



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ميسان

كلية العلوم

قسم الكيمياء

تحضير ودراسة الفعالية البيولوجية لبعض مشتقات الأوكسادايازول
والبايرازول المعوضة على حلقة ١,٤- ثنائي هيدروبيريدين الجديدة

الرسالة

مقدمة الى جامعة ميسان كلية العلوم

لاستيفاء متطلبات الحصول على درجة الماجستير في علوم

الكيمياء

من قبل الطالبة

اديبية سعد الدين علي

بإشراف

أ.م. د. تحسين صدام فندي

2023م

1445هـ

توصية الاستاذ المشرف

انا المشرف على الطالبة اديبة سعد الدين علي ،اشهد ان الأطروحة (تحضير ودراسة الفعالية البيولوجية لبعض مركبات الأوكسادايازول والبايرازول المعوضة على حلقة ٤,١-ثنائي هيدروبريدين) تم كتابتها تحت اشرافي استيفاء لمتطلبات درجة الماجستير في العلوم في الكيمياء.

التوقيع

أ.م. د. تحسين صدام فندي

كلية العلوم /جامعة ميسان

التاريخ : / / 2023

توصية رئيس قسم الكيمياء

بناء على توصية المشرف تحال هذه الرسالة الى لجنة الفحص للموافقة عليها .

التوقيع

أ.م. د. اسامة علي محسن

رئيس قسم الكيمياء

كلية العلوم /جامعة ميسان

التاريخ : / / 2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
(قَالَ لَا تَخَافُ إِنِّي مَعَكُمْ أَسْمَعُ وَأَرَى)

سورة طه- اية ٤٦

الإهداء...

الى....

من شرفني بحمل اسمه معلمي الاول وقدوتي في الحياة (ابي) رحمه الله
تعالى.

الشفاه التي اكثرت لنا الدعاء كلما نطقت (امي) اطال الله في عمرها .
سندي في الحياة (اخوتي)

الباحثة :اديبه سعد الدين علي

شكر وتقدير

الحمد لله الذي هدانا وما كنا لنهتدي لولا ان هدانا الله ،والصلاة والسلام على الحبيب المصطفى صلوات الله وسلامه عليه وعلى اله اجمعين .

اتقدم بجزيل الشكر والامتنان والتقدير الى الاستاذ المشرف الدكتور تحسين صدام فندي لما قدمه لي من توجيه وارشاد وتشجيع طوال فترة البحث .

واتقدم بالشكر الى رئيس وموظفو قسم الكيمياء كلية العلوم جامعة ميسان .

وشكر خاص الى الدكتور كريم سالم والدكتور اسامه علي والدكتور احمد مجيد ،والاستاذ احمد سلام لمساعدتهم في انجاز البحث .

وخالص شكري وامتناني لعائلتي لمساعدتهم وتشجيعهم لي في الدراسة.

الباحثة :اديبه سعد الدين علي

الصفحة	الموضوع
III	المحتويات
VII	قائمة الأشكال
XI	قائمة الجداول
XII	المختصرات
XV	الخلاصة
الفصل الأول – المقدمة	
١	1.1. المركبات الحلقية غير المتجانسة
٢	1.2. مركبات الثنائي هايدروبريدين (DHPs) Dihydropyridines
٢	1.2.1. تحضير مركبات الثنائي هايدروبريدين
٧	1.2.2. الفعالية البيولوجية لمركبات الثنائي هايدروبريدين
٨	1.3. مركبات البيرازول Pyrazole Compounds
١٠	1.3.1. تحضير مركبات البيرازول
١٤	1.3.2. الفعالية البيولوجية لمركبات البيرازول
١٥	1.4. مركبات الأوكساديازول
١٦	1.4.1. تحضير مركبات الأوكساديازول
٢٠	1.4.2. الفعالية البيولوجية لمركبات الأوكساديازول
٢١	1.5. الهدف من العمل

الفصل الثاني – الجزء العملي	
٢٢	2. المواد الكيميائية والتقنيات
٢٢	2.1. المواد الكيميائية
٢٣	2.2. التقنيات
٢٣	2.2.1. درجة الانصهار Melting.point
٢٣	2.2.2. Thin Layer Chromatography
٢٣	2.2.3. Column Chromatography
٢٣	2.2.4. Fourier Transform Infrared Spectrophotometer
٢٣	2.2.5. Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer
٢٤	2.3. طرائق التحضير
٢٤	2.3.1. تحضير المركب (AT) Synthesis of compound
٢٤	2.3.2. تحضير المركب (AS) Synthesis of compound
٢٥	2.3.3. تحضير (Am) Synthesis of compound

٢٥	Synthesis of compounds (Am ₁ ,Am ₂) تحضير المركبين 2.3.3.1
٢٥	Synthesis of compound (Am ₃) تحضير المركب 2.3.3.2
٢٦	Synthesis of compound (DH) تحضير المركب 2.3.4
٢٦	Synthesis of compound (DA) تحضير المركب 2.3.5
٢٧	Synthesis of compound (DZ) تحضير المركب 2.3.6
٢٧	Synthesis of compounds (DZ ₁)(DZ ₂) تحضير المركبين 2.3.6.1
٢٨	Synthesis of compound (DZ ₃) تحضير المركب 2.3.6.2
٢٨	2.3.7. الفعالية البيولوجية لسرطان الثدي
الفصل الثالث – المناقشة والنتائج	
٣٣	3.1. تحضير المركب (AT) والميكانيكية المقترحة للتفاعل
٣٨	3.1.1. تحضير المركب (DH) والميكانيكية المقترحة للتفاعل
٤٣	3.1.2. تحضير المركب (AS,DA)
٥١	3.1.3. تحضير مركبات الهيدرازيد (Am,DZ)

٥٧	3.1.3.1. تحضير المركب Am_1, DZ_1 والميكانيكية المقترحة للتفاعل
٦٤	3.1.3.2. تحضير المركب Am_2, DZ_2 والميكانيكية المقترحة للتفاعل
٧٢	3.1.3.3. تحضير المركب Am_3, DZ_3 والميكانيكية المقترحة للتفاعل
٨٦	3.2. الفعالية البيولوجية
٩٤	3.3. الاستنتاجات
٩٥	3.4. التوصيات
٩٦	3.5. المصادر

قائمة الاشكال

الصفحة	الشكل
٣٤	3.1. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب AT
٣٥	3.2. طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب AT
٣٦	3.3. طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب TA
٣٧	3.4. طيف الكتلة للمركب AT
٣٩	3.5. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب DH
٤٠	3.6. طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب DH
٤١	3.7. طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب DH
٤١	3.8. طيف DEPT-135 للمركب DH
٤٢	3.9. طيف الكتلة للمركب DH
٤٤	3.10. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب AS
٤٤	3.11. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب DA
٤٥	3.12. طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب AS
٤٦	3.13. طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب DA
٤٧	3.14. طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب AS
٤٧	3.15. طيف DEPT-135 للمركب AS

٤٨	3.16. طيف ^{13}C -NMR للمركب DA
٤٨	3.17. طيف DEPT-135 للمركب DA
٤٩	3.18. طيف الكتلة للمركب AS
٥٠	3.19. طيف الكتلة للمركب DA
٥٢	3.20. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب Am
٥٢	3.21. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب DZ
٥٣	3.22. طيف ^1H -NMR للمركب Am
٥٤	3.23. طيف ^1H -NMR للمركب DZ
٥٥	3.24. طيف ^{13}C -NMR للمركب Am
٥٥	3.25. طيف DEPT-135 للمركب Am
٥٦	3.26. طيف ^{13}C -NMR للمركب DZ
٥٦	3.27. طيف DEPT-135 للمركب DZ
٥٨	3.28. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب Am ₁
٥٩	3.29. طيف ^1H -NMR للمركب Am ₁
٥٩	3.30. طيف ^1H -NMR للمركب DZ ₁

٦٠	3.31. طيف ^{13}C -NMR للمركب Am_1
٦١	3.32. طيف DEPT-135 للمركب Am_1
٦١	3.33. طيف ^{13}C -NMR للمركب DZ_1
٦٢	3.34. طيف DEPT-135 للمركب DZ_1
٦٢	3.35. طيف الكتلة للمركب Am_1
٦٣	3.36. طيف الكتلة للمركب DZ_1
٦٥	3.37. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب Am_2
٦٥	3.38. طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب DZ_2
٦٦	3.39. طيف ^1H -NMR للمركب Am_2
٦٧	3.40. طيف ^1H -NMR للمركب DZ_2
٦٨	3.41. طيف ^{13}C -NMR للمركب Am_2
٦٨	3.42. طيف DEPT-135 للمركب Am_2
٦٩	3.43. طيف ^{13}C -NMR للمركب DZ_2
٦٩	3.44. طيف DEPT-135 للمركب DZ_2

٧٠	3.45 طيف الكتلة للمركب Am ₂
٧١	3.46 طيف الكتلة للمركب Am ₂
٧٣	3.47 طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Am ₃
٧٣	3.48 طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب DZ ₃
٧٤	3.49 طيف ¹ H-NMR للمركب Am ₃
٧٥	3.50 طيف ¹ H-NMR للمركب DZ ₃
٧٦	3.51 طيف ¹³ C-NMR للمركب Am ₃
٧٦	3.52 طيف DEPT-135 للمركب Am ₃
٧٧	3.53 طيف ¹³ C-NMR للمركب DZ ₃
٧٧	3.54 طيف DEPT-135 للمركب DZ ₃
٧٨	3.55 طيف الكتلة للمركب Am ₃
٧٩	3.56 طيف الكتلة للمركب DZ ₃
٨٨	3.57 قيم IC ₅₀ للمركبات مقابل خط الخلايا MCF-7
٩٢	3.58 خط خلية MCF-7 تحت الفحص المجهرى للمركبات بتركيز 300µg/ml
٩٣	3.59 قيم IC ₅₀ للمركبات (AT,AS,Am ₁ ,Am ₂ ,Am ₃) مقابل خط الخلايا MCF-7
٩٣	3.60 قيم IC ₅₀ للمركبات (DH,DA,D ₁ ,DZ ₂ ,DZ ₃) مقابل خط الخلايا MCF-7

قائمة الجداول

الصفحة	الجدول
٢٢	2.1. المواد الكيميائية المستخدمة والشركات المجهزة
٣٠	2.2. بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة
٨٠	3.1. اهم الحزم الظاهرة في طيف الاشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة
٨١	3.2. الازاحة الكيميائية $^1\text{H-NMR}$ للمركبات المحضرة
٨٣	3.3. الازاحة الكيميائية $^{13}\text{C-NMR}$ للمركبات المحضرة Chemical shift ppm/DMSO-d ₆
٨	3.4. جدول اطياف الكتلة Mass spectra

قائمة الاختصارات

Symbol	Definition
DHPs	Dihydropyridines
CoNPS	Cobalt nanoparticles
(Msim)Cl	3-Methyl-1-sulfonic acid imidazolium chloride
DCE	Dichloroethane
PTSA	P-Toluene sulphonic acid
CAN	Ceric ammonium nitrate
WD	Wells-Dawson acid
CDI	Carbonyldiimidazole
THF	Tetrahydrofuran
CTA	N-Chloro-p-toluenesulfonamide
r.t	Room temperature
EtOH	Ethanol
MeOH	Methanol
DCM	Dichloromethane
DMF	N,N-Dimethylformamide
DMSO-	Dimethyl sulfoxide

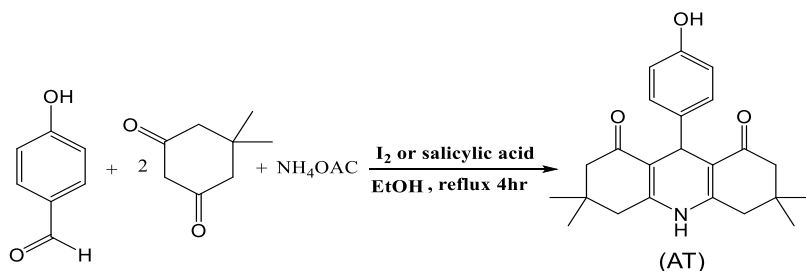
Uv	Ultraviolet
TLC	Thin layer chromatography
MW	Micro wave
M.P	Melting point
MHZ	Megahertz
FT-IR	Fortier Transformer-Infrared
¹ H-NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance
¹³ C-NMR	Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance
DEPT	Distribution Enhancement Polarization Transfer
δ	Chemical shift
ppm	Partper million
TMS	Tetramethylsilane
cm ⁻¹	Unit of wave number
min	Minute
J	Coupling constant
HZ	Hertz
s	Singlet

t	Triplet
d	Doublet
q	Quartet
dd	Doublet of doublet
m	Multiple
MCF-7	Michigan cancer foundation 7
PBS	Phosphate –buffered saline
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
IC50	Inhibitory concentration 50
MTT	3-(4,5-dimethylthylthiazol-2-yl)-2,5-di phenyl tetrazolium bromide
P.T	Proton Transfer

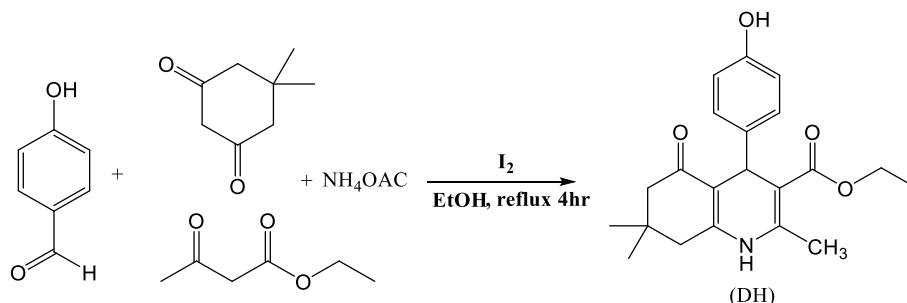
تضمنت الدراسة تحضير بعض مركبات البيرازول والأوكساديازول المشتقة من ثنائي هايدروبيريدين في اربع خطوات:

الخطوة الأولى:

تحضير ثنائي هايدروبيريدين (AT) من مفاعلة بارا هايدروكسي بنزلهيد مع مولين من الديميدون وخلات الامونيوم بوجود اليود او حامض السلسليك في الايثانول كمذيب بخطوة واحدة كما في المعادلة:

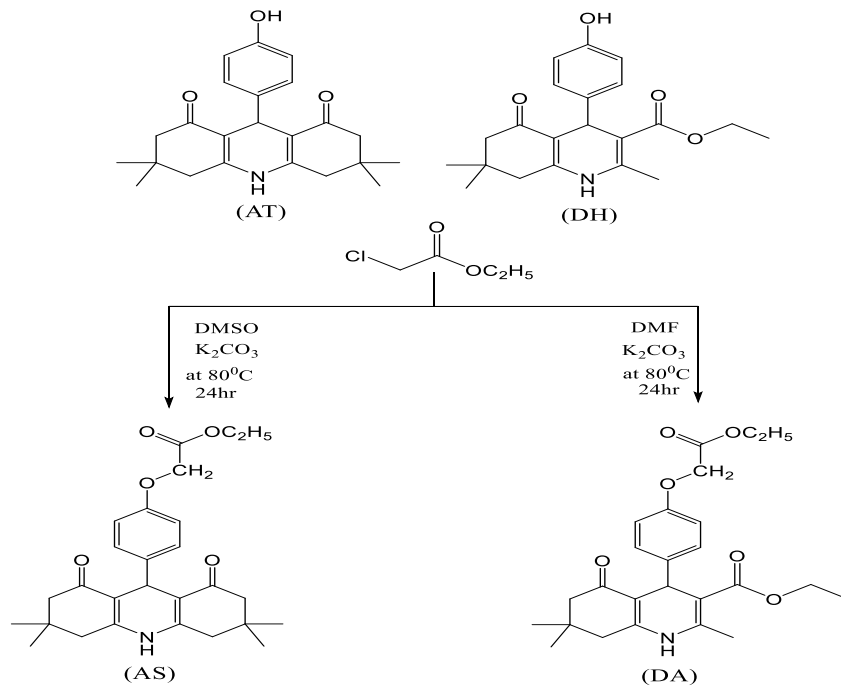


وبنفس الطريقة حضر المركب (DH) من مفاعلة بارا هايدروكسي بنزلهيد مع مول واحد من الديميدون وايثايل اسيتواسيتيت وخلات الامونيوم بوجود اليود في الايثانول كمذيب بخطوة واحدة كما في المعادلة:

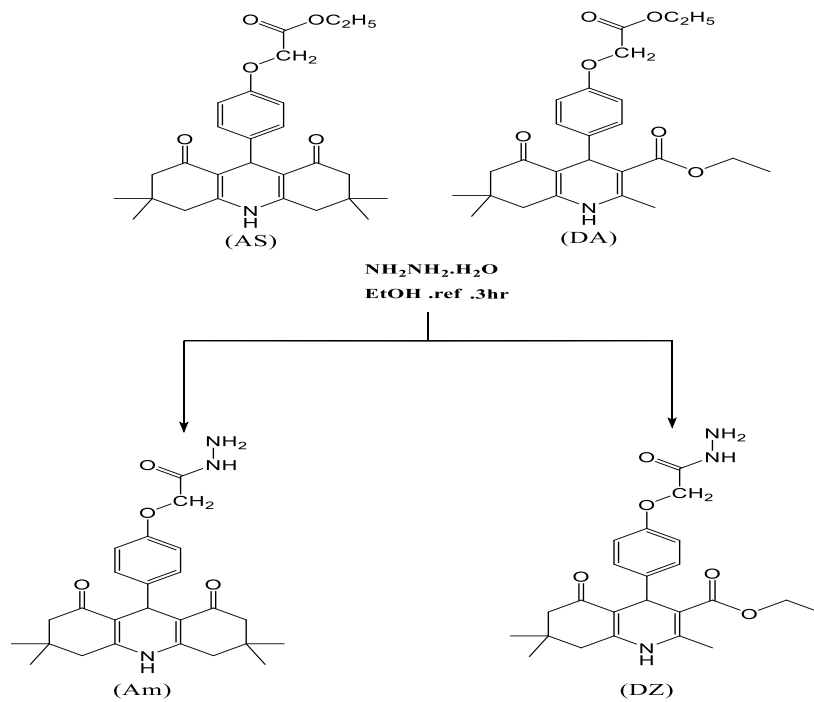


الخطوة الثانية:

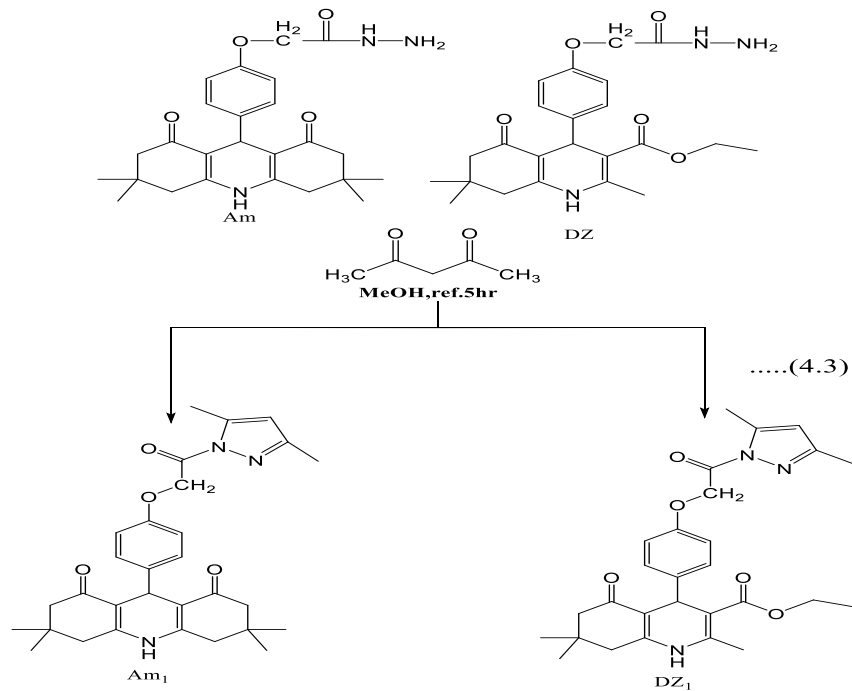
حضر المركبين (AS,DA) من تفاعل كلورو ايثايل اسيتيت مع المركب (AT,DH) بوجود كاربونات البوتاسيوم في DMSO او DMF كمذيب كما في المخطط ادناه:



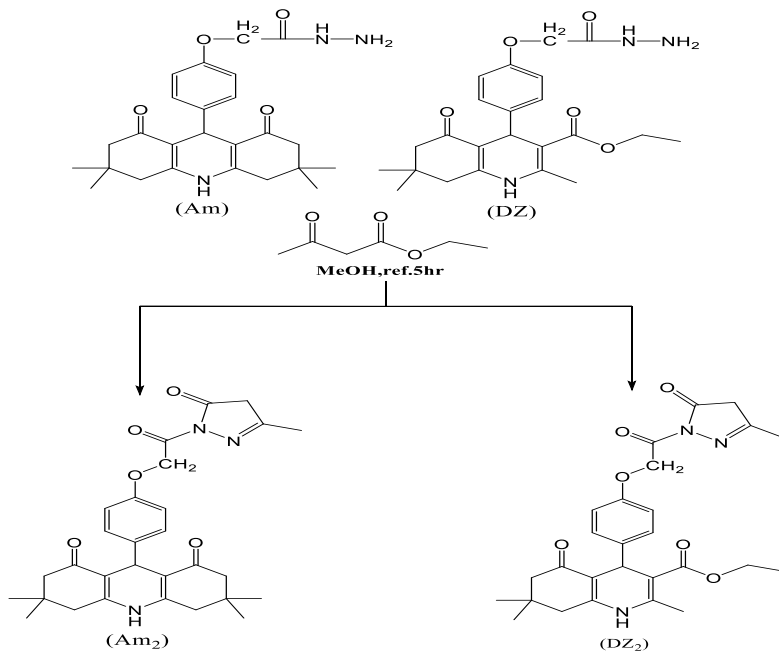
الخطوة الثالثة: تحضير (Am,DZ) hydrazone-DHPs من تفاعل الهيدرازين مع المركب (AS,DA) في الايثانول كما في المخطط :



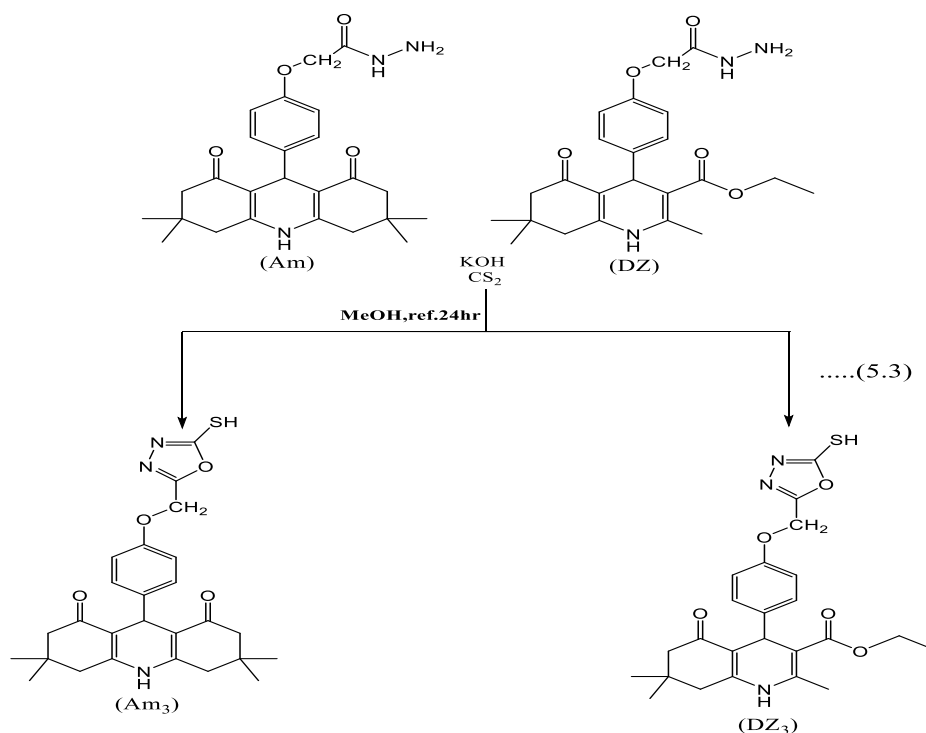
الخطوة الرابعة: تحضير (Am₁,DZ₁) DHPs-pyrazole من تفاعل اسيتايل اسيتون مع المركب (Am,DZ) في الميثانول كما في المخطط :



وبنفس الطريقة تم تحضير (Am₂,DZ₂) DHPs-pyrazole من تفاعل methylacetoacetat مع المركب (Am,DZ) في الميثانول كما في المخطط:



حضر المركبين (Am₃,DZ₃) 1,3,4-oxadiazole DHPs من تفاعل (CS₂) مع المركب (Am,DZ) وبوجود هيدروكسيد البوتاسيوم وباستخدام الميثانول كمذيب كما في المخطط .



شخصت المركبات المحضرة بالطرق الطيفية مثل تقنية الأشعة تحت الحمراء FTIR وتقنية الرنين المغناطيسي للهيدروجين والكربون وطيف الكتلة -¹H-NMR,C-NMR, DEPT. تم تقدير النشاط البيولوجي لهذه المركبات ، بما في ذلك النشاط المضاد للأورام تم تحديد هذه الأنشطة في المختبر باستخدام قياس السمية الخلوية (قياس قابلية الخلية (MIT) في خلايا MCF7 لاكتشاف النشاط المضاد للأورام ، في هذه الدراسة ، تم استخدام خط الخلايا لفحص النشاط المضاد للمركبات (AT,AS, ,Am₁,Am₂,Am₃,DH,DA,DZ₁,DZ₂,DZ₃) وكان المركب DA الأكثر فعالية في هذه المجموعة بقيمة IC₅₀ 45.30 μg/ml والمركب DZ₂ الأقل فعالية.

الْفَصْلُ الْوَلِيُّ
حَمْدُ اللَّهِ سُبْحَانَ اللَّهِ

الْمَقْرَأَةُ
حَمْدُ اللَّهِ سُبْحَانَ اللَّهِ

The Introduction

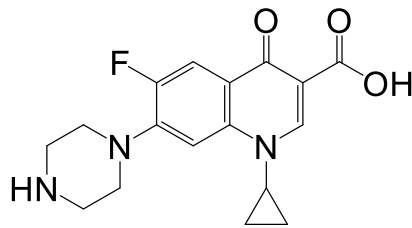
1.1. المركبات الحلقية غير المتجانسة Heterocyclic compounds

تعتبر المركبات الحلقية غير المتجانسة إحدى الفئات الحيوية للمركبات العضوية ، توجد في مجموعة متنوعة من الأدوية ، ومعظم الفيتامينات ، والعديد من المنتجات الطبيعية ، والجزيئات الحيوية ، والمركبات النشطة بيولوجياً^[1].

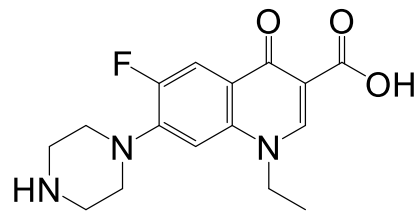
المركبات الحلقية غير المتجانسة هي المركبات العضوية الحلقية التي تحتوي على ذرة مغايرة واحدة على الأقل ، والذرات غير المتجانسة الأكثر شيوعاً هي النيتروجين والأكسجين والكبريت والفسفور^[2] ، هناك عدد كبير من المركبات الحلقية غير المتجانسة النشطة دوائياً ، يتم استخدام العديد منها سريريًا ، مثل ،كلوروكين ،ميبيريدين ،سلفاديازين^[3]، وتشكل أكثر من نصف جميع المركبات العضوية المعروفة ،ولديهم مجموعة واسعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية البيولوجية التي تمتد على نطاق واسع من التفاعلية^[4].

يمكن الاتفاق على أهمية المركبات الحلقية غير المتجانسة في النظم البيولوجية مثل الفيتامينات والإنزيمات والسيانوكوبالامين ،وهي عبارة عن أنزيمات مساعدة غير متجانسة تحتوي على المركبات النيتروجين والاحماض النووية (البيرينات والبيريميدين)، ATP والسيروتونين^[5] بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة هي الأكثر شيوعاً للخلايا الحية والعمليات الكيميائية الحيوية^[6].

تعتبر البريميدينات من أهم المركبات التي تظهر أنشطة دوائية ملحوظة، وهي مكونات أساسية لجميع الخلايا وبالتالي لجميع المواد الحية البيولوجية^[7]، وتحتوي أكثر من ٩٠٪ من الأدوية الجديدة على جزء حلقي غير متجانس واحد على الأقل^[8] مثل سيبروفلوكساسين^[9]، نورفلوكساسين^[10].



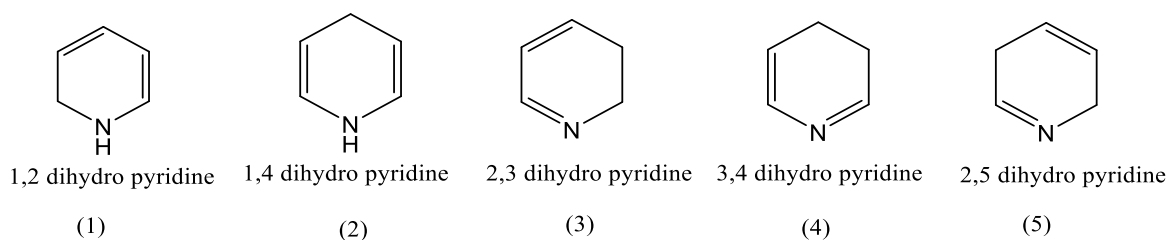
Ciprofloxacin



Norfloxacin

1.2. ثنائي هايدروبيريدين dihydro pyridines

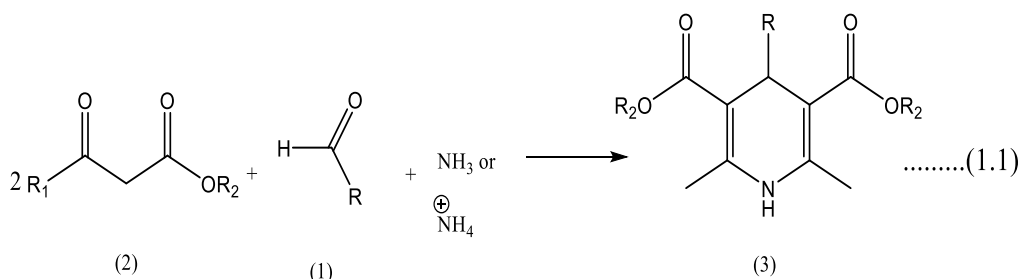
ثنائي هايدروبيريدين صنف مهم من مركبات النتروجين الحلقية غير المتجانسة [11] التي تحتوي على ستة ذرات يتم فيها استبدال ذرة النتروجين بأحد ذرات الكربون [12]. يعتمد التصنيف التركيبي لمشتقات ثنائي هايدروبيريدين على الانواع الخمسة من الايزومرات شكل (1.1) على الرغم ان جميع المركبات من 1-5 تمت دراستها نظريا الا ان المركب 1,4 هو الأيزو مر الأكثر استقرارا [13].



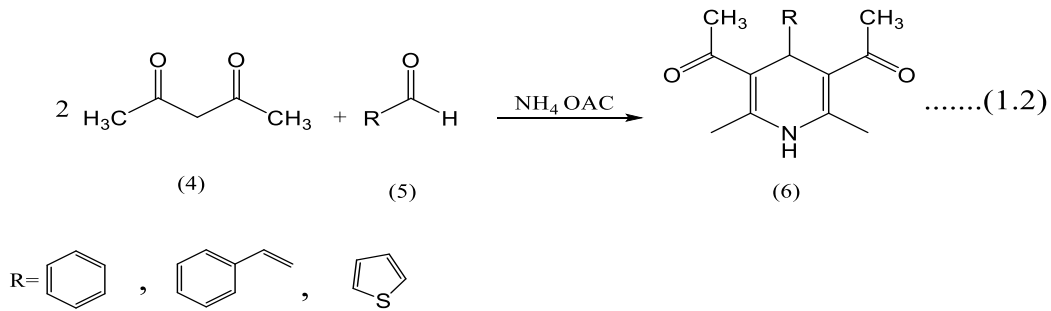
شكل (1.1)

1.2.1. تحضير مركبات ثنائي هايدرو بيريدين Preparation of dihydro pyridins

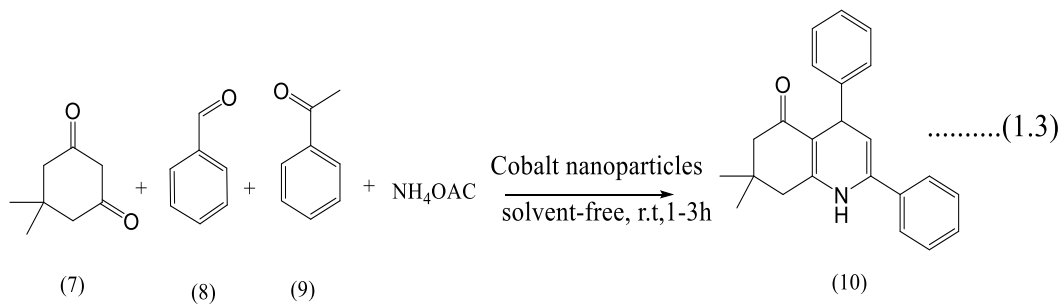
تم تحضير العديد من مشتقات 1,4 DHPS (3) بشكل متماثل من قبل Arthur Hantzsch قبل اكثر من قرن اقترح تحضيرها بواسطة تفاعل (1) β -keto ester, aldehyde (2), بوجود ammonia or ammonium salts معادلة (1.1) [14].



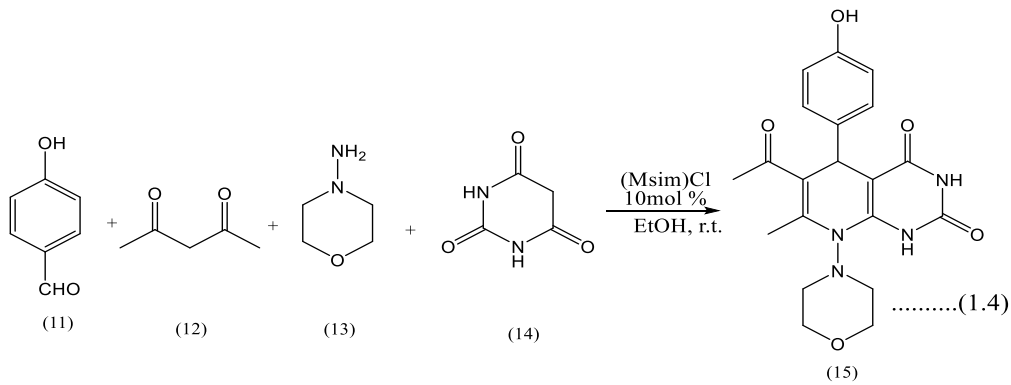
حضر الباحث (Guoqiang Liu et.al)^[15] بعض مشتقات (6) 1,4 DHPs من تفاعل مولات متكافئة (5) aldehyde , ammonium acetate ومولين (4) β -di Ketone معادلة (1.2).



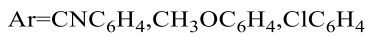
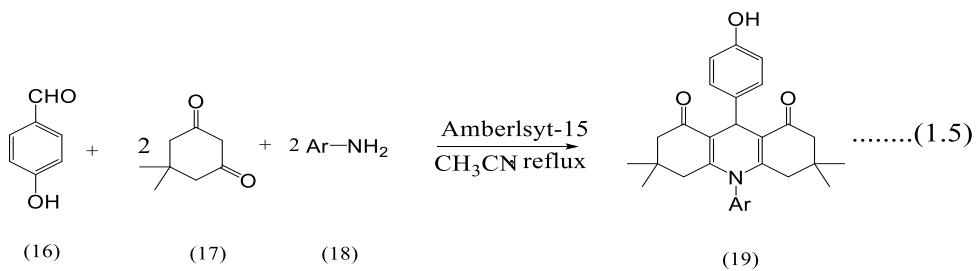
تمكن الباحث (Javad Safari et.al)^[16] بخطوة واحدة باستخدام جزيئات نانوية CoNPs كعامل مساعد ولأربع مكونات (7) demidone , (9) acetophenone , (8) aldehydes , من تحضير (10) 7,7dimethyl-2,4-diphenyl-4,6,7,8-tetrahydroquinolin-5,1H- one في ظروف خالية من المذيبات وبدرجة حرارة الغرفة كما موضح في المعادلة (1.3).



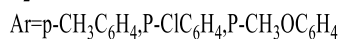
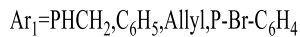
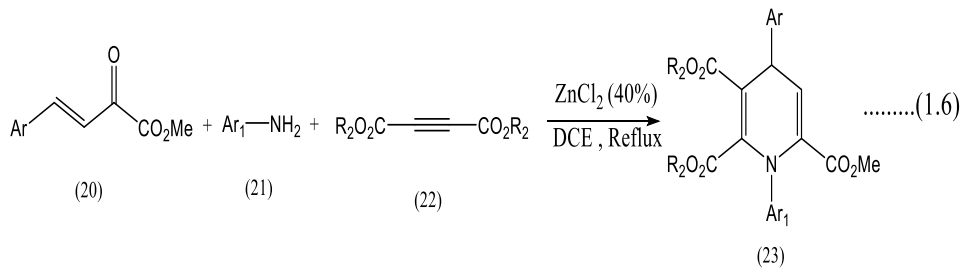
كذلك يمكن تحضير (15) 1-4DHPs من تفاعل (11) 4-hydroxybenzaldehyde , (12) acetyl acetone , (13) 4-aminomor-pholine , (14) barbituric acide بوجود (EtOH,(Msim) Cl) في درجة حرارة الغرفة بحصيلة 76% معادلة (1.4)^[17].



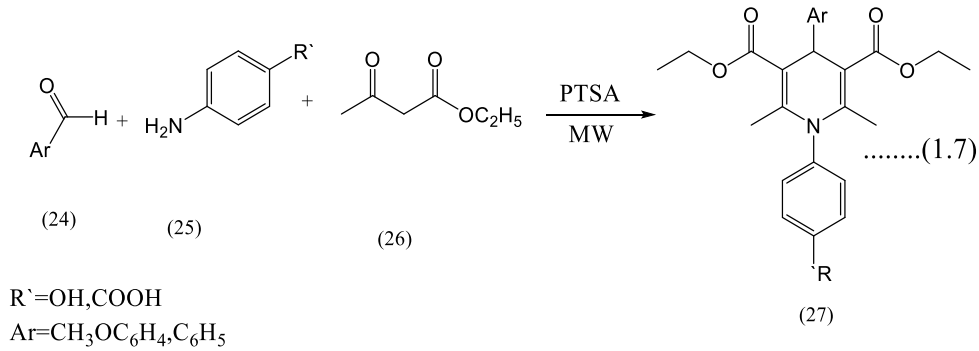
الأكرديينات هي مركبات متعددة الاستخدامات بايولوجيا لما تمتلك العديد من الأنشطة الدوائية ، حضرت مشتقات الاكردين من قبل الباحث (Kaya Muharrem)^[18] حيث فاعل dimedone(17),aromaticamine(18),P-Hydroxybenzaldehydes(16) بوجود acetonitrile معادلة (1.5).



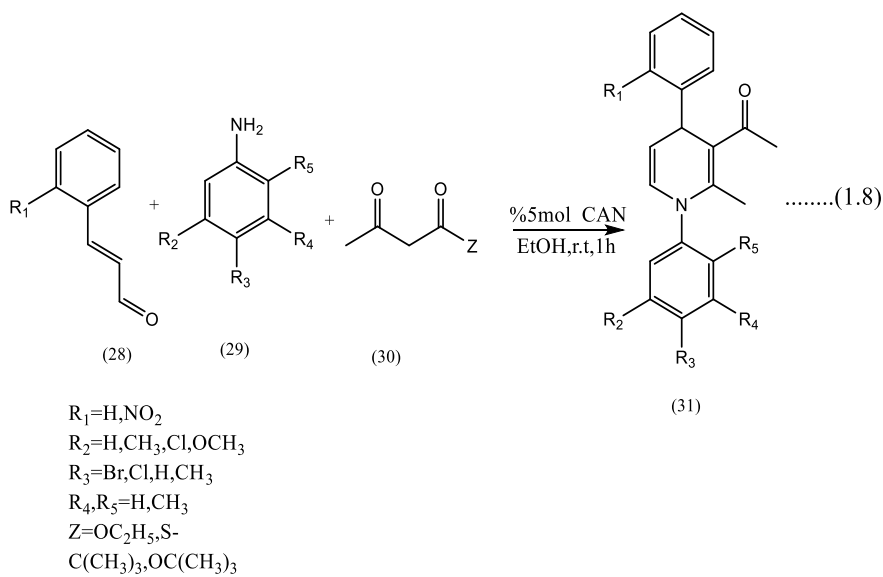
باستخدام حامض لويس ZnCl₂ كعامل مساعد حضر الباحث (Balalaie et.al)^[19] بعض مركبات 1,4DHPs(23) من تفاعل (20), primary amine (21) ,arylmethylide مع dialkyl acetylen-dicarboxylate (22) بحصيلة تتراوح من (30-60%) معادلة (1.6).



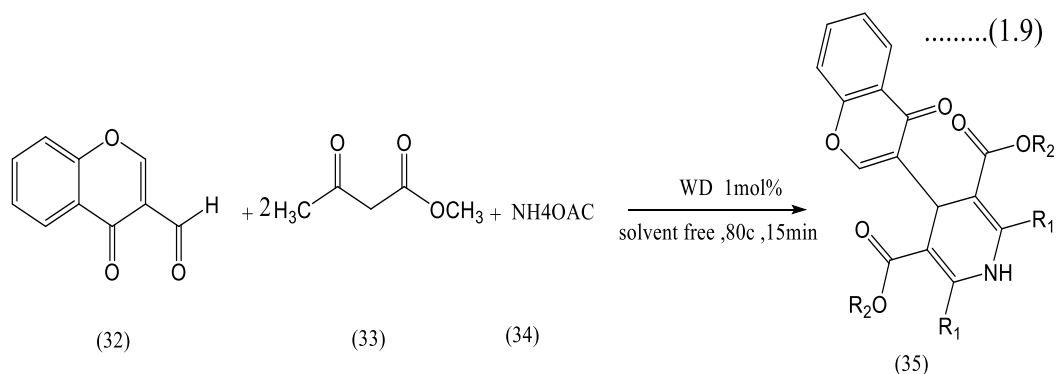
حضر الباحث (B. R. Prashantha Kumar et.al)^[20] مركبات 1-4DHPs(27) باستخدام الاشعة الميكروية MW وبوجود PTSA كعامل مساعد من تفاعل مولات متكافئة من ethyl acetoacetate(26) و موليّن 2 من aryl aldehyde(24), aryl amine (25) بخطوة واحد وبحصيلة (10-20%) وفترة زمنية تتراوح من 12-15 min كما مبين في المعادلة (1.7).



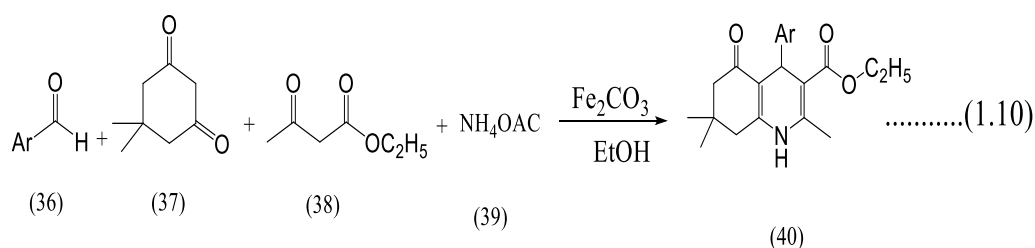
حضر الباحث (Vellaisamy Sridharan et.al)^[21] عدد من مشتقات 1,4-DHPs(31) من خلال تفاعل ثلاث مكونات وبخطوة واحدة β-keto Aromatic amine (29), α,β-unsaturated aldehydes(28) esters(30) , بوجود CAN كعامل مساعد معادلة (1.8).



كذلك حضر الباحث (Laura M.Sanchez et.al.) 1,4DHPs (35) بوجود WD كعامل مساعد من تفاعل 3-formyl chromon(32), ammonium, methyl acetoacetate(33) acetate(34) بنسبه مولية 1:2:1 بدون استخدام مذيب خلال 15min وبدرجة حرارة 80°C كما مبين في المعادلة (1.9)^[22].



حضرت مشتقات Polyhydroquinoline(39) من تفاعل Hantzsch غير المتماثل من قبل الباحث (Ali Maleki et.al) من تفاعل تكثيف ethyl، aromatic aldehyde(36) ammonium acetate(38)، dimedone(37) بوجود Fe₃O₄ كعامل مساعد معادلة (1.10)^[23].



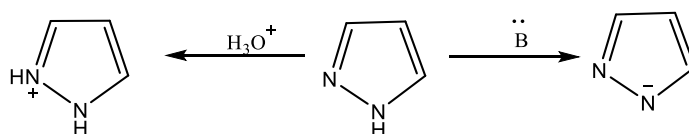
Ar= C₆H₅, 3-OMe-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄

1.2.2. الفعالية البيولوجية لمركبات 1,4 DHPs Biological activity of

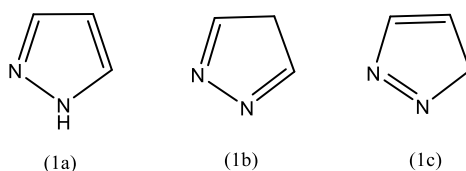
تعتبر الحلقات التي تحتوي على ذرة النايروجين غير المتجانسة التي حضرته بطريقة Hantzsch ذات أهمية كبيرة بسبب دورها في النظم البيولوجية^[24] حيث تحتوي على مجموعة واسعة من الأنشطة الصيدلانية مثل مضادات السرطان^[25]، ومضادات المايكروبات^[26]، ومضادات للملاريا^[27]، ومضادات الأورام^[28]، ومضادات الجراثيم^[29]، ومضادات للالتهابات^[30]، ومضادات للتخثر^[31]، ومضادات للسلسل^[32]، كذلك يتميز 1,4DHPs في التحولات الحيوية لنقل الهيدريد من انزيمات (NADH and NADPH) ومثيلاتها التي تتوسط تفاعل نقل الهيدروجين^[33]، يعتبر 1,4 DHPS أحد التراكيب المميزة في مجال اكتشاف الأدوية حيث تحتوي على مجموعة واسعة من الأنشطة الحيوية يتجلى ذلك في الأدوية المانعة لقنوات الكالسيوم (Calcium channel blocker) مثل فيلو ديبين (Felodipine) ونيكارديبين (Nicardipine) التي تستخدم لعلاج فرط التوتر والأوعية القلبية^[34].

1.3 مركبات البيرازول Pyrazole Compounds

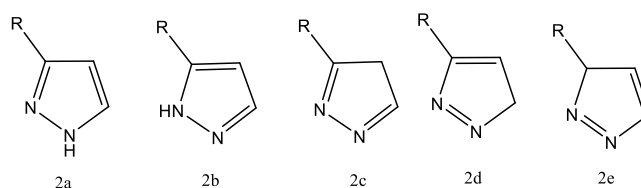
مصطلح Pyrazole أطلقه العالم Ludwig Knorr في عام 1883. يشير البيرازول إلى صنف المركبات العضوية الخماسية الحلقة مكونة من ثلاث ذرات كربون وذرتين نيتروجين متجاورتين الشكل (1,4)، وتقع في موقعين (1,2) [35][36]. ذرة النيتروجين (N_1) "تشبه البايرون" لأن إلكتروناتها غير المشتركة مترافقة بالنظام الأروماتي. ذرة النيتروجين (N_2) "تشبه بيريدين" نظرًا لأن الإلكترونات غير المشتركة لا تتأثر بالرنين، على غرار أنظمة بيريدين. بسبب الاختلافات بين ذرات النيتروجين، تتفاعل البيرازول مع كل من الأحماض والقواعد شكل (1.2) [37]. من الخصائص التركيبية الهامة الأخرى للبيرازول هي الأيزومرات الأولية. ثلاثة أيزومرات ممكنة في البيرازولات غير المستبدلة الشكل (1.3)، بينما يمكن أن توجد خمسة أيزومرات في بايرازول احادي الاستبدال الشكل (1.4) التركيب (1,2) هي الأكثر ملاءمة لأنها تحافظ على الأروماتية [38].



شكل (1.2) الكاتيونات والأيونات المنتجة من البيرازول

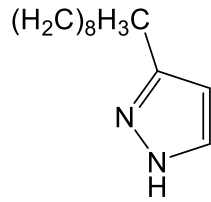


شكل (1.3) أيزومرات البيرازول غير المستبدلة

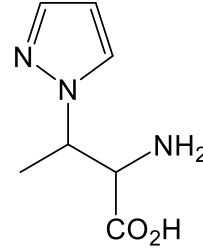


شكل (1.4) أيزومرات من (3)5 بايرازول احادي الاستبدال

كان اول بايرازول معزول من المصادر الطبيعية هو (41) 3-n-nonyl-1H-pyrazole , المستخرج من Houltuyniacordata وهو نبات شائع من اسيا الاستوائية و (42) (1-pyrazolyl) alanine يمكن العثور عليه في بذور البطيخ شكل (1.5) [38].



(41)



(42)

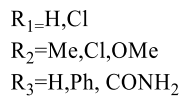
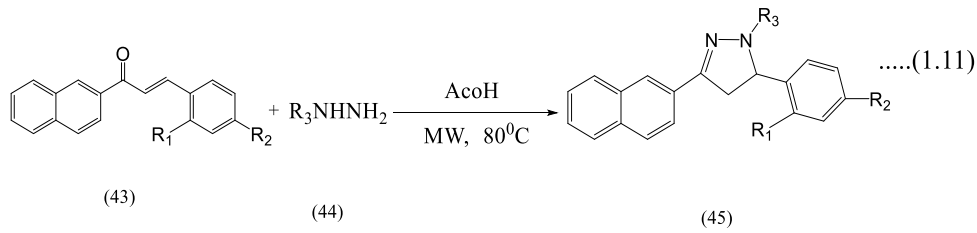
شكل (1.5) البيرازول المستخرج من المنتجات الطبيعية

وقد فتح تحضير مشتقات البيرازول (1,2) مجالاً واسعاً امام الباحثين في الكيمياء الحلقية غير المتجانسة. نظراً لخصائصها المتنوعة ، حيث لها فعالية بيولوجية وعلاجية وتطبيقات صناعية [39].

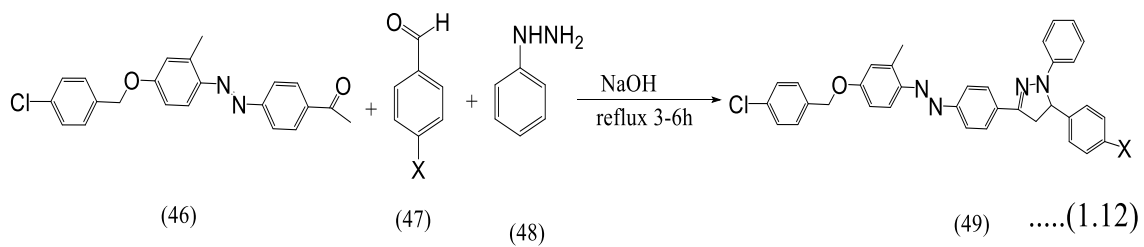
1.3.1. تحضير مركبات البيرازول Synthesis of pyrazole compounds

يتم تحضير البيرازولات بعدة طرائق ، بعضها مدرج أدناه:

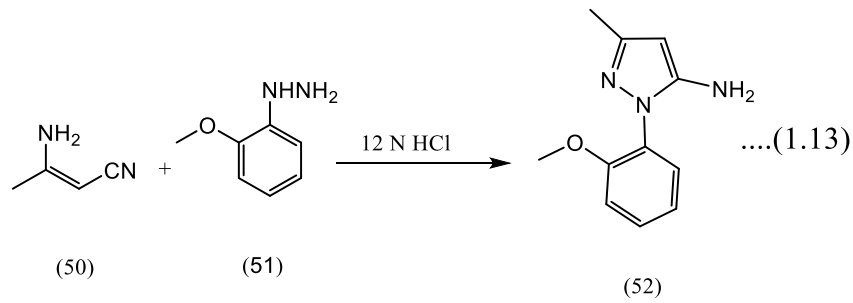
تتفاعل الجالكون (43) والهيدرازين(44) في وجود حامض الخليك وباستخدام اشعة الميكروويف (MW) لتحضير البيرازول (45) معادلة(1.11)^[40].



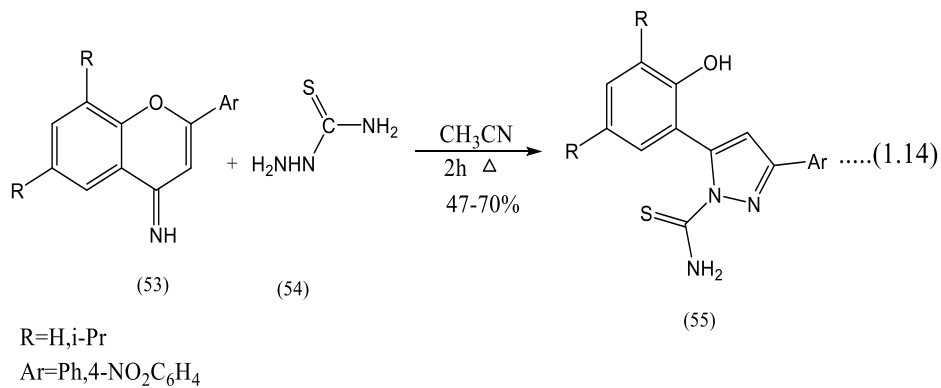
تحضير بعض مركبات azo-pyrazolines(49) من قبل الباحث (Hawaiz et.al) بوجود قاعدة (NaOH) خلال تفاعل,azoacetophenone(46), phenylhydrazine(48) ,Substituted benzaldehyde (47) معادلة(1.12)^[41].



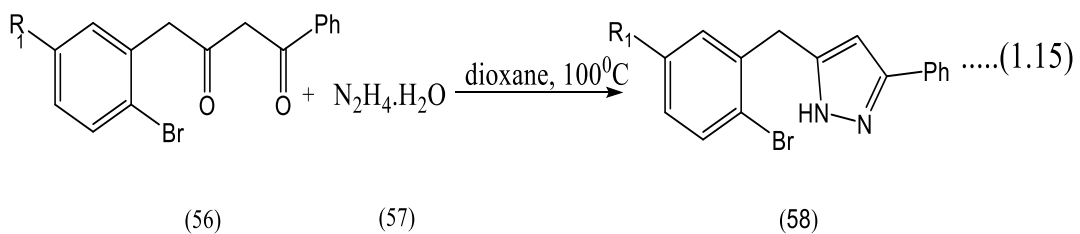
حضر الباحث (R. Udhayasurian et.al)^[42] من تفاعل 3-aminocrotononitrile(50) في وسط حامض من 12NHCl مركب 2-methoxy phenyl hydrazine(51) معادلة (1.13).



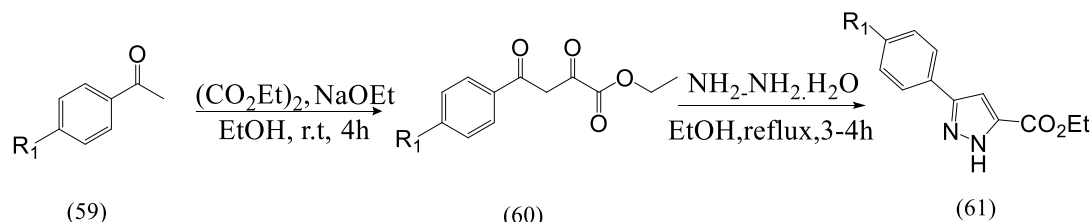
تم تحضير مشتقات البايرازول(55) بدون محفز وباستخدام مذيب acetonitrile من تفاعل 47- و بحصيلة 47- thiosemicarbazide(54), 4H-Chromen-4-iminesderivatives(53) معادلة (1.14) [43]. (70%)



تمكن الباحث (B.X. Zhao et.al) [44] من تحضير عدد من مركبات البايرازول (58) بطريقة سريعة وانتقائية من تفاعل 1,3-diketone(56) وhydrazine hydrate (57) باستخدام مذيب dioxane وبالتصعيد الارجاعي وكما مبين في المعادلة(1.15).



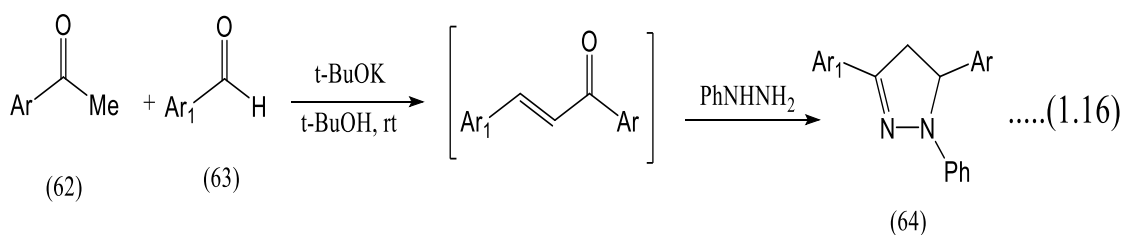
حضر الباحث (Kamal et.al)^[45] عدد من مشتقات α -diketoester(60) من تفاعل sodium diethyloxalate مع مشتقات Substituted acetophenones(59) بوجود قاعدة sodium ethoxide في مذيب EtOH بدرجة حرارة الغرفة ثم فاعل الباحث (Kamal et.al) مشتقات α -diketoester(60) مع الهيدرازين المائي في مذيب EtOH بالتقطير الارجاعي لينتج مشتقات البايرازول(61) كما موضح في المخطط (1.1).



$\text{R}_1=4\text{-OMe}, 3,4\text{-OMe}, 3,4\text{-(OCH}_2\text{O)}$

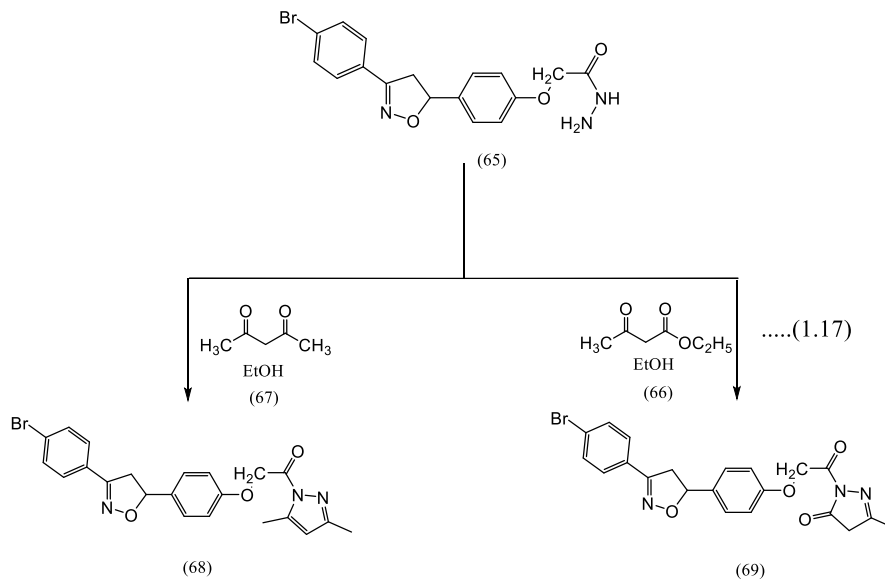
مخطط (1.1)

تحضير مشتقات البايرازول(64) من تفاعل مشتقات الاسيتوفينون(62) والألدهيدات الاروماتية (63) باستخدام فينل هيدرازين وبوجود t-BuOK كعامل مساعد في t-BuOH والإمائي بشكل عام تكون هذه التفاعلات سريعة جدا خلال (3-13min) وبدرجة حرارة الغرفة وبحصيلة (69-89%) وكما مبين في المعادلة (1.16).

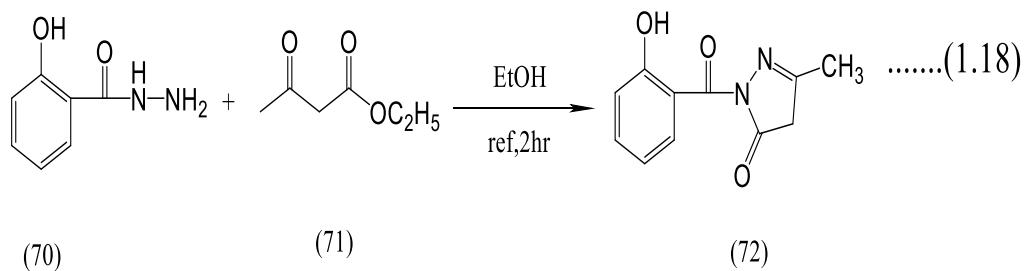


$\text{Ar}=\text{Ph}, 4\text{-MePh}, 4\text{-MeOPh}, 4\text{-ClPh}, 4\text{-BrPh}$
 $\text{Ar}_1=\text{Ph}, 4\text{-MeOPh}, 4\text{-ClPh}, 4\text{-NO}_2\text{Ph}, 1\text{-Naphthyl}$

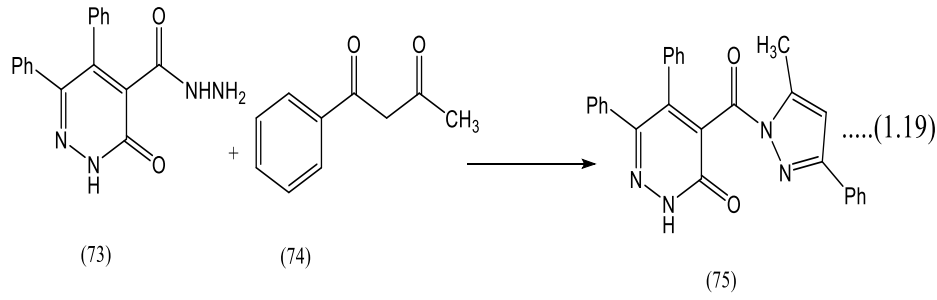
حضرت بعض مركبات البايرازول 3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)ethan-1-one^[46] (Hussein et.al) من قبل الباحث or 5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one من تفاعل (65) hydrazide مع ethyl acetoacetate(66) او acetyl acetone(67) باستخدام مذيب الايثانول المطلق وبالتقطير الارجاعي كما موضح معادلة (1.17).



تمكن الباحث (Pattan et.al) [47] من تحضير 1-(2-hydroxybenzoyl-3-methyl-1H-pyrazol-5(4H)-one (72) من مفاعلة benzohydrazide (70) , ethyl acetoacetat (71) , كما موضح في معادلة (1.18).



قام الباحث (Abdel-Megid) [48] بتحضير pyrazolypyridazinylketone (75) من تفاعل pyridazinecarbohydrazide (73) مع benzoyl acetone (74) كما في المعادلة التالية (1.19).



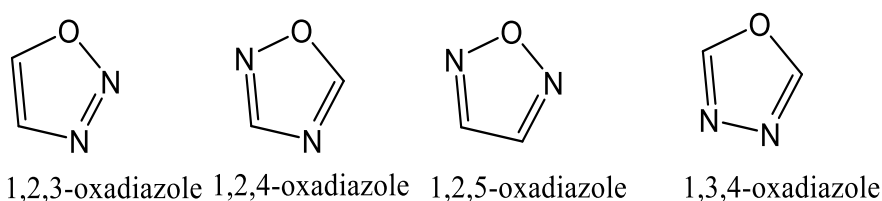
1.3.2. الفعالية البيولوجية لمركبات البيرازول

Biological activity of pyrazoles

البايرازول هو صنف مهم من مركبات النيتروجين الحلقية غير المتجانسة، حيث لها مجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية^[49]، أصبحت مشتقات البيرازول ذات أهمية متزايدة في السنوات القليلة الماضية لأن لها تأثيرات دوائية على البشر، فقد تم تصنيفها على أنها قلويدات، على الرغم من ندرتها في الطبيعة^{[50]-[51]}. يؤدي وجود نواة البيرازول في التراكيب المختلفة إلى تطبيقات ومجالات متنوعة مثل التكنولوجيا والطب والزراعة^[54]. هي موضوع العديد من الدراسات البحثية بسبب قدرتها على عرض أنشطة بيولوجية مثل مضادات الميكروبات^[53]، مضادات الجراثيم^[54]، ومضادات الاختلاج^[55]، ومضادات الالتهاب^[56]، ومضادات الفيروسات^[57]، ومضادات الاكتئاب^[58]، ومضادات الاورام^[59]، مضادات الفطريات^[60]، مبيد للأعشاب^[61]، ومضادات السل^[62]، وخافض ضغط الدم^[63]، ومضادات الاكسدة^[64]، ومضاد لمرض السكر^[65]، كما وجد انها تعمل كمنبهات ومضادات للهرمونات^[66]، تم تطوير مشتقات البيرازول بنجاح من قبل شركات مختلفة مثل مبيدات الحشرات *tebufenpyrad*، *chlorantraniliprolr* ومبيدات الفطريات *pyraclostrobin*، *penthiopyrad*^[67]، كما ان بعض اريل بايرازول لها نشاط مثبط للنسخ العكسي والانزيم البروتيني من نوع HIV-1^[68].

1.4. مركبات الأوكسادايازول Oxadiazole Compounds

الأوكسادايازول صنف من مركبات حلقيّة غير متجانسة مكونة من خمسة ذرات تحتوي على ذرة أكسجين واثنين من ذرات النيتروجين كانت تُعرف أيضًا باسم (الفوراديازول) [69]. اعتمادًا على موضع ذرات النيتروجين والأكسجين يتم تصنيف الأوكسادايازول على شكل أربعة أيزومرات مختلفة: 1,2,3-أوكسادايازول، 1,2,4-أوكسادايازول، 1,2,5-أوكسادايازول، 1,3,4-أوكسادايازول. من بين الأيزومرات، يكون الاهتمام الأكبر هو 1,3,4-أوكسادايازول. يتم إبراز أهميتها العالية من خلال عدد كبير من التطبيقات [70].



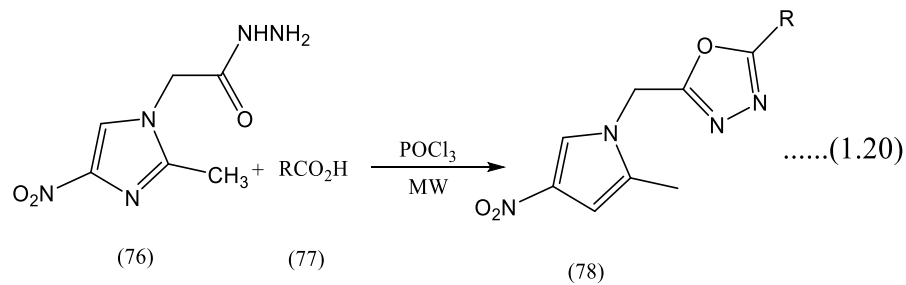
شكل (1.6)

الأوكسادايازول قاعدة ضعيفة بسبب التأثير الاستقرائي للذرة غير المتجانسة. يؤدي استبدال مجموعتي CH في الفوران بنوعين من النيتروجين من نوع بيريدين (N-) إلى تقليل اروماتية حلقة الأوكسادايازول الناتجة إلى درجة أنها تُظهر صفة الديين المتعاقب [71]. الاستبدالات الألكتروفيّة في حلقة أوكسادايازول صعبة للغاية في ذرة الكربون بسبب كثافة الإلكترون المنخفضة نسبيًا على ذرة الكربون والتي يمكن أن تُعزى إلى تأثير سحب الإلكترون من ذرة النيتروجين من نوع بيريدين. ومع ذلك، فإن الهجوم الألكتروفي يحدث في النيتروجين، إذا تم استبدال حلقة أوكسادايازول بمجموعات الباعث الإلكتروني. الهجوم النيوكلوفيل صعب للغاية في حلقة أوكسادايازول. ومع ذلك، يمكن أن تخضع الحلقة المعوض بالهالوجين لاستبدال نيوكلوفيل باستبدال ذرة الهالوجين بالنيوكليوفيلات [72].

1.4.1. تحضير مركبات أوكساديازول أو كساديازول Synthesis of Oxadiazole Compounds

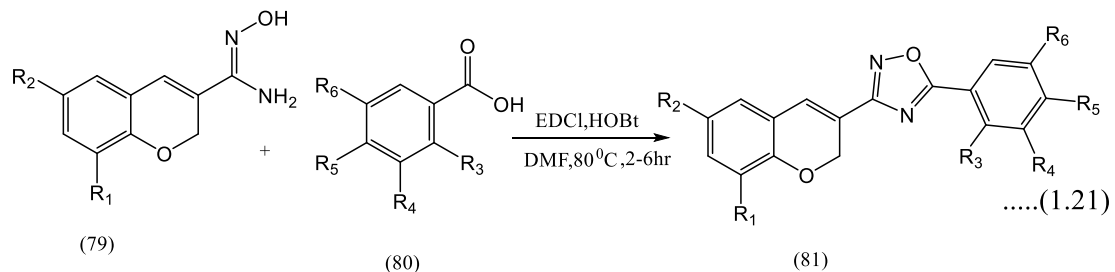
يتم تحضير Ox diazole بعدة طرائق ، بعضها مدرج أدناه:

استطاع الباحث (Frank et al) [73] من تحضير 1,3,4-oxadiazole (78) باستخدام اشعة الميكروويف وبوجود $POCl_3$ من تفاعل 2-methyl-4-nitro-1-imidazoacethydrazide (76) مع RCO_2H (77) معادلة (1.20).



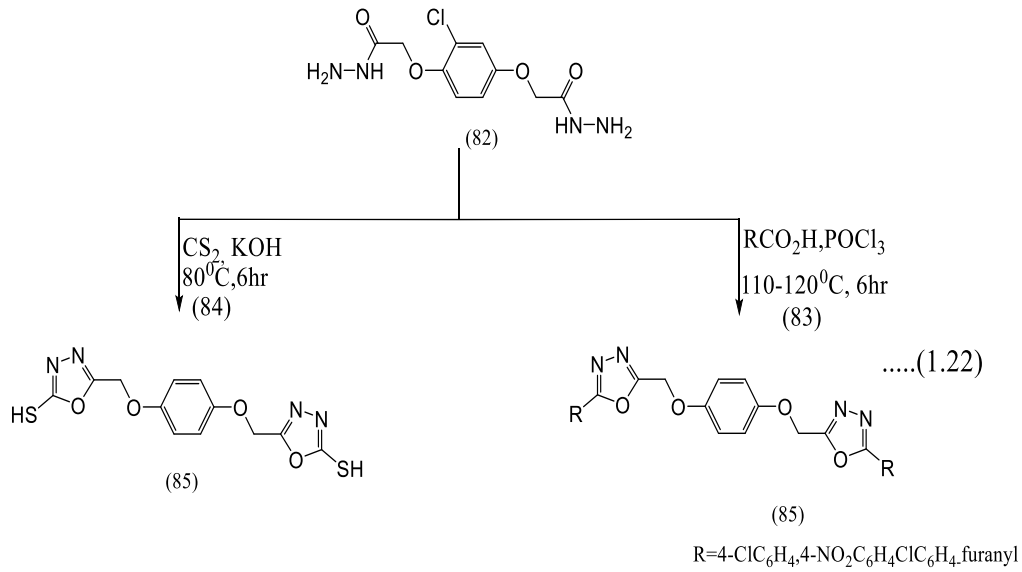
R=2-C₄H₃O, C₆H₅-OCH₂, 4-Cl-C₆H₄.OCH₂

حضرت الباحثة (Nilofar baral et) 2H-chromen-substituted 1,2,4-oxadiazole (81) باستخدام (MW) في وجود الكواشف EDCl, HOBt في زمن اقل وبحصيلة (80-92%) افضل من الطريقة التقليدية من تفاعل 2H- chromene-3- carboxylic acid (79) مع $carboximidamid$ (80) معادلة (1.21) [74].

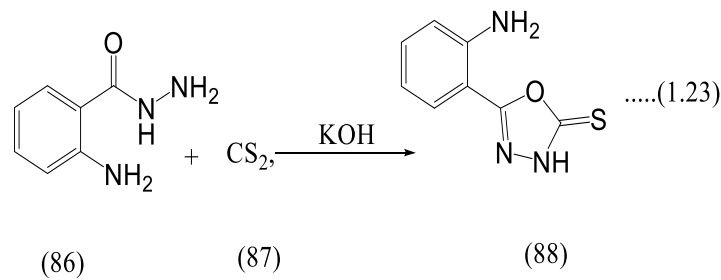


R₁=H,OMe,OEt,Cl,Br
 R₂=Cl,Br R₃=H,OMe,Cl
 R₄=H,Me,R₅=H,OMe, R₆=H,OMe

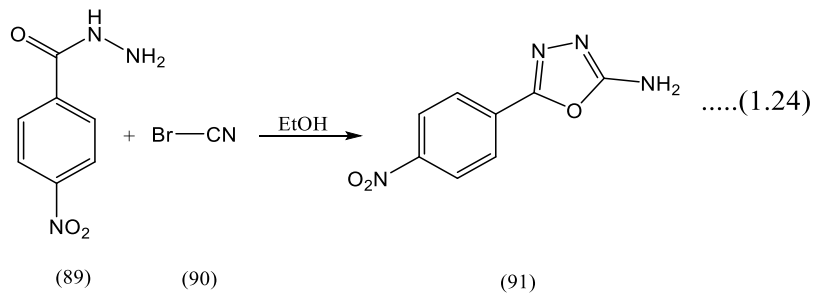
كما تم تحضير (85) 1,3,4-oxadiazole من تفاعل (82) aroylhydrazine، carboxylic acid (83) بوجود POCl_3 او carbon disulphide (84) بوجود KOH معادلة (1.22).



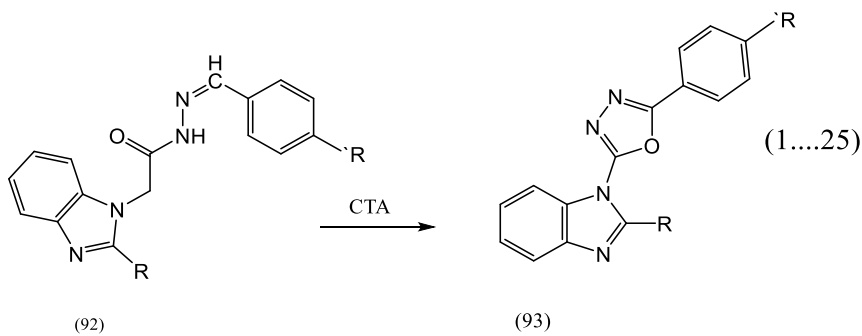
كما تمكن الباحث (Sahoo et. al)^[75] من تحضير (88) 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione من تفاعل (86) 2-aminobenzohydrazide، carbon disulfide (87) بوجود KOH كما في المعادلة (1.23).



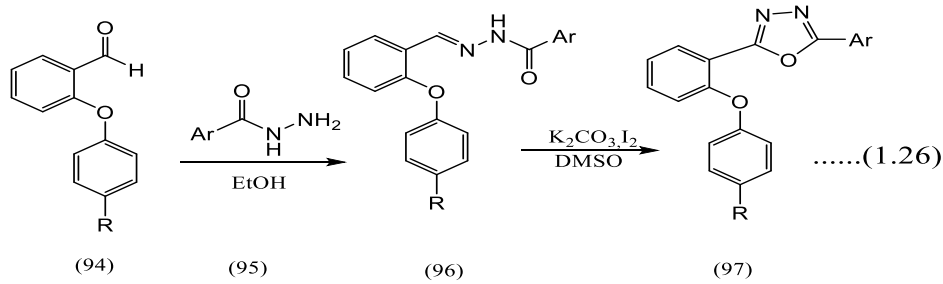
تم تحضير (91) 5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine من تفاعل (89) hydrazides (89) cyanogenbromide بوجود قاعدة KHCO_3 باستخدام مذيب الايثانول وحرارة 50°C معادلة (1.24) [76].



حضر المركب (93) 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles من اكسدة (92) hydrazones من قبل الباحث (Nayak et.al) باستخدام N-chloro-p-toluene sulfonamide (CTA) معادلة (1.25) [77].

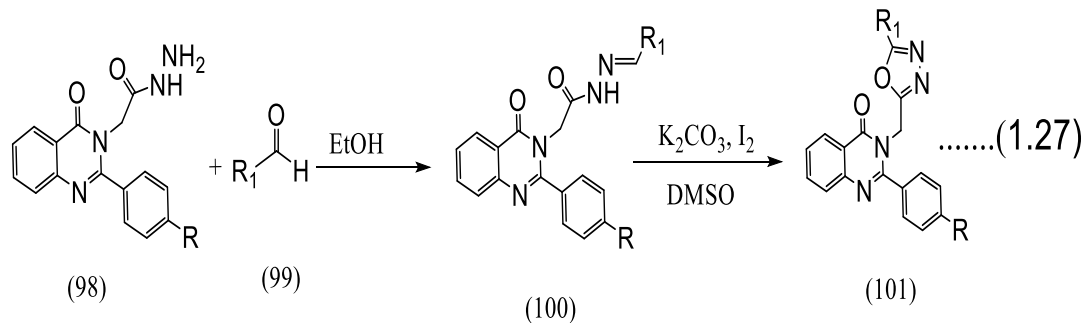


قام الباحث (Başpınar Küçük, et.al)^[78] بتحضير عدد من مشتقات (96) hydrazones من تفاعل (94) Aldehydes مع (95) Hydrazides في مذيب الايثانول وبالتقطير الإرجاعي ثم فاعل الباحث (Başpınar Küçük et.al) (96) hydrazone مع (I₂) بوجود K₂CO₃ في مذيب DMSO 100⁰C لينتج مشتقات (97) 1,3,4-Oxadiazole كما موضح في المعادلة (1.26).



R=H,CN,Cl
Ar=Ph,4Cl-Ph,2-furyl

وبنفس الطريق حضر الباحث (Niu et.al)^[79] مشتقات (101) 1,3,4-Oxadiazoles من تفاعل (100) hydrazone مع (I₂) بوجود K₂CO₃ في مذيب DMSO 100⁰C كما في المعادلة .



1.4.2. الفعالية البيولوجية للاوكسادايازولات

Biological activity of oxadiazoles

1,3,4-Oxadiazoles هي فئة مهمة من المركبات الحلقية غير المتجانسة درسها الباحثون بسبب العديد من الخصائص الكيميائية والبيولوجية الهامة واصبحت جزءا مهما من البناء لتطوير عقاقير جديدة. وتخضع لتفاعلات كيميائية مختلفة جعلتها مهمة لتخطيط الجزيئات بسبب بنيتها المميزة^[80]. يعتبر وجود الارتباط $-N=C-O-$ في الحلقة مسؤولا عن انشطتها القوية^[81]. ترتبط بأنواع عديدة من الانشطة البيولوجية المتنوعة مثل مضادات الجراثيم [82]، ومضادات الالتهابات^[83]، مضادات الاكتئاب^[84]، ومضادات السل^[85]، ومضادات الملاريا^[86]، ومضادات البكتريا^[87]، ومضادات السرطان^[88]، ومضادات المايكروبات^[89]، ومضادات الاكسدة^[90]، ومضادات التكاثر^[91]، وخواص بيولوجية اخرى مثل دراسات السمية الجينية الدوائية^[92]، ومثبطات بيروكسيد الدهون^[93]. تعمل مشتقات الاوكسادايازول على تثبيط الخلايا من خلال اليات مختلفة تتعلق بتنشيط عوامل النمو والانزيمات وغيرها^[94].

1.5. الهدف من العمل

1. تحضير بعض مركبات البايرازول المعوضة على حلقة ثنائي هيدروبريدين
2. تحضير بعض مركبات الأوكسادايازول المعوضة على حلقة ثنائي هيدروبريدين
3. تشخيص جميع المركبات المحضرة باستخدام تقنيات التحليل الطيفي ^{13}C -NMR, ^1H -NMR, FTIR, NMR, DEPT-135, Mass Spectrometer
4. دراسة الفعالية البيولوجية ضد خلايا سرطان الثدي البشري للمركبات المحضرة.

الفصل الثاني
في بيان ما هو

الجزء الثاني
من العمل

The experimental

2. المواد الكيميائية والتقنيات

2.1 المواد الكيميائية

تم الحصول على المواد الكيميائية التالية من شركات مختلفة. تمت تنقية بعضها للحصول على أعلى درجة نقاء. يوضح الجدول (2.1) المواد الكيميائية المستخدمة

جدول (2.1) المواد الكيميائية المستخدمة

الشركات	المواد الكيميائية
Merck	Hydrazine Hydrate, Ethyl acetoacetate, 2-Chloroethylacetate Acetylacetone, Dimedone, Chloroform, Dichloromethane
Thomas Baker	Potassium carbonate, potassium hydroxide, Silica gel 60- 120, Ammonium acetate, Iodine
Scharlau	Absolute ethanol, Methanol,
Sigma-Aldrich	P-Hydroxybenzaldehyde
SDFCL	Petroleum ether 40-60
J.T.Baker	Acetone
Fisher	N,N-Dimethylformamide, Dimethylsulfoxide

2.2. التقنيات**2.2.1. درجة الانصهار. Melting.Point.**

جميع نقاط الانصهار غير مصححة ويتم التعبير عنها بالدرجة المئوية ($^{\circ}\text{C}$) تم قياسها في قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة ميسان، باستخدام جهاز Stuart SMP11 melting point apparatus.

2.2.2. Thin Layer Chromatography.

تم إجراء TLC باستخدام هلام السليكا F^{254} 60 على لوح الألمنيوم المطلي مسبقًا من Merck (سمك 2mm)، مع التظهير بواسطة ضوء الأشعة فوق البنفسجية.

2.2.3. Column Chromatography.

تمت تنقية جميع المركبات المحضرة باستخدام Column Chromatography على هلام السليكا (60-120 mesh).

2.2.4. Fourier Transform Infrared Spectrophotometer.

تم قياس اطياف FTIR لجميع المركبات المصنعة على شكل قرص KBr للعينات الصلبة للمنطقة بين $400-4000\text{cm}^{-1}$ باستخدام SHIMADZU IRAffinity-1 (اليابان) في مركز BPC-Analysis في بغداد، العراق. تم التعبير عن نطاقات الامتصاصات الأتساعية فقط والتعبير عنها بوحدة cm^{-1} .

2.2.5. Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer.

تم تسجيل جميع اطياف $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ و DEPT-135 للمركبات المحضرة في قسم الكيمياء - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة البصرة، العراق باستخدام مطياف Bruker DRX-400 (ألمانيا) وبوحدة جزء لكل مليون (δ). تم استخدام DMSO-d^6 كمذيب، و TMS كمعيار داخلي.

2.3. طرائق التحضير

2.3.1. Synthesis of -9-(4-hydroxyphenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10 - hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione(AT).

في ورق دائري مزج (0.122g,0.001mol) من *p*-Hydroxybenzaldehyde مع ammonium acetate من (0.308g,0.004mol) و dimedone (0.280g, 0.002mol) و اضافة أما salicylic acid (0.020g, 0.00015mol) باستخدام I_2 (0.037g, 0.00015mol) في 10ml من الايثانول المطلق صعد المزيج ارجاعيا لمدة 4 ساعات توبع التفاعل بواسطة (DCM:MeOH)TLC حتى اكتمال التفاعل . بعد اكتمال التفاعل ، ترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة. رشحت المواد الصلبة وغسل بالايثانول البارد وتجفف. تمت اعادة البلورة بالميثانول لا عطاء راسب اصفر درجة انصهاره من $304-300)^{\circ}C$ وبحصيلة 47% عند استخدام Salicylic acid^[95] 76% عند استخدام I_2 ^[96] جدول (2.2) .

2.3.2. Synthesis of ethyl 2-(4-(3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl)phenoxy acetate (AS)

مزج (0.365g,0.001mol) من (AT) مع (0.16ml,0.0015mol) من 2-chloroethylacetat في ورق دائري باستخدام DMSO (10ml) كمذيب و اضيف (0.276g,0.002mol) من K_2CO_3 الى المزيج مع التحريك و بدرجة حراره $80^{\circ}C$ واستمر التفاعل 24 ساعه، توبع التفاعل بواسطة (DCM:MeOH)TLC حتى اكتمال التفاعل . بعد اكتمال التفاعل ، ترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة. بعدها سكب على ثلج مع التحريك رشحت المادة الصلبة وتغسل بالماء عدة مرات وتجفف. ونقى الناتج بواسطة كروماتوجرافيا العمود بهلام السليكا باستخدام (DCM:MeOH 9:1) لا عطاء مسحوق اصفر فاتح بنقاوة ممتازة درجة انصهاره $174-171)^{\circ}C$ وبحصيلة 68%^[97] جدول (2.2) .

2.3.3. Synthesis of 2-(4-(3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl) phenoxy aceto hydrazide(Am).

اذيب (0.451g،0.001mol) من (AS) في (10ml) من الايثانول المطلق في دورق دائري ثم اضيف (0.14ml،0.003) من الهيد رازين $99\% \text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ على شكل قطرات مع التحريك المستمر صعد التفاعل ارجاعيا لمدة ثلاث ساعات توبع التفاعل بواسطة (DCM:MeOH)TLC حتى اكتمال التفاعل . بعد اكتمال التفاعل ، ترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة. بعدها سكب على ثلج مع التحريك ثم ترشح المواد الصلبة وتجفف . تمت اعادة البلورة بالإيثانول لا عطاء بلورات صفراء لماعه بدرجة انصهار $213-215$ °C وبحصيلة $62\%^{[47]}$ جدول (2.2).

2.3.3.1 تحضير المركبات (Am₁,Am₂) Synthesis of Compound

اذيب (0.437g،0.001mol) من (Am) في (10ml) من الميثانول المطلق في دورق دائري ثم اضيف (0.0012mol) من (acetyl acetone) او (ethyl acetoacetate) على شكل قطرات مع التحريك المستمر صعد التفاعل ارجاعيا لمدة 5 ساعات تمت مراقبة تقدم التفاعل بواسطة (DCM:MeOH)TLC حتى اكتمال التفاعل. وبخر تحت ضغط مخفض بواسطة مبخر دوار Rotary evaporator تمت اعادة بلورة المنتج الخام (Am₁) بالإيثانول تكون راسب اصفر بدرجة انصهار (204-200) وبحصيلة 81% (Am₁) اما (Am₂) نقي المنتج عبر كروماتوغرافيا العمود بهلام السليكا باستخدام (DCM:MeOH 6:0.5) لا عطاء مادة صلبة بدرجة انصهار $147-150$ °C وبحصيلة $30\%^{[98]}$ جدول (2.2).

2.3.3.2. Synthesis of 9-(4- (5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methoxyphenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro acridine-1,8(2H,5H)-dione (Am₃)

تم مزج (0.437g،0.001) من (Am) مع (0.056g،0.001) من KOH في (10ml) من الميثانول المطلق في دورق دائري ثم اضيف اليه (0.241ml،0.004mol) من CS₂ على شكل قطرات مع التحريك المستمر بدرجة حراره 0°C لمدته ساعه ثم صعد التفاعل ارجاعيا في حمام

زيتي لمدة 24 ساعة توبع التفاعل بواسطة TLC (DCM:MeOH) حتى اكتمال التفاعل. بعد اكتمال التفاعل، يترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة. بعدها سكب على ثلج مع التحريك وتم تحمضه باستخدام HCL (10%) رشح المزيج وجمع الناتج. تمت اعادة البلورة بالميثانول وثنائي كلوراميثان (1:1) تكونت بلورات صفراء درجه الانصهار $^{0}C(230-233)$ وبحصيلة 56% [99] جدول (2.2).

2.3.4. Synthesis ethyl-4-(4-hydroxyphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (DH).

باستخدام مولات متكافئة مزج (p -Hydroxybenzaldehyde (0.122g, 0.001mol) و dimedone (0.140g, 0.001mol) من ethyl acetoacetate (0.001mol) وزيادة من ammonium acetate (0.308g, 0.004mol) و I_2 (0.0379g, 0.00015mol) في 10ml من الايثانول المطلق صعد المزيج ارجاعيا لمدة 4 ساعات توبع التفاعل بواسطة TLC (DCM:MeOH) حتى اكتمال التفاعل. بعد اكتمال التفاعل، يترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة. ترشح المواد الصلبة وتغسل بالايثانول البارد وتجفف. تمت اعادة البلورة بالميثانول لا عطاء راسب اصفر فاتح درجة انصهاره $^{0}C(290 - 293)$ بحصيلة 80% [96] جدول (2.2).

2.3.5. Synthesis of ethyl 4-(4-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)phenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (DA)

مزج (0.001mol, 0.355g) من (DH) مع (2-chloroethylacetate (0.0015, 0.15ml) في دورق دائري باستخدام DMF (10ml) كمذيب واضيف (0.276g, 0.002mol) من K_2CO_3 الى المزيج مع التحريك وبدرجة حراره $^{0}C(80)$ واستمر التفاعل 24 ساعة توبع التفاعل بواسطة TLC (DCM:MeOH) حتى اكتمال التفاعل. بعد اكتمال التفاعل، ترك

المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة. بعدها سكب على ثلج مع التحريك ثم ترشح المادة الصلبة وغسلت بالماء عدة مرات وجفف. ونقي الناتج بواسطة كروماتوغرافيا العمود بهلام السليكا باستخدام (DCM:MeOH 9:1) لا عطاء مادة صلبة بيضاء بنقاوة ممتازة درجة انصهاره $^{0}C(112-109)$ وبحصيلة $^{97}73\%$ جدول (2.2).

2.5.2.Synthesis of ethyl 4-(4-(2-hydrazineyl-2-oxoethoxy phenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin e-3-carboxylate (DZ).

اذيب (0.001mol,441gm) من (DA) في (10ml) من الايثانول المطلق في ورق دائري ثم اضيف (0.14ml,0.003) من الهيد رازين $N_2H_4.H_2O$ على شكل قطرات مع التحريك المستمر صعد التفاعل ارجاعيا لمدة 3ساعات توبع التفاعل بواسطة TLC (DCM:MeOH) حتى اكتمال التفاعل . بعد اكتمال التفاعل ، ترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة. رشحت المواد الصلبة وجففت . تمت اعادة البلورة بالإيثانول لا عطاء بلورات بيضاء بدرجة انصهار $^{0}C(195-198)$ وبحصيلة $^{47}53\%$ جدول (2.2).

2.5.3.1. تحضير المركبين (DZ₁)(DZ₂)

اذيب (0.427g,0.001) من (DZ) في (10ml) من الميثانول المطلق في ورق دائري ثم اضيف (0.0012mol) من (acetyl acetone) او (ethyl acetoacetate) على شكل قطرات مع التحريك المستمر صعد التفاعل ارجاعيا في حمام مائي لمدة 6 ساعات تمت مراقبة تقدم التفاعل بواسطة TLC (DCM:MeOH) حتى اكتمال التفاعل. وبعد اكتمال التفاعل بخر تحت ضغط مخفض بواسطة مبخر دوار Rotary evaporator تمت اعادة البلورة (DZ₁) بالإيثانول تكون راسب اصفر فاتح بدرجة انصهار (183-180) وبحصيلة 70% اما (DZ₂) نقي المنتج عبر كروماتوغرافيا العمود بهلام السليكا باستخدام (DCM:MeOH,6:0.5v/v) لا عطاء مادة صلبة بلورية خضراء فاتح بدرجة انصهار $^{0}C(149-147)$ وبحصيلة $^{98}59\%$ جدول (2.2).

2.5.3.2. Synthesis of ethyl 4-(4- (5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methoxyphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (DZ₃)

مزج (0.427 g،0.001) من (DZ) مع (0.056g،0.001) من KOH في (10ml) من الميثانول المطلق في دورق دائري ثم اضيف اليه (0.241ml،0.004mol) من CS₂ على شكل قطرات مع التحريك المستمر بدرجة حراره 0⁰C لمدة ساعه ثم صعد التفاعل ارجاعيا في حمام زيتي لمدة 24ساعه توبع التفاعل بواسطة TLC (DCM:MeOH)حتى اكتمال التفاعل .بعد اكتمال التفاعل ،يترك المزيج ليبرد في درجة حرارة الغرفة. بعدها سكب على ثلج مع التحريك وتم تحمضه باستخدام HCL(10%) ترشح المواد الصلبة وتجفف . تمت اعادة البلورة المنتج الخام لا عطاء راسب ابيض درجه انصهار 0⁰C(220-218) وبحصيلة 70%^[99] .

2.6. الفعالية البايولوجية لسرطان الثدي MCF-7

تم شراء MCF7(خطوط خلايا سرطان الثدي البشري) من مصرف الخلايا الوطني الإيراني (معهد باستور، أيران) نمت الخلايا في وسط (RPMI-1640 medium (Gibco) مع FBS (Gibco) 10% مكمل بالمضادات الحيوية (100 U/ml penicillin and 100 µg/ml streptomycin) تم الحفاظ على الخلايا عند 37⁰C تحت هواء رطب يحتوي 5% CO₂ وتم تمريره باستخدام محلول trypsin/EDTA (Gibco) and phosphate- buffered saline (PBS) .

قياس خلايا MTT في خلايا MCF7. تم قياس نمو الخلية وحيوتها باستخدام

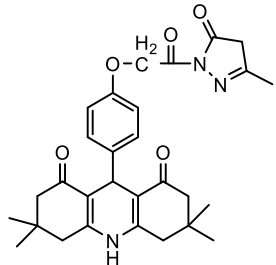
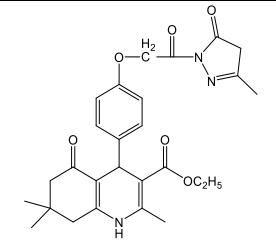
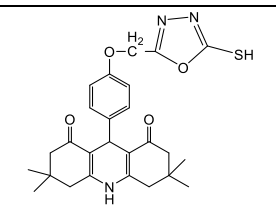
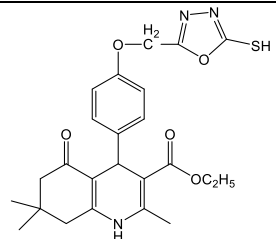
MTT [3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazoliumBromide] بالنسبة لخلايا أحادية الطبقة المزروعة تم هضمها مع 1.4×10^{-4} cells/well الترسيب ثم ضبطها الى كثافة مليئة ب 96-well plates وزرعت الى 200 µl من الوسط الطازج لكل وعاء لمدة (24h) عند 37⁰C في 5% CO₂ في نهاية المعالجة (24) بينما تركت الخلايا المزروعة أحادية الطبقة دون مساس في اللوحة الاصلية تم إزالة المادة الطافية و 200 µl من محلول MTT وتم إضافة (0.5mg/ml in phosphate-buffered saline [PBS]) وتم تحصين اللوحة عند 37⁰C لمدة 4h إضافية وتم إزالة المادة الطافية للخلايا محلول MTT وإضافة (100µl per well) من ثنائي مثيل سلفوكسيد تم تحصين الخلايا عند shaker عند

37⁰C حتى اذابة البلورات بشكل تام تم قياس قابلية الخلية للحياة عند 570 nm عن طريق قياس الامتصاصية باستخدام ELISA reader (Model wave xs2, BioTek, USA) تم تحديد تركيز المركبات الى 50% من موت الخلايا (IC₅₀) من خلال منحنيات الاستجابة لسلسلة المركبات المحضرة [100].

جدول (2.2) بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة

Comp No	Nomenclature	Structure formula	Molecular Formula	Color	M.P. ⁰ C	Yelid%
AT	-9-(4-hydroxyphenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione		C ₂₃ H ₂₇ NO ₃	yellow	304-300	47,76
DH	ethyl 4-(4-hydroxyphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate.		C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	yellow	293-290	80
AS	ethyl 2-(4-(3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl) phenoxy acetate		C ₂₇ H ₃₃ NO ₅	Light yellow	174-171	68
DA	ethyl 4-(4-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)phenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate		C ₂₅ H ₃₁ NO ₆	White	112-109	73

Am	2,4-(3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridin-9-yl) phenoxy aceto hydrazide.		$C_{25}H_{31}N_3O_4$	yellow	215-213	62
DZ	ethyl 4-(4-(2-hydrazineyl-2-oxoethoxy phenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate		$C_{23}H_{29}N_3O_5$	Light yellow	198-195	53
Am ₁	9,4-(2-(3,5dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-oxo ethoxy phenyl-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione		$C_{30}H_{35}N_3O_4$	yellow	204-200	81
DZ ₁	ethyl 4-(4-(2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-oxo ethoxyphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate		$C_{28}H_{33}N_3O_5$	yellow	183-180	70

Am ₂	3,3,6,6-tetramethyl-9-(4-(2(3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2-oxoethoxy)phenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione		C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₅	orang	150-147	30
DZ ₂	ethyl 2,7,7-trimethyl-4-(4-(2-(3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-2-oxoethoxy)phenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate		C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₆	Light green	149-146	59
Am ₃	9-(4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methoxy phenyl)-3, 4,6,7,9,10-hexa hydroacridine-1,8 (2H ,5H)-dione		C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₄ S	Yellow	233-230	56
DZ ₃	ethyl 4,4,5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl methoxyphenyl-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5, 6,7 ,8-hexahydroquinoline-3-carboxylat		C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅ S	White	220-218	70%

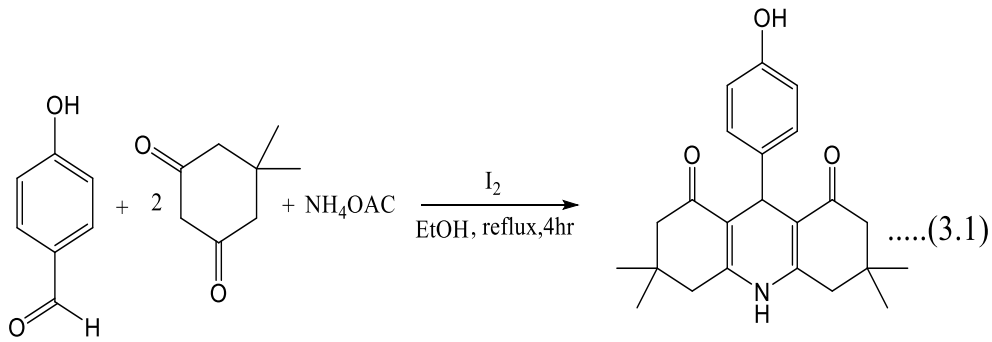
الفصل الثالث
المنهاج

المنهاج والمنهاج
المنهاج والمنهاج

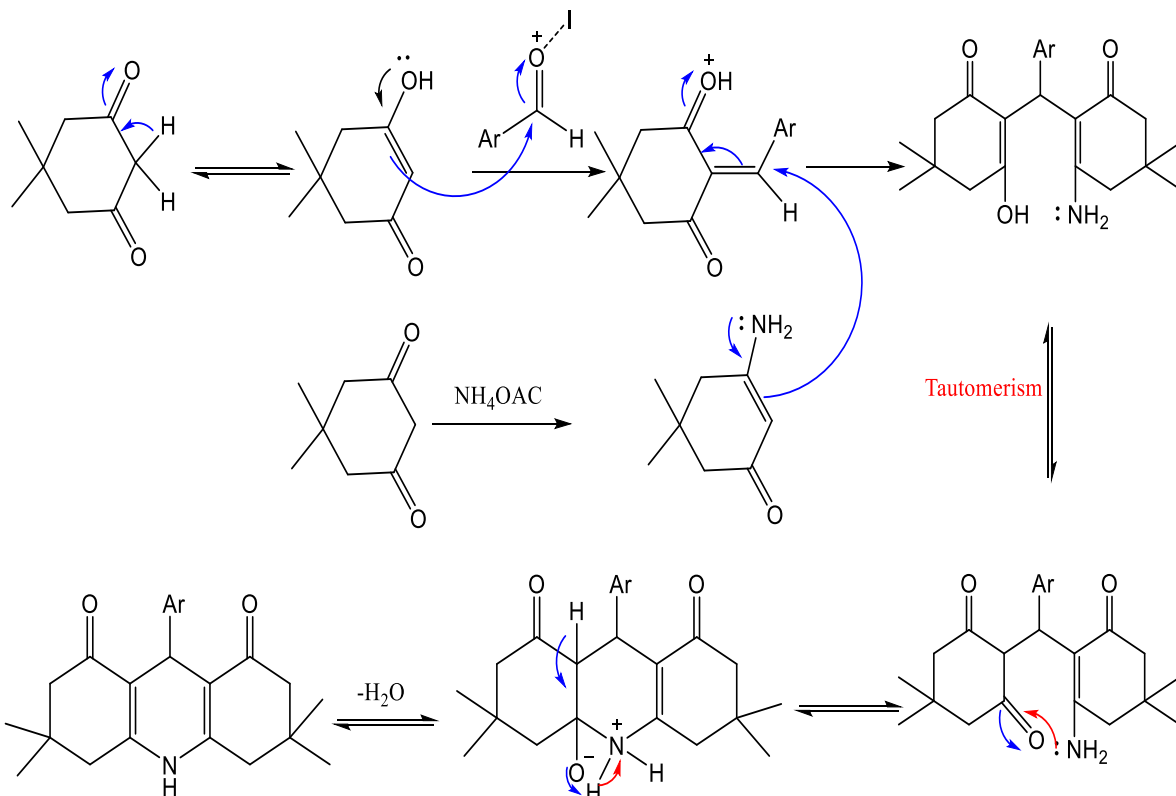
The results and discussion

3.1 تحضير المركب AT

حضر المركب حسب تفاعل Hantzsch من تكثيف ثلاث مواد مع بعضها في خطوه واحدة بتفاعل مول واحد من p-Hydroxybenzaldehyde مع زيادة من ammonium acetate ومولين من dimedone, بوجود I_2 كما في المعادلة (3.1)^[96] وميكانيكية التفاعل موضحة ادناه ^[101].



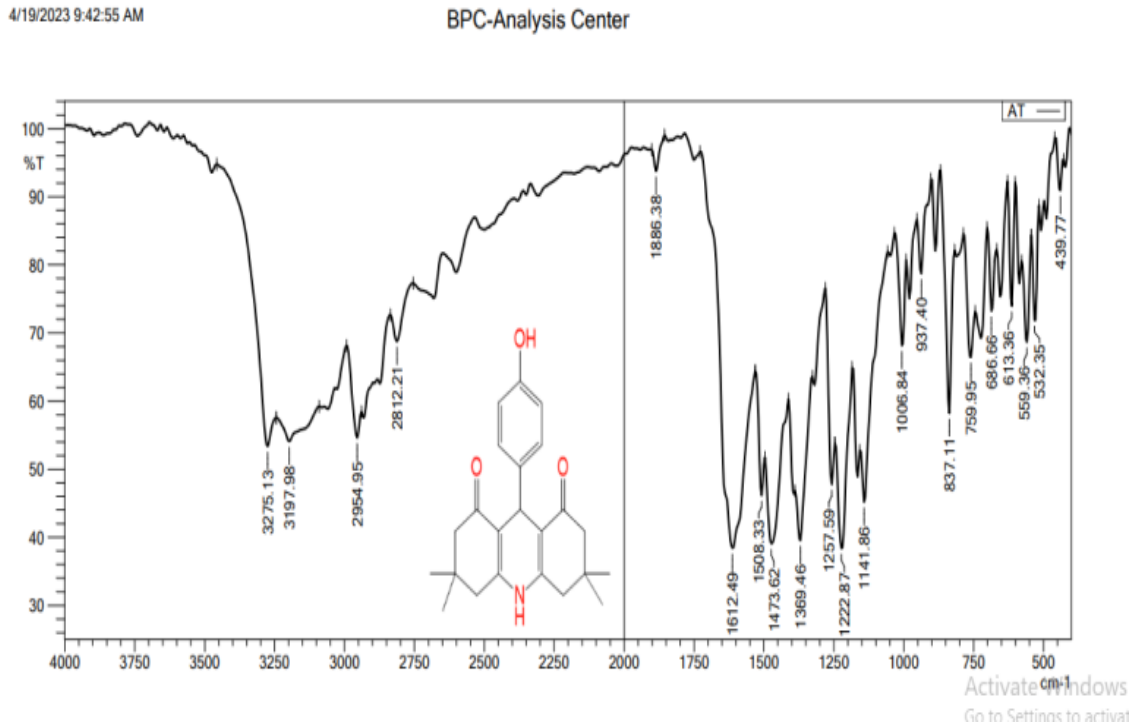
معادلة (3.1) تحضير المركب (AT)



مخطط (3.1) ميكانيكية تحضير المركب (AT)

شخصت المركبات المحضرة بالتقنيات الطيفية IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT-135, Mass spectroscopies

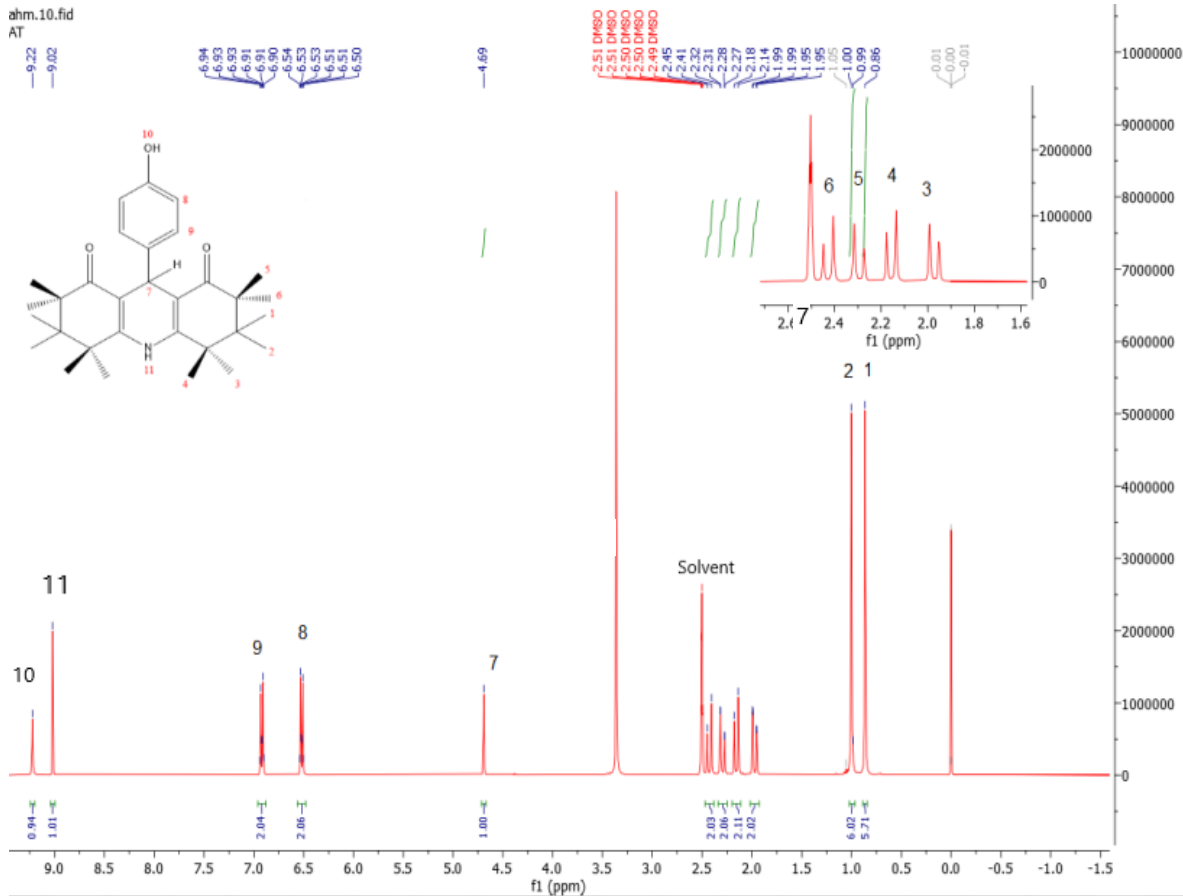
حيث اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب AT الشكل (3.1) والجدول (3.1) حزمة قوية عريضة تعود للتذبذب الاتساع لمجموعة N-H عند 3197.98cm⁻¹ والمتداخلة مع حزمة امتصاص مجموعة O-H التي تظهر ضمن المنطقة نفسها بتذبذب اتساعي 3275.13cm⁻¹ وحزمة تعود الى التذبذب الاتساع C-H الحلقة الأروماتي عند 3066.82 cm⁻¹ بالإضافة الى حزمة تعود للتذبذب الاتساع غير المتماثل C-H الاليفاتية عند (2812-2954.95)cm⁻¹ وكذلك يبين الطيف حزم قوية ومتوسطة الشدة عند 1612.49cm⁻¹ و 1508.33cm⁻¹ و 1222.87 و 1141.86cm⁻¹ تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة C=O الكيتونية و C=C و C-N و C-O على التوالي [95][16].



شكل (3.1) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب AT

اظهر طيف ¹H-NMR للمركب AT شكل (3.2) و جدول (3.2) الى وجود اشارة احادية عند 9.02ppm تعود لمجموعة NH و اشارة اخرى احادية حادة 9.22ppm تعود لرنين بروتون مجموعة ال OH و اشارتين ثنائية كل منهما عند الازاحة الكيميائية 6.5ppm, 6.9ppm, وبثابت ازدواج (J=8Hz) تعود لبروتونات الأروماتي Ar-H₄ و ظهور اشارة احادية مفردة

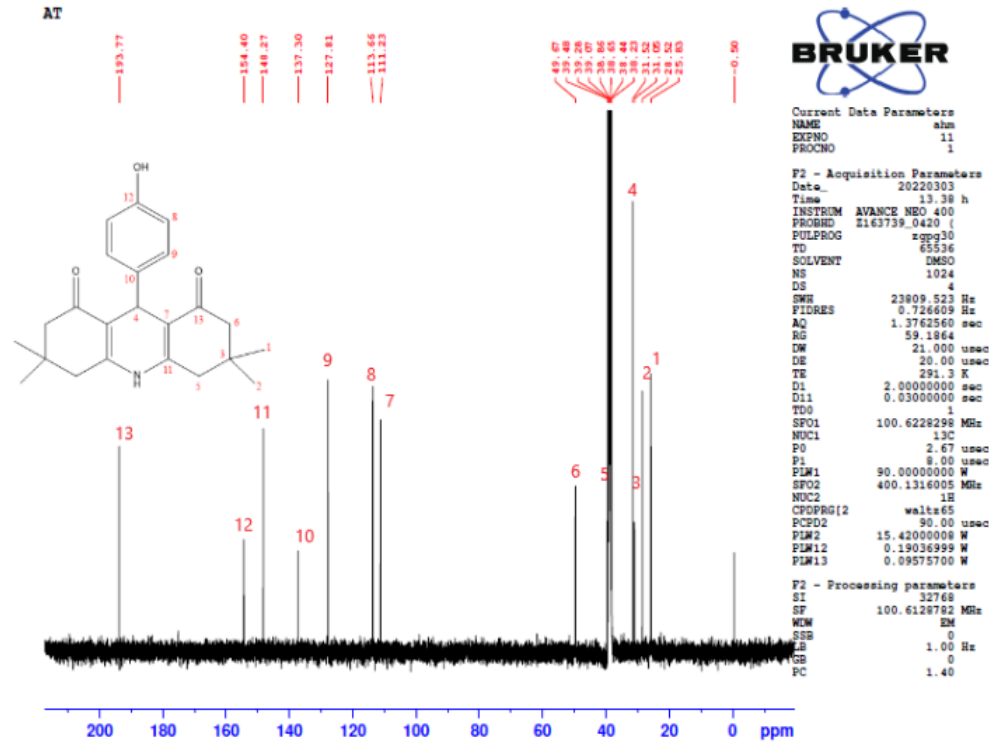
عند الازاحة 4.6ppm تعود لرنين بروتون C-H حلقة DHPs في الموقع (4) واطهر الطيف اشارات ثنائية عند الأزاحات 2.45,2.31,2.18,1.9ppm تعود لرنين بروتونات مجموعتي الميثيل المرتبطة بحلقة الديميدون [16][95].



شكل (3.2) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (AT)

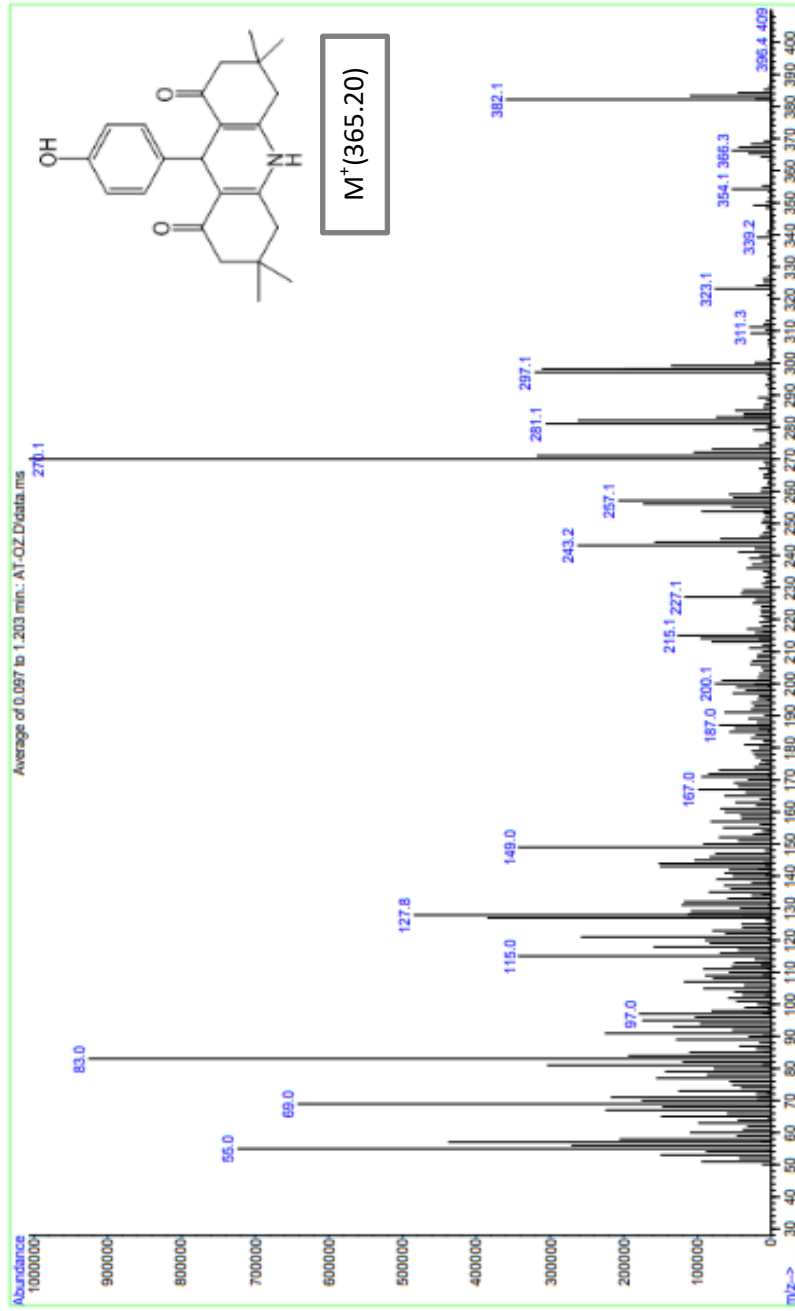
طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب (AT) شكل (3.3) اظهر مجموعة من الاشارات تمثل الهيكل الكربوني بالإضافة الى اشارة المذيب DMSO-d_6 عند الازاحة 39.48 ppm وقد اظهر الطيف اشارتين تعود لذرة الكربون الرباعية الاولى لمجموعة الكربونيل الكيتونية في حلقة demidone عند الازاحة الكيميائية 194.77ppm ولأخرى لذرة الكربون المرتبطة بمجموعة (OH) عند الازاحة الكيميائية 155.7 ppm وبين الطيف ايضا اشارة تعود الى ذرة الكربون الرباعية في حلقة DHPs عند الازاحة 149.6ppm, 111.23 واطهر الطيف اشارة عند الازاحة (137.30,127,113.66)ppm تعود الى Ar-C كما تظهر في الطيف اشارة عند الازاحة 50.6,40.59 ppm تعود لرنين ذرة الكربون CH_2 العادة لحلقة dimedone كما

اظهر طيف AT ثلاث اشارات اخرى عند (32.52 ,28.52 ,25.83)ppm نتيجة لرنين ذرة الكربون C_4-H في حلقة DHPs ومجموعتي (CH_3) في حلقة dimedone على التوالي^{[16][95]}. واظهر طيف الكتلة للمركب AT شكل (3.4) جدول (3.4) $M^+=365.20m/z$.base Peak=270m/z



شكل (3.3) طيف $^{13}C-NMR$ للمركب AT

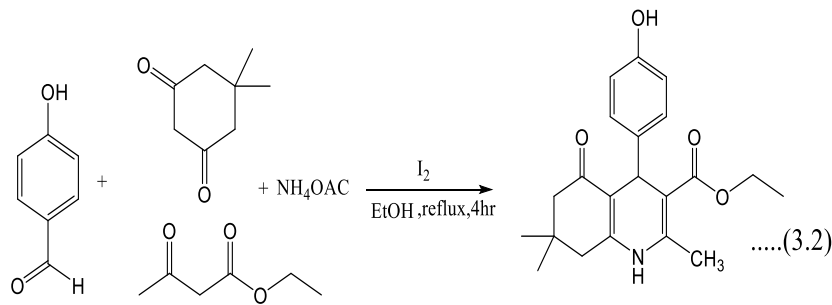
File :C:\MSDCHEM1\DATA\Snapshots\AT-OZ.D
 Operator :
 Acquired : 1 Jul 2023 20:27 using AcqMethod default.m
 Instrument : directmass
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 1



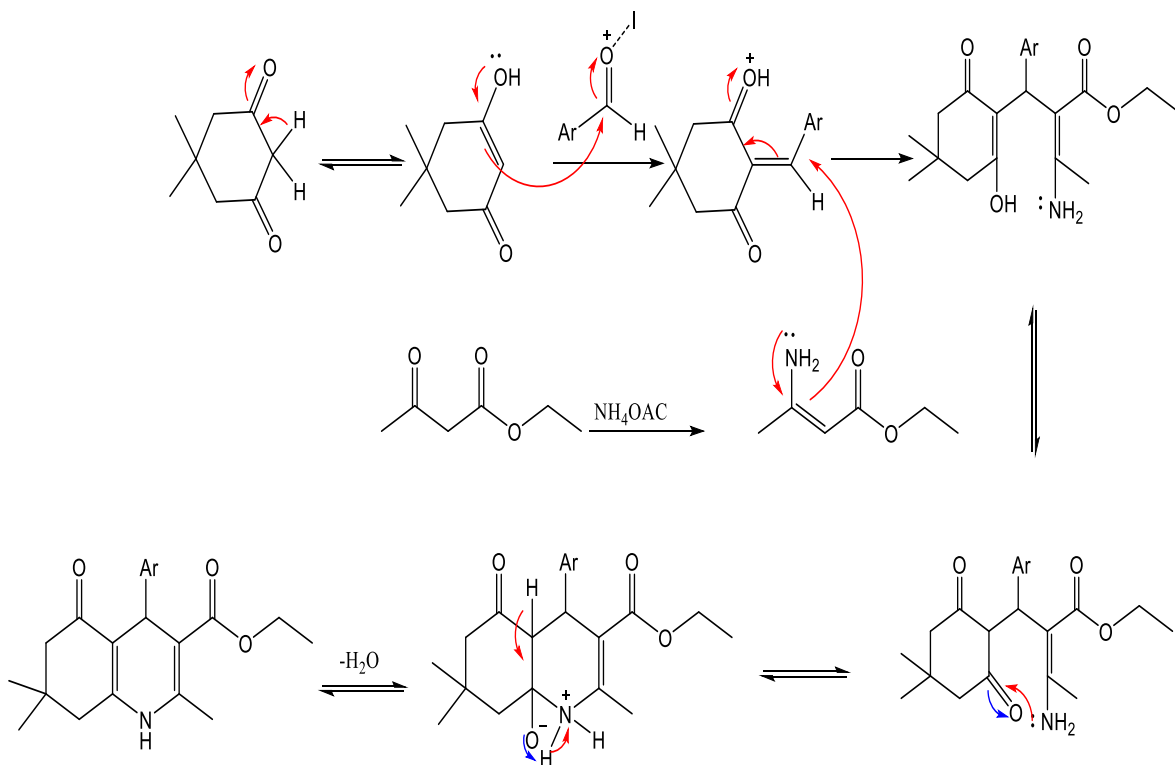
شكل (3.4) طيف الكتلة للمركب AT

3.1.1 تحضير المركب (DH)

وبنفس الطريقة حضر المركب (DH) حسب تفاعل Hantzsch من تكثيف اربع مواد مع بعضها في خطوه واحدة بتفاعل مول واحد *p*-Hydroxybenzaldehyde وزيادة من ammonium acetate مع مول لكل من dimedone و ethylacetoacetat حسب معادلة (3.2)^[96] والميكانيكية الموضحة بالمخطط ادناه (3.2)^[101].



معادلة (3.2) تحضير المركب DH

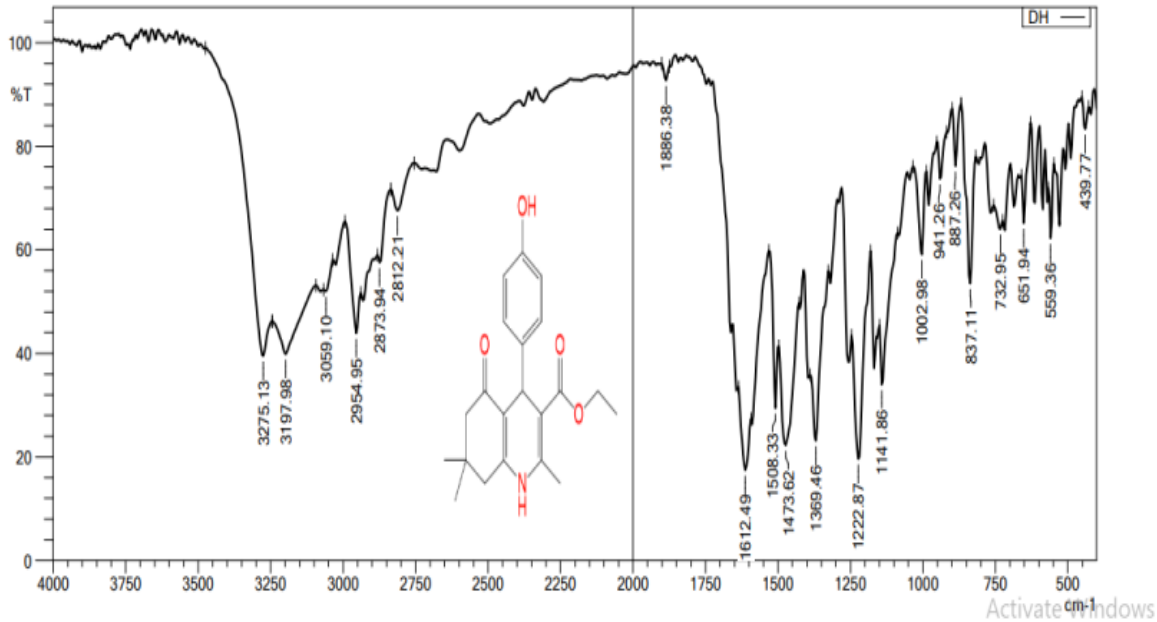


مخطط (3.2) ميكانيكية تحضير المركب (DH)

واظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب DH الشكل (3.5) والجدول (3.1) حزمة قوية عريضة تعود للتذبذب الاتساع لمجموعة N-H عند 3197.98cm^{-1} والمتداخلة مع حزمة امتصاص مجموعة O-H التي تظهر ضمن المنطقة نفسها بتذبذب اتساعي 3275.13cm^{-1} وحزمة ضعيفة تعود الى التذبذب الاتساع C-H الحلقة الأروماتي عند 3059.10cm^{-1} بالإضافة الى حزمة تعود للتذبذب الاتساع غير المتماثل C-H الأليفاتية عند $(2800-2954.95)\text{cm}^{-1}$ واظهر الطيف حزم قوية ومتوسطة الشدة عند 1612.49cm^{-1} و 1508.33cm^{-1} و 1222.87cm^{-1} و 1141.86cm^{-1} تعود للتذبذب الاتساع لمجموعة C=O الكيتونية و C=C و C-N و C-O على التوالي.

4/19/2023 9:39:03 AM

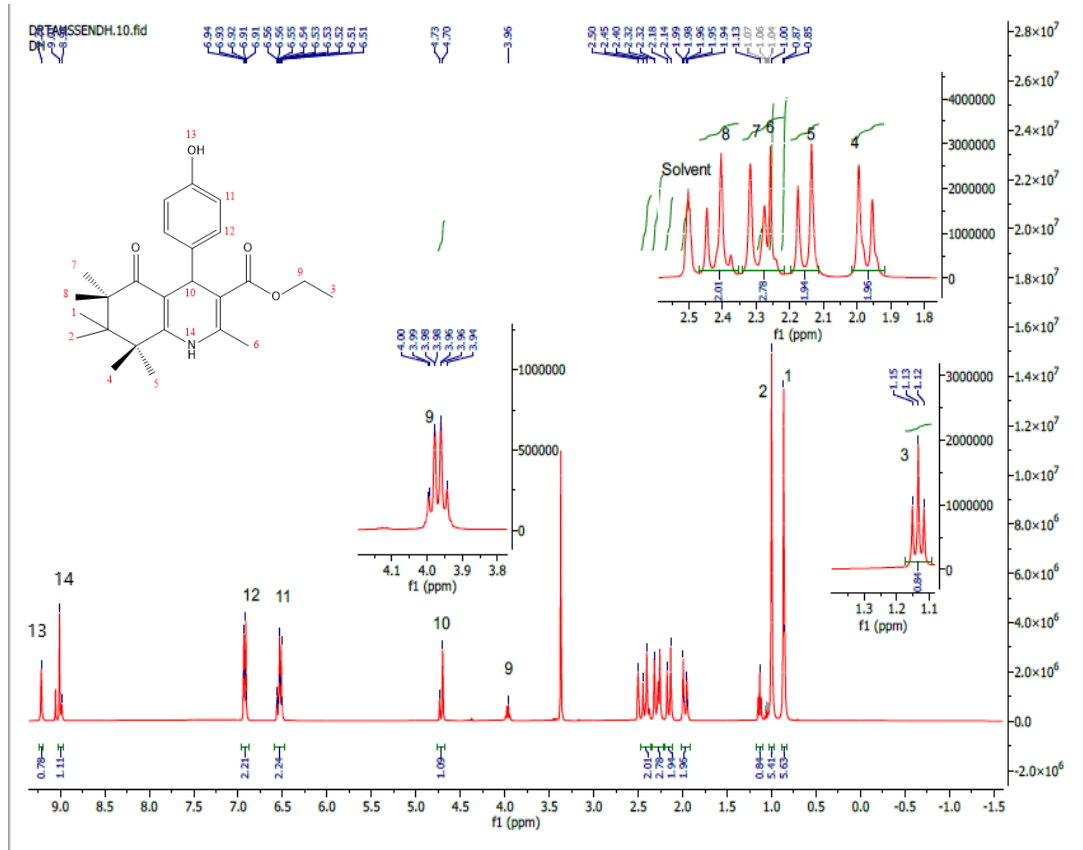
BPC-Analysis Center



شكل (3.5) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب DH

اظهر طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب DH شكل (3.6) جدول (3.2) اشارة احادية عند الازاحة 9.12 تعود لرنين بروتون مجموعة NH كما اظهر الطيف اشارتين عند 9.01ppm واخرى عند 8.96ppm تعود لرنين بروتون مجموعة OH لوجود ايزومر بسبب وجود مركز كيرالي عند ذرة كاربون C_4 ، وظهور اشارتين ثنائيتين عند الأزاحات الكيميائية (6.94, 6.56,) ppm تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية. كما اكد طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب DH وجود ايزومر ظهور اشارتين عند الموقع 4.73ppm, 4.70ppm تعود لبروتون واحد C-H لحقة DHPs

وتدل الإشارة الرباعية عند الازاحة 4.00ppm لرتين مجموعة $O-CH_2-CH_3$ واطهر الطيف اشارات ثنائية -ثنائية عند الأزمات (1.95ppm الى 2.45ppm) تعود لرتين مجموعتي المثل لحلقة الديميدون واطهر الطيف إشارة ثلاثية عند الازاحة 1.15ppm تعود لبروتونات مجموعة المثل OCH_2CH_3 [16][95].

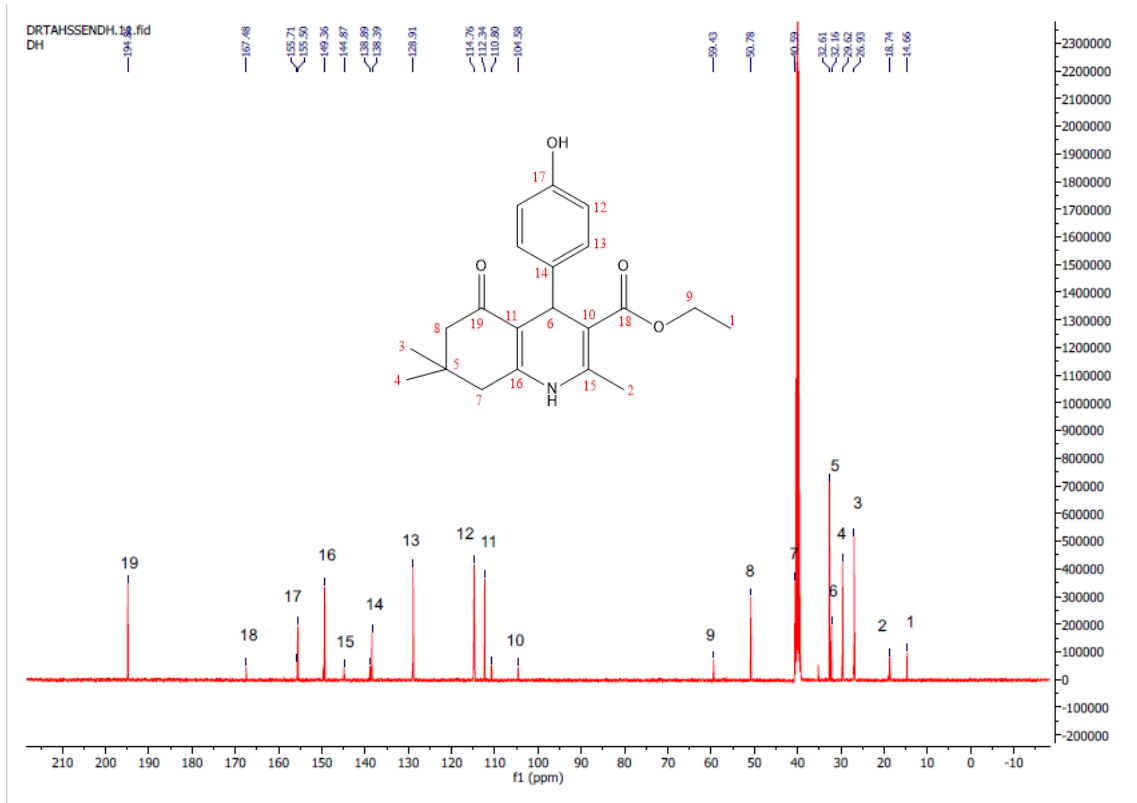


شكل (3.6) طيف ^1H-NMR للمركب (DH)

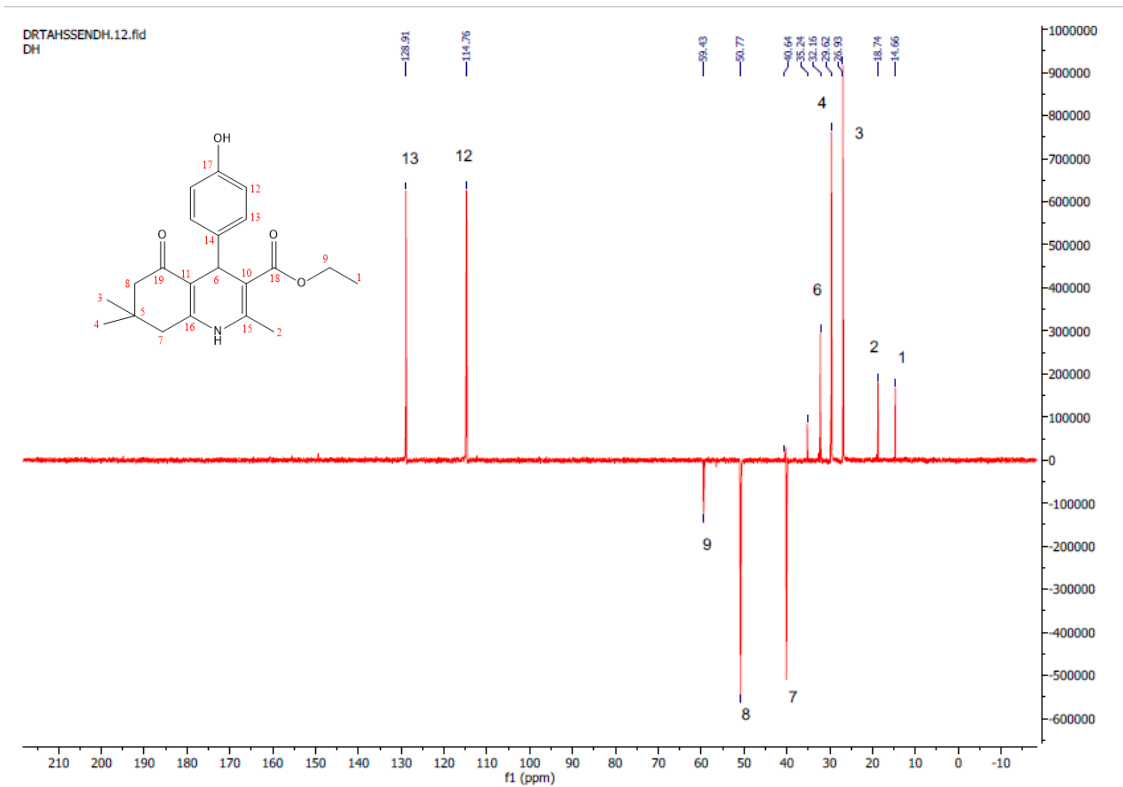
وأظهر طيف $^{13}C-NMR$ للمركب (DH) شكل (3.7) جدول (3.3) مجموعة من الاشارات عند الازاحة 167.48ppm تعود لمجموعة الكربونيل الأستيرية ، وبين الطيف ايضا اربع اشارات تعود الى ذرات الكربون الرباعية في حلقة DHPs عند الأزمات الكيميائية (149.36,144.87,110.80,104.58)ppm واطهر طيف DH اشارته عند الازاحة 59.43ppm تعود $O-CH_2-CH_3$ واخرى عند الازاحة 18.74ppm, 14.66ppm تعود $O-CH_2-CH_3$ ومجموعة المثل C_2 في حلقة DHPs. ويعزز ذلك طيف DEPT-135 شكل (3.8) حيث نلاحظ اختفاء ذرات الكربون الرباعية جميعا مع بقاء اشارات CH,CH_3 الى الاعلى عند إزاحتها الكيميائية (128.91,114.76,35.24,29.62,26.93,18.74,14.66) وظهر اشارات CH_2 الى الاسفل عند الأزمات الكيميائية (59.43,50.77,40.64)ppm.

واظهر طيف الكتلة للمركب (DH) شكل (3.9) جدول (3.4)

$M^+=355.3m/z$, base Peak=262.3m/z

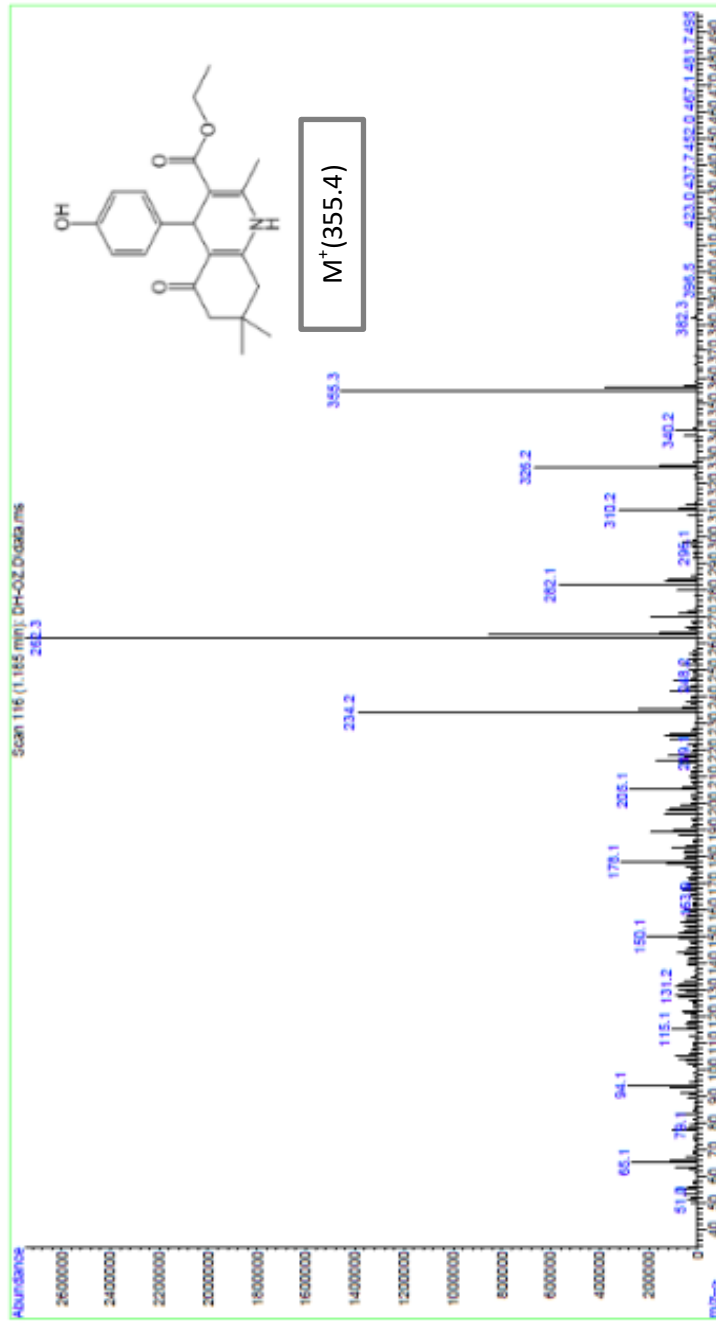


شكل (3.7) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب DH



شكل (3.8) طيف DEPT-135 للمركب DH

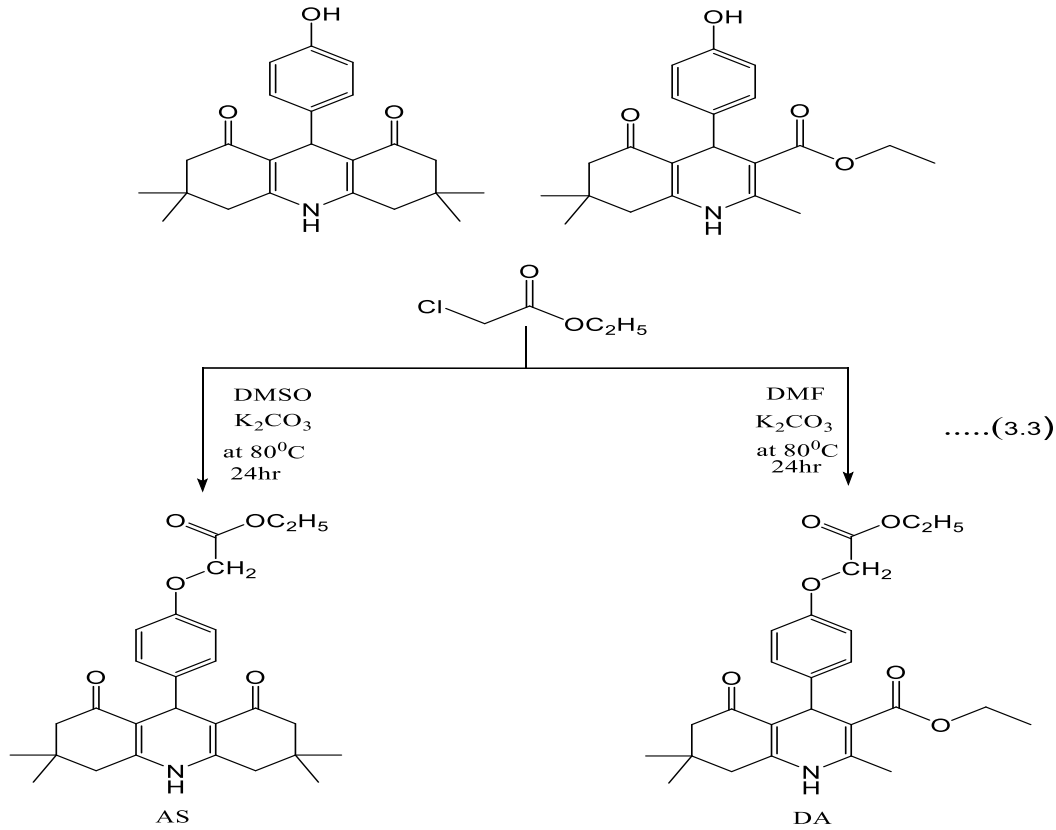
File :C:\MSDCHEM1\DATA\Snapshots\DH-OZ.D
 Operator :
 Acquired : 1 Jul 2023 20:31 using AcqMethod default.m
 Instrument : directmass
 Sample Name:
 Misc Info :
 Vial Number: 1



شكل (3.9) طيف الكتلة للمركب DH

3.1.2 تحضير المركبين DA,AS

تم تحضير المركبين (AS,DA) من تفاعل Ethylchloroacetate مع المركب (AT,DH) بوجود K_2CO_3 في DMSO او DMF كمنذيب كما في مخطط (3.3) [102].

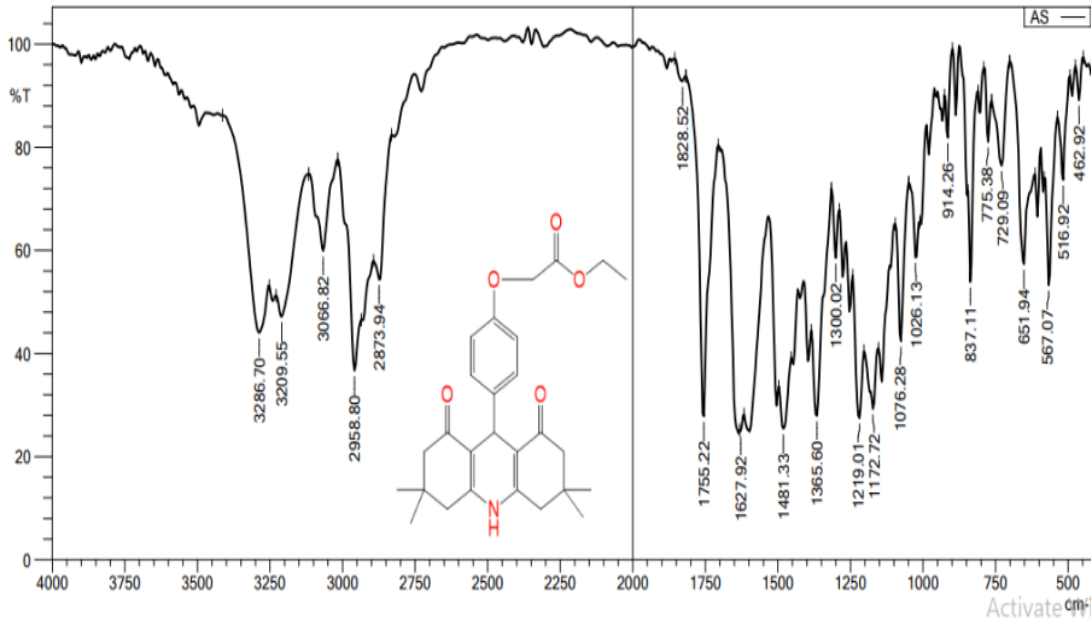


مخطط (3.3) تحضير المركبين AS,DA

ففي طيفي الأشعة تحت الحمراء للمركبين (DA,AS) الشكل (3.10),(3.11) والجدول (3.1) فقد بين اختفاء حزمة OH وظهور حزمة جديدة أخرى عند العدد الموجي 1759.08cm^{-1} تعود الى التذبذب الاتساع لمجموعة الكربونيل C=O الاسترية الجديدة [16] [102]. بالإضافة الى الحزم الظاهرة في مركب DHPs (AT,DH).

4/19/2023 9:48:17 AM

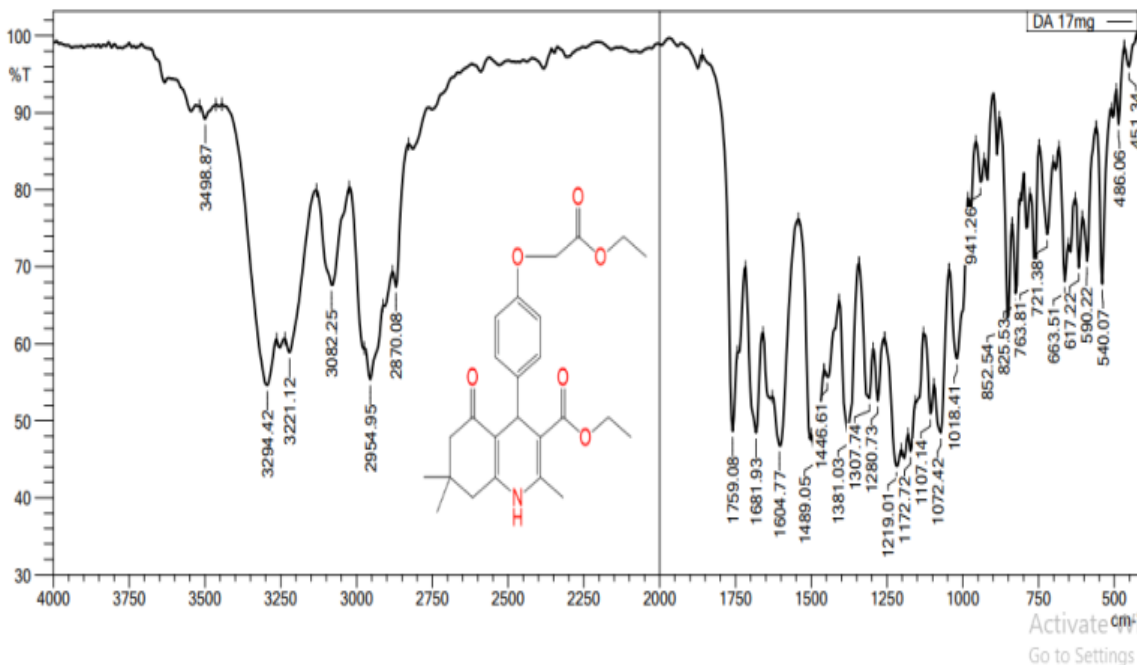
BPC-Analysis Center



شكل (3.10) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (AS)

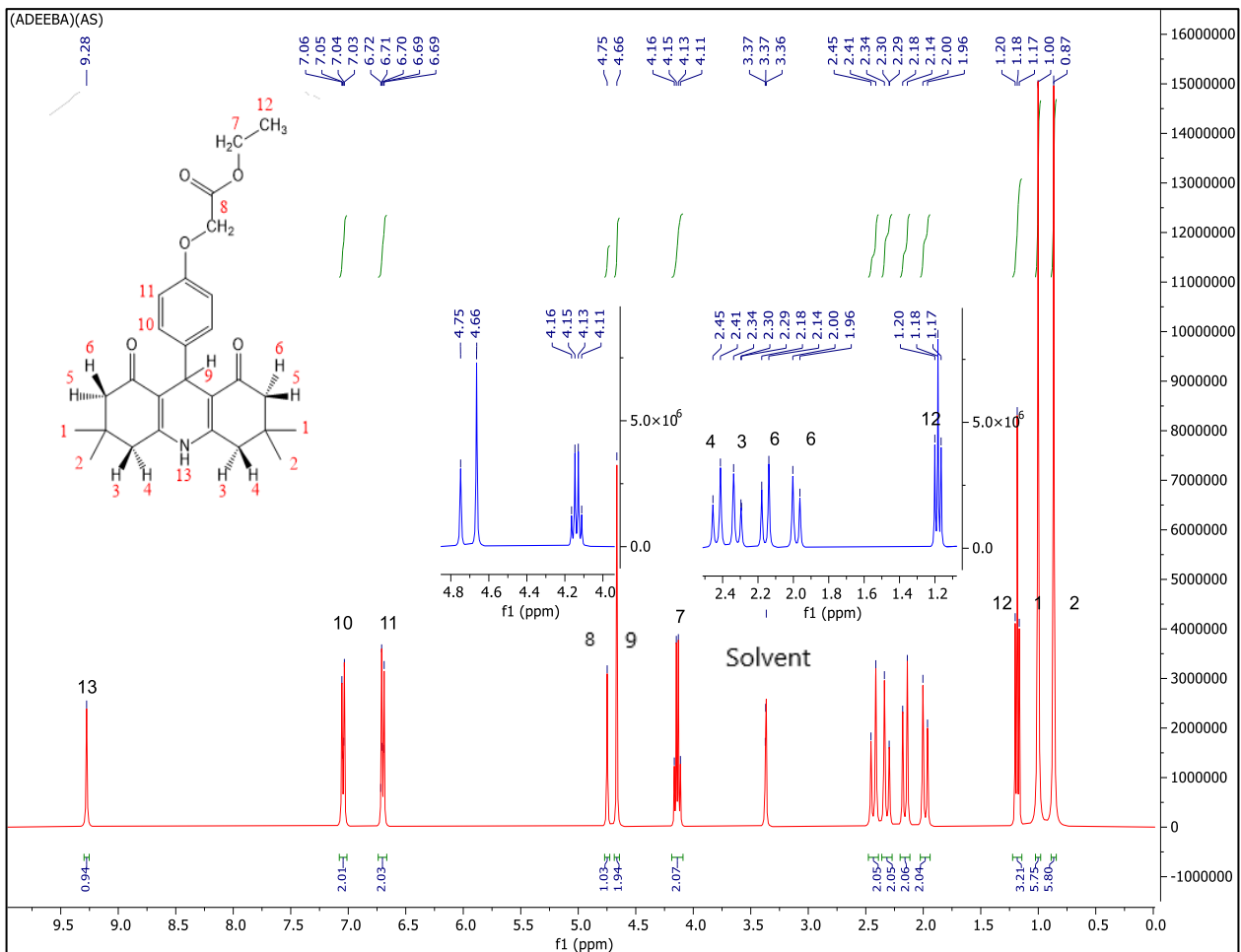
4/19/2023 8:05:46 AM

BPC-Analysis Center

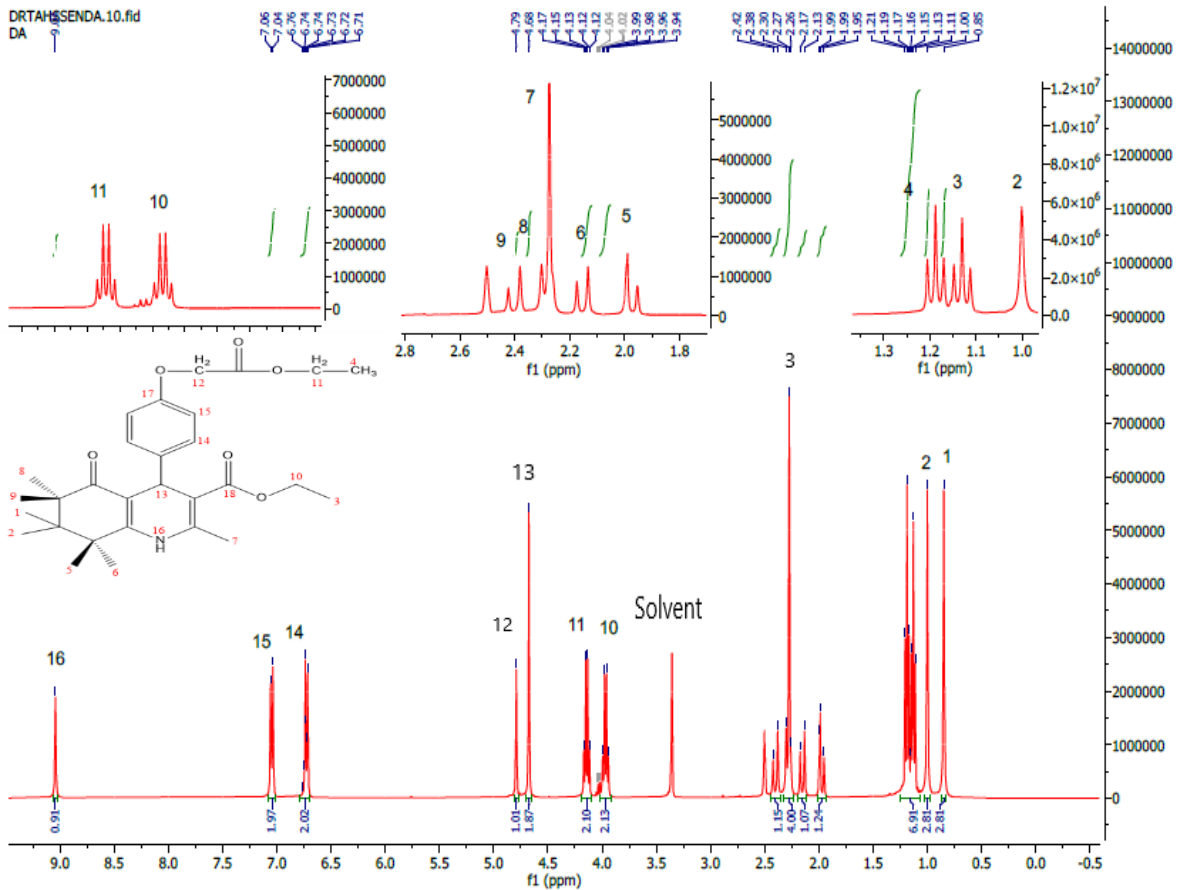


شكل (3.11) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (DA)

طيفي $^1\text{H-NMR}$ للمركبين (AS,DA) فقد لوحظ اختفاء إشارة بروتون مجموعة O-H وبقاء إشارة بروتون N-H عند الازاحة الكيميائية 9.28 ppm مع بقاء الاشارات لبروتونات الحلقة الأروماتيه وحلقة DHPs عند أزاحتها الكيميائية وظهر الطيف ثلاث اشارات جديدة تعود الى رنين بروتونات المجموعة الاسترية المضافة ($-\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) حيث ظهرت إشارة ثلاثية عند الازاحة 1.20ppm وبتأبث ازدواج ($J=8$) تعود الى رنين بروتونات مجموعة OCH_2CH_3 الجديدة وإشارة رباعية عند الازاحة 4.16ppm وبتأبث ازدواج ($J=8\text{Hz}$) تعود الى رنين بروتونات مجموعة OCH_2CH_3 اما مجموعة المثلين الواقعة بين مجموعة الكاربونيل والاكسجين لحلقة الفينول OCH_2CO اظهرت إشارة احادية عند الازاحة 4.75ppm [16] [102] وبقية الاشارات جدول (3.2) كما موضح في الاشكال (3.12) والشكل (3.13).

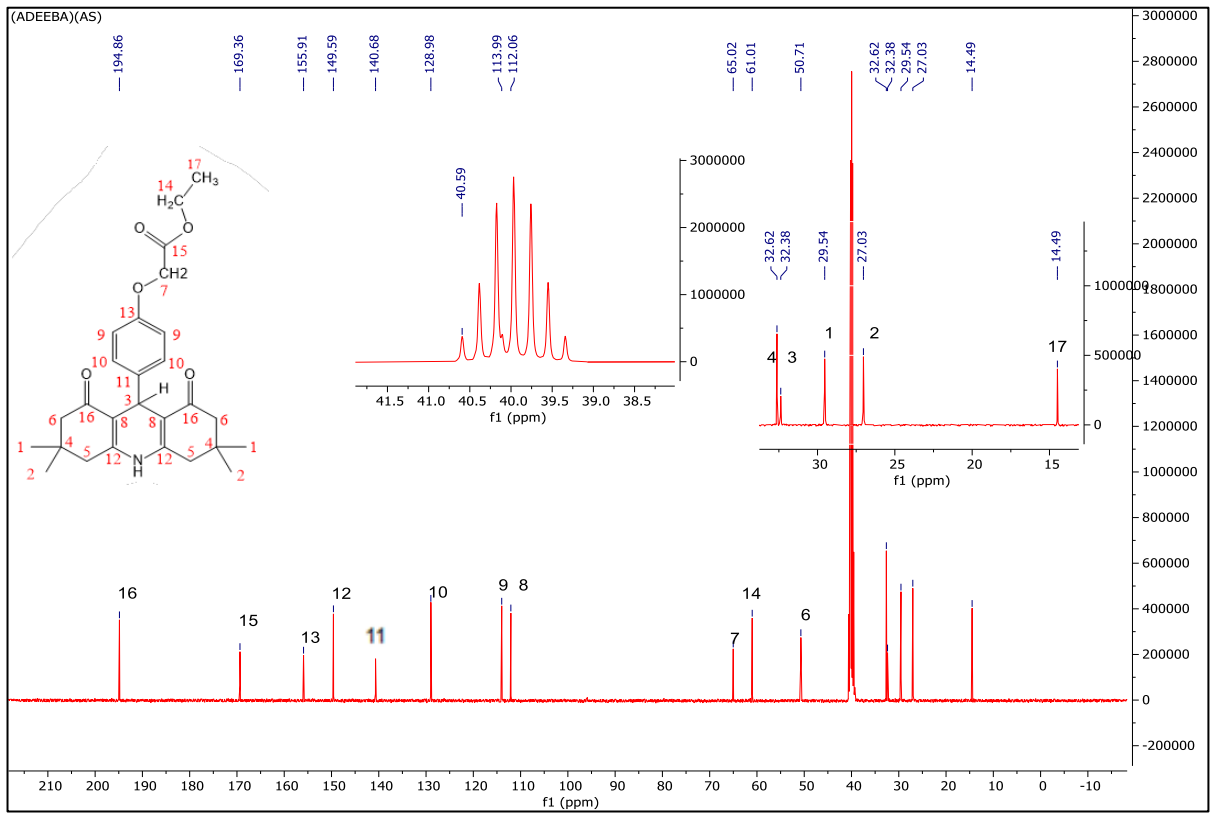


شكل (3.12) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب AS

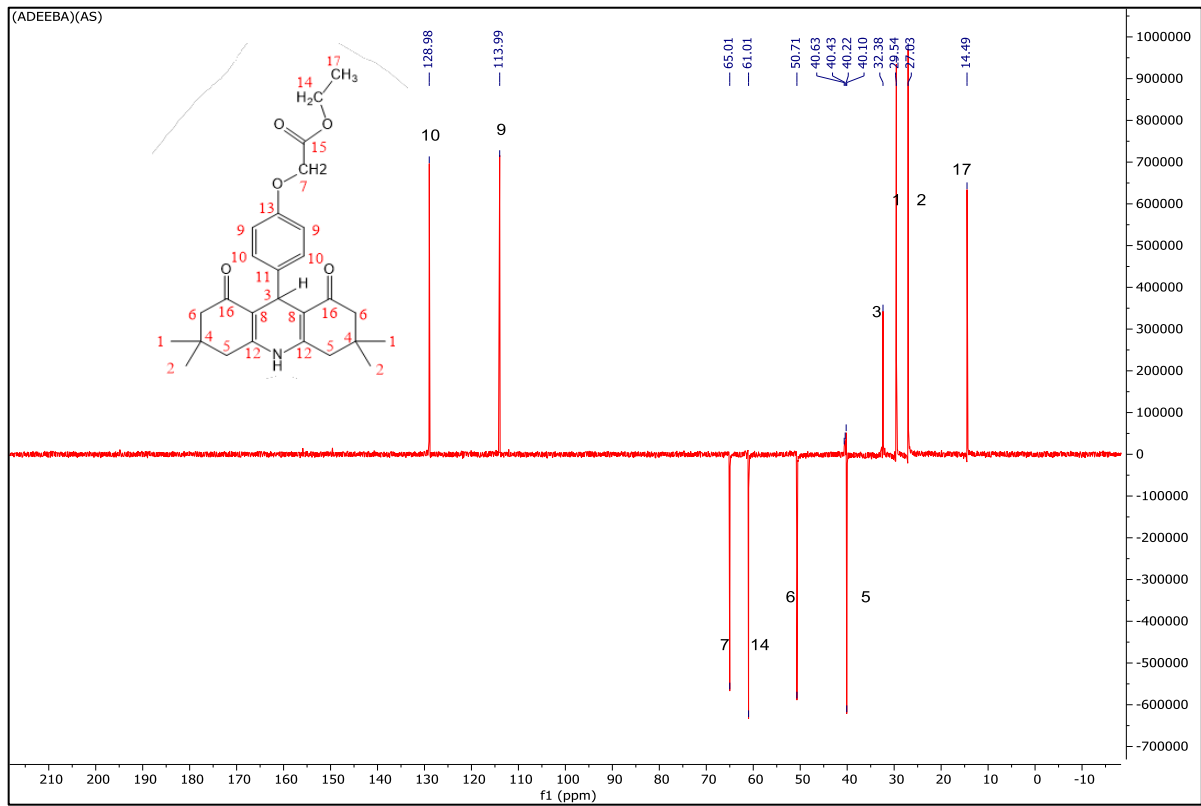


شكل (3.13) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب DA

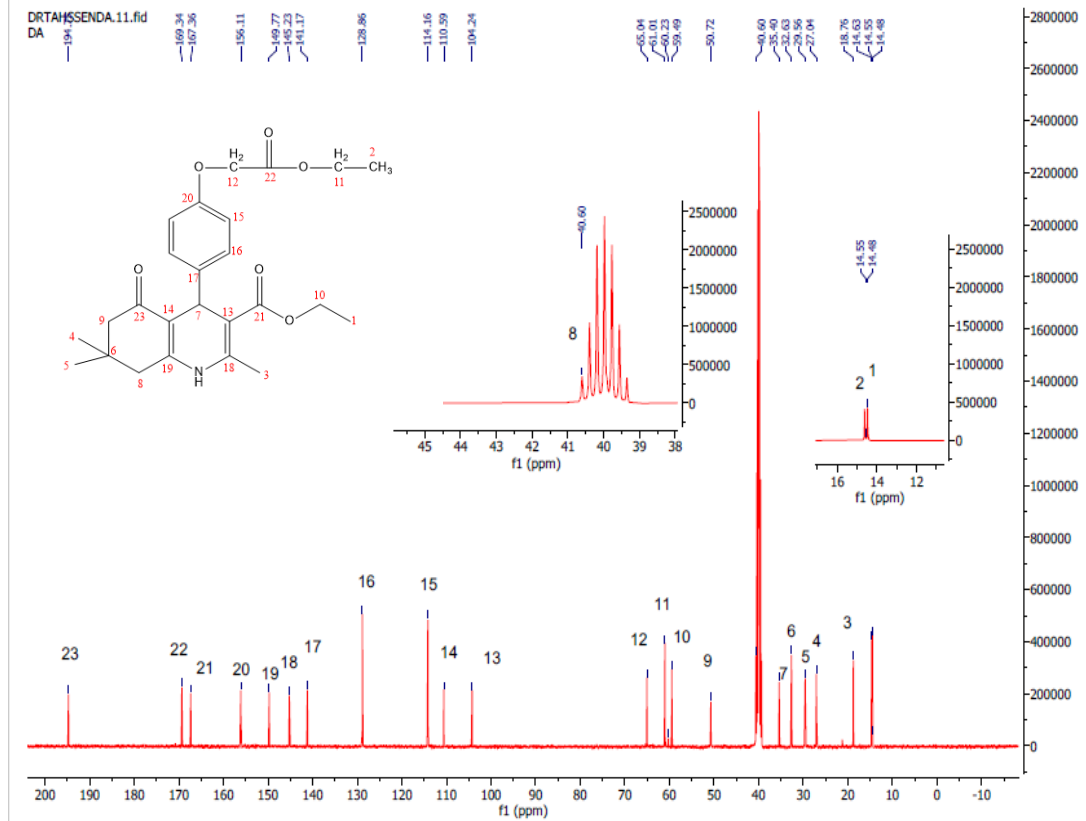
اظهر طيفي $^{13}\text{C-NMR}$ للمركبين AS,DA شكل (3.14) , (3.16) والجدول (3.3) اشارة جديدة الى C=O كاربونيل المجموعة الاسترية عند الازاحة الكيميائية 169.33ppm و اشارة جديدة تعود الى رنين كاربون مجموعة المثيلين الواقعة بين مجموعة الكاربونيل الاسترية الجديدة والاكسجين الفينولية OCH_2CO عند الازاحة الكيميائية 65.02ppm و اشارة اخرى جديدة عند الازاحة 61.06ppm تعود الى OCH_2CH_3 و اشارة جديدة تعود لرنين كاربون OCH_2CH_3 عند الازاحة [102]14.49ppm بالإضافة الى اشارات ثابتة تخص الهيكل الكاربوني $^{\text{[16]}}\text{DHPs}$. ويعزز ذلك طيف DEPT-135 شكل (3.15) (3.17) حيث نلاحظ اختفاء ذرات الكاربون الرباعية جميعا مع بقاء اشارات CH, CH_3 الى الاعلى عند أزاحتها الكيميائية و اشارات CH_2 الى الاسفل و ظهور اشارتين جديدتين الى الاسفل عند الازاحة الكيميائية (65.01,61.01)ppm.



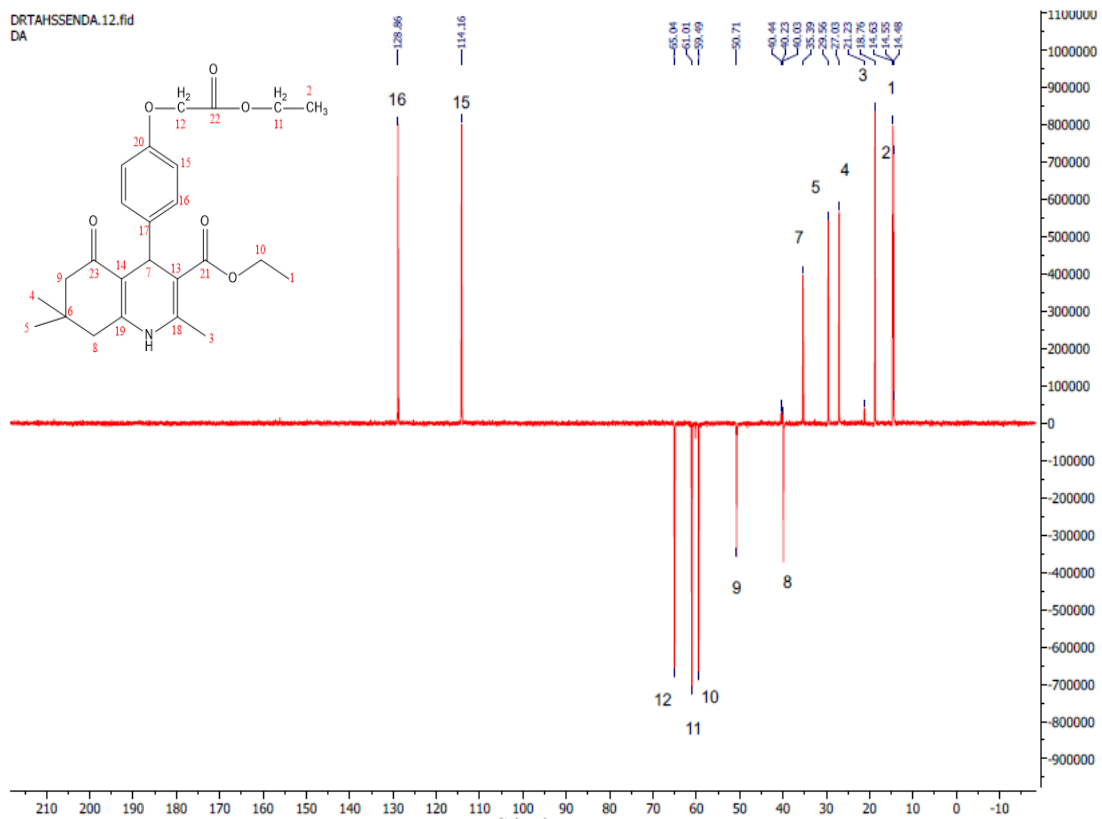
شكل (3.14) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب AS



شكل (3.15) طيف DEPT-135 للمركب AS

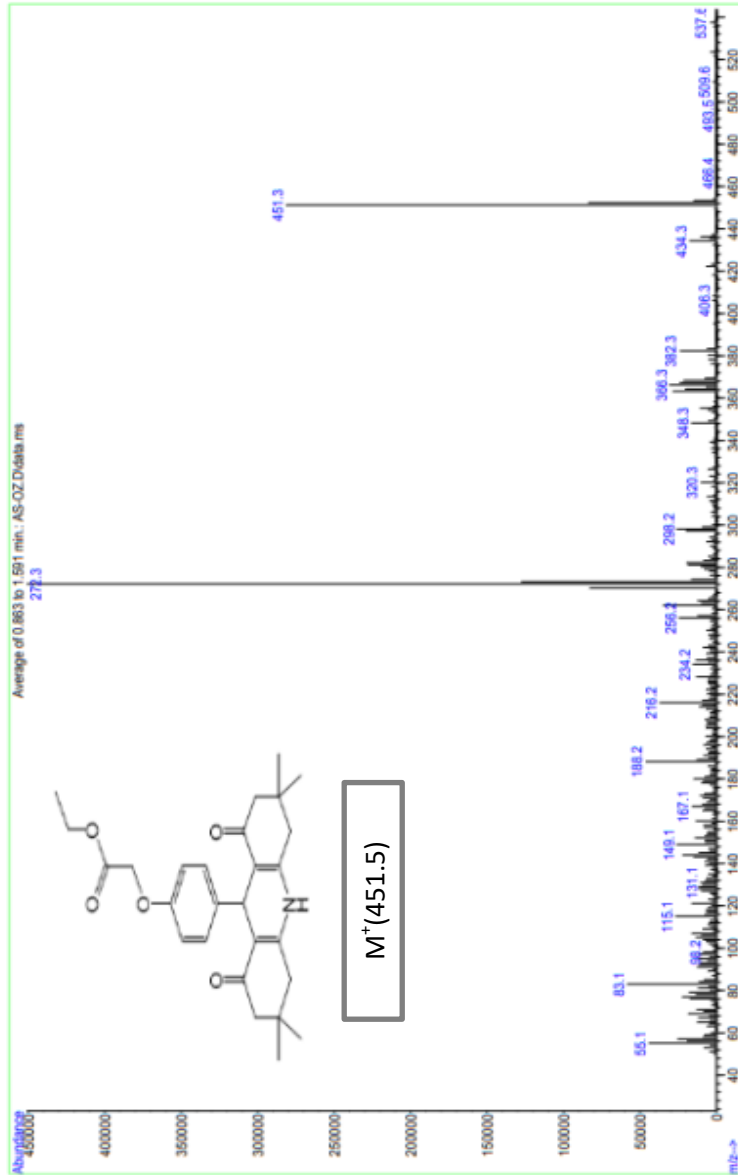


شكل (3.16) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ المركب DA



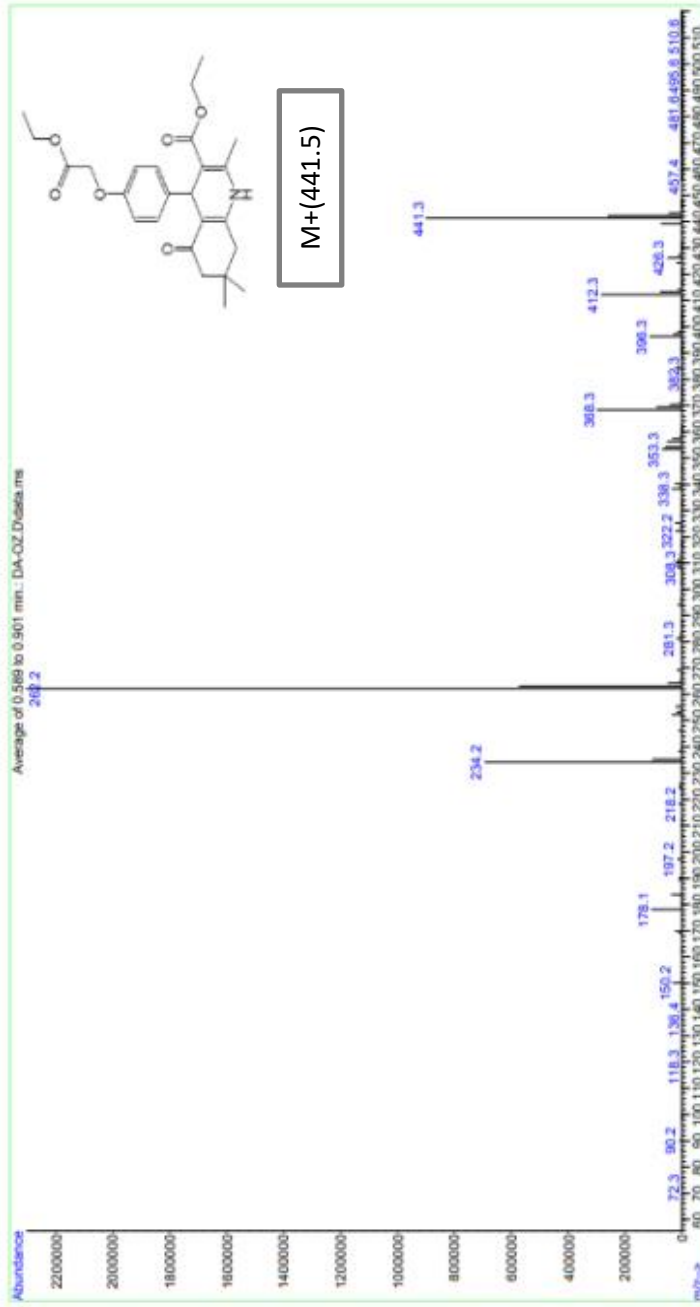
شكل (3.17) طيف DEPT-135 للمركب DA

File : C:\MSDCHEM1\DATA\Snapshots\AS-OZ.D
 Operator :
 Acquired : 1 Jul 2023 20:36 using AcqMethod default.m
 Instrument : directmass
 Sample Name:
 Misc Info :
 Vial Number: 1



شكل (3.18) طيف الكتلة للمركب AS

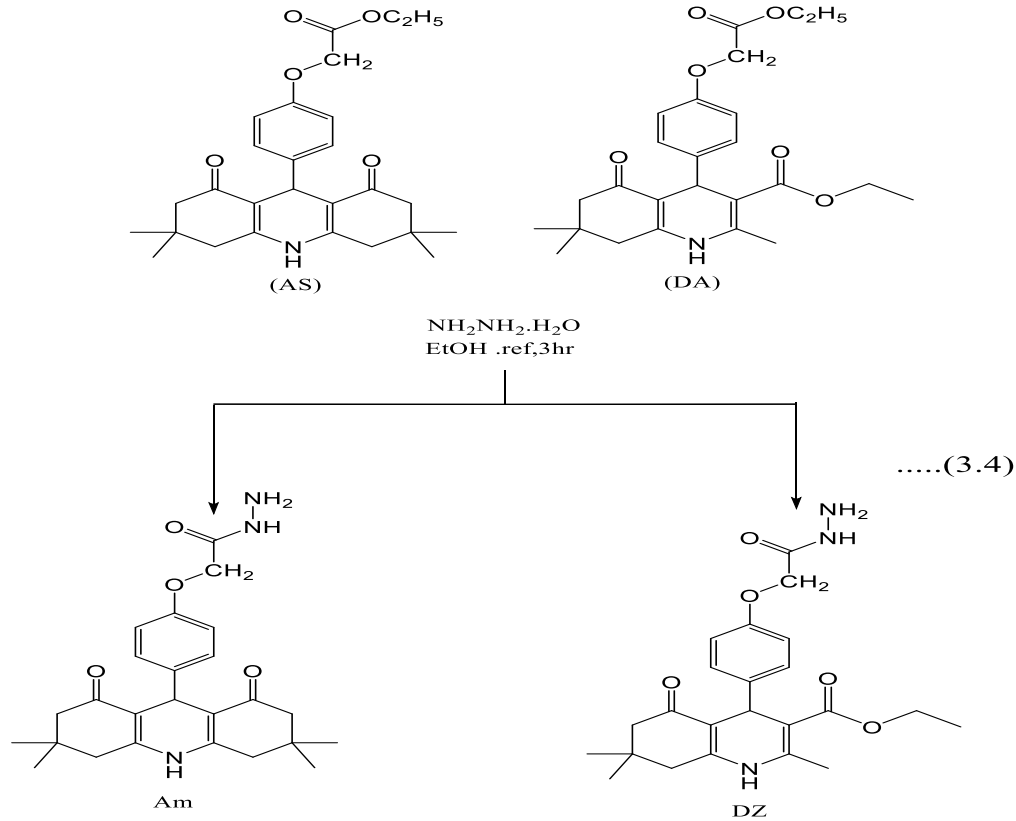
File : C:\MSDCHEM1\DATA\Snapshort\BSB\DA-OZ.D
 Operator : [BSB1]
 Acquired : 1 Jul 2023 20:42 using AcqMeth default.m
 Instrument : directmass
 Sample Name:
 Misc Info :
 Vial Number: 1



شكل (3.19) طيف الكتلة للمركب DA

3.1.3 تحضير مركبات الهيدرازيد (Am,DZ)

تم تحضير المركبين (Am,DZ) بطريقة تحويل الاستر الى هيدرازيد وذلك بمفاعلة المركب (AS,DH) مع الهيدرازين المائي باستخدام الإيثانول كمذيب مخطط (3.4) [102].



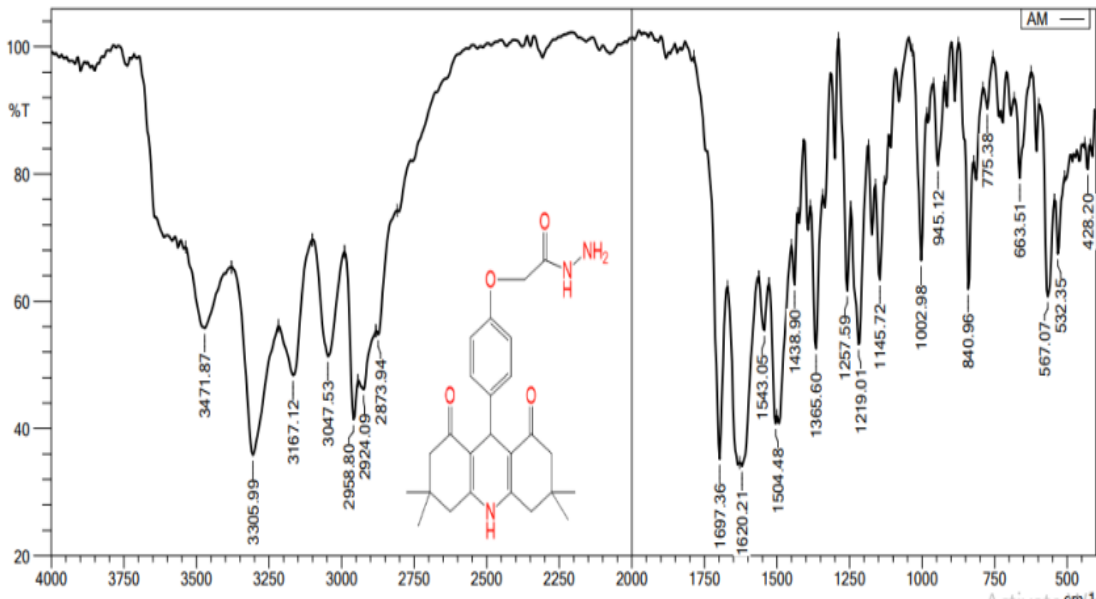
مخطط (3.4) تحضير المركبين Am,DZ

حيث لا يحدث التفاعل لمجموعة الاستر المرتبطة بالموقع (3) لحلقة DHPs واكد ذلك طيف $^1\text{H-NMR}$ وذلك لكون مجموعة الاستر تدخل مع حلقة البريديين برنين من نوع بيتا امينو فينايل كاربونيل (β -amino vinyl carbonyl) مما يعطي الأستقرارية العالية ولذا يكون تحللها صعبا ويحتاج الى ظروف خاصة [103].

شخص هذا المركب بالطرق الطيفية حيث اظهر طيف IR للمركب Am,DZ شكل (3.20) ثلاث حزم جديدة تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعة $\text{NH}_2, \text{N-H}$ عند الاعداد الموجية $3471.87\text{cm}^{-1}, 3305.99\text{cm}^{-1}, 3167.12\text{cm}^{-1}$ على التوالي وحزمة قوية تعود للتذبذب الاتساع لمجموعة الكاربونيل C=O الاميد الجديدة عند العدد الموجي 1697.36cm^{-1} وبقية الحزم [102] في جدول (3.1).

4/19/2023 9:12:31 AM

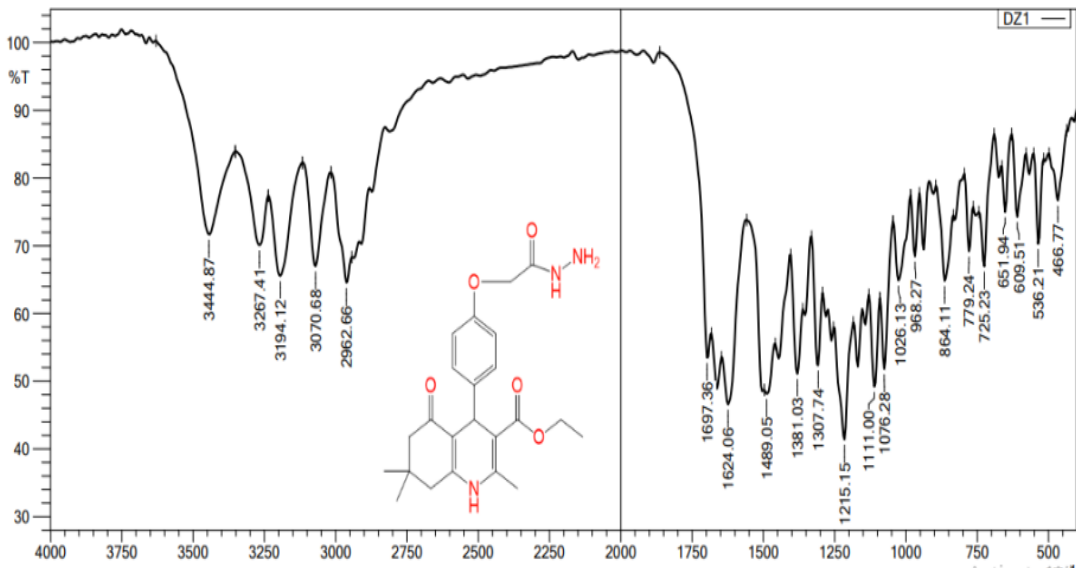
BPC-Analysis Center



شكل (3.20) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (Am)

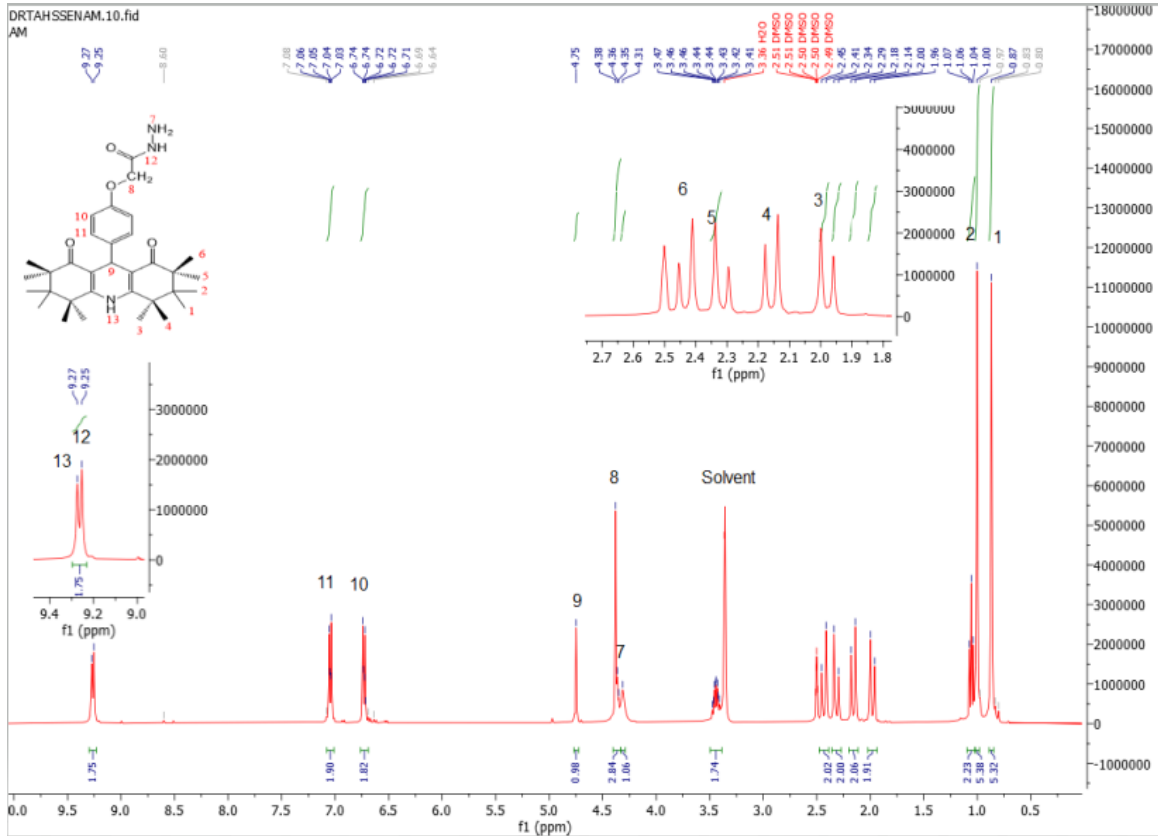
4/19/2023 10:08:51 AM

BPC-Analysis Center

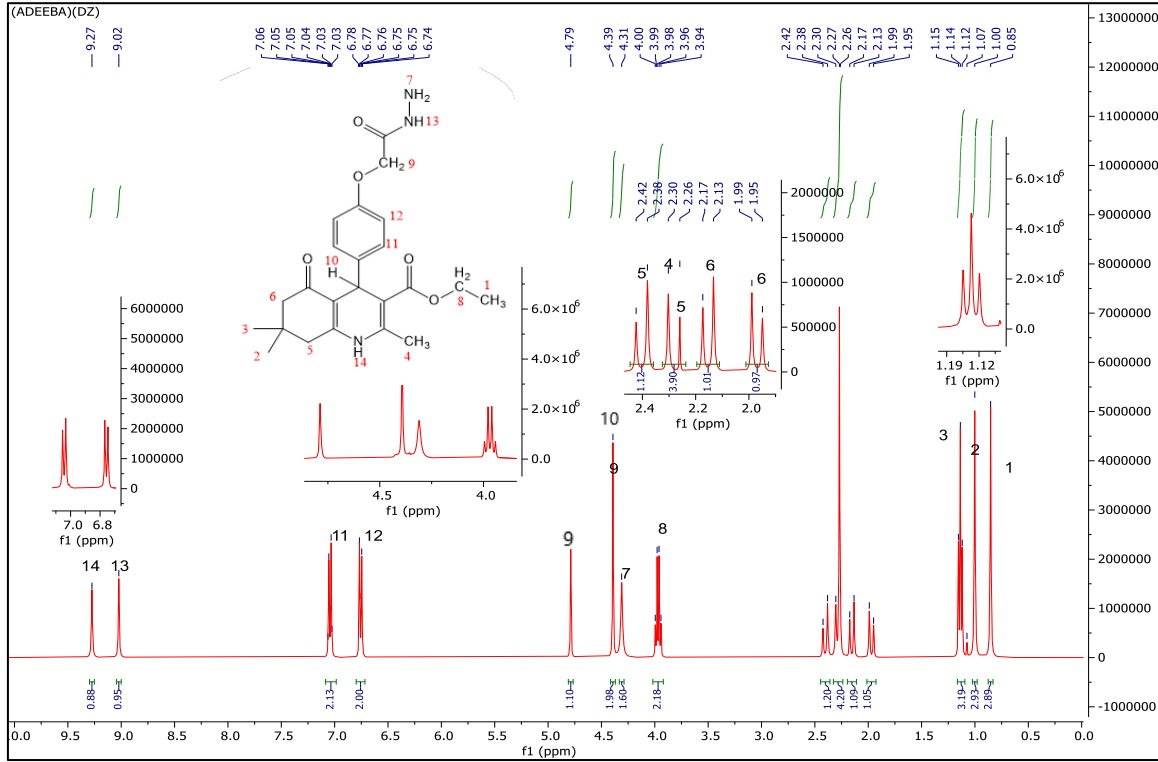


شكل (3.21) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (DZ)

اظهر طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركبين Am,DZ والجدول (3.2) اشارتين جديدتين تعود الى مجموعة الهيدراز ازيد NHNH_2 حيث اظهرت اشارة احادية عند الازاحة الكيميائية 9.25ppm تعود الى رنين بروتون ل NH و اشارة احادية اخرى عند الازاحة 4.31ppm تعود الى رنين بروتوني مجموعة NH_2 ويلاحظ في الطيف اختفاء اشارات مجموعة الاستر $(-\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ عند الازاحات 1.20ppm و 4.16ppm التي تعود الى CH_2 و CH_3 على التوالي^[102] كما موضح في الاشكال(3.22)(3.23).

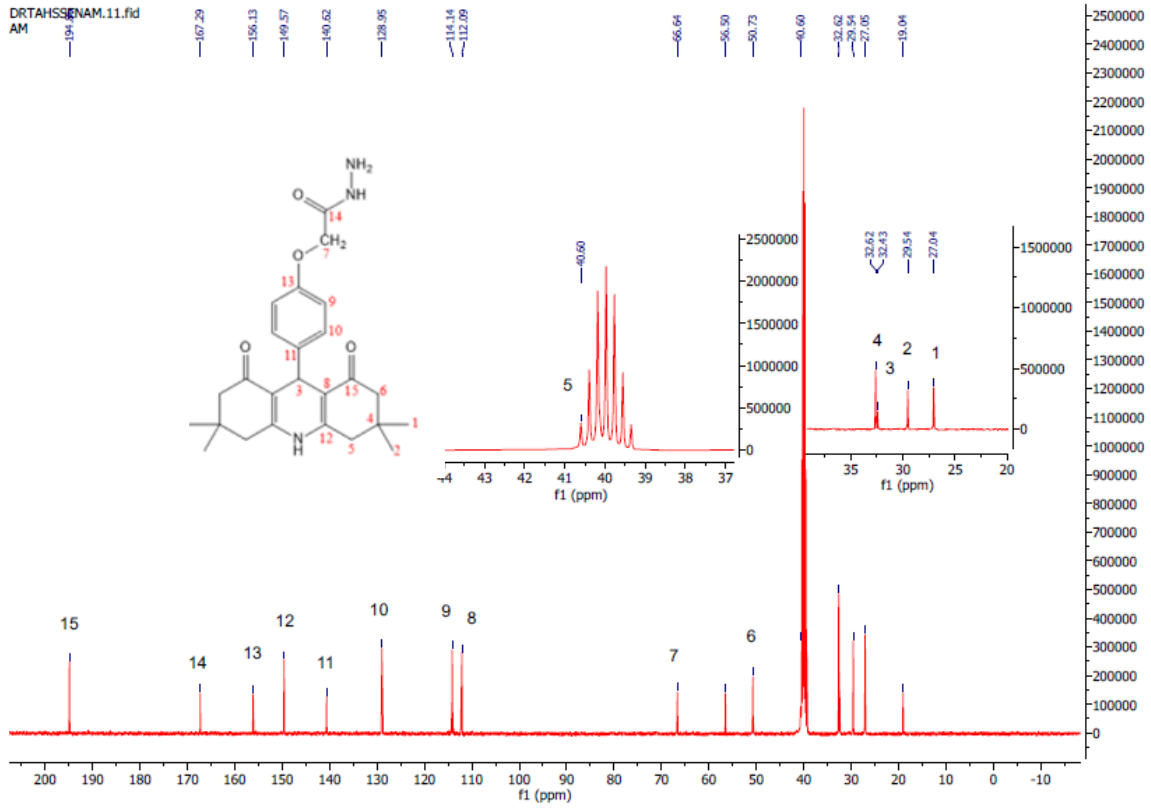


شكل (3.22) طيف $^1\text{H-NMR}$ لمركب Am

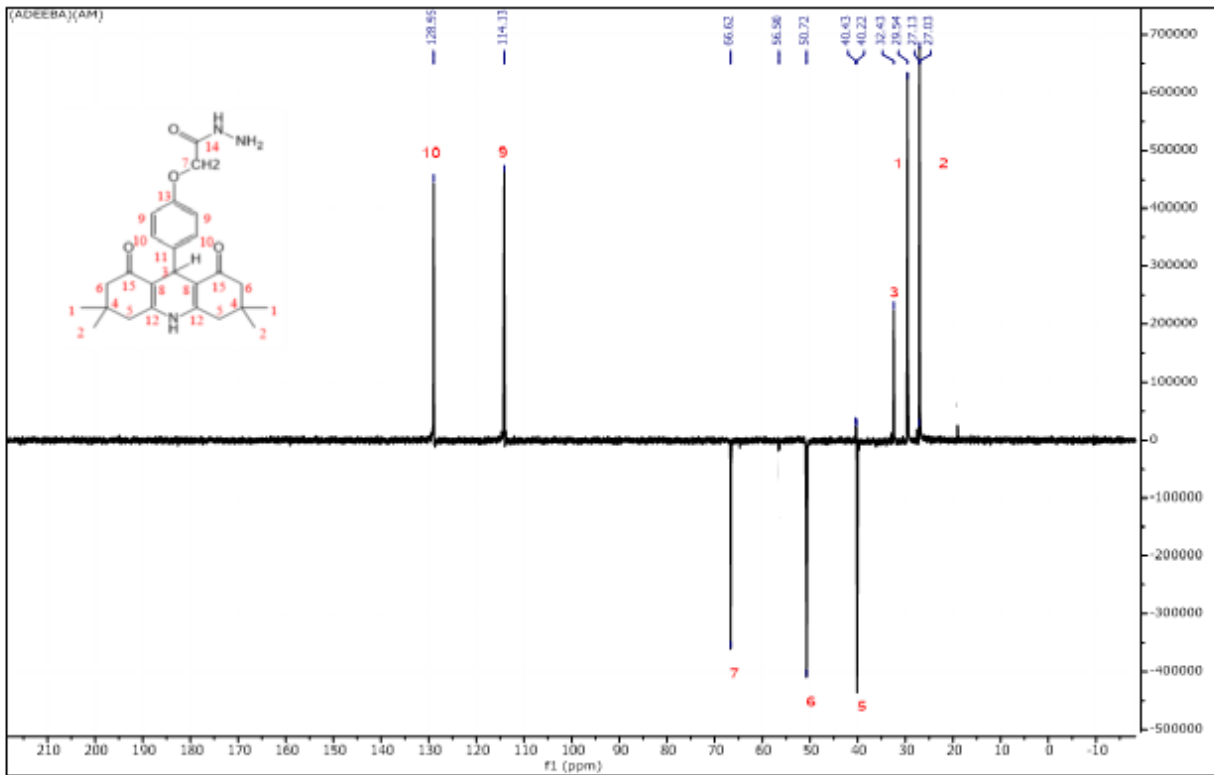


شكل (3.23) طيف ¹H-NMR للمركب DZ

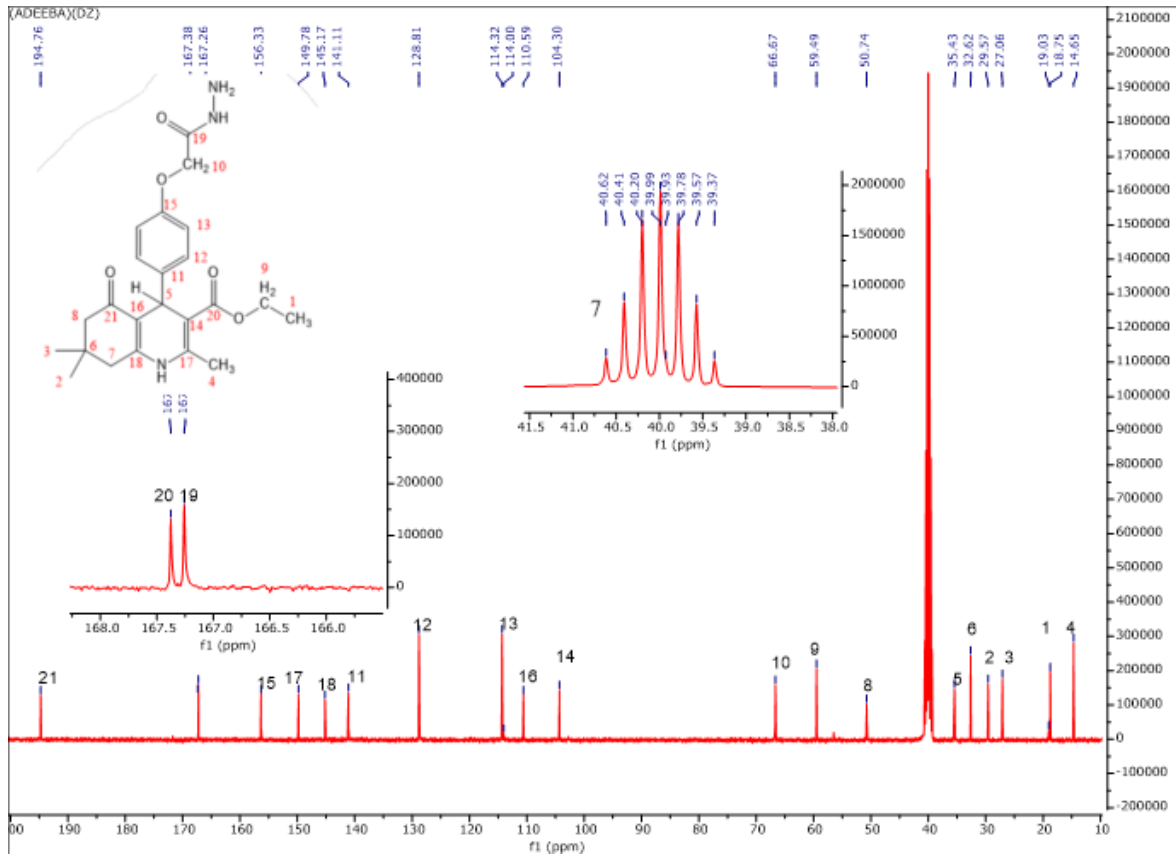
اظهر طيف ¹³C-NMR للمركبين Am,DZ شكل (3.24)(3.26)الجدول (3.3) بقى الهيكل الكربوني الاساس DHPs كما هو مع حدوث تغيرات بسيطة من خلال اختفاء اشارات ذرات الكربون التي تعود للمجموعة الاسترية عند الازاحات الكيميائية , 61.06ppm , 169.3 14.49ppm لمجموعة CH₂ و CH₃ و اشارة الكربونيل على التوالي و ظهور اشارة لكربونيل مجموعة الامايد عند الازاحة [102]167.29PPm .



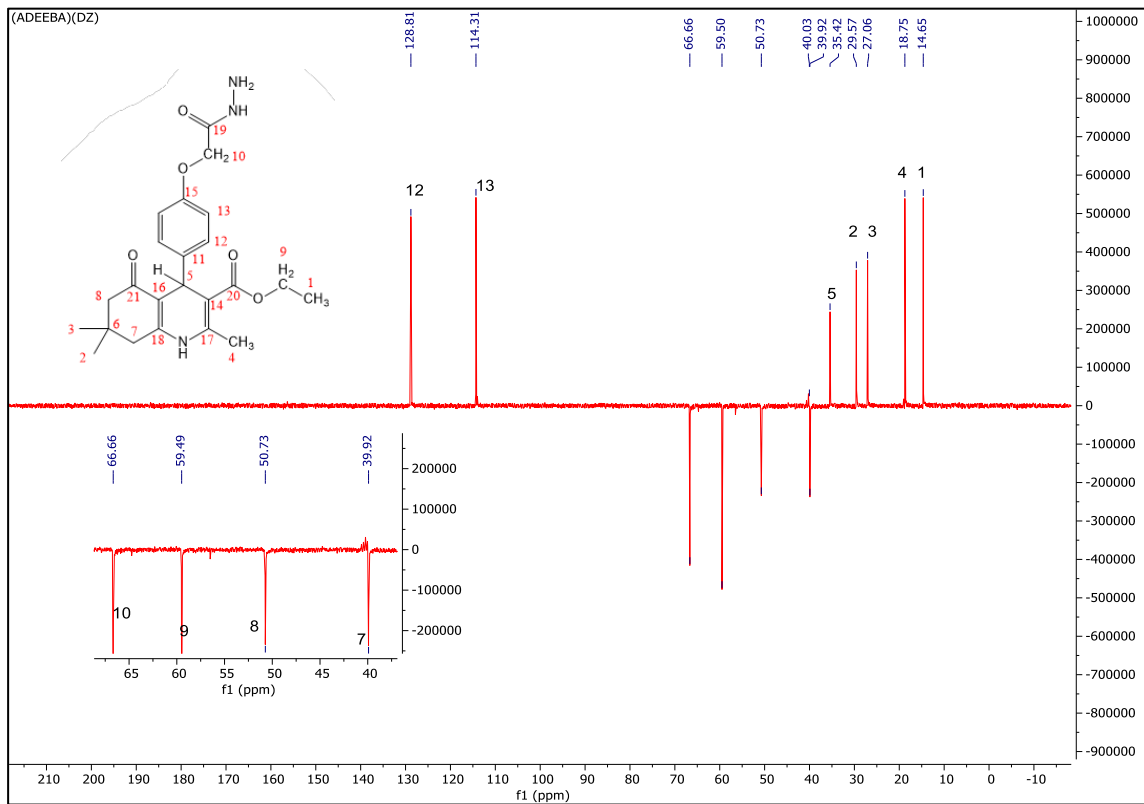
شكل (3.24) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب Am



شكل (3.25) طيف DEPT-135 للمركب Am



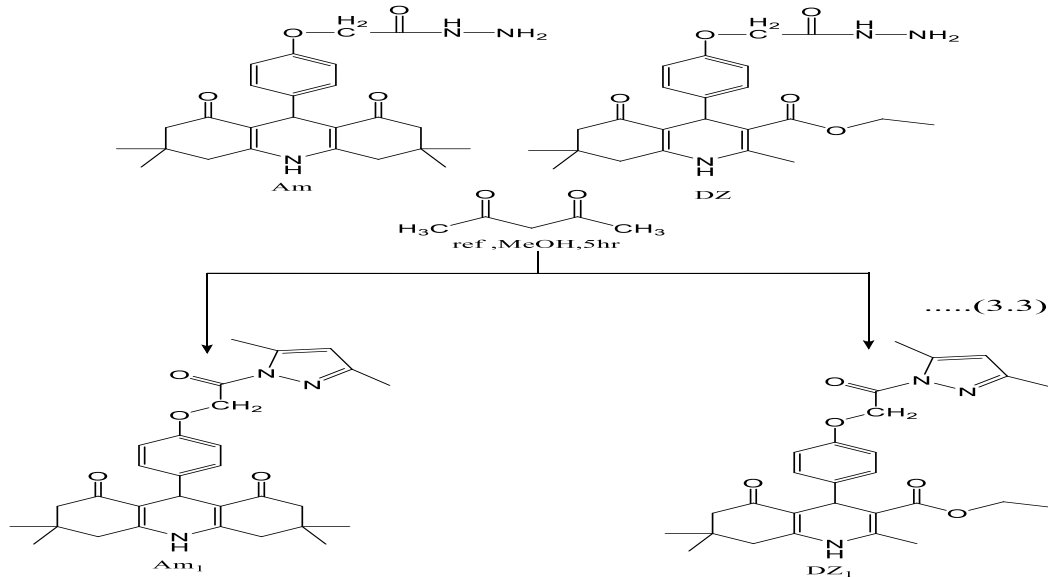
شكل (3.26) طيف ^{13}C -NMR للمركب DZ



شكل (3.27) طيف DEPT-135 للمركب DZ

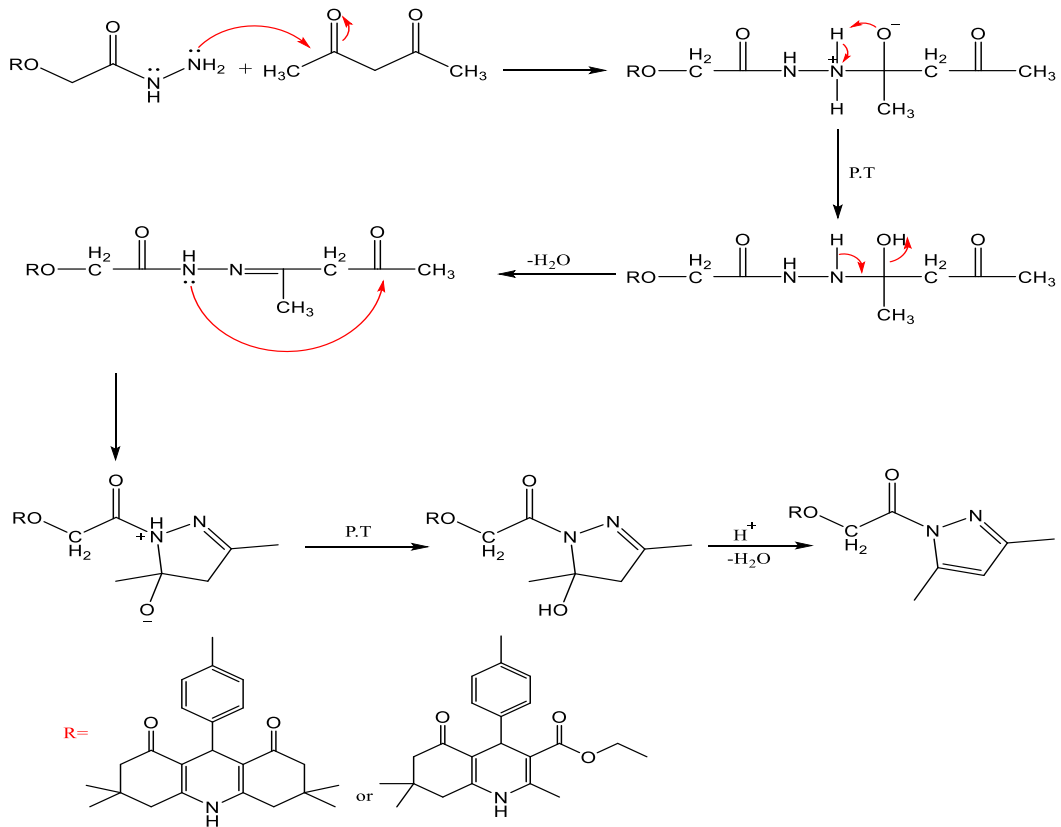
1.3.3.1 تحضير المركبين Am_1 , DZ_1 والميكانيكية المقترحة للتفاعل

حضر من تفاعل المركبين (Am,DZ) مع acetyl acetone كما في المخطط (3.5):

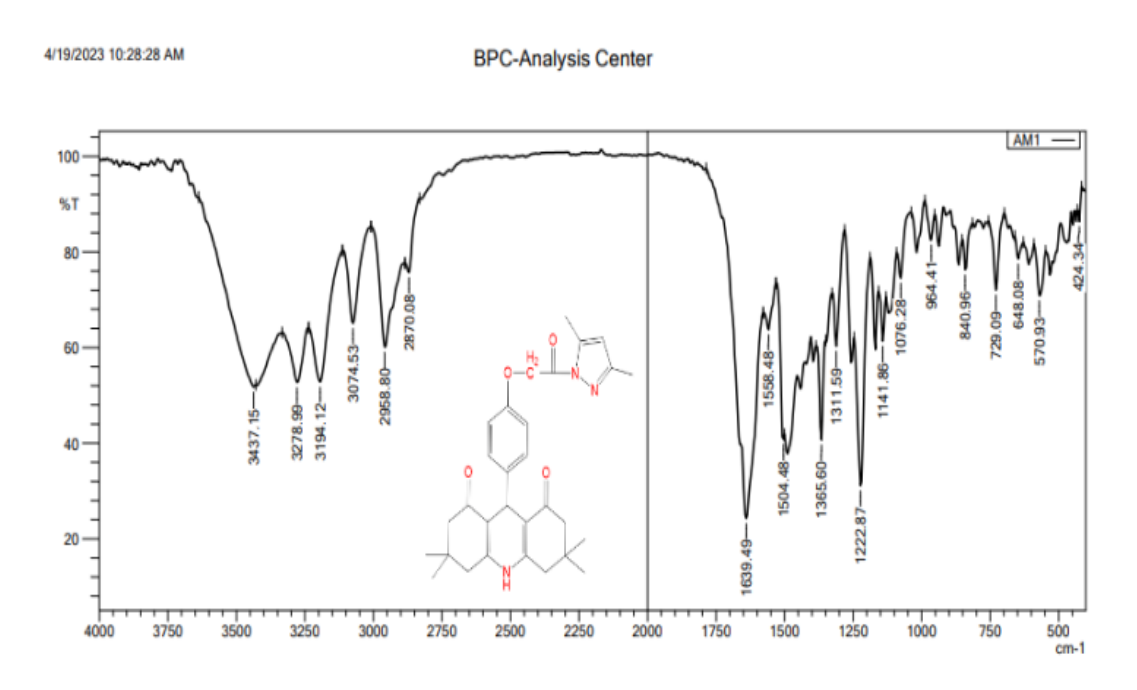


مخطط (3.5) تحضير المركبين Am_1, DZ_1

الميكانيكية المقترحة للتفاعل تحضير (Am_1, DZ_1) [98]

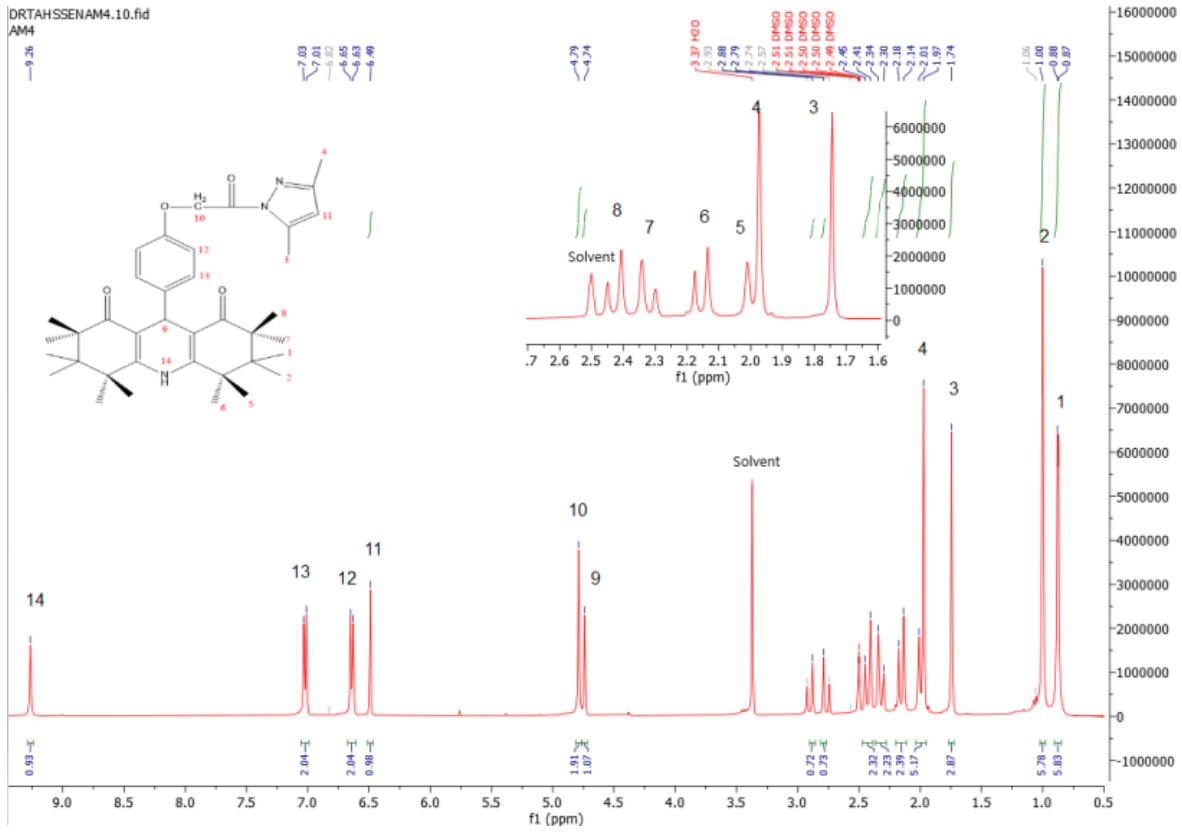


أظهرت اطياف IR للمركب (Am₁) شكل (3.28) اختفاء ثلاثة حزم تعود لمجموعة NH₂ و NH مع ظهور حزمة جديدة عند 1558.48cm⁻¹ تعود لمجموعة C=N.

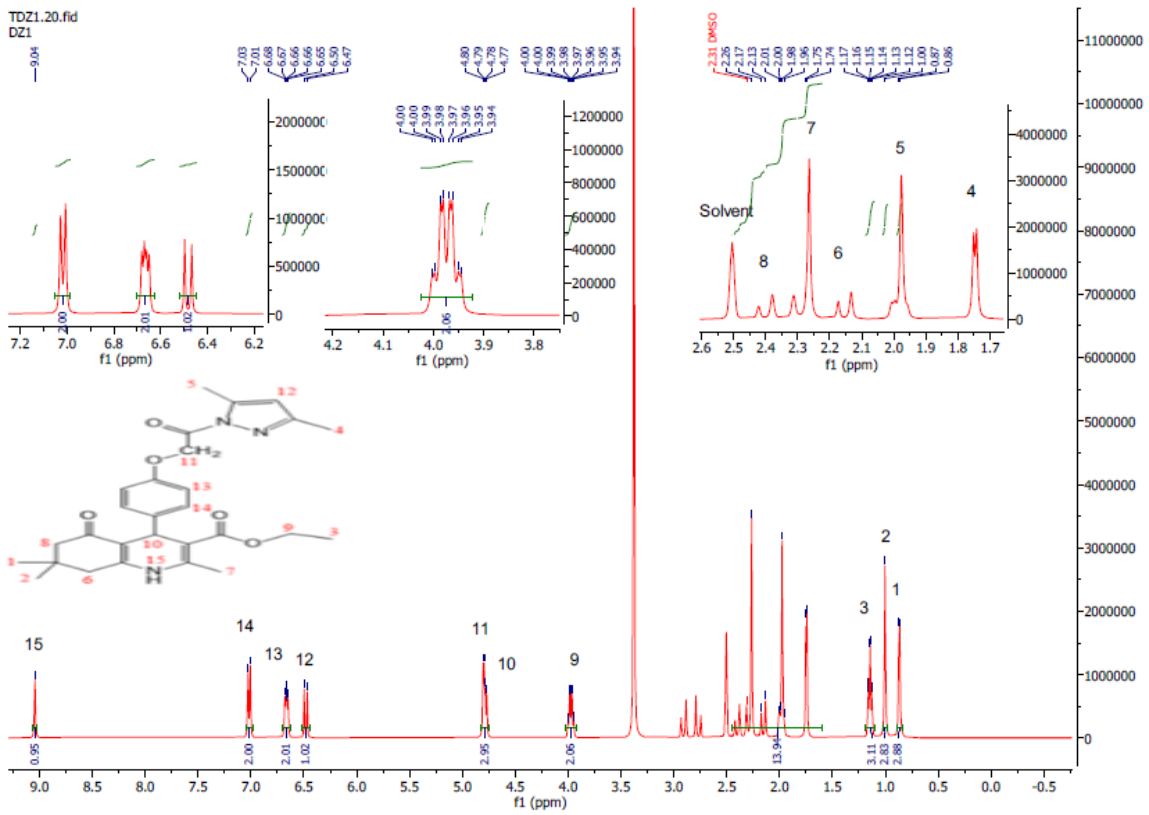


شكل (3.28) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (Am₁)

اما في طيف ¹H-NMR للمركب Am₁,DZ₁ شكل (3.29) (3.30) لوحظ اختفاء اشارة بروتونات مجموعة (-NH₂-NH-) مع بقاء اشارات المركب للبروتونات الحلقة الاروماتية وحلقة DHPs عند أزاحتها الكيميائية وظهر اشارة جديدة حادة عند الازاحة الكيميائية (6.49ppm) تعود الى رنين بروتون C-H في حلقة Pyrazole وظهرت اشارات مفردة اخرى عند الازاحة الكيميائية (1.74,1.97) ppm تعود لبروتونات CH₃ في الحلقة [98].



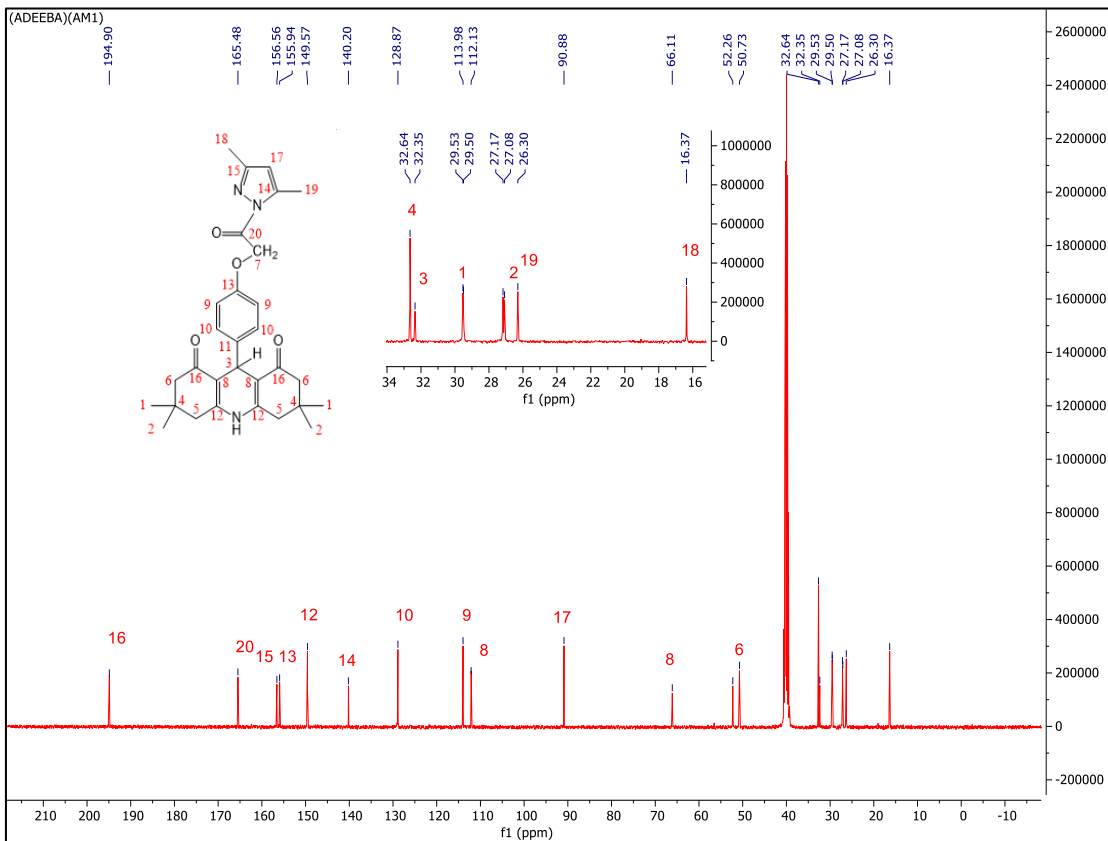
شكل (3.29) طيف 1H -NMR للمركب Am_1



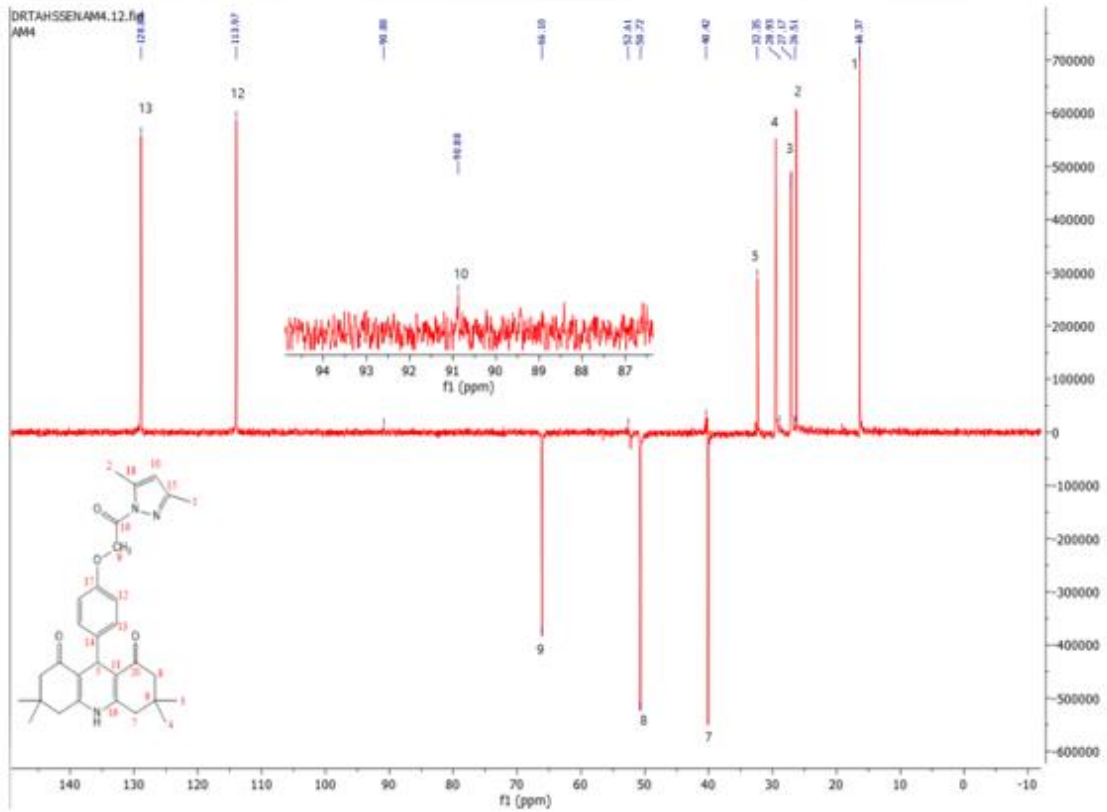
شكل (3.30) طيف 1H -NMR للمركب DZ_1

طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركبين DZ_1, Am_1 شكل (3.31), (3.33) اظهر اشارة جديدة تعود لكاربون C-H في حلقة Pyrazole عند الازاحة الكيميائية 90.88ppm وظهور اشارات جديدة عند الازاحة (16.37ppm, 26.30ppm) تعود الى مجموعتي المثل في الحلقة ويبين الطيف ايضا اشارتان الى ذرات الكاربون الرباعية في حلقة Pyrazole عند الازاحة 140.20ppm و 156.56ppm مع بقاء الهيكل الكاربوني الاساس DHPs كما هو ويعزز ذلك طيف DEPT-135 شكل (3.32) (3.34) حيث نلاحظ اختفاء ذرات الكاربون الرباعية جميعا مع بقاء اشارات CH, CH_3 الى الاعلى عند ايزاحتها الكيميائية و اشارات CH_2 الى الاسفل. و اظهر طيف الكتلة جدول (3.4) للمركبات Am_1, DZ_1 شكل (3.35) (3.36)

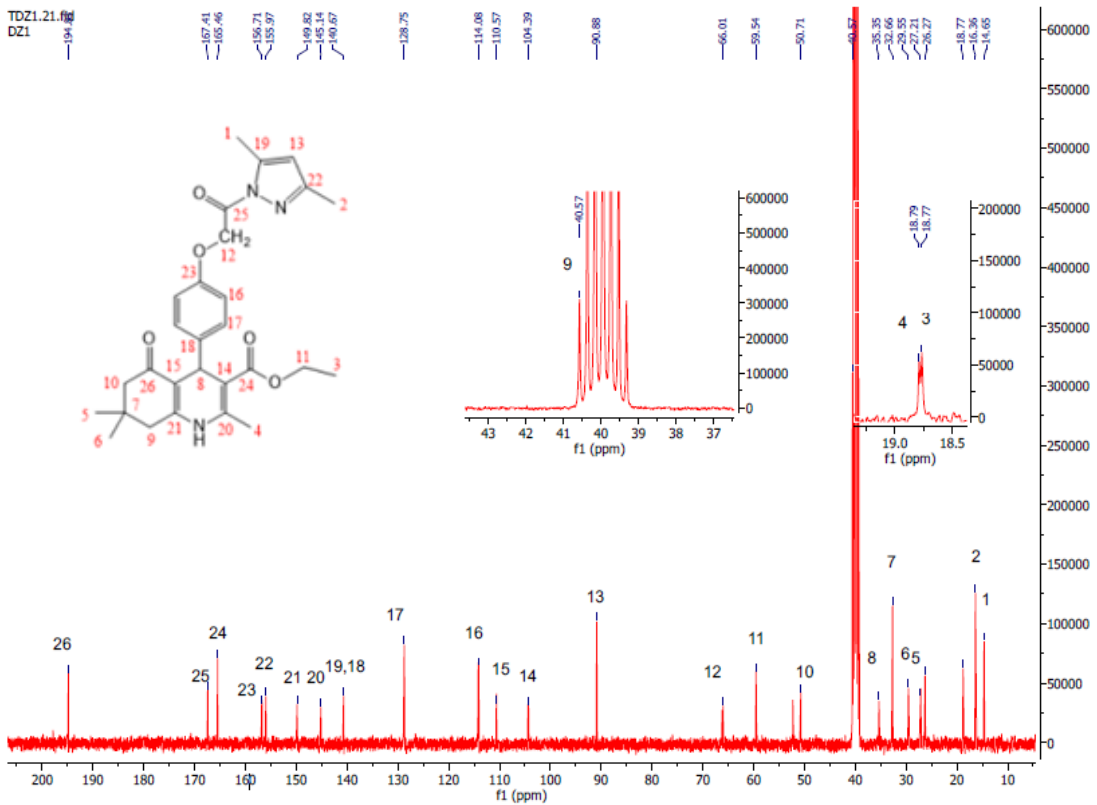
$M_{\text{Am}_1}^+ = 501.4 \text{ m/z}$ base Peak = 272.3, $M_{\text{DZ}_1}^+ = 491.4 \text{ m/z}$ base Peak = 262.2 m/z



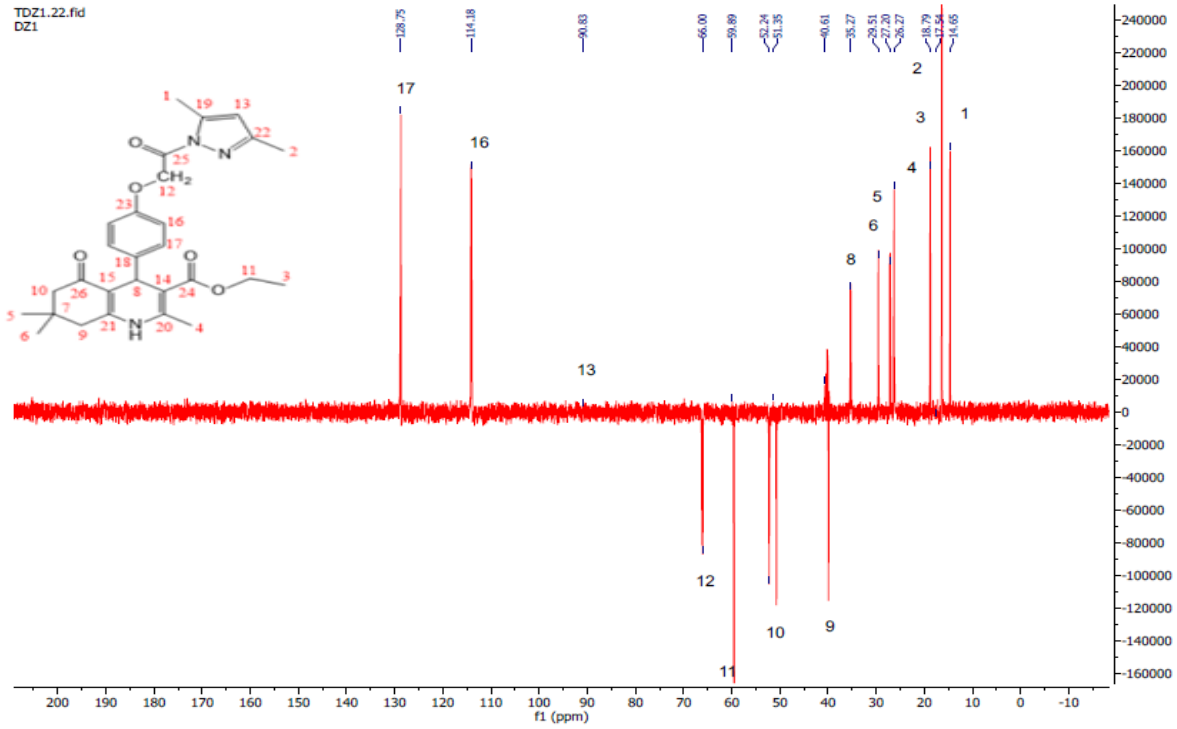
شكل (3.31) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب Am_1



شكل (3.32) طيف DEPT-135 لمركب Am₁

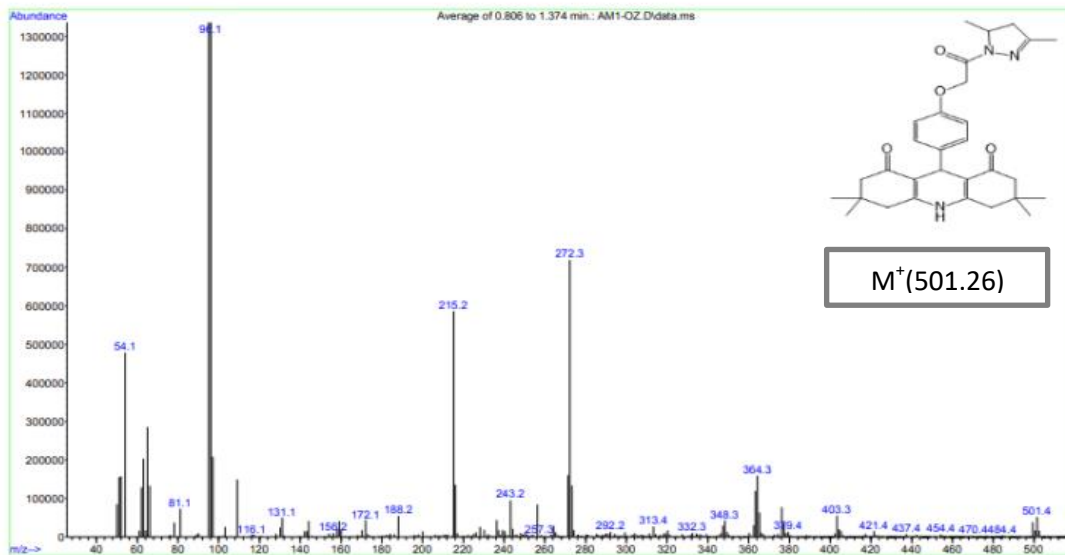


شكل (3.33) طيف ¹³C-NMR للمركب DZ₁



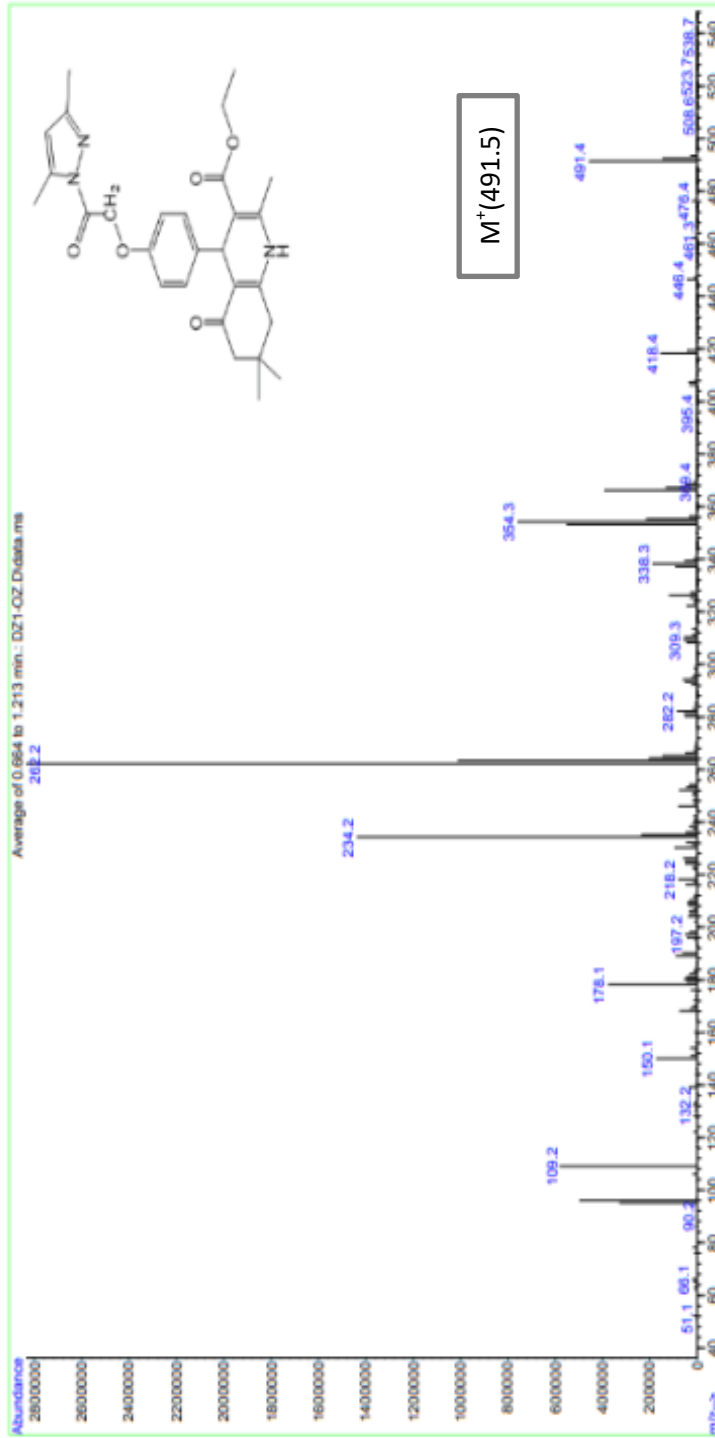
شكل (3.34) طيف DEPT-135 لمركب DZ_1

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\SnapShotBSB\AM1-OZ.D
Operator : [BSB2]
Acquired : 1 Jul 2023 20:54 using AcqMethod default.m
Instrument : directmass
Sample Name:
Misc Info :
Vial Number: 1



شكل (3.35) طيف الكتلة للمركب Am_1

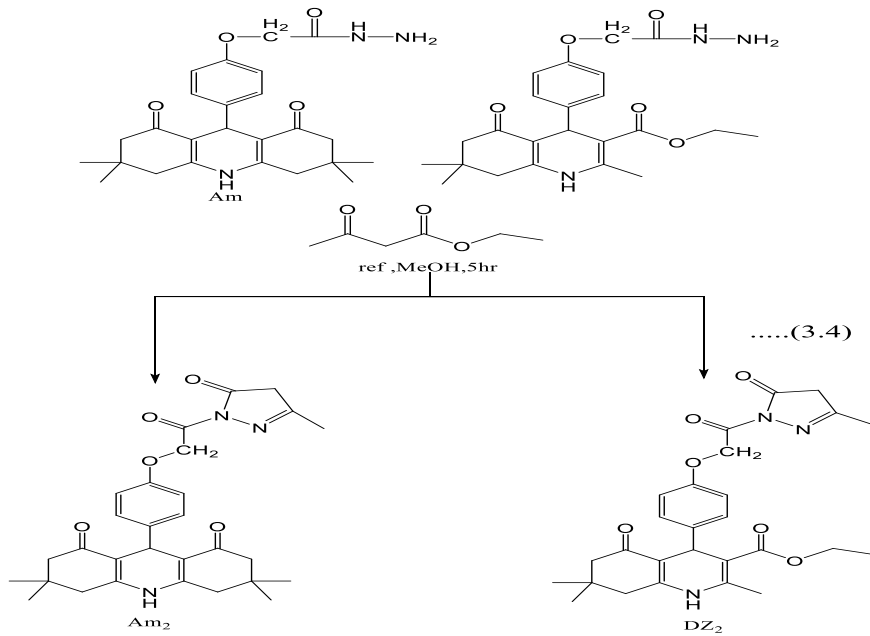
File : C:\MSDCHEM1\DATA\Snapshots\BSBIDZ1-OZ.D
 Operator : [BSB1]
 Acquired : 1 Jul 2023 20:59 using AcqMethod default.m
 Instrument : directmass
 Sample Name:
 Misc Info :
 Vial Number: 1



شكل (3.36) طيف الكتلة للمركب DZ_1

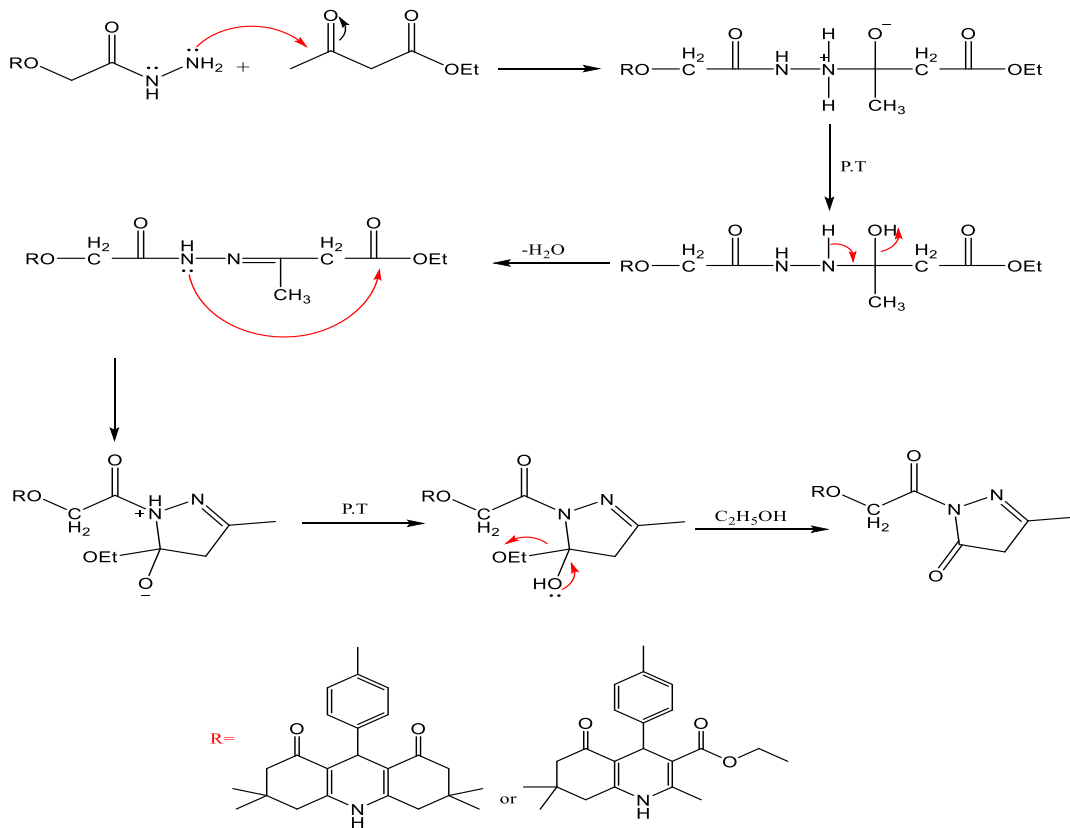
1.3.3.2. تحضير المركبين (Am₂,DZ₂)

حضر من تفاعل المركب (Am,DZ) مع ethylacetoacetate في المخطط (3.6)

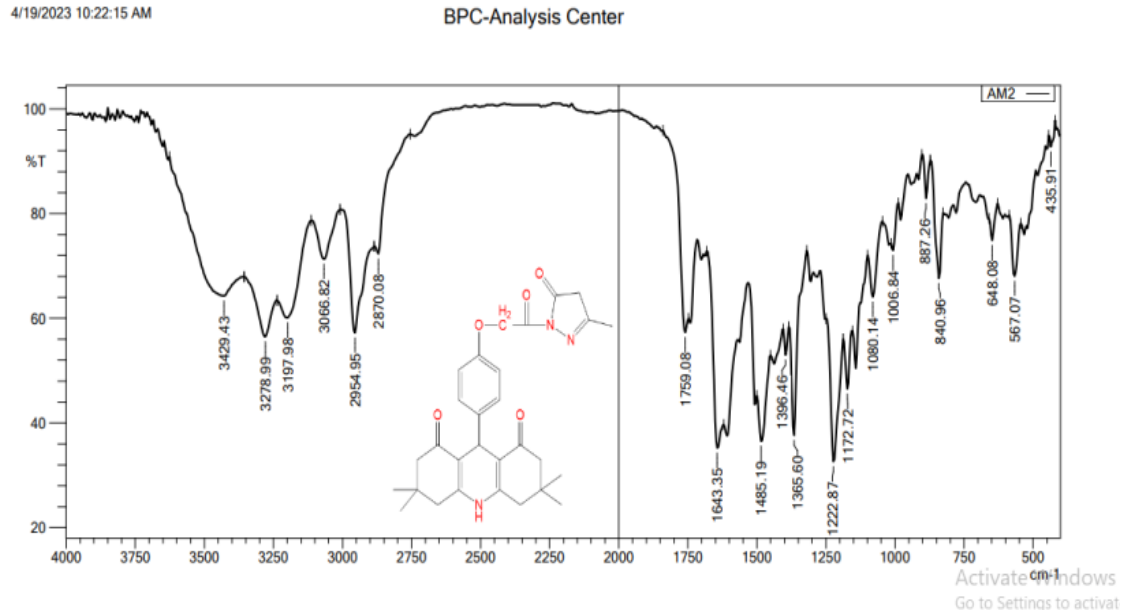


مخطط (3.6) تحضير المركبين Am₂,DZ₂

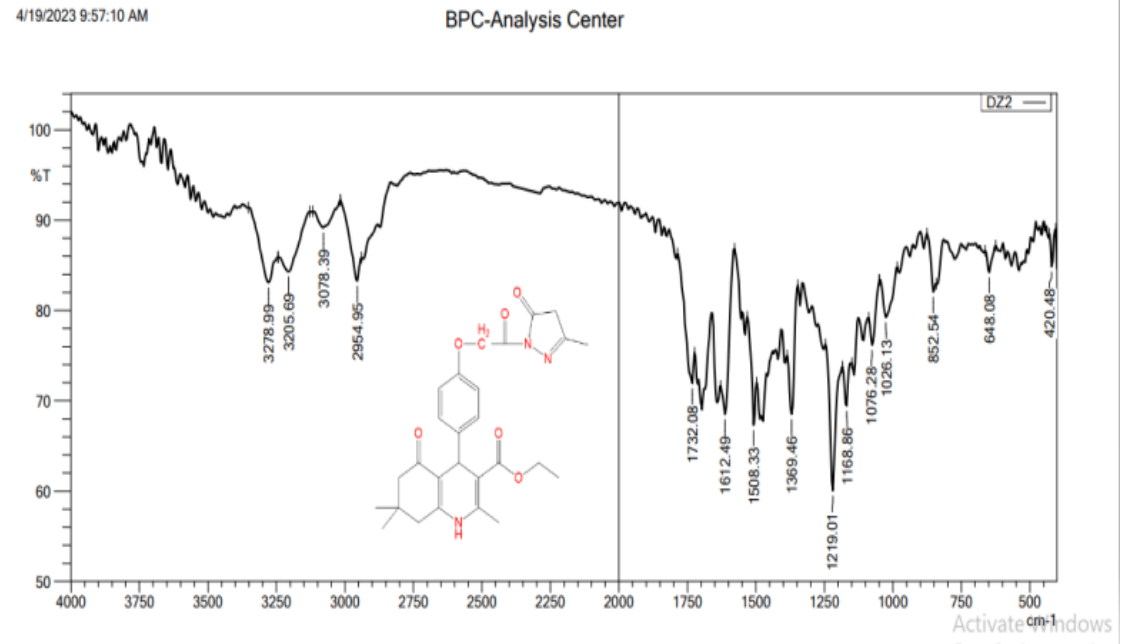
الميكانيكية المقترحة للمركب Am₂,DZ₂



أظهرت اطياف IR للمركبين (Am₂,DZ₂) شكل (3.37) (3.38) اختفاء ثلاثة حزم تعود لبروتونات مجموعة NH₂-NH العائدة للهيدرازين المائي مع ظهور حزمة جديدة عند 1485.19cm⁻¹ تعود لمجموعة C = N واطهر الطيف حزمه جديدة أخرى عند العدد الموجي 1759.08cm⁻¹ تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعه الكربونيل C=O وبقية الحزم^[98] جدول (3.1).

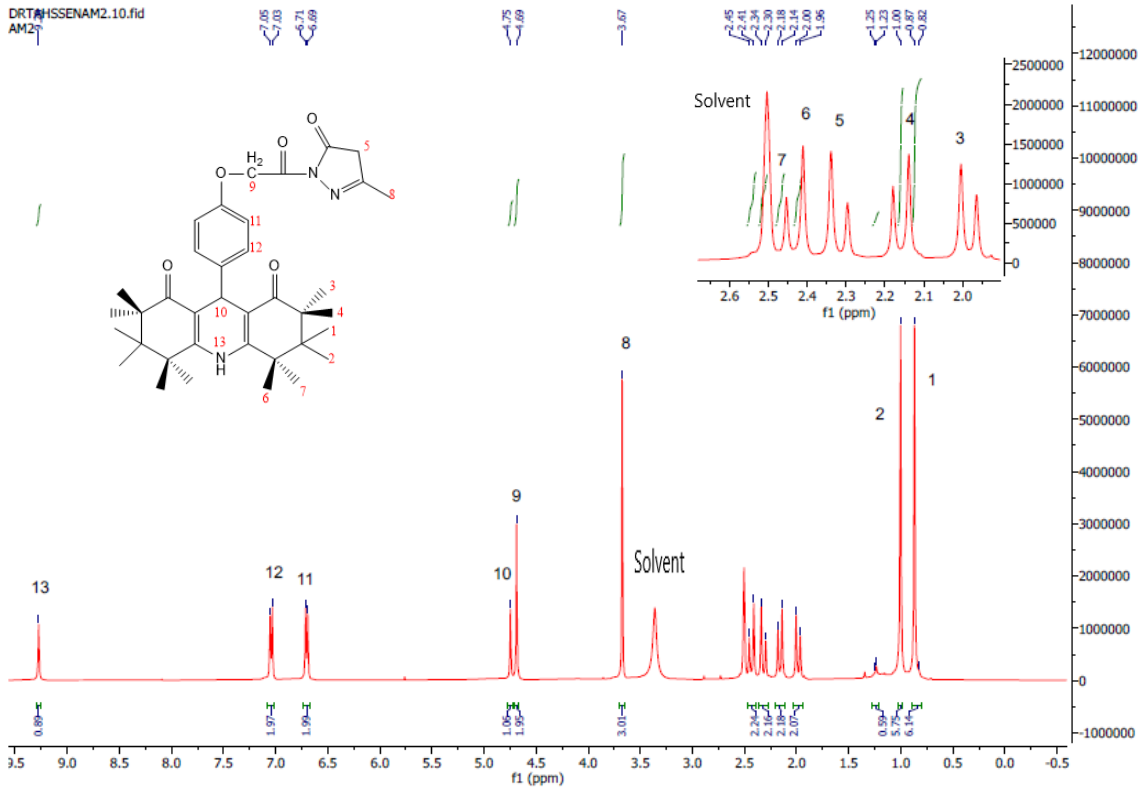


شكل (3.37) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (Am₂)

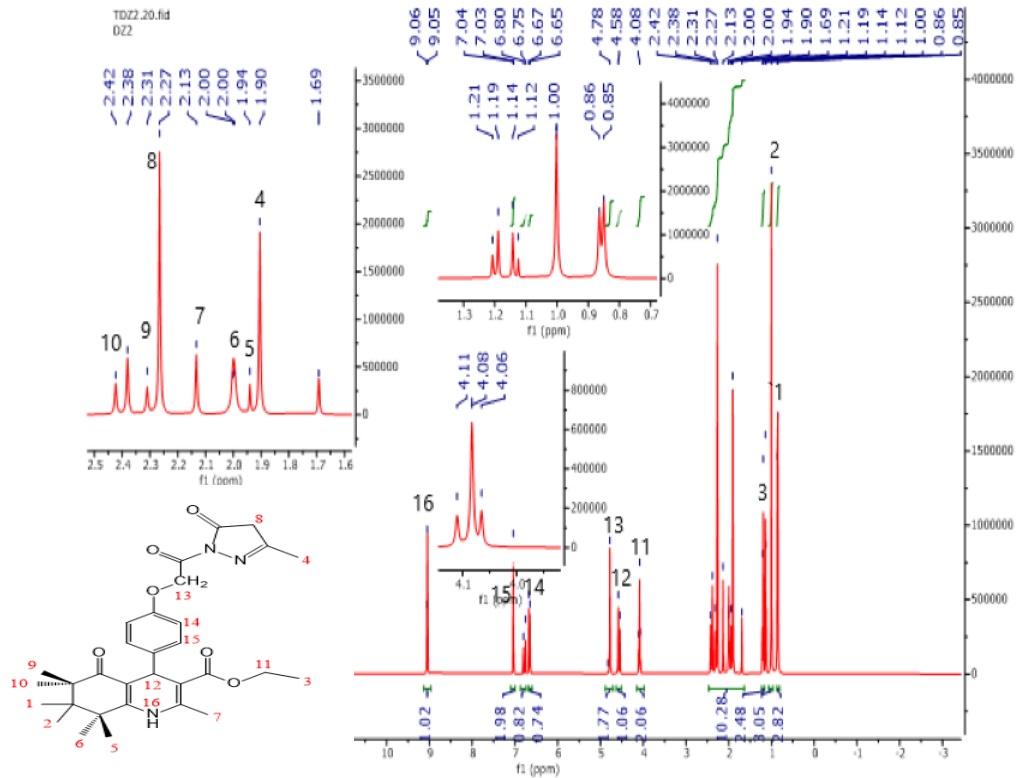


شكل (3.38) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (DZ₂)

اما في طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركبين Am_2, DZ_2 شكل (3.39), (3.40) فقد لوحظ اختفاء اشارة بروتونات مجموعة (-NH₂-NH-) مع بقاء اشارات المركب للبروتونات الحلقة الاروماتية وحلقة DHPs عند أزاحتها الكيميائية وظهور اشارة ثنائية جديدة عند الازاحة الكيميائية (2.34,2.30ppm) تعود الى رنين بروتون CH_2 في حلقة Pyrazole وظهرت اشارة مفردة اخرى عند الازاحة الكيميائية (3.67ppm) تعود لبروتونات CH_3 في الحلقة^[98].



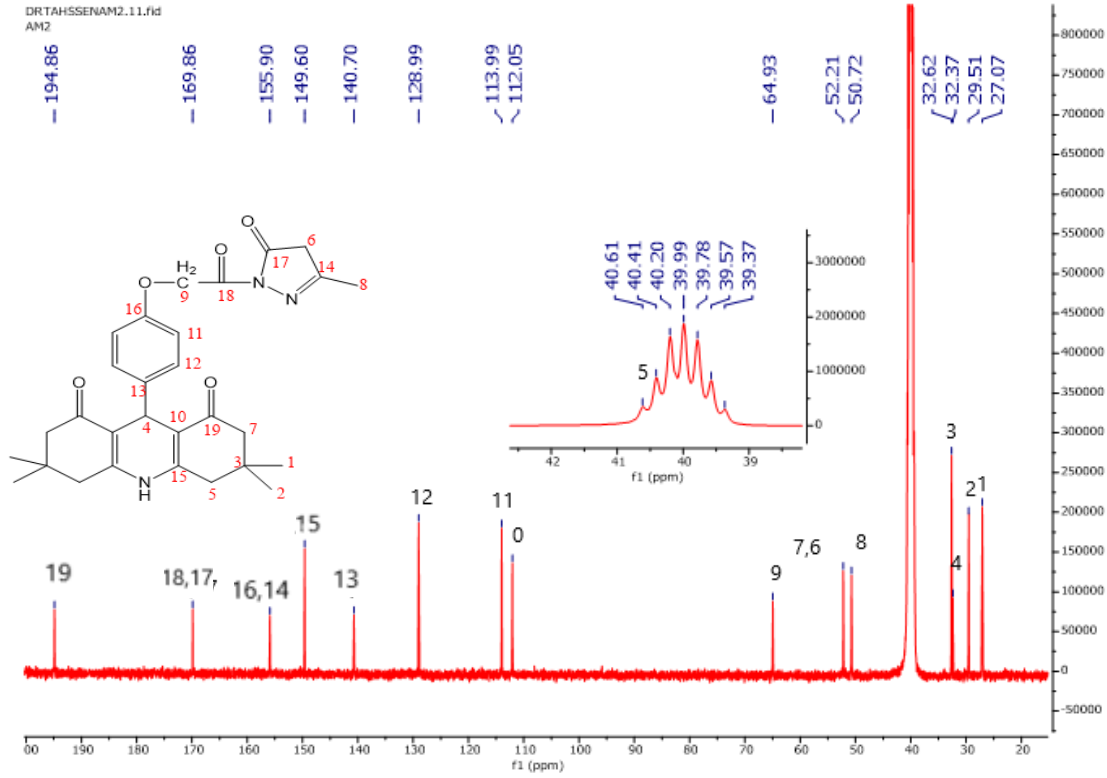
شكل (3.39) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب Am_2



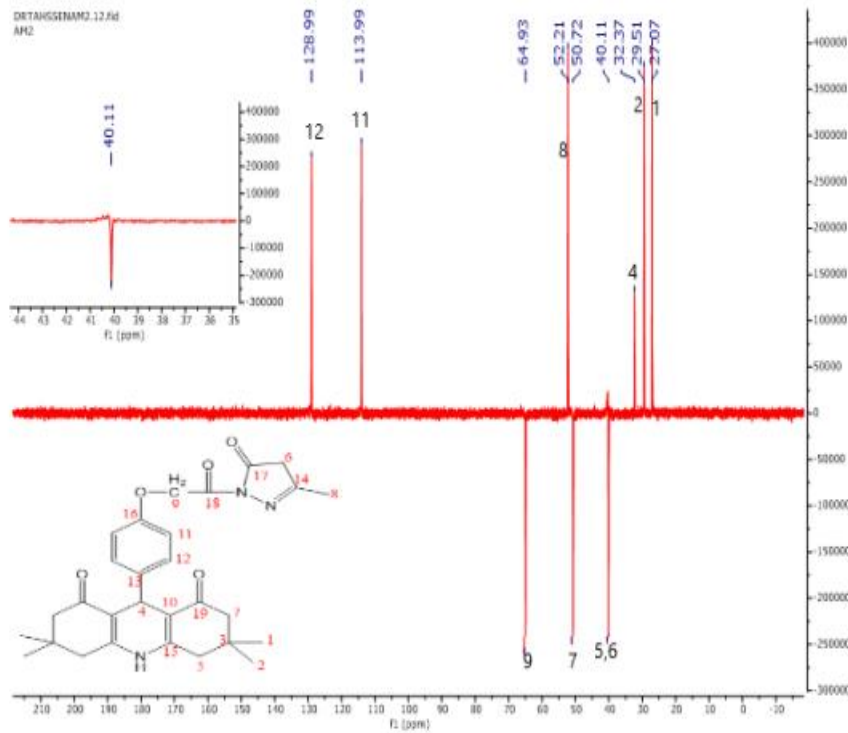
شكل (3.40) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب DZ_2

اما بالنسبة لطيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركبين Am_2, DZ_2 شكل (3.41) (3.43) اظهر اشارة جديدة تعود لكاربون CH_2 في حلقة Pyrazole عند الازاحة الكيميائية 40.61ppm وظهر اشارات جديدة عند الازاحة (50.72ppm) تعود الى مجموعتي الميثيل في الحلقة وبيبين الطيف ايضا اشارتان الى ذرات الكربون الرباعية في حلقة Pyrazole عند الازاحة 140.20ppm و 155.90ppm مع بقاء الهيكل الكربوني الاساس DHPs كما هو ويعزز ذلك طيف DEPT-135 شكل (3.42) (3.44) حيث نلاحظ اختفاء ذرات الكربون الرباعية جميعا مع بقاء اشارات CH, CH_3 الى الاعلى عند ازاحتها الكيميائية واطار اشارات CH_2 الى الاسفل. واطهر طيف الكتلة للمركبات Am_2, DZ_2 شكل (3.45) (3.46) جدول (3.4)

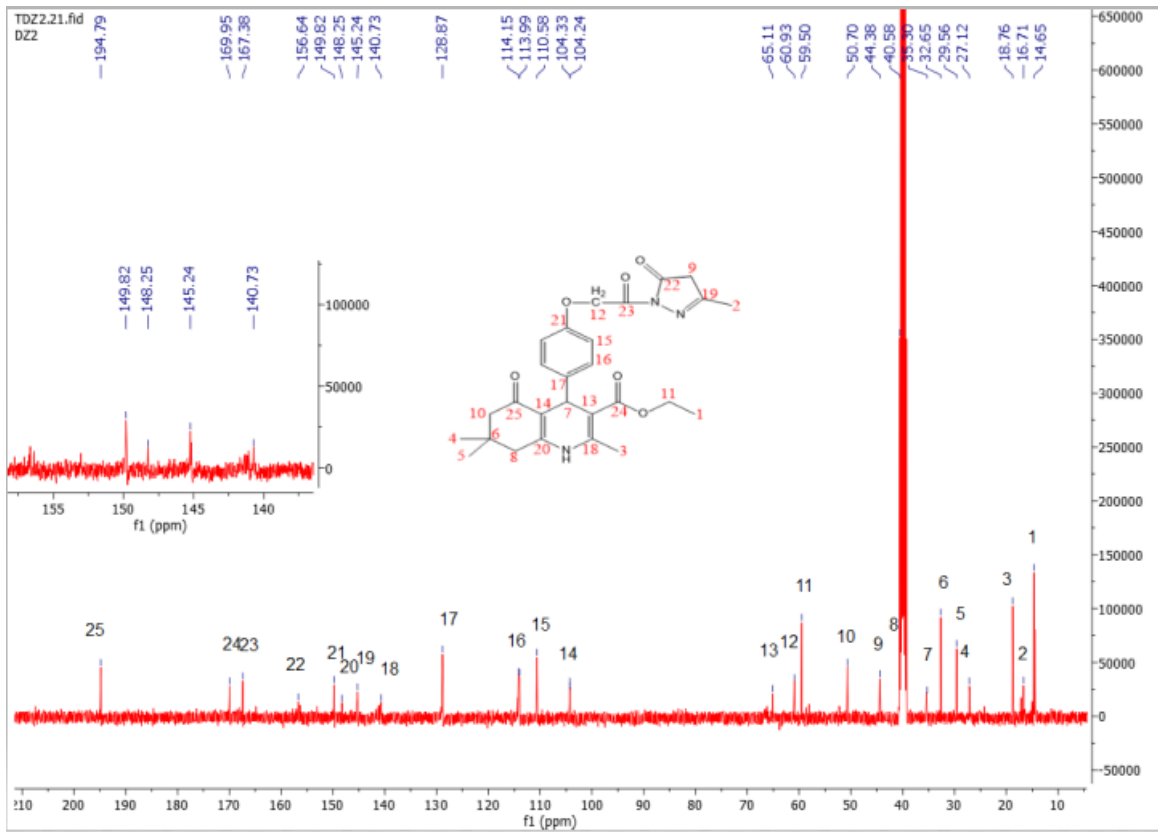
$$M_{\text{Am}_2}^+ = 509.4 \text{ m/z base Peak} = 272.3, m/z \quad M_{\text{DZ}_2}^+ = 491.4 \text{ m/z base Peak} = 262.3 \text{ m/z}$$



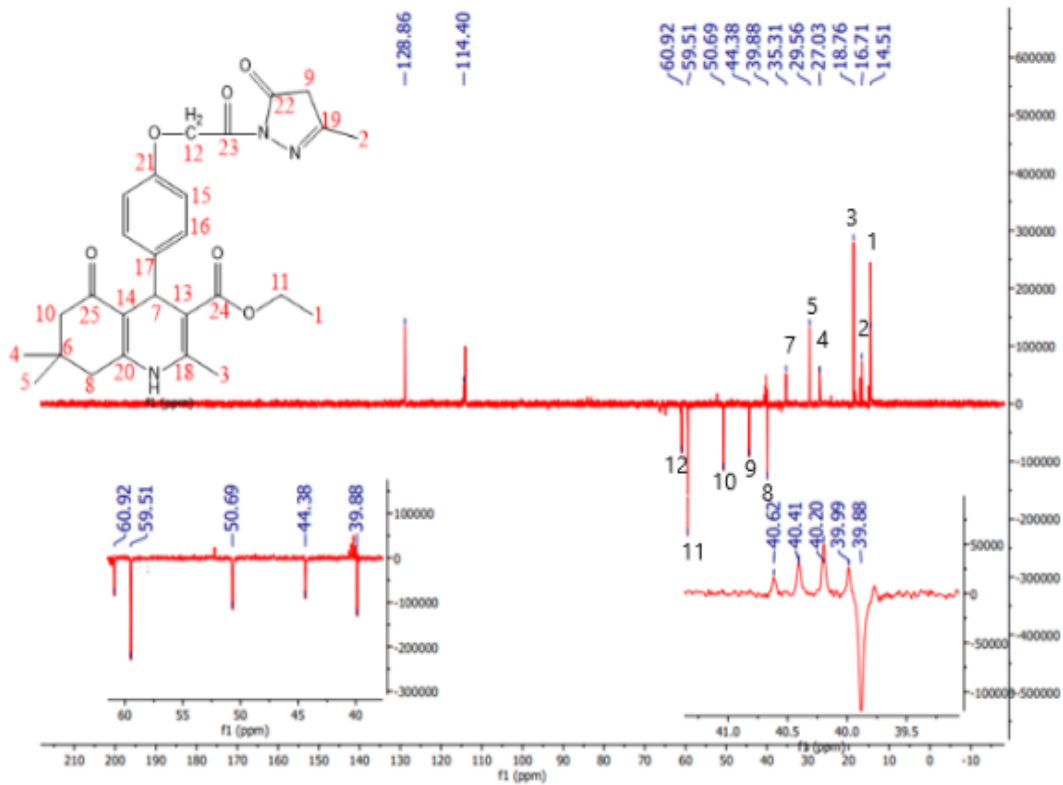
شكل (3.41) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ لمركب Am_2



شكل (3.42) طيف DEPT-135 لمركب Am_2

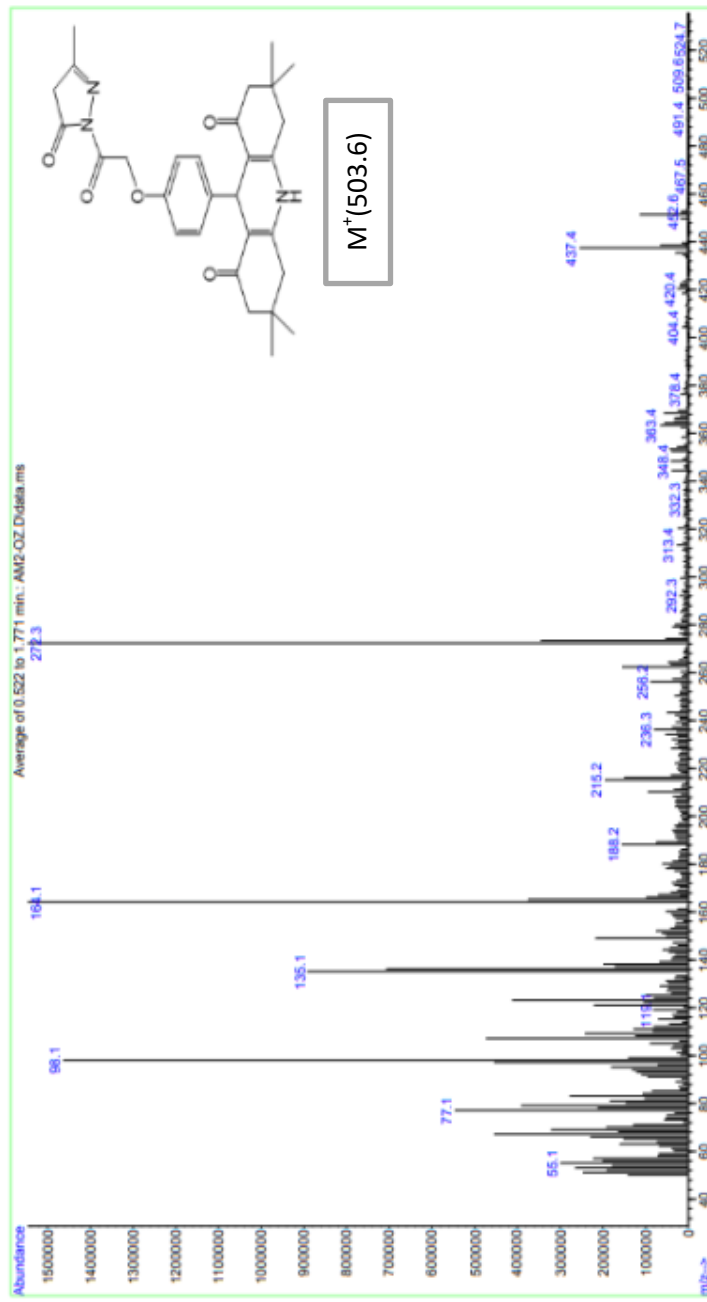


شكل (3.43) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ لمركب DZ_2



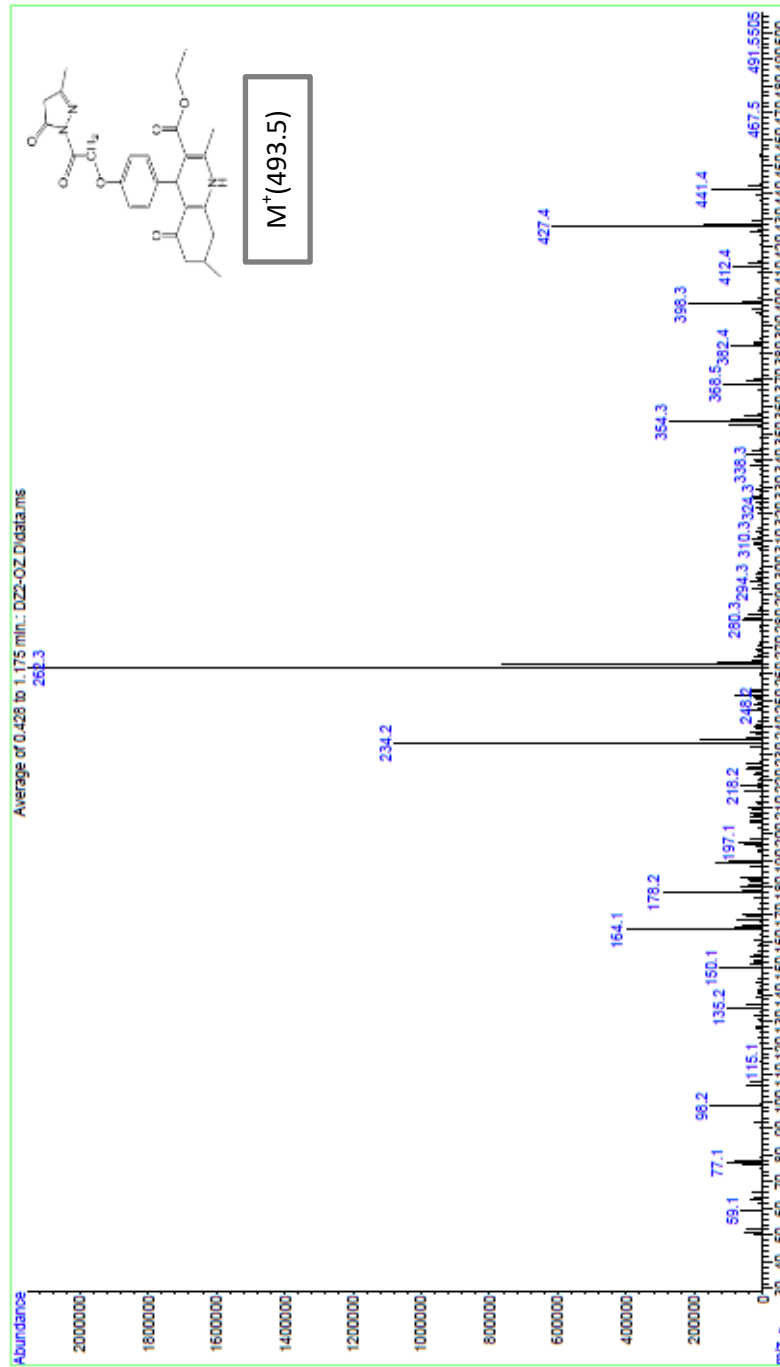
شكل (3.44) طيف DEPT-135 لمركب DZ_2

File : C:\MSDCHEM1\DATA\SnapShot\AM2-OZ.D
 Operator :
 Acquired : 1 Jul 2023 21:03 using AcqMethod default.m
 Instrument : directmass
 Sample Name:
 Misc Info :
 Vial Number: 1



شكل(3.45) طيف الكتلة للمركب Am₂

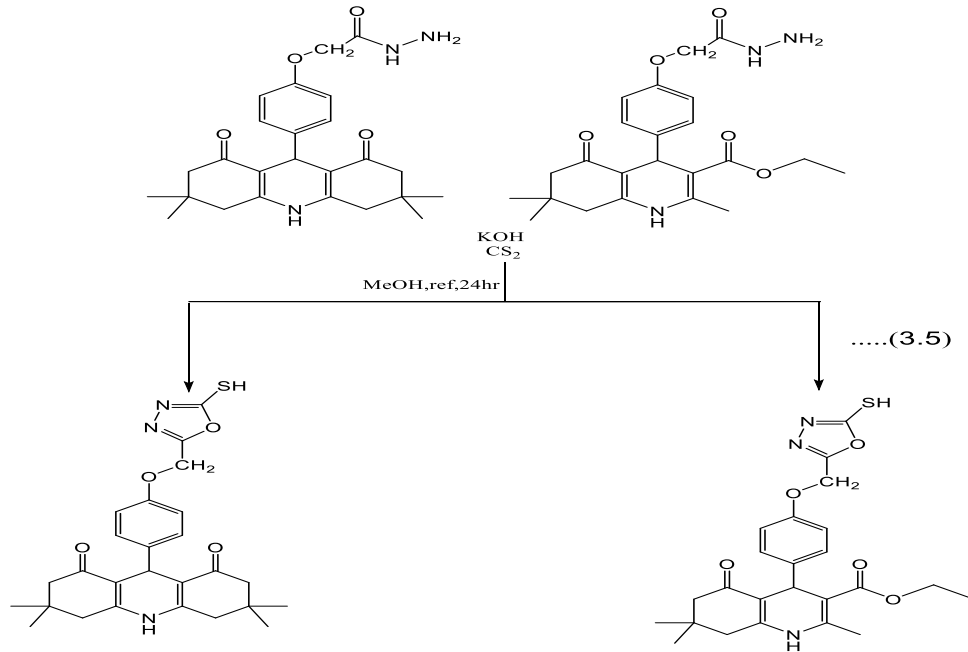
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\Snapshots\BSB\DZ2-OZ.D
 Operator : [BSB1]
 Acquired : 1 Jul 2023 21:09 using AcqMethod default.m
 Instrument : directmass
 Sample Name:
 Misc Info :
 Vial Number: 1



شكل (3. 46) طيف الكتلة للمركب DZ₂

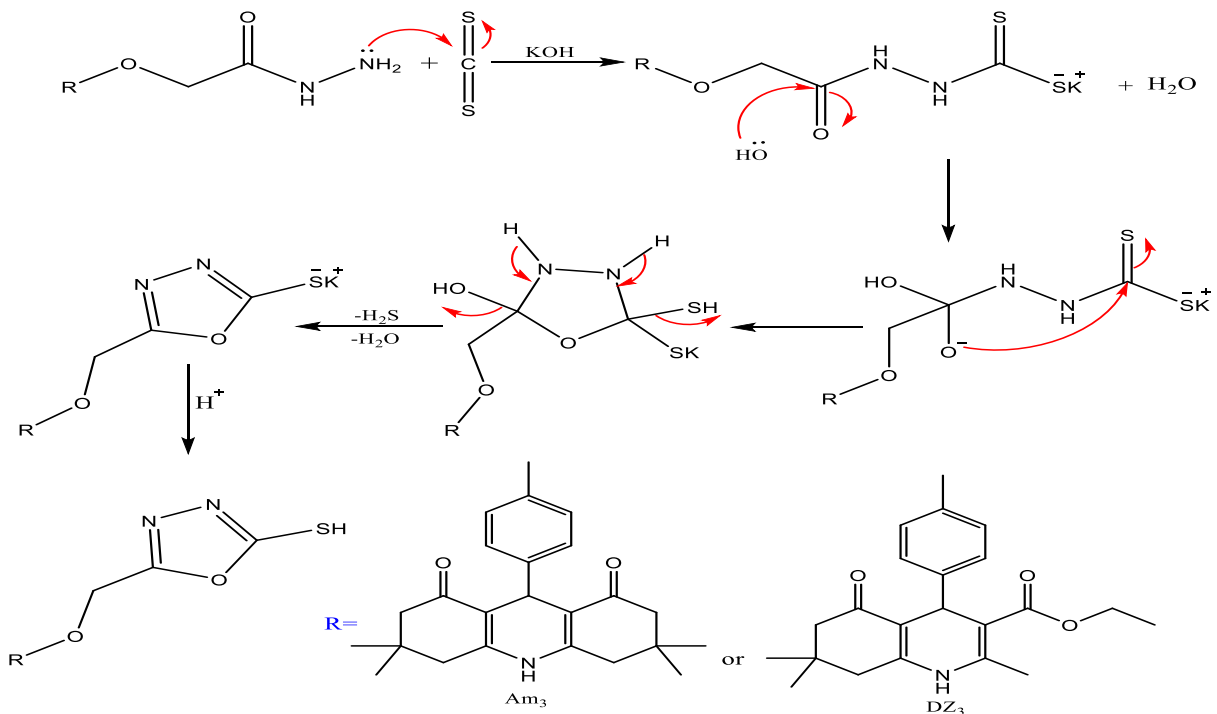
3.1.3.3 تحضير المركب (Am₃,DZ₃)

حضر المركب (Am₃,DZ₃) من تفاعل CS₂ مع المركب (Am,DZ) وبوجود KOH وباستخدام الميثانول كمنذيب كما موضح في المخطط (3.7).

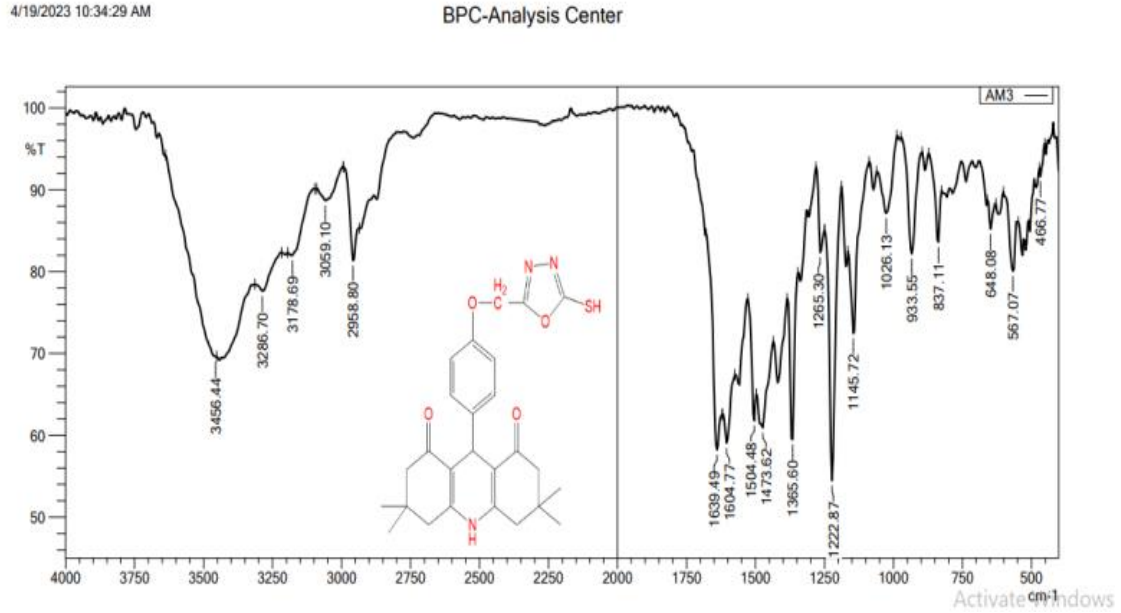


مخطط (3.7) تحضير المركبين Am₃,DZ₃

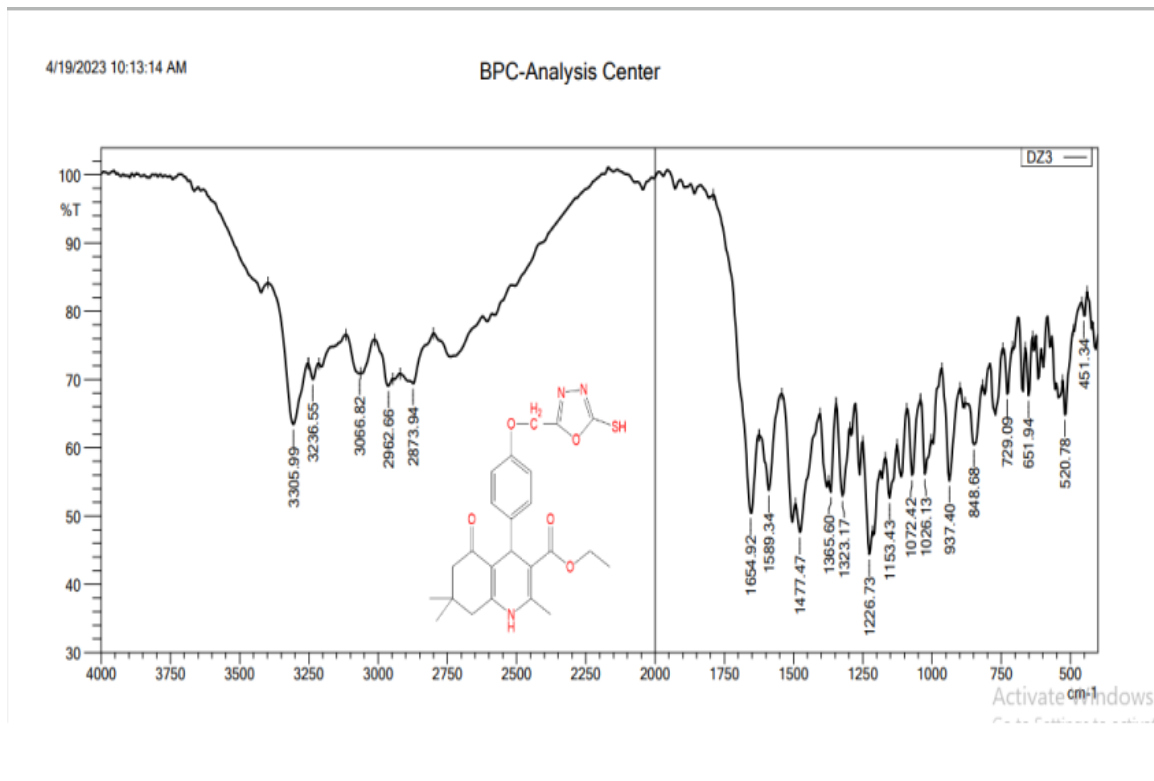
الميكانيكية المقترحة لتفاعل Am₃



أظهرت اطياف IR للمركبين (Am₃,DZ₃) شكل (3.47) (3.48) اختفاء ثلاثة إشارات تعود لبروتونات مجموعة NH-NH₂ مع ظهور حزمة جديدة عند 2748cm⁻¹ تعود لمجموعة C-SH واطهر الطيف حزمه جديده أخرى عند العدد الموجي 1604.77cm⁻¹ تعود للتذبذب الاتساعي لمجموعه C = N وبقية الحزم^[98] جدول (3.1).

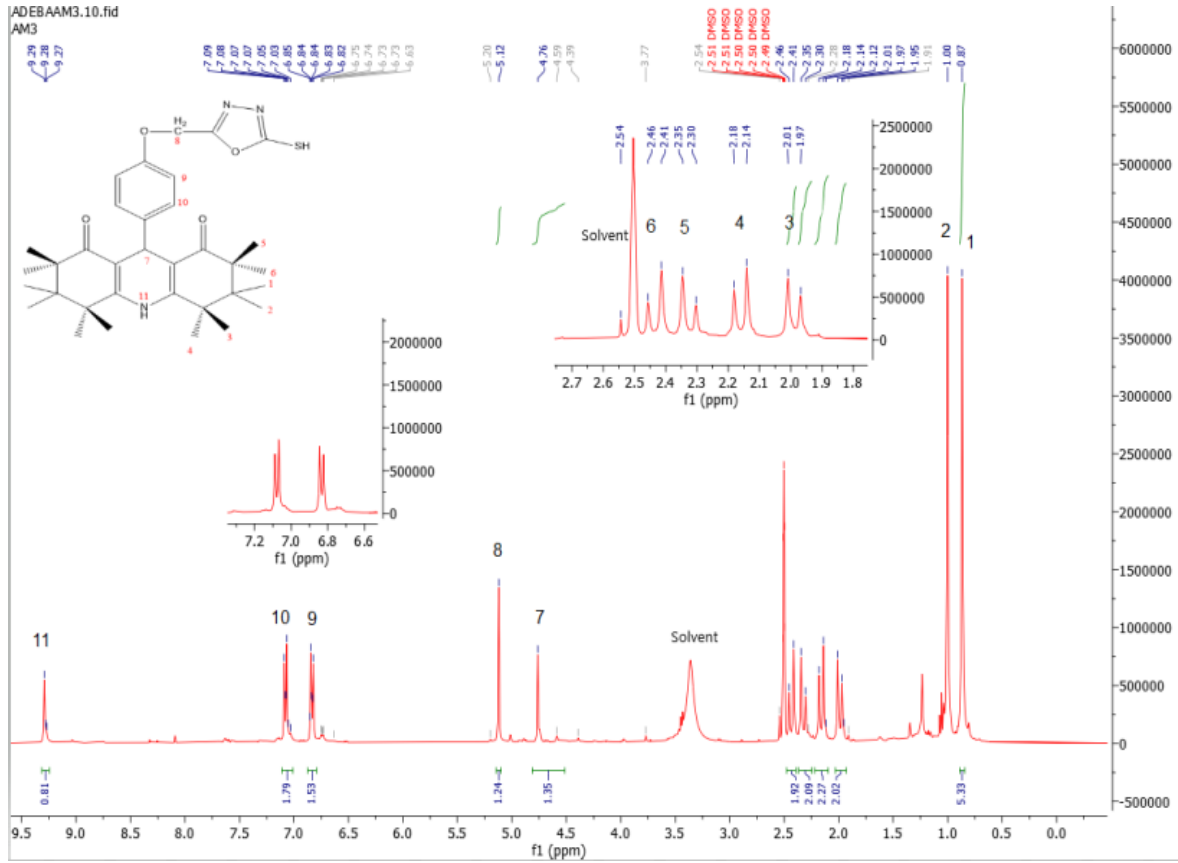


شكل(3.47) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Am₃

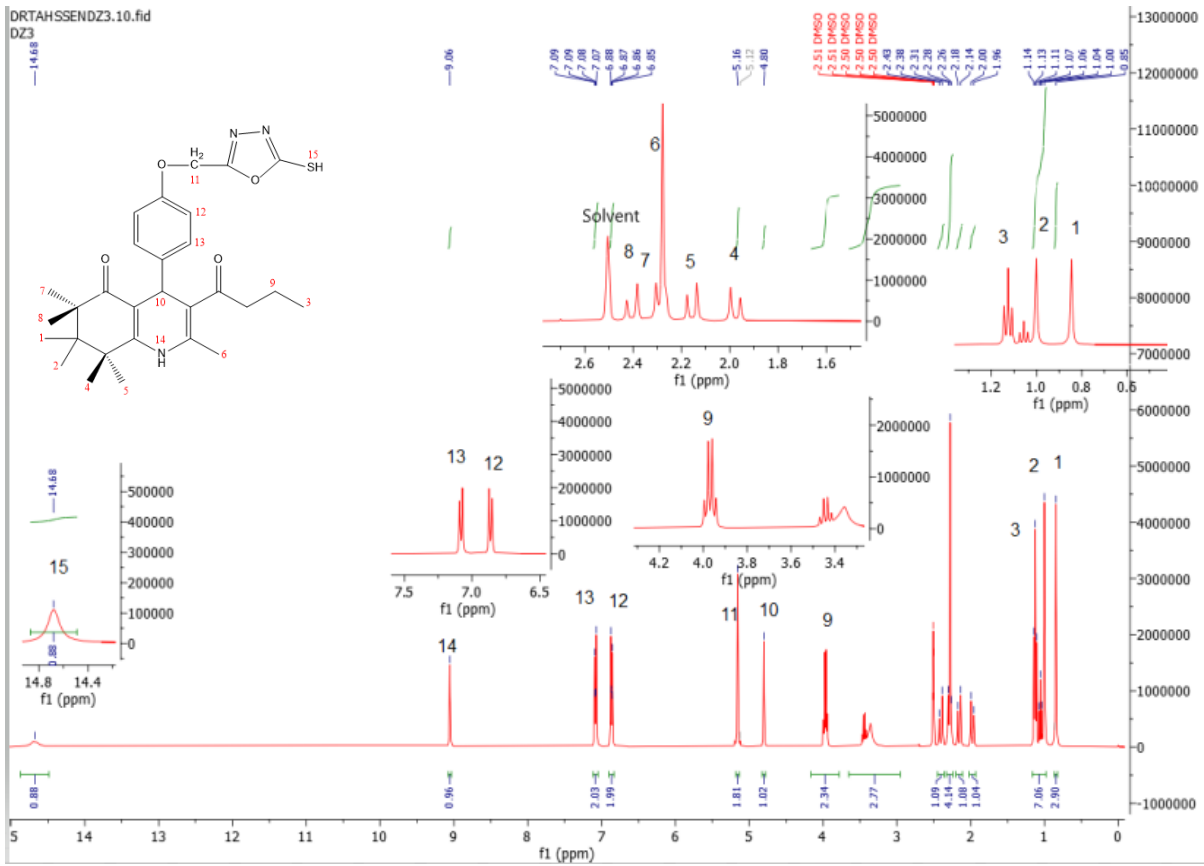


شكل (3.48) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب DZ₃

اما في طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركبين Am_3, DZ_3 شكل (3.49), (3.50) فقد لوحظ اختفاء اشارة بروتونات مجموعة $(\text{NH}_2\text{-NH})$ وظهور اشارة جديدة عند الازاحة الكيميائية 14.60ppm تعود لبروتون SH مع بقاء اشارات المركب للبروتونات الحلقة الاروماتية وحلقة DHPs عند ازاحتها الكيميائية^[104].

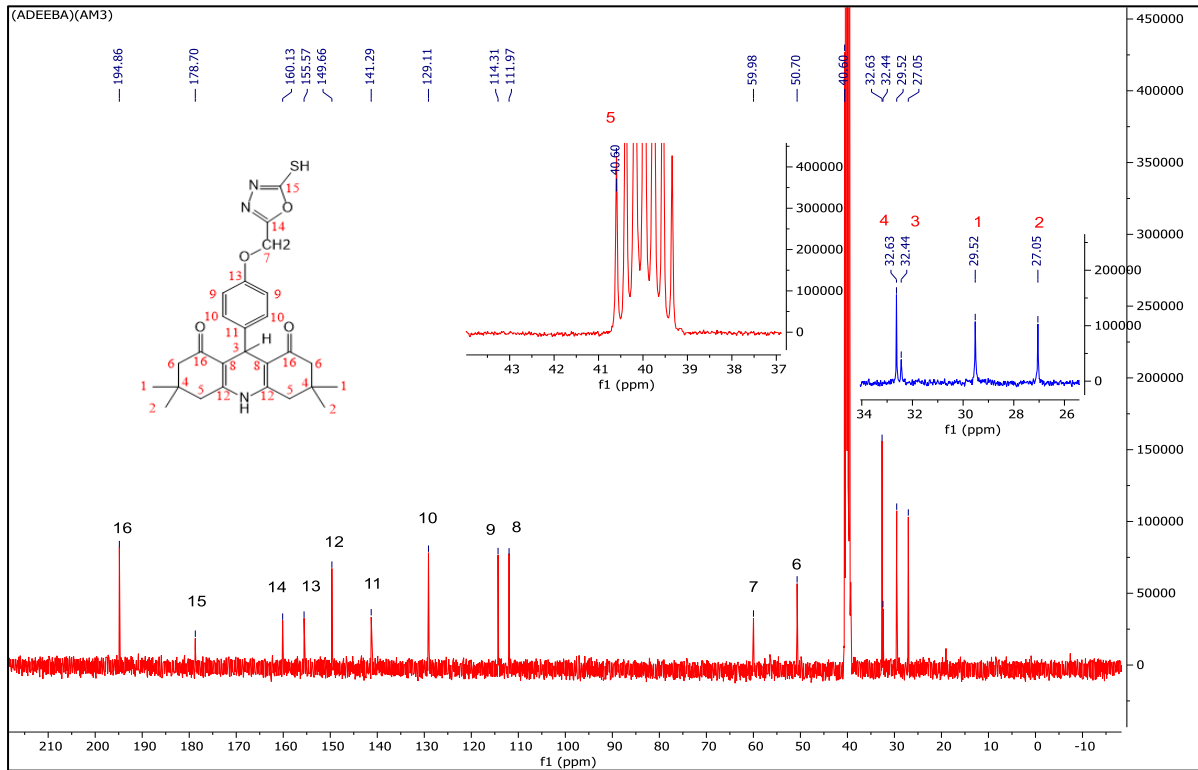


شكل (3.49) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب Am_3

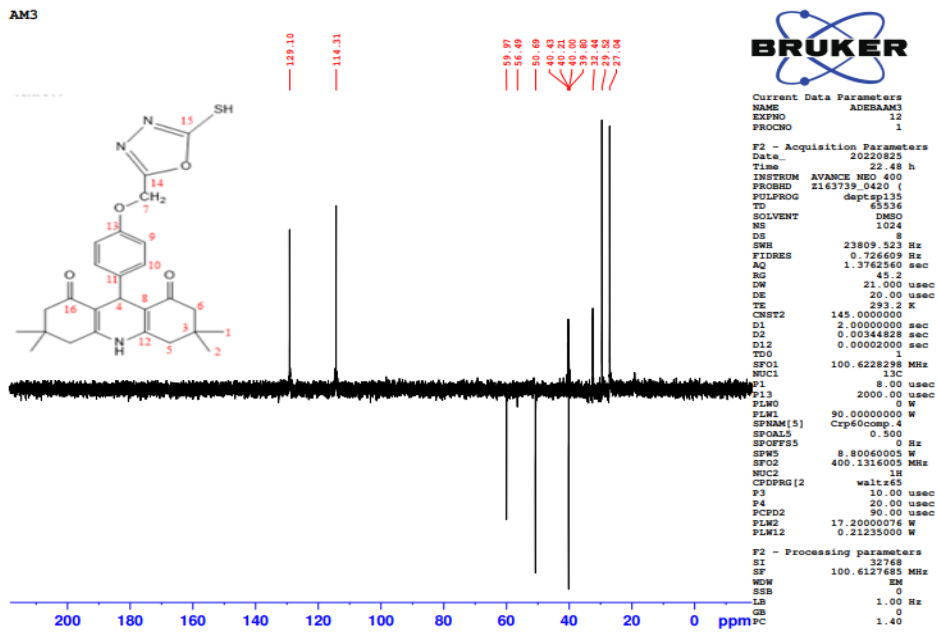


شكل (3.50) طيف ¹H-NMR للمركب DZ₃

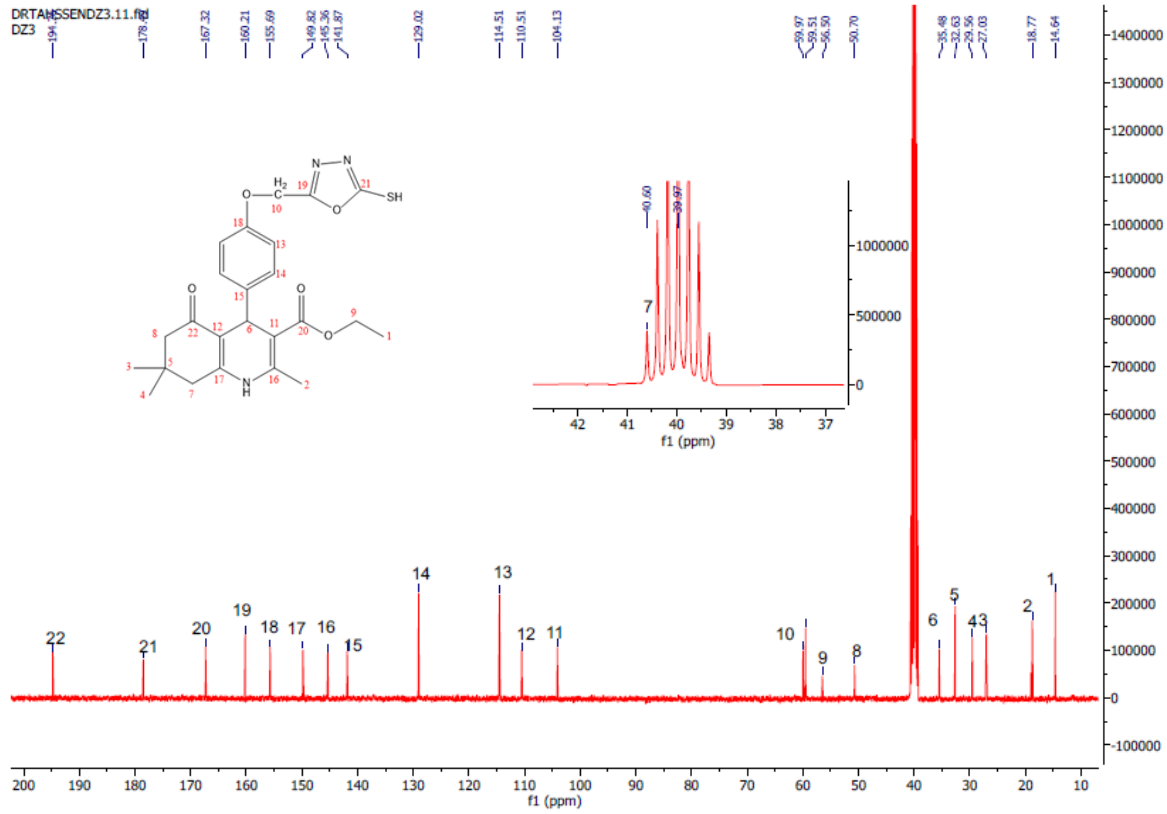
طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركبين Am_3, DZ_3 شكل (3.51) (3.53) اظهر اشارة جديدة تعود لكاربون C-SH في حلقة Oxadiazole عند الازاحة الكيمائية 178.70ppm وظهور اشارات جديدة عند الازاحة (160.13ppm) تعود الى الكاربون الرباعية في الحلقة مع بقاء الهيكل الكاربون الاساس DHPs كما هو [104].



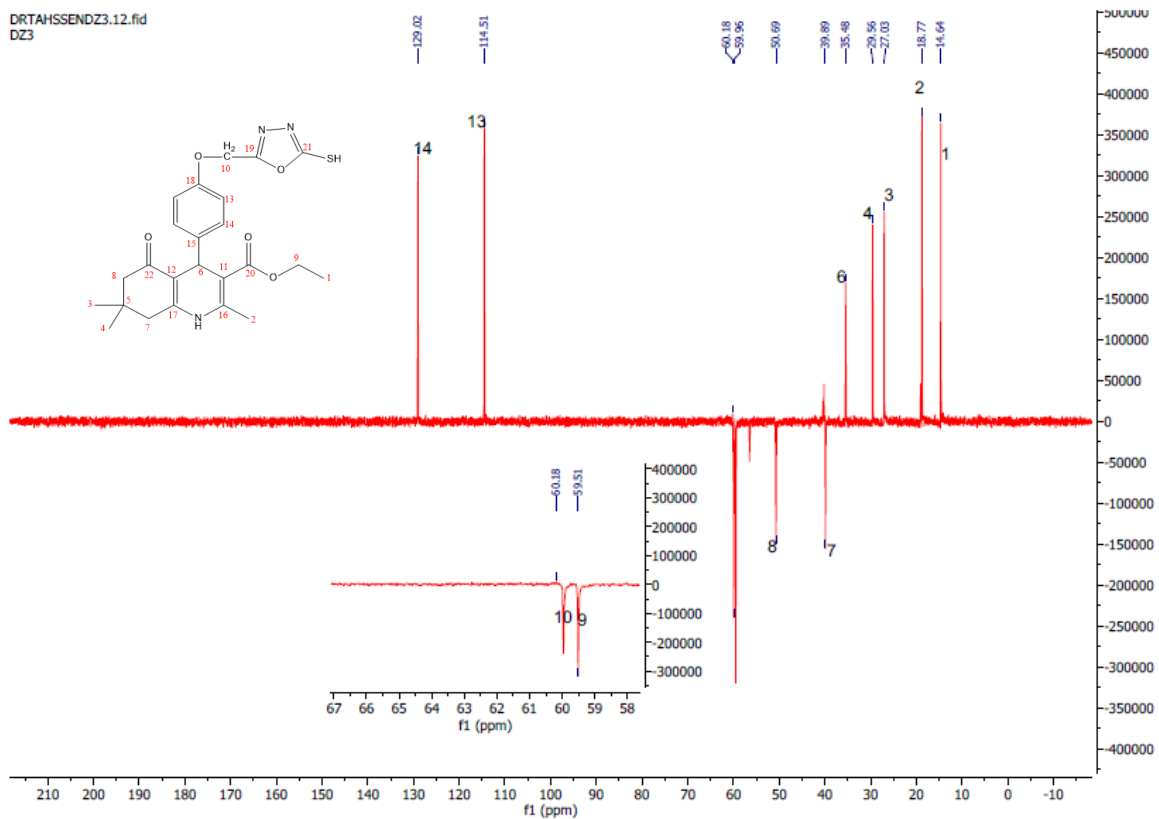
شكل (3. 51) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب Am_3



شكل (3.52) طيف DEPT-135 للمركب Am_3

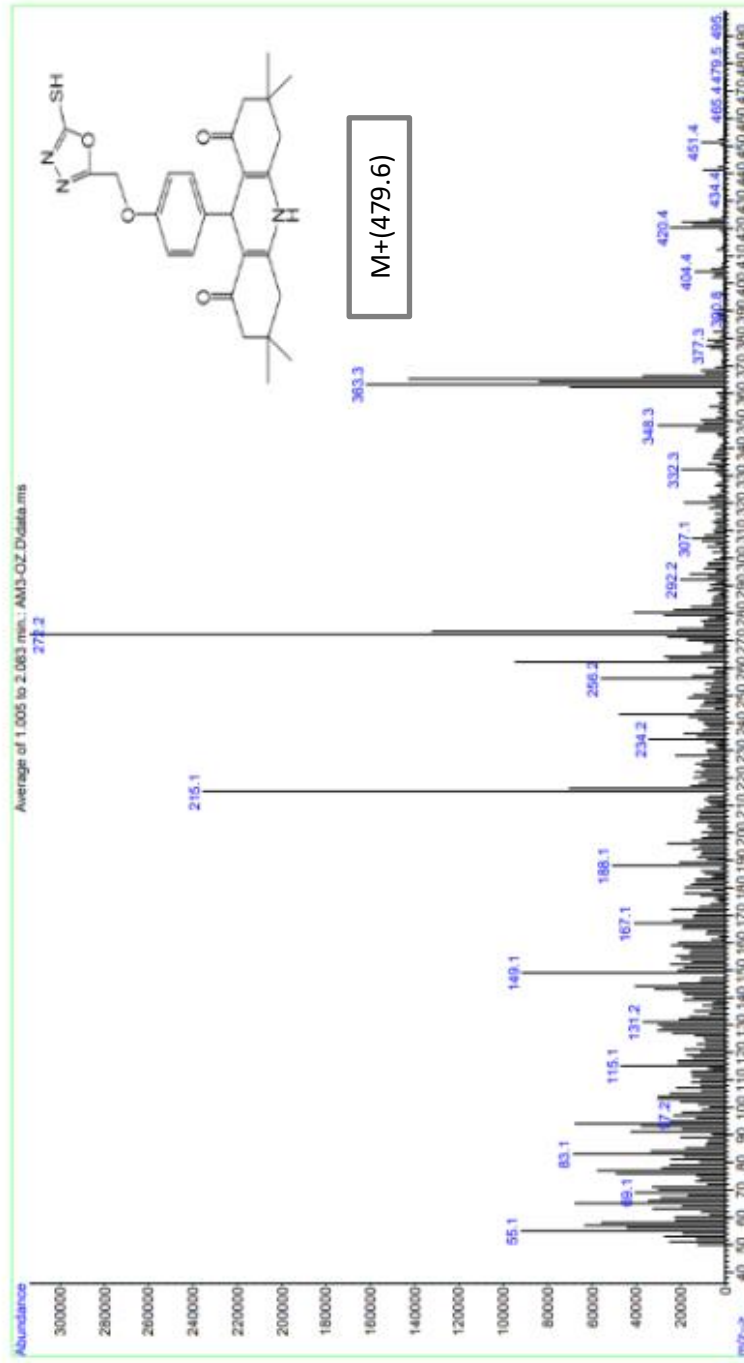


شكل (3.53) طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب DZ_3



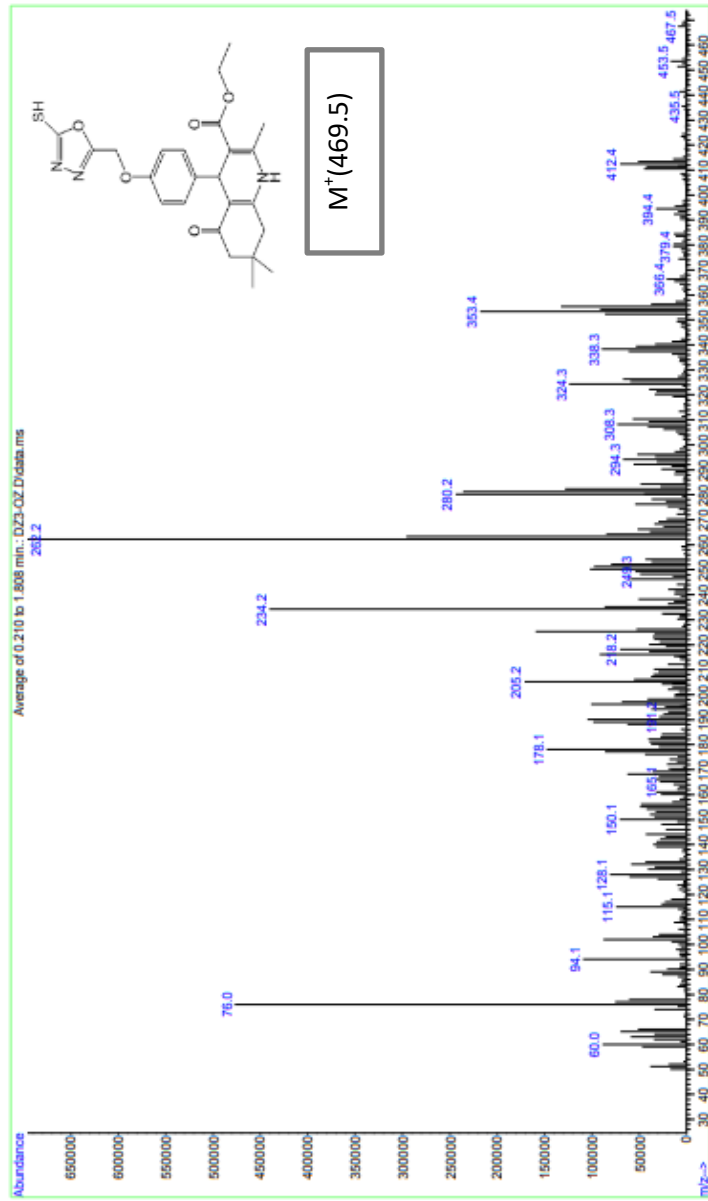
شكل (3.54) طيف DEPT-135 للمركب DZ_3

File : C:\MSDCHEM1\DATA\Snapshots\AM3-OZ.D
 Operator :
 Acquired : 1 Jul 2023 20:48 using AcqMethod default.m
 Instrument : directmass
 Sample Name:
 Misc. Info :
 Vial Number: 1



شكل (3.55) طيف الكتلة للمركب Am₃

File :C:\MSDCHEM\1\DATA\Snapshott\BSB\DZ3-OZ.D
 Operator : [BSB1]
 Acquired : 1 Jul 2023 21:14 using AcqMethod default.m
 Instrument : directmass
 Sample Name:
 Misc Info :
 Vial Number: 1



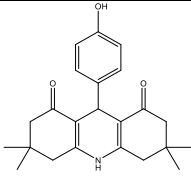
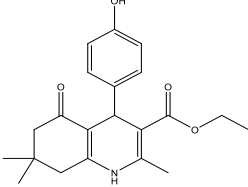
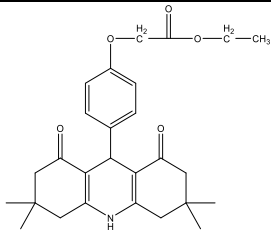
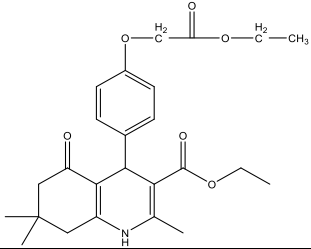
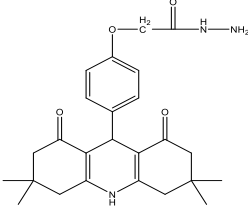
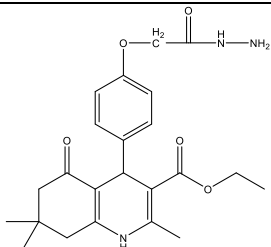
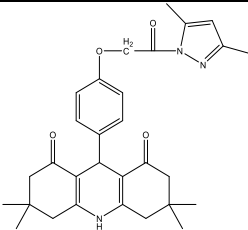
شكل (3.56) طيف الكتلة للمركب DZ_3

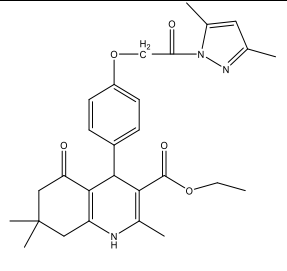
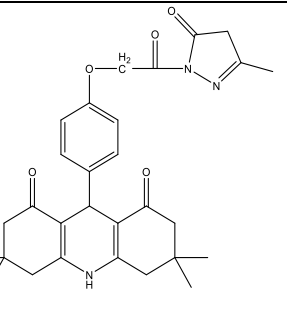
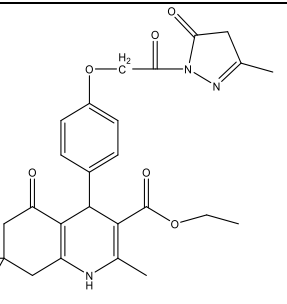
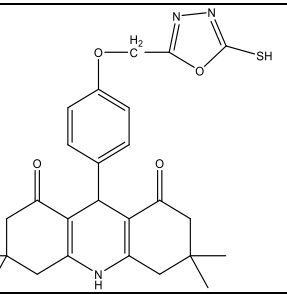
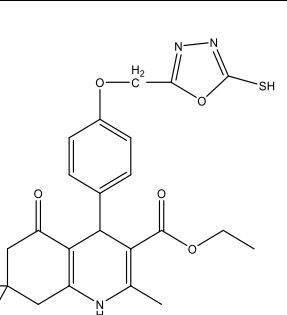
جدول (3.1) الحزم الظاهرة في طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة بوحدة cm^{-1}

Cam p	N-H Str,(m)	Ar-H Str(w)	C-H Str	C=O Str (S)	C=N Str(m)	C=C Str(w)	C-N Str(w)	C-O Str(w)	Other
AT	3197 DHP	3066	2812- 2954	1612ketone		1508	1222	1141	3275 OH b.r
DH	3197 DHP	3059	2812- 2954	1612ketone 1660ester		1508	1222	1141	3275 OH b.r
AS	3209 DHP	3066	2873 2958	1755 ester 1627 ketone		1483	1219	1076	
DA	3221 DHP	3082	2870- 2954	1759ester 1681ester 1604ketone		1489	1219	1072	
Am	3305amid 3167DHP	3047	2873- 2958	1697 amide 1620 ketone		1504	1219	1145	
DZ	3267amid 3194DHP	3070	2870- 2962	1697 amide 1624 ketone 1681 aster		1489	1215	1076	
Am ₁	3194DHP	3074	2870- 2958	1639 ketone 1697 amide	1558	1504	1222	1076	
Am ₂	3197 DHP	3066	2870- 2954	1643 amide 1697amide 1620 ketone	1558	1485	1222	1080	
DZ ₂	3205 DHP	3078	2870- 2954	1612 ketone 1732ester 1697amide	1558	1508	1219	1076	
Am ₃	3286 DHP	3059	2873- 2958	1639 ketone	1604	1504	1222	1145	2748 SH (w)
DZ ₃	3236DHP	3066	2873- 2962	1654 aster	1589	1477	1226	1153, 1072	2758 SH (w)

S=Strong,m=medium,w=weak

جدول (3.2) الازاحة الكيمائية $^1\text{H-NMR}$ للمركبات المحضرة

Comp. No	Structure	Chemical shift ppm DMSO-d ⁶
AT		9.22(S,1H,NH),9.02(S,1H,OH),6.9(d,2H,J=8Hz,CH),6.5(d,2H,J=8Hz,CH),4.69(S,1H,CH),2.45(d,2H,CH ₂),2.18(d,2H,CH ₂),1.00,0.86(S,12H,CH ₃).
DH		9.01(S,1H,NH),8.96(S,1H,OH),6.9(d,2H,J=8Hz,CH),6.5(d,2H,J=8Hz,CH),4.7(S,1H,CH),3.9(m,2H,OCH ₂ CH ₃),2.45(d,2H,CH ₂),2.1(S,3H,CH ₃),2.18(d,2H,CH ₂),1.15(t,3H,OCH ₂ CH ₃),1.00,0.86(S,12H,CH ₃).
AS		9.28(S,1H,NH),7.05(d,2H,J=6.75Hz,CH),6.7(d,2H,J=8.6Hz,CH),4.75(S,1H,CH),4.66(S,2H,OCH ₂ CO),4.16(m,2H,OCH ₂ CH ₃),2.45(d,2H,CH ₂),2.18(d,2H,CH ₂),1.20(t,3H,J=8.0HzCH ₃),1.00,0.86(S,12H,CH ₃).
DA		9.27(S,1H,NH),7.06(d,2H,J=8Hz,CH),6.7(d,2H,J=8Hz,CH),4.79(S,1H,CH),4.68(S,2H,OCH ₂ CO),4.16(m,2H,OCH ₂ CH ₃),3.9(m,2H,OCH ₂ CH ₃),2.45(d,2H,CH ₂),2.1(S,3H,CH ₃),2.18(d,2H,CH ₂),1.21(t,3H,J=8.0HzCH ₃),1.15(t,3H,OCH ₂ CH ₃),1.00,0.86(S,12H,CH ₃).
Am		9.27(S,1H,NH),9.25(S,1H,CONH),7.05(d,2H,J=8.2Hz,CH),6.74(d,2H,J=8.2Hz,CH),4.75(S,1H,CH),4.38(S,2H,OCH ₂ CO),4.31(S,2H,NH ₂),2.45(d,2H,CH ₂),2.18(d,2H,CH ₂),1.00,0.86(S,12H,CH ₃).
DZ		9.02(S,1H,NH),9.27(S,1H,CONH),7.06(d,2H,J=8.2Hz,CH),6.7(d,2H,J=8.2Hz,CH),4.79(S,1H,CH),4.39(S,2H,OCH ₂ CO),4.31(S,2H,NH ₂),3.9(m,2H,OCH ₂ CH ₃),2.42(d,2H,CH ₂),2.3(S,3H,CH ₃),2.17(d,2H,CH ₂),1.15(t,3H,OCH ₂ CH ₃),1.00,0.86(S,12H,CH ₃).
Am ₁		9.26(S,1H,NH),7.03(d,2H,J=8.2Hz,CH),6.8(d,2H,J=8.2Hz,CH),6.4(S,1H,CH),4.79(S,2H,OCH ₂ CO),4.75(S,1H,CH),2.45(d,2H,CH ₂),2.18(d,2H,CH ₂),1.97(S,3H,CH ₃),1.74(S,3H,CH ₃),1.00,0.86(S,12H,CH ₃).

DZ		<p>9.04(S,1H,NH)7.03(d,2H,J=8.2Hz,CH),6.7(d,2H,J=8.2 Hz,CH),6.5(S,1H,CH)4.80(S,2H,OCH₂CO),4.7(S,1H,CH),3.9(m,2H,OCH₂CH₃)2.42(d,2H,CH₂),2.3(S,3H,CH₃)2.17(d,2H,CH₂),2.01(S,3H,CH₃),1.75(S,3H,CH₃)1.15(t,3 H,OCH₂CH₃)1.00,0.86(S,12H,CH₃).</p>
Am ₂		<p>9.26(S,1H,NH),7.05(d,2H,J=8Hz),6.71(d,2H,J=8Hz,CH),4.6(S,2H,OCH₂CO)4.75(S,1H,CH),3.67(S,3H,CH₃)2.45(,2H,CH₂),2.18(d,2H,CH₂),1.97(d,2H,CH₂),1.00,0.86(S,12H,CH₃)</p>
DZ ₂		<p>9.05(S,1H,NH)7.03(d,2H,J=8.2Hz,CH),6.7(d,2H,J=8.2 Hz,CH),4.80(S,2H,OCH₂CO),4.7(S,1H,CH),4.08(m,2H,OCH₂CH₃)2.42(d,2H,CH₂),2.3(S,3H,CH₃)2.17(d,2H,CH₂)2.00(d,2H,CH₂),1.90(S,3H,CH₃),1.15(t,3H,OCH₂CH₃)1.00,0.86(S,12H,CH₃).</p>
Am ₃		<p>9.27(S,1H,NH),7.09(d,2H,J=8Hz,CH),6.8(d,2H,J=8.2 Hz,CH),5.12(S,2H,CH₂)4.76(S,1H,CH),2.45(d,2H,CH₂),2.18(d,2H,CH₂),1.00,0.86(S,12H,CH₃).</p>
DZ ₃		<p>14.6(S,1H,SH)9.06(S,1H,NH),7.09(d,2H,J=8.2Hz,CH)6.8(d,2H,J=8.2Hz,CH),5.16(S,2H,CH₂),4.8(S,1H,CH),3.9(m,2H,OCH₂CH₃)2.45(d,2H,CH₂),2.1(S,3H,CH₃)2.18(d,2H,CH₂),1.15(t,3H,OCH₂CH₃)1.00,0.86(S,12H,CH₃)</p>

جدول (3.3) الازاحة الكيميائية $^{13}\text{C-NMR}$ للمركبات المحضرة

Chemical shift ppm DMSO-d₆

Comp	$\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$	$\underline{\text{C}}-\underline{\text{SH}}$	Ar- $\underline{\text{C}}$	$\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}$	$\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$	$\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$	$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$	$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$	$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$	$\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}$
TA	193.77		154.40 137.30 127.81 113.66	148.27 111.23			31.06	50.6 40.59	28.52 25.83	31.32
DH	194.86 167.48		155.50 138.39 128.91 114.76	149.36 144.87 110.80 104.58		59.43	32.16	50.78 40.59	29.62 26.93 18.74 14.66	32.61
AS	194.86 169.36		155.91 140.68 128.98 113.99	149.59 112.06	65.02	61.01	32.38	50.71 40.59	29.54 27.03 14.49	32.62
DA	194.75 169.34 167.36		156.11 141.17 128.86 114.16	149.77 145.23 110.59 104.24	65.04	61.01 60.23	35.40	50.72 40.60	29.56 27.04 14.55 14.48	32.63
Am	194.86 167.29		156.13 140.62 128.95 114.14	149.57 112.09	66.64		32.43	50.73	29.54 27.04	32.62
DZ	194.76 167.38 167.26		156.33 141.11 128.81 114.32	149.78 145.17 110.59 104.30	66.67	59.49	35.43	50.74 40.62	29.57 27.06 18.75 14.65	32.62
Am ₁	194.90 165.48		155.94 140.20 128.87 113.98 140.20	C=N 156.56 149.57 112.13 140.20	66.11		90.88 32.35	50.73 40.62	29.53 27.08 26.30 16.37	32.64

DZ ₁	194.90		155.97	C=N					29.55	32.66
	167.41		140.67	156.71				50.71	27.21	
	165.46		128.75	149.82	66.01	59.54	90.88	40.57	26.27	
			114.08	145.14			35.35		18.79	
				140.67					18.77	
				110.57					14.65	
Am ₂	155.90		113.99	112.05					29.51	32.62
	194.68		128.99	149.60	64.93		32.37	40.61	27.07	
	169.68		155.90	C=N				50.72		
			140.70	155.90				52.21		
DZ ₂	194.79		156.64	149.82					29.56	32.65
	169.95		114.15	156.64				50.70	27.12	
	167.38		128.87	145.24				44.38	18.76	
			140.73	148.25	65.11	59.50	35.30	40.58	16.71	
				110.58					14.65	
				104.33						
Am ₃	194.86	178.7	155.57	C=N	59.98		32.44	50.70	29.52	32.63
			141.29	160.13				40.60	27.05	
			129.11	149.66						
			114.31	111.97						
DZ ₃	194.76	178.4	155.69	C=N	59.97			50.70	29.56	32.63
	167.32		141.87	149.82	56.50		35.48	40.70	27.03	
			129.02	110.51					18.77	
			114.51	104.13					14.64	

جدول (3.4) طيف الكتلة للمركبات المحضرة

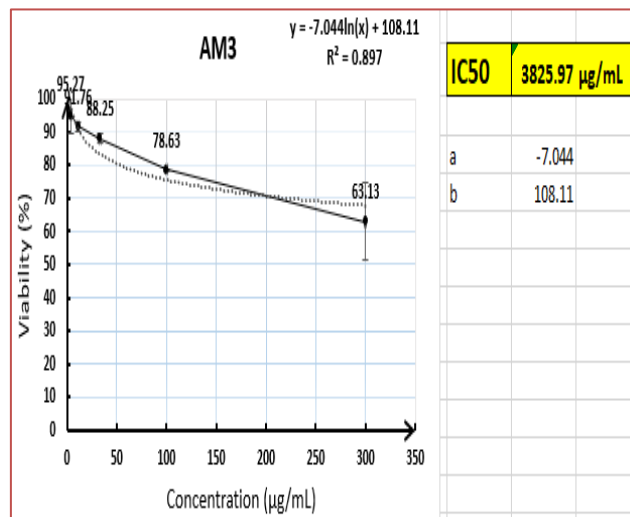
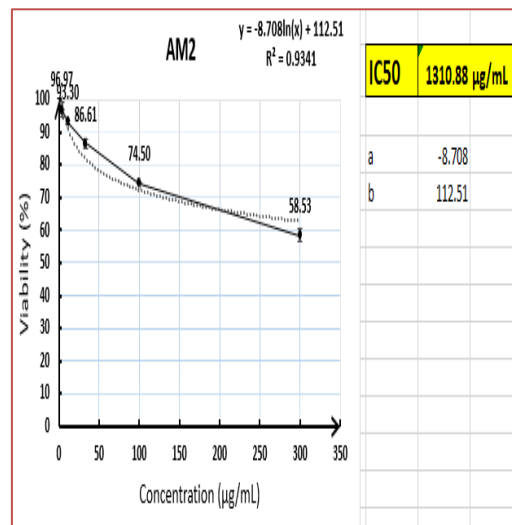
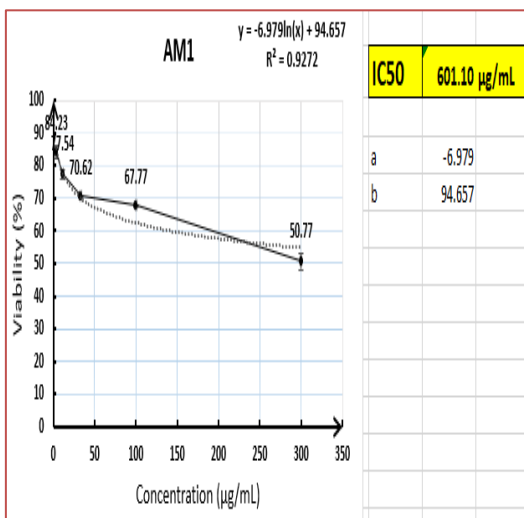
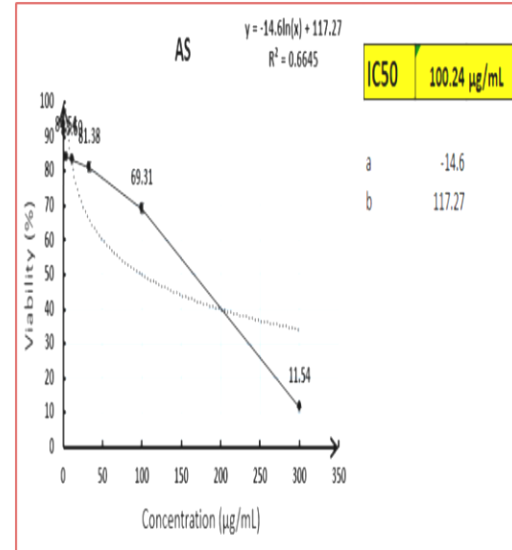
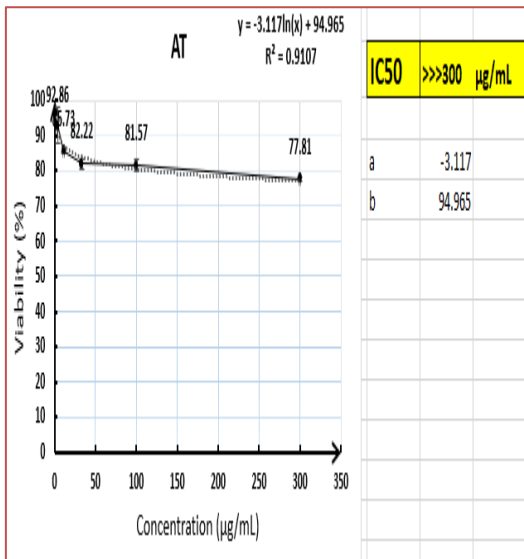
Camp	Structure	Calculate M ⁺	Found M ⁺
AT	C ₂₃ H ₂₇ NO ₃	365.20	366.3
DH	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	355.4	355.3
AS	C ₂₇ H ₃₃ NO ₅	451.5	451.4
DA	C ₂₅ H ₃₁ NO ₆	441.5	441.3
Am ₁	C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₄	501.26	501.4
DZ ₁	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₅	491.5	491.4
Am ₂	C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₅	503.6	509
DZ ₂	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₆	493.5	491
Am ₃	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₄ S	479.6	479.5
DZ ₃	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅ S	469.5	467.5

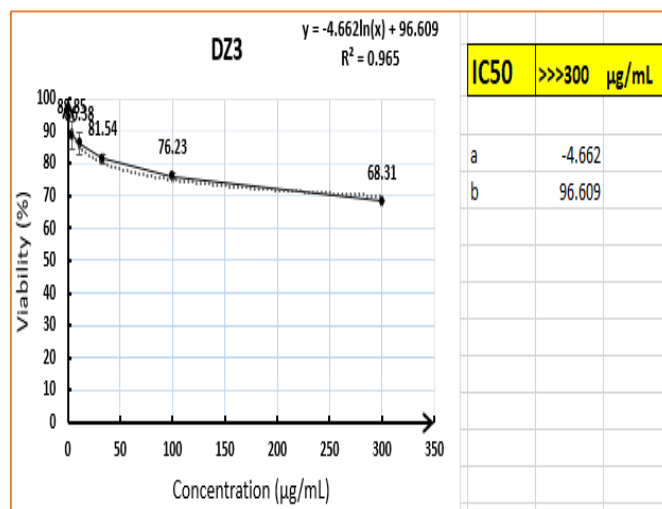
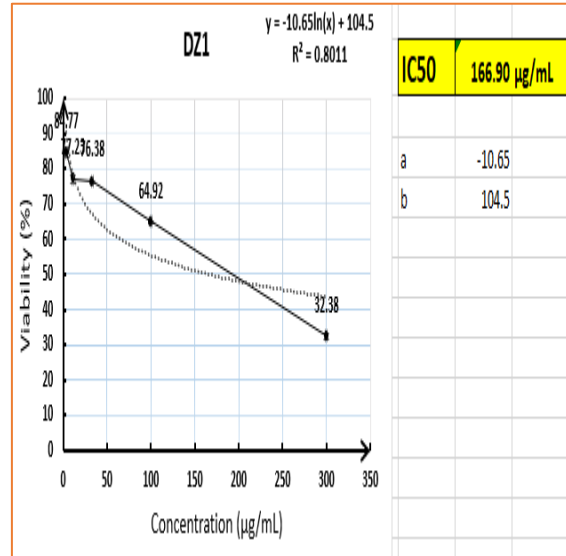
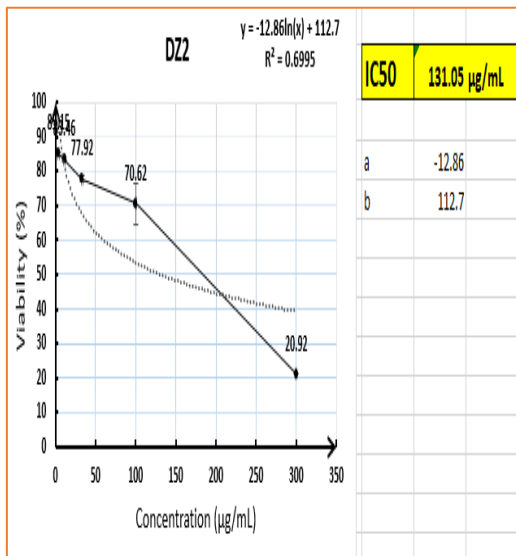
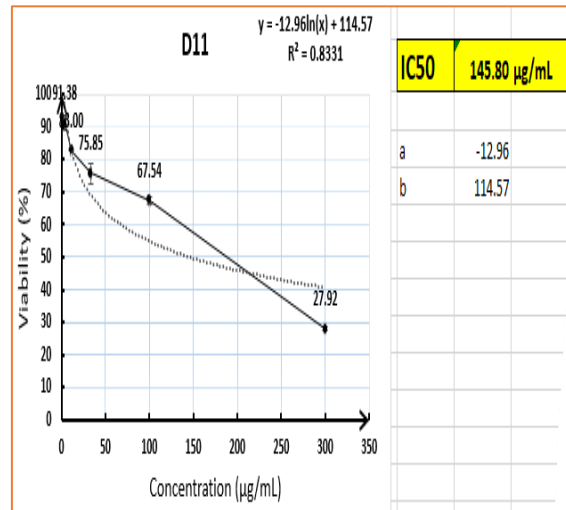
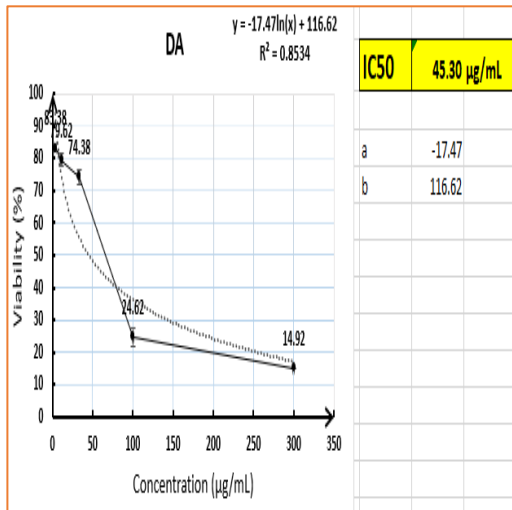
3.2. الفعالية البيولوجية

3.2.1. النشاط السام لخلايا المركبات المحضرة ضد خط خلايا سرطان الثدي البشري (MCF7).

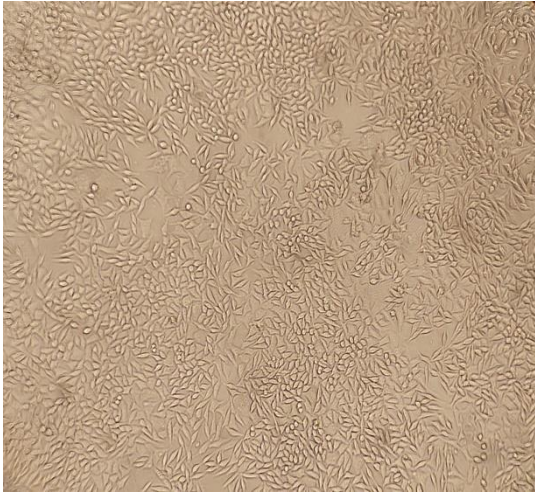
يستخدم مفهوم IC50 على نطاق واسع في المجال الصيدلاني كمؤشر لكفاءة تثبيط لمادة بيولوجية وكيميائية حيوية ، وتوضح قيمه التركيز المثبط المطلوب لخفض مادة بيولوجية معينة أو وظيفة كيميائية حيوية إلى النصف. تشير قيم IC العالية إلى نشاط تثبيط منخفض مع المادة على عكس المواد ذات قيم IC50 منخفضة^[100]. في هذه الدراسة، تم استخدام خط الخلايا MCF-7 لفحص النشاط المضاد للتكاثر للمركبات (-Am₁-Am₂-Am₃-DA-DH-AS-AT-DZ₁-DZ₂-DZ₃) ، وكان المركب DA هو الأكثر فعالية في هذه المجموعة بقيمة IC₅₀ 45.30µg/ml والمركب DZ₂ هو الأقل فاعلية مع قيمة IC50 البالغة 131 µg/ml ، شكل. الفحص المجهرى للمركبات المختبرة في خط الخلية عند 300 µg/ml المستخدمة لتأكيد حساب IC50 ، الشكل(3.57). وكان ترتيب الفعالية بحسب قيم IC50 كما موضح ادناه،

DA>AS>DZ₂>DH>DZ₁>DZ₃>AT>>Am₁>Am₂

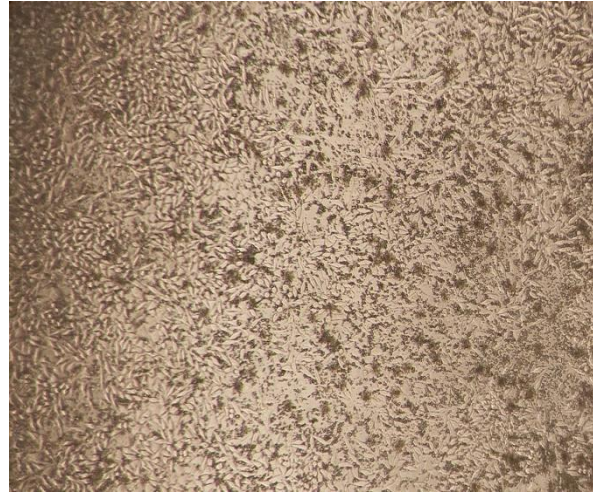




شكل (3.57) قيم IC₅₀ للمركبات مقابل خط خلايا MCF-7



Control



(AT)



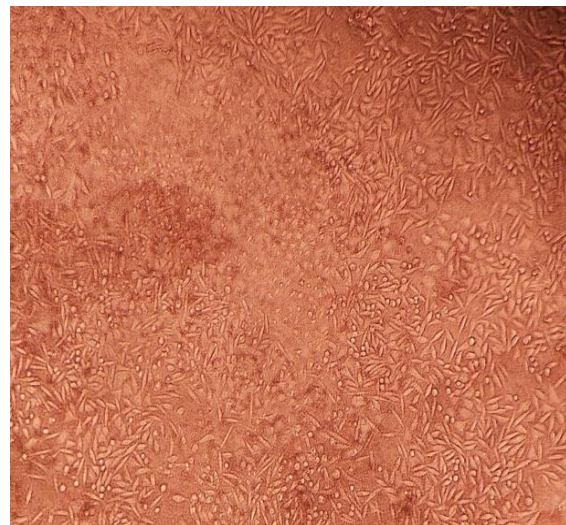
Control



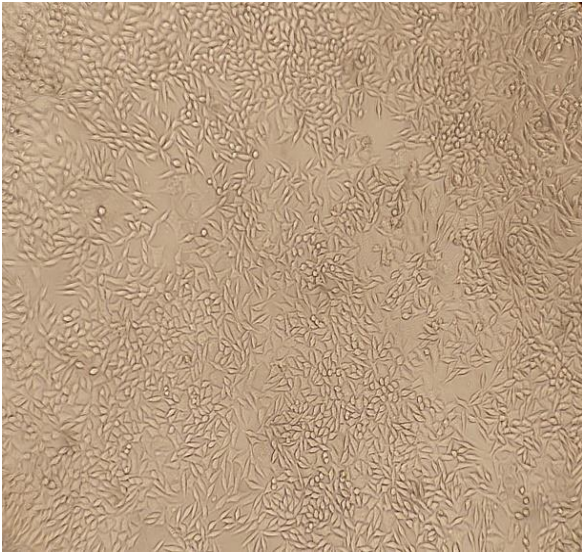
(AS)



Control



(Am₁)



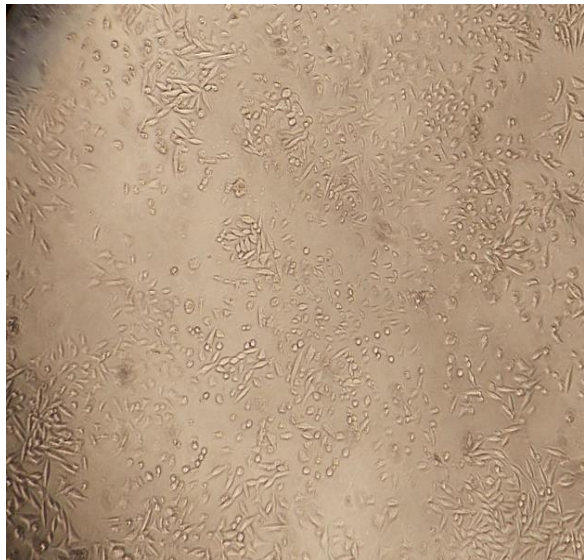
Control



(Am₂)



Control



(Am₃)



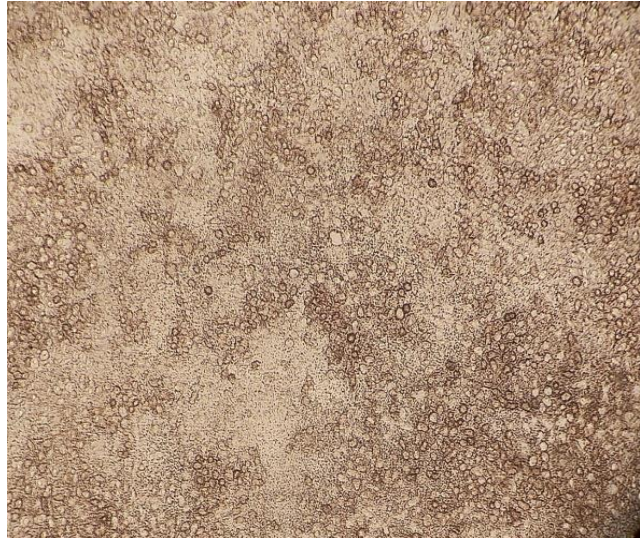
Control



(DH)



Control



(DA)



Control



(DZ₁)



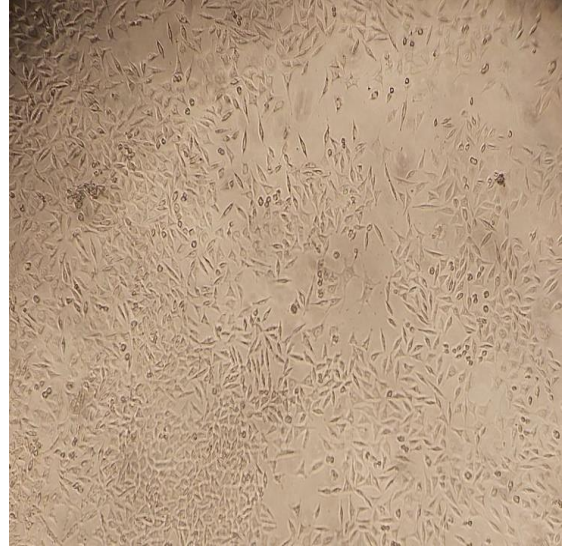
Control



(DZ₂)

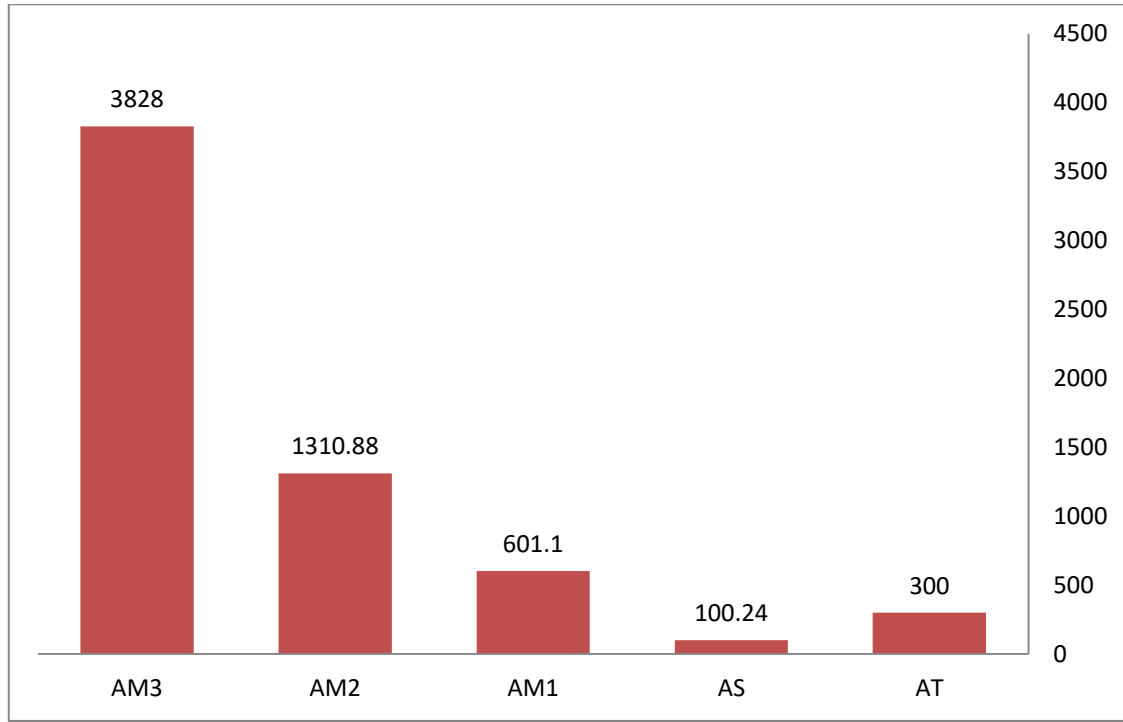


Control

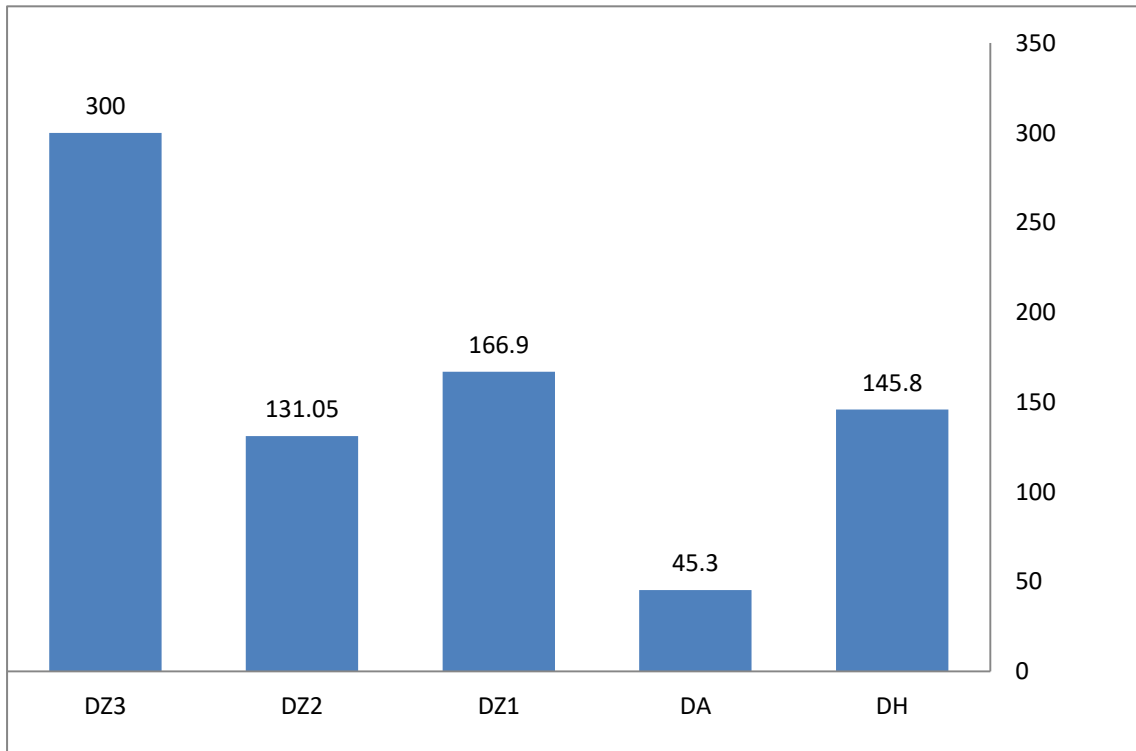


(DZ₃)

شكل (3.58) خط خلية MCF-7 تحت الفحص المجهرى للمركبات بتركيز 300 µg/ml



شكل (3.59) قيم IC50 للمركبات (AT,AS,Am₁,Am₂,Am₃) مقابل خط الخلية MCF-7



شكل (3.60) قيم IC50 للمركبات (DH,DA,DZ₁,DZ₂,DZ₃) مقابل خط الخلية MCF-7

3.4. الاستنتاجات:

- ١- يمكن اجراء تحويلات على مركبات DHPs من خلال استخدام الديهايدات وامينات أولية الفاتية او اروماتية .
- ٢- اظهرت بعض المركبات المحضرة فعالية ضد خلايا سرطان الثدي مثل (DA,AS) والبعض اظهر فعالية ضعيفة مثل (DZ₂,DH) والمركبات لم تظهر فعالية (AT,Am₁,Am₂,Am₃,DZ₁,DZ₃).
- ٣- لا يمكن اجراء تفاعل على مجاميع الاستر المرتبطة بالموقع (3).
- ٤- يمكن تحضير DHPs باستخدام عوامل مساعدة اخرى لزيادة الحصيلة .

3.5. التوصيات:

- ١- يمكن دراسة الفعالية البيولوجية ضد الفيروسات.
- ٢- استخدام امينات الفاتية او اروماتية في تحضير مركبات DHPs
- ٣- يمكن استخدام مركبات الهيدرازيد المحضرة في تحضير مركبات أخرى .
- ٤- تطبيق هذا الصنف من مشتقات DHPs على خلايا سرطانية من نوع اخر وملاحظة فعاليتها.

المصادر
المستخدمة

The References

References

- [1] B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, and A. Akbari, "Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds," *Chem. Rev.*, vol. 113, no. 5, pp. 2958–3043, **2013**, doi: 10.1021/cr300176g.
- [2] D. Pharma and A. Al-Mulla, "ISSN 0975-413X CODEN (USA): PCHHAX A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds," vol. 9, no. 13, pp. 141–147, **2017**.
- [3] M. Bashir, A. Bano, A. S. Ijaz, and B. A. Chaudhary, "Recent developments and biological activities of n-substituted carbazole derivatives: A review," *Molecules*, vol. 20, no. 8, pp. 13496–13517, **2015**, doi: 10.3390/molecules200813496.
- [4] A. Ansari, A. Ali, M. Asif, and Shamsuzzaman, "Review: biologically active pyrazole derivatives," *New J. Chem.*, vol. 41, no. 1, pp. 16–41, **2016**, doi: 10.1039/c6nj03181a.
- [5] P. K. Shukla, A. Verma, and P. Mishra, "Significance of nitrogen heterocyclic nuclei in the search of pharmacological active compounds," *New Perspect. Agric. Hum. Heal.*, no. March, pp. 100–126, **2017**, [Online]. Available: https://www.researchgate.net/profile/Parjanya_Shukla2/publication/315686285_Significance_of_Nitrogen_Heterocyclic_Nuclei_in_the_Search_of_Pharmacological_Active_Compounds/links/58db7b66aca272d8011ddd23/Significance-of-Nitrogen-Heterocyclic-Nuclei-in-the-S
- [6] M. Kaur, S. Garg, D. S. Malhi, and H. S. Sohal, "A Review on Synthesis, Reactions and Biological Properties of Seven Membered Heterocyclic Compounds: Azepine, Azepane, Azepinone," *Curr. Org. Chem.*, vol. 25, no. 4, pp. 449–506, **2021**, doi: 10.2174/1385272825999210104222338.

References

- [7] E. Zarenezhad, M. Farjam, and A. Iraj, "Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application," *J. Mol. Struct.*, vol. 1230, p. 129833, **2021**, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129833.
- [8] R. Dalpozzo, N. Della Ca, B. Gabriele, and R. Mancuso, "Recent advances in the chemical fixation of carbon dioxide: A green route to carbonylated heterocycle synthesis," *Catalysts*, vol. 9, no. 6, **2019**, doi: 10.3390/catal9060511.
- [9] N. G. Bush, I. Diez-Santos, L. R. Abbott, and A. Maxwell, "Contributions to Antibiotic Resistance," *Molecules*, vol. 25, no. 23, p. 5662, **2020**.
- [10] K. J. Aldred, R. J. Kerns, and N. Osheroff, "Mechanism of quinolone action and resistance," *Biochemistry*, vol. 53, no. 10, pp. 1565–1574, **2014**, doi: 10.1021/bi5000564.
- [11] M. Nasr-Esfahani, Z. Rafiee, and H. Kashi, "Nanoparticles tungstophosphoric acid supported on polyamic acid: catalytic synthesis of 1,8-dioxo-decahydroacridines and bulky bis(1,8-dioxo-decahydroacridine)s," *J. Iran. Chem. Soc.*, vol. 13, no. 8, pp. 1449–1461, **2016**, doi: 10.1007/s13738-016-0860-8.
- [12] C. Verma, K. Y. Rhee, M. A. Quraishi, and E. E. Ebenso, "Pyridine based N-heterocyclic compounds as aqueous phase corrosion inhibitors: A review," *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, vol. 117, no. 2, pp. 265–277, **2020**, doi: 10.1016/j.jtice.2020.12.011.
- [13] J. Kuthan and A. Kurfürst, "Development in Dihydropyridine Chemistry," *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, vol. 21, no. 2, pp. 191–261, **1982**, doi: 10.1021/i300006a012.

References

- [14] V. Calvino-Casilda and R. M. Martín-Aranda, "Ordered mesoporous molecular sieves as active catalyts for the synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives," *Catal. Today*, vol. 354, pp. 44–50, 2020, doi: 10.1016/j.cattod.2019.06.046.
- [15] G. Liu, R. Pan, Y. Wei, and L. Tao, "The Hantzsch Reaction in Polymer Chemistry: From Synthetic Methods to Applications," *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 42, no. 6, pp. 1–10, 2021, doi: 10.1002/marc.202000459.
- [16] J. Safari, S. H. Banitaba, and S. Dehghan Khalili, "Cobalt nanoparticles promoted highly efficient one pot four-component synthesis of 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions," *Chinese J. Catal.*, vol. 32, no. 11–12, pp. 1850–1855, 2011, doi: 10.1016/S1872-2067(10)60295-1.
- [17] A. M. Jassem, F. A. K. Almashal, M. Q. Mohammed, and H. A. S. Jabir, "A catalytic and green method for one-pot synthesis of new Hantzsch 1,4-dihydropyridines," *SN Appl. Sci.*, vol. 2, no. 3, 2020, doi: 10.1007/s42452-020-2165-x.
- [18] M. Kaya, "CHEMISTRY Synthesis and antimicrobial activities of novel," vol. 15, pp. 293–299, 2011, doi: 10.1007/s00044-010-9321-6.
- [19] S. Balalaie, L. Baoosi, F. Tahoori, F. Rominger, and H. R. Bijanzadeh, "Synthesis of polysubstituted 1,4-dihydropyridines via three-component reaction," *Tetrahedron*, vol. 69, no. 2, pp. 738–743, 2013, doi: 10.1016/j.tet.2012.10.082.
- [20] J. Klenc *et al.*, "Synthesis of 4-Substituted 2- (4-Methylpiperazino) pyrimidines and Quinazoline Analogs as Serotonin 5-HT 2A Receptor Ligands," *J. Heterocycl. Chem.*,

References

- vol. 46, no. November, pp. 1259–1265, 2009, doi: 10.1002/jhet.
- [21] V. Sridharan, P. T. Perumal, C. Avendaño, and J. C. Menéndez, “A new three-component domino synthesis of 1,4-dihydropyridines,” *Tetrahedron*, vol. 63, no. 21, pp. 4407–4413, 2007, doi: 10.1016/j.tet.2007.03.092.
- [22] L. M. Sanchez, Á. G. Sathicq, J. L. Jios, G. T. Baronetti, H. J. Thomas, and G. P. Romanelli, “Solvent-free synthesis of functionalized pyridine derivatives using Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 52, no. 34, pp. 4412–4416, 2011, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.06.048.
- [23] A. Maleki, F. Hassanzadeh-Afruzi, Z. Varzi, and M. S. Esmaeili, “Magnetic dextrin nanobiomaterial: An organic-inorganic hybrid catalyst for the synthesis of biologically active poly hydroquinoline derivatives by asymmetric Hantzsch reaction,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 109, p. 110502, 2020, doi: 10.1016/j.msec.2019.110502.
- [24] A. M. Vijesh, A. M. Isloor, S. K. Peethambar, K. N. Shivananda, T. Arulmoli, and N. A. Isloor, “Hantzsch reaction: Synthesis and characterization of some new 1,4-dihydropyridine derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 11, pp. 5591–5597, 2011, doi: 10.1016/j.ejmech.2011.09.026.
- [25] N. S. Ibrahim, M. F. Mohamed, A. H. M. Elwahy, and I. A. Abdelhamid, “Biological Activities and Docking Studies on Novel Bis 1,4-DHPS Linked to Arene Core via Ether or Ester Linkage,” *Lett. Drug Des. Discov.*, vol. 15, no. 10, pp. 1036–1045, 2018, doi: 10.2174/1570180815666180105162323.

References

- [26] C. S. Bhaskar and B. N. Berad, "Synthesis and antimicrobial activity of substituted thiazolo-S-triazin," *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, vol. 3, no. 4, pp. 231–238, **2012**.
- [27] K. Palani, P. Ambalavanan, M. N. Ponnuswamy, P. Murugan, and V. T. Ramakrishnan, "Crystal structures of two acridine dione derivatives," *Cryst. Res. Technol.*, vol. 40, no. 3, pp. 277–282, **2005**, doi: 10.1002/crat.200310339.
- [28] S. Tu *et al.*, "One-pot synthesis of novel N-cyclopropyl decahydroacridine-1,8-dione derivatives under microwave irradiation," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 42, no. 6, pp. 1155–1159, **2005**, doi: 10.1002/jhet.5570420618.
- [29] K. Palani, D. Thirumalai, P. Ambalavanan, M. N. Ponnuswamy, and V. T. Ramakrishnan, "Synthesis and characterization of 9-(4-nitrophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3, 4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H,5H) acridinedione and its methoxyphenyl derivative," *J. Chem. Crystallogr.*, vol. 35, no. 10, pp. 751–760, **2005**, doi: 10.1007/s10870-005-3880-2.
- [30] Y. L. N. Murthy, A. Rajack, M. Taraka Ramji, J. Jeson Babu, C. Praveen, and K. Aruna Lakshmi, "Design, solvent free synthesis, and antimicrobial evaluation of 1,4 dihydropyridines," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 22, no. 18, pp. 6016–6023, **2012**, doi: 10.1016/j.bmcl.2012.05.003.
- [31] K. Cooper, M. J. Fray, M. J. Parry, K. Richardson, and J. Steele, "(+)-a (6," vol. 3129, no. 2, pp. 3115–3129, **1992**.
- [32] M. H. Gezginici, A. R. Martin, and S. G. Franzblau, "Antimycobacterial activity of substituted isosteres of pyridine- and pyrazinecarboxylic acids. 2," *J. Med. Chem.*, vol. 44, no.

References

- 10, pp. 1560–1563, 2001, doi: 10.1021/jm000350w.
- [33] O. Aromatization, C. Bagley, and M. C. Lubinu, “Microwave-Assisted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines using Manganese Dioxide,” pp. 4–9, 2005, doi: 10.1055/s-2006-926407.
- [34] T. R. Reddy *et al.*, “Montmorillonite K-10 catalyzed green synthesis of 2,6-unsubstituted dihydropyridines as potential inhibitors of PDE4,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 62, pp. 395–404, 2013, doi: 10.1016/j.ejmech.2012.12.052.
- [35] V. L. M. Silva, J. Elguero, and A. M. S. Silva, “Current progress on antioxidants incorporating the pyrazole core,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 156, pp. 394–429, 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.007.
- [36] A. Chauhan, P. K. Sharma, and N. Kaushik, “Pyrazole: A versatile moiety,” *Int. J. ChemTech Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 11–17, 2011.
- [37] A. Vieira, D. G. Netto, R. Célia, G. Frem, and E. Mauro, “Revisão,” vol. 31, no. 5, pp. 1208–1217, 2008.
- [38] J. V. Faria, P. F. Vegi, A. G. C. Miguita, M. S. dos Santos, N. Boechat, and A. M. R. Bernardino, “Recently reported biological activities of pyrazole compounds,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 25, no. 21, pp. 5891–5903, 2017, doi: 10.1016/j.bmc.2017.09.035.
- [39] A. Solankee and Y. Prajapati, “An efficient synthesis of some new fluorine containing acetyl pyrazoline and isoxazole derivatives and their antibacterial activity,” *Rasayan J. Chem.*,

References

- vol. 2, no. 1, pp. 23–27, 2009.
- [40] A. Lévai and J. Jek, “Synthesis of carboxylic acid derivatives of 2-pyrazolines,” vol. 2007, no. i, pp. 134–145, 2007.
- [41] F. E. Hawaiz, A. J. Hussein, and M. K. Samad, “One - pot three - component synthesis of some new azo - pyrazoline derivatives,” vol. 5, no. 2, pp. 233–236, 2014, doi: 10.5155/eurjchem.5.2.233.
- [42] R. Udhayasurian and K. Sivakumar, “Facile NMI-MsCl mediated synthesis of novel pyrazole derivatives bearing heteroaryl amides as potent antimicrobial agents,” *Arkivoc*, vol. 2022, no. 5, pp. 147–158, 2022, doi: 10.24820/ark.5550190.p011.756.
- [43] S. P. Zahorulko, S. A. Varenichenko, O. K. Farat, A. V. Mazepa, and V. I. Markov, “Recyclization of 4H-chromen-4-imine derivatives under the influence of dinucleophiles with the formation of functionally substituted pyrazoles,” *Monatshefte fur Chemie*, vol. 150, no. 8, pp. 1487–1493, 2019, doi: 10.1007/s00706-019-02455-x.
- [44] M. Li and B. X. Zhao, “Progress of the synthesis of condensed pyrazole derivatives (from 2010 to mid-2013),” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 85, pp. 311–340, 2014, doi: 10.1016/j.ejmech.2014.07.102.
- [45] M. Serhan *et al.*, “Total iron measurement in human serum with a smartphone,” *AIChE Annu. Meet. Conf. Proc.*, vol. 2019-Novem, 2019, doi: 10.1039/x0xx00000x.
- [46] D. F. Hussein and J. H. Tomma, “Synthesis and

References

- Characterization New Schiff Bases , Pyrazole and Pyrazoline Compounds Derived From Acid Hydrazide Containing Isoxazoline Ring,” vol. 27, no. 3, pp. 435–447, **2014**.
- [47] S. R. Pattan, P. A. Rabara, J. S. Pattan, A. A. Bukitagar, V. S. Wakale, and D. S. Musmade, “Synthesis and evaluation of some novel substituted 1,3,4-oxadiazole and pyrazole derivatives for antitubercular activity,” *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.*, vol. 48, no. 10, pp. 1453–1456, **2009**.
- [48] M. Abdel-Megid, “Part—II: Utilities of active methylene compounds and heterocycles bearing active methyl or having an active methine in the formation of bioactive pyrazoles and pyrazolopyrimidines,” *Synth. Commun.*, vol. 50, no. 23, pp. 3563–3591, **2020**, doi: 10.1080/00397911.2020.1807570.
- [49] S. A. Rizk, A. A. El-Sayed, and M. M. Mounier, “Synthesis of Novel Pyrazole Derivatives as Antineoplastic Agent,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 54, no. 6, pp. 3358–3371, **2017**, doi: 10.1002/jhet.2956.
- [50] V. Jeyachandran, “Synthesis, Characterization and Biological Active 2 (Dimethylamino) Cyclohexane-1, 3-Dione,” *Int. J. Sci. Res. Sci. Technol.*, vol. 2, pp. 07–09, **2021**, doi: 10.32628/ijrsrst207667.
- [51] S. Fustero *et al.*, “Improved regioselectivity in pyrazole formation through the use of fluorinated alcohols as solvents: Synthesis and biological activity of fluorinated tebufenpyrad analogs,” *J. Org. Chem.*, vol. 73, no. 9, pp. 3523–3529, **2008**, doi: 10.1021/jo800251g.
- [52] B. Poudyal and G. Bharghav, “A review of pyrazole an its

References

- derivative,” *Natl. J. Pharm. Sci.*, vol. 1, no. 1, pp. 34–41, 2021.
- [53] L. S. Pavase, P. P. Dixit, B. R. Chaudhari, and D. V. Mane, “Ajptr-53036_5410,” vol. 5, no. May, 2015.
- [54] S. Abdel *et al.*, “Containing a Hydrophosphoryl Unit,” vol. 2, no. 1, pp. 25–35, 2011, doi: 10.5155/eurjchem.2.1.25.
- [55] M. A. Bhat, M. A. Al-Omar, A. M. Naglah, A. A. Khan, and M. G. Bonomo, “Enaminone-Derived Pyrazoles with Antimicrobial Activity,” *J. Chem.*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155 /2019 /2467970.
- [56] P. K. Sharma *et al.*, “Synthesis and biological evaluation of some pyrazoly|pyrazolines as anti-inflammatory-antimicrobial agents,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 6, pp. 2650–2655, 2010, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.01.059.
- [57] S. A. F. Rostom, M. A. Shalaby, and M. A. El-Demellawy, “Polysubstituted pyrazoles, part 5.1. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 38, no. 11–12, pp. 959–974, 2003, doi: 10.1016/ j. ejmech.2003.08.003.
- [58] Z. Özdemir, H. B. Kandilci, B. Gümüsel, Ü. Çalış, and A. A. Bilgin, “Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 42, no. 3, pp. 373–379, 2007, doi: 10.1016/j.ejmech.2006.09.006.
- [59] C. Wayne and C. C. Cheng, “(triazeno)pyrazole-4-carbox

References

- amidel,” vol. 14, no. 5, pp. 1970–1971, 1971.
- [60] S. Du *et al.*, “Synthesis, antifungal activity and structure-activity relationships of novel 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid amides,” *Molecules*, vol. 20, no. 5, pp. 8395–8408, 2015, doi: 10.3390/molecules20058395.
- [61] H. Wu, J. T. Feng, K. C. Lin, and X. Zhang, “Synthesis and herbicidal activity of substituted pyrazole isothiocyanates,” *Molecules*, vol. 17, no. 10, pp. 12187–12196, 2012, doi: 10.3390/molecules171012187.
- [62] S. Swaminathan, “2. Clinical Presentation and Treatment of Hiv-Tb,” *Symp. HIV TB Ind. J Tub*, vol. 19, p. 11, 2002.
- [63] H. Y. Lo *et al.*, “Substituted pyrazoles as novel sEH antagonist: Investigation of key binding interactions within the catalytic domain,” *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 20, no. 22, pp. 6379–6383, 2010, doi: 10.1016/j.bmcl.2010.09.095.
- [64] A. Padmaja, C. Rajasekhar, A. Muralikrishna, and V. Padmavathi, “Synthesis and antioxidant activity of oxazolyl/thiazolylsulfonylmethyl pyrazoles and isoxazoles,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 10, pp. 5034–5038, 2011, doi: 10.1016/j.ejmech.2011.08.010.
- [65] D. M. Shen *et al.*, “Discovery of novel, potent, selective, and orally active human glucagon receptor antagonists containing a pyrazole core,” *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 21, no. 1, pp. 76–81, 2011, doi: 10.1016/j.bmcl.2010.11.074.
- [66] X. Alexi *et al.*, “Differential estrogen receptor subtype modulators: Assessment of estrogen receptor subtype-binding

References

- selectivity and transcription-regulating properties of new cycloalkyl pyrazoles,” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 117, no. 4–5, pp. 159–167, **2009**, doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.09.006.
- [67] J. X. Mu *et al.*, “Design, Synthesis, DFT study and antifungal activity of pyrazolecarboxamide derivatives,” *Molecules*, vol. 21, no. 1, pp. 1–11, **2016**, doi: 10.3390/molecules21010068.
- [68] M. J. Genin *et al.*, “Novel 1,5-diphenylpyrazole nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors with enhanced activity versus the delavirdine-resistant P236L mutant: Lead identification and SAR of 3- and 4-substituted derivatives,” *J. Med. Chem.*, vol. 43, no. 5, pp. 1034–1040, **2000**, doi: 10.1021/jm990383f.
- [69] S. Bala, V. Saini, S. Kamboj, and D. N. Prasad, “Review exploring antiinflammatory potential of 1,3,4-oxadiazole derivatives as promising lead,” *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, vol. 17, no. 2, pp. 84–89, **2012**.
- [70] S. Bajaj, V. Asati, J. Singh, and P. P. Roy, “1,3,4-Oxadiazoles: An emerging scaffold to target growth factors, enzymes and kinases as anticancer agents,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 97, pp. 124–141, **2015**, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.051.
- [71] H. Khalilullah, M. J. Ahsan, M. Hedaitullah, S. Khan, and B. Ahmed, “1,3,4-Oxadiazole: A Biologically Active Scaffold,” *Mini-Reviews Med. Chem.*, vol. 12, no. 8, pp. 789–801, **2012**, doi: 10.2174/138955712801264800.
- [72] R. R. Somani and P. Y. Shirodkar, “Oxadiazole: A biologically important heterocycle,” *Der Pharma Chem.*, vol. 1, no. 1, pp. 130–140, **2009**.

References

- [73] M. Luczynski and A. Kudelko, "Synthesis and Biological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles Used in Medicine and Agriculture," *Appl. Sci.*, vol. 12, no. 8, **2022**, doi: 10.3390/app12083756.
- [74] N. Baral *et al.*, "Microwave-Assisted Rapid and Efficient Synthesis of New Series of Chromene-Based 1,2,4-Oxadiazole Derivatives and Evaluation of Antibacterial Activity with Molecular Docking Investigation," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 56, no. 2, pp. 552–565, **2019**, doi: 10.1002/jhet.3430.
- [75] B. K. Banik *et al.*, "Green synthetic approach: An efficient eco-friendly tool for synthesis of biologically active oxadiazole derivatives," *Molecules*, vol. 26, no. 4, **2021**, doi: 10.3390/molecules26041163.
- [76] H. Beyzaei, S. Sargazi, G. Bagherzade, A. Moradi, and E. Yarmohammadi, "Ultrasound-assisted synthesis, antioxidant activity and computational study of 1,3,4-oxadiazol-2-amines," *Acta Chim. Slov.*, vol. 68, no. 1, pp. 109–117, **2021**, doi: 10.17344/acsi.2020.6208.
- [77] Y. N. Nayak *et al.*, "Chloramine-T (N-chloro-p-toluene sulfonamide sodium salt), a versatile reagent in organic synthesis and analytical chemistry: An up to date review," *J. Saudi Chem. Soc.*, vol. 26, no. 2, p. 101416, **2022**, doi: 10.1016/j.jscs.2021.101416.
- [78] H. Başpınar Küçük, A. Alhonaish, T. Yıldız, and M. Güzel, "An efficient approach to access 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles by oxidation of 2-arenoxybenzaldehyde N-acyl hydrazones with molecular iodine," *ChemistrySelect*, vol. 7, no. 26, pp. 3–7, **2022**, doi: 10.1002/slct.202201391.

References

- [79] S. Chortani *et al.*, "Novel 1,3,4-oxadiazole linked benzopyrimidinones conjugates: Synthesis, DFT study and antimicrobial evaluation," *J. Mol. Struct.*, vol. 1217, p. 128357, 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128357.
- [80] A. T. Rao, V. S. R. Prasad, and A. J. Shree, "SYNTHESIS OF NOVEL 1, 3, 4-OXADIAZOLE ANALOGUES WITH EXPECTED ANTIBACTERIAL ACTIVITY," vol. 14, no. 4, pp. 1877–1885, 2016.
- [81] P. P. Roy, S. Bajaj, T. K. Maity, and J. Singh, "Synthesis and evaluation of anticancer activity of 1, 3, 4-oxadiazole derivatives against ehrlich ascites carcinoma bearing mice and their correlation with histopathology of liver," *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, vol. 51, no. 2, pp. 260–269, 2017, doi: 10.5530/ijper.51.2.31.
- [82] B. Chandrakantha, P. Shetty, V. Nambiyar, N. Isloor, and A. M. Isloor, "European Journal of Medicinal Chemistry Synthesis, characterization and biological activity of some new 1, 3, 4-oxadiazole bearing 2-fluoro-4-methoxy phenyl moiety," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 3, pp. 1206–1210, 2010, doi: 10.1016/j.ejmech.2009.11.046.
- [83] G. Sahin, E. Palaska, P. Kelicen, and R. Demirdamar, "Synthesis of Some New Anti-inflammatory Activities," vol. 51, no. 1, 2001.
- [84] A. Sattar, M. A. Abbasi, S. Z. Siddiqi, K. Nafeesa, and I. Ahmad, "Synthesis and antibacterial study of some substituted aliphatic analogues of 2-mercapto-5- (1- (4-toluenesulfonyl) piperidin-4-yl) -1, 3, 4-oxadiazole," vol. 15,

References

- no. June, pp. 1267–1274, 2016.
- [85] E. Elc and S. Rollas, “Synthesis , characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones , 1 , 3 , 4-oxadiazoles and some related compounds,” vol. 37, pp. 197–206, 2002.
- [86] H. H. Parekh, “Preeli R Kagthara, Niraj S Shah, Rajeev K Doshi & H H Parekh*,” vol. 388, no. May, pp. 572–576, 1999.
- [87] J. Salimon, N. Salih, E. Yousif, A. Hameed, and A. Kreem, “Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents,” *Arab. J. Chem.*, vol. 3, no. 4, pp. 205–210, 2010, doi: 10.1016 /j.arabjc.2010.06.001.
- [88] “Synthesis , Antimicrobial and Anti-inflammatory Activity”.
- [89] K. Ajay Kumar, P. Jayaroopa, and G. Vasanth Kumar, “Comprehensive review on the chemistry of 1,3,4-oxadiazoles and their applications,” *Int. J. ChemTech Res.*, vol. 4, no. 4, pp. 1782–1791, 2012.
- [90] C. Rakesh, A. Anshu, M. K. Parameswaran, P. C. Sharma, S. Michael, and T. K. Ravi, “Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antimicrobial agents,” *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.*, vol. 67, no. 3, pp. 247–253, 2010.
- [91] N. Rezki, A. M. Al-Yahyawi, S. K. Bardaweel, F. F. Al-Blewi, and M. R. Aouad, “Synthesis of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles clubbed 1,2,4-Triazole, 1,3,4-Thiadiazole, 1,3,4-Oxadiazole and/or schiff base as potential antimicrobial and antiproliferative agents,” *Molecules*, vol. 20, no. 9, pp. 16048–

References

- 16067, **2015**, doi: 10.3390/molecules200916048.
- [92] A. O. Maslat, M. Abussaud, H. Tashtoush, M. Al-talib, and P. O. Box, "SYNTHESIS , ANTIBACTERIAL , ANTIFUNGAL AND GENOTOXIC ACTIVITY OF BIS-1 , 3 , 4-OXADIAZOLE DERIVATIVES," pp. 55–59, **2002**.
- [93] A. A. Farghaly, A. A. Bekhit, and J. Young, "Design and Synthesis of Some Oxadiazolyl , Thiadiazolyl , Thiazolidinyl , and Thiazolyl Derivatives of 1 H -Pyrazole as Anti-inflammatory Antimicrobial Agents," pp. 53–57, **2000**.
- [94] T. Glomb, K. Szymankiewicz, and P. Świątek, "Anti-cancer activity of derivatives of 1,3,4-oxadiazole," *Molecules*, vol. 23, no. 12, pp. 1–16, **2018**, doi: 10.3390/molecules23123361.
- [95] I. A. Khodja, W. Ghalem, Z. I. Dehimat, R. Boulcina, B. Carboni, and A. Debache, "Solvent-free synthesis of dihydropyridines and acridinediones via a salicylic acid-catalyzed hantzsch multicomponent reaction," *Synth. Commun.*, vol. 44, no. 7, pp. 959–967, **2014**, doi: 10.1080 / 00397911.2013.838791.
- [96] S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, and C. F. Yao, "Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction," *Tetrahedron Lett.*, vol. 46, no. 34, pp. 5771–5774, **2005**, doi: 10.1016 / j.tetlet.2005.05.148.
- [97] P. Linciano *et al.*, "Investigation of the effect of different linker chemotypes on the inhibition of histone deacetylases (HDACs)," *Bioorg. Chem.*, vol. 106, pp. 1–68, **2021**, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104462.

References

- [98] J. H. Tomma, D. F. Hussein, and N. M. Jamel, "Pyrazole and Pyrazoline Compounds Derived From Hydrazide Containing Isoxazoline or Pyrimidine Cycles," vol. 57, no. 2, pp. 1316–1332, **2016**.
- [99] A. N. Mayekar, H. S. Yathirajan, B. Narayana, B. K. Sarojini, and N. S. Kumari, "Synthesis and Antimicrobial Studies on New Substituted 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Bearing 6-Bromo naphthalene Moiety," *Int. J. Chem.*, vol. 2, no. 1, pp. 38–54, **2010**, doi: 10.5539/ijc.v2n1p38.
- [100] H. S. Jassim Hussein, K. S. Abbas, and Y. S. Abdul-Saheb, "Synthesis of some new aryl sulfonyl derivatives and study of their biological activity," *Eurasian Chem. Commun.*, vol. 5, no. 5, pp. 450–465, **2023**, doi: 10.22034/ecc.2023.377662.1577.
- [101] S. Karhale, C. Bhenki, G. Rashinkar, and V. Helavi, "Covalently anchored sulfamic acid on cellulose as heterogeneous solid acid catalyst for the synthesis of structurally symmetrical and unsymmetrical 1,4-dihydropyridine derivatives," *New J. Chem.*, vol. 41, no. 12, pp. 5133–5141, **2017**, doi: 10.1039/c7nj00685c.
- [102] F. H. Al-Ostoot, Y. H. E. Mohammed, Zabiulla, A. N. Kempaiah, and S. A. Khanum, *Synthesis, in silico study and in vitro anti-microbial evaluation of some new N-benzoyl-N'-[2-(4-chlorophenoxy)-acetyl]-hydrazides analogs*, vol. 9, no. 7, **2019**. doi: 10.7324/JAPS.2019.90706.
- [103] B. Loev and M. M. Goodman, "'Hantzsch-type' dihydropyridine s. IV. Carboxylic acids," *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 12, no. 2, pp. 363–365, **1975**. doi: 10.1002/jhet.
- [104] M. Mahesh, G. Bheemaraju, G. Manjunath, and P. V. Ramana,

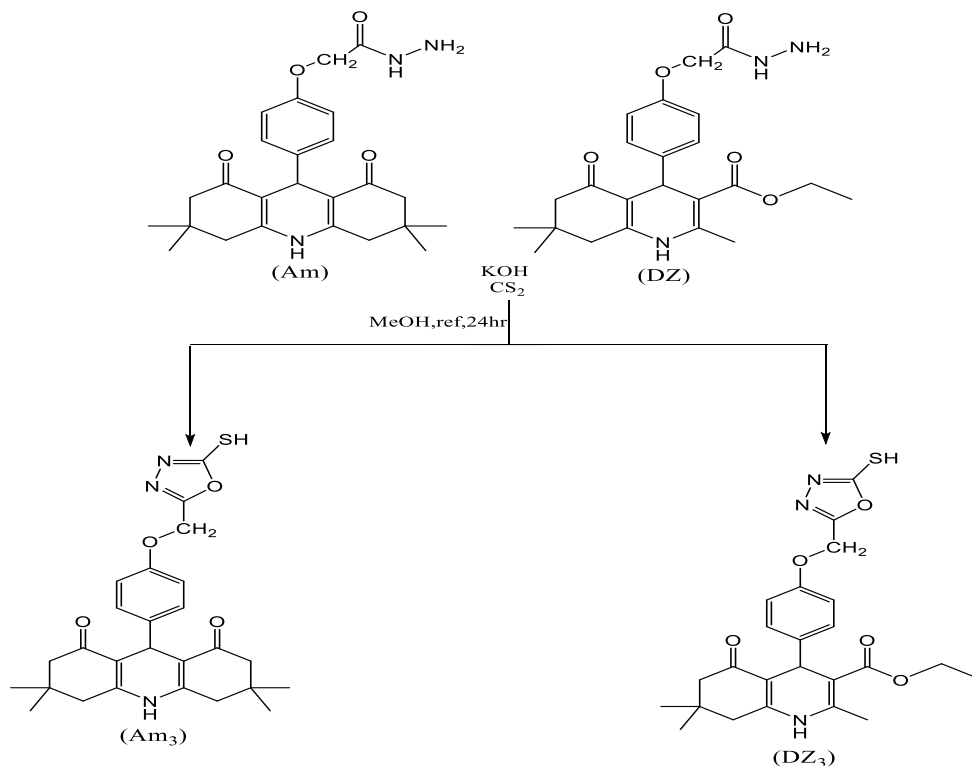
References

“Synthesis and Characterization of Novel Oxadiazole and Pyrazole Hybrids as Potential Antimicrobial Agents,” *Chem. Sci. Trans.*, vol. 5, no. 1, pp. 207–217, 2016, doi: 10.7598 /cst 2016.1149.

SUMMARY

SUMMARY

The compound (Am₃, DZ₃) was prepared from the reaction of CS₂ with the compound (Am, DZ) in the presence of potassium hydroxide and using methanol as a solvent as in the scheme

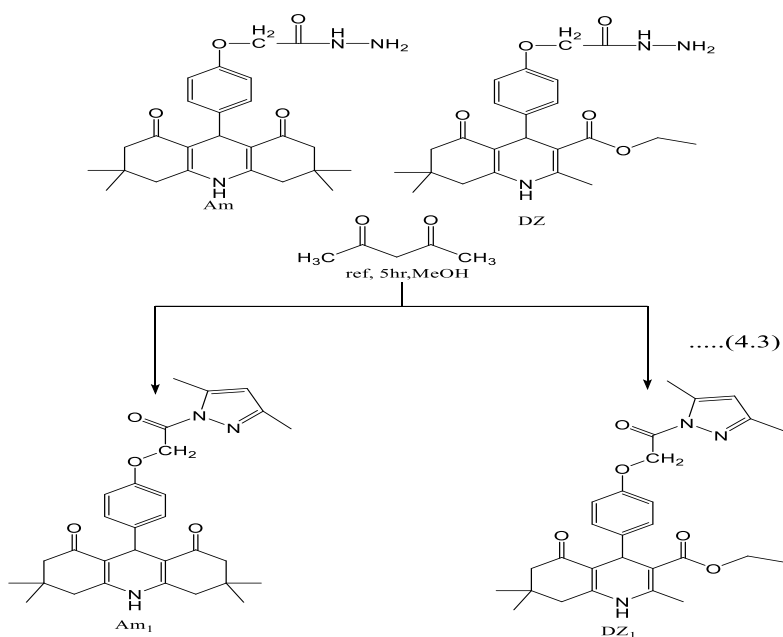


All the synthesized compounds were identified by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT-135-¹³C-NMR, and mass spectra. The biological activity of these compounds, including antitumor activity, has been estimated. These activities were determined in vitro using cytotoxicity (MIT) in MCF7 cells to detect antitumor activity. In this study, the cell line was used to examine the antitumor activity of the compounds. (AT AS, Am₁, Am₂, Am₃, DH, DA, DZ₁, DZ₂, DZ₃) The compound DA was the most effective in this group, as the IC₅₀ value reached 45.30 μg/ml, and the compound DZ₂ was the least effective.

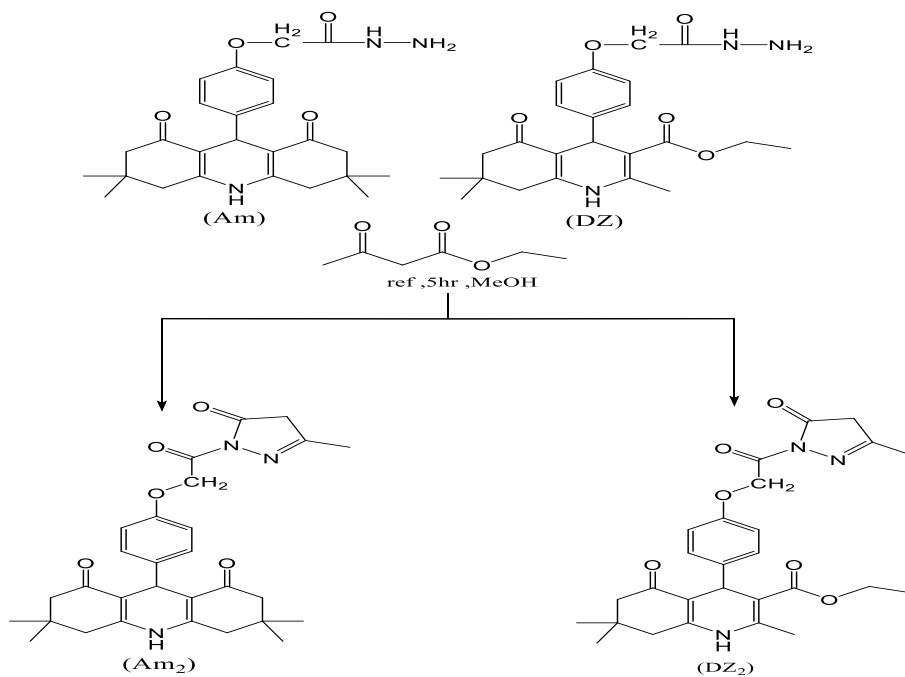
SUMMARY

Four step:

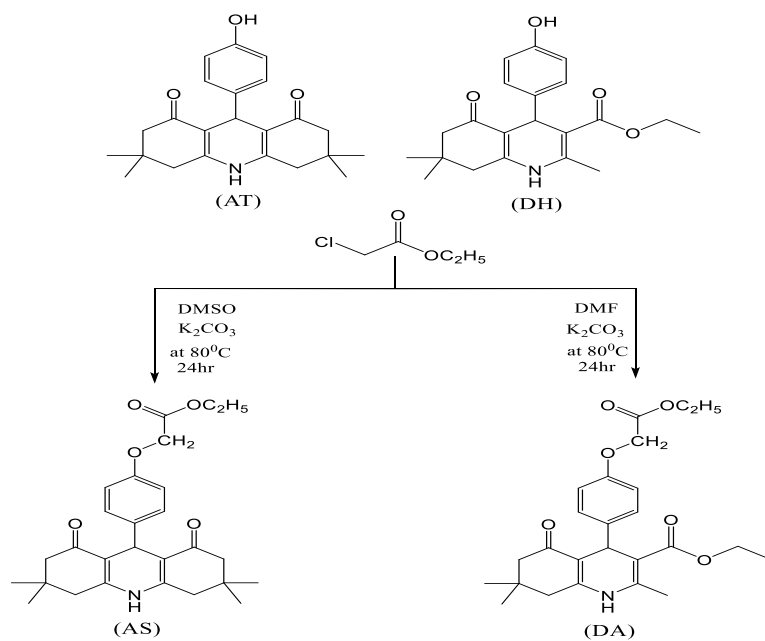
Synthesis of (Am₁, DZ₁) pyrazole -DHPs from the reaction of acetyl acetone with the compound (Am, Dz) in methanol as shown in the following scheme.



Synthesis of (Am₂, DZ₂) pyrazole -DHPs from the reaction of ethyl aceto acetate with the compound (Am,Dz) in methanol as shown in the following scheme.

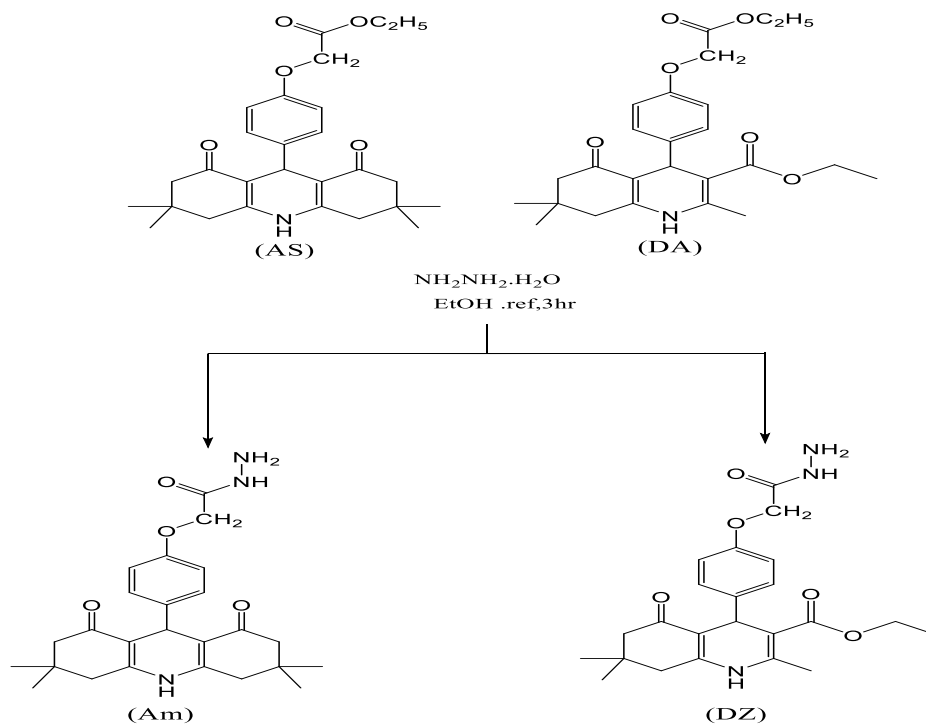


SUMMARY



Third step:

Synthesis of (Am, DZ) hydrazide-DHPs from the reaction of hydrazine with the compound (AS, DA) in ethanol as shown in the scheme.

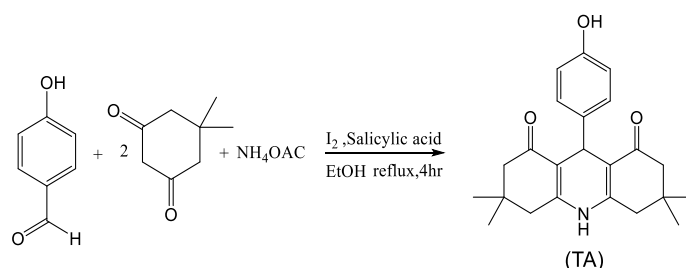


SUMMARY

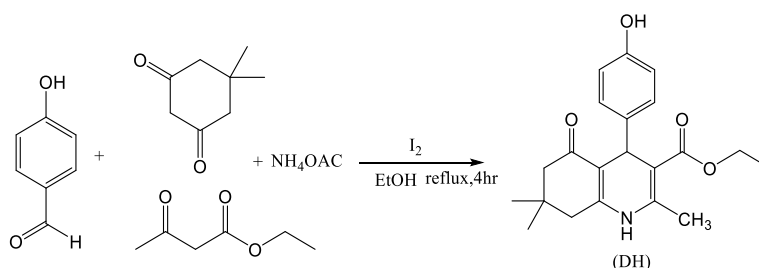
This study included the synthesis of some compounds pyrazoles and oxadiazoles derived from dihydropyridine in four steps:

First step:

Synthesis of dihydropyridine(AT) from the reaction of p-hydroxy benzaldehyde with two moles of dimedone and ammonia acetate in the presence of iodine in ethanol as a solvent in one step as in the following equation.



In the same way, the compound(DH) was prepared from the reaction of P-hydroxybenzaldehyde with one mole of dimidone, ethyl acetoacetate, and ammonium acetate in the presence of iodine in ethanol as a solvent and in one step as in the following equation



Second step:

The compounds (AS, DA) were prepared from the reaction of 2-chloro ethyl acetate with the compound (AT, DH) in the presence of potassium carbonate in DMSO or DMF as a solvent, as shown in the following scheme.

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



***Synthesis, and biological activity study of some new
oxadiazole and pyrazole derivatives substituted***

1,4-dihydropyridine

A thesis

Submitel to the University of Misan College of Science

in fulfillment of the thesis requirement for the degree of Master of Science

in

Chemistry

By

Adiba Saaduldeen Ali

Supervised by

Asst. Prof. Dr. Tahseen Saddam Fandi

2023

1145