جامعة الموصل

كلية العلوم

تحضير بعض مشتقات الاكريدين الجديدة

شيماء خلف محمد سلطان اللهيبي

رسالة ماجستير

في الكيمياء العضوية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

رافـد كـمـال جـمـيل

1433هـ

2012م

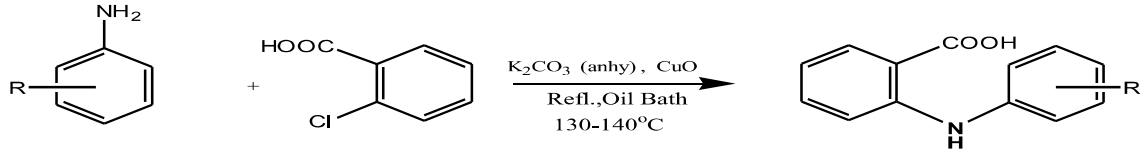
ملخص البحث

حضرت العديد من مشتقات الاكريدين من قبل الكثير من الباحثين وقيمت فعاليتها البايولوجية المهمة واستخدمت في مجالات الحياة المختلفة , وفي هذا البحث تم تحضير مشتقات جديدة للاكريدين والتي يعتقد بان يكون لها فائدة طبية ودوائية كبيرة.

ويمكن تقسيم العمل في هذه الرسالة الى المراحل الثلاثة الاتية:

المرحلة الاولى: تحضير حوامض الانثرانليك المعوضة:

تتضمن هذه المرحلة استخدام معوضات الانلين **(Ia-p)** مع الاورثـو كلورو حامض البنـزويك (o-Chlorobenzoic acid) لتحضير عدد من حوامض الانثرانليك **(IIa-p)**. وكما هو موضح في المعادلة الاتية:



(Ia-p)

R= Ia=4-CH_3; Ib=4-COOH; Ic=2-COOH; Id=H;Ie=3-CH_3;If=2-NH_2;Ig=4-OCH_3; Ih=2-CH_3,4-Cl ;Ii=2-OCH_3;Ij=2-CH_3,5-Cl;Ik=2-CH_3,3-Cl;Il=2-CH_3;Im=4-NO_2; In=2-NO_2;Io=2,5-diCl;Ip=2,5-diOCH_3

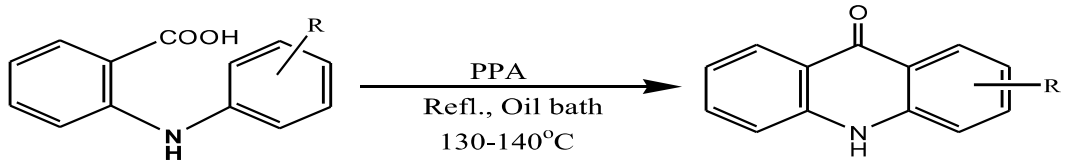
(IIa-p)

R= IIa=4-CH_3; IIb=4-COOH; IIc=2-COOH; IId=H;IIe=3-CH_3;IIf=2-NH_2;IIg=4-OCH_3; IIh=2-CH_3,4-Cl ;IIi=2-OCH_3;IIj=2-CH_3,5-Cl;IIk=2-CH_3,3-Cl;IIl=2-CH_3;IIm=4-NO_2; IIn=2-NO_2;IIo=2,5-diCl;IIp=2,5-diOCH_3

المرحلة الثانية: حولقة حوامض الانثرانليك المحضرة

تتضمن هذه المرحلة ادخال حوامض الانثرانليك في تفاعل الحولقة بواسطة:

(a)استخدام حامض الفسفوريك المتعدد (PPA) بوصفه عامل غلق: اذ تم تحضير عدد من مشتقات الاكريدون **(IIIa-f)** و **(IIIh-p)** وكما هو موضح في المعادلة ادناه:



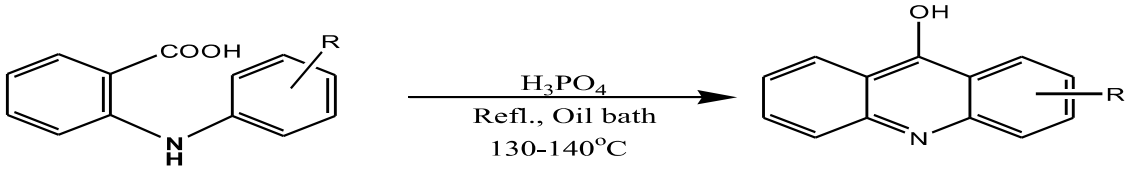
(II)

R= IIa=4-CH_3; IIb=4-COOH; IIc=2-COOH; IId=H;IIe=3-CH_3;IIf=2-NH_2;IIg=4-OCH_3; IIh=2-CH_3,4-Cl ;IIi=2-OCH_3;IIj=2-CH_3,5-Cl;IIk=2-CH_3,3-Cl;IIl=2-CH_3;IIm=4-NO_2; IIn=2-NO_2;IIo=2,5-diCl;IIp=2,5-diOCH_3.

(III)

R= IIIa=2-CH_3;IIIb=2-COOH;IIIc=4-COOH; IIId=H;IIIe=1-CH_3;IIIf=4-NH_2;IIIh=4-Cl,2-CH_3;IIIi=4-OCH_3;IIIj=1-Cl,2-CH_3;IIIk=3-Cl -2-CH_3;IIIl=4-CH_3;IIIm=2-NO_2;IIIn=4-NO_2; IIIo=1,4-diCl;IIIp=1,4-diOCH_3.

(b) استخدام حامض الفسفوريك (H_3PO_4) بوصفه عامل غلق: اذ تم تحضير عدد من مشتقات المركب 9-هايدروكسي اكريدين **(IVa,f,g,h,i,k,p)** وكما هو موضح في المعادلة الاتية:

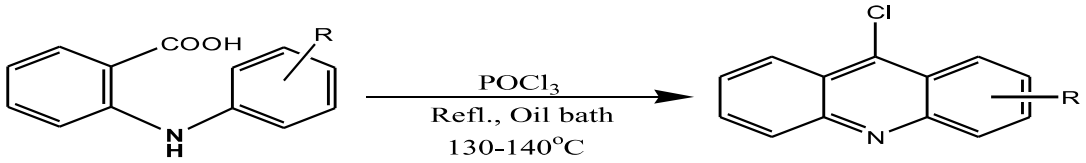


(II) **(IV)**

R= IIa=4-CH_3; IIf=2-NH_2;IIg=4-OCH_3;IIh=2-CH_3,4-Cl;IIi=2-OCH_3; IIk=2-CH_3,3-Cl;IIp=2,5-diOCH_3

R= IVa=2-CH_3;IVf=4-NH_2;IVg=2-OCH_3;IVh=2-Cl,4-CH_3;IVi=4-OCH_3;IVk=3-Cl,4-CH_3;IVp=1,4-diOCH_3

(c) استخدام اوكسي كلوريد الفسفور ($POCl_3$) بوصفه عامل غلق: اذ تم تحضير عدد من مشتقات المركب 9-كلورو اكريدين **(Va.g.p)** وكما هو موضح في المعادلة ادناه:



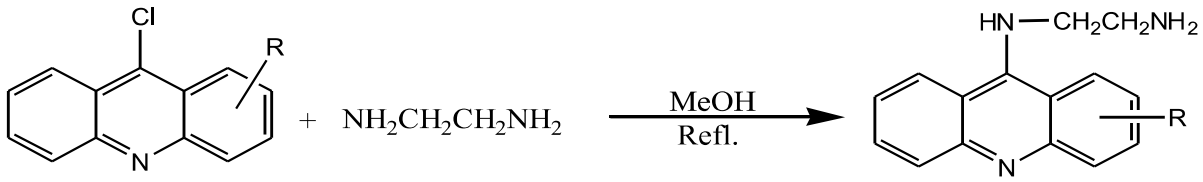
(IIa,g,p) **(Va,g,p)**

R= IIa=4-CH_3; IIg=4-OCH_3;IIp=2,5-diOCH_3

R= Va=2-CH_3; Vg=2-OCH_3; Vp=1,4-diOCH_3

<u>المرحلة الثالثة:</u> ادخال المركبات المحضرة في المرحلة الثانية في تفاعلات التعويض النيوكليوفيلية الاروماتية وتحضير بعض قواعد شيف الجديدة كذلك تفاعلات التعويض النيوكليوفيلي الاليفاتي وكما يلي:

(a)التفاعل مع الاثلين ثنائي الامين: وتشمل مفاعلة المركبات **(Va,g,p)** مع (الاثلين ثنائي الامين) لتحضير المركبات **(VIa,g,p)** على التوالي, وكما هو موضح في المعادلة الاتية:

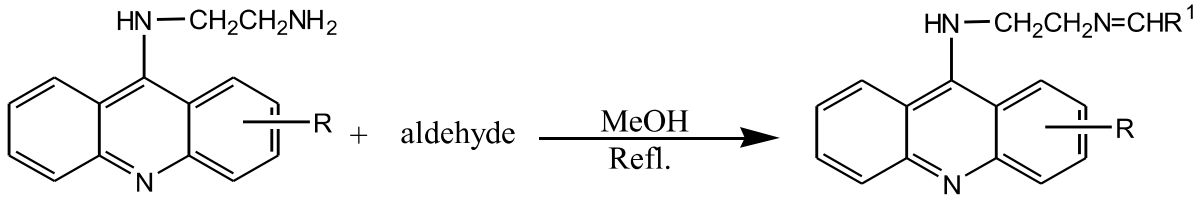


(Va,g,p) **(VIa,g,p)**

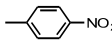
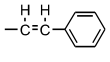
R= Va=2-CH_3; Vg=2-OCH_3; Vp=1,4-diOCH_3

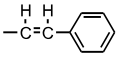
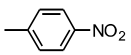
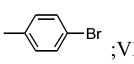
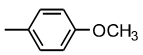
R= VIa=2-CH_3; VIg=2-OCH_3; VIp=1,4-diOCH_3

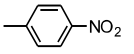
(b)تحضير بعض قواعد شيف الجديدة: ويشمل مفاعلة المركبات **(VIa,g,p)** مع بعض الالديهايدات الاروماتية والاليفاتية لتحضير المركبات **(VIIa-n)** وكما هو موضح في المعادلة أدناه:



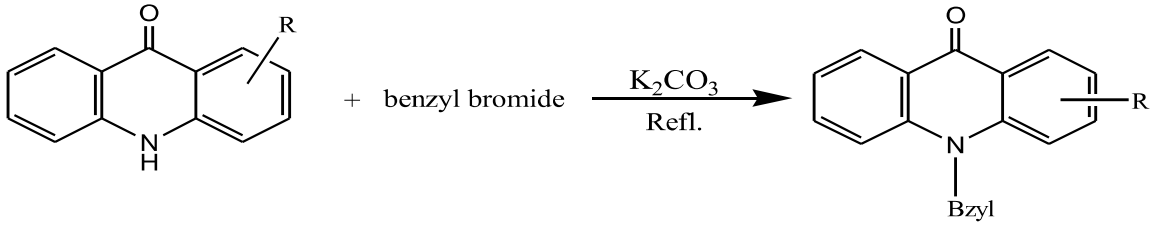
(VIa,g,p) **(VIIa-n)**

No.,R,R^1 =VIIa,2-CH_3,  ;VIIb,2-CH_3, ;VIIc,2-CH_3, ;VIId,2-CH_3, ;VIIe,2-CH_3,  ;VIIf,2-CH_3,

;VIIg,2-OCH_3,  ;VIIh,2-OCH_3,  ;VIIi,2-OCH_3, ;VIIj,2-OCH_3,  ;VIIk,1,4- diOCH_3, 

;VIIl,1,4-diOCH_3, ;VIIm,1,4-diOCH_3,  ;VIIn,1,4-diOCH_3, .

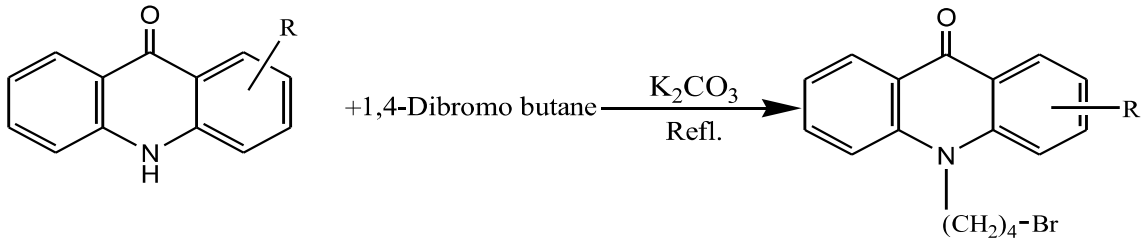
(c)التفاعل مع هاليدات الالكيل: لتحضير المركبات **(VIIIa-m)**, وكما هو موضح في المعادلة الاتية:



(IIIa,h,i,k,m,n,o) **(VIIIa-g)**

R= VIIIa=2-CH_3;VIIIb=2-Cl,4-CH_3;VIIIc=4-OCH_3;VIIId=

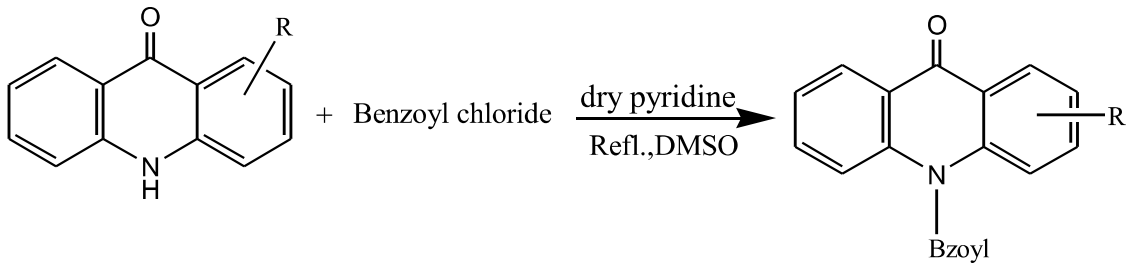
3-Cl,4-CH_3;VIIIe=2-NO_2;VIIIf=4-NO_2;VIIIg=1,4-diCl



(VIIIh-j)

(IIIi,o,p)

R= VIIIh=4-OCH_3; VIIIi=1,4-diCl; VIIIj=1,4-diOCH_3



(IIIh,k,o) **(VIIIk,l,m)**

R= VIIIk=2-Cl,4-CH_3; VIIIl=3-Cl,4-CH_3; VIIIm=1,4-diCl

University of Mosul

College of Science

Synthesis of some New Acridine Derivatives

Shaemaa Kh. Mohammed Soltan Al- Luhaibe

M.Sc/Thesis

In Organic Chemistry

Supervised

Assist. Prof.

Dr.Rafid K.Jameel

2012 A.D **1433A.H**

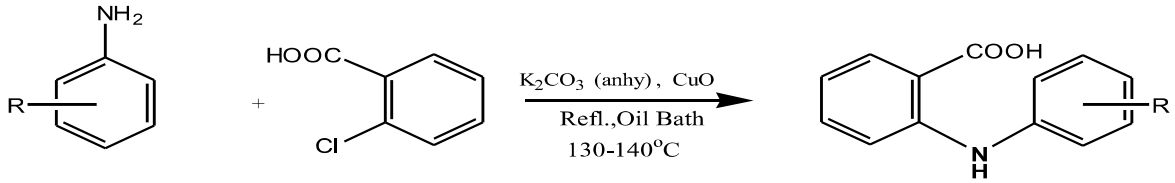
Summary

Many of the Acridine derivatives were synthesized by researchers and their biological activities were evaluated and used in different fields of life.

In this thesis new derivatives of Acridine were prepared which are thought to be have medical and pharmaceutical.

This work was divided into three stages:

Stage 1: Different substituted aniline (Ia-p) and ortho-chlorobenzoic acid reacted to prepare the new anthranilic acid (IIa-p) as shown below.



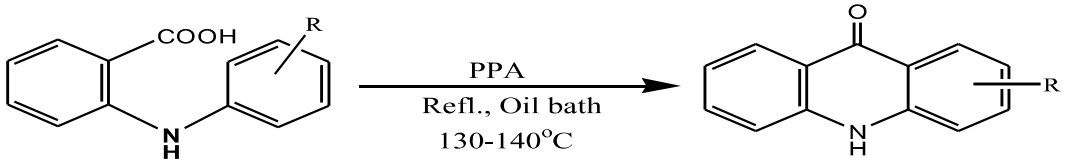
(I) **(II)**

R= Ia=4-CH_3; Ib=4-COOH; Ic=2-COOH; Id=H;Ie=3-CH_3;If=2-NH_2;Ig=4-OCH_3; Ih=2-CH_3-4-Cl ;Ii=2-OCH_3;Ij=2-CH_3-5-Cl;Ik=2-CH_3-3-Cl;Il=2-CH_3;Im=4-NO_2; In=2-NO_2;Io=2,5-diCl;Ip=2,5-diOCH_3

R= IIa=4-CH_3; IIb=4-COOH; IIc=2-COOH IId=H;IIe=3-CH_3;IIf=2-NH_2;IIg=4-OCH_3; IIh=2-CH_3-4-Cl ;IIi=2-OCH_3;IIj=2-CH_3,5-Cl;IIk=2-CH_3-3-Cl;III=2-CH_3;IIm=4-NO_2; IIn=2-NO_2;IIo=2,5-diCl;IIp=2,5-diOCH_3

Stage 2: Cyclization of substituted anthranilic acid :

(a) Using PPA to give substituted acridine-9-one (IIIa-f) and (IIIh-p) as shown below.

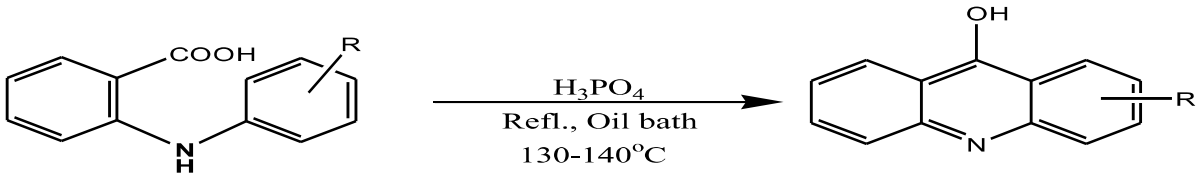


(II) **(III)**

R= IIa=4-CH_3; IIb=4-COOH; IIc=2-COOH; IId=H;IIe=3-CH_3;IIf=2-NH_2;IIg=4-OCH_3; IIh=2-CH_3-4-Cl ;IIi=2-OCH_3;IIj=2-CH_3-5-Cl;IIk=2-CH_3-3-Cl;III=2-CH_3;IIm=4-NO_2; IIn=2-NO_2;IIo=2,5-diCl;IIp=2,5-diOCH_3.

R= IIIa=2-CH_3;IIIb=2-COOH;IIIc=4-COOH; IIId=H;IIIe=1-CH_3;IIIf=4-NH_2;IIIh=4-Cl-2-CH_3;IIIi=4-OCH_3;IIIj=1-Cl-2-CH_3;IIIk=3-Cl -2-CH_3;IIIl=4-CH_3;IIIm=2-NO_2;IIIn=4-NO_2; IIIo=1,4-diCl;IIIp=1,4-diOCH_3.

(b) Cyclization of substituted anthranilic acid by using H_3PO_4 to give 9-hydroxy substituted acridine (IVa,f,g,h,i,k,p) as shown below.

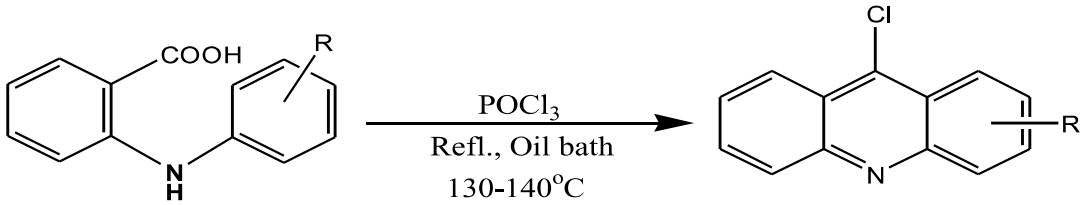


(II) **(IV)**

R= IIa=4-CH_3; IIf=2-NH_2;IIg=4-OCH_3;IIh=2-CH_3-4-Cl ;IIi=2-OCH_3; IIk=2-CH_3-3-Cl;IIp=2,5-diOCH_3

R= IVa=2-CH_3;IVf=4-NH_2;IVg=2-OCH_3;IVh=2-Cl-4-CH_3;IVi=4-OCH_3;IVk=3-Cl-4-CH_3;IVp=1,4-diOCH_3

(c) Cyclization of substituted anthranilic acid by using $POCl_3$ to give 9-chloro substituted acridine (Va,g,p) as shown below.



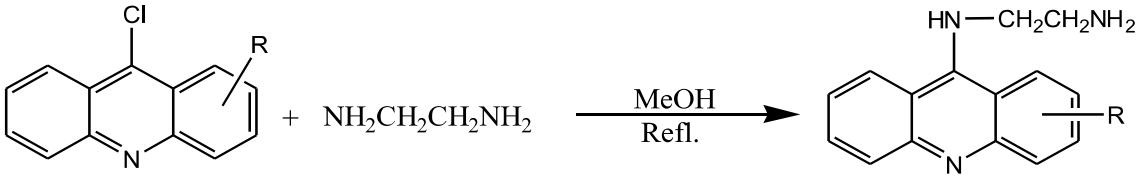
(II) **(V)**

R= IIa=4-CH_3; IIg=4-OCH_3;IIp=2,5-diOCH_3

R= Va=2-CH_3; Vg=2-OCH_3; Vp=1,4-diOCH_3

Stage 3: Aromatic and Aliphatic Nucleophilic Substitution reaction.

(a) Aromatic Nucleophilic Substitution reaction of 9-chloroacridine of the compound (Va,g,p) with ethylene diamine to give product (VIa,g,p), as shown below:

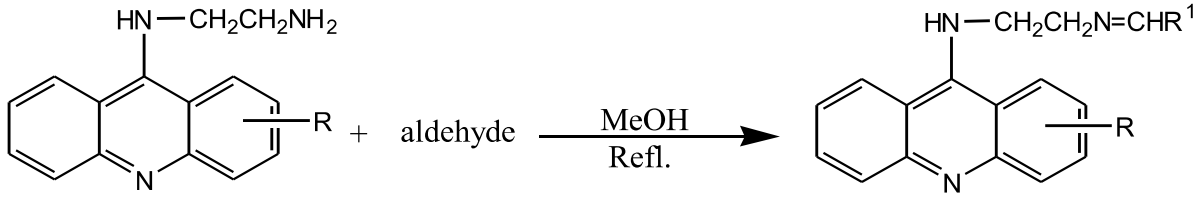


(Va,g,p) **(VIa,g,p)**

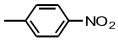
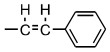
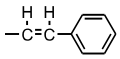
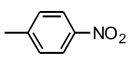
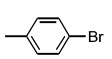
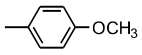
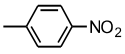
R= Va=2-CH_3; Vg=2-OCH_3; Vp=1,4-diOCH_3

R= VIa=2-CH_3; VIg=2-OCH_3; VIp=1,4-diOCH_3

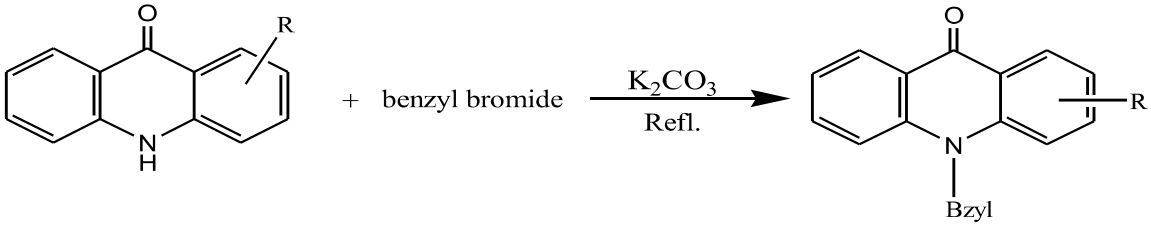
(b) preparation of some new Schiff bases by the reaction of (VIa,g,p) with some aromatic and aliphatic aldehydes to give products (VIIa-n) as shown below:



(VIa,g,p) **(VIIa-n)**

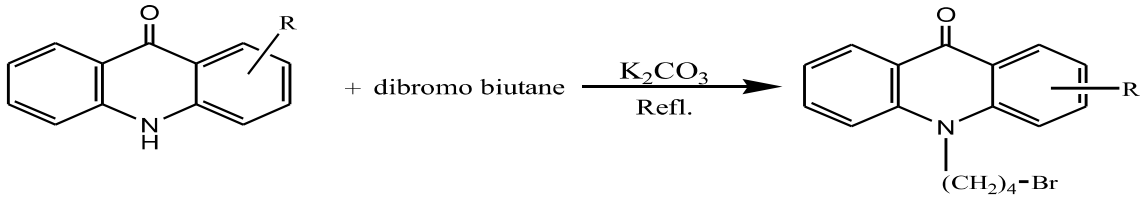
No.,R,R^1 =VIIa,2-CH_3,  ;VIIb,2-CH_3, ;VIIc,2-CH_3, ;VIId,2-CH_3, ;VIIe,2-CH_3,  ;VIIf,2-CH_3, ;VIIg,2-OCH_3,  ;VIIh,2-OCH_3,  ;VIIi,2-OCH_3, ;VIIj,2-OCH_3,  ;VIIk,1,4- diOCH_3,  ;VIIl,1,4-diOCH_3, ;VIIm,1,4-diOCH_3,  ;VIIn,1,4-diOCH_3, .

(c) Reaction with some alkyl halide to give the products (VIIIa-m) as shown below:



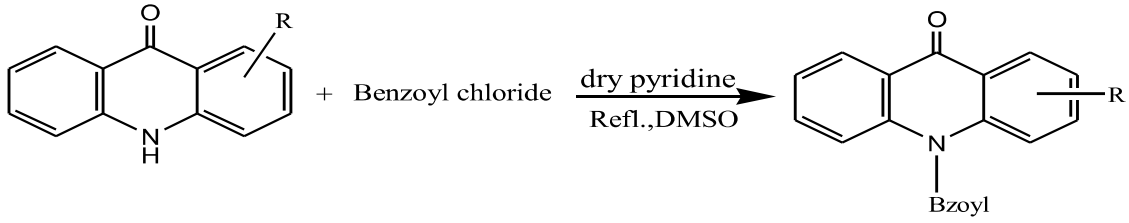
(IIIa,h,i,k,m,n,o) **(VIIIa-g)**

R= VIIIa=2-CH_3;VIIIb=2-Cl-4-CH_3;VIIIc=4-OCH_3;VIIId=3-Cl-4-CH_3;VIIIe=2-NO_2;VIIIf=4-NO_2;VIIIg=1,4-diCl



(IIIi,o,p) **(VIIIh-j)**

R= VIIIh=4-OCH_3; VIIIi=1,4-diCl; VIIIj=1,4-diOCH_3



(IIIh,k,o) **(VIIIk,l,m)**

R= VIIIk=2-Cl-4-CH_3; VIIIl=3-Cl-4-CH_3; VIIIm=1,4-diCl

All the reaction progresses were followed by thin layer chromatography (TLC). These compound were chemically identified , and spectrally studied (U.V , I.R). and ^{13}C,^{1}H NMR were carried out for some of the synthesized compounds.