

تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة وبعض الجالونات المشتقة من الليفوفلوكساسين

إكرام عبدالله بشير¹ ، خالد مطني الجنابي² ، فراس شوقي الجبوري²¹شركة أدوية نينوى ، الموصل ، العراق²قسم الكيمياء ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

تم في هذا البحث استخدام الهيدرازيد (1) في تحضير مركب البيريدازين-3,6-دايون (2) من خلال تفاعل الهيدرازيد (1) مع انهيدريد المالك ومركب الفثالازين-1,4-دايون (3) من خلال تفاعل الهيدرازيد (1) مع انهيدريد الفثاليك. مشتقات الثايسيميكاربازيد (6-7) من خلال تفاعل الهيدرازيد (1) مع معوضات الازوثايسيانات ، كما حضر الثايسيميكاربازيد (5) من مفاعلة الهيدرازيد (1) مع ثايسيانات الامونيوم بوجود حامض الهيدروكلوريك المركز. مركب 1- فورميل-2-أسيل هيد رازين (4) من تفاعل الهيدرازيد (1) مع حامض الفورميك ومركبات 1,4,3-او كسادايازول (8-12) من تفاعل الهيدرازيد (1) مع بعض معوضات الحوامض الكاربوكسيلية وباستخدام اوكسي كلوريد الفسفور. مركب الاوكسادايازول-2-ثايول (35) من تصعيد الهيدرازيد (1) مع ثنائي كبريتيد الكاربون بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي. ثم استخدم المركب (35) في تحضير:

أ- مركبات 1,4,3-او كسادايازول (36-39) بمفاعله مع هاليدات الاكليل.

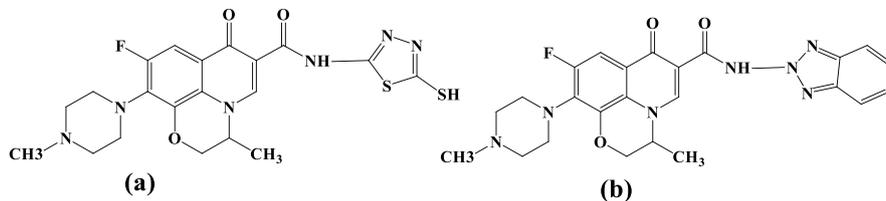
ب- المركب 1,4,3-او كسادايازولين ثايون (40) بمعامله مع الفورمالديهايد.

ج- مركب الترايازول (41) بمعامله مع الهيد رازين المائي في الايثانول المطلق، معوضات البايرازولين (32-23) عن طريق تفاعل الهيدرازيد (1) مع الجالونات (22-13) (المحضرة من تفاعل البنزالديهايد ومعوضاته مع الاسيتوفينون ومعوضاته في وسط قاعدي). كما تم تحضير مركب البايرازول ثنائي اون (33) ومركب البايرازول (34) من خلال تفاعل الهيدرازيد (1) مع ثنائي اثيل مالونيت والاسيتيل اسيتون على التوالي. شخصت المركبات المحضرة باستخدام طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR)، طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³C-NMR ، ¹H-NMR)، فضلاً عن بعض القياسات الفيزيائية وعدد من الكشوفات الخاصة.

المقدمة

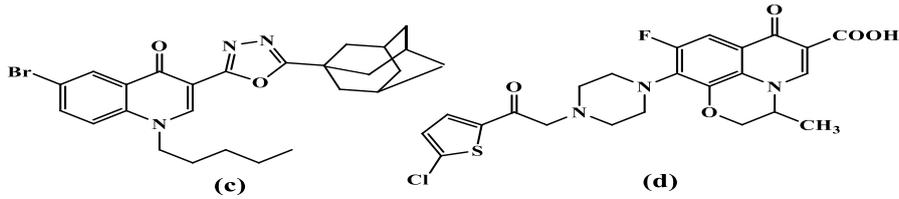
الاو كسادايازول والايמידازول والثايازولين والتتيرازول والازتدين بان لها أهمية كبيرة بسبب استخدامها في المجال الطبي بوصفها مواد علاجية⁽⁶⁾ كذلك استخدمت في المجال الصناعي⁽⁷⁾ والمجال الزراعي كمبيدات⁽⁸⁾ ان ارتباط بعض مركبات الفلوروكوينولونات مثل الليفوفلوكساسين (Levofloxacin) مع بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة مثل (5-amino-2-mercapto-1,3,4-thiadiazole) او (2-aminobenzotriazole) يؤدي الى زيادة فعاليتها البيولوجية ضد البكتيريا وهذا ما وجده الباحث (Atto, Saour)⁽⁹⁾ وجماعته في هذه الدراسة وكما في المركبين (a) و (b).

تعتبر الكوينولونات وبشكل خاص الفلوروكوينولون سريعة في عملها القاتل للبكتيريا. حيث أظهرت الكثير من الدراسات ان هذه الحالة تتحقق بسبب النشاط المثبط للكوينولونات على تركيب ال DNA في الخلايا البكتيرية دون التأثير في ال DNA البشري⁽¹⁾. كما وجد ان تغيير مجموعة الكاربوكسيل الحامضية في مركبات الكوينولونات وتعويضها بمجاميع أخرى مثل الأمينات أو الفينولات يؤدي إلى زيادة فعاليتها البيولوجية وزيادة سعة طيفها البكتيري لتشمل العديد من البكتيريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام⁽²⁻⁵⁾. وأظهرت الدراسات ان المركبات الخماسية والرابعة الحلقية غير المتجانسة ومنها مشتقات



E. coli, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumonia*

كما وجد ان المركب (c)⁽¹⁰⁾ يمتلك صفات مسكنة للإلام. بينما المركب (d)⁽¹¹⁾ يمتلك فعالية ضد بعض البكتيريا مثل



يصعد مزيج من (0.001 مول، 0.375 غم) من الهيدرازيد (1) مع (0.001 مول) من احد الانهيدريدات في (10 مل) من الايثانول ويضع قطرات من حامض ألكليك لمدة (8) ساعات ، يبرد المحلول ويسكب فوق تلج مجروش فيتكون راسب. يفصل الراسب بالترشيح ويغسل بمحلول مائي من مادة بيكرونات الصوديوم بتركيز 10% ويجفف الراسب وتعاد بلورته من الايثانول ليعطي مركب (2) اصفر اللون درجة انصهاره (244-245)°م ومركب (3) اصفر اللون درجة انصهاره (226-227)°م. بعض الخواص الطيفية مبينة في الجدول (2).

تحضير 9- فلورو-N-فورميل-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبيرازين-1-يل)-7-اوكتو-3,7-ثنائي هيدرو- [4,1]-2H- اوكتازينو [ij-4,3,2] كوينولين-6-كاربوهيدرازيد. (4) (14)
يضاف (0.03 مول، 10 مل) من حامض الفورميك الى (0.002 مول، 1غم) من الهيدرازيد (1) . يصعد المزيج لمدة ساعة ثم تبخر الزيادة من حامض الفورميك تحت الضغط المخلخل. يجمع الناتج وتعاد بلورته باستخدام الايثانول ليعطي مادة صلبة خضراء اللون درجة انصهارها (143 -141°م) وبنسبة ناتج (80%). بعض الخواص الطيفية مبينة في الجدول (3).

تحضير الثايوسيميكاربازيد (5) (15)
يصعد مزيج من (0.005 مول، 1.87غم) من الهيدرازيد (1) و (0.015 مول، 1.14 غم) من ثايوسيانات الامونيوم و (2 مل) من حامض الهيدروكلوريك المركز في (30 مل) من الايثانول لمدة (24 ساعة). يبخر المذيب تحت الضغط المخلخل ويجمع الراسب ويغسل بالماء وتعاد بلورته باستخدام الايثانول ليعطي راسباً اصفر درجة انصهاره (280-281°م)، النسبة المئوية للناتج (77%). بعض الخواص الطيفية مبينة في الجدول (4).

تحضير معوضات الثايوسيميكاربازيد (6-7) (16)
يصعد مزيج من (0.01 مول 3.75 غم) من الهيدرازيد (1) مع (0.01 مول) من احد معوضات الايزوثايوسينات في (25 مل) من الايثانول المطلق لمدة (24) ساعة ، ثم يبرد المحلول فيتكون راسب. يفصل الراسب بالترشيح ويجفف وتعاد بلورته من الايثانول. بعض الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية مبينة في الجدول (5).

تحضير 9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبيرازين-1-يل)-6- (5- اريل-4,3,1-اوكتاايزول-2-يل)- [4,1]-2H- اوكتازينو [ij-4,3,2] كوينولين-7- (3H)-اون. (8-12) (17)

أن ما يميز هذه المركبات عن بعضها البعض هو نوع التعويض على الحلقات غير المتجانسة الذي يؤثر على نحو كبير في الفعالية البايولوجية لهذه المركبات⁽⁹⁾ فضلا عن خواصها الفيزيائية، لذلك فان تحضير مركبات تحتوي على حلقة الكوينولين وحلقات غير متجانسة سيكون له أهمية كبيرة.

الجزء العملي

تم قياس درجات الانصهار باستخدام جهاز Electro thermal (melting point apparatus 9300) علما ان درجات الانصهار غير مصححة. تم قياس طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) باستخدام جهاز FT-Infrared spectrophotometer-Egilent باستخدام قرص (KBr) ν cm⁻¹. تم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (¹H-NMR) وللكاربون (¹³C-NMR) باستخدام DMSO في جهاز (Bruker-500 MHZ) وقد اجريت جميع القياسات الطيفية في جامعة (Surrey) في لندن. جميع المواد الكيميائية المستخدمة كانت من انتاج شركة (BDH, Fluka)، اما المادة الاولية الليفوفلووكساسين فقد جلبت من الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية في الموصل.

طرائق التحضير

تحضير 9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبيرازين-1-يل)-7-اوكتو-3,7-ثنائي هيدرو- [4,1]-2H- اوكتازينو [ij-4,3,2] كوينولين-6-كاربوهيدرازيد. (1) (12)
يمزج (5.5 مول ، 20 غم) من الليفوفلووكساسين (Levofloxacin) مع (34 مول ، 20 غم) من الهيدرازين المائي (85%) و يصعد المزيج لمدة (24) ساعة ثم يبرد ويفصل الراسب بالترشيح وتعاد بلورته من الايثانول (95%) للحصول على الناتج المطلوب بشكل بلورات ابرية ناعمة ذات لون اصفر ، وبنسبة منتج (85%) ودرجة انصهار (205-207)°م والمنشورة (204-206)°م.⁽¹²⁾ بعض الخواص الطيفية مبينة في الجدول (1).

تحضير 1- (9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبيرازين-1-يل)-7-اوكتو-3,7-ثنائي هيدرو- [4,1]-2H- اوكتازينو [ij-4,3,2] كوينولين-6-كاربونيل-2,1-ثنائي هيدرو بيريدين-6,3-دايون. (2) (13)
تحضير 2- (9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبيرازين-1-يل)-7-اوكتو-3,7-ثنائي هيدرو- [4,1]-2H- اوكتازينو [ij-4,3,2] كوينولين-6-كاربونيل-3,2-ثنائي هيدرو فتالازين-4,1-دايون. (3) (13)

ثم يضاف الثلج المجروش إلى الحجم القليل المتبقي. يحمض الناتج بحامض الهيدروكلوريك المخفف مع التبريد ثم يفصل الراسب بالترشيح ويغسل جيداً بالماء وتعاد بلورته باستخدام الايثانول للحصول على مادة صفراء اللون درجة انصهارها (281 - 280 م°) وبنسبة ناتج (80%).

تحضير 9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبيرازين-1-يل) - 6- (5- معوض ثايو)-4,3,1-اوكسادايازول-2-يل)- 2H- [4,1] [اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-7(3H)-اون. (36-39) (22)] يذاب (0.001 مول، 0.3 غم) من المركب (35) و (0.002 مول، 0.2 غم) من خلات الصوديوم و (0.001 مول) من هاليد الاكسيل عدة قطرات في (25 مل) من الميثانول. يصعد المزيج لمدة (7 ساعات) ثم يبرد ويضاف إلى الثلج المجروش ويترك في الثلجة إلى اليوم التالي. يفصل الراسب بالترشيح وتعاد بلورته باستخدام الايثانول. الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية مبينة في الجدول (10).

تحضير 9- فلورو-6- (4- هيدروكسي مثيل)-5-ثايوكسو-4- ثنائي هيدرو-4,3,1-اوكسادايازول-2-يل)-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبيرازين-1-يل)- 2H- [4,1] [اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-7(3H)-اون. (40) (23)]

يضاف (5 مل) من الفورمالديهايد (35 %) إلى (0.001 مول، 0.3 غم) من المركب (35) في الميثانول (15 مل) ثم يحرك المزيج لمدة (5 ساعات). يفصل الراسب المتكون بالترشيح وتعاد بلورته باستخدام الايثانول ليعطي بلورات صفراء درجة انصهارها (138-139 م°) وبنسبة ناتج (68 %).

تحضير 6- (4-امينو-5-مركابتو-4H-4,2,1-ترايازول-3-يل)- 9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبيرازين-1-يل)- 2H- [4,1] [اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-7(3H)-اون. (41) (24)] يذاب (0.001 مول، 0.3 غم) من المركب (35) و (0.06 مول، 3 مل) من الهيدرازين المائي في (15 مل) من الايثانول المطلق. يصعد المزيج لمدة (5 ساعات) ثم يبخر المذيب تحت الضغط المخفل. يبرد الناتج ويفصل الراسب المتكون بالترشيح وتعاد بلورته باستخدام الايثانول ليعطي بلورات صفراء درجة انصهارها (270 - 272 م°) وبنسبة ناتج (70 %). بعض الخواص الطيفية مبينة في الجدول (11).

النتائج والمناقشة

تعد مركبات الهيدرازيد من المركبات ذات الفعالية البايولوجية وتستخدم بوصفها مادة أولية لتحضير مشتقات عديدة ذات أهمية كبيرة وذلك بتحويلها إلى مركبات حلقة خماسية غير متجانسة. تحضر الهيدرازيدات من تفاعل الحامض مع الهيدرازين المائي. تم تشخيص الهيدرازيد (1) بالطرائق الطيفية. إذ اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة عند التردد (1654) سم⁻¹ وتعزى إلى مط مجموعة الكاربونيل الكيتونية وحزمة عند التردد (1615) سم⁻¹ وتعزى إلى مط مجموعة الكاربونيل الاميدية. يلاحظ بأن قيم ترددات امتصاص مجاميع

يصعد مزيج من (0.001 مول) من أحد الحوامض الكاربوكسيلية و (0.001 مول، 0.375 غم) من الهيدرازيد (1) و (10 مل) من اوكسي كلوريد الفسفور (POCl₃) لمدة (5) ساعات. يسكب مزيج التفاعل فوق (100 غم) من الثلج المجروش ثم يضاف محلول بيبيرازينات الصوديوم المائي (20%) حتى يصبح المحلول قاعدياً ضعيفاً. يفصل الراسب المتكون بالترشيح، وتعاد بلورته باستخدام الايثانول. بعض الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية مبينة في الجدول (6).

تحضير الجالكونات (13-22) (18) يضاف (0.01 مول) من أحد الكيتونات و (0.01 مول) من أحد معوضات البنزالديهايد إلى مزيج من (5 مل) من محلول (10%) هيدروكسيد الصوديوم و (3 مل) من الايثانول. يحرك المزيج لمدة (2-3) ساعة ثم يترك مزيج التفاعل في الثلجة مدة (10 ساعة). يفصل الراسب المتكون بالترشيح ويغسل بالماء البارد إلى إن يصبح ماء الغسيل متعادلاً ثم يجفف الراسب وتعاد بلورته باستخدام الايثانول. **تحضير 6- (5,3-ثنائي اريل-3,2-ثنائي هيدرو-1H-بايرازول-1-كاربونيل)-9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبيرازين-1-يل)- 2H- [4,1]** [اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-7(3H)-اون. (23-32) (19)]

يحرك مزيج من (5 مل) من محلول كحولي لهيدروكسيد الصوديوم (45%) و (0.005 مول، 1.9 غم) من الهيدرازيد (1) و (25 مل) ايثانول لمدة (10 دقائق) ثم يسخن المزيج إلى درجة حرارة (20-40 م°). يضاف (0.005 مول) من احد الجالكونات (13-22) إلى المزيج ويحرك لمدة (1-2) ساعة حتى يثبت اللون، يبخر المذيب تحت الضغط المخفل، يجمع الراسب بالترشيح وتعاد بلورته باستخدام الايثانول. بعض الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية مبينة في الجدول (7).

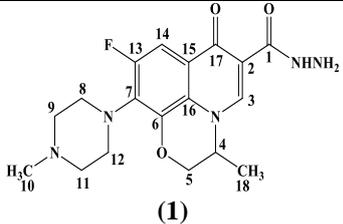
تحضير البايرازول ثنائي اون (33) والبايرازول (34) (20) يضاف (0.001 مول) من احد مركبات بيتا-ثنائية الكاربونيل إلى محلول (0.001 مول، 0.375 غم) من الهيدرازيد (1) في (25 مل) من الايثانول المطلق. يصعد المزيج لمدة (24 ساعة) ثم يبرد المحلول ويضاف إليه الثلج المجروش. يفصل الراسب المتكون بالترشيح ويجفف وتعاد بلورته باستخدام الايثانول. بعض الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية مبينة في الجدولين (8 , 9).

تحضير 9- فلورو-6- (5-مركابتو-4,3,1-اوكسادايازول-2-يل)- 3-مثيل-10- (4- مثيل بيبيرازين-1-يل)- 2H- [4,1] [اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-7(3H)-اون. (35) (21)] يذاب (0.005 مول، 1.9 غم) من الهيدرازيد (1) في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم (0.01 مول، 0.56 غم) في 100 مل من الايثانول المطلق ثم يضاف إلى المزيج تدريجياً (0.2 مول، 12 مل) من ثنائي كبريتيد الكاربون. يصعد المزيج إلى إن يتوقف انبعاث غاز H₂S (يستدل عليه برائحته وباسوداد ورقة مبللة بمحلول خلات الرصاص) بحدود (24 ساعة). يبخر المذيب تحت الضغط المخفل

وحزمة متوسطة عند (795) سم⁻¹ تعزى إلى مط أصرية (C-F) وحزم قوية حادة عند الترددات (1528-1448) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرية المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية. فضلاً عن ظهور حزم قوية حادة عند الترددات (1047) سم⁻¹ والتي تعزى إلى مط مجموعة (C-O-C) المتناظر وعند (1236) سم⁻¹ تعزى إلى مط مجموعة (C-O-C) غير المتناظر.

كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR و¹³C-NMR) للركب (1) الإزاحات الكيميائية الموضحة في الجدول (1).

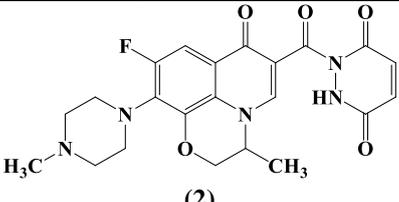
الجدول (1): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) و(¹³C-NMR) للركب (1)

Compound structure	¹³ C-NMR spectral data (δ ppm)	¹ H-NMR spectral data (δ ppm)
	18.4 (C18), 46.5 (C10), 50.5 (C9,C11), 54.4 (C8,C12), 55.7 (C4), 68.5 (C5), 103.7-154.6 (C2,C3,C16,C6, C7,C14,C15), 156.6 (C13), 164.2 (C1), 174.19 (C17)	1.41 (d, 3H, C-CH ₃) 2.22 (s, 3H, N-CH ₃) 2.43-3.35 (m, 8H , piperazine-H) 4.32-4.58 (m, 5H, O-CH ₂ CH-N + NH ₂) 7.5 (m, 1H, F-C=CH) 8.76 (s, 1H, C=CHN) 10.62 (s, 1H, CON-H)

إلى مط الأصرية المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية. فضلاً عن ظهور حزم عند الترددات (1029) سم⁻¹ و (1263) سم⁻¹ والتي تعزى إلى مط مجموعة (C-O-C) المتناظر وغير المتناظر على التوالي. واطهر الطيف حزماً عند الترددات (799-795) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرية (C-F).

كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للركب (2) الإزاحات الكيميائية الموضحة في الجدول رقم (2).

الجدول (2): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للركب (2)

Compound structure	¹ H-NMR spectral data (δ ppm)
	1.42 (d, 3H, C-CH ₃) 1.94 (s, 3H, N-CH ₃) 2.23-3.45 (m, 8H , piperazine-H) 4.15-4.85 (m, 3H, O-CH ₂ CH-N) 7.51 (d, 2H, H-C=C-H) 7.75 (m, 1H, F-C=CH) 8.06 (s, 1H, N-H) 8.77 (s, 1H, C=CHN)

ظهرت حزمة مط الأصرية (N-H) عند التردد (3393) سم⁻¹. فضلاً عن ظهور الحزم عند التردد (1049) سم⁻¹ و (1241) سم⁻¹ تعودان إلى المط المتناظر وغير المتناظر للمجموعة (C-O-C) على التوالي. وحزمة عند التردد (796) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرية (C-F). كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للركب (4) الإزاحات الكيميائية الموضحة في الجدول رقم (3):

الكاربونيل هذه هي أوطأ من قيم ترددات امتصاص مجموعة الكاربونيل في مركب الليغوفلوكساسين والتي كانت عند التردد (1731) سم⁻¹ ويعزى ذلك إلى وجود ظاهرة الرنين في حالة الهيدرازيد التي تعمل على تقليل صفة الأصرية المزدوجة (C=O)، فيقل ثابت قوة الأصرية، وينخفض ترددها.⁽²⁵⁾ وهذه النتائج هي مطابقه لما منشور في الأدبيات^(11,12)

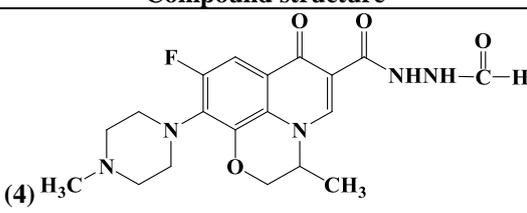
ولوحظت حزمة مط ثنائية عائدة لمجموعة (NH₂) متناظر وغير متناظر ضعيفة عند (3312 و3392) سم⁻¹ وحزمتي مط متناظر وغير متناظر متوسطة (C-H) أليفاي عند (2935,2860) سم⁻¹

حضرت المركبات (2) و (3) من تفاعل الهيدرازيد (1) مع الانهيدريدات (انهيدريد الفثاليك وانهيدريد المالك) بوجود حامض ألكليك على التوالي .

اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء لهذه المركبات حزمة عند التردد (3325-3315) سم⁻¹ تعود إلى اهتزاز المط للأصرية (N-H)، وحزمة عند الترددات (1708-1707) سم⁻¹ تعود إلى مط مجموعة الكاربونيل الكيتونية ، وحزمة عند التردد (1655) سم⁻¹ تعود إلى مط مجموعة الكاربونيل الهيدرازونية وحزمة عند التردد (1524) سم⁻¹ تعود

حضر المركب (4) من تفاعل حامض الفورميك مع الهيدرازيد(1). تم تشخيص المركب (4) باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) واطهر حزمة عند التردد (1715) سم⁻¹ تعود لمط مجموعة الكاربونيل الالديهيدية، وحزمة عند التردد (1648) سم⁻¹ تعود لمط مجموعة الكاربونيل الكيتونية وحزمة عند التردد (1602) سم⁻¹ تعود لمط مجموعة الكاربونيل الهيدرازيدية. وحزمة عند التردد (1575) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرية المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية كما

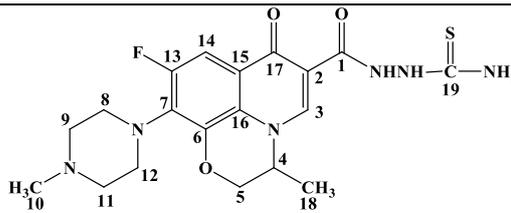
الجدول (3): قيم الازاحات الكيميائية في طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (4)

Compound structure	$^1\text{H-NMR}$ spectral data (δ ppm)
	1.43 (d, 3H, C-CH ₃) 2.27 (s, 3H, N-CH ₃) 2.50-3.57 (m, 9H, piperazine-H +NH) 4.34-4.92 (m, 3H, O-CH ₂ CH-N) 7.52-7.59 (m, 1H, F-C=CH) 8.00-8.03 (m, 1H, O=C-NH) 8.15-8.17 (m, 1H, O=C-H) 8.96 (s, 1H, N-CH=C)

المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية أما حزمة مجموعة الثايون (C=S) فظهرت عند التردد (1129) سم⁻¹. فضلاً عن ظهور حزم عند الترددات (1048) سم⁻¹ و (1240) سم⁻¹ والتي تعزى إلى مط مجموعة (C-O-C) المتناظر وغير المتناظر على التوالي. كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (5) الإزاحات الكيميائية الموضحة في الجدول رقم (4).

حضر الثايسيميكاربازيد أحادي التعويض (5) من تفاعل الهيدرازيد (1) مع ثايسيانات الامونيوم بوجود حامض الهيدروكلوريك المركز. اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) للمركب (5) حزمة عند التردد (3130) سم⁻¹ تعود إلى اهتزاز المط للأصرة (N-H)، وحزمة عند التردد (1661) سم⁻¹ تعود إلى مط مجموعة الكاربونيل الكيتونية، وحزمة عند التردد (1608) سم⁻¹ تعود إلى مط مجموعة الكاربونيل الهيدرازونية وحزمة عند التردد (1524) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرة

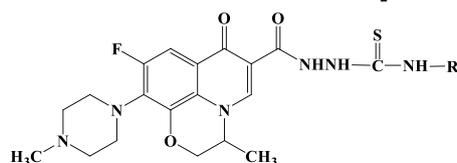
الجدول (4): طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (5)

Compound structure	$^{13}\text{C-NMR}$ spectral data (δ ppm)
	18.3 (C18), 46.5 (C10), 50.5 (C9,C11), 54.4 (C8,C12), 55.7 (C4), 68.6 (C5), 103.6-144.8 (C2,C3,C16,C6,C7, C14,C15) 154.6 (C13), 156.6 (C1), 164.2(C17), 174.1(C19)

الثوابت الفيزيائية والمعلومات الطيفية (I.R.) لمركبات الثايسيميكاربازيد (6، 7). والشكل (1) طيف ال (I.R.) للمركب (7).

مركبات الثايسيميكاربازيد (6، 7) حضرت من تفاعل الهيدرازيد (1) مع مركبات الايزوثايسيانات العضوية. يوضح الجدول (5) بعض

الجدول (5): بعض الثوابت الفيزيائية وطيف الاشعة تحت الحمراء لمركبات الثايسيميكاربازيد (7،6)

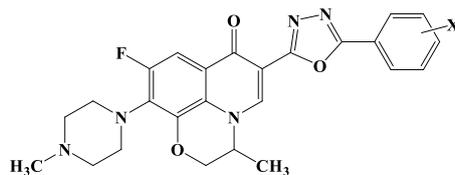


Comp. No.	R	M. P. (°C)	Yield (%) Color	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				
				C=O(a) C=C	C=O(b) N-H	C=S C-F	C-O-C sym. asym	Others
6	C ₆ H ₅ -	201-202	60 Yellow	1657 1569	1607 3308	1171 798	1057 1235	3082 C-H 2943 C-H
7	CH ₂ =CH-CH ₂ -	234-235	65 Yellow	1652 1566	1605 3306	1171 796	1051 1234	3074 C-H 2930 C-H

بواسطة اوكسي كلوريد الفسفور). ويعطي الجدول (6) بعض الثوابت الفيزيائية والمعلومات الطيفية (I.R.) للمركبات (8-12) ويظهر فيه قيم حزم الامتصاص للمجاميع الأساسية في هذه المركبات. الشكل (2) طيف (I.R.) للمركب (9).

حضرت مشتقات الاوكساديازول (8-12) باستخدام اوكسي كلوريد الفسفور بوصفه عامل حلقة وساحباً لجزيئة الماء بالتفاعل مع مركبات 2،1-ثنائي أسيل هيد رازين (المتكونة من تفاعل الحوامض الكاربوكسيلية مع الهيدرازيد كمرحلة أولية ثم يعقبها سحب جزيئة ماء

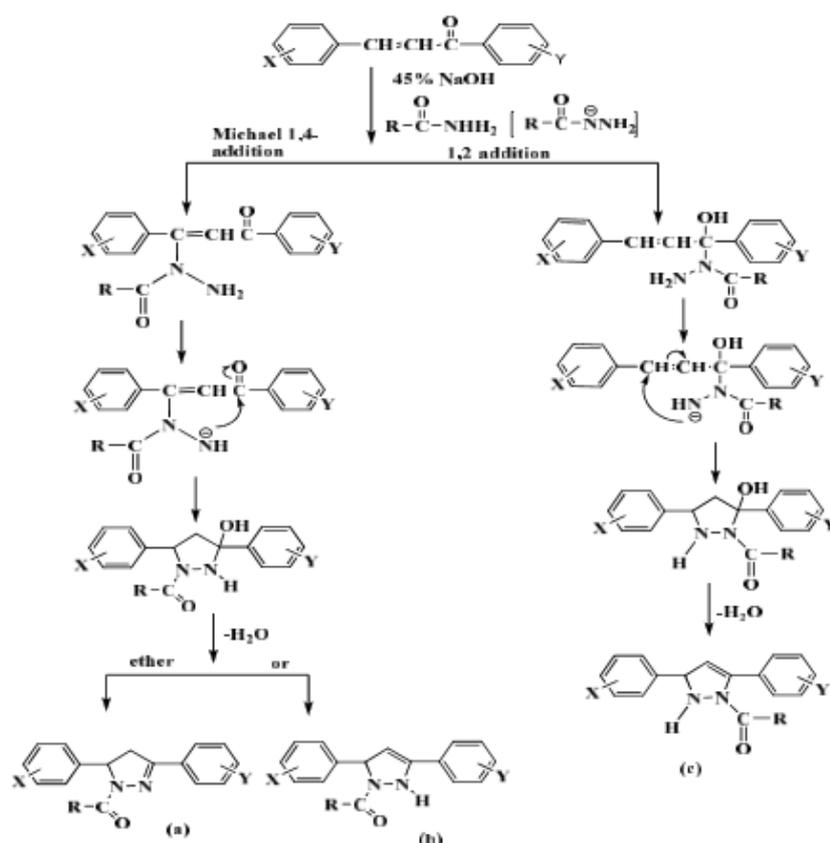
الجدول (6): بعض الثوابت الفيزيائية وطيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (8-12)



Comp. No.	X	M. P. (°C)	Yield (%) color	IR ν cm^{-1} (KBr)				
				C=O	C=N C=C	C-O-C sym. asym.	C-F	Others
8	H	245-255	60 Yellow	1681	1591 1528	1091 1237	761	
9	2-Cl	237-238	65 Yellow	1677	1590 1528	1090 1238	808	759 C-Cl
10	4-NH ₂	289-290	61 Yellow	1671	1589 1538	1080 1228	798	3211 N-H
11	2-NO ₂	250-253	66 Brown	1670	1593 1527	1071 1237	797	1351 NO ₂ (sym) 1513 NO ₂ (asym)
21	3,4-di-OH	280-282	61 Brown	1659	1598 1528	1060 1238	798	3342 O-H

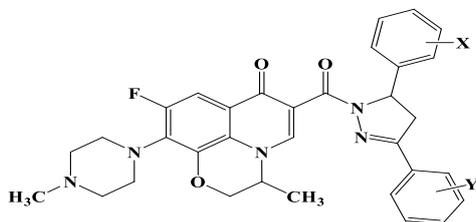
عن طريق تفاعل (الإضافة 1,2) واعتماداً على دراسات سابقة فإن التفاعل يسير حسب ميكانيكية مايكل وبذلك يكون الناتج (a) هو الأرجح ويكون مطابقاً للناتج الطيفية وكما موضح في أدناه.

تم تحضير مركبات Δ^2 بايرازولين (23-32) من تفاعل مولات متساوية من الجالونات المحضرة (22-13) مع الهيدرازيد (1) في محيط قاعدي قوي. وحسب ميكانيكية التفاعل يتكون المركب a أو b عن طريق إضافة مايكل (الإضافة 4,1)، أو قد يتكون المركب c



يبين الجدول (7) بعض الثوابت الفيزيائية والمعلومات الطيفية (I.R.) الشكل رقم (4) طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R.) للمركب رقم للمركبات (23-32) ويظهر فيه قيم حزم الامتصاص للمجاميع (25) الأساسية في هذه المركبات.

الجدول (7): بعض الثوابت الفيزيائية وطيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (23-32)

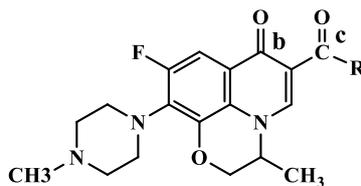


Comp. No.	X	Y	IR ν cm ⁻¹ (KBr)					
			M. P. (°C)	Yield (%) Color	C=O(a) C=O(b)	C=N	C-O-C sym asym	Others
23	H	H	255-257	60 Yellow	1667 1614	1517 795	1051 1233	1287(C-N)
24	2-NO ₂	H	201-202	54 Green	1652 1619	1537 795	1046 1241	1327 NO ₂ (sym) 1457 NO ₂ (asym) 1290(C-N)
25	3-NO ₂	H	169-170	56 Yellow	1670 1614	1531 795	1049 1271	1316 NO ₂ (sym) 1437 NO ₂ (asym) 1289(C-N)
26	4-NO ₂	H	134-135	52 Brown	1655 1619	1539 797	1047 1241	1341 NO ₂ (sym) 1452 NO ₂ (asym) 1310(C-N)
27	2-Cl	H	141-142	55 Brown	1657 1619	1547 795	1047 1241	764 C-Cl 1295(C-N)
28	H	4-CH ₃	99-100	61 Yellow	1652 1618	1537 795	1043 1244	1281(C-N)
29	2-NH ₂	H	119-120	53 Green	1657 1619	1537 795	1047 1239	3290NH ₂ (sym) 3320NH ₂ (sym) 1289(C-N)
30	2-OH	H	103-104	54 Yellow	1652 1619	1527 795	1047 1241	3493 O-H 1310(C-N)
31	H	2-Cl	169-170	67 Yellow	1655 1619	1527 797	1047 1248	794 C-Cl 1290(C-N)
32	H	4-NO ₂	142-143	75 Yellow	1657 1619	1526 795	1046 1241	1334 NO ₂ (sym) 1449 NO ₂ (asym) 1315(C-N)

تحضيره من خلال تفاعل الاسيتايل أسيتون مع الهيدرازيد. تم تشخيص المركبين (33) و (34) باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء واظهرالطيف الحزم الاساسية وكماوضح في الجدول(8).

حضر البايرازول ثنائي اون (33) من تفاعل الهيدرازيد(1) مع احد مركبات 1، 3-ثنائية الكاربونيل وهو ثنائي اثيل مالونيت. حيث يمر التفاعل عبر مرحلتين من الإضافة النيوكليوفيلية رباعية السطوح، إذ تتم في المرحلة الثانية عملية التحولق، إما مركب البايرازول (34) فيتم

الجدول (8): بعض الثوابت الفيزيائية وطيف الاشعة تحت الحمراء للمركبين (33,34)



Comp. No.	R	M. P. (°C)	Yield (%) Color	IR ν cm ⁻¹ (KBr)			Others
				C=O(a) C=O(b) C=O(c)	C=N C=C	C-O-C sym asym	
33		139-140	67 Yellow	1741 1664 1605	---- 1574	1046 1236	3397 N-H 3038 C-H (Ar) 2917C-H(sym aliph) 2899C-H(asym aliph) 799 C-F
34		194-195	63 Yellow	---- 1657 1608	1588 1572	1031 1265	3044 C-H (Ar) 2933 C-H(aliph) 797 C-F

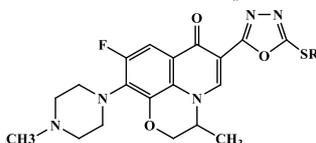
كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³C-NMR) للمركب (33) طيف (¹³C-NMR) للمركب (33) الازاحات الكيميائية الموضحة في الجدول رقم (9): الشكل رقم

الجدول (9): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³C-NMR) للمركب (33)

Compound structure	¹³ C-NMR spectral data (δ ppm)
	18.3 (C18), 21.6 (C20), 46.3 (C10), 50.4 (C9,C11), 54.4 (C8,C12), 55.6 (C4), 68.5 (C5), 103.6-146.6 (C2,C3,C16,C6,C7, C14,C15) 154.6 (C13), 156.6 (C1), 164.1 (C21), 172.5 (C19), 174.1 (C17)

من التفاعلات التي تعانها حلقة 4،3،1 - او كساد ايازولين - 2 - ثايون عملية الكلة مجموعة الثايون بالتفاعل مع هاليد الاكليل او الازيل بوجود خلاصات الصوديوم في الميثانول ليعطي المركبات (36-39).

الجدول (10): بعض الثوابت الفيزيائية وطيف الاشعة تحت الحمراء للمركبين (36-39)

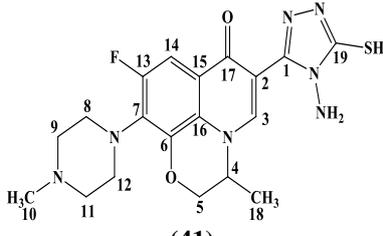


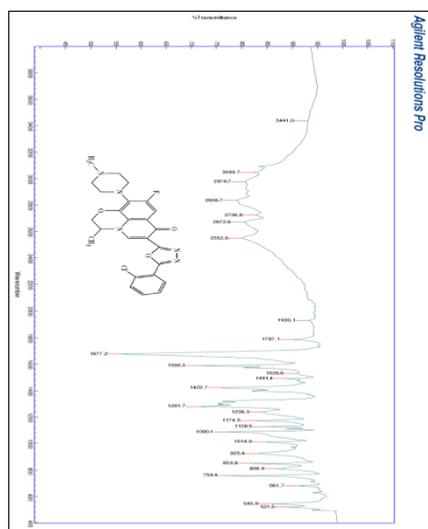
Comp. No.	R	M. P. (°C)	Yield (%) Color	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				Others
				C=O	C=N C=C	C-F	C-O-C sym. asym.	
36	C ₆ H ₅	219-220	66 White	1665	1604 1574	799	1046 1236	3039 C-H (Ar) 2932 C-H(aliph)
37	4-CH ₃ C ₆ H ₄	280-283	76 White	1680	1605 1520	785	967 1207	3106 C-H (Ar) 2855 C-H(aliph)
38	CH ₂ =CH-	234-236	70 Yellow	1657	1607 1590	799	1042 1233	3087 C-H (Ar) 2943 C-H(aliph)
39	CH ₃ CH ₂ CHCH ₃	210-212	74 Yellow	1661	1607 1595	797	1046 1233	3082 C-H (Ar) 2933 C-H(aliph)

2- ثايول (35) في الايثانول. أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء لهذا المركب حزمة امتصاص مجموعة الكربونيل (C=O) عند التردد (1652) سم⁻¹ وحزمة عند التردد (1619) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرة (C=N) وحزمة عند التردد (1597) سم⁻¹ تعود إلى مط الاصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية وكذلك حزم المط المتناظر لمجموعة (C-O-C) عند التردد (1047) سم⁻¹ وغير المتناظر عند التردد (1241) سم⁻¹. وحزمة مط الأصرة (N-H) عند التردد (3362) سم⁻¹ وحزمة مط الأصرة (C-F) عند التردد (796) سم⁻¹ كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR و ¹³C-NMR) للمركب (41) الازاحات الكيميائية الموضحة في الجدول رقم (11): الشكل رقم (5) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب رقم (41).

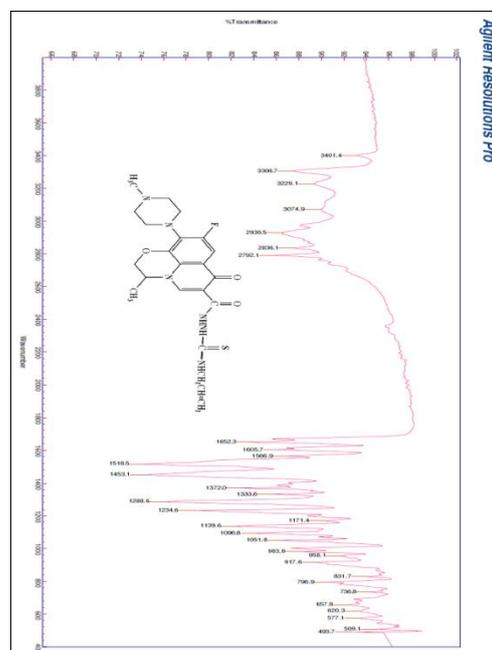
شخص المركب 4- (هيدروكسي ميثيل)-5-ثايو أوكسو-4,5-ثنائي هيدرو -4,3,1- أوكسادايازول (40). حيث أعطى طيف الأشعة تحت الحمراء لهذا المركب حزمة امتصاص مجموعة الكربونيل (C=O) عند التردد (1642) سم⁻¹ وحزمة عند التردد (1597) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرة (C=N) وحزمة عند التردد (1521) سم⁻¹ تعود إلى مط الاصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية وظهرت حزم المط المتناظر لمجموعة (C-O-C) عند التردد (1048) سم⁻¹ وغير المتناظر عند التردد (1241) سم⁻¹، وحزمة مط الأصرة (O-H) عند التردد (3393) سم⁻¹. بالإضافة إلى ظهور تردد مجموعة (C=S) عند (1133) سم⁻¹، وحزمة مط الأصرة (C-F) عند التردد (793) سم⁻¹. حضر المركب 4- امينو-5- مركابتو-4,2,1-4H- ترايازول (41) من خلال تفاعل الهيد رازين المائي مع مشتق 4,3,1- أوكسادايازول

الجدول (11): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (41)

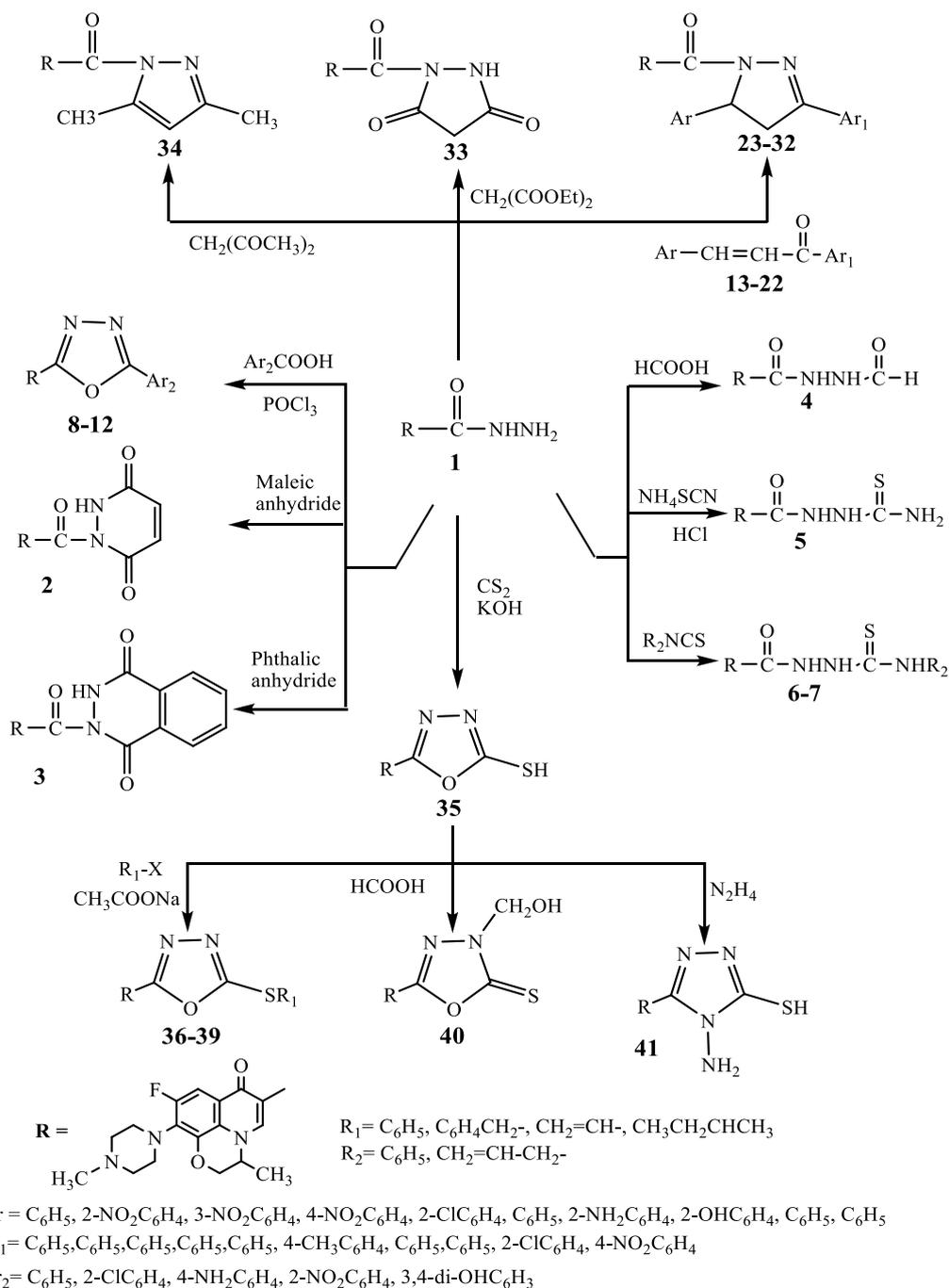
Compound structure	¹ H-NMR spectral data (δ ppm)	¹³ C-NMR spectral data (δ ppm)
	1.44 (d, 3H, C-CH ₃) 2.23 (s, 3H, N-CH ₃) 2.44-3.28 (m, 8H, piperazine-H) 4.35-4.59 (m, 3H, O-CH ₂ CHN) 7.55 (s, 2H, NH ₂) 7.57 (s, 1H, F-C=CH) 8.9 (s, 1H, N-CH=C) 15 (m, 1H, SH)	18.4 (C18), 46.5 (C10), 50.5 (C9,C11), 54.4 (C8,C12), 55.7 (C4), 68.5 (C5), 125.9-144.8 (C2,C3,C16, C6, C7,C14,C15, C1) 157 (C13), 164.2 (C19), 174.8 (C17)



الشكل رقم (2) طيف الأشعة تحت الحمراء IR للمركب رقم (9)



الشكل رقم (1) طيف الأشعة تحت الحمراء IR للمركب رقم (7)



المخطط العام للتفاعلات

المصادر

1. P. C. Sharma, A. Jain and S. Jain, Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 66(6) , 587- 604 (2009).
2. N. Sultana, M .S. Arayne, A. Nazl and M. A. Mesaik. Chemistry Central Journal, 7(6),1-11(2013).
3. M. S. Arayne, N. Sultana, U. Haroon and M. H.Zuberi, Archives of Pharmacal Research.33 (12) 1901-1909 (2010).
4. Y. Gupta1, H.S. Lamba and S. Kapoor. International Journal of Informative and Futuristic Research, 1(8), 98-102(2014).
5. M. S. Arayne, N. Sultana, U. Haroonand M. A. Mesaik. Archives of Pharmacal Research. 32(7) 967-974(2009).
6. S. Karakus and S. Rollas, IL Farmaco. 57 ,577-581 (2002).
7. V. P. and R.P.T.P., J. Serb.Chem.Soc. 77(11), 709-718 (2002).
8. S. Cao, X. Qian, G. Song and Q. Huang, J. Fluorine Chem. 117, 63-66 (2002).
9. K. Y.Saour and R. A.Atto, Pharmacie Globale, 3(1),1-5 (2012).

10. C. Mugnaini and S. Nocerino, *Chem Med Chem*, 7(5), 920–934 (2012).
11. N. M. hosseini, S.Emami, and M.A. Faramarzi, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(16),1-6 (2012).
12. H. G. Qiang and Y. Yong, *Acta Pharmaceutica Sinica*, 45 (8), 1012-1016 (2010).
13. A.W.Naser, *Iraqi National Journal of Chemistry*, 50, 199-206 (2013).
14. Kh. M. Daoud, *Raf. J. Sci.*, 12(4), 29-34, (2001).
15. O. A. S. Al-Taee, M. Sc. Thesis, University of Mosul, Mosul-Iraq, (2005).
16. A. W. A. Obaydi, M. Sc. Thesis, University of Mosul, Mosul-Iraq, (2005).
17. S. Sivaraj and P. Muthumani, *Der Pharma Chemica*, 3 (6), 443-455 (2011).
18. M. M. Zakaria and I. M. Ali, *Raf. J. Sci.*, 13(1), 26-31, (2002).
19. M. A. H. Al-Jreesy, M. Sc. Thesis, University of Mosul, Mosul-Iraq, (2008).
20. H.Hanumanaguod and K.M. Basavaraja, *Der Pharma Chemica*, 5 (4), 87-98 (2013).
21. P. K. Parikh, H. M. Marvaniya and D. J. Sen, *International journal of drug development and research*, 3(2), 248-255 (2011).
22. A. E. A. Abdalla, M. Sc. Thesis, University of Mosul, Mosul-Iraq, (2007).
23. A. R. A. H. Farghaly., *J. Chin. Chem. Soc.*, 51(1), 147-156, (2004).
24. A. Rutavicius and Z. Kuodis, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 38(7), 852-858, (2002).
25. R. M. Silverstein, G.C. Bassler and T. C. Morrill, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 3rdEdn., John Wiley & Sons, Inc. New York. 96, (1974).

Synthesis a Number of Heterocyclic Compounds and some of chalcones Derived From Levofloxacin

Ekram Abdullah Basheer¹, Kalid Matny Al-jaanaby², Feras Shauki Al-joboury²

¹ *Nineveh drugs company, Mosul, Iraq*

² *Department of Chemistry, College of Education for Pure Science, University of Tikrit, Tikrit, Iraq*

Abstract

The hydrazide (1) was used as synthone for the following Compound pyridazine-3,6-dione (2) by reaction of hydrazide (1) with maleic anhydride and Compound phthalazine-1,4-dione (3) by the reaction of hydrazide (1) with phthalic anhydride. Substituted thiosemicarbazides (6-7) by hydrazide(1) reaction with substituted isothiocyanates in ethanol. The thiosemicarbazide (5) was, also synthesized by the reaction of hydrazide (1) with ammonium thiocyanate in presence of concentrated hydrochloric acid. 1-Formyl-2-acyl hydrazine (4) was obtained by the reaction hydrazide (1) with formic acid, and Substituted 1,3,4-oxadiazoles (8-12) were obtained by reaction the hydrazide (1) with substituted carboxylic acid. Then, it was cyclized by phosphorous oxy chloride. 1,3,4-Oxadiazole-5-thiol (35) was synthesized by reaction of the hydrazide (1) with carbon disulfide in presence alcoholic potassium hydroxide solution. Then, the compound (35) was used to synthesize: a- 1,3,4-Oxadiazoles (36-39) by reaction with alkyl halide. b-1,3,4-Oxadiazoline thione (40) by reaction with formaldehyde. c- Triazole (41) by reaction with hydrazine hydrate in absolute ethanol. Pyrazolines compounds (23-32) were synthesized from the reaction of the hydrazide (1) with chalcones (13-22) (which were prepared by condensation of substituted Benzaldehyde with substituted acetophenone under basic conditions). Pyrazoline dion (33) and pyrazole (34) were synthesized through the reaction of the hydrazide (1) with diethyl malonate and acetyl acetone respectively.

These compounds were characterization on bases of spectral (FT-IR) and (¹H-NMR, ¹³C-NMR), and physical data.