تحضير مشتقات الأورثوأستر لسكر D– مانيتول

رسالة مقدمة إلى
مجلس كلية العلوم – جامعة بابل وهي جزء من
متطلبات نيل درجة ماجستير في الكيمياء

من قبل

مهند موسى كريم الحجامي
بكالوريوس علوم كيمياء ١٩٩٥ م

رمضان ١٤٢٣ هـ كانون الأول ٢٠٠٢

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

ومن ثمرات النخيل والاعنب تتخذون منه سكراً ورزقاً حسناً إن في ذلك لآية لقوم يعقلون﴿٦٧﴾ وأوحى ربك إلى النحل أن اتخذي من الجبال بيوتاً ومن الشجر ومما يغرسون ﴿٦٨﴾ ثم كلي من كل الثمرات فأسلكي سبل ربك ذللا يخرج من بطونها شراب مختلف ألوانه فيه شفاء للناس إن في ذلك لأية لقوم يتفكرون ﴿٦٩﴾ .

صدق الله العظيم

النحل / ٦٧ ـ ٦٩

إقرار المشرفين على الرسالة

نشهد إن أعداد هذه الرسالة جرى تحت إشرافنا في كلية العلوم – جامعة بابل وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الكيمياء .

المشرف المشرف

التوقيع:
الاسم:د. علي عبد الصاحب الفتلاوي
التاريخ: / / ٢٠٠٢

التوقيع:
الاسم:د. عبد الجبار عبد القادر مخلص
التاريخ: / / ٢٠٠٢

توصية رئيس القسم

إشارة إلى التوصية أعلاه التي قدمها المشرفان أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

التوقيع
الاسم : د. علي عبد الصاحب الفتلاوي
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
العنوان : كلية العلوم / جامعة بابل
التاريخ : / / ٢٠٠٢

إقرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعين أدناه نشهد بأننا اطلعنا على هذه الرسالة وقد ناقشنا الطالب (مهند موسى كريم الحجامي) في محتوياتها وبما له علاقة بها فوجدنا إنها جديرة بالقبول لنيل درجة ماجستير في علوم الكيمياء / كيمياء عضوية وبتقدير ( ) .

رئيس اللجنة
الاسم:
المرتبة العلمية :
العنوان :
التاريخ : / / ٢٠٠٢

عضو اللجنة
الاسم:
المرتبة العلمية:
العنوان:
التاريخ: / / ٢٠٠٢

عضو اللجنة
الاسم:
المرتبة العلمية:
العنوان:
التاريخ: / / ٢٠٠٢

عضو اللجنة المشرف

الاسم: د. علي عبد الصاحب الفتلاوي
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان:كلية العلوم/جامعة بابل
التاريخ: / / ٢٠٠٢

عضو اللجنة المشرف

الاسم:د. عبد الجبار عبد القادر مخلص
المرتبة العلمية:أستاذ
العنوان:تربية ابن الهيثم / جامعة بغداد
التاريخ: / / ٢٠٠٢

شكر وتقدير

الحمد لله الذي جعل الحمد مفتاحاً لذكره وخلق الأشياء ناطقة بحمده وشكره، والصلاة والسلام على نبيه محمد ﷺ وآله الطيبين الطاهرين.

وبعد :

أتقدم بالشكر الجزيل والاعتراف بالجميل والامتنان الكبير لمن تعهدتني أياديهم الكريمة مشرفي الفاضلين الأستاذ المساعد الدكتور علي عبد الصاحب الفتلاوي والأستاذ الدكتور عبد الجبار عبد القادر مخلص، اللذين تفضلا مشكورين باقتراح موضوع البحث والإشراف عليه.

كما اقدم شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة بابل والأستاذ الدكتور فلاح حسن حسين عميد كلية العلوم – جامعة بابل وإلى جميع أساتذة ومنتسبي قسم الكيمياء لتفضلهم بالمساعدة.

والله ولي التوفيق

مهند

الخلاصة

إن العمل المنجز في هذه الرسالة قد تم في جامعة بابل للمدة الزمنية من تشرين الأول ٢٠٠٠ إلى تشرين الأول ٢٠٠١ وبأشراف الأستاذ المساعد الدكتور علي عبد الصاحب الفتلاوي والأستاذ الدكتور عبد الجبار عبد القادر مخلص وبأستثناء ما مشار البه بمصدر معين فأن المعلومات الموجودة هي من نتاج الباحث وإنها لم تقدم لنيل درجة علمية أخرى سابقة .

تم تحضير مشتقات الاورثواستر لسكر D – مانيتول الجديدة باستخدام عدد من القواعد النيتروجينية ، إذ إن هذه المركبات من المحتمل إن تكون ذات فعالية حيوية .

ولغرض الحصول على هذه المشتقات تم اولاً تحضير المركب ٢,١ : ٦,٥ – ثنائي – اورثو – ايزوبروبايليدين –D – مانيتول [٤٧] الذي يحتوي على مجموعتي هيدروكسيل حرة عند ذرتي الكاربون C-٣ و C-٤ إذ يمكن الحصول على المشتق[٤٧] من تفاعل D- مانيتول [١] مع الأسيتون بوجود كلوريد الزنك . ومن ثم حجبت مجموعتي الهيدروكسيل على الموقعين ٤,٣ وذلك بتحويلها إلى مشتق الاورثواستر حيث تم مفاعلة المشتق [٤٧] مع ثلاثي اثيل اورثوفورمات بوجود تلوين سلفونيك اسيد فنتج المشتق (٢,١ : ٦,٥ –ثنائي – ***O*** - ايزويروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** – ايثوكي مثليدين – D – مانيتول [٤٨] . بعد الحصول على مشتق الاورثواستر [٤٨] أجريت تفاعلات الاستبدال على حلقة الاورثواستر مع القواعد النيتروجينية (الثايوفلين ، و ٢ – امينوبيريدين ، و ٣- امينوبريدين ، و ٤ – امينو بريدين ، و٢ – امينو بيريميدين ، والايميدازول ، والأزيد) لينتج على التوالي : -

- ٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (ثايوفلين –٧- يل) مثليدين – D – مانيتول [٥٠] .
- ٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٢ – ايمينوبيريديل) مثليدين D – مانيتول [٥١] .
- ٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٤ - ايمينوبيريديل) – مثليدين D – مانيتول [٥٢] .
- ٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٣ - امينوبيريديل) – مثليدين D – مانيتول [٥٣] .
- ٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٢ - ايمينوبيريميدين) – مثليدين D – مانيتول [٥٤] .

- ١,٢: ٥,٦ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٣,٤ – ***O*** - (ايميدازول) – مثليدين D – مانيتول [٥٥] .
- ١,٢: ٥,٦ – ثنائي – ***O*** – ايزويروبايليدين – ٣,٤ – ***O*** - (ازيدو) – مثليدين D – مانيتول [٥٦] .

بعد الحصول على مشتق الأزيد [٥٦] أجريت تفاعلات الإضافة ثنائية القطب – ١,٣ الحلقية مع كل من انهيدريد الماليك والاكريل امايد لينتج على التوالي :-

- ١,٢:٥,٦ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٣,٤ – ***O*** - (٤,٥ – انهيدريد – ثنائي كاربوكسيلك – ١,٢,٣ – ترايزولينيل) مثليدين – D - مانيتول [٥٧] .
- ١,٢:٥,٦ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٣,٤ – ***O*** – (٤ – كاربوميل – ١,٢,٣ – ترايزولينيل) مثليدين – D – مانيتول [٥٨] .

تم دراسة وتشخيص المركبات الكيمياوية المحضرة بوساطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء (IR) وتحليل العناصر (CHN) وكروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) ودرجة الانصهار .

التسلسل	الموضوع	الصفحة
	الخلاصة	
	الفصل الأول	
(١)	المقدمة	
(١-١)	المركبات الكاربوهيدراتية غير الحلقية (الديتولات)	
(١-٢)	الاسيتالات الحلقية	
(١-٣)	تحضير الاورثواستر	
١-٤	النيوكلوسيدات	
١-٤-١	طرائق تحضير النيوكلوسيدات أ- طريقة الصهر (هيلفرش) ب- طريقة كوينجز – نور ج- طريقة هلبرت - جونسون	
١-٤-٢	الديوكسي – نيوكلوسيد	
١-٤-٣	تفاعل الاستبدال النيوكلوفيلي	
١-٤-٤	تحضير بعض نيوكلوسيدات ١-٣- دايوكسلان –٢-يل	
١-٥	الفعالية البايولوجية لمماثلات النيوكلوسيدات	
١-٦	الهدف من البحث	
	الفصل الثاني	
	الجزء العملي	

٢-١	ملاحظات عامة	
٢-٢	المواد الكيمياوية المستخدمة	
٢-٣	الاجهزة المستخدمة	
٢-٤	اجهزة التحليل	
٢-٥	طرائق التحضير	
٢-٥-١	**تحضير** : المركب ٢,١ : ٦,٥ – ثنائي – اورثو – ايزوبروبايليدين –D – مانيتول [٤٧]	
٢-٥-٢	**تحضير** : (٢,١ : ٦,٥ –ثنائي – ***O*** - ايزويروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** – ايثوكي مثليدين – D – مانيتول [٤٨]	
٢-٥-٣	**تحضير** :٢,١ : ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (ثايوفلين –٧- يل) مثليدين – D – مانيتول [٥٠] .	
٢-٥-٤	**تحضير** : ٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٢ – ايمينوبيريديل) مثليدين D – مانيتول [٥١] .	
٢-٥-٥	**تحضير** : ٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٤ - ايمينوبيريديل) – مثليدين D – مانيتول [٥٢] .	
٢-٥-٦	**تحضير** : ٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٣ - امينوبيريديل) – مثليدين D – مانيتول [٥٣] .	
٢-٥-٧	**تحضير:** ٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٢ - ايمينوبيريميدين) – مثليدين D – مانيتول [٥٤] .	
٢-٥-٨	**تحضير :**٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (ايميدازول) – مثليدين D – مانيتول [٥٥] .	
٢-٥-٩	**تحضير:**٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزويروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (ازيدو) – مثليدين D – مانيتول [٥٦] .	
٢-٥-١٠	**تحضير:** ٢,١:٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٥,٤ – انهيدريد – ثنائي كاربوكسيلك – ٣,٢,١ – ترايزولينيل) مثليدين – D - مانيتول [٥٧] .	
٢-٥-١١	**تحضير:** ٢,١:٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** – (٤ – كاربوميل – ٣,٢,١ – ترايزولينيل) مثليدين – D – مانيتول [٥٨] .	
	الفصل الثالث	
	النتائج والمناقشات	
٣-١	المركب ٢,١ : ٦,٥ – ثنائي – اورثو – ايزوبروبايليدين –D – مانيتول [٤٧]	
٣-٢	الاسيتالات الحلقية الخماسية	
٣-٣	(٢,١ : ٦,٥ –ثنائي – ***O*** - ايزويروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** – ايثوكي مثليدين – D – مانيتول [٤٨]	
٣-٤	٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (ثايوفلين –٧- يل) مثليدين – D – مانيتول [٥٠] .	
٣-٥	٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٢ – ايمينوبيريديل) مثليدين D – مانيتول [٥١] .	
٣-٦	٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٤ - ايمينوبيريديل) – مثليدين D – مانيتول [٥٢] .	
٣-٧	٢,١: ٦,٥ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – ***O*** - (٣ - امينوبيريديل) – مثليدين D – مانيتول [٥٣] .	

٨-٣	١,٢: ٥,٦ – ثنـائي – ***O*** – ايزوبروبايليـدين – ٣,٤ – ***O*** - (٢ - ايمينوبيريميـدين) – مثليدين D – مانيتول [٥٤] .	
٩-٣	١,٢: ٥,٦ – ثنائي – ***O*** – ايزوبروبايليدين – ٣,٤ – ***O*** - (ايميدازول) – مثليدين D – مانيتول [٥٥] .	
١٠-٣	١,٢: ٥,٦ – ثنـائي – ***O*** – ايزويروبايليـدين – ٣,٤ – ***O*** - (ازيـدو) – مثليـدين D – مانيتول [٥٦] .	
١١-٣	١,٢:٥,٦ – ثنـائي – ***O*** – ايزوبروبايليـدين – ٣,٤ – ***O*** - (٥,٤ – انهيدريـد – ثنـائي كاربوكسيلك – ١,٢,٣ – ترايزولينيل) مثليدين – D - مانيتول [٥٧] .	
١٢-٣	١,٢:٥,٦ – ثنـائي – ***O*** – ايزوبروبايليـدين – ٣,٤ – ***O*** – (٤ – كاربوميـل – ١,٢,٣ – ترايزولينيل) مثليدين – D – مانيتول [٥٨] .	
١٣-٣	التوصيات والعمل المستقبلي	
	المصادر	
	الخلاصة باللغة الإنكليزية	

قائمة
الجداول

رقم الجدول	الموضوع	الصفحة
(١-١)	بعض مماثلات النيوكلوسيد الفعالة ضد مرض الإيدز	
(١-٢)	بعض مماثلات النيوكلوسيد الفعالة ضد فايروس HIV	
(١-٣)	بعض مماثلات النيوكلوسيد الفعالة ضد الفايروسات	
(١-٤)	بعض مماثلات النيوكلوسيد الفعالة ضد البكتريا والفطريات	
(١-٥)	بعض مماثلات النيوكلوسيد الفعالة كمثبطات إنزيمية	
(٣-١)	الصيغة الجزيئية والحالة الفيزيائية ودرجة الانصهار والنسبة المئوية ومعدل سرعة الجريان وقيم (C.H.N) للمشتقات المحضرة .	

قائمة
المخططات

رقـــــــــم المخطط	الموضوع	الصفحة
(١-١)	ميكانيكية استطالة سلسلة الحامض النووي	
(١-٣)	يمثل سير التفاعلات الخاصة بتحضير المشتقات [٤٧ و٤٨ و ٥٠ و ٥١ و ٥٢ و ٥٣ و ٥٤ و ٥٥ و ٥٦ و ٥٧ و ٥٨]	

قائمة الأشكال

رقم الشكل	الموضوع	الصفحة
(١-١)	التركيب الأولي للحامض النووي	
(١-٢)	تركيب وفعالية مماثلات البيورين	
(١-٣)	تركيب وفعالية مماثلات البيريميدين	
(١-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) لسكر D – مانيتول [١]	
(٢-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٤٧]	
(٣-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٤٨]	
(٤-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٥٠]	
(٥-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٥١]	
(٦-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٥٢]	
(٧-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٥٣]	
(٨-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٥٤]	
(٩-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٥٥]	
(١٠-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٥٦]	
(١١-٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٥٧]	
(١٢ -٣)	طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) للمشتق [٥٨]	

قائمة الرموز والمختصرات

المستعملة

الرموز	الاسم
DMF	N,N-Dimethyl Formamide
Ms.	Methyl Sulphonyl
TSOH	Toluene Sulphonic acid
Me.	Methyl group
Et.	Ethyl group
Ac.	Acetyl group
T.E.O.F	Tri Ethyl Ortho Formate
Py.	Pyridine
Bn.	Benzyl
Bz.	Benzoyl
CSA	Champhor Sulphonic Acid
AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrom
HIV	Human Immunodeficiency Virus
T	Thymine
U	Uracil
DNA	Deoxy ribo Nucleic Acid
RNA	Ribo Nucleic Acid
TMSOTF	Tri Methyl Silyl Tri Fluoro Methan
Trcl	Triphenyl Methyl Chloride
TBS	Tert- Butyl dimethyl Silyl
M. P.	Melting Point
R.F.	Rate of Flow
T.L.C	Thin Layer Chromatography
I.R	Infra – Red

الفصل الأول

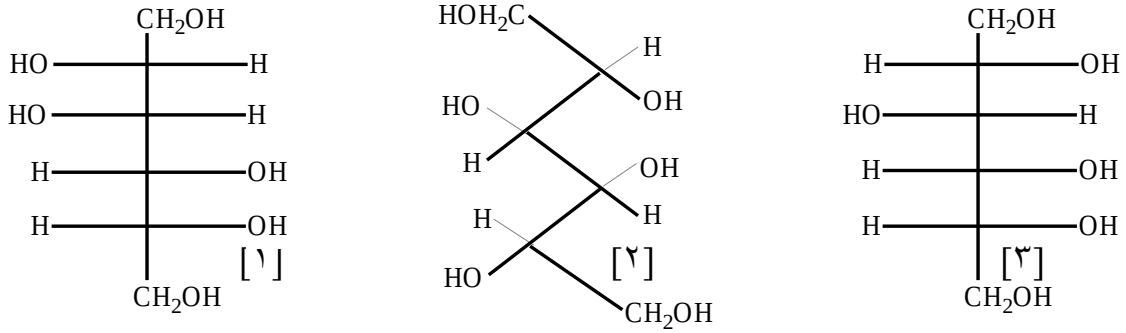
مقدمة عامة General Introduction

١-١ المركبات الكاربوهيدراتية غير الحلقية (الديتولات)

Acyclic carbohydrates (Alditols).

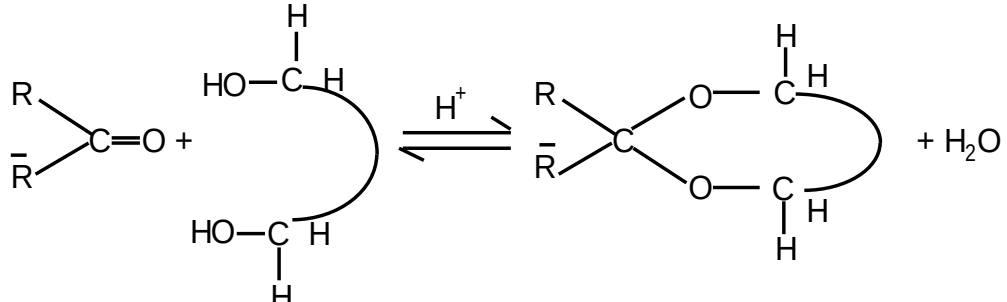
تتخذ المركبات الكاربوهيدراتية متعددة الكحولات (متعددة مجاميع الهيدروكسيل) غير الحلقية وضعية التعرج (Zig Zag)، من بين العديد من الوضعيات المحتملة، وذلك لجعل التأثير المتبادل بين المجاميع الهيدروكسلية على اقل ما يمكن وبالتالي يكون المركب اكثر استقراراً. كما إن من الثابت إن وضعية التعرج تعاني تشوهاً عندما يكون للسكر المعني التوزيع الفراغي المعروف بـ(Cis ١,٣) للمجاميع الكبيرة في ذلك السكر.

يتخذ سكر D–مانيتول D-Mannitol [١] وضعية التعرج الاعتيادية [٢] بينما تتشوه هذه الأخيرة بالنسبة لسكر السوربيتول Sorbitol [٣] وذلك لاحتوائه على مجاميع الهيدروكسيل بوضعية (Cis ١,٣) عند ذرتي الكار بون $C_٢$ و $C_٤$.



١-٢ الاسيتالات الحلقية Cyclic Acetals

يطلق مصطلح الأسيتالات الحلقية بصورة عامة على المركبات الناتجة من تفاعلات التكثيف المحفزة بالحامض لمركبات الكاربونيل مع كحولات ثنائية أو متعددة الهيدروكسيل وتمتلك الصيغة العامة [٤][(١)].

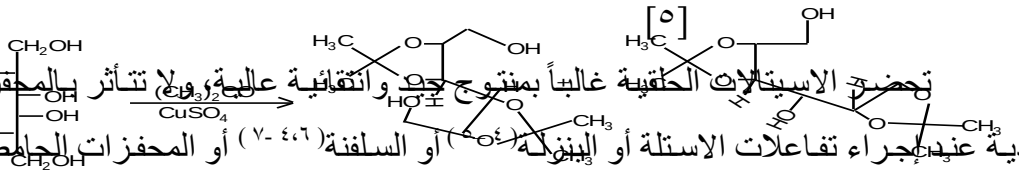


[٤]

يستفيد من الاسيتالات بوصفها مركبات وسطية في التفاعلات التي يتم فيها تحضير مشتقات سكرية معينة يتطلب فيها حماية مجموعتي هيدروكسيل أو اكثر حسب مواقعها الفراغية[٢]، وتدعى هذه المركبات بـO-arylidene ، O-alkylidene للسكر وبالنسبة للأسيتون عندما يتكاثف يعطي O-isopropylidene.

حضرت أول الاسيتالات الحلقية من العالم Wurtz[٣] وذلك بتسخين الاثيلين كلايكول مع الاسيتالديهايد إذ ينتج الاسيتال الحلقي [٥] مع لفظ جزيئة ماء كما في المعادلة أدناه:-

[٥]



تحضر الاسيتالات الحلقية غالباً بمنتوج جيد وانتقائية عالية، ولا تتأثر بالمحفزات القاعدية عند إجراء تفاعلات الاستلة أو البنزلة[٤،٦-٧] أو السلفنة أو المحفزات الحامضية المخففة الباردة. لاتتفكك حلقة الاسيتال بالكواشف المؤكسدة الشائعة مثل برمنكنات البوتاسيوم[٨] أو سلفوكسيد المثيل مع انهيدريد الخليك أو رابع اوكسيد الروثينيوم[٩-١٠] أو بالعوامل المختزلة مثل بوروهيدريد الصوديوم[٩،١١] اوهيدريد الليثيوم[١١-١٢] أو ملغم الصوديوم[١٢] أو الهدرجة المحفزة بالبلاتين[١٢] أو البلاديوم[١٣].

تسرّع تفاعلات تكوين حلقات الاسيتال باستخدام الحوامض المعدنية[١٤] أو حوامض لويس مثل كبريتات النحاس[٤،١٥] اوميتافوسفات الاثيل[١٦] أو كلوريد الخارصين[١٧-١٨] أو مزيج من كلوريد الخارصين وخامس اوكسيد الفسفور وحامض الفسفوريك[١٩] أو المبادلات الراتنجية الحامضية الموجبة[٢٠-٢١].

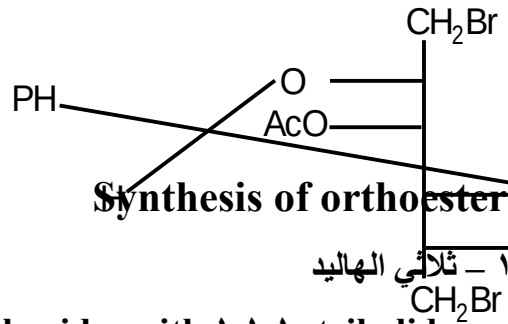
يستخدم البنزالدهايد[٢٢]، والاسيتالديهايد[٢٣]، والفورمالديهايد[٢٤]، والأسيتون والسايكلوهكسانون[٢٥] في تحضير الاسيتالات الحلقية السكرية، وتؤثر عوامل عديدة على نسبة وطبيعة المنتوج مثل نوع مركب الكاربونيل المستخدم ودرجة الحرارة وزمن التفاعل، كما إن تكون الماء خلال التفاعل يؤثر في نسبة المنتوج[٢٦]. ولأهميتها الكبيرة في كيمياء الكاربوهيدرات فقد حضرت أعداد كبيرة من الاسيتالات السكرية، إذ استخدم الباحث Hann وجماعته[٢٧] سكر الدلوسيتول Dulocitol [٦] في تحضير المشتقين ٢،٤:٣،٥ ثنائي–أورثو–أيزوبروبايليدين دلوسيتول [٧] و٢،٥:٣،٦ – ثنائي–أورثو-أيزوبروبايليدين دلوسيتول [٨].

[٦] [٧] [٨]

واستخدم Bear[٢٨] سكر D–مانيتول [١] لتحضير المشتق ١،٥:٢،٦- ثنائي– ***O***- أيزوبروبايليدين–D–مانيتول [٩].

[١] [٩]

واستطاع Kuszmann و Vargha[٢٩] تحضير المشتق ٣،٥ – ثنائي–***O***-أسيتيل – ٢،٤-***O***–بنزيليدين–١،٦–ثنائي برومو–١،٦–ثنائي ديوكسي– D–مانيتول) [١٠] حيث يعد من مركبات المانيتول التي تعاني استبدالاً طرفياً في الموقعين ١،٦[٣٠].



[١٠]

٣-١ تحضير الاورثو استر Synthesis of orthoester

أ- تفاعل الالكوكسيدات مع ١،١،١ – ثلاثي الهاليد

Reaction of alkoxides with ١,١,١- trihalides

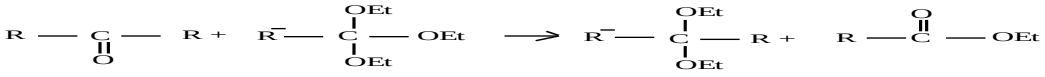
يطلق عليه تفاعل ويليمسون[٣١] Williamson reaction الذي يتضمن تفاعل الكوكسيد الصوديوم مع الهاليدات الثلاثية بوجود الايثانول المطلق، إذ تم تحضير مادة ثلاثي اثيل فورمات Triethylortho formate من تفاعل ايثوكسيد الصوديوم مع الكلوروفورم بوجود الايثانول في ظروف جافة ، كما في المعادلات الآتية :-

$$2CH_3CH_2OH + 2Na \longrightarrow 2CH_3CH_2ONa + H_2$$

$$3CH_3CH_2ONa + CH3Cl \longrightarrow (CH_3CH_2O)_3 - CH + 3NaCl$$

ب- تبادل الاسترة Transesterification

من المعروف إن الاسيتالات والاورثواستر تدخل تفاعلات تبادل الاسترة[٣٢] إذ من الممكن تحويل إحدى ألا سترات إلى استر آخر إذا كان النيوكليوفيل هو كحول، وهكذا عند مفاعلة الاثيل فورمات مع كحول درجة غليانه عالية سوف يحدث تبادل في مجاميع ألالكيل بين الكحول والاورثو استر كما في المعادلة الآتية:



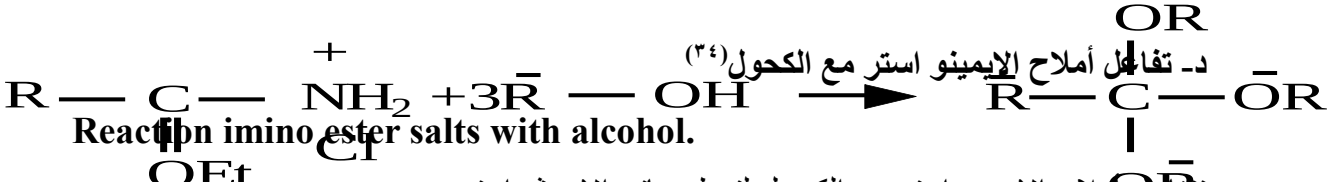
إن رحيل المجموعة المغادرة من الاورثواستر أو الاسيتال يعطي أيون كاريونيوم ثابت ، حيث إن هذا التفاعل متوازن ويمكن دفعه إلى الأمام باستخدام زيادة من R-OH ، إلا إنها تشيع عندما تكون درجة غليان CH_3CH_2OH اقل بكثير من R-OH، إذ يمكن بسهولة إزاحة CH_3CH_2OH بالتقطير أثناء التفاعل.

ج- إضافة الاورثو استر إلى الالديهايدات أو الكيتونات .

Addition of orthoester to Aldehydes or ketons.

الالديهايدات أو الكيتونات يمكن تحويلها إلى الاسيتالات أو الكيتالات وذلك بمفاعلتها مع الاورثو استر بوجود الحامض بوصفه عاملاً محفزاً[٣٣] .

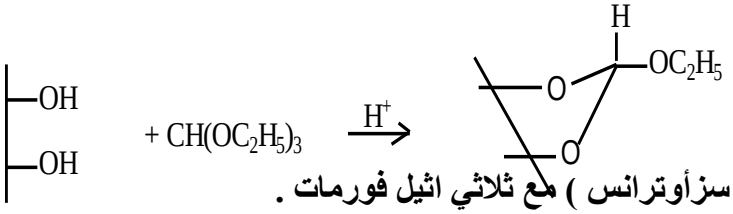
د- تفاعل أملاح الايمينو استر مع الكحول[٣٤]



Reaction imino ester salts with alcohol.

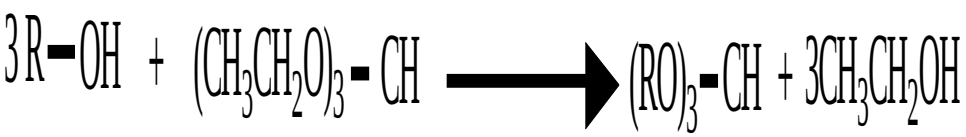
تتفاعل أملاح الايمينو استر مع الكحول لتعطي ناتج الاورثو استر.

هـ- تفاعل الدايول (سزأوترانس) مع ثلاثي اثيل فورمات .



Reaction of diol (Cis or Trans) with triethyl orthoformate.

تتفاعل ثلاثي اثيل فورمات مع ٢,١ دايول (سز أو ترانس) بوجود تلوين –بارا– سلفونيك اسيد Toluene-*P*-sulphonicacid ليعطي حلقة خماسية من الاستيالات الحلقية[٣٥]، كما في المعادلة الآتية :

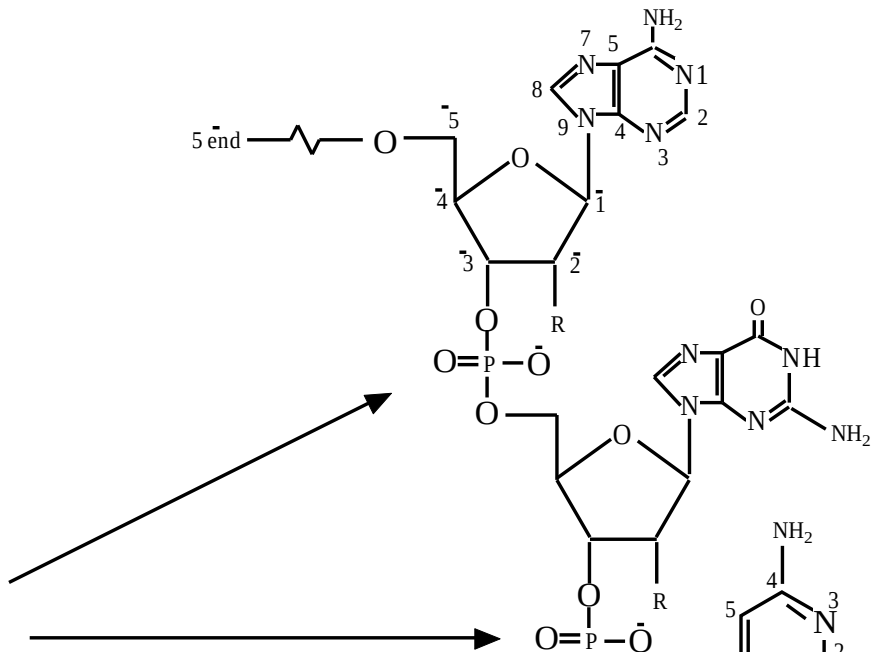


إذ يعطي هذا التفاعل اثنين من الأضداد البصرية Diastereomers، واعتمد هذا التفاعل في تحضير مشتقات الاورثواستر لسكر المانيتول.

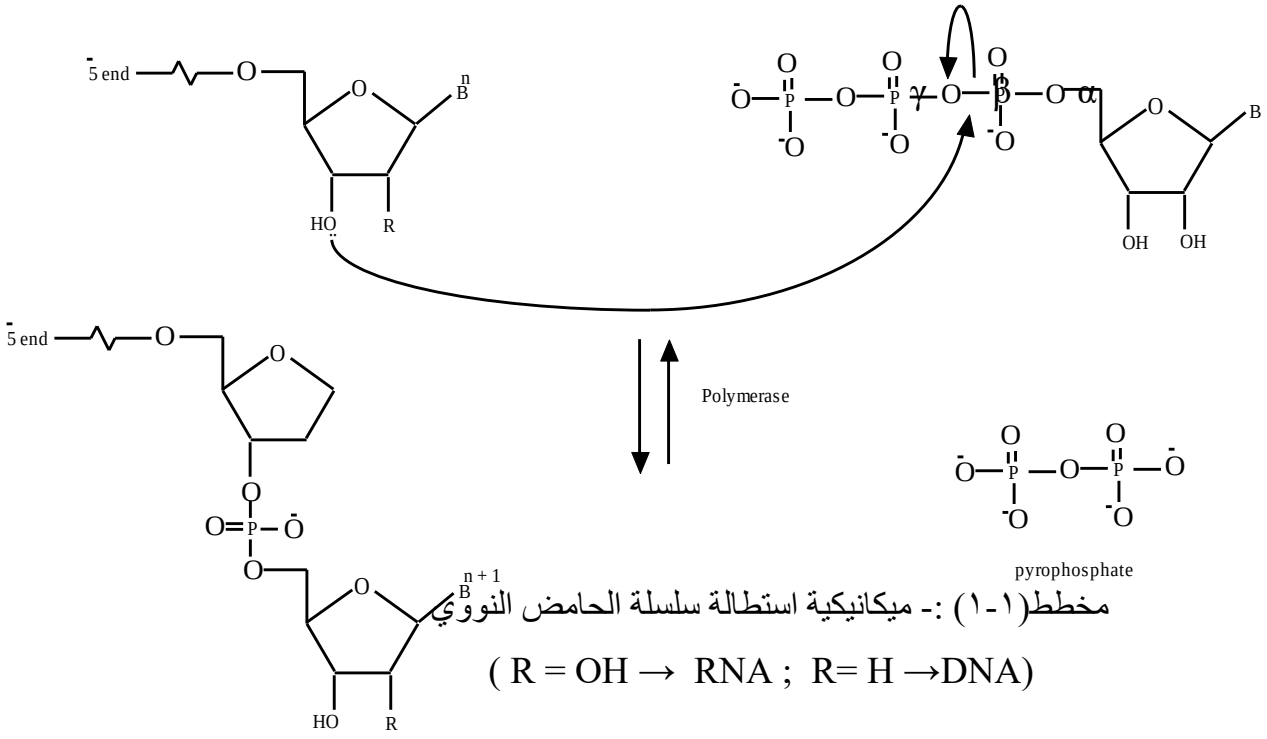
١-٤ النيوكلوسيدات Nucleosides

قدم مصطلح النيوكلوسيد عام ١٩٠٩ من العالمان leven و Jacobs إذ تم عزلها عن طريق التحلل المائي للأحماض النووية التي تتكون أصلا من النيوكلوسيدات[٣٦]. تأخذ النيوكلوسيدات والنيوكلوتيدات Nucleotides الطبيعية دوراً رئيسياً في العديد من عمليات التنظيم والاصطناع الحيوي في الخلية الحية إذ تعد النيوكلوسيدات البيورينية Purine والبريميدنية Pyrimidine وحدات بنائية للحوامض النووية DNA وRNA الشكل (١-١)[٣٧].

تدخل النيوكلوسيدات في الميكانيكية الجزيئية لصيانة ومضاعفة واستنساخ المعلومات الوراثية، إذ يكون DNA في كل خلية هو المجهز لهذه المعلومات التي تعتمد فقط على تسلسل النيوكلوسيدات في سلسلته. إن ميكانيكية تضاعف (DNA DNA) واستنساخ (DNA mRNA) تتضمن بلمرة النيوكلوتيدات (تكوين وحدات التراي فوسفات) كما في مخطط (١-١)[٣٨].



الشكل (١-١) :- التركيب الأولي للحامض النووي (DNA ⟵H=R ; RNA ⟵OH=R)



مخطط(١-١) :- ميكانيكية استطالة سلسلة الحامض النووي

(R = OH → RNA ; R= H →DNA)

١-٤-١ طرائق تحضير النيوكلوسيدات

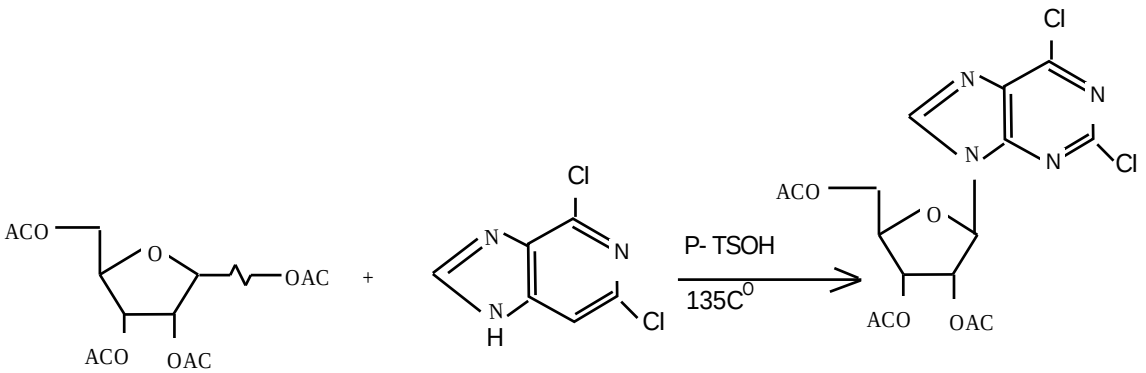
Nucleosides Synthesis Methods.

إن اغلب الطرائق الشائعة في تحضير النيوكلوسيد هي طرق التكثيف[٣٩] Condensation methods والتي تتضمن :-

أ- طريقة الصهر (هيلفرش) (Fusion Method (Helferich

وهي أول طريقة استخدمت لتحضير النيوكلوسيدات البيورينية ، إذ تتضمن هذه الطريقة صهر السكر المؤستل (Peracylated Sugar) مع بيورين معين بوجود كمية من العامل المحفز بارا-تلوين سلفونيك اسيد لمدة (١٠-٢٠) دقيقة[٤٠]. ومثال على ذلك صهر مشتق السكر Tetra–***O***-acetyl-β-ribo-furanose [١١] مع ثنائي كلورو–بيورين [١٢] عند (١٣٥)م° بوجود بارا–تلوين سلفونيك اسيد[٤١] لينتج المشتق :-

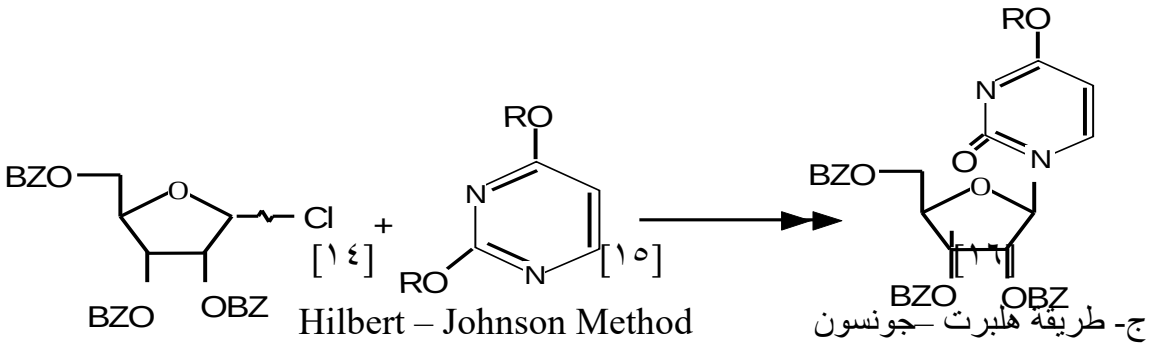
٩-(٢′, ٣′, ٥′-tri-*o*-acetyl- β -D-ribofuranosyl) ٢,٦-dichloro Purine [١٣].



[١١] [١٢] [١٣]

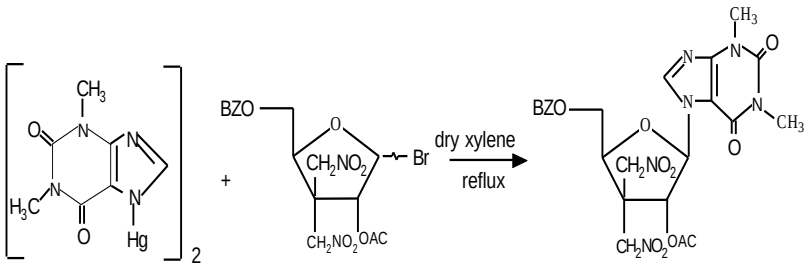
ب- طريقة كوينجز – نور Koenigs – Konorr Method (Heavy metal)

استخدمت هذه الطريقة بالأساس في تحضير الكلايكوسيدات الالكليلية والاريلية[٤٢]، وفي تحضير النيوكلوسيدات، وتتضمن تفاعل هاليد الكلايكوسيل المؤستل Acylated glycosyl halide مع الكحول أو الفينول بوجود كاربونات الفضة أو كسيدات الفضة[١]، بعد ذلك يستمر التفاعل باستخدام أملاح الفضة لبعض البيورينات مع هاليدات الكلايكوسيل ليعطي النيوكلوسيد المطلوب. اجري تحوير[٤٣] على هذه الطريقة باستخدام مشتق كلوريد الزئبق لبيورين معين ليعطي ناتج افضل من النيوكلوسيدات. توسعت هذه الطريقة فيما بعد لتشمل البريميدينات حيث تم تحضير مشتقات مهمة[٤٤] من mercuri –Pyrimidine derivatives ومثال على ذلك مفاعلة (Bis ٥-*O*-benzoyl-٣-deoxy–٣,٣–di– مع المشتق [١٤] Theophylline–٧–yl) Mercury [١٥]. c-nitromethyl-α-D-ribofuranosyl bromide لينتج النيوكلوسيد[٤٥] ٧-(٢`-***O***-acetyl-٥`-***O***-benzoyl-٣`-deoxy-٣`-٣`-di-nitromethyl-β-D-ribofuranosyl) Theophylline [١٦].



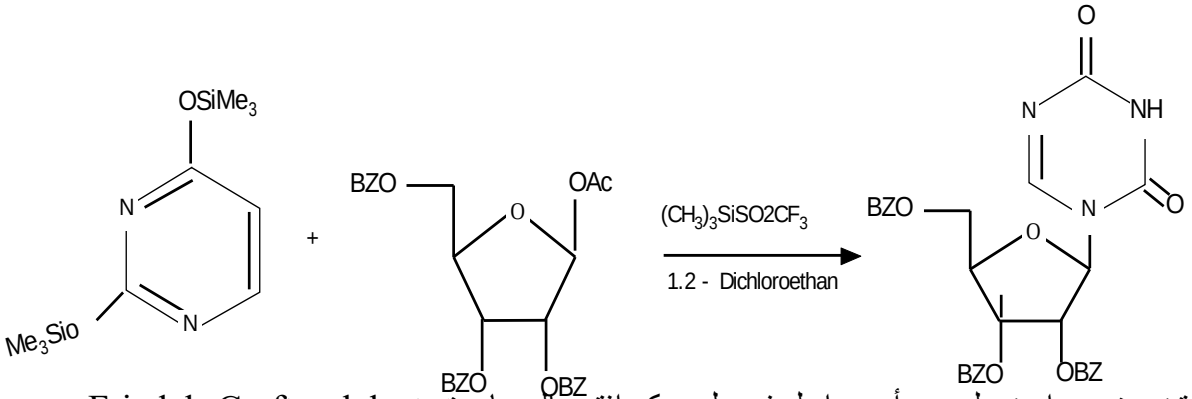
ج- طريقة هلبرت –جونسون Hilbert – Johnson Method

تعد من اكثر الطرق شيوعاً في تحضير النيوكلوسيدات، إذ تتضمن تكثيف السكر المهلجن Halosugar مع Alkoxy pyrimidines ليعطي النيوكلوسيد المطلوب. ومثال على ذلك تكثيف المشتق ٢,٣,٥–tri–***O***-benzoyl–D-ribofuranosyl chloride [١٧] مع ٢,٤- di-alkoxypyrimidine [١٨] ليعطي النيوكلوسيد[٤٦] *N*-١Pyrimidine nucleoside [١٩].



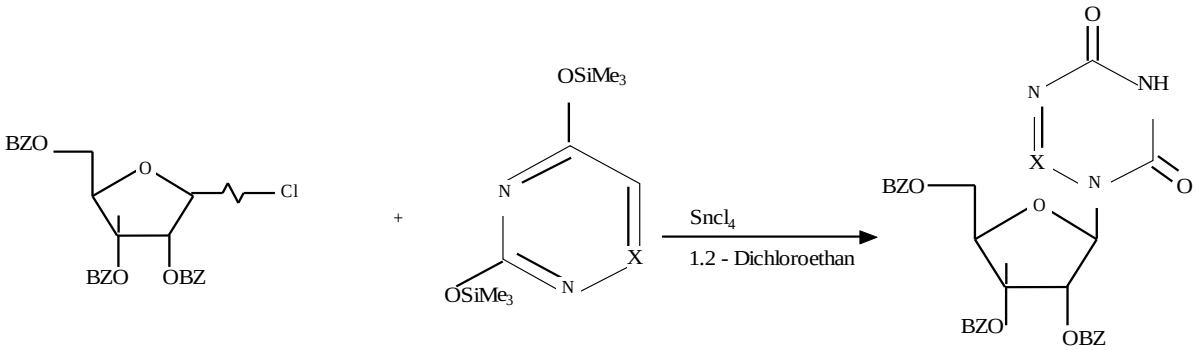
[١٧] [١٨] [١٩]

حورت هذه الطريقة لتعطي ناتج افضل من *N*-Nucleoside derivatives وذلك باستخدام مشتقات ثلاثي مثيل سيلايل Trimethylsilyl derivatives لأنواع من البيريميدينات[٤٧]، إذ يتم التفاعل عند درجة حرارة (٢٥)م° ولعدة ساعات باستخدام مذيب جاف وخامل مثل (الاسيتونترايل أو البنزين) بوجود حامض لويس مثل ($AgClO_4$ أو $HgBr_2$). ومثال على ذلك هو تسخين المشتق [١٧] مع ٢,٤-bis-Trimethylsilyloxy-pyrimidine [٢٠] أو [٢١] في مذيب خامل وبوجود $SnCl_4$ ليعطي نيوكلوسيدات اليوريدين Uridine Nucleosides [٢٢] أو [٢٣].



استخدمت حوامض لويس أو عوامل فريدل – كرافتس المساعدة Friedel- Craftscalalysts أخرى ووجد إنها ذات انتقائية وفعالية عاليتين في تحضير النيوكلوسيدات مثل ثلاثي مثيل سيلايل ترافليت [$SIOSO_2CF_3$ $(CH_3)_3$] ومثال على ذلك تفاعل Silylated uracil [٢٤] مع ١- ***O***-acetyl ٢,٣,٥–tri–***O***-benzoyl-β-D-ribofuranose [٢٥] بوجود

[$SIOSO_2CF_3$ $(CH_3)_3$] في المذيب ١،٢–ثنائي كلورو ايثان اوالاسيتو نترايل ليعطي ناتج Uridine-tri–*O*-benzoate nucleoside [٢٦] ومن ثم إعادة تكون العامل المساعد[٤٨].



[17]

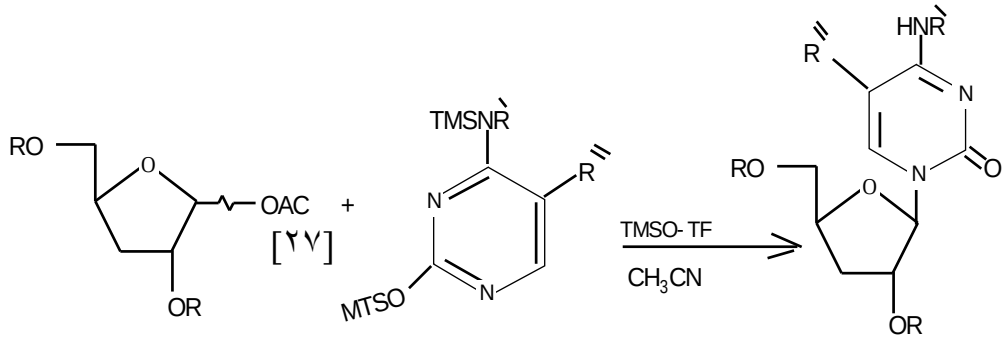
[20] X = CH
[21] X = N

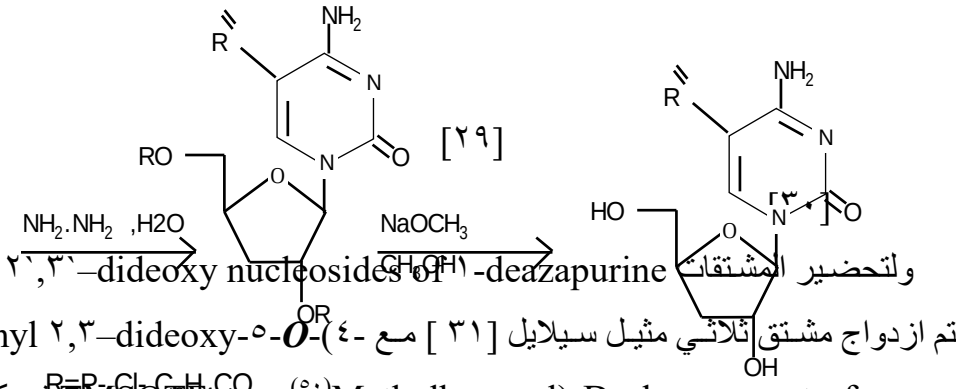
[22] X = CH
[23] X = N

٢-٤-١ الديوكسي نيوكلوسيد Deoxy nucleoside

وهي النيوكلوسيدات التي تحتوي على ذرة كاربون أو اكثر في مجموعة السكر غير مرتبطة بذرة أوكسجين، فعند تحضير مشتق الديوكسي نيوكلوسيد [٣٠] يتم مفاعلة المشتق [٢٧]

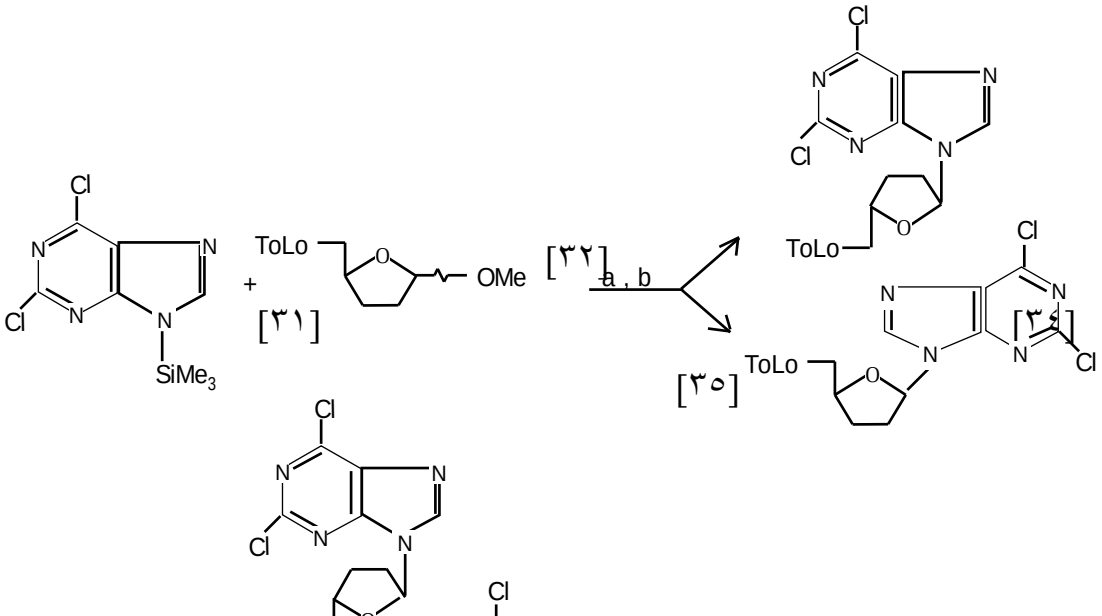
مـــع مشـــتقات ثلاثـــي مثيـــل ســـيلايل N^4-propionyl cytosine و-٥-N^4–*p*-toluoyl flurocytosin بوجود TMSO-TF يعطي المشتق [٢٨] الذي تحصل عليه عملية انتقائية هي Deacylation على مجموعة N^4-propionyl عند معاملته مع الهيدرازين بوجود الماء إذ يعطي المشتق ٣`-deoxy cytidine–٢`,٥`-di-***O-p***-chlorobezoyl [٢٩] الذي يتحول إلى المشتق [٣٠] عند تسخينه مع ميثوكسيد الصوديوم بوجود الميثانول[٤٩].





ولتحضير المشتقات ٢`,٣`–dideoxy nucleosides of ٦-deazapurine [٣٦] و[٣٧] يتم ازدواج مشتق ثلاثي مثيل سيلايل [٣١] مع ٥-(٤-Methyl ٢,٣–dideoxy-***O***-Methylbenzoyl)-D-glycero-pento-furanoside[٣٢] بوجود TMSOTf[٥٠] في كلوريد المثيلين الجاف إذ يعطي مزيج من [٣٣] و [٣٤]. إن إزالة مجموعة الحماية Toloyl group على ذرة الكاربون ٥-C تمت بطريقتين هما :

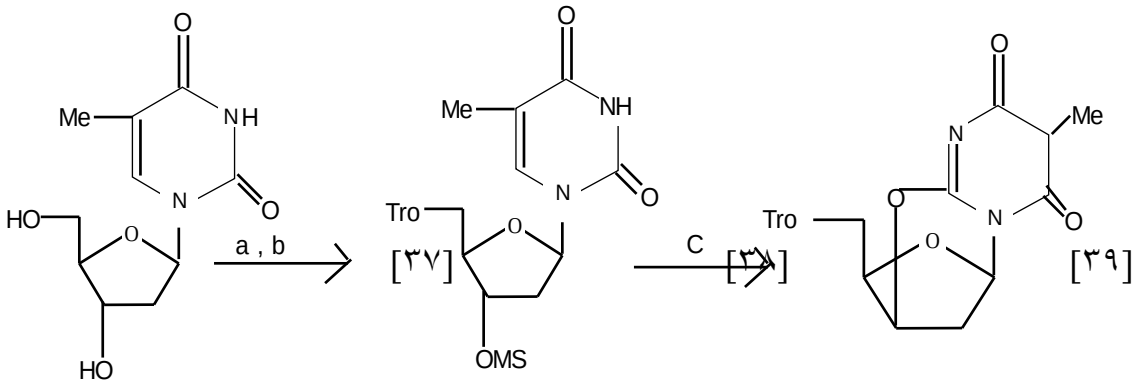
١. باستخدام كاربونات البوتاسيوم مع الميثانول و٢. باستخدام الامونيا مع الميثانول، واعطت الأخيرة ناتج أعلى من المشتقين[٥٧] [٣٥] و [٣٦] .



١-٤-٣ تفاعل الاستبدال النيوكلوفيلي.

Nucleophilic Substitution Reaction Approach.

حضرت العديد من النيوكلوسيدات المعوضة عن طريق الاستبدال النيوكلوفيلي ومنها المركب AZT ٣`-azido- ٣`-deoxy thymidine [٤١] الذي يمتلك فعالية بايولوجية ضد فايروس HIV (Human Immunodificiency Virus)، إذ إن مجموعة (٣` - OH ) في المشتق [٣٧] حولت إلى مجموعة ( ٣` – Mesylate ester) في المشتق [٤٠] عن طريق المركبين الوسطيين [٣٨] و ٢,٣`-anhydro nucleoside [٣٩] حيث تعوض بمجموعة أزيد لتعطي المركب AZT [٤١] (٥٣).



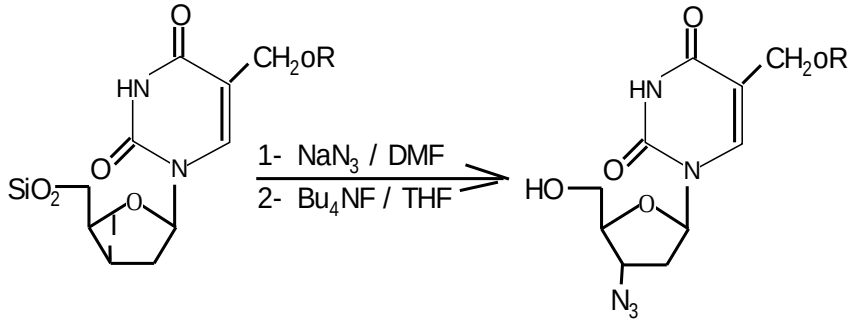
وعند تحضير النيوكلوسيد [٤٣] تم استبدال مجموعة اليود على ذرة c-٣` في المشتق [٤٢] (٥٤) بمجموعة أزيد ثم إزالة مجموعة الحماية Silyl group وأجراء عملية التنقية بعمود كروموتوغرافي للحصول على النيوكلوسيد (٥٥) ٣-azide- ß - nucleoside [٤٣].

a) TrCl , py ., b)MsCl , py ., d) NaOH and MsCl e) Li N_3 , DMF

Ms = CH_3SO_2-

Me= - CH_3

Tr = ph_3 C-

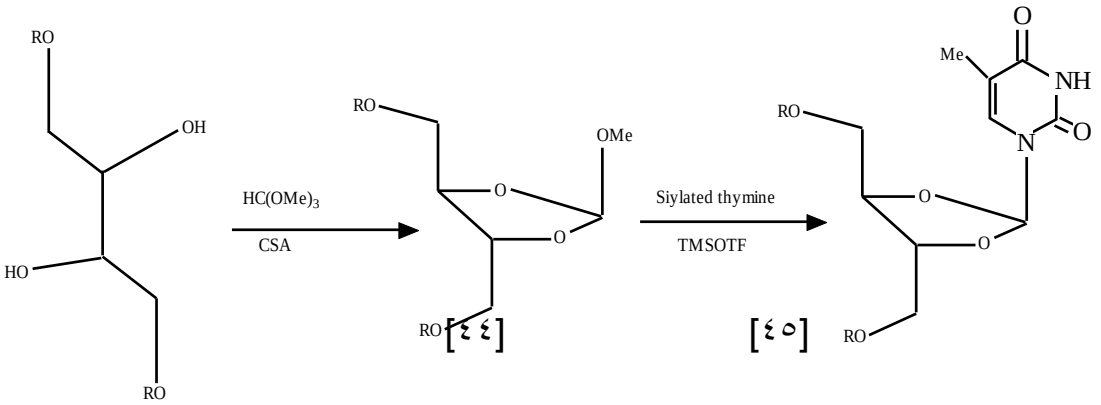


[٤٢] [٤٣]

١-٤-٤ تحضير بعض نيوكلوسيدات ١،٣-دايوكسلان –٢- يل.

Synthesis of Some ١,٣-Dioxolan-٢-yl Nucleoside.

عند تحضير نيوكلوسيدات ٤،٥– ثنائي هيدروكسي مثيل معوض بحلقة ١،٣-دايوكسلان–٢-يل ، تم اخذ سكر D–ثريتول D-Theritol إذ أجريت حماية ذرتي الكاربون C-١ و C-٤ بمجاميع حماية ليعطي المشتقات a-c [٤٤] [٥٦-٥٨] التي فوعلت مع ثلاثي مثيل اورثو فورمات Trimethylorthoformate بوجود حامض كامفورسلفونيك Camphorsulfonic CSA acid ليعطي مشتقات ٢-methoxy–١,٣-dioxolanes a-c[٤٥] كثفت هذه المشتقات مع Siylated thymine بوجود ثلاثي مثيل سيلايل ترافليت لتعطي النيوكلوسيدات a-c [٤٦] .



[٤٤] [٤٥] [٤٦]

اعتمدت هذه الطريقة في تحضير مشتقات المانيتول.

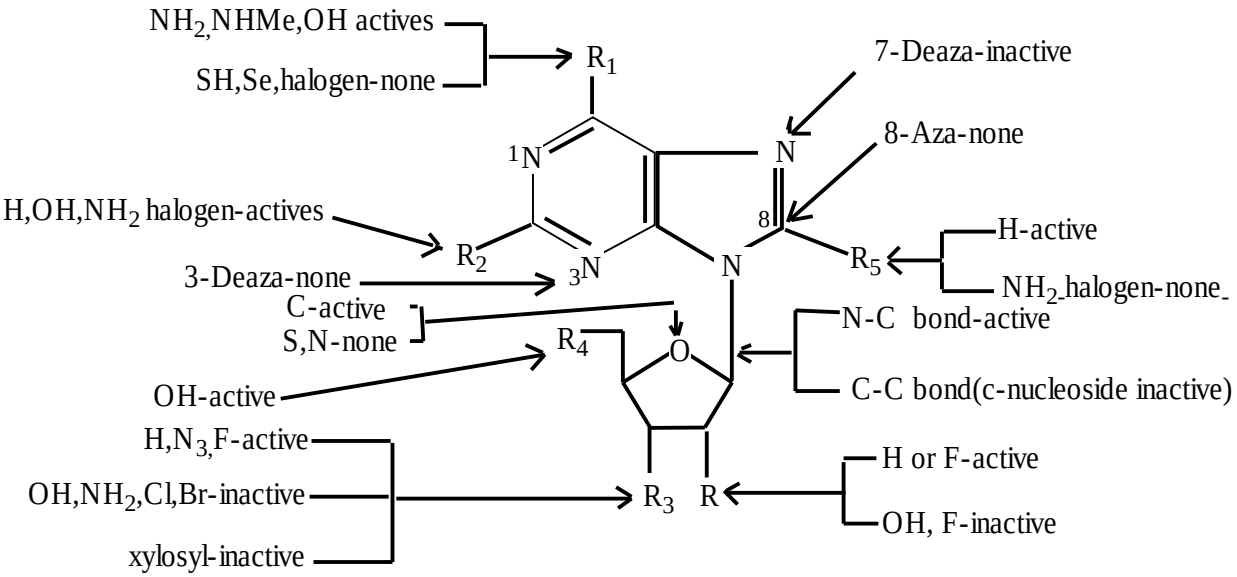
١-٥ الفعالية البايولوجية لمماثلات النيوكلوسيدات.

Biological Activity of Nucleosides Analogues.

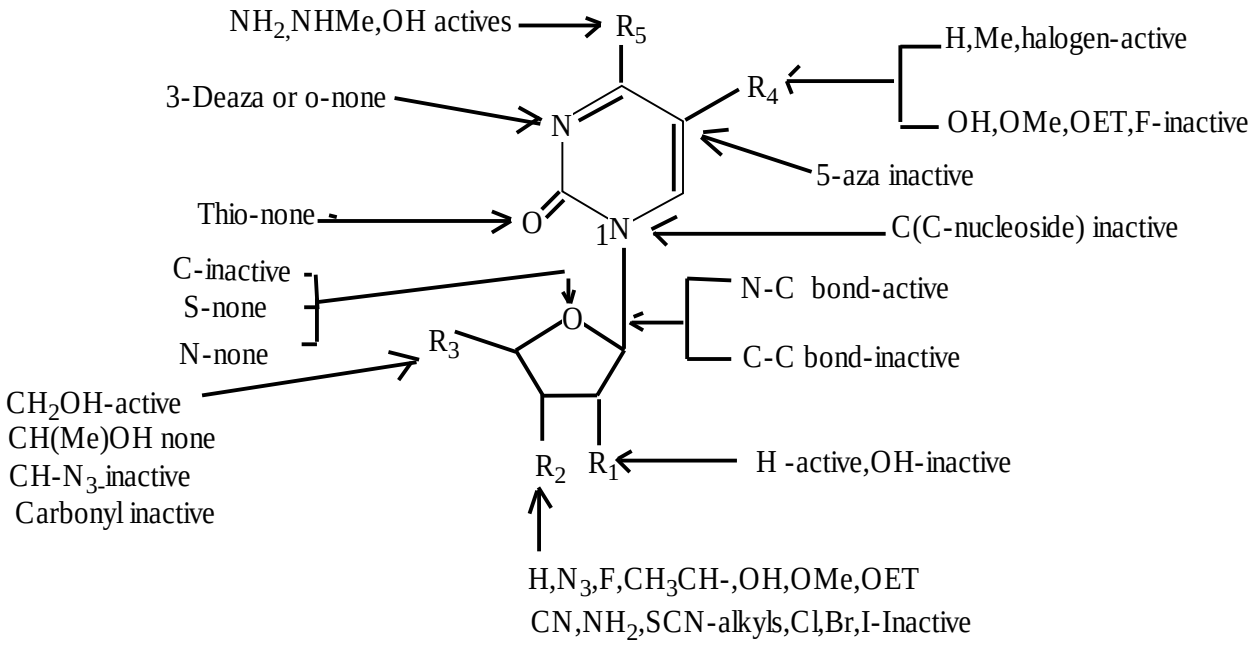
إن البحث عن عوامل مؤثرة ضد البكتريا والفايروس والسرطان هو الغالب في البحوث الكيميائية الطبية، والرغبة في استخدام مماثلات النيوكلوسيدات في هذا المجال دعت الباحثين لتحضيرها إذ ثبت إن الكثير منها يمتلك فعالية بايولوجية. إن غالبية النيوكلوسيدات التي سجلت لها فعالية بايولوجية تحتوي في تركيبها على نظام حلقة البيورين أو نظام حلقة البريميدين، حيث إن نظام حلقة البيورين (C_5N_4) يمكن أن يتواجد في ٦٦ شكل ايزومري (شكل ١-٢)، والقواعد النتروجينية الرئيسية التي تتألف منها النيوكلوسيدات البيورينية هي ٦- امينوبيورين (أدنين)، و٦-هيدروكسي بيورين (هايبوزانثين)، و٢،٦ – ثنائي امينوبيورين، و٢- هالو – ٦ – امينوبيورين، و٢- امينو- ٦- هيدروكسي بيورين (كوانين) [٥٩] (شكل ١-٢):

الشكل ١-٢: تركيب وفعالية مماثلات البيورين.

أما نظام حلقة البريميدين يوجد في ثلاثة أشكال ايزومرية فقط (شكل١- ٣) والقواعد



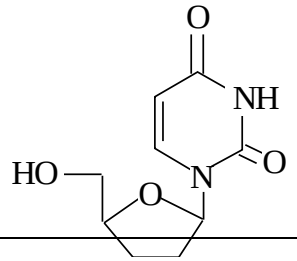
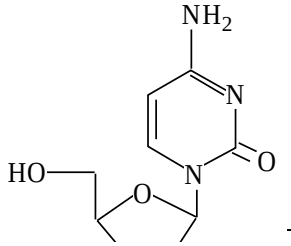
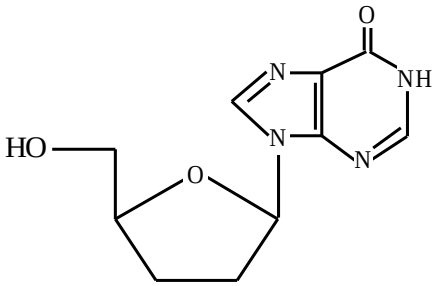
النيتروجينية الرئيسية التي تتألف منها النيوكلوسيدات البريميدينية هي اليوراسيل والثايمين والسايتوسين [٥٩] (شكل١- ٣):



الشكل١- ٣: تركيب وفعالية مماثلات البيريميدين.

وقد ثبت إن أعداد كبيرة من مماثلات النيوكلوسيدات تمتلك فعالية بايولوجية ضد البكتريا والفايروس والسرطان[٦٠]. إن اكتشاف فايروس HIV المسبب لمرض الإيدز[٦١] (نقص المناعة المكتسبة Aequired Immunodeficiency Syndrome) أدى إلى استخدام العديد من مماثلات النيوكلوسيدات بوصفها مضادات لفايروس HIV ومرض الإيدز إذ ثبت إنها تمتلك فعالية بايولوجية، وتمثل الجداول (١-١و١-٢ و١-٣ و١-٤ و١-٥) مماثلات النيوكلوسيدات الفعالة ضد مرض الإيدز، وفايروس HIV، والفايروسات، والبكتريا والفطريات، ومماثلات النيوكلوسيدات المستخدمة بوصفها مثبطات إنزيمية.

جدول (١-١) يبين بعض مماثلات النيوكلوسيدات الفعالة ضد مرض الايدز anti -AIDS

الاسم	التركيب	المصدر
٣-azido-٣`-deoxy thymidine. AZT		(٦٢-٦٣)
′٢,′٣–dideoxy nucleoside ddc		(٦٤-٦٥)
′٢,′٣-dideoxy nucleoside ddI		(٦٦)

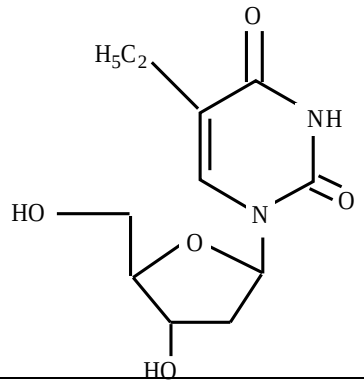
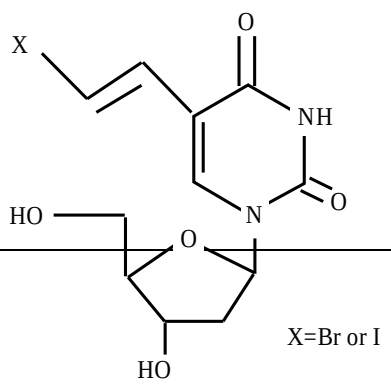
جدول (١-٢) يبين بعض مماثلات التيوكلوسيدات الفعالة ضد فايروس anti -HIV

الاسم	التركيب	المصدر
′٢, ′٣-dideoxy nucleosides, such as ddA		(٦٧-٦٩)
′٢, ′٣-dideoxy-′٢,		(٧٠ - ٧٢)

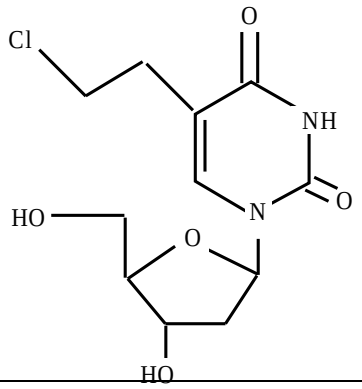
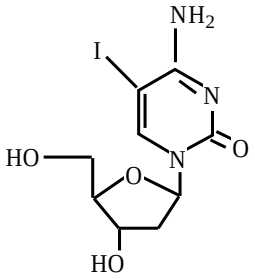
′٣ - didehydro nucleosides, such as ddT		
′٢, ′٣-dideoxy-′٣-substituted nucleosides,such as FdT		(٧٣- ٧٥)
′٢, ′٣-dideoxy-′٢-substituted nucleosides, such as ddc (′٢βF)		(٧٦)
′٤-substituted, such as ′٤ –AZT		(٧٧)
الاسم	**التركيب**	**المصدر**
Acyclic nucleoside, including adenallene		(٧٨-٧٩)
Carbocyclic nucleosides,including Carbovir		(٨٠)

Nucleosides with an additional heteroatom in the sugar, such as dioxolane-٤		(٨٢-٨١)
Sugar ring-fused nucleosides,such as′٢, ′٣-lyxo-o-anhydro cytidine		(٨٣)
Cyclobut-A		(٨٤)

جدول (١-٣) يبين بعض مماثلات النيوكلوسيدات الفعالة ضد الفايروس anti – Viral

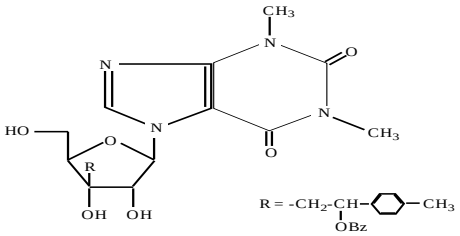
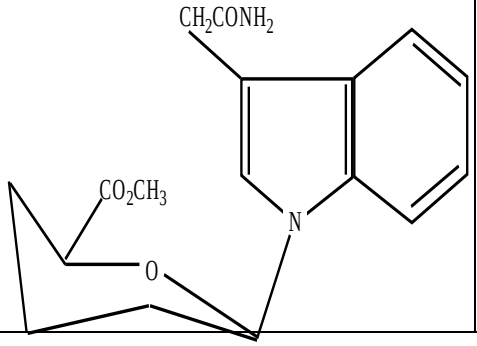
الاسم	التركيب	المصدر
٥-ethyl deoxy uridine EDU		(٨٥-٨٦)
٥-(٢-bromo and ٢-iodo-vinyl) deoxy uridine BVDU and IVDU		(٨٧-٨٨)

X=Br or I

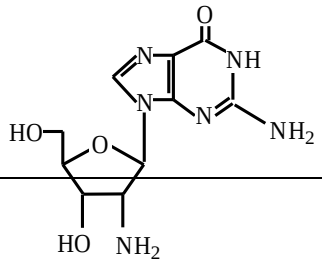
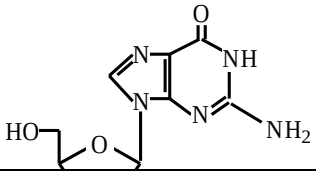
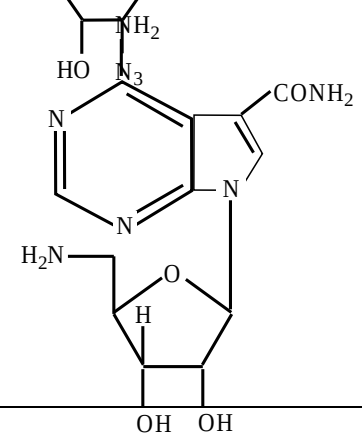
(٨٩-٩٠)		٥-(٢-chloro ethyl) deoxy uridine CEDU
(٨٦) (٩١)		٥-iodo deoxy cytidine

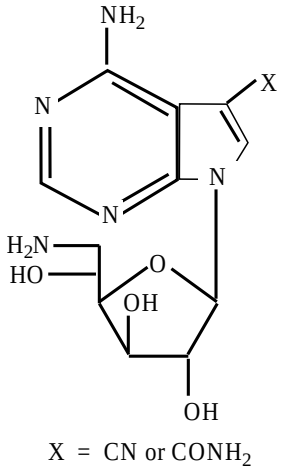
جـدول (١-٤) يبـين بعـض ممـاثلات النيوكلوسـيدات الفعالـة ضـد البكتريـا والفطريـات Antibacterial and antiFungal

المصدر	التركيب	الاسم
(٩٢)		٩-β-D-piscofuranosyl adenine
(٩٣)		pyrrolopyrimidine
(٩٤)		Coformycintetra-hydroimidazodizepive

Neosidomycin		(٩٥)
٣-C-Alkyl nucleosides		(٩٦)

جدول (١-٥) يبين بعض مماثلات النيوكلوسيدات الفعالة بوصفها مثبطات إنزيمية enzyme inhibitors.

الاسم	التركيب	المصدر
٢′-Azid nucleosides		(٩٧)
٢′-Amino nucleosides		(٩٧)
٥′-amino-٥′-deoxy-Sangivamycin		(٩٨-٩٩)

٧-(٦-amino-٦-deoxy-β-D-glucofuranosyl) pyrrolo-[٢,٣-d]-pyrimidines		(١٠٠)

أربعة من مماثلات النيوكلوسيد أثبتت فعاليتها البايولوجية واستخدمت كعلاج مضاد لفايروس HIV دون تأثير جانبي أو سمي فضلاً عن ذلك تم تطويرها لمقاومة شرائط (Strains) الفايروس، وهذه المركبات هي AZT (Azidovudine)[١٠١] وddc (Zalcitabine)[١٠٢] وddI (Didanosine)[١٠٣] وd٤T (Stavudine)[١٠٤-١٠٥] ومن خلال البحث لتحسين علاج يثبط فايروس HIV ظهر نوع جديد من النيوكلوسيدات الذي يتضمن تغيير في جزيئة السكر وذلك باستبدال مجموعة carbon-٣′ بالأوكسجين أو الكبريت ليعطي نيوكلوسيدات dioxolanyl أو oxathiolanyl.

في عام ١٩٨٩ سجل Norbeck وجماعته[١٠٦] وbelleau وجماعته[١٠٧] تحضير أول مركب من هذا النوع هو Dioxolane-T الذي اظهر فعالية تجاه فايروس HIV[١٠٨].

١-٦ الهدف من البحث Scope of the present work

يهدف البحث إلى تحضير عدد من مشتقات الاورثو استر لسكر D–مانيتول باستخدام عدد من القواعد النتروجينية، ويعتقد إن لمثل هذه المركبات فعالية بايولوجية، فضلاً عن كونها مركبات تحضر أول مرة. المشتقات المحضرة شخصت باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء IR وتحليل العناصر CHN وكروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC ودرجة الانصهار.

الفصل الثاني

الجزء العملي Experimental Part

٢-١ المواد الكيمياوية المستخدمة Chemicals

استخدمت المواد الكيمياوية المدرجة أدناه والمجهزة من قبل الشركات الآتية :

٢-١-١ : المواد المجهزة من شركة BDH

CHEMICALS	PURITY (%)
Acetone	Analar
DMF	Analar
Chloroform	Analar
Ethanol	Analar
Methanol	٩٩.٩
Benzene	٩٩.٥
Maleic anhydride	٩٧
Silica gel - ٤٠	-
Acryl amide	٩٨
TSOH	-
Petroleum ether(٤٠-٦٠)	-
NaOH	-

٢-١-٢ : المواد المجهزة من شركة Fluka AG . Buchs SG. :

CHEMICALS	PURITY (%)
Pyridine	٩٥
Molecular sieve	-
N - Butyl ether	Analar
Theophylline	٩٨
Imidazole	٩٩
Dichloroethane	٩٨

٢-١-٣ : المواد المجهزة من شركة E . Merck :

CHEMICALS	PURITY (%)
Sodium Metal	-
Anhydrous Magnesium sulphate	٩٩.٥
Triethylorthoformate	٩٩
Diethylether	Analar
dioxane	٩٨

٢-١-٤ : المواد المجهزة من شركة Riedel - Dehaen AG. :

CHEMICALS	PURITY (%)
Sodium Azide	٩٩
Iodine	٩٩.٩
Anhydrous zinc chloride	٩٩
Calcium chloride	٩٦

٢-١-٥ : المواد المجهزة من شركة Aldrich Chem. Co :

CHEMICALS	PURITY (%)
٢ -amino pyridine	٩٨
٣ -amino pyridine	٩٨
٤ -amino pyridine	٩٨
٢ -amino pyrimidine	٩٨

٢-١-٦ : المواد المجهزة من شركة Hopkin & Williams :

CHEMICALS	PURITY (%)
D- Mannitol [١]	-
Anhydrous Potassium carbonate	٩٩

تم تنقية جميع المذيبات والمواد الكيمياوية المستعملة قبل استخدامها وحفظها في قنان تحتوي على مواد معينة مثل Na،و ٤A° molecular sieve ، و KOH ، و NaOH ، و$MgSO_4$ لغرض تجفيفها وحفظها جافة .

٢ -٢ الأجهزة المستخدمة **Apparatus**

Equipment	Company	Notes
Rotary evaporator	BUCHI	استخدم في فصل المذيبات من النواتج.
Digital M.P Apparatus	Electrothermal	استخدم في قياس درجة انصهار المواد الصلبة.
Oven	Memmert	استخدم في تجفيف الأدوات والزجاجيات.
Water Bath	MaW / LAU DACS ٢٠	

	Sartorius	Balance
استخدم في تجفيف المواد.	Gallenkamp	Vacuum oven

٢-٣ أجهزة التحليل Analysis Instruments

Company	Instruments
I.R - ٤٠٨ Shimadzu a - EA ١١٠٨ جامعة بغداد	I.R
C.H.N Analyzer, type ١١٠٦ جامعة الموصل Carlo Erba	C.H.N -analysis Elemental analysis

تمت متابعة سير التفاعلات بتقنية كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) على رقائق من الألمنيوم المغطاة بطبقة ٠.٢ ملم من (Silica Gel $F_{٢٤٥}$) مجهزة من شركة MERCK وتم التظهير بواسطة بخار اليود.

٢-٤ طرائق التحضير Synthesis Methods

٢,١ :٦,٥ ثنائي - *O*- ايزوبروبايليدين-D-مانيتول [٤٧ *O*- Di - ١,٢:٥,٦] [١٠٩]
- isopropylidene -D- mannitol [٤٧]

أذيب كلوريد الزنك (١٣.٥) غم في الأسيتون الجاف (٦٧.٥) مل مع التحريك والتبريد المستمرين ، رشح المحلول ثم أضيف الراشح إلى سكرD-مانيتول[١] (٨.٥ غم،٠.٠٤٦٧ مول) مع التحريك المستمر عند درجة حرارة (١٩-٢٠) ^{o}م ولمدة ساعتين.رشح المزيج للتخلص من المانيتول غير المتفاعل(٢) غم ، سكب الراشح بسرعة في إناء يحتوي على كاربونات البوتاسيوم(٣٤) غم المذابة في الماء (٣٤) مل ومغطاة بطبقة من ثنائي اثيل أيثر (٦٧.٥) مل مع التحريك المستمر ولمدة (٣٠-٤٠) دقيقة ، فصل المحلول عن الراسب بالإمالة(Decantation) ثم غسل الراسب

بـدفعات مـن محلـول(١:١ أسـيتون:أيثر) (٥×٥) مـل ، جفـف الراشـح بإضـافة كاربونـات البوتاسيوم(٣٤) غم مع التحريك لمدة (٣٠) دقيقة ، رشح المزيج ثم غسل الراسب بدفعات من محلول (١:١ أسيتون:أيثر) (٥×٥) مل.بخر الراشح تحت الظغط المخلخل بالمبخر الدوار باستخدام حمام مائي عند درجة حرارة (٦٠-٧٠)°م، ثم نقل الدورق إلى حمام زيتي وأضيف أليه أيثر البيوتيل الاعتيادي (٢٠)مل ورفعت درجة حرارة الحمام الزيتي إلى (١٣٥) °م ، رشح المحلول الساخن بسرعة ثم غسلت ورقة الترشيح بوساطة (٥) مل إضافية من أيثر البيوتيل الاعتيادي ، ترك الراشح (الذي تصلب بسرعة) على حمام ثلجي لمدة (٤) ساعات ، رشح المزيج ثم غسل الراسب بالأيثر البترولي (٤٠-٦٠)°م فاعطى راسبا ابيض للمشتق [٤٧](٥ غرام، ٤٠.٩%) ، درجة الانصهار(١١٧-١١٩) °م في الأدبيات(١١٧-١١٩) °م .

٢-٤-٢ ٢,١ :٦,٥ - ثنائي - *O* - ايزوبروبايليدين-٤,٣ -ايثوكسي- مثيليدين - D - مانيتول[٤٨] .

١,٢:٥,٦-Di -*O*- Isopropylidene - ٣,٤ - Ethoxy Methylidene - D - Mannitol [٤٨]

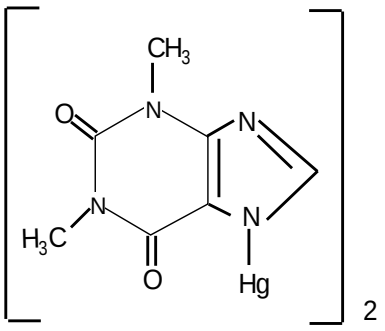
أذيب المشتق [٤٧] (٣ غم ، ٠.٠١١٤ مول) في (٨٠) مل من(ثلاثي اثيل اورثو فورمات وثنائي كلوروايثان ١:١) ثم أضيف (٠.٠٤٥) غم من بارا تلوين سلفونيك اسيد ، حرك المحلول وبدرجة حرارة الغرفة لمدة (٢-٤) ساعة ،غسل المحلول المحضر بمحلول مشبع من ($NaHCO_3$) ، جففت الطبقة العضوية باستخدام كبريتات المغنيسيوم اللامائية ، رشح المحلول وبخر الراشح باستخدام المبخر الدوار لنحصل على مادة سائلة لزجة (syrup) سخنت على حمام مائي واضيفت إليها بضع قطرات من الأيثانول ، تكونت مادة صلبة أعيدت بلورتها فتكونت مادة صلبة بيضاء من المشتق [٤٨] (٣.٢٨ غم ،٩٠.٠٨%) ،درجة الانصهار(١٦١-١٦٣) °م .

٢-٤-٣ ٢,١ :٦,٥ -ثنائي- *O* - ايزوبروبايليدين-٤,٣-*O*-(ثايوفيلين-٧-يل) مثيليدين-D-مانيتول [٥٠] .

١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene-٣,٤-*O*-(Theophylline-٧-yl) Methylidene-D-Mannitol[٥٠] .

(١١٠)

A- تحضير ملح زئبق الثايوفيلين[٤٩] Bis (Theophylline-٧-yl) Mercury



[٤٩]

أذيب(٥ غم،٠.٢٣ مول)من الثايوفيلين في (٥٠)مل ماء ساخن ،أضيف إليه (٢ غم،٠.٠٥ مول)من هيدروكسيد الصوديوم إلى المحلول مع التحريك المستمر ،أضيف إليه محلول ساخن من كلوريد الزئبق(٣.٥ غم،٠.٢٣مول) مذاب في (٥٠) مل ايثانول ، تكون مباشرة" راسب ابيض ، برد المحلول ورشح الراسب وغسل بالماء المقطر لنحصل على المركب [٤٩] (٥ غم،٤٣%) ، درجة الانصهار(٣٤٧) °م ، تم حفظ الملح في مجفف(Dissecator) يحتوي كلوريد الكالسيوم .

B- تحضير نيوكلوسيد الثايوفيلين[٥٠].

Synthesis of Theophylline Nucleoside [٥٠]

أضيف (٠.٩٥ غم،٠.٠٠٢٥ مول) من ملح زئبق الثايوفيلين [٤٩] إلى (٣٠) مل من الزايلين وصعد المزيج في حمام زيتي لمدة (١٥) دقيقة، أضيف للمحلول (١ غم، ٠.٠٠٣١ مول) من المركب [٤٨] ثم صعد المزيج لمدة (٢٤) ساعة ،رشح المحلول وهو ساخن ،غسلت ورقة الترشيح بوساطة(١٠) مل من ثنائي كلورو ايثان ثم أضيف (١٠٠) مل من محلول يوديد البوتاسيوم (١٠)% فصلت الطبقة العضوية وجففت باستخدام كبريتات المغنيسيوم اللامائية ،رشح المحلول وغسل بدفعات (٤×٢٠) مل من التلوين ،تم إزالة المذيب باستخدام المبخر الدوار ليعطي مادة شبه صلبة (Semi Solid) هي المشتق [٥٩] (٠.٧٥ غم،٥٣.٥%) .

٢-٤-٤ ٦,٥:٢,١-ثنائي-*O*-ايزوبروبايليدين-٣و٤-*O*-(٢-ايمينوبيريديل) مثليدين-D-مانيتول [٥١] .

١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidine ٣,٤-*O*-(٢-iminopyridyl) Methylidine-D-Mannitol [٥١]

أذيب (٠.٩غرام , ٠.٠٠٩٥ مول) من ٢-امينوبيريدين في (١٥) مل DMF وصعد المحلول لمدة (٣٠) دقيقة في حمام زيتي ،أضيف إليه محلول مكون من (٢ غم ،٠.٠٠٦٢٨ مول) من المشتق [٤٨] مذابة في (١٥) مل DMF وصعد المزيج لمدة (٧٢) ساعة , رشح المحلول واستخلص بالكلوروفورم-ماء (٦٠ : ٤٠) , فصلت الطبقة العضوية وغسلت بحامض الهيدروكلوريك (٥)% جففت باستخدام $MgSO_4$ اللامائية , رشح المحلول وتم إزالة المذيب باستخدام المبخر الدوار لنحصل على مادة سائلة لزجة (Syrup) من المشتق [٥١] (٠.٩٥ غرام , ٤١.٢%).

٢-٤-٥ ١,٢:٥ , ٦ -ثنائي-*O*-ايزوروبايليدين- ٣,٤-*O*-(٤-ايمينوبريديل) مثليدين D-مانيتول [٥٢].

١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene٣,٤-*O*-(٤-iminopyridyl)-Methylidene-DMannitol [٥٢].

أذيب(٠.٩ غم , ٠.٠٠٩٥ مول) من ٤-امينوبيريدين في (١٥) مل DMF وصعد المحلول لمدة (٣٠) دقيقة في حمام زيتي,أضيف إليه محلول مكون من (٢ غم ,٠.٠٠٦٢٨ مول) من المشتق [٤٨] مذابة في (١٥) مل DMF وصعد المزيج لمدة (٧٢) ساعة , رشح المحلول واستخلص بالكلوروفورم -ماء (٦٠ : ٤٠) , فصلت الطبقة العضوية وغسلت بحامض الهيدروكلوريك (٥)% , جففت باستخدام$MgSO_4$ اللامائية , رشح المحلول وتم إزالة المذيب باستخدام المبخرالدوارلنحصل على مادة سائلة لزجة(SYRUP) من المشتق [٥٢] (١.١غم،٤٧.٨%).

٢-٤-٦ ٦,٥:٢,١٦ -ثنائي-*O*-ايزوبروبايليدين- ٣,٤-*O*-(٣-امينوبريديل) مثليدين-D-مانيتول[٥٣]

١,٢:٥,٦-Di-*O*- Isopropylidene ٣,٤-*O*-(٣-Aminopyridyl - Methylidene-D Mannitol [٥٣]

أذيب(٠.٩ غم , ٠.٠٠٩٥ مول) من ٣-امينوبريدين في (١٥) مل DMF وصعد المحلول لمدة (٣٠) دقيقة في حمام زيتي,أضيف إليه محلول مكون من (٢ غم ,٠.٠٠٦٢٨ مول) من المشتق [٤٨] مذابة في (١٥) مل DMF وصعد المزيج لمدة (٧٢) ساعة , رشح المحلول واستخلص

بـالكلوروفورم -مـاء (٦٠ : ٤٠) , فصـلت الطبقـة العضـوية وغسـلت بحـامض الهيـدروكلوريك (٥)% , جففت باستخدام MgSO٤ اللامائية , رشح المحلول وتم ازالة المذيب باستخدام المبخر الدوار لنحصل على مادة سائلة لزجة (Syrup) من المشتق [٥٣](٠.٩١ غم ،٣٩.٥%) .

٢-٤-٧ ١,٢:٥ , ٦ -ثنـائي-*O*-ايزوروبايليـدين- ٣,٤-*O*-(٢-ايمينـو بيريميـدين) مثليـدين -D-مانيتول [٥٤].

١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene ٣,٤-*O*-(٢-Imino Pyrimidine)Methylidene-D-Mannitol [٥٤].

أذيب(١ غم , ٠.٠١٢٣ مول) من ٢-امينو بيريميدين في (١٥) مل DMF وصعد المحلول لمدة (٣٠) دقيقة في حمام زيتي,أضيف إليه محلول مكون من (٣ غم ,٠.٠٠٩٤ مول) من المشتق [٤٨] مذابة في (١٥) مل DMF وصعد المزيج لمدة (٧٢) ساعة , رشح المحلول واستخلص بـالكلوروفورم -مـاء (١٠٠ : ٤٠) , فصـلت الطبقـة العضـوية وغسـلت بحـامض الهيـدروكلوريك (٥)% , جففـت باسـتخدام MgSO٤ اللامائيـة , رشـح المحلـول وتـم ازالـة المذيب باستخدام المبخر الدوار لنحصل على مادة سائلة لزجة (Syrup) من المشتق[٥٤] (١.٥ غم ،٤٣.٤%) .

٢-٤-٨ ١,٢:٥ , ٦ -ثنـائي-*O*-ايزوروبايليـدين- ٣,٤-*O*-(ايميـدازول) مثليـدين D-مانيتول [٥٥].

١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene ٣,٤-*O*-(Imidazol)- Methylidene-D- Mannitol [٥٥]

أذيب(١ غم , ٠.٠١٤٦ مول) من الايميدازول في (١٥) مل DMF وصعد المحلول لمدة (٣٠) دقيقة في حمام زيتي,أضيف إليه محلول مكون من (٣ غم ,٠.٠٠٩٤ مول) من المشتق [٤٨] مذابة في (١٥) مل DMF وصعد المزيج لمدة (٧٢) ساعة , رشح المحلول واستخلص

بالكلوروفورم -ماء (١٠٠ : ٤٠) , فصلت الطبقة العضوية وغسلت بحامض الهيدروكلوريك (٥)% , جففت باستخدام MgSO٤ اللامائية , رشح المحلول وتم إزالة المذيب باستخدام المبخر الدوار لنحصل على مادة سائلة لزجة (Syrup) من المشتق[٥٥] (١.٢ غم ،٣٧.٥%) .

٢-٤-٩ ١,٢:٥ , ٦ -ثنائي-*O*-ايزوروبايليدين- ٣,٤-*O*-(ازيدو) مثليدين D-مانيتول [٥٦].

١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene ٣,٤-*O*-(Izido)- Methylidene-D Mannitol [٥٦].

اذيب (١.٥ غم , ٠.٠٠٤٧ مول) من المشتق [٤٨] في (٢٠) مل DMF واضيف إليه (١ غم ، ٠.٠١٣٤ مول) من ازيد الصوديوم ، سخن المزيج عند درجة حرارة (٦٠-٦٥) ْم مع التحريك المستمر ولمدة (٢٤) ساعة ، خفف مزيج التفاعل بالماء المقطر (١٥) واستخلص بالكلوروفورم (٥×٥) مل, فصلت الطبقة العضوية وغسلت بحامض الهيدروكلوريك (٥)% , جففت باستخدام MgSO٤ اللامائية , رشح المحلول وتم إزالة المذيب باستخدام المبخر الدوار لنحصل على مادة سائلة لزجة (Syrup) من المشتق[٥٦] (٠.٩٥ غم ،٦٤.١%) .

٢-٤-١٠ ١,٢:٥,٦-ثنائي- *O*-ايزوبروبايليدين -٣,٤ -*O*-(٤,٥-انهيدريد-ثنائي كاربوكسيلك-١,٢,٣ -ترايزولينيل)-مثيليدين -D- مانيتول[٥٧].

١,٢:٥,٦-DI-*O*-Isopropylidene-٣,٤-*O*-(٤,٥-DicarboxylicAnhydride-١,٢,٣-Triazolinyl) Methylidene -D- Mannitol [٥٧]

مزج (٠.٥ غم ،٠.٠٠١٥٨ مول) من المشتق [٥٦] مع (٠.١٩٦ غم ، ٠.٠١٩٩ مول) من انهيدريد الماليك في (٢٠) مل من الدايوكسان وسخن المزيج عند درجة الحرارة (٥٠-٦٠) ْم مع التحريك المستمر لمدة (٤٨) ساعة . خفف مزيج التفاعل بالماء المقطر (١٥) مل ، واستخلص بالكلوروفورم (٥ × ١٠) مل ، فصلت الطبقة العضوية وجففت باستخدام MgSO٤

اللامائية ، رشح المحلول وتم إزالة المذيب باستخدام المبخر الدوار، لنحصل على مادة سائلة لزجة (Syrup) من المشتق [٥٧] (٠.٣٧ غم، ٥٦.٦ %) .

٢-٤-١١ ١,٢:٥,٦-ثنائي-*O*-ايزوبروبايليدين -٤,٣ -*O*-(٤- كاربوميل-١,٢,٣ - ترايزولينيل)-مثيليدين -D- مانيتول[٥٨].

١,٢:٥,٦-DI-*O*-Isopropylidene-٣,٤-*O*-(٤-carbamoyl-١,٢,٣-Triazolinyl) Methylidene -D- Mannitol [٥٨].

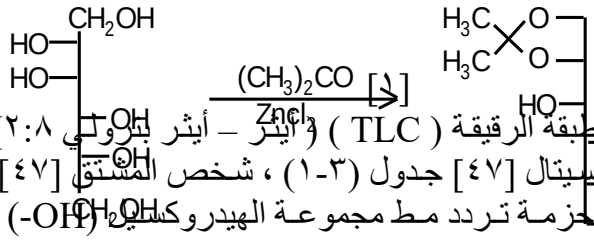
مزج (٠.٥ غم، ٠.٠٠١٥٨ مول) من المشتق [٥٦] مع (٠.٢٣٥ غم ، ٠.٠٣٢٧ مول) من اكريل امايد في (٢٠) مل من الدايوكسان وسخن المزيج عند درجة الحرارة (٨٠-٨٥) °م مع التحريك المستمرلمدة (٧٢) ساعة . خفف مزيج التفاعل بالماء المقطر (١٥) مل ، واستخلص بالكلوروفورم (٥ × ١٥) مل ، فصلت الطبقة العضوية وجففت باستخدام MgSO٤ اللامائية ، رشح المحلول وتم إزالة المذيب باستخدام المبخر الدوار، لنحصل على مادة سائلة لزجة (Syrup) من المشتق [٥٨] (٠.٣٢ غم، ٥٢.٤ %) .

الفصل الثالث
النتائج و المناقشة

تم اختيار سكر D – مانيتول [١] وهو الديتول متعدد الهيدروكسيل شكل (٣-١) يمثل طيف الأشعة تحت الحمراء له ، إذ يمكن الحصول من خلاله على مشتق ٦,٥:٢,١ – ثنائي الاسيتال الذي تكون فيه مجموعتي الهيدروكسيل على ذرتي الكاربون c-٣ و c-٤ حرة ، ثم يتم إجراء التحولات اللاحقة وصولاً إلى هدف البحث كما موضح في مخطط (٣-١) .

١-٣

اختير مشتق الاورثواستر [٤٨] الذي يتوقع له دخول تفاعلات الاستبدال مع النيوكلوفايل موٴديا" إلى تكون مماثلات النيوكلوسيدات ، إذ يمكن الحصول على مشتق الاورثواستر [٤٨] من المانيتول [١] إذ تم اولاً حماية مجاميع الهيدروكسيل انتقائياً في المواقع ٦,٥,٢,١ بتحويلها إلى ٦,٥:٢,١ – ثنائي – *O* – ايزوبروباليدين –D- مانيتول [٤٧] من خلال تفاعل D- مانيتول مع الأسيتون بوجود العامل المساعد كلوريد الخارصين .

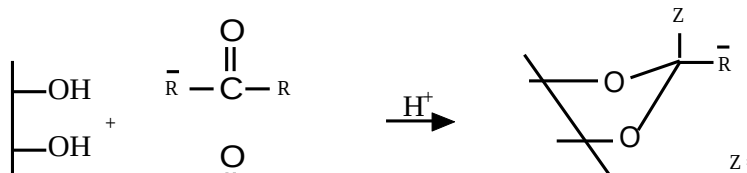


[٤٧]

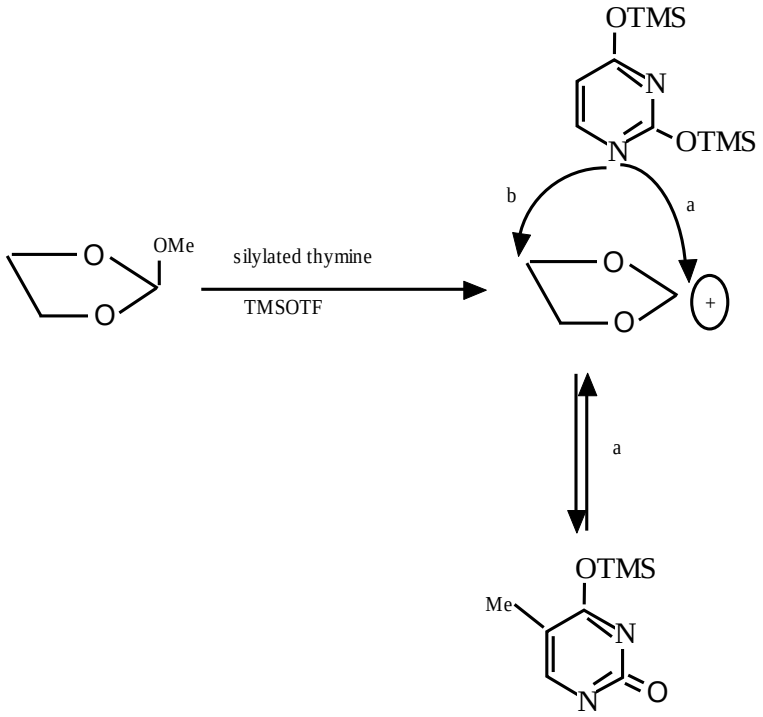
أظهرت كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) (أيثر – أيثر بترولي ٢:٨) (Rf,٠.٣٤) حدوث التفاعل وتكون ثنائي الاسيتال [٤٧] جدول (٣-١) ، شخص المشتق [٤٧] بطيف الأشعة تحت الحمراء (IR) إذ اظهر حزمة تردد مط مجموعة الهيدروكسيل (-OH) عنده (٣٣٤٠)سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجاميع المثيل لحلقتي الايزوبروباليدين عند (٢٨٥٠-٣٠٠٠) سم$^{-1}$ شكل (٣-٢) ، وكانت نتائج تحليل العناصر (C.H)مقاربة للنتائج المحسوبة جدول (٣-١) .

٢-٣ الاستيالات الحلقية الخماسية

من المعروف إن تفاعل الدايول (ثنائي الهيدروكسيل سز اوترانس) مع الالديهايدات أو الكيتونات بوجود حامض يعطي حلقة ٣,١- دايوكسلان (١,٣- dioxolan ring) ولكن عندما يتفاعل الدايول مع ثلاثي اثيل اورثو فورمات الناتج سيكون حلقة الاورثوفورمات (cyclicortho formats) التي تحتوي ايضاً حلقة ٣,١- دايوكسلان وكما موضح أدناه:

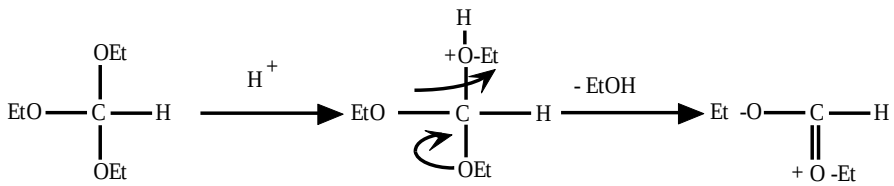


إن مفاعلة حلقة الاورثو – استر مع النيوكلوفيلات (ثايمين ، امينوبريدين ، ثايوفلين ، ايميدازول ... الخ) يعطي مماثلات النيوكلوسيدات .
ومن المعروف إن تفاعل الثايمين مع حلقة الاورثواستر ينتج مماثلات النيوكلوسيد وكما موضح أدناه [١١١-١١٢] :-

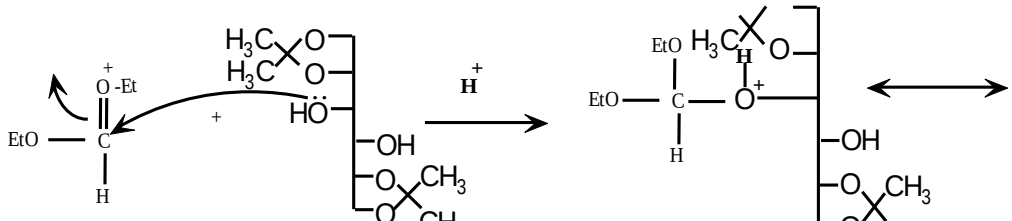


٣-٣

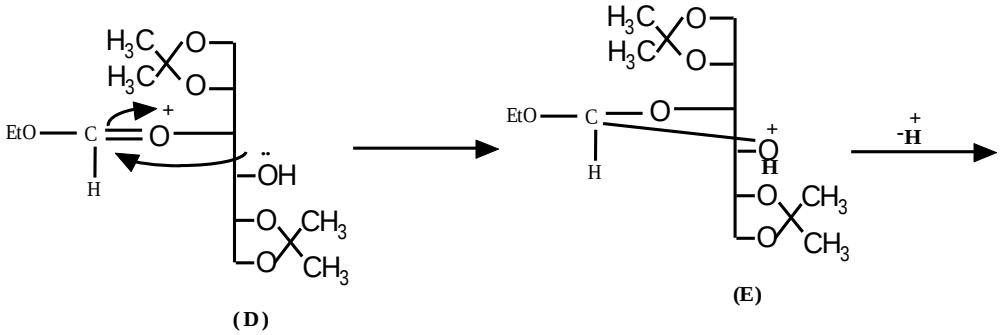
لاجل الحصول على مشتق الاورثوايد ٦,٥:٣,٣ – ثنائي – *O* – ايزوبروياليدين- ٤,٣– *O* – ايثوكسي مثليدين – D مانيتول [٤٨] مفاعلة مشتق الدايول [٤٧] مع ثلاثي اثيل اورثوفورمات بوجود حامض بارا-تلوين سلفونيك اسيد أو كما موضح في ميكانيكية التفاعل أدناه :



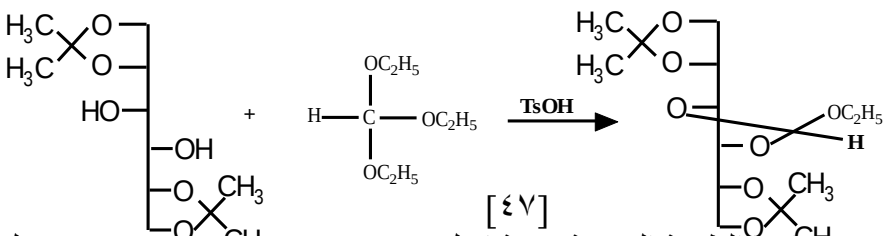
يبدأ التفاعل بإضافة بروتون على الاورثو – فورمات (Protonation) ليعطي الاستر(A) الذي يفقد جزيئة Et-OH ليعطي كاتيون الاوكسونيوم (Oxonium cation) (B) وهو الكتروفيل سريع (باحث عن الإلكترونات) يهاجم من قبل إحدى مجاميع الهيدروكسيل C٣-OH أو C٤-OH ليعطي الكاتيون (C).



كاتيون (C) سوف يعاني انتقال بروتون إلى الاورثوفورمات إذ يفقد جزيئة Et-OH ويعطي كاتيون الاوكسونيوم (D) الذي يعاني هجوم من داخل الجزيئة (Intermolecular) بواسطة المجموعة C_4-OH ليعطي كاتيون الاوكسونيوم الحلقي (E) الذي يفقد بروتون ليعطي الناتج النهائي (F) .



والتفاعل العام لتحضير المشتق [٤٨] هو :-



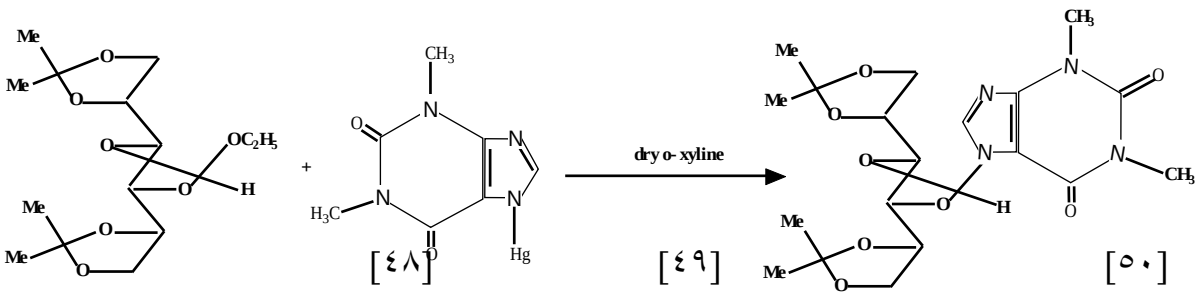
[٤٧] [٤٨]

أظهرت كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ميثانول :بنزين ٢ :٨ (Rf,٠.٥٣)) حصول التفاعل وتكون مشتق الاورثواستر [٤٨] جدول (٣-١) .

شخص المشتق [٤٨] بطيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر اختفاء تردد مط مجموعة الهيدروكسيل (OH-) عند (٣٣٤٠)سم$^{-1}$ وظهور(C-O-C) الايثرية قوية عند (١٢٠٠)سم$^{-1}$مع بقاء تردد مط مجاميع المثيل لحلقتي الايزوبروبايليدين عند (٢٨٥٠-٣٠٠٠)سم$^{-1}$ شكل (٣-٣) ، أما نتائج تحليل العناصر (C.H) فكانت مقاربة للنتائج المحسوبة جدول(٣-١) .

٤-٣

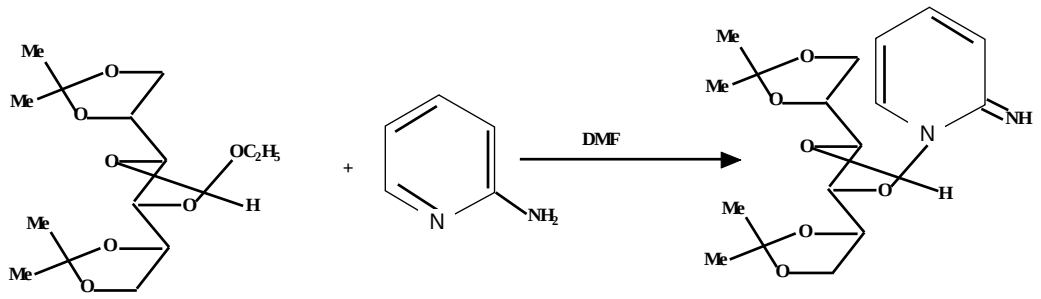
٦,٥:٢,١ – ثنائي – *O* – ايزوبروباليليدين – ٤,٣ – *O* – (ثايوفلين – ٧ – يل) مثليدين - D – مانيتول [٥٠] .
حضر من تفاعل ملح زئبق الثايوفلين [٤٩] مع مشتق الاورثواستر [٤٨] في الزايلين .



حضر المشتق [٥٠] باستخدام طريقة التكثيف لكوينجز – نور ، إذ استخدم الثايوفلين (١,٣- dimethyl Xanthine) بوصفه قاعدة نتروجينية تمتلك موقع فعال هو ذرة النتروجين (N-٧) حيث استبدلت عليها ذرة زئبق ليدخل التفاعل بوصفه نيوكلوفايل مع المشتق [٤٨] باستبدال ذرة الزئبق على ذرة النتروجين (N-٧) في الزايلين الجاف .
أظهرت كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ميثانول : بنزين ٣:٧ (Rf,٠.٥)) انتهاء التفاعل وتكون المشتق [٥٠] جدول (٣-١) .
شخص المشتق [٥٦] بطيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر حزمتي مط عند (١٦٧٠-١٧١٠) سم$^{-1}$ تعود لمجاميع الكاربونيل وظهور (C=C و C=N) عند (١٤٥٠-١٦٠٠) سم$^{-1}$ وحزمة امتصاص عند (٧٠٠-٨٠٠) سم$^{-1}$ تعود للحلقة الاروماتية مع بقاء مط الايزوبروباليليدين عند (٢٨٥٠) سم$^{-1}$ شكل (٣-٤) ، أما نتائج تحليل العناصر (CHN) فكانت مقاربة للنتائج المحسوبة جدول (٣-١) .

٥-٣

٦,٥:٢,١ – ثنائي – *O* – ايزوبروباليليدين – ٣-٤ – *O* – (٢- ايمينوبيريديل) مثليدين – D – مانيتول [٥١].
حضر من تفاعل ٢-امينوبريدين مع مشتق الاورثواستر [٤٨] في DMF.

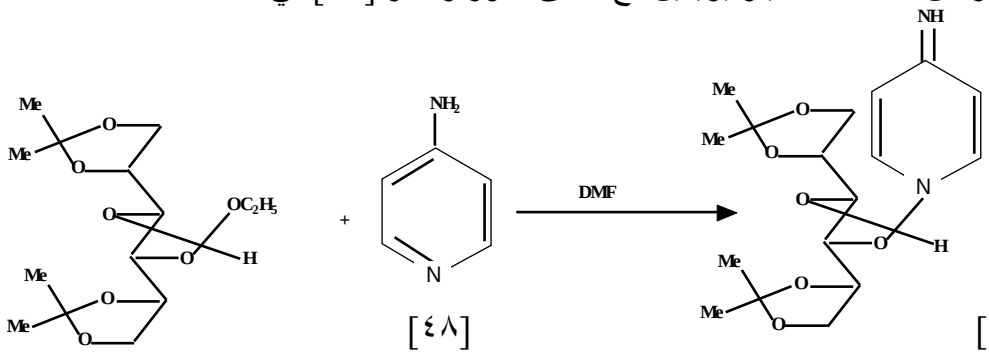


[٤٨] [٥١]

أظهرت كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ميثانول : بنزين ٦:٤ (Rf,٠.٨٤)) حصول التفاعل وتكون المشتق [٥١] جدول (٣-١) .
شخص المشتق [٥١] بطيف الأشعة تحت الحمراء حيث اظهر حزمة مط عند (٣٢٠٠) سم$^{-١}$ تعود لمجموعة (NH-) وظهور (C=C و C=N) الاروماتية عند(١٤٠٠-١٦٧٠) سم$^{-١}$ وانحناء (C=C)عند (٨٢٠) سم$^{-١}$ و(C-O-) الاسترية عند (١١٥٠,١٢١٠) سم$^{-١}$ و (C-N-) البريدينية عند (١٢٧٠) سم$^{-١}$ شكل (٣-٥) .
أما نتائج تحليل العناصر (CHN) فكانت مقاربة للنتائج المحسوبة جدول (٣-١) .

٦-٣

٦,٥:٢,١ – ثنائي– *O*- ايزوبروباليدين – ٤,٣- *O* – (٤- ايمينوبيريديل) مثليدين- D – مانيتول [٥٢].
حضر من تفاعل ٤- امينوبيريدين مع مشتق الاورثواستر [٤٨] في DMF .

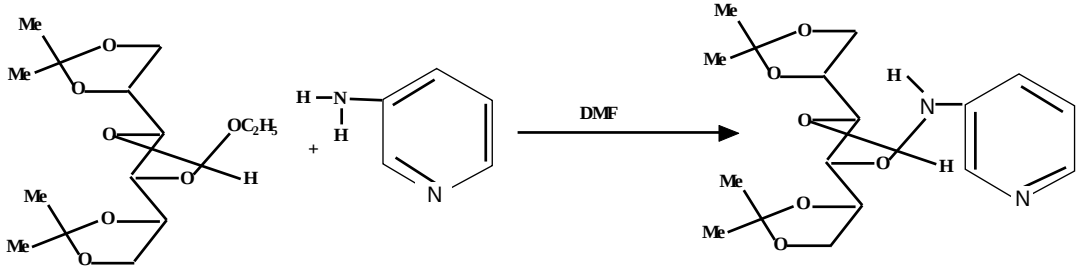


[٤٨] [٥٢]

أظهرت كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ميثانول : بنزين ٦:٤ (RF,٠.٧٩))حصول التفاعل وتكون المشتق [٥٢] ، جدول (٣-١) .
شخص المشتق [٥٢] بطيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر حزمة مط عند (٣٢٠٠) سم$^{-١}$ تعود إلى مجموعة (NH-) وظهور (C=C و C=N) الاروماتية عند (١٤٠٠-١٦٧٠) سم$^{-١}$ وC-N البريدينية عند (١٣٧٠) سم$^{-١}$ و (C-O) الاسترية عند (١٢٠٠-١٢١٠) سم$^{-١}$ شكل (٣-٦).أما نتائج تحليل العناصر (CHN) فكانت مقاربة للنتائج المحسوبة ،جدول(٣-١) .

٧-٣

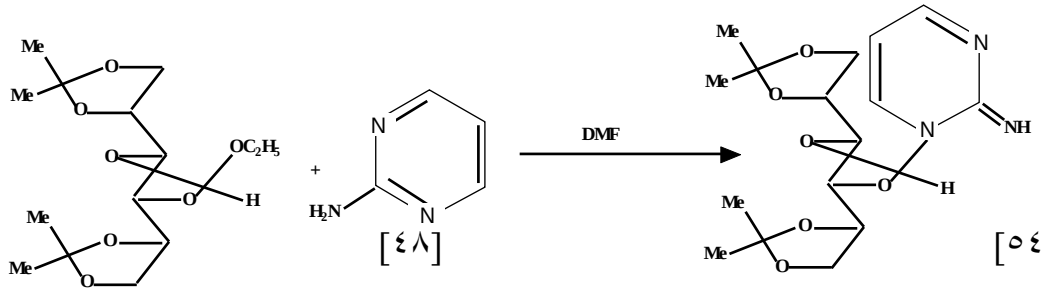
٦,٥:٢,١ – ثنائي – ***O*** – ايزويروباليدين ٤,٣ – ***O*** – (٣ -امينو بيريديل) مثليدين –D-مانيتول [٥٣] .
حضر من تفاعل ٣ -امينوبيريدين مع مشتق الاورثواستر [٤٨] في DMF .



[٤٨] [٥٣]
أظهرت كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ميثانول : بنزين ٦:٤ (RF, ٠.٦١))حصول التفاعل وتكون المشتق [٥٣] ، جدول (٣-١) .
شخص المشتق [٥٣] بطيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر حزمة مط مجموعة (NH-) عند (٣٣٥٠) سم$^{-١}$ و (C=N) عند (١٦٥٠)سم$^{-١}$ و (C=C) البريدينية عند (١٥٠٠ و ١٥٧٠) سم$^{-١}$ و(O-C-O) الايثرية عند (١٢٠٠)سم$^{-١}$ شكل (٣-٧) ،أما نتائج تحليل العناصر (CHN) فكانت مقاربة للنتائج المحسوبة، جدول (٣-١) .

٨-٣

٦,٥:٢,١ – ثنائي –*O*- ايزوبروبايليدين – ٤,٣-*O*- (٢- ايمينوبيريميدين) مثليدين – D- مانيتول [٥٤].
حضر من تفاعل ٢-امينوبيريميدين مع مشتق الاورثو استر [٤٨] في DMF.

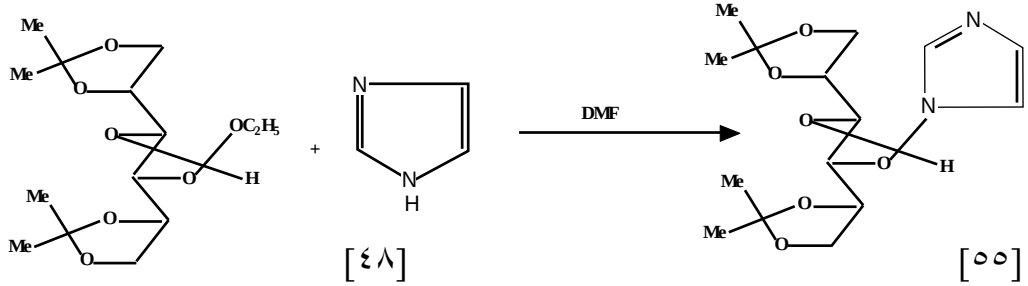


[٤٨] [٥٤]

أظهرت كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ميثانول : بنزين ٦:٤ (RF.٠.٨)) حصول التفاعل وتكون المشتق [٥٤] ، جدول (٣-١).
شخص المشتق [٥٤] بطيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر حزمة مجموعة (NH-) عند (٣٢٠٠) سم$^{-١}$ و (C=C وC=N) عند (١٤٠٠-١٦٧٠) سم$^{-١}$ و (O-C-O) الايثرية عند (١٢٠٠)سم$^{-١}$ ، شكل (٣-٨).أما نتائج تحليل العناصر (CHN) فكانت مقاربة للنتائج المحسوبة، جدول (٣-١) .

٩-٣

٦,٥:٢,١ –ثنائي –*O*- ايزويروبايليدين – ٤,٣ –*O*– (ايميدازول) مثليدين –D-مانيتول [٥٥].
حضر من تفاعل الايميدازول مع مشتق الاورثواستر [٤٨]في DMF .



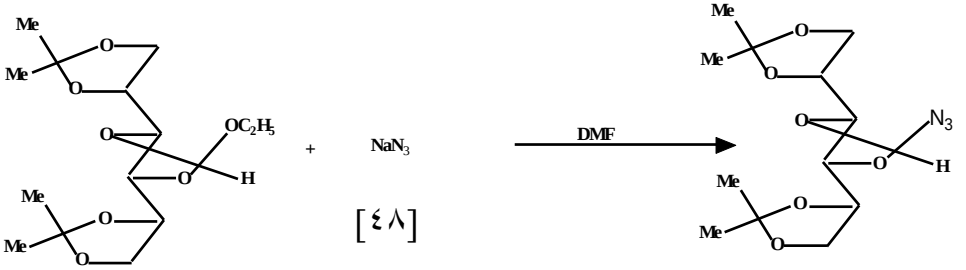
[٤٨] [٥٥]

أظهرت كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ميثانول : بنزين ٧:٣ (RF,٠.٦١)) حصول التفاعل وتكون المشتق [٥٥] ، جدول (٣-١).

شخص المشتق [٥٥] بطيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر مط مجاميع (CH_3-) لحلقتي الايزوبروبايليدين عند (٢٨٥٠)سم$^{-1}$ و (C=C وC=N) عند (١٤٠٠-١٦٠٠)سم$^{-1}$ و (O-C-O) عند (١٢٠٠)سم$^{-1}$ ، شكل (٣-٩) . أما نتائج تحليل العناصر (CHN) فكانت مقاربة للنتائج المحسوبة ، جدول (٣-١) .

١٠-٣

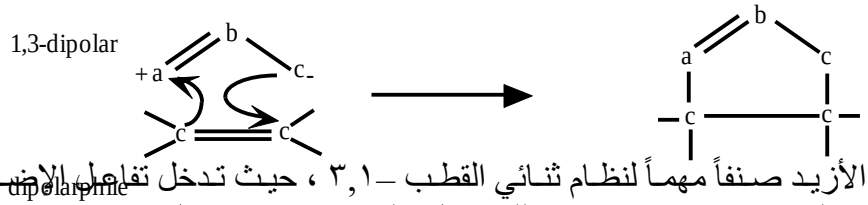
٦,٥:٢,١ – ثنائي –*O*- ايزوبروبايليدين – ٤,٣-*O*- (ازيدو) مثليدين – D- مانيتول [٥٦] .
حضر من تفاعل أزيد الصوديوم مع مشتق الاورثواستر [٤٨] في DMF .



[٤٨] [٥٦]

أظهرت كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ميثانول : بنزين ٧:٣ (RF,٠.٣٥)) حصول التفاعل وتكون المشتق [٥٦] ، جدول (٣-١) .
شخص المشتق [٥٦] بطيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر حزمة مط مجموعة الأزيد (N_3-) قوية عند (٢١٠٠)سم$^{-1}$ مع بقاء مط مجاميع (CH_3-) لحلقتي الايزوبروبايليدين عند (٢٨٥٠) سم$^{-1}$ ، شكل (٣-١٠) . كما جاءت نتائج تحليل العناصر (CHN) متقاربة مع النتائج المحسوبة ، جدول (٣-١).

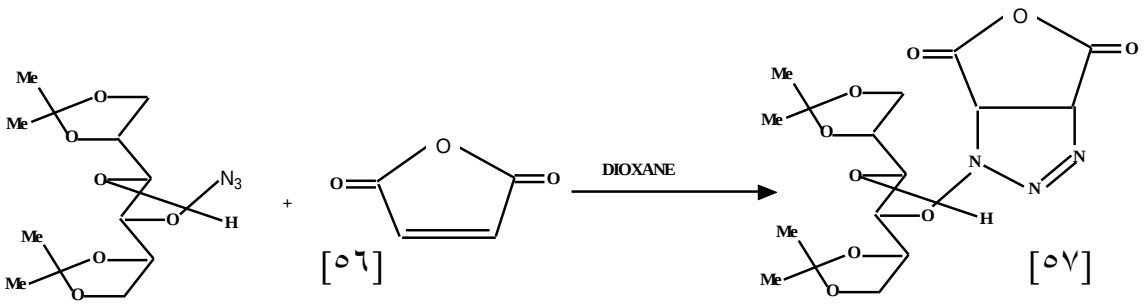
المشتق [٥٦] يمكن أن يدخل تفاعلات الإضافة الحلقية ٣,١ – ثنائية القطب (١,٣-dipolar cyclo addition) والتي تتضمن إضافة مركب غير مشبع (محب ثنائي القطب Dipolarphile) إلى الجزيئات التي تتملك مساهمة رنينية٣,١ - ثنائية القطب (Dipolar -١,٣) [١١٥] لتكوين الحلقة الخماسية وكما موضح أدناه :



تعد مجموعة الأزيد صنفاً مهماً لنظام ثنائي القطب –٣,١ ، حيث تدخل تفاعل الإضافة على الاصرة الثنائية والثلاثية بين ذرتي كاربون للحصول على ٣,٢,١-ترايزول و ٣,٢,١ - ترايزولين [١١٦-١٢٠] .

١١-٣

٦,٥:٢,١ – ثنائي –*O*- ايزوبروبايليدين – ٤,٣ – *O*- (٥,٤- انهيدريد ثنائي كاربوكسيلك –٣,٢,١ – ترايزولنيل) – مثليدين – D مانيتول [٥٧].
حضر من تفاعل انهيدريد الماليك (Maleic anhydride) مع مشتق الأزيد [٥٦] في الدايوكسان .

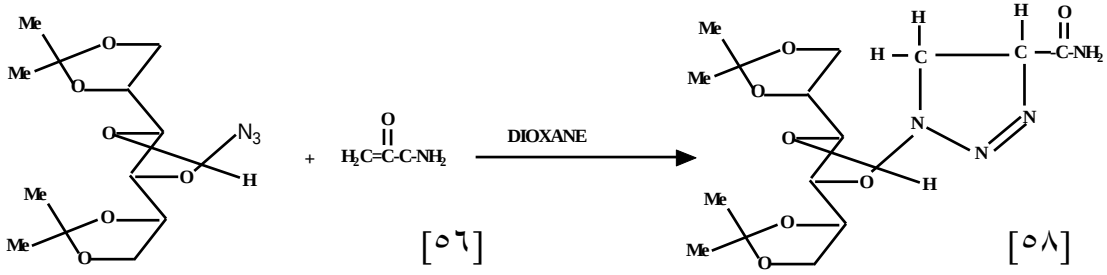


[٥٦] [٥٧]

أظهرت كروموتوغراقيا الطبقة الرقيقة (ميثانول : بنزين ٣:٧ (Rf ,٠.٨)) انتهاء تفاعل الإضافة ليعطي المشتق [٥٧] ، جدول (٣-١).
شخص المشتق [٥٧] بطيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر حزمتي مط لمجموعتي كاربونيل (C=O) لحلقة الانهيدريد عند (١٧٢٥ و ١٦٨٠) سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط عند (١٢٢٠) سم$^{-1}$ تعود لمجموعة (C-N) مع اختفاء حزمة تردد مط مجموعة الأزيد (N_3-) عند (٢١٠٠)سم$^{-1}$ وبقاء مط (CH_3-) لحلقتي الايزوبروبايليدين عند (٢٨٥٠)سم$^{-1}$ ، شكل (٣-١١) . كما جاءت نتائج (CHN) متقاربة مع النتائج المحسوبة ، جدول (٣-١).

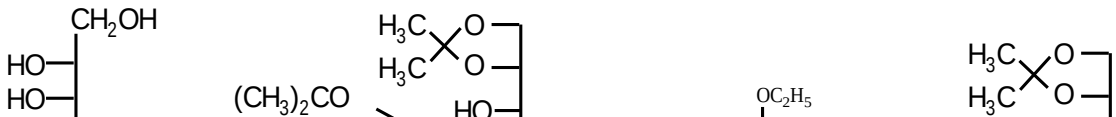
١٢-٣

١،٢ ٥،٦- ثنائي – *O*- ايزوبويروبايليدين –٣،٤- *O*- (٤- كاربوميدو – ١،٢،٣- ترايزولينيل) – مثليدين – D- مانيتول [٥٨] .
حضر من تفاعل الاكريل امايد (Acryl amide) مع مشتق الأزيد [٥٦] .



[٥٦] [٥٨]

أظهرت كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ميثانول : بنزين ٣: ٧ (Rf,٠.٧) انتهاء تفاعل الإضافة ليعطي المشتق [٥٨] ، جدول (٣-١) .
شخص المشتق [٥٨] بطيف الأشعة تحت الحمراء إذ اظهر حزمة عريضة عند (٣١٥٠ – ٣٥٠٠) سم$^{-1}$ تعود لتردد مط مجموعة (NH_2 -) وحزمة مط عند (١٦٧٠) سم$^{-1}$ تعود لمجوعة الكاربونيل واختفاء حزمة تردد مط مجموعة الأزيد عند (٢١٠٠) سم$^{-1}$ شكل (٣-١٢) كما جاءت نتائج تحليل العناصر (CHN) متقاربة مع النتائج المحسوبة ، جدول (٣-١) .
يوضح مخطط (٣-١) سير التفاعلات الخاصة بتحضير مشتقات سكر D – مانيتول [١] .



مخطط (٣-١) التفاعلات الخاصة بتحضير المشتقات [٤٧ و ٤٨ و ٥٠ و ٥١ و ٥٢ و٥٣ و ٥٤ و٥٥ و٥٦ و٥٧ و٥٨]

التوصيات والعمل المستقبلي

Recommendation and Further Work

إن تحضير هذه المشتقات له أهمية كبيرة في حالة إثبات الفعالية البايولوجية لها ، لذا يكون من الأفضل دراسة هذه الفعالية وإجراء محاولات لمعرفة التركيب الأمثل في العلاج من قبل المتخصصين في هذا المجال ، كذلك دراسة تأثير هذه المشتقات في عملية الايض (البناء والتحلل) .

ولغرض التعمق في دراسة هذا الموضوع سوف يكون العمل المستقبلي هو فتح حلقتي الايزوبروبايليدين باستخدام الميثانول واليود (١) % للمشتقات المحضرة ، فضلاً عن ذلك دراسة المركبات الناتجة من الإضافة ١،٣ – ثنائية القطب على مشتق الأزيد .

جدول رقم (٣-١) الصيغة الجزيئية والحالة الفيزياوية ودرجة الانصهار والنسبة المئوية ومعدل سرعة الجريان وقيم (C.H.N) للمشتقات المحضرة.

رقم المركب	الصيغة الجزيئية	الحالة الفيزياوية	درجة الانصهار م°	النسبة المئوية %	معدل سرعة الجريان على كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة R_f و(المذيب)		تحليل العناصر C.H.N المعينة و(المحسوبة)		
							C%	H%	N%
٤٧	$C_{١٢}H_{٢٢}O_{٦}$	بلورات صلبة	١١٧-١١٩	٤٣	٠.٣٤ (أيثر–أيثر بترولي ٨ :٢)		٥٤.٨ (٥٤.٩)	٨.٥ (٨.٦)	-
٤٨	$C_{١٥}H_{٢٦}O_{٧}$	بلورات صلبة	١٦١-١٦٣	٩٠.٨	٠.٥٦ (ميثانول–بنزين ٢ :٨)		٥٦.٣٢ (٥٦.٥٩)	٨.٠٩ (٨.٢)	— —
٥٠	$C_{٢٠}H_{٢٨}N_{٤}O_{٨}$	مادة شبه صلبة Semisolid	ـــــ	٥٣.٥	٠.٥ (ميثانول-بنزين ٣ :٧)		٤٩.٢٣ (٤٩.٥)	٦.٥٨ (٦.٧)	١٣.٢٤ (١٣.٣٢)
٥١	$C_{١٨}H_{٢٦}N_{٢}O_{٦}$	مادة سائلة لزجة (Syrup)	ـــــ	٤١.٢	٠.٨٤ (ميثانول-بنزين ٤: ٦)		٥٨.٦٢ (٥٩)	٧.٠٨ (٧.١٥)	٧.٥٥ (٧.٦٤)
٥٢	$C_{١٨}H_{٢٦}N_{٢}O_{٦}$	مادة سائلة لزجة (Syrup)	ـــــ	٤٧.٨	٠.٧٩ (ميثانول-بنزين ٤: ٦)		٥٨.٨٨ (٥٩)	٧.٠٩ (٧.١٥)	٧.٥٦ (٧.٦٤)
٥٣	$C_{١٨}H_{٢٦}N_{٢}O_{٦}$	مادة سائلة لزجة (Syrup)	ـــــ	٣٩.٥	٠.٦١ (ميثانول-بنزين ٤: ٦)		٥٨.٦٦ (٥٩)	٧.٢٩ (٧.١٥)	٧.٥٦ (٧.٦٤)
٥٤	$C_{١٧}H_{٢٥}N_{٣}O_{٦}$	مادة سائلة لزجة (Syrup)	ـــــ	٤٣.٤	٠.٨ (ميثانول –بنزين ٤:٦)		٥٥.٢٨ (٥٥.٥٧)	٦.٧٦ (٦.٨٥)	١١.٢٩ (١١.٤٣)

٥٥	$C_{١٦}H_{٢٤}N_{٢}O_{٦}$	مادة سائلة لزجة (Syrup)	——	٣٧.٥	٠.٦١ (ميثانول : بنزين ٣: ٧)	٥٦.٢٤ (٥٦.٤٥)	٧.٢ (٧.١)	٨.١٤ (٨.٢٣)
٥٦	$C_{١٣}H_{٢١}N_{٣}O_{٦}$	مادة سائلة لزجة(Syrup)	——	٦٤.١	٠.٣٥ (ميثانول :بنزين ٣ : ٧)	٤٩.٢٣ (٤٩.٥)	٦.٥٨ (٦.٧)	١٣.٢٤ (١٣.٣ ٢)
٥٧	$C_{١٧}H_{٢٣}N_{٣}O_{٩}$	مادة سائلة لزجة (Syrup)	——	٥٦.٦	٠.٨ (ميثانول :بنزين ٣ : ٧)	٤٩.٢٤ (٤٩.٣ ٩)	٥.٧٢ (٥.٦)	٩.٩٣ (١٠.١)
٥٨	$C_{١٦}H_{٢٦}N_{٤}O_{٧}$	مادة سائلة لزجة(Syrup)	——	٥٢.٤	٠.٧ (ميثانول:بنزين ٣ : ٧)	٤٩.٥٥ (٤٩.٧)	٦.٦٨ (٦.٧٨)	١٤.٣١ (١٤.٤ ٩)

References:

١- R.J. Ferrier and P.M. Collins," *Monosaccharide chemistry*", London, England, P-٤٢, ١٩٧٢.

٢- M.L.Wolform, *Advance. Carbohyd . Chem.* . , ٢٠ , ٢٣٨ (١٩٦٥)

٣- A. Wurtz , *Compt . Rend* . , ٥٣ , ٣٧٨ (١٨٦١) ; Ann. ١٢٠ , ٣٢٨ (١٨٦١) .

٤- H.Ohle , I . Koller , *Ber.* , ٥٧ , ١٥٦٦ (١٩٢٤) .

٥- E . Fischer and H . Noth , *Ber* . , ٥١ , ٣٢١ (١٩١٨) .

٦- P. A. Levene , R.S . Tipson , J . *Biol . Chem* ; ١٢٠ , ٦٠٧ (١٩٣٧) .

٧- K . Frenden berg , O . Burkhart , E . Braun , *Ber* ; ٥٩ , ٧١٤ (١٩٢٦) .

٨- P .Karrer , O . Hurwitz , *Helv . chem . Acta* ; ٤ , ٧٢٨ , (١٩٢١) .

٩- R .S . Tipson , R . F . B rady and B . F . *West , Carb . Res* ; ١٦ , ٣٨٣ (١٩٧١) .

١٠- E . J . Mcdonald , *Carb . Res* ; ٥ , ١٠٦ (١٩٦٧) .

١١- G .M . Cree , A . sperlin , *Can . J . Bioch* ; ٤٦ , ٧٦٥ (١٩٦٨) .

١٢- K . James , A . R . Tatchell and P. K . Ray , *J . Chem . Soc* . , C , ٢٦٨١ (١٩٦٧) .

١٣- R . F . Brady , *J . Carb . Res* . , ٢٠ , ١٧٠ (١٩٧١) .

١٤- F. blindenbacher and T . Reichstein , *Helv . Chem.Acta* . , ٣١ ,١٦٦٩ (١٩٤٨).

١٥-J . R . Patial and J . L . Bose , *Indian . J . Chem* . , ٥ , ٥٩٨ (١٩٦٧) .

١٦- J.Pacak and M. Cermy , *Collect. Czech. Chem. Commun*. ٢٣, ٤٩٠ (١٩٥٨).

١٧- H.O.L.Fisher and C.Taube,*Ber*.,٦٠,٤٨٤ (١٩٢٧).

١٨- W.L.Glen,G.S.Myer and G.A.Grant, *J.Chem.Soc*., C,٢٥٦٨ (١٩٥١).

١٩-L.Glen,G.S.Myers,R.J.Barber,andG.A.Grant,*V.S.Pat*.٢,٧١٥,١٢١; *Chem.Abstr*.,٥٠,٨٧١٩ (١٩٥٥).

٢٠- K.Eme,*Acta.Chem.Scand*.,٩,٨٩٣ (١٩٥٥).

٢١- D.F.Hinkley and R.H.Beutel, *French Pat*.,١, ٥٤١,٨٤٩,*Chem.Abster*.,٧,١٠٢,١٨٩ (١٩٦٩).

٢٢-W.Alberda VanEkenstein and J.J.Blanksma, *Rec.Trav.Chem*.,٢٥,١٥٣ (١٩٠٦).

٢٣- B. Helferch and H. Apple, *Ber.,* ٦٤, ١٨٤١ (١٩٣١).

٢٤- B.Tollens, *Ber.*, ٣٢,٢٥٨٥ (١٨٩٩).

٢٥- R.C.Hochkett, R.E.Miller and A.Seattergood, *J.Am.Chem.Soc*., ٧١,٣٠٧٢ (١٩٤٩).

٢٦- K.Tokuyama and E.Honda, *Bull. Chem.Soc.Jap*. ٣٧,٥٩ (١٩٦٤).

٢٧- R.M.Hann, W.J.Maclay and C.S.Hudson, *J.Am.Chem.Soc.*,٦١,٢٤٣٢ (١٩٣٩).

٢٨- E.Bear, *J.Am. Chem.Soc*, ٦٧,٣٣٨٩ (١٩٤٥).

٢٩- J.Kuszmann and L.Vargha, *Carbohydr.Chem.,* ١٧, ٣٠٩ (١٩٧١).

٣٠- R.I.Ohman, *Advan.Carbohydr.Chem.,* ٤,٢١١ (١٩٤٩).

٣١- S.undler and Karo, *Chem.Pharm.Bull,* ٢,٤٣, (١٩٧١).

٣٢- Reolfson, Wils and Vankekkum, *Recl. Trap. Chem. Pays- Bas,* ٩٠,١١٤١ (١٩٧١).

٣٣- Vowinkel, *Chem.Ber.,* ٩٥,٢٩٩٧ (١٩٦٢) . ٩٦,١٧٠٢, (١٩٦٣). ٩٩,٤٢ (١٩٦٦).

٣٤- Sioberg and Sioberg , *Acta.Chem. Scand* ., ٢٦,٢٧٥ (١٩٧٢).

٣٥- Forreviews, See Sandler and Karo, " Organic Function group preparations " , Academic press, Inc., NewYork , ١٩٧٢ . Ogata and Kawasaki*, Nature*, ٢٨٤,١٤ (١٩٨٠); Schmitz and Eichhorn, in Patai, "The chemistry of the ether linkage," Interscience Publishers, NewYork ,١٩٧٦.

٣٦- P.A.Levene and W.A.Jacobs, *Chem. Ber.,* ٤٢,٢٤٧٤ (١٩٠٩).

٣٧- C. Perigaud, G.Gosselin, and J. L. Imbach, *Nucleosides and Nucleotides,* ١١,٩٠٣ (١٩٩٢).

٣٨- Adems, J.T.Knowler, Leader and D.P.Eds, " The Biochemistry of Nucleic acids" Chapman and Halb , London ,١٩٨٦.

٣٩- E.M.Acton, R.N.Goerner,H.S.Uh, J.K.Ryan, D.W.Henry and G.A.Lepag, *J.Med., Chem. Soc*.,٢٢,٥١٨ (١٩٧٩) .
٤٠- T.Simadate, Y.Ishido and T.Sate, *Chem. , Abs*. ٥٦,١١٦٩٢ (١٩٦٢) .

٤١- J.A.Montgomery and K.Hewson, *J.Hetrocycl., Chem.,* ١,٢١٣ (١٩٦١).

٤٢- W.Koenigs and E.Knorr, *Ber.,*٣٤,٩٥٧ (١٩٠١).

٤٣- J.Davoll and B.A.Lowy, *J.AM.Chem.,Soc*.,٧٣,١٦٥٠ (١٩٥١).

٤٤- J.J.Fox,N.Yang,J.Davoll and B.A.Lowy, *J.Am.Chem.,Soc*.,٧٣,١٦٥٠ (١٩٥١).

٤٥- N.F.Al-Ghrary, Ph.D.Thesis, Baghdad University, ١٩٩٧.

٤٦- D.Barton and W. D. Olis, Comprehensive organic chemistry, E.Haslam, University of Sheffield, vol.٥, ١st.ed. ,P.٦٠.

٤٧- L.Barton , A.Ritter and H.P.Kuhttau, *chem. Ber*. , ٩٧,٩٣٤ (١٩٦٤).

٤٨- H.Vorbuggen, K.Krolikewicz and B.Bennua , *chem . Ber*., ١١٤,١٢٣٤ (١٩٨١).

٤٩- M.Sanyoshi, I.M.Koshaka, A.Yanata, S.Kimura, S.Izuta and T.Yamagushi, *chem. , pharm.Bull*., ٤٣,٢٠٠٥ (١٩٨٧).

٥٠- A.E.S.Abdel - megied, E.B.Pedersen and C.M.Nielsen, *Montsh.chem*. , ١٢٢, ٥٩ (١٩٩١).

٥١- G.Cristall, S.Vittori, A.Eleuteri, R.Volpini, E.Camaioni, G.Lupidi, N.Mahmood, F.Bevilaequa and G.Palu, *J. Med. Chem*., ٣٨, ٤٠١٩(١٩٩٥).

٥٢- J.J.Fox and N.C.Miller, *J.Org.chem* , ٦١,٣٥٩٩ (١٩٩٦).

٥٣- J.P.Horwitz, J.Chua, J.A.Urbanaski and M.Noel*, J.Org.chem*. **,٢٩**,٢٠٧٦ (١٩٦٤).

٥٤- P.Hansen and E.B.Pedersen, *Acta. Chem. Scan*., ٤٤,٥٢٢ (١٩٩٠).

٥٥- A.E.S.Abdel - megied, E.B.Pedersen and C.M.Nielsen, *Monatsnefte Fur. Chemic*. ,**١٢٩,** ٩٩ (١٩٩٨).

٥٦- J.Branalt , I.Kvarström , B.Classon and , B.Samuelssion, *J.Org. Chem*.**,** ٦١,٣٥٩٩ (١٩٩٦).

٥٧- L.svansson, , I.Kvarström , B.Classon and , B.Samuelssion, *J.Org. Chem*.,٦٥,٢٩٩٣ (١٩٩١).

٥٨- M.J.Bamford, P.L.Coe and R.T.Wlker , *J.Med.chem*. ٣٣,٢٤٢٩ (١٩٩٠).

٥٩- E.Palomino , B.R.Meltsner , D.Kessel and J.P.Horwitz, , *J.Med.chem*. ٣٣,٢٥٨ (١٩٩٠).

٦٠- C.Perigand , G.Gosselin and J.L.Imbach,*Nucleoside and Nucleotide* **,** ١١,٩١٤ (١٩٩٢).

٦١- F.Barre - Sinoussi , J.C.Chermann , F.Rey , T.Nugeyre, S.Charmaret , J.Gruest ,C.Dauguet , C.Axler - Blin and L.Montagnier *, Sci* **.,** ٢٢٠,٨٦٨ (١٩٩٣).

٦٢- P.A.Furman, J.A.Fyfe, M.H.Clair, J.L.Ridcot, G.A.Freeman, D.P.Bbologenesi, H.Mistsuya and D.W.Barry*, Proc. NaH. Acd. Sci. U.S.A*.**,** ٨٣,٨٣٣٣ (١٩٨٦).

٦٣- J.A.Joule and G.F.Smith, " Heterocyclic chemistry " ٢nd Eddition,Van Nostrand Reinnold Company LTD., Molly Millars Lane, Wakingham,Berkshire,٣٢٥(١٩٧٩).

٦٤- H.mitsuya and S.Broder,, *Proc. NaH. Acd. Sci. U.S.A*., ٨٣,١٩١١ (١٩٨٦).

٦٥- J.Balzarini, R.Pauwels, P.Herdewijn, E.Declereq, D.A.Cooney, G.J.King, and S.Broder, *Biochem, Biophys. Res.comm*., ١٠٤,٧٣٥ (١٩٨٦).

٦٦-H.Dieck and R. Heck, *J.Am.chem. Soc*.٩٦,١١٣٣ (١٩٧١).

٦٧- D.A.Coony, H.Mistuya, A.Fridland, K.P.Flora, M.Dalal, S.Brooder and D.G.Johns, *Biochem. Pharamacol.,* ٣٦,١٧٦٣ (١٩٨٧).

٦٨- M.Baba, R.Pauwels, P.Herdewijn, W.De clereq, J . Desmyter and M.Wanderputte , *Biochem.,Biophys. Res. Commun.*, ١٤٢, ١٢٨ (١٩٨٧).

٦٩- C.K.Chu , R.S.Schinazi , B. Arnold, D.L.Cannon , B. Doboszewzki and D.Vishweshwar, *Biochem. Pharamacol*., ٣٧,٣٣٤٣ (١٩٨٨).

٧٠- C.K.Chu, Bhadli, B.Doboszewzki, Y.Kosngi ,K.c.Pullaiah and P.Van Roey,*J.Org.Chem.*,٥٤,٧٢١٧ (١٩٨٩).

٧١- P.Herdewijn,J.Balzarini,E.Declereaq,R.Pauwels,M.Baba.S.Broderand H.Vanderhaeghe,*J.Med.Chem*.,٣٠,١٢٧٠ (١٩٨٧).

٧٢-

H.Bazin,J.Chattopadhyaya,R.Datema,A.C.Ericson,G.Gilljam,N.G.Johansson,R.Koshi da,K. Moelling,G.Remond and J.C.Wu.,*Biochem.,Pharmacal*.,٣٨,١٠٩ (١٩٨٩).

٧٣- M.W.Hager and D.C.Liotta,*Tetrahedron lett*.,٣٣,٧٠٣٨ (١٩٩٢).

٧٤- A.Van Arschota,P.Herdwijn,J.balzarini,r.Pauwels and S.Declereq,*J.Med.Chem*.,٣٢,١٧٤٣ (١٩٨٩).

٧٥ - H.haag,R.M.Rydzewski,M.J.McRoberts,D.Crawfordruth,j.P.h. Verheyden and E.J.Prisbe,*J.Med.Chem*.,٣٥,١٤٤٠ (١٩٩٢).

٧٦- C.K.Chu and s.J.Cutter,*J.heterocyclic.Chem*.,٢٣,٢٨٩ (١٩٨٦).

٧٧-S.Hayashi,S.Phadtare,J.Zemlicka,M.Matsukura,H.Mitsuya,S.Broder, Proc.NaH.,*Acad.Sci.U.S.A*.,٨٥,٦١٢٧ (١٩٨٨).

٧٨- V.E.Marqnez and M.I.Lim,*Med.Res.Rev*.,٦,١ (١٩٨٦).

٧٩- H.O.Kim,S.K.Ahn,A.J.Alves,J.W.Beach,R.F.Schinaz: and C.K.Chu,*J.Med.CHEm*.,٣٥,١٩٨٧ (١٩٩٢).

٨٠ -D.M.Huryn,B.C.Sluboski,S.Y.Tam.,M.Weigele,B.D.Anderson, H.Mitsuya,S.Broder,*J.Med.Chem*.,٣٥,٢٣٤٧ (١٩٩٢).

٨١- T.R.Webb,H.Mitsuya and S.Broder,*J.Med.Chem*.,٣١,١٤٧٥ (١٩٨٨).

٨٢-D.W.Norbeck,E.Kern,S.Hayashi,W.Rosenbrook,H.Sham,T.Herrin,J.J.Pl ottner,R.Swanson, D.Hardy and K.Marsh,*J.Med.Chem*.,٣٣,١٢٨١ (١٩٩٠).

٨٣- M.J.Camarasa,M.J.Perez-perez,A.san-Felix,J.Balzarini and E.Declearq,*J.Med.,Chem*.,٣٥,٢٧٢٣(١٩٩٢).

٨٤- T.Waga,H.Ohrui and H.megoru,*Nucleosides and Nucleotides*,١٥,٢٨٧ (١٩٩٦).

٨٥- M.M.Mansuri,J.C.Martin,in "Annual Reports in Medicinal Chemistry ",Ed.,Academic Press,New York ,٢٣,١٦١-٧٠ (١٩٨٨).

٨٦- W.M.Shannon and G.J.Galasso ,Ed.,Raven Press,New York,(١٩٨٤).

٨٧- E.Declereq and R.T.Walker,*Pharmac.Ther*.,٢٦,١ (١٩٨٤).

٨٨- R.K.Robins,*Chem.,Eng.News*,٦٤,٢٨ (١٩٨٦).

٨٩- T.L.Chwang,A.Fridland and T.L.Avery,*J.Med.Chem*.٢٦,٢٨٠ (١٩٨٣).

٩٠- N.Yagisawa,T.Takita,M.Ishizaka,T.Tackenchi and H.Vmezawa,*J.Aantibiotics*,٣٥,٤٣٥ (١٩٨٢).

٩١- H.Jin,H.L.A.Tse,C.A.Evans,T.S.Mansour,*Tetrahedron:Asymmetry* ٤,٢١١ (١٩٩٣).

٩٢- R.J.Suhadoinick, "Nucleoside Antibiotics",Ed.,Wiley-Inercienc:New York,P.٤٥ (١٩٧٠).

٩٣- H.O.kim,R.F.Schinazi, Shan muganathan,L.S.Jeong,J.W.Beach,S.Nampalli,D.L.Cannon and C.K.Chu,*J.Med.Chem*.,٣٦,٥١٩(١٩٩٣).

٩٤- R.J.Suhadoinick,"In progress in Nucleic Acid Research" *Academic Press*:New York,٢٢,١٩٣(١٩٧٩).

٩٥- K.Isono,*J.Antibiotics*,٤١,١٧١١ (١٩٨٨).

٩٦- M.H.Eman,Ph.D.Thesis university of Baghdad (٢٠٠١).

٩٧- J.B.Hobbs and F.Eckstein,*J.Org.Chem*.,٤٢,٤ (١٩٧٧).

٩٨- M.Sharma,H.Wikiel,r.Hromchak,A.Bloch,and M.Bobek,*Nucleosides Nucleotides*,١٢,٢٩٥ (١٩٩٣).

٩٩- M.Bobek and A.Bloch, *Nucleosides Nucleotides*,١٣,٤٢٩ (١٩٩٤).

١٠٠- B.-G.Huang and M.Bobek,*Carb.Res.*,٣٠٨,٣١٩ (١٩٩٨).

١٠١- H.Mitsuya,K.J.Weinhold,P.A.Furman,M.H.St.Clair,S.Nusinoff Lehrman,R.-C.Gallo,D.Bolognesi,D.W.Barry and S.Broder,*Proc.Nattl.Acad.Sci.U.S.A*,٨٢,٧٠٩٦(١٩٨٥).

١٠٢-- H.Mitsuya and S.Broder,*Proc.Nattl.Acad.Sci.U.S.A,*٨٣,١٩١١(١٩٨٦).

١٠٣- L.Svansson,I.Kvarnstrőm,B.Classon,and B.Samnelsson,*J.Org.Chem*.,٥٦,٢٩٩٣(١٩٩١).

١٠٤- J.Balzarini,G.-J.Kang,M.Dalal,P.Herdewijn,E.De clereq,S.Broder and D.G.Johns,*Mol.Pharmacol*.,٣٢,١٦٢ (١٩٨٧).

١٠٥- Y.Hamamoto,H.Nakashima,T.Matsui,A.Matsuda,T.Veda and ,N.yamamoto,*Antimicrob Agents Chemother*,٣١,٩٠٧ (١٩٨٧).

١٠٦- D.W.Norbeck,S.Spanton, H.Mitsuya and S.Broder,*Tetrahedron Lett*.,٣٠,٦٢٦٣ (١٩٨٩).

١٠٧- J .Belleau,D.M.Dixit,N.Nguyen-Ba and J.L.Krans,Abstract of paper,Fifth International Conference on AIDS,Montreal,Canada,Abstract T.C.O.I (١٩٨٩).

١٠٨- w.-B.Choi,L.J.Wilson,S.Yeola,D.C.Liott,and R-F.Schinaz,*J.A M.Chem.Soc*,١١٣,٩٣٧٧ (١٩٩١).

١٠٩- E.Baer,*J.Amer.Chem.Soc*.,٦٧,٣٣٨ (١٩٤٥).

١١٠- J.Freestone,L.Hough,and A.C.Richardson,*Carb.Res*.٢٨,٣٨٢ (١٩٧٣).

١١١- Y.Xiang,Q.Teng,and C.K.Chu, *Tetrahedron Lett*.,٣٦,٣٧٨١ (١٩٩٥).

١١٢- H.Tanaka and R.Yamamoto,*Yakugaku Zasshi*,٨٦ (٥),٣٧٦ (١٩٦٦).

١١٣- A.Montgomery and H.J.Thomas,*J.Org.Chem*. ,٣١,١٤١١ (١٩٦٦).

١١٤- E.Bühler and W.Pfliderer,*Angew.Chem.Inter.Ed*.,٣,٦٣٨ (١٩٦٤).

١١٥- R.Husigen,*Angew.Chem.Int.Ed.Engl*. ,٢,٦٣٣ (١٩٦٣).

١١٦- F.R.Benson and W.L.Savel,*Chem.Rev*.,١,٤٦ (١٩٥٠).

١١٧- J.H.Boyer,"Heterocyclic Compounds".R.C.Eldefield,Ed.,John-Wiley and Sons,New York,Vol.(٧),٨٤ (١٩٦١).

١١٨- G.Labbe,*Chem.Rev*.,٦٩,٣٤٥ (١٩٦٩).

١١٩- T.L.Gilchrist," Heterocyclic Chemistry",Pitman Pub.Ltd.London,١٠٥(١٩٨٥).

١٢٠- K.T.Fimely,"Triazoles:١,٢,٣ in the Chemistry of Heterocyclic compounds",J.A.Montgomery,Ed. ,John-Wiley and Sons,New York,Vol.(٣٩),١٦١ (١٩٨٠).

Abstract

This work described in this thesis was under taken at the University of Babylon between "October ٢٠٠٠" and "October ٢٠٠١" under supervision of Dr. Ali abd-al Saheb and Dr.A.A.kadir except where indicated by reference, it is the original work of the author and has not submitted for any other degree.

The objective of this work is the synthesis of new ortho ester derivatives for D-mannitol. The compound may have biological activity beside being prepared for the first time.

To achieve this objective, ١,٢:٥,٦-di-***O***-isopropylidene - D- Mannitol [٤٧] which contain two hydroxyl group at ٣-c and ٤-c was synthesized first by treatment of d-mannitol [١] with aceton in acidic medium ($ZnCl_2$) .The hydroxyl group at c-٣ and c-٤ were converted into ortho ester [٤٨] by treating [٤٧] with triethylorthoformate in toluene sulphonic acid to give, ١,٢:٥,٦-di-***O***-isopropylidene-٣, ٤-***O***- ethoxy methylidene -D- mannitol [٤٨] was left to react [٤٨] with theophylline, ٢-aminopyridine, ٣-amino pyridine, ٤-amino pyridine,٢-aminopyrmidine,imidazol and azide to give ortho ester derivatives respectively and the following new compounds were obtained:

* **١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene-٣,٤-*O*-(Theophylline-٧-yl)Methylidene-D-Mannitol[٥٠] .**

*** ١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidine ٣,٤-*O*-(٢-iminopyridyl) Methylidine-D- Mannitol [٥١].**

*** ١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene ٣,٤-*O*-(٤-iminopyridyl)- Methylidene-D- Mannitol [٥٢].**

*** ١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene ٣,٤-*O*-(٣-Aminopyridyl)- Methylidene-D Mannitol [٥٣]**

*** ١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene ٣,٤-*O*-(٢-Imino Pyrimidine)- Methylidene-D-Mannitol [٥٤].**

*** ١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene ٣,٤-*O*-(Imidazol)- Methylidene-D Mannitol [٥٥].**

*** ١,٢:٥,٦-Di-*O*-Isopropylidene ٣,٤-*O*-(Izido)- Methylidene-D Mannitol [٥٦].**

Azide derivative [٥٦] was used in the ١,٣-dipolar cyclo addition by it's reaction with maleic anhydride and acryl amide respectively and the

Following new compounds were obtained:

*** ١,٢:٥,٦-DI-*O*-Isopropylidene-٣,٤-*O*-(٤,٥-DicarboxylicAnhydride-١,٢,٣-Triazolinyl) Methylidene -D- Mannitol [٥٧].**

*** ١,٢:٥,٦-DI-*O*-Isopropylidene-٣, ٤-*O*- (٤-carbamoyl-١, ٢,٣-Triazolinyl) Methylidene -D- Mannitol [٥٨].**

All compounds studied and characterized by IR, CHN, TLC and melting point techniques.

Synthesis of Orthoester Derivatives for D-Mannitol

A Thesis

Submitted To Council Of

College Of Science

University Of Babylon

In Partial Fulfillment Of Requirement

For The Degree Of Master Of Science

In Chemistry

By

Mouhanned Mousa Kareem AL-Hachamii

B. Sc. Chemistry-University of Babylon-١٩٩٥.

December ٢٠٠٢