

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا
الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ"

صدق الله العظيم

سورة المجادلة رقم الآية (١١)



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة تكريت/ كلية العلوم

تحضير وتشخيص مركبات جديدة مشتقة من الترايميثوبريم والأدينين

رسالة مقدمة
الى مجلس كلية العلوم _ جامعة تكريت
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الكيمياء
من قبل الطالب
علي محمد عطية
بكالوريوس علوم كيمياء / جامعة بغداد / كلية العلوم (٢٠٠٥)

بإشراف

أ.م.د. هالة محمد غريب الزهاوي

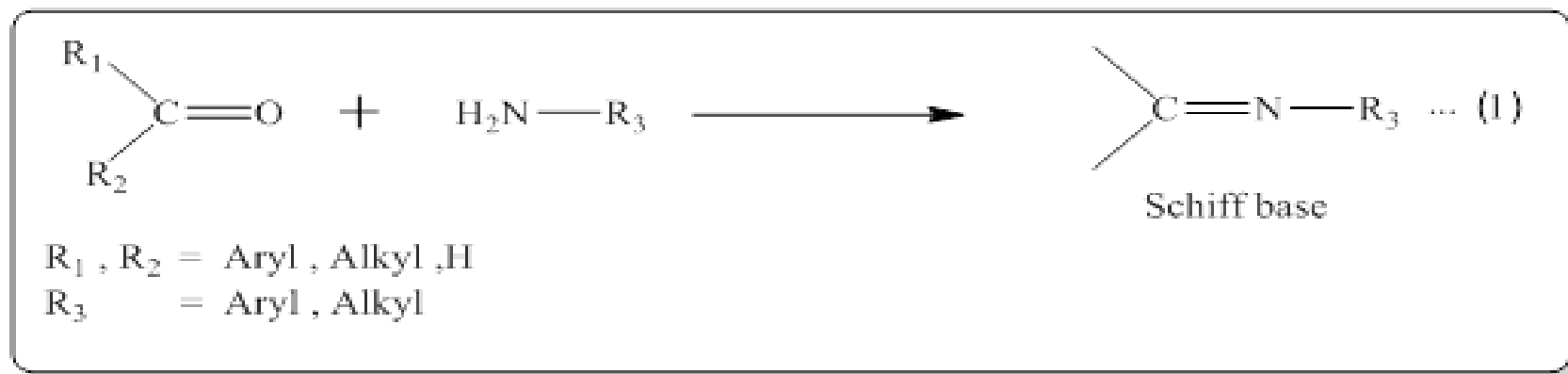
أ.م.د. إبتهاال قحطان

الهدف من الدراسة The aim of Study

- من الممكن تلخيص الهدف من البحث في الآتي:
- تحضير قواعد شف باستخدام مركب الترايميثوبريم كنواة أساسية
- تحضير مركبات حلقة رباعية (Azetidine) من قواعد شف المحضرة والمشتقة من الترايميثوبريم.
- تحضير مركبات حلقة خماسية (oxazolidine) من قواعد شف المحضرة و المشتقة من الترايميثوبريم.
- تحضير مركبات حلقة سباعية (Oxazepine) من قواعد شف المحضرة و المشتقة من الترايميثوبريم.
- تحضير قواعد شف باستخدام مركب الادنين كنواة اساسية
- تحضير قواعد مانخ (Mannich Base) من خلال تفاعل قواعد شف المحضرة والمشتقة من الأدنين مع بعض الألديهيدات الأروماتية بوجود المورفولين.
- تحضير مركبات حلقة سباعية (Oxazepine) من قواعد شف المحضرة والمشتقة من الادنين.

Base

- تطلق تسمية قواعد شف Schiff base على المركبات العضوية التي تحتوي على مجموعة الآزوميثين (Azomethine) (HC=N)⁽¹⁾ وتسمى أيضاً مجموعة إيمين (imine) وتنسب تسميتها إلى الباحث الكيميائي (هوغو شف Hogo Schiff)⁽²⁾ الرائد الأول في تحضير عدد من هذه القواعد عام 1864 من تفاعل تكاثف (Condensation) مركبات الألديهايدات (Aldehydes) أو الكيتونات (Ketones) مع الأمينات الأولية (primary amines)⁽³⁾ أو الحوامض الأمينية (Amino acids) كما مبين أدناه في المعادلة العامة لعملية التكاثف.



ان تسميتها يعتمد على نوع المجاميع أو الذرات المرتبطة R_1, R_2, R_3 إذا كانت أليفاتية أو أروماتية(4)، وكذلك فيما يتعلق بالألديهايدات أو الكيتونات أو الأمين الأولي المشتق منها(5) ، وتعرف بأسماء مختلفة مثل الأنيل (Anils) ، بالألديمينات (Aldimines) ، الأكسيمات (Oximes)، والهيدرازونات (Hydrazones)،

بعض خواص قواعد شف

لقد اتصفت قواعد شف المحضرة من تفاعل الأمينات الأولية أو الحوامض الأمينية الأروماتية مع الألديهايدات أو الكيتونات الأروماتية بحالتها الصلبة، بينما تتميز قواعد شف المحضرة من مثيلاتها الأليفاتية بكونها سائلة(11)، كذلك تتميز قواعد شف المحضرة من تفاعل الأمينات أو الأحماض الأمينية الأليفاتية أو الأروماتية مع الألديهايدات الأروماتية باستقرار حراري عال نوعاً ما، وهي ملونة حسب طبيعة المجموعات المكونة لها.

بعض طرق تحضير قواعد شف

Condensation Reaction Method

طريقة التفاعل التكثيفي

تعد هذه الطريقة من أشهر الطرق في تحضير قواعد شف وفيها يحفز التفاعل بوجود قطرات من حامض الخليك الثلجي(27) أو بارا تلوين حامض السلفونيك أو حامض الهيدروكلوريك أو بولي-بروبيلين كلايكل ، وغالباً ما يحصل التفاعل بالتصعيد الإرجاعي(28)

Method

. إن الاهتمام بالتخليق الكيميائي بمساعدة المايكروويف جعله ينمو بشكل سريع ، إذ فتحت هذه التقنية فرصاً جديدة للتخليق الكيميائي لمركبات لا ينفع معها إستعمال الحرارة (32) التقليدية، تفاعلات الأشعة المايكرووفية أصبحت طريقة للبحوث بشكل مكثف منذ تطبيقها المبكر من قبل Gedye و Majetich في عام ١٩٨٦ (33) وبشكل سريع أصبحت تقنية لا بد منها في التخليق السريع للمركبات اللاعضوية والعضوية، حيث تكون أزمنة التفاعل أقصر بشكل فائق مقارنة بالحرارة التقليدية، كذلك يؤدي التفاعل بالمايكروويف إلى حصة عالية وإنخفاض في النواتج الثانوية

3.3.1. طريقة الصهر المباشر Direct Fusion

Method

هذه الطريقة تتضمن الصهر المباشر لمزيج الأمين الأولي ومركب الكاربونيل (كليهما في الحالة الصلبة) إذ يسخن المزيج تسخيناً هادئاً وبطيئاً حتى الانصهار مع التحريك والمزج الجيد بملقعة خاصة مع الاستمرار بالتحريك والرج ويلاحظ حصول فقاعات في المنصهر حتى يتصلب ويصبح مادة صلبة وبعدها تنقى المادة الناتجة بإعادة بلورتها عدة مرات بمذيب مناسب (38) كما في المعادلة (8)

تطبيقات قواعد شيف

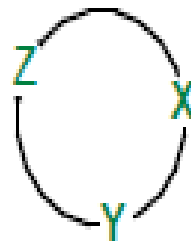
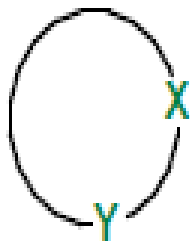
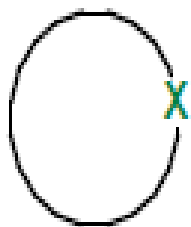
Schiff bases applications

لقواعد شيف تطبيقات عديدة ولها اهمية كبيرة حيث استعملت في كثير من المجالات كالمجالات التحليلية والزراعية والطبية والصناعية وهذا ماجعل الباحثين يعطونها الأهمية الكبرى في مجال أبحاثهم العلمية

المركبات الحلقية غير المتجانسة

Heterocyclic Compounds

المركبات الحلقية غير المتجانسة هي المركبات التي تحتوي في تركيبها الكيميائي على ذرة مغايرة واحدة أو أكثر من الذرات غير ذرة الكربون ، من الذرات التي تحتويها الحلقات غير المتجانسة هي (N , O , S , Se , Te , P , Si , B and As)⁽⁵⁵⁾، لكن يعتبر النيتروجين والأكسجين والكبريت من أكثر الذرات غير المتجانسة المعروفة والمنتشرة كذرات ضمن هذه الحلقات⁽⁵⁶⁾

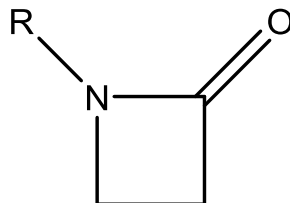


heterocycles – X, Y, Z are usually O, N or S

كذلك فان المركبات الحلقية غير المتجانسة قد تكون مشبعة أو أروماتية من حيث طبيعتها اعتماداً على تركيبها الكيميائي(57) ، هذه المركبات واسعة الانتشار في الطبيعة وهي ضرورية للحياة في صور متعددة منها كنواتج طبيعية مثل الأحماض النووية، والأنثوسيانين، والفلافونات، والقلويدات الموجودة في النباتات، بالإضافة إلى الكثير من الفيتامينات ومن الأمثلة على هذه الحلقات الغير متجانسة والتي كانت من ضمن المشتقات المحضرة في هذا البحث:-

1- مركبات الأزيتيدين 2- أون Azetidine- 2-one

هي مركبات رباعية الحلقة غير متجانسة تحتوي في تركيبها على ثلاث ذرات كربون وذرة نتروجين ومجموعة كاربونيل في موقع 2 وتسمى أيضاً مركبات β - (lactam) ، وهي أميدات حلقية تعتمد تسميتها على النيتروجين



Azetidine- 2- one

وأول حلقة تم تحضيرها من قبل Staudinger عام 1907⁽⁶⁰⁾ ، وتعد من المركبات الفعالة بايولوجيا، وقد أثبتت الدراسات بأن لها فعالية ضد البكتيريا، والمكروبات، والإلتهابات، وضد الأورام السرطانية ، كذلك صنفت على إنها مثبطات للإنزيمات وتؤثر على الجهاز العصبي المركزي⁽⁶¹⁾

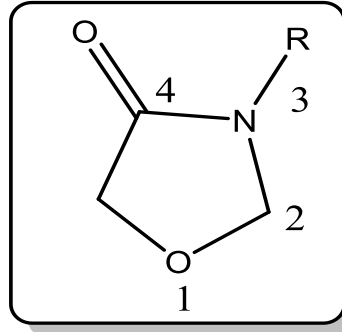
بعض طرائق تحضير الازيتيدين -2- أون

من قواعد شف ،حيث تمتاز قواعد شف بتفاعلات الإضافة [2+2] مع المركبات الغنية بالألكترونات لتكوين الحلقات الرباعية غير المتجانسة⁽⁶⁵⁾ ، وقد أستعمل تفاعل الإضافة لستوندنكر Staudinger في تكوين حلقات البيتا لاكتام

-مركبات الأوكسازولدين - ٤-أون

oxazolidin-4-one

أو ما يسمى ١،٣- أوكسازولدين-٤-أون (1,3- oxazolidin-4-one)⁽⁷³⁾ ، هو مركب حلقي غير متجانس خماسي الحلقة يحتوي على ذرات الأوكسجين، والنيتروجين كذرات غير متجانسة داخل الحلقة في الموقع (3,1) كما مبين أدناه:



اكتشف الأوكسازولدين لأول مرة من قبل شركة (E. L Du Pont Pharmaceuticals) عام 1987، كمادة جديدة مصنعة تستخدم كعامل مضاد للجراثيم antimicrobial agents⁽⁷⁴⁾، أوكسازولدين⁽⁷⁵⁾ (Oxazolidinones) هو أحد المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تؤدي دوراً هاماً في تخليق العديد من المركبات العضوية المهمة مثل الحوامض الأمينية ، الثايمين ، الأمايدات ، البيبتيدات

oxazolidin-4-one

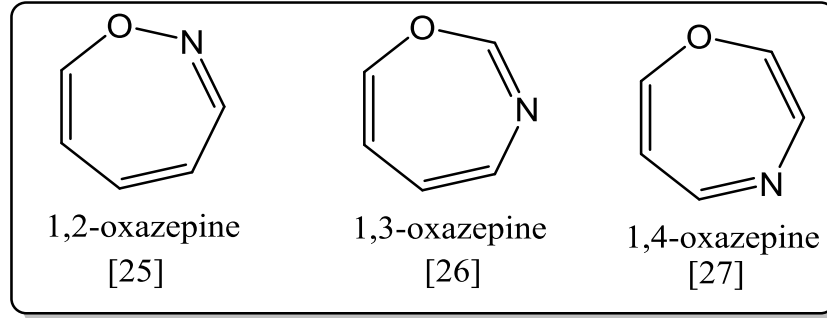
بعض طرائق تحضير الأوكسازولدين-٤-أون

تم تحضير مركب الأوكسازولدين بعدة طرق، منها تفاعل مركبات قواعد شيف مع مركب هيدروكسي حامض الخليك

مركبات الأوكسازيبين

Oxazepine

الأوكسازيبين هي مركبات غير متجانسة سباعية الحلقة وتكون غير مشبعة، تحتوي على خمس ذرات كربون وذرتين غير متجانستين هما النيتروجين والأوكسجين⁽⁸³⁾، لمشتقات الأوكسازيبين هناك ثلاثة أيزومرات⁽⁸³⁾ وهي التراكيب [25] و [26] و [27] وكما مبين:

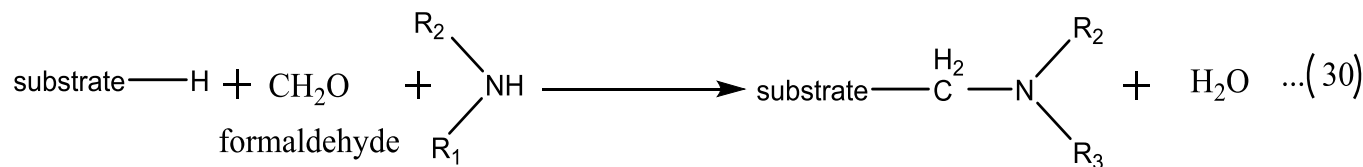


بعض طرائق تحضير مركبات الأوكسازيبين

إن الحلقات السباعية غير المتجانسة الحاوية على ذرة نيتروجين في تركيبها لها تطبيقات دوائية، وصيدلانية واسعة فالكثير من الأدوية الصيدلانية المهمة التي تستعمل كمضاد للخفقان⁽⁸⁴⁾، وأيضاً لتقلص الأوعية الدموية⁽⁸⁵⁾، وفعالية الجهاز العصبي المركزي (CNS)⁽⁸⁶⁾ تحتوي على نظام ذي حلقات سباعية غير متجانسة، إن هذه الاكتشافات والتي استخدمت فيها الحلقات السباعية كمواد صيدلانية أو أدوية شجع الباحثين على إيجاد طرق جديدة لتحضير هذه الحلقات من هذه الطرق بالإضافة المباشرة لإنهدريد المالك malic anhydride إلى الأصرة المزدوجة لقواعد شف (C=N)

Mannich Bases

قواعد مانخ (mannich base)⁽¹⁰⁰⁾ أو ماتسمى (Aminomethylations) هي عبارة عن تكاثف يحدث بين ثلاثة مركبات ، إحدى هذه المركبات تحتوي على ذرة هيدروجين فعالة (active Hydrogen) أو مايسمى بالركيزة (Substrate) والذي بدوره يتفاعل مع مركب يحتوي على مجموعة كاربونيل مثل الألديهيدات⁽¹⁰¹⁾ ولكن الغالب يكون فورمالديهيد بوجود أمين أولي أو ثانوي⁽¹⁰²⁾، أول من أدرك الأهمية الكبرى لهذا التفاعل هو كارل مانخ (Carl Mannich)، إن طريقة الارتباط في قواعد مانخ تكون عن طريق ارتباط ذرة النيتروجين في الأمين الأولي أو الثانوي بالمركب الذي يحتوي على ذرة الهيدروجين الفعالة من خلال مجموعة المثيلين، كذلك ذرة الهيدروجين الفعالة قد يكون موقعها على ذرة كاربون أو ذرة غير متجانسة ، مثل النيتروجين ، الكبريت ، الأوكسجين أو الفسفور ، وفي هذه الحالة تكون التسمية لقواعد مانخ حسب نوع الارتباط بين المركب المحتوي على ذرة الهيدروجين الفعالة وذرة النيتروجين في الأمين الأولي أو الثانوي وكما في المعادلة أدناه



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Alkyl, Aryl}$

Substrate = ketones, aldehydes, acids, esters, phenols, acetylenes,
Heterocyclic, Alkynes, mercaptan or any active Hydrogen

1 أهمية قواعد مانخ

أشارت الدراسات بأن قواعد مانخ تمتلك أهمية كبرى في المجالات الطبية فهي تستعمل كمضادات للالتهابات (anti-inflammatory) والمالاريا (antifilarial)⁽¹⁰⁴⁾ ومضادات للسرطان (anticancer)⁽¹⁰⁵⁾ ، أيضاً لقواعد مانخ استخدامات أخرى حيث تستخدم كمواد مضافة الى المنظفات (detergent additives)⁽¹⁰⁶⁾، والراتنجات (resins)، والبوليمرات (polymers)، والمواد ذات النشاط السطحي (surface active agents)⁽¹⁰⁷⁾، كذلك لمشتقات قواعد مانخ المحتوية على الكوينولين لها أهمية في علاج ارتفاع ضغط الدم⁽¹⁰⁸⁾ ، أما مشتقات قواعد مانخ المحتوية على مركبات الجالكون تمتلك فعالية ضد الالتهابات⁽¹⁰⁹⁾.

الأجهزة المستخدمة

□ مطياف الأشعة تحت الحمراء (FT- IR) باستعمال جهاز نوع Shimadzu Fourier Transform Infrared Spectrophotometer FT- IR 8400 S (KBr)، أجريت

القياسات في قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة صلاح الدين .

□ مطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون (H^1 and C^{13} - NMR) باستخدام جهاز نوع Bruker Ultrashield 400MHZ وباستعمال رباعي مثيل سيلان (TMS) مرجعاً، واستعمال ثنائي مثيل سلفوكسايد (DMSO) مذيباً، أجريت القياسات في جامعة آل البيت – الأردن .

□ التحليل الدقيق للعاصر (C.H.N) باستخدام جهاز نوع Eurovetro, EA 3000A, Italy، أجريت القياسات في جامعة آل البيت – الأردن .

□ قياس درجة الانصهار باستخدام جهاز نوع Stuart SMP11 and SMP10، أجريت القياسات في مختبرات قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة كركوك.

□ فرن كهربائي من نوع JRAD، في قسم الكيمياء، كلية العلوم – جامعة كركوك.

□ ميزان حساس باستخدام جهاز من نوع Sartorius AG GOTTINGEN Germany، أجريت القياسات في مختبرات قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة كركوك.

□ مصدر أشعة المايكروويف باستخدام جهاز من نوع BOMANN Model 2227 CB 700W، في مختبرات قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة كركوك.

المواد الكيميائية المستخدمة

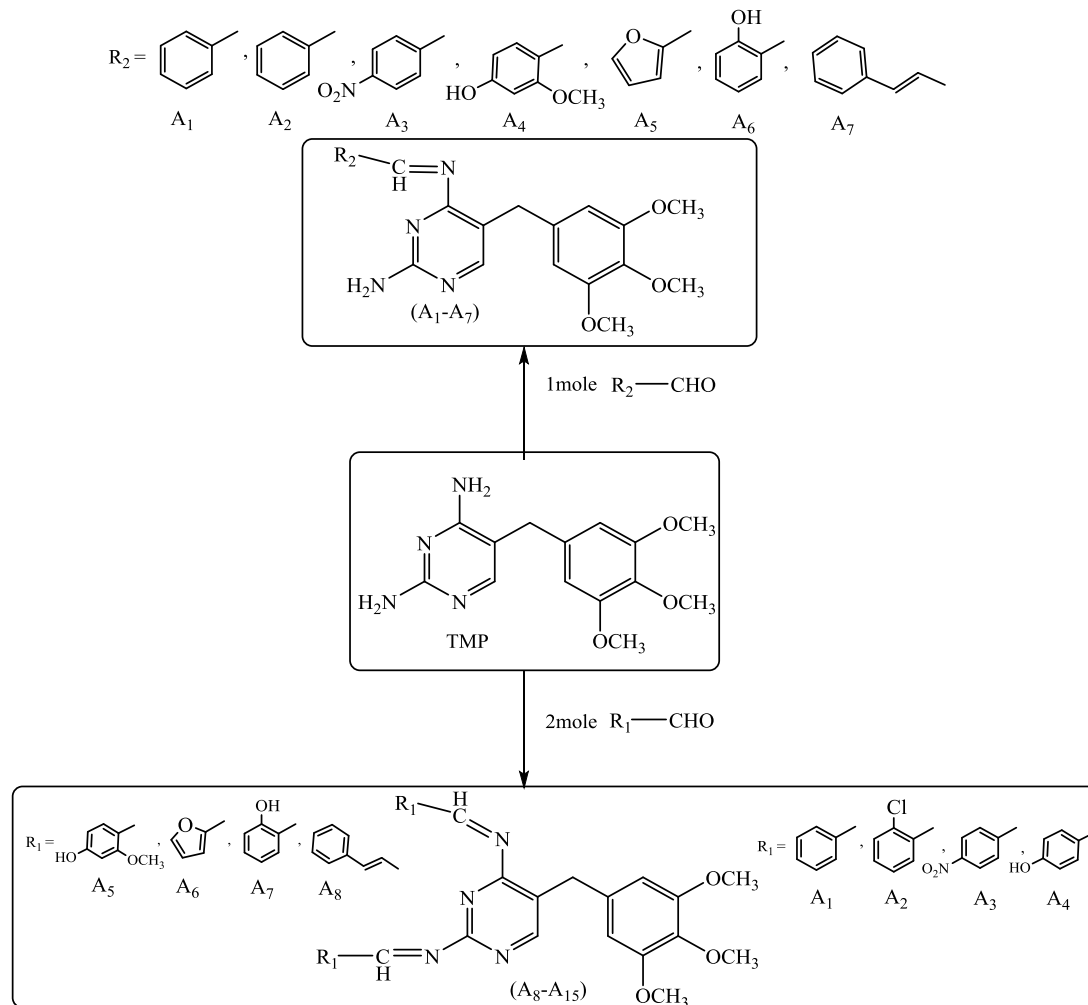
ت	المركبات الكيميائية	الصيغة الجزيئية	درجة النقاوة
1.	Adenine	$C_5H_5N_5$	99%
2.	Benzaldehyde	C_7H_6O	99%
3.	4-hydroxy benzaldehyde	$C_7H_6O_2$	99%
4.	4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde	$C_8H_8O_3$	99%
5.	4-nitro benzaldehyde	$C_7H_5NO_3$	99%
6.	2-hydroxybenzaldehyde	$C_7H_6O_2$	99%
7.	2-chlorobenzaldehyde	C_7H_5ClO	97%
8.	Benzen	C_6H_6	99.5%
9.	cinnamaldehyde	C_9H_8O	99%
10.	Chloro acetyl Chloride	$C_2H_2Cl_2O$	98%
11.	1,4-Dioxane	$C_4H_8O_2$	99.5%
12.	Ethanol Absolute	C_2H_5OH	99.9%
13.	2-furaldehyde	$C_5H_4O_2$	98%
14.	Glycolic acid	$C_2H_4O_3$	98%
15.	Glacial Acetic Acid	$C_2H_4O_2$	99.5%
16.	Morpholine	C_4H_9NO	98.5%
17.	Methanol Absolute	CH_3OH	99.9%
18.	Triethylamine	$C_6H_{15}N$	99.5%
19.	Trimethoprim	$C_{14}H_{18}N_4O_3$	99%

طرائق التحضير

1. تحضير مشتقات الترايميثوبريم

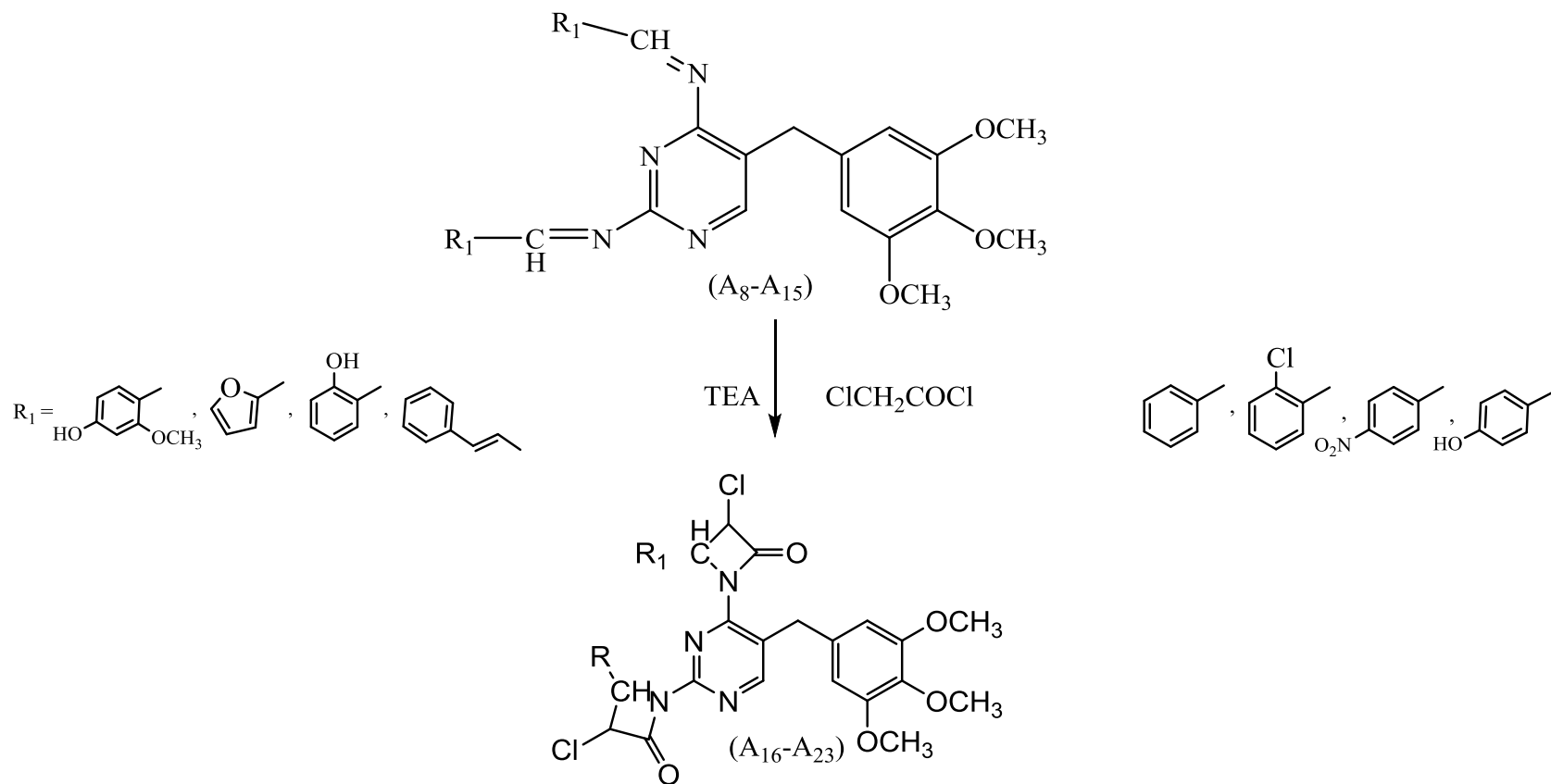
A. تحضير قواعد شف

حضرت هذه المشتقات من خلال التفاعل بين مركب (الترايميثوبريم) ذي مجموعتي الأمين ومجموعة من الألديهيدات وبنسب مولية (1:1) و(2:1) لكل من الترايميثوبريم والألديهيد على التوالي حيث تم اجراء التفاعل بواسطة تقنية المايكروويف وكما في المخطط ادناه

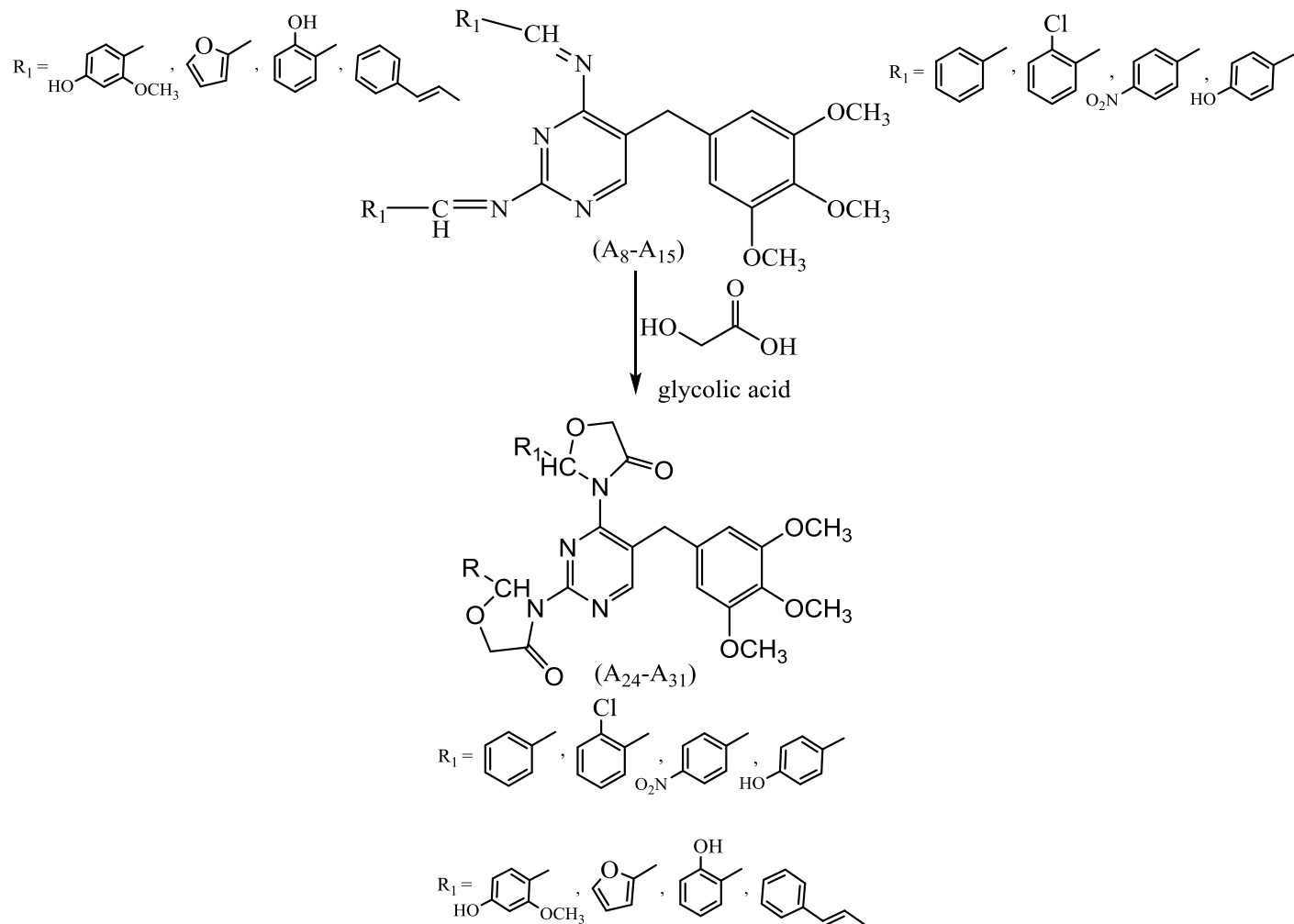


B. تحضير مركبات الازيتدين-2-اون

حضرت هذه المركبات وهي حلقات رباعية من تفاعل سلسلة قواعد شف A_8 (A_{15}) مع كلورو استايل كلورايد بوجود ثلاثي أثيل أمين وبأستخدام حمام ثلجي مع التحريك لمدة ثلاث ساعات وكما في المخطط ادناه



حضرت هذه المركبات وهي حلقات خماسية من تفاعل سلسلة قواعد شف ($A_8 - A_{15}$) مع هيدروكسي حامض الخليك بوجود مذيب الدايموكسات وبأستخدام عملية التصعيد ولمدة ٥ ساعات وكما في المخطط ادناه



D. تحضير مركبات الاوكسازيبين

حضرت هذه المركبات وهي حلقات سباعية من تفاعل سلسلة قواعد شف ($A_8 - A_{15}$) مع حامض المالك اللامائي من خلال حيث تم طحنهم سوية وبأستخدام تقنية المايكروويف تم اجراء التفاعل وكما في المخطط أدناه

