جامعة الموصل

كلية العلوم

# تحضير بعض مشتقات الايبوبروفين المهمة

زهراء مؤيد عمر عبدالله

رسالة ماجستير

في الكيمياء العضوية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتورة

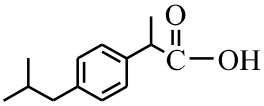
كوثر حسين يوسف النعيمي

1433هـ

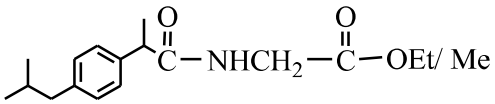
2012 م

# الخلاصة

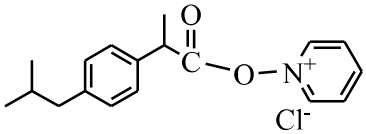

يتضمن موضوع الرسالة تحضير عدد من مشتقات احد الادوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (NSAIDs) وهو 2-(4-isobutyl phenyl)propanoic acid (الايبوبروفين $A_1$):



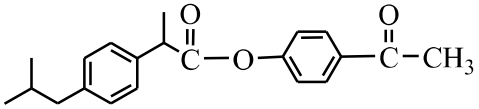
بادخاله في العديد من التفاعلات فقد فوعل ابتداءا مع كلوريد الثايونيل للحصول على 2-(4-isobutyl phenyl) propanoyl chloride الذي استخدم في تحضير الاسترين Ethyl/methyl N-[2-(4-isobutylphenyl)propanoyl] glycinate [$A_{6,7}$]



وذلك بمعاملة كلوريد الحامض مع كلايسينات الاثيل او المثيل المحضرة انيا او معاملة كلوريد الحامض مع بريدين N–اوكسايد لتكوين الاستر المقابل:



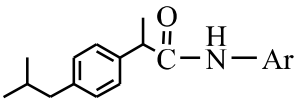
الذي يتفاعل مع اثيل كلايسين هيدروكلوريد بوجود ثلاثي اثيل امين وباستخدام البريدين الجاف او الكلوروفورم الجاف بوصفهما مذيبان عبر تفاعل تعويض نيوكليوفيلي, فضلا عن معاملة كلوريد الحامض مع 4–هيدروكسي اسيتوفينون وبوجود البريدين الجاف لتكوين الاستر 4-acetyl phenyl-2-(4-isobutylphenyl) propanoate [$A_8$]



حضرت الاميدات N-[N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycyl]substituted amines[$A_{9\text{-}17}$]

من خلال تفاعل احد الاسترين [$A_{6,7}$] مع الامينات الاروماتية الاولية وباستخدام الايثانول المطلق مذيبا بالاضافة الى تحضير الاميدات

N-[(2-(4-isobutyl phenyl) propanoyl)] substituted amines[$A_{18\text{-}26}$] الناتجة من معاملة كلوريد الحامض مع الامينات الاروماتية الاولية وبوجود البريدين الجاف:

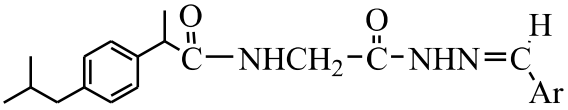


حيث استخدمت الامينات الاروماتية الاتية

4-aminoantipyrene, 2/4-aminopyridine, 2-amino-3-methyl/5-nitropyridine, sulfathiazole, luminal, 4-/3-aminoacetophenone

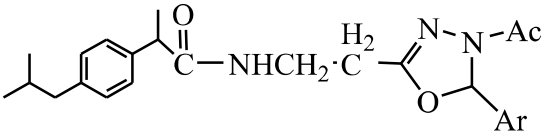
كما تم الحصول على الهيدرازيد N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl) glycine hydrazide [$A_{27}$] من تفاعل احد الاسترين [$A_{6,7}$] مع الهيدرازين المائي (98%) باستخدام الايثانول المطلق, الذي حول الى الهيدرازونات المقابلة [$A_{28-32}$] بتفاعل تكثيفي مع الالديهايدات

2-nitrobenzaldehyde, 4-methoxy benzaldehyde, N-methyl-2-pyrrol carboxal - dehyde, 4-chlorobenzaldehyde, indol-3-carboxaldehyde

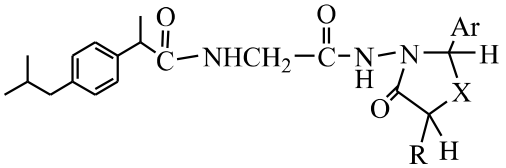


ادخلت الهيدرازونات الناتجة في مسارين من التفاعلات: تتضمن المسار الاول معاملة المركبات [$A_{28-30}$] مع انهيدريد الخليك للحصول على

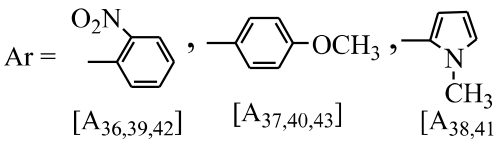
2-[2-(4-isobutylphenyl) propaneo amido methyl]-4-acetyl-4,5-dihydro-5-aryl-1,3,4-oxadiazole [$A_{33-35}$]



اما المسار الثاني فيتضمن تحويل الهيدرازونات [$A_{28-30}$] الى الثايازولدينات او الاوكسازولدينات عن طريق مفاعلتهم مع حامض الثايوكلايكوليك, الثايولاكتيك او اللاكتيك بوجود كلوريد الخارصين الجاف وثنائي مثيل فورماميد مذيبا:



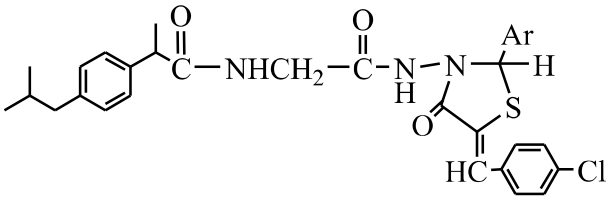
X= S, R= H, [$A_{36-38}$], R=$CH_3$ [$A_{39-41}$]
X= O, R=$CH_3$ [$A_{42-44}$]



[$A_{36,39,42}$] [$A_{37,40,43}$] [$A_{38,41,44}$]

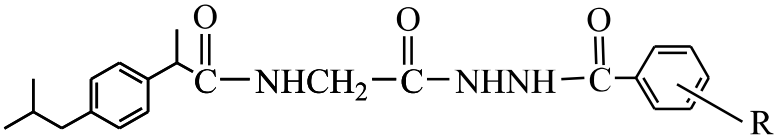
وعند مفاعلة الثايازولدينات [$A_{36-38}$] مع 4–كلوروبنزالديهايد بوجود خلات الصوديوم وحامض الخليك الثلجي ادى ذلك الى تكوين

3-[N-(2-(4-isobutylphenyl)propanamido)-N-acetamido)]-2-aryl-5-(4-chlorobenzal)]Thiazolidine-4-one [$A_{45-47}$]

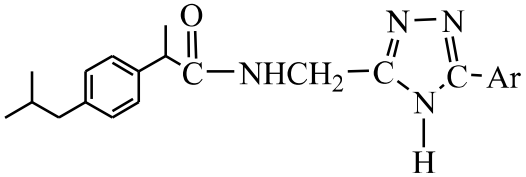


وتمت مفاعلة الهيدرازيد [$A_{27}$] مع كلوريدات الاحماض الكاربوكسيلية 3/4-

nitrobenzoylchloride, 2,4-dichlorobenzoylchloride وباستخدام البريدين الجاف امكن الحصول على معوضات الهيدرازين N-[N-(2-(4-isobutylphenyl) propanoyl) glycyl]-N-substituted benzoyl hydrazine [$A_{48-50}$]

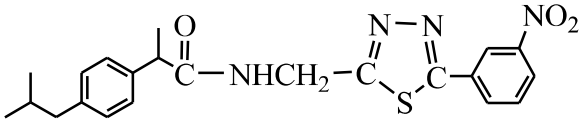


ومن حولقة المركبين [$A_{48,50}$] بمعاملتهما مع خلات الامونيوم في الايثانول المطلق ينتج 5-[N-(2 -(4-isobutyl phenyl) propanoyl) glycyl ]-2- [(3-nitro phenyl /2,4-dichlorophenyl)]-1,3,4-Triazole [$A_{51,52}$]



اما تفاعل المركب [$A_{48}$] مع خماسي كبريتيد الفسفور بالزايلين الجاف ينتج 2-

[N-(2 -(4-isobutyl phenyl) propanoyl) glycyl ]-5- [(3-nitro phenyl)-1,3,4-Thiadiazole [$A_{53}$]



تم اثبات الصيغ التركيبية للمركبات المحضرة والمذكورة انفا من خلال قياس بعض الخواص الفيزيائية فضلا عن اجراء القياسات الطيفية المتوفرة مثل طيف الاشعة تحت الحمراء وطيف الاشعة فوق البنفسجية وقياس طيف الرنين النووي المغناطيسي لبعض من المركبات المحضرة بالاضافة الى اجراء بعض الكشوفات المختبرية الكلاسيكية على بعض المركبات المحضرة.

# *Summary*

This thesis is concerned with the synthesis of some derivatives of 2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid, known as (Ibuprofen $A_1$) which is a member of a wide group called non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by introducing in many reactions , firstly reaction with thionyl chloride to obtain 2-(4-isobutylphenyl)propanoyl chloride which is used to synthesize ester derivatives ethyl/methyl-N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycinate [$A_{6,7}$] by treating acid chloride with ethyl/methyl glycinate that is freshly prepared or treating acid chloride with pyridine-N-oxide to form corresponding ester.

Then reacted with ethyl glycine hydrochloride in presence of triethylamine , as well as treatment of acid chloride with 4-hydroxy acetophenone to form 4-acetyl phenyl-2-(4-isobutylphenyl) propanoate [$A_8$].

The amides N-[N-(2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycyl] substituted amines [$A_{9-17}$] were synthesized through the reaction of either ester [$A_{6,7}$] with primary aromatic amines in addition to preparing amides N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl) substituted amines [$A_{18-26}$] were obtained from treating acid chloride with primary aromatic amines namely:

4-amino antipyrene, 2/4-amino pyridine, 2-amino-3-methyl/5-nitropyridine. Sulfathiazole, luminal and 4-/3-amino acetophenone.

The hydrazide N-[2-(4-isobutylphenyl)propanoyl] glycine hydrazide [$A_{27}$] is obtained from reaction esters [$A_{6,7}$] with hydrazine hydrate (98%), followed by their conversion to corresponding hydrazones [$A_{28-32}$] through the condensation reaction with 2-nitro benzaldehyde, 4-methoxy benzaldehyde, N-methyl-2-pyrrol carboxal -dehyde, 4-chlorobenzaldehyde and indol-3-carboxadehyde.

These hydrazones underwent two routes of reactions, the first route was involved treating compounds [$A_{28-30}$] with acetic anhydride to obtain 2-[2-(4-isobutylphenyl)propanoamido methyl]-4-acetyl-4,5-dihydro-5-aryl-1,3,4-oxadiazole [$A_{33-35}$]. And the second route had involved conversion of hydrazones [$A_{28-30}$] to thiazolidines or oxazolidines via reaction with

thioglycolic, thiolactic or lactic acid in dimethyl formamide in presence of dry zinc chloride.

The reaction of thiazolidines [$A_{36-38}$] with 4-chlorobenzaldehyde in presence of sodium acetate and glacial acetic acid lead to the formation of 3-[N-(2-(4-isobutylphenyl)propanamido-N-acetamido)]-2-aryl-5-(4-chloro benzal)] thiazolidine-4-one [$A_{45-47}$].

The hydrazide [$A_{27}$] was used in the reaction with carboxylic acid chloride such as 3/4-nitrobenzoyl chloride, 2,4-dichlorobenzoyl chloride in dry pyridine to prepare substituted hydrazine N-[N-(2-(4-isobutylphenyl) propanoyl)glycyl]-N-substituted benzoyl hydrazine [$A_{48-50}$], Followed by cyclyzation of [$A_{48,50}$] by treating with ammonium acetate in absolute ethanol to form 5-[N-2-(4-isobutylphenyl) propanoyl) glycyl]-2-[(3-nitrophenyl /2,4-dichlorophenyl) ]-1,3,4- triazole [$A_{51,52}$] or reaction of [$A_{48}$] with phosphours penta sulfide in dry xylene to obtain 2-[N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycyl]-5-(3-nitrophenyl)1,3,4-thiadiazole [$A_{53}$].

The structural formulas of the synthesized compounds were characterized and identified by using the physical properties and spectral data such as IR and UV spectra and NMR-spectra for some prepared compounds, as well as by performing some systematic identification to the functional groups.

University of Mosul
College of Science

# SYNTHESIS OF SOME IMPORTANT IBUPROFEN DERIVATIVES

**Zahraa Muayyad Omer Abdullah**

**M.Sc. Thesis**
**in Organic Chemistry**

**Supervised by**
**Ass. Proff. Dr.**

**Kawther Hussain Yousif Al-Naimi**

**2012 A.C.** **1433 A.H.**