تحضير مركبات كلايكوسيدية تحتوي على معوضات حلقية مختلفة

نبيل عبد عبد الرضا و ندى يحيى فيروز و احمد جاسم محمد

جامعة القادسية / كلية التربية / قسم الكيمياء

جامعة بابل / كلية العلوم / قسم الكيمياء

الخلاصة

تمتاز مركبات قواعد شيف الأروماتية بفعاليتها ضد أنواع مختلفة من البكتريا والفطريات والفيروسات وكعلاجات لإمراض السرطان إلا إن معظم هذه المركبات تمتاز بذوبانيتها الواطئة في الأنظمة البايلوجية. تم في هذه الدراسة تحضير مشتقات كاربوهيدراتية جديدة ترتبط مع حلقات متجانسة وغير متجانسة عن طريق مجموعة الازوميثاين (C=N) ، تم تحضير مشتقات كاربوهيدراتية جديدة تتميز بارتباط جزيئتي سكر عن طريق نفس المجموعة أو عن طريق حلقة التترازول . حضرت هذه المركبات بعدة مراحل ، حيث تمثلت المرحلة الأولى في تحضير مشتقات سكرية لسكر الفركتوز وتم في المرحلة الثانية تحضير مشتق كاربوهيدراتي جديد عن طريق ربط سكرين أحاديين بحلقة التترازول. شخصت المركبات أعلاه باستخدام الطرائق الطيفية (طيف الأشعة تحت الحمراء IR وقسم منها بطيف الرنين النووي المغناطيسي H-NMR) والتحليل العنصري الدقيق بالإضافة إلى دراسة بعض الخواص الفيزيائية للمشتقات المحضرة .

الكلمات المفتاحية: فركتوز ،كلايكوسيدات ، الازوميثاين ، قواعد شيف .

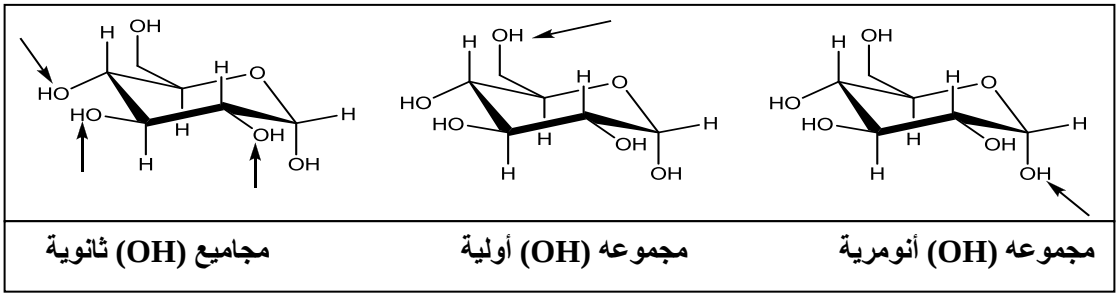
المقدمة

تعتبر الكاربوهيدرات من الأصناف الحياتية الأكثر وفرة في الطبيعة إلى جانب الأحماض النووية والدهون والبروتينات[1] هذه الوفرة الاستثنائية تعود إلى الأهمية الحياتية غير المحدودة في جميع الكائنات الحية [2] فهي مسؤولة عن ثلثي الكاربون الموجود في الأوساط الحيوية [3]. تمتلك الكاربوهيدرات صيغة عامة $C_n(H_2O)_n$ [4] . وتتكون من وحدات سكرية بسيطة تعرف بالسكريات الأحادية [5]. وقد تم مؤخرا تعزيز النشاط المضاد للأمراض السرطانية عن طريق اقتران السكريات الأحادية مع الكواشف المضادة للسرطان حيث تزداد قابلية الذوبان لها في الماء وبالتالي تحسين نشاطها كأدوية مضادة للسرطان[6] . وبصورة عامة تدخل الكاربوهيدرات في العديد من الصناعات الدوائية وبالأخص في مجال المضادات الحيوية وسوائل الأدوية (Intravenous solution) وصناعة فيتامين C [7] .تظهر العديد من التعقيدات في كيمياء الكاربوهيدرات نتيجة لوجود العديد من مجاميع الهيدروكسيل على جزيئه السكر . والتي تقسم إلى ثلاثة أنواع :

1- مجموعة هيدروكسيل أنومرية . عند C-1 في حالة سكر الكلوكوز.

2- مجموعة هيدروكسيل أولية . عند C-6.

3- مجاميع هيدروكسيل ثانوية عند C-2 , C-3 , C-4 كما في حالة سكر D- كلوكوبايرانوز.

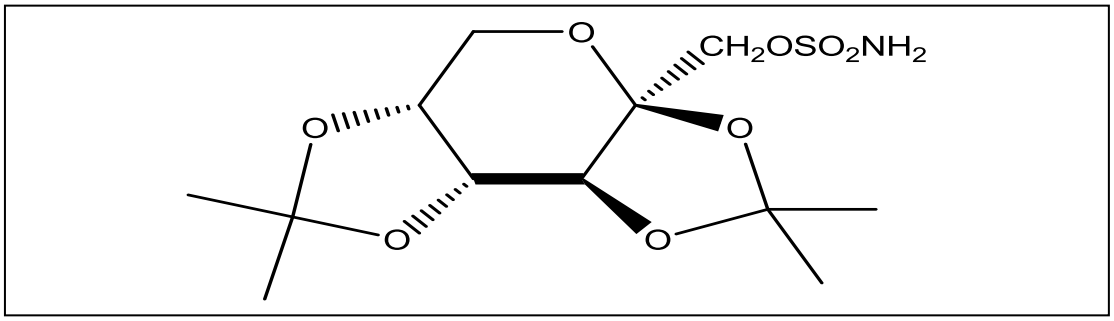


مجموعه (OH) أنومرية	مجموعه (OH) أولية	مجاميع (OH) ثانوية

الشكل (1) :أنواع مجاميع الهيدروكسيل في جزيئه -D- كلوكوبايرانوز

أما بالنسبة إلى التعقيد الآخر فيظهر نتيجة للخواص المزدوجة لمجموعة الهيدروكسيل الأنومرية حيث أن عملية التحول (Mutarotation) تسمح بحدوث توازن ما بين هيدروكسيلات ألفا وبيتا الموجودة عند الموقع الأنومري والتي تؤدي إلى حدوث توازن مابين الأنومرين ألفا وبيتا لذا عند الأخذ بنظر الاعتبار الفعالية للمركز الأنومري كمجموعة هيدروكسيل يجب أن يلاحظ تنافس التحول الداخلي بين الشكلين (α) و(β). هذه التعقيدات تجعل التفاعلات الانتقائية (Regioselective reactions) لمجاميع الهيدروكسيل السكرية صعبه بدون استخدام مجاميع الحماية (Protecting groups)[8] .

إن التنوع الواسع للتراكيب الكيميائية من ضمنها المركبات الحلقية غير المتجانسة تبدي فعالية كمضادات للتشنج [9] ،إذ تعتبر من أول الأدوية المستخدمة لعلاج الاضطرابات العصبية [10] حيث إن دراسة تخليق مضادات التشنج والفعالية البايلوجية متمثله في تحضير المشتقات السكرية الأحادية الكبريتية التي تستخدم لمعالجة مرض الصرع ومن أهم هذه المشتقات هو التوبرميت[11] (Topiramate).



الشكل (2): التركيب الكيميائي للتوبرميت.

إن الإمكانيات المختلفة للجزيئات الحياتية الفعالة لا يمكن إن تستخدم في المجالات الطبية نتيجة للصفات الفيزيائية غير المرغوبة مثل الذوبانية القليلة في الماء ،النفاذية الواطنة في الأغشية الحياتية والفقدان السريع بواسطة التحطم الأيضي [12] ، هذه العوائق العديدة يمكن أن تقلل بشكل ملحوظ عن طريق تخليق مثل هذه المشتقات وبالتالي زيادة كفاءة أدائها [13].

المواد المستخدمة

الجدول(1): المواد الكيميائية المستعملة ودرجة نقاوتها والشركات المجهزة لها.

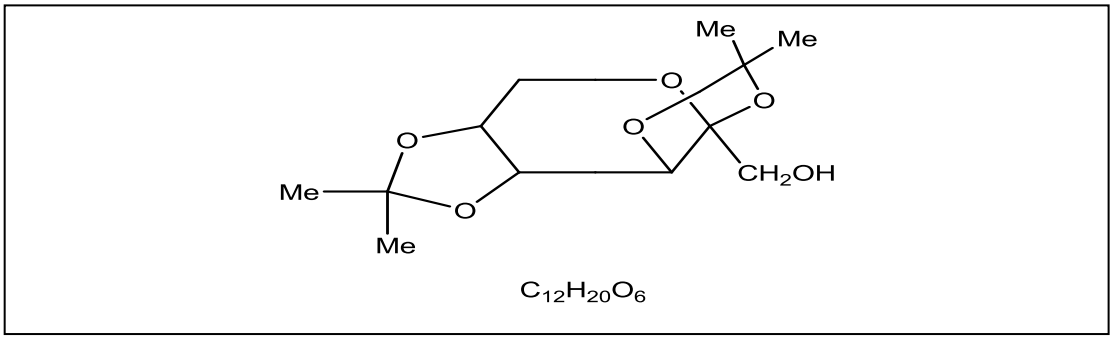
المادة الكيميائية	النقاوة (%)	الشركة
Acetone	Analar	BDH
Chloroform	Analar	BDH
Ethanol	Analar	BDH
Methanol	Analar	BDH
n-hexane	Analar	BDH
Ethyl acetate	99	BDH
Iodine	99	BDH
Acetic anhydride	98	BDH
Hydrochloric acid	99.98	BDH

4-Chloro aniline	98	BDH
Sodium hydroxide	-	BDH
Petroleum ether	Analar	BDH
2-Chloro aniline	98	BDH
3-Amino pyridine	98	BDH
Potassium bromate	-	BDH
Magnesium Sulphate anhydrous	99.5	Merck
D-Fructose anhydrous	-	Merck
O-Iodobenzoic acid	99	Merck
Potassium periodate	98	Merck
Sodium sulphate anhydrous	99.9	Merck
Acetic acid	98	GCC
Acetic acid glacial	99	GCC
Sodium hydrogen carbonate	99	GCC
Potassium carbonate	99.5	Laboratory rasayan
Sodium azide	99.5	Laboratory rasayan
Tetrabutylammonium bromide	98	Fluka
D-Glucosamine	99	Aldrich
Sulfuric acid	cone	Aldrich
Calcium chloride	99.99	Aldrich
Palladium chloride(II)	99	Aldrich
Tetrahydrofurane	99	Scharlau
Ferric chloride anhydrous	99	Chemex

طريقة العمل

اولا: تحضير المشتق 3,2 : 5,4 - ثنائي –*O*– ايزوبروبلدين – β-D- فركتوبايرانوز [A_1] [14].

Preparation of 2,3:4,5 –Di-*O*-isopropylidene-β-D-fructopyranose[A_1].

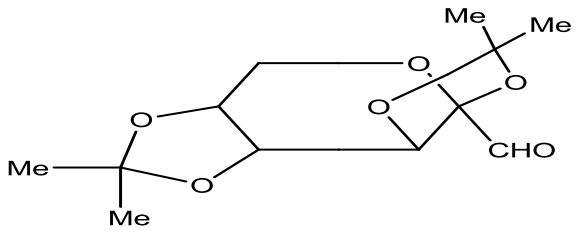


أذيب (15 غرام ، 83 ملمول) من سكر الفركتوز اللامائي في (500 مل) من الأسيتون الجاف في دورق مخروطي مع سداد محكم ويحرك المزيج لمده 15 دقيقه . أضيف بعدها (4.5 غرام ، 28 ملمول) من كلوريد ألحديديك (III) $FeCl_3$ إلى مزيج التفاعل ويستمر التفاعل بالتحريك لمده 10 ساعة عند درجه حرارة 36 م° وبعد متابعه التفاعل بتقنيه TLC تعادل حامضية المحلول باستخدام 10% من محلول كاربونات

البوتاسيوم(15 غرام في 100 مل من الماء المقطر) ويبخر مذيب التفاعل تحت الضغط المخلخل . يستخلص المتبقي مع (5 ×20 مل) من الكلوروفورم وتجمع الطبقة العضوية وتغسل بالماء ومن ثم تجفف باستخدام كبريتات المغنسيوم اللامائيه ويختزل المذيب إلى 15 مل . يبرد المحلول إلى أن تتكون بلورات الراسب . يعاد بلورتها باستخدام (كلوروفورم : هكسان 2:1) ومن ثم باستخدام ايثرات البترولیوم ليعطي ناتج نقي بلوري ابيض اللون من المركب [A_1] (13 غرام ، 60%) ، درجه الانصهار 94-95 م° . طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR [KBr] : (3286-3298) سم$^{-1}$لمجموعه (CH_2OH) كما في الشكل (4) .

ثانيا : تحضير المشتق 5,4:3,2 – ثنائي – *O* – ايزوبروبلدين – β – D – ارابينو –سداسي – 2 – ulo – 6,2 – بايرانوز[A_2] .

Preparation of 2,3:4,5-Di-*O*-isopropylidene-β-D-arabino-hexos-2-ulo-2,6-pyranose [A_2].



$C_{12}H_{18}O_6$

حضر المشتق أعلاه بطريقتين :

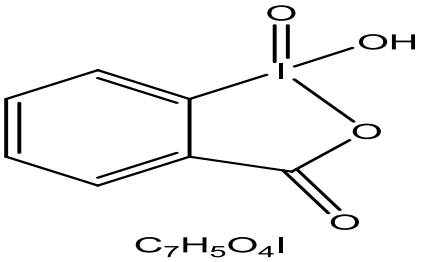
ألطريقه A *:* الأكسدة باستخدام كلوريد البلاديوم $PdCl_2$(II)

أذيب (1غرام ، 3.9 ملمول) من المركب [A_1] في (15مل) من الكلوروفورم .أضيف إلى هذا المحلول مزيج متكون من أذابه (1.32 غرام ، 5.7 ملمول) من بريودات البوتاسيوم و(0.14 غرام ، 1 ملمول) من كاربونات البوتاسيوم في(5 مل) من الماء . باستمرار عمليه التحريك وعند درجه حرارة الغرفة أضيف مزيج أخر متكون من (0.1 غرام ، 0,5 ملمول) من كلوريد البلاديوم (II) و(0.012 غرام ، 0,04 ملمول) من بروميد الامونيوم رباعي الاثيل ويحفظ مزيج التفاعل عند pH (6-7) باضافه كاربونات البوتاسيوم ألصلبه .تم متابعه مزيج التفاعل باستخدام تقنيه TLC وبعد 3.5 ساعة (بعد إتمام التفاعل) أضيف (1 مل) من الايثانول مع التحريك المستمر لمده 10 دقائق لسحب المؤكسدات الزائدة . رشح مزيج التفاعل وغسل بقليل من الكلوروفورم .فصلت الطبقة العضوية واستخلصت الطبقة المائية مع (5×20مل) من الكلوروفورم .جمعت الطبقة العضوية وغسلت مع (5×20مل) من الماء وجففت باستخدام كبريتات الصوديوم اللامائيه وتركز لنحصل على راسب ذات لون اصفر باهت من المركب [A_2] وبناتج (0.84 غرام ، 79%) ، درجه الانصهار 95-101 م° . طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR [KBr] :(2899) سم$^{-1}$ لجموعه (CH) الالديهايدية،(1730)سم$^{-1}$ لمجموعه (C=O) كما في الشكل (6) .

ألطريقه B : الأكسدة باستخدام ايودوكسي حامض البنزويك [A_3]

Iodoxybenzoic acid (IBX)

– تحضير العامل المؤكسد (IBX)[15] :



$C_7H_5O_4I$

أذيب (8.93 غرام ، 36 ملمول) من حامض 2- ايودوبنزويك في (20 مل ، 2 مولاري) من هيدروكسيد الصوديوم . حضر محلول أخر متكون من أذابه (12.02 غرام ، 72 ملمول) من برومات البوتاسيوم $KBrO_3$ في مزيج بارد (20.4 غرام ، 96%) من حامض الكبريتيك و (50 مل) من الماء في دورق كبير الحجم . سخن إناء التفاعل على حمام مائي إلى 75 م° مع التحريك المستمر باستخدام محرك ميكانيكي ويضاف المحلول الأول بعناية على شكل قطرات خلال فتره زمنيه تتراوح مابين 30 دقيقه إلى 1 ساعة يتحرر خلال الاضافة بخار البرومين لذلك يجب إتمام التفاعل في غرفه مفرغه الهواء (ألهود) .بعد إتمام عمليه الاضافه . حرك مزيج التفاعل بالمحرك الميكانيكي وبنفس درجه الحرارة لمده 4 ساعات حتى يصبح مزيج التفاعل قريب إلى الأبيض وسهل الخلط مع ترسب بلورات بيضاء كثيفة .يبرد مزيج التفاعل على حمام ثلجي لحين أتمام عمليه الترسيب . يجمع الراسب بالترشيح ويغسل بالماء البارد لنحصل على IBX (9.90 غرام)، درجه الانصهار 218-220 م°. طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR [KBr]: (1637)سم$^{-1}$لمجموعه(C=O) ، (3300-2900) سم$^{-1}$ لمجموعه (OH) كما مبين في الشكل (5) .

- استخدام العامل المؤكسد (IBX).

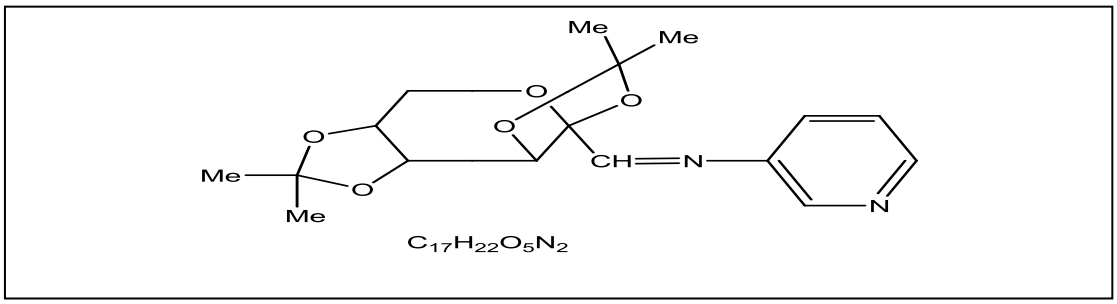
أذيب (1.98غرام ،7.5ملمول) من المركب [A_1] في (40مل) من خلات الاثيل .أضيف (7.1 غرام،0.03مول) من العامل المؤكسد IBX إلى مزيج التفاعل وحرك المزيج مع التصعيد لمده 5 ساعات . أظهرت كروماتوغرافيا الورقة انتهاء التفاعل (ميثانول:هكسان1:3) رشح مزيج التفاعل وبخر الراشح لنحصل على مركب شمعي عديم اللون غسل بعدها بالايثر البارد لنحصل على (1.65غرام ، 90%) $Rf = 0.8$ (خلات الاثيل :هكسان 1:1) . طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR [KBr] : (1722) سم$^{-1}$ لمجموعه (C=O) الشكل (6) .

ثالثا : طريقه عامه لتحضير قواعد شيف :-

مزج (0.001 مول) من الالديهايد المحضر مع (0.001 مول) من الأمين الأولي . أذيب المزيج مع (10مل) من كحول الاثيل المطلق .أضيف (2-3) قطره من حامض ألخليك الثلجي وسخن مزيج التفاعل بدرجه حرارة تتراوح مابين (70-80) درجه مئوية مع التحريك المستمر . تم متابعه سير التفاعل باستخدام تقنيه كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (خلات الاثيل : هكسان 1:1) وبعد أكمال التفاعل بخر المذيب وغسل الراسب بالايثر البارد للتخلص من بقايا الأمين ثم أعيدت بلوره الراسب المتكون باستخدام كحول الاثيل الطلق .

1- تحضير المشتق 1-C-[1-N-(3- بردين) ميثان أيمين]2,3:4,5-ثنائي -*O*-ايزوبروبلدين- β- D– فركتوبايرانوز [A_4].

Preparation of 1-C-[1-N-(3-pyridine)methane imine]2,3:4,5-Di-*O*- isopropylidene -β-D-fructopyranose [A_4].



$C_{17}H_{22}O_5N_2$

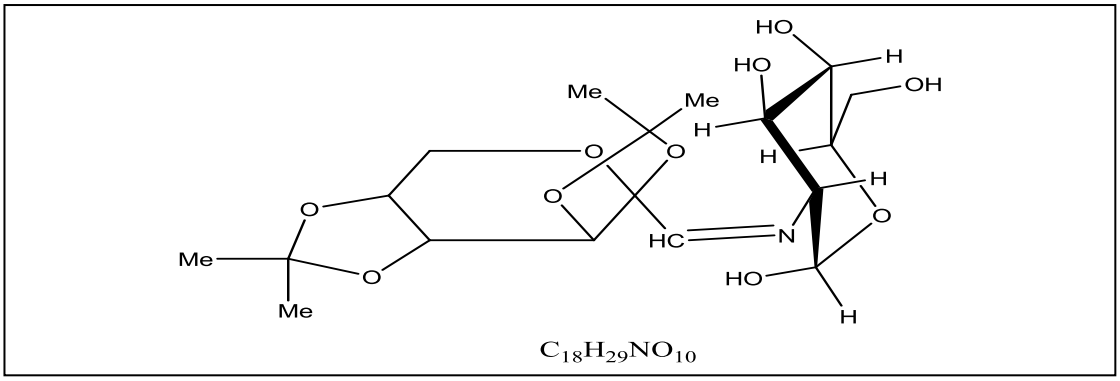
مزج (0.258غرام ، 0.001مول) من المركب[A_2] مع (0.094 غرام ، 0.001مول) من 3- امينو بردين وأذيب المزيج باضافه (10مل) من كحول الاثيل المطلق مع (2-3) قطره من حامض ألخليك الثلجي.سخن المزيج تحت التصعيد لمده (24) ساعة مع التحريك المستمر . أظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (خلات الاثيل :هكسان 1:2) أكمال التفاعل . بخر المذيب وغسل الراسب عده مرات بالايثر البارد ، ثم أعيدت بلوره الراسب بالكحول الاثيل المطلق والحصول على بلورات صفراء من المركب[A_4] (0.17غرام ، 50.8%) درجه الانصهار 78-80 م° ،معدل سرعه الجريان Rf = 0.57 (خلات الاثيل :هكسان 1:2) . طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR [KBr] : (1456) سم$^{-1}$ لمجموعه (C=N) ،(1579) سم$^{-1}$ لمجموعه (C=C) الأروماتية كما في الشكل (7) .

C. H. N للمركب ($C_{17}H_{24}O_{11}$) :

المحسوب	**O: 23.92**	**N: 8.38**	**H: 6.63**	**C: 61.07**
الناتج	**O: 23.25**	**N : 8.13**	**H: 6.26**	**C: 60.21**

2-تحضير المشتق 1-C-[1-N-(2- امينو-2-ديوكسي - α- D- كلوكوز) ميثان أيمين] 5,4:3,2- ثنائي -O- ايزوبروبلدين- β -D- فركتوبايرانوز [A_5].

Preparation of 1-C-[1-N-(2-amino-2-deoxy-α-D-glucose) methane imine] 2,3:4,5 – Di-*O*-isopropylidene- β -D-fructopyranose [A_5].



$C_{18}H_{29}NO_{10}$

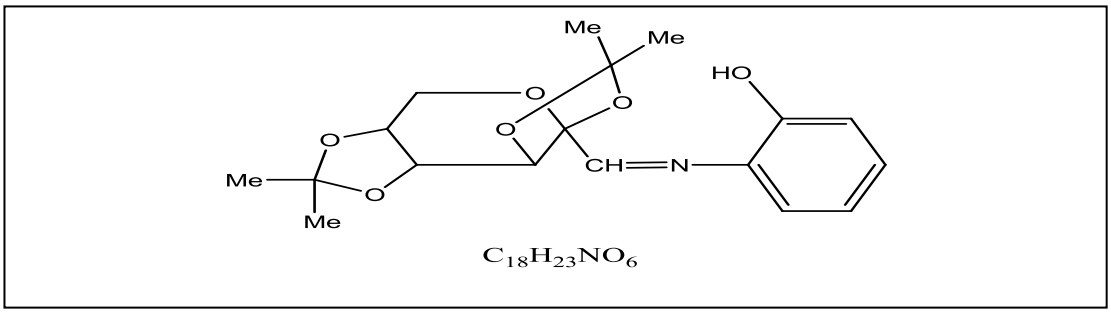
مزج (0.258غرام ، 0.001مول) من المركب [A_2] مع (0.215 غرام ، 0.001مول) من 2- امينو-2-ديوكسي- α- D- كلوكوز وأذيب المزيج باضافه (10مل) من كحول الاثيل المطلق مع (2-3) قطره من حامض ألخليك الثلجي .سخن المزيج تحت التصعيد لمده (36) ساعة مع التحريك المستمر . أظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (خلات الاثيل :هكسان 1:1) أكمال التفاعل . بخر المذيب وجمع الراسب بهيئة مسحوق ابيض .غسل بالايثر البارد ومن ثم أعيدت بلوره الراسب بالكحول الاثيل المطلق لنحصل على المركب [A_5] (0.35غرام ،77.7%) درجه الانصهار 194-196 م°. طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR [KBr] : (1542) سم$^{-1}$ لمجموعه (C=N) ، (3100-3400) سم$^{-1}$ لمجموعه (OH) كما في الشكل (9).

C. H. N للمركب ($C_{18}H_{28}O_{10}N$):

المحسوب	**O: 38.15**	**N:3.34**	**H: 6.97**	**C: 51.55**
الناتج	**O: 37.98**	**N:3.06**	**H: 6.80**	**C: 50.86**

3-تحضير المشتق1-C-[1-N-(2- هيدروكسي فنيل) ميثان أيمين]5,4:3,2-ثنائي-*O*- ايزوبروبلدين -β - D - فركتوبايرانوز [A_6] .

Preparation of 1-C-[1-N-(2-hydroxy phenyl) methane imine]2,3:4,5 –Di-*O*-isopropylidene - β -D-fructopyranose[A_6].



$C_{18}H_{23}NO_6$

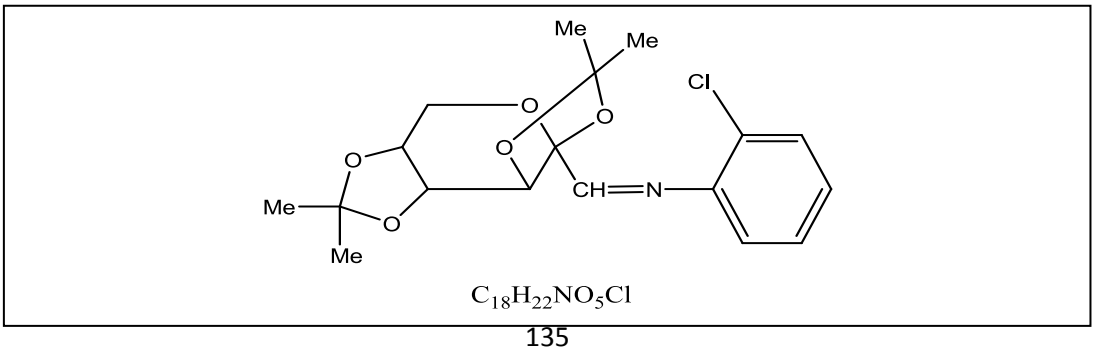
مزج (0.258غرام ، 0.001مول) من المركب [A_2] مع (0. 109 غرام ، 0.001مول) من 2-امينو فينول وأذيب المزيج باضافه (10مل) من كحول الاثيل المطلق مع (2-3) قطره من حامض ألخليك الثلجي.سخن المزيج تحت التصعيد لمده (24) ساعة مع التحريك المستمر . أظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (خلات الاثيل :هكسان 1:1) أكمال التفاعل . بخر المذيب وجمع الراسب بهيئة بلورات بنيه غامقة ،غسل بعدها عده مرات بالايثر البارد .أعيدت بلوره الراسب بالكحول الاثيل المطلق والحصول على المركب [A_6] (0. 27غرام ،% 77.3) درجه الانصهار 189-190 م° . طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR [KBr] : (3430-3300) سم$^{-1}$ لمجموعه (OH) ،(1610) سم$^{-1}$ لمجموعه (C=C) الأروماتية ،(1540) سم$^{-1}$ لمجموعه (C=N) كما في الشكل (11).

C. H. N للمركب ($C_{18}H_{23}NO_6$):

المحسوب	**O: 27.48**	**N: 4.01**	**H: 6.64**	**C: 61.88**
الناتج	**O: 27.33**	**N : 3.79**	**H: 6.63**	**C: 61.78**

4-تحضير المشتق 1-C-[1-N-(2- كلوروفنيل)ميثان أيمين]5,4:3,2- ثنائي-O- ايزوبروبلدين - β - D- فركتوبايرانوز [A_7].

Preparation of 1-C-[1-N-(2-Chlorophenyl) methane imine]2,3:4,5 –Di-*O*-isopropylidene- β -D-fructopyranose [A_7].



$C_{18}H_{22}NO_5Cl$

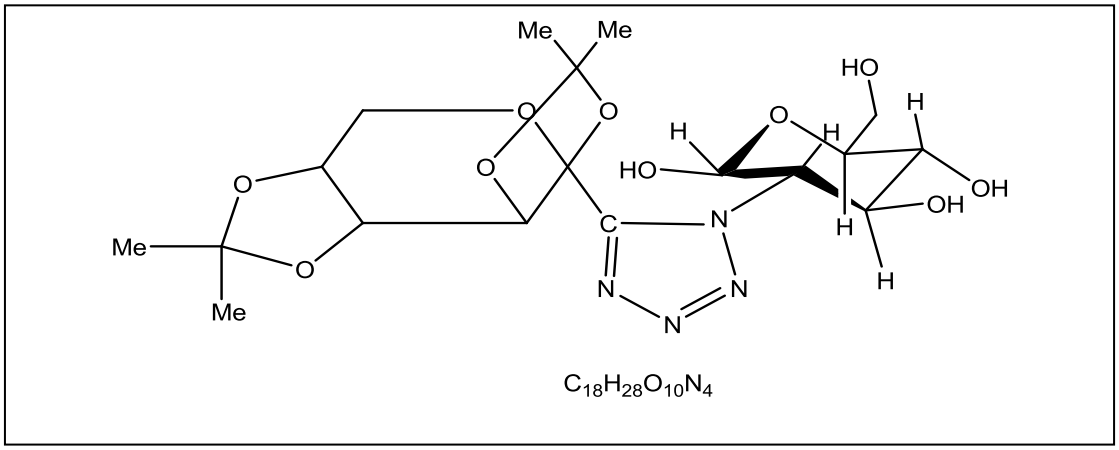
مزج (0.258غرام ، 0.001مول) من المركب [A_2] مع (127 .0 غرام ، 0.001مول) من 2-كلوروأنلين وأذيب المزيج باضافه (10مل) من كحول الاثيل المطلق مع (2-3) قطره من حامض ألخليك الثلجي .سخن المزيج تحت التصعيد لمده (18) ساعة مع التحريك المستمر . أظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (خلات الاثيل:هكسان 1:1) أكمال التفاعل . بخر المذيب وجمع الراسب بهيئة مسحوق بني فاتح ،غسل بعدها عده مرات بالايثر البارد .أعيدت بلوره الراسب بالكحول الاثيل المطلق والحصول على المركب [A_7] (0.3غرام ،% 83.3) درجه الانصهار149-151 م°. طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR [KBr] : (1489) سم$^{-1}$ لمجموعه (C=N) ،(748) سم$^{-1}$ لمجموعه (C-Cl) كما في الشكل (12).

C. H. N للمركب ($C_{18}H_{23}O_6N$):

المحسوب	O: 21.75	N: 3.81	H: 6.03	C: 58.78
الناتج	O: 21.35	N: 3.44	H: 5.82	C: 57.99

رابعا: تحضير المشتق4,3:2,1-ثنائي-O-ايزوبروبلدين-1-[5-(2-ديوكس∝- -D-كلوكوز)-5,4,3,2- رباعي β-1-yl- -D-فركتوبايرانوز [A_8].

Preparation of 1,2:3,4-Di-O-isopropylidine-1-[5-(2-deoxy-∝-D- glucose) -2,3,4,5-tetra-1-yl- β-D-fructopyranose [A_8].



$C_{18}H_{28}O_{10}N_4$

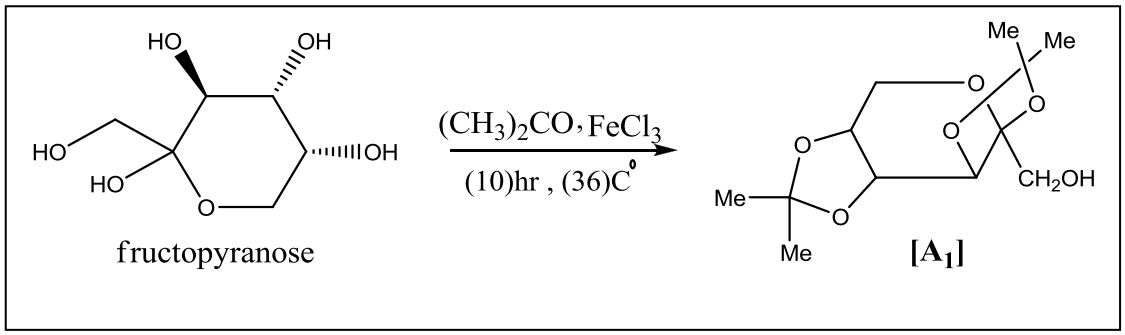
مزج (0.05غرام ،0.0001مول) من قاعدة شيف [A_5] مع (0.01غرام ،0.0001مول) من أزيد الصوديوم وأذيب المزيج باضافه (5مل) من رباعي هيدروفيوران THF . سخن المزيج بالحمام المائي وبدرجه حرارة 50-55 م° لمده (8) ساعة . أظهرت كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (خلات الاثيل : هكسان1:1) أكمال التفاعل . بخر المذيب وجمع الناتج بهيئة بلورات صفراء اللون ،غسل الراسب بعدها عده مرات بالايثر البارد لنحصل على المركب [A_8] (0.052غرام ، 86.6%) درجه الانصهار 96-98 م°. طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR [KBr] : (3292) سم$^{-1}$ لمجموعه (NH) ،(1585) سم$^{-1}$ لمجموعه (C=N) الأروماتية كما في الشكل (13).

C. H. N للمركب ($C_{18}H_{28}O_{10}N_4$):

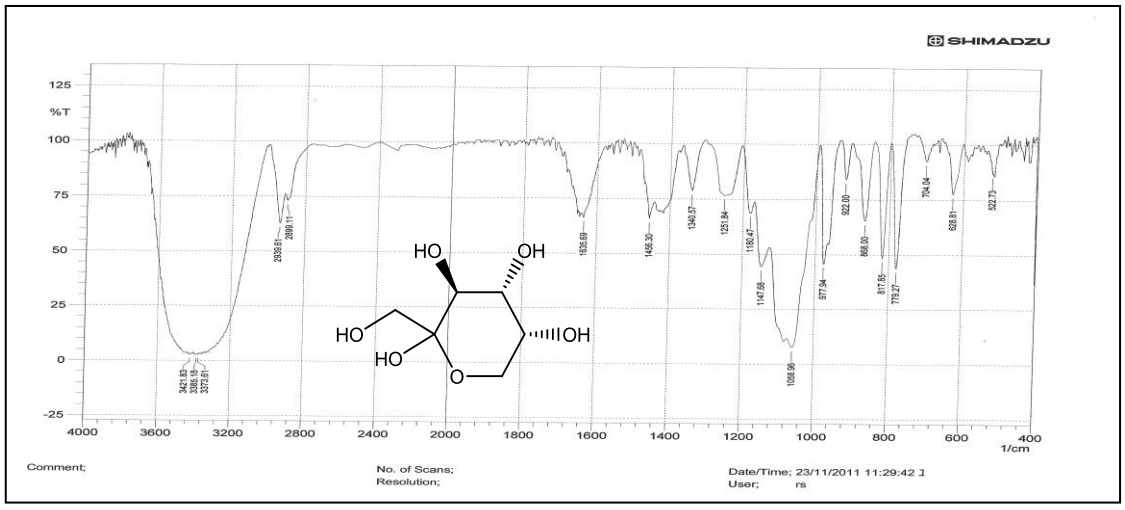
المحسوب	O: 33.58	N: 11.76	H: 6.77	C: 47.89
الناتج	O: 33.09	N: 11.54	H: 6.25	C: 47.31

النتائج والمناقشة

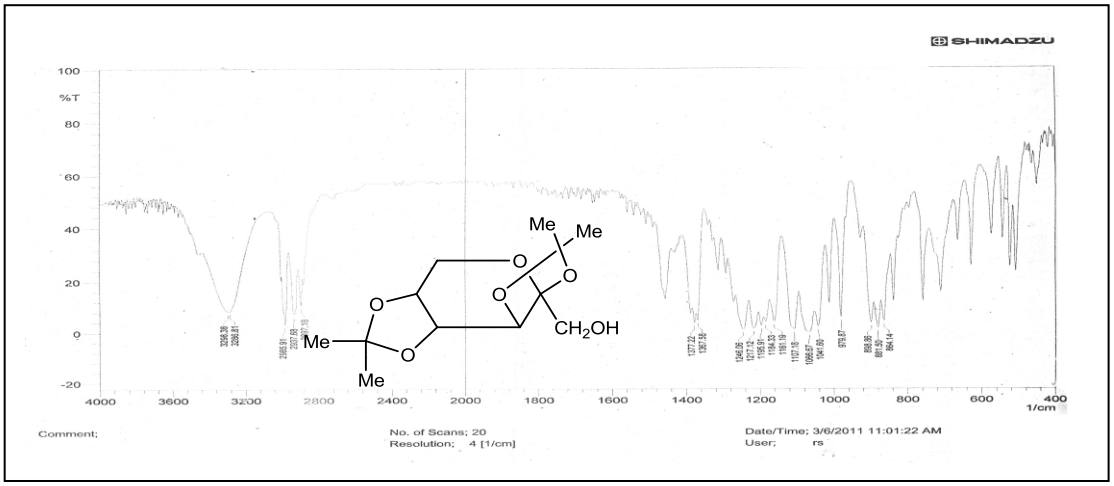
تم اختيار سكر الفركتوز باعتباره من السكريات الأكثر وفره الى جانب سكر الكلوكوز ، حيث تم معامله سكر الفركتوز اللامائي مع الأسيتون الجاف كمصدر لمجاميع حماية الايزوبروبلدين الضرورية لحجب مجاميع الهيدروكسيل ومنعها من المشاركة في التفاعلات اللاحقة وتوجيه التفاعل نحو المركز الأنومري (الاعاقه الفراغية الأقل) وبوجود كلوريد ألحديديك اللامائي $FeCl_3$ (III) ولمده (10) ساعة بدرجه حرارة (36) م° ، تم الحصول على المشتق [A_1] المحمي بمجاميع الايزوبروبلدين .



تم متابعه سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) وشخص الناتج بطيف الاشعه تحت الحمراء حيث أوضح الشكل (13) اختفاء حزم اهتزاز الامتطاط لمجاميع الهيدروكسيل عند (3373-3421) سم$^{-1}$ والمبينة في الشكل (12) العائد الى سكر الفركتوز قبل الحماية مع بقاء حزمه مجموعه (CH_2OH) الانومريه بشكل حزمه متوسطه الشدة في المنطقة (3286-3298) سم$^{-1}$ كذلك ظهور حزمه امتصاص مجاميع الايزوبروبلدين في المنطقة (2937) سم$^{-1}$.



الشكل (3) طيف الاشعه تحت الحمراء لسكر الفركتوز

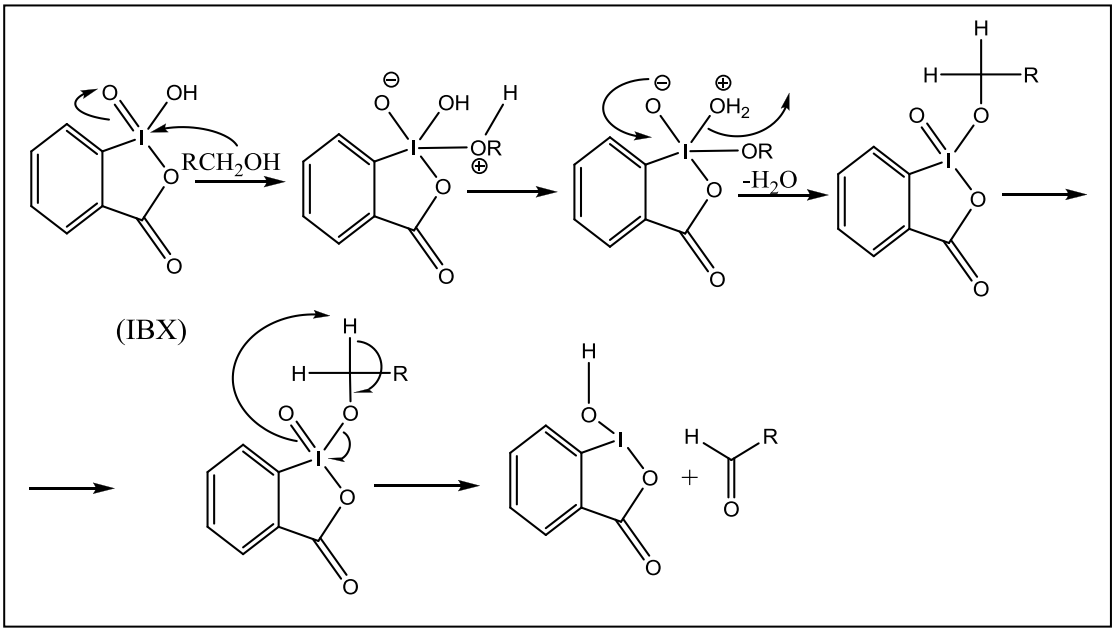


الشكل (4) طيف الاشعه تحت الحمراء للمركب [A_1]

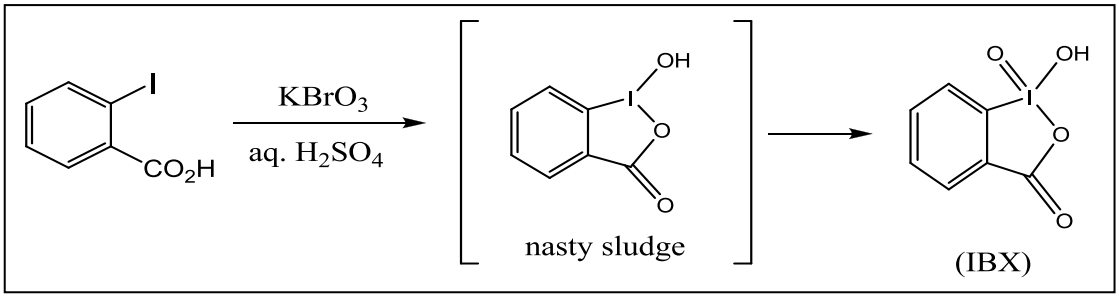
أجريت عمليه الاكسده للمشتق [A_1] بطريقتين مختلفتين تتمثل الأولى بمعاملته مع كلوريد البلاديوم (II) $PdCl_2$ وبروميد الامونيوم رباعي الاثيل$(C_2H_5)_4NBr$ كماده فعاله مابين الطورين العضوي المتمثل بالكلوروفورم والطور المائي اللازم لأذابه كاربونات وبريودات البوتاسيوم ولمده (3.5) ساعة وبدرجه حرارة الغرفة .

أما بالنسبة الى الطريقة الأخرى المتبعة فتتضمن معامله المشتق السكري [A_1] مع مايعرف بـ *O*– ايودوكسي حامض البنزويك (*O*-Iodoxybenzoic acid) وهو عامل مؤكسد متخصص في اكسدة المجاميع الكحولية وتحويلها الى الالديهايدات والكيتونات المقابلة حتى بوجود مجاميع فعاله أخرى عن طريق استبدال مجموعه الهيدروكسيل بالكحول المراد أكسدته ضمن ميكانيكية تعرف ب

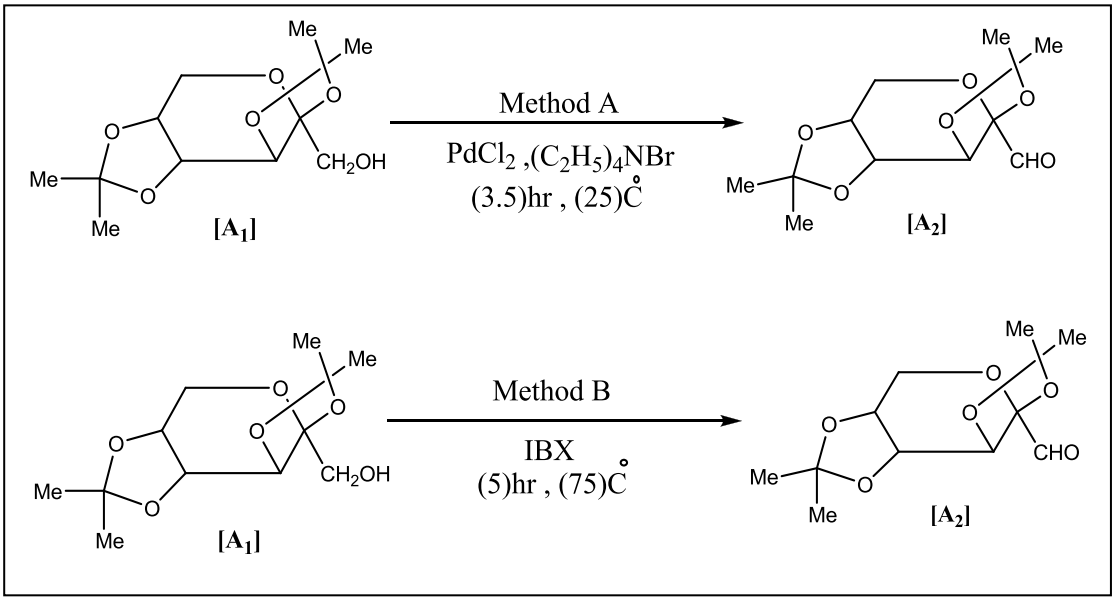
(Hypervalent twisting mechanism) [16] .

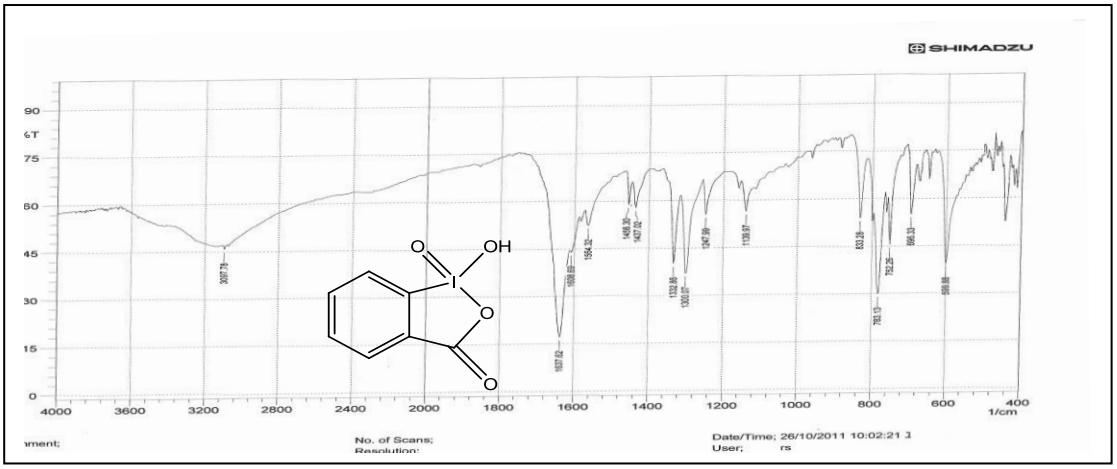


تم تحضير IBX من خلال أذابه 2- ايودو حامض البنزويك في هيدروكسيد الصوديوم وأضافه المزيج ببطا الى دورق كبير يحتوي على مزيج من برومات البوتاسيوم $KBrO_3$ المذاب في حامض الكبريتيك المخفف في الماء والموضوع في حمام مائي بدرجه حرارة (75) م° مع التحريك المستمر باستخدام محرك ميكانيكي سريع الحركة لتجنب تصلب مزيج التفاعل حيث يتكون راسب كثيف ابيض اللون أثناء الاضافه مع الأخذ بنظر الاعتبار الوقاية من بخار البرومين المتحرر أثناء التفاعل .



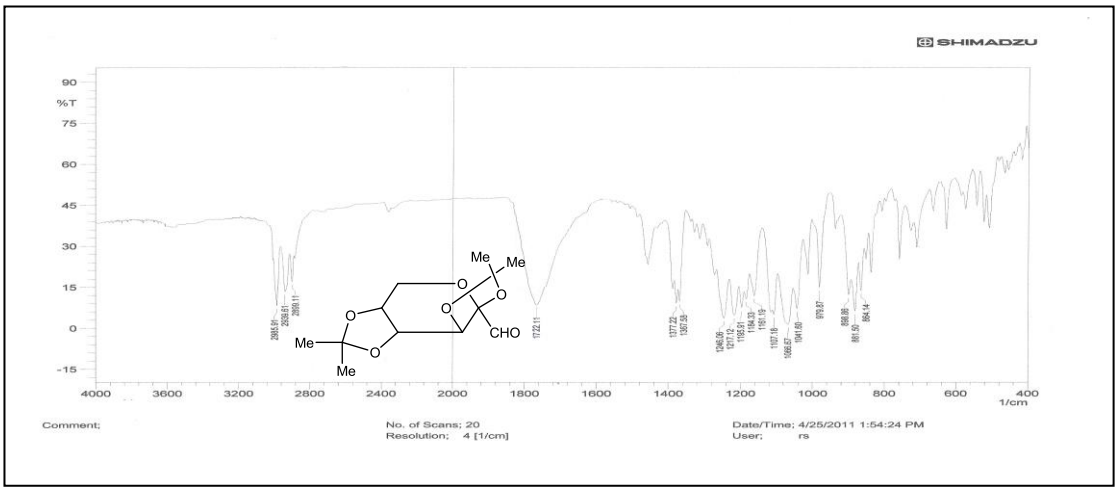
تم متابعه سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) وشخص العامل المؤكسد بطيف الاشعه تحت الحمراء كما مبين في الشكل (5) والذي أوضح ظهور قمة في المنطقة (3097) سم$^{-1}$التي تعود الى مجموعه الهيدروكسيل (OH) مع ظهور قمة في المنطقة (1637) سم$^{-1}$ والتي تعود الى مجموعه (C=O) ، مع ملاحظه سماع صوت قرقعه قوية عند اجتياز درجه الانصهار للعامل المؤكسد المحضر (220-218) م° وهذا دليل واضح على تكون العامل المؤكسد الذي يتصف بكونه ماده متفجرة [17]عند درجات الحرارة العالية لذلك يجب الأخذ بنظر الاعتبار حفظه في مكان بارد وبدرجات حرارة منخفضة نسبيا. بعد تحضير العامل المساعد تم أذابه المشتق [A_1] في خلات الاثيل وأضيف العامل المؤكسد IBX الى مزيج التفاعل وحرك المزيج تحت التصعيد لمده (5) ساعة .





الشكل (5) طيف الاشعه تحت الحمراء لمركب IBX

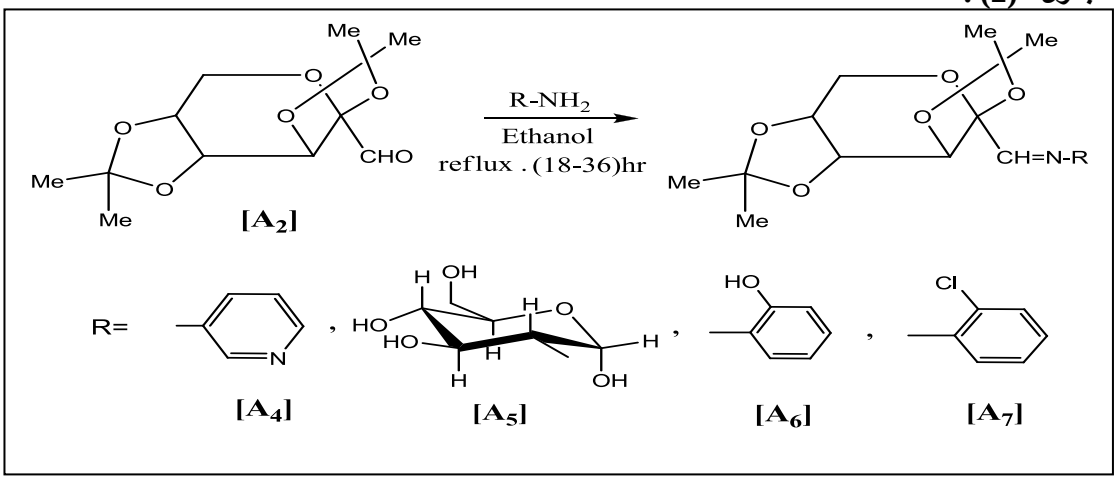
تمت متابعه سير التفاعل بالطريقتين باستخدام تقنيه كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) وشخص المشتق الالديهايدي [A_2] بطيف الاشعه تحت الحمراء وأعطى الشكل (6) الذي يبين ظهور حزمه اهتزاز الامتطاط لمجموعه (CH) الالديهايدية في المنطقة (2899) سم$^{-1}$وكذلك ظهور حزمه متوسطه في المنطقة (1730) سم$^{-1}$ والتي تمثل اهتزاز الامتطاط لمجموعه الكاربونيل الالديهايدية وهي غير موجودة في المشتق [A_1] الموضح طيفه بالشكل (4) ،كما يمكن ملاحظه الفرق مابين الطريقتين من خلال نسبه الناتج المتكون حيث أعطت الطريقة (A) نسبه ناتج (79%) بينما أعطت ألطريقه (B) نسبه ناتج (90%).



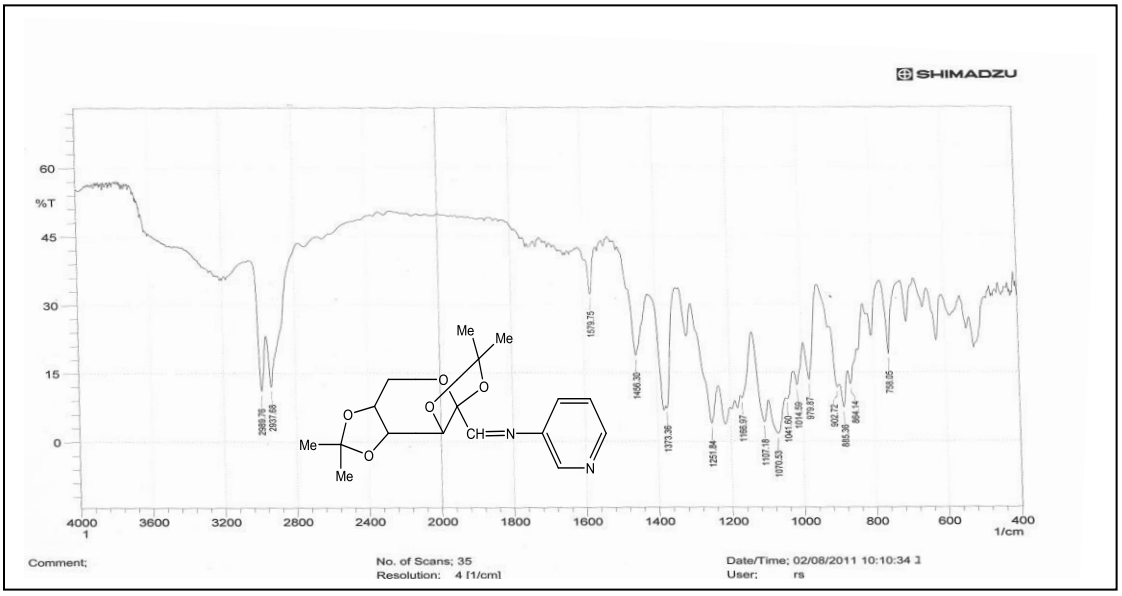
الشكل (6) طيف الاشعه تحت الحمراء للمركب [A_2]

بعد الحصول على المشتق السكري الالديهايدي [A_2] تم إدخاله في تفاعلات شيف مع مشتقات أمينيه حلقيه تحتوي على معوضات مختلفة أضافه الى أمين الكلوكوز وبوجود الايثانول المطلق كمذيب للتفاعل مع أضافه (3-2) قطره من حامض ألخليك الثلجي كعامل مساعد لسحب جزيئات الماء وأجراء التفاعل تحت التصعيد لفترة زمنيه تراوحت مابين (18-36) ساعة مع متابعة سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة

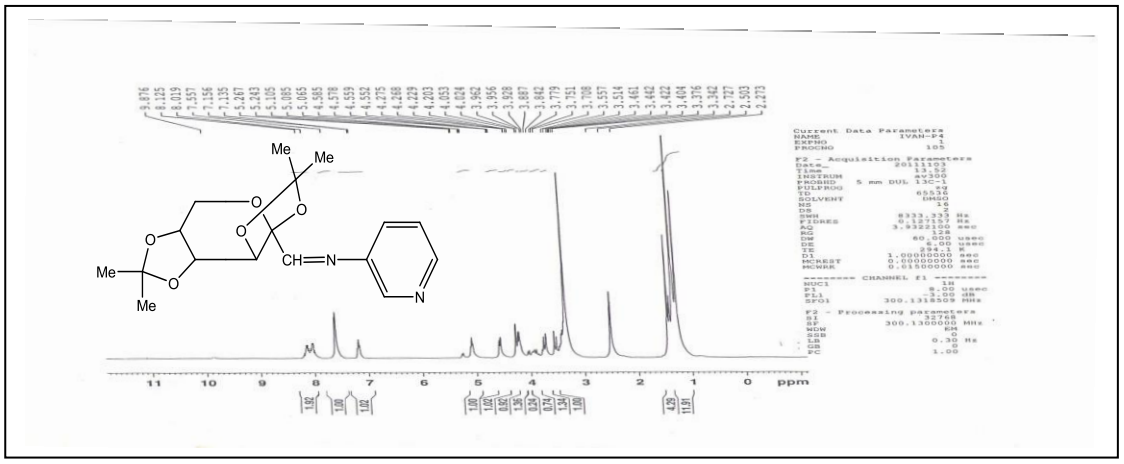
(TLC) فأعطت بقعة واحدة وهذا دليل على إن التفاعل جرى حسب المخطط له والحصول على قواعد شيف المقابلة [A_7-A_4] بشكل مواد صلبه وقد تراوحت نسبه الناتج مابين (50.8 -83.3 %) ومن الجدير بالذكر إن قيم سرع جريان قواعد شيف كانت اوطا من قيم مشتق الفركتوز الالديهايدي [A_2] وبوجود نفس المذيب (خلات الاثيل : هكسان 1:1) بسبب الوزن الجزيئي العالي لمركبات قواعد شيف المحضرة وكما مبين في الجدول (2) .



تم تشخيص قواعد شيف المحضرة بطيف الاشعه تحت الحمراء وقسم منها بطيف الرنين النووي المغناطيسي حيث أعطى المركب [A_4] والمبين طيف الاشعه تحت الحمراء له في الشكل (7) الذي يبين ظهور حزمه اهتزاز الامتطاط في المنطقة (1456) سم$^{-1}$والتي تعود للمجموعة الايمينية (C=N) أما الحزمة في المنطقة (1579) سم$^{-1}$ فهي تمثل اهتزاز المجموعة (C=C) الاروماتيه . وكانت نتائج تحليل العناصر (C.H.N) مقاربه للنتائج المحسوبة كما في الجدول (1) . كذلك شخص المركب بطيف الرنين النووي المغناطيسي H-NMR فأعطى الشكل (8) الذي يوضح ظهور اشاره متعددة في المنطقة δ(1.1-1.6ppm) والتي تعود الى مجاميع المثيل الاربعه (CH_3) ، أما بالنسبة الى اشاره المذيب DMSO فقد ظهرت في المنطقة δ(2.5ppm) كذلك ظهور أشارات متعددة في المنطقةδ (3.3-5.3ppm)والتي تعود الى بروتونات حلقة البايرانوز المختلفة بسبب وجود الأوكسجين ضمن الحلقة ، أما بالنسبة الى بروتونات حلقه البردين فقد ظهرت في مواقع مختلفة بسبب اختلاف البيئة الالكترونية للحلقة من خلال وجود ذره النايتروجين ضمن الحلقة ومجموعه الازوميثاين خارج الحلقة فأظهرت إشارتين في المنطقة δ(7.2ppm) وفي المنطقة δ(8.3ppm) ، أما بالنسبة الى بروتون مجموعة الازوميثاين فقد ظهرت في المنطقة δ(7.5ppm) بشكل اشاره مفرده .

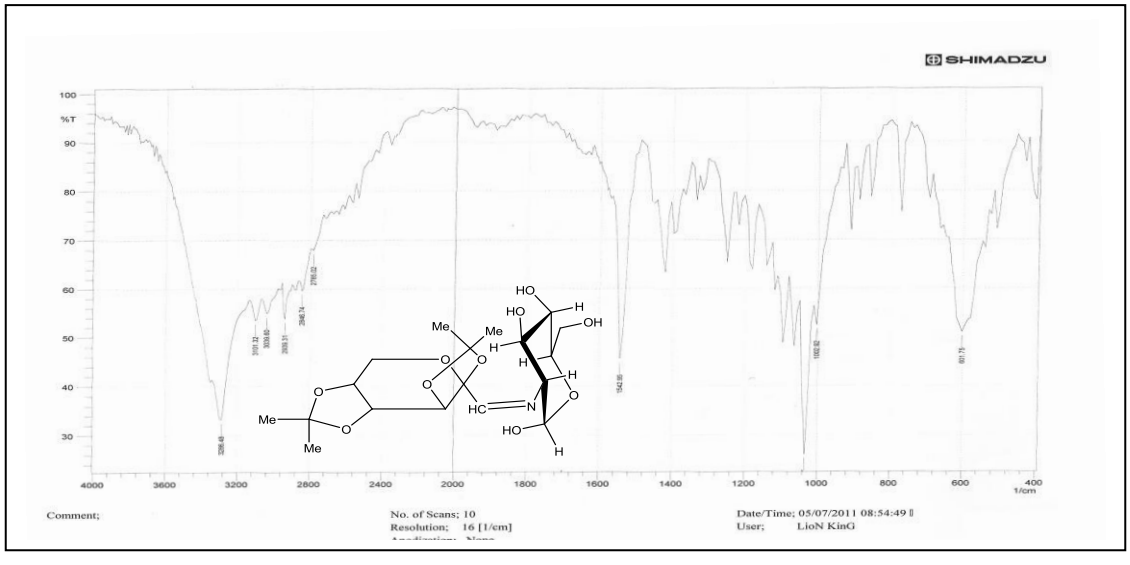


الشكل (7) طيف الاشعه تحت الحمراء للمركب [A_4]

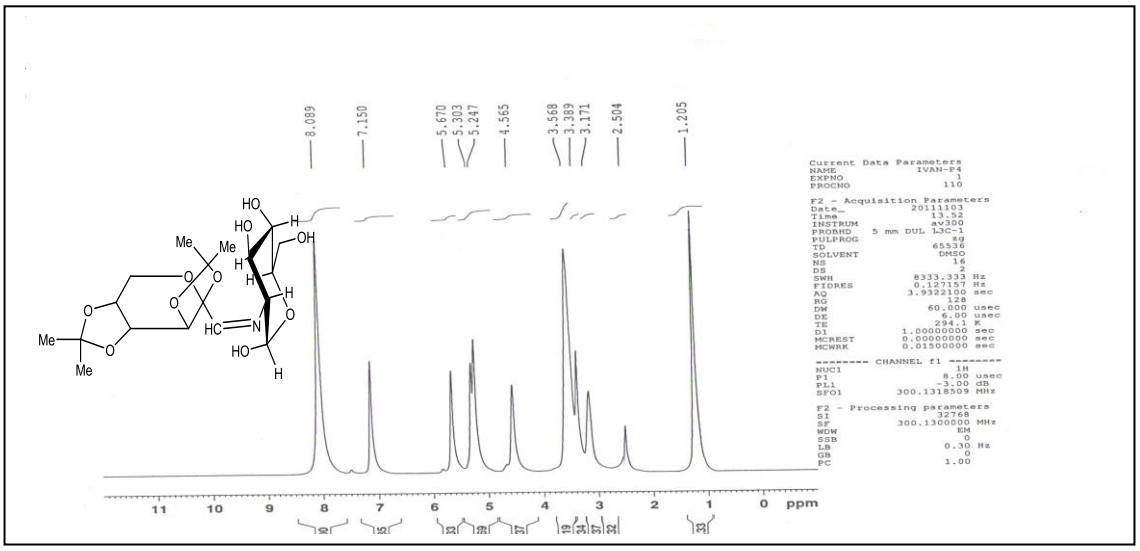


الشكل (8) طيف الرنين النووي المغناطيسي(H^1-NMR) للمركب [A_4]

تم تشخيص المركب [A_5] أيضا بطيف الاشعه تحت الحمراء فأعطى الشكل (9) الذي يبين ظهور حزمه عريضة في المنطقة (3400–3100) سم$^{-1}$ والتي تمثل اهتزاز امتطاط مجاميع الهيدروكسيل السكرية ، وظهور حزمه قويه تعود الى اهتزاز امتطاط مجموعه الازوميثاين (C=N) في المنطقة (1542) سم$^{-1}$ أما مجاميع الايزوبروبلدين فأعطت قمة في المنطقة (2939) سم$^{-1}$. وكانت نتائج تحليل العناصر (C.H.N) مقاربه للنتائج المحسوبة كما في الجدول (1) . كما شخص المركب بطيف الرنين النووي المغناطيسي وباستعمال DMSO كمذيب كما في الشكل (10) الذي يبين ظهور اشاره مفرده واضحة في المنطقة δ(1.1-1.4ppm) والتي تعود الى مجاميع المثيل الاربعه (CH_3) كذلك ظهور اشاره المذيب في المنطقة δ (2.5ppm)، أما بالنسبة الى الاشاره المتعددة في المنطقة δ(3.2-3.7ppm) فهي تعود الى بروتونات مجاميع الهيدروكسيل السكرية والمندمجة مع بروتونات المثلين (CH_2) لحلقه الفركتوبايرانوز ويعود سبب ذلك لاختلاف البيئة الالكترونية الناتجة من وجود ذره الأوكسجين ضمن الحلقة السكرية ، وبالنسبة الى الإشارتين في المنطقة δ(4.6ppm) والمنطقة δ(5.8ppm) فهما يعودان الى بروتونات حلقه الفركتوبايرانوز مع بقاء ظهور بروتون ذره الكاربون رقم (1) لجزيئه السكر الامينيه في المنطقة δ(5.3ppm) وظهور بروتون ذره الكاربون رقم (4) في المنطقة δ(7.1ppm) وبالنسبة الى بروتون مجموعه الايمين (CH=N) فقد ظهر في المنطقة δ(8.1ppm).

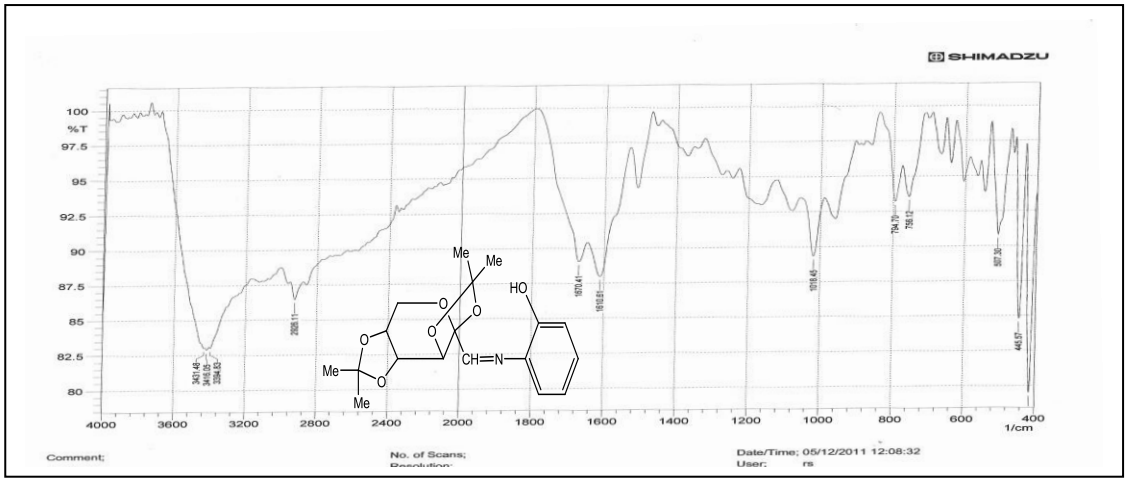


الشكل (9) طيف الاشعه تحت الحمراء للمركب [A_5]



الشكل (10) طيف الرنين النووي المغناطيسي (H^1-NMR) للمركب [A_5]

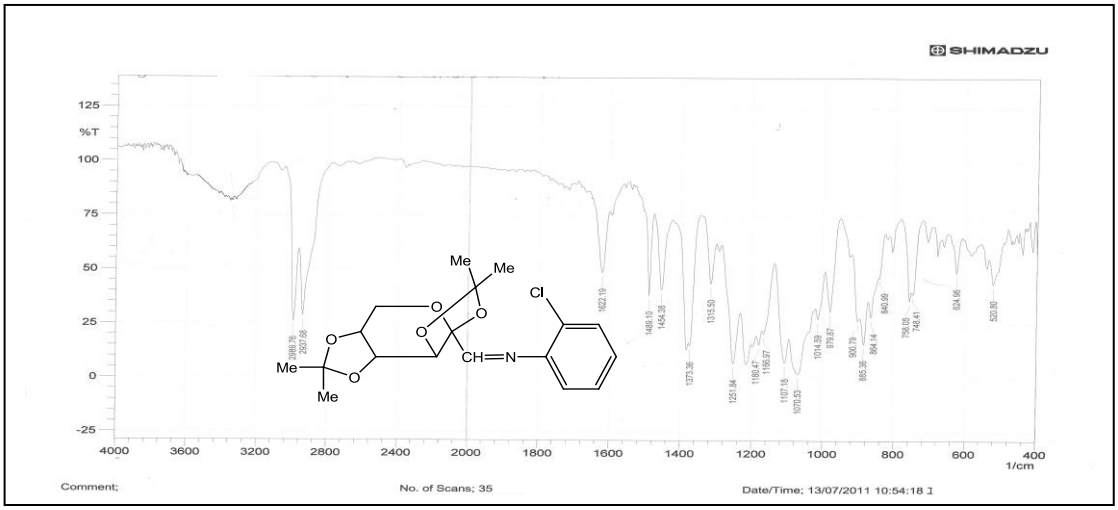
وشخص المركب [A_6] بطيف الاشعه تحت الحمراء فأعطى الشكل (11) الذي يبين ظهور حزمة جديدة في المنطقة (3300–3430) سم$^{-1}$ التي تمثل اهتزاز الامتطاط لمجموعه الهيدروكسيل(OH) مع تكون آصرة هيدروجينية ، وظهور حزمة (C=C) الأروماتية في المنطقة (1610) سم$^{-1}$ وظهور حزمة جديدة في المنطقة (1540) سم$^{-1}$ تمثل اهتزاز الامتطاط مجموعه الايمين (C=N) . وكانت نتائج تحليل العناصر (C.H.N) مقاربه للنتائج المحسوبة كما في الجدول (1) .



الشكل (11) طيف الاشعه تحت الحمراء للمركب [A_6]

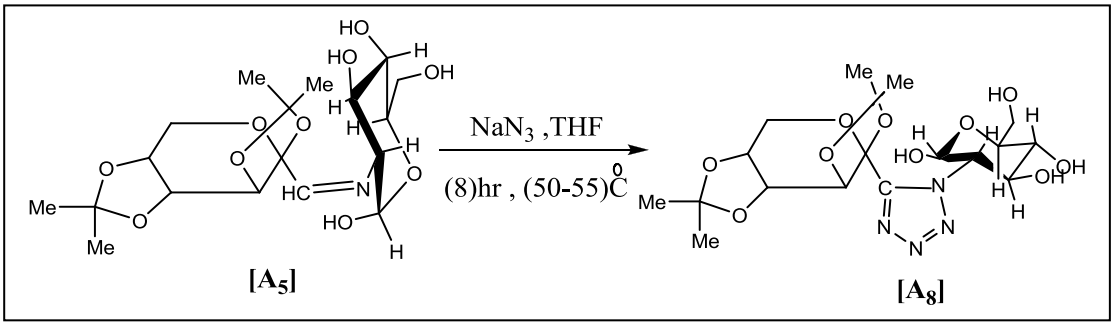
كما أعطى المركب [A_7] طيف أشعه تحت الحمراء عند تشخيصه متمثل بالشكل (12) الذي يبين ظهور حزمتي اهتزاز في المنطقة (1622,1454) واللتان تمثلان اهتزاز مجموعه (C=C) الأروماتية ، وظهور حزمة اهتزاز امتطاط المجموعة الايمينه (C=N) في المنطقة (1489) سم$^{-1}$ ، أما بالنسبة الى مجموعه (C–Cl)

فهي تعطي حزمه اهتزاز في المنطقة (748) سم$^{-1}$. وكانت نتائج تحليل العناصر (C.H.N) مقاربه للنتائج المحسوبة كما في الجدول (1) .

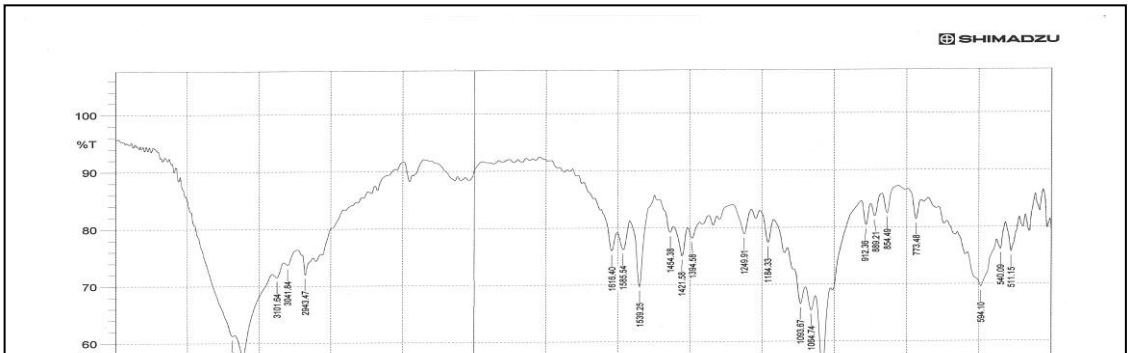


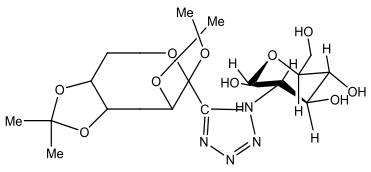
الشكل (12) طيف الاشعه تحت الحمراء للمركب [A_7]

ونظرا لما تتمتع به حلقه التترازول من فعاليه بايولوجيه اتجاه أمراض السرطان[18] تم معامله قاعدة شيف [A_5] مع أزيد الصوديوم وبوجود رباعي هيدرو فيوران THF كمذيب حيث سخن المزيج بالحمام المائي وبدرجه حرارة (50-55) م° ولمده (8) ساعة .



تم متابعه سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الورقة TLC وشخص المركب الناتج [A_8] بطيف الاشعه تحت الحمراء وأعطى الشكل (13) الذي يبين ظهور حزمه امتصاص مجموعه (N=C) الاروماتيه في المنطقة (1539) سم$^{-1}$ مع اختفاء حزمة امتصاص مجموعه الازايد (N_3) في المنطقة (2100-2200) سم$^{-1}$.بالاضافه الى ظهور درجه انصهار (96-98) م° مختلفة عن قاعدة شيف الاساسيه .



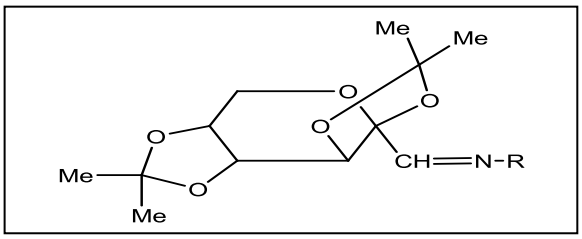


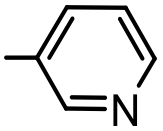
الشكل (13) طيف الاشعه تحت الحمراء للمركب [A_8]

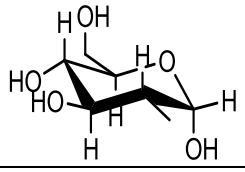
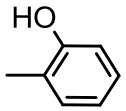
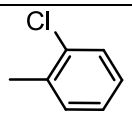
الجدول (1) : التحليل الدقيق للعناصر (C.H.N) لقواعد شيف المحضرة [A_7-A_4].

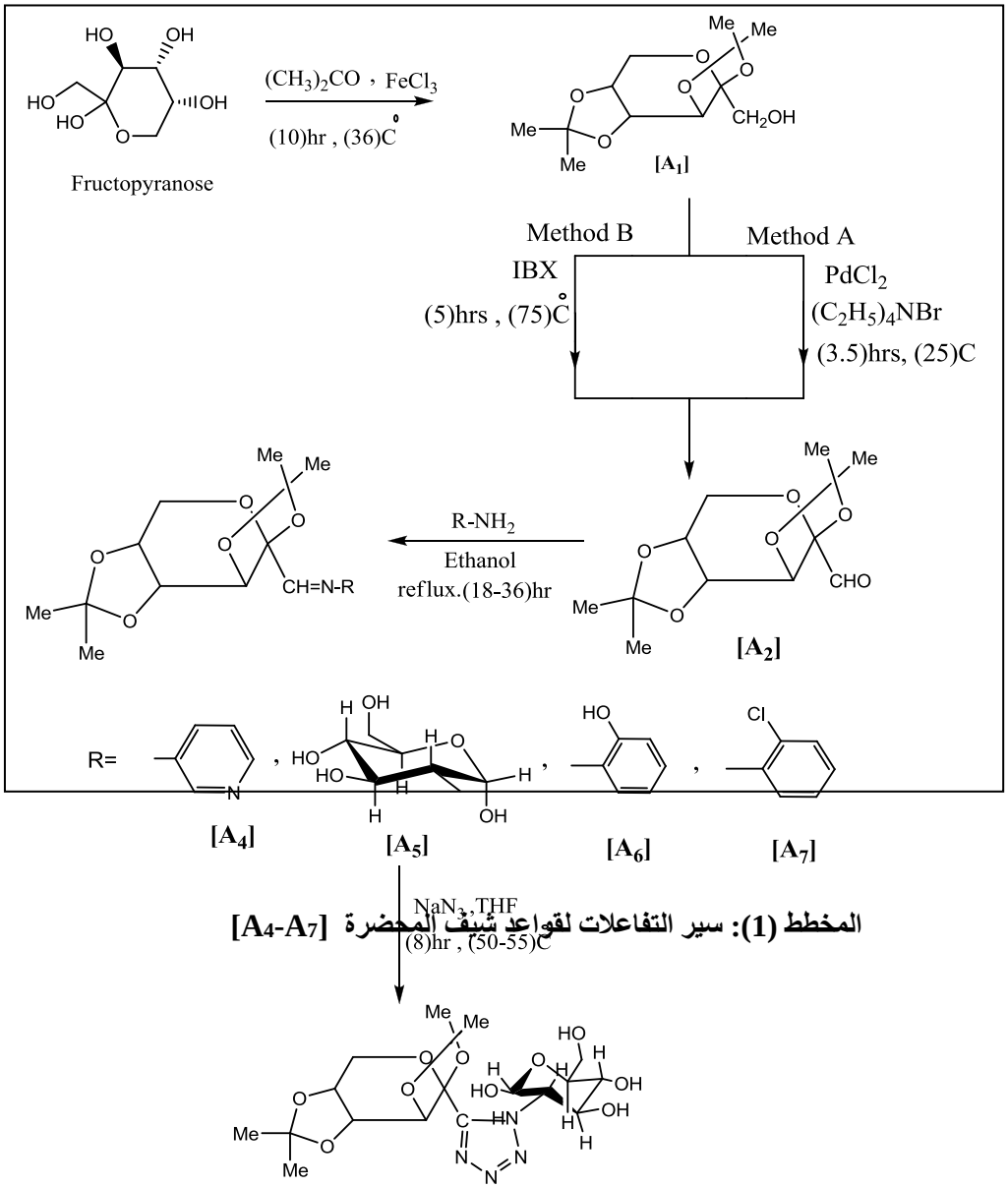
نسبة N%		نسبة H%		نسبة C%		رقم المركب
Fou.	Calc.	Fou.	Calc.	Fou.	Calc.	
8.13	8.38	6.26	6.63	60.21	61.07	A_4
3.06	3.34	6.80	6.97	50.86	51.55	A_5
3.79	4.01	6.63	6.64	61.45	61.88	A_6
3.44	3.81	5.82	6.03	57.99	58.78	A_7

الجدول (2) :الصفات الفيزيائية لقواعد شيف المحضرة [A_7-A_4] ذات الصيغة



معدل سرعه الجريان *Rf* (خلات الاثيل:هكسان1;1)	نسبه الناتج %	درجه الانصهار م°	الوزن الجزيئي g/mol	الحالة الفيزيائية	الصيغة الجزيئية	R	رقم المركب
0.57	50.8	80-78	334.37	بلوريه صفراء	$C_{17}H_{22}N_2O_5$		53

0.59	77.7	196-194	419.42	مسحوق ابيض	$C_{18}H_{29}NO_{10}$		**54**
0.4	77.3	190-189	349.38	بنيه غامقة	$C_{18}H_{23}NO_6$		**55**
0.42	83.3	151-149	367.82	مسحوق بني فاتح	$C_{18}H_{27}NO_5Cl$		**56**



المخطط (1): سير التفاعلات لقواعد شيف المحضرة [A4-A7]

Preparation of Glycoside Compounds Containing of Different Cyclic Substituent's

Nabel Abed Abed Al-Radha/ Nada Yahya/ Ahmed Jassim Mohamed

Al/qadisiya University
Collage of Education
Department of Chemistry

Babylon University
Collage of Science
Department of Chemistry

Abstract

The aromatic Schiff base compounds were characterized with their activity against different types of bacteria, Fungi, Viruses and as cancer diseases. However, most of these compounds are characterized by low solubility in biological systems. In this study the preparation of new derivatives carbohydrates are characterized by there association with homogenous and heterogeneous cycles by azo methine group (C=N) , as well as the preparation of new carbohydrates derivatives characterized by the attachment of monosaccharide by the same group or by the tetrazole ring . The first stage is the preparation of sugar derivatives of fructose . The second stage is the preparation of carbohydrates derivative characterized by the attachment of two monosaccharide with tetrazole ring. The structures of the products obtained have been identified by spectral (IR , H^1-NMR) , elemental (C,H,N) analyses and by some physical properties .

Keywords: Fructose , Glycosides , azo methine , Schiff bases .

References:

1-I.J.Goldstein, L.L.So,Y.Yangand Q.E.Callies; J.Immunol. ,(1969),

103, 695-698.

2- A.Kobata; Proc. Jpn. Acad. , (2005), 81B ,418.

3- A.Bernardi and P.Cheshev; Chem.Eur.J. ,(2008),14,7434.

4- S.Hanessian; Acc.Chem.Res.,(1979),12,159.

5- P.Collins, R.Ferrier; "Monosaccharides",1st ed., John Wiley and Sons, Chichester, (1995), P.1.

6- J.Zhang, M.Garrossian, D.Gardner, A.Garrossian, Y.T.Chang, Y.K. Kinm and C.W.Chang ; Bioorg.Med.Chem.Lett. ,(2008),18,1359.

7- S.J.Angyal; Adv.Carbohyr. Chem.Biochem. ,(1984),42,15.

8- Y.Saber, "Carbohydrate Derived Azides for Pharmaceutical Technical Applications" , 2nd ed.,Wien University,(2009), P.33-40.

9- B.Malawska; Curr.Top.Med.Chem.,(2005),5,69.

10- E.Spina and G.Perugi; Epileptic Disord.,(2004),6,57.

11-B.E.Maryanoff, S.O.Nortey , J.F.Gardocki, R.P.Shank, and S.P. Dodgsons; J.Med.Chem . ,(1987),30,880.

12- I.Jeric, and S.Horvat; Eur.J.Org.Chem.,(2001),1533-1539.

13- P.W.Glunz, S.Hinternann, L.J.Williams, J.B.Schwarz, S.D.Kuduk, V.Kudryashov,K.O.Lloyd and S.J.Danishefsky; J.Am.Chem.Soc.,(2000), 122, 7273-7279.

14- D.J.Bell, J.Chem.Soc. ,(1974),1461.

15- J. Barluenga, F. Aznar and R. Cabal, Synthesis ,(1985),313.

16- T.Julius, and A.William, J. Am. Soc.,(2005),127,41,14146-14147.

17- J. B. Plumb and D. J. Harper, Chem. Eng. News.,(1990),16,3.

18- K.P.Sharma, V.S.Jolly and P.Pathak; Ulta.Soc. Phys.Sci. ,(1998),10, 263-266.