



جامعة الموصل  
كلية العلوم

تحضير بعض من المركبات الحلقية غير المتجانسة  
من مشتقات حامض الميفيناميك ذات الفعالية  
البيولوجية المتوقعة

ندى عبد الله حسين الجحيشي

رسالة ماجستير  
في الكيمياء العضوية

بإشراف الدكتورة  
كوثر حسين يوسف النعيمي  
استاذ مساعد

## ملخص الرسالة

يتضمن موضوع الرسالة تحضير عدد من مشتقات احد الادوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs) وهو حامض الميفيناميك والمعروف (البونستان) [N<sub>1</sub>] ومن ثم إدخاله العديد من التفاعلات، فقد اجريت له ابتداءً عملية حماية مجموعة الامين الثانوية من خلال مفاعلتها مع كلوريد البنزويل او كلوريد الاستيل للحصول على المركبين [N<sub>2,3</sub>] الذين استخدموا في تحضير استري حامض الميفيناميك [N<sub>6,7</sub>] وذلك بمعاملة كلوريد الحامض [N<sub>2,3</sub>] مع كلايسينات الاثيل المحضرة أنياً أو معاملة كلوريد الحامض [N<sub>2</sub>] مع الميثانول لتكوين الاستر [N<sub>44</sub>] بوجود البيريدين الجاف بوصفه مذيباً وتفاعل تعويض نيكوليفي بسيط، وحضرت الهيدرازيدات [N<sub>8,9,42,43</sub>] من خلال تفاعل المركبات [N<sub>2,3,6,7</sub>] مع الهيدرازين المائي (99 %) باستخدام البيريدين الجاف للمركبين [N<sub>2,3</sub>] او الايثانول المطلق للمركبين [N<sub>6,7</sub>] يليها تحويل الهيدرازيدين [N<sub>8,9</sub>] إلى الهيدرازونات المقابلة [N<sub>10-15</sub>] بتفاعل تكثيفي مع الانثرون، كروتون الديهايد، اورثونايتر وبنزالديهايد ثم ادخلت الهيدرازونات الناتجة في مسارين من التفاعلات . المسار الاول تضمن اكسدتها بواسطة ميتا كلورو حامض البنزويك الفوقي لأعطاء الاوكسازيريدينات [N<sub>16-21</sub>] ومن ثم معاملة المركبات الناتجة بالتحريك بدرجة حرارة المختبر مع ثايوسينات الامونيوم المذابة في الايثانول لتكوين معوضات الثايازيريدينات [N<sub>22-27</sub>] . اما المسار الثاني فتضمن اضافة انهيدريد السكسينيك او انهيدريد الكلوتاميك الى مجموعة ايمين الهيدرازون [N<sub>10-12</sub>] لاعطاء مركبات الاوكسازيبان السباعية الحلقة [N<sub>45-47</sub>] والاكسازوكان الثمانية الحلقة [N<sub>48-50</sub>] فضلا عن استخدام كلوريدات المركبات [N<sub>1-3</sub>] او استرات المركبات [N<sub>6,7</sub>] في التفاعل مع الامينات الاروماتية الاولى او الثانوية في البيريدين الجاف أو الايثانول المطلق لتحضير معوضات 2-امينوثيازول [N<sub>28, 31, 34, 37, 40</sub>] والبنزوترايازول [N<sub>29, 32, 35, 38, 41</sub>] و 5- كلوروبنزوترايازول [N<sub>30, 33, 36, 39</sub>] .

وقد تم إثبات الصيغ التركيبية للمركبات المحضرة والمذكورة آنفاً من خلال قياس بعض الخواص الفيزيائية فضلا عن اجراء بعض القياسات الطيفية المتوفرة مثل طيف الاشعة تحت الحمراء وطيف الاشعة فوق البنفسجية بالاضافة الى اجراء بعض الكشوفات المخبرية الكلاسيكية على بعض المركبات المحضرة .

واخيرا تم اختبار الفعالية التثبيطية للمركبات المحضرة [N<sub>2, 3, 6, 7, 8, 9, 18, 21, 24, 30, 34</sub>] قيد الدراسة على نمو انواع مختلفة من الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام باستخدام طريقة اختبار الحساسية على سبعة انواع من الجراثيم :

*Staphylococcus aureus, Klebsilla pneumonia, Escherichia coli, Serratia marscesence, pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis and Streptococcus pyogenes*

حيث لوحظ عدم وجود فعالية تثبيطية لهذه المركبات على هذه الانواع من الجراثيم ما عدا المركب [N<sub>2</sub>] فقد اظهر فعالية ضد البكتريا *Staphylococcus aureus* عند التركيز 20 mg / ml وبتركيز تثبيطي ادنى 5 mg / ml .

University of Mosul  
College of Science



**Preparation of some heterocyclic compounds  
derived from mefenamic acid of expected  
biological activity**

Nada Abdullah Hussain Al-Jahaishi

M. Sc. / Thesis  
In Organic Chemistry

Supervised by

Dr. Kawther Hussain Yousif Al-Naimi

Assis. Prof.

2011 A. D.

1432 A. H.

## ABSTRACT

This thesis is concerned with the synthesis of some derivatives of mefenamic acid, known as ponstan [N<sub>1</sub>] (which is a member of a wide group called Non-Steroidal Anti- Inflammatory Drugs (NSAIDs) by introducing it in many reactions. The secondary amino group in mefenamic acid was protected throughout the reactions with benzoyl chloride or acetyl chloride to obtain two compounds [N<sub>2,3</sub>] which they used to synthesize ester derivatives [N<sub>6,7</sub>] by treating acid chloride of [N<sub>2,3</sub>] with ethyl glycinate that is freshly prepared or treating acid chloride of [N<sub>2</sub>] with methanol to form the ester [N<sub>44</sub>] in the presence of dry pyridine as a solvent by the nucleophilic substitution. The hydrazides [N<sub>8, 9, 42 & 43</sub>] were synthesized from the reaction of compounds [N<sub>2, 3, 6 & 7</sub>] and hydrazine hydrate (99%), using dry pyridine for compounds [N<sub>2,3</sub>] or absolute ethanol for compounds [N<sub>6,7</sub>] as a solvent, followed by their conversion to corresponding hydrazones [N<sub>10-15</sub>] through the condensation reaction with anthrone , croton aldehyde or ortho nitro benzaldehyde . These hydrazones compounds underwent two routes of reactions, the first route had involved oxidations by meta chloro perbenzoic acid to give the oxaziridine [N<sub>16-21</sub>] which were treated with ammonium thiocyanate dissolved in ethanol with stirring at room temperature to form substituted thiaziridins [N<sub>22-27</sub>]. The second route had involved addition of succinic unhydride or glutamic unhydride to the hydrazones imine group [N<sub>10-12</sub>] to obtain seven membered ring of oxazepane [N<sub>45-47</sub>] and eight membered ring of oxazocanes [N<sub>48-50</sub>] .

The acid chloride of compounds [N<sub>1-3</sub>] or esters of compounds [N<sub>6,7</sub>] were used in the reaction with primary or secondary amines in dry pyridine or absolute ethanol to prepare substituted 2-amino thiazole

[N<sub>28, 31, 34, 37, 40</sub>] and benzotriazole [N<sub>29, 32, 35, 38, 41</sub>] and 5-chloro benzotriazole [N<sub>30, 33, 36, 39</sub>].

The structural formula of the synthesized compounds were characterized and identified by using the physical properties and spectral data such as FT-IR and UV spectra, as well as performing some systematic identifications to the functional group.

Finally, testing the inhibitory activity for compounds [N<sub>2, 3, 6, 7, 8, 9, 18, 21, 24, 30, 34</sub>] under study for the different types of growth of gram positive and negative bacteria by using testing sensitivity method on seven types of bacteria : *Staphylococcus aureus*, *Klebsilla pneumonia*, *Escherichia coli*, *Serratia marscesence*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* and *Streptococcus pyogenes*. It was found that these compound were inactive for the inhibition for the above types of bacteria except compound [N<sub>2</sub>] which have the strong inhibitor activity against *Staphylococcus aureus* at concentration of 20mg / ml with a minimal inhibitory concentration of 5 mg / ml.