

## تحضير عدد من معوضات 4,3,1-اوكساديازول المشتقة من الاميدازول

### وتقييم فعاليتها البيولوجية

\*خالد عبد العزيز عطية البدراني \*\*خالد مطني محمد الجنابي \*\*\*عمار سعد الدين

\*قسم علوم الأغذية /كلية الزراعة /جامعة تكريت

\*\*قسم الكيمياء / كلية التربية/جامعة تكريت

\*\*\*قسم الكيمياء /كلية العلوم/جامعة كركوك

### ABSTRACT

Ethyl 2-(1H-imidazol-1-yl)acetate ( $A_1$ ) was synthesized by the reaction of ethylchloroacetate with imidazol, Then refluxed with hydrazine hydrate to obtain 2-(1H-imidazol-1-yl)acidhydrazid ( $A_2$ ). ( $A_2$ ) was reaction with various substituted benzyldehyd to gain 6 novel compounds shiffe bases( $A_{3-8}$ ).and 5-(1H-imidazol-1-yl)methyl)3-N-acetyl-2-(aryl)-1,3,4-(2H)-Oxadiazol ( $A_{9-12}$ ) were synthesized by the reaction of shiffe bases( $A_{3-8}$ )with acetic anhydride . In order to show the antibacterial activity of prepared compounds are evaluated against four types of common bacteria (*psedomonus*, *Staphylococcus aureus*, *Eschershia coli*, *Klebsiella pneuomina*). The result of biological study are compared with standered antibiotic (metheprem & Gentamycin) . The structure of the synthesized compounds are confirmed by I.R,  $^1\text{H-NMR}$  &  $^{13}\text{C-NMR}$  spectra and Some chemical physical data.

### الملخص

تضمن البحث تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة (معوضات 4,3,1-اوكساديازول ) المشتقة من المركب 3,1-اميدازول . من خلال تفاعل الاميدازول مع كلورو خلات الاثيل للحصول على الاستر (خلات (1H-اميدازول -1 -ايل ) - 2 اثيل (A1))

\* Presented at the second conference on Chemistry, University of Mosul, college of Education, 17-18 Novamber-2013.

ومن ثم تحضير حامض الهيدرازيد من تفاعل الاستر مع الهيدرازين المائي ومن خلال تفاعل الهيدرازيد مع معوضات البنزالديهيد تم الحصول على الهيدروزونات (خلات الهيدرازيد (1H - اميدازول-1-ايل) -2-N - اريل ( 8 --3 A ) . ومن تفاعل الهيدروزونات مع انهيدريد حامض الخليك نحصل على (5)-(1H - اميدازول - 1 - ايل)مثيل -2-اريل -3-اسيتايل-1,3,4-اوكساديازول (14-A9) . وتم تشخيص المركبات الناتجة بالطرق الفيزيائية والطيفية المتاحة وقد دلت النتائج على صحة التراكيب المقترحة .

### المقدمة

حضت المركبات الحلقية غير المتجانسة باهتمام كبير من قبل الباحثين وذلك لما لها من دور هام في المجال الطبي والصيدلاني . وأثبتت العديد من الدراسات بان معوضات الاوكسادايازول تعمل كمضادات حيوية ضد البكتريا antibacterial<sup>[1-3]</sup> . وللفطريات<sup>[4-5]</sup> Antifungal . وضد الأمراض السرطانية Anticancer<sup>[6-8]</sup> . كما استخدمت في المجال الزراعي كمبيدات<sup>[9-12]</sup> inflammatory . كما استخدمت في المجال الصناعي كمضادات للأكسدة<sup>[13]</sup> Antioxidant .

وقد ارتأينا في هذا البحث تحضير عدد من مشتقات الاوكساديازول المشتقة من الاميدازول كما في المخطط (I) ودراسة تأثيرها البايولوجي على عدد من انواع البكتيريا السالبة والموجبة لصبغة كرام .

### الجزء العملي

#### الاجهزة المستخدمة

1. جهاز قياس درجة الانصهار:

Digital Electro thermal Melting Point Apparatus

2. جهاز قياس طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) :-

FT-IR-8400s,shimadzu spectrophotometer

3.جهاز قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي (<sup>1</sup>H-NMR,C<sup>13</sup>-NMR)

تم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون في (جامعة ال -البيت مركز بحوث

المياه| المملكة الاردنية الهاشمية . باستخدام جهاز

(Ultra shield 300 MHz.Bruker2003) وتم استخدام مذيب DMSO-d<sub>6</sub> .

1. تحضير خلات الاثيل-2-(1H - اميدازول -1-ايل)<sup>[14]</sup>: (A<sub>1</sub>)

Preparation of Ethyl - 2 - (1H - imidazol -1 - yl ) acetate

يصعد مزيج من الاميدازول ( 0.014مول) مع كلوروخلات

الايثيل ( 0.014مول ) والمذابة في (20مل) من الاسيتون الجاف ويضاف اليه كاربونات البوتاسيوم اللامائية  $K_2CO_3$  (1.932غم) لمدة 6 ساعات يبخر المذيب تحت الضغط المخلل ويرشح الراسب وتعاد بلورته من الايثانول ليعطي بلورات ذات لون ابيض بنسبة 86% درجة الانصهار (48-50م°) .

## 2. تحضير هيدرازيد حامض الخليك-2-(1H-اميدازول-1-ايل)<sup>[15]</sup>: (A2):

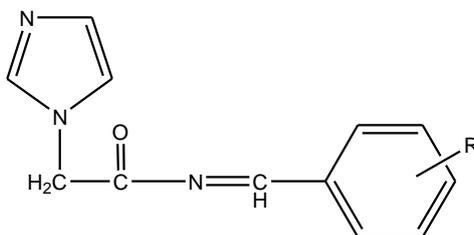
Preparation of 2-(1H-imidazol-1-yl) aced hydrazide

يصعد مزيج من ( 0.004 مول 0.6178غم ) من  $A_1$  مع ( 0.04مول 2غم ) من الهيدرازين المائي ( 80% ) في ( 25مل ) من الايثانول المطلق ولمدة 6 ساعات , يركز المحلول المتبقي يبرد ويفصل الراسب بالترشيح وتعاد بلورته من الايثانول للحصول على بلورات ذات لون بني بنسبة (90%) ودرجة انصهارها ( 61-62 م° ) .

## 3. تحضير N-(اريلدين)-2-(1H-اميدازول-1-ايل) (اسيتاميد)<sup>[16]</sup>: (A3-8):

Preparation of N-(aryldine)-2-(1H-imidazol-1-yl)acetamide

يمزج ( 0.0014مول , 0.2غم ) من  $A_2$  مع ( 15مل ) ايثانول مطلق, ثم يضاف اليه محلول كحولي لمعوضات البنزليديهايد ( 0.0014مول ) مع ( 10مل ) من الايثانول المطلق ثم يصعد المزيج لمدة 4 ساعات يركز المحلول المتبقي يبرد ويفصل الراسب بالترشيح وتعاد بلورته من الايثانول (3), الثوابت الفيزيائية للمركبات المحضرة موضحة في الجدول (1) .



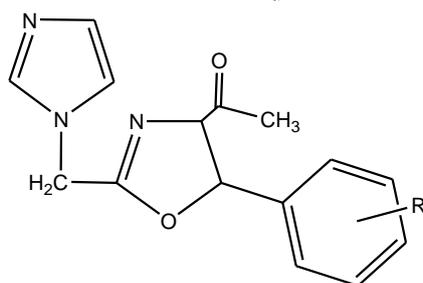
جدول (1) الثوابت الفيزيائية للمركبات (A3-8)

Comp.No	R	M. P C°	Yield %	color	Molecular Formula
A3	4-OH	146- 148	53	Red	$C_{12}H_{12}N_4O_2$
A4	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	162 - 164	66	yellow	$C_{14}H_{17}N_5O$
A5	4-NO <sub>2</sub>	118-120	25	Brown	$C_{12}H_{11}N_5O_3$
A6	4-OCH <sub>3</sub>	149-151	73	yellow	$C_{13}H_{14}N_4O_2$
A7	3-NO <sub>2</sub>	159-160	58	yellow	$C_{12}H_{11}N_5O_3$
A8	H	213-215	78	yellow	$C_{12}H_{12}N_4O$

4. تحضير 5-(1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-N-acetyl-2-(aryl)-1,3,4-(2H)-Oxadiazole<sup>[17]</sup> : (A<sub>9-14</sub>)

Preparation of 5-(1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-N-acetyl-2-(aryl)-1,3,4-(2H)-Oxadiazole

يتم مزج مولات متساوية من ( 0.01 مول ) من احد قواعد شف (A<sub>3-8</sub>) مع ( 10مل ) من انهيدريد الخليك , ويصعد المزيج لمدة 6 ساعات , ثم يبخر المذيب بالتقطير ثم يضاف المتبقي الى مجروش الثلج ويحرك بمحرك زجاجي إلى أن تتحول المادة الزيتية إلى مادة صلبة ثم يركز المحلول المتبقي يبرد ويفصل الراسب بالترشيح وتعاد بلورته من الداويكسان. الثوابت الفيزيائية للمركبات المحضرة موضحة في الجدول (3) .



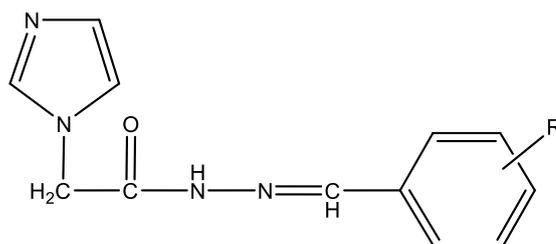
جدول (2) الثوابت الفيزيائية للمركبات (A<sub>9-14</sub>)

Comp .No	R	M.P (c <sup>0</sup> )	Yield %	Molecular Formula
A <sub>9</sub>	4-OH	100-102	75	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
A <sub>10</sub>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	88-91	55	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
A <sub>11</sub>	4-NO <sub>2</sub>	157-158	42	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>
A <sub>12</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	168-169	21	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
A <sub>13</sub>	3-NO <sub>2</sub>	186-188	80	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>
A <sub>14</sub>	H	96-98	66	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

### النتائج والمناقشة

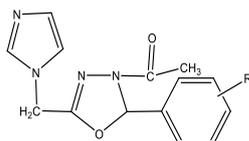
حضرت معوضات 2-(4-كلوروفينيل)-3-N-اسيتايل-5-(1-H-اميدازول-1-ايل) (مثل) 4,3,1(3H)-اوكسادايازول (A<sub>9-14</sub>) من تفاعل انهيدريد حامض الخليك مع معوضات الهيدرازون (A<sub>3-8</sub>) . حيث اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (A<sub>1</sub>) حزمة عند التردد (1750سم<sup>-1</sup>) تعود الى مط مجموعة (C=O) الاسترية وحزمة عند التردد (1150سم<sup>-1</sup>) تعود الى مط الاصرة (C-O-C) للاستر . كذلك اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي -H<sup>1</sup> NMR للمركب (A<sub>1</sub>) اشارة عند التردد (δ 1.3ppm) تعود الى (3H,CH<sub>3</sub>) و اشارة عند التردد (δ 3.6ppm) تعود الى (2H,CH<sub>2</sub>) لمجموعة الاثيل , و اشارة عند التردد (δ 4.6ppm) تعزى

الى (2H,CH<sub>2</sub>) لمجموعة المثليين , فضلا عن ظهور اشارة عند المدى (6.5-7.6 ppm) (δ) تعود الى (3H, imidazole) . واطهر طيف الرنين النووي المغناطيسي C<sup>13</sup>-NMR اشارة عند التردد (δ16 ppm) تعود الى (C,CH<sub>3</sub>) واطهر اشارة عند التردد (δ 60 ppm) تعود الى (C,CH<sub>2</sub>,ethyl) واطهر اشارة عند التردد (δ 160ppm) تعود الى (C,carbonyl) فضلا عن ظهور اشارة عند التردد (δ 120 , 135 , 145 ppm) تعود الى (C<sub>2</sub> ,C<sub>3</sub> ,C<sub>5</sub>, imidazole) . كذلك اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء I-R للمركب (A<sub>2</sub>) حزمة عند التردد (3350-3160سم-1) تعود الى مط الاصرة (NH) وحزمة عند التردد (1670سم-1) تعود الى مط الاصرة (C=O) . كذلك اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي H<sup>1</sup>-NMR اشارة عند التردد (δ 3.4 ppm) تعود الى (2H,NH<sub>2</sub>) واطهر اشارة عند التردد (δ 8.4 ppm) تعود الى (H,NH) , فضلا عن ظهور اشارة عند التردد (δ 4.6 ppm) تعزى الى ظهور اشارة عند (2H,CH<sub>2</sub>) . وشخصت الهيدرازونات المحضرة من خلال قياس درجات الانصهار وطيف H<sup>1</sup>-NMR,C<sup>13</sup>-NMR,I-R والخواص الطيفية للمركبات موضحة في الجدول ( ) . وتم تشخيص معوضات الاوكسادايازول (A<sub>9-14</sub>) من خلال قياس درجات الانصهار وطيف H<sup>1</sup>-NMR,C<sup>13</sup>-NMR,I-R والخواص الطيفية للمركبات موضحة في الجدول ( ) والجدول ( ) والمخطط (I) يوضح تحضير معوضات الاوكسادايازول . و تمت دراسة تأثير عدد من المركبات المحضرة في هذه الدراسة على أربعة أنواع من البكتريا ,البكتريا السالبة لصبغة كرام (*Escherichia Coli* ,*Klebesilla Pneumonia*) والموجبة لصبغة كرام (*Staphylococcus aureus* ,*Pseudomonus*) , وقد اختبرت هذه الجراثيم نظرا لأهميتها في المجال الطبي , إذ إنها تسبب عدد من الأمراض فضلاً عن اختلاف طبيعتها مقاومتها للمضادات الحيوية والمواد الكيميائية العلاجية . تشير النتائج في الجدول (9) إلى أن المركبات المختبرة تمتلك قدرة على التثبيط ضد البكتريا المستعملة باستخدام تركيز ( 10 mg/disk ) من المركبات.



جدول رقم (3) الخواص الطيفية للمركبات (A<sub>3-8</sub>)

Compd. No.	R	IR ν cm <sup>-1</sup> (KBr)				
		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{N} \end{array}$	(C=C)	C-N	C=N	others
A <sub>3</sub>	4-OH	1677	1450,1556	1210	1604	745
A <sub>4</sub>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1690	1456,1558	1227	1598	738
A <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub>	1687	1450,1555	1202	1636	745
A <sub>6</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	1699	1456-1556	1227	1602	720
A <sub>7</sub>	3-NO <sub>2</sub>	1679	1450-1550	1120	1606	750
A <sub>8</sub>	H	1684	1438,1510	1169	1606	749



جدول رقم ( 4 ) الخواص الطيفية للمركبات (A9-14)

Comp. No.	R	IR $\nu$ cm <sup>-1</sup> (KBr)					
		$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C}-\text{N} \end{array}$	(C $\equiv$ C)	C-N	C=N	C-O-C	Others
A9	4-OH	1710	1450,1556	1210	1604	745	
A10	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1700	1456,1558	1227	1598	738	
A11	4-NO <sub>2</sub>	1709	1450,1555	1202	1636	745	
A12	4-OCH <sub>3</sub>	1710	1456-1556	1227	1602	720	
A13	3-NO <sub>2</sub>	1702	1450-1550	1120	1606	750	
A14	H	1708	1438,1510	1169	1606	749	

جدول رقم ( 5 ) الخواص الطيفية <sup>1</sup>H-NMR للمركبات (A5-6)

Comp. No.	R	<sup>1</sup> H-NMR chemical shift in ppm
A5	O-CH <sub>3</sub>	4.0 ( H,NH) 8.3 N=CH, Ar - H (7.05 -8.2),2.35 CH <sub>3</sub>
A6	NO <sub>2</sub>	4.6 H,NH, 8.1 N=CH, Ar - H (6.00 -8.0)

جدول رقم ( 6 ) الخواص الطيفية <sup>13</sup>C-NMR للمركبات (A5-6)

Comp. No.	R	<sup>13</sup> C-NMR chemical shift in ppm
A5	O-CH <sub>3</sub>	165( C=O) 143(N=CH), 60CH <sub>3</sub>
A6	NO <sub>2</sub>	160( C=O) 145(N=CH), (120,135,125) imidazole rang

جدول رقم ( 7 ) الخواص الطيفية <sup>1</sup>H-NMR للمركبات (A11-12)

Comp. No.	R	<sup>1</sup> H-NMR chemical shift in ppm
A11	O-CH <sub>3</sub>	2.6 for CH <sub>3</sub> ,acetyl, 2.0 (H,C3),3.6(H,C2)oxadiazole range,3.2(O-CH3)
A12	NO <sub>2</sub>	2.6 for CH <sub>3</sub> ,acetyl, 2.0 (H,C3),3.6(H,C2)oxadiazole range

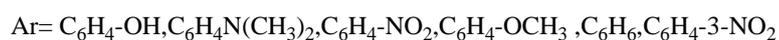
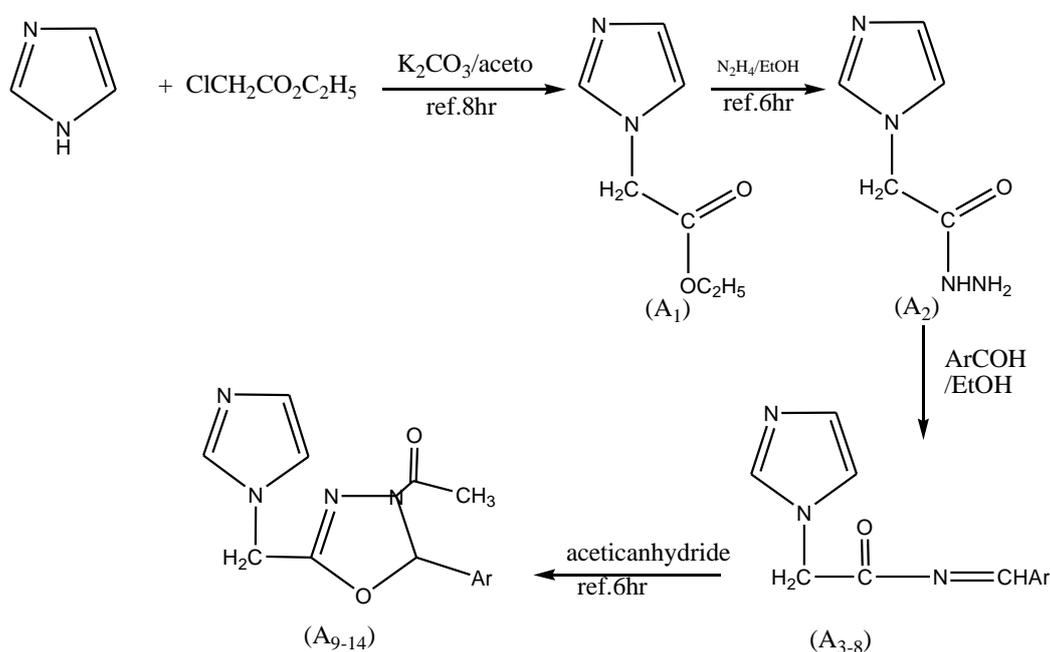
جدول رقم ( 8 ) الخواص الطيفية <sup>13</sup>C-NMR للمركبات (A11-12)

Comp. No.	R	<sup>13</sup> C-NMR chemical shift in ppm
A11	O-CH <sub>3</sub>	20for CH <sub>3</sub> ,acetyl, 85 (C3),65(H,C2)oxadiazole range,45(O-CH3)
A12	NO <sub>2</sub>	20for CH <sub>3</sub> ,acetyl, 85 (C3),65(H,C2)oxadiazole range

الجدول (9) يوضح الفعالية البيولوجية للمركبات (A<sub>1-14</sub>)

Compd.No.	Conc. (mg/ml)	<i>Staphaureus</i>   zone	<i>Pseudomonus</i>   zone	<i>Klipsilla</i>   zone	<i>E.Coli</i>   zone
A <sub>9</sub>	10mg\diske	-	-	4	4
A <sub>10</sub>	10mg\diske	-	5	5	4
A <sub>11</sub>	10mg\diske	6	4	7	3
A <sub>12</sub>	10mg\diske	-	5	5	4
A <sub>13</sub>	10mg\diske	5	6	3	4
A <sub>14</sub>	10mg\diske	-	-	4	6
metheprem	10mg\diske	9	4	14	14
Gentamaesen	10mg\diske	9	5	14	15

مخطط (I) يوضح تحضير المركبات (A<sub>1-14</sub>)



### المصادر

- 1) Asif. H., Sushma. D. and Nitin K., Acta poloniae pharma ceutica-drug Res., 66.3.243-243,(2009)
- 2) Jawaharmal , H.S. Lamba, Smita N.,Gurvirender S.,Dev Rishika S.,Appramdeep K. and Sumit Narwal., 2.2.147-156.(2012)
- 3) M.prabhu , R. Radha., Asian J. of pharm. Ceutical and clinical Res.,5.4.1-6.(2013)
- 4) D.D.Bhragual, N. Kumar , and S.prabu., J.chem. pharm. Res.2(2).345-349.(2010)
- 5) Sanjay K., S.M.Mali and B.K.Mishra.,Int.J.of drug discover and herbal Res.1(1),27-31,(2011)
- 6) David Ch. Kennedy.,Ph.D. thesis university British Columbia,(2003)
- 7) Nin-Taili,Der-Ren Hwang., Jen-Shin Song and Heng-Liang lin.,J.of Med.Chem.,53,(b),2409-2417,(2010)
- 8) J.D.Sullivan,R.L.Giles and R.E.Looper.,Current Bioactive Compound .,5,00-00,(2009).
- 9) Burugale S., Milind B.,Current pharma.Res.3.(3).889-900(2013)
- 10) Merlos M, Vericat ML, García-Rafanell J and Forn J., Inflamm. Res.,45(1).20-5.(1996).
- 11) Steel HC, Tintinger GR and Anderson R., Chem. Biol. Drug Des.72(3).225-8. (2008).
- 12) Galal A. M. Nawwar, Nabil M. Grant, Randa H. Swellem and Samia A. M. Elseginy., Der Pharma Chemica, , 5(1):241-255.(2013).
- 13) Bakr F. Abdel-Wahaba, b,Ghada E.A. Awadc and Farid A. Badriad., European J. of Med. Chem. 46, 5, 1505–1511.(2011)
- 14) Rajeev Kharb, Prabodh Chander Sharma, Anil Bhandari and Mohammad Shahar Yar., Der Pharmacia Lettre, 4 (2):652-657.(2012)
- 15) PRIYA V. FRANK, K. S. GIRISH and BALAKRISHNA K., J. Chem. Sci., 119, 1, . 41–46.(2007).
- 16) Cledualdo S. de OliveiraI; Bruno F. LiraI; José M. Barbosa-FilhoII; Jorge G. F. LorenzoII; Camilla P. de MenezesII; Jessyca M. C. G. dos SantosII; Edeltrudes de O. LimaII; Petrônio F. de Athayde-FilhoI, J. Braz. Chem. Soc. 24.1.( 2013)