Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

تحضير بعض الحلقات السباعية غير المتجانسة الجديدة من قواعد شف لـ ٢،٦-ثنائي امينوبريدين بطريقة التشعيع المايكروويف وتقييم الفعالية البيولوجية

احمد موسى السلامي
جامعة تكريت/كلية العلوم/قسم الكيمياء
ahmedorganoo@yahoo.com

نهاد اسماعيل طه
جامعة كركوك/كلية العلوم/قسم الكيمياء
nihad1956@yahoo.com

الخلاصة

يتضمن البحث تحضير مركبات عضوية غير متجانسة جديدة و دراسة فعاليتها البيولوجية . وقد حضرت مشتقات من الحلقات السباعية(اوكسازبين) من خلال التفاعل ٩(A1-A9) من قواعد شف المحضرة مع حامض الماليك اللامائي في ظروف جافه باستخدام تشعيع المايكروويف . اما المواد الاولية (قواعد شف) فقد حضرت من خلال التفاعل بين ٢،٦-ثنائي امينو بريدين مع الالديهايدات اروماتية مختلفة وكيتونات بوجود كميات قليلية من حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد واستخدام تشعيع المايكروويف ايضا. تم دراسة الفعالية البيولوجية للمركبات محضرة باستخدام اربعة انواع مختلفة من البكتريا: المكورات العنقودية الذهبية ,سيدوموناس ايروجينوزا, كالبسيلا رئوي ,اشريشيا القولون.

كلمات الدالة: ٢،٦-ثنائي امينو بريدين, تشعيع المايكروويف , اوكسازبين , قواعد شف.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

1-المقدمة: Introduction

من خلال المسح المكتبي تبين بأن المركبات الحلقات غير المتجانسة المحضرة والتي تحتوي على نواة بريدين تمتلك صفات وفعالية بيولوجية وصيدلانية واسعة وقوية تجاه كثير من الامراض ,كمبيد ضد الفطريات [1] و ضد امراض السل [2], وضد الميكروبات [3], وكمبيد للحشرات [4].وكذلك يستخدم نواة٢-امينو بريدين لتحضير قواعد شيف [5] الذي يستخدم كمادة مخلابية مع المعادن ضد الامراض المسببه بواسطة البكتريا.اما نواة ٢،٦-ثنائي امين بريدين ايضا استخدمت لتحضير قواعد شيف مع معوضات من ١-نفثالديهايد[6] وتبين بان لها تأثيرات واسعة في مجال الامراض المسببة بواسطة انواع مختلفة من البكتريا. وعليه فأن تحضير مركبات قواعد شيف والحلقات غير متجانسة السباعية (الاوكسازبين) ذات نواة ٢،٦-ثنائي امينو بريدين سوف تكون لها تأثيرات وفعاليات بيولوجية واسعة في مختلفة الاتجاهات,حيث ان مركبات الاوكسازبين لها اهمية طبية وبيولوجية عالية جدا, ولها طيف واسع من الاستخدامات في مجال الدوائية والصيدلانية كما انه ,لها نشاط ضد السرطان [7] وفعالية مؤثرة ضد الفطريات والبكتيريا [8] ومعالجة امراض الكأبة [9].

قد حضرت مركبات قواعد شيف[10] والاوكسازبين[11] في هذا البحث باستخدام طرق الكيمياء الخضراء وذلك من خلال استخدام التشعيع بالمايكروويف لتقليل وقت التفاعل وتقليل الطاقة المستخدمة والتلوث البيئى وعدم استخدام مذيبات كيميائية اثناء التحضير و زيادة نسبة المنتوج[12].

2- الجزء العملي:

2.1 - الاجهزة والمواد الكيميائية المستخدمة:

أ- مطياف الاشعة تحت الحمراء(FTIR) ذات المدى (cm^{-1}(4000-400 باستخدام اقراص KBr على جهاز (FTIR-8400S Schimadzu Spectrophotometer) في جامعة صلاح الدين, مطياف بروتون (NMR) و كاربون (١٣)(C^{13}NMR) باستخدام جهاز (Bruker 400 MHz Ultrashirld) بوجود مادة قياسية(TMS) واستخدام مذيب (d_6-DMSO)

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

في جامعة ال-البيت , جهاز قياس درجات الانصهار (SMP11 Sturt)لقياس درجات الانصهار لكافة المركبات المحضرة.

ب- مواد الكيمائية المستخدمة في البحث هي نوع (reagent grade) تم تجهزها من شركات (Aldrich, Scharlau,Fluk)

2.2-تحضير قواعد شيف [13](A10-A1) Schiff base preparation

أ- تحضير قواعد شيف ($A_{1,2,3,4,5,6,7}$)

(1E,1`E),(N,N`)-(pyridin-2,6-diyl)bis-(substituted phenyl methanimine)

تم تحضير هذه الانواع من قواعد شيف , بمزج (0.002 مول,0.21 غم) من المادة الاولية ٢،٦-ثنائي امينو بريدين مع (0.004مول) من الالديهايدات الاروماتية المختلفة في بيكر حجم 50مل بوجود (5مل) من الايثانول المطلق مع اضافة(2-3) قطرات من حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد و بعد عملية المزج الجيد تم نقل البيكر مع المزيج الى داخل جهاز المايكروويف وتم تشعيع المزيج بشكل متقطعة لحين اكمال التفاعل . تم متابعة سير التفاعل باستخدام تقنية كروموتكرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) وبعد انتهاء التفاعل تم غسل الراسب بالماء البرد ورشح , بلور الراسب المتكون باستخدام الايثانول, ثم قيست درجات الانصهار وطيف تحت الحمراء كما في الجداول (١, ٣).

ب-تحضير قاعدة شيف (A8) (1E,1'E,2E,2'E)-N,N'-(pyridine-2,6-diyl)bis(3-phenylprop-2-en-1-imine) نفس طريقة العمل السابق , مع مزج (0.004,مول , 0.052 غم) من سيناماالديهايد.

ج- تحضير قاعدة شيف (A9) 1E,1'E)-N,N'-(pyridine-2,6-diyl)bis(1-(furan-2-yl)methanimine)

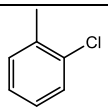
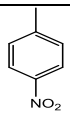
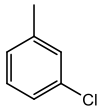
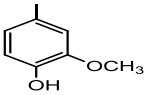
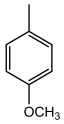
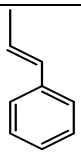
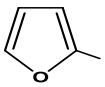
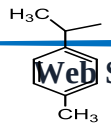
نفس طريقة العمل السابق, مع مزج (0.004مول, 0.038غم) من الفورفورال.

د- تحضير قاعدة شيف (A10) 1E,1'E)-N,N'-(pyridine-2,6-diyl)bis(1-(p-tolyl)ethan-1-imine)

نفس طريقة العمل السابق, مع مزج (0.004مول, 0.053غم) من ٤-مثيل اسيتوفينون

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

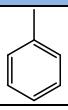
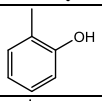
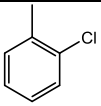
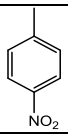
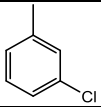
Preparation of oxazepine

Comp No.	Ar	Colour	m.p □	Time (min)	M.WI Power watt	Yield %
A_1		Yellow	230	2	380W	89
A_2		Orange	175	3	180W	91
A_3		Yellow	240	0.50	80W	93
A_4		Orange	260	5	80W	96
A_5		Yellow	182	1.5	180W	91.5
A_6		Brown	202	1	80W	92
A_7		Light-green	220	1	80W	88
A_8		Yellow orange	170	2.30	80W	93
A_9		Black	Dec	5	80W	90
A_{10}		Milky	166	2	80W	87

2.3- تحضير مشتقات الاوكسازبين [13] (A11-A19): مزج (0,0005 مول) من قواعد شيف المحضرة (A1-

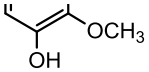
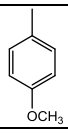
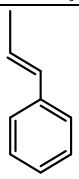
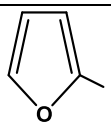
Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

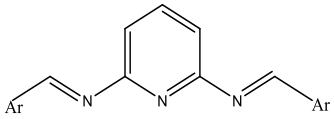
(A8 مع (0,1غم, 0.0001 مول) من حامض الماليك اللامائي في هاون خزفي صغير و جاف , وسحق المزيج سحقا جيدا حتى اصبح متجانساً في اللون وبشكل بلورات, بعدها نقل المزيج الى بيكر سعة(25مل) ,ووضع داخل جهاز المايكروويف وشعع المزيج لمدة معينة حتى تغير لون المسحوق(الوقت والطاقة المستخدمة كما في الجدول ٣), نقل بعدها خارج الجهاز وترك قليلا ليبرد ,غسلت المادة الناتجة بال بنزين وتم قياس درجة الانصهاره وطيف الاشعة تحت الحمراء. الثوابت الفيزياوية موضحة في الجداول رقم (3,2)

Comp. No.	Ar	Colour	M.P. ℃	Time (min)	MWI Watt W	Yield%
A_{11}		Yellow	248	5	450 W	91
A_{12}		Brown	216	20	450 W	93
A_{13}		Yellow	258	5	180 W	91
A_{14}		Brown	260	5	450 W	95
A_{15}		Yellow	225	8	380 W	90

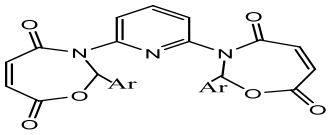
Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

جدول (1) بعض الثوابت الفيزيائية لمركبات ثنائي قواعد شيف (A10-A1)

						94
A_{17}		Brown	238	5	380 **W**	92
A_{18}		Brown	223	5	450 **W**	90
A_{19}		Black	dec	15	450 **W**	93



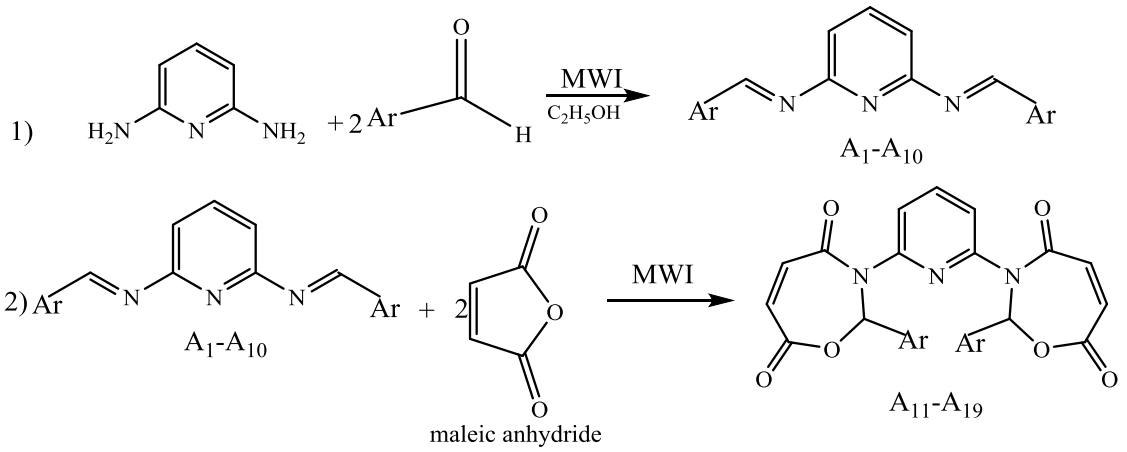
جدول (2) بعض الثوابت الفيزيائية لمركبات الاوكسازبين (A19-A11)



4- النتائج والمناقشة: Results & discussion

تم تحضير عدد من قواعد شيف من مفاعلة ٢،٦- ثنائي امينوبريدين مع عدد من الالديهايدات الاروماتية والكيتونات بأضافة (٢-٣) قطرة من حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد ومنها فوعلت مع حامض الماليك اللامائي للحصول على مشتقات الاوكسازبين حسب المعادلات التالية:

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849



Ar ; phenyl, ortho -hydroxy phenyl, ortho -chloro phenyl, para -nitro phenyl, para -methoxy phenyl, 4-hydroxy-3-methoxy phenyl, 2-furfuryl, 3-phenyl-2-propenyl,1-(4-hydroxy phenyl)ethenyl.

تضمن المرحلة الاولى من التفاعل تحضير قواعد شيف(A10-A1)حسب ميكانيكية التفاعل (الاضافة – حذف) النيوكلوفيلي من قبل ذرات النيتروجين المعوضة في جزيئة البريدين على ذرة كاربون الكاربونيل في جزيئتين من الديهايدات الاروماتية المختلفة او الكيتون, وقد تم تعجيل التفاعل بشكل سهل وفعال من خلال استخدام تشعيع المايكروويف مع استخدام كميات قليلة جدا من المذيب الايثانول وكذلك تقليل وقت التفاعل الى دقائق بدلا من ساعات وذات نسبة منتوج عالية. تم تشخيص هذه المركبات المحضرة من خلال قياس

اطياف الاشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة , حيث لوحظ اختفاء حزمة مجموعة (-NH2) في منطقة (3450cm-1) وكذلك اختفاء حزمة مجموعة (C=O) في الديهايدات في منطقة 1730cm-1) وظهور حزمة جديدة في منطقة (1620cm-1) نتيجة تكون (-CH=N) مجموعة الازوميثين.اما طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الهيدروجين للمركب (A2) كما في الشكل (2) اظهر ازاحة كيميائية عند (9.38ppm) تعود لبروتون مجموعة الازوميثين.

اما المرحلة الثانية من التفاعل هي تحضير مركبات الحلقات السباعية غير المتجانسة (الاوكسازبين) (A19-A11) , فهي عملية غلق حلقي وتتضمن تفاعل قواعد شيف المحضرة في المرحلة الاولى مع جزيئتين حامض الماليك اللامائي في وسط جاف اي بدون استخدام مذيب وباستعمال جهاز المايكروويف لاجراء التفاعل من خلال الشعيع بشكل نبضات متقطعة , وحصل التفاعل حسب الميكانيكية التوافيقية. وعند دراسة اطياف مركبات الاوكسازبين المحضرة بواسطة مطياف الاشعة

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

تحت الحمراء وجد ان هناك حزمة امتصاص متوسطة تعود لمط الكاربونيل اللاكتون (1790cm-1) وقد نجد أنها قريبة من حزمة مجموعة الكاربونيل الاخرى في الحلقة السباعية نفسها والتي هي قوية وحادة وتعود لمط مجموعة الكاربونيل الاكتام وهي ضمن المدى (1600-1690cm-1). وكذلك أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب(A16) كما في الشكل (5) اشارة

احادية عند الازاحة الكيميائية (3.43ppm) تعود لبروتونات مجموعة (-OCH3) , وكذلك أظهر الطيف اشارة متعددة في منطقة بين (6-7.5ppm) وهي عائدة للبروتونات الاروماتية في الحلقات البنزين والبريدين, اما اشارة في منطقة (8.4ppm) تعود لبروتون في الحلقة السباعية (O-N-H) , وأشارة الاحادية عند الازاحة الكيميائية (9.77ppm) تمثل بروتون لمجموعة (-OH). اما طيف الرنين النووي المغناطيسي لنواة ذرة الكاربون 13 حيث اظهر اشارة (55.17ppm) تعود لمجموعة (-OCH3) , وأشارة عند (95.31ppm) تعود لمجموعة (N-C-H) في حلقة السباعية..

٥- الدراسة البيولوجية: Biological study

في هذا البحث تم أجراء التقييم البيولوجي على اربعة انواع مختلفة من البكتريا المعزولة بصورة نقية والمشخصة بشكل سليم, وهي كما يلي : المكورات العنقودية الذهبية(Staphylococcus aureus) بكتريا موجبة لصبغة كرام , سيدوموناس ايروجينوزا(Pseudeudomonas aeruginosa)بكتريا سالبة لصبغة كرام ,كالبسيلا رئوي(Kelbesilla pneumonia)بكتريا سالبة لصبغة كرام ,اشريشيا القولون (Escherichia coil)بكتريا سالبة لصبغ كرام .اذ تم اجراء الفعالية البكترية على ثلاثة انواع مختلفة من المركبات المحضرة (A1,A14,A1)

طريقة اجراء الحساسية للمركبات المحضرة:[١٤]

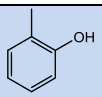
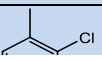
Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

تم اعتماد طريقة Bauer في اختبارات الحساسية اذ نقلت اربعة مستعمرات نقية للأنواع الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام المستخدمة الى وسط (agar) المغذي السائل وحضن الوسط بدرجة حرارة ٣٧ درجة مئوية لمدة ١٥ ساعة . لقياس التأثير المثبط للمركبات المحضرة في نمو الجراثيم فقد حضرت اقراص من ورق الترشيح نوع (whatman1) بقطر ٦ ملم المعقمة والمحملة بالمركبات المحضرة (قواعدشيف المحضرة ومركبات الاوكسازبين حيث حضرت التراكيز(٥٠،١٠٠،١٥٠) ملغم/مل من هذه المشتقات) بتراكيز مختلفة لكل قرص باستعمال مذيب (DMSO) ., تم اجراء فحص الحساسية للعزلات البكتيرية باستخدام الوسط المغذي (Nutrient agar) بطريقة الانتشار البسيط, حضر الوسط وعقم (Auto clave) ثم وزع في اطباق وترك ليتصلب نقلت البكتريا الى الوسط الزرعي بعدها حيث عملت ثلاثة حفر لكل طبق بعدها تم اضافة المحاليل الى كل طبق وحضنت لمدة (٢٤) ساعة عند درجة حراره (٣٧) لمدة ٢٠ساعة ثم تقاس منطقة التثبيط. تم تقييم الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة من القواعد شيف والاوكسازبين كما مبين نتائج في الجدول (5) بأن المركبات لم تعطي أي نسبة تثبيط تجاه الانواع الثلاثة من البكتريا السالبة لصبغة كرام بينما اعطى المركب (A2) نسبة تثبيط عند تركيز (100,150) تجاه البكتريا الموجبة لصبغة كرام اما مركب (A14) اعطى تثبيط عند تركيز (50,150) و المركب (A16) اعطى تثبيط عند التراكيز الثلاثة لنفس النوعية من البكتريا الموجبة.

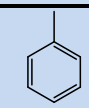
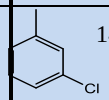
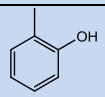
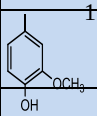
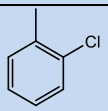
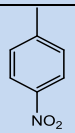
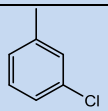
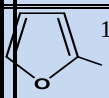
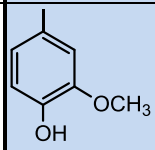
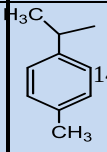
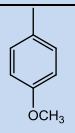
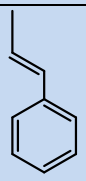
جدول(٣) نتائج طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات (A1-A10)

Comp No.	AR	Ar (C-H)	C=N	Ar (C=C)	Others
A_1		3028	1600	1523	-

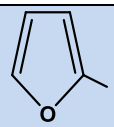
Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

A_2		3016	1616	1533	(OH),3382
					

جدول (٤) نتائج طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات الاوكسازبين (A19-A11)

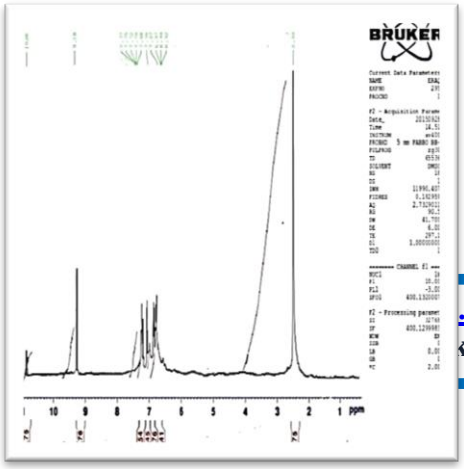
Comp No	Ar	Ar(C-H)	Ar(C=C)	Lactone C=O	Lactam C=O	Others
A_{11}		3014 A_5	1490  3067	1755 1645	1677 1533	(C-Cl)773	-
A12		3056 A_6	1515  3043	1740 1630	1664 1589	(OH) 3334	(OH)3389
A13		3099 A_7	1530 3070	1748 1623	1687 1499	-	(C-Cl) 789[1]
A14		3090 A_8	1523 3040	1745 1611	1683 1602	-	(NO2) 1346 -1525
A15		A_9 3016	1505  3008	1742 1608	1686 1578	(C-O-C) 1222-1340	(C-Cl) 789
A16		3070 A_{10}	 1498 3087	1734 1619	1656 1567	-	(OH) 3367 (OCH_3)2867
A17		3043	1529	1750	1666		(=CH)aliph 2863-2965
A18		3050	1478	1735	1680		(OCH_3) 2868

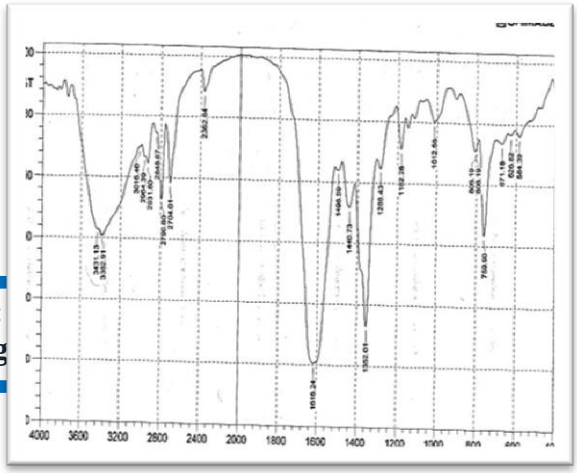
Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

A19		3085	1513	1750	1678	C-O-C 1190-1289

جدول (5) قطر دائرة التنشيط مقاسة يالملم

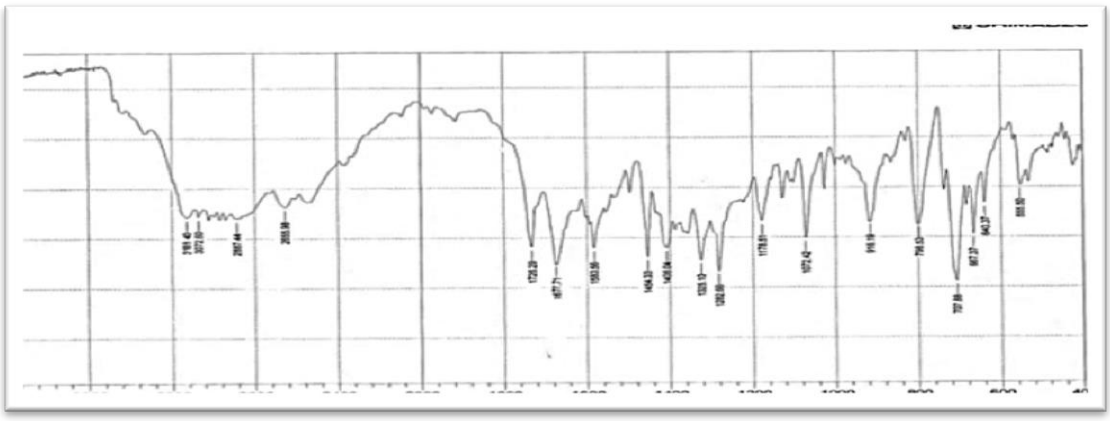
Comp. No.	Conc	Activity against G+ve Bacteria	Activity against G –ve Bacteria		
		Staphylococcus aureus	E.Coli	Kelibesilla	Pseudeudomonas
A2	50	-	-	-	-
	100	13	-	-	-
	150	9	-	-	-
A14	50	7	-	-	-
	100	-	-	-	-
	150	10.5	-	-	-
A16	50	-	-	-	-
	100	25	-	-	-
	150	15	-	-	-



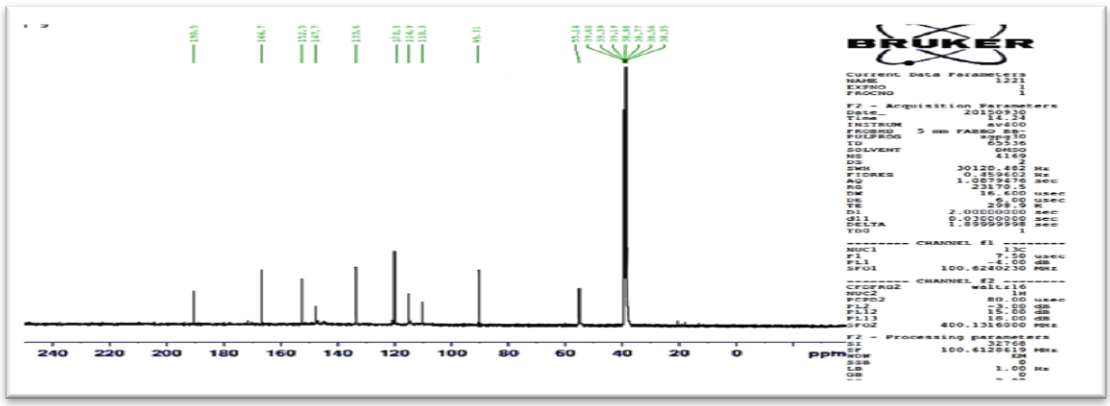


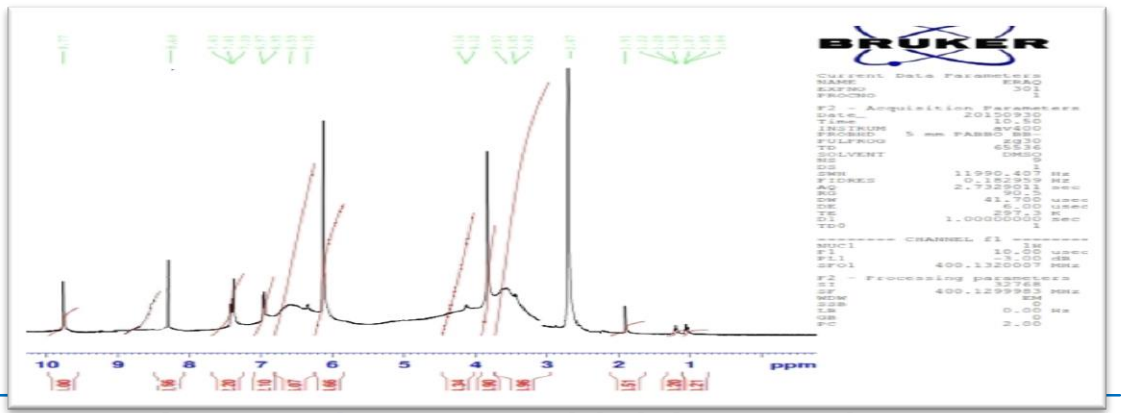
Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

شكل (١) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب A_{17}



شكل (٢) الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للمركب A_2





Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 12, Issue 1, January 2017
ISSN 1992 – 0849

شكل (٤) الرنين النووي المغناطيسي لذرة الكاربون للمركب A16

المصادر

[1]C.A.Kumer,S.N.Pandeya; *International Journal of PharmTech Research*,.4(2),P.(590-598), 2012.

[2]J.Salimon, N.Salih,H.Hussien and E. Yousif; "Synthesis and Characterization of New Heterocyclic Compounds Derived from 2-Aminopyridine" European Journal of Scientific Research Vol.31,2009.

[3] M. Baltor., M.Moghadam, S.Tangestaninejad,V.,Mirkhani, M.Zolfigol and. S. Hojati *J. Iran. Chem. Soc.,* 5, S65.; 2008.

[4] G. N. Haswani, B.B. Sanjaykumar, *Turk J Chem*, 35, 915– 924. 2011.

[5] F. W. Askar, N. K.s Abood and N. A. Jinzeel; Synthesis and Characterization Of New 2-amino pyridine Derivatives; Iraqi National Journal of Chemistry, Vo.l52, 453-56, 2013

[6] R.B. Devika C.R Girija. K.R. Ramakrishna ; Journal of Advances in Chemistry, Vol. 10, No. 5,2014

[7] H.Matsuzki, I. Takuchi, Y. Hamad and K. Hatano; *Chem. Pharm. Bull.*,48(5)755, 2000.

[8] A. M. Daher; *Ph.D. thesis* ,University of Tikrit, 2010.

[9] B. Hue, B. Palombo, M. Giacordy, R. Alric and P. Pritt; *Ther. Durg Manit* ,20,335-339, 1998.

[10] J.p. Raval, H. V. patel and K. R. Desai; *Asian J. Research chem*. 2(2) 2009.

[11] M. Kidwai , *Pure and Appl. Chem.;* 73, (1), 147-151,2001.

[12] D. Adem ; Nature 42, 571-572, 2003.

[13] N.I. Taha , *Ph.D. thesis*, **Synthesis of Some Heterocyclic Compounds Containing Five and Seven –Member Rings by Microwave Method and Evaluation their Biological Activity**, University of Tikrit, 2012.

[14] M. Mohamoud and J.Jawad,*Int.J.Crude Drug Res*.27, 14, (1989)