



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

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي
بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ
﴿19﴾

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة النمل الآية (19)

إقرار المشرف

أقر أنّ إعداد هذه الرسالة قد جرى تحت إشرافي في قسم الكيمياء / كلية العلوم / جامعة الموصل، وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في الكيمياء.

التوقيع :

المشرف: أ.م.د.كوثر حسين يوسف النعيمي

التاريخ: / / 2012

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أنّ هذه الرسالة الموسومة بـ " تحضير عدد من مشتقات الايبوبروفين ذات الفعالية البايولوجية المتوقعة" قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية، وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع :

الاسم: أ.م.د. محمد جواد حبيب البدراني

التاريخ: / / 2012

إقرار رئيس لجنة الدراسات العليا

بناء على التوصيتين اللتين قدمهما المشرف والمقوم اللغوي، أشرح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع :

الاسم: أ.د. عدنان عثمان عمر

التاريخ: / / 2012

إقرار رئيس القسم

بناء على التوصية التي قدمها رئيس لجنة الدراسات العليا، أشرح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع :

الاسم: أ.م.د. عامر ذنون عبد الرحمن الطائي

التاريخ: / / 2012

شكر وتقدير

صدق الله الذي علم بالقلم , علم الإنسان مالم يعلم, حمدا يوافي نعمه
ويكافئ مزيده, والصلاة والسلام على خير خلقه محمد المبعوث إلى خير الأمم
وعلى اله وصحبه مفاتيح الحكم ومصابيح الظلم وبعد:

لايسعني وأنا انهي الكلمات الأخيرة من كتابة رسالتي هذه إلا أن أتوجه
بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أستاذتي الفاضلة الدكتورة كوثر حسين النعيمي
التي لم تبخل بنصيحة أو جهد في أي وقت أو أي مطلب وكانت نبراس دعم
وتشجيع مؤثرين, جزاها الله عني خير الجزاء ووقفها في سبيل العلم والمعرفة.

كما أقدم شكري وتقديري إلى عمادة كلية العلوم و رئاسة ومنتسبي قسم
الكيمياء, والى كل من له اسهامة ولو كانت صغيرة في جهدي هذا.

ولايفوتني أن ابدي جزيل الشكر والامتنان إلى الدكتور محمد جواد حبيب
البدراني لتقويمه الرسالة لغويا.

وان لساني ليعجز عن تقديم شكري وامتناني العميقين إلى نبع الخير والحكمة
والشمعة التي أنارت طريقي نحو النجاح والدي الحبيب.....رحمه الله واسكنه
فسيح جناته, والى التي زرعت الأمل في نفسي, وتمنيت أن أكون لها ريشة من
جناح الذل.....والدتي الغالية.

واهدي ثمرة جهدي إلى روح أخي الشاب الحبيب الذي وافاه الأجل خلال
فترة دراستي....رحمه الله واسكنه فسيح جناته.

وأقدم بكل الشكر والاحترام إلى زوجي لما وفره لي من أسباب النجاح فجزاه
الله عني كل خير, والى الزهور التي تلتف حولي أحبتي رفاق عمري
المديد....إفراد أسرتي الأعزاء.

" اللهم علمنا ما ينفعنا وانفعنا بما علمتنا وزدنا علما "

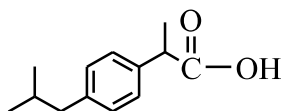
زهراء



الخلاصة

يتضمن موضوع الرسالة تحضير عدد من مشتقات احد الادوية غير الستيرويدية المضادة

للالتهابات (NSAIDs) وهو 2-(4-isobutyl phenyl)propanoic acid (الايوبروفين A₁):



بادخاله في العديد من التفاعلات فقد فوعل ابتداءا مع كلوريد الثايونيل للحصول على 2-

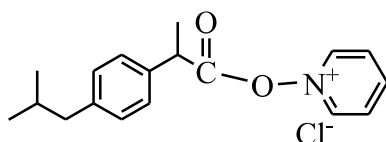
(4-isobutyl phenyl) propanoyl chloride الذي استخدم في تحضير الاسترين

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:



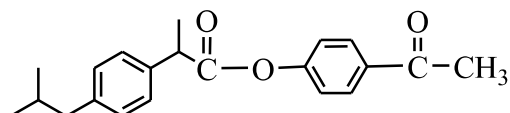
الذي يتفاعل مع اثيل كلايسين هيدروكلوريد بوجود ثلاثي اثيل امين وباستخدام البريدين الجاف

او الكلوروفورم الجاف بوصفهما مذيبان عبر تفاعل تعويض نيوكليوفيلي, فضلا عن معاملة كلوريد

الحامض مع 4-هيدروكسي اسيتوفينون وبوجود البريدين الجاف لتكوين الاستر

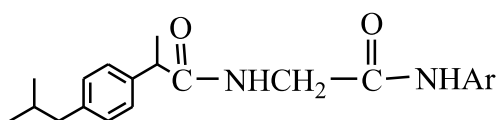
4-acetyl

phenyl-2-(4-isobutylphenyl) propanoate [A₈]



حضرت الاميدات N-[N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycyl]substituted

amines[A₉₋₁₇]

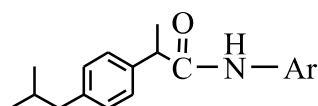


من خلال تفاعل احد الاسترين [A_{6,7}] مع الامينات الاروماتية الاولية وباستخدام الايثانول المطلق

مذيبا بالاضافة الى تحضير الاميدات

N-[(2-(4-isobutyl phenyl) propanoyl)] substituted amines[A₁₈₋₂₆] 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

N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl) glycine الهيدرازيد على الحصول

hydrazide [A₂₇] من تفاعل احد الاسترين [A_{6,7}] مع الهيدرازين المائي (98%) باستخدام

الايتانول المطلق, الذي حول الى الهيدرازونات المقابلة [A₂₈₋₃₂] بتفاعل تكثيفي مع الالديهيدات

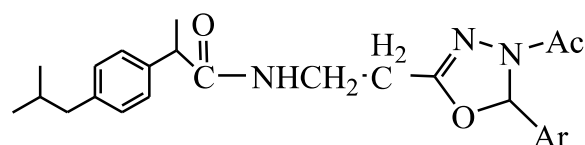
2-nitrobenzaldehyde, 4-methoxy benzaldehyde, N-methyl-2-pyrrol carboxal - dehyde, 4-chlorobenzaldehyde, indol-3-carboxaldehyde



ادخلت الهيدرازونات الناتجة في مسارين من التفاعلات: تتضمن المسار الاول معاملة

المركبات [A₂₈₋₃₀] مع انهيدريد الخليك للحصول على

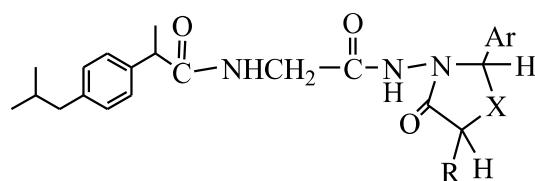
2-[2-(4-isobutylphenyl) propano amido methyl]-4-acetyl-4,5-dihydro-5-aryl-1,3,4-oxadiazole [A₃₃₋₃₅]



اما المسار الثاني فيتضمن تحويل الهيدرازونات [A₂₈₋₃₀] الى الثيازولدينات او

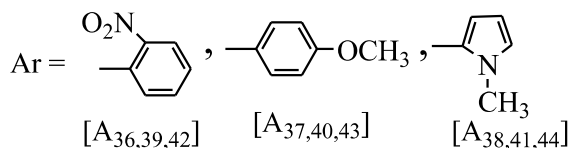
الاوكسازولدينات عن طريق مفاعلتهم مع حامض الثايوكلايكوليك, الثايولاكتيك او اللاكتيك بوجود

كلوريد الخارصين الجاف وثنائي مثيل فورماميد مذيبا:



X= S, R= H, [A₃₆₋₃₈], R=CH₃ [A₃₉₋₄₁]

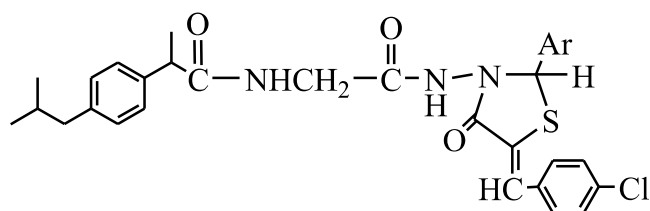
X= O, R=CH₃ [A₄₂₋₄₄]



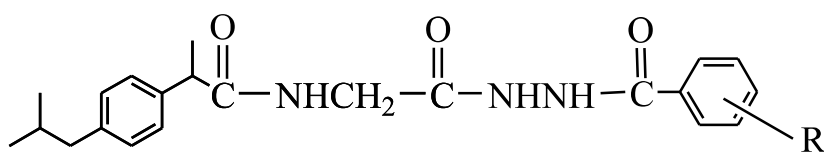
وعند مفاعلة الثيازولدينات [A₃₆₋₃₈] مع 4-كلوروبنزالديهيد بوجود خلات الصوديوم

وحامض الخليك الثلجي ادى ذلك الى تكوين

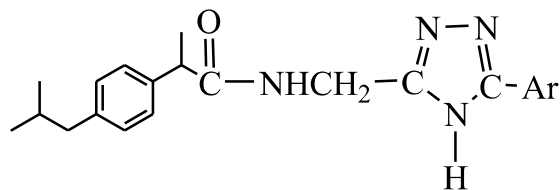
3-[N-(2-(4-isobutylphenyl)propanamido)-N-acetamido]-2-aryl-5-(4-chlorobenzal)]Thiazolidine-4-one [A₄₅₋₄₇]



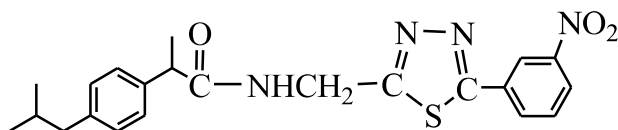
3/4- وتمت مفاعلة الهيدرازيد [A₂₇] مع كلوريدات الاحماض الكاربوكسيلية
 nitrobenzoylchloride, 2,4-dichlorobenzoylchloride وباستخدام البريدين الجاف امكن
 الحصول على معوضات الهيدرازين N-[N-(2-(4-isobutylphenyl) propanoyl) glycyl]-N-
 substituted benzoyl hydrazine [A₄₈₋₅₀]



ومن حولقة المركبين [A_{48,50}] بمعاملتها 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}]



2- اما تفاعل المركب [A₄₈] مع خماسي كبريتيد الفسفور بالزايلين الجاف ينتج
 [N-(2-(4-isobutyl phenyl) propanoyl) glycyl]-5- [(3-nitro phenyl)-1,3,4-
 Thiadiazole [A₅₃]



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.

قائمة المحتويات

الصفحة	الموضوع
	الخلاصة
	قائمة المحتويات
	قائمة الجداول
	قائمة الأشكال
	قائمة المختصرات
الفصل الأول: المقدمة	
1	1.1 مضادات الالتهاب غير الستيرويدية
2	2.1 الأيبوبروفين Ibuprofen
6	3.1 الاسترات Esters
10	4.1 الأميدات Amides
12	5.1 الهيدرازيدات Hydrazides
15	6.1 الهيدرازونات Hydrazones
18	7.1 الأوكسادايازولات Oxadiazoles
21	8.1 التريازولات Triazoles
23	9.1 الثيازولدينات Thiazolidines
25	10.1 الأوكسازولدينات Oxazolidines
27	الهدف من البحث Aim of the research
28	Scheme (1)
29	Scheme (2)
الفصل الثاني: الجزء العملي	
30	1.2 المواد الكيماوية المستخدمة
30	1.1.2 المواد الكيماوية
31	2.2 طرائق تحضير المركبات
31	1.2.2 تحضير Ethyl glycinate hydrochloride [A ₂]
31	2.2.2 تحضير Ethyl/ methyl glycinate [A _{4,5}]

الصفحة	الموضوع
31	Ethyl/ methyl –N-(2-(4-isobutylphenyl) propanoyl) glycinate[A _{6,7}] 3.2.2 تحضير
31	1.3.2.2 الطريقة الاولى.
32	2.3.2.2 الطريقة الثانية
33	4-Acetyl phenyl-(2-(4-isobutylphenyl)propanoate [A ₈] 4.2.2 تحضير
33	N-(N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycyl)substituted amines [A ₉₋₁₇] 5.2.2 تحضير
34	N-(N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)substituted amines[A ₁₈₋₂₆] 6.2.2 تحضير
36	N-(N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycine hydrazide [A ₂₇] 7.2.2 تحضير
36	Arylidine-N-[2-(4-isobutylphenyl)propanoyl glycyl]hydrazine [A ₂₈₋₃₂] 8.2.2 تحضير
37	2-[2-4-isobutylphenyl)propanamido methyl]-4-acetyl-4,5-dihydro-5-aryl-1,3,4-oxadiazole[A ₃₃₋₃₅] 9.2.2 تحضير
38	3-[N-[2-(4-isobutylphenyl)propanamido-N-acetamido]]- 2-aryl-5H/methylthiazolidine/oxazolidine-4-one [A ₃₆₋₄₄] 10.2.2 تحضير
39	3-[N-[2-(4-isobutylphenyl)propanamido-N-acetamido]] -2-aryl-5-(4-chlorobenzal)thiazolidine -4-one [A ₄₅₋₄₇] 11.2.2 تحضير
39	N-[N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycyl]-N-sub-benzo -ylhy drazine [A ₄₈₋₅₀] 12.2.2 تحضير
40	5-[N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycyl]-3-[(3-تحضير 13.2.2 nitrophenyl/ (2-4-dichlorophenyl)-1,2,4-triazoles.[A ₅₁₋₅₂]
41	2-[N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycyl]-5-(3-تحضير 14.2.2 nitrophenyl) -1,2,4-thiadiazole.[A ₅₃]
الفصل الثالث : النتائج والمناقشة	
42	Ethyl glycinate hydrochloride [A ₂] 2.3 تحضير
42	Ethyl / Methyl glycinate [A _{4,5}] 3.3 تحضير
43	Ethyl / Methyl-N-(2-(4-isobutyl phenyl) propanoyl) glycinate [A _{6,7}] 4.3 تحضير
43	1.4.3 الطريقة الاولى
44	2.4.3 الطريقة الثانية

الصفحة	الموضوع
47	4-Aceyl phenyl -2-(4-isobutylphenyl)propanoate [A ₈] تحضير 5.3
49	N-(N-(2-(4-isobutylphenyl) propanoyl) glycy) substituted amines [A ₉₋₁₇] تحضير 6.3
52	N-(2-(4-isobutylphenyl) propanoyl) substituted amines [A ₁₈₋₂₆] تحضير 7.3
55	N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycine hydrazide [A ₂₇] تحضير 8.3
57	Arylidine-N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycy hydrazine [A ₂₈₋₃₂] تحضير 9.3
61	2-[2-(4-isobutylphenyl) propanamido methyl (4-acetyl-4,5-dihydro-5-aryl-1,3,4-oxadiazole [A ₃₃₋₃₅] تحضير 10.3
63	3-[N-[2-(4-isobutyl phenyl) propanamido-N-acetamido]]-2-aryl-5H/methylthiazolidine/ Oxazolididine-4-one [A ₃₆₋₄₄] تحضير 11.3
66	3-[N-[2-(4-isobutyl phenyl) propanamido-N-acetamido]]-2-aryl-5-(4-chlorobenzal) thiazolidine-4-one [A ₄₅₋₄₇] تحضير 12.3
69	N-[N-[2-(4-isobutyl phenyl) propanoyl glycy]-N-subst.benzoyl hydrazine [A ₄₈₋₅₀] تحضير 13.3
71	5-[N-[2-(4-isobutyl phenyl) propanoyl glycy]-3-[(3-nitrophenyl)/(2-4-dichlorophenyl)]-1,2,4-triazoles [A _{51,52}] تحضير 14.3
72	2-[N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycy]-5-(3-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol [A ₅₃] تحضير 15.3
94	المصادر

قائمة الجداول

الصفحة	العنوان
34	الجدول (1): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A ₉₋₁₇]
35	الجدول (2): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A ₁₈₋₂₆]
37	الجدول (3): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A ₂₈₋₃₂].
37	الجدول (4): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A ₃₃₋₃₅]
38	الجدول (5): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A ₃₆₋₄₄]
39	الجدول (6): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A ₄₅₋₄₇].
40	الجدول (7): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A ₄₈₋₅₀].
40	الجدول (8): يوضح بعض الخصائص الفيزيائية للمركبين [A _{51,52}].
47	الجدول (9): المعلومات الطيفية [UV., IR] للمركبين [A _{6,7}]
52-51	الجدول (10): المعلومات الطيفية [UV., IR] للمركبات [A ₉₋₁₇]
54	الجدول (11): المعلومات الطيفية [UV, IR] للمركبات [A ₁₈₋₂₆]
59	الجدول (12): المعلومات الطيفية [UV., IR] للهيدرازونات [A ₂₈₋₃₂]
60	جدول (1-13): المعلومات الطيفية [¹ H-NMR] للمركبات [A ₂₈₋₃₀]
60	جدول (2-13): المعلومات الطيفية [¹³ C-NMR] للمركبات [A ₂₈₋₃₀]
62	جدول (14): المعلومات الطيفية [UV., I.R] للاوكسادايازولات [A ₃₃₋₃₅]
65	الجدول (15): المعلومات الطيفية (U.V, I.R) للمركبات [A ₃₆₋₄₄]
68	الجدول (16): المعلومات الطيفية (U.V, I.R) للمركبات [A ₄₅₋₄₇]
70	الجدول (17): المعلومات الطيفية (U.V, I.R) للمركبات [A ₄₈₋₅₁]

قائمة الأشكال

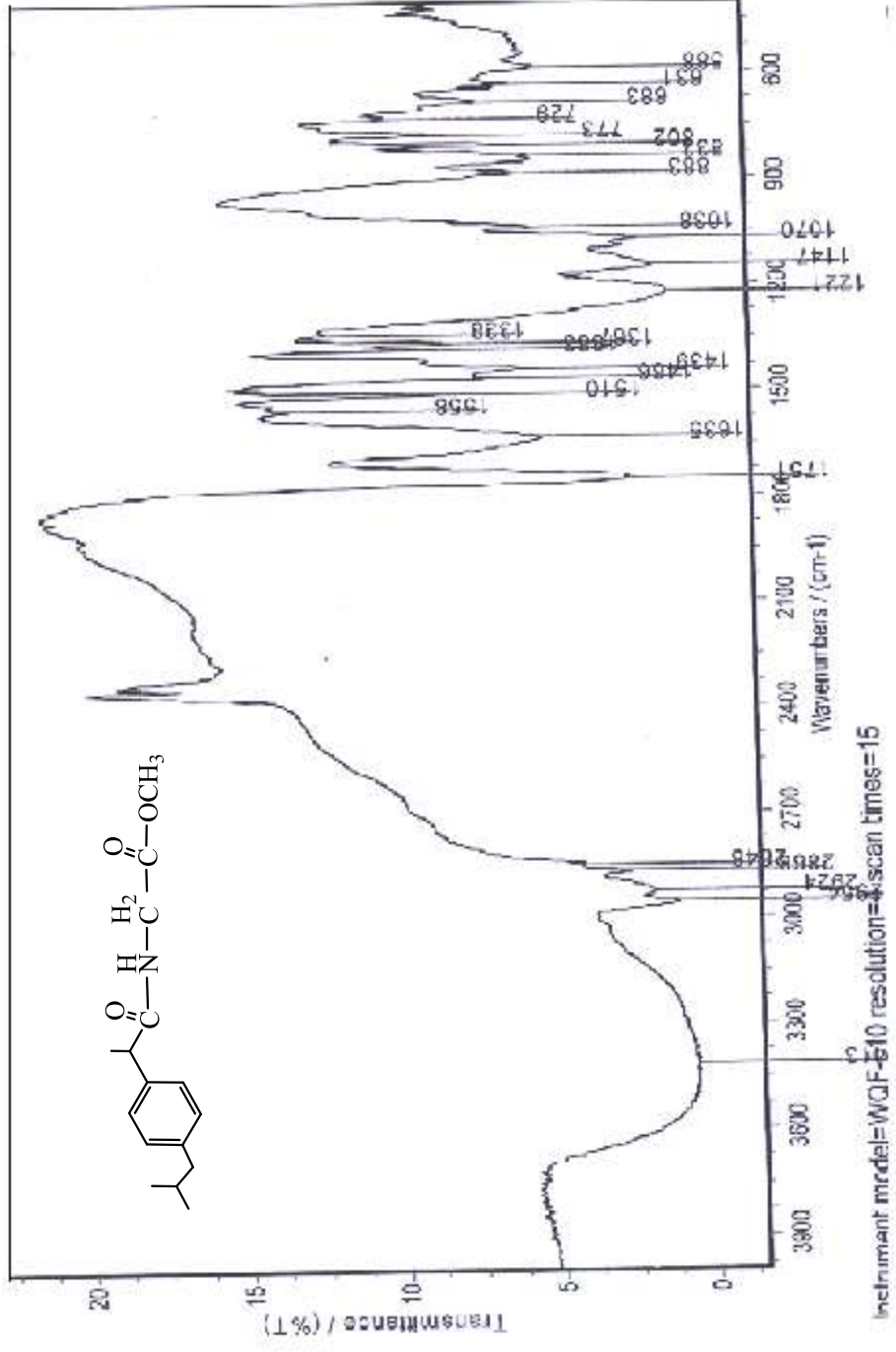
الصفحة	عنوان الشكل
74	الشكل (1): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A ₇]
75	الشكل (2): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹ H NMR) للمركب [A ₉]
76	الشكل (3): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³ C NMR) للمركب [A ₉]
77	الشكل (4): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹ H NMR) للمركب [A ₁₄]
78	الشكل (5): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³ C NMR) للمركب [A ₁₄]
79	الشكل (6): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A ₂₆]
80	الشكل (7): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹ H NMR) للمركب [A ₂₇]
81	الشكل (8): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³ C NMR) للمركب [A ₂₇]
82	الشكل (9): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A ₂₇]
83	الشكل (10): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹ H NMR) للمركب [A ₂₈]
84	الشكل (11): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³ C NMR) للمركب [A ₂₈]
85	الشكل (12): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A ₂₉]
86	الشكل (13): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹ H NMR) للمركب [A ₃₀]
87	الشكل (14): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A ₃₄]
88	الشكل (15): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A ₃₇]
89	الشكل (16): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹ H NMR) للمركب [A ₄₁]
90	الشكل (17): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹ H NMR) للمركب [A ₄₆]
91	الشكل (18): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³ C NMR) للمركب [A ₄₆]
92	الشكل (19): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹ H NMR) للمركب [A ₄₈] [A ₇]
93	الشكل (20): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A ₅₁]

قائمة المختصرات

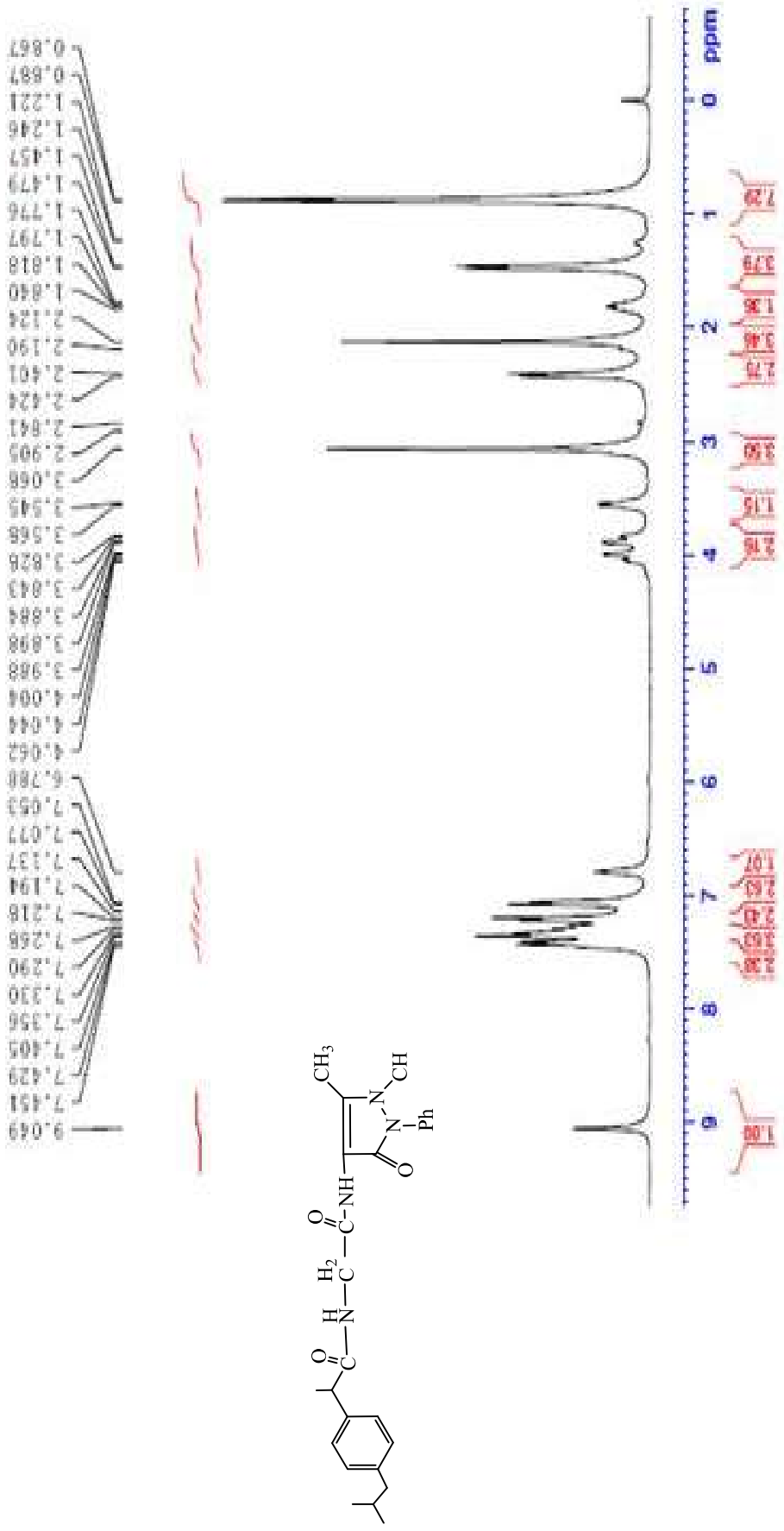
الاسم	الصفحة
HAP	Hydroxy appatite
EDC	Ethyl Di Carboxylate
M.P	Melting point
d.	Decomposition temperature
I.R	Infrared spectroscopy
U.V	Ultraviolet spectroscopy
DMSO	Dimethyl sulphoxide

الأشكال

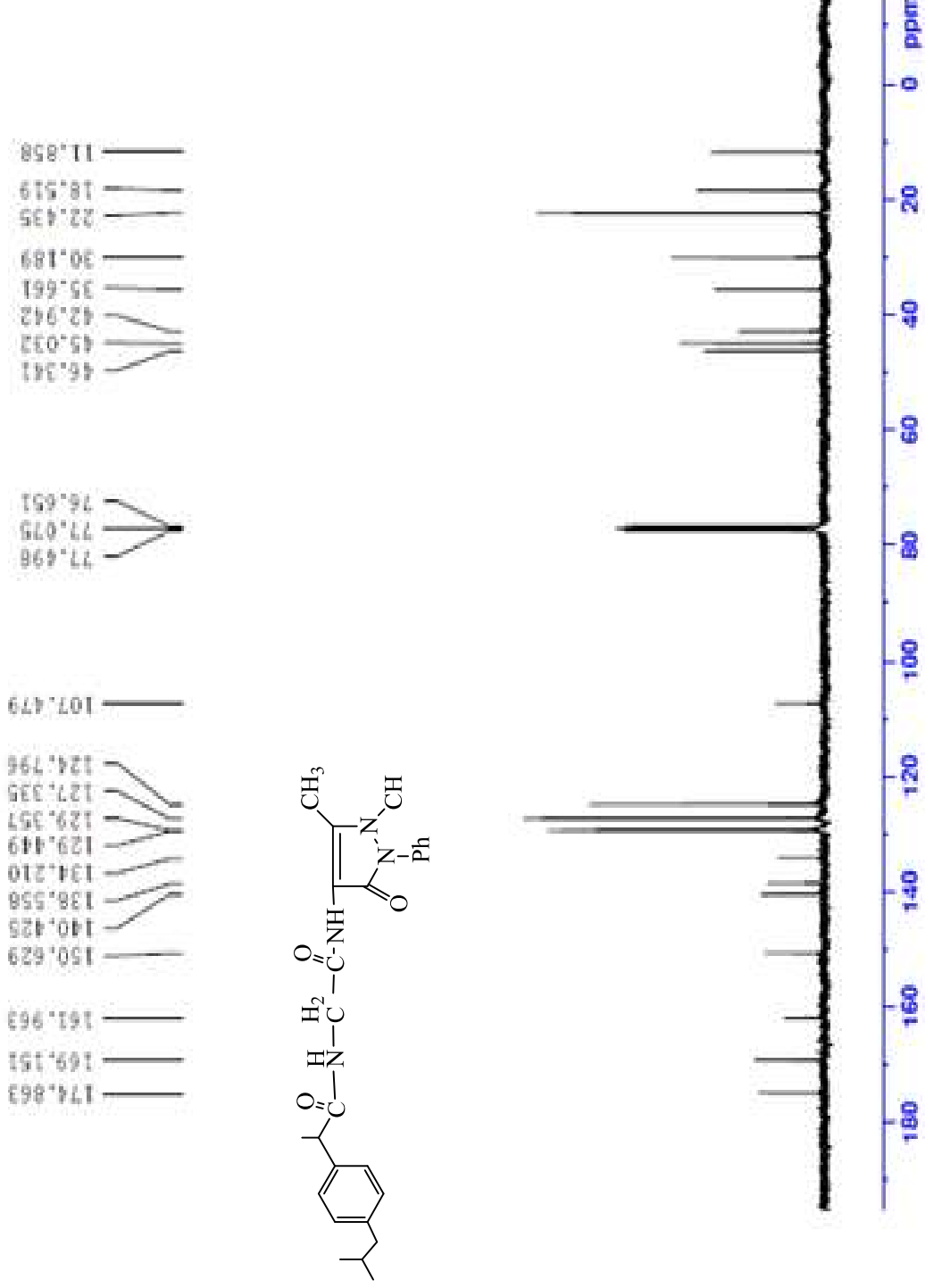
Figures



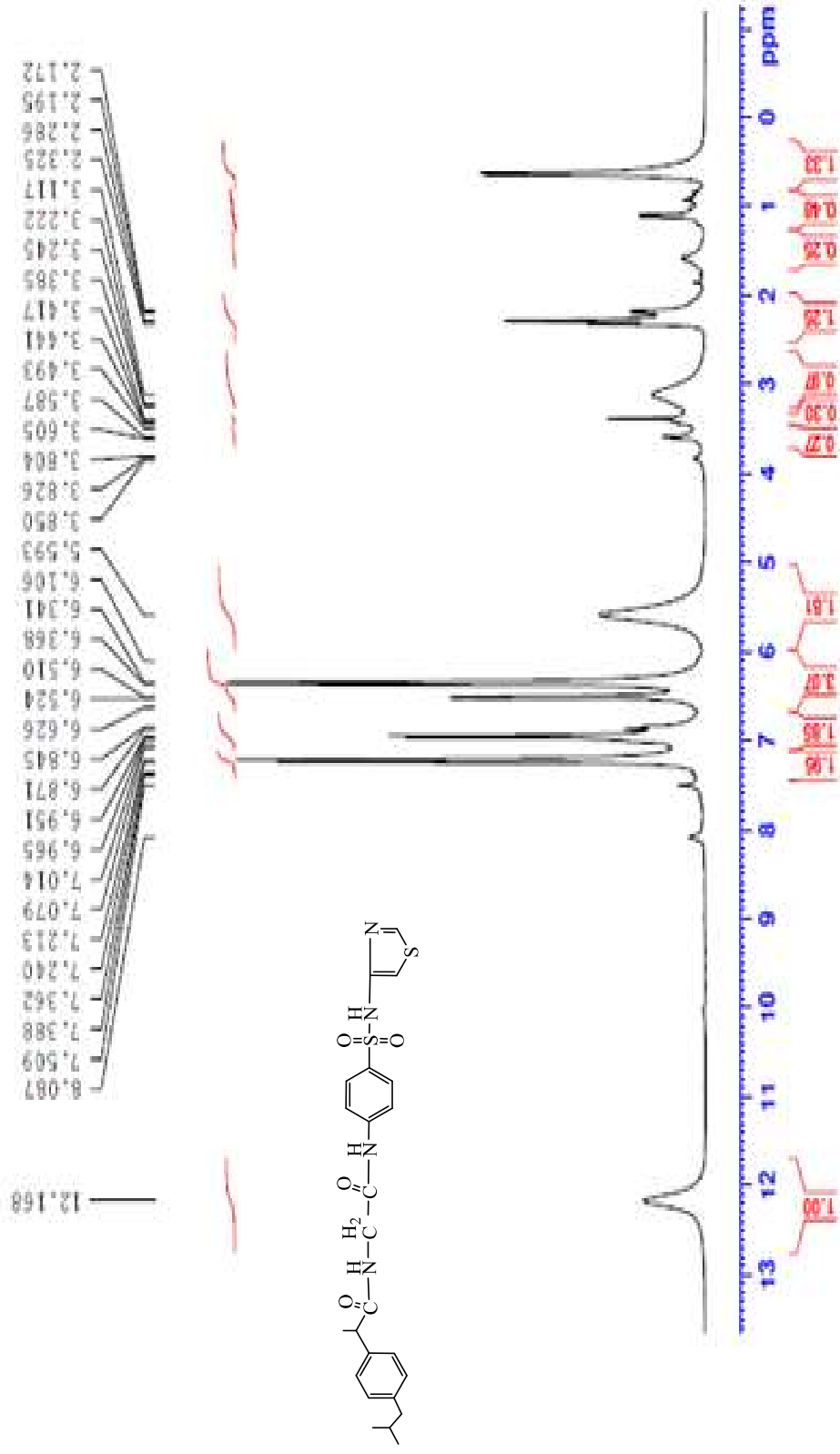
الشكل (1): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A7]



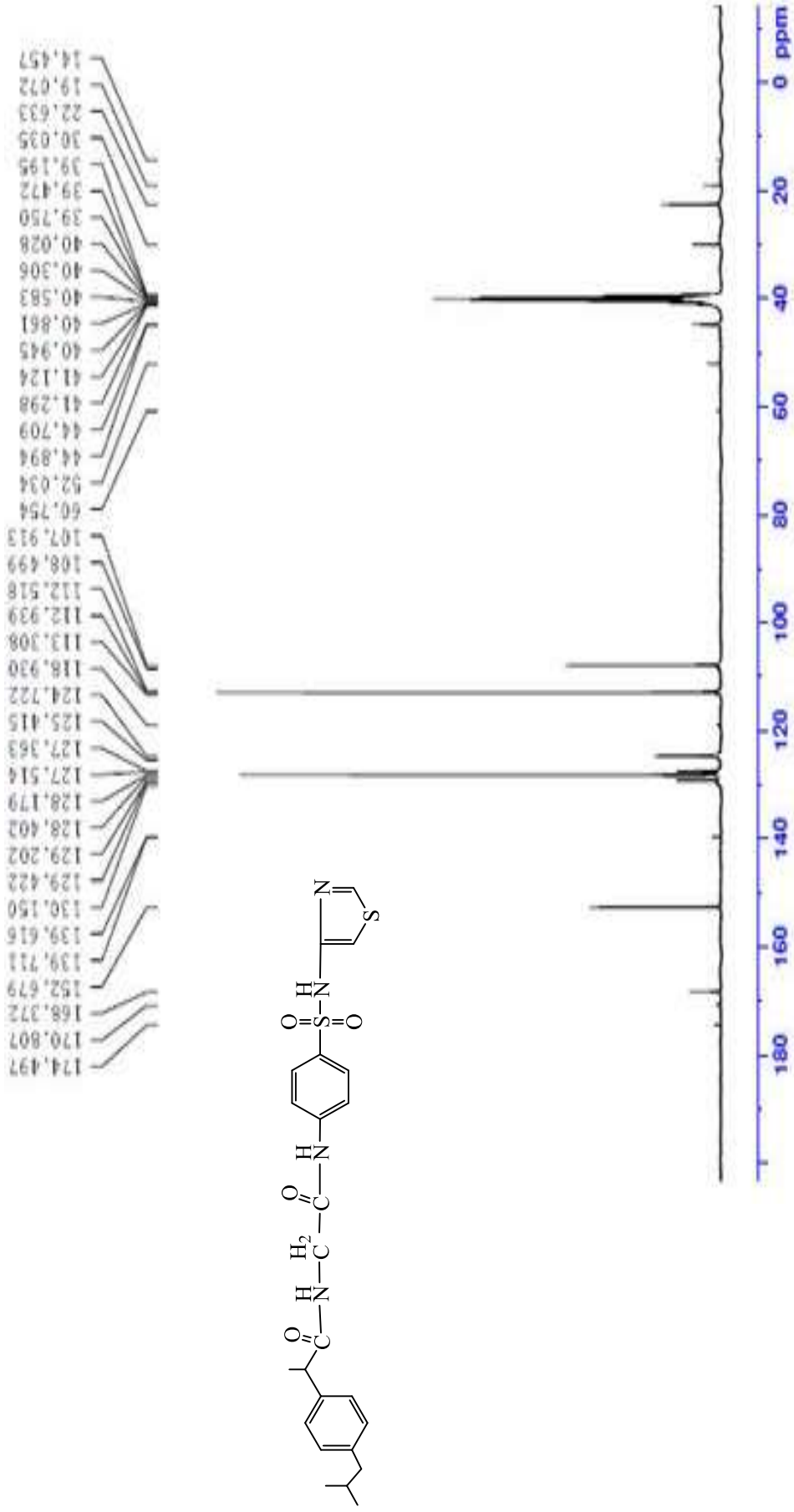
الشكل (2): طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H NMR}$) للمركب [A9]



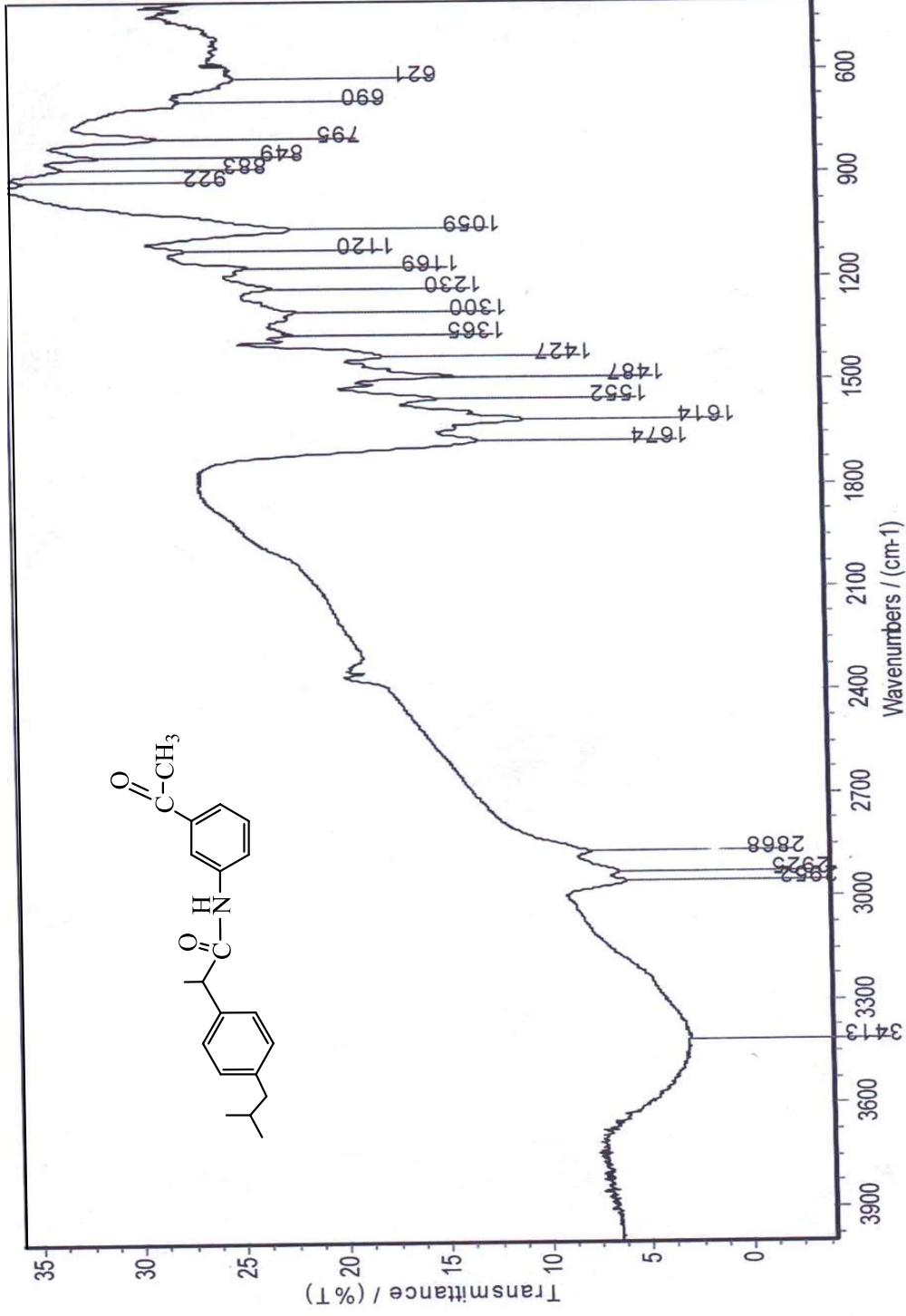
الشكل (3): طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{13}C NMR) للمركب [A9]



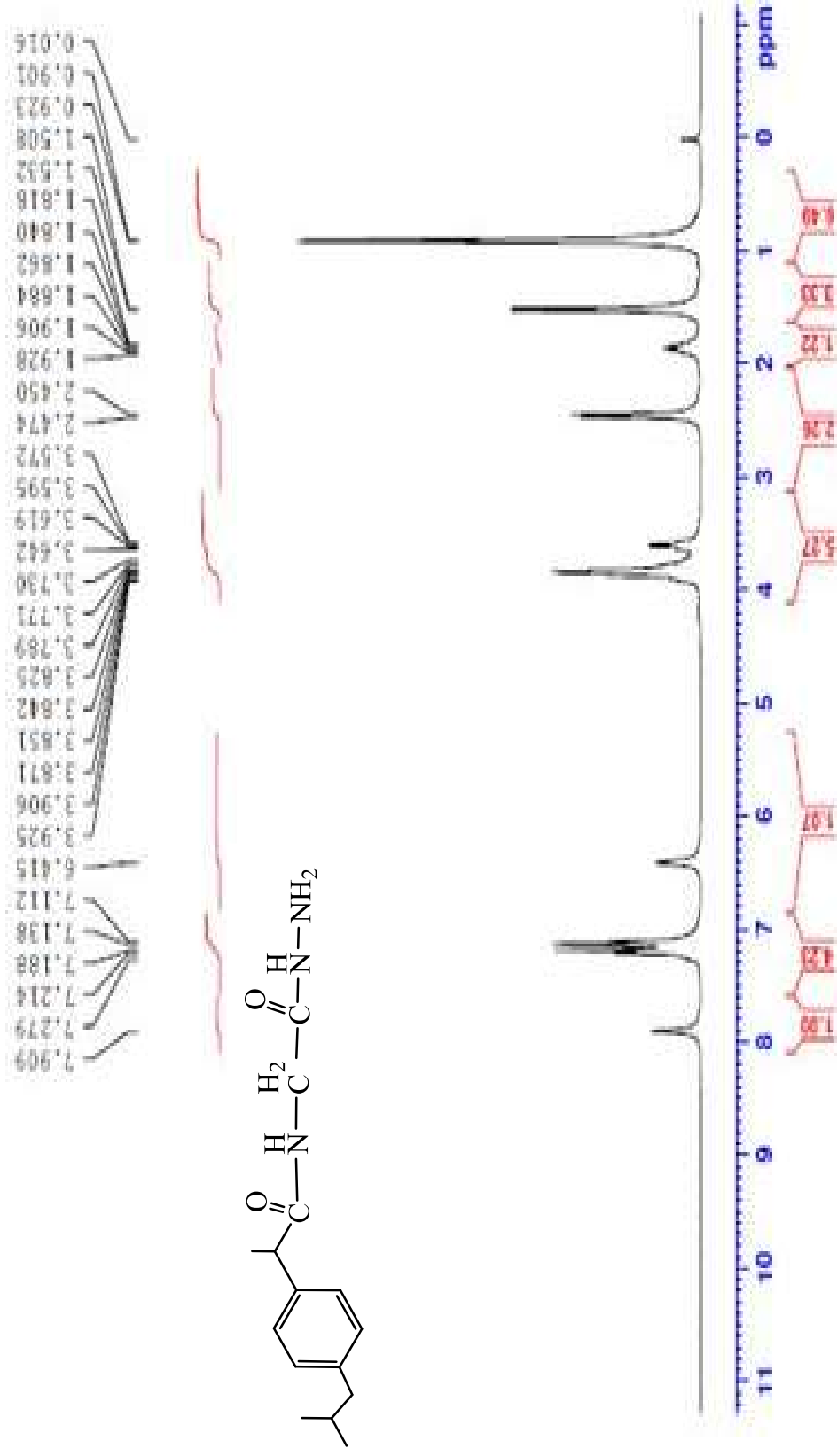
الشكل (4): طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H NMR}$) للمركب [A14]



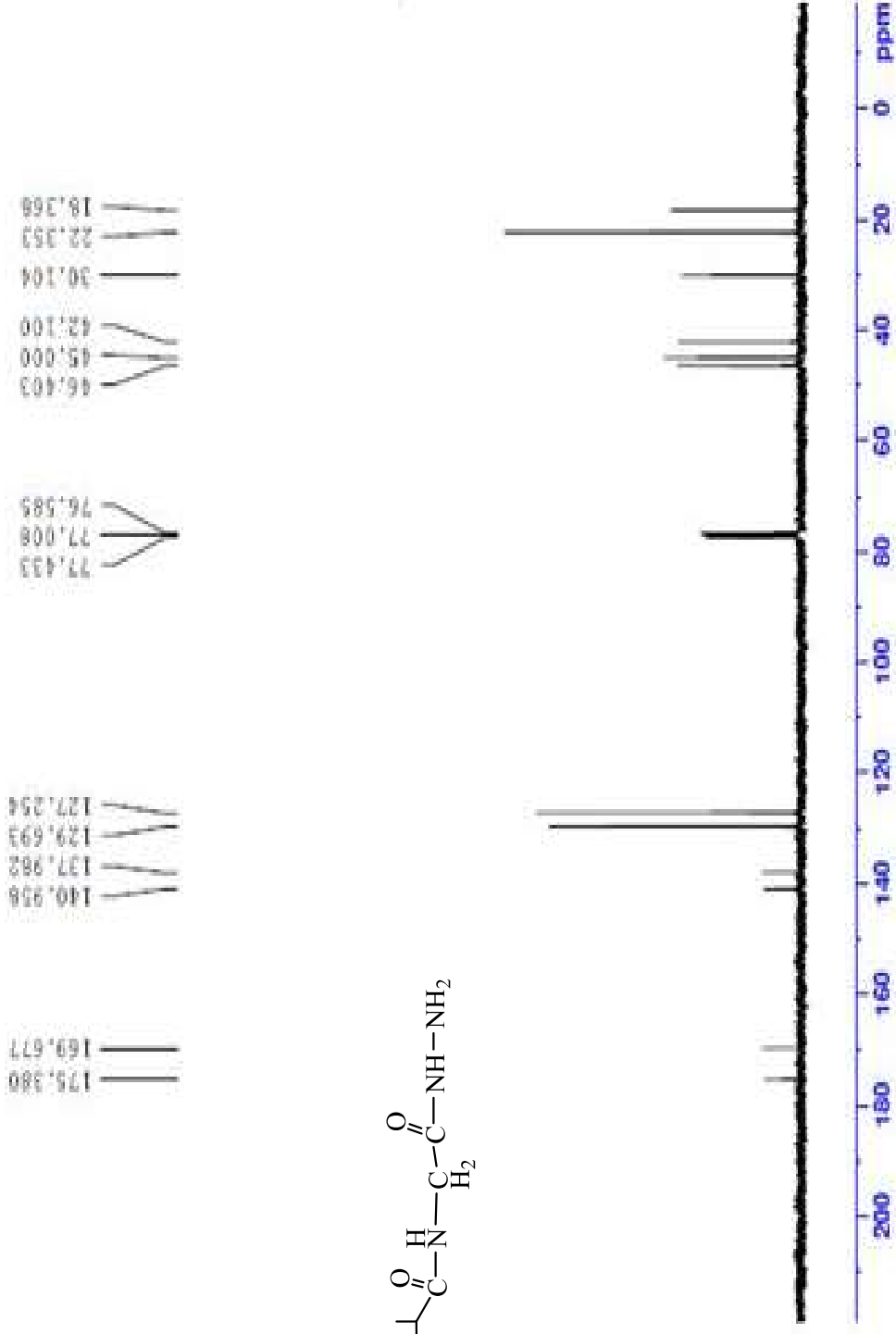
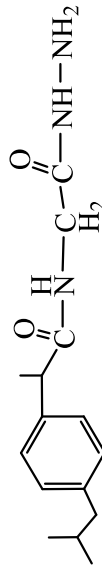
الشكل (5): طيف الرنين النووي المقطاطيسي (^{13}C NMR) للمركب [A14]



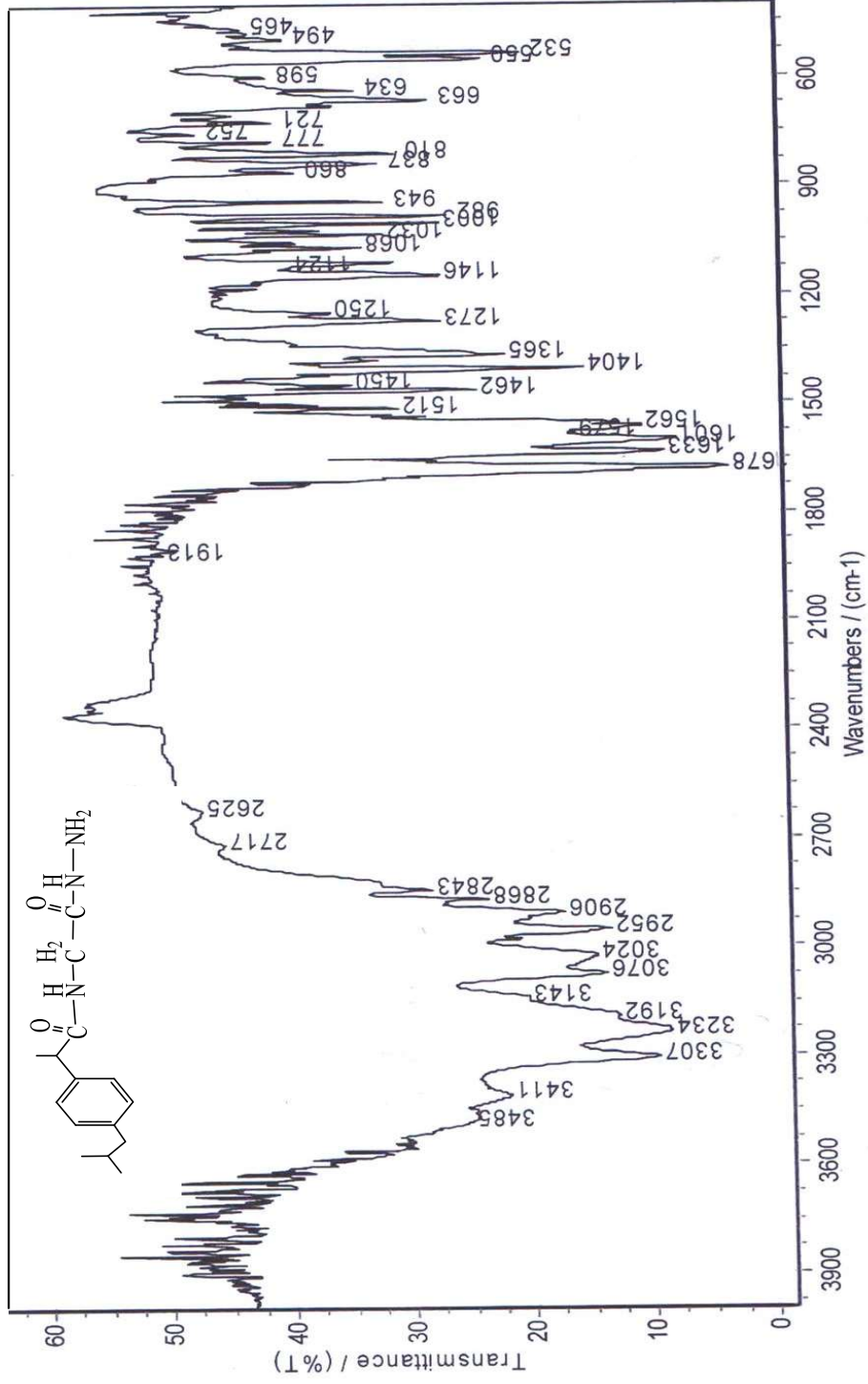
الشكل (6): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A₂₆]



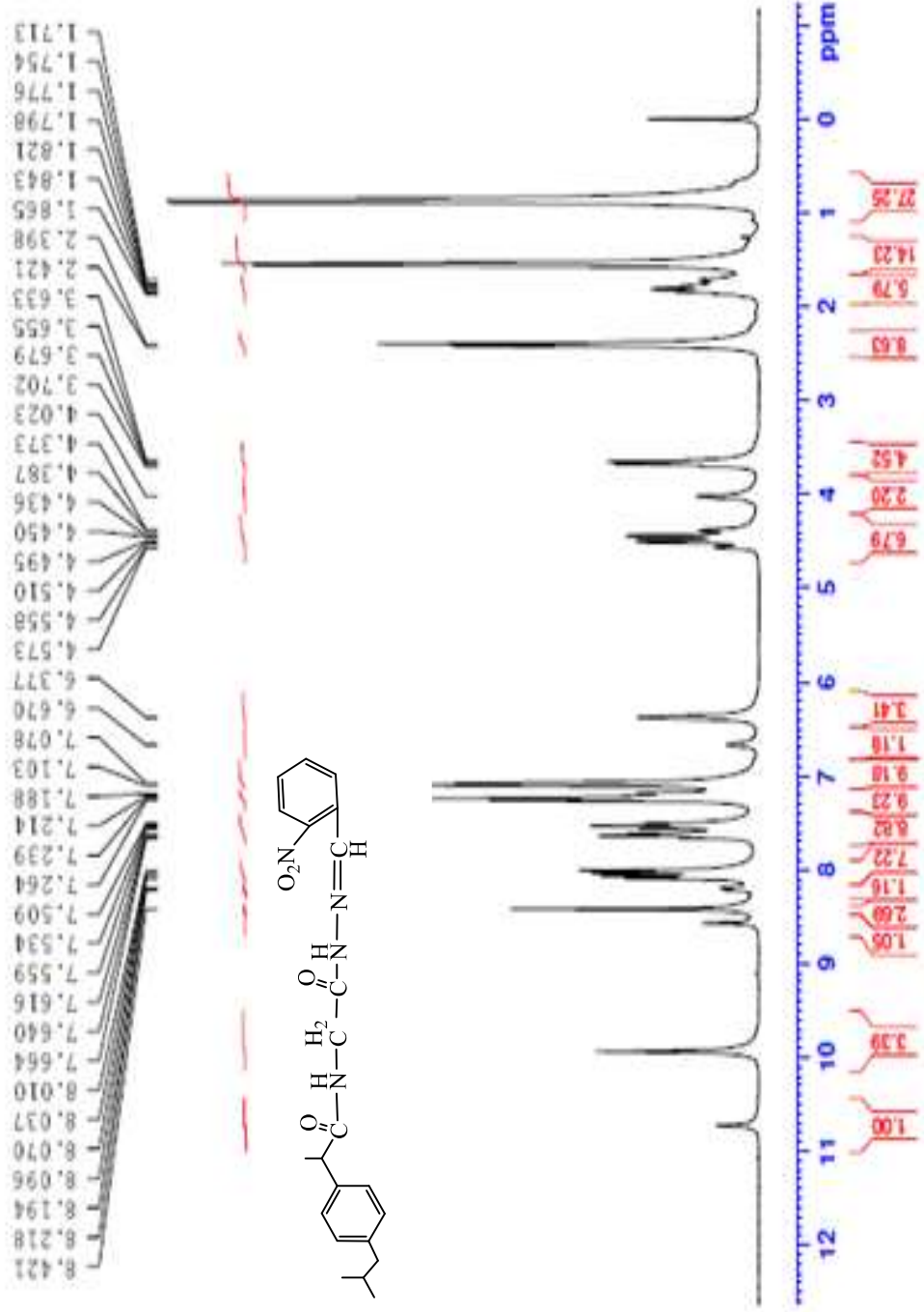
الشكل (7): طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H NMR}$) للمركب [A27]



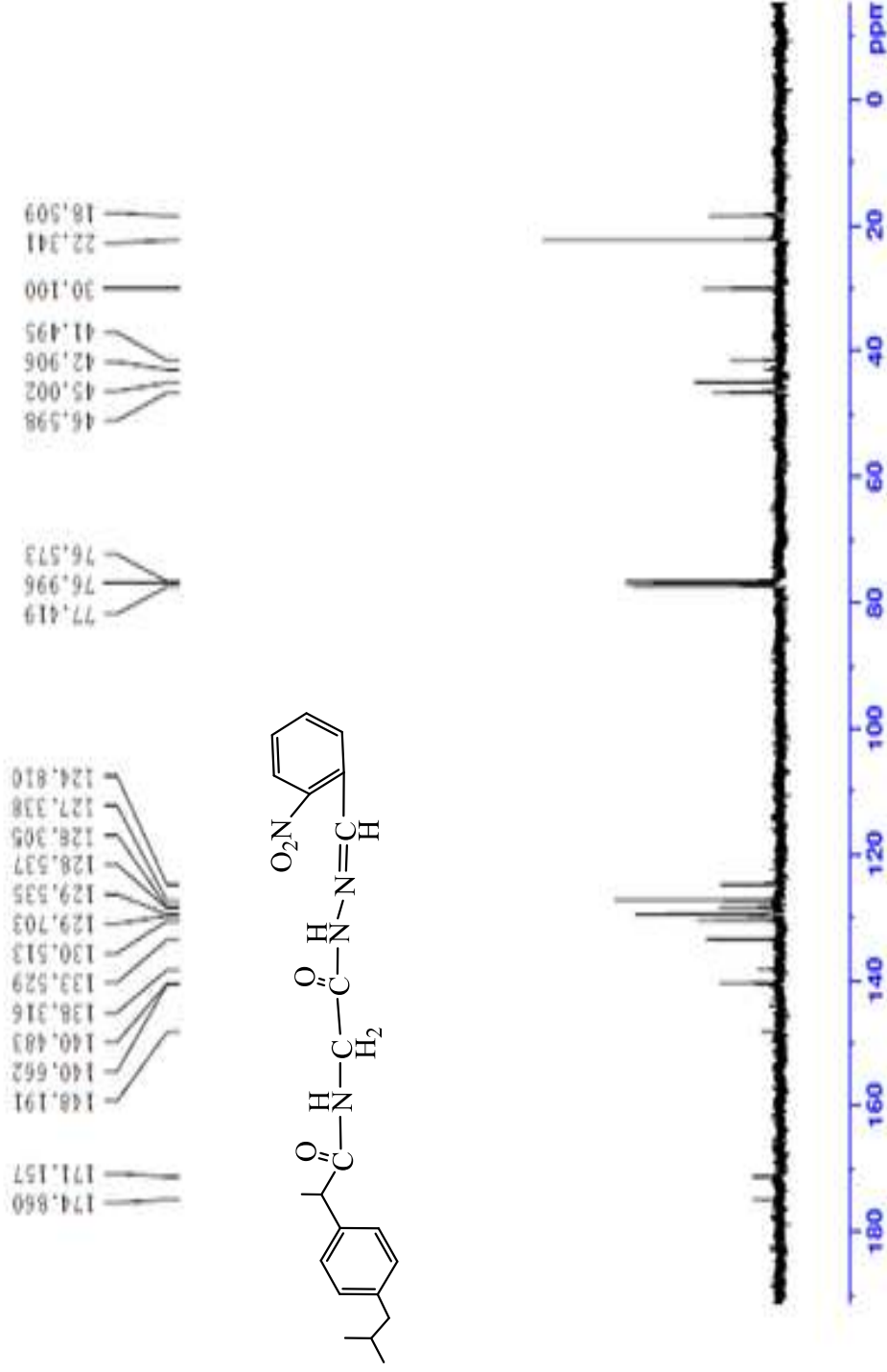
الشكل (8): طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{13}C NMR) للمركب [A₂₇]



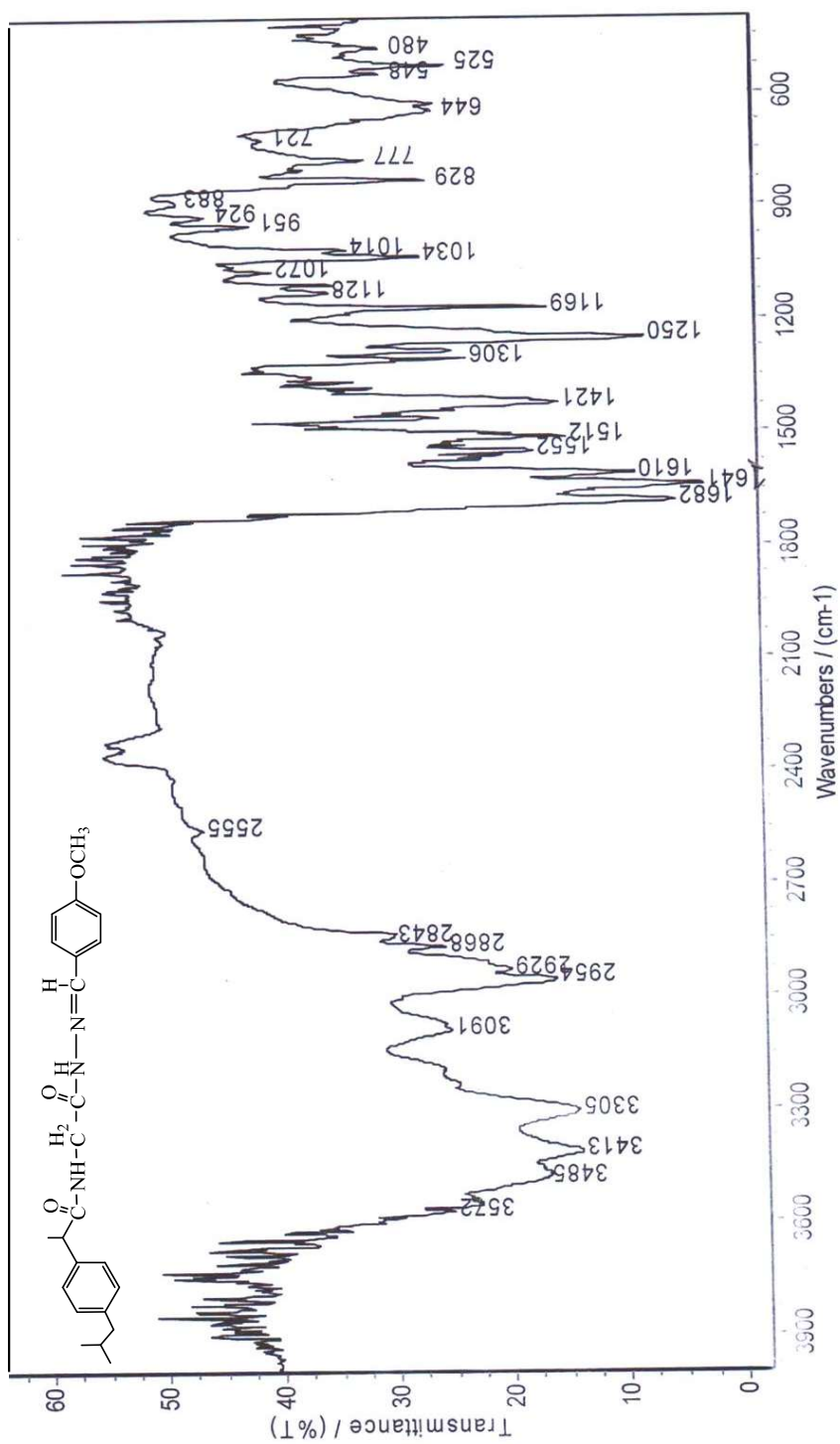
الشكل (9): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A27]



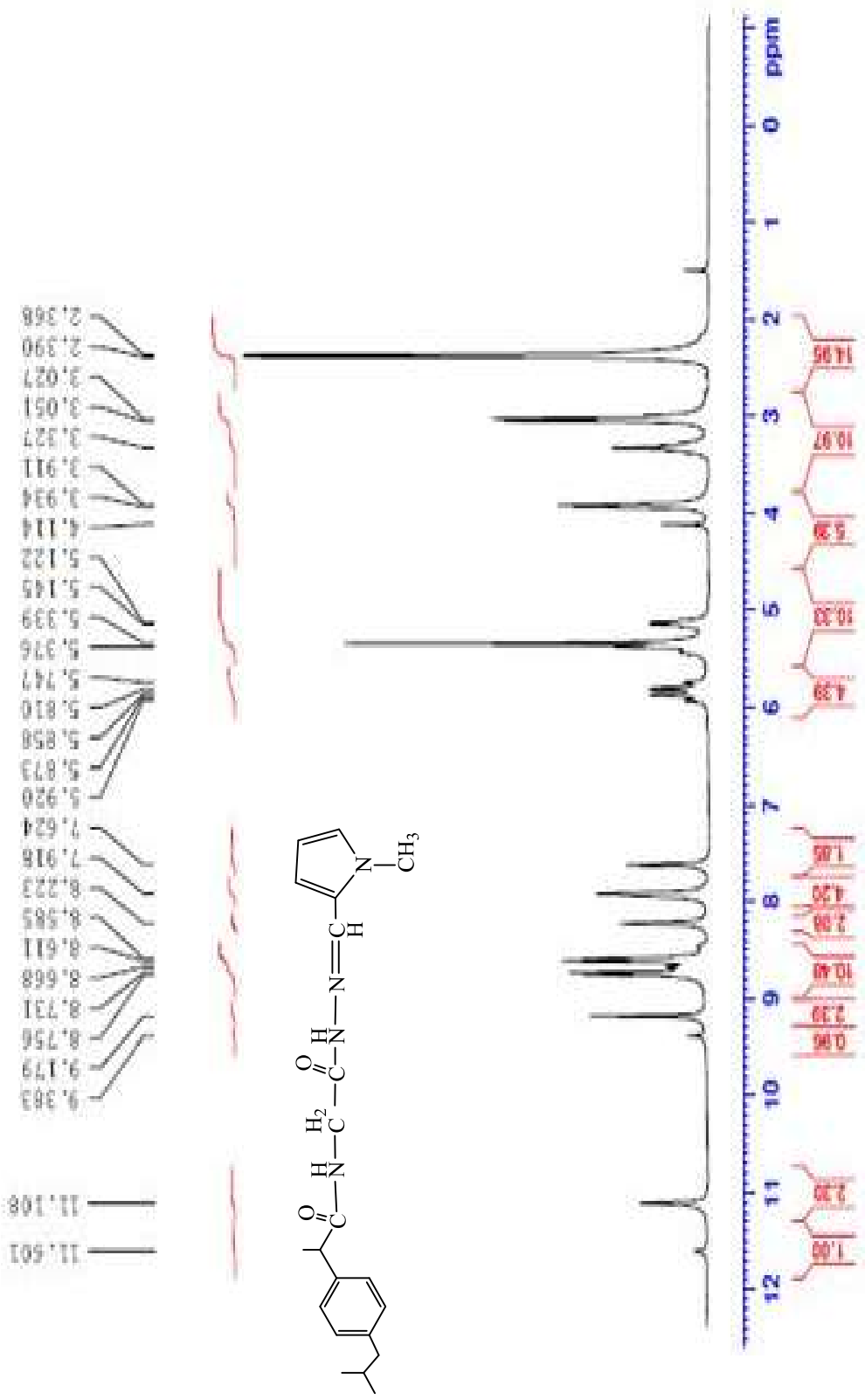
الشكل (10): طيف الرنين النووي المقطاسي ($^1\text{H NMR}$) للمركب [A28]



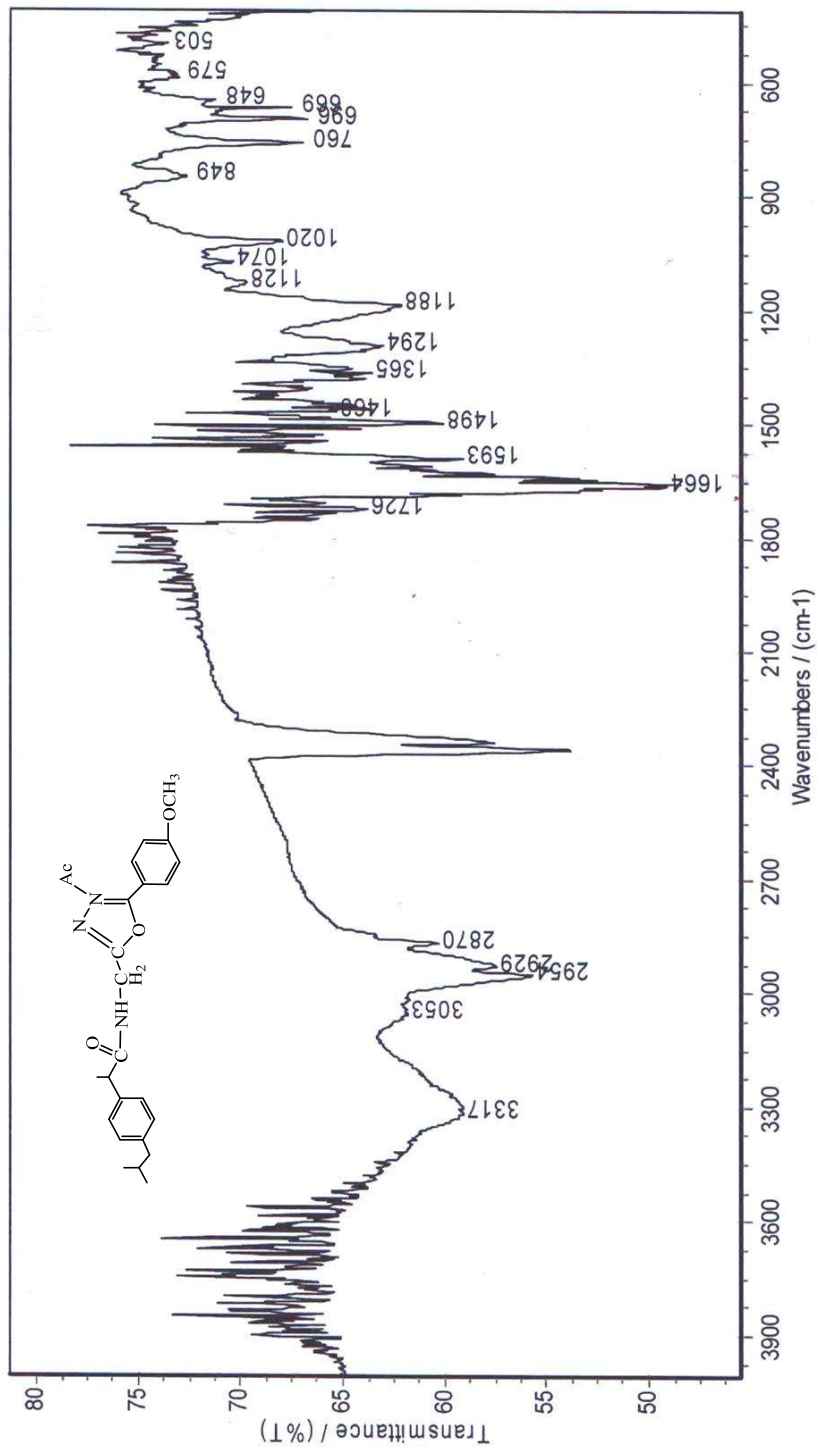
الشكل (11): طيف الرنين النووي المقاطيسي (^{13}C NMR) للمركب [A28]



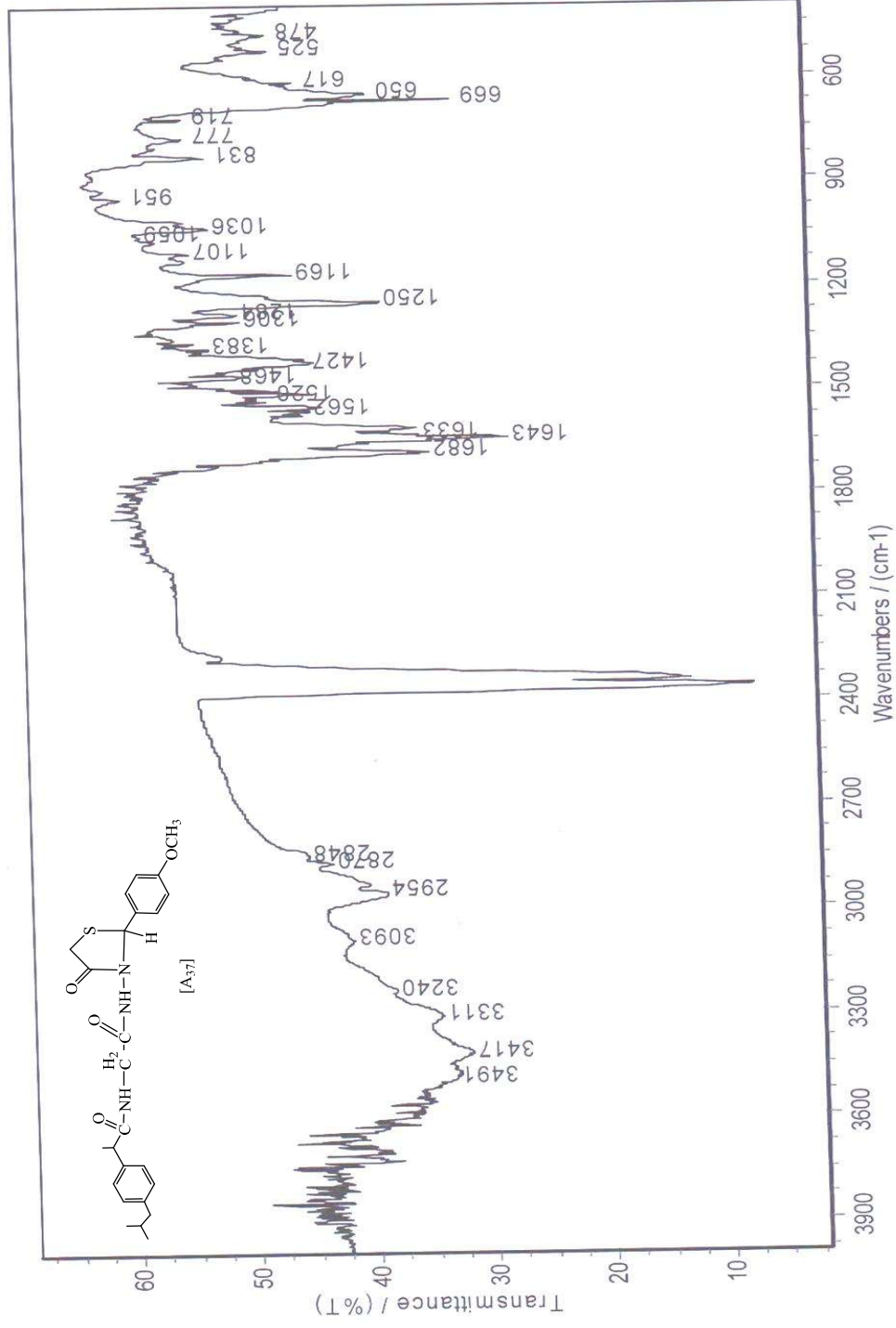
الشكل (12): طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A₂₉]



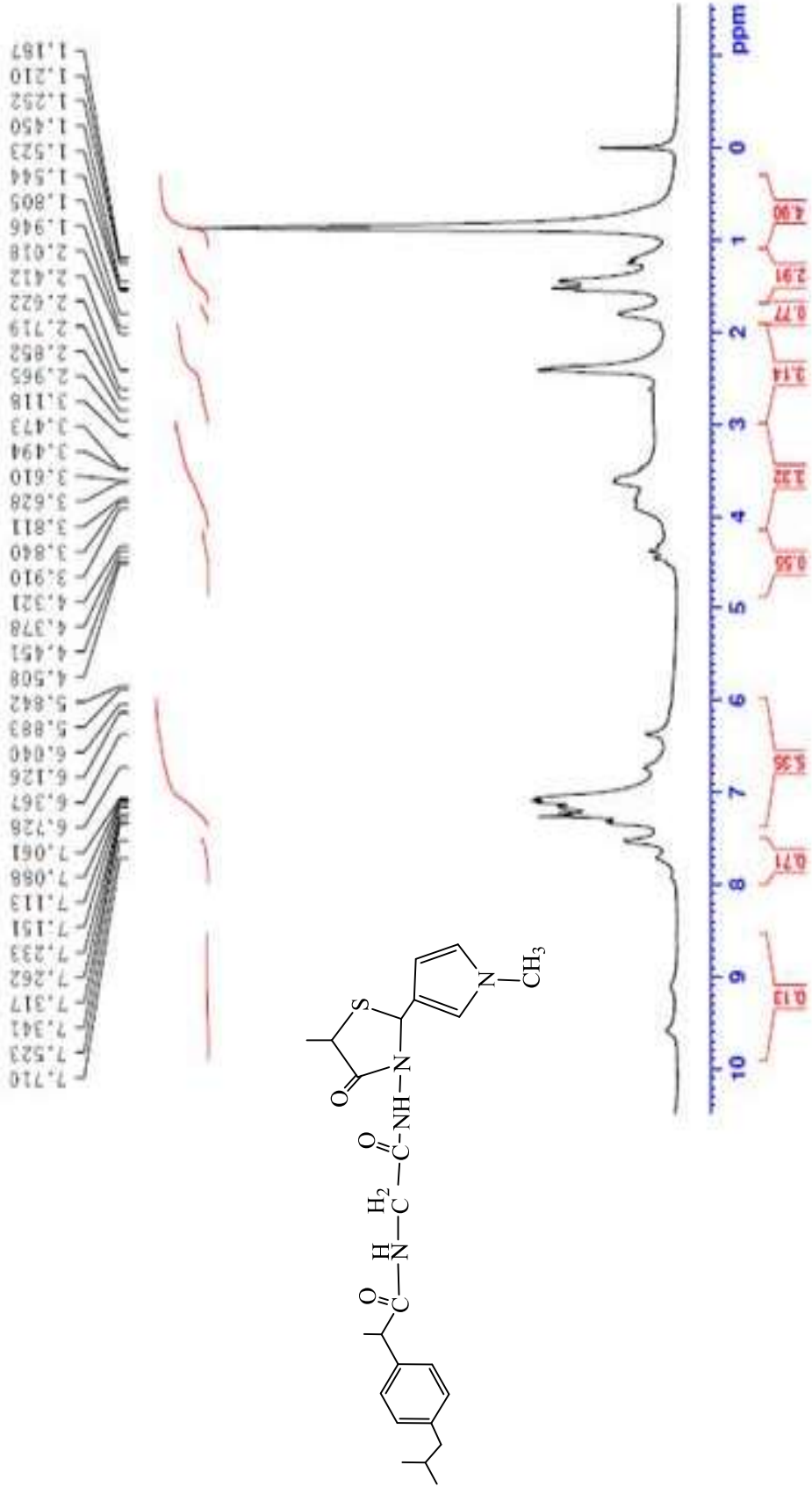
الشكل (13): طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H NMR}$) للمركب [A30]



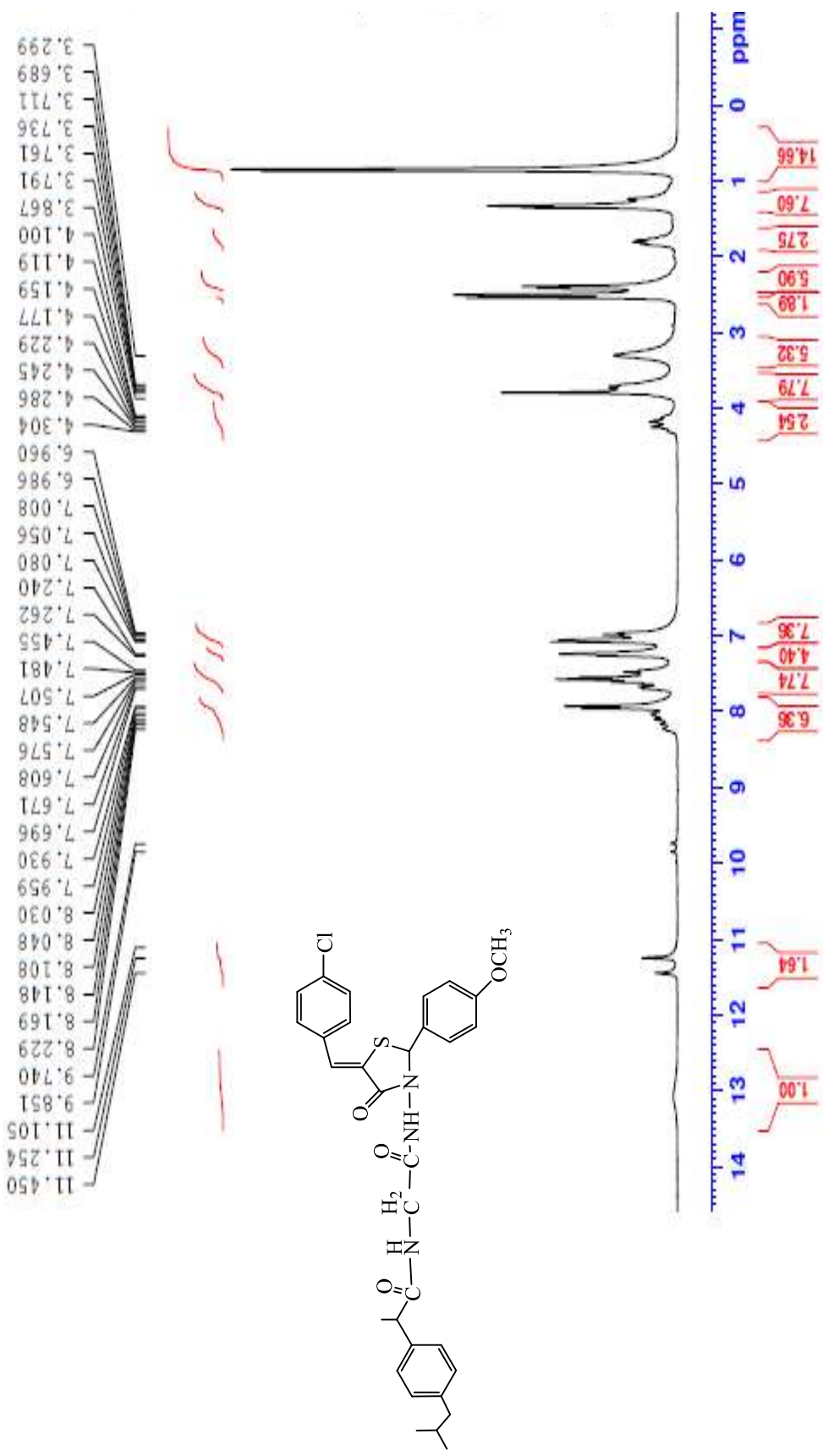
الشكل (14): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A34]



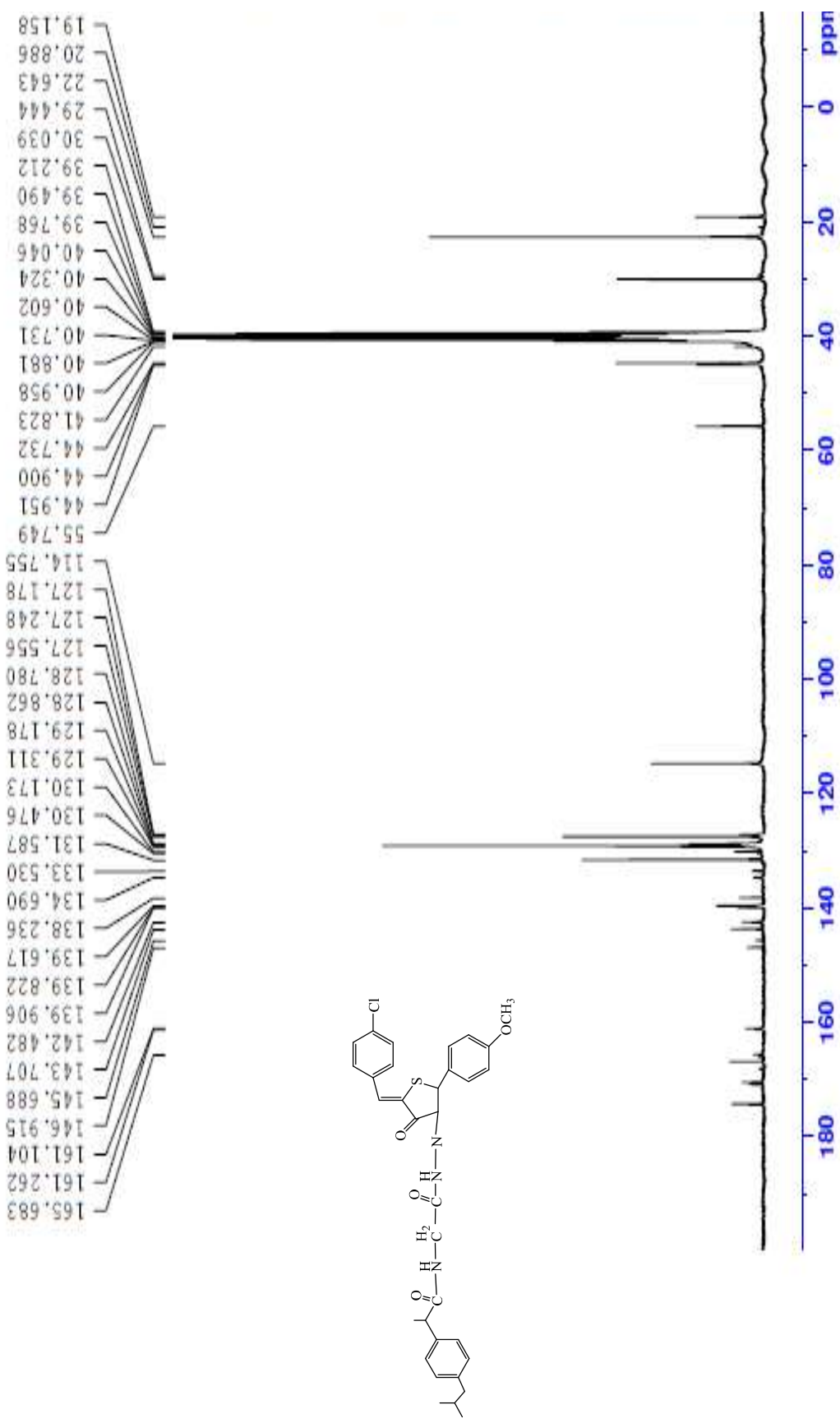
الشكل (15): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A₃₇]



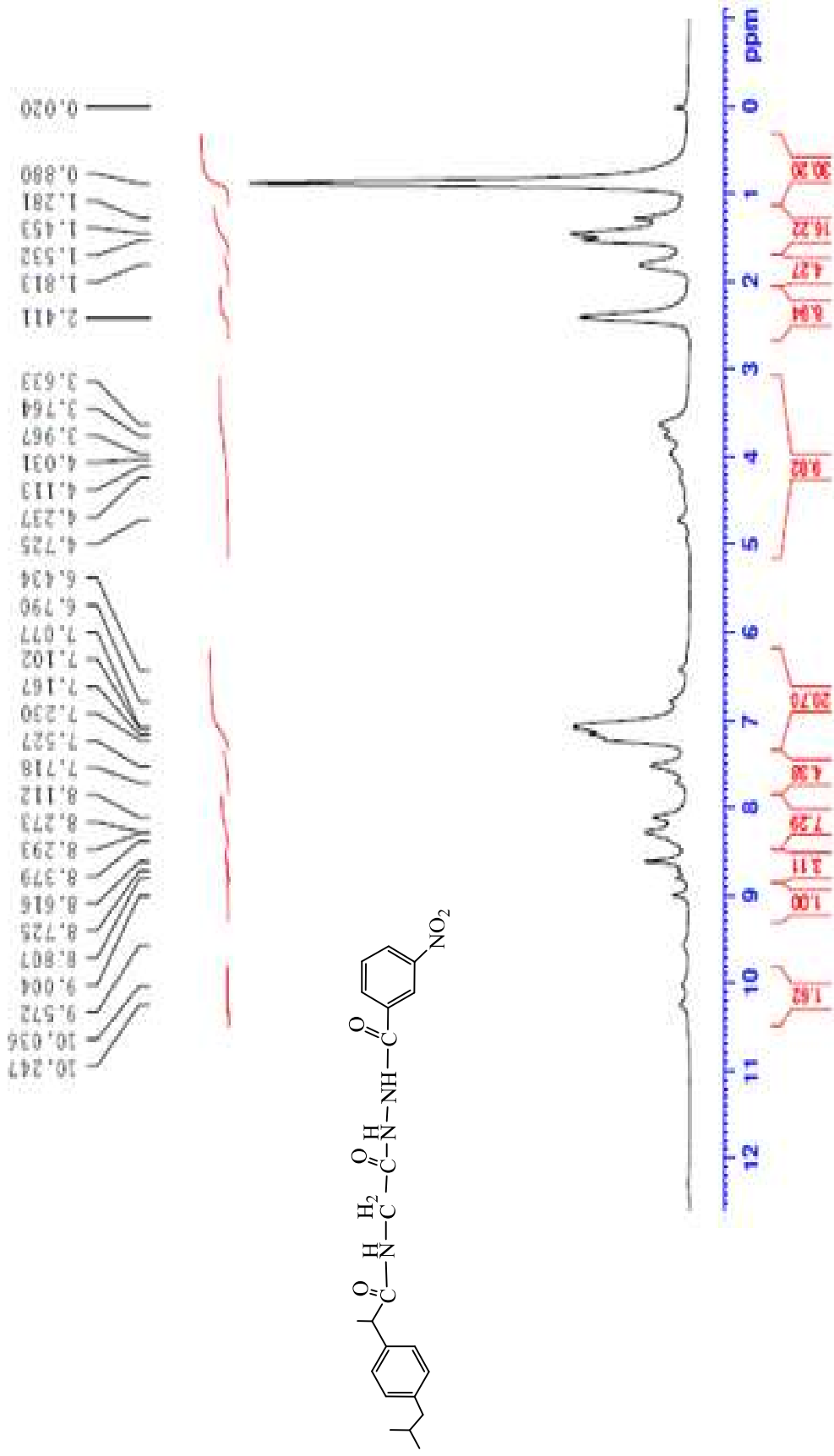
الشكل (16): طيف الرنين النووي المغناطيسي (^1H NMR) للمركب [A41]



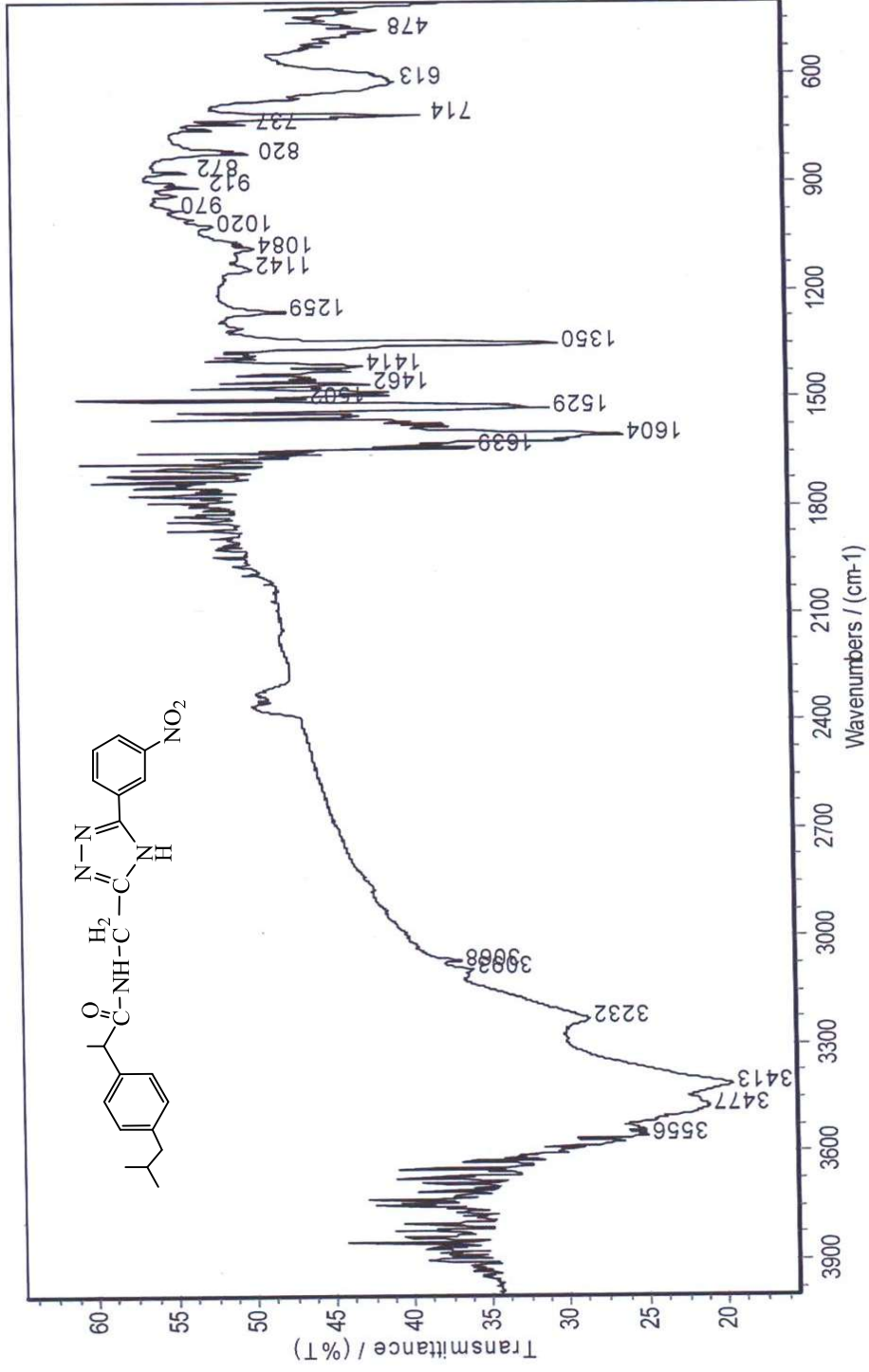
الشكل (17): طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب [A₄₆]



الشكل (18): طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{13}C NMR) للمركب [A46]



الشكل (19): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H NMR) للمركب [A48]



الشكل (20): طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب [A51]

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

Introduction

1. المقدمة

1.1 مضادات الالتهاب غير الستيرويدية⁽¹⁾

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

هي مجموعة من الادوية توصف لمعالجة التهابات المفاصل (Arthritis) والانسجة الاخرى مثل التهاب الاوتار (Tendinitis) والتهاب الكيس الزلالي في المفصل (Bursitis) , وتصنف هذه الادوية كيميائيا الى الاصناف الاتية⁽¹⁾:

1. مشتقات حامض السالسليلك (Salicylates) مثل الاسبرين (Aspirin).

2. مشتقات حامض البروبيونيك (Propionic acid derivatives) مثل الايبوبروفين (Ibuprofen).

3. مشتقات الاندول مثل (Indol acetic acid) الاندوميثاسين (Indomethacin).

4. مشتقات حامض الانثرانيليك (Anthranilic acid) مثل حامض الميفيناميك (Mefenamic acid)

5. مشتقات البايرازولون (Pyrazolone) مثل فنيل بيوتازون (Phenylbutazone).

6. مركبات مختلفة مثل دايلوفيناك (Diclofenac) , بيروكسيكام (Piroxicam).

كما يمكن تصنيفها ميكانيكيا الى الانواع الاتية⁽²⁾:

1. التثبيط اللانقائي لانزيم الاوكسجينيز الحلقي (COX):

Non-selective COX inhibitors such as dichlofenac, etodolac, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, nabumetone, naproxen, oxaprozin, ibuprofen, flurtiprofen, diflunisol, piroxicam, sulindac.

2. الادوية الاكثر تثبيطا لانزيم (COX-1):

Drugs more effective inhibitors of COX-1, such as aspirin, indomethacin, piroxicam, sulindac.

3. التثبيط الانتقائي لانزيم (COX-II) :

COX-II Selective inhibitors such as celecoxit, etoricoxib, meloxicam.

كما تصنف ايضا حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية الى ما ياتي:

1. الادوية ذات التأثير الضعيف على الالتهابات

Drugs with weak anti-inflammatory effect such as acetaminophen, paracetamol

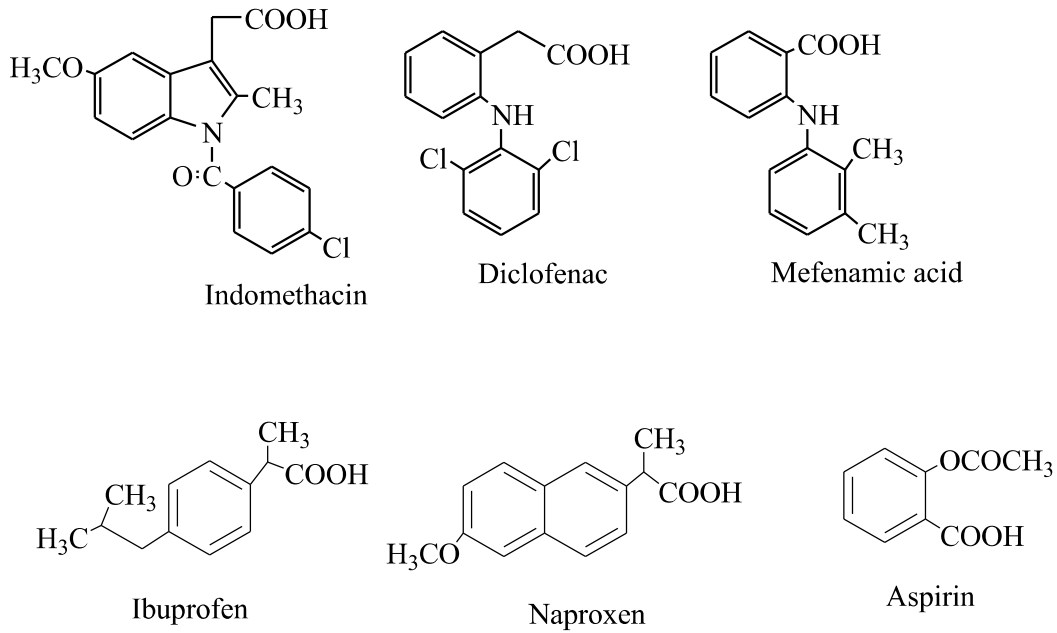
2. الادوية ذات التأثير المتوسط على الالتهابات

Drug with mild to moderate anti-inflammatory effect, such as propionic acid derivative, anthranilic acid derivitaves.

3. الادوية ذات التأثير القوي على الالتهابات

Drugs with marked anti-inflammatory effect, such as salicylates, acetic acid derivatives, meloxicam, diclofenac, etodolac.

والشكل الاتي يبين الصيغ التركيبية لبعض النماذج من هذه المركبات(1):

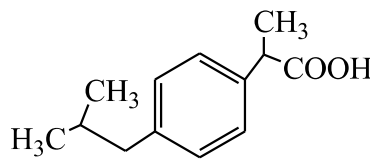


من اهم الآثار الجانبية لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية هي اضطرابات في الجهاز الهضمي ونزيف وتقرح المعدة والامعاء واحتباس الماء في الجسم مما يؤدي الى ارتفاع ضغط الدم ومشاكل في الكلية للاشخاص الذين يعانون من الفشل الكلوي ونوبات ربو لمرضى الربو(3).

Ibuprofen

2.1 الايبوبروفين

يعد الايبوبروفين من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية وينتمي الى المجموعة المشتقة من حامض البروبيونيك ويمتلك الصيغة التركيبية الاتية(4):



2-(4-isobutylphenyl)propionic acid

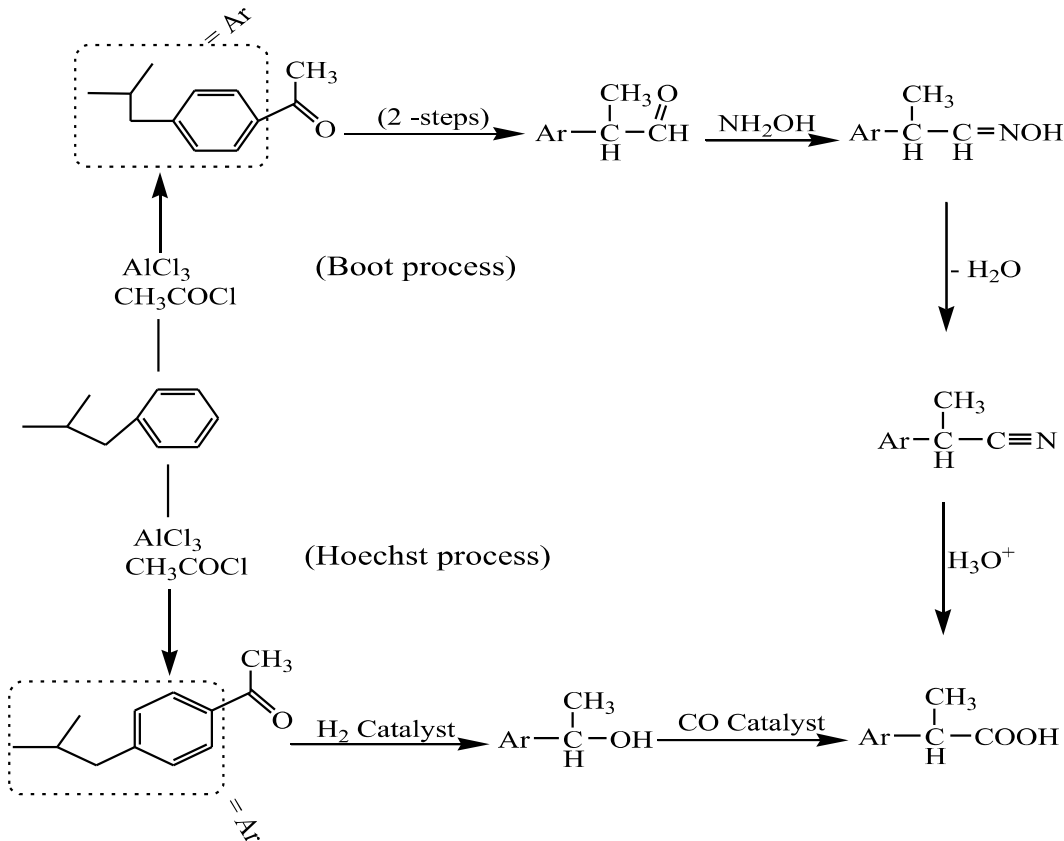
or

α -methyl-4-(2-methylpropyl)phenyl acetic acid.

يستخدم الايبوبروفين للتخفيف من اعراض التهاب المفاصل والعسر الطمئي والحمى ومسكنا للالام وخصوصا في حالات الالتهابات(5). ومن الاعراض الجانبية الشائعة للايبوبروفين هي الغثيان، عسر الهضم، تقرحات ونزيف معوي، ارتفاع انزيمات الكبد، اسهال، صداع، دوخة، احتباس الاملاح والسوائل وارتفاع ضغط الدم(6).

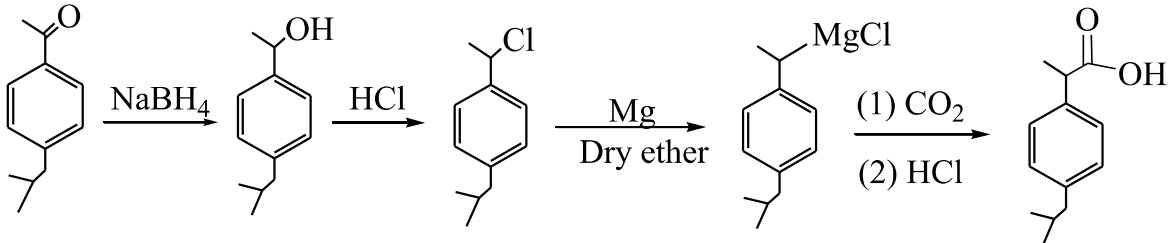
اما ميكانيكية عمل الايبوبروفين في الجسم كغيره من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية اذ يعمل على تثبيط افراز البروستاغلاندينات (Prostaglandins) التي تنتجها خلايا الجسم بواسطة انزيم الاوكسجينيز الحلقي (Cyclooxygenase)^(8,7) والذي يوجد بثلاثة انواع, الاول (COX-1) الذي يوجد في المعدة وفي كثير من مناطق الجسم, بينما يوجد النوع الثاني (COX-II) في مناطق الجسم المختلفة ولا يوجد في المعدة. والنوع الثالث (COX-III) موجود في الجهاز العصبي المركزي . تقوم البروستاغلاندينات بوظائف عدة هامة منها حماية بطانة المعدة من تاثير الحموضة التي تفرزها المعدة لهضم الطعام وهذا يعني ان مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تخفف من الالتهاب لكنها تقلل من حماية بطانة المعدة من الحموضة ومن ثم يحدث تخدش في جدار المعدة مما يسبب القرحة او النزف من المعدة^(9,1).

ومن اهم الطرائق الاكثر شيوعا لتحضير على الايبوبروفين هي طريقة (Boot process) والتي تتم بست خطوات وطريقة (Hoechst process) بثلاث خطوات وباستخدام عامل مساعد, وتعتمد هاتان الطريقتان بالبداً باجراء اسيلة المركب (isobutylbenzene) ويتم الحصول على الايبوبروفين الفعال (S)-ibuprofen بطريقة Hoechst والمخطط (1) يوضح مسار هاتين الطريقتين^(11,10).



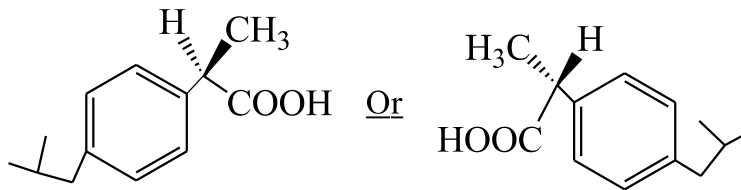
المخطط (1): يوضح تحضير الايبوبروفين.

ويمكن الحصول على الايبوبروفين من اختزال بارايذوبوتيل اسيتوفينون الى الكحول المقابل والذي يحول الى كلوريد الالكيل ومن ثم مفاعلة الاخير مع فلز المغنسيوم لتكوين كاشف كرينيارد الذي يعاني من التحلل الحامضي بوجود ثنائي اوكسيد الكربون لتكوين الايبوبروفين والموضح بالمعادلات الاتية⁽¹²⁾.



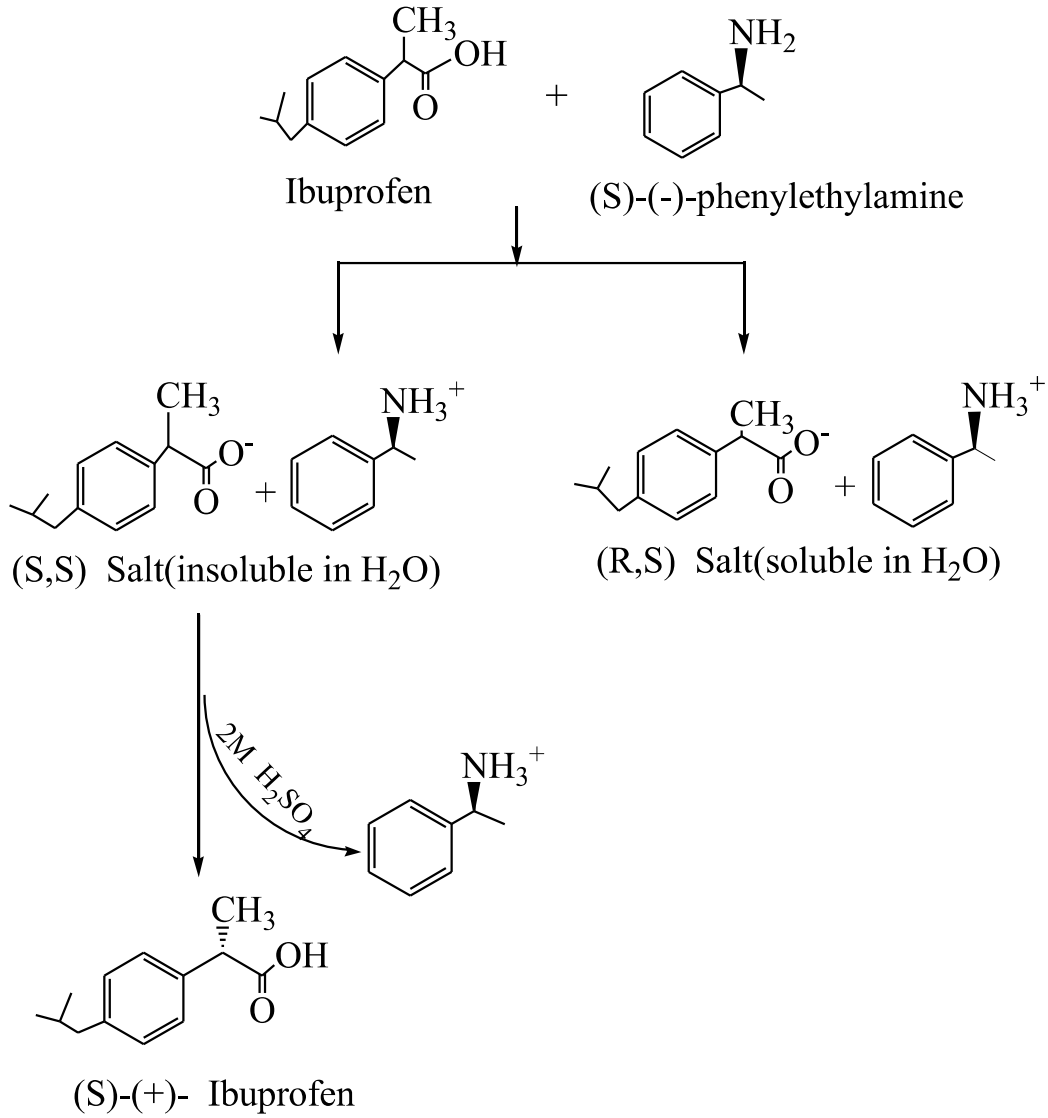
يملك الايبوبروفين مجموعة كربوكسيل حرة التي تسبب اضطراب الجهاز المعدي والمعوي [Gastro intestinal tract (G.I.T)] , وتقرح ونزف في المعدة لذا فان تحضير مشتقات جديدة من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بدون هذه الاعراض الجانبية قد طال انتظاره⁽¹⁾. الايبوبروفين كما لغيره من مشتقات حامض البروبيونيك يمتلك ذرة كربون كيرالية على الموقع الفا في مجموعة البروبيونات. ونتيجة لذلك فهناك ايزومران ضوئيان للايبوبروفين وقد يمتلك كل منهما اثارا بايولوجية وايضية مختلفة. وقد اكتشف بالفعل ان (Ibuprofen –(S)-(+)) , هو العنصر الفاعل داخل الجسم. كما كشفت الابحاث في الجسم الحي عن وجود انزيم مغاير (مصاوغ) يحول الايزومر (R) الى الايزومر (S) الفاعل, ونتيجة للتكاليف وللاخفاق الذي قد يصاحب تسويق الايزومر النقي الفاعل من الايبوبروفين فان جميع اشكاله المسوقة حاليا هي عبارة عن مزيج راسيمي من كلا الايزومرين^(13 a) .

وللايبوبروفين مركز فراغي واحد (Stereocenter) وله شكل ثلاثي الابعاد في الفراغ وبالتالي فان الانداد للايبوبروفين تمتلك شكلا فراغيا معينا, فان احد الانداد يكون شكلها ملائما ومناسبا للتداخل مع المستقبلات او الانزيمات في حين ان الند الاخر يكون شكله في الفراغ غير ملائم للتداخل, وهذا الاختلاف في التناسق او التداخل ربما هو سبب اختلاف تاثير الدواء^(13 b).



وتتم عملية فصل الايزومرين كيميائيا الى الانداد المقابلة وذلك بتفاعل المزيج الراسيمي مع فينيلامين (α-Phenylethylamine) لتكوين اثنين من املاح الاضداد وهذه الاملاح تختلف

بصورة كبيرة من خلال قابليتها على الاذابة في الماء. مما يجعل عملية الفصل اسهل اذا ان ملح (S,S)Ibuprofen phenylethylamonium لا يذوب في الماء ويترسب بسرعة في المحلول. اما (R,S) Ibuprofen phenylethylamonium يذوب في الماء ويبقى في المحلول, ثم يتم الحصول على الايبوبروفين النقي وذلك باضافة حامض قوي لملاح الضد غير الذائب والتخلص من فينيثيل امين ثم يتم استخلاص الناتج باستخدام مذيب متوسط القطبية مثل الايثر⁽¹⁴⁾, والموضح بالمخطط (2).

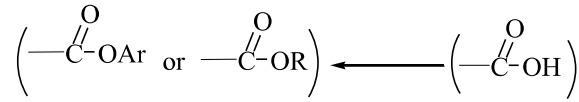


المخطط (2): يوضح فصل ايزومرات الايبوبروفين كيميائيا.

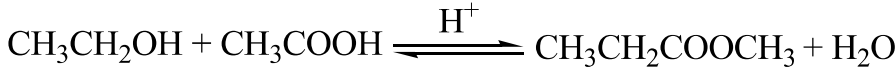
Esters

3.1 الاسترات

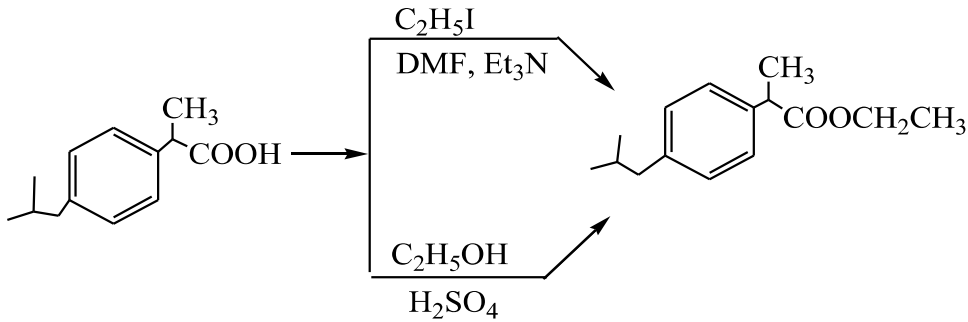
الاستر مركب مشتق من الحامض الكربوكسيلي باستبدال الهيدروجين بمجموعة الكيل او اريل



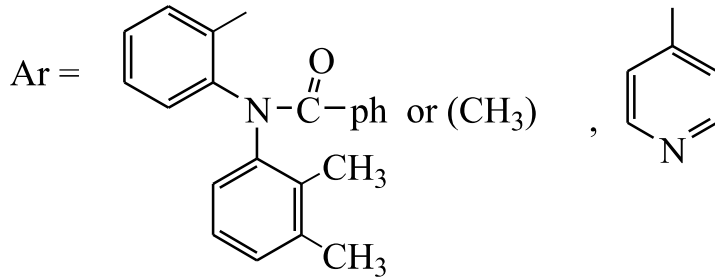
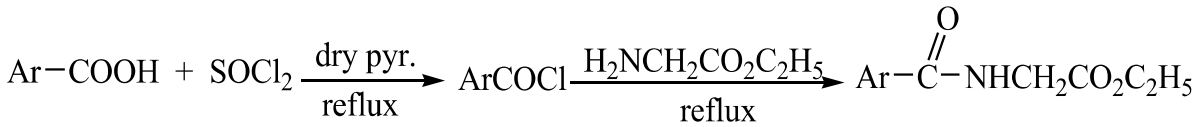
ومن الطرائق الشائعة لتحضير الاستر هو التكاثف بين الحامض الكاربوكسيلي والكحول بوجود عامل مساعد مثل BF_3 , H_2SO_4 , HCl او 4-تولوين حامض السلفونيك وهي عملية عكسية ويفضل استخدام H_2SO_4 عاملا مساعدا على بقية الحوامض ويحضر من التفاعل المباشر لكلوريد الحامض الكاربوكسيلي مع الكحول والموضح بالمعادلات الاتية⁽¹⁵⁾:



وتم الحصول على استر الاثيل للايبوبروفين وبشكل مزيج راسيمي اما من تفاعل الايبوبروفين مع ايوديد الاثيل بوجود ثنائي مثيل فورماميد وثلاثي اثيل امين او تفاعله مع الايثانول المطلق وبوجود حامض الكبريتيك عاملا مساعدا^(17,16).

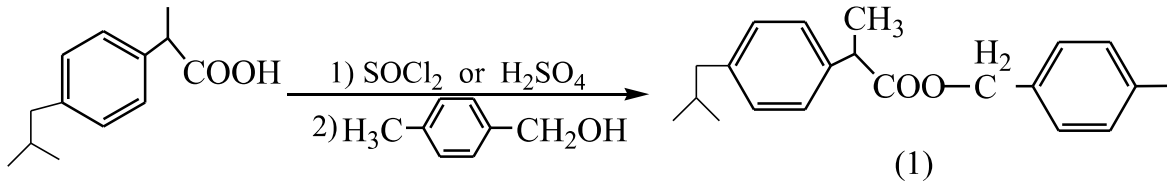


فضلا عن الحصول على استر اثيل كلايسين لحامض الايزونيكوتينيك والميفيناميك المعوض وذلك بتحويل الحامض الكاربوكسيلي الى كلوريد ثم مفاعله مع كلايسينات الاثيل المحضرة انيا وحسب المعادلة الاتية^(19,18):



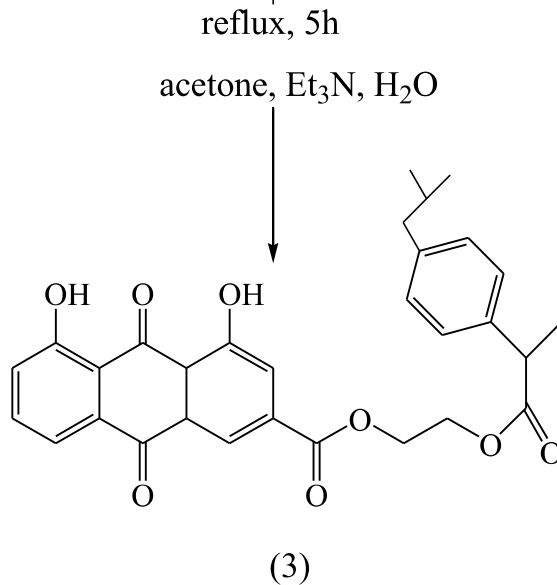
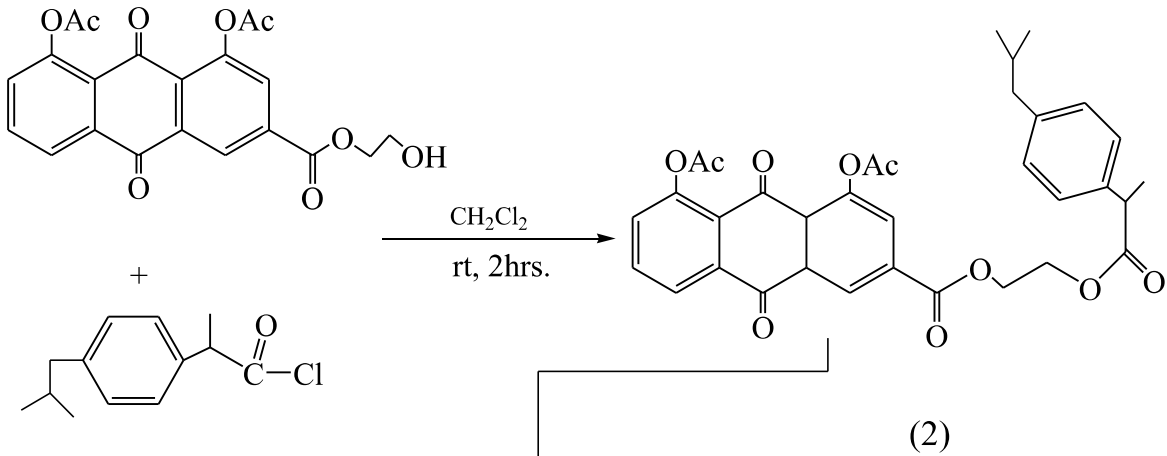
كما تم تحضير المركب (1) بعدة طرائق منها تحويل الحامض الى الكلوريد المقابل او عملية سحب الماء يليها التفاعل مع الكحول البنزيلي المعوض للحصول على الاستر الذي اظهر

فعالية تسكينيه عالية ومضادا للالتهابات والحرارة مع تأثيرات جانبية قليلة جدا عند استخدامه موضعيا
وفمويا كما موضح بالمعادلة الاتية⁽²⁰⁾:

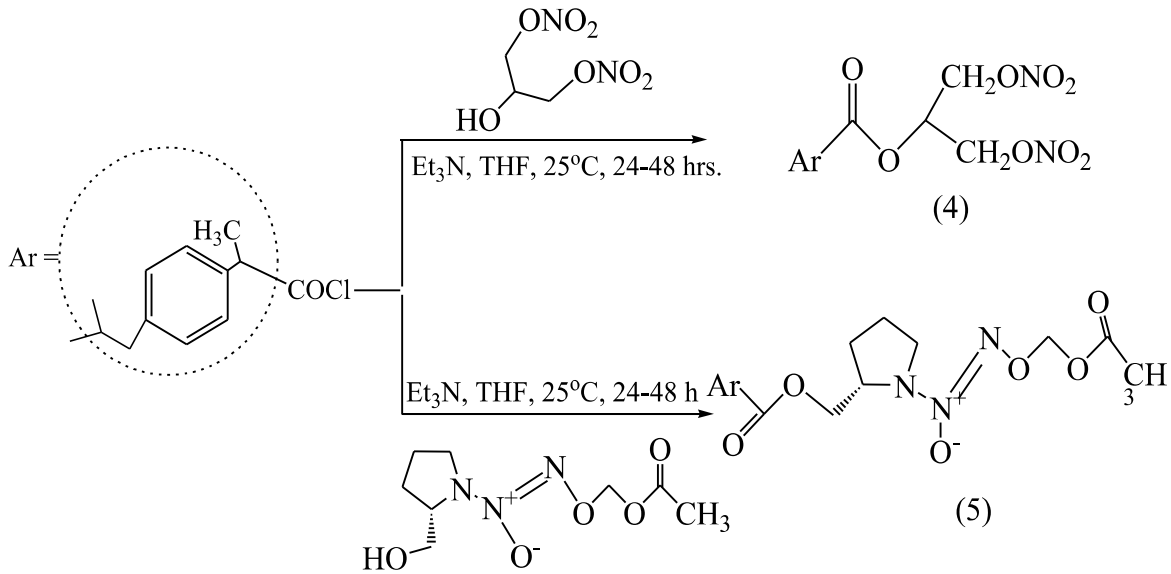


واظهر المركبان (3,2) اللذان يعدان بادئ دوائي (Pro-drug) فعالية ضد الالتهابات

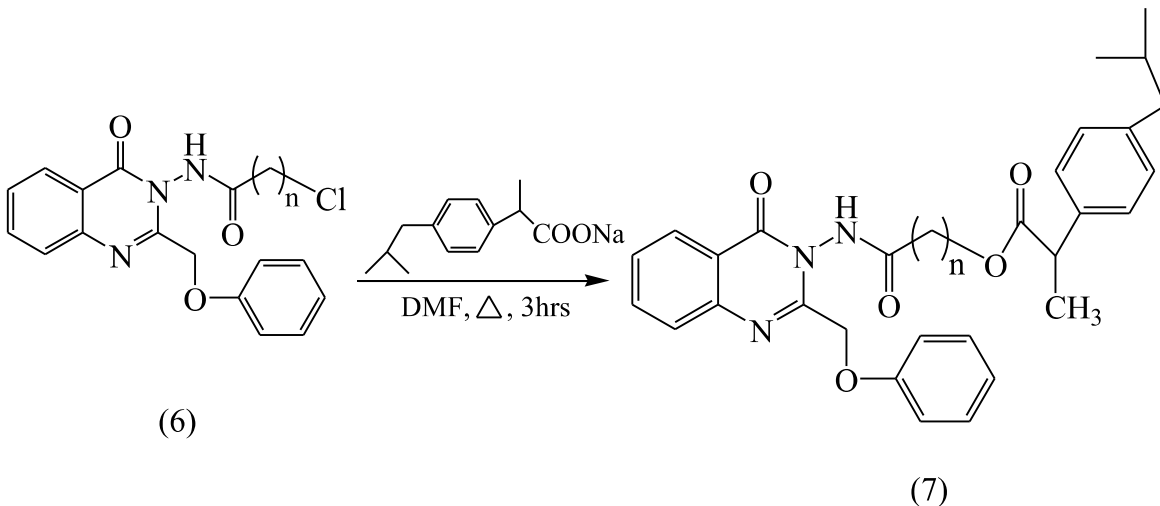
وامكانية ربط هامة بـ(HAP) العنصر الرئيسي بالعظام, والموضح بالمعادلات الاتية⁽²¹⁾:



واشارت الدراسة البيولوجية الى عدم امتلاك المركبين (5,4) القابلية التثبيطية لانزيم الاوكسجينيز الحلقي (COX-I) وقدرتها التثبيطية الضعيفة للانزيم (COX-II) في حين ابدى المركبان فعالية مساوية تقريبا للايبوبروفين لمضادات الالتهابات(22):

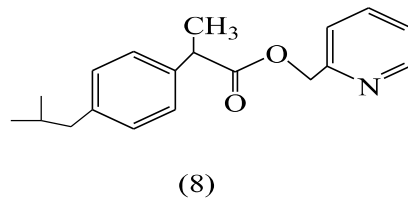


ووجد ان المركب (6) يمتلك ايضا فعالية ضد الالتهابات والتقرحات المعدية ولكن تزداد فاعليته بمعالته مع الادوية المضادة للالتهابات مثل الايبوبروفين للحصول على الاستر المقابل (7) والموضح بالمعادلة الاتية(23):



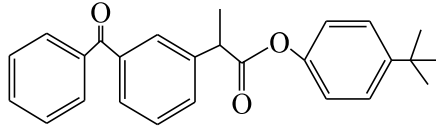
واظهر المركب (8) فعالية عالية ضد الالتهابات باستخدامه علاجا موضعيا ضد حب

الشباب (24):

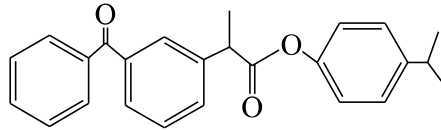


واثبت مجموعة من الباحثين⁽²⁵⁾ امتلاك المركبين (10,9) فعالية عالية في التسكين

ومضادات للالتهابات مقارنة مع الكيتوبروفين نفسه.



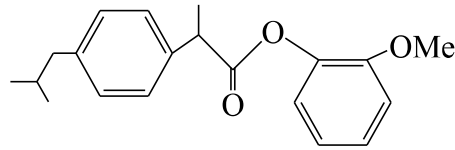
(9)



(10)

في حين ابدى المركب (11) اضطراب و تاثيرات سمية اقل مقارنة بالايوبروفين علما بان

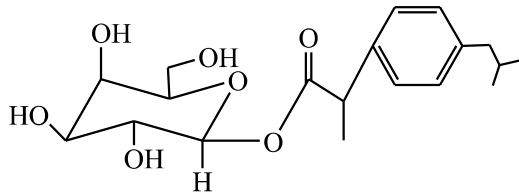
تأثيره على الحمى والوذمة مساو تأثير الايوبروفين⁽²⁶⁾:



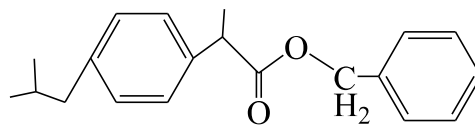
(11)

بالاضافة الى ذلك وجد ان للمركبين (13,12) فعالية عالية في التقليل من تفرح المعدة

باستخدام جرع مشابهة للايوبروفين مع الحفاظ على الفعالية التسكينية والمضادة للالتهابات⁽²⁶⁾ :

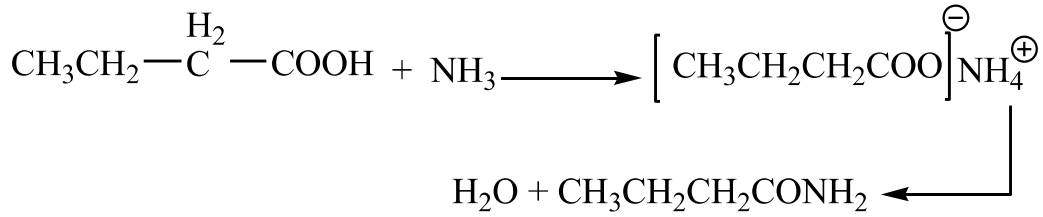


(12)



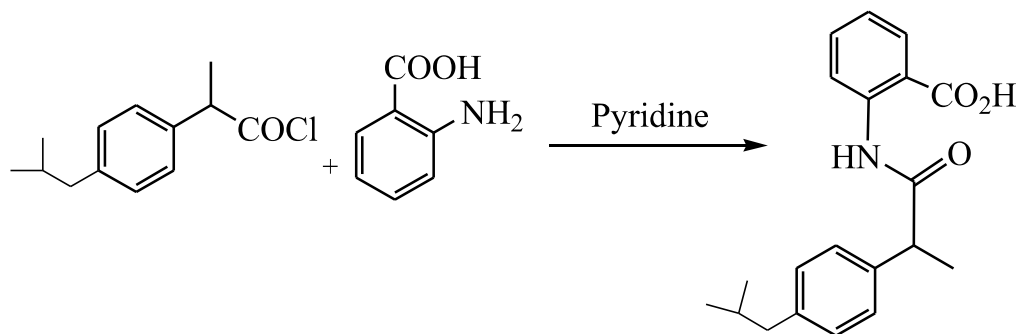
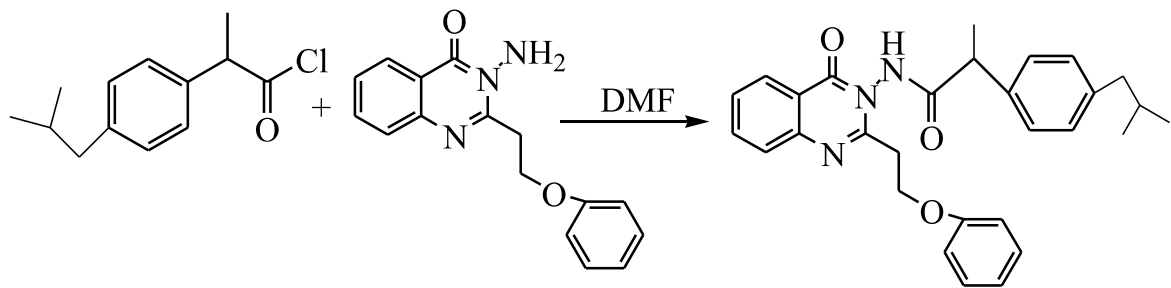
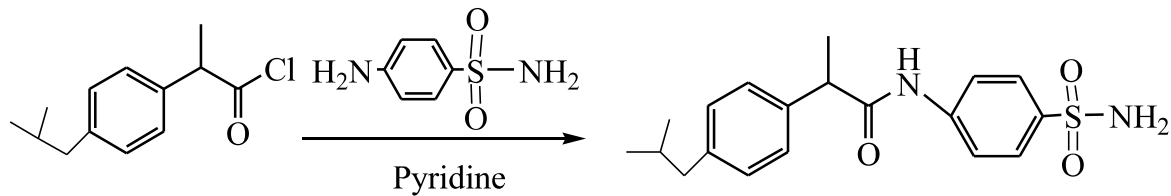
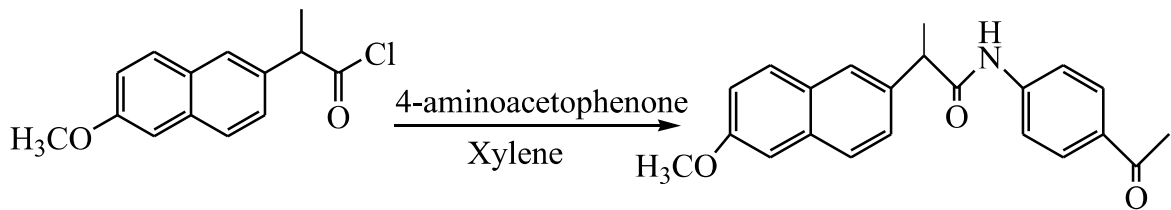
(13)

الاميد مركب مشتق من الحامض الكربوكسيلي باستبدال مجموعة (-OH) بـ (-NH₂, NHR) او NR₂. تحضر الاميدات بطرائق مجدية اقتصاديا والمتضمنة السحب الحراري للماء من املاح الامونيوم او املاح الامين للحوامض الكربوكسيلية وحسب المعادلة الاتية⁽¹⁵⁾:



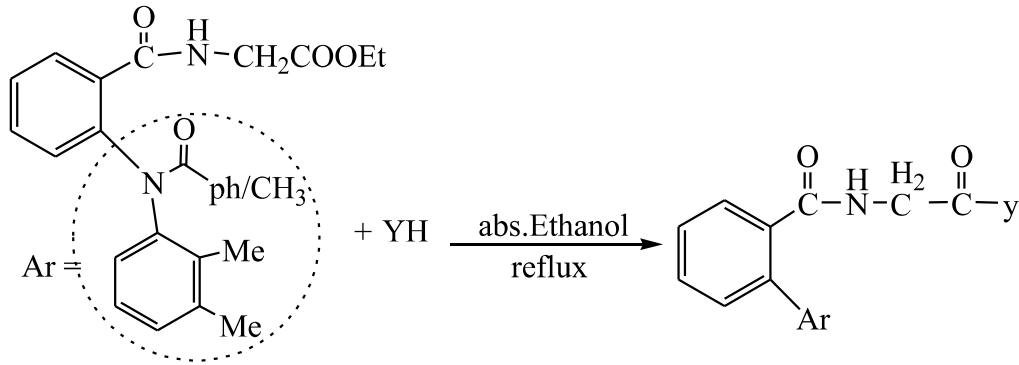
كما وتم الحصول على الاميدات⁽²⁷⁻³⁰⁾ من تفاعل كلوريد الحامض مع الامينات كما

موضح بالمعادلات الاتية:

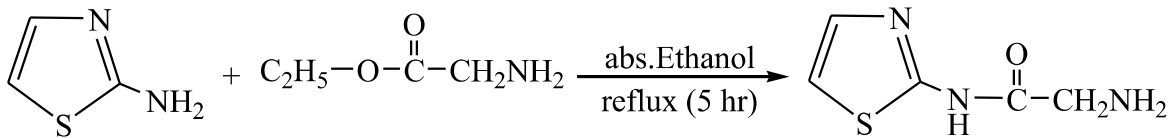


وإمكان تحضير الأميدات من الإسترات عندما لا يمكن تحضيرها باليديات الأحماض المقابلة

للاسترات مثل هاليدات الأحماض الأمينية^(19,18) كما مبين في المعادلات الآتية:

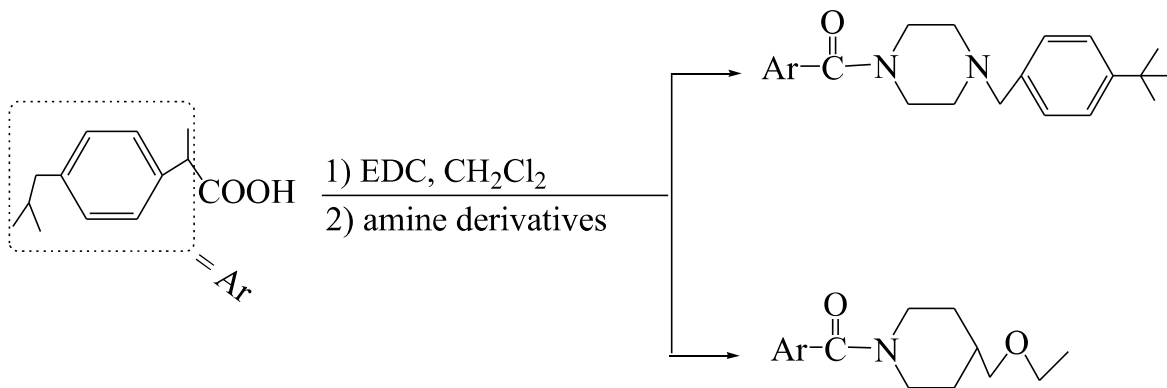


y = 2-aminothiazolyl, benzotriazolyl, 5-chlorobenzotriazolyl



وتم الحصول على مشتقات الأميد للايوبروفين الحاوي على مجموعة الأمين الحلقية

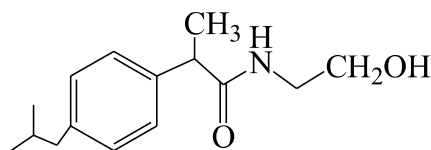
وباستخدام مذيب ثنائي كلورو ميثان وكما موضح في المعادلة الآتية⁽²⁵⁾:



تمتلك بعض مشتقات الأميد للايوبروفين فعالية لحماية بطانة المعدة مع فعالية تسكينية

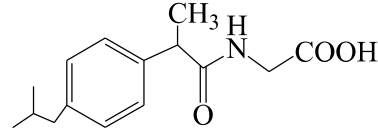
ومضادة للالتهابات فمثلا المركب (14) أظهر فعالية ضد الالتهابات عند استخدامه علاجا

موضعا⁽³¹⁾.



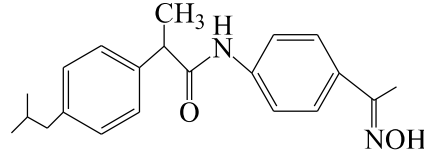
(14)

واظهر المركب (15) فعالية ضد تكوين القرحة افضل مما في الايوبروفين⁽²⁶⁾.



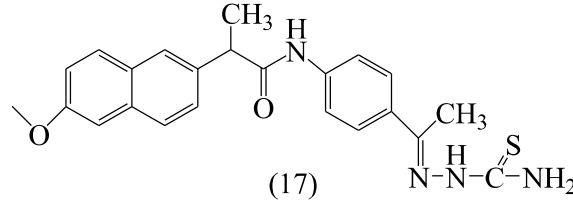
(15)

ووجد ان المركب (16) يمتلك فعالية ضد الالتهابات من خلال تنظيم المناعة فهو يعمل على تحفيز تكاثر B-Cell ويقلل من تكاثر T-Cell⁽²⁸⁾.



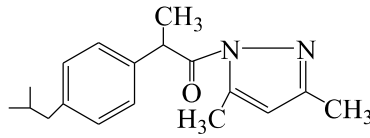
(16)

فضلا عن ذلك فقد تبين ان المركب (17) له قدرة على التسكين ومضاد للالتهابات⁽²⁷⁾.



(17)

واثبتت مشتقات الاميد للايوبروفين الحاوية على تراكيب حلقية غير متجانسة مختلفة تاثيرات قليلة للتقرح مع فعالية تسكينية⁽³¹⁾, اذ وجد ان المركب (18) يمتلك فعالية جيدة ضد الالتهابات وضد تكوين التقرح مقارنة بالايوبروفين ولكن اظهر فعالية تسكينية اقل من فعالية الايوبروفين⁽³³⁾.

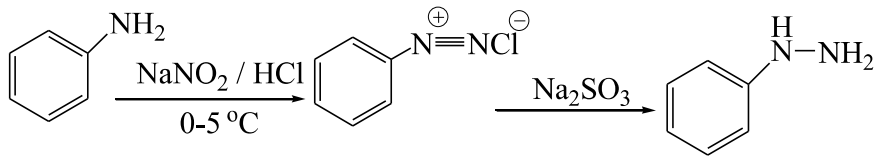


(18)

Hydrazides

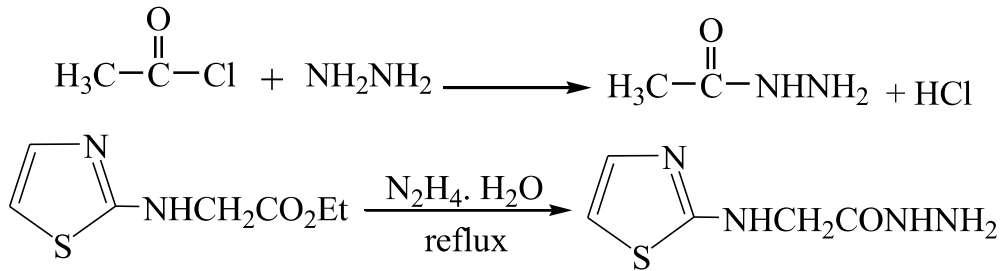
5.1 الهيدرازيدات

اكتشف الهيدرازين لأول مرة عام 1875⁽³⁴⁾. فقد تم تحضير فنييل هيدرازين الذي يعد اول هيدرازين محضر من اختزال املاح الدايزونيوم كما موضح بالمعادلة الآتية:

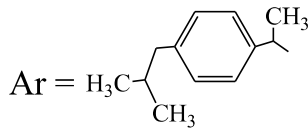
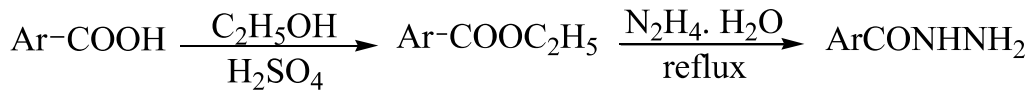


حضرت الهيدرازيدات من اسيلة الهيدرازين⁽³⁵⁾ او من مفاعلة الهيدرازين المائي مع

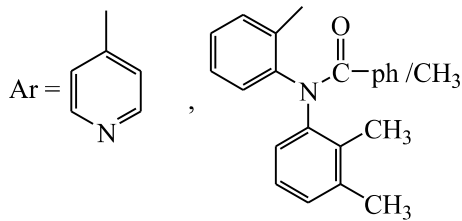
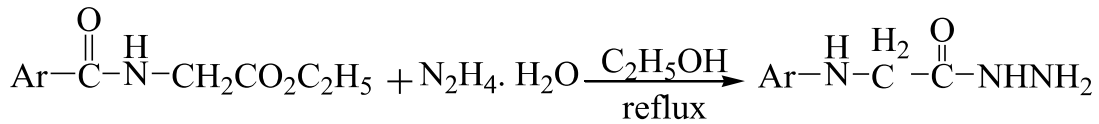
الاسترات^(36,18).



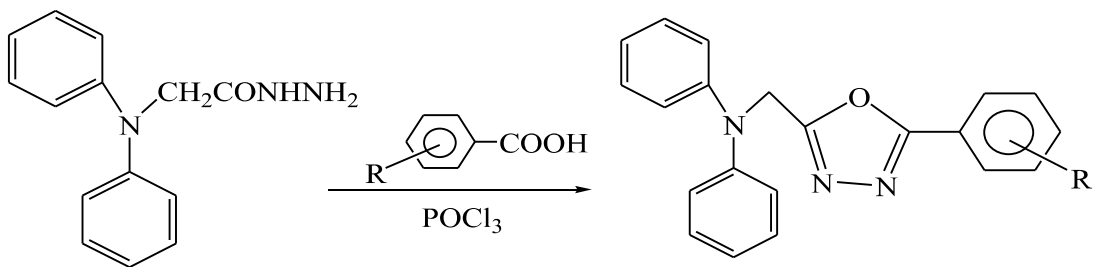
وامكن تحضير هيدرازيد الايبوبروفين وذلك بتفاعله مع الايثانول بوجود H_2SO_4 لتكوين الاستر المقابل ومفاعلة الاخير مع الهيدرازين المائي بوجود الايثانول⁽³⁷⁾ , كما موضح في المعادلة الاتية:



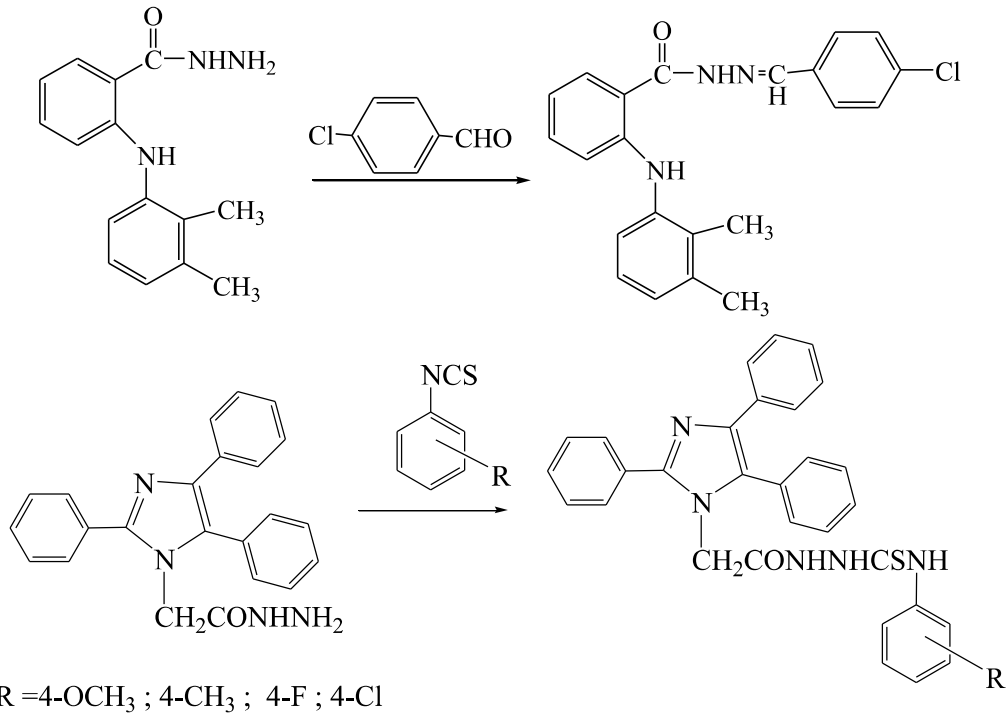
وتم الحصول على الهيدرازيد الحاوي على مجموعة الحامض الاميني الكلايسين وذلك من تفاعل الاستر لحامض الازونيكوتينيك او حامض الميفيناميك المعوض مع الهيدرازين المائي في الايثانول المطلق وكما مبين في المعادلة الاتية^(19,18):



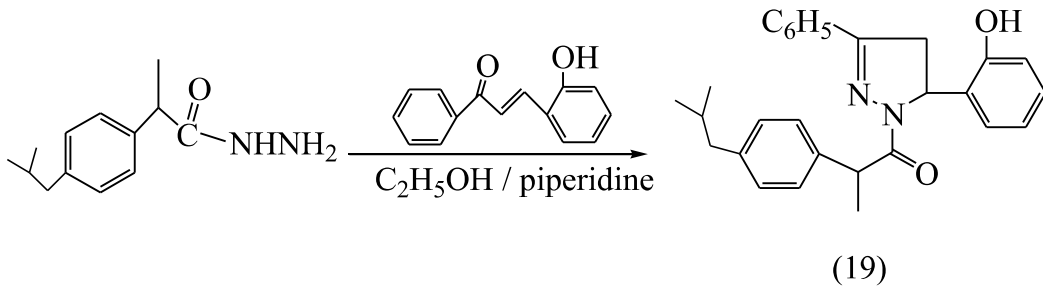
وتعد الهيدرازيدات مركبات وسطية في تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة⁽³⁸⁾ والهيدرازونات⁽³⁹⁾ والثايبوسيمكاربازايد⁽⁴⁰⁾ والموضح بالمعادلات الاتية:



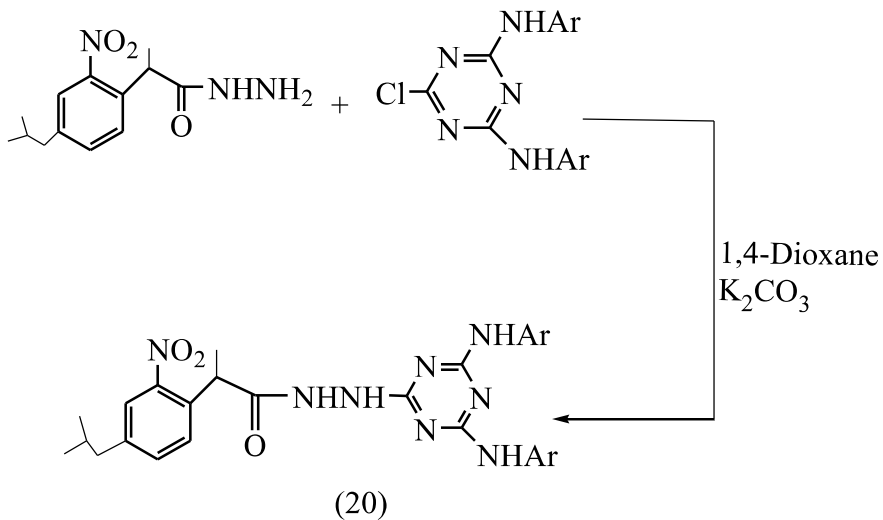
R = H, 2-Br, 4-Cl, 4-OCH₃, 2,4-Dichloro



وتم تحضير المركب (19) من هيدرازيد الايبوبروفين واطهر فعالية جيدة ضد الالتهابات ولكن فعالته التسكينية اقل مقارنة بالايوبروفين⁽³³⁾.

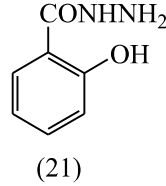


في حين اظهر المركب (20) المحضر من هيدرازيد الايبوبروفين المعوض فعالية تسكينية تزيد 15% مقارنة بالايوبروفين⁽³⁷⁾.

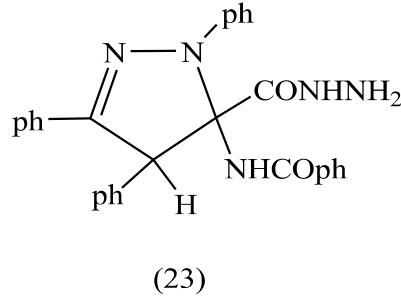
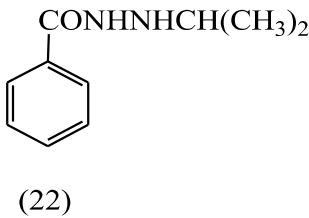


Ar = 3-Chlorophenyl

ولا تقتصر اهمية الهيدرازيدات بوصفها مركبات وسطية فقط بل تعد مضادات حياتية بامتلاكها فعالية بايولوجية ضد عدد من انواع البكتريا اذ وجد ان المركب (21) فعال ضد المكورات العنقودية الذهبية (*Staphylococcus aureus*) وبكتريا القولون (*E.Coli*) وسالمونيلا التيفويد (*Salmonella typhi*)⁽⁴¹⁾.



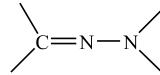
فضلا عن ذلك استخدم المركب (22) بوصفه مادة فعالة ضد البكتريا المسببة لمرض السل (*Mycobacterium tuberculosis*) واستخدم المركب (23) بوصفه مضادا لمرض سرطان الدم (*Leukemia*)^(43,42).



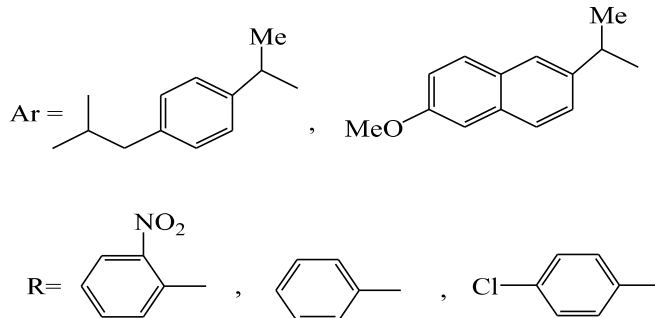
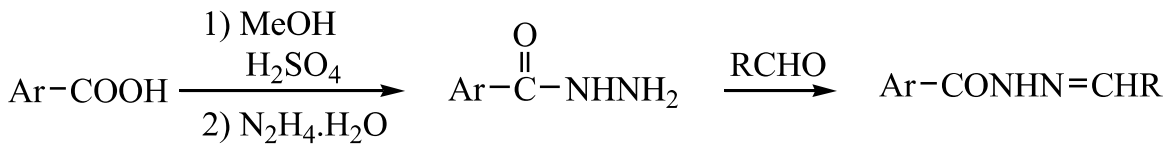
Hydrazones

6.1 الهيدرازونات

الهيدرازونات مركبات تحتوي على المجموعة الفعالة⁽⁴⁴⁾:

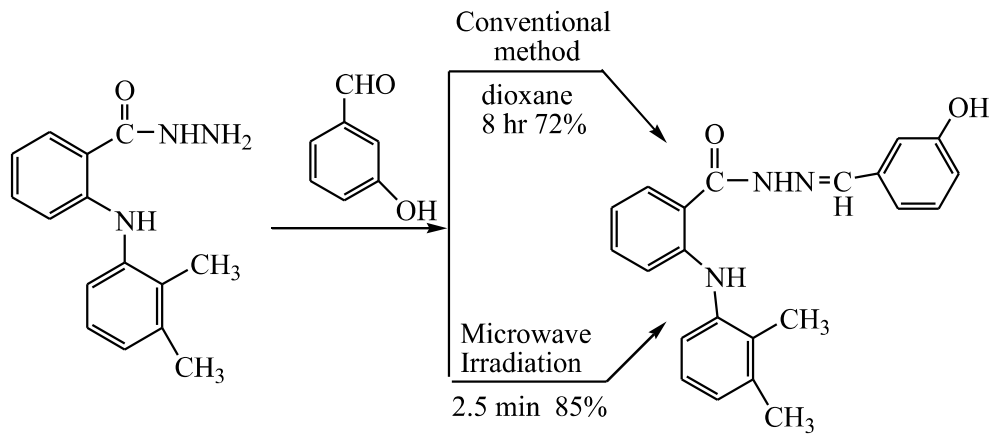


تحضر الهيدرازونات من التفاعل بين مجموعة الامين في الهيدرازيد ومجموعة الكربونيل في الالديهيد او الكيتون⁽⁴⁵⁾.



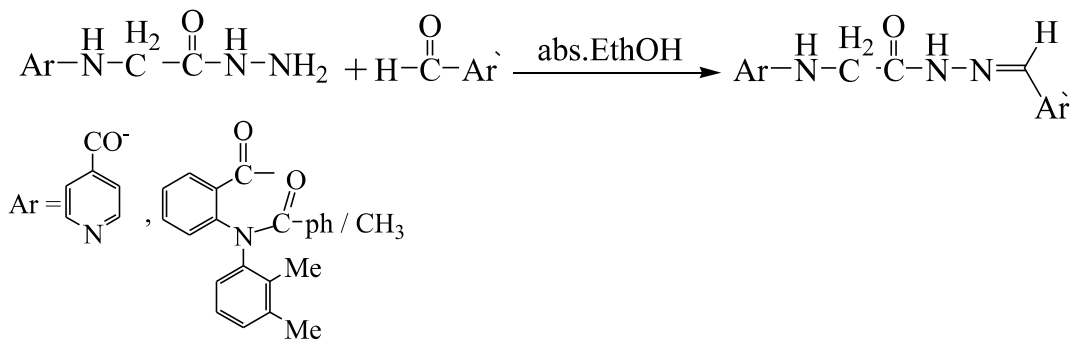
وإمكان تحضير الهيدرازونات باستخدام أشعة المايكروويف (Microwave Irradiation)

ومقارنتها مع الطريقة التقليدية باستخدام مذيب الدايوكسان⁽⁴⁶⁾.



وتم الحصول على الهيدرازون الحاوي على مجموعة الحامض الاميني الكلاسيين والموضح

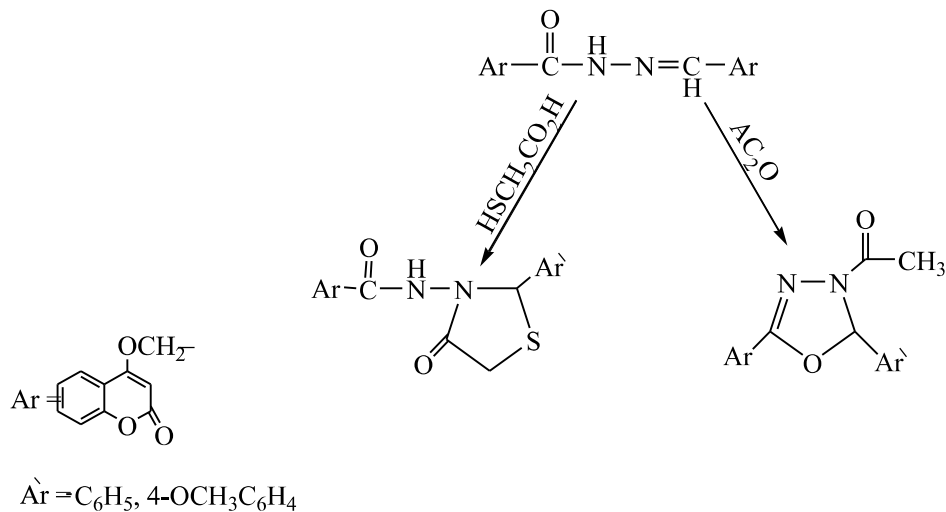
بالمعادلة الآتية^(19,18):

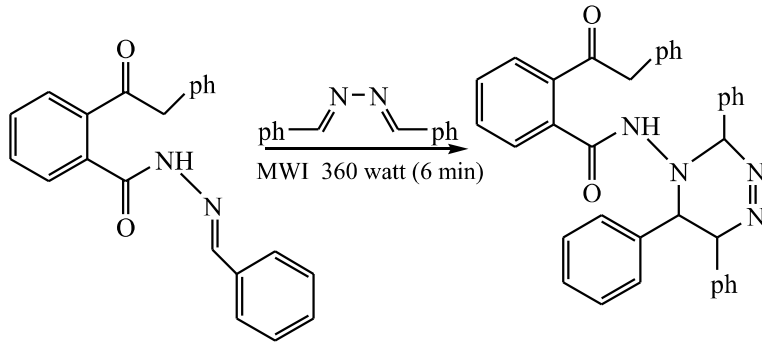


Ar' = Substituted benzene

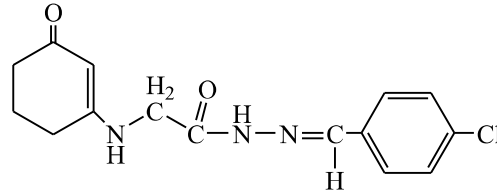
وكيميائياً يعد الهيدرازون من المركبات الوسيطة التي تدخل في العديد من التفاعلات لتحضير

مركبات حلقة غير متجانسة⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.



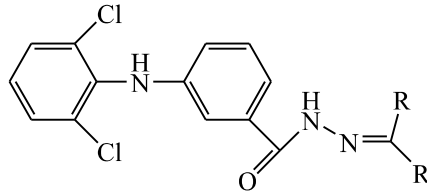


وبسبب امتلاك الهيدرازون لمجموعة ازوميثاين (C=NH) مما جعله مركبا هدفا لكثير من الباحثين في التحضير والتقييم للفعالية البايولوجية ولهذا امكن تحضير ادوية جديدة ومتطورة من مشتقات الهيدرازون⁽⁵⁰⁾. اذ وجد ان المركب (24) يمتلك فعالية ضد التهاب الكبد الفيروسي⁽⁵¹⁾.



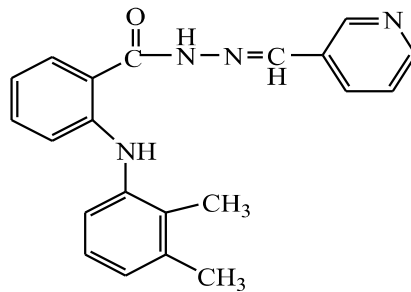
(24)

واثبتت فعالية المركب (25) ضد عصيات التدرن داخل وخارج الجسم⁽⁵²⁾.



(25)

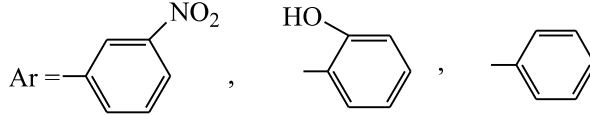
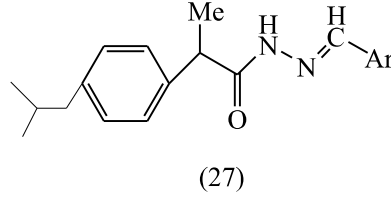
واظهر المركب (26) من مشتقات حامض الميفناتاميك فعالية تسكينية اكثر من حامض الميفناتاميك نفسه بـ 13.6 اضعاف⁽⁵³⁾.



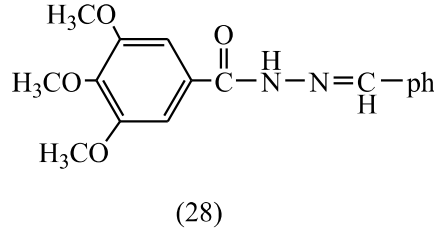
(26)

وهناك اعدادا من الهيدرازونات تمتلك فعاليات واعدة ضد السرطان (السمية على مستوى الخلية) لمشتقات الهيدرازون الناتجة من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بقيت غير مكتشفة الا

حديثاً⁽⁵⁰⁾، إذ تم تحضير مشتقات acyl hydrazone من حامض الميفيناميك وبعض هذه المركبات المحضرة اظهرت خصائص سمية للخلايا بجرع كبيرة خارج الجسم⁽⁵⁴⁾. في حين اظهرت مشتقات الهيدرازون (27) فعالية ضد سرطان البروستات (CP-3) Cell-line خارج الجسم⁽⁴⁵⁾.



بينما اظهر المركب (28) فعالية ضد عدد من انواع الخلايا السرطانية⁽⁵⁵⁾.

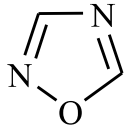


Oxadiazoles

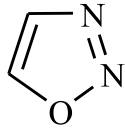
7.1 الاوكسادايازولات

مركبات خماسية الحلقة غير متجانسة تحتوي في تركيبها على ذرتي نتروجين وذرة اوكسجين

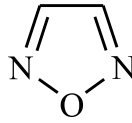
وتوجد بعدة صيغ تركيبية مختلفة⁽⁵⁶⁾.



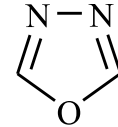
1,2,4-Oxadiazole



1,2,3-Oxadiazole



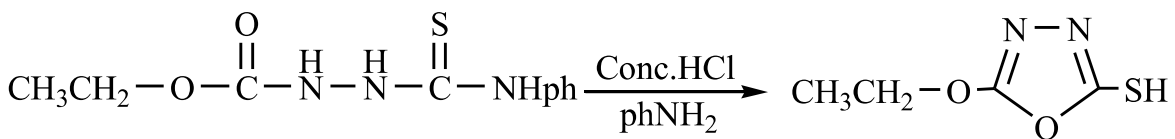
1,2,5-Oxadiazole



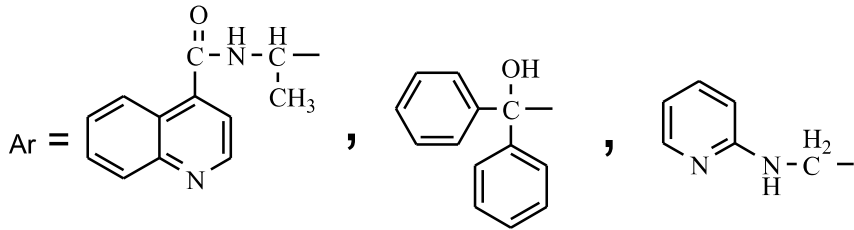
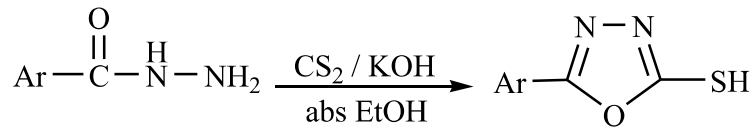
1,3,4-Oxadiazole

حضرت الاوكسادايازولات في البداية بفعل حامض الهيدروكلوريك المركز على -1

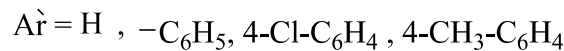
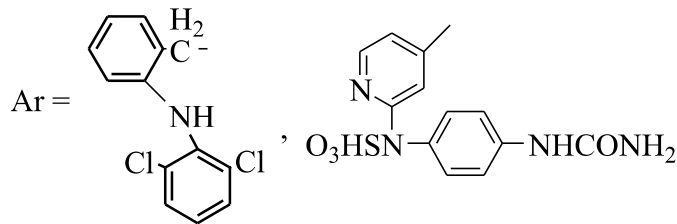
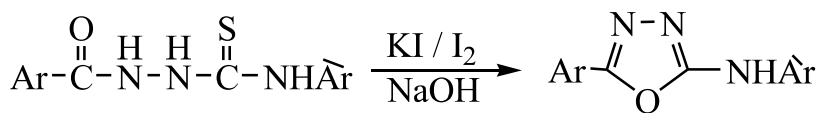
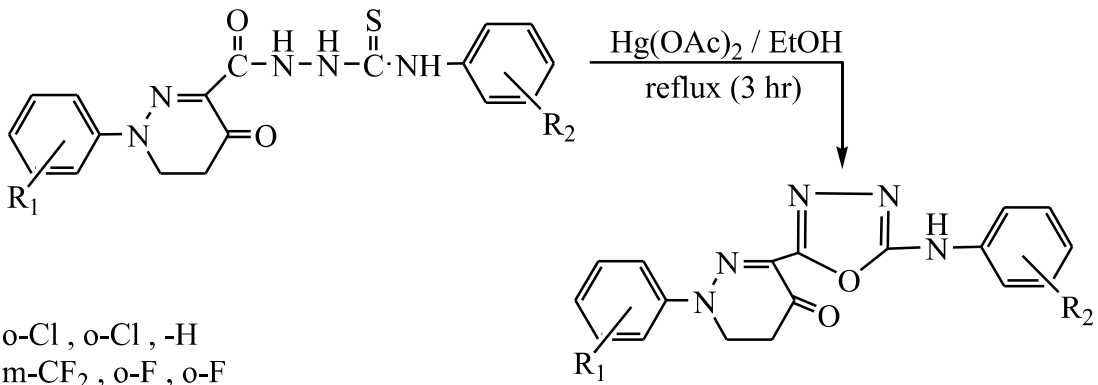
ايثوكسي-كاربونيل-4-فنيل ثايوسيميكاربازيد مع فقدان جزيئة الانلين كما موضح في المعادلة الاتية⁽⁵⁷⁾:



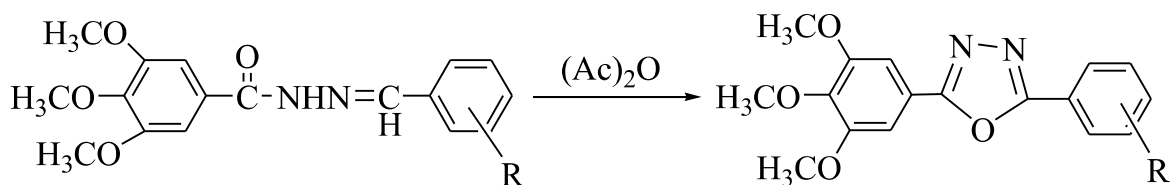
وتم الحصول على الاوكسادايازولات من معاملة هيدرازيدات الحوامض مع ثنائي كبريتيد الكربون في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي (59,58).



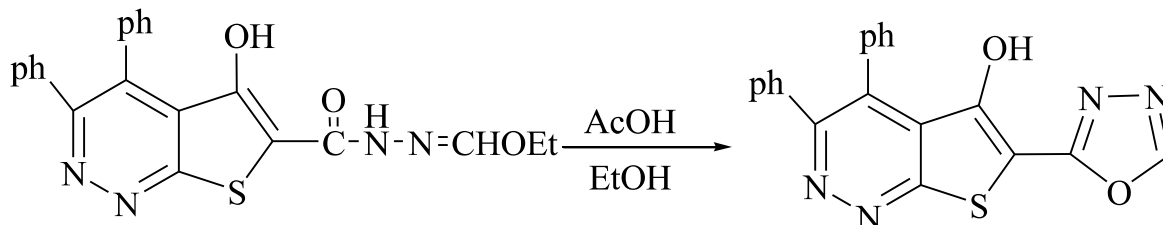
ووجدت طرائق اخرى لتحضير الاوكسادايازولات المعوضة منها مفاعلة معوضات الثايوسيميكايد مع عوامل مؤكسدة مثل خلاص الزيتيق⁽⁶⁰⁾ او يوديد البوتاسيوم في محلول هيدروكسيد الصوديوم^(62,61) كما موضح في المعادلة الاتية:



وامكن الحصول على الاوكسادايازولات من تحوّل هيدرازونات مع انهيدريد الخليك⁽⁶³⁾ او حامض الخليك الثلجي⁽⁶⁴⁾.



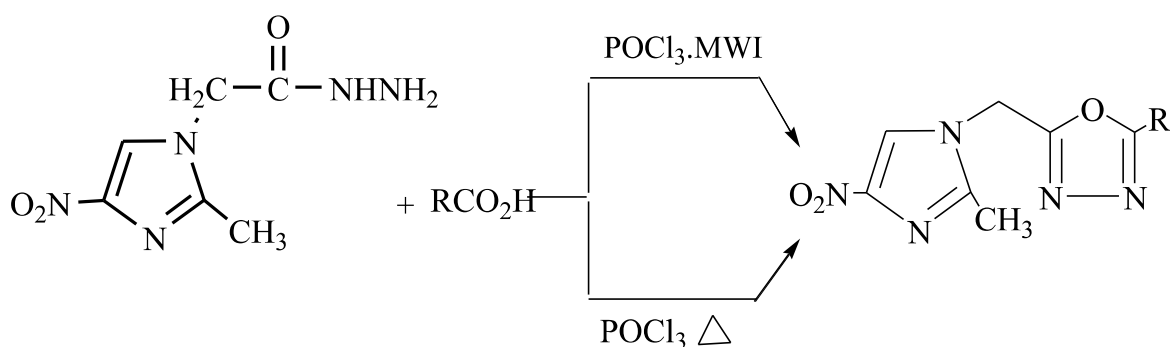
R = 2-F, 3-F, 4-CF₃, 2,5-(OCH₃)₂, 3,4-(F)₂, 4-Cl-3-NO₂



وتوصل عدد من الباحثين ⁽⁶⁵⁾ للحصول على الاوكسادايازولات وذلك بمعاملة الهيدرازيد مع

الحامض الكربوكسيلي باستخدام اوكسي كلوريد الفسفور بالتسخين او بالميكروويف وحسب المعادلة

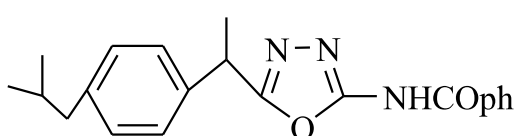
الاتية:



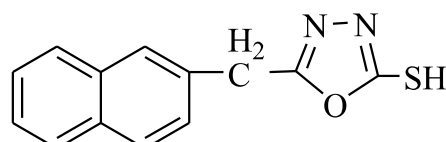
R = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 2-CLC₆H₄, 2-CH₃C₆H₄

وللاوكسادايازولات دور حيوي وخاصة في المجالات الطبية والصناعية والزراعية اذ وجد ان

المركب (29) يمتلك فعالية ضد الالتهابات واستخدم المركب (30) خافضا للحرارة^(67,66).



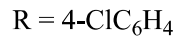
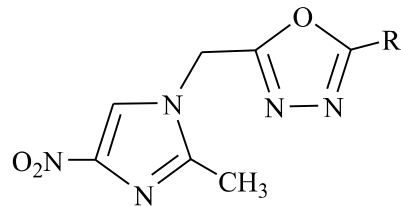
(29)



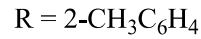
(30)

واظهر المركب (31) فعالية ضد الفطريات في حين اظهر المركب (32) فعالية ضد انواع

من البكتريا⁽⁶⁵⁾.



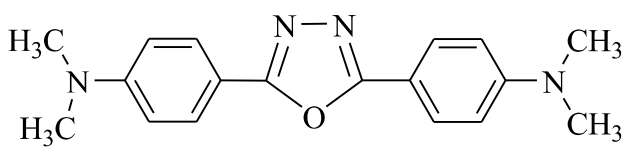
(31)



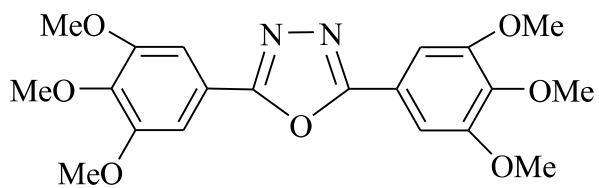
(32)

في حين يمتلك المركب (33) فعالية مضادة لصدأ الفولاذ عند وجوده بالاعتماد على الحمضية

فضلا عن استخدامه المركب (34) بوصفه مادة عازلة في اعمدة الفصل (69,68).

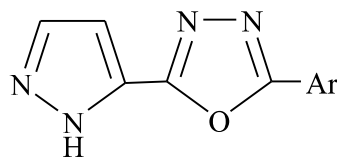


(33)

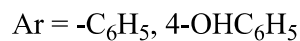


(34)

واستخدم المركب (35) مبيدا للاعشاب ومضادا للفطريات (70).



(35)

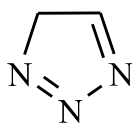


Triazoles

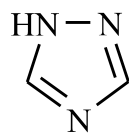
8.1 التريازولات

تعد التريازولات من المركبات الاروماتية خماسية الحلقة غير المتجانسة الحاوية على ثلاث ذرات

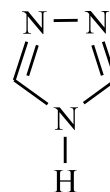
نتروجين وبعده صيغ تركيبية مختلفة (56).



1,2,3-Triazole

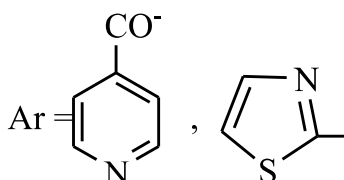
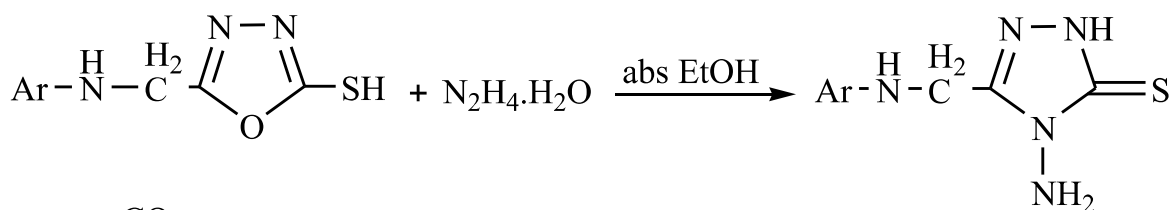


1H-1,2,4-Triazole

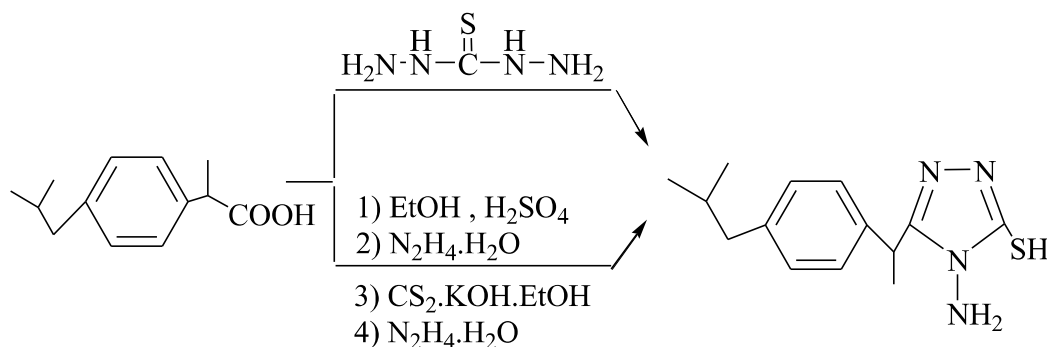


4H-1,2,4-Triazole

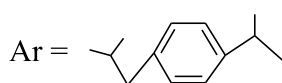
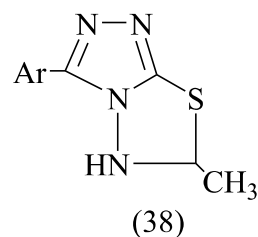
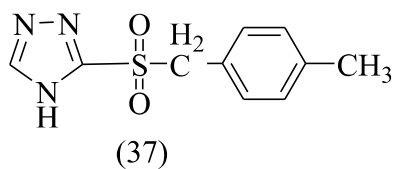
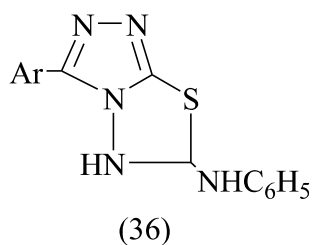
حضر التريازول لأول مرة من الاضافة التدريجية لايوسيانات البنزويل الى الفنيل هيدرازين اذ يتكون معوض التريازول ممزوجا مع البنزويل هيدرازين⁽⁷¹⁾. وامكن تحضير التريازول من مفاعلة الاوكسادايازول مع الهيدرازين المائي في الايثانول المطلق وحسب المعادلة الاتية⁽¹⁸⁾.



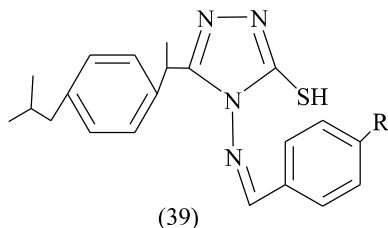
وتم الحصول على تريازول الايبوبروفين من صهر الحامض مع ثايوكاربوهيدرازيد (NH₂NH-CS-NHNH₂) او من معاملة هيدرازيد الايبوبروفين مع ثنائي كبريتيد الكربون ثم معاملة الاخير مع الهيدرازين المائي والموضح بالمعادلة الاتية⁽⁷²⁾.



ويعد التريازول من المركبات المعروفة على مدى واسع من الفعالية البيولوجية إذ اظهر المركب (36) فعالية ضد الفطريات في حين اظهر المركب (37) فعالية ضد عصيات السل في حين اظهر المركب (38) فعالية تسكينية^(74,73).



وقد وجد ان مركبات التريازول المحضرة من الايبوبروفين (39) تمتلك فعالية ضد انواع من البكتريا وكما موضح⁽⁷⁵⁾.



R = a:4-CH₃ , b:4-N(CH₃) , c:4-F ,d:4-CF₃ , e:4-Cl

المركبات (e,a) لهما فعالية ضد بكتريا *E.Coli*

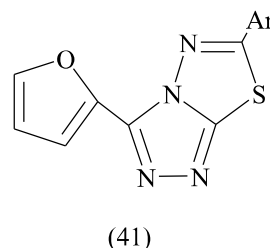
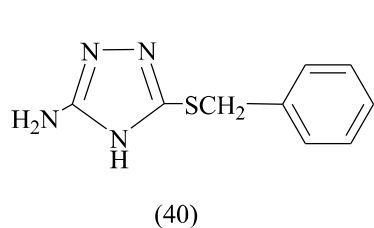
المركب (c) له فعالية ضد *p.aeruginosa*

المركب (b) له فعالية ضد *B.subtilis and saureus*

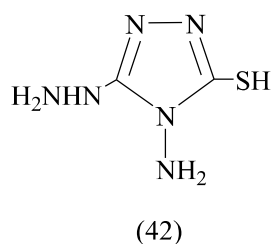
المركب (d) له فعالية ضد *Candidaalbicans*

المركب (e) له فعالية ضد *Aspergillusniger*

واستخدم المركب (40) مبيدا للحشرات⁽⁷⁶⁾ والمركب (41) كمنظم لنمو النبات⁽⁷⁷⁾.



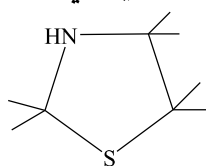
فضلا عن ذلك استخدم المركب (42) بوصفه مادة لمنع تاكل النحاس⁽⁷⁸⁾.



Thiazolidines

9.1 الثيازولدينات

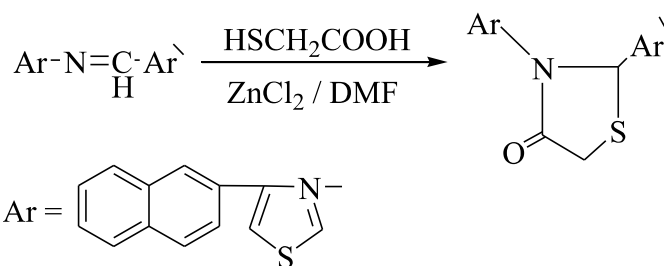
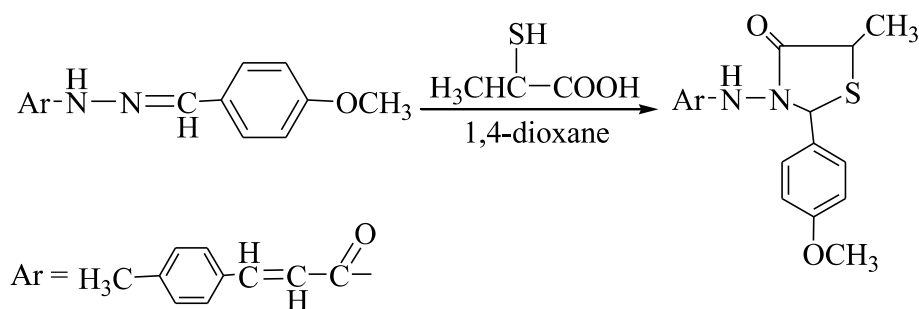
مركبات خماسية الحلقة غير متجانسة الحاوية في تركيبها على ذرة كبريت وذرة نيتروجين⁽⁷⁹⁾.



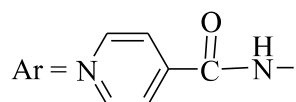
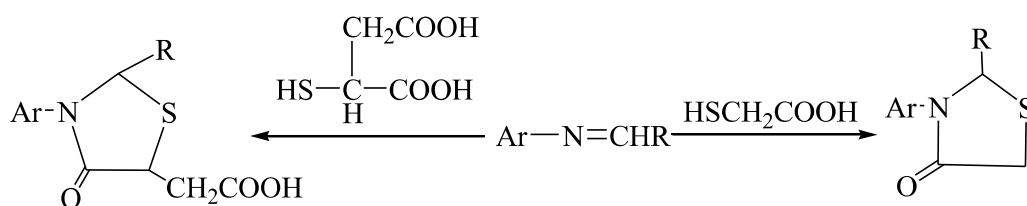
1,3-Thiazolidines

(42)

تم الحصول على الثيازولدين من اضافة حامض الثايوكلايكوليك او الثايولاكتيك او اللاكتيك الى معوضات الهيدرازون (82-80).



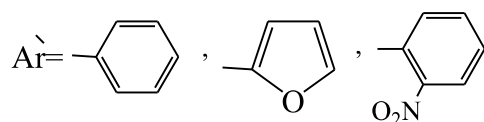
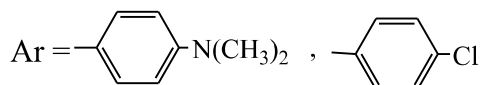
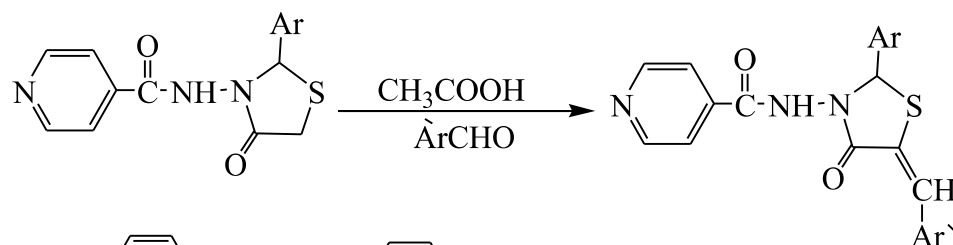
Ar' = ph, 4-OCH₃ph, 4-OHph, 2-OHph, 4-CH₃ph



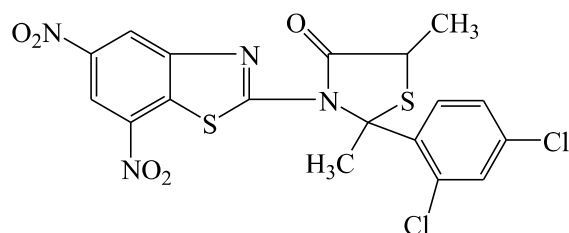
R = a: 2-Fph, b: 4-Clph, c: 2-OHph, d: 3-OHph,
e: 4-OCH₃ph, c: 4-Fph, g: 2-NO₂ph, h: N(CH₃)₂ph

لم تقتصر الدراسات على تحضير حلقة الثيازولدين بل تعدتها الى مفاعلة هذه الحلقة مع

الديهيدات مختلفة بوجود حامض الخليك الثلجي (83).

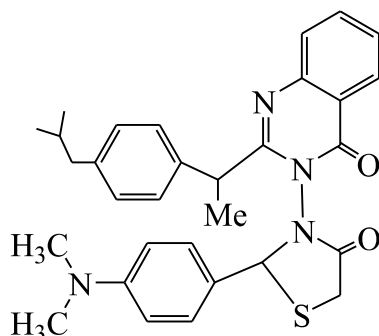


وتعد الثيازولدينات من المركبات ذات الفعالية الطبية فمثلا اظهر المركب (43) فعالية ضد انواع عديدة من البكتريا (84).



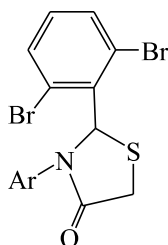
(43)

في حين اظهر المركب (44) فعالية عالية ضد الالتهابات وتكوين القرح مقارنة بالايوبروفين (30).



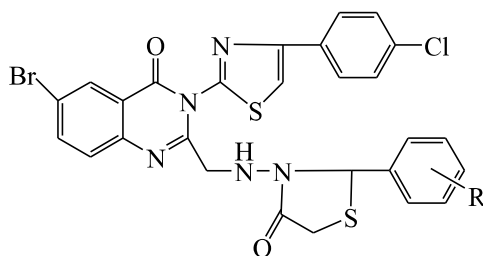
(44)

فضلا عن ذلك اظهر المركب (45) فعالية ضد مرض العوز المناعي HIV-RT , اما المركب (46) فانه يمتلك فعالية ضد الالتهابات (86,85).



Ar = hetero aryl

(45)



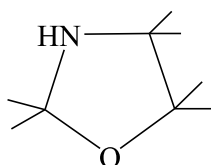
R = Substituents

(46)

Oxazolidines

10.1 الاوكسازولدينات

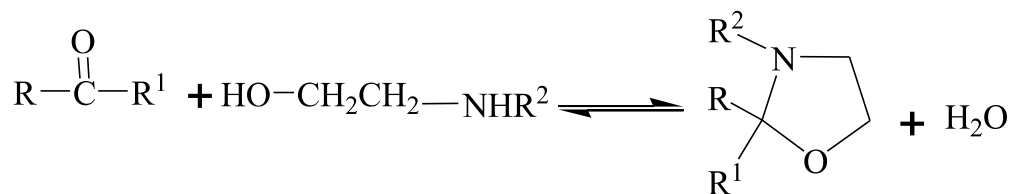
هي مركبات خماسية الحلقة غير متجانسة وتحتوي في تركيبها على ذرة اوكسجين وذرة نتروجين (87).



1,3-OXazolidines

حضر الاوكسازولدين لاول مرة من معاملة مركبات الكاربونيل مع الكحولات المعوضة

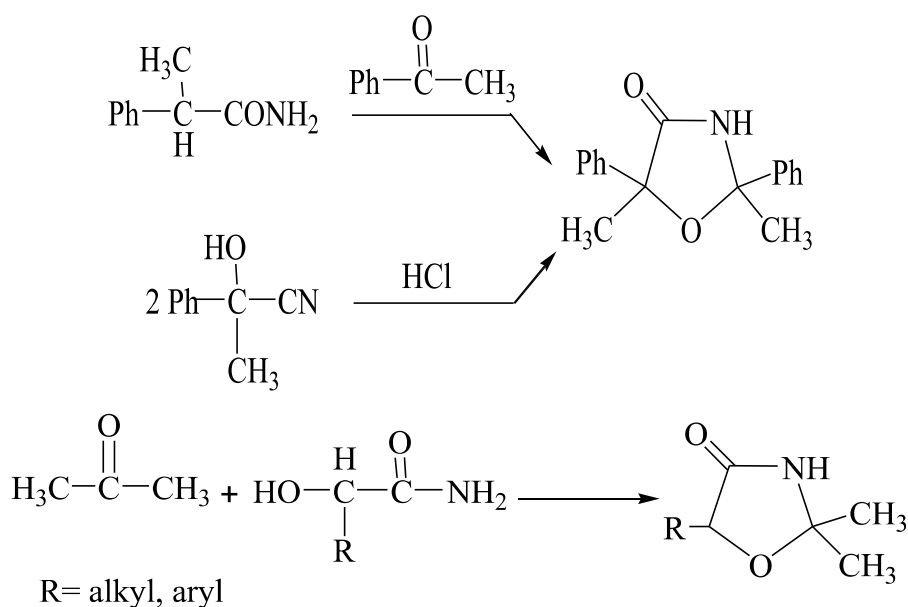
بمجموعة الامين في الموقع بيتا وبوجود الايثر وكاربونات البوتاسيوم بوصفها عاملا مساعدا (88).



R, R¹, R² = alkyl, aryl

وامكن الحصول على الاوكسازولدين من تكاثف اميد الحامض مع الاسيتوفينون والاسيتون

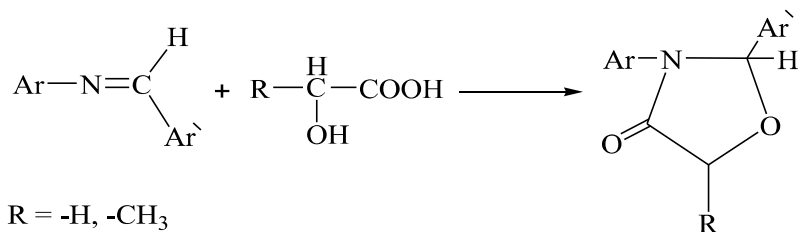
او تكاثف جزيئين اسيتوفينون سيانوهدرون باستخدام حامض الهيدروكلوريك (89,90).



R = alkyl, aryl

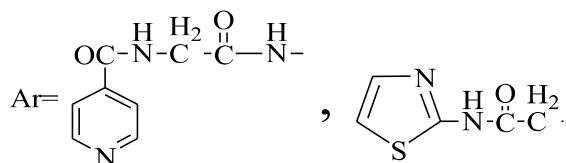
فضلا عن ذلك تم تحضير الاوكسازولدين من تفاعل الهيدرازون مع حامض اللاكتيك

والكلابيكوليك كما موضح في المعادلات (18).

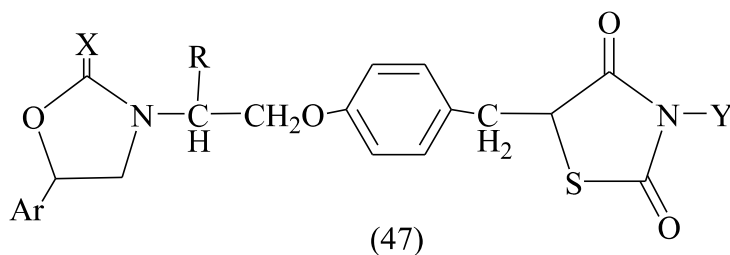


R = -H, -CH₃

Ar' = aromatic aldehyde



ونظرا لاهمية الاوكسازولدين من الناحية الطبية فقد استخدم المركب (47) علاجاً للوقاية من السمّة المسببة لارتفاع ضغط الدم ونخر العظام⁽⁹¹⁾.



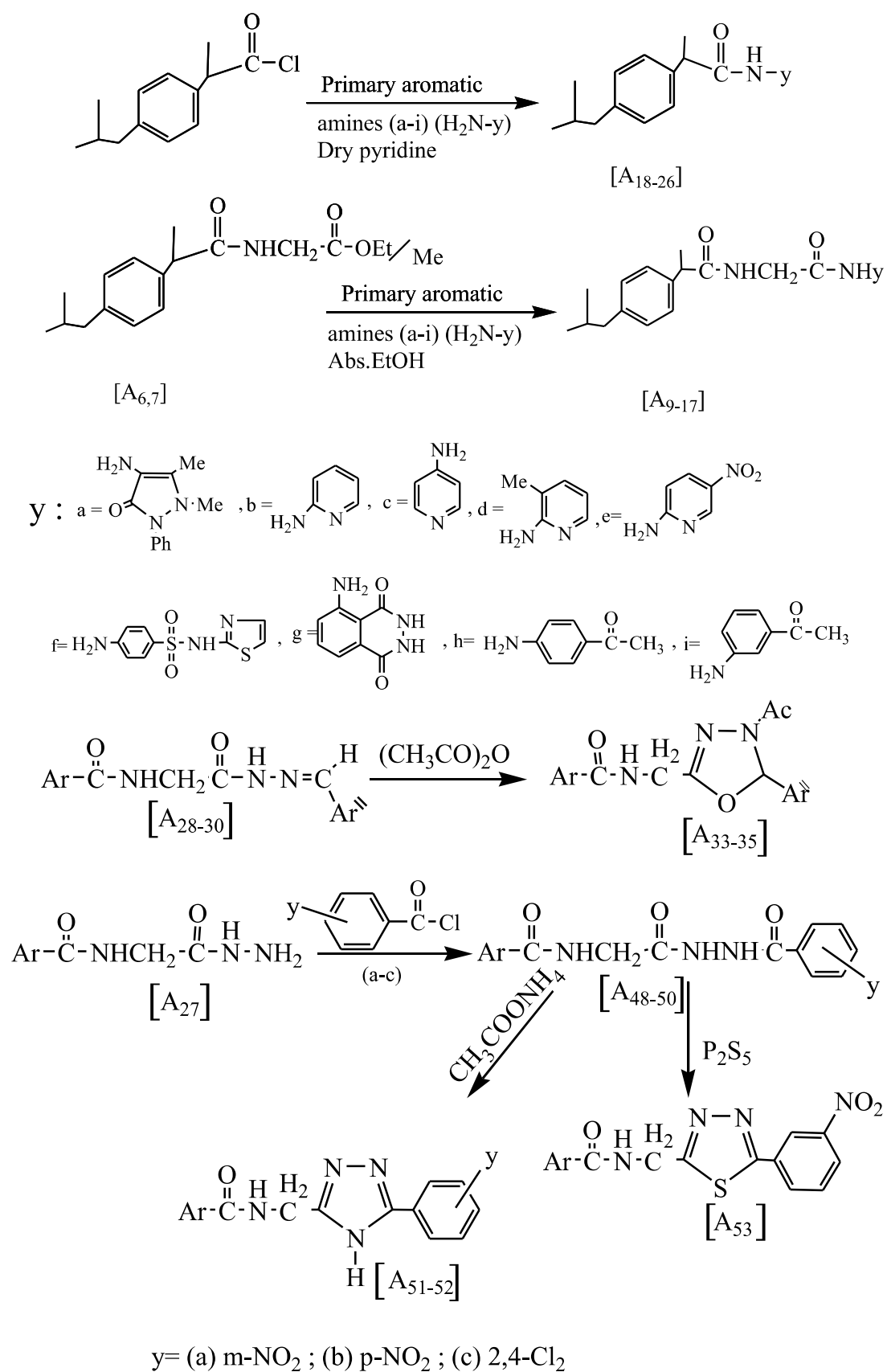
X = O, S
 R = alkyl, aryl
 Y = H, -A-COOH (A = alkenyl group)
 Ar = Aryl, Sub.aryl group

Aim of the research

الهدف من البحث

اشارة الى ما ورد في الادبيات العلمية ومقدمة الرسالة فان الحاجة الى تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة مثل الاوكسادايازول والثايازولديينات والوكسازولديينات والترايازولات بالاضافة الى الاسترات والاميدات والهيدرازيدات والهيدرازونات باستخدام مركبات اولية مختلفة تعد ذات اهمية كبيرة لاضافة مركبات جديدة قد يكون لها استخدامات مهمة في المجالات الطبية والصناعية والزراعية.

اذ تم في هذا البحث تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة الحاوية على ذرتين او ثلاث ذرات غير متجانسة (اوكسجين, نتروجين, كبريت) بالاضافة الى تحضير اميدات واسترات وهيدرازونات مشتقة من 2-(4-isobutyl phenyl)propanoic acid المعروف بالايبوبروفين (Ibuprofen) بوصفه مادة اولية ومن المتوقع ان يكون لها تاثير بيولوجي او صناعي او زراعي.



Scheme (2)

الفصل الثاني

الجزء العملي

Experimental

2. الجزء العملي

1.2 المواد الكيماوية والاجهزة المستخدمة

1.1.2 المواد الكيماوية

جهزت المواد المستخدمة في البحث من مخزن (قسم الكيمياء / كلية العلوم / جامعة الموصل) والتي يعود انتاجها الى شركات مختلفة, وتم الحصول على الايبوبروفين من الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية في نينوى.

2.1.2 الاجهزة المستخدمة

1. جهاز قياس درجة الانصهار (M.P).

Electrothermal melting point apparatus 9300 (the melting points are uncorrected).

2. جهاز قياس طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R).

FTIR-Tensor 27-Bruker Co. Germany 2003

اجريت القياسات باستخدام قرص KBr في جامعة الموصل / كلية العلوم / قسم الكيمياء.

3. جهاز قياس الاشعة فوق البنفسجية (U.V).

Shimadzu, UV-160 pc, U.V-Visible recording spectrophotometer.

جامعة الموصل - كلية العلوم - قسم الكيمياء.

4. جهاز قياس الرنين النووي المغناطيسي (^{13}C , ^1H NMR).

.Bruker 300 MHz, Nuclear Magnetic Resonance

اجريت القياسات في جامعة ال البيت / الاردن, باستخدام (TMS) كمادة قياسية واستخدام

مذيبي (CHCl_3 , DMSO).

2.2 طرائق تحضير المركبات

1.2.2 تحضير Ethyl glycinate hydrochloride [A₂] ⁽⁹²⁾

يمرر غاز HCl الجاف (الناتج من اضافة حامض الكبريتيك المركز بشكل قطرات مستمرة الى حامض الهيدروكلوريك المركز, يجفف الغاز المتحرر بامراه على حامض الكبريتيك المركز) في عالق (0.133 مول, 9.98 غم) من الكلايسين في (150 مل) من الايثانول المطلق, وبعد الحصول على محلول متجانس ساخن يبرد بحمام ثلجي ويشبع بغاز HCl الجاف عند درجة حرارة C° (0-5) لحين ظهور تعكر بالمحلول ثم يترك بدرجة حرارة المختبر الى اليوم التالي, يرشح ويجفف للحصول على بلورات ابرية ذات لون ابيض من هيدروكلوريد الاستر درجة انصهارها 144-146 C° وبنسبة 80% .
ملاحظة: تم الحصول على استر مثيل كلايسين هيدروكلوريد من مخزن كلية العلوم -قسم الكيمياء - جامعة الموصل [A₃].

2.2.2 تحضير Ethyl/ methyl glycinate [A_{4,5}] ⁽⁹³⁾

يضاف (0.02 مول) من احد هيدروكلوريدات الاسترين [A_{2,3}] الى (200 مل) من كلوريد المثلين الجاف مع التحريك المستمر ثم يمرر غاز الامونيا الجاف (بامراه على انبوبة تحتوي على كلوريد الكالسيوم اللامائي) على شكل فقاعات من خلال قطارة مناسبة مع استمرار التحريك, في الوقت الذي يبدأ فيه تحرر كلايسينات الاثيل او المثل ييدا ترسيب كلوريد الامونيوم وعندما يلاحظ عدم وجود زيادة في كمية الراسب يرشح كلوريد الامونيوم ويغسل الراسب باستخدام كلوريد المثلين الجاف يبخر المذيب عند درجة حرارة C° (35-40) والناتج هو مادة زيتية عديمة اللون وبنسب مئوية 90% , 85% على التوالي.

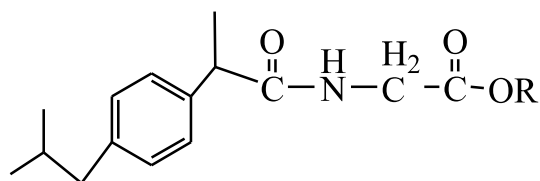
3.2.2 تحضير Ethyl/ methyl N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycinate [A_{6,7}]1.3.2.2 الطريقة الاولى ⁽⁹⁴⁾.

يذاب (0.024 مول , 4.9 غم) من الايبوبروفين [A₁] في (5 مل) من البريدين الجاف مع التحريك يبرد المحلول ويضاف اليه (0.024 مول , 2 مل) من كلوريد الثاينيل بالتدريج مع استمرار التحريك لمدة (20) دقيقة بدرجة حرارة الغرفة , يصعد مزيج التفاعل لمدة ساعة ونصف اذ يصبح

المحلول بنيا فاتحا متجانسا, يبرد المزيج ويضاف اليه (0.024 مول) من [A4] او [A5] على شكل قطرات مع التحريك والتبريد بالثلج (التفاعل سريع ومصحوب بتحرر بخار ابيض كثيف), يترك المزيج مع التحريك بدرجة حرارة الغرفة الى اليوم التالي, ثم يضاف محلول بيكاربونات الصوديوم مع التحريك والتبريد (pH~8) يلاحظ تكون مادة زيتية تستخلص بالكلوروفورم وتجفف , يبخر المذيب للحصول على مادة زيتية ذات لون بني فاتح وبنسبة (A₆ 85%, A₇ 82%).

2.3.2.2 الطريقة الثانية (95)

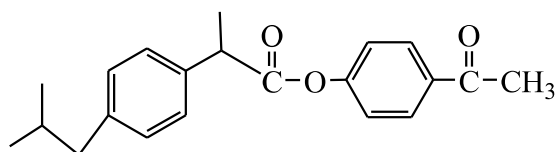
يضاف (0.05 مول, 3.6 مل) من كلوريد الثايونيل الى (0.05 مول, 10.3 غم) من [A₁] مع التحريك والتبريد, يصعد المزيج لمدة ساعة, ثم يضاف (0.05 مول, 4.75 غم) من بريدين -N- او كسايد مع التبريد والتحريك, (التفاعل مصحوب بتحرر غاز ابيض كثيف), يصعد فوق حمام بخاري لمدة نصف ساعة اذ تتكون مادة صلبة تذاب بـ(150 مل) من الكلوروفورم الجاف مع التحريك ثم يضاف (0.05 مول, 6.27 غم) من مثيل كلايسين هيدروكلوريد مع استمرار التحريك والتبريد يضاف (0.05 مول, 6.9 مل) من ثلاثي اثيل امين على شكل قطرات, يحرك المحلول لمدة (15) دقيقة بدرجة حرارة الغرفة , يضاف محلول مخفف من بيكاربونات الصوديوم , يلاحظ تكون طبقتين تفصل الطبقة العضوية , تجفف ثم يبخر المذيب للحصول على مادة زيتية ذات لون اصفر فاتح وبنسبة (23%).



4-Acetyl phenyl (2-(4-isobutylphenyl)propanoate [A₈]

4.2.2 تحضير

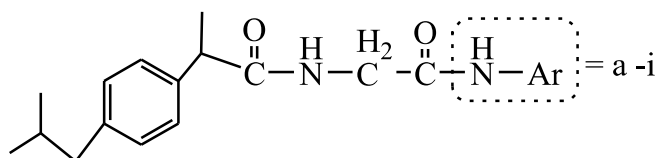
يذاب (0.025 مول، 5.1 غم) من $[A_1]$ في (5 مل) من البريدين الجاف مع التحريك والتبريد ثم يضاف اليه (0.025 مول، 1.82 مل) من كلوريد الثايونيل بالتدريج مع استمرار التحريك لمدة (20) دقيقة بدرجة حرارة الغرفة يصعد المزيج لمدة ساعة ونصف اذ يصبح المحلول بنيا فاتحا متجانسا يبرد ثم يضاف اليه (0.025 مول، 3.4 غم) من 4-هيدروكسي اسيتوفينون الذائب في (5 مل) من البريدين الجاف , يصعد المحلول لمدة ساعتين, يبرد ثم يضاف اليه محلول بيكاربونات الصوديوم (pH \approx 8), يرشح الراسب ويغسل بالماء عدة مرات, يجفف ثم تعاد بلورته من (الايثانول-ماء) للحصول على راسب بني فاتح درجة انصهاره (83-85C $^{\circ}$) وبنسبة 80%.



5.2.2 تحضير N-(N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycyl)substituted amines [A9-17] ⁽⁹⁶⁾

يذاب (0.025 مول) من احد الامينات (a-i) في (25 مل) من الايثانول المطلق, ثم يضاف اليه (0.025 مول) من احد الاسترين $[A_6]$ او $[A_7]$, يصعد مزيج التفاعل لمدة (5) ساعات, يعامل المحلول مع الفحم المنشط ثم يرشح ترشيحا ساخنا, يركز المحلول للحصول على راسب يعامل مع الايثر البترولي للتخلص من الاستر غير المتفاعل, يجفف ثم ينقى بالماء, الجدول (1) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية للاميدات.

الجدول(1): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A9-17]



Comp.No.	Ar	Color	M.P C°	Yield %
A ₉		Faint brown	193-195	63
A ₁₀		Dark brown	148-150	82
A ₁₁		Greenish-brown	229-231	95
A ₁₂		Greenish-brown	148-150	97
A ₁₃		Faint brown	170-172	73
A ₁₄		Orange	182-184	60
A ₁₅		Yellowish-white	> 250	53
A ₁₆		Dark brown	Oily	67
A ₁₇		Dark brown	Oily	60

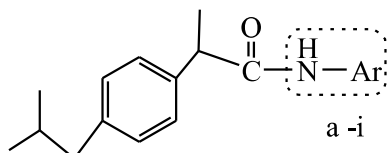
N-(N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)substituted amines [A₁₈₋₂₆] ⁽⁹³⁾

6.2.2 تحضير

يذاب (0.025 مول، 5.15 غم) من [A₁] في (5 مل) من البريديين الجاف، يبرد المحلول ثم يضاف اليه (0.025 مول، 1.82 مل) من كلوريد الثايونيل بالتدرج مع التحريك والتبريد، يصعد مزيج التفاعل لمدة ساعة ونصف (لحين الحصول على محلول متجانس)، يبرد ثم يضاف (0.025 مول)

من احد الامينات (a-i) المذابة في (5 مول) من البريدين الجاف, يصعد المحلول لمدة ساعة واحدة, ثم يحرك مزيج التفاعل لمدة ساعتين, يضاف اليه محلول بيكاربونات الصوديوم (pH =7), يرشح الراسب, يجفف ثمن يعامل بالماء للتخلص من المواد غير المتفاعلة , تعاد بلورته من (الايثانول - ماء). الجدول (2) يوضح الخصائص الفيزيائية للاميدات.

الجدول (2): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A18-26]



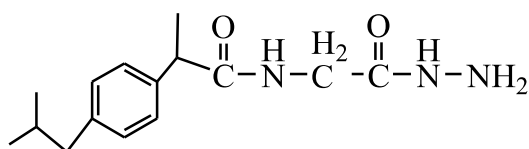
Comp.No.	Ar	Color	M.P C°	yield %
A ₁₈		Faint brown	185-183	60
A ₁₉		Dark brown	243-245	55
A ₂₀		Dark brown	270 d.	50
A ₂₁		Faint -brown	260 d.	49
A ₂₂		Faint brown	245 d.	70
A ₂₃		Dark brown	152-154	58
A ₂₄		milky-white	> 280	52
A ₂₅		Dark brown	87-90	60
A ₂₆		Faint brown	130-132	80

7.2.2 تحضير N-(N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycine hydrazide

[A27] ⁽⁹⁴⁾

يذاب (0.004 مول) من احد الاسترين [A₆] او [A₇] في (50 مل) من الايثانول المطلق ثم يضاف اليه (0.02 مول, 1.21 مل) من الهيدرازين المائي (98%), يصعد المزيج لمدة (7) ساعات , يعامل مع الفحم المنشط ثم يرشح الناتج ترشيحا ساخنا, يركز الراشح ثم يرسب بالماء ,

يفصل الراسب المتكون بالترشيح ويجفف ثم يغسل عدة مرات بالايثر البترولي للتخلص من الاستر غير المتفاعل , يجفف للحصول على راسب ابيض لماع درجة انصهاره (113-115 C°) وبنسبة 84%, 81% على التوالي.

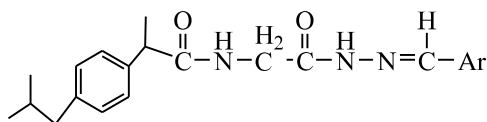


8.2.2 تحضير Arylidine N-[2-(4-isobutylphenyl)propanoyl glycy]hydrazine

[A28-32] ⁽⁹⁷⁾

يضاف (0.012 مول) من احد الالديهيدات (a-e) الى محلول (0.01 مول, 2.77 غم) من المركب [A₂₇] في (20 مل) من الايثانول المطلق, يصعد المزيج لمدة (5) ساعات ثم يركز المحلول الى النصف , يرسب بالماء , يفصل الراسب المتكون بالترشيح, يجفف وتعاد بلورته من الميثانول, الجدول (3) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية للهيدرازونات.

الجدول (3): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A₂₈₋₃₂].



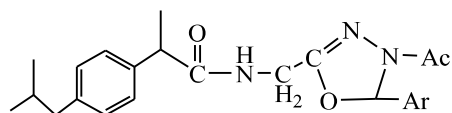
Comp.No.	Ar	Color	M.P C°	yield %
A ₂₈		Yellowish-white	161-163	70
A ₂₉		White	153-155	81
A ₃₀		Faint reddish-	120-122	80
A ₃₁		White	125-127	87
A ₃₂		White	108-110	66

9.2.2 تحضير 2-[2-(4-isobutylphenyl) propanamido methyl]-4-acetyl-

4,5-dihydro-5-aryl-1,3,4-oxadiazole [A₃₃₋₃₅]⁽¹⁰⁰⁾

يضاف (7 مل) من انهيدريد الخليك الى (0.0005 مول) من احد المركبات (A₂₈₋₃₀), يصعد مزيج التفاعل لمدة (3) ساعات , يركز المحلول الى اقل من النصف , يسكب على الثلج اذ تتكون مادة زيتية, تستخلص بالكلوروفورم , تجفف, يبخر المذيب للحصول على الناتج الزيتي, الجدول (4) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية للاوكساديازول.

الجدول (4): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A₃₃₋₃₅]

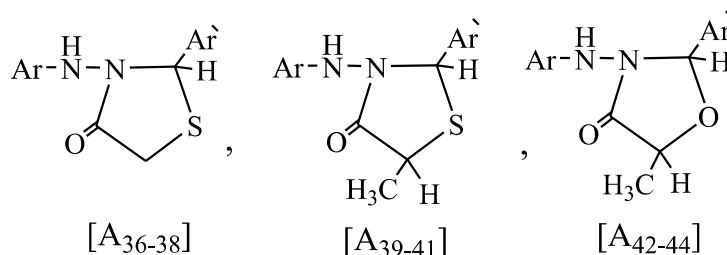


Comp.No.	Ar	Color	Yield %
A ₃₃		Deep yellow	60
A ₃₄		Faint Yellow	48
A ₃₅		Dark brown	67

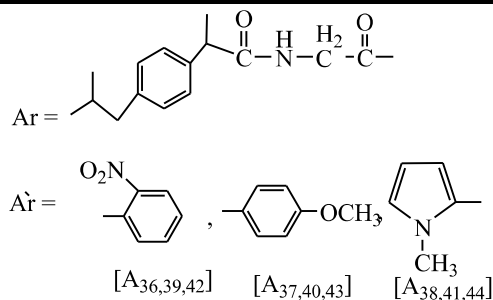
10.2.2 تحضير-2-[[N-(2-(4-isobutylphenyl) propanamido -N-aceta -mido]]-3-aryl-5H/methyl thiazolidine/oxazolidine-4-one [A₃₆₋₄₄] ⁽¹⁰⁵⁾

يضاف (0.015 مول) من احد الحوامض (الثايوكلايكولك, الثايولاكتيك او اللاكتيك) الى مزيج (0.015 مول) من احد الهيدرازونات [A₂₈₋₃₀] في (50 مل) من ثنائي مثيل فورماميد مع قليل من كلوريد الخارصين الجاف, يصعد مزيج التفاعل لمدة (5-6 ساعات), يبرد الناتج, يرشح ويغسل عدة مرات بالايثر البترولي ثم تعاد بلورته بوساطة الميثانول, الجدول (5) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية للاوكسازولدينات والثيازولدينات.

الجدول (5): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A₃₆₋₄₄]



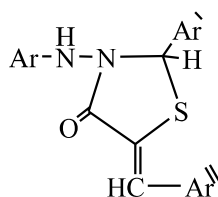
Comp.No.	Color	M.P C°	Yield %
A ₃₆	Orang	193-195	59
A ₃₇	Faint Yellow	250 deco.	64
A ₃₈	brown	213-215	68
A ₃₉	Faint brown	> 280	58
A ₄₀	Deep yellow	> 280	65
A ₄₁	Dark brown	193 dec	61
A ₄₂	Faint brown	260-264	53
A ₄₃	Faint brown	254-256	42
A ₄₄	Dark brown	202-205	69



11.2.2 تحضير 3- [N- [2- (4-isobutylphenyl) propanamido methyl]-N- acetamido]]-2-aryl-5-(4-chlorobenzal) thiazolidine -4-one [A₄₅₋₄₇] ⁽¹⁰⁵⁾

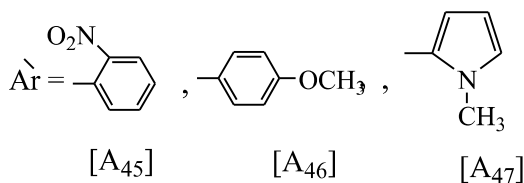
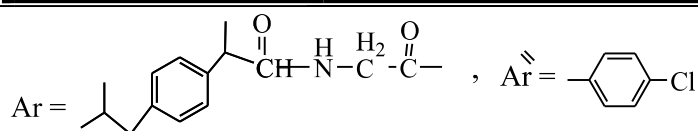
يضاف مزيج من (0.01 مول, 1.4 غم) من باراكلوروبنزالديهايد, (0.01 مول, 0.82 غم) من خلات الصوديوم في حامض الخليك الثلجي (5 مل) الى (0.01 مول) من احد المركبات [A₃₆₋₃₈], يصعد مزيج التفاعل لمدة (5-7) ساعات, يرشح الناتج ترشيحا ساخنا, يبرد ثم يضاف الثلج, يرشح الراسب وتعاد بلورته من الايثانول, الجدول (6) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية للثيازولدينات .

الجدول (6): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A₄₅₋₄₇].



[A₄₅₋₄₇]

Comp.No.	Color	M.P C°	Yield %
A ₄₅	Deep yellow	218-220	53
A ₄₆	Deep yellow	122-124	65
A ₄₇	Dark brown	185-187	70

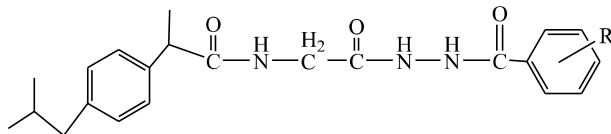


12.2.2 تحضير N-[N-[2-(4-isobutylphenyl)propanoyl]glycyl]-N-subst-benzoyl hydrazine [A₄₈₋₅₀] ⁽⁹⁸⁾

يضاف (0.05 مول) من احد كلوريدات الحوامض (3-نايتروكلوريدالبنزويل, 4-نايتروكلوريدالبنزويل, 2,4-ثنائي كلوروكلوريدالبنزويل) الى محلول الهيدرازيد [A₂₇] (0.05 مول, 1.385 غم) و (1 مل) من ثلاثي اثيل امين في (10 مل) من البريدين الجاف مع التحريك لمدة عشرين دقيقة, يصعد مزيج التفاعل لمدة ساعتين, ثم يترك الى اليوم التالي بدرجة حرارة المختبر,

يرشح الراسب ويغسل بالايثر البترولي ثم تعاد بلورته من الايثانول, الجدول (7) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A48-50].

الجدول (7): بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات [A48-50].

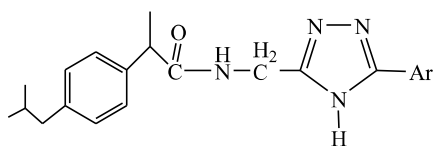


Comp.No.	R	Color	M.P C°	Yield %
A48	3-NO ₂	Faint red	211-212	90
A49	4-NO ₂	Orange	225-227	53
A50	2-4-Dichloro	Yellowish-white	166-169	87

13.2.2 تحضير 5-[N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycy]l]-3-[(3-nitrophenyl/ (2-4-dichlorophenyl)-1,2,4-triazoles. [A51-52] ⁽⁹⁹⁾

يضاف (0.0006 مول, 0.046 غم) من خلات الامونيوم الى محلول (0.003 مول) من احد المركبات [A48] او [A50] في (25 مل) من الايثانول المطلق, يصعد مزيج التفاعل لمدة (8) ساعات, يركز المحلول الى اقل من النصف ثم يضاف اليه الماء للحصول على راسب, يرشح ويجفف ثم تعاد بلورته من الايثانول, الجدول (8) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية للتريازولات.

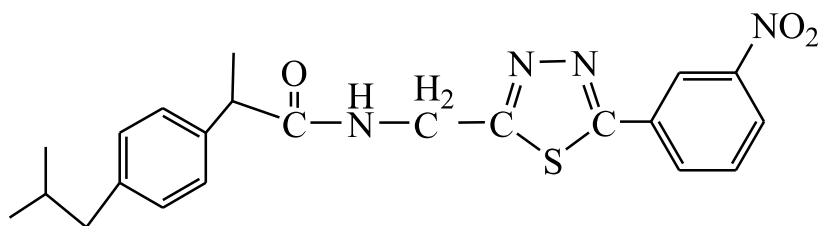
الجدول (8): يوضح بعض الخصائص الفيزيائية للمركبين [A51,52].



Comp.No.	Ar	Color	M.P C°	Yield %
A51		Dark red	173-175	51
A52		Deep Yellow	133-136	64

14.2.2 تحضير 2-[N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl]glycyl]-5- (3-nitrophenyl) -1,3,4-thiadiazole.[A₅₃]

يضاف (0.01 مول, 2.22 غم) من P₂S₅ الى محلول (0.01 مول, 4.26 غم) من [A₄₈] في (25 مل) من الزايلين الجاف, يصعد المزيج لمدة (12) ساعة, يرشح الناتج ترشيحا ساخنا, يبخر المذيب حتى الجفاف ثم يغسل الراسب بالايثر الجاف للحصول على راسب اخضر فاتح درجة انصهاره (250 C° deco.) وبنسبة (56%).



الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

Results & Discussion

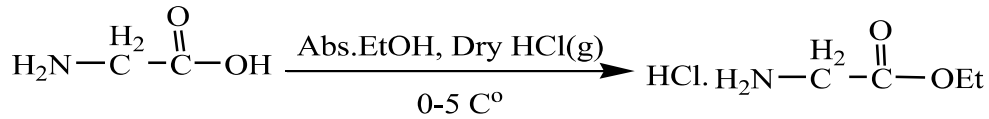
1.3 المدخل

حظيت المركبات الحلقية غير المتجانسة مثل الاوكسازولديينات والثيازولديينات والترايازولات والاكسادايازولات وكذلك الاسترات والاميدات والهيدرازيدات والهيدرازونات باهتمام العديد من الباحثين نظرا لاهميتها الكبيرة من الناحيتين الكيميائية والبيولوجية، وهذا ما اشارت اليه البحوث والدراسات المذكورة في المقدمة ولغرض اضافة بعض المعلومات والبيانات التي تتعلق بهذه المركبات استعمل الايبوبروفين بوصفه مادة اولية في تحضير العديد من هذه المركبات.

Ethyl glycinate hydrochloride [A₂]

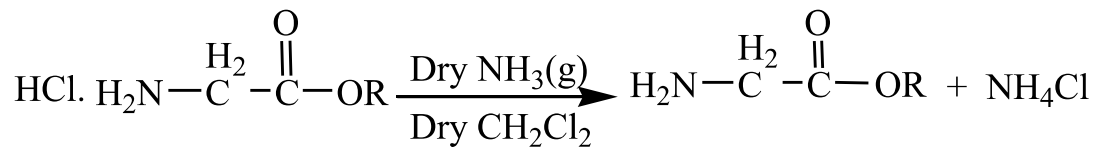
2.3 تحضير

حضر هذا المركب من امرار غاز كلوريد الهيدروجين الجاف على الكلايسين في الايثانول المطلق عند درجة حرارة (0-5 C°)، وحسب المعادلة الاتية:

Ethyl / Methyl glycinate [A_{4,5}]

3.3 تحضير

ان امرار غاز الامونيا الجاف على هيدروكلوريد كلايسينات الاثيل او المثيل [A_{2,3}] بوجود كلوريد المثيلين الجاف يؤدي الى تكوين الاستر [A_{6,7}] مع ترسيب كلوريد الامونيوم وحسب المعادلة الاتية:



R = -CH₂CH₃ , -CH₃

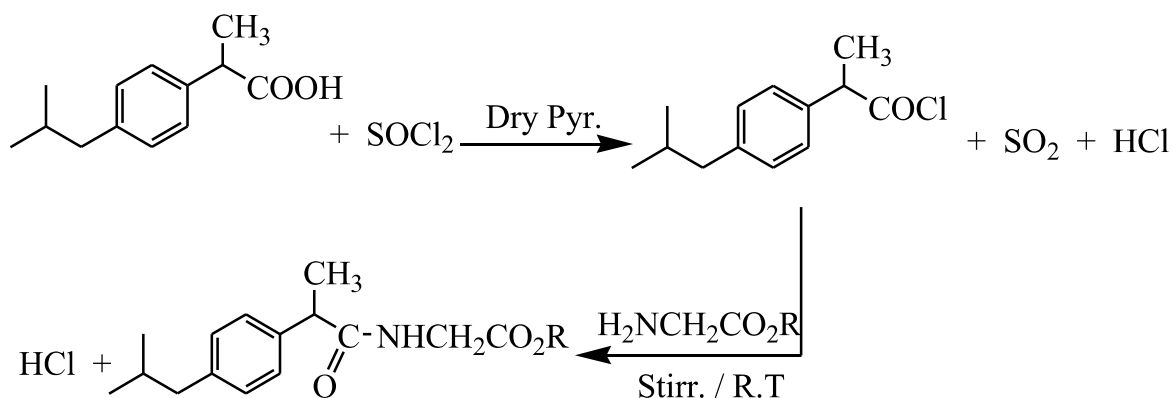
4.3 تحضير Ethyl / Methyl N-(2-(4-isobutyl phenyl)propanoyl) glycinate

[A_{6,7}]

1.4.3 الطريقة الاولى: اعتمدت طريقة التحضير على تحويل وتطوير ماذكر بالادبيات⁽⁹⁴⁾ بتحويل

الايوبروفين [A₁] الى كلوريدته ثم مفاعله مع كلايسينات الاثيل او المثيل المحضرة انيا وبنسب مولية

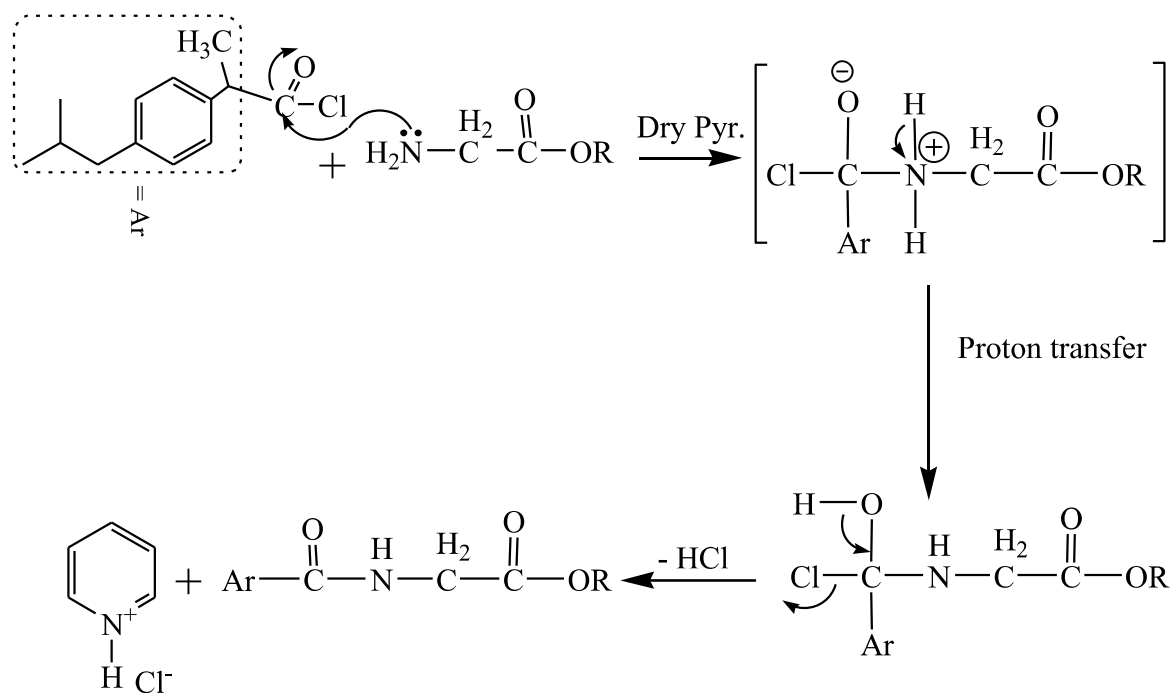
(1:1) في مذيب البريدن الجاف وحسب المعادلة الكيميائية الاتية:



ان طبيعة التفاعل هو اضافة نيوكليوفيلية رباعية السطوح الى كلوريد الحامض بوساطة

مجموعة الامين مع تحرر جزيئة كلوريد الهيدروجين التي تعادل بالبريدن الجاف مكونا هيدروكلوريد

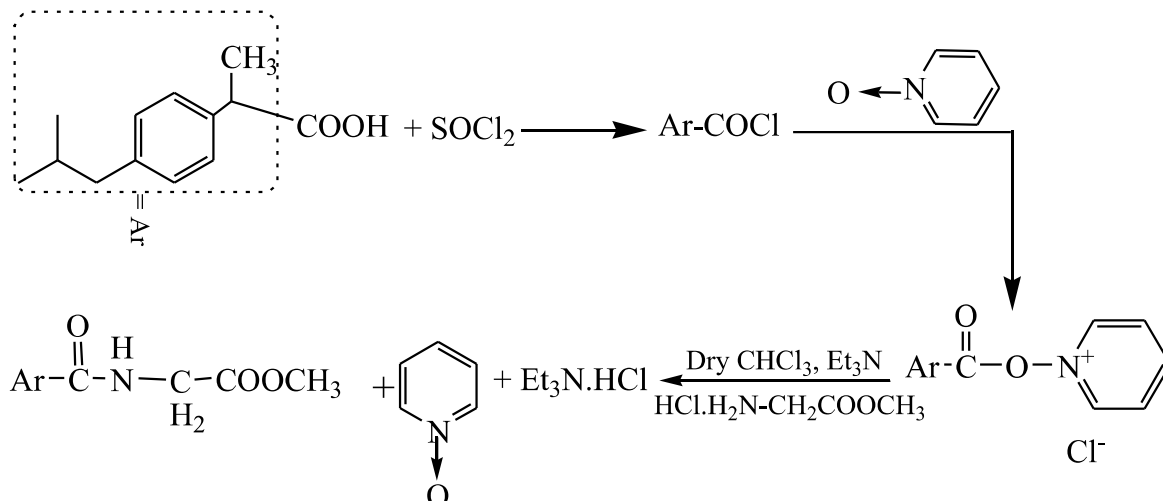
البريدينيوم وكما موضح في المخطط (1):



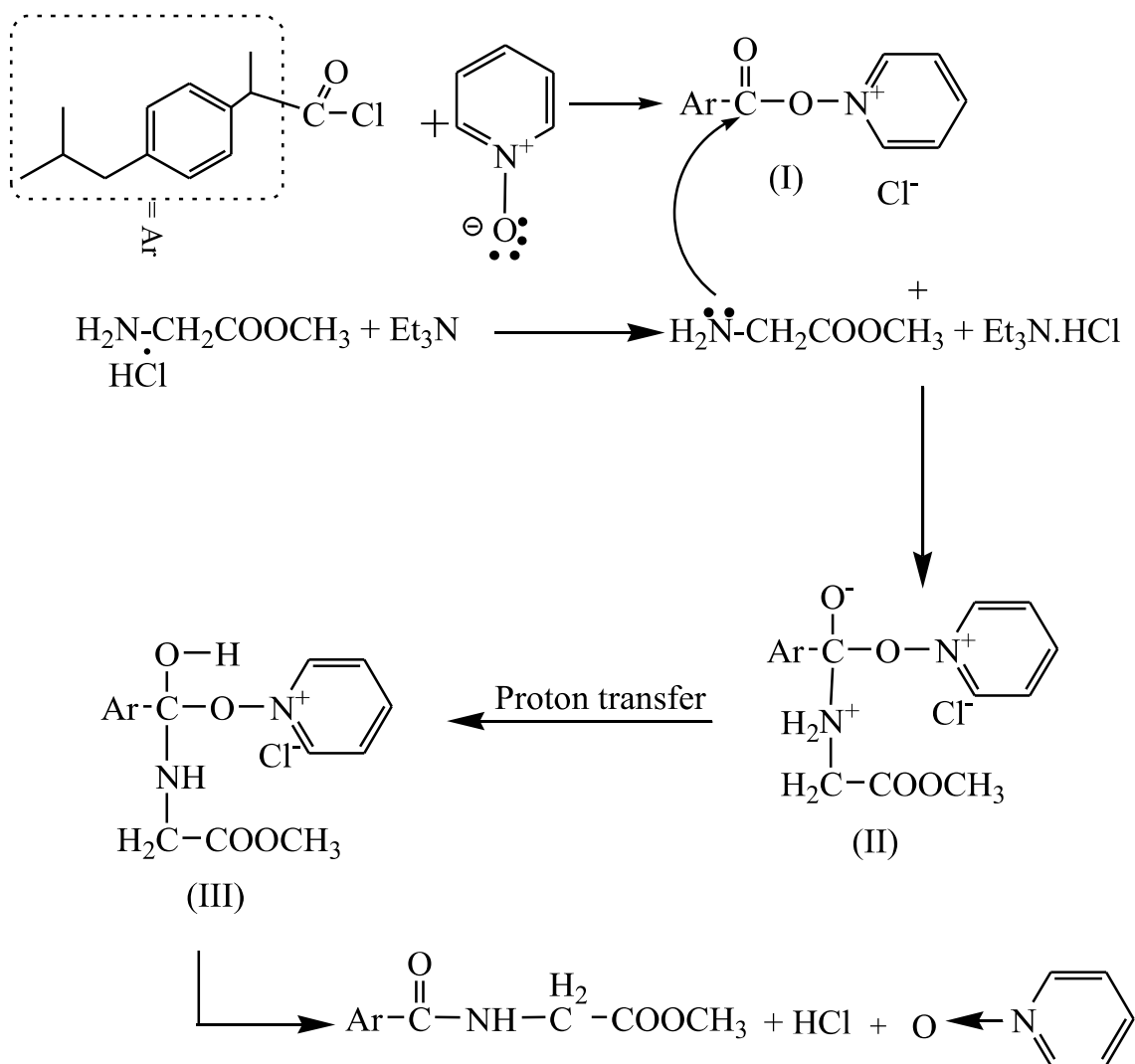
المخطط (1): يوضح ميكانيكية تكوين المركبين [A_{6,7}]

2.4.3 الطريقة الثانية (106,95):

اعتمدت هذه الطريقة بالبداية على تحويل الالبيروفين [A1] الى كلوريدته والذي تم معاملته مع بريدين-N اوكسايد, وعند معاملة الناتج مع هيدروكلوريد كلايسينات المثل وبنسبة مولية (1:1) ادى الى تكوين الاستر [A7] وكما موضح بالمعادلة الاتية:



ان طبيعة التفاعل هو ازاحة نيوكليوفيلية لايون الكلوريد بوساطة بريدين-N اوكسايد لتكوين الاستر المقابل (I) , يليه هجوم نيوكليوفيلي من قبل مجموعة الامين لكلايسينات المثل لتكوين المركب الوسطي (II) والذي يعاني من انتقال بروتون ضمني لتكوين المركب الوسطي (III) يعقبه طرح جزيئة البريدين-N اوكسايد لتكوين الاستر [A7] كما موضح في المخطط الاتي:

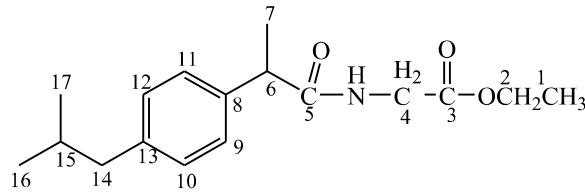


المخطط (2): يوضح ميكانيكية تكوين المركب [A7]

شخص المركبان بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات الطيفية مثل طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) وطيف الأشعة فوق البنفسجية (U.V), بالإضافة الى الكشف التصنيفي (Classifical test) لمجموعة الاستر ولذرة النتروجين في هذين المركبين⁽¹⁰⁴⁻¹⁰¹⁾. يبين الجدول (9) بيانات اطياف الأشعة تحت الحمراء للمركبين [A_{6,7}] والذي يظهر اهم حزم الامتصاص للمجاميع الاساسية, اذ ظهرت حزمًا امتصاص شديداً القوة عند الموقعين (1738, 1739 cm⁻¹) تعودان الى تردد مط مجموعة الكربونيل الاسترية (ν C=O), وحزمًا امتصاص شديداً القوة عند الموقعين (1664, 1635 cm⁻¹) تعودان الى ترددي مط مجموعة الكربونيل الاميدية (ν C=O), اما حزمتي الامتصاص اللتين ظهروا بشكل حزمتين عريضتين عن الموقعين (3330, 3413 cm⁻¹) فتعودان الى ترددي مط مجموعة (ν N-H), الاميدية, فضلا عن ذلك فقد ظهرت حزمًا امتصاص قويًا الشدة عند الموقعين (1596,1558 cm⁻¹) تعودان الى ترددي مط الاصرة (ν C-C).

اما طيف الاشعة فوق البنفسجية فقد اعطى حزم امتصاص عند الاطوال الموجية (247- 398 nm) تعود الى الانتقالات الالكترونية ($\pi \rightarrow \pi^*$) و ($n \rightarrow \pi^*$) كما موضح في الجدول (9).

هذا بالاضافة الى قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{13}C , ^1H NMR) للمركب [A₆] اذ اظهر طيف الرنين (^1H NMR) حزمة ثنائية عند الموقع (0.9 ppm) تعود لبروتونات مجموعتي (2CH_3) وحزمة متعددة عند الموقع (1.8-1.9 ppm) تعود لبروتونات (CH) وحزمة ثنائية عند الموقع (2.3 ppm) تعود الى بروتونات (CH_2) وهذه المجاميع تعود لبروتونات مجموعة الايزوبيوتيل بمساحة 9H , وظهر حزمة ثلاثية عند الموقع (1.2 ppm) وحزمة رباعية عند الموقع (3.9-4.1 ppm) تعودان الى بروتونات مجموعة (CH_2CH_3) بمساحة 5H وظهر حزمة ثنائية عند الموقع (1.4 ppm) وحزمة رباعية عند الموقع (4.1-4.3 ppm) وهذه البروتونات تعود لمجموعة (CH- CH_3) المرتبطة بحلقة الايبوبروفين بمساحة 4H , فضلا عن ظهور حزمة ثنائية تعود الى بروتونات (CH_2) المرتبطة بمجموعة الاميد عند الموقع (3.75 ppm) بمساحة 2H وكذلك ظهور حزمة احادية عند الموقع (6.35 ppm) تعود الى بروتون (-NH) اما حلقة البنزين فقد اعطت حزما متعددة عند الموقع (6.9-7.4 ppm) وبمساحة 4H. بالاضافة الى ذلك تم تشخيص المركب [A₆] بقياس طيف الرنين النووي المغناطيسي [^{13}C -NMR] كما موضح ادناه:



δ (^{13}C -NMR) ppm

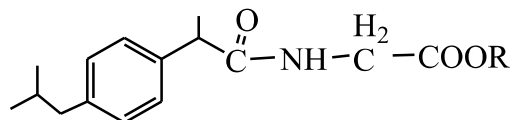
$\text{C}_{(1)}$ 14.12, $\text{C}_{(2)}$ 61.4, $\text{C}_{(3)}$ 175.15, $\text{C}_{(4)}$ 41.5,

$\text{C}_{(5)}$ 171.90, $\text{C}_{(6)}$ 45.02, $\text{C}_{(7)}$ 18.61, $\text{C}_{(8)}$ 138,

$\text{C}_{(9,10,11,12)}$ 126.32-129.59, $\text{C}_{(13)}$ 140.7, $\text{C}_{(14)}$ 46.29,

$\text{C}_{(15)}$ 30.19, $\text{C}_{(16,17)}$ 22.19

الجدول (9): المعلومات الطيفية [UV. IR] للمركبين [A_{6,7}]



Comp.No.	R	IR ν cm^{-1} (KBr)			UV (CHCl_3), (nm)
		C=C	C=O** C=O ester	NH	
A ₆	CH ₂ CH ₃	1596	1664 1738	3330	326, 247 360, 398*
A ₇	CH ₃	1558	1635 1739	3413	260, 300 338*

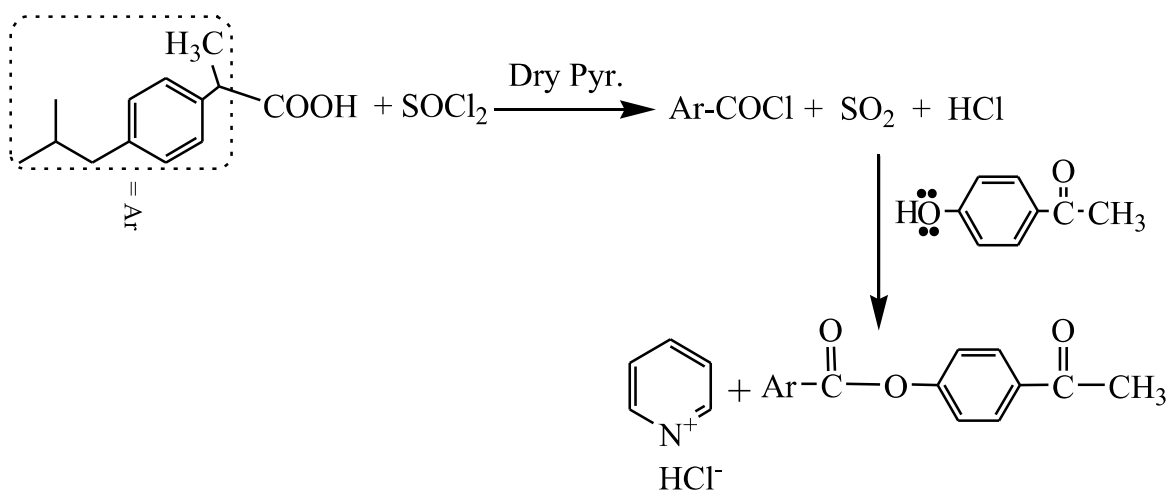
* تعود الى اعظم امتصاص. λ_{max} ($n \rightarrow \pi^*$)

** مجموعة الكاربونيل الاميدية.

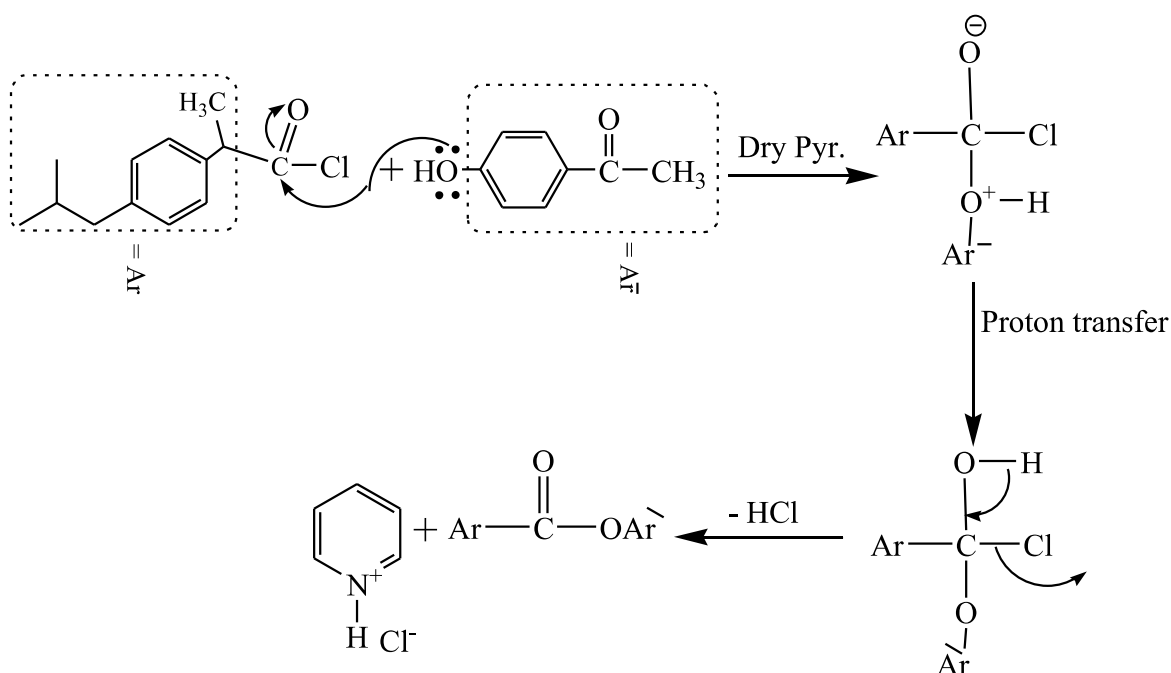
4-Acetyl phenyl 2-(4-isobutylphenyl) propanoate [A₈]

5.3 تحضير

اعتمدت طريقة التحضير على تحويل الايبوبروفين الى كلوريده باستخدام كلوريد الثايونيل ثم مفاعله مع 4-هيدروكسي اسيتوفينون في البريديين الجاف وحسب المعادلة الاتية:



ان طبيعة التفاعل هو اضافة نوكلوفيلية الى كلوريد الحامض بواسطة مجموعة الهيدروكسي في الاسيتوفينون مصحوبا بتحرر جزيئة كلوريد الهيدروجين وكما موضح في المخطط (3).

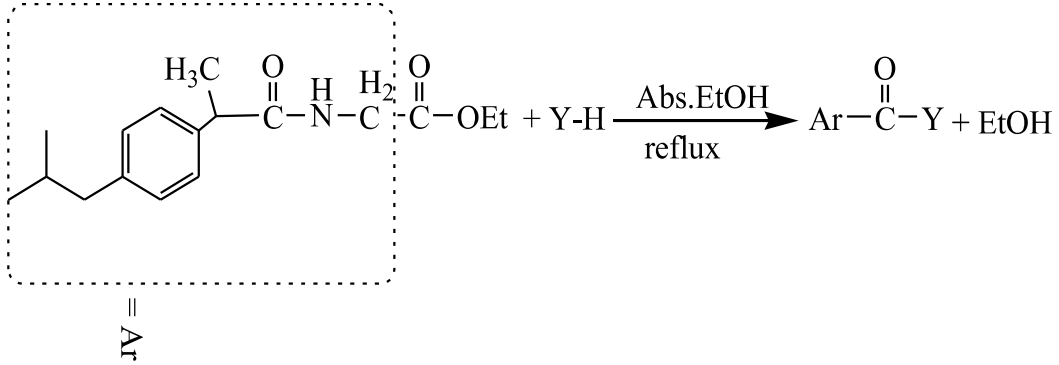


المخطط (3): يوضح ميكانيكية تكوين المركب [A₈]

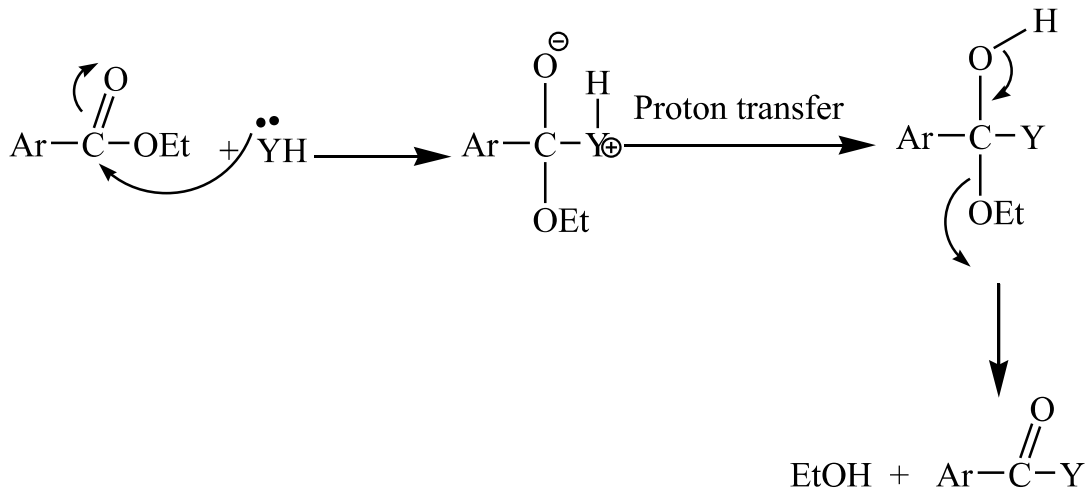
شخص الناتج بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات الطيفية (UV., IR.) , اذ ظهرت حزمة امتصاص قوية في الموقع (1759 cm^{-1}) تعود الى تردد مط مجموعة الكاربونيل الاسترية ($\nu\text{ C=O}$) وحزمة امتصاص قوية الشدة عند الموقع (1682 cm^{-1}) تعود الى تردد مط مجموعة الكاربونيل الكيتونية ($\nu\text{ C=O}$) فضلا عن ذلك فقد ظهرت حزمة امتصاص معتدلة -قوية الشدة تعود الى تردد مط الاصرة ($\nu\text{ C-C}$) الاروماتية-كما طيف الاشعة فوق البنفسجية فقد اعطى حزم امتصاص عند الاطوال الموجية ($260, 288^*\text{ nm}$) تعود الى الانتقالات الالكترونية ($n \rightarrow \pi^*$) عند الموقع (3433).

6.3 تحضير N-(N-(2-(4-isobutylphenyl) propanoyl) glycy) substituted amines [A₉₋₁₇]

يعد تحويل الاسترات الى الاميدات من التفاعلات المهمة خصوصا عندما لا يمكن تحضير هاليدات الاحماض المقابلة للاسترات مثل هاليدات الاحماض الامينية, ويحدث التفاعل بشكل مشابه لتفاعل الهيدرازيدات مع الاسترات.



تتضمن ميكانيكية التفاعل الهجوم النيوكليوفيلي على مجموعة الكربونيل الاسترية عبر ميكانيكية الاضافة النيوكليوفيلية رباعية السطوح والموضحة في المخطط الاتي:



المخطط (4): يوضح ميكانيكية تكوين المركبات [A9-17]

شخصت المركبات الناتجة بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات الطيفية (UV., IR.) (103-101) المبينة في الجدول (10). يبين الجدول (10) بيانات اطياف الاشعة تحت الحمراء للمركبات [A9-17] ويظهر فيه اهم حزم الامتصاص للمجاميع الاساسية, اذ ظهرت حزمة امتصاص قوية الشدة عند الموقع ($1666-1630 \text{ cm}^{-1}$) تعود الى تردد مط مجموعة الكربونيل الاميدية ($\nu \text{C}^{**}=\text{O}$) وحزمة امتصاص معتدلة الشدة عند الموقع (1664,1684 cm^{-1}) تعود الى تردد مط مجموعة الكربونيل الاميدية ($\nu \text{C}^{***}=\text{O}$) وحزمة امتصاص قوية - معتدلة الشدة عند الموقع ($1533-1597 \text{ cm}^{-1}$) تعود الى تردد مط الاصرة ($\nu \text{C---C}$)

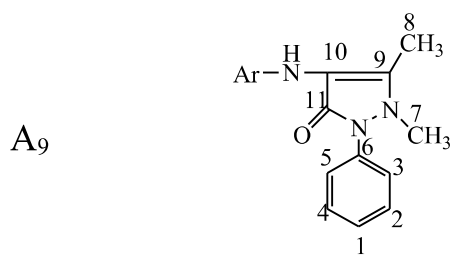
الاروماتية, وحزمة امتصاص عريضة عند الموقع ($3236-3408 \text{ cm}^{-1}$) تعود الى تردد مط الاصرة ($\nu \text{ N-H}$). اما طيف الاشعة فوق البنفسجية فقد اعطى حزم امتصاص عند الاطوال الموجية ($406-210 \text{ nm}$) تعود الى الانتقالات الالكترونية ($\pi \rightarrow \pi^*$) و ($n \rightarrow \pi^*$) كما موضح في الجدول (10).

وتم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي [$^1\text{H-NMR}$] للمركبين [A_9], [A_{14}] اذ اظهر المركب [A_9] حزمة ثنائية عند الموقع ($0.88-0.86 \text{ ppm}$) تعود لمجموعتي (CH_3) وحزمة متعددة عند الموقع ($1.84-1.7 \text{ ppm}$) تعود الى المجموعة (CH) وحزمة ثنائية عند الموقع ($2.42-2.4 \text{ ppm}$) تعود الى مجموعة (CH_2) وهذه الثلاث مجاميع تعود لمجموعة الايزوبيوتيل وبمساحة 9H , وظهر حزمة رباعية عند الموقع ($4.0-3.9 \text{ ppm}$) تعود لمجموعة (CH) وحزمة ثنائية عند الموقع ($1.47-1.47 \text{ ppm}$) تعود لمجموعة (CH_3) وهاتان المجموعتان تعودان للمجموعة المرتبطة بحلقة البنزين وبمساحة 4H . فضلا عن ذلك ظهور حزمتين احاديتين عند الموقعين ($3.6, 2.19 \text{ ppm}$) تعود لمجموعتي المثل في الحلقة غير المتجانسة, اما حلقة البنزين فاعطت حزمة متعددة عند الموقع ($7.45-7.05 \text{ ppm}$) وبمساحة 9H , وظهر حزمتين احاديتين عند الموقعين ($9.0, 6.7 \text{ ppm}$) تعودان لمجموعتي ($-\text{NH}$) في المركب وبمساحة 1H لكل منهما. اما طيف الرنين النووي المغناطيسي [$^1\text{H-NMR}$] للمركب [A_{14}] فقد اعطى حزمة ثنائية عند الموقع (0.78 ppm) تعود لمجموعتي (2CH_3) وحزمة متعددة عند الموقع ($1.6-1.5 \text{ ppm}$) تعود لمجموعة (CH), وحزمة ثنائية عند الموقع ($2.3-2.1 \text{ ppm}$) تعود لحزمة (CH_2) وهذه الحزم الثلاث تعود لمجموعة الايزوبيوتيل في المركب وبمساحة 9H , وظهر حزمة رباعية عند الموقع ($3.85-3.8 \text{ ppm}$) تعود لبروتونات مجموعة (CH) وحزمة ثنائية عند الموقع ($1.19-1.2 \text{ ppm}$) تعود لبروتونات مجموعة (CH_3) وهاتان المجموعتان تعودان للمجموعة المرتبطة بحلقة بنزين الايبوبروفين وبمساحة 4H , اما حلقتي البنزين اعطت حزم متعددة عند الموقع ($7.3-6.1 \text{ ppm}$) وبمساحة 9H , فضلا عن ظهور حزمة احادية عند الموقع (5.5 ppm) تعود لبروتون H , في الحلقة غير المتجانسة, بالاضافة الى ظهور ثلاث حزم احادية تعود لمجاميع (NH) في المركب عند المواقع ($12.1, 8, 7.5 \text{ ppm}$) وبمساحة 1H لكل منهما. وتم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي [$^{13}\text{C-NMR}$] للمركبين [$\text{A}_9, \text{A}_{14}$] وكما موضح ادناه.

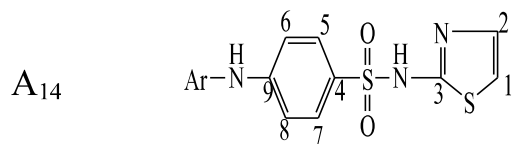
Comp. No.

Structure

 $\delta(^{13}\text{C-NMR}) \text{ ppm}$

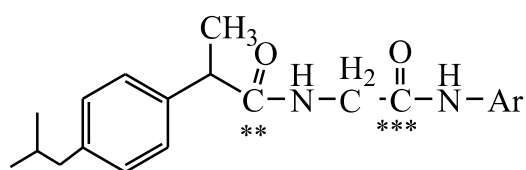


C₍₁₎ 124.79, C_(2,4) 129.3, C_(3,5) 127.3,
C₍₆₎ 138.5, C₍₇₎ 35.6, C₍₈₎ 11.8, C₍₉₎
134.2, C₍₁₀₎ 107.4, C₍₁₁₎ 161.9,



C₍₁₎ 107.9, C₍₂₎ 152.6, C₍₃₎ 170.8, C₍₄₎
124.7, C_(5,6,7,8) 112.5-113.3, C₍₉₎ 125.9

الجدول (10): المعلومات الطيفية [UV., IR] للمركبات [A₉-17]



Comp. No.	Ar	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				UV.	
		C=C	C=O ** ***	N-H	Others	nm	Solvent
A ₉		1593	1640 1680	3317	1766 C=O of antipyrene	264 278	CHCl ₃
A ₁₀		1560	1630 1664	3315		264 320*	CHCl ₃
A ₁₁		1533	1651 1673	3236		260 274*	CHCl ₃
A ₁₂		1574	1666 1670	3408		264 290*	CHCl ₃
A ₁₃		1595	1649 1670	3369	1334 symm 1572 Assym of NO ₂	280 406*	DMF

* تعود الى اعظم امتصاص. λ_{\max} (n \rightarrow π^*)

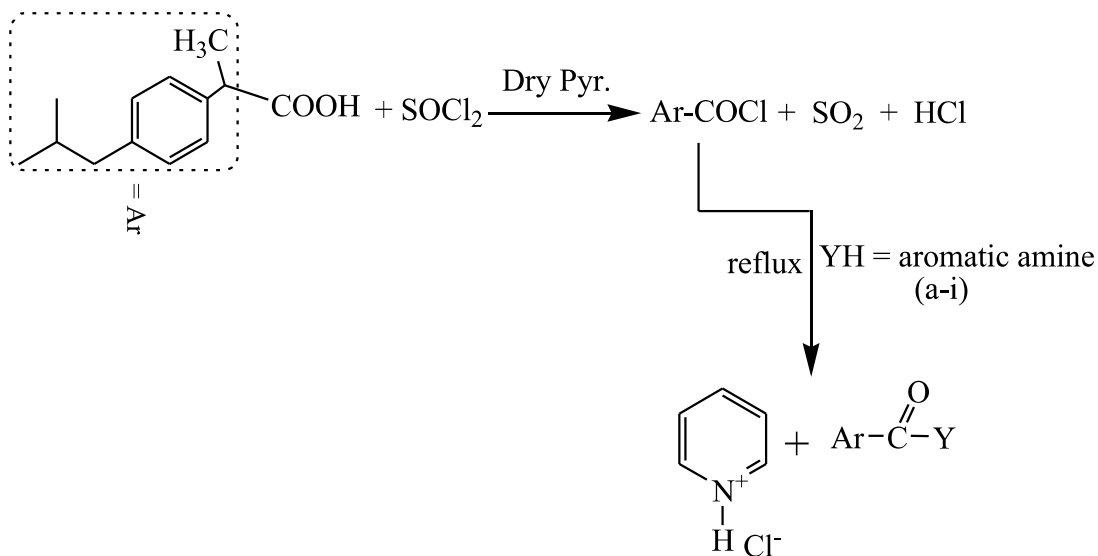
Comp.	Ar	IR ν cm ⁻¹ (KBr)	UV.
-------	----	---------------------------------	-----

No.		C=C	C=O C=O	N-H	Others	nm	Solvent
A ₁₄		1597	1645 1680	3352	1184 (symm), 1325 (asymm S=O)	248 322*	DMF
A ₁₅		1556	1650 1666	3325	1603 C=O of phthalamide	210 348*	DMF
A ₁₆		1597	1630 1664	3352	1650 C=O of acetyl	262 290 332*	CHCl ₃
A ₁₇		1583	1665 1684	3357	1650 C=O of acetyl	264 304 328*	CHCl ₃

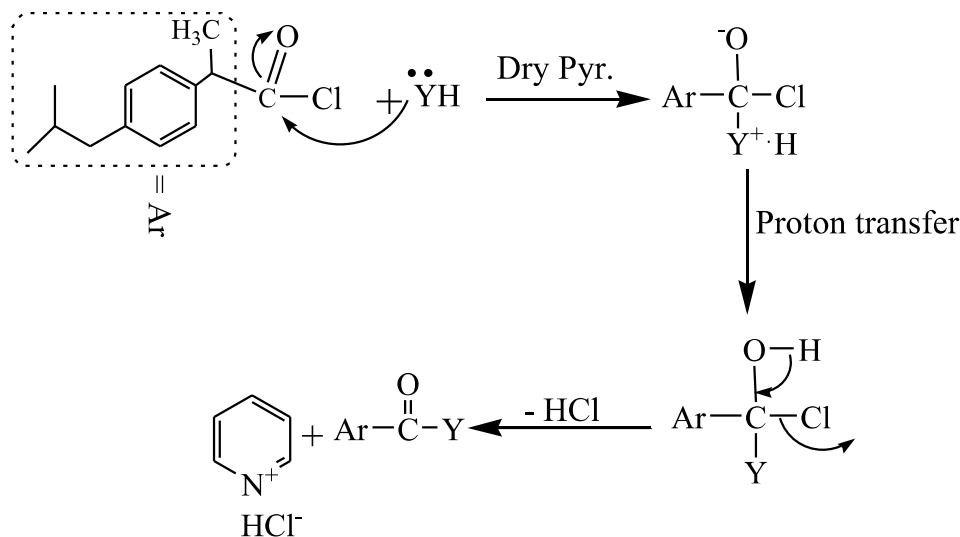
* تعود الى اعظم امتصاص. λ_{\max} ($n \rightarrow \pi^*$)

7.3 تحضير N-(2-(4-isobutylphenyl) propanoyl) substituted amines [A₁₈₋₂₆]

اعتمدت طريقة التحضير في البدء بتحويل الايبوبروفين [A₁] الى كلوريده ثم مفاعله مع الامينات الاروماتية الاولية في البريدن الجاف وحسب المعادلة الاتية:

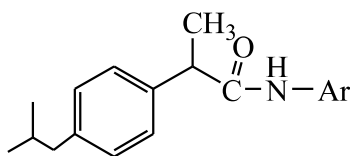


ان طبيعة التفاعل هو اضافة نيوكليوفيلية رباعية السطوح الى كلوريد الحامض بوساطة مجموعة الامين الاولى في الامين الاروماتي مصحوبا بتحرر جزيئة كلوريد الهيدروجين والموضحة في المخطط (5).



المخطط (5): يوضح ميكانيكية تكوين المركبات [A18-26]

شخصت المركبات الناتجة بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات الطيفية (103-101) (UV, IR) المبينة في الجدول (11). يبين الجدول (11) بيانات اطياف الاشعة تحت الحمراء للمركبات [A18-26] ويظهر فيه اهم حزمة الامتصاص للمجاميع الاساسية, اذ ظهرت حزمة امتصاص معتدلة-قوية الشدة عند الموقع (1614-1678 cm⁻¹) تعود الى تردد مط مجموعة الكربونيل الاميدية (ν C=O) وحزمة امتصاص عريضة عند الموقع (3390-3438 cm⁻¹) تعود الى تردد مط الاصرة (ν N-H), وحزمة امتصاص معتدلة-قوية الشدة عند الموقع (1552-1597 cm⁻¹) تعود الى تردد مط الاصرة (ν C-C), اما اطياف الاشعة فوق البنفسجية فقد اعطى حزم امتصاص عند الاطوال الموجية (384-220 nm), تعود الى الانتقالات الاليكترونية (π* و π) و (n π*).

الجدول (11): المعلومات الطيفية [UV, IR] للمركبات [A₁₈₋₂₆]

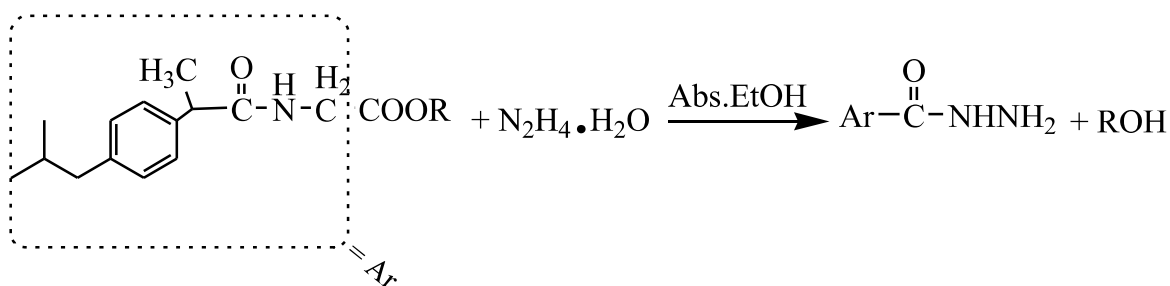
Co mp. No.	Ar	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				UV.	
		C=C	C=O الاميدية	N-H	Others	nm	Solvent
A ₁₈		1579	1665	3415	1641 C=O of antipyrene	220, 268 318*	CHCl ₃
A ₁₉		1597	1660	3404	-----	262 304*	CHCl ₃
A ₂₀		1577	1655	3402	-----	266 320*	DMF
A ₂₁		1577	1660	3433	-----	274 316*	CHCl ₃
A ₂₂		1582	1630	3398	1342 Symm. 1525(m) asymm of NO ₂	258 320*	CHCl ₃
A ₂₃		1571	1678	3398	1144 symm. 1325 asymm of S=O	262 314* 340	CHCl ₃
A ₂₄		1574	1660	3438	1605(m) C=O of phthalamide	265 295	DMF
A ₂₅		1597	1639	3390	1670 (m) C=O of acetyl	266, 384*	DMF
A ₂₆		1552	1614	3413	1674 (m) C=O of acetyl	266 322*	DMF

* تعود الى اعظم امتصاص. $\lambda_{\max} (\pi^*) \rightarrow (n$

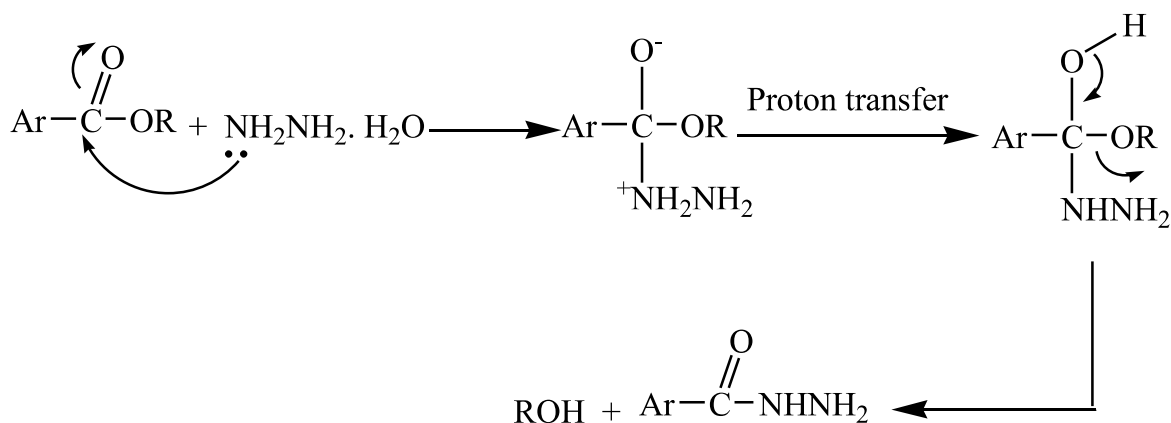
8.3 تحضير N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycine hydrazide

[A27]

تعد هيدرازيدات الاحماض الكربوكسيلية فعالة بايولوجيا, اذ تستخدم بوصفها مادة اولية لتحضير مشتقات جديدة ذات اهمية كبيرة من خلال تحويلها الى مركبات حلقيه غير متجانسة مثل الثيازولدينات والاوكتازولدينات, ومركبات الاوكسادايازولات والترايازولات, فضلا عن استخدامها في تحضير الهيدرازونات. تحضر الهيدرازيدات من تفاعل الاسترات مع الهيدرازين المائي في الايثانول المطلق كما مبين في المعادلة الكيميائية الاتية:



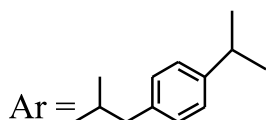
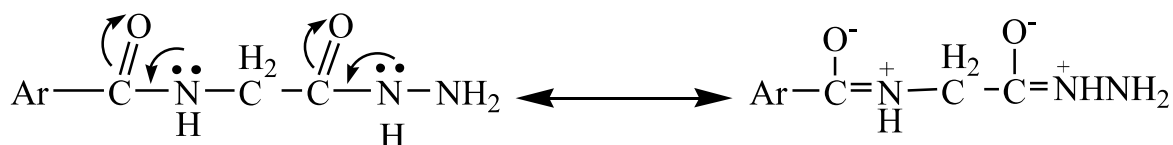
اعتمدت طريقة التحضير على تفاعل الهيدرازين المائي مع الاستر الذي يحصل من خلال الاضافة النيوكليوفيلية رباعية السطوح لمجموعة الامينو على مجموعة كربونيل الاستر مع تحرر الكحول⁽⁹⁴⁾ وحسب ميكانيكية التفاعل الموضحة في المخطط (6).



المخطط (6): يوضح ميكانيكية تكوين المركب [A27]

شخص المركب بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات الطيفية (UV, I.R.⁽¹⁰³⁻¹⁰¹⁾). اذ اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء اهم حزم الامتصاص للمجاميع الاساسية في المركب, فقد ظهرت حزمة امتصاص قوية الشدة عند الموقع (1633 cm⁻¹) تعود الى تردد مط

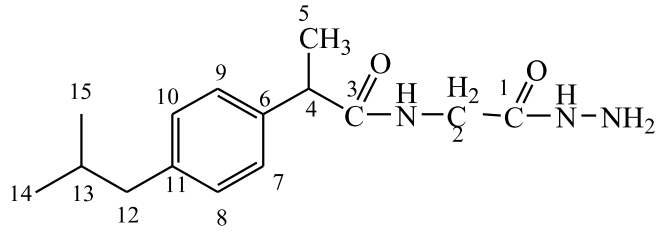
مجموعة الكربونيل الهيدرازيدية ويعزى ظهور هذه الحزمة عند التردد الواطئ الى زيادة تاثير الرنين على مجموعة الكربونيل الهيدرازيدية.



وظهرت حزمة امتصاص شديدة القوة عند الموقع (1678 cm^{-1}) تعود الى تردد مط مجموعة الكربونيل الامينية ($\nu \text{ C=O}$) , وظهرت حزمة امتصاص حادة (3307 cm^{-1}) تعود الى تردد مط المجموعة ($\nu \text{ N-H}$) الامينية, وظهرت حزمة امتصاص عريضة عند الموقع (3234, 3192 cm^{-1}) تعود الى تردد مط المجموعة ($\nu \text{ N-H}$) الاميدية. اما طيف الاشعة فوق البنفسجية فقد اعطى حزم امتصاص عند الاطوال الموجية (264^* , 244 nm) تعود الى الانتقالات الالكترونية ($\pi \rightarrow \pi$) و ($n \rightarrow \pi$). فضلا عن ذلك فقد تم تشخيص المركب [A_{27}] باستخدام طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$), فقد اظهر حزما ثنائية عند الموقع (0.92 ppm) وحزمة متعددة عند الموقع (1.92 ppm) وحزمة ثنائي عند الموقع (2.47 ppm), وتعود هذه الحزم الى بروتونات مجموعة الايزوبيوتيل في المركب وبمساحة 9H, في حين اعطت مجموعة CH_3 و CH المرتبطان بالكربون المتصلة بالحلقة حزمة ثنائية عند الموقع (1.5 ppm) وبمساحة 3H وحزمة رباعية عند الموقع (3.64-3.57 ppm) وبمساحة 1H. بالاضافة الى ان ظهور حزمة متعددة في الموقع (7.11-7.27 ppm) تعود الى بروتونات حلقة البنزين وبمساحة 4H, فضلا عن ذلك وجود حزمتين احادية عند الموقعين (6.41 ppm) و (7.9 ppm) تعودان الى بروتونات مجموعتي $-\text{NH}$ في المركب بالاضافة الى ظهور حزم متعددة في الموقع (3.92-3.73 ppm) تعود الى بروتونات المجموعة CH_2 المرتبطة بمجموعة الاميد اضافة الى بروتونات المجموعة (NH_2) بمساحة 4H.

وتم تشخيص المركب بقياس طيف الرنين النووي المغناطيسي [$^{13}\text{C-NMR}$], اذ تبين اختفاء

حزمة مجموعة الاثيل الاسترية في الموقع (61.4, 14.12 ppm) كما موضح ادناه:



δ (13 C-NMR) ppm

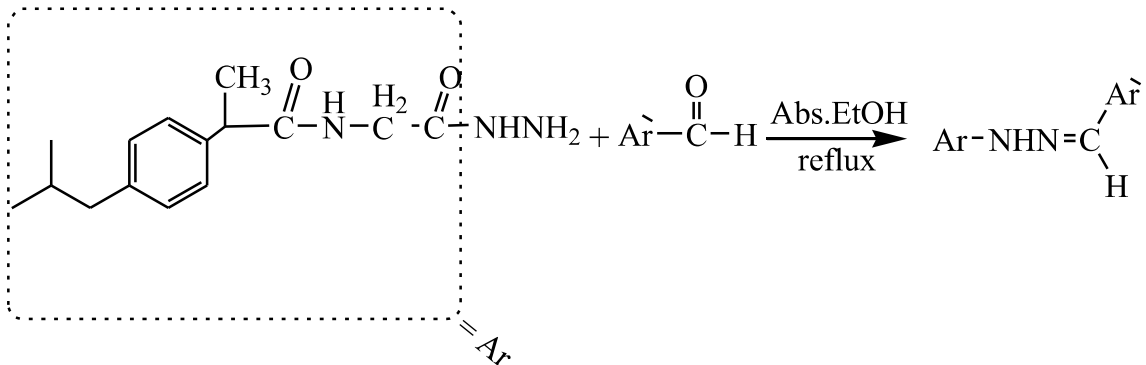
$C_{(1)}$ 169.67, $C_{(2)}$ 46.4, $C_{(3)}$ 175.30, $C_{(4)}$ 42.1, $C_{(5)}$ 18.36, $C_{(6,7,9,10)}$ 129.69-127.25,
 $C_{(8,11)}$ 140.95-137.98, $C_{(12)}$ 45.0, $C_{(13)}$ 30.1, $C_{(14,15)}$ 22.35

Arylidine-N-[2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycol hydrazine [A₂₈₋₃₂]

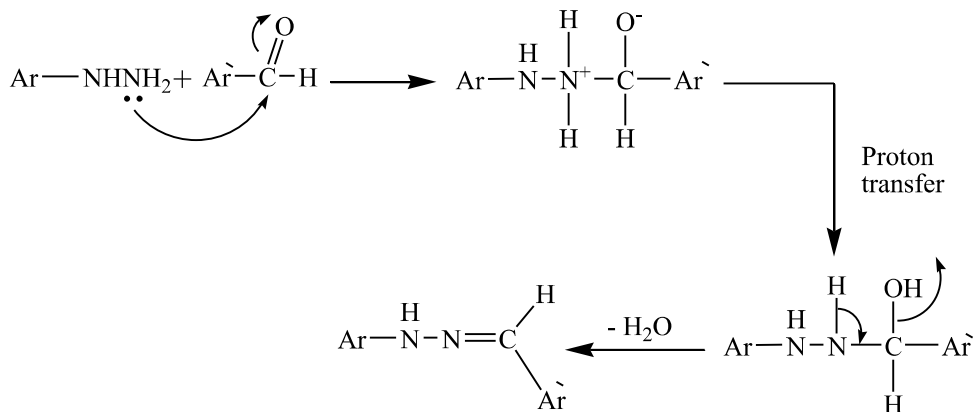
9.3 تحضير

تعد الهيدرازونات من المركبات المهمة كيميائياً وبيولوجياً إذ تستخدم بوصفها مواد أولية لتحضير مشتقات الاوكسادايازولات والثيازولدينات والاكسازولدينات والترايزولات.

تم تحضير الهيدرازونات من تكاثف الهيدرازيد (A₂₇) مع الالديهيدات وحسب المعادلة الآتية:



يحصل التفاعل من خلال ميكانيكية الاضافة والحذف⁽¹⁰⁷⁾، والمبينة في المخطط (7).

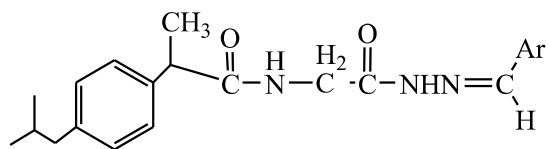


المخطط (7): يوضح ميكانيكية تكوين الهيدرازونات [A₂₈₋₃₂]

شخصت الهيدرازونات [A₂₈₋₃₂] بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات الطيفية (103-101) (UV., I.R) المبينة في الجدول (12).

يبين الجدول (12) المعلومات الطيفية لاطياف الاشعة تحت الحمراء ويظهر فيه اهم حزم الامتصاص للمجاميع الاساسية, اذ ظهرت حزمة جديدة معتدلة الشدة عند الموقع (1600-1612 cm⁻¹) تعود لتردد مط مجموعة (C=N) وظهور حزمة قوية الشدة عند الموقع (1643, 1620 cm⁻¹) تعود الى تردد مط مجموعة الكربونيل الهيدرازونية, وحزمة امتصاص قوية الشدة عند الموقع (1660-1691 cm⁻¹) تعود الى تردد مط مجموعة الكربونيل الاميدية وظهور حزمة امتصاص قوية الشدة عند الموقع (1529-1552 cm⁻¹) تعود الى تردد مط الاصرة (ν C---C) الاروماتية, وظهرت حزمة امتصاص حادة عند الموقع (3300-3413 cm⁻¹) تعود الى تردد مط الاصرة (ν N-H). اما طيف الاشعة فوق البنفسجية فقد اعطى حزم امتصاص عند الاطوال الموجية (264-484 nm) تعود الى الانتقالات الاليكترونية ($\pi \rightarrow \pi^*$) و ($n \rightarrow \pi^*$) كما موضح في الجدول (4). فضلا عن ذلك تم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي [H-NMR] للهيدرازونات [A₂₈₋₃₀] , اذ ظهرت حزمة ثنائية عند الموقع (0.7-0.9 ppm) وبمساحة 6H, وظهور حزمة ثنائية عند الموقع (2.4-2.5 ppm) وبمساحة 2H, وحزمة متعددة عند الموقع (1.7-1.9 ppm) وبمساحة 1H, اذ تعود هذه الحزم لبروتونات مجموعة الازوبوتيل في المركب. وكذلك ظهور حزمة ثنائية عند الموقع (3.5-3.7 ppm) تعود لبروتونات مجموعة (HN-CH₂) فضلا عن ذلك ظهور حزمة ثنائية عند الموقع (1.7-1.9 ppm) وبمساحة 3H وحزمة رباعية عند الموقع (4.3-4.5 ppm) وبمساحة 1H, وتعود هاتان الحزمتان الى بروتونات مجموعة (CH₃-) المرتبطة بحلقة البنزين بالاضافة الى ظهور حزمتي احادية عند الموقعين (9.9), (6.4) تعودان لبروتونات مجموعتي NH في المركب. اما حلقة البنزين فأعطت حزمة امتصاص متعددة عند الموقع (6.1-8.42 ppm) وكما موضح بالجدول (12) , وتم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي [C-NMR] للمركبات [A₂₈₋₃₀] اذ أظهرت حزم جديدة تعود لكربونات مجموعة (Ar) في الهيدرازونات وكما موضح في الجدول (12).

الجدول (12): المعلومات الطيفية [UV.IR] للهيدرازونات [A₂₈₋₃₂]



Comp. No.	Ar	IR ν cm^{-1} (KBr)			UV.	
		C=C C=N	C=O** C=O***	NH(hydrazone) NH(amide)	nm	Solvent
A ₂₈		1529	1641 1691	3411 3321	340, 320*,264	DMF
A ₂₉		1552	1641 1682	3413 3302	274, 304, 484*	CHCl ₃
A ₃₀		1547	1639 1687	3413 3321	320* 430*	CHCl ₃
A ₃₁		1547	1643 1685	3411 3300	316* 290	DMF
A ₃₂		1535	1620 1660	3408 3334	332* 304	DMF

* تعود الى اعظم امتصاص. λ_{max} ($n \rightarrow \pi^*$)

** مجموعة الكاربونيل الهيدرازونية.

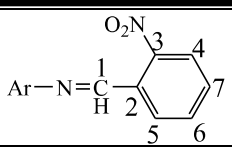
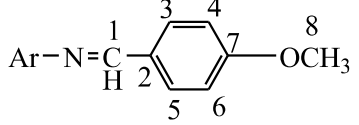
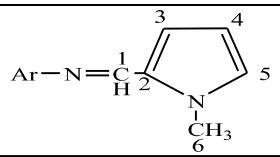
*** مجموعة الكاربونيل الاميدية.

جدول (1-13): المعلومات الطيفية [¹H-NMR] للمركبات [A₂₈₋₃₀]

Comp. No.	H isobutyl group ppm	N-H -NH-CH ₂ * ppm	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ Propanoyl benzene ring ppm	Aromatic + H-C=N ppm	Other
[A28]	(d) 6H 0.8-0.7 (d) 2H 2.4 (m) 1H 1.86-1.71	(S) 1H 9.9 (S) 1H 6.37 (d) 2H* 3.7-3.6	(d) 3H 1.4 (q) 1H 4.5-4.3	(m) 9H 7.07- 8.42	-----
[A29]	(d) 6H 0.9 (d) 2H 2.4 (m) 1H 1.9-1.8	(S) 1H 9.86 (S) 1H 6.44 (d) 2H* 3.7-3.6	(d) 3H 1.4 (q) 1H 4.5-4.3	(m) 9H 6.8 -7.9	S 3H (3.9-3.7) (OCH ₃)
[A30]	(d) 6H 0.9 (d) 2H 2.4 (m) 1H 1.7-1.8	(S) 1H 8.9 (S) 1H 7.6 (d) 2H * 3.5-3.6	(d) 3H 1.4 (q) 1H 4.2-4.4	(m) 9H 6.1- 7.8	S 3H (3.7) CH ₃ of pyrool

S = singlate, d= doublet , q=quartate , m= multiplate

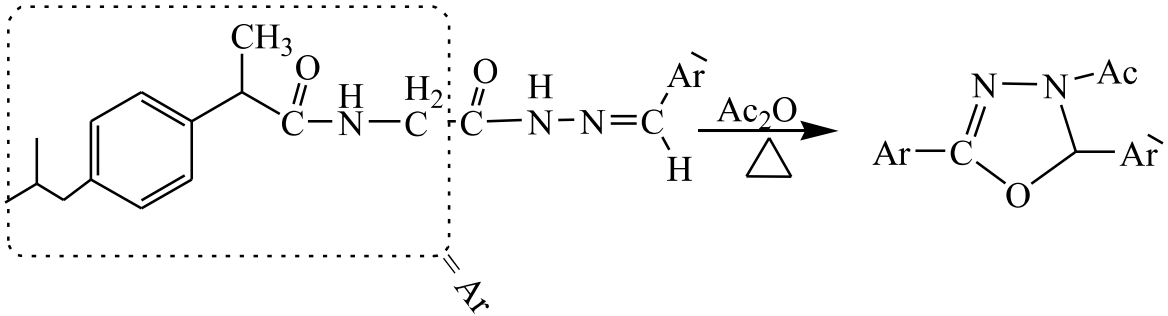
جدول (13-2): المعلومات الطيفية [¹³C-NMR] للمركبات [A28-30]

Comp. No.	[¹³ C-NMR] ppm
[A28]	 C ₍₁₎ 140.6, C ₍₂₎ 127.3, C ₍₃₎ 148.1, C ₍₄₎ 124.8, C ₍₅₎ 133.5, C ₍₆₎ 138.3, C ₍₇₎ 140.4
[A29]	 C ₍₁₎ 138.4-137.9, C _(2,3,5) with aromatic, C _(4,6) , 114.2, 114.0, C ₍₇₎ 161, C ₍₈₎ 55.3,
[A30]	 C ₍₁₎ 147.7, C ₍₂₎ 126.2, C ₍₃₎ 1125.9, C ₍₄₎ 117.7, C ₍₅₎ with aromatic C ₍₆₎ 50.4

10.3 تحضير 2-[2-(4-isobutylphenyl) propanamido methyl (4-acetyl-4,5-dihydro-5-aryl-1,3,4-oxadiazole [A33-35]

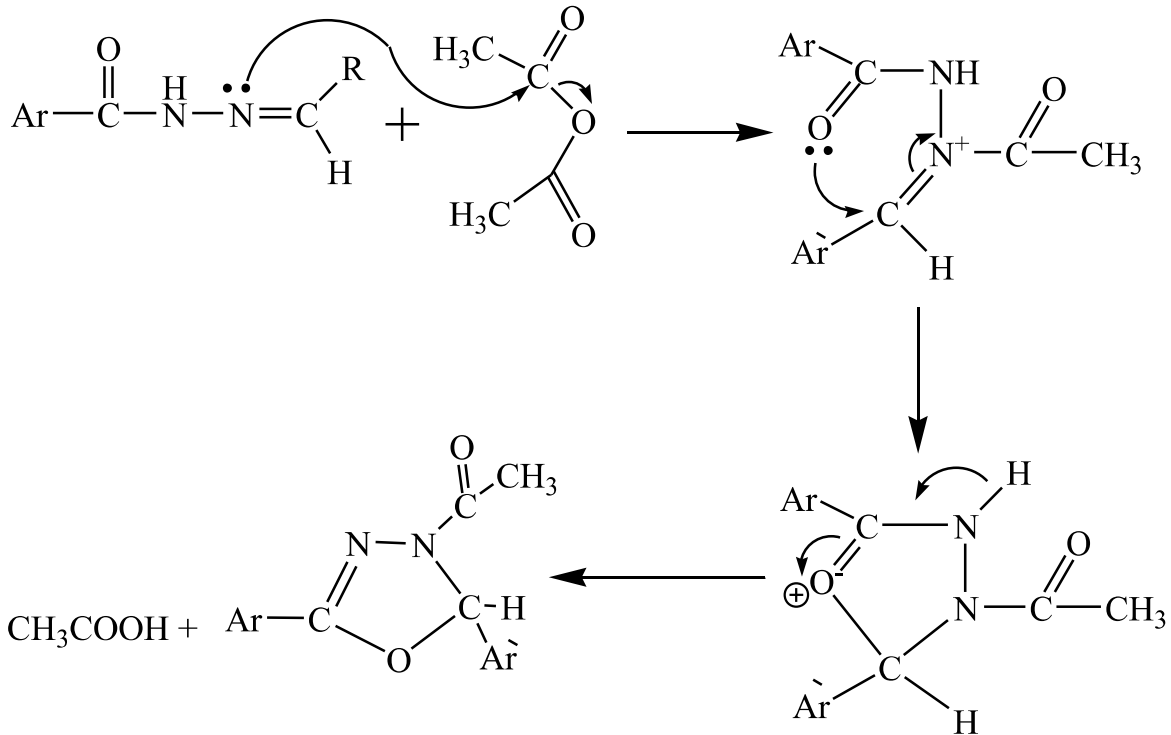
اعتمدت هذه الطريقة على تحويل ما ذكر في الادبيات⁽¹⁰⁰⁾, اذ يتم تفاعل الهيدرازونات

[A₂₈₋₃₀] مع انهيدريد الخليك كما موضح في المعادلة الآتية:



يتم التفاعل بميكانيكية الاضافة النيوكليوفيلية على مجموعة الكربونيل في الانهيدريد يليه طرح

جزئية حامض الخليك لاعطاء الاوكسادايازول كما موضح في المخطط (8):



المخطط (8): يوضح ميكانيكية تحضير الاوكسادايازولات

شخصت المركبات [A₃₃₋₃₅] بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات الطيفية

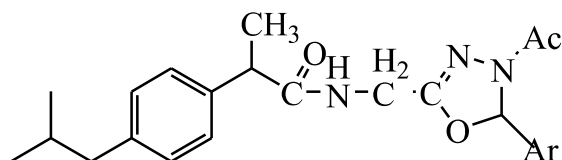
(UV., I.R)⁽¹⁰³⁻¹⁰¹⁾.

يبين الجدول (14) معلومات اطياف الاشعة تحت الحمراء ويظهر فيه اهم حزم امتصاص

المجاميع الاساسية. اذ ظهرت حزمًا امتصاص معتدلتا الشدة عند الموقع ($1666, 1600 \text{ cm}^{-1}$)

تعود الى تردد مط مجموعة الكاربونيل الاميدية, وظهور حزمة امتصاص معتدلة الشدة عند الموقع (1065-1074 cm^{-1}) تعود لتردد مط مجموعة (C-O-C) اما مجموعة (N-H) فقد أعطت حزم امتصاص عريضة عند الموقع (3305-3352 cm^{-1}) وظهور حزمة امتصاص معتدلة الشدة عند الموقع (1593-1531 cm^{-1}) تعود لتردد مط مجموعة (C---C) الاروماتية فضلا عن ذلك ظهور حزمة كاربونيل جديدة عند الموقع (1726, 1720 cm^{-1}) تعود الى تردد مط مجموعة الكاربونيل الاميدية المرتبطة بالحلقة غير المتجانسة , ويبين الجدول (7) اطياف الاشعة فوق البنفسجية للمركبات باستخدام الكلوروفورم مذيبا [A33-35] اذ اعطت حزم امتصاص عند الاطوال الموجية (310-200 nm) تعود الى الانتقالات الالكترونية ($\pi \rightarrow \pi^*$) و ($n \rightarrow \pi^*$).

الجدول (14): المعلومات الطيفية [UV., I.R] للاوكسادايازولات [A33-35]

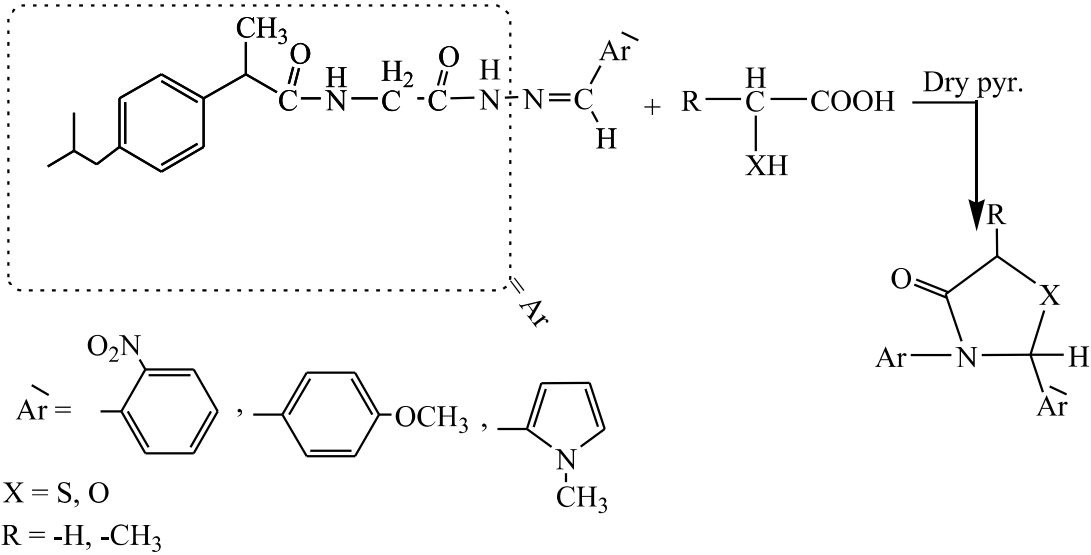


Comp. No.	Ar	IR ν cm^{-1} (KBr)			UV.nm
		C---C	-C-O-C -C=O amid C=O hetero	N-H	nm
A33		1531	1038 1666, 1720	3352	282 302*
A34		1593	1047 1664, 1726	3317	200 294*
A35		1552	1065 1600, 1726	3305	296 310*

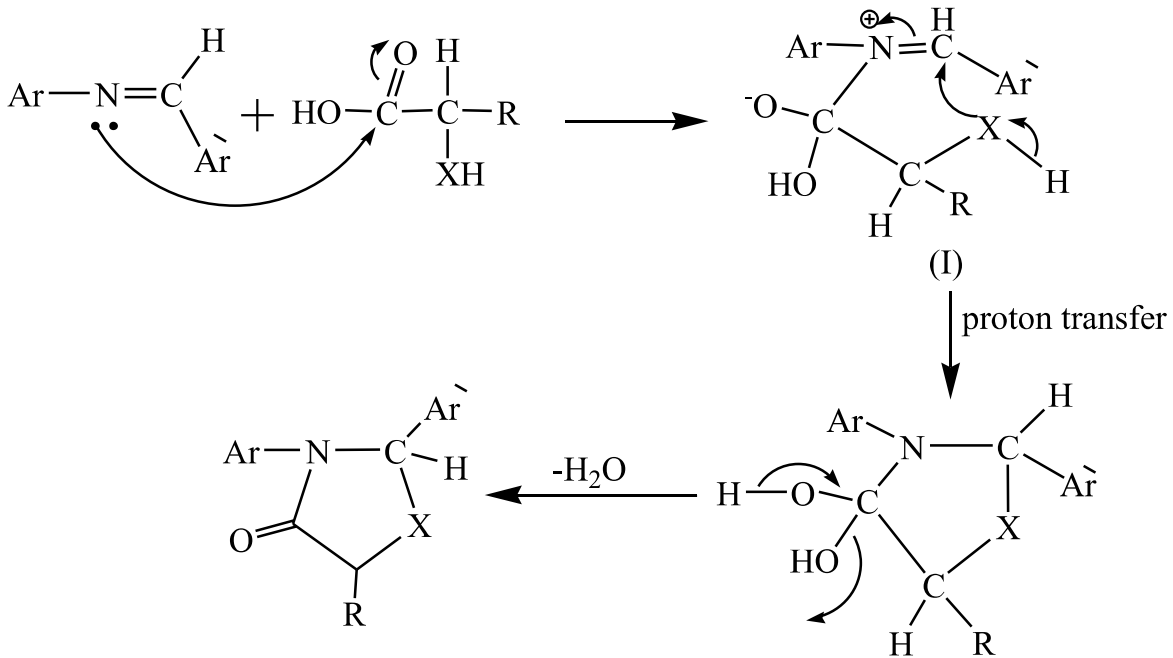
* تعود الى اعظم امتصاص. λ_{max} ($\pi^* \rightarrow n$)

11.3 تحضير 3-[N-[2-(4-isobutyl phenyl) propanamido-N-acetamido]]-2-aryl-5H/methylthiazolidine/ Oxazolididine-4-one [A36-44]

نظرا لما تمتلكه هذه المركبات من فعالية طبية مهمة⁽¹⁰⁸⁾ لكونها اكثر انتشارا في المجال الصيدلاني اذ تدخل في تركيب بعض العقاقير المضادة للاشعاع⁽¹⁰⁹⁾, لذا تمت مفاعلة الهيدرازونات [A28-30] مع عدد من الحوامض الكربوكسيلية وحسب المعادلة الكيميائية الاتية:



يتم التفاعل بميكانيكية الاضافة النيوكليوفيلية رباعية السطوح لتعطي المركب الوسطي (I) الذي يعاني من هجوم نيوكليوفيلي ضماني لتكوين الناتج مع طرح جزيئة ماء وحسب المخطط الاتي:



المخطط (9): يوضح ميكانيكية تحضير [A36-44]

شخصت الثيازولدينات والاوكسازولدينات بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات الطيفية⁽¹⁰³⁻¹⁰¹⁾ (U.V, I.R) المبينة في الجدول (15).

يبين الجدول (15) المعلومات الطيفية لاطياف الاشعة تحت الحمراء ويظهر فيه اهم حزم الامتصاص للمجاميع الاساسية, اذ ظهرت حزمة امتصاص معتدلة الى ضعيفة الشدة عند الموقع ($1680-1689\text{ cm}^{-1}$) تعود لتردد مط مجموعة الكربونيل في حلقة الثيايازولدينات والاكسازولدينات, وحزمة امتصاص معتدلة الشدة عند الموقع ($1639-1673\text{ cm}^{-1}$) تعود لتردد مط مجموعة الكربونيل الهيدرازيدية. فضلا عن ذلك ظهور حزمة امتصاص معتدلة الشدة عند الموقع ($1552-1566\text{ cm}^{-1}$) تعود لتردد مط الاصرة ($\nu\text{ C-C}$) الاروماتية, بالاضافة الى ظهور حزمة امتصاص عريضة تعود الى تردد مط الاصرة (-NH) عند الموقع ($3487-3335\text{ cm}^{-1}$) بالاضافة الى اعطاء كشف موجب للكشف التصنيفي لعنصر الكبريت⁽¹⁰⁴⁾. اما طيف الاشعة فوق البنفسجية للمركبات [A₃₆₋₄₄] فقد اعطى حزم امتصاص عند الاطوال الموجية ($348-208\text{ nm}$) يعود الى الانتقالات الاليكترونية ($\pi\pi^*$) و ($n\pi^*$) الموضحة في الجدول (15). فضلا عن ذلك تم تشخيص طيف الرنين النووي المغناطيسي [$\text{H}^1\text{-NMR}$] للمركب [A₄₁] مقارنة مع الهيدرازون [A₃₀], فقد ظهرت حزم الامتصاص الموجودة في المركبين [A_{30,38}] والعائدة لبروتونات مجموعة الايزوبيوتيل اولا في الموقع (0.9 ppm) لبروتونات (CH_3) بمساحة 6H وحزمة متعددة لبروتونات مجموعة (CH) عند الموقع ($1.2-1.1\text{ ppm}$) وبمساحة 1H, كذلك حزمة ثنائية عند الموقع (2.4 ppm) تعود لبروتونات (CH_2) وبمساحة 2H, وظهرت حزمًا امتصاص احدهما ثنائية عند الموقع ($1.5-1.4\text{ ppm}$), والثانية رباعية عند الموقع ($4.5-4.4\text{ ppm}$) تعودان الى بروتونات (-CH-CH_3) المرتبطة بحلقة البنزين وبمساحة 4H بالاضافة الى ظهور حزم جديدة تعود للمركب [A₄₁] اذ ظهرت حزمًا امتصاص ثنائية عند الموقعين (3.6 ppm) و (2.4 ppm) وبمساحة 3H لكل حزمة تعودان لبروتونات مجموعتي (CH_3) المرتبطة بذرة N في حلقة البايرول و CH_3 المرتبطة بحلقة الثيايازولدين بالاضافة الى ظهور حزمة عند الموقع (1.8 ppm) تعود الى بروتون (H) في حلقة الثيايازولدين اما حلقة البنزين وبروتونات حلقة البايرول فقد اعطت حزمًا متعددة عند الموقع ($7-7.5\text{ ppm}$) وبمساحة 7H وظهرت حزمة امتصاص عند الموقع (6.7 ppm) تعود الى بروتون ذرة C في حلقة الثيايازولدين المرتبط معه حلقة البايرول اما حزمتي (-NH) فقد ظهرت عند الموقعين ($9.6, 7.7\text{ ppm}$).

الجدول (15): المعلومات الطيفية (U.V, I.R) للمركبات [A₃₆₋₄₄]

Comp. No.	IR $\nu\text{ cm}^{-1}$ (KBr)	UV.nm
-----------	-------------------------------	-------

	C=C	C=O C=O ^{**} , C=O ^{***}	N-H	nm	Solvent
A ₃₆	1537	1685 1641, 1612	3430	290* 348	DMF
A ₃₇	1562	1682 1643, 1633	3417	208 274*	DMF
A ₃₈	1552	متداخلة 1641, 1631	3437	276 308*	CHCl ₃
A ₃₉	1552	متداخلة 1666, 1630	3485	336* 272	DMF
A ₄₀	1566	متداخلة 1657, 1630	3413	274*	DMF
A ₄₁	1552	1680 1657, 1618	3479	322* 280	CHCl ₃
A ₄₂	1552	1689 1673, 1626	3335	320	DMF
A ₄₃	1562	1687 1639, 1614	3487	274 322*	DMF
A ₄₄	1552	1687 1647, 1620	3413	252 316*	CHCl ₃

* تعود الى اعظم امتصاص. $\lambda_{max} (\pi^* \rightarrow n)$

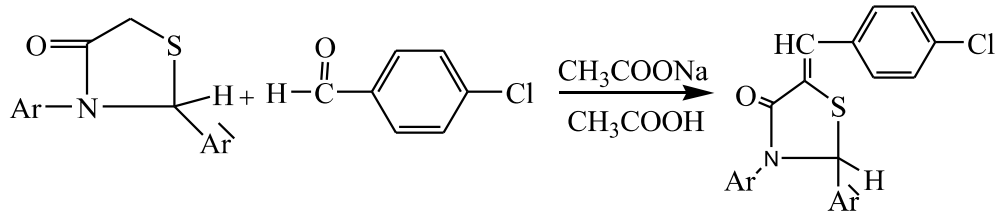
** تعود الى تردد مجموعة الكربونيل في حلقة الثيازولدين او الاوكسازولدين.

*** تعود الى تردد مجموعة الكربونيل الاميدية.

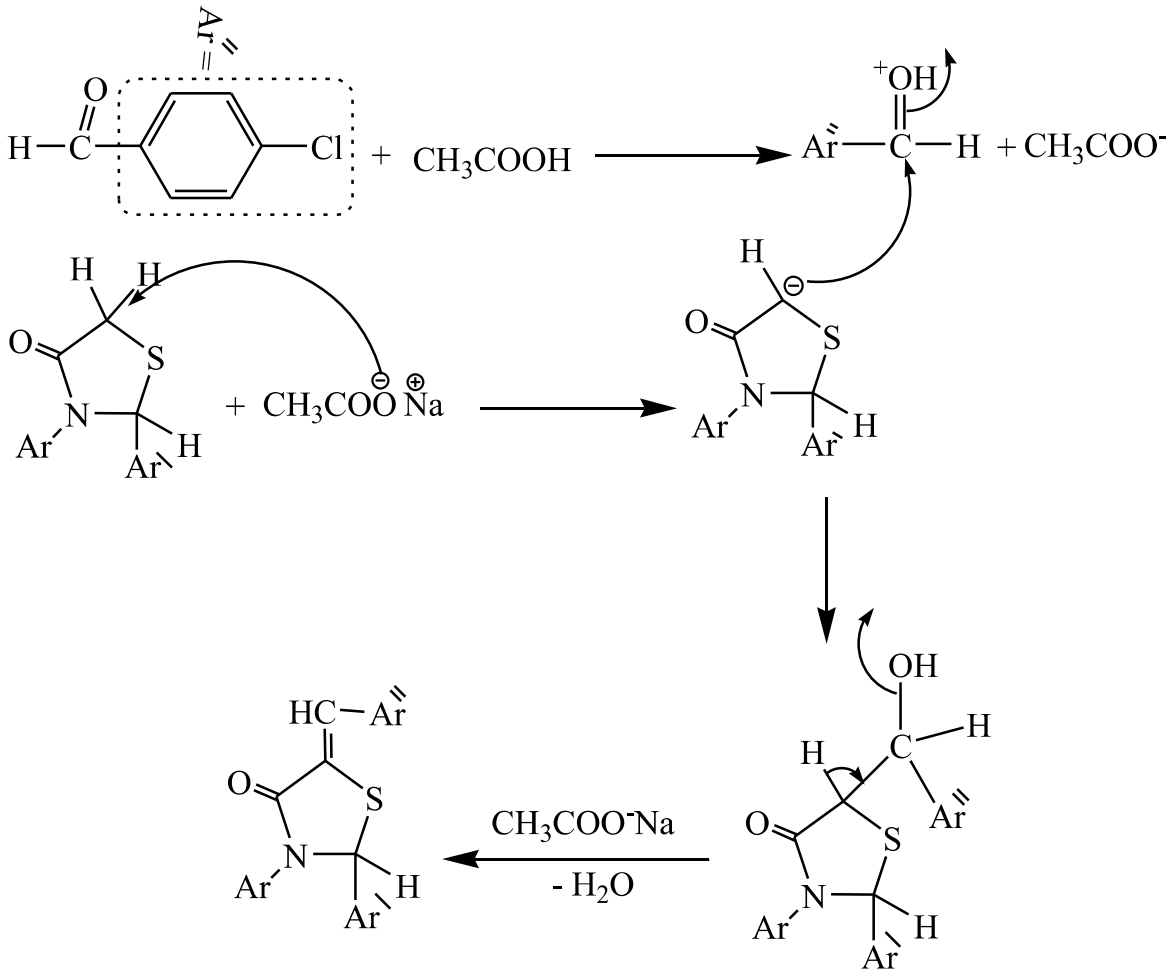
**** تعود الى تردد مجموعة الكربونيل الهيدرازونية.

12.3 تحضير 3-[N-[2-(4-isobutyl phenyl) propanamido-N-acetamido]]-2-aryl-5-(4-chlorobenzal) thiazolidine-4-one [A₄₅₋₄₇]

اعتمدت هذه الطريقة على تفاعل الثيازولدينات [A_{36,37,38}] مع 4-كلورو بنزالديهايد بوجود
خلات الصوديوم في حامض الخليك الثلجي وكما موضح في المعادلة الآتية:



تتضمن ميكانيكية التفاعل برتنة مجموعة الكربونيل 4-كلورو بنزالديهايد يتبعها هجوم
نيوكليوفيلي من قبل انيون حلقة الثيازولدين لتكوين المركب الوسيط (I) يعقبها طرح جزيئة ماء
لاعطاء الناتج والموضحة بالمخطط (15):



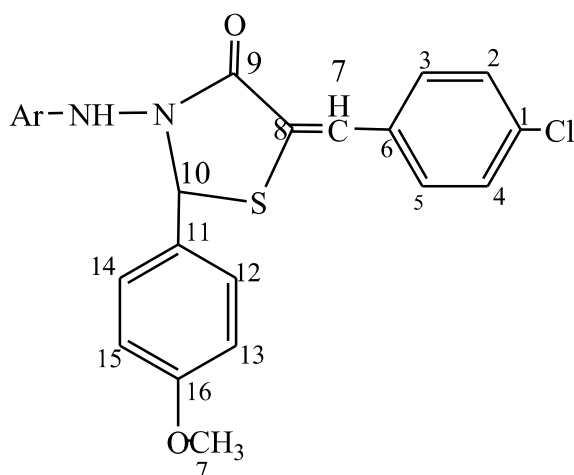
المخطط (15): يوضح ميكانيكية تحضير المركبات [A_{45,46,47}]

شخصت المركبات [A_{45,46,47}] بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات
الطيفية (U.V, I.R) (104-101) المبينة في الجدول (16).

يبين الجدول (16) المعلومات الطيفية لاطياف الاشعة تحت الحمراء ويظهر فيه اهم حزم الامتصاص للمجاميع الاساسية, اذ ظهرت حزمة امتصاص معتدلة الشدة عند الموقع ($1687-1697\text{ cm}^{-1}$) تعود لتردد مط مجموعة الكربونيل في حلقة الثايازولدين وحزمة امتصاص معتدلة الشدة عند الموقع ($1637-1640\text{ cm}^{-1}$) تعود لتردد مط مجموعة الكربونيل الهيدرازيدية فضلا عن ذلك ظهور حزمة امتصاص معتدلة الشدة عند الموقع (1552 cm^{-1}) تعود لتردد مط الاصرة (ν C=C) الأروماتية, وظهور حزمة امتصاص عريضة عند الموقع ($3425-3450\text{ cm}^{-1}$) تعود لتردد مط مجموعة (ν N-H) بالاضافة الى اعطاء نتيجة موجبة للكشف التصنيفي (كشف باير) للاصرة المزوجة.

اما طيف الاشعة فوق البنفسجية للمركبات [A_{45,46,47}] فأعطت حزم امتصاص عند الاطوال الموجية (302-258 nm) تعود الى انتقالات ($\pi \rightarrow \pi^*$) و ($n \rightarrow \pi^*$) وكما مبين في الجدول (16).

فضلا عن ذلك تم تشخيص المركب [A₄₆] من خلال قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) اذ ظهرت ثنائية عند الموقع (0.9 ppm) وحزمة ثنائية عند الموقع (2.4 ppm) وحزمة متعددة عند الموقع (1.8 ppm) هذه الحزم تعود الى بروتونات مجموعة الايزوبيوتيل وبمساحة 9H, وظهور حزمة ثنائية عند الموقع (3.2 ppm) وحزمة رباعية عند الموقع (4.3-4.2 ppm) تعودان لبروتونات مجموعتي (-CH-CH₃) المتصلة بحلقة البنزين وبمساحة 4H, وظهور حزمة عند الموقع (2.6 ppm) تعود لبروتونات مجموعة (-NH-CH₂) وبمساحة 2H, فضلا عن ظهور حزمة عند الموقع (3.8 ppm) تعود الى مجموعة (OCH₃) وبمساحة 3H, وظهور حزم احادية عند الموقعين (11.4, 9.8 ppm) تعودان الى مجموعة (-NH) في المركب اما حلقات البنزين فاعطت حزم عند الموقع (8.2-6.9 ppm) وبمساحة 13H, بالاضافة الى ذلك تم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب [A₄₆] وكما موضح ادناه:



δ (C^{13} -NMR) ppm

$C_{(1)}$ 138.2, $C_{(2,3,4,5,12,14)}$ 128-130, $C_{(6)}$, 135, $C_{(7)}$ 127.1, $C_{(8)}$ 133.5,

$C_{(9)}$ 165.8, $C_{(10)}$ 55.1, $C_{(11)}$ 142.4, $C_{(13,15)}$ 114.7, $C_{(16)}$ 161.1, $C_{(17)}$ 44.7

الجدول (16): المعلومات الطيفية (U.V, I.R) للمركبات [A₄₅₋₄₇]

Comp. No.	IR ν cm ⁻¹ (KBr)			UV.nm	
	C=C	C=O C=O*, C=O**	N-H	nm	Solvent
A ₄₅	1593	1697 متداخلة, 1678	3425	258* 273 280	DMF
A ₄₆	1552	1687 1639, 1620	3413	268* 320 302	DMF
A ₄₇	1552	1685 متداخلة, 1655	3317	288* 325	CHCl ₃

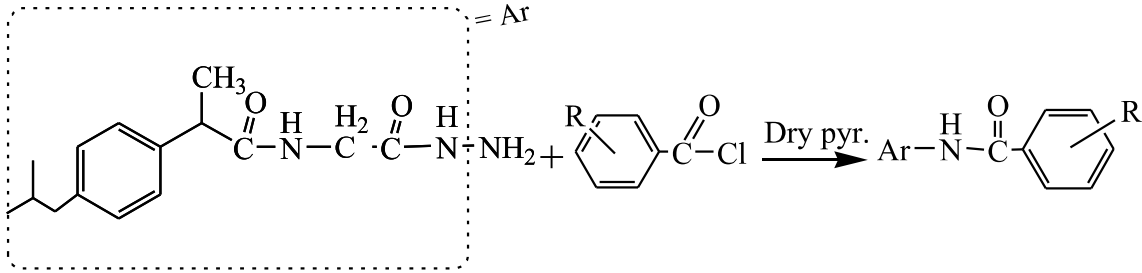
* تعود الى اعظم امتصاص. λ_{max} ($\pi^* \rightarrow n$)

** تعود الى تردد مط مجموعة الكربونيل الهيدرازيدية.

*** تعود الى تردد مط مجموعة الكربونيل في حلقة الثيازولدين

13.3 تحضير N-[N-[2-(4-isobutyl phenyl) propanoyl glycyl]-N-subst. benzoyl hydrazine [A48-50]

اعتمدت هذه الطريقة على تفاعل الهيدرازيد [A27] مع معوضات كلوريد البنزوايل بوجود البريدن الجاف وحسب المعادلة الآتية:



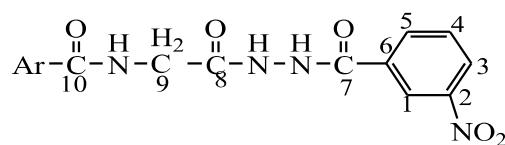
R = 3-NO₂, 4-NO₂, 2-4-Dichloro

يتضمن التفاعل هجوما نيوكليوفيليا لمجموعة الامين الهيدرازيدية على ذرة الكربونيل في البنزوايل ثم يليه طرح جزيئة HCl للحصول على الناتج.

شخصت هذه المركبات بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وتحليل المعلومات الطيفية (U.V, I.R المبينة في الجدول (17)).

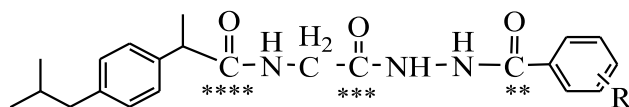
يبين الجدول (17) اطياف الاشعة تحت الحمراء للمركبات [A48-50], اذ ظهرت اهم حزم الامتصاص للمجاميع الاساسية فقد ظهرت حزمة امتصاص معتدلة الشدة عند الموقع (1703-1711 cm⁻¹) تعود لتردد مجموعة الكربونيل الاميدية الجديدة فضلا عن وجود حزم الامتصاص المعتدلة الشدة لمجموعتي الكربونيل الاميدية والهيدرازيدية عند الموقعين (1667-1639 cm⁻¹) و (1608-1620 cm⁻¹) وعلى التوالي, كذلك ظهور حزم امتصاص قوية الشدة عند الموقع (1531-1566 cm⁻¹) تعود لتردد مط الاصرة (ν C-C) الاروماتية بالاضافة الى ظهور حزمة امتصاص عريضة عند الموقع (3485-3413 cm⁻¹) تعود لتردد مط مجموعة الاميد (-NH). اما طيف الاشعة فوق البنفسجية فقد اعطى حزم امتصاص عند الاطوال الموجية (332-202 nm) تعود الى انتقالات (π π*) و (n π*). كما تم تشخيص المركب [A48] باستخدام طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) فقد ظهرت الحزم الموجودة في المركب [A27] لمجموعة الايزوبيوتيل عند المواقع (0.8, 2.4, 1.8 ppm) تعود لبروتونات مجاميع (2CH₃) و (CH₂) و (CH) على التوالي وبمساحة 9H, وكذلك ظهور حزم ثنائية عند الموقع (1.45 ppm) وحزمة

رباعية عند الموقع (4.1 ppm) تعودان الى بروتونات مجموعتي (-CH-CH₃) المرتبطة بحلقة البنزين وبمساحة 4H, وظهور حزمة ثنائية عند الموقع (3.65 ppm) تعود لبروتونات مجموعة (CH₂) المرتبطة بمجموعة الاميد وبمساحة 2H, بالاضافة الى ظهور حزم عند الموقع (10.2, 9.5 ppm) تعود الى بروتونات مجاميع (3-NH) وبمساحة 3H, اما حلقة البنزين فقد اعطت حزم متعددة عند الموقع (7.2-7.0 ppm) وبمساحة 4H, فضلا عن ظهور حزم متعددة جديدة عند الموقع (9.0-8.1 ppm) تعود لحلقة البنزين المعوضة بمجموعة NO₂ وبمساحة 4H. بالاضافة الى تشخيص المركب [A₄₈] بقياس طيف الرنين النووي المغناطيسي [¹³C-NMR] فقد اعطى حزما جديدة مقارنة مع المركب [A₂₇] وكما موضح ادناه:



C₍₁₎ 122.6, C₍₂₎ 163.5, C₍₃₎ 126.2, C_(4,5) 130.4, 132.3, C₍₆₎ 137, C₍₇₎ 168.3, C₍₈₎ 172.9, C₍₉₎ 45.9, C₍₁₀₎ 175

الجدول (17): المعلومات الطيفية (U.V, I.R) للمركبات [A₄₈₋₅₀]

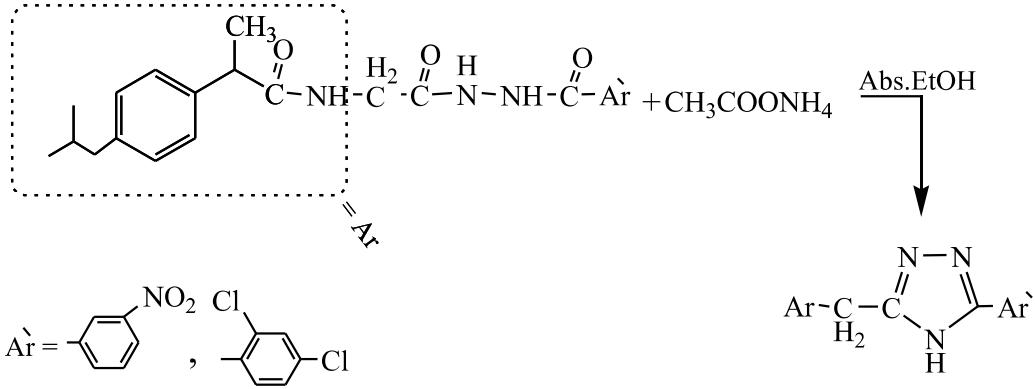


Comp. No.	R	IR ν cm ⁻¹ (KBr)			UV.nm	
		C=C	C=O** C=O**** C=O***	N-H	nm	Solvent
A ₄₈	3-NO ₂	1531	1620 1639 1703	3485 3413	258 272*	CHCl ₃
A ₄₉	4-NO ₂	1566	1620 1667 1703	3485 3413	290* 202	DMF
A ₅₀	2-4-Dichloro	1537	1628 1643 1711	3485 3413	272* 332	CHCl ₃

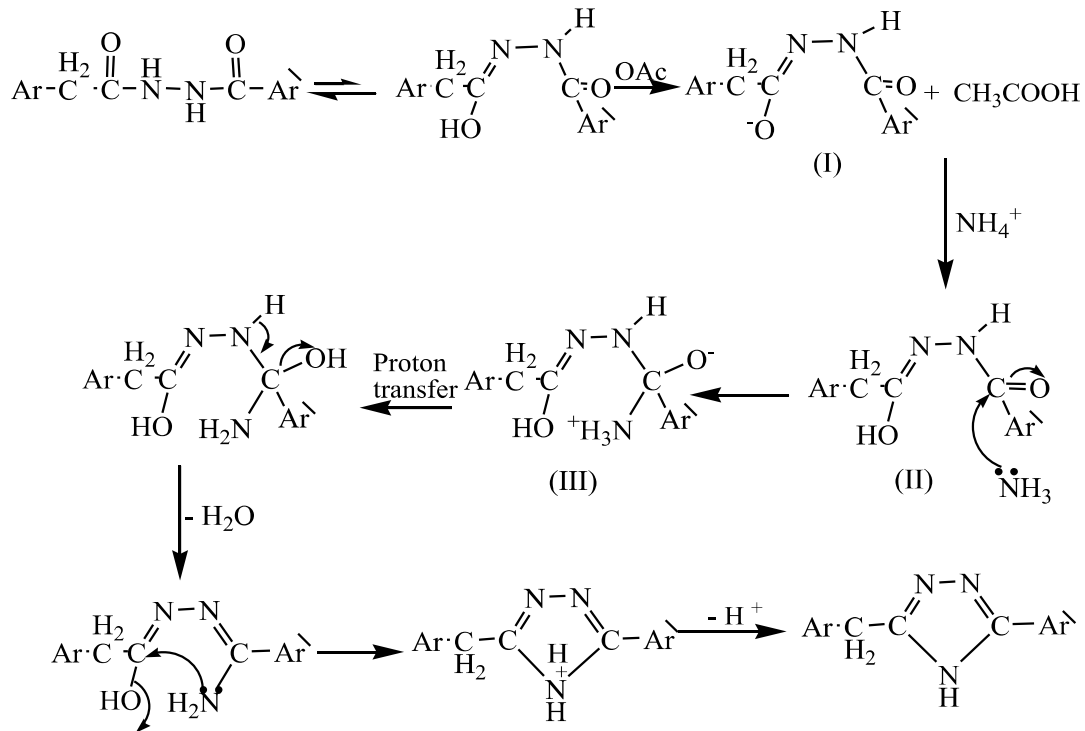
* تعود الى اعظم امتصاص. $\lambda_{\max} \pi^* \rightarrow n$

14.3 تحضير 5-[N-[2-(4-isobutyl phenyl) propanoyl glycyl]-3-(3-nitrophenyl)/(2,4-dichlorophenyl)]-1,2,4-triazoles [A_{51,52}]

اعتمدت هذه الطريقة على تفاعل المركبات الاميدية [A_{48,50}], مع خلات الامونيوم بالايثانول المطلق كما موضح في المعادلة الاتية:



يمر التفاعل كخطوة اولى في حالة توتومرية للاميد يتبعها تكوين الانيون (I) الذي يتحول الى المركب الوسطي (II) (عن طريق سحب بروتون من مجموعة الامونيوم) ثم يعاني هجوما نيوكليوفيليا من قبل الامونيا عبر ميكانيكية رباعية السطوح لتكوين المركب الوسطي الايوني (III) والذي يعاني من طرح جزيئي ماء للحصول على الناتج وحسب المخطط الاتي:



المخطط (11): يوضح ميكانيكية تحضير المركبين [A_{51,52}]

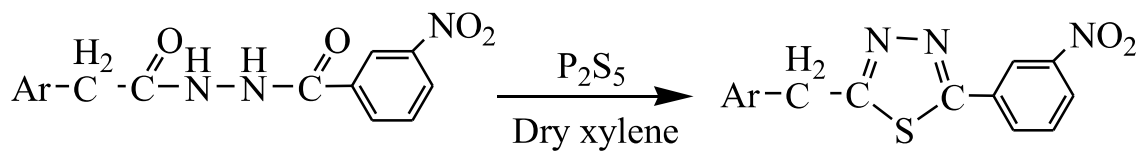
شخص المركبان بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات الطيفية⁽¹⁰¹⁾

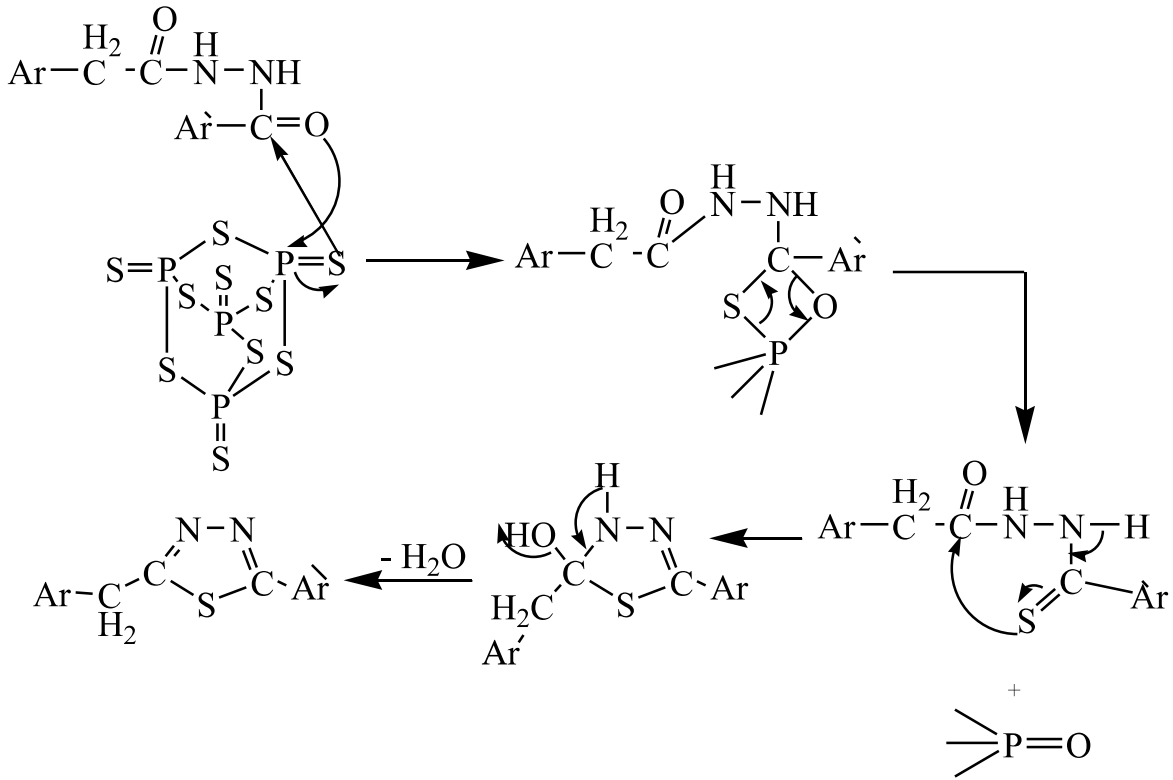
(U.V, I.R)⁽¹⁰³⁾ . اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبين [A₅₁] و [A₅₂] اهم حزم الامتصاص للمجاميع الاساسية, اذ لوحظ اختفاء حزم مط حزمتي الامتصاص لمجموعتي الكاربونيل الاميدية والهيدرازيدية وظهور حزمة امتصاص جديدة قوية الشدة عند الموقع (1587-1604 cm⁻¹) تعود لتردد مط الاصرة (ν C=N) في الحلقة غير المتجانسة, فضلا عن ذلك فقد ظهرت حزمة امتصاص معتدلة الشدة عند الموقع (1639,1649 cm⁻¹) تعود لمجموعة الكاربونيل الاميدية المتصلة بحلقة البنزين للايوبروفين بالاضافة الى ظهور حزمة امتصاص قوية الشدة عند الموقع (1529, 1552 cm⁻¹) تعود لتردد مط الاصرة (ν C=C) الاروماتية, كما مجموعة (-NH) فقد اعطت حزمة امتصاص معتدلة عند الموقع (3413 cm⁻¹). اما طيف الاشعة فوق البنفسجية فقد اعطى حزم امتصاص عند الاطوال الموجية (266, 260 nm) تعود الى انتقالات (π → π*) و (n → π*) .

15.3 تحضير 2-[N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycyl]-5-(3-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol [A₅₃]

اعتمدت هذه الطريقة على تفاعل المركب [A₄₈] مع P₂S₅ بوجود الزايلين الجاف وحسب

المعادلة الاتية:



المخطط (12): يوضح ميكانيكية تحضير المركب [A₅₃]

شخص المركب [A₅₃] بالاعتماد على الصفات الفيزيائية وعلى تحليل المعلومات⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾ [U.V, I.R] بالإضافة الى اعطاء نتيجة موجبة للكشف التصنيفي لعنصر الكبريت. اذ اعطى طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة معتدلة الشدة عند الموقع (1649 cm^{-1}) تعود لتردد الكربونيل الاميدية وحزمة عند (1566 cm^{-1}) تعود لتردد مط الاصرة ($\nu_{\text{C-C}}$), وحزمة عرضية عند الموقع (3413 cm^{-1}) لتردد مط (-NH) في المركب. اما طيف الأشعة فوق البنفسجية فقد اعطى حزم امتصاص عند الاطوال الموجية (254, 270* nm) تعود للانتقالات ($\pi \rightarrow \pi^*$) و ($n \rightarrow \pi^*$).

→

المصادر

References

REFERENCES

1. J.N.DeIgado and w.A. Remers ;Text book of organic medical and pharmaceutical chemistry 9th Edn J.B.Lippincott Company. 664,1991.
2. Chemical classification of (NSAIDs), [http; // www.medstudy.tk](http://www.medstudy.tk).
3. R.R.Roda, J.V.Bagan, Y.J.Soriano and L.G.Romero, Med.Oral.Patol.Oral cir Bucal, 12, 10-8, 2007.
4. S.Budarari, E.Martadele and A.Smith, "Merk index", New Jersy, U.S.A, 11th, 4811, 776, 1989.
5. a- Steinmeyer, J.Arthritis Res, 2, 379-385, 2000.
b- [http; // WWW.health.wa.gov.au](http://WWW.health.wa.gov.au)
6. a- J.J.Ofman, C.H.Maclean, W.L.Strans, S.C.Morton, M.L.Berger, and E.A.Roth, 29, 804-812, 2002.
b- kushnir and pinheiro B.M.C Clinical Pharmacology, 11, 8, 2011.
7. (a)J.L M Tributino, C.D.Duarte,R.S.Correa,A.C.Doriguetto,J. Ellena, N.C.Romeiro, N.G.Castro, A.L.P. Miranda, E.J.Barreiro and C.A.M. Fraga, Bioorg.Med.Chem., 17, 1125-1131, 2009. (b) L.W.Zheng, L.L.Wu, B.X. Zhao, W.L.Dong and J.Y.Miao, Bioorg.Med.Chem., 17, 1957-1962, 2009. (c) M.A.F.Vera-DiVaio, A.C.C.Freitas, H.C.Castro, S.deAlbuquerque, L.M.Cabral, C.R.Rodrigues, M.G.Albuquerque, R.C.A.Martins, M.G.M.O.Henriques and L.R.S.Dias, Bioorg.Med.Chem., 17, 295-302, 2009.
8. J.G.Grazidi,M.S.,Villanova University,76;1441251,2007
9. G.Dannhardt and W.kiefer, Eur.J.med.chem.36,109-126,2001.
- 10.A.Valavanidis,Th.Vlachoginni and k.Fiotakis; Department of Chemistry, University of Athens,2010.
- 11."Attempts towards the synthesis of ibuprofen",203.199.213.48/1463/1/APPendix-1.pdf.
- 12.R.A.Kjonaas, p.E.Williams,D.A.Counce and L.R. Crawiey,J.Chem.Educ., 2011,88(6), 825-828, 2011.
- 13.a- C.kumaresan,InternationI Journal of Current pharmaceutical Research, 2(3), 86, 20, 2010.
b- Brown and Foote, CFQ and pp:stereochemistry, 3, 5.1, 5.2, 86.
- 14.McCuIllogh, J.V.J.Chem. Educ.85,941-943,2008.
- 15.S.R.Sandler, "Organig functional group preparations", 12, 240-246, 1968.
- 16.C.Jose, and L.E.Briand, "Reac kinet mech cat", 99, 17-22, 2010.
- 17.N.Mork and H.Bundgaard, Pharmaceutical Research, 9(4), 492-496, 1992.
- 18.H.A.Abd Mohammad, M.Sc.Thesis, University of Mosul, 2007.

19. N.A. Hussain, M.Sc., Thesis, University of Mosul, 2011.
20. K. Noda, A. Nakagawa, Y. Ishikura and H. Ide, United States Patent, 19, 45, 1982.
21. Y. Duan, J. Yu, Sh. Liu and M. Ji, Medicinal Chemistry, 5, 577-582, 2009.
22. K.R. Abdellatif, M.A. Chowdhury, Y. Dong, D. Das, G. Yu, C.A. Velazquez, M.R. Suresh and E.E. Knaus, "Bioorganic and medicinal chemistry Letters", 19, 3014-3018, 2009.
23. S. E. Abbas, N. M. Abdel Gawad, H. H. Georgy and J. H. Abdullah, International Journal of Chemtech Research, 2(3), 1560-1578, 2010.
24. C.M. Haricharan, C.V. Anand, P.K. Dubey and P.V.R. Acharyulu, Indian Journal of Chemistry, 46(13), 170-172, 2001.
25. M.O. Uludag, B.C. Ergun, D.A. Alkan, N. Ercan, G.Y. Ozkan and E. Banglu, Turk. J. Chem., 35, 427-439, 2011.
26. P.K. Halen, P.R. Murumkar, R. Giridhar and M.R. Yadav, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 9, 124-139, 2009.
27. M. Salem, H. Thabet, M. Helal, A. Abdelaal and Y. Ammar, Chemical Science Journal, CSJ-32, 2011.
28. N. Mehta, S. Thareja, S. Aggarwal, D. Malla, T. Raj Bhardwaj and M. Kumar, Der Pharm Chemica, 2(4), 397-403, 2010.
29. G.M. Nazeruddin and S.B. Suryawanshi, J. Chem. Pharm. Res., 2(4), 508-512, 2010.
30. A.M.F. Elgohary, M.M. Hassan and M. Abass, DerPharma Chemica, 3(3), 1-12, 2011.
31. N. Mehta, S. Aggarwal, S. Thareja, P. Malla, M. Misra, T. Raj Bhardwaj, and M. Kumar, International Journal of Chem. Tech. Research, 2(1), 233-238, 2010.
32. M.T. Cocco, c. Congiu, V. Onnis, M. Moren and O. Cauli, Eur. J. Med. Chem, 38, 513-518, 2003.
33. M. Amir and S. Kumar, Indian Journal of Chemistry, 44, 2532-2537, 2005.
34. E.W. Schmidt, "Hydrazine and its derivatives", Wiley Inters Science, New York, 2nd, Chem. Soc. Rev., 30-213, 2001.
35. J.B. Hendrickson, D.J. Cram, S.J. Cram and S.G. Hammond, "Organic chemistry", 3rd Ed., McGraw-Hill Inc., Japan, 967, 514, 487, 1970.
36. M.M. Ali, M.M.F. Ismail, M.S.A. EL-Gaby, M.A. Zahran and Y.A. Ammar, Molecules, 5, 864-873, 2000.
37. S.G. Kansara, R.D. Pandit and V.G. Bhawe, Rasayan J. Chem., 2(3), 699-705, 2009.

38. A.k.Kataria, S.A.Khan, M.M.Alam, A.Husain, M.Akhtar, S.Khanna, R.Haider, and M.Shaquiquzzaman, *Actapolonia Pharmaceutica Drug Research*, 68(3), 381-386, 2001.
39. A.Alasirad, M.Tajik, D.Bakhtiari, and A.Shafice, *J.Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 8(3), 419-425, 2005.
40. M.Amir, I.Ahsan, W.Akhter, S.A.Khan and I.Ali, *Indian Journal of Chemistry*, 5013, 207-213, 2011.
41. Y.S.George, Y.S.Noubar, and G.Abdel Ghani Zeki, *Iraqi J.Chem.*, 14(1), 50-54, 1989.
42. E.M.Bavin, D.J.Drain, M.Seilerr and D.E.Seymour, "Pharm and Pharmacole", 4, 844, 1952.
43. A.K.Mansour, M.M.Eid and N.S.A.M.Khalil, *Molecules*, 8, 744-755, 2003.
44. Y.P.Kitaev, B.I.Buzykin and T.V.Skaya, *Russian Chemicals Reviews*, 39(6), 411-415, 1970.
45. M.Nakka, M.S.Begum, B.F.M.Varaprassad, LV.Reddy, A.Bhattacharya, M.Helliwell, A.K.Mukherjee, S.S.Beer, L.N.Mangamoori, K.Mukkanti and S.Pal, *J.Chem.Pharm*, 2(6), 393-409, 2010.
46. L.V.Reddy, A.Suman, S.S.Beevi, L.N.Mangamoori, K.Mukkanti and S.Pal, *J.Braz.Chem.Soc.*, 21(1), 98-104, 2010.
47. O.M.Abdel-Hafez, E.A.Mohmed, F.Badria and A.M.Fathy, *Arch. Pharmers*, 26(8), 686-696, 2003.
48. E.J.Lenardao, S.R.Mendes, R.G.Jacob, D.Santos, and P.C.S.Perin, *J.Braz. Chem. Soc.*, 18(5), 1-12, 2007.
49. J.M.Keith and L.Gomez, *J.Org.Chem.*, 71, 7113-7116, 2006.
50. S.Rollas and S.G.Kucukguzel, *Molecules*, 12, 1910-1939, 2007.
51. O.I.EL-Sabbagh and H.M.Rady, *Eur.J.Med.Chem.*, 44, 1-28, 2009.
52. D.Sriram, P.Yogeeswari, R.V.Devakaram, *Bioorg.Med.Chem.*, 14, 3113-3118, 2006.
53. A.Almasirad, R.Hosseini, H.Jalalizadeh, Z.Rahimi-Moghaddam, N.Abawian, M.Janafrooz, M.Abbaspour, V.Ziaee, A.Dalvandi and A.Shafice, *Biol. Pharm. Bull*, 29(6), 1180-1185, 2006.
54. L.V.Reddy, A.Suman, S.S.Beevi, L.N.Mangamorri, K.Mukkanti, S. Pal .J. *Braz. Chem.*, 21, 98-104, 2010.
55. L. Jin, J. Chen, B.Song, Z.Chen, S.Yang, Q.Li, D.Hu and R. Xu, *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, 16, 5036-5040, 2006.
56. "Pyrazol" 2002-2003, (<http://www./91/encyclopeadia.orglp/py/pyrazoles.htm>).

57. D.N. Majumdar and P.C. Guha, *J. Indian Chem. Soc.*, 10, 685, 1933, *Chem. Abstr.*, 28, 3382, 1934.
58. A.O. Maslat, M. Abussad, H. Tashtoush and M. AL-Talib, *Pol. Pharmacol.*, 54, 55-59, 2002.
59. J. Salimon, N. Salih and H. Hussien, *Sains Malaysiana*, 40(5), 445-450, 2011.
60. X.J. Zon, L. Hualai, G.Y. Jin and Z.X. Zhang, *J. Agric. Food. Chem.*, 50, 3757-3760, 2002.
61. A. Amir and Shikha, *J. Europ. Med. Chem.*, 39, 535-545, 2004.
62. O.I. Abed EL-Salam and S.F. Mohammed, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 52, 1157-1164, 2005.
63. Linhong Jin, J. Chen, B. Song, Z. Chen, S. Yang, Q. Li, D. Hu and Ruiqing Xu, *Bioorg. Med. Chem.*, 16(19), 5036-5040, 2006.
64. E.A. Bakhite, O.S. Mohamed and Sh.M. Badwan, *Poull. Korean Chem. Soc.*, 23(12), 1715, 2002.
65. P.V. Frank, K.S. Girish and B. Kalluraya, *J. Chem. Sci.*, 119(1), 41-46, 2007.
66. K. Ladava, P. Patel, P. Vpadhyay and H. Parkeh, *J. Indian Chem.*, 35, 1062, 1996.
67. A. Amir and S. Shahani, *J. Indian Heter. Chem.*, 8(2), 107, 1998, *Chem. Abstr.*, 130(14), 182418a, 1999.
68. F. Bentiss, M. Traisenel, H. Vezin, H.F. Hildeter, and M. Lagrnee, *Corrosion Science*, 46, 2781-2792, 2004.
69. C.K. Lai and Y.C. Ke, Taylor and Francis Group, 29, 915-920, 2002.
70. H.S. Chen, Z.M. Li and J.F. Li, *J. Chem. Teq. Biotechnology*, 67(2), 124, 2000.
71. T.B. Johnson and L.H. Chenoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 34, 167, *Chem. Abst.*, 6, 1156, 1912.
72. K.V. Sujith, J.N. Rao, P. Shetty, and B. Kalluraya, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 3697-3702, 2009.
73. K. Shrivastava, V. Daniel, P.S. Kunwar, S. Goyal, and V.D. Gupta. *Journal of Global Pharma Technology*, 0975-8542, 72-80, 2009.
74. V. Kilmesova, L. Zahajska, K. Wasisser, Bj. Kaustova, and U. Mollmann, *IL. Farmaco.*, 59, 279-288, 2004.
75. S. Deepak, S. Sandeep, K. Abhishek, P. Nagendra, and D.S. Mittan, *The Pharma Research*, 1, 2009.
76. G.F. Yang and H.Z. Yang, *Chines J. Chem.*, 18(4), 585, 2000.
77. L. Zhang, A. Zhang, X.X. Chen, X.X. Lei, X.Y. Nan, D.Y. Chen and Z.Y. Zhang, *Molecules*, 7, 681-689, 2002.

78. J. Wschultze and K. Wippermann, *Electrochimica Acta*, 32, 823, 1987.
79. A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, T. Nocentini, A. Mondini, S. Biondi and F. Dini, *Letters in Organic Chemistry*, 1, 55-58, 2004.
80. P. M. Chatrabhuji, K. S. Nimavat, K. B. Vyas, and N. K. Undavia, *PDFARDIJ [PRINT]*, 2(3), 24-31, 2011.
81. K. H. Patel and A. G. Mehta, *E-Journal of Chemistry*, 3(11), 103-109, 2006.
82. S. J. Gilani, S. A. Khan, O. Alam, V. Singh, and A. Arora, *J. Serb. Chem.*, 76(8), 1057-1067, 2011.
83. V. Vinay, M. Shikha, P. Ashish, G. Mukesh, and B. Anuray, *I.J.R.A.*, 2(1), 281-288, 2011.
84. K. Mistry and K. R. Desai, *Ind. J. Chem.*, 45, 1762-1766, 2006.
85. R. K. Rawal, *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, doi:10.1016/j.ejmech.2007.
86. M. Dirosa, and D. A. Willoughby, *J. Pharmacol*, 23, 297-298, 1971.
87. Robert C. Elder field, "Heterocyclic compounds fine-Membered Heterocycles containing two hetero atoms and their benzo derivatives", 5, 1957.
88. Knorr and Mathcs, *Ber.*, 34, 3484, 1901.
89. Staudinger and Ruzicka, *Ann.*, 380, 282, 1911.
90. Fischer, Danyschat and Stettiner, *Ber.*, 65, 1032, 1932.
91. T. Fujila, T. Yoshioka, S. Yoshioka, T. Fujiwara and H. Horikoshi, v.s. Patent 5436257, 1995.
92. J. P. Greenstein and M. Winitz, "Chemistry of the amino acids", John Wiley and Sons., Inc., New York, 2(3), 926, 1731, 1961.
93. A. I. Vogel, "Text-book of practical organic chemistry including quantitative organic analysis", Third Edition, Longmans, Woolwich Polytechnic, London, 184, 348, 784, 1008, 1965.
94. K. M. Daoud and A. Kh. Ahmed, *J. Edu. Soc.*, 40- 59, 2000.
95. L. A. Paquette, and T. R. Phillips, *Journal of American Chemical Society*, 20, 5186-5190, 1965.
96. J. S. Pank and C. E. Masse, *J. Org. Chem.*, 63, 2382, 1998.
97. A. H. EL-Masry, H. H. Fahmy and S. H. Ali Abdel Wahwd, *Molecules*, 5, 1429-1438, 2000.
98. C. K. Patel, C. S. Rami, B. Panigrahi, and C. N. Patel, *J. Chem. Pharm. Res.*, 2(1), 73-78, 2010.
99. S. G. Konda, V. T. Khedlkar and B. S. Dawane, *J. Chem. Pharm. Res.*, 2(1), 187-191, 2010.
100. E. R. Kotb, M. A. EL-Hashash, M. A. Salama, H. S. Kalf, and N. A. M. Abdel Wahed, *Acta Chem. Slov.*, 56, 908-919, 2009.

101. Robert M.Silverstein and Francis X.Webester, "Spectrometric identification of organic compounds", New York, 6th Edn.
102. V.M.Parich, "Absorption spectroscopy of organic molecules", 1985.
103. E.Pretsch, P.Buhlmann and C.Buhlmann, C.Affolter, "Structure determination of organic compounds", New York, 2000.
104. ج.ب.انتريكس, ون.كيرونيز, "تشخيص المركبات العضوية", ترجمة: م.ي شندالة, ر.غ.صالح ون.ج. الجبور, مديرية دار الكتب للطباعة والنشر, جامعة الموصل, 1983.
105. S.K.Srivastara, and P.Samadhiya, I.J.P.R.D.Pub, ARTI, VOV, 2, 2011.
106. W.L.F.Armarego, and D.D.Perrin, "Purification of laboratory chemicals", 4th, 142, 1996.
107. I.P.Hammelt, "Physical organic chemistry", McGraw-Hill Book Co. Inc. New York, 163, 1940.
108. T.Fujiwara, M.Miyamoto and H.Horikoshi, U.S.Patent 5804590, 1998.
109. R.D.Westal , R.A.Cooley, J.H.Holmes, J.S.Hong, M.H.Lin and M.L.Zwiester, J.Med.Chem., 16, 319, 411, 1973.
110. K.H.Yousif, M.Sc.Thesis, University of Mosul, 2000.

**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

Summary

This thesis is concerned with the synthesis of some derivatives of 2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid, known as (Ibuprofen A₁) 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 [A₈].

The amides N-[N-(2-(4-isobutylphenyl) propanoyl] glycyll substituted amines [A₉₋₁₇] 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 [A₁₈₋₂₆] were obtained from treating acid chloride with primary aromatic amines namely:

4-amino antipyrine, 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 [A₂₇] is obtained from reaction esters [A_{6,7}] with hydrazine hydrate (98%), followed by their conversion to corresponding hydrazones [A₂₈₋₃₂] 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 [A₂₈₋₃₀] with acetic anhydride to obtain 2-[2-(4-isobutylphenyl)propanoamido methyl]-4-acetyl-4,5-dihydro-5-aryl-1,3,4-oxadiazole [A₃₃₋₃₅]. And the second route had involved conversion of hydrazones [A₂₈₋₃₀] 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 [A₃₆₋₃₈] 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 [A₄₅₋₄₇].

The hydrazide [A₂₇] 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 [A₄₈₋₅₀], Followed by cyclization 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 [A₄₈] with phosphorus penta sulfide in dry xylene to obtain 2-[N-(2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)glycyl]-5-(3-nitrophenyl)1,3,4-thiadiazole [A₅₃].

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.