

تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي

حضرت بطريقة تفاعل مانخ

مؤيد احمد رديعان, مصطفى كطان شنيشل

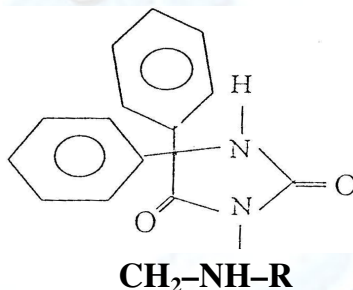
تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

مؤيد احمد رديعان, مصطفى كطان شنيشل

كلية التربية- الرازي /جامعة ديالى / قسم الكيمياء, كلية التربية- الرازي /جامعة ديالى / قسم الكيمياء

الخلاصة:

تم تحضير عدد من المشتقات الجديدة للمركب 5,5-ثنائي فنيل 4,2-ايميدازوليدين دايون من خلال تفاعلات مانخ للفنتيون مع البارافورمالديهايد والامينات الاولية، إذ جرى التعويض في موقع ذرة النتروجين رقم (3) لاعطاء النواتج الآتية:-



Where R=Aromatic ring

شخصت هذه المركبات باستخدام التقنيات الطيفية مثل الاشعة فوق البنفسجية-المرئية والاشعة تحت الحمراء. كما ان نواتج تحاليل العناصر الدقيقة وتعيين الوزن الجزيئي بطريقة الانخفاض في درجة الانجماد قد تطابقت مع التراكيب الكيمياوية المتوقعة لهذه المركبات. وقد درست الفعالية الحياتية المضادة للبكتريا والفطريات لهذه المركبات وقد تم الحصول على نتائج تثبيط جيدة جداً. ان هذه المركبات الجديدة مرشحة قوية لتكون ادوية مضادة للصرع وللحالات المتنوعة الاخرى وذلك لاختلاف قابليتها على الذوبان في المذيبات العضوية والملاعضوية.

حضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنييل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

(1) المقدمة Introduction

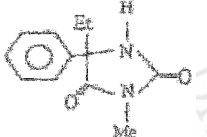
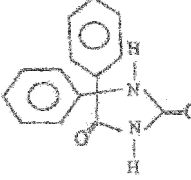
(1-1) الهيدنتوينات الفعالة واشباهها:

Active hydantoin and their homologous

إن الهيدنتوينات واشباهها مركبات حلقيه خماسية أو سداسية وقد تكون سلسلة مفتوحة تحتوي على ذرة أو ذرتي نيتروجين ومجموعة أو مجموعتي كاربونييل وبذا فإنها مواد كيميائية فعالة طبيياً وشائعة الاستعمال في علاج التشنجات وعلاج الصرع (Anticonvulsant & antiepileptic drugs) (1) .

وبيين الجدول (1) المواد الدوائية المتداولة في علاج حالات الصرع والتشنجات مع اسماؤها العلمية والتجارية وحالات استخدامها .

الجدول (1) يبين المركبات الفعالة من الهيدنتوينات واشباهها المستعملة في علاج الحالات الصرعية

ت	التركيب الكيميائي	الاسم العلمي للمركب	الاسم التجاري	الاستعمال
1.		5-Ethyl-3-methyl-5-phenyl hydantoin	Methoin	يستعمل كمضاد للصرع (2)
2.		5,5-Diphenyl-2,4-imidazolidinedione	Phenytoin	يستعمل لعلاج اقصى درجات الصرع والاعراض التشنجية [Symptomatic convulsions] (2) ومعالجة الآلام العصبية التي تصيب العصب التوأمي الثلاثي [Trigeminal neuralgia] (3).

حضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنييل 4,2- اميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

(2-1) الهيدنتوين ومشتقاته Hydantoin & It's Derivatives:

اكتشف الهيدنتوين [1] {4,2- اميدازوليدين دايون} Hydantoin {2,4-Imidazolidinedione} من قبل العالم باير Baeyer عام (1861) كنتاج هدرجة للمركب [2] (Allantoin) والمستحصل من تكسير حامض اليوريك (Uric acid) (4). اذ حضر (Baeyer) الهيدنتوين من البرومواسيتايل يوريا (Bromoacetylurea) وبعدها بعدة سنين تم تثبيت التركيب الكيماوي من قبل العالم ستريكر Strecker عام (1870) (5). ان اللنتوين واحد من عدة هايدينتوينات توجد طبيعياً فقد وجد في فضلات معظم الحيوانات وبعض النباتات (6).



تعد الهيدنتوينات مواد وسطية مهمة (Intermediate material) في تخليق بعض الحوامض الامينية Amino acid، إذ تستخدم مشتقات الهيدنتوينات كمضادات للتشنج (Anticonvulsants) في علاج الصرع (Epilepsy) (7) والرقاص (Chorea) الذي يمثل اضطرابات عصبية تتميز باختلاجات تشنجية في الوجه) وعدم انتظام نبضات القلب (Arrhythmia heart) [منوم (Hypnotic) ومهدئ (Sedative) ومضاد للتشنج] (8). اما مشتقات 1- امينوهايدينتوين 1- aminohydantoin فتستخدم كعقار مخفف للتوتر العضلي (Muscle relaxants) وكمبيد للجراثيم (Bactericides) في الكيمياء الصناعية (Chemical industry) (9). وكذلك فان التنوع في التعويض بالموقع 5,5- ثنائي هايدينتوين يعد اساس لتوليد راتنجات الايبوكسي (Epoxy resins) المستقرة والمقاومة للعوامل الجوية (Weather proof) والحرارة العالية (High-temperature) (10)، وكذلك فإن بعض مشتقات الهيدنتوينات تستخدم بشكل كبير كمثبتات للشعر (Hair sprays)، ومستحضرات التجميل (Cosmetics)، ومعالجة حب الشباب (Acne medications) وكذلك في افلام التصوير الفوتوغرافي (Photographic films) (11).

حضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقه تفاعل مانخ

Experimental part الجزء العملي (2)

(1-2) الاجهزة المستخدمة (Instrumentation):

1- قياس درجة الانصهار:

عينت درجات الانصهار (Melting points) باستخدام الجهاز:

Electrothermal melting point (Büchi 535)

2- أطيف الاشعة فوق البنفسجية:-

سجلت اطيف الاشعة فوق البنفسجية باستخدام الاجهزة:

Shimadzu U.V -visible double beam scanning spectrophotometer-260.

3- أطيف الاشعة تحت الحمراء:

سجلت اطيف الاشعة تحت الحمراء باستخدام الجهاز:

8300 (FT – IR) Shimadzu spectrophotometer in the range (4000 – 400)

وعلى شكل اقراص بروميد البوتاسيوم (KBr disc)

4- تحليل العناصر الدقيق C.H.N:

Perkin Elmer 2400 (C.H.N) Elemental Analysis from Heraeus (Vario El)at باستخدام الجهاز

University of Free Berlin / Germany

حضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازولين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

اسم المادة	الشركة المصنعة	النقاوة
Ethanol	BDH	95%
4-Aminophenol	BDH	99%
4-Aminobenzoic acid	BDH	99%
Pyridine	BDH	99%
Benzene	BDH	99%
Carbon tetrachloride	BDH	95%
Paraformaldehyde	BDH	95%
Sodium hydroxide	Fluka	>99.5%
Sodium cyanide	Merck	99%
2-Chlorobenzoic acid	Merck	99%
Acetic anhydride	Merck	98%
3-Aminopyridine	Merck	99%
Hydrochloric acid (7N)	Riedel	99%
3-Chlorobenzoic acid	Riedel	99.9%
2,4-Dinitrophenyl hydrazin	Vickers	98%
Nitrobenzene	BDH	99%

5- التقييم الحيوي: Biological Assay

تم تقييم الفعالية الحياتية للمركبات المحضرة في مختبرات قسم المستحضرات الصيدلانية/ وزارة العلوم والتكنولوجيا. حيث تبين من خلال النتائج المستحصلة قابليتها على التنشيط الجيد.

6- قياس الوزن الجزيئي

تم قياس الوزن الجزيئي (Molecular weight) بطريقة الانخفاض في درجة

الانجماد باستخدام جهاز (Ebulliometer) مزود بمحرار من نوع بيكمان (Beckmann) للمركبات المحضرة.

تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنييل-4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

(2-2) المواد المختبرية المستعملة (Materials)

(3-2) المواد الأولية (Starting materials):

تم تحضير المواد الاولية التي استخدمت لتحضير مشتقات جديدة للفنتولين (5,5- ثنائي فنييل-4,2- ايميدازوليدين دايون) حسب الطرائق المذكورة في الادبيات (12-16) مع اجراء بعض التحويلات عليها. كما وتمت تنقية المواد الاولية والمذيبات المستعملة في هذه الدراسة وفقاً للطرائق المذكورة في الادبيات اعلا ، كما وجرى الاستعانة ببعض هذه الادبيات المنشورة لوضع اساس التفاعلات المختلفة (17)، (18) التي سوف يتم ذكرها بالصفحات الآتية:-

(1-3-2) تحضير المركب 5,5- ثنائي فنييل-4,2- ايميدازوليدين دايون (12):

[Preparation of 5,5- Diphenyl-2,4-imidazolidinedione] [I]

أ- تحضير البنزوين Benzoin:-

حضر البنزوين من تفاعل البنزالديهيد (50.4 غم، 475.4 ملي مول) مع الكحول المطلق (65 مل) و (5.0 غم، 102.04 ملي مول) من سيانيد الصوديوم المذابة في (50 مل) من الماء المقطر، ثم صعد المزيج لمدة نصف ساعة وبرد واعيدت بلورته من الكحول ليعطي بلورات ذات لون اصفر شاحب بوزن (45.0 غم) وبنسبة (89.2%).

ب- تحضير البنزل Benzil:-

أخذ (20.0 غم، 94.3 ملي مول) من البنزوين المحضر واضيف له (100 مل) من حامض النتريك المركز وسخن المزيج على حمام مائي لمدة ساعتين تقريباً حيث تحررت اكاسيد النتروجين وقل تحرها خلال فترة التسخين، بعد ذلك سكب المزيج في (400 مل) ماء مقطر حيث ترسبت بلورات صفراء ورشحت هذه البلورات واعيدت بلورتها باستخدام الكحول الايثيلي حيث اعطت ناتج (9.0 غم) من البنزل وبنسبة (45%).

ج- تحضير الفنتولين Phenytoin:-

تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقه تفاعل مانخ

اذيب (5.0 غم، 23.8 ملي مول) من البنزل مع (2.5 غم، 41.6 ملي مول) من اليوريا في (75 مل) من الايثانول و (15 مل) من 30% هيدروكسيد الصوديوم صعد المزيج لمدة ساعتين بعدها ترك المحلول ليبرد ثم اضيف إلى (100 مل) ماء مقطر ورشح المحلول للتخلص من المواد غير الذائبة واخذ الراشح وحمض بحامض الهيدروكلوريك (7N) حيث تم الحصول على الفينيتوين بكمية (4.25 غم) وبنسبة (85 %) الذي تمت تنقيته باستخدام الكحول والكاريون المزيل للون (الفحم الحيواني) (Charcoal) ليعطي بلورات بيضاء اللون جففت في فرن بدرجة حرارة (100 م°) لمدة ساعتين.

(4-2) تحضير مشتقات جديدة من خلال تفاعلات مانخ:-

Preparation of new derivatives of phenytoin through Mannich reaction

(1-4-2) تحضير المركب 5,5- ثنائي فنيل 3-(N-مثيل-4,2-ثنائي نايتروفنيل هيدرازينو)-4,2-

ايميدازوليدين دايون:

[Preparation of 5,5-Diphenyl-3-(N-methyl-2,4-dinitrophenyl hydrazino)-2,4-imidazolidinedione] [I I]

اضيف (1.5 غم، 5.95 ملي مول) من الفينيتوين و (1.18 غم، 5.95 ملي مول) من 4,2-ثنائي نايتروفنيل هيدرازينو و (0.18 غم، 6.0 ملي مول) من البارافورمالديهايد إلى (25 مل) كحول ايثيلي في دورق دائري القعر. صعد المزيج بوجود مكثف ماء صاعد ولمدة اربع ساعات مستمرة مع التحريك، بخر المذيب وركز واضيف إلى (100 مل) ماء مقطر. ثم ترك لمدة يوم واحد. رشح الراسب وغسل بـ(50 مل) ماء مقطر وتمت اعاده بلورته بمزيج الايثانول والماء. بعد ذلك جفف الراسب في فرن لمدة ثلاث ساعات وبدرجة (80 م°) فتم الحصول على راسب اصفر اللون وكان وزنه (1.25 غم) بنسبة (83.3 %) من المركب [I I].

(2-4-2) تحضير المركب 5,5- ثنائي فنيل 3-(N-مثيل-3-امينوبريداييل)-4,2- ايميدازوليدين

دايون:

[Preparation of 5,5-Diphenyl-3-(N-methyl-3-aminopyridyl)-2,4-imidazolidinedione] { I I I }

تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- اميدازوليدين دايمون الجديده والتي حضرت بطريقه تفاعل مانخ

تم تحضير هذا المركب باتباع نفس طريقه العمل في البند (1-4-2) ونفس الاوزان عدا المركب 3- امينوبريدين اذ اخذ (0.6 غم، 6.3 ملي مول) بدلاً من المركب ثنائي نايتروفنيل هيدرازين. اذ تم الحصول على راسب وردي وكان وزن الناتج (1.3 غم) وبنسبة (86 %) من المركب { III }.

(3-4-2) تحضير المركب N,N- ثنائي مثيل 3,3-يس- [5,5-ثنائي فنيل 4,2- اميدازوليدين

دايمون)]-3- امينو بريدايل:

[Preparation of N,N-Dimethyl-3,3-Bis-(5,5-diphenyl-2,4-imidazolidinedione)-3 amino pyridyl] [IV]

تم تحضير هذا المركب باتباع نفس طريقه العمل في البند [1-4-2] وذلك باضافة مكافئين من الفينيتوين (3.0 غم، 11.9 ملي مول) مع مولين من البارافورمالديهايد (0.36 غم، 12 ملي مول) و (0.6 غم، 6.3 ملي مول) من المركب 3- امينو بريدين فتم الحصول على راسب ذي لون صحراوي وبناتج (2.4 غم) وبنسبة (86 %) من المركب {IV}.

(4-4-2) تحضير المركب 5,5- ثنائي فنيل 3-N-مثيل 4-امينو فينول)-4,2- اميدازوليدين

دايمون:

[Preparation of 5,5-Diphenyl-3-(N-methyl-4-aminophenol)-2,4-imidazolidinedione] [V]

وضع (1.5 غم، 5.95 ملي مول) من الفينيتوين في دورق دائري القعر مزود بفتحتين مثبت في احدهما مكثف ماء صاعد. اضيف له (0.65 غم، 5.95 ملي مول) من المركب- بارا- امينوفينول و (0.18 غم، 6 ملي مول) من البارافورمالديهايد المذاب في (25 مل) من الكحول الايثيلي بعد ذلك صعد المزيج مع التحريك المستمر ولمدة اربع ساعات، بخر المحلول، ويرد ثم سكب على (100 مل) ماء مقطر ثم ترك لمدة يوم واحد لغرض اكمال الترسيب. ثم رشح الراسب وغسل بـ (50 مل) ماء مقطر بعد ذلك تم اعاده بلورته باستخدام الدايموكسان ثم جفف بدرجة حرارة (80 °م) ولمدة ثلاث ساعات إذ تم الحصول على راسب بني غامق وبناتج (0.8 غم) وبنسبة (53.3 %) من المركب [V].

تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل-4,2- اميدازوليدين داينون الجديده والتي حضرت بطريقه تفاعل مانخ

(5-4-2) تحضير المركب 5,5- ثنائي فنيل-3-(N-مئيل-4-امينو حامض البنزويك)-4,2-

ايميدازوليدين داينون :

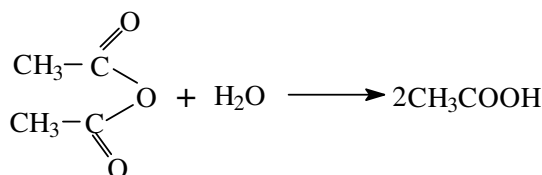
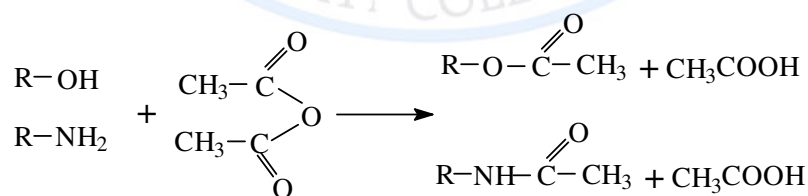
[Preparation of 5,5-Diphenyl-3-(N-methyl-4-amino benzoic acid)-2,4-imidazolidinedione] [V
I]

تم تحضير هذا المركب باتباع نفس طريقه العمل في البند (4-4-2) وبنفس الاوزان. اذ تم استبدال المركب 4-امينوفينول بالمركب 4-امينو حامض البنزويك (0.81 غم، 5.95 ملي مول) وتم الحصول على راسب ابيض بوزن (1.1 غم) وينسبه (73.3 %) من المركب [VI].

(5-2) حساب عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين الكلية(19):

Calculation of the total number of hydroxyl and amine groups.

وضع (0.1 غم) من المركبات المحضرة في دورق دائري القعر سعة (100 مل) ثم اضيف إليه بوساطة سحاحة (10.0 مل) من مزيج الاسئلة المحضر فوراً من تفاعل حجم واحد من انهيدريد الخليك واربعه حجوم من البريديين الجاف ورج جيداً ثم اضيف (10.0 مل) إلى دورق دائري اخر ليعد مرجعاً. صعدت الدوارق لمدة نصف ساعة على حمام مائي ثم ابعده الحمام واضيف إلى كل دورق (20 مل) من الماء المقطر عبر المكثف وحركت المحتويات جيداً وبردت الدوارق في ماء متلج ثم تركت لتستقر لمدة عشر دقائق وبعدها سححت مقابل محلول (1N) من هيدروكسيد الصوديوم واستخدم الفينولفتالين كدليل. حسبت عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين الموجودة في المركب من النقص في كمية حامض الخليك المتحرر من النموذج ومن المحلول المرجع وكما مبين في المعادلتين الآتيتين:-



تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

ويمكن معرفة عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين الموجودة في المركب من تطبيق القانون الاتي :

$$X = \frac{\text{حجم القاعدة التي استهلكها المرجع} - \text{حجم القاعدة التي استهلكت مع المركب العضوي}}{\text{حجم القاعدة التي استهلكها المرجع}} \times \frac{X}{1000}$$

عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين الأولي الكلية =

m.wt = الوزن الجزيئي للمركب

wt. = الوزن المستعمل

جدول (2) نتائج حساب عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين

ت	الوزن الجزيئي	حجم محلول NaOH المستهلك (مل)		الفرق في حجم NaOH	عدد المجاميع الفعلية	عدد المجاميع المقاسة
		للمركب	للمرجع			
II	462.4	40.4	40.8	0.4	2	1.85
III	358.4	39.6	39.9	0.3	1	1.08
IV	622.6	40.2	40.1	-0.1	0	-0.62
V	373.4	39.3	39.8	0.5	2	1.87
VI	401.3	39.6	39.7	0.1	1	0.40

(2-6) تعيين الوزن الجزيئي بطريقة الانخفاض في درجة الانجماد (20):

Measuring of molecular weight by depression at method freezing point

عُينت الازنان الجزيئية للمركبات المحضرة بطريقة الانخفاض في درجة الانجماد وذلك بوضع (10 مل) من المذيب نايتروبنزين (Nitrobenzene) في انبوبة اختبار جافة ونظيفة مزودة بمحرار نوع بيكمان (Beckmann) يمكن قراءة درجة الانجماد إلى حد (0.01 م°). وغمرت الانبوبة مع محتوياتها في حمام ثلجي وسُجلت درجات الحرارة مع الزمن لحين ثبوت درجة الحرارة، ثم أخرجت الانبوبة من الحمام الثلجي وتركت لحين عودة المادة للحالة السائلة اذ اضيف اليها (0.5

حضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنييل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقه تفاعل مانخ

غم) من المادة المجهولة الوزن الجزيئي مع التحريك لحين ذوبان المادة، أعيدت بعد ذلك الانبوبية إلى الحمام الثلجي مع التحريك ومتابعة تغير درجة الحرارة التي ثبتت عندها

المحلول والتي تمثل درجة انجماد المحلول، ثم حسبت (ΔT_f) من علاقة بيانية بين درجة الحرارة والزمن ومن ثم استخرج

$$\Delta T_f = K_f \cdot \frac{1000}{Wt. solvent} \times \frac{\text{الوزن الجزيئي من المعادلة الآتية:-}}{wt. solut} \cdot \frac{m. wt. solut}{m. wt. solut}$$

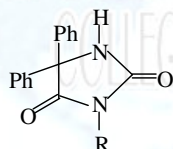
اذ ان:-

$$\Delta T_f = T_2 - T_1$$

وزن المذاب = wt. Solut.

وزن المذيب = wt. Solvent

الوزن الجزيئي المطلوب ايجاده = m. wt. Solut



K_f = molal freezing point constant

جدول (3) يبين الخواص الفيزيائية لمشتقات قواعد مانيخ المحضرة ذات الصيغة

اللون	الوزن الجزيئي* المقاس	الوزن الجزيئي gm/mol	مذيب البلورة	نسبة الناتج %	درجة الانصهار °م	الصيغة الجزيئية	ت
اصفر غامق	462.5	462.4	EtOH + H2O	83.3	207-209	C ₂₂ H ₁₈ N ₆ O ₆	II

حضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنييل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

III	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ 2O	192-194	86	EtOH + H ₂ O	358.4	359.2	وردي فاتح
IV	C ₃₇ H ₃₀ N ₆ 4O	186-188	86	EtOH + H ₂ O	622.6	663.1	اصفر بني
V	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃	120-122	53.3	Dioxane + H ₂ O	373.4	374.2	بني غامق
VI	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₄	185-187	73.3	Dioxane + H ₂ O	401.3	401.0	ابيض

* الوزن الجزيئي المقاس بطريقة الانخفاض في درجة الانجماد.

(7-2) الجزء البيولوجي: Biological Part

استخدمت في هذه الدراسة نوعان من البكتريا احدهما موجب لصبغة كرام (gram-positive) وهي بكتريا المكورات العنقودية الذهبية (Staphylococcus aureus) والثاني سالب لصبغة كرام (Gram- negative) وهي بكتريا القولون (Escherichia coli) كما استخدم الفطر (Candida albicans) ولقد تم اختيار هذه الانواع من الاحياء المجهرية نظرا لاهميتها في الحقل الطبي إذ أنها تسبب امراضاً عديدة ومختلفة وقد استخدمت طريقة انتشار الاكار (Agar diffusion method) (21) في التأثير المثبط للمركبات الكيماوية وكما يأتي:-

1- عمل حفر في وسط اطباق الاكارات المزروعة بالبكتريا.

تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنييل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقه تفاعل مانخ

2- وضع (0.1 مل) من (0.02 غم) من مشتق الفينيتوين المذاب في (10 مل) من الايثانول (EtOH) في حفر الاكارات المزروعة بالبكتريا.

3- تحضن الاطباق في حاضنة بدرجة حرارة (37 م°) لمدة (24) ساعة.

4- تقاس منطقة التثبيط (Inhibition zone) لهذه البكتريا وتعاد التجربة مرتين ثم يؤخذ معدل القياس.

5- تم استخدام مذيب (EtOH) كسيطرة لجميع النماذج المدروسة.

6- تعاد نفس الخطوات اعلاه بالنسبة لتأثير المثبط للمركبات المدروسة على الفطر (Candida) ولكن بفترة حضن لمدة 72 ساعة.

جدول (4) يبين مناطق التثبيط الناتجة من تأثير المركبات المحضرة

ت	E. coli	S. aureus	Cand. Albicans
I	++	+++	++++
II	++	+	+
III	++++	+++	+
IV	++	+++	+++
V	+	+	++++
VI	+	+++	+

حيث:

++ = (0-3) ملم , +++ = (6-9) ملم , ++++ = (10-17) ملم , +++++ = (15-18)

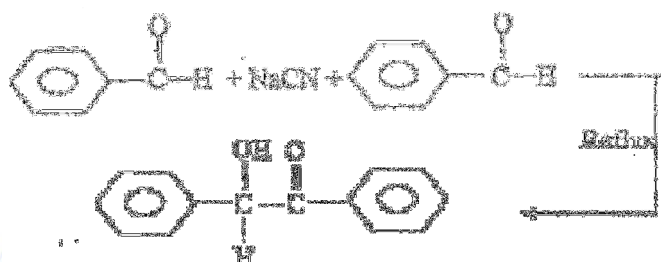
(3) النتائج والمناقشة: -Results and Discussion

هذه الدراسة تضمنت شقين الاول تحضير هذه المشتقات وتشخيصها بالطرائق الطيفية والتحليلية والكيمائية المتاحة. اما الشق الثاني فيتضمن دراسة الفعالية البايولوجية لهذه المركبات المحضرة كمواد مضادة للبكتريا والفطريات. لقد تم تحضير

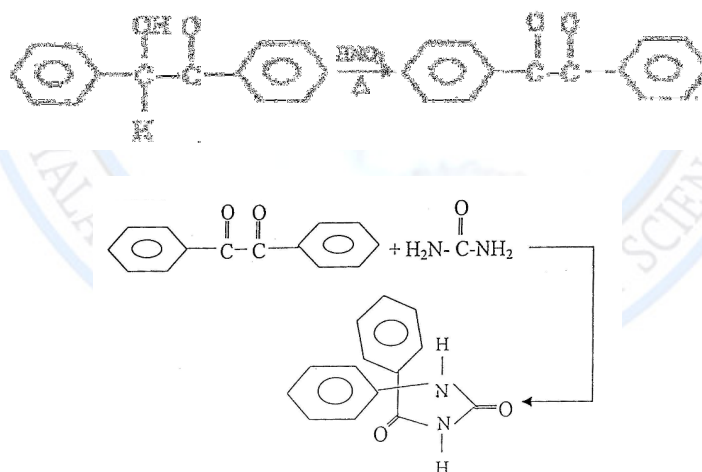
تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنييل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

المركب 5,5-ثنائي فنييل-4,2-ايميدازوليدين دايون (الفينيتوين) بطريقة بوخر- بيرغز (Bucherer- Bergs) وكما مبين في الادبيات وذلك على ثلاث مراحل (12) وكما يأتي:-

تضمنت المرحلة الاولى تحضير مركب البنزوين وذلك من تكثيف جزيئتين من البنزالدهيد بوجود سيانيد الصوديوم المذابان في الكحول الايثيلي والماء المقطر على التوالي. ولمدة ساعة واحدة وكما مبين في المعادلة الآتية:-



في حين تضمنت المرحلة الثانية تحضير البنزل وذلك بأكسدة البنزوين المحضر في المرحلة الاولى بوساطة حامض النتريك المركز وكما توضحه المعادلة الآتية:-



اما المرحلة الاخيرة فتضمنت حولقة الفينيتوين وذلك بمزج كمية متكافئة من البنزل مع اليوريا في الايثانول وفي محيط قاعدي من (30 %) هيدروكسيد الصوديوم والمعادلة الآتية تبين ذلك:-

تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنييل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

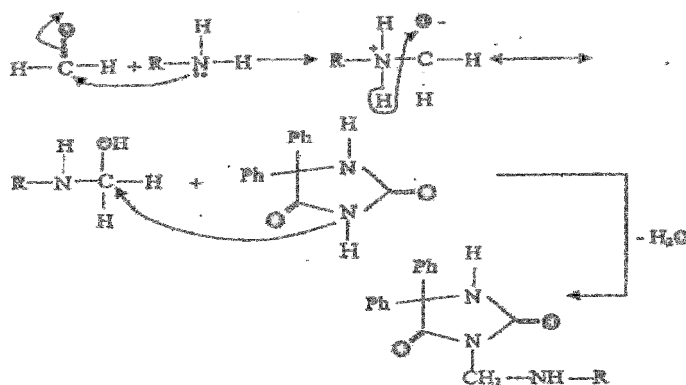
ولقد تم التأكد من الصيغة التركيبية للفينيتوين المحضر وذلك بدراسة الخواص الفيزيائية اذ ان درجة الانصهار المركب المحضر هي (297-298 م°) وهو مقارنة جداً لما ذكرت في الادبيات (12،13) وذو بلورات بيضاء اللون وكما اعيدت بلورته بالايثانول وكانت نسبة المنتوج (85 %). كما اظهر طيف امتصاص الاشعة تحت الحمراء حزمة قوية عند (3290 سم-1) والتي تعزى إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (N1-H) وحزمة قوية اخرى عند (3209.3 سم-1) والتي تعزى إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (N3-H) وكذلك حزمة قوية عند (1775 سم-1) والتي تعزى إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (C2=O) وحزمة اخرى عند (1718.5 سم-1) والتي تعزى إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (C4=O) وحزمة عند (3072.4 سم-1) والعائدة لحزمة ذبذبة مط الاصرة (=C-H) الاروماتية وهي من الحزم الضعيفة. وحزم عند (1595.0 سم-1، 1494.7 سم-1، 1448.4 سم-1) والتي تعزى إلى حزم ذبذبة مط الاصرة (C...C) الاروماتية وتكون حزم متغيرة الشدة والتردد.

وهذه النتائج مطابقة لما مذكور في الادبيات. (12-16) قيس طيف الاشعة فوق البنفسجية للمركب في (99%) ايثانول واطهر اقصى قمة للامتصاص عند الطول الموجي ($\lambda_{max} = 208.2nm$) والتي تعزى إلى الانتقالات الالكترونية ($\pi \rightarrow \pi^*$) و ($n \rightarrow \pi^*$) لمجموعتي الفينيل والكاربونيل على التوالي. اذ تبين وجود التراكيب الدقيقة لحزمة الامتصاص (Fine structure) لمجموعة الفينيل بشكل واضح لان قيمة ϵ_{max} لمجموعة الفينيل اقوى من مجموعة الكاربونيل (C=O) وقيمتها 1. Cm-1. L. mol-1. 13026.02. كما وتم الاستعانة بطيف الكتلة (Mass spectrum) (22) للفينيتوين واطهر هذا الطيف كتلة الايون الجزئي الدقيق للفينيتوين عند ($m/e (M^+) = 252$ Mau) وقد تم قياس الوزن الجزئي بطريقة الانخفاض في درجة الانجماد فكان (251.3) وهو مطابق تقريباً مع الوزن الجزئي النظري. كما واجريت تحاليل العناصر الدقيقة (C.H.N) كما في الجدول (7) والتي اثبتت مطابقتها تقريباً مع النسب النظرية. وكما تم اجراء تفاعل الاسيلة والذي اظهر ان مجموعة الاسيل ترتبط فقط في موقع ذرة النتروجين (3) ولم تحصل عند موقع ذرة النتروجين (1) ويمكن ان يعزى ذلك الى التزاحم الفراغي (Steric hinderance) وكما موضح في الجدول (2).

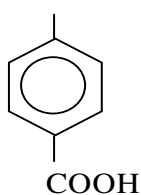
(2-3) تشخيص مشتقات جديدة للفينيتوين من خلال تفاعلات مانخ

حضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

Preparation of new derivatives of phenytoin through Mannich reaction



تم اجراء هذا التفاعل من مفاعلة مول واحد من كل من الفينيتوين مع مول واحد من كل من البارافورمالديهايد وامين اولي في مذيب الايثانول. والميكانيكية المتوقعة لهذه التفاعلات هي حسب ميكانيكية مانبخ والموضحة لاحقا اذ يتفاعل البارافورمالديهايد مع الامين الاولي لتكوين المركب ميثانول امين [RNH-CH2-OH] وهو سرعان ما يتفاعل مع مركب الفينيتوين الحاوي على ذرة الهيدروجين الحامضية الفعالة (N3-H) لتكوين الناتج مع فقدان جزيئة ماء وكما يأتي



[VI]

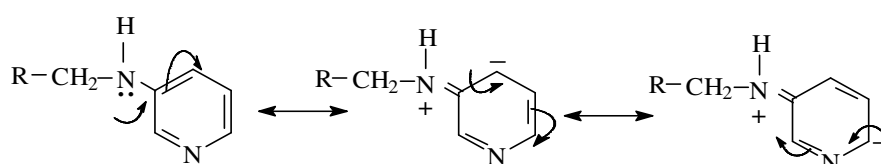
وقد تم اثبات التركيب الكيميائي للمركب [II] والمحضر من تفاعل مول واحد من كل من الفينيتوين والبارافورمالديهايد وثنائي نايترو فنيل هيدرازين في مذيب الايثانول وذلك من خلال دراسة الخواص الطيفية للمركب إذ اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R) الحزم الآتية، حزمة عند (1514.0 سم-1) واخرى عند (1317.3 سم-1) والتي تعود إلى حزمة

حضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

ذبذبة مط الاصرة (N...O) غير المتناظرة والمتناظرة على التوالي وحزمة عند (840 سم-1) والتي تعود إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (C-N) واخرى عند (3280 سم-1) والتي تعزى إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (NH-NH) (23) اما بقية الحزم فموضحة في الجدول (6).

كذلك اظهر طيف الاشعة فوق البنفسجية قمة امتصاص عند الطول الموجي ($\lambda_{max} = 243.6\text{nm}$, $\epsilon_{max} =$)
 (14400.60) والتي تعود إلى امتصاص مجموعة الفينيل وقمة امتصاص اخرى عند ($\lambda_{max} = 348.8\text{nm}$, $\epsilon_{max} =$)
 (19156.77) والتي تعود إلى امتصاص مجموعة النايتر (N...O) وكما موضحة في الجدول (5). كذلك التحليل الدقيق للعناصر (C.H.N) لهذا المركب قد اظهر نتائج متطابقة تقريباً مع النسب النظرية وكما موضحة في الجدول (7).
 كما اجري تفاعل الاسيلة والذي اعطى نتائج ايجابية وكما موضحة في الجدول (2). وكذلك لوحظ اختلاف الخواص الفيزيائية وكما موضح في الجدول (3)

المركب [III] والذي حضر بنفس الطريقة السابقة باستبدال المركب 4,2- ثنائي نايتر فنييل هيدرازين بالمركب 3-امينو بيريدين، اثبت تركيبه الكيميائي من خلال طيف الاشعة تحت الحمراء إذ اظهر الحزم الآتية، حزمتان عند (2960 سم-1) و(2935 سم-1) وهي تعود إلى ذبذبة مط الاصرة (C-H) الالفاتية، وحزم عند (1591.2 - 1427.2 سم-1) والتي تعزى إلى ذبذبة مط الاصرة (C...N) لحلقة البيريدين (24). وحزمة أخرى عند (3244.8 سم-1) تعزى إلى ذبذبة مط الاصرة (N-H) للامينوبريدين مندمجة مع امتصاص مط الاصرة (N-H) والحزم الاخرى موضحة في الجدول (6).
 طيف الاشعة فوق البنفسجية اظهر قمم امتصاص عظمى عند الاطوال الموجية ($\lambda_{max} = 294.0\text{nm}$, $\epsilon_{max} =$)
 (3621.88) و ($\lambda_{max} = 230.8\text{nm}$, $\epsilon_{max} = 11941.47$) ($\lambda_{max} = 207.6\text{nm}$, $\epsilon_{max} = 18862.61$) وكما
 موضح في الجدول (5) ويمكن ان تعزى حزمة الامتصاص ($\lambda_{max} = 294.0\text{nm}$, $\epsilon_{max} = 3621.88$) إلى ظاهرة التعاقب (Hyper conjugation) لحلقة البيريدين مع مجموعة الامين الالفاتية وكما يأتي:-



تحضير ودراسة طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيول 4,2- اميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

R= Phenytoin

كما اظهرت تحاليل العناصر الدقيقة (C.H.N) قيم متطابقة مع النسب النظرية وكما هو موضح في الجدول (7). وكما اجري تفاعل الاسيلة لحساب عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين واعطى نتائج ايجابية وكما موضح في الجدول (2)، كذلك اختلاف خواصه الفيزيائية وكما موضحة في الجدول (3)

وعند معاملة مولين من الفينيتوين مع مول واحد من كل من 3-امينوبريدين مع البارافورمليديهايد تم تحضير المركب [IV] الذي تم اثبات صيغته التركيبية من خلال دراسة طيف الاشعة تحت الحمراء الذي اظهر حزم عند (1423.4 - 1591.2 سم⁻¹) والتي تعزى إلى ذبذبة مط الاصرة (C...N)، (C...C) لحلقة البريدين (23)، وحزم أخرى عند (3035.7 سم⁻¹)، (3068.5 سم⁻¹) والتي تعزى إلى ذبذبة مط الاصرة (C-H) الاورماتية للبريدين (23)، والحزم الأخرى موضحة في الجدول (6) وكما اظهر طيف الاشعة فوق البنفسجية قيم امتصاص موضحة في الجدول (5). كما اجريت تحاليل العناصر الدقيقة (C.H.N) والتي اظهرت تطابق النتائج مع النتائج النظرية. وكما هو موضح في الجدول (7) وكما اجريت تفاعل الاسيلة لحساب عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين وكما موضح في الجدول (2) وكذلك اختلاف خواصه الفيزيائية الجدول (3).

اما الصيغة التركيبية للمركب [V] والذي حضر من مفاعلة الفينيتوين مع بارا- امينو فينول بوجود البارافورمليديهايد فقد اثبت من خلال دراسة طيف الاشعة تحت الحمراء الذي اظهر الحزم الآتية، حزمة عند (3225 سم⁻¹) والتي تعزى إلى ذبذبة مط الاصرة (O-H)، وحزمة عند (1240 سم⁻¹) والتي تعزى إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (C-O) وحزمة عند (655) والتي تعزى إلى حني الاصرة (O-H) خارج المستوي (22) اما بقية الحزم فموضحة في الجدول (6). كما اظهر طيف الاشعة فوق البنفسجية اعلى قمة للامتصاص وكما موضحة في الجدول (5). كذلك اظهرت نتائج تحاليل العناصر

تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنييل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

الدقيقة (C.H.N) نتائج متطابقة مع النسب النظرية وكما موضحة في الجدول (7). وكما اظهر تفاعل الاسيلة نتائج ايجابية وكما موضح في الجدول (2). وكذلك الاختلاف في الخواص الفيزيائية في الجدول(3). وقد تم اثبات الصيغة التركيبية لمركب [VI] والمحضر من تفاعل الفينيتوين مع المركب 4- امينو حامض البنزويك بوجود البارافورمالدهيد من خلال دراسة طيف الاشعة تحت الحمراء الذي اظهر الحزم الآتية، حزمة عند (1720 سم-1) وحزمتان عند (1294.1، 1249.8 سم-1) والتي إلى تعود حزمةذبذبة مط الاصرة (C=O) و (C-O) للحامض الكاربوكسيلي على التوالي وكذلك ظهور حزمة حني الاصرة (O-H) خارج المستوي عند (960 سم-1)(25) اما بقية الحزم فموضحة في الجدول (6). واظهر طيف الاشعة فوق البنفسجية قم امتصاص وكما موضحة في الجدول (5). وكما اظهرت نتائج تحاليل العناصر الدقيقة (C.H.N) مطابقتها مع النسب النظرية وكما موضحة في الجدول (7). وكذلك اجري تفاعل الاسيلة لحساب عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين وكما موضح في الجدول (2)، وكذلك الاختلاف في الخواص الفيزيائية وكما موضحة في الجدول (3).

جدول (5) يبين قيم طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركبات المحضرة

comp.	λ_{max} nm, EtoH(99%)	ϵ_{max} (L. mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
I	208.2	13026.02
II	243.6,348.8	14400.60,19156.77
III	207.6,230.8,294.0	18862.61,11941.47,3621.88
IV	208.4,265.0,292.6	24618.65,1608.38,2516.34
V	305.6	16548.02
VI	243.6,320.4	19302.54,4434.36

ت	C%	H%	N%
---	----	----	----

حضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنييل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

	نظرياً	عملياً	نظرياً	عملياً	نظرياً	عملياً
I	71.43	71.39	4.79	4.76	11.10	11.16
II	57.14	57.14	3.92	3.90	18.17	18.13
III	70.37	70.40	5.06	5.05	15.63	15.60
IV	71.38	71.40	4.85	4.79	13.49	13.52
V	70.76	70.80	5.12	5.07	11.25	11.22
VI	68.84	68.62	4.77	4.72	10.47	10.46

للمركبات المحضرة (C.H.N) جدول (7) قيم تحاليل العناصر الدقيقة

References:

- [1] R. M. Acheson, "An Introduction to Chemistry of Heterocyclic Compounds" 3rd. ed. John Wiley & Sons, Inc. New York (1976).
- [2] A. Martindal, "The Complete Drug Reference", Kathleen Parfait ed., 32, (1999).
- [3] H. Frederick, "Review of Medical Pharmacology California", large medical Publications (1968).
- [4] H. R. Henze and R. J. Speer, J. Am. Chem. Soc. 64, 522 (1942).
- [5] M. R. Martinez -Larranaga Anadon and F. Sanz, Arch. Pharmacol. Toxicol. 3, 247 (1977).
- [6] Y. Ishii, T. Ito, and S. kato., kogyo kagaku Zasshi. 61, 1254 (1958).
- [7] W. W. Hartman and co-workers, organic Synthesis, collective Vol. II, Interscience, New york., 1943, P. 21.
- [8] M. Bovarmick and H. T. clark, J. Am. Chem. Soc. 60, 2426 (1938).
- [9] D. A. Hahn and E. Gilman, J. Am. Chem. Soc. 47, 2953 (1925).
- [10] G. Ruecker, P. N. Natarajan, and A. F. Fell, Arch. Pharm. weinheim Ger. 304, 883 (1971).
- [11] R. C. Long, Jr., and J. H. Goldstein, J. Magn. Reson. 16, 228 (1974).
- [12]

د. لؤي قاسم عبد الرحمن ، زينب عباس معروف، مي صباح ظافر . طريقة لانتاج مركبات الهيدنتوين المستخدمة في علاج الصرع، براءة الاختراع (2658) ، (CO7D23/72) ، (1997).

تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازولين دايون الجديده والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ

د. لؤي قاسم عبد الرحمن ، زينب عباس معروف، مي صباح ظافر و هدى صلاح كريم تحضير الفيتوين صوديوم للاغراض الطبية ،تقرير منظمة الطاقة الذرية العراقية (1998).

- [13] M. O. Muhammed, M.Sc. Thesis, Al-Mustansiriyah University (2000).
- [14] V. J. Ram, D.A. "Vanden Bergha and A. J. Vlietinck Ann.", 9, 797 (1987) .
- [15] Peter Sykes "Aquide Book to Mechanism In Organic Chemistry", 3rd . ed., Longmans, London (1970).
- [16] J. March, "Advanced Organic Chemistry, Reaction, Mechanism, and Structure". 3rd. ed., Wiley Sons Inc., New York (1985).
- [17] J. Baldwin , "Experimented Organic Chemistry" ,2nd ed., Mc. Craw- Hill Book Company , Kogakasha Company ,Tokyo ,P.120 (1970).
- [18] F. G. mann, B. C. Saunders "practical organic chemistry", LTD. London, (1960).
- [19] A. I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", 3rd .ed. John Wiley, New York (1972).
- [20] E. H. Lennette, Balows, A. Hansler, J. R. W. J. and J. P Truant , "Manual of Clinical Microbiology", 3rd. ed., American Soc. for Microbiology Washington, D. C. (1985).
- [21] S. M. Dhaher, personal communication, 2002.
- [22] V. M. Parikh, Translated by A.H. Khuthier; J. M. Al-Rawi, M. A. Al-Iraqi, In "Absorption Spectroscopy of Organic Molecules", Mosul University (1985).
- [23] R. M. Silverstein, and G. C. Bassler, "Spectrometric Identification of organic compound", Wiley, New York, 1991.
- [24] R. M. Silverstein, G. C. Bassler and T. C. Morrill, "Spectrometric Identification of Organic Compounds" 4th. ed., (1981).