

تحضير مشتقات البيريدازين من تفاعل هيدرازيد
الايبو بروفين مع المالك والفتالك انهيدرايد.

Preparation of pyridazine derivatives from reaction ibuprofen hydrazide with malic and phthalic anhydride

عبد المنعم محمد عبدالله

أ.م. د.فاضل داود خالد

جامعة تكريت / كلية العلوم

Abdulmunem Mohmmed Abdllah

Ass. M.Dr. Fadhel Dawood Khalid

University of Tikrit College of Science

abd. 1992@yahoo.com

الخلاصة:

تتضمن هذه الدراسة تحضير بعض المركبات السداسية الحلقة غير المتجانسة , ابتداءً من النواة الأساسية الايبوبروفين (A) وعبر الخطوات الآتية: تم تحضير استرا الايبوبروفين (A1) من خلال تفاعل حامض الايبوبروفين مع الايثانول ومن ثم تحضير هيدرازيد الايبوبروفين وذلك من تفاعل (A1) مع الهيدرازين المطلق بعدها يتم تفاعل (A2) مع مركب الغلق الحلقي (أنهيدريد المالك والفتاليك) لينتج البيرادزين (A3-A4) , تم تشخيص التراكييب للمركبات المحضرة بواسطة درجة الانصهار ومطيافية الأشعة تحت الحمراء (FT-IR), وكذلك شخصت بعض المركبات المحضرة بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ($^1\text{H-NMR}$) .

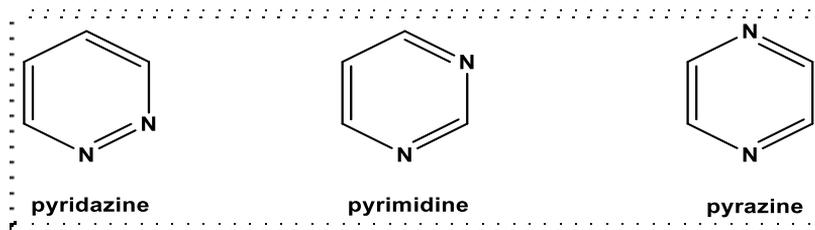
Abstract

This study included synthesis of some heterocyclic compounds with six membered ring, starting from (Ibuprofen) A as starting EtOH according to the following steps:- synthesis of ethyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (A1) via the reaction of (2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid) (A) with EtOH. Synthesis of (2-Hydrazide isobutylphenyl)propan-1-one (A2) via the reaction of of ethyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (A1) with hydrazine. Synthesis of pyridazine(A3-A4) via the reaction(A2) with malic and phthalic anhydride.

المقدمة:

البيريدازينات

البيريدازين هو احد أصناف الديازين ، حيث ان لديازين ثلاث ايزومرات مع ذرة النتروجين كما موضح بالاشكال التركيبية التالية .



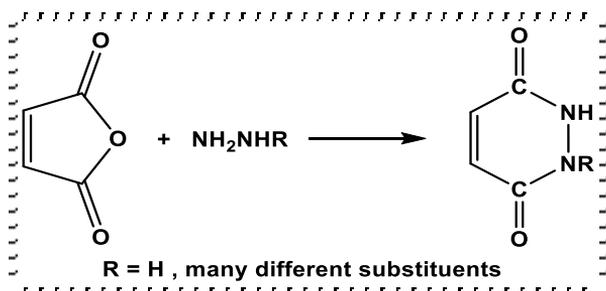
ان البيريدازين لا يوجد بشكل طبيعي ، وذلك بسبب قلة المركبات التي تحتوي على ذرة النايتروجين المرتبطة مع بعضها البعض في الطبيعة ، كما يمكن ان ترتبط حلقة البيريدازين مع حلقة بنزين لتكوين الفثالازين او الكينولين⁽¹⁾ وكما موضح في الاشكال التركيبية التالية.



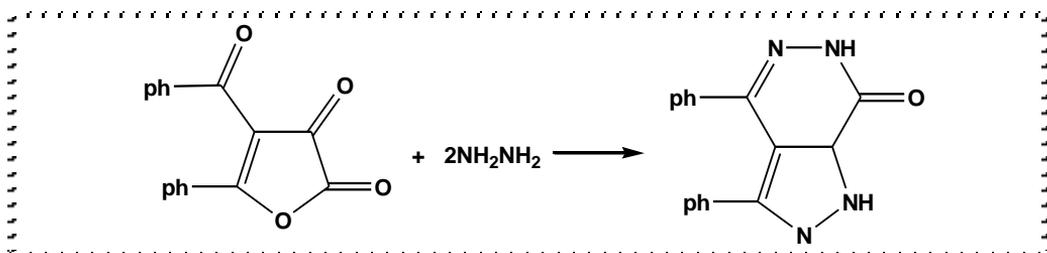
بعض طرق تحضير البيريدازين

يحضر البيريدازين ومشتقاته بعدة طرق منها^(2,1)

(1) من تفاعل حامض المالك مع الهيدرازين الهيدرازين المعوض وكما موضح في المعادلة التالية.

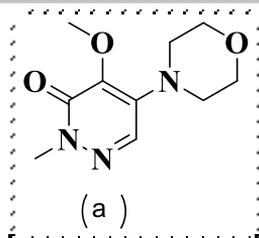


(2) وجد (Sener)⁽³⁾ ان يمكن تحضير المركب 3,4-diphenyl-2H-pyridazin-7-one من تفاعل الهيدرازين مع المركب 4-benzoyl-5-phenyl-1,2,3-dihydro-2,4-furandione: موضح في المعادلة التالية .



الفعالية البايولوجية للبيريدازين

تفيد الدراسات والتقارير ان البيريدازين والبيريدازين المكثف لهما أنشطة بايولوجية جيدة حيث انه لايزال البيريدازين والهيدرازين هدفا مهما لتحسين الادوية الطبية لسيطرة على ضغط الدم مثل الهيدرازين الذي استخدم لسنوات عديدة في علاج ضغط الدم الأساسي⁽⁴⁻⁵⁾ . وفي الاون الأخيرة زاد الاهتمام بهذا النوع من المركبات بشكل كبير بسبب أنشطتها السامة ضد الخلايا السامة كما استخدم لمعالجة انخفاض تدفق الدم والاورام⁽⁶⁾ . حيث استخدم المركب (a) كمسكن للالام⁽⁷⁾ .



المواد الكيميائية:

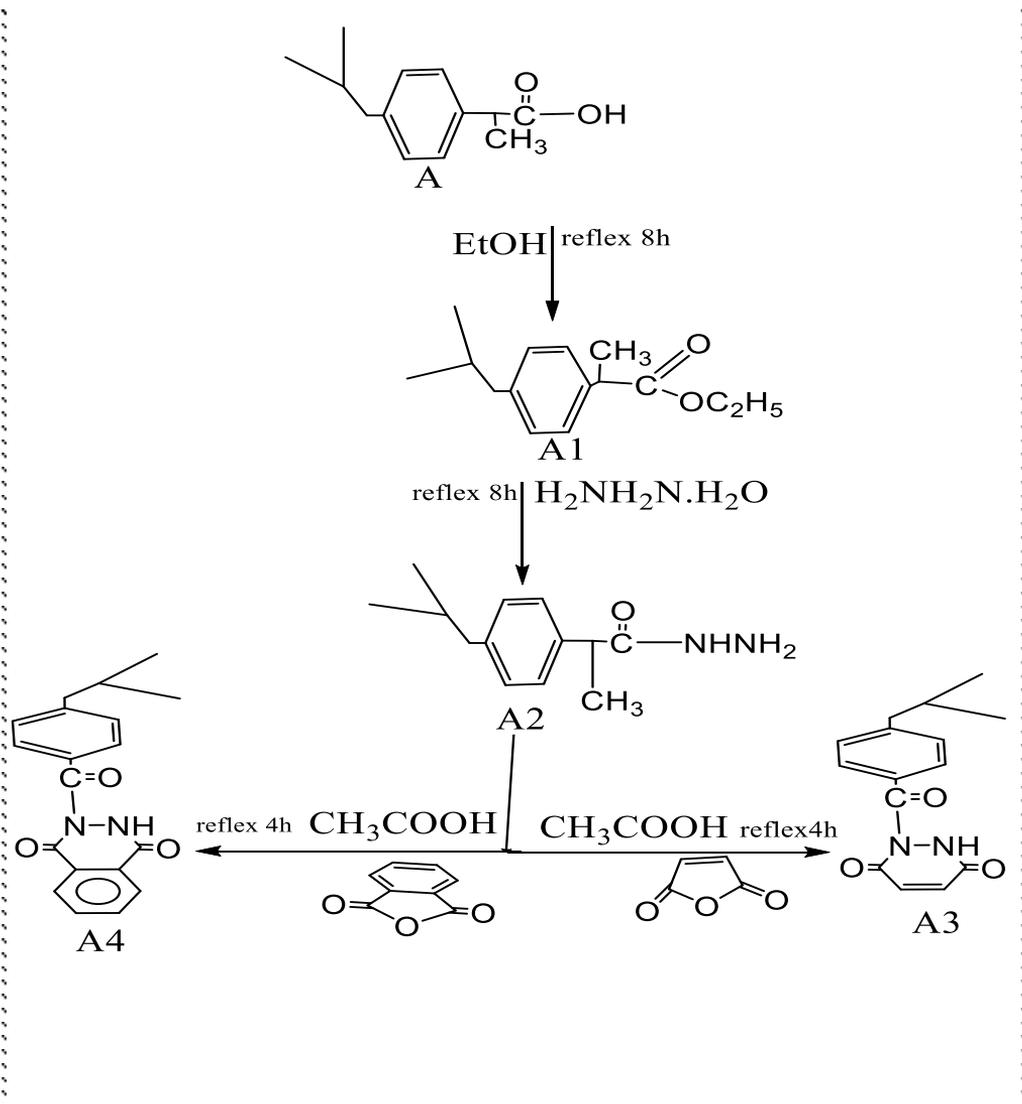
ايتانول مطلق , حامض الخليك, ايتانول, هيدرازين مائي, , حامض الخليك الثلجي, انهدريد المالك والفتاليك.

الاجهزة المستعملة:

جهاز قياس الاشعة تحت الحمراء (FT.I.R)-FT.IR.470
 spectrophotometer-shimadzu. جهاز قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي
 المغناطيسي, ($^1\text{H-NM.R}$): تم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون
 الهيدروجين باستخدام مذيب (DMSO), قياس درجة الانصهار (M.P.) باستخدام
 جهاز Electro thermal melting point apparatus 9300 .

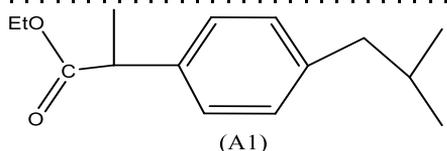
طرائق العمل:

مخطط تحضير المركبات

تحضير استر الايبوبروفين (A1)⁽⁸⁾

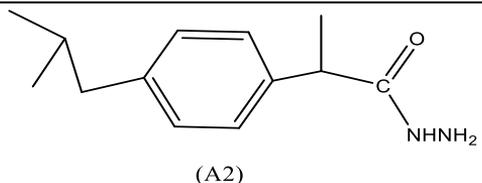
اذيب (4,5g , 0.021mol) من حامض الايبوبروفين في (60ml) من الايثانول المطلق من ثم صعد المزيج مع التحريك مدة 8 ساعات و اضيف الى المزيج (2ml) من حامض الكبريتيك المركز كعامل مساعد ثم صعد المزيج مدة 14 ساعة

ثم ركز الى الثلث وبعدها برد المزيج وتم معادلة بواسطة محلول بيكاربونات الصوديوم 10% ومن ثم برد المزيج حيث تكونت مادة زيتية وبنسبة ناتج (72%).



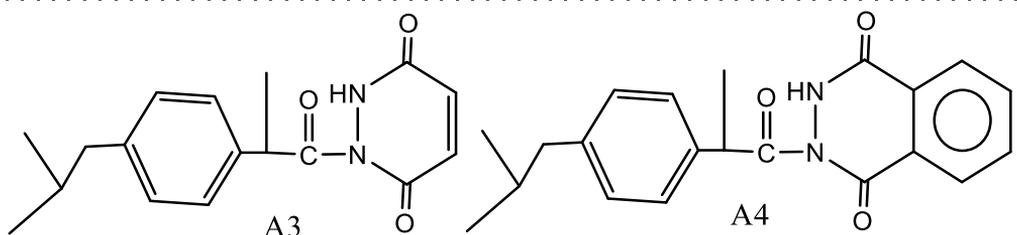
تحضير هيدرازيد الايبوبروفين (A2)⁽⁹⁾ :

اذيب (1.5g, 0.032mol) من استر الايبوبروفين (A2) في (3ml) من الايثانول المطلق بعدها اضيف (3.5ml) من الهيدرازين المائي ثم صعد المزيج مده 8 ساعات ثم يركز الى الثلث بعدها يبرد المزيج ويضاف الى الثلج فيضهر راسب ذو لون اصفر باهت درجة انصهار (85-87)م⁰ وبنسبة ناتج (75%)



تحضير 1-(2-(4- ايزوبيوتيل فينيل)-1,2-ثنائي هيدروبيردازين-6-3 دايون و 2-(2-(4- ايزوبيوتيل)-3,2-ثنائي هيدروفثالازين-4,1-دايون)⁽¹⁰⁾

اذيب (0,22g , 0.001mol) من المركب (A2) المحضر مسبقا مع (0.001) مول من حامض المالك او الفثالك اللامائي ثم صعد المزيج مدة 3 ساعات بعدها برد المزيج ورشح وأخذ الراسب وجفف واعيدت بلورة , الجدول رقم (2-5) يبين بعض الصفات الفيزيائية والنسب المئوية للمركبات المحضرة .



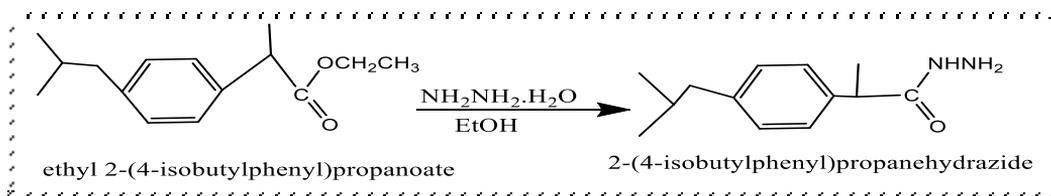
جدول بعض الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة (A3-A4)

Comp. No.	Molecular Formula	m.p °C	Colour	Yield
A3	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	165-166	yellow	80%
A4	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	142-146	white	75%

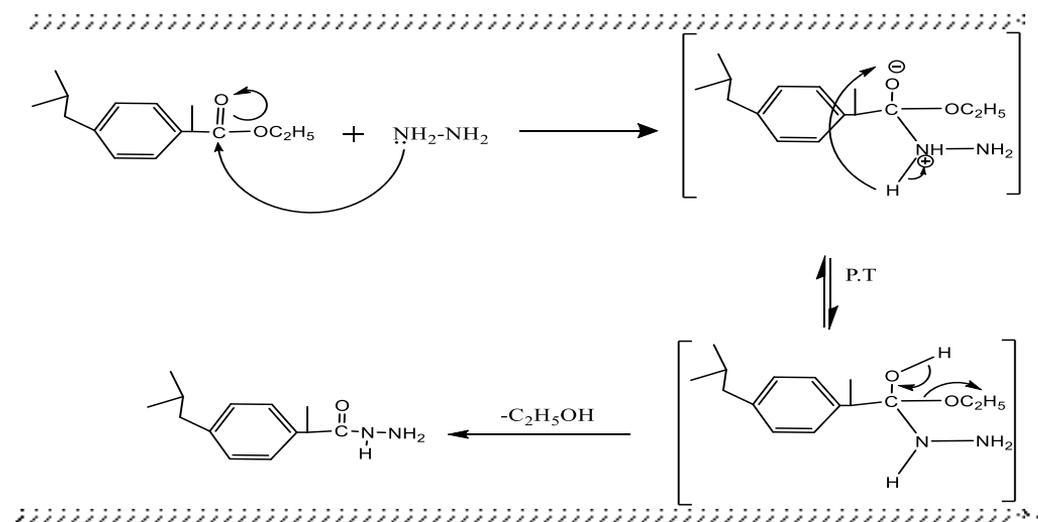
النتائج والمناقشة:

تحضير وتشخيص مركب حامض الهيدرازيد (A2)

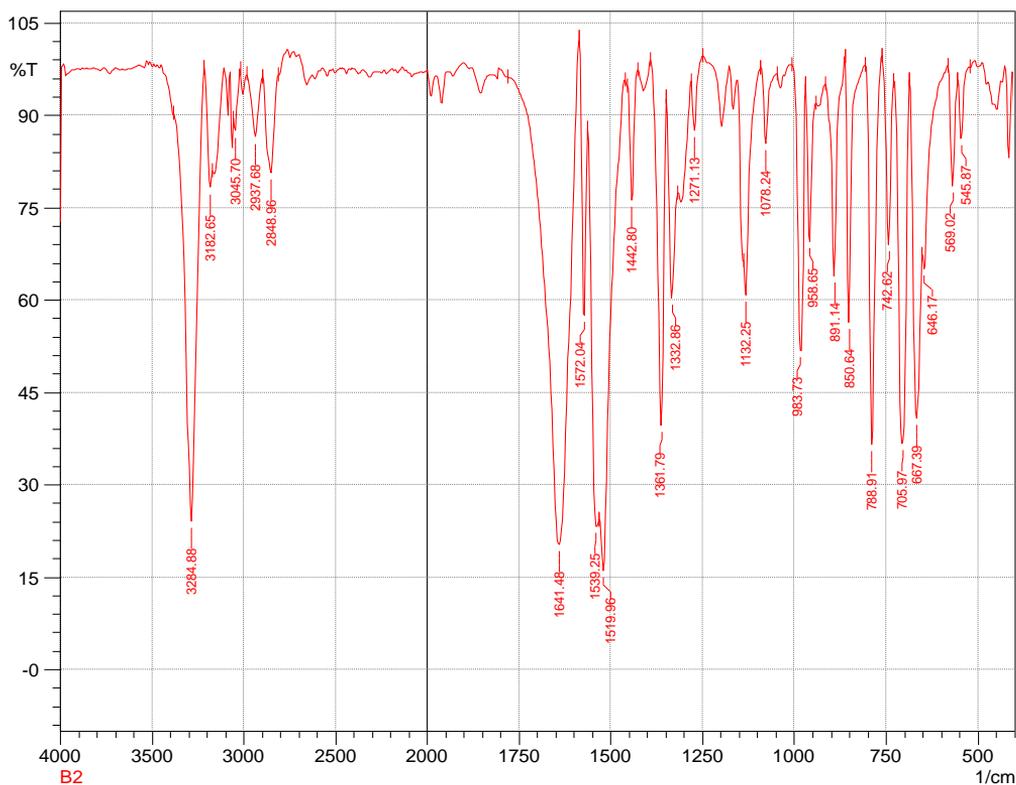
تم تحضير المركب (A2) من تفاعل استر الايبوبروفين مع الهيدرازين المائي وبوجود الايثانول كمذيب وهذه الطريقة تعطي ناتج نقي بنسبة جيدة، كما توضح المعادلة الآتية:



والتفاعل اعلاه تفاعل اضافة ثم حذف وتسمى ميكانيكية التفاعل بميكانيكية رباعي السطوح ويمكن توضيح ذلك حسب الميكانيكية ادناه⁽¹¹⁾.

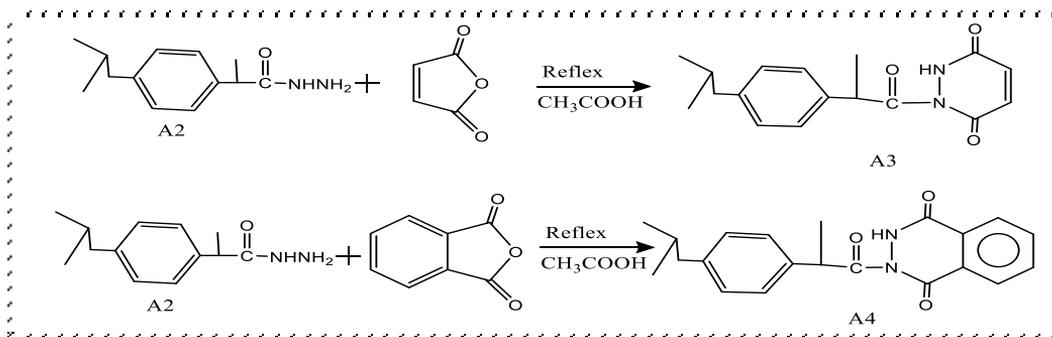


حيث تم تشخيص المركب من ، قياس درجة الانصهار وكذلك من خلال طيف الاشعة تحت الحمراء حيث اظهر حزمتين عند التردد (3184 - 3284) سم-1 تعزى الى المط غير المتناظر والمتناظر على التوالي لمجموعة (NH_2) كذلك ظهرت حزمة عند التردد (3045) سم-1 تعزى لمجموعة (C-H) الاروماتية وضهرت حزم تردد ضعيفة ضمن المدى (2848-2937) سم-1 تعود للمط المتناظر وغير المتناظر لاواصر (C-H) الاليفاتية كما لوحظ انخفاض بتردد امتصاص مط مجموعة الكربونيل من التردد (1732) سم-1 في الاستر الى (1641) سم-1 وسبب ذلك يعزى الى وجود ظاهرة الرنين في الهيدرازيد والتي تعمل على تقليل صفة الاصرة المزدوجة لمجموعة (C=O) وبذلك يقل ثابت قوة الاصرة وينخفض ترددها، كما اظهر الطيف حزمتين عند التردد (1442-1539) سم-1 تعودان للمط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لمجموعة (C=C) الاروماتية ، كما موضح بالشكل ادناه .

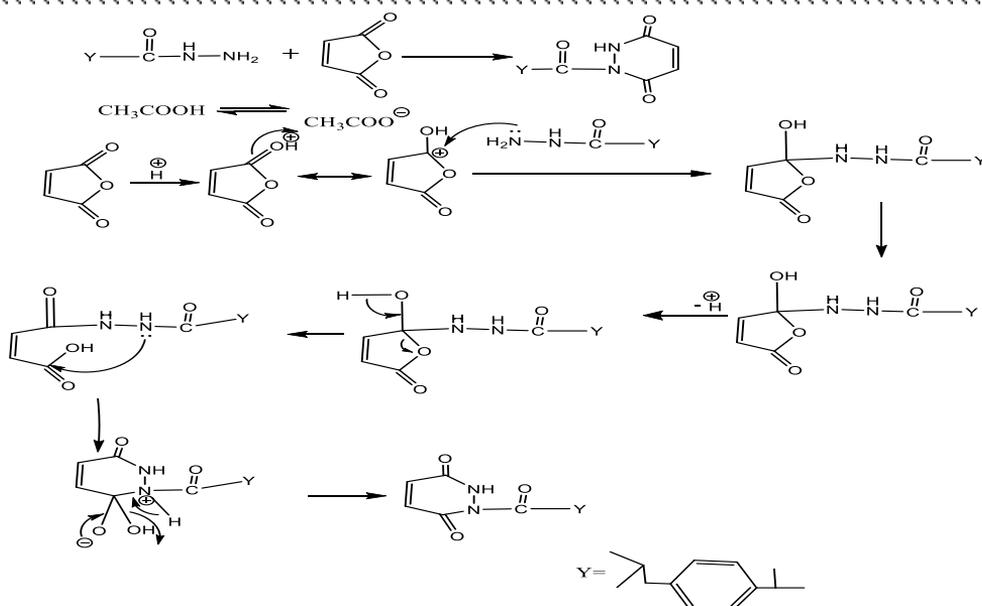


تحضير وتشخيص
هيدروبييردازين-3-6-دايون و (1-2-4)-ايزوبيوتيل (فيل)-1,2-ثنائي
هيدروفتالازين-1,4-دايون و (2-2-4)-ايزوبيوتيل (فيل)-3,2-ثنائي

تم تحضير هذه المركبات من الهيدرازيد (A2) المحضرة مع حامض الفثاليك والماليك اللامائي ثم التصعيد مدة 3 ساعات كما في المعادلة الاتية .



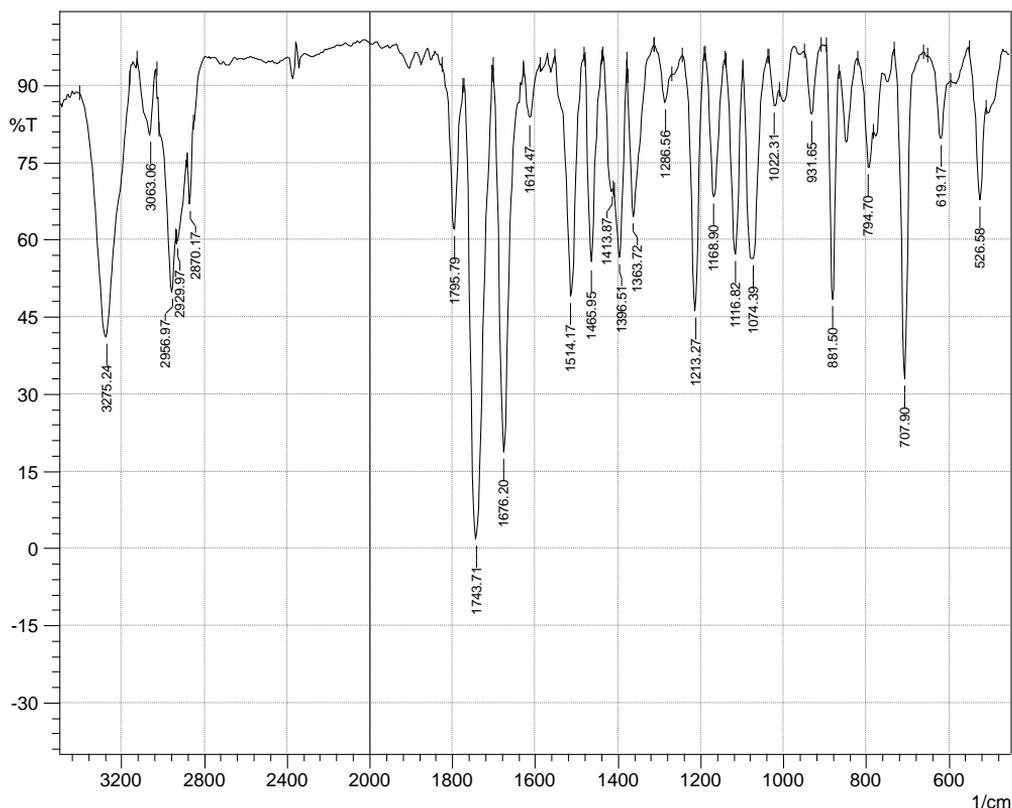
ويمكن اقتراح ميكانيكية لتفاعل اعلاه (12,13) .



تم تشخيص مشتقات حامض الفثاليك والماليك من خلال بعض الخصائص الفيزيائية مثل اللون ودرجة الانصهار وتقنية الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) ولوحظ

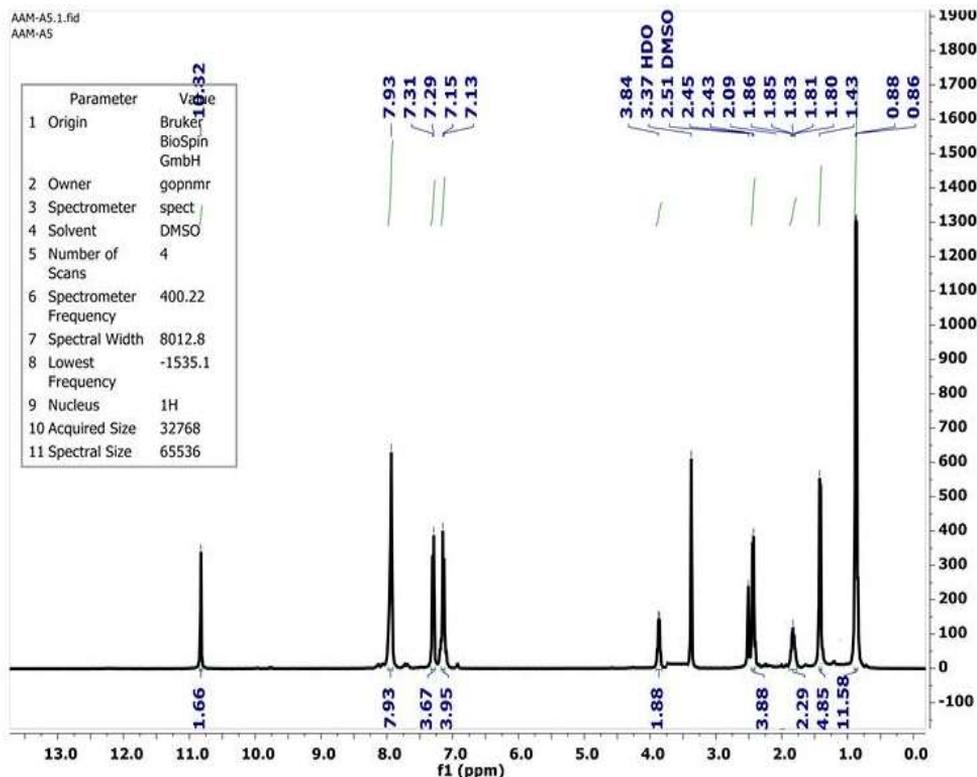
اختفاء حزمة مط (NH_2) التي ظهرت في المركب (A2) وظهور حزم حادة وقوية ضمن المدى (3275-3298) سم-1 تعزى الى مط مجموعة (N-H) كما لوحظ

ظهور حزم امتصاص ضمن المدى (3063-378) سم-1 تعزى الى مط مجموعة (C-H) الاروماتية و ظهور حزم امتصاص ضمن المدى (2870-2956) سم-1 تعود الى المط المتناظر وغير المتناظر لأواصر (C-H) و ظهور حزم ضمن المدى (1743-1676) سم-1 تعزى الى مط مجموعة (C=O) و حزم امتصاص ضمن (1465-1514) سم-1 تعود الى مط أواصر (C=C) الاروماتية الشكل ادناه يبين طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (A4).



كما اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي (1H-NMR) للمركب (A4) اشارة ثنائية عند الموقع (0.86-0.88) جزء من المليون تعود لبروتونات الطرفية و اشارة ثنائية عند الموقع (1.43) جز من المليون تعود لبروتونات (CH₃) الوسطية و اشارة عند الموقع (1.8-1.81) جزء من المليون تعود لبروتونات (C-H) المرتبطة ب(CH₃) و اشارة متعددة عند الموقع (1.85-1.86) جزء من المليون تعود لبروتونات الحلقة الاروماتية الموجودة في القتالك انهيدرايد و اشارته أحادية عند الموقع (2.09) جزء من المليون تعود

لبروتون (C-H) بالحلقة مباشرة وإشارة متعددة عند الموقع (2.43-2.45) جزء من المليون تعود لبروتونات الحلقة الاروماتية الوسطية الموجودة بالانهدرايد وإشارة ثنائية عند الموقع (3.84) جزء من المليون تعود لبروتونات (C-H) الطرفية وإشارة متعددة عند الموقع (7.13-7.31) جزء من المليون تعود لبروتونات الحلقة الاروماتية لليوبروفين كما في الشكل الموضح ادناه .



جدول يوضح بعض الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة (A3-A4)

Comp. No.	Molecular Formula	m.p °C	Colour	Yield
A3	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	165-166	yellow	80%
A4	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	142-146	white	75%

جدول يبين قيم امتصاص الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) للمركبات (A3-)
(A4)

Comp.No	N-N	C-H Aliph	C-H Arom.	C=C Arom.	C=O	N-H
A3	1265- 1074	2865-2945	3105	1476- 1529	1637- 1726	3268
A4	1271- 1074	2870-2956	3063	1465- 1514	1676- 1743	3275

المصادر:

- 1-Kumaqai Tsutmu, Facsci, Tohoku University Semdai, Nippon Kagaku Katshi, 64,158 (1984) .
- 2-F . A. Huussein and Obaid Irq . J. Chem , 27, 751-25 (2001).N. A. M.
- 3- F . A. Huussein and Sabah. T . NaJim, Irq . J. Chem 28, 13-25 (2012).
- 4-M. Shmess, M. M .F .Ismail, A. M. Soliman and H. I. El-Diwani, Molecules, 5, 1101-1112 (2010) .
- 5-M. Dzurilla, P . Kutscky, J. Zaletova, M. Ruzinsky and V. Kovacik, Molecules 6, 716-720 (2012).
- 6- V. J. Sattingeri, A. Soni, S. Singhal, S. Khan, M. Pandya, P. Bhateja, T. Mathur, A. Rattan, ARKIVOC, II, 46-59 (2005).
- 7-M. C. Unlusoy, O. B Dunadar, N. AL Tanlar and R. Ertan, Turk J. Chem, 30, 355-360 (2006).
- 8-J. B. Patel and V. Dasi., *Int. J. Ind. Chem.* (2011) 2(1) 45-51.
- 9-Z . A.K.aL-Messri, Um-Salama science J., 6(1),200-208,(2009).
- 10-M. S. Saeed; K. M. Bashi and F. B. Al-Dabbagh, (1994), "Synthesis of some Heterocyclic derivatives from P-Morpholino cinchopen", Mutah J. for Research and studies, 9, 189.

- 11-P. Stanetty , M.T urner & M.D.Mihovilovic , *Molecules*, 10 (2005) 367.
- 12-Wood, (1955),“The cyclization of 3-acyl dithio carbazates esters”, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 400.
- 13 -AL-Jibory, A. M.D.; ph.D. Thesis, University of Tikrit, Tikrit, Iraq, (2010).