



جامعة الموصل
كلية العلوم

تشيد بعض مشتقات 4-أمينوانتيايرين وفعاليتها البيولوجية

أطروحة تقدم بها

جاسم علي عبدالله المعماري

الى

مجلس كلية العلوم في جامعة الموصل وهي جزء من متطلبات نيل

شهادة الدكتوراه فلسفة في اختصاص

علوم الكيمياء / كيمياء عضوية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

بديع علي احمد

الخلاصة

في هذا البحث، تم اختيار المركب 4-أمينوانتبيبايرين كمادة أولية أساسية لما له من أهمية بايولوجية وأهمية في مجالات عدة وخصوصا في الكيمياء العضوية لامتلاك تركيبه الكيميائي ثلاث مجاميع فعالة (CH_3 , $\text{C}=\text{O}$, NH_2) بإمكانها التحول أو الارتباط بمركبات أخرى، إذ تم تحضير أنواع مختلفة من المركبات بواسطة طرق مختلفة (التقليدية، الموجات فوق الصوتية، السحق والصهر) ويعد قسم من المركبات المحضرة كمركبات وسطية حضر منها عدد اخر من المشتقات الجديدة.

لقد صنفت المركبات المحضرة حسب تفاعلات المجاميع الفعالة، ففي التفاعل مع مجموعة الأمين تم الحصول على المركبات (S1-S24) من قواعد شف من خلال التفاعل مع مركبات أحادية الكربونيل (الديهيدات، كيتونات) أروماتية أو ثنائية الكربونيل كيتونات (أليفاتية أو أروماتية). تم تحويل قسم من قواعد شف الى مركبات حلقيه غير متجانسة عن طريق مفاعلتها مع [أزيد الصوديوم، الانهيدريدات (الفثاليك، السكسنيك والماليك)، الكلايسين وحامض الثايوكلايكوليك] لإعطاء المركبات (S25-S42). وفي هذا السياق تم الحصول على المركب بنزاميد ثنائي التعويض (S43) من تفاعل المركب (S1) من قواعد شف مع كلوريد البنزوايل.

وفي تفاعل آخر لمجموعة الأمين تم الحصول على مشتقات الاميدات والكوينولون (S44-S48) عن طريق التفاعل مع الانهيدريدات (الفثاليك، السكسنيك، والماليك)، الكيومارين و-7-هيدروكسي-4-مثيل كيومارين.

ولأن مجموعة الأمين مهمة في المجال العضوي فقد تم تحضير الاميدات (S49-S66) من خلال مفاعلتها مع بعض الحوامض العضوية الأحادية الكربونيل مثل (الخليك، الفورميك، ثلاثي فلوروالخليك، دايلوفيناك)، أنهيدريد الخليك ومع تولوين كلوريد السلفونيل لإعطاء الاميدات (S49-S53). ومن خلال التفاعل مع الحوامض ثنائية الكربونيل (اوكراليك، ادبييك، و فثاليك)، تم الحصول على الاميدات الثنائية (S54-S56). ومن المركبات المهمة التي تم الحصول عليها اميدات ثنائية الكربونيل المركبين (S57 و S58) الناتجة من تفاعل 4-أمينوانتبيبايرين مع اسيتواسيتات الاثيل وبنزوايل اسيتات الاثيل. وعند مفاعلة المركبين (S57 و S58) مع الالديهيدات الاروماتية والهيدرازين المائي تم الحصول على مشتقات البايرازولين (S59-S62)، ومع الالديهيدات الاروماتية واليوربا، الثايوريا او الكوانيدين هيدروكلوريد في تفاعل من نوع بيجينيلي لإعطاء مشتقات البيرميدين (S63-S66) باستخدام الموجات فوق الصوتية. ومن تفاعل المركبين (S49 و S50) مع الهيدرازين المائي تم الحصول على مشتقي الترايزين للأمينوانتبيبايرين (S67 و S68). ومن تفاعل 4-امينوانتبيبايرين مع الهيدرازين المائي بوجود CS_2 بواسطة الموجات فوق الصوتية تم الحصول على مشتق الترايزين ثايون (S69).

ومن المركبات الأخرى التي تم الحصول عليها أستر الكارباميت ومشتق الامين الثانوي للامينوانتي بايرين المركبين (S70 و S71) عن طريق تفاعل 4-أمينوانتبيبايرين مع كلوروفورمات الاثيل و 2-كلورواسيتوفينون على التوالي، كما تم الحصول على مشتق الحامض الأميني سيستين (S72) من

خلال التفاعل مع الحامض الأميني سيستين بوجود الايثانول المطلق كمذيب. وقد تم تحضير مشتق جديد (S73) للاندول من تفاعل 3-فورميل اندول مع كلورواسيتات الاثيل في الاسيتون كمذيب و K_2CO_3 اللامائية كحفاز, وبتكاثف المركب (S73) مع 4-أمينوانتيايرين أعطى قاعدة شف جديدة بشكل استر المركب (S74), هذا المركب تم تحويله الى الاسيتوهيدرازيد (S75) بواسطة التفاعل مع الهيدرازين المائي. المركب (S75) تمت مفاعله مع الاسيتايل اسيتون, اسيتواسيتات الاثيل, انهيدريد الفثاليك والبنزالديهد ليعطي مشتقات جديدة من البايرازول, البايرازولون, الفثالازين والبنزايلايدين اسيتوهيدرازيد المركبات (S76-S79) على التوالي.

من جهة اخرى تم تحويل مجموعة الأمين ل4-أمينوانتيايرين الى ملح الديازونيوم الذي تمت مفاعله مع بيتا-نفثول, ومركبات ثنائية الكربونيل (الهكسان دايون الحلقي, البنزوايل اسيتون, أسيتواسيتات الاثيل وبنزوايل أسيتات الاثيل) بوجود خلات الصوديوم لإعطاء المركبات (S80-S84). فمن خلال تكاثف المركب (S82) مع الهيدرازين أو 4-أمينوانتيايرين أعطى المركبين (S85 و S86) على التوالي. ومن تفاعل المركبين (S83 و S84) مع الهيدرازين والفنيل هيدرازين عن طريق الموجات فوق الصوتية تم الحصول على مشتقات أزينيل البايرازولون للأمينوانتيايرين المركبات (S87-S90).

ومن خلال التفاعل مع مجموعة الكربونيل ل4-أمينوانتيايرين تم الحصول على مشتق الثايون المركب (S91) من خلال تفاعل 4-أمينوانتيايرين مع P_2S_5 أو كاشف لويسون, كما تم الحصول على قواعد شف من نوع آخر (S92-S97) بواسطة تفاعل 4-أمينوانتيايرين مع مركبات ثنائية الامين (ثايوريا, اورثو-فنيلين ثنائي الأمين أو بارا-فنيلين ثنائي الامين) في الايثانول المطلق كمذيب بوجود K_2CO_3 اللامائية كحفاز لإعطاء المركبات (S92-S94) وعند تفاعل 4-أمينوانتيايرين مع مركبات ثنائية الأمين أليفاتية (هكسان ثنائي الأمين, أثيلين ثنائي الأمين, 1,2- أو 1,3-ثنائي أمينوبروبان) أعطى المركبات (S95-S97) التي تم تحضيرها بالطرق المباشرة (العادية وفوق الصوتية) أو بالطريقة غير المباشرة عن طريق مفاعلة المركبات ثنائية الأمين الأليفاتية مع المركب (S91). عند تفاعل المركب (S93) مع الفا-مثيل سينمالديهد تم الحصول على رباعي الامين المركب (S98) والذي يشبه المركبين (S99 و S100) اللذين حضرا من تفاعل المركبين (S2 و S3) مع 4-نيتروراوورثوفنيلين ثنائي الأمين.

كما تمت مفاعلة 4-أمينوانتيايرين مع الهيدرازين والفنيل هيدرازين لإعطاء المركبين (S101-S102), هذه المركبات عند تفاعلها مع 4-كلوروبنزالديهد أعطت النواتج (S103 و S104). وقد تم الحصول على مشتق الاوكزيم ل4-أمينوانتيايرين (S105) من خلال التفاعل مع هيدروكسيل امين هيدروكلوريد والذي تم اختزاله بواسطة $Al/NiCl_2 \cdot 6H_2O$ كحفاز ورباعي هيدروفيوران كمذيب ليعطي بايرازول ثنائي الأمين (S106). وعند مفاعلة الأخير مع الثنائي اسيتيل أعطى ناتجا ذا حلقتين مندمجتين غير متجانستين هو مشتق البايرازين للأمينوانتيايرين (S107).

وفي تفاعل مجموعة المثلل ل-4-أمينوأنتيبايرين تم الحصول على مشتق الحامض الكربوكسيلي (S108) عن طريق أكسدة 4-أمينوأنتيبايرين بعوامل مؤكسدة KMnO_4 أو حامض النتريك، الذي تم تحويله الى أستر الحامض (S109) من خلال تفاعله مع الميثانول بوجود قطرات من حامض الكبريتيك. تم التثبت من الصيغ التركيبية للمركبات المحضرة بالطرق الفيزيائية والطرق الطيفية المختلفة (UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $^{19}\text{F-NMR}$, GC-Mass و HRMS). فضلا عن التحليل الدقيق للعناصر C, H, N, S. كما تم استخدام قياس طيف X-ray للحصول على التركيب الفراغي لأحد المركبات المحضرة (S6) لإثبات صحة الصيغة التركيبية. وأخيرا تم إجراء اختبار الفعالية البايولوجية (تقييم حيوي أولي) لعدد من المركبات المحضرة وأظهرت جميع أنواع البكتريا مقاومة تجاه بعض المركبات التي تم اختيارها الا ان العدد القليل من هذه المركبات اظهر فعالية جيدة تجاهها.

**University of Mosul
College of Science**



**Synthesis of Some 4-Aminpantipyrine
Derivatives and Their Biological
Activity**

A Thesis submitted

By

Jasim Ali Abdullah AL-Meamary

To

**The council of the college of science University of Mosul In Partial
Fulfillment of the Requirements for the Degree of
DOCTOR OF PHILOSOPHY**

In

Chemistry/ Organic Chemistry

Supervised by

Prof. Dr. Badie Ali Ahmed

2017 A.D

1438 A.H

Abstract

In this work, 4-Aminoantipyrine was selected as a key scaffold to synthesize various derivatives using conventional, green approaches including solvent free grinding, fusion and ultrasonic techniques. This is because 4-AAP possesses three functional groups (NH_2 , $\text{C}=\text{O}$ and CH_3) which can be actively reacted and converted to different derivatives.

In this thesis, the synthesized compounds are classified according to the reactions of these three functional groups.

Reactions of Amino group:

Compounds (S1-S24) of Schiff bases were prepared via the reaction of 4-AAP with either mono carbonyl aromatic aldehydes and ketones or dicarbonyl aliphatic or aromatic ketones. Some of these Schiff bases were converted to heterocyclic compounds (S25-S42) through reactions with sodium azide, (phthalic, succinic and maleic) anhydrides, glycine, and thioglycolic acid. Furthermore and in this sequence, disubstituted benzamide (S43) was prepared from the reaction of Schiff bases (S1) with benzoylchloride.

In the other reaction for amino group the imides (S44-S46) and quinolinones (S47 and S48) derivatives were synthesized by the reactions of 4-AAP with (phthalic, succinic, maleic) anhydrides, coumarin and 7-hydroxy-4-methylcoumarin.

On the other hand, when 4-AAP reacted with mono carbonyl organic acids (acetic, formic, trifluoroacetic and diclofenac), acetic anhydride and with 4-tolylsulfonylchloride, amides (S49-S53) were afforded. Diamides (S54-S56) were resulted from the reaction of 4-AAP with dicarbonyl acids (oxalic, adipic and phthalic). The action of ethylacetoacetate and ethylbenzoylacetate with 4-AAP gave amides (S57 and S58) respectively.

Reaction of amides (S57 and S58) with aromatic aldehydes and hydrazine hydrate gave four new pyrozoline derivatives (S59- S62), while reaction of amides (S57 and S58) with 3-formylindole and urea, thiourea or guanidine

hydrochloride under Biginelli condition using Ultrasound irradiation afforded four new pyrimidine derivatives (S63-S66).

Reaction of compounds (S49 and S50) with hydrazine hydrate afforded triazine derivatives (S67 and S68) respectively, Whereas reaction of 4-AAP with the same reagent in the presence CS₂ under Ultrasound irradiation afforded triazinethione (S69).

When 4-AAP allowed to react with ethylchloroformate, it gives carbamate ester derivative (S70), and when 4-AAP reacted with 2-chloroacetophenone, it gives secondary amine derivative (S71). Reaction of cysteine with 4-AAP gave compound (S72).

On the other hand, the prepared indole derivative (S73) was condensed with 4-AAP to afforded new Schiff base (74) which then converted to acetohydrazide (S75) by the reaction with hydrazine hydrate. Compound (S75) was reacted with acetylacetone, ethylacetoacetate, phthalic anhydride and benzaldehyde to give new derivatives of pyrazol, pyrazolone, phthalazine and benzylidene acetohydrazide derivatives (S76-S79) respectively.

Finally, The amino group of 4-AAP was converted to diazonium salt which was reacted with β -naphthol, dicarbonyl compounds (1,3-cyclohexanedione, benzoylacetone, ethylacetoacetate and ethylbenzoylacetate) in the presence sodium acetate to give compounds (S80-S84). compound (S82) when condensed with hydrazine hydrate or 4-AAP afforded two products (S85 and S86). Azenyl pyrazolone derivatives of 4-AAP (S87-S90) were prepared via reaction of compounds (S83 and S84) with hydrazine and phenylhydrazine under ultrasound irradiation.

Reactions of carbonyl group of 4-AAP: the thione derivative (S91) as an intermediate product was prepared via the reaction of 4-AAP with P₂S₅ or Lawesson's reagent, the other types of Schiff bases (S92-S97) have been prepared by reaction of 4-AAP with diamine compounds such as (thiourea, *o*-phenylene diamine or *p*-phenylenediamine) to give (S92-S94) and with (cyclohexanediamine, ethylenediamine and 1,3-diaminopropane) to give

compounds (S95-S97). When compound (S93) reacted with α - methylcinnamaldehyde tetra imine compound (S98) was afforded which was similar to both compounds (S99 and S100) in the reaction of (S2 and S3) with 4-nitrophenylenediamine.

4-AAP was reacted with hydrazine and phenylhydrazine to give (S101 and S102). When these compounds when treated with *p*-chlorobenzaldehyde products (S103 and S104) were obtained. Oxime derivative (S105) of 4-AAP was prepared by the reaction with hydroxylamine hydrochloride, which is then reduced by Al/ NiCl₂.6H₂O as a catalyst and tetrahydrofuran as a solvent to give pyrazole diamine (S106). When reacted (S106) with diacetyl, it gives pyrazine derivative (S107).

In the reaction of methyl group: The carboxylic acid derivative (S108) of 4-AAP was prepared via oxidation of 4-AAP by oxidizing agents such as KMnO₄ or nitric acid. Compound (S108) was esterified to give (S109).

The structure of all the synthesized compounds have been approved by means of the available physical and various spectral measurements (IR, UV, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹⁹F-NMR, GC- Mass, HRMS and (C, H, N)). X-ray spectrum of compound (S6) was measured too.

Finally, some of the synthesized compounds were screened for their antibacterial activities. The results showed that all bacterial types resisted some of the selected compounds, but few selected compounds showed good activity against all types.