097	1572	ν (NO ₂ Smy) 1342 ν (Asmy) 1575
b ₃	3,5-diOCH ₃	1710	1667	3127	1568	ν (C-O-C) 1233
b ₄	2,4-diCl	1694	1592	3044	1500	ν (C- Cl) 777
b ₅	4-OCH ₃	1708	1527	3068	1515	ν (C-O-C) 1095
b ₆	H	1686	1546	3056	1535	
b ₇	3-NO ₂	1725	1595	3109	1586	ν (NO ₂ Smy) 1392 ν (Asmy) 1546
b ₈	3,5-diOCH ₃	1699	1516	3037	1494	ν (C-O-C) 1204
b ₉	2,4-diCl	1679	1618	3067	1532	ν (C- Cl) 735
b ₁₀	4-OCH ₃	1717	1542	3096	1567	ν (C-O-C) 1105

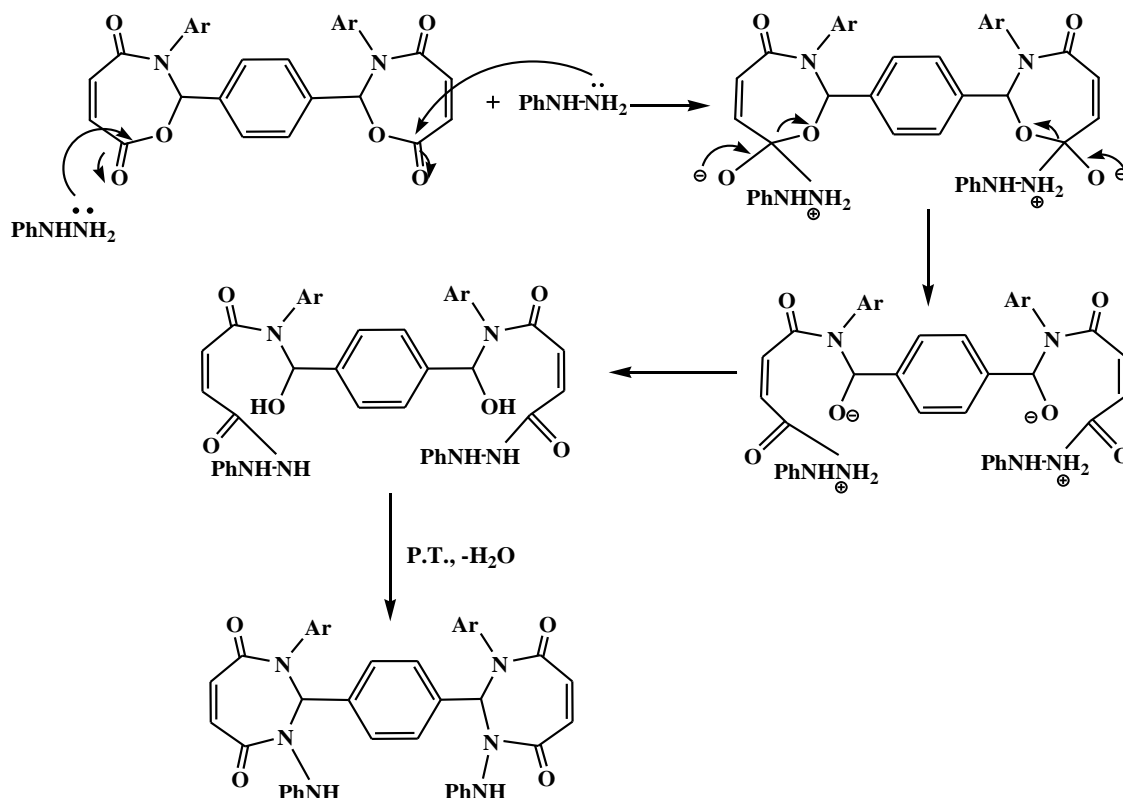


شكل 3: طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (b₄).

3.3 تشخيص مركبات 3,1- دايازينين (C₁-10):

لقد أمكن تحضير هذه المركبات من مفاعلة مركبات 1,3 - اوكسازينين (b₁-10) مع مولين من فنيل هيدرازين في وسط

قاعدي وباستخدام الايثانول المطلق كوسط للتفاعل وحسب الميكانيكية الموضحة في أدناه:



تم تشخيص هذه المركبات عن طريق بعض الخصائص الفيزيائية وطيف الاشعة تحت الحمراء حيث لوحظ ظهور حزم

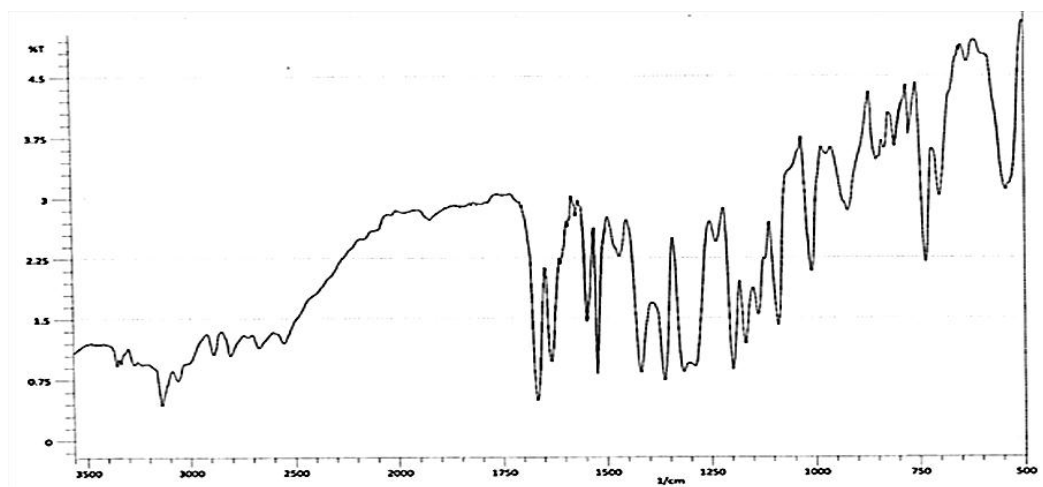
عند (1656 - 1546 ¹-cm) تعود لمط مجموعة الكربونيل في اللاكتام (-N-CO-) وقد لوحظ اختفاء حزم مط مجموعة

الكربونيل في اللاكتون وأما الحزم عند (1598-1476 ¹-cm) فهي تعود لمط الاصرة (C=C) للحلقة الاروماتية و أخيراً فقد

ظهرت حزم عند (3375-3292 ¹-cm) تعود لمط الاصرة (N-H) كما هو موضح في الجدول 7. لاحظ الشكل 4.

جدول 7: قيم امتصاص طيف الاشعة تحت الحمراء لمركبات 1,3- دايازين (C₁₋₁₀).

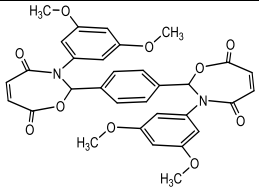
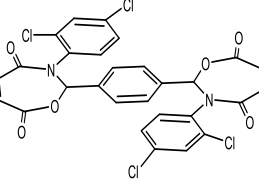
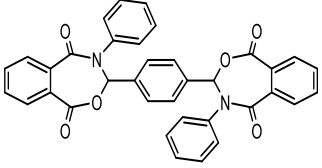
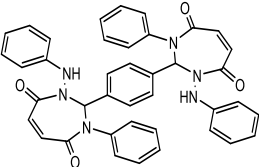
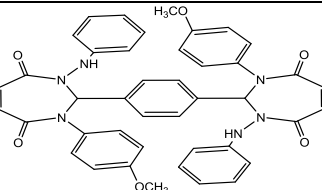
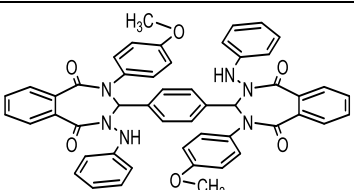
Com. No.	X	ν N-H	ν C=O Lactame	ν =CH	ν Ar C=C	Others
c ₁	H	3365	1562	3078	1534	
c ₂	3-NO ₂	3297	1645	3029	1598	ν (NO ₂ Smy) 1322 ν (Asmy) 1584
c ₃	3,5-diOCH ₃	3315	1656	3156	1476	ν (C-O-C) 1265
c ₄	2,4-diCl	3369	1642	3147	1522	ν (C- Cl) 742
c ₅	4-OCH ₃	3292	1598	3098	1498	ν (C-O-C) 1110
c ₆	H	3375	1546	3164	1570	
c ₇	3-NO ₂	3329	1595	3115	1534	ν (NO ₂ Smy) 1345 ν (Asmy) 1578
c ₈	3,5-diOCH ₃	3316	1612	3084	1499	ν (C-O-C) 1215
c ₉	2,4-diCl	3334	1618	3029	1520	ν (C- Cl) 739
c ₁₀	4-OCH ₃	3326	1583	3096	1547	ν (C-O-C) 1125

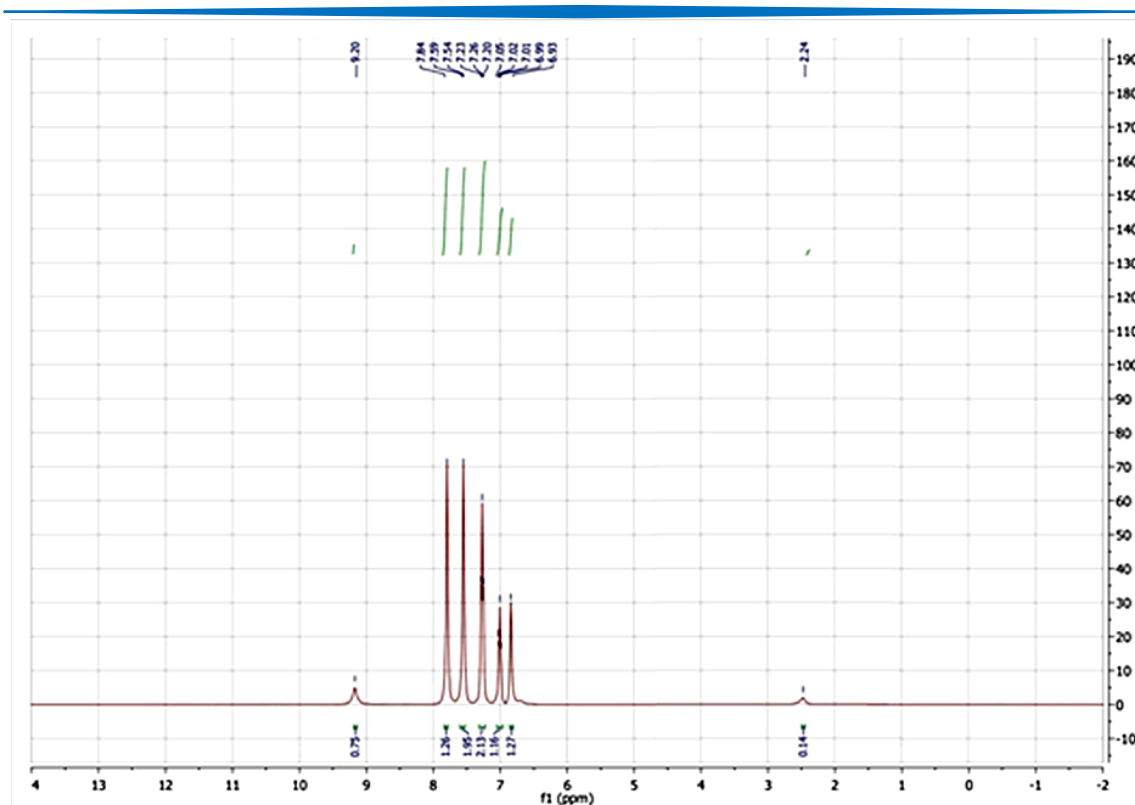


شكل 4: طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (C₄).

أما طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ($^1\text{H NMR}$) فقد أظهر أزلحه الاشارات الخاصة بالمركبات المتفاعلة وظهور اشارات عند قيم جديدة تتناسب وتركيب المركبات الناتجة، وقد لوحظ عدم ظهور أشاره المرجع (TMS) وذلك بسبب تصفيرها عند القياس من المصدر [30]، لاحظ جدول 8 وشكل 5 حيث تمثل طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب (C_1) وقد أعطت نتائج التحليل الدقيق للعناصر (C.H.N) نتائج تتناسب مع ما هو متوقع، لاحظ جدول 9.

جدول 8: قيم امتصاص طيف الرنين المغناطيسي ($^1\text{H NMR}$) لبعض المركبات المحضرة.

Com. No.	Structures	$^1\text{H NMR}$ Spectral data(δ ppm)
b ₃		OCH ₃ = 3.5 (12H, singlet), Ar and (CH=CH) = 6.55-7.62 (14H, multiple) N-CH-O = 7.92 (2H, singlet)
b ₄		Ar and (CH=CH) = 6.85-8.01 (14H, multiple) N-CH-O = 7.95 (2H, singlet)
b ₆		Ar = 6.62-8.30 (24H, multiple) N-CH-O = 8.39(2H, singlet)
c ₁		Ar , N-CH-N and (CH=CH) = 6.93-7.84 (30H, multiple) NH= 9.20 (2H, singlet)
c ₅		OCH ₃ = 3.76 (6H, singlet) Ar, (CH=CH) and N-CH-N = 6.78-8.23 (10H, multiple) NH= 10.28 (2H, singlet)
c ₁₀		OCH ₃ = 3.22 (6H, singlet) Ar, and N-CH-N = 6.92-7.65 (10H, multiple) NH= 9.88 (2H, singlet)



شكل 5: طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب (c1).

جدول 8: التحليل الدقيق للعناصر (C.H.N) لبعض المركبات المحضرة.

Comp. No.	Molecular Formula	Found			Calculated		
		C%	H%	N%	C%	H%	N%
b ₁	C ₂₈ H ₂₀ N ₂ O ₆	70.02	4.18	5.84	70.00	4.16	5.83
b ₄	C ₂₈ H ₁₆ N ₂ O ₆ Cl ₄	54.56	2.61	4.57	54.54	2.59	4.54
b ₅	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₈	64.02	4.83	5.62	64.00	4.80	5.60
b ₇	C ₃₆ H ₂₂ N ₄ O ₁₀	64.50	3.30	8.37	64.47	3.28	8.35
b ₁₀	C ₃₈ H ₂₈ N ₂ O ₈	71.27	4.39	4.38	71.25	4.37	4.37
c ₁	C ₄₀ H ₃₂ N ₆ O ₄	72.72	4.85	12.73	72.72	4.84	12.72
c ₂	C ₄₀ H ₃₀ N ₈ O ₈	63.15	3.96	14.74	63.15	3.94	14.73
c ₄	C ₄₀ H ₂₈ N ₆ O ₄ Cl ₄	60.31	3.53	10.56	60.30	3.51	10.55
c ₈	C ₅₂ H ₄₂ N ₆ O ₈	69.40	5.08	10.13	69.39	5.06	10.12
c ₉	C ₄₈ H ₃₀ N ₆ O ₄ Cl ₄	64.42	3.37	9.40	64.42	3.35	9.39

4. الاستنتاجات:

تم في هذه الدراسة تحضير مشتقات جديدة من 1و3- أوكسازين-4 و7- ثنائي اون و 1و3- ديازين-4 و7- ثنائي اون باستخدام معوضات مختلفة وجديدة. وظهر تشخيص هذه المشتقات نتائج تتوافق مع تركيبها المتوقع. و لأهمية هذه المركبات ومن خلال عرض الفعالية البيولوجية لهذا النوع من المركبات وكذلك قياس الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة فأن من المتوقع ان يكون لها فعالية جديدة غير مكتشفة وهذا ما سنعمل عليه في المستقبل.

المصادر

- [1] AA. Al-Kadhimi, AJ. AL-Hamdany and SS. Jasim, "*Synthesis and Antibacterial Evaluation of Bis-pyrrolidinyl Ketones*", Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, (3)1, 908 (2012).
- [2] P. Rathelot, P. Vanelle, M. Gasquet, F. Delmas, MP. Crozet and P. Timon-David, "*Synthesis of novel functionalized 5-nitroisoquinolines and evaluation of in vitro antimalarial activity*", European Journal of Medicinal Chemistry, 30(6), 503 (1995).
- [3] CVB. Martins, DL. da Silva, ATM. Neres, TFF. Magalhaes,GA. Watanabe and LV. Modolo, "*Curcumin as a promising antifungal of clinical interest*", Journal of Antimicrobial Chemother, 63(2), 337 (2009).
- [4] CVB. Martins, MA. de Resende, DL. da Silva, TFF. Magalhaes, LV. Modolo and RA. Pilli, "*In vitro studies of anticandidal activity of goniothalamine enantiomers*", Journal Appl Microbiol, 107(4), 1279 (2009).
- [5] AO. De Souza, FCS. Galetti, CL. Silva, B. Bicalho, MM. Parma and SF. Fonseca, "*Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds*", Quim Nova, 30(7), 1563 (2007).



- [6] SN. Pandeya, D. Sriram, G. Nath and E. de Clercq, "*Synthesis and antimicrobial activity of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with pyrimidine*", IL Farmaco, 54(9), 624 (1999).
- [7] PH. Wang, JG. Keck, EJ. Lien and MMC. Lai. Design, "*synthesis testing and quantitative structure–activity relationship analysis of substituted salicylaldehyde Schiff bases of 1-amino-3-hydroxyguanidine tosylate as new antiviral agents against coronavirus*", Journal of Medicinal Chemistry, 33(2), 608 (1990).
- [8] D. Sriram, P. Yogeeswari, NS. Myneedu and V. Saraswat. Abacavir prodrugs, "*microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities*", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16(8), 2127 (2006).
- [9] Guan-Yeow Yeap, Abdul Karim-Talaq Mohammad and Hasnah Osman, "*Synthesis, spectroscopic and mesomorphic studies on heterocyclic liquid crystals with 1,3-oxazepine-4,7-dione, 1,3-oxazepane-4,7-dione and 1,3-oxazepine-1,5-dione cores*", Journal of Molecular Structure, 982(3), 33 (2010).
- [10] A. K. Fahad and Al. Jobary, "*decarboxylation of 9,10- anthraquinone iminoacetic acid Their Spiro oxazepin derivative*", PhD Thesis, University of Tikrit, Iraq, (2005).
- [11] Zainab Amer Sallal and Hasan Thamer Ghanem, "*Synthesis of New 1,3-Oxazepine Derivatives Containing Azo Group*", Journal of Kufa for Chemical Science 2, 11 (2011).
- [12] B. Basavaraju, H. S. B. Naik and M. C. Prabhakara, "*Transition Metal Complexes of Quinolino[3,2-b]benzodiazepine and Quinolino[3,2-b]benzoxazepine: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Studies*", Bioinorganic Chemistry and Applications, 1(10), 1 (2007).
- [13] Martin_Kratzel, " *Synthesis of 5a,11b-propanonaphtho[1,2-e][1,2]oxazepines as potential opioid analgesics*", Journal of Chemical Society Perkin Trans 1, 0, 1541 (1994).



- [14] IS. Gibbs, A. Heald, H. Jacobson, D. Wadke and I. Weliky, "*Physical characterization and activity in vivo of polymorphic forms of 7-chloro-5, 11-dihydrodibenz[b, e][1,4]oxazepine-5-carboxamide, a potential tricyclic antidepressant*", Journal of Applied Pharmaceutical Science, 65(9), 1380 (1976).
- [15] US Patent "*Tricyclic Antihistamines with Potent Anti-Allergic Activity*", 11-12, Issued on 02 Mar, (2011).
- [16] Atef A Abdel-Hafez and Basel A. Abdel-Wahab, "*5-(4-Chlorophenyl)-5,6-dihydro-1,3-oxazepin-7(4H)-one derivatives as lipophilic cyclic analogues of baclofen: Design synthesis, and neuropharmacological evaluation*", Bioorganic & medicinal Chemistry, 16(17), 7983 (2008).
- [17] K. Bajajt, V. K. Srivastava and A. Kumar, "*Synthesis of 1,5-Benzothia/Oxazepine as Potent Neuroleptic Agents*", Indian Journal of Chemistry. Section B: Organic Chemistry, Including Medical Chemistry, 42, 1149 (2003).
- [18] G.W.H. Chesman and S.G Gremberg, "*Synthesis and characterization of -5,6-dihydro-7h-pyrolol[1,2-d][1,4]benzodiazepine-6-one*", Journal of Heterocyclic Chemistry, 16, 241 (1979).
- [19] Min Xie, Ren G. Lapidus, Mariola Sadowska, Martin J. Edelman & Ramachandra S. Hosmane, "*Synthesis, anticancer activity, and SAR analyses of compounds containing the 5:7-fused 4,6,8-triaminoimidazo[4,5-e][1,3]diazepine ring system*", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 24(12), 2595 (2016).
- [20] Peng Zhang, Ning Zhang, Brent E. Korba and Ramachandra S. Hosmane, "*Synthesis and in vitro anti-hepatitis B and C virus activities of ring-expanded ('fat') nucleobase analogues containing the imidazo[4,5-e][1,3]diazepine-4,8-dione ring system*", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15(24), 5397 (2005).



- [21] Sawsan Hydar Haji, "*Preparation of Some Schiff Bases, Azo, Oxazepine Compounds, Identification, and Avdreation of Biological Activity*", M.Sc. Thesis, Tikrit University, Iraq,(2010).
- [22] Gazwan H. Al-Somaidaie, Fawzi H. Al-Obaidy & Bushra A. Khear Allah, "*Synthesis and Characterization of Some New 1,3-Oxazepine-4,7-dione Derivatives and Study their Antibacterial Activity*", Tikrit Journal of Pharmaceutical Sciences, 7(1), 15 (2011).
- [23] Iman K. Naeem and Ezzat H. Zimam, "*Synthesis, Characterization and Study Antibacterial Activity of some New 1,3- oxazepine and 1,3-diazepine Derivatives*", Der Pharma Chemica, 9(21), 86 (2017).
- [24] A. W. Bauer, W. A. M. Kirby, J. S. Sherris and M. Turk, "*Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method*", American Journal of Clinical Pathology, 45(4), 493 (1966).
- [25] J. Vandepitte, K. Engback, P. Pio,t and CC. Hench, "*Basic laboratory procedures inclinical bacteriology*", World Health Organization, Geneva, Switzerland, 78 (1991).
- [26] M. Calzadilla A. Malpica and T. Cordova, "*Effect of structure on reactivity in oxime formation of benzaldehydes*", Journal of Physical Organic Chemistry, 12(9), 708 (1999).
- [27] G. Sorates, "*Infrared Characteristic group Freqyencies*", John Wiely and Sons.Ltd., (1980).
- [28] R. M. Silversteih, G. C. Bassler and T. C. Morrill, "*Spectromet ric identification of organic compounds*", 3rd Ed., John Wiley and sons, Inc, New York, 100 (1974).
- [29] Iman A. Yass, "*Synthesis of substitutead 1,3-Oxazepine and 1,3-Diazepine Via Schiff Bases for Selfamethoxazole drug*", Kerbala Journal of Pharmaceutical Sciences, 1, 49 (2010).



-
- [30] Mohammed Faisal Ghazi, "*Synthesis of Heterocyclic Compounds derived from Chalconoywad and Di(Benzylidene and Alylidene) and Evaluation of their Biological Activity*", M.Sc. Thesis, University of Tikrit, Iraq, (2018).