

تحضير وتشخيص قواعد مانخ جديدة مندمجة مع الايبوروفين ومشتقات بنجلي

ليث وعدا الله عبدالله¹، هناء كائن صالح²، مصطفى راجي عايد³

¹كلية الصيدلة، جامعة تكريت، تكريت، العراق

²قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة تكريت، تكريت، العراق

³قسم الكيمياء، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة كركوك، كركوك، العراق

masterlavth@yahoo.com mustafa70@yahoo.com

الملخص

في هذا البحث تم تحضير عدد من قواعد مانخ الجديدة المندمجة مع الايبوروفين ومشتقات بنجلي. وقد كانت عملية التحضير معتمدة على ربط هيدرازون الايبوروفين- الإيساتين مع مشتقات بنجلي عن طريق مجموعة المثيلين في الفورمالديهايد. وقد تم تشخيص المركبات الجديدة باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء FT-IR والرنين النووي المغناطيسي لنواة الهيدروجين ¹H-NMR بالإضافة إلى التغير في الصفات الفيزيائية .

الكلمات المفتاحية: الايبوروفين، تفاعل بنجلي، قواعد مانخ.

1. المقدمة

قواعد مانخ هي مركبات كيميائية وصيدلانية مفيدة نظرا لقدرتها العلاجية واحتوائها على مجاميع فعالة [1-3]، بالإضافة الى ذلك الانظمة الحلقية غير المتجانسة لها قيمة كبيرة في مجال الكيمياء الطبية كونها مسؤولة عن مجموعة متنوعة من الانشطة البيولوجية مثل مضاد للجراثيم [4]، مضاد للسرطان [5]، مسكن ومضاد للالتهابات [6]، مضاد للملاريا [7]، مضاد للفيروسات [8]. تفاعل مانخ هو تفاعل الكلة الأمين (amino alkylation)، ويتضمن تكتيف مركبات الكاربونيل المحتوية على ذرة هيدروجين حامضية بموقع كاربون ألفا مع الدهايد لايحتوي على ذرة هيدروجين حامضية مثل (الفورمالديهايد) مع الأمونيا أو الامين الأولي أو الثانوي لتعطي مركب بيتا-أمينو كاربونيل (β-amino carbonyl)، والذي يعرف بقاعدة مانخ [9]. أما تفاعل بنجلي فهو تفاعل متعدد المكونات الكيميائية إذ يتم الجمع بين ثلاثة أو أكثر من المواد المتفاعلة في وعاء واحد لتكوين جزيئات جديدة التي تحتوي على اجزاء من المواد المتفاعلة، إن تفاعل بنجلي بصورته التقليدية يجرى في وسط كحولي وقطرات قليلة من حامض الهيدروكلوريك أو الكبريتيك المركز كعوامل محفزة [10]، حيث ينتج 4,3-ثنائي هايدروبريميدين-2(1H)-أون من تفاعل أثيل اسيتواسيتيت وأريل الديهايد مثل (البنزليديهايد) واليوريا [11]، تعود أهمية تفاعل بنجلي بشكل خاص الى ثنائي هايدروبريميدين (DHPMs) الناتج، حيث لهذه المجموعة مدى واسع من الأنشطة البيولوجية المعتمدة على هذا الهيكل التركيبي [12]، الامر الذي ادى الى اهمية كبيرة في الكيمياء العضوية والطبية بسبب الكفاءة التركيبية والتنوع الجزيئي الذي يؤدي الى اكتشاف مركبات جديدة [10]. إلا أن حصيلة ناتج هذا التفاعل تكون منخفضة [13]. في هذا البحث تم تحضير قواعد مانخ جديدة مستندة على الايبوروفين حيث تم استرة الايبوروفين ومن ثم عومل بالهيدرازين المائي للحصول على الهيدرازيدات التي نحصل من خلالها على قواعد شف والتي تتفاعل مع نواتج بنجلي.

2. المواد وطرائق العمل

1.1. المواد الكيميائية والأجهزة

تم قياس درجة الانصهار باستخدام جهاز من نوع stuart- SMP10 في قسم الكيمياء- كلية التربية للعلوم الصرفة-جامعة كركوك، اما اطياف الأشعة تحت الحمراء فقد تم تسجيلها باستخدام جهاز من نوع Shimadzu FT-IR-8400S باستخدام اقراص KBr ويمدى (400-4000) سم⁻¹، في مختبر الأجهزة - قسم الكيمياء - كلية التربية - جامعة صلاح الدين كما استخدم جهاز طيف ¹H-NMR من نوع (Bruker) 400MHz وباستخدام DMSO-d⁶ كمذيب وأجري القياس في جامعة العلوم والتكنولوجيا- المملكة الأردنية الهاشمية اما المواد الكيميائية المستخدمة في هذا البحث فقد استعملت مباشرة بدون اعادة البلورة والمجهزة من الشركات (Fluka, BDH, Merk, Solarbio

2.2. تحضير المركبات

1.2.2 تحضير أستر الايبوروفين (L1)

تم تحضير أستر الايبوروفين المضاد للالتهابات غير الستيرويدية والحاوي بطبيعته على مجموعة الكربوكسيل، حسب طريقة فيشر للأسترة [14] (Fischer's esterification) حيث تم اذابة الدواء (2.05 g, 0.01 mole) بالإيثانول المطلق (20ml) ووجود كمية محفزة من حامض الكبريتيك المركز (3ml) وتم تصعيد المزيج بحدود 15 ساعة وبعد تبريد المزيج تم معادلته بمحلول بيكرونات الصوديوم (NaHCO₃) إذ تم انفصال الأستر كطبقة زيتية، وتم استخلاصه بالأثير ومن ثم تبخير الأثير والحصول على الأستر بشكل سائل عديم اللون ودرجة غليانه (106-108 C°) ونسبة الناتج 80 % وصيغته الجزيئية C₁₄H₂₀O₂ والوزن الجزيئي له 220.31 mol/g .

2.2.2 تحضير هيدرازيد الايبوروفين (L2)

تم تحضير هيدرازيد الايبوروفين [15] وذلك عن طريق مفاعلة الاستر المحضر في الفقرة (1.2.2) (1.5g , 0.0068mol) مع الهيدرازين

حضرت هذه المركبات وذلك بمزج (0.0025mol) من احد معوضات البنزالدهيد و (0.0025 mol , 0.19g) من الثايورييا و (0.0038 mol , 0.38g) من بيتا- كيتو استر أو 3,1- ثنائي كيتون في (10ml) إيثانول مطلق وقد أضيف (3-1) قطرة من حامض الهيدروكلوريك المركز الى المزيج كمحفز، وتم تصعيد مزيج التفاعل لمدة 3 ساعات ثم برد وسكب على مجروش الثلج، فصل الراسب بالترشيح وجمع وأعيدت بلورته باستعمال الداوكسان، الجدول (1) يوضح الثوابت الفيزيائية والنسب المئوية للمركبات المحضرة (L4-L6).

5.2.2 الطريقة العامة لتحضير قواعد مانخ (L7-L9)

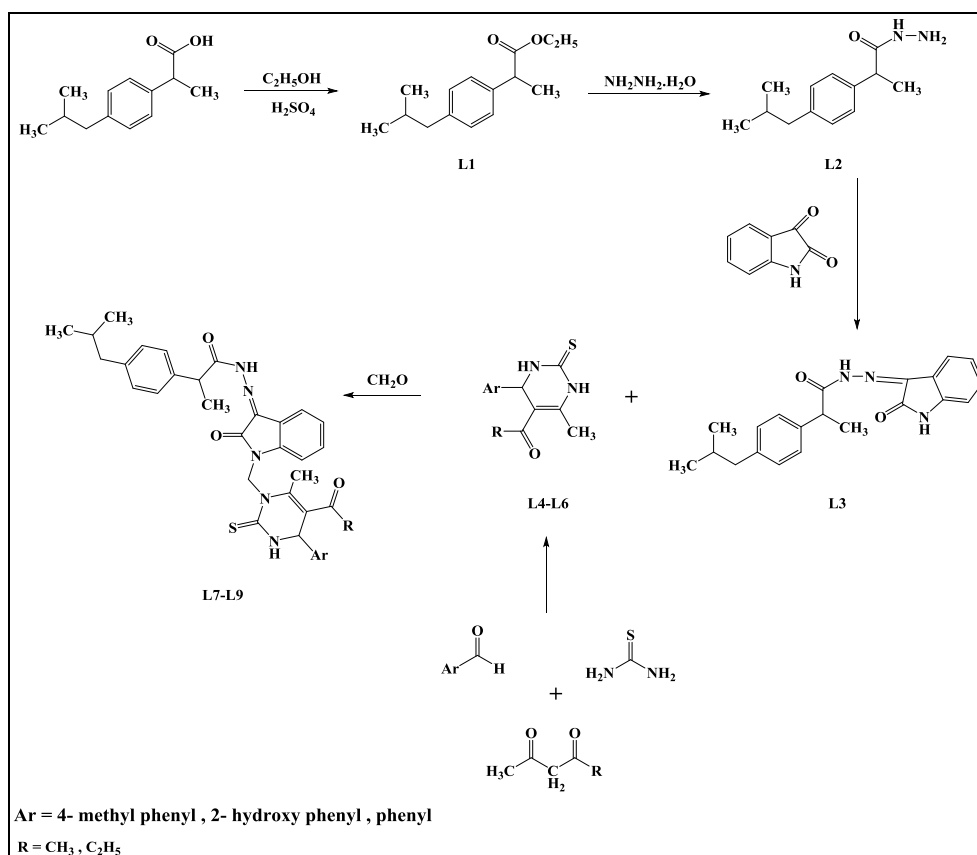
لقد استخدمت الطريقة الواردة في المصدر [18] لتحضير هذا النوع من المركبات، وذلك بإذابة المركب L3 (0.001mol , 0.349g) في (ml) 20 مزيج من الإيثانول والداي أوكسان بنسبة (1:2) وأضيف اليه (3ml) فورمالدهايد تدريجياً بشكل قطرات مع التحريك المستمر لمدة نصف ساعة ثم أضيف إليه مشتق بجنيلى (0.002mol) المذاب في الإيثانول وحرك المزيج في درجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة، وتم التخلص من الزيادة من المذيب باستعمال جهاز المبخر الدوار بعد ذلك رشح تحت الضغط المخلخل والحصول على راسب، وأعيدت بلورته بالإيثانول المطلق، والجدول (3) يوضح الثوابت الفيزيائية والنسب المئوية للمركبات المحضرة (L7-L9).

المائي (85%) (0.06mol , 5ml) بوجود الإيثانول المطلق وتم تصعيد التفاعل لفترة زمنية تراوحت بين (24-30) ساعة ومن ثم تم تبخير المذيب عن طريق تركيز المحلول، يرد المحلول وبعد ذلك جمع الراسب وأعيدت بلورته من الإيثانول المطلق ليعطي راسب ذو لون أبيض ذو الصيغة الجزيئية $C_{13}H_{20}N_2O$ ودرجة انصهاره $220.32^{\circ}C$ وينسبة ناتج % 80 والوزن الجزيئي له 220.32.

3.2.2 تحضير (L3) [16] (2- أوكسو -2,1- ثنائي هيدرو-إندول -3- يليدين هيدرازيد)

تم إذابة (0.001 mol , 0.22g) من هيدرازيد الآيبوبروفين في (20 ml) من الإيثانول المطلق مع التسخين ثم أضيف إليه وبالتدرج محلول كحولي ساخن للإيساتين (0.001 mol , 0.147g) في (10ml) من الإيثانول المطلق مع بعض قطرات من حامض الخليك الثلجي كمحفز، صُعد مزيج التفاعل لمدة (4-6) ساعات ثم بُرد وتُركَ لاكتمال الترسيب، رُشِحَ وأعيدت بلورته باستعمال مزيج من الإيثانول والدايوكسان بنسبة (1:2) ليعطي راسب ذو لون أصفر ذو الصيغة الجزيئية $C_{21}H_{23}N_3O_2$ ودرجة انصهاره $180-182^{\circ}C$ وينسبة ناتج % 90 والوزن الجزيئي له 349.4.

4.2.2 الطريقة العامة لتحضير معوضات 3,4- ثنائي هيدرو بريميدين (2H) - ثايون [17] (L4-L6)



مخطط (1) تحضير المركبات (L1-L9)

3. النتائج والمناقشة

1.3. تشخيص أستر الأيبوبروفين (L1)

أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للأستر المحضر L1 حزمة عند 1734 cm^{-1} تعود لمط الكربونيل الإستري، بالإضافة إلى حزمة مط أصرة C-H الأليفاتية عند 2933 cm^{-1} ، وكذلك ظهرت حزمة مط C-H الأروماتية عند 3050 cm^{-1} ، وقد كانت درجة الغليان مطابقة لما هو موجود في الأدبيات [19]

2.3. تشخيص هيدرازيد الأيبوبروفين (L2)

أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة عند الترددات 1643 cm^{-1} العائدة إلى مط مجموعة الكربونيل الأمايدية للأيبوبروفين ويلاحظ أن حزم مجموعة الكربونيل قد أزيحت إلى ترددات أقل مما هي عليه في الأيبوبروفين المؤستر ويعزى ذلك إلى وجود ظاهرة الرنين في حالة الهيدرازيد التي تعمل على تقليل صفة الأصرة المزدوجة فيقل ثابت قوة الأصرة وينخفض ترددها [20]. في حين ظهرت حزم مط NH-NH_2

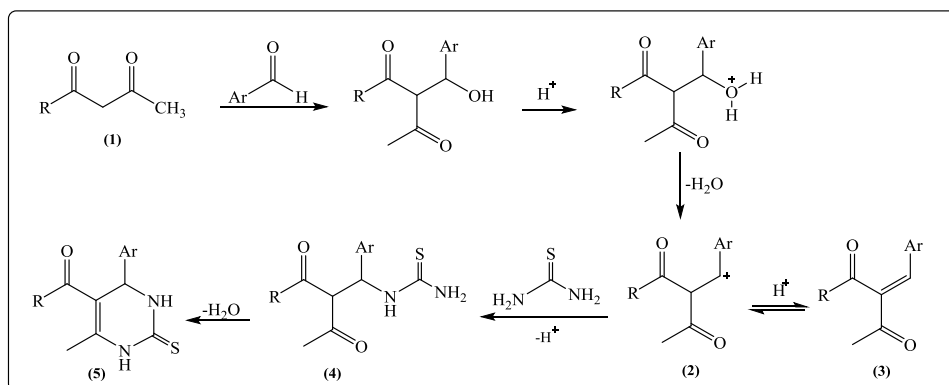
في المدى (3176-3274) سم $^{-1}$ وعلى شكل حزمين قريبين من بعضهما وكما ظهرت حزم المجاميع الأليفاتية عند 2956 cm^{-1} .

3.3. تشخيص (2- أوكسو -2،1- ثنائي هيدرو-إندول -3- يليدين هيدرازيد) (L3)

أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزم مط مجموعة كربونيل الأمايد في المدى (1653-1693) سم $^{-1}$ وحزم مط مجموعة كربونيل الأمايد الحلقي في نواة الأندول في المدى (1701-1734) سم $^{-1}$. بينما ظهرت حزم مط مجموعة N-H في المدى (3221-3321) سم $^{-1}$. أما حزم مط مجموعة رابطة الأروميتين C=N فقد ظهرت في المدى (1618-1604) سم $^{-1}$. والشكل (1) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب L3.

4.3. تشخيص معوضات 4،3- ثنائي هيدرو بريميدين (2H) - ثايون (L4-L6)

الميكانيكية المقترحة لهذا التفاعل هي على النحو الآتي [21]:



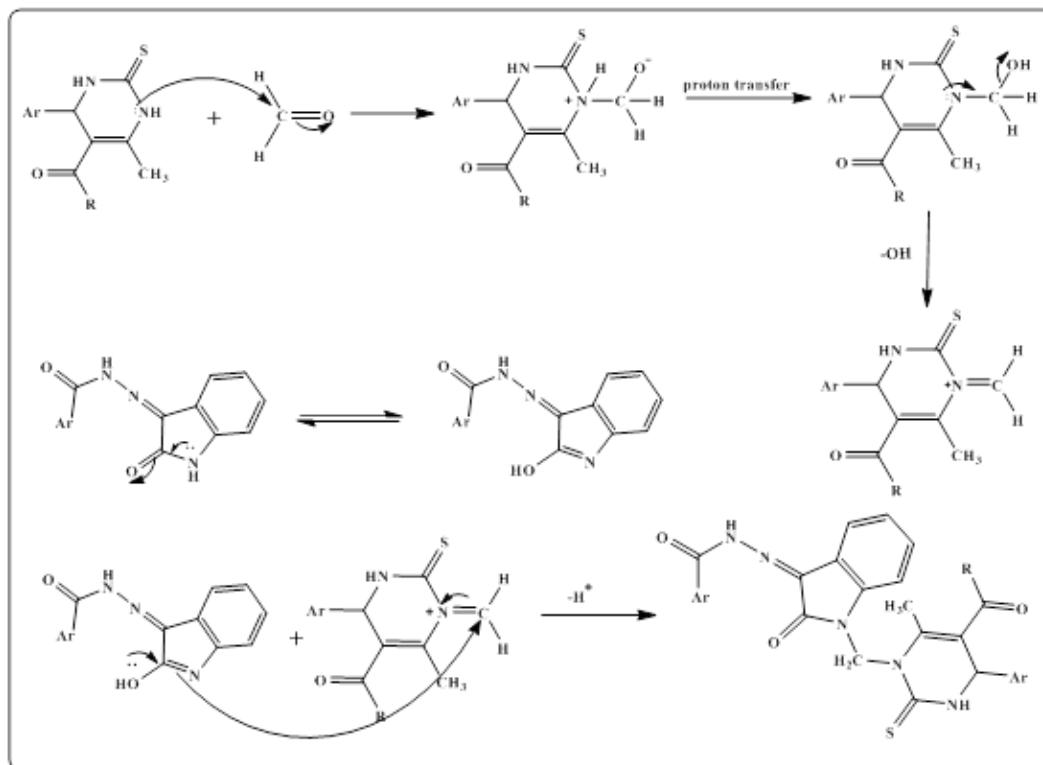
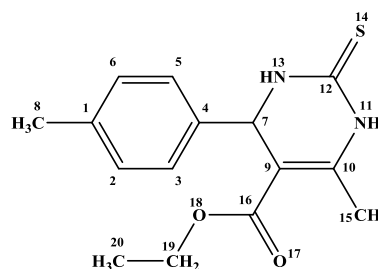
مميزة جداً عند $\delta=5.1 \text{ ppm}$ تعود إلى بروتون ذرة الكربون رقم 7، ولعل أبرز ما يثبت صحة تركيب هذا المركب هو الإشارتان المميزتان المنفردتان singlet عند $\delta=9.4, 10.1 \text{ ppm}$ (واللتان تعودان إلى بروتونات مجموعتي NH في المركب، فضلاً عن ظهور بروتونات الحلقة الأروماتية بشكل إشارة واحدة مزدوجة - مزدوجة doublet عند المدى $\delta=6.8-7.1 \text{ ppm}$) مكافئة لأربعة بروتونات، وذلك بسبب التعويض في الموقع بارا بالنسبة للحلقة، أما نتائج طيف الرنين النووي المغناطيسي $^{13}\text{C-NMR}$ فقد أكدت صحة هذا التركيب، إذ أظهر الطيف خمس إشارات مميزة عند المدى (14-60ppm) δC تعود إلى ذرات الكربون ذات الأرقام 7,8,15,19,20 الأليفاتية، وكذلك أظهر أيضاً إشارة مميزة عند $\delta\text{C}=174 \text{ ppm}$ تعود إلى ذرة كربونيل الإستر رقم 16، وكذلك إشارة أخرى عند $\delta\text{C}=165 \text{ ppm}$ تعود إلى ذرة كربون الثايون رقم 12، أما باقي الإشارات عند المدى (101-159ppm) δC فهي تعود إلى ذرات الكربون الأروماتية وذرتي الكربون رقم 9 و10 على التوالي، والشكلان (3) و(4) يوضحان طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب L6.

أظهرت أطراف الأشعة تحت الحمراء حزم مط مجموعة الكربونيل في المدى (1660-1692) سم $^{-1}$. بينما ظهرت حزم مط مجموعة N-H في المدى (3340-3360) سم $^{-1}$ ، بالإضافة إلى حزم مط أصرة C-H الأليفاتية في المدى (2875-2930) سم $^{-1}$ ، وكذلك ظهرت حزم مط C-H الأروماتية في المدى (3070-3095) سم $^{-1}$ ، في حين ظهرت حزم مط أصرة C=C الأروماتية في المدى (1510-1590) سم $^{-1}$ ، وفي الجانب الآخر من الطيف ظهرت حزمة مط أصرة C-N في المدى (1285-1355) سم $^{-1}$ والشكل (2) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب L6. والجدول (2) يوضح أهم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (L4-L6).

وأظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب L6 إشارة ثلاثية عند $\delta=1.1 \text{ ppm}$ تعود إلى بروتونات ذرة الكربون الأليفاتية رقم 20 في حين ظهرت إشارة منفردة عند $\delta=2.2 \text{ ppm}$ تعود إلى بروتونات ذرة الكربون رقم 15، وأظهر الطيف إشارة مميزة منفردة عند $\delta=3.6 \text{ ppm}$ تعود إلى بروتونات ذرة الكربون رقم 8 وكذلك إشارة رباعية quartet عند $\delta=3.8 \text{ ppm}$ تعود إلى بروتونات ذرة الكربون رقم 19، في حين ظهرت إشارة منفردة singlet

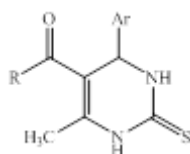
5.3 تشخيص قواعد مانخ (L7-L9)

حضرت قواعد مانخ (L7-L9) بمفاعلة المركب L3 مع مشتق بجنيلي بوجود الفورمالديهايد وباستخدام مزيج من الإيثانول والدايوكسان، وهو مذيب، وجرت التفاعلات الكيميائية وفق الميكانيكية المقترحة [22] أدناه، وذلك من خلال تفاعل الإضافة النيوكليوفيلية .



الهيدرازون والتي تسهم كثيراً في إثبات التركيب. أما الإشارة المميزة الأخرى التي تؤكد ظهور نواة بجنيلي فهي الإشارة المنفردة singlet عند $\delta=2.3\text{ppm}$ والتي تعود إلى البروتونات المرتبطة بذرة الكربون رقم 39 في مشتق بجنيلي، ومن جهة أخرى فقد ظهرت إشارة ثنائية عند $\delta=2.4\text{ppm}$ تعود إلى بروتونات ذرة الكربون رقم 12 في نواة الأيبوبروفين وكذلك إشارة رباعية quartet عند 3.9ppm ($\delta=$ تعود إلى البروتون المرتبط بذرة الكربون رقم 11 في حين ظهرت إشارة رباعية quartet عند 4ppm ($\delta=$ تعود إلى البروتونات المرتبطة بذرة الكربون رقم 43. ولعل الإشارة الأكثر أهمية هي الإشارة عند 5.2ppm ($\delta=$ والتي تعود إلى البروتون المرتبط بذرة الكربون رقم 33 في نواة مشتق بجنيلي. أما إشارات البروتونات الأروماتية فقد ظهرت عند المدى $6.9-7.6\text{ppm}$ ($\delta=$ كإشارات متعددة مندمجة. ومن أهم النتائج التي تؤكد إندماج الهيدرازون مع مشتق بجنيلي هو ظهور إشارتان منفردتان عند 9.6ppm و 10.3ppm ($\delta=$ واللذان تعودان إلى بروتونات مجموعتي NH والمرفقتان 15 و 34 في المركب والشكل (6) يوضح طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب L7.

أظهرت أطياف الأشعة تحت الحمراء حزم مط مجموعة كاربونيل الأمايد في المدى (1689-1693) سم⁻¹ وحزم مط مجموعة كاربونيل الأمايد الحلقي في حلقة الأندول في المدى (1678-1714) سم⁻¹. بينما ظهرت حزم مط مجموعة N-H في المدى (3325-3523) سم⁻¹. أما حزم مط مجموعة رابطة الأروميتين C=N فقد ظهرت في المدى (1614-1630) سم⁻¹ في حين ظهرت حزمة مط مجموعة الميثيلين (CH₂) في المدى (2955asym - 2866sym) سم⁻¹ والشكل (5) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب L7، والجدول (4) يوضح أهم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (L7-L9). كما أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي ¹H-NMR للمركب L7 إشارة ثنائية عند $\delta=0.8\text{ppm}$ تعود إلى البروتونات الستة المرتبطة بذرات كاربون مجموعتي الميثيل 9 و 10 في حين ظهرت إشارة ثلاثية عند $\delta=1.1\text{ppm}$ تعود إلى بروتونات مجموعة الميثيل رقم 44. كما ظهرت إشارة مميزة لمركب الأيبوبروفين متعددة multiplate عند $\delta=1.8\text{ppm}$ تعود إلى البروتون المرتبط بذرة الكربون رقم 8، ولعل الإشارة الأكثر أهمية كانت هي الإشارة المنفردة singlet عند $\delta=1.4\text{ppm}$ والعائدة إلى بروتونات مجموعة CH₂ في الفورمالديهايد والتي تربط مركب بجنيلي مع

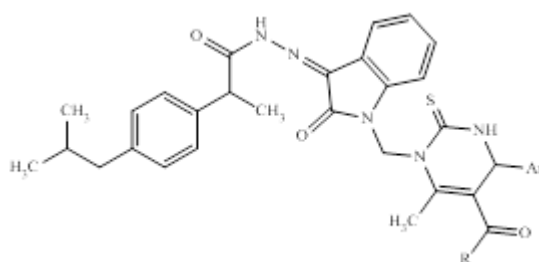


جدول (1) الثوابت الفيزيائية والنسب المئوية للمركبات المحضرة (L4-L6)

Comp.No.	Ar	R	Colour	M.P, C°	Yield %
L4		OC ₂ H ₅	White	208-210	60
L5		CH ₃	Brown	250-252	68
L6		CH ₃	Light brown	216-218	75

جدول (2) أهم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (L4-L6)

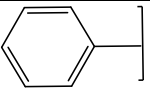
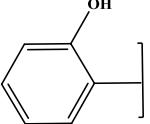
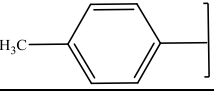
Comp. No.	Ar	R	IR ν cm ⁻¹ (KBr)					
			NH	=C-H Arom.	C-H Aliph.	C=O	C=C	C-N
L4		OC ₂ H ₅	3350	3088	2875	1669	1590	1344
L5		CH ₃	3340	3070	2907	1660	1560	1355
L6		CH ₃	3380	3062	2895	1671	1541	5291

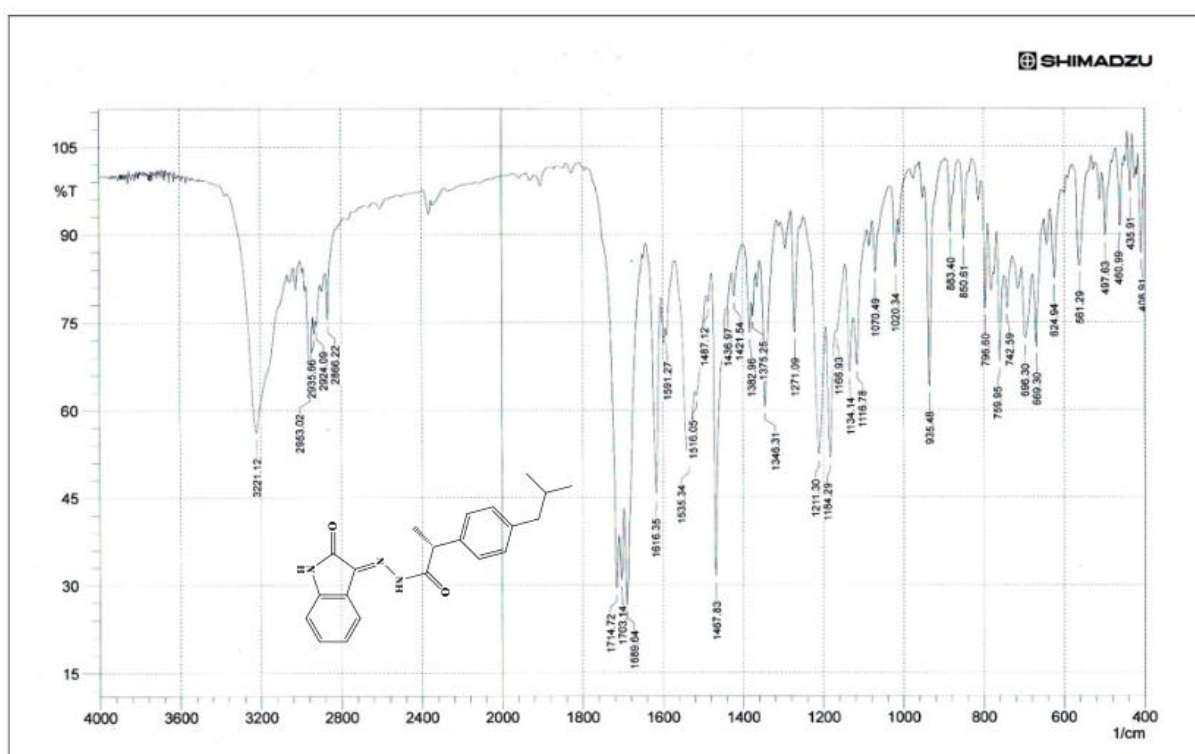


جدول (3) الثوابت الفيزيائية والنسب المئوية للمركبات المحضرة (L7-L9)

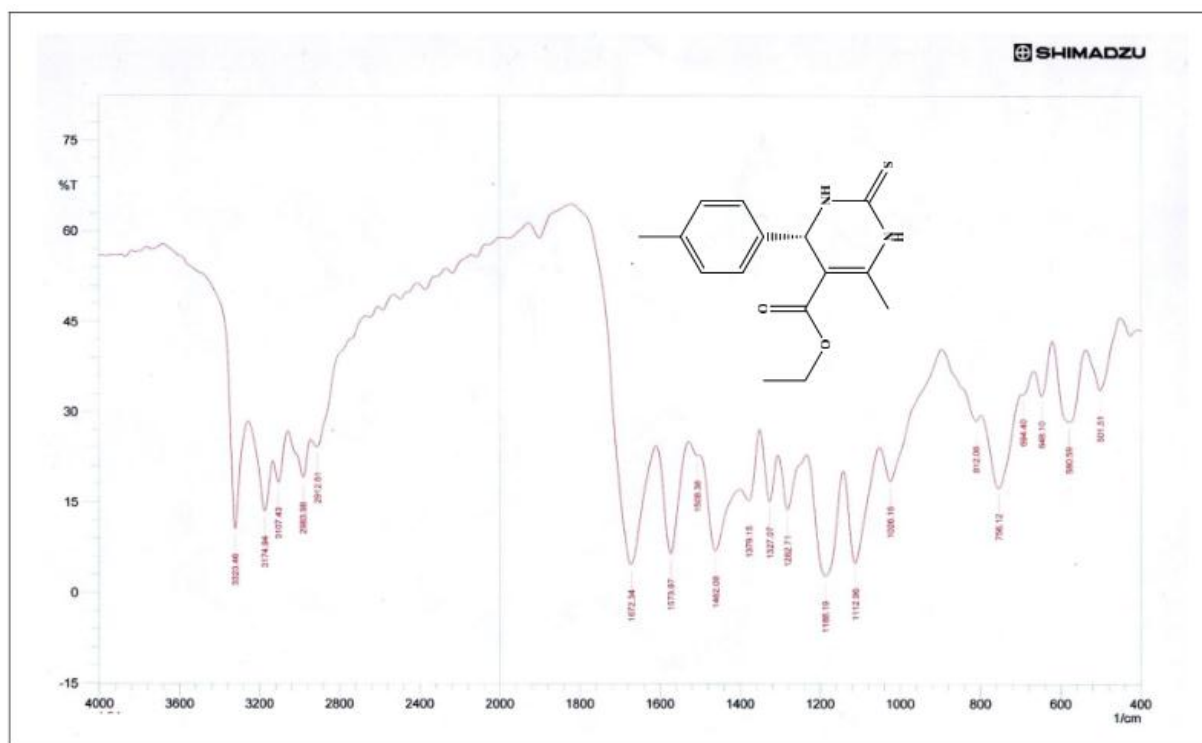
Comp.No.	Ar	R	Colour	M.P, C°	Yield%
L7		OC ₂ H ₅	Light Yellow	142-144	75
L8		CH ₃	Yellow	134-136	70
L9		CH ₃	Light brown	155-157	65

جدول (4) أهم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (L7-L9)

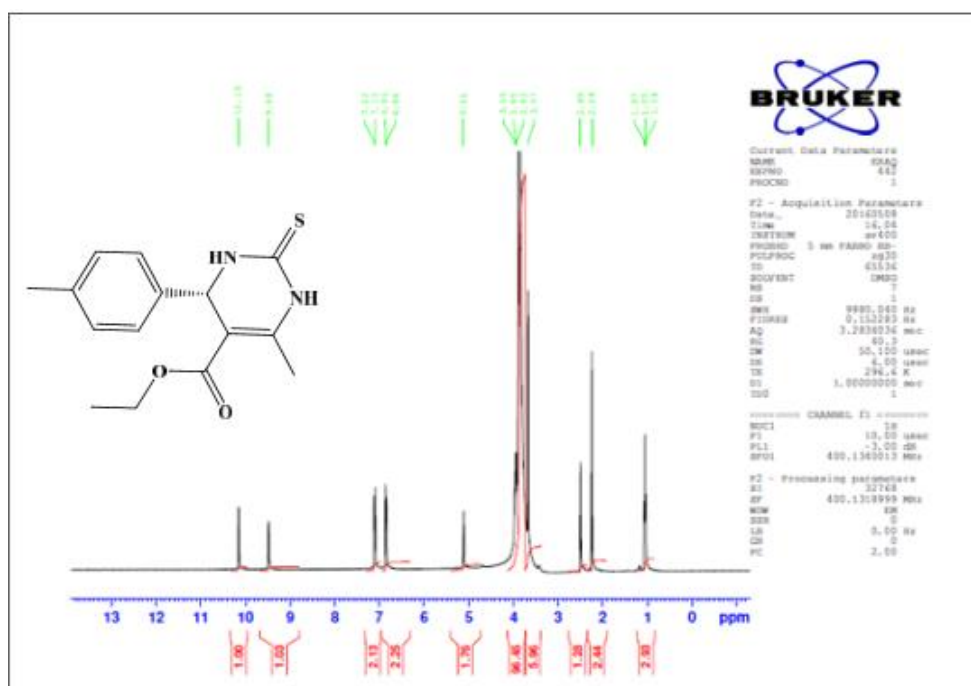
Comp. No.	Ar	R	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				
			C=N	C=O Cyclic	C=O	CH ₂ Asym, Sym	Others
L7		OC ₂ H ₅	1614	1714	1693	2955 2866	3523N-H 1301C-N
L8		CH ₃	1630	1689	1670	2920 2870	3460 O-H 3325 N-H
L9		CH ₃	1625	1699	1675	2910 2880	3360N-H



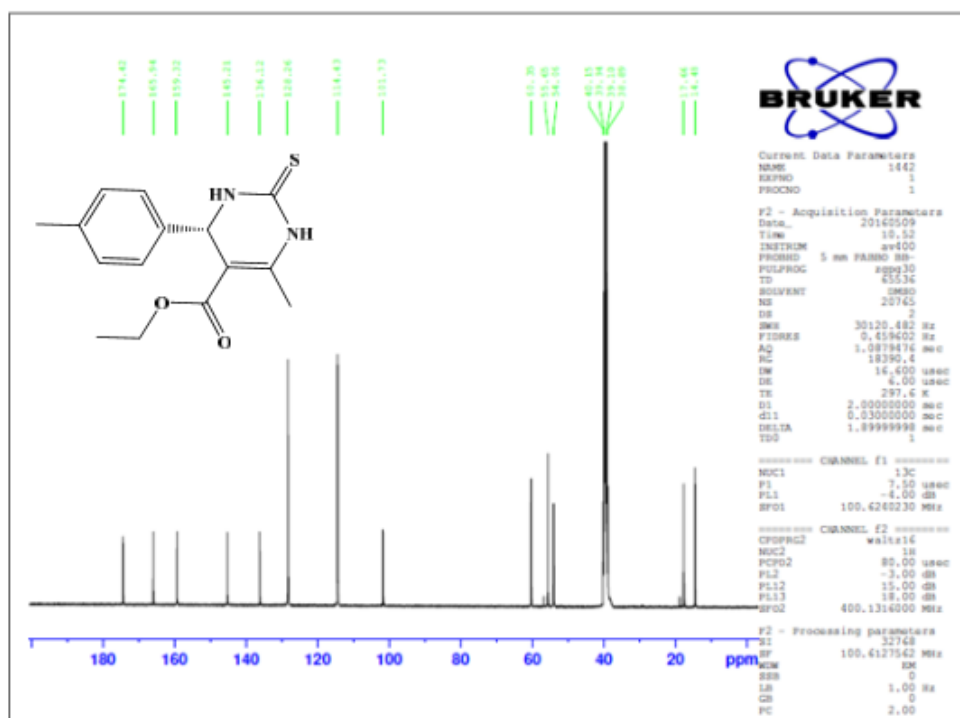
شكل (1) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب L3



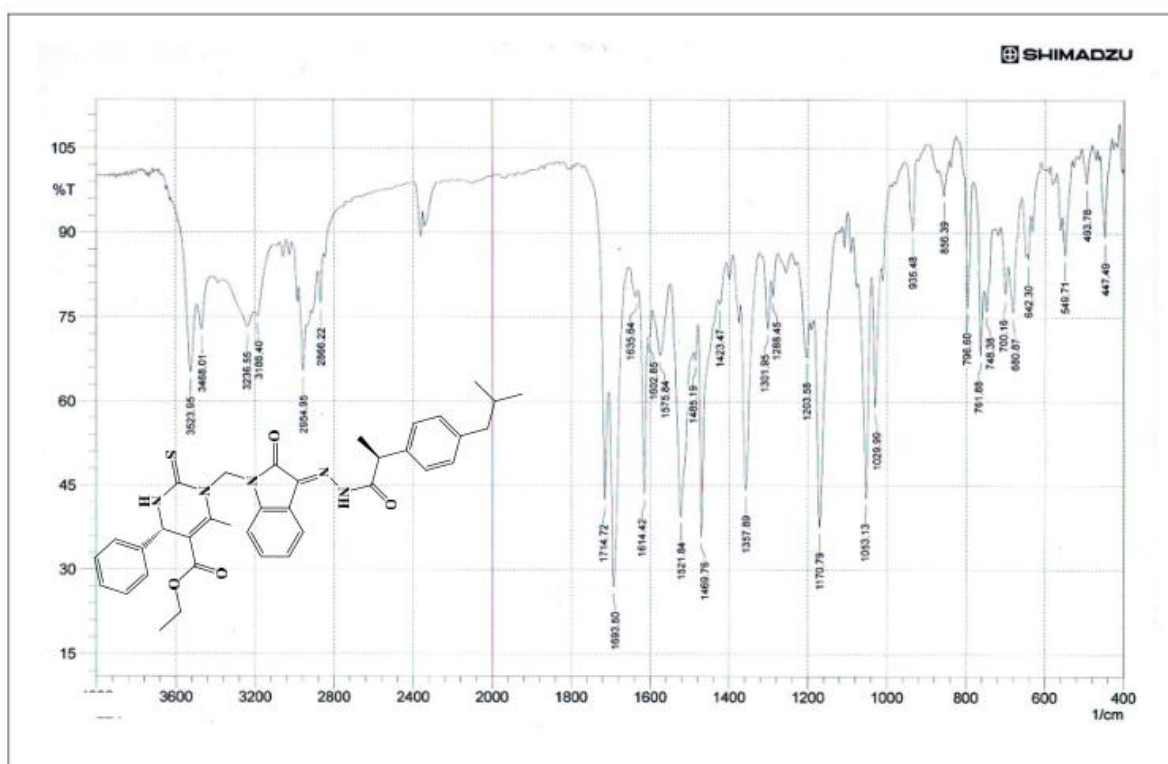
شكل (2) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب L6



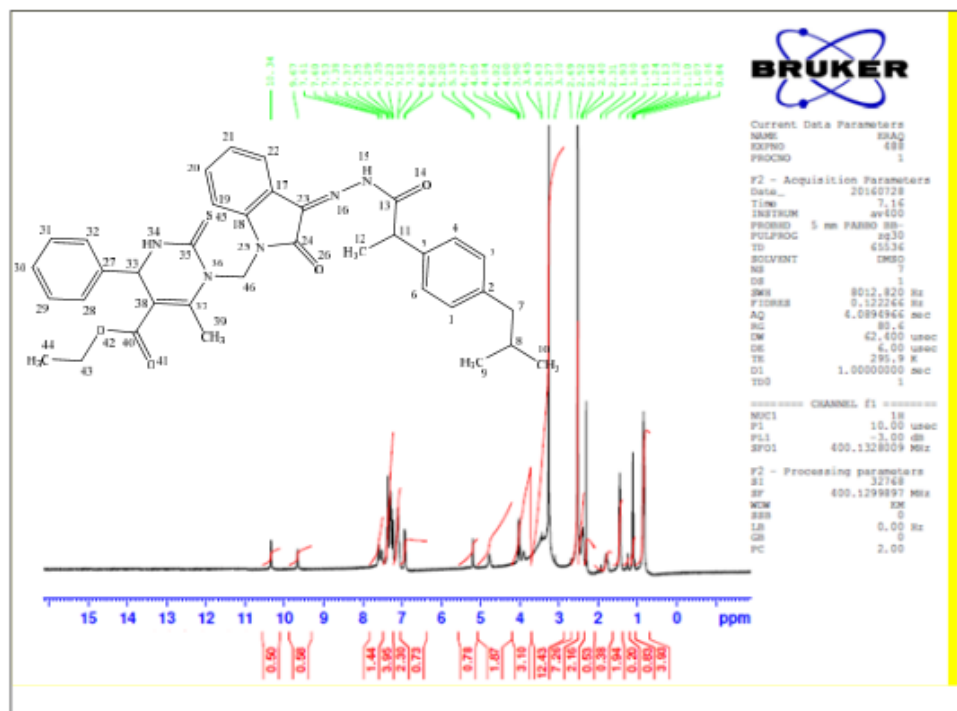
شكل (3) طيف الرنين النووي المغناطيسي ¹H-NMR للمركب L6



شكل (4) طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{13}C -NMR للمركب L6



شكل (5) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب L7



شكل (6) طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمركب L7

المصادر

- [14] A.I. Vogel, "Text book of practical organic chemistry" 3rd Ed. Longman group Ltd. London, (1974).288
- [15] M. Amir, S. Kumar, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 338 (2005) 24-31.
- [16] T.R. Belliotti, C.R. Xostlan, J.B. Kramer, J.C. Sircar, US. patent 4,981,865. (1991); *Chem Abstr* (1991), 114,206798x.
- [17] M.S.Holden, R.D. Crouch, "The Microscale Laboratory", *J.chem.Ed.*78 (8) (2011) 1104.
- [18] K. Chakkaravarthi, K. Gokulakrishnan, T. Suman, D. Tamilvendan, *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(1) (2014) 492-495.
- [19] S.N. Kulkarni, N. K. Bhamare, V. H. Kamath. "a new synthesis of ibuprofen", *Indian Journal of chemistry*, 28(11) (1989) 953-955.
- [20] R.M. Silverstin, G.C. Bassler and T.C. Morril, "Spectrometric identification of organic compounds", 5th edn. Wiley, New York, (1991) 143-147
- [21] F. Sweet and J. D. Fissekis, "Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction", *J. Am. Chem. Soc.* 95 (26) (1973) 8741-8749.
- [22] Xiong-Li Liu, Xiao-Mei Zhang and Wei-Cheng Yuan, "A simple and eco-friendly method for the aminomethylation of 3-substituted oxindoles via three-component Mannich reaction in aqueous media", *Tetrahedron letters*, 52(8) (2011) 903-906.
- [1] A. Toma, D. Hapău, M. Naghi, L. Vlase, C. Mogoșan and V. Zaharia, *Stud. Univ. Babeș-Bolyai Ser. Chem.*, 2 (2013) 93-104.
- [2] S. Bala, N. Sharma, A. Kajal, S. Kamboj and V. Saini, *Int. J. Med. Chem.* 2014 Mar 4. Doi: 10.1155/2014/761030.
- [3] O. Bekircan and H. Bektas, *Molecules* 13 (2008) 2126-2135.
- [4] P. Karegoudar, M.S. Karthikeyan, D.J. Prasad and M. Mahalinga, B.S. Holla, N.S. Kumari, , *Eur. J. Med. Chem.*, 43 (2008) 261-267.
- [5] B.S. Holla, B. Veerendra, M.K. Shivananda and B. Poojary, *Eur. J. Med. Chem.*, 38 (2003) 759-767.
- [6] S.N. Thore, S.V. Gupta and K.G. Baheti, *J. Saudi Chem. Soc.*20 (2016) S46-S52
- [7] F. Lopes, R. Capela, J.O. Goncaves, P.N. Horton, M.B. Hursthouse, J. Iley, C.M. Casimiro, J. Bom, R. Moreire, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7663-7666.
- [8] D. Sriram, T.R. Bal and P. Yogeesswari, *Med. Chem. Res.* 14 (2005) 11-28.
- [9] T. F. Cummings and J.R. Shelton, *J. Org. Chem.*, 25(3) (1960) 419-423.
- [10] C.O. Kappe, J. Zhu and H. Bienaymé (eds.): *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, (2005) , 95-120
- [11] C.O. Kappe, *Tetrahedron* 49 (32) (1993) 6937-6963.
- [12] C.O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (12) (2000) 1043-1052.
- [13] A.D. Shutalev, E.A. Kishko, N. Sinova, A.Y. Kuznetsov, *Molecules*, 3 (3) (1998)100-106.

Synthesis and characterization of novel Mannich's bases incorporated with Ibuprofen an Biginelli Derivatives

Layth W. Abdullah¹, Hanaa K.Saleh², Mustafa R. Aeyyd³

¹ pharmacy college , Tikrit University , Tikrit , Iraq

² Chemistry Dept, Science College, Tikrit University , Tikrit , Iraq

³ Chemistry Dept, Education College, Kirkuk University , Kirkuk , Iraq

masterlavth@yahoo.com , mustfaa70@yahoo.com

Abstract

In this work, a series of novel Mannich's bases incorporated with Ibuprofen core and Biginelli derivatives have been reported. The synthesis process was dependent on linking Ibuprofen hydrazone with Isatin to Biginelli derivatives via methylene group of formaldehyde. The new compounds have been characterized using FT-IR spectroscopy, ¹H-NMR spectroscopy and the physical properties.

Keywords: Ibuprofen, Biginelli Reaction, Mannich's bases