doi.org/10.52866/esj.2020.05.16.02

Journal of Education and Scientific Studies Chemistry Science
JESCS Vol. 16, No. 5, August 2020, ISSN 2413 - 4759

تحضير وتشخيص مركبات جديدة لأحماض الأميك والايمايدات المشتقة من حامض الأوليك وتقييم الفعالية البايولوجية لها

ايمان أيوب ياس
جامعة تكريت/ كلية التربية للبنات

نبيل جمال عائد
جامعة تكريت/ كلية التربية للعلوم الصرفة

خلاصة :

يتضمن هذا البحث تحضير مشتق الأستر [I1] من خلال مفاعلة الميثانول مع حامض الأوليك ثم تحضير مشتق الثايوسيميكاربازايد [I2] من تفاعل حامض الأوليك مع الثايوسيمكاربازايد ثم مفاعلته مع حامض الكبريتيك ليعطي مشتق -2أمينو -1،3،4- ثايادايازول [I3] بعد ذلك مفاعلتها مع ماليك إنهيدريد وفثاليك إنهيدريد لتحضير حوامض الأميك [I4 ، I5] ثم غلقها بسحب جزيئة ماء لتعطي الإيمايدات [I6 ، I7]، ثم شخصت المركبات المحضرة ببعض الطرائق الطيفية مثل طيف الأشعة فوق البنفسجية وطيف الأشعة تحت الحمراء وأطياف الرنين النووي المغناطيسي وقياس درجات الانصهار، ومتابعة سير التفاعلات بكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، وتم تقييم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة على نمو على ثلاث أنواع من البكتريا وهي *Citrobacter freundii* و *Staphylococcus Epidermidis* و *Staphylococcus aureus*.

Synthesis and Characterization of New Compounds of Amic Acid and Imides Derived from Oleic Acid and Evaluation of Their Biological Activity

IMAN AUOB YASS
University of Tikrit / College of Education for for Women
Nabeel Jamal Ayed
University of Tikrit / College of Education for Pure Sciences

Abstract:

This thesis includes synthesis of ester derivative [I1] through reaction methanol with Oleic acid, and synthesis of thiosemicarbazide derivative [I2] through reaction Oleic acid with thiosemicarbazide, and synthesis 2-amino 1,3,4-thiadiazole derivative [I3] through reaction [I2] with sulfuric acid, and synthesis amic acid derivatives [I4, I5] through reaction [I3] with malic anhydride or phthalic anhydride then closed to given Imides derivatives [I6, I7]. The prepared compounds have been characterized by using spectroscopic techniques Uv/Viss, FT-IR and 1H-NMR of some the prepared compounds using DMSO-d6 a solvent, melting point and determination a purity of TLC, and this thesis consists a study of biological activity for the prepared complexes against three types of pathogenic bacteria [Citrobacter freundii, Staphylococcus Epidermidis and Staphylococcus aurous].

المقدمة

الحوامض الكاربوكسيلية من الحوامض الضعيفة وهي مركبات عضوية تحتوي على مجموعة الكاربوكسيل[1] (COOH) ولها صيغة عامة[2] (RCOOH). وتعد مشتقات الثايوسيميكاربازايد من المركبات الأولية المهمة لتحضير مشتقات الثايادايازول والترايازول والأوكسادايازول فضلا عن فعاليتها البايولوجية ضد أنواع مختلفة من البكتيريا وتحضر هذه المشتقات بطرق متعددة [3]. أما مركبات الثايادايازول فهي مركبات حلقية خماسية غير متجانسة أروماتية تحتوي على ذرتي نيتروجين وذرتي كاربون وذرة كبريت واحدة ويكون توزيع ذرتي النيتروجين [4]، ومن الثايادايازول تحضر الإيمايدات وقد حضرت هذه المركبات لأول مرة عام 1898 قبل Guistiniant وجماعته [5] وهي مركبات عضوية تحتوي على مجموعتي كاربونيل وذرة نتروجين واحدة، وبصورة عامة تحضر الإيمايدات الحلقية بسحب جزيئة ماء من حوامض الأميك المقابلة وباستعمال كواشف ساحبة للماء [6، 7]، أما البوليمرات فتعرف بأنها مركبات لها أوزان جزيئية كبيرة تتكون من وحدات بنائية متشابهة، الوحدة البنائية من هذه المركبات البوليمرية تعرف بالمونومير [8].

الجزء العملي:

المواد الكيميائية المستخدمة: جميع المواد المستخدمة مجهزة من الشركات (Alfa Aesar, Fluka).

طرائق العمل:

تحضير الأستر [I_1] [9]:

تم تحضير الأستر من إذابة (0.01 2.82 mol, gm) من حامض الأوليك في زيادة من الكحول المثيلي في دورق دائري القعر ويضاف بضع قطرات من حامض الهيدروكلوريك (HCl) ويصعد المزيج لمدة (9) ساعات مع التحريك المستمر، بعدها يترك المحلول ليبرد ثم يرشح الراسب ويعاد بلورته باستخدام الميثانول، والخواص الفيزيائية مذكورة بالجدول (1).

تحضير مشتق الثايوسيمكاربازايد [I_2] [10]:

اذيب (0.01 2.82 gm ,mol) من حامض الأوليك مع (0.01 0.91 gm ,mol) من الثايوسيمكاربازايد في (20 ml) من مذيب الدايوكسان، ثم يسخن المزيج الى (120 ^{0}C) لمدة (4) ساعات بوجود حامض (H_2SO_4 1:1)، بعد ذلك يبرد المحلول ويرشح ثم يغسل بالإيثانول ثم الميثانول ثم بالأسيتون ثم بتروليوم إيثر ثم بالإيثر، والخواص الفيزيائية مذكورة بالجدول (1).

تحضير مشتق -2أمينو -1،3،4- ثايادايازول [I_3] [11]:

يذاب (0.007 2.35 gm ,mol) من مشتق الثايوسيمكاربازايد في (20 ml) من الدايوكسان ثم يضاف (3 ml) من حامض الكبريتيك المركز تدريجياً مع التبريد، بعد ذلك يصعد المزيج من (4-6) ساعات، ثم يسكب على جريش الثلج، وبعدها يرشح ثم يغسل بالإيثانول ثم بالميثانول ثم بالأسيتون ثم بتروليوم إيثر ثم بالإيثر، والخواص الفيزيائية مذكورة بالجدول (1).

تحضير مشتقي حوامض الماليئاميك والفثاليئاميك [I_5,I_4] [12]:

تذاب (0.002 mol) من مشتق الأمين الأروماتي في مذيب مناسب (أسيتون، إيثانول) ثم يضاف (0.001 mole) من إنهيدريد الماليك

وإنهدريد الفثاليك المذاب بنفس المذيب وبشكل قطرات على المحلول، بعد ذلك يترك المزيج تحت التحريك في حمام ثلجي الى أن يترسب الحامض المقابل، يرشح ويغسل بالكحول الأثيلي ثم المثيلي ثم الأسيتون ثم الإيثر، والخواص الفيزيائية مذكورة بالجدول (1).

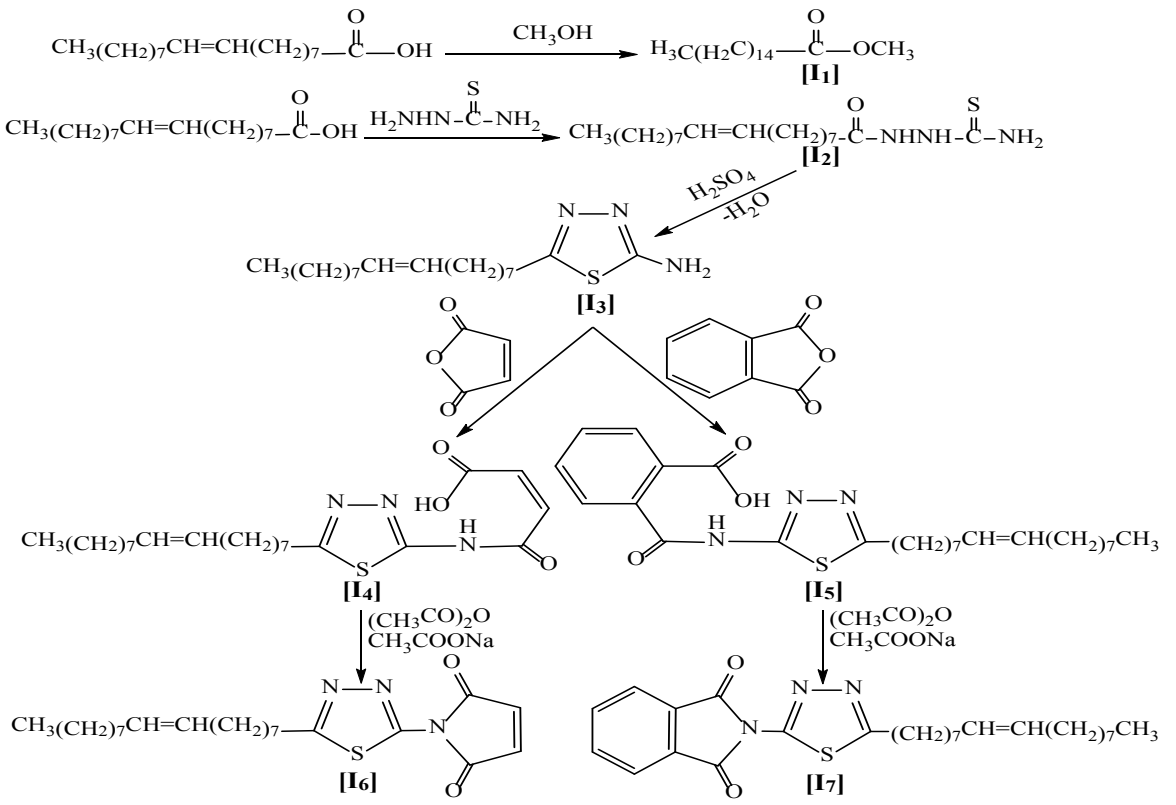
تحضير مشتقي الماليئيايد والفثاليئيايد [I_7,I_6] [13]:

يذاب في دورق دائري (0.001 mol) مشتق حوامض الماليئاميك والفثاليئاميك في حامض الخليك اللامائي مع إضافة قليل من خلات الصوديوم، وبعدها يصعد المزيج مع التحريك المستمر لحين تغير لون المحلول، ثم يبرد ويصب على جريش الثلج فيلاحظ تكون طبقة زيتية، ومع استمرار التحريك يترسب مشتق الماليئيايد المقابل أو الفثاليئيايد المقابل، ثم يرشح ويغسل بالماء المقطر ثم بمحلول مجفف من بيكاربونات الصوديوم، ومن ثم بالكحول الأثيلي وتعاد بلورته من مذيب مناسب، والخواص الفيزيائية مذكورة بالجدول (1).

الجدول (1):
بعض الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة [I1-I7].

Comp. .No	Molecular Formula / M.Wt g /mol	Color	.M.P (°C)	Yield (٪)	.R.f
I_1	$C_{19}H_{36}O_2$ 296.50	Yellow	Oily	50	0.87
I_2	$C_{19}H_{37}N_3OS$ 355.59	White	261D	56	0.88
I_3	$C_{19}H_{35}N_3S$ 337.57	White crystalline	152-153	63	0.85
I_4	$C_{23}H_{37}N_3O_3S$ 435.63	Light yellow	152-153	50	0.86
I_5	$C_{27}H_{39}N_3O_3S$ 485.69	White waxy	210D	50	0.81
I_6	$C_{23}H_{35}N_3O_2S$ 417.61	Orange	124-126	84	0.86
I_7	$C_{27}H_{37}N_3O_2S$ 467.67	Dark brown	152-153	90	0.95

وفي هذا البحث تم تحضير العديد من المركبات الكيميائية [I_7,I_1] وكما في المخطط رقم (1):



مخطط (1): المركبات المحضرة [I_7,I_1] .

النتائج والمناقشة:

تشخيص الأستر [I_1]: تم تشخيص المركب المحضر [I_1] من خلال قياس أطياف الأشعة فوق البنفسجية المرئية باستخدام الدايوكسان كمذيب وبتركيز (10^{-4}) مولاري وأظهرت أطوال موجية عند (252، 264) نانوميتر تعود إلى انتقالات ($\pi \leftarrow \pi^*$) وانتقالات ($\pi \leftarrow n^*$)، وعند دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمركب [I_1] لوحظ ظهور مجموعة (C=O) الأسترية المطية عند المنطقة بين 1739 سم$^{-1}$، وظهرت (C-H) الأليفاتية امتصاصاً للمط المتناظر 2927 سم$^{-1}$، وغير المتناظر عند 2854 سم$^{-1}$، أما حزمة (C-H) غير المطية (CH_3) فقد ظهرت في المنطقة 1461 سم$^{-1}$، وحزمة (CH_2) في المنطقة 1430 سم$^{-1}$، وأظهرت مط مجموعة (C=C) امتصاصاً عند 1612 سم$^{-1}$، و(C-H=) عند 3012 سم$^{-1}$، أما مجاميع (C-C) انحناء خارج المستوي فقد ظهرت في المناطق 790 سم$^{-1}$، و 729 سم$^{-1}$، وحزمة (C-H) خارج المستوي فقد أظهرت امتصاصاً في المنطقة 649 سم$^{-1}$، وكانت هذه الحزم مقاربة لما موجود بالأدبيات [14].

تشخيص مشتق الثايوسيمكاربازايد [I_2]: تم تشخيص المركب المحضر [I_2] من خلال قياس أطياف الأشعة فوق البنفسجية المرئية باستخدام الدايوكسان كمذيب وبتركيز (10^{-4}) مولاري وأظهرت أطوال موجية عند (244، 247، 255، و277) نانوميتر تعود إلى انتقالات ($\pi \leftarrow \pi^*$) وانتقالات ($n \leftarrow \pi^*$)، وعند دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمركب [I_2] لوحظ ظهور حزمة الكاربونيل الأميدية عند 1641 سم$^{-1}$، أما مجموعة (NH) فقد أظهرت امتصاصاً غير متناظر في المنطقة 3295 سم$^{-1}$، في حين أظهرت مجموعة (NH_2) إمتصاصات مطية متناظرة في المنطقة 3178 سم$^{-1}$، والأخرى عند 3369 سم$^{-1}$ على التوالي، أيضاً ظهرت حزم مطية متناظرة لمجموعة الثايوأميد (S=C-NH) عند 800 سم$^{-1}$، أما باقي الحزم فحافظت على مواقعها، [14]. وعند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون 1H-NMR لمركب [I_2] كما في الشكل (3) نلاحظ ظهور إشارة قوية عند (9.91) جزء من المليون وهي تعود لبروتون (NH) في مجموعة الثايويوريا، كما ظهرت إشارة متوسطة عند (8.00) جزء من المليون تعود لبروتون الأمين الثانوي في مجموعة الأميد، كذلك ظهرت اشارتان متوسطتان تعودان لبروتونات مجموعة الأمين الأولي في الثايويوريا مع اشارتان مجاورة وضعيفة تعود لبروتونات مجموعة الأثيلين (HC=CH) عند (6.96 – 7.09) جزء من المليون ويظهر لدينا أيضاً في الشكل إشارات متعددة (1.90 – 2.09) جزء من المليون تعود لمجاميع المثيلين، واشارة أخيرة وضعيفة تعود لمجموعة المثيل الطرفية. كذلك عند دراسة طيف الرنين النووي المغناطيسي للكاربون 13 ^{13}C-NMR لمركب [I_2] كما في الشكل (4) نلاحظ ظهور إشارة عند (178.89) جزء من المليون تعود لمجاميع الثايو أميد والأميد، كذلك ظهور إشارة عند (152.12) جزء من المليون تعود لمجموعة الأثيلين (=CH-)، كذلك نلاحظ ظهور إشارة متعددة وقوية عند (40.5) جزء من المليون تعود لمجموعة المثيلين المجاورة لمجموعة الأثيلين (C-C=C*)، كما ظهرت إشارة عند (25.50) جزء من المليون تعود لمجموعة (CH_2)، واشارة أخرى عند (18.02) جزء من المليون تعود لمجموعة المثيل الطرفية [15].

تشخيص مشتق 2 -أمينو - 1،3،4 - ثايادايازول [I_3] : تم تشخيص المركب المحضر [I_3] من خلال قياس أطياف الأشعة فوق البنفسجية المرئية باستخدام الدايوكسان كمذيب وبتركيز (10^{-4}) مولاري وأظهرت أطوال موجية عند (251، 342) نانوميتر تعود إلى انتقالات ($\pi \leftarrow \pi^*$) وانتقالات ($n \leftarrow \pi^*$)، وعند دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمركب [I_3] لوحظ اختفاء حزمتي (C=O) و (C=S) وظهور حزمة (C=N) في المنطقة 1600 سم$^{-1}$، ومجموعة (N-N) عند (1174) سم$^{-1}$، كما ظهرت حزم (C-S-C) عند (1207) سم$^{-1}$، وحزمة أخرى في المنطقة 846 سم$^{-1}$، وكذلك حزمتين ل (C-S) عند 786 سم$^{-1}$و582 سم$^{-1}$، في حين حافظت حزم مجموعة (NH_2) على مواقعها، [16].

تشخيص حوامض الماليئاميك والفثاليئاميك [I_5,I_4]: شخص المركبين من خلال قياس أطياف الأشعة فوق البنفسجية المرئية باستخدام (**DMSO**) كمذيب وبتركيز (10^{-4}) مولاري وأظهرت أطوال موجية عند (233، 342) نانوميتر للمركب [I_4] وعند (241 و365) نانوميتر للمركب [I5] نانوميتر تعود إلى انتقالات

(π←π*) وانتقالات (n←π*)، وعند دراسة طيف (IR) للمركب[I_4] لوحظ ظهور حزم مطية قوية تمثل حزمة المط الاهتزازية (NH) الأميدية وتظهر في المنطقة 3438 سم$^{-1}$، وحزمة الانحناء لذات المجموعة عند 1510 سم$^{-1}$، وحزم مجاميع (C=O) الحامضية والأميدية والتي تظهر في المناطق 1720 سم$^{-1}$، 1637 سم$^{-1}$ على التوالي، وظهرت حزمة مط مجموعة (OH) في المناطق 3467 سم$^{-1}$، وحزمة الانحناء عند 950 سم$^{-1}$، وباقي الحزم حافظت على مواقعها [14]، أما عند دراسة طيف (IR) للمركب [I_5] لوحظ ظهور حزم مطية قوية تمثل حزمة المط الاهتزازية (NH) الأميدية وتظهر في المنطقة 3438 سم$^{-1}$، وحزمة الانحناء لذات المجموعة عند 1510 سم$^{-1}$، وحزم مجاميع (C=O) الحامضية والأميدية والتي تظهر في المناطق 1703 سم$^{-1}$، 1670 سم$^{-1}$ على التوالي، كما تظهر حزمة مط مجموعة (OH) في المناطق 3467 سم$^{-1}$، وحزمة الانحناء عند 906 سم$^{-1}$، مع ظهور حزم مط تعود إلى مجموعة (C=C) الأروماتية التي تنفصل إلى حزمتين عند (1461 و1600) سم$^{-1}$، وحزمة مط (C-H=) عند 3110 سم$^{-1}$، وباقي الحزم حافظت على مواقعها [16].

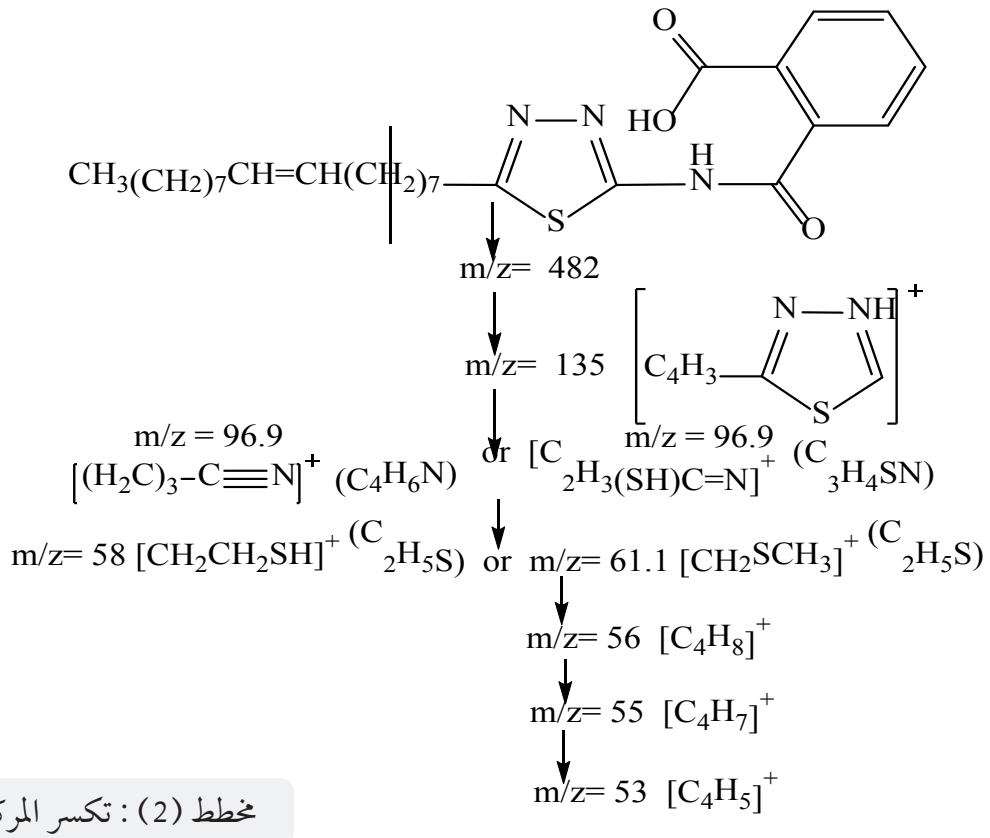
تشخيص مشتقي الماليئيايد والفثاليئيايد [I_7,I_6]: تم تشخيص المركبين من خلال قياس أطياف الأشعة فوق البنفسجية المرئية باستخدام (**DMSO**) كمذيب وبتركيز (10^{-4}) مولاري وأظهرت أطوال موجية عند (342) نانوميتر للمركب [I_6] وعند (342 و430) نانوميتر للمركب [I_7] تعود إلى انتقالات (π←π*) وانتقالات (n←π*)، وعند دراسة طيف (IR) للمركبين لوحظ اختفاء حزمة (C=O) الحامضية وحزم (OH) المطية والانحنائية ومجموعة (NH) الأميدية، أما بقية الحزم فقد بقيت محافظة على مواقعها وكانت هذه الحزم مقاربة لما موجود بالأدبيات [17].

التشخيص بالتحليل الدقيق للعناصر (C.H.N.S): تم اجراء قياس التحليل الدقيق للعناصر لبعض المركبات المحضرة وكانت القياسات مطابقة أو مقاربة للنسبة المحسوبة وكما مبين في الجدول (2).

جدول (2): نتائج التحليل الدقيق للعناصر (C.H.N.) لبعض المركبات المحضرة.

Comp. No.	Molecular Formula	Calculated				Found			
		C%	H%	N%	S%	C%	H%	N%	S%
I_1	$C_{19}H_{36}O_2$	76.97	12.24	-----	------	77.08	12.01	-----	-----
I_2	$C_{19}H_{37}N_3OS$	64.22	10.36	11.76	8.98	64.55	9.67	11.90	9.51
I_3	$C_{19}H_{35}N_3S$	67.60	10.45	12.45	9.50	67.82	10.61	12.30	9.37
I_4	$C_{23}H_{37}N_3O_3S$	63.42	8.56	9.65	7.36	63.20	8.41	9.58	7.47
I_5	$C_{27}H_{39}N_3O_3S$	66.77	8.09	8.65	6.60	66.97	7.94	8.71	6.65
I_6	$C_{23}H_{35}N_3O_2S$	66.15	8.45	10.06	7.68	66.00	8.39	9.93	7.59
I_7	$C_{27}H_{37}N_3O_2S$	69.34	7.97	8.99	6.86	69.56	7.80	9.13	7.01

مناقشة طيف (**GC-Mass**) **Discussion of GC-Mass spectrum**: نلاحظ في جارت ال GC-Mass للمركب [I_4] ظهور قمة عند الزمن (20.4 دقيقة) والأخرى عند الزمن (3 دقائق) ونرجح وجود أيزومرين ترانس وسز، وفي الجارت الثاني نلاحظ ظهور قمة عند m /z= ($C_6H_3N_2S$) (20٪) 135) وقمة أخرى عند m / (C_4H_6N) (2٪) z= 96.9)، وقمة ثالثة عند m / z=61.1(90٪) فتمثل هذه القمة الخط الأساس للمجموعة (CH_2SCH_3) التي تثبت صحة المركب، أما باقي القمم فتثبت الشكل للمركب بدقة.



مخطط (2) : تكسر المركب [I_4]

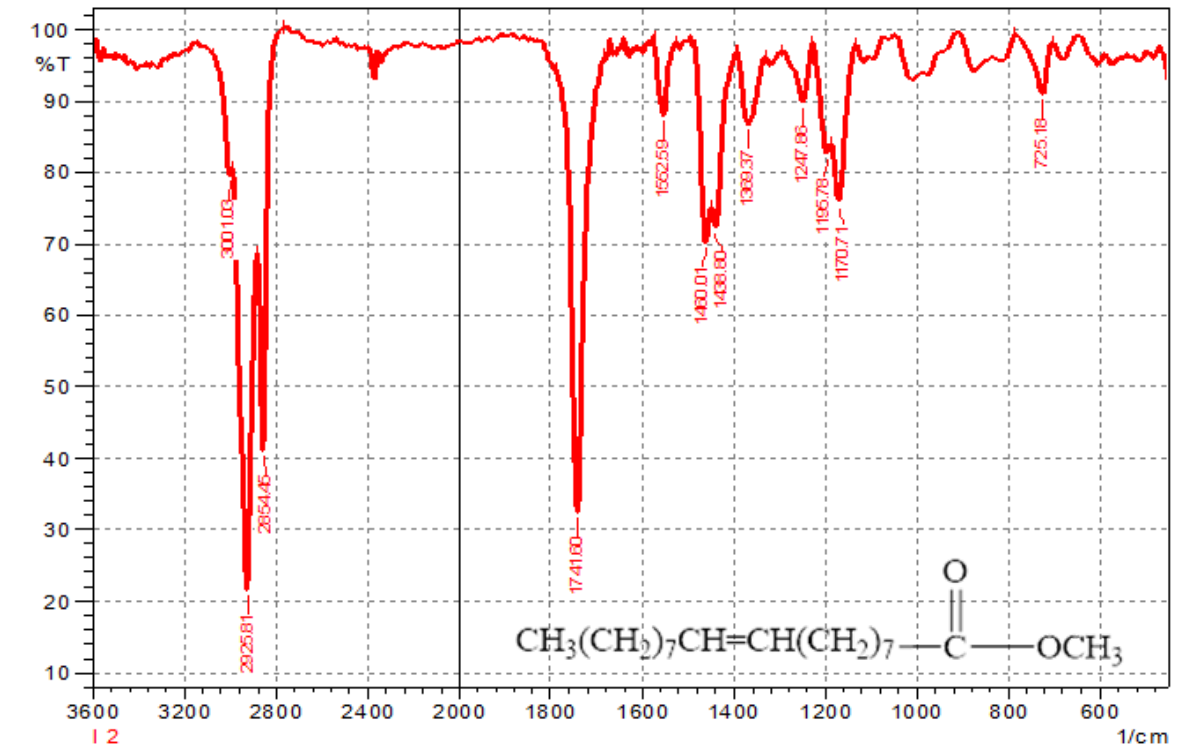
تقييم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة:

تم تقييم الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة على ثلاث أنواع من البكتريا وهي *Citrobacter freundii* و *Staphylococcus Epidermidis* و *Staphylococcus aureus*، تم اختيار هذه الجراثيم نظراً لأهميتها الطبية إذ إنها تسبب العديد من الأمراض، فضلاً عن ذلك فإنها تختلف في مقاومتها للمضادات الحيوية وقد تم تقييم الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة باستعمال طريقة الحفر وقياس مستوى التثبيط (inhibition zone) وتشير النتائج إلى أن المركبات المحضرة تمتلك قدرة على تثبيط نمو البكتريا المستخدمة بنسب متباينة وكما في الجدول (3).

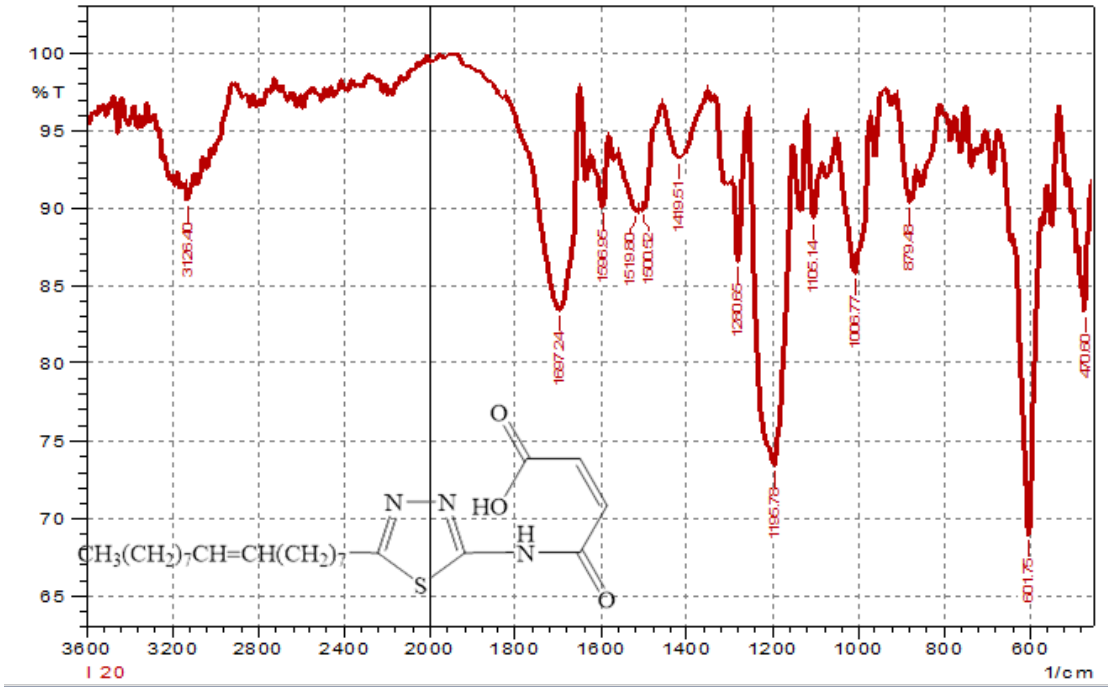
جدول (3) : الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة
في نمو البكتريا (قطر دائرة التثبيط مقاسة بـ ملم) .

Comps. No.	*Staphylococcus aureus*	*Staphylococcus Epidermidis*	*Citrobacter freundii*
I_1	S, S, S	R, R, R	S, M, M
I_3	S, S, S	R, R, R	S, S, S
I_4	S, S, S	R, R, S	S, S, S
I_5	S, S, S	S, M, S	S, S, S

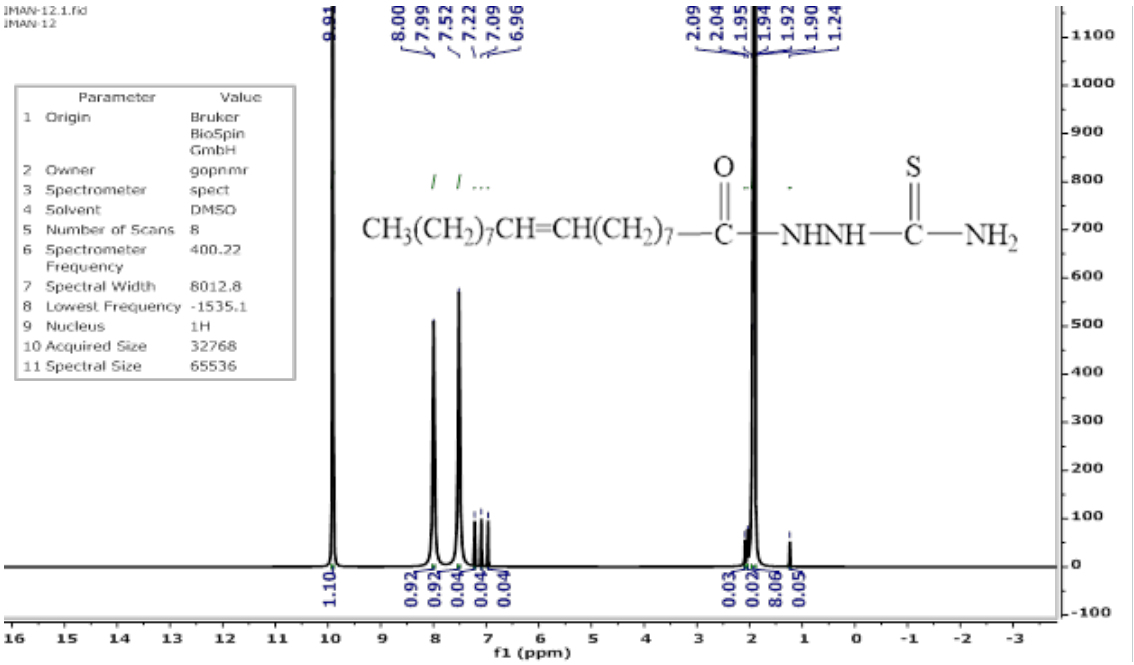
Amikacin Inhibition zone mm = R (<14) , M (15 –16) , S (>17)



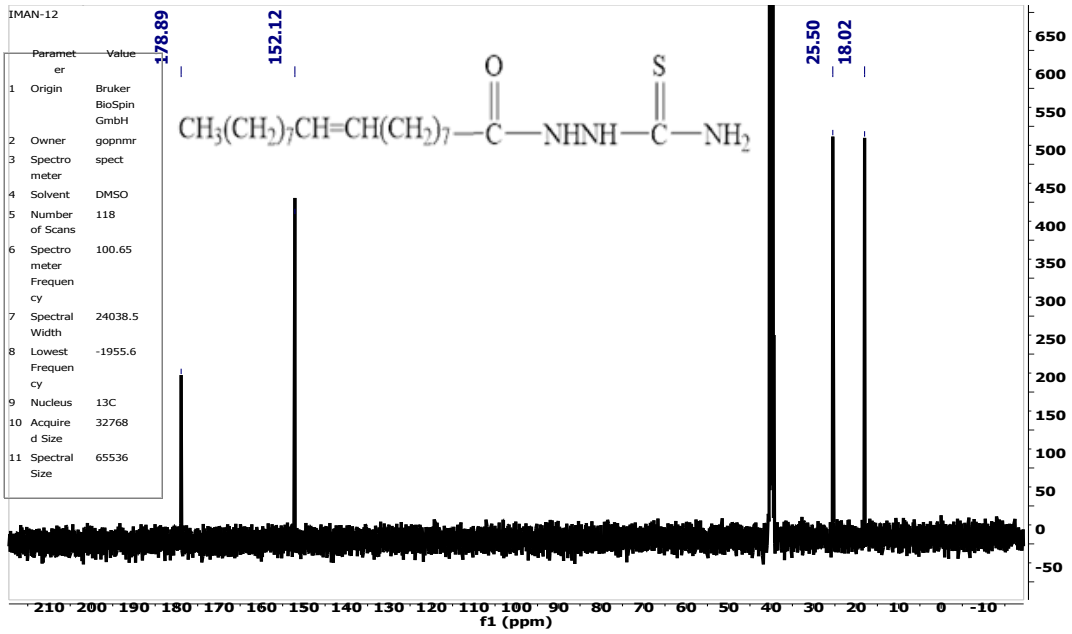
الشكل (1): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [I_1].



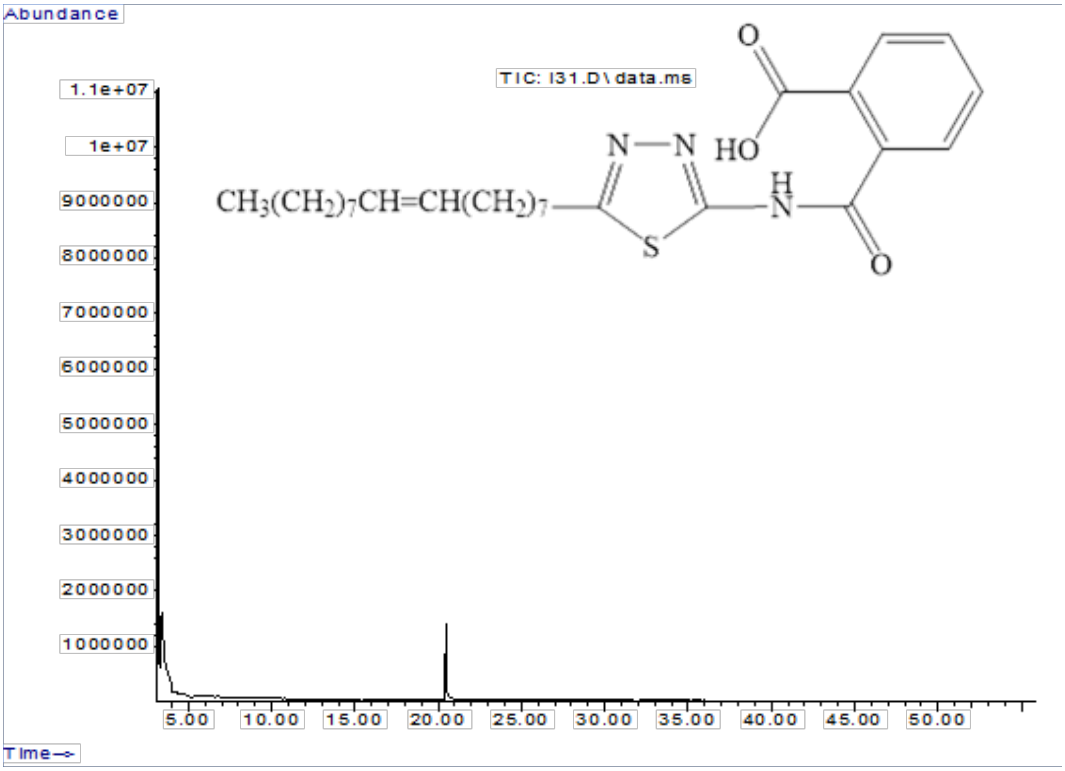
الشكل (2): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [I_4].



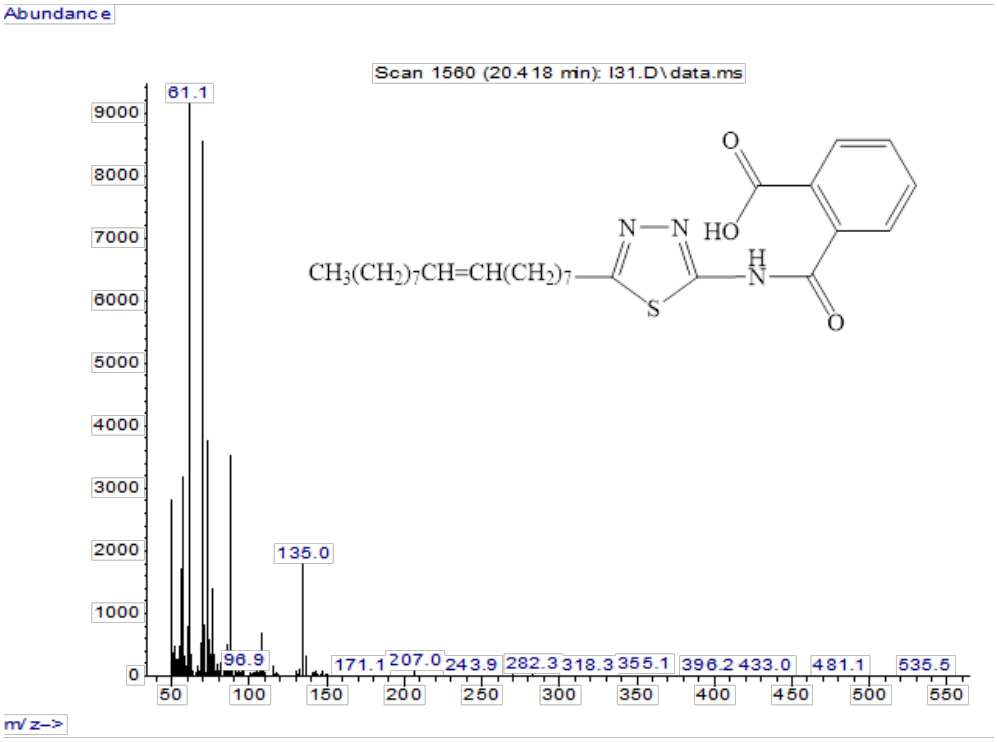
الشكل (3): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب [I_2].



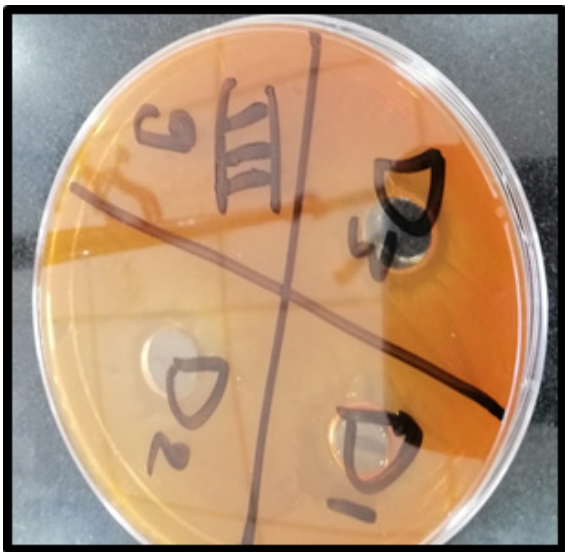
الشكل (4): طيف الرنين النووي المغناطيسي للكاربون للمركب [I_2].



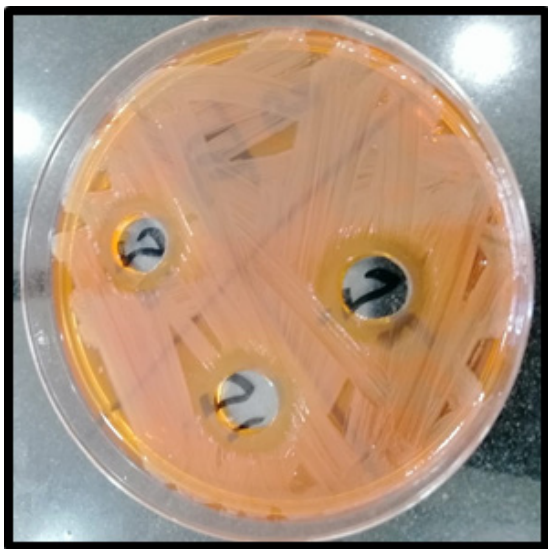
شكل (5): طيف ال GC-Mass للمركب [I_4].



شكل (6): طيف ال **GC–Mass** للمركب [$\mathbf{I}_4$].



شكل (7): الفعالية التثبيطية للمركب [$\mathbf{I}_3$] ضد بكتريا Staphylococcus Epidermidis



شكل (7): الفعالية التثبيطية للمركب [$\mathbf{I}_5$] ضد بكتريا Staphylococcus aureus

المصادر

1. M. Sanaz, and A. Hasaninejad, "Organic Chemistry Frontiers", (2018). 5. (9): 1516- 1521.
2. Bruce, P, Y. "Organic Chemistry" 4th ed. Prinitic - hall Inc. Uppe Sadale River New Jersey (2008).
3. S.C. Benner, V.B. Jigajiani and V.V. Badiyer, Chem. Abst., 85, 94306j (1976).
4. A.R. Katritzy and A.J. Boiltou; "Advance in hetro cycle chemistry" 9. 108, Wiley, New York (1986).
5. E. Guistiniant; Gas Chem. Ital, 28 (11) 189 (1898).
6. F.E. King and D.A.A. Kidd; J. Chem. Soc. 3315 (1949).
7. R.J. Cotter, C.K. Sauers and J.M. Welam; J. Org. Chem., 26(10) (1961).
8. Maleki A., Firouzi-Haji R., and Farahani P., "Organic Chemistry Research", (2018), 4 (1): 86- 94.
9. A. Abdolmaleki, P. Pashaie, J. of Applied Chem. Res. 9(3): 43 - 54 (2015).
10. A.M. Al-Azzawi and H.K. Yassen, J. of Chem. and Pharm. Res., 8(8): 241 - 247 (2016).
11. Al-Juqhifi H.D., Thesis M.Sc. Univ. of Tikrit (2018).
12. P. Molina, Arques A. and Valcarcel M.V.; Synthesis, 944 (1982).
13. Richard, C.; Gilmore, J.R.; Horton, W.; J. Am. Chem. Soc. 73, 1411 (1951).
14. Dalaf, Adil Hussein, Fawzi Hameed Jumaa, and Salwa Abdul-Satar Jabbar. "Synthesis and Characterization of some 2, 3-dihydroquinozoline and evaluation of their biological activity." Tikrit Journal of Pure Science, 23.8 (2018): 66 - 67.
15. Rovnyak D., Martin G.& Williams A., "Modern NMR Approaches to the Structure Elucidation of Natural Products and Applications to Compound Classes", (2016): 190 - 192.
16. Moore E., "Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR): Methods, Analysis and Research Insights Chemical engineering methods and technology", (2016): 55 - 57.
17. Siesler H. W. & Salzer R., "Infrared and Raman Spectroscopic Imaging", (2014): 471 - 482.