



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة ميسان
كلية العلوم
قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص بعض مركبات (1،4- ديهيدروبيريدين) الحاوية على قواعد شف ودراسة فعاليتها البايولوجية

رسالة مقدمة الى

كلية العلوم / جامعة ميسان جزء من متطلبات نيل
شهادة الماجستير في علوم الكيمياء

الطالبة

تمارا حسين عبد الرضا

بكالوريوس علوم كيمياء/ جامعة ميسان (2017)

بإشراف

أ.م.د.

تحسين صدام فندي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَلَمْ نَشْرَحْ لَكَ صَدْرَكَ ﴿١﴾ وَوَضَعْنَا عَنكَ وِزْرَكَ ﴿٢﴾

الَّذِي أَتَقَضَىٰ ظَهْرَكَ ﴿٣﴾ وَرَفَعْنَا لَكَ ذِكْرَكَ ﴿٤﴾

إِن مَّعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٥﴾ إِن مَّعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٦﴾

فَإِذَا فَرَغْتَ فَانصَبْ ﴿٧﴾ وَإِلَىٰ رَبِّكَ فَارْغَبْ ﴿٨﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَلِيِّ الْعَظِيمِ

سورة الشرح

**** توصية الاستاذ المشرف ****

اقر ان اعداد هذه الرسالة جرى تحت اشرافي في قسم الكيمياء/كلية العلوم / جامعة ميسان
كجزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في الكيمياء .

التوقيع:.....

الاسم : أ.م.د تحسين صدام فندي

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

التاريخ : /

توصية رئيس القسم

اشارة الى التوصية المقدمة من قبل الاستاذ المشرف احيلت هذه الدراسة الى لجنة المناقشة
لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع:.....

الاسم : أ.م.د أسامة علي محسن

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

التاريخ :

الاهداء

** الى حلوة اللبن التي ماخالط لبنها يوما سكر
المصالح ,الى ذات الصدر الحنون الذي كان لي ظلا باردا في هجير
الحياة الى استاذتي الفاضلة(امي)

** الى صاحب الوجة الطيب و الافعال الحسنة , فلم اراك تبخل على باي
شئ طيلة حياتي انه انت العزيز اطل الله بعمرك(والدي)
** الى فلذة كبدي و اول فرحتي طفلي.....(علي)

** الى اختي ورفيقة دربي (ام محمد)

** الى من بهم شد اللة ازري واشركهم في امري.....(اخوتي)
** الى شريكتي في حياة.....(زوجي)

تمارا

الشكر والتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على سيد المرسلين وعلى اله وصحبه
اجمعين قال تعالى (رب اوزعني ان اشكر نعمتك التي انعمت علي وعلى والدي ان
اعمل صالحا ترضاه).

اتقدم بالشكر الجزيل الى صاحب القلب الكبير ,والنفس الطويل ,والعلم الوفير ,الذي
غمرني بعطفه ,ورعاني بحسن توجيهه وارشاده ,الى **الدكتور تحسين صدام** ,المشرف
على هذه الرسالة ,اتقدم له بوفرة الشكر وعظيم الامتنان والدعاء للعلي التقدير ان
يجزية كل لخير ويجعل ماقدمة لي في ميزان
حسناته انه على ذاك تقدير .

كما اتقدم بالشكر والامتنان الى **ولدي** صاحبة
الفضل الكبير في كمال مسيرتي الدراسية.
واتقدم بالشكر والاحترام الى زوج اختي **الاستاذ مرتضى خاجي** لم يد العون واتقدم
بالشكر الجزيل الى رئاسة قسم كيمياء لتوفير متطلبات لبحث .

تمارا

المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
V	قائمة الجداول	
V	قائمة الاشكال	
X	المختصرات	
XI	الخلاصة	
الفصل الأول		
1	المركبات الحلقية لغير المتجانسة	1-1
1	تصنيف المركبات الحلقية غير المتجانسة	1-1-1
2	مركبات الثنائي هايدروبريدين	2-1
5	طرائق تحضير ثنائي هايدرو بردين	1-2-1
15	قواعد شف	3-1
16	طرائق تحضير قواعد شف	1-3-1
19	الفعالية البيولوجية	2-3-1
19	البيرازول	4-1
20	طرائق تحضير البيرازول	1-4-1
الفصل الثاني		
25	الأجهزة	1-2
25	جهاز قياس درجة الانصهار P.M	1-1-2
25	اطياف الأشعة تحت الحمراء FT-IR	2-1-2
25	اطياف الرنين النووي المغناطيسي H-NMR	3-1-2
25	كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة T.L.C	4-1-2
25	اطياف الكتلة ESI-Mass	5-1-2
26	المواد الكيميائية المستخدمة	2-2
26	طرائق التحضير	3-2
26	طريقة تحضير A.S	1-3-2
27	طريقة تحضير T.h	2-3-2
27	طريقة تحضير T.Z	3-3-2
27	طرائق العامة لتحضير مركبات الهايدروزون (T.Z ₁ -T.Z ₇)	1-3-3-2
28	طرائق العامة لتحضير مركبات البيرازول (T.Z ₈ -T.Z ₁₀)	2-3-3-2
33	فحص الفعالية البايولوجية ضد خلايا لسرطان الثدي	4-2

المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
الفصل الثالث		
34	تشخيص ثنائي هايدرو بردين DHPs(A.S)	1-3
39	تشخيص المركب (T.h)(الاستر)	2-3
45	تشخيص المركب (T.Z)(الاسايل هيدازايد)	3-3
50	تشخيص مشتقات ثنائي هايدرو بردين هايدرازون (T.Z ₁ -T.Z ₇)	4-3
51	تشخيص لمركب T.Z ₁	1-4-3
56	تشخيص لمركب T.Z ₂	2-4-3
61	تشخيص لمركب T.Z ₃	3-4-3
66	تشخيص لمركب T.Z ₄	4-4-3
71	تشخيص لمركب T.Z ₅	5-4-3
76	تشخيص لمركب T.Z ₆	6-4-3
81	تشخيص لمركب T.Z ₇	7-4-3
86	تشخيص مشتقات ثنائي هايدرو بردين البيرازول (T.Z ₈ -T.Z ₁₀)	5-3
86	تشخيص لمركب T.Z ₈	1-5-3
92	تشخيص لمركب T.Z ₉	2-5-3
98	تشخيص لمركب T.Z ₁₀	3-5-3
111	الفعالية البالوجية للمركبات المحضرة	6-3
112	النشاط السام لخلايا المركبات المحضرة ضد خط خلايا سرطان الثدي البشري (MCF-7)	1-6-3
115	الاستنتاجات والتوصيات	
116	المصادر	

قائمة الجداول

رقم الصفحة	عنوان جدول	التسلسل
4	تراكيب مجموعة من عقاقير المشتقة من ثنائي هايدرو بردين -1,4 (DHPs) واستخداماتها	1-1
26	المواد الكيميائية المستخدمة والشركات المجهزة لها	1-2
28	بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة	2-2
106	اهم الحزم الظاهرة في طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات (A.S-T.Z ₁₀)	1-3
107	بعض الازاحة الكيميائية ¹ H-NMR للمركبات المحضرة (A.S-) (T.Z ₁₀)	2-3
110	الازاحة الكيميائية ¹³ C-NMR للمركبات المحضرة (A.S-) (T.Z ₁₀)	3-3
111	طيف الكتلة للمركبات المحضرة (A.S-T.Z ₁₀)	4-3

قائمة الأشكال

رقم الصفحة	اسم الشكل	التسلسل
35	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A.S)	1-3
36	طيف ¹ H-NMR للمركب (A.S)	2-3
37	طيف ¹³ C-NMR للمركب (A.S)	3-3
38	طيف DPET-135 للمركب (A.S)	4-3
39	طيف Mass للمركب (A.S)	5-3
41	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (T.h)	6-3
42	طيف ¹ H-NMR للمركب (T.h)	7-3

رقم الصفحة	اسم الشكل	التسلسل
43	طيف ^{13}C -NMR للمركب (T.h)	8-3
44	طيف DPET-135 للمركب (T.h)	9-3
45	طيف Mass للمركب (T.h)	10-3
46	طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z)	11-3
47	طيف ^1H -NMR للمركب (T.Z)	12-3
48	طيف ^{13}C -NMR للمركب (T.Z)	13-3
49	طيف DPET-135 للمركب (T.Z)	14-3
50	طيف Mass للمركب (T.Z)	15-3
51	طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z ₁)	16-3
52	طيف ^1H -NMR للمركب (T.Z ₁)	17-3
54	طيف ^{13}C -NMR للمركب (T.Z ₁)	18-3
55	طيف DPET-135 للمركب (T.Z ₁)	19-3
56	طيف Mass للمركب (T.Z ₁)	20-3
57	طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z ₂)	21-3
58	طيف ^1H -NMR للمركب (T.Z ₂)	22-3
59	طيف ^{13}C -NMR للمركب (T.Z ₂)	23-3
60	طيف DPET-135 للمركب (T.Z ₂)	24-3
61	طيف Mass للمركب (T.Z ₂)	25-3

رقم الصفحة	اسم الشكل	التسلسل
62	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z ₃)	26-3
63	طيف ¹ H-NMR للمركب (T.Z ₃)	27-3
64	طيف ¹³ C-NMR للمركب (T.Z ₃)	28-3
65	طيف DPET-135 للمركب (T.Z ₃)	29-3
66	طيف Mass للمركب (T.Z ₃)	30-3
67	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z ₄)	31-3
68	طيف ¹ H-NMR للمركب (T.Z ₄)	32-3
69	طيف ¹³ C-NMR للمركب (T.Z ₄)	33-3
70	طيف DPET-135 للمركب (T.Z ₄)	34-3
71	طيف Mass للمركب (T.Z ₄)	35-3
72	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z ₅)	36-3
73	طيف ¹ H-NMR للمركب (T.Z ₅)	37-3
74	طيف ¹³ C-NMR للمركب (T.Z ₅)	38-3
75	طيف DPET-135 للمركب (T.Z ₅)	39-3
76	طيف Mass للمركب (T.Z ₅)	40-3
77	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z ₆)	41-3
78	طيف ¹ H-NMR للمركب (T.Z ₆)	42-3
79	طيف ¹³ C-NMR للمركب (T.Z ₆)	43-3
80	طيف DPET-135 للمركب (T.Z ₆)	44-3

رقم الصفحة	اسم الشكل	التسلسل
81	طيف Mass للمركب (T.Z ₆)	45-3
82	طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z ₇)	46-3
83	طيف ¹ H-NMR للمركب (T.Z ₇)	47-3
84	طيف ¹³ C-NMR للمركب (T.Z ₇)	48-3
85	طيف DPET-135 للمركب (T.Z ₇)	49-3
86	طيف Mass للمركب (T.Z ₇)	50-3
87	طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z ₈)	51-3
88	طيف ¹ H-NMR للمركب (T.Z ₈)	52-3
89	طيف Cosy للمركب (T.Z ₈)	53-3
90	طيف Cozy لموسع للمركب (T.Z ₈)	54-3
91	طيف ¹³ C-NMR للمركب (T.Z ₈)	55-3
92	طيف Mass للمركب (T.Z ₈)	56-3
93	طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z ₉)	57-3
94	طيف ¹ H-NMR للمركب (T.Z ₉)	58-3
95	طيف ¹ H-NMR لموسع للمركب (T.Z ₉)	59-3
96	طيف ¹³ C-NMR للمركب (T.Z ₉)	60-3
97	طيف DPET-135 للمركب (T.Z ₉)	61-3
98	طيف Mass للمركب (T.Z ₉)	62-3

رقم الصفحة	اسم الشكل	التسلسل
99	طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z ₁₀)	63-3
100	طيف ¹ H-NMR للمركب (T.Z ₁₀)	64-3
101	طيف Cosy للمركب (T.Z ₁₀)	65-3
102	طيف Cozy لموسع للمركب (T.Z ₁₀)	66-3
103	طيف ¹³ C-NMR للمركب (T.Z ₁₀)	67-3
104	طيف DPET-135 للمركب (T.Z ₁₀)	68-3
105	طيف Mass للمركب (T.Z ₁₀)	69-3
112	الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة (A.S-T.Z ₁ -T.Z ₂ -T.Z ₃ -T.Z ₄ -T.Z ₅ -T.Z ₆ -T.Z ₇)	70-3
113	قيم C50 للمركبات (A.S-T.h-T.Z-T.Z ₈ -T.Z ₉ -T.Z ₁₀)	71-3
114	توضيح الفحص المجهرى للمركبات لمختبرة في خط الخلية	72-3

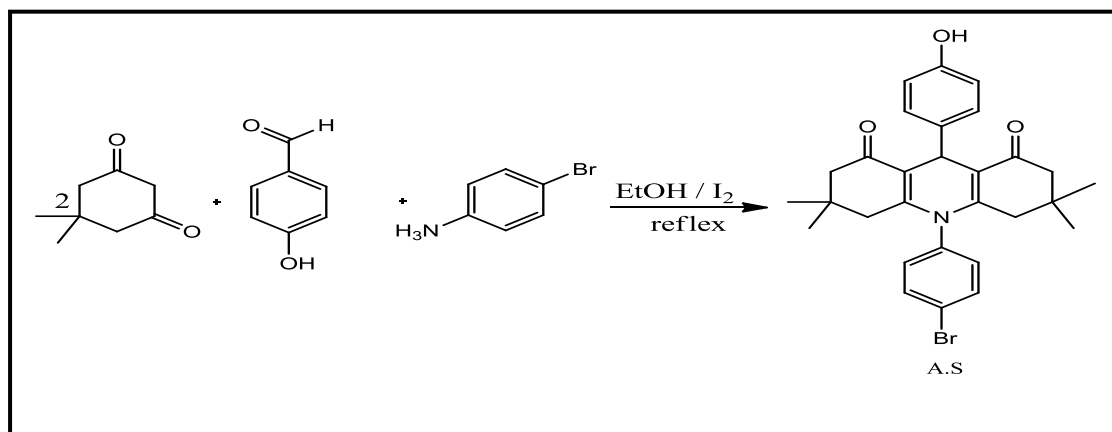
قائمة الرموز والمختصرات

الاختصار	التعريف
DHPs	Dihydropyridines
MW	Micro waves
Min	Minute
DMSO-d₆	Dimethyl sulfoxide -Six- deuter
cm⁻¹	Unit of wave number
Δ	Chemical Shift
T.L.C	Thin Layer Chromatography
ppm	Part per million
TMS	Tetramethylsilane
M.P	Melting Point
CHCl₃	Chloroform
FT-IR	Fourier Transformer-Infrared spectrophotometer
¹H-NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance
¹³C-NMR	Carbon Nuclear Magnetic Resonance
DPET-135	Distribution Enhancement Polarization Transfer
DCM	Dichloromethane
ESI-Mass	Mass Spectra - Electrospray Ionization
TFA	Trifluoro acetate
CBSA	Carbon-Based Solid Acid
TBAHS	tetrabutylammonium hydrogen sulfate
CMIM	3-(Carboxymethyl)-1-methyl-1H-imidazole-3-ium

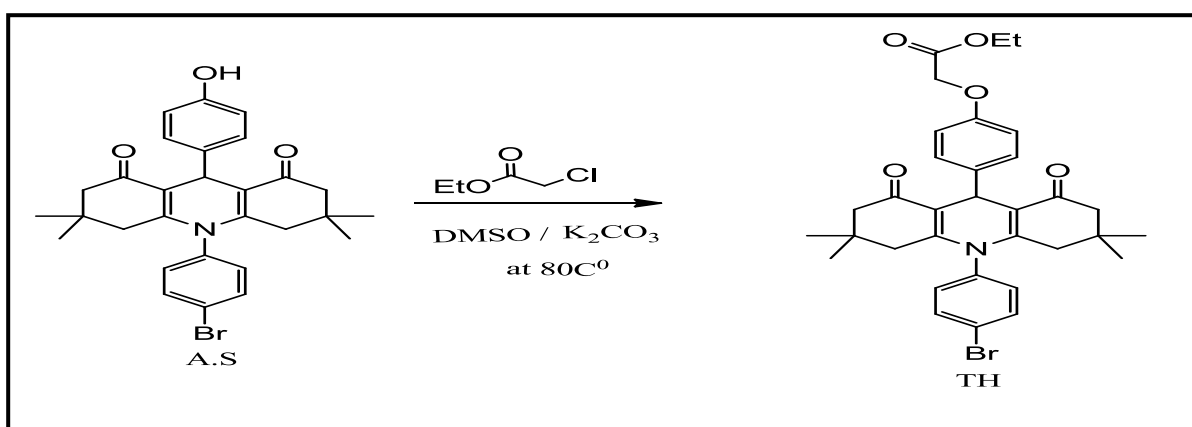
الخلاصة

تضمنت هذه لدراسة تحضير وتشخيص بعض مركبات البايرازول المشتقة من ثنائي هايذرو بردين وقواعد شف في خمس خطوات.

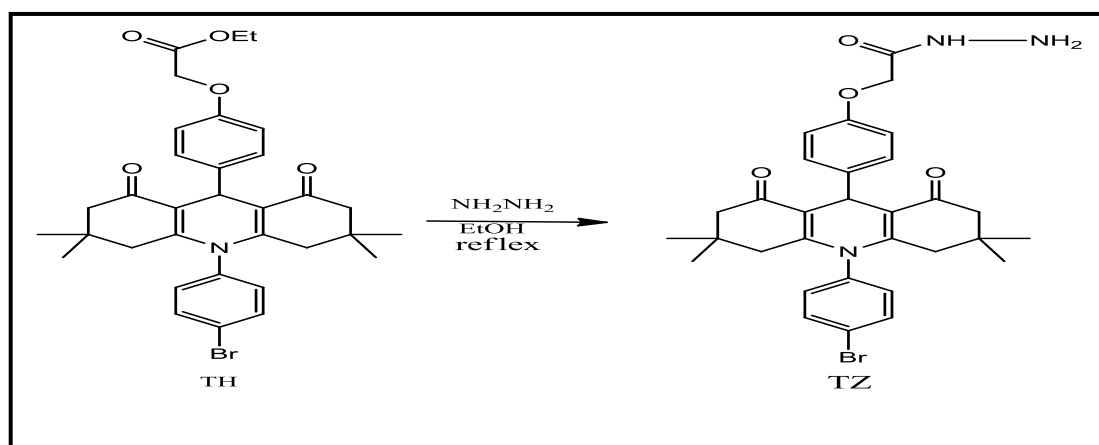
الخطوة الاولى: حضر ثنائي هايذرو بردين (A.S) من تفاعل بارا هايذروكسي بنزليدهايد مع مولين من الاديميدون وبارا برومو انلين في الايثانول كذيب في خطوة واحدة كما في معادلة .



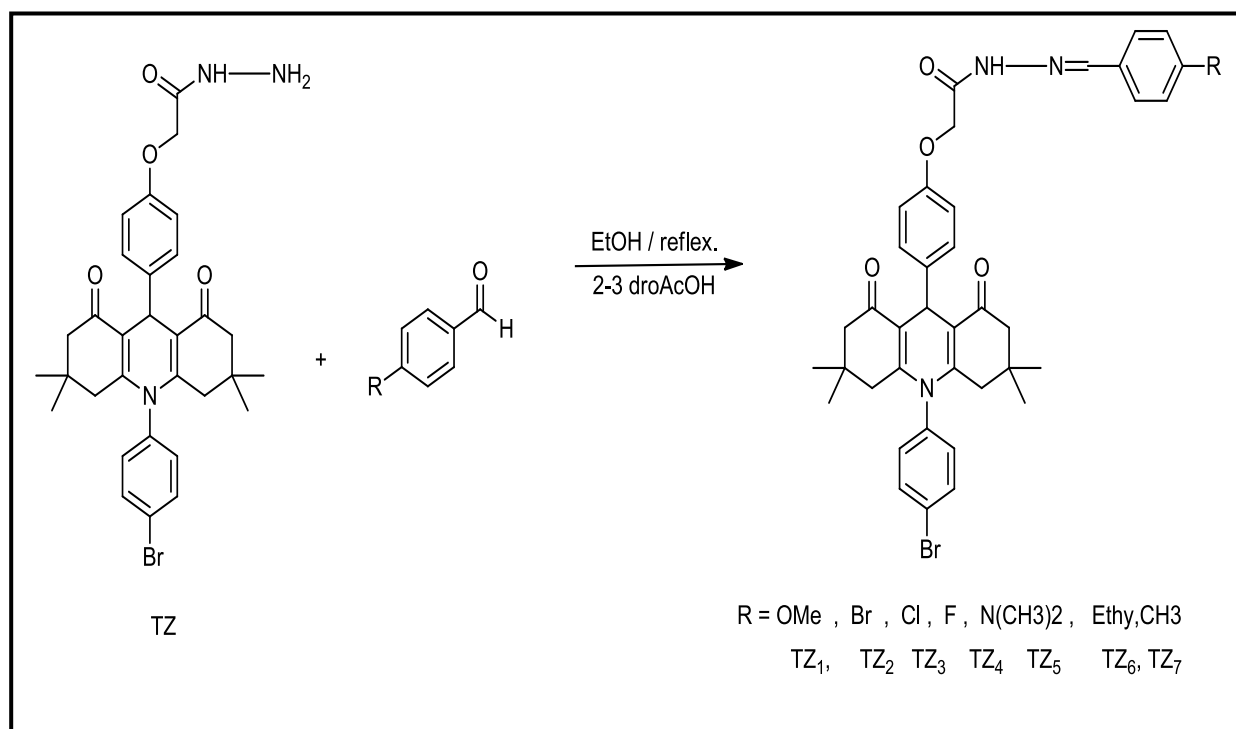
الخطوة الثانية: حضر المركب (T.h) من تفاعل المركب (A.S) مع كلورو ايثيل اسيتيت بوجود كاربونات البوتاسوم في DMSO كذيب كما في معادلة .



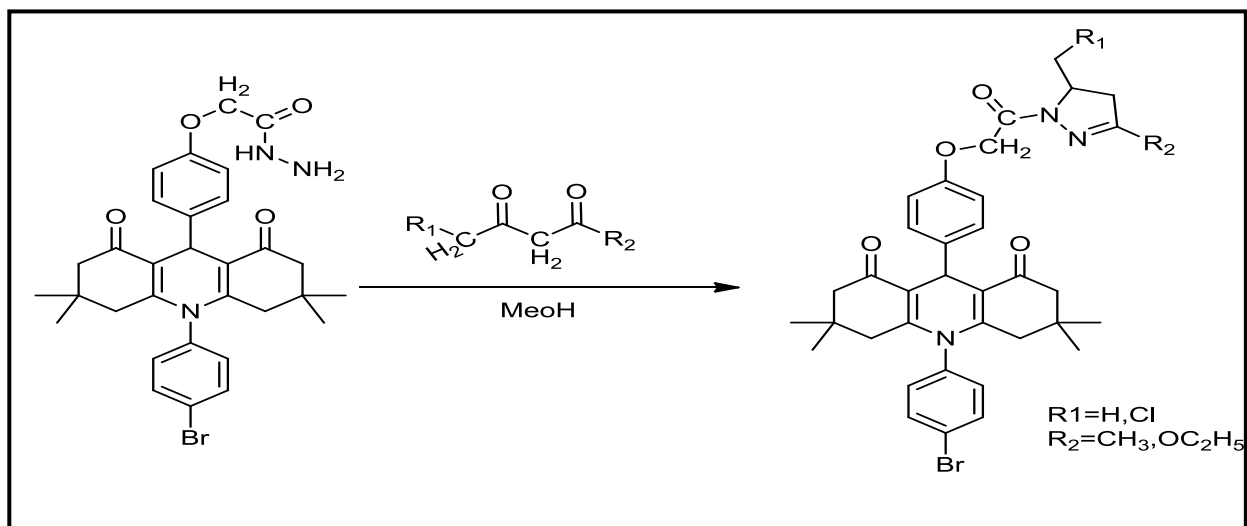
الخطوة الثالثة: حضر (T.Z)DHPs-hydrazide من تفاعل الهيدرازين مع المركب (T.h) بوجود الايثانول كمذيب كما في معادلة.



الخطوة الرابعة: حضرت مركبات الهيدروزونات (T.Z₁-T.Z₇) من تفاعل المركب (T.Z.) مع عدد من الالديهيدات الاورماتية باضافة قطرتين من حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد بوجود الايثانول كمذيب كما في معادلة .



الخطوة الخامسة: حضرت مركبات البيرازول (T.Z₈-T.Z₁₀) من تفاعل المركب (T.Z.) مع ايثايل اسيتواسيتون او اسيتايل اسيتون او كلورواسيتايل اسيتون بوجود الميثانول كمذيب.



وشخصت المركبات المحضرة بالطرق الطيفية مثل تقنية الاشعة تحت الحمراء FT-IR وتقنية الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين والكاربون ¹H-NMR و¹³C-NMR وDEPT-135 بالاضافة الى اطياف الكتلة.

نلاحظ مركبات عدم امتلاكها فعالية البايولوجية ضد نوعي من البكتيريا الموجبة والسالبة كذلك أظهرت بعض المركبات المحضرة فعالية البايولوجية ضد سرطان الثدي .

الفصل الاول

المقدمة

Introduction

1-1 المركبات الحلقية غير المتجانسة

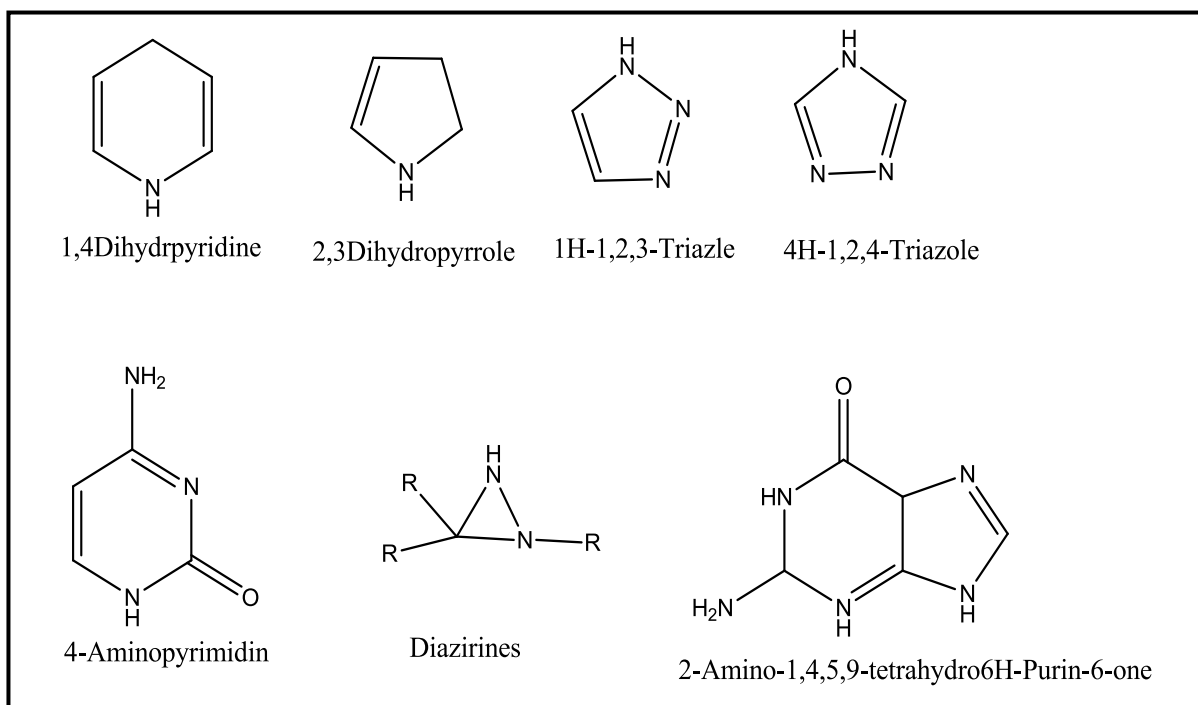
المركبات الحلقية غير المتجانسة هي المركبات التي تحتوي في تركيبها على ذرة مغايرة واحدة أو أكثر وغالبية هذه الأنواع الشائعة تحتوي على ذرات الكربون بنسبة عالية. يعتبر النتروجين والاكسجين والكبريت [1]، من أكثر الذرات غير المتجانسة انتشارا كذلك فإن المركبات الحلقية غير المتجانسة قد تكون مشبعة أو اروماتية من حيث طبيعتها اعتمادا على تركيبها الكيميائي هذه المركبات واسعة الانتشار في الطبيعة وهي ضرورية للحياة في صور متعددة منها كنواتج طبيعية مثل الاحماض النووية والانتوسيانين والفلافونات والقلويدات الموجودة في النباتات [2] بالإضافة الى ذلك فإن بعض الفيتامينات تحتوي على مركبات حلقية غير متجانسة والبروتينات [3] تحتوي على الأميدازول وحلقات الاندول الاميدازول هناك العديد من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي يمكن الحصول عليها فقط من خلال التحضيرات المختبرية لها صفات مفيدة كمركبات كيميائية علاجية وكعقاقير واصباغ وكمبلمرات مشاركة [4].

1-1-1 تصنيف المركبات الحلقية غير المتجانسة

Classification of heterocyclic compounds

تصنيف المركبات الحلقية غير المتجانسة الى المركبات ذات الحلقة الثلاثية والحلقة الرباعية والحلقة الخماسية والحلقة السداسية.... الخ)

المركبات الحلقية غير المتجانسة تمتلك تركيبا حلقيا ذو ذرتين مختلفتين على الاقل ويمكن ان تكون هذه المركبات ذات الصفة الالفاتية والاروماتية ومن المركبات الحلقية التي لاقت اهتماما" واسعا هي الترايازول وومركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4DHPs) و مركبات ايمين وتمتلك هذه المركبات فعالية بايولوجية وصناعية وطبية ومن امثلة على هذا النوع هي [5]

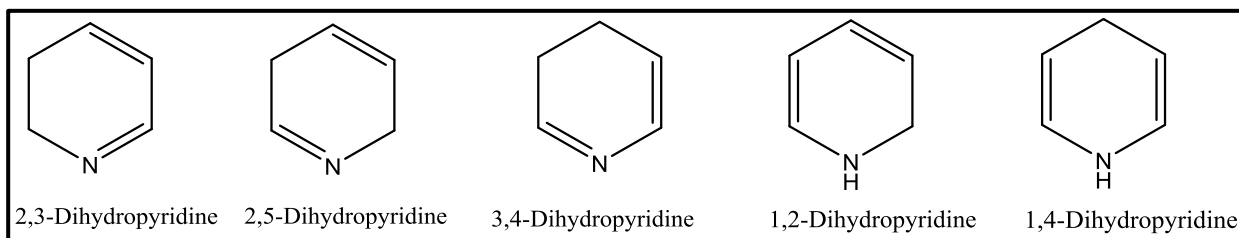


الشكل رقم (1)

Dihydropyridines(DHPs)

2-1 مركبات الثنائي هايدروبيريدين

ثنائي هايدروبيريدين صنف من المركبات الحلقية السداسية غير متجانسة التي تحتوي على ذرة نيتروجين تحمل الرقم 1 وتسمى (Dihydro derivatives azines) نظريا توجد خمسة ايزومرات من DHPs الموضحة في اسفل لكن المثبت منها عمليا الايزومرين (1,4 -DHPs) و(1,2-DHPs) [7].

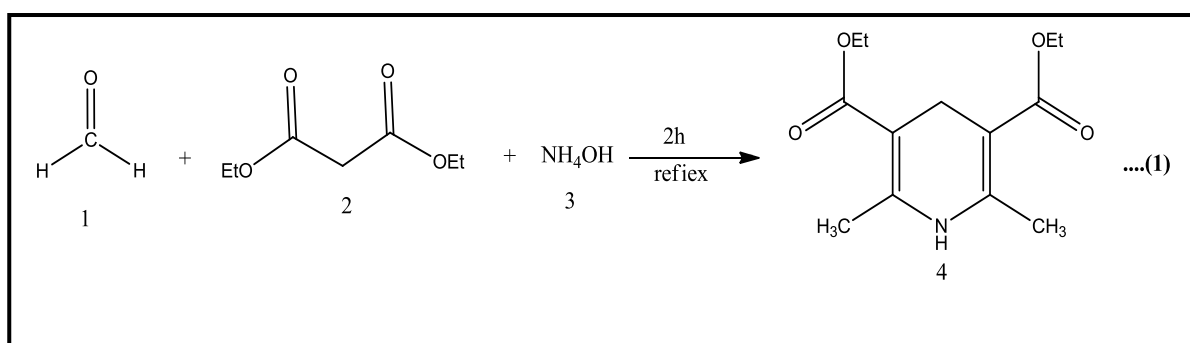


الشكل (2)

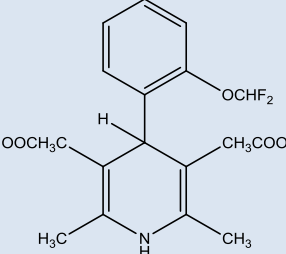
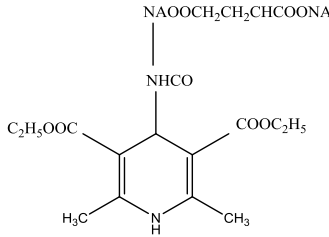
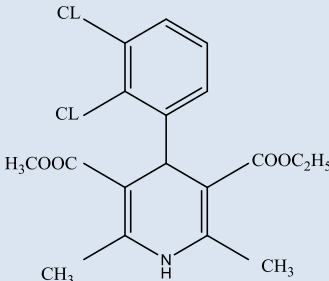
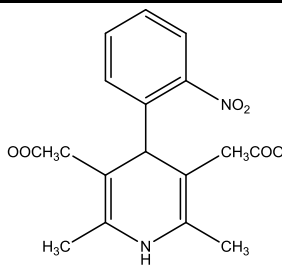
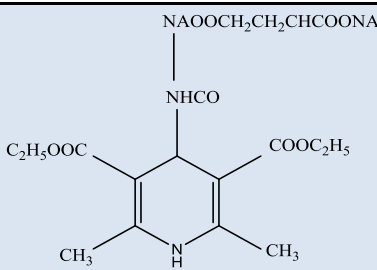
هايدرو البيريدين [8] هو مركب كيميائي ينتج من الهدرجة الجزئية لمركب البيريدين [8]. يحضر (1,4-ثنائي هايدرو بيريدين) بشكل نقي من تفاعل بيريدين مع معقدات المغنسيوم والزنك العضوية من أجل الحصول على مشتقات من البيريدين [9] تستخدم مركبات ثنائي هايدرو البيريدين في المجالات الطبية انة يمثل من اهم

مجموعات تعديل قنوات الكالسيوم من أجل علاج فرط ضغط الدم [10]. وشهد استخداما واسعا في علاج امراض القلب والاعوية الدموية من صنف فينيل ألكيل أمين مثل فيراباميل والتي لها تأثير مباشر على القلب [11]، فإن مركبات ثنائي هيدرو البيريدين لها آلية تأثير انتقائية على الأوعية الدموية في تخفيض ضغط الدم [12]. مضاد للذبحة الصدرية ، مضاد للأورام ، مضاد نشط للالتهابات [13]، مضاد نشط للتدرن ، مسكن نشط ، مضاد التخثر، مضاد للاختلاج يقي من الإجهاد. كما انه يظهر مضادا للبكتيريا، مضاد للسرطان ، مضادا للتخثر ، مضاد للاكسدة ، مضاد للقرحة [14]، مضاد للملاريا ، ولحماية لجهاز العصبي، ومنشط للخصوبة [15]، ومثبطات لفيروس نقص المناعة البشرية [16].

ديلودين (Diludine) هو أحد مشتقات ثنائي هايدرو بردين (1,4-D HPs) [17] في الزراعة كمحفز للنمو وحمي للماشية نظرا لخصائصه الواقية من الاشعاع ، ديلودين الاسم التجاري له (diethone) الاستخدام الطبي لة تقليل الاثار الجانبية للعلاج الاشعاعي في علاج مرضى السرطان [7]. في الحالات التي يكون فيها امراض والاعوية الدموية مصحوبة بالربو القصي وارتفاع ضغط الدم الرئوي ويختلف الديلودين اختلافا كبيرا عن الادوية المضادة للكالسيوم النموذجيه لة انشطة منشط الذهن وتحسن الذاكرة ومضاد للاختلال ، ومضاد للسموم ، ويستخدم في علاج مرض السكر وانه قادر على منع الاضطرابات التكيسية العصبية يمكن تحضير ديلودين من خلال معادلة رقم (2) [18].

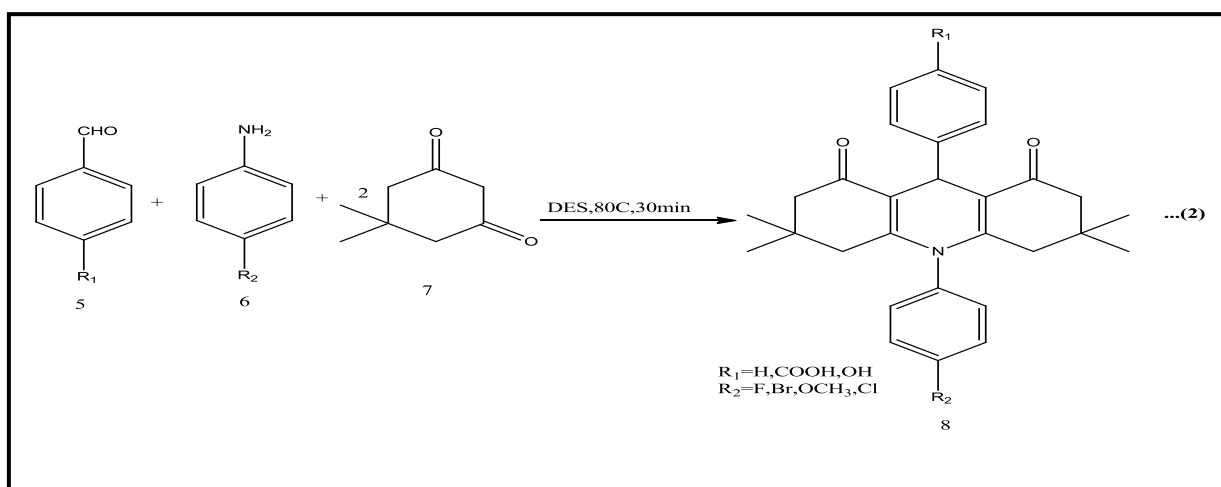


جدول رقم (1-1) يمثل تراكيب مجموعة من عقاقير المشتقة من ثنائي هايدرو بردين (1,4DHPs) واستخداماته

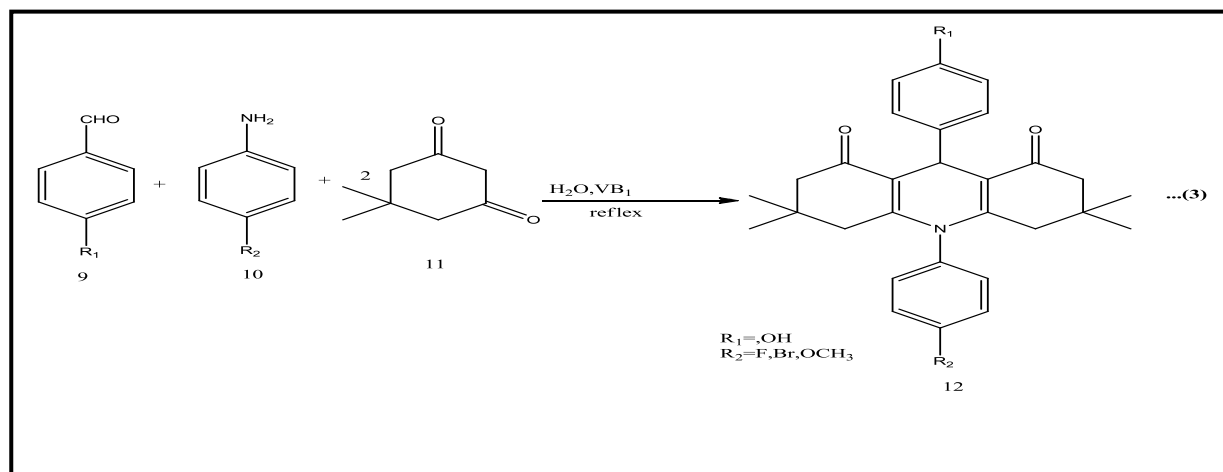
اسم المركب	تركيبه	استخدامه
Foridone		يستخدم لعلاج فقر الدم الحاد وعلاج فقر الدم بسبب سوء التغذية ويعالج أيضا نقص فيتامين B ₁₂ ويستخدم في حالات امراض الكلى [40].
Glutapyrone		يستخدم لتخفيف الحرقه المرتبطة مع عسر الهضم , وعلاج لقرحة الاثني عشر وايضا علاج التهاب المرئ [40].
Feidipine		يستخدم لعلاج لذبحة الصدرية المستقره والمزمنه , وايضا لعلاج فرط ضغط الدم وايضا لعلاج اختلال وظيفة الكلى [40].
Nifedipine		يستخدم في فشل القلب قبل العمليات الجراحية ويقلل من ضغط داخل الاوعية وايضا لا يصلح الاوكسجين في المرضى من ذبحة تشنجية [40]
Cerebrocrast		يستخدم لعلاج الرمع العضلي ومشاكل الكلى ويستخدم احد وسائل منع الحمل [40]

1-2-1 طرائق تحضير ثنائي هايدرو بيردين (1,4-DHPs)

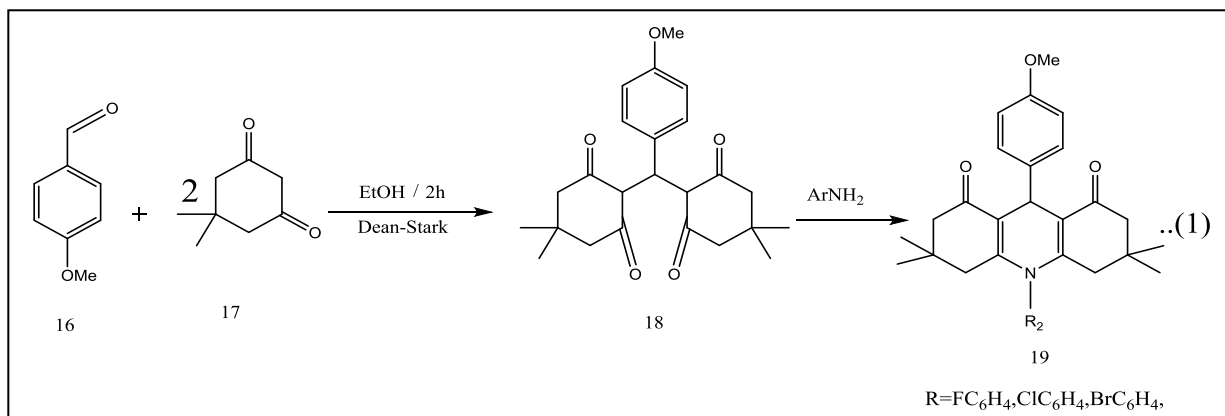
تم اقتراح طرق مختلفة من قبل باحثين مختلفين لتخليق (1,4_DHPs) هايدروبيريدين. حضر الباحث (Kudanga) ثنائي هايدروبيريدين (1,4- DHPs) عن طريق تفاعل الالديهيد مع الاديميدون والامينات المختلفة باستخدام مذيب (deep eutecticSolvent) يعطي ناتج بحصيلة عالية مع وقت تفاعل قصير امد [19]. كما في المعادلة رقم (2)



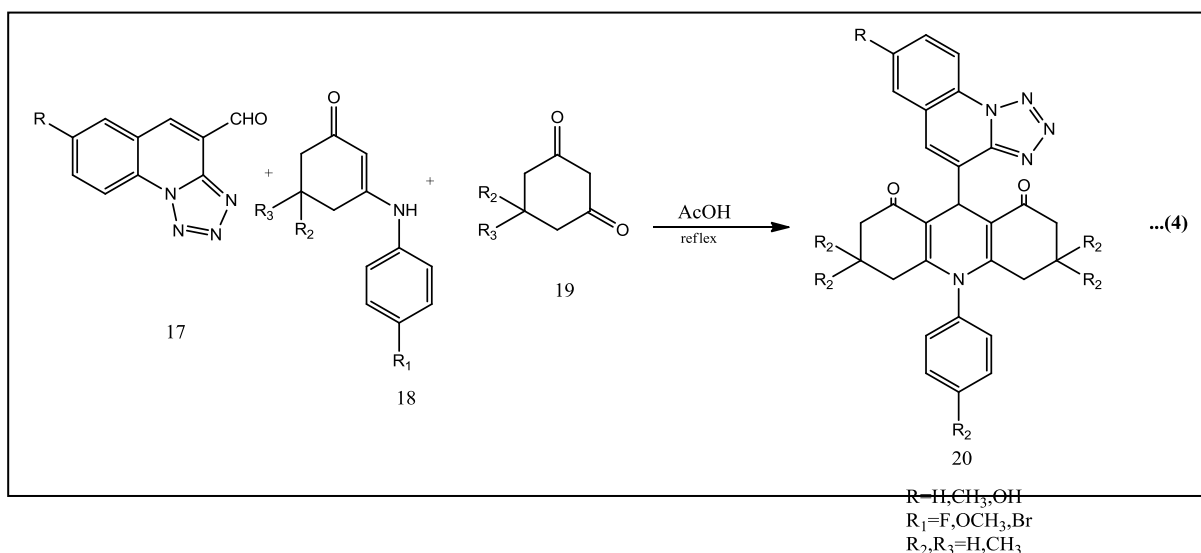
حضر الباحث (Ramazan) ثنائي هايدرو بيريدين (1,4-DHPs) باستخدام فيتامين (VB₁) كعامل مساعد غير مكلف من خلال مزج ثلاث مواد في دورق دائري (الديهيد مع الاديميدون والامينات المختلفة) في وسط مائي يعطي ناتج ذو حصيلة عالية [20]. كما في معادلة رقم (3)



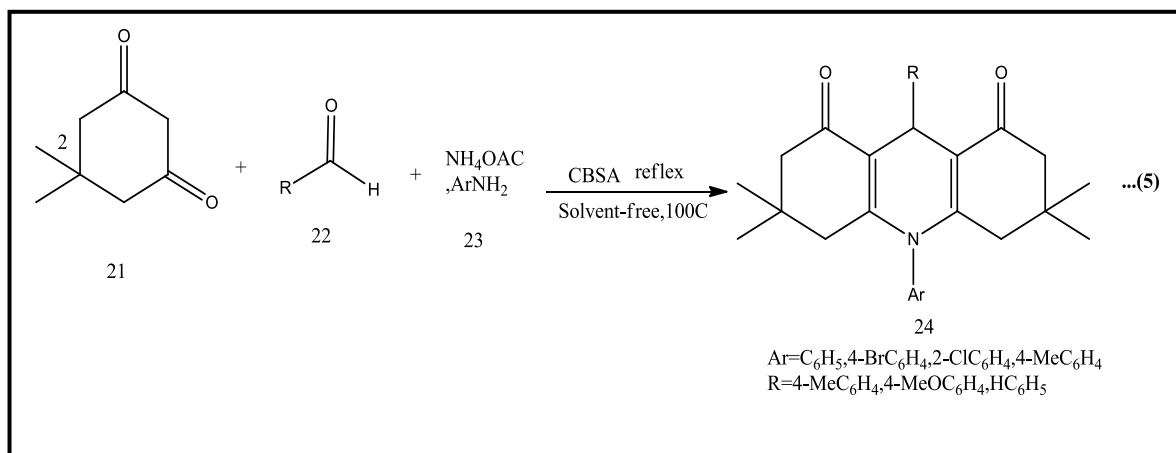
وأيضاً يمكن تحضير ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) من قبل الباحث (Kaya) عن طريق تفاعل الاديميدون مع (p-methoxy benzaldehyde) مع الامينات المختلفة وصعد المزيج ارجاعيا في الايثانول باستخدام جهاز (Dean-Stark appara) [21]. كما في مخطط رقم (1)



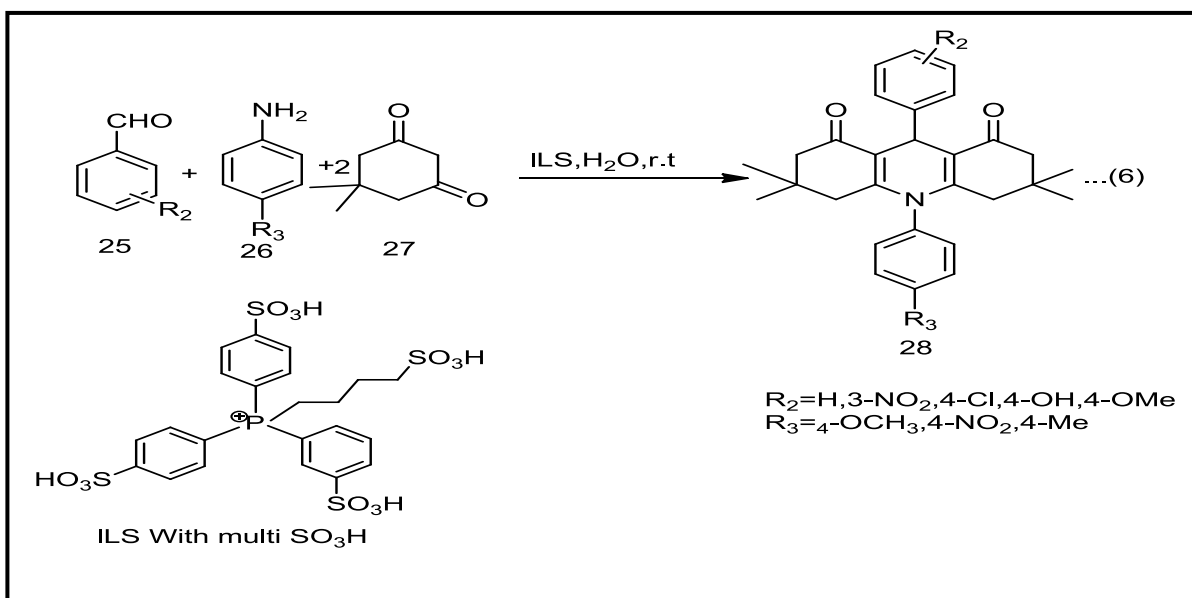
وكذلك يمكن تحضير ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) من قبل الباحث (Bhuva) [22] من تفاعل الالديهيد مع الاديميدون وامين ثانوي وصعد المزيج ارجاعيا في حامض لخليك لمدة من (3-6) ساعات كما في معادلة رقم (4)



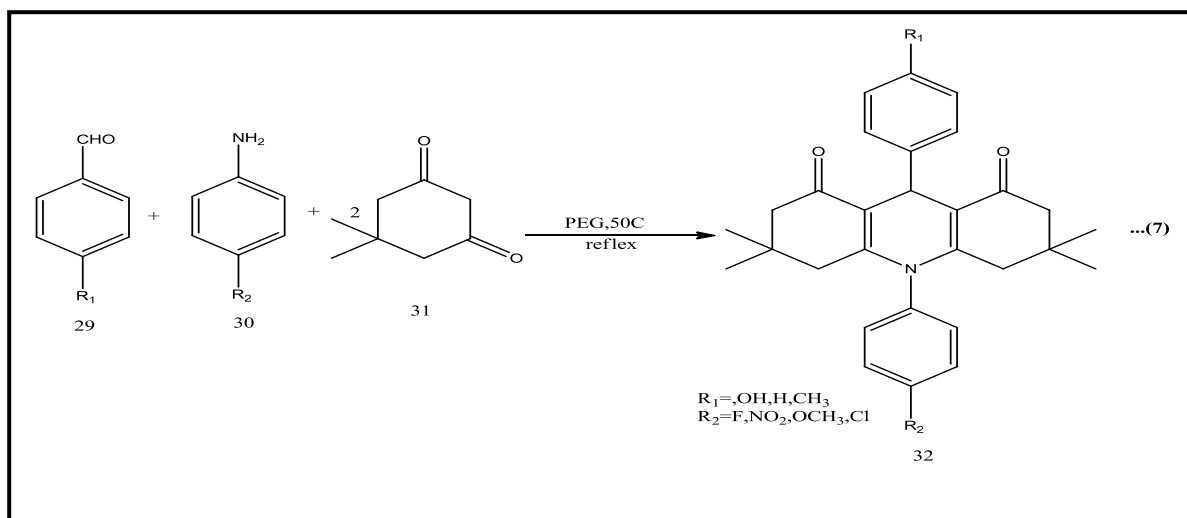
حضر الباحث (Davoodnia) مشتقات ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) باستخدام (CBSA) كعامل مساعد من تفاعل الاديميدون مع الديهايد و الأمينات وتم اجراء هذا تفاعل في حمام زيتي عند درجة حرارة 100 درجة مئوية لمدة (15-40 دقيقة) [23]. كما في معادلة رقم (5)



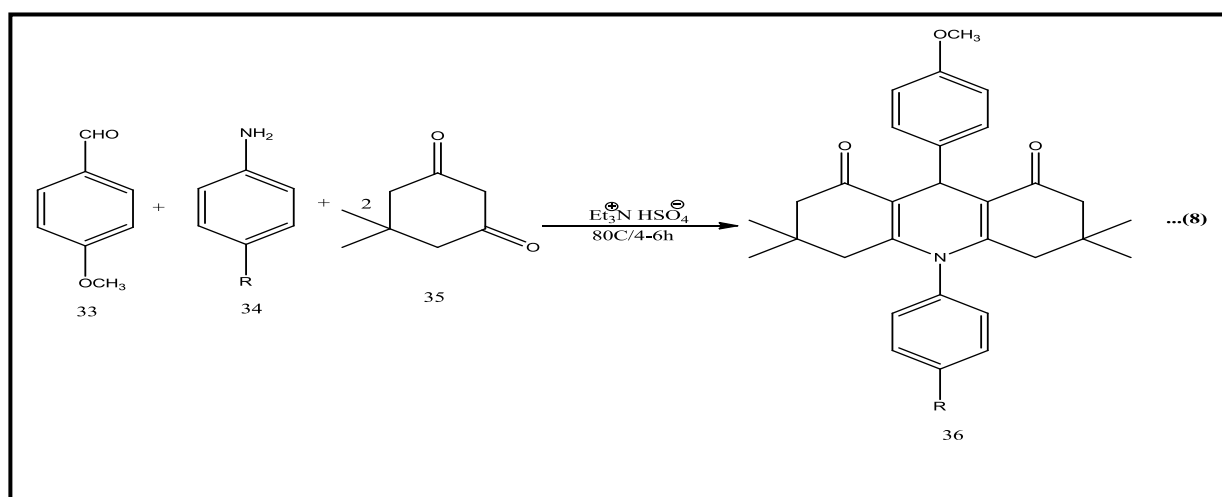
قام الباحث (Vahdat) بتحضير مشتقات ثنائي هايدرو بردين (1,4DHPs) من خلال تفاعل المكونات الثلاثة (الديهايد و الاديميدون و الأمينات) بوجود ILS كمحفز فعال يتم الحصول على ناتج ذو حصيلية عالية مع وقت قصيرة و امتازت هذا مشتقات بنشاط جيد مضاد للبكتيريا و مضاد للفطريات [24]. كما في معادلة رقم (7)



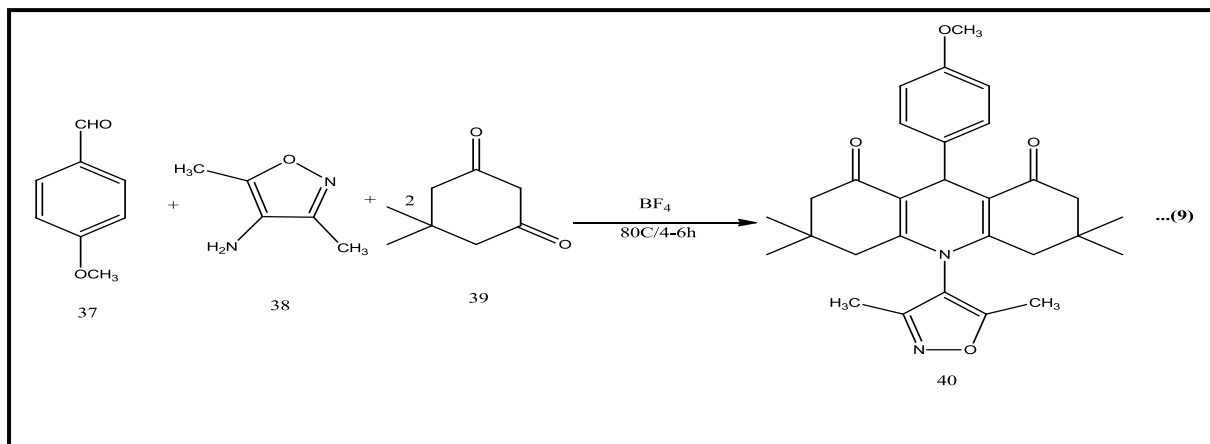
حضر الباحث (Mazaahir) مشتقات ثنائي هايدرو بردين (1-4DHPs) بوجود البولي إيثيلين جلايكول (PEG) وهو سائل غير سام وغير مكلف من تفاعل الأدهيدات مع الاديميدون والأمينات المختلفة بدرجة حرارة 50 درجة مئوية لمدة من 3-6 ساعة [25]. كما في معادلة رقم (7)



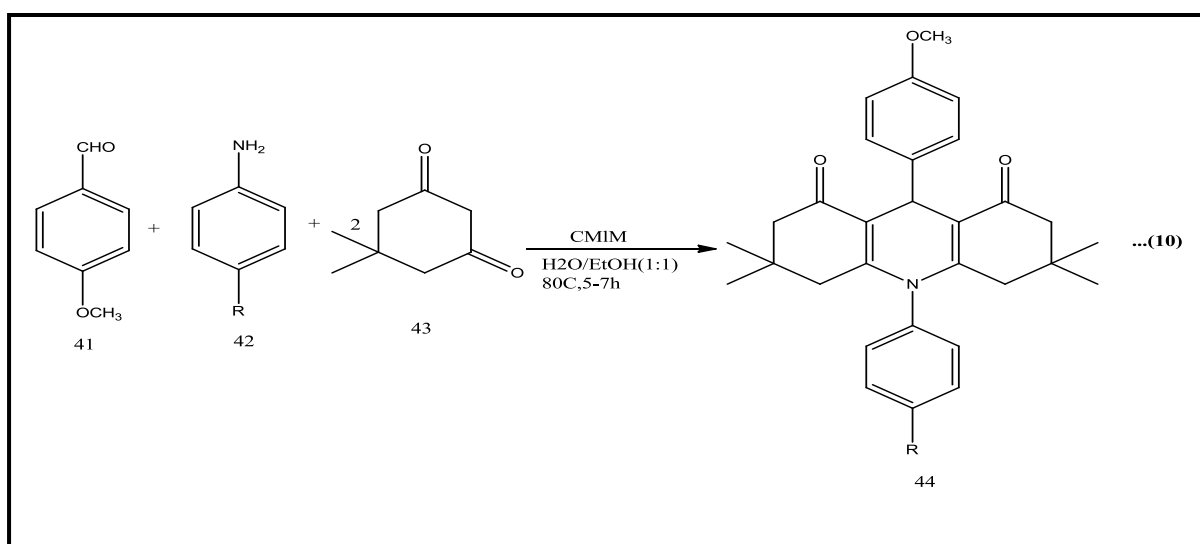
الباحث (Ragendran) قام بتحضير مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4DHPs) من التفاعل المكون من ثلاثة مكونات (الديميدون مع الديهايد و الامينات المختلفة) بوجود قاعدة كعامل مساعد وباستخدام حامض الكبريتك صعد المزيج ارجاعيا" عند 80 درجة مئوية [26]. كما في معادلة رقم (8)



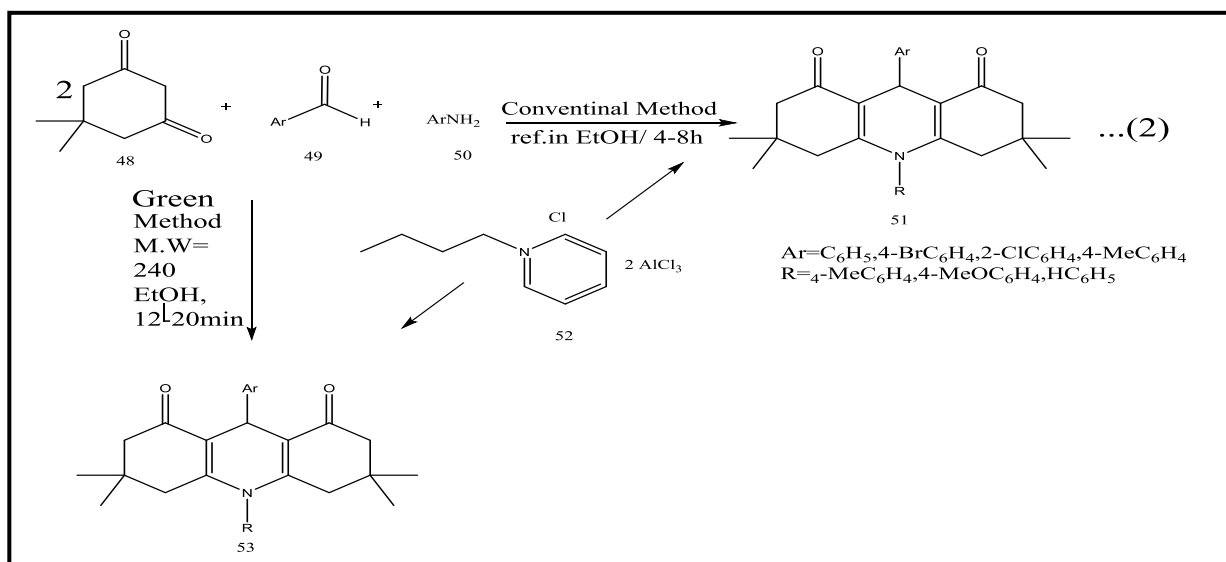
حضر الباحث (Raganrender) ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) باستخدام BF_4 كعامل مساعد ممتاز من تفاعل الديهايد مع الامينات المختلفة لفترة من 4-6 ساعة يعطي ناتج ذو حصيلية عالية [27]. كما في معادلة رقم (10)



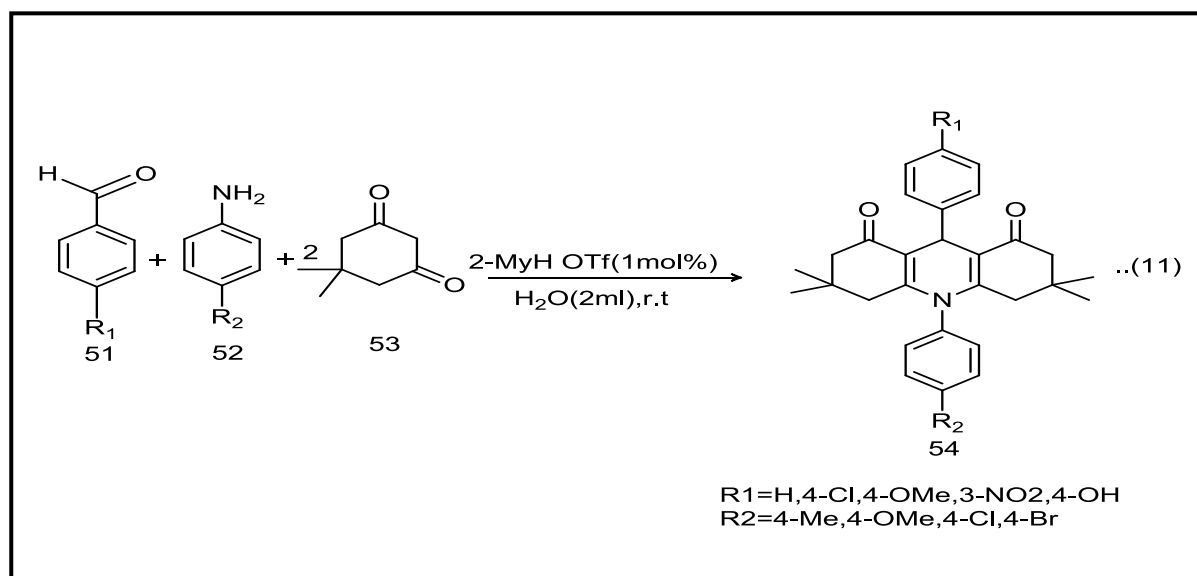
حضر الباحث (Patil) مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) في ورق دائري من تفاعل ثلاث مكونات (الديميديون والديهايد والامينات المختلفة) باستخدام الايثانول المائي بوجود السائل الايوني كعامل مساعد عند درجة حرارة 80 درجة مئوية لمدة من 5-7 ساعة [28]. كما في معادلة رقم (11)



حضر الباحث (Shirole) مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) من تفاعل الديهايدات الاورماتية والديميدون و الأمينات المختلفة تم وضع التفاعل في حمام ثلجي باستخدام N-butylpyridinium (heptachlorodialuminate) كعامل مساعد [29]. كما في مخطط رقم (2)

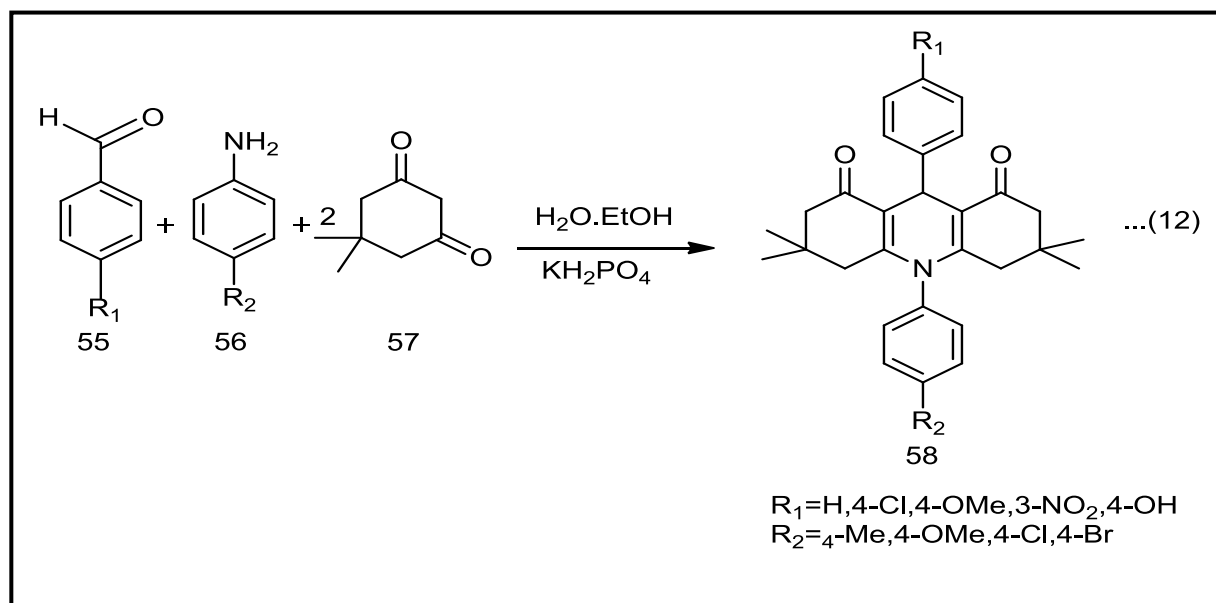


باستخدام حامض دوديسيل بنزينسلفونيك كعامل مساعد حضر الباحث (Alinezhad) مركبات ثنائي هايدرو بردين (DHPs 1,4) في دورق دائري تم مزج الديهايد مع لديميدون والأمينات المختلفة في الوسط المائي [30]. كما في معادلة رقم (11)

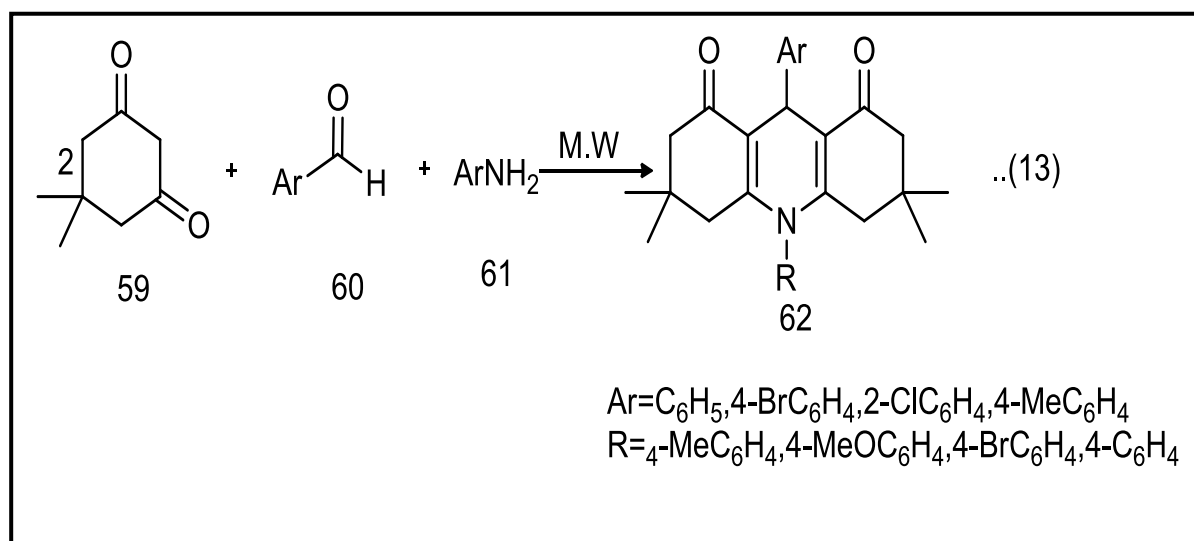


حضر الباحث (Cheng) مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) من تفاعل الديهايدات الاورماتية والديميدون و الأمينات بوجود فوسفات هيدروجين البوتاسيوم (KH_2PO_4) غير مكلف كعامل مساعد للحصول على ناتج ذو حصيلية عالية وصعد المزيج ارجاعيا في (الايثانول و ماء) [31]. كما في معادلة رقم

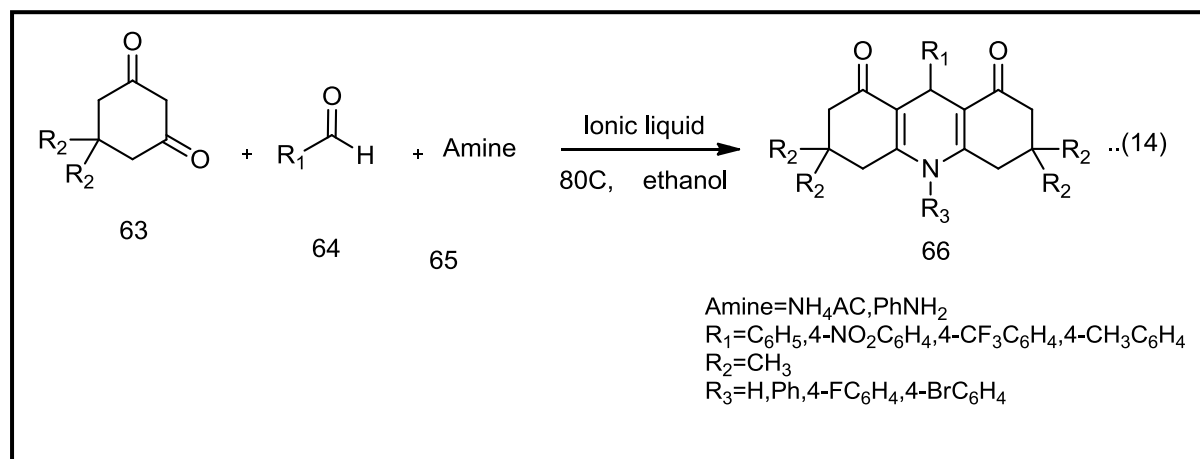
(12)



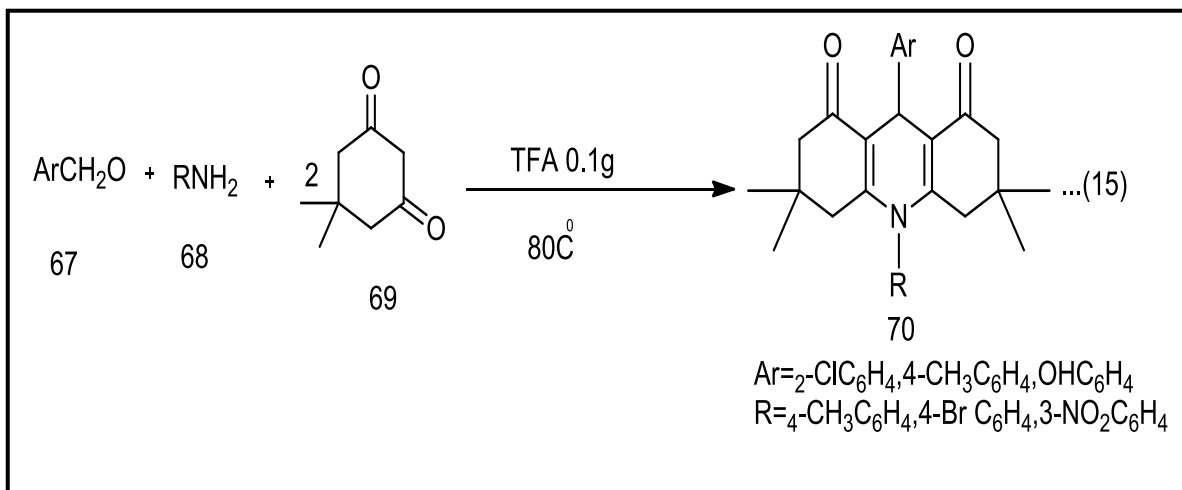
حضر الباحث (S.H.Kim) مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) من تفاعل الألديهيد و الديميدون والامينات المختلفة باستخدام الاشعة الميكرويف [32]. كما في معادلة رقم (13)



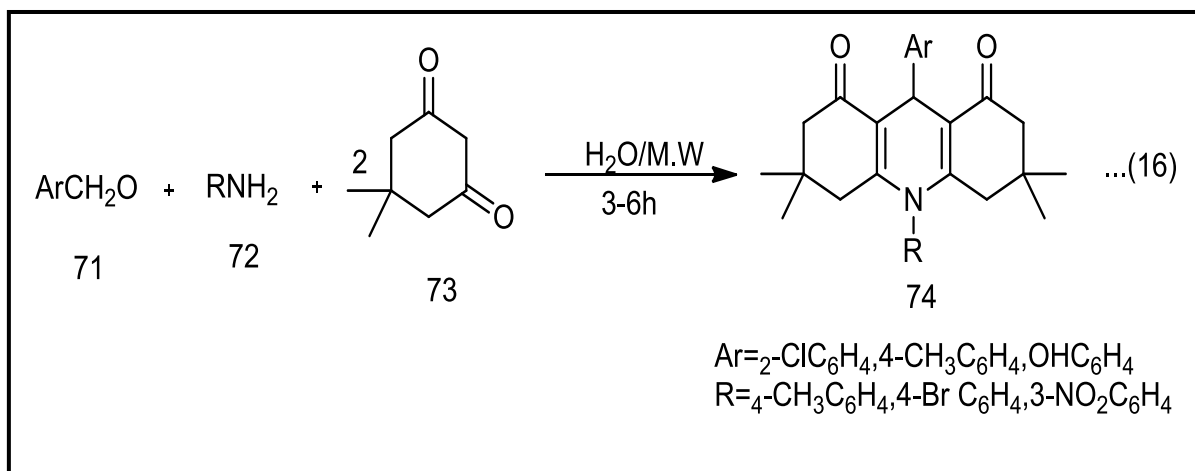
حضر الباحث (Anlian) باستخدام سائل ايونيا مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) من تفاعل الأليدهايد مع الاديميدون والامينات المختلفة وصعد المزيج ارجاعيا في الايثانول بدرجة حرارة 80 درجة مئوية [33]. كما في معادلة رقم (14)



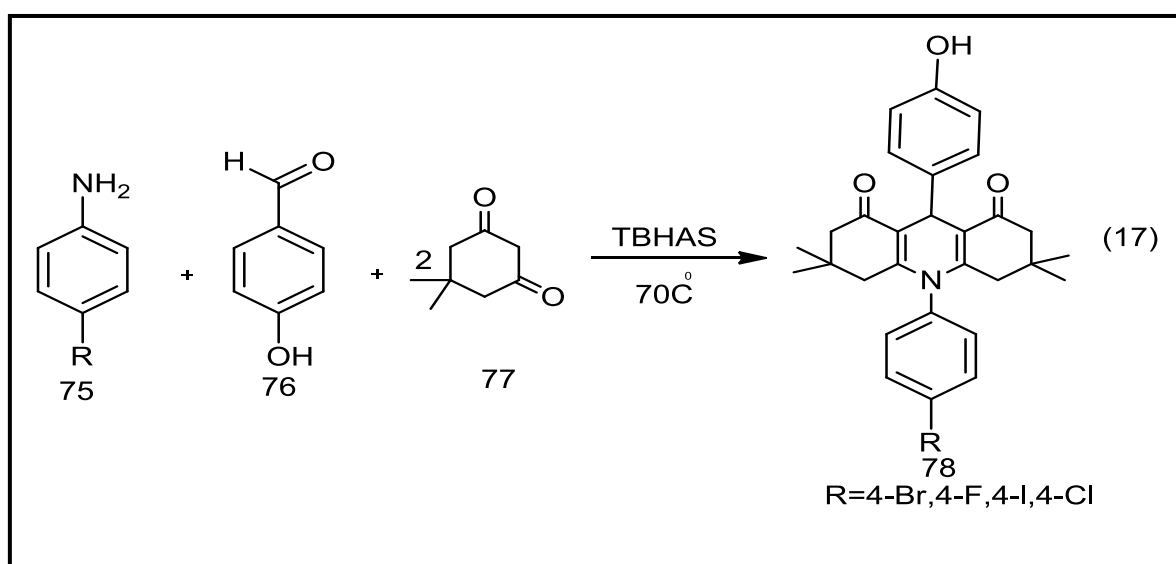
بوجود TFA كمحفز فعال قام الباحث (Dabiri) [34] بتحضير مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) من تفاعل لدهايد والاديميدون و الامينات المختلفة في دورق دائري وصعد المزيج ارجاعيا في الايثانول بدرجة حرارة 80 مئوية لفترة زمنية 19 ساعة لحصول على ناتج ذو حصيلية عالية. كما في معادلة رقم (15)



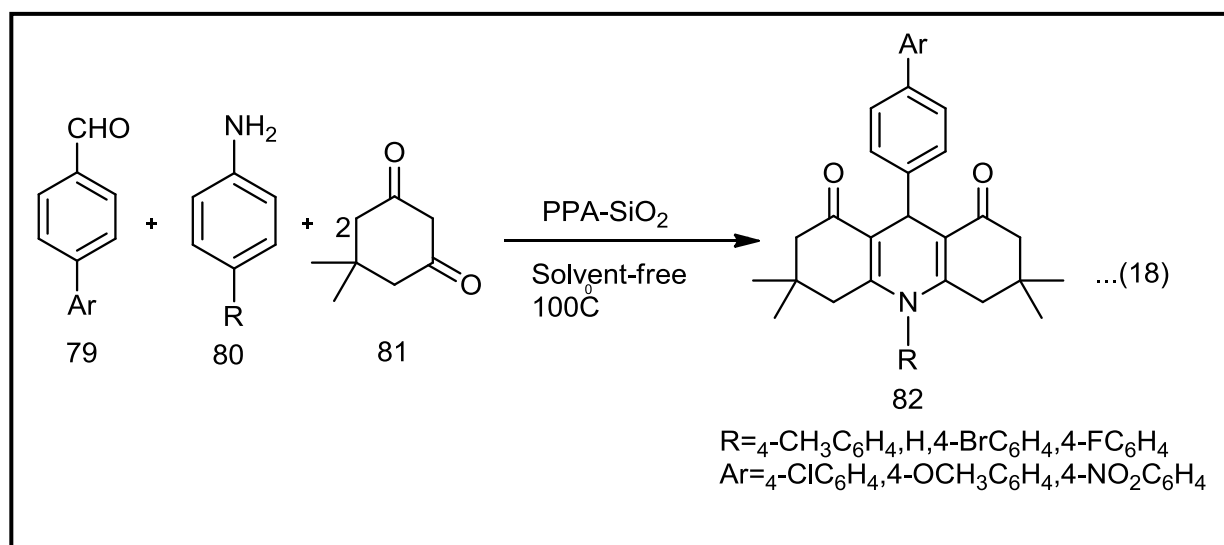
باستخدام الأشعة الميكرويف حضر الباحث (Rucins) مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) من تفاعل الألديهيد و الديميدون والامينات المختلفة ويجرى التفاعل في وسط مائي لفترة زمنية 3-6 ساعات [35]. كما في المعادلة رقم (16)



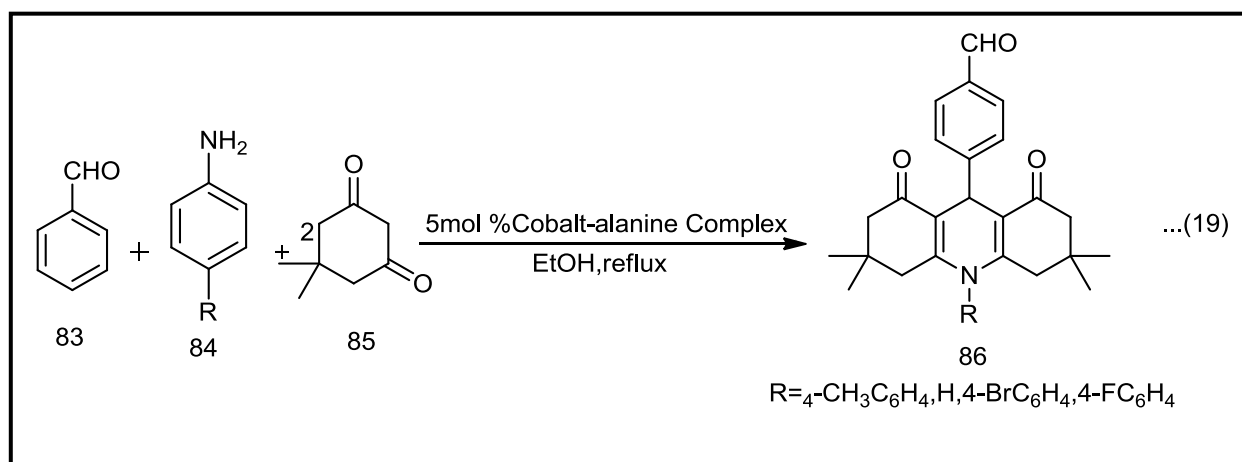
حضر الباحث (Bagwan) باستخدام (TBAHS) كمحفز مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) من تفاعل بارا هيدروكسي بنزالديهيد مع الديميدون والامينات المختلفة عند درجة حرارة 70 درجة مئوية في ظروف خالية من المذيبات اعطى ناتج بحصيلة عالية [36]. كما في معادلة رقم (17)



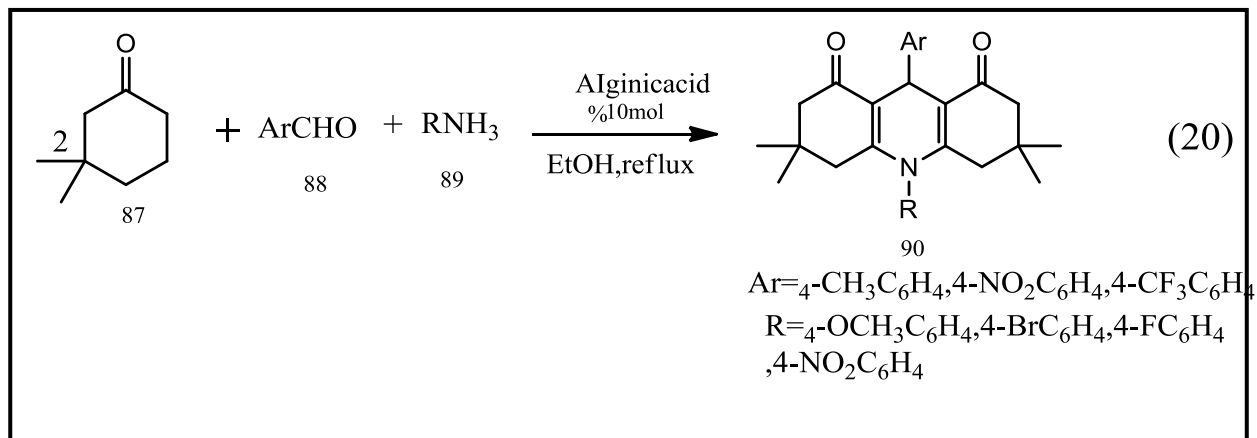
باستخدام حامض متعدد الفوسفوريك المدعوم بجل السلكيا (PPA-SiO₂) حضر الباحث (Ecghao) مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4_DHPs) من تفاعل ثلاث مكونات من الالديهيد مع الديميدون والامينات عند درجة حرارة 100 درجة مئوية حصول على ناتج بحصيلة بفترة زمنية قصيرة امد [37]. كما في معادلة (18)



باستخدام معدن الكوبالت والأنلين حضر الباحث (Mugahid) مركبات ثنائي هايدرو بردين (1,4-DHPs) في دورق دائري تم مزج الالديهيد مع الاديميدون والامينات بوجود الايثانول المائي كوسط لتفاعل لحصول على ناتج ذو حصيلية عالية وقت تفاعل قصير امد [38]. كما في معادلة رقم (19)

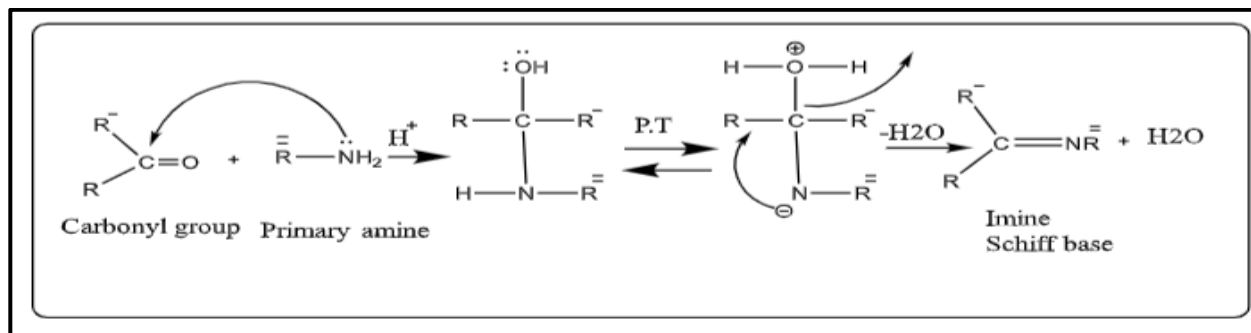


قام الباحث (P.A.Datar.) بتحضير مركبات ثنائي هايدرو بردين (1-4DHPs) من تفاعل الاديميدون مع الديهايد و الامينات وصعد المزيج ارجاعيا بل الايثانول EtOH بوجود حامض (Alginic acid) كعامل مساعد [39]. كما في معادلة رقم (20)



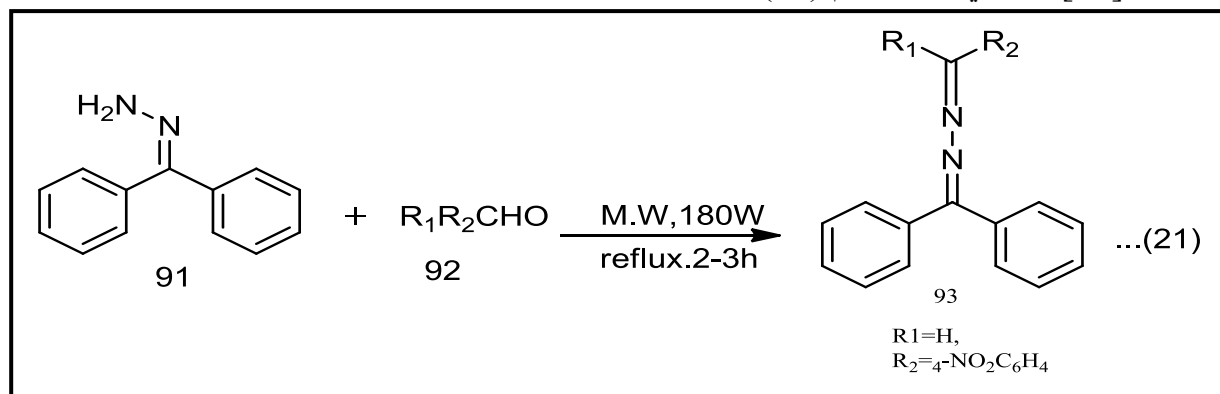
3-1 قواعد شف

قواعد شف هي المركبات العضوية الحاوية على مجموعة الازوميثين (Azomethien) (C=N) حضرت لأول مرة عام (1864) من قبل العالم شف بعملية تكاثف الالديهيدات أو الكيتونات مع الامينات الأولية الاليفاتية أو الاروماتية [41]. و لها العديد من التسميات ، منها الاليمينات (Imines) وكذلك عندما تشتق من الكيتون تسمى الكيتمينات (ketimines) وعندما تشتق من الالديهيد تسمى الالدمينات (Aldimines) [42] والتي تحضر عن طريق تفاعلات التكثيف بين مجموعة الكاربونيل والأمينات الأولية إذ إن الأمين أحادي الألكيل (R – NH₂) أو الأمين أحادي الأريل (Ar – NH₂) [43] يضاف إلى كاربون مجموعة الكاربونيل التابعة للالديهيد أو الكيتون و يتكون مركب وسطي (Carbinolamine) بعدها فقدان جزيئة ماء ليتكون (N – substituted imine) التي تمثل قاعدة شف كنتاج نهائي [44] كما في المخطط الاتي رقم (3).

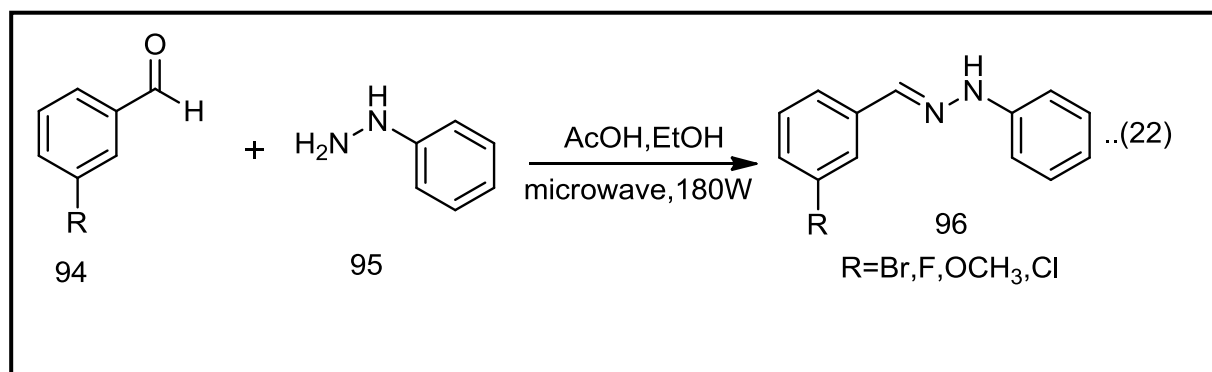


1-3-1 طرق تحضير قواعد شف

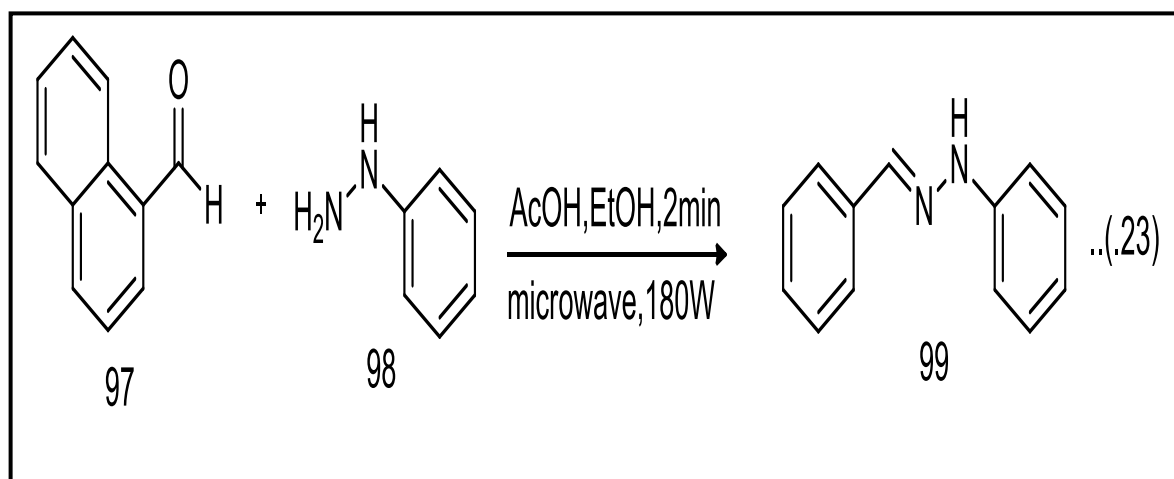
حضر الباحث (Mohammed) قواعد شف باستخدام اشعة الميكروويف من تفاعل الديهايد مع هيدرازين وصعد المزيج ارجاعيا في الايثانول مع استخدام (1,2) قطرات من حامض الخليك الثلجي عند 180 W لمدة 3 ساعات [45]. كما في معادلة رقم (21)



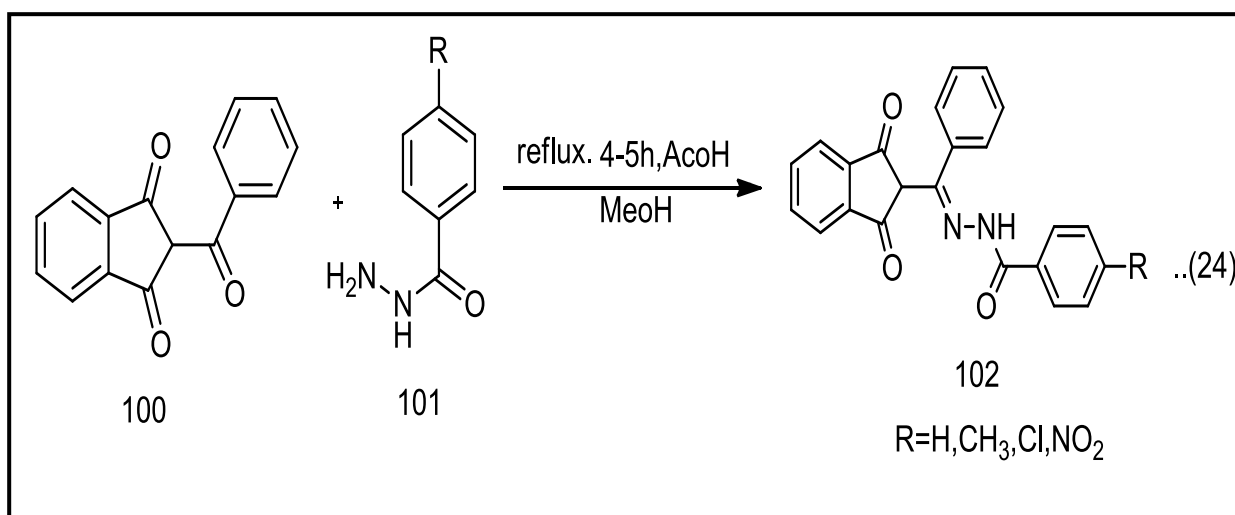
باستخدام الاشعة الميكروويف حضر الباحث (gasril) قواعد شف من تفاعل الديهايد مع فنييل هيدرازين عن طريق مع استخدام (1,2) قطرات من حامض الخليك الثلجي عند 180 W لمدة دقيقتين [46]. كما في معادلة رقم (22).



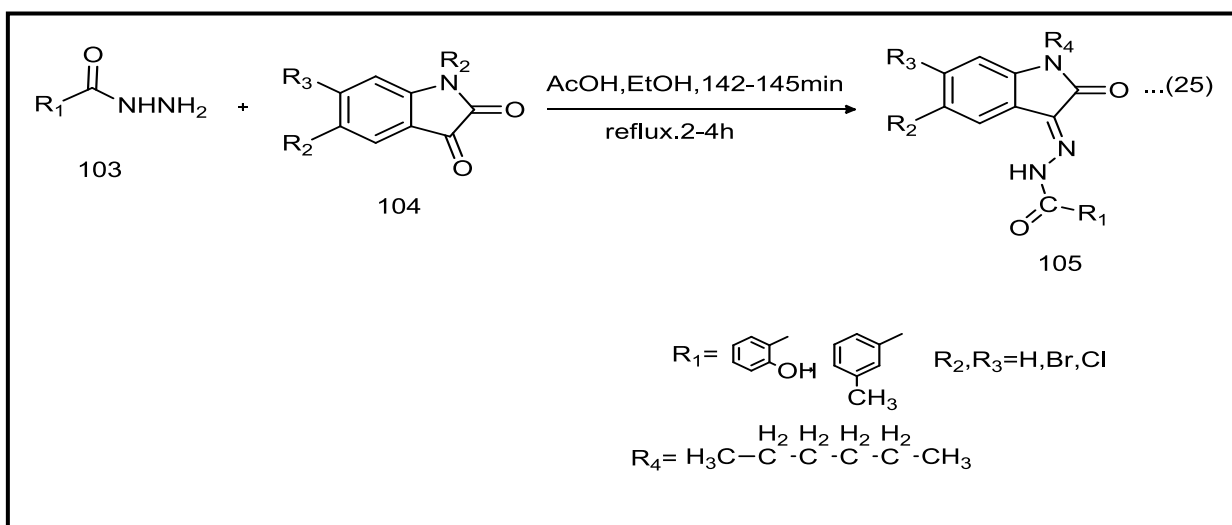
من تفاعل (naphthaldehyde) مع فنيل هيدرازين حضر الباحث (F.Rahim) [47] قواعد شف باستخدام اشعة الميكرويف وصعد المزيج ارجاعيا في الايثانول مع استخدام (1,2) (graciel) عند 180 W لمدة دقيقتين. كما في معادلة رقم (23)



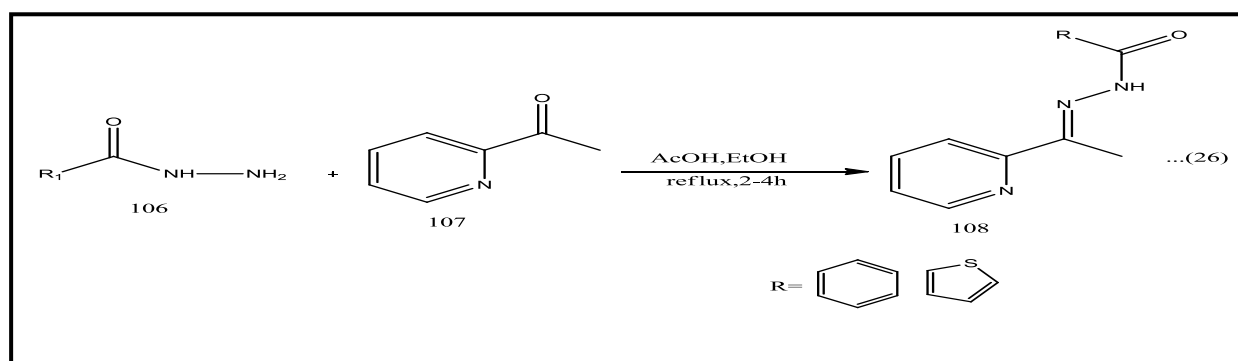
وأيضاً تم تحضيرها من من تفاعل الكيتون مع الاسايل هيدرازيد بوجود الميثانول كمذيب مع استخدام (2)- (3) قطرات من حامض الخليك الثلجي. كما في معادلة رقم (24)



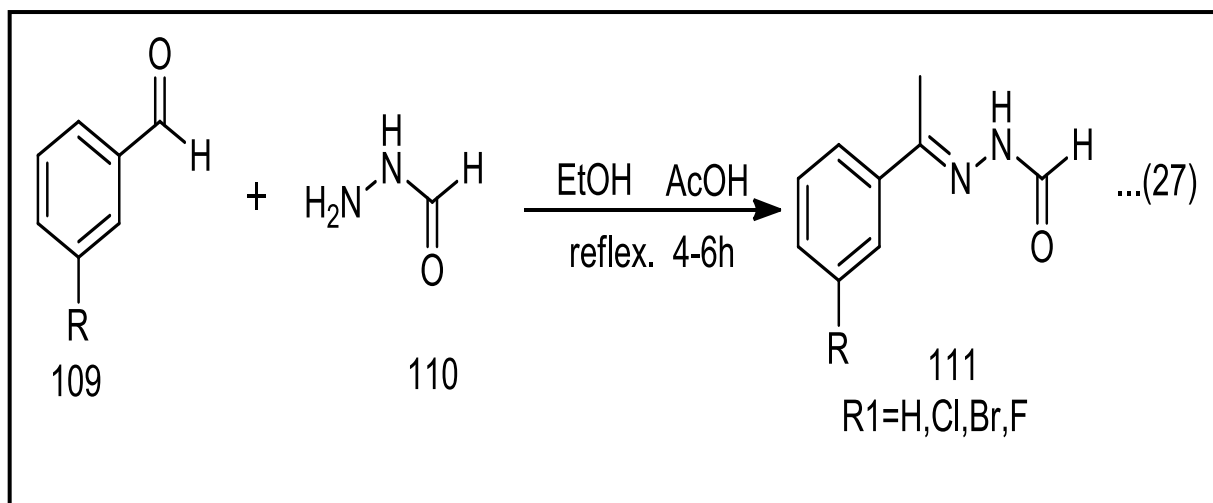
من تفاعل ايساتين مع هيدرازيد حضرت قواعد شف وصعد المزيج ارجاعيا في الايثانول مع استخدام (1,2) قطرات من حامض الخليك الثلجي (لمدة 2-4 ساعة) [47]. كما في معادلة رقم (25)



حضرت قواعد شف من قبل الباحث (Alagesan) [48] من تفاعل الكيتون مع الاسايل هيدرازيد وصعد المزيج ارجاعيا" بوجود الايثانول مع استخدام (1,2) قطرات حامض الخليك الثلجي لمدة 2-4 ساعة. كما في معادلة رقم (26)



حضر الباحث (Odular) [49] قواعد شف من تفاعل لمركب 109 مع 110 وصعد المزيج ارجاعيا بوجود الأيثانول مع استخدام (1,2) قطرات من حامض الخليك الثلجي لمدة 2-3 ساعة . كما في معادلة (28)

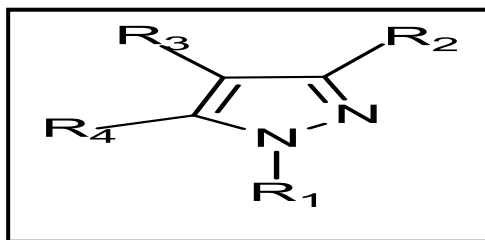


1-3-2 الفعالية البيولوجية

أن لقواعد شف اهمية كبيرة وفي مجالات متعددة سواء كانت علمية أو صناعية أو من فقد لوحظ ان لتفاعلات قواعد شف اهمية كبيرة في العمليات الحياتية [47] كتفاعلات المتضمنة نقل مجموعة الايمين بتأثير غير انزيمي non-Enzymatic ولبعضها فعالية ضد مرض السرطان وبعض التفاعلات المعجلة بوساطة فيتامين B₆ [50] كما ان لها فعالية ضد البكتريا والفطريات كما تستخدم كمنظمات لنمو النباتات، كما تستخدم كخافض لحرارة ومسكنات للالام [51]. ولقواعد شيف اهمية صناعية اذ تستخدم كبادئ لعملية البلمرة وكمواد مضادة للاكسدة ومحفزات في عمليات تحضير مركبات الايبوكسي Epoxidation (للاوليفينات). ويدخل في صناعة الادوية ضد السرطان وكذلك و تعمل قواعد شف كمضادات ضد لبكتريا ولفطريات والسل وكذلك لها قدرة على اقتناص ايونات العادن .

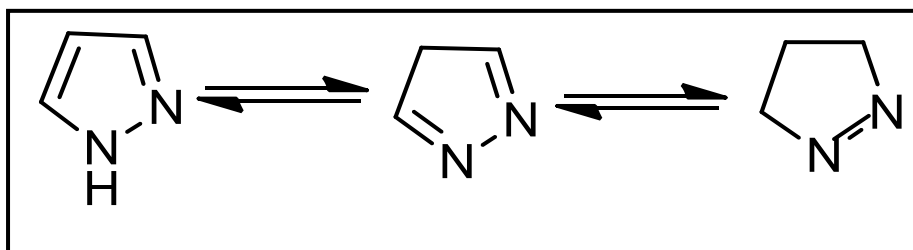
1-4 البيرازول

البيرازول وهو عبارة عن حلقة غير متجانسة يحتوي في تركيبه على ذرتين نيتروجين ، هي مركبات عضوية مهمة للصناعات الدوائية وصناعة الكيمياويات [52]. من المعروف أن العديد من المركبات التي تحتوي في تركيبها على البيرازول تظهر أنشطة مضادة لارتفاع السكر في الدم والمسكنات ومضادة للالتهابات وخافضة للحرارة ومضادة للبكتيريا [53] ومضادات الميكروبات وخافضة للضغط ومضادات الاكتئاب. كما أنها تستخدم كمبيدات أعشاب والأصباغ.



الشكل رقم (3) تركيب البيرازول

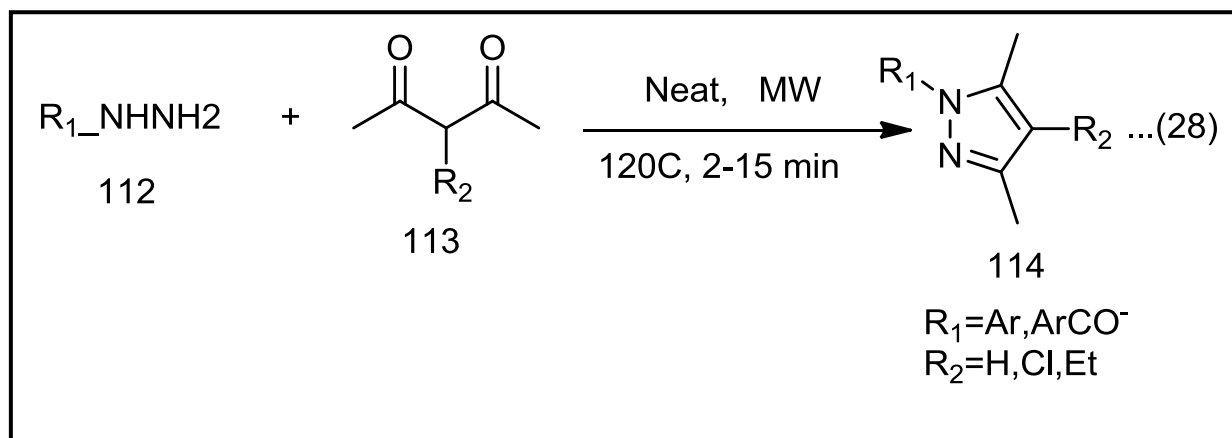
البيرازولات هي جزيئات عضوية تحتوي في تركيبها على 6 إلكترونات π لاموضعي [54]. تم تحليل العديد من الخصائص المهمة لهذه الجزيئات من خلال المقارنة مع خصائص مشتقات البنزين مثل النيتروجين ، يمكن كتابة تراكيب توتوميرية مختلفة للبيرازول.



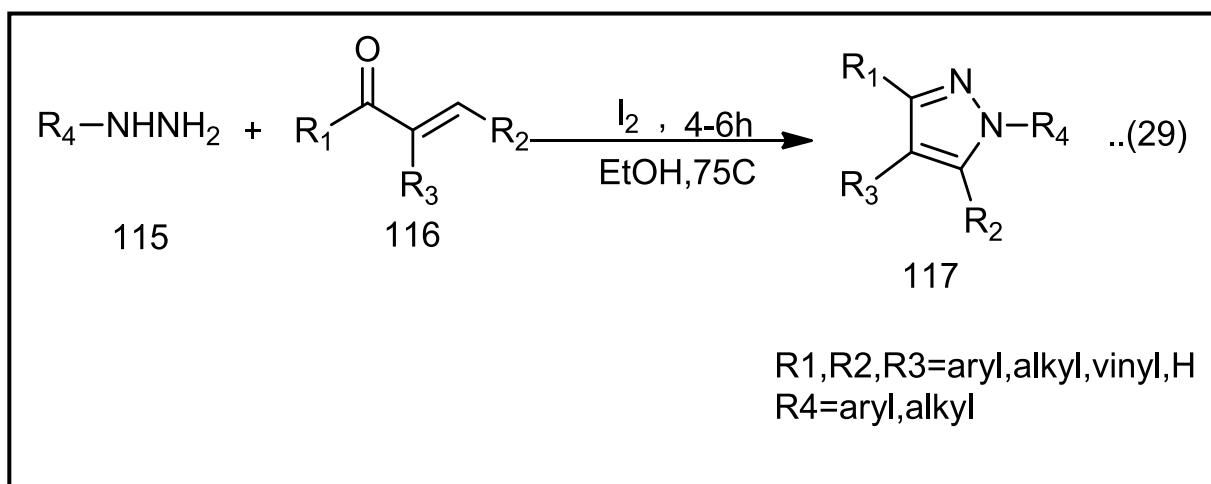
الشكل رقم (4) يمثل اشكال توتوميرية

1-4-1 طرق تحضير البيرازول

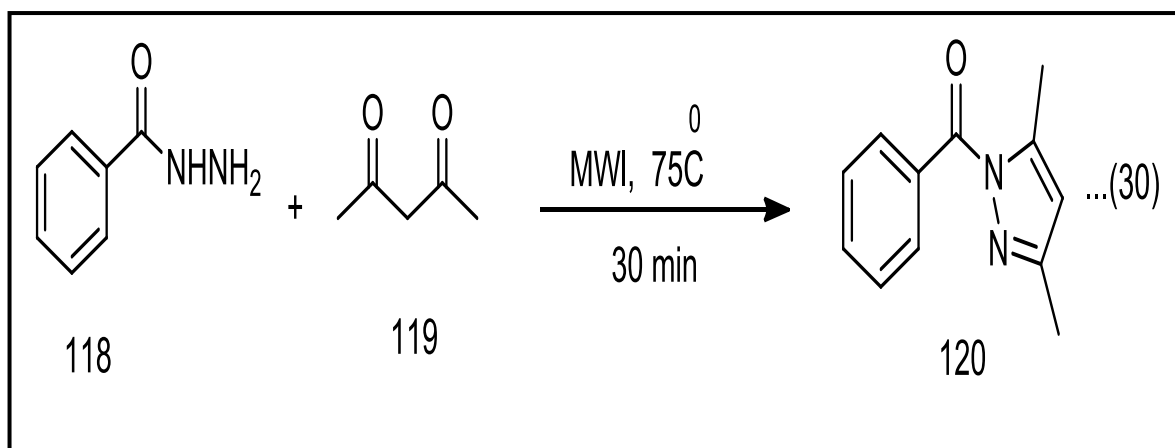
حضر الباحث (Vaddula) البيرازول من تفاعل هيدرازينات الأريل مع مشتقات بيتا داي كيتون بطريقة تشعيع بواسطة اشعة الميكرويف بدرجة حرارة 120 درجة مئوية في ظل ظروف خالية من المذيبات لمدة من (2-15) دقيقة أدى هذا التفاعل للحصول على ناتج ذو حصيلية عالية [55]. كما في معادلة رقم (28)



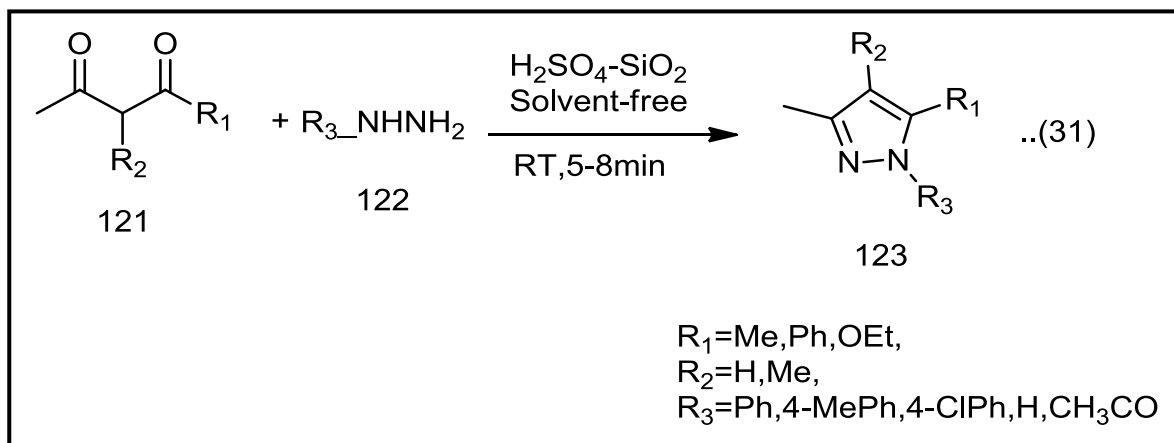
من تفاعل (هيدرازينات الأريل مع الجلكون) حضر الباحث (Hailei) [56] البيرازول بوجود اليود I_2 وصعد المزيج ارجاعيا في الايثانول تحت درجة حرارة 75 درجة مئوية يؤدي الى تكوين ناتج بحصيلة عالية تصل 99%. كما في معادلة رقم (29)



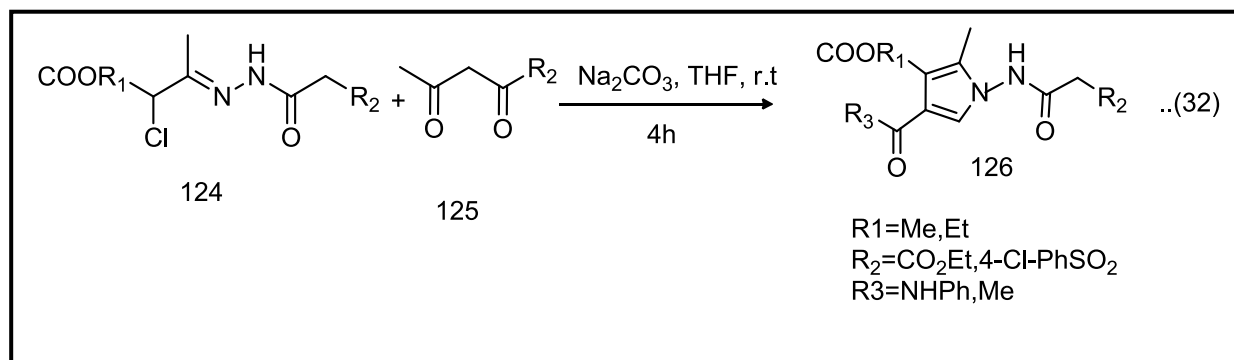
بأستخدام طريقة تشعيع بواسطة اشعة الميكرويف حضر الباحث (AgayKumar) البيرازول من تفاعل هيدرازينات الأريل مع مشتقات بيتا داي كيتون بدون استخدام مذيب ومن مميزات اشعة الميكرويف لاتستهلك مذيب وزمن التفاعل قصير وحصيلة جيدة تصل 99%. كما في معادلة رقم (30)



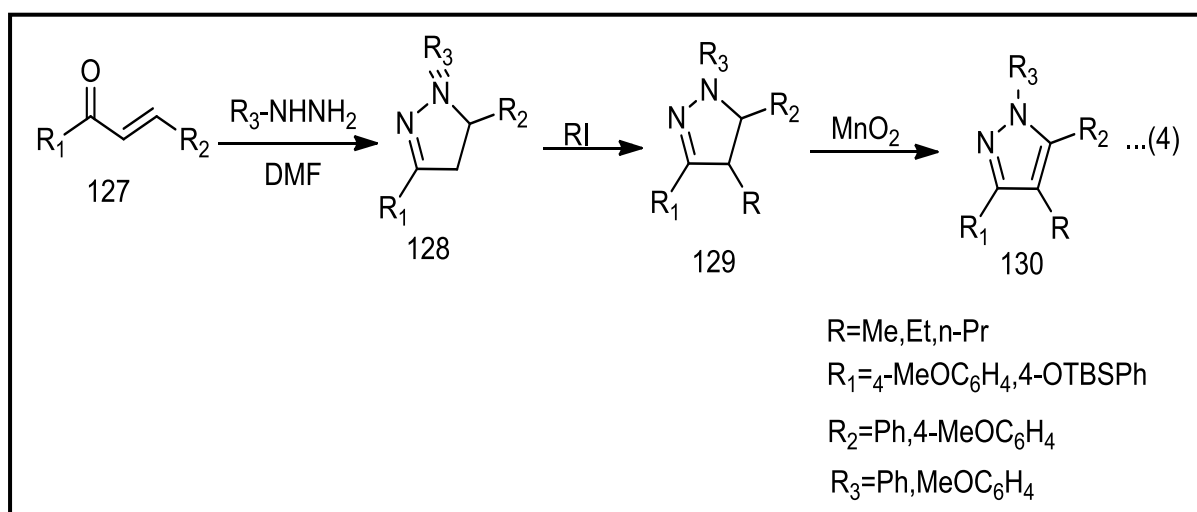
بأستخدام (H₂SO₄ - SiO₂) حضر الباحث (Chen) [58] البيرازول من تفاعل هيدرازينات الأريل مع-1,3 dicarbonyl مع التي تم اجراء هذا التفاعل في ظل ظروف خالية من المذيبات، في درجة حرارة الغرفة لفترة زمنية قصيرة امد. كما في معادلة رقم (31)



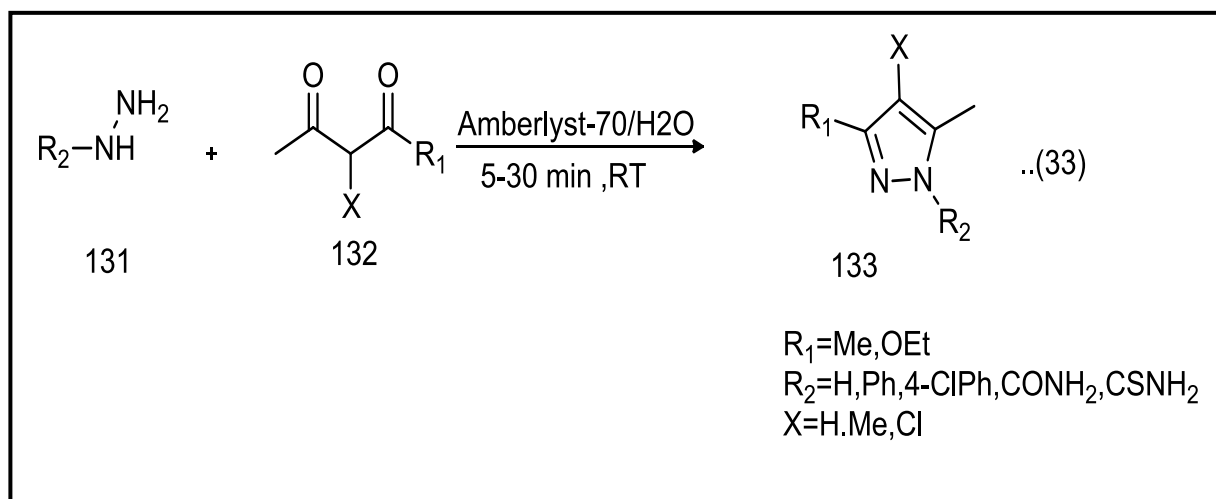
حضر الباحث (Attanasi) [59] البيرازول بوجود كربونات الصوديوم Na₂CO₃ من تفاعل هيدرازينات الأريل مع مشتقات بيتا داي كيتون باستخدام الميكروويف (MW) لمدة زمنية 4-6 ساعات. كما في معادلة رقم (32)



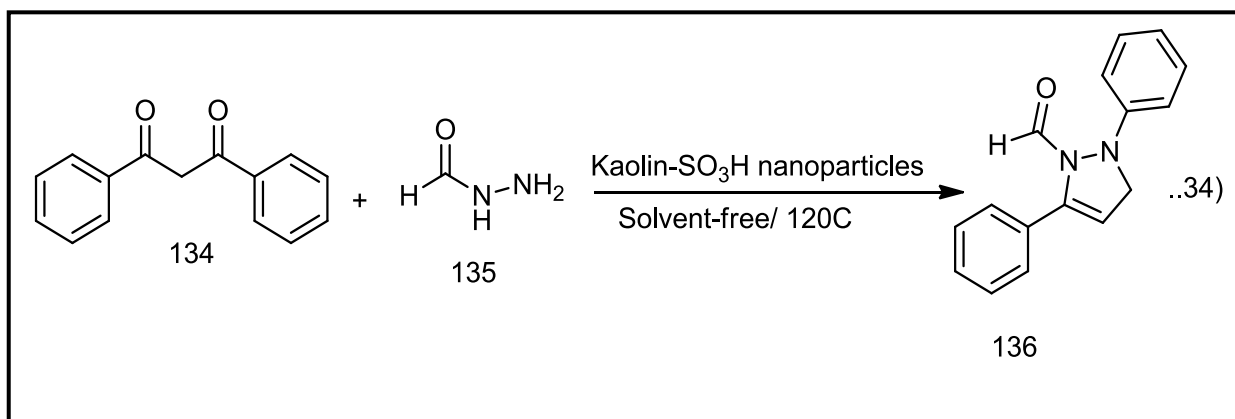
حضر البيرازول من تفاعل مشتق الهيدرازين مع كيتون α,β Ethylenic بوجود مذيب DMF الذي يوفر بعد الاكسدة حلقة البيروزول [59]. كما في مخطط (4)



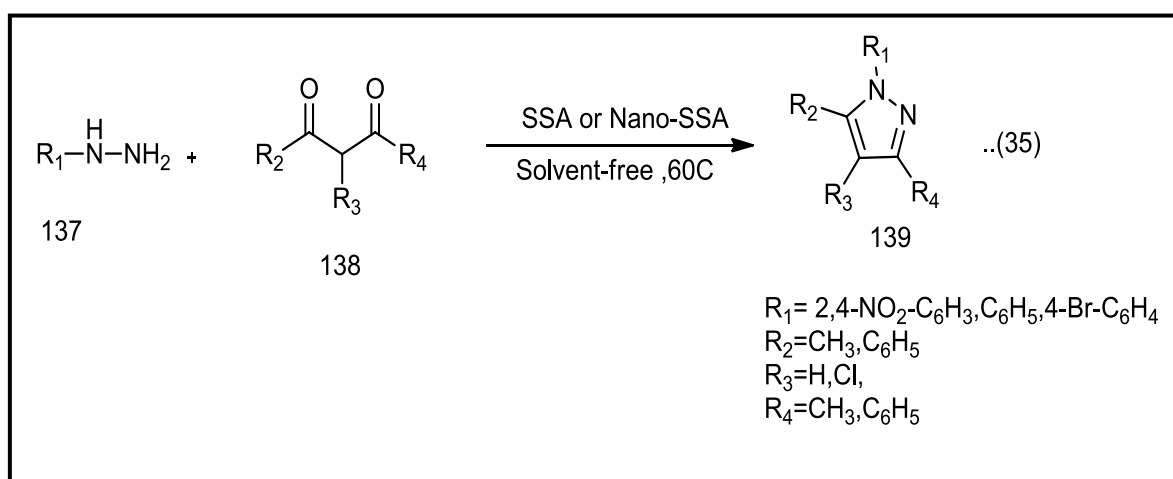
تم تحضير البيرازول من قبل الباحث (Chandak) [60] من تفاعل 1,3-dicarbonyl مع هيدرازينات الاريل التي تم اجراء هذا التفاعل باستخدام (Amberlyst) كعامل مساعد غير متجانس في وسط مائي بدرجة حرارة 70 درجة مئوية لمدة 5-30 دقيقة. كما في معادلة رقم (34)



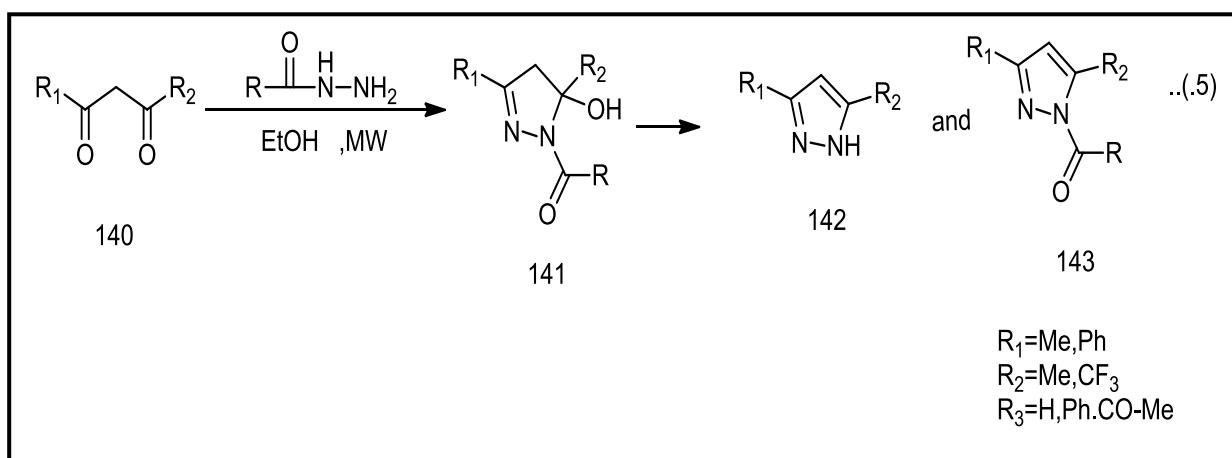
باستخدام حامض السلفونيك النانوي (Kaolin-SO₃H) كمحفز نانوي غير متجانس حضر الباحث [61](R.Sarma) البيرازول من تفاعل مشتقات داي كيتون مع هيدرازينات الأريل في ظل ظروف حرارية خالية من المذيبات عند درجة حرارة 120 درجة مئوية. كما في معادلة رقم (34)



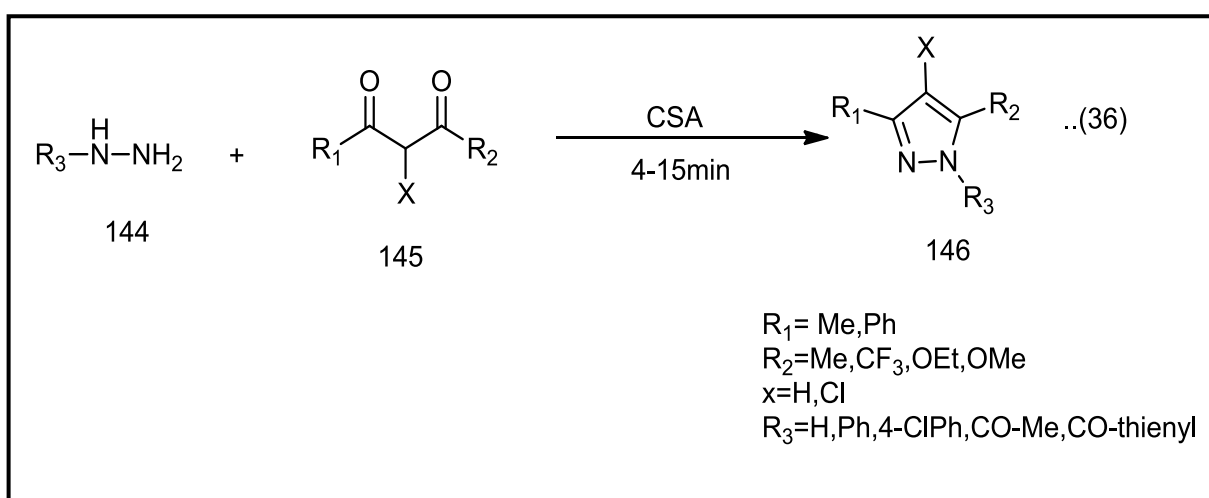
من تفاعل 1,3-dicarbonyl مع هيدرازينات الأريل حضر الباحث (Soliz) البيرازول في ظل ظروف حرارية خالية من المذيبات باستخدام حامض الكبريتيك السيليكا او حامض الكبريتيك النانوي كعامل مساعد عند درجة حرارة 60 درجة مئوية [62]. كما في معادلة رقم (35)



من تفاعل هيدرازينات الأريل مع مشتقات بيتا داي كيتون حضر الباحث (Affiliations) [63] البيروزول باستخدام اشعة الميكرويف بوجود الايثانول كمذيب لوقت قصير 4-20 دقيقة. كما في مخطط (5)



بوجود حامض الكبريتك السيلوز (CSA) كمحفز حامضي حضر الباحث (Chate) [64] البيرازول من تفاعل 1,3-dicarbonyl مع هيدرازينات الأريل في وسط مائي لمدة 4-15min. كما في معادلة رقم (37)



الفصل الثاني

المواد وطرق العمل

Metarial and

Methods

1-2 الأجهزة

1-1-2 جهاز قياس درجة الانصهار P.M.

قيست درجة الانصهار للمركبات المحضرة باستخدام جهاز Automatic/ SMP40. في جامعة ميسان كلية العلوم

2-1-2 أطياف أشعه تحت الحمراء FT-IR

سجلت أطياف تحت الحمراء للمركبات المحضرة باستخدام جهاز - Transformer Fourier, Shimadzu spectrophotometer infrared هي قرص بروميد البوتاسيوم في المنطقة بتردد (4000-400) وبدرجة حرارة الغرفة في بغداد (BPC Analysis Center).

3-1-2 أطياف الرنين النووي المغناطيسي NMR

سجلت اطياف الرنين النووي المغناطيسي $^{15}\text{N-NMR}$, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, DEPT-135 , جهاز Bruker(MHZ400) DMSO-d_6 كمذيب , TMS كمرجع داخلي بدرجة حرارة الغرفة في قسم الكيمياء كلية التربية للعلوم الصرفة -جامعة البصرة

4-1-2 كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة T.L.C

استخدمت هذه التقنية لمتابعه سير التفاعلات باستخدام صفائح من الالمنيوم نوع Merck Silica gel 60 F_{254} .

5-1-2 - أطياف الكتلة ESI-Mass

سجلت أطياف الكتلة بتقنية (ESI) بجهد كهربائي 70 ev في جامعة كاشان جمهورية ايران .

2-2 المواد الكيماويه المستخدمه

بين الجدول (1-2) المواد الكيمايئيه المستخدمه والشركات المجهزه لها.

الشركة	الماده الكيماوية
Aldrich	4-Methoxy benzaldehyde, 4-Bromobenzaldehyde, 4-Ethyl benzaldehyde, 4-Fluoro benzaldehyde, 4-Tolyl benzaldehyde, 4-Bromo aniline, 4-di methyl benzaldehyde.
Merck	Ethyl acetate, Iodine, Potassium carbonate, acetyl acetone, Hydrazine
Fluka	4-chloro benzaldehyde, acetyl acetone, Dimedone, Chloroacetate
Scharlau	Ethanol, Methanol, Chloroform, Petroleum ether, Di methyl sulfoxide, DCM

3-2 طرائق التحضير

1-3-2 طريقة تحضير A.S (ثنائي هايدرو بردين) [65]

حضرت المركب (A.S) من تفاعل ثلاث مواد (0.002mol, 0.174g, demdon) مع 0.001mol p-) hydroxybenzaldehyde مع 0.0011 mol من (p-Bromoaniline) في دورق دائري سعة 50 ml و اضيف اليه 0.00015mol من (I₂) و صعد المزيج ارجاعيا في الايثانول لمدة 6 ساعات مع التحريك المغناطيسي توبع التفاعل بتLC (EtOH/CHCl₃) (0.5\4.5) بعد اكتمال التفاعل برد التفاعل الى درجة حرارة الغرفة و رشح يتكون راسب اصفر لون ثم يترك ليحفظ بعدها يتم اعاده بلورته بالايثانول يتكون بلورات صفراء لون و درجة انصهاره (302-304) درجه سيليزية بحصيله 55% جدول (2-2).

2-3-2 طريقة تحضير T.H (الاستر) [66]

حضر المركب (T.H) من اذابة 0.001 mol من لمركب (A.S) مع 0.001mol chloroacetoacetet في 5ml (DMSO) باستخدام 0.002 mol (K_2CO_3) مع التحريك المغناطيسي لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة 80 درجة مئوية توبع التفاعل ب TLC (EtOH/ CH_3Cl) (0.5ml\4.5 ml) برد التفاعل الى درجه حراره الغرفة سكب على جريش من الثلج مع التحريك يتكون راسب أصفر رشح راسب ثم يتم غسله عدة مرات بل ماء المقطر ويترك ليحجف يتم اعاده بلورته بالايثانول يتكون بلورات صفراء لون درجه انصهاره (224-225) درجه سيليزية بحصيلة 46% جدول (2-2).

2-3-3 طريقة تحضير T.Z (الاسايل هيدرازيد) [67]

في دورق دائري سعة 50ml حضر المركب (T.Z) من اذابة 0.001 mol (T.h) في 5ml (EtOH) ويضاف اليه (0.12ml , 0.003mol) من (Hydazine) وصعد المزيج إرجاعيا في الايثانول لمدة 6 ساعات توبع التفاعل ب TLC (EtOH/ $CHCl_3$) (0.5ml\4.5 ml) برد التفاعل الى درجه حراره الغرفة بعدها يتم سكبه على جريش من الثلج مع التحريك يتكون راسب أصفر رشح راسب و غسل بلماء المقطر ويترك ليحجف بعدها يتم اعاده بلورته بالايثانول يتكون بلورات صفراء لون درجه انصهاره (210-213) درجه سيليزية بحصيلة 66% جدول (2-2).

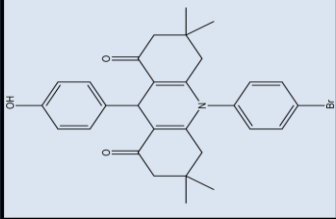
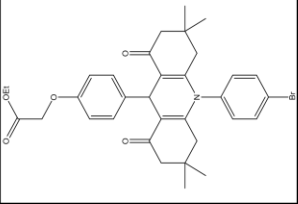
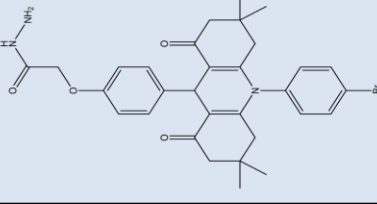
2-3-3-1 طريقة العامة التحضير مركبات الهيدروزون (Hydrazones) (T.Z₇-T.Z₁)

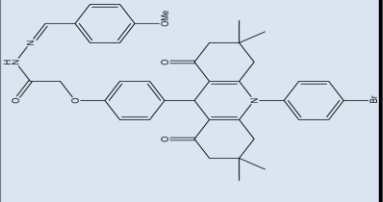
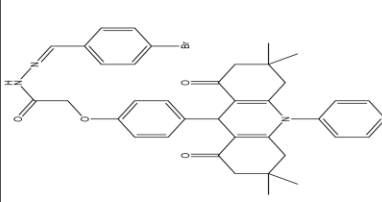
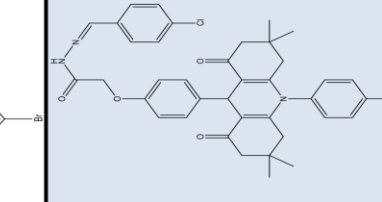
أذيب في دورق دائري سعة 50 ml (0.172 gm, 0.001 mol) من (T.Z) في الايثانول (EtOH) مع (0.001mol) من الالديهيدات المناسبة ويتم اضافة قطرتين من حامض الخليك الثلجي (acidic acid) وصعد المزيج بالتقطير الارجاجي لمدة (3-4) ساعة توبع التفاعل ب TLC (EtOH/ $CHCl_3$) بعد اكتمال (0.5ml\4.5 ml) التفاعل يتم تبريدة الى درجه حراره الغرفة يتكون راسب و رشح راسب يترك ليحجف بعدها يتم اعاده بلورته بل ايثانول بحصيله 66% [48] جدول (2-2).

2-3-3-2 طريقة العامة لتحضير مركبات البيرازول (Payrzol) (T.Z₁₀-T.Z₈) [68]

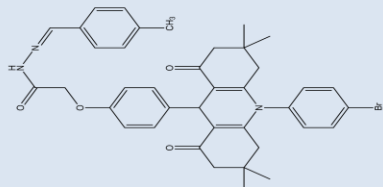
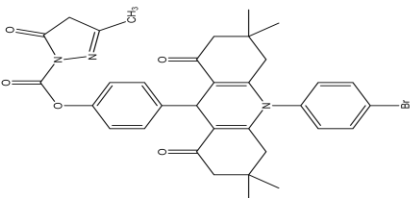
حضرت مركبات البيرازول من اذابة (0.001mol) من لمركب (T.Z) في 5ml (MeOH) مع (mol) (0.001) من (acetyl acetone, choro actyl acetone , Ethyl aceto acetone) وضع مزيج التفاعل في حمام زيتي سعد المزيج بالتقطير الارجاعي لمدته 4_6 ساعة ثم توبع التفاعل ب TLC (DCM/MeOH) (0.5ml\4.5ml) بعد اكنمال تفاعل يتم تبخير المذيب بجهاز التبخير (Rotary) يتكون راسب لزج يتم تنقيته بعمود الفصل بمذيب MeOH/DCM

جدول رقم (2-2) بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة

Co mp	Name	Structure	Molecular Formal	Colour	M.P.C	Tem	Yelled
A.S	10-(4-bromophenyl)-9-(4-hydroxyphenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione		C ₃₉ H ₃₀ BrNO ₃	Yellow	304-302	3h.r	%55
T.h	ethyl 2-(4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decalhydroacridin-9-yl)phenoxy)acetate		C ₃₃ H ₃₆ BrNO ₅	Yellow	226-224	2h.r 4	%46
T.Z	2-(4-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decalhydroacridin-9-yl)phenoxy)acetohydrazid e		C ₃₁ H ₃₄ N ₂ O ₄	Yellow	212-210	6h.r	%66

Comp	Name	Structure	Molecular Formal	Colour	M.P.C	Time	Yield
T.Z ₁	2-(4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenoxy)-N'-(3-methoxybenzylidene)acetohydrazide		C ₃₉ H ₄₀ BrN ₃ O ₅	Yellow	216-214	6-3h.r	%44
T.Z ₂	N'-(3-bromobenzylidene)-2-(4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenoxy)acetohydrazide		C ₃₈ H ₃₇ Br ₂ N ₃ O ₄	Yellow	225-233	6-4 h.r	%65
T.Z ₃	2-(4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenoxy)-N'-(3-chlorobenzylidene)acetohydrazide		C ₃₈ H ₃₇ BrClN ₃ O ₄	Yellow	222-220	6-4 h.r	%50

Comp	Name	Structure	Molecular Formal	Colour	M.P.C	Tem	Yielded
T.Z4	2-(4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenoxy)-N'-(3-fluorobenzylidene)acetohydrazide		$C_{38}H_{37}BrFN_3O_4$	Yellow	244-242	6-4h.r	%77
T.Z5	2-(4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenoxy)-N'-(3-(dimethylamino)benzylidene)acetohydrazide		$C_{40}H_{43}BrN_4O_4$	Orang	205-203	7-5h.r	%66
T.Z6	2-(4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenoxy)-N'-(3-ethylbenzylidene)acetohydrazide		$C_{38}H_{37}BrN_3O_4$	Yellow	200-198	6-3h.r	%54

Comp	Name	Structure	Molecular Formal	Colour	M.P.C	Tem	Yielded
T.Z7	2-(4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenoxy)-N-(3-methylbenzylidene)acetohydrazide		$C_{39}H_{40}BrN_3O_4$	Yellow	147-145	4-2h.r	%33
T.Z8	4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenyl 3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxylate		$C_{34}H_{34}BrN_3O_5$	Yellow	140-138	6-3h.r	%87

Comp	Name	Structure	Molecular Formula	Colour	M.P.C	Time	Yield
T.Z ₉	4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenyl 3,5-dimethyl-1H-pyrazole-1-carboxylate		C ₃₅ H ₃₇ BrN ₃ O ₄	Yellow	140-138	6-3h.r	47%
T.Z ₁₀	4-(10-(4-bromophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenyl 3-(chloromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxylate		C ₃₄ H ₃₃ BrClN ₃ O ₅	Black	167-165	6-3h.r	90%

4-2 فحص الفعالية البايولوجية ضد خلايا سرطان الثدي

تم الحصول على خطوط خلايا سرطان الثدي من مصرف الخلايا الوطني الأيراني (معهد باستور, إيران) نمت الخلايا في وسط (1640 medium Gibco RPMI-10% FBS) مكملاً بالمضادات الحيوية (100 µg/ml streptomycin and 100 U/ml penicillin) تم الحفاظ على الخلايا عند 37 درجة مئوية تحت هواء رطب يحتوي 5% CO₂ وتم تمريرها باستخدام محلول [69]

خلايا PC₃ تم قياس نمو الخلية وحيوتها باستخدام [3-4, 5-5, 2-(2-thiazolyl)-5-methyltetrazolium bromide] the MTT بالنسبة لخلايا أحادية الطبقة المزروعة تم هضمها مع 1.4 × 10⁴ cells/well التربسين ثم ضبطها إلى كثافة مليئة بـ 96-well plates وزرعت إلى 200 µg/ml من الوسط الطازج لكل وعاء لمدة (24 ساعة) عند 37 درجة مئوية في 5% من ثاني أوكسي الكربون في نهاية المعالجة (24 ساعة) بينما تركت الخلايا المزروعة أحادية الطبقة دون مساس في اللوحة الأصلية تم إزالة المادة الطافية و 200 µg/ml من محلول MTT وتم إضافة 5-phosphate mg/ml in buffered saline [PBS] 0) وتم تحصين اللوحة عند 37 درجة مئوية لمدة 4 ساعات إضافية وتم إزالة المادة الطافية للخلايا محلول MTT وإضافة 100 µg/ml من ثنائي مثيل سلفوكسيد تم تحصين الخلايا عند shaker عند 37 درجة مئوية حتى اذابة البلورات تماماً تم قياس قابلية الخلية للحياة عند 570 nm عن طريق قياس الامتصاصية باستخدام (Model wave xs2, BioTek, USA) ELISA reader تم تحديد تركيز المركبات إلى 50% من موت الخلايا (IC₅₀) من خلال منحنيات الاستجابة لسلسلة المركبات المحضرة [70].

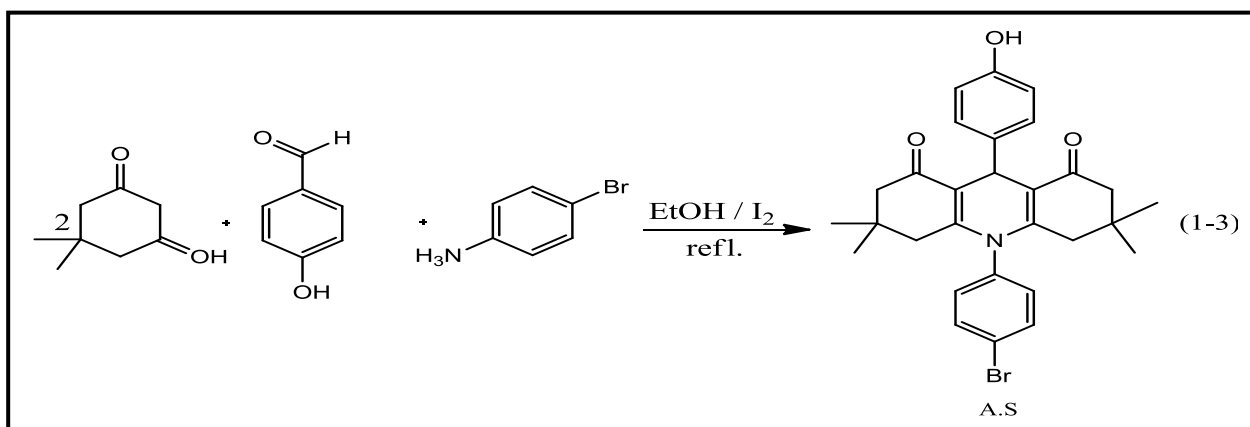
الفصل الثالث

النتائج و المناقشة

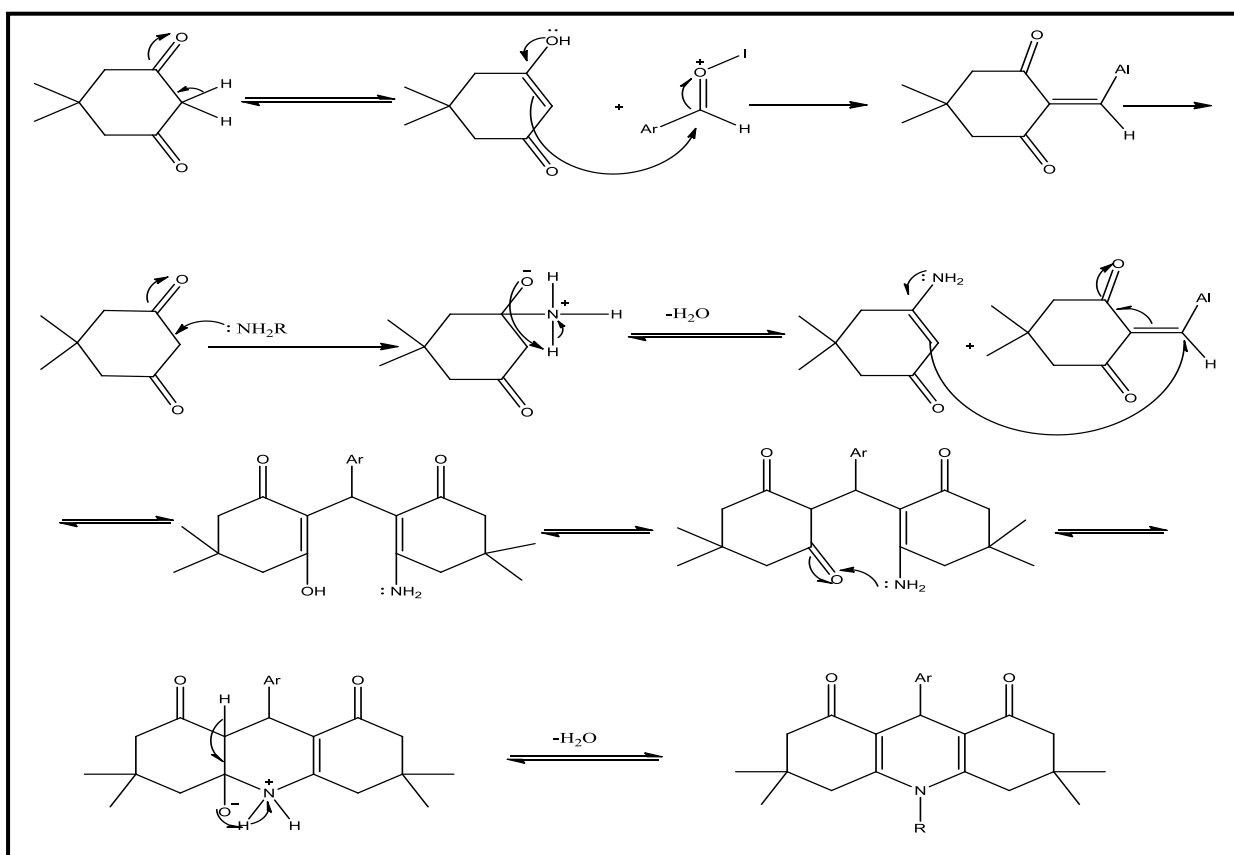
*Results and
Discussion*

1-3 تشخيص ثنائي هايدروبردين DHPs(A.S)

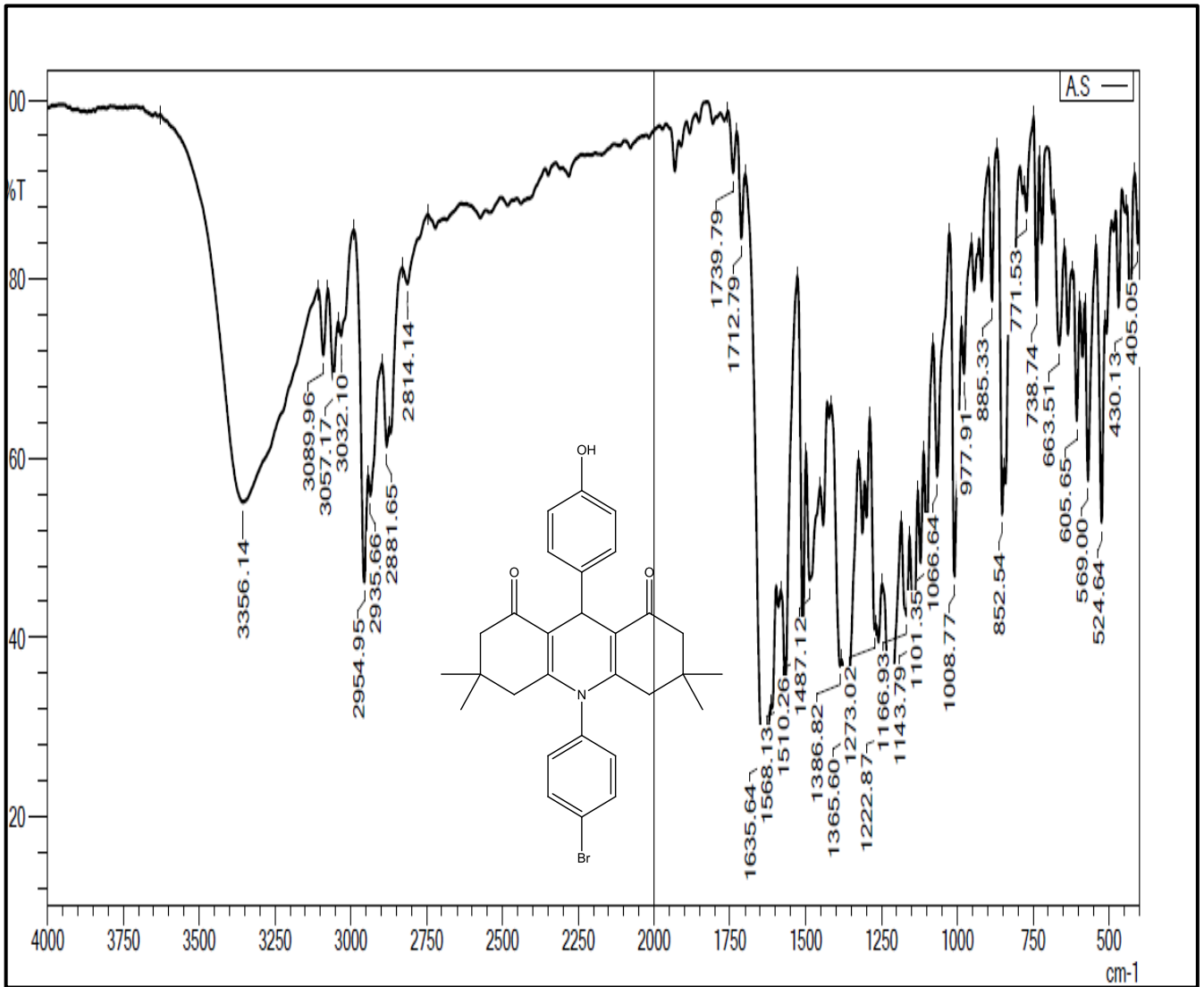
المركب (A.S) حضر من تكثيف ثلاث مواد مع بعضها في خطوة واحدة (بارا بروموانلين مع الاديميدون و الباراهايديروكسي بنزليهايد) باستخدام الايثانول كمذيب و تحت تصعيد الارجاعي بعد اكتمال التفاعل تكون راسب اصفر لون درجة انصهاره (302-304) درجة سيليزية [71]. كما في معادلة (1-3)



الميكانيكية المقترحة للمركب [30] (A.S)

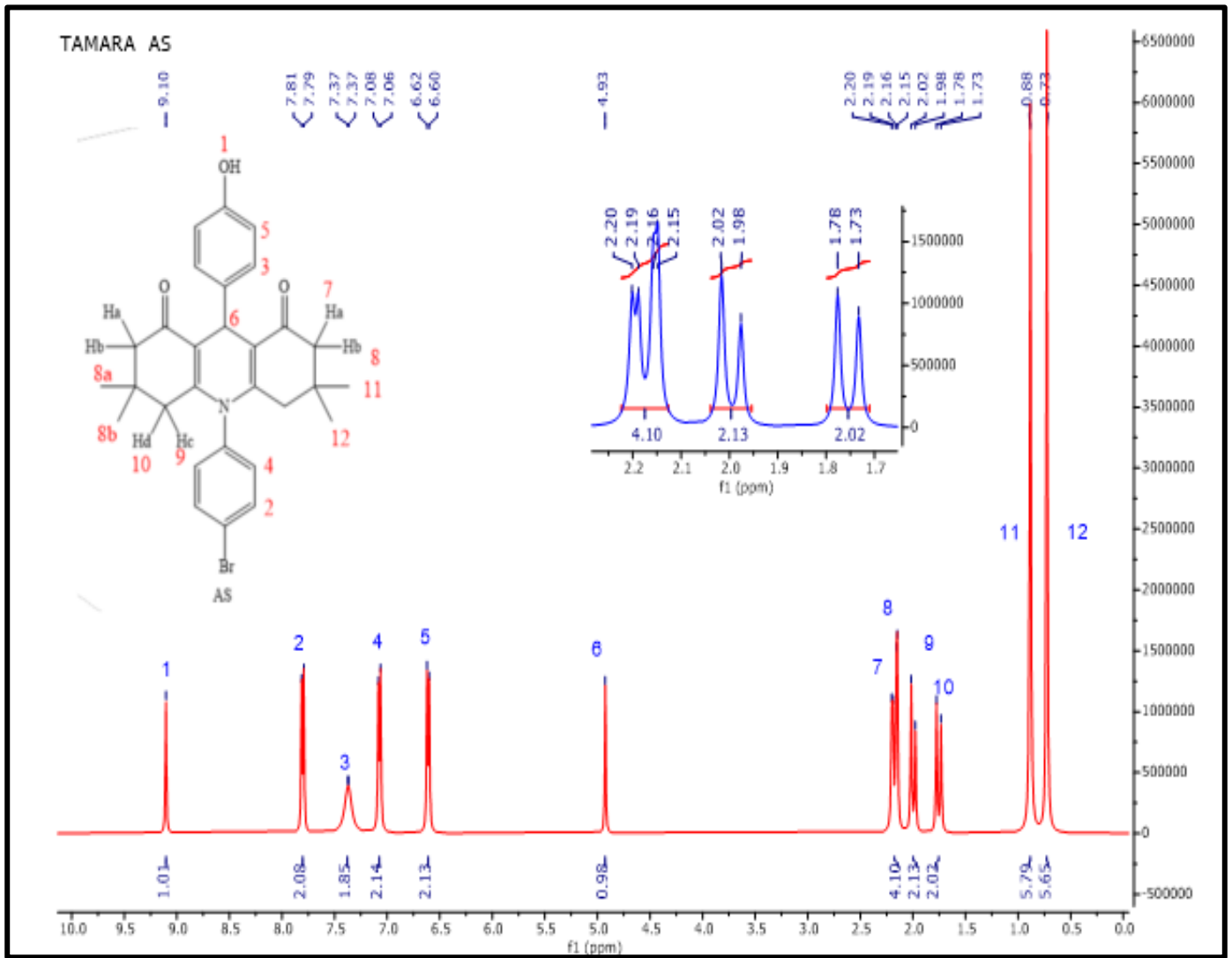


طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب A.S [72] أظهر حزمة قوية وعريضة تعود لمجموعة O-H التي تظهر بتذبذب اتساعي 3356cm^{-1} وحزمة ضعيفة تعود الى التذبذب الاتساعي C-H الحلقة الأروماتية عند 3032cm^{-1} وبالإضافة الى حزمة تعود للتذبذب الاتساعي غير المتماثل C-H الأليفاتية عند 2954cm^{-1} وأظهر طيف تحت الحمراء حزمة قوية ومتوسطة الشدة عند 1635cm^{-1} و 1510cm^{-1} و 1273cm^{-1} و 1143cm^{-1} تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة C=O الكيتونية و C=C و C-N و C-O على التوالي الشكل (1-3) لجدول (1-3).



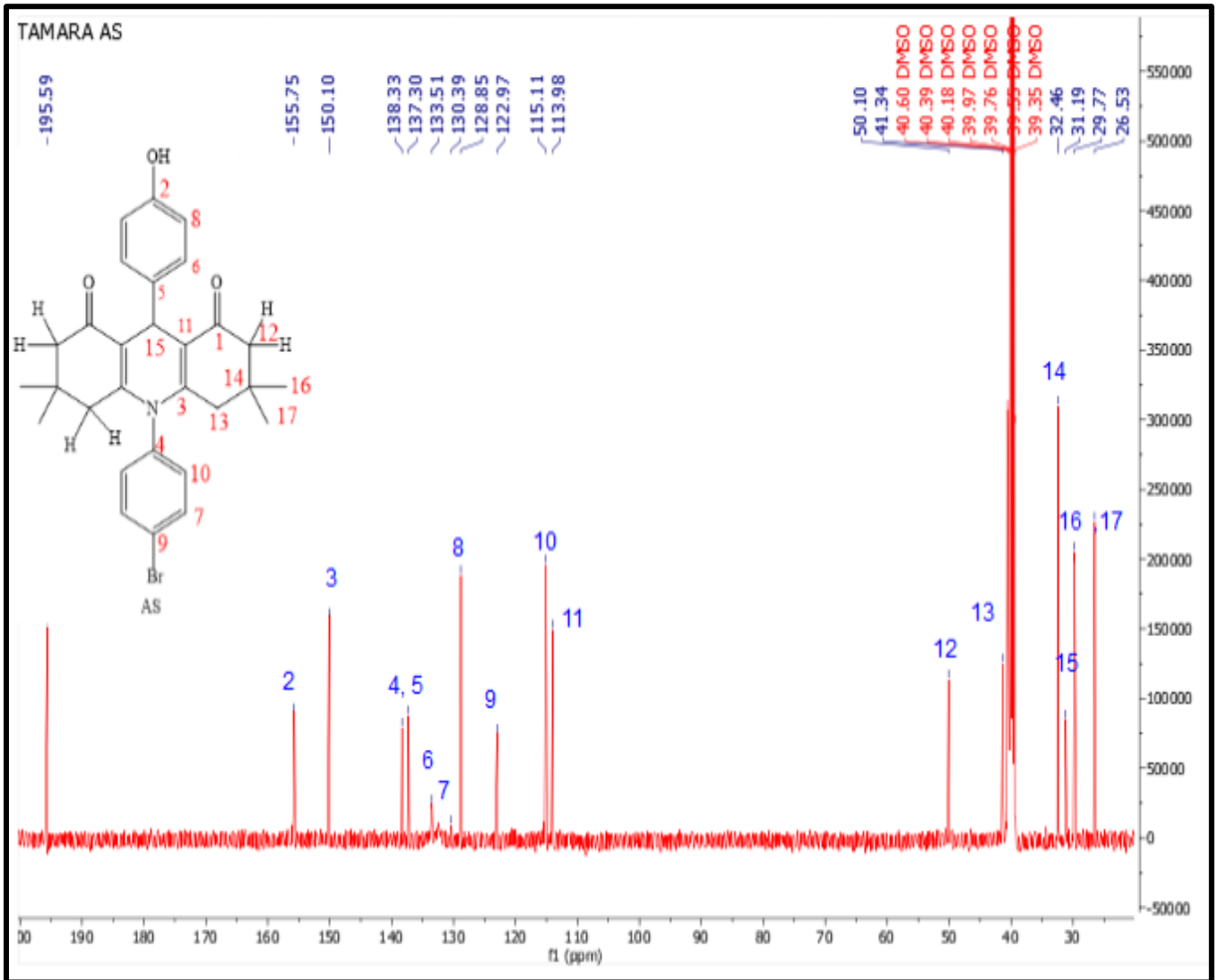
الشكل (1-3) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب A.S

أظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ لمركب (A.S) إشارة احادية عند الازاحة $9.08\text{ppm}\delta$ تعود لرنين بروتون مجموعة OH واظهر لطيف اربع اشارات كل منها ثنائية عند الازاحات الكيميائية $(6.6, 7.08, 7.3, 7.8)\text{ppm}\delta$ تعود لرنين البروتونات الأروماتية Ar-H_8 وظهر إشارة احادية عند الازاحة $4.9\text{ppm}\delta$ تعود لرنين C-H حلقة DHP ذو الرقم (6) وأظهر الطيف اشارات ثنائية عند الازاحات الكيميائية $(1.7, 1.9, 2.1, 2.2)\text{ppm}\delta$ لبروتونات CH_2 واشارتين احاديتين عند الازاحة الكيميائية $(0.73-0.8)$ نتيجة لرنين بروتونات CH_3 المتصلة بحلقة dimedon لشكل (2-3) جدول (2-3).



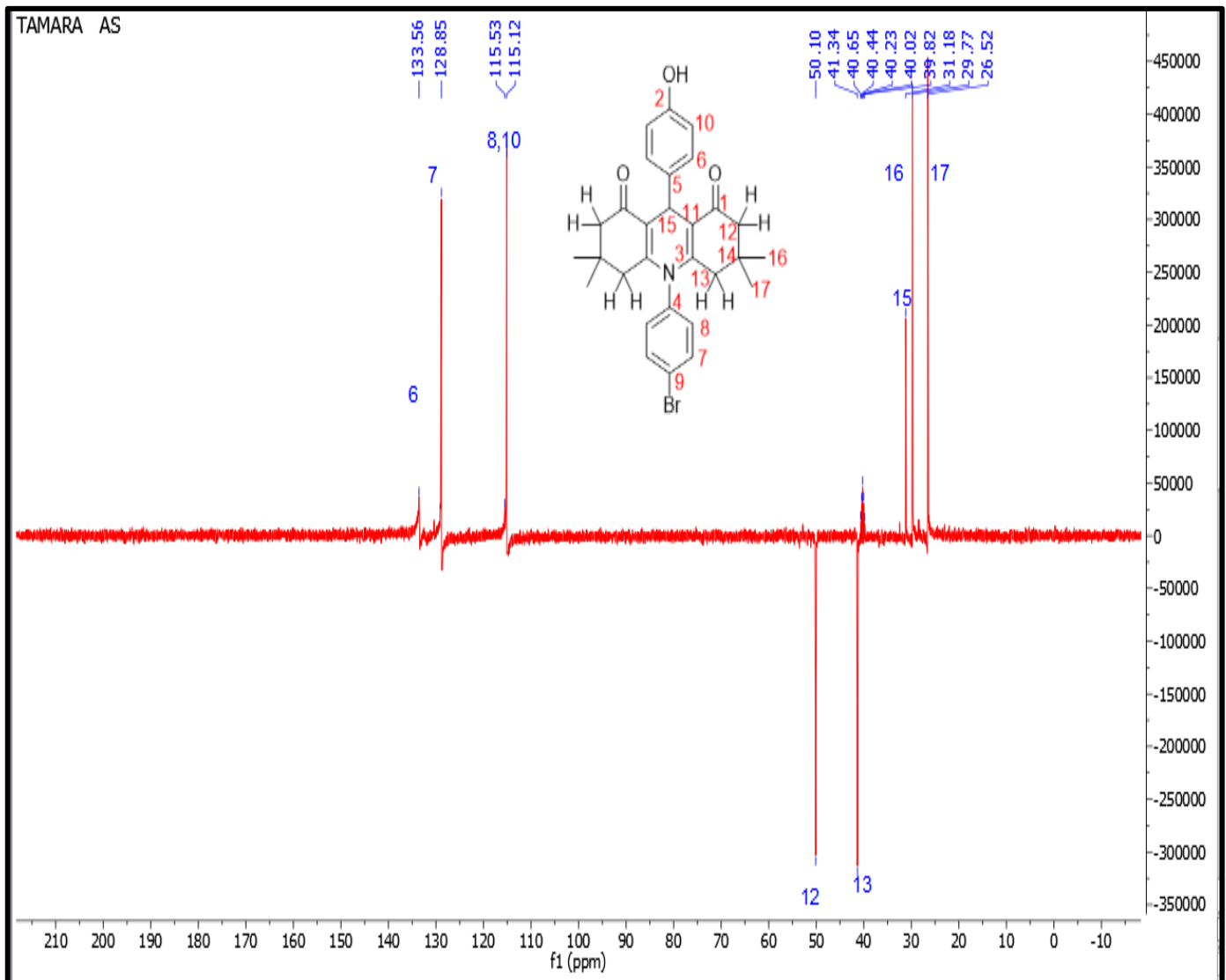
الشكل (2-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (A.S)

طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب (A.S) حيث أظهر اشارتين للكربون الرباعية الأولى تعود الى مجموعة الكربونيل الكيتونية والأخرى الى ذرة الكربون الاورماتية المرتبطة بمجموعة OH عند الازاحة الكيميائية $195.59\text{ppm}\delta$ و $155.75\text{ppm}\delta$ على التوالي وأظهر الطيف أيضا ثلاث اشارات تعود الى ذرات الكربون الرباعية في الحلقات الاورماتية عند الازاحة $138.33, 137.30, 122.97\text{ppm}\delta$ كما تظهر في الطيف اشارات عند الازاحة $133.51, 130.39, 128.85, 115.11\text{ppm}\delta$ نتيجة لرنين ذرات كربون المجاميع C-H في الحلقات الاورماتية واطهر الطيف اشارتان عند الازاحة $(150.10, 113.98\text{ppm}\delta)$ تعود الى الكربون الرباعية لحلقة DHP كما تظهر اشارتان عند الازاحة $(26.53, 29.77\text{ppm}\delta)$ تعود الى المجاميع CH_3 لمعوضة على حلقة dimedon. الشكل (3-3) وجدول (3-3)



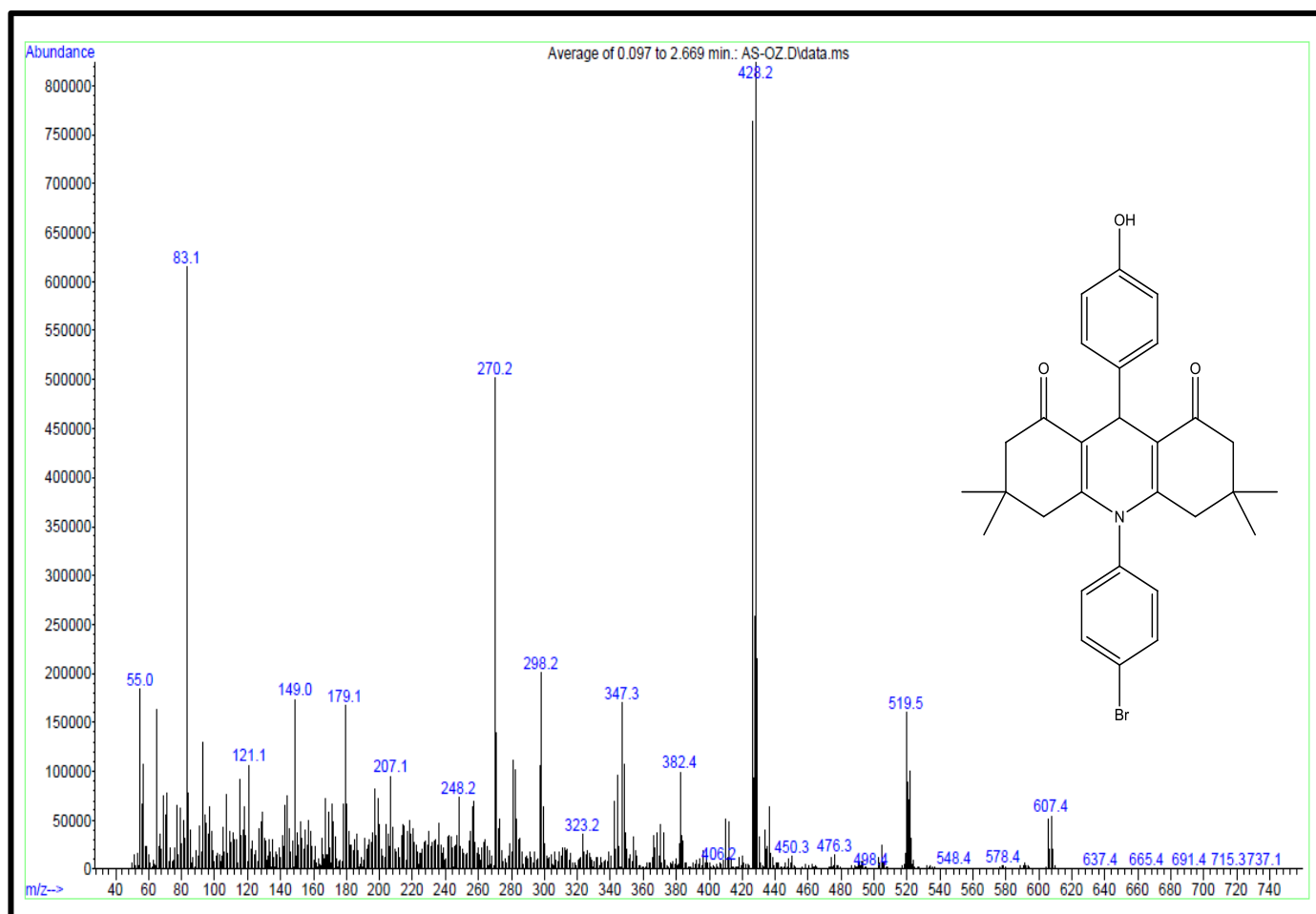
الشكل (3-3) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب (A.S)

كما نلاحظ طيف (DEPT-135) للمركب (A.S) ظهور مجاميع (CH₃ و CH) الى أعلى عند الازاحات الكيميائية ppmδ (40.23, 115.12, 115.53, 128.85, 133.56) و ظهور مجاميع المثلين CH₂ الى اسفل عند الازاحة ppmδ (41.34, 50.10) لشكل (4-3).



الشكل (4-3) (DEPT) للمركب (A.S)

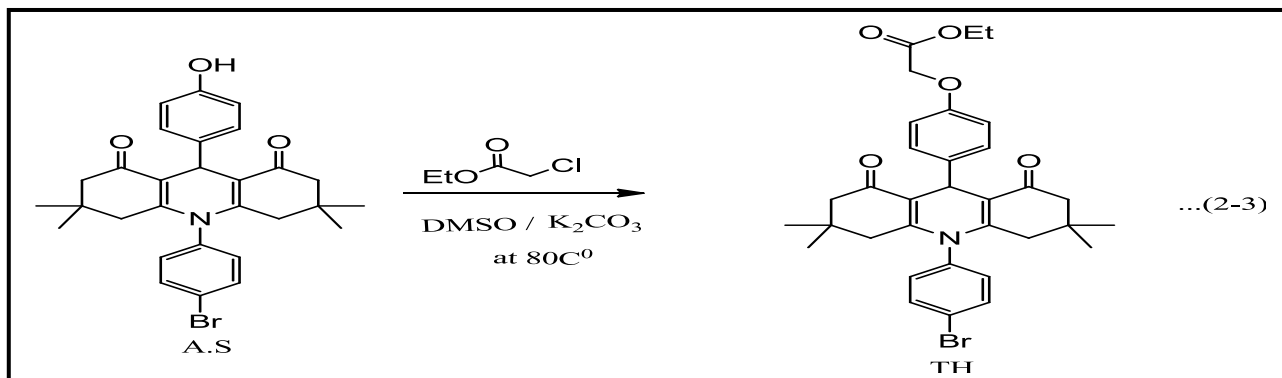
في طيف Mass $M^+A.S=519.5m/basePeak=428.2m/z$ لشكل (5-3) لجدول (4-3)



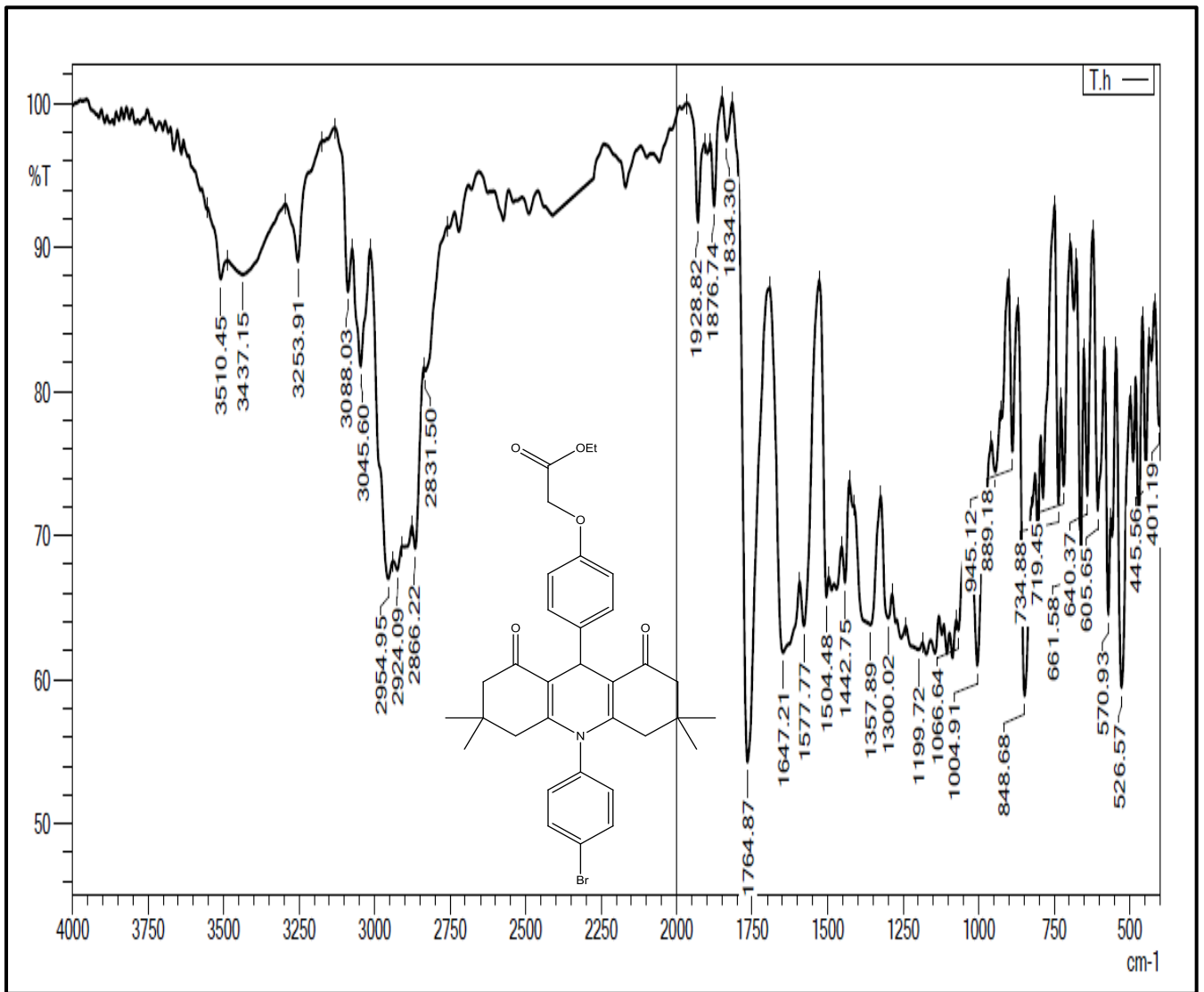
الشكل (5-3) طيف Mass للمركب A.S

2-3 تشخيص لمركب (T.H) (الاستر)

حضر المركب T.H من تفاعل Chloroethylacetate مع المركب A.S بوجود K_2CO_3 في DMSO كمنزيب حيث تم استبدال البروتون الفينولي بمجموعة T.H [74]. كما في معادلة رقم (3-2).

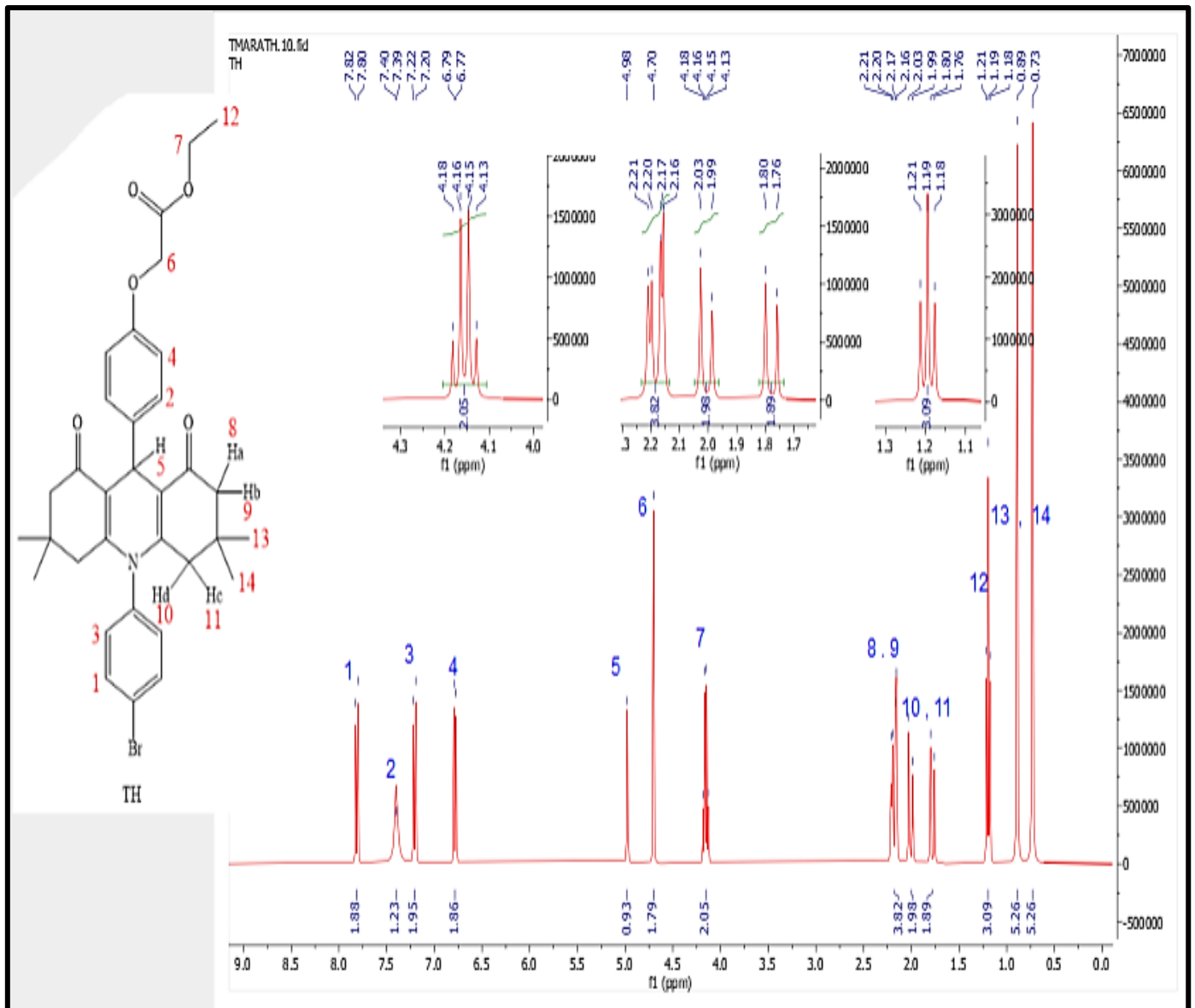


في طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب A.S. فقد بين اختفاء حزمة OH وظهور مجموعة من الحزم الجديدة منها حزمتان متوسطة وضعيفة الشدة عند 2954cm^{-1} و 2924cm^{-1} تعود للتذبذب الاتساعي غير المتماثل C-H الأليفاتية التي تعود الى مجموعتي (CH₃ و CH₂) على التوالي وأظهر الطيف حزمة جديدة أخرى عند العدد الموجي 1764cm^{-1} تعود الى التذبذب الأتساعي لمجموعة الكربونيل C=O الأستيرية الجديدة بالاضافة الى حزم C=C و C-O و C-N و C=O لمركب (A.S)DHP [71] لشكل (6-3) جدول (1-3).



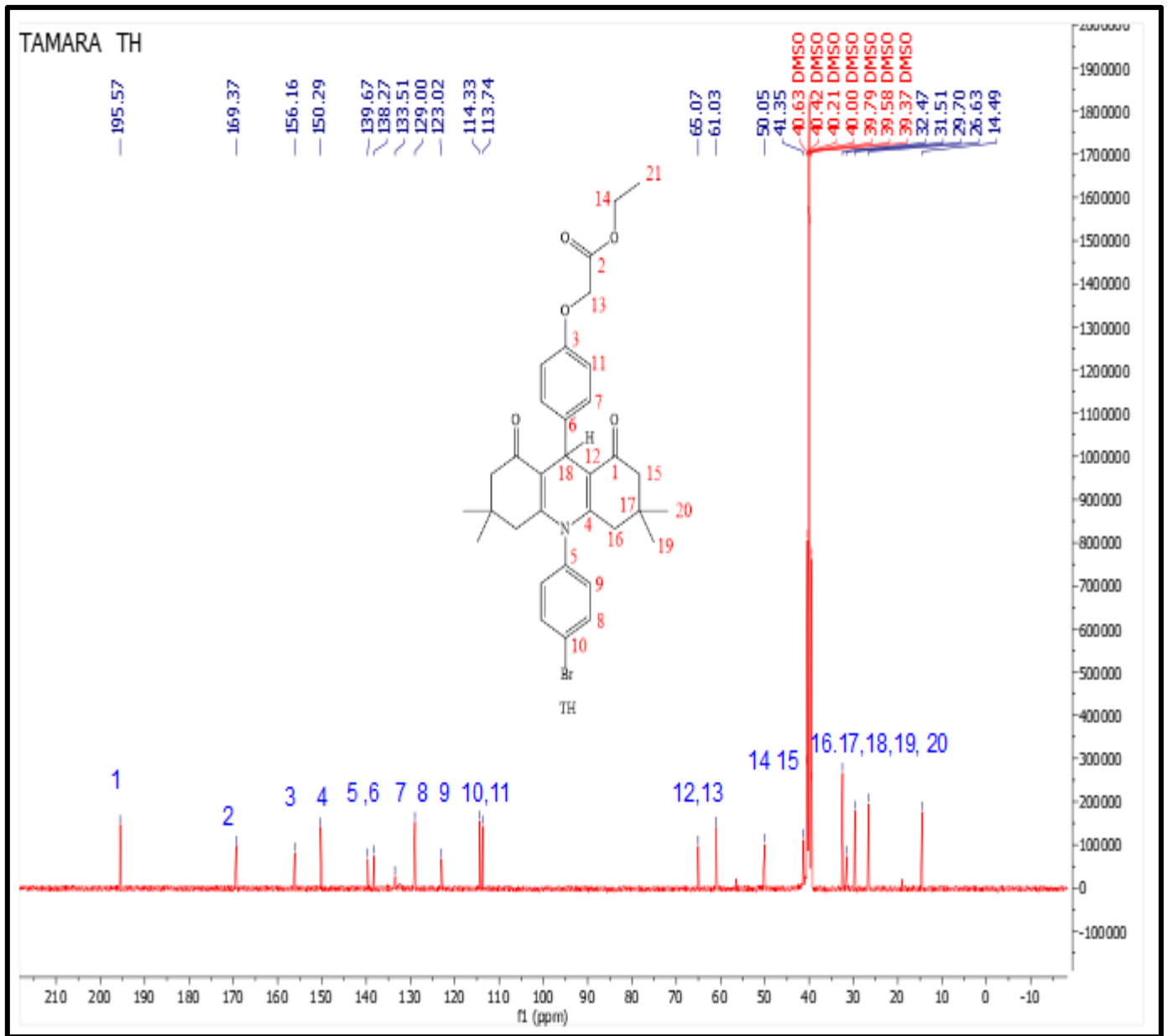
الشكل (6-3) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.h)

كما في طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (T.h) فقد لوحظ اختفاء إشارة بروتون مجموعة O-H مع بقاء إشارات المركب للبروتونات الحلقة الأروماتية وحلقة DHP عند ازاحتها الكيميائية واطهر الطيف ثلاث إشارات جديدة تعود الى رنين بروتونات المجموعة الأستيرية المضافة ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) حيث ظهرت إشارة ثلاثية عند الازاحة δ 1.21 ppm تعود الى رنين بروتونات مجموعة (OCH_2CH_3) وإشارة رباعية عند الازاحة δ 4.18 ppm تعود الى رنين بروتونات مجموعة (OCH_2CH_3) اما مجموعة المثلين الواقعة بين مجموعة الكاربونيل والأوكسجين لحلقة الفينول (OCH_2CO) أظهرت إشارة أحادية عند الازاحة δ 4.70 ppm [75] لشكل (7-3) جدول (2-3).



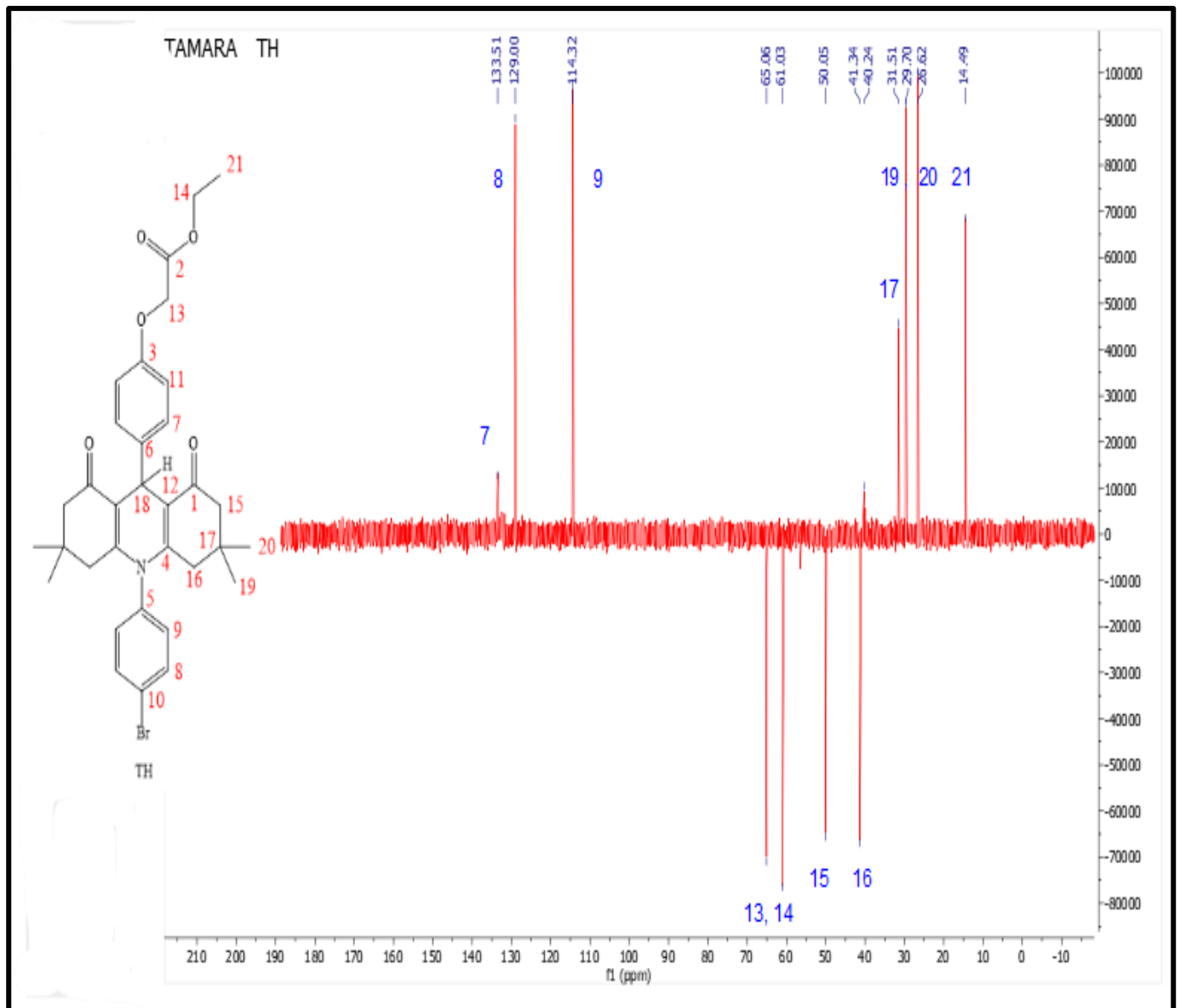
الشكل (7-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.h

أظهر طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.H إشارة جديدة تعود الى (C=O) كاربونيل المجموعة الأسترية عند الأزاحة الكيميائية δ 169.37 ppm وأشارة جديدة تعود الى رنين كاربون مجموعة المثليين المحصورة بين مجموعة الكاربونيل الأسترية الجديدة والأوكسجين الفينولية (OCH₂CO) عند الأزاحة الكيميائية δ 14.49 ppm وأشارة أخرى جديدة عند الأزاحة δ 61.03 ppm تعود الى (OCH₂CH₃) وأشارة جديدة تعود لرنين كاربون (OCH₂CH₃) عند الأزاحة δ 50.05 ppm بالإضافة الى أشارات ثابتة تخص الهيكل الكاربوني (T.H)DHP [76] الشكل (8-3) جدول (3-3).



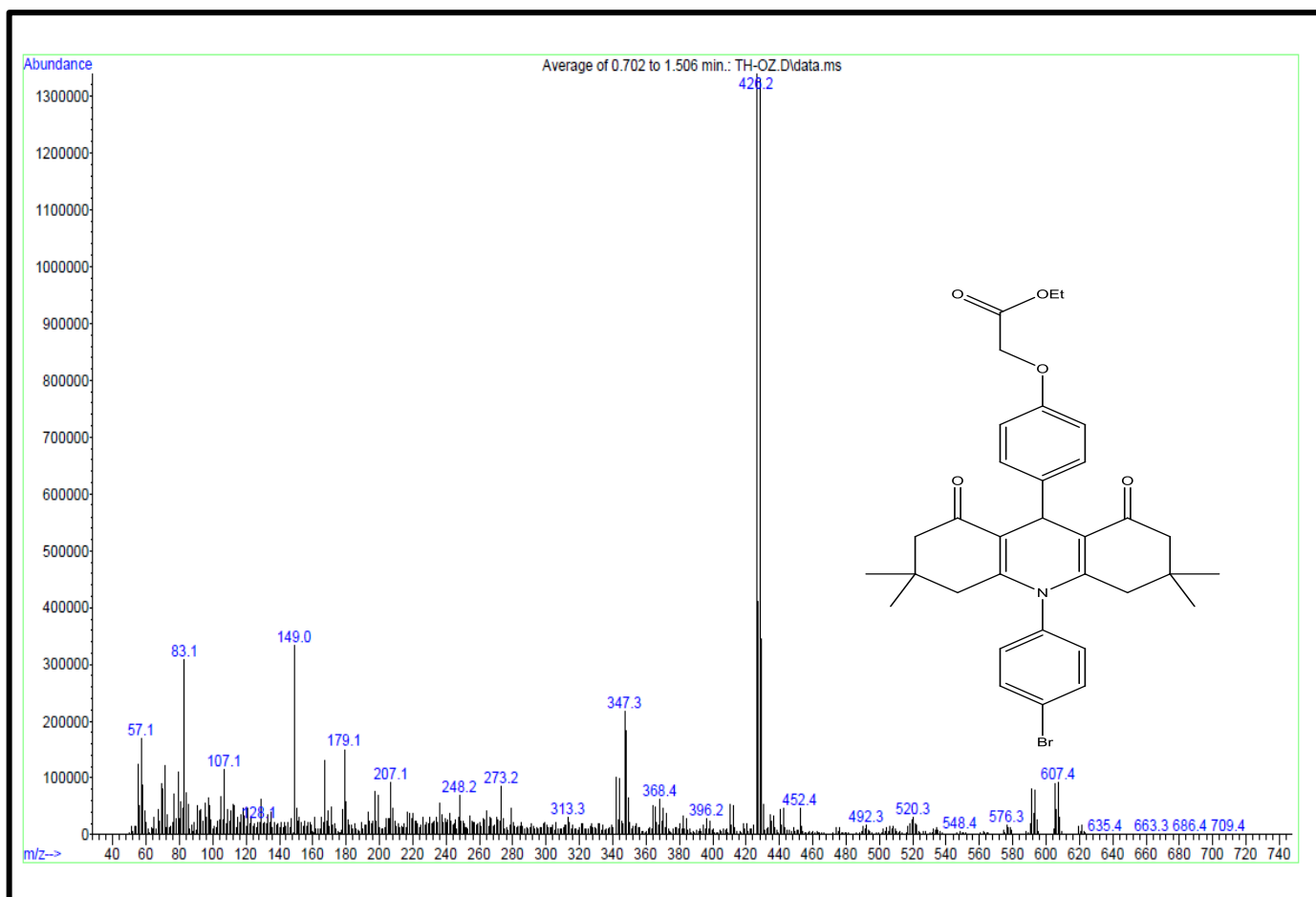
الشكل (8-3) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب (T.h)

كما نلاحظ في طيف (DPET-135) أختفاء ذرات الكربونيل الرباعية التي تكون عند الأزاحات الكيميائية δ ppm (40.00-114.33-138.27-139.67-150.29-156.16-169.37-195.57) و ظهور اشارات (CH₃ و CH) الى أعلى عند الأزاحة δ ppm (31.51-114.32-129.00-133.51) و ظهور المجاميع المثلين (CH₂) الى أسفل عند الأزاحة δ ppm (-65.06) (14.49-26.62-29.70) و ظهور المجاميع المثلين (CH₂) الى أسفل عند الأزاحة δ ppm (40.24-41.34-61.03) في لشكل (9-3)



الشكل (9-3) طيف (DPET-135) للمركب (T.h)

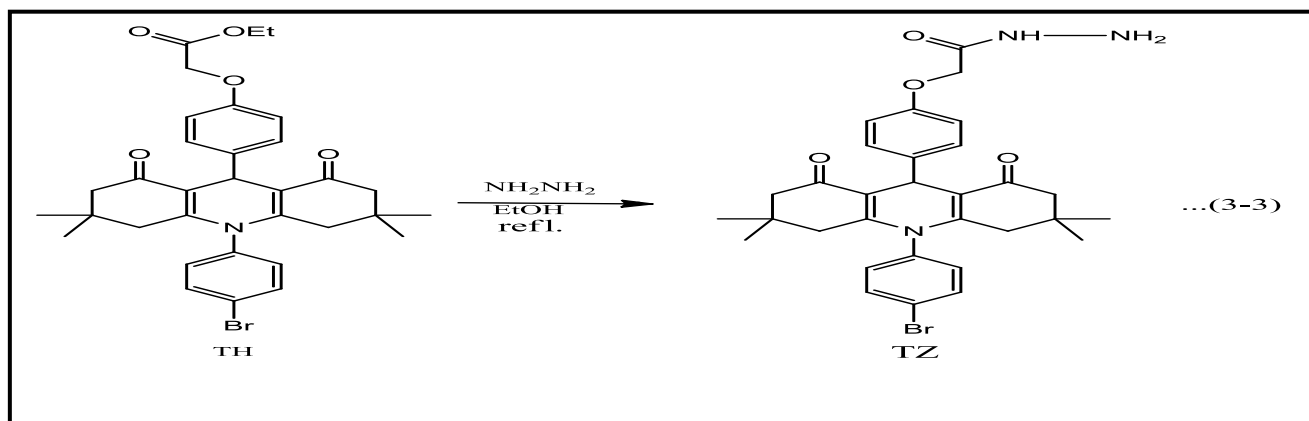
في طيف $M^+T.H = 607.4m/basePeak=426.2m/z$ Mass لشكل (10-3) جدول (4-3)



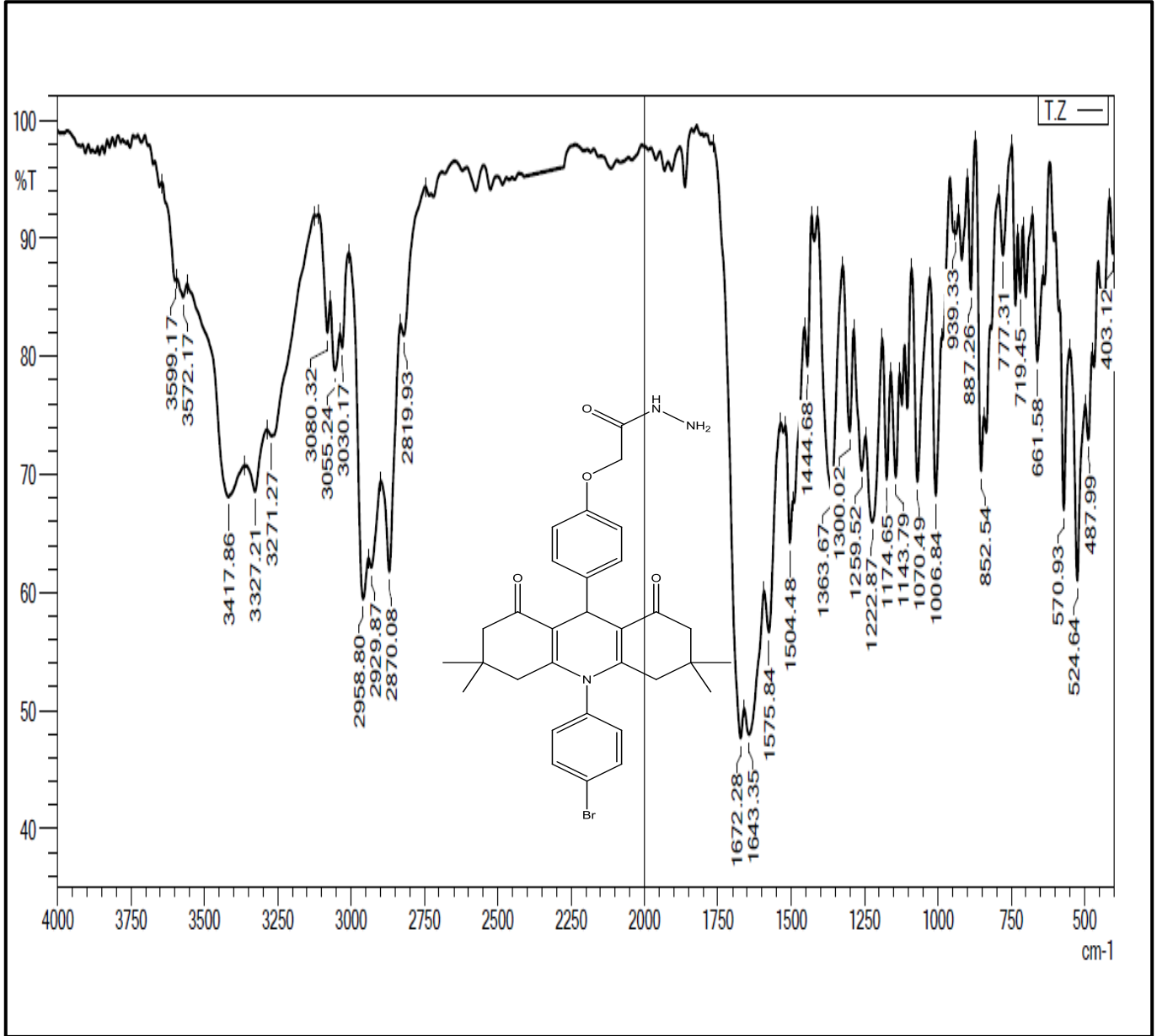
الشكل (10-3) طيف (Mass) للمركب (T.h)

3-3 تشخيص لمركب T.Z (الاسايل هدرازايد)

حضر المركب T.Z بطريقة تحويل الى أمايد عن طريق مفاعلة المركب T.H مع الهيدرازين في الأيثانول [77] كما في معادلة رقم (3-3).

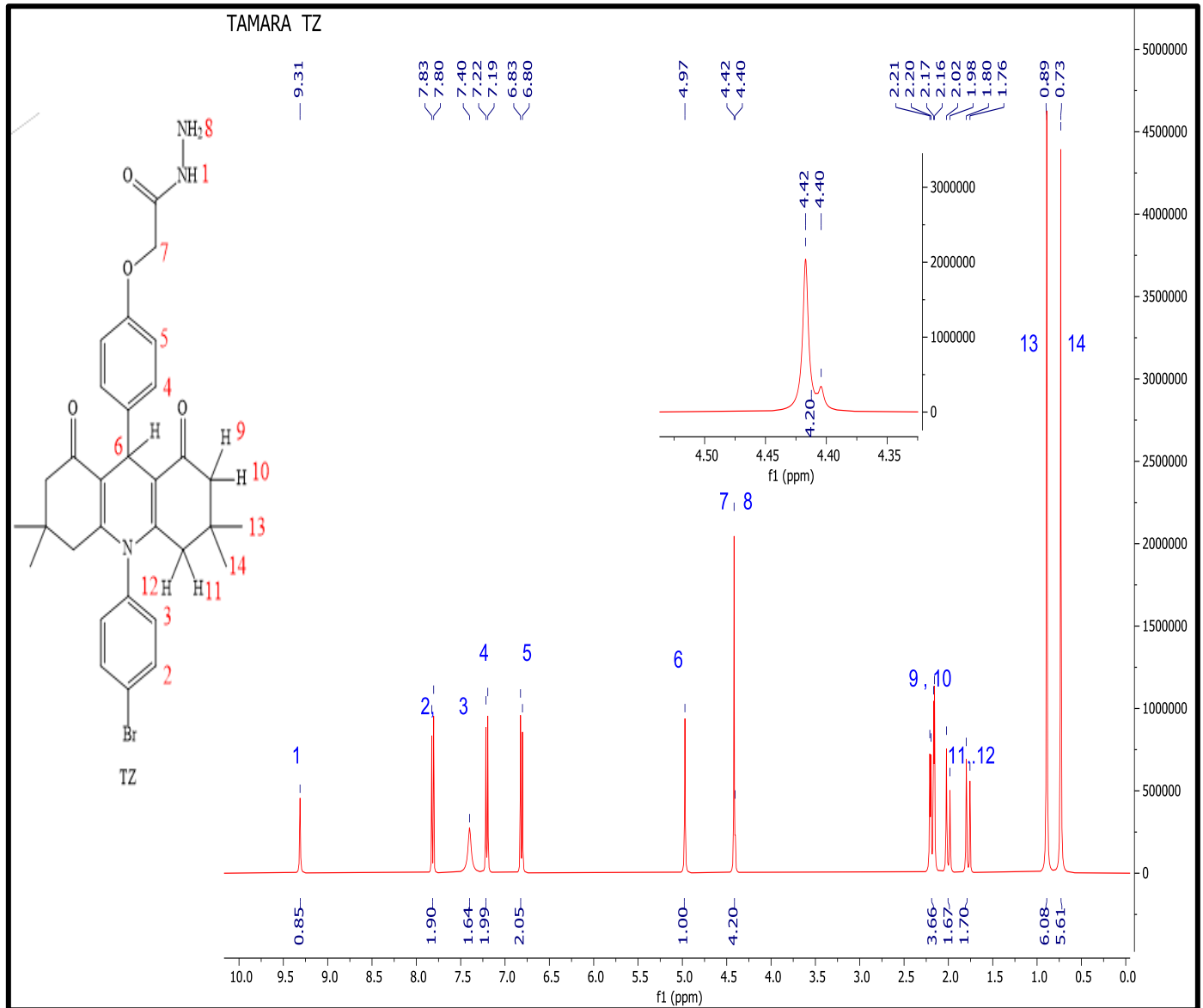


شخص المركب (T.Z) بطيف الاشعة تحت الحمراء IR حيث أظهر حزمة قوية تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة NH₂ عند العدد الموجي (3327-3417)cm⁻¹ وحزمة اخرى قوية وحادة تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة C=O الامايد الجديدة عند العدد الموجي (1672cm⁻¹) بأضافة الى حزم ثابتة تخص هيكل (A.SDHP) [78] الشكل (11-3) جدول (1-3)



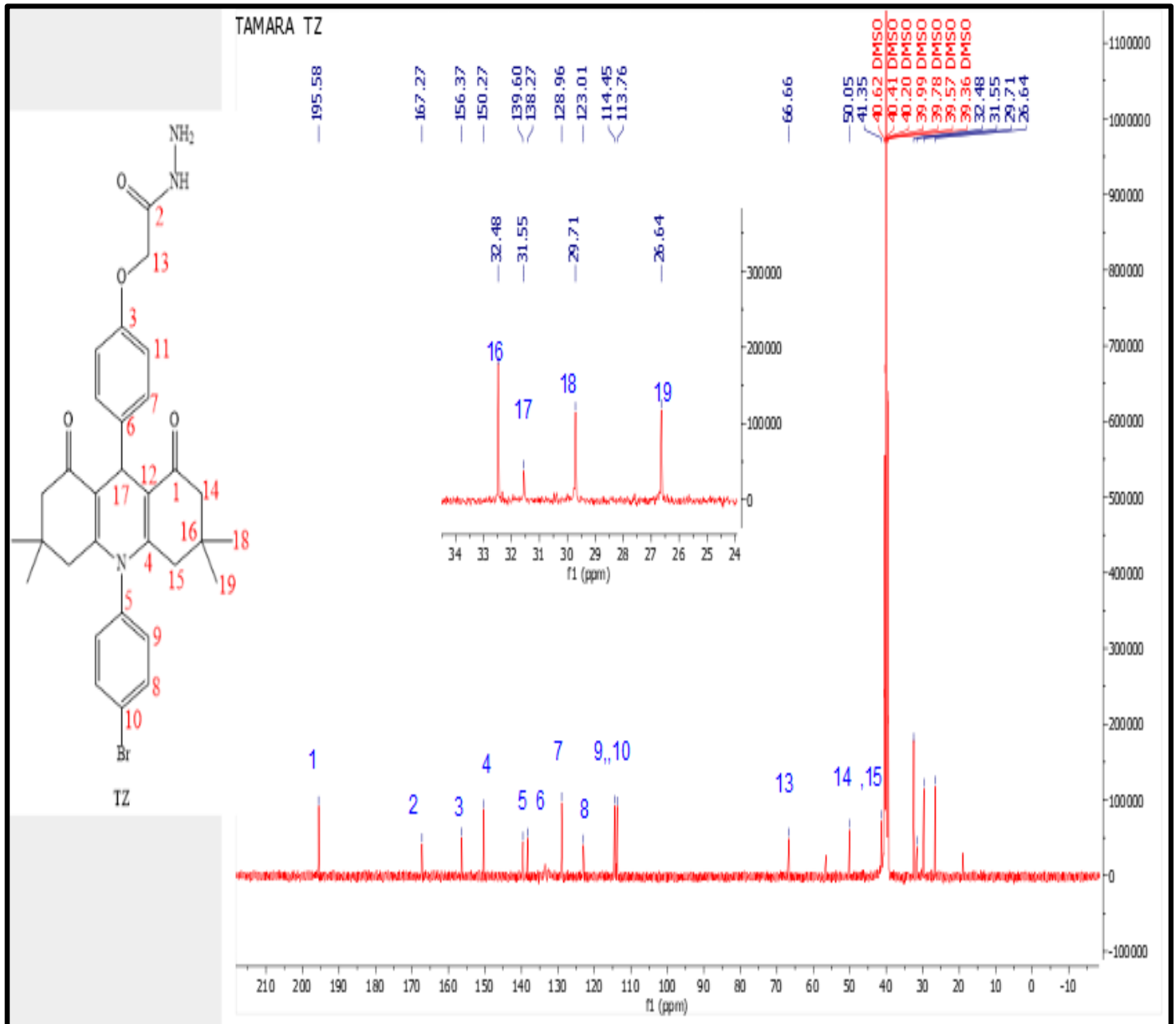
الشكل (11-3) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z)

أظهر طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.Z أشارتين جديدتين تعود الى مجموعة الهيدرازيد (NHNH_2) حيث ظهرت إشارة أحادية عند الأزاحة الكيميائية δ (9.31)ppm تعود الى رنين بروتون NH وأشارة أحادية أخرى عند الأزاحة δ (4.40)ppm تعود الى رنين بروتوني مجموعة NH_2 ويلاحظ في الطيف اختفاء أشارات مجموعة الأستر (COCH_2CH_3) عند الأزاحات δ (4.18 و 1.21) ppm التي تعود الى CH_2 و CH_3 على التوالي لشكل (12-3) جدول (2-3).



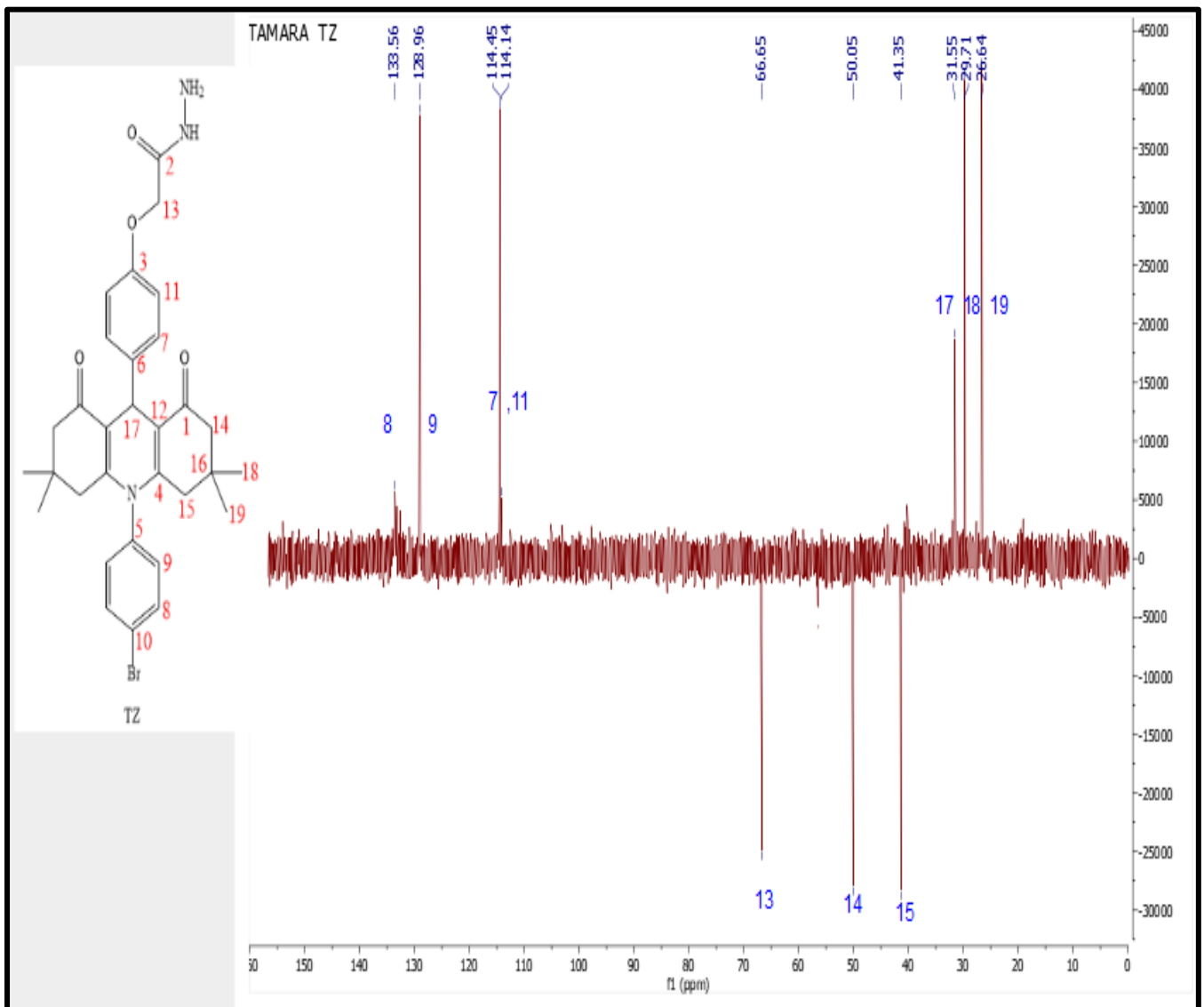
الشكل (12-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (T.Z)

أظهر طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z إشارة جديدة عند الازاحة $167.27\text{ppm}\delta$ تعود لمجموعة لكاربونيل CONH أمايد وحدث تغير بسيط من خلال اختفاء إشارات ذرات الكربون التي تعود للمجموعة الاسترية عند الأزاحات الكيميائية $40.42\text{ppm}\delta$ و $50.05\text{ppm}\delta$ لمجموعة $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ وبقي الهيكل الكربوني الأساس (A.S DHP) ثابت [79] لشكل (13-3) جدول (3-3)



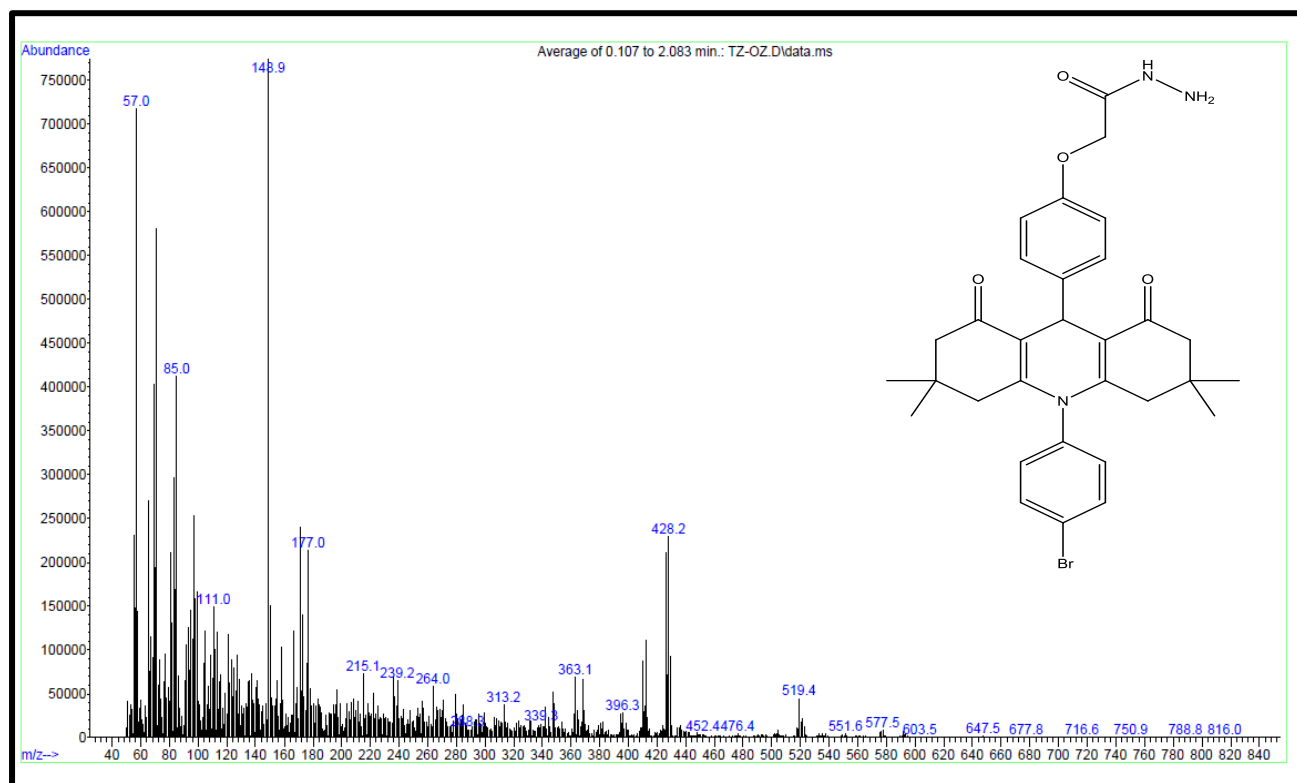
الشكل (13-3) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب (T.Z)

كما نلاحظ في لطيف (DPET-135) أختفاء ذرات الكربونيل الرباعية عند الأزاحات الكيميائية ppmδ (31.55-113.76-139.60-150.27-165.27-176.27-195.85) الى أعلى عند الأزاحات الكيميائية ppmδ (31.55-114.14-128.96-133.56-114.45) وظهور المجاميع (CH₂), (CH₃) الى (26.64) وظهور المجاميع (CH₂) الى أسفل عند الأزاحات الكيميائية ppmδ (41.35-50.05-66.65) لشكل (14-3)



الشكل (14-3) لطيف (DPET-135) للمركب (T.Z)

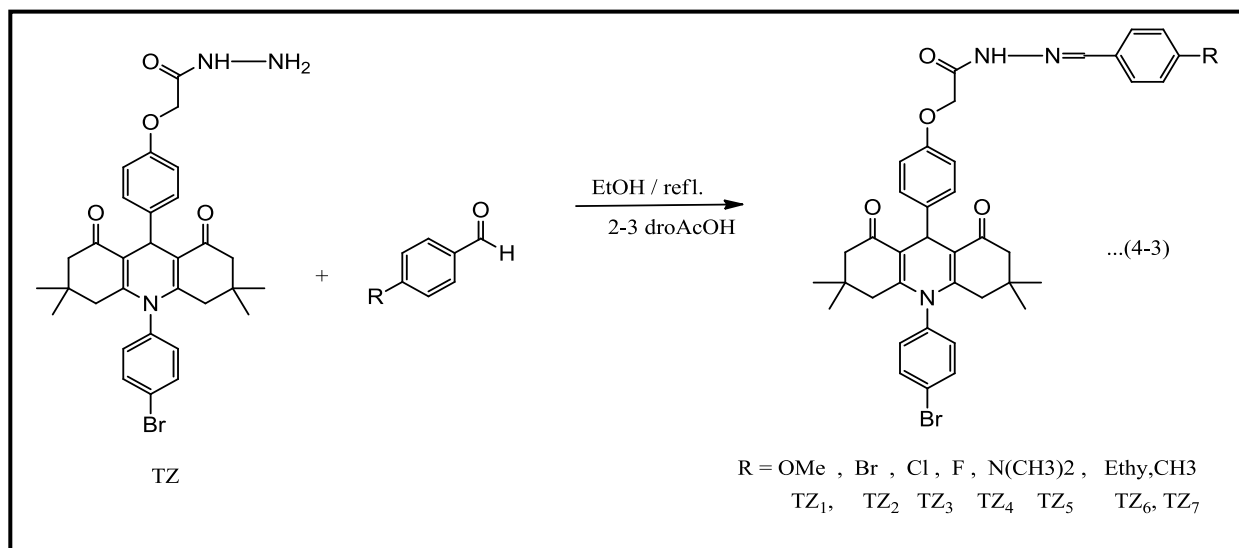
في طيف Mass $M^+T.Z = 603.5m/\text{basePeak} = 148.9m/z$ لشكل (15-3) جدول (4-3)



الشكل (15-3) طيف Mass للمركب (T.Z)

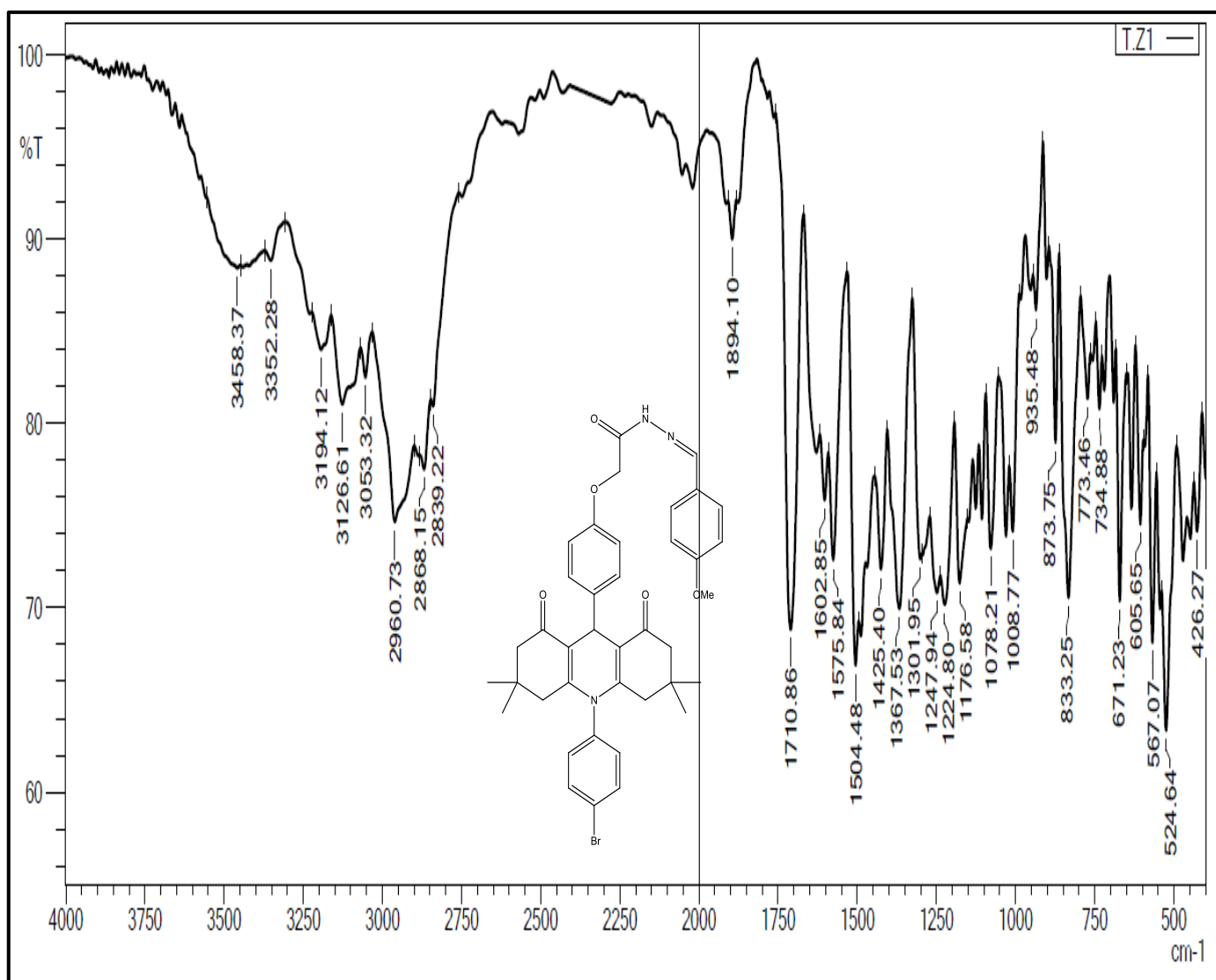
4-3 تشخيص مشتقات ثنائي هايدروبردين هايدرازون (T.Z₁-T.Z₇)

حضرت مشتقات (DHPs-hydrazone) من خلال تفاعل المركب T.Z مع مركبات البنزليدهايد المعوضة باستخدام الايثانول (EtOH) كمذيب واطافة قطرات من حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد [80] كما في معادلة (4-3).



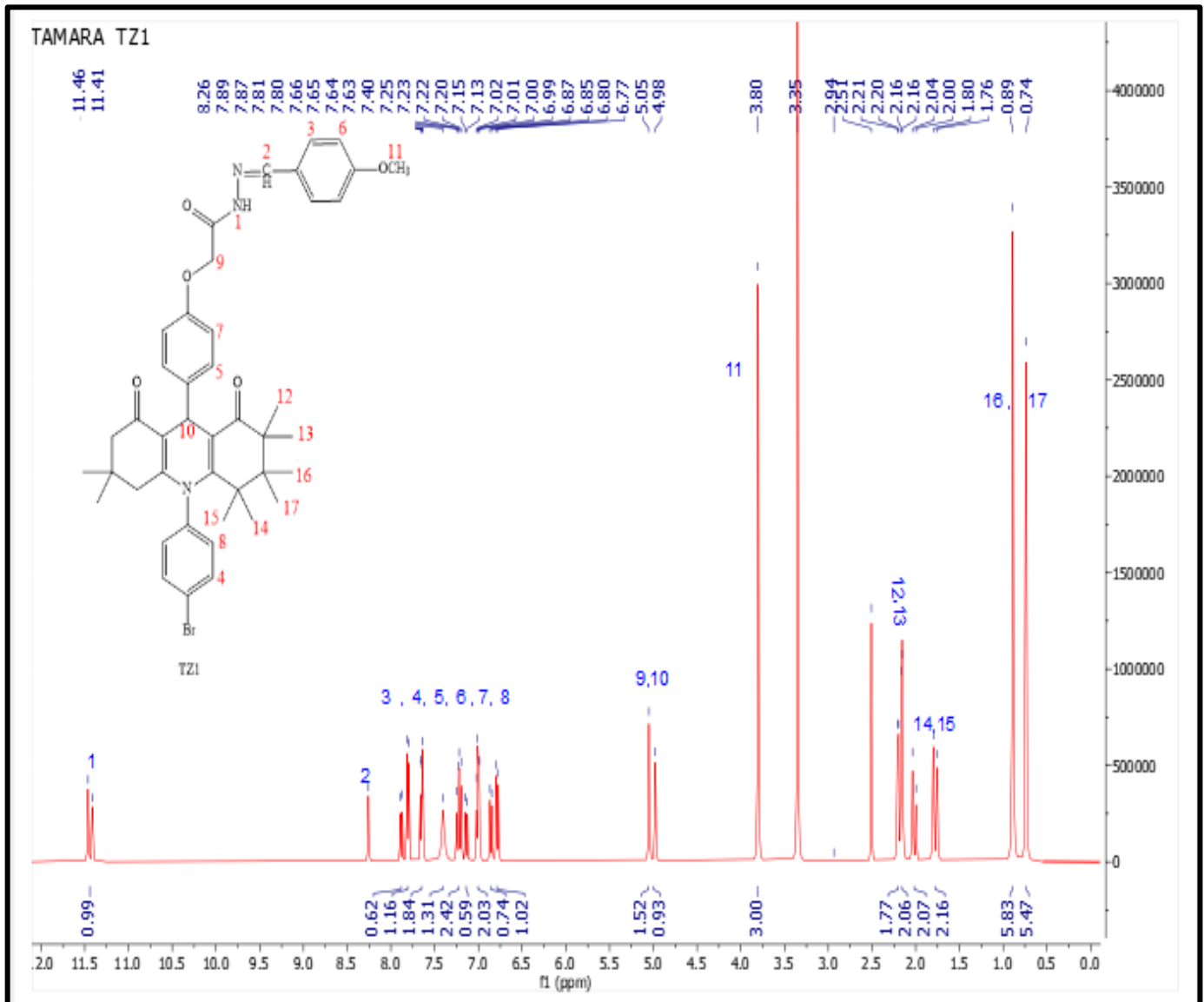
1-4-3 تشخيص لمركب T.Z₁

في طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب T.Z₁ لوحظ اختفاء حزمة (NH₂) أما بقية لحزم لعائدة لتذبذب C-H الفاتية والأورماتية ثابتة عند أعدادها الموجية أظهر لطيف حزمة قوية عند العدد الموجي (cm⁻¹) 1710¹ تعود للتذبذب الأتساعي لمجموعة الأمايد CONH وحزمة ضعيفة جديدة عند العدد الموجي (cm⁻¹) 1602¹ تعود لتذبذب الاتساعي لمجموعة الازوميثين N=CH وأظهر لطيف حزمة ضعيفة تعود الى تذبذب أنحنائي لاصرة C-H العائدة لمجموعة p-Ome عند العدد الموجي (833cm⁻¹) [81] لشكل (3)-16 جدول(1-3)



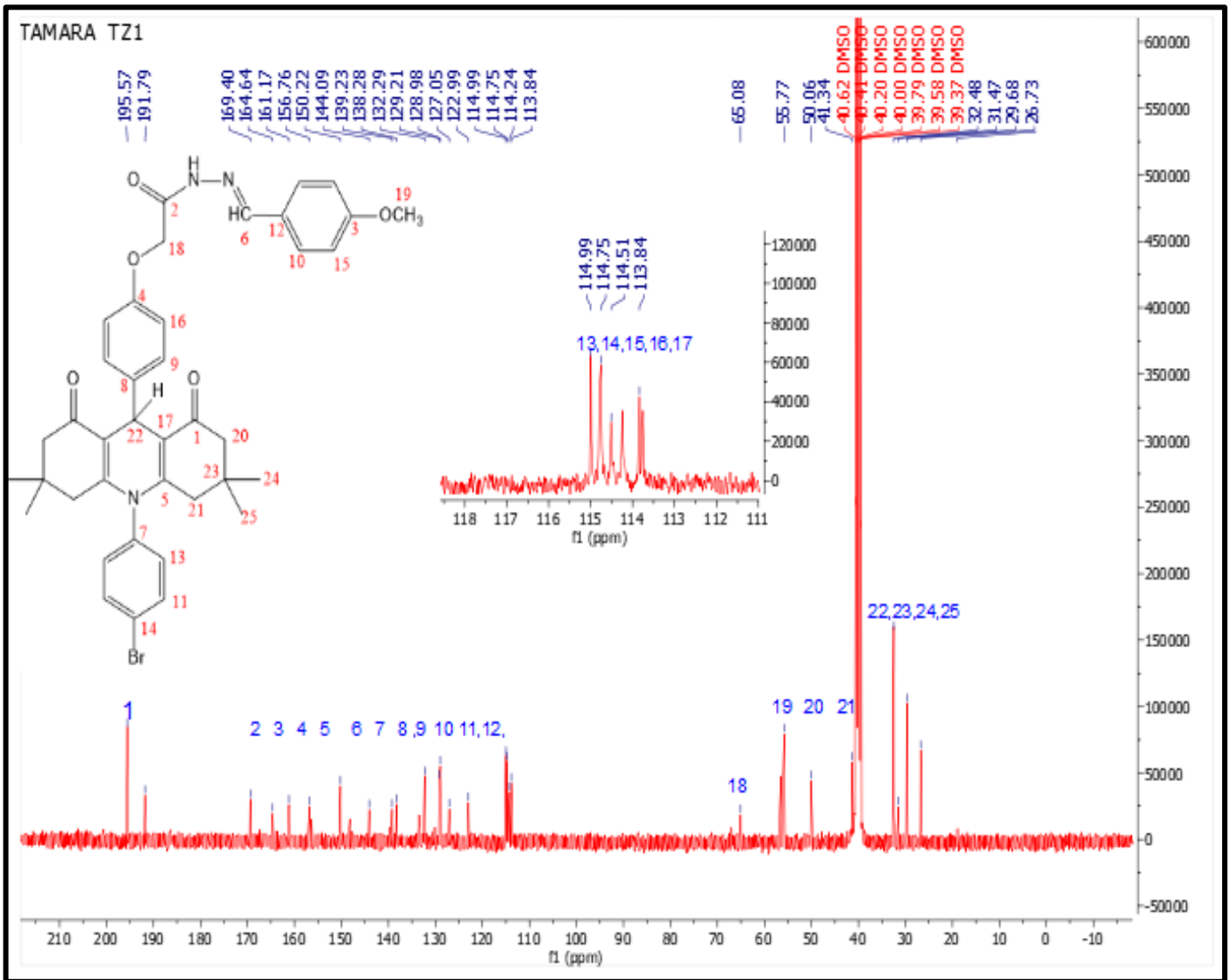
الشكل (3-16) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z1)

أظهر طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.Z₁ إشارة ثنائية عند الأزاحة الكيميائية ppm δ (11.41\11.46) لبرتون CONH₂ وكذلك اظهر لطيف إشارة احادية جديدة لبرتون مجموعة الازوميثين N=CH عند الأزاحة الكيميائية (8.26 ppm δ) وأظهر الطيف التغير في المنطقة الاروماتية حيث أظهر إشارات جديدة تعود الى بروتونات حلقة البنزايلادين عند الأزاحة الكيميائية ppm δ (6.77-7.89) وأظهر إشارة أحادية عند الأزاحة الكيميائية (3.80 ppm δ) تعود لرنين برتون OCH₃ لوحظ في لطيف اختفاء الإشارة الرنينية التي تعود الى بروتونات NH₂ اما الاشارات الرنينية لبروتونات التي تخص الهيكل العام لمركب الهيدراز ازيد ثابتة لشكل (3-17) جدول(2-3).



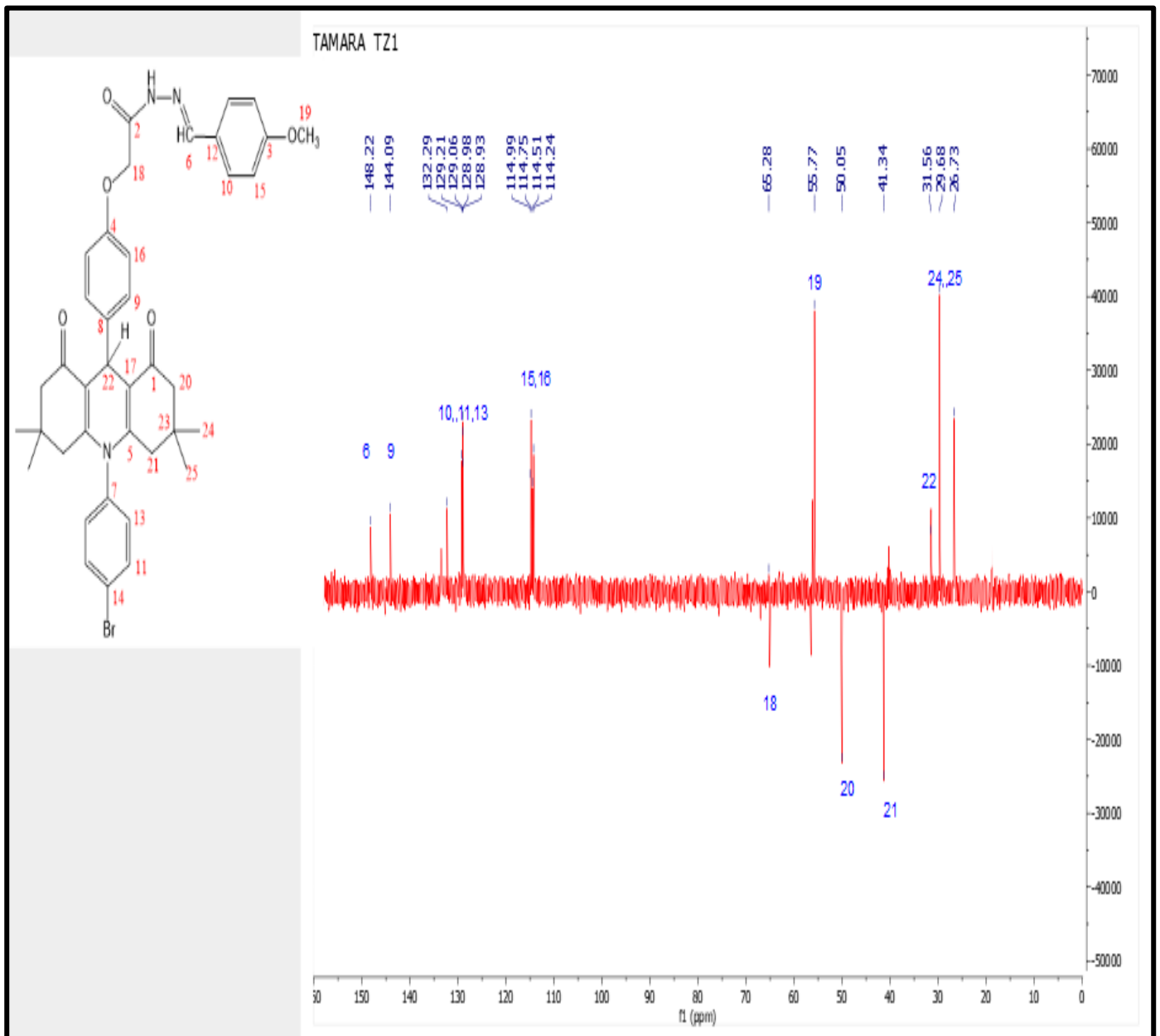
الشكل (17-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (T.Z₁)

أظهر طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z_2 إشارة أحادية لمجموعة الكاربونيل C=O عند الأزاحة الكيميائية 195.57 ppm وكذلك أظهر إشارة أحادية جديدة عند الأزاحة 169.40 ppm تعود لمجموعة CONH وأظهر الطيف إشارة جديدة لرتين كاربون الأزوميثين N=CH عند الأزاحة 139.23 ppm وأظهر الطيف إشارات جديدة في المنطقة الأروماتية تعود إلى ذرات كاربون البنزايدين الأروماتية Ar-C_4 عند الأزاحات الكيميائية $(113.84-114.99) \text{ ppm}$ وأظهر الطيف إشارة جديدة لذرة كاربون CH العائدة إلى حلقة DHP عند الأزاحة الكيميائية 40.20 ppm التي تكون عند رقم (22) [82] وإشارات الهيكل الكاربوني تبقى ثابتة. الشكل (3-18) جدول (3-3).



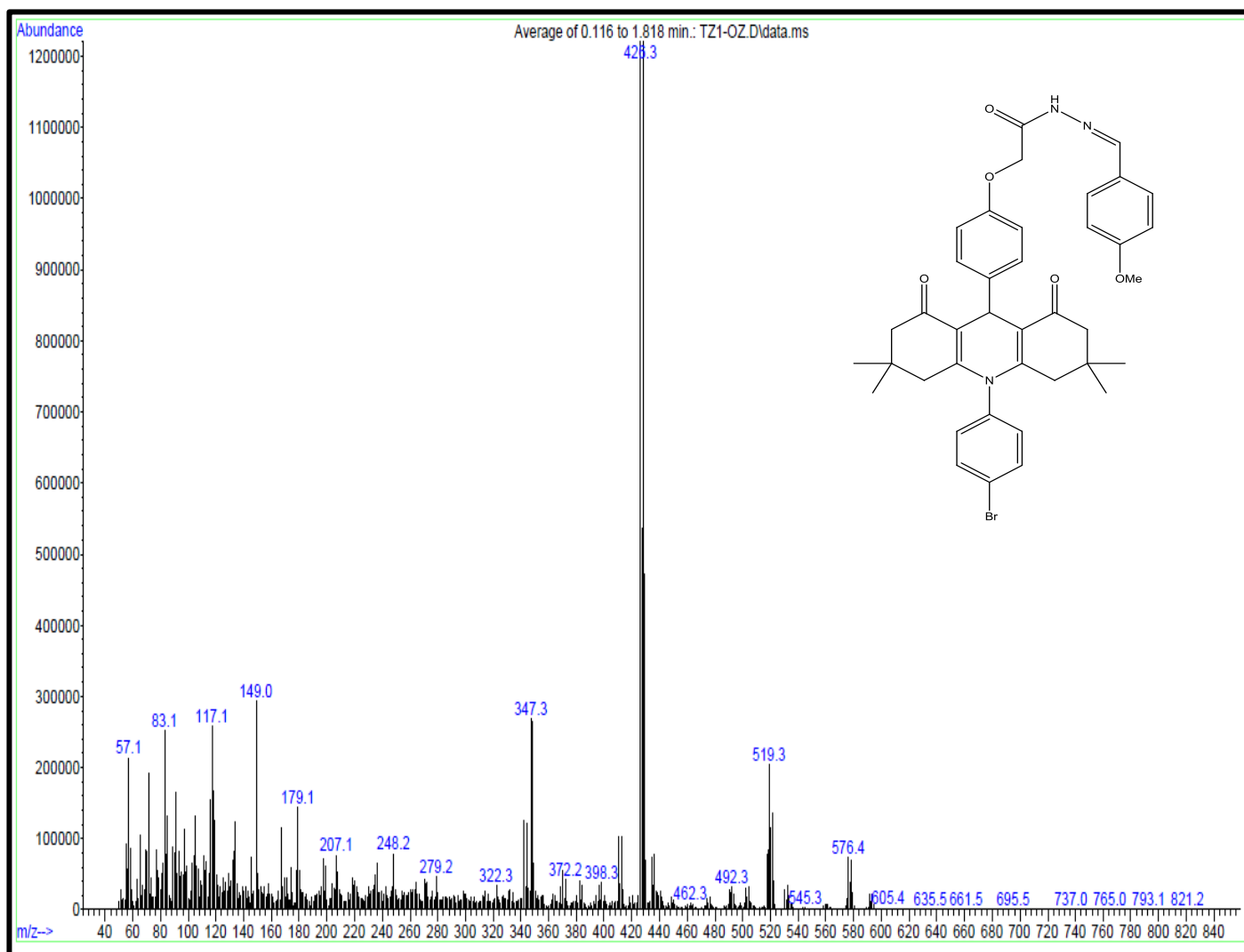
الشكل (3-18) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z_1

في طيف (DPET-135) للمركب T.Z₁ نلاحظ أختفاء ذرات الكربونيل الرباعية عند الأزاحات الكيميائية (129.21,138.32 ,144.09,150.22 ,156.76 ,169.40,195.57) ppmδ وأظهر لطيف لمجاميع (CH) و (CH₃) الى أعلى عند الازاحات الكيميائية ppmδ (-29.68- 56.77) (31.56-114.51-114.99-128.98,129.21,132.29,144.09,148.22) وأظهر لطيف لمجاميع (CH₂) الى أسفل عند الازاحات الكيميائية ppmδ (26.73 (41.34,50.05,66.28). الشكل (19-3).



الشكل (19-3) طيف (DPET-135) للمركب T.Z₁

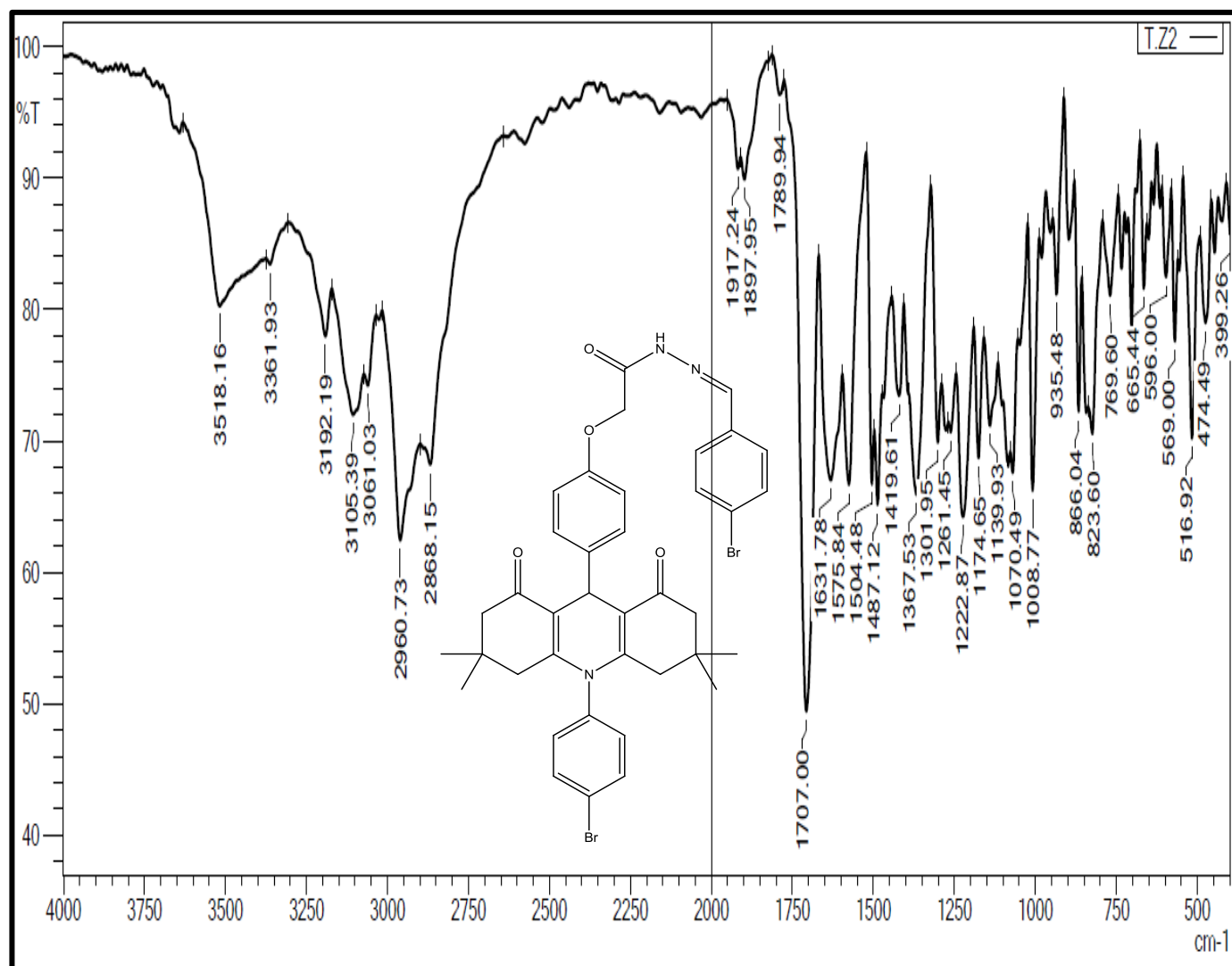
في طيف $M^+_{T.Z1} = 695.5$ m/basePeak=426.3m/z (Mass) لشكل (15-3) جدول 4-3



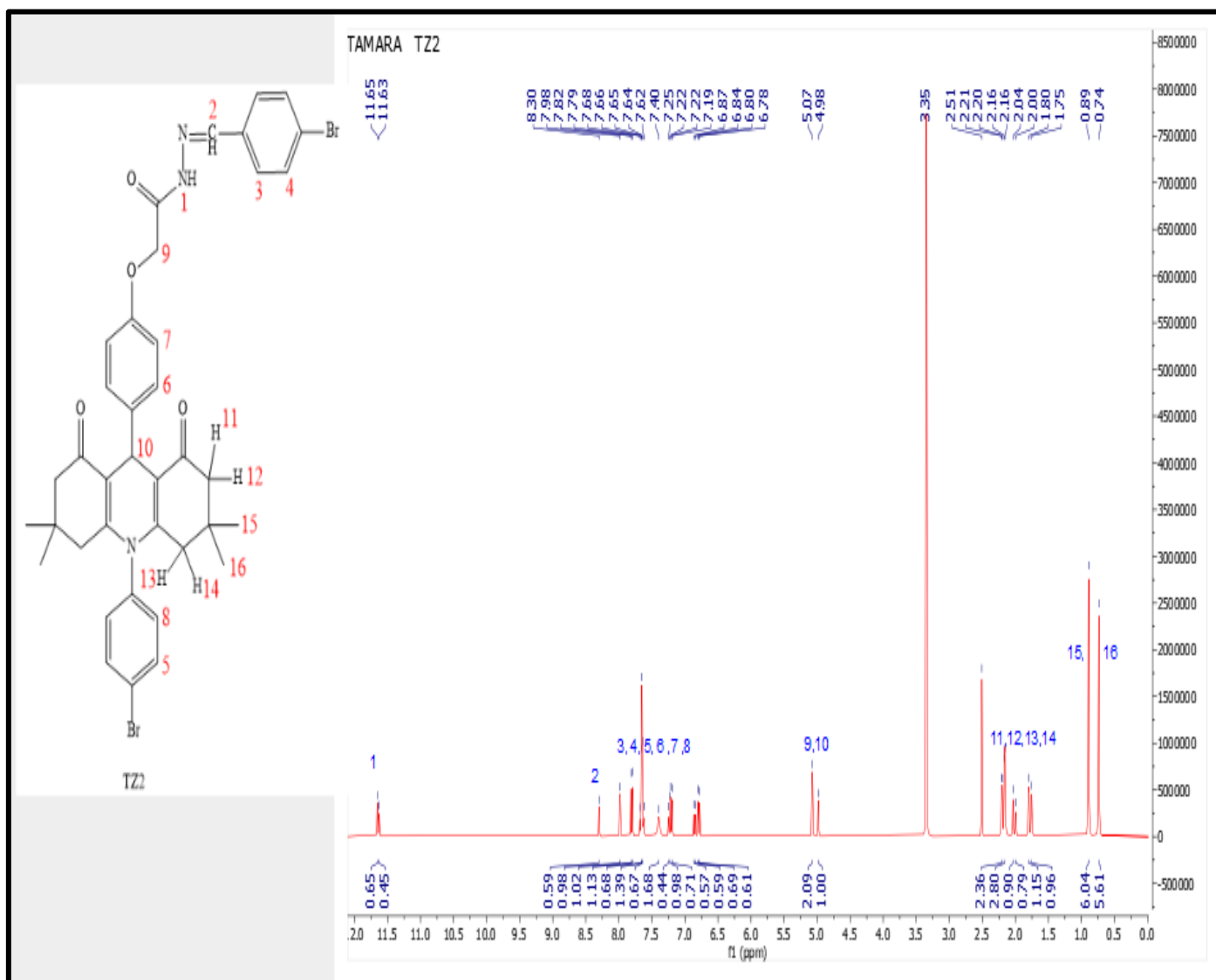
الشكل (20-3) طيف Mass للمركب T.Z₁

2-4-3 تشخيص لمركب (T.Z₂)

أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب T.Z₂ حزمة قوية عند العدد الموجي (1707cm^{-1}) تعود لتذبذب الأنتساعي لمجموعة الامايد CONH وأظهر لطيف حزمة ضعيفة عند العدد الموجي (1631cm^{-1}) تعود لتذبذب الأنتساعي لمجموعة الأزوميثين N=CH وحزمة جديدة ضعيفة تعود لتذبذب اصرة C-Br عند العدد الموجي (516cm^{-1}) [83] لشكل (21-3) جدول (1-3).

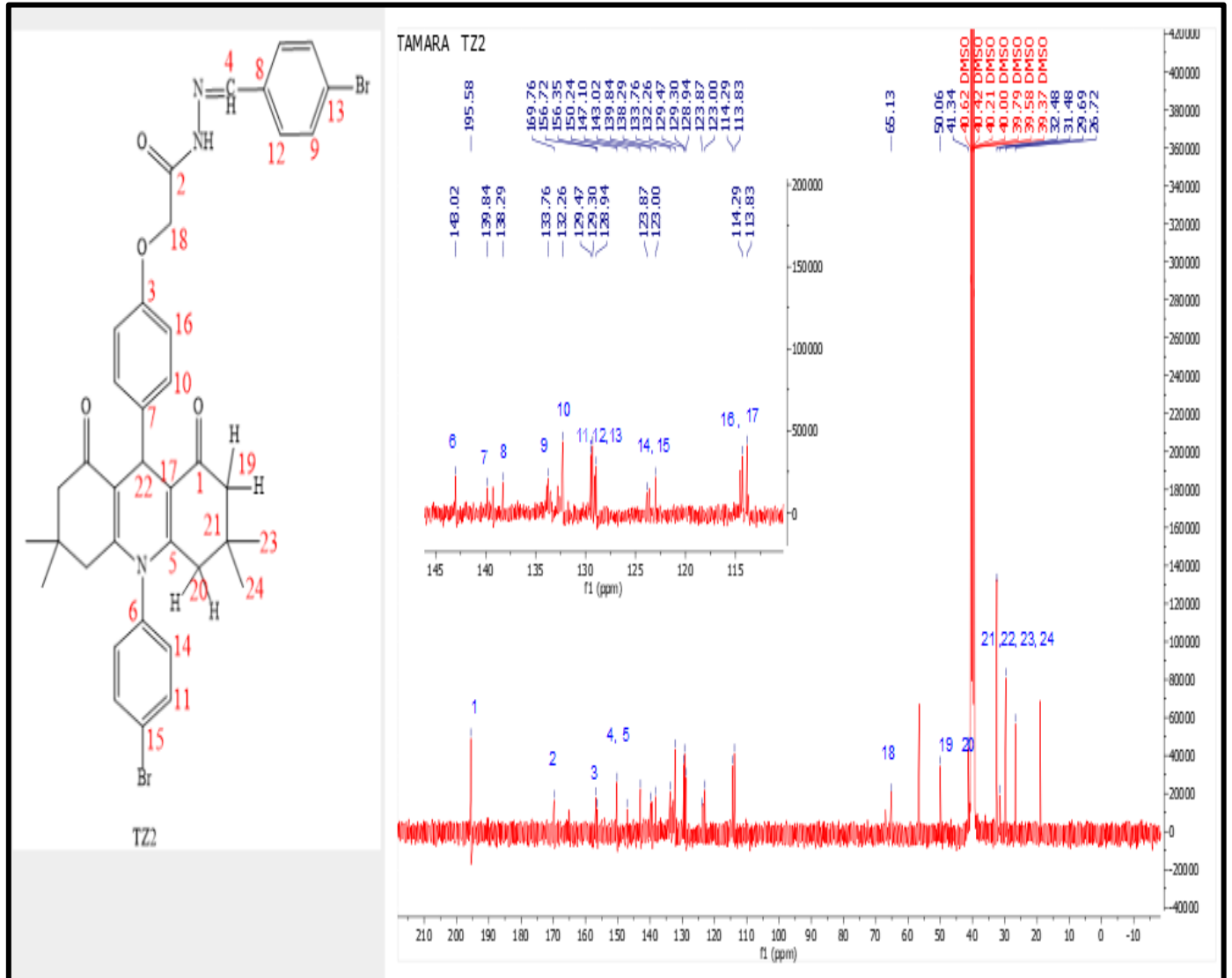
الشكل (21-3) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z₂)

اظهر طيف ¹H-NMR للمركب T.Z₂ إشارة ثنائية عند الازاحة الكيميائية δ(11.63\ 11.65) تعود لبرتون CONH لا ماید وكذلك اظهر لطيف إشارة احادية جديدة لبرتون مجموعة الأزوميثين N=CH عند الازاحة الكيميائية (8.30 ppm δ) واظهر الطيف التغير في المنطقة الاروماتية حيث أظهر اشارات جديدة تعود الى بروتونات حلقة البنزايلدين عند الأزاحة الكيميائية δ(6.78, 7.98) لاحظ في لطيف اختفاء الأشارة الرنينية التي تعود الى بروتونات NH₂ أما الأشارات الرنينية لبروتونات التي تخص الهيكل العام لمركب الهيدرازيد ثابتة لشكل (22-3) جدول (2-3)



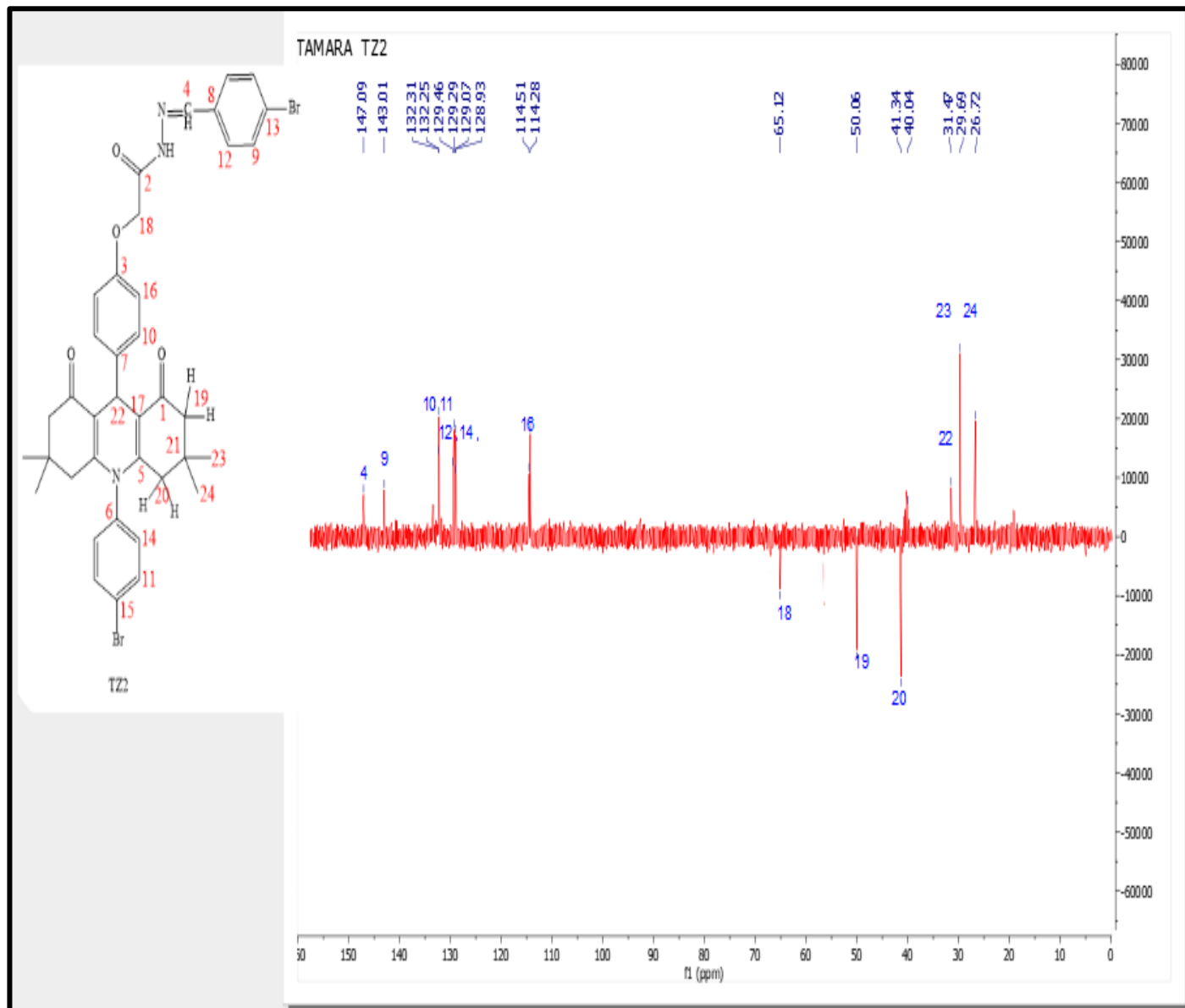
الشكل (22-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.Z_2

طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z_2 أظهر إشارة أحادية عند الإزاحة الكيميائية $\delta 195.58$ تعود لمجموعة الكربونيل C=O وكذلك إشارة أحادية لمجموعة C=O الأمايد عند الإزاحة الكيميائية $\delta 169.76$ و أظهر الطيف إشارة جديدة لرنين كربون الأزوميثين N=CH عند الإزاحة الكيميائية $\delta 150.24$ وأظهر الطيف إشارات جديدة في المنطقة الأروماتية تعود إلى ذرات كربون البنزايدين الأروماتية Ar-C_4 عند الإزاحات الكيميائية $\delta (129.30, 133.76)$ وأظهر الطيف إشارة عند إزاحة الكيميائية $\delta 40.0$ لذرة كربون CH العائدة إلى حلقة DHP وإشارات الهيكل الكربوني تبقى ثابتة [84] الشكل (23-3) جدول (3-3)



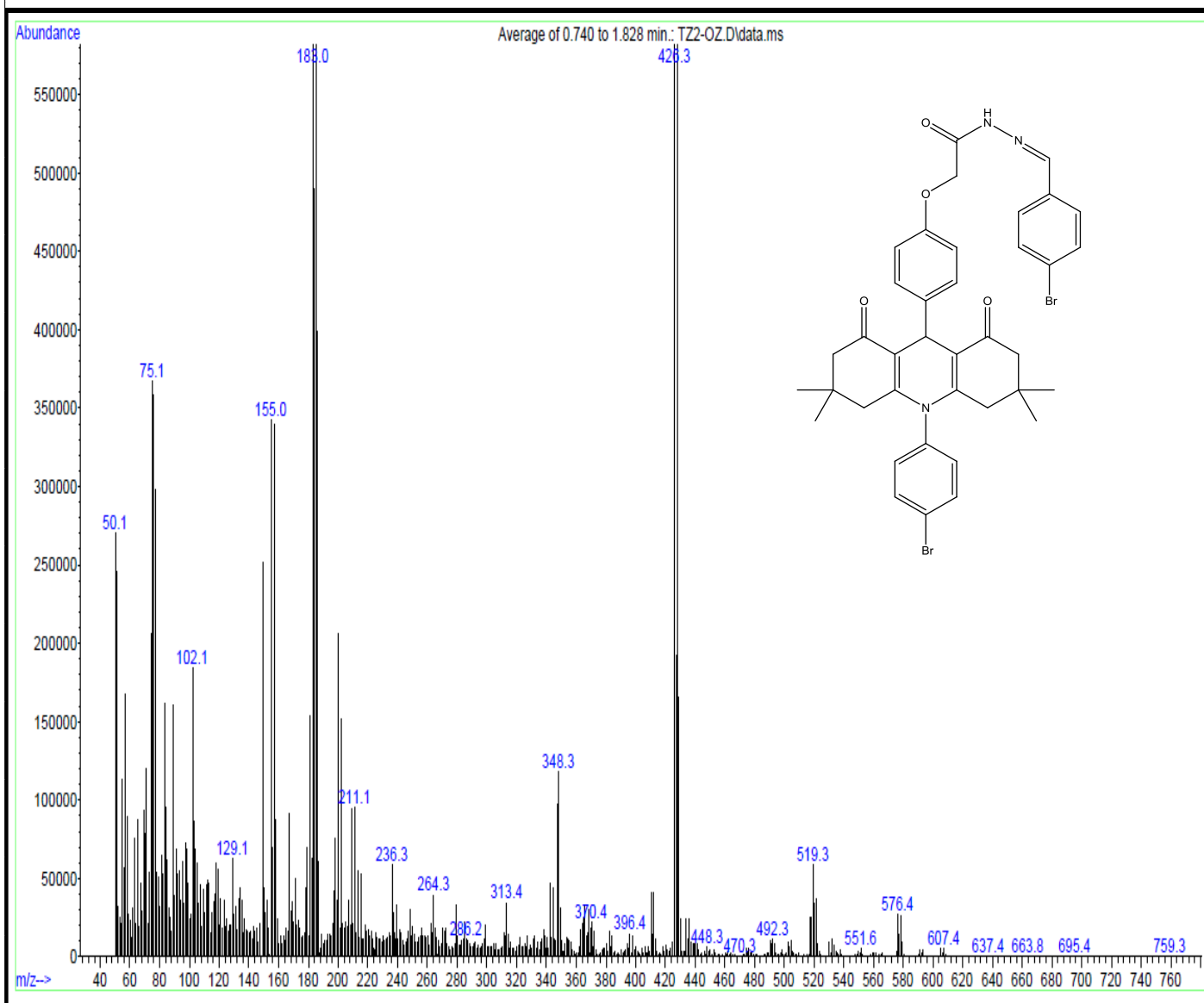
الشكل (23-3) طيف ¹³C-NMR للمركب T.Z₂

نلاحظ في طيف (DPET-135) اختفاء ذرة الكربونيل الرباعية عند الأزاحات الكيميائية ppmδ (123.0,128.94,138.29,139.84,148.02 ,133.76, 156.35,169.76,195.58) وظهور لمجاميع (CH₃),(CH) الى أعلى عند الأزاحات الكيميائية ppmδ (29.69)ppmδ(31.47,144.51,128.93,129.07,129.29,129.46,132.31,143.01,147.09) وظهور لمجاميع CH₂ الى أسفل ppmδ (41.34,50.06,65.12) الشكل (3-24).



الشكل (24-3) طيف (DPET-135) للمركب T.Z₂

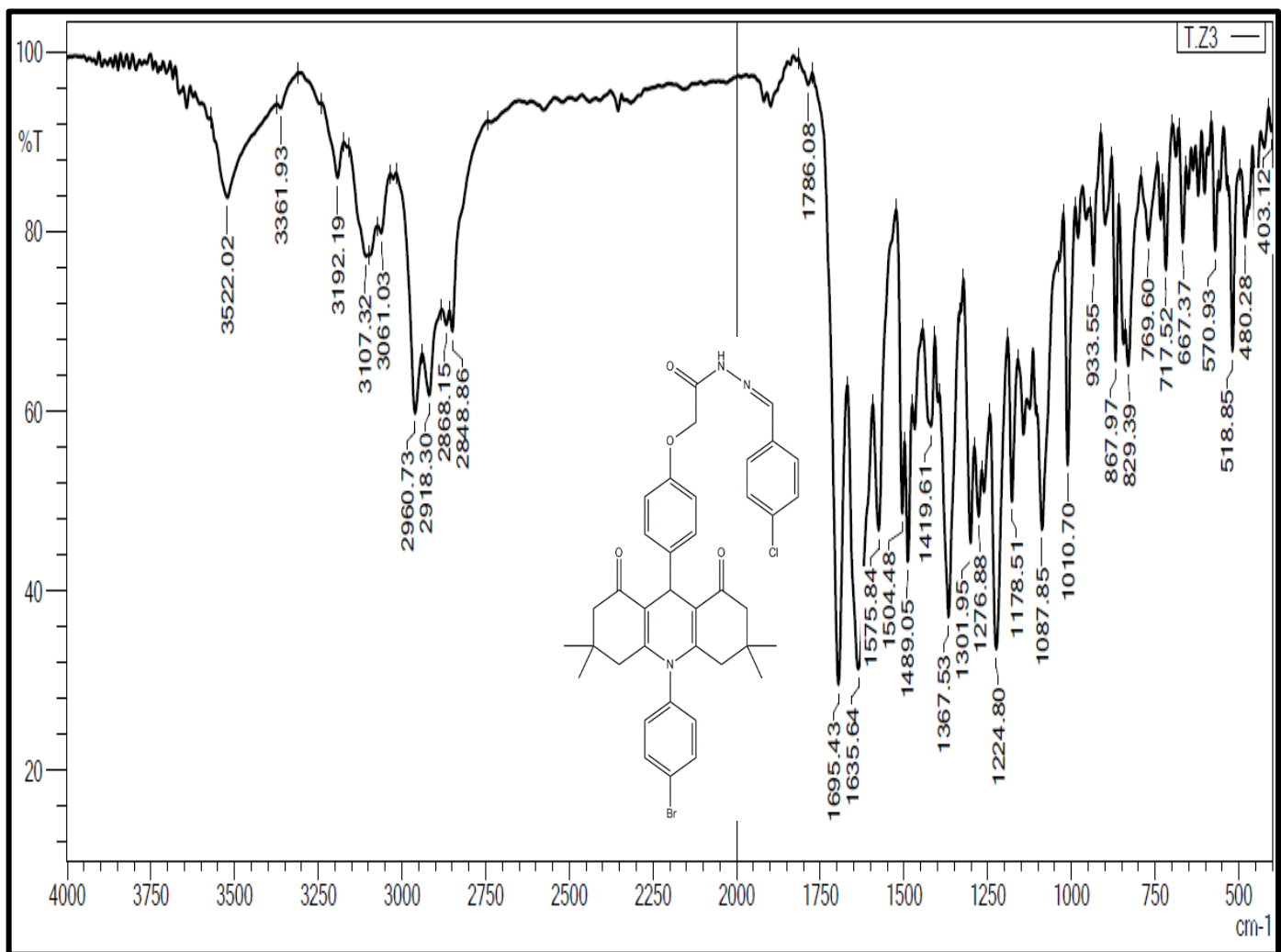
في طيف $M^+_{T.Z_2} = 759.3m$ /basePeak=188.0 m/z (Mass) لشكل (3-25) جدول (3-4)



الشكل (3-25) طيف Mass للمركب T.Z₂

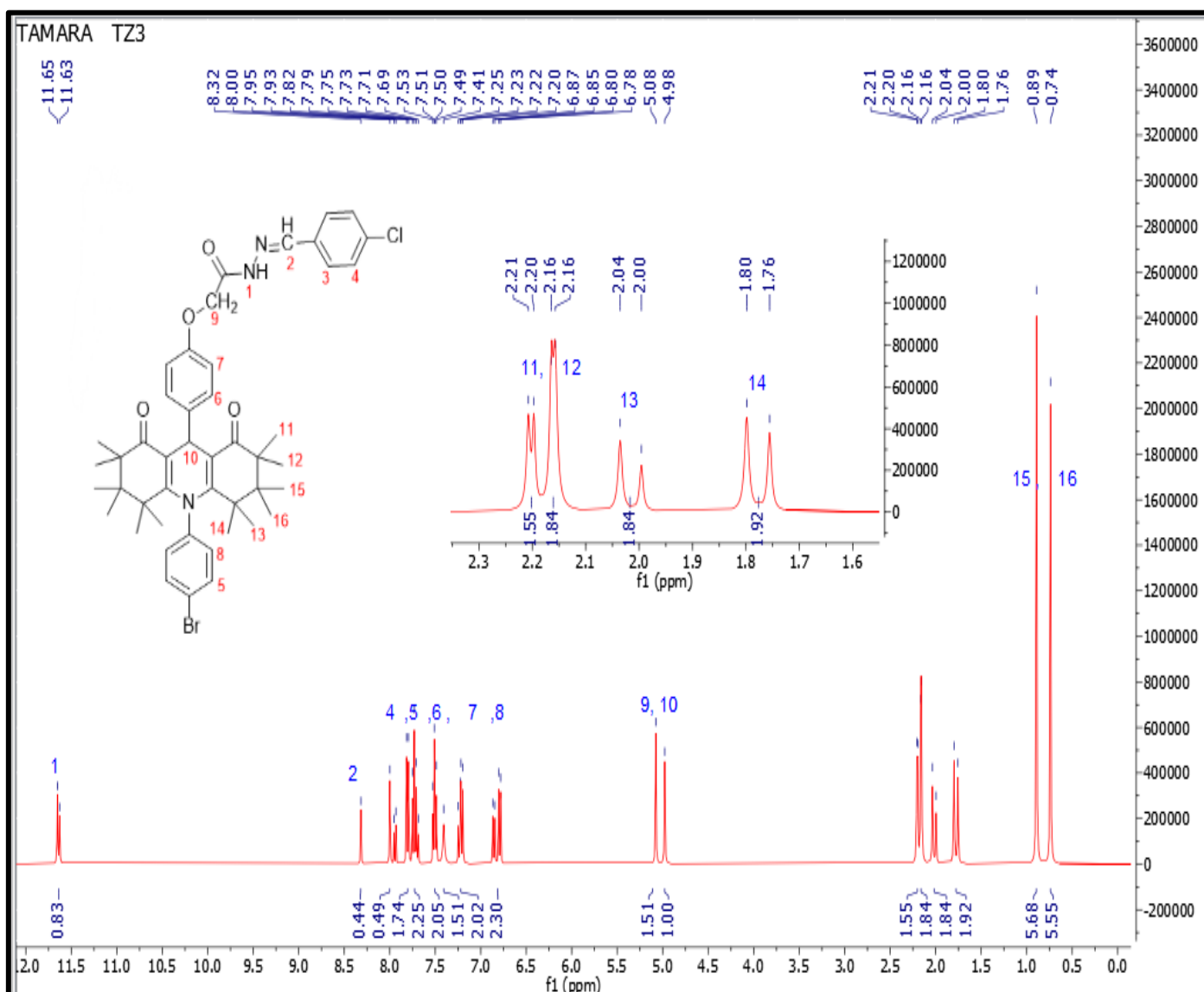
3-4-3 تشخيص لمركب T.Z₃

أظهر لطيف الأشعة تحت الحمراء لمركب T.Z₃[85] حزمة مجموعة أميد CONH عند العدد الموجي 1695cm^{-1} وأظهر لطيف حزمة متوسطة لشدة نتيجة تذبذب الاتساعي لمجموعة الايزوميثين N=CH عند العدد الموجي 1635cm^{-1} وظهور حزمة جديدة ضعيفة تعود لتذبذب اصرة C-Cl عند العدد الموجي 717cm^{-1} وبقية أشارات تبقية ثابتة لشكل (3-26) جدول (3-1).



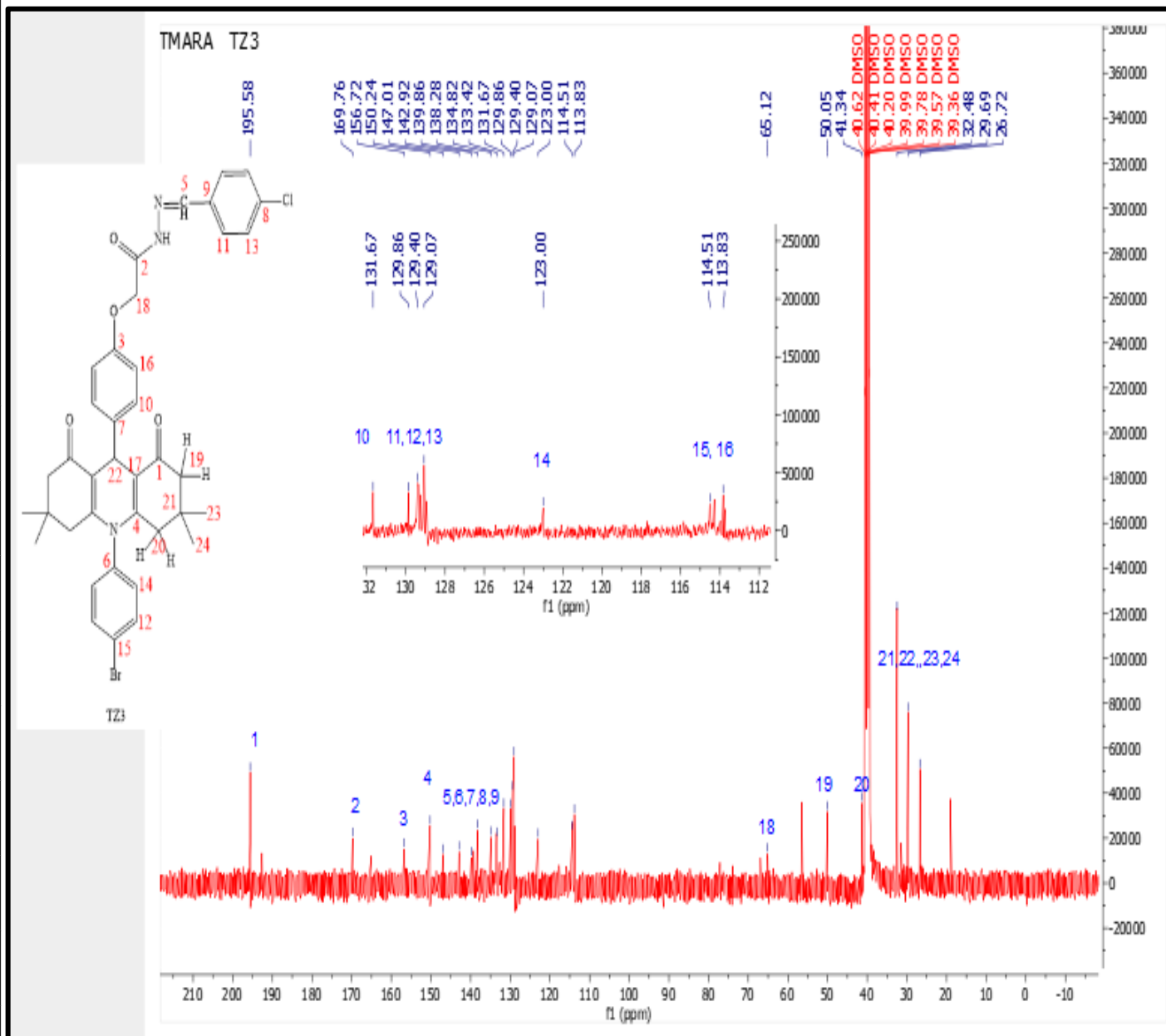
الشكل (3-26) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z₃)

طيف ¹H-NMR للمركب T.Z₃ اظهر لطيف إشارة ثنائية عند الازاحة δ(11.63\ 11.65) تعود الى رنين CONH الامايد وأظهر إشارة احادية عند الازاحة الكيميائية δ(8.32 ppm) تعود لرنين بروتون N=CH وأظهر الطيف تغيرا في المنطقة الأروماتية نتيجة لرنين بروتونات البنزايدين حيث ظهرت اشارات عند الأزاحة الكيميائية δ(6.7,8.0 ppm) أما الأشارات الرنينية لبروتونات التي تخص الهيكل العام لمركب الهيدرازيد ثابتة. لشكل (3-27) جدول (2-3).



الشكل (27-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.Z₃

أظهر طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z₃ إشارة أحادية تعود لمجموعة C=O عند الأزاحة $195.58\text{ppm}\delta$ وإشارة عند الأزاحة $169.76\text{ppm}\delta$ تعود لمجموعة CONH وأظهر الطيف إشارة أحادية تعود لرنين كربون مجموعة الأزوميثين N=CH عند الأزاحة الكيميائية $133.42\text{ppm}\delta$ وأظهر الطيف إشارات جديدة في المنطقة الأروماتية تعود إلى ذرات كربون البنزايدين الأروماتية Ar-C₄ عند الأزاحات الكيميائية $129.07, 129.86\text{ppm}\delta$ وأظهر الطيف إشارة عند إزاحة الكيميائية $40.20\text{ppm}\delta$ لذرة كربون CH العائدة إلى حلقة [86]DHP وإشارات الهيكل الكربوني تبقى ثابتة الشكل (28-3) جدول (3-3)

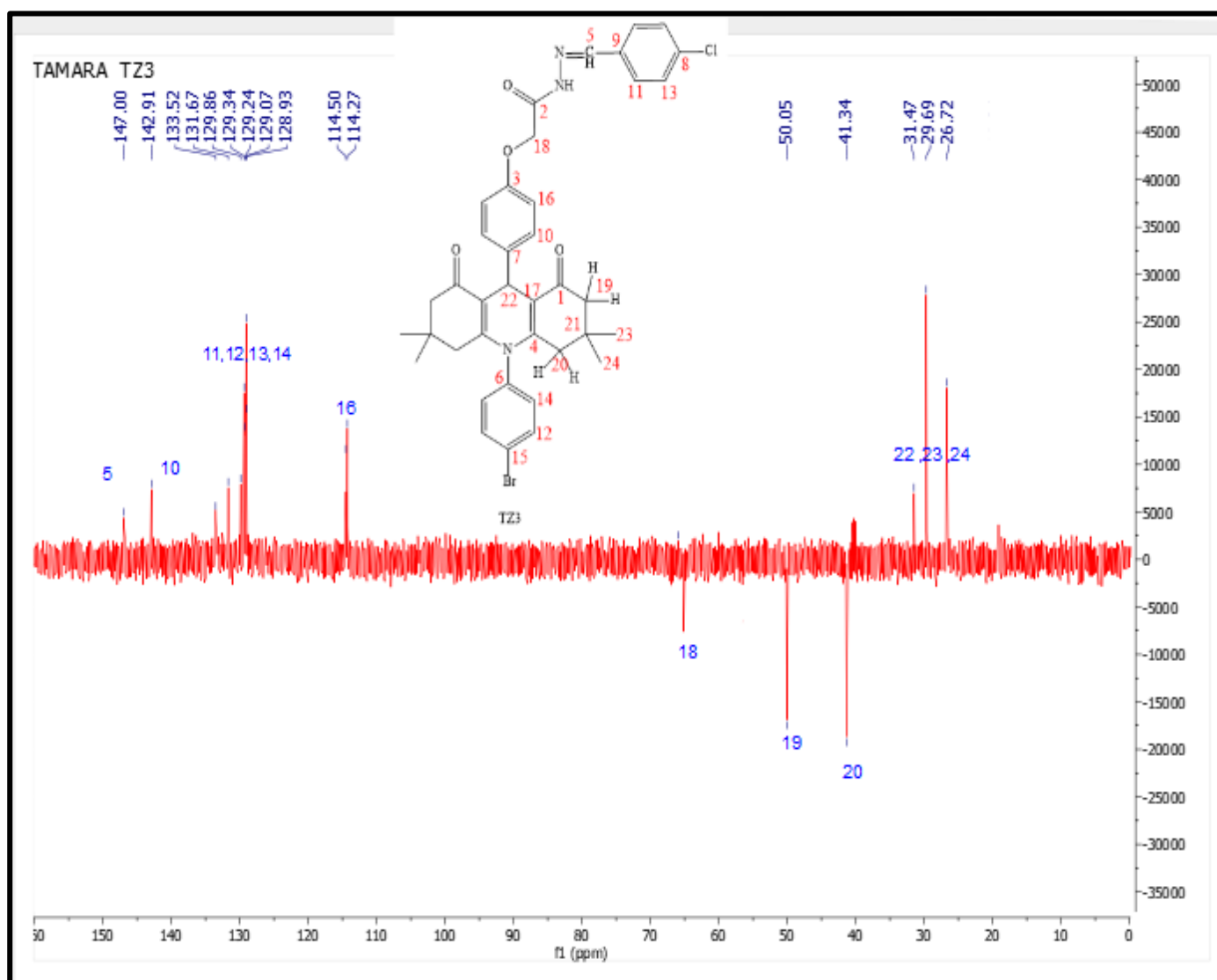


الشكل (28-3) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z₃

في طيف (DPET-135) نلاحظ أختفاء اشارت الكربونيل عند الازاحات الكيميائية δ ppm (114.51,129.07,129.40,129.86,131.67.,134.82,138.28,169.76,195.58) وأظهر لطيف

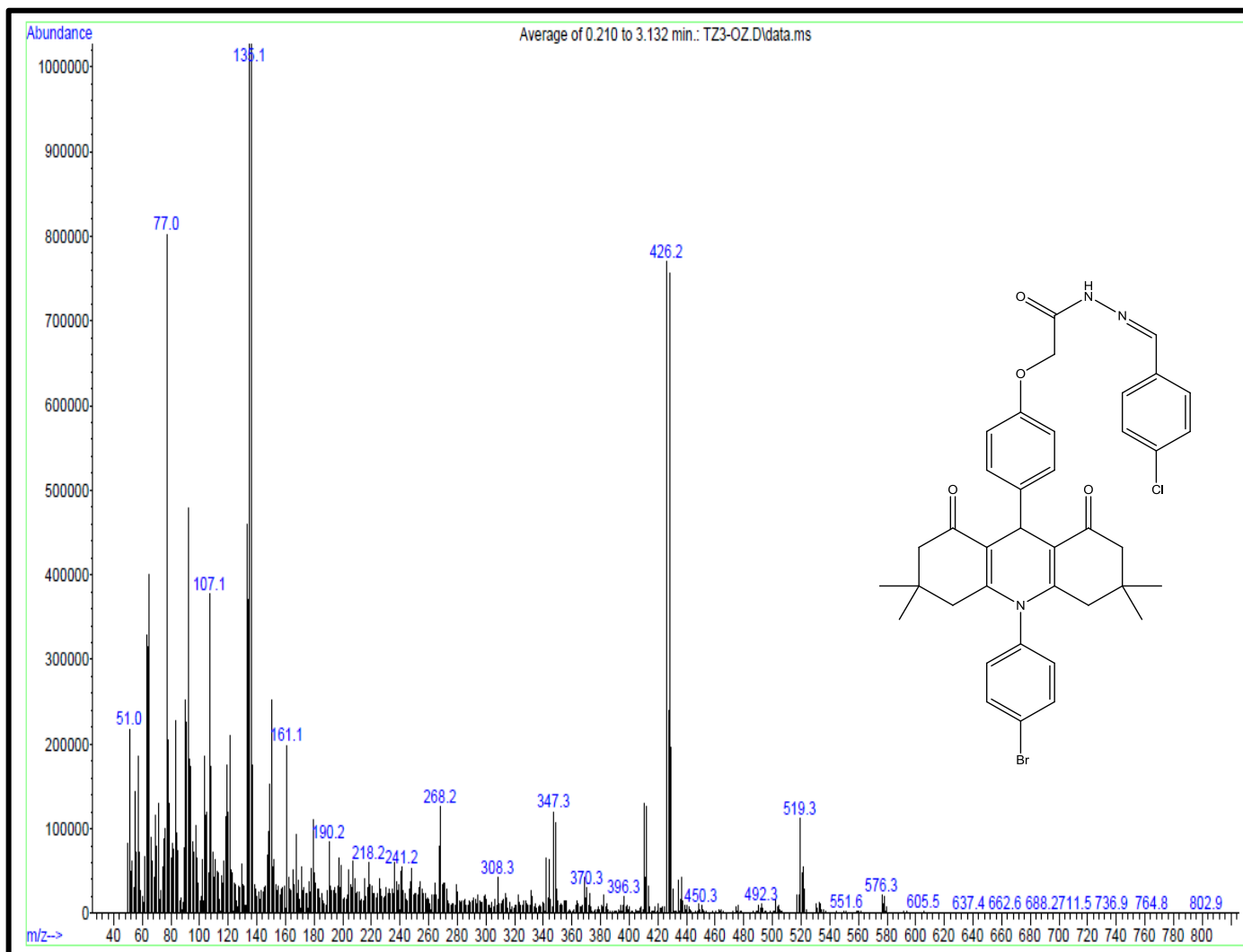
مجاميع (CH) و (CH₃) الى أعلى عند الأزاحات الكيميائية δ ppm (31.47,114.50,129.34,129.86,131.67,133.52,142.91,147.0)

(26.72,29.69) ومجاميع CH₂ الى أسفل عند الأزاحات الكيميائية δ ppm (41.34,50.05) لشكل (3-29)



الشكل (29-3) طيف (DPET-135) للمركب T.Z₃

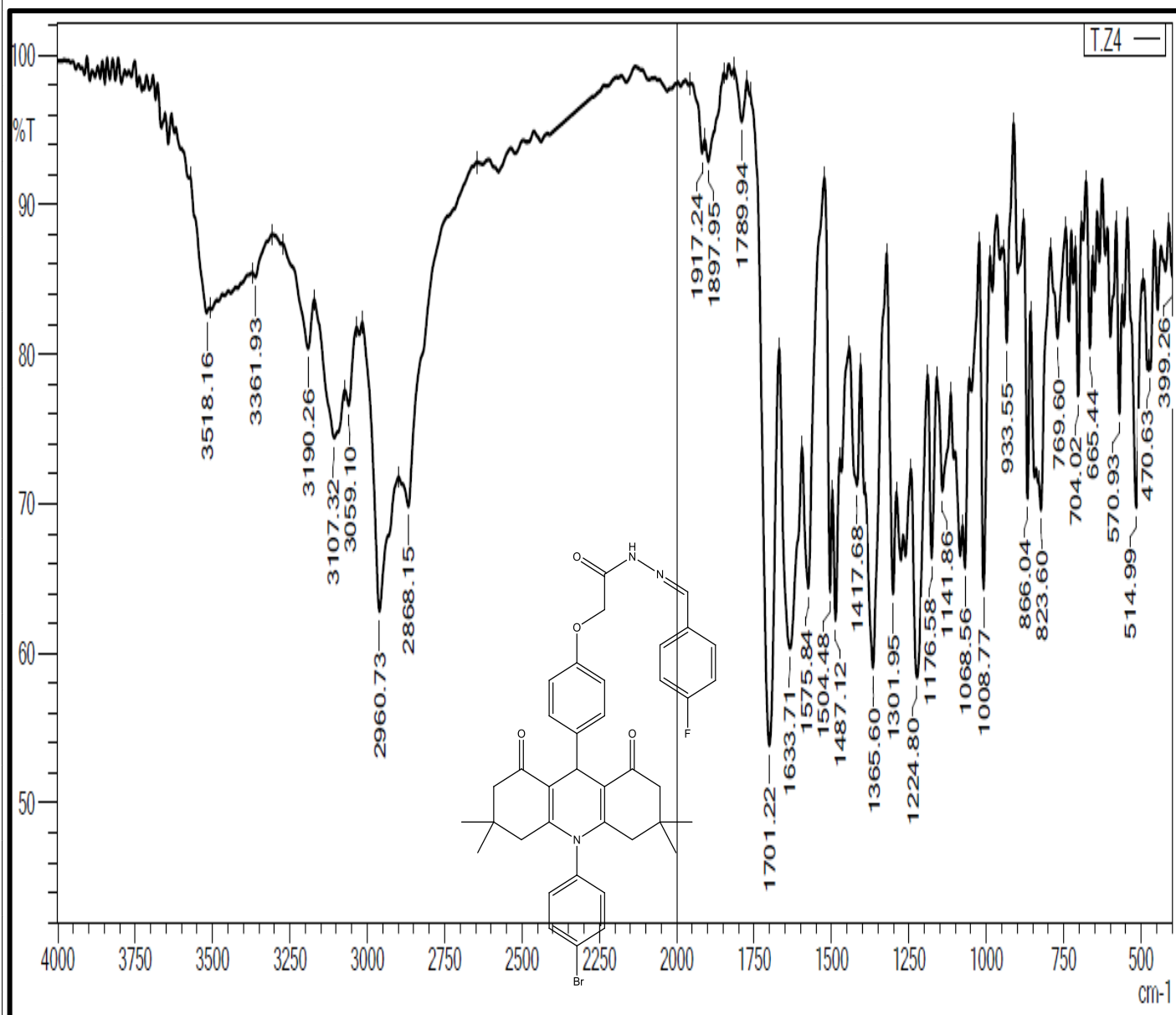
في طيف $M^+_{T.Z_3} = 711.5$ m/z (Mass) لشكل (3-30) جدول (2-3)



الشكل (30-3) طيف Mass للمركب T.Z₃

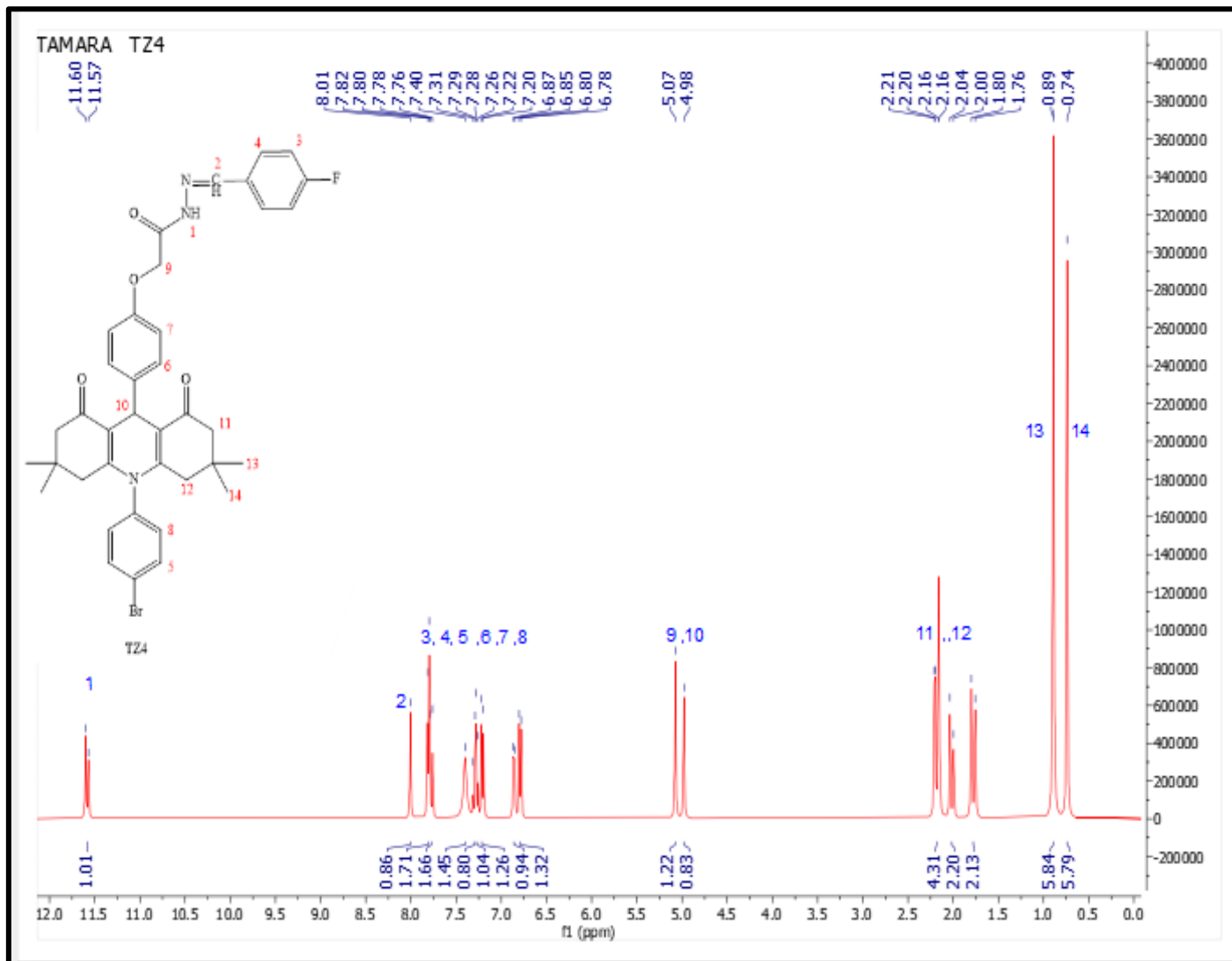
4-4-3 تشخيص لمركب T.Z₄

أظهر لطيف الأشعة تحت الحمراء لمركب T.Z₄ حزمة قوية وحادة نتيجة لتذبذب الاتساعي لمجموعة الأمايد CONH عند العدد الموجي 1701cm^{-1} وحزمة أخرى متوسطة لشدة نتيجة لتذبذب الأتساعي لمجموعة الأيزوميثين $\text{N}=\text{CH}$ عند العدد الموجي 1633cm^{-1} وأبقاء حزمة أمايد ثابتة عند عددها الموجي وأظهر لطيف حزمة جديدة ضعيفة تعود لتذبذب اصرة C-F عند العدد الموجي 514cm^{-1} [87] لشكل (31-3) جدول (1-3)



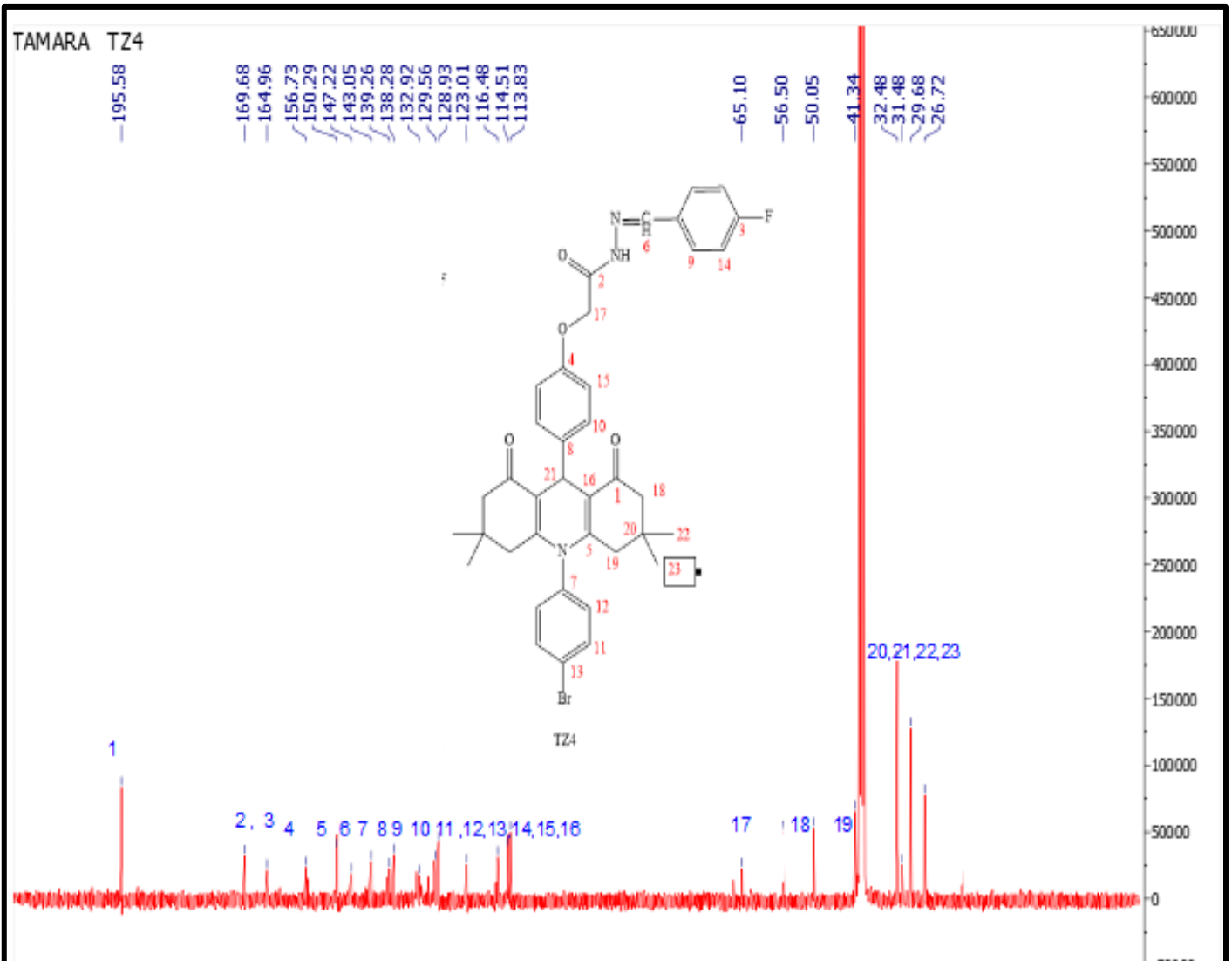
الشكل (31-3) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (T.Z4)

وكذلك أظهر لطيف ¹H-NMR للمركب T.Z₄ إشارة ثنائية عند الأزاحة الكيميائية (11.60\ 11.57) ppm δ تعود الى رنين بروتون الأمايد CONH₂ كذلك إشارة احادية عند الأزاحة الكيميائية (8.01 ppm δ) تعود لرنين بروتون N=CH وأظهر الطيف تغيرا في المنطقة الاروماتية نتيجة لرنين بروتونات البنزايدين حيث ظهرت إشارات عند الأزاحة الكيميائية (6.78-7.82) ppm δ اما الإشارات الرنينية لبروتونات التي تخص الهيكل العام لمركب الهيدرازيد ثابت لشكل (3-32) جدول (2-3).



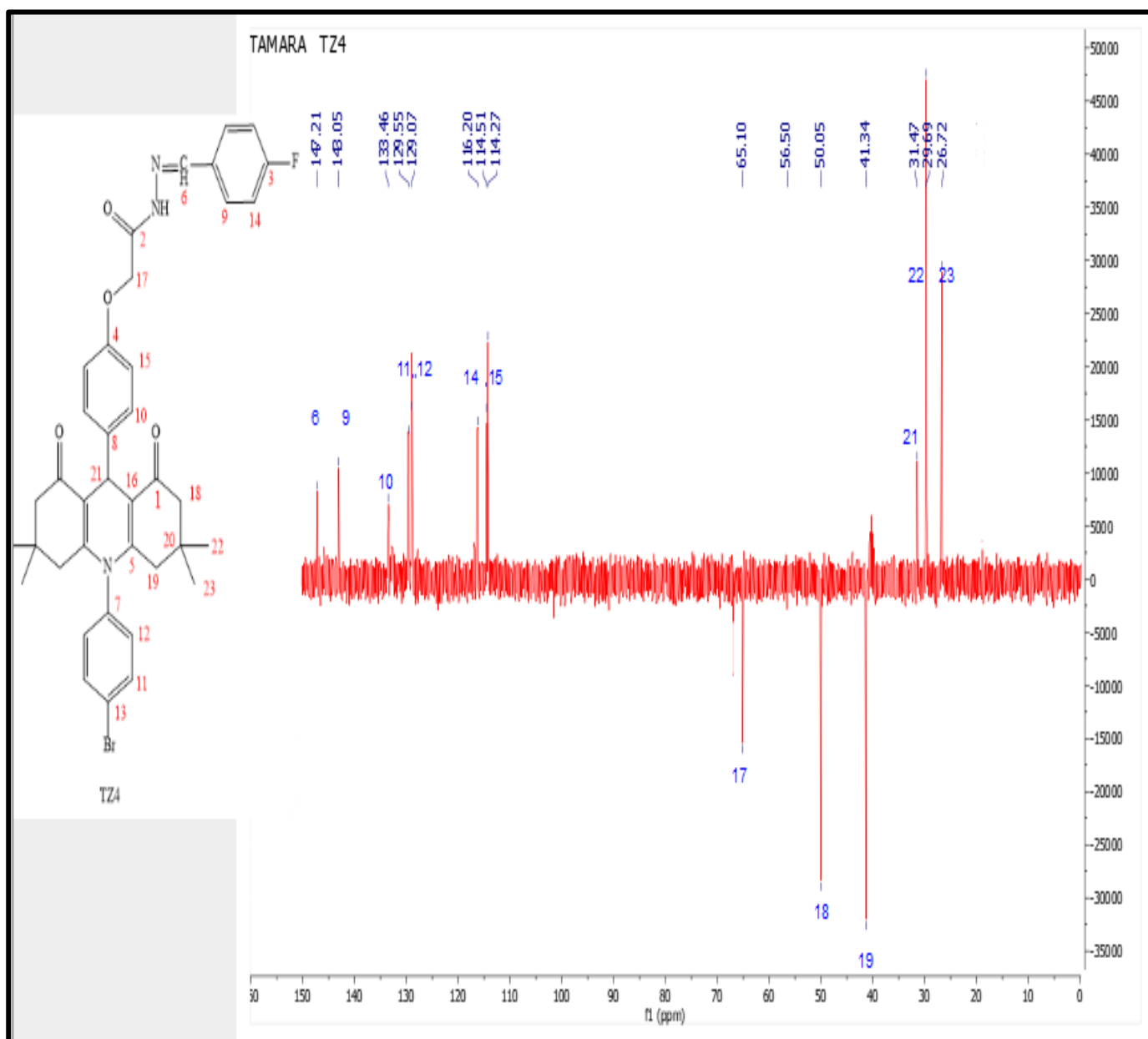
الشكل (32-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.Z₄

نلاحظ في طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z₄ ابقاء مجموعة C=O الأمايد ثابتة عند أزيادها الكيميائية وأظهر الطيف إشارة احادية تعود لرتين كاربون مجموعة الازوميثين N=CH عند الأزياد الكيميائية $139.26 \text{ ppm}\delta$ وأظهر الطيف أشارات جديدة في المنطقة الأروماتية تعود الى ذرات كاربون البنزايدين الاروماتية Ar-C₄ عند الأزيادات الكيميائية $(114.51-129.56) \text{ ppm}\delta$ وأظهر الطيف إشارة عند ازياد الكيميائية $31.48 \text{ ppm}\delta$ لذرة كاربون CH العائدة الى حلقة DHP [87] وأشارات الهيكل الكاربوني تبقى ثابتة الشكل (33-3) جدول (3-3)



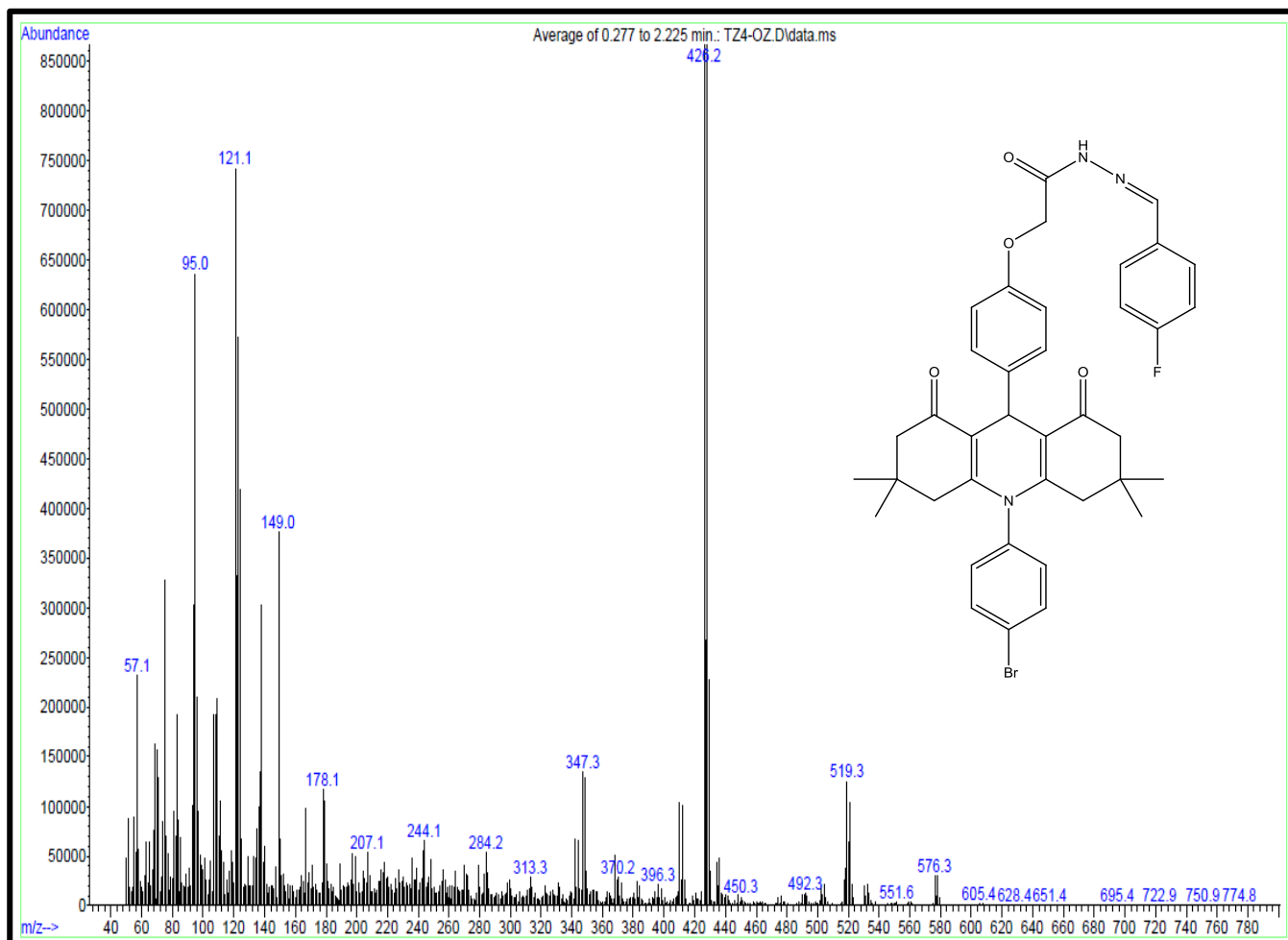
الشكل (33-3) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z4

في طيف (DPET-135) نلاحظ اختفاء ذرات الكربونيل الرباعية عند الأزاحات الكيميائية δ (113.83, 116.48, 143.05, 150.29, 156.73, 164.69, 169.68, 169.58) ppm وظهر لمجاميع (CH), (CH₃) الى أعلى عند الأزاحات الكيميائية δ (26.72, 29.69) ppm الى (CH₂) ظهور مجاميع (31.47, 114.51, 116.20, 129.07, 129.55, 133.46, 143.05, 147.21) الى اسفل عند الأزاحات الكيميائية δ (41.34, 50.05, 65.10) ppm الشكل (3-34)



الشكل (3-34) طيف DPET-135 للمركب T.Z₄

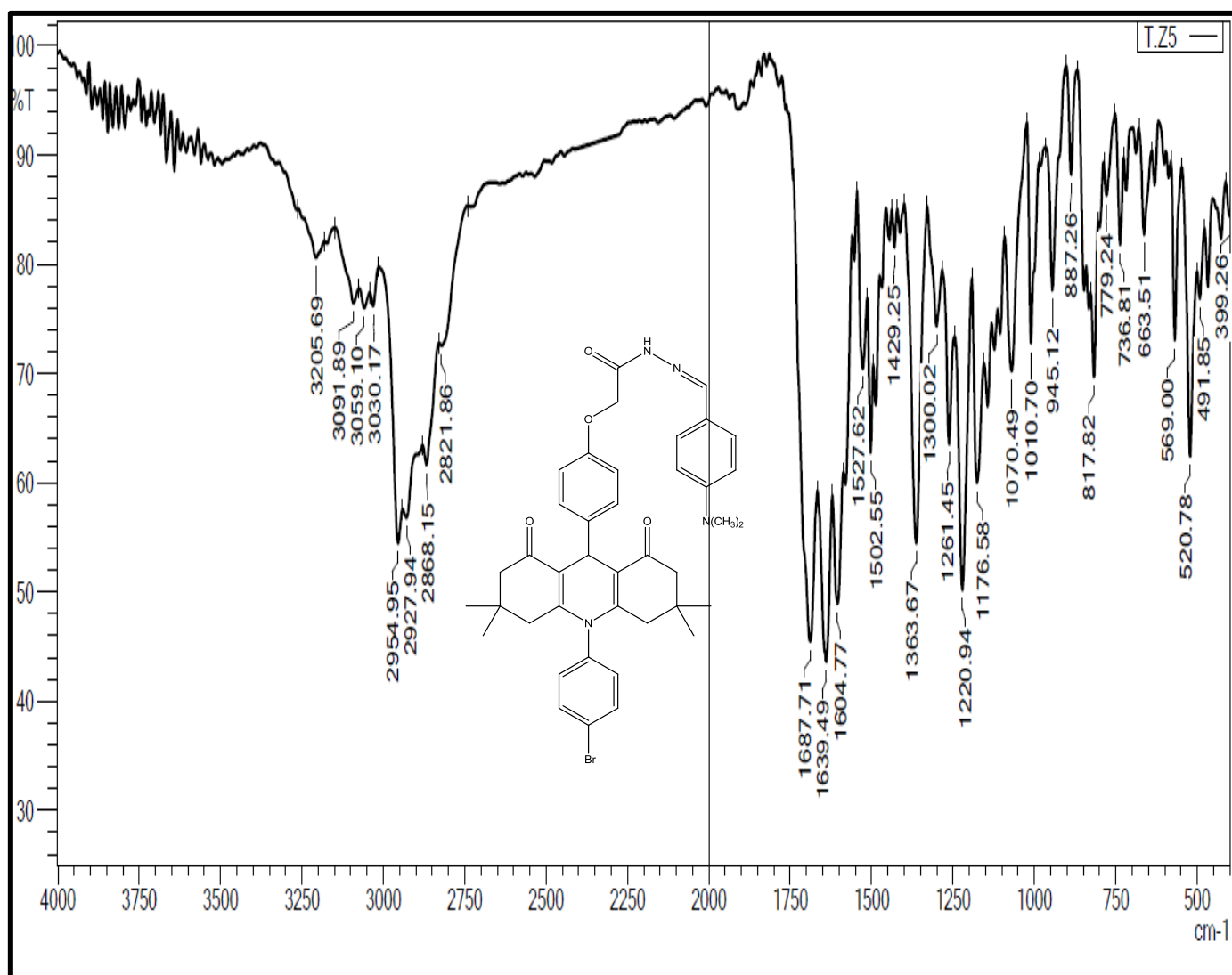
في طيف $M^+_{T.Z_4} = 695.4$ m/basePeak=426.2 m/z (Mass) لشكل (3-35) جدول (4-3)



الشكل (35-3) طيف Mass للمركب T.Z₄

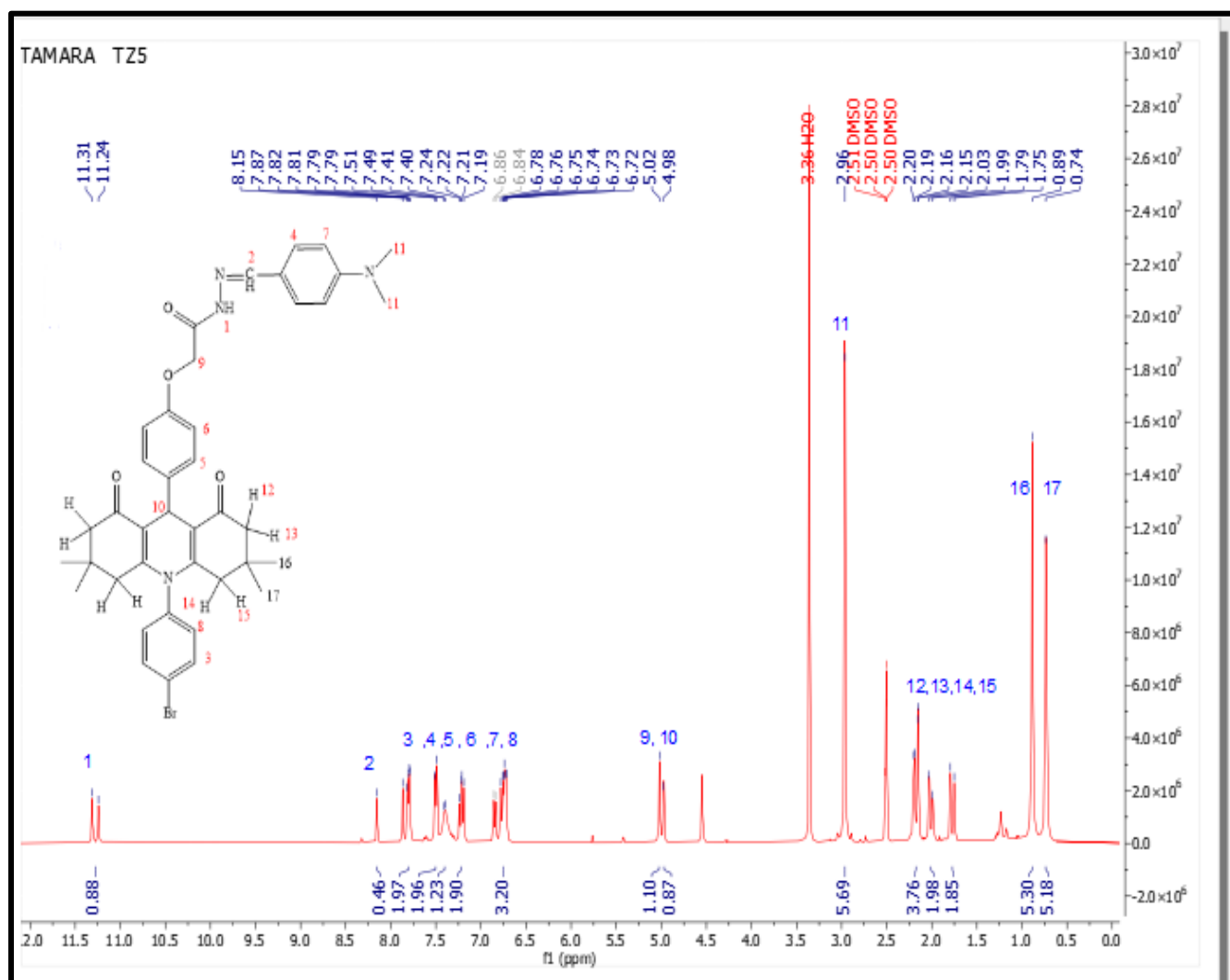
5-4-3 تشخيص لمركب T.Z₅

أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₅ حزمة متوسطة لشدة عند العدد الموجي 1687cm^{-1} تعود لتذبذب مجموعة الامايد CONH جديدة تعود لتذبذب مجموعة الازوميثين N=CH عند العدد الموجي 1639cm^{-1} وحزم أخرى جديد تعود لتذبذب انحنائي لاصرة C-H لمجموعة $p\text{-NCH}_3$ عند الأعداد الموجية 817cm^{-1} - 887cm^{-1} [80] الشكل (36-3) جدول (1-3)



الشكل (36-3) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₅

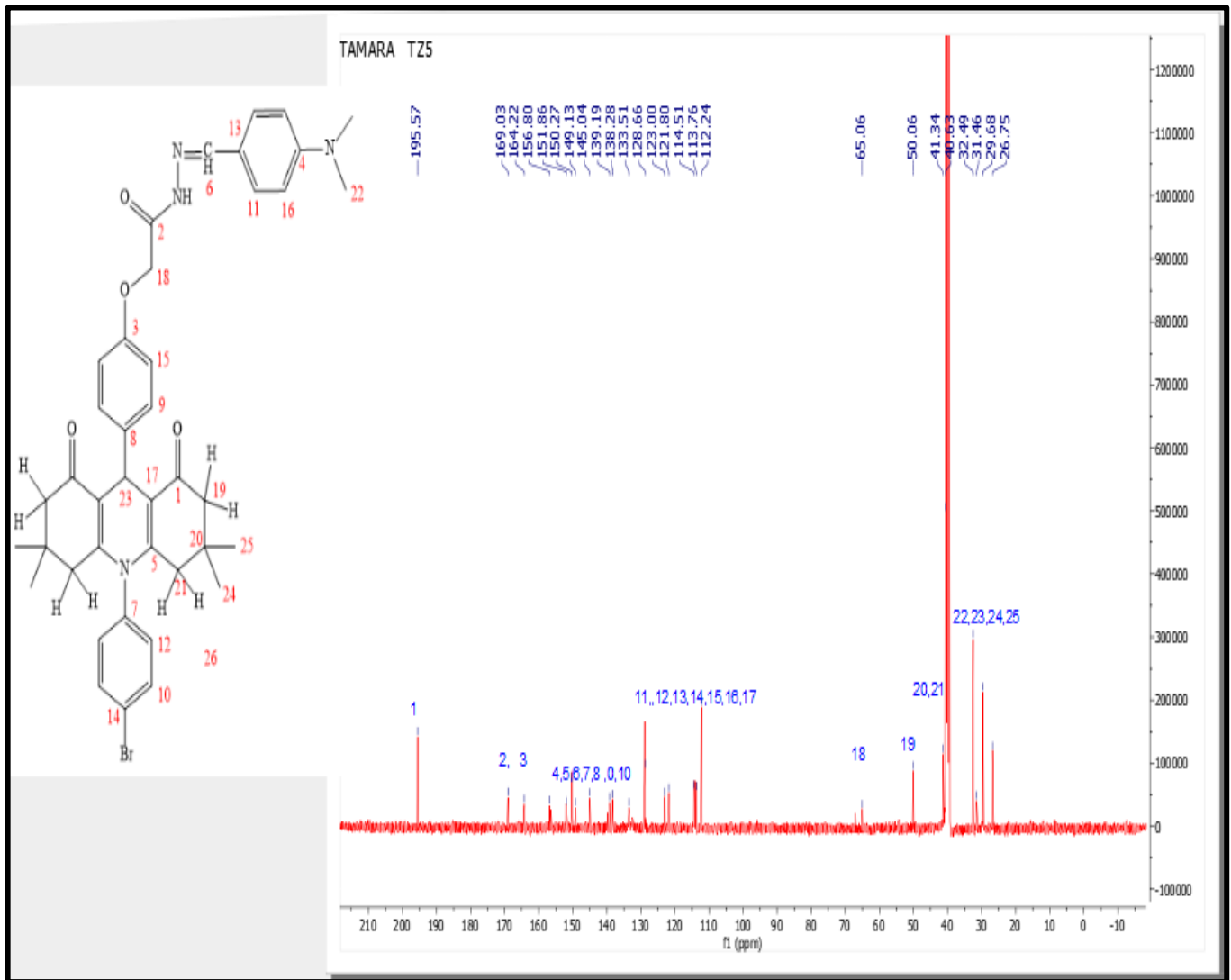
فقد بين طيف ¹H-NMR للمركب T.Z₅ اشارة ثنائية عند الازاحة (11.31/ 11.27) ppmδ نتيجة لرنين بروتون الامايد CONH و اشارة احادية عند الازاحة الكيميائية 8.15 ppmδ تعود لرنين بروتون N=CH و اظهر الطيف إشارات جديدة في المنطقة الاروماتية تعود لرنين البروتونات الأروماتية Ar-H₈ عند الأزاحات الكيميائية ppmδ (6.72,7.87) وأظهر اشارة احادية جديدة لرنين ستة بروتونات N(CH₃)₂ عند الأزاحة الكيميائية ppmδ [88]2.96 لشكل (37-3) جدول (2-3)



الشكل (3-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.Z_5

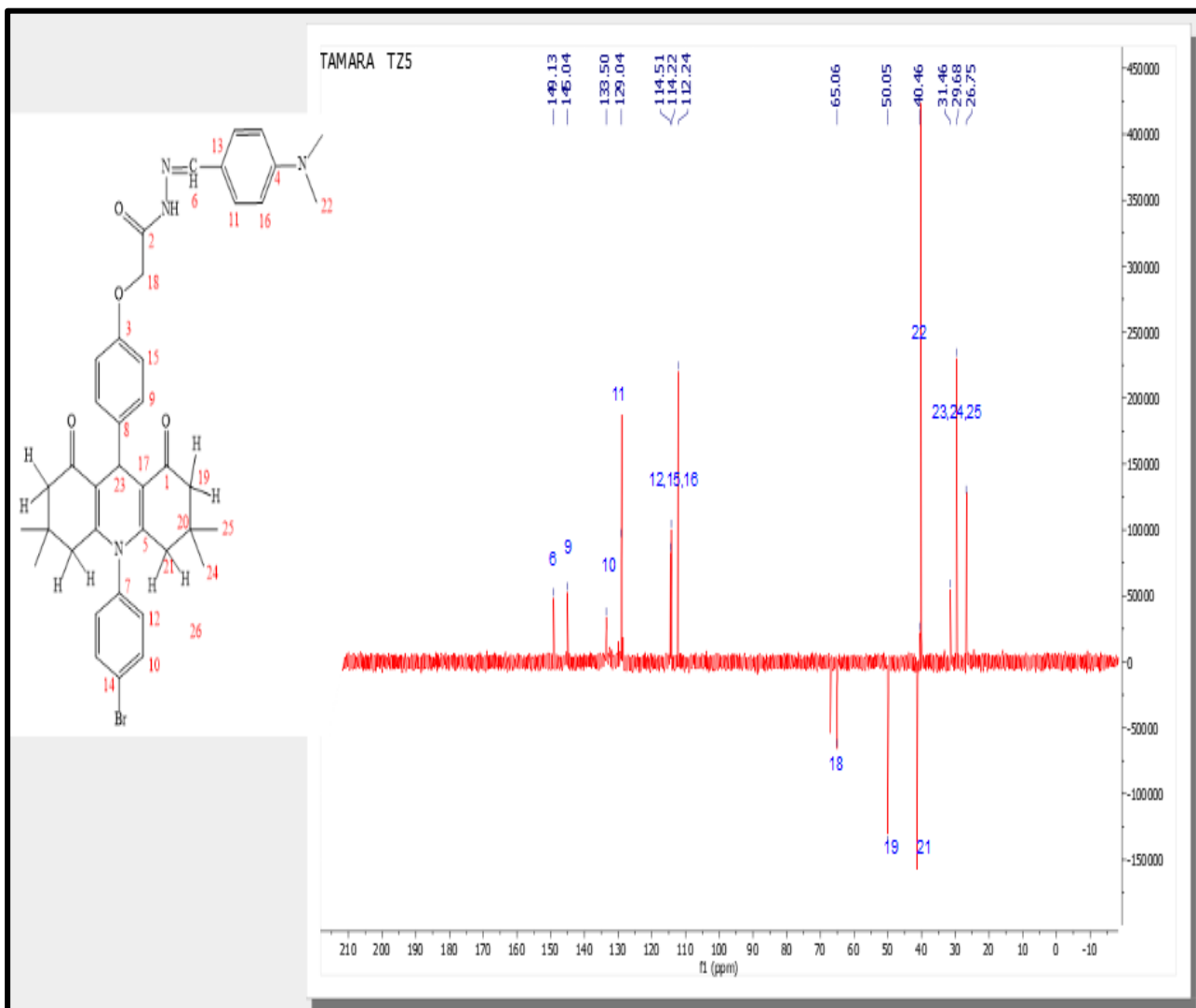
أظهر طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z_5 حزمة تعود لمجموعة CONH عند الأزاحة δ 169.03 ppm وأظهر الطيف إشارة احادية تعود لرتين كاربون الازوميثين N=CH عند الأزاحة الكيميائية δ 145.04 ppm وأظهر الطيف إشارات جديدة في المنطقة الأروماتية تعود الى ذرات كاربون البنزايدين الاروماتية Ar-C_4 عند الازاحات الكيميائية δ 113.76-139.19 ppm وكذلك أظهر إشارة جديدة عند الازاحة δ 32.49 ppm تعود لمجموعة CH_3 وأظهر لطيف إشارة عند إزاحة الكيميائية δ 31.46 ppm لذرة كاربون CH عند الرقم (23) العائدة الى حلقة DHP [89] وإشارات الهيكل الكاربوني تبقى ثابتة الشكل (3-3).

(38) جدول (3-3)



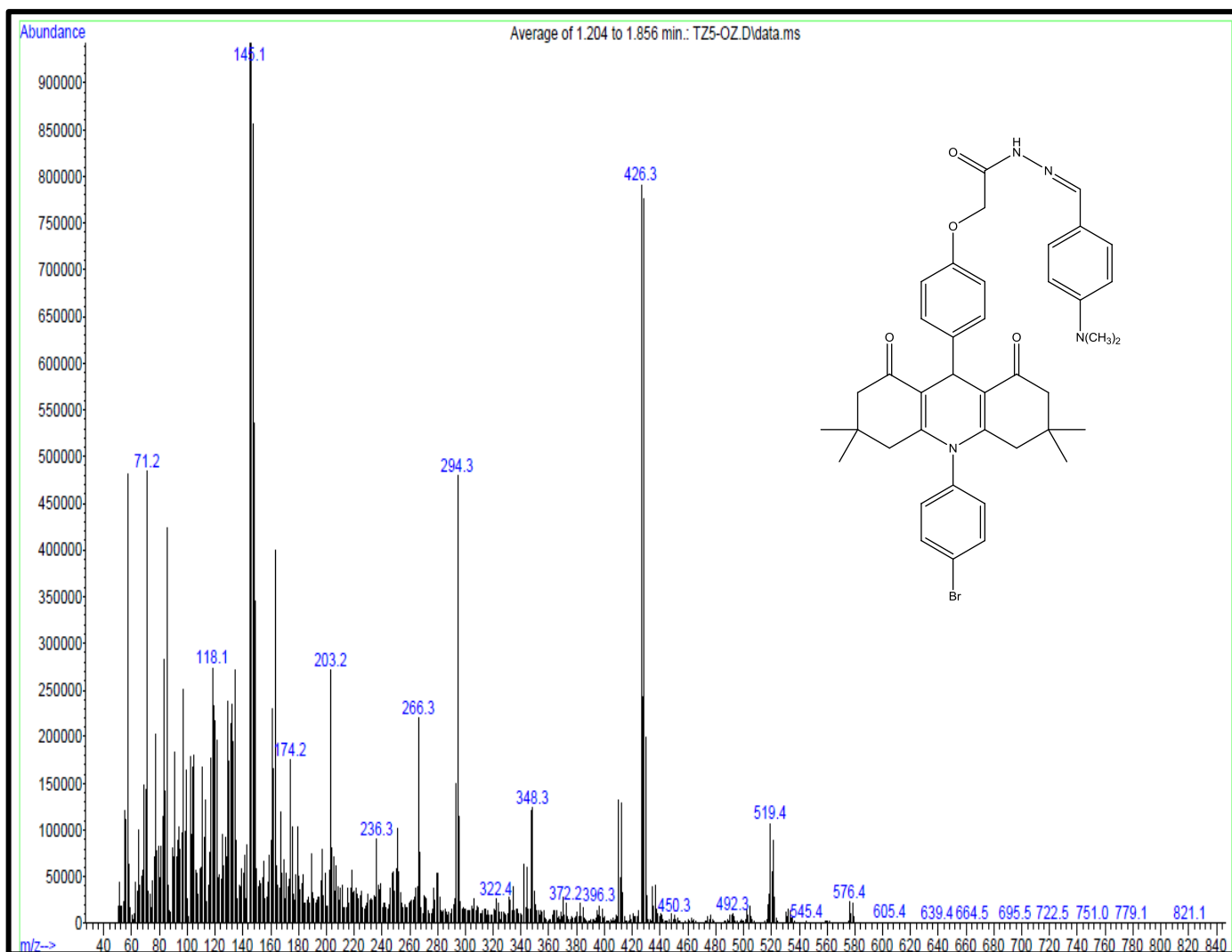
الشكل (38-3) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z_5

في طيف DPET-135 للمركب T.Z_5 نلاحظ أختفاء ذرة الكربونيل الرباعية التي تكون عند الأزاحات الكيميائية $\text{ppm}\delta$ (195.57-169.03-164.22-156.80-151.86-150.27-149.13-145.04-139.19-138.28-133.51-128.66-123.00-121.80-114.51-113.76-112.24) ظهور مجاميع CH, CH_3 الى أعلى عند الأزاحات الكيميائية $\text{ppm}\delta$ (31.46-114.51-29.68-40.46) عند الأرقام (26.75) (25-24-22) $\text{ppm}\delta$ (114.22-114.51-129.04-133.50-145.04-149.13) وظهور لمجاميع CH_2 الى أسفل عند الأزاحات الكيميائية $\text{ppm}\delta$ (31.46-50.05-65.06) لشكل (39-3)



الشكل (39-3) طيف DPET-135 للمركب T.Z₅

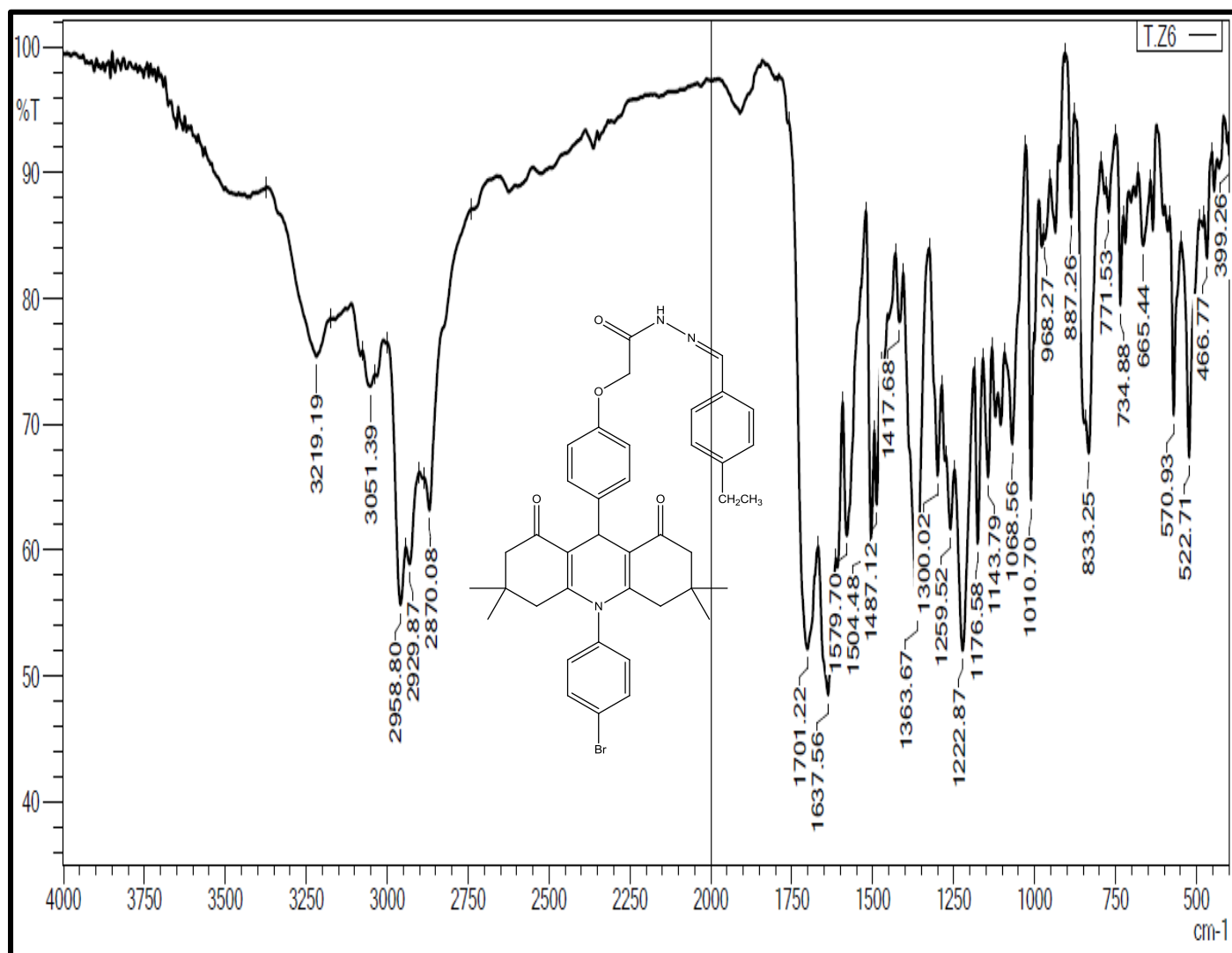
في طيف $M^+_{T.Z5} = 722.5$ m/basePeak=145.1 m/z (Mass) لشكل (40-3) جدول 4-3



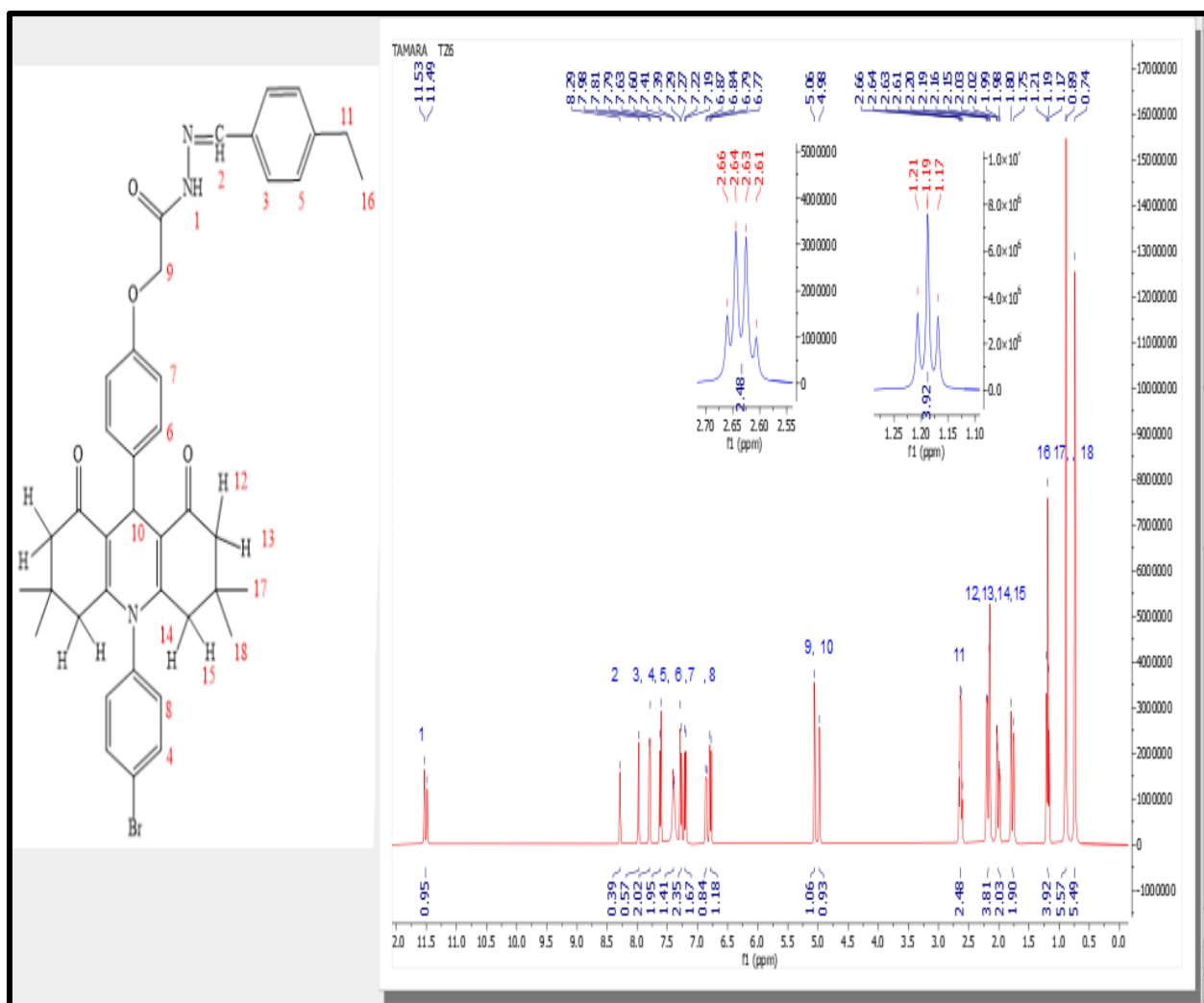
الشكل (40-3) طيف Mass للمركب T.Z₅

6-4-3 تشخيص مركب T.Z₆

في طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₆ ظهور حزمة عند العدد الموجي 2958cm^{-1} تعود لتذبذب انحنائي الأصرة CH_2CH_3 الألفاتية كذلك أظهر لطيف حزمة عند العدد الموجي 1701cm^{-1} تعود لتذبذب الانحنائي لمجموعة الامايد CONH وكذلك أظهر لطيف حزمة عند العدد الموجي 1637cm^{-1} تعود لتذبذب مجموعة الأزوميثين N=CH[69] لشكل (41-3) جدول (1-3)

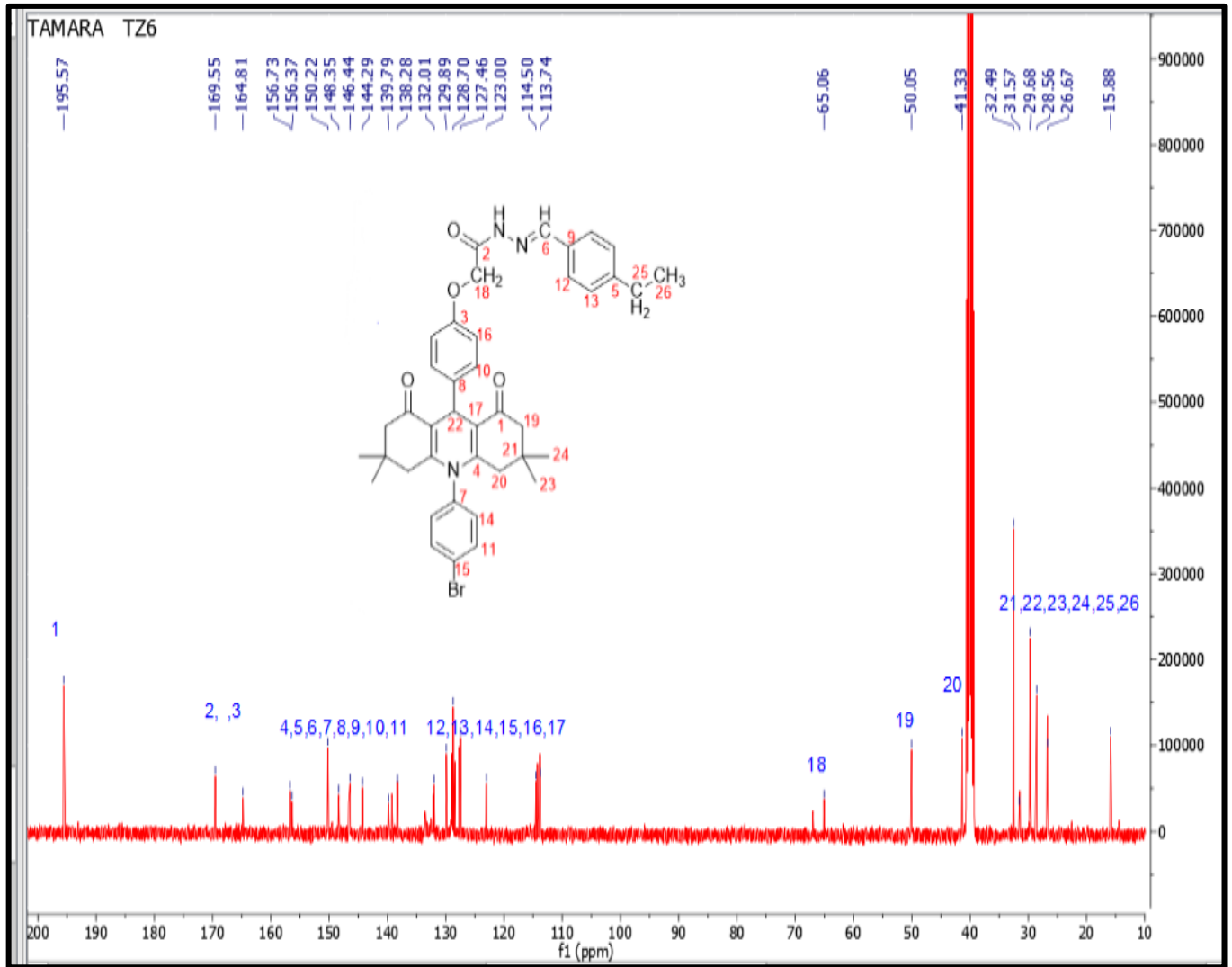
الشكل (3-41) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₆

أظهر طيف ¹H-NMR للمركب T.Z₆ إشارة ثنائية عند الأزاحة ppmδ (11.53\11.49) تعود لرنين بروتون NH ألامايد وإشارة جديدة تعود الى بروتون الأزوميثين N=CH عند الأزاحة الكيميائية ppmδ 8.29 وأشارت جديدة في المنطقة الأروماتية نتيجة لرنين بروتونات Ar-H₈ عند الأزاحات الكيميائية ppmδ (7.98,6.77) وإشارة رباعية جديدة ناتجة عن رنين بروتونين CH₂CH₃ عند الأزاحة الكيميائية ppmδ 2.66 وإشارة ثلاثية عند الأزاحة الكيميائية ppmδ 1.21 تعود لرنين بروتونات [90] CH₂CH₃ لشكل (3-42) جدول (2-3)



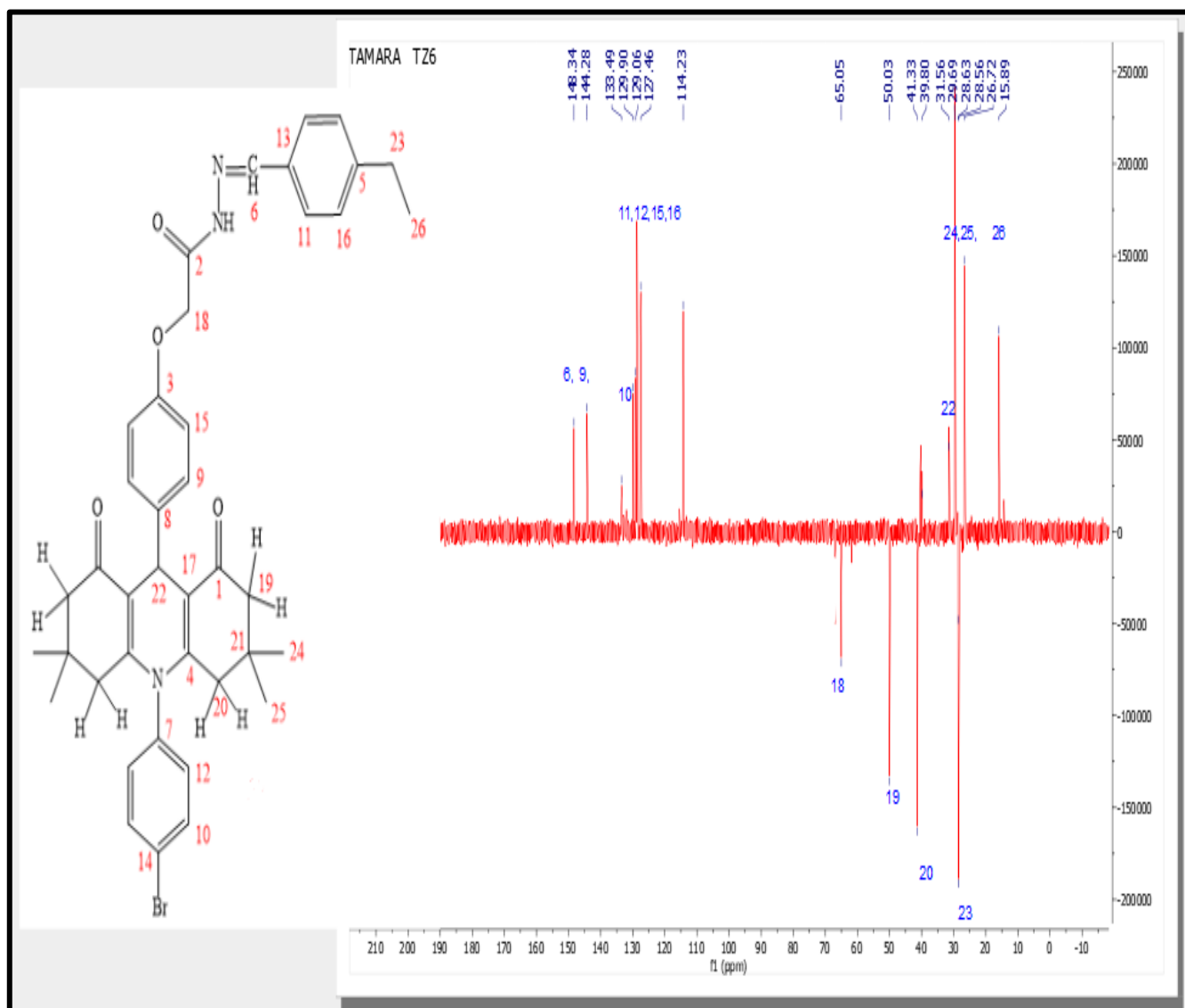
الشكل (3-42) طيف ¹H-NMR للمركب T.Z6

أظهر لطيف ¹³C-NMR للمركب T.Z6 إشارة تعود لمجموعة CONH الأمايد عند الازاحة 169.55ppmδ وأظهر الطيف إشارة احادية تعود لرنين كاربون مجموعة الأزوميثين N=CH عند الأزاحة الكيميائية 150.22ppmδ وأظهر الطيف اشارات جديدة في المنطقة الأروماتية تعود الى ذرات كاربون البنزايدين الاروماتية Ar-C₄ عند الازاحات الكيميائية (129.89, 128.70) ppmδ وأظهر الطيف إشارة عند إزاحة الكيميائية 31.57ppmδ لذرة كاربون CH عند الرقم (22)العائدة الى حلقة DHP وأظهر لطيف إشارة احادية جديدة عند الازاحة الكيميائية 26.67ppmδ تعود لرنين كاربون مجموعة CH₂ وكذلك إشارة عند الازاحة 15.88 ppmδ تعود لرنين كاربون مجموعة CH₃ وأشارات الهيكل الكاربوني تبقى ثابتة [80] الشكل (3-43) جدول (3-3).



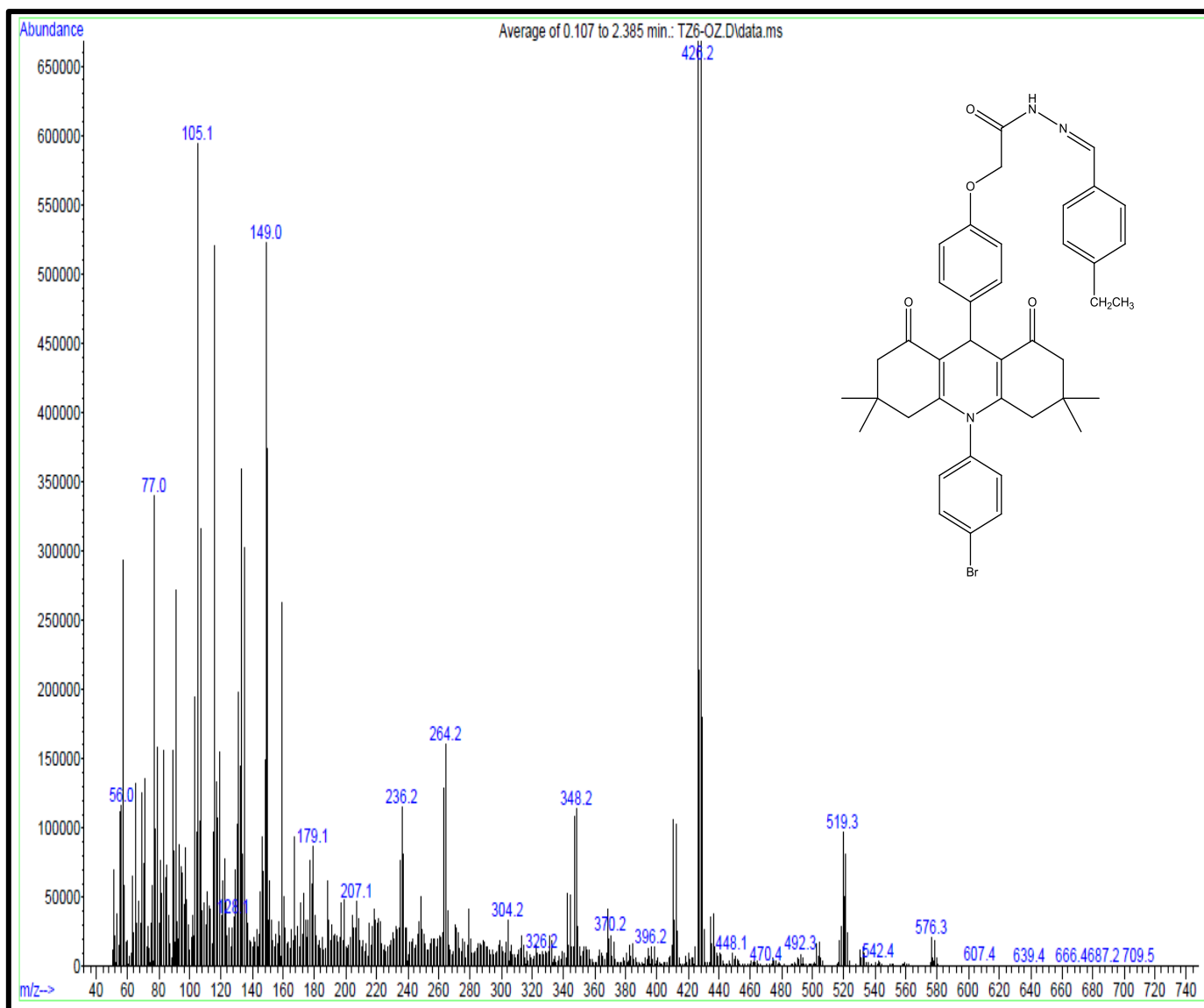
الشكل (3-43) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z₆

في طيف DPET-135 للمركب T.Z₆ نلاحظ اختفاء ذرات الكربونيل الرباعية التي تكون عند الأزاحات الكيميائية δ (195.57, 169.55, 164.81, 156.73, 156.37, 148.35, 146.44, 144.29) وظهرت مجاميع CH_3, CH الى أعلى عند الأزاحات الكيميائية δ (31.56, 39.80, 50.03, 65.05) لشكل (3-44) وظهرت مجاميع CH_2 الى أسفل عند الأزاحات الكيميائية δ (29.26, 114.23, 127.46, 129.06) لشكل (3-44)



الشكل (3-44) طيف (DPET-135) للمركب T.Z₆

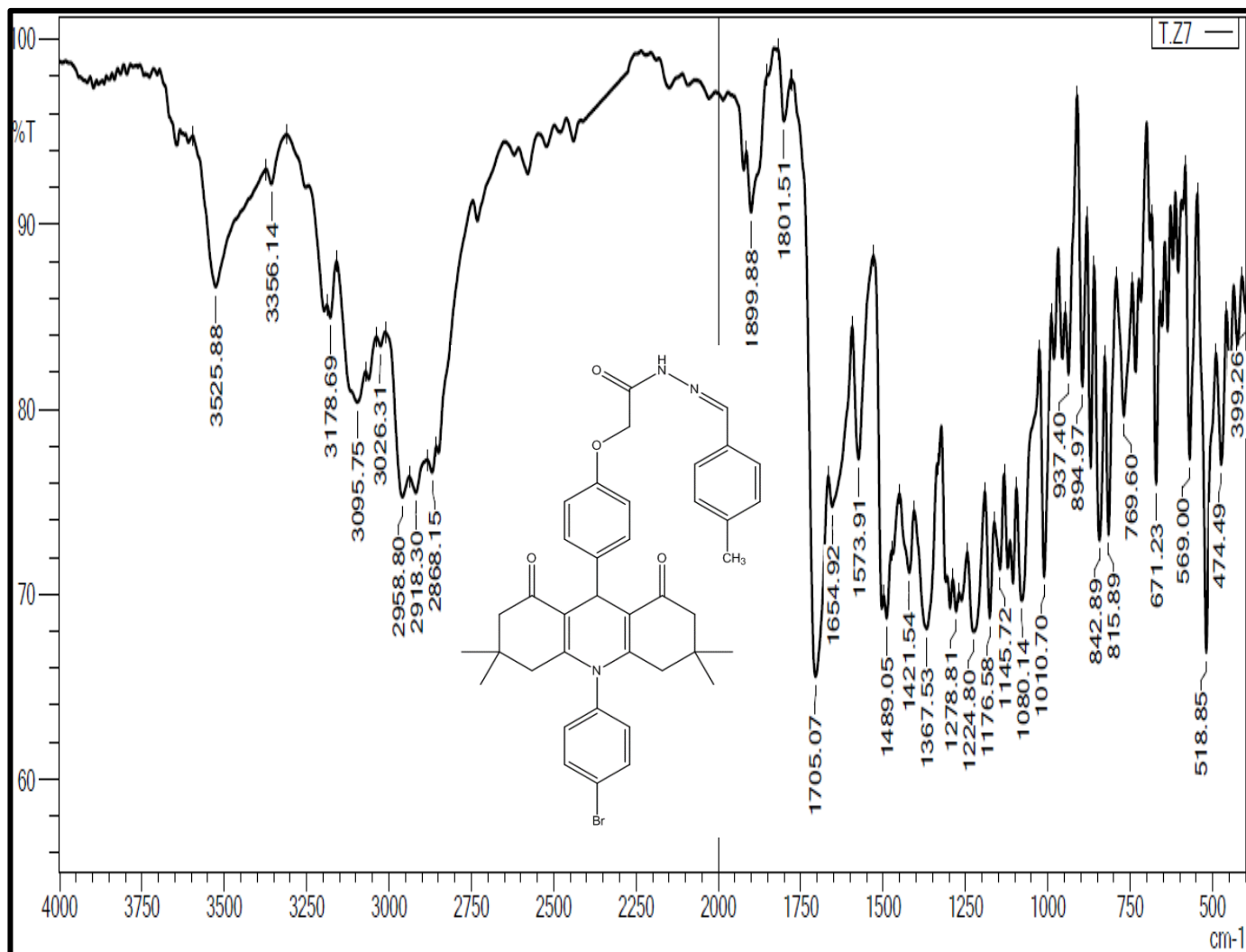
في طيف $M^+_{T.Z_6} = 709.5$ m/basePeak=426.2 m/z (Mass) لشكل (45-3) جدول 4-3



الشكل (45-3) طيف Mass للمركب T.Z₆

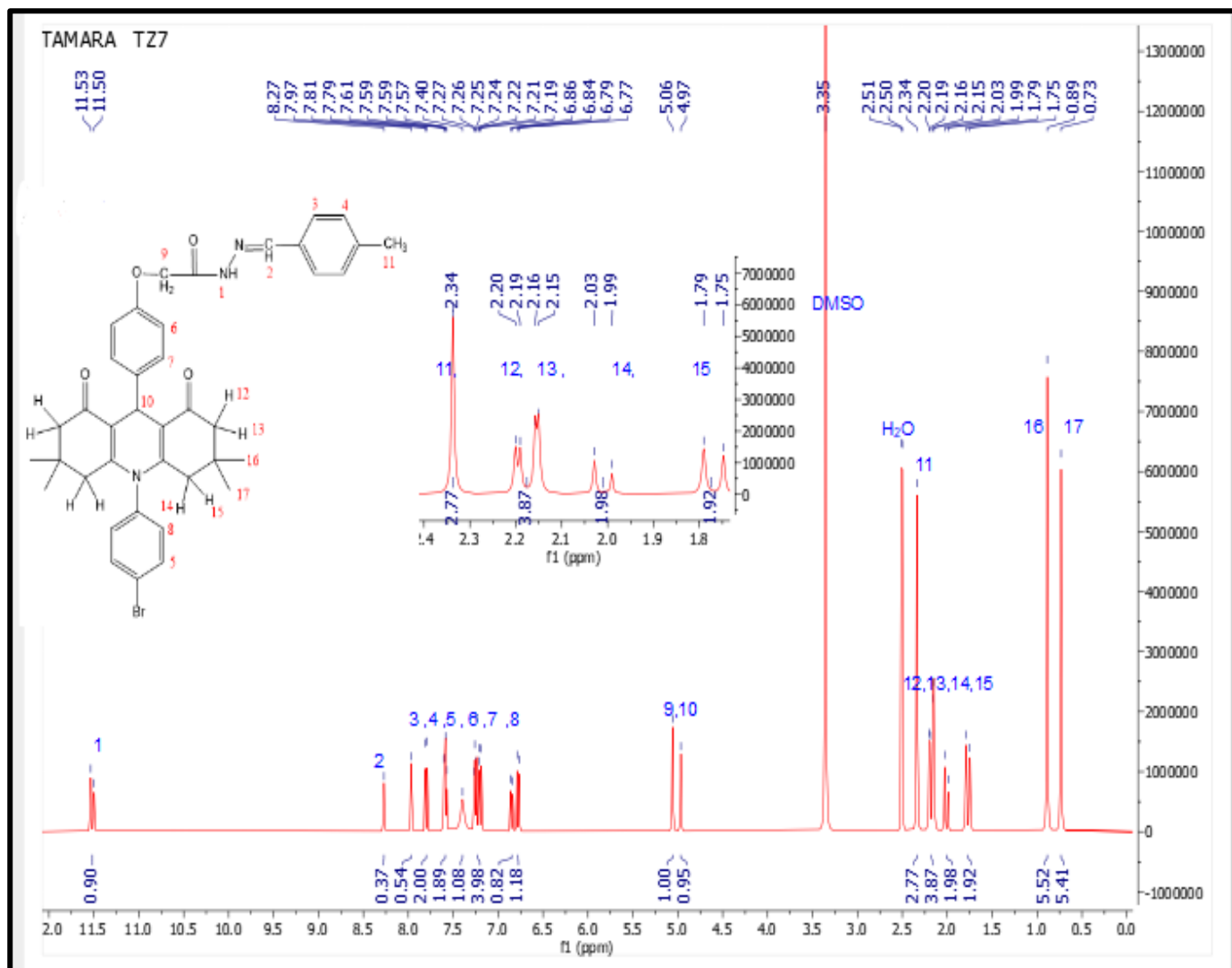
7-4-3 تشخيص لمركب T.Z₇

في طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₇ ظهور حزمة عند العدد الموجي 2958cm^{-1} تعود لتذبذب انحنائي الاصرة CH_3 الألفاتية كذلك اظهر لطيف حزمة عند العدد الموجي 1705cm^{-1} تعود لتذبذب الانحنائي لمجموعة الأمايد CONH وكذلك أظهر لطيف حزمة عند العدد الموجي 1654cm^{-1} تعود لتذبذب مجموعة الأزوميثين N=CH [88] لشكل (46-3) جدول (1-3)



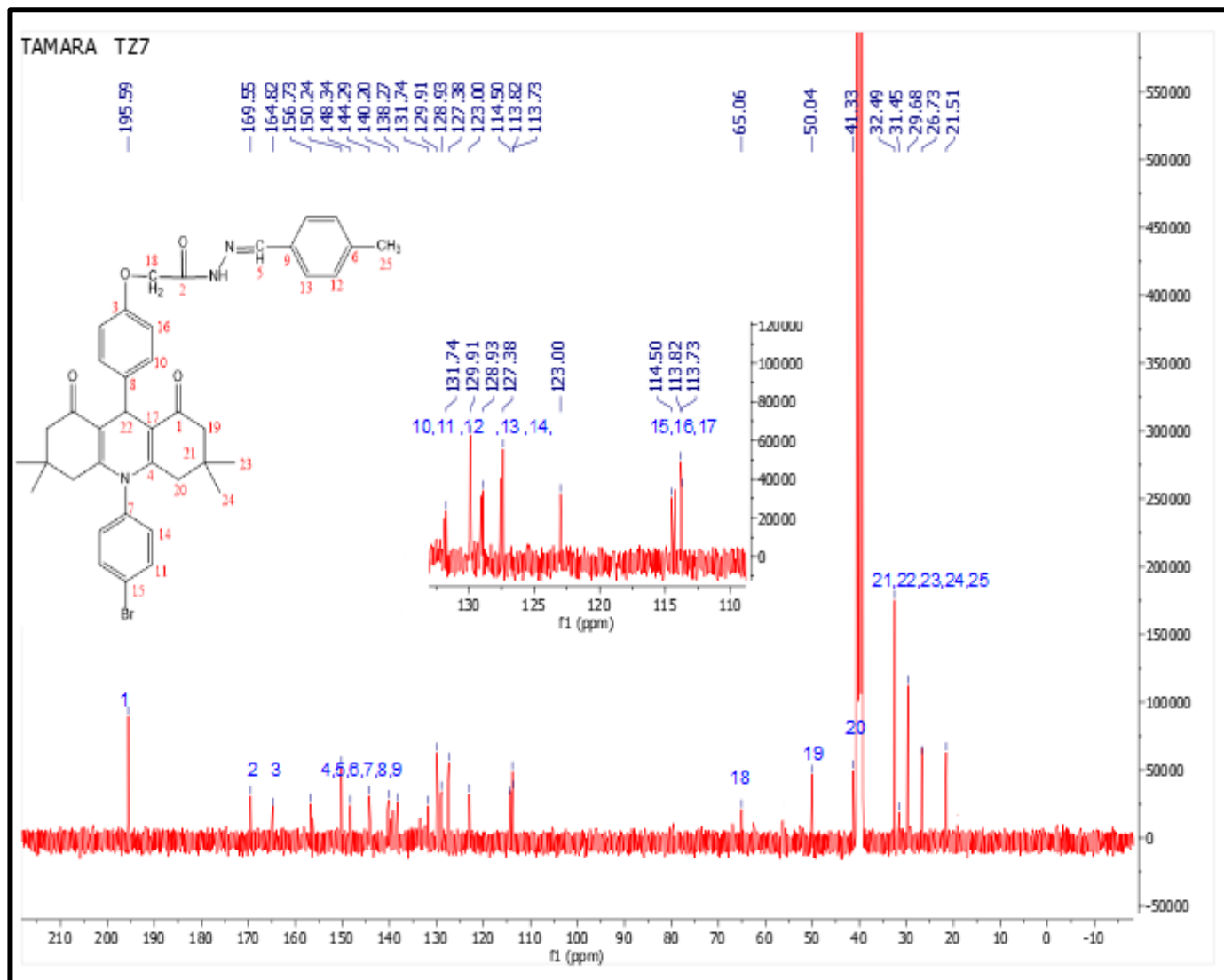
الشكل (46-3) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₇

أظهر طيف ¹H-NMR للمركب T.Z₇ إشارة ثنائية عند الأزاحة الكيميائية ppmδ (11.50\11.53) تعود لرتين بروتون NH ألامايد وإشارة جديدة تعود الى بروتون الازوميثين N=CH عند الأزاحة الكيميائية ppmδ 8.27 وأشارت جديدة في المنطقة الاروماتية نتيجة لرتين بروتونات Ar-H₁₂ عند الأزاحات الكيميائية ppmδ (6.77,7.97) وإشارة احادية جديدة ناتجة عن رتين بروتون CH₃ عند الأزاحة الكيميائية ppmδ 2.34 لشكل (47-3) جدول (2-3)



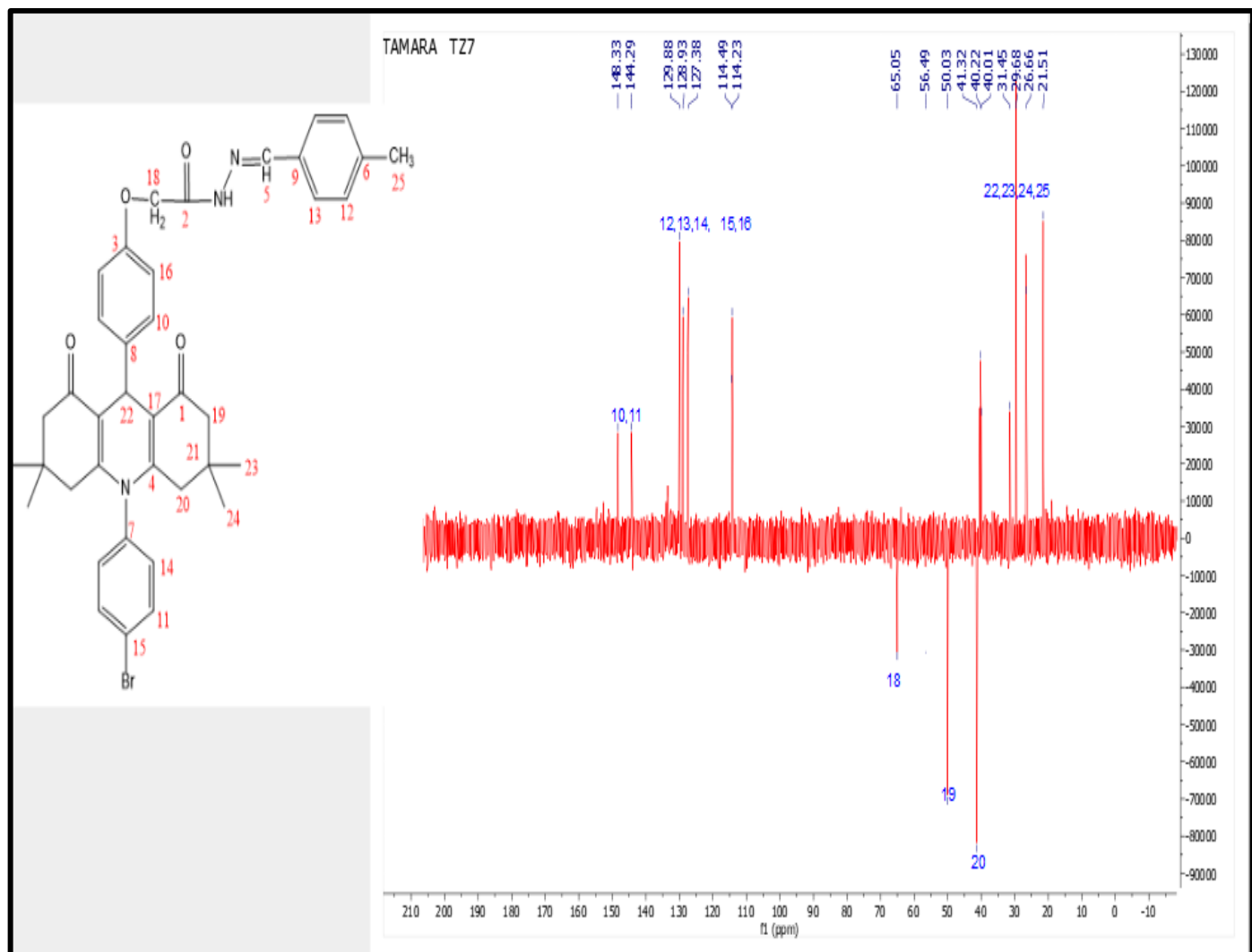
الشكل (3-47) طيف ¹H-NMR للمركب T.Z₇

أظهر لطيف ¹³C-NMR للمركب T.Z₇ إشارة تعود لمجموعة CONH ألامايد عند الأزاحة الكيميائية 169.55ppmδ وأظهر الطيف إشارة احادية تعود لرنين كربون مجموعة الأزوميثين N=CH عند الأزاحة الكيميائية 148.34ppmδ وأظهر الطيف أشارات جديدة في المنطقة الأروماتية تعود الى ذرات كربون البنزايدين الأروماتية Ar-C₄ عند الأزاحات الكيميائية (129.91, 127.38) ppmδ وأظهر الطيف إشارة عند إزاحة الكيميائية 31.45ppmδ لذرة كربون CH عند الرقم (22) العائدة الى حلقة DHP وأظهر لطيف إشارة احادية جديدة عند الازاحة الكيميائية 21.51ppmδ تعود لرنين كربون CH₃ وأشارات الهيكل الكربوني تبقى ثابتة [30] الشكل (3-48) جدول (3-3)



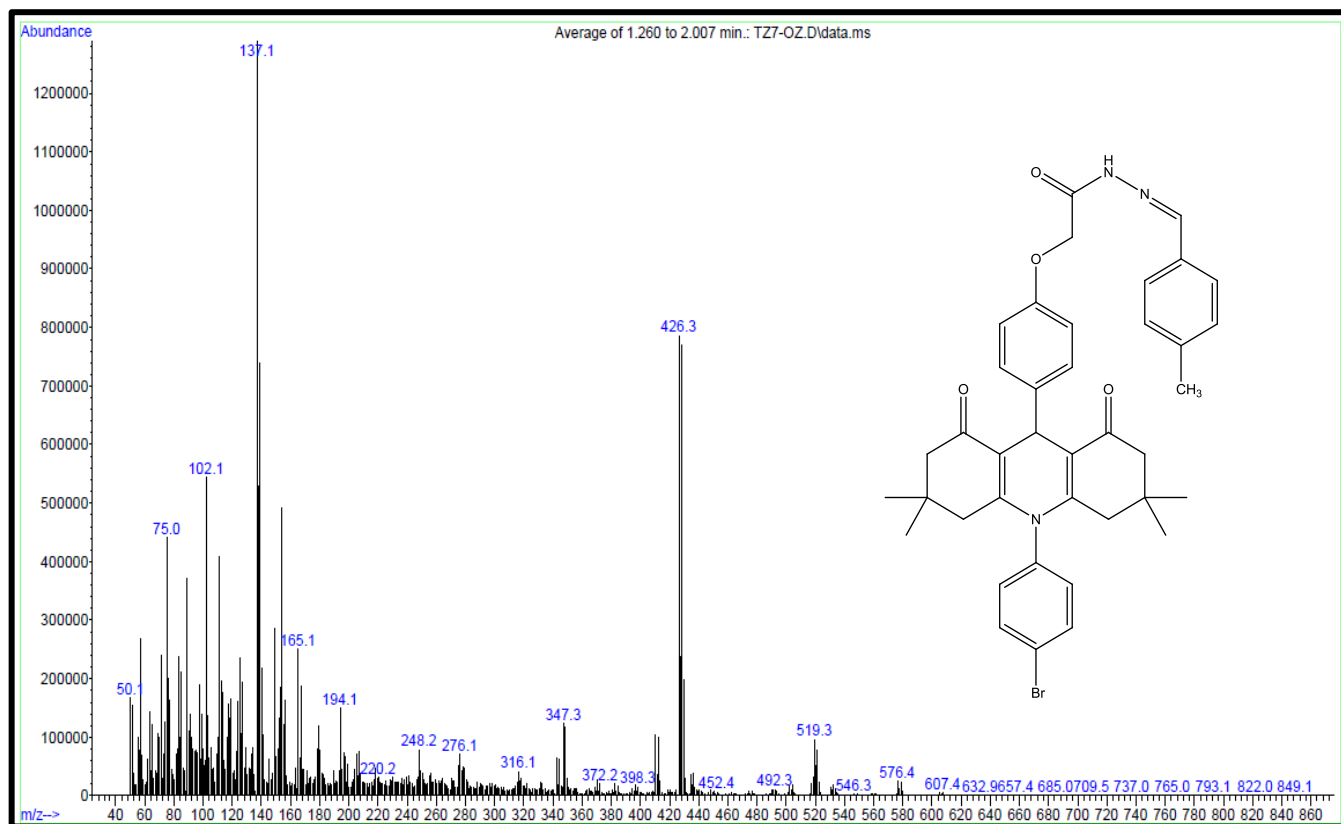
الشكل (48-3) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z7

في طيف DPET-135 للمركب T.Z7 نلاحظ أختفاء ذرة الكربونيل الرباعية التي تكون عند الأزاحات الكيميائية $\text{ppm}\delta$ (128.93, 129.91, 131.74, 140.20, 150.27, 164.82, 169.55, 195.59) الكيميائية $\text{ppm}\delta$ (113.82-114.50- 127.38, 114.49, 127.38, 178.93, 129.88, 144.29, 148.33) $\text{ppm}\delta$ (21.51, 26.66, 29.68) وظهور لمجاميع CH_2 الى أسفل عند الأزاحات الكيميائية $\text{ppm}\delta$ (40.01, 114.23, 56.49, 65.05) وظهور لمجاميع CH, CH_3 الى أعلى عند الأزاحات الكيميائية $\text{ppm}\delta$ (50.03, 41.33, 32.49, 31.45, 29.68, 26.73, 21.51) لشكل (49-3).



الشكل (3-49) طيف DPET-135 للمركب T.Z₇

في طيف $M^+_{T.Z7} = 685.0$ m/basePeak=137.1 m/z (Mass) لشكل (50-3)

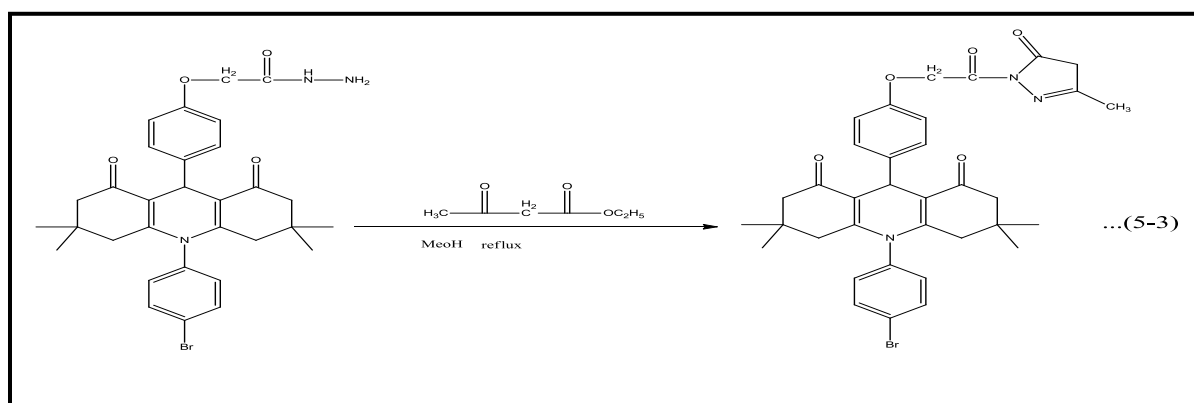


الشكل (50-3) طيف Mass للمركب T.Z7

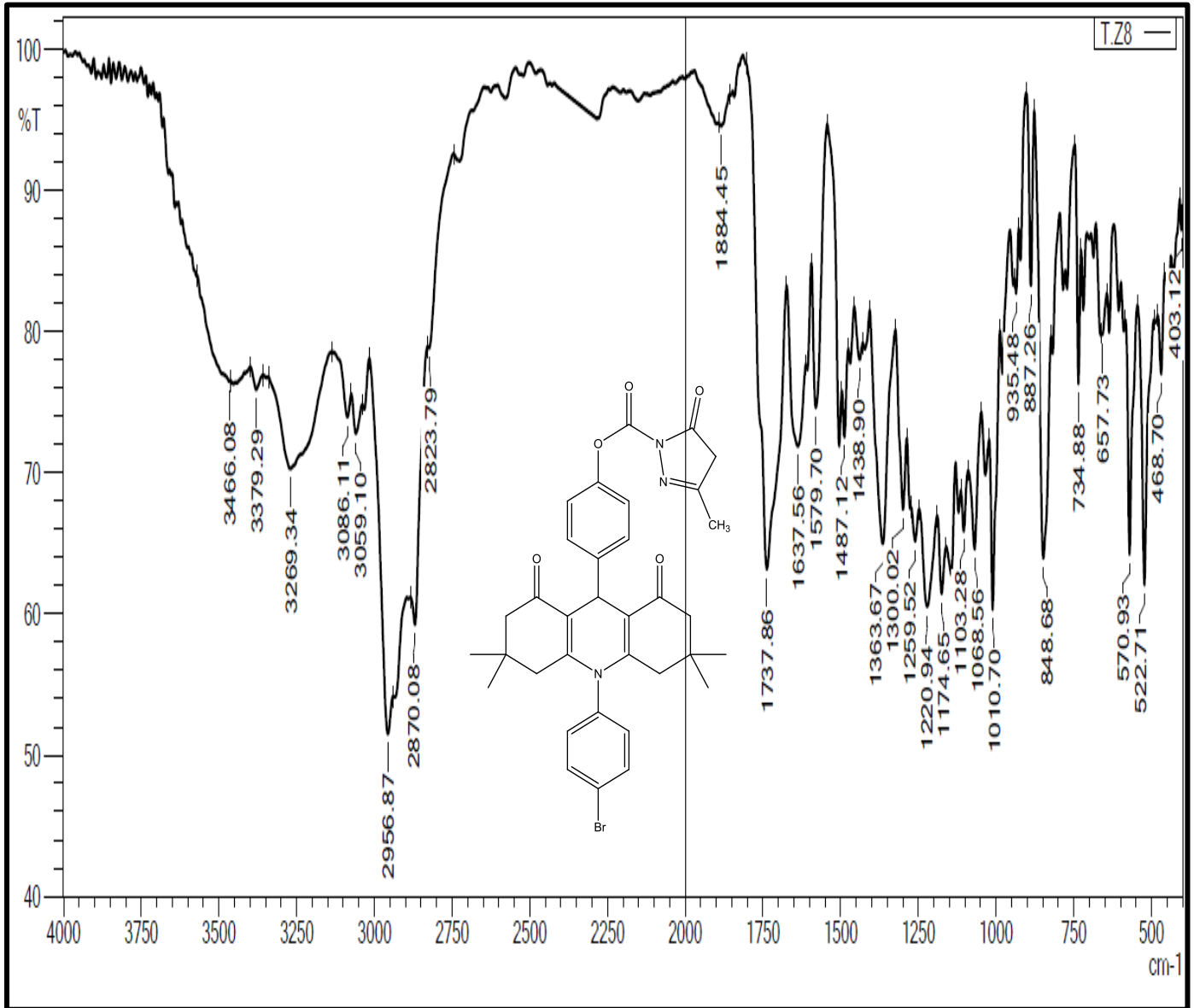
5-3 تشخيص مشتقات ثنائي هايدرو بردين (البيرازول) (T.Z8-T.Z10)

1-5-3 تشخيص مركب T.Z8

تم تحضير لمركب T.Z8 من تفاعل لمركب T.Z مع ايثايل اسيثواسيتان بوجود الميثانول كمذيب وتم وضع التفاعل في حمام زيتي يتكون راسب اصفر [80]. كما في معادلة (3-5)

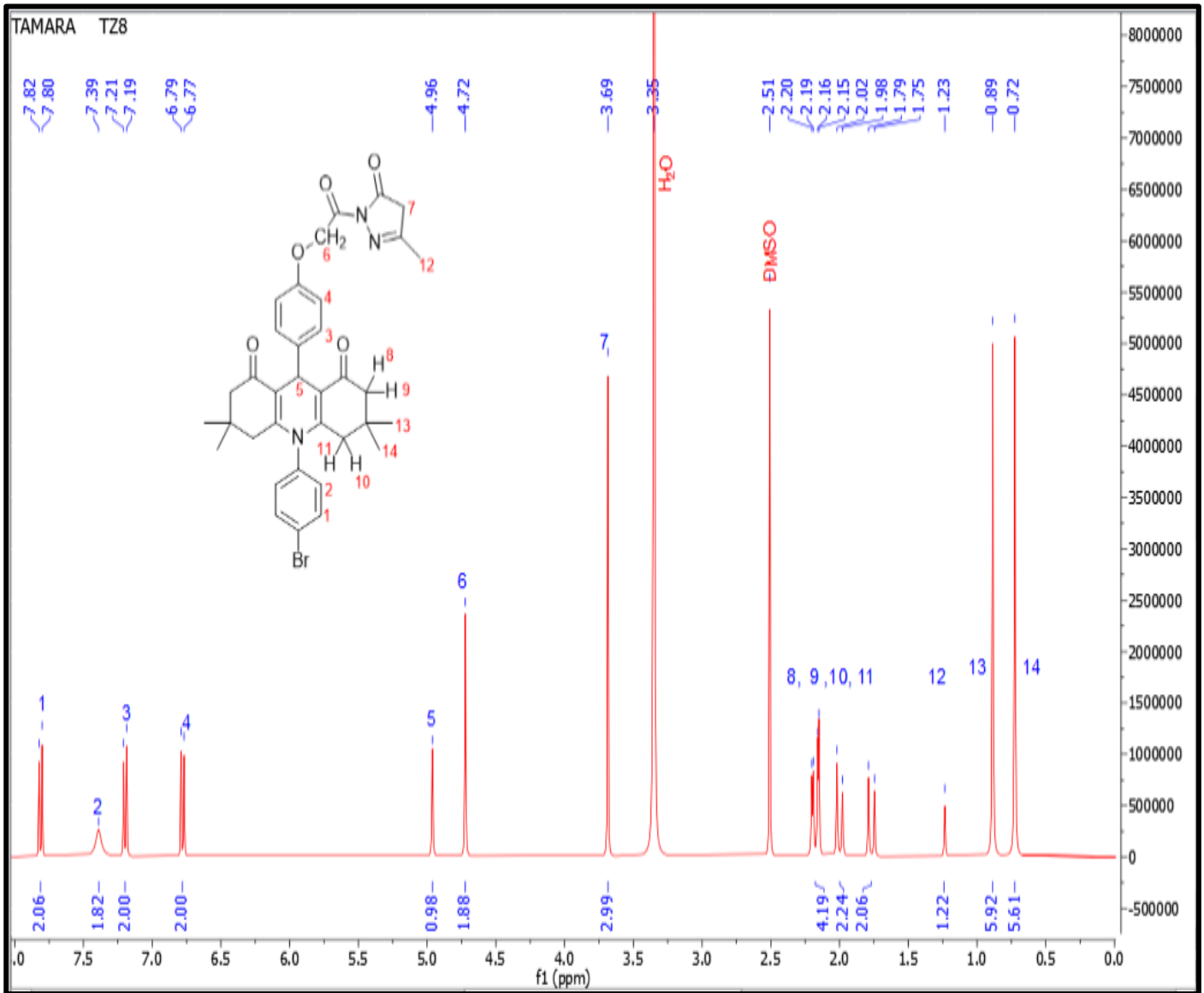


أظهر لطيف الأشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₈ حزمة ضعيفة عند العدد الموجي 2956 cm⁻¹ تعود لتذبذب انحنائي لمجموعة CH₃ الألفاتية حزمة متوسطة لشدة عند العدد الموجي 1737cm⁻¹ تعود لتذبذب انحنائي لمجموعة الكاربونيل C=O ألامايدو اظهر حزمة جديدة عند العدد الموجي 1637cm⁻¹ تعود لتذبذب انحنائي لمجموعة الكاربونيل الكيتونية C=O وأبقاء أشارات الهيكل (T.ZDHP) ثابتة الشكل (51-3) جدول (1-3)

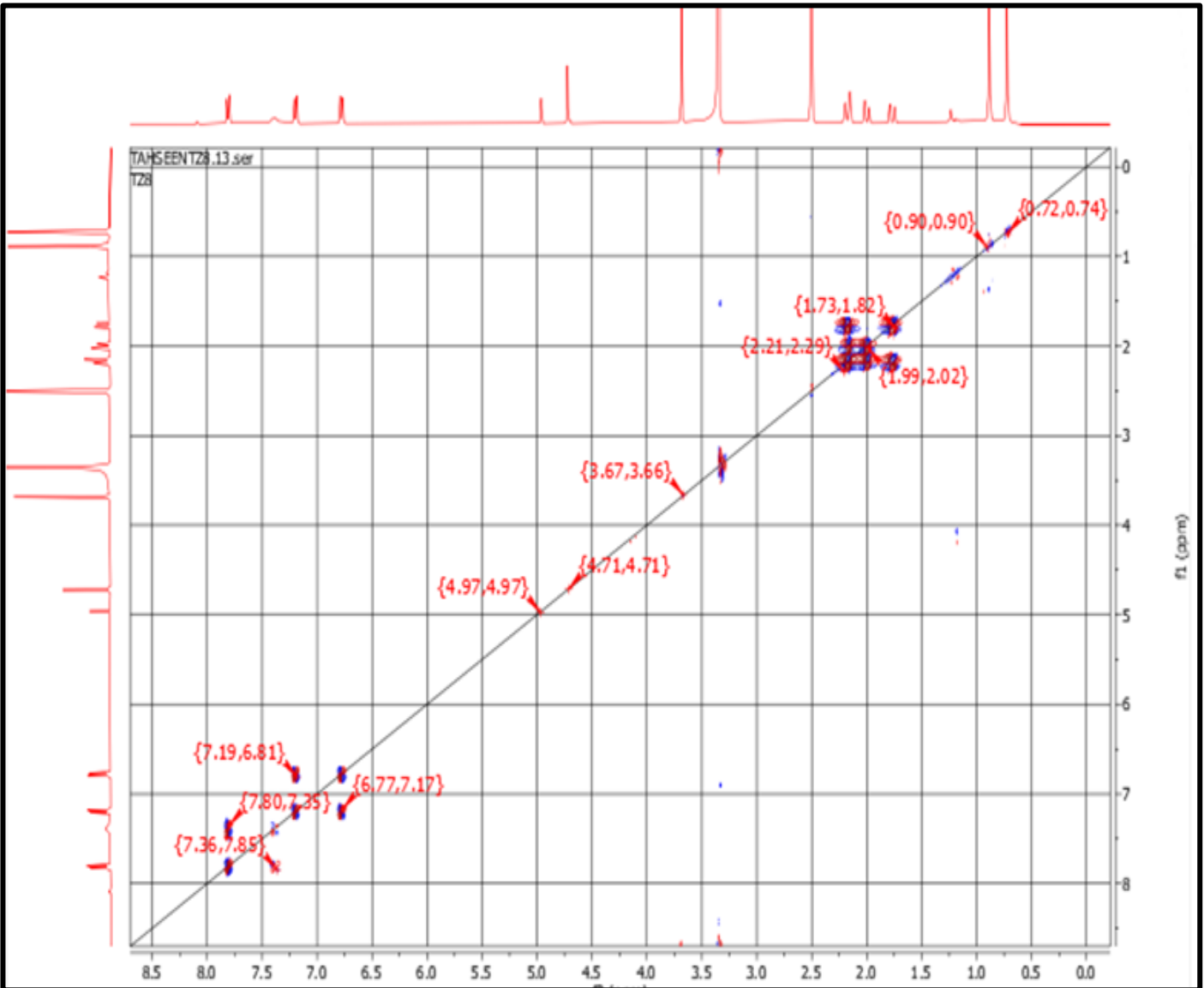


الشكل (51-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₈

اظهر طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.Z_8 [84] اشارة احادية عند الازاحة الكيميائية δ 4.72 تعود لرنين مجموعة المثلين CH_2 المحصورة بين مجموعة الكربونيل الاسترية والاكسجين الفينولية وكذلك اظهر لطيف اشارة احادية جديدة عند الازاحة الكيميائية δ 3.69 تعود لرنين مجموعة CH_2 وكذلك اظهر اشارة احادية عند الازاحة الكيميائية δ 1.75 تعود لرنين مجموعة CH_3 وبقية اشارات تبقى ثابتة. لشكل (52-3) جدول (1-3)

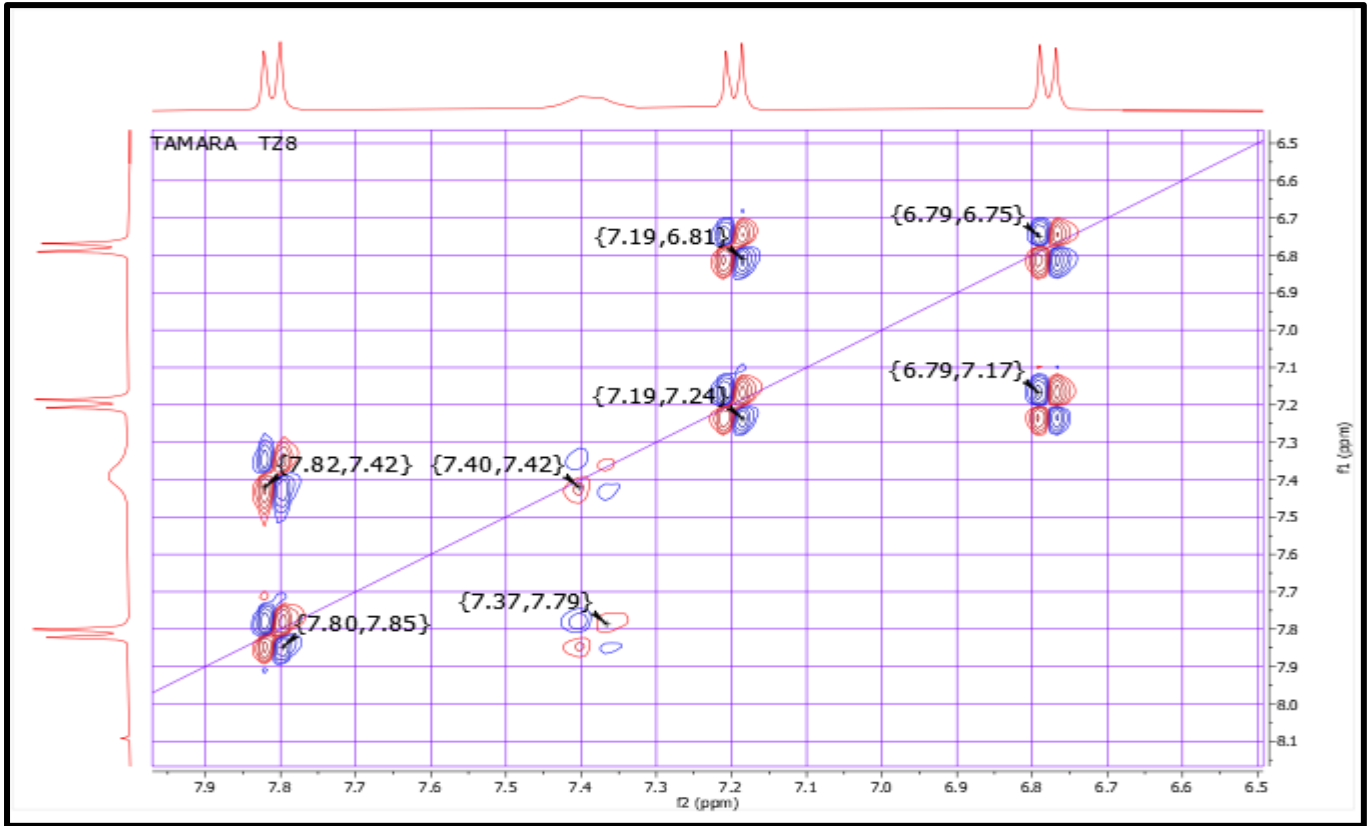


الشكل (52-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.Z_8



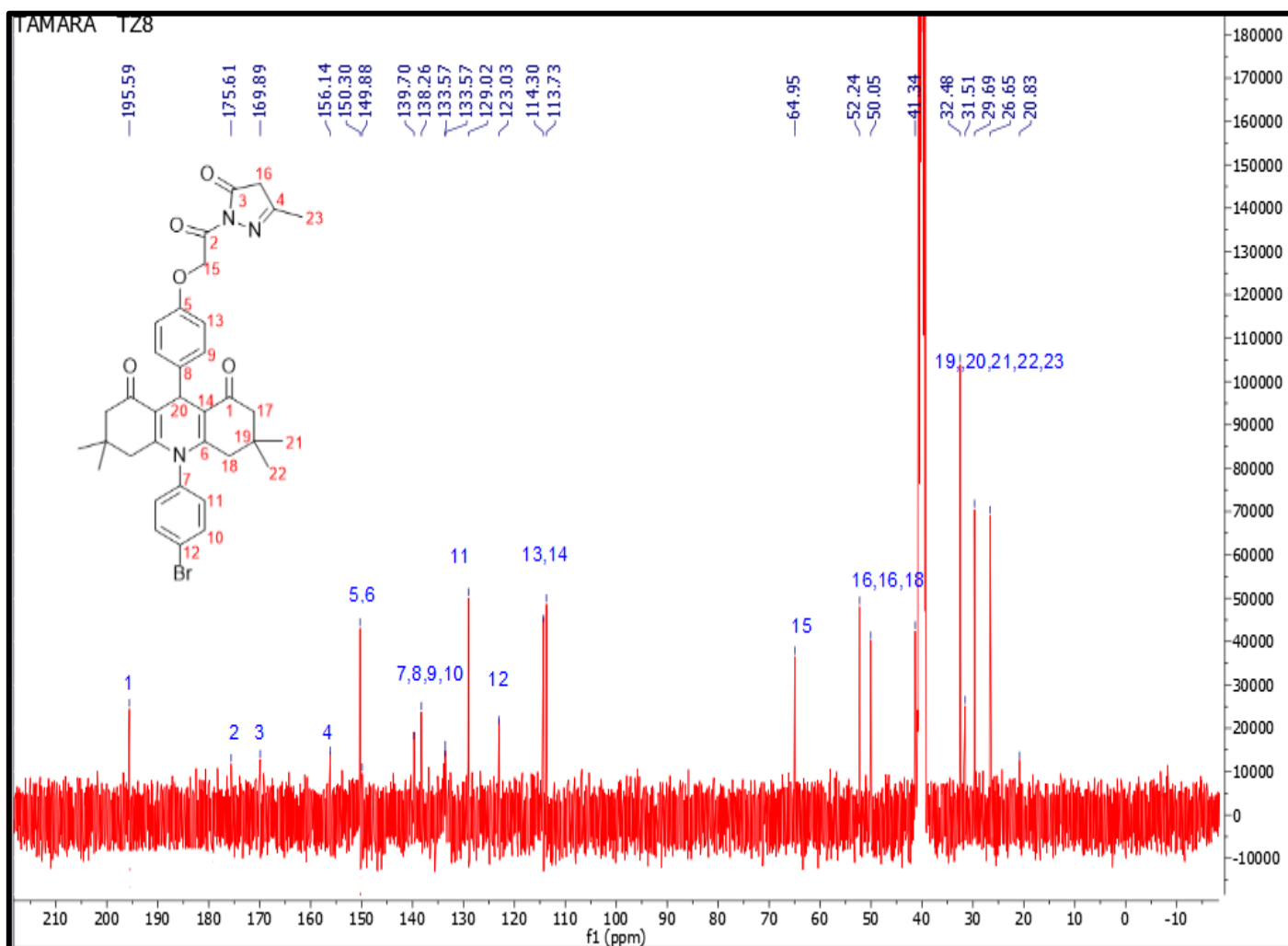
الشكل (53-3) طيف Casy للمركب T.Z₈

اظهر طيف Cosy للمركب T.Z₈ أزواج إشارة 6.75 مع 6.79 وأشارة 6.81 مع 7.19 وكذلك إشارة 7.17 مع 6.79 و7.24 مع 7.19 وكذلك أزواج إشارة 7.42 مع إشارة 7.40 وأشارة 7.42 مع 7.82 وأزواج إشارة 7.79 مع 7.37 وأزواج إشارة 7.85 مع إشارة 7.80 كما في الشكل (3-54)



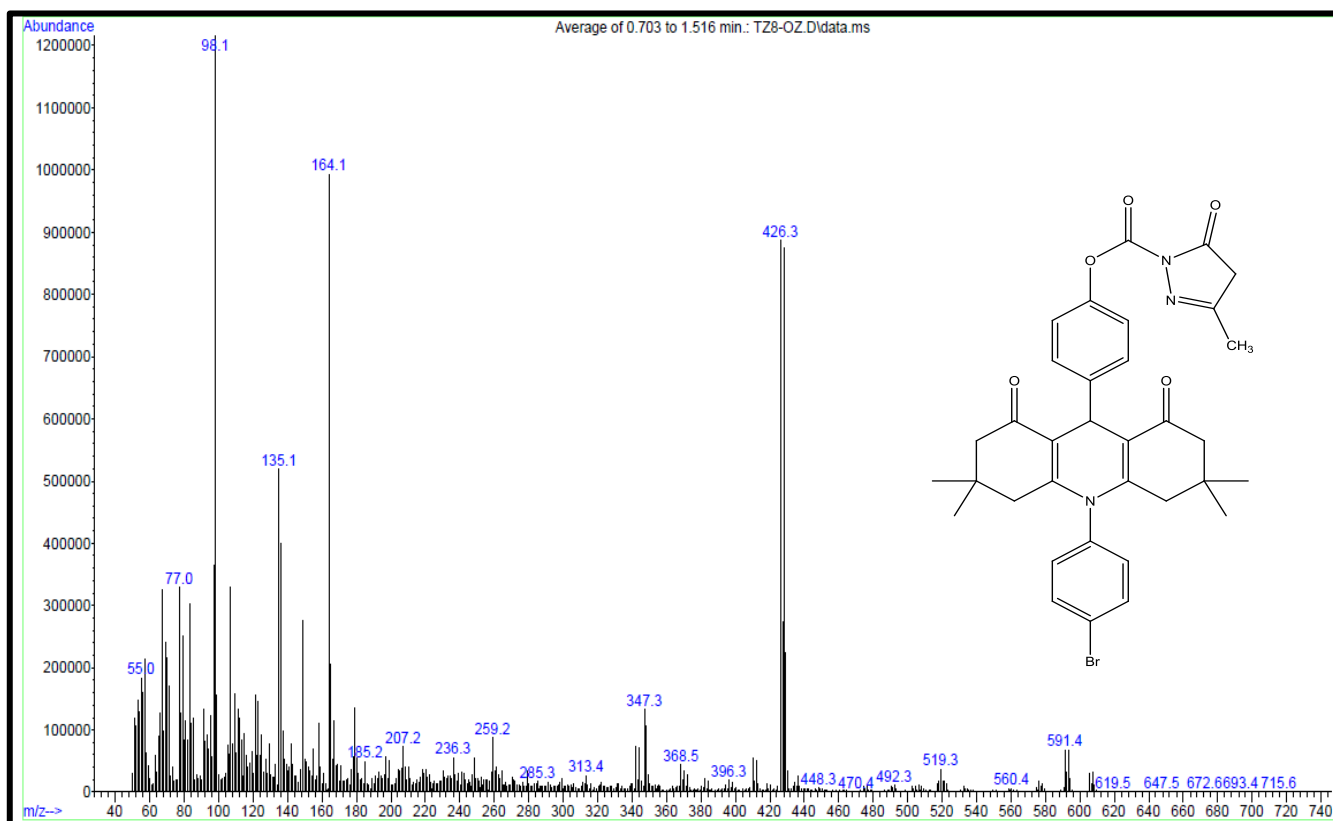
الشكل (54-3) طيف Cosy لموسع للمركب T.Z₈

اظهر طيف ¹³C-NMR للمركب T.Z₁₀ إشارة أحادية تعود الى (C=O) كاربونيل المجموعة الأسترية عند الأزاحة الكيميائية 175.61 ppm δ واظهر لطيف إشارة أحادية جديدة عند الأزاحة 169.89 ppm δ تعود لرنين مجموعة لكاربونيل C=O وإشارة أحادية تعود الى رنين كاربون مجموعة المثليين المحصورة بين مجموعة الكاربونيل الأسترية الجديدة والاكسجين الفينولية (OCH₂CO) عند الأزاحة الكيميائية ppm δ 64.95 وإشارة أحادية جديدة عند الأزاحة 20.83 ppm δ تعود الى مجموعة (CH₃) أظهر إشارة أحادية عند الأزاحة 31.51 تعود الى كاربون CH العائدة الى حلقة DHP عند رقم (20) بالإضافة الى إشارات ثابتة تخص الهيكل الكربوني DHP (T.Z). [84] للشكل (55-3) جدول (3-3)



الشكل (55-3) طيف ^{13}C -NMR للمركب T.Z₈

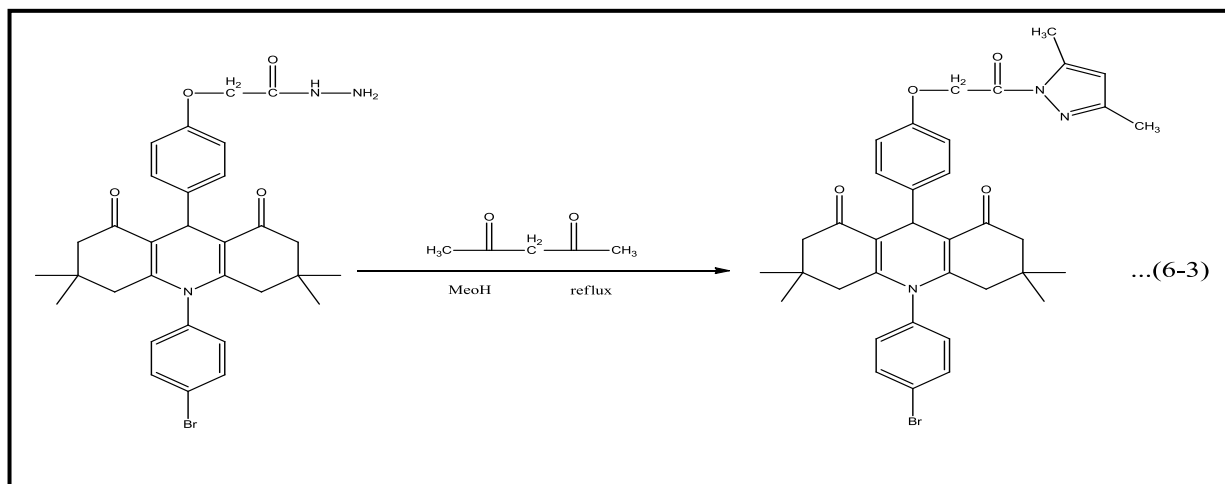
في طيف (4-3) $M_{T.Z8}^+ = 647.5$ m/basePeak=98.1 m/z (Mass) جدول



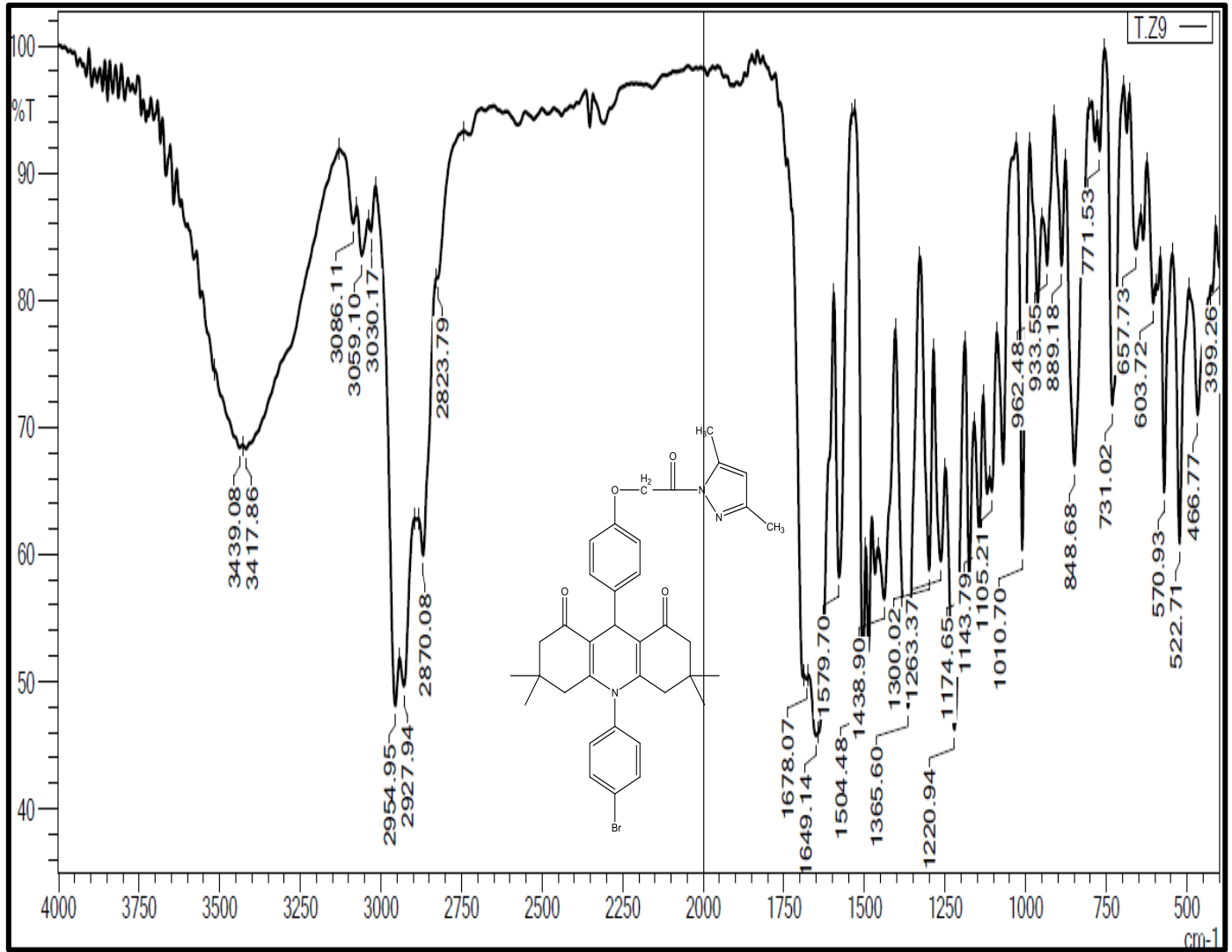
الشكل (56-3) طيف Mass للمركب T.Z₈

2-5-3 تشخيص مركب T.Z₉

حضر للمركب T.Z₉ من تفاعل T.Z مع اسيتايل اسيتون بوجود الميثانول كذيب ويوضع التفاعل في حمام زيتي يتكون راسب اصفر [86]. كمافي معادلة

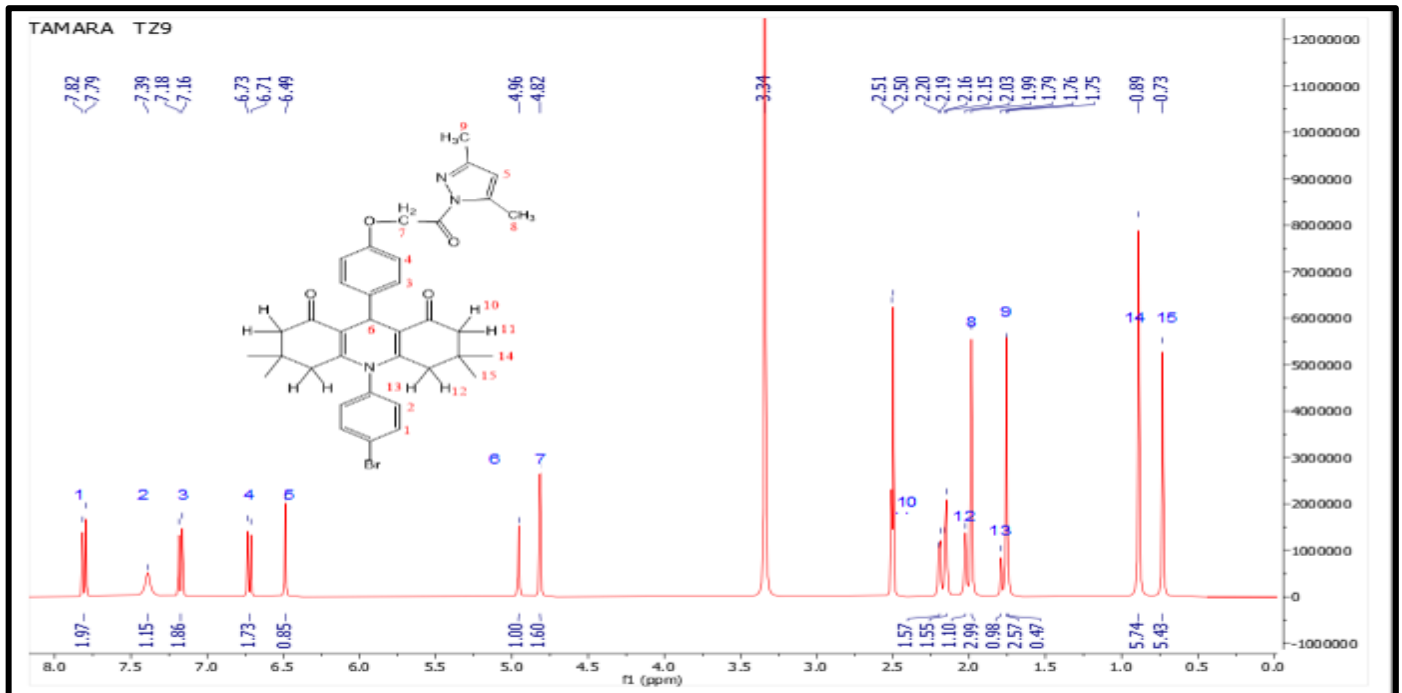


أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₉ حزمة عند العدد الموجي 1678cm^{-1} تعود لتذبذب انحنائي لمجموعة الكربونيل C=O وأظهر لطيف حزمتين عند الأعداد الموجية 2927cm^{-1} و 2954cm^{-1} على التوالي تعود لتذبذب انحنائي لمجموعة CH_3, CH_3 الألفاتية [84] وأبقاء أشارات الهيكل (T.ZDHP) ثابتة الشكل (57-3) جدول (1-3)

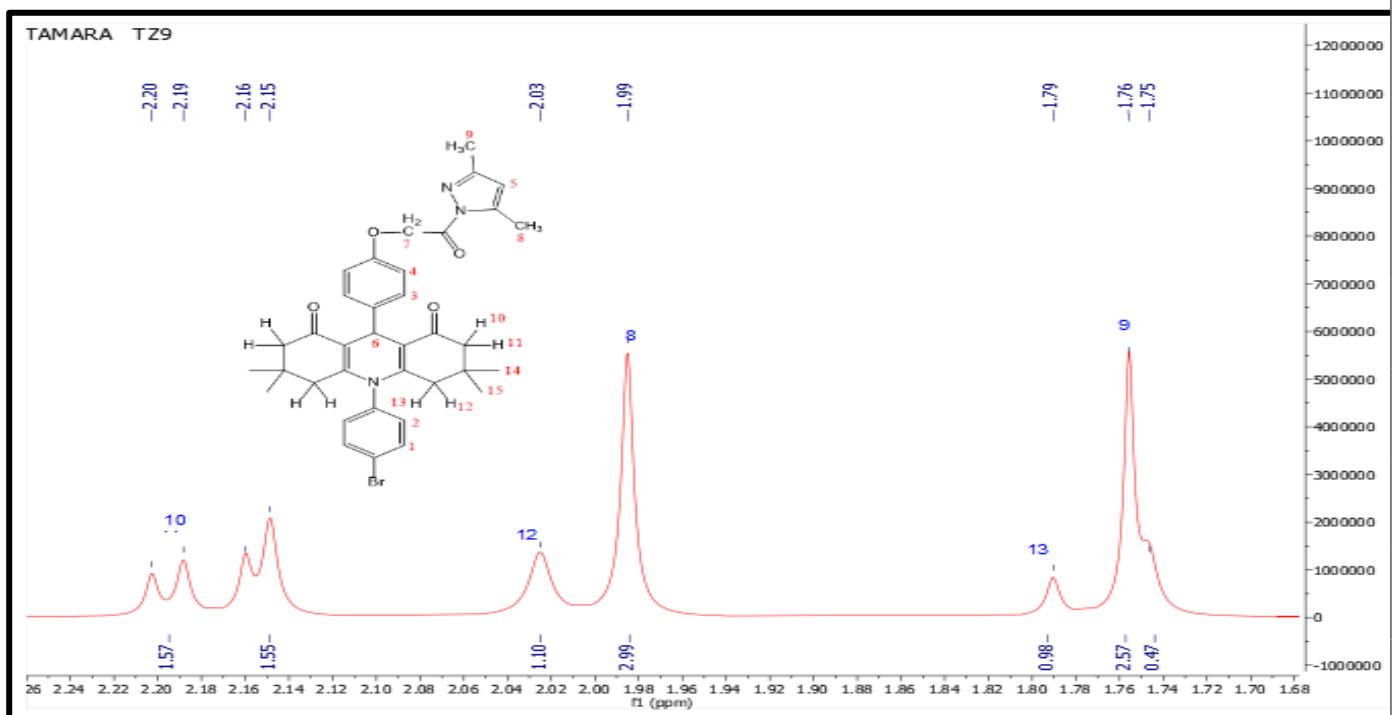


الشكل (57-3) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₉

أظهر طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.Z₉ إشارة احادية عند الأزاحة الكيميائية δ 4.82 ppm تعود لرنين مجموعة المثلين CH_2 المحصورة بين مجموعة الكربونيل الأستيرية والأكسجين الفينولية وكذلك أظهر لطيف إشارة احادية عند الأزاحة الكيميائية δ 2.16 ppm تعود لرنين مجموعة CH_3 وكذلك أظهر إشارة احادية عند الأزاحة الكيميائية δ 2.15 ppm تعود لرنين مجموعة CH_3 وبقيّة أشارات تبقى ثابتة [81].
 لشكل (58-3) جدول (2-3)

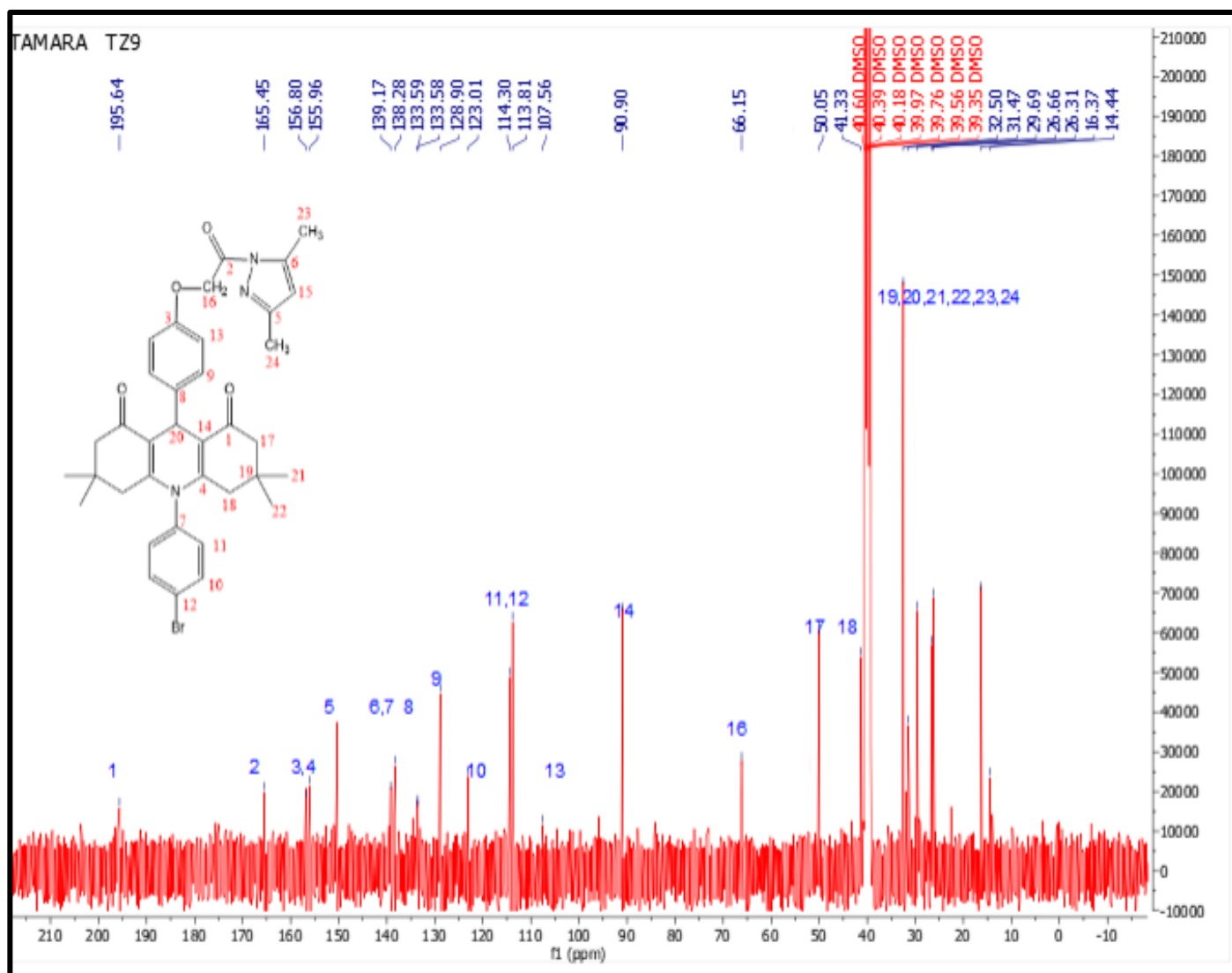


الشكل (58-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب T.Z₉



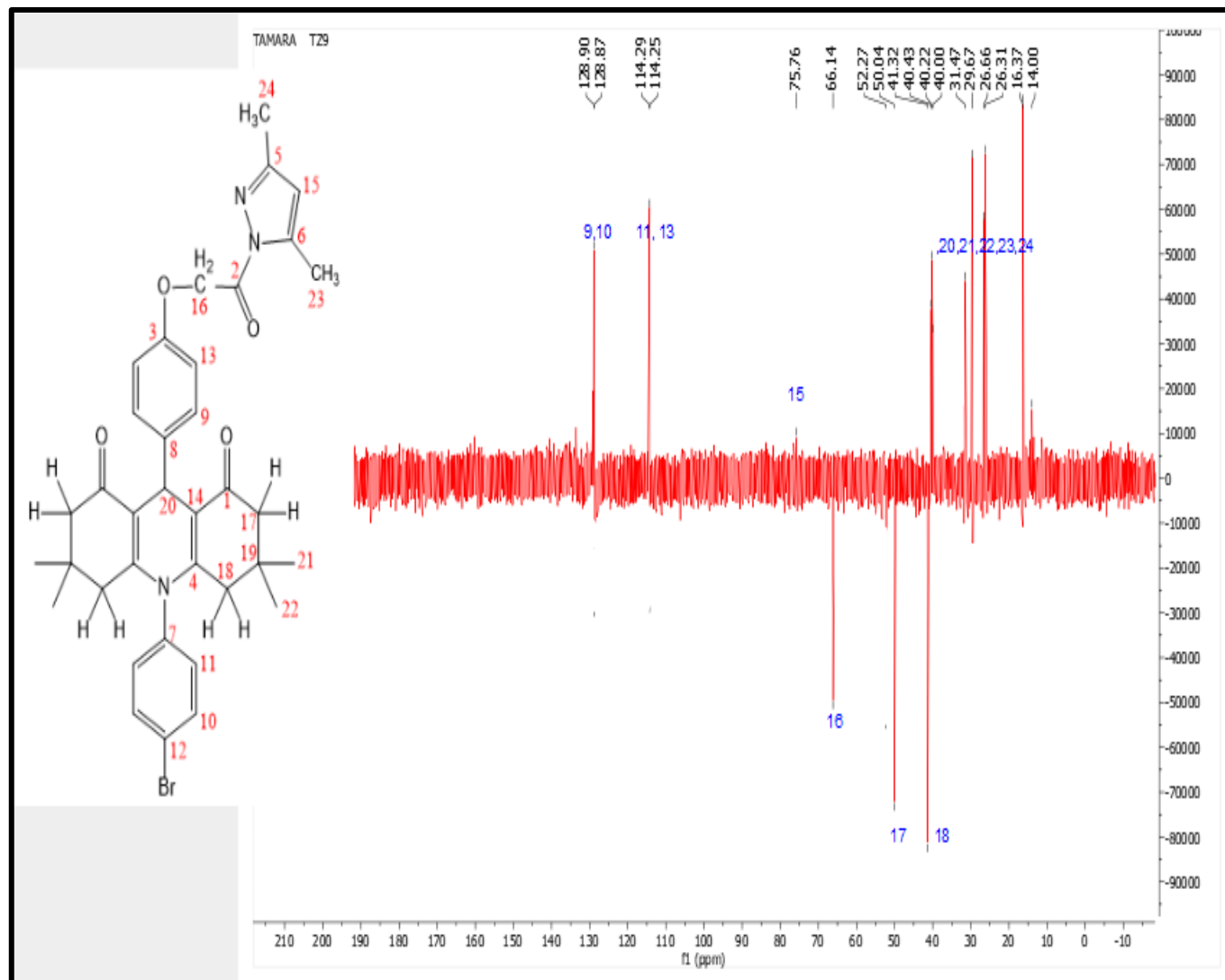
الشكل (59-3) طيف $^1\text{H-NMR}$ الموسع للمركب T.Z.

إظهر طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z. إشارة احادية تعود الى (C=O) كاربونيل الأمايد عند الازاحة الكيميائية $165.45 \text{ ppm}\delta$ وإشارة احادية تعود الى رنين كاربون مجموعة المثلين المحصورة بين مجموعة الكاربونيل الأسترية الجديدة وأوكسجين الفينولية (OCH_2CO) عند الأزاحة الكيميائية $66.15 \text{ ppm}\delta$ وإشارة احادية جديدة عند الازاحة $32.50 \text{ ppm}\delta$ تعود الى مجموعة (CH_3) وإشارة احادية جديدة تعود لرنين كاربون (CH_3) عند الازاحة $31.47 \text{ ppm}\delta$ وأظهر إشارة أحادية عند الأزاحة 40.18 تعود الى كاربون CH العائدة الى حلقة DHP عند رقم (20) بالإضافة الى إشارات ثابتة تخص الهيكل الكاربوني (T.Z)DHP [84]. لشكل (60-3) جدول (3-3)



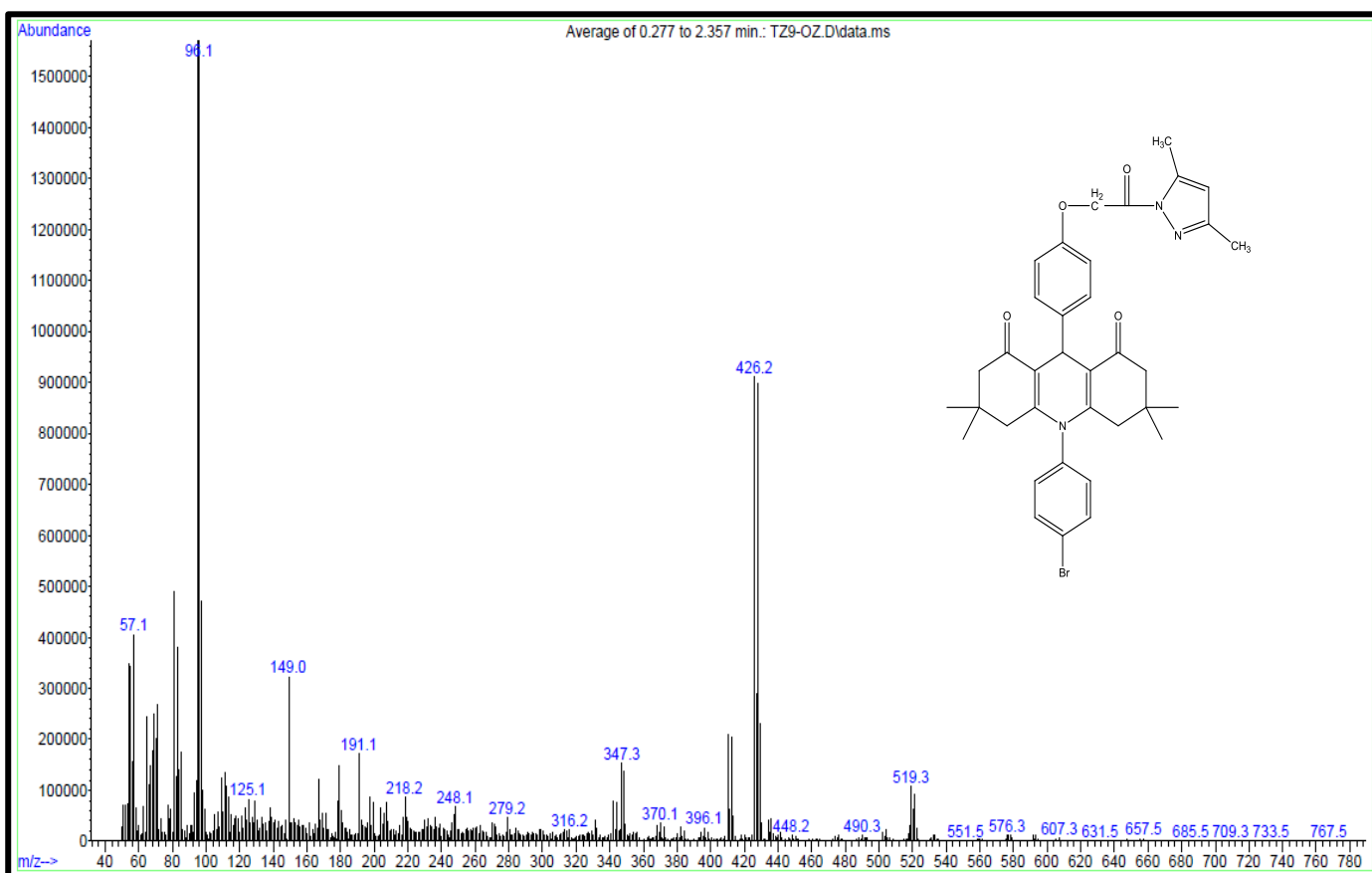
الشكل (60-3) طيف ^{13}C -NMR للمركب T.Z.

في طيف DPET-135 للمركب T.Z. نلاحظ أختفاء ذرة الكربونيل الرباعية التي تكون عند الأزاحات الكيميائية δ (195.64- 165.45- 156.80- 155.96- 139.17- 138.28- 133.59- 133.58- 128.90- 123.01- 114.30- 113.81- 107.56) ppm ظهور مجاميع CH, CH_3 الى اعلى عند الأزاحات الكيميائية δ (26.31-26.66-29.67) ppm وظهور لمجاميع CH_2 الى أسفل عند الأزاحات الكيميائية δ (40.22- 40.43- 66.14) ppm لشكل (61-3)



الشكل (61-3) طيف DPET-135 للمركب T.Z.

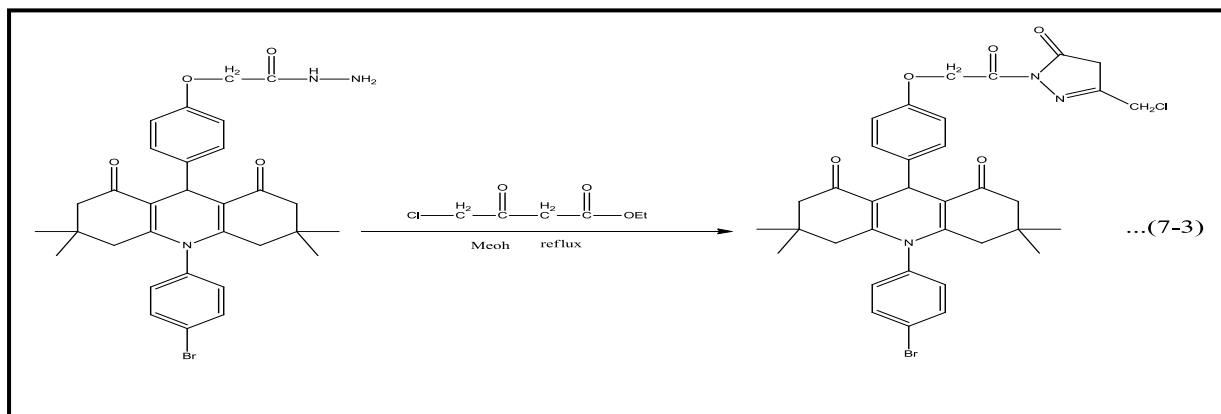
في طيف (62-3) $M^+_{T.Z9} = 657.5$ m/basePeak=96.1 m/z (Mass) جدول (4-3)



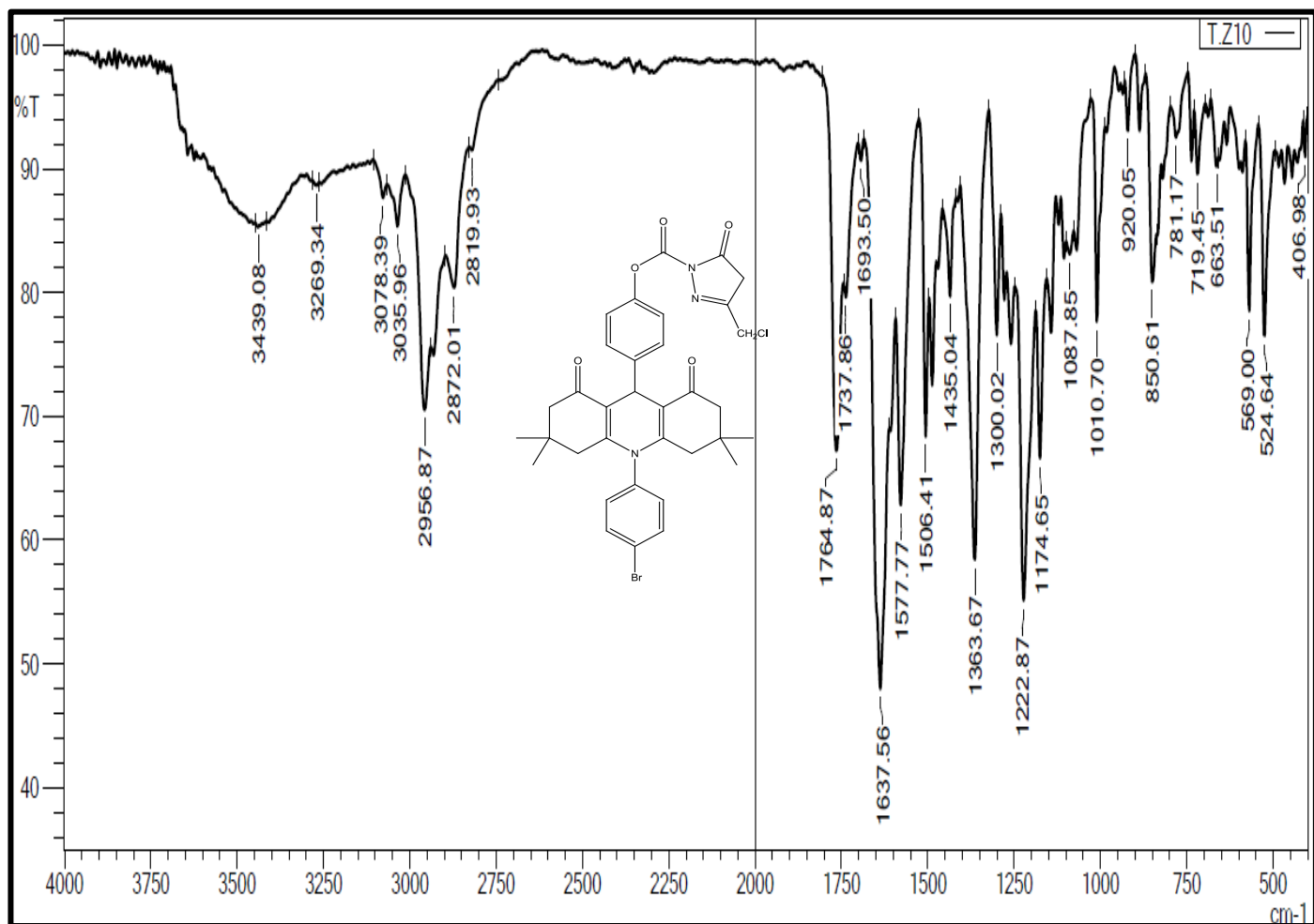
الشكل (62-3) طيف Mass للمركب T.Z₉

3-5-3 تشخيص مركب T.Z₁₀

تم تحضير لمركب T.Z₁₀ من تفاعل T.Z مع كلوروأستائل اسيتون مع الهايدرازيد بوجود مذيب الميثانول يتكون راسب تم وضع التفاعل في حمام زيتي [89]. كما في معادلة رقم (3-7)

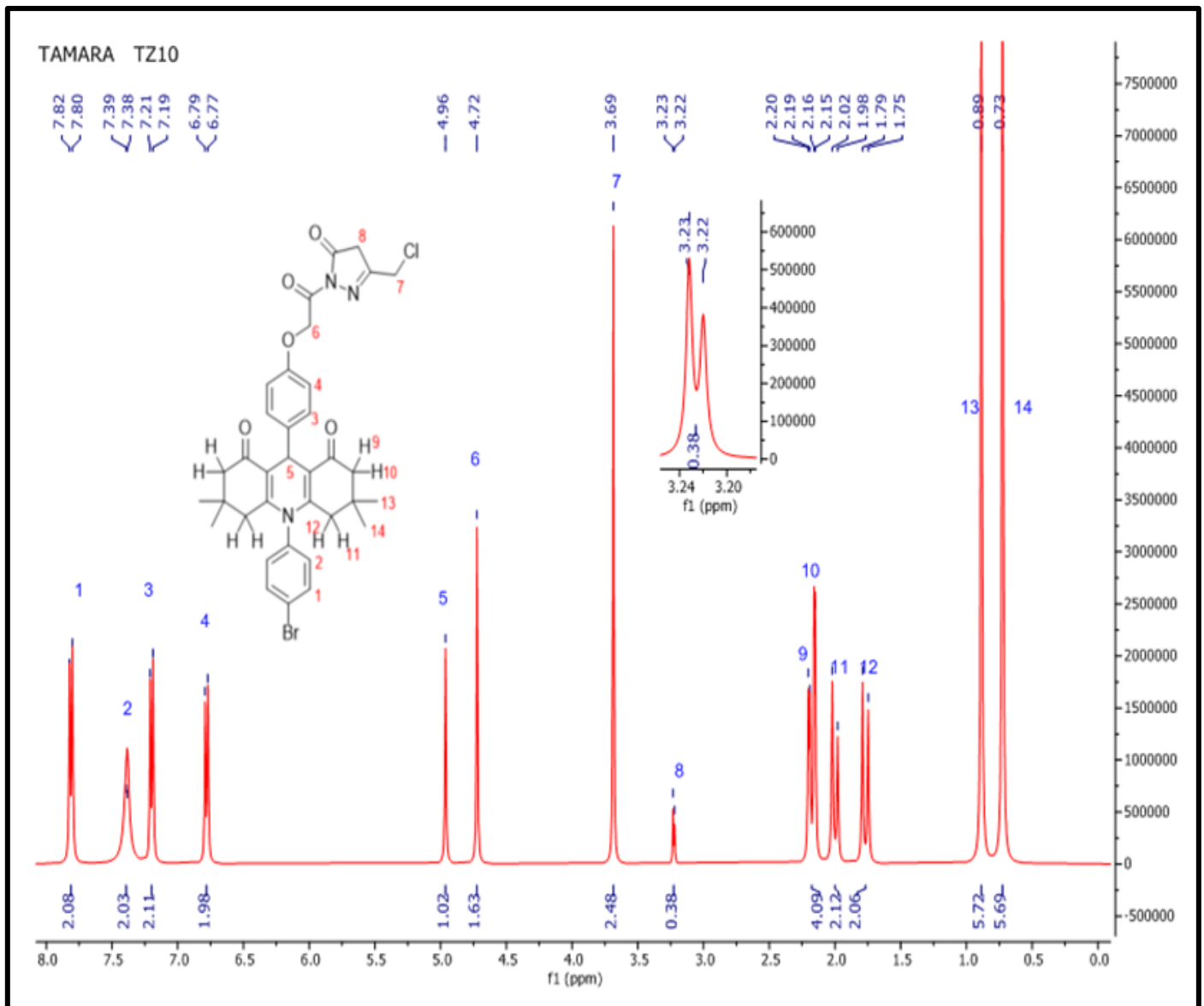


أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₁₀ حزمة متوسطة لشدة عند العدد الموجي 1764cm⁻¹ تعود لمجموعة لكاربونيل الامايد C=O وكذلك أظهر لطيف حزمة جديدة قوية وحادة عند العدد الموجي 1637⁻¹ تعود لمجموعة C=O الكيتونية وكذلك أظهر إشارة ضعيفة عند العدد الموجي 2956cm⁻¹ تعود لمجموعة CH₂ الألفاتية [90]. لشكل (63-3) جدول (3-1)



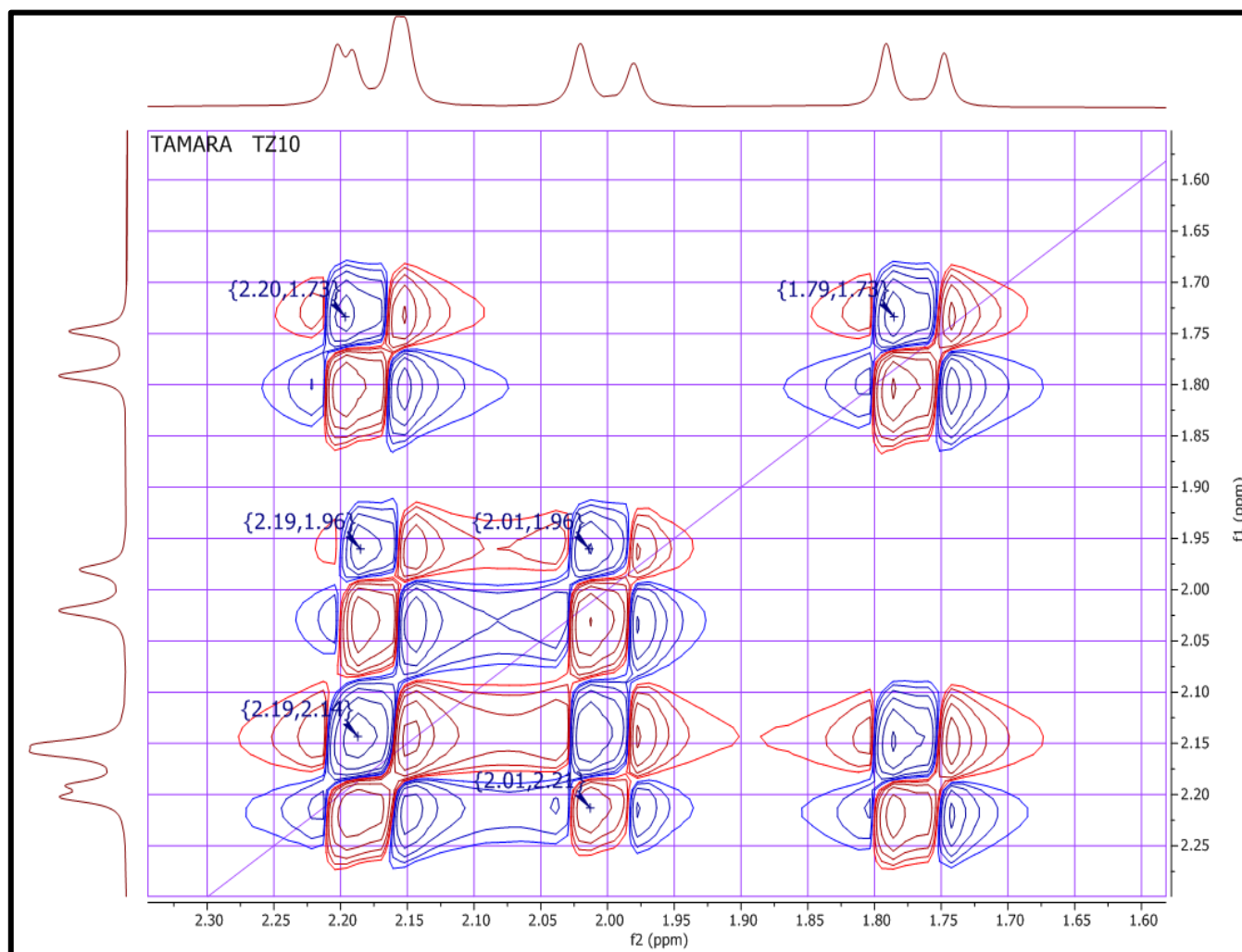
الشكل (63-3) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب T.Z₁₀

أظهر طيف ¹H-NMR للمركب T.Z₁₀ إشارة أحادية عند الأزاحة الكيميائية 4.72 ppm δ تعود لرنين مجموعة المثلين CH₂ المحصورة بين مجموعة الكاربونيل الأستيرية والأوكسجين الفينولية وكذلك أظهر لطيف إشارة أحادية عند الأزاحة الكيميائية 3.69 ppm δ تعود لرنين مجموعة CH₂ التي تكون عند رقم (7) وبقية إشارات تبقى ثابتة. [82] لشكل (64-3) جدول (2-3)

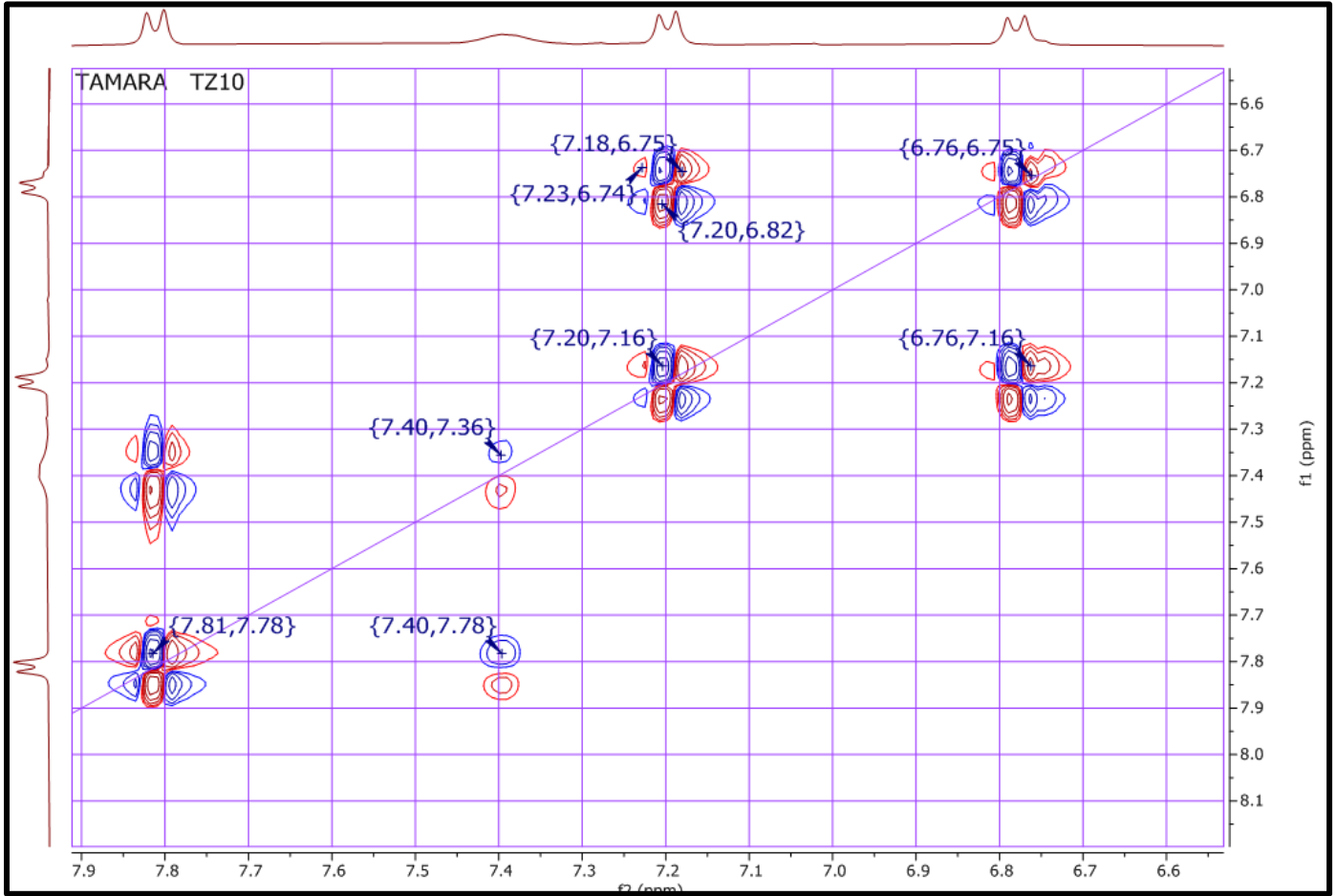


الشكل (3-64) طيف ¹H-NMR للمركب T.Z₁₀

أظهر طيف Cozy للمركب T.Z₁₀ ازدواج إشارة 6.75 مع 6.76 وإشارة 6.76 مع 7.16 وكذلك إشارة 6.75 مع 7.18 و 6.74 مع 7.23 وكذلك ازدواج إشارة 6.82 مع إشارة 7.20 وإشارة 7.16 مع 6.76 وازدواج إشارة 7.16 مع 7.20 وازدواج إشارة 7.36 مع إشارة 7.40 وازدواج إشارة 7.78 مع 7.40 وكذلك إشارة 7.78 مع 7.81 كما في الشكل (3-65)

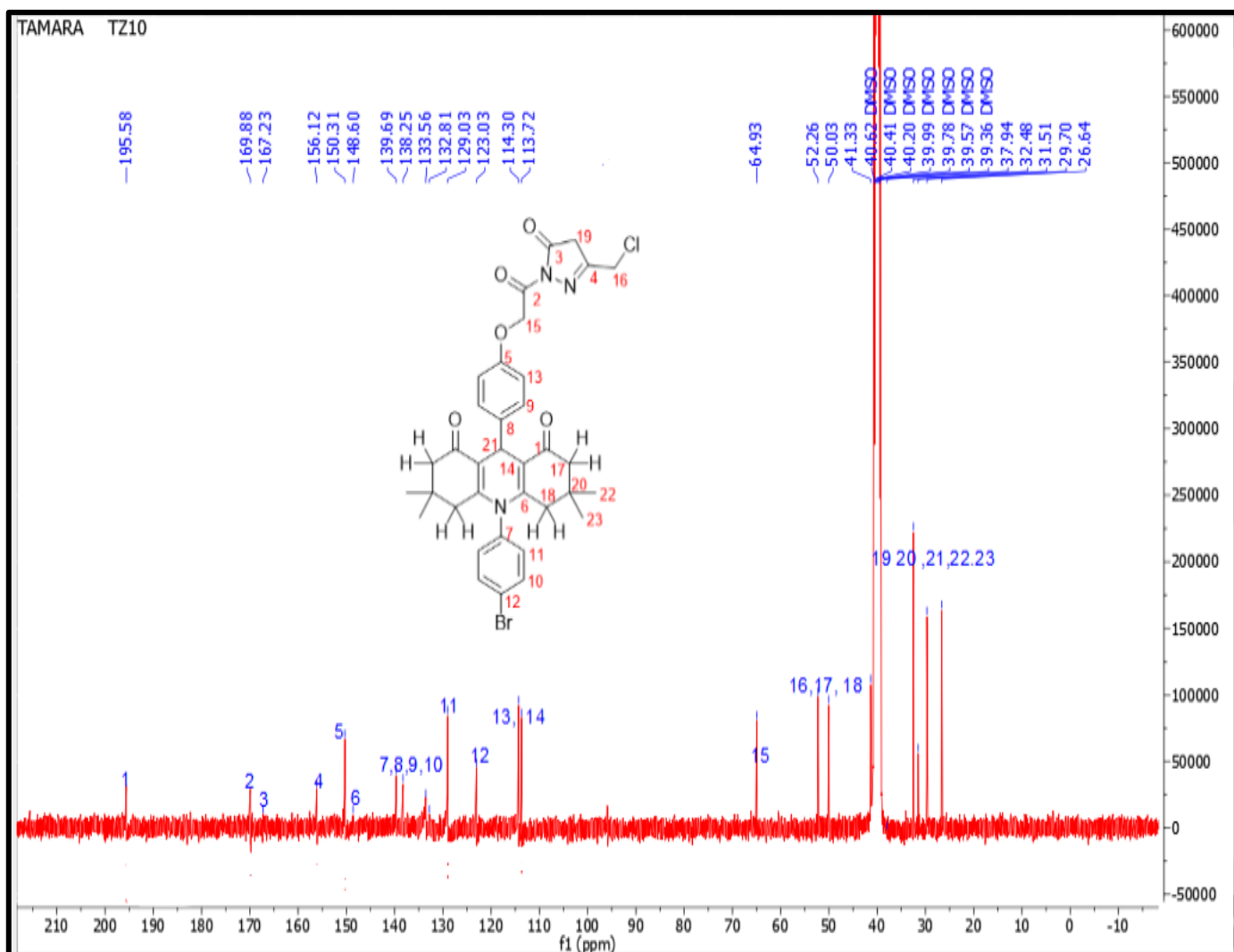


الشكل (3-65) طيف Cosy للمركب T.Z₁₀



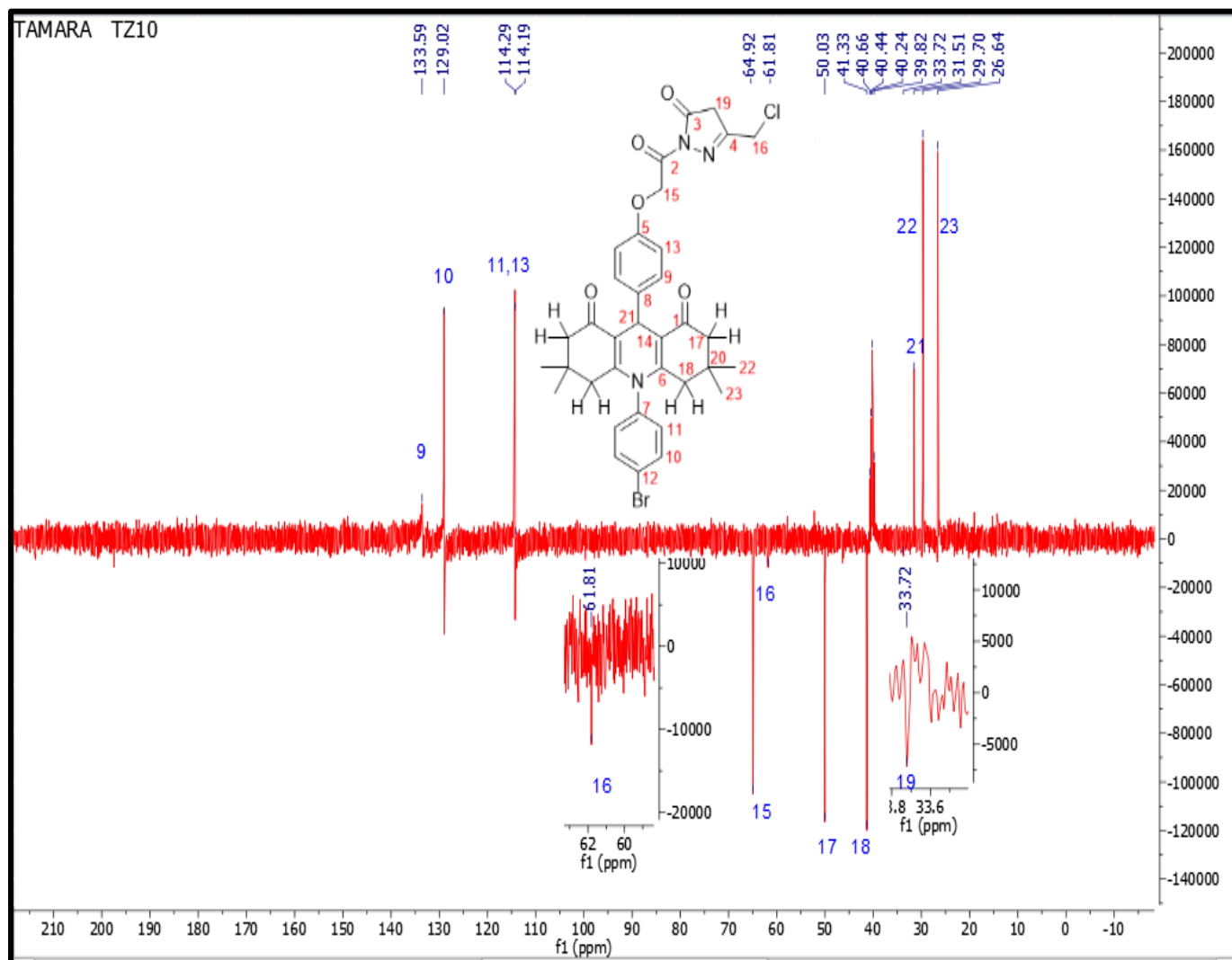
الشكل (3-66) طيف Cosy لموسع للمركب T.Z₁₀

أظهر طيف ¹³C-NMR للمركب T.Z₁₀ إشارة أحادية تعود الى (C=O) كاربونيل الأمايد عند الأزاحة الكيميائية 169.88 ppm δ وأظهر لطيف إشارة أحادية جديدة عند الأزاحة 167.23 ppm δ تعود لرنين مجموعة كاربونيل C=O وإشارة أحادية تعود الى رنين كاربون مجموعة المثليين المحصورة بين مجموعة الكاربونيل الأسترية الجديدة وأوكسجين الفينولية (OCH₂CO) عند الأزاحة الكيميائية 64.93 ppm δ وإشارة أحادية جديدة عند الأزاحة 52.26 ppm δ تعود الى مجموعة (CH₂) أظهر إشارة أحادية عند الأزاحة 39.99 ppm δ تعود الى كاربون CH العائدة الى حلقة DHP عند رقم (21) بالإضافة الى إشارات ثابتة تخص الهيكل الكاربوني (T.Z)DHP. [75] للشكل (3-67) جدول (3-3)



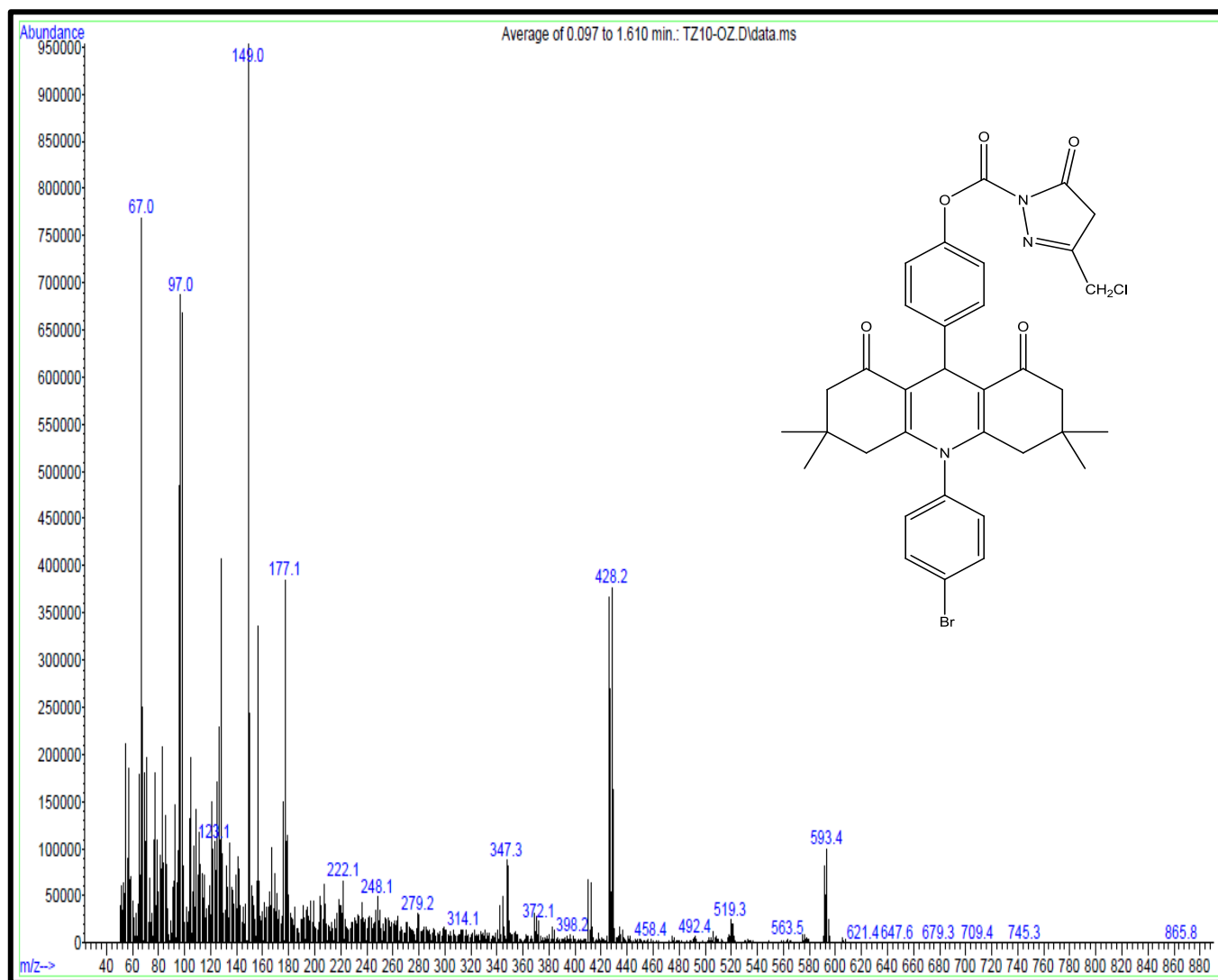
الشكل (67-3) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب T.Z_{10}

في طيف DPET-135 للمركب T.Z_{10} نلاحظ اختفاء ذرات الكربونيل الرباعية التي تكون عند الأزاحات الكيميائية δ (138.25, 139.69, 148.60, 150.31, 156.12, 167.23, 169.88, 195.58) ppm ظهور مجاميع CH, CH_3 الى أعلى عند الأزاحات الكيميائية δ (113.72, 123.03, 33.72, 39.82) ppm وظهور لمجاميع CH_2 الى أسفل عند الأزاحات الكيميائية δ (40.24, 114.19, 114.29, 129.02, 133.59) ppm [74] لشكل (68-3)



الشكل (68-3) طيف DPET-135 للمركب T.Z₁₀

في طيف M^+ لشكل (69-3) جدول (3-4) $M^+_{T.Z10} = 679.3$ m/basePeak=149.0 m/z (Mass)

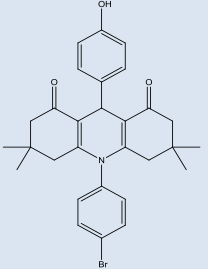
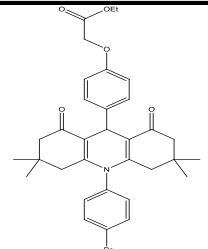
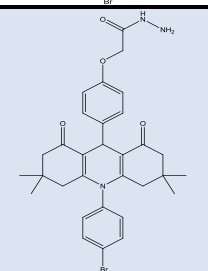
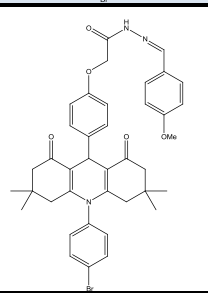
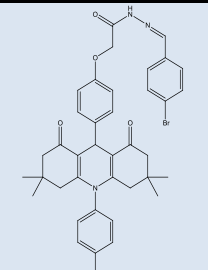


الشكل (69-3) طيف Mass للمركب T.Z₁₀

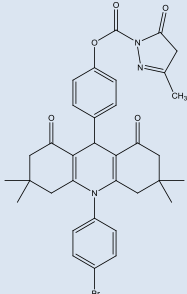
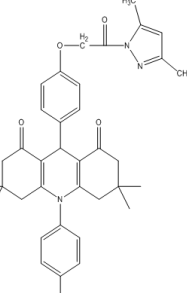
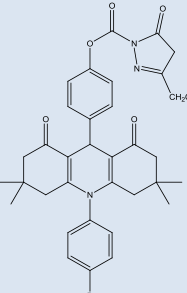
جدول (1-3) اهم الحزم الظاهر في أطياف الاشعة تحت الحمراء للمركبات (A.S-T.Z₁₀)

Camp	C=O	C-H	C=O	N=CH	C=C	C-N	C-O	Other
A.S	-	2954	1635 Keto	-	1510	1273	1143	O-H3356
T.h	-	2954	1764 ester 1647 keto	-	1577	1357	1199	
T.Z	1672 Amid	2958	1643 Keto	-	1575	1222	1174	
T.Z ₁	1710 Amid	2960	-	1602	1504	1224	1176	p-OMe833
T.Z ₂	1707 amid	2960	-	1631	1575	1222	1174	p-Br516
T.Z ₃	1695 Amid	2960	-	1635	1504	1224	1178	p-Cl717
T.Z ₄	1701 Amid	2960	-	1633	1575	1224	1176	p-F514
T.Z ₅	1687 Amid	2954	-	1639	1502	1220	1176	p-N(CH ₃)887
T.Z ₆	1701 Amid	2958	-	1637	1579	1222	1176	
T.Z ₇	1705 amid	2958	-	1654	1573	1224	1176	
T.Z ₈	1737 Amid	2956	1637 Keto	-	1579	1229	1174	
T.Z ₉	1678 Amid	2954	1649 Keto	-	1504	1263	1174	
T.Z ₁₀	1764 Amid	2956	1637 Keto	-	1577	1222	1174	

جدول (2-3) بعض الازاحات الكيميائية $^1\text{H-NMR}$ للمركبات المحضرة (A.S-T.Z₁₀)

Camp	Structure	Chemical shift ppm/DMSO-d ₆
A.S		(9.10,S,1H,OH) (4.93,S,1H,CH)(0.88,S,3 H,CH ₃)
T.h		S,2H,CH ₂ 4.18(m,4H,OCH ₂ CH ₃)1.21(t,3H,OCH ₂ C 4.70(H ₃)
T.Z		S,1H,NH)4.42(S,1H,CH ₂)4.40(S,2H,NH ₂)4.79(S,1H, 9.31(CH)
T.Z ₁		(11.41\11.41D,1H,NH) 8.26(S,1H,N=CH)5.05(S,2H,CH ₂)3.80(S,3H,CH ₃) 0.89(S,3H,CH ₃)4.98(S,1H,CH)
T.Z ₂		(11.65\ 11.63d,1H,NH) 8.30 (S,1H,N=CH)5.07 (S,2H,CH ₂)4.98 (S,1H,CH)

Camp	Structure	Chemical shift ppm/DMSO-d ₆
T.Z₃		(11.65\ 11.63d,1H,NH) 8.32 (S,1H,N=CH)5.08 (S,2H,CH ₂)4.98 (S,1H,CH)
T.Z₄		(11.60\ 11.57d,1H,NH) 8.01 (S,1H,N=CH)5.07 (S,2H,CH ₂)4.98 (S,1H,CH)
T.Z₅		(11.31\ 11.24d,1H,NH) 8.15 (S,1H,N=CH)5.07 (S,2H,CH ₂)4.98 (S,1H,CH)(7.78\6.62Ar-C)
T.Z₆		(11.53\ 11.49d,1H,NH) 8.29 (S,1H,N=CH)5.06 (S,2H,CH ₂)4.98 (S,1H,CH)(7.98 \6.77 Ar-C)
T.Z₇		(11.53\ 11.50d,1H,NH) 8.27\ (S,1H,N=CH)5.06 (S,2H,CH ₂)4.97 (S,1H,CH)(7.97 \6.77 Ar-C)

Camp	Structure	Chemical shift ppm/DMSO-d ₆
T.Z₈		7.80\7.82d,2h,CH ₂) 6.79(d,2H,CH ₂)4.96(S,2H,CH ₂)3.69(S,2H,CH ₂)1.23(S,2H,CH ₃)
T.Z₉		(7.82\ 7.79D,2h,CH ₂) 6.71(d,2H,CH ₂)6.49(S,2H,CH ₂)4.96(S,1H,CH)4.82(S,2H,CH ₂)
T.Z₁₀		(7.82\ 7.80D,2h,CH ₂) 6.79 (d,2H,CH ₂)4.96(S,2H,CH)4.7 (S,1H,CH ₂)3.69(S,2H,CH ₂)

جدول (3-3) الازاحات الكيميائية الظاهر في $^{13}\text{C-NMR}$ للمركبات (A.S-T.Z₁₀)

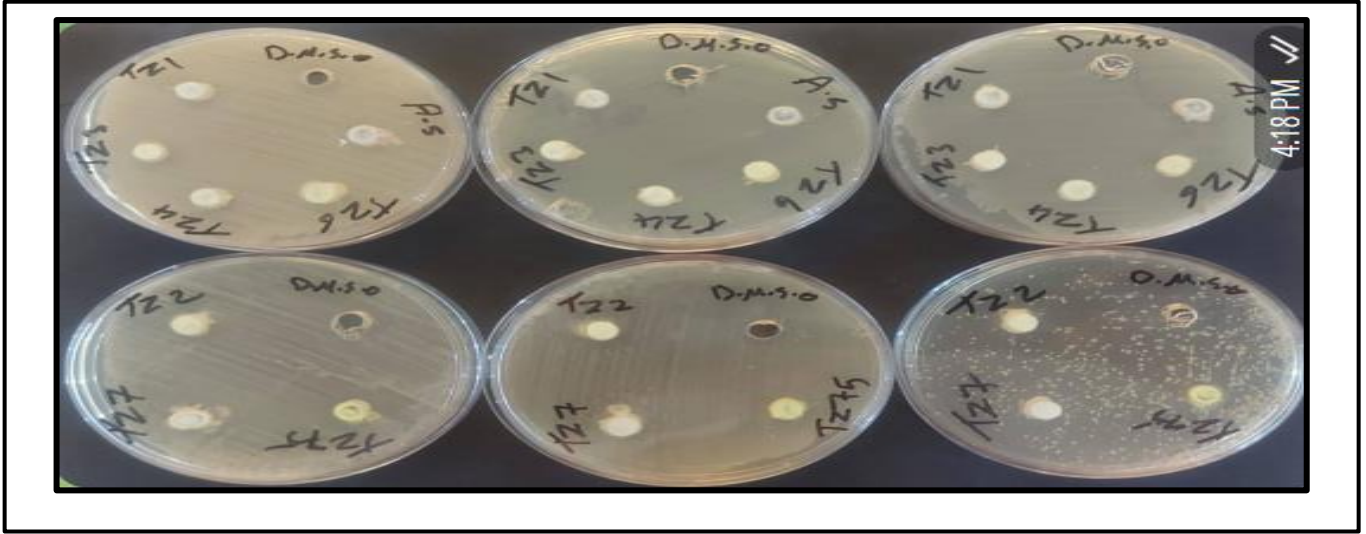
Camp	C=O	Ar-C,Ar-CH,DHP-C	N=CH	OCH ₂ CO	CH	CH ₃	CH ₂	Other
A.S	195.59 keto	-150.10 113.98	-	-	32.46	-29.77 26.53	-39.97 39.76	C-155.75 OH
T.h	195.57 keto 169.37 Ester	-150.16 65.07	-	61.03	39.58	40.42	50.05	
T.Z	195.58 keto- 167.27 amid	-150.27 65.07	-	66.66	31.55	-29.71 26.64	-50.55 41.35	
T.Z ₁	195.57 keto 169.40 amid	-138.28 113.84	139.23	65.08	40.20	-55.77 -39.58 39.37	-50.06 41.34	
T.Z ₂	195.58 keto 169.76 Amid	-128.94 113.83	150.24	65.13	40.04	-29.69 26.62	-50.06 41.34	C-128.94 Br
T.Z ₃	195.58 keto 169.76 amid	147.01	133.42	65.12	39.99	-29.69 26.72	-50.05 41.34	114.51 C-Br
T.Z ₄	195.58 keto 169.68 amid	-150.29 65.10	139.26	65.10	31.48	-29.68 26.72	-50.05 41.34	C-164.96 F
T.Z ₅	195.75 keto 169.03 amid	-151.86 112.24	169.08	65.06	31.64	-32.49 -29.68 26.75	-50.06 41.34	156.80 C-N
T.Z ₆	195.75 keto 169.55 amid	-113.74 156.37	150.22	65.60	31.57	-29.68 -28.56 15.88	-50.05 41.33	
T.Z ₇	195.59 keto 169.55 Amid	-113.73 156.73	148.34	65.60	31.45	-29.68 - 26.73 21.51	-50.04 41.33	
T.Z ₈	195.59 keto 175.61 amid	-149.88 113.73	-	64.95	31.51	-29.69 - 26.65 20.83	-50.05 41.34	
T.Z ₉	195.64 keto 169.45 Amid	-155.96 90.90	-	66.15	31.47	-29.69 -26.66 16.37	-50.05 33-41	
T.Z ₁₀	195.58 keto 169.8 Amid	-148.60 113.72	-	64.93	31.47	- 29.70 -26.64	-52.26 -50.03 41.33	

جدول (4-3) أطياف الكتلة للمركبات لمحضرة (A.S-T.Z₁₀)

Camp	Structure	Calculate (M+H) ⁺	Found(M+H) ⁺	BasePeak
A.S	C ₃₉ H ₃₀ BrNO ₃	520.14	519.5	428.2
T.h	C ₃₃ H ₃₆ BrNO ₅	606.55	607.4	426.2
T.Z	C ₃₁ H ₃₄ N ₃ O ₄	592.52	603.5	148.9
T.Z ₁	C ₃₉ H ₄₀ BrN ₃ O ₅	710.66	695.5	426.3
T.Z ₂	C ₃₈ H ₃₇ Br ₂ N ₃ O ₄	759.53	759.3	188.0
T.Z ₃	C ₃₈ H ₃₇ BrClN ₃ O ₄	715.08	711.5	135.1
T.Z ₄	C ₃₈ H ₃₇ BrFN ₃ O ₄	698	695.4	426.2
T.Z ₅	C ₄₀ H ₄₃ BrN ₄ O ₅	723.70	722.5	145.1
T.Z ₆	C ₃₈ H ₃₇ BrN ₃ O ₄	708.68	709.5	426.2
T.Z ₇	C ₃₉ H ₄₀ BrN ₃ O ₄	694.66	685.0	137.1
T.Z ₈	C ₃₄ H ₃₄ BrN ₃ O ₅	644.55	647.5	98.1
T.Z ₉	C ₃₅ H ₃₇ BrN ₃ O ₄	656.61	657.5	98.1
T.Z ₁₀	C ₃₄ H ₃₃ BrClN ₃ O ₅	679.00	679.3	149.0

6-3 الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة

تم اختبار الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة ضد نوعي البكتيريا *S. aureus* و *E. coli* [91] وذلك بتحضير محاليل المركبات بتركيز 1000 جزء من المليون في DMSO كمذيب وثقبت الأوساط الزراعية بالثاقب الفليني وأضيف 0.1 ml من محاليل المركبات وحضنت الأطباق البكتيرية لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية وبعد انتهاء فترة حضن الأطباق البكتيرية أخرجت من الحاضنة حيث وجد ان المذيب عديم الفعالية في تثبيط جنسي البكتيريا حيث وجد ان المركبات لا تمتلك فعالية بيولوجية لكلا الجنسين [92]. كما هو موضح في الشكل لمركبات (A.S, T.Z₁, T.Z₂, T.Z₃, T.Z₄, T.Z₅, T.Z₆, T.Z₇)



الشكل (3-70) الفعالية البيولوجية للمركبات (A.S-T.Z₁-T.Z₂-T.Z₃-T.Z₄-T.Z₅-T.Z₆-T.Z₇)

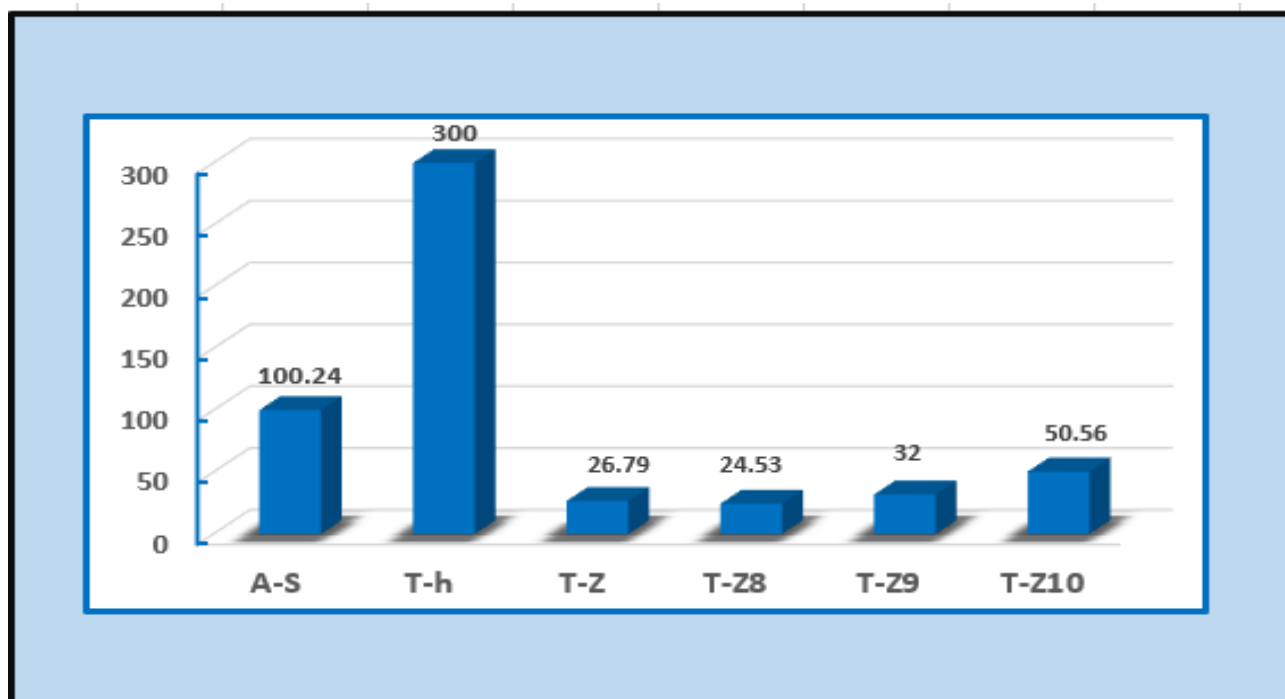
3-6-1 النشاط السام لخلايا المركبات المحضرة ضد خط خلايا سرطان الثدي البشري (MCF7).

يستخدم مفهوم IC₅₀ على نطاق واسع في المجال الصيدلاني [93] كمؤشر لكفاءة تثبيط لمادة بيولوجية وكيميائية وتوضح قيمة التركيز المثبط المطلوب لخفض مادة بيولوجية معينة. وتشير قيم IC₅₀ العالية الى نشاط تثبيط منخفض مع المادة على عكس المواد ذات قيم IC₅₀ منخفضة وتم استخدام خط الخلايا MCF-7 لفحص النشاط المضاد للتكاثر للمركبات (A.S-TH-T.Z-T.Z₈-T.Z₉-T.Z₁₀). وان لمركب T.Z₈ هو الأكثر فعالية في هذه المجموعة حيث قيمة IC₅₀=24.53µg/ml ولمركب T.Z الأقل فعالية حيث [94] µg/ml.

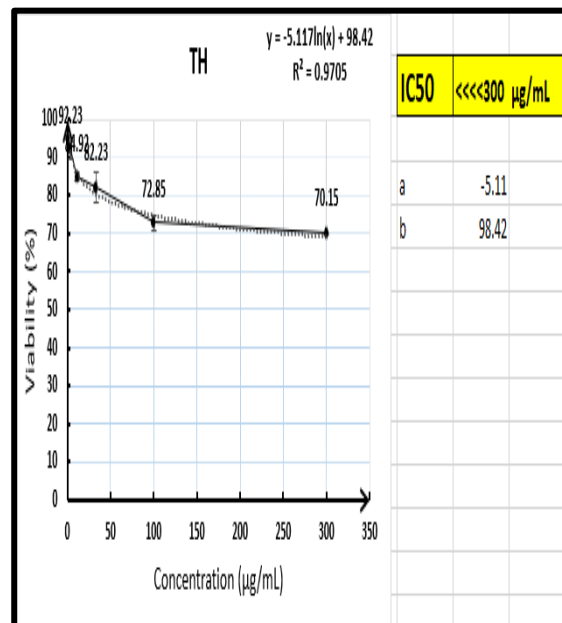
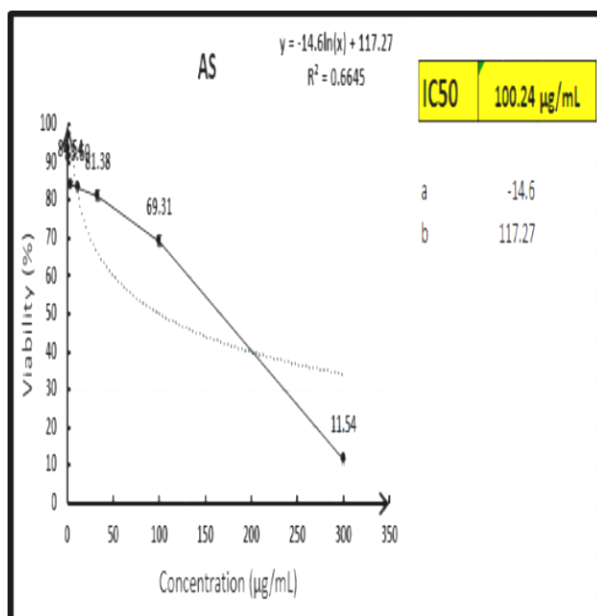
IC₅₀=26.26

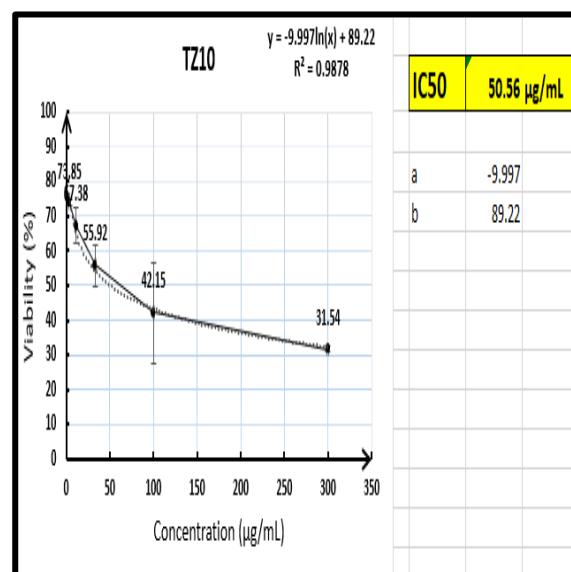
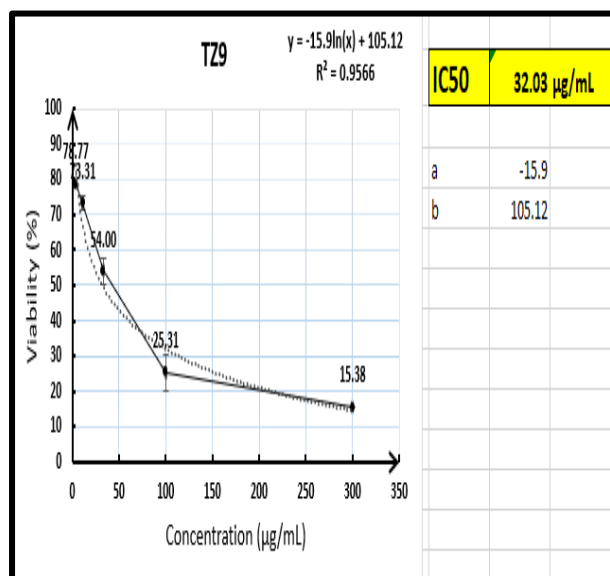
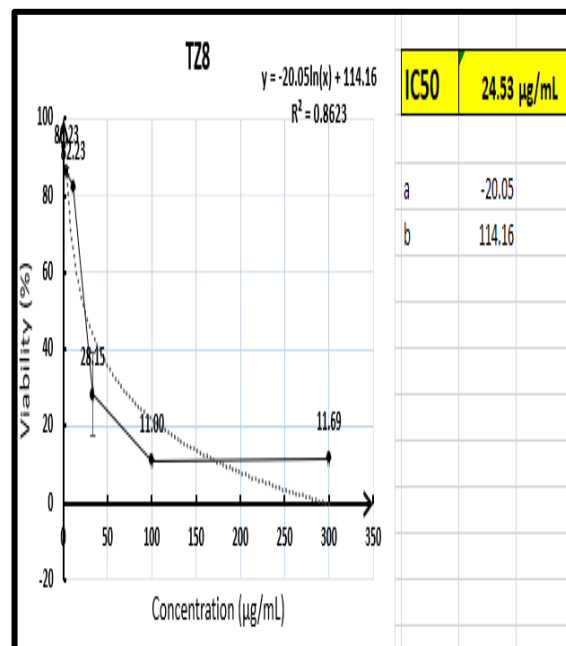
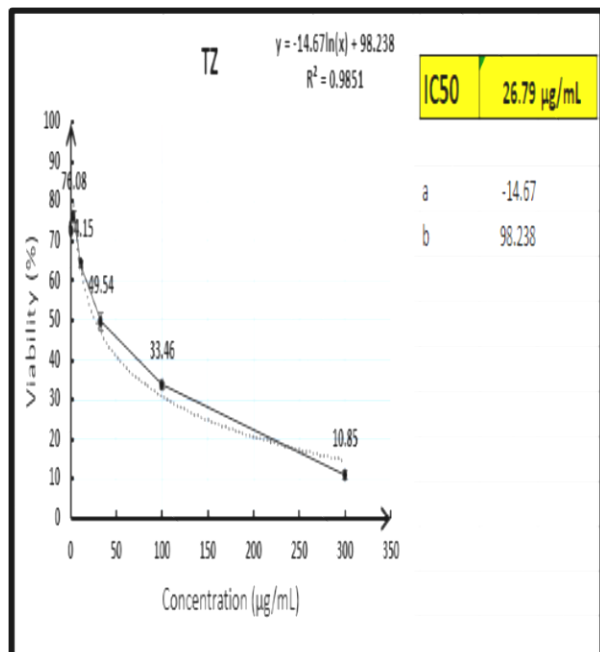
كان ترتيب الفعالية البيولوجية للمركبات بحسب قيم IC₅₀

T.Z₈>T.Z>T.Z₉>T.Z₁₀> A.S > TH



الشكل (71-3) قيم IC50 للمركبات (A.S-T.h-T.Z-T.Z8-T.Z9-T.Z10) مقابل خط الخلية-MCF-7





(72-3) الأشكال توضح الفحص المجهرى للمركبات لمختبرة في خط الخلية

خط خلية MCF-7 تحت الفحص المجهرى للمركبات بتركيز $300\mu\text{g/ml}$



Control



AS



Control



T.H



Control



T.Z



Control



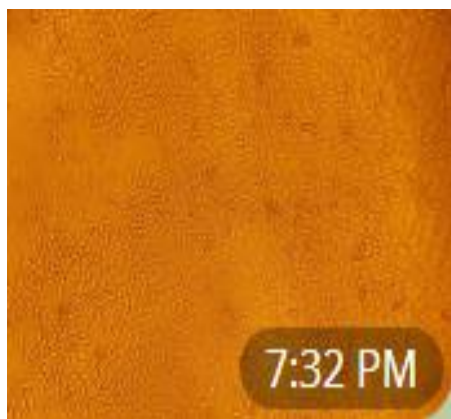
T.Z8



Control



T.Z9



Control



T.Z10

الاستنتاجات

التوصيات

Conclusions and Recommendation

الاستنتاجات

- 1- من خلال تحضير ثنائي هايدرو بردين يمكن اجراء تحويلات على مركبات الديهايدات وامينات الحلقية او اروماتية
- 2- ان المركبات المحضرة ليس فعالية بيولوجية ضد البكتريا *S.aureus, E.coli*
- 3- أظهرت بعض المركبات فعالية بيولوجية ضد خلايا السرطان الثدي
- 4- يمكن تحضير بعض مشتقات اخرى ثنائي هايدرو بردين من مركبات البيرازول من هايدرازيد

التوصيات

- 1- نوصي بتحضيرات مركبات أخرى مثل البيرازول من هايدرازيد والترايزول من مركبات الهايدروزونات
- 2- نوصي بدراسة فعالية هذه مركبات ضد الأورام وضد الفيروسات
- 3- نطبق هذا الصنف من لمشتقات ثنائي هايدرو بردين على خلايا لسرطانية نوع أخرى وملاحظة فعاليتها البيولوجية



المصادر

References

- [1] A. . R.M, “Introduction to the chemistry of Hetrocyclic compounds’ .,” *John Wiley Sons Inc., New York*, 2010.
- [2] L. S. J. Ph.D., “Introduction to the chemistry of Hetrocyclic compounds’ .,” *Thesis, Al-Mustansiriya Univ.*, 2019.
- [3] S. E;, “Advance in Heterocyclic chemistry,” *Acad. Press. New York*, vol. Vol. 2, p. P. 83, 2010.
- [4] S. R. and L. H. Etiene. Y., “The chemistry of Heterocyclic compounds,” *Interscience, New York*, vol. Vol. 19, p. Part 11, 2013.
- [5] Moawad.E.B;, “Chemistry department,” *Al-Mansoura Univ., J. Islam. Acad. Sci.*, pp. 237–240, 2010.
- [6] K. and J. J. Albert Lévai, Akatalin. E, “Introduction to the chemistry of Hetrocyclic compounds’ .,” *M.K; Ark.*, pp. 26–39, 2018.
- [7] R. Gómez-Pliego, J. Gómez-Zamudio, B. Velasco-Bejarano, M. Ibarra-Barajas, and R. Villalobos-Molina, “Effect of bis-1,4-dihydropyridine in the kidney of diabetic rats,” *J. Pharmacol. Sci.*, vol. 122, no. 3, pp. 184–192, 2013,
- [8] and V. K. L. M. Tarasenko, K. S. Neporada, “Stress-Protective Effect of Glutapyrone Belongingto a New Type of Amino Acid-Containing 1,4-Dihyropyridines on Periodontal Tissuesand Stomach in Rats with Different Resistance to Stress.,” *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2012.
- [9] D. J. Triggle, “Calcium channel antagonists: Clinical uses—Past, present and future. *Biochemical Pharmacology*,” vol. 74, pp. 1–9, 2007.
- [10] W. Bossert. F, Meyer .H, “4- Aryldihydropyridines, a new class of highly active calcium antagonists,” *nt. Ed. Engl.*, vol. 20, pp. 762–769, 2010.

- [11] F. Breitenbucher. J.G., "Solid-phase synthesis of 4-aryl-1,4-dihydropyridines via the Hantzsch three component condensation.," *Tetrahedron Lett*, vol. 41, pp. 4311–4315, 2010.
- [12] B. R. & Gekeler, "chemosensitiser in tumour therapy.," *new Compd. promise better Effic. , Drugs Fut*, vol. 20, pp. 499-509., 2013.
- [13] S. D. Bahekar Sushilkumar, "Synthesis and anti-inflammatory activity of 1, 4-dihydropyridines.," *Acta Pharm.*, vol. 52, pp. 281–287, 2009.
- [14] D. M. C. Wachter .G. A, "Antimycobacterial activity of substituted isosters of pyridines and pyrazine carboxylic acids," *med chem*, vol. 41, 2011.
- [15] S. . Sunkel. C.E, De casa Juana.M.F, "4- alkyl-1,4-dihydropyridines as specific PAF- acether antagonists," *J med chem.*, vol. 33, pp. 3205-3210., 2014.
- [16] 4-Dihyropyridines on Periodontal Tissuesand Stomach in Rats with Different Resistance to Stress. ype of Amino Acid-Containing 1, "ype of Amino Acid-Containing 1,4-Dihyropyridines on Periodontal Tissuesand Stomach in Rats with Different Resistance to Stress.," *Bull. Exp. Biol. Med.*, vol. 133, pp. 426-428., 2010.
- [17] S. A. S. and M. S. S. V. M. Markhele, "An Efficient One-Pot Synthesis of Polyhydroquinolines at RoomTemperature Using MCM-41 catalyst under solvent-free," *Brain Res*, vol. 51, pp. 1592–1600, 2014.
- [18] J. Y. Zhang and X. Q. Zhu, "Comparison between 1,2-Dihydropyridine and 1,4-Dihydropyridine on Hydride-Donating Ability and Activity," *Molecules*, vol. 27, no. 17, 2022.
- [19] A. B. G.S. Nyanhongo, T. Kudanga, E. Nugroho Prasetyo, G.M. Guebitz, "A rapid and green method for expedient multicomponent synthesis of N-

- substituted decahydroacridine-1,8-diones as potential antimicrobial agents,” *Eng. Biotechnol.*, vol. 47, p. 125, 2018.
- [20] “One-Pot, Facile, Highly Efficient, and Green Synthesis of Acridinedione Derivatives Using Vitamin B₁,” *Receiv. 06 Apr*, pp. 2823–2831, 2015.
- [21] M. Kaya, Y. Yıldırım, and G. Y. Çelik, “Synthesis, Characterization, and In Vitro Antimicrobial and Antifungal Activity of Novel Acridines,” *Pharm. Chem. J.*, vol. 48, no. 11, pp. 722–726, 2015,
- [22] S. V. Bhuvana and M. P. Patel, “A three component one-pot synthesis and biological studies of some new octahydroacridine-1,8-dione derivatives containing tetrazolo[1,5-a]quinoline moiety,” *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.*, vol. 51, no. 9, pp. 1388–1395, 2012.
- [23] A. Davoodnia, A. Khojastehnezhad, and N. Tavakoli-Hoseini, “Carbon-based solid acid as an efficient and reusable catalyst for the synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridines under solvent-free conditions,” *Bull. Korean Chem. Soc.*, vol. 32, no. 7, pp. 2243–2248, 2011,
- [24] S. M. Vahdat and M. Akbari, “An efficient one-pot synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridines by Ionic liquid with multi-SO₃H groups under ambient temperature in water,” *Orient. J. Chem.*, vol. 27, no. 4, pp. 1573–1580, 2011.
- [25] D. B. Mazaahir Kidwai, “Ceric ammonium nitrate (CAN) catalyzed synthesis of N-substituted decahydroacridine-1,8-diones in PEG,” *Green Chem. Res. Lab. Dep. Chem. Univ. Delhi, Delhi 110 007, India*, vol. 51, no. 20, pp. 2700–2703, 2010.
- [26] A. Rajendran, A. Selvam, C. Karthikeyan, and S. Ramu, “An ionic liquid catalysed facile green synthesis of phenyl polyhydro-1, 8-acridine diones,” *Int J Cur Tr Res*, vol. 1, pp. 24–30, 2012.

- [27] E. Rajanarendar, M. N. Reddy, and F. P. Shaik, "An efficient one-pot three component synthesis of new isoxazolyl polyhydroacridine-1,8-diones in an ionic liquid medium," *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.*, vol. 50, no. 2, pp. 245–252, 2011.
- [28] D. Patil *et al.*, "Novel Brønsted acidic ionic liquid ([CMIM][CF₃COO]) prompted multicomponent hantzsch reaction for the eco-friendly synthesis of acridinediones: An efficient and recyclable catalyst," *Catal. Letters*, vol. 144, no. 5, pp. 949–958, 2014,
- [29] G. D. Shirole, S. Bhalekar, and S. N. Shelke, "N-butylpyridinium heptachlorodialuminate: A convenient catalyst for the synthesis of acridine 1,8-diones derivatives by microwave assisted hantzsch reaction," *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.*, vol. 57B, no. 11, pp. 1430–1435, 2018.
- [30] H. Alinezhad, M. Tajbakhsh, M. Norouzi, S. Baghery, and J. Rakhtshah, "Green and expeditious synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridine derivatives catalysed by protic pyridinium ionic liquid," *J. Chem. Sci.*, vol. 125, no. 6, pp. 1517–1522, 2013,
- [31] ...Cheng-Wei Lü Show authors Shi-Jun Yü, Si Wu, "Green and efficient synthesis of acridine-1,8-diones and hexahydroquinolines via a KH₂PO₄ catalyzed Hantzsch-type reaction in aqueous ethanol," vol. 43, pp. 3121–3130, 2017.
- [32] Q. H. To, Y. R. Lee, and S. H. Kim, "Efficient one-pot synthesis of acridinediones by indium(III) triflate-catalyzed reactions of β -enaminones, aldehydes, and cyclic 1,3-dicarbonyls," *Bull. Korean Chem. Soc.*, vol. 33, no. 4, pp. 1170–1176, 2012,.
- [33] C. D. and L. L. Anlian Zhu*a, Ruixia Liub, "Betainium-based ionic liquids catalyzed multicomponent Hantzsch reactions for the efficient synthesis of

- acridinediones†,” *aSchool Chem. Chem. Eng. Collab. Innov. Cent. Henan Prov. Green Manuf. Fine Chem. Key Lab. Green Chem. Media React. Minist. Educ. Henan Norm. Univ. Xinxiang*, 2017.
- [34] M. Dabiri, M. Baghbanzadeh, and E. Arzroomchilar, “1-Methylimidazolium trifluoroacetate ([Hmim]TFA): An efficient reusable acidic ionic liquid for the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and 1,8-dioxo-decahydroacridines,” *Catal. Commun.*, vol. 9, no. 5, pp. 939–942, 2016,.
- [35] Rucins Martins, “DESIGN OF PHARMACOPHORIC GROUP CONTAINING 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES AND DETERMINATION OF Doctoral thesis,” 2017.
- [36] V. Goel, A. Bajwan, S. Chauhan, and S. Goel, “An Efficient and Versatile Method for Synthesis of 1,4-Dihydropyridines at Mild Reaction Conditions VIJENDER GOEL, ANJU BAJWAN, SONU CHAUHAN and SHARDA GOEL* Department of Chemistry, Maharshi Dayanand University, Rohtak-124001, Haryana, India,” *Chem. Sci. Trans.*, vol. 7, no. 2, pp. 343–347, 2018,.
- [37] C. Ecjhaio, F. Moeinpour, and A. Khojastehnezhad, “An Efficient One-Pot Synthesis of Silica-Supported Polyphosphoric Acid,” vol. 9, no. 2, pp. 504–509, 2012.
- [38] M. Mujahid Alam, A. T. Mubarak, M. A. Assiri, S. Merajuddin Ahmed, and A. M. Fouda, “A facile and efficient synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridines derivatives catalyzed by cobalt-alanine metal complex under aqueous ethanol media,” *BMC Chem.*, vol. 13, no. 3, pp. 1–10, 2019,.

- [39] P. A. Datar and P. B. Auti, "Design and synthesis of novel 4-substituted 1,4-dihydropyridine derivatives as hypotensive agents," *J. Saudi Chem. Soc.*, vol. 20, no. 5, pp. 510–516, 2016,.
- [40] S. Khedkar and P. Auti, "1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules," *Mini-Reviews Med. Chem.*, vol. 14, no. 3, pp. 282–290, 2014,.
- [41] J. Almáši, M., Vilková, M. & Bednarčík, "Synthesis, characterization and spectral properties of novel azo-azomethine-tetracarboxylic Schiff base ligand and its Co (II), Ni (II), Cu (II) and Pd (II) complexes.," *Inorganica Chim.*, vol. 515, p. 120064, 2021.
- [42] S. A. et al Dalia, "A short review on chemistry of schiff base metal complexes and their catalytic application," no. Stud. 6, pp. 2859–2866, 2018.
- [43] A. K. Patil, M. K., Masand, V. H. & Maldhure, "Schiff base metal complexes precursor for metal oxide nanomaterials," *a Rev. Curr. Nanosci.*, no. 17, pp. 634–645, 2021.
- [44] M. F. Paul, T. & Hossen, "Schiff base metal complexes: Synthesis, characterization, thermal analysis and antibacterial activity.," *Asian J. Res.*, no. Chem. 13, pp. 265–274, 2020.
- [45] K. Mohammed Khan *et al.*, "Synthesis of Benzophenonehydrazone Schiff Bases and their In Vitro Antiglycating Activities," *Med. Chem. (Los Angeles)*, vol. 9, no. 4, pp. 588–595, 2013,.
- [46] J. Jasil, I. Ikhtiarudin, Y. Nurulita, and Nurisma, "Microwave-assisted synthesis and antioxidant activity of an imine, (E)-1-(3-bromobenzylidene)-2-phenylhydrazine," *AIP Conf. Proc.*, vol. 2242, 2020,.

- [47] F. Rahim *et al.*, "Isatin based Schiff bases as inhibitors of α -glucosidase: Synthesis, characterization, in vitro evaluation and molecular docking studies," *Bioorg. Chem.*, vol. 60, pp. 42–48, 2015,.
- [48] M. Alagesan, N. S. P. Bhuvanesh, and N. Dharmaraj, "Potentially cytotoxic new copper(ii) hydrazone complexes: Synthesis, crystal structure and biological properties," *Dalt. Trans.*, vol. 42, no. 19, pp. 7210–7223, 2013,
- [49] A. T. Odularu, "Manganese Schiff Base Complexes, Crystallographic Studies, Anticancer Activities, and Molecular Docking," *J. Chem.*, vol. 2022, 2022,.
- [50] S. R. Gupta, P. Mourya, M. M. Singh, and V. P. Singh, "Synthesis, structural, electrochemical and corrosion inhibition properties of two new ferrocene Schiff bases derived from hydrazides," *J. Organomet. Chem.*, vol. 767, pp. 136–143, 2014,.
- [51] H. Ju, F. Zhu, H. Xing, Z. L. Wu, and F. Huang, "Ultrastiff Hydrogels Prepared by Schiff's Base Reaction of Bis(p-Formylphenyl) Sebacate and Pillar[5]arene Appended with Multiple Hydrazides," *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 38, no. 20, pp. 1–6, 2017,.
- [52] C. B. Solomons, T. W. G.; Fryhle, "Organic Chemistry," *Wiley Sons New York*, 2016.
- [53] V. V. Mezheritskii, "In Advances in Heterocyclic Chemistry," *Vol. 95*;, vol. Vol. 95; , 2018.
- [54] E. . W.-V. W. Kramer, W.; Schirmer, U., "In Modern Crop Protection Compounds," 2015.
- [55] B. R. Vaddula, R. S. Varma, and J. Leazer, "Mixing with microwaves: Solvent-free and catalyst-free synthesis of pyrazoles and diazepines,"

- Tetrahedron Lett.*, vol. 54, no. 12, pp. 1538–1541, 2013,.
- [56] B. W. ↑ Hailei Zhang, Qian Wei, Guodong Zhu, Jingping Qu, “A facile and expeditious approach to substituted 1H-pyrazoles catalyzed by iodine,” *State Key Lab. Fine Chem. Sch. Pharm. Sci. Technol. Dalian Univ. Technol. 2 Linggong Road, D*, 2019.
- [57] K. Ajay Kumar and M. Govindaraju, “Pyrazolines: Versatile molecules of synthetic and pharmaceutical applications-a review,” *Int. J. ChemTech Res.*, vol. 8, no. 1, pp. 313–322, 2015.
- [58] X. Chen, J. She, Z. C. Shang, J. Wu, and P. Zhang, “Room-enaminones, and β -enamino esters using silica-supported sulfuric acid as a reusable catalyst under solvent-free conditiontemperature synthesis of pyrazoles, diazepines, β -,” *Synth. Commun.*, vol. 39, no. 6, pp. 947–957, 2019,.
- [59] O. A. Attanasi, P. Filippone, F. R. Perrulli, and S. Santeusanio, “The State of the Art of Pyrazole Derivatives as Monoamine Oxidase Inhibitors and Antidepressant/Anticonvulsant Agents,” *Tetrahedron*, vol. 57, no. 7, pp. 1387–1394, 2014,.
- [60] H. S. Chandak, N. P. Lad, and D. S. Dange, “Greener and facile aqueous synthesis of pyrazoles using Amberlyst-70 as a recyclable catalyst,” *Green Chem. Lett. Rev.*, vol. 5, no. 2, pp. 135–138, 2012,.
- [61] R. Sarma, M. M. Sarmah, K. C. Lekhok, and D. Prajapati, “Organic reactions in water: An efficient synthesis of pyranocoumarin derivatives,” *Synlett*, no. 19, pp. 2847–2852, 2010,.
- [62] F. Soliz et al., “Covariance structure analysis of health-related indicators for elderly people living at home with a focus on subjective sense of healthTitle,” *Rev. Química*, vol. 9, no. 1, pp. 1–14, 2022 .

- [63] Z.-X. W. and A. Affiliations, “Solventless syntheses of pyrazole derivatives†,” *Dep. Chem. Univ. Sci. Technol. China, Hefei, Anhui 230026, P. R. China*, 2020.
- [64] A. V. Chate, B. A. Shaikh, G. M. Bondle, and S. M. Sangle, “Efficient atom-economic one-pot multicomponent synthesis of benzylpyrazolyl coumarins and novel pyrano[2,3-c]pyrazoles catalysed by 2-aminoethanesulfonic acid (taurine) as a bio-organic catalyst,” *Synth. Commun.*, vol. 49, no. 17, pp. 2244–2257, 2019,.
- [65] K. Venkatesan, S. S. Pujari, and K. V. Srinivasan, “Proline-catalyzed simple and efficient synthesis of 1,8-dioxo- decahydroacridines in aqueous ethanol medium,” *Synth. Commun.*, vol. 39, no. 2, pp. 228–241, 2019,
- [66] J. Banothu, R. Bavantula, and P. A. Crooks, “Poly(4-Vinylpyridinium)hydrogen sulfate catalyzed an efficient and ecofriendly protocol for the one-pot multicomponent synthesis of 1,8-acridinediones in aqueous medium,” *J. Chem.*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/850254.
- [67] Jasril, E. Juwiyatri, S. N. Fauza, and N. Afriana, “Synthesis, in vitro antioxidant activity, and toxicity evaluation of hydrazone derivatives naphthalene-1-ylmethylene hydrazine,” *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 2049, no. 1, pp. 1–7, 2021,.
- [68] N. Queiroz, “Supporting Information Supporting Information,” *Aldenderfer, Mark S., Craig, Nathan M., Speak. Robert Jeff, Popelka-Filcoff, Rachel S.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–5, 2011.
- [69] A. Manuscript *et al.*, “Supporting Information Supporting Information,” 2021.
- [70] N. B. For, C. By, and N. Bengal, “GREEN TECHNIQUES FOR ORGANIC SYNTHESIS Dedicated to My Parents,” 2020.

- [71] Y. Tobimatsu, T. Takano, H. Kamitakahara, and F. Nakatsubo, "Reactivity of syringyl quinone methide intermediates in dehydrogenative polymerization. Part 2: PH effect in horseradish peroxidase-catalyzed polymerization of sinapyl alcohol," *Holzforschung*, vol. 64, no. 2, pp. 183–192, 2020,.
- [72] X. S. Wang *et al.*, "A clean procedure for synthesis of benzo[c]acridine derivatives: Reaction of N-arylidene-naphthalen-1-amine with 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexadione in aqueous medium," *Arkivoc*, vol. 2006, no. 2, pp. 117–123, 2016,.
- [73] R. Ghorbani-vaghei and S. M. Malaekhepoor, "Archive of SID One-Pot Facile Synthesis of Acridine Derivatives under Solvent-Free Condition Archive of SID," vol. 7, no. 4, pp. 957–964, 2018.
- [74] A. H. Al Hamzi, A. Amine, F. Guenoun, N. Moukrad, F. Rhazi Filali, and A. Chebaibi, "Synthesis and antibacterial studies of a series of 9-aminoacridine derivatives," *Phys. Chem. News*, vol. 70, no. October, pp. 78–83, 2019.
- [75] B. Sadeghi, A. Namakkoubi, and A. Hassanabadi, "BF₃.SiO₂ nanoparticles: A solid phase acidic catalyst for efficient one-pot Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridines," *J. Chem. Res.*, vol. 37, no. 1, pp. 11–13, 2023,.
- [76] A. P. Marjani, J. Khalafy, and S. Mahmoodi, "General Papers ARKIVOC 2016 (iii) 262-270," vol. 2016, no. iii, pp. 262–270, 2016.
- [77] F. Paquin, J. Rivnay, A. Salleo, N. Stingelin, and C. Silva, "Multi-phase semicrystalline microstructures drive exciton dissociation in neat plastic semiconductors," *J. Mater. Chem. C*, vol. 3, pp. 10715–10722, 2020,.
- [78] Y. Wang, S. Zhu, and L. H. Zou, "Recent Advances in Direct Functionalization of Quinones," *European J. Org. Chem.*, vol. 2019, no. 12,

- pp. 2179–2201, 2019,.
- [79] J. D. Akbari, S. D. Tala, M. F. Dhaduk, and H. S. Joshi, “Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of some new Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature,” *Arkivoc*, vol. 2008, no. 12, pp. 126–135, 2018,.
- [80] T. S. Bade *et al.*, “Green and expeditious synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridine derivatives catalysed by protic pyridinium ionic liquid,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1138, pp. 136–148, 2017,.
- [81] R. B. Miller and B. F. Smith, “A General Synthesis of α -Substituted Acrylonitriles,” *Synth. Commun.*, vol. 3, no. 6, pp. 413–417, 2022,.
- [82] V. Nadaraj, S. Kalaivani, and S. T. Selvi, “One-pot multicomponent synthesis of some novel acridines,” *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.*, vol. 46, no. 10, pp. 1703–1706, 2017.
- [83] A. Nakhaei, A. Davoodnia, S. Yadegarian, and N. Tavakoli-hoseini, “Metal oxide nanoparticles as reusable heterogeneous catalysts in the synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives via solvent-free Hantzsch reaction : A comparative study,” vol. 8, no. January, pp. 1919–1927, 2016.
- [84] S. Ulloora, R. Shabaraya, R. Ranganathan, and A. V. Adhikari, “Synthesis, anticonvulsant and anti-inflammatory studies of new 1,4-dihydropyridin-4-yl-phenoxyacetohydrazones,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 70, pp. 341–349, 2013,.
- [85] K. Prabakaran, E. Yamuna, and K. J. R. Prasad, “Synthesis and antimicrobial activities of nitro substituted indolo[3,2-c]acridines,” *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.*, vol. 50, no. 7, pp. 906–909, 2011.
- [86] B. Mohammadi, S. M. Hosseini Jamkarani, T. A. Kamali, M. Nasrollahzadeh, and A. Mohajeri, “Sulfonic acid-functionalized silica: A

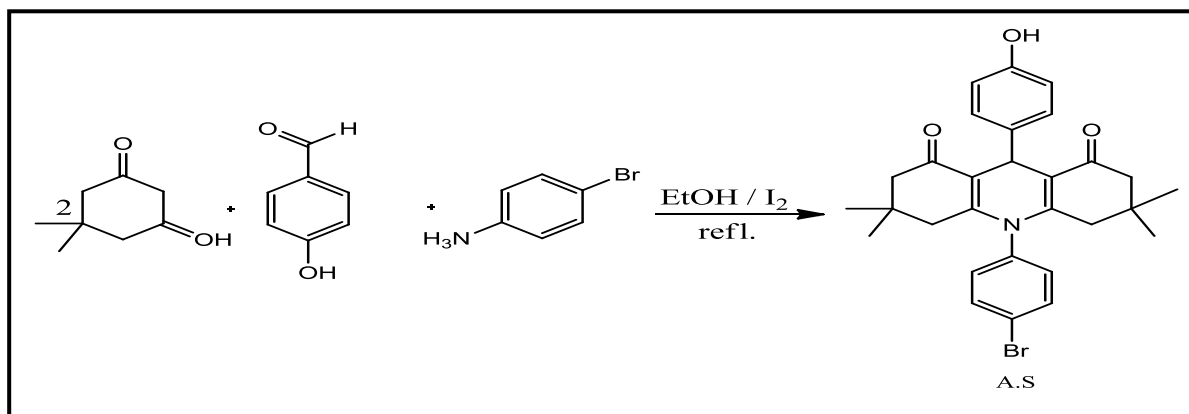
- remarkably efficient heterogeneous reusable catalyst for the one-pot synthesis of 1, 4-dihydropyridines,” *Turkish J. Chem.*, vol. 34, no. 4, pp. 613–619, 2010,.
- [87] Y. Tobimatsu, T. Takano, H. Kamitakahara, and F. Nakatsubo, “Azide ion as a quinone methide scavenger in the horseradish peroxidase-catalyzed polymerization of sinapyl alcohol,” *J. Wood Sci.*, vol. 54, no. 1, pp. 87–89, 2018,.
- [88] R. Mancuso *et al.*, “Electronic Supplementary Material (ESI) for Organic & Biomolecular Chemistry . This journal is © The Royal Society of Chemistry 2017 Divergent syntheses of iodinated isobenzofuranones and isochromenones by iodolactonization of 2-alkynylbenzoic acids in ,” 2017.
- [89] O. Halide and S. Eq, “Electronic Supplementary Material (ESI) for RSC Advances . This journal is © The Royal Society of Chemistry 2017 Supplementary material :,” vol. 250022, no. 111, pp. 1–9, 2017.
- [90] K. S. Al-rashdi *et al.*, “Electronic Supplementary Material (ESI) for RSC Advances . This journal is © The Royal Society of Chemistry 2022 (Supporting Information) Tuning Anticancer Properties of Pt (II) Complexes via Structurally Flexible N - (2- Picolyamine) salicylimin,” vol. 2022, no. Ii, 2022.
- [91] E. M. Adler, “RANKLed about breast cancer,” *Sci. Signal.*, vol. 3, no. 147, 2020,.
- [92] C. Spurgeon and S. P. Spreng, “Messages of Hope and Faith,” 2020.
- [93] J. Cooper, “Cell line profile A549,” *Eur. Collect. Authenticated Cell Cult.*, vol. 7, no. 86012803, pp. 1–2, 2012.
- [94] S. K. Parida, S. K. Hota, R. Kumar, and S. Murarka, “Late-Stage Alkylation

of Heterocycles Using N-(Acyloxy)phthalimides,” *Chem. - An Asian J.*, vol. 16, no. 8, pp. 879–889, 2021,.

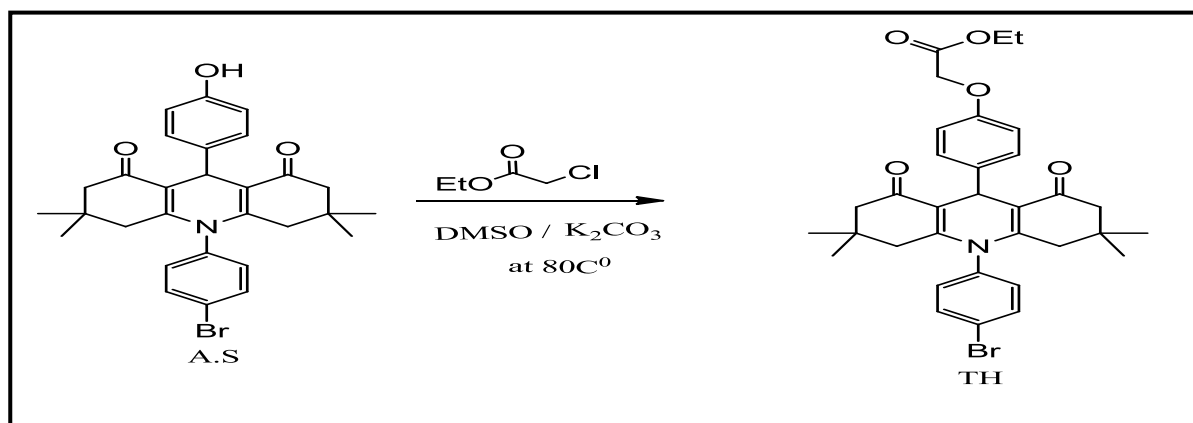
Abstract

It involved preparing some pyrazole compounds derived from dihydropyridine in five steps.

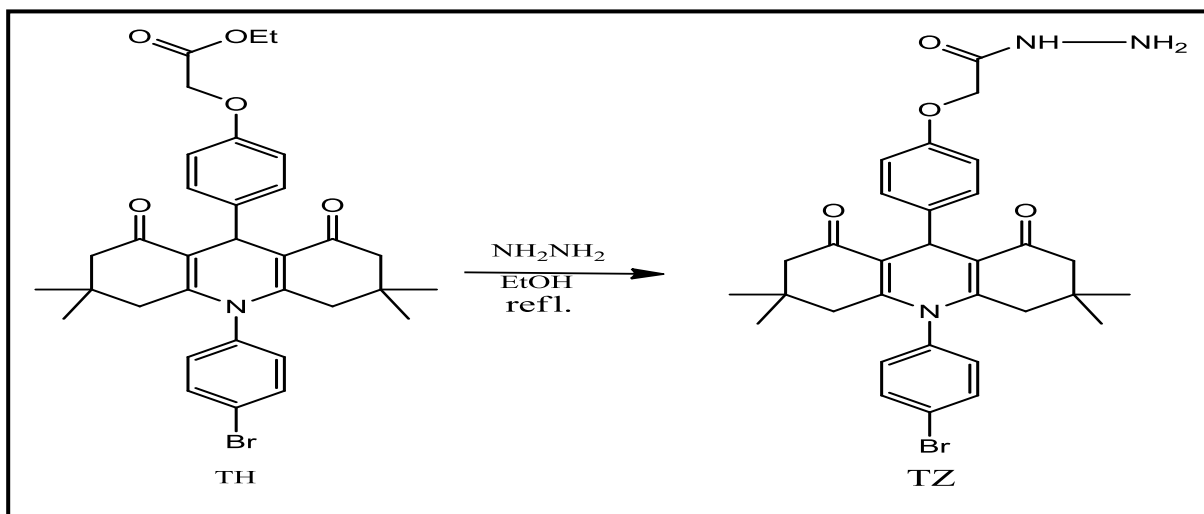
The first step: Dihydropyridine (AS) was prepared from the reaction of para-hydroxybenzaldehyde with two moles of dimidone and para-bromoaniline in ethanol as a solvent in one step as in the equation.



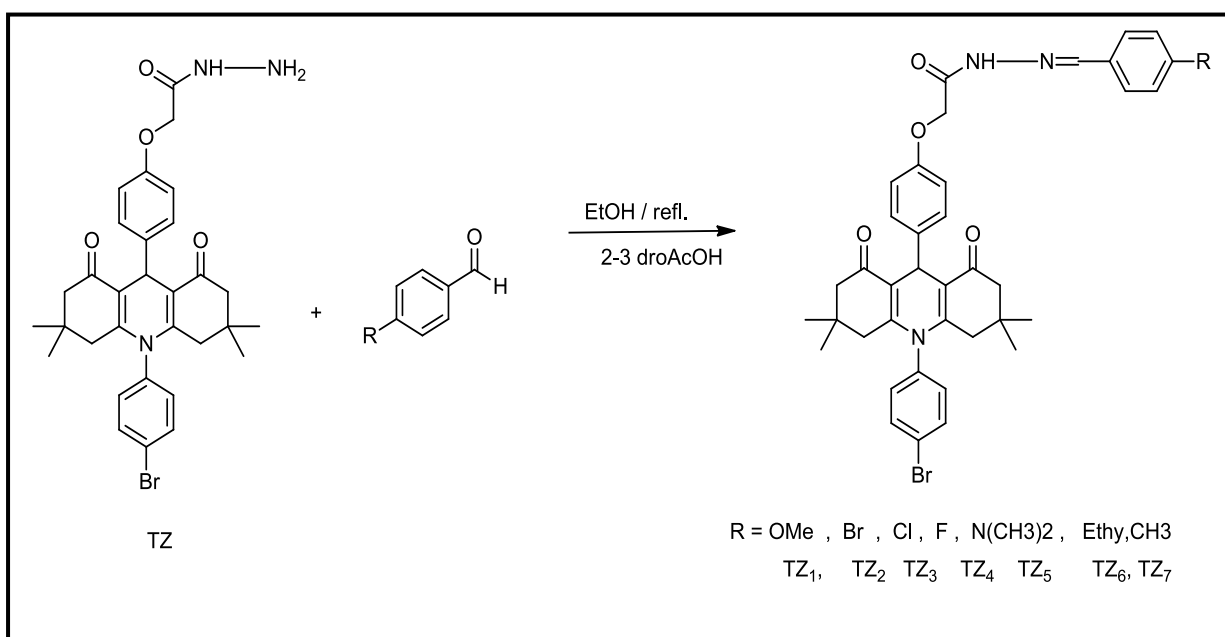
The second step: The compound (T.h) was prepared from the reaction of the compound (A.S) with chloroethyl acetate in the presence of potassium carbonate in DMSO as a solvent as in the equation¹



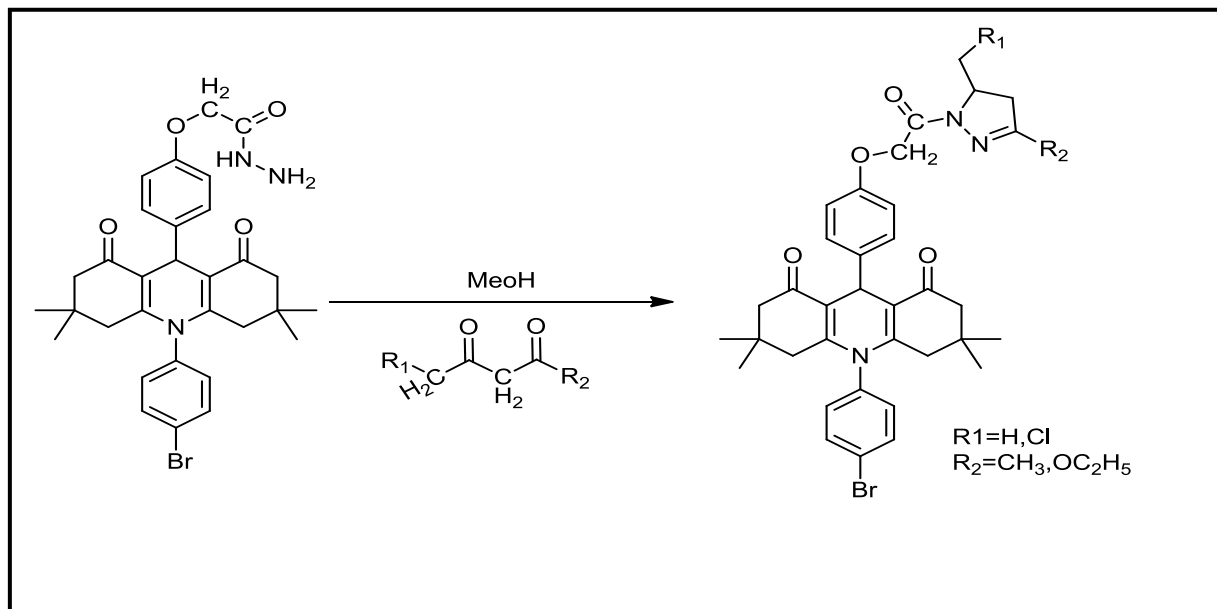
The third step: T.Z (DHPs-hydrazide) was prepared from the reaction of hydrazine with the compound ((T.h) in the presence of ethanol as a solvent as in the equation.



The fourth step: The hydrozonal compounds (T.Z₁-T.Z₇) were prepared from the reaction of the compound (T.Z.) with a number of aromatic aldehydes by adding two drops of glacial acetic acid as a catalyst in the presence of ethanol as a solvent, as in the equation.



The fifth step: Pyrazole compounds (T.Z₈-T.Z₁₀) were prepared by reacting the compound (T.Z.) with ethyl acetoacetone, acetylacetone, or chloroacetyl acetone, in the presence of methanol as a solvent.



The prepared compounds were identified by spectroscopic methods such as FT-IR infrared technique, hydrogen and carbon magnetic resonance technique (¹H-NMR, ¹³C-NMR and DEPT-135), in addition to mass spectra.

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Misan
College of Science
Department of Chemistry



Synthesis and Chareteriart of New Compounds (1,4-dihydropyridine) Containing Chemical Bases and Studying Their Biological Effectiveness

Thesis Submitted to

the College of Science / University of Misan as Partial Fulfillment
5of the Requirements for the Master Degree of Science in Chemistry

By

Tamara Hussein Abdel Reda

B.Sc. Chemistry / Misan University (2017)

Supervisors

Asst. Prof. Dr.

Tahseen Saddam Findi

2023

1445