تحضير مشتقات جديدة لسكر D - فركتوز

رسالة مقدمة إلى
كلية العلوم / جامعة بابل كجزء من متطلبات
نيل درجة الماجستير في الكيمياء

من قبل
ندى علي صالح الشدود
بكالوريوس علوم كيمياء / جامعة الكوفة
2000

ربيع الثاني 1424 هـ
حزيران 2003 م

Synthesis of New Derivatives of D-fructose

A Thesis
Submitted to the of
College of Science - University of Babylon

As partial fulfillment of requirements
for the degree of Master of Science
In Chemistry .

By
Nada Ali Salih Al-Shadood
B.Sc. Chemistry – University of Kufa

June 2003

الاهداء

الـى المثـل الأعلـى والقـدوة فـي الحيـاة .....أبي

إلـــى بحـــر الحنـــان وشـــاطئ الأمـــان .....أمي

الـى تـوأم الـروح .....أخـي وأخواتي

أهدي بحثي هذا

أقرار المشرف على الرسالة

نشهد إن أعداد هذه الرسالة قد جرى تحت إشرافي في كلية العلوم / جامعة بابل ، وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الكيمياء .

التوقيع :
الاسم :
المرتبة العلمية :
العنوان :
التاريخ : / / 2003 .

توصية رئيس القسم

إشارة إلى التوصية في أعلاه التي قدمها الأستاذ المشرف ، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع :
الاسم :
المرتبة العلمية :
العنوان : كلية العلوم / جامعة بابل
التاريخ : / /

قرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة التقويم والمناقشة ، أننا اطلعنا على هذه الرسالة وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها ، و في ما له علاقة بها ، و رأينا أنها جديرة بالقبول لنيل درجة ماجستير علوم في الكيمياء ، وعليه نوصي بقبول الرسالة وبتقدير (**امتياز**) .

رئيس اللجنة
التوقيع :
الاسم : د. عبد الجبار عبد القادر مخلص
المرتبة العلمية : استاذ
العنوان : كلية التربية ابن الهيثم – جامعة بغداد

عضو اللجنة
التوقيع :
الاسم : د. اقبال صادق جواد
المرتبة العلمية : استاذ
العنوان: كلية التربية ابن الهيثم – جامعة بغداد

عضو اللجنة
التوقيع :
الاسم : د. كاظم جواد الحمداني
المرتبة العلمية : مدرس
العنوان: كلية الطب – جامعة بابل

عضو اللجنة المشرف:
التوقيع :
الاسم :
المرتبة العلمية :
العنوان :

مصادقة عمادة كلية العلوم
أصادق على ما جاء في قرار اللجنة أعلاه

التوقيع :
الاسم : د. عودة مزعل ياسر
المرتبة العلمية : استاذ مساعد
التأريخ:

m

شكر و تقدير

الحمد لله رب العالمين و الصلاة و السلام على اشرف الخلق أجمعين محمدٍ و الهِ الطيبين الطاهرين وصحبه المنتجبين .

اما بعد ... فإني اتفضل بالشكر الجزيل و الامتنان إلى الأستاذ الدكتور دايخ عبد علي عبود الذي تفضل مشكورا باقتراحه موضوع البحث و الإشراف و التوجيهات التي قدمها طوال مدة البحث متمنية له دوام الصحة و السعادة .
كما اقدم شكري و تقدير الى الاستاذ الدكتورعودة مزعل ياسر لما قدمه من مساعدة لإنجاز البحث و إلى عمادة كلية الصيدلة / جامعة الكوفة على منحها الفرصة لي لإكمال الدراسة و الى جميع أساتذة و طلبة الدراسات العليا و منتسبي قسم الكيمياء / كلية العلوم / جامعة بابل .
و الله ولي التوفيق

ندى

e

وعندهُ مَفَاتحُ الغَيْب لا يعلمها إلا هُوَ

وَيعْلمِ ما في البرِّ و البَحرِ و ما

تسقُطُ من وَرَقَةٍ إلاّ يعلمُها و لا حَبّةٍ

في ظُلُماتِ الأرضِ و لا رَطبٍ و لا

يابسٍ الاّ في كِتَاب مُبين (59)

صدق الله العظيم

سورة الأنعام (59)

الخلاصة

يتضمن هذا البحث تحضير مشتقات جديدة لسكر D- فركتوز بصيغة الحلقة الخماسية تحتوي في تركيبها على حلقتي 1،2،3-ترايزولين متماثلة و هي مركبات يحتمل ان تكون ذات فعالية بايولوجية .

للحصول على هذه المشتقات تم تحضير المشتق مثيل D- فركتوفيورانوسايد (89)من مفاعلة D- فركتوز الجاف مع كحول المثيل المطلق بوجود كلوريد الهيدروجين بتركيز 0.5% تحت ظروف مسيطر عليها حركياً لضمان تكوين الحلقة الخماسية بعد ذلك تم سلفنة المشتق (89) و ذلك بمفاعلته مع مكافئين من كلوريد البنزين سلفونيل بوجود البريدين بدرجة الصفر المئوي لينتج المشتق ثنائي البنزين سلفونيل (90) الذي تم تحويله الى مشتق البنزيليدين (91) بتفاعل المشتق (90) مع البنزالديهايد بوجود كلوريد الخارصين .

بعد ذلك تم فتح الاسيتال و ذلك بمعاملة المشتق (91) بـ N-بروموسكسنمايد لنحصل على المشتق (92) .

استبدلت بعد ذلك ذرة البروم في الموقع C-3 و مجموعة السلفونيل (SO_2 -) في الموقع C-6 بمجموعة الازيد و تم الحصول على المشتق ثنائي الازيد (93) .

بعد الحصول على مشتق ثنائي الازيد (93) اجريت تفاعلات الاضافة ثنائية القطب 1،3- الحلقية مع كل من انهيدريد الماليك و الاكريل امايد و بارا –بنزوكوينون و اكريلات المثيل و اليوريدين لينتج على التوالي :

- مثيل 4-*O* – بنزويل –3،6 - ثنائي ديوكسي-3،6 - ثنائي (4،5 – انهيدريد ثنائي كاربوكسيلك – 1،2،3 – ترايزولينيل) –1–*O* -بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد (94)0
- مثيل 4-*O* – بنزويل –3،6 - ثنائي ديوكسي-3،6 – ثنائي (4 – كاربوميدو – 1،2،3 – ترايزولينيل) –1–*O* - بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد (95) .
- مثيل 4-*O* – بنزويل –3،6 –ثنائي [7،8،9-ترايزو-2،5- دايون –باي سايكلو (4: 3 : 0) نون-3-إين – 7 – اينيل] -1–*O* - بنزين سلفونيلβ - D - فركتوفيورانوسايد (96)0
- مثيل – 4- *O*- بنزويل –3 ، 6-ثنائي ديوكسي –3 ، 6-ثنائي (4- مثيل كاربوكسي – 1،2،3- ترايزولينيل) –1 -بنزين سلفونيل β– D- فركتوفيورانوسايد (97)0
- مثيل 4-*O* – بنزويل –3،6 – ثنائي ديوكسي-3،6 - ثنائي (β –N– 4 اسيتامايدو –2- كاربونيل- 1،3- داي آزو – 1،2،3 – ترايزولينيل- رايبوفيورانوسايد)-1–*O* - بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد .(98)

استدل على حدوث كل التفاعلات لتحضير المشتقات المذكورة اعلاه بأستخدام تقنية كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (T.L.C) وشخصت باستخدام طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R) و تحليل عناصر (C.H.N) .

Abstract

The objective of this work is the synthesis of some new-D-Fructofuranosyl containing di (1,2,3-triazoline ring) in their structures . these compounds may have biological effects beside being prepared for the first time .

To achieve this objective , Methy-D-fructofuranoside derivative (89) was prepared by treating anhydrous D-Fructose with absolute methyl alcohol in presence of hydrogen chloride 0.5% conc. Under kinetically controlled conditions to make sure that the fructofuranoside .

The dibenzensulfonyl derivative (90) was obtained from the sulfonation of (89) by the reacted (89) with benzene sulfonyl chloride in presence of pyridine in $O^{o}c$ to produced derivative (90) which was converted to the benzylidene derivative (91) when it treated with benzaldehyde in presence of zinc chloride .

The cyclic acetal was then removed on treatment derivative (91) with N-Bromo succinimide to obtain derivative (92) . The Bromine atom at C-3 and benzene sulfonyl group at C-6 where then displaced with azide in order to get Di-azide derivative (93) .

1,3-Cyclo addition of diazide dereivative (93) was carried out with maleic anhydride , acryl amide , P.Benzoquinone , methyl acrylate and uridine respectively and following new compounds were obtained :

* Methyl 4 – O-benzoyl – 3,6- dideoxy-3,6-di(4,5-anhydride dicarboxylic-1,2,3 – triazolinyl)-1-benzene sufonyl β-D fructofuranoside (94)

* Methyl 4 – O-benzoyl – 3,6- dideoxy-3,6-di(4-carbomido - 1,2,3 – triazolinyl) - 1-O-Benzene sufonyl β-D- fructo-furanoside (95)

* Methyl 4 – O-benzoyl – 3,6- dideoxy-3-,6-di[(7,8,9)di – triaza – 2,5-dione bycyclo [O:3:4] none-3-ene-7-enyl]1-O- benzene sufonyl β-D-fructofuranoside (96)

* Methyl 4 – O-benzoyl – 3,6- dideoxy-3,6-di(4-methyl Carboxy –1 ,2,3 – trizolinyl)-1- benzene sufonyl β–D-fructo furanoside (97)

* Methyl 4 – O-benzoyl – 3,6- dideoxy-3,6-di(β-N-4-actamido–2-carbonyl –1,3-diazo –1 ,2,3 – triazolinyl – ribofuranoside) –1- benzene sufonyl –D-β fructofuranoside (98)

To condus all reactions for praper the derivatives by using thin layer chromatography technique (T.L.C) and characterized by and Infra Red spectroscopy (I.R) and (C.H.N) analysis .

المحتويات

التسلسل	الموضوع	الصفحة
	الخلاصة	أ - ب
	الفصل الأول	
	المقدمة	28-1
1-1	تركيب سكر D - فركتوز	1
2-1	الكلايكوسيدات	3
3-1	تحضير الكلايكوسيدات	3
1-3-1	طريقة فيشر	3
2-3-1	طريقة صهرهيلفرش	3
3-3-1	طريقة كونجز – كنور	4
4-1	تفاعلات مجاميع الهيدروكسيل في السكريات	4
5-1	الاستيالات والكيتالات الحلقية	5
6-1	الاستيالات الحلقية السكرية	5
7-1	استقرارية الاستيالات الحلقية السكرية	6
8-1	استرات السلفونات	7
9-1	استرات السلفونات لـ D - فركتوز	7
10-1	الترايزولات والترايزولينات	8
11-1	الإضافة الحلقية 1،3 – ثنائية القطب	10
12-1	ميكانيكية الإضافة الحلقية 1،3 – ثنائية القطب	11
13-1	طرائق تحضير مشتقات الترايزولين	12
1-13-1	تفاعلات الإضافة الحلقية 1،3 – ثنائية القطب ضمن الجزيئة	12
2-13-1	تفاعلات الإضافة الحلقية 1،3 – ثنائية القطب بين الجزيئات	14
14-1	تحضير مشتقات الترايزولات والترايزولينات في مجال الكربوهيدرات	17
15-1	الفعالية البايولوجية لبعض مشتقات الترايزول والترايزولين السكرية	26
16-1	الهدف من البحث	28
	الفصل الثاني	
	الجزء العملي	40-29
1-2	ملاحظات عامة	29
2-2	المواد الكيمياوية المستعملة	29
3-2	الأجهزة المستعملة	30
4-2	أجهزة التحليل	30
5-2	طرائق التحضير	31
1-5-2	تحضير مثيل β- D - فركتوفيورانوسايد	31
2-5-2	تحضير مثيل 1،6 – ثنائي –*O*– بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد	32
3-5-2	تحضير مثيل 1،6 – ثنائي –*O*- بنزين سلفونيل-4،3-*O* -بنزيليدين β- D - فركتوفيورانوسايد	33
4-5-2	تحضير مثيل 1،6 – ثنائي –*O* -بنزين سلفونيل-3-برومو-3-ديوكسي-4- *O*- بنزويل β- D- فركتوفيورانوسايد	34

المحتويات

التسلسل	الموضوع	الصفحة
5-5-2	تحضير مثيل 4-*O* – بنزويل 1–*O* - بنزين سلفونيل-3،6 – ثنائي آزيدو 3،6 - ثنائي ديوكسي β- D - فركتوفيورانوسايد	35
6-5-2	تحضير مثيل 4-*O* – بنزويل –3،6 - ثنائي ديوكسي-3،6 - ثنائي (4،5 – انهيدريد ثنائي كاربوكسيلك – 1،2،3 – ترايزولينيل) –1–*O* -بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد	36
7-5-2	تحضير مثيل 4-*O* – بنزويل –3،6 - ثنائي ديوكسي-3،6 - ثنائي (4 – كاربوميدو – 1،2،3 – ترايزولينيل) –1–*O* - بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد	37
8-5-2	تحضير مثيل 4-*O* – بنزويل –3،6 –ثنائي [7،8،9-ترايزو-2،5- دايون –باي سايكلو (4: 3 : 0) نون-3-إين – 7 – اينيل] -1–*O* - بنزين سلفونيلβ - D- فركتوفيورانوسايد .	38
9-5-2	تحضير مثيل 4-*O* – بنزويل –3،6 - ثنائي ديوكسي-3،6 – ثنائي (4 – مثيل كاربوكسي – 1،2،3 – ترايزولينيل) –1–*O* - بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد	39
10-5-2	تحضير مثيل 4-*O* – بنزويل –3،6 – ثنائي ديوكسي-3،6 - ثنائي (β –N– 4 اسيتامايدو –2- كاربونيل- 3،1- داي آزو – 1،2،3 – ترايزولينيل- رايبوفيورانوسايد)-1–*O* - بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد	40
	الفصل الثالث	
	النتائج والمناقشة	67 – 41
1-3	التوصيات والعمل المستقبلي	64
	المصادر	
	الخلاصة باللغة الإنكليزية	

قائمة الجداول

رقم الجدول	الموضوع	الصفحة
1-1	الصفات البايولوجية لبعض مشتقات الترايزول	27
1-2	الصيغة الجزيئية والحالة الفيزيائية والنسبة المئوية ومعدل سرعة الجريان وقيم C.H.N للمشتقات المحضرة	67

قائمة المخططات

رقم المخطط	الموضوع	الصفحة
1-1	حالة الاتزان المحتملة لسكر الفركتوز في المحلول	2
1-3	سير التفاعلات الخاصة بتحضير المشتقات (89،90،91،92)	65
2-3	سير التفاعلات الخاصة بتحضير المشتقين (93،94)	66
3-3	سير التفاعل الخاص بتحضير المشتق (95)	67
4-3	سير التفاعل الخاص بتحضير المشتق (96)	68
5-3	سير التفاعل الخاص بتحضير المشتق (97)	69
6-3	سير التفاعل الخاص بتحضير المشتق (98)	70

قائمة الأشكال

رقم الشكل	الموضوع	الصفحة
1-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) لسكر D- فركتوز	42
2-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمشتق (89)	44
3-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمشتق (90)	46
4-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمشتق (91)	48
5-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمشتق (92)	50
6-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمشتق (93)	52
7-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمشتق (94)	54
8-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمشتق (95)	56
9-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمشتق (96)	58
10-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمشتق (97)	59
11-3	طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمشتق (98)	63

قائمة الرموز والمختصرات المستعملة

الرموز	الأسماء
NBS	N- Bromo Succinimide
DMF	N, N- Dimethyl formamide
Me	Methyl group
Py	Pyridine
R_f	Rate of flow
T.L.C	Thin Layar Chromatography
I.R	Infra Red

العدد الموجي $^{-1}$ Wave Number Cm

طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R.) للمشتق (95)

العدد الموجي $^{-1}$ Wave Number Cm

طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R.) للمشتق (92)

العدد الموجي $^{-1}$ Wave Number Cm

طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R.) للمشتق (91)

العدد الموجي $^{-1}$ Wave Number Cm

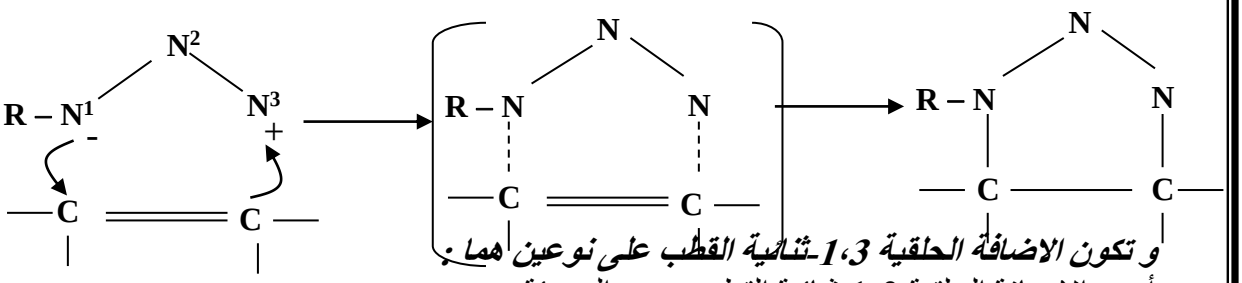
طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R.) للمشتق (89)

العدد الموجي $^{-1}$ Wave Number Cm

طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R.) للمركب (1)

ايزوبروبلدين - **D** -
غير الحلقية

و يتوقع أن تكون ميكانيكية تفاعل اضافة الازيد الى الاصرة الثنائية وفق الشكل الآتي :



و تكون الاضافة الحلقية 3،1-ثنائية القطب على نوعين هما :

أ- الاضافة الحلقية 3،1-ثنائية القطب ضمن الجزيئة .

Intramoleculare 1,3-dipolar Cycloaddition

ب-الاضافة الحلقية 3،1-ثنائية القطب بين الجزيئات .

Intermoleculare 1,3-Dipolar Cycloaddition

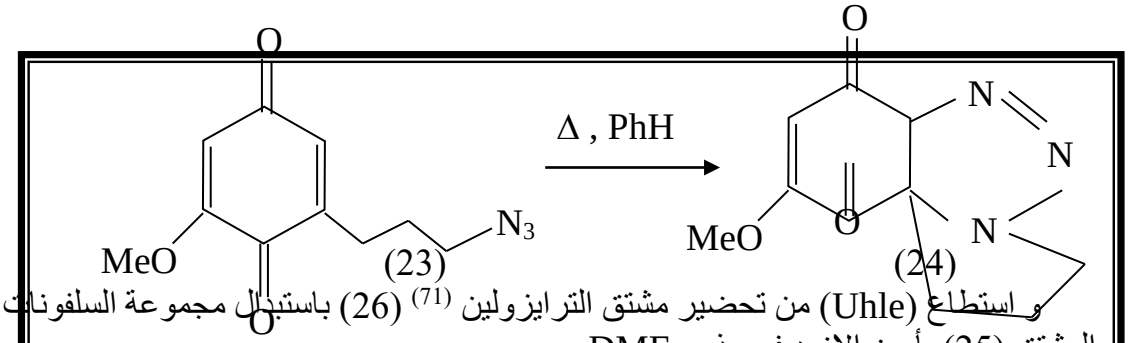
1-13: طرق تحضير مشتقات الترايزولين :

Preparation of Triazolene Derivatives

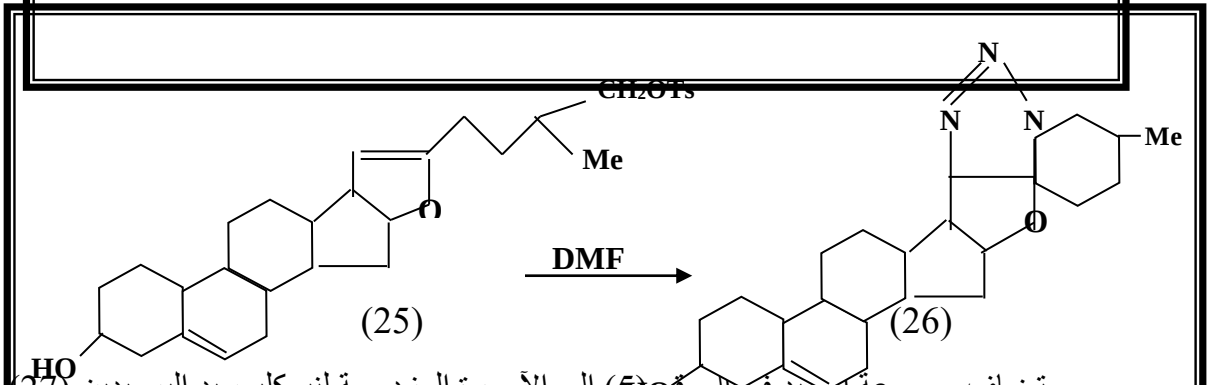
يمكن تحضير مشتقات الترايزولين بالاعتماد على نوع تفاعل الاضافة .

1- تفاعلات الاضافة الحلقية 3،1-ثنائية القطب ضمن الجزيئة .

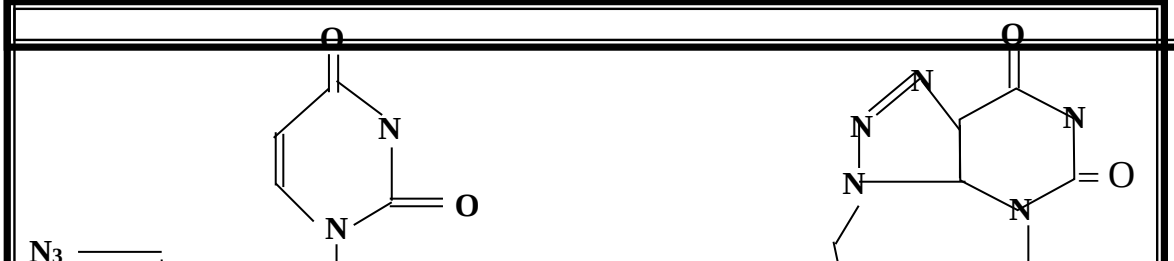
يعد هذا النوع مهما و ضروريا في تحضير مركبات حلقية متجانسة ، و تكون فيه المجموعتين المتفاعلتين في الجزيئة (الازيد والاصرة المزدوجة) متخذة مستوى موازٍ تقريباً للأخرى ، حيث يؤدي تسخين 1,4-Benzoquinone (23) تحت ظروف الاضافة الحلقية 3،1 – ثنائية القطب ضمن الجزيئة الى تكوين مشتق ترايزولين [69،70] (24) كما في ادناه.



و استطاع (Uhle) من تحضير مشتق الترايزولين [71] (26) باستبدال مجموعة السلفونات في المشتق (25) بأيون الازيد في مذيب DMF .

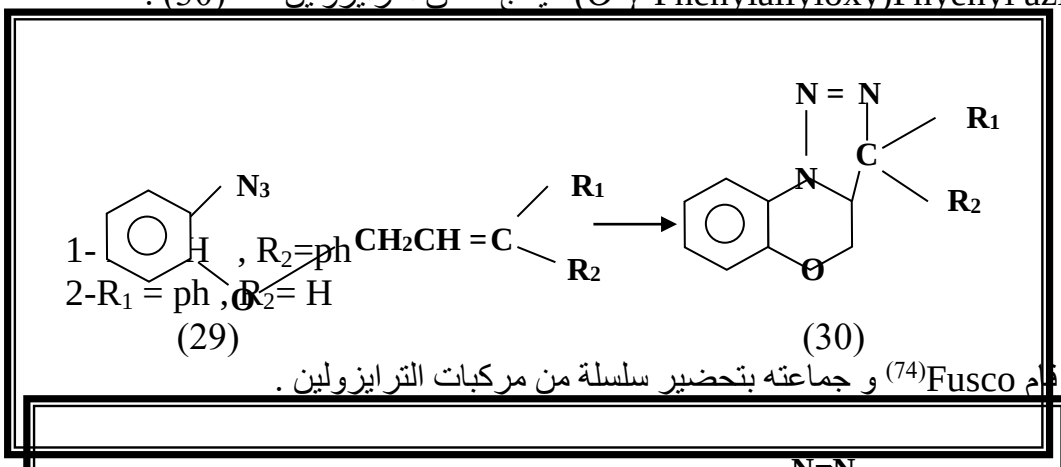


تضاف مجموعة الازيد في الموقع (5) الى الآصرة المزدوجة لنيوكليوسيد البرميدين (27) لينتج مشتق الترايزولين [72] (28) .



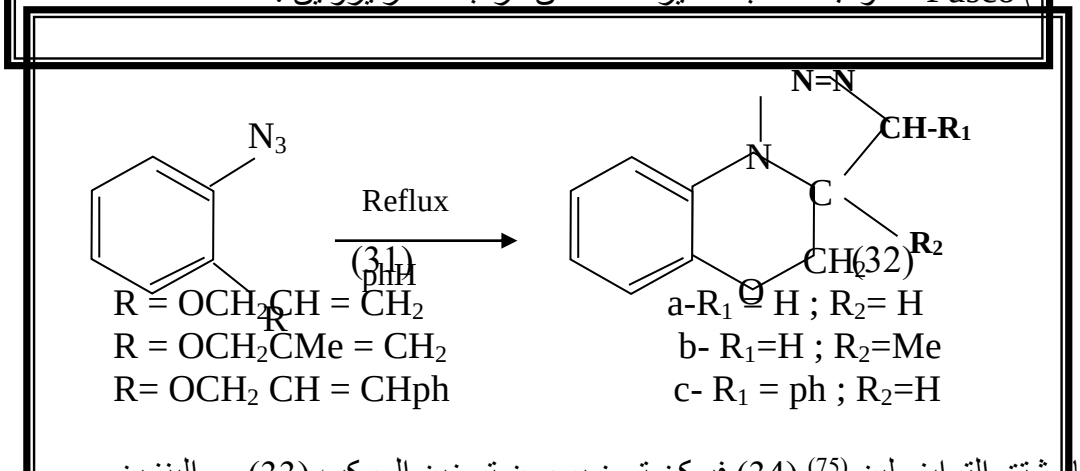
(27) (28)

تضـــاف مجموعـــة الازيـــد الـــى الآصـــرة المزدوجـــة الضـــمنية فـــي المتشـــاكلات Cis , Trans للمركـــب (اورثـــو- γ- فينيـــل الليلوكســـي) ازيـــد الفنيـــل (29) (*O*-γ-Phenylallyloxy)Phyenyl azide لينتج مشتق الترايزولين [73] (30) .



(29) (30)

كما قام Fusco[74] و جماعته بتحضير سلسلة من مركبات الترايزولين .



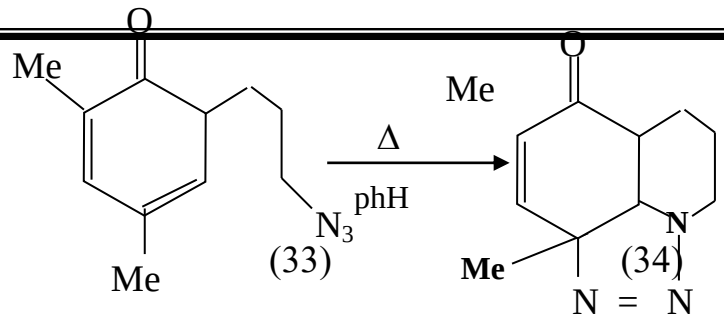
(31) (32)

a- $R = OCH_2CH = CH_2$ a-R_1 = H ; R_2= H

b- $R = OCH_2CMe = CH_2$ b- R_1=H ; R_2=Me

c- $R= OCH_2 CH = CHph$ c- R_1 = ph ; R_2=H

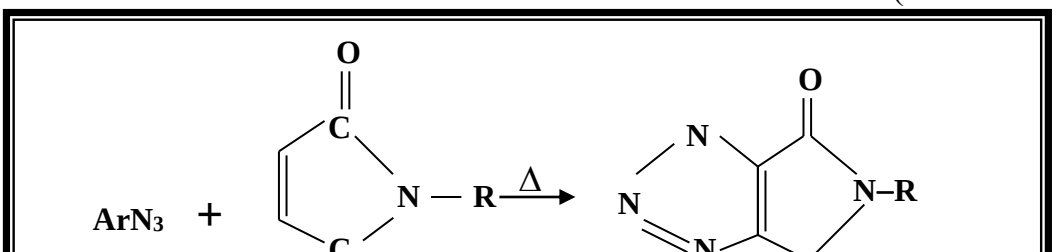
أمّا مشتق الترايزولين [75] (34) فيمكن تحضيره من تسخين المركب (33) مع البنزين .



(33) (34)

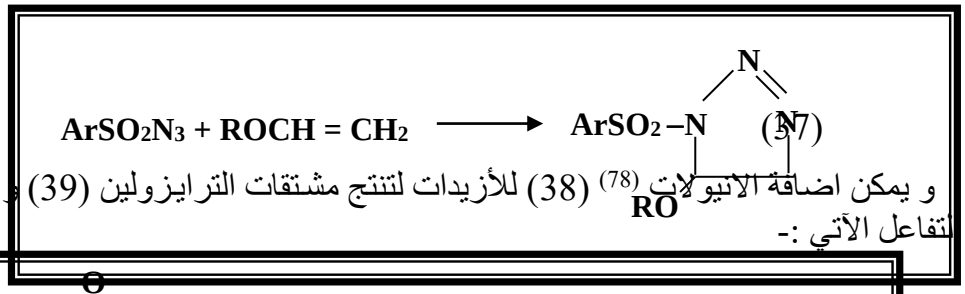
2- تفاعلات الاضافة الحلقية 3،1-ثنائية القطب بين الجزيئات

تتم بمفاعلة الازيد العضوي مع المركبات الأوليفينية . و قد حضر بهذه الطريقة عدد كبير من المشتقات . فقد حضر مشتق الترايزولين [76] (36) بإضافة ازيد الاريل الى المالي امايد (35) (Maleimaides) .

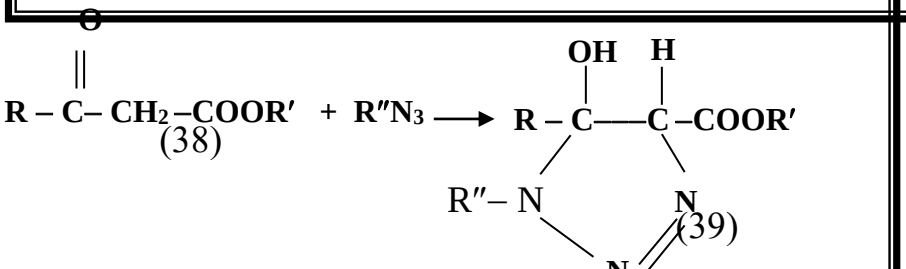


(35) (36)

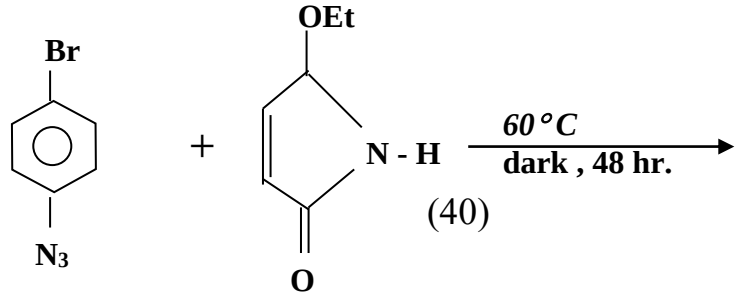
كما يمكن اضافة الكيل فاينيل ايثر الى بنزين سلفونيل ازيد و تكوين مشتق الترايزولين (37) .

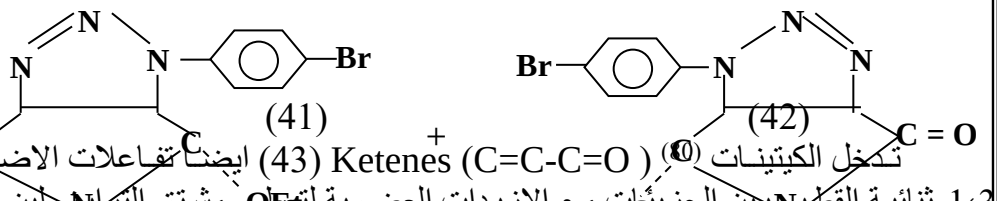


و يمكن اضافة الانيولات [78] (38) للأزيدات لتنتج مشتقات الترايزولين (39) و ذلك من خلال التفاعل الآتي :-

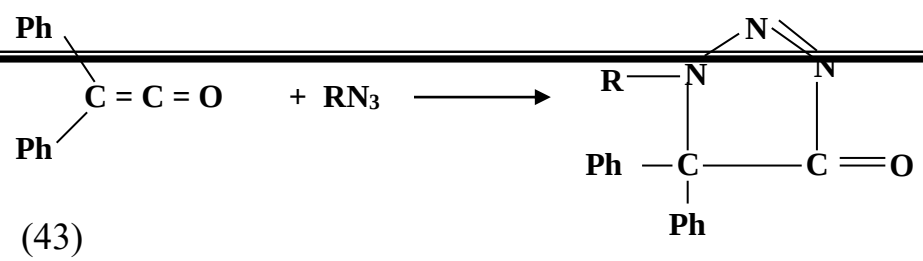


أمّا عند اضافة Bromophenyl azide [79] الى المركب (40) فيؤدي إلى تكوين مزيج من الايزومرين (41) و (42) و بنسب 43% و 22% على التوالي :-



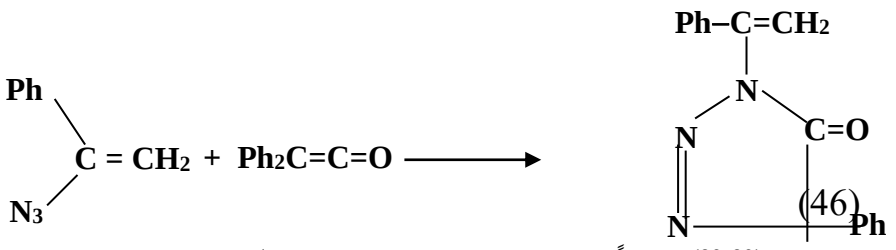


تدخل الكيتينات [80] ايضاً تفاعلات الاضافة الحلقية 1،3-ثنائية القطب بين الجزيئات مع الازيدات العضوية لتعطي مشتق الترايزولين . حيث عند معاملة ثنائي فنيل كيتين (Diphenyl Ketene) مع ازيدات الالكيل تعطي مشتق الترايزولين (44) اولاً وعند تسخينها تفقد جزيئة نتروجين لتعطي مشتق الازردين (45) .



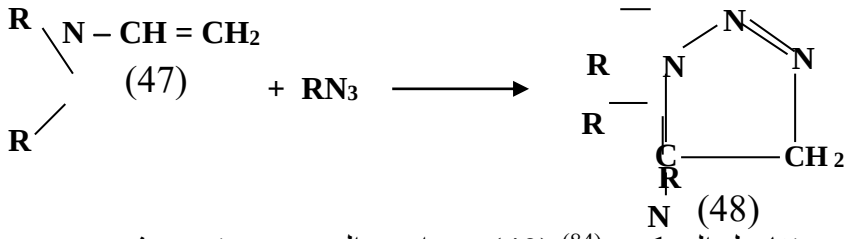
(43) (44)

عند معاملة ازيد الفاينيل (Vinyl azide) معها فتعطي مشتق الترايزولين (46)



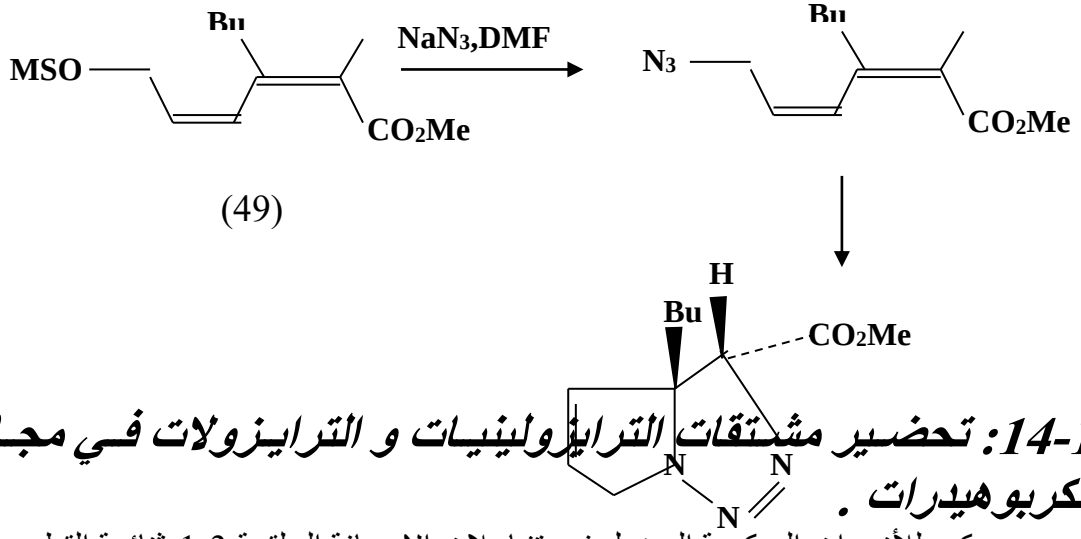
(46)

و تدخل الاينامينات [82،83] ايضاً (Enamines) (47) في تفاعل الاضافة مع الازيدات العضوية و تكون اسرع من الاوليفينات لتكوين المشتق (48) .



(48)

عند تفاعل المركب [84] (49) مع ازيد الصوديوم في مذيب DMF بدرجة حرارة 25 °م لينتج مشتق الترايزولين (50) .



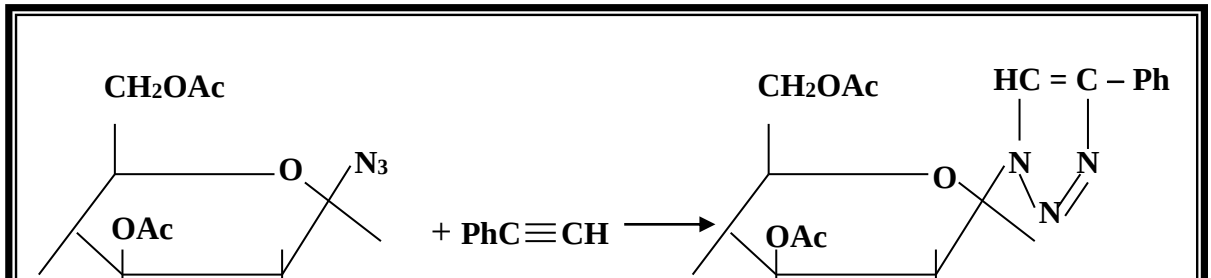
(49)

(50)

1-14: تحضير مشتقات الترايزولينيات و الترايزولات في مجال الكربوهيدرات .

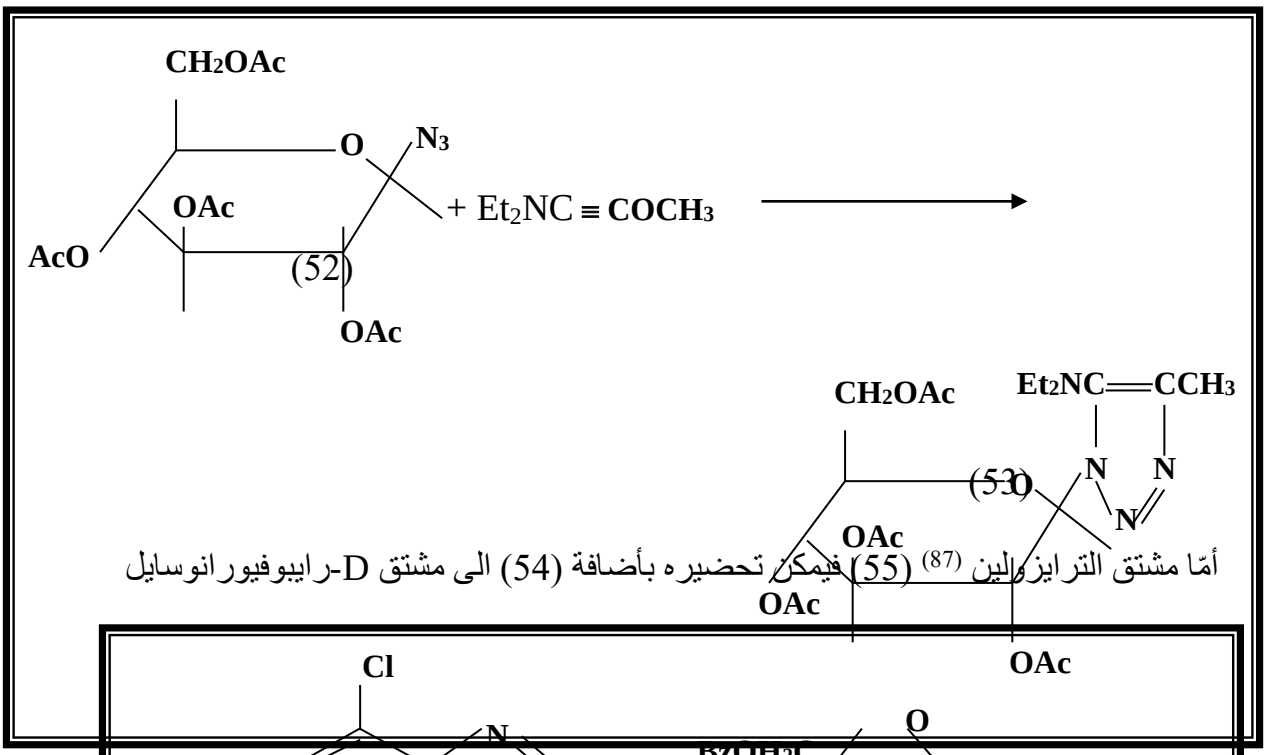
يمكن للأزيدات السكرية الدخول في تفاعلات الاضافة الحلقية 1،3-ثنائية القطب مع الاوليفينات او الاستيلينات لتعطي مشتقات الترايزولين و الترايزول على التوالي :-

حيث يضاف 1-ازيدو-رباعي –*O*-استيل - β-D-كلوكسيل (50) الى الفنيل استيلين ليعطي مشتق الترايزول (51) [85] .



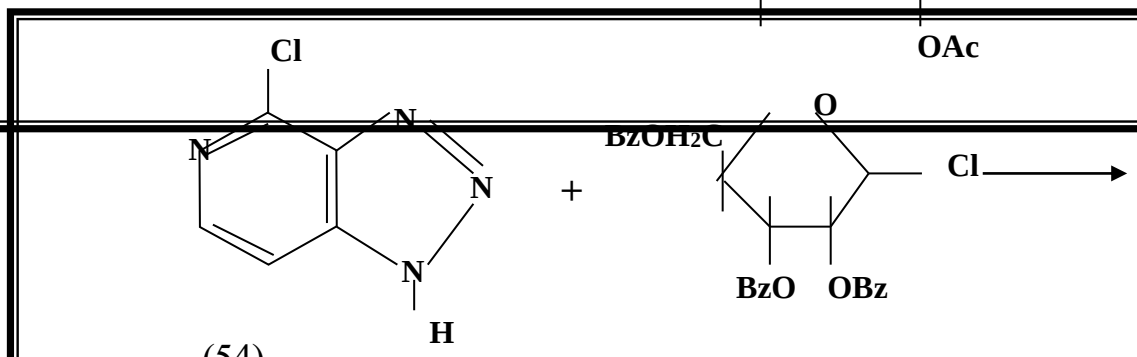
(50) (51)

و يضاف ينيامين ايثوكسي استيلين (Yenamine ethoxyacetylene) الى المركب (52) لينتج مشتق الترايزول [86] (53) .

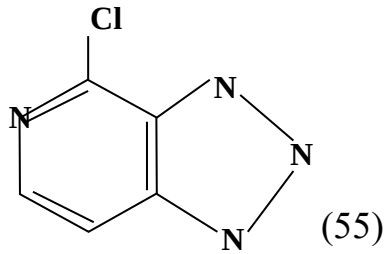


(52) (53)

أمّا مشتق الترايزولين [87] (55) فيمكن تحضيره بأضافة (54) الى مشتق D-رايبوفيورانوسايل

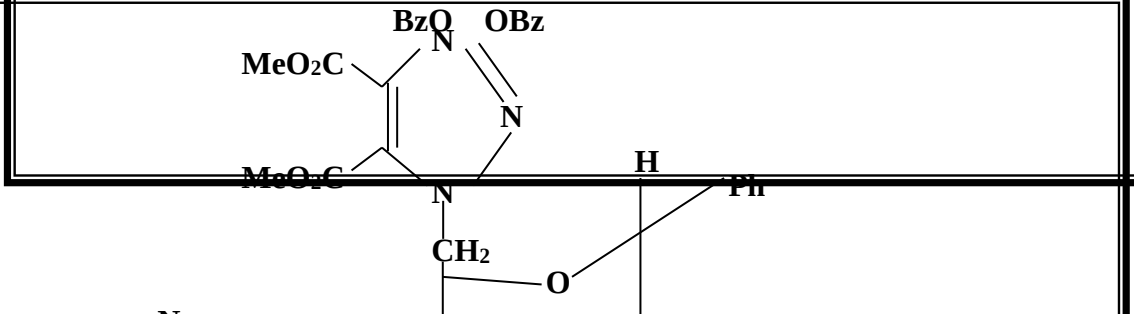


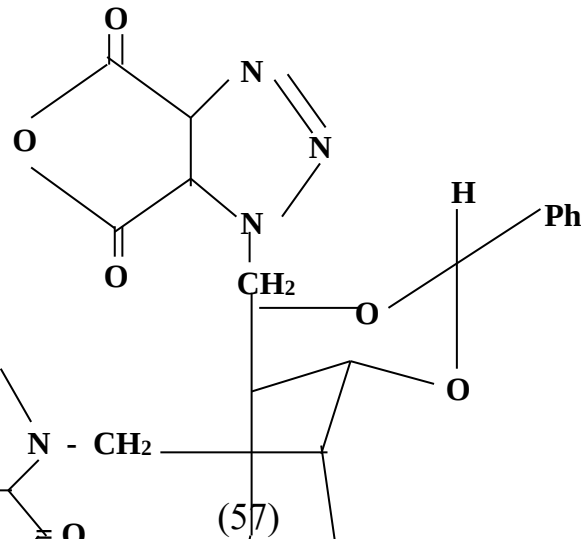
(54)



(55)

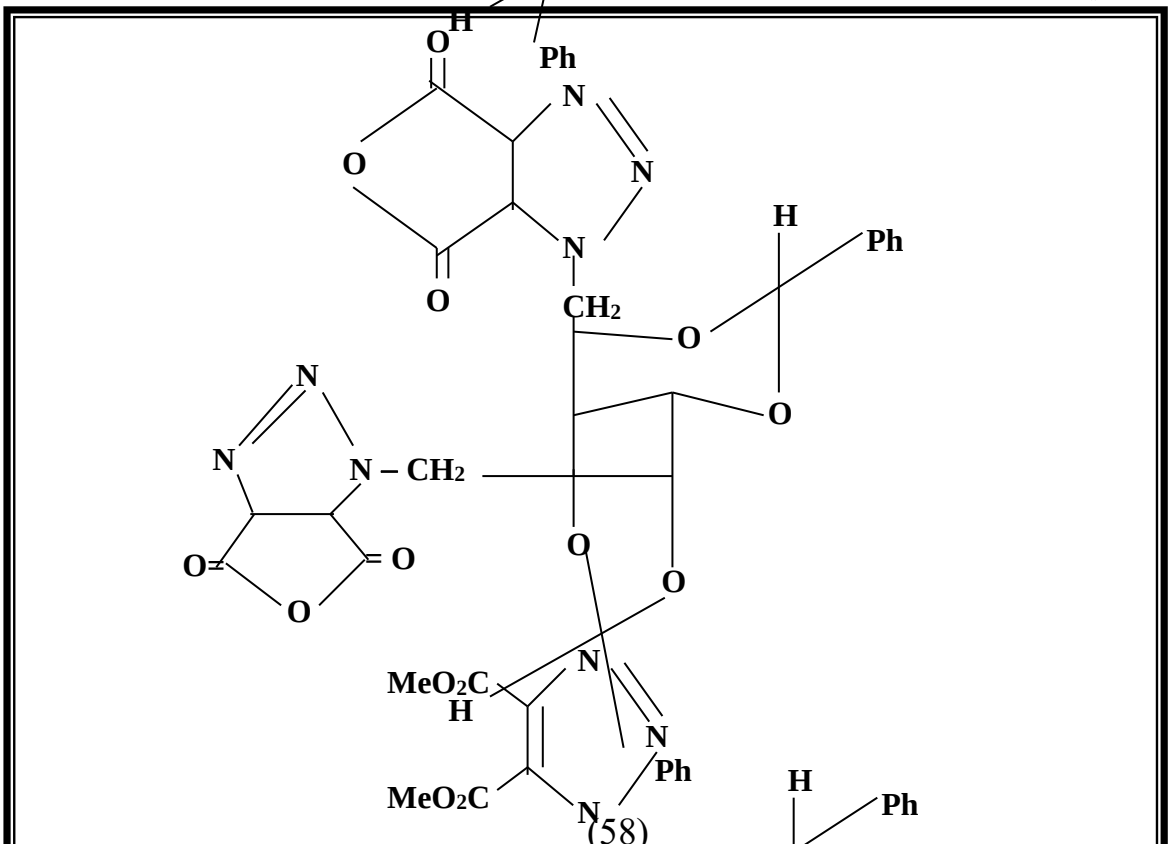
في عام 1994 تمكن الجبوري [88] من تحضير المشتقين (56) و (57) من تفاعل 1،6-ثنائي ازيدو D -مانيتول 1,6-Diazido-D-Manitol مع كل من ثنائي مثيلين استلين ثنائي الكربوكسيل و انهدريد الماليك على التوالي .





(57)

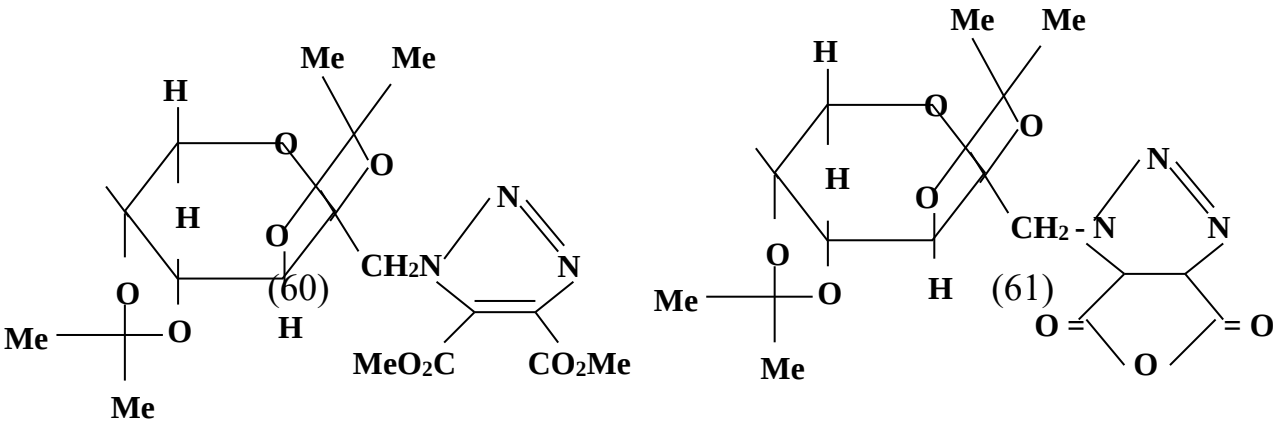
و فـي عـام 1995 تمكـن محمـد [89] مـن تحضـير مشـتقي الترايـزولين (58) و الترايـزول (59) للسوربيتول بمفاعلتـه مـع كل مـن انهدريـد المـاليك و ثنـائي مثيـل استلين ثنـائي الكربوكسيل علـى التوالي .



(58)

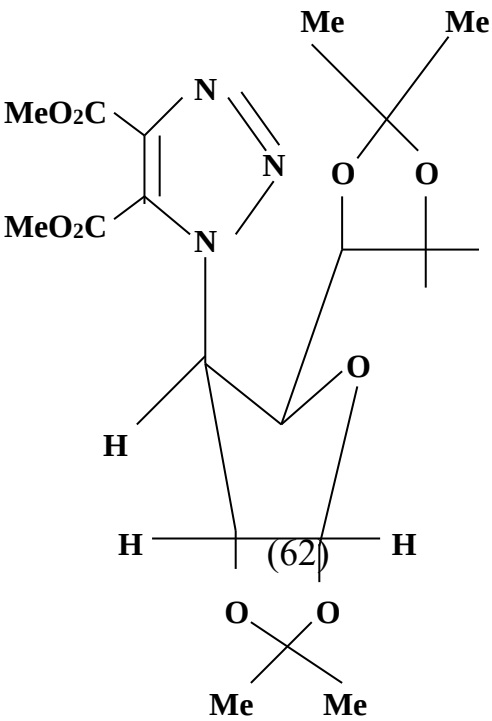
(59)

و بنفس الطريقة تمكن الشراعي [90] من تحضير مشتقات الترايزول و الترايزولين (60) و (61) لسكر D-فركتوز (62) و (63) لسكر D-كلوكوز .

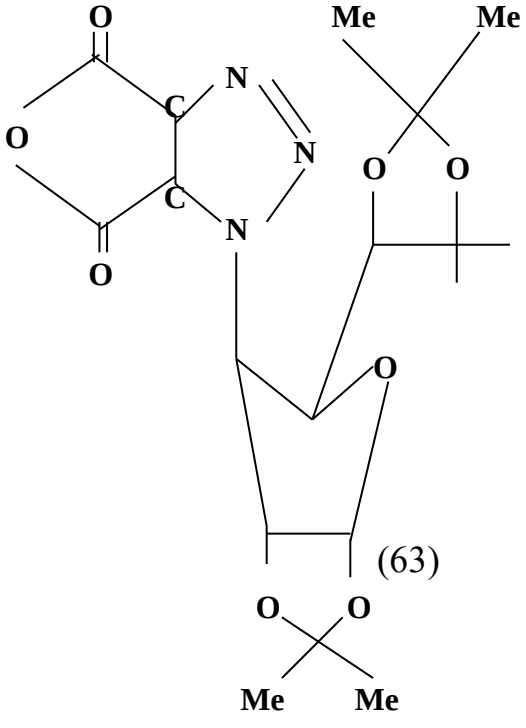


(60)

(61)

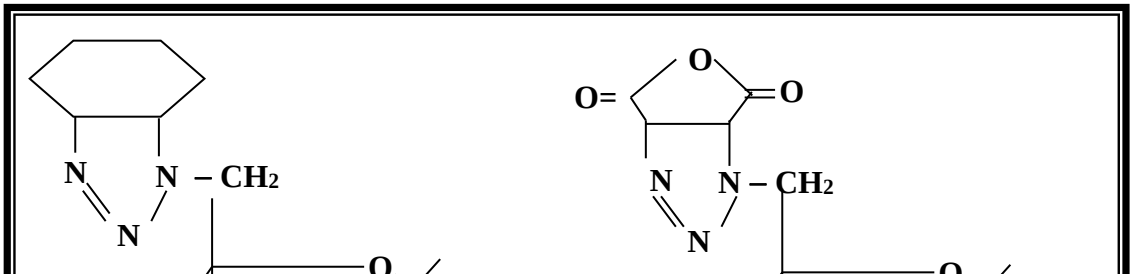


(62)



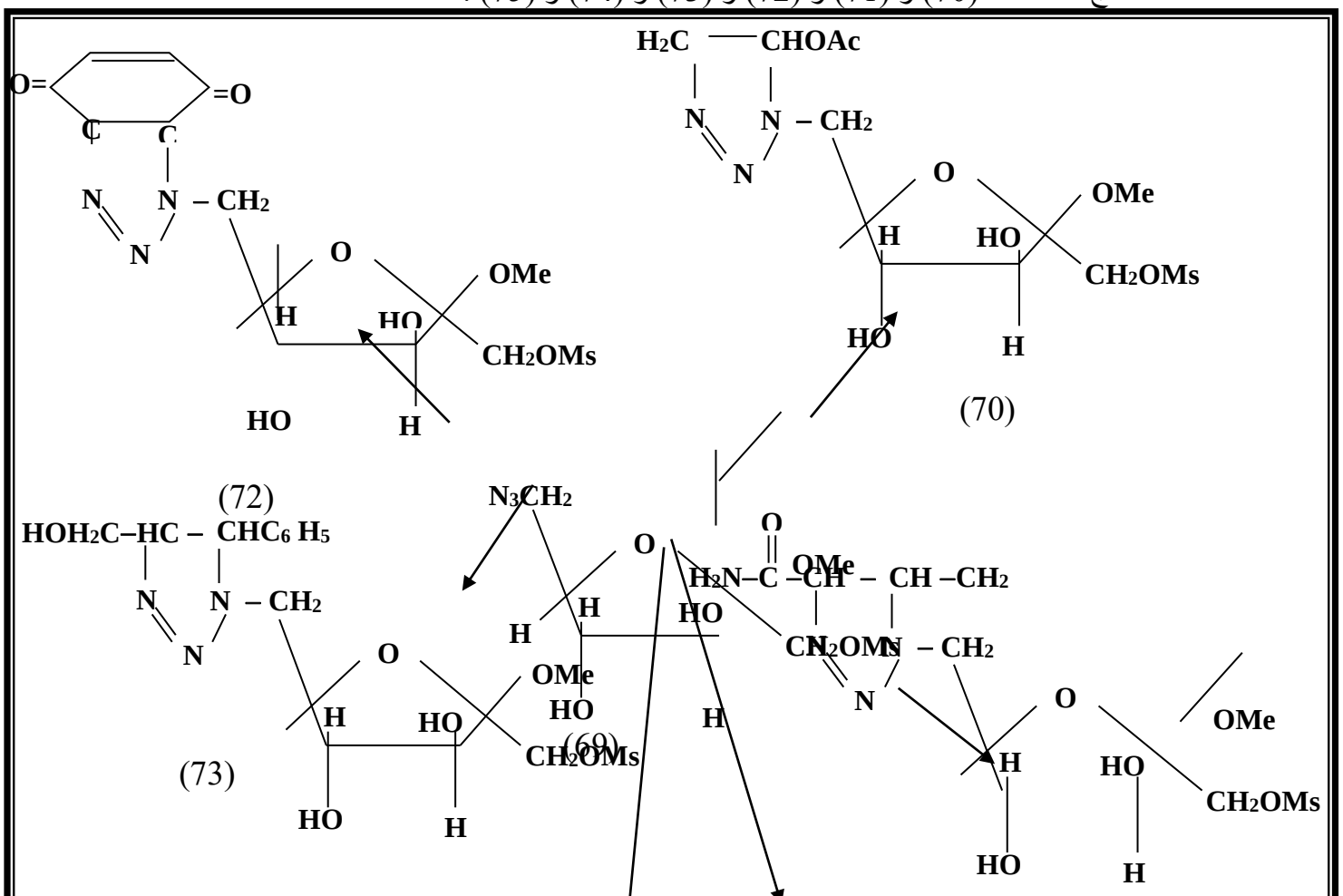
(63)

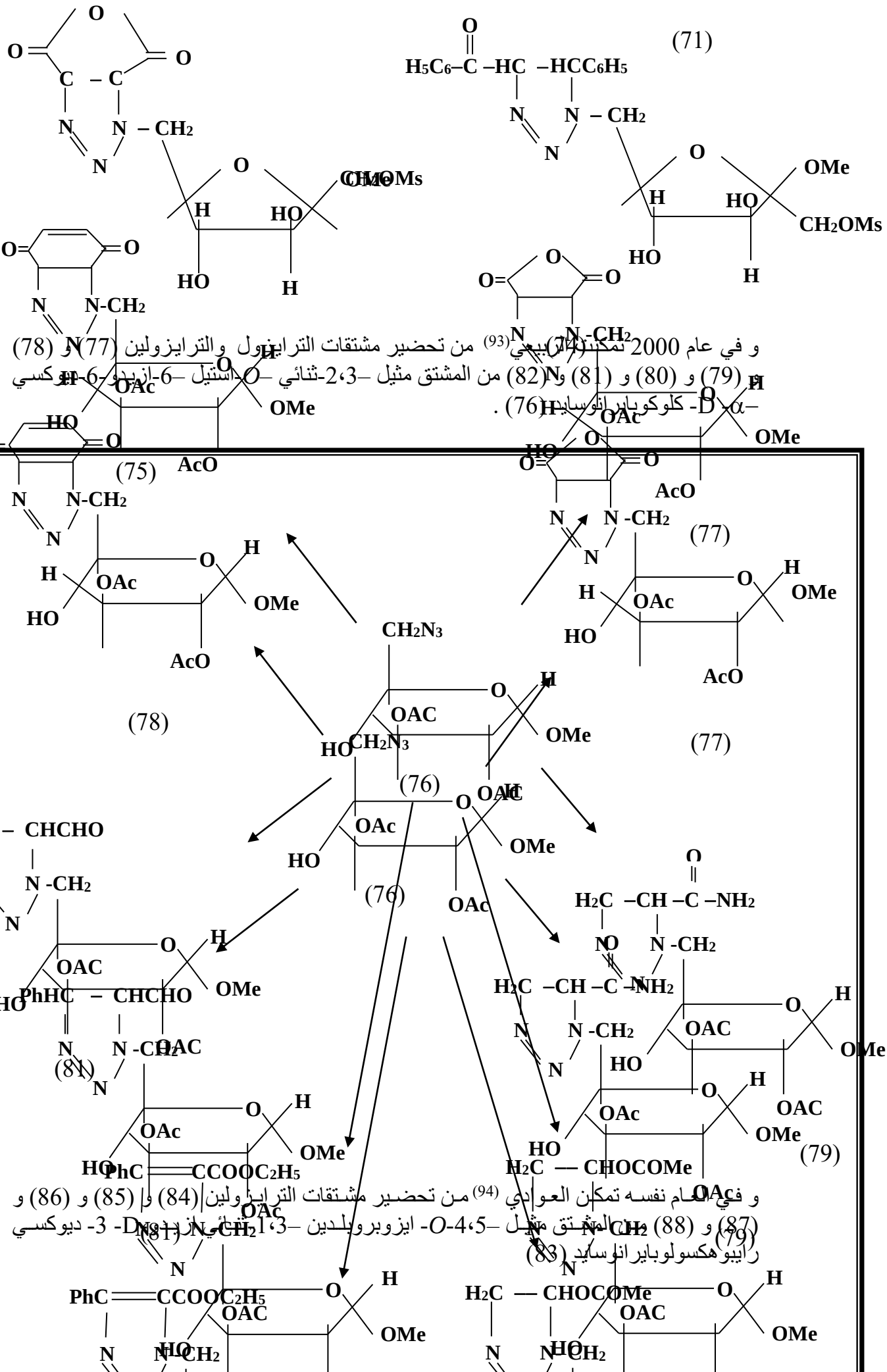
و في عام 1997 تمكن الاعرجي [91] من تحضير مشتقات جديدة لسكر D- كلوكوز و ذلك بمفاعلة المشتق 6-ازيدو-كلوكوبايرانوسايد (64) مع كل من سايكلوهكسين و انهدريد الماليك و بارا-بنزوكوينون و فنيل استيت لتنتج مشتقات (65) و (66) و (67) و (68) على التوالي .



(67) (68)

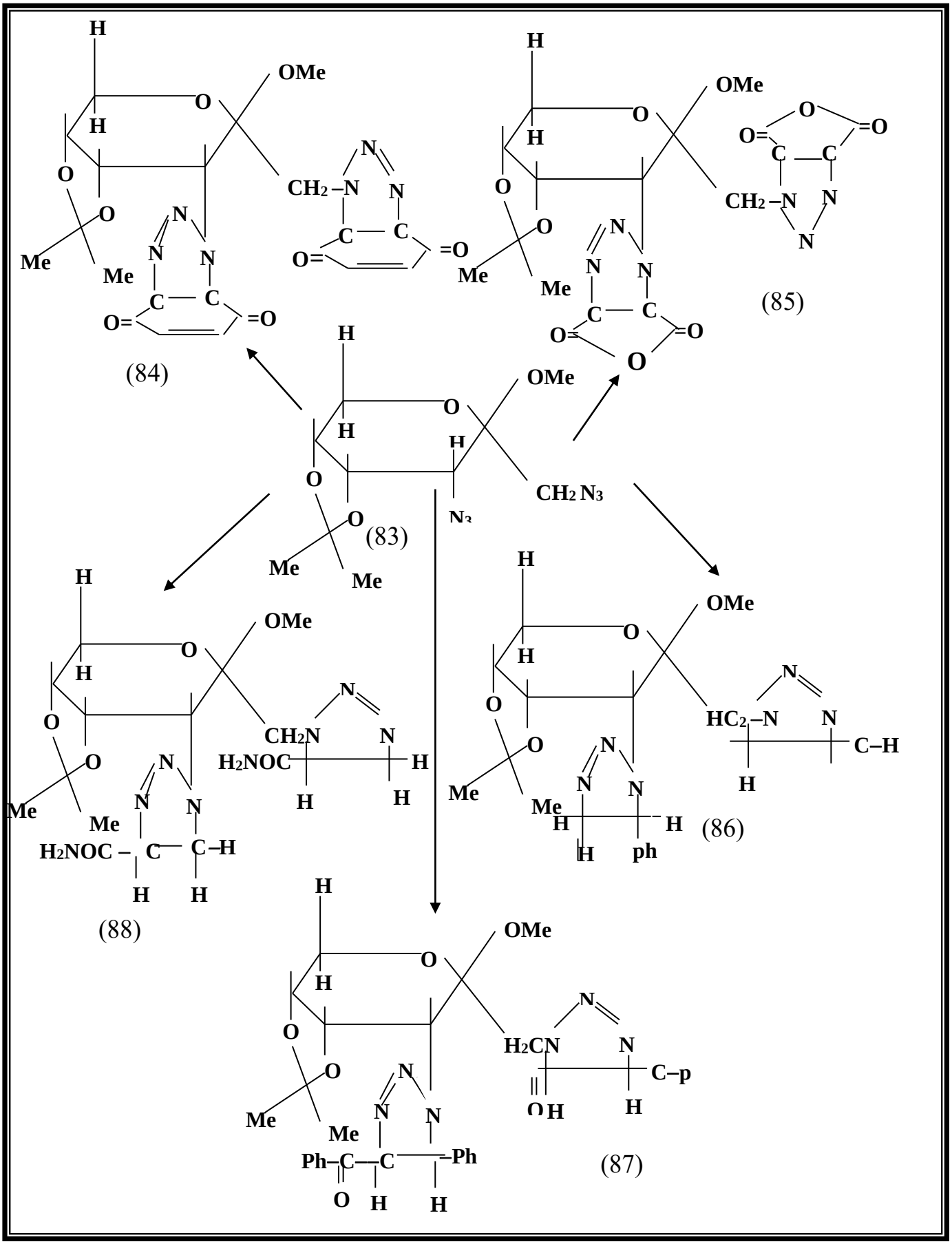
أمّـا فـي عـام 1998 فقـد تمكـن القـره غـولي[92] مـن تحضـير مشـتقات جديـدة لسـكر D-فركتوز و ذلك بمفاعلة المشتق 1-*O*-مسيل –6-ازيدوفركتو فيورانوسايد (69) مع كل من فنيل استيت و الاكريل امايدو البنزوكونيون و سينناميل الديهايد و بنـزال اسيتوفينون و انهيدريد الماليك لتنتج المشتقات (70) و (71) و (72) و (73) و (74) و (75) .





و في عام 2000 تمكن الربيعي[93] من تحضير مشتقات الترايازول والترايزولين (77) و (78) و (79) و (80) و (81) و(82) من المشتق مثيل –2،3-ثنائي –*O*-استيل –6-ازيدو-6-دوكسي –α-D- كلوكوبايرانوسايد (76) .

و في العام نفسه تمكن العوادي[94] من تحضير مشتقات الترايزولين (84) و (85) و (86) و (87) و (88) من المشتق مثيل –4،5- ايزوبروبلدين –1،3-ثنائي-N-ازيدو-D- 3- ديوكسي رايبوهكسولوبايرانوسايد (83)


(84)
(85)
(83)
(86)
(88)
(87)

1-15: الفعاليـة البايولوجيـة لمشـتقات الترايـزول و الترايـزولين السكرية :

تتصف مشتقات الترايزول و الترايزولين السكرية بأن لها تركيباً مشابها لتركيب المضادات الحيوية الطبيعية ذلك لأن المشتقات المذكورة تحتوي على ذرات النتيروجين في تركيبها و بالآتي فإنّها تظهر فعالية بايولوجية [95،96،97] . لذلك توجه الباحثون الى تحضير مثل هذه المشتقات لأعتبارها من المركبات التي تستعمل في معالجة الامراض بالمواد الكيمياوية Chemotherputic Compounds و دراسة خواصها .

فقد حضرت حديثاً مشتقات الترايزول التي اظهرت فعالية ضد الفطريات [98،99] من نوع *Candida. albicans* و الطفيليات [100] . و هنالك ايضا مشتقات الترايزول التي تستعمل كعلاجات ضد الاصابة بمرض السل [101] و بكتريا من نوع *Escherichiacoli* و *Pseudomonas aruginosa* و *Staphylococcus* و لها فعالية ضد الفطريات من نوع *Aspergillas* . و الجدول الآتي يوضح بعض الاستعمالات المهمة لمشتقات الترايزول .

جدول (1) يمثل بعض استعمالات مشتقات الترايزول

ت	اسم المشتق	الاستعمال	المصدر
1	Benzotriazole	لمنع و تقليل تأكل سطح النحاس	102،103
2	Triazol-Iodide	كذا	104
3	Carboxy amide triazole	العلاج بالأدوية للتقليل من نمو السرطان و لتقليل من قابلية انتشاره الى الاجزاء السليمة من الجسم ، اذا استعمل كدواء مجرب .	105
4	1,4-bis(4-aryl-5-thioxo-1,2,4-triazole -3-yl-galactotetritols	اظهر نشاطا ضعيفا في الفعالية تجاه الفطريات : *Asergillus Aurrens* و *Candida albicans*	106
5	3-(1H-1,2,3-trizol – yl)	اظهرت قيمة دفاعية قوية ضد خطر الكانديدا في الفئران	107
6	4-Amino-5(2-phenlindol-3-yl) amino –3- phenylmethy trizoles	اظهرت فعالية الهدم و السمية ضد البكتريا و الفطريات	108
7	1-aryloxy acetoxy-1-(1-H-1,2,4-trizole-1,2,3-dimethyl)2-butanones	اظهرت الكشوفات البايلوجية بأن له فعالية عالية تجاه خمائر Wheat Copleoptile وWeeds و كذلك له فعالية ضد الفطريات Fungicide و يعمل كقاتل للأعشاب و تقليل نموها.	109

الهدف من البحث :

يهدف البحث الى تحضير عدد من مشتقات سكر – D- فركتوز بصيغة الحلقة الخماسية Furanose التي تحتوي في تركيبها على حلقتي 1،2،3، ترايزولين و يعتقد ان لمثل هذه المشتقات فعالية بايولوجية ضد الفطريات و البكتريا و الطفيليات و الأمراض التي تصيب الانسان و قد تكون من المركبات التي تستعمل في المعالجة بالمواد الكيمياوية Chemotherputic compounds بالأضافة الى كونها مشتقات حضرت أول مرة .

الفصل الثاني *Chapter Two*

الجزء العملي *Experimental Part*

الفصل الثاني

الجزء العملي Experimental Part

2-1 ملاحظات عامة *General Notes*

1- تم تنقية جميع المذيبات و بعض المواد الكيمياوية المستعملة قبل استعمالها و حفظت في قنان خاصة تحتوي مواد معينة مثل NaoH,KoH لغرض تجفيفها و حفظها جافة و بحسب الطرق التي اتبعها Vogel [110] .

2- تمت متابعة سير التفاعلات بتقنية كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (T.L.C) على رقائق من الالمنيوم مغطاة بطبقة 0.2 ملم من Silica Gel F_{254} مجهز من شركة Merck و تم التظهير بوساطة بخار اليود .

3- تم فصل و تنقية بعض المشتقات المحضرة على اعمدة كروموتوغرافيا باستعمال هلام السليكا نوع Silica Gel 40 .

2-2 : المواد الكيمياوية المستعملة *Chemicals*

No.	Chemicals	Purity	Company
	Methanol	99.8	BDH
	Magnesium sulfate anhydrous	99.5	BDH
	Chloroform	99.5	BDH
	N,N-Dimethyl formamide	Analar	BDH
	Sodium azide	99	BDH
	Dioxane	98	BDH
	Ether sipirt (40-60) °C	-	BDH
	Sodium hydroxide	-	BDH
	Sodium carbonate	-	BDH
-	Acryl amide	98	BDH
-	Silica gel	-	BDH
-	Acetone	Analar	BDH
-	Benzaldehyde	99.8	BDH
-	Pyridine	95	Fluka
-	Potassium hydroxide	-	Fluka
-	Maleic anhydride	97	Fluka
-	Calcium chloride	96	Fluka
-	N-Brome succinimide		Fluka
-	Acetyl chloride	99	E.Merck
-	Benzyl sulfonyl chloride	99	E.Merck
-	P-Benzoquinone	-	E.Merck
-	D-Fructose	-	Reiedel-Dehaen AG
-	Iodine	99.9	Reiedel-Dehaen AG
-	Barium carbonate	-	Reiedel-Dehaen AG
-	Benzene	99.5	Reiedel-Dehaen AG

2-3: الاجهزة المستعملة Apparatus

ت	الاجهزة	الشركة المجهزة	الملاحظات
1	فرن	Memert	لتجفيف الادوات و الزجاجيات
2	ميزان	Sartorius	
3	جهاز قياس درجة الانصهار رقمي	Electrothermal	قياس درجة الانصهار لبعض المواد الاولية لمعرفة نقاوتها
4	مبخر دوار	BUCHI	فصل النواتج من المذيبات بدرجة حرارة 50 °م
5	حمام مائي	MaW/LAU DACS20	

2-4 : اجهزة التحليل Analysis Instruments

ت	الجهاز	الشركة	الملاحظات
1	جهاز مطياف تحت الحمراء (I.R)	Py Unicam Puqo15	
2	جهاز تحليل العناصر (C.H.N)	Carlo Erba 1106	

2-5: طرائق التحضير Synthesis Methods

2-5-1: مثيل β – D- فركتوفيورانوسايد (89) [92]

Methyl β-D-fructofuranoside (89)

في دورق دائري حجم 250 مل ذي سداد وضع 106 مل من الميثانول الجاف واضيف اليه 1 مل من كلوريد الأستيل مع التحريك المستمر لمدة ساعة واحدة بدرجة حرارة 25°م لتوليد 0.5% من كلوريد الهيدروجين . اضيف الى دورق التفاعل 5.7 غم من (31.67 مل مول) سكر –D- فركتوز تحت نفس الظروف من درجة حرارة مع استمرار التحريك لمدة ساعتين . أظهرت اختبارات T.L.C (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم) انتهاء التفاعل ، بعد ذلك عودلت حموضة مزيج التفاعل بأضافة قطرات من ميثوكسيد الصوديوم (هيدروكسيد الصوديوم مذاب في الميثانول الجاف) و بخر المذيب بجهاز المبخر الدوار تحت درجة حرارة 30 °م فبقيت مادة مصفرة لزجة (Sirup)(89)(6 غم و بنسبة ناتج 97.8%) R_f=0.3 ، (بنزين ميثانول) . جدول (2-1)

اظهر طيف I.R للمشتق (89) الحزم الخاصة بحلقة الفيورانوسايد عند 930،890،780،670[12،16] سم$^{-1}$ و حزمة تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C) عند 1050-1260سم$^{-1}$ و حزمة تردد مط مجاميع الهيدروكسيل عند 3400 سم$^{-1}$.
كما جاءت قيم C.H.N. المحسوبة متقاربة مع القيم العملية .

Anal.for $C_7H_{14}O_6$		C%	H%
	المحسوبة نظريا	43.31	7.26
	المحسوبة عمليا	42.98	7.19

2-5-2: مثيل 6،1 – ثنائي – O – بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد (90) .

Methyl-1,6-Di benzenesufonyl β- D-fructofuranoside (90)

في دورق دائري حجم 250 مل ذي سداد اذيب 4 غم (20.6 مل مول) من المشتق (89) في 20 مل من البريدين بدرجة الصفر المئوي مع التحريك المستمر . ثم اضيف اليهما 3.21 مل (18,18 مل مول) من كلوريد البنزين سلفونيل على شكل قطرات من خلال قمع فصل تدريجيا في نفس درجة الحرارة مع التحريك المستمر لمدة 24 ساعة . أظهرت تقنية T.L.C (بنزين : ميثانول) اختفاء المشتق (89) و تكون المشتق (90) سكب المزيج الناتج على جريش ثلج مع التحريك المستمر واستخلص بالكلوروفورم (5 ×15) مل ، تم تجفيف طبقة الكلوروفورم بكبريتات المغنيسيوم اللامائية ثم بخز الكلوروفورم بجهاز المبخر الدوار تحت درجة حرارة 45°م فتكونت مادة زيتية ذات لون اصفر فاتح لزجة (Sirup) (90) (3.1غم و نسبة ناتج 32.5%) ، 0.58= R_f ، (بنزين ميثانول). جدول (2-1)

اظهر طيف I.R الحزم التي ظهرت في المشتق (89) مع حزمة تردد مط مجموعتي السلفونيل ($-SO_2$) عند 1370،1180 سم$^{-1}$ [111] و حزمة تردد مط حلقة البنزين احادية التعويض عند 700-750 سم$^{-1}$ مع انخفاض في حزمة مجموعة السلفونيل ($-SO_2$) .
كما جاءت قيم C.H.N المحسوبة متقاربة مع القيم العملية .

Anal.for $C_{19}H_{22}O_{10}S_2$		C%	H%
	المحسوبة نظريا	48.10	4.67
	المحسوبة عمليا	47.88	4.59

2-5-3: مثيل 6،1 – ثنائي – O - بنزين سلفونيل-4،3-O -بنزيليدين β- D- فركتوفيورانوسايد (91) .

Methyl 1,6-O-Dibenzenesufonyl-3,4-O-benzylidene β-D-fructofuranoside (91)

اذيب المشتق (90) 10 غم (21.08 مل مول) في 30 مل من البنزالديهايد في دورق دائري حجم 250 مل ذي سداد و اضيف الى المزيج الناتج 10 غم من كلوريد الخارصين الجاف (بعد صهره لطرد الماء منه) مع التحريك المستمر لمدة 18 ساعة عند درجة حرارة 25م أظهر الفحص بوساطة T.L.C (بنزين : ميثانول 2:8 ، حجم/حجم) إذ تم اختفاء المشتق (90) و تكون المشتق (91) سكب المزيج الناتج على جريش ثلج ثم استخلص بالايثر البترولي (40-60)°م (3 × 50مل) ، و بخر الايثر بوساطة المبخر الدوار فتكونت مادة صفراء لزجة (Sirup) ، تم تنقيتها على عمود كروموتوغرافيا من السليكا جيل 40 طوله 10 سم و قطره 1.6 سم (بنزين :ميثانول ، 2:8، حجم/حجم) (6 غم و نسبة ناتج 47.6 %) ، R_f=0.35 ، (بنزين ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم). جدول (2-1)

اظهر طيف I.R. الحزم التي ظهرت في المشتق (مثيل 1 ، 6-ثنائي-O- بنزين سلفونيل β– D- فركتوفيورانوسايد)مع اختفاء حزمة تردد مط مجاميع الهيدروكسيل عند 3400سم$^{-1}$. كما جاءت قيم C.H.N. المحسوبة متقاربة مع القيم العملية .

		C%	H%
Anal.for $C_{26}H_{26}O_{10}S_2$	المحسوبة نظريا	55.51	4.65
	المحسوبة عمليا	55.23	4.49

2-5-4: مثيل 1،6 – ثنائي – O -بنزين سلفونيل-3-برومو-3-ديوكسي-4-O- بنزويل β- D- فركتوفيورانوسايد (92) .

Methyl 1,6-O-Dibenzene sufonyl-3 – bromo- 3- deoxy-4-O- benzoyl β -D-fructofuranoside (92)

في دوق دائري بحجم 250 مل مرتبط بمكثف عاكس اذيب المشتق (91) بوزن 3 غم (5.33 مل مول) و NBS بوزن 1.8 غم (10.33 مل مول) و كاربونات الباريوم 1 غم (7.60 مل مول) في الاسيتون 150 مل ، بدرجة 25 °م مع التحريك المستمر ، صعد فرع التفاعل لمدة ساعتين ، اظهر الفحص بوساطة T.L.C انتهاء التفاعل . برد المزيج إلى درجة حرارة الغرفة و رشح المحلول ثم بخر الراشح ليعطي المركب (92) كمادة سائلة لزجة (Sirup) ذات لون برتقالي (2.5 غم و نسبة ناتج 71.6%) ، R_f = 0.16 ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم) . جدول (2-1)

اظهر طيف I.R. الحزم التي ظهرت في المشتق (مثيل 3 ، 4- *O*-بنزيلدين –1 ، 6-ثنائي – *O*-بنزين سلفونيل β– D- فركتوفيورانوسايد) مع ظهور حزمة تردد مط (C-Br) عند 700-800 سم$^{-1}$. و حزمة تردد مط مجموعة كاربونيل البنزوات (Ph-C=O) عند 1700 سم$^{-1}$. و حزمة تردد مط مجموعة المثيلين(- CH_2) التابعة لحلقة السكر عند 2940سم$^{-1}$.
كما جاءت قيم C.H.N. المحسوبة متقاربة مع القيم العملية .

		C%	H%
Anal.for $C_{26}H_{25}O_{10}S_2Br$	المحسوبة نظريا	48.68	3.92
	المحسوبة عمليا	48.37	4.08

2-5-5: مثيل 4-O – بنزويل 1–O - بنزين سلفونيل-3،6 – ثنائي آزيدو 3،6 - ثنائي ديوكسي β- D - فركتوفيورانوسايد (93) .

Methyl 4 –benzoyl – 1- O -benzene sufonyl-3,6– diazido –3,6 – dideoxy β-D-fructofuranoside (93)

اذيب المشتق (92) 3 غم (4.67 مل مول) في 15 مل من DMF في دورق دائري سعة 100 مل ذي فتحتين ربط بأحداها محرار و بالأخرى مكثف ثم اضيف اليه ازيد الصوديوم 1.095 غم (16.84 مل مول) و سخن مزيج التفاعل عند درجة حرارة (50-60)° م لمدة 19 ساعة مع التحريك المستمر اظهر الفحص بوساطة T.L.C ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم) انتهاء التفاعل بُرد مزيج التفاعل و سكب على جريشا ثلجيا مع التحريك . ثم استخلص بالكلوروفورم (5 × 15 مل) و بعد فصل طبقة الكلوروفورم جففت بكبريتات المغنيسيوم اللامائية و بخر الكلوروفورم بجهاز المبخر الدوار فبقيت مادة بنية اللون لزجة (sirup) تم تنقيتها على عمود كروموتوغرافيا من السليكا جيل 40 ذي طول 10سم و قطر 1.6سم ، بنزين : ميثانول ، 2:8 (1.67 غم و بنسبة ناتج 82.6%) R_f =0.84 ، (بنزبن : ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم) . جدول (2-1)

اظهر طيف I.R الحزم التي ظهرت في المشتق (92) مع ظهور حزمة تردد مط مجموعة الازيد (- N_3) عند 2150سم$^{-1}$.
كما جاءت قيم C.H.N. المحسوبة متقاربة مع القيم العملية .

		C%	H%	N%
Anal.for $C_{20}H_{20}O_7SN_6$	المحسوبة نظريا	54.81	4.59	7.76
	المحسوبة عمليا	54.558	4.47	7.55

2-5-6: مثيل 4-O – بنزويل –3،6 - ثنائي ديوكسي-3،6 - ثنائي (4،5 – انهيدريد ثنائي كاربوكسيلك – 1،2،3 – ترايزولينيل) –1–O -بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد (94) .

Methyl 4 – O-benzoyl – 3,6- didoxy-3,6-di(4,5-anhydride dicarboxylic-1,2,3 – triazolinyl)-1-benzene sufonyl β-D fructofuranoside (94)

اذيب المشتق (93) بوزن 0.4 غم (0.91 مل مول) في دورق دائري سعة 100 مل ذي فتحتين ربط بأحداها محرار و بالأخرى مكثف عاكس عند (50-60) ° م في 20 مل من الدايوكسان و اضيف اليه 0.132 غم (1.346 مل مول) من انهيدريد الماليك Maleic anhydride مع التحريك المستمر لمدة 96 ساعة ، اظهر الفحص بوساطة T.L.C انتهاء التفاعل ، برد مزيج التفاعل و سكب على جريش ثلجي مع التحريك ثم استخلص بالكلوروفورم 5 × 15 مل و بعد فصل طبقة الكلوروفورم جففت بكبريتات المغنيسيوم اللامائية و بخر الكلوروفورم

بوساطة المبخر الدوار فبقيت مادة بنية اللون (Sirup) (94) ، تم تنقيتها على عمود كروموتوغرافيا من السليكا جيل 40 ذي طول 10سم و قطر 1.6 سم ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم / حجم) ، (0.3 غم و بنسبة ناتج 63.7%) ، R_f =0.66 ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم) . جدول (2-1)

اظهر طيف I.R المشتق (94) حزمة عند 1700سم$^{-1}$ تعود لمجاميع الكاربونيل (C=O) و بقاء الحزم التي ظهرت في المشتق (93) مع اختفاء حزمة تردد مط مجموعة الازيد عند 2150سم$^{-1}$.

كما جاءت قيم C.H.N المحسوبة متقاربة مع القيم العملية .

		C%	H%	N%
Anal.for $C_{26}H_{30}O_9SN_8$	المحسوبة نظريا	49.13	3.53	12.27
	المحسوبة عمليا	48.79	3.39	12.08

2-5-7: مثيل 4-O – بنزويل –3،6 - ثنائي ديوكسي-3،6 –ثنائي (4 – كاربوميدو – 3،2،1 – ترايزولينيل) –1–O - بنزين سلفونيل β- D - فركتوفيورانوسايد (95) .

Methyl 4 – O-benzoyl – 3,6- dideoxy-3,6-di(4-carbomido - 1,2,3 – triazolinyl) - 1-O-Benzene sufonyl β-D- fructo-furanoside (95)

في دورق دائري حجم 100 مل ذي فتحتين اذيب 0.4 غم (0.91 مل مول) من المشتق (93) ، ربط بأحدى الفتحتين محرار و بالأخرى مكثف عاكس ثم اضيف 20 مل من الدايوكسان و اضيف اليه 0.235 غم (3.30 مل مول) من الاكريل امايد acryl amide و سخن مزيج التفاعل عند درجة حرارة (50 –60) °م مع التحريك المستمر لمدة 72 ساعة فأظهر الفحص بوساطة T.L.C ، (بنزين : ميثانول 2:8 ، حجم / حجم) انتهاء التفاعل ، بُرد مزيج التفاعل و صب على جريش ثلجي مع التحريك المستمر ثم استخلص بالكلوروفورم بوساطة المبخر الدوار فبقيت مادة سائلة صفراء اللون لزجة (sirup) (95) . تم تنقيتها على عمود كروموتوغرافيا من السليكا جيل 40 ذي طول 10سم و قطر 1.6 سم ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم) ، (0.32 غم و نسبة ناتج 56.0 %) ، R_f = 0.61 ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم) . جدول (2-1)

اظهر طيف I.R حزمة تردد مط لمجموعتي الكاربونيل (C=O) عند (1700)سم$^{-1}$ و حزمة تردد مط مجوعة الايثر (C – O - C) عند 1050-1260سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجموعتي السلفونيل (SO_2 -) عند 1190 سم$^{-1}$و1370 سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط حلقة البنزين احادية التعويض عند 700-750سم$^{-1}$ و حزمة تردد مط مجموعة الامايد ($-NH_2$) عند 3200-3400 سم$^{-1}$ و اختفاء حزمة تردد مط مجموعة الأزيد عند 2150سم$^{-1}$.

كما جاءت قيم C.H.N المحسوبة متقاربة مع القيم العملية .

Anal.for		C%	H%	N%

$C_{26}H_{30}O_9SN_8$	المحسوبة نظريا	49.52	4.79	17.77
	المحسوبة عمليا	49.30	4.62	17.45

2-5-8: مثيل 4-O – بنزويل –3،6 –ثنائي [9،8،7-ترايزو-2،5- دايون – باي سايكلو (4: 3 : 0) نون-3-إين – 7 – اينيل] -1–O - بنزين سلفونيلβ - D - فركتوفيورانوسايد (96) .

Methyl 4 – O-benzoyl – 3,6- dideoxy-3-,6-di[(7,8,9)di – triaza – 2,5-didione bycyclo [O:3:4] none-3-ene-7-enyl]1-O- benzene sufonyl β-D-fructofuranoside (96)

اذيب 0.4 غم (0.91 ملمول) من المشتق (93) في دورق دائري حجم 100 مل ذي فتحتين ربط بأحدهما محرار و بالأخرى مكثف في 20 مل من الدايوكسان و اضيف اليه بارا-بنزوكونيون P-Benzoquinone ، 0.35 غم (3.237 ملمول) و سخن مزيج التفاعل (60-50) °م مع التحريك المستمر لمدة 92 ساعة فأظهرت تقنية T.L.C انتهاء التفاعل بُرد مزيج التفاعل و سكب على جريش ثلجي مع التحريك ثم استخلص بالكلوروفورم (5 × 15 مل) و بعد فصل طبقة الكلوروفورم جففت الأخيرة بكبريتات المغنيسيوم اللامائية و بخر الكلوروفورم بجهاز المبخر الدوار فبقيت مادة سائلة سوداء اللون لزجة (sirup) (96) تم تنقيتها على عمود كروموتوغرافيا من السليكا جيل 40 ذي طول 10سم و قطر 1.6 سم ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم) (0.38 غم و نسبة ناتج 59.2%) $R_f = 0.48$ ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم) . جدول (2-1)

اظهر طيف I.R. حزمة تردد مط مجاميع الكاربونيل (C=O) عند 1700سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C) عند 1050-1260سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط (S-O) لمجموعة السلفونيل ($-SO_2$) عند 1190 سم$^{-1}$ و 1370 سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط حلقة البنزين احادية التعويض عند 700-750 سم$^{-1}$. و اختفاء حزمة تردد مط مجموعة الازايد عند 2150سم$^{-1}$.
كما جاءت قيم C.H.N. المحسوبة متقاربة مع القيم العملية .

Anal.for $C_{32}H_{28}O_{11}SN_9$		C%	H%	N%
	المحسوبة نظريا	54.55	4.00	11.92
	المحسوبة عمليا	54.18	3.92	11.70

2-5-9: مثيل 4 – O- بنزويل –3 ، 6-ثنائي ديوكسي –3،6 ثنائي (4 – مثيل كاربوكسي – 3،2،1-ترايزولنيل) -1- بنزين سلفونيل β– D – فركتوفيورانوسايد (97) .

Methyl 4 – O-benzoyl – 3,6- dideoxy-3,6-di(4-methyl Carboxy –1 ,2,3 –trizolinyl)-1- benzene sufonyl β–D-fructo furanoside (97)

في دورق دائري حجم 100 مل ذي فتحتين اذيب 0.4 غم (0.91 مل مول) من المشتق (93) في (20) مل من الدايوكسان ثم اضيف الى المزيج 0.327 مل من اكريلات المثيل Methyl acrylate ، ربط بأحدى الفتحتين محرار و بالأخرى مكثف ثم سخن مزيج التفاعل عند (50 -60) °م لمدة 120 ساعة . أظهر الفحص بوساطة T.L.C انتهاء التفاعل برد مزيج التفاعل و سكب على جريش ثلجي مع التحريك ثم استخلص بالكلوروفورم (5 × 15 مل) و بعد فصل طبقة الكلوروفورم جففت الأخيرة بكبريتات المغنيسيوم اللامائية و بخر الكلوروفورم بجهاز المبخر الدوار فبقيت مادة سائلة لزجة (sirup) (96) ذات لون اصفر داكن تم تنقيتها على عمود كروموتوغرافيا من السليكا جيل 40 ذي طول 10سم و قطر 1.6 سم ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم / حجم)(0.3 غم و نسبة ناتج 57.2%) $R_f = 0.46$ ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم/حجم) . جدول (2-1)

اظهر طيف I.R حزمة تردد مط مجاميع الكاربونيل (C=O) عند 1750سم$^{-1}$ و حزمة تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C) عند 1000-1150سم$^{-1}$ و حزمة تردد مط مجموعة السلفونيل ($-SO_2-$) عند 1280 سم $^{-1}$ و 1470 سم $^{-1}$ و اختفاء حزمة تردد مط مجموعة الازايد ($-N_3$)عند 2150سم$^{-1}$.
كما جاءت قيم C.H.N المحسوبة متقاربة مع القيم العملية .

		C%	H%	N%
Anal.for $C_{28}H_{32}O_{11}SN_6$	المحسوبة نظريا	50.91	4.87	12.72
	المحسوبة عمليا	50.76	4.73	12.55

2-5-10: مثيل 4 – O- بنزويل –3 ، 6-ثنائي ديوكسي –3،6- ثنائي (β-N-4-استامايدو-2-كاربونيل –3،1-داي ازو –3،2،1-ترايزولينيل – رايبوفيورانوساید) –1-O- بنزين سلفونيل β– D – فركتوفيورانوساید (98) .

Methyl 4 – O-benzoyl – 3,6- dideoxy-3,6-di(β-N-4-acetamido –2- carbonyl –1,3-diazo –1 ,2,3 – triazolinyl – ribofuranoside) –1- benzene sufonyl –D-β fructofuranoside (98)

اذيب 0.4 غم (0.91 مل مول) من المشتق (93) في دورق دائري حجم 100 مل ذي فتحتين ربط بأحداها محرار و بالأخرى مكثف عاكس في 20 مل من الدايوكسان و اضيف اليه 0.37 غم 0.30 مل مول من اليوردين (Uridine) ، سُخن مزيج التفاعل عند درجة حرارة (50-60) °م مع التحريك المستمر لمدة 96 ساعة . أظهر الفحص بوساطة T.L.C انتهاء التفاعل بُرد مزيج التفاعل و سُكب على جريش ثلجي مع التحريك ثم استخلص بالكلوروفورم (5 ×15 مل) و بعد فصل طبقة الكلوروفورم جففت بكبريتات المغنيسيوم اللامائية و بخر الكلوروفورم بجهاز المبخر الدوار فتكونت مادة سائلة لزجة (sirup) (98) ذات لون اصفر فاتح تم تنقيتها على عمود كروموتوغرافيا من السليكا جيل 40 ذي طول 10 سم و قطر 1.6 سم ، (بنزين : ميثانول ، 2:8 ، حجم /حجم) (0.3 غم و نسبة ناتج 31.2%) ، $R_f = 0.72$ ، (بنزين : ميثانول ، 2:8) . جدول (2-1)

اظهر طيف I.R الحزم الخاصة بحلقة D- فركتوفيورانوسايد عند 670 و 780 و 890 و 930 سم$^{-1}$ و حزمة تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C) عند (1130-1190)سم$^{-1}$ و حزمة تردد مط مجموعة السلفونيل ($-SO_2$) عند 1190 سم $^{-1}$و1370 سم$^{-1}$ حزمة تردد مجموعة كاربونيل البنزوات (Ph-C=O) عند 1720سم$^{-1}$. و حزمة تردد مط مجموعة الامين (NH) و الهيدروكسيل عند 3280-3310 سم$^{-1}$.

كما جاءت قيم C.H.N المحسوبة متقاربة مع القيم العملية .

Anal.for $C_{42}H_{50}O_{19}N_{12}S$		C%	H%	N%
	المحسوبة نظريا	54.55	4.00	11.92
	المحسوبة عمليا	54.18	3.92	11.70

Chapter three

الفصل الثالث

Results and discussion

النتائج و المناقشة

الفصل الثالث

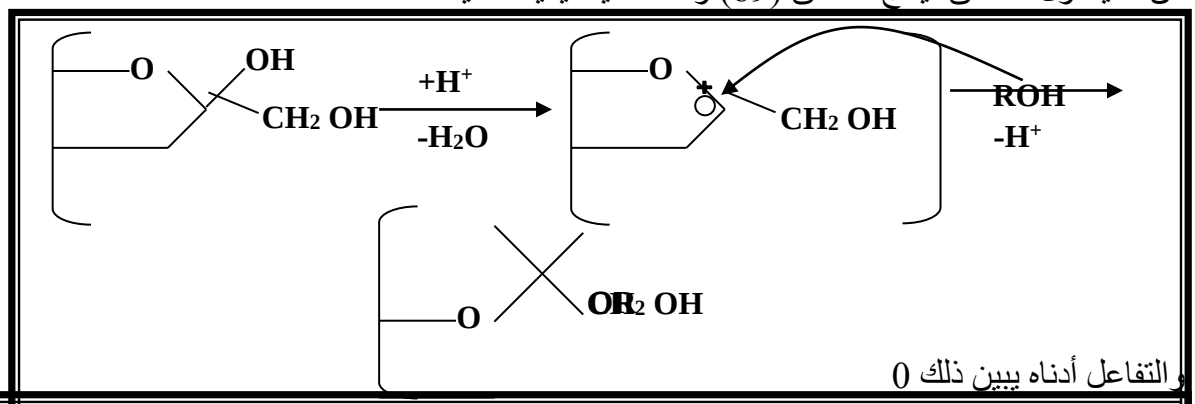
النتائج و المناقشة *Results and discussion*

لتحضير مشتقات ثنائية الترايزولين لسكر D – فركتوز ، اختير مشتق ثنائي الازيد (93) الذي يتوقع له الدخول في تفاعلات الاضافة الحلقية 3,1 – ثنائية القطب مع مركبات غير مشبعة مؤديا" الى المشتقات المطلوبة 0

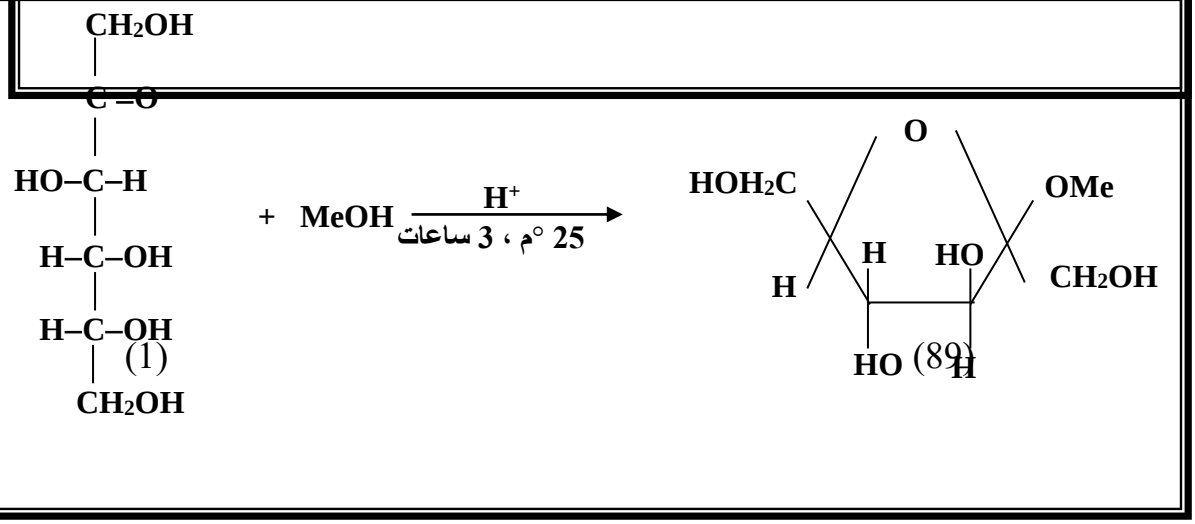
يعد سكر الفركتوز من السكريات المهمة لأنتشاره في الطبيعة كسكر أحادي[1][2] أو سكر ثنائي أو ضمن بناء سكريات متعددة . ومعروف أن هذا السكر يتواجد في مركباتة الطبيعية بصيغة حلقة خماسية (furanoid) كما هو الحال في السكروز والانيولين .

بدأت سلسلة التخليق بأخذ الفركتوز الذي يبين شكل (3-1) طيف R. I له وتحويله الى مثيل D – فركتوفيورانوسايد .

تم مفاعلة سكر D- فركتوز الجاف مع الميثانول المطلق بوجود كلوريد الهيدروجين (بتركيز 0,5 %) كعامل مساعد و الذي يتم توليده من إذابة 1 مل من كلوريد الاستيل في 106 مل من الميثانول المطلق فينتج المشتق (89) وفقا" للميكانيكية التالية[112]

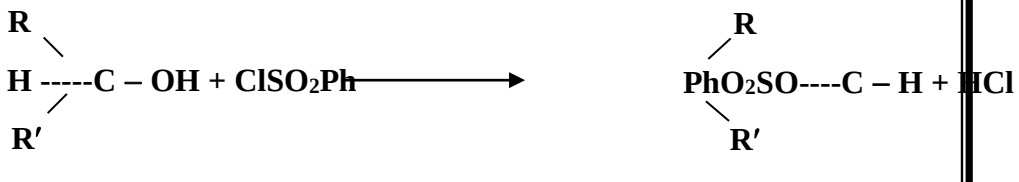


والتفاعل أدناه يبين ذلك 0

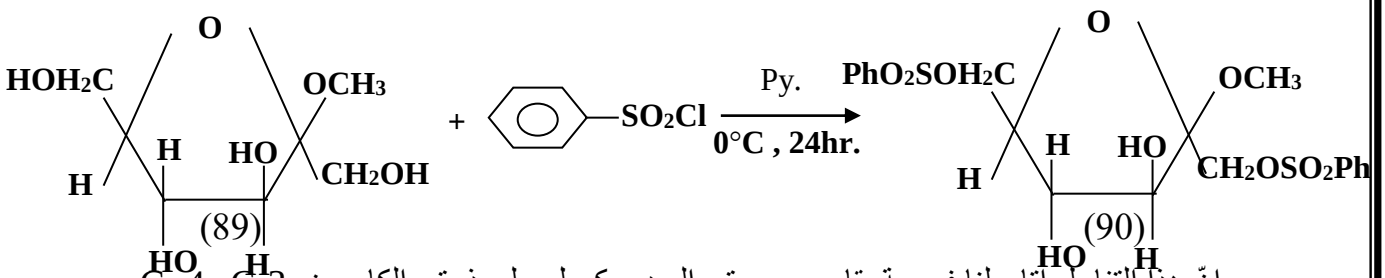


حيث أظهر طيف I.R [16,12] للمشتق (89) الحزم الخاصة بحلقة الفيورانوساید عند 670, 780,890,930 سم$^{-1}$ وحزمة تردد مجموعة الايثر (C-O-C) عند (1050-1260) سم$^{-1}$ وحزمة مجاميع الهيدروكسيل عند 3400 سم$^{-1}$ شكل (3-2) .
وأثبتت تحاليل C.H نقاوة المركب المحضر حيث كانت التحاليل العملية مقاربة للنسب المحسوبة نظريا" .

ولكون مجموعتي الهيدروكسيل الأولية على ذرتي الكاربون C-1. C-6 أكثر فعالية من المجاميع الثانوية الاخرى , و تم استخدام مجاميع السلفونيل لهذا الغرض حيث يمكن تحويلها الى أسترات من دون التأثيرعلى مجاميع الهيدروكسيل الاخرى مثل مجاميع السلفونيل حيث عومل المشتق (89) مع مكافئين من كلوريد البنزين سلفونيل في البريدين الجاف بحسب معادلة التفاعل الآتية لتكوين أستر السلفونيل .



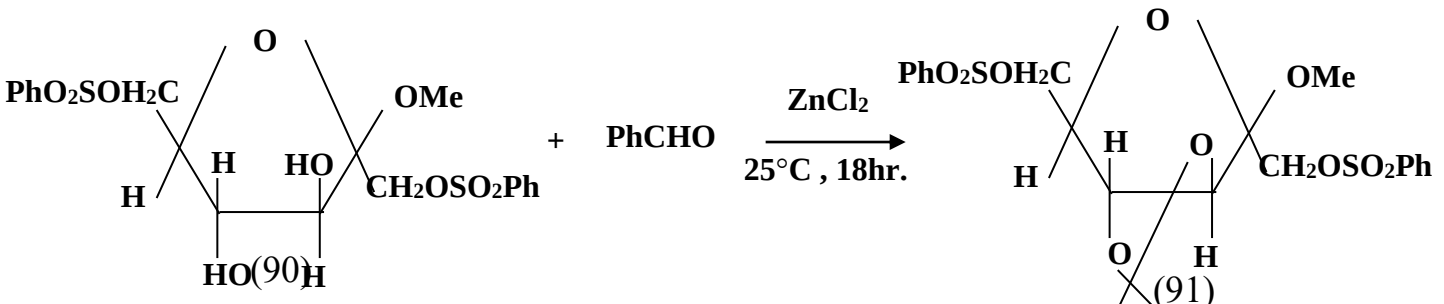
حيث حضر المشتق (90) وفقا" لمعادلة التفاعل أدناه :



إنّ هذا التفاعل أتاح لنا فرصة بقاء مجموعتي الهيدروكسيل على ذرتي الكاربون C-3 و C-4 جاهزتين لتفاعل يتم فيه إدخال مجاميع جديدة على هذين الموقعين .
أظهر طيف I.R الحزم التي ظهرت في المشتق (89) مع حزمة تردد مط مجموعتي السلفونيل (SO_2-) عند (1180 , 1370) سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط حلقة البنزين أحادية التعويض عند (700- 750) سم$^{-1}$ شكل (3-3) .

اجري تحليل C.H للمشتق المحضر (90) فاستدل من خلال تقارب القيمتين العملية و النظرية أن المركب ذو نقاوة عالية .

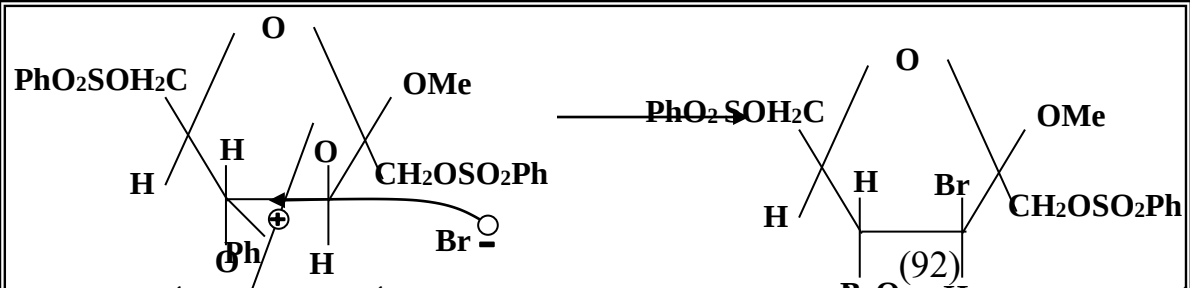
ثم تم حجب مجموعتي الهيدروكسيل غير المحجوب المتبقية في الموضعين C-3 و C-4 من خلال مفاعلة المشتق الثاني مع البنزالديهايد بوجود كلوريد الخارصين الجاف (الذي ضهر لطرد الماء منه قبل استعماله) كما موضح في معادل التفاعل أدناه .



ظهر طيف I.R الحزم التي ظهرت في المشتق (90) مع اختفاء حزمة تردد مط مجاميع الهيدروكسيل عند 3400 سم$^{-1}$.

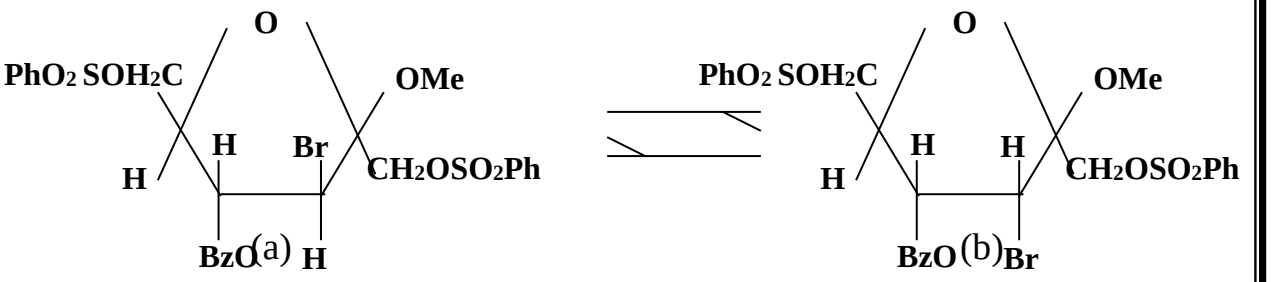
ثم التأكد من نقاوة المركب من خلال تحليل C.H الذي أوضح تقارب القيمتين النظرية والعملية.

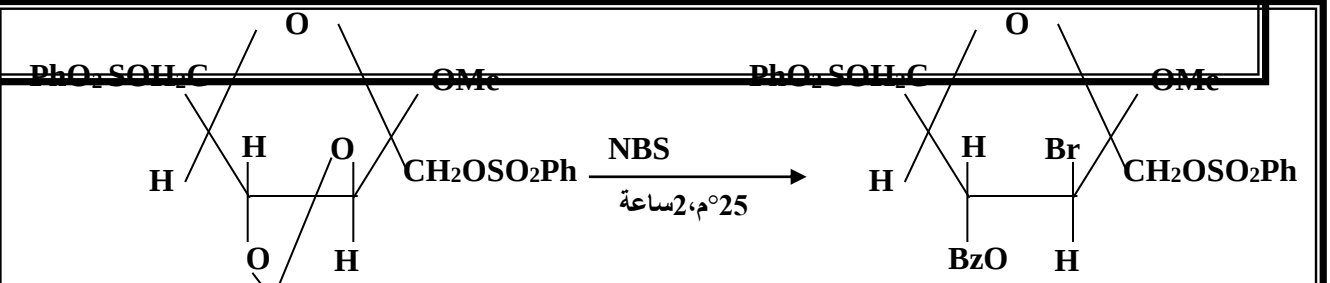
أن تفاعل مشتقات أسيتال البنزيليدين مع N- بروموسكنيميد يؤدي الى فتح حلقة الاسيتال وفق الميكانيكية الآتية . [28]



أن من بين الامور التي يجب اخذها بنظر الاعتبار في هذا التفاعل هو أحتمالية حصول أنقلاب في التوزيع الفراغي على ذرة الكاربون C-3 حيث يمكن أن تدخل ذرة البروم في موقع معاكس لموقع مجموعة كاربونيل البنزوات و هذا يتطلب دراسة تفصيلية بأجهزة N.M.R لتحديد أجابة قطعية له .

ونرى إن هذا الانقلاب يمكن أن يحصل من خلال حالة اتزان أو من خلال التفاعل مباشرة .



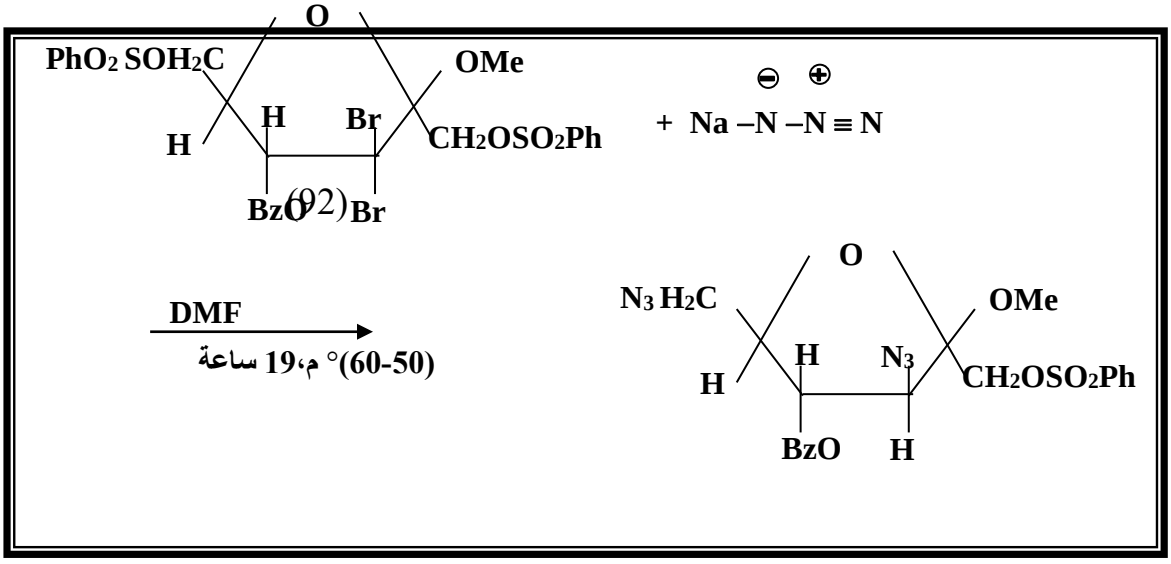


أظهر طيف IR الحزم التي ظهرت في المشتق (91) مع ظهور حزمة تردد مط (C-Br) عند (800-700) سم$^{-1}$. وحزمة تردد مط مجموعة كاربونيل البنزوات (ph-c=o) عند 1700 سم$^{-1}$ مما يؤكد تكون المشتق المطلوب .

ومن خلال تحليل C.H أثبت أن القيمتين العملية والنظرية متقاربة .

بعد ذلك تم تحضير المادة الاولية لتفاعلات الاضافة الحلقية 1، 3 - ثنائية القطب .

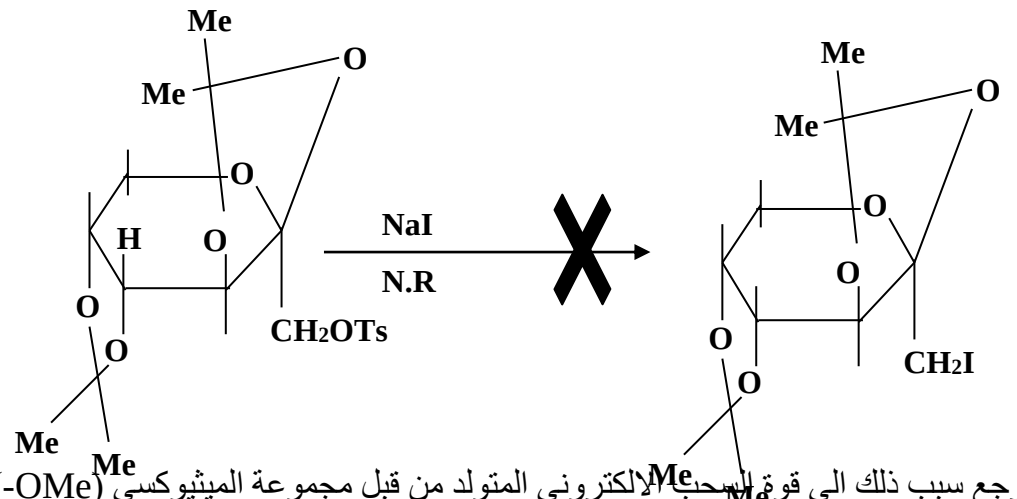
حيث فوعل المشتق (92) مع أزيد الصوديوم بوجود DMF كمذيب للحصول على مشتق الأزيد حيث كان متوقعا" حصول تفاعل الاستبدال على ثلاثة مواقع والميكانيكية المقترحة في أدناه تبين ذلك :



(93)

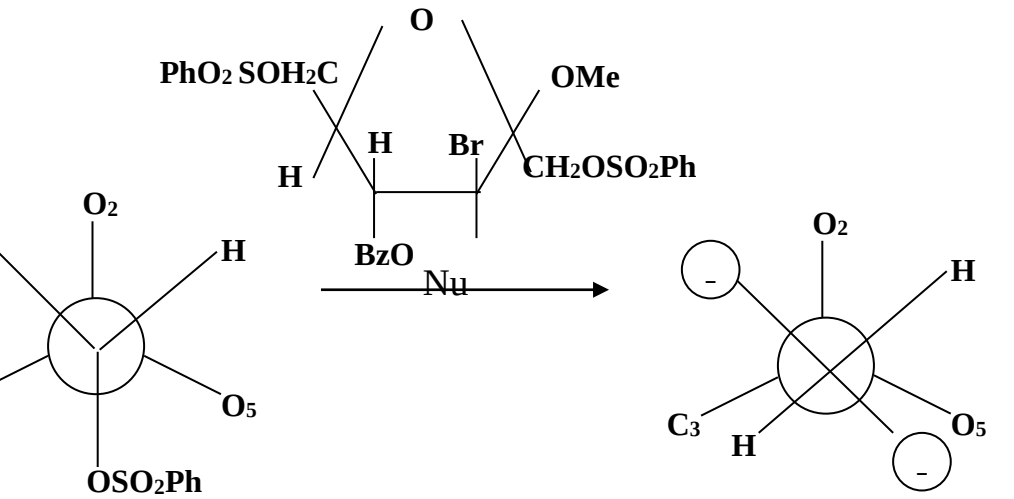
إلاّ أنـه حصـل فـي المـوقعين C-3 , C-6 ولـم يحصـل فـي الموقـع C-1 ويرجـع السـبب الـى أن مجموعة السلفونيل الطرفية في المشتقات الكيتونية التي تكون مجاورة الى المجموعة الانومرية (anomeric group) تكون صعبة جدا" في الاحلال النيوكليوفيلي [13].

لقد وجد بأن المشتق (99) لا يمكن استبدال مجموعة التوسايل (Ts) فيه بذرة اليود حينما يعامل مع يوديد الصوديوم تحت الظروف الاعتيادية .



(99)

ويرجع سبب ذلك الى قوة السحب الالكتروني المتولد من قبل مجموعة الميثوكسي (OMe-) في الموقع الانوميري كذلك السحب الالكتروني المتولد من قبل أوكسجين حلقة الفيوران (تيترايد -O ring)حيث يؤدي الى صعوبة كسر الاصرة بين C-1 واوكسجين مجموعة السلفونيل كما مبين في أدناه :



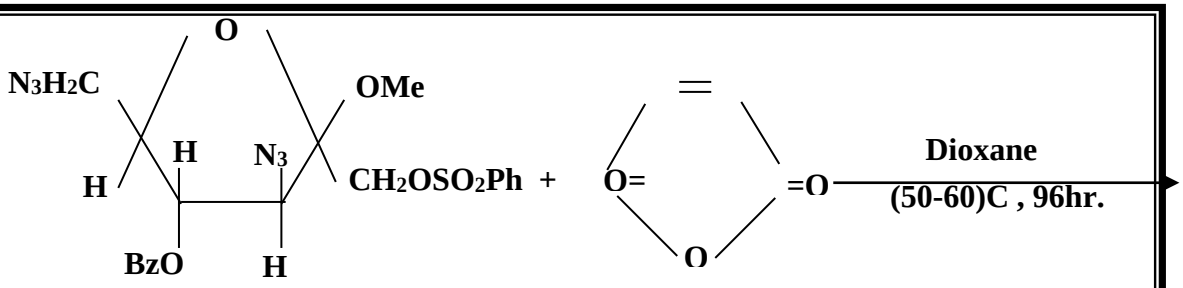
وفي محاولة أخرى لتفاعل تعويض في المشتق (99)
1,2:4,5 -di-***O***-Isopropylidine-1-***O***-tosy1-D-fructofuranoside .
بظروف تفاعل مختلفة[39] . فوجد أستحالة التعويض في الموقع 1tosy1 بواسطة اليود .

أما بالنسبة لموقع C-6 فيمكن أستبدال مجموعة السلفونيل في مشتقات 1-Di-***O***-tosyl keto furanoside بسهولة بواسطة اليود[114] مثلا كنيوكليوفيل .

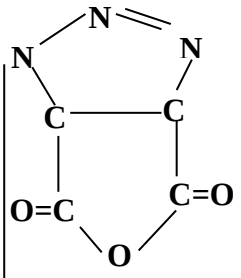
تم أجراء تحليل صهر الصوديوم للكشف عن عناصر الكبريت والنتروجين والبروم حيث أظهر الكشف نتيجة موجبة بالنسبة للكبريت و النتروجين و كشف سالب بالنسبة للبروم . وذلك للتأكد من بقاء مجموعة السلفونيل ($-SO_2$) وإزاحة ذرة البروم .

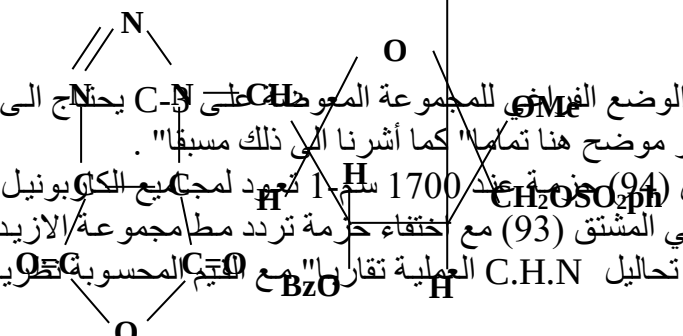
أظهر طيف I.R الحزم الخاصة التي ظهرت في المشتق (92) مع ظهور حزمة تردد مط مجموعة الازيد ($-N_3$)عند 2150 سم$^{-1}$ شكل (3-6) وتبين صحة تكون المركب المحضر من خلال تقارب القيمتين العملية والنظرية لنتائج C.H.N.

بعد ذلك أجريت تفاعلات الاضافة الحلقية 1،3 - ثنائية القطب لمشتق ثنائي الازيد (93) مع بعض الدايبولارفيلات (dipolarphiles)والتي تحتوي على أواصر مزدوجة في تركيبها .
وقد استخدمت الظروف نفسها في جميع التفاعلات حيث أجريت عند (50- 60) م°
في الدايوكسان وقد أختلفت فقط في زمن التفاعل للحصول على المشتق المطلوب .
تم مفاعلة المشتق (93) مع الماليك أنهدريد (maleic anhydride)في الدايوكسان عند (50 م° - 60 م°) لمدة 96 ساعة حيث تم الحصول على مادة سائلة لزجة (sirup) (94) وفق التفاعل الأتي :



(93)



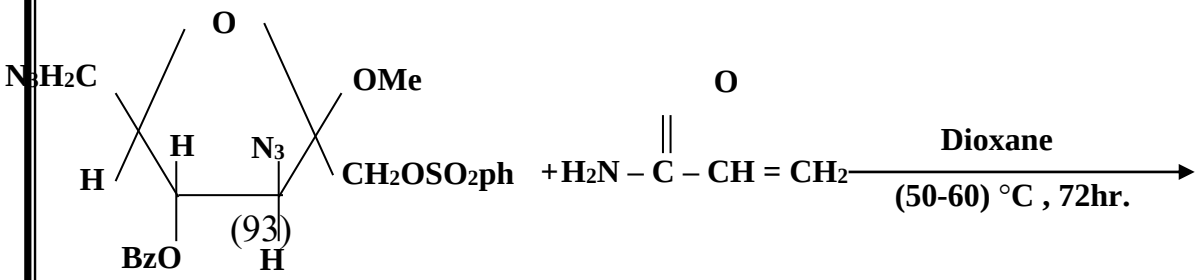


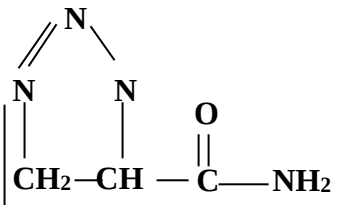
(94)

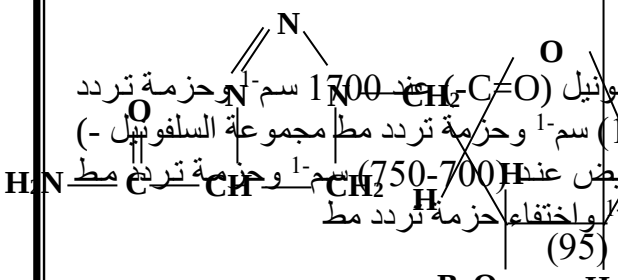
ويجب التأكيد هنا على أن الوضع الفراغي للمجموعة المعوضة على C-5 يحتاج الى إثبات حيث يمكن أن يكون عكس ما هو موضح هنا تماما" كما أشرنا الى ذلك مسبقا" .

أظهر طيف I-R للمشتق (94) حزمة عند 1700 سم-1 تعود لمجموعة الكاربونيل (C=O-) وبقاء الحزم التي ظهرت في المشتق (93) مع اختفاء حزمة تردد مط مجموعة الازيد عند 2150 سم-1 شكل (3-7) أظهرت تحاليل C.H.N العملية تقاربا" مع القيم المحسوبة نظريا" مما يؤكد صحة المركب المتكون .

بعد ذلك تم مفاعلة المشتق (93) مع الاكريل أمايد (acryl amide) في الدايوكسان عند (50 – 60) م° ولمدة 72 ساعة حيث تم الحصول على مادة سائلة لزجة (sirup)(95) كما في التفاعل أدناة :



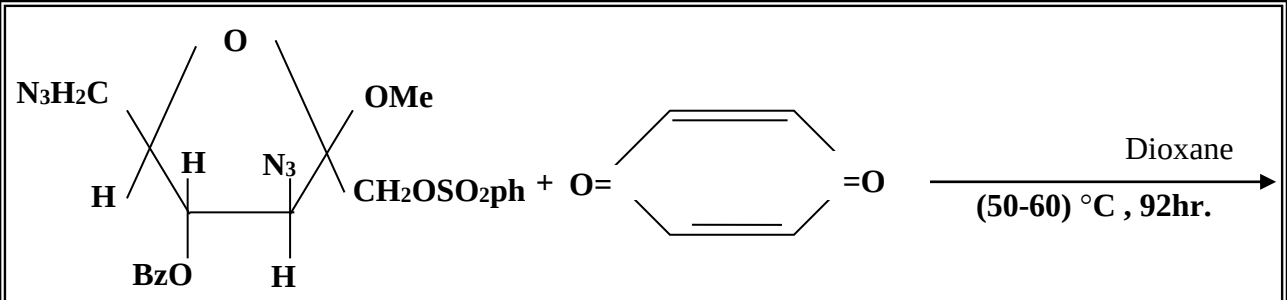




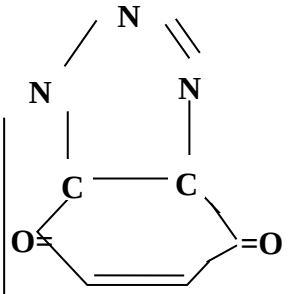
أظهر طيف I.R حزمة تردد مط لمجموعتي الكاربونيل (C=O-) عند 1700 سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C) عند (1050- 1260) سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجموعة السلفونيل (-SO_2) وحزمة تردد مط حلقة البنزين أحادية التعويض عند (700-750) سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجموعة ($-NH_2$) الامايد عند (3200-3400) سم$^{-1}$ واختفاء حزمة تردد مط مجموعة الازيد عند 2150 سم$^{-1}$.

تم التأكد من النقاوة العالية للمركب من خلال تقارب القيمتين العملية و النظرية .

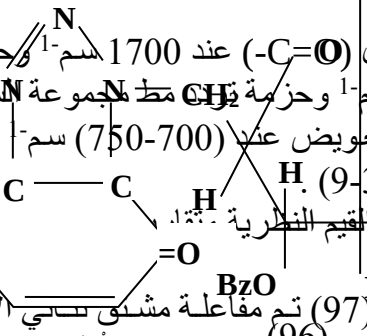
وبنفس الطريقة أجرى تفاعل الأضافة الحلقية 3,1 – ثنائية القطب حيث فوعل مشتق ثنائي الازيد (93) مع البنزوكينون (benzoquinone) في الدايوكسان عند (50 - 60) م° لمدة 92 ساعة حيث تم الحصول على مادة سائلة لزجة (sirup)(96) كما في التفاعل أدناه :

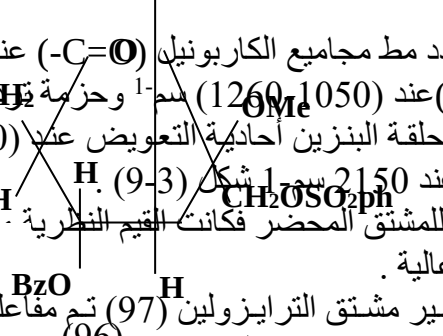


(93)



أظهر طيف I.R حزمة تردد مط مجاميع الكاربونيل (C=O-) عند 1700 سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C)عند (1260-1050) سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجموعة السلفونيل ($-SO_2$) وحزمة تردد مط حلقة البنزين أحادية التعويض عند (700-750) سم$^{-1}$ واختفاء حزمة تردد مط مجموعة الازيد عند 2150 سم$^{-1}$ شكل (3-9) .

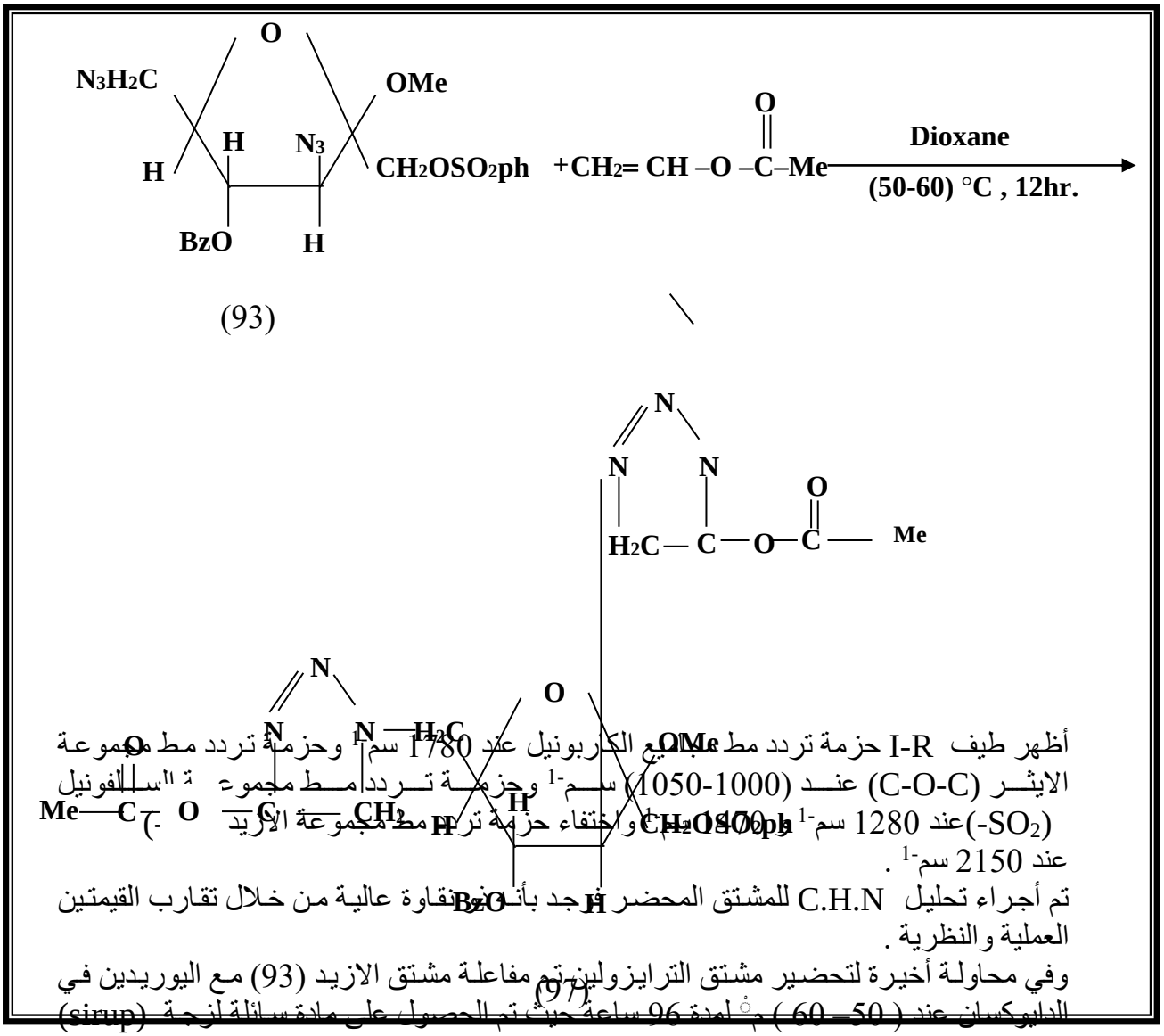




(96)

أجريت تحاليل C .H.N للمشتق المحضر فكانت القيم النظرية متقاربة مع العملية مما يدل على أن المركب ذو نقاوة عالية .

وفي طريقة أخرى لتحضير مشتق الترايزولين (97) تم مفاعلة مشتق الكاي الازيد(93) مع أكريلات المثيل (methyl acrylate)في الدايوكسان عند (50– 60) م° لمدة 120 ساعة حيث تم الحصول على مادة سائلة لزجة (syrup)(97) وفق التفاعل الآتي :

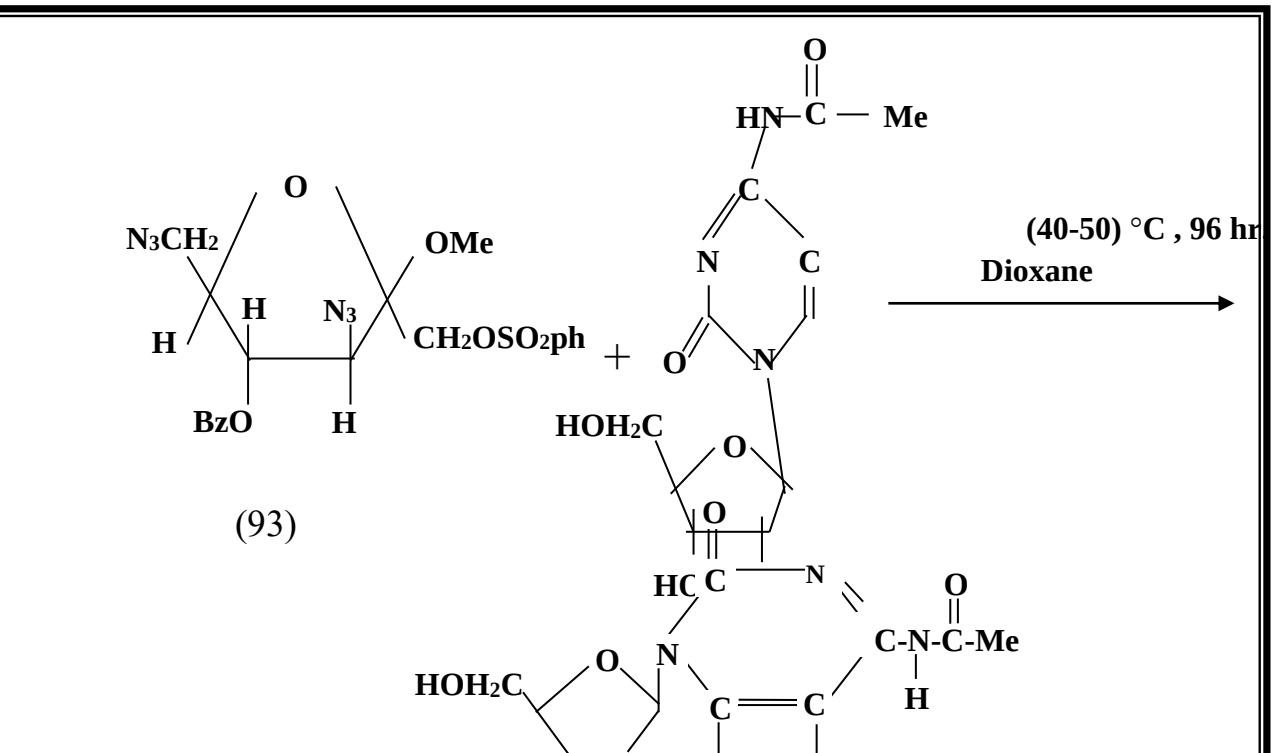


(93)

أظهر طيف I-R حزمة تردد مط مجموعة الكاربونيل عند 1780 سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C) عند (1050-1000) سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجموعة السلفونيل ($-SO_2$-)عند 1280 سم$^{-1}$ واختفاء حزمة تردد مط مجموعة الازيد عند 2150 سم$^{-1}$.

تم أجراء تحليل C.H.N للمشتق المحضر ووجد بأنه بنقاوة عالية من خلال تقارب القيمتين العملية والنظرية .

وفي محاولة أخيرة لتحضير مشتق الترايزولين تم مفاعلة مشتق الازيد (93) مع اليوريدين في الدايوكسان عند (50 – 60) م° لمدة 96 ساعة حيث تم الحصول على مادة سائلة لزجة (sirup) (98) وفقا" للتفاعل الآتي :



(93)

(97)

أظهر طيف I.R الحزم الخاصة بحلقة الفيورانوسايد عند (760, 780 ,890, 930) سم$^{-1}$.
وحزمة تردد مط مجموعة الايثر (C-O-C) عند (1130-1190) سم$^{-1}$ و حزمة تردد مط مجموعة السلفونيل (SO_2-)عند 1190 سم$^{-1}$ و 1370 سم$^{-1}$ وحزمة ترددمط مجموعة كاربونيل البنزوات (ph-c=o) عند 1720 سم$^{-1}$ وحزمة تردد مط مجموعة الايثر (NH) والهيدروكسيل عند (3280-3310) سم$^{-1}$ شكل (3-1) .
تم التأكد من صحة المركب المتكون من خلال أجراء تحليل C.H.N حيث يمكن من خلاله التأكد من صحة تكوين العديد من المشتقات السكرية .

(3 – 1) التوصيات والعمل المستقبلي

Recommendation and Further Work

1- دراسة الفعالية البايولوجية لهذه المشتقات على حيوانات مختبرية وإجراء محاولات لمعرفة التركيز الامثل في العلاج من قبل المتخصصين في هذا المجال . حيث تتميز هذه المشتقات بقابلية ذوبان عالية في الماء وقابلية ارتباط عالية مع جدار الخلية .
2- محاولة إجراء التعويض في الموقع (1) للمشتقات المحضرة والحصول على مشتقات معوضة في الموقعين (1) و (6) .
3- دراسة التأثير الانزيمي على هذة المشتقات ومحاولة أجراء فصل للايزومرات بواسطة الانزيمات المتخصصة .
4- إجراء دراسة على المشتق (98) كونه يحتوي على ثلاث جزئيات فيورانوسايد وإمكانية دخوله تفاعلات مختلفة لتكوين مركبات جديدة .
5- التوسع بالدراسات الطيفية للمركبات المحضرة للحصول على معلومات تفصيلية لوضعها الفراغي .

مخطط (3 – 2) سير التفاعلات للمشتقات المحضرة (94 ، 95 ، 96 ، 97 ، 98)

References

1- Moddy and G.N.Richard , Car . Res .,**97** . 247 (1981) .
2- L.M.J. Verstraetin , Advance . Car . Chem . Biochem, **22** , 229 (1967).
3- R.D. Guthri , R.J. Ferrier , T.D. Inch , and P.J.Somers , " Car . Chem. " , Burtington House , London , ***3*** , 9 (1970) .
4- T.N. Montogemory , J.Am. Chem . Soc., **56** , 419 (1934) .
5- C.B. Purves and G. S. Hudson , J. Am. Chem. Soc., **65** , 1973 (1934) .
6- R.C. Menzies , J. Am. Chem . soc., **121** , 2238 (1922) .
7- W.t. J. Morgan and T. Rechstein , Helv . Chem . Acta ., **21** , 1023 (1938) .
8- F.R. Seymour , Car. Res., **72** , 57(1979) .
9- R.K.Murray and P.A.mayes , " Harper's Biochem . " , 22ed , Hall International , Inc., United States of American , 128-130 .
10- D.Horton , " Advanced In Care Chem . and Biochem .," Academic Press , New York ., **52** , 132-137 (1997) .
11- G.N. Bollenback , Methods in Carbohydrate Chem. " , **2**,326 (1963).
12- D.A. Abood , Ph. D. , Thesis , University of Birmingham , 1983.
13- I.L. Finar , " Org. Chem. " , Longman , Williams and Sons , London , 293 (1975).
14- B.Helferich and E.S. Hillebrelhl , Chem . Ber., **65**,378 (1933).
15- E.M. Montogemry , N.K. Richtmyer and C.S. Hudon , J. Am. Chem. Soc., **64** , 696 (1942) .
16- D.A. Abood , M.Sc.,Thesis , University of Birmingham , 1981.
17- W.koenings and E.Knorr , Ber , **34** ,957 (1901) Cited by E.H.Al-Awady , M.Sc., Thesis , University of Babylon , 2000 .
18- S.Patai , " The chemistry of ether linkage " , Interscince , London , 310 (1967) .
19- D.Barton and W.D. Ollins , " Comprensiseve Org. Chem . " Pergmon Press , Oxford , **5**, 725 (1979) .
20- A.Wurtz , Com. Rend ., **53** , 378 (1981) ; Ann . **120**,328 (1861) .Cited by Z.H.A.Al-A'aragy , M.Sc. Thesis , University of babylon , 1997 .
21- M.L. Wolform , adv. Car . Chem., ***20***,238 (1965) .
22- W. Alberdavan Ekenstein and J.J. Blauksma , Rec. Trav. Chem ., **25** , 153 (1906) . Cited by H.I.Al-Rubbai , M.Sc. , Thesis , University of Babylon , 2000 .
23- B. Helferich and H.Apple , Ber , **64** ,1841 (1931) .
24- B.Tollens , Ber ., **32** , 2585 (1809) Cited by
25- A.B. Foster and M.Stacey , Adv. Car . Chem., **20** , 238 (1965) .

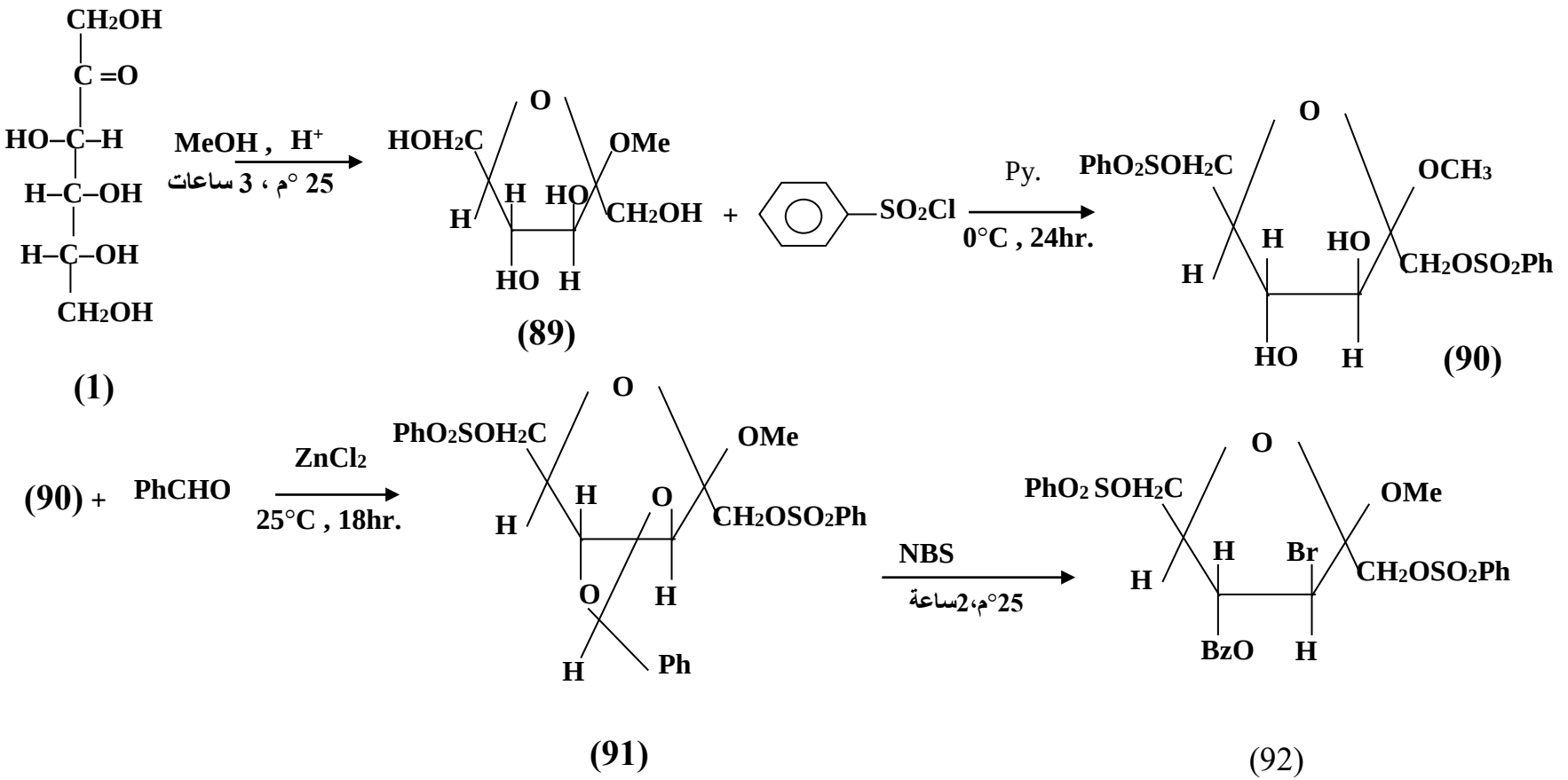
26- B. Helfrich and Vock , Ber ., **74** , 1807 (1941) .
27- R.D.Guthrie and J.honyman , " An Introduction to the Chem. Of Car. " , Ed., Clardon Press , Oxford , 49 (1968) .
28- S.Hanessian and N.R. Plessas , J.Org. Chem. **34**,1035 (1969) .
29- P.A.Levene and A.L. raymond , Ber., **66** , 384 (1933) .
30- H.Ohle and I.Koller , Ber ., **57** , 1566 (1924) .
31- R.Patil and J,L. Bose , Indian J. Chem., **5**,598 (1967) .
32- J.Pack and M.cermy Collect (Zech. Chem.Commun ., **23** , 490 (1958) .
33- H.O.L. Fischer and C.Taube , Ber ., **60** , 484 (1927) .
34- W.L. Glen , G.S. Myers and G.a. Grant , J.Chem-Soc, 2568 (1951) .
35- L.Glen , G.S. Myers and G.A. Grant , V.S. pat . , ***2***,715,121 ; Chem. Abs., ***50*** , 8719 (1956) .
36- K.Erne , act . Chem. Scand ., **9**,893 (1955) .
37- D.F. Hinkley and R.H.Beutel , french pat . **1**,541 , 849 ; Chem. Abs., ***7***,102,189 (1969) .
38- E.Fischer and H.Noth , Ber., **51** , 321 , (1918) Cited by Z.H.Al-A'aragy , M.Sc. Thesis , University of Babylon , 1997 .
39- P.a. , Leven and R.S. Tipson , J. Biol. Chem . ,**120** 607 (1937) .
40- K.Freudenberg , O.Burkhart and E.Braum , Ber., **59** , 719 (1926) .
41- P.Karrer and O.Hurwitz , Helv . Chem. Acta , **4**,728 (1921) .
42- R.S. Tipson , R.f.Brady and B.F.west , Car . res., **16** , 383 (1971) .
43- E.J. Mcdonald , Car. Res., **5**,106 (1967) .
44- G.M.-Gree and A.S.perlin , Can .J.Biochem., **46**,1765 (1968) .
45- R.Jams A.R. Tatehell and P.K. Ray , J.Chem.Soc. © , 2681 (1967) .
46- R.F.Brady , J.car. res., **20**,170 (1971) .
47- Aktlen –Gesells chaft .Franilin – Fabikation , German Pat.**200** , 334 (1907) ; Chem . abs. , 2(3410) .
48- B.Helferich and R.Hiltham , Ann ., **53** , 106 (1937) .
49- K.J. Al-Hamadani , Ph.D., thesis , University of Baghdad , 1999.
50- M.H.Al-Kanbar , M.Sc., Thesis , University of Baghdad , 1976 .
51- S. M.S. Al-Adily , M.Sc., Thesis , University of Baghdad , 1997.
52- Sh. R.Buxton and S.M.Roberts , " Guid to Org. Chem . " Longman , England , 96 (1996) .
53- R.S.Tipson , J.Am.Chem. Soc.,**74** , 1353 (1952)
54- W.T.Morgan and T.Richstein , Helv . Chem . Act., **21** , 1023 (1938).
55- J.March , " Advanced Org. Chem. " , Ed., John Willy and sons , New York ,741-745 (1985) .
56- I.L.Finar , " Org. Chem. " , Longman , Green and Co-Ltd , london , **2** , 621-624 (1968) .
57- F.W. Lichteuthale , Doleschal and S.Hahn , Ann . Chem ., 2454-2464 (1985) .

58- F.M.A.Al-Saeid , M.Sc., Thesis , University of Baghdad , 1984 .
59- J.R.Patil and J.L. Bose , Indian . J . Chem ; **5**,598 (1967) .
60- R.Husigen , G.Szemies , L.Mobious , Chem . Bor ., **99** ,479 (1966).
61- R. Husigen , Angew . Chem . Int . Ed. Engl ., **2**, 633 (1963) .
62- F.R.Benson and W.L. and Savel , Chem . Rev., **46** , 1(1950).
63- G.La'bbe , Chem . Rev., **69**,345 (1969) .
64- J.Roberts , chem . ber ., **94** , 273 (1961) .
65- T.L. Gilchrist , " Hetero Cyclic Chemistry " Pitman Pub. London , 105 (1985) .
66- L.A.Panette , R.J.Hulusha and M.R.Short, J.Org. Chem., **40** , 819 (1975) .
67- A.Michael , J.Prakt . Chem ., **2**,48 , 94 (1893) Cited by N.A.A.Al-Qaracully , M.Sc., Thesis University of Babylon , 1998 .
68- R.Huisgen and Co-Szemies , Chem .Ber ., **68** , 1153 (1965)
69- G.Schultz and W.G. McMahon , J. Org. Chem., **94** , 1676 (1984) .
70- C,Sha , s.onyang , D.H.Sich and R.Chong , J.Org. Chem., **51** , 1490 (1986) .
71- F.C.Uhle , J.Org.Chem., **32** , 1596 (1967) .
72- T.Saski and K. Minamoto , J. Am. Chem. Soc. , 100 , 2248 .
73- P.A.Smith and S.P.Chou , J.Org. Chem ., **46** , 1342 (1981) .
74- R.Fusco , L.Granti and G.Zecchi , J.Org. Chem., **40** , 1906 (1975).
75- A.G.schultz , J.P.Dittami , S.O.Myong and C.K.Sha. , J.Am. Chem. SOC., ***105*** , 3273 (1983) .
76- S.J.Davis and C.S. Ron destredt , Chem . Ind., 842 (1956) .
77- M.A.R. Khayat and F.S.Isa , Trtrahedron , lett ., **16**,1351 (1970) .
78- H.Krieger , M.Sodervall , Suomen Kemistilethi , **40** B , 294 (1967).
79- Y.Kosugi , F. Hamaguch , Hamaguch , Heterocycles , ***22*** , 2363 (1984) .
80- S.Toppet , G. L'abbe and G.Smets , Chem. Ind ., 1110 (1973) .
81- A.Hassner , A.S. miller and M.J.Haddadin , J.Org. Chem., **37** , 2682 (1972) .
82- R.Husigen , G. Szeimies and L. Moboius , Chem . Ber ., 100 , 2494 (1967) .
83- M.K. Meilahn and B.Cox.M.E. Munk , J.Org. Chem . , **40** , 819 (1975) .
84- R.J.Sandberg , B.C. Pearce , J.Org. Chem., **47** , 725 , (1982).
85- J.O.Deferrai , a.M. Seldes , O.G. Marzoo , J. M.G. thiel , Cari. Res ., ***17*** , 237 (1971) .
86- R.E.Harman , R.A. Earl and S.K. Gupta , J.Org. Chem ., **36** , 2553 (1971) .
87- J.A. May and L.B. Townsend , J.Org. Chemistry . **41** , 1449 (1976).
88- M.E.Al-Jubori , M.Sc, Thesis , University of Baghdad , 1994 .
89- M.J.Mohammed , M.Sc., Thesis , University of Babylon , 1995 .

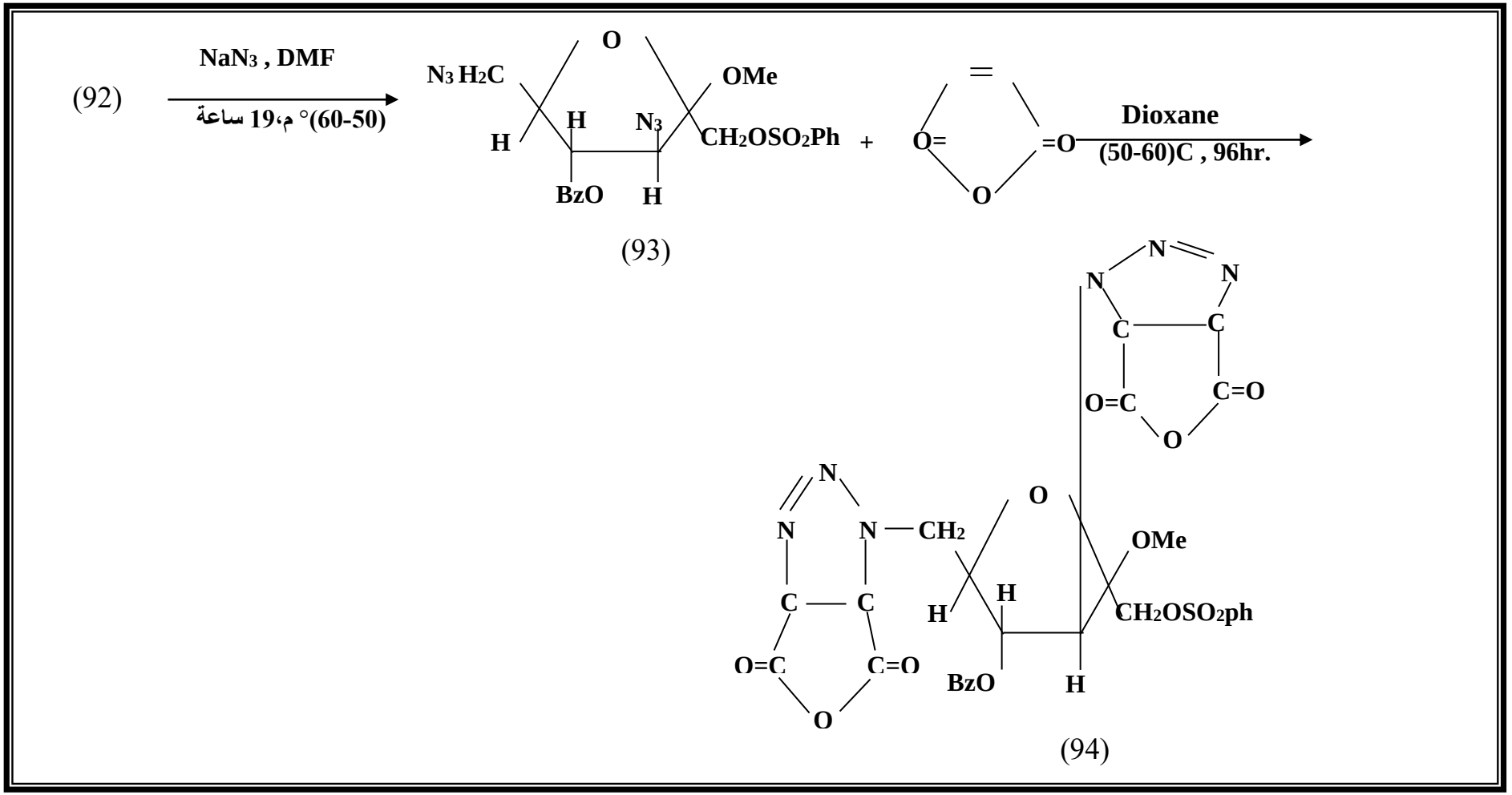
90- A.A.Al-Sharaey , M.Sc., Thesis , University of Baghdad , 1996.
91- Z.H.A.Al-A;aragy , M.Sc. Thesis , University of Babylon , 1997.
92- N. A.A.Al- QaraGully , M.Sc. , Thesis , University of Babylon ,1998.
93- H.I.I.Al-Rubbai , M.Sc. Thesis , University of Babylon , 2000.
94- E.H.Z.Al-Awady , M.Sc. , Thesis , University of Babylon , 2000.
95- R.S.Dolimen and N.A. Hammound , J.Pharm. Sci, **68** (II) , 1377 (1979).
96- R.B.Pathak , B.Jahan , and S.C. bahel , J.Antibact. Antifung . Agent , 8(2) 12(1980) . Cited in Chem. Abs., **93** , 10875 n (1980) .
97- S. P.singh , S.K. Shuklas , J.Antibact . and antifung . agent , 11(1) , 15(1983) .
98- Harrisons , Pribciples of Internal medicin ed., Graw-Hill Companies , United states of American , 1148-1150 (1998) .
99- Key Keith , Boggan , William Edgar , Infections Disease Weekly , ***1***,16 (1995) .
100- Clark , Cathy , Boyles , Salynn , Blood Weekly , ***2***,10, (1996).
101- A.R.Bhat , J.Phar . Phurmacol , **53** (2) , 267-272 (2001) .
102- J.Penninger , K.Wippermannm and J.W. Schtze , Engineering Materials , **20** , 2881 (1988) .
103- L.M.Velesvich , S.S.Kruglikov , M.M. Yarlykou , Soviet Electro chemistry , **23** , 920 (1987) .
104- J.Dirk and S.Joachim , J.Of electrochemical society , **142** (7) , 2170 (1995) .
105- Elise , C.Kohn , Science News , **143** , 255 (1993) .
106- S.Mohammed , N.Adalz and T.Momduh , car . Chem. , **14** , 985 (1995) .
107- T.Akihiro , T.Novikozu and M.Yoshihiro , Chem . Pharm. Bull ., **43** , 432 (1995) .
108- S.P. Hiremath , H.K.S. Mruthymnja , J. Indian . Chem. Soc. , **72** , 391 (1995) .
109- S,Yannian , F.Jianrin , Z.Jinkai and Yingyon Huaxne , **12**(3) , 38 (1995) .
110- I. vogel , " A text book of practical Org. Chem. " Ed. , Longman Grouplim , London , 103-205 (1972) .
111- K.C. Schreiber , Aua . Chem ., **21** , 1168 (1949) .
112- R.J. Ferrier and P.M. Collins " Mono Sacch Chem. " Perguin Books 1 td , England , **50** , 107 (1972) .
113- Y.Ali , Ph.D., Thesis Reading University , 1968.
114- H.Muller and T.Reichstein , Helv.Chem. Act ., **12** , 263 (1938) .

رقم المشتق	الصيغة الجزيئية	الحالة الفيزيائية	النسبة المئوية	سرعة الجريان R_f	النظرية			العملية		
					C%	H%	N%	C%	H%	N%
89	$C_7H_{14}O_6$	مادة سائلة لزجة (sirup)	%97.8	0.3	43.31	7.26	/	42.98	7.19	/
90	$C_{19}H_{22}O_{10}S_2$	مادة سائلة لزجة (sirup)	%32.5	0.58	48.10	4.67	/	47.88	4.59	/
91	$C_{26}H_{26}O_{10}S_2$	مادة سائلة لزجة (sirup)	%47.6	0.35	55.51	4.65	/	55.23	4.49	/
92	$C_{26}H_{25}O_{10}S_2Br$	مادة سائلة لزجة (sirup)	%71.6	0.16	48.68	3.92	/	48.37	4.08	/
93	$C_{20}H_{20}O_7SN_6$	مادة سائلة لزجة (sirup)	%82.6	0.84	54.81	4.59	7.76	54.58	4.47	70,55
94	$C_{26}H_{30}O_9SN_6$	مادة سائلة لزجة (sirup)	%63.7	0.66	49.13	3.53	12.27	48.79	3.39	120.8
95	$C_{26}H_{30}O_9SN_8$	مادة سائلة لزجة (sirup)	%56.0	0.61	49.52	4.79	17.77	49.30	4.62	17045
96	$C_{32}H_{28}O_{11}SN_6$	مادة سائلة لزجة (sirup)	%59.2	0.48	54.55	4.00	11.92	54.18	3.92	11.70
97	$C_{28}H_{30}O_{11}SN_6$	مادة سائلة لزجة (sirup)	%57.2	0.46	50.91	4.87	12.72	50.76	4.73	12.55
98	$C_{42}H_{50}O_{19}SN_{12}$	مادة سائلة لزجة (sirup)	%31.2	0.72	47.67	4.75	15.88	47.33	4.60	15.60

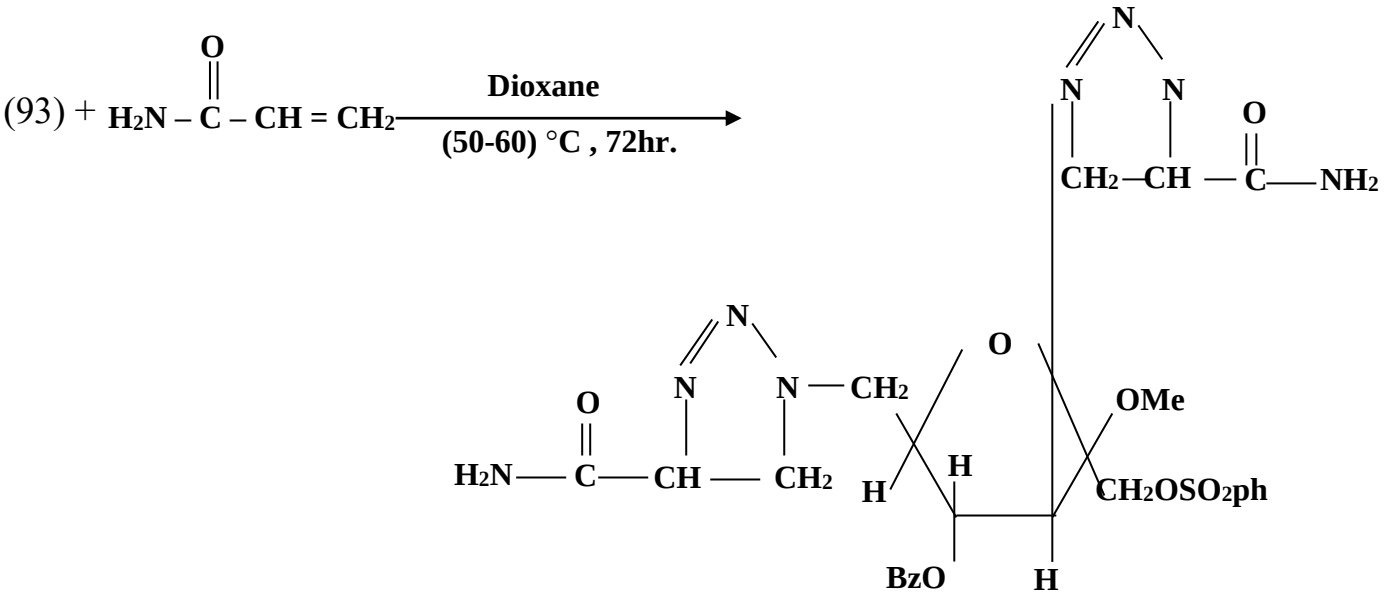
جدول (2-1) يبين الصيغة الجزيئية والحالة الفيزيائية والنسبة المئوية ومعدل سرعة الجريان
باستخدام (ميثانول : بنزين) (V/V ، 2:8) وقيم C.H.N للمشتقات المحضرة .



مخطط (3 – 1) سير التفاعلات للمشتقات المحضرة (89 ، 90 ، 91 ، 92)

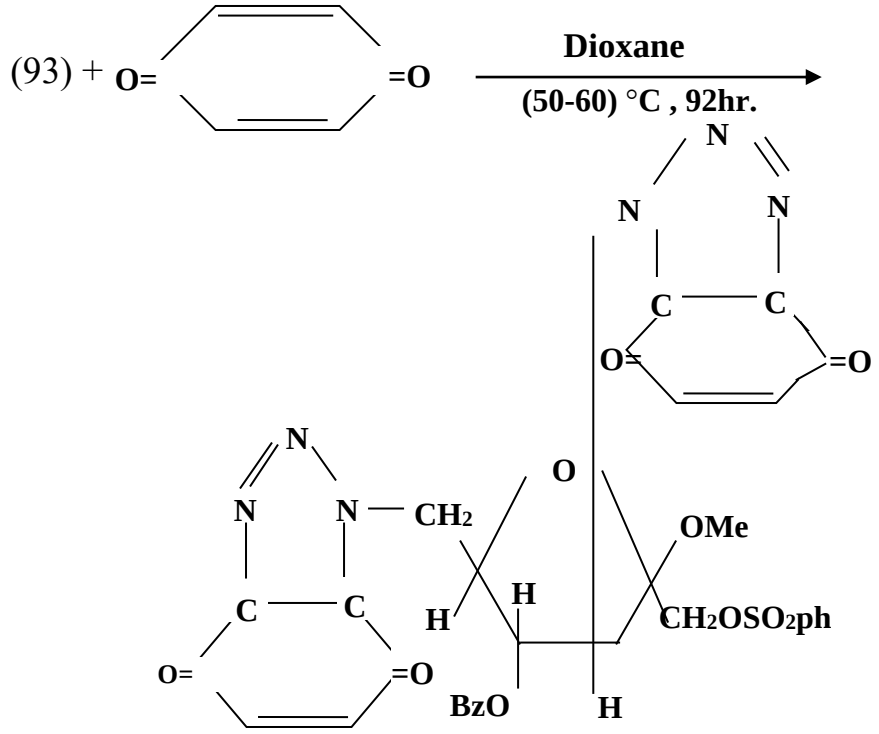


مخطط (3 – 2) سير التفاعل للمشتقين المحضرين (93،94)



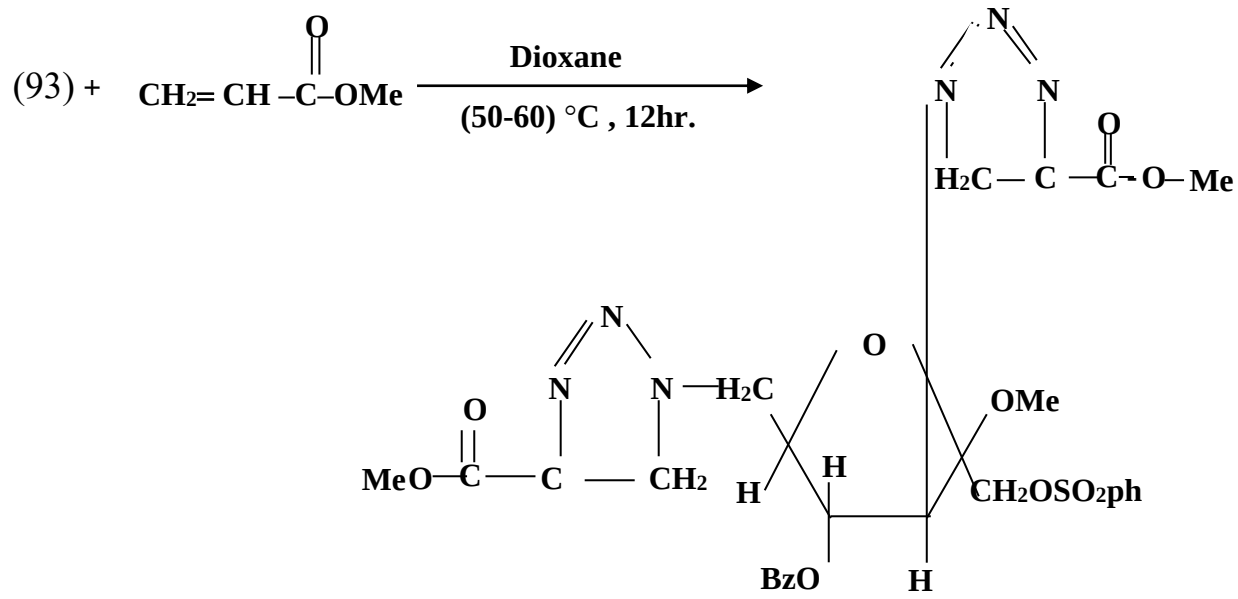
(95)

مخطط (3 – 3) سير التفاعل للمشتق المحضر (95)



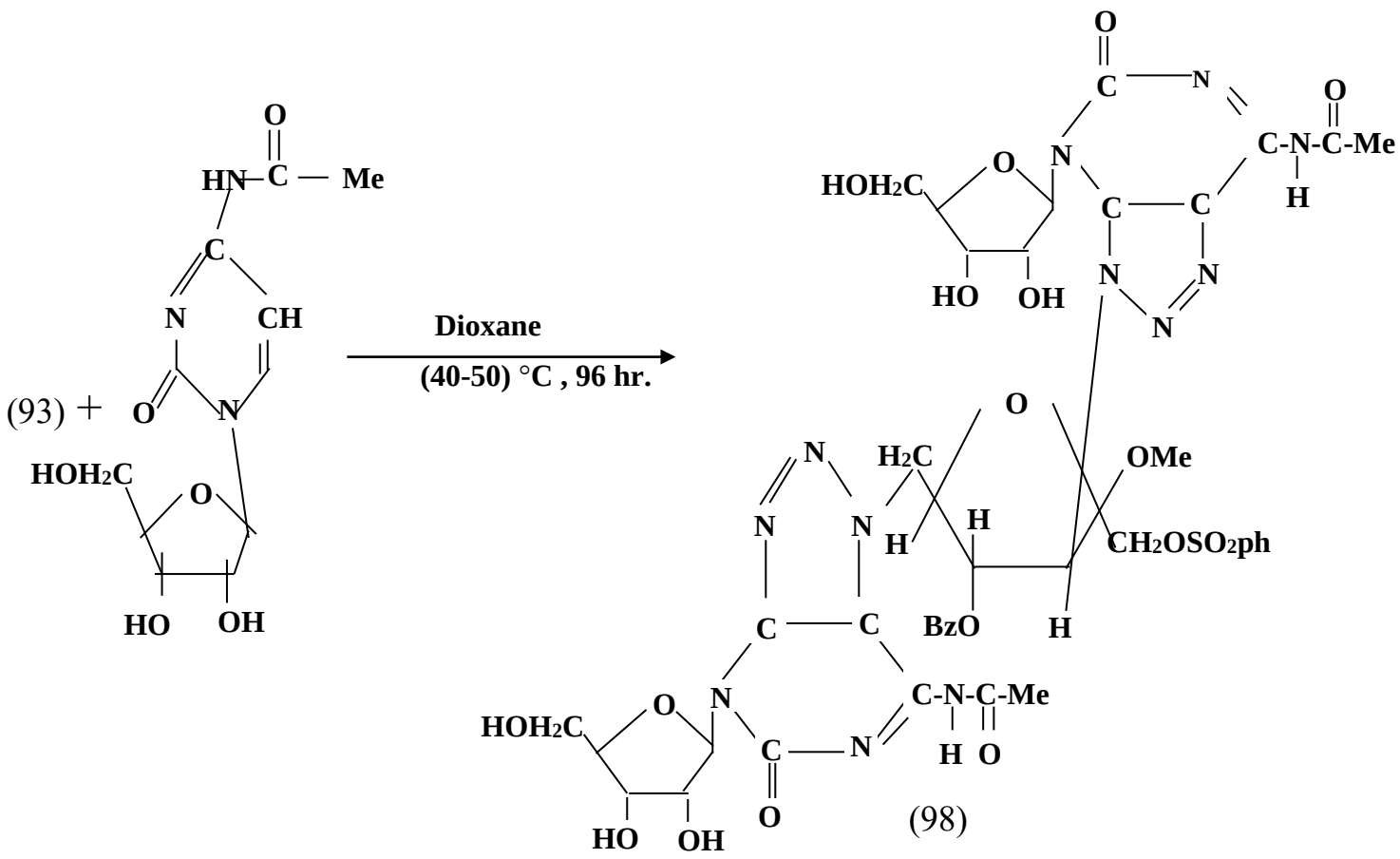
(96)

مخطط (3 – 4) سير التفاعل للمشتق المحضر (96)



(97)

مخطط (3 – 5) سير التفاعل للمشتق المحضر (97)



مخطط (3 – 6) سير التفاعل للمشتق المحضر (98)