تحضير وتشخيص بعض المشتقات الجديدة من 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid

ا.د عبد الامير مطلك فنجان آلاء ماجد صادق الموسوي

جامعة بغداد – كلية العلوم للبنات – قسم الكيمياء

الخُلاصة :-

يتضمن البحث تحضَير عدد من مشتقات 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid ، وقد تم تشخيصها بوساطة قياس درجة الانصهار ، والتحليل الكمي الدقيق للعناصر (C.H.N.S) ، وطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^{1}H-NMR) ، و تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) . ومن المركبات المحضرة

1-تحضير المركب [A_1] 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid

2-تحضير المركب [A_2] 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxyl chloride.

3-تحضير المركب [A_3] ethyl 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxylate

4-تحضير المركب [A_4] 2-(6-bromo-2-phenylquinoline-4 carboxamido) benzoic acid

5-تحضير المركب [A_5] N-acetyl 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxamide

6- تحضير المركب [A_6] 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carbohydrazide

المقدمة :

تتميز المركبات الحلقية غير المتجانسة باحتوائها على ذرة واحدة أو أكثر مغايرة في الحلقة كالنيتروجين والأوكسجين والكبريت (S,O,N) فضلاً عن ذرات الكربون [1] كما يمكن أن توجد ذرات أخرى في الحلقة كالسيلينيوم Se , والسليكون[2] Si وغيرها.

تنتشر المركبات الحلقية غير المتجانسة بصورة واسعة في الطبيعة وتعُد المصدر الأساس للحياة. إذ إنَ أغلب السكريات ومشتقاتها هي عبارة عن مركبات حلقية غير متجانسة , فضلاً عن ذلك فإن هناك مجموعة من الفيتامينات والأنزيمات التي تلعب دوراً حيوياً في عمليات الأيض للخلايا الحية جميعها التي تحتوي على مركبات حلقية غير متجانسة مثل

فيتامين C (vitamine C) إذ يحتوي على حلقة الفيوران (Furan) وهو عبارة عن حلقة خماسية تحتوي على ذرة اوكسجين واحدة ، كذلك فإن مركبات مجموعة فيتامين (Vitamin B) معظمها تمتلك حلقات غير متجانسة تحتوي على ذرة نيتروجين مثل فيتامين B_6 [3] Pyridoxine الذي يعد أحد مشتقات البريدين (Pyridine) الذي هو عبارة عن حلقة سداسية اروماتية تحتوي على ذرة نيتروجين واحدة ضمن الحلقة .

كما إنَ عملية التحام حلقة البنزين مع حلقة البريدين تعطي جزيئتين ثنائيتي الحلقة غير مشحونتين هما الكوينولين والايزوكوينولين وهما كالبريدين إذ يمكن الحصول عليهما من قطران الفحم [8]

فالكوينولين (quinoline) يسمى بـ (1- azanaphthalene) أو (benzo [b] pyridine) وتم عزله عام 1842 من لدن الباحث (Gerhardt) من المركب القاعدي سنكونين (Cinchonine) .

ويمتلك الكوينولين pka = 4.9 بقاعدية أكثر من الانيلين (pka = 4.58 Aniline) , لكنه أقل قاعدية من البريدين الذي له pka = 5.2 وله قابلية ذوبان ضعيفة في الماء [10] .

و تعُد مشتقات الكوينولين من المركبات المهمة نظراً لفعاليتها البايولوجية والدوائية و أهميتها في الصناعة والزراعة [11] إذ تدخل حلقة الكوينولين كمركبات وسطية لتحضير الأدوية (drugs [12]) مثل دواء(ciprofloxacin) Enrofoxacin .

طرائق تحضير المركبات الجديدة

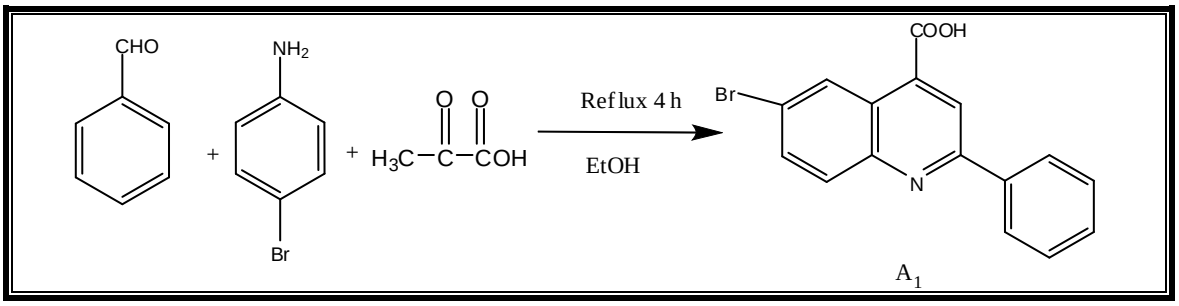
Synthetic methods of novel compounds

تم قياس درجة الانصهار للمركبات المحضّرة باستعمال جهاز Melting point apparatus(coslab) في مختبرات كلية العلوم للبنات – جامعة بغداد ، علما أن جميع درجات الانصهار غير مصححة .

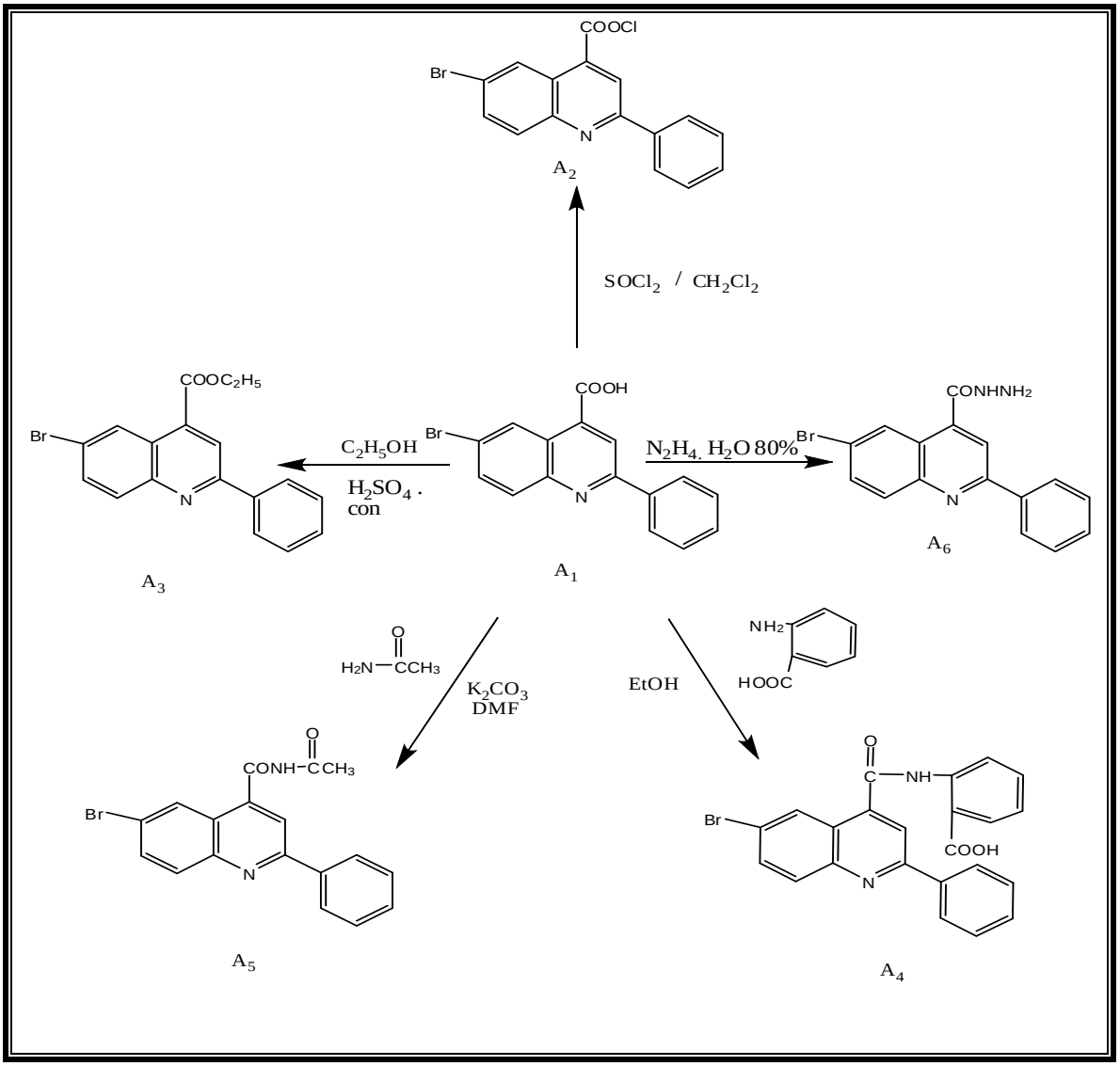
وقياس طيف الأشعة تحت الحمراء باستعمال جهاز (IR Prestige-21 Fourier Transform Infrared Spectrophotometer SHIMADZU) عند مدى ($4000-600CM^{-1}$) باستعمال قرص KBr للمادة الصلبة ، وباستعمال الفلم للمادة الزيتية ، في مختبرات شركة ابن سينا العامة – جامعة بغداد .

كما تم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي باستعمال جهاز (Bruker DMX – 500 NMR Spectrophotometer) بتردد (300MHz) ، باستعمال المادة المرجعة

TMS، في مختبرات جامعة ال البيت /عمان – الاردن . و تم قياس نسبة العناصر في المركب باستعمال جهاز Euro Vectro -3000A Element Analyzer في مختبرات جامعة آل البيت /عمان – الاردن



مخطط رقم (1) يوضح تحضير المركب الجديد A_1



مخطط رقم (2) يوضح تحضير المركبات الجديدة

طريقة تحضير المركب[A_1] : [13]

6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid

أضيف (39.5 ملي مول , 2.75 مل) من حامض البايروفيك [pyruvic acid]المذاب في (25مل) من الإيثانول الى (29.5 ملي مول , 3 مل) من البنزالديهايد دفعة واحده , ثم صُعد حتى حدوث الغليان , ثم أُضيف تدريجياً محلول من (39ملي مول , 6.7 غم) 4-Bromoaniline المذاب في (25 مل) من الإيثانول الى الخليط الأول خلال ساعة واحدة , ثم صُعّدِ المزيج لمدة (4ساعات) . بّرِد ورشِح الراسب المتكوّن الذي تُعاد بلورتهِ بآستعمال التولوين .

طريقة تحضير المركب[A_2] [14]

6-bromo-2-phenylquinoline-4-carbonyl chloride

أُضيف (6 ملي مول ، 1.96 غم) من المركب [A_1] مع (10 مل) من (Dichloromethane) وحّرك المحلول لمدة (نصف ساعة) بدرجة حرارة الغرفة ، ثم أُضيف إليه تدريجياً خلال (نصف ساعة) (1.5 مل) من (Thionyl chloride) عندها تتكون بلورات ذات لون أصفر باهت . يُحرك المزيج لمدة (ساعتين) لحين إتمام التفاعل . بُّرِد ورشِح الراسب المتكوّن الذي تُعاد بلورتهِ باستعمال الإيثانول .

طريقة تحضير المركب[A_3] [14]

ethyl 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxylate

أذيب (3غم) من المركب [A_1] في (3.7 مل) من الإيثانول . ، ثم أُضيف تدريجياً (0.8 مل) من حامض H2SO4 المركز الى المحلول ،صُعّدِ المزيج لمدة (20 ساعة) بّرِد بإضافة جريش من الثلج إلى الخليط مع التحريك والرج , ثم يعادل بـــمحلول الامونيا بتركيز (25%) حتى يصل المحلول الى (PH=7) , رشح الراسب المتكون الذي اعيدت بلورتهِ باستعمال THF

طريقة تحضير المركب[A_4]: [15]

2-(6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxamido)benzoic acid

أُضيف (0.24غم) من حامض Anthranilic الى محلول (3ملي مول ، 1.039غم) من المركب **A2** المذاب في (5مل) من الإيثانول , ثم أضيف إلى المزيج تدريجياً (1.6مل) من البنزين , , بعدها يضاف (3 قطرات) من pyridine يصعد المزيج لمدة (10ساعات) , يبرد ثم بخرّ المذيب . والمتبقي أعيدت بلورتهِ بآستعمال DMF.

طريقة تحضير المركب[A_5]: [16]

N-acetyl-6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxamide

أضُيف (1,75ملي مول ، 0.1 غم) من المركب acetamide مع (4.392 ملي مول ،0.606 غم) من كاربونات البوتاسيوم ، ثم اضِيف (4 مل) من ثنائي مثيل فورماميد (DMF) . صُعّدِ المزيج بدرجة 60 مْ ثم أضيف (9.67 ملي مول ، 3.35 غم) من المركب **A_2**. و صُعّدِ لمدة (2 ساعتين) ثم أضِيف مرة ثانية (6 ملي مول ، 2.07غم) من **A_2** ثم صُعّدِ لمدة (2 ساعة) ثم أضُيف لمرة ثالثة (2.3 ملي مول ، 0.79 غم) من **A_2** ثم صُعّدِ لمدة (2 ساعة) ثم بخرّ المذيب . والمتبقي أعيدت بلورتهِ باستعمال الايثانول

طريقة تحضير المركب[A_6]: [17]

6-bromo-2-phenylquinoline-4-carbohydrazide

أضُيف (5ملي مول , 1.73 غم) من المركب[A_2] مع (10مل) من الهيدرازين هيدريت (80%) ثم صُعّدِ المزيج لمدة (5 ساعات) . بّرِد ورشِح الراسب المتكوّن الذي تُعاد بلورتهِ بآستعمال الإيثانول

النتائج و المناقشة:-

يحضر المركب [A_1] بتفاعل دوبنر فون ملير (Doebnar -Von Millar) وذلك بمفاعلة حامض البايروفيك [pyruvic acid] والبنزالديهايد و 4-Bromoaniline والإيثانول بوصفهِ مذيباً للتفاعل حيث أَثْبْتَ التركيب الكيميائي للمركب [A_1] المُحَضر بوساطة طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) والرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^{1}H-NMR). اذ أظهَر طيفُ الأشعة تحت الحمراء (FTIR) ، حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (1705.07) تعود لمط الآصرة (C=O) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عندcm^{-1} (1546.91 , 1566.2) التي تعود لمط الآصرة (C= C) الأُروماتية وحزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (1624.06) والتي تعود لمط الآصرة (C= N) وحزمة امتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (3400) التي تعود لمط الآصرة (OH) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عند cm^{-1} (3051.94) التي تعود لمط الآصرة (H-C) الأُروماتية و حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (524.64) التي تعود لمط الآصرة (C-Br) .

كما أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) للمركب (A_1) الإمتصاصات الآتية:

δ_H (s, 1H, -OH) = 10.7 ppm

δ_H (m, 9H, Ar-H) =7.095 – 8.413 ppm

كما حضر المركب[A_2] من تفاعل المركب [A_1] مع (Thionyl chloride) بوجود (Dichloromethane) بوصفه مذيباً للتفاعل حيث أَثْبْتَ التركيب الكيميائي للمركب [A_2] المُحَضر بوساطة طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) .

إذ أظهَر طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) ، حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (1701.22) [92] تعود لمط الآصرة (C=O) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عندcm^{-1} (1535.34 , 1600.92) التي تعود لمط الآصرة (C= C) الأُروماتية وحزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (1666.50) التي تعود لمط الآصرة (C= N) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عند cm^{-1} (3043.67) التي تعود لمط الآصرة (H-C) الأُروماتية و حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (516.92) التي تعود لمط الآصرة (C-Br) .

وآختفاء حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (3400) التي تعود لمط الآصرة (OH), وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (748.38) التي تعود لمط الآصرة (C-Cl) .

حضّر المركب [A_3] من تفاعل المركب [A_1] مع الإيثانول وحامض الكبريتيك المركز بوصفه عاملاً مساعداً و يعرف هذا النوع من التفاعلات بتفاعل (Fischer esterification) ، يستعمل هذا التفاعل بتحويل الحامض الكاربوكسيلي الى أستر من خلال مفاعلة الحامض الكاربوكسيلي مع الكحول بوجود حامض بوصفه عاملاً مساعداً ، إذ تشمل ميكانيكية التفاعل إضافة بروتون الى ذرة الأُوكسجين الكاربونيل ، ثم هجوم نيكليوفيلي من ذرة الأوكسجين الإيثانول على كاربون الكاربونيل ، ثم حذف مجموعة H_2O يليها سحب بروتون من ذرة الاوكسجين وتكوين المركب [A_3] أَثْبْتَ التركيب الكيميائي للمركب [A_3] المُحَضر بوساطة طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) .

إذ أظهَر طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) ، حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (1708.39) [92] تعود لمط الآصرة (C=O) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عندcm^{-1} (1577.77 , 1597.06) التي تعود لمط الآصرة (C= C) الأُروماتية، وحزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (1624.06) التي تعود لمط الآصرة (C= N) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عند cm^{-1} (3032.10– 3059.10) التي تعود لمط الآصرة (H-C) الأُروماتية ، و حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (532.35) التي تعود لمط الآصرة (C-Br) .

واختفاء حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (3400) التي تعود لمط الآصرة (OH) , وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1}(2850.79-2873.94) التي تعود لمط الآصرة (H-C) الأليفاتية .

حضّر المركب [A_4] من تفاعل المركب [A_2] مع حامض Anthranilic والبنزين كمذيب للتفاعل بوجود pyridine بوصفه عاملاً مساعداً أَثْبْتَ التركيب الكيميائي للمركب [A_4] المُحَضر بوساطة طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR)

إذ أظهَر طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) ، حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (1762.94) [92] تعود لمط الآصرة (C=O) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عندcm^{-1} (1558.48 - 1589.34) التي تعود لمط الآصرة (C= C)

الأُروماتية ، وحزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (1616.35) التي تعود لمط الآصرة (C= N) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عند cm^{-1} (3050) التي تعود لمط الآصرة (H-C) الأُروماتية ، وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (524.64) التي تعود لمط الآصرة (C-Br)

وآختفاء حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (748.38) التي تعود لمط الآصرة (C-Cl), وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1}(3363.86) التي تعود لمط الآصرة (NH–) وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1}(3444.87) التي تعود لمط الآصرة (OH-) .

حضر المركب[A_5] من مفاعلة المركب [A_2] مع acetamide بوجود كاربونات البوتاسيوم بوصفه عاملاً مساعداً وDMF و بوصفه مذيباً للتفاعل ،

يكون التفاعل تعويضاً نيكليوفيلياً لذرة الكاربون غير المشبعة ، إذ إنَ ذرة الكاربون مجموعة الكاربونيل في خطوة الإضافة تشكل حالة انتقالية رباعية السطوح ، تعقبها خطوة حذف سريعة وتكوين الناتج أَثْبْتَ التركيب الكيميائي للمركب [A_5] المُحَضر بوساطة طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR)

إذ أظهَر طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) ، حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (1745) [92] تعود لمط الآصرة (C=O) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عندcm^{-1}(1558.48 - 1589.34) التي تعود لمط الآصرة (C= C) الأُروماتية وحزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1}(1600.93– 1624.06) التي تعود لمط الآصرة (C= N) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عند cm^{-1} (3032.10– 3055.24) التي تعود لمط الآصرة (H-C) الأُروماتية وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (528.50) التي تعود لمط الآصرة (C-Br) .

وآختفاء حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (748.38) التي تعود لمط الآصرة (C-Cl)، وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1}(3383.14) التي تعود لمط الآصرة (NH–)، وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1}(1693.50) التي تعود لمط الآصرة (C=O) .

حضّر المركب[A_6]من تفاعل المركب [A_2] مع الهيدرازين هيدريت (80 %)

إذ أظهَر طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) ، حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (1762.94) [92] تعود لمط الآصرة (C=O) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عندcm^{-1} (1535,34) التي تعود لمط الآصرة (C= C) الأُروماتية ، وحزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1}(1612.49) التي تعود لمط الآصرة (C= N) وحزمة آمتصاص متوسطة الشدة عند cm^{-1} (3048) التي تعود لمط الآصرة (H-C) الأُروماتية ، وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (597.93) التي تعود لمط الآصرة (C-Br) .

وآختفاء حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1} (748.38) التي تعود لمط الآصرة (C-Cl), وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1}(3190.26) التي تعود لمط الآصرة (–NH) .وظهور حزمة آمتصاص عالية الشدة عند cm^{-1}(3379.29–3471.87) التي تعود لمط الآصرة (–NH_2) .

يبيــن الجـــدول (1) الخــواص الفيــزيــاويــة للمركبـــات الجديدة

Comp. No	M.P(C°)	Yield%	Color	Molecular formula
A_1	88-90	92	بلورات بني قهوائي	$C_{16}H_{10}BrNO_2$
A_2	192-194	95	بلورات اصفر باهت	$C_{16}H_9BrClNO$
A_3	43-45	55	راسب بني	$C_{18}H_{14}BrN_2O$
A_4	oily	88	بني محمر	$C_{23}H_{15}BrN_2O_3$
A_5	oily	69	اصفر باهت	$C_{18}H_{13}BrN_2O_2$
A_6	139-141	86	بلورات بيضاء	$C_{16}H_{12}BrN_3O$

الجدول (2) يوضح التحليل الكمي الدقيق للعناصر (C.H.N.S)

Comp. No	M. F.	C%		H%	N%
A_3	$C_{18}H_{14}BrN_2O$	Calc.	60.69	3.96	3.93
		Found	60.07	3.39	4.11
A_4	$C_{23}H_{15}BrN_2O_3$	Calc.	61.7	3.38	6.26
		Found	62. 57	3.53	6.89
A_5	$C_{18}H_{13}BrN_2O_2$	Calc.	58,5	3.55	7.59
		Found.	58.68	3.27	7.83
A_6	$C_{16}H_{12}BrN_3O$	Calc.	56.16	3.53	12.28
		Found.	56.05	3.31	12.17

References

1- R.T.Morrison and R.N.Boyd "**Organic chemistry** "5th ed., Allyn and Bacon , Inc.,P.1205 (1987) .

2- R.M.Acheson "**An Introduction to the chemistry of hetrocyclic compound** " 3rd ed.,(1976) .

3- Jameson O.Schreck, "**Organic chemistry Concepts and application**", P. 318 (1975).

4- J. L . Kice and E.N.Marvel , " **Modern Principles of Organic Chemistry**" 2nd . ed ., P.424 (1974).

5- Birgul O.Kasimogullari and Zafer Cesur , **Molecules** , vol.9,894-901 (2004).

6- Hellen P.Kavitha & N.Balasubramaniar ,**Ind. Journal of Chemical Technology,** vol. 9, PP. 363 – 372 (2002) .

7- Nam choul Yong Jaekyum and Dong Hack suh , **Chemistry Letter** , vol.32, No.1,PP.40,(2003) .

8- J. A. Joule and G. F. Smith, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., Van Nostrand Reihold Co. Ltd, pp. 82, (1978).

9- Ch.Gerhardt , **Ann.chemi.phys**.,7(3),25, 9 (1842) .

10- Sir D.Barton and W.D.Ollis **" Comprehensive Organic Chemistry "**
ed.P.G.Sammes,Vol.4,P.166 (1979) .

11- Ven Kataraman **" The Chemistry of Synthetic Dyes "** Vol.IV , P. 244 (1971) .

12- Yaseen A.Al-soud and Najim A.Al-Masoudi , **J.Braz.Chem.Soc**., Vol.14 , No.5,790-796,(2003)

13P.P.jumade,S.J.wadhre,A.J.chourasia,U.V.kharabe.2009,***synthesis of newer Mannich bases of quinoline derivative for antimicrobial activity*** Int.J.Chem.Sci.7(3),1518-1530.

14- El-Emam, A. A.; Ibrahim,T. M. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of certain 3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 41. 1260-1264. . (1991)

15- Thirugnanasambanthan, A.; and Sankarnarayanan, S. Synthesis of 2,3 –disubstituted quinazoline derivitives for analgesic and antimicrobial activities. J. Chem. Pharm. Res.,4(2):1147-1150.(2012)

16- Abdellatif, M. S; Oliveira-Campos, A. M. F. ; Rodrigue, L. M . 3-Aminopyrroles and their application in the synthesis ofPyrrolo [3,2-d]pyrimidine (9-deazapurine) derivatives. ARKIVOC. (xiv): 180-190. . (2008)

17- Kuznetsov, A.L.; Mazhed, G. M .; Serova, T.M. Synthesis of 1-(pyridin-4-yl)-3,6-diazahomoadamantane and its derivatives. Russian. J. of organic chemistry.46(3): 380-382. . (2010)

Abstract:-

This research includes the preparation of thirty four new derivatives of 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid , and these derivatives were characterized by their melting point (C.H.N.S) Analysis , (^{1}H-NMR) spectrum, mass spectrum, (FT-IR) spectrum. The synthesized compounds were divides into :-

1- Preparation of 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid
2- Preparation of 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxyl chloride
3-- Preparation of ethyl 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxylate
4- Preparation of 2-(6-bromo-2-phenylquinoline-4 carboxamido) benzoic acid
5- Preparation of N-acetyl 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carboxamide
6- Preparation of 6-bromo-2-phenylquinoline-4-carbohydrazide