

اصطناع مشتقات فلورينية للحلقات غير المتجانسة عبر استخدام شالكون (2-أستيل الفلورين/2-كربالدهيد التيوفن)

الدكتور فاروق قنديل*
الدكتور شهيد مصطفى**
ثورة أحمد***

(تاريخ الإيداع 5 / 11 / 2014. قُبِلَ للنشر في 30 / 12 / 2014)

□ ملخص □

قمنا بتصنيع بعض المركبات الجديدة وهي 4-(2-فلورينيل)-6-(2-تينيل) بيريميدين تيون-2 (1) و 4-(2-فلورينيل)-6-(2-تينيل) بيريميدينون-2 (2) و 3-(2-فلورينيل)-5-(2-تينيل) أيزوكسازولين (3) و 3-(2-فلورينيل)-5-(2-تينيل) بيرازولين (4)، انطلاقاً من شالكون (2-أستيل فلورين/2-كربالدهيد التيوفن) عبر تفاعلات تكاثف وتحلق الشالكون مع كل من التيوبوريا واليوريا وهيدروكسيل أمين هيدروكلورايد وهيدرات الهيدرازين وصنع 3-(2-فلورينيل)-5-(2-تينيل) أيزوكسازول (5) أيضاً عبر برومة الشالكون وتحلقه مع هيدروكسيل أمين هيدروكلورايد وقد تم تحديد بنية المركبات والتعرف عليها باستخدام تحليل أطياف IR و¹H-NMR و¹³C-NMR و LC-MS.

الكلمات المفتاحية: تكاثف أدولي، شالكون، 2-أستيل فلورين، ايزوكسازول، ايزوكسازولين، بيرازولين، بيريميدينون-2، بيريميدين-2-تيون، اصطناع مشتقات فلورينية، 2-كربالدهيد التيوفن.

* أستاذ - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة دمشق - دمشق - سورية.

** أستاذ - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا (دكتوراه) - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة دمشق - دمشق - سورية.

Synthesis of fluorene Heterocyclic Derivatives via (2-Acetyl fluorene \ Thiophene carbaldehyde -2) Chalcone

Dr. Farouk Kandil*
Dr. Shahid Moustapha**
Thawra Ahmad***

(Received 5 / 11 / 2014. Accepted 30 / 12 /2014)

□ ABSTRACT □

We have synthesized some new compounds from 2-Acetyl Fluorene\ Thiophene 2-carbaldehyde chalcone via condensation and cyclization reactions between the chalcone and each of thiourea and urea, hydroxylamine hydrochloride and hydrazine hydrate, these reactions afford these compounds:

3-(2-fluorenyl)-5-(2-thienyl) pyrazoline(4), 3-(2-fluorenyl)-5-(2-thienyl) Isoxazoline(3), 4-(2-fluorenyl)-6-(2-thienyl) pyrimidinone-2 (2) and 4-(2-fluorenyl)-6-(2-thienyl) pyrimidine-2 tione (1). Also 3-(2-fluorenyl)-5-(2-thienyl) isoxazole (5), were prepared via bromination of chalcon and cyclization the later with hydroxylamine hydrochloride.

Identification and determination of compounds structures were carried out by (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS) spectrum Analysis.

Key words: 2-Acetyl fluorene, Aldol condensation, chalcone, isoxazole, isoxazoline, pyrazoline, pyrimidinone, pyrimidine-2-tione, synthesis, fluorene derivatives, 2-carbaldehyde Thiophene.

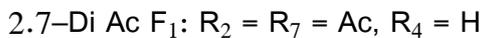
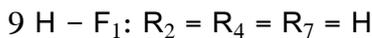
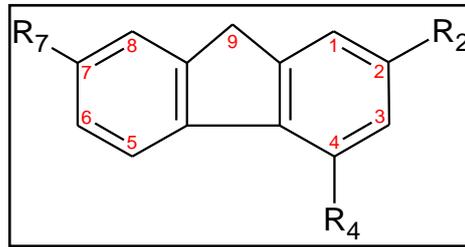
*Professor, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Damascus University, Damascus, Syria

**Professor, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Tishreen University, Lattakia, Syria

***Postgraduate student, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Damascus University, Damascus, Syria

مقدمة:

الفلورينات مركبات متعددة الحلقات العطرية [1] لها البنية الكيميائية الموضحة بالصيغة التالية:



لقد بينت الدراسات المرجعية [2] الاستخدامات الواسعة للفلورين ومشتقاته في صناعة العقاقير والمستحضرات الصيدلانية، كما أنها تعتبر مواد كيميائية مفيدة في صناعة البلاستيك المتصلد حرارياً ومواد التشحيم [3-5]. إن بعض مشتقات الفلورين مثل N-الكانويل أمينو ألكيل فلورين مفيدة جداً كمونوميرات في تصنيع البولي أميدات والبولي يوريا، أما بعض مشتقات فلورين لميتالوسينات فهي مفيدة كوسطاء في تفاعلات البلمرة المائية للمونوميرات الفينيلية مثل الستيرين Styrene والأكريلات Acrylates [2].

لاقت البوليميرات والكوبوليميرات التي أساسها الفلورين اهتماماً خاصاً بسبب خواصها الإلكترونية والضوئية لذلك استخدمت في صناعة الخلايا الشمسية Solar cells والديودات العضوية الباعثة للضوء "Organic light emitting devices" [6-9].

لاقت مشتقات بنزو فلورين Benzofluorene اهتماماً كبيراً في السنوات الأخيرة حيث وجدت في نواتج طبيعية فعالة بيولوجياً [10-20] مثل Kina fluorine و Steal thins و Kinobscurinone و Seongomycin و Cysflortin والنااتجة عن الاستقلابات الثانوية.

في عام 1992 تم فصل المركبين (Stealthin A و Stealthin B) من Streptomyces Vinidochromogenes وقد أظهرها فعالية أكبر بـ 20-30 مرة من تلك المجموعة في فيتامين C. لقد وجد أن للبنزوفلورينات تطبيقات كمستقبلات مشاركة للأستروجين وأثبت أنها تمتلك فعالية بيولوجية كبيرة كمضادات حيوية antibiotics [21]. إضافة إلى استخداماتها الواسعة في صناعة الأجهزة الإلكترونية الباعثة للضوء الأزرق blue organic electroluminescent devices [22].

قام ping shan Lai عام 2007 [23] في دراسة أعدت لنيل شهادة الماجستير في العلوم من جامعة Queen's كندا بتصنيع بلورات سائلة Liquid crystals تتضمن azafluorenol معتمداً في دراسته على أبحاث Gary et. al [24] الذي صنع أول بلورة سائلة تتضمن في تركيبها الفلورين والفلورينون والتي لها استخدامات واسعة في صناعة الآلات الحاسبة والهواتف المحمولة والعديد من الصناعات الإلكترونية الحديثة.

للفلورينات أهمية كبيرة في تصنيع الأصبغة حيث قام Kentaro et. al [25] بتصنيع صباغ بيرين pyrene أساسه سبيرو الفلورين ثلاثي الأبعاد ذو إضاءة عالية ويسعى الباحثون الذين صنعوا هذا الصباغ لاستعماله كصباغ ليزري يستخدمونه في البلورات السائلة الليزرية مستقبلاً.

تتمتع حلقة البيريبيدين-2-تيون والبيريبيدين-2-أون بخواص مضادة للجراثيم antimicrobial وخواص مضادة للاختلاج anticonvulsant ومضادات فيروسية antiviral ومضادات أكسدة antioxidant وتعمل أيضاً كمضادات لحبة اللاشمانيا antileishmanial [26].

تملك أيضاً حلقة الإيزوكسازول والإيزوكسازولين خواص فارماكولوجية وفعالية حيوية كبيرة حيث تلعب دور مسكنات ألم قوية potential analgesic ومضادات التهاب anti-inflammatory ومضادات سرطانية anticancer [27].

تتمتع حلقة البيرازولين بفعالية مضادة للبكتريا antibacterial وفعالية مضادة للفطور antifungal كما وتلعب دوراً هاماً كمضادات للاكتئاب antidepressant، ومضادات للاختلاج anticonvulsant [28].

إن جمع حلقة الفلورين والحلقات غير المتجانسة المذكورة آنفاً في المركب قد يعزز من الفعالية البيولوجية للمركبات المصنعة أو قد يضيف خصائص فيزيولوجية جديدة وهذا ما دفعنا لتصنيع حلقات غير متجانسة تضم حلقة الفلورين كمتبادل.

أهمية البحث وأهدافه:

يهدف هذا البحث إلى تصنيع مشتقات فلورينية جديدة متنوعة معتمدين على الخصائص الكيميائية للفلورينات وذلك بالاعتماد على التكتاف الأدولي وتفاعل التحلق، وتكمن أهميته في أن لبعض المركبات التي سنصنعها تطبيقات صناعية أو قد يتمتع بعضها بفعالية بيولوجية.

طرائق البحث ومواده:

الأجهزة المستخدمة:

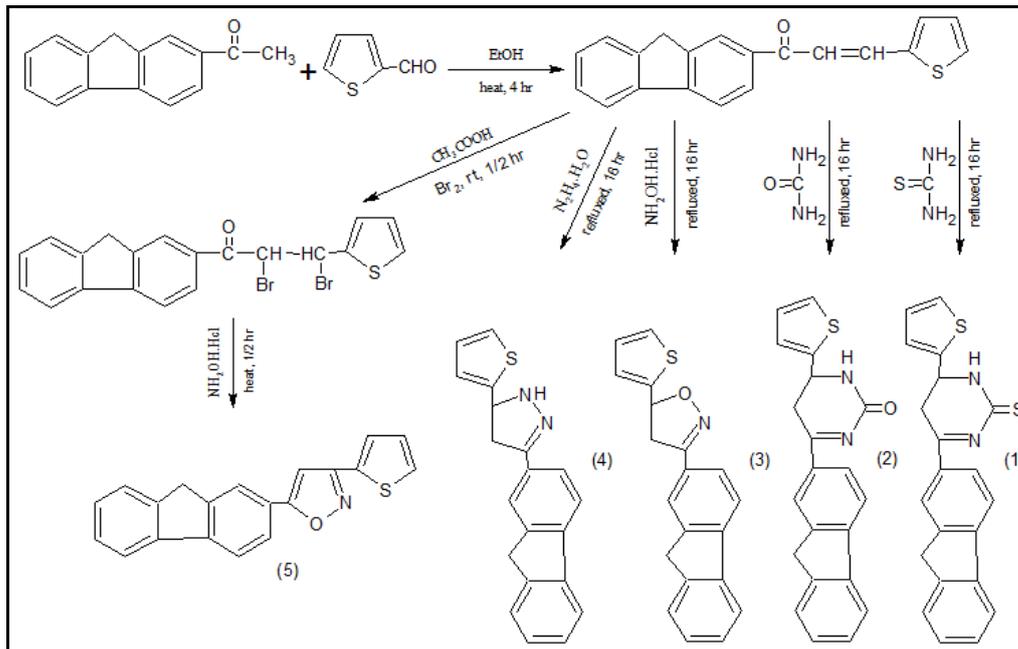
- 1-جهاز مطيافية ما تحت الحمراء Infrared spectroscopy نموذج 460 PLUS شركة JASCO أحادية الحزمة وباستعمال قرص من KBr (جامعة تشرين).
- 2-جهاز مطيافية الكتلة LC-MS نموذج SIM LC-MS 1100 Agilent technologies (هيئة الطاقة الذرية).
- 3-مطيافية الطنين (الرنين) النووي المغناطيسي NMR Nuclear Magnetic Resonance نموذج Bruker 400MHz AVANC SPETROMETER (هيئة الطاقة الذرية)، تم تسجيل الأطياف في $CDCl_3$ وباستخدام TMS كمعيار داخلي.
- 4-مقياس درجة الانصهار يعمل بواسطة الأنبوب الشعري بريطاني الصنع نوع Electro Thermeal (جامعة تشرين).
- 5-جهاز التحليل العنصري Euro Elemental Analyser (جامعة دمشق).

المواد المستخدمة:

المذيبات المستخدمة من شركات مختلفة Aldrich و Merck و Flucka و BDH و Sigma (ايتانول مطلق، ميتانول، بنزن، تولوين، كلوروفورم، اسيتون، دي ميتيل فورم أميد، يتريتول..... إلخ)، هيدرات الهيدازين، التيوبوريا، اليوريا، الهيدروكسيل أمين هيدروكلورايد، البروم الحر، استيل الفلورين، 2-كربالدهيدالتيوفن، تري ايتانول أمين، الحموض: (حمض الخل، حمض الكبريت، حمض كلور الماء..... إلخ) من شركات مختلفة.

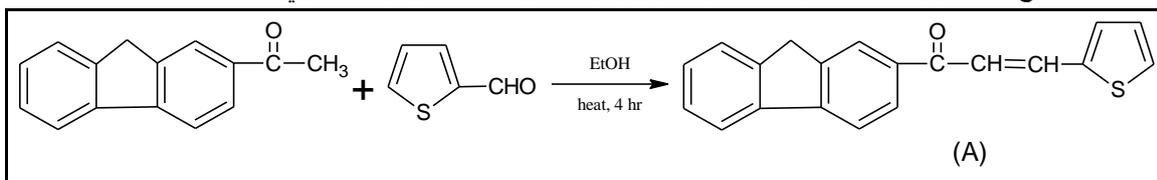
القسم التجريبي:

تم اصطناع المشتقات الفلورينية للحلقات غير المتجانسة انطلاقاً من شالكون 2-استيل فلورين و2-كربالدهيد التيوفن وفق المخطط (1).



المخطط (1)

اصطناع الشالكون انطلاقاً من 2-استيل فلورين و2-كربالدهيد التيوفن، كما يلي:



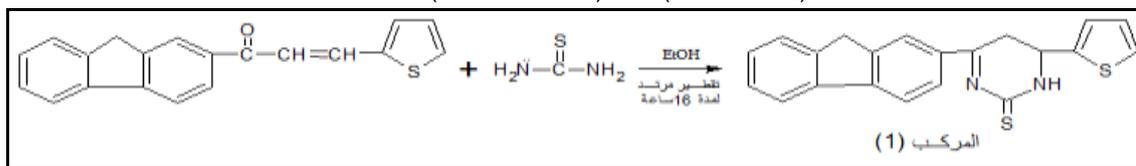
يوضع 4.165g (0.02 mol) من 2-استيل الفلورين في أريونة ويذاب في 100 ml من الايتانول المطلق، يضاف للمحلول السابق 2.24g (0.02 mol) من 2-كربالدهيد التيوفن، ثم يضاف 10 مل محلول محضر من ماءات الصوديوم، حتى يصبح الوسط قلوياً. يوضع وعاء التفاعل على محرك مغناطيسي ويحرك لمدة 8 ساعات وبعد انتهاء التفاعل تصب محتويات وعاء التفاعل في بيشر كبير سعة 800 ml بحوي 400 مل ماء وقطع ثلج ويترك حتى ظهور راسب أصفر فاقع. يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم يبلور بالايثانول المطلق، يجفف الراسب ويوزن لحساب المردود [29-30].

المردود: 93%، **درجة الانصهار:** $m.p=108-110C^\circ$ ، **Rf:** (0.43)، مزيج الإزاحة (ايتر:هكسان) بنسبة

(3:1).

1) اصطناع 4-(2-فلورينيل)-6-(2-ثينيل) البيريميدين-2-تيون المركب (1).

Synthesis of 4-(2-fluorenyl)-6-(2-thienyl) Pyrimidine-2-tione



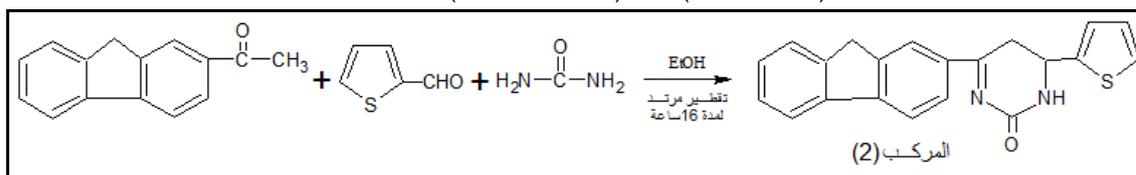
يوضع 0.9g (0.003 mol) من الشالكون المحضر سابقاً (A) في أرلينة ويذاب في 100 ml من الايتانول المطلق، ثم يضاف له 0.228g (0.003 mol) من التيوبوريا، يضاف عدة قطرات من محلول NaOH ليصبح الوسط قلوياً. يقطر المزيج تقطيراً مرتداً لمدة 16 ساعة متواصلة، وبعد الانتهاء من التفاعل تصب محتويات وعاء التفاعل في بيشر كبير يحوي قطعاً من الثلج وماء حتى ظهور راسب عفني. يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر ويبلور الراسب باستخدام البنزن ثم يجفف ويوزن لحساب المرودود [29, 30].

المرودود: 83%، **درجة الانصهار:** °C 94-96، **Rf:** (0.63)، مزيج الإزاحة (إيتر:هكسان) بنسبة

(3:1).

2) اصطناع 4-(2-فلورينيل)-6-(2-ثينيل) البيريميدين-2-أون المركب (2).

Synthesis of 4-(2-fluorenyl)-6-(2-thienyl) pyrimidine-2-one



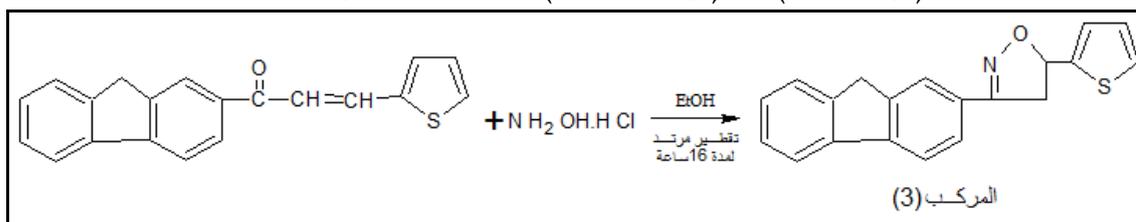
يوضع 0.9g (0.003 mol) من الشالكون المحضر سابقاً في أرلينة ويذاب في 100 ml من الايتانول المطلق، يضاف له 0.18g (0.003 mol) من اليوريا، ثم يضاف 5 مل من HCl لتحميض الوسط، ويقطر المزيج تقطيراً مرتداً لمدة 16 ساعة. بعد انتهاء التفاعل يصب مزيج التفاعل في بيشر كبير يحوي ماء وقطعاً من الثلج حتى ظهور راسب أصفر اللون. يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم يبلور بالبنزن ويجفف ويوزن لحساب المرودود [29, 30].

المرودود: 85%، **درجة الانصهار:** °C 92-94، **Rf:** (0.46)، مزيج الإزاحة (إيتر:هكسان) بنسبة

(3:1).

3) اصطناع 3-(2-فلورينيل)-5-(2-ثينيل) الايزوكسازولين المركب (3).

Synthesis of 3-(2-fluorenyl)-5-(2-thienyl) isoxazoline



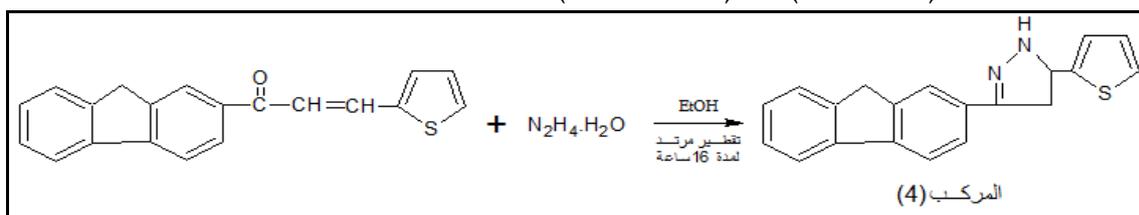
يوضع 0.9g (0.003 mol) من الشالكون المحضر سابقاً في أرلينة ويذاب في 100 ml من الايتانول المطلق، ثم يضاف إليه 0.24g (0.003 mol) من الهيدروكسيل أمين هيدروكلورايد، يضاف بضع قطرات من

محلول الصوديوم المحضر (يحل 0.8g من ماءات الصوديوم في 10 ml ماء). يقطر المزيج تقطيراً مرتداً لمدة 16 ساعة. بعد انتهاء التفاعل تصب محتويات وعاء التفاعل في بيشر كبير يحوي ماء وقطعاً من الثلج حتى ظهور راسب أصفر فاقع. يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ويبلور باستخدام الايتر البترولي ثم يجفف ويوزن لحساب المرودود [29, 30].

المرودود: 93%، درجة الانصهار: °C 112-114، **Rf:** (0.61)، مزيج الإزاحة (ايتر:هكسان) بنسبة (3:1).

4 اصطناع 3-(2-فلورينيل)-5-(2-تينييل) البيرازولين المركب (4).

Synthesis of 3-(2-fluorenyl)-5-(2-thienyl) pyrazoline

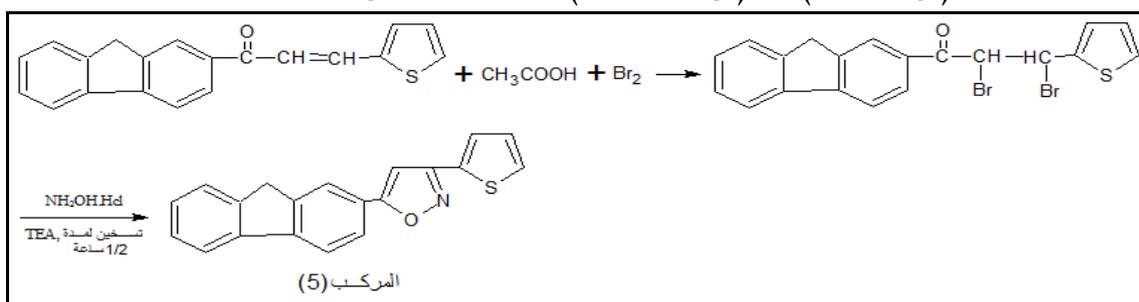


يوضع 0.9g (0.003 mol) من الشالكون المحضر سابقاً في أرلينة ويذاب في 100 ml من الايتانول المطلق، ويضاف إليه 0.625g (0.003mol) من محلول هيدرات الهيدرازين 24%، ثم تضاف بضع قطرات من محلول هيدروكسيد الصوديوم (0.8g في 10 مل ماء) لتعديل الوسط فقط. يقطر المزيج تقطيراً مرتداً لمدة 16 ساعة. بعد الانتهاء من التفاعل تصب محتويات وعاء التفاعل في بيشر كبير يحوي ماء وقطعاً من الثلج حتى ظهور راسب بني محمر. يُرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ويبلور باستخدام ايتر البترول ويجفف الراسب ويوزن لحساب المرودود [29, 30].

المرودود: 92%، درجة الانصهار: °C 99-102، **Rf:** (0.57)، مزيج الإزاحة (ايتر:هكسان) بنسبة (3:1).

5 اصطناع 3-(2-فلورينيل)-5-(2-تينييل) الايزوكسازول المركب (5).

Synthesis of 3-(2-fluorenyl)-5-(2-thienyl) isoxazole



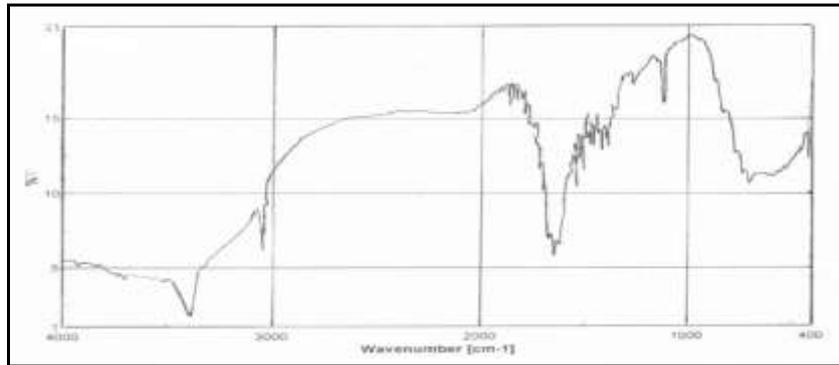
يوضع 2.61g (0.006 mol) من ثنائي بروميد الشالكون المحضر سابقاً في أرلينة ويذاب في 100 ml من TEA ثلاثي ايتانول أمين، ويحضر محلول 1.9g من الهيدروكسيل أمين هيدروكلورايد في 3 ml ماء مقطر، ويضاف إلى وعاء التفاعل ويوضع بضع قطرات من محلول هيدروكسيل الصوديوم لجعل الوسط قلوياً. يسخن لمدة نصف ساعة مع التحريك بالمحرك المغناطيسي حتى الدرجة °C 50 بعد انتهاء التفاعل يصب محتويات وعاء التفاعل في بيشر كبير يحوي الماء وقطعاً من الثلج حتى ظهور راسب أصفر. يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ويبلور بالايثانول المطلق ثم يجفف ويوزن لحساب المرودود [31, 32].

المردود: 83%، درجة الانصهار: °C 113-115، Rf: (0.42)، مزيج الإزاحة (إيتر:هكسان) بنسبة (3:1).

النتائج والمناقشة:

أظهر التحليل الطيفي Spectral analysis بمطيافية ما تحت الأحمر IR الشكل (1) للمركب (1) عصابة امتصاص عريضة عند $(3446.17 \text{ cm}^{-1})$ تعود إلى الزمرة (NH) في الحلقة غير المتجانسة وعصابة امتصاص عند 3020 cm^{-1} تعود إلى $v(\text{Ar}-\text{CH})$ في الحلقات العطرية وعصابات امتصاص واقعة ما بين $(1566.88 - 1451.17) \text{ cm}^{-1}$ تعود إلى المجموعة (C=C) وزمرة الميتلين (CH_2) وعصابة امتصاص عند 1646.91 cm^{-1} تعود إلى الزمرة ($\text{C} = \text{S}$) في الحلقة غير المتجانسة وعصابة امتصاص 1236.88 cm^{-1} تعود إلى ($\text{C} = \text{N}$) وعصابة امتصاص عند $(697.141 \text{ cm}^{-1})$ تعود إلى المجموعة ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$) في حلقة التيوفن.

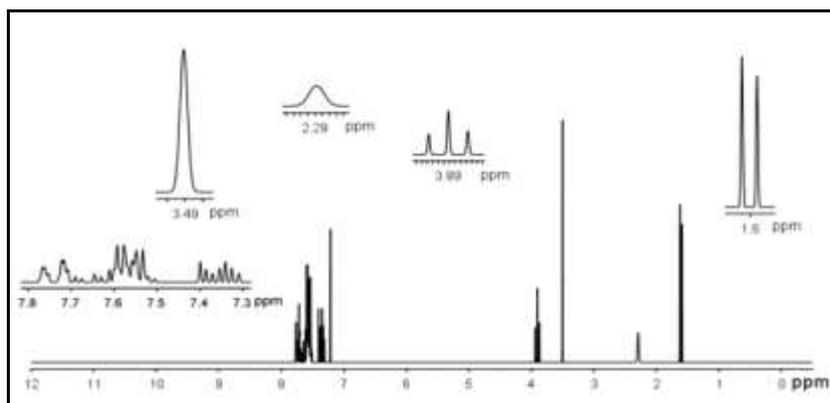
$$IR(\text{cm}^{-1}, \text{KBr}): v(\text{NH}) = 3446.17, v(\text{Ar}-\text{CH}) = 3020, v(\text{C} = \text{S}) = 1236.88, \\ v(\text{C} = \text{N}) = 1646.91, v(\text{C} = \text{C})\text{Ar} = 1566.88, v(\text{C}-\text{S}-\text{C}) = 697.141.$$



الشكل (1) طيف ما تحت الأحمر (IR) للمركب (1)

يضم طيف $^1\text{H}-\text{NMR}$ للمركب (1) الشكل (2) مجموعة من القمم المميزة لبروتونات المركب حيث يضم الطيف قمة أحادية عند 2.29 ppm تعود إلى بروتون الزمرة (NH) وقمة أحادية عند 3.49 ppm تعود إلى بروتونات زمرة الميتلين (CH_2) في حلقة الفلورين وقمة ثلاثية عند 3.89 ppm تعود إلى بروتون ($-\text{CH}$) في حلقة البيريبيدين-2-تيون وقمة ثنائية عند 1.6 ppm تعود إلى بروتونات زمرة ($-\text{CH}_2$) في حلقة البيريبيدين-2-تيون، ومجموعة من القمم تقع ضمن المجال ppm (7.8-7.3) تعود إلى بروتونات الحلقات العطرية.

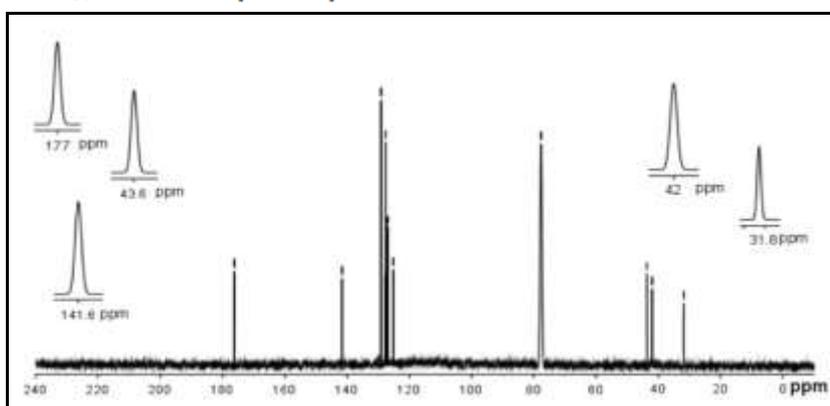
$$^1\text{H}-\text{NMR}(\text{ppm}, 400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3): 2.29(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH}), 3.49(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2), \\ 3.89(\text{t}, 1\text{H}, \text{CH}), 1.6(\text{d}, 2\text{H}, \text{CH}_2), 7.32 - 7.78(\text{m}, 12\text{H}, \text{Ar}-\text{H}).$$



الشكل (2) طنين الطيف النووي المغناطيسي $^1H - NMR$ للمركب (1)

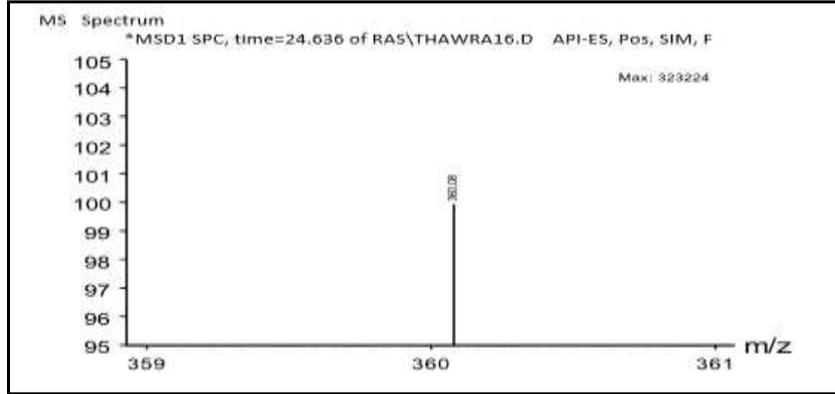
أما طيف $^{13}C - NMR$ الشكل (3) فيضم مجموعة من القمم تعطي تفسيراً عن بنية المركب حيث ظهرت مجموعة من القمم ضمن المجال (130-123) ppm تعود إلى كربونات الحلقات العطرية وقمة عند 31.8 ppm تعود إلى كربونات زمرة الميثيلين ($-CH_2$) في حلقة البيرييميدين-2-تيون وقمة عند 42 ppm تعود إلى كربون زمرة الميثيلين (CH_2) في حلقة الفلورين وقمة عند 43.6 ppm تعود إلى كربون الزمرة (CH) في حلقة البيرييميدين-2-تيون وقمة عند 177 ppm تعود إلى كربون الزمرة ($C = S$) وقمة عند 141.6 ppm تعود إلى كربون الزمرة ($C = N$).

$^{13}C - NMR(PPm, 400MHz, CDCl_3)$: 31.8($-CH_2$, Pyrimidine - 2 - tione ring),
42($-CH_2$, Fluorene ring), 177($C = S$), 43.6(CH , Pyrimidin - 2 - tione ring),
141.6($C = N$), 123 - 130($Ar - C$).



الشكل (3) طيف الطنين النووي المغناطيسي $^{13}C - NMR$ للمركب (1)

كما أكدت مطيافية LC-MS نموذج SIM الكتلة الجزيئية للمركب (1) (360.08 amu) كما يبين الشكل (4) وهي تتطابق مع الكتلة المحسوبة نظرياً وهي 360 amu وهذا يؤكد حصول التفاعل بنسبة 1:1 بين التيوبوريا والشالكون لإعطاء المركب (1).
(LC-MS): $m/z = 360.08$



الشكل (4) طيف الكتلة (LC-MS) بتقانة SIM للمركب (1)

أعطى التحليل العنصري النسب المئوية التالية للعناصر المكونة للمركب (1) ذي الصيغة المجملة
 $(C_{21}N_2S_2H_{16})$:

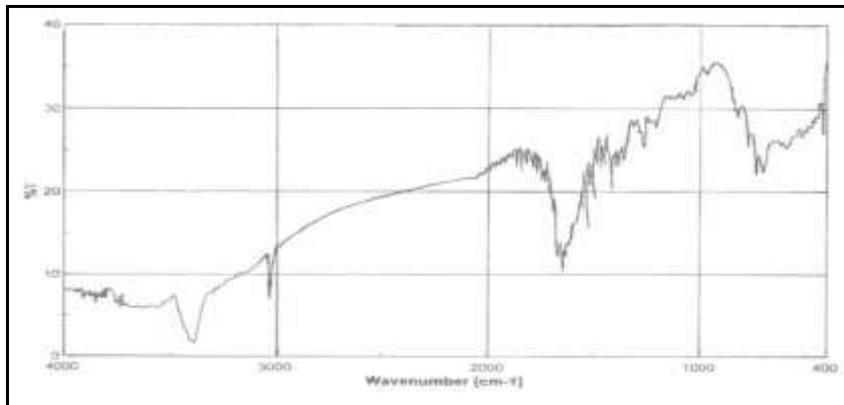
C: 11.67%, H: 4.44%, N: 7.78%, S: 17.78%.

C: 11.78%, H: 4.09%, N: 7.83%, S: 17.93%. وهي مطابقة للقيم المحسوبة نظرياً:

أظهر طيف IR الشكل (5) للمركب (2) عصابات امتصاص واقعة عند $(1501.61 - 1448.28) cm^{-1}$ تعود إلى الحلقات العطرية وزمرة الميثيلين، وعصابة امتصاص عريضة عند $3447 cm^{-1}$ تعود إلى الزمرة $\nu(NH)$ في حلقة البيريبيدينون-2. وعصابة امتصاص عند $1689.9 cm^{-1}$ تعود إلى الزمرة $\nu(C=O)$ في حلقة البيريبيدينون-2. وعصابة امتصاص عند $1632.34 cm^{-1}$ تعود إلى الزمرة $\nu(C=N)$ في حلقة البيريبيدينون-2 وعصابة امتصاص عند $1501.61 cm^{-1}$ تعود إلى $\nu(C=C)$ وعصابة امتصاص عند $3024 cm^{-1}$ تعود إلى $\nu(Ar-CH)$ ، وعصابة امتصاص عند $755.61 cm^{-1}$ تعود إلى $\nu(C-S-C)$ في حلقة التيوفن.

$IR(cm^{-1}, KBr): \nu(NH) = 3447, \nu(C=O) = 1689.9, \nu(C=N) = 1632.34,$

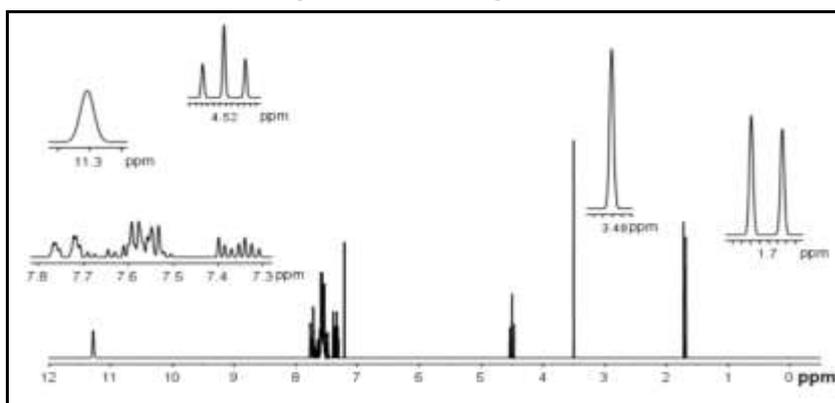
$\nu(C-S-C) = 755.61, \nu(C=C)Ar = 1501.61, \nu(Ar-CH) = 3024.$



الشكل (5) طيف ما تحت الأحمر (IR) للمركب (2)

يحتوي طيف $^1H - NMR$ البروتوني الشكل (6) قمة ثنائية عند 1.7 ppm تعود إلى بروتونات زمرة الميثيلين CH_2 في حلقة البيريبيدينون-2، كما أظهر قمة عند 3.48 تعود إلى بروتونات زمرة الميثيلين CH_2 في حلقة الفلورين، وقمة ثلاثية عند 4.52 تعود إلى بروتونات CH في حلقة البيريبيدينون-2، وقمة عريضة عند 11.3 ppm تعود إلى بروتون الزمرة NH ومجموعة من القمم تقع في المجال من 7.3 - 7.78 ppm تعود إلى بروتونات الحلقات العطرية.

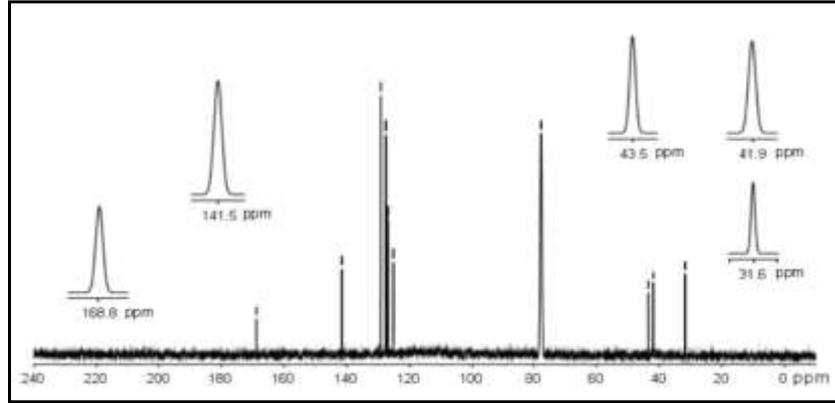
$^1HNMR(ppm, 400MHz, CDCl_3)$: 1.7 (d, 2H, $-CH_2$, pyrimidinone - 2 ring),
3.48 (S, 2H, $-CH_2$, fluorene ring), 4.52 (t, 1H, $-CH_2$, pyrimidinone ring),
11.3 (S, 1H - NH), 7.3 - 7.78 (m, 12H, Ar - H)



الشكل (6) طنين الطيف النووي المغناطيسي $^1H - NMR$ للمركب (2)

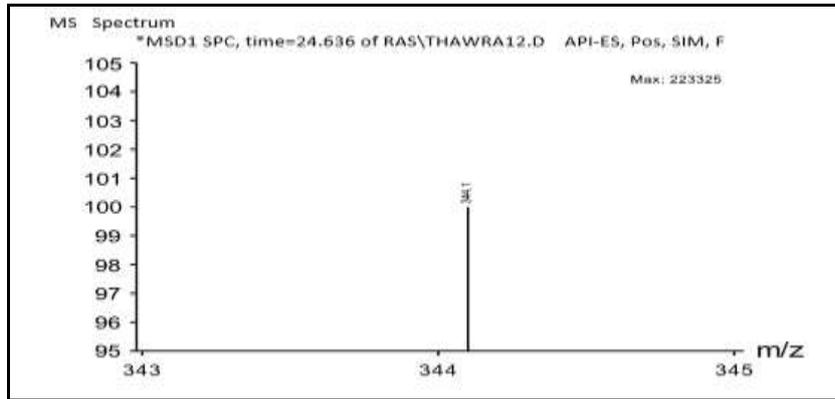
يضم طيف $^{13}C - NMR$ الشكل (7) قمة عند 31.6 ppm تعود إلى كربون زمرة الميثيلين CH_2 في حلقة البيريبيدينون-2 وقمة عند 41.9 ppm تعود إلى كربون CH_2 زمرة الميثيلين في حلقة الفلورين وقمة عند 43.5 ppm تعود إلى كربون $(-CH)$ في حلقة البيريبيدينون-2 وقمة عند 141.5 ppm تعود إلى كربون $(C = N)$ في حلقة البيريبيدينون-2، وقمة عند 168.8 ppm تعود إلى كربون الزمرة $(C = O)$ في حلقة البيريبيدينون-2 ومجموعة من القمم تقع في المجال من 119.3-138.5 ppm تعود لذرات كربون الحلقات العطرية.

$^{13}CNMR(ppm, 400MHz, CDCl_3)$: 31.6($-CH_2$, pyrimidinone - 2 ring),
41.9($-CH_2$, fluorene ring), 43.5 ($-CH$, pyrimidinone - 2 ring),
141.5($-C = N$), 168.8 ($C = O$), 125 - 129 (Ar - C).

الشكل (7) طيف الطنين النووي المغناطيسي ^{13}C - NMR للمركب (2)

أكدت مطيافية الكتلة (LC-MS) نموذج SIM الكتلة الجزيئية للمركب (2) (344.1 amu) وهي تتطابق مع الكتلة النظرية المحسوبة (344 amu). وهذا يؤكد حصول تفاعل التكاثر بنسبة (1:1) ما بين اليوريا والشالكون لإعطاء المركب (2) الشكل (8).

(LC-MS): $m/z = 344.1$



الشكل (8) طيف الكتلة (LC-MS) بتقانة SIM للمركب (2)

أظهر التحليل العنصري النسبة المئوية التالية العناصر المكونة للمركب (2) ($\text{C}_{21}\text{N}_2\text{S OH}_{16}$):

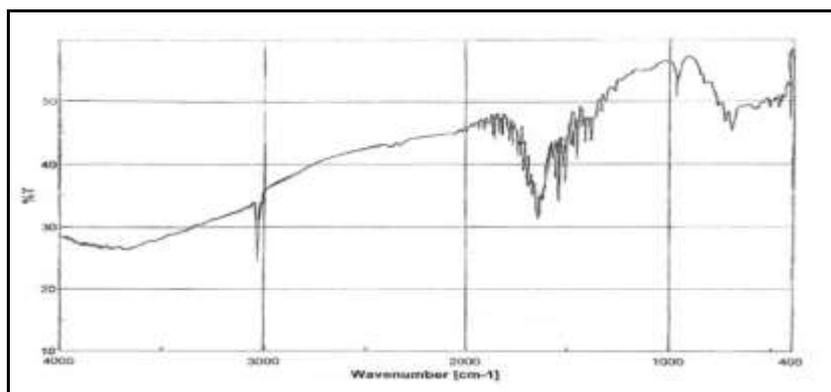
C: 12.21%, H: 4.65%, N: 8.14%, O: 4.65%, S: 9.30%.

وهي مطابقة للقيم المحسوبة نظرياً: C: 12.43%, H: 4.53%, N: 8.25%, O: 4.76%, S: 9.42%.

أظهرت مطيافية IR الشكل (9) للمركب (3) عصابة امتصاص عريضة عند 1384.64 cm^{-1} تعود إلى $\nu(\text{N} - \text{O} - \text{C})$ في حلقة الايزوكسازولين وعصابة امتصاص عند 967 cm^{-1} تعود إلى $\nu(\text{C} - \text{S} - \text{C})$ في حلقة التيوفن وعصابة امتصاص عند 3043 cm^{-1} تعود إلى $\nu(\text{Ar} - \text{CH})$ وعصابة امتصاص عند 1647 cm^{-1} تعود إلى $\nu(\text{C} = \text{N})$ في حلقة الايزوكسازولين وعصابة أخرى عند 1540 cm^{-1} تعود إلى الزمرة $\nu(\text{C} = \text{C})$ في الحلقات العطرية.

$IR(\text{cm}^{-1}, \text{KBr}): \nu(\text{Ar} - \text{CH}) = 3043, \nu(\text{N} - \text{O} - \text{C}) = 1384.64,$

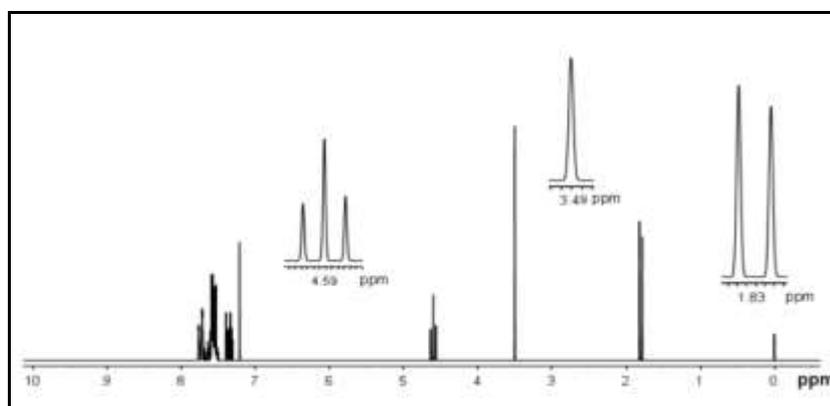
$\nu(\text{C} = \text{N}) = 1647, \nu(\text{C} = \text{C})\text{Ar} = 1540, \nu(\text{C} - \text{S} - \text{C}) = 967.$



الشكل (9) طيف ما تحت الأحمر (IR) للمركب (3)

أظهر طيف $^1H - NMR$ الشكل (10) قمة ثنائية عند 1.83 ppm تعود إلى بروتونات زمرة CH_2 في حلقة الايزوكسازولين وقمة أحادية عند 3.49 ppm تعود بروتونات CH_2 في حلقة الفلورين وقمة ثلاثية عند 4.59 ppm تعود إلى بروتونات CH في حلقة الايزوكسازولين ومجموعة من القمم تقع في المجال 7.3 – 7.78 ppm تعود إلى بروتونات الحلقات العطرية.

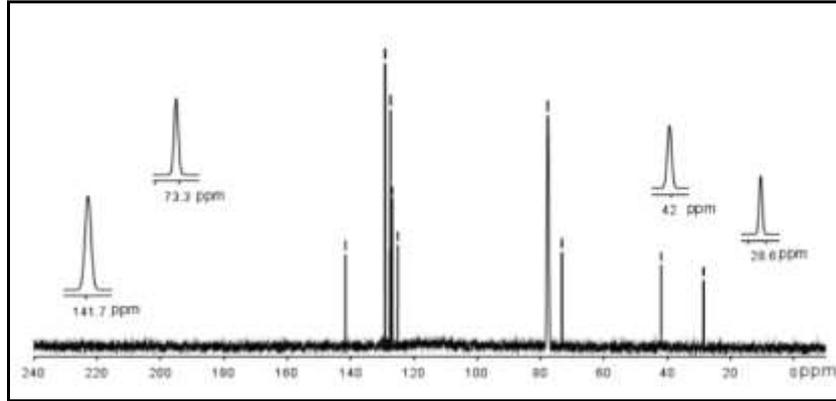
$^1H - NMR(PPm, 400MHz, CDCl_3): 1.83(d, 2H, -CH_2, isoxazoline ring),$
 $3.51(S, 2H, -CH_2, fluorene ring), 4.59(t, 1H, CH, isoxazoline ring),$
 $7.3 - 7.78(m, 12H, Ar - H).$



الشكل (10) طنين الطيف النووي المغناطيسي $^1H - NMR$ للمركب (3)

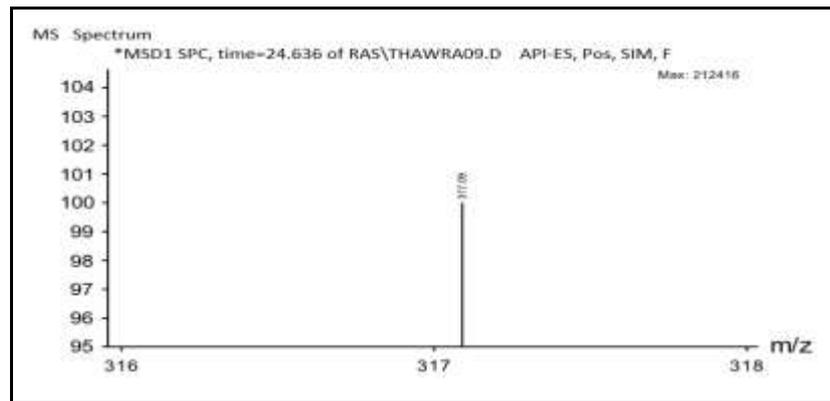
يضم طيف $^{13}C - NMR$ الشكل (11) قمة عند 28.6 ppm تعود إلى كربون زمرة الميثيلين $-CH_2-$ في حلقة الايزوكسازولين وقمة 42 ppm تعود إلى كربون زمر الميثيلين ($-CH_2-$) في حلقة الفلورين وقمة عند 73.3 ppm تعود إلى كربون ($-CH$) في حلقة الايزوكسازولين وقمة عند 141.7 ppm تعود إلى كربون ($C = N$) ومجموعة من القمم تقع ضمن المجال (134-124) ppm تعود إلى ذرات كربون الحلقات العطرية.

$^{13}C - NMR(ppm, 400MHz, CDCl_3): 28.6(-CH_2, isoxazoline ring),$
 $42(-CH_2, fluorene ring), 73.3(-CH, isoxazoline ring), 141.7(C = N), 124 - 129(Ar - C).$

الشكل (11) طيف الظنين النووي المغناطيسي ^{13}C - NMR للمركب (3)

أكدت مطيافية الكتلة (LC-MS) نموذج SIM الكتلة الجزيئية للمركب (3) (317.09 amu) وهي تتطابق مع الكتلة النظرية المحسوبة (317 amu). وهذا يؤكد حصول تفاعل التكايف بنسبة (1:1) ما بين هيدروكسيل أمين هيدروكلورايد والشالكون لإعطاء المركب (3) الشكل (12).

(LC-MS): $m/z = 317.09$



الشكل (12) طيف الكتلة (LC-MS) بتقانة SIM للمركب (3)

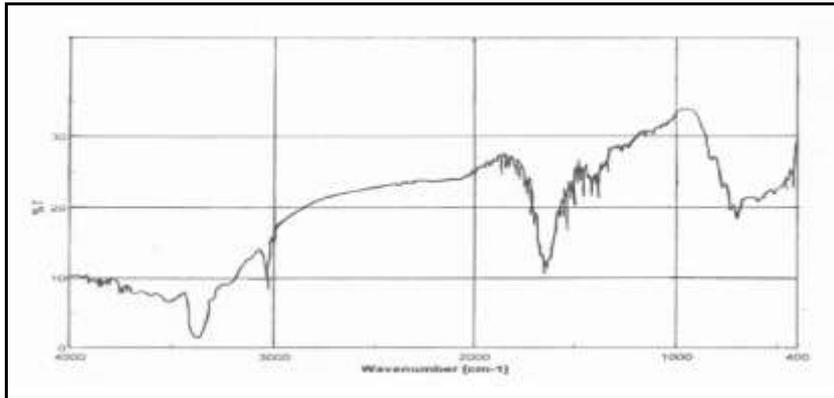
أظهر التحليل العنصري النسب المئوية التالية للعناصر المكونة للمركب (3) ($\text{C}_{20} \text{N O S H}_{15}$):

C: 12.62%, H: 4.73%, N: 4.42%, O: 5.05%.

C: 12.87%, H: 4.95%, N: 4.50%, O: 5.14%. وهي مطابقة للقيم المحسوبة نظرياً:

أظهر طيف IR الشكل (13) عصابة امتصاص عريضة عند 3447 cm^{-1} تعود إلى $\nu(\text{NH})$ وعصابة امتصاص عند 3025 cm^{-1} تعود إلى $\nu(\text{Ar} - \text{CH})$ وعصابة امتصاص عند 1648.17 cm^{-1} تعود إلى $\nu(\text{C} = \text{N})$ وعصابة امتصاص عند 1558.06 cm^{-1} تعود إلى الزمرة $\nu(\text{C} = \text{C})$ ، وعصابة امتصاص عند 1453 cm^{-1} تعود إلى الزمرة $\nu(\text{CH}_2)$.

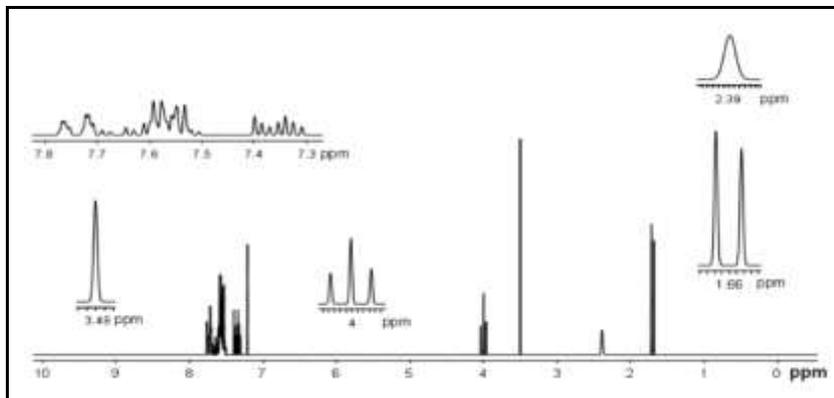
$IR(\text{cm}^{-1}, \text{KBr}): \nu(\text{NH}) = 3447, \nu(\text{Ar} - \text{CH}) = 3025, \nu(\text{C} = \text{N}) = 1648.17,$
 $\nu(\text{C} = \text{C})\text{Ar} = 1558.06, \nu(\text{CH}_2) = 1453, \nu(\text{C} - \text{S} - \text{C}) = 699.07.$



الشكل (13) طيف ما تحت الأحمر (IR) للمركب (4)

يضم طيف $^1H - NMR$ الشكل (14) قمة ثنائية عند $1.66 ppm$ تعود إلى بروتونات زمرة CH_2 في حلقة البيرازولين وقمة عند $2.39 ppm$ تعود إلى بروتونات (NH) في حلقة البيرازولين وقمة أحادية عند $3.48 ppm$ تعود إلى بروتونات CH_2 في حلقة الفلورين وقمة ثلاثية عند $4 ppm$ تعود إلى بروتونات (CH) في حلقة البيرازولين، كما أظهر قمماً متعددة تقع في المجال $7.32 - 7.78 ppm$ تعود إلى بروتونات الحلقات العطرية.

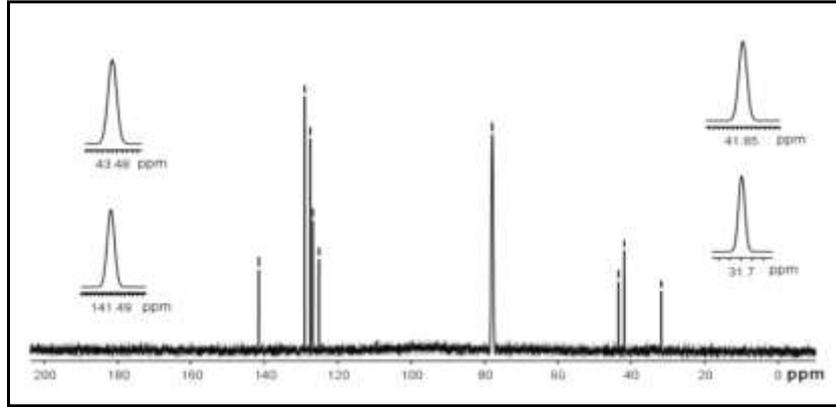
$^1H - NMR(ppm, 400MHz, CDCl_3)$: $1.66(d, 2H, CH_2, pyrazoline ring)$,
 $2.39 (S, 1H, NH, pyrazoline ring)$, $3.48(S, 2H, -CH_2, flourene ring)$,
 $4(t, 1H, -CH, pyrazoline ring)$, $7.32 - 7.78 (m, 12H, Ar - H)$.



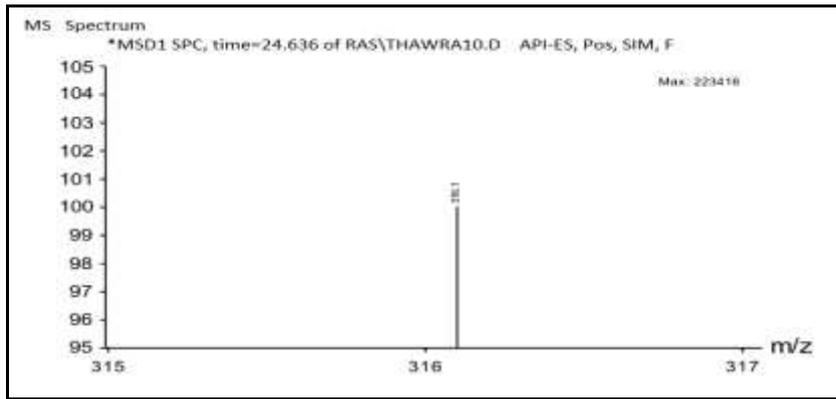
الشكل (14) طنين الطيف النووي المغناطيسي $^1H - NMR$ للمركب (4)

يلاحظ في طيف $^{13}C - NMR$ الشكل (15) قمة عند $31.7 ppm$ تعود إلى كربون (CH_2) في حلقة البيرازولين وقمة أحادية عند $41.85 ppm$ تعود إلى كربون (CH_2) في حلقة الفلورين وقمة أحادية عند $43.48 ppm$ تعود إلى كربون ($-CH$) في حلقة البيرازولين وقمة عند $141.49 ppm$ تعود إلى كربون ($C = N$). ومجموعة من القمم تقع في المجال $125 - 129 ppm$ تعود إلى ذرات كربون الحلقات العطرية.

$^{13}CNMR(ppm, 400MHz, CDCl_3)$: $31.7(-CH_2, pyrazoline ring)$, $41.85(-CH_2, fluorene ring)$,
 $43.48(-CH, pyrazoline ring)$, $141.49(C = N, pyrazoline ring)$, $125 - 129(Ar - C)$.

الشكل (15) طيف الطنين المغناطيسي ^{13}C - NMR للمركب (4)

وقد أظهرت مطيافية الكتلة (LC-MS) نموذج SIM أن الكتلة الجزيئية للمركب (4) (316.1 amu) وهي مطابقة للكتلة النظرية المحسوبة (316 amu) مما يؤكد حصول التكاثر بين هيدرات الهيدرازين والشالكون بالنسبة (1:1) لإعطاء المشتق البيرازولييني كما يوضح الشكل (16). (LC-MS): $m/z = 316.1$.



الشكل (16) طيف الكتلة (LC-MS) بتقانة SIM للمركب (4)

أظهر التحليل العنصري النسب المئوية التالية للعناصر المكونة للمركب (4) ($\text{C}_{20}\text{N}_2\text{S H}_{16}$):

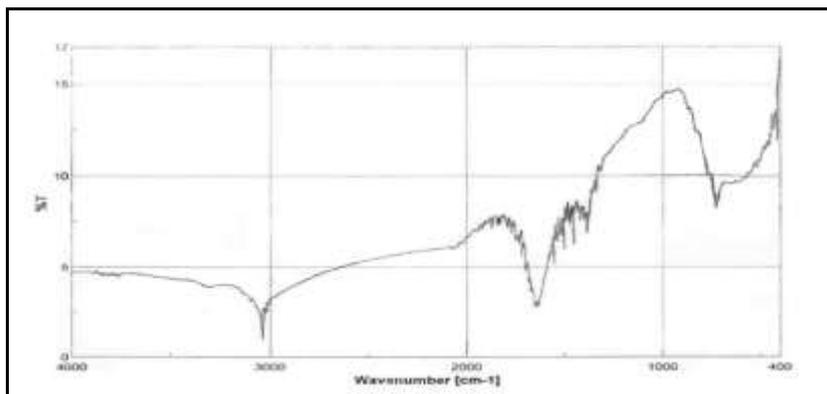
C: 12.66%, H: 5.07%, N: 8.86%, S: 10.13%.

وهي مطابقة للقيم المحسوبة نظرياً: C: 12.75%, H: 5.34%, N: 8.93%, S: 10.35%.

يضم طيف IR الشكل (17) للمركب (5) عصابة امتصاص عند 3021.22 cm^{-1} تعود إلى $\nu(\text{Ar}-\text{CH})$ وعصابة امتصاص عند 1646.91 cm^{-1} تعود إلى الزمرة $\nu(\text{C}=\text{N})$ في حلقة الايزوكسازول وعصابة امتصاص عند 1542.35 cm^{-1} تعود إلى $\nu(\text{C}=\text{C})$ في الحلقات العطرية وعصابة امتصاص عند 1384.64 cm^{-1} تعود إلى الزمرة $\nu(\text{N}-\text{O})$ في حلقة الايزوكسازول وعصابة امتصاص عند 811 cm^{-1} تعود إلى $(\text{C}-\text{S}-\text{C})$ في حلقة التيوفن.

$IR(\text{cm}^{-1}, \text{KBr}): \nu(\text{Ar}-\text{CH}) = 3021.22, \nu(\text{C}=\text{N}) = 1646.91,$

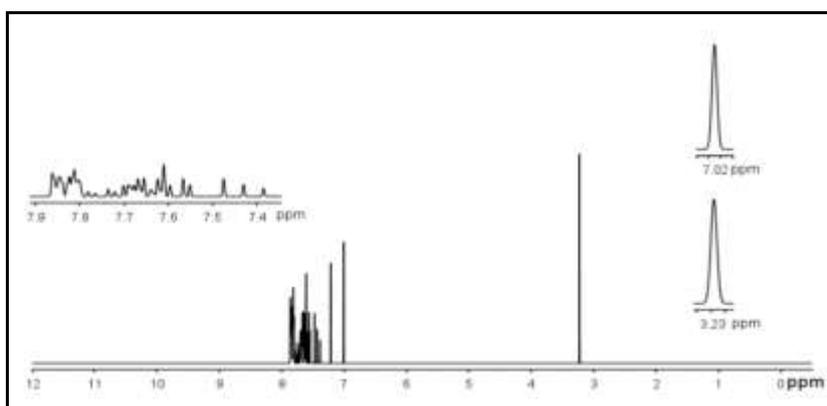
$\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{Ar}} = 1542.35, \nu(\text{N}-\text{O}) = 1384.64, \nu(\text{C}-\text{S}-\text{C}) = 811.$



الشكل (17) طيف ما تحت الأحمر (IR) للمركب (5)

أظهر طيف $^1H - NMR$ الشكل (18) قمة أحادية عند 3.23 ppm تعود إلى بروتونات زمرة الميثيلين (CH_2) في حلقة الفلورين وقمة أحادية عند 7.02 ppm تعود إلى بروتون (CH) في حلقة الايزوكسازول ومجموعة من القمم تقع في المجال (7.39 – 7.89) ppm تعود إلى بروتونات الحلقات العطرية.

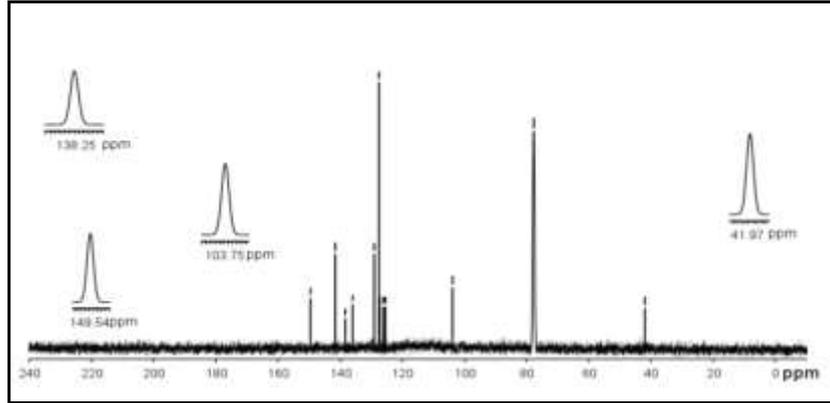
$^1H - NMR(ppm, 400MHz, CDCl_3)$: 3.23 (S, 2H, $-CH_2$, fluorene ring),
7.02 (S, 1H, $-CH$, isoxazole ring), 7.39 – 7.88 (m, 12H, Ar – H).



الشكل (18) طيف الطنين النووي المغناطيسي $^1H - NMR$ للمركب (5)

يضم طيف $^{13}C - NMR$ الشكل (19) قمة عند 41.97 ppm تعود إلى كربون زمرة الميثيلين CH_2 حلقة الفلورين وقمة عند 103.75 ppm تعود إلى كربون حلقة الايزوكسازول وقمة عند 138.25 ppm تعود إلى الرابطة $(C = N)$ في حلقة الايزوكسازول وقمة عند 149.54 ppm تعود إلى كربون $(C - O)$ في حلقة الايزوكسازول ومجموعة من القمم تقع في المجال 141 – 124 ppm تعود إلى ذرات كربون الحلقات العطرية.

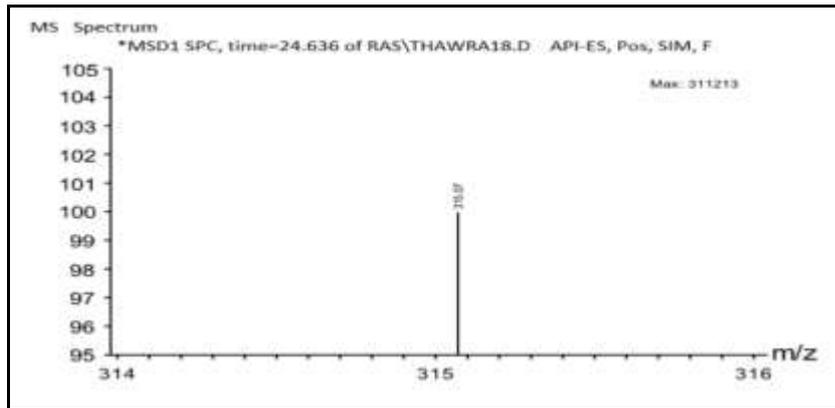
$^{13}C - NMR(ppm, 400MHz, CDCl_3)$: 41.965 ($-CH_2$, fluorene ring),
103.74 ($-CH_2$, isoxazole ring), 138.24 ($C = N$, isoxazole ring),
149.53 ($C - O$, isoxazole ring), 124 – 141 (Ar – C).



الشكل (19) طيف الطنين النووي المغناطيسي ^{13}C -NMR للمركب (5)

وقد أظهرت مطيافية الكتلة (LC-MS) نموذج SIM أن الكتلة الجزيئية للمركب (5) (315.07 amu) وهي مطابقة للكتلة النظرية المحسوبة (315 amu) مما يؤكد حصول التكاثر بين هيدروكسيل أمين هيدروكلورايد وثنائي بروميد الشالكون بالنسبة (1:1) لإعطاء المشتق الايزوكسازولي كما يوضح الشكل (20).

(LC-MS): $m/z = 315.07$



الشكل (20) طيف الكتلة (LC-MS) بتقانة SIM للمركب (5)

أظهر التحليل العنصري النسب المئوية التالية للعناصر المكونة للمركب (5) ($\text{C}_{20}\text{N OS H}_{13}$):

C: 12.69%, H: 4.13%, N: 4.44%, S: 10.16%, O: 5.08%.

وهي مطابقة للقيم المحسوبة نظرياً: C: 12.85%, H: 4.34%, N: 4.38%, S: 10.35%, O: 5.23%.

الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- صنعت خمسة مشتقات فلورينية جديدة لبعض الحلقات غير المتجانسة.
- 2- شخصت بنى المركبات المصنعة بمطيافية (IR) و ^1H -NMR و ^{13}C -NMR و (LC-MS).
- 3- المركبات المصنعة تحتوي على حلقة الايزوكسازول وحلقة الايزوكسازولين وحلقة البيزازولين وحلقة البيريبيدينون وحلقة البيريبيدينيون التي تتمتع بفعالية حيوية كمضادات التهاب ومضادات أكسدة ومضادات فطرية ومضادات ملاريا ومضادات سرطانية [33].
- 4- المركبات المصنعة تحتوي أيضاً على حلقة التيوفن سوف تزيد من الفعالية الحيوية لهذه المركبات.

المراجع:

- [1] Salam. J. J. Titnchi, Fadhil. S. Kamounah, Hanna. S. Abbo, and ole Hammerich, "the synthesis of mano – and diacetyl -, H- fluorenes. Reactivity and selectivity in the lewis acid catalyzed Friedel –Grafts acetylation of, H-fluorine", *arkivoc*, 2008, Xiii, 91-105.
- [2] Helmut. G. Alt, Syriac. J. Palackal, "fluorine – coumpounds", United States Patent, USOO, 5, 210, 352A, 1993.
- [3] Hodson. H. F, Batchelor. J. F, U. S. Pat. 3939, 276, 1976.
- [4] Ralston. S. H, Greig. I. R, Mohamed. A. i. I, Vanthof, R. J. Pct int. Appl, wo 2004, 098, 582, 2004.
- [5] Schultz. W. J, Portelli. G. B, Jordan. R. C, Thompson. W. L, "Polymer preprints", *Am. Chem. Soc, Division polym. Chem. chem*, 1988, 29, 136.
- [6] Friend. R. H, Gymer. R. W, Holmes. A. B, Burrovghes. J. H. Marks. R. N, Loglund. M, Salaneck. W. R, "Robustness, in bacterial chemotaxis", *Nature*, 1999, 397, 6715.
- [7] J. A. Davies, A. Elang0 vam, ph. A. Sullivan, B. C. OLLBRICHT, D. H. Bale, X. Li, and isbom, b. e. Eichinger, B. H, Robin son, second – order non line arity: Bis (4- methoxy phenyl) Design, synthesis, and Electro optoc Activity. *J. Am. Chem. Soc*, 2008, 130, 10565 – 10575.
- [8] WOO. E. P, Bernius. M. T, Inbasekaram. M, Ma. W, U. S. Pat. 616, 163, 2001.
- [9] Jo J, chi. C, Hoeger. S, Wegner. G, Yoon. D. Y, "Synthesis and characterization of mono disperse oligofluorenes", *chem. Eur. J*, 2004, 10, 2681.
- [10] S. A. Shahzad, "the synthesis of noreldihydronaphthalenes and Benzofluorenones, Novel selenium – Mediated Rearrangements and Cyelisations", *Springer – Verlag Berlin Heidelberg*, 2013, 13-52.
- [11] Ito. S, Matsuya. T, Omura. S, Otoni. M, Nakagawa. A, "Diels – Alder reactions using 4,7 – deoxygenated indanones as dienophiles for regioselectiveconstruction of oxygenated 2,3 – dihydrobenz [F] indenone skeleton", *J. antibiot*, 1970, 13, 315 – 317.
- [12] Cone. M. C, Seaton. P. J, Halley. K. A., Gould S. J, "bioactive natural products from southeast north Carolina marine organism", *J. antibiot*, 1989, 42, 179-188.
- [13] Gould. S. J, Chen. J, Cone. M. C, Gore. M. P, Melville C. R, Tamayo. N, "Aprospal for Mechanism – of – Actcon of diazoParaquinone", *J. org. chemm* 1996, 61, 5720-5721.
- [14] Cone. M. C, Melville. C. R, Gore, M. P, Gould. S. J, "Revised strueture for Kinamycin Antibiotics: [5- dizobenzo [b] fluorenes rather than Benzo [b] carbazolecyanamides", *J. org. chem*, 1993, 58, 1058-1061.
- [15] Mahuteau –Betzer, Bechir. B. H, Damien. P, "Aflexible strategy towards the ienyl-, oxazolyl –and pyridyl –fused fluorenones", *Eur. J. org. chem*, 2013,21,4515-4522.
- [16] Aggarwal. S, thareja. S, Verma. A, Bherdwaj. T, Kumar. M, "An overview on 5 alpha – reductase in hibitors, steroids", *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2010, 75, 109-153.
- [17] Day. J. M, Tutill. H. J, Pwrohit. A, "17B – hydroxyl – steroid dehydrogenase inhibitors", *Minerva Endocrinol*, 2010, 35, 87-108.
- [18] Ahmed. F, Abdel – Magid, KAENNETH. G. Carson, Bruce. D. Harris, Cynthia. A. Maryanoff, and Rekha. D. Shah, "Reductive amination of Aldehydes and Ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies and Indirect Reductive Amination procedures", *J. org. chem*, 1996, 61C111", 3849-3862.
- [19] Mohammed. P, Issa. Y, Loghman. M, and seyed. A. Z, "PEG – Mediated catalyst – free Expeditions synthesis of functionalized Benzene / Biaryl and fluoren -9- one derivatives from activated Acetylenes and 1,3- diones, *Journal of Korean chemical society*, 2012, 56 (3), 316-321.
- [20] James. K, Bashkin, Terri. G. E, Christopher. F, Kevin, J. K, "Polyamides for treating human papilloma virus", patent, WO, 2007/ 30616 A2.

- [21] Marco – contelles. J, Molina. J, Molina. M. T, "Naturally occurring diazocoumpounds, the kinamycins", *curr. Ory. Chem*, 2003, 7, 1433-1442.
- [22] B. Zhang, z. xie, "poly thers containing pendent, aryl [3,3']bicarbazolyl fragments as hole – trans porting materials for OLEDs", *Reactive& functional polymers*, 2010,70, 878.
- [23] Ping – shan lai, "Directed Ortho metalation – Boronation Suzuki – Miyaura cross coupling leading to syn thesis of Azafluoreno core liquid crystals", A thesis for the degree of science, Queen's university, Cansda, 2007.
- [24] Gary. G. W, Hartley. J. B, Ibbotson. A, Jones. B, "Lequid Crystalline Derivatives of Bis (tricarbollide) Fe (II)", *J. chem, Soc*, 1955.
- [25] Kentaro sumi and Gen- Ichi Konishi," Synthesis of a highly luminescent three-dimensional pyrenedye based on the spirobifluoreneskeleton", *Molecules* ,15,7582-7592.2010.
- [26] Kaiah. T, Lingaiah. B. P. V, Nar Saiah. B, Hireesha. B. S, Kumar. B. A, Gururas. S, PathasaraTHY. T, Sridhar. B, "Synthesis and structure – Activity relationships of novel pyrimido [1,2-b] indazoles as potential anticancer agents againt. A-549 Cell Lines", *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2007, 17, 3445.
- [27] Mahesh P D., L K Katariya and D P Bharambe., "An efficient three omponent one-pot synthesis of some new tetrahydro indeno- [1,2-d] pyrimidinone and dihydro- 1H- indeno [1,2-d] pyrimidine derivatives using Antimony (III) chloride as a catalyst and investigation of their. Antimicrobial activity". *J. CHEM. PHARM. Res.* 2012, 4(12), 5020-5026.
- [28] Ritukataria Sachdew Y and Devender P., "synthesis, spectral studies and biological profile of some new diphenylisoxazole derivatives". *RJPBCS.* 2013, 4(2), 1-8.
- [29] P Ananthkrishna Nadir and Dae Dony Sung ., "substituent effects on ¹H and ¹³C NMR chemical shifts in styryl fluorenyl and styryl biphenyl ketones "., *Indian Journal Of Chemistry* ., 2000, 39A , 1066-1069.
- [30] G H Syed., M S Abdel Halim., A Radwan and M KHalil., "synthesis of some new Heterocyclic compounds from 3- chloro -4- (indol -3- yl)pyridazine". *Jour. Chem. Soc. Pak.* 1994, 16(2).
- [31] Ryan Castellente., "Organic Chemistry Labs – synthesis of 4-bromochalconeand 3-(4-bromophenyl)-5-phenylisoxazole"., 2006, 5-20.
- [32] Nitin N Agrawal and P A Soni ., " synthesis of pyrazole and isoxazole in triethanol amine medium ", *Iindian Journal Of Chemistry.*, 2007, 46B , 532-534.
- [33] Rahaman T., Khan M A and Ahmed B., "synthesis of some 3,5 – diphenyl – Δ1 – pyrazoline and 5- (2"-furyl) –Δ1- pyrazoline derivatives and their screening for antidepressant and anticonvulsant activity". *Int. J. PHARM Sci. Res.*, 2014, 5(8), 3226-3234.