

تحضير ودراسه طيفيه وحياتيه لبعض مشتقات المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازوليدين دايون الجديده
والتي حضرت بطريقة تفاعل مانخ
مؤيد احمد رديعان، مصطفى كطان شنيشل

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

مؤيد احمد رديعان، مصطفى كطان شنيشل
/كلية التربية- الرازي /جامعة ديالى / قسم الكيمياء، كلية التربية- الرازي /جامعة ديالى / قسم الكيمياء

الخلاصة:

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



Where R=Aromatic ring

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

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

(1) المقدمة Introduction

(1-1) الهيدنتوينات الفعالة واشباهها:

Active hydantoin and their homologous

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

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

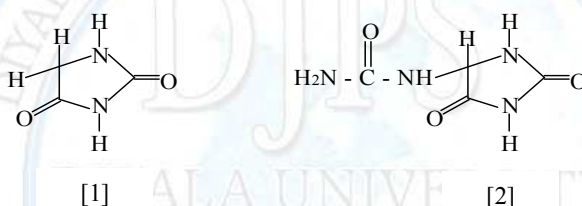
الجدول (1) يبين المركبات الفعالة من الهيدنتوينات واشباهها المستعملة في علاج الحالات الصرعية

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

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

(٢-١) الهيدنتوين ومشتقاته :Hydantoin & It's Derivatives

اكتشف الهيدنتوين [١] {4,2- ايميدازوليدين دايون} Hydantoin {2,4-Imidazolidinedione} من قبل العالم باير Baeyer عام (١٨٦١) كنتاج هدرجة للمركب [٢] (Allantoin) والمستحصل من تكسير حامض اليوريك (Uric acid)(4). اذ حضر(Baeyer) الهيدنتوين من البرومواسيتايل يوريا (Bromoacetylurea) وبعده بعدة سنين تم تثبيت التركيب الكيماوي من قبل العالم ستريكر Strecker عام (١٨٧٠)(5). ان الالنتوين واحد من عدة هايدنتوينات توجد طبيعياً فقد وجد في فضلات معظم الحيوانات وبعض النباتات (6).



تعد الهيدنتوينات مواد وسطية مهمة (Intermediate material) في تخليق بعض الحوامض الامينية Amino acid، إذ تستخدم مشتقات الهيدنتوينات كمضادات للتشنج (Anticonvulsants) في علاج الصرع (Epilepsy)(7) والرقاص (Chorea) الذي يمثل (اضطرابات عصبية تتميز باختلاجات تشنجية في الوجه) وعدم انتظام نبضات القلب (Arrhythmiaheart)[منوم (Hypnotic) ومهدئ (Sedative) ومضاد للتشنج](8). اما مشتقات ١- امينو هايدنتوين 1-aminohydantoin فتستخدم كعقار مخفف للتوتر العضلي (Muscle relaxants) وكمبيد للجراثيم (Bactericides) في الكيمياء الصناعية (Chemical industry)(9). وكذلك فان التنوع في التعويض بالموقع ٥,٥- ثنائي هايدنتوين يعد اساس لتوليد راتنجات الايبوكسي (Epoxy resins) المستقرة والمقاومة للعوامل الجوية (Weather proof) والحرارة العالية (High-temperature)(١٠)، وكذلك فإن بعض مشتقات الهيدنتوينات تستخدم بشكل كبير كمثبتات للشعر (Hair sprays)، ومستحضرات التجميل (Cosmetics)، ومعالجة حب الشباب (Acne medications) وكذلك في افلام التصوير الفوتوغرافي (Photographic films)(١١).

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

Experimental part الجزء العملي (٢)

(١-٢) الاجهزة المستخدمة (Instrumentation):

١- قياس درجة الانصهار:

عينت درجات الانصهار (Melting points) باستخدام الجهاز:

Electrothermal melting point (Büchi 535)

٢- أطيف الأشعة فوق البنفسجية:-

سجلت اطيف الاشعة فوق البنفسجية باستخدام الاجهزة:

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

٣- اطيف الاشعة تحت الحمراء:

سجلت اطيف الاشعة تحت الحمراء باستخدام الجهاز:

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

وعلى شكل اقراص بروميد البوتاسيوم (KBr disc)

٤- تحليل العناصر الدقيق C.H.N:

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

University of Free Berlin / Germany

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

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

٥- التقييم الحيوي: Biological Assay

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

٦- قياس الوزن الجزيئي

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

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

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

(2-2) المواد المختبرية المستعملة (Materials)

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

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

(2-3-1) تحضير المركب 5,5- ثنائي فنيل -4,2- ايميدازوليدين داينون (12):

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

أ- تحضير البنزوين Benzoin:-

حضر البنزوين من تفاعل البنزالديهيد (٥٠٠.٤ غم، ٤٧٥.٤ ملي مول) مع الكحول المطلق (٦٥ مل) و (٥٠٠ غم، ١٠٢.٠٤ ملي مول) من سيانيد الصوديوم المذابة في (٥٠ مل) من الماء المقطر، ثم صعد المزيج لمدة نصف ساعة وبرد واعيدت بلورته من الكحول ليعطي بلورات ذات لون اصفر شاحب بوزن (٤٥٠ غم) وبنسبة (٨٩.٢ %).

ب- تحضير البنزل Benzil:-

أخذ (٢٠٠ غم، ٩٤.٣ ملي مول) من البنزوين المحضر واضيف له (١٠٠ مل) من حامض النتريك المركز وسخن المزيج على حمام مائي لمدة ساعتين تقريباً حيث تحررت اكاسيد النتروجين وقل تحررها خلال فترة التسخين، بعد ذلك سكب المزيج في (٤٠٠ مل) ماء مقطر حيث ترسبت بلورات صفراء ورشحت هذه البلورات واعيدت بلورتها باستخدام الكحول الايثيلي حيث اعطت ناتج (٩٠ غم) من البنزل وبنسبة (٤٥ %).

ج- تحضير الفينيتوين Phenytoin:-

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

اذيب (٥.٠ غم، ٢٣.٨ ملي مول) من البنزل مع (٢.٥ غم، ٤١.٦ ملي مول) من اليوريا في (٧٥ مل) من الايثانول و (١٥ مل) من ٣٠% هيدروكسيد الصوديوم صعد المزيج لمدة ساعتين بعدها ترك المحلول ليبرد ثم اضيف إلى (١٠٠ مل) ماء مقطر ورشح المحلول للتخلص من المواد غير الذائبة واخذ الراشح وحمض بحامض الهيدروكلوريك (7N) حيث تم الحصول على الفنتيون بكمية (٤.٢٥ غم) وبنسبة (٨٥ %) الذي تمت تنقيته باستخدام الكحول والكربون المزيل للون (الفحم الحيواني) (Charcoal) ليعطي بلورات بيضاء اللون جفت في فرن بدرجة حرارة (١٠٠ م°) لمدة ساعتين.

(٢-٤) تحضير مشتقات جديدة من خلال تفاعلات مانخ:-

Preparation of new derivatives of phenytoin through Mannich reaction

(٢-٤-١) تحضير المركب 5,5-ثنائي فنيل 3-(N-مثيل-4,2-ثنائي نايترو فيل هيدرازينو)-4,2-

ايميدازوليدين داينون:

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

اضيف (١.٥ غم، ٥.٩٥ ملي مول) من الفنتيون و (١.١٨ غم، ٥.٩٥ ملي مول) من 4,2-ثنائي نايترو فيل هيدرازينو و (٠.١٨ غم، ٦.٠٠ ملي مول) من البارافورمالدهايد إلى (٢٥ مل) كحول ايثيلي في دورق دائري القعر. صعد المزيج بوجود مكثف ماء صاعد ولمدة اربع ساعات مستمرة مع التحريك، بخر المذيب وركز واضيف إلى (١٠٠ مل) ماء مقطر. ثم ترك لمدة يوم واحد. رشح الراشب وغسل بـ (٥٠ مل) ماء مقطر وتمت اعادة بلورته بمزيج الايثانول والماء. بعد ذلك جفف الراشب في فرن لمدة ثلاث ساعات وبدرجة (٨٠ م°) فتم الحصول على راسب اصفر اللون وكان وزنه (١.٢٥ غم) بنسبة (٨٣.٣ %) من المركب [I I].

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

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

دايون:

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

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

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

دايون]]-3-امينو بريداييل:

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

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

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

دايون:

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

وضع (1.0 غم، 0.95 ملي مول) من الفينيتوين في ورق دائري القعر مزود بفتحتين مثبت في احدهما مكثف ماء صاعد. اضيف له (0.65 غم، 0.95 ملي مول) من المركب-بارا-امينوفينول و (0.18 غم، 6 ملي مول) من البارافورمالديهايد المذاب في (25 مل) من الكحول الايثيلي بعد ذلك صعد المزيج مع التحريك المستمر ولمدة اربع ساعات، بخر المحلول، ويرد ثم سكب على (100 مل) ماء مقطر ثم ترك لمدة يوم واحد لغرض اكمال الترسيب. ثم رشح الراسب وغسل بـ (50 مل) ماء مقطر بعد ذلك تم اعادته بلورته باستخدام الدايبوكسان ثم جفف بدرجة حرارة

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

(٨٠ م°) ولمدة ثلاث ساعات إذ تم الحصول على راسب بني غامق وبناتج (٠.٨ غم) وبنسبة (٥٣.٣ %) من المركب
.[V]

(٥-٤-٢) تحضير المركب 5,5-ثنائي فنيل 3-(N-مثيل-٤-امينو حامض البنزويك)-4,2-

ايميدازوليدين داينون :

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

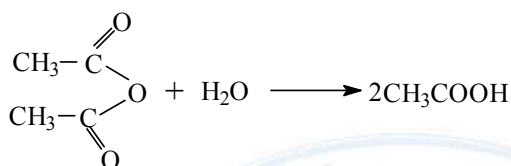
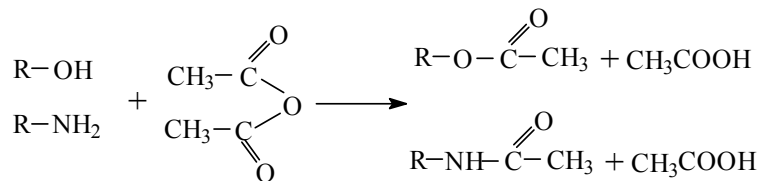
تم تحضير هذا المركب باتباع نفس طريقة العمل في البند (٢-٤-٤) وبنفس الاوزان. اذ تم استبدال المركب ٤-امينوفينول بالمركب ٤-امينو حامض البنزويك (٠.٨١ غم، ٥.٩٥ ملي مول) وتم الحصول على راسب ابيض بوزن (١.١ غم) وبنسبة (٧٣.٣ %) من المركب [VI].

(٥-٢) حساب عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين الكلية (١٩):

Calculation of the total number of hydroxyl and amine groups.

وضع (٠.١ غم) من المركبات المحضرة في دورق دائري القعر سعة (١٠٠ مل) ثم اضيف إليه بوساطة سحاحة (١٠٠ مل) من مزيج الاستئلة المحضر فورياً من تفاعل حجم واحد من انهيدريد الخليك واربعة حجوم من البريديين الجاف ورج جيداً ثم اضيف (١٠٠ مل) إلى دورق دائري اخر ليعد مرجعاً. صعدت الدوارق لمدة نصف ساعة على حمام مائي ثم ابعد الحمام واضيف إلى كل دورق (٢٠ مل) من الماء المقطر عبر المكثف وحركت المحتويات جيداً وبردت الدوارق في ماء متلج ثم تركت لتستقر لمدة عشر دقائق وبعدها سححت مقابل محلول (IN) من هيدوركسيد الصوديوم واستخدم الفينولفتالين كدليل. حسبت عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين الموجودة في المركب من النقص في كمية حامض الخليك المتحرر من النموذج ومن المحلول المرجع وكما مبين في المعادلتين الآتيتين:-

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



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

$$X = (\text{حجم القاعدة التي استهلكها المرجع} - \text{حجم القاعدة التي استهلكت مع المركب العضوي}) \times \frac{\text{m.wt}}{\text{wt.}} \times \frac{1000}{1000} = \text{عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين الأولي الكلية}$$

=m.wt =الوزن الجزيئي للمركب
=wt. =الوزن المستعمل

جدول (٢) نتائج حساب عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين

ت	الوزن الجزيئي	حجم محلول NaOH المستهلك (مل)		الفرق في حجم NaOH	عدد المجاميع الفعلية	عدد المجاميع المقاسة
		للمركب	للمرجع			
II	٤٦٢.٤	٤٠.٤	٤٠.٨	٠.٤	٢	١.٨٥
III	٣٥٨.٤	٣٩.٦	٣٩.٩	٠.٣	١	١.٠٨
IV	٦٢٢.٦	٤٠.٢	٤٠.١	-٠.١	٠	-٠.٦٢
V	٣٧٣.٤	٣٩.٣	٣٩.٨	٠.٥	٢	١.٨٧
VI	٤٠١.٣	٣٩.٦	٣٩.٧	٠.١	١	٠.٤٠

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

(٦-٢) تعيين الوزن الجزيئي بطريقة الانخفاض في درجة الانجماد (٢٠):

Measuring of molecular weight by depression at method freezing point

عُينت الاوزان الجزيئية للمركبات المحضرة بطريقة الانخفاض في درجة الانجماد وذلك بوضع (١٠ مل) من المذيب نايتروبنزين (Nitrobenzene) في انبوبة اختبار جافة ونظيفة مزودة بمحرار نوع بيكمان (Beckmann) يمكن قراءة درجة الانجماد إلى حد (٠.٠١ م°). وغمرت الانبوبة مع محتوياتها في حمام ثلجي وسُجلت درجات الحرارة مع الزمن لحين ثبوت درجة الحرارة، ثم أُخرجت الانبوبة من الحمام الثلجي وتركت لحين عودة المادة للحالة السائلة اذ اضيف اليها (٠.٥ غم) من المادة المجهولة الوزن الجزيئي مع التحريك لحين ذوبان المادة، أُعيدت بعد ذلك الانبوبة إلى الحمام الثلجي مع التحريك ومتابعة تغير درجة الحرارة التي ثبتت عندها المحلول والتي تمثل درجة انجماد المحلول، ثم حسبت (ΔT_f) من علاقة بيانية بين درجة الحرارة والسزمن ومن ثم

$$\Delta T_f = K_f \cdot \frac{1000}{Wt. solvent} \times \frac{wt. solut}{m. wt. solut}$$

استخرج الوزن الجزيئي من المعادلة الآتية:-

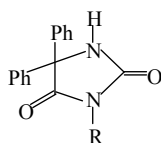
اذ ان:-

$$\Delta T_f = T_2 - T_1$$

وزن المذاب = wt. Solut.

وزن المذيب = wt. Solvent

الوزن الجزيئي المطلوب ايجاده = m. wt. Solut



K_f = molal freazing point constant

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

جدول (٣) يبين الخواص الفيزيائية لمشتقات قواعد ماناخ المحضرة ذات الصيغة

اللون	الوزن الجزيئي* المقاس	الوزن الجزيئي gm/mol	مذيب البلورة	نسبة الناتج %	درجة الانصهار م°	الصيغة الجزيئية	ت
اصفر غامق	٤٦٢.٥	٤٦٢.٤	EtOH +	٨٣.٣	٢٠٧-٢٠٩	C ₂₂ H ₁₈ N ₆ O ₆	II
وردي فاتح	٣٥٩.٢	٣٥٨.٤	EtOH +	٨٦	١٩٢-١٩٤	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ ٢O	III
اصفر بني	٦٦٣.١	٦٢٢.٦	EtOH +	٨٦	١٨٦-١٨٨	C ₃₇ H ₃₀ N ₆ ٤O	IV
بني غامق	٣٧٤.٢	٣٧٣.٤	Dioxane +	٥٣.٣	١٢٠-١٢٢	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃	V
ابيض	٤٠١.٠	٤٠١.٣	Dioxane +	٧٣.٣	١٨٥-١٨٧	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₄	VI

* الوزن الجزيئي المقاس بطريقة الانخفاض في درجة الانجماد.

(٧-٢) الجزء البايولوجي: Biological Part-

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

استخدمت في هذه الدراسة نوعان من البكتريا احدهما موجب لصبغة كرام (gram-positive) وهي بكتريا المكورات
العنقودية الذهبية (Staphylococcus aureus) والثاني سالب لصبغة كرام (Gram- negative) وهي بكتريا القولون
(Escherichia coli) كما استخدم الفطر (Candida albicans) ولقد تم اختيار هذه الانواع من الاحياء المجهرية
نظرا لاهميتها في الحقل الطبي إذ أنها تسبب امراضاً عديدة ومختلفة وقد استخدمت طريقة انتشار الاكار (Agar
diffusion method)(٢١) في التأثير المثبط للمركبات الكيماوية وكما يأتي:-

- ١- عمل حفر في وسط اطباق الاكارات المزروعة بالبكتريا.
- ٢- وضع (٠.٠١ مل) من (٠.٠٢ غم) من مشتق الفينيتوين المذاب في (١٠ مل) من الايثانول (EtOH) في حفر
الكارات المزروعة بالبكتريا.
- ٣- تحضن الاطباق في حاضنة بدرجة حرارة (٣٧ م°) لمدة (٢٤) ساعة.
- ٤- تقاس منطقة التثبيط (Inhibition zone) لهذه البكتريا وتعاد التجربة مرتين ثم يؤخذ معدل القياس.
- ٥- تم استخدام مذيب (EtOH) كسيطرة لجميع النماذج المدروسة.
- ٦- تعاد نفس الخطوات اعلاه بالنسبة لتأثير المثبط للمركبات المدروسة على الفطر (Candida) ولكن بفترة حضن
لمدة ٧٢ ساعة.

جدول (٤) يبين مناطق التثبيط الناتجة من تأثير المركبات المحضرة

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

حيث:

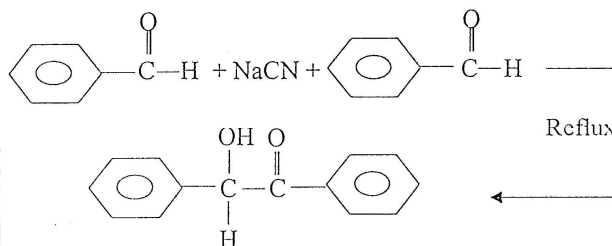
++++ = (١٥-١٨) ملم ، +++ = (١٠-١٧) ملم ، ++ = (٦-٩) ملم ، + = (٠-٣) ملم

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

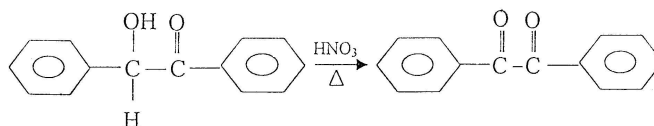
(٣) النتائج والمناقشة:- Results and Discussion

هذه الدراسة تضمنت شقين الاول تحضير هذه المشتقات وتشخيصها بالطرائق الطيفية والتحليلية والكيمائية المتاحة. اما الشق الثاني فيتضمن دراسة الفعالية البيولوجية لهذه المركبات المحضرة كمواد مضادة للبكتريا والفطريات. لقد تم تحضير المركب 5,5- ثنائي فنيل 4,2- ايميدازوليدين دايون (الفنيتوين) بطريقة بوخرر- بيرغر (Bucherer- Bergs) وكما مبين في الادبيات وذلك على ثلاث مراحل (١٢) وكما يأتي:-

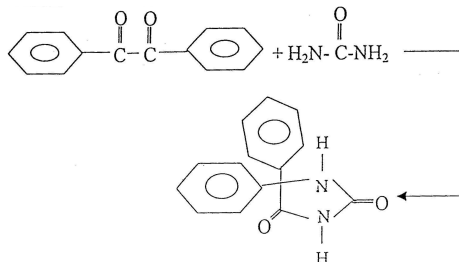
تضمنت المرحلة الاولى تحضير مركب البنزوين وذلك من تكثيف جزئتين من البنزالديهيد بوجود سيانيد الصوديوم المذابان في الكحول الايثيلي والماء المقطر على التوالي. ولمدة ساعة واحدة وكما مبين في المعادلة الآتية:-



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



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



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

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

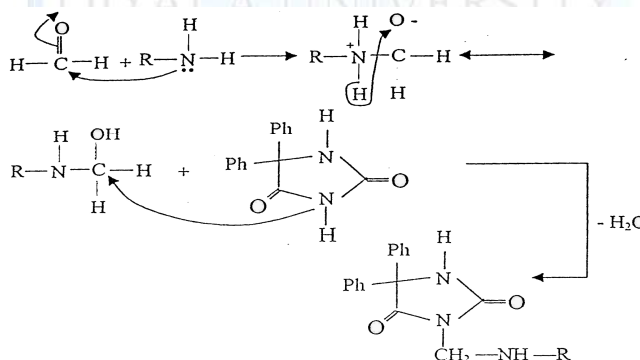
وهذه النتائج مطابقة لما مذكور في الادبيات (12-16) فبمس طيف الاشعة فوق البنفسجية للمركب في (99%) ايثانول واطهر اقصى قمة للامتصاص عند الطول الموجي (λmax= 208.2nm) والتي تعزى إلى الانتقالات الالكترونية (π→π*) و (n→π*) لمجموعتي الفنيل والكاربونيل على التوالي. اذ تبين وجود التراكيب الدقيقة لحزمة الامتصاص (Fine structure) لمجموعة الفنيل بشكل واضح لان قيمة εmax لمجموعة الفنيل اقوى من مجموعة الكاربونيل

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

(C=O) وقيمتها 13026.02 L. mol⁻¹. Cm⁻¹ كما وتم الاستعانة بطيف الكتلة (Mass spectrum) (22) للفينيتوين واطهر هذا الطيف كتلة الايون الجزيئي الدقيق للفينيتوين عند (m/e (M⁺)= 252 Mau) وقد تم قياس الوزن الجزيئي بطريقة الانخفاض في درجة الانجماد فكان (251.3) وهو مطابق تقريباً مع الوزن الجزيئي النظري. كما واجريت تحاليل العناصر الدقيقة (C.H.N) كما في الجدول (7) والتي اثبتت مطابقتها تقريباً مع النسب النظرية. وكما تم اجراء تفاعل الاسيلة والذي اظهر ان مجموعة الاسيل ترتبط فقط في موقع ذرة النتروجين (3) ولم تحصل عند موقع ذرة النتروجين (1) ويمكن ان يعزى ذلك الى التزاحم الفراغي (Steric hinderance) وكما موضح في الجدول (2).

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

Preparation of new derivatives of phenytoin through Mannich reaction



تم اجراء هذا التفاعل من مفاعلة مول واحد من كل من الفينيتوين مع مول واحد من كل من البارافورمالديهايد وامين اولي في مذيب الايثانول. والميكانيكية المتوقعة لهذه التفاعلات هي حسب ميكانيكية مانخ والموضحة لاحقا اذ يتفاعل البارافورمالديهايد مع الامين الاولي لتكوين المركب ميتانول امين [RNH-CH2-OH] وهو سرعان ما يتفاعل مع

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

مركب الفينيتوين الحاوي على ذرة الهيدروجين الحامضية الفعالة (N3-H) لتكوين الناتج مع فقدان جزيئة ماء وكما

يأتي



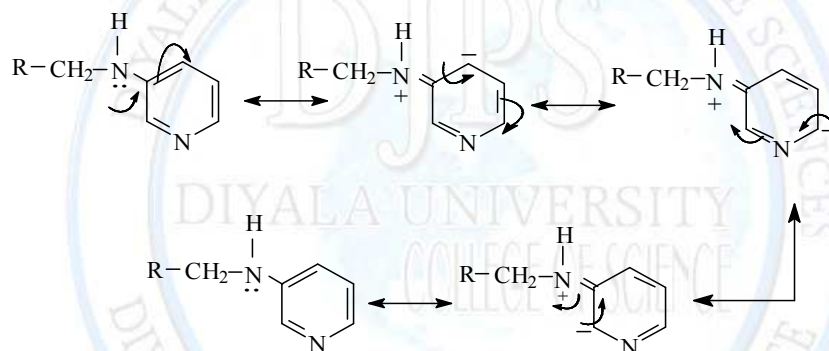
وقد تم اثبات التركيب الكيميائي للمركب [III] والمحضر من تفاعل مول واحد من كل من الفينيتوين والبارافورمالديهايد وثنائي نايترو فنيل هيدرازين في مذيب الايثانول وذلك من خلال دراسة الخواص الطيفية للمركب [III] إذ اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R) الحزم الآتية، حزمة عند (1514.0 سم-1) واخرى عند (1317.3 سم-1) والتي تعود إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (N...O) غير المتناظرة والمتناظرة على التوالي وحزمة عند (840 سم-1) والتي تعود إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (C-N) واخرى عند (3280 سم-1) والتي تعزى إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (NH-)(NH) (23) اما بقية الحزم فموضحة في الجدول (6).

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

المركب [III] والذي حضر بنفس الطريقة السابقة باستبدال المركب 4,2- ثنائي نايترو فنيل هيدرازين بالمركب 3- امينو بريدين، اثبت تركيبه الكيميائي من خلال طيف الاشعة تحت الحمراء إذ اظهر الحزم الآتية، حزمتان عند (2960

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

(سم-١) و (٢٩٣٥ سم-١) وهي تعود إلى ذبذبة مط الاصرة (C-H) الالفاتية، وحزم عند (1427.2-١٥٩١.٢ سم-١) والتي تعزى إلى ذبذبة مط الاصرة (C...N) لحلقة البريديين (٢٤). وحزمة أخرى عند (٣٢٤٤.٨ سم-١) تعزى إلى ذبذبة مط الاصرة (N-H) للامينوبريديين مندمجة مع امتصاص مط الاصرة (N-H) والحزم الاخرى موضحة في الجدول (٦). طيف الاشعة فوق البنفسجية اظهر قمم امتصاص عظمى عند الاطوال الموجية ($\lambda_{max} = 207.6\text{nm}$, $\epsilon_{max} = 11941.47$) و ($\lambda_{max} = 294.0\text{nm}$, $\epsilon_{max} = 3621.88$) و ($\lambda_{max} = 294.0\text{nm}$, $\epsilon_{max} = 18862.61$) وكما موضح في الجدول (٥) ويمكن ان تعزى حزمة الامتصاص ($\lambda_{max} = 294.0\text{nm}$, $\epsilon_{max} = 3621.88$) إلى ظاهرة التعاقب (Hyper conjugation) لحلقة البريديين مع مجموعة الامين الالفاتية وكما يأتي:-



R= Phenytoin

كما اظهرت تحاليل العناصر الدقيقة (C.H.N) قيم متطابقة مع النسب النظرية وكما هو موضح في الجدول (٧). وكما اجري تفاعل الاسيلة لحساب عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين واعطى نتائج ايجابية وكما موضح في الجدول (٢)، كذلك اختلاف خواصه الفيزيائية وكما موضحة في الجدول (٣)

وعند معاملة مولين من الفنتوتين مع مول واحد من كل من ٣-امينوبريديين مع البارافورمليدهايد تم تحضير المركب [IV] الذي تم اثبات صيغته التركيبية من خلال دراسة طيف الاشعة تحت الحمراء الذي اظهر حزم عند (١٤٢٣.٤-١٥٩١.٢ سم-١) والتي تعزى إلى ذبذبة مط الاصرة (C...N)، (C...C) لحلقة البريديين (٢٣)، وحزم أخرى عند (٣٠٣٥.٧ سم-١)، (٣٠٦٨.٥ سم-١) والتي تعزى إلى ذبذبة مط الاصرة (C-H) الاورماتية للبريديين (٢٣)، والحزم

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

الأخرى موضحة في الجدول (٦) وكما اظهر طيف الاشعة فوق البنفسجية قيم امتصاص موضحة في الجدول (٥). كما
اجريت تحاليل العناصر الدقيقة (C.H.N) والتي اظهرت تطابق النتائج مع النتائج النظرية. وكما هو موضح في
الجدول (٧) وكما اجريت تفاعل الاسيلة لحساب عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين وكما موضح في الجدول (٢)
وكذلك اختلاف خواصه الفيزيائية الجدول (٣).

اما الصيغة التركيبية للمركب [V] والذي حضر من مفاعلة الفينيتوين مع بارا- امينو فينول بوجود البارافورمالديهايد
فقد اثبت من خلال دراسة طيف الاشعة تحت الحمراء الذي اظهر الحزم الآتية، حزمة عند (٣٢٢٥ سم^{-١}) والتي
تعزى إلى ذبذبة مط الاصرة (O-H)، وحزمة عند (١٢٤٠ سم^{-١}) والتي تعزى إلى حزمة ذبذبة مط الاصرة (C-O)
وحزمة عند (٦٥٥) والتي تعزى إلى حني الاصرة (O-H) خارج المستوي (٢٢) اما بقية الحزم فموضحة في الجدول
(٦). كما اظهر طيف الاشعة فوق البنفسجية اعلى قمة للامتصاص وكما موضحة في الجدول (٥). كذلك اظهرت نتائج
تحاليل العناصر الدقيقة (C.H.N) نتائج متطابقة مع النسب النظرية وكما موضحة في الجدول (٧). وكما اظهر تفاعل
الاسيلة نتائج ايجابية وكما موضح في الجدول (٢). وكذلك الاختلاف في الخواص الفيزيائية في الجدول (٣).

وقد تم اثبات الصيغة التركيبية لمركب [VI] والمحضر من تفاعل الفينيتوين مع المركب ٤- امينو حامض البنزويك
بوجود البارافورمالديهايد من خلال دراسة طيف الاشعة تحت الحمراء الذي اظهر الحزم الآتية، حزمة عند (١٧٢٠
سم^{-١}) وحزمتان عند (١٢٩٤.١، ١٢٤٩.٨ سم^{-١}) والتي إلى تعود حزمة ذبذبة مط الاصرة (C=O) و (C-O)
للحامض الكربوكسيلي على التوالي وكذلك ظهور حزمة حني الاصرة (O-H) خارج المستوي عند (٩٦٠ سم^{-١})
(٢٥) اما بقية الحزم فموضحة في الجدول (٦). واظهر طيف الاشعة فوق البنفسجية قمم امتصاص وكما موضحة
في الجدول (٥). وكما اظهرت نتائج تحاليل العناصر الدقيقة (C.H.N) مطابقتها مع النسب النظرية وكما موضحة في
الجدول (٧). وكذلك اجري تفاعل الاسيلة لحساب عدد مجاميع الهيدروكسيل والامين وكما موضح في الجدول (٢)،
وكذلك الاختلاف في الخواص الفيزيائية وكما موضحة في الجدول (٣).

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

جدول (٥) يبين قيم طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركبات المحضرة

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

للمركبات المحضرة (C.H.N) جدول (٧) قيم تحاليل العناصر الدقيقة

ت	C%		H%		N%	
	نظرياً	عملياً	نظرياً	عملياً	نظرياً	عملياً
I	٧١.٤٣	٧١.٣٩	٤.٧٩	٤.٧٦	١١.١٠	١١.١٦
II	٥٧.١٤	٥٧.١٤	٣.٩٢	٣.٩٠	١٨.١٧	١٨.١٣
III	٧٠.٣٧	٧٠.٤٠	٥.٠٦	٥.٠٥	١٥.٦٣	١٥.٦٠
IV	٧١.٣٨	٧١.٤٠	٤.٨٥	٤.٧٩	١٣.٤٩	١٣.٥٢
V	٧٠.٧٦	٧٠.٨٠	٥.١٢	٥.٠٧	١١.٢٥	١١.٢٢
VI	٦٨.٨٤	٦٨.٦٢	٤.٧٧	٤.٧٢	١٠.٤٧	١٠.٤٦

References:

- [1] R. M. Acheson, "An Introduction to Chemistry of Heterocyclic Compounds" 3rd. ed. John Wiley & Sons, Inc. New York (1976).
- [2] A. Martindal, "The Complete Drug Reference", Kathleen Parfait ed., 32, (1999).
- [3] H. Frederick, "Review of Medical Pharmacology California", large medical Publications (1968).

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

- [4] H. R. Henze and R. J. Speer, J. Am. Chem. Soc. 64, 522 (1942).
- [5] M. R. Martinez -Larranaga Anadon and F. Sanz, Arch. Pharmacol. Toxicol. 3, 247 (1977).
- [6] Y. Ishii, T. Ito, and S. kato, . kogyo kagaku Zasshi. 61, 1254 (1958).
- [7] W. W. Hartman and co-workers, organic Synthesis, collective Vol. II, Interscience, New york,. 1943, P. 21.
- [8] M. Bovarmick and H. T. clark, J. Am. Chem. Soc. 60, 2426 (1938).
- [9] D. A. Hahn and E. Gilman, J. Am. Chem. Soc. 47, 2953 (1925).
- [10] G. Ruecker, P. N. Natarajan, and A. F. Fell, Arch. Pharm. weinheim Ger. 304, 883 (1971).
- [11] R. C. Long, Jr., and J. H. Goldstein, J. Magn. Reson. 16, 228 (1974).
- [12] د. لؤي قاسم عبد الرحمن ، زينب عباس معروف، مي صباح ظافر . طريقة لانتاج مركبات الهاليدنتوين المستخدمة في علاج الصرع، براءة الاختراع (2658)، (CO7D23/72)، (1997).
- د. لؤي قاسم عبد الرحمن ، زينب عباس معروف، مي صباح ظافر و هدى صلاح كريم تحضير الفيتوين صوديوم للاغراض الطبية ،تقرير منظمة الطاقة الذرية العراقية (1998).
- [13] M. O. Muhammed, M.Sc. Thesis, Al-Mustansiriyah University (2000).
- [14] V. J. Ram,D.A. “Vanden Bergha and A. J. Vlietinck Ann.”, 9, 797 (1987) .
- [15] Peter Sykes “Aquide Book to Mechanism In Organic Chemistry”, 3rd . ed., Longmans, London (1970).
- [16] J. March, “Advanced Organic Chemistry, Reaction, Mechanism, and Structure”. 3rd. ed., Wilegand Sons Inc., New York (1985).
- [17] J. Baldwin ,”Experimented Organic Chemistry” ,2nd ed., Mc. Craw- Hill Book Company , Kogakasha Company ,Tokyo ,P.120 (1970).
- [18] F. G. mann, B. C. Saunders “practical organic chemistry”, LTD. London, (1960).
- [19] A. I. Vogel, “Practical Organic Chemistry”, 3rd .ed. John Wiley, New York (1972).
- [20] E. H. Lennette, Balows, A. Hansler, J. R. W. J. and J. P Truant , “Manual of Clinical Microbiology”, 3rd. ed., American Soc. for Microbiology Washington, D. C. (1985).

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

- [21] S. M. Dhaher, personal communication, 2002.
- [22] V. M. Parikh, Translated by A.H. Khuthier; J. M. Al-Rawi, M. A. Al-Iraqi, In “Absorption Spectroscopy of Organic Molecules”, Mosul University (1985).
- [23] R. M. Silverstein, and G. C. Bassler, “Spectrometric Identification of organic compound”, Wiley, New York, 1991.
- [24] R. M. Silverstein, G. C. Bassler and T. C. Morrill, “Spectrometric Identification of Organic Compounds” 4th. ed., (1981).

