The Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul / College of Science
Department of Chemistry

Synthesis and biochemical study of Some New heterocyclic Compounds derived from 4-(2,4-dichlorophenoxy butyric acid)

Layth Ghanim Atiyah Al-Jibouree

M.Sc. Thesis in
Chemistry Science / Organic Chemistry

Supervised by

Prof. Dr. Salim J. Mohammed Saleh **Lec.Dr. Omar M. Yahya Najim**

1445 A.H. **2023 A.D.**

Abstract

This work consists of the preparation of five members ring heterocyclic compounds starting from 4-(2,4-dichlorophenoxy butyric acid) as starting material and as shown in the series below:

The first series involves synthesis of ester compound (L2) by esterification of 4-(2,4-dichlorophenoxy butyric acid) (L1) with ethanol in the presence of sulfuric acid as catalyst and the ester treated with hydrazine hydrate to produce hydrazide (L3).

The second series involves synthesis of hydrazones (L4a-e) by reactions of hydrazides (L3) with substituted benzaldehydes in the presence glacial acetic acid as catalyst.

The third series involves synthesis of Imidazolidin-4-one (L5a-e) and thiazolidin-4-one (L6a-e) compounds by cyclization of Hydrazones(L4a-e) with Amino Acids and Thioglycolic Acids respectively.

The forth series involves synthesis of 1,3,4-Oxadiazole compound through different ways such as.

1. Reactions of hydrazides (L3) with substituted benzoic acid in the presence of phosphorus oxychloride to produce 1,3,4-oxadiazole compound (L10a-e)
2. Reactions of hydrazides (L3) with substituted ester in the presence of phosphoric acid to produce 1,3,4-oxadiazole compound (L11a-b)
3. Reactions of hydrazides (L3) with formic acid resulting compound formyl hydrazide (L7), then cyclization with phosphorus oxychloride to produce 1,3,4-Oxadiazole compound (L9).
4. Reactions of hydrazides (L3) with carbon disulfide and potassium hydroxide to produce 1,3,4-Oxadiazole compound (L18).
5. Reaction of acid (L1) with semicarbazide by using phosphorus oxychloride as cyclic reagent to produce compound (L12b)

The Five series involves synthesis of 1,2,4-Triazole compounds through different ways such as:

1. Reaction of hydrazide (L3) with ammonium thiocyanate resulting compound hydrazine Carbothioamide (L13) then cyclization with sodium hydroxide to produce compound1,2,4-Triazole (L14)
2. Reaction of hydrazide (L3) with phenyl isothiocyanate resulting compound hydrazine Carbothioamide (L16) then cyclization with sodium hydroxide to produce 1,2,4-Triazole compound (L17)
3. conversion of 1,3,4-Oxadiazole (L18) to 1,2,4-trazole (L19) by treating with hydrazine hydrate.

The Sixth series involves synthesis of 1,3,4-Thiadiazole compound through different ways such as

1. Reaction of hydrazide (L3) with ammonium thiocyanate resulting (L13) then cyclization with sulfuric acid to produce 1,3,4-Thiadiazole compound (L15).
2. Reaction of hydrazide (L3) with formic acid resulting (L7) then cyclization with phosphorus pentasulfide to produce 1,3,4-Thiadiazole compound (L8).
3. Reaction of acid (L1) with thiosemicarbazide by using phosphorus oxychloride as cyclic reagent to produce 1,3,4-Thiadiazole compound (L12a)

The Seventh series involves synthesis of Pyrazoline compound by reaction of hydrazide (L3) with methyl acetoacetate, diethylmalonate and acetyl acetone respectively to produce compound (L20, 21 and 22).

A molecular docking study was conducted using the essential insulin hormone (PDB 1i144) responsible for diabetes for some of the compound prepared in this thesis, where it was found that the compound (L5a-e) are the most active derivatives.

The structure of compounds have been identified based on their FT-IR, ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR in addition to physical properties as melting points, color and some classical chemical detections.

الخلاصة

تضمنت الرسالة تحضير وتشخيص عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من ٤،٢- ثنائي كلورو فينوكسي حامض البيوتيريك كمادة اولية من خلال تفاعله مع الكواشف والمركبات المختلفة ضمن سلسلة من التفاعلات وكما مبين في المسارات ادناه

المسار الاول : يتضمن تحضير مركبات الاستر (L2) من خلال استرة الحوامض الكاربوكسيلية عن طريق التفاعل مع الإيثانول بوجود حامض الكبريتيك المركز. بعد ذلك مفاعلة الاسترات مع الهيدرازين المائي لإعطاء الهيدرازايد (L3) .

المسار الثاني : يتضمن تحضير مركبات الهيدرازونات (L4a-e) من خلال تفاعل الهيدرازايد (L3) مع معوضات البنزالديهايد بوجود حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد

المسار الثالث : يتضمن تحضير مركبات الاميدازولين-٤-اون (L5a-e) و مركبات الثايادايازلين-٤-اون (L6a-e) من خلال غلق مركبات الهيدرازونات (L4a-e) مع الحامض الاميني فينيل الانين و حمض ثايو كلايكولك اسد على التوالي

اما المسار الرابع فقد تم تحضير بعض مركبات ٤،٣،١-اوكسادايازول وبطرق مختلفة وكما يلي

١. تفاعل الهيدرازايد (L3) مع حامض الفورميك ليعطي مركب فورميل الهيدرازين (L7) ومن ثم غلق هذا المركب باستخدام أوكسي كلوريد الفوسفور لاعطاء الاوكسادايازول (L8)
٢. تفاعل الهيدرازايد (L3) مع معوضات حامض البنزويك باستخدام أوكسي كلوريد الفوسفور لاعطاء مركبات الاوكسادايازول (L10a-e)
٣. تفاعل الهيدرازايد (L3) مع معوضات الاسترات بوجود حمض الفوسفوريك لاعطاء مركبات الاوكسادايازول (L11a-b)
٤. تفاعل الهيدرازايد (L3) مع ثنائي كبريتيد الكربون وهيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي لينتج الاوكسادايازول (L18)
٥. تفاعل الحامض (L1) مع السيميكاربازايد باستخدام أوكسي كلوريد الفوسفور بوصفه عامل غلق لاعطاء الاوكسادايازول (L12b)

اما المسار الخامس فقد تم تحضير مركبات ٤,٢,١-ترايازول بطرق مختلفة وكما يلي:

١. تفاعل الهيدرازايد (L3) مع ثايوسيانات الأمونيوم لتحضير المركب هيدرازين كاربوثايو امايد (L13) ومن بعدها الغلق الضمني باستخدام هيدروكسيد الصوديوم لاعطاء المركب ٤,٢,١-ترايازول (L14)

٢. تفاعل الهيدرازايد (L3) مع فينيل ايزو ثايو سيانيت لتحضير المركب هيدرازين كاربوثايو امايد (L16) ومن بعدها الغلق الضمني باستخدام هيدروكسيد الصوديوم لاعطاء المركب ٤,٢,١-ترايازول (L17)

٣. تحويل مركب الاوكسادايازول (L18) الى ترايازول (L19)عن طريق تفاعله مع الهيدرازين المائي .

وتضمن المسار السادس تحضير مركبات ٤,٣,١-ثايادايازول بطرق مختلفة وكما يلي:

١. تفاعل الهيدرازايد (L3) مع ثايوسيانات الأمونيوم لتحضير المركب (L13) ومن بعدها الغلق الضمني باستخدام حامض الكبريتيك المركز لاعطاء الثايادايازول (L15)

٢. تفاعل الهيدرازايد (L3) مع حامض الفورميك ومن ثم غلق المركب باستخدام خماسي كبريتيد الفوسفور لإعطاء الثايادايازول (L8)

٣. تفاعل الحامض (L1) مع الثايوسيميكاربازايد باستخدام أوكسي كلوريد الفوسفور بوصفه عامل غلق لاعطاء الثايادايازول (L12a)

المسار السابع : تحضير مشتقات مركبات البايرازولين (L20- 22) عن طريق تفاعل الهيدرازايد (L3) مع أسيتو أسيتات الإيثيل, أسيتيل الأسيتون وثنائي اثيل المالونيت على التوالي.

وتم إجراء دراسة الالتحام الجزيئي Docking باستخدام هرمون الأنسولين الأساسي (PDB 1i144) المسؤول عن مرض السكري لبعض المركبات التي تم تحضيرها في هذه الرسالة حيث وجد ان المركبات (L5a-e) هي المشتقات الأكثر نشاطًا. وكذلك تم تشخيص المركبات المحضرة بوساطة الطرائق الطيفية مثل طيف الاشعة تحت الحمراء (FT- IR) ومطياف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR) و (^{13}C-NMR) اضافة الى تشخيص الصفات الفيزيائية مثل درجة الانصهار واللون وبعض الكشوفات الكيميائية المختلفة.

١٤٤٥هـ ٢٠٢٣م

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل / كلية العلوم
قسم الكيمياء

تحضير ودراسة كيموحيوية لبعض المركبات الحلقية غير المتجانسة الجديدة المشتقة من حامض ٤-(٤,٢- ثنائي كلورو فينوكسي بيوتريك)

ليث غانم عطيه الجبوري

رسالة ماجستير
علوم الكيمياء / الكيمياء العضوية

بإشراف
أ.د. سالم جاسم محمد صالح
م.د. عمر محمد يحيى نجم