

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشهيد حمّـة لخضر الوادي
كلية العلوم الدقيقة
قسم الكيمياء

رقم الترتيب:

رقم التسلسل:



مذكرة تخرج

لنيل شهادة ماستر اكايمي في الكيمياء

تخصص: كيمياء عضوية

من إعداد: يمعي ربيعة

بسي مريم

بعنوان

تحضير مشتقات ثنائي بيرولو بنزوديازبين

Synthèse de nouveaux dérivés bis-pyrrolo- benzodiazépines

نوقشت يوم 20/06/2021

من طرف لجنة المناقشة :

جامعة الوادي	رئيسا	أستاذ محاضر (ب)	د. بوشقرة سماح
جامعة الوادي	مناقشا	أستاذ محاضر (أ)	د. دباش حنان
جامعة الوادي	مؤطرا	أستاذ محاضر (أ)	د. دهامشية محمد

السنة الجامعية: 2020/2021

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على أشرف الأنبياء

والمرسلين سيدنا محمد وعلى آله وصحبه ومن

تبعهم بإحسان إلى يوم الدين، وبعد..

فإنني أشكر الله تعالى وافر الشكر على فضليه وكرمه الذي غمرنا به فوقنا وعاونا

على اتمام هذه المذكرة راجين منه دوام نعمه وكرمه، فله الحمد أولاً وآخراً.

وانطلاقاً من قوله صلى الله عليه وسلم: "من لا يشكر الناس لا يشكر الله"،

فإننا نتقدم بجزيل الشكر والعرفان إلى الاستاذ الدكتور المشرف "دهامشية محمد"

على الجهد الكبير الذي بذله معنا وعلى نصائحه القيمة التي مهدت لنا الطرق لإتمام

هذه الدراسة، فله منا فائق التقدير، كما نتقدم بجزيل الشكر إلى أعضاء لجنة المناقشة

الموقرة، كما نتوجه بالشكر الخاص إلى طالبة الدكتوراه "بوقصة اشراق" وكذلك إلى

أساتذتنا الذين رافقونا طيلة المشوار الدراسي ولم يبخلوا في تقديم يد العون لنا.

وفي الختام نشكر كل من ساعدنا وساهم في اتمام هذا العمل سواء

من قريب أو من بعيد.

فهرس المحتويات

I	قائمة الأشكال
II	قائمة المخططات
III	قائمة الجداول
VI	قائمة الرموز والاختصارات
V	الملخص
الصفحة	العنوان
01	مقدمة عامة
04	المراجع
الفصل الأول	
الفعالية البيولوجية وطرق تحضير مركبات البيرولو بنزوديازيبين	
06	تمهيد
06	I. الفعالية البيولوجية
06	1.I. الفعالية البيولوجية للبيرول (Pyrrole)
06	1.1.I. فعالية مضادة للسرطان Activité anticancéreuse
07	2.1.I. فعالية مضادة للهستامين Activité antihistaminique
07	3.1.I. فعالية مضادة للتخثر Activité anticoagulante
08	4.1.I. فعالية مضادة حيوية Activité antibiotique
08	2.I. الفعالية البيولوجية للبنزوديازيبين (Benzodiazépine)
08	1.2.I. فعالية مضادة الصرع Activité antiépileptique
09	2.2.I. ذات تأثيرات مهدئة Effet sédatif
09	3.2.I. فعالية مضادة للأرق Activité anti-insomnie
10	4.2.I. فعالية مضادة للاختلاج Activité anticonvulsivante
10	3.I. الفعالية البيولوجية للبيرولوبنزوديازيبين (Pyrrolo benzodiazépine)

10Activité antiphage فعالية مضادة العاثيات 1.3.I
11Activité anticancéreuse فعالية مضادة للسرطان 2.3.I
11Activité antitumorale فعالية مضادة للأورام 3.3.I
12 Activité antianxiolytique فعالية مضادة للقلق 4.3.I
12(pyrrolobenzodiazépine) طرق تحضير مركبات البيرولو بنزوديازيبين II
12 (indium) الإنديوم 1.II
13Aza-Wittig تحضير البيرولو بنزوديازيبين من خلال تفاعل 2.II
14 Acide-2-بنزويك-2-نيترو بنزويك-2- حمض 3.II
14nitrobenzoïque تحضير البيرولو بنزوديازيبين انطلاقا من 4.II
14 (isatoïque) Anhydride ايزوتويك (4.II
15 طرق أخرى 5.II
17 خلاصة
18 قائمة المراجع

الفصل الثاني

تحضير مشتقات ثنائي بيرولو بنزوديازيبين

22 تمهيد
22 I. طريقة تحضير 2،2' ثنائي بيرو ميثان (2,2'-dipyrromethane)
23 1.I دراسة طيفية
24 II. تحضير N،N' ثنائي بيرو ميثان (N,N'-dipyrromethane)
24 1.II دراسة طيفية
25 III. تحضير ثنائي بيرولو ديازيبين
25 1.III تحضير 11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione
26 2.III تحضير 5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-g][1,3]diazepine-10,11-dione

27IV تحضير ثنائي بيرولو بنزو ديازيبين (<i>Bis pyrrolo benzodiazépine</i>)
281.IV دراسة طيفية
30 خلاصة
31 قائمة المراجع

الفصل الثالث

العمل التطبيقي

33 تمهيد
33 I. تحضير 2،2' ثنائي بيرو ميثان (<i>2,2' -dipyrromethane</i>)
33 1.I. تحضير 2،2' ثنائي بيرو ميثان باستخدام $H_2SO_4-SiO_2$ كمحفز
33 1.1.I. تحضير المحفز $H_2SO_4-SiO_2$
33 2.1.I. تحضير 2،2' ثنائي بيرو ميثان باستخدام $H_2SO_4-SiO_2$ كمحفز
33 2.I. تحضير 2،2' ثنائي بيرو ميثان باستخدام H_2O, HCl كمحفز
35 II. تحضير N،N' ثنائي بيرو ميثان (<i>N, N' -dipyrromethane</i>)
36 III. تحضير ثنائي بيرو ديازيبين
36 1.III. تحضير 11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione
37 2.III. تحضير 5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-g][1,3]diazepine-10,11-dione
38 IV. تحضير ثنائي بيرولو بنزو ديازيبين (<i>Bis pyrrolo benzodiazepine</i>)
41 خاتمة
43 الملاحق

قائمة الأشكال

- 01 1,2,3-triazolo-chalcone-Pyrrplobenzodiazepine بنية الشكل 1.
- 01 Chicamycine A , Chicamycine B بنية الشكل 2.
- 02 Anthramycin Tomaymycin, Methyl Ether, DC81 بنية الشكل 3.
- 06 Lamellarine بنية الشكل 4.
- 07 taurodispacamide A بنية الشكل 5.
- الشكل 6. بنية ' un lignane (-) – simulanol ، pyrrolézanthine
- 07 *la γ -pyrone monocyclique Zanthopyranone*
- 08 Pyrrolnitrite بنية الشكل 7.
- 08 Diazépam(valium) بنية الشكل 8.
- 09 مشتقات فينيل بنزوديازيبين بنية الشكل 9.
- 09 Temazepam , Clonazepam بنية الشكل 10.
- 10 Clobazam بنية الشكل 11.
- 10 Tomaymycin بنية الشكل 12.
- 11 مشتق البيرولو بنزوديازيبين بنية الشكل 13.
- 11 abbeymycin , neothramycins A /B, DC-81 بنية الشكل 14.
- 12 مشتق البنزوديازيبين خماسي الحلقة بنية الشكل 15.
- الشكل 16. تحضير pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-diones انطلاقا من عملية ارجاع بواسطة الانديوم.
- 13 تحضير البيرولو بنزوديازيبين على حامل صلب مرتبط مع C11 بواسطة رابطة استر او ثيو استر.
- 13 مشتق بيرولوبنزوديازيبين انطلاقا من تكاثف chlorure d'o- بنية الشكل 18.
- 14 la pyrrolidine thioacétal مع nitrobenzoyle بنية الشكل 19.
- 15 وجود أشعة الموجات الدقيقة (diones) بنية الشكل 20.
- 15 تحضير مشتق بيرولوبنزوديازيبين بنية الشكل 21.
- 16 تحضير مشتق آخر للبيرولوبنزوديازيبين بنية الشكل 22.
- 23 طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 2,2' ثنائي بيرو ميثان بنية الشكل 22.

- الشكل 23. طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب N,N ثنائي بيروميثان..... 25
- الشكل 24. طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب ثنائي بيرولو بنزوديازيبين..... 29

قائمة المخططات

- 22المخطط 1. تحضير 2،2' ثنائي بيرو ميثان
- 24المخطط 2. تحضير المركب N,N' ثنائي بيرو ميثان
- المخطط 3. تحضير-11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione
- 26المخطط 4. تحضير-5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-g][1,3]diazepine-10,11-dione
- 27المخطط 5. تحضيرمركب Bis pyrrolo benzodiazépine
- 28المخطط 6. طرق اخرى لتحضير ثنائي بيرولو بنزوديازيبين
- 29

قائمة الجداول

- 23 **الجدول 1.** الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب 2،2' ثنائي بيرو ميثان
- 24 **الجدول 2.** الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب N,N' ثنائي بيرو ميثان
- **الجدول 3.** الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب-11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-
- 26 d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione
- **الجدول 4.** الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب -5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-
- 27 c:2',1'-g][1,3]diazepine-10,11-dione
- 28 ... **الجدول 5.** الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب Bis pyrrolo benzodiazepine
- 34 **الجدول 6.** بطاقة تقنية للمركب 2،2' ثنائي بيرو ميثان
- 35 **الجدول 7.** بطاقة تقنية للمركب N ,N ' ثنائي بيرو ميثان
- **الجدول 8.** بطاقة تقنية للمركب-11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-
- 36 g][1,4]diazepine-5,6-dione
- **الجدول 9.** بطاقة تقنية للمركب -phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-
- 37 5g][1,3]diazepine-10,11-dione
- 38 **الجدول 10.** بطاقة تقنية للمركب Bis pyrrolo benzodiazépine

قائمة الاختصارات والرموز

الاختصارات	
بيرولوبنزوديازيبين	PBDz
مطيافية الأشعة تحت الحمراء	IR
Diméthylformaide	DMF
Acide trifluoroacétique	TFA
ايتانول	EtOH
ثلاثي فينيل فوسفين	PPh ₃
Cyanoborohydrure de sodium	NaCNBH ₃
كلوريد السلفوريل	SO ₂ Cl ₂
البالديوم	Pd
حمض الكبريت	H ₂ SO ₄
ثاني أكسيد السيليكون	SiO ₂
حمض كلور الهيدروجين	HCl
ماء	H ₂ O
درجة الانصهار	T _f
Facteur de rétention	R _f
مردود التفاعل	R
بيس بيرولوبنزو ديازيبين	BPBDz
كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة	CCM
ثنائي كلوريد الكالسيوم	CaCl ₂
الرنين النووي المغناطيسي	RMN
هيدروكسيد الصوديوم	NaOH
حمض الخل	AcOH
رباعي هيدروفيوران	THF
ثنائي كلورو ميثان	DCM
معامل الإعاقة	R _f
درجة حرارة الغرفة	r.t
السيليكا	SiO ₂
الزمن	T
الرموز	
تسخين	Δ
العدد الموجي	ν
درجة مئوية	°C
نسبة مئوية	%
أكسدة	[Ox]
غرام	غ
ملي لتر	مل

«تحضير مشتقات ثنائي بيرولو بنزوديازيبين»

الهدف الرئيسي لهذا العمل هو اصطناع مشتق جديد من مركب ثنائي بيرولو بنزوديازيبين. تم تحضير مركب ثنائي بيرولوبنزوديازيبين و بعض مشتقاته ثنائي بيرولوديازيبين من خلال تحضير المركبات الوسيطة 2،2' ثنائي بيروميثان وN، N' ثنائي بيروميثان بعدة طرق حيث تمت مراقبة التفاعلات باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، كما استخدمت أطياف الأشعة تحت الحمراء لتحديد المجموعات الوظيفية للمنتجات المصنعة.

الكلمات المفتاحية:

ثنائي بيرولو بنزوديازيبين، ثنائي بيرولوديازيبين، ثنائي بيروميثان.

RÉSUMÉ

«Synthèse de nouveaux dérivés bis- pyrrolo-benzodiazépines»

Au cours de ce travail, nous avons réalisé la synthèse des bis- pyrrolo-benzodiazépines. Le Bis- pyrrolo-benzodiazépine et les Bis-pyrrolodiazépines ont été synthétisés en préparant les intermédiaires 2,2'-dipyrrométhane et N, N'-dipyrrométhane par plusieurs méthodes. Les réactions ont été suivies par CCM et la spectroscopie IR a été mise en œuvre pour établir les groupes fonctionnels des produits synthétisés.

Mots –clés:

Bis- pyrrolo-benzodiazépines, pyrrolo-benzodiazépines, dipyrrométhane.

ABSTRACT

«Synthesis Of new bis-pyrrolo-benzodiazepines derivatives»

Synthesis Of bis-pyrrolo-benzodiazepines were done. The bis-pyrrolo-benzodiazepine and Bis-pyrrolodiazepines were synthesized by preparing the intermediates 2,2'-dipyrromethane and N, N'-dipyrromethane with several methods. Reactions were monitored by TLC and the IR spectroscopy was used to determine the function groups of synthesized products.

Key-words:

Bis- pyrrolo-benzodiazepines, pyrrolo-benzodiazepines, dipyrromethane.

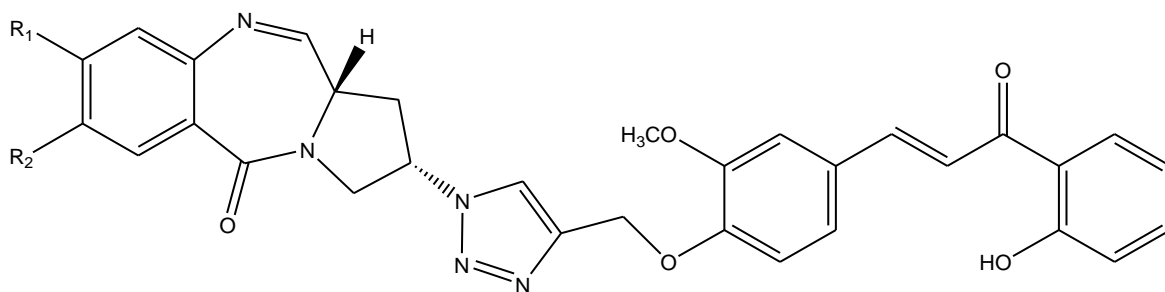
مقدمة عامة

مقدمة عامة

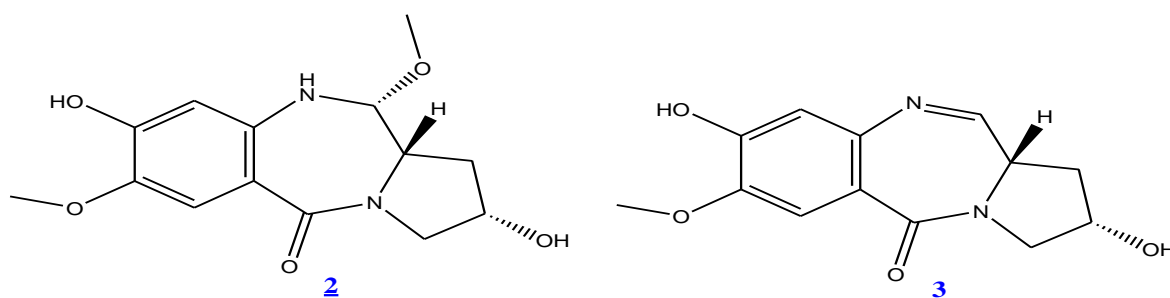
لقد شهدت الكيمياء الحديثة تطورات عديدة في شتى المجالات حيث برزت كيمياء الحلقات غير المتجانسة في اصطناع الأدوية والعقاقير الطبية ذات الاستعمال الواسع و التي لها جودة عالية الفعالية العلاجية.

وقد أخذت الأدوية التي تحتوي في بنيتها على ذرة ازوت كحلقة البيرول (*Pyrrole*) وحلقة الديازيبين (*Diazépine*) أهمية كبيرة من قبل مراكز البحث العلمي بسبب فعاليتها البيولوجية المشابهة للمركبات العطرية حيث أظهر المركب الذي يحوي الحلقتين معا والذي يسمى بيرولو بنزوديازيبين (*Pyrrolo-benzodiazépine PBDz*) فعالية دوائية كبيرة، فقد أظهرت الأبحاث الحديثة أن هذا المركب له نشاط بيولوجي واسع.

ان تركيب المركبات الحلقية الأزوتية غير المتجانسة يعتبر أساس المنتجات الصيدلانية ونخص بالذكر منها المركبات التي تحتوي بنيتها على نواة بيرولو بنزوديازيبين، والتي لها نشاط واضح في مقاومة السرطان مثل **1** 1,2,3-triazolo-chalcone-Pyrrolobenzodiazepine [1] (الشكل 1). كما أثبتت الدراسات أن المضادين الحيويين **2** Chicamycine A، **3** Chicamycine B أظهر نشاط واضح في تثبيط نمو الأورام ونشاط ضعيف ضد بعض البكتيريا موجبة الجرام والبكتيريا سريعة الحمض [2](الشكل 2).

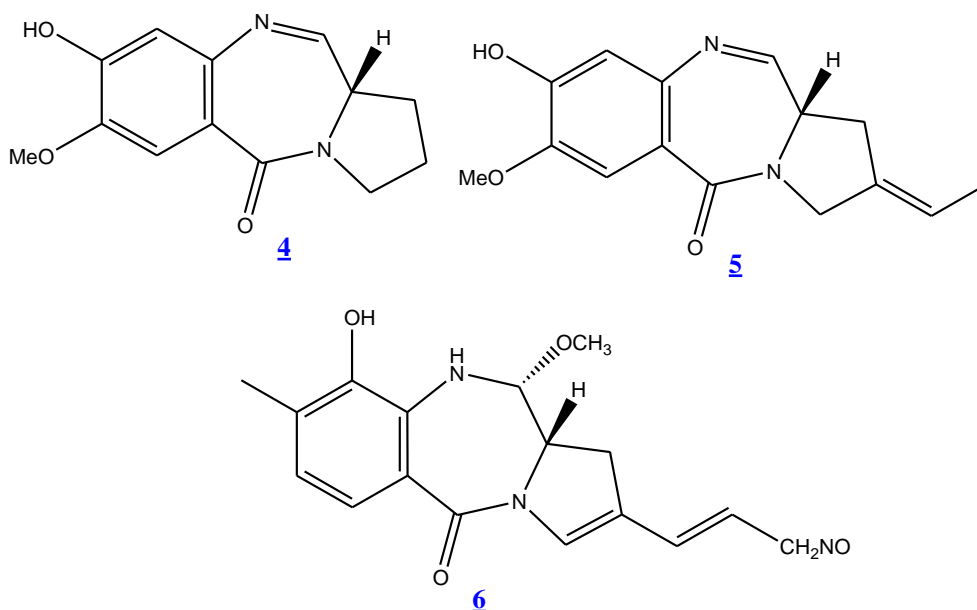


الشكل 1. بنية 1,2,3-triazolo-chalcone-Pyrrolobenzodiazepine



الشكل 2. بنية 2 Chicamycine A، 3 Chicamycine B

كما أظهرت النتائج أن البنية الهندسية لروابط سلسلة المركبات بيرولو-1,4-بنزوديازيبين-كومارين
(Pyrrolo-1,4-benzodiazepine-coumarine) التالية (4) DC-81، (5) Tomaymycin،
(6) Anthramycin Methyl Ether (الشكل 3) تلعب دورا هاما في تحقيق ارتباط هذه المعالم
الثلاث (الألفة لرابطة الـADN، التحديد الخلوي و السمية الخلوية) [3].



الشكل 3. بنية 4 DC 81، 5 Tomaymycin، 6 Methyl Ether Anthramycin

وقد اهتم الباحثون بتحضير مركبات البيرولوبنزوديازيبين $PBDz$ بطرق عديدة ومختلفة مع تطوير مشتقاته و التقليل من سميته لإعطاء نتائج إيجابية من حيث الفعالية البيولوجية. ومن بين هذه الطرق نذكر تفاعل الاقتران ل-2-برومو بنزيل امين (*2-bromobenzylamine*) والبرولين (*proline*) أو الفالين (*valine*) بواسطة محفز يوديد النحاس (*CuI*) الذي يعطي بيرولو بنزوديازيبين كمواد انانتيوميرية نقية [4]. كما أمكنت طريقة الاختزال الحلقي لمشتق البيروليدين (*pyrrolidine*) من تصنيع نواة بيرولو بنزوديازيبين [5]. كذلك يمكن اصطناع البيرولو بنزوديازيبين باستخدام تكاثف ايجي (*Ugi condensation*) [6].

تنقسم المذكورة الى ثلاث فصول:

سننطلق في الفصل الأول الى دراسة نظرية حول الفعالية البيولوجية للبيرول (*Pyrrole*)، بنزوديازيبين (*Benzodiazépine*) والبيرولو بنزوديازيبين (*Pyrrolo-benzodiazépine*) وأهم الطرق المعتمدة في تحضير مشتقات البيرولوبنزوديازيبين.

أما في الفصل الثاني سنتطرق الى عملية تحضير مركب بيس بيرولوبنزديازيبين (*Bis pyrrolo benzodiazépine*) وبعض مشتقاته بيس بيرولوديازيبين (*Bis pyrrolo diazépine*) من خلال تحضير المركبين الوسطيين 2،2' ثنائي بيرو ميثان (*2,2'- dipyrromethane*) و N،N' ثنائي بيرو ميثان (*N، N'-dipyrromethane*) بعدة طرق.

بينما في الفصل الثالث سنقوم بعرض النتائج العملية الخاصة بالمركبات المحضرة و التي تجمع بين التقنيات والتراكيب التجريبية والبيانات الهيكلية (مطيافية الأشعة الحمراء IR)، والخصائص الفيزيائية والكيميائية.

قائمة المراجع

- [1] A. Kamal *et al.*, “European Journal of Medicinal Chemistry Synthesis and anticancer activity of chalcone-pyrrolobenzodiazepine conjugates linked via 1 , 2 , 3-triazole ring side-armed with alkane spacers,” vol. 46, pp. 3820–3831, **2011**, doi: 10.1016/j.ejmech.2011.05.050.
- [2] M. Konishi, M. Hatori, K. Tomita, M. S. Ara, T. Miyaki, and H. Kawaguchi, “Chicamycin, a new antitumor antibiotic. I. Production, isolation and properties, ISOLATION”, **1983**.
- [3] G. Wells *et al.*, “Fluorescent 7-diethylaminocoumarin pyrrolobenzodiazepine conjugates: Synthesis , DNA interaction , cytotoxicity and differential cellular localization,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 18, no. 6, pp. 2147–2151, **2008**, doi: 10.1016/j.bmcl.2008.01.083.
- [4] H. Wang, Y. Jiang, K. Gao, and D. Ma, “Facile synthesis of 1 , 4-benzodiazepin-3-ones from o -bromobenzylamines and amino acids via a cascade coupling / condensation process,” *Tetrahedron*, vol. 65, no. 44, pp. 8956–8960, **2009**, doi: 10.1016/j.tet.2009.06.104.
- [5] T. Kitamura, Y. Sato, and M. Mori, “Synthetic study of (C) -anthramycin using ring-closing enyne metathesis and cross-metathesis,” vol. 60, pp. 9649–9657, **2004**, doi: 10.1016/j.tet.2004.07.040.
- [6] A. P. Ilyn and A. S. Trifilenkov, “Synthesis of Heterocyclic Structures Containing a Pyrrolo [1 , 2- a][1 , 4] diazepine,” no. 12, pp. 1813–1816, **2005**.

الفصل الاول

الفعالية البيولوجية وطرق تحضير مركبات

البيرولو بنزوديازبين

تمهيد

إن المركبات الأزوتية تعتبر محور دراسة في العديد من المجالات الكيميائية و البيولوجية و الصيدلانية بسبب خواصها ذات النشاط العالي وكذلك لفعاليتها البيولوجية التي حققت نجاحا بارزا حيث تتواجد هذه المركبات بصيغة مصنعة وأخرى طبيعية. نلخص في هذا الفصل الخواص البيولوجية والعلاجية لهذه المركبات الحلقية (البيرولو، بنزوديازيبين والبيرولو بنزوديازيبين) ثم نستعرض الطرق المختلفة في تحضير مركبات والبيرولو بنزوديازيبين ومشتقاته.

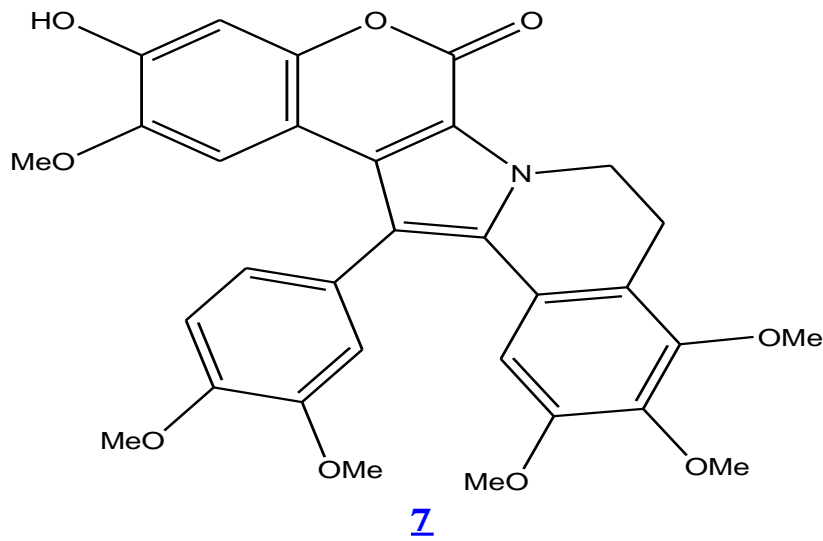
I. الفعالية البيولوجية للبيرولو، بنزوديازيبين والبيرولو بنزوديازيبين

1.I الفعالية البيولوجية للبيرولو (Pyrrole)

تعتبر البيروولات وحدات مهمة جدًا في الكيمياء الحديثة، فهي المكون الرئيسي لرباعيات البيرولو الطبيعية (tétrapyrroles) والعديد من القلويدات الطبيعية (alcaloides) ذات النشاط البيولوجي الكبير فأغلبها لها فعالية مضادات للسرطان، مضادات الهستامين، مضادات تخثر وكما تستعمل كمضادات حيوية.... الخ. هذه الجزيئات نشطة للغاية كما أن سميتها الخلوية ضعيفة، وهي ميزة كبيرة جدا في التطبيقات الدوائية.

1.1.I فعالية مضادة للسرطان: Activité anticancéreuse

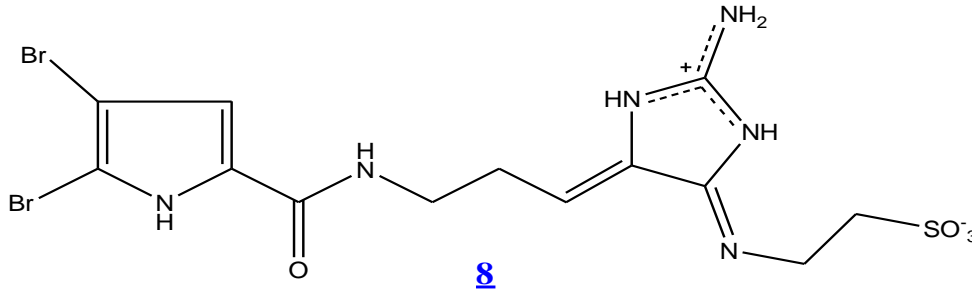
لاميلارين **7** (Lamellarine) هي مركبات طبيعية من أصل بحري، تم عزلها من رخويات لاميلاريا «Lamellaria». حيث تم تحديد 35 نوع من لاميلارينات وبعضها اظهر أنشطة بيولوجية مهمة كفعالية مضادة للخلايا السرطانية من نوع (MDR Multi-Drug-Resistant) (الشكل 4) [7].



الشكل 4. بنية Lamellarine.

2.1.I. فعالية مضادة للهستامين: Activité antihistaminique

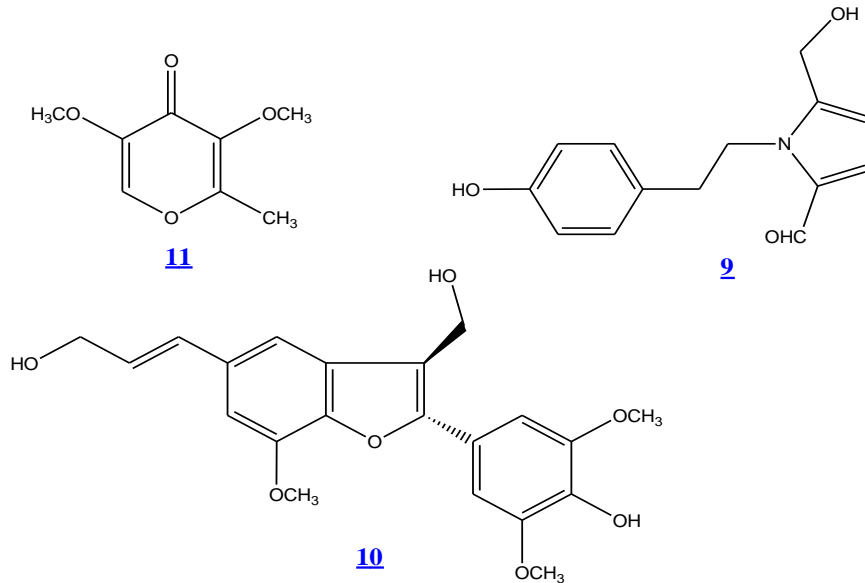
تم عزل قلويد بيرولو ايميدازول (*pyrrole-imidazole*) الجديد **8** taurodispacamide A من اسفنج بحر الأبيض المتوسط «Agelas oroides». هذا القلويد مشتق من بنية oroïdine المعروف ذي الصيغة $C_{11}N_5$. حيث أظهر نشاط جيد مضاد للهستامين عند اختباره على « l'iléon isolé du cobaye » (الشكل 5) [8].



الشكل 5. بنية taurodispacamide A.

3.1.I. فعالية مضادة للتخثر: Activité anticoagulante

تم عزل **9** pyrrolézanthine، **10** simulanol (-) lignane و **11** zanthopyranone monocyclique γ -pyrone بالإضافة الى 28 مركب معروف من الخشب الجذعي «*Formosan Zanthoxylum simulans*». من بين هذه المركبات المعزولة يوجد 11 مركب أظهر نشاط مضاد لتخثر الصفائح الدموية في المخبر (الشكل 6) [9].

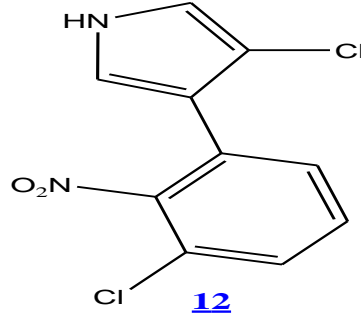


الشكل 6. بنية **9** pyrrolézanthine، **10** simulanol (-) lignane،

11 la zanthopyranone monocyclique γ -pyrone.

4.1.I. فعالية مضادة حيوية: Activité antibiotique

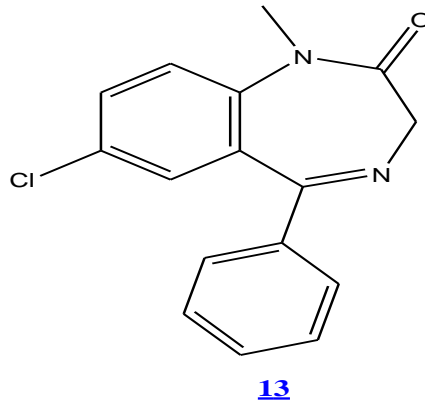
بيرولنيترين **12** (*Pyrrolnitrine*) مضاد حيوي واسع الطيف تم عزله لأول مرة في الستينات من بكتيريا « *Pseudomonas pyrocinia* ». هذا الأيض النشط معروف في الاستخدام الطبي لعلاج فطريات الجلد. بينما تم تطوير مشتق هذا المركب والذي يسمى (*fludoixonil*) لاستعماله كمبيد فطري زراعي (الشكل 7) [10].

الشكل 7. بنية *Pyrrolnitrine*.**2.I. الفعالية البيولوجية للبنزوديازيبين (Benzodiazépine)**

البنزوديازيبين يشكل فئة كبيرة من الأدوية المستعملة في العلاج النفسي لما له من تأثيرات منومة، مهدئة ومرخية للعضلات. كما يوصف كمزيل للقلق والتشنجات ومضاد للصرع.

1.2.I. فعالية مضادة للصرع: Activité antiépileptique

يعتبر الديازيبام **13** (*Diazépan valium*) أحد أكثر الأدوية فعالية المستخدمة في علاج حالات الصرع، حيث ساهم في إيقاف معظم أعراض الصرع في غضون ثواني أو دقائق، سواء كانت حالات صرع معقدة أو جزئية، متشنجة أو غير متشنجة دون آثار جانبية على الجهاز التنفسي أو على القلب (الشكل 8) [11].

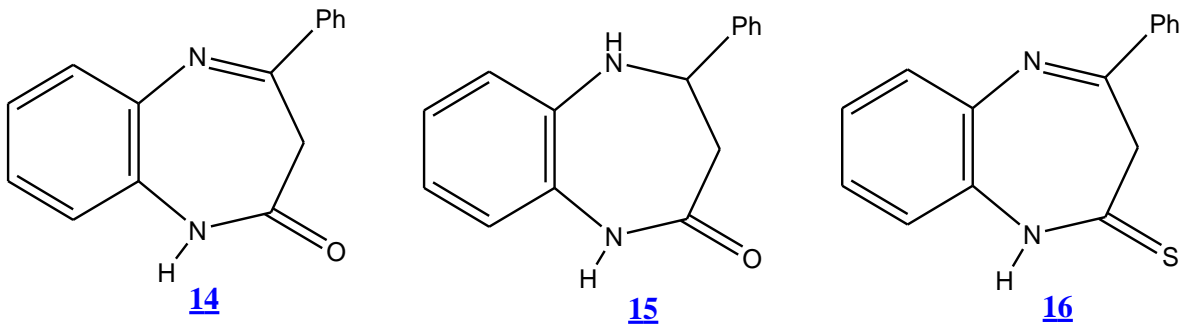
الشكل 8. بنية *Diazépan (valium)*.

2.2.I. ذات تأثيرات مهدئة: Effet sédatif

أثبتت الدراسة الفرماكولوجية لـ **14** 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one

15 4-phényl-1,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzodiazépin-2-one

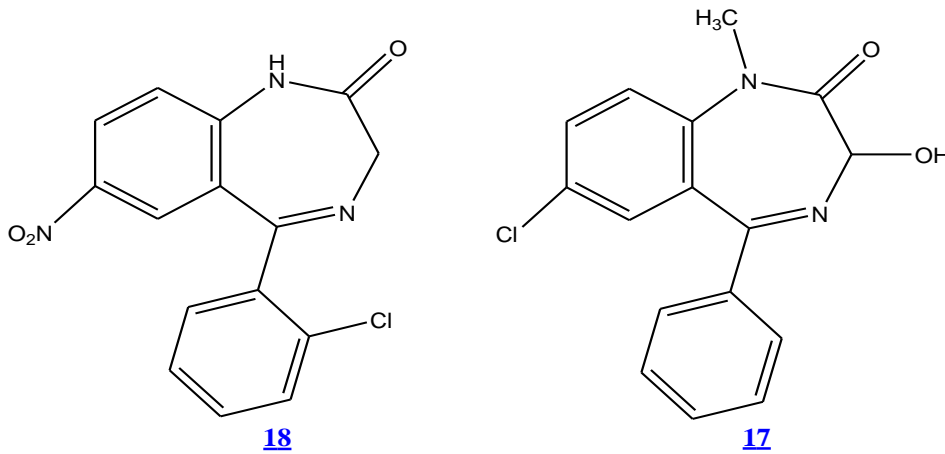
و**16** 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-thiol المصنعة في المخبر أن هذه المركبات ليست سامة عند الجرعات العلاجية ولها تأثيرات مهدئة، مرخية للعضلات و مزيلة للقلق. لكن ليس لها أي تأثير منوم أو صلابة في الجسم (الشكل 9) [12].



الشكل 9. بنية مشتقات فينيل بنزوديازيبين.

3.2.I. فعالية مضادة للأرق: Activité anti insomnie

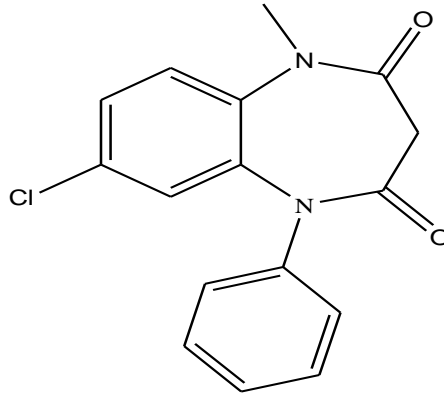
أظهرت دراسة الفعالية العلاجية للمركبين الكلونازيبام **18** (Clonazepam) والتيمازيبام **17** (Temazepam) أن كلا الدواءين يحسنان من نوم المرضى الذين يعانون الأرق المرتبط بالرمع العضلي الليلي. كما أن البيانات المتحصل عليها تدعم التقارير الطبية التي تبين أن الكلونازيبام **18** بنزوديازيبين مفيد في تحسين اضطرابات النوم المرتبط بالرمع العضلي الليلي وأن التيمازيبام **17** بديل مناسب له في علاج الأرق (الشكل 10) [13].



الشكل 10. بنية **17** Temazepam و**18** Clonazepam.

4.2.I. فعالية مضادة للاختلاج: Activité anticonvulsivant

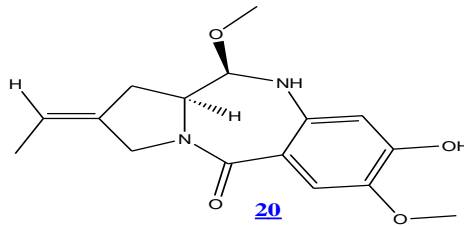
تشير التجارب العلاجية أن الكلوبازام **19** (Clobazam) يثبط التشنجات التي يسببها البنثيل نتيترازول (pentyletetrazol)، نيكوتين (nicotine)، سترىكينين (strychnine) و بيكروتوكسين (picrotoxin). في هذه الدراسة كان الكلوبازام مقاربا في فعاليته للديازيبام (diazepam) وأكثر نشاطا من كلورديازيبوكسيد (chlordiazepoxide) (الشكل 11) [14].

**19**

الشكل 11. بنية الكلوبازام Clobazam.

3.I. الفعالية البيولوجية للبيرولوبنزوديازيبين (Pyrrolo benzodiazépine)**1.3.I. فعالية مضادة للعائيات: Activité antiphage**

التومايسين **20** (Tomaymycin) مركب حيوي تم الحصول عليه في شكل بلوري كمركب جزيئي مع الميثانول، كما وجد أنه مرتبط بنيويا مع الانثراميسين (anthramycin)، مركب حيوي يحتوي على نواة البيرولوبنزوديازيبين (pyrrolobenzodiazépine). حيث وجد أن التومايسين **20** ذو فعالية كبيرة ضد بعض العائيات مثل « Escherichia coli T1, T3 » و « Bacillus subtilisM-2,SP-10 ». كما أن له فعالية مضادة للميكروبات ضد بكتيريا Gram- positive (الشكل 12) [15].

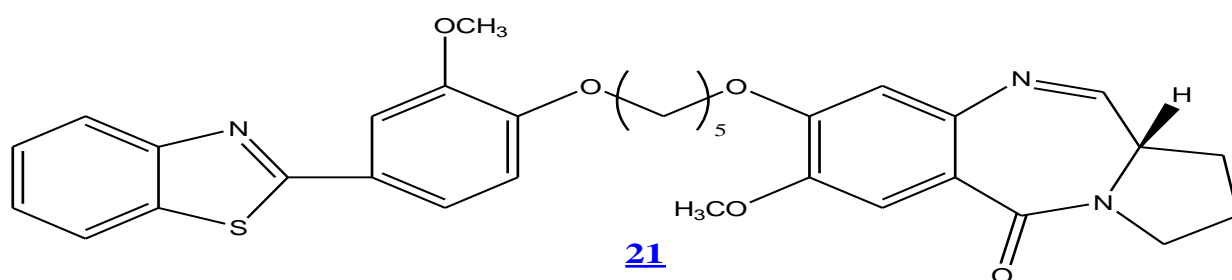
**20**

الشكل 12. بنية Tomaymycin.

2.3.I. فعالية مضادة للسرطان: Activité anticancéreuse

تمت دراسة فعالية مشتق البنزو ثيازول-بيرولو بنزوديازيبين المترافق

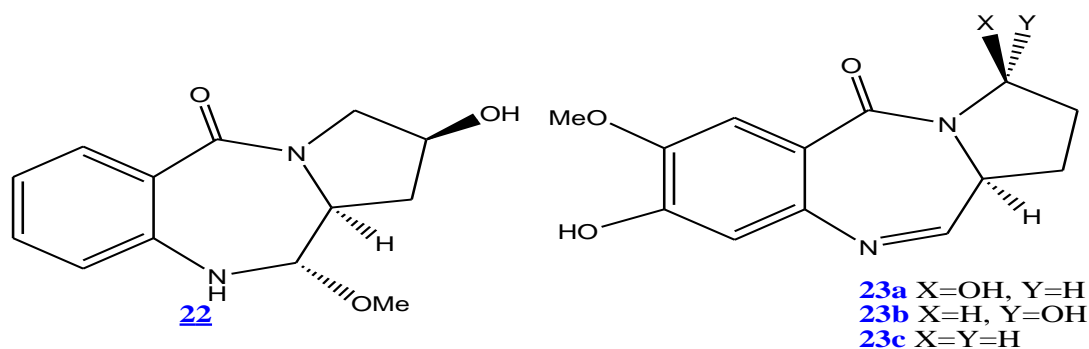
21 benzothiazole- pyrrolo[2,1-c] [1,4] benzodiazépine conjugués المضادة للسرطان في المخبر وفي الجسم الحي، أظهر المركب **21** نشاطاً واضحاً في مقاومة السرطان في المختبر ضد 60 خطأً من الخلايا السرطانية البشرية. وكشفت دراسة الفعالية في الجسم الحي أن للمركب **21** قدرة على تأخير نمو الورم وبالاحتفاظ على وزن الجسم دون أي اثار جانبية في نموذج HT29 لنسيج أجنبي لسرطان القولون البشري الذي اقترح أن PBD bezothiazole/benzoxazole conjugués لها نشاط في علاج السرطان (الشكل 13) [16].



الشكل 13. بنية مشتق البيرولو بنزوديازيبين.

3.3.I. فعالية مضادة للأورام: Activité antitumoral

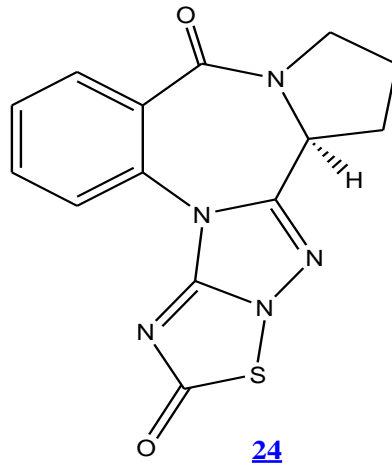
ان مركبات البيرولو بنزوديازيبين (pyrrolo[2,1-c] [1,4] benzodiazépinés) تعتبر عوامل مهمة في التفاعل مع ADN احيث أظهرت تسلسل نوعي وجذبت الإنتباه كمركبات مضادة للأورام وكمضادات حيوية. ومن بين أول هذه المركبات التي جذبت الإهتمام كانت مركبات طبيعية مثل DC-81 **23c** و neothramycins A **23a** neothramycins B **23b** ،abbeymycin **22** (الشكل 14) [17].



الشكل 14. بنية **22** abbeymycin ، **23a** ، **23b** neothramycins A/B ، **23c** DC-81 .

4.3.I. فعالية مضادة للقلق : Activité antianxiolytique

مشتق البنزوديازيبين خماسي الحلقة **24** triazolopyrrolo[2,1-c] [1,4] benzodiazepin-8-one المندمج مع حلقة ثياديازولون (*thiadiazolone*) أظهر أفضل التأثيرات المضادة للإختلاج والمهدئات والتأثير المزيل للقلق عند إختباره على نماذج التشنج الناجم عن المخدر، النموذج المنوم الذي يسببه البنثوباربيتال (*pentobarbital*)، بالإضافة الى إختبار إرتفاع المتاهة على الفئران. كما أنه لم يكن هناك فرق كبير بين فاعلية المركب والدiazيبام إذ يمكن أن تكون آلية عمل هذا المركب مماثلة لآلية عمل diazيبام عبر مستقبلات البنزوديازيبين (الشكل 15) [18].



الشكل 15. بنية مشتق البنزوديازيبين خماسي الحلقة.

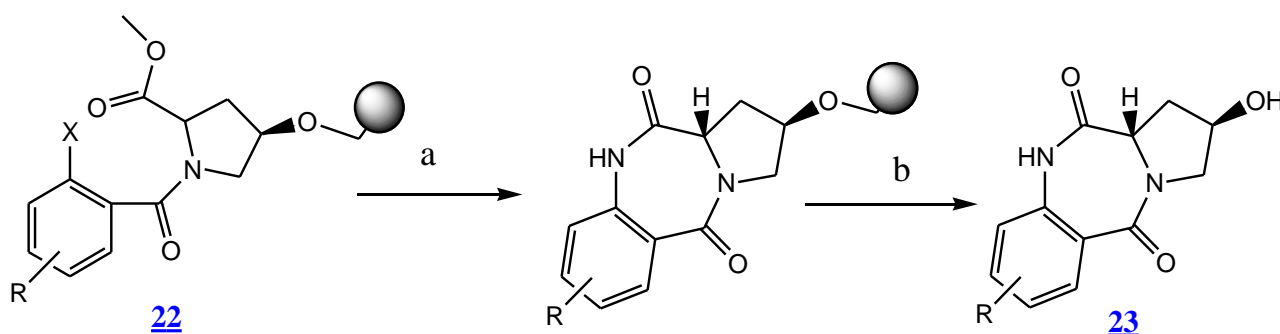
II. طرق تحضير مركبات البيرولو بنزوديازيبين (pyrrolobenzodiazépine)

تعتبر مركبات البيرولوبنزوديازيبين مهمة جدا لما لها من نشاط وفعالية بيولوجية كبيرة، لذا اهتمت العديد من مراكز البحث العلمي في تطوير هذا النوع من المركبات مع تصنيع مشتقاتها باستعمال تفاعلات مختلفة ودراسة فعاليتها بعدة طرق. ومن بين هذه الطرق نذكر استعمال التفاعلات كالأنديوم (*indium*)، حمض 2-نيترو بنزويك (*Acide-2-nitrobenzoïque*) والأندريد ايزوتويك (*Anhydride isatoïque*)، كما يمكن تحضير البيرولو بنزوديازيبين من خلال عدة تفاعلات مثل تفاعل Aza-Wittig وغيره من التفاعلات المذكورة في طرق أخرى [19].

1.II. تحضير البيرولو بنزوديازيبين باستعمال الأنديوم (*indium*):

من بين الطرق المستخدمة في تحضير البيرولو بنزوديازيبين (*PBDz*) نجد طريقة كمال وزملاؤه [20]. حيث استخدموا الأنديوم كمرجع لمجموعة النيترو (NO_2) أو الأزيد (N_3) حيث تمت معالجة المركب **22** بالأنديوم مع التسخين واستعمال (*DMF*) أو الايثانول كمذيب مما يؤدي إلى تشكيل

ثنائي بيبتيد. ثم نزع الحماية على مجموعة الايثر ب TFA الذي يحرر الحلقة غير المتجانسة الثانية **23** (الشكل 16) [20].

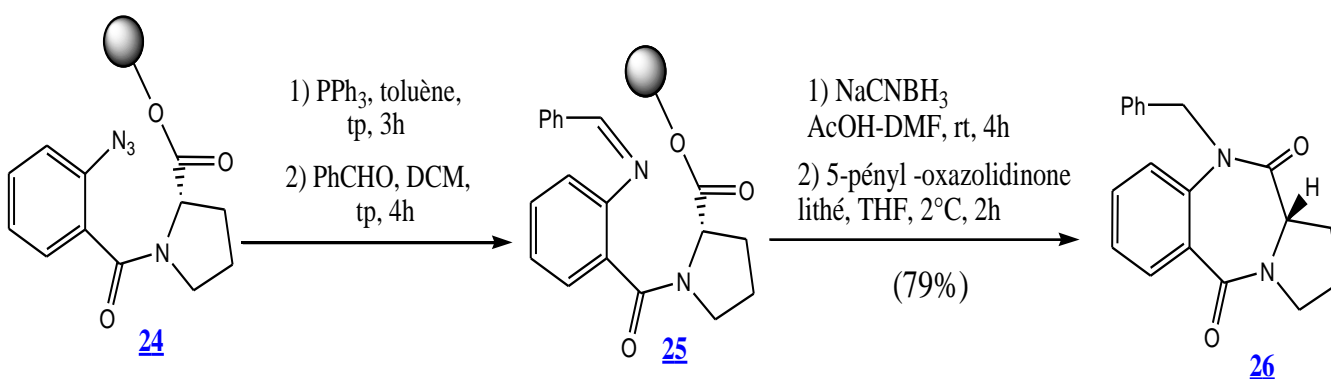


X= NO₂ ou N₃ a : indium/NH₄Cl, DMF ou EtOH , Reflux, 3h ; b : TFA/DCM (1 :3)

الشكل 16. تحضير pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-diones انطلاقا من عملية ارجاع بواسطة الإنديوم.

2.II. تحضير البيرولو بنزوديازيبين من خلال تفاعل Aza-Wittig:

تم سابقا تصنيع البيرولو بنزوديازيبين باستخدام تفاعل Aza-Wittig في محلول، كما أمكن تصنيع بيرولوبنزوديازيبين ديلاكتام **26** (*dilactame*) على دعامة صلبة، حيث يعالج الأزيد **24** بثلاثي فينيل فوسفين لتكوين الوسيط امينوفوسفورين متبوعاً بتكثيف ألدهيد، مثل البنزالدهيد لتشكيل الوسيط إيمين **25**. يتم إرجاع الإيمين المتشكل باستخدام سيان بورهيدريد الصوديوم (NaCNBH₃) متبوعاً بعملية تحليق باستخدام 5-phényloxazolidinone lithié مما يؤدي الى تشكيل المركب **26** (الشكل 17) [21].



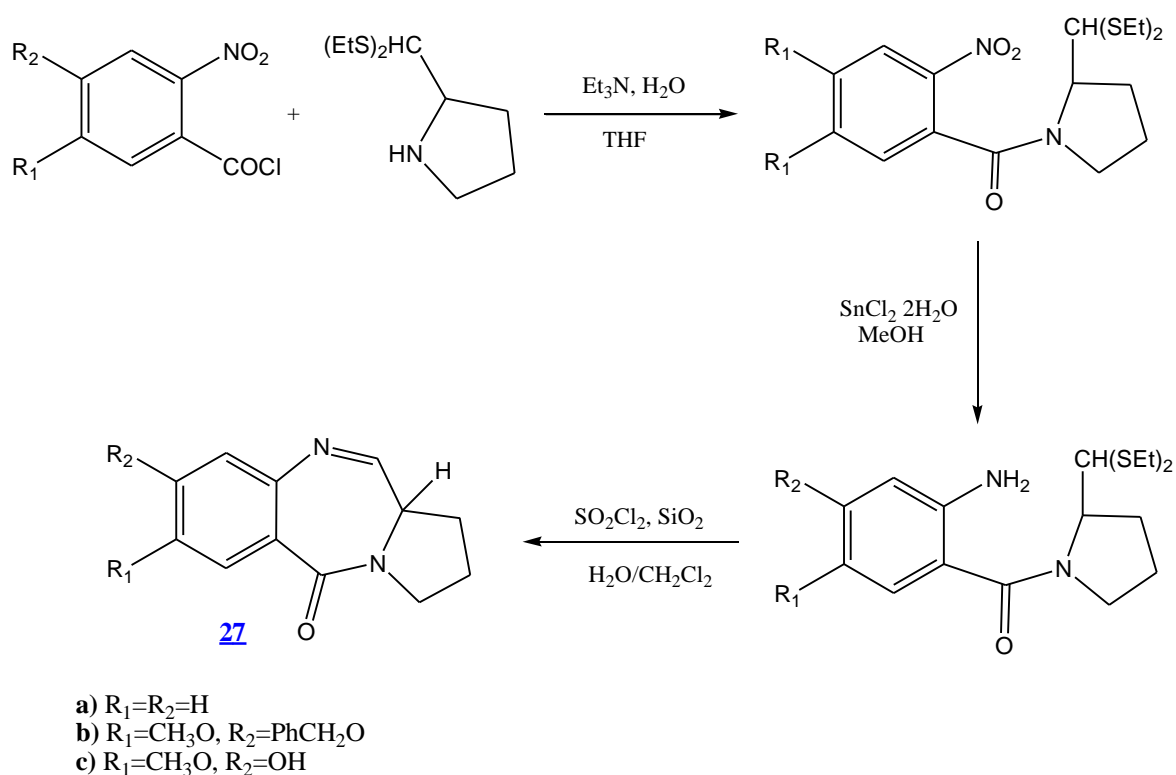
الشكل 17. تحضير البيرولو بنزوديازيبين على حامل صلب مرتبط مع C¹¹ بواسطة رابطة استر او ثيو استر.

3.II. تحضير البيرولو بنزوديازيبين انطلاقا من حمض 2-نيترو بنزويك

: Acide-2- nitrobenzoïque

طور كل من كورتني وآخرون [22] طريقة لتصنيع بيرولو بنزوديازيبينون (*pyrrolobenzodiazépinones*) يحمل في صيغته وظيفة اليمين $N^{10}=C^{11}$ ، عن طريق تكثف بسيط لكلوريد الاورثونيتروبنزويل (*chlorure d'o-nitrobenzoyle*) مع بيروليدين ثيو اسيتال (*pyrrolidine thioacétal*)، متبوع بعملية ارجاع مجموعة النيترو التي تعطي الأمين. هذا الأخير يتم تحليقه تحت تأثير كلوريد السلفوريل (SO_2Cl_2) لتشكيل

[27](#) pyrrolo[2,1-c] [1,4] benzodiazépin-5-one (الشكل 18) [22].



الشكل 18. تحضير مشتق بيرولوبنزوديازيبين انطلاقا من تكاثف

la pyrrolidine thioacétal مع chlorure d'o-nitrobenzoyle

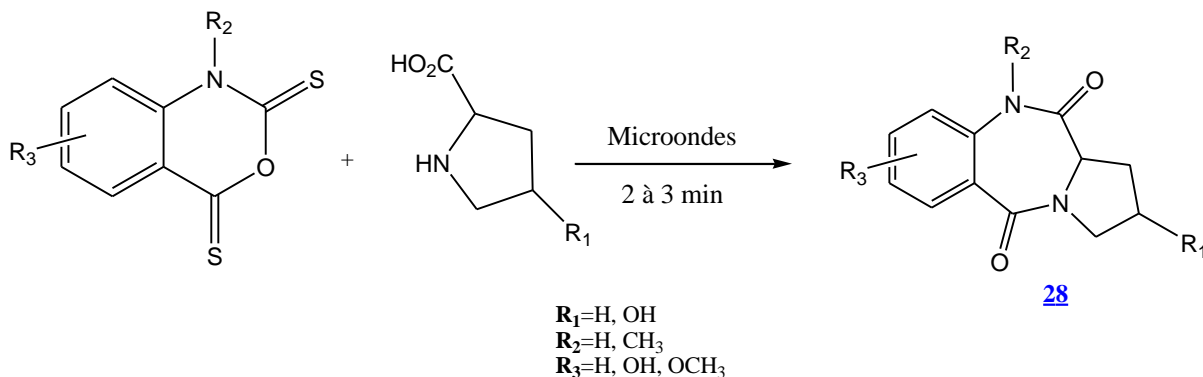
4.II. تحضير البيرولو بنزوديازيبين انطلاقا من انهديد ايزوتويك (Anhydride isatoïque)

استخدم كمال وزملاؤه [23] طريقة جديدة في تحضير

[28](#) pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-diones انطلاقا من مزيج ستكيومتري من

البرولين (*Proline*) و انهديد ايزوتويك (*Anhydride isatoïque*) بشكل متجانس، ثم تعريضه

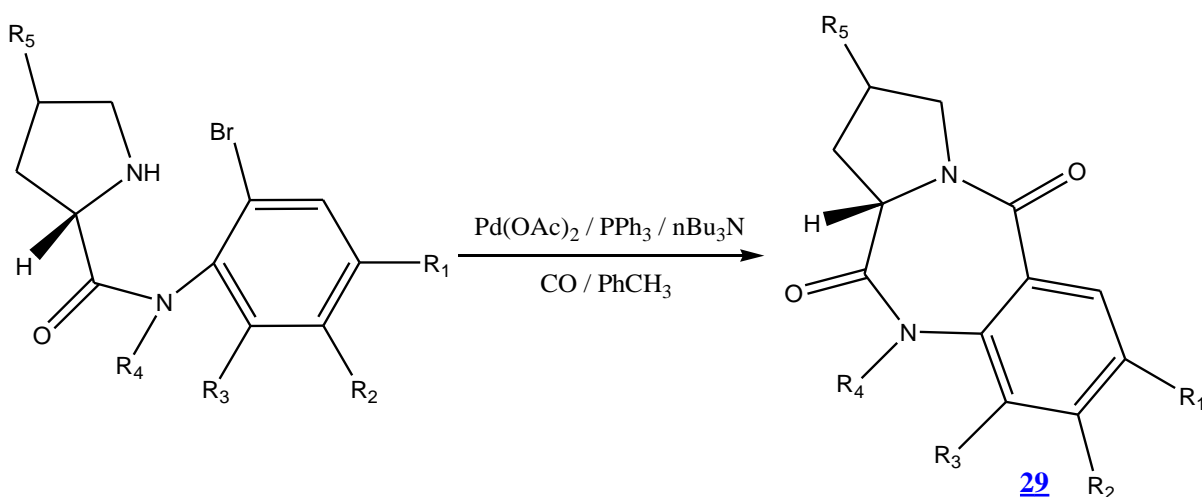
لإشعاع الموجات الدقيقة (microondes) لمدة 2 إلى 3 دقائق للحصول على مركبات بيرولو بنزوديازيبين ثنائية السيتون (*pyrrolo benzodiazépine diones*) بمردود يتغير بين 81% و 92% (الشكل 19).



الشكل 19. تحضير بيرولوبنزوديازيبين ثنائي السيتون (*pyrrolo benzodiazépine diones*) في وجود أشعة الموجات الدقيقة.

5.II. طرق أخرى

تمكن اشاكرا Ishikura وآخرون [24] من الحصول على مشتق البيرولو بنزوديازيبين (*pyrrolo benzodiazépine*) عن طريق كربلة (*carbonylation*) باستخدام الباديوم (Pd) لمركبات أنيليد الهالوجين (*anilides a halogénées*) التي تعطي المركب **29** (الشكل 20).

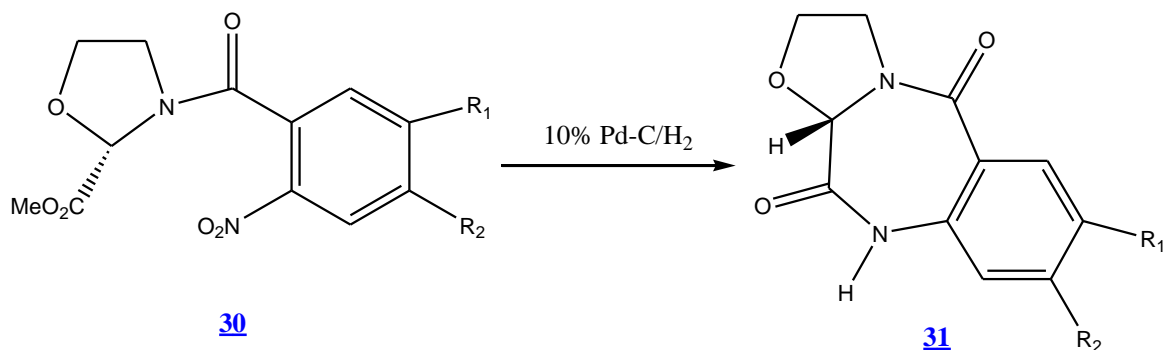


الشكل 20. تحضير مشتق بيرولوبنزوديازيبين.

كما أمكنت طريقة D. E. Thurston وزملاؤه من الحصول على

31 oxazolo[2,3-c] [1,4] benzodiazepines-5,11-dione عن طريق هدرجة أسترات

النيترو **30** متبوعة بعملية تحليق (الشكل 21) [25].



الشكل 21. تحضير مشتق آخر للبيرولوبنزوديازيبين.

خلاصة

تعرفنا في هذا الفصل على الأهمية البيولوجية لبعض المركبات الكيميائية التي تحتوي في بنيتها على مركبات البيرولو والبنزوديازيبين وإظهار مدى قدرتها على مكافحة بعض الأمراض والجراثيم كمضادات البكتيريا، مضادات للأورام ومضادات القلق.... الخ.

كما تطرقنا إلى بعض المركبات التي تحتوي على حلقتي مركبات البيرولو والبنزوديازيبين أو ما تعرف بمركبات البيرولو بنزوديازيبين ومعرفة مدى فعاليتها البيولوجية ضد العديد من الأمراض الخطيرة التي جعلت منها المحور الأساسي لانطلاق بحوث جديدة في الكيمياء العضوية، الصيدلانية وفي المجال البيولوجي. كذلك تعرفنا على بعض الطرق النظرية المهمة في تصنيع مشتقات البيرولو بنزوديازيبين.

قائمة المراجع

- [7] C. Neagoie, “Synthèse d’analogues de lamellarines : évaluation de leurs activités biologiques,” *Univ. Orléans en cotutelle avec Bucarest, Univ. Politeh.*, **2009**.
- [8] E. Fattorusso and O. Tagliatalata-scafati, “Two novel pyrrole-imidazole alkaloids from the Mediterranean sponge *Agelas oroides*,” vol. 41, pp. 9917–9922, **2000**.
- [9] Y. Yang, M. Cheng, C. Teng, and Y. Chang, “Chemical and anti-platelet constituents from Formosan *Zanthoxylum simulans*,” vol. 61, pp. 567–572, **2002**.
- [10] P. D. Antibiotiques and D. Les, “ Diversité fonctionnelle des *Pseudomonas* producteurs d'antibiotiques dans les rhizosphères de conifères en pépinières et en milieu naturel,” **2005**.
- [11] I. G. S. Epilepticus, “Treatment of Status Epilepticus with Diazepam (Valium),” vol. 6, pp. 167-182, **1965**.
- [12] P. M. Kanyonga, A. Zellou, Y. Cherrah, and E. M. Essassi, “Synthèse et Etude pharmacologique de la 4-phényl-1 , 5-benzodiazépin-2-one et ses dérivés,” vol. 05, pp. 104–111, **2009**.
- [13] K. Gujavarty and M. Richard, “ Nocturnal Myoclonus: Treatment Efficacy of Clonazepam and Temazepam,” vol. 9, no. March, pp. 385–392, **1986**.
- [14] R. N. Brogden, R. C. Heel, T. M. Speight, and G. S. Avery, “Clobazam : A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Anxiety,” vol. 178, pp. 161–178, **1980**.
- [15] K. Arima, M. Kohsaka, G. Tamura, H. Imanaka, and H. Sakai, “STUDIES ON TOMAYMYCIN, A NEW ANTIBIOTIC. I ISOLATION AND PROPERTIES OF TOMAYMYCIN,” vol. 25, pp. 437-444, **1972**.

- [16] A. Kamal *et al.*, “Synthesis, DNA-binding ability and anticancer activity of benzothiazole/benzoxazole–pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine conjugates, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 18, no. 13, pp. 4747–4761, **2010**, doi: 10.1016/j.bmc.2010.05.007.
- [17] K. Hemming *et al.*, “Azide based routes to tetrazolo and oxadiazolo derivatives of pyrrolobenzodiazepines and pyrrolobenzothiadiazepines,” vol. 70, no. 40, pp. 7306-7317, **2014**.
- [18] K. Sorra, C. Chen, C. Chang, and S. Pusuluri, “Synthesis, Anticonvulsant, Sedative and Anxiolytic Activities of Novel Annulated Pyrrolo[1,4]benzodiazepines,” vol. 15, no. 9, pp. 16500–16510, **2014**, doi: 10.3390/ijms150916500.
- [19] U. Sidi, M. Ben, P. A. Farah, and P. S. Chakroune, “Master Sciences et Techniques : Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques en série: pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine,” vol. 212, **2017**.
- [20] A. Kamal, G. S. K. Reddy, and K. L. Reddy, “Efficient reduction of aromatic nitro/azido groups on solid support employing indium: synthesis of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-5,11-diones,” vol. 42, pp. 6969–6971, **2001**.
- [21] A. Kamal, K. L. Reddy, V. Devaiah, N. Shankaraiah, G. S. K. Reddy, and S. Raghavan, “Solid-Phase Synthesis of a Library of Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-5,11-diones with Potential Antitubercular Activity,” pp. 29–42, **2007**.
- [22] S. M. Courtney, D. E. Thurston, and H. Po, “A new convenient procedure for the synthesis of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines,” vol. 34, no. 33, pp. 5327–5328, **1993**.
- [23] A. Kamal, B. S. N. Reddy, and G. S. K. Reddy, “Microwave Assisted Synthesis of Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-5,11-diones,” vol. 4, pp. 1251–1252, **1999**.
- [24] M. Ishikura, “A New Synthesis of Anthramycin via Palladium-catalysed

Carbonylation,” no. 15, pp. 741-742, **1982**.

- [25] D. E. Thurston, G. B. Jones, and M. E. Davis, “Synthesis and reactivity of a novel oxazolo[2, 3-c][1,4]benzodiazepine ring system with DNA recognition potential: a new class of anthramycins,” no. 874, pp. 874–876, **1990**.

الفصل الثاني

تحضير مشتقات ثنائي بيرولو بنزوديازيبين

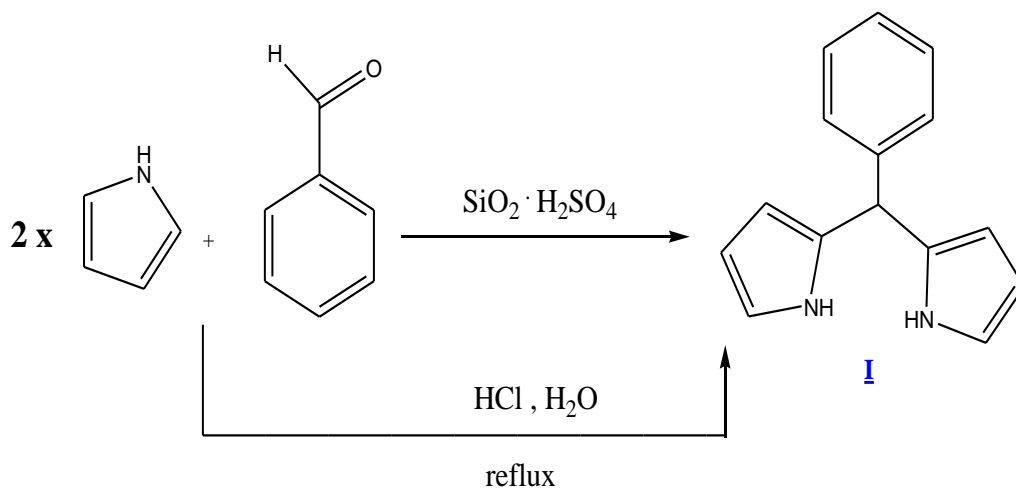
Synthèse de nouveaux dérivés bis-
pyrrolo-benzodiazépine

تمهيد

سنعرض في هذا الفصل التفاعلات الكيميائية في تحضير مركب بيس بيرولوبنزوديازيبين (*Bis-pyrrolo-benzodiazépine*) وبعض مشتقاته بيس بيرولوديازيبين (*Bis pyrrolo diazépine*) من خلال تحضير المركبين الوسيطين 2،2' ثنائي بيروميثان (*2,2'-dipyrromethane*) و N,N' ثنائي بيروميثان (*N,N'-dipyrromethane*) بعدة طرق. كما سنقوم بدراسة تطبيقية تجمع بين التقنيات والتراكيب التجريبية والبيانات الهيكلية (مطيافية الأشعة الحمراء IR)، والخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المحضرة.

I. تحضير 2،2' ثنائي بيروميثان (*2,2'-dipyrromethane*)

تم تحضير مركب 2،2' ثنائي بيروميثان بطريقتين (الشكل 22) من خلال تكاثف مكافئين من البيرول مع 1 مكافئ من البنزالدهيد في وجود محفز حمض الكبريت مع هلام السيلكا ($H_2SO_4-SiO_2$) في الطريقة الأولى [26] أما في الطريقة الثانية إستخدمنا حمض كلورالهيدروجين والماء كمحفز (HCl, H_2O) [27].



المخطط 1. تحضير 2،2' ثنائي بيروميثان.

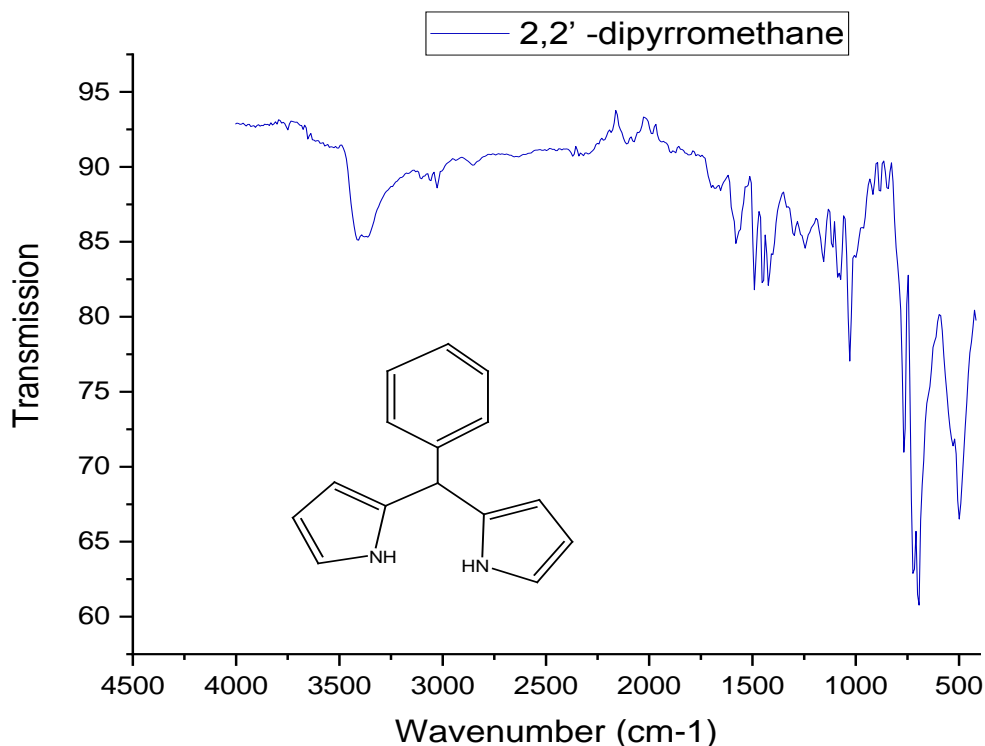
الجدول 1 يلخص المردود، الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب الناتج

الجدول 1. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب 2،2' ثنائي بيرو ميثان.

الرمز	شروط التفاعل	درجة الإنصهار T_f	معامل الإعاقة R_f	مردود التفاعل R	IR $\bar{\nu}(cm^{-1})$
I	H_2SO_4- SiO_2	110 °C	0.5	8.57%	3365 (N- H), 1676(C=C), 1580(C=CAr), 1022(C-N).

1.I.دراسة طيفية:

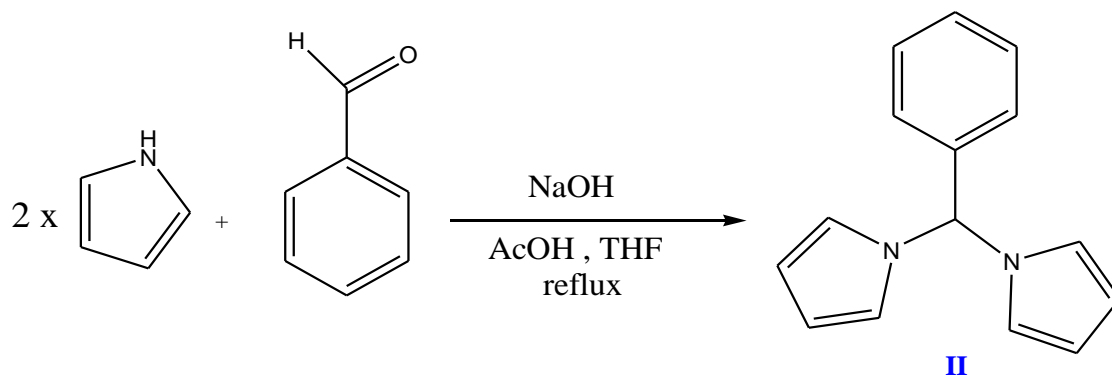
يتميز طيف الأشعة تحت الحمراء (الشكل 22) للمركب الناتج بوجود حزمة إمتصاص واسعة ضعيفة الى متوسطة تظهر عند 3365 cm^{-1} توافق إستطالة الرابطة N-H ، كما توجد إشارة ضعيفة إلى قوية عند 1580 cm^{-1} توافق الرابطة $C=CAromatic$ ، إشارة متوسطة عند 1022 cm^{-1} توافق إستطالة الرابطة C-N. كذلك توجد إشارة متوسطة عند 1676 cm^{-1} تدل على وجود الرابطة $C=C\text{ SP}^2$.



الشكل 22. طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 2،2' ثنائي بيرو ميثان.

II. تحضير N,N' ثنائي بيروميثان (*N,N'-dipyrromethane*)

تم تحضير مركب N,N' ثنائي بيروميثان من خلال تفاعل مكافئين من البيرولو مع 1 مكافئ من البنزالدهيد (المخطط 2) في وجود حمض هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) مذابة في مزيج من حمض الأستيك و رباعي هيدرو فيران (THF, AcOH).



المخطط 2. تحضير المركب N,N' ثنائي بيروميثان.

الجدول 2 يلخص المرود، الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب المتحصل عليه.

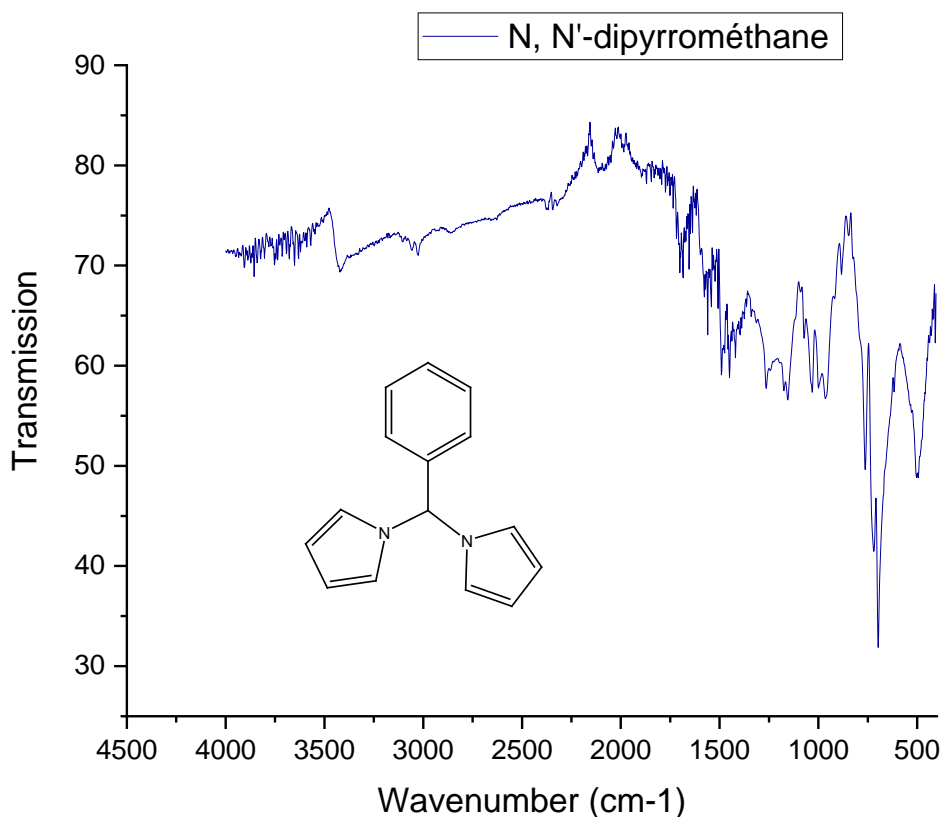
الجدول 2. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب N,N' ثنائي بيروميثان.

الرمز	شروط التفاعل	درجة الإنصهار T_f	معامل الإعاقة R_f	مردود التفاعل R%	IR $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$
<u>II</u>	NaOH THF, AcOH	أكبر من 300 °C	0.39	91.44	1657(C=C), 1561(C=C _{Ar}), 1149(C-N), 690(C-H _{Ar}).

1.II. دراسة طيفية

يتميز طيف الأشعة تحت الحمراء (الشكل 23) للمركب الناتج بوجود حزمة امتصاص ضعيفة إلى قوية عند 1561 cm^{-1} توافق الرابطة $\text{C}=\text{C}_{\text{Aromatic}}$ ، كما توجد إشارة متوسطة عند 1149^1 توافق إستطالة الرابطة C-N. كذلك توجد إشارة متوسطة عند 1657 cm^{-1} تدل على

وجود الرابطة $C=C SP^2$. إشارة قوية عند 1600 cm^{-1} توافق الرابطة C-Haromatique تدل على أن البنزن أحادي المستبدل.

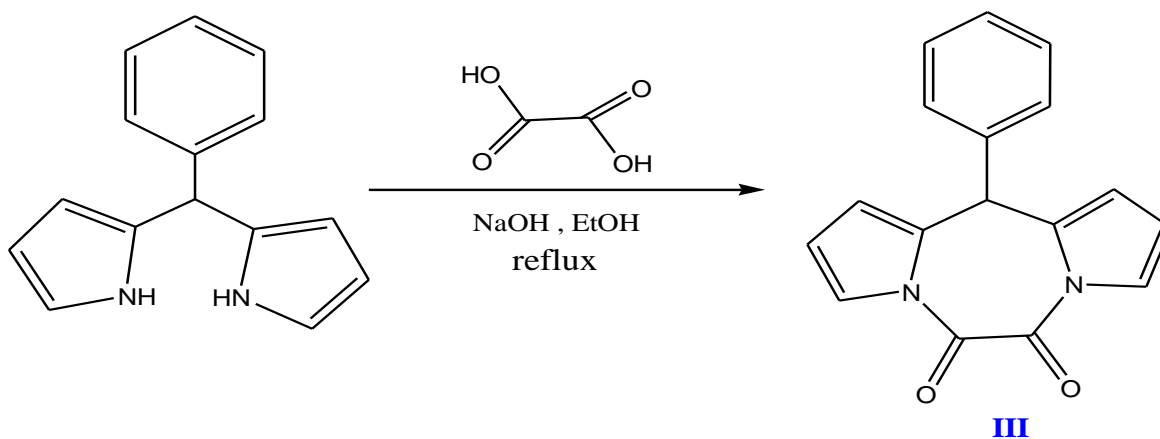


الشكل 23. طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب N,N' ثنائي بيرو ميثان.

.III تحضير ثنائي بيرولو ديازيبين

1.III تحضير 11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione

تم تحضير مركب 11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione من خلال تفاعل المركب 2,2 ثنائي بيرو ميثان مع حمض الأوكساليك وهيدروكسيد الصوديوم (NaOH) في وجود الإيثانول (المخطط 3).



المخطط 3. تحضير-11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione

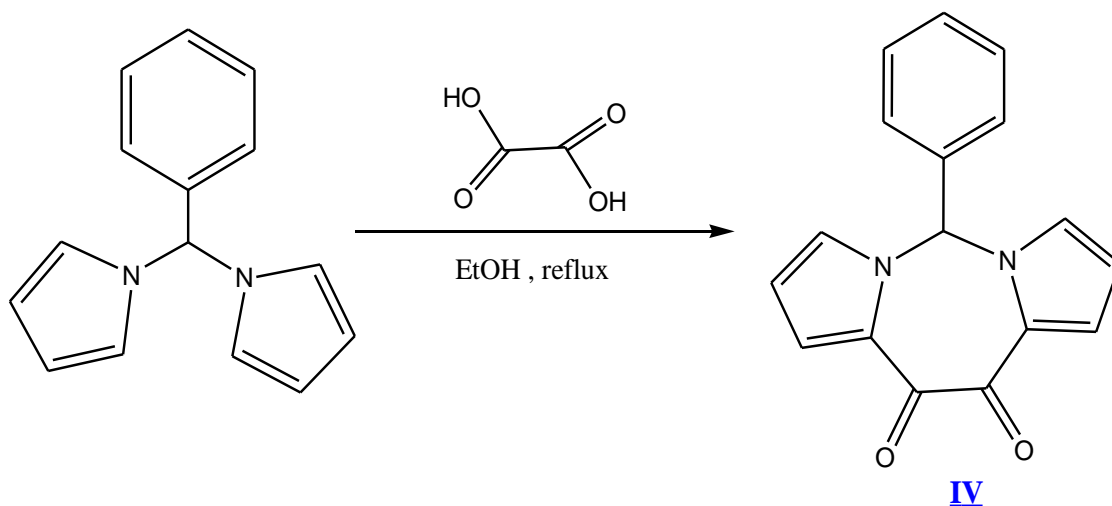
الجدول 3 يلخص المردود، الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب المتحصل عليه.

الجدول 3. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب
11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione

الرمز	شروط التفاعل	درجة الإنصهار T _f	معامل الإعاقة R _f	مردود التفاعل R%	IR $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$
III	NaOH Acide oxalique EtOH	83.6°C	0.56	22.90	

2.III. تحضير-5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-g][1,3]diazepine-10,11-dione

تم تحضير مركب-5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-g][1,3]diazepine-10,11-dione من خلال تفاعل المركب 'N,N' ثنائي بيرو ميثان مع حمض الأوكساليك في وجود الإيثانول (المخطط 4).



المخطط 4. تحضير-5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-g][1,3]diazepine-10,11-dione

.10,11-dione

الجدول 4 يلخص المردود، الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب المتحصل عليه.

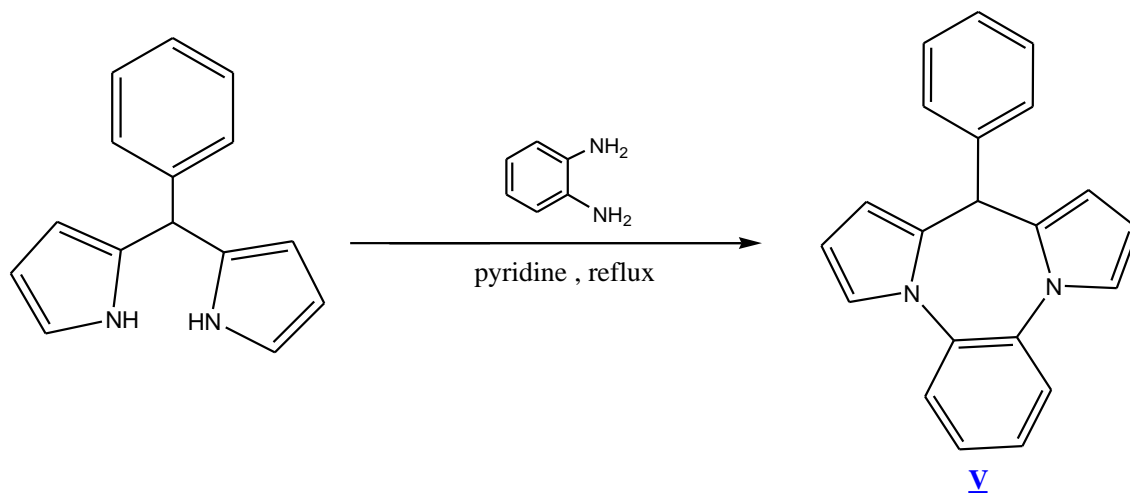
الجدول 4. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب

5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-g][1,3]diazepine-10,11-dione

الرمز	شروط التفاعل	درجة الإنصهار T _f	معامل الإعاقة R _f	مردود التفاعل R%	IR ν̄(cm ⁻¹)
IV	Acide oxalique EtOH	أكبر من 300 °C	0.78	16.02	

IV. تحضير ثنائي بيرولو بنزو ديازيبين (Bis pyrrolo benzodiazépine BPBDz)

تم تحضير مركب بيس بيرولو بنزوديازيبين من خلال تفاعل المركب 2،2' ثنائي بيرو ميثان مع أورثو فينيلين ثنائي الأمين (ortho phenylenediamine) في وجود البيريدين (pyridine) (المخطط 5).



المخطط 5. تحضير مركب Bis pyrrolo benzodiazépine.

الجدول 5 يلخص المردود، الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب المتحصل عليه.

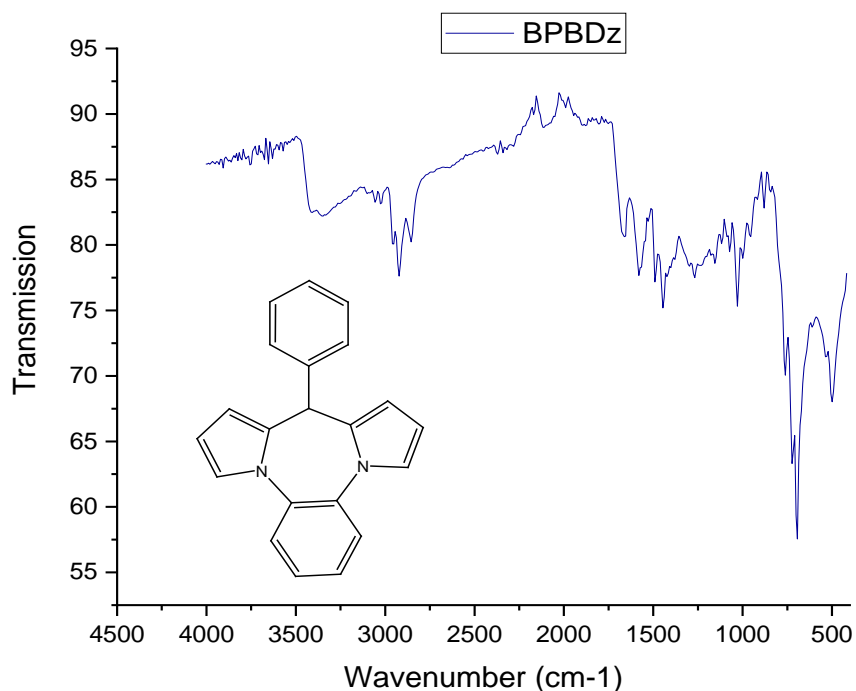
الجدول 5. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب Bis pyrrolo

benzodiazépine

الرمز	شروط التفاعل	درجة الإنصهار T_f	معامل الإعاقة R_f	مردود التفاعل R	IR $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$
V	o-phenyldiamine pyridine	$^{\circ}\text{C}$	0.64	73%	2918 ($\text{SP}_3\text{C-H}$) , 1665 ($\text{C=C}_{\text{SP}2}$) , 1451 (C=C_{Ar}) , 1030 (C-N), 697 (C-H_{Ar}).

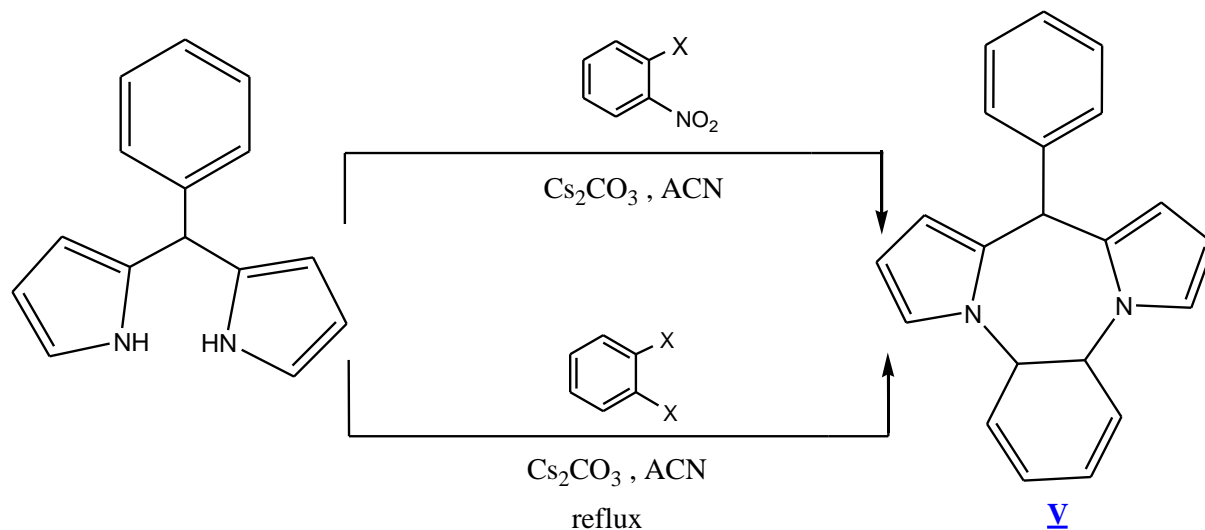
1.V. دراسة طيفية

يتميز طيف الأشعة تحت الحمراء (الشكل 24) للمركب الناتج بوجود حزمة إمتصاص متوسطة الى قوية تظهر عند 2918 cm^{-1} توافق إستطالة الرابطة $\text{SP}_3\text{C-H}$ ، عدم وجود إشارة واسعة ضعيفة عند 3360 cm^{-1} الذي يدل على عدم وجود إستطالة الرابطة N-H، كما توجد إشارة متوسطة عند 1665 cm^{-1} توافق إستطالة الرابطة $\text{C=C}_{\text{SP}2}$ ، إشارة ضعيفة إلى متوسطة عند 1451 cm^{-1} توافق الرابطة C=C_{Ar} . كذلك توجد حزمة إمتصاص متوسطة عند 1030 cm^{-1} توافق إستطالة الرابطة C-N، إشارة قوية عند 697 cm^{-1} توافق الرابطة C-H_{Ar} تدل على أن البنزن أحادي المستبدل.



الشكل 24. طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب ثنائي بيرولو بنزوديازيبين

كما يمكن تحضير نفس المركب بيس بيرولو بنزوديازيبين (*Bis pyrrolo benzodiazépine* BPBDz) انطلاقاً من أورثو-فلورو نيتروبنزن (*o*-fluoro nitrobenzène) أو انطلاقاً من ثنائي كلوروبنزن (*dichloro benzène*) (المخطط 6).



المخطط 6. طرق اخرى لتحضير بيس بيرولو بنزوديازيبين

خلاصة

تعرفنا في هذا الفصل على بعض طرق تحضير مركب بيس بيرولو بنزوديازيبين وبعض مشتقاته بشكل عام ومن خلال نتائج الدراسة التطبيقية التي تجمع بين مختلف التقنيات والتراكيب التجريبية والبيانات الهيكلية (مطيافية الأشعة الحمراء IR)، والخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المحضرة، توصلنا إلى أن المركبات المصنعة تتطابق مع الصيغ المفصلة لها.

قائمة المراجع

- [26] Y. Zhang, J. Liang, Z. Shang “Fast and Eco-friendly Synthesis of Dipyrrromethanes by $H_2SO_4 \cdot SiO_2$ Catalysis under Solvent-free Conditions,” vol. 28, no. 9, pp. 259–262, **2010**.
- [27] K. A. SHAIKH, V. A. PATIL, and A. AHMED “A Novel Method for the Synthesis of Dipyrrromethanes Under Solvent-Free Condition” vol. 9, no. 4, pp. 1796-1800, **2012**.

الفصل الثالث

العمل التطبيقي

تمهيد

سنتطرق في هذا الفصل إلى طرق تحضير مركب بيس بيرولوبنزوديازيبين (*Bis pyrrolo benzodiazépine*) وبعض مشتقاته بيس بيرولوديازيبين (*Bis pyrrolo diazépine*) من خلال تحضير المركبين الواسطين 2،2' ثنائي بيروميثان (*2,2'-dipyrromethane*) و N،N' ثنائي بيروميثان (*N،N'-dipyrromethane*) وعرض النتائج المتحصل عليها ومناقشتها بشكل مفصل دقيق.

I. تحضير 2،2' ثنائي بيروميثان (*2,2'-dipyrromethane*)1.1. تحضير 2،2' ثنائي بيروميثان باستخدام $H_2SO_4-SiO_2$ كمحفز1.1.1. تحضير المحفز $H_2SO_4-SiO_2$

تمت إضافة حجم 3 مل من H_2SO_4 إلى مزيج من هلام السيليكا (10g, 200-400 mesh) في حجم 50 مل من ثنائي إيثيل الإيثر مع الرج لمدة 5 دقائق. تم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض مما أدى إلى تدفق حر للمحفز $H_2SO_4-SiO_2$ الذي تم تجفيفه عند درجة حرارة $110^\circ C$ لمدة 3 ساعات [26].

2.1.1. تحضير 2،2' ثنائي بيروميثان باستخدام $H_2SO_4-SiO_2$ كمحفز

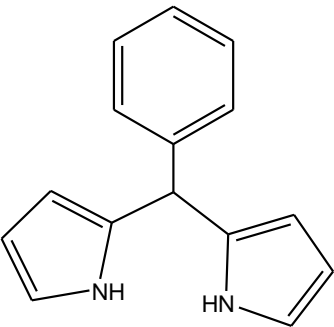
تم مزج حجم 2 مل من البنزالدريد، 2.76 مل من البيروول و 50 مل $H_2SO_4-SiO_2$ في دورق كروي سعته 100 مل مزود بقضيب مغناطيسي عند درجة حرارة الغرفة لبضع دقائق. بعد التأكد من إنتهاء التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، تم تخفيف السائل باستخدام استيات الإيثيل (5مل×2)، ثم تم ترشيحه ثم وضعه تحت ضغط منخفض ليعطي الناتج الخام الذي تمت تنقيته بواسطة عملية الإستخلاص بمذيب ثنائي كلوروميثان. تمت إضافة ثنائي كلوريد الكالسيوم ($CaCl_2$) إلى الطبقة العضوية بعد فصلها من أجل نزع جزيئات الماء المتبقية ثم تم ترشيحها [26].

2.1. تحضير 2،2' ثنائي بيروميثان باستخدام $H_2O،HCl$ كمحفز

تم مزج 1.1 مل من البنزالدريد، 1.4 مل من البيروول مع 60 مل ماء مقطر و 0.5 مل من HCl المركز و في دورق كروي سعته 100 مل مزود بقضيب مغناطيسي عند درجة حرارة $0^\circ C$ لمؤي لمدة 5 دقائق، تم وضع السائل في مكثف إرتدادي مع التسخين حتى الوصول إلى درجة حرارة $110^\circ C$ لمدة ساعة، ثم تم إيقاف التفاعل مع إبقاء الرج حتى الوصول لدرجة حرارة الغرفة ثم ترشيح السائل تحت الفراغ ليعطي الناتج [27].

وقد تحصلنا على النتائج التالية:

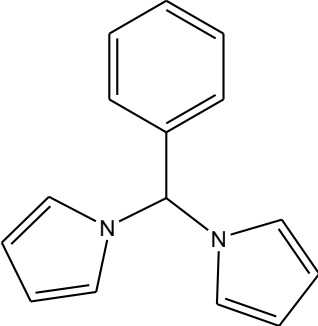
الجدول 6. بطاقة تقنية للمركب 2،2' ثنائي بيرو ميثان.

2،2'- ثنائي بيرو ميثان 2,2'- (phenylmethylene) bis(1H-pyrrole)		إسم المركب
I		الرمز
$C_{15}H_{14}N_2$		الصيغة الجزيئية
		الصيغة المفصلة
222g/mol		الكتلة المولية
H_2SO_4, SiO_2	$HCl \cdot H_2O$	نوع المحفز المستخدم
0.38 غ	3.97 غ	الكتلة التجريبية
8.57%	98.61%	المردود
0.3	0.37	معامل الإعاقة R_f
$110 \text{ } ^\circ \text{C}$		درجة الإنصهار T_f
3365 (N- H), 1676(C=C), 1580(C=CAr) ,1022(C-N)		IR $\bar{\nu}(cm^{-1})$
في انتظار الحصول على طيف RMN		RMN

II. تحضير N,N' ثنائي بيرو ميثان (*N, N'*-dipyrromethane)

تم مزج 0.8 غ من هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) مع مزيج 10 مل من (THF،AcOH) لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة $118^{\circ}C$ مع التحريك المغناطيسي، ثم تم ترك الخليط ليبرد في درجة حرارة الغرفة. وبعد ذلك تم وضعه في حمام ثلجي وتمت إضافة 1.38 مل من البيروول قطرة بقطرة، من ثم تم مزج 5 مل من (THF،AcOH) مع 1.01 مل البنزالدهيد و اضيف الى المزيج السابق عند $0^{\circ}C$ لمدة 30 دقيقة. بعد التحريك المغناطيسي في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، أستخلص الناتج ب (DCM،H₂O) و اضيف ثنائي كلوريد الكالسيوم للطبقة العضوية بعد فصلها. تم ترشيح السائل ثم وضعه تحت ضغط منخفض للحصول على راسب كتلته 2.03 غ. وقد تحصلنا على النتائج التالية:

الجدول 7. بطاقة تقنية للمركب N,N' ثنائي بيرو ميثان.

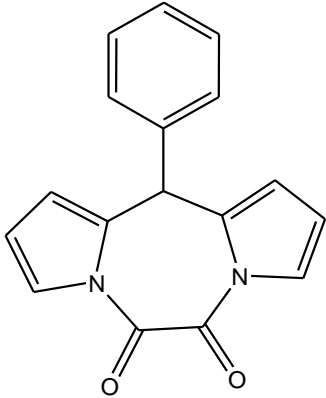
إسم المركب	N,N'-ثنائي بيرو ميثان 1,1'-(phenylmethylene) bis(1H-pyrrole)
الرمز	II
الصيغة الجزيئية	C ₁₅ H ₁₄ N ₂
الصيغة المفصلة	
الكتلة المولية	222g/mol
الكتلة التجريبية	2.03 غ
المردود	91.44%
معامل الإعاقة R _f	0.39
درجة الإنصهار T _f	أكبر من $300^{\circ}C$
IR $\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	1657(C=C), 1561(C=C _{Ar}), 1149(C-N), 690(C-H _{Ar}).

III. تحضير ثنائي بيرو ميثان**1.III تحضير 11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione**

تم مزج 1.11 غ من 2,2' ثنائي بيرو ميثان، 0.4 غ من NaOH مع الايثانول مع التحريك المغناطيسي، بعد مرور 30 دقيقة يتم إضافة 0.6 غ حمض الأوكساليك مع التسخين لمدة ساعتين عند درجة حرارة 91.8°C . تمت إضافة الماء ثم ترشيح السائل للحصول على راسب، بعد تجفيفه نحصل على كتلة قدرها 0.3 غ.

وقد تحصلنا على النتائج التالية:

الجدول 8. بطاقة تقنية للمركب 11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione

11-phenyl-11H-dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine-5,6-dione	إسم المركب
III	الرمز
$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	الصيغة الجزيئية
	الصيغة المفصلة
276g/mol	لكتلة المولية
0.3 غ	الكتلة التجريبية
22.90%	المردود
0.56	معامل الإعاقة R_f
83.6°C	درجة الإنصهار T_f
في انتظار الحصول على طيف IR	IR $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$

2.III. تحضير 5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-g][1,3]diazepine-

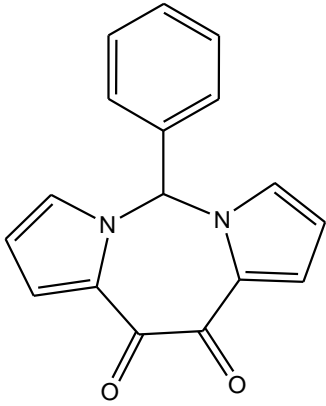
10,11-dione

تم مزج 0.5 غ من N,N' ثنائي بيرو ميثان، 0.3 غ من حمض الاوكساليك مع الايثانول ثم تم وضع السائل في مكثف إرتدادي مع التحريك المغناطيسي و التسخين عند درجة حرارة C ° 90 لمدة ساعتين. تم التأكد من انتهاء التفاعل باستخدام CCM، ثم تمت إضافة الماء البارد، ترشيح ثم تجفيف للحصول على راسب كتلته 0.4 غ.

وقد حصلنا على النتائج التالية:

الجدول 9. بطاقة تقنية للمركب

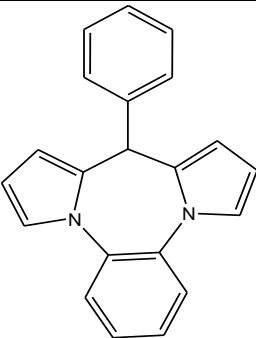
5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-g][1,3]diazepine-10,11-dione

5-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-g][1,3]diazepine-10,11-dione	إسم المركب
IV	الرمز
C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂	الصيغة الجزيئية
	الصيغة المفصلة
276g/mol	لكتلة المولية
0.4 غ	الكتلة التجريبية
16.02%	المرود
0.78	معامل الإعاقة R _f
أكبر من C ° 300	درجة الإنصهار T _f
في انتظار الحصول على طيف IR	IR $\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)
في انتظار الحصول على طيف RMN	RMN

IV. تحضير ثنائي بيرولو بنزو ديازيبين (*Bis pyrrolo benzodiazepine*)

تم مزج 1.11 غ من 2,2' ثنائي بيرو ميثان (*2,2'-dipyrromethane*)، 0.54 غ من أورثو فينيلين ثنائي الأمين (*ortho phenylenediamine*) مع البيريدين عند درجة حرارة 115°C مع الرّج المغناطيسي لمدة 16 ساعة. تم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض ثم عملية الإستخلاص 3 مرات بمزيج من $\text{DCM}, \text{H}_2\text{O}$. تمت إضافة ثنائي كلوريد الكالسيوم (CaCl_2) الى الطبقة العضوية بعد فصلها من أجل نزع جزيئات الماء المتبقية ثم تم ترشيحها. بعد التأكد من انتهاء التفاعل باستخدام CCM تم تبخير المذيب ثم عملية إعادة البلورة للحصول على الناتج. وقد حصلنا على النتائج التالية:

الجدول 10. بطاقة تقنية للمركب Bis pyrrolo benzodiazépine

إسم المركب	9-phenyl-9H-benzo[b]dipyrrolo[1,2-d:2',1'-g][1,4]diazepine
الرمز	V
الصيغة الجزيئية	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2$
الصيغة المفصلة	
الكتلة المولية	296g/mol
الكتلة التجريبية	1.08 g
المردود	73 %
معامل الإعاقة R_f	0.64
درجة الإنصهار T_f	$^{\circ}\text{C}$
$\text{IR } \bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	2918 ($\text{SP}_3\text{C-H}$), 1665($\text{C}=\text{C}_{\text{SP}2}$), 1451 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1030 (C-N), 697(C-H_{Ar}).

كما يمكن تحضير نفس المركب بيس بيرولو بنزوديازيبين (*Bis pyrrolo benzodiazépine*)
(BPBDz) انطلاقاً من أورثو-فلورو نيتروبنزن (o-fluoro nitrobenzène) أو انطلاقاً من ثنائي
كلوروبنزن (dichloro benzène)

خاتمة

خاتمة

خلال هذا العمل، قمنا بتصنيع ودراسة خصائص المركبات الحلقية غير المتجانسة الجديدة من نوع بيرولو ديازيبين (*Bis-pyrrolo-diazépine BPDz*) وبيس بيرولو بنزو ديازيبين (*Bis-pyrrolo-benzodiazepine BPBDz*) ويوضح هذا العمل أهمية مشتقات البيرولوبنزوديازيبين في علم الأدوية كجزيء حيوي يوفر مواد انطلاق جيدة لتخليق جزيئات جديدة ذات أنشطة بيولوجية مثيرة للاهتمام.

في الفصل الأول، قدمنا نظرة عامة ببيوغرافية توضح بالتفصيل الأهمية البيولوجية و العلاجية لمشتقات البيروول و البنزوديازيبين بشكل عام ومشتقات البيرولوبنزوديازيبين بشكل خاص. إستذكرنا الإمكانيات الدوائية لمختلف النوى الحلقية غير المتجانسة التي تمت دراستها وأبرزنا الأهمية التي تحتلها هذه الجزيئات في علم الأحياء كمضادات للإلتهابات، ومضادات للأورام، ومضادات للسرطان ... إلخ. كما إستعرضنا أهم الطرق النظرية المختلفة المعروفة في تحضير مركبات البيرولوبنزوديازيبين ومشتقاتها.

في الفصل الثاني، قمنا بإعداد مشتقات جديدة للبيرولوديازيبين (*Bis pyrrolo diazépine BPDz*) و البيس بيرولو بنزوديازيبين (*Bis pyrrolo benzodiazepine BPBDz*) ، تدور الإستراتيجية التركيبية المتبعة حول تفاعل البنزaldehid مع البيروول في اوساط مختلفة قاعدية و حمضية لتشكيل المركب الوسيطى ثنائي بيرو ميثان ومن تم تفاعل هذا الأخير مع حمض الأوكساليك لتشكيل البيرولو ديازيبين أو مع أورثو فينيلين ثنائي الأمين (*ortho phenylenediamine*) لتشكيل بيس بيرولو بنزوديازيبين (*Bis pyrrolobenzodiazepine*) . كما تمت دراسة طيفية لأطياف الأشعة تحت الحمراء لتحديد المجموعات الوظيفية للمنتجات المصنعة.

الفصل الثالث يجمع بين البروتوكولات التجريبية والخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المصنعة.

الآفاق

يمكن أيضاً إستكمال هذا العمل بدراسة النشاط البيولوجي والدوائي للمركبات المصنعة.

ملاحق



عملية الابانة (décantation)



ميزان حساس



عملية الترشيح تحت الفراغ



عملية الترشيح



جهاز قياس نقطة الانصهار

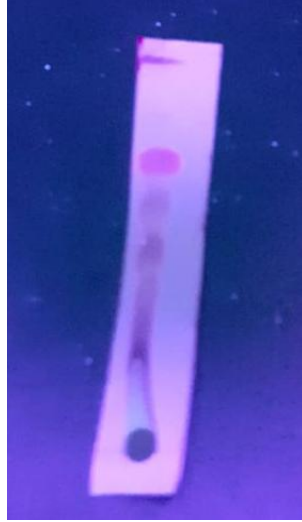


جهاز التبخير الدوراني



عملية الرج في حمام زيتي

CCM المركب N,N' ثنائي بيرو ميثان تحت
كاشف الأشعة فوق البنفسجيةCCM المركب 2,2' ثنائي بيرو ميثان تحت
كاشف الأشعة فوق البنفسجيةCCM المركب 2,2' PBDz تحت كاشف
الأشعة فوق البنفسجيةCCM المركب N,N' PBDz تحت كاشف
الأشعة فوق البنفسجية



CCM المركب ثنائي بيرولو بنزوديازبين
تحت كاشف الأشعة فوق البنفسجية