

تحضير عدد من مركبات 1،3،4-أوكسادايازول المشتقة من 2-هيدروكسي لبيدين

أحمد خضر أحمد*	سعيد عبد القادر سعيد	أمجد احمد جمعة
قسم الكيمياء	قسم الكيمياء	قسم الكيمياء
كلية التربية / جامعة الموصل	كلية العلوم / جامعة الموصل	كلية العلوم/جامعة الموصل
الاستلام	تاريخ القبول	
2005/6/7	2005/9/18	

Abstract

Substituted 1,3,4-oxadiazol are well known to have biological activities ,and to have important uses in the medicin ,agriculturel and industrial .Several compounds of this groups were synthesized from 2-hydroxy lepidine derivatives.The structure of the new compounds were established on bases of spectral and physical data.

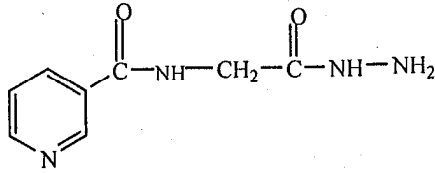
الملخص

تعد مشتقات 1،3،4-أوكسادايازول من المركبات المهمة نظراً لفعاليتها البيولوجية والطبية ولأهميتها الزراعية والصناعية [1] ،حضر في هذا البحث عدد من معوضات الأوكسادايازول وبأستعمال مشتقات 2-هيدروكسي لبيدين بوصفها مواد أولية. شخّصت تراكييب المركبات المحضرة الجديدة بالطرائق الطيفية والفيزيائية.

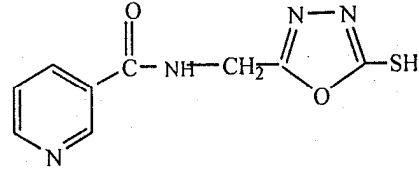
المقدمة

من الأسباب المهمة التي جعلت عدداً من الباحثين يعملون على تطوير طرائق جديدة لتحضير مشتقات الأوكسادايازول هي التطبيقات الواسعة لهذه المركبات وخاصة في المجال البيولوجي بوصفها مركبات دوائية وفي المجال الصناعي والزراعي. إذ أظهرت مجموعة من مشتقات الأوكسادايازول فعالية ضد مرض سرطان الدم [2]، كما أظهرت مشتقات أخرى فعالية ضد البكتريا [4،3] و الفطريات (*Aspergillusniger*) التي تسبب التسمم الغذائي [5] ،وأظهرت مشتقات أخرى

فعالية ضد الأنتهايات [6]. أما صناعياً فقد أستخدمت بوصفها مادة مازة في اعمدة الفصل [7]. حضرت معوضات الأوكسادايازول (2) من تفاعل الهيدرازيد (1) مع ثنائي كبريتيد الكاربون وبوجود قاعدة من خلال وسطية الزانثات [8].

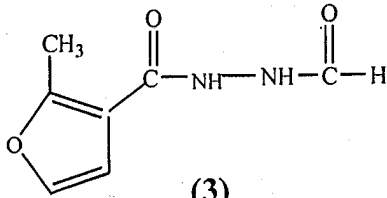


(1)

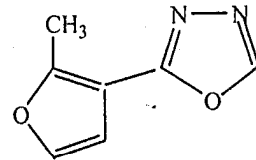


(2)

وكذلك حضرت معوضات الأوكسادايازول (4) من تفاعل معوضات 1-فورميل-2-معوضات هيدرازين (3) مع خماسي أوكسيد ثنائي الفسفور [9].

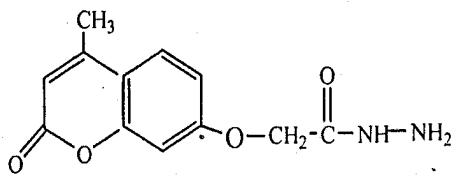


(3)

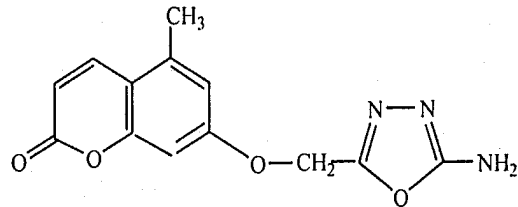


(4)

وكذلك حضرت معوضات الأوكسادايازول (6) من تفاعل الهيدرازيد (5) مع بروميد السيانوجين [10].



(5)



(6)

حضر في هذا البحث عدد من معوضات الأوكسادايازول عن طريق أكسدة قواعد شيف المحضرة من تفاعل هيدرازيد 2-ميثوكسي لبيدين وبأستخدام ثنائي أوكسي الرصاص .

الجزء العملي

قيست درجات الانصهار باستخدام جهاز (Gallenkamp) وهي غير مصححة، كما قيس طيف الأشعة تحت الحمراء باستخدام (Bruker ,FT-IR,Spectrometer, Tensor 27).

تحضير 4-مثيل كاربوستايريل(2-هيدروكسي لبيدين) (7) [11]

يسخن (15 سم³) من حامض الكبريتيك المركز في دورق دائري مناسب باستخدام حمام مائي عند درجة حرارة (70-75 م°)، ثم يضاف عند هذه الدرجة (0.05 مول، 10 غم) من الأستيواسيتانليد تدريجياً مع التحريك مدة (10-15) دقيقة، يصعد المزيج الى درجة (95 م°) مدة (30) دقيقة، يبرد الناتج الى درجة حرارة (60-65 م°) ويضاف الى ماء مثلج مع التحريك. يفصل الراسب بالترشيح ويغسل أربع مرات بالماء ومرتين بالميثانول. تعاد بلورة الراسب من الأيثانول (99%) ليعطي راسباً أبيض درجة إنصهاره (219-222 م°)، المنشورة (222-224 م°)، النسبة المئوية (91%).

تحضير α (2-ليبيدينوكسي) خلات الأثيل (8) [12]

يصعد مزيج من المركب (7) (0.37 مول، 5.9 غم) و (0.37 مول، 5.12 غم) من كربونات البوتاسيوم الألامائية و (0.37 مول، 6.25 غم) من برومو خلات الأثيل في (100 سم³) من الأسيتون الجاف مدة (18 ساعة). يبرد المحلول ويرشح ثم يبخر المذيب تحت الضغط المخلخل وتعاد بلورة الراسب المتكون من الأيثانول المطلق ليعطي بلورات بيض ذات درجة إنصهار (127-130 م°)، النسبة المئوية (84%).

تحضير α (2-ليبيدينوكسي) هيدرازيد حامض الخليك (9) [12]

يصعد مزيج من (0.1 مول، 24.5 غم) من الأستر (8) مع (0.15 مول، 7.26 سم³) من الهيدرازين المائي (99%) في (100 سم³) من الأيثانول المطلق مدة (10 ساعات). يبرد المحلول ثم يبخر المذيب تحت الضغط المخلخل، وتعاد بلورة الراسب المتكون من الأيثانول ليعطي راسباً أبيض-مصفرأ درجة إنصهاره (234-236 م°)، النسبة المئوية (87%).

تحضير N'-أريليدين-α (2-ليبيدينوكسي) هيدرازيد حامض الخليك (10a-h) [13] يصعد مزيج من (0.001 مول) من الهيدرازيد (9) مع (0.001 مول) من الألكدهايد الأروماتي في (25)

الأيثانول المطلق مدة (3 ساعات). يبرد المحلول ويرشح الراسب المتكون، ثم يجفف الراسب وتقاس درجة إنصهاره.

الجدول (1): الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية لمشتقات N'-اريلدين- α -(2-ليبيدينوكسي)

هيدرازيد حامض الخليك (10a-h)

IR KBr ν^{-1} سم			الصيغة الجزيئية	النسبة المئوية (%)	M.P (°م)	X	رقم المركب
C=N	C=O	N-H					
			C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	62	280-277	H	10a
1644	1708	3446	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	74	290-288	2-OH	10b
1588	1677	3445	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₄	55	294-292	4-NO ₂	10c
1594	1679	3440	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄	82	288-286	2-OH,4-OMe	10d
1595	1699	3446	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	86	264-262	4-OMe	10e
1594	1679	3375	C ₁₉ H ₁₆ N ₃ O ₂ Cl	56	278-276	4-Cl	10f
1608	1676	3446	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	96	250-246	4-N(Me) ₂	10g
1586	1693	3447	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	52	230-228	2,3-(OMe) ₂	10h

تحضير-5-اريل-2-(ليبيدينوكسي مثيل)-1,3,4-أوكسادايازول (11a-h) [14]

يضاف (0.01 مول) من أحد المركبات (10a-h) الى (40سم³) من حامض الخليك الثلجي مع التحريك المستمر، ثم يضاف (0.01 مول، 2.39غم) من ثنائي أوكسيد الرصاص (PbO₂) ويحرك مزيج التفاعل باستخدام محرك مغناطيسي بدرجة حرارة (25م°) مدة (3 ساعات). بعد ذلك يضاف الى وسط التفاعل (200غم) من الثلج و(100سم³) من الماء ويترك الى اليوم التالي، يرشح الراسب المتكون ويجفف وتقاس له درجة الأنصهار. أما في حالة عدم ترسب الناتج مباشرة فيتم إستخلاص الناتج باستخدام البنزين الذي يبخر باستخدام جهاز التقطير تحت الضغط المخلخل ليعطي الراسب الذي يجفف وتقاس درجة إنصهاره.

الجدول (2): الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية لمشتقات -5-اريل-2-(ليبيدينوكسي مثيل)-

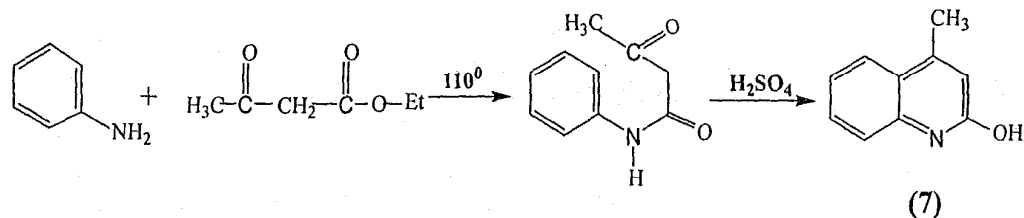
1,3,4-أوكسادايازول (11a-h)

IR KBr ν^{-1} سم		الصيغة الجزيئية	النسبة المئوية (%)	M.P (°م)	X	رقم المركب
C-O-C	C=N					
1275	1593	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂	58	270-268	H	11a
		C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃	27	251-250	2-OH	11b
1270	1588	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₄	99	239-238	4-NO ₂	11c
1167	1589	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄	19	245-244	2-OH,4-OMe	11d
1252	1550	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃	17	*	4-OMe	11e
1272	1594	C ₁₉ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl	88	183-180	4-Cl	11f
1252	1549	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄	16	*	2,3-(OMe) ₂	11h
1252	1546	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂	58	*	2-N(Me) ₂	11g

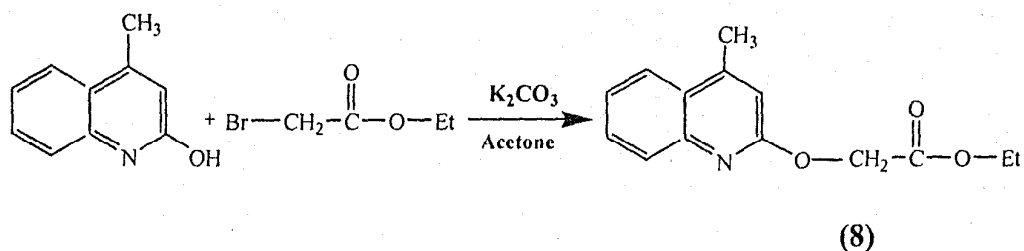
(*) مواد زيتية

النتائج والمناقشة

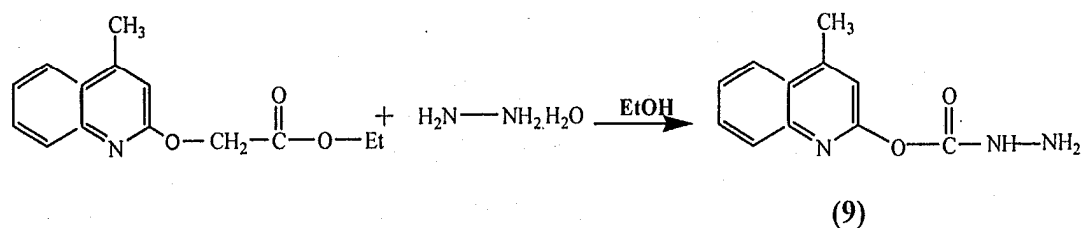
استخدم في هذا البحث عدداً من مشتقات الليبيدين بوصفها نواة لتحضير عدد من المركبات خماسية الحلقة غير المتجانسة، إذ اعتمدت خطة البحث على تحضير المركب 2- هيدروكسي ليبيدين (7) من خلال تفاعل كنور الذي يتضمن تحولق الأسيستوانليد بوجود حامض الكبريتيك المركز.



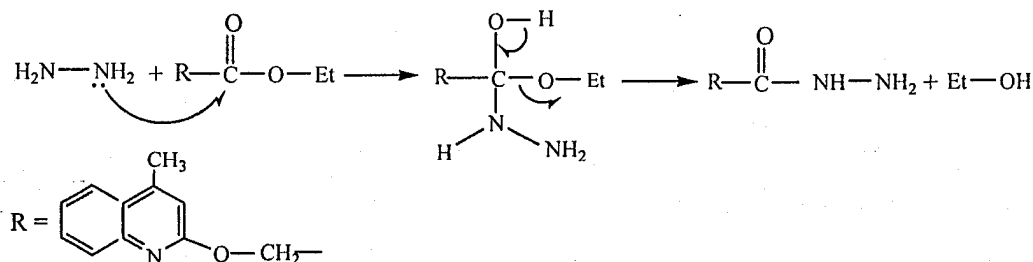
تم التأكد من صحة تركيب معوض الليبيدين (7) بالطرائق الكيمائية والطيفية، إذ أعطى كشف الفينولات نتيجة موجبة للتأكيد على وجود مجموعة الهيدروكسيل، وفي طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) اعطى حزمة عند (1562 سم⁻¹) تعود الى تردد مط الأصرة (C=N). كما ظهرت حزمة مط عريضة عند (3313 سم⁻¹) تعود الى مجموعة الهيدروكسيل (OH). حضر الأستر (8) من خلال الأزاحة النيكليوفيلية للبروم في مركب برومو خلات الأثيل بواسطة مجموعة الهيدروكسيل في المركب 2- هيدروكسي ليبيدين (7).



شخص الأستر الناتج (8) باستخدام الكشوفات الكيمائية [15] وذلك باستخدام كشف هيدروكزومات الحديدك الذي أعطى كشفاً موجباً. كما شخص الأستر طيفياً باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء. إذ أظهر إختفاء حزمة مجموعة الهيدروكسيل (OH) العائدة للمركب 2- هيدروكسي ليبيدين في المنطقة (3313 سم⁻¹) وظهور حزم المط (1733 سم⁻¹) العائدة لمجموعة كاربونيل الأستر. فضلاً عن ظهور حزمة عند التردد (1109 سم⁻¹) تعزى الى مط مجموعة (C-O-C) وحزمة عند التردد (1562 سم⁻¹) تعزى الى مط (C=N). حضر الهيدرازيد (9) من الأستر مع الهيدرازين المائي (99%) وحسب المعادلة الآتية:



يعد تفاعل الهيدرازين مع الأستر تفاعل تعويض نيوكليوفيلي على ذرة الكربون في كربونيل الأستر إذ يتكون مركب وسطي يعاني من حذف مجموعة الأيثوكسيد ليكون مشتق الهيدرازيد كما هو موضح في الميكانيكية الآتية:

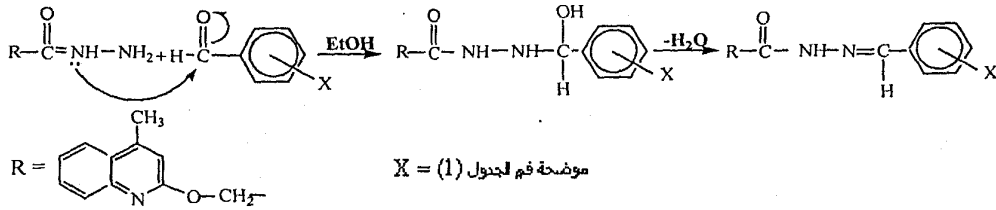


شخص الهيدرازيد بالطرائق الطيفية، إذ أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزماً متعددة عند الترددات (1653 سم⁻¹) تعزى الى إهتزاز مط مجموعة كربونيل الأמיד مع إختفاء مط كربونيل الأستر، وحزم مط أخرى عند التردد (3241 سم⁻¹) تعزى الى مط مجموعة (NH) فضلاً عن ظهور حزمة عند التردد (1564 سم⁻¹) تعزى الى مط مجموعة (C=N) [16-17].

كما لوحظ أن تردد إمتصاص مجموعة الكربونيل قد أزيح الى تردد أوطأ (1653 سم⁻¹) مقارنة بامتصاص مجموعة الكربونيل في الأستر (1733 سم⁻¹) ويعزى ذلك الى وجود ظاهرة الرنين في حالة الهيدرازيد التي تعمل على تقليل صفة الأصرة المزدوجة (C=O) فيقل ثابت قوة الأصرة وينخفض ترددها [18].

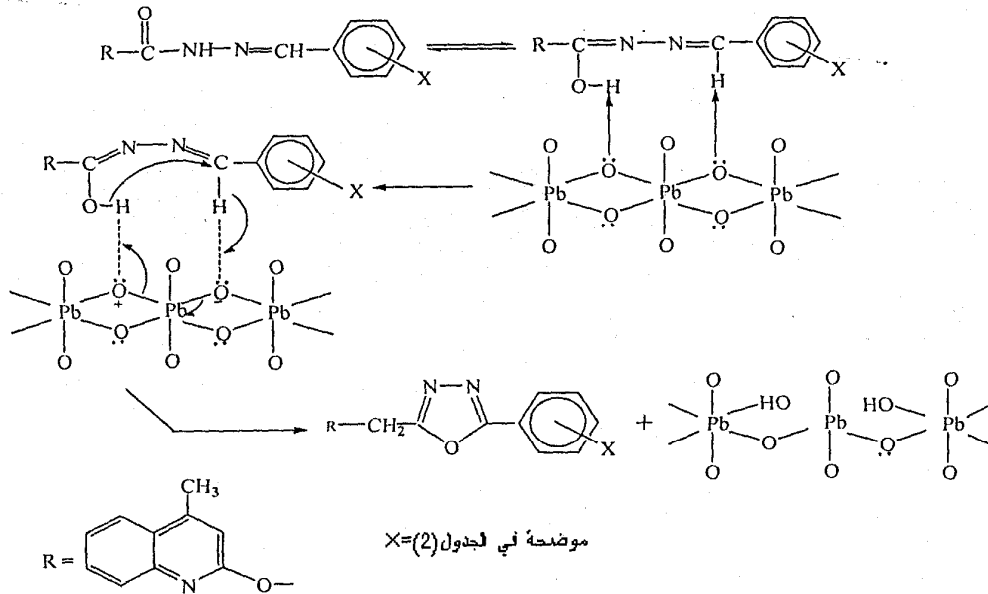


حضرت المركبات (10a-h) وذلك من خلال تفاعل الهيدرازيد مع عدد من معوضات الألديهيدات الأروماتية، وتعد هذه المركبات من قواعد شيف الأروماتية إذ أن التفاعل يسير بحسب الميكانيكية المقترحة الآتية:

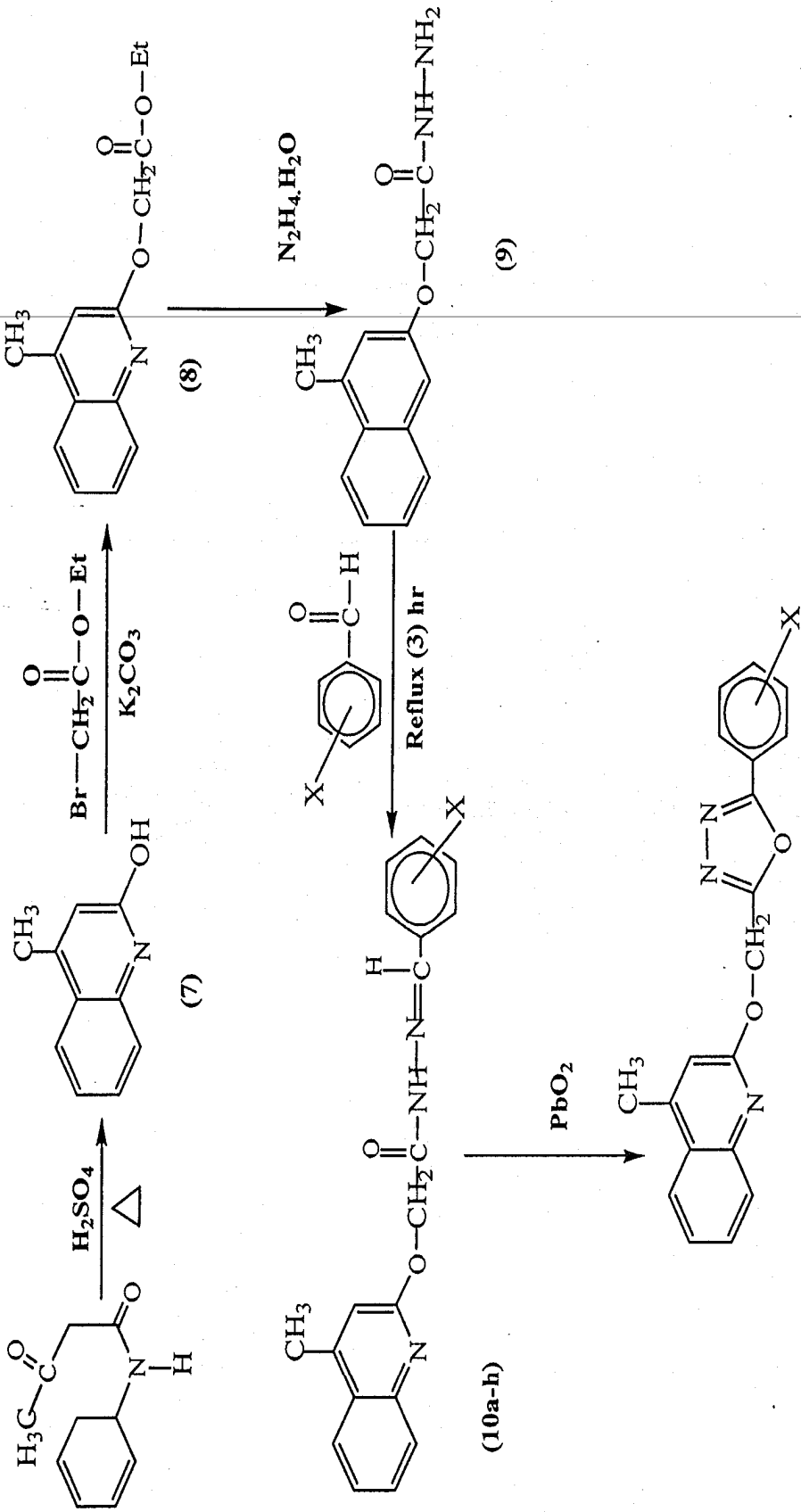


شخصت هذه المركبات عن طريق طيف الأشعة تحت الحمراء ، إذ إتضح من خلال هذا الطيف ظهور حزم جديدة ومميزة لهذه المركبات عند المواقع المحصورة ما بين (1644-1586 سم⁻¹) تعود لتردد إهتزاز المط للمجموعة (C=N)، وحزمة عند المواقع ما بين (1708-1676 سم⁻¹) تعود لتردد المط لمجموعة الكاربونيل (C=O)، هذا فضلاً عن الحزمة التي تعود لمجموعة (N-H) عند المواقع المحصورة ما بين (3447-3375 سم⁻¹).

اما مركبات الأوكساديازول (11a-h) فقد حضرت عن طريق أكسدة قواعد شيف (10a-h) باستخدام ثنائي أوكسيد الرصاص في حامض الخليك الثلجي ويعتقد أن التفاعل يسير وفقاً للميكانيكية [19] المقترحة الأتية:



إذ يلاحظ حدوث عملية إختزال لذرة الرصاص من حالة التأكسد (+4) الى حالة التأكسد (+2). شخصت مركبات الأوكساديازول عن طريق إستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء، إذ أظهر إهتزازاً لهذه المركبات عند الترددات المحصورة ما بين (1275-1167 سم⁻¹) تعود الى إهتزاز المط لمجموعة (C-O-C)، هذا فضلاً عن الحزم عند المواقع ما بين (1594-1546 سم⁻¹) تعود لمجموعة (C=N)، والى جانب ماتقدم يلاحظ من خلال هذا الطيف إختفاء تردد مجموعة الكاربونيل مما يدل على تكون مركب الأوكساديازول.



(11a-h)

موضحة في الجدول (1,2) X =

مخطط بوضوح تحضير مركبات 1,3,4-أوكسدايازول

References

1. A .R.Katritzky and C.W.Reez, "Comprehensiv heterocyclic chemistry;Synthesis and uses of heterocyclic compounds",Pergmon press Ltd.,England ,6,427,(1984).
2. A.Mansour,M.Eaid and S.A.M.Khalil, Molecules,8,744-755,(2003) ,(internet).
3. M.A.Salama, F.M.A.Moti, A.A.G.Ghattas and A.Abdullah ,Egypt.J. Chem.,24,1,47-51,(1981).
4. A.H.El-masry, H.H.Fahmy and S.H.Ali, Molecules,5,1429-1438,(2002), (internet).
5. R.B.Pathak, U.Srivastava and S.C.Rahl, J.Indian Chem.,Soc., LIX.776,(1982).
6. A.El.Azzouny, Y.A.Makled and H.Bartsch,"Synthesis and pharmacological evalution of fenamate analogues: 1,3,4-oxadiazol-2-ones and thions", Introductory Symposium on Medicinal Chemistry.(2004).(internet).
7. C.K.Lai and Y.C.K., "Heterocyclic1,3,4-oxadiazol as columnar cor", Tylor and Francis Group,29,915-920,(2002).(internet).
8. Ahmad Kh. Ahmad, Ph.D.Thesis, College of Education,University of mosul,Iraq,(1998).
- 9.A.Shafiee, E.Naimi, P.Mansobi, F.P.Foroumadi and M.Shekari, J.Heterocyclic Chem.,32,1235,(1995).
10. A.Omari, M.Sc.Thesis, College of Education, University of Mosul,Iraq,(2001).
11. A.I.Vogel,"Practical Organic Chemistry", Low and Brydon Ltd., London,855, (1972).
12. M.I.Husain, M.K.Shukla and S.K.Agrawal, J.Indian Chem., Soc., LVI,306-307,(1979).
13. A.K.Sen-Gupta and K.Hajela, J. Indian Chem., Soc., LVIII,690,(1981).

14. M.M.Dutta, B.N.Joswami and J.C.S.Kataky, J.Heterocyclic Chem.,23,793, (1986).
- 15 . جون ب انتريكين ونيكولاس كيرونيز، ترجمة شندالة،موفق ياسين، صالح، روعة غياث الدين والجبور، نزار حسين،"تشخيص المركبات العضوية"، مديرية دار الكتب للطباعة والنشر، جامعة الموصل 166-211،(1986).
- 16 . النعيمي، كوثر حسين يوسف، مجلة التربية والعلم 13-45،(2000).
17. R.M.Silverstein, G.C.Bassler and T.C.Morrill,"Spectrometric Identification of Organic Compounds",3^{ed} Edn., John Willy and Sons, Inc., New York, 100-106 (1974).
18. B.F.Erlanger, W.V.Curran and N.Kokowasky, J.Am.,Chem.,Soc.,8,1128, (1958).
19. M.C.Day and J.Selbin,"Theoretical Inorganic Chemistry",2nd Edn., Van Nostrand Reinhold Co., Holland,287,(1969).