جامعة الموصل
كلية العلوم

# تحضير مشتقات الدايكلوفيناك (الفولتارين) الحلقية غير المتجانسة ذات الفعالية المتوقعة كطليعة دوائية

أحمد وعدالله قاسم يحيى العبيدي

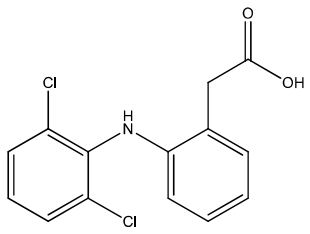
أطروحة دكتوراه
في الكيمياء العضوية

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتور
محمد أحمد عبد الرزاق العراقي

1438هـ 2017 م

## الخلاصة

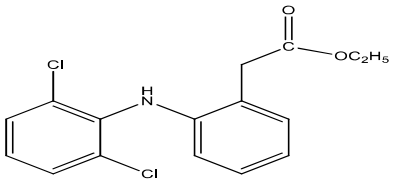
تضمنت الدراسة تحضير عدد من مركبات الأوكسازيريدين, الآزتدين, الأوكساثايازولدين, الأوكسازبين, 4,3,1- اوكسادايازول, 4,3,1- ترايازول, 4,3,1- ثايادايازول, 4,2,1- ترايازول -2-ثايون, وعدد من مركبات البايروزولات فضلاً عن مركبات الإيبوكسي باستخدام أحد الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (NSAIDs) وهو حامض الدايكلوفيناك (W1) بوصفه مادة أولية:



(W1)

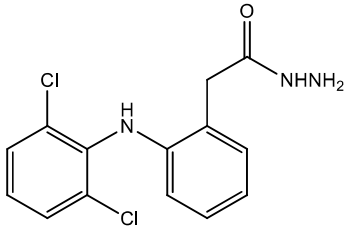
2-[2-(2,6-dichloroanilino)phenyl)]acetic acid

في البداية حول الحامض (W1) إلى الأستر (W2) وبطريقتين :



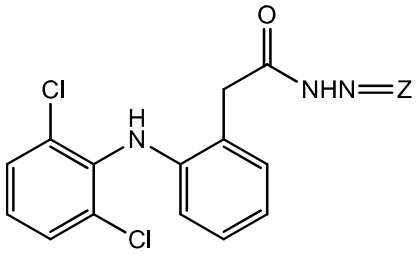
(W2)

ومن خلال تفاعل الأستر مع الهيدرازين المائي حضر الهيدرازيد (W3).

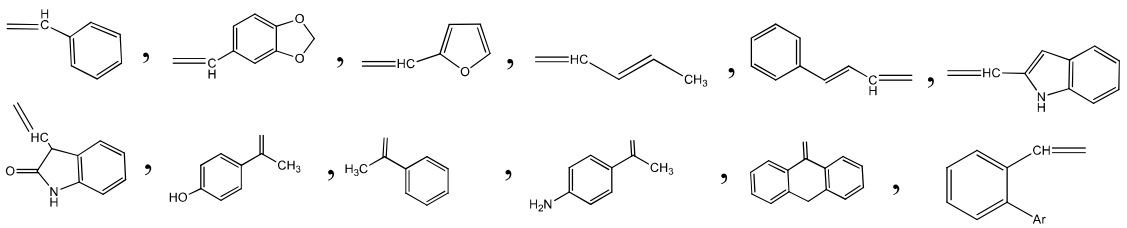


(W3)

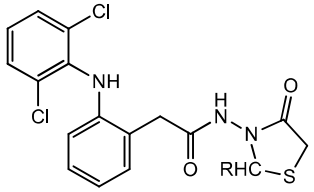
ومن خلال تفاعل المركب (w3) مع أحد الألديهايدات أو الكيتونات حضر عدد من مركبات الهيدروزونات (W4-15).

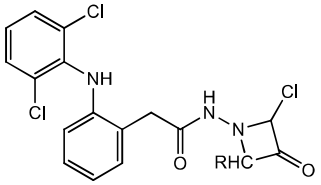


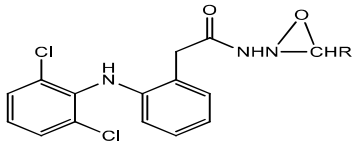
(W4-15)

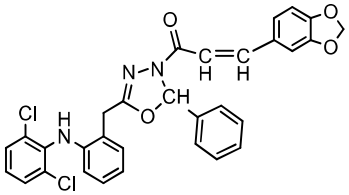
R= 

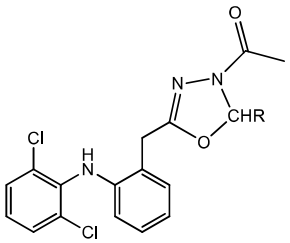
ومن خلال أكسدة عدد من الهيدرازونات بواسطة بيروكسيد الهيدروجين 30% في الوسط القاعدي حضرت مركبات الأوكسازيريدين (W16–20), وبمفاعلتها مع كلوريد الكلورو أسيتيل تم تحضير مركبات الازيتدين (W21–25), كما حضرت مركبات الاوكساثازولدين (W26–30), كما تم تحضير عدد من معوضات الاوكسازيبين (W31–35) من خلال تفاعل عدد من الهيدرازونات مع إنهيدريد الفثاليك. وعند تفاعل عدد من الهيدرازوات مع أنهيدريد الخليك حضر عدد من مركبات 4,3,1–أوكسادايازول (W36–41) ومن خلال تفاعل المركب (W36) مع الببرونال في الوسط القاعدي حضر المركب (W42). كما حضرت مشتقات أخرى لمركبات 4,3,1–أوكسادايازول (W43–48) من خلال تفاعل الهيدروزونات مع حامض الخليك بوجود أوكسيد الرصاص كما حضر المركب (W49) من تفاعل الهيدرازون (W13) (المركب الأميني) مع البنزالديهايد.

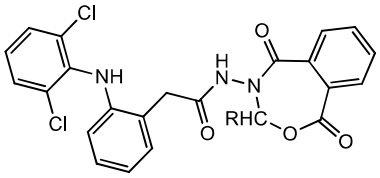

(W26-30)

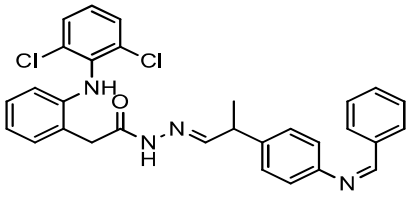

(W21-25)

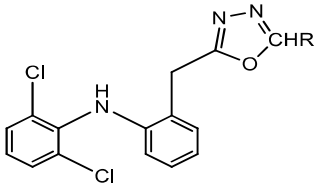

(W16-20)


(W42)

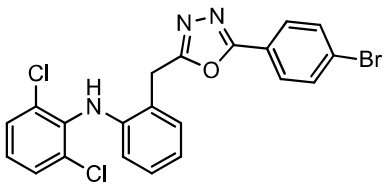

(W36-41)


(W31-35)


(W49)

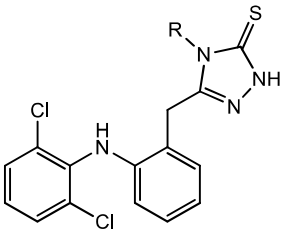

(W43-48)

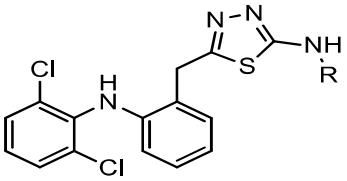
ومن خلال تفاعل الهيدرازيد (W3) مع البارا برومو حامض البنزويك حضر المركب (W50).

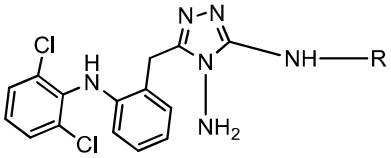


(50)

وعند تصعيد المركب (W3) مع أحد معوضات الآيسوسيانات تم تحضير عدد من مركبات الثايوسيميكاربازيد (W51–53) وعند تحولق الأخير باستخدام الهيدرازين المائي و حامض الكبريتيك المركز, هيدروكسيد الصوديوم المائي وأوكسيد الزئبق حضرت المركبات (W54,55) , (W56,57) , (W58,59) والمركب (W60) وعلى التوالي.

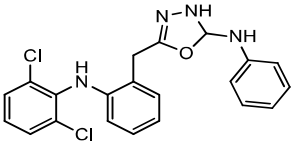






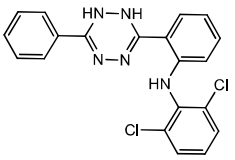
R= Ph, $C_6H_{11}$

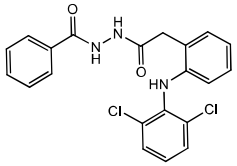
(W58,59) (W56,57) (W54,55)

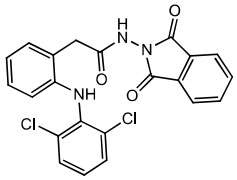


(W60)

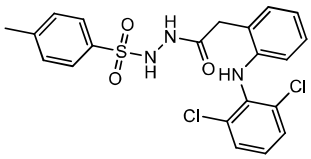
وعند تفاعل الهيدرازيد (W3) مع انهيدريد الفثاليك وكلوريد البنزوايل حضر مركب الفثالميد (W61) والمركب (W62) وعند تفاعل الأخير مع الهيدرازين المائي حضر مركب التترازين (W63) والمركب (64) عند تفاعل الهيدرازيد (W3) مع كلوريد البارا تولوين سلفونيل وعلى التوالي.





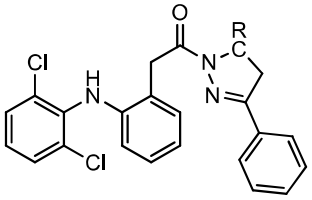


(W63) (W62) (W61)

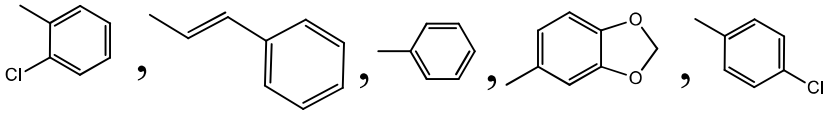


(W64)

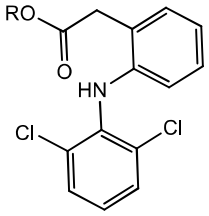
كماحضرت عدد من الجالكونات (W65-69) من تفاعل الأسيتوفينون مع أحد الألديهايدات في الوسط القاعدي والتي بدورها تتفاعل مع الهيدرازيد (W3) بوجود هيدروكسيد الصوديوم الكحولي حضرت مركبات البايروزول (W70-74).



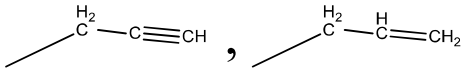
(W70-74)

R= 

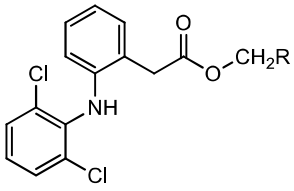
وعند تصعيد ملح حامض الدايكلوفيناك بالأسيتون الجاف بوجود بروميد البروبرجايل أو برميد الأليل حضر المركبان (W75,76).



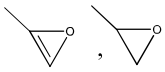
(W75-76)

R= 

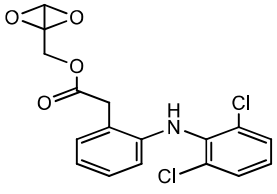
وعند أكسدة المركبين الأخيرين بواسطة (5 مل) بيروكسيد الهيدروجين(30%) نتج المركبان (W77,78).



(W77,78)

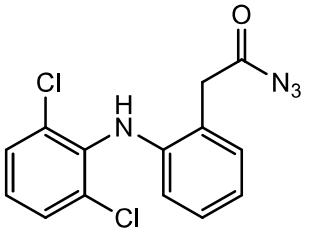
R= 

وبوجود هيدروكسيد الصوديوم مع بيروكسيد الهيدروجين 30% تم أكسدة المركب (W75) لإعطاء المركب (W79).

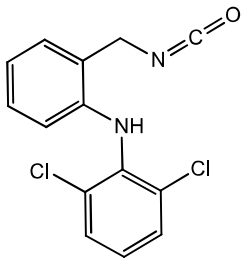


(W79)

وفي درجة حرارة (صفر– 5) درجة مئوية وبوجود نتريت الصوديوم وحامض الهيدروكلوريك المركز حضر الأزيد (W80) والذي بدوره يعاني إعادة ترتب كريتس بالتصعيد باستخدام التلوين يتكون الآيسوسيانيت (W81).



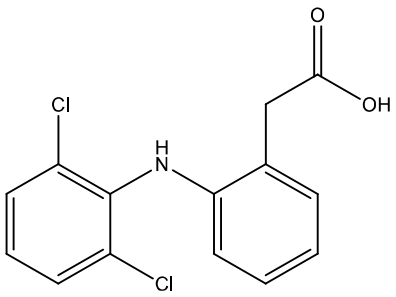

(W80)




(81)

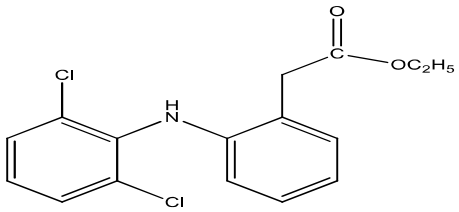
## Abstract

This thesis includes the synthesis of same oxaziridine, aznitidine, oxathiazolidine, oxazipine, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4- oxadiazol, 1,3,4-thiazol, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole-2thione compounds in addition to pyrazole and epoxy compounds using one of the most important anti-inflammatory non-steroidal drug (NSA1Ds) which is diclofenac acid (W1) as starting material or it is sodium salt.



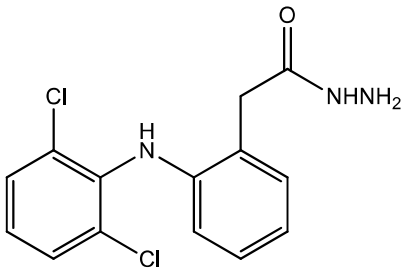

(W1)

Initially, the acid W1 is converted to the corresponding ethylester (W2) in two procedures :




(W2)

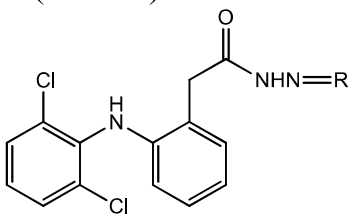
this ester (W2) is, then, converted to the corresponding hydrazide (W3) by its reaction with the hydrazine hydrate.



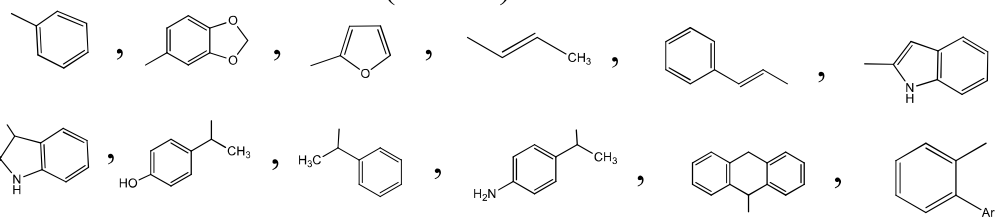

(W3)

## Abstract

The hydrazide, (W3) is used as a precursor to many new organic compounds. The hydrazide (W3) is reacted with some aldehydes and ketones to form the hydrazine compounds (W4-15).

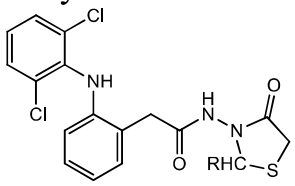


(W4-15)

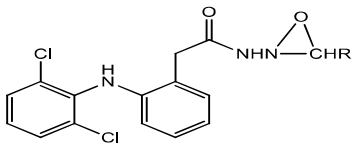
R= 

Five of these hydrazones are oxidized with hydrogen peroxide (30%) under basic medium to produce the oxaziridines (W16-20). The reaction the hydrazones with chloroacetyl chloride it affords azitidine compounds (W21-25). While the reaction of the last hydrazones with thioglycolic acid it produces the oxathiazolidine compounds (W26-30).

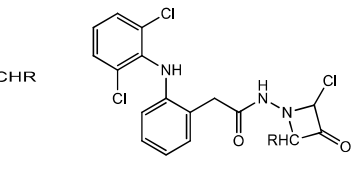
Also, these hydrazones reacts with phthalic anhydride it affords the oxazipin compounds (W31-35). While the reaction of these hydarzones with acetic anhydride gives the 1,3,4-oxadiazole compounds (W36-41). On the other hand, the reaction of compound (W36) with the piperonal in a basic medium gives compound (W42). The hydrazones, also, reacts with the acetic acid in presence of lead (II) oxide to gives other 1,3,4-oxadiazole compounds (W43-48).Moreover, the compounds (W49) is, also, synthesized from the reaching of the hydrazine (W13) with benzaldehyde.



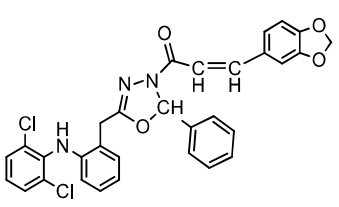
(W26-30)

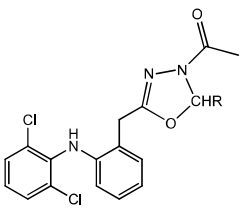


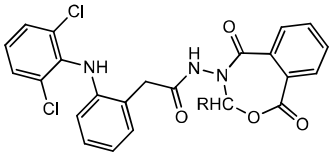
(W21-25)



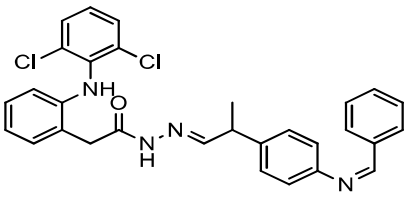
(W16-20)

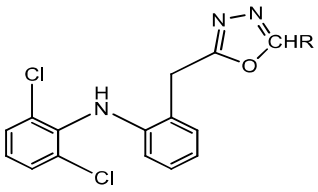






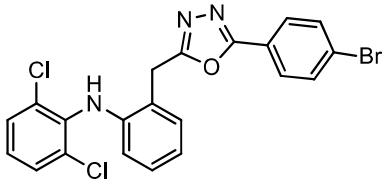
(W42) (W36-41) (W31-35)





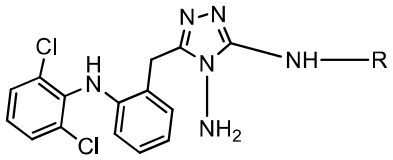
(W49) (W48−43)

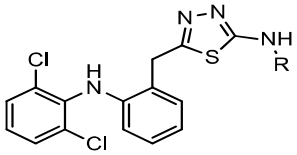
While the reaction of the hydrazide (W3) with P-bromo benzoic acid afforded the compound (W50).

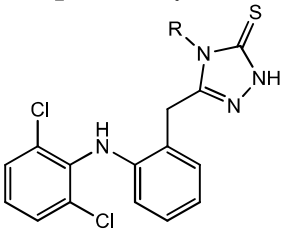


(W50)

Moreover, when the refluxing hydrazide (W3) with substituted iso cyanate compounds, it affords new this semicarbazide compounds (W51-53). When the last two compunds (W52-53) cyclized in presence of hydrazine hydrate, concentrated sulfuric acid, aqueous sodium hydroxide solution and lastly, mericuric oxideit afforded (W54&W55), (W56&W57), (W58&W59) and (W60), respectively.

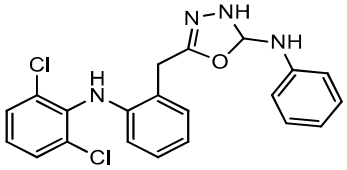






(W54,55) (W56,57) (W58.59)

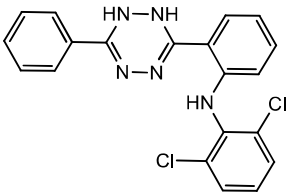
R=Ph, $C_6H_{11}$



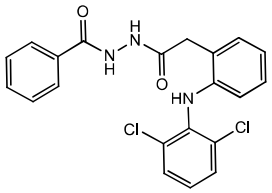
(W60)

On the other hand, the reaction of the hydrazide (W3) with phthalic anhydride, bemoylchloride and p-thlenesulfonyl chloried, give the phthalimide (W63), diacyl hydrazine compound (W62) and the sulfonamide compound (W64)

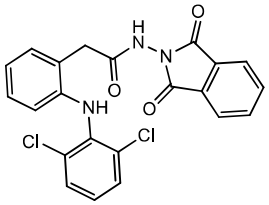
respectively. Reaction of (W62) with hydrazine hydrate. it affords the tetrazine (W63).



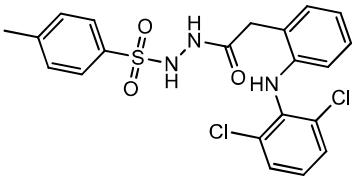
W63



W62

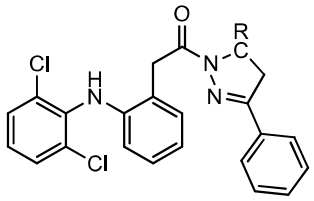


W61

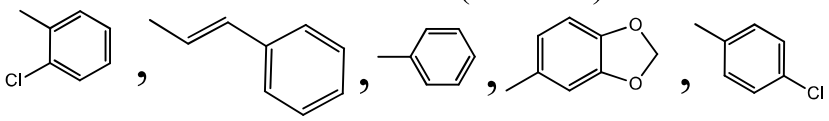


W64

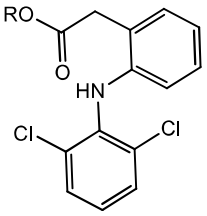
Furthermore, some chlcones (W65-69) are synthesized from the reaction of acetophenone with aldehydes in basic medium. The chalcones are reacted with the hydrazide (W3) in presence of alcoholic sodium hydroxide, to give the pyrazole compounds (W70-74).



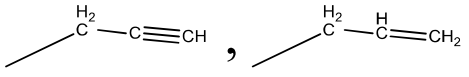
(W70-74)

R= 

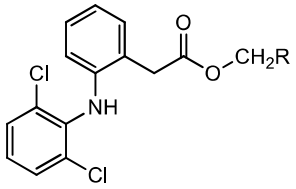
Reffuxing of sodium salt of diaclofenac in acetone in presence of propargl bromide or allyl bromide, it afford the compounds (W75&W76).



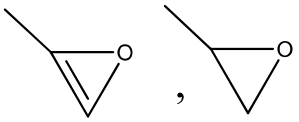
(W75,76)

R= 

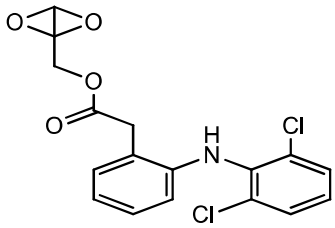
Oxidation of these compounds (W75&W76) respectively with hydrogen peroxide (30%) give oxirans (W77, 78).



(W77, 78)

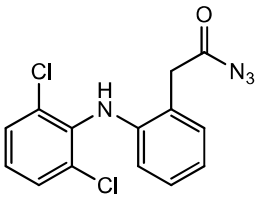
R= 

Double oxidation of compound (W79) oxidizes with hydrogen peroxide (30%) in presence of sodium hydroxide, gives compound (W79).

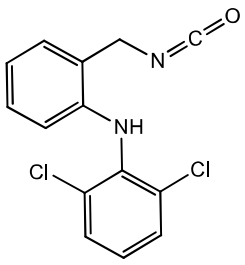


(W79)

Finally, when the hydrized (w3) reacts with sodium nitrite and concentrated hydrochloric acid at (0-5 $^{o}$C) it affords the azide (W80), which when undergoes Curtis rearrangement by refluxing in toluene to afford the isocyante compounds (W80&W81).



(W81)



(W80)

*University of Mosul*
*College of science*

# *Synthesis of Heterocyclic Derivatives of Diclofenac (Voltarin) of Anticipated Prodrug Activity*

*Ahmad Wadullah Kasim Yahya*

*Ph.D. Thesis*
*In Organic Chemistry*

*Supervised by*
*Assist. Prof. Dr.*

*Mohammed Ahmad Abdul Razzaq Al-Iraqi*

*2017 A.D.* *1438 A.H.*