

تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من الليوفلوكساسين

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

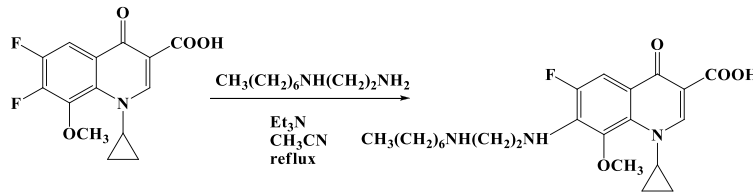
الملخص

تم في هذا البحث تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة خماسية الحلقة مثل الاوكسادايازول والايמידازول والثيايازولدين والتترازول والازتدين-2-اون. حضر الهيدازيد (1) من تفاعل الليوفلوكساسين مع الهيدرازين المائي، كما تم تحضير الهيدرازونات (9-2) من تفاعل الهيدرازيد (1) مع عدد من الاديبيدات، كما حضرت مشتقات 3-استيل -4,3,1-اوكسادايازول (17-10) من تفاعل الهيدرازونات مع انهدريد الخليك. تفاعل الهيدرازونات (9-2) مع الكلايسن أعطت مشتقات 5-اوكسو-2-أريل ايמידازولدين (25-18) بينما تفاعل الهيدرازونات مع حامض الثايوكلايكوليك أعطت مشتقات 4-اوكسو-2-أريل ثايازولدين (33-26)، وحضرت مشتقات التترازول (41-34) من تفاعل الهيدرازونات (9-2) مع ازيد الصوديوم في THF وحضرت مشتقات الازتدين (42-49) من تفاعل الهيدرازونات (9-2) مع كلورو اسيتيل كلورايد في ثنائي مثيل فورمايد بوجود ثلاثي اثيل امين شخصت هذه المركبات بالطرق الفيزيائية والطيفية.

المقدمة

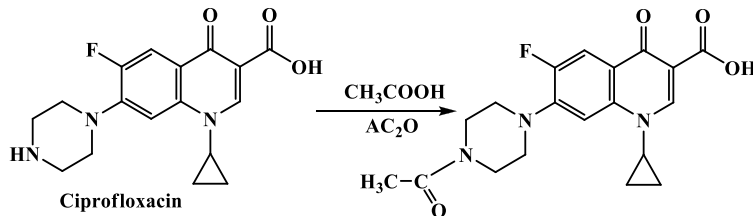
قام مجموعة من الباحثين⁽²⁾ بتحضير مشتقات جديدة للمركبات موكسيفلوكساسين Moxifloxacin وكاتفلوكساسين Gatifloxacin ووجدوا ان لها فعالية ضد مرض التدرن بالإضافة الى انها اكثر نفاذية الى الخلية من المركبات الام كما في المعادلة التالية.

تعد مشتقات فلوروكوينولونات من المركبات الفعالة بايولوجيا⁽¹⁾ إذ لجأ العديد من الباحثين الى تحضيرها وذلك لتحسين وزيادة الفعالية الدوائية لها من جانب او زيادة سعة الطيف البكتيري والنفاذية أو للتقليل من الآثار الجانبية غير المرغوب بها .



Salmonella typhi Para-A, Salmonella typhi Para-B وذلك من خلال استبدال ذرة الهيدروجين في حلقة البييرازين (piperazine) بمجموعة اسيل (Acetyl group) ولاحظوا انها تمتلك فعالية ضد هذه البكتيريا كما في المعادلة التالية.

كما درس الباحث Rabbani⁽³⁾ وجماعته الفعالية البايولوجية لبعض مشتقات السيروفلوكساسين (Ciprofloxacin) ضد بعض انواع الفطريات و البكتيريا مثل *E.coli, Pseudomonas spp, Klebsiella pneumoniae, Salmonella spp, Salmonella*



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

وأظهرت الدراسات إن المركبات الخماسية والرباعية الحلقة غير المتجانسة ومنها مشتقات الاوكسادايازول والايמידازول والثيايازولدين والتترازول والازتدين بان لها أهمية كبيرة بسبب استخدامها في المجال الطبي بوصفها مواد علاجه⁽⁴⁾ كذلك استخدمت في المجال الصناعي⁽⁵⁾ والمجال الزراعي كمبيدات⁽⁶⁾. 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⁽⁷⁾

يجفف وتعاد بلورته باستخدام الايثانول. بعض الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية موضحة في جدول رقم (6) و (7) .

تحضير 9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبرازين-1-يل)-7- اوكسو-ن-(4-اوكسو-2-اريل ثايازولدين-3-يل)-7,3- ثنائي هيدرو- 2H- [4,1] اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-6-كاربوكسامايد. (26-33) (12)

يصعد مع التحريك مزيج من (0.001 مول) من احد الهيدرازونات (2-9) و (0.002 مول، 0.2 غم) من حامض الثايوكلايكوليك في (25 مل) من البنزين الجاف لمدة (24 ساعة). يبخر المذيب تحت الضغط المخلخل ويعادل الناتج بمحلول مشبع من بيكاربونات الصوديوم ، يفصل الراسب بالترشيح ويغسل بالماء ثم يجفف وتعاد بلورته باستخدام الايثانول. بعض الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية موضحة في جدول رقم (8) و (9).

تحضير 9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبرازين-1-يل)-7- اوكسو-N-(5-اريل-1H-تيترازول-1-يل)-7,3- ثنائي هيدرو- 2H- [4,1] اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-6-كاربوكسامايد. (34-41) (13)

يذاب (0.001 مول) من احد الهيدرازونات (2-9) في (10 مل) رباعي هيدرو فيوران (T.H.F) ثم يضاف الى (0.001 مول، 0.065 غم) من ازيد الصوديوم (NaN₃) مذاب مسبقا في (10 مل) من رباعي هيدرو فيوران (T.H.F) مع التحريك ثم يصعد المزيج لمدة (24 ساعة). يبرد المحلول ويفصل الراسب المتكون بالترشيح ويغسل بالماء ثم يجفف وتعاد بلورته باستخدام الايثانول. بعض الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية مبينة في الجداول (10) و (11).

تحضير N-(3-كلورو-2-اوكسو-4-اريل ازيديدين-1-يل)-9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبرازين-1-يل)-7-اوكسو-7,3- ثنائي هيدرو- 2H- [4,1] اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-6-كاربوكسامايد. (42-49) (14)

يحرك محلول بارد من (0.002 مول) من أحد الهيدرازونات (2-9) و (0.01 مول، 1غم) من ثلاثي اثيل امين (TEA) الذائبة في (20 مل) من ثنائي مثيل فورمايد ثم يضاف مع التحريك والتبريد (0.01 مول، 1.13غم) من كلورو اسيتيل كلوريد تدريجيا وعلى شكل قطرات لمدة (10 دقائق، ويستمر التحريك والتبريد لمدة (3 ساعات بعدها يصعد مزيج التفاعل لمدة (12 ساعة، وناتج التفاعل يركز ويبرد ثم يضاف إلى ثلج مجروش للحصول على الراسب الذي تعاد بلورته من الايثانول المطلق. علما أن بعض الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية مبينة في الجداول (12).

النتائج والمناقشة

في هذه الدراسة تم استخدام عقار الليفوفلوكساسين 9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبرازين-1-يل)-7-اوكسو-7,3- ثنائي هيدرو- 2H- [4,1] اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-6-

وباستخدام قرص (KBr). تم قياس طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (¹H-NMR) وطيف للكربون (¹³C-NMR) باستخدام 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 الليفوفلوكساسين فقد جلبت من الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية في الموصل.

تحضير 9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبرازين-1-يل)-7- اوكسو- 7,3- ثنائي هيدرو- 2H- [4,1] اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-6-كاربوهيدرازيد (1) (8)

يمزج (5.5 مول، 20 غم) من الليفوفلوكساسين (Levofloxacin) مع (34 مول، 20غم) 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 (207-205) °م والمنشورة (204- 206) °م. (9) بعض المعلومات الطيفية موضحة بالجدول (1).

تحضير الهيدرازونات (2-9) (10)

يذاب بالتسخين (0.01 مول ، 3.75 غم) من الهيدرازيد (1) في (30 مل) من الايثانول المطلق ثم يضاف إليه بالتدريج محلول كحولي ساخن لأحد معوضات البنزالديهيد (0.01 مول) في (15 مل) من الايثانول المطلق ، يصعد المزيج لمدة (8 ساعات ثم يبرد وتصل المادة المترسبة بالترشيح ، وتعاد بلورته باستخدام الايثانول. بعض الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية موضحة في جدول رقم (2).

تحضير 6- [4-اسيتيل-5-اريل-5,4- ثنائي هيدرو-4,3,1-اوكسادايازول-2-يل] 9- فلورو-3-مثيل-10- (4-مثيل بيبرازين-1-يل) 3-2- ثنائي هيدرو H7- [4,1] اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-7-اون (10-17) (9)

يصعد مزيج من (0.001 مول) من احد الهيدرازونات (2-9) في (10 مل) من انهيدريد الخليك لمدة ساعة واحدة. يبرد المزيج ثم يضاف إلى الثلج المجروش ويحرك مغناطيسياً إلى إن تتحول المادة الزيتية إلى مادة صلبة. تفصل المادة الصلبة بالترشيح وتعاد بلورتها باستخدام الأسيتون. بعض الثوابت الفيزيائية والخواص الطيفية موضحة في جدول رقم (4).

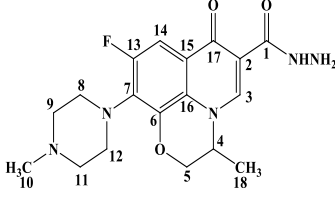
تحضير 9- فلورو-3-مثيل-10- (4- مثيل بيبرازين-1-يل)-7- اوكسو-ن-(5-اوكسو-2-اريل ايميدازولدين-1-يل)-7,3- ثنائي هيدرو- 2H- [4,1] اوكسازينو [ij-4,3,2] كوينولين-6-كاربوكسامايد. (18-25) (11)

يصعد مع التحريك مزيج من (0.001 مول) من احد الهيدرازونات (2-9) و (0.001 مول، 0.75 غم) من الكلايسين في (25 مل) من الدايبوكسان لمدة (12 ساعة. يبرد المزيج ويفصل الراسب بالترشيح ،

الآصرة، وينخفض ترددها. ولوحظت حزمة مط ثنائية عائدة لمجموعة (NH₂) عند (3312 و 3392) سم⁻¹ وحزم مط (C-H) أليفاتي عند (2935 سم⁻¹) وحزمة عند (795) سم⁻¹ تعزى إلى مط أصرة (C-F). وحزم عند الترددات (1528-1448) سم⁻¹ تعود إلى مط الآصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية. فضلاً عن ظهور 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. وهذه النتائج هي مطابقه لما نشر في الادبيات (15,16). كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) و (¹³C-NMR) للمركب (1) الإزاحات الكيميائية الموضحة في الجدول (17) (1). والشكل (1، 2، 3) طيف ال (I.R.) و طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) و (¹³C-NMR) للمركب رقم (1) على التوالي.

حامض كاربوكسيلي ، بوصفه نواة لتحضير العديد من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي قد يكون لها أهمية بايولوجية مستقبلاً. تعد مركبات الهيدرازيد من المركبات ذات الفعالية البيولوجية وتستخدم بوصفها مادة أولية لتحضير مشتقات عديدة ذات أهمية كبيرة وذلك بتحويلها إلى مركبات حلقية خماسية غير متجانسة. تم تحضير الهيدرازيد من تفاعل الحامض (الليفولوكساسين) مع الهيدرازين المائي وكما موضح في المخطط العام للتفاعلات. تم تشخيص الهيدرازيد (1) بالطرائق الطيفية. إذ اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R.) 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 الكاربونيل هذه هي اوطأ من قيم ترددات امتصاص مجموعة الكاربونيل في مركب الليفولوكساسين والتي كانت عند التردد (1731) سم⁻¹ ويعزى ذلك إلى وجود ظاهرة الرنين في حالة الهيدرازيد التي تعمل على تقليل صفة الآصرة المزدوجة (C=O)، فيقل ثابت قوة

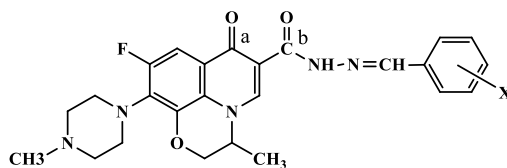
الجدول (1): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) و (¹³C-NMR) للمركب (1)

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)

وحضرت مركبات الهيدرازونات (2-9) من تكاثف الهيدرازيد (1) مع عدد من معوضات البنزالدهيد ، وتعد الهيدرازونات ذات أهمية كبيرة في التحضير العضوي مثل تحضير الاوكسادايازولات والثيازولدين 4-اون . شخضت مركبات الهيدرازونات بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء (I.R.) كما في الجدول (2) حيث ظهرت فيه قيم حزم الامتصاص للمجاميع الأساسية في هذه المركبات حيث ظهرت حزم مميزة عند مدى الترددات (1598-1573) سم⁻¹ تعود إلى مط المجموعة (C=N)، وحزم عند الترددات (1571-1526) سم⁻¹ تعود إلى مط الآصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية وحزم في مجال الترددات (1651-1659) سم⁻¹ تعزى إلى مط مجموعة الكاربونيل

(a)(C=O) الكيتونية، وحزم في مجال الترددات (1618-1608) سم⁻¹ تعزى إلى مط مجموعة الكاربونيل (b)(C=O) الهيدرازونية ، فضلاً عن الحزم العائدة لمط الآصرة (N-H) في مدى الترددات (3314-3234) سم⁻¹. وحزم في المدى (3496) سم⁻¹ تعود إلى مط الآصرة (O-H) للمركب (3) كما ظهرت حزم المط المتناظر لمجموعة (C-O-C) عند الترددات (1051-1046) سم⁻¹ وغير المتناظر عند الترددات (1251-1234) سم⁻¹. كما ظهرت حزم عند الترددات (795-798) سم⁻¹ تعود إلى مط الآصرة (C-F) ، وحزم عند الترددات (1344-1340) سم⁻¹ و (1516-1501) سم⁻¹ تعود لتردد المط المتناظر وغير المتناظر لمجموعة (NO₂).

الجدول (2): بعض الثوابت الفيزيائية وطيف الأشعة تحت الحمراء لمركبات الهيدرازونات (2-9)



Comp No.	X	M. P. (C°)	Yield (%) Colour	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				
				C=O (a) C=O (b)	N-H C-F	C=N C=C	C-O- C sym. asym.	Others
2	H	250-251	85 Yellow	1651 1615	3308 795	1598 1571	1047 1241	-----
3	4-OH	244-245	85 Yellow	1657 1615	3234 798	1591 1528	1046 1251	3496 (O-H)
4	2-Cl	155-156	70 Yellow	1658 1618	3245 796	1574 1528	1051 1234	739 (C-Cl)
5	4-NO ₂	284-285	68 Brown	1658 1608	3242 798	1597 1526	1048 1237	1344 (sym. NO ₂) 1506 (asym.NO ₂)
6	2-NO ₂	234-235	87 Brown	1651 1618	3288 796	1598 1529	1047 1241	1340 (sym. NO ₂) 1501 (asym.NO ₂)
7	2-NH ₂	155-156	65 Yellow	1653 1618	3314 797	1573 1526	1048 1241	-----
8	4- OCH ₃	254-255	70 Yellow	1657 1618	3242 798	1577 1528	1047 1242	-----
9	3-NO ₂	260-261	76 Yellow	1659 1614	3290 797	1598 1533	1048 1238	1343 (sym. NO ₂) 1516 (asym.NO ₂)

كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR و-¹³C) والشكل 4 طيف (I.R) للمركب (2).
NMR للمركب (2) الإزاحات الكيميائية الموضحة في الجدول (3).

الجدول (3): قيم الإزاحة الكيميائية (ppm) في طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) و(¹³C-NMR) للمركب (2)

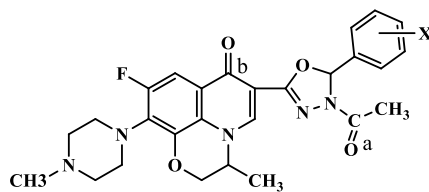
Compound structure	¹³ C-NMR spectral data (δ ppm)	¹ H-NMR spectral data (δ ppm)
<p>(2)</p>	18.4 (C18), 46.5 (C10), 50.6 (C9,C11), 54.4 (C8,C12), 55.7 (C4), 68.5 (C5), 103.7-144.8 (C2,C3,C16,C6,C7, C14, C15, C20,C21, C22,C23 ,C24, C25) 152 (C19) 162 (C13), 164.2 (C1), 174.18 (C17)	1.5 (d, 3H, C-CH ₃) 2.23 (s, 3H, N-CH ₃) 2.44-3.28 (m, 8H, piperazine-H) 4.4-4.7 (m, 3H, O- CH ₂ CH-N) 7.55-8.2 (m, 5H, Ar-H) 7.55-7.57 (m, 6H, Ar-H + N-H) 8.72 (s, 1H, F-C=CH) 8.92 (s, 1H, C=CHN)

تم تحضير هذه مركبات الاوكسادايازول من تصعيد الهيدرازونات (2-9) مع انهيدريد الخليك مدة ساعة واحدة. ويبين الجدول (4) المعلومات الطيفية (I.R.) (¹⁵) للمركبات (10-17) حيث ظهرت فيه قيم حزم الامتصاص الاساسية في هذه المركبات حيث اظهر الطيف الحزم العائدة إلى تردد مط (C=N) في مدى الترددات (1544-1521) سم⁻¹، وحزم عند الترددات (1458-1518) سم⁻¹ تعود الى مط الاصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية، كما اظهر الطيف حزم امتصاص مط مجموعة

الكاربونيل (C=O) (b) الاميدية عند المدى (1632-1608) سم⁻¹ أما حزم امتصاص مجموعة الكاربونيل (C=O) (a) الكيتونية فقد ظهرت عند الترددات (1668-1719) سم⁻¹ (14) وحزم مط مجموعة (C-O-C) المتناظر فقد ظهرت عند المدى (1055-1039) سم⁻¹، وغير المتناظر عند (1255-1232) سم⁻¹، وظهرت حزم عند الترددات (801-795) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرة (C-F)، وظهرت حزم عند التردد (1342-1329) سم⁻¹ و (1521-1513) سم⁻¹ تعود إلى مط مجموعة (NO₂) المتناظر وغير المتناظر على التوالي.

تم تحضير هذه مركبات الاوكسادايازول من تصعيد الهيدرازونات (2-9) مع انهيدريد الخليك مدة ساعة واحدة. ويبين الجدول (4) المعلومات الطيفية (I.R.) (¹⁵) للمركبات (10-17) حيث ظهرت فيه قيم حزم الامتصاص الاساسية في هذه المركبات حيث اظهر الطيف الحزم العائدة إلى تردد مط (C=N) في مدى الترددات (1544-1521) سم⁻¹، وحزم عند الترددات (1458-1518) سم⁻¹ تعود الى مط الاصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية، كما اظهر الطيف حزم امتصاص مط مجموعة

الجدول (4): بعض الثوابت الفيزيائية وطيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات (10-17)



Comp No.	X	M. P. (C°)	Yield (%) Colour	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				
				C=O (a) C=O (b)	C-F	C=N C=C	C-O-C sym. asym.	Others
10	H	165-167	65 Brown	1671 1613	801	1534 1501	1054 1232	
11	4-OH	188-189	70 Brown	1673 1608	797	1521 1458	1049 1239	3372 (O-H)
12	2-Cl	133-135	75 Brown	1687 1632	797	1541 1511	1039 1242	741 (C-Cl)
13	4-NO ₂	270-272	76 Brown	1668 1617	798	1544 1521	1044 1242	1342 NO ₂ (sym) 1514 NO ₂ (asym)
14	2-NO ₂	201-202	75 Brown	1670 1622	795	1540 1516	1039 1255	1330 NO ₂ (sym) 1513 NO ₂ (asym)
15	2-NH ₂	240-242	76 Yellow	1719 1618	800	1538 1518	1048 1238	3251 (N-H)
16	4-OCH ₃	165-167	77 Brown	1676 1611	798	1544 1515	1055 1239	
17	3-NO ₂	188-189	70 Brown	1672 1609	798	1539 1513	1053 1238	1329 NO ₂ (sym) 1521 NO ₂ (asym)

كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³C-NMR) للمركب (11) الازاحات الكيميائية الموضحة في الجدول رقم (5):

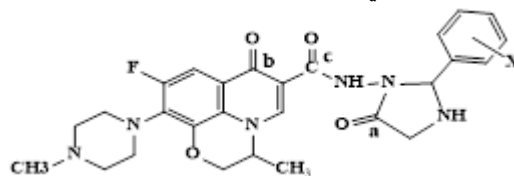
الجدول (5): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹³C-NMR) للمركب (11)

Compound structure	¹³ C-NMR spectral data (δ ppm)
	18.3 (C18), 21.6 (C27), 46.3 (C10), 50.4 (C9,C11), 54.4 (C8,C12), 55.6 (C4), 68.5 (C5), 103.6 (C19) 103.8-146.6 (C2,C3,C16,C6,C7, C14,C15,C20,C21,C22, C24, C25) 172154.6 (C1), 156.6 (C23),164.1 (C13), (C26), 174.1(C17)

عند الترددات (1519-1536) سم⁻¹ تعود الى مط الاصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية وحزماً عند التردد (3420) سم⁻¹ تعزى الى مط الاصرة (O-H) في المركب (19) ، فضلاً عن ظهور حزم عند الترددات (1034-1051) سم⁻¹ تعزى الى المط المتناظر للمجموعة (C-O-C) وحزماً عند مدى الترددات (1238-1251) سم⁻¹ تعود الى المط غير المتناظر للمجموعة نفسها، كما اظهر الطيف حزماً عند الترددات (1335-1347) سم⁻¹ و (1505-1514) سم⁻¹ تعود الى المط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لمجموعة (NO₂)، وظهرت حزماً عند التردد (795-801) تعود الى مط الاصرة (C-F).

تم تحضير مركبات اليميدازولين (18-25) من تفاعل الهيدرازونات (9-2) مع الكلايسين في الدايبوكسان وكما في المخطط العام للتعاطات ويبين الجدول (6) المعلومات الطيفية (I.R.) للمركبات (18-25) ويظهر فيه قيم لأهم حزم الامتصاص للمجاميع الأساسية لهذه المركبات إذا ظهر حزماً عند مدى الترددات (3185-3365) سم⁻¹ تعزى الى مط الاصرة (N-H) وحزماً عند مدى الترددات (1701-1721) سم⁻¹ تعزى الى مط مجموعة الكاربونيل (C=O) وحزماً عند مدى الترددات (1617-1652) سم⁻¹ تعزى الى مط مجموعة الكاربونيل (C=O) وحزماً عند مدى الترددات (1619) سم⁻¹ تعزى الى مط مجموعة الكاربونيل (C=O) (c) ، وحزم

الجدول (6): بعض الثوابت الفيزيائية وطيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (18-25)



Comp No.	X	M. P. (C°)	Yield(%) Colour	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				
				C=O (a) C=C	C=O(b) N-H	C=O(c) C-F	C-O-C sym. asym.	Others
18	H	249-250	66 White	1707 1536	1656 3235	1617 797	1039 1251	
19	4-OH	257-258	70 White	1721 1519	1652 3185	1618 801	1051 1238	3420 (O-H)
20	2-Cl	220-221	75 Yellow	1701 1525	1657 3319	1618 795	1040 1249	745 (C-Cl)
21	4-NO ₂	232-233	77 Brown	1708 1525	1658 3365	1618 795	1044 1251	1347 NO ₂ (sym) 1514 NO ₂ (asym)
22	2-NO ₂	251-252	76 White	1701 1526	1655 3275	1619 798	1034 1247	1335 NO ₂ (sym) 1505 NO ₂ (asym)
23	2-NH ₂	228-229	78 Yellow	1708 1526	1655 3315	1618 797	1049 1241	
24	4-OCH ₃	260-261	65 White	1707 1526	1656 3325	1618 797	1039 1241	
25	3-NO ₂	266-267	65 Yellow	1701 1522	1656 3343	1618 798	1047 1251	1339 NO ₂ (sym) 1507 NO ₂ (asym)

كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) و(¹³C) (7). والشكل (5) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-) NMR للمركب (19) الإزاحات الكيميائية الموضحة في الجدول NMR للمركب (19)

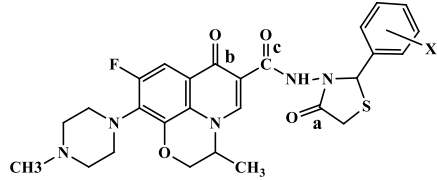
الجدول (7): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) و(¹³C-NMR) للمركب (19)

Compound structure	¹³ C-NMR spectral data (δ ppm)	¹ H-NMR spectral data (δ ppm)
<p>(19)</p>	18.3 (C18), 46.5 (C10), 50.5 (C20) 54.4 (C9,C11), 55.7 (C8,C12), 62.9 (C4), 68.5 (C5), 86.3 (C21) 103.7-151.2 (C2,C3,C16,C6 ,C7 ,C14,C15, C22, C23, C25, C26) 154.8 (C24), 156.7 (C13), 162 (C1), 164 (C19), 174 (C17)	1.44 (d, 3H, C-CH ₃) 1.88 (s, 1H, C-NH-C) 2.23 (s, 3H, N-CH ₃) 2.49-3.66 (m, 8H, piperazine-H) 4.19-4.20 (m, 2H, CO-CH ₂ -N) 4.21-4.56 (m, 3H, O-CH ₂ -CH-N) 5.68 (s, 1H, -OH) 6.03 (s, 1H, N-CH-N) 6.83-7.60 (m, 4H, Ar-H) 8.27 (s, 1H, F-C=CH) 8.88 (s, 1H, N-CH=C) 13.07 (s, 1H, CO NH)

مطابق لما نشر في الأدبيات⁽¹⁹⁾، وحزم عند الترددات (1520-1575) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الأروماتية، فضلاً عن ظهور حزم عند الترددات (1039-1052) سم⁻¹ تعزى إلى المط المتناظر للمجموعة (C-O-C) وحزماً عند مدى الترددات (1239-1251) سم⁻¹ تعود إلى المط غير المتناظر للمجموعة نفسها، كما أظهر الطيف حزماً عند التردد (1332-1349) سم⁻¹ و(1505-1514) سم⁻¹ تعود إلى المط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لمجموعة (NO₂)، وأظهر الطيف حزماً عند الترددات (795-800) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرة (C-F).

تم تحضير مركبات الثايازولدين (26-33) من تفاعل الهيدرازونات (9-2) مع حامض الثايوكلايكوليك في البنزين الجاف وبين الجدول (8) المعلومات الطيفية (I.R.) للمركبات (26-33) ويظهر فيه قيم حزم الامتصاص للمجاميع الأساسية في هذه المركبات⁽¹⁵⁾. إذ أظهر الطيف حزماً عند مدى الترددات (3161-3384) سم⁻¹ تعزى إلى مط الأصرة (N-H) وحزماً عند مدى الترددات (1901-1721) سم⁻¹ تعزى إلى مط مجموعة الكاربونيل (C=O) (a) في حلقة الثايازولدينون، وحزماً عند الترددات (1648-1658) سم⁻¹ تعود إلى مط مجموعة الكاربونيل (C=O) (b) وحزماً عند الترددات (1602-1619) سم⁻¹ تعود إلى مط مجموعة الكاربونيل (C=O) (c) وهذا

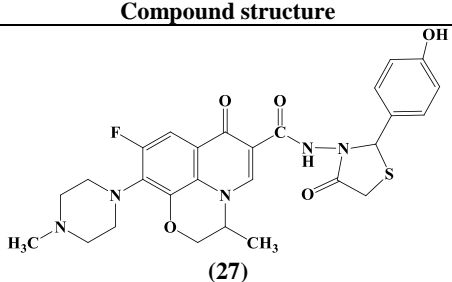
الجدول (8): بعض الثوابت الفيزيائية وطيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات (26-33)



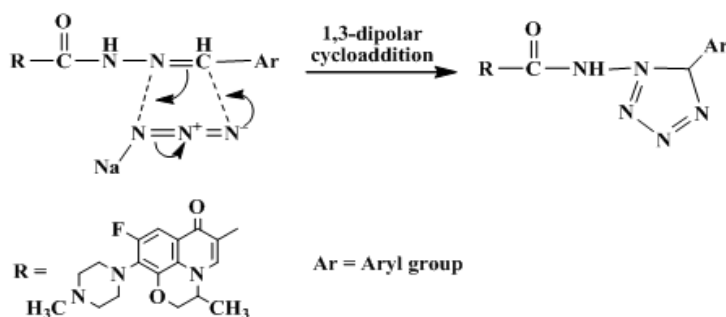
Comp No.	X	M. P. (C°)	Yield(%) Colour	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				
				C=O (a) C=C	C=O(b) N-H	C=O(c) C-F	C-O-C sym. asym.	Others
26	H	239-240	70 Yellow	1707 1536	1656 3295	1617 798	1039 1251	
27	4-OH	250-251	78 Yellow	1715 1575	1648 3161	1602 796	1049 1241	3393 (O-H)
28	2-Cl	230-231	76 Yellow	1701 1525	1657 3369	1618 795	1040 1249	756 (C-Cl)
29	4-NO ₂	233-234	65 Brown	1708 1525	1658 3365	1618 799	1044 1251	1346 NO ₂ (sym) 1514 NO ₂ (asym)
30	2-NO ₂	174-175	66 Brown	1701 1526	1655 3275	1619 798	1034 1247	1332 NO ₂ (sym) 1505 NO ₂ (asym)
31	2-NH ₂	260-261	77 Yellow	1721 1520	1650 3384	1618 800	1052 1239	
32	4-OCH ₃	223-224	71 Yellow	1707 1526	1656 3325	1618 798	1039 1241	
33	3-NO ₂	161-162	65 Yellow	1701 1522	1656 3343	1618 799	1047 1251	1349 NO ₂ (sym) 1508 NO ₂ (asym)

كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (27) الازاحات الكيميائية الموضحة في الجدول رقم (9):

الجدول (9): طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (27)

Compound structure	¹ H-NMR spectral data (δ ppm)
	1.40 (d, 3H, C-CH ₃) 2.50 (s, 3H, N-CH ₃) 2.75-3.32 (m, 8H, piperazine-H) 4.19-4.56 (m, 3H, O-CH ₂ CH-N) 3.5-4.02 (s, 2H, C-CH ₂ -S) 6.15 (s, 1H, N-CH-S) 7.4-7.77 (m, 4H, Ar-H) 8.78 (s, 1H, F-C=CH) 8.96 (s, 1H, N-CH=C) 11.4 (s, 1H, CO NH)

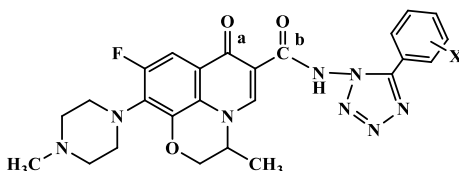
تم تحضير مركبات التترازول (34-41) من تفاعل الهيدرازونات (9) مع ازيد الصوديوم في مذيب رباعي هيدرو فيوران ، وقد اقترحت (2) ميكانيكية التفاعل على انها احد انواع الاضافة الحلقية (1,3-dipolar cyclo addition) وكما مبين على النحو الآتي: (18)



يبين الجدول (10) المعلومات الطيفية (I.R.) للمركبات (34-41) ويظهر فيه قيم حزم الامتصاص للمجاميع الاساسية في هذه المركبات (19) إذ اظهر الطيف حزماً عند مدى الترددات (3242-3311) سم⁻¹ تعزى إلى مط الاصرة (N-H) وحزماً عند مدى الترددات (1651-1659) سم⁻¹ تعزى إلى مط مجموعة الكاربونيل المركبات (19) إذ اظهر الطيف حزماً عند مدى الترددات (3242-3311) سم⁻¹ تعزى إلى مط الاصرة (N-H) وحزماً عند المدى (1615-1619) سم⁻¹ تعود إلى (a)(C=O)

مط مجموعة الكاربونيل (C=O)(b) ، وحزم عند الترددات (1524-1597) سم⁻¹ تعود الى مط الاصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية وحزم عند الترددات (1477-1449) سم⁻¹ تعود الى مط الاصرة المزدوجة (N=N) وحزماً عند التردد (3418) سم⁻¹ تعزى إلى مط الأصرة (O-H) للمركب (35) ، فضلاً عن ظهور حزم عند الترددات (1051-1041) سم⁻¹ تعزى إلى المط المتناظر للمجموعة (C-F) والأصرة (C-O-C) وحزماً عند مدى الترددات (1234-1247) سم⁻¹ تعود إلى المط غير المتناظر للمجموعة نفسها، كما اظهر الطيف حزماً عند التردد (1342-1330) سم⁻¹ و (1447-1389) سم⁻¹ تعود إلى المط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لمجموعة (NO₂)، كما اظهر الطيف حزماً عند الترددات (799-795) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرة (C-F).

الجدول (10): بعض الثوابت الفيزيائية و طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات (34-41)



Comp No.	X	M. P. (C°)	Yield (%) Colour	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				
				C=O (a) C=O (b)	C-F N-H	C=C N=N	C-O-C sym. asym.	Others
34	H	240-243	70 Yellow	1658 1618	799 3253	1529 1469	1044 1234	
35	4-OH	267-268	77 Brown	1657 1615	797 3242	1524 1447	1048 1237	3418 (O-H)
36	2-Cl	140-141	65 Brown	1657 1617	798 3255	1534 1475	1049 1237	741 (C-Cl)
37	4-NO ₂	272-273	66 Yellow	1659 1617	797 3262	1534 1462	1041 1247	1342 NO ₂ (sym) 1442 NO ₂ (asym)
38	2-NO ₂	233-235	65 Yellow	1657 1617	797 3262	1544 1470	1046 1247	1330 NO ₂ (sym) 1447 NO ₂ (asym)
39	2-NH ₂	254-256	70 Yellow	1651 1615	798 3252	1553 1472	1042 1247	3234 (N-H)
40	4-OCH ₃	279-281	71 Yellow	1658 1617	798 3272	1556 1477	1051 1238	
41	3-NO ₂	289-290	73 Yellow	1652 1619	795 3311	1597 1462	1047 1241	1331NO ₂ (sym) 1389 NO ₂ (asym)

كما أعطى طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (41) الازاحات الكيمائية الموضحة في الجدول رقم (11) :

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

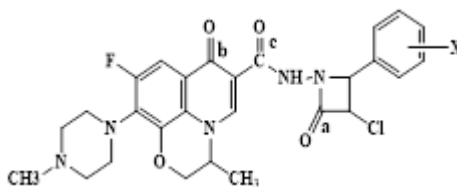
Compound structure	¹ H-NMR spectral data (δ ppm)
	1.45 (d, 3H, C-CH ₃) 2.23 (s, 3H, N-CH ₃) 2.44-3.33 (m, 8H, piperazine-H) 4.36-4.95 (m, 2H, O-CH ₂ CH-N) 7.48-8.3 (m, 4H, Ar-H) 8.6 (s, 1H, Ar-H) 8.9 (s, 1H, Ar-H) 13.4 (s, 1H, CO NH)

تم تحضير مركبات الازتيديين (42-49) من تفاعل الهيدرازونات (9-2) مع كلورو استيل كلورايد في مذيب رباعي هيدرو فيوران. يبين الجدول (12) المعلومات الطيفية (I.R.) للمركبات (42-49) ويظهر فيه قيم حزم الامتصاص للجواميع الاساسية في هذه المركبات. إذ اظهر الطيف حزماً عند مدى الترددات (3365-3235) سم⁻¹ تعزى إلى مط الاصرة (N-H) وحزماً عند مدى الترددات (1721-1707) سم⁻¹ تعود إلى مط مجموعة الكاربونيل (C=O)(a) في حلقة الازتيديين، وحزماً عند الترددات (1658-1655) سم⁻¹ تعود إلى مط مجموعة الكاربونيل (C=O)(b)، وحزماً عند الترددات (1616-1619) سم⁻¹ تعود إلى مط مجموعة الكاربونيل (C=O)(c) وحزم عند الترددات (1538-1526) سم⁻¹ تعود الى مط الاصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية وحزماً عند التردد (3407) سم⁻¹ تعزى

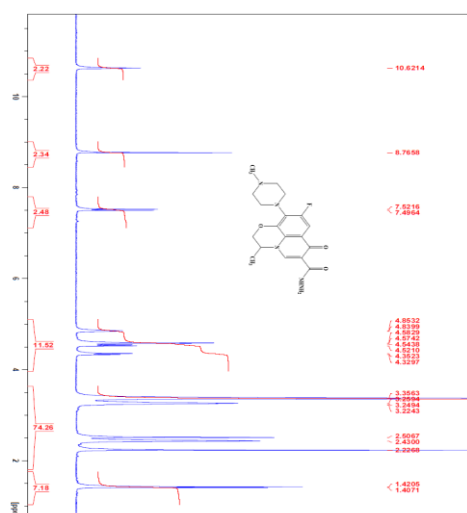
إلى مط الأصرة (O-H) للمركب (E₆₄)، فضلاً عن ظهور حزم عند الترددات (1050-1039) سم⁻¹ تعزى إلى المط المتناظر للمجموعة (C-O-C) وحزماً عند مدى الترددات (1255-1239) سم⁻¹ تعود إلى المط غير المتناظر للمجموعة نفسها، كما اظهر الطيف حزماً

عند التردد (1347-1335) سم⁻¹ و(1517-1505) سم⁻¹ تعود إلى المط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لمجموعة (NO₂)، كما اظهر الطيف حزماً عند التردد (800-797) سم⁻¹ تعود إلى مط الأصرة (C-F).

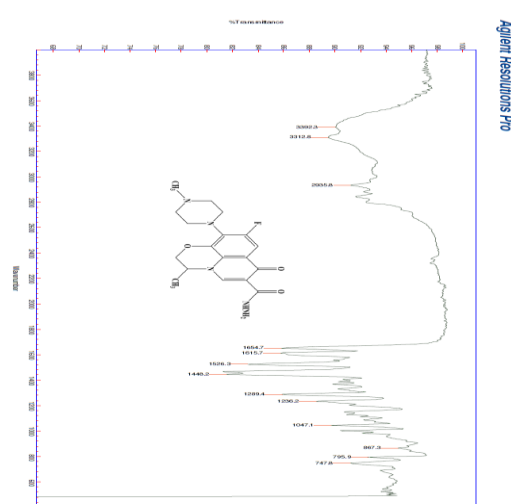
الجدول (12): بعض الثوابت الفيزيائية وطيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات (42-49)



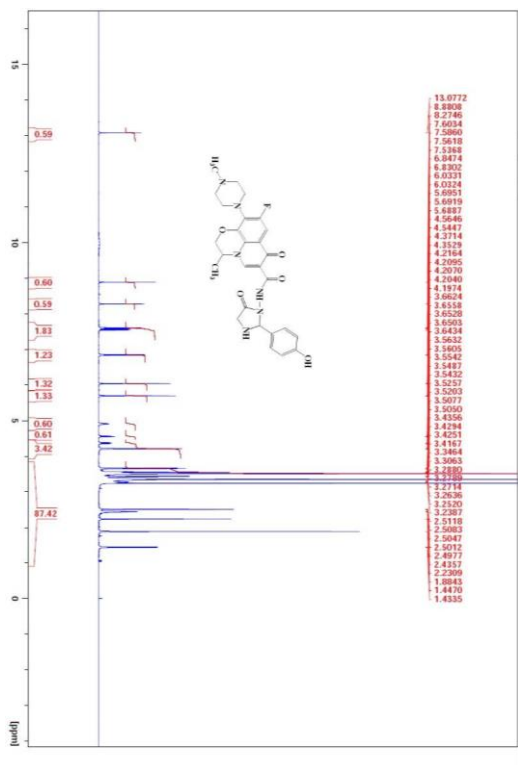
Comp No.	X	M. P. (C°)	Yield (%) Colour	IR ν cm ⁻¹ (KBr)				
				C=O (a) C=C	C=O(b) N-H	C=O(c) C-F	C-O-C sym. asym.	Others
42	H	270-274	66 Yellow	1707 1536	1656 3235	1617 797	1039 1251	
43	4-OH	239-241	64 Yellow	1721 1538	1656 3276	1618 800	1050 1239	3407 (O-H)
44	2-Cl	264-266	55 Yellow	1721 1535	1657 3319	1618 795	1044 1249	741 (C-Cl)
45	4-NO ₂	274-276	70 Yellow	1708 1535	1658 3364	1618 795	1044 1241	1347 NO ₂ (sym) 1514 NO ₂ (asym)
46	2-NO ₂	224-226	68 Yellow	1711 1536	1655 3295	1619 798	1034 1246	1335 NO ₂ (sym) 1505 NO ₂ (asym)
47	2-NH ₂	189-190	75 Yellow	1707 1527	1658 3288	1616 794	1047 1261	
48	4-OCH ₃	250-253	65 Yellow	1709 1526	1656 3365	1618 799	1049 1251	
49	3-NO ₂	261-263	73 Yellow	1721 1532	1656 3343	1617 797	1047 1255	1339 NO ₂ (sym) 151 NO ₂ (asym)



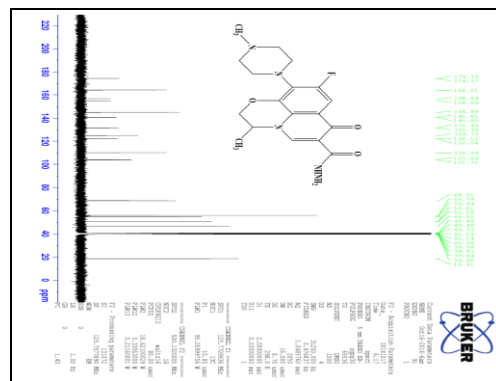
الشكل رقم (2) طيف الرنين النووي المغناطيسي ¹H NMR للمركب رقم (1)



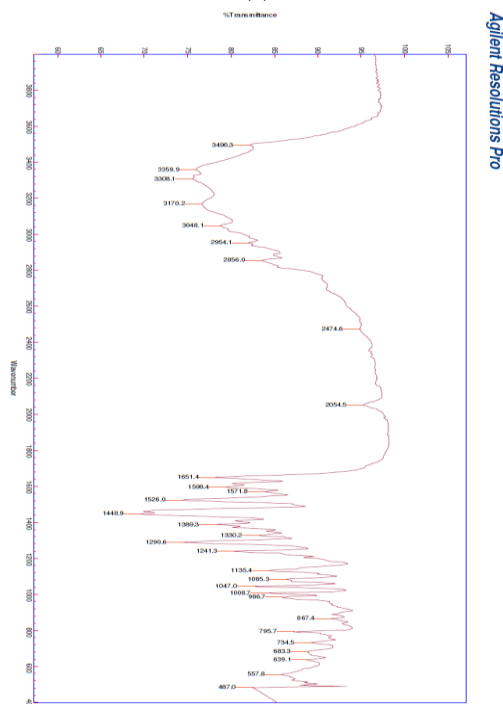
الشكل رقم (1) طيف الاشعة تحت الحمراء IR للمركب رقم (1)



الشكل رقم (5) طيف الرنين النووي المغناطيسي ¹H NMR للمركب رقم (2)



الشكل رقم (3) طيف الرنين النووي المغناطيسي ¹³C NMR للمركب رقم (1)



الشكل رقم (4) طيف الاشعة تحت الحمراء IR للمركب رقم (2)

[17] S. Ramachandran, P. Shhanmgapandiyam and C.N.Nalini, International Journal of Pharmaceutics Sciences and Research, 2(6), 1564-1568(2011).

[18] R. M. Silverstein, G. C. Bassler and T. C. Morrill, "Spectrometric Identification of Organic

Compounds", 3rd Edn., John Wiley & Sons, Inc. New York., 96, (1974).

[19] A. K. Khan, Ph. D. Thesis, University of Baghdad, Iraq, (2013) .

Synthesis a Number of Heterocyclic Compounds 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

In this paper, the preparation a number of heterocyclic compounds five membered rings like oxadiazole, imidazolidine, thiozolidine, tetrazole, azetidione 2-on. Hydrazide (1) was synthesized from the reaction of levofloxacin with hydrazine hydrate. Hydrazone compounds (2-9) were synthesized from the reaction (1) with a number of aldehydes, and 3-acetyl-1,3,4-oxadiazol (10-17) was prepared from the reaction of hydrazones (2-9) with acetic anhydride, 5-oxo-2-aryl imadazoldine derivative (18-25) were prepared from the reaction of hydrazone derivatives (2-9) with glycine, while the reaction of hydrazone with thioglycolic acid gave 4-oxo-2-aryl-thiozolidine (26-33), tetrazole derivative(34-41) prepared from the reaction of hydrazone(2-9) with sodium azide in tetrahydro furan.azetidione-2-on(42-49)with chloro acetyl chloride in DMF and in the presence of triethyl amine these compounds were characterized on bases of spectral and physical data.